

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U101923

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-12-2023

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ №12-а від 21 березня 2024 р.



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грабовський Олександр Олегович

2. Oleksii O. Hrabovskyi

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 48026 Освітньо-наукова програма (091 Біологія)

Дата захисту: 29-02-2024

Спеціальність за освітою: Біотехнологія та біоінженерія

Місце роботи здобувача: Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 09.091.03

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 31.27

**Тема дисертації:**

1. Структура, функції та молекулярні механізми інгібування активних сайтів ключових протеїнів гемостазу.
2. Structure, functions, and molecular mechanisms of inhibition of the hemostasis' key proteins' active sites.

**Реферат:**

1. Система гемостазу – сукупність судинних, тромбоцитарних і гуморальних компонентів плазми крові, які забезпечують швидку зупинку кровотечі при пошкодженні судини. Порушення регуляції та надмірна активація тромбіну в кровотоці призводить до внутрішньосудинного формування полімерного фібрину і – як наслідок – тромбозів. Вивчення молекулярних механізмів тромбоутворення є актуальним завданням біохімії, а пошук шляхів ефективного запобігання утворенню тромбу в судині – важливе питання сучасної медицини та біохімії. Тому метою роботи було дослідження структури, функцій та способів інгібування сайтів міжмолекулярних взаємодій таких ключових сайтів/мішеней: центрів полімеризації фібрин(оген)у, активного центру фактора Ха та урокінази. Нами було отримано потрійний комплекс молекули фібрину desAB, D-димеру і D-фрагменту. Встановлено, що взаємодія між фібрином і D-димером, в основному, забезпечується взаємодією між центрами полімеризації “А” – “а”, в той час як D- фрагмент зв'язується з

фібрином завдяки центру полімеризації "В". На основі отриманих даних було побудовано нову модель галуження протофібрил, яка полягає в тому що "В"-центр полімеризації (В<sub>15-18</sub>), який належить молекулі фібрину першої протофібрили, зв'язується з D-регіоном фібрину другої протофібрили. Вперше досліджено міжмолекулярні взаємодії низки сполук калікс[4]аренового ряду з молекулою фібрину. За допомогою молекулярного докінгу та динаміки встановлено ключові взаємодії між цими лігандами та N-кінцевою частиною А<sub>n</sub>-ланцюга фібрину, що пояснює інгібіторний вплив на першу стадію полімеризації. Додатково було розраховано енергію зв'язування, що підтверджує отримані нами експериментальні результати про відмінність в активності сполук залежно від кількості залишків бісфосфонової кислоти. Вперше було досліджено і пояснено вплив пептидів, що імітують послідовності суперспіральної ділянки молекули фібрину, на полімеризацію фібрину. Показано вплив пептидів окремо та у суміші на продовження lag-фази полімеризації фібрину, встановлено сайт зв'язування пептидів та структуру цих комплексів. Проведено віртуальний скринінг інгібіторів фактора Ха та урокіназного активатора плазміногену та визначено їх активність за допомогою хромогенних субстратів. Було досліджено вплив інгібіторів фактора Ха на агрегацію тромбоцитів, зсідання збагаченої тромбоцитами плазми крові людини під дією реагенту АЧТЧ та in vivo. Для інгібітора урокінази було досліджено його вплив на проліферацію пухлинних клітин MDA-MB-231.

2. The hemostasis system is a complex of vascular, platelet and humoral components of blood plasma that ensure rapid termination of bleeding in case of vascular damage. In the case of disruption of the regulatory mechanisms of hemostasis, excessive production of thrombin occurs, which can lead to the formation of intravascular clots and cause thrombotic complications. Studying the molecular mechanisms of thrombosis is an urgent task in biochemistry, and finding ways to effectively prevent thrombus formation in a vessel is an important issue in modern medicine and biochemistry. Therefore, the aim of the study was to investigate the structure, functions and methods of inhibiting the sites of intermolecular interactions of the following key sites/targets: fibrin(ogen) polymerization sites, active site of factor Xa and urokinase. It was found that the interaction between fibrin and D-dimer is mainly provided by the interaction between the polymerization sites "A" - "a", while the D-fragment binds to fibrin through the polymerization site "B". On the basis of the data obtained, a new model of protofibril branching was constructed, which is based on the fact that the "B" polymerization site (B<sub>15-18</sub>), which belongs to the fibrin molecule of the first protofibril, binds to the D-region of the fibrin of the second protofibril. The intermolecular interactions of a number of calix[4]arene compounds with the fibrin molecule were studied for the first time. Using molecular docking and dynamics, the key interactions between these ligands and the N-terminal part of the A<sub>n</sub>-chain of fibrin were identified, which explains the inhibitory effect on the first stage of polymerization. Additionally, the binding energy was calculated, which confirms our experimental results on the difference in the activity of the compounds depending on the number of bisphosphonic acid residues. The effect of peptides mimicking the sequences of the coiled-coil region of the fibrin molecule on fibrin polymerization was investigated and explained for the first time. The effect of the peptides individually and in a mixture on the prolongation of the lag phase of fibrin polymerization was shown, and the binding site and structure of these complexes were determined. A virtual screening of factor Xa and urokinase plasminogen activator inhibitors was performed and their activity was determined using chromogenic substrates. The effect of factor Xa inhibitors on platelet aggregation, clotting of platelet-rich plasma under the action of the APTT reagent and in vivo was investigated. For the urokinase inhibitor, its effect on the proliferation of MDA-MB-231 tumour cells was studied.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

## Публікації:

- Hrabovskiy O, Syrko M. Detection of Ternary Complex of Fibrin DesAB with D-Dimer and D-Fragment of Fibrin. *Biotechnol Acta*. 2023;16(2):21-23. doi: 10.15407/biotech16.02.021.
- Kucheriaviy Y, Hrabovskiy O, Rebriev AV, Stohnii Y. Limited Proteolysis of Fibrinogen  $\alpha$ C-Region Reveals Its Structure. *Biotechnol Acta*. 2022;15(2):60. doi: 10.15407/biotech15.02.060.
- Pyrogoва L, Makogonenko Y, Hrabovskiy O, Marunych R, Berezhnytskyj G, Gogolinskaya G. Chlorine-Binding Structures: Role and Organization in Different Proteins. *Ukr Biochem J*. 2021;93(4):5-17. doi: 10.15407/ubj93.04.005.
- Ahishev D, Hrabovskiy O. Synthesis of Calix[4]arenes with Fixed Conformation as Potential Inhibitors of Fibrin Polymerization. *Biotechnol Acta*. 2023;16(2):7-10. doi: 10.15407/biotech16.02.007.
- Vidovic T, Dakhovnik A, Hrabovskiy O, MacArthur MR, Ewald CY. AI-Predicted mTOR Inhibitor Reduces Cancer Cell Proliferation and Extends the Lifespan of *C. elegans*. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7850. doi: 10.3390/ijms24097850.
- Комісаренко С., Чернишенко В., Макогоненко Є., Пирогова Л., Луговська Н., Горницька О., Грабовський О. Спосіб інгібування полімеризації фібрину синтетичними пептидами, які імітують фрагменти суперспіральної ділянки фібрин(оген)у. №143853. Заявка u202002124. від 30.03.2020. Опубл. 29.12.2020.

## Наукова (науково-технічна) продукція:

## Соціально-економічна спрямованість:

## Охоронні документи на ОПІВ:

**Впровадження результатів дисертації:** Впровадження не планується

**Зв'язок з науковими темами:** 0122U002132, 0119U002512, 0115U003650, 0120U102682

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чернишенко Володимир Олександрович
2. Chernyshenko Volodymyr O.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.20

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

## Офіційні опоненти

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Галенова Тетяна Іванівна
2. Halenova Tetiana I.

**Кваліфікація:** к. б. н., с.д., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Київський національний університет імені Тараса Шевченка

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:** вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гурмач Василь Васильович
2. Gurmach Vasyl V.

**Кваліфікація:** к. б. н., н.с, 03.00.02, 03.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56373788200>

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## Рецензенти

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тихомиров Артем Олександрович
2. Artem O. Tykhomyrov

**Кваліфікація:** д.б.н., с.н.с., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2063-4636

**Додаткова інформація:** Scopus Author ID: 23502292700

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Костерін Сергій Олексійович

2. Serhiy O. Kosterin

**Кваліфікація:** д. б. н., академік НАН України, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2961-5554

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Борисова Тетяна Олександрівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Борисова Тетяна Олександрівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Грабовський Олексій Олегович

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна