Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100809

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-10-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шульга Юрій Васильович
2. Yrij V. Shulga

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 20766 Біоорганічна хімія; нафтохімія і вуглехімія / освітньо-наукова програма (102 Хімія)

Дата захисту: 28-09-2023

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, 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): Наказ № 2065

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, 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 біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.23

Тема дисертації:

1. Фосфонові, фосфінові і фосфорні кислоти як інгібітори глутатіон-S-трансфераз
2. Phosphonic, phosphinic, and phosphoric acids as inhibitors of glutathione S-transferases

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню властивостей нових ефективних інгібіторів глутатіон-S-трансфераз серед калікс[4]аренметиленбісфосфонових, калікс[4]аренфосфінових і калікс[4]аренфосфорних кислот, а також серед фотоактивних □-кетофосфонових кислот з аліфатичним, ароматичним і макроциклічним скафолдом. Вперше встановлено закономірності впливу амфіфільних калікс[4]аренметиленбісфосфонових, калікс[4]арен-□-гідроксиметиленбіс¬фосфонових і калікс[4]арен-□-кетофосфонових кислот на активність глутатіон-S-трансфераз. Проаналізовано залежність активності нових інгібіторів від їх структури, зокрема від природи замісників та макроциклічного скафолду. Продемонстровано селективний вплив інгібіторів на активність ензимів людини GSTA1-1 у порівнянні з інгібуванням GSTP1-1. На основі кінетичних досліджень і молекулярного докінгу запропоновано механізми інгібувальної дії фосфонових кислот і їх похідних на активність глутатіон-S-трансфераз. Вперше встановлено

фотозалежний вплив похідних □-кетофосфонових кислот з аліфатичним, ароматичним і макроциклічним скафолдом як інгібіторів глутатіон-S-трансфераз, з'ясовано особливості та вивчено кінетику інактивації ензимів з різних джерел. На основі цього підходу було знайдено нові мікромолярні інгібітори GSTаз із плаценти людини. Вперше було описано ефективность калікс[4]арен-□-кетофосфонових кислот як фотозалежних інгібіторів глутатіон-S-трансфераз. Процес інактивації цих ензимів при різних концентраціях інгібітора був представлений константами швидкості псевдопершого порядку і константами швидкості другого порядку. Продемонстровано, що на перебіг фотоінактивації GSTаз можуть впливати природа замісників на нижньому вінці, а також кількість □-кетофосфонатних груп на верхньому вінці макроциклу. Запропоновано механізми інактивації GSTA1-1 і GSTP1-1 при опроміненні, що включають зв'язування калікс[4]арен-□-кетофосфонатів в області активного центру ензиму та радикальну модифікацію його амінокислотних залишків, суттєвих для каталізу. Результати дисертаційної роботи обґрунтовують зв'язок між структурою та інгібувальною здатністю нових фосфоровмісних інгібіторів глутатіон-S-трансфераз і формують підходи до створення нових ефективних і селективних інгібіторів глутатіон-S-трансфераз серед похідних метиленбісфосфонових, фосфінових і фосфорних кислот з калікс[4]ареновим скафолдом, а також фотоактивних □-кетофосфонових кислот. Отримані дані можуть бути корисними при розробці нових потенційно біоактивних сполук і лікарських засобів.

2. The dissertation is devoted to the investigation of the properties of new effective inhibitors of glutathione-S-transferases among calix[4]arene methylenebisphosphonic, calix[4]arene phosphinic and calix[4]arene phosphoric acids, as well as among photoactive □-ketophosphonic acids with aliphatic, aromatic, and macrocyclic scaffolds. For the first time, the laws of influence of amphiphilic calix[4]arene methylenebisphosphonic, calix[4]arene □-hydroxymethylenebisphosphonic and calix[4]arene □-ketophosphonic acids on the activity of glutathione-S-transferases were established. The dependence of the activity of the new inhibitors on their structure, in particular on the nature of the substituents and the macrocyclic scaffold, was analyzed. The selective effect of inhibitors on the activity of human GSTA1-1 compared to inhibition of GSTP1-1 was demonstrated. On the basis of kinetic studies and molecular docking, the mechanisms of the inhibitory effect of phosphonic acids and their derivatives on the activity of glutathione-S-transferases was proposed. For the first time, the photodependent effect of □-ketophosphonic acids with aliphatic, aromatic, and macrocyclic scaffolds as inhibitors of glutathione-S-transferases was established, the peculiarities were clarified, and the kinetics of enzyme inactivation from various sources was studied. Based on this approach, new micromolar GSTase inhibitors from human placenta were found. The effectiveness of calix[4]arene □-ketophosphonic acids as photodependent inhibitors of glutathione-S-transferases was described for the first time. The process of inactivation of these enzymes at different inhibitor concentrations was represented by pseudo-first-order rate constants and second-order rate constants. It was demonstrated that the course of photoinactivation of GSTase can be influenced by the nature of the substituents on the lower ring, as well as the number of □-ketophosphonate groups on the upper ring of the macrocycle. The mechanisms of inactivation of GSTA1-1 and GSTP1-1 upon irradiation were proposed, which included the binding of calix[4]arene-□-ketophosphonates at the active center of the enzyme and the radical modification of its amino acid residues essential for catalysis. The results of the dissertation substantiate the relationship between the structure and inhibitory capacity of new phosphorus-containing inhibitors of glutathione-S-transferases and form approaches to the creation of new effective and selective inhibitors of glutathione-S-transferases among derivatives of methylenebisphosphonic, phosphinic and phosphoric acids with a calix[4]arene scaffold, as well as among photoactive □-ketophosphonic acids. The obtained data can be useful in the development of new potentially bioactive compounds and drugs.

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: Освоєння нових технологій транспортування енергії, впровадження енергоефективних, ресурсозберігаючих технологій, освоєння альтернативних джерел енергії

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 1. Kobzar O.L., Shulha Yu.V., Buldenko V.M., Mrug G.P., Kolotylo M.V., Stanko O.V., Onysko P.P., Vovk A.I.. Alkyl and aryl □-ketophosphonate derivatives as photoactive compounds targeting glutathione S-transferases. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2021. 196 (7). 672-678
- 2. Kobzar O., Shulha Y., Buldenko V., Cherenok S., Kalchenko V., Vovk A.. Inhibition of glutathione S-transferases by photoactive calix[4]arene □-ketophosphonic acids. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2022. 77: 129019
- 3. Silenko O., Cherenok S., Shulha Y., Kobzar O., Rusanov E., Karpichev Y., Vovk A., Kalchenko V. Thiacalix[4]arene phosphoric acids. synthesis, structure, and inhibition of glutathione S-transferases. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2022. 197 (5-6). 538–541
- 4. Kobzar O., Shulha Y., Buldenko V., Drapailo A., Kalchenko V., Vovk A. Inhibition of glutathione S-transferases by calix[4]arene-based phosphinic acids. Ukrainica Bioorganica Acta. 2022. 17 (1). 86-91

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0115U002593, 0112U002657, 0117U000096

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Андрій Іванович

2. Andriy I. Vovk

Кваліфікація: д. х. н., професор, член-кор., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, 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. Дубей Ігор Ярославович
2. Igor Y. Dubey

Кваліфікація: д. х. н., с.н.с., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Векліч Тетяна Олександрівна
2. Tetiana O. Veklich

Кваліфікація: д. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Смолій Олег Борисович
2. Oleh B. Smolii

Кваліфікація: д.х.н., професор, 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Колодяжна Анастасія Олегівна
2. Anastasiya O. Kolodiazhna

Кваліфікація: д. х. н., ст.н.с., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Качковський Олексій Дмитрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Качковський Олексій Дмитрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Шутко М.М
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна