Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002238

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-06-2025

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ ХНУ імені В. Н. Каразіна № 0302-3к/1260 від 19.08.2025 р.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Логачова Катерина Олегівна
2. Kateryna Lohachova

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7826-8320

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: Сучасні напрямки розвитку фундаментальної хімії та її прикладна перспектива

Дата захисту: 01-08-2025

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 9283

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.15.15, 31.23, 34.15.15

Тема дисертації:

1. Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2

2. Molecular design and computational modelling of novel inhibitors of coronavirus SARS-CoV-2

Реферат/анотація:

1. Коронавірусна хвороба (COVID-19), що викликана вірусом SARS-CoV-2, призвела до стрімкого поширення захворювання та пандемії на початку 2020 року. Серйозні виклики, що спричинила пандемія COVID-19, виявили відсутність ефективних ліків та активізували пошук нових антивірусних препаратів. Широкомасштабні міжнародні дослідження дозволили встановити ключові параметри у послідовності біохімічних процесів життєдіяльності вірусу SARS-CoV-2, що відкриває можливості виділити ключові ланки для вибору біологічних молекул-мішеней. Наукова література містить відомості про геномну послідовність та тривимірну кристалічну структуру ключових протеаз коронавірусу, таких як головна (Mpro) та папаїноподібна (PLpro) протеази. Протеаза Mpro має каталітичну діаду з амінокислотних залишків His41-Cys145, розташовану у кишені для розпізнавання молекули-субстрату. Структура цієї кишені є дуже консервативною серед усіх коронавірусів, тому вона є перспективним кандидатом-мішенню для розробки нових інгібіторів та лікарських засобів широкого спектру. Іншим кандидатом є папаїноподібна протеаза PLpro, яка є ключовим ферментом для реплікації вірусу, відповідальним за обробку неструктурних білків

Nsp1, Nsp2 і Nsp3 шляхом розщеплення N-кінця реплікативного поліпротеїну. Інгібіювання протеази PLpro може відбуватися як прямим інгібіюванням активний центр ферменту, так і альтернативним механізмом алостеричного інгібіювання, що передбачає вплив молекули ліганду на інші регуляторні ділянки білка. Загальною метою дисертаційної роботи є молекулярний дизайн, рецептор-орієнтований пошук, комп'ютерне моделювання, молекулярний докінг та 3D-фармакофорний скринінг нових інгібіторів протеаз Mpro та PLpro коронавірусу SARS-CoV-2, створення віртуальних бібліотек нових сполук, структурна оптимізація молекул-хітів та in silico оцінка їх інгібуючої активності. Молекулярно-динамічне моделювання будови та структурно-динамічних властивостей комплексів молекул-лідерів з ключовими протеазами вірусу SARSCoV-2" є основою для оцінки стабільності комплексів у фізіологічних умовах. Об'єктами дослідження є взаємодія ліганд-рецептор, комп'ютерні моделі ліганд-рецептор, структурно-енергетичні характеристики лігандів, 3D моделі білків-рецепторів протеаз Mpro та PLpro, молекулярно-динамічні моделі, фармакофорні моделі для оцінювання ліганд-рецепторного зв'язування. Предметом дослідження є молекулярний дизайн, докінг та віртуальний скринінг нових молекул-інгібіторів вірусних протеаз Mpro та PLpro коронавірусу SARS-CoV-2. Дослідження ґрунтується на комплексному використанні декількох комп'ютерних методів, які дозволяють виконати теоретичне конструювання нових скафолдів та прогнозування фізико-хімічних та фармако-кінетичних властивостей нових органічних лігандів - інгібіторів головної протеази Mpro та папаїно-подібної протеази PLpro вірусу SARS-CoV-2. Використання молекулярного докінгу дає можливість виявити молекули-лідери з антикоронавірусною активністю та дозволяє порівняти теоретичні результати з існуючими моделями та експериментальними даними щодо відомих сполук з високою спорідненістю до зв'язування з активним центром ключових протеаз вірусу. Таким чином, результати теоретичних дослідження є підґрунтям для синтезу нових низькомолекулярних сполук, які скеровані на створення потенційних інгібіторів зазначених ферментів. Практична цінність одержаних результатів роботи полягає у пропонуванні напрямків подальшої структурної оптимізації нірматрелвіру та енсітрелвіру, як інгібіторів головної протеази Mpro вірусу SARS-CoV-2 на основі аналізу моделі їх зв'язування з активним центром протеази. Теоретично розраховано структурно-енергетичні характеристики ліганд-рецептор Mpro та PLpro та визначені ефективні молекулярні скаффолди з високою антикоронавірусною активністю дозволять представити лінійку продуктів, перспективних для подальшої фармацевтичної розробки. Надано практичні рекомендації для оптимальних умов проведення молекулярно-динамічного моделювання комплексів інгібітор-протеаза Mpro та PLpro у водному розчині за фізіологічних умов.

2. The coronavirus disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, led to a rapid global spread of the disease and resulted in a pandemic that began in early 2020. The significant challenges posed by the COVID-19 pandemic have highlighted the lack of effective treatments and intensified the search for new antiviral drugs. Extensive international research has identified key parameters in the biochemical processes of the SARS-CoV-2 virus, which provides opportunities to pinpoint crucial links for selecting biological target molecules. The scientific literature provides essential information about the genomic sequence and three-dimensional crystal structure of key proteases found in coronaviruses, specifically the main protease (Mpro) and the papain-like protease (PLpro). The Mpro protease features a catalytic dyad consisting of the amino acids His41 and Cys145, located within a pocket responsible for substrate recognition. This structural pocket is highly conserved across all coronaviruses, making it a promising candidate for the development of new inhibitors and broad-spectrum drugs. Another important target is the papain-like protease PLpro, which plays a vital role in viral replication. It is responsible for processing non-structural proteins Nsp1, Nsp2, and Nsp3 by cleaving the N-terminus of the replicative polyprotein. Inhibition of PLpro can occur through two mechanisms: direct inhibition of the enzyme's active site or allosteric inhibition, where the binding of a ligand affects other regulatory regions of the protein. The main objective of this dissertation is to design new molecules and conduct a receptor-based search, along with computer modeling, molecular docking, and 3D pharmacophore screening of potential inhibitors for the Mpro and PLpro proteases of the SARS-CoV-2 coronavirus. This includes creating virtual libraries of new compounds, optimizing the structures of promising molecules, and evaluating their inhibitory activity through in silico methods. Additionally, molecular dynamics modeling will be employed to analyze the structural and dynamic properties of the complexes formed

between lead molecules and the key proteases of the SARS-CoV-2 virus, which is essential for assessing the stability of these complexes under physiological conditions. The object of this research is on ligand-receptor interactions and the development of computer models for these interactions. The study will examine the structural and energetic characteristics of ligands, as well as create 3D models of the receptor proteins for the Mpro and PLpro proteases. It will also involve molecular dynamics simulations and pharmacophore models to assess ligand-receptor binding. The subject of the study is the molecular design, docking and virtual screening of new molecules-inhibitors of the viral proteases Mpro and PLpro of the SARS-CoV-2 coronavirus. The study utilizes an integrated approach that combines various computational methods to theoretically design new scaffolds and predict the physicochemical and pharmacokinetic properties of organic ligands that act as inhibitors for the main protease Mpro and papain-like protease PLpro of the SARS-CoV-2 virus. By employing molecular docking techniques, we can identify leading molecules with antiviral activity and compare theoretical results with existing models and experimental data on known compounds that exhibit high affinity for binding to the active sites of the virus's spike proteases. Consequently, the findings from this theoretical study provide a foundation for the synthesis of new low molecular weight compounds aimed at developing potential inhibitors of these enzymes. The practical value of the results obtained lies in providing directions for further structural optimization of the inhibitors, nirmatrelvir and ensitrelvir, targeting the main protease Mpro of the SARS-CoV-2 virus. This is based on the analysis of their binding model to the active site of the protease. Theoretical calculations of the structural and energetic characteristics of the ligands and their interactions with Mpro and PLpro, along with the identification of effective molecular scaffolds exhibiting high anticoronavirus activity, will enable us to develop a range of products that show promise for future pharmaceutical development. Additionally, practical recommendations for optimal conditions for molecular dynamics modeling of Mpro and PLpro inhibitor-protease complexes in aqueous solutions under physiological conditions are provided.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Yevsieieva L. V., Lohachova K. O., Kyrychenko A., Kovalenko S. M., Ivanov V. V., Kalugin O. N. (2024) Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. RSC Advances, 13(50) 35500–35524
- Ivanov V., Lohachova K., Kolesnik Y., Zakharov A., Yevsieieva L., Kyrychenko A., Langer T., Kovalenko S. M., Kalugin O. M. (2023) Recent advances in computational drug discovery for therapy against coronavirus SARS-COV-2. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 6(46) 4-24
- Lohachova K. O., Sviatenko A. S., Kyrychenko A., Ivanov V. V., Langer T., Kovalenko S. M., Kalugin O. N. (2024) Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of coronavirus SARS-CoV-2. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 14(5) 232-239
- Lohachova K. O., Kyrychenko A., Kalugin O. N. (2024) Critical assessment of popular biomolecular force fields for molecular dynamics simulations of folding and enzymatic activity of main protease of coronavirus SARS-CoV-2. Biophysical Chemistry, 311, Art. num. 107258
- Lohachova K. O., Sviatenko A. S., Kyrychenko A. V., Kalugin O. N. (2024) Evolutionary structure optimization of ensitrelvir as non-covalent inhibitor of SARS-CoV-2 main protease Mpro. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія», 43(66), 26-37

- Logacheva E.O., Kyrychenko A.V. (2021) Molecular docking of some clinically approved drugs as dual-acting inhibitors for proteases of coronavirus SARS-CoV-2. IX міжнародна науково-практична конференція “Хімія, біо- і нанотехнології, екологія та економіка в харчовій та косметичній промисловості”, Збірник матеріалів: 18-19 листопада 2021, Харків, 55-60
- Lohachova K.O., Kyrychenko A.V., Kalugin O.N. (2022) Inhibitory effect of sharp-edged gold nanoparticles against main protease of coronavirus SARS-CoV-2. Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface”. Book of Abstracts. 19-20 October 2022, Kyiv, Ukraine. 112
- Lohachova K. O., Kyrychenko A. V., Ivanov V. V., Langer T., Kovalenko S. M., Kalugin O. N. (2023) Rational design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of coronavirus SARS-CoV-2. Міжнародна Internet конференція "Modern chemistry of medicines". Тези доповідей. 18 травня 2023 р., Харків: НФаУ, 48-49
- Kovalenko S.M., Yevsieieva L.V., Lohachova K.O., Kolesnik Y.V., Zakharov A.B., Kyrychenko A.V., Ivanov V.V., Kalugin O. N. (2023) Validation of pharmacophore models in virtual screening of biologically active molecules. Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy», Тези доповідей. 25-26 жовтня 2023 року, Харків: НФаУ, 198-200
- Логачова К.О., Євсєєва Л.В., Колесник Я.В., Захаров А.Б., Кириченко О.В., Іванов В.В., Коваленко С.М., Калугін О.М. (2023) Молекулярний дизайн та скринінг нових інгібіторів подвійної дії папаїноподібної та головної протеази коронавірусу SASR-CoV-2. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка матеріалів. 10-12 жовтня 2023 року, м. Харків, Друкарик: Збірка праць, 25
- Lohachova K., Ivanov V., Anokhin D., Zakharov A., Yevsieieva L., Kyrychenko A., Langer T., Kovalenko S., Kalugin O. (2023) Rational design of novel inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. International Scientific Internet Conference: «Molecular Engineering and Computational Modelling for Nano- and Biotechnology: From Nanoelectronics to Biopolymers», September 27–28, 2023, Cherkasy, Ukraine. Book of Abstracts. Cherkasy: Chabanenko Yu. A., 35-36
- Kyrychenko A. V., Lohachova K. O., Ivanov V. V., Kovalenko S. M., Kalugin O. N. (2024) Generation and screening of evolutionary libraries as a promissing strategy for drug discovery against coronavirus SARS-CoV-2. XXVI Українська конференція з органічної хімії та біоорганічної хімії. 16-20 вересня 2024 року, Ужгород. Ужгородський національний університет: Матеріали конференції, Д-30
- Lohachova K.O., Kyrychenko A.V., Kalugin O.N. (2024) Force field benchmarking of molecular dynamics simulations of main protease of coronavirus SARS-CoV-2. XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2024", Тези доповідей: 30 квітня 2024 р. Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 19-20

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0123U102849, 0122U001388

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кириченко Олександр Васильович

2. Oleksandr Kyrychenko

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6223-0990

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Циганков Олександр Валерійович
2. Oleksandr Tsygankov

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5298-8450

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет "Харківський політехнічний інститут"

Код за ЄДРПОУ: 02071180

Місцезнаходження: вул. Кирпичова, буд. 2, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Власов Сергій Віталійович
2. Serhii Vlasov

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5568-8357

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:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дорошенко Андрій Олегович
2. Andrii Doroshenko

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9643-9549

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пантелеймонов Антон Віталійович
2. Anton Panteleimonov

Кваліфікація: к. х. н., доцент, 02.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0265-1264

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Черановський Владислав Олегович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Черановський Владислав Олегович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Шевченко Андрій Олександрович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна