

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003133

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-09-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бейко Альона Віталіївна

2. Beiko Alona V.

Кваліфікація: д.філософ

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

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: 28-10-2024

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:

Сектор науки: Академічний

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 6894

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:

Сектор науки: Академічний

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:

Сектор науки: Академічний

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.23.39

Тема дисертації:

1. Інгібітори ксантиноксидази на основі карбоксильованих флавоноїдів та похідних азолів
2. Xanthine oxidase inhibitors based on carboxylated flavonoids and azole derivatives

Реферат:

1. Вперше встановлено, що карбоксильовані халкони, що містять гідрокси-, метокси- та етокси-групи в кільці А, Δ 3,9-гомоізофлавоноїди і флавон є субмікромолярними інгібіторами ксантиноксидази, більш потужними, ніж карбоксильовані Δ 2,3-гомоізофлавоноїди, дигідрохалкон, окса-дигідрохалкони і окса-гомоізофлавоноїд. Аналіз взаємозв'язку структура-активність свідчить про те, що наявність халконового, Δ 3,9-гомоізофлавоноїдного або флавонового скафолду та карбоксильної групи є важливими для інгібування ензиму. Антиоксидантні властивості карбоксильованих халконів і споріднених флавоноїдів були визначені шляхом вимірювання впливу сполук на ступінь перетворення дезоксирибози в реакції Фентона. Згідно з

отриманими даними, найкращу активність виявили деякі халкон-4-карбонові кислоти, окса-дигідрохалкон-4-карбонова кислота, Δ 2,3-гомоізофлавоноїд-4п-карбонова кислота та 4п-карбокси-7-метоксифлавонон. При цьому активність усіх сполук була вищою, ніж у тролоксу як еталонного антиоксиданту. Кінетичні дослідження проведені для обох інгібіторів свідчать про те, що їх спорідненість до сайтів зв'язування на поверхні вільного ензиму значно вища, ніж до ензим-субстратного комплексу. Для прогнозування способів зв'язування інгібіторів з активним центром ксантиноксидази було проведено молекулярний докінг. Згідно отриманих результатів, карбоксильні групи халкон-4-карбонової кислоти і Δ 3,9-гомоізофлавоноїд-4п-карбонової кислоти (Е-ізомери) утворюють водневі зв'язки із залишками амінокислот Arg880 і Thr1010. Позиції В-кілець сполук стабілізуються π - π стекинговими взаємодіями із залишком Phe914. Атоми кисню карбонільних груп халкону та Δ 3,9-гомоізофлавоноїду мають подібні орієнтації, при цьому А-кілець халкону і Δ 3,9-гомоізофлавоноїду розташовані в гідрофобній області, яка утворена амінокислотними залишками Leu648, Met770, Lys771, Leu873, Phe1013 і Leu1014, з відмінностями в способах зв'язування залежно від структури інгібітора. Результати дисертаційної роботи формують нові знання про структуру та інгібувальну здатність нових інгібіторів ксантиноксидази, що може бути підґрунтям для створення ефективних і селективних інгібіторів цього ензиму, серед яких карбоксильовані флавоноїди та їх структурні аналоги, а також карбоксильовані похідні азотистих гетероциклів. Нові знання, отримані в цій області біоорганічної хімії, демонструють можливості використаних підходів для подальшого дизайну інгібіторів ксантиноксидази, спрямованому на створення ліків.

2. For the first time, it was established that carboxylated chalcones containing hydroxy, methoxy, and ethoxy groups in ring A, as well as Δ 3,9-homoisoflavonoids and flavone are submicromolar inhibitors of xanthine oxidase, more potent than carboxylated Δ 2,3-homoisoflavonoids, dihydrochalcone, oxa-dihydrochalcones and oxa-homoisoflavonoid. Structure-activity relationship analysis suggests that the presence of a chalcone, Δ 3,9-homoisoflavonoid or flavone scaffold and a carboxyl group are important for enzyme inhibition. Antioxidant properties of carboxylated chalcones and related flavonoids were determined by measuring the effect of the compounds on the degree of conversion of deoxyribose in the Fenton reaction. According to the obtained data, some chalcone-4-carboxylic acids, oxa dihydrochalcone-4-carboxylic acid, Δ 2,3-homoisoflavonoid-4п-carboxylic acid, and 4п-carboxy-7-methoxyflavone showed the best activity. At the same time, the activity of all compounds was higher than that of trolox as a reference antioxidant. Kinetic studies conducted for both inhibitors indicate that their affinity for the binding sites on the surface of the free enzyme is much higher than that for the enzyme-substrate complex. Molecular docking was performed to predict the binding mode of inhibitors to the active site of xanthine oxidase. According to the obtained results, carboxyl groups of chalcone-4-carboxylic acid and Δ 3,9-homoisoflavonoid-4п-carboxylic acid (E-isomers) form hydrogen bonds with amino acid residues Arg880 and Thr1010. The positions of the B-rings of the compounds are stabilized by π - π stacking interactions with the Phe914 residue. The oxygen atoms of the carbonyl groups of chalcone and Δ 3,9-homoisoflavonoid have similar orientations, while the A-rings of chalcone and Δ 3,9-homoisoflavonoid are located in the hydrophobic region formed by amino acid residues Leu648, Met770, Lys771, Leu873, Phe1013, and Leu1014, with differences in binding modes depending on the structure of the inhibitor. The results of the dissertation form new knowledges about the structure and inhibitory capacity of new inhibitors of xanthine oxidase, which can be the basis for the creation of effective and selective inhibitors of this enzyme, including carboxylated flavonoids and their structural analogues, as well as carboxylated derivatives of heterocyclic compounds. The new knowledge gained in this area of bioorganic chemistry demonstrates the potential of the approaches which can be used for further drug design.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Kobzar, O.L.; Tatarchuk, A.V.; Mrug, G.P.; Bondarenko, S.P.; 1. Demydchuk, B.A.; Frasinuk, M.S.; Vovk, A.I. Carboxylated chalcones and related flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase. *Med. Chem. Res.* 2023, 32, 1804-1815. DOI: 10.1007/s00044-023-03109-8.
- 2. Kobzar, O.; Beiko, A.; Merzhyievskiy, D.; Shablykin, O.; Brovarets, V.; Tanchuk, V.; Vovk, A. Design, synthesis, and xanthine oxidase inhibitory activity of 4-(5-aminosubstituted-4-cyanooxazol-2-yl)benzoic acids. *ChemMedChem* 2024, e202400478. DOI: 10.1002/cmdc.202400478
- 3. Beiko, A.V.; Kobzar, O.L.; Kachaeva, M.V.; Pilyo, S.G.; Kozachenko, O.P.; Vovk, A.I. Rhodanine-based 4-(furan-2-yl)benzoic acids as inhibitors of xanthine oxidase. *Ukr. Bioorg. Acta* 2023, 18(2), 31-40. DOI: 10.15407/bioorganica2023.02.031
- 4. Beiko, A.V.; Kobzar, O.L.; Kachaeva, M.V.; Pilyo, S.G.; Tanchuk, V.Y.; Vovk, A.I. Inhibition of xanthine oxidase by pyrazolone derivatives bearing a 4-(furan-2-yl)benzoic acid moiety. *J. Org. Pharm. Chem.* 2023, 21, 27-35. DOI: 10.24959/ophcj.23.298726
- 5. Kobzar, O.L.; Mischenko, I.M.; Tatarchuk, A.V.; Vdovin, V.S.; Lukashov, S.S.; Yarmoluk, S.M.; Vovk, A.I. Nitro-substituted aurones as xanthine oxidase inhibitors. *Ukr. Bioorg. Acta* 2021, 16(2), 12-17. DOI: 10.15407/bioorganica2021.02.012

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0120U100310, 0117U000096, 0122U000439, 0121U111935

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Андрій Іванович

2. Andrii 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:

Сектор науки: Академічний

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Цимбалюк Ольга Володимирівна
2. Olha V. Tymbaliuk

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4524-7627

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

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дубей Ігор Ярославович
2. Igor Y. Dubey

Кваліфікація: д. б. 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: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Головченко Олександр Володимирович
2. Holovchenko Oleksandr V.

Кваліфікація: к. х. н., с.д., 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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Семенюта Іван Володимирович
2. Semeniuta Ivan V.

Кваліфікація: к.б.н., 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:

Сектор науки: Академічний

VIII. Заключні відомості

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

Колодяжна Анастасія Олегівна

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

Колодяжна Анастасія Олегівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Шутко М.М

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна