

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0421U101905

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 21-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Протопопов Микола Васильович

2. Protoporov Mykola

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.03

Назва наукової спеціальності: Молекулярна біологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 06-05-2021

Спеціальність за освітою: Високі технології

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.237.01

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

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

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

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

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

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

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

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

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

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34.15

**Тема дисертації:**

1. Розробка біодоступних інгібіторів протеїнкінази CK2
2. Development of bioavailable protein kinase CK2 inhibitors

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена пошуку і дизайну нових біодоступних інгібіторів протеїнкінази СК2. Як результат, було ідентифіковано нові інгібітори СК2 серед 7 хімічних класів сполук та побудовано моделі їх взаємодії з АТФ-акцепторним сайтом. Ураховуючи встановлені моделі взаємодії, залежності «структура – активність» і параметри біодоступності, найбільш перспективними для подальших досліджень є 5-гетериламіно-1H-індазоли (сполука 9.23 IC<sub>50</sub> = 0,002 мкМ), бензиліденбензофуран-3(2H)-они (сполука 6.98 IC<sub>50</sub> = 0,0036 мкМ) та похідні 4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксильної кислоти (сполука 4.21 IC<sub>50</sub> = 0,4 мкМ). Аналіз розроблених моделей взаємодії знайдених інгібіторів із СК2 показав, що спільною рисою розроблених інгібіторів є утворення ними водневих зв'язків з амінокислотними залишками шарнірної ділянки (Val116 та/або Glu114) і консервативним амінокислотним залишком Lys68, а також гідрофобні взаємодії з амінокислотними залишками Val66, Phe113, Met163. Для ряду знайдених інгібіторів проведено комплексну оптимізацію з урахуванням залежностей активності та фізико-хімічних властивостей від структури і розроблено 20 нових інгібіторів із значеннями IC<sub>50</sub> < 1 мкМ. Серед них сполука BFO13 має значення параметра ліпофільної ефективності (LipE = 4.94) більше, ніж у інгібітора СК2 CX-4945 (LipE = 4.84), що перебуває на стадії клінічних випробувань.

2. In this research the methods of virtual screening and in vitro inhibitory activity testing were used to search for biologically active compounds against CK2. Thus, the new inhibitors were found among 1,3-thiazole-5-carboxylic acid, dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine-4-one, 2-pyridone, purine-2,6-dione, pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. Discovered compounds inhibited CK2 with IC<sub>50</sub> values from 0.4 to 20 μM. Careful binding modes analysis of discovered dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine-4-ones, 2-pyridones, purine-2,6-diones, pyrido[2,3-d]pyrimidines shown two common features. The first, all of them formed hydrogen bond with hinge region of CK2 (Glu114 or Val116 amino acid residues). The second, core heterocycle of studied compounds located in the adenine-binding region of CK2 ATP-binding site and involved in hydrophobic interactions with amino acid residues Val66, Met163, Val53 and Ile174. One of the studied inhibitors among 1,3-thiazole-5-carboxylic acid derivative has shown another inhibitor-kinase interactions. Two of three the most active 1,3-thiazole-5-carboxylic acid derivatives formed hydrogen bond with hinge region of CK2 (IC<sub>50</sub> of these compounds were 0.8 and 0.4 μM) but compound 2-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic didn't formed hydrogen bond with hinge region and inhibited CK2 with IC<sub>50</sub> 3.5 μM. This thesis proves that the presence of a hydrogen bond with the hinge is not a mandatory for CK2 inhibition. Also new highly effective protein kinase CK2 inhibitors were identified among 5-hetarylamino-3-aryl-1h-indazole and aurone derivatives by careful SAR analysis of known CK2 inhibitors. IC<sub>50</sub> of the most active compound among 5-hetarylamino-3-aryl-1h-indazoles N-[3-(3,4-dichlorophenyl)-1H-indazol-5-yl]quinazolin-4-amine is 0.002 μM. Indazole heterocycle is involved in the hydrophobic interactions with amino acid residues Val66, Ile95, Phe113, Val116, Met163 and Ile174 in the adenine-binding region. The indazole heterocycle formed a hydrogen bond with Val116 amino acid residues of the CK2 hinge region. R1 substituents oriented to the exit of ATP-binding pocket and formed hydrophobic interaction with Leu45 and Met163. R2 substituents oriented into the hydrophobic pocket I and formed hydrophobic interactions with Phe113, Val53, Lys68 and Ile174. Additionally, R2 formed hydrogen bonds with Lys68 and/or Asp175. According to developed binding mode, SAR-study, and analysis of physicochemical properties the structures of novel high scored 5-amino-3-arylindazole derivatives were designed. The novel protein kinase CK2 inhibitors were identified among aurones. 21 of them inhibit CK2 with IC<sub>50</sub> < 1 μM. The binding mode of aurone derivatives were developed. According to the developed binding mode the rings A and C are located in the adenine-binding region, and carbonyl group at position C-3 of the ring C forms a hydrogen bond with Val116 in the hinge region. The ring B is placed deeper in the ATP-binding pocket and forms stacking-like interaction with Phe113. IC<sub>50</sub> values of the most active compounds BFO2 and BFO5 are 0.0035 μM. To enhance the effectiveness and bioavailability of aurones, the property-based optimization was performed. For these reasons, 86 new aurone derivatives were synthesized. As a result of the optimization, 7 nanomolar CK2 inhibitors were developed. IC<sub>50</sub> of the most active compound BFO13 is 0.0036 μM and LipE - 4.94. In general, there were discovered new protein kinase CK2 inhibitors which belongs to 7 chemical classes. 50 of them were identified with IC<sub>50</sub> value less than 1 μM and belongs to three chemical classes: 5-heteroylamino-1H-indazoles (compound 5.23 IC<sub>50</sub> = 0.002 μM), benzylidenebenzofuran-3(2H)-ones (compound

6.98 IC50 = 0.0036  $\mu\text{M}$ ) and 4-methyl-1 derivatives , 3-thiazole-5-carboxylic acid (compound 4.21 IC50 = 0.4  $\mu\text{M}$ ).

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Солдаткін Олексій Петрович
2. Soldatkin Alexei

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.20

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Демченко Анатолій Михайлович
2. Demchenko Anatoliy

**Кваліфікація:** д.фарм.н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Досенко Віктор Євгенович

2. Dosenko Victor

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Верьовка Сергій Вікторович

2. Verevka Sergii

**Кваліфікація:** д.б.н., 02.00.10, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дубей Ігор Ярославович
2. Dubey Igor Ya.

**Кваліфікація:** д. х. н., 02.00.10**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Цимбалюк Ольга Володимирівна
2. Tymbaliuk Olha V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**VIII. Заключні відомості****Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Єльська Ганна Валентинівна

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

Корнелюк Олександр Іванович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів****Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.