Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002777

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-07-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ Установи від 18.10.2024 № 146

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваленко Світлана Вікторівна
2. Svitlana Kovalenko

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: Хімія

Дата захисту: 30-09-2024

Спеціальність за освітою: Технологія жирів та жирозамінників

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 6766

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, 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: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 31.01.77, 31.21.15

Тема дисертації:

1. Нові біологічно активні речовини – модулятори сіртуїну-1 та сполуки з потенційною противірусною (COVID-19) дією

2. New biologically active substances – sirtuin-1 modulators and compounds with potential antiviral (COVID-19) activity

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена дослідженню механізмів біологічної дії низькомолекулярних сполук з ряду імідазолів, N-ацилгідразонів та бензодіазепінів щодо обраних біологічних мішеней – SIRT1 та спайкового білка S-RBD коронавірусу SARS-CoV-2, – з метою ідентифікації сполук з високим потенціалом для подальшого розвитку як лікарських препаратів. У першому розділі узагальнено літературні відомості, що стосуються модуляції активності SIRT1 (Silent information regulator two homologue one), найбільш вивченого представника родини сіртуїнів. Пошук нових модуляторів SIRT1 може стати фундаментом для нових підходів у лікуванні різноманітних захворювань, включаючи нейродегенеративні стани, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, виникнення метаболічних розладів, вірусних інфекцій, запальних процесів,

онкологічних захворювань та метастазів. Як біологічну мішень для подальшого дослідження також розглянуто коронавірус SARS-CoV-2, що став безпрецедентним та одним з найбільших медичних та соціальних викликів сучасності. Пандемія COVID-19 підкреслила необхідність швидкого пошуку сполук – потенційних інгібіторів вірусної реплікації та модуляторів імунної відповіді. У другому розділі викладено результати віртуального скринінгу власної бібліотеки низькомолекулярних сполук з ряду імідазолів, N-ацилгідразонів та бензодіазепінів. За допомогою цього методу для подальшого дослідження було визначено 13 сполук-лідерів з високим прогнозованим афінітетом до активного центру SIRT1, виявлено та запропоновано нові сполуки з ряду імідазолів та бензодіазепінів. Третій розділ присвячений вивченню взаємодій відібраних похідних з SIRT1 за допомогою методів молекулярного докінгу. В цьому розділі змодельовано та теоретично обгрунтовано здатність деяких сполук з ряду N-ацилгідразонів, бензодіазепінів та запропонованих нових похідних імідазолів діяти як високоефективні модулятори SIRT1. Було також визначено властивості зв'язування з SIRT1 оптичних енантіомерів досліджуваних сполук. Виявлено, що афінітет зв'язування R-енантіомерів похідних піразолінів (циклічних N-ацилгідразонів) суттєво вищий, ніж у S-енантіомерів. Це можна пояснити стеричними обмеженнями кишені зв'язування SIRT1 та різними конфігураціями при хіральному атомі карбону піразолільного кільця. В той же час, афінітет зв'язування оптичних енантіомерів бензодіазепіну відрізняється несуттєво, що можна пояснити певною симетричністю кишені на поверхні сіртуїну-1. Цікавим виявився результат зв'язування з SIRT1 оптичних енантіомерів 4-гідрокси-6-метил-3-{2-[2-фе¬ніл¬етеніл]-2,3-дигідро-1H-1,5-бензо¬ді¬азе¬¬пін-4-іл}-2H-піран-2-ону: R-енантіомер та S-енантіомер цього діазепіну зв’язуються з різними алостеричними сайтами на кінці каталітичного домену SIRT1, підкреслюючи різні молекулярні механізми модуляції активності SIRT1. Високу інгібуючу здатність нових похідних імідазолів, деяких похідних N-ацилгідразону, а також здатність похідних бензодіазепіну активувати SIRT1 доведено результатами високопродуктивного скринінгу. Це підтверджує значну ефективність молекулярного докінгу як методу поглибленого розуміння взаємозв'язків між хімічною структурою та біологічною активністю, адже він дозволяє моделювати такі взаємодії на молекулярному рівні, надаючи цінну інформацію про можливу біологічну активність сполук ще до проведення трудомістких лабораторних та клінічних досліджень. Наступним етапом роботи (четвертий розділ) стало дослідження взаємодій відібраних похідних з ряду імідазолів, N-ацилгідразонів та бензодіазепінів з рецептор-зв'язуючим доменом RBD спайкового білка S коронавіруса SARS-CoV-2 за допомогою методів молекулярного докінгу. Було встановлено, що досліджувані сполуки демонструють високу селективність до поверхневої області рецептор-зв'язуючого домену RBD, яка відповідає за розпізнавання людського рецептора ACE2. Це свідчить про високий потенціал похідних з ряду імідазолів, N-ацилгідразонів та бензодіазепінів щодо запобігання проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм людини через блокування можливості зв'язування рецептор-зв'язуючого домену його спайкового білка S-RBD з ACE2 людини. Дослідження взаємодії сполук з різними біологічними мішенями дає можливість розуміти їх багатоцільовий потенціал. Такий підхід не тільки відкриває нові перспективи ідентифікації потенційних лікарських кандидатів, а й дозволяє оцінити універсальність та багатофункціональність ідентифікованих сполук, що є особливо важливим в умовах високої мутаційної здатності вірусів під час пандемій. П'ятий розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики досліджуваних сполук.

2. The dissertation is devoted to the study of the mechanisms of biological action of low-molecular-weight compounds from the series of imidazoles, N-acylhydrazones, and benzodiazepines on selected biological targets - SIRT1 and the spike protein S-RBD of the SARS-CoV-2 coronavirus, with the aim of identifying compounds with high potential for further development as pharmaceuticals. The first chapter summarizes the literature on the modulation of SIRT1 (Silent information regulator two homologue one) activity, the most studied member of the sirtuin family. The search for new SIRT1 modulators may lay the foundation for new approaches to treating various diseases, including neurodegenerative conditions, diabetes, cardiovascular diseases, metabolic disorders, viral infections, inflammatory processes, cancer, and metastasis. The SARS-CoV-2 coronavirus, which has become an unprecedented and one of the greatest medical and social challenges of our time, is also considered a biological target for further research. The COVID-19 pandemic has highlighted the need for rapid identification of

compounds that are potential inhibitors of viral replication and modulators of the immune response. The second chapter presents the results of virtual screening of a proprietary library of low-molecular-weight compounds from the series of imidazoles, N-acylhydrazones, and benzodiazepines. Using this method, which included the preparation of a low-molecular-weight compound library, molecular docking calculations, evaluation of the results, and library filtering, 13 hit compounds with high predicted affinity for the active site of SIRT1 were identified and selected for further study, with new imidazole and benzodiazepine compounds being proposed. The third chapter is devoted to studying the interactions of selected derivatives with SIRT1 using molecular docking methods. This chapter models and theoretically substantiates the ability of some compounds from the series of N-acylhydrazones, benzodiazepines, and proposed new imidazole derivatives to act as highly effective SIRT1 modulators. The binding properties of SIRT1 with optical enantiomers of the studied compounds were also determined. It was found that the binding affinity of R-enantiomers of pyrazoline derivatives (cyclic N-acylhydrazones) is significantly higher than that of S-enantiomers. This can be explained by the steric constraints of the SIRT1 binding site and the different configurations at the chiral carbon atom of the pyrazolyl ring. At the same time, the binding affinity of benzodiazepine optical enantiomers differs insignificantly, which can be explained by the symmetrical nature of the binding site on the surface of sirtuin-1. An interesting result was the binding of SIRT1 with optical enantiomers of 4-hydroxy-6-methyl-3-{2-[2-phenylethenyl]-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl}-2H-pyran-2-one: the R-enantiomer and S-enantiomer of this diazepine bind to different allosteric sites at the end of the catalytic domain of SIRT1, highlighting different molecular mechanisms of SIRT1 activity modulation. The high inhibitory ability of the new imidazole derivatives, some N-acylhydrazone derivatives, and the ability of benzodiazepine derivatives to activate SIRT1 were also proven by high-throughput screening results. This confirms the significant effectiveness of molecular docking as a method for a deeper understanding of the relationships between chemical structure and biological activity, as it allows modeling such interactions at the molecular level, providing valuable information about potential biological activity before conducting labor-intensive laboratory and clinical studies. The next stage of the work (fourth chapter) was the study of interactions of selected derivatives from the series of imidazoles, N-acylhydrazones, and benzodiazepines with the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein S of the SARS-CoV-2 coronavirus using molecular docking methods. It was found that the studied compounds demonstrate high selectivity for the surface region of the RBD responsible for recognizing the human ACE2 receptor. This indicates the high potential of derivatives from the series of imidazoles, N-acylhydrazones, and benzodiazepines for preventing SARS-CoV-2 virus entry into the human body by blocking the ability of the spike protein S-RBD to bind to human ACE2. The fifth chapter contains the synthesis methods and physicochemical characteristics of the studied compounds.

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:

- 1. Kumar, S.; Kovalenko, S.; Bhardwaj, S.; Sethi, A.; Gorobets, N.Yu.; Desenko, S.M.; Poonam; Rathi, B. Drug Repurposing against SARS-CoV-2 Using Computational Approaches. Drug Discov. Today 2022, 27, 2015–2027, doi:10.1016/j.drudis.2022.02.004.
- 2. V.V. Lipson, F.G. Yaremenko, V.M. Vakula, S.V. Kovalenko, A.V. Kyrychenko, S.M. Desenko, V.I. Musatov, P.O. Borysko, S.O. Zozulya Imidazole Derivatives as Potent Inhibitors of Sirtuin-1. Funct. Mater. 2023, 30, doi:10.15407/fm30.04.486.

- 3. Lipson, V.V.; Yaremenko, F.G.; Vakula, V.M.; Kovalenko, S.V.; Kyrychenko, A.V.; Desenko, S.M.; Borysko, P.O.; Zozulya, S.O. Discovery of Novel N-Acylhydrazone Derivatives as Potent Inhibitors of Sirtuin-1. SynOpen 2024, 08, 100–108, doi:10.1055/s-0043-1763747.
- 4. Tkachenko I.G., Kovalenko S.V., Tkachenko V.V. “Molecular docking for express identification of potential psychoactive substances”, V International Scientific Conference «Current chemical problems», March 22–24, 2022, p. 36, Vinnytsia, Ukraine.
- 5. Victoria V. Lipson, Fedir G. Yaremenko, Volodymyr V. Vakula, Svitlana V. Kovalenko, Sergey M. Desenko, Petro O. Borysko, Sergiy O. Zozulya, Andrij O. Tolmachov, New derivatives of N-acylhydrazones as SIRT1 inhibitors," I International Scientific and Practical Conference "Current Issues of Chemistry and Chemical Technology," November 30, 2022, Kyiv, Ukraine, pp. 62–63.
- 6. Kovalenko Svitlana, Lipson Victoria, Kyrychenko Alexander, Desenko Sergey «Molecular docking of inhibiting decapeptides against spike receptor binding domain of coronavirus SARS-CoV-2», IV International Scientific Conference «Current Issues of Chemistry, Materials Science, and Ecology», December 7–9, 2023, Lutsk, Ukraine, pp. 259-260.
- 7. Kovalenko S., Kyrychenko A., Lipson V., Desenko S. «COVID-19 therapeutics by inhibiting SARS-CoV-2 spike RBD and human ACE2 interaction with N-acylhydrazones: molecular docking study», All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation «Modern Pharmacy: Current Realities and Prospects for Development», April 9–12, 2024, Odesa, Ukraine, p. 97.

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

Соціально-економічна спрямованість: розуміння механізмів взаємодії між органічними сполуками та біологічними мішенями сприяє створенню доступних та ефективних лікарських засобів.

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0119U100727

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Десенко Сергій Михайлович

2. Serhii M. Desenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, 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. Журавель Ірина Олександрівна

2. Iryna Zhuravel

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Іванов Володимир Венедиктович

2. Volodymyr Ivanov

Кваліфікація: д.х.н., професор, 02.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 02071205

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Омельченко Ірина Владиславівна

2. Iryna V. Omelchenko

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кулик Олеся Геннадіївна
2. Kulyk Olesia H.

Кваліфікація: к. х. н., доц., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Чебанов Валентин Анатолійович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Чебанов Валентин Анатолійович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Широбокова Марія Георгіївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна