

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0224U033423

Державний реєстраційний номер: 0124U001926

Відкрита

Дата реєстрації: 27-12-2024



1. Етапи виконання

Номер етапу: 2

Назва етапу: Пошук, конструювання і встановлення властивостей нових потенційно біоактивних похідних калікс[4]арену, спрямованих на терапевтично важливі протеїнові мішені. Механізми інгібування протеїнтирозинфосфатаз, глутатіон-S-трансфераз та інших ензимів

Початок етапу: 01-2024

Закінчення етапу: 12-2024

Вид звітного документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03563790

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Адреса: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, м. Київ, 02094, Україна

Телефон: 380442960409

Телефон: 380445732552

E-mail: users@bpci.kiev.ua

WWW: <http://bpci.kiev.ua/>

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03563790

Адреса: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, м. Київ, 02094, Україна

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Телефон: 380442960409

Телефон: 380445732552

E-mail: users@bpci.kiev.ua

WWW: <http://bpci.kiev.ua/>

4. Джерела та напрями фінансування

Підстава для проведення робіт: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

КПКВК: 6541230

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 814.000 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Створення сучасних каліксаренових регуляторів біохімічних процесів для медицини та біотехнології. Розділ 3. Пошук, конструювання і встановлення властивостей нових потенційно біоактивних похідних каліксаренів, спрямованих на терапевтично важливі протеїнові мішені.

Назва роботи (англ)

Creation of modern calixarene regulators of biochemical processes for medicine and biotechnology. Chapter 3. Search, design and establishment of properties of new potentially bioactive calixarene derivatives aimed at therapeutically important protein targets.

Реферат (укр)

Методом молекулярного докінгу проведено оцінку активності похідних калікс[4]арену як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз і глутатіон-S-трансфераз із врахуванням конформаційного стану ліганду, природи скафолду і замісників на верхньому та нижньому вінці макроциклу. Виконано кластеризацію ліганд-зв'язувальних центрів протеїнтирозинфосфатази 1B. В експериментах *in vitro* встановлено особливості інгібувальної дії калікс[4]аренметиленбісфосфонових кислот на активність протеїнтирозинфосфатаз PTP1B, TC-PTP, MEG1, MEG2, SHP-2, VE-PTP, PRL3. Проведено оцінку амфіфільних аніонних похідних калікс[4]арену як потенційних інгібіторів глутатіон-S-трансферази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Досліджено особливості інгібування глутатіон-S-трансферази калікс[4]аренфосфорними кислотами. Вперше встановлено вплив калікс[4]аренфосфонових кислот на активність α -глюкозидази. Ідентифіковано сульфамідні похідні калікс[4]аренфосфонових кислот як нові інгібітори протеїнтирозинфосфатаз та α -глюкозидази. Встановлено, що інгібувальний вплив фосфонових кислот з каліксареновим скафолдом на активність α -глюкозидази залежить від природи макроциклу, збільшуючись при переході від похідних калікс[4]арену до похідних тіакалікс[4]арену і калікс[6]арену. На основі кінетичних даних і результатів комп'ютерного моделювання обгрунтовано механізми дії та зв'язок між структурою і активністю похідних каліксаренів. Отримані результати можуть знайти застосування при подальших дослідженнях макроциклічних похідних фосфонових кислот як потенційних інгібіторів терапевтично важливих ензимів.

Реферат (англ)

The activity of calix[4]arene derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatases and glutathione-S-transferases was assessed by molecular docking, taking into account the conformational state of the ligand, the nature of the scaffold, and the substituents on the upper and lower rings of the macrocycle. The ligand-binding sites of protein tyrosine phosphatase 1B were clustered. *In vitro* experiments revealed the features of the inhibitory effects of calix[4]arene methylenebisphosphonic acids on the activity of protein tyrosine phosphatases PTP1B, TC-PTP, MEG1, MEG2, SHP-2, VE-PTP, and PRL3. Amphiphilic anionic calix[4]arene derivatives were evaluated as potential inhibitors of glutathione-S-transferase and nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. The features of glutathione-S-transferase inhibition by calix[4]arene phosphonic acids were studied. The effect of calix[4]arene phosphonic acids on α -glucosidase activity was established for the first time. Sulfamide derivatives of calix[4]arene phosphonic acids were identified as new inhibitors of protein tyrosine phosphatases and α -glucosidase. It was established that the inhibitory effects of phosphonic acids with a calixarene scaffold on α -glucosidase activity depend on the nature of the macrocycle, increasing when going from calix[4]arene derivatives to thiacalix[4]arene and calix[6]arene derivatives. Based on kinetic data and computer modeling results, the mechanisms of action and the structure-activity relationship of calixarene derivatives were substantiated. The obtained results may be used in further studies of macrocyclic phosphonic acid derivatives as potential inhibitors of therapeutically important enzymes.

Індекс УДК: 577.16, 547.96:577, 577.17;577.12.05

Коди тематичних рубрик НТІ: 31.23.23, 31.23.27.09, 31.27.37

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Нові інгібітори з каліксареновим скафолдом і механізми їх впливу на активність ензимів – протеїнтирозинфосфатаз, глутатіон-S-трансфераз, нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 і α -глюкозидази.

Назва продукції (англ): New inhibitors with a calixarene scaffold and mechanisms of their influence on the activity of enzymes – protein tyrosine phosphatases, glutathione-S-transferases, nucleotide pyrophosphatases/phosphodiesterase 1 and α -glucosidase.

Очікувані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Біоорганічна хімія, біохімія, фармакологія, медицина

Опис продукції (укр): Обґрунтовано підходи до конструювання нових інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз і глутатіон-S-трансфераз із врахуванням конформаційного стану ліганду, природи аніоногенних замісників на верхньому вінці і ліпофільних замісників на нижньому вінці калікс[4]арену. Виконано кластеризацію ліганд-зв'язувальних центрів РТР1В. Встановлено особливості інгібувальної дії нових моно-, біс- і тетракіс-заміщених метиленбісфосфонатних похідних калікс[4]арену на активність РТР1В, MEG2, VE-PTP і SHP2 MEG1, TC-PTP і PRL3 і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Охарактеризовано вплив амфіфільних калікс[4]аренфосфонових кислот як інгібіторів глутатіон-S-трансфераз M1-1 та O1-1. Вперше встановлено закономірності інгібування α -глюкозидази калікс[4]аренфосфоновими кислотами. Показано, що інгібувальний вплив каліксаренфосфонових кислот на активність цього ензиму залежить від природи макроциклу, збільшуючись при переході від похідних калікс[4]арену до похідних тіакалікс[4]арену і калікс[6]арену.

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

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 01.2024-12.2024

Виробник продукції: ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України

Споживачі продукції: Наукові установи, установи НАН України, установи МОЗ України

Перспективні ринки: Україна

Права інтелектуальної власності: В Україні

Форми та умови передачі продукції: Статті, публікації

7. Бібліографічний опис

1. Кобзар О.Л., Танчук В.Ю., Вовк А.І. Протеїнтирозинфосфатаза 1В: *in silico* порівняльний аналіз зв'язування похідних калікс[4]арену, що містять аніонні групи. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 13-20.
2. Tanchuk V.Y., Kobzar O.L., Vovk A.I. Classification of active site conformations of protein tyrosine phosphatase 1B revisited. *Ukrainica Bioorganica Acta*, 2024, 19(1), 54-60.
3. Kosterin S. O., Veklich T. O., Kalchenko O. I., Vovk A. I., Rodik R. V., Shkrabak O. A. Kinetic regularities and a possible mechanism of ATP non-enzymatic hydrolysis induced by calix[4]arene C-107 *Ukrainian Biochemical Journal*, 2024, 96 (3), 25-38.
4. O. Silenko, S. Cherenok, O. Kobzar, Y. Shulha, E. Rusanov, Y. Karpichev, A. Drapailo, A. Vovk, V. Kalchenko. Synthesis and structure of thiaca[4]arene phosphoric acids and their ability to inhibit protein tyrosine phosphatases. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* (in press).

5. Кобзар О.Л., Булденко В.М., Шульга Ю.В., Танчук В.Ю., Черенок С.О., Кальченко В.І., Вовк А.І. Конструювання і властивості нових калікс[4]аренметиленбісфосфонових кислот як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-50.

6. Родік Р.В., Вишневський С.Г., Борисов О.В., Кобзар О.Л., Булденко В.М., Шульга Ю.В., Вовк А.І., Кальченко В.І. Каліксаренамідосульфоніл-гетарилкарбонові кислоти: синтез і потенційна біоактивність. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. С-69.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 77

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Булденко Владислав Миколайович (к.х.н.)

Кобзар Олександр Леонідович (к. х. н.)

Шульга Юрій Васильович (д.філософ)

Керівник організації:

Броварець Володимир Сергійович (д. х. н., професор, чл-кор.НАН України)

Керівники роботи:

Вовк Андрій Іванович (д. х. н., професор, чл-кор.НАН України)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ



Юрченко Т.А.