

Рішення
разової спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувачка ступеня доктора філософії Світлана КОВАЛЕНКО,
(власне ім'я, прізвище здобувачки)
1977 року народження, громадянка України,
(назва держави, громадянином якої є здобувачка)
освіта вища: закінчила у 2000 році Харківський Державний політехнічний університет (зараз – Національний технічний університет "Харківський політехнічний інститут")
(найменування закладу вищої освіти)
за спеціальністю (спеціальностями) Технологія жирів та жирозамінників,
(за дипломом)

не працює,

виконала акредитовану освітньо-наукову програму «Хімія».

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України, м. Харків, (повне найменування закладу вищої освіти (наукової установи), підпорядкування (у родовому відмінку), місто) від «26» липня 2024 року № 112, у складі:

Голови разової

спеціалізованої вченої ради – Валентина ЧЕБАНОВА, члена-кореспондента НАН України,
доктора хімічних наук, професора, першого заступника генерального директора з наукової роботи Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»

Рецензентів –

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)
Олесі КУЛИК, кандидата хімічних наук, доцента, заступника директора Інституту хімії функціональних матеріалів Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)
Ірини ОМЕЛЬЧЕНКО, кандидата хімічних наук, молодшого наукового співробітника Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»

Офіційних опонентів –

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)
Ірини ЖУРАВЕЛЬ, доктора хімічних наук, професора, професора кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)
Володимира ІВАНОВА, доктора хімічних наук, професора, професора кафедри хімічного матеріалознавства Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)
на засіданні «30» вересня 2024 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки

(галузь знань)

Світлані КОВАЛЕНКО

(власне ім'я, прізвище здобувачки у давальному відмінку)

на підставі публічного захисту дисертації «Нові біологічно активні речовини – модулятори

сіртуїну-1 та сполуки з потенційною противірусною (COVID-19) дією»

(назва дисертації)

за спеціальністю (спеціальностями) 102 Хімія.

(код і найменування спеціальності (спеціальностей) відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

Дисертацію виконано у Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», м. Харків

(найменування закладу вищої освіти (наукової установи), підпорядкування, місто)

Науковий керівник Сергій ДЕСЕНКО, доктор хімічних наук, професор, Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», головний науковий співробітник,

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи, посада)

Дисертацію подано до захисту у вигляді спеціально підготовленого рукопису державною мовою. Дисертація містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень щодо дослідження взаємодій органічних низькомолекулярних сполук, таких як N-ацилгідрозони, імідазоли та бензодіазепіни, з певними біологічними мішенями для виявлення сполук з високим потенціалом для подальшого розвитку як лікарських засобів. Рукопис оформлено відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 (зі змінами, внесеними наказом МОН України від 31.05.2019 № 759).

Здобувачка має 3 (три) наукових публікацій за темою дисертації, з них одну опубліковано у вітчизняному виданні категорії А фахових видань України, дві – у зарубіжних періодичних виданнях інших держав, віднесених до першого та третього кuartилів (Q1, Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank; усі три публікації входять до міжнародної наукометричної бази Scopus:

1. V.V. Lipson, F.G. Yaremenko, V.M. Vakula, **S.V. Kovalenko**, A.V. Kyrychenko, S.M. Desenko, V.I. Musatov¹, P.O. Borysko, S.O. Zozulya Imidazole Derivatives as Potent Inhibitors of Sirtuin-1. *Funct. Mater.* 2023, 30, doi: 10.15407/fm30.04.486.

2. Kumar, S.; **Kovalenko, S.**; Bhardwaj, S.; Sethi, A.; Gorobets, N.Yu.; Desenko, S.M.; Poonam; Rath, 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.

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.

У дискусії взяли участь та висловили зауваження:

ЖУРАВЕЛЬ Ірина Олександрівна, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України (опонент), оцінила роботу позитивно, висловила наступні зауваження та поставила низку питань:

- Не зовсім зрозумілим є використання результатів таблиці 2.1 як аргументу на адекватність розробленого протоколу докінгу.
 - Сполуки **7 – 10** не зовсім коректно називати N-ацилгідрозонами.
- 1) Якою за складом була первинна бібліотека сполук, використана Вами для скринінгу?
 - 2) Чи можна вважати валідною процедуру ре-докінгу, запропоновану Вами, якщо вона проводилася лише на одній молекулі-інгібіторі при незмінній структурі рецептора SIRT1?
 - 3) Чи проводили розділення енантіомерів сполук **7 – 10** та **11 - 13**? Чи не пов'язуєте Ви зміну впливу на рецептор в ряду сполук **5 → 10** саме з появою енантіомерних форм можливо з протилежною дією?

- 4) Чому в розділі 4 при розрахунках афінитету не було використано ліганд-порівняння?
- 5) Чи є запропонований Вами алгоритм пошуку модуляторів універсальним, адже кореляції «структура – активність», наведені в роботі, стосуються певного класу сполук.

ІВАНОВ Володимир Венедиктович, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри хімічного матеріалознавства Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (опонент), оцінив роботу позитивно, висловив наступні зауваження/питання:

- 1) В роботі для ряду комплексів проведено процедуру редокінгу яка є важливим етапом молекулярного моделювання. Однак, нажаль, не представлено кількісних характеристик яві визначають геометричну відмінність теоретично реалізованої стиковки від експериментально визначеної позиції (RMSD).
- 2) Добре відомо, що процедура докінгу, яка використовує так звані «генетичні алгоритми» оптимізації не відповідає, взагалі кажучи, найкращій в енергетичному сенсі геометрії ліганду і його розташування у кармані зв'язування. В зв'язку із цим в відповідних програмах вводиться такий параметр як exhaustiveness. Крім того, зазвичай, використовують певну кількість «прогонів» процедури докінгу. Було б добре, якщо б в дисертації було наведено величину exhaustiveness та кількість прогонів. Наскільки великий розкид в результатах докінгу було отримано? Разом із тим в роботі систематично наводяться дані щодо параметрів сітки де проводиться докінг, що має незначний інформаційний сенс.
- 3) SIRT1 має два важливих карманів зв'язування. Один з них алостеричний регіон, є відповідальним за активізацію ферменту а інший за ігібування його дії. Було б дуже цікаво співставити афінність досліджених сполук для обох сайтів.
- 4) Деякі дані недостатньо висвітлені в дисертації. Так в третьому розділі вказується, що «...для визначення гнучкого та незв'язаного (?) обертання молекул були розраховані торсійні кути...». Що це означає ? Як були розраховані ці кути ? І якими вони власне виявились ?
- 5) До цього я б додав дискусійне питання щодо конформаційної жорсткості молекул-лігандів в процедурі докінгу. Адже використання нежорсткої молекули з «вільними» торсійними кутами зовсім не гарантує отримання найкращої моди зв'язування. Чи можливо геометрія ліганду була оптимізована і далі використовувалась у «жорсткому» варіанті ? Ці питання треба було б висвітлити.
- 6) Знається в дисертації зовсім не було використано гнучкий за амінокислотними залишками (flexible) докінг. А жаль! У купі із розрахунками для «жорсткого» та «нежорсткого» ліганду, а також розрахунок при наявності кількох молекул води в кармані зв'язування (таке було зроблено в роботі), отримані дані могли б бути цінними з методичної точки зору. Крім того гнучкість рецептору може бути важливим фактором для розуміння біохімічного процесу активації ферменту.

КУЛИК Олеся Геннадіївна, кандидат хімічних наук, доцент, заступник директора Інституту хімії функціональних матеріалів (рецензент), оцінила роботу позитивно, висловила наступні зауваження/питання:

- 1) У роботі описано синтез та результати молекулярного докінгу для солей та відповідних основ похідних імідазолу 1-4. Однак високопродуктивний скринінг для визначення інгібуючої активності був проведений лише для гідрохлоридів. Які причини обґрунтовують вибір саме солей для цього експерименту, і чому основи були відкинуті?
- 2) Молекулярний докінг проводили окремо для S- та R-оптичних ізомерів похідних піразоліну та бензодіазепіну. У формі якого стереоізомеру було синтезовано ці сполуки та використано для подальшого високопродуктивного скринінгу?

- 3) Сполука **7** продемонструвала найнижчу інгібуючу активність за результатами високопродуктивного скринінгу, а сполуки **9** та **10** виявилися слабкими активаторами, хоча за даними молекулярного докінгу їх афінність зв'язування з сіртуїном була практично на тому ж рівні, що й у відомого інгібітора **Ex527**. Як можна пояснити цю розбіжність між результатами скринінгу та докінгу?
- 4) Катіонні похідні імідазолу **2a** та **4a** зв'язуються з рецептор-зв'язуючим мотивом RBM S-RBD SARS-CoV-2 в ділянці, яка не містить контактуючих залишків, що безпосередньо взаємодіють з ACE2. Подібне спостерігається і для бензодіазепінових похідних **11S** та **13R**, які хоч і зв'язуються з S-RBD, але в неактивній ділянці білка, яка не містить контактуючих залишків для зв'язування. Чи свідчать ці дані про те, що вищезгадані сполуки не мають потенціалу для інгібування утворення комплексу RBD/ACE2?
- 5) Механізми біологічної дії похідних імідазолів, N-ацилгідразонів і бензодіазепінів щодо ферменту SIRT1 досліджувалися за допомогою молекулярного докінгу та високопродуктивного скринінгу, причому для більшості сполук спостерігалася кореляція між цими методами. Дослідження зв'язування з рецептором S-RBD SARS-CoV-2 проводилося виключно методом молекулярного докінгу. Чи є можливим застосування методу високопродуктивного скринінгу в цьому випадку? Якщо так, то чому його не використовували?
- 6) На схемах синтезу похідних N-ацилгідразонів, імідазолів і бензодіазепінів бракує умов реакції та інформації щодо виходів цільових сполук. Зокрема, який бутанол (н-бутанол чи трет-бутанол) використовувався для синтезу сполук **3a** та **4a**?
- 7) У експериментальній частині зазначено, що хід реакцій контролювали методом тонкошарової хроматографії, однак ніде не вказано, які саме суміші елюентів використовувалися у кожному випадку.
- 8) Похідні імідазолу та бензодіазепіну були виділені з реакційної суміші шляхом фільтрування утвореного осаду з наступним промиванням відповідним розчинником. Якщо виходи похідних імідазолу при цьому способі досить високі (63-90%), то виходи похідних бензодіазепінів – середні (46-67%). Чи є це наслідком неповного реагування вихідних сполук або утворення побічних продуктів? Які інші причини можуть впливати на виходи цільових продуктів?

ОМЕЛЬЧЕНКО Ірина Владиславівна, кандидат хімічних наук, молодший науковий співробітник відділу рентгеноструктурних досліджень та квантової хімії ім. О. В. Шишкіна НТК ІМК НАНУ (рецензент), оцінила роботу позитивно, висловила наступні зауваження:

- 1) Зв'язок між можливою біологічною дією сполук на рецептори SIRT1 та спайковий білок коронавірусу SARS-COV-2 розкрито недостатньо детально.
- 2) Опис міжмолекулярних взаємодій варто дещо впорядкувати, використовуючи принаймні одну систему термінологій. Так, у третьому та четвертому розділах поруч в тексті зустрічаються терміни на кшталт « π - π взаємодії», « π - σ взаємодії», «ван-дер-Ваальсові взаємодії», «гідрофобні взаємодії», які власне можуть бути різним найменуванням для одного і того ж типу міжмолекулярних взаємодій.
- 3) Бракує детальнішого обговорення результатів високопродуктивного скринінгу синтезованих сполук (розділ 3) та порівняння результатів цього скринінгу із теоретичними даними.
- 4) У багатьох ілюстраціях (наприклад, 3-19, 3-20, 3-26, 3-27 і всіх аналогічних, де наведено 3D візуалізацію результатів молекулярного докінгу) бракує опису кольорового кодування для частини малюнків з 3D моделлю.
- 5) Дисертацію мігло б збагатити порівняння ефективності досліджуваних сполук у зв'язуванні з рецепторами коронавірусу SARS-COV-2 із вже відомими сполуками, які наразі розглядаються як перспективні ліки, що інгібують реплікацію COVID-19.
- 6) У дисертації виявлено незначну кількість друкарських помилок.

ЧЕБАНОВ Валентин Анатолійович, чл.-кор. НАНУ, доктор хімічних наук, професор (голова СВР) оцінив роботу позитивно, підкреслив безперечну актуальність поданого дослідження та високу кваліфікацію, яку продемонструвала здобувачка під час захисту.

Результати відкритого голосування:

«За» – 5 членів ради,

«Проти» – 0 членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує

Світлані КОВАЛЕНКО

(власне ім'я, прізвище, здобувачки у давальному відмінку)

ступінь доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки


(галузь знань)

за спеціальністю (спеціальностями) 102 Хімія

(код і найменування спеціальності (спеціальностей) відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої вченої ради



(підпис)

Валентин ЧЕБАНОВ
(власне ім'я та прізвище)

Підпис Валентина ЧЕБАНОВА засвідчую

В.о. вченого секретаря
НТК «Інститут монокристалів» НАНУ,
д.т.н., с.д.




Ірина БЕСПАЛОВА