

## Тема роботи

# Біологічна активність частково гідрованих нітрогенвмісних гетероциклічних сполук

КЕРІВНИК: Д.Х.Н., ПРОФ. ДЕСЕНКО С.М.

АСПІРАНТ: КОВАЛЕНКО С.В.

# Мета роботи

Дослідження біологічної активності похідних  
нітрогенвмісних гетероциклічних сполук

---

## Напрями

1. Визначення біологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів - модуляторів активності деацетилази сіртуїн-1 (SIRT1) методами молекулярного докінгу
2. Визначення противірусної активності нітрогенвмісних гетероциклів (SARS-CoV-2) методами молекулярного докінгу

# Освітня складова

- **За перший рік навчання успішно складено освітню складову за дисциплінами:**

1. Іноземна мова професійного спрямування для підготовки аспірантів до рівня загальноєвропейського стандарту володіння мовою C1 – *відмінно*

2. Філософія науки та культури - *відмінно*

- **За другий рік навчання успішно складено освітню складову за дисциплінами:**

1. Підготовка наукових публікацій та проєктів – *відмінно*

2. Сучасні методи синтезу та аналізу – *відмінно*

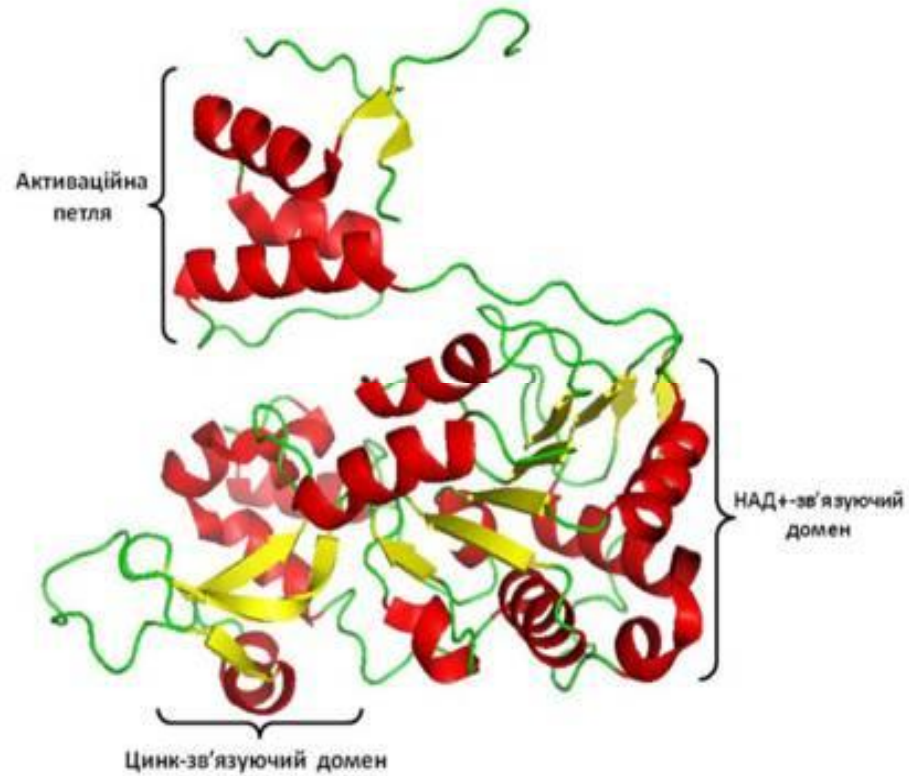
3. Будова речовини та сучасні методи дослідження - *відмінно*

# Програмне забезпечення для здійснення молекулярного докінгу

---

- 1. Avogadro** – програма 3D - моделювання та оптимізації геометрії хімічних структур
- 2. Jmol** - програма молекулярного моделювання хімічних структур в 3-х вимірах
- 3. PyMol** - програма візуалізації молекул, що дозволяє створювати трьохвимірні зображення низькомолекулярних сполук та біологічних макромолекул (білків)
- 4. AutoDockTools (MGLTools) та AutoDock Vina** - пакет програм для автоматизованого молекулярного докінга.

# Структура білка SIRT1 для стикування (структура 4ZZI із бази даних PDB)

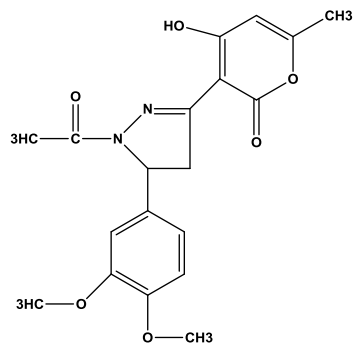


# Визначення параметрів сайту зв'язування із SIRT1

The image shows a software interface for grid generation, likely used for molecular docking. The main window displays a 3D ribbon model of a protein structure (SIRT1) in white, with a red and blue surface representation of the binding site. A yellow star is visible on the red surface. The interface includes a menu bar with 'Compute', 'Hydrogen Bonds', 'Grid3D', and 'Help'. Below the menu bar are icons for 'Run' and 'Analyze'. A 'Grid Options' dialog box is open on the left, showing the following settings:

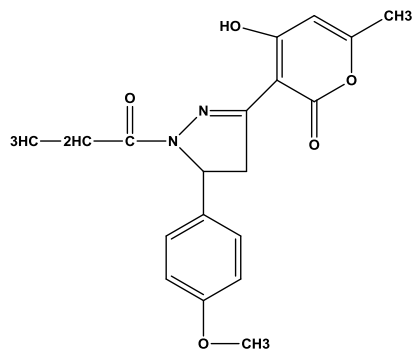
- File Center View Help
- Current Total Grid Pts per map: 132651
- number of points in x-dimension: 50
- number of points in y-dimension: 50
- number of points in z-dimension: 50
- Spacing (angstrom): 0.375
- Center Grid Box: <offset>
- x center: 5
- y center: 33
- z center: -3

The bottom status bar shows 'Mod: Alt L', 'Time: 1.000', 'Selected: 8 Molecules', 'Done: 100%', 'Spin off', 'LER: 90.9', and '18:52'.



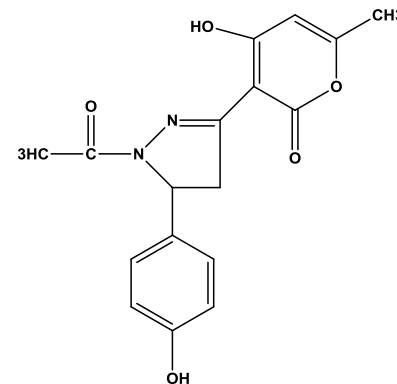
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-9.1	0.000	0.000
2	-8.7	3.023	7.399



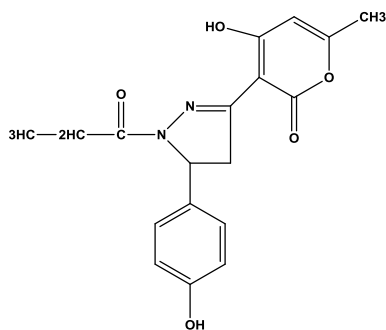
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-8.9	0.000	0.000
2	-8.8	3.008	7.629



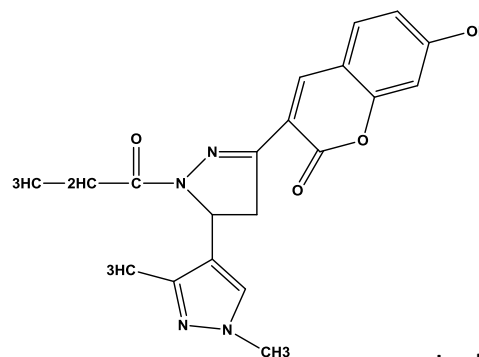
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-9.5	0.000	0.000
2	-9.4	2.018	2.386



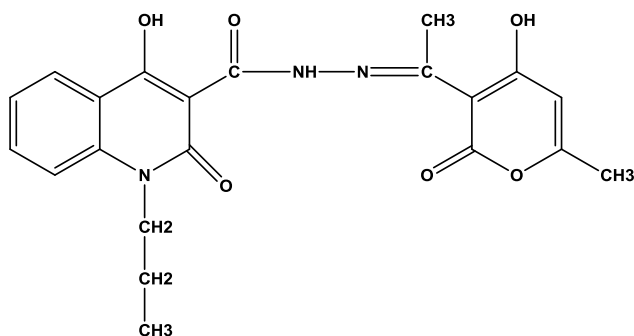
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-8.9	0.000	0.000
2	-8.7	3.027	7.594



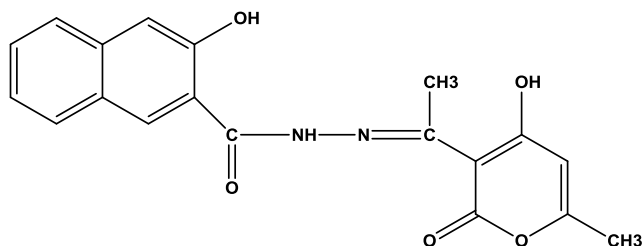
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-11.3	0.000	0.000
2	-9.9	2.045	2.867



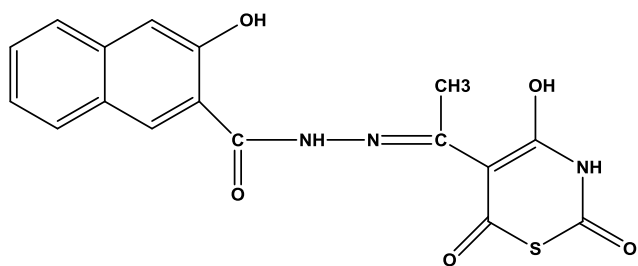
mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-9.0	0.000	0.000
2	-8.9	2.217	7.648



mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

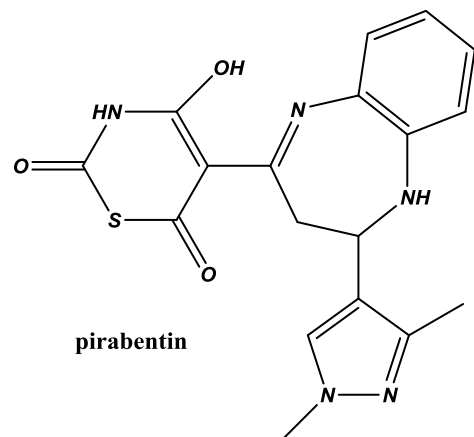
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-10.6	0.000	0.000
2	-10.0	2.534	3.512



mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

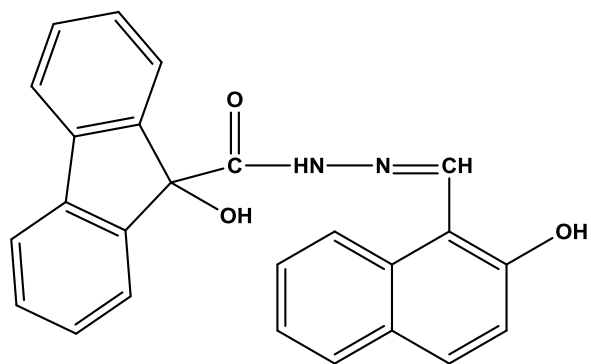
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-11.4	0.000	0.000
2	-10.7	1.763	3.015





mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

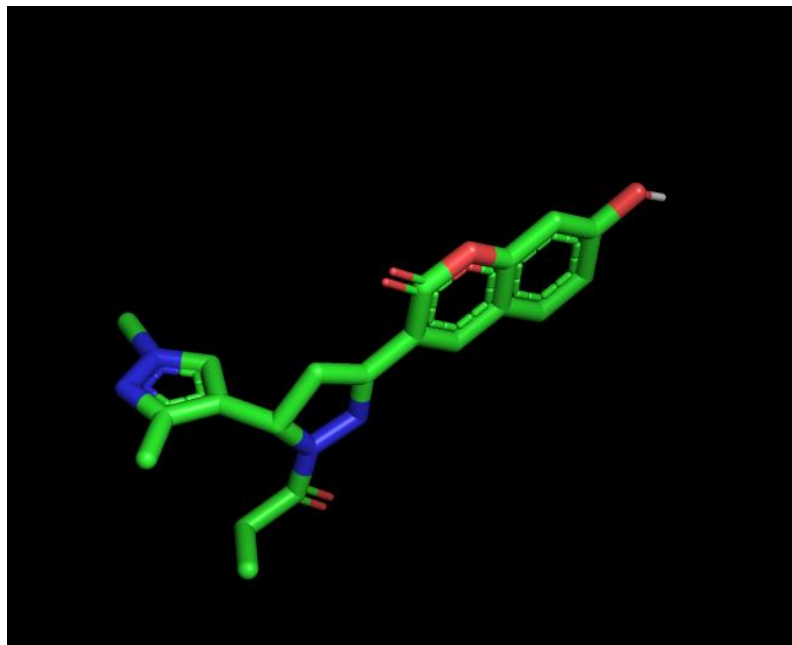
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-9.7	0.000	0.000
2	-9.6	2.901	6.200



mode | affinity | dist from best mode  
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.

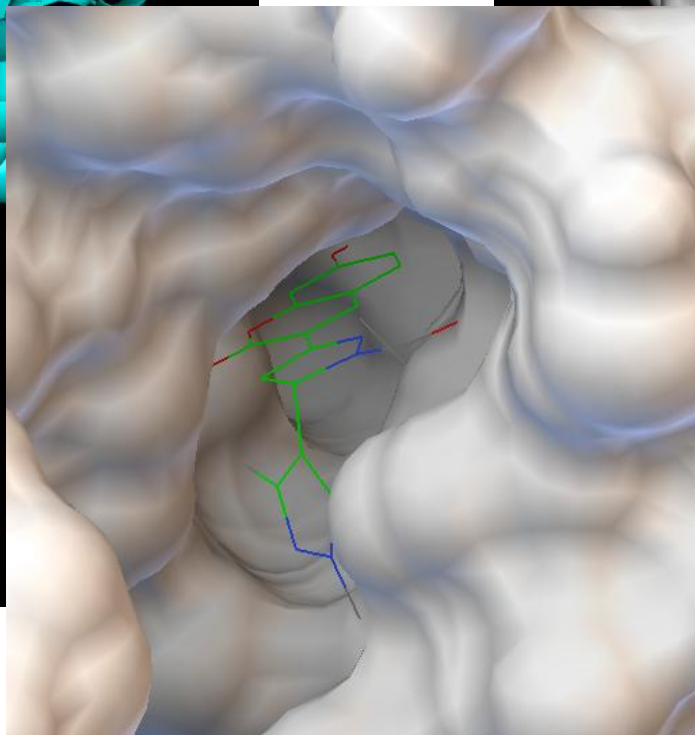
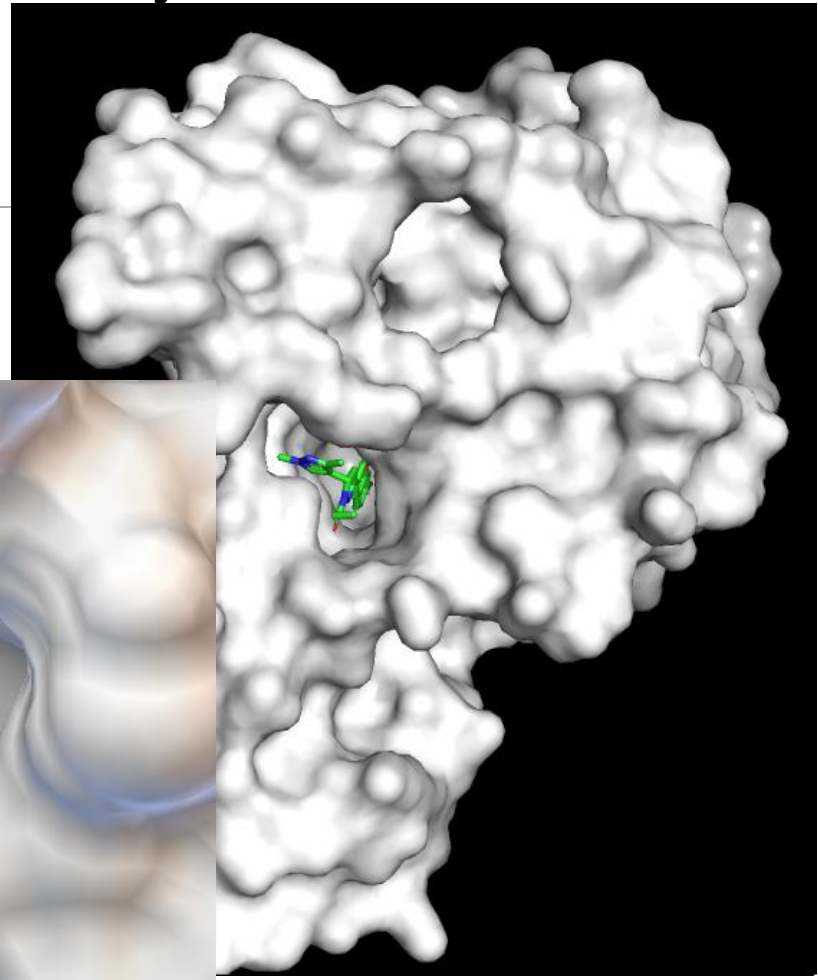
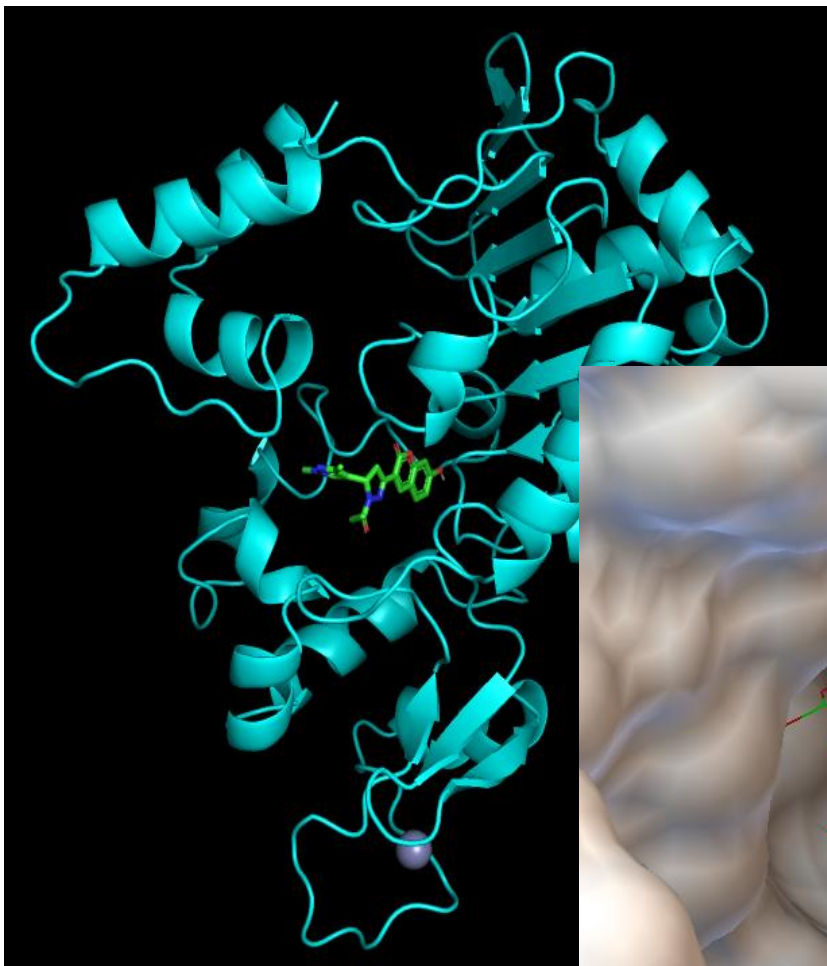
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	dist from best mode rmsd u.b.
1	-11.7	0.000	0.000
2	-11.1	1.698	2.512

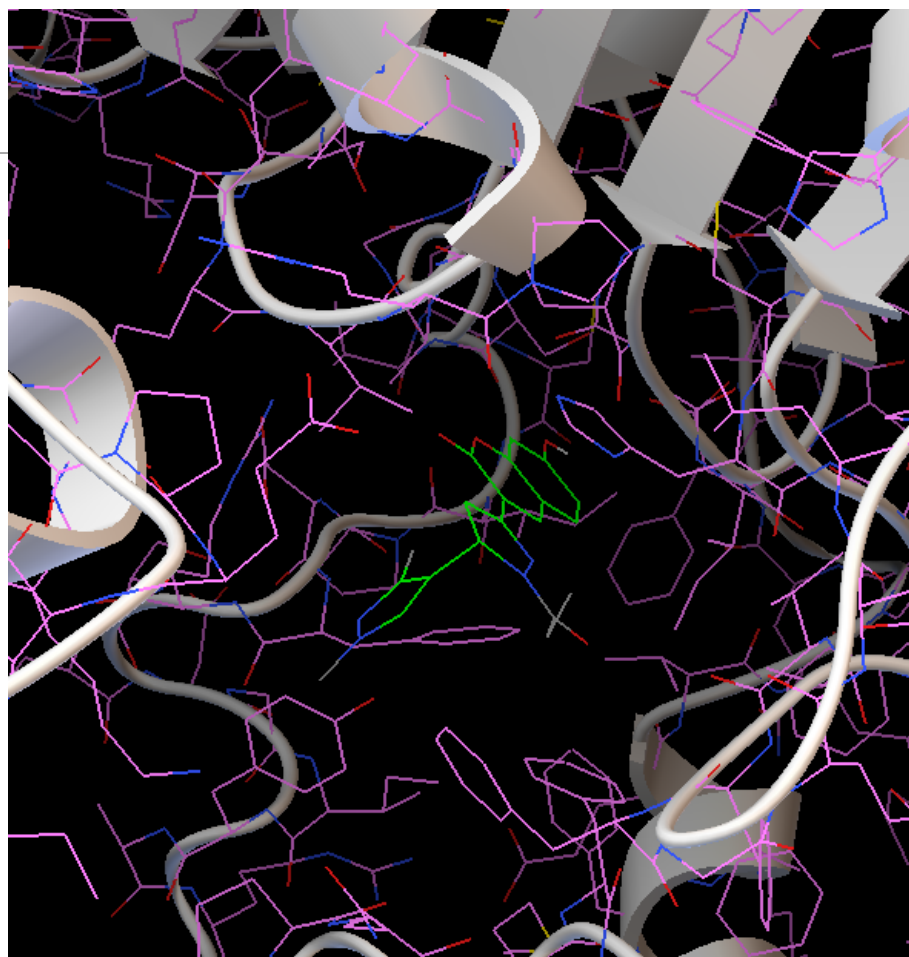
# 3-(1',3'-диметил-2-пропіоніл-3,4-дигідро-1'Н, 2Н-3,4'-біпіразол-5-іл)-7-гідрокси-2Н-хромен-2-ону



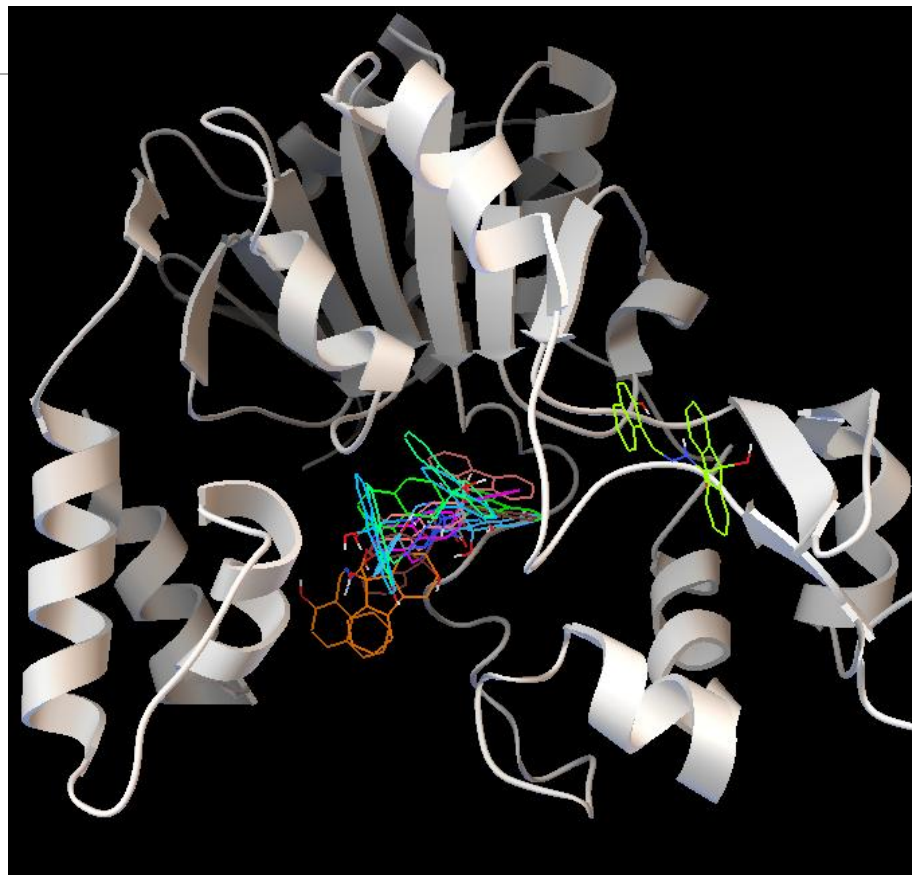
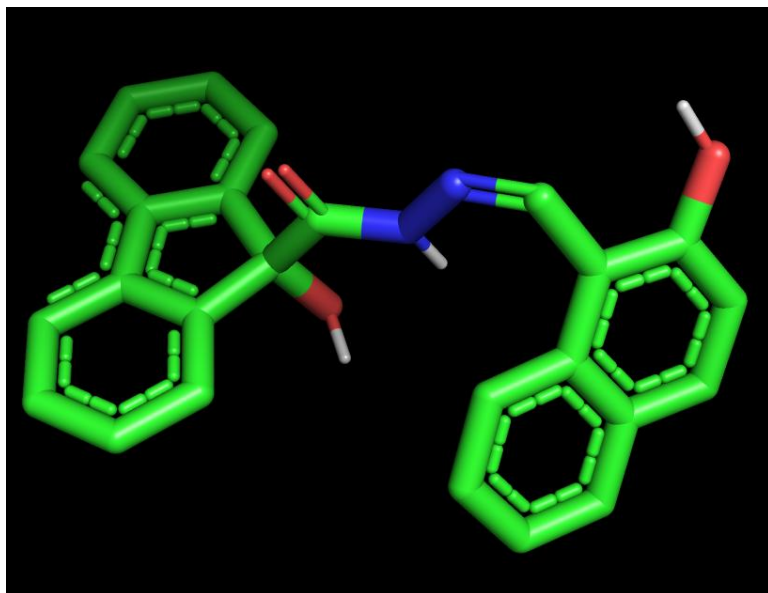
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-11.3	0.000	0.000
2	-9.9	2.045	2.867

**3-(1',3'-диметил-2-пропіоніл-3,4-дигідро-1'Н, 2Н-3,4'-біпіразол-5-іл)-7-гідрокси-2Н-хромен-2-ону**





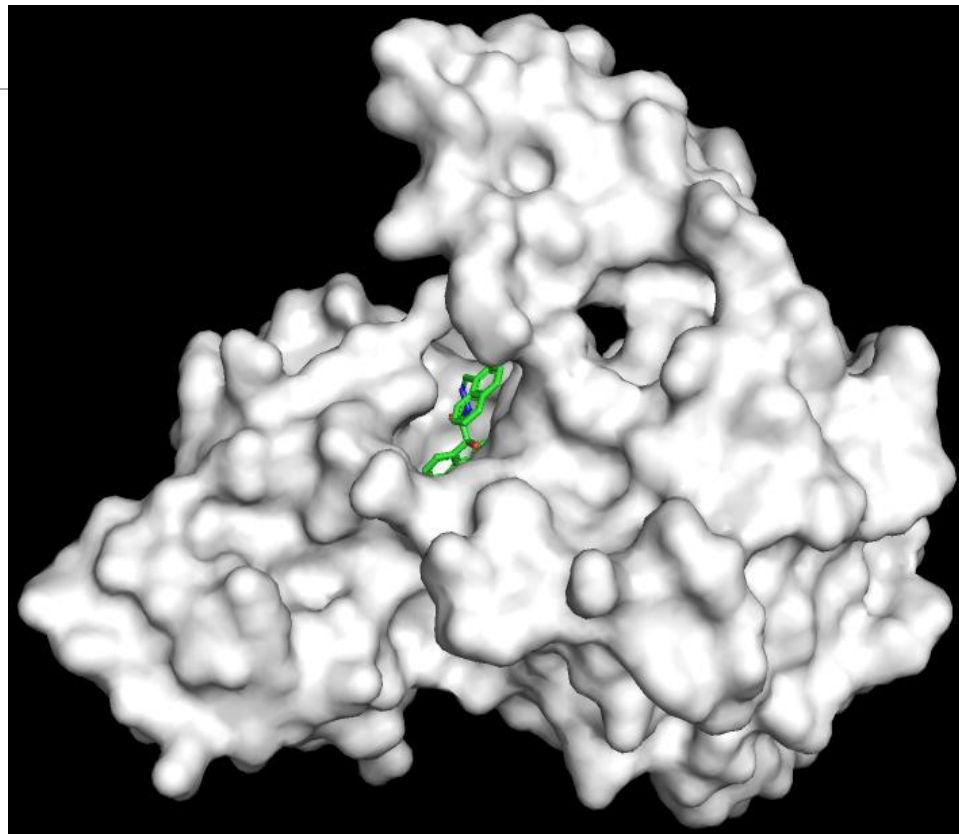
# 9-гідрокси-N'-[(1E)-(2-гідрокси-1-нафтил)метилден]-9H-флуорен-9-карбогідрзиду

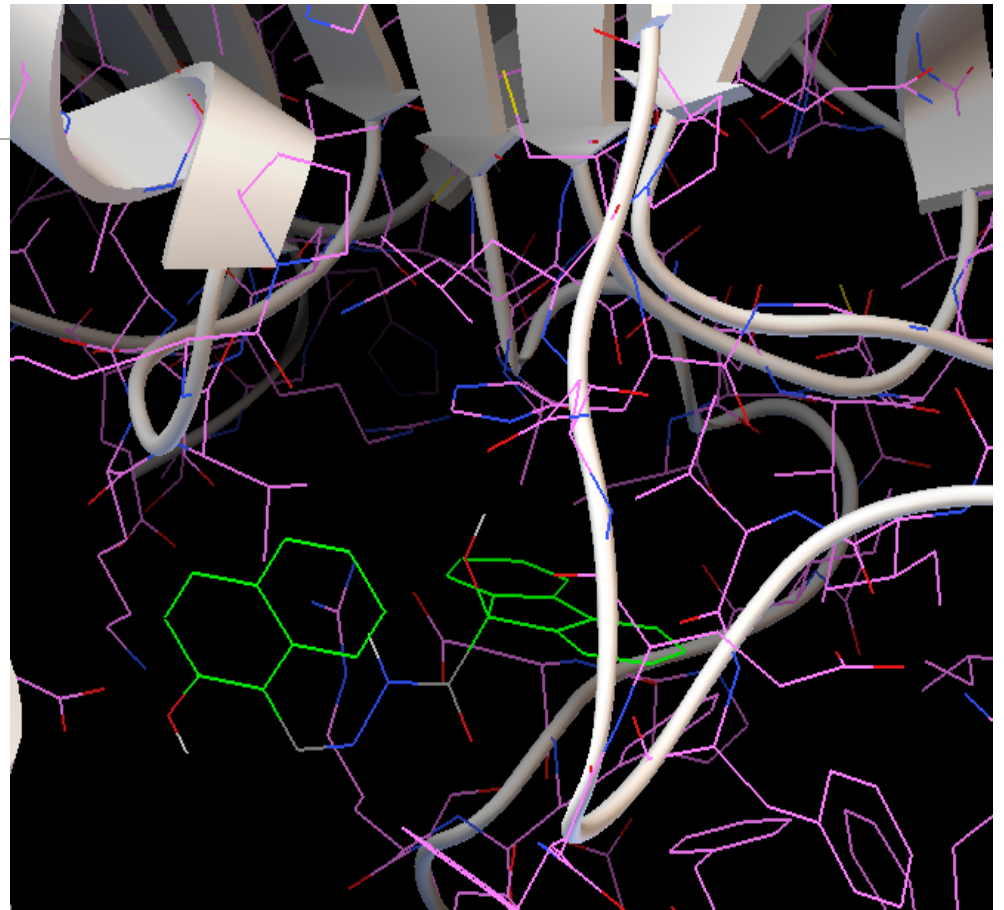
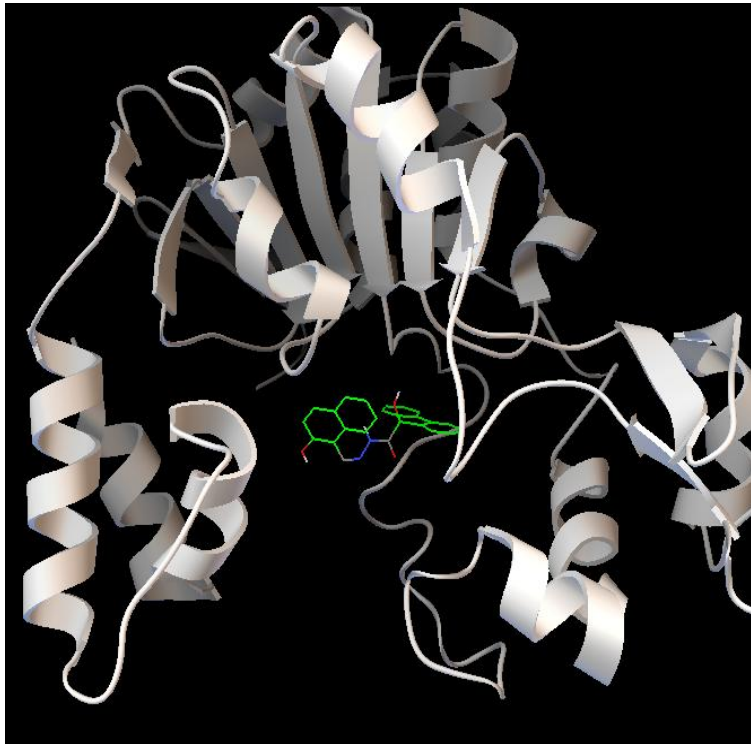


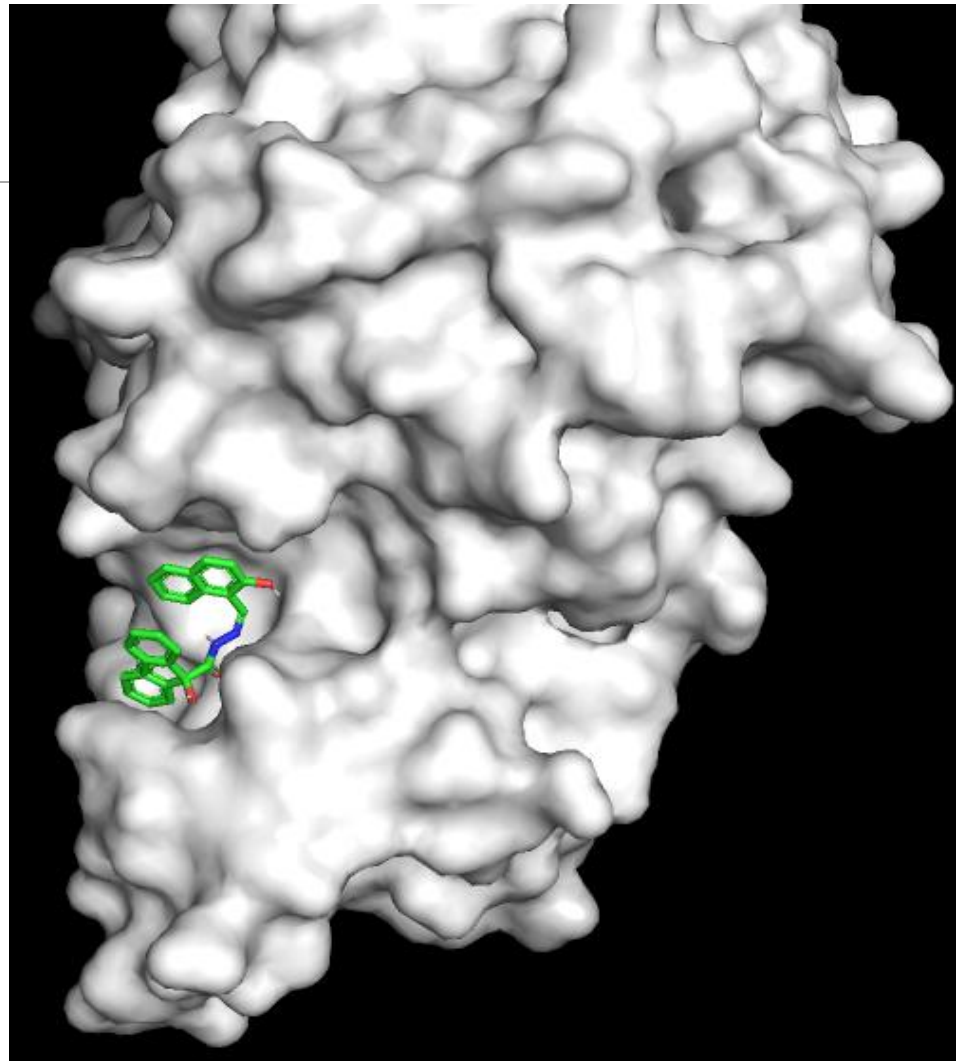
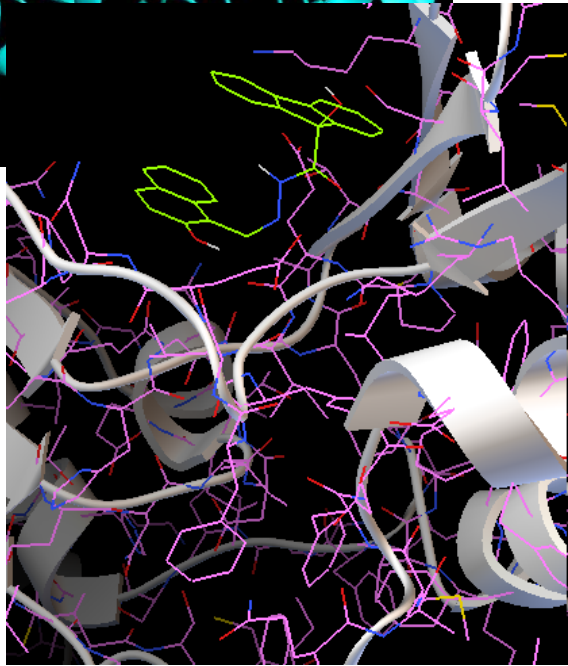
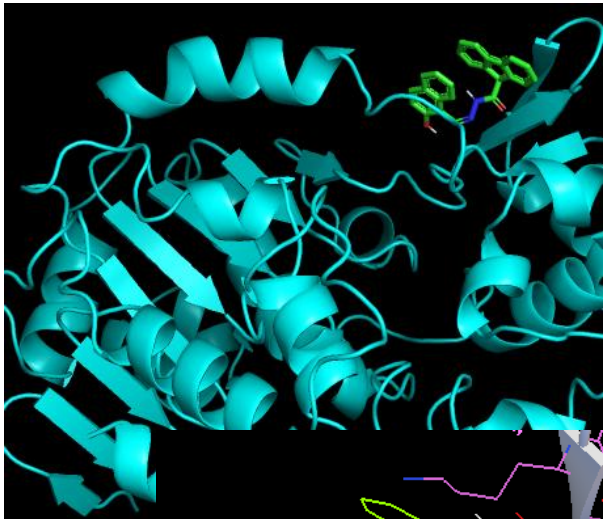
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
------	------------------------	----------------------------------	-----------

1	-11.7	0.000	0.000
2	-11.1	1.698	2.512

# 9-гідрокси-N'-[(1E)-(2-гідрокси-1-нафтил)метилден]-9H-флуорен-9-карбогідразиду

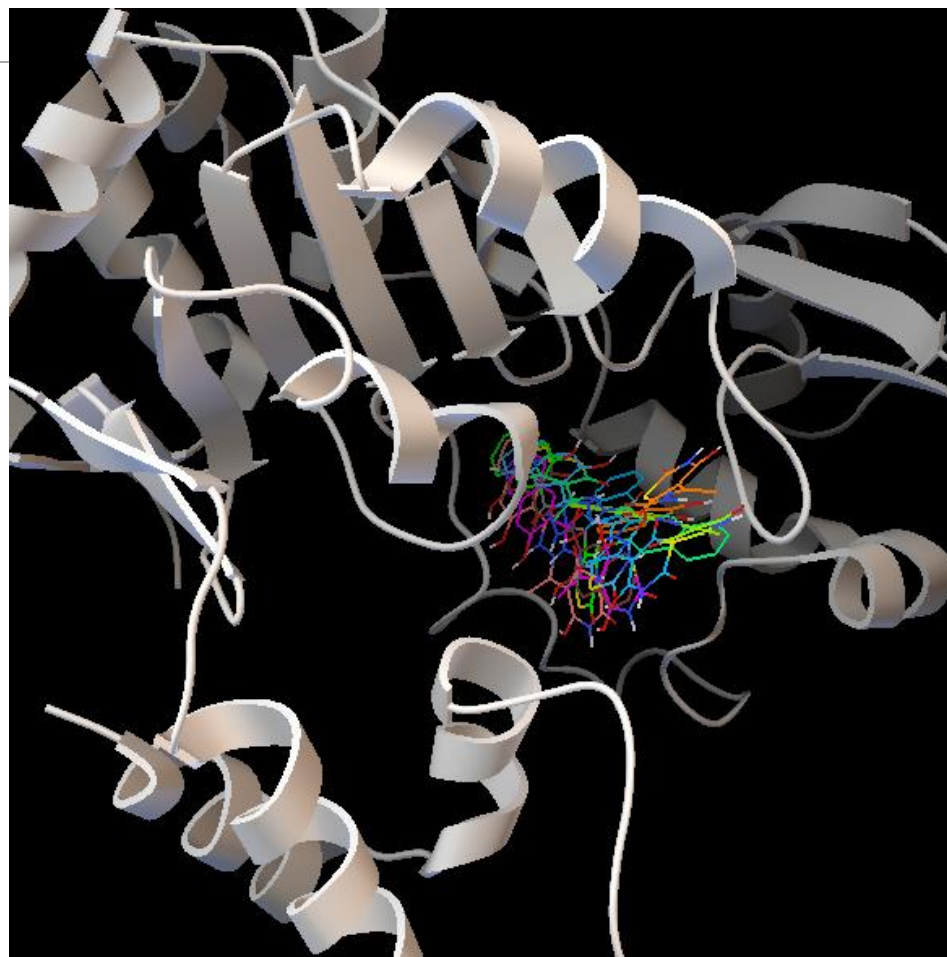
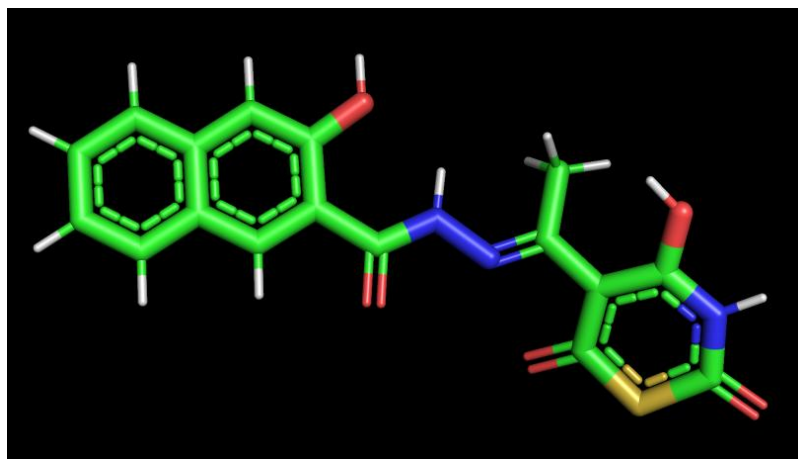








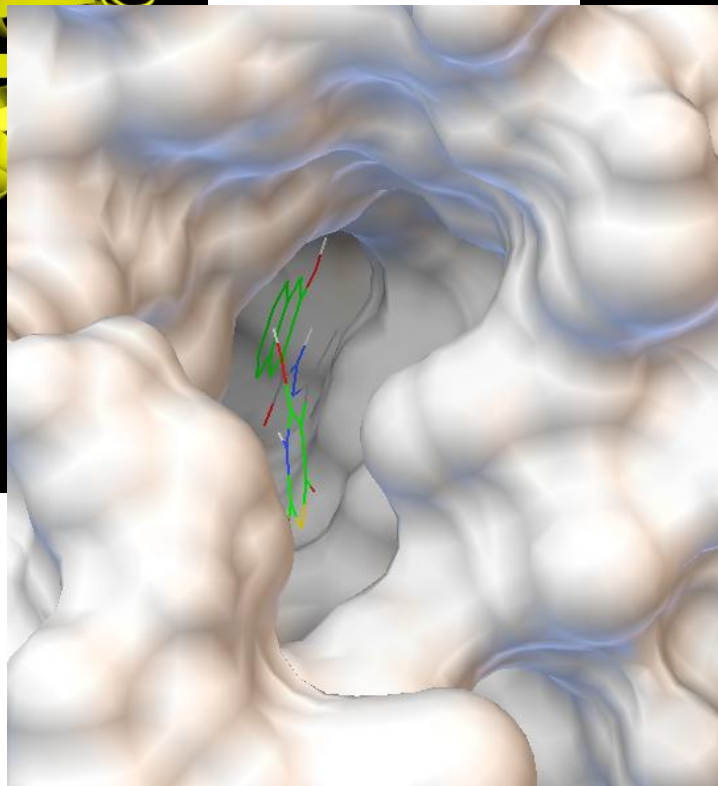
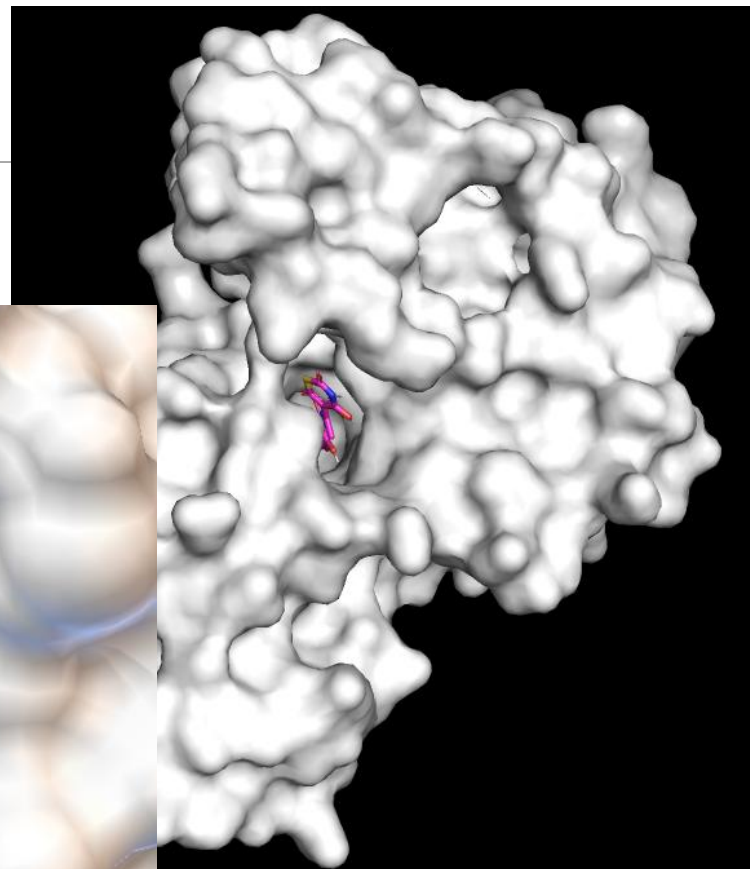
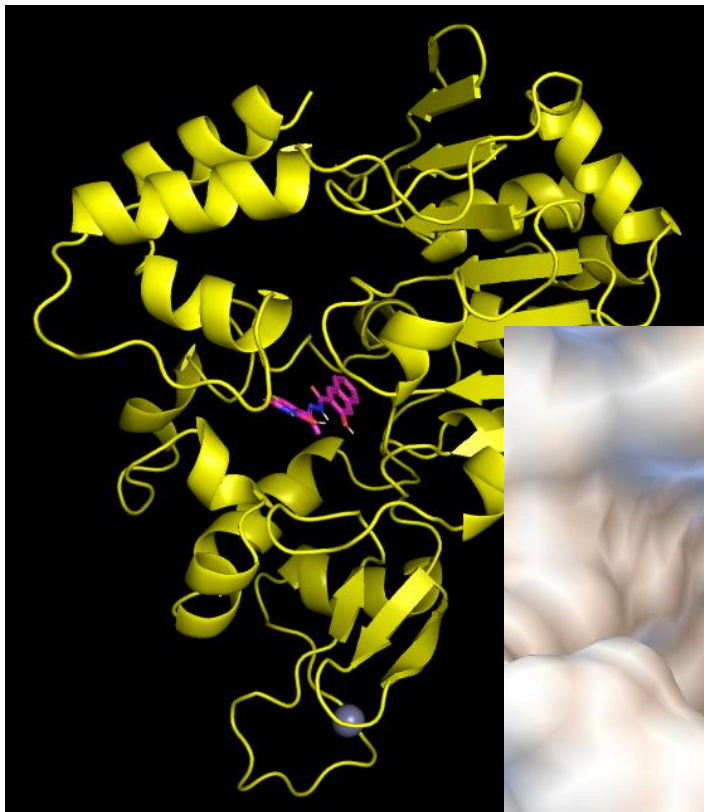
# 3-гідрокси-N'-[(1E)-1-(2,4,6-триоксо-1,3-тіазинан-5-іліден)етил]-2-нафтогідразиду

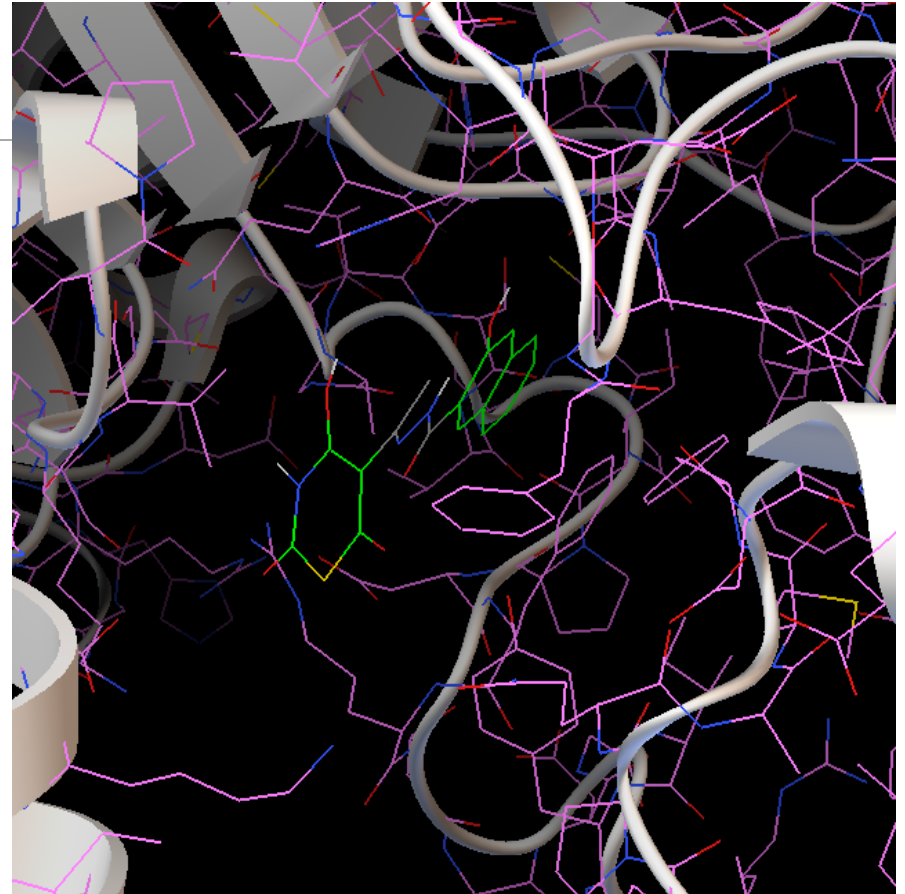
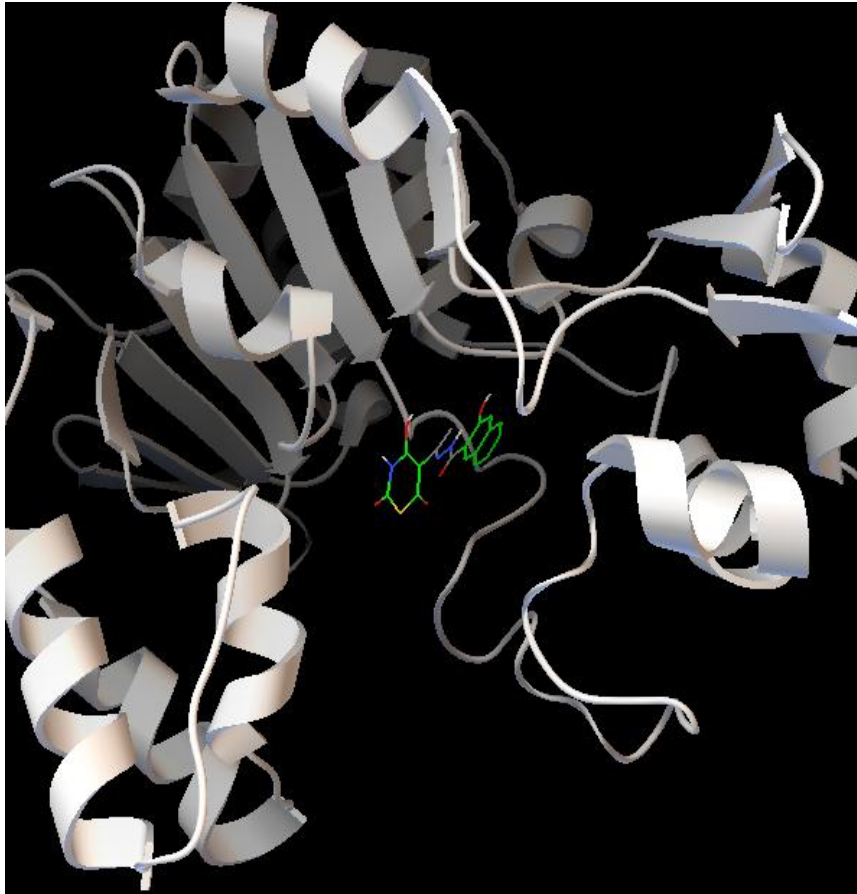


mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.

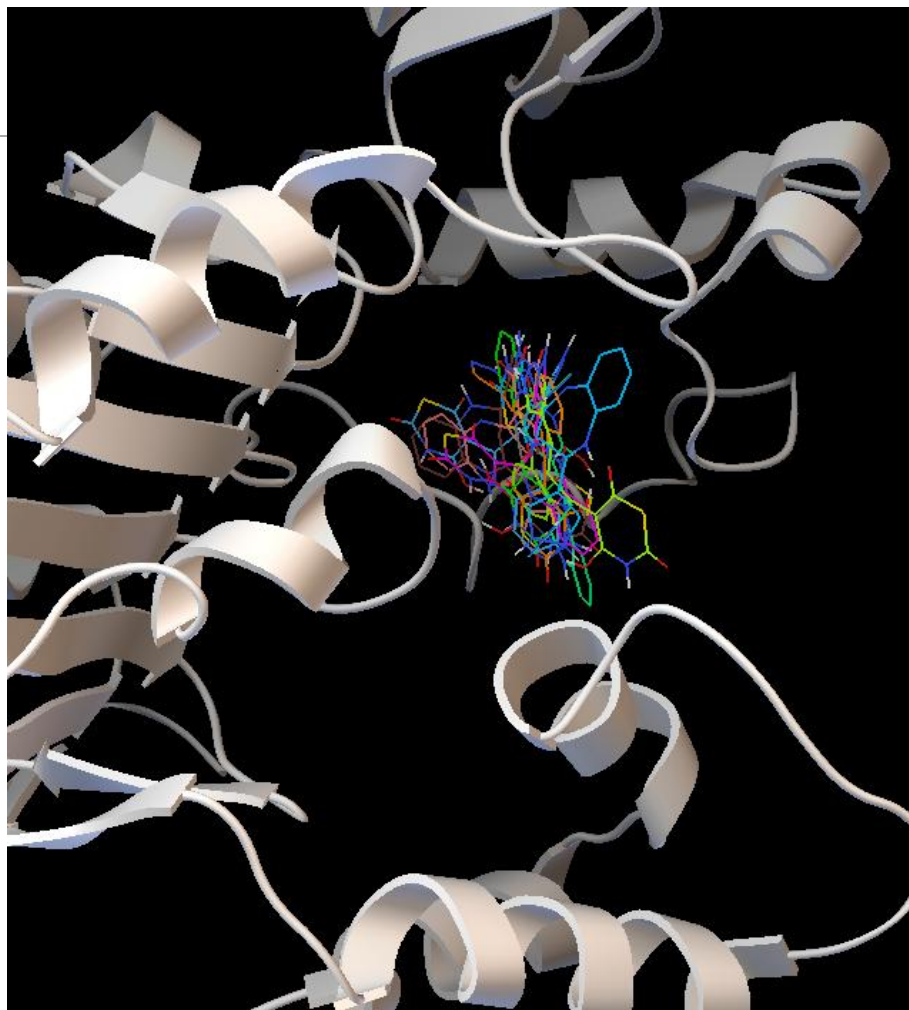
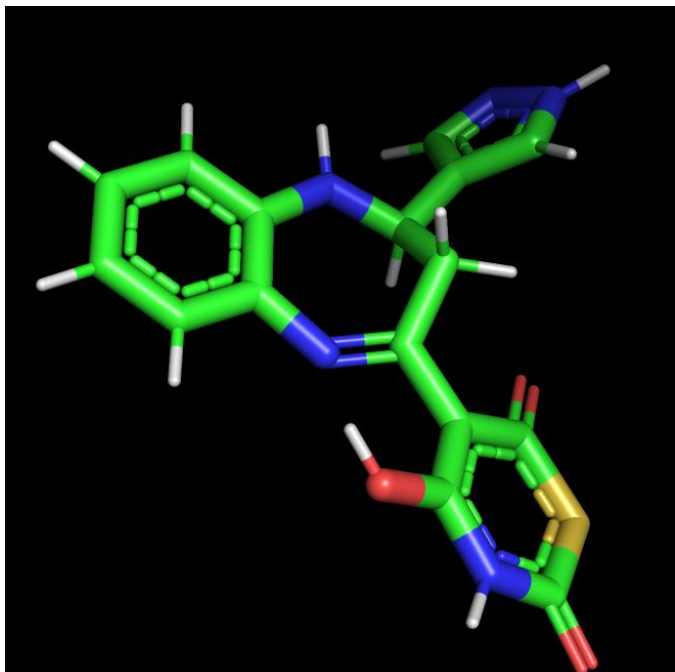
1	-11.4	0.000	0.000
2	-10.7	1.763	3.015
3	-10.6	1.963	2.337

# 3-гідрокси-N'-[(1E)-1-(2,4,6-триоксо-1,3-тіазинан-5-ілден)етил]-2-нафтогідразиду





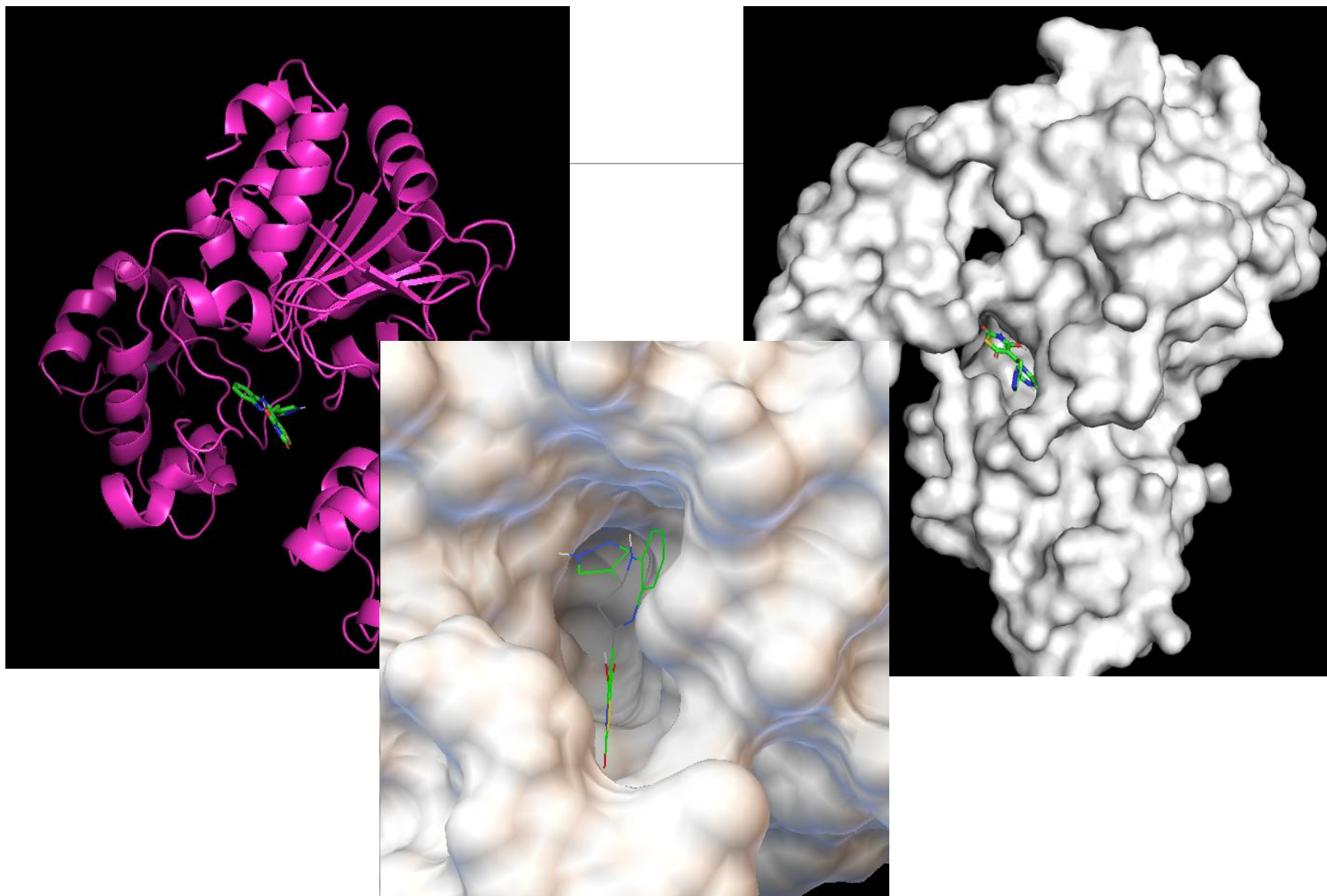
5-[2-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-1,5-бензодіазепін-4-іл]-4-гідрокси-2H-1,3-тіазин-2,6(3H)-діон (пірабентин)

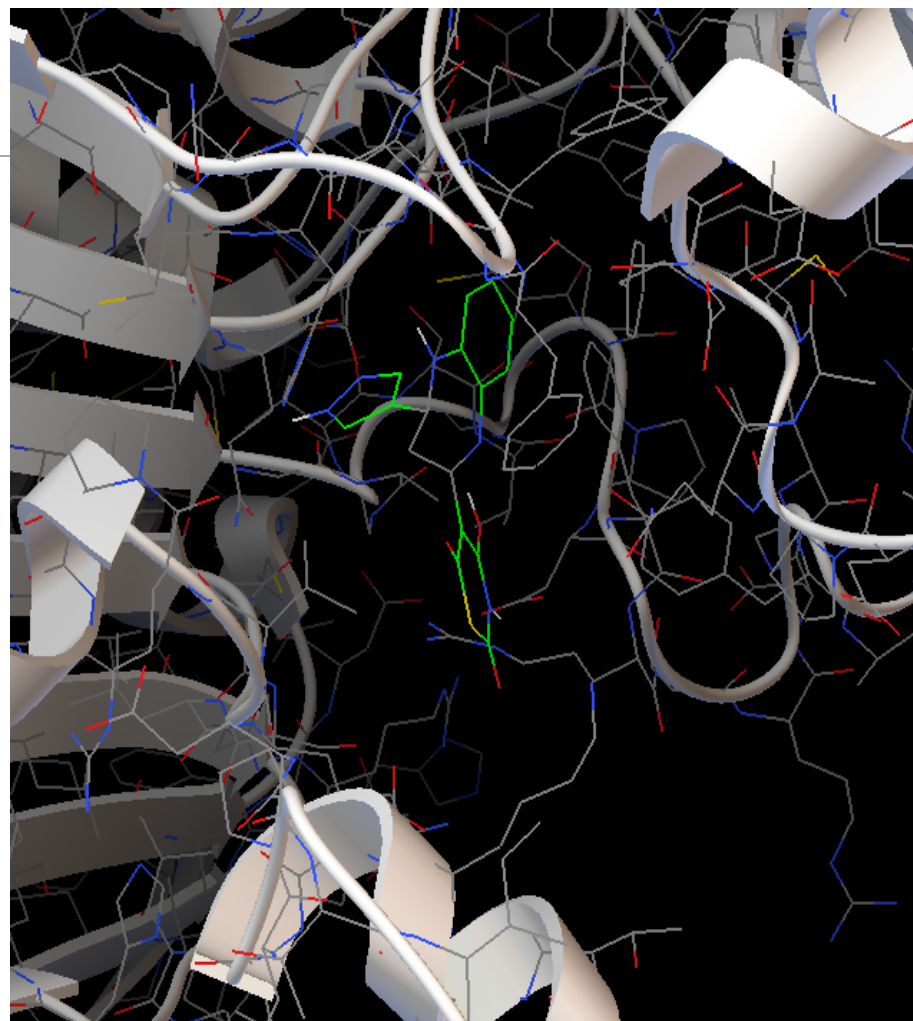


mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
------	------------------------	----------------------------------	-----------

1	-9.7	0.000	0.000
2	-9.6	2.901	6.200

5-[2-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепін-4-іл]-4-гідрокси-2Н-1,3-тіазин-2,6(3Н)-діон (пірабентин)






На сьогодні зниження захворюваності, пов'язаної з COVID-19, залишається глобальним пріоритетом. Механізми інвазії вірусу *SARS-CoV-2* в клітку-господаря вже добре вивчені і порушення ролі білків, що беруть участь в стадіях проникнення, розповсюдження і реплікації вірусу *SARS-CoV-2*, є потенціалом для розробки та вивчення противірусної активності низькомолекулярних сполук.

На сьогодні разом з к.х.н М.Ю. Горобцем визначено найбільш реальні мішені для перевірки противірусної активності синтезованих у нас нітрогенвмісних гетероциклічних сполук як агентів проти *SARS-CoV-2* з використанням підходів молекулярного докінгу.

*За результатами цієї роботи до журналу Drug Discovery Today подано статтю «Drug Repurposing against SARS-CoV-2 Forecasted by Computational Approaches»*

Sumit Kumar<sup>1,†</sup>, Sveta Kovalenko<sup>2, †</sup>, Shakshi Bhardwaj<sup>3</sup>, Aaftaab Sethi, Nikolay Yu. Gorobets<sup>2\*</sup>, Sergey Desenko<sup>2\*</sup>, Poonam\*, Brijesh Rathi\*

<sup>2</sup>Department of Chemistry of Heterocyclic Compounds, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals”, National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, 61001, Ukraine



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ)