

## Відгук

на дисертаційну роботу Остринської Ольги Василівни “Розробка низькомолекулярних інгібіторів протеїнкінази СК2”, представленої на здобуття наукового ступеню кандидата наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія.

Раціональний дизайн низькомолекулярних органічних інгібіторів протеїнкіназ є важливою складовою сучасної біотехнології та біомедичної хімії. Високоєфективні специфічні інгібітори застосовуються у вивченні ролі ензимів у мережі сигнальних шляхів клітини і розробки нових фармацевтичних препаратів.

Метою роботи О.В. Остринської був раціональний дизайн нових низькомолекулярних інгібіторів протеїнкінази СК2 людини та дослідження їх взаємодії з амінокислотними залишками АТФ-зв'язувального сайту цього ензиму методом молекулярного моделювання.

Актуальність роботи не викликає сумнівів, оскільки пошук препаратів, придатних для застосування в клініці, діагностиці та наукових досліджень є одним з найбільш актуальних питань, які ставить сучасна наука перед біотехнологією. Вимоги до біотехнологічного продукту чітко зазначені: простота одержання та очистки, ефективна і регульована комплексна дія, відсутність побічних ефектів. Необхідно підкреслити вдалий вибір мішені – протеїнкінази СК2, що задіяна в регуляції великої кількості біохімічних функцій та інтеграції практично всіх шляхів внутрішньоклітинного сигналіngu. Саме участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах робить протеїнкіназу СК2 цікавою і перспективною мішенню для пошуку інгібіторів, які в свою чергу можуть бути важливим інструментом у вивченні сигнальних шляхів клітини та успішно використовуватися в клінічній терапії.

Дисертація побудована за традиційною схемою, але варто підкреслити високий рівень оформлення. Матеріали дисертації, викладені на 149 сторінках машинописного тексту, складаються із вступу, огляду літератури,

матеріалів і методів досліджень, власних досліджень, узагальнення результатів досліджень, висновків та списку літературних джерел (205 найменувань), серед яких переважають публікації останніх років. Дисертація містить 33 рисунки, 16 таблиць.

У вступі дисертантом сформульовані актуальність теми, мета та завдання дослідження, наукова новизна, теоретичне та практичне значення роботи.

В огляді літератури автором узагальнено сучасні уявлення щодо будови протеїнкінази СК2, особливості первинної структури каталітичних субодиниць протеїнкінази СК2 – СК2 $\alpha$  та СК2  $\alpha'$ , будови АТФ-акцепторного сайту СК2 $\alpha$ , як області зв'язування інгібіторів, а також ролі протеїнкінази СК2 та її каталітичних субодиниць в регуляції процесів життєдіяльності і загибелі клітин. Представлений матеріал свідчить про знання автором літератури з даного питання і розуміння стану проблеми. За об'ємом висвітленого матеріалу та його новизною можна заключити, що автор належним чином ознайомився з сучасним станом даних щодо досліджуваної теми.

В 2-ому розділі представлено великий набір сучасних методів дослідження: для виконання поставлених завдань автором застосовано комплекс відповідних молекулярно-біологічних, біохімічних, генно-інженерних, статистичних методів. Не можна не звернути увагу на використання автором роботи раціонального драг-дизайну – одного з ефективних підходів, що застосовується для створення нових фармпрепаратів.

В розділах 3-6 наведено результати власних досліджень. Внаслідок продуманого та виконаного на високому методичному рівні дослідження отримано вагомі наукові здобутки. Сформульовані висновки дисертаційної роботи є логічними і відповідають представленим результатам.

Найбільш суттєві результати, які одержані дисертантом.

Проведено рецепторно-орієнтований віртуальний скринінг комбінаторної бібліотеки низькомолекулярних органічних сполук за допомогою молекулярного докінгу.

Розроблено та охарактеризовано п'ять класів низькомолекулярних інгібіторів протеїнкінази СК2 – 3,4,5,6-тетра гідротіопірано[1,3-d]тіазоли, 4'-гідроксифлавоноли, 4'-карбоксифлавоноли, (тієно[1,3-d]піримідин-4-ілтіо)карбонові кислоти та (тієно[1,3-d]піримідин-4-іламіно)карбонові кислоти. Проаналізовано залежність «хімічна структура – інгібувальна активність» ідентифікованих сполук. На основі даних, отриманих в результаті молекулярного моделювання, побудовано моделі взаємодії розроблених інгібіторів з АТФ-зв'язувальним сайтом протеїнкінази СК2 та вироблено рекомендації щодо подальшої хімічної оптимізації

Більше половини отриманих сполук пригнічують активність СК2 в субмікромолярному діапазоні концентрацій.

Досліджено кінетичні характеристики найбільш активних інгібіторів та встановлено, що вони є селективними щодо протеїнкінази СК2.

Найактивніші з розроблених інгібіторів протестовано на рекомбінантних білках каталітичних субодиниць СК2 $\alpha$  та СК2  $\alpha'$ .

Принципових зауважень до роботи немає. Водночас хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Отримані інгібітори можуть бути використані для вивчення особливостей функціонування протеїнкінази СК2. Чи є остаточна впевненість в селективності синтезованих сполук на сімействі кіназ або інших ферментах? Чи визначали токсичність сполук?
2. Сполуки, що містять у своєму складі екзоциклічний атом сірки, можуть бути нестабільними при метаболізмі. Чи планується робота з перевірки стабільності отриманих інгібіторів?

Автореферат і публікації (5 статей у фахових журналах, 8 тез доповідей, 1 патент) повністю відображають основний зміст дисертації.

Сформульовані висновки дисертаційної роботи є логічними і відповідають представленим результатам. Вони повною мірою викладені в опублікованих працях, що свідчить про їх наукову обґрунтованість.

Вважаю, що за актуальністю теми, науково-методичним, науково-практичним значенням, дисертаційна робота Остринської Ольги Василівни “Розробка низькомолекулярних інгібіторів протеїнази СК2” відповідає вимогам п. 11 та п. 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор – Остринська Ольга Василівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія.

Провідний науковий співробітник  
відділу структури та функції білка  
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна  
НАН України, д.б.н., проф..

Т.М. Платонова

