

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Синюгіна А.Р. “Синтез нових інгібіторів протеїнкази СК2 на основі 3-заміщених похідних хіноліну”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Протеїнказа СК2 (казеїнказа II) належить до сімейства серинтреонінових протеїнказ і присутня практично в усіх еукаріотичних клітинах. Вплив СК2 кінази на певні клітинні механізми контролю апоптозу, її підвищена активність у тканинах з прискороною проліферацією дає можливість розглядати цей фермент як важливий фактор процесів пухлиноутворення. У зв'язку з цим в останні роки здійснено пошук специфічних інгібіторів СК2 як серед уже відомих класів інгібіторів серинтреонінових кіназ, так і серед нових типів хімічних сполук. Незважаючи на те, що СК2 є об'єктом інтенсивного вивчення, її біологічна роль та способи регуляції активності залишаються не до кінця зрозумілими. На даний час жоден із отриманих інгібіторів СК2 не використовується у клінічній практиці. Отже, пошук нових специфічних інгібіторів СК2 з високою активністю залишається актуальним завданням.

Дисертаційна робота Синюгіна А.Р. присвячена синтезу нових інгібіторів протеїнкази СК2 на основі похідних 1*H*-хінолін-2-ону. Для досягнення поставленої мети здобувачем були застосовані методи молекулярного моделювання, хімічного синтезу та біологічного тестування.

Дисертаційна робота викладена на 142 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку літератури, що містить 115 найменувань, та додатків.

Перший розділ – огляд літератури, в якому розміщені відомості про відомі інгібітори протеїнкази СК2 та розглянуто методи синтезу деяких представників хінолінового ряду. Дисертант обробив значний об'єм літератури, проаналізував структурні особливості відомих інгібіторів протеїнкази СК2 та виявив, що фактично всі інгібітори мають ті чи інші недоліки і потребують подальшої

оптимізації. Критична оцінка здобутків колег дала можливість автору спланувати власні дослідження.

Другий розділ дисертаційної роботи – матеріали і методи досліджень, що дає змогу оцінити матеріально-технічну базу лабораторії. Слід зауважити, що для виконання роботи використовувалось сучасне програмне забезпечення, сертифіковані реактиви та матеріали для хімічних та біохімічних досліджень, що сприяло отриманню достовірних результатів.

В чотирьох наступних розділах дисертантом представлені результати власних досліджень. На основі даних молекулярного докінгу із комбінаторної бібліотеки було відібрано 4 основних типи амідів і сульфамідів похідних хінолін-2-ону, ряд похідних піроло[2,3-*b*]дигідрохіноліну та 3-заміщених похідних хінолін-2-ону з вільною карбоксильною групою. Для синтезу всіх типів сполук був використаний універсальний та препаративно зручний спосіб конструювання хінолінового ядра – метод Отто Меша-Кона (Otto Meth-Cohn). Дисертантом отримано ряд похідних хінолін-2-ону, котрі в положенні 3 гетероциклічного кільця містять залишки оцтової, пропіонової кислот, а також метил- та етиламіно групи. На основі N-фталоїлзахищених [2-(2-хлорохінолін-3-іл)етил]амінів розроблений зручний метод синтезу похідних піроло[2,3-*b*]дигідрохіноліну, які були використані для отримання відповідних сульфамідів.

За даними первинного біохімічного тестування встановлено, що із 130 сполук N-[4-(1,1-діоксидіізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-(7-метокси-2-хінолон-3-іл)ацетамід та N-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-2-(7-метокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)-ацетамід інгібують активність протеїнкінази СК2 зі значенням IC_{50} 12 та 16 μ M відповідно.

На основі отриманих даних зроблені висновки стосовно залежності активності сполук від хімічної структури замісників. При дослідженні комплексів похідних хінолін-2-ону з АТФ-акцепторним сайтом СК2 виявилось, що інгібувальна активність протестованих сполук зростає із «зближенням» амідної C=O групи лінкера з хінолін-2-оновим гетероциклом і зменшенням

довжини ліганда. Після хімічної оптимізації синтезовано інгібітор зі значенням IC_{50} 2.4 μ M.

Не менш цікавим в дисертаційній роботі виявились синтез похідних 3-карбоксихінолін-2-ону та дослідження їх інгібувальної активності. Характерною ознакою синтезованих карбонових кислот є наявність тетразольного циклу, зв'язаного з піридиновим фрагментом, а також введення циклоалкільних замісників в молекулу хінолін-2-ону. У результаті структурної модифікації 3-карбоксихінолінів синтезовано 42 нові сполуки, серед яких знайдено 30 нових інгібіторів СК2 із значенням IC_{50} у межах 0.65-20 μ M.

Подальше дослідження залежності СК2 інгібувальної активності похідних 3-карбоксихінолінів від їх хімічної структури показало вирішальну роль наявності метоксигрупи чи атома Броду в положенні 7 хінолінового та в положенні 8 тетразола[1,5-*a*]хінолінового циклу. Найбільш активними виявились дві сполуки – 2-аміно-7-бромохінолін-3-карбонова кислота і 2-амінобензо[*h*]хінолін-3-карбонова кислота, які інгібують протеїнкіназу СК2 з IC_{50} 0.7 та 0.65 μ M відповідно.

Для пошуку нових інгібіторів протеїнкінази СК2 синтезовано також похідні 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону. На жаль, речовини цього класу не показали помітної інгібувальної активності щодо СК2 протеїнкінази, однак виявили високу селективність щодо інгібування АСК1 протеїнкінази.

Таким чином, у дисертаційній роботі за допомогою рецепторно-орієнтованого віртуального скринінгу, біохімічного тестування та хімічної оптимізації отримано нові інгібітори протеїнкінази СК2. Вивчено способи зв'язування цих сполук з АТФ-акцепторним сайтом фермента. Встановлено залежність інгібувальної дії інгібіторів від їх структурних особливостей.

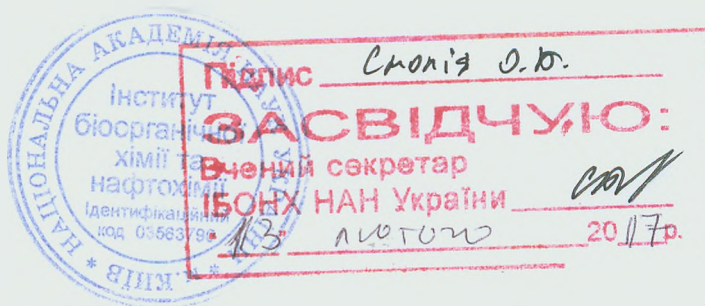
Звичайно дисертаційна робота не позбавлена недоліків. Наприклад, в огляді варто було б обґрунтувати доречність пошуку інгібіторів протеїнкінази СК2 серед сполук, що містять хіноліновий фрагмент, а також систематизувати методи синтезу похідних хіноліну, враховуючи їх структурні особливості. В роботі присутні систематичні помилки в назвах сполук. Поділ матеріалу

дисертації на розділи не є раціональним, підрозділи часто займають одну сторінку. Нумерація, запропонована автором є незрозумілою, що значно унеможлиблює пошук необхідних структур. Схеми оформлені неоднотипно, часто відсутні номери структур, котрі фігурують в тексті. Експериментальну частину варто було б оформити окремим розділом. В роботі відсутні деякі таблиці (наприклад, табл. 3.2, 3.3). Елементний аналіз синтезованих сполук в експериментальній частині не відображений. Методики і опис характеристик деяких сполук, спектральні характеристики оформлені по-різному. Можна також відзначити неоднотипність стилю оформлення літературних посилань.

В дисертації та авторефераті знаходимо багато граматичних та стилістичних помилок.

В цілому робота заслуговує на позитивну оцінку.

Проаналізувавши дисертацію, її автореферат та опубліковані роботи, вважаю, що дисертаційна робота “Синтез нових інгібіторів протеїнкінази CK2 на основі 3-заміщених похідних хіноліну” відповідає всім вимогам щодо кандидатських дисертацій, а її автор, Синюгін Анатолій Ростиславович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.



Офіційний опонент:

доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач відділу хімії білків та пептидів
ІБОНХ НАН України

О.В. Смолій