

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний фармацевтичний університет
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОПТИМІЗАЦІЯ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
ПРОТИПУХЛИННОЇ ДІЇ В РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фс18(4,5з)мед-016

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Мар`яна КРАВЕЦЬ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент

Маргарита СУЛЕЙМАН

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., доцент

Ганна СЕВЕРІНА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена оптимізації пошуку нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів за допомогою методології звязування ліганд-рецептор (молекулярного докінгу). Отримані результати дослідження можуть бути використані для пошуку майбутніх кандидатів та подальшого проведення експериментального скринінгу. Робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури, що включає 72 найменування. Зміст роботи викладено на 47 сторінках машинописного тексту та містить 3 таблиці та 19 рисунків.

Ключові слова: заміщені бензімідазоли, тирозинкіназний рецептор EGFR, протипухлинна активність, *in silico* метод, молекулярний докінг.

ANNOTATION

The work is devoted to the optimization of the search for new antitumor agents in a number of substituted benzimidazoles using the methodology of ligand-receptor binding (molecular docking). The results of the study can be used to search for future candidates and further experimental screening. The work consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of references, which includes 72 titles. The content of the work is set out on 47 pages of typewritten text and contains 3 tables and 19 figures.

Key words: substituted benzimidazoles, EGFR tyrosine kinase receptor, antitumor activity, *in silico* method, molecular docking.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ПОХІДНІ НА ОСНОВІ БЕНЗИМІДАЗОЛУ ЯК ПРОТИРАКОВІ ЗАСОБИ. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА-ДІЯ» ДЛЯ РІЗНИХ МІШЕНЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	7
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	24
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АРГУМЕНТАЦІЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	25
2.1. Об'єкти досліджень, характеристика структур	25
2.2. Обґрунтування вибору методу <i>in silico</i> досліджень для оптимізації пошуку нових протипухлинних агентів.....	26
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	31
РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ПРОТИПУХЛИНИХ АГЕНТІВ В РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗИМІДАЗОЛІВ	32
3.1. Органайзер кристалографічних моделей співкристалізованих з відомими протипухлинними засобами.	37
3.2. Молекулярний докінг потенційних нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів.	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48

ВСТУП

Актуальність теми. Бензімідазол являє собою клас біциклічних ароматичних органічних сполук, що складаються з шестичленного кільця бензольного, конденсованого з п'ятичленим імідазолом в положеннях 4 і 5 імідазольного циклу. Це життєво важливий фармакофор багатьох біологічно активних гетероциклічних сполук із різноманітною фармакологічною активністю. Складна молекулярна різноманітність існуючих похідних, синтезованих за допомогою широко застосовуваних синтетичних методів, отримала значну увагу з боку дослідників, які займаються розробкою нових субстанцій та гетероциклічної методології. Згодом бензімідазол та його похідні перетворилися на живі гетероциклічні системи завдяки їх ефективності у широкому спектрі біологічно активних сполук, таких як анальгетики, протигрибкові, протизапальні, антигіпертензивні засоби, інгібітори протонної помпи, засоби проти ВІЛ, противірусні тощо. Серйозне занепокоєння викликає множинна стійкість до раку, яка призвела до неефективності багатьох хіміотерапевтичних препаратів. Для вирішення цієї проблеми розробляють різні підходи. Одним із них є відкриття ліків на основі мішеней, що є ефективним методом розробки нового протиракового препарату.

Метою дослідження є оптимізація пошуку нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів за допомогою методології зв'язування ліганд-рецептор (молекулярного докінгу).

Завдання дослідження:

- Створити вибірку біомішеней, спираючись на вже відомі механізми утворення пухлинних клітин, незважаючи на багатоетапність цього процесу та вибрати найбільш оптимальну модель для докінгової стиковки.
- Встановити активність протестованих молекул по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR за допомогою отриманих оціночних функцій та обчислень.
- Провести детальний аналіз геометричного розташування

випробуваних молекул в активному сайті обраної мішені.

- На підставі отриманих результатів дати оцінку похідним бензімідазолу щодо спорідненості до випробуваної біомішені.

Об'єкт дослідження. Докінгові дослідження, тирозинкіназний рецептор EGFR, заміщені бензімідазоли..

Предмет дослідження – рецепторно-орієнтований гнучкий молекулярний докінг.

Методи дослідження. *In silico* методи: молекулярний докінг.

Елементи наукових досліджень. Для проведення докінгових досліджень нових молекул спрямованої дії було створено вибірку біомішеней, спираючись на відомі механізми утворення пухлинних клітин, незважаючи на багатоетапність цього процесу. Органайзер кристалографічних моделей пухлинних мішеней дозволив вибрати найбільш оптимальну модель для докінгового стикування досліджуваних молекул. Встановлено, що активність молекул, що тестуються по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR, може проявлятися за рахунок утворенням між ними комплексів, їх стійкість забезпечується в основному завдяки енергетично вигідного геометричного розташування лігандів в активному сайті акцептора. З урахуванням детального аналізу розташування випробуваних молекул в активному центрі рецептора, утворення низки міжмолекулярних взаємодій між ними, негативних значень оціночних функцій і розрахункових значень енергій та констант зв'язування можна зробити висновок, що випробувані молекули мають високу спорідненість до рецептора тирозинкінази. Отримані дані молекулярного докінгу можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність та надання рекомендацій до раціонального дизайну майбутніх кандидатів у ліки.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, розділу аналітико-дослідницької аргументації об'єктів та методів досліджень, розділу експериментальних досліджень, висновків, списку використаної літератури. Загальний обсяг роботи

складає 47 сторінок. Робота ілюстрована 3 таблицями, 19 рисунками. Список використаної літератури складає 72 найменування.

**РОЗДІЛ 1. ПОХІДНІ НА ОСНОВІ БЕНЗИМІДАЗОЛУ ЯК
ПРОТИРАКОВІ ЗАСОБИ. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА-ДІЯ»
ДЛЯ РІЗНИХ МІШЕНЕЙ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Бензімідазол (рис. 1.1) являє собою клас біциклічних ароматичних органічних сполук, що складаються з шестичленного бензольного кільця, приєднаного до п'ятичленного імідазолу в положеннях 4 і 5 імідазольного циклу. За IUPAC назва 1H-бензімідазол, існують також під назвами 1H-1,3-бензімідазол або 1H-бензо[d]імідазол. Вперше був одержаний групою вчених в 1872 [1-2].

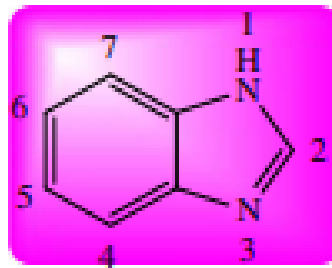


Рис. 1.1. Структура 1H-бензімідазольного каркасу

N-рибозил-диметилбензімідазол є найбільш поширеною бензімідазольною сполукою, що зустрічається в природі, і діє як аксіальний ліганд кобальту у вітаміні B12 [3]. Моноацильні похідні орто-фенілендіаміну при нагріванні легко перетворюються на відповідні їм бензімідазоли, що робить його одним із найбільш зручних способів одержання бензімідазолів [1]. Для перетворення діацилпохідних орто-фенілендіаміну у відповідні бензімідазоли необхідна порівняно вища температура. Бензімідазол також можна синтезувати простим нагріванням орто-фенілендіаміну з одно- та двоосновною кислотою. Комерційний метод синтезу бензімідазолу включає конденсацію ортофенілендіаміну з мурашиною кислотою та іншими моно вуглецевими сполуками [1].

Бензімідазол є життєво важливим фармакофором багатьох біологічно активних гетероциклічних сполук із різноманітною фармакологічною

активністю. Група NH у бензімідазолі є одночасно кислотою та слабко основною. Вони також мають здатність утворювати солі. [4].

Бензімідазольний фрагмент використовується в галузі фармацевтики для розробки нових лікарських сполук. Тому повідомлялося про синтез різних похідних бензімідазолу у зв'язку з їхньою фармакологічною активністю. Згодом бензімідазол та його похідні перетворилися на живі гетероциклічні системи через їх широкий спектр активностей, таких як анальгетична [5,6], проти паразитарна [7], протигрибкова [8], антикоагулянтна, протизапальна [9], антигіпертензивна [10], антигістамінна [11], протисудомна [12], противиразкова [13], антисекреторна [14], протималярійна [15], протитуберкульозна [16], анти-ВІЛ [17], протимікробна [18], протипротозойна [19], противірусна [20] тощо. Крім того, бензімідазольні похідні також перетворюються на важливі проміжні продукти в різних органічних реакціях. Враховуючи застосування бензімідазолів, ряд авторів опублікували велику кількість оглядових статей [21–24].

Рак вважається однією з провідних причин смерті пацієнтів у всьому світі через його високу поширеність, складність та небезпечний рівень смертності. Згідно зі статистичними даними Міжнародного агентства з дослідження раку, у 2018 р. у світі було діагностовано близько 18,1 млн. нових випадків раку, з них 9,5 млн. померли від раку [25]. Ці цифри швидко зростали в 2020 році, коли було зареєстровано майже 20 мільйонів нових випадків і 10 мільйонів смертей, пов'язаних з раком, і очікується, що до 2040 року глобальна кількість нових випадків досягне 30 мільйонів нових випадків з приблизно 17 мільйонами смертей. Це викликає серйозне занепокоєння сучасної медичної науки. [26]. Серед різних причинних факторів раку аномальна активність ферментів та генетичні мутації продовжують залишатися найпоширенішими поясненнями [27]. У той час як до теперішнього часу відомо близько 277 різних форм раку, типом, що найбільш часто зустрічається, і основною причиною смерті чоловіків від раку є рак легенів, за яким слідує рак передміхурової залози і коло ректальний рак (КРР) з точки зору захворюваності і гепатоцелюлярного раку і

раку. шлунка з погляду смертності [28]. Беручи до уваги, що у жінок рак молочної залози є найчастішою та основною причиною смерті від раку, за яким йдуть коло ректальний рак, легень та рак шийки матки [28]. Однак захворюваність на рак та рівень смертності варіюються в різних країнах залежно від різних факторів, таких як економічний розвиток, спосіб життя та фактори ризику, які збільшують шанси людини захворіти. До факторів ризику раку, що запобігають, відносяться куріння, неправильне харчування, надмірна маса тіла, зловживання алкоголем і менша фізична активність, а до невідворотних факторів відносяться старіння, вплив сонця, опромінення і т.п. Летальність від ракових захворювань можна знизити, запобігаючи впливу канцерогенів, посилюючи захисний механізм господаря та вводячи хіміотерапевтичні засоби [29]. Загальні цитотоксичні лікарські механізми включають пригнічення ферментів, регуляцію транскрипції, пригнічення ангиогенезу, регуляцію генів, інтеркаляцію ДНК, пригнічення синтезу ДНК, пригнічення мікротрубочок тощо. [30].

Однією з найпоширеніших стратегій лікування раку є таргетна терапія. Основними протипухлинними мішенями є топоізомераза, полі-АДФ-рибозо кіназа (PADP), цистеїнамідаза, тирозинкіназа, фосфоінозитид-3-кіназа, серин/треонінкіназа і мітоген-активована протеїнкіназа. Незважаючи на те, що практикується ряд різних підходів, як і раніше, існує гостра необхідність у розробці нових стратегій лікування, що забезпечують безпеку та ефективність щодо цього небезпечного для життя захворювання [31].

В даний час ведуться різні дослідження щодо синтезу препаратів, що містять бензімідазол, які можуть застосовуватися при різних захворюваннях з незначними побічними ефектами.

Полімеризація тубуліну. Цитоскелет складається з полімерів гетеродимерів α - та β -тубуліну, так званими мікро трубочками, які відіграють важливу роль у багатьох клітинних процесах, таких як передача клітинних сигналів, міграція, проліферація, полярність, внутрішньоклітинний транспорт. Якщо формування веретена мікро трубочок порушується, це призводить до зупинки мітозу, що зрештою призводить до апоптозу. Це робить його важливою мішенню в

антипроліферативній та протираковій терапії [44]. Були синтезовані різні сполуки, які руйнують полімеризацію мікро трубочок за допомогою зв'язування з ними, змінюють динаміку полімеризації, інгібують мітоз і зрештою викликають загибель клітин за допомогою апоптозу. В роботі [45] група вчених синтезували та досліджували цитотоксичний потенціал похідних цинаміду (пов'язаних з піперазином) гібридів бензімідазол-піримідину. Максимальну цитотоксичну активність проявляв амінозв'язаний бензімідазол-піримідин щодо клітинних ліній раку легені людини A549 у концентрації 2,21–7,29 мкМ. Сполука 1 виявляла найбільш перспективну протипухлинну активність щодо клітинних ліній A549 ($IC_{50} = 2,21 \pm 0,12$ мкМ) за рахунок руйнування мікро трубочок, зниження потенціалу мембрани мітохондрій, що призводить до пошкодження ДНК, порушення клітинної міграції. Ці ознаки призводять до зупинки росту клітин за рахунок пригнічення полімеризації тубуліну ($IC_{50} = 5,72 \pm 0,51$ мкМ) у фазі G2/M. Дослідження взаємозв'язку структури та активності (SAR) показують, що гібриди, який мають аміновий зв'язок, виявляли кращу протиракову активність щодо всіх протестованих клітинних ліній. Стерично утруднений трифторметильний замісник у C2-положенні кільця бензімідазолу, як і в сполуці 1, посилює цитотоксичність *in vitro* щодо клітинних ліній A549 (рис. 1.2).

В роботі [46] було описано синтез нової серії акрилонітрилів з ароматичних альдегідів і N-заміщених 2-ціанометилбензімідазолів з використанням мікрохвильових і класичних лінійних органічних методів. Одержані похідні протестували на їх блокуючу активність *in vitro* щодо різних ліній ракових клітин людини, таких як Сар рак 1, НСТ-116, НКІ-Н460, ДНД-41, ХЛ-60, К-562, ММ.1С, 3-138. Сполука 2, що має ізобутильний бічний ланцюг, приєднаний до ядрів бензімідазолу, і речовина 3, що має як ціанозамісник, так і ізобутиловий радикал, приєднаний до ядрів бензімідазолу, показали найбільш багатообіцяючу протиракову активність. Ці сполуки руйнували мережу мікро трубочок і, отже, викликали пригнічення полімеризації тубуліну. Крім того, обчислювальний аналіз показав, що колхіцин є найсильнішим сполучним в

тубуліні, а група NMe₂ сприяє зв'язуванню найбільшою мірою, дозволяючи лігандам мати оптимізовані зв'язувальні взаємодії (катіон-π і Н-зв'язок) разом з Lys352. Дослідження SAR показали, що додавання електродонорної пара-заміщеної групи NMe₂ до фенільного фрагмента значно впливає, оскільки збільшує його спорідненість. Заміна електроноакцепторної ціаногрупи знижує можливість участі в оптимальному зв'язуванні з Cys241. Додавання N-ізобутильної групи збільшувало можливість сприятливого позиціонування, тоді як додавання N-метильної групи знижувало потенціал.

У дослідженні [47] було синтезовано 18 нових сполук кобальту (II) або цинку (II) 1*H*-бензімідазолу, що містять 2-фенільний та 1-бензильний фрагменти. Їх одержали за допомогою реакції комплексоутворення між відповідними 1*H*-бензімідазольними лігандами та хлоридом кобальту (CoCl₂) або (ZnCl₂). Протиракові властивості цих недавно синтезованих сполук оцінювали з використанням 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію броміду (МТТ) щодо лінії клітин раку яєчників людини (А-2780) та раку передміхурової залози людини (ДК-145). Було виявлено, що з усіх випробуваних похідних сполук 4, 5, 6 та 7 (Log IC₅₀ = 0,97, 1,30, 1,13, 0,73 мкМ відповідно) виявляли більшу протипухлинну активність, ніж стандартний препарат Доцетаксел (Log IC₅₀ = 0,81 мкМ).) у концентрації 0,1 мкМ проти клітинних ліній А-2780. У той час як сполуки 4 та 8 (Log IC₅₀ = 0,84 та 0,38) виявляли помірну цитотоксичну дію в концентрації 100 мкМ відносно клітинних ліній DU-145. Дослідження SAR показали, що комплекси металів виявляють кращу цитотоксичну дію, ніж відповідні ліганди щодо ліній ракових клітин людини А-2780. Також було помічено, що сполуки 4, 5, 6 і 7 з конденсованим металевим цинком (II) та присутністю хлору, броміду або стеарину, приєднаного в положенні 4 бензольної групи, виявляли високу протиракову активність за рахунок пригнічення полімеризації тубуліну проти клітинних ліній А-2780 ніж інші синтезовані сполуки, а також стандартний препарат Доцетаксел у концентрації 0,1 мкМ (рис. 1.2).

У роботі [48] Чжан та ін.. описали синтез та біологічну оцінку 24 похідних 1,2-діарилбензімідазолу і виявили, що багато з них виявляють протиракові властивості. Молекула 9 проявляла максимальну протипухлинну активність зі значенням IC₅₀ 8,47 мкМ, значенням GI₅₀ 0,71–2,41 мкМ відносно клітин HeLa, HepG2, A549 і MCF-7, низькою токсичністю по відношенню до нормальних клітин та найпотужнішою блокуючою дією щодо полімеризації мікро трубочок (IC₅₀ = 8,47 мкМ). Аналіз молекулярної стиковки підтвердив потенціал зв'язування сполуки 9 з кристалами тубуліну, а подальші дослідження клітин HepG2 та HeLa підтвердили, що вона викликала зупинку мітозу пухлинних клітин до фази G2/M, а потім індукувала апоптоз. Встановлено, що активність сполук покращується при їхньому пара заміщенні в порівнянні з орто заміщенням або мета заміщенням. Пізніше були розглянуті метокси- та гідроксизамісники в орто-пара- та мета- пара- дизаміщених положеннях. Було зроблено висновок, що мета-пара-дизаміщениа активність була вищою, ніж активність орто-пара-дизаміщення, де молекула з замісником 3,4-(OCH₃)₂ мала найкращу активність (рис. 1.2).

Байг та ін [49] синтезували та оцінили ряд гібридів імідазо[2,1-b]тіазол-бензімідазолу на предмет їх протипухлинної дії щодо HeLa (шийка матки), A549 (легкі), MCF-7 (груди) і DU- 145 (простата) ліній ракових клітин людини та нормальну лінію HEK-293. Сполука 10 виявляла потужну цитотоксичну активність щодо клітинної лінії A549 (IC₅₀ = 1,08 мкМ) і зупиняла клітинний цикл у фазі G2/M, що було підтверджено різними аналізами. Аналіз полімеризації тубуліну показав, що молекула 10 продемонструвала багатообіцяюче інгібування полімеризації тубуліну (IC₅₀ = 1,68 мкМ), а одержані дані молекулярного докінгу показали, що молекула має афінитет до сайту зв'язування колхіцину. Дослідження SAR проводилися шляхом виготовлення 20 різних кон'югатів. Вони показали, що кон'югати, які мають електроноакцепторні групи в якості замісників, таких як п-трифторметильний і п-метоксильний, мають характерну цитотоксичність проти клітин A549 (рис. 1.2).

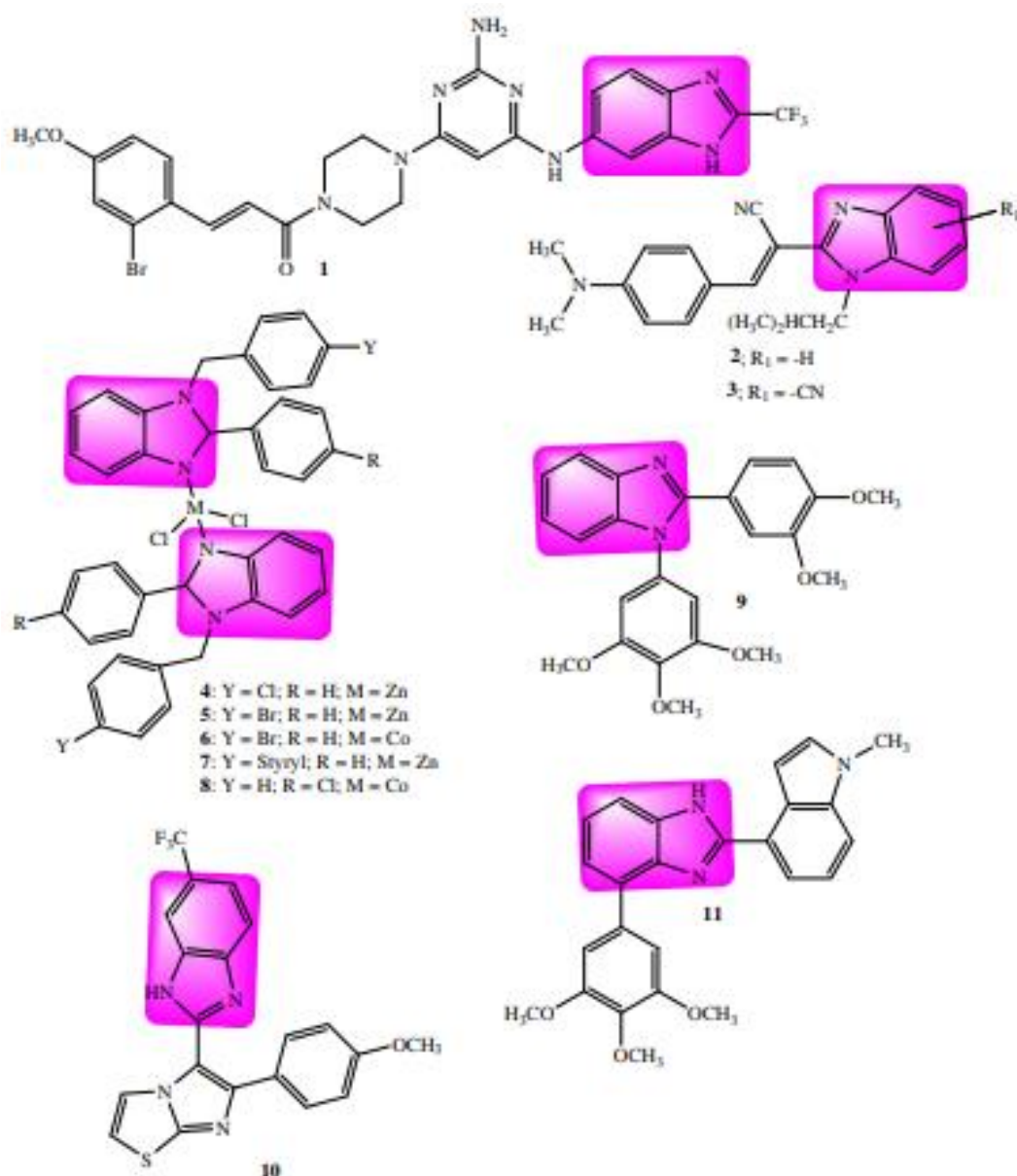


Рис. 1.2. Похідні 1*H*-бензімідазолу як інгібітори полімеризації тубуліну.

В статті [50] описаний синтез серії нових похідних 1*H*-бензімідазолу та індазолу і скринінг на предмет їх антипроліферативної дії як інгібітори тубуліну. Молекула 11 продемонструвала найбільшу інгібуючу дію на розвиток ракових клітин ($IC_{50} = 50$ нМ), яке трохи краще, ніж у колхіцину, і показало майже аналогічну активність щодо клітинної лінії A2780/T ($IC_{50} = 9,7$ нМ) та клітинної лінії A2780S ($IC_{50} = 6,2$ нМ). Також встановлено ступінь інгібування 78,70% пухлини меланоми. Дослідження SAR показали, що потужна активність

молекули 11 може бути пов'язана з потужними гідروفобними взаємодіями та водневими зв'язками, які беруть участь у зв'язуванні з біомішенню (рис. 1.2).

Серин/треонінкінази (підродина протейніназа (ПК), серин/треонінкінази, беруть участь у фосфорилуванні різних білків, що включають амінокислотні залишки серину та треоніну). Ці мішені відіграють динамічну роль у нормальному розвитку клітинного циклу, який порушується при раку. Над експресія різних білків підродина серин/треонінкінази спостерігалася у різних типах пухлин. Отже, їх пригнічення можна ефективно використовувати в протираковій терапії як мішені протиракового препарату [44]. P21 та p53 входять до складу серин/треонінкінази і були ретельно вивчені у зв'язку з патогенезом раку. Загалом p21 є супресором пухлини, і його експресія регулюється та індукується p53. Таким чином, активація шляху p21/p53 викликає зупинку клітинного циклу та апоптоз, і, отже, була виконана велика робота з дизайну та розробки індуктора p21/p53, який зрештою може призвести до потужного протиракового ефекту. Вчені в роботі [51] повідомили про новий клас похідних норхолестерилбензімідазолу і спостерігали його протиракові проліферативні властивості з використанням виявлення клітинної інвазії та міграції, подвійного фарбування анексином V-PI та стану клітинного циклу на клітинах раку. Було виявлено, що три сполуки індують апоптоз у S-фазі, фазі G0/G1 та фазі G2/M, відповідно, дозо залежним чином за допомогою модуляції шляхів p21/p53. З'єднання норхолестерилбензімідазолу групи В виявляли потужну дію проти клітинних ліній раку шийки матки в залежності від дози шляхом деполаризації і, отже, інгібування клітинного поділу, росту та метастазування. Сполуки 12 ($IC_{50} = 7,18 \pm 0,86$) та 14 ($IC_{50} = 7,22 \pm 0,86$) показали зразкове інгібування, а сполука 13 ($IC_{50} = 15,86 \pm 1,20$) – істотно меншу активність. Дослідження SAR встановили, що присутність замісників F та OCH_3 у кільці 1*H*-бензімідазолу в положенні С-5 посилює протиракову активність сполук.

Останнім часом, з прогресом в аналітичному та фармакологічному розумінні молекулярних мішеней, були ідентифіковані різні нові лікарські мішені та сигнальні молекули. Гомодимерний білок галектин-1 (gal-1) є одним з

добре відомих білків, що зв'язують β -галактозид, та відіграє ключову роль в онкогенезі. Опубліковані дані показали над експресію gal-1, яка зрештою призводить до ініціації, прогресування, інвазії та метастазування пухлини за допомогою модуляції шляхів VEGF/PI3K/Akt/mTOR. Таким чином, було синтезовано та перевірено різні сполуки, націлені на gal-1 (рис. 1.3). Групою вчених під керівництвом Гоуда [52] синтезували новий ланцюжок гібридів бензімідазолу і тріазолу і досліджували їх антиканцерогенну активність щодо різних ліній ракових клітин людини з використанням стандартного аналізу МТТ. Було виявлено, що ці гібриди індукували апоптоз шляхом Gal-1-опосередкованого шляху дозо залежним чином. Так, молекула 15 проявляла значну інгібуючу активність щодо різних клітинних ліній, таких як A-549 ($IC_{50} = 0,63 \pm 0,21$ мкМ), NCI-H460 ($IC_{50} = 0,99 \pm 0,01$ мкМ), MCF-7 ($IC_{50} = 1,3 \pm 0,18$ мкМ) та МДА-МБ-23 ($IC_{50} = 0,94 \pm 0,02$ мкМ). Протипухлинна активність сполуки 15 додатково підтверджувалася зниженням рівнів MMP, більш високим числом апоптотичних клітин та зупинкою фази суб-G1 за допомогою різних процедур скринінгу. Дослідження SAR показали, що заміна 3-гідроксифенілом, як і в поєднанні сполуки 15, найбільше підвищувала рівні цитотоксичності, за нею слідує молекула 16 з фторним заміщенням, яке також виявляє сильну цитотоксичну активність щодо клітинних ліній раку легень. Таким чином gal-1 націлений на інгібування онкогенезу через його мультивалентну участь у прогресуванні раку, а Akt/PI3K/mTOR є одним із шляхів, який знаходиться під впливом gal-1, що має потенційну участь в онкогенезі. Таким чином, було зроблено спроби націлити ці шляхи. mTOR є мішенню рапаміцину у ссавців і діє як серин/треонінкіназа. Однією з функцій mTOR є фосфорилування Akt за залишком Ser473 і, отже, активація шляху Akt.PI3K, що, своєю чергою, сприяє проліферації та виживанню ракових клітин. Над експресія шляхів mTOR викликає ініціацію, проліферацію та прогресування канцерогенезу за допомогою регуляції синтезу білка та інших механізмів, необхідних для виживання клітин та ангиогенезу. Тому були зроблені спроби розробити ліки, які можуть вибірково

націлюватися та інгібувати шляху mTOR/Akt/PI3K або p38 та виявляти потужний протираковий ефект (рис. 1.3).

В роботі [53] описаний синтез та протиракова активність щодо ліній ракових клітин людини MGC-803, PC-3 та MCF-7 нових похідних сульфаніламідів. Деякі сполуки показали значну антипроліферативну активність, з яких сполука 17 показала найкращу протиракову активність відносно MGC-803 ($IC_{50} = 1,02$ мкМ), HGC-27 ($IC_{50} = 1,61$ мкМ) та SGC-7901 ($IC_{50} = 2,30$ мкМ.) ліній і не надавав жодного впливу на нормальні клітини. Основний механізм був вивчений, і ці дослідження показали, що ця молекула викликає пригнічення утворення колоній в клітинних лініях MGC-803, викликає зупинку клітинного циклу у фазі G2/M і, отже, виявляє апоптоз. Подальші дослідження цього механізму показали, що він втручається у шляхи RAS/Raf/MEK/ERK та AKT/mTOR, впливаючи на лінії раку шлунка людини. Дослідження SAR показали, що присутність 3,4,5-триметоксигрупи у фенільному кільці дуже важлива для протиракової активності. 1H-бензімідазольний фрагмент і метильна група молекули 17 показали максимальну активність щодо клітинних ліній раку шлунка людини. Кореляція між заміщенням галогену та протираковою активністю виявилася наступною: 4-Br > 4-F > 2-Cl (рис. 1.3).

У дослідженні [54] Гоуд та ін.. розробили нову серію не вуглеводних інгібіторів ферменту Gal-1 та оцінили їх протиракові властивості. З усіх сполук 18 (4-(1-бензил-5-хлор-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-N-(4-гідроксифеніл)бензамід) показали максимальну активність зі значенням $IC_{50} 7,01 \pm 0,20$ мкМ і зупиняли клітинний цикл MCF-7 у фазі G2/M та S-фазі. Індукований апоптоз додатково підтверджувався усадкою клітин, здуттям мембрани, дозо залежним зниженням значень ММП та деформацією клітинної стінки. Дослідження SAR показали, що чим більші об'ємні замісники приєднані до бензольних кілець, тим меншу цитотоксичну активність виявляють досліджувані сполуки (рис. 1.3).

В роботі [55] вчені синтезували та оцінили ефективність нового набору бензімідазол-ізохінолінових сполук проти двох клітинних ліній CRC SW620 і HT29 в концентрації 20 мкМ. Результати показали, що з усіх сполук 19

продемонстрували найбільш перспективну цитотоксичну активність ($GI_{50} = 23,78$ мкМ [SW620] і $GI_{50} = 24,13$ мкМ [HT29]), пригнічуючи ріст і викликаючи зупинку клітинного циклу в контрольній точці G2/M через недостатню передачу сигналів через білок циклін B1 і CDK1 поряд з посиленням дії p21 і p53. Крім того, він також індукував мітохондріально опосередкований клітинний апоптоз за рахунок зниження рівнів сигнальних каскадів PI3K/АКТ/mTOR. У дослідженнях SAR було виявлено, що присутність N-заміщеної об'ємної групи та 5-членного кільця у карбонільної групи амідного бічного зв'язку пригнічує активність сполуки (рис. 1.3).

Синтезований ряд нових амідино-2-заміщених бензімідазолів, які мали в своїй структурі дизаміщений 1,2,3-тріазол. Поєднання цих двох скафолдів відбувалося за допомогою мікрохвильового та ультразвукового випромінювання в ході клік-реакції [56]. Протипухлинне тестування сполук показало, що сполуки 20 ($IC_{50} = 0,05$ мкМ) та 21 ($IC_{50} = 0,07$ мкМ) виявляли потенційну антипроліферативну активність у низьких концентраціях проти лінії клітин раку людини A549 шляхом апоптозу та некрозу. Було помічено, що молекула 21 анулювала активність TGM2, CDK9, SK1 та p38 MAPK PK, а 20 знижувала активність SK1 та p38 MAPK. Подальший аналіз показав, що сполука 21 більше зв'язується з АТФ-зв'язуючим сайтом p38 MAPK, ніж 20. Дослідження SAR показали, що різні механізми антипроліферативної активності сполук можуть бути пов'язані з характеристиками специфічного ароматичного замісника у положенні C-5 бензімідазольного кільця 1H (рис. 1.3).

Синтезований ряд заміщених сполук 1H-бензімідазолу з 2-хлорхіноліновим фрагментом у другому положенні були піддані скринінгу на предмет їх протиракового потенціалу щодо ліній клітин раку людини MCF-7 (молочної залози) та A579 (легких) [57]. Встановлено, що молекула 22 виявляла високу активність щодо клітинної лінії MCF-7 ($IC_{50} = 197$ мкМ), а 23 проявляла активність клітинної лінії A579 ($IC_{50} = 89$ мкМ). Дослідження SAR показали, що заміна Cl- або F- у положенні 4 фенільного фрагменту знижує протипухлинний потенціал, а заміна Br збільшує його.

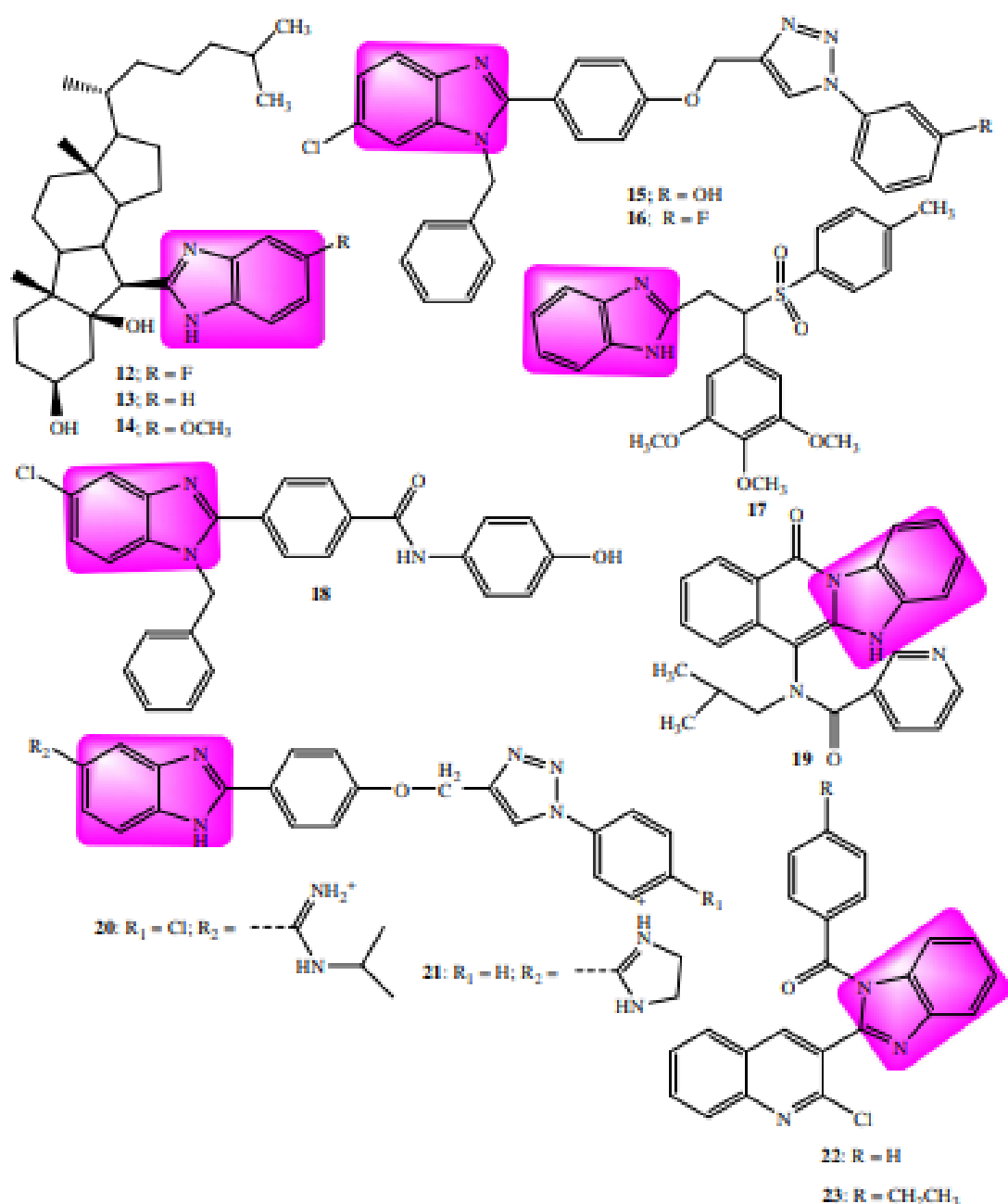


Рис. 1.3. Похідні 1*H*-бензімідазолу як інгібітори серин/треонінкінази

Крім того, заміна групи CH₃ у тому ж положенні збільшувала активність, а 2-хлорхінолін відіграє значну роль у протипухлинному потенціалі (рис. 1.3).

Кіназа Aurora (сімейство кіназ, aurora kinase (A, B і C), бере участь у різних мітотичних діях, де aurora kinase при порушенні регуляції призводить до аномальної мітотичної активності). Над експресія кінази ауорога спостерігається при раку молочної залози, раку товстої кишки, раку легень і т. д., тому пригнічення цієї кінази є перспективним терапевтичним підходом при розробці протиракових препаратів [44].

Магд-Ель-Дін та ін [58] синтезували комплекси металів з основою Шиффа, що має 1*H*-бензімідазольний фрагмент, і провели скринінг на їх протипухлинну активність щодо MCF-7 (молочна залоза), HepG2 (печінка) та A549 (легка) ліній ракових клітин людини з Доксорубіцином як референс препаратом. Ефективність вимірювали за допомогою аналізу сульфородаміну В (SRB) та діяли за допомогою інгібування кінази аурага. Всі отримані комплекси виявляли цитотоксичний потенціал з комплексами Zn(II) (IC_{50} мкФ-7 = $9,60 \pm 0,87$ мкг/мл) та Ni (II) (IC_{50} мкг/мл 7 = $6,95 \pm 0,75$ мкг/мл), представленими структурою 24. Дослідження SAR показали, що групи O та N важливі для протиракової активності в комплексах Zn та Ni (рис. 1.4).

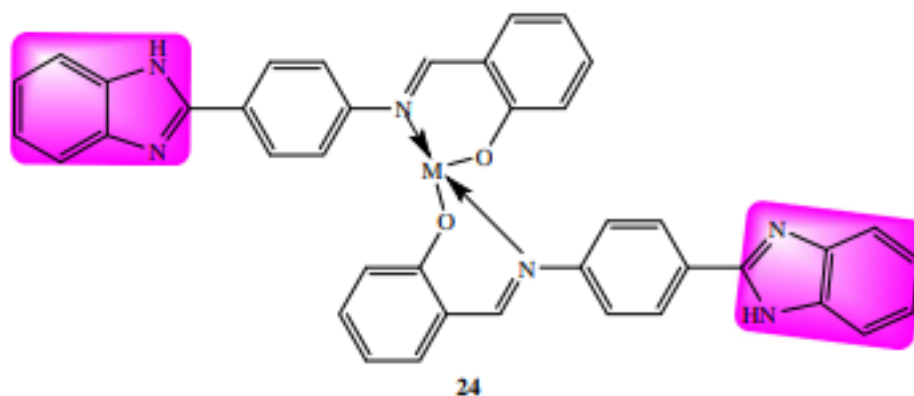


Рис. 1.4. Похідні 1*H*-бензімідазолу як інгібітори аурага кінази

Циклін-залежна кіназа. Вона бере участь у розвитку клітинного циклу шляхом фосфорилювання білкових субстратів шляхом перенесення фосфатних груп на специфічні ділянки амінокислот у цих субстратах з АТФ, та їх аберантна активність призводить до низки порушень, включаючи рак. Над експресія та аберантна експресія циклінзалежних кіназ (CDK), зокрема цикліну D, відповідальна за ініціацію та прогресування пухлини. Таким чином, інгібітори CDK досліджуються як потенційна мішень для лікування раку [44].

У дослідженні [59] синтезували ряд біотин заміщених сполук нор-холестерилбензімідазолу та оцінили їх антипроліферативну активність щодо різних канцерогенних клітинних ліній людини, таких як HeLa, SKOV3, T-47D, MCF-7 та HEK293T. Було виявлено, що молекула 25 значно стимулювала

апоптоз у клітинах SKOV3 шляхом інгібування росту клітин S-фази. Більш того, вестерн-блот-аналіз підтвердив, що молекула 25 ($IC_{50} = 34,78 \pm 13,8$) індукує апоптоз за рахунок збільшення експресії p21 (інгібітор Cdk) шляхом дії на мітохондріально пов'язаний шлях. Крім того, низька цитотоксичність, що виявляється цією сполукою по відношенню до нормальних клітин, вказує на те, що вона є потенційним терапевтичним кандидатом проти раку яєчників (рис. 1.5).

У дослідженні вибіркового впливу на ракові клітини вчені розробили нову серію сполук шляхом злиття структури ядра ізатину з фрагментом тіазоло[3,2-а]бензімідазолу (ТВІ) через гідразидний зв'язок з метою пошуку багатообіцяючих протиракових агентів [60]. Було виявлено, що гібриди 26, 27 та 28 демонстрували сильне інгібування CDK2 ($IC_{50} = 96,46 \pm 5,3$, $26,24 \pm 1,4$ та $42,95 \pm 2,3$ мкМ відповідно) та індукували апоптоз у клітинних лініях -МВ-231 ($IC_{50} = 6,50 \pm 0,000$ мкМ), 32, $3,30 \pm 0,21$, $2,60 \pm 1,47$ мкМ відповідно) та MCF-7 ($IC_{50} = 2,02 \pm 0,13$, $5,82 \pm 0,32$, $3,01 \pm 0,22$ мкМ відповідно). Сполука 27 показала найвищу оцінку зв'язування (11,2 ккал/моль), що підтверджується найбільш стабільним комплексом сполука 27 - CDK2 (RMSD = 1,24 Å) завдяки наявності п'яти OSN_3 груп, що утворюють додаткові водневі зв'язки з амінокислотним залишком Thr14 в сайті зв'язування. Гібриди N-не заміщеного ізатину-ТВІ, що мають метильну, N-бензильну або 4-F-бензильну групи, зберігали активність, тоді як N-алільна, N-пропільна і N-4-CN-бензильна групи знижували цитотоксичність (рис. 1.5).

Нассар та ін [61] синтезували похідні 2-[(4-тіазолілметил)тіо]-1H-бензімідазолу. Ці синтезовані сполуки оцінювали на їхню протиракову активність проти ліній ракових клітин людини MCF-7 з використанням Доксорубіцину як стандартного лікарського засобу. Дослідження показали, що сполуки 29 (10,3 мкМ) і 30 (10,9 мкМ) мають більш високу протиракову активність щодо клітинних ліній MCF-7, ніж стандартний препарат Доксорубіцин (18,6 мкМ), і виявилися активними інгібіторами ферменту CDK-2 за результатами молекулярної стиковки. Було помічено, що сполуки з 4-

бромфенілом в арилідінових похідних та оксадіазолінові сполуки, що мають 4-хлор- або 4-бромфенільну групи, виявляли багатообіцяючу активність проти раку молочної залози (рис. 1.5).

АМР-кіназа. АМР-активована протеїнкіназа (АМРК) сприяє регуляції клітинного метаболізму. При активації дефіцитом поживних речовин він сприяє поглинанню глюкози та збільшує окислення ліпідів для вироблення енергії. Тим не менш, вона також пригнічує енерговитратну діяльність, таку як виробництво глюкози та ліпідів для відновлення енергетичного балансу. Інгібування зростання ракових клітин за допомогою АМФ-активованої протеїнкінази спостерігали при різних гематологічних злоякісних новоутвореннях [62]. Іншими словами, можна сказати, що АМРК діє як датчик енергії та пом'якшує механізм споживання енергії в пухлинних клітинах і, отже, пригнічує ріст та проліферацію пухлини. Крім того, повідомлялося, що АМРК інгібує mTOR, шлях cdk та активує p53, а також викликає аутофагію. Таким чином, дизайн та розробка індуктора АМРК може бути ефективним терапевтичним підходом проти різних типів раку.

Кумар та співавт. [63] синтезували масив тетрациклічних похідних 1*H*-бензімідазолу методом мікрохвильового опромінення. Синтезовані сполуки були перевірені на їх антипроліферативну активність щодо клітинних ліній раку людини Т47D (молочна залоза), NCI H-522 (легка), НСТ-15 (товста кишка), РА-1 (яєчник) та Нер G2 (печінка) за допомогою аналізу МТТ. П'ять із синтезованих сполук показали перспективний протираковий потенціал і були відібрані для подальших щодо ракових і нормальних клітинних ліній COS-1.

Вибрані сполуки продемонстрували значну протиракову активність щодо вищезгаданих ліній ракових клітин за рахунок активації АМРК, а виявлені значення IC50 становили від $7,5 \pm 0,3$ до $14,6 \pm 0,4$ мкМ. Було виявлено, що молекулу 31 з диметильним заміщенням найбільш активна проти Т47D і NCI-H522 зі значеннями IC50 $12,8 \pm 2,1$ і $7,5 \pm 0,3$ мкМ (рис. 1.6).

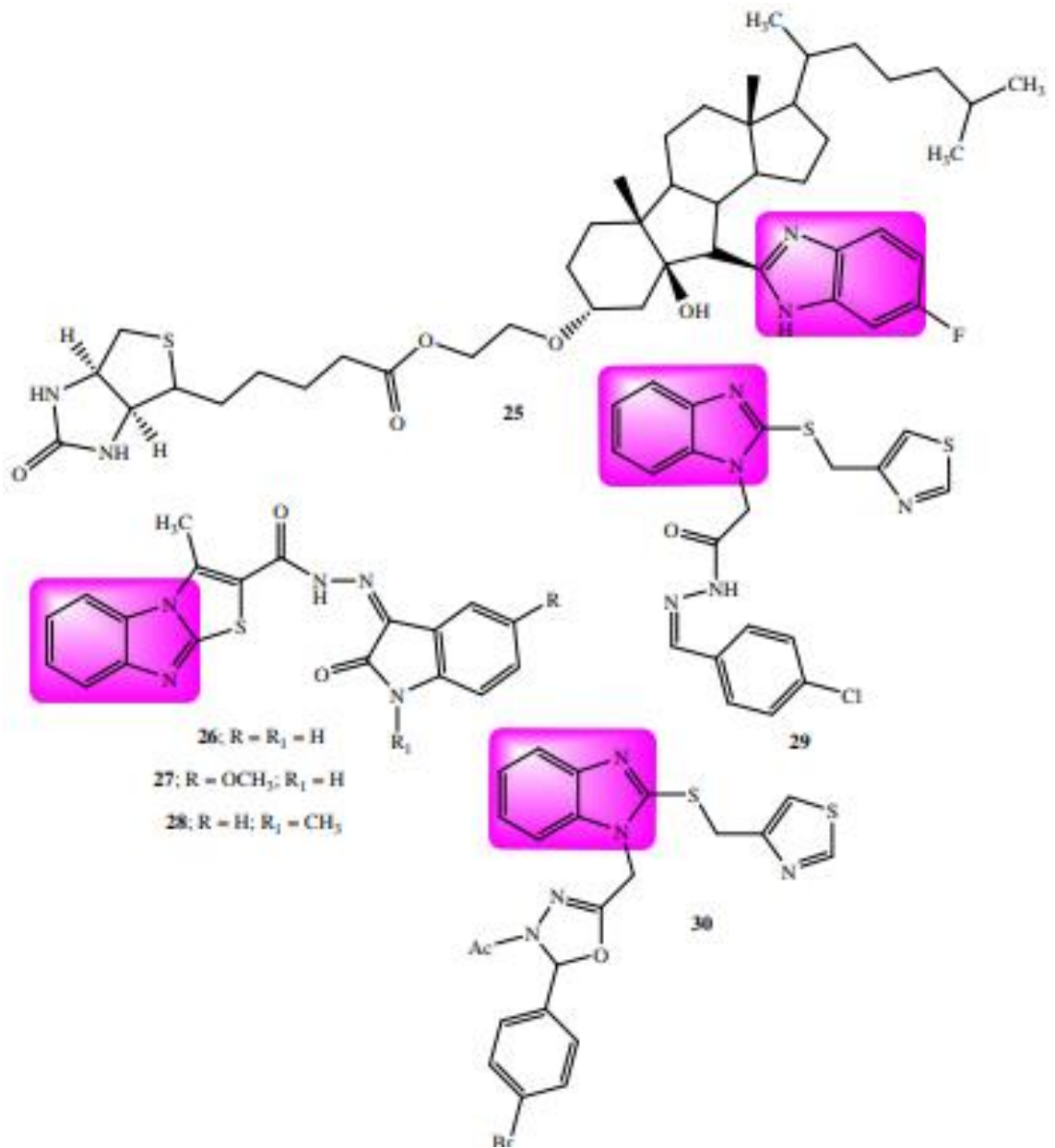


Рис. 1.5. Похідні 1*H*-бензімідазолу як інгібітори циклін-залежної кінази.

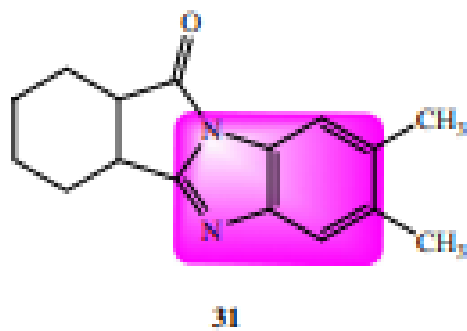


Рис. 1.6. Похідні 1*H*-бензімідазолу як інгібітори АМР-кінази

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

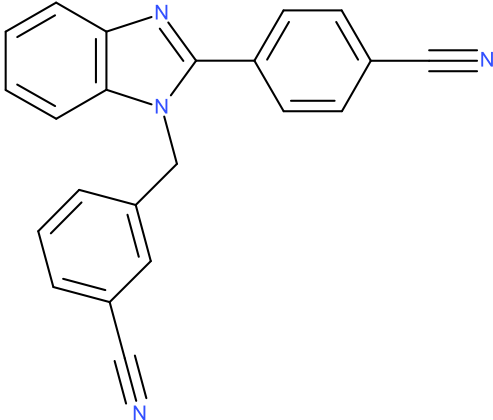
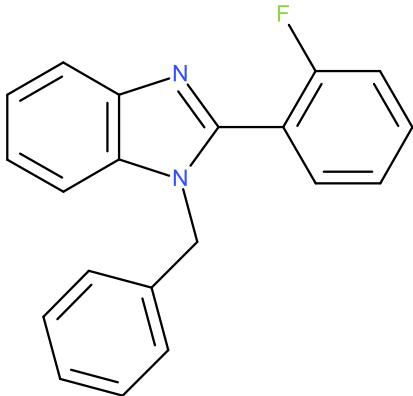
1. Систематизовано, проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо похідних на основі бензімідазолу як протиракових засобів, аналіз взаємозв'язків «структури-дії» для різних мішеней.
2. Виявлено, що бензімідазол є універсальним гетеро циклом, що використовується як базовий каркас для ряду відомих ліків, а також як протиракові засоби, що діють на різні мішені.
3. Отримані дані SAR та молекулярних стиковок свідчать, що бензімідазольний каркас є потужним скафолдом для зв'язування молекул з раковими мішенями на всіх етапах онкогенезу.

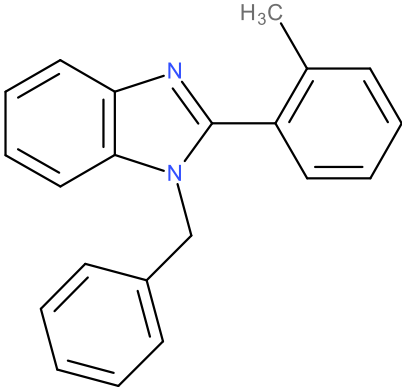
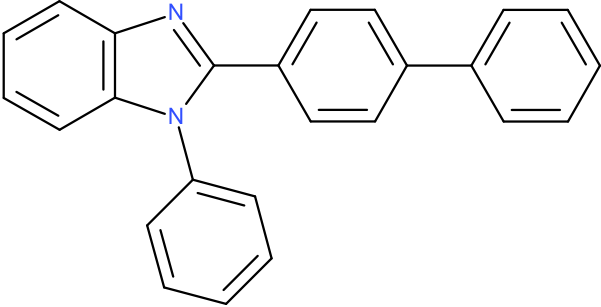
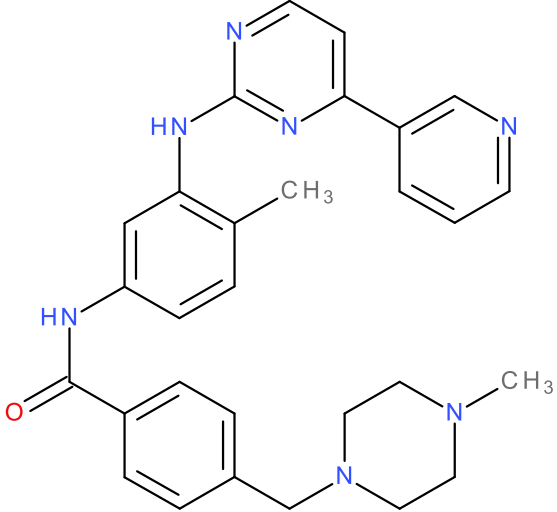
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АРГУМЕНТАЦІЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Об'єкти досліджень, характеристика структур.

Об'єктами досліджень було обрано структури, що належать до заміщених бензімідазолів. Ці структури були згенеровані програмою Marvin Sketch 20.5 та одержані на базі Державного інженерного інституту, кафедри хімії, Кеонжар Одіша, Індія. Для подальшої оптимізації скринінгових досліджень планується провести молекулярний докінг. Для порівняння було обрано відомий протипухлинний препарат Іматиніб. Структури представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. Об'єкти досліджень

	<p>4-{1-[(3-ціанофеніл)метил]- 1<i>H</i>-бензімідазол -2- ил}бензонітрил (1)</p>
	<p>1-бензил-2-(2-фторфеніл)- 1<i>H</i>- бензімідазол (2)</p>

	1-бензил-2-(2-метилфеніл)-1 <i>H</i> -бензімідазол (3)
	2-{{[1,1'-біфеніл]-4-іл}}-1-феніл-1 <i>H</i> -бензімідазол (4)
	Іматиніб

2.2. Обґрунтування вибору методу *in silico* досліджень для оптимізації пошуку нових протипухлинних агентів

Молекулярний докінг є одним із сучасних методів *in silico* досліджень за допомогою якого можна з найбільшою ймовірністю спрогнозувати афінитет до обраної мішені і надати чіткі рекомендації для подальших експериментальних досліджень та дизайну майбутніх активних інгредієнтів направленою дії.

Для докінгових досліджень нами був використаний програмний пакет Autodesk 4.2, який дозволяє проведення гнучкого докінгу.

Програмний пакет AutoDock 4.2. допомагає налаштувати дві стикувальні молекули, а після завершення стикування дозволяє візуалізувати результат стикування у форматі 3D. Гнучкий докінг створює віртуальні умови, які дозволяють максимально наблизити утворення комплексу між досліджуваною речовиною (лігандом) та пептидом до умов, які існують у біологічних системах.

Файли з розширенням PDB є основним форматом зберігання інформації конформацію та архітектуру молекул. Такі файли отримують з експериментальних даних, отриманих методом ЯМР спектроскопії та рентгенівської кристалографії.

Найбільшим і поширеним банком даних 3-D структур пептидів є PROTEIN DATA BANK.

Для початку роботи в програмі AutoDock 4 потрібно два файли у форматі .pdbqt; один для рецептора, інший для ліганду. Перетворення файлів .pdb у формат .pdbqt можливе за допомогою AutoDock Tools.

Файли pdbqt містять наступну інформацію:

- Полярні гідрогени,
- Координати атомів,
- Часткові заряди на атомах,
- Відомості про рухомі зв'язки.
- Тип атомів тощо.

Молекулярна стикування з використанням AutoDock 4 поділяється на декілька етапів:

- 1) Створення файлу .pdb із координатами атомів кожного досліджуваного ліганду.
- 2) Перетворення файлів .pdb у формат .pdbqt, відбувається за допомогою програми AutoDock Tools.
- 3) Обчислення потенціалу у вузлах сітки відбувається за допомогою програми AutoGrid.

4) Запуск AutoDock для пошуку оптимальних енергетично сприятливих конформацій ліганду відносно білка.

5) Візуалізація та аналіз результатів за допомогою AutoDock Tools.

Безпосередньо стиковка відбувається в кубічній ділянці обраного пептиду (docking box) (рис. 2.1)

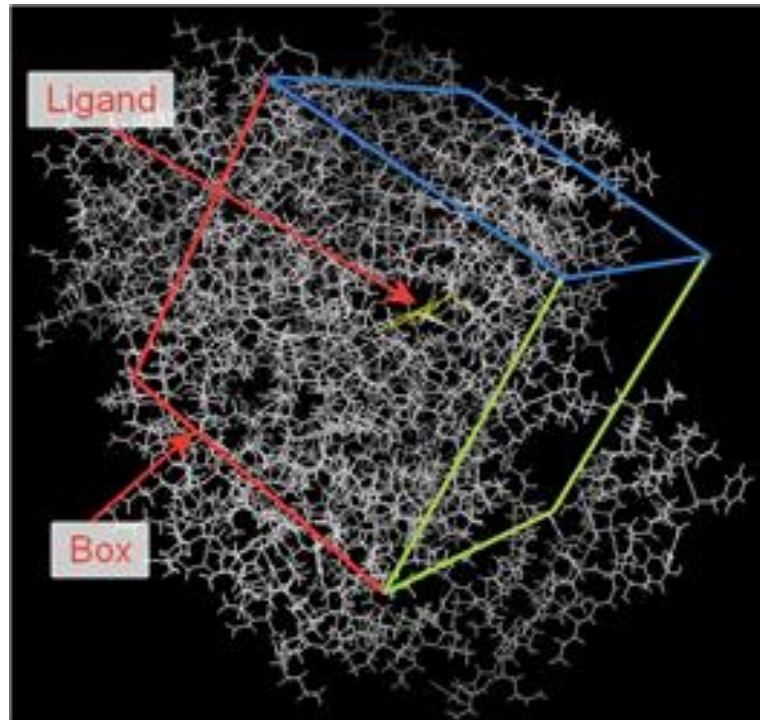


Рис. 2.1. Візуалізація «docking box»

За допомогою AutoGrid для білка створюється набір бінарних файлів (сіток потенціалів). Вони описують для кожного атома, що входить у docking box, його потенціал взаємодії з пробним атомом певного хімічного елемента. Для кожного хімічного елемента створюється по декілька файлів. AutoDock, використовуючи ці файли, робить стиковку. Ліганд, крім сукупності атомів, зв'язків та зарядів всередині autodock описується набором чисел docking box та поворотом усіх активних торсійних кутів. Autodock оптимально перебирає всі можливі комбінації цих чисел, щоб в результаті знайти найбільш оптимальне з точки зору енергії взаємодії з рецептором положення ліганду в docking box. Тому для docking box обирають куб відповідних розмірів (10-30 ангстрем). Це потрібно для визначення активного сайту рецептора або фермента. Повна вибірка всіх можливих положень в активному сайті та всіх конформаційних

положень ліганду досить тривала і затратна процедура. Для оптимізації стиковки Autodock використовує методи пошуку глобального мінімуму – генетичні методи, методи Монте Карло.

Алгоритм роботи програмного пакету:

1. Генерується популяція лігандів (300 за замовчуванням).
2. Обчислюється енергія взаємодії з пептидом.
3. Для кожного ліганду генерується нове положення за допомогою зміни відповідних параметрів, які описують за встановленим алгоритмом. Потім розраховується енергія, якщо вона краща за минулу, то нові параметри зберігаються автоматично.
5. Послідовність кроків здійснюється кілька разів (незалежні запуски).
6. Результати множинних запусків кластеризуються за положенням у docking box з відсіканням за значенням RMSD = 1 ангстрем.
7. Для всіх варіантів у кластері обчислюється енергія взаємодії з пептидом.
8. Фінальна енергія розраховується для кращих кластерів як різниця між різницями енергій переходу з незв'язаного стану, пов'язаного з лігандом.

В результаті роботи програмного пакету Autodock для одного ліганду одержують dlg файл. У ньому записано докладний звіт про результат докінгу з пептидом. Також відображає результати кожного конкретного запуску з кінцевим положенням ліганду з певною енергією у відповідному часі. Положення ліганду в активному сайті пептиду дозволяє спрогнозувати механізм зв'язування.

Результати докінгових досліджень представлені у розроблених файлах dlg та pdbqt у вигляді скорингових функцій (Affinity DG), вільної енергії зв'язування EDос ккал/моль та константи зв'язування Ki (таблиці 2.2).

Таблиця 2.2. Приклад dlg та pdbqt форматів молекулярної стиковки за допомогою програмного пакета Autodock 4.2

```

DOCKED: MODEL      1
DOCKED: USER      Run = 1
DOCKED: USER      DPF = ./m11.dpf
DOCKED: USER
DOCKED: USER      Estimated Free Energy of Binding = -6.22 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
DOCKED: USER      Estimated Inhibition Constant, Ki = 27.69 uM (micromolar) [Temperature = 298.15 K]
DOCKED: USER
DOCKED: USER      (1) Final Intermolecular Energy = -6.22 kcal/mol
DOCKED: USER      vdW + Hbond + desolv Energy = -6.12 kcal/mol
DOCKED: USER      Electrostatic Energy = -0.09 kcal/mol
DOCKED: USER      (2) Final Total Internal Energy = +0.00 kcal/mol
DOCKED: USER      (3) Torsional Free Energy = +0.00 kcal/mol
DOCKED: USER      (4) Unbound System's Energy [(2)] = +0.00 kcal/mol
MODEL 1
REMARK VINA RESULT: -6.9 0.000 0.000
REMARK 0 active torsions:
REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)
ROOT
HETATM  1 C  UNL  1 -34.524 15.077 55.898 1.00 0.00 0.044 C
HETATM  2 C  UNL  1 -34.733 14.762 54.400 1.00 0.00 -0.043 C
HETATM  3 C  UNL  1 -34.662 16.169 53.736 1.00 0.00 0.031 C
HETATM  4 C  UNL  1 -35.459 17.058 54.698 1.00 0.00 0.049 C
HETATM  5 C  UNL  1 -35.016 16.496 56.029 1.00 0.00 -0.066 C
HETATM  6 C  UNL  1 -34.706 17.232 57.117 1.00 0.00 -0.014 C
HETATM  7 C  UNL  1 -34.863 18.733 57.148 1.00 0.00 0.035 C
HETATM  8 C  UNL  1 -35.714 19.267 55.992 1.00 0.00 0.006 C
HETATM  9 C  UNL  1 -35.364 18.619 54.599 1.00 0.00 0.018 C
HETATM 10 C  UNL  1 -35.657 19.127 58.345 1.00 0.00 -0.022 C
HETATM 11 C  UNL  1 -37.159 19.171 56.547 1.00 0.00 0.033 C
HETATM 12 C  UNL  1 -36.959 19.392 58.001 1.00 0.00 -0.029 C
HETATM 13 C  UNL  1 -36.814 17.303 54.128 1.00 0.00 0.140 C
HETATM 14 C  UNL  1 -36.613 18.690 53.673 1.00 0.00 0.086 C
HETATM 15 O  UNL  1 -37.706 16.537 53.805 1.00 0.00 -0.297 OA
HETATM 16 C  UNL  1 -33.647 13.827 53.837 1.00 0.00 0.015 C
HETATM 17 C  UNL  1 -36.099 14.064 54.217 1.00 0.00 0.015 C

```

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Об'єктами докінгових досліджень було обрано структури, що належать до заміщених бензімідазолів. Для такого дослідження для порівняння було обрано відомий протипухлинний препарат Іматиніб.
2. Молекулярний докінг є одним із сучасних методів *in silico* досліджень за допомогою якого можна з найбільшою ймовірністю спрогнозувати афінитет до обраної мішені і надати чіткі рекомендації для подальших експериментальних досліджень та дизайну майбутніх активних інгредієнтів направленою дії.
3. Для докінгових досліджень нами був використаний програмний пакет Autodock 4.2, який дозволяє проведення гнучкого докінгу. Вибір даного програмного пакета обґрунтований тим, що віртуальні умови, що використовуються, дають можливість максимально наблизити утворення комплексу між досліджуваною молекулою і рецептором до умов, які існують у біологічних системах.

РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ПРОТИПУХЛИНИХ АГЕНТІВ В РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

3.1. Органайзер кристалографічних моделей співкристалізованих з відомими протипухлинними засобами.

Для проведення молекулярної стиковки нових молекул направленої дії доцільно зробити вибірку біомішеней, спираючись на відомі механізми утворення ракових клітин. На фармацевтичному ринку існує великий арсенал лікарських молекул різної будови з високою протипухлинною дією. В якості таких молекул (препаратів порівняння) нами були обрані протипухлинні агенти, що впливають на різні ланки онкогенезу, та проаналізовані мішені, з якими вони мають високе споріднення.

Іматиніб – похідне 2-феніламінопіримідину, який має використання для лікування хронічного мієлолейкозу. Іматиніб функціонує як специфічний ефективний інгібітор ферментів тирозинкінази. При взаємодії молекули Іматинібу з залишками аміноксилот тирозинкінази Абельсона Abl виникає його взаємодія з відповідним кластерним доменом. Bcr-Abl активна гібридна тирозинкіназа відповідальна за онкогенну трансформацію клітин, ген якої знаходиться на «філадельфійській хромосомі», що утворюється внаслідок транслокації між 9 та 22 хромосомами. Внаслідок чого пригнічується проліферація та апоптоз у позитивних лейкозних клітинах та клітинних лініях Bcr-Abl [64-65].

Кіназа Абельсона (c-Abl) – це не ферментна тирозинкіназа (трансфераза), яка відіграє ключову роль у диференціації та виживанні клітин. Перехідна активація c-Abl-кінази за рахунок усунення N-кінцевого блокатора може призвести до збільшення диференціювання стовбурових клітин, що беруть участь у гемопоезі. Така дія в свою чергу може збільшити кількість циркулюючих нейтрофілів, що може стати ефективним методом лікування нейтропенії, яка є побічним захворюванням при використанні хіміотерапії [66-67].

На рис 3.1 наведено суперпозицію Іматинібу з кіназою C-abl Абельсона. Кристалграфічна модель 3D структури пептиду кінازی C-abl отримана рентгеноструктурним аналізом з роздільною здатністю 2.15 Å і взята з Protein Data Bank.

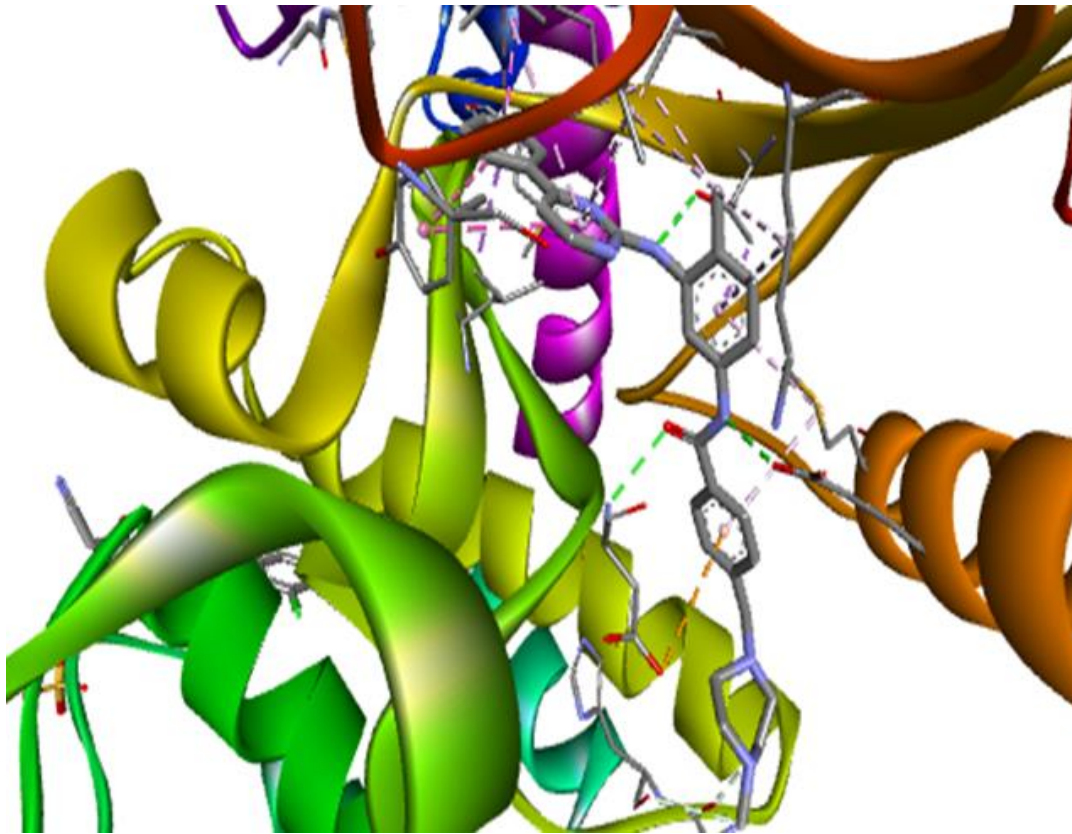


Рис 3.1. Суперпозиція молекули Іматинібу в комплексі з кіназою C-abl (PDB ID: 6NPE).

Цитостатик Іматиніб може в свою чергу сенсibiliзувати лімфоцити, ракові клітини при сумісному використанні з Гемцитабіном (відноситься до антиметаболітів з групи піримідинів). Основний ефект на сенсibiliзаційні зміни лежить із можливості взаємодії з ферментом дезоксицитидинкіназою (dCK). Іматиніб взаємодіє з dCK та спонукає до активації залежної від конформації нуклеозидкінази, яка стимулює фосфорилювання нуклеозидних аналогів. Така дія може призводити до збільшення фосфорилювання більшості хіміотерапевтичних агентів.

Активність блокування протеїнкінази або модуляція нуклеозидкінази може мати потужну терапевтичну користь для покращення без пекового профілю

лікарських засобів, як наслідок, підтримки ефективності в менших дозах, або протидії резистентності до активних молекул за допомогою модуляції мішені dCK [68, 69].

На рис. 3.2 представлено суперпозицію Іматинібу в активному сайті дезоксицитидинкінази (dCK). Кристалографічна модель 3D структури пептиду dCK отримана рентгено-структурним аналізом з роздільною здатністю 3.20 Å і взята з Protein Data Bank.

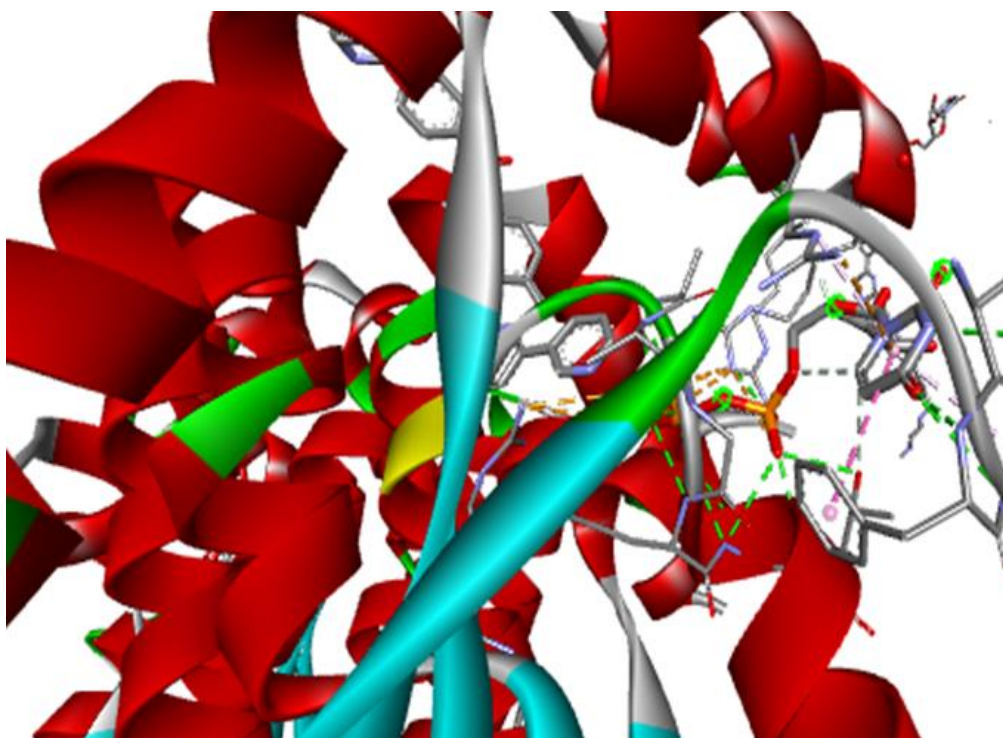


Рис 3.2. Суперпозиція молекули Іматинібу в комплексі з дезоксицитидинкіназою (dCK) (PDB ID: 5MQT).

Мембранний білок FMS це тирозинкіназний рецептора, що зв'язується з макрофагами або моноцит-стимулюючим фактором (M-CSF, CSF-1). Трансдукція сигналу через таку спорідненість приводить до виживання, проліферації та диференціації макро фагових або моно цитарних ліній. Експресія гену, що модулює колонію фактора 1 (CSF1), підвищена у більшості ракових пухлин. Таке спостереження привело до відкриття та клінічного розвитку терапії, що орієнтована на рецептор CSF1 (CSF1R). Мембранний білок FMS був виявлений як онкоген при саркомі [70, 71].

На рис. 3.3 наведено суперпозицію молекули Іматинібу з рецептором CSF1.

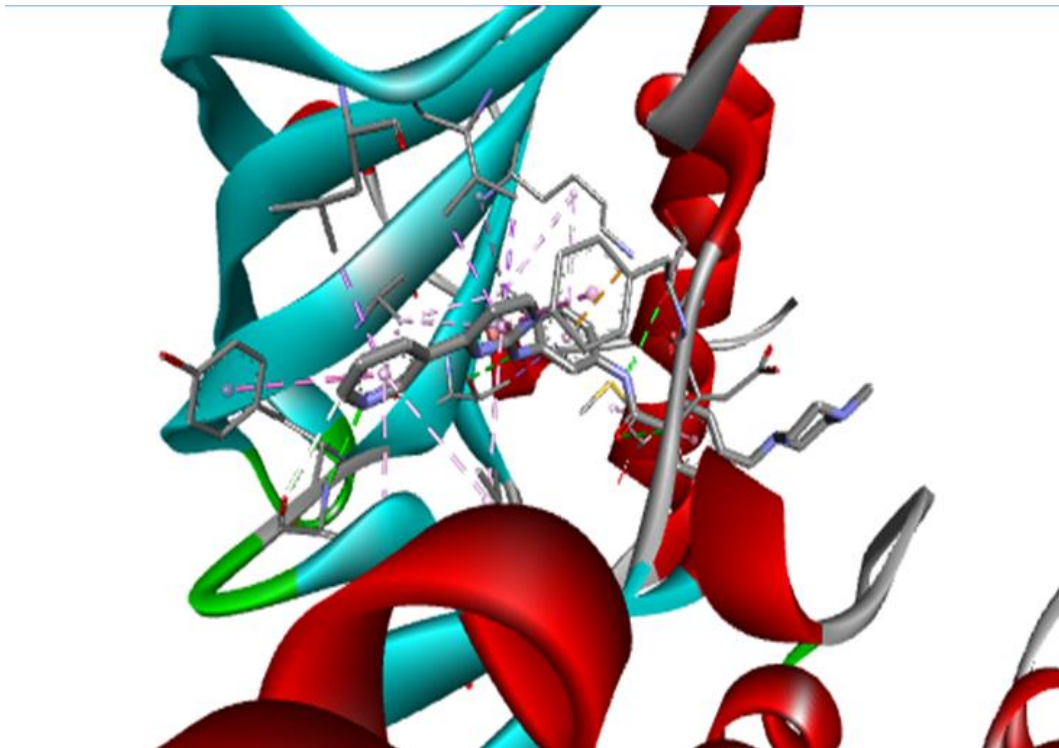


Рис 3.3. Суперпозиція молекули Іматинібу в комплексі з рецептором CSF1 (PDB ID: 4R7I).

Ерлотиніб (похідне хіназоліну) – протипухлинний лікарський засіб, який відноситься до інгібіторів рецептора епідермального фактора росту (інгібітор EGFR).

Ерлотиніб має селективне та специфічне споріднення до рецептора епідермального фактора росту (EGFR) тирозинкінази, який здатний до мутації при різних типах раку. Він зворотно зв'язується із активним сайтом аденозинтрифосфату (АТФ) рецептора. Для передачі сигналу молекули EGFR повинні зібратися в одне ціле, щоб сформувати відповідний гомодимер. Як наслідок вони використовують молекулу АТФ для фосфорилування один одного за залишками амінокислоти тирозину, яка генерує залишки фосфотирозину, що в свою чергу залучають фосфотирозин-зв'язуючі пептиди до EGFR. Таке зв'язування необхідне для утворення пептидних комплексів, які активують біохімічні клітинні процеси. Ерлотиніб також здатний зв'язуватись з EGFR, що

призводить до неможливості утворення залишків фосфорильованого тирозину в EGFR, як наслідок сигнальні каскади не ініціюються. Архітектура кіназної ділянки рецептора EGFRK з EGFRK-специфічним інгібітором Ерлотінібом була визначена рентгеноструктурним аналізом з роздільною здатністю 2,6 Å. Мішені епідермального фактора росту EGFR відрізняються від інших відомих рецепторних тирозинкіназ тим, що мають конститутивну кіназну активність без участі фосфорилування на цих ділянках [72].

На рис 3.4 представлено суперпозицію Ерлотінібу з рецептором EGFRK.

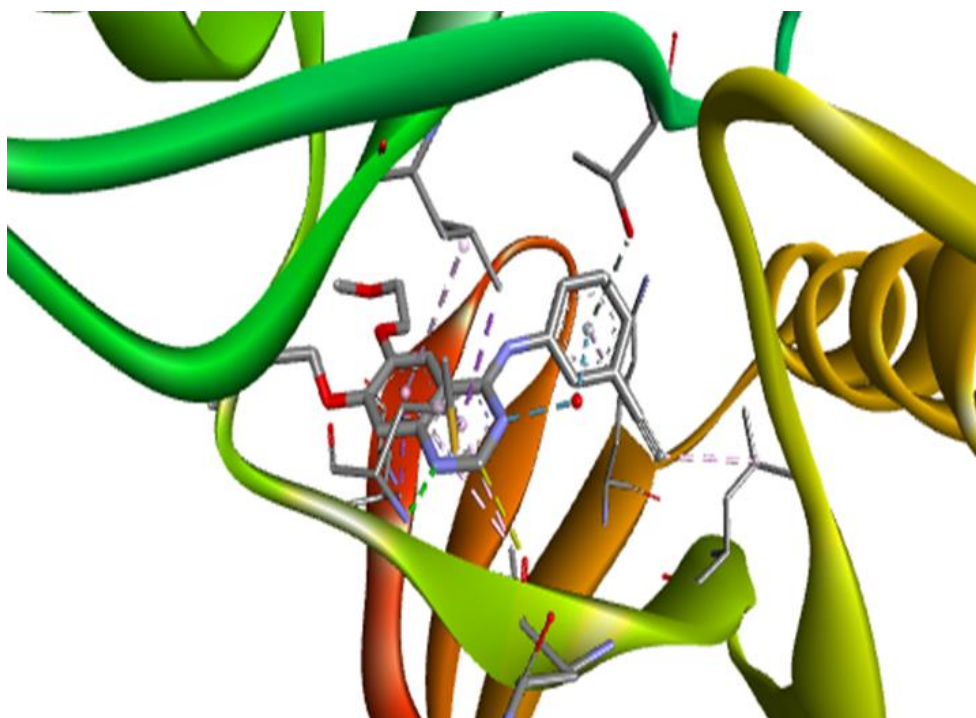


Рис 3.4. Суперпозиція молекули Ерлотінібу в комплексі з рецептором EGFRK (PDB ID: 1M17).

Вибір кристалографічної моделі тирозинкінази PDB ID: 1M17 як біологічної мішені для дослідження можливої протипухлинної активності зумовлений наявністю в сайті похідного 4-анілінохіназоліну. Такий вибір обґрунтовується подібністю хімічної структури з досліджуваними об'єктами.

3.1. Молекулярний докінг потенційних нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів.

Для молекулярного стикування було використано пакет програм Autodock 4.2. Підготовку лігандів проводили за допомогою програми MGL Tools 1.5.6.

Оптимізація досліджуваних молекул (лігандів) з формату mol в pdb проводилася за допомогою програмного додатку Avogadro. Для проведення стикування вихідні формати даних досліджуваних речовини та пептиду у програмі Autodock 4.2. конвертувалися у спеціальний формат PDBQT. Мапи рецептора готували у програмах MGL Tools та AutoGrid. З PDB файлу ID: 1M17 були видалені іони, молекули води та ліганд.

Параметри докінгу представлені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1. Параметри молекулярного докінгу програмного пакету Autodock 4.2.

Параметр	Значення
крок поступального руху	2 Å
толерантність кластеру	2 Å
Коефіцієнт торсійної свободи	0,2983
зовнішня енергія решітки	1000
максимальна початкова енергія	0
максимальна кількість спроб	10000
кількість структур у популяції	150
максимальна кількість генерацій	27000
максимальна кількість етапів оцінки енергії	2500000
кількість структур, що переходять у наступне покоління	1
рівень кросовера	0.8
спосіб кросовера	арифметичний
β -параметр розподілу Гауса	1
α -параметр розподілу Гауса	0
рівень генної мутації	0,02

Візуалізація утворених комплексів досліджуваних молекул в активних сайтах мішеней було проведено за допомогою програми Discovery Studio Visualizer.

За результатами молекулярного докінгу були розраховані наступні дані:

- скорингова функція (вказує на внесок ентальпії у значення вільної енергії зв'язування (Affinity DG) для кращих конформаційних положень) (табл. 3.2);

- значення вільної енергії зв'язування та констант зв'язування (EDoc ккал/моль та Ki мМ (мілімоль)) для найкращого конформаційного положення ліганду. Одержані значення показників спорідненості дають оцінку стійкості комплексів молекула-мішень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2. Значення скорингової функції, вільної енергії та констант зв'язування для кращих конформаційних положень досліджуваних молекул у комплексі з тирозинкіназним рецептором EGFR

Молекула	Обчислені значення		
	Afinity DG, kcal/mol	EDoc kcal/mol	Ki uM micromolar
Молекула 1	-10,3	-7.91	1.59 uM
Молекула 2	-9,8	-6.12	32.88 uM

Молекула 3	-8,2	-7.18	5.50 μM
Молекула 4	-10,0	-7.66	2.43 μM
Іматиніб	-9.2	-5.93	44.83 μM

За результатами стиковки можна припустити, що інгібуюча активність досліджуваних молекул щодо PDB ID рецептора: 1M17 може бути реалізована за рахунок утворення між ними комплексів; їх стабільність забезпечується за рахунок енергетично вигідного геометричного розташування лігандів в активному сайті рецептора, утворення між ними міжмолекулярних взаємодій (водневих зв'язків, електростатичних та гідрофобних контактів). Результат такої взаємодії підтверджується негативними значеннями скорингової функції (Affinity DG, ккал/моль), значеннями вільної енергії EDos (ккал/моль) і констант зв'язування K_i (мМ/моль). мкМ) (табл. 3.2).

Щоб зрозуміти, як виникає спорідненість досліджуваних молекул до мішені, був проведений детальний аналіз геометричного розташування цих молекул в активному сайті тирозинкіназного рецептора.

Молекула *1* з рецептором тирозинкінази утворює комплекс за рахунок водневих зв'язків між атомами Нітрогену вітрильних груп та залишками амінокислот лізину Lys721 та гліцину Gly772. π -Аніонна та π -катионна взаємодії виникають між фенільним та бензмідазольними фрагментами і залишками Asp831 та Lys721 відповідно. Додатковій стабілізації утвореного комплексу сприяють π -Alk міжмолекулярні взаємодії між фенільним та бензімідазольним

фрагментами з залишками Lys721, Ala719, Val702, Leu768, Leu694 і Leu820 (Рис. 3.5, 3.6.).

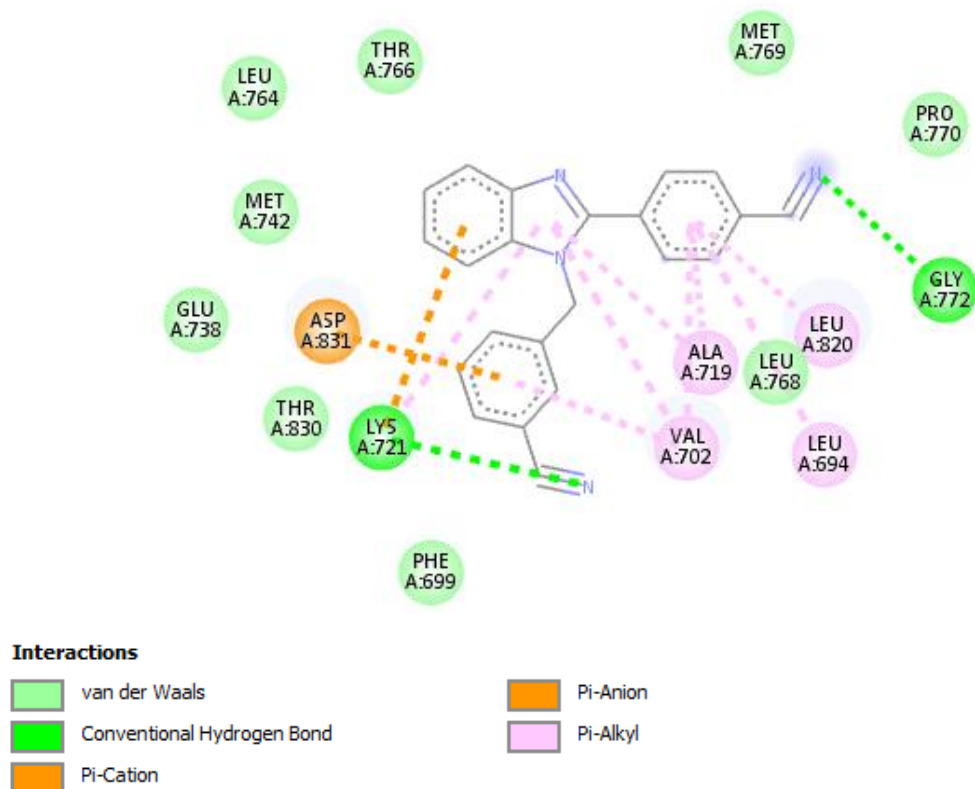


Рис. 3.5. Діаграма міжмолекулярних взаємодій молекули 1 у комплексі з біомішенню PDB ID: 1M17

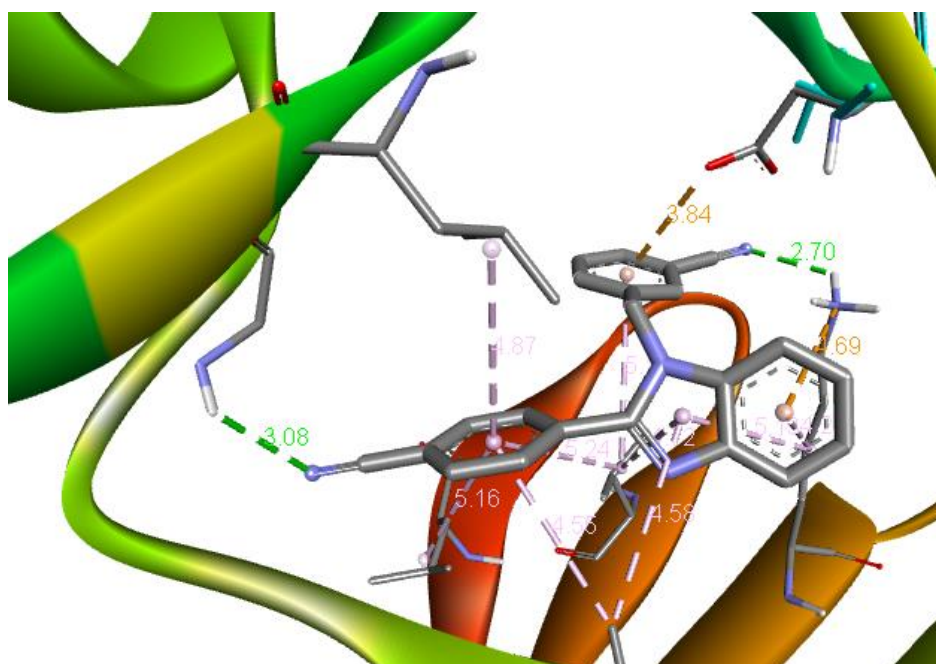


Рис. 3.6. Суперпозиція молекули 1 в активному сайті тирозинкіназного рецептора EGFR (PDB ID: 1M17)

Утворенню комплексу молекули **2** з тирозинкіназою (PDB ID: 1M17) сприяють π -аніонний та π -сульфур зв'язок між фенільними кільцями молекули та залишками Asp831 та Met742 відповідно. π - σ Взаємодії виникають між бензімідазольним та фенільним фрагментами з залишками Val702 і Leu820. Додатковій стабілізації сприяють π - π і π -Alk міжмолекулярні взаємодії між досліджуваною молекулою та залишками амінокислот Phe699, Ala719, Lys721 та Val720 (рис. 3.7, 3.8). Комплекс між молекулою **3** та біомішенню утворюється за рахунок π -катіонна взаємодії між фенільним фрагментом та залишком лізину Lys721. Стабілізують комплекс π -Alk та Alk взаємодії між бензімідазольним, фенільними та метильним фрагментами молекули з відповідними амінокислотними залишками Leu820, Val702, Ala719, Cys773 (рис. 3.9, 3.10).

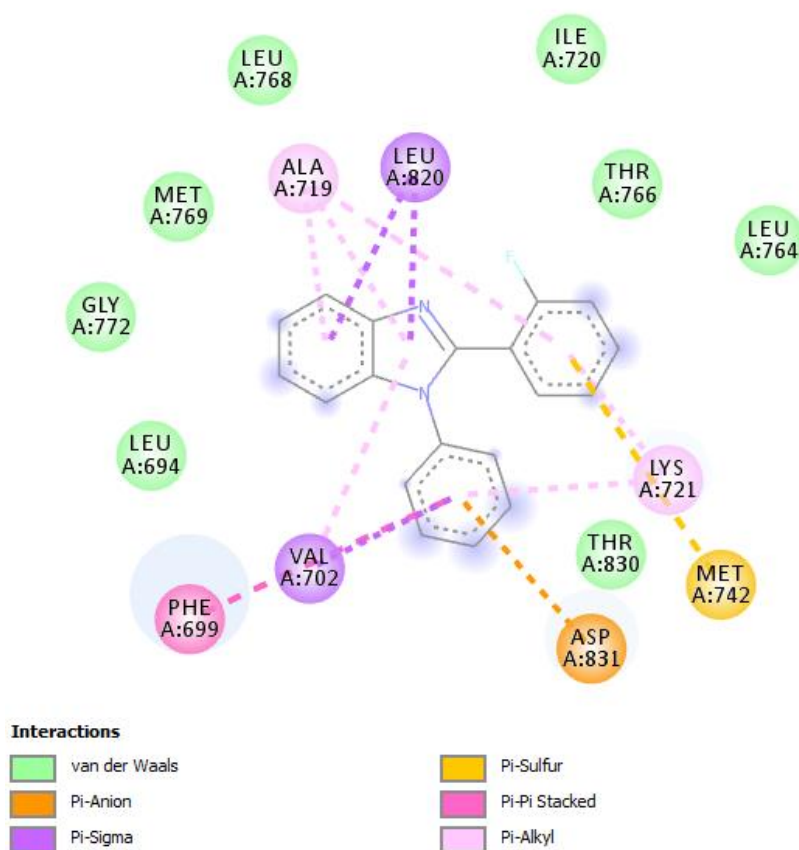


Рис. 3.7. Діаграма міжмолекулярних взаємодій молекули **2** у комплексі з біомішенню PDB ID: 1M17

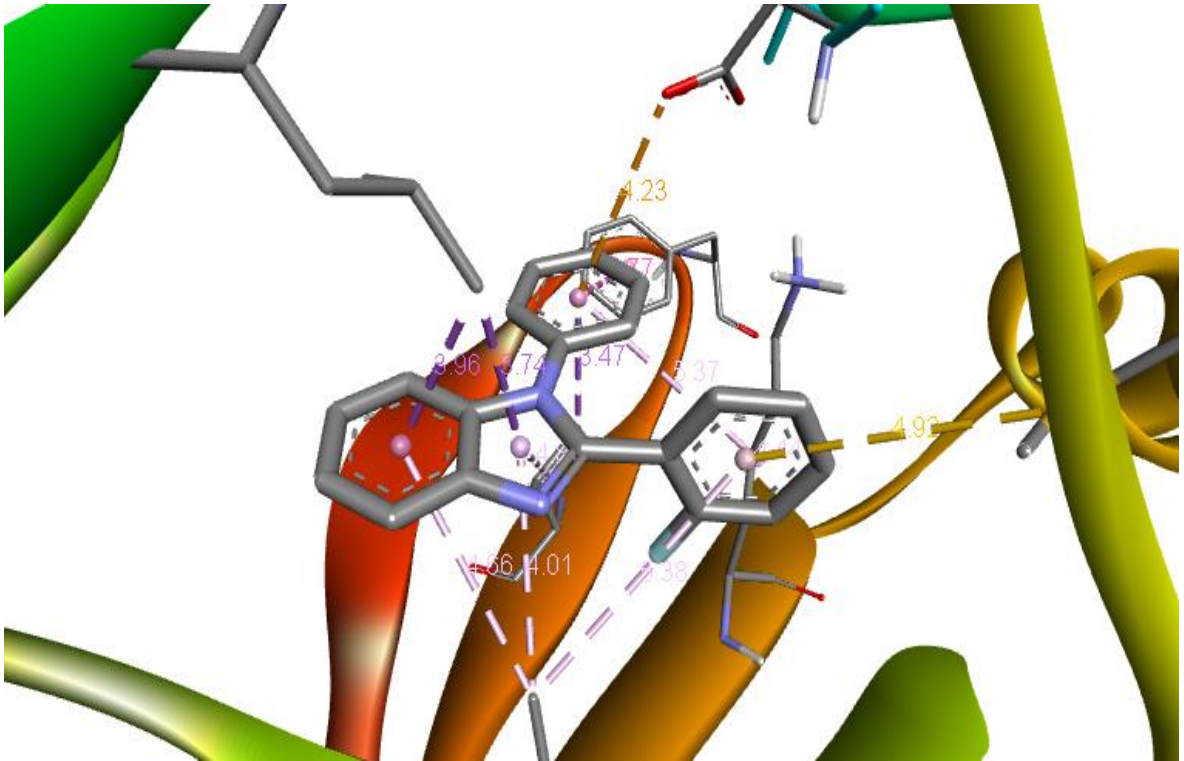


Рис. 3.8. Суперпозиція молекули 2 в активному сайті тирозинкіназного рецептора EGFR (PDB ID: 1M17)

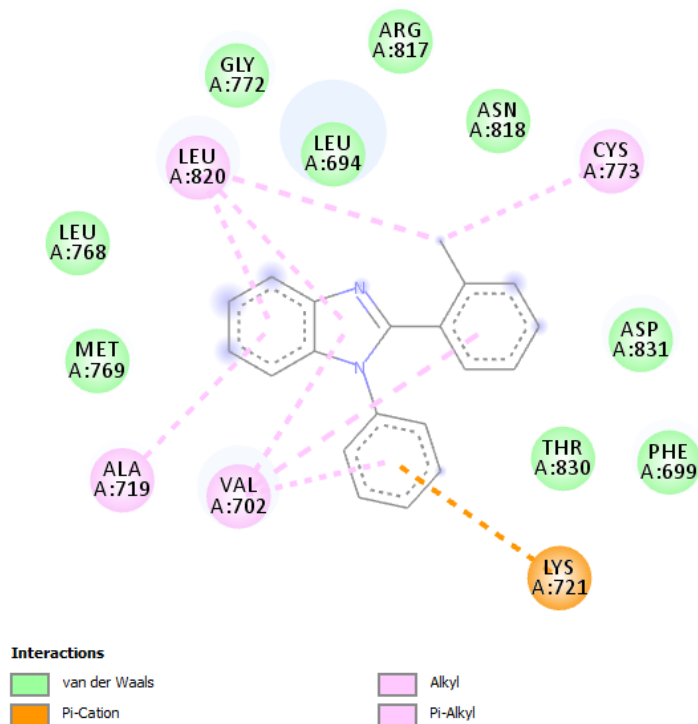


Рис. 3.9. Діаграма міжмолекулярних взаємодій молекули 3 у комплексі з біомішенню PDB ID: 1M17

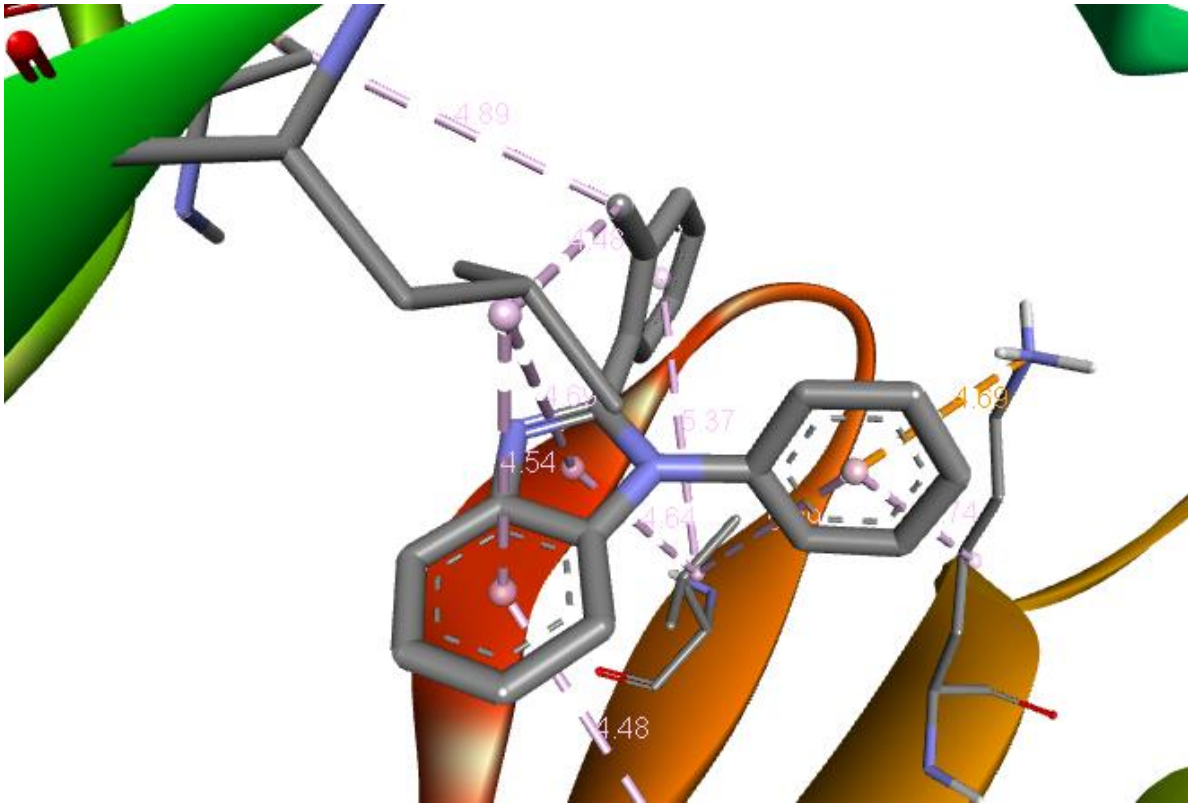


Рис. 3.10. Суперпозиція молекули 3 в активному сайті тирозинкіназного рецептора EGFR (PDB ID: 1M17)

У випадку взаємодії молекули 4 з тирозинкіназою (PDB ID: 1M17) комплекс утворюється за допомогою π - σ та π -аніонного зв'язку між бензімідазольним та фенільним кільцем молекули з залишками лейцину Leu820, Leu694 та Asp831 відповідно. Зв'язок π -сульфур утворює залишок метіоніну Met742 з бензімідазольним фрагментом. Стабілізації комплексів сприяють π -Alk взаємодії, в яких беруть участь всі фрагменти молекули з залишками Lys721, Ala719, Val702, Leu694 і Leu820 (рис. 3.11, 3.12).

З урахуванням детального аналізу розташування випробуваних молекул в активному центрі рецептора, утворення ряду міжмолекулярних взаємодій між ними, негативних значень скорингових функцій і розрахункових значень енергії та констант зв'язування можна зробити висновок, що випробувані молекули мають високу спорідненість до рецептора тирозинкінази.

Отримані дані можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність.

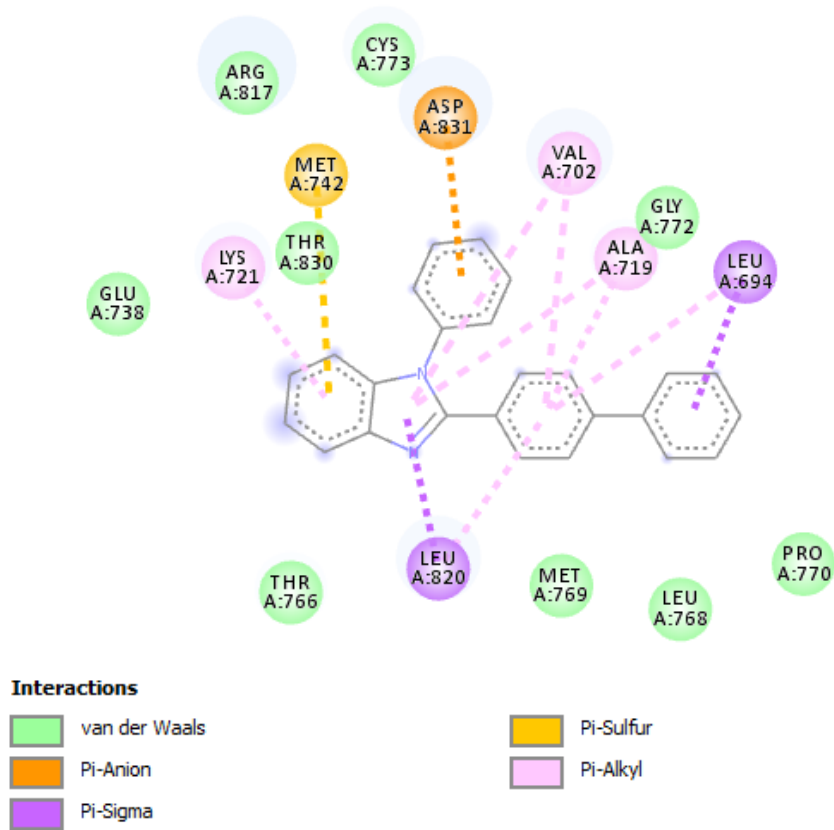


Рис. 3.11. Діаграма міжмолекулярних взаємодій молекули 4 у комплексі з біомішенню PDB ID: 1M17

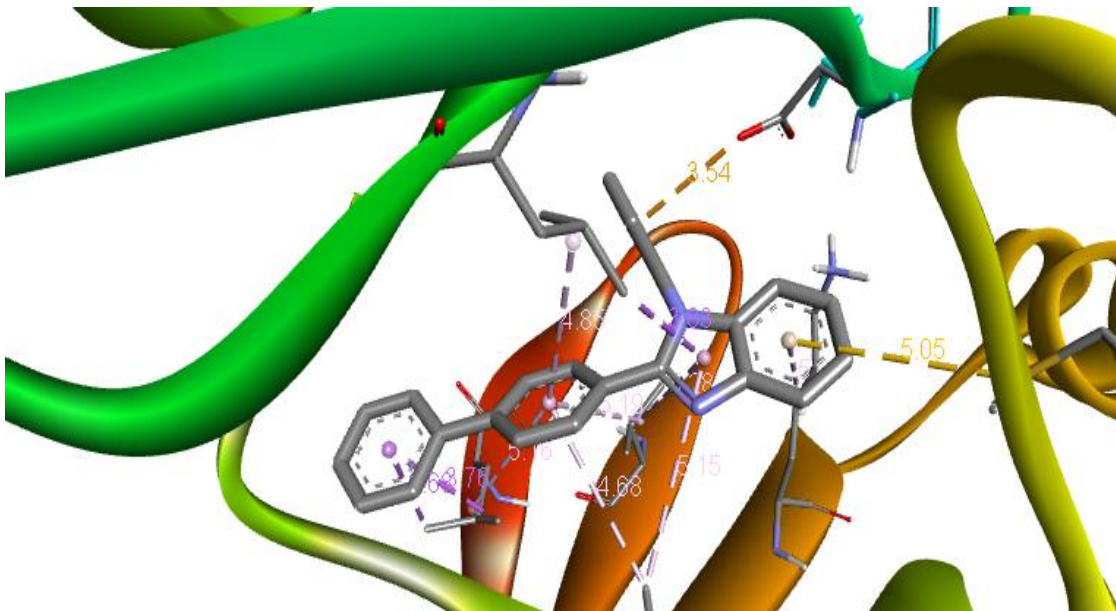


Рис. 3.12. Суперпозиція молекули 4 в активному сайті тирозинкіназного рецептора EGFR (PDB ID: 1M17)

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Органайзер кристалографічних моделей пухлинних мішеней дозволив вибрати найбільш оптимальну модель для докінгового стикування досліджуваних молекул. Вибір кристалографічної моделі тирозинкінази PDB ID: 1M17 як біологічної мішені для дослідження можливої протипухлинної активності зумовлений наявністю в сайті похідного 4-анілінохіназоліну. Такий вибір обґрунтовується хімічною подібністю співкристалізованого ліганду з досліджуваними об'єктами.
2. Встановлено, що активність молекул, що тестуються по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR, може проявлятися за рахунок утворення між ними комплексів, їх стійкість забезпечується в основному завдяки енергетично вигідному геометричному розташуванню лігандів в активному сайті акцептора.
3. З урахуванням детального аналізу розташування випробуваних молекул в активному центрі рецептора, утворення низки міжмолекулярних взаємодій між ними, негативних значень скорингових функцій і розрахункових значень вільних енергій та констант зв'язування можна зробити висновок, що випробувані молекули мають високу спорідненість до рецептора тирозинкінази.
4. Отримані дані молекулярного докінгу можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність та наданні рекомендацій для дизайну нових кандидатів у ліки цього ряду речовин.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Систематизовано, проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо похідних на основі бензімідазолу як протиракових засобів, аналіз взаємозв'язків «структури-дії» для різних мішеней. Виявлено, що бензімідазол є універсальним гетеро циклом, що використовується як каркас для ряду відомих ліків, а також як протиракові засоби, що діють на різні мішені.
4. Об'єктами докінгових досліджень було обрано структури, що належать до заміщених бензімідазолів. Для такого дослідження для порівняння було обрано відомий протипухлинний препарат Іматиніб.
5. Для докінгових досліджень нами був використаний програмний пакет Autodock 4.2, який дозволяє проведення гнучкого докінгу. Вибір даного програмного пакета обґрунтований тим, що віртуальні умови, що використовуються, дають можливість максимально наблизити утворення комплексу між досліджуваною молекулою і рецептором до умов, які існують у біологічних системах.
6. Органайзер кристалографічних моделей пухлинних мішеней дозволив вибрати найбільш оптимальну модель для докінгового стикування досліджуваних молекул. Вибір кристалографічної моделі тирозинкінази PDB ID: 1M17 як біологічної мішені для дослідження можливої протипухлинної активності зумовлений наявністю в сайті похідного 4-анілінохіназоліну. Такий вибір обґрунтовується подібністю хімічної структури з досліджуваними об'єктами.
7. Встановлено, що активність молекул, що тестуються по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR, може проявлятися за рахунок утворенням між ними комплексів, їх стійкість забезпечується в основному завдяки енергетично вигідному геометричному розташування лігандів в активному сайті акцептора.
8. З урахуванням детального аналізу розташування випробуваних молекул в активному центрі рецептора, утворення низки міжмолекулярних взаємодій

між ними, негативних значень скорингових функцій і розрахункових значень вільних енергій та констант зв'язування можна зробити висновок, що випробувані молекули мають високу спорідненість до рецептора тирозинкінази.

2. Отримані дані молекулярного докінгу можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність та наданні рекомендацій для дизайну нових кандидатів у ліки цього ряду речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. H. Debus, *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1858, 107(2), 199. <https://doi.org/10.1002/jlac.18581070209>.
2. F. Hobrecker, *Ber.* 1872, 5(2), 920. <https://doi.org/10.1002/cber.18720050295>.
3. S. Choudhary, M. Arora, H. Verma, M. Kumar, O. Silakari, *Eur. J. Pharmacol.* 2021, 899, 174027. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174027>.
4. R. G. Ingle, D. D. Magar, *Int. J. Drug Res. Tech* 2011, 1(1), 26.
5. M. Gaba, S. Singh, C. Mohan, *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 76, 494. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030>.
6. M. Gaba, P. Gaba, D. Uppal, N. Dhingra, M. S. Bahiad, O. Silakari, C. Mohan, *Acta Pharm Sin B* 2015, 5(4), 337. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.003>.
7. S. Sharma, N. Anand, *Benzimidazoles*. in *Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs*, *Pharmacochemistry Library* (Eds: S. Sharma, N. Anand), Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 1997, p. 195. [https://doi.org/10.1016/s0165-7208\(97\)80030-x](https://doi.org/10.1016/s0165-7208(97)80030-x).
8. M. Correia, M. Rodrigues, P. Paiga, C. Delerue-Matos, *Fungicides*. in *Encyclopedia of Food and Health*. Academic Press, Cambridge, MA, 2016, p. 169. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384947-2.00342-1>.
9. K. C. Achar, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(5), 2048. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.029>
10. H. Iqbal, A. K. Verma, P. Yadav, S. Alam, M. Shafiq, D. Mishra, F. Khan, K. Hanif, A. S. Negi, D. Chanda, *Front. Pharmacol.* 2021, 12, 611109. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.611109>.
11. X. J. Wang, M. Y. Xi, J. H. Fu, F. R. Zhang, G. F. Cheng, D. L. Yin, Q. D. You, *Chin. Chem. Lett.* 2012, 23, 707. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2012.04.020>.
12. S. Partap, M. S. Yar, M. Z. Hassan, M. J. Akhtar, A. A. Siddiqui, *Arch. Pharm.* 2017, 350(10), 1700135. <https://doi.org/10.1002/ardp.201700135>.
13. A. M. Ganie, A. M. Dar, F. A. Khan, B. A. Dar, *Mini Rev. Med. Chem.* 2019, 19, 1292. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181017102930>.

14. C. R. Emerson, N. Marzella, *Clin. Ther.* 2010, 32(9), 1578. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.08.008>.
15. J. Camacho, A. Barazarte, N. Gamboa, J. Rodrigues, R. Rojas, A. Vaisberg, R. Gilman, J. Charris, *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19(6), 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.050>.
16. R. S. Keri, C. K. Rajappa, S. A. Patil, B. M. Nagaraja, *Pharmacol Rep.* 2016, 68(6), 1254. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.08.002>.
17. A. M. Monforte, S. Ferro, L. D. Luca, G. L. Surdo, F. Morreale, C. Pannecouque, J. Balzarini, A. Chimirri, *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 1459.
18. S. Tahlan, K. Ramasamy, S. M. Lim, S. A. A. Shah, V. Mani, B. Narasimhan, *BMC Chem.* 2019, 13(12), 1. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0533-7>.
19. M. Andrzejewskaa, L. Yepez-Mulia, A. Tapia, R. CedilloRivera, A. E. Laudy, B. J. Starosciak, Z. Kazimierczuk, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 21(2–3), 323. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.10.024>.
20. K. Starcevic, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelic, G. Karminski-Zamolaa, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15(13), 4419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.032>.
21. R. Walia, M. D. Hedaitullah, S. F. Naaz, K. Iqbal, H. S. Lamba, *Int. J. Res. Pharm. Chem.* 2011, 1(3), 565.
22. M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, 5(4), 409.
23. Z. M. Nofal, E. A. Soliman, S. S. Abd El-Karim, M. I. El Zahar, A. M. Srour, S. Sethumadhavan, T. J. Maher, *Acta Pol Pharm* 2011, 68, 519.
24. A. A. El Rashedy, H. Y. Aboul-Enein, *Mini Rev. Med. Chem.* 2013 Mar 1, 13(3), 399.
25. International Agency for Research on Cancer; <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
26. I. Ali, F. Batool, S. A. Z. Naqvi, A. Islam, S. M. Osman, A. Nocentini, S. A. Alissa, C. T. Supuran, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* 2019, 35(1), 265. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1698036>.

27. C. Sun, C. Chen, S. Xu, J. Wang, Y. Zhu, D. Kong, H. Tao, M. Jin, P. Zheng, W. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24(16), 3862. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.032>.
28. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *A Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
29. C. Y. Lee, E. Chew, M. Go, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(7), 2957. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.023>.
30. S. Kumar, M. K. Ahmad, M. Waseem, A. K. Pandey, *Med. Chem.* 2015, 5(3), 115. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000252>.
31. D. Vasquez, J. A. Rodriguez, C. Theoduloz, P. B. Calderon, J. A. Valderrama, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(11), 5234. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.040>.
32. S. Tahlan, S. Kumar, B. Narasimhan, *BMC Chem.* 2019, 13, 101. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0625-4>.
33. S. Khokra, D. Choudhary, *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* 2011, 3(1), 476.
34. R. Jakhar, S. Paul, M. Bhardwaj, S. C. Kang, *Cancer Lett.* 2016, 372(1), 89. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.024>.
35. M. Koukoulaa, Y. Dotsikasa, E. Moloub, K. H. Schulpisc, G. Thodib, M. Chat-Zidakib, O. Triantafyllib, Y. L. Loukas, *J. Chromatogr., B* 2017, 1047, 173. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.06.046>.
36. K. Anand, S. Wakode, *Int. J. Chem. Stud.* 2017, 5(2), 350.
37. P. A. A. Shareef, G. P. Brennanb, P. McVeighb, M. A. H. Khana, R. M. Morphewc, A. Mousleyb, N. J. Marks b, M. K. Saifullaha, P. M. Brophyc, A. G. Mauleb, S. M. A. Abidi, *Acta. Trop.* 2014, 136, 108. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.04.011>.
38. A. J. M. Horvat, S. Babic, D. M. Pavlovic, D. Asperger, S. Pelko, M. K. Macan, M. Petrovic, A. D. Mance, *TrAC, Trends Anal. Chem.* 2012, 31, 61. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.06.023>.
39. N. L. Calvo, T. S. Kaufman, R. M. Maggio, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016, 122(15), 157. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.01.035>.

40. S. Hubera, F. Antonia, C. Schickanederb, H. Schickaneder, G. Bernhardta, A. Buschauer, J. Pharm. Biomed. Anal. 2015, 104(10), 137. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.038>.
41. R. H. B. Chunduri, G. S. Dannana, J. Pharm. Anal. 2016, 6(3), 190. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.01.001>.
42. P. A. A. Borba, M. Pinotti, G. R. S. Andradeb, N. B. Costa Jr., L. R. O. Juniord, D. Fernandesd, C. E. M. Campose, H. K. Stulzera, Carbohydr. Polym. 2015, 133(20), 373. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.06.098>.
43. D. Ntountaniotis, T. Kellici, A. Tzakos, P. Kolokotroni, T. Tselios, J. B. Baldus, C. Glaubitz, S. Lin, A. Makriyannis, T. Mavromoustakos, Biochim. Biophys. Acta 2014, 1838(10), 2439. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.06.003>.
44. F. Arshad, M. F. Khan, W. Akhtar, M. M. Alam, L. M. Nainwal, S. K. Kaushik, M. Akhter, S. Parvez, S. M. Hasan, M. Shaquiquzzaman, Eur. J. Med. Chem. 2019, 167, 324. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.015>.
45. S. Sana, V. G. Reddy, T. S. Reddy, R. Tokala, R. Kumar, S. K. Bhargava, N. Shankaraiah, Bioorg. Chem. 2021, 110, 104765. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104765>.
46. N. Perin, L. Hok, A. Bec̃, L. Persoons, E. Vanstreels, D. Daelemans, R. Vianello, M. Hranjec, Eur. J. Med. Chem. 2021, 211, 113003. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113003>.
47. Ü. Yılmaz, S. Tekin, N. Bugday, K. Yavuz, H. Küçükbay, S. Sandal, Inorganica Chim. Acta 2019, 495, 118977. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.118977>.
48. Y. Zhang, R. Yanga, L. Xia, R. Mana, Y. Chu, A. Jiang, Z. Wang, H. Zhu, Bioorg. Chem. 2019, 92, 103219. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103219>.
49. M. F. Baig, V. L. Nayak, B. Prasad, K. Mullagiri, S. Sunkari, J. Gour, A. Kamal, Bioorg. Chem. 2018, 77, 515. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.005>.
50. Y. Ren, Y. Wang, G. Li, Z. Zhang, L. Ma, B. Cheng, J. Chen, J. Med. Chem. 2021, 64(8), 4498. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01837>.
51. X. Huang, Y. Wu, Y. Huang, Q. Liu, H. Chen, F. Dai, F. Liang, C. Gan, Steroids 2021, 168, 108802. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108802>.

52. N. S. Goud, V. Pooladanda, K. M. Chandra, P. S. L. Soukya, R. Alvala, P. Kumar, C. Nagaraj, R. D. Bharath, I. A. Qureshi, C. Godugu, M. Alvala, *Bioorg. Chem.* 2020, 102, 104125. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104125>.
53. J. Song, Q. Gao, B. Wu, D. Li, L. Shi, T. Zhu, J. Lou, C. Jin, Y. Zhang, S. Zhang, H. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 183, 111731. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111731>.
54. N. S. Goud, S. M. Ghouse, J. Vishnu, D. Komal, V. Talla, R. Alvala, J. Pranay, J. Kumar, I. A. Quresh, M. Alvala, *Bioorg. Chem.* 2019, 89, 103016. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103016>.
55. L. J. He, D. L. Yang, S. Q. Li, Y. J. Zhang, Y. Tang, J. Lei, B. Frett, H. Lin, H. Y. Li, Z. Z. Chen, Z. G. Xu, *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26(14), 3899. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.010>.
56. A. Bistrovic, L. Krstulovic, A. Harej, P. Grbcic, M. Sedec, S. Kostrun, S. K. Pavelic, M. Bajic, S. Raic-Malic, *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 143, 1616. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.061>.
57. I. Panchal, A. G. Devgirkar, A. D. Patel, A. Nagani, C. Lad, *Curr. Chinese Chem.* 2021, 1(1), 11. <https://doi.org/10.2174/2666001601666200121163605>.
58. A. A. Magd-El-Din, H. A. Mousa, A. A. Labib, A. Hassan, A. S. Abd El-All, M. M. Ali, A. A. El-Rashedy, A. H. ElDesoky, *Z. Naturforsch.* 2018, 73(11), 465. <https://doi.org/10.1515/znc-2018-0010>.
59. Z. Zhu, Z. Liu, J. Cui, Y. Huang, H. Chen, Y. Wu, X. Huang, C. Gan, *Steroids* 2021, 169, 108822. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108822>.
60. W. M. Eldehna, M. A. El Hassab, M. F. Abo-Ashour, T. AlWarhi, M. M. Elaasser, N. A. Safwat, H. Suliman, M. F. Ahmed, S. T. Al-Rashood, H. A. Abdel-Aziz, R. El-Hagggar, *Bioorg. Chem.* 2021, 110, 10474. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104748>.
61. I. F. Nassar, D. S. El Kady, H. M. Awad, W. A. El-Sayed, *J. Heterocycl. Chem.* 2019, 56(3), 1086. <https://doi.org/10.1002/jhet.3496>.
62. Y. C. Long, J. R. Zierath, *J. Clin. Invest.* 2006, 116(7), 1776. <https://doi.org/10.1172/JCI29044>.

63. A. Kumar, S. Banerjee, P. Roy, S. M. Sondhi, A. Sharma, *Mol. Diversity* 2017, 22(1), 113. <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9790-3>.
64. Simpson, G.L., Bertrand, S.M., Borthwick, J.A., Campobasso, N., Chabanet, J., Chen, S., Coggins, J., Cottom, J., Christensen, S.B., Dawson, H.C., Evans, H.L., Hobbs, A.N., Hong, X., Mangatt, B., Munoz-Muriedas, J., Oliff, A., Qin, D., Scott-Stevens, P., Ward, P., Washio, Y., Yang, J., Young, R.J. Identification and Optimization of Novel Small c-Abl Kinase Activators Using Fragment and HTS Methodologies. *J. Med. Chem.* 2019 62, 2154-2171. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01872.
65. Campobasso N. C-abl Kinase domain with the activator(cmpd6), 2-cyano-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)thiazol-2-yl)acetamide. DOI: 10.2210/pdb6NPE/pdb.
66. Campobasso, N. C-abl Kinase domain with the activator(cmpd29), N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)acetamide. DOI: 10.2210/pdb6NPU/pdb.
67. Campobasso, N. C-abl Kinase domain with the activator(cmpd51), N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-4-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)isonicotinamide. DOI: 10.2210/pdb6NPV/pdb.
68. Saez-Ayala, M., Rebuffet, E., Hammam, K., Gros, L., Lopez, S., Hajem, B., Humbert, M., Baudelet, E., Audebert, S., Betzi, S., Lugari, A., Combes, S., Pez, D., Letard, S., Mansfield, C., Moussy, A., de Sepulveda, P., Morelli, X., Dubreuil, P. Crystal structure of dCK mutant C3S in complex with imatinib and UDP. DOI: 10.2210/pdb5MQT/pdb.
69. Hammam, K., Saez-Ayala, M., Rebuffet, E., Gros, L., Lopez, S., Hajem, B., Humbert, M., Baudelet, E., Audebert, S., Betzi, S., Lugari, A., Combes, S., Letard, S., Casteran, N., Mansfield, C., Moussy, A., De Sepulveda, P., Morelli, X., Dubreuil, P. Dual protein kinase and nucleoside kinase modulators for rationally designed polypharmacology. *Nat Commun*, 2017, 8, 1420-1420. DOI: 10.1038/s41467-017-01582-5.
70. Zhang, Y., Zhang, C. Crystal structure of FMS kinase domain with a small molecular inhibitor, GLEEVEC. DOI: 10.2210/pdb4R7I/pdb.

71. Tap, W.D., Wainberg, Z.A., Anthony, S.P., Ibrahim, P.N., Zhang, C., Healey, J.H., Chmielowski, B., Staddon, A.P., Cohn, A.L., Shapiro, G.I., Keedy, V.L., Singh, A.S., Puzanov, I., Kwak, E.L., Wagner, A.J., Von Hoff, D.D., Weiss, G.J., Ramanathan, R.K., Zhang, J., Habets, G., Zhang, Y., Burton, E.A., Visor, G., Sanftner, L., Severson, P., Nguyen, H., Kim, M.J., Marimuthu, A., Tsang, G., Shellooe, R., Gee, C., West, B.L., Hirth, P., Nolop, K., van de Rijn, M., Hsu, H.H., Peterfy, C., Lin, P.S., Tong-Starksen, S., Bollag, G. Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor. *N Engl J Med*, 2015, 373, 428-437. DOI: 10.1056/NEJMoa1411366.
72. Stamos, J., Sliwkowski, M.X., Eigenbrot, C. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *J Biol Chem*, 2002, 277, 46265-46272 DOI: 10.1074/jbc.M207135200.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра медичної хімії

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Мар'яни КРАВЕЦЬ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів»

керівник кваліфікаційної роботи: Маргарита СУЛЕЙМАН, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: оптимізація пошуку нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів за допомогою методології зв'язування ліганд-рецептор (молекулярного докінгу).

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) створити вибірку біомішеней, спираючись на вже відомі механізми утворення пухлинних клітин, незважаючи на багатоетапність цього процесу та вибрати найбільш оптимальну модель для докінгової стиковки; 2) встановити активність протестованих молекул по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR за допомогою отриманих оціночних функцій та обчислень; 3) провести детальний аналіз геометричного розташування випробуваних молекул в активному сайті обраної мішені; 4) на підставі отриманих результатів дати оцінку похідним бензімідазолу щодо спорідненості до випробуваної біомішені.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 3, рисунків – 19.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Маргарита СУЛЕЙМАН, доцент кафедри медичної хімії	22.08.2022	22.08.2022
2	Маргарита СУЛЕЙМАН, доцент кафедри медичної хімії	29.10.2022	30.10.2022
3	Маргарита СУЛЕЙМАН, доцент кафедри медичної хімії	28.11.2022	29.11.2022

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Похідні на основі бензімідазолу як протиракаві засоби. аналіз взаємозв'язку «структура-дія» для різних мішеней (огляд літератури) Написання розділу 1	серпень - вересень 2022 р.	виконано
2	Характеристика та аргументація вибору об'єктів і методів дослідження. Написання розділу 2	вересень 2022 р.	виконано
3	Створення органайзеру кристалографічних моделей співкристалізованих з відомими протипухлинними засобами	жовтень 2022 р.	виконано
4	Проведення молекулярного докінгу потенційних нових протипухлинних агентів в ряду заміщених бензімідазолів.	листопад-грудень 2022 р	виконано
5	Написання розділу 3. Оформлення кваліфікаційної роботи	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Мар'яна КРАВЕЦЬ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Маргарита СУЛЕЙМАН

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, **заочна** форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кравець Мар'яна Володимирівна	Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензimidазолів	Optimization of the search for biologically active antitumor substances in a number of substituted benzimidazoles	к. фарм. н., доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії Сулейман М.М.	к. фарм. н., доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії Северіна Г.І.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110274 від «20» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кравець Мар'яни Володимирівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів / Optimization of the search for biologically active antitumor substances in a number of substituted benzimidazoles», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

24%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Мар'яни КРАВЕЦЬ

на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин
протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів».

Актуальність теми. Бензімідазол являє собою важливий фармакофор багатьох біологічно активних гетероциклічних сполук із різноманітною фармакологічною активністю. Складна молекулярна різноманітність існуючих похідних, синтезованих за допомогою широко застосовуваних синтетичних методів, отримала значну увагу з боку дослідників, які займаються розробкою нових субстанцій та гетероциклічної методології. Серйозне занепокоєння викликає множинна стійкість до раку, яка призвела до неефективності багатьох хіміотерапевтичних препаратів. Для вирішення цієї проблеми розробляють різні підходи. Одним із них є відкриття ліків на основі мішеней, що є ефективним методом розробки нового протиракового препарату.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. З урахуванням детального аналізу розташування випробуваних молекул в активному центрі рецептора, утворення низки міжмолекулярних взаємодій між ними, негативних значень оціночних функцій і розрахункових значень енергій та констант зв'язування можна зробити висновок, що випробувані молекули мають високу спорідненість до рецептора тирозинкінази. Отримані дані молекулярного докінгу можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність та надання рекомендацій до раціонального дизайну майбутніх кандидатів у ліки.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота виконана на високому рівні з науковою новизною і практичною значущістю отриманих результатів. Робота по тематиці, рівню виконання, обґрунтованістю висновків відповідає вимогам, що висуваються до випускних робіт і може бути представлена до захисту в Екзаменаційні комісії.

Науковий керівник

Маргарита СУЛЕЙМАН

07 грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Мар'яни КРАВЕЦЬ

**на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин
протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів».**

Актуальність теми. Складна молекулярна різноманітність існуючих похідних бензімідазолу, синтезованих за допомогою широко застосовуваних синтетичних методів, отримала значну увагу з боку дослідників, які займаються розробкою нових субстанцій та гетероциклічної методології. Згодом бензімідазол та його похідні перетворилися на живі гетероциклічні системи завдяки їх ефективності у широкому спектрі біологічно активних сполук. Глобальною проблематикою сьогодення є стійкість до раку, яка призвела до неефективності багатьох хімотерапевтичних препаратів. Для вирішення цієї проблеми розробляють різні підходи, основним з яких є відкриття ліків на основі відповідних біомішеней.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступної частини, огляду літератури, розділу експериментальних досліджень. Мета і завдання дослідження сформовані чітко і спрямовані на комплексне вирішення досліджуваної проблеми. У роботі чітко інтерпретовані результати дослідження і сформульовані відповідні висновки.

Пропозиції автора з теми дослідження. Отримані дані молекулярного докінгу можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу на протипухлинну активність та надання рекомендацій до раціонального дизайну майбутніх кандидатів у ліки.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Для проведення докінгових досліджень нових молекул спрямованої дії було створено вибірку біомішеней, спираючись на відомі механізми утворення пухлинних клітин, незважаючи на багатоетапність цього процесу. Органайзер кристалографічних моделей пухлинних мішеней дозволив вибрати найбільш

оптимальну модель для докінгового стикування досліджуваних молекул. Встановлено, що активність молекул, що тестуються по відношенню до тирозинкіназного рецептора EGFR, може проявлятися за рахунок утворенням між ними комплексів, їх стійкість забезпечується в основному завдяки енергетично вигідного геометричного розташування лігандів в активному сайті акцептора. Розраховані оціночні функції свідчать про високий афінітет досліджуваних сполук до пухлинних мішеней.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються невелика кількість граматичних помилок. Представлені зауваження не принципові і суттєво не впливають на наукову і практичну цінність кваліфікаційної роботи..

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Мар'яни КРАВЕЦЬ на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів» може бути рекомендована до офіційного захисту у Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету а її автор заслуговує на високу оцінку.

Рецензент _____

доц. Ганна СЕВЕРІНА

«16» грудня 2022 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 5 від 23 грудня 2022 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Фс18(4,5з)мед-01б (226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація) Мар'яни КРАВЕЦЬ на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Фс18(4,5з)мед-01б Мар'яни КРАВЕЦЬ на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів», керівник доцент каф. медичної хімії, к.фарм.н., Маргарита СУЛЕЙМАН

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Мар'яни КРАВЕЦЬ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Зав. кафедри медичної хімії,

професор

Ліна ПЕРЕХОДА

Секретар кафедри медичної хімії,

доцент

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Мар'яна КРАВЕЦЬ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Оптимізація пошуку біологічно активних речовин протипухлинної дії в ряду заміщених бензімідазолів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Мар'яна КРАВЕЦЬ за час виконання експерименту і узагальнення отриманих результатів проявила себе кваліфікованим спеціалістом. Роботу виконала вчасно, має добру практичну та теоретичну підготовку. Кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Маргарита СУЛЕЙМАН

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Мар'яна КРАВЕЦЬ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

« 23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«07» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /