

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор Державної установи  
«Інститут харчової біотехнології та геноміки  
НАН України»



Я.Б. Блюм  
М.П.

**АНОТОВАНИЙ ЗВІТ**  
**про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проекту**  
**із виконання наукових досліджень і розробок**  
**«Створення нових ефективних інгібіторів формування Z-кільця з метою отримання**  
**протитуберкульозних препаратів антимітотичної дії / Creation of new effective inhibitors of**  
**Z-ring formation in order to obtain anti-tuberculosis drugs with antimitotic action»**  
**(назва Проекту)**

**Назва конкурсу:** «Наука для безпеки людини та суспільства»

**Реєстраційний номер Проекту:** 2020.01/0357

**Підстава для реалізації Проекту з виконання наукових досліджень і розробок**  
реєстраційний номер №2020.01/0357, «Створення нових ефективних інгібіторів формування Z-  
кільця з метою отримання протитуберкульозних препаратів антимітотичної дії / Creation of new  
effective inhibitors of Z-ring formation in order to obtain anti-tuberculosis drugs with antimitotic  
action»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця  
конкурсу «Наука для безпеки людини та суспільства» протокол від «16-17» вересня 2020 року  
№ 21.

## 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проекту

Початок – дата укладання Договору про виконання наукових досліджень і розробок;

Закінчення – 2021 рік.

Загальна вартість Проекту, грн. 3 137 100

Вартість Проекту по роках, грн.:

1-й рік 801 100

2-й рік 2 336 000

## 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проекту буде залучено 11 виконавців, з них:

доктори наук 1;

кандидати наук 10;

інші працівники 0.

### **3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ**

Державна Установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України»

Організаційно-правова форма підприємства/установи/організації - Державна організація (установа, заклад, підприємство)

Підпорядкованість підприємства/установи/організації - Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ 02128514

Код(и) КВЕД 72.11; 72.19

Стратегічні напрями наукової діяльності

- Вивчення молекулярно-біологічних і клітинно-біологічних механізмів життедіяльності рослинних клітин на основі розвитку структурної та функціональної геноміки і біоінформатики рослин, структурної біології та молекулярної генетики.
- Розробка нових молекулярних біотехнологій та нанобіотехнологій рослин і прокаріотичних систем; розробка наукових засад ресурсозаощаджувальних технологій переробки сільськогосподарської сировини, одержання нових видів харчових продуктів та отримання біопалива з біомаси.
- Розробка наукових засад ресурсозаощаджувальних технологій переробки сільськогосподарської сировини, одержання нових видів харчових продуктів та отримання біопалива з біомаси.
- Розробка біотехнологій виробництва продуктів харчування, їх складових та біологічно активних компонентів, молекулярногенетичних і біохімічних методів фітосанітарного, медико-біологічного контролю продовольчої сировини, харчових добавок, продуктів і кормів та наукових засад біобезпеки.

ПІБ керівника підприємства/установи/організації - Блюм Ярослав Борисович

Юридична адреса підприємства/установи/організації  
Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Поштова адреса

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Фактична адреса

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Телефон +380444630532

Адреса електронної пошти office.ifbg@nas.gov.ua

Посилання на веб сторінку підприємства/установи/організації <http://ifbg.org.ua/uk>

### **4. ОПИС ПРОЄКТУ**

#### **4.1. Мета Проекту (до 200 знаків)**

Пошук нових інгібіторів механізму клітинного поділу збудників туберкульозу, орієнтованих на унікальні молекулярні мішені мітотичного апарату мікобактерій, що здатні викликати летальні конформаційні зміни цільових білків.

#### **4.2. Основні завдання Проекту (до 400 знаків)**

- визначення пріоритетних мішень *M.tuberculosis* та *M.bovis*;
- скринінг поверхні мішень та пошук сайтів зв'язування ефекторів і їх похідних;
- реконструкція ліганд-білкових комплексів;

- спектрофотометричне і біохімічне підтвердження взаємодії білок/хіт;
- скринінг протимікробної дії відібраних сполук-лідерів;
- визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук-лідерів;
- тестування 10-20 відібраних сполук-лідерів на вибраних штамах.

#### **4.3. Детальний зміст Проекту:**

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

За офіційними даними МОЗ України епідемія туберкульозу триває з 1995 року і охоплює всі області країни. Ефективність лікування хвороби складає менше ніж 80%, тоді як токсичність лікарських засобів призводить до численних побічних ефектів. Зважаючи на це, розробка нових ефективних інгібіторів цільових мішеней мікобактерій, які зберігають максимальну консервативність і водночас не мають очевидних гомологів у людини є нагальною потребою міжнародного рівня.

- Новизна Проекту (до 400 знаків)

Нова стратегія лікування туберкульозу передбачає відмову від старих методів і корекцію базових протоколів. Водночас специфіка спектру запланованих молекулярних мішеней створює можливість подолання існуючої проблеми мультирезистентності мікобактерій з використанням *in silico*, *in vitro* та *in situ* підходів. Запропонована комбінація досліджень дозволяє скоротити матеріальні і часові витрати, потрібні для розробки і пошуку нових препаратів.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Алгоритм та методи будуть основані на протоколі ВО CSLabGrid з супроводом *in vitro* або *in situ* верифікації результатів та IT-підтримки. *De novo* конструювання інгібіторів та біохімічна верифікація буде проведена за допомогою методів аналітичної та органічної хімії, зокрема йонобмінної хроматографії та спектрофотометрії. Тестування *in vitro* являтиме собою визначення чутливості вакцинного штаму *M. bovis* до відібраних хімічних речовин.

#### **5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проекту, зокрема:**

##### **5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проекту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)**

Визначено пріоритетні молекулярні мішенні, сайти зв'язування лігандів та надана оцінка унікальності структури і потенційної токсичності відібраних речовин для людини. На підставі аналізу 23 734 сполук, що проявляють активність проти представників роду *Mycobacterium*, створено бібліотеку похідних, що спрямовані на пріоритетні мішенні метаболізму і клітинного поділу бактерій. Відібрано 7 перспективних речовин, що проявляють спорідненість до ГТФ-обмінного і алостеричного (бензамідного) сайтів FtsZ білків. Відібрано праймери та відпрацьовано протокол полімеразної ланцюгової реакції для ідентифікації представників *Mycobacterium* spp. Встановлена порогова чутливість вакцинного штаму *M. bovis* до рифампіцину та стрептоміцину, що необхідно для подальшого тестування біологічно-активних сполук. Розроблено протокол визначення протимікробної дії інгібіторів клітинного поділу з використанням вакцинного штаму *M. bovis*.

##### **5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами**

Визначено молекулярні мішенні і сайти їх взаємодії з лігандами, що мають критичний вплив на апарат клітинного поділу мікобактерій. Створено унікальні похідні бібліотеки потенційних протитуберкульозних сполук диференціально спрямованих на пріоритетні молекулярні мішенні. Розроблено протокол полімеразної ланцюгової реакції для диференційної ідентифікації видів *Mycobacterium* spp. Розроблено протокол оцінки протимікробної дії інгібіторів клітинного поділу з використанням вакцинного штаму *M. bovis*. Перевагою отриманих наукових даних є те, що

вперше виконано комплексне порівняння цільових білків і сайтів зв'язування лігандів з точки зору спорідненості до сайту зв'язування і потенційної токсичності для людини. Отримані похідні бібліотеки речовин, що проявляють унікальність до певних сайтів молекулярних мішеней *M. tuberculosis* і *M. bovis*. Унікальність зазначених бібліотек речовин також відрізняється можливістю синтезу в один крок (за умов використання комерційно доступних реагентів). Розроблений метод генетичної ідентифікації видів *Mycobacterium* spp. має суттєву перевагу завдяки спрощеному та безпечному протоколу.

### **5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проекту для економіки та суспільства (стосується проектів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)**

Головне практичне значення полягає в унікальності цільових білків і сайтів, що були визначні не лише з позиції ефективності зв'язування з лігандами, але також з позиції виключення альтернативних взаємодій з протеомом людини. Отримані віртуальні бібліотеки і розроблені протоколи мають цільову спрямованість на унікальні молекулярні мішенні, що значно спростить і прискорить розробку протитуберкульозних препаратів. У кінцевому підсумку це покращить ефективність лікування туберкульозу. Отримані результати мають комплексний характер і включають віртуальний пошук нових протитуберкульозних сполук, розробку протоколів синтезу, а також верифікацію отриманих сполук на штамах *Mycobacterium* spp., що збільшує ефективність процесу скринінгу і якості отриманих результатів.

### **5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проекту в суспільній практиці.**

Результати аналізу пріоритетних молекулярних мішеней і отримані бібліотеки лігандів дозволяють виконати масштабний віртуальний скринінг принципово нових інгібіторів основних процесів життєдіяльності бактерій, зокрема апарату клітинного поділу збудників туберкульозу: *M. tuberculosis* та *M. bovis*. Оптимізовані протоколи конструювання інгібіторів *de novo* дозволяють здійснити оперативний і більш дешевий синтез цільових сполук. Розроблені протоколи тестування інгібіторів міtotичної активності з застосуванням вакцинового і польового штамів мікобактерії, а також, набори колективу з спектрофотометричного підтвердження ліганд-білкової взаємодії, забезпечать надійне експериментальне підтвердження молекулярного механізму і інгібуючої дії відібраних сполук-лідерів. Отримані дані необхідні для створення ефективних препаратів для лікування форм туберкульозу людини і сільськогосподарських тварин, викликаного *M. tuberculosis* і *M. bovis*.

#### **Науковий керівник Проекту**

Завідувач лабораторії біоінформатики та  
структурної біології ДУ ІХБГ НАНУ,  
старш. наук. спів., к.б.н.

Карпов П.А.

(підпис)

