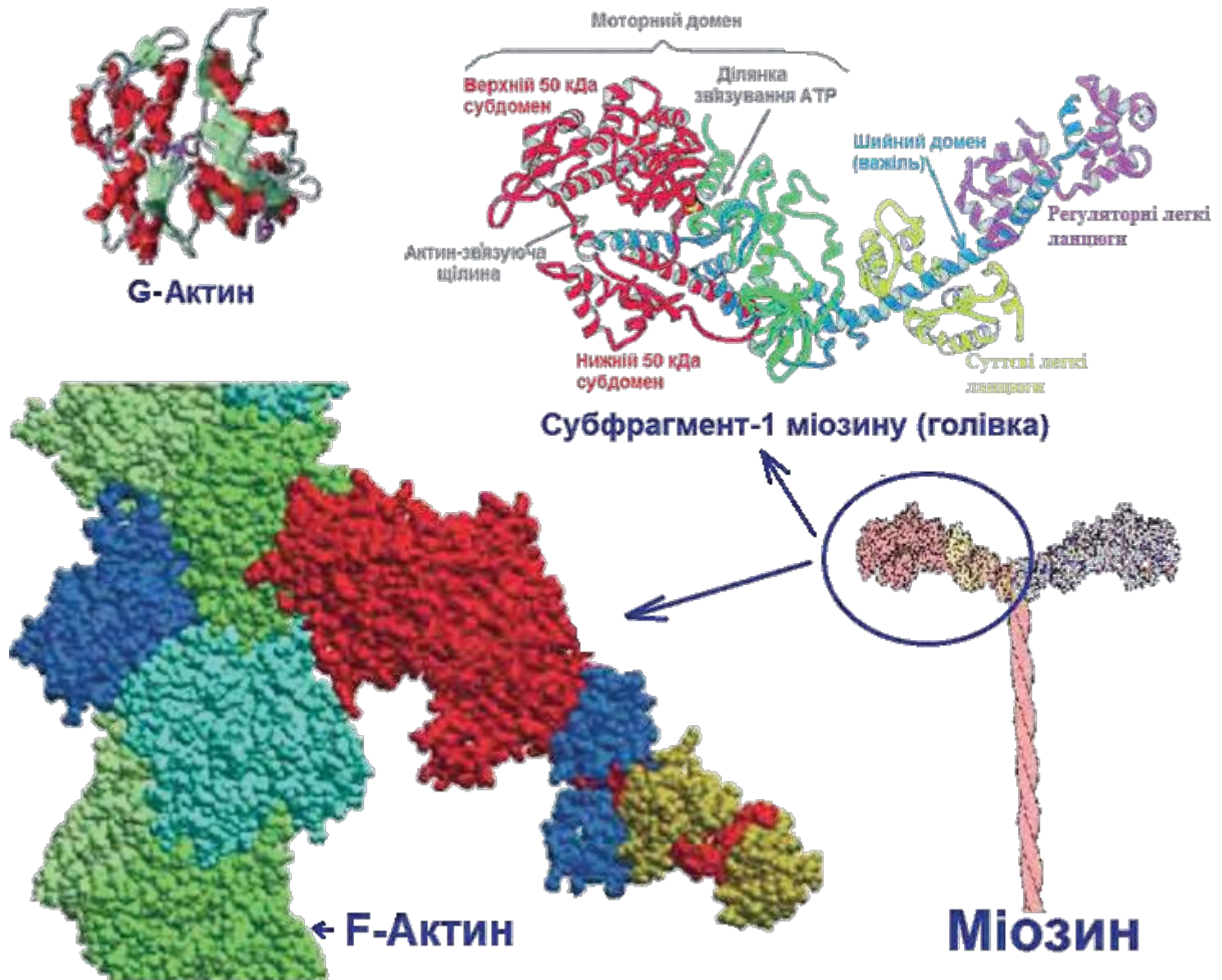


**Інститут біохімії
ім. О.В. Палладіна
НАН України
Відділ біохімії м'язів**

**Застосування методів комп'ютерного
моделювання для встановлення взаємозв'язку
структури речовин з їх біологічною
активністю (на прикладі взаємодії міозину
гладеньких м'язів матки з каліксаренами та
катіонами важких металів).**

**науковий співробітник
Бевза О.В.
Київ - 2021**

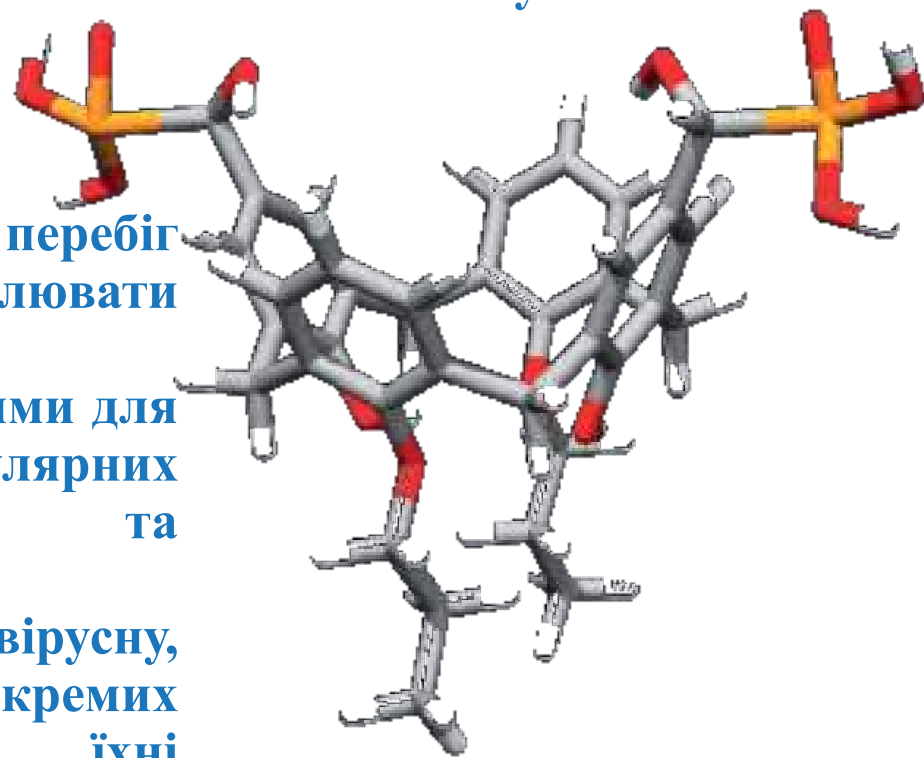
СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ АКТОМІОЗИНОВОГО КОМПЛЕКСУ ТА СУБФРАГМЕНТА-1 МІОЗИНУ





Каліксарени – макроцикличні сполуки, які отримують циклоконденсацією пара-заміщених фенолів і формальдегіду. До складу молекули каліксаренів входить ліпофільна чашоподібна порожнина та різні функціональні групи, завдяки яким каліксарени здатні взаємодіяти з різноманітними речовинами та протеїновими комплексами, зокрема з ензимами, змінюючи їхні властивості та каталітичну активність.

- Каліксарени здатні впливати на перебіг багатьох біохімічних процесів та регулювати біологічні відповіді клітин.
- Ці сполуки вважаються перспективними для створення малотоксичних супрамолекулярних біологічно активних речовин та фармакологічних препаратів.
- Доведено бактерицидну, антивірусну, протипухлинну, антитромботичну дію окремих каліксаренів, продемонстровано їхні йонофорні, мембранотропні, каталітичні властивості.



МЕТОДИ комп'ютерного моделювання

- Докінг;
- Молекулярна динаміка;
- Статистичний аналіз.



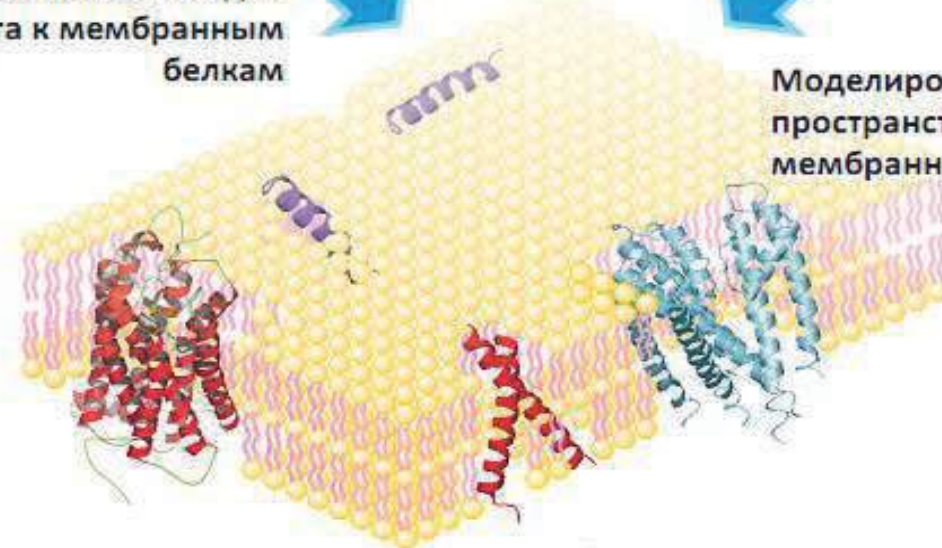
Моделирование
пространственной
структуры и динамики
белков

Взаимодействие пептидов и
белков с биомембранами

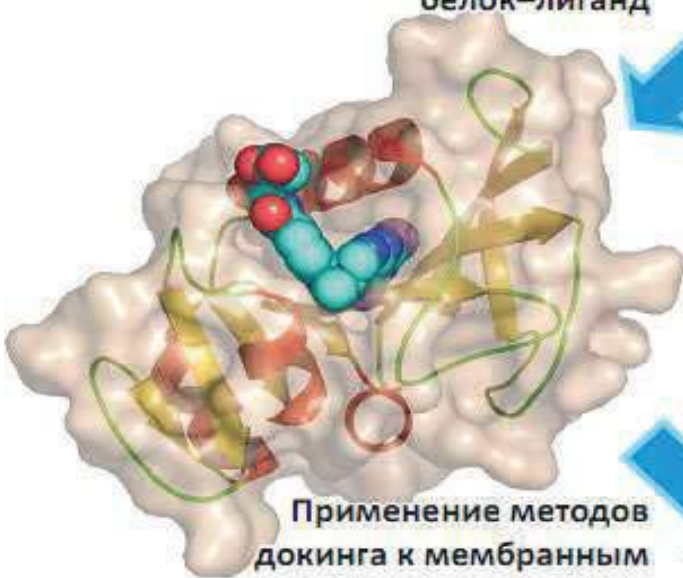


Моделирование
биомембран и
мембраномиметиков

Моделирование
пространственной структуры
мембранных белков



Молекулярный докинг
белок-лиганд



Применение методов
докинга к мембранным
белкам

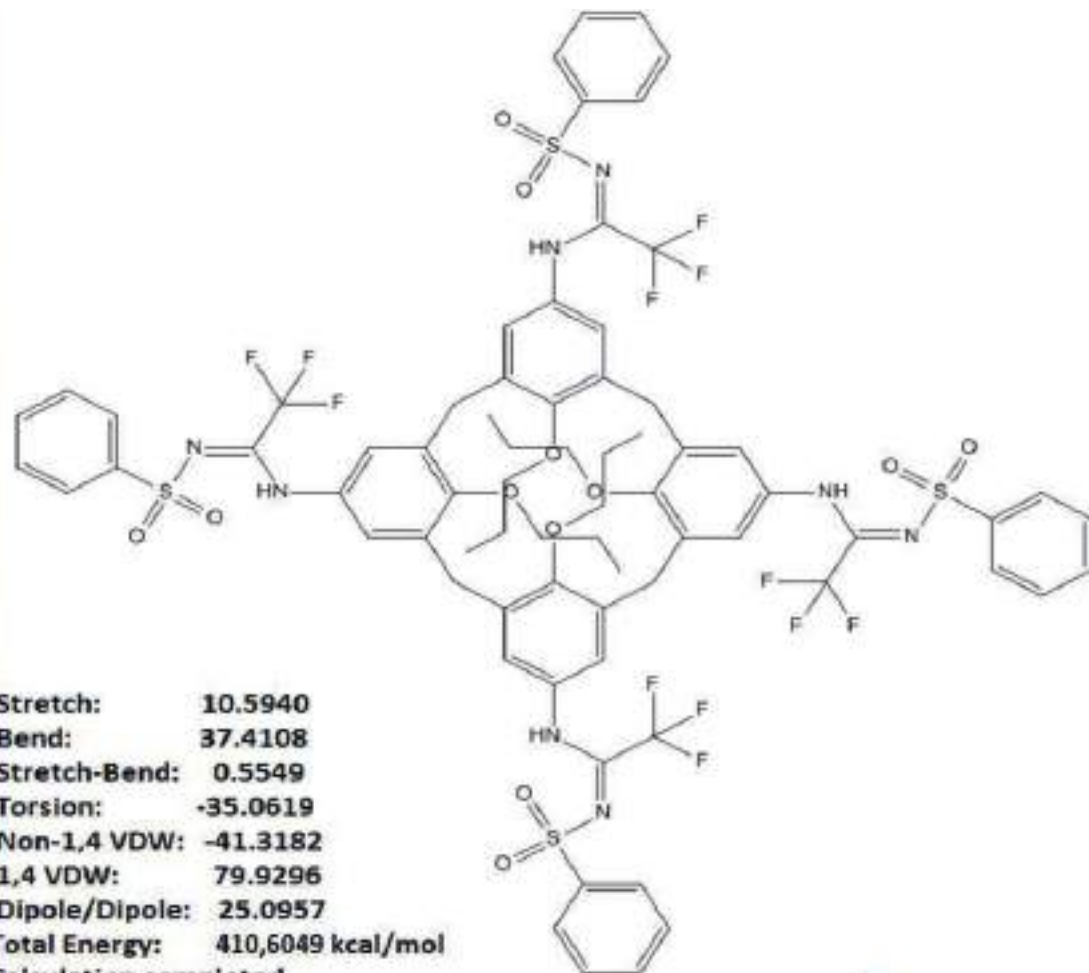
МЕТА РОБОТИ:

1. Із застосуванням методів комп'ютерного моделювання, зокрема методів докінгу та молекулярної динаміки, провести вивчення взаємодії лігандів з білком-рецептором в системі «АТФ - двох(одно)валентні катіони - каліксарени – АТФазні системи» на прикладі скоротливих та транспортних білків гладенького м'язу матки.
2. Вивчення взаємодії комплексів калікс[4]арен (катіони важких металів) – міозин (субодиниця 1) гладеньких м'язів матки; створення ефективного критерію для ранжирування результатів докінгу калікс[4]аренів.

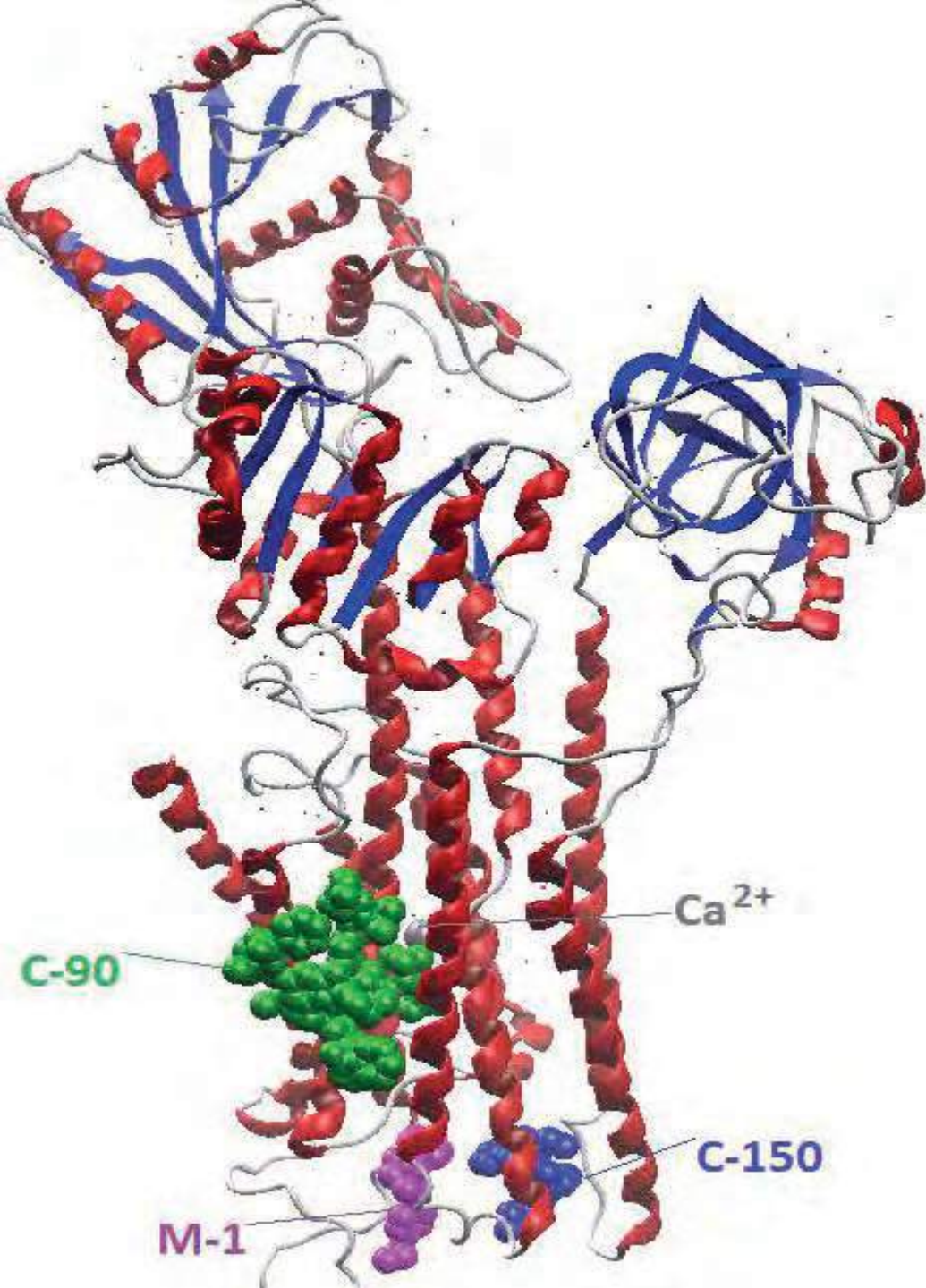
ЗАВДАННЯ 1:

1. Розрахувати «енергетично мінімізовану» тривимірну структуру молекули каліксарену C-90.
2. Здійснити комп'ютерне моделювання (докінг, молекулярна динаміка) взаємодії інгібітора кальцієвої помпи плазматичної мембрани калікс[4]арену C-90 з Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРазою.

**ЕНЕРГЕТИЧНО МІНІМІНІЗОВАНА СТРУКТУРА КАЛІКС[4]АРЕНУ С-90.
МІНІМІНІЗАЦІЯ ВИКОНАНА У ПРОГРАМІ “CHEMOFFICE” ЗА
ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ MM2 (“MOLECULAR MECHANICS 2”)**



Stretch: 10.5940
Bend: 37.4108
Stretch-Bend: 0.5549
Torsion: -35.0619
Non-1,4 VDW: -41.3182
1,4 VDW: 79.9296
Dipole/Dipole: 25.0957
Total Energy: 410,6049 kcal/mol
Calculation completed

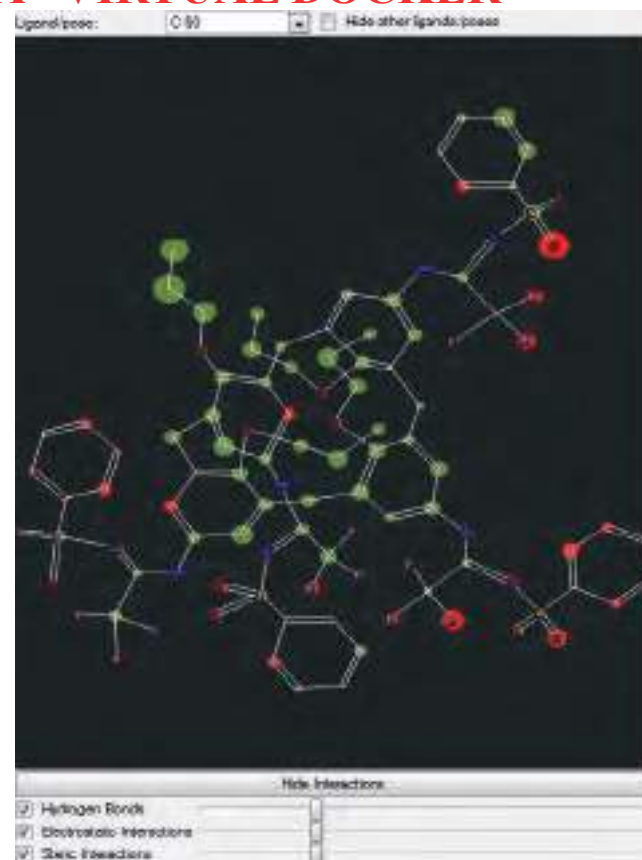
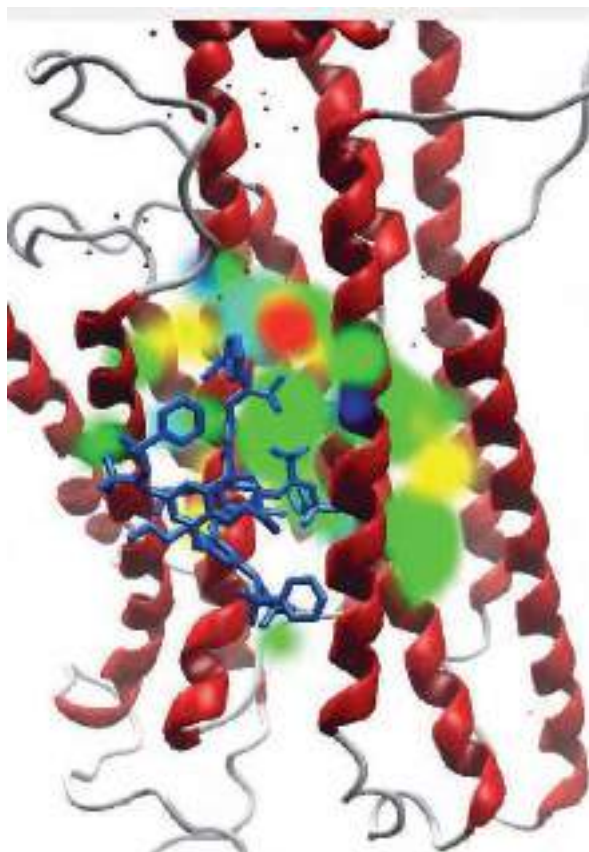


Найбільш ймовірні місця зв'язування різних лігандів функціонально-активними ділянками Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРази, отримані методом докінгу (для каліксарену C-90, C-150 і M-1). Програма Virtual Docker. Область зв'язування C-90 знаходиться в області структурно наближеній до зони зв'язування з високою спорідненістю Ca^{2+} . Дана область являє собою гідрофобний карман з гідрофільними залишками по периферії.

Зв'язування каліксарену C-90 в даній області може викликати конформаційні зміни структури ензиму та порушення рухливості даного сегменту, і таким чином, впливати на реакційний цикл ензиму та спорідненість до іонів, які приймають участь у реакції. Це, в свою чергу, може також пояснити вплив каліксарену на зв'язування Ca^{2+} з ензимом, що підтверджується експериментальними даними (Векліч Т.О.).

Дані літератури стосовно Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРази свідчать також про наявність, поруч з активним центром, залишків амінокислот, що не беруть безпосередню участь у механізмах каталізу, але просторово закривають доступ до центру зв'язування субстрату. Враховуючи здатність C-90 проникати через мембрану не виключена можливість його взаємодії із цитоплазматичними фрагментами ензиму.

КАРТА РІЗНИХ ТИПІВ ВЗАЄМОДІЙ МІЖ КАЛІКС[4]АРЕНОМ С-90 І КАЛЬЦІЄВОЮ ПОМПОЮ. ЗЕЛЕНИЙ - СТЕРИЧНІ ВЗАЄМОДІЇ; БІРЮЗОВИЙ - АКЦЕПТОРИ ПРОТОНІВ; ЖОВТИЙ - ДОНОРИ ПРОТОНІВ; ЧЕРВОНО-СИНИЙ - ЕЛЕКТРОСТАТИЧНІ ВЗАЄМОДІЇ. ПРОГРАМА “VIRTUAL DOCKER”



За допомогою докінгу було визначено найбільш вірогідні місця зв'язування С-90 з Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРазою: ділянка, структурно близька до зони зв'язування Ca^{2+} (петля між спіралями М4-М6 і спіраль М8). Встановлено, що в утворенні комплексу ензиму з калікс[4]ареном найбільш важливими є гідрофобні, стекінг-та електростатичні взаємодії.

ВИСНОВКИ ДО ЗАВДАННЯ 1:

1. Отже, у взаємодії каліксарену С-90 з Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРазою важливу роль відіграють особливості структурної організації каліксарену С-90, що впливає на його взаємодію із ферментом та механізм регуляції насосу, а також властивості фосфоліпідного матрикса плазматичної мембрани, який здатен впливати на чутливість до каліксаренів.

2. В прояві інгібуючої дії калікс[4]арену С-90 на активність Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРази важливе значення має сукупна дія «чаші» та фрагменту М-1; наявність на верхньому вінці макроциклу чотирьох фенілсульфоніламідинових груп.

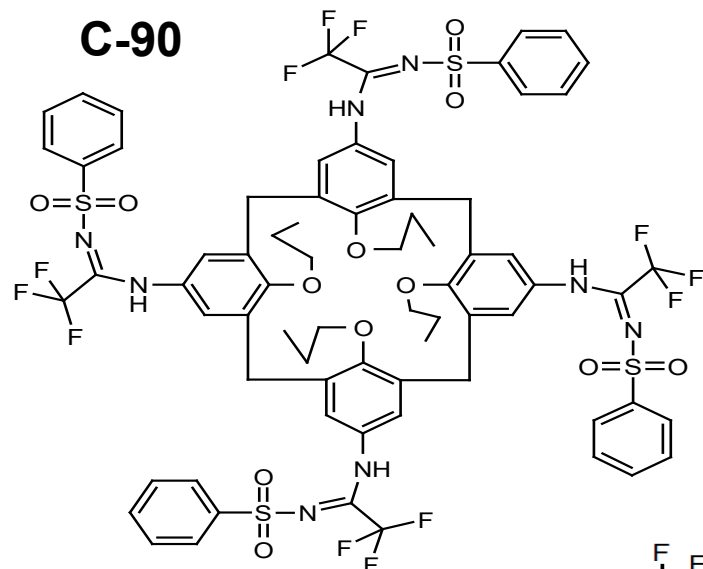
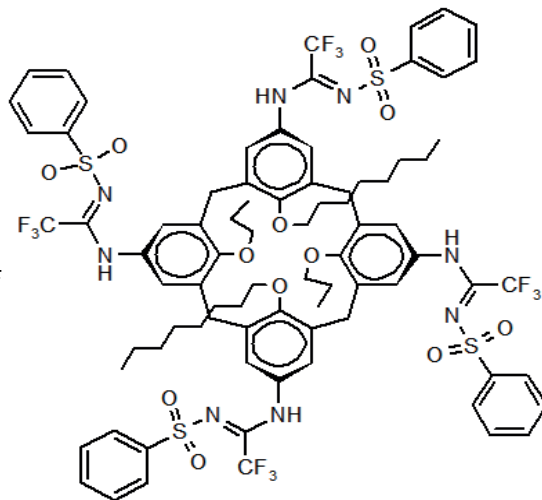
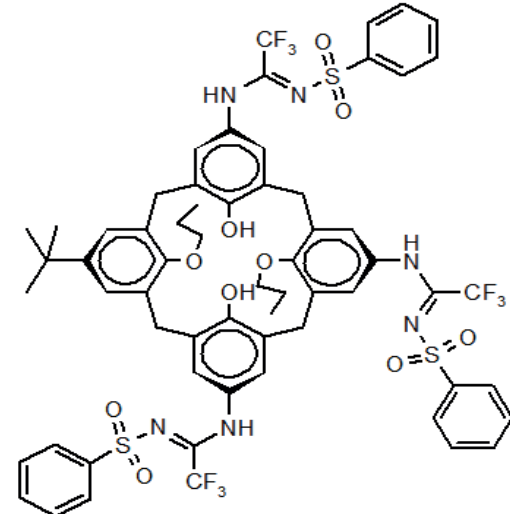
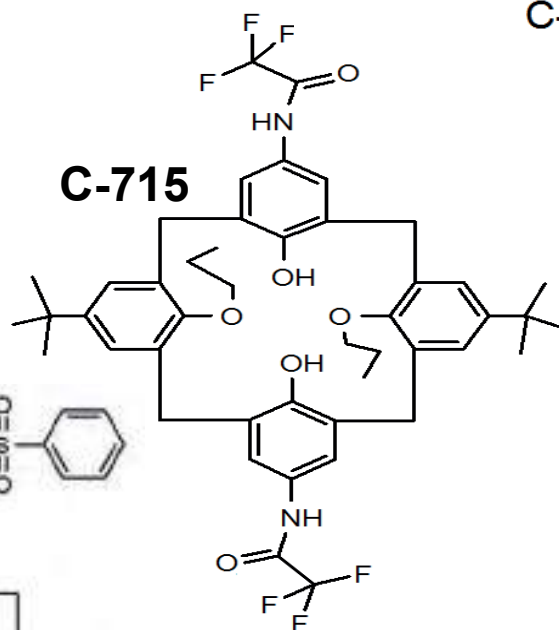
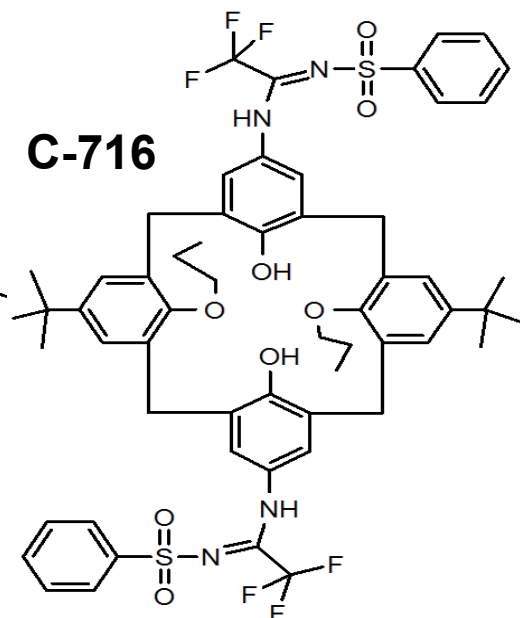
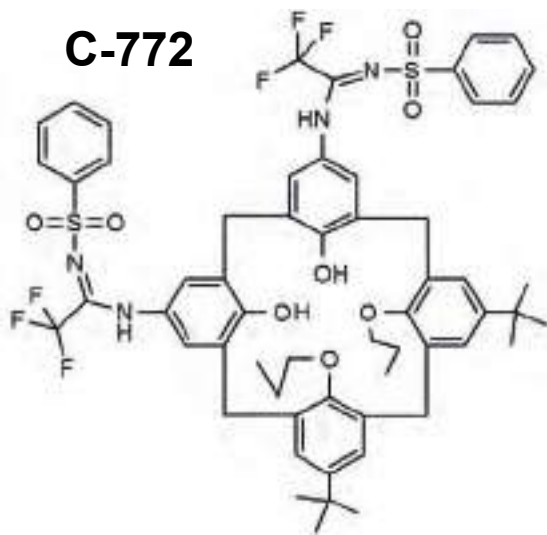
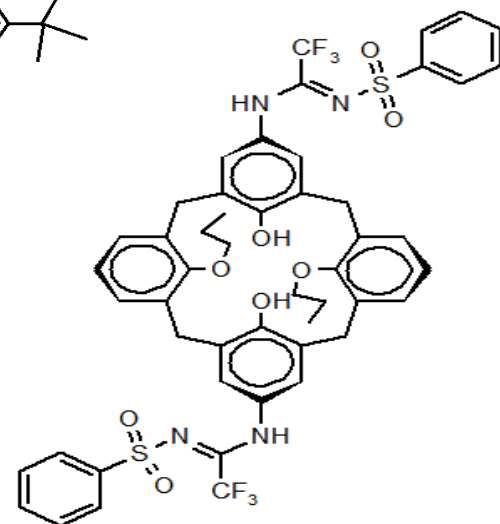
ЗАВДАННЯ 2:

У дослідженнях Векліч Т.О. та співавт. було показано, що калікс[4]арен С-90, використаний в концентрації 100 мкМ, ефективно інгібував активність Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРази у фракції плазматичної мембрани міоцитів матки, практично не впливаючи на активність Mg^{2+} -незалежної Ca^{2+} -залежної АТРази, Na^{+} , K^{+} АТРази та Mg^{2+} -АТРази, локалізованих у тій самій мембранній структурі.

З метою порівняння ефективності інгібіторної дії калікс[4]арену С-90, та його аналогів – С-956, С-957, С-960, С772, С-716, С-715, а також модельних сполук – С-150 та М-1, було проведено комп'ютерне моделювання можливого впливу калікс[4]арену С-90 та його аналогів на АТРазну активність субфрагмента-1 міозина міометрія.

Для вивчення механізму впливу будь-яких ефекторів на АТР-гідролазну активність міозину доцільно використовувати у якості об'єкта ізолюваний субфрагмент-1 міозину, який є головною моторною частиною міозину та складається із N-кінцевого глобулярного каталітичного домену (містить АТР-зв'язувальну ділянку, де здійснюється ензиматичний гідроліз АТР, і ділянку зв'язування актину) та регуляторного домену, який бере безпосередню участь у русі міозинової головки вздовж актинового філамента.

Таким чином, головка міозину є достатньою функціональною одиницею міозину тому, що вона в ізолюваному стані зберігає всі властивості нативного міозину, а саме – АТРазну активність та здатність взаємодіяти з актином.

C-90**C-956****C-957****C-715****C-716****C-772****C-960**

Створено тривимірні моделі каліксаренів – аналогів С-90 та модельних сполук, і здійснена "мінімізація" їх загальної енергії. Мінімізація виконана у програмі ChemOffice.

Каліксарен	Енергія після “мінімізації”, ккал/моль
С-90	410,6
С-715	272,2
С-716	293,7
С-772	278,5
С-956	417,3
С-957	367,2
С-960	286,4
С-150	104,6
М-1	49,6

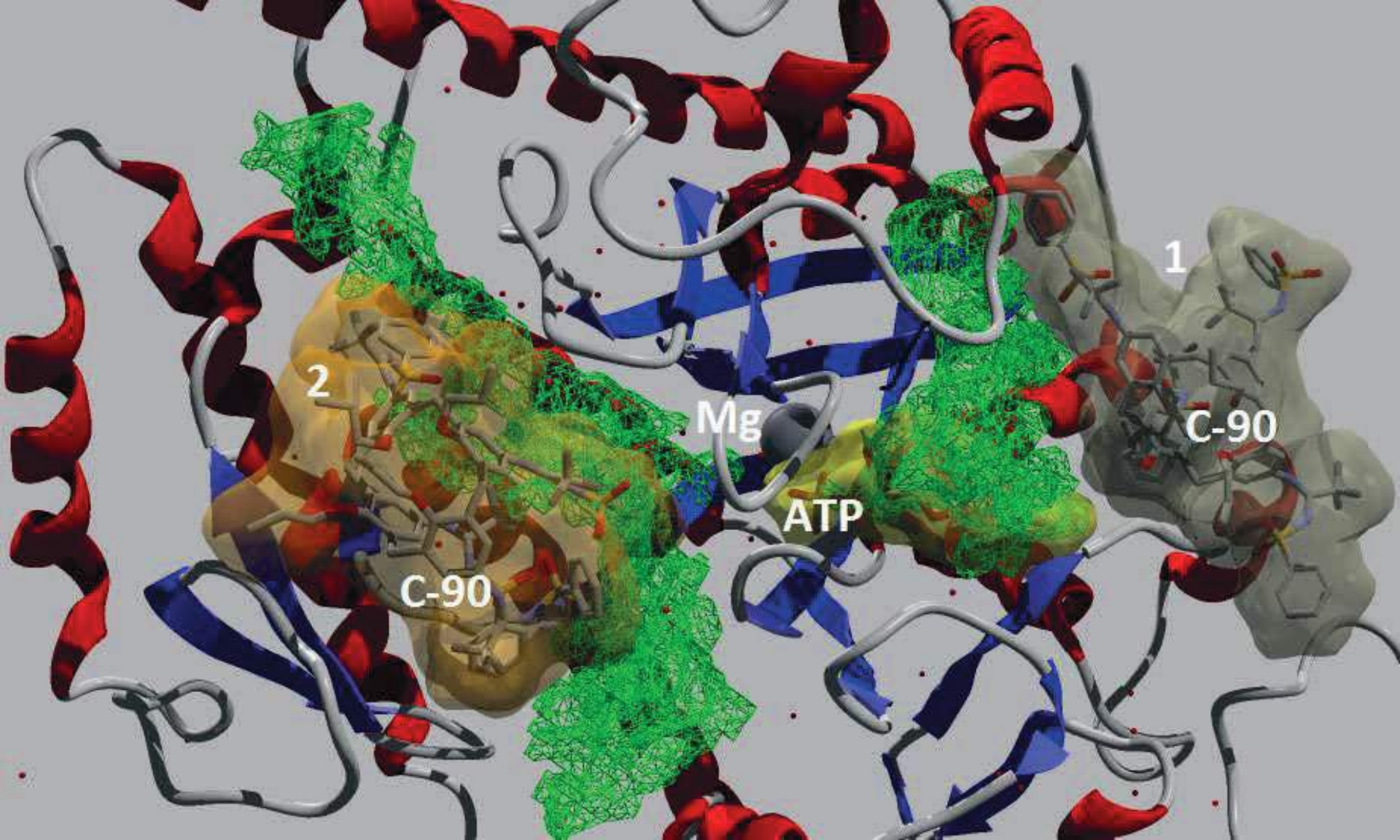
Величини загальної мінімальної енергії, однак, не можуть дати однозначну відповідь на те чому відрізняється вплив різних каліксаренів на активність АТР-гідролазного процесу. Тому необхідно було провести комп'ютерне моделювання для визначення потенційних сайтів взаємодії каліксаренів та модельних сполук з ліганд-зв'язувальними ділянками S1 міозину, наявність яких підтверджується значеннями мінімальної енергії зв'язування і амінокислотним оточенням ліганд-зв'язуючих ділянок.

Визначення найбільш ймовірних місць взаємодії C-90 (та його структурних аналогів) із S1 міозину показало, що ліганди можуть утворювати комплекс з ензимом в двох зонах, структурно наближених до Mg^{2+} та АТР-зв'язувальної ділянки субфрагмента-1 міозину.

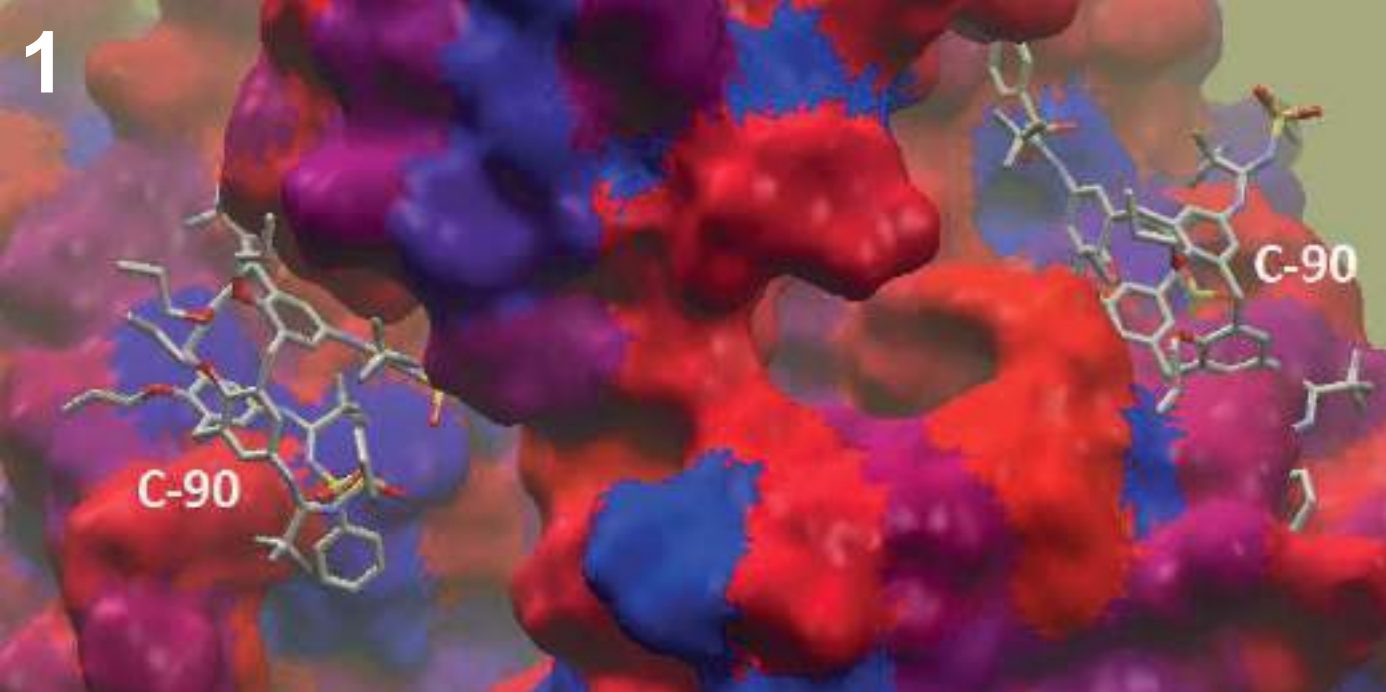
Одна з цих зон наближена до перемикача 2, який бере участь у зв'язуванні АТР та його гідролізі. Ця область зв'язування знаходиться поблизу актин-зв'язувальної ділянки та щілини між «верхнім» та «нижнім» 50 кДа субдоменами, на дні якої знаходиться АТР-зв'язувальна кишеня, де через катіон Mg зв'язується молекула субстрату.

Друга зона зв'язування контактує з перемикачем 1 та петлею Р, неподалік від спіралі «реле». При цьому змінюється просторове положення каліксарену C-90 в ЛЗЦ голівки міозину; молекула каліксарену двома своїми функціональними групами (М-1) повернута в бік активного центру.

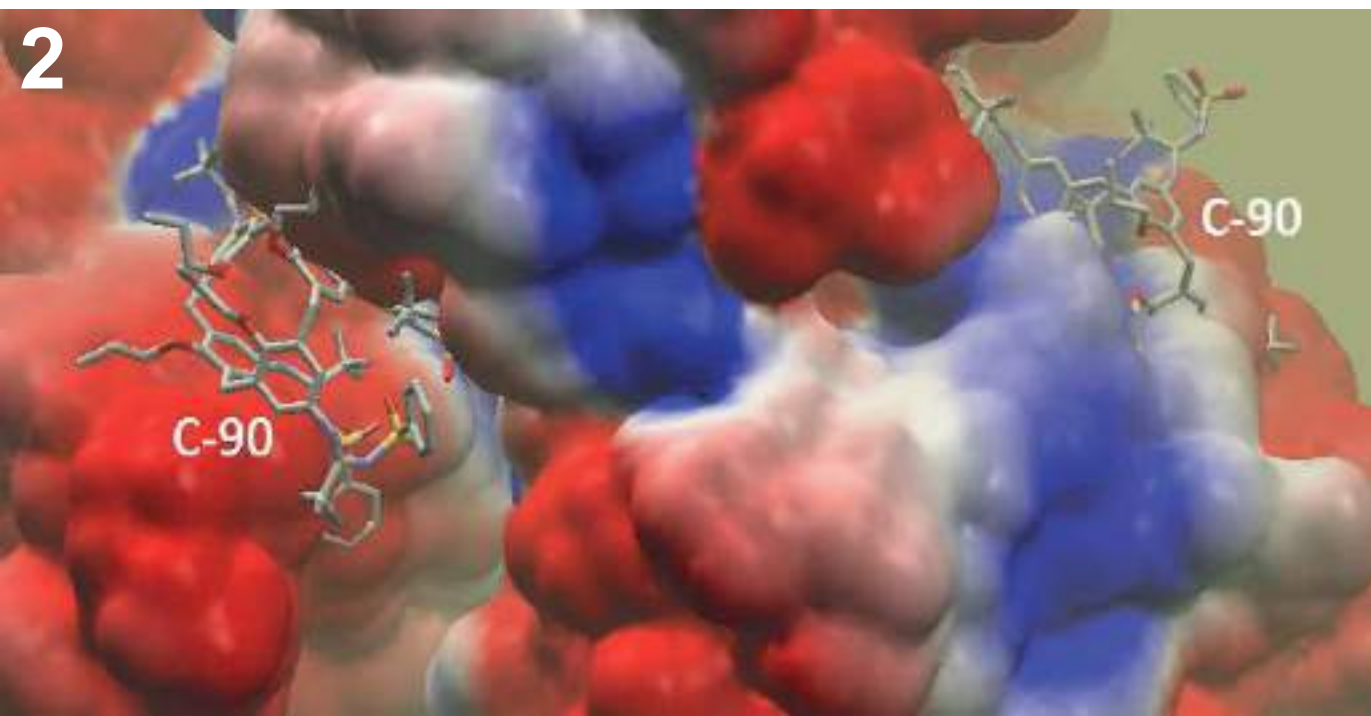
Зв'язування молекули калікс[4]арену C-90 в зонах, безпосередньо наближених до даних ділянок, може впливати на конформаційну рухливість структури ензиму, і таким чином, впливати на реакційний цикл S1 міозину.



Аналіз функціонально активної ділянки міозина на наявність впадин (cavities) – зелена сітка. Можливі області зв'язування для каліксарену C-90, позначені цифрами.



Аналіз
функціонально
активних ділянок
міозину на:
1 – гідрофобні -
червоний та
гідрофільне -
синій, оточення;
2 –
електростатичні
взаємодії,
позитивні-
червоний,
негативні-синій.

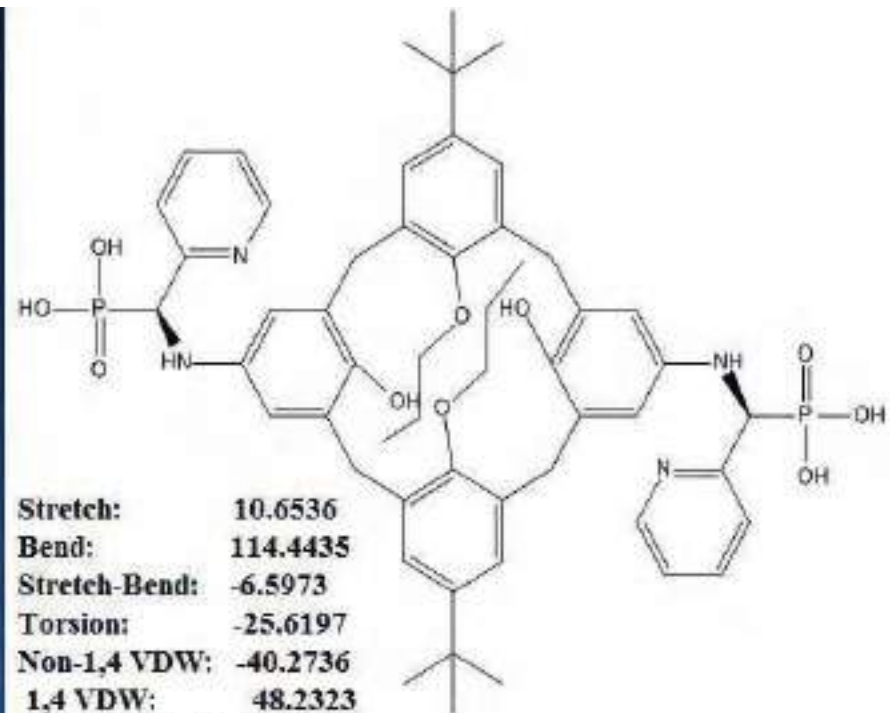
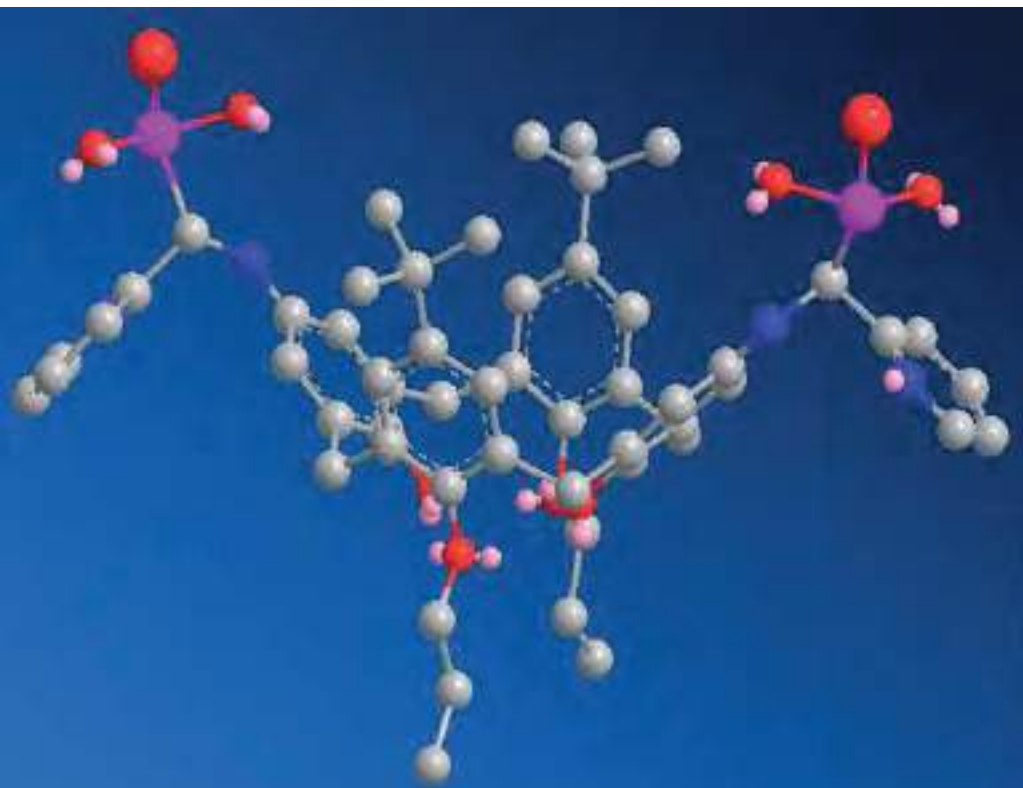


ВИСНОВКИ ДО ЗАВДАННЯ 2:

1. Встановлені типи взаємодій, які беруть участь в утворенні комплексу калікс[4]арену C-90 (та його аналогів) з ліганд-зв'язуючими ділянками S1 міозину. Спостерігається гідрофобний контакт між ліпофільною макроциклічною структурою калікс[4]арену і аліфатичними або ароматичними бічними ланцюгами амінокислотних залишків ензиму. На противагу цьому - гідрофільні кислотні залишки, контактують з позитивно-і негативно зарядженими R-групами амінокислот ензиму.
2. Також відмічена стекінг-взаємодія фенольних фрагментів макроциклічної структури калікс[4]арену C-90 з ароматичними бічними ланцюгами амінокислотних залишків S1 міозину. У результаті відбувається стабілізація конформації C-90 (та його аналогів) в ліганд-зв'язуючих "кишенях" ензиму.
3. Загалом, отримані нами результати комп'ютерного моделювання відповідають експериментальним даним щодо спроможності калікс[4]арену C-90 впливати на ензиматичну активність S1 міозину.

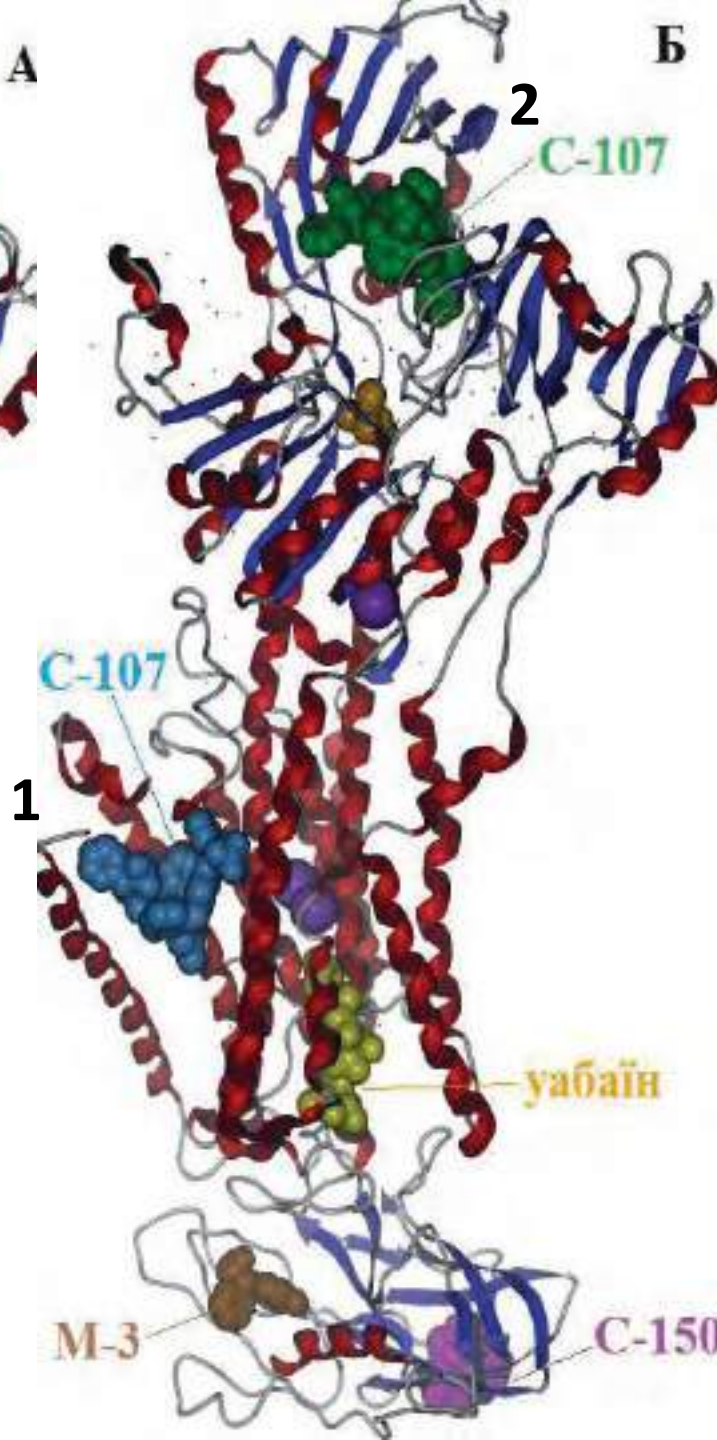
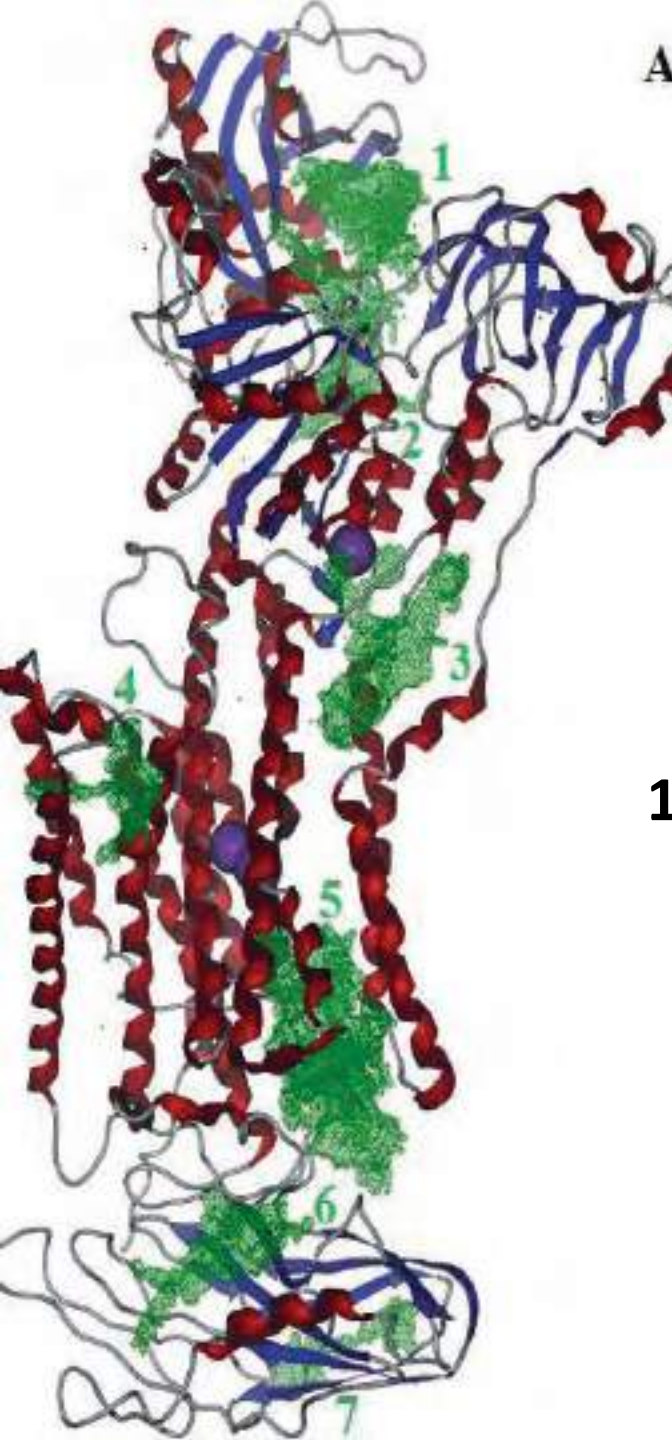
ЗАВДАННЯ 3:

1. Із урахуванням експериментальних результатів та використанням методів комп'ютерного моделювання (докінг, молекулярна динаміка) провести вивчення взаємодії лігандів з білком-рецептором в системі «АТФ - каліксарени – АТФазні системи» на прикладі Na,K-АТРази гладенького м'язу матки.
2. Дослідити різні типи силових взаємодій (зокрема, гідروفобних та електростатичних), що стабілізують комплекси лігандів (АТР, вибрані калікс[4]арени) з Na^+ , K^+ - АТРазою.



Stretch: 10.6536
Bend: 114.4435
Stretch-Bend: -6.5973
Torsion: -25.6197
Non-1,4 VDW: -40.2736
1,4 VDW: 48.2323
Dipole/Dipole: -6.6643
Total Energy: 94.1745
kcal/mol
Calculation completed

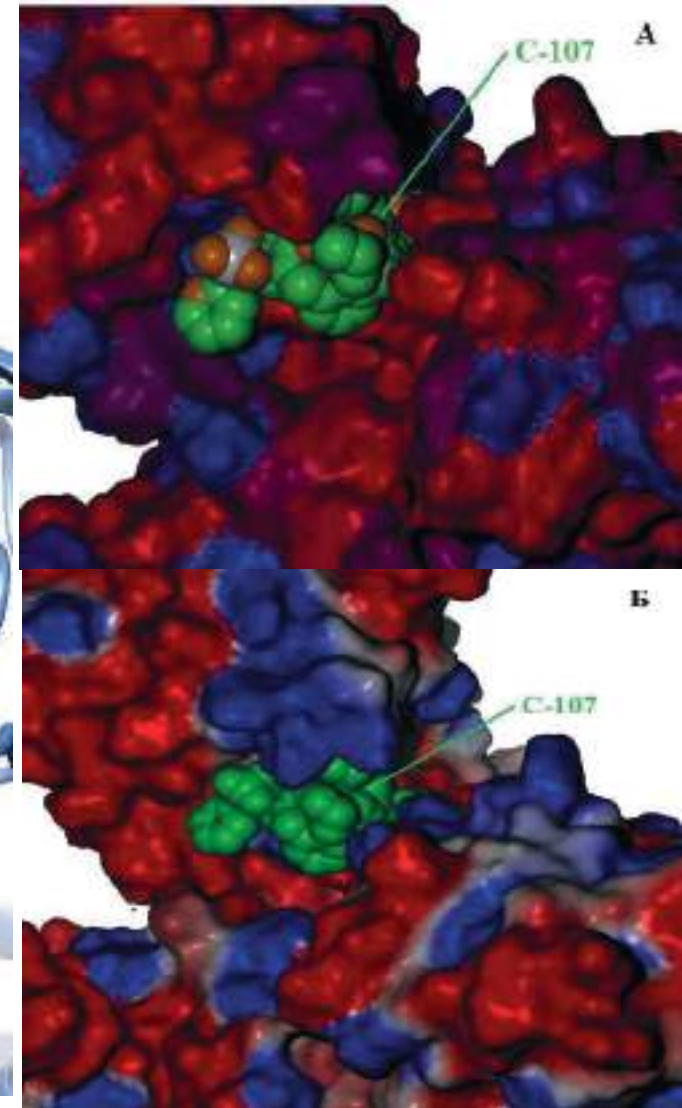
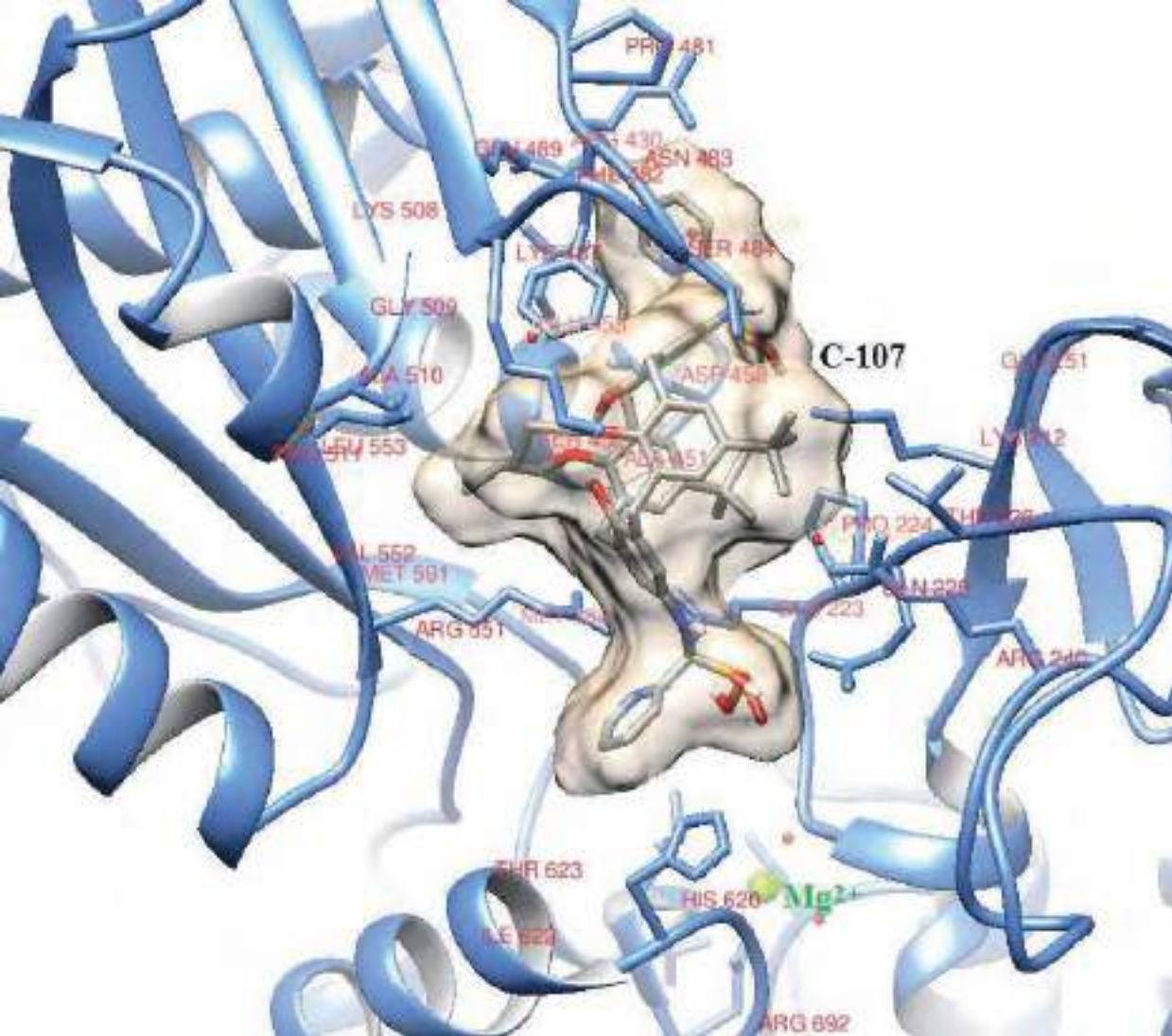
Енергетично мінімізована структура каліксарену С-107.
 Мінімізація виконана у програмі ChemOffice за допомогою
 методу MM2 (molecular mechanics 2).



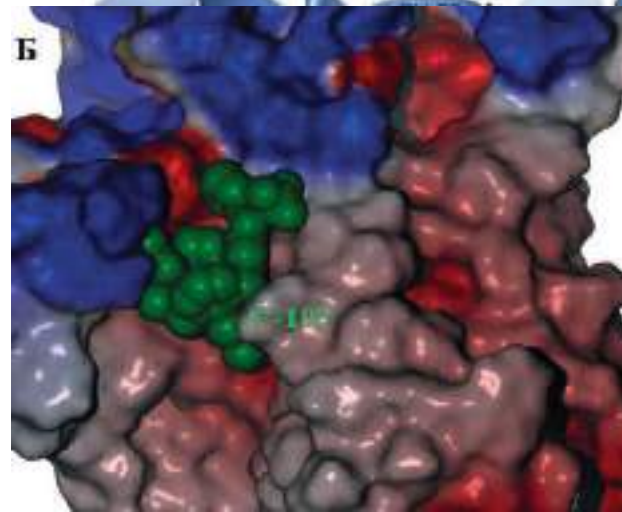
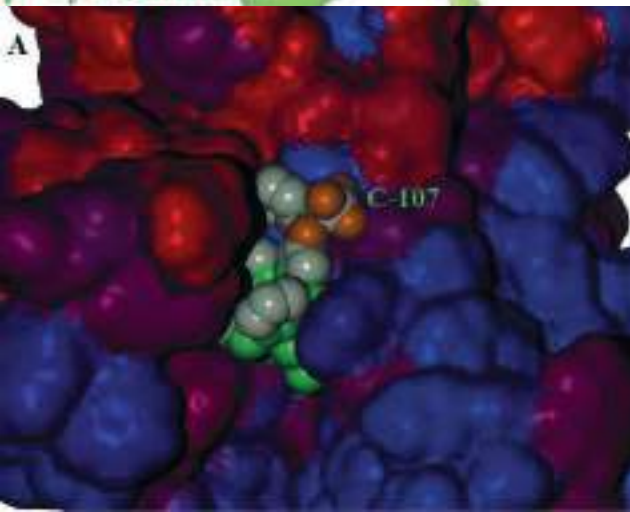
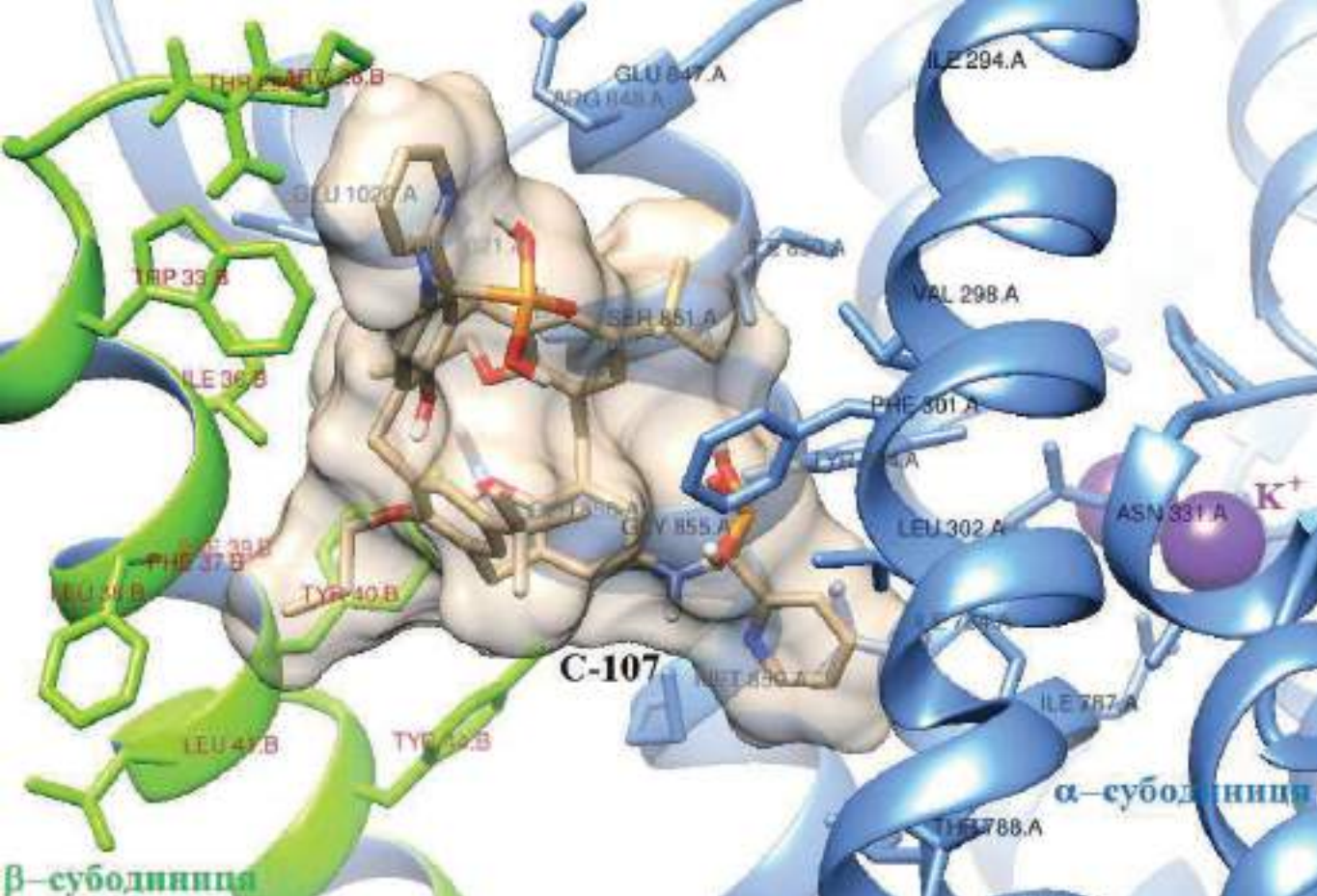
Аналіз димера (α -
та β -субодиниця)
 Na^+, K^+ -АТР-ази на
наявність впадин
(cavities) -
функціонально
активних ділянок, які
виділені зеленим
кольором:

А — впадини;
Б — найбільш вірогідні
місця зв'язування
різних лігандів
функціонально-
активними ділянками
 Na^+, K^+ -АТР-ази,
отримані методом
докінга (для C-107, C-
150 та М-3).

Програма Virtual
Dockер.



Амінокислотне оточення комплексу каліксарен “C-107 – Na⁺,K⁺-АТР-аза”, в області зв’язування 1. Гідрофобні (А) та електростатичні (Б) взаємодії калікс[4]арену C-107 з Na⁺,K⁺-АТР-ази. Гідрофобні - червоний і гідрофільні - синій колір. Та, відповідно, негативно (синій) та позитивно (червоний) заряджені зони ензиму. Програма Virtual Docker.



Амінокислотне оточення комплексу каліксарен "С-107 – Na⁺,K⁺-АТР-аза", в області зв'язування

2. Гідрофобні (А) та електростатичні (Б) взаємодії калікс[4]арену С-107 з Na⁺,K⁺-АТР-азою.

Гідрофобні – червоний і гідрофільні – синій колір. Та, відповідно, негативно (синій) та позитивно (червоний) заряджені зони ензиму.

Програма Virtual Docker.

Каліксарен C-107 може взаємодіяти з ензимом в області 1 (між N-та A-доменами Na^+, K^+ -АТР-ази), біля сольового містка між Arg551 в N-області і Glu223 в A-домені.

В області 2 C-107 може зв'язуватися з трансмембранною спіраллю M5 і петлею L6/7, що зв'язує спіралі M6 і M7 (L6/7), які можуть рухатися під час реакційного циклу і впливати на спорідненість до іонів, які приймають участь у реакції.

Із фосфонатними групами каліксарену взаємодіють залишки Lys та Arg. NH_2^+ групи аміно-фосфонових фрагментів C107 взаємодіють із Glu. При цьому каліксаренова чаша в обох областях розміщується у гідрофобному кластері, утвореному залишками ароматичних амінокислот – Phe та Tyr.

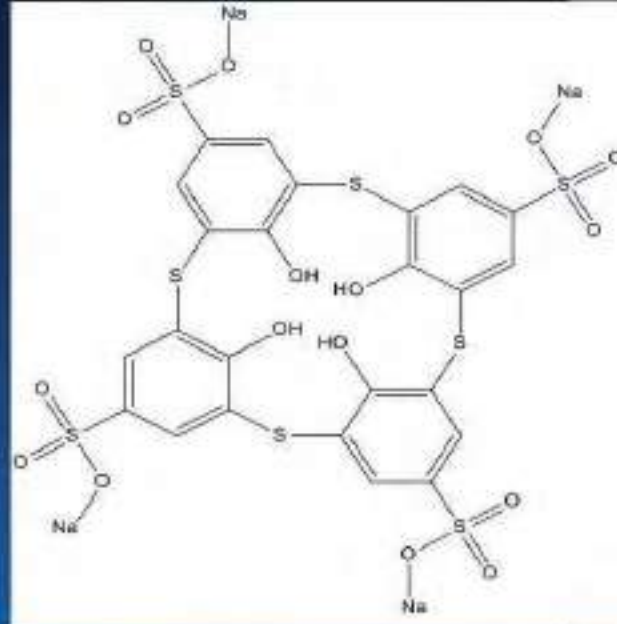
Таким чином, взаємодія C-107 із амінокислотними залишками може впливати на розташування субстрату і гідроліз ковалентного ензимсубстратного інтермедіату.

ВИСНОВКИ ДО ЗАВДАННЯ 3:

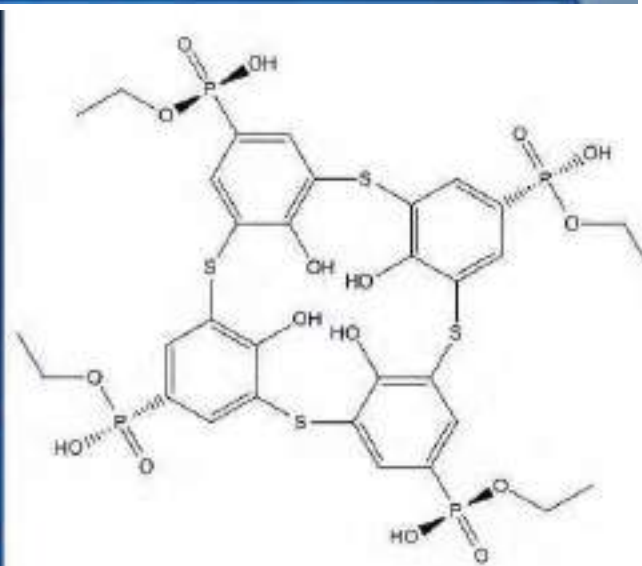
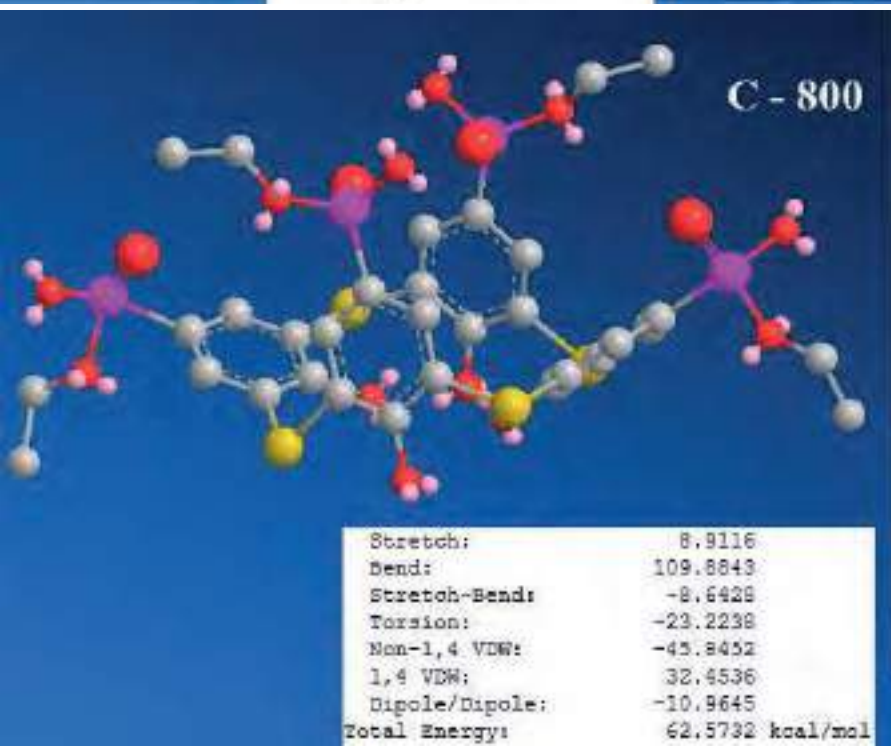
1. Досліджено різні типи силових взаємодій (зокрема, гідрофобні та електростатичні), що стабілізують комплекси калікс[4]арену С-107 із нуклеотид-зв'язуючим та трансмембранними доменами Na^+ , K^+ -АТРази.
2. В прояві інгібуючої дії калікс[4]арену С-107 на активність Na^+ , K^+ -АТРази важливе значення мають:
 - а/. сукупний ефект «чаші» та фрагменту М-3;
 - б/. взаємне розташування амінофосфонових груп у молекулі калікс[4]арену;
 - в/. модифікація верхнього та нижнього вінця молекули калікс[4]арену.

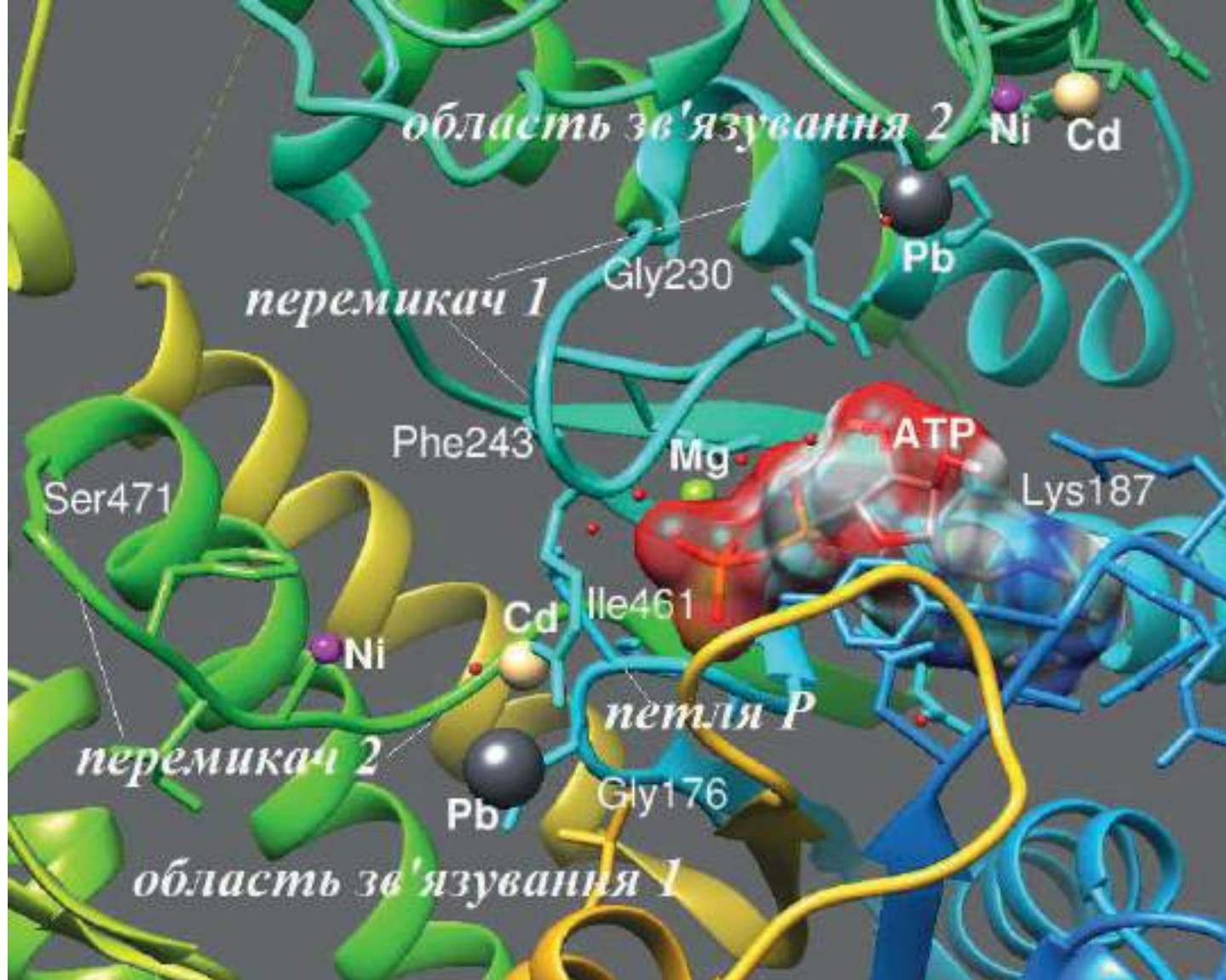
ЗАВДАННЯ 4:

Із використанням раніше одержаних експериментальних даних та залученням методів комп'ютерного моделювання провести дослідження механізму протектуючої дії калікс[4]аренів на негативний вплив катіонів важких металів на АТР-гідролазну активність субфрагмента-1 міозину гладенького м'яза матки.

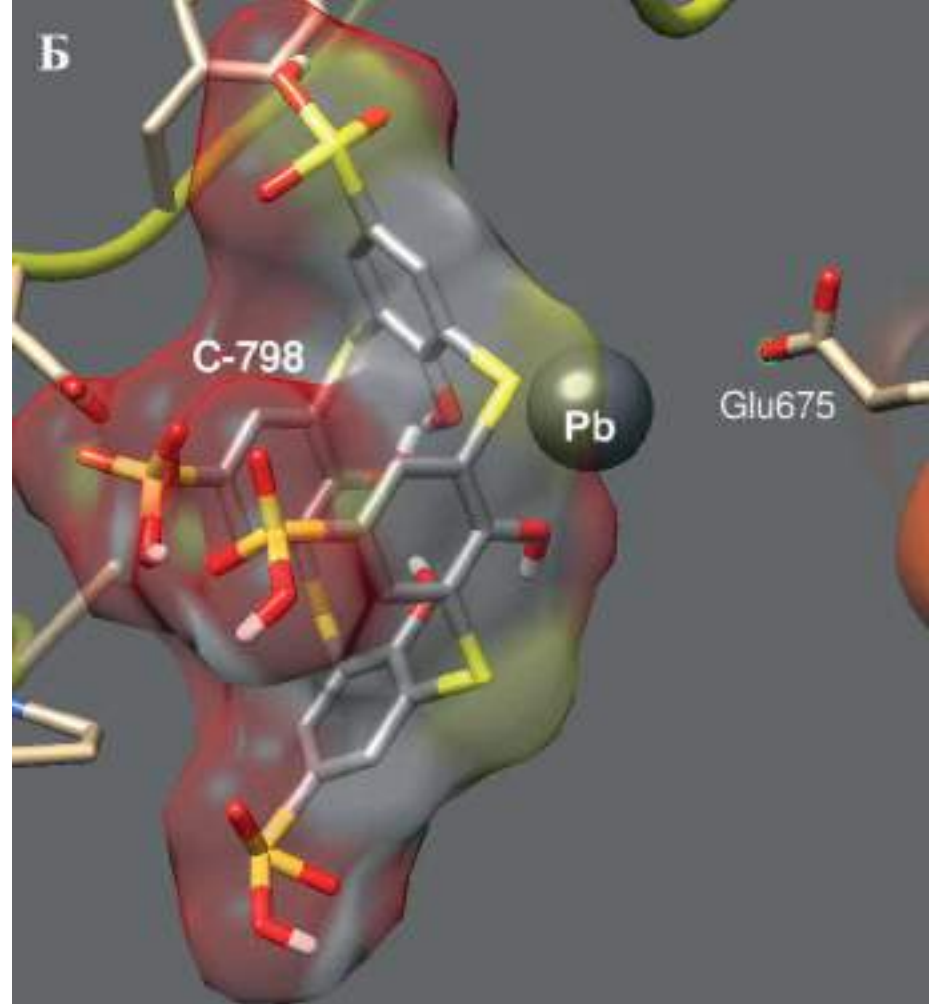
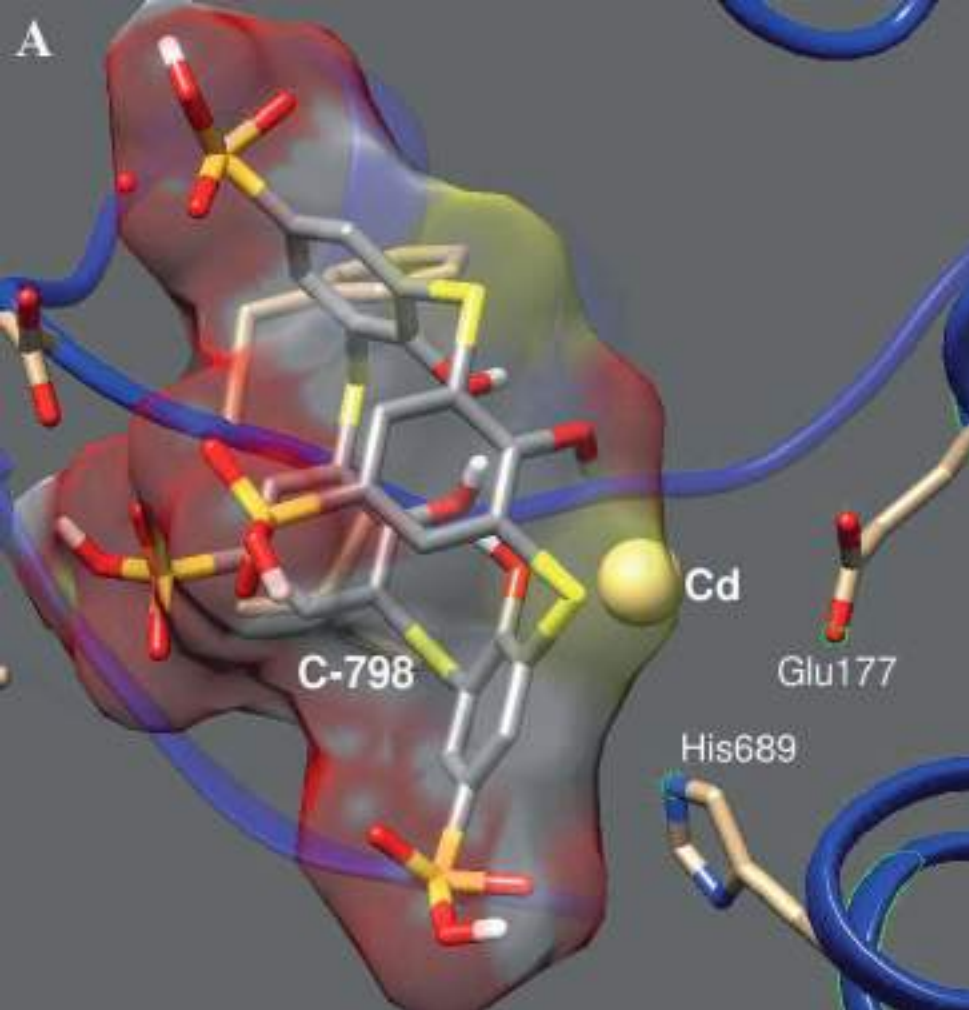


Енергетично мінімізовані структури каліксаренів C-798 та C-800. Мінімізація виконана у програмі ChemOffice за допомогою методу MM2 (molecular mechanics 2).

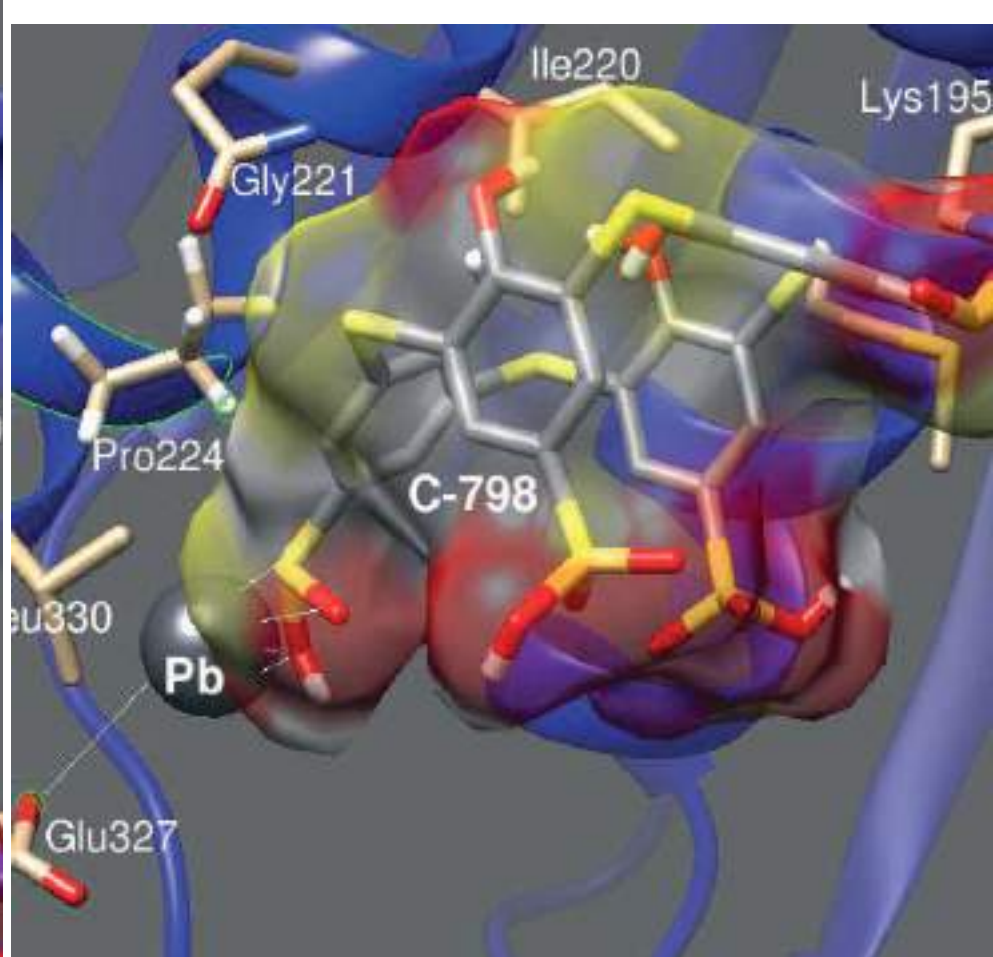
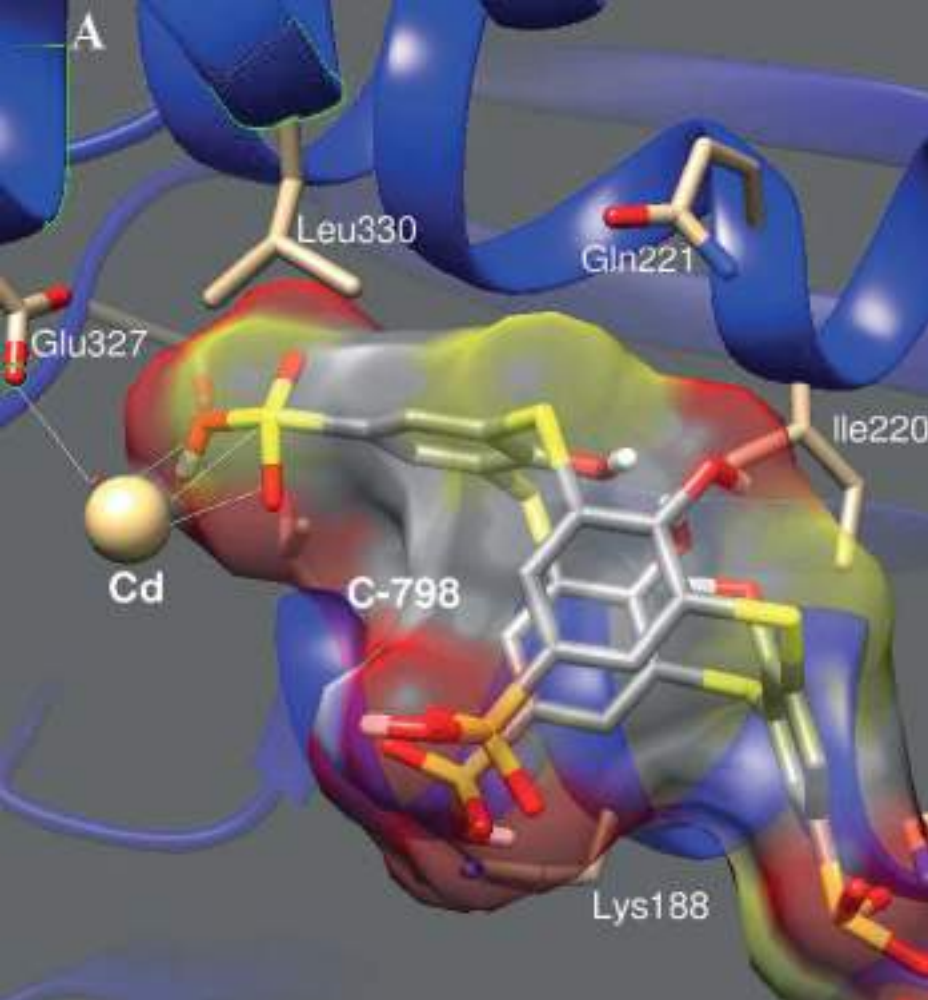




Докінг Cd^{2+} (світло-жовтий), Pb^{2+} (чорний) та Ni^{2+} (рожевий) в зони зв'язування в області, наближеній до нуклеозидзв'язувальної ділянки субфрагмента-1 молекули міозину. на рисунку показано петлю Р (Gly176-Lys187), перемикач 1 (Gly230-Phe243) і перемикач 2 (Ile461-Ser471).



Вплив каліксарену C-798 на взаємодію катіонів Cd (а) та Pb (б) із амінокислотними залишками субфрагмента-1 в області зв'язування 1 кожного з катіонів.



Вплив C-798 на взаємодію катіонів Cd (а) та Pb (б) із амінокислотними залишками S-1, в області зв'язування 2 кожного з катіонів. Лініями показані водневі та іонні взаємодії.

Значення загальної енергії та енергії різних типів взаємодій у комплексі каліксарен (C-798, C-800) – катіон (Cd^{2+} , Pb^{2+}).

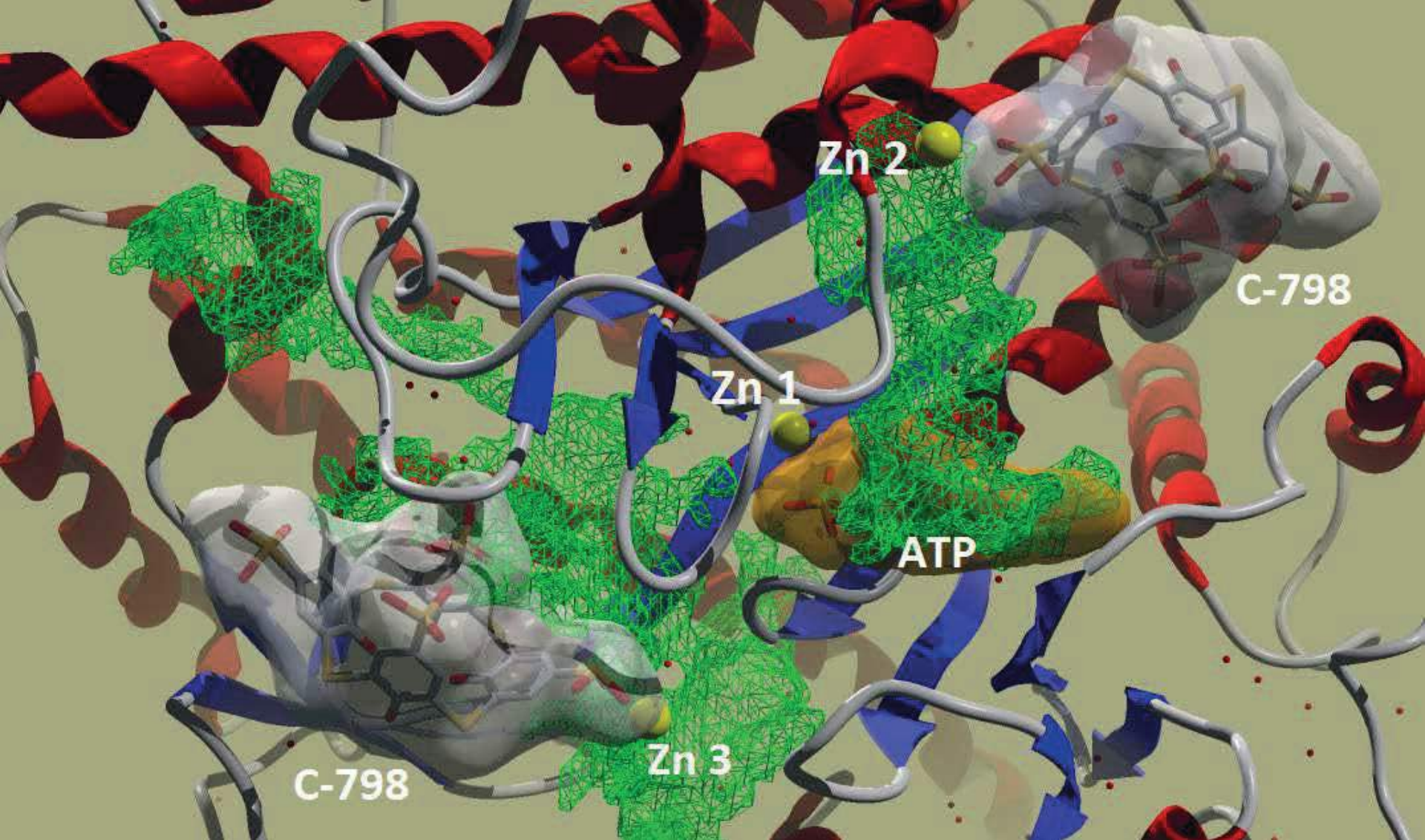
C-798-Cd^{2+}/C-798-Pb^{2+}/ C-800-Cd^{2+}/C-800-Pb^{2+}	MolDock Score	Rerank Score
Загальна енергія	-118,667/-153,421/ -157,958/-153,354	-83,836 /-89,807/ -58,915/-55,268
Взаємодія із зовнішнім лігандом	-130,868/-141,961/ -148,050/-143,446	-118,049 /-121,423/ -103,500/-99,853
Білок - ліганд взаємодія	-121,861/-141,801/ -137,537/-123,933	-109,150/-121,265/ -93,113/-89,467
Стерична взаємодія (по PLP)	-113,421/-132,914/ -124,712/-127,124	-77,807/-91,179/ -85,553/-83,355
Стерична взаємодія (по LJ12-6)	-46,264/-43,242/ -28,720/-14,872	-24,659/-23,048/ -15,970/-12,697
Водневі зв'язки	-8,440/-8,886/ -12,825/-8,221	-6,684/-7,038/ -10,158/-6,511
Водневі зв'язки (непрямі)	-18,263/-14,774/ -14,718/-17,418	-9,007/-11,461/ -10,513/-9,908

ВИСНОВКИ ДО ЗАВДАННЯ 4:

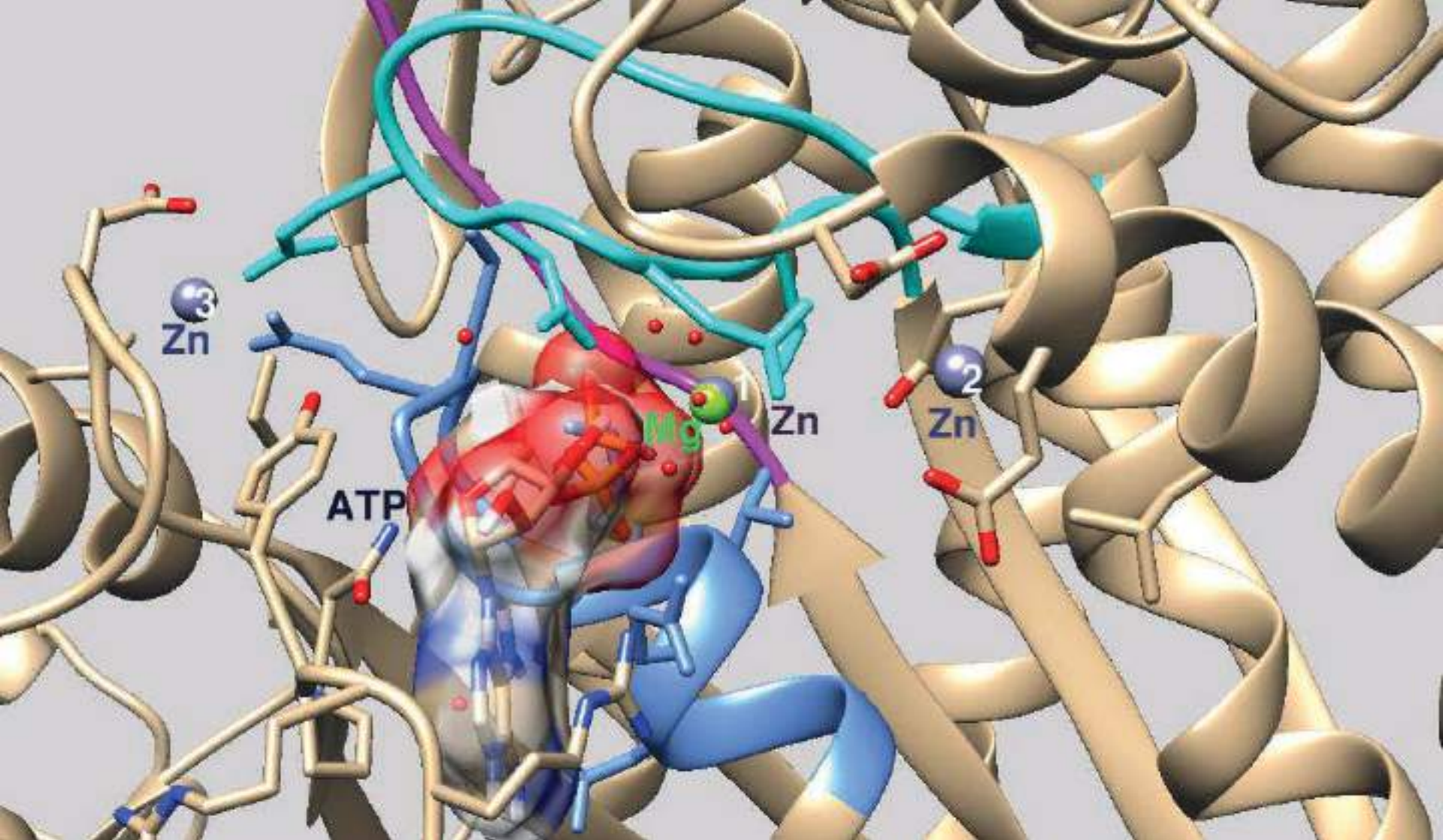
1. Аналізуючи отримані результати можна відмітити, що докінг каліксаренів C-798 та C-800, за відсутності Cd^{2+} та Pb^{2+} дещо відрізняється від результатів отриманих у присутності даних катіонів. В останньому випадку просторова конформація досліджуваних каліксаренів змінюється (у деяких випадках досить істотно) у порівнянні з контролем, при цьому катіони Cd та Pb взаємодіють з гідрофільними ділянками каліксаренів.
2. Отримані результати свідчать на те, що за одночасної присутності, досліджувані катіони знаходяться у взаємодії з каліксаренами, і таким чином, їх інгібуючий ефект може нівелюватися, що відповідає результатам експериментальних досліджень.

ЗАВДАННЯ 5:

1. Із використанням раніше одержаних експериментальних даних та залученням методів комп'ютерного моделювання провести дослідження взаємодії тіокалікс[4]арену C-798 (C-800) та Zn^{2+} .
2. Очікується одержання результатів щодо дослідження взаємодії важких металів та тіокалікс[4]аренів методом оптимізації геометрії (мінімізації енергії) взаємодії катіонів Zn із каліксаренами.



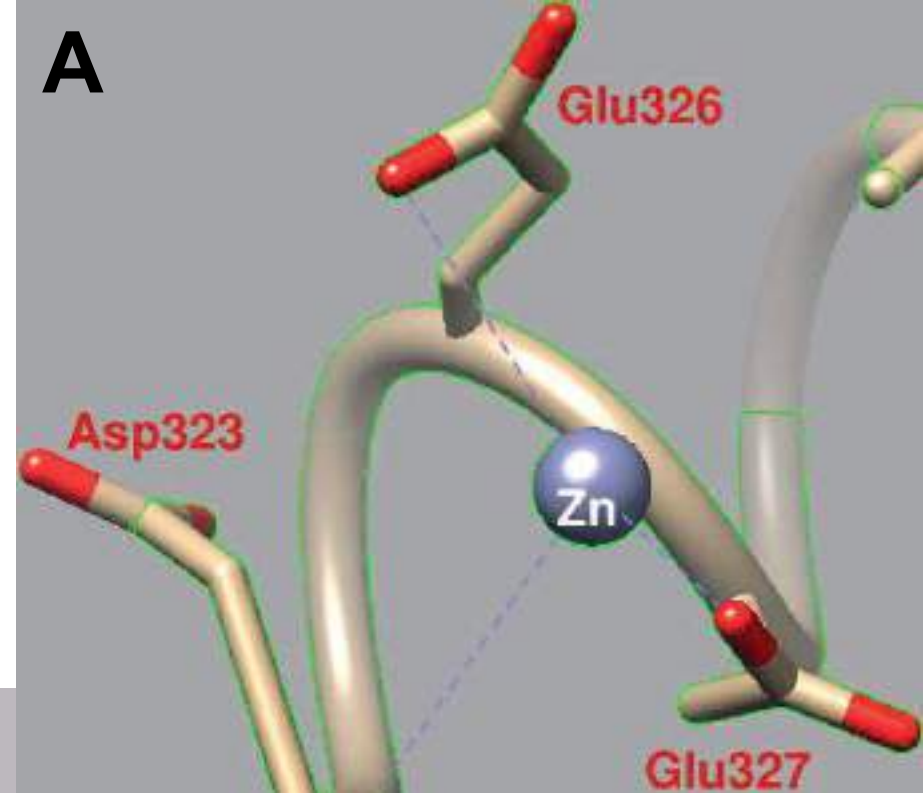
Аналіз функціонально активної ділянки міозина на наявність впадин (cavities) – зелена сітка. Можливі області зв'язування для катіонів Zn (жовтий колір) та каліксарену C-798, позначені цифрами від 1 до 3.



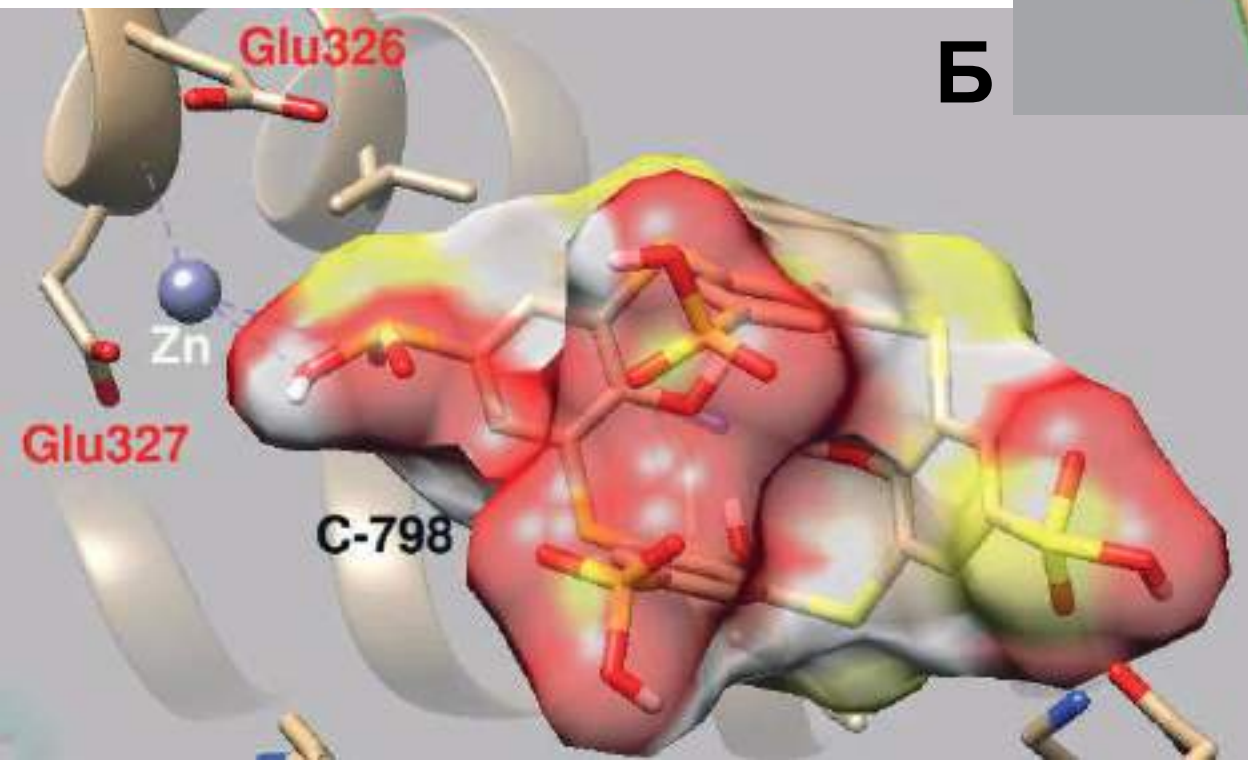
Результати докінгу Zn^{2+} (темно-сірий) в субфрагмент-1 молекули міозину. Цифрами, від 1 до 3, позначені можливі області зв'язування Zn^{2+} . На рисунку показані петля Р –голубий колір (Gly176-Lys187), перемикач 1 –рожевий (Gly230-Phe243) і перемикач 2 – бірюзовий колір ((Ile461-Ser471).

Геометричні параметри взаємодії катіону Zn (А) та впливу С-798 на взаємодію катіону Zn (Б) із ліганд-зв'язувальними ділянками субфрагменту-1 міозину у водному оточенні в області зв'язування 2. Програма Chimera.

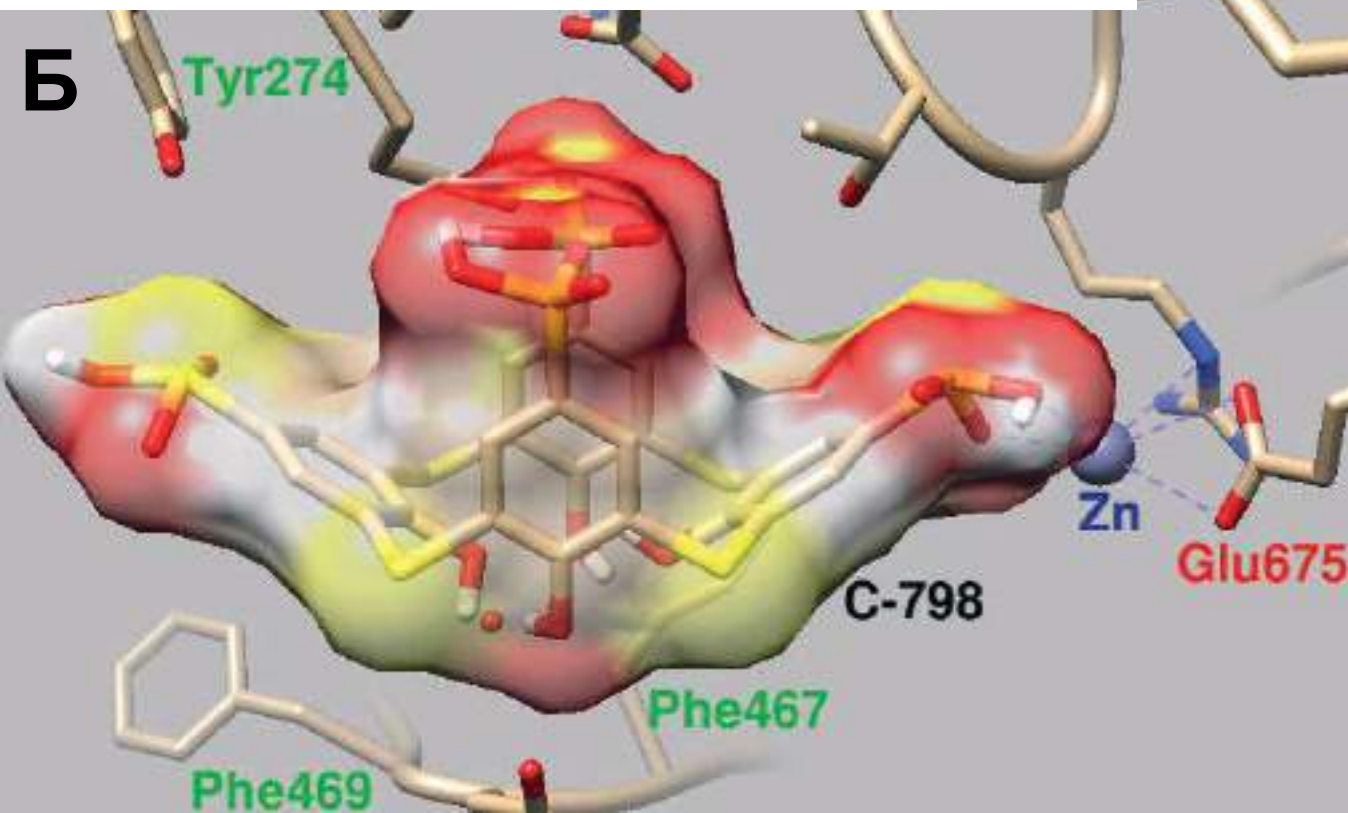
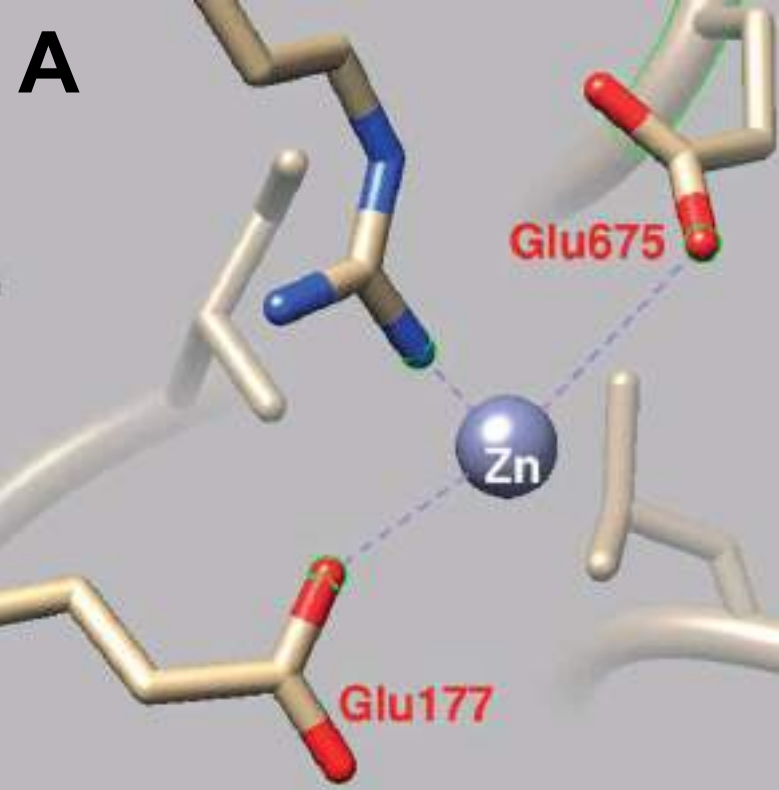
А



Б



Геометричні параметри взаємодії катіону Zn (А) та впливу C-798 на взаємодію катіону Zn (Б) із ліганд-зв'язувальними ділянками субфрагменту-1 міозину у водному оточенні в області зв'язування 3. Програма Chimera.



ВИСНОВКИ ДО ЗАВДАННЯ 5:

1. Встановлено тип зв'язків між катіоном Zn та амінокислотними залишками субфрагменту-1, їх довжина та геометричні характеристики. Основна роль у взаємодії субфрагмента-1 міозину з катіонами важких металів належить негативно зарядженим амінокислотним залишкам глутамінової та аспарагінової кислот ензиму.
2. Показана взаємодія функціональних груп C-798 з катіоном Zn . При цьому зв'язки катіону Zn із залишками амінокислот субфрагмента-1 міозину істотно послаблюються, і відстань між ними збільшується. Внаслідок цього може зніматися негативний вплив катіону на АТРазну активність міозину.
3. C-798 також може виконувати хелатуючу функцію і зв'язувати катіон Zn в розчині інкубації.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

- Результати, що були одержані, є перспективними для подальшого розвитку уявлень щодо біологічної активності калікс[4]аренів, біофізикохімічних закономірностей та механізмів їхньої взаємодії з транспортними АТР-гідролазами.
- Дані моделі нуклеотид-зв'язуючих доменів АТФаз, можуть бути надалі використані в якості стартової точки для побудов більш докладних молекулярних моделей досліджуваних ферментів, та дослідити комплексну взаємодію ензиму із різними лігандами (зокрема, каліксаренами) методом молекулярної динаміки, в тому числі в мембранному оточенні.
- В більш широкому аспекті одержані результати є підґрунтям для з'ясування молекулярного механізму ліганд-рецепторної взаємодії в системі “калікс[4]арен-протеїн”.

Перспективи наших подальших досліджень:

- 1. З'ясування молекулярних механізмів інгібіторної дії досліджених калікс[4]аренів на ензиматичну активність транспортних Mg^{2+} -залежних АТР-гідролаз.*
- 2. Здійснити аналіз каталітичного домену кіназою легких ланцюгів міозину (КЛЛМ) на можливі сайти зв'язування досліджуваних тіакалікс[4]аренів із КЛЛМ методами докінгу та молекулярної динаміки.*

Всього публікацій – 40 (із них 18 статті і 22 тез доповідей).
За темою доповіді – 16 публікацій (із них 9 статей і 7 тез доповідей).

ВИБРАНІ ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ТЕМОЮ ДОПОВІДІ:

1. Мазур Ю.Ю., Веклич Т.А., Шкрабак А.А., Бевза О.В. Каликс[4]арен C-90 как ингибитор Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРазы плазматической мембраны // Тезисы докладов международной конференции молодых ученых „Экспериментальная и теоретическая биофизика”. Пущино, Россия. – 2013.

2. Лабинцева Р.Д., Бевза О.В., Литвин К.В., Боровик М.О., Родік Р.В., Кальченко В.І., Костерін С.О. Калікс[4]арен C-90 та його аналоги активують АТР-гідролазну активність субфрагмента-1 міозину міометрія // Укр. біохім. журн. – 2016. – 88, № 5, -С. 48-61.

3. Бевза О.В., Веклич Т.О., Шкрабак О.А., Родік Р.В., Кальченко В.І., Костерін С.О. Калікс[4]арен C-107 як високоафінний супрамолекулярний інгібітор Na^+ , K^+ -АТР-ази плазматичної мембрани // Укр. біохім. журн. - 2013. - Т. 85, №2. - С. 5-19.

4. Labyntseva R.D. Yavorovska V.I., Bevza O.V., Drapailo A.B., Kalchenko V.I., Kosterin S.O. Thiocalix[4]arene-tetraphosphonate Eliminates Inhibitory Effects of Heavy Metals on Smooth Muscle Myosin S1 ATPase Activity // World J. Biochem. And Mol. Biol. 2018. 3, 2: 46-54.

5. Labyntseva R.D. Yavorovska V.I., Bevza O.V., Kalchenko V.I., Kosterin S.O. Calix[4]arenes as the effectors of smooth muscle myosin ATPase // In book "Myosin: Biosynthesis, Classes and Function", Nova Science Publishers, Inc. (USA). 2018: 89-135.

6. Labyntseva R.D., Yavorovska V.I., Bevza O.V., Drapaylo A.B., Kalchenko V.I., Kosterin S.O. Thiocalix[4]arenes remove the inhibitory effects of Zn cations on the myosin ATPase activity // Nanoscale Research Letters, 2018. 13,1:224.

7. Yavorovska V.I., Labyntseva R.D. , Bevza O.V., Pugach A.Y., Drapailo A.B., Cherenok S.O., Kalchenko V.I. , Kosterin S.O. Thiocalix[4]arene phosphonate C-800 as a novel fluorescent probe for zinc in living cells // 2021 – подано до друку в UBJ.

ВДЯЧНІСТЬ ДОПОВІДАЧА

зав. відділу біохімії м'язів академіку НАНУ, проф. Костеріну С.О.,
к.б.н. Лабинцевій Р.Д., к.б.н. Векліч Т.О. та усім колегам, які
працюють у цьому відділі ІБХ НАНУ;

академіку, проф. Кальченку В.І та колегам з відділу хімії
фосфоранів ІОХ НАНУ - за проведення синтезу каліксаренів,
вивчення їх структури та фізико-хімічних властивостей.

***ДЯКУЮ ЗА УВАГУ
УСІМ ПРИСУТНІМ !***