



ВОВК

Андрій Іванович —
член-кореспондент НАН
України, доктор хімічних наук,
професор, директор Інституту
біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України

НОВІ БІОАКТИВНІ МОЛЕКУЛИ ТА ЇХ МІШЕНІ: ПОШУК, КОНСТРУЮВАННЯ І МЕХАНІЗМИ ДІЇ

Стенограма наукової доповіді на засіданні Президії НАН України 27 червня 2018 року

У доповіді наведено результати досліджень у галузі біоорганічної хімії, які проводяться у відділі механізмів біоорганічних реакцій Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України. Проаналізовано виконані наукові роботи, спрямовані на синтез, пошук і конструювання потенційно біоактивних органічних речовин та вивчення механізмів їх дії. Зокрема, продемонстровано нові можливості створення інгібіторів низки терапевтично важливих ферментів, ефективних антиоксидантів і спінових зондів. Встановлено нові закономірності залежності між структурою і біологічною дією фосфорорганічних і гетероциклічних сполук, а також макроциклів і фулеренів. Показано можливості комп'ютерного моделювання для прогнозування біоактивності цих сполук. Обговорено важливість отриманих результатів для розроблення нових лікарських препаратів.

Шановний Борисе Євгеновичу!

Шановні члени Президії! Шановні колеги!

Синтез і вивчення потенційно біоактивних органічних сполук є одним із головних напрямів досліджень в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії від часу його заснування понад 30 років тому академіком В.П. Кухарем.

Біоорганічна хімія, за одним із поширених визначень, вивчає будову і функції біополімерів та низькомолекулярних біорегуляторів, з'ясовує закономірності між їх структурою і активністю. Фундаментальні знання в галузі біоорганічної хімії є важливими, серед іншого, для розроблення нових лікарських засобів, зокрема для вибору потенційної біологічної мішені, синтезу органічних сполук, комп'ютерного моделювання та експериментального вивчення біоактивності.

Об'єктами досліджень, що виконуються у відділі механізмів біоорганічних реакцій, є природні і синтетичні речовини — гетероциклічні і фосфорорганічні сполуки, макроцикли, фулере-ни. Як терапевтичні мішені, що можуть бути задіяні у розвитку

певних хвороб, використовуються ферменти різних класів (гідролази, трансферази, оксидоредуктази) та інші білки. Пошук і конструювання потенційно біоактивних сполук спрямовано на виявлення структур, які здатні специфічно зв'язуватися спеціальними ділянками біомолекул-мішеней і тим самим впливати на функції живих клітин та організму людини в цілому. У роботі відділу застосовуються методи органічного синтезу і біохімічного аналізу, а також комп'ютерні методи прогнозування і вивчення біоактивності, такі як молекулярний докінг, молекулярна динаміка, QSAR (кількісне співвідношення структура–активність) тощо. Результати наших досліджень, які наведено в цій доповіді, стосуються механізмів біоактивності вітаміну B_1 та інгібіторів холінергів, нових антиоксидантів, інгібіторів ксантиноксидази, а також конструювання інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз. Слід зазначити, що інтерес до таких робіт у світі постійно зростає, так само як і кількість наукових публікацій за цією тематикою, через поширеність багатьох хвороб, пов'язаних з порушенням антиоксидантного або вітамінного статусу організму та активністю згаданих ферментів.

Біоорганічні дослідження вітамінів і коферментів у відділі були започатковані членом-кореспондентом, професором О.О. Ясниковим. Нашим здобутком у цій галузі стало обґрунтування радикальних стадій у процесах тіазолієвого каталізу і ТДФ-залежних коферментних перетворень. Методом ЕПР вперше вивчено радикальні побічні продукти окисно-відновних реакцій в присутності молекулярного кисню, і на основі отриманих результатів обґрунтовано гіпотезу про механізми парака-

талітичної інактивації піруватдекарбоксилази і піруватдегідрогеназного комплексу [1].

У пошуках антагоністів тіаміну ми вперше синтезували *N*-алкілоксикарбонілметильні похідні тіазолію (рис. 1), які виявляли седативну, міорелаксантну, протисудомну та іншу активність. З них 3-децилоксикарбонілметил-4-метил-5-(2-гідроксіетил)тіазолій хлорид (ДМГТ) виявився найперспективнішим [2, 3]. Дослідження механізмів біоактивності ДМГТ, проведені також в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, показали, що ДМГТ здатний розташовуватися в мембранних структурах, впливаючи на їх властивості, та конкурувати з вітаміном B_1 у процесах реалізації його некоферментних функцій. Однак питання про те, на які білкові мішені може бути спрямована ця сполука і вітамін B_1 , залишалося відкритим [4].

Один з останніх робочих проектів, що виконувався кількома науковими групами, у тому числі в лабораторіях ряду європейських університетів, передбачав ідентифікацію та вивчення білків, які можуть зв'язувати тіамін і ДМГТ. Нашим завданням було розроблення афінних адсорбентів для виділення таких білків з головного мозку щурів. Новий підхід, на відміну від попередніх робіт [5], передбачав застосування адсорбентів з двоякрито модифікованими спейсерами, ковалентно закріпленими на сефарозі 4В (рис. 2). Результати досліджень показали, що потенційними мішенями для тіаміну і ДМГТ можуть бути значна кількість ферментів та деякі білки, активність яких пов'язують з нейродегенеративними захворюваннями. При цьому тіамін і ДМГТ виявля-

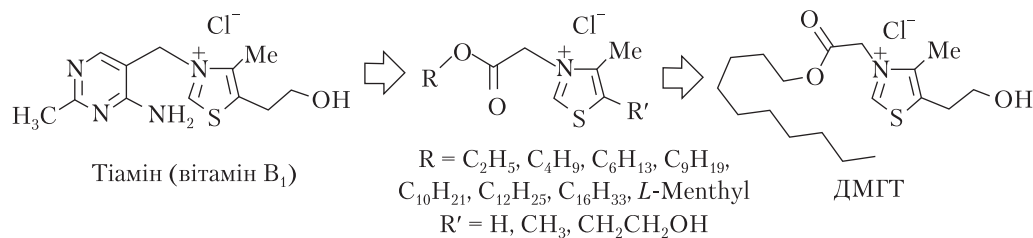


Рис. 1. Тіамін (вітамін B_1) та його 3-алкілоксикарбонілметильні тіазолієві аналоги

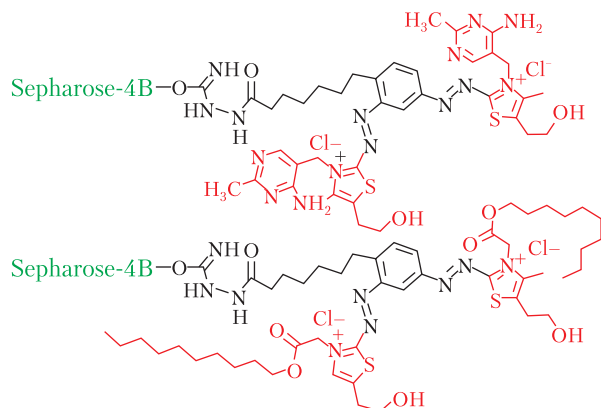


Рис. 2. Афінні адсорбенти для виділення тіамін- і ДМГТ-зв'язувальних білків

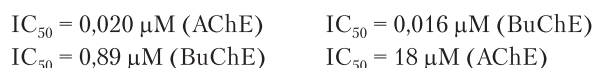
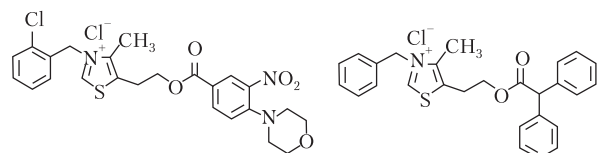


Рис. 3. Використання тіазолієвого скафолду для конструювання селективних інгібіторів ацетилхолінестерази (AChE) і бутирилхолінестерази (BuChE)

ють значну спорідненість до ферментів, які залучені до метаболізму S-ацетилкоферменту А, необхідного для біосинтезу ацетилхоліну в холинацетилтрансферазній реакції. Отримані в цій роботі дані [6] є важливими для створення вітамінних препаратів нового покоління, а також для конструювання нових потенційно біоактивних структурних аналогів тіаміну.

Відомо, що інгібування ацетилхолінестерази покладено в основу симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера та інших патологій, однак тіамін і ДМГТ мало впливають на активність цього ферменту. Ми встановили, що ефективність інгібування ацетилхолінестерази значно зростає при переході від вітаміну В₁ до його О-ацилзаміщених похідних [7]. Деякі з ряду синтезованих сполук демонстрували мікромольні значення констант інгібування,

селективно блокуючи активність ацетилхолінестерази або бутирилхолінестерази. Подальша робота, яка включала оцінку за допомогою молекулярного докінгу значної кількості віртуальних структур, синтез і вивчення *in vitro* відібраних сполук, засвідчила, що тіазолієвий іон може бути скафолдом для конструювання інгібіторів холінестераз. Ефективність інгібування холінестераз загалом зростала в ряду N-піримідинілметил-, N-фенацил- і N-бензилтіазолієвих похідних. При цьому природа замісника в положенні 5 була важливою для селективності інгібування ацетилхолінестерази відносно бутирилхолінестерази і навпаки. В результаті цих наукових пошуків запропоновано сполуки-лідери, які діють селективно на ацетилхолінестеразу або бутирилхолінестеразу з константами інгібування в наномольному діапазоні (рис. 3), що за таких самих умов є співмірним або перевищує дію відомих ліків від хвороби Альцгеймера.

Інший напрям наших досліджень стосується створення нових антиоксидантів та інгібіторів ксантиноксидази. Інгібітори цього ферменту є важливими для запобігання небажаному впливу уратів і супероксидного радикалу, які є продуктами окиснювальних перетворень ксантину і гіпоксантину. Вже понад півстоліття патології, спричинені активністю цього ферменту, лікують алопуринолом. Однак цей препарат має значну побічну дію, на відміну від потужнішого непуринового інгібітора — фебукостату, який використовують як лікарський засіб з 2009 р.

Наші дослідження були спрямовані на вивчення подвійних пуринових інгібіторів ксантиноксидази та інших ферментів, а також на конструювання непуринових інгібіторів на основі природних сполук, таких як кумарини або аурони. Наприклад, модифікація сульфуретину — природної сполуки, що міститься в череді та деяких інших лікарських рослинах, карбоксильною групою в циклі В забезпечила значно більшу (на три порядки) спорідненість до ксантиноксидази [8]. Найактивніша сполука характеризувалася константою інгібування 3 нМ (рис. 4), що за ефективністю *in vitro*

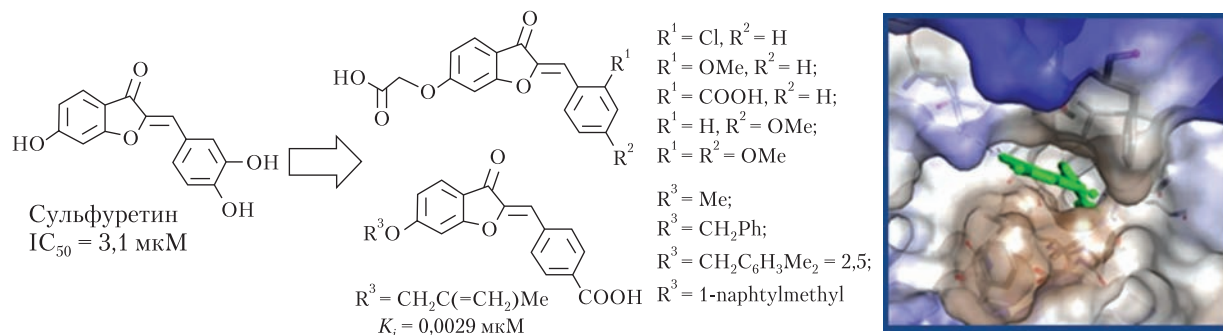


Рис. 4. Нові непуринові інгібітори ксантиноксидази на платформі ауруну і розташування інгібітора в активному центрі ферменту

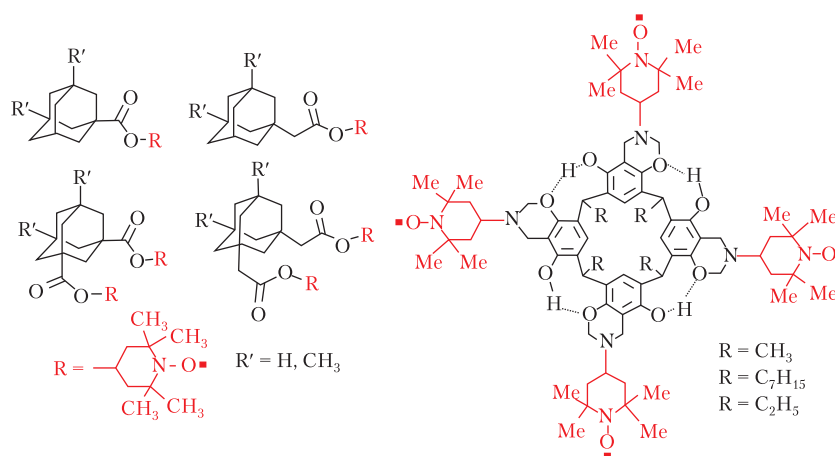


Рис. 5. Нітросильні монорадикали, бірадикали і тетрадикали є ефективними антиоксидантами і можуть бути спіновими зондами для вивчення біологічних мембран

наближається до інгібування фебуксостатом. Важливо, що деякі функціоналізовані похідні аурунів і кумаринів [9], крім інгібувальної дії, можуть виявляти і антиоксидантні властивості.

Ще один підхід до створення нових антиоксидантів передбачав функціоналізацію каркасних і макроциклічних сполук одним або кількома парамагнітними залишками 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду. Синтезовані парамагнітні моно- та біс-похідні адамантану здатні утилізувати активні форми кисню, у тому числі вільні радикали в процесі ліпоксигеназних перетворень [10]. Нітросильні тетрадикали на платформі резорцинарену демонстрували адитивні ефекти в реакціях з аніон-радикалом кисню і синергічний вплив у реакції пероксидного окиснення поліненаси-

ченої жирної кислоти, що значно перевищувало антиоксидантну здатність тролоксу С [11]. Завдяки наявності парамагнітних фрагментів адамантильні радикали було використано як спінові зонди для включення в ліпосомальні мембрани, а також у біологічні мембрани тилакоїдів хлоропластів та еритроцитів крові. Залежно від своєї структури ці молекули здатні по-різному розташовуватися в мембранних структурах, що важливо для характеристики їх ліпідно-білкового складу та інших властивостей (рис. 5) [12].

Наступна частина доповіді присвячена пошуку і створенню нових інгібіторів протеїн-тирозинфосфатаз. Ці ферменти разом із протеїнкіназами регулюють рівень фосфорильованості білків, що, в свою чергу, забезпечує їх здатність регулювати клітинну сигналізацію і

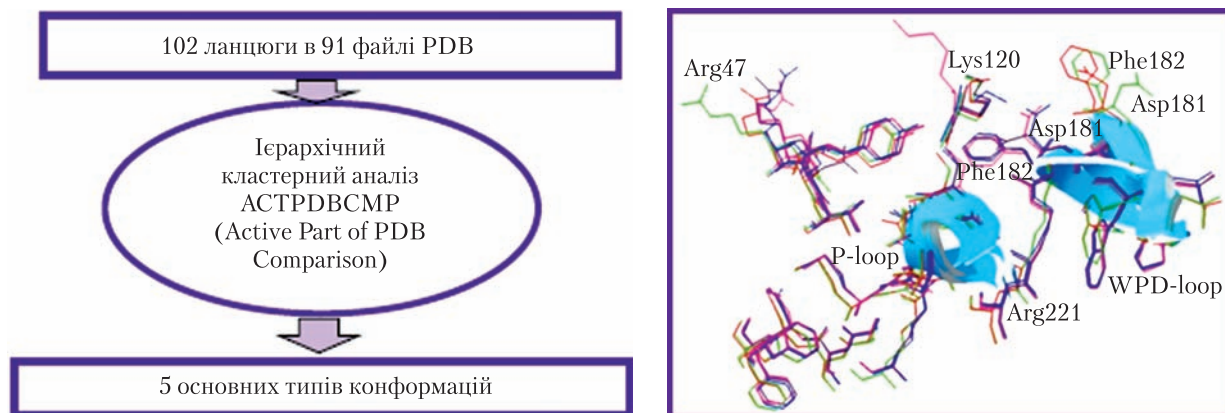


Рис. 6. Класифікація ліганд-зв'язувальних центрів РТР1В з метою використання репрезентативних конформацій (центроїдів окремих кластерів) для молекулярного докінгу

перебіг природних біохімічних процесів. Тому інгібітори протеїнтирозинфосфатаз інтенсивно досліджують у хімії, біології і медицині. З огляду на значну кількість інформації, що стосується, зокрема, активності протеїнтирозинфосфатази 1В (РТР1В), і баз даних органічних сполук ми розробили нові методологічні підходи до комп'ютерного пошуку інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз [13–15]. Вони включають:

- класифікацію зв'язувальних центрів РТР1В і використання репрезентативних конформацій (центроїдів окремих кластерів) для молекулярного докінгу (рис. 6);
- введення нових гібридних оціночних функцій для молекулярного докінгу на основі програм AutoDock і AutoDockVina, що забезпечує кращі результати порівняно з базовими розрахунками;
- обмеження фіксації малих інгібіторів у великому активному центрі з метою прискорення процедури скринінгу органічних сполук.

Крім того, було побудовано нові QSAR-моделі на базі 2D- і 3D-дескрипторів. На цій основі, як результат спрямованого пошуку при роботі з базою даних із 64 000 речовин, синтезованих в Інституті, було відібрано групу карбоксильованих похідних роданіну, які залежно від довжини карбоксилкільного фрагмента блокували активність цитозольних протеїн-

тирозинфосфатаз РТР1В та МEG2 або активність фосфатази CD-45 рецепторного типу.

Детальніше зупинюся на результатах пошуку і конструювання макроциклічних інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз. Незважаючи на те, що сполуки такого типу багато в чому не відповідають загальним правилам конструювання лікарських засобів, ці речовини інтенсивно досліджують для застосування у медичній практиці. Наші роботи з вивчення біоактивності макроциклів розпочалися півтора десятка років тому у співпраці з академіком НАН України В.І. Кальченком і академіком НАН України В.П. Кухарем. Уперше продемонстровані нами значні ефекти фосфорильованих калікс[4]аренів на активність неспецифічних лужних фосфатаз зумовлені багатоцентровими механізмами зв'язування активними сайтами ферменту біозостерних фосфонатних фрагментів, які об'єднані єдиною макроциклічною платформою (рис. 7). Активність інгібіторів залежала як від структури скафолду, так і від природи біозостерних замісників на його верхньому ободі [16–18]. Такий самий підхід було успішно реалізовано в разі каліксаренових інгібіторів рекомбінантної РТРазі з бактерій ерсинії [19]. Завершити цей цикл робіт мало дослідження інгібувальної здатності похідних калікс[4]аренів щодо протеїнтирозинфосфатаз [20], багато з яких уже мають статус терапевтичних міше-

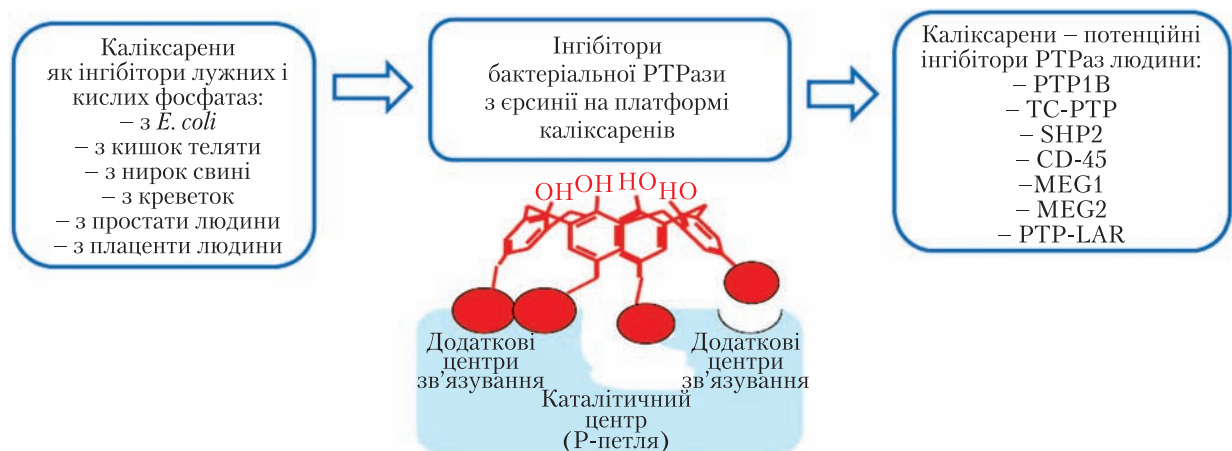


Рис. 7. Деякі ферменти, що досліджувалися в процесі пошуку і створення потенційних інгібіторів фосфатаз на платформі каліксаренів, та багаточетрові механізми зв'язування функціоналізованих макроциклів активними сайтами білкових молекул

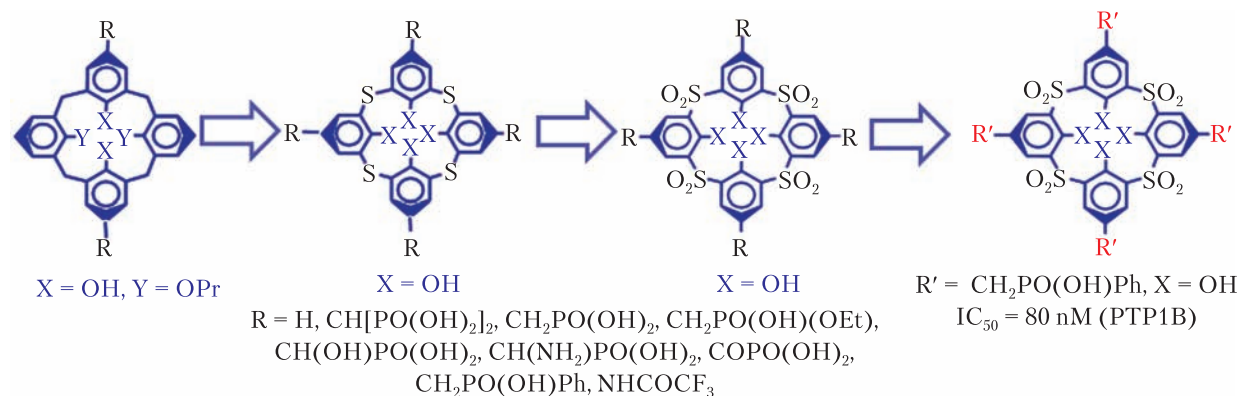


Рис. 8. Напрями структурної модифікації каліксаренів у процесі створення фосфонатних інгібіторів протеїнтирозинфосфатази 1В

ней. Наприклад, відомо, що інгібітори РТР1В можуть стати новими ліками від діабету II типу, сприяючи збереженню рецепторів інсуліну і лептину в фосфорильованій формі, а також їх розглядають як потенційні антиракові агенти.

Нами було встановлено, що фосфонатні, α -гідроксифосфонатні, α -кетифосфонатні, метиленбісфосфонатні, α -гідроксиметиленбісфосфонатні похідні каліксаренів найбільшою мірою інгібують протеїнтирозинфосфатазу 1В [21–23]. При переході від каліксаренових до

тіакаліксаренових і сульфонілкаліксаренових похідних ефективність зростала до низькомікромольного рівня, але селективність дещо падала. Тому подальшим етапом було використання похідних тіакаліксарену і сульфонілкаліксарену, функціоналізованих неіоногенними замісниками, такими як залишок трифторацетаміду, або ж залишками фенілфосфінових кислот. Як інгібітори РТР1В такі похідні демонстрували ефективність і більшу селективність щодо інших протеїнтирозинфосфатаз людини (рис. 8).

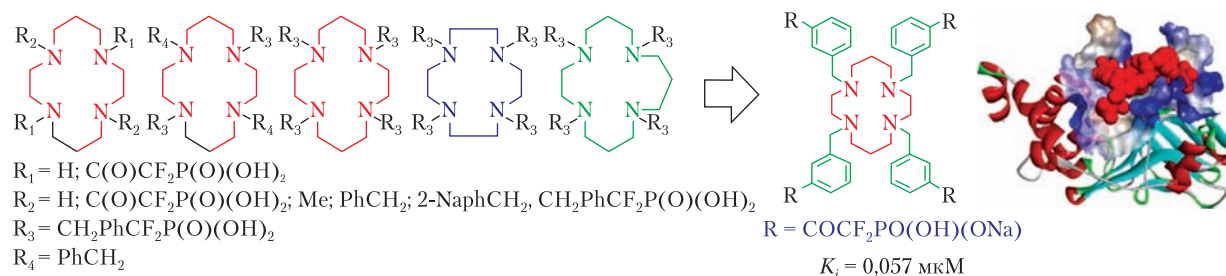


Рис. 9. Фосфонатні інгібітори Т-клітинної протеїнтирозинфосфатази на платформі тетраазамакроциклів

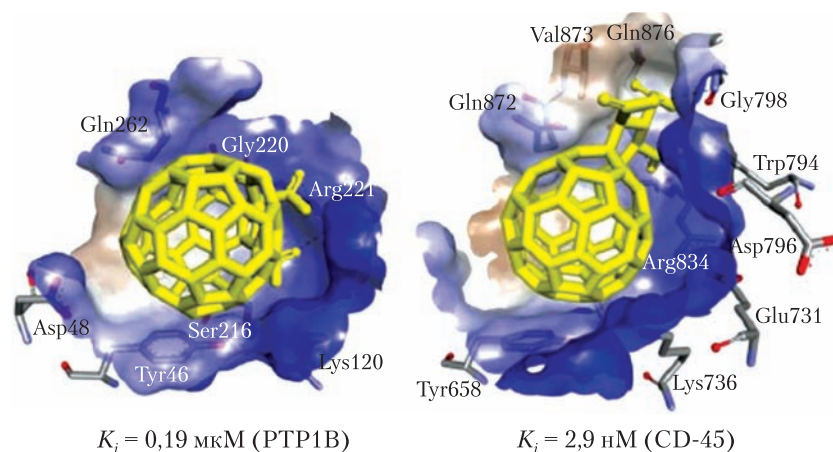


Рис. 10. Розташування піролідино[60]фулерен-трис-карбонової кислоти в активному центрі протеїнтирозинфосфатаз PTP1B і CD-45

Механістичні особливості інгібування PTP1B каліксаренами можна сформулювати так. Зв'язування одного з фосфонатних замісників в активному центрі своєї мішені приводить до стабілізації конформації PTP1B із закритою WPD-петлею. Залежно від структури рівновага на стадії формування фермент-інгібіторного комплексу може встановлюватися швидко або ж повільно. У разі повільного встановлення рівноваги кінетично можна зафіксувати швидке утворення проміжного комплексу, який надалі трансформується в енергетично вигідніший.

Т-клітинна протеїнтирозинфосфатаза (ТС-РТР) за структурою подібна до PTP1B, проте досить відрізняється за своїми функціями. Селективне інгібування цього ферменту може бути використано в гематології та регенеративній медицині, а також для наукових досліджень протеїнтирозинфосфатаз. Для констру-

ювання нових інгібіторів ТС-РТР найбільш придатною є платформа тетраазамакроциклів, похідні яких також привертають увагу при розробленні контрастних та радіоізотопних агентів. На основі результатів молекулярного моделювання і проведених експериментів, маючи різний набір скафолдів та використовуючи α -диформетилен- β -кетифосфонатний біозостерний фрагмент (рис. 9), ми запропонували інгібітори ТС-РТР на платформі тетраазамакроциклів, які блокували активність цього ферменту з наномольними константами інгібування і діяли дуже селективно порівняно з іншими протеїнтирозинфосфатазами [24].

Останнім часом з розвитком нанобіотехнології актуальним стає дослідження потенційно біоактивних похідних фулеренів. Відома антивірусна активність деяких функціоналізованих фулеренів пов'язана з інгібуванням вірусної протеази та РНК-залежної ДНК-полімерази.

У зв'язку з цим важливим результатом є вперше встановлені нами властивості водорозчинних фулеренів інгібувати активність протеїнтирозинфосфатаз людини [25]. Виявилося, що гідроксильовані і карбоксильовані фулерени С-60 найбільшою мірою виявляють спорідненість до протеїнтирозинфосфатаз РТР1В і CD-45 [26, 27]. Карбоксильована похідна фулерену С-70 у наномолярному діапазоні селективно інгібувала CD-45, відому як лейкоцитарний загальний антиген і мішень для лікування аутоімунних захворювань та для зменшення ризиків відторгнення пересаджених органів. Як свідчать результати кінетичних досліджень, інгібітор здатний конкурувати з субстратом, розташовуючись в активному центрі ферменту з відкритою WPD-петлею (рис. 10). Крім того, інша молекула може закріплюватися в додатковому центрі. У разі протеїнтирозинфосфатази РТР1В або CD-45 комплекс утворюють одна або дві молекули функціоналізованого фулерену. Слід зазначити, що розпочаті нами дослідження механізмів інгібування РТРаз фулеренами продовжують також зарубіжні вчені.

Отже, нові знання в галузі біоорганічної хімії розширюють уявлення про вплив і меха-

нізми дії природних і синтетичних речовин на процеси в живих організмах, що важливо для створення нових лікарських засобів. Вивчені нами нові біоактивні молекули демонструють ефективну і селективну дію на ряд терапевтично важливих ферментів, серед яких у цій доповіді було згадано ацетилхолінестеразу, бутирилхолінестеразу, ксантиноксидазу, протеїнтирозинфосфатазу 1В, Т-клітинну протеїнтирозинфосфатазу і лейкоцитарний загальний антиген CD-45. Синтезовано також нові антиоксиданти та спінові зонди. Розроблено нові практично корисні підходи до комп'ютерного пошуку інгібіторів РТР1В. У співпраці з Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України виконано актуальні дослідження механізмів некоферментної дії вітаміну В₁, що сприяло створенню вітамінних препаратів нового покоління, зокрема лікарського засобу Метовітан.

На завершення доповіді хочу висловити глибоку подяку за плідну співпрацю всім співавторам наших робіт.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання підготувала О.О. Мележик

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Vovk A.I. Pyruvate decarboxylase: mechanistic model of paracatalytic interactions. *Ukrainskii biokhimiicheskii zhurnal (Ukrainian Biochemical Journal)*. 1996. **68**(3): 13.
[Вовк А.И. Пируватдекарбоксилаза: механистическая модель паракаталитических взаимодействий. *Украинский биохимический журнал*. 1996. Т. 68, № 3. С. 13–26.]
2. Romanenko A.V., Vovk A.I., Shaturskii O.Y. Effects of thiazole analogs of vitamin B₁ on neuromuscular transmission and α -latrotoxin-induced transmitter release in skeletal muscles. *Neurophysiology*. 1995. **27**(5-6): 291. <https://doi.org/10.1007/BF01081907>
3. Parkhomenko Y.M., Donchenko G.V., Vovk A.I., Protasova Z.S. Search for neuroactive compounds simulating thiamine action. *FASEB Journal*. 1997. **11**(9): A1322.
4. Vovk A.I., Murav'eva I.V., Kukhar V.P., Baklan V.F. Kinetics of oxidation of vitamin B₁ and its O-acyl analogs with ferricyanide. A mechanistic model of thiamin-binding protein. *Russian Journal of General Chemistry*. 2000. **70**(7): 1108.
5. Postoenko V.A., Parkhomenko Y.M., Vovk A.I., Khalmuradov A.G., Donchenko G.V. Isolation and certain properties of the thiamine-binding protein of rat-brain synaptosomes. *Biochemistry-Moscow*. 1987. **52**(11): 1545.
6. Mkrtychyan G., Aleshin V., Parkhomenko Y., Kaehne T., Di Salvo M.L., Parroni A., Contestabile R., Vovk A., Bettendorff L., Bunik V. Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis. *Scientific Reports*. 2015. **5**: 12583. <https://doi.org/10.1038/srep12583>
7. Ocheretniuk A., Kobzar O., Mischenko I., Vovk A. N-Phenacylthiazolium salts as inhibitors of cholinesterases. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. 2017. **5**(2): 1. <https://doi.org/10.17721/fujcV5I2P1-14>

8. Muzychka O.V., Kobzar O.L., Popova A.V., Frasinuk M.S., Vovk A.I. Carboxylated aurone derivatives as potent inhibitors of xanthine oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. **25**(14): 3606. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.048>
9. Garazd M.M., Muzychka O.V., Vovk A.I., Nagorichna I.V., Ogorodniichuk A.S. Modified coumarins. 27. Synthesis and antioxidant activity of 3-substituted 5, 7-dihydroxy-4-methylcoumarins. *Chemistry of Natural Compounds*. 2007. **43**(1): 19. <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0055-8>
10. Vovk A.I., Kharchenko O.V., Kharitonenko A.I., Kukhar V.P., Babii L.V., Kazachkov M.G., Melnyk A.K., Khilchevsky A.N. Hydrophobic nitroxyl radicals inhibit linoleyl alcohol oxidation by 5-lipoxygenase. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2004. **30**(4): 391. <https://doi.org/10.1023/B:RUBI.0000037267.60712.21>
11. Vovk A.I., Shivanyuk A.M., Bugas R.V., Muzychka O.V., Melnyk A.K. Antioxidant and antiradical activities of resorcinarene tetranitroxides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. **19**(5): 1314. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.070>
12. Melnyk A.K., Sukhoveev O.V., Kononets L.A., Khilchevsky O.M., Shulga S.M., Kukhar V.P., Vovk A.I. An EPR spin probe study of liposomes from sunflower and soybean phospholipids. *Journal of Liposome Research*. 2016. **26**(1): 80. <https://doi.org/10.3109/08982104.2015.1039031>
13. Tanchuk V.Y., Tanin V.O., Vovk A.I. Classification of binding site conformations of protein tyrosine phosphatase 1B. *Chemical Biology & Drug Design*. 2012. **80**(1): 121. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01370.x>
14. Tanchuk V.Y., Tanin V.O., Vovk A.I., Poda G. A new scoring function for molecular docking based on AutoDock and AutoDock Vina. *Current Drug Discovery Technologies*. 2015. **12**(3): 170. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12697>
15. Tanchuk V.Y., Tanin V.O., Vovk A.I., Poda G. A new, improved hybrid scoring function for molecular docking and scoring based on Autodock and Autodock Vina. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016. **87**(4): 618. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12697>
16. Vovk A.I., Kalchenko V.I., Cherenok S.A., Kukhar V.P., Muzychka O.V., Lozynsky M.O. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as calf intestine alkaline phosphatase inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2004. **2**(21): 3162. <https://doi.org/10.1039/B409526J>
17. Cherenok S., Vovk A., Muravyova I., Shivanyuk A., Kukhar V., Lipkowski J., Kalchenko V. Calix[4]arene α -aminophosphonic acids: asymmetric synthesis and enantioselective inhibition of an alkaline phosphatase. *Organic Letters*. 2006. **8**(4): 549. <https://doi.org/10.1021/ol052469a>
18. Vovk A.I., Kononets L.A., Tanchuk V.Y., Drapailo A.B., Kalchenko V.I., Kukhar V.P. Thiacalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2010. **66**(3-4): 271. <https://doi.org/10.1007/s10847-009-9607-9>
19. Vovk A.I., Kononets L.A., Tanchuk V.Y., Cherenok S.O., Drapailo A.B., Kalchenko V.I., Kukhar V.P. Inhibition of *Yersinia* protein tyrosine phosphatase by phosphonate derivatives of calixarenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. **20**(2): 483. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.126>
20. Vovk A.I., Tanchuk V.Y., Kononets L.A., Cherenok S.O., Drapailo A.B., Kalchenko V.I., Kukhar V.P. A novel approach to the design of phosphonate inhibitors of protein tyrosine phosphatase. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2011. **186**(4): 958. <https://doi.org/10.1080/10426507.2010.521213>
21. Trush V.V., Cherenok S.O., Tanchuk V.Y., Kukhar V.P., Kalchenko V.I., Vovk A.I. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013. **23**(20): 5619. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.040>
22. Trush V., Cherenok S., Tanchuk V., Kalchenko V., Vovk A. Evaluation of inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by calixarene-based α -ketophosphonic acids. *Chemical Biology Letters*. 2015. **2**(1): 1. <http://www.pubs.iscience.in/journal/index.php/cbl/article/view/253>
23. Trush V.V., Kharchenko S.G., Tanchuk V.Y., Kalchenko V.I., Vovk A.I. Phosphonate monoesters on a thiacalix[4]arene framework as potential inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2015. **13**(33): 8803. <https://doi.org/10.1039/C5OB01247C>
24. Kobzar O.L., Shevchuk M.V., Lyashenko A.N., Tanchuk V.Y., Romanenko V.D., Kobelev S.M., Averin A.D., Beletskaya I.P., Vovk A.I., Kukhar V.P. Phosphonate derivatives of tetraazamacrocycles as new inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2015. **13**(27): 7437. <https://doi.org/10.1039/C5OB00713E>
25. Khakina E.A., Yurkova A.A., Peregudov A.S., Troyanov S.I., Trush V.V., Vovk A.I., Mumyatov A.V., Martynenko V.M., Balzarini J., Troshin P.A. Highly selective reactions of C₆₀Cl₆ with thiols for the synthesis of functionalized [60] fullerene derivatives. *Chemical Communications*. 2012. **48**(57): 7158. <https://doi.org/10.1039/C2CC32517A>

26. Kobzar O.L., Trush V.V., Tanchuk V.Y., Voronov I.I., Peregodov A.S., Troshin P.A., Vovk A.I. Polycarboxylic fullerene derivatives as protein tyrosine phosphatase inhibitors. *Mendeleev Communications*. 2015. **25**(3): 199. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.05.013>
27. Kobzar O.L., Trush V.V., Tanchuk V.Y., Zhilenkov A.V., Troshin P.A., Vovk A.I. Fullerene derivatives as a new class of inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014. **24**(14): 3175. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.110>

A.I. Vovk

Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv)

NEW BIOACTIVE MOLECULES AND THEIR TARGETS:
SEARCH, DESIGN, AND MECHANISMS OF ACTIONS

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine,
June 27, 2018

In this report, the results of investigations in the area of bioorganic chemistry which are being carried out in the department of bioorganic mechanisms of Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine are presented. The scientific works were aimed at searching for and designing the potentially bioactive organic substances and included the study of their action mechanisms. Particularly, new possibilities were demonstrated for creation of inhibitors of therapeutically important enzymes, effective antioxidants, and spin probes. New data concerning relationships between the structures and biological actions of organophosphorus and heterocyclic compounds as well as macrocycles and fullerenes were established. The possibilities of using computer modeling for prediction of bioactivity of these compounds were shown. Implications of the obtained results for developing drugs were discussed.