

Ю. В. Шульга<sup>1,2</sup>, О. Л. Кобзар<sup>1</sup>, І. М. Міщенко<sup>1</sup>, В. Ю. Танчук<sup>1</sup>, В. В. Суховєєв<sup>2</sup>,  
В. І. Кальченко<sup>3</sup>, А. І. Вовк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: [vovk@bpci.kiev.ua](mailto:vovk@bpci.kiev.ua)

<sup>2</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України

## Молекулярний докінг і оцінка тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену як платформи для конструювання інгібіторів глутатіон-S-трансферази

Відомо, що надлишкова експресія ізоферментів родини глутатіон-S-трансфераз є однією з причин стійкості ракових клітин до дії лікарських препаратів. Тому інгібітори цих ферментів можуть бути потенційними лікарськими засобами.

**Метою** роботи була порівняльна оцінка *in silico* калікс[4]арену, тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену як молекулярної платформи для конструювання інгібіторів глутатіон-S-трансферази.

**Результати та їх обговорення.** Розраховані і проаналізовані докінг-моделі комплексів глутатіон-S-трансферази з  $\alpha$ -гідроксиметилфосфонатними похідними калікс[4]арену, тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену. Отримані за допомогою програми AutoDock 4.2 моделі зв'язування були оцінені методом молекулярної динаміки. Показано, що сульфонільні групи сульфонілкалікс[4]аренової макроциклічної платформи можуть бути додатково залучені до стабілізації фермент-інгібіторного комплексу. Крім того, спорідненість інгібіторів до ферменту залежить від стереоізомерії  $\alpha$ -гідроксиметилфосфонових залишків, розташованих на верхньому вінці макроциклу.

**Експериментальна частина.** Молекулярний докінг макроциклічних сполук в область активного центру глутатіон-S-трансферази було здійснено з використанням програм AutoDock 4.2 та AutoDock Vina. Моделювання методом молекулярної динаміки виконано за допомогою програми NAMD 2.10.

**Висновки.** Встановлено, що сульфонілкалікс[4]арен може бути перспективною молекулярною платформою для конструювання інгібіторів глутатіон-S-трансферази.

**Ключові слова:** калікс[4]арен; тіакалікс[4]арен; сульфонілкалікс[4]арен; глутатіон-S-трансфераза; інгібування; молекулярний докінг; молекулярна динаміка

**Yu. V. Shulga, O. L. Kobzar, I. M. Mischenko, V. Yu. Tanchuk, V. V. Sychoveev, V. I. Kalchenko, A. I. Vovk**

### **Molecular docking and assessment of thiacalix[4]arene and sulfonylcalix[4]arene as a platform for designing glutathione S-transferase inhibitors**

It is known that overexpression of isozymes of glutathione S-transferase family is one of the causes for the resistance of cancer cells to the action of drugs. Therefore, inhibitors of these enzymes can be considered as potential drugs.

**Aim.** To assess *in silico* calix[4]arene, thiacalix[4]arene, and sulfonyl alkyl[4]arene as a molecular platform for designing inhibitors of glutathione S-transferase.

**Results and discussion.** Docking models of complexes of glutathione S-transferase with  $\alpha$ -hydroxymethylphosphonate derivatives of calix[4]arene, thiacalix[4]arene, and sulfonylcalix[4]arene were calculated and analyzed. The binding models obtained by AutoDock 4.2 program were assessed by the molecular dynamics simulations. It has been shown that sulfonyl groups of the sulfonylcalix[4]arene macrocycle can be involved in additional stabilization of the enzyme-inhibitor complex. In addition, the affinity of the inhibitors to the enzyme depends on the stereoisomeric  $\alpha$ -hydroxymethylphosphonate residues located at the upper rim of the macrocycle.

**Experimental part.** Molecular docking of macrocyclic compounds to the active site region of glutathione S-transferase was performed using AutoDock 4.2 and AutoDock Vina. Molecular dynamics was modeled using NAMD 2.10 program.

**Conclusions.** It has been determined that sulfonylcalix[4]arene can be a promising molecular platform for designing inhibitors of glutathione S-transferase.

**Key words:** calix[4]arene; thiacalix[4]arene; sulfonylcalix[4]arene; glutathione S-transferase; inhibition; molecular docking; molecular dynamics

**Ю. В. Шульга, А. Л. Кобзарь, И. М. Мищенко, В. Ю. Танчук, В. В. Суховеев, В. И. Кальченко, А. И. Вовк**

### **Молекулярный докинг и оценка тиакаликс[4]арена и сульфонилкаликс[4]арена как платформы для конструирования ингибиторов глутатион-S-трансферазы**

Известно, что избыточная экспрессия изоферментов семейства глутатион-S-трансфераз является одной из причин устойчивости раковых клеток к действию лекарственных препаратов. Поэтому ингибиторы этих ферментов могут быть потенциальными лекарственными средствами.

**Целью** работы была сравнительная оценка *in silico* калікс[4]арена, тиакалікс[4]арена и сульфонилкалікс[4]арена в качестве молекулярной платформы для конструирования ингибиторов глутатион-S-трансферазы.

**Результати и их обсуждение.** Рассчитаны и проанализированы докинг-модели комплексов глутатион-S-трансферазы с  $\alpha$ -гидроксиметилфосфонатными производными калікс[4]арена, тиакалікс[4]арена и сульфонілкалікс[4]арена. Полученные с помощью программы AutoDock 4.2 модели связывания были оценены методом молекулярной динамики. Показано, что сульфонильные группы сульфонілкалікс[4]ареновой макроциклической платформы могут стабилизировать фермент-ингибиторный комплекс. Кроме этого, сродство ингибиторов к ферменту зависит от стереоизомерии  $\alpha$ -гидроксиметилфосфоновых остатков на верхнем ободе макроцикла.

**Экспериментальная часть.** Молекулярный докинг макроциклических соединений в область активного центра глутатион-S-трансферазы выполнен с использованием программ AutoDock 4.2 и AutoDock Vina. Моделирование методом молекулярной динамики проведено с помощью программы NAMD 2.10.

**Выводы.** Установлено, что сульфонілкалікс[4]арен может быть перспективной молекулярной платформой для конструирования ингибиторов глутатион-S-трансферазы.

**Ключевые слова:** калікс[4]арен; тиакалікс[4]арен; сульфонілкалікс[4]арен; глутатион-S-трансфераза; ингибирование; молекулярный докинг; молекулярная динамика

Глутатион-S-трансферазы (GSTази) належать до групи ферментів, ізоформи яких зустрічаються в клітинах еукаріотичних організмів і аеробних бактерій [1]. Ферменти по-різному розподілені між тканинами та органами [2]. Кожен клас GSTази [3] має свої особливості, проте загальними функціями є транспорт гідрофобних молекул (ароматичних вуглеводнів, порфіринів, стероїдних гормонів [4]), а також детоксикація органічних пероксидів та ксенобіотиків [5]. Детоксикаційна функція базується на знешкодженні токсинів шляхом нуклеофільного приєднання SH-групи глутатіону до електрофільного центру молекули [6]. В результаті утворюється глутатионовий кон'югат, який здебільшого характеризується зниженою токсичністю та підвищеною водорозчинністю, що сприяє його виведенню з клітини і організму в цілому [7]. Субстратами цих ферментів є хімічні канцерогени, деякі ендогенні продукти, що утворюються в процесі окиснювального стресу, а також лікарські сполуки. Є експериментальні свідчення, що саме надлишкова експресія ізоферментів цієї родини може бути однією з причин стійкості ракових клітин до дії лікарських препаратів [8-11]. Тому інгібітори GSTаз розглядаються як потенційні лікарські засоби, що можуть бути використані для терапії злоякісних новоутворень [12] і ряду інших захворювань.

Відомо, що деякі гетероциклічні сполуки [13, 14], похідні етакринової кислоти [15, 16] і структурні аналоги глутатіону [17, 18] здатні інгібувати активність GSTази. Раніше нами було показано, що потенційними інгібіторами цього ферменту можуть бути також калікс[4]арен-біс- $\alpha$ -гідроксиметилфосфонові кислоти (у вигляді фосфонатних моноаніонних або діаніонних форм). Найактивнішими інгібіторами глутатион-S-трансфераз з печінки коня і плаценти людини були тетрапропокси-функціоналізовані похідні, які демонстрували мікромолярні значення  $IC_{50}$  [19]. Відомо, що калікс[4]арен  $\alpha$ -гідроксиметилфосфонати здатні також інгібувати протеїнтирозинфосфатазу CD45 [20]. Калікс[4]арен- $\alpha$ -кетифосфонати демонструють інгі-

бувальну активність щодо PTP1B [21]. Тиакалікс[4]арен-тетракісметилфосфонат виявився інгібітором лужних фосфатаз з плаценти людини і кишок теляти [22], а також інгібує протеїнтирозинфосфатазу з Єрсинії [23] та PTP1B [24]. Незаміщений сульфонілкалікс[4]арен є селективним інгібітором протеїнтирозинфосфатази MEG2 [25]. Сульфонілкалікс[4]арентетракісметилфосфонові кислоти здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 [26].

**Метою** цього дослідження була порівняльна оцінка *in silico* калікс[4]арену, тиакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену як молекулярної платформи для конструювання інгібіторів глутатион-S-трансферази з плаценти людини (GSTP1-1). Моделювання було здійснено на прикладі стереоізомерів тетрапропоксикалікс[4]арен-біс- $\alpha$ -гідроксиметилфосфонові, тетрапропокси-тиакалікс[4]арен-біс- $\alpha$ -гідроксиметилфосфонові та тетрапропокси-сульфонілкалікс[4]арен-біс- $\alpha$ -гідроксиметилфосфонові кислот.

## Результати та їх обговорення

Для розрахунків методом молекулярного докингу було використано набір структур, які подані на рис. 1. Відомо, що калікс[4]аренова платформа в залежності від замісників на верхньому та нижньому ободе може перебувати в чотирьох ос-

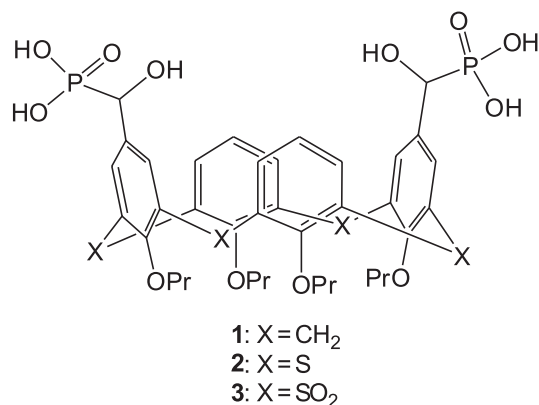


Рис. 1. Формули  $\alpha$ -гідроксиметилфосфонових кислот на платформі калікс[4]арену (1), тиакалікс[4]арену (2) та сульфонілкалікс[4]арену (3)

Таблиця 1

Прогнозована вільна енергія зв'язування стереоізомерів сполук **1**, **2**, та **3** в області активного центру GSTP1-1\*

Сполука	AutoDock 4.2	AutoDock Vina
	$\Delta G_{\text{доц}}$ (ккал/моль)	
<b>1</b> (RR)	-6,31	-6,4
<b>1</b> (RS)	-6,19	-6,4
<b>1</b> (SS)	-6,91	-6,7
<b>2</b> (RR)	-5,55	-6,0
<b>2</b> (RS)	-6,02	-5,9
<b>2</b> (SS)	-6,03	-6,2
<b>3</b> (RR)	-6,40	-6,6
<b>3</b> (RS)	-6,68	-6,7
<b>3</b> (SS)	-7,58	-6,8

Примітка: \* – PDB код використаного для докінгу ферменту 20GS.

новних конформаціях [27]. Результати ЯМР-досліджень дипропоксикалікс[4]аренів та тетрапропоксикалікс[4]аренів, заміщених по верхньому вінцю, що представлені в роботі [19], свідчать, про те, що віртуальні структури **1-3** найімовірніше перебувають у конформації «конус» (симетрія  $C_{2v}$ ). До уваги також було взято те, що біоізомерні фосфонатні замісники сполук можуть бути в *R*- та *S*-енантіомерних формах (табл. 1).

Отримані результати докінг-дослідження з використанням програми AutoDock 4.2 та AutoDock Vina (табл. 1) вказують, що загалом ізомерні похідні тетрапропоксисульфонілкалікс[4]арену (структури **3**) мають найнижчі значення енергії докінгу, тоді як відповідні похідні тіакаліксарену (структури **2**) характеризуються вищими значеннями розрахованої вільної енергії зв'язування ( $\Delta G_{\text{доц}}$ ).

Підхід, що був застосований під час докінгу, передбачав облаштування рухомого ліганду в області жорстко організованого активного центру молекули GSTP1-1. Такий підхід не передбачає пристосування амінокислотних залишків активного центру ферменту до суперпозиції зв'язаного ліганду. Тому можливості оцінки енергії зв'язування були розширені за допомогою методу молекулярної динаміки (МД) [28]. Отримані за програмою AutoDock 4.2 моделі зв'язування енантіомерних *RR*-, *SR*- та *SS*-похідних калікс[4]арену, тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену були досліджені методом молекулярної динаміки за наявності молекул води та іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ . Після цього вільну енергію зв'язування попередньо оптимізованого останнього фрейму кожного з фермент-інгібіторних комплексів повторно було оцінено з використанням параметра *epdb* у програмі Auto Dock 4.2 (табл. 2). Відповідно до отриманих ре-

Таблиця 2

Аналіз моделей зв'язування, одержаних за допомогою методу МД

Модель зв'язування	$\Delta G$ , ккал/моль	RMSD* основного ланцюга GSTP1-1, Å*	RMSD ліганду, Å**
Вільний фермент	–	0,878	–
<b>1</b> (RR)	-6,91	0,728	1,171
<b>1</b> (RS)	-3,89	0,943	2,097
<b>1</b> (SS)	-3,30	0,891	1,573
<b>2</b> (RR)	-4,73	0,869	1,062
<b>2</b> (RS)	-3,32	0,786	1,322
<b>2</b> (SS)	-5,61	0,773	1,410
<b>3</b> (RR)	-8,96	0,814	1,856
<b>3</b> (RS)	-5,94	0,831	1,402
<b>3</b> (SS)	-8,38	0,870	1,486

Примітка: \* – RMSD – середньоквадратичне відхилення; \*\* – значення розраховані поміж моделями, отриманими в програмі AutoDock 4.2 та останнім фреймом МД.

зультатів енергія зв'язування (*RS*)-енантіомера зросла для сполук на платформі калікс[4]арену, тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену. У випадку (*SS*)-стереоізомерів зростання  $\Delta G$  спостерігалось лише для сполук на платформі калікс[4]арену та тіакалікс[4]арену. (*RR*)-Енантіомери на платформі калікс[4]арену та тіакалікс[4]арену характеризувалися невеликою зміною вільної енергії зв'язування, тоді як похідна сульфонілкалікс[4]арену демонструвала значне її зниження. Ці результати, як і попередні, свідчать, що сульфонілкалікс[4]арен є перспективною платформою для конструювання інгібітора глутатіон-*S*-трансферази.

Динамічну стабільність впродовж 100 пс симуляції вільного ферменту GSTP1-1 та його комплексів з інгібіторами було оцінено за значеннями RMSD основного ланцюга (табл. 2). Аналіз середньоквадратичних відхилень атомних позицій до та після МД вказує на те, що більш суттєвих флуктуаційних змін зазнають структури інгібітора, особливо **1** (*SR*) та **3** (*RR*). Відповідно до середньоквадратичного відхилення флуктуації  $\text{C}\alpha$ -атомів вільного та зв'язаного GSTP1-1 найбільших змін в фермент-інгібіторних комплексах зазнають амінокислотні залишки в областях 5-15, 25-90, 108-146, 157-175 та 188-209, що обумовлено безпосередньо або опосередкованою взаємодією з лігандом.

У табл. 3 наведені енергії електростатичних, Ван-дер-Ваальсових та загальних взаємодій між лігандом та ферментом у комплексі, що розраховані як середнє значення впродовж 100 пс МД. Відповідно до результатів калікс[4]аренові структу-

Таблиця 3

Оцінка взаємодій між лігандом та ферментом\*

Модель зв'язування	Електростатичні взаємодії, ккал/моль	Взаємодії Ван-дер-Ваальса, ккал/моль	Загальна енергія взаємодій, ккал/моль
<b>1</b> ( <i>RR</i> )	-180,42 ± 8,23	-56,04 ± 2,67	-236,46 ± 8,03
<b>1</b> ( <i>RS</i> )	-157,55 ± 10,08	-37,53 ± 3,27	-195,07 ± 10,54
<b>1</b> ( <i>SS</i> )	-199,12 ± 11,70	-41,00 ± 3,00	-240,12 ± 10,21
<b>2</b> ( <i>RR</i> )	-225,03 ± 9,25	-51,77 ± 3,40	-276,80 ± 8,17
<b>2</b> ( <i>RS</i> )	-224,87 ± 8,66	-45,35 ± 3,98	-270,23 ± 7,89
<b>2</b> ( <i>SS</i> )	-166,77 ± 8,72	-51,57 ± 3,40	-218,34 ± 9,40
<b>3</b> ( <i>RR</i> )	-245,53 ± 7,45	-49,76 ± 3,40	-295,28 ± 6,76
<b>3</b> ( <i>RS</i> )	-233,02 ± 6,93	-38,81 ± 3,47	-271,83 ± 6,04
<b>3</b> ( <i>SS</i> )	-232,67 ± 10,39	-57,28 ± 3,71	-289,95 ± 9,47

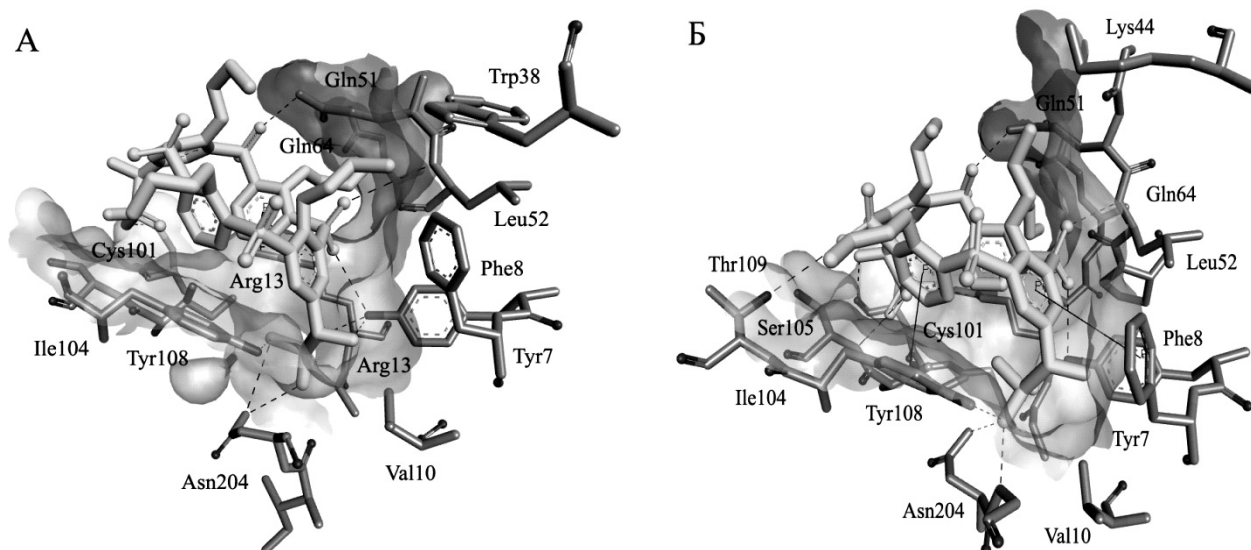
Примітка: \* – енергія вказана як значення ± середнє відхилення.

ри **1** можуть виявляти найменшу спорідненість з ферментом. Найкращу електростатичну взаємодію при зв'язуванні в області активного центру GSTP1-1 можуть мати сульфонілкалікс[4]аренові структури **3**, тоді як тіакалікс[4]аренові похідні **2** мають енергетично вигідніші Ван-дер-Ваальсові взаємодії. При цьому загальна енергія є найнижчою для стереоізомерів тетрапропоксисульфонілкалікс[4]арен-біс- $\alpha$ -гідроксиметилфосфонату **3**. Аналіз залежності значення енергій електростатичних та Ван-дер-Ваальсових взаємодій від стереоізомерії замісників на верхньому вінці макроциклічної платформи свідчить, що (*RR*)-енантіомери можуть виявляти найбільшу спорідненість при зв'язуванні в області активного центру GSTP1-1, тоді як (*SR*)-енантіомерні сполуки, навпаки, можуть утворювати енергетично менш вигідні комплекси.

З метою з'ясування механізмів закріплення лігандів в області активного центру GSTP1-1 було

порівняно моделі зв'язування (*RR*)-стереоізомера сульфонілкалікс[4]арену **3** до (рис. 2А) та після молекулярної динаміки (рис. 2Б). Відповідно до одержаних результатів громіздкий інгібітор займає одночасно як Н-центр (місце зв'язування субстрату в області амінокислотних залишків Tyr7, Phe8, Arg13, Val35, Ile104, Tyr108 та Gly205), так і G-центр (місце зв'язування глутатіону в області амінокислотних залишків Tyr7, Arg13, Trp38, Lys44, Leu52, Gln64 та Ser65).

Закріплення сполуки **3** (*RR*) в області активного центру GSTP1-1 до молекулярної динаміки забезпечується за рахунок фосфорильних залишків, що облаштовуються в G-центрі ферменту, формуючи водневі зв'язки з амінокислотними залишками Tyr7, Cys101, Tyr108, Asn204. Окрім того, макроциклічна платформа залучена до  $\pi$ -катіонного контакту з Arg13 та водневих взаємодій через атоми кисню SO<sub>2</sub>-груп з амінокислотними

Рис. 2. Моделі зв'язування інгібітора **3** (*RR*) в області активного центру GSTP1-1 до (А) та після (Б) молекулярної динаміки

залишками Tyr7, Leu52 та Gln51. Після молекулярної динаміки закріплення похідної сульфонілкалікс [4]арену **3** (RR) характеризується додатковими водневими зв'язками фосфорильного фрагменту з амінокислотним залишком Ser105 та Gly205, SO<sub>2</sub>-групи з Thr109, а також *π-π*-взаємодією ароматичних систем макроциклічної платформи з амінокислотними залишками Phe8 та Tyr108. У представлених модельних комплексах також наявні електростатичні, гідрофобні та Ван-дер-Ваальсові взаємодії поміж інгібітором та найближчими амінокислотними залишками.

### Експериментальна частина

**Молекулярний докінг.** Докінг похідної калікс [4]арену **1**, тіакалікс[4]арену **2** та сульфонілкалікс [4]арену **3** в область активного центру ланцюга А кристалу людської GSTP1-1 (PDB код 20GS [29]) було здійснено за допомогою програми AutoDock 4.2 [30] та AutoDock Vina [31]. Попередньо з рентгеноструктурного кристалу ферменту було вилучено молекули води, ліганди та В-ланцюг. Структури лігандів були підготовлені програмою MarvinSketch [32] та оптимізовані в силовому полі MMFF94s в програмі Avogadro [33]. Параметрові файли для докінгу були підготовлені за допомогою програми AutoDockTools[30].

Оцінку енергій зв'язування лігандів після молекулярної динаміки було проведено програмою AutoDock 4.2 з використанням параметра erdb, попередньо здійснивши корекцію їх часткових атомних зарядів. Середньоквадратичне відхилення атомних позицій, що представлено в табл. 2, є результатом порівняння фермент-інгібіторних комплек-

сів до та після МД (останнього фрейму МД після попередньої мінімізації програмою NAMD).

**Молекулярна динаміка.** Молекулярну динаміку (МД) виконано програмою NAMD 2.10 [34] з використанням силового поля CHARMM27 та CHARMM36. Параметризацію лігандів було виконано на сервері SwissParam [35]. Попередню підготовку файлів для МД, що включала додавання водної коробки (9261 молекул води) та іонів Na<sup>+</sup> і Cl<sup>-</sup> (для нейтралізації і встановлення концентрації 0,15 мол/Л), було здійснено плагінами Solvate та Autoionize програми VMD 1.9.2 [36]. Попередньо отриману систему було мінімізовано впродовж 10 пс з наступним проведенням молекулярної динаміки впродовж 100 пс за температури 298 К. Один крок МД складав 1 фс зі збереженням траєкторій для подальшого аналізу кожні 50 фс.

Оцінку електростатичних, Ван-дер-Ваальсових та загальних взаємодій поміж лігандом та ферментом на протязі МД було здійснено плагіном NAMD Energy програми VMD 1.9.2 та подано в табл. 3 як середнє значення ± стандартне відхилення.

### Висновки

1. Встановлено, що сульфонілкалікс[4]арен може бути перспективною макроциклічною платформою для конструювання інгібіторів глутатіон-S-трансферази.

2. Показано, що до стабілізації фермент-інгібіторного комплексу можуть залучатися SO<sub>2</sub>-групи сульфонілкалікс[4]аренової платформи, формуючи водневі зв'язки з амінокислотними залишками, що їх оточують.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Перелік використаних джерел інформації

1. Слончак, А. М. Структура і функції глутатіон S-трансферази P1-1 / А. М. Слончак, М. Ю. Оболенська // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 5–11.
2. Hayes, J. D. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Annu. Rev. – Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45, Issue 1. – P. 51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
3. Mathe, N. Glutathione S-transferase inhibitors / N. Mathe, M. Kalyanasundaram, K. Balaraman // Expert Opin. – 2006. – Vol. 16, Issue 4. – P. 431–444. doi: 10.1517/13543776.16.4.431
4. Koob, M. Bioactivation of xenobiotics by formation of toxic glutathione conjugates / M. Koob, W. Dekant // Chem. Biol. Interact. – 1991. – Vol. 77, Issue 2. – P. 107–136. doi: 10.1016/0009-2797(91)90068-1
5. Glutathione-S-transferase family of enzymes / R. C. Strange, M. A. Spiteri, S. Ramachandran, A. A. Fryer // Mutat. Res. – 2001. – Vol. 482, Issue 1–2. – P. 21–26. doi: 10.1016/S0027-5107(01)00206-8
6. Wang, W. Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological functions / W. Wang, N. Ballatori // Pharmacol. Rev. – 1998. – Vol. 50, Issue 3. – P. 335–352.
7. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum / A. T. Dann, A. P. Kenyon, P. T. Seed et al. // Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 40, Issue 6. – P. 1406–1414. doi: 10.1002/hep.20473
8. Townsend, D. M. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance / D. M. Townsend, K. D. Tew // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, Issue 47. – P. 7369–7375. doi: 10.1038/sj.onc.1206940
9. Glutathione transferase omega 1-1 (GSTO1-1) plays an anti-apoptotic role in cell resistance to cisplatin toxicity / S. Piaggi, C. Raggi, A. Corti et al. // Carcinogenesis. – 2010. – Vol. 31, Issue 5. – P. 804–811. doi: 10.1093/carcin/bgq031
10. Identification of proteins responsible for adriamycin resistance in breast cancer cells using proteomics analysis / Z. Wang, S. Liang, L. Liu et al. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 1–10. doi: 10.1038/srep09301
11. Peters, W. H. Biochemical characterization of resistance to mitoxantrone and adriamycin in Caco-2 human colon adenocarcinoma cells: a possible role for glutathione S-transferases / W. H. Peters, H. M. Roelofs // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52, Issue 1. – P. 1886–1890.
12. Townsend, D. M. The role of glutathione S-transferase in anti-cancer drug resistance / D. M. Townsend, K. D. Tew // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, Issue 47. – P. 7369–7375. doi: 10.1038/sj.onc.1206940
13. Electrostatic association of glutathione transferase to the nuclear membrane / G. Ricci, F. De Maria, G. Antonini et al. // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, Issue 3. – P. 263–271.
14. Van Zanden, J. J. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by the flavonoid quercetin / J. J. Van Zanden, O. Ben Hamman, M. L. van Iersel // Chem. Biol. Interactions. – 2003. – Vol. 145, Issue 2. – P. 139–148. doi: 10.1016/S0009-2797(02)00250-8

15. Novel oxadiazole analogues derived from ethacrynic acid: design, synthesis, and structure–activity relationships in inhibiting the activity of glutathione S–transferase P1–1 and cancer cell proliferation / X. Yang, G. Liu, Li. Y. Zhang et al. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 53, Issue 3. – P. 1015–1022. doi: 10.1021/jm9011565
16. Schultz, M. Inhibitors of glutathione S–transferases as therapeutic agents / M. Schultz, S. Dutta, K. D. Tew // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1997. – Vol. 26, Issue 2–3. – P. 91–104. doi: 10.1016/s0169-409x(97)00029-x
17. Inhibition of glutathione S–transferase in rat hepatocytes by a glycine–tetrazole modified S–alkyl–GSH analogue / D. Burg, L. Hameetman, D. V. Filipovet et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12, Issue 12. – P. 1579–1582. doi: 10.1016/s0960-894x(02)00247-0
18. Kunze, T. Phosphono analogs of glutathione: inhibition of glutathione transferases, metabolic stability, and uptake by cancer cells / T. Kunze, S. Heps // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 59, Issue 8. – P. 973–981. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00401-3
19. Calix[4]arene- $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids. Synthesis, stereochemistry, and inhibition of glutathione S–transferase / S. O. Cherenok, O. A. Yushchenko, V. Yu. Tanchuk et al. // *Arkivoc.* – 2012. – Vol. 2012, Issue 4. – P. 278 p. doi: 10.3998/ark.5550190.0013.421
20. Calix[4]arene  $\alpha$ -hydroxymethylphosphonic acids as potential inhibitors of protein tyrosine phosphatases / V. V. Trush, V. Y. Tanchuk, S. O. Cherenok et al. // *Pharmaceut. Chem. J.* – 2014. – Vol. 12, Issue 45. – P. 39–42. doi: 10.24959/ophcj.14.782
21. Evaluation of inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by calixarene–based  $\alpha$ -ketophosphonic acids / V. Trush, S. Cherenok, V. Tanchuk et al. // *Chem. Cent. J.* – 2015. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–5.
22. Thiocalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors / A. I. Vovk, L. A. Kononets, V. Yu. Tanchuk et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2009. – Vol. 66, Issue 3–4. – P. 271–277. doi: 10.1007/s10847-009-9607-9
23. Inhibition of *Yersinia* protein tyrosine phosphatase by phosphonate derivatives of calixarenes / A. I. Vovk, L. A., Kononets, V. Yu. Tanchuk et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Issue 2. – P. 483–487. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.11.126
24. Інгибування протеїнтирозинфосфатаз фосфоновими кислотами на платформі калікс[4]арену і тіакалікс[4]арену / В. В. Труш, В. Ю. Танчук, Л. А. Кононець та ін. // *Доп. Нац. академії наук України.* – 2012. – № 3. – С. 145–151.
25. Sulfonyl–bridged calix[4]arene as an inhibitor of protein tyrosine phosphatases / V. M. Buldenko, O. L. Kobzar, V. V. Trush et al. // *Fr.–Ukr. J. Chem.* – 2017. – Vol. 5, Issue 2. – P. 144–151. doi: 10.17721/fujcv5i2p144-151
26. The inhibitory potential of calixarenes against nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 / V. M. Buldenko, L. A. Kononets, O. L. Kobzar et al. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 4, Issue 60. – P. 41–47. doi: 10.24959/ophcj.17.928
27. Gutsche, C. D. Calixarenes revisited / C. D. Gutsche // *RSC.* – 1998. – Vol. 2, Issue 4. – P. 56–61.
28. Alonso, H. Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design / H. Alonso, A. A. Bliznyuk, J. E. Gready // *Med. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 26, Issue 5. – P. 531–568. doi: 10.1002/med.20067
29. The ligandin (non–substrate) binding site of human Pi class glutathione transferase is located in the electrophile binding site (H–site) / A. J. Oakley, M. Lo Bello, M. Nuccetelli et al. // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 291, Issue 4. – P. 913–926. doi: 10.1006/jmbi.1999.3029
30. Morris, M. Using autodock for ligand–receptor docking / M. Morris, R. Huey, A. Olson // *TSRI.* – 2008. – Vol. 8, Issue 14. – P. 1–8.
31. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2010. – Vol. 31, Issue 2. – P. 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334
32. ChemAxon. – 2009. – Available at : <http://www.chemaxon.com>
33. Avogadro : an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform / M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie et al. // *J. Cheminform.* – 2012. – Vol. 4, Issue 1. – P. 17 p. doi: 10.1186/1758-2946-4-17
34. Scalable molecular dynamics with NAMD / J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang et al. // *J. Comput. Chem.* – 2005. – Vol. 26, Issue 16. – P. 1781–1802. doi: 10.1002/jcc.20289
35. SwissParam, a fast force field generation tool for small organic molecules / V. Zoete, M. A. Cuendet, A. Grosdidier et al. // *J. Comput. Chem.* – 2011. – Vol. 32, Issue 11. – P. 2359–2368. doi: 10.1002/jcc.21816
36. Humphrey, W. VMD : visual molecular dynamics / W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten // *J. Mol. Graph.* – 1996. – Vol. 14, Issue 1. – P. 33–38. doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5

## References

1. Slonchak, A. M., Obolenska, M. Yu. (2009). *Ukrainskyi biokhimichniy zhurnal*, 81 (1), 5–11.
2. Hayes, J. D., Flanagan, J. U., Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45 (1), 51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
3. Mathew, N., Kalyanasundaram, M., Balaraman, K. (2006). GlutathioneS–transferase (GST) inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 16 (4), 431–444. doi: 10.1517/13543776.16.4.431
4. Koob, M., Dekant, W. (1991). Bioactivation of xenobiotics by formation of toxic glutathione conjugates. *Chemico–Biological Interactions*, 77 (2), 107–136. doi: 10.1016/0009-2797(91)90068-i
5. Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., Fryer, A. A. (2001). Glutathione–S–transferase family of enzymes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 482 (1–2), 21–26. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00206-8
6. Wang, W., Ballatori, N. (1998). Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological functions. *Pharmacological reviews*, 50 (3), 335–352.
7. Dann, A. T., Kenyon, A. P., Seed, P. T., Poston, L., Shennan, A. H., Tribe, R. M. (2004). GlutathioneS–transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology*, 40 (6), 1406–1414. doi: 10.1002/hep.20473
8. Townsend, D. M., Tew, K. D. (2003). The role of glutathione–S–transferase in anti–cancer drug resistance. *Oncogene*, 22 (47), 7369–7375. doi: 10.1038/sj.onc.1206940
9. Piaggi, S., Raggi, C., Corti, A., Pitzalis, E., Mascherpa, M. C., Saviozzi, M., Casini, A. F. (2010). Glutathione transferase omega 1–1 (GSTO1–1) plays an anti–apoptotic role in cell resistance to cisplatin toxicity. *Carcinogenesis*, 31 (5), 804–811. doi: 10.1093/carcin/bgq031
10. Wang, Z., Liang, S., Lian, X., Liu, L., Zhao, S., Xuan, Q., Zhang, Q. (2015). Identification of proteins responsible for adriamycin resistance in breast cancer cells using proteomics analysis. *Scientific Reports*, 5 (1). doi: 10.1038/srep09301
11. Peters, W. H., Roelofs H. M. (1992). Biochemical characterization of resistance to mitoxantrone and adriamycin in Caco–2 human colon adenocarcinoma cells: a possible role for glutathione S–transferases. *Cancer Research*, 52 (1), 1886–1890.
12. Townsend, D. M., Tew, K. D. (2003). The role of glutathione–S–transferase in anti–cancer drug resistance. *Oncogene*, 22 (47), 7369–7375. doi: 10.1038/sj.onc.1206940
13. Ricci, G., De Maria, F., Antonini, G. et al. (2005). Electrostatic association of glutathione transferase to the nuclear membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 280 (3), 263–271.
14. Van Zanden, J. J., Ben Hamman, O., van Iersel, M. L. P. S., Boeren, S., Cnubben, N. H. P., Lo Bello, M., Rietjens, I. M. C. M. (2003). Inhibition of human glutathione S–transferase P1–1 by the flavonoid quercetin. *Chemico–Biological Interactions*, 145 (2), 139–148. doi: 10.1016/s0009-2797(02)00250-8
15. Yang, X., Liu, G., Li, H., Zhang, Y., Song, D., Li, C., Zhao, G. (2010). Novel Oxadiazole Analogues Derived from Ethacrynic Acid: Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships in Inhibiting the Activity of GlutathioneS–Transferase P1–1 and Cancer Cell Proliferation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (3), 1015–1022. doi: 10.1021/jm9011565

16. Schultz, M., Dutta, S., Tew, K. D. (1997). Inhibitors of glutathione S-transferases as therapeutic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 26 (2–3), 91–104. doi: 10.1016/s0169-409x(97)00029-x
17. Burg, D., Hameetman, L., Filippov, D. V., van der Marel, G. A., Mulder, G. J. (2002). Inhibition of glutathione S-transferase in rat hepatocytes by a glycine-tetrazole modified S-alkyl-GSH analogue. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (12), 1579–1582. doi: 10.1016/s0960-894x(02)00247-0
18. Kunze, T., Heps, S. (2000). Phosphono analogs of glutathione: inhibition of glutathione transferases, metabolic stability, and uptake by cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 59 (8), 973–981. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00401-3
19. Calix[4]arene- $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids. Synthesis, stereochemistry, and inhibition of glutathione S-transferase. (2012). *Arkivoc*, 2012 (4), 278. doi: 10.3998/ark.5550190.0013.421
20. Trush, V. V., Tanchuk, V. Y., Cherenok, S. O., Kalchenko, V. I., Vovk, A. I. (2014). Calix[4]arene  $\alpha$ -hydroxymethylphosphonic acids as potential inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Журнал Органічної Та Фармацевтичної Хімії*, 12 (1(45)), 39–42. doi: 10.24959/ophcj.14.782
21. Trush, V., Cherenok, S., Tanchuk, V. et al. (2015). Evaluation of inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by calixarene-based  $\alpha$ -ketophosphonic acids. *Chemical Biology Letters*, 2 (1), 1–5.
22. Vovk, A. I., Kononets, L. A., Tanchuk, V. Y., Drapailo, A. B., Kalchenko, V. I., Kukhar, V. P. (2009). Thiacalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 66 (3–4), 271–277. doi: 10.1007/s10847-009-9607-9
23. Vovk, A. I., Kononets, L. A., Tanchuk, V. Y., Cherenok, S. O., Drapailo, A. B., Kalchenko, V. I., Kukhar, V. P. (2010). Inhibition of Yersinia protein tyrosine phosphatase by phosphonate derivatives of calixarenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2), 483–487. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.11.126
24. Trush, V. V., Tanchuk, V. Yu., Kononets, L. A. et al. (2012). *Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy*, 3, 145–151.
25. Buldenko, V., Kobzar, O., Trush, V., Drapailo, A., Kalchenko, V. (2017). Sulfonyl-bridged Calix[4]arene as an Inhibitor of Protein Tyrosine Phosphatases. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*, 5 (2), 144–151. doi: 10.17721/fujcv5i2p144-151.26.
26. Buldenko, V. M., Kononets, L. A., Kobzar, O. L., Drapailo, A. B., Vyshnevsky, S. G., Kalchenko, V. I., Vovk, A. I. (2017). The inhibitory potential of calixarenes against nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. *Журнал Органічної Та Фармацевтичної Хімії*, 15 (4(60)), 41–47. doi: 10.24959/ophcj.17.928
27. Gutsche, C. D. (1998). Calixarenes revisited. *The Royal Society of Chemistry*, 2 (4), 56–61.
28. Alonso, H., Bliznyuk, A. A., Gready, J. E. (2006). Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. *Medicinal Research Reviews*, 26 (5), 531–568. doi: 10.1002/med.20067
29. Oakley, A. J., Lo Bello, M., Nuccetelli, M., Mazzetti, A. P., Parker, M. W. (1999). The ligandin (non-substrate) binding site of human pi class glutathione transferase is located in the electrophile binding site (H-site). *Journal of Molecular Biology*, 291 (4), 913–926. doi: 10.1006/jmbi.1999.3029
30. Morris, M., Huey, R., Olson A. (2008) Using autodock for ligand-receptor docking. *TSRI*, 8 (14), 1–8.
31. Trott, O., Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334
32. ChemAxon (2009). Available at: <http://www.Chemaxon.com>.
33. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4 (1), 17. doi: 10.1186/1758-2946-4-17
34. Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., Schulten, K. (2005). Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), 1781–1802. doi: 10.1002/jcc.20289
35. Zoete, V., Cuendet, M. A., Grosdidier, A., Michielin, O. (2011). SwissParam: A fast force field generation tool for small organic molecules. *Journal of Computational Chemistry*, 32 (11), 2359–2368. doi: 10.1002/jcc.21816
36. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. (1996). VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 14 (1), 33–38. doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5

Надійшла до редакції 22.04.2018 р.