

**КАЛІКС[4]АРЕНИ ЯК СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ ЕФЕКТОРИ
АТР-ГІДРОЛАЗНИХ СИСТЕМ ГЛАДЕНЬКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН**

С. Костерін

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України
вул. Леонтовича, 9, Київ 01030, Україна
e-mail: kinet@biochem.kiev.ua*

S. Kosterin. CALIX[4]ARENES AS A SUPRAMOLECULAR EFFECTORS OF ATPases ENZYMATIC ACTIVITY IN SMOOTH MUSCLE CELLS. The supramolecular compound calix[4]arene C-90 (5,11,17,23-tetra(trifluoro)methyl(phenylsulfonylimino)-methylamino-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene) is shown to efficiently inhibit the ATP hydrolase activity of

$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase in the myometrium cell plasma membrane fraction and also in a preparation of the purified enzyme solubilized from this subcellular fraction. The inhibition coefficient $I_{0.5}$ values were 20.2 ± 0.5 and 58.5 ± 6.4 μM for the membrane fraction and the solubilized enzyme, respectively. The inhibitory effect of calix[4]arene C-90 was selective comparatively to other ATPases localized in the plasma membrane: calix[4]arene C-90 did not influence the activities of Na^+, K^+ -ATPase and “basal” Mg^{2+} -ATPase. The inhibitory effect of calix[4]arene C-90 on the $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -ATPase activity was associated with the cooperative action of four trifluoromethylphenyl sulfonylimine (sulfonylamidine) groups oriented similarly on the upper rim of the calix[4]arene macrocycle (the calix[4]arene “bowl”). The experimental findings seem to be of importance for studies, using calix[4]arene C-90, of membrane mechanisms of regulation of calcium homeostasis in smooth muscle cells and also for investigation of the participation of the plasma membrane Ca^{2+} -pump in control of electro- and pharmacomechanical coupling in myocytes.

У доповіді будуть продемонстровані деякі результати багаторічного трансдисциплінарного системного вивчення співробітниками відділу біохімії м'язів ІБХ ім. О. В. Палладіна НАНУ біохімічних і фізико-хімічних закономірностей модуляції нанорозмірними супрамолекулярними сполуками – калікс[4]аренами активності АТР-гідролазних систем гладеньком'язових клітин (ГМК). Виявилось, що вибрані калікс[4]арени є вкрай перспективними молекулярними платформами, здатними впливати на активність катіон-транспортуювальних і механохімічних АТР-гідролаз.

ГМК являє собою складну рецепторну тензоелектрохімічну систему, для якої, стосовно внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, характерні так звані емерджентні властивості: кооперативність, нелінійність, неадитивність, синергістичність, наявність мереж позитивних і негативних зворотних зв'язків, а також явище “градієнта спорідненості” до іонів Ca у разі Ca^{2+} -транспортуювальних систем. Патології скоротливої функції гладеньких м'язів часто-густо пов'язані з порушенням активності систем пасивного й активного транспорту іонів Ca в міоцитах. Мова йде, зокрема, про: гіпо- та гіпертензію, аномалії моторики кишкового тракту, астму, гіпо- і гіпертонус матки, викидні, спонтанні аборти. Відповідно, важливим є пошук оборотних, селективних і афінних ефекторів (інгібіторів, активаторів) АТР-гідролазних Ca^{2+} -транспортуювальних та механохімічних систем – речовин, здатних нормалізувати трансмембранний обмін іонів Ca та взаємодію скоротливих протеїнів у ГМК за патологічних станів.

Під час доповіді планується висвітлити такі питання: 1. Системна біологія гладеньком'язової клітини та внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз; 2. АТР-гідролази

і спрямована модуляція калікс[4]аренами їхньої активності та внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу; 3. Висновки. Фундаментальне та практичне значення результатів досліджень.

Калікс[4]арени були синтезовані й охарактеризовані групою науковців під керівництвом член-кореспондент НАН України В.І.Кальченка (Інститут органічної хімії НАН України). При проведенні дослідів використовували такі методи: препаративної та аналітичної біохімії, біохімічної мембранології, ензимології, ізотопної техніки ($^{45}\text{Ca}^{2+}$), фотон-кореляційної спектроскопії, спектрофотометрії, спектрофлуориметрії, протокової цитофлуориметрії, світлової та електронної мікроскопії, конфокальної мікроскопії, комп'ютерного докінг-моделювання та молекулярної динаміки, хімічної та біохімічної кінетики, математичного моделювання і статистичного аналізу (ІБХ НАНУ); органічного синтезу, ЯМР, інфрачервоної спектроскопії, ОФВЕРХ та молекулярного моделювання (ІОХ НАНУ); тензометрії та механокінетики (каф. біофізики КНУ ім. Тараса Шевченка). Було доведено, що калікс[4]арен С-90 селективно, на рівні плазматичної мембрани клітин, може інгібувати активність Ca^{2+} -транспортувальної $\text{Ca}^{2+},\text{Mg}^{2+}$ -АТР-гідролази ($I_{0,5} = 30 \text{ мкМ}$) та впливати на внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз. Калікс[4]арен С-91 стимулює акумуляцію іонів Са в мітохондріях, проте не впливає на активність Ca^{2+} -транспортувальної $\text{Ca}^{2+},\text{Mg}^{2+}$ -АТР-гідролази плазматичної мембрани. Низка калікс[4]аренів - С-97, С-99 та С-107 – ефективно гальмує активність Na^+,K^+ -АТР-гідролази плазматичної мембрани ($I_{0,5} < 100 \text{ нМ}$). У дослідях із пласкими штучними мембранами доведено, що вибрані калікс[4]арени здатні утворювати в них аніон-провідні структури. На прикладі препарату очищеного субфрагменту-1 скоротливого білка міозину встановлені біофізикохімічні закономірності взаємодії калікс[4]аренів з АТР-гідролазною системою.