

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Молекулярный докинг в разработке эффективных ингибиторов каталитической активности 5-липоксигеназы

Таупов И.А.¹, Васильев М.Н.²

*1 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, 2 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, Уфа, Россия
E-mail: thurston87@mail.ru*

В настоящей работе проделан поиск новых ингибиторов 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) человека представляющих собой потенциальные противовоспалительные и противоаллергические препараты. В качестве потенциальных лигандов 5-ЛОГ изучены соединения, которые получены в результате молекулярного дизайна действующего вещества нестероидного противовоспалительного лекарственного средства «Кетопрофен» с использованием структурных фрагментов, характерных для высоко- и среднеэффективных ингибиторов 5-ЛОГ. Структуры лигандов были оптимизированы методом молекулярной механики при наложении силового поля AMBER-99SB в программе UCSF Chimera. В качестве модели молекулы фермента 5-ЛОГ выбрана модифицированная молекула из PDB (<http://www.rcsb.org>) с кодом 3o8y. Молекулярный докинг проводили с помощью программы Autodock 4.2 в цепь А молекулы 3o8y. С помощью молекулярного докинга найдены пять потенциально высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ, характеризующихся высокой афинностью с активным центром данной макромолекулы и меньшей энергией связывания по сравнению с исходной молекулой. Кроме того были предсказаны трехмерные структуры комплексов 5-ЛОГ с данными лигандами. Характерной особенностью подобных комплексов является образование лигандом одной или более водородных связей с аминокислотами 5-ЛОГ, входящими ее в активный центр. Определяющую роль при ориентации ингибиторов 5-ЛОГ в активном центре играет наличие полярной области, образованной негемовым ионом железа в степени окисления 2+, координационно связанным с тремя полярными гистидиновыми фрагментами HIS 372, HIS 550, HIS 367, аспарагина ASN 554, молекулой воды и ближайшей СОО-группой изолейцина ILE 673. На ориентацию полярных фрагментов лигандов в активном центре 5-ЛОГ влияют аминокислоты с полярными незаряженными, а также отрицательно и положительно заряженными R-группами, такие как: HIS 372, GLN 363, ASN 425. Они образуют водородные связи с карбоксильными и аминогруппами лигандов и наблюдаются практически во всех результатах докинга структур S1, S2, S3, S4, S5. Эти экспериментальные факты свидетельствует о достоверности найденных докинг-решений. Визуальный анализ полученных комплексов «макромолекула-лиганд» позволяет заключить, что сайты связывания структур S1, S2, S3, S4, S5 сходны с сайтом связывания действующего вещества НПВЛС «Кетопрофен», что свидетельствует о схожести механизма ингибирования ими каталитической активности 5-ЛОГ. Результаты докинг-решений для структур S1, S2, S3, S4, S5 представляют собой 6-дентантные координационные соединения, в которых центральным ионом является ион железа II, а молекула воды замещена молекулами этих лигандов. Все остальные координационно связанные фрагменты сохраняются. Таким образом, можно заключить, что эти 5 модификантов НПВЛС «Кетопрофен» перспективны для синтеза и дальнейших доклинических испытаний в качестве потенциально эффективных ингибиторов 5-ЛОГ.