

Докинг анализ взаимодействия некоторых лигандов COX2 и MMPs

Научный руководитель – Оганесян Ашхен Арташесовна

Манукян Амалия Эдгаровна

Студент (специалист)

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения

E-mail: amalimanukyan95@yandex.ru

Выявление активных компонентов растительных экстрактов, новых фитотерапевтических соединений и механизмов их действия является актуальной задачей. Растительные лигнаны - подофиллотоксин (Ptox) и его полусинтетические производные обладают противоопухолевым действием, ингибируя топоизомеразу II [3]. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) после активации разрушают компоненты внеклеточного матрикса, что способствует прогрессии опухоли и ее метастазированию. Батимастат является инъекционным препаратом широкого спектра действия и ингибитором MMPs [1]. Мишенями для докинг анализа являются ферменты COX2 и MMPs, так как они принимают участие в развитии опухолевого фенотипа, обладают мутагенным действием и стимулируют индуцированную опухолью иммуносупрессию [4, 1]. Нами впервые исследовалось *in silico* взаимодействие Ptox, батимаста, их производного Ptox-тиофен с одним из маркеров неоплазии - COX2 и с MMPs.

Для докинг анализа 3D модели лигандов создавались с помощью MarvinSketch на основе базы данных PubChem [CID: 10607, 5362422]. В качестве базовых параметров были выбраны виртуальный бокс с размерами 62X78X70 и exhaustiveness 128. Моделирование COX2, MMPs (данные не приводятся) проводилось на основе молекулярной модели трехмерной структуры, взятой из базы данных [PDB ID: 5F19] RCSB. Для моделирования взаимодействия COX2 с аспирином, в его кристаллической структуре, с помощью PYMOL [2], был заменен ацетил-Ser530 на Ser530. Достоверность результатов докинга обеспечивалась 20-кратной повторяемостью для каждого лиганда.

Результаты докинг анализа выявили, что Ptox, батимастат и Ptox-тиофен связываются с COX2 и COX2 аспирин комплексом (рис.1).

Расчеты энергии конформационных изменений показывают, что образование комплексов происходит не только за счет электростатического взаимодействия. Значения средних энергий связывания для Ptox (-6.5 ± 0.39 ккал/М), батимастата (-7.1 ± 0.49 ккал/М), и Ptox-тиофена (-6.0 ± 0.42 ккал/М) с COX2, а с COX2 асп - (-7.1 ± 0.03 ккал/М), (-7.4 ± 0.45 ккал/М), (-7.4 ± 0.11 ккал/М), соответственно. Все лиганды связывались с активным центром COX2 в положениях His351 и Thr383, а Ptox-тиофен дополнительно еще и с Leu352. Полученные нами данные свидетельствуют о возможном связывании всех исследуемых лигандов с COX2, COX2 аспирином и MMPs, о способности ингибировать прогрессию опухолей и инвазию.

Источники и литература

- 1) Cathcart J. et al. Targeting matrix MMP in cancer: bringing new life to old ideas // Genes & Diseases. 2015, №2(1). p. 26-34.
- 2) DeLano W. Pymol: An open-source molecular graphics tool // CCP4 Newsletter On Protein Crystallography. 2002, №40. p. 82-92.

- 3) 3. Dholakia S. et al. Review: Novel Target for Cancer Therapy // J. Chem. Pharm. Res. 2011, №3(4). p. 315-332.
- 4) 4. Uddin J., Crews B., et al. Antitumor Activity of Cytotoxic COX2 Inhibitors // ACS Chem. Biol. 2016, №11(11). p. 3052-3060.

Иллюстрации

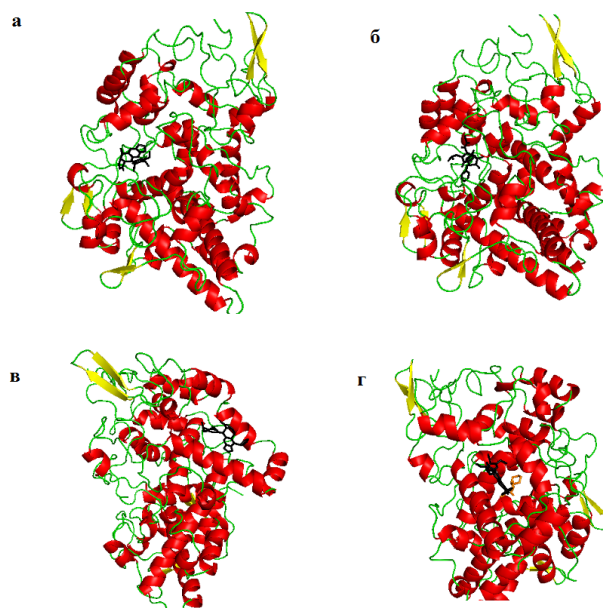


Рис. 1. Рис.1. 3D визуализация сайтов связывания а) Ртох, б) батимастата, в) Ртох-тиофена с COX2 и г) Ртох-тиофена с COX2 аспирином.