

In silico взаимодействие артемизинина с биомишенями**Научный руководитель – Вардапетян Грачик Рафаелович****Гиносян Сирануш Вагановна***Студент (специалист)*

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

E-mail: siranush.ginosian.93@mail.ru

Артемизинины обладают антиканцерогенной, антигрибковой, антипротозойной, противоглистной, противовирусной, противовоспалительной и т.д. активностями. Однако, до настоящего времени точные молекулярные мишени и механизмы действия артемизининовых недостаточно изучены [2].

С целью выявления биомишеней артемизинина и возможных сайтов взаимодействия был проведен *in silico* скрининг методом SAR при помощи TargetNet [6]. Для докинга использовался программный пакет AutoDockVina [4].

Нами выявлено, что из 623 мишеней наибольшую аффинность проявляли фактор ингибирования миграции макрофагов (*Human*) (MMIF) (PDB:4GRN); индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) (*Mouse*) (PDB:3GOF); и рецепторы стероидных гормонов: глюкокортикоидный (LBD GR) (*Human*) (PDB:4UDD); андрогеновый (LBD AR) (*Rat*) (PDB:3G0W); андрогеновый (LBD AR) (*Human*) (PDB:4OHA).

В качестве мишени артемизинина был выбран GR из-за высокой аффинности, с которым проведен анализ по главным компонентам результатов докинга, кластерный анализ алгоритмом k-средних (Рис. 1) и оценка качества кластеризации индексами [3].

Результаты показали, что артемизинин образует множество гидрофобных связей с LBD GR в двух сайтах (Рис. 2). В первый сайт взаимодействия артемизинина с GR, соответствующий участкам сильной димеризации GR и связыванию с коактиватором NcoA-2 [5], вовлечены спирали H2, H6, H9 и β_A -лист. Этот участок соответствует сайту связывания дексаметазона [1]. Во второй сайт вовлечены H8 и H9.

Таким образом, нами впервые показано, что действие артемизинина затрагивает чрезвычайно важные сайты LBD GR, такие как связывание с коактиватором и интерфейс димеризации, определяющий локализацию, вторичную димеризацию DBD, а также дальнейшую тетрамеризацию.

Источники и литература

- 1) Bledsoe R. K. et al. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition //Cell. – 2002. – Т. 110. – №. 1. – С. 93-105.
- 2) Но W. E. et al. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial //Pharmacology & therapeutics. – 2014. – Т. 142. – №. 1. – С. 126-139.
- 3) Pedregosa F. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python //Journal of Machine Learning Research. – 2011. – Т. 12. – №. Oct. – С. 2825-2830.
- 4) Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading //Journal of computational chemistry. – 2010. – Т. 31. – №. 2. – С. 455-461.

- 5) Weikum E. R. et al. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery //Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2017.
- 6) Yao Z. J. et al. TargetNet: a web service for predicting potential drug–target interaction profiling via multi-target SAR models //Journal of computer-aided molecular design. – 2016. – Т. 30. – №. 5. – С. 413-424.

Иллюстрации

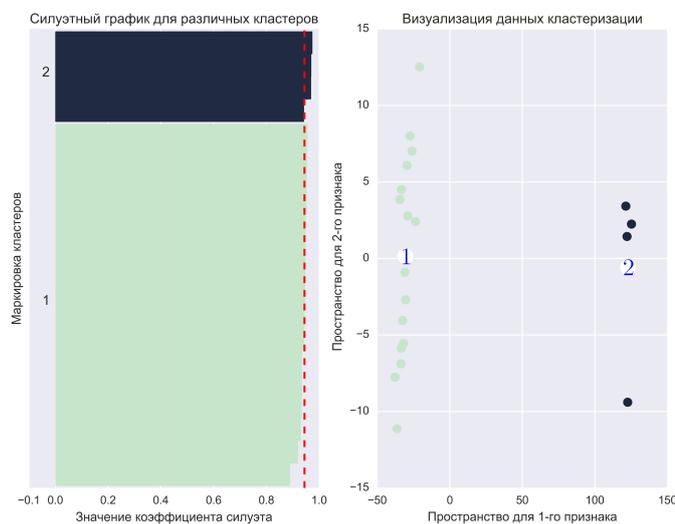


Рис. 1. Силуэтный анализ на основе данных докинга, используя алгоритм k-средних. 1 - первый кластер — 80%, 2 - второй кластер 20% (2000 конформаций) (слева). Анализ по главным компонентам с кластеризацией (справа).

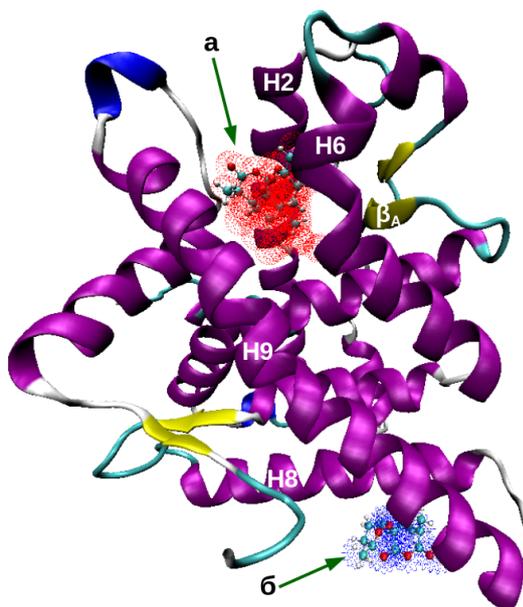


Рис. 2. 3D изображение результатов кластерного анализа докинга артемизинина в LBD GR. а - кластер 1 (красный); б - кластер 2 (синий).