

DR-12

**СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 С ЛИЗОЛИПИДАМИ****В. Н. Егорычева*, В. А. Сохранева*, А. В. Веселовский**, Н. В. Гроза*****ФГБОУ ВПО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, Россия.*

E-mail: grozanv@gmail.com

***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», Москва, Россия*

Циклооксигеназы (COXs) в организме человека участвуют в окислении полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и, вместе с эпоксиогеназами цитохром P450-зависимого пути и липоксигеназами, ответственны за синтез различных липидных медиаторов (эйкозаноидов), которые вовлечены во многие патологии человека: воспаление, сердечно-сосудистые, почечные заболевания, развитие различных типов опухолей. ПНЖК являются длинноцепными гидрофобными молекулами, которые этерифицированы в глицерофосфолипиды мембран эукариотических клеток. Высвобождаясь из мембран клеток при активации фермента фосфолипазы A₂, ПНЖК выступают предшественниками многочисленных окисгенированных липидных производных со специфической биологической активностью. Многие из этих медиаторов, включая «классические» эйкозаноиды, простаноиды и лейкотриены, образуются в результате реакций биотрансформации арахидоновой и линолевой кислот (первичных субстратов), и имеют ярко выраженный провоспалительный характер. Молекулярный докинг аналогов природных субстратов (лигандов) в различные терапевтические мишени каскада арахидоновой кислоты представляет интерес для изучения молекулярных основ возникновения и развития различных патологий и методов борьбы с ними.

В ходе работы с применением методов молекулярного докинга были построены модели взаимодействия человеческой циклооксигеназы-2 (hCOX-2) с этерифицированной линолевой кислотой в составе лизофосфолипидов, характерных для мембран эукариот, а именно структурная модель взаимодействия циклооксигеназы-2 человека (hCOX-2) с 1-линолеилглицеринном (1-LG). Для расчета и построения структурных 3D-моделей «фермент-лиганд» были использованы программные продукты: Sybyl-X 2.1.1; AutoDockTools; AutoDockVina и PyMOL.

В качестве исходных параметров для докинга использовали опубликованные данные рентгеноструктурного анализа циклооксигеназы-2. Остатки Val434, Arg513, Val523 образуют основание циклооксигеназного канала hCOX-2. 2,3-Дигидроксипропильная часть 1-LG связывается вблизи отверстия циклооксигеназного канала в пространстве, освобождаемом движением (перемещением) гибкой боковой цепи Leu531 в другую конформацию ротамера. 1-LG связывается с 2,3-дигидроксипропильным фрагментом, расположенным вблизи Arg120 и Tyr355 в месте открытия циклооксигеназного канала, и омега-конец проникает в гидрофобную канавку выше Ser530 так, что концевой углерод упирается в боковую цепь Ile377, что приводит к оптимальному выравниванию C11 ниже Tyr385 для отщепления водорода. 2,3-Дигидроксипропильная часть 1-LG не стабилизируется ни ионными, ни водородными взаимодействиями с полярными боковыми цепями Arg120, Arg513, Glu524 при открытии циклооксигеназного канала. Результаты молекулярного докинга показывают, что двойные связи в жирнокислотном хвосте 1-LG располагаются на расстоянии более 3 Å от Tyr385 (расстояние от pro-S-H11 до Tyr385 больше 3 Å (4,2 Å для 1-LG), и карбоксильная группа 1-LG не взаимодействует с Arg120 (H замещен на систему глицеринового остова). Было также установлено, что комплексы фермент-лиганд стабилизируются за счет гидрофобных контактов.