

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Поиск ингибиторов PGHS-1 методом докинга

Митрофанов Сергей Игоревич

Аспирант

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*

E-mail: mitroser04@mail.ru

Фермент простагландин-Н синтаза (PGHS, EC 1.14.99.1) представляет собой важную фармакологическую мишень, поскольку является ключевым ферментом синтеза простагландинов. Простагландины служат модуляторами сердечнососудистой и пищеварительной систем, а также медиаторами болевых ощущений и воспалительных процессов.

В качестве основного средства подавления боли и воспалительных процессов в современной медицинской практике используют нестероидные противовоспалительные препараты, однако они обладают побочными эффектами.

В нашей лаборатории разработана методика поиска ингибиторов циклооксигеназной активности фермента PGHS *in silico*, состоящая в позиционировании произвольного лиганда в активном центре фермента методом докинга, оценке энергии связывания, отборе веществ по величине этой энергии, фильтрации ложноположительных находок и последующей экспериментальной проверке потенциальных ингибиторов *in vitro*.

На основе литературных данных созданы две тестовых выборки веществ. В первую вошли известные быстрые конкурентные времянезависимые ингибиторы, а также неингибиторы циклооксигеназной активности фермента PGHS. Во вторую вошли пары энантиомеров, для которых показано, что одно из веществ из этой пары прочно связывается в циклооксигенажном активном центре, а второе – слабо или вообще не связывается.

Трехмерные структуры этих веществ получены из базы ChemSpider, оптимизированы с помощью MORAC 2009 и «протонированы» при pH = 7 с помощью OpenBabel. Трехмерные структуры PGHS получены из RSCB PDB. Подготовка структур фермента к моделированию молекулярной динамики проведена в программе VMD. Для моделирования молекулярной динамики использована программа NAMD и силовое поле CHARMM. Недостающие файлы топологии и параметров получены с помощью сервиса SwissParam, а в случае гема – доработаны. Для докинга использовались программы LeadFinder, AutoDock и SOL. Программа SOL [1], дающая минимум ложноположительных результатов, выбрана основной для дальнейшей работы и скрининга.

С помощью предложенной методики на мощностях суперкомпьютеров «Чебышев» [2] и «Ломоносов» [2] проанализирован банк из шести тысяч низкомолекулярных соединений, из которых отобрано девять новых потенциальных ингибиторов PGHS. Экспериментальная проверка этих девяти веществ *in vitro* с использованием солибилизованного с помощью детергента Tween-20 препарата PGHS-1 из везикулярных желез барана подтвердила, что пять из них действительно являются ингибиторами циклооксигеназной активности PGHS-1.

Литература

1. Романов А.Н. и др. Компьютерный дизайн лекарственных средств: программа докинга SOL //Вычислительные методы и программирование, 2008, т.9, сс. 213-233.
2. Центр Parallel.ru: <http://parallel.ru>

Слова благодарности

Большое спасибо Петру Владимировичу Вржещу, Андрею Викторовичу Головину и Владимиру Борисовичу Сулимову за идеи и помощь в работе! Спасибо Сулимову Алексею, Залевскому Артуру, Золотаревой Оле и Трушкину Никите за помощь!