

Колос М.А.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ГАРМИНА И АНАЛИЗ АКТИВНОГО ЦЕНТРА СВЯЗЫВАНИЯ ГАРМИНА

Научный руководитель: канд. биол. наук, ассист. Макаревич Д.А.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Гармин — один из наиболее известных и изученных β -карболиновых алкалоидов, который впервые был выделен из растения гармала (*Lat. *Peganum harmala**). Гармала применяется в Китае и на Среднем Востоке в качестве народного лекарственного средства. Будучи биологически активными веществами гармин и гармалин представляют огромный интерес для ученых исследователей. Гармин обладает ингибирующей активностью на киназы двойной специфичности регулируемые фосфорилированием тирозина (DYRK) нескольких типов, в частности типы DYRK1A и DIRK1B, 2, 3, 4; селективно ингибирует моноаминоксидазу типа А (МАО-А). Гармин оказывает мощное ингибирующее действие на гистамин-N-метилтрансферазу, приводя к повышению концентрации гистамина.

Цель: описать молекулярные мишени гармина и провести сравнительный анализ активных центров связывания гармина на молекулах мишенях.

Материалы и методы. Структуры комплексов с гармином 2Z5Y для МАО-А и 3ANR для DYRK1A, а также гистамин-N-метилтрансферазы (2AOT) найдены и скачаны с PDB базы данных белков. Анализ активного центра связывания проводили с использованием программного комплекса Chimera1.14.

Результаты и их обсуждение. Проанализировано более 20 научных работ, посвященных исследованию биологической активности гармина. Обобщены данные по возможным областям применения. Найдены в PDB базах данных и проанализированы комплексы МАО-А и DIRK1A с гармином. Установлен состав аминокислотных остатков и размеры характерные для активного центра связывания гармина. На основании анализа белковой молекулы мишени предложены участки вероятного связывания гармина с гистамин-N-метилтрансферазой. Активный центр связывания гармина ферментом МАО-А образован 14 аминокислотами (до 5 Å) и формирует полость объемом до 1100 Å³. Аминокислотные остатки формирующие взаимодействие с лигандом на расстоянии менее 4 Å в основном представлены семь гидрофобными и положительно заряженными аминокислотами: изолейцином (335,180), лейцином (337), тирозином (407,444), фенилаланином (452), глутамином (215). Активный центр связывания гармина DYRK1A образован 15 аминокислотами (до 5 Å) и формирует полость объемом до 1200 Å³. Аминокислотные остатки формирующие взаимодействие с гармином на расстоянии менее 4 Å в основном представлены пятью аминокислотами: гидрофобными лейцином (243, 294), изолейцином (165), фенилаланином (238), и положительно заряженным лизином (188).

Проанализировав молекулу гистамин-N-метилтрансферазы (2AOT), с учетом особенностей строения активного центра связывания гармина, предложены возможные сайты, подходящие для взаимодействия с гармином.

Выводы. Анализ известных комплексов показал определенные особенности строения активного центра связывания гармина молекулами-мишенями, что позволяет модифицировать гармин для таргетной терапии. Обобщены области применения гармина. С учетом установленных особенностей, выявлен вероятный участок связывания гармина с гистамин-N-метилтрансферазой.