

Ковганко Н.Н., Антоненко А.А., Таганович А.Д.

Молекулярный докинг флуконазола с глутаматдекарбоксилазой
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Флуконазол представляет собой противогрибковый препарат, относящийся к триазольному ряду. Он имеет более низкую молекулярную массу по сравнению с другими представителями ряда триазольных противогрибковых препаратов. Вводится в организм как энтеральным, так и парентеральным путём. Хорошо растворим в воде. Относитель-

но слабо связывается с белками плазмы крови. Вопрос о метаболизме лекарства остаётся малоизученным. Флуконазол хорошо проникает в спинномозговую жидкость, во внутриглазную жидкость, в слюну, во внутрисуставную жидкость, в серозную жидкость, в молоко при лактации, роговой слой эпидермиса и т.д. Выведение происходит преимущественно через мочу, жёлчь, иногда мокроту. Основным механизмом действия является блокирование системы цитохрома Р450, преимущественно у грибов, частично у человека, что требует учитывать при приёме совместном приёме с препаратами, как раз метаболизирующимися через эту систему. Таким образом блокируется превращение ланостерола в эргостерол, повышается проницаемость плазмолеммы гриба, таким образом выявляется противогрибковая активность данного лекарства. Помимо основного эффекта, как и любое другое лекарство, эти препараты имеют определённые побочные действия, которые у различных препаратов существенно отличаются как качественно, так и количественно. Некоторые опасные для здоровья человека побочные эффекты должны быть подвержены изучению, последующей компенсации и даже минимизации путем изменения молекулярной структуры препарата, приёма его с другими протекторами, применения хронотерапии, учёта влияния лекарства на совместный приём с другими веществами (например, если меняется их метаболизм), подбора индивидуальной дозы, то есть применение всех тех мер, которые обеспечили бы максимальный положительный эффект, а побочные эффекты снизили бы до минимума [1-3].

Цель работы: изучить возможность связывания флуконазола с ферментом глутаматдекарбоксилазой для выяснения возможного механизма развития судорог при приеме данного препарата.

Материалы и методы. Молекулярное моделирование (программное обеспечение для молекулярного моделирования), Protein Data Bank – система, содержащая модели как лигандов, так и макромолекул в виде pdb файлов.

Результаты. Энергия связывания – 6,8 ккал/моль. Лиганд флуконазол связан с ферментом вблизи активного центра. Образуются водородные связи с лизином, который в покое связан с пиридоксальфосфатом, вероятно, затруднение отщепления лизина при начале работы фермента, а именно при большом количестве лигандов и, соответственно, водородных связей, как бы утяжеляющих «сковывающих» лизин.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что флуконазол способен связываться с ферментом глутаматдекарбоксилазой и тормозить выработку ГАМК – основного тормозного нейромедиатора.

Литература

1. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. М.: Издательство ИКАР, 2011 – 91 с.
2. Kyriakidis, I., Tragiannidis, A., Munchen, S., Grol, A.H. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 – Vol. 16, № 2 – P. 149-165.
3. Matsumoto K, Ueno K, Yoshimura H, Morii M, Takada M, Sawai T, Mitsutake K, Shibakawa M. Fluconazole-induced convulsions at serum trough concentrations of approximately 80 microg/mL. *Ther Drug Monit.* 2000. – Vol. 22, № 5 – P. 635-636.