

Молекулярный докинг между кристаллической структурой плацентарной ароматазы цитохрома P450 человека и 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозином

¹Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Молекулярно-стыковочный анализ – важный инструмент для разработки лекарств и молекулярной структурной биологии. Целью молекулярного стыковочного анализа является прогнозирование предпочтительного места связывания, аффинности и активности лигандов и их белковых мишеней.

Ароматаза цитохром P450 – единственный фермент у позвоночных, который, катализирует биосинтез всех эстрогенов из андрогенов. Таким образом, ингибиторы ароматазы представляют собой соединения, которые могут быть использованы в терапии эстроген-зависимого рака груди. В трехступенчатом процессе, каждый этап которого требует 1 моль O₂ и 1 моль NADPH и связанного с его окислительно-восстановительным партнером – цитохромом P450 редуктазой, ароматаза превращает андростендион, тестостерон и 16альфа-гидрокситестостерон в эстрон, 17бета-эстрадиол и 17бета-16альфа-эстриол соответственно. Первые две стадии представляют собой стадии C19-метилгидроксилирования, а третья включает ароматизацию стероидного А-кольца.

Среди P450-зависимых редуктаз, большинство из которых не обладают высокой специфичностью к субстрату, ароматаза обладает высокой андрогенной специфичностью.

Цель исследования – изучение возможности 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозина образовывать водородные связи и стерические взаимодействия с кристаллической структурой плацентарной ароматазы цитохрома P450 человека (3EQM).

Для расчета стартовой геометрии молекулы выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Стартовая геометрия молекул дополнительно оптимизирована в вакууме полуэмпи-

рическим методом РМ6 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Кристаллическая структура плацентарной ароматазы цитохрома P450 человека (3EQM) взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 6 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 3Å, выбрана молекула 3EQM с разрешением 2.90Å. Выбранная модель очищена от воды и низкомолекулярных соединений, включённых в структуру белка. Расчет стартовой геометрии проведен методом Amber99 программного пакета HyperChem 08. Для оптимизации геометрии белка использованы следующие параметры: Algorithm – Steepest Descent, RMS gradient – 0.1 kcal/mol, maximum cycles – 32767.

Установлено, что в ходе докинга 3EQM с 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозином возникают 2 водородные связи между аминокислотой Asp 344 и гидроксильной группой дезоксирибозы, аминогруппой пуринового кольца и аминокислотой Arg 495. Энергия водородной связи между Asp 344 и гидроксильной группой дезоксирибозы составила -0.24 kcal/mol, а между Arg 495 и аминогруппой 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозина -2.5 kcal/mol, что свидетельствует о сильном взаимодействии между 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозином и белковой молекулой 3EQM.

Кроме водородных связей, 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозин образует с молекулой 3EQM стерические взаимодействия, в образовании которых участвует 13 аминокислот.

Результаты расчетов свидетельствуют о том, что 5'-фосфатидил-6-тио-2'-дезоксигуанозин способен привести к изменению конформации плацентарной ароматазы цитохрома P450 человека (3EQM). Это может сказаться на процессе активации сигнальных каскадов, приводящих к приостановке синтеза эстрогенов и андрогенов, что позволяет предположить возможность использования цитарабина как ингибитора ароматазы в терапии эстроген-зависимого рака груди.