

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРЕДСКАЗАНИЯ СТРУКТУРЫ И КОНСТАНТ ИНГИБИРОВАНИЯ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) ГЛИПРОЛИНАМИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Балицкая Е.Д.¹, Данюкова Т.Н.², Шрам С.И.², Ефремов Р.Г.

Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

¹Московский Государственный Университет им.М.В.Ломоносова, Москва

²Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, пептидил-дипептидаза А, КФ 3.4.15.1), хорошо известен как фермент, регулирующий кровяное давление и водно-солевой обмен. Ведущая роль АПФ в регуляции артериального давления подтверждается широким применением ингибиторов этого фермента (каптоприл, эналаприл и т.д.) в клиниках при лечении различных форм гипертонии.

В литературе на данный момент описаны короткие пептиды, сходные по структуре с глипролинами, способные ингибировать АПФ. Эти пептиды выделены главным образом из гидролизатов коллагена или желатина, либо синтезированы. Они обладают определенным сходством, а именно - наличием одной и той же последовательности – Gly-Pro.

Так как субстратами АПФ в организме являются достаточно короткие пептиды, предстояло выяснить, могут ли глипролины расщепляться этим ферментом. На данный момент, исходя из экспериментальных данных, показано, что АПФ расщепляет глипролины, имеющие С-концевую GP-последовательность. Однако для дальнейшего изучения особенностей связывания глипролинов с АПФ необходимо знать, какие из них сильнее его ингибируют.

Исследование констант ингибирования глипролинов с АПФ проводили с помощью метода молекулярного докинга, которое подразделяется на два этапа: подбор программы докинга и оценочной функции для оптимального встраивания ингибитора в сайт связывания фермента и создание оценочной функции для предсказания констант ингибирования лигандами фермента. Первый этап осуществлялся на наборе из 13 комплексов АПФ с лигандами, взятых из базы данных PDB. Анализ полученных решений докинга показал, что для предсказания структуры комплекса лиганда с белком использование оценочной функции ASPSCORE (W. T. M. Mooij and M. L. Verdonk, *Proteins: Struct. Func. And Bioinf.*, 61, 272-287, 2005) программы GOLD (G. Jones, P. Willett and R. C. Glen *J. Mol. Biol.*, 245, 43-53, 1995) является наилучшим (показывает верную ориентацию лиганда в сайте связывания белка в 11 из 13 комплексов), что существенно превосходит результаты, полученные с помощью других оценочных функций, используемых в широко распространенных программах докинга GOLD и GLIDE (Glide, version 5.5, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2009). На данный момент осуществляется второй этап, а именно создание оценочной функции для предсказания K_i различными глипролинами, которое будет производиться с помощью программы PLATINUM (<http://model.nmr.ru/platinum/>).