

# МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЛАВИНСОДЕРЖАЩИХ ФЕРМЕНТОВ С РЯДОМ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПРИМЕРЕ ГЛЮКОЗООКСИДАЗЫ

Е.А. Простакишина

Научный руководитель – к.х.н., доцент М.Л. Белянин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, ear40@tpu.ru

Флавиносодержащие протеины катализируют многие окислительно-восстановительные реакции, и таким образом являются ключевыми ферментами в процессе получения энергии. Такие ферменты, как сукцинатдегидрогеназа, фумарат-редуктаза, НАДН-убихинон-оксидоредуктаза (дыхательный комплекс I) играют важ-

ную роль в жизнедеятельности дрожжей и гельминтов. Нами было найдено экспериментально, что некоторые производные арилоксиуксусных кислот ингибируют работу ферментов дыхательной цепи дрожжей. С помощью методов молекулярного моделирования удалось установить, что наиболее вероятными мишенями могут

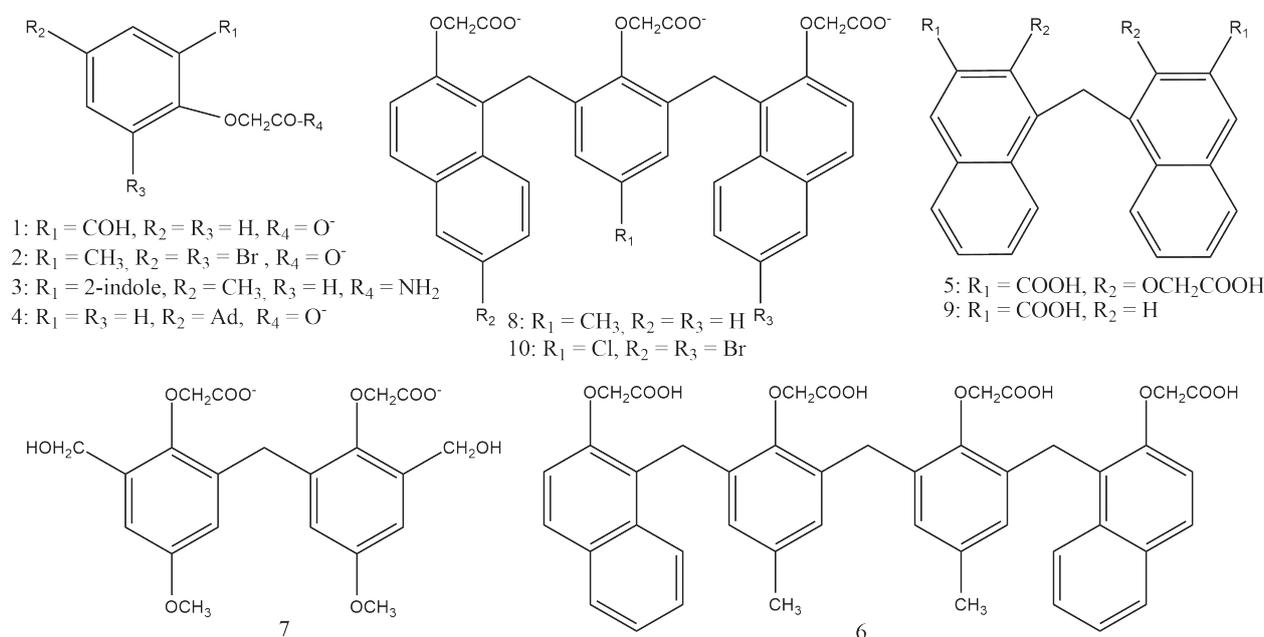


Схема 1.

Таблица 1.

Изучаемые вещества	% ингибирования при 300 мкМ	Autodock Vina, ккал/моль (жесткий)	GOLD, fitness score (жесткий)	GOLD, fitness score (гибкий)
1	0	–	46,9	51,6
2	0	–	51,55	57,2
3	0	–8,6	43,3	59,81
4	1	–	49,31	68,04
5	15	–	15,35	59,9
6	53	–7,2	68,54	95,2
7	57	–6,1	42,05	80,52
8	88	–6,6	70,4	89,53
9	90	–6,5	58,33	60,91
10	98*	–8,2	60,7	89,4

\*  $IC_{50}$  10 – 25–30 мкМ

быть ФАД-содержащая НАДН-убихинон-оксидоредуктаза (NDi), и ФМН-содержащая фумарат-НАДН-убихинон-оксидоредуктаза.

Для дополнительного экспериментально и теоретического подтверждения механизма ингибирования исследуемых соединений нами был выбран доступный ФАД-содержащий фермент – глюкозооксидаза (ГО).

Таким образом, целью данной работы являлось сопоставление экспериментальных данных по ингибированию ГО ряда соединений (табл. 1) и результатов докинга. Молекулярное моделирование проводили с использованием программ: Autodock Vina [1] и GOLD. В эксперименте был использован коммерческий препарат – глюкозооксидаза из *Aspergillus niger*. Для молекулярного моделирования была взята структура белка ГО из pdb.org, код доступа – 1cf3 [2]. Геометрию молекул перед процедурой докинга оптимизировали с использованием молекулярной механики (ММ+) программой Chem3D пакета ChemOffice.

### Список литературы

1. Trott O.; Olson A.J. // *Journal of Computational Chemistry*, 2010.– P.455–461.
2. Wohlfahrt G., Witt S., Hendle J., Schomburg D.,

Первоначально, исследуемые вещества докировали на всю область белка, затем эту область сужали, а для особо активных соединений использовали для докинга пространство, непосредственно примыкающее к ФАД.

Вывод: самым активным ингибитором ГО является соединение 5, чуть менее активны 6, 7. По результатам докирования наибольший вклад в энергию связывания соединений в активном центре вносит солеобразный тип взаимодействия с остатками Arg 512 и 335. Дополнительно стабилизируют pi-pi взаимодействия с Тир 68, Фен 414 и водородные связи с Тир 333. До настоящего времени нами не найдены данные об органических ингибиторах ГО, активных в диапазоне микромолярных концентраций.

Таким образом, соединения 8–10 (6–7) могут быть перспективными ингибиторами флавино-содержащих белков, в частности, имеющих сходную с ГО «архитектуру» в области активного центра.

*Kalisza H.M., Hechtb H-J. // Acta Crystallographica. 1999.– P.969–977.*

## ВЛИЯНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ДЫХАНИЕ ПЕКАРСКИХ ДРОЖЖЕЙ

К.М. Райымкулова, М.Л. Белянин

Научный руководитель – к.х.н., доцент М.Л. Белянин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, madina\_rk@bk.ru

Одним из актуальных вопросов является поиск противогельминтных препаратов, а также разработка простых методов скрининга на антигельминтную активность. Гельминты и дрожжи являются факультативными анаэробами и имеют сходство в процессах получения энергии (аэробный и анаэробный тип дыхания, наличие фумарат-редуктазы).

За основу была взята методика тестирования соединений по их влиянию на процесс дыхания живых дрожжей с использованием трифенилтетразолий хлорида (ТФТ-тест) [1]. У дрожжей дыхание осуществляется системой НАДН-дегидрогеназ ND<sub>external</sub> и ND<sub>internal</sub>. Известный ингибитор данного фермента (ND<sub>2</sub>) флавоон должен был бы ингибировать процесс дыхания,

однако наблюдалось усиление [2]. Тестируемые соединения имеют структурное сходство с флавоном (рис. 1). Для пекарских дрожжей известен эффект Кребтри, который заключается в том, что при добавлении большого количества глюкозы угнетается дыхание. Нами было найдено, что флавоон и ряд протестированных соединений

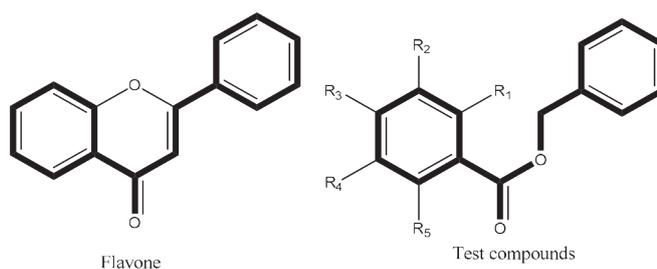


Рис. 1. Исследованные соединения