

ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ ГАМА-ГЛУТАМІЛТРАНСПЕПТИДАЗИ 1 ЛЮДИНИ



ЖУРБА КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, 10 клас, спеціалізована загальноосвітня школа I-III ступенів №14 Кіровоградської міської ради Кіровоградської області м. Кропивницький.

Науковий керівник: ГОЛОДАЄВА ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, доцент кафедри загальної та біологічної хімії №2 Донецького національного медичного університету, кандидат хімічних наук.

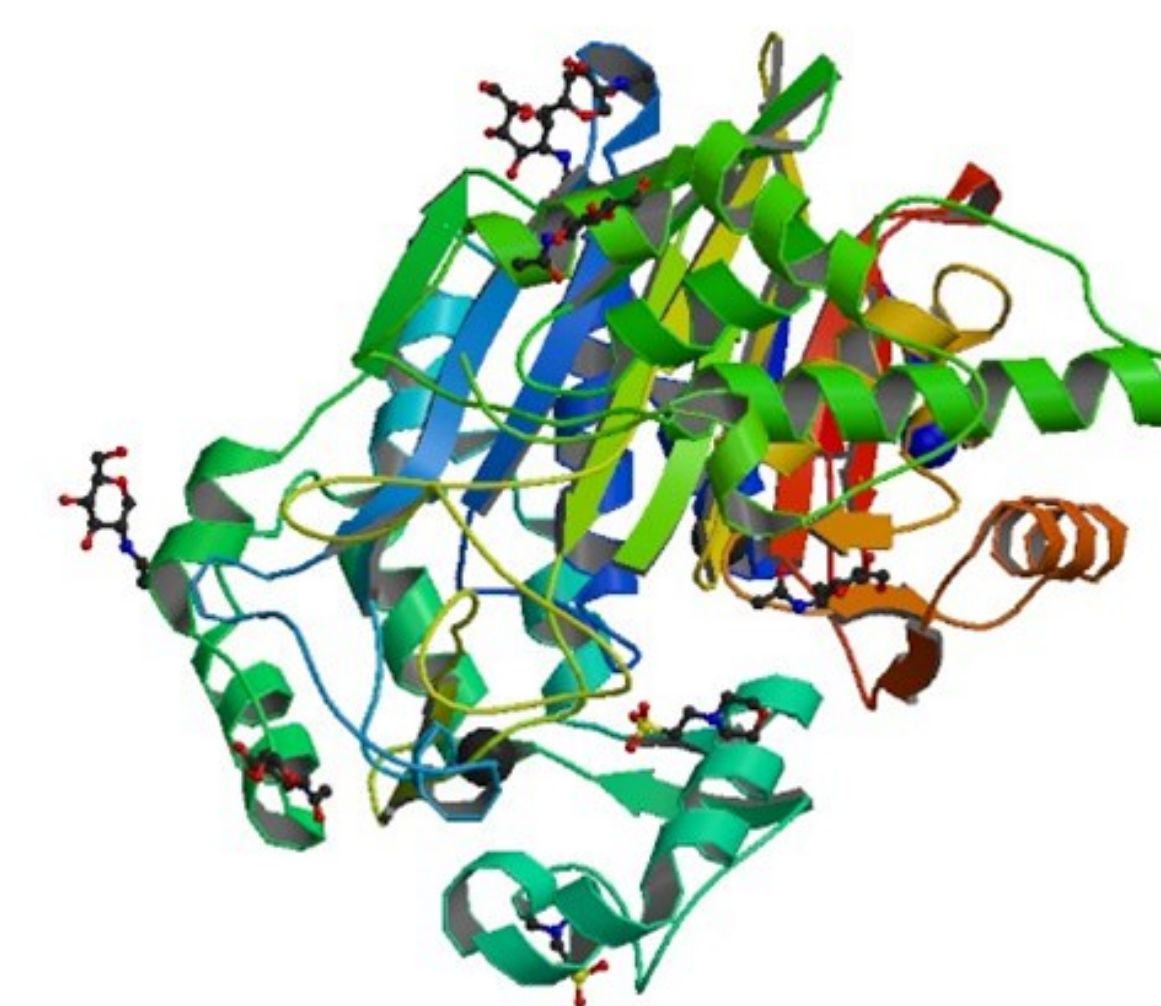
МЕТА: комп'ютерне моделювання ефективних потенційних інгібіторів hGGT1.

ЗАВДАННЯ НАУКОВОЇ РОБОТИ:

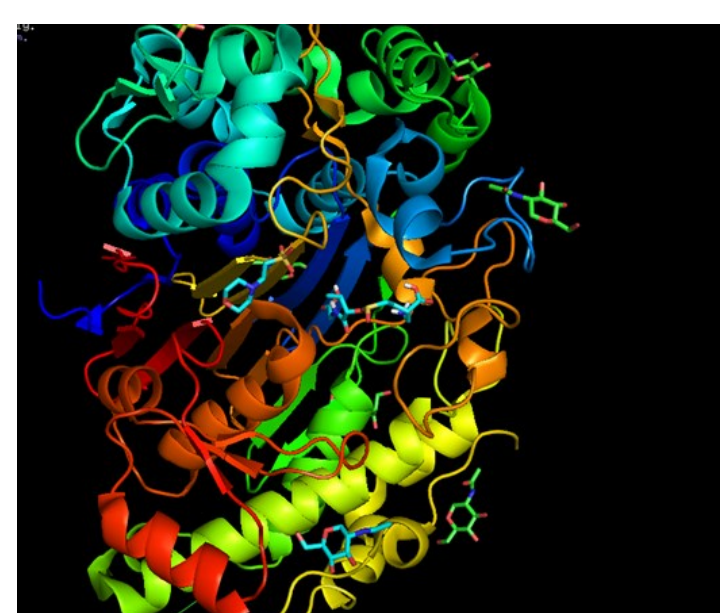
1. Зробити аналітичний огляд літератури щодо вивчення будови та біологічної ролі hGGT1.
2. Змоделювати похідні сполуки DDB.
3. Виконати молекулярний докінг DDB та модельних сполук з hGGT1- комплексу.
4. Проаналізувати енергії споріднення досліджуваних сполук до активного центру hGGT1 комплексу.
5. Виявити напрями модифікації DDB, які призводять до сполук, потенційно більш ефективних інгібіторів,

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ: модельна структура hGGT1-комплексу.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ: взаємодія модельних сполук з hGGT1-комплексом.



Кристалічна структура людського GGT1



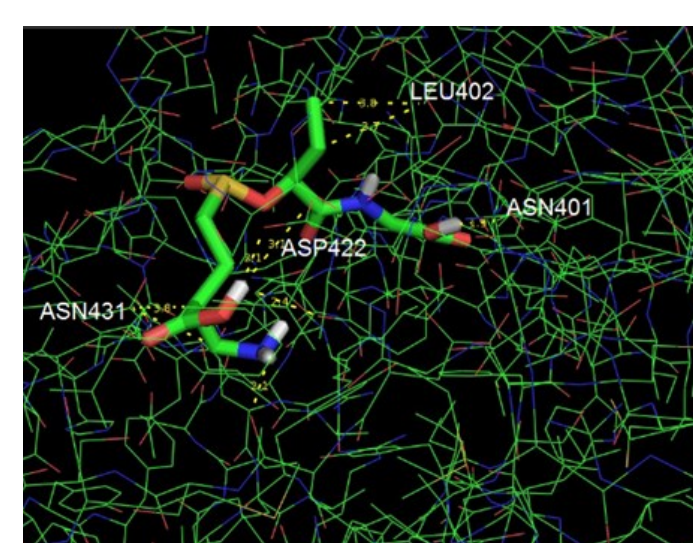
Комплекс DDB - hGGT1

Для передбачення структури комплексів біологічних молекул був застосований метод молекулярного докінгу. Це метод молекулярного моделювання, який дозволяє передбачити найбільш вигідну для утворення стійкого комплексу орієнтацію і положення однієї молекули по відношенню до іншої. Моделювання 3D сполук-лігандів, утворених шляхом заміни замісників у молекулах DDB, було здійснено за допомогою програми PcModel v8.0. Для дослідження було використано 17 сполук. Місце зв'язування DDB з hGGT1-комплексом являє собою гідрофобну порожнину.

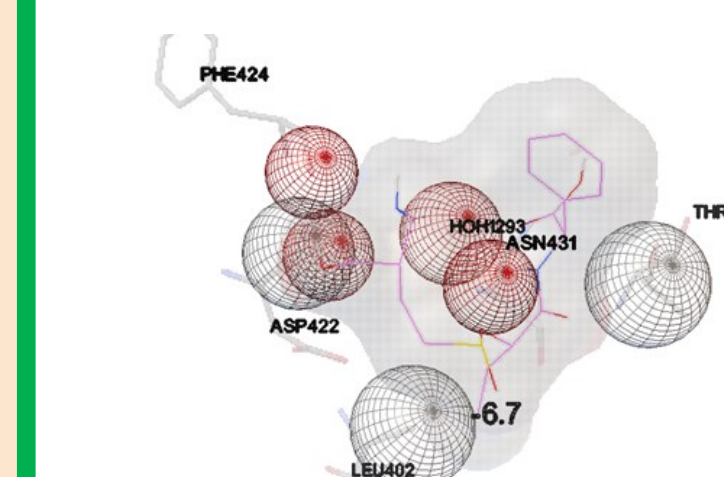
Докінгові результати показали утворення кластеру з енергією -6,1 ккал/моль. Досліджувана речовина формує три водневі зв'язки в активному центрі білка. DDB та сполуки на його основі взаємодіють головним чином з протеїном hGGT1 шляхом утворення гідрофобних зв'язків. Нами обрано 2 найбільш вигідних енергетично структур з енергією утворення комплексу ліганд-білок -6,5 і -6,7 ккал/моль. Підвищення інгібуючої активності збільшується при введенні до молекули DDB етилу в положення 5. При введенні ароматичного ядра в положення 6 енергія утворення комплексу була найкращою, а стабілізація відбувалася як за рахунок гідрофобних, так і водневих зв'язків. Обрані нами сполуки з найкращими енергіями спорідненості було б доцільно провести первинний (доклінічний) скрінінг на токсичність та з'ясувати побічну дію щодо їхнього впливу на організм. При цьому необхідно підтвердити високу специфічність інгібіторів до hGGT1, щоб попередити інгібування інших життєво необхідних глутамаз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

1. Зібрано дані щодо вивчення будови та принципів функціонування hGGT1-комплексу. З'ясовано, що hGGT1 являє собою фермент, надлишок концентрації якого викликає канцерогенні захворювання.
2. Проведено докінг сполуки DDB в активний центр hGGT1-комплексу. Розрахована енергія утворення комплексу DDB з hGGT1. Вона дорівнює -6,1 ккал/моль.
3. Змоделювано похідні найефективнішого інгібітора hGGT1-комплексу DDB за допомогою PcModel.
4. Досліджено взаємодію hGGT1-комплексу з 16 сполуками, змоделюваними на основі DDB. Дані ліганди взаємодіють з hGGT1-комплексом, головним чином, шляхом утворення гідрофобних зв'язків. Введення до молекули DDB алкільних фрагментів в положення 5 та 6 призводять до зростання її спорідненості з білком. Серед досліджених сполук виявили 3 потенційно найбільш ефективні сполуки щодо інгібування hGGT1-комплексу між DDB, про що свідчить енергія спорідненості ліганд-білок, яка для даних сполук знаходиться в межах від -6,5 - -6,7 ккал/моль. Утворені комплекси стабілізуються більшою кількістю зв'язків у порівнянні з комплексом hGGT1-DDB. Отже, дані сполуки в подальшому можуть стати потенційними ефективними препаратами для підвищення чутливості до стандартної хіміотерапії.



Результати докінгу молекули DDB з hGGT1-комплексом (енергія спорідненості ліганду до активного центру hGGT1-комплексу -6,1)



Результати докінгу молекули з найкращою енергією спорідненості (енергія спорідненості ліганду до активного центру hGGT1-комплексу -6,7)