

УДК 577.151.4:615.276

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ МОДЕЛЕЙ ФЕРМЕНТОВ ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ  
КАК МИШЕНЕЙ ДЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ****Н.В. Гроза\*, В.Н. Егорычева\*, А.В. Веселовский\*\*, И.В. Иванов\***

\*МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, Россия

\*\*НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия

Липоксигеназы (LOXs) в организме человека участвуют в окислении полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и, вместе с эпоксиоксигеназами цитохром Р450-зависимого пути и циклооксигеназами (COXs), ответственны за синтез различных липидных медиаторов (эйкозаноидов), которые вовлечены во многие патологии человека: воспаление, сердечно-сосудистые, почечные заболевания, развитие различных типов опухолей [1]. ПНЖК являются длинноцепными гидрофобными молекулами, которые этерифицированы в глицерофосфолипиды мембран эукариотических клеток. Высвобождаясь из мембран клеток при активации фермента фосфолипазы А<sub>2</sub>, ПНЖК выступают предшественниками многочисленных оксигенированных липидных производных со специфической биологической активностью. Многие из этих медиаторов, включая "классические" эйкозаноиды, простаноиды и лейкотриены, образуются в результате реакций биотрансформации арахидоновой и линолевой кислот (первичных субстратов), и имеют ярко выраженный провоспалительный характер. Молекулярный докинг аналогов природных субстратов (лигандов) в различные терапевтические мишени каскада арахидоновой кислоты представляет интерес для изучения молекулярных основ возникновения и развития различных патологий и методов борьбы с ними.

В ходе работы с применением методов молекулярного докинга были построены следующие структурные модели взаимодействия человеческой 15-липоксигеназы-2 (h15-LOX-2): со сложными эфирами линолевой кислоты (ЛК) и олеиновой кислоты (ОК) тимола и пропофола; с мембранотропными производными (сложными эфирами ЛК и ОК) полифенолов (ресвератрола и пиносильвина). Также были построены модели взаимодействия человеческой циклооксигеназы-2 (hCOX-2) с этерифицированной линолевой кислотой в составе лизофосфолипидов, характерных для мембран эукариот. Для расчета и построения структурных 3D моделей «фермент-лиганд» были использованы программные продукты: Sybyl-X 2.1.1; AutoDockTools; AutoDockVina и PyMOL.

В качестве исходных параметров для докинга использовали опубликованные данные рентгеноструктурного анализа липоксигеназы. Кристаллическая структура h15-LOX-2 предполагает U-образный субстрат-связывающий канал, дно которого определяется аминокислотными остатками. Для h15-LOX-2 этими аминокислотами являются Phe365, Ser430, Ala606 (детерминанты Джисака). Стенки субстрат-связывающего кармана h15-LOX-2 выстланы гидрофобными остатками, за исключением двух полярных боковых цепей Glu369 и Asp602. Гидрофобный карман активного сайта h15-LOX-2 образован следующими аминокислотами: Phe184, Ala188, Glu369, Leu374, Ile412, Ala416, Leu420, Val426, Val427, Val603, Ala606, Leu609, Leu610. Ядро активного сайта h15-LOX-2 расположено в С-каталитическом домене и содержит негемовое Fe<sup>3+</sup>, координированное His373, His378, His553, Ile676 и двумя молекулами воды.

Анализ полученных нами моделей показал, что данные лиганды проявляют сродство к активным сайтам ферментов окисления липидов, а комплексы фермент-лиганд стабилизируются гидрофобными контактами. Однако, в случае сложных эфиров тимола и пропофола с алифатической цепью, каталитическая реакция типа «фермент-субстрат» неосуществима, что открывает перспективу для биологических исследований этих соединений как возможных конкурентных ингибиторов ферментов окислительного каскада ПНЖК.

*Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706–2020–0019).*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lagarde, Michel Oxygenated metabolism of PUFA: Analysis and biological relevance / Michel Lagarde, Anna Nicolaou // Biochimica et Biophysica Acta – Molecular and cell biology of lipids – 2015. – Vol. 1851, № 4. – P. 307.