

IN SILICO ВЗАЄМОДІЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ З PPAR

БЕРДИШЕВ А.Г., КОСЯКОВА Г.В., ГУЛА Н.М.

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ e-mail: berd@biochem.kiev.ua

N-ацилетаноламіни (NAEs) є класом мінорних ліпідів, що володіють високою біологічною активністю і входять до складу різних регуляторних систем, зокрема до ендоканабіноїдної системи організму. Як показали результати наших попередніх досліджень, насичений NAE18:0 N-стеароїлетаноламін (NSE) проявляє високу біологічну та фармакологічну активність незалежно від взаємодії з ендоканабіноїдною системою. Раніше нами показано, що NSE при запальних процесах в організмі пригнічує транслокацію фактора NF-κB у ядро клітин. За літературними даними, активація PPAR різними агентами (наприклад, фібратами) призводить до блокування входу фосфорильованого NF-κB в ядро, що лежить в основі їх протизапальних та антидіабетичних ефектів. За нашими припущеннями, протизапальна дія NSE може бути опосередкована саме через активацію PPAR за умов зв'язування NSE з активним центром цього ядерного рецептора.

В цій роботі ми дослідили можливість зв'язування NSE з двома підтипами PPAR – альфа (PPARα) та гамма (PPARγ) *in silico*.

Молекулярне моделювання взаємодії NSE, LY171883 (активатор PPARα/g), GW6471 (інгібітор PPARα) та GW9662 (інгібітор PPARγ) із PPAR здійснювали методом докінгу. У дослідженні використовували просторові структури ліганд-зв'язуючого домену PPARα (1kkq) та PPARγ (3b0r) з інтернет-ресурсу RCSB Protein DataBank, а з інтернет-ресурсу ChemSpider – структури NSE, GW6471 та GW9662. Просторові структури ліганд-зв'язуючого домену PPARα/g підготовляли до докінгу у програмі AutoDockTools 1.5.6 (видаляли референсні ліганди, додавали всі атоми водню, видаляли молекули води, задавали параметри сітки потенціалів (grid box) таким чином, щоб у ній знаходився весь ліганд-зв'язуючий домен PPARα/g). Для просторової структури 3b0r параметри сітки потенціалів були: center_x=-20.951; center_y=0.655; center_z=-25.044; size_x=47.25; size_y=47.25; size_z=47.25, а у випадку просторової структури 1kkq – center_x= 73.429; center_y=26.339; center_z=31.642; size_x= 47.25; size_y=47.25; size_z=47.25. За допомогою цієї ж програми визначали амінокислотні залишки, що беруть участь у зв'язуванні досліджуваних лігандів з активним центром PPARα/g. Найменшу вільну енергію зв'язування ліганду з макромолекулою (НБЕЗ) визначали за допомогою програми AutoDock Vina 1.1.2.

Використовували комп'ютер із операційною системою Windows 10 x64 PRO 1803, на якому запускали віртуальну машину VirtualBox 6.0 з встановленою Windows XP SP3 ENG (1 Гб RAM, 128 Мб відео RAM, одне ядро процесора Intel(R) Celeron(R) J1800 2.41GHz).

Встановлено, що NSE, GW6471, GW9662 та LY17883 мають спільні сайти зв'язування в лігандзв'язуючому домені молекул як PPARα (НБЕЗ=-5,3, -10,7, -9,3 кал/моль відповідно), так і PPARγ (НБЕЗ=-6,6, -7,9, -7,7 кал/моль відповідно). Виявилось, що NSE має спільні місця зв'язування з інгібітором PPARα GW6471 (Thr279 та Leu321). При цьому спільних місць зв'язування NSE і агоніста PPARα/g LY171883 в лігандзв'язуючому домені просторової структури PPARα не виявлено. Також встановлено, що NSE, GW9662 та LY171883 мають спільні місця зв'язування в активному центрі молекули PPARα (амінокислотні залишки Arg288, Ile326 та Leu330). Отримані результати підтверджують припущення про PPAR-залежні механізми реалізації протизапальної дії NSE.

*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Інститут фармакології та токсикології НАМН України*

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine*

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

**3(80) ТОМ 21
2019
(ДОДАТОК)**