

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ АФІННОСТІ ПОХІДНОГО ПІРИДАЗИН-3-ОНУ ДО ІОНОТРОПНИХ РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ

Масліченко Г. І.

Науковий керівник: Северіна Г. І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
severina.ai@ukr.net

Вступ. За даними світової статистики темпи зростання інвалідності та смертності від хвороби Паркінсона випереджає усі інші неврологічні розлади. За останні чверть сторіччя розповсюдженість хвороби Паркінсона зросла вдвічі. На 2019 р. кількість осіб, які страждають на вказану патологію, становить понад 8,5 млн осіб. За поточними оцінками хвороба Паркінсона стала причиною смерті 329 000 осіб (зростання на 100% порівняно з 2000 р.). Наразі відсутні способи лікування хвороби Паркінсона, можливе лише покращення симптомів її перебігу медикаментозним та/або хірургічним шляхом. Тож пошук нових ефективних лікарських засобів, які б селективно впливали на необхідну мішень залишається актуальним питанням сьогодення. Розроблений арсенал *in silico* методів проведення аналізу та оцінки афінитету ліганду до рецептора дозволяють максимально раціоналізувати пошук нових речовин із бажаним фармакологічним ефектом.

Мета дослідження. Визначення афінності похідного 5-метоки-2-(2-метилфеніл)піридазин-3-ону до іонотропних рецепторів глутамату – алостеричного сайту NMDA рецептора та AMPA-рецептора.

Матеріали та методи. Молекулярний докінг здійснювали за допомогою програм AutoDock Vina та AutoDockTools4. Біомішень використали макромолекули з Protein Data Bank: іонотропні рецептори глутамату NMDA – PDB ID 3QEL; AMDA – PDB ID 6 FQH. Конструювання структури – BIOVIADraw 2017R2. Оптимізація структури – Chem3D. Discovery Studio Visualizer 2017/R2 – для візуалізації результатів.

Результати дослідження. Перспективними мішенями для пошуку нових антипаркінсонічних агентів є NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецептори та, меншою мірою, AMPA (α -амінометилізоксазолілпропіонової кислоти) – рецептори глутамату. Для молекулярного докінгу використано комплекс амінокінцевих доменів GluN1/GluN2B NMDA-рецептора у закритій конформації з іфенпроділом – селективним негативним алостеричним модулятором субодиниць NMDA-рецепторів. Досліджуваний ліганд продемонстрував високий афінитет до активного сайту NMDA-рецептора: значення енергії зв'язування склало – 11.1 ккал/моль, що фактично ідентично енергії зв'язування нативного референс-ліганда іфенпроділу (–11.3 ккал/моль). Порівнюючи з референс-лігандом афінитет, ймовірно, обумовлений в першу чергу структурною подібністю фармакофорних фрагментів, і витягнутої вздовж осі молекули лігандів. Аналізуючи сумісну конформацію двох лігандів в активному сайті домену NMDA-рецептора, очевидно, що обидві молекули розташовуються в просторі в одній площині і фактично накладаються одна на одну фенільними та гетероциклічними фрагментами – піперидиновим та піридазиновим. Слід відзначити більш витягнуте положення референс-ліганду, тоді як карбоксамідний фрагмент досліджуваного піридазинового похідного загинається, але вступає у додаткові гідрофобні взаємодії з амінокислотними залишками активного сайту. Можна стверджувати про глибоке і повне занурення у порожнину гідрофобної кишені рецептора та стійкість конформації ліганд-рецептор за рахунок 13

гідрофобних взаємодій: Tyr109A(3), Gly112A, Phe113A, Pro78B, Ile111B(2), Ile133A(2), Met134B, Tyr109A, Ala107B, Pro177B, Ile133A.

Оцінку афінності піридазинового похідного до АМРА-рецепторів глутамату проводили в активний сайт ліганд-зв'язуючого домену GluR2 субодиниці у конформації з нативним лігандом NBQX – 2,3-дигідрокси-6-нітро-7-сульфамойл-бензо[f]хіноксалін – негативним алостеричним модулятором АМРА-рецепторів глутамату. Афінність референс ліганда склала –8.2 ккал/моль. Результатом докінгу досліджуваного ліганда в активний сайт АМРА-рецептора стало значення енергії зв'язування –7.1 ккал/моль, що поступається значенню референс взаємодії. При аналізі спільного розміщення двох лігандів, очевидно, що сполука повністю увійшла у активний сайт і зайняв схоже положення у просторі з NBQX. Гірше значення скорингової функції стає зрозумілим під час аналізу взаємодії з пептидними залишками активного сайту: не прогнозується гідрофобна взаємодія з глутаміновою кислотою (Glu 193), водночас з'являється гідрофобна взаємодія між метильними групами у другому положенні фенільного радикалу та лейцину (Leu 138), який не позиціонується як експериментально визначений пептидний залишок активного сайту. Крім того, в оточенні не має амінокислоти треоніну (Thr 174), що вказує на вихід з активного сайту фенільного фрагменту. Амінокислотні залишки з якими спрогнозовано взаємодію наступні: Tyr61, Leu138, Thr174(2), Tyr220(2), Pro89(2), Glu193.

Висновки. Лише один гідрофобний зв'язок і незадовільне розміщення фенільного фрагмента, а також високе значення скорингової функції свідчать про нестабільність конформації досліджуваного ліганда та його низьку афінність до активного сайту ліганд-зв'язуючого домену АМРА- рецептора. Натомість, одержані дані свідчать про високу афінність досліджуваного ліганда до активного сайту негативного алостеричного модулятора іонотропних NMDA - глутаматних рецепторів. Одержані дані *in silico* досліджень доводять перспективність подальшого дослідження 5-метоки-2-(2-метилфеніл)піридазин-3-ону як можливого модулятора NMDA-рецепторів глутамату.

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ЛАКТОФЕРИНУ

Найдьонов О. Ю., Саморукова А. Є.

Науковий керівник: Найдьонова О. В.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Alex15386qw@gmail.com

Вступ. Лактоферин (ЛФ) – ендогенний білок з низкою позитивних антимікробних, противірусних, антиоксидантних, імуномодельюючих та онкопротекторних властивостей.

Мета дослідження. Представити спектр біологічних властивостей ЛФ і потенціал його використання в медицині.

Матеріали та методи. Проведено огляд літератури та баз даних PubMed.

Результати дослідження. ЛФ, як впливає з назви (лакто+ферин=молоко+залізо), це білок молока, що зв'язує залізо та підтримує його баланс в організмі людини. Надлишок заліза в організмі є токсичним, оскільки він має здатність віддавати електрони кисню, що призводить до утворення його активних форм: супероксид-аніон та гідроксильні радикали. Спорідненість