

ПОИСК И ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Тычинин Д.И., Прутков А.Н., Матвеев А.В.¹, Боздаганян М.Е.²

Московский политехнический университет, ф-т. Химической технологии и биотехнологии, каф. ХимБиотех. Россия, 107023, Москва, ул. Большая Семеновская, д.38
E-mail: Tychinindi@gmail.com

¹Московский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, каф. БТиПФ. Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д.86.

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д.28.

Пурипнуклеозидфосфорилазы (ПНФ) катализируют обратимую реакцию фосфорилиза пурипных дезокси- и рибонуклеозидов, играют ведущую роль в усвоении клеткой нуклеозидов и нуклеотидов, в поддержании иммунного статуса организма. Существует два основных типа этих ферментов: ПНФ человека и бактериальные ПНФ. В силу низкой субстратной специфичности последних, возможно их использование для энзиматического синтеза биологически активных веществ с ярко выраженными противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Основной целью большинства исследований является выявление высокоэффективных ингибиторов этого энзима, используемых в медицине в качестве иммуносупрессоров. Последние необходимы для создания селективного Т-клеточного иммунодефицитного статуса организма при трансплантации органов и тканей.

В настоящей работе был использован алгоритм оценки константы ингибирования малых молекул методами компьютерного моделирования для поиска новых лигандов:

1) построена модель белка на основании структуры из банка данных трехмерных структур биомолекул (www.rcsb.org);

2) созданы молекулярные системы белок-лиганд, произведены оценки вкладов различных химических группировок в энергию связывания;

3) в соответствии с экспериментальными данными были валидированы результаты компьютерного моделирования;

4) на основе полученных моделей были разработаны новые структуры лигандов, обладающих большим показателем аффинности к данному белку.