

Жасмонаты как нестероидные противовоспалительные средства с расширенным фармакофором

Научный руководитель – Бордина Галина Евгеньевна

Куракин Георгий Фёдорович

Студент (специалист)

Тверской государственной медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия

E-mail: Phyzyk@mail.ru

Жасмонаты - это гормоны растений, сходные с простагландинами и координирующие ответ растения на повреждение. На животных моделях и клеточных культурах они подавляют воспалительную реакцию, действуя через рецептор PPAR γ [1, 2]. Это делает их перспективными лидирующими соединениями для разработки новых лекарств. Для успеха подобных разработок необходимо наличие рабочей модели связывания жасмонатов с PPAR γ .

В настоящее время доминирует гипотеза, что механизм связывания жасмонатов с PPAR γ идентичен таковому для 15-деокси- Δ 12,14-PGJ₂ [1, 2]. Различия в размерах молекул жасмонатов и простагландинов внушают сомнения в данном утверждении.

Мы провели компьютерное моделирование связывания натуральных и синтетических жасмонатов с PPAR γ методами фармакофорных наложений (Pharmit [4]) и докинга (AutoDock Vina [5]) с уточнением связывания на сервере PELE (метод уточнения подобен молекулярной динамике [3]). Моделирование показало, что жасмонаты при связывании из-за меньшего размера молекул и более коротких линкерных цепочек не могут имитировать 15-деокси- Δ 12,14-PGJ₂ и иные простагландины по форме. Однако, фармакофор жасмонатов может хорошо имитировать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), также связывающиеся с PPAR γ . Докинг с уточнением подтвердил, что жасмонаты при связывании по форме имитируют НПВС. Однако, за счёт гибкости рецептора лиганд-рецепторные взаимодействия аналогичны у жасмонатов, НПВС и простагландинов (Рис. 1). В силу этого с фармакофорной точки зрения жасмонаты представляют собой НПВС, дополненные кето-группировкой, характерной для простагландинов и предположительно обеспечивающей дополнительное ковалентное связывание с рецептором. Такая модель может оказаться полезной при разработке новых противовоспалительных и антидиабетических средств.

Источники и литература

- 1) Choo J., Lee Y., Yan X. et al. A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) γ Agonist 2-Hydroxyethyl 5-chloro-4,5-didehydrojasmonate Exerts Anti-Inflammatory Effects in Colitis// The Journal of Biological Chemistry. 2015. Vol. 290. No. 42. Pp. 25609 – 19.
- 2) Ju Z., Su M., Hong J. et al. Design of PPAR- γ agonist based on algal metabolites and the endogenous ligand 15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2 //European journal of medicinal chemistry. 2018. Vol. 157. Pp. 1192-1201.
- 3) Madadkar-Sobhani A., Guallar V. PELE web server: atomistic study of biomolecular systems at your fingertips //Nucleic acids research. 2013. Vol. 41. No. W1. Pp. W322-W328.
- 4) Sunseri J., Koes D. Pharmit: interactive exploration of chemical space// Nucleic Acids Research. 2016. Vol. 44. No. W1. Pp. W442–W448.

- 5) Trott O., Olson A. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. No.2. Pp. 455–61.
- 6) Wallace A. C., Laskowski R. A., Thornton J. M. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions // Protein engineering, design and selection. 1995. Vol. 8. No. 2. Pp. 127-134.

Иллюстрации

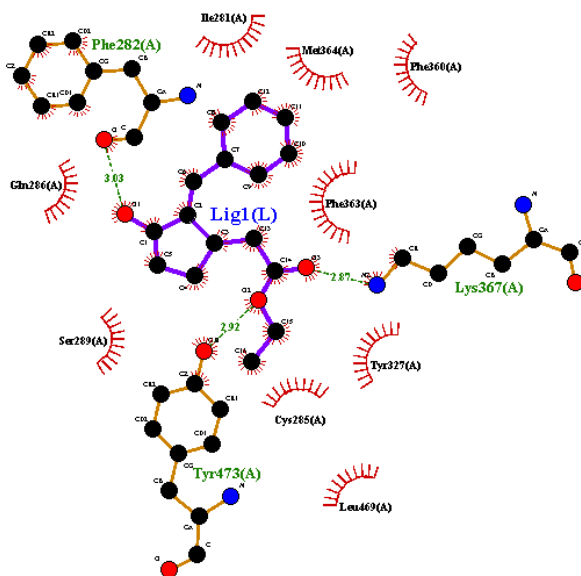


Рис. 1. Связывание синтетического жасмоната (+)R,E-6a1, описанного в статье [2]. Создано в программе LigPlot+ [6].