

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ КАЛІКС[4]АРЕНУ С-99 ІЗ СУБФРАГМЕНТОМ-1 МІОЗИНУ МІОМЕТРІЯ

О. В. БЕВЗА¹, А. А. БЕВЗА¹, Р. Д. ЛАБИНЦЕВА¹, С. О. ЧЕРЕНОК²,
В. І. КАЛЬЧЕНКО², С. О. КОСТЕРІН¹

¹Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;

²Інститут органічної хімії НАН України, Київ;

e-mail: kinet@biochem.kiev.ua, vik@ioch.kiev.ua

Проведене комп'ютерне моделювання взаємодії калікс[4]арену С-99 із субстратзв'язувальним центром функціонально активної ділянки субфрагмента-1 міозину міометрія. Показано, що у разі використання методології молекулярного докінгу можливе моделювання ліганд-рецепторних комплексів з геометрією, узгодженою з експериментальними даними. Вивчено взаємний вплив АТР та калікс[4]арену С-99 на їхню орієнтацію у лігандзв'язувальному центрі субфрагмента-1 міозину міометрія.

Ключові слова: молекулярне моделювання, докінг, каліксарени, субфрагмент-1, міозин, гладенькі м'язи.

Експериментальне визначення просторової структури комплексу «протеїн-ліганд» часто пов'язане з певними методологічними труднощами. Як наслідок широкого поширення набули методи комп'ютерного моделювання, одним з яких є докінг [1–4]. Молекулярний докінг – це процес віртуального вбудовування низькомолекулярної сполуки в лігандзв'язувальний центр (ЛЗЦ) рецептора з метою пошуку як найвигідніших положень і орієнтацій лігандів в ЛЗЦ, так і виявлення факторів, зміна яких може привести до підсилення ліганд-рецепторної взаємодії. Оскільки визначити просторові структури комплексів «ліганд-рецептор» за допомогою фізико-хімічних методів для всіх лігандів досить важко, завданням докінгу є передбачення зв'язування хімічних сполук з рецепторами на підставі віртуального експерименту. Незважаючи на те, що цей метод дозволяє знайти вірогідну структуру комплексу в системі «протеїн – ліганд», методи оцінки міжмолекулярних взаємодій в ній часто не дозволяють надати їм перевагу порівняно з іншими методами (теоретичними чи експериментальними). З метою підвищення ефективності відбору конформацій лігандів, які генеруються за допомогою докінгу, використовують додаткові критерії відбору. Звичайно такі критерії враховують характерні риси активного центру протеїну-мішені або особливості будови лігандів. Це дозволяє підвищити ефективність відбору правдоподібних результатів комп'ютерного моделювання порівняно

зі стандартними функціями оцінки вільної енергії зв'язування [5–6].

Відомо, що хімічною платформою для конструювання потенційних біологічно активних сполук (наприклад, інгібіторів чи активаторів) можуть слугувати циклічні олігомери фенолів, зокрема, останнім часом широко досліджуються калікс[4]арени [7–8]. Ці сполуки містять внутрішньомолекулярні високовпорядковані ліпофільні порожнини, що утворені ароматичними фрагментами та функціалізовані за верхнім вінцем різними хімічними групами. Речовини цього класу виявляють широкий спектр біологічної активності. Так, встановлено, що каліксарени проявляють антибактеріальну, антивірусну, антикоагуляційну, антитромботичну і протипухлинну активність та здатні зв'язуватись із мембраною, формуючи в ній селективні до окремих іонів (а саме Na⁺ й K⁺) канали [9–11]. Каліксарени модифікують активність ензимних систем, які каталізують гідроліз АТР, зокрема, різних у функціональному відношенні Mg²⁺-залежних АТР-аз гладеньких м'язів матки: Ca²⁺,Mg²⁺-АТР-азу, Na⁺,K⁺-АТР-азу, Mg²⁺-АТР-азу плазматичних мембран та АТР-азу міозину у складі актоміозинового комплексу [12–14].

Міозин відомий як основний структурний та скоротливий протеїн гладеньком'язових клітин. Його Mg²⁺-залежна АТР-аза відіграє важливу роль в енергозабезпеченні процесу скорочення м'язів. Міозинова АТР-аза перетворює хімічну енергію макроергічних зв'язків

молекули АТФ на направлений механічний рух, тому її називають молекулярним мотором [15].

Раніше нами був встановлений інгібуючий вплив калікс[4]арену С-99 (калікс[4]арен-біс-гідроксиметилфосфонової кислоти, [16]) на АТФ-азу актоміозинового комплексу гладенького м'яза матки та субфрагмента-1 (голівки, S1) міозину, який є функціональною одиницею міозину, що повністю зберігає АТФ-азну активність цілого міозину та здатність взаємодіяти з актином [17].

Очевидно, що дослідження міжмолекулярних комплексів калікс[4]арену С-99 з молекулою міозину гладенького м'яза матки може відігравати важливу роль у розумінні механізму його взаємодії зі скоротливими протеїнами, а також у разі моделювання його впливу на скоротливу функцію матки як фармакологічного препарату у разі патологій вагітності у жінок [18].

Мета роботи – комп'ютерне моделювання можливих міжмолекулярних взаємодій, характерних для комплексів каліксарен – субфрагмент-1 міозину гладеньких м'язів матки, та створення ефективного критерію для трактування результатів докінгу каліксаренів.

Матеріали і методи

Для пошуку можливого механізму взаємодії калікс[4]арену С-99 із субфрагментом-1 молекули міозину на основі структурної хімічної формули у програмі ChemOffice 12.0 було проведено моделювання його тривимірної структури (3D-модель) (рис. 1). Потім здійснювався докінг у програмі Molegro Virtual

Docker 3.2 [19]. Необхідно зауважити, що ми використовували саме калікс[4]арен С-99 у зв'язку з його здатністю розчинятися у воді. Ця обставина має принципове значення, оскільки використана нами програма у своїх розрахунках враховує вплив молекул розчинника на результати докінгу.

У програмі Molegro Virtual Docker 3.2 реалізовано декілька алгоритмів знаходження оптимального положення ліганду в активному центрі протеїну. В роботі використано різновиди еволюційного алгоритму [20]. У разі розрахунку енергії зв'язування враховували ван-дер-ваальсові, електростатичні та гідрофобні взаємодії, водневі зв'язки, а також внесок енергії десольватації. Результати, одержані за допомогою цієї програми, дозволяють визначити вільну енергію зв'язування ліганду з макромолекулою, тобто вірогідність знаходження ліганду в активному центрі протеїну в положенні, що відповідає найменшій енергії зв'язування [21].

У разі утворення модельного комплексу між калікс[4]ареном С-99 та S-1 міозину гладенького м'яза, враховували те, що каліксарени в розчині можуть приймати вигляд одного із чотирьох можливих конформацій [22], тобто здійснювали т.з. напівгнучкий докінг. За допомогою програми докінгу досліджували взаємодію рецептора (міозин) і ліганду (каліксарен). Внаслідок цього відібрано низку комплексів з найменшою загальною енергією, і розраховано оптимальну геометрію утворених комплексів. Крім того визначено найбільш енергетично вигідне розташування каліксаренів у просторі S-1 макромолекули міозину.

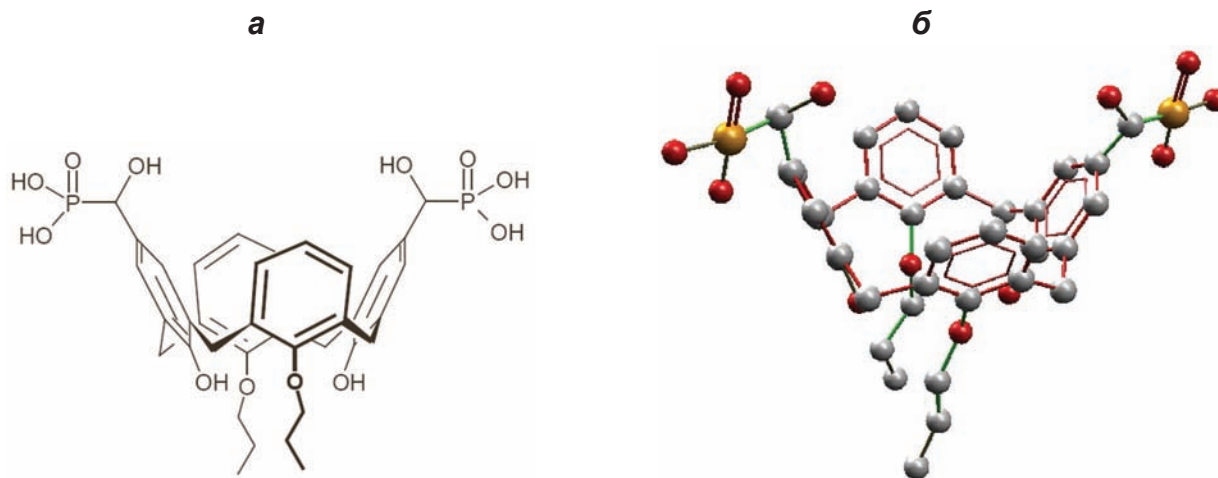


Рис. 1. Хімічна формула молекули каліксарену С-99 (а) та його енергетично мінімізована структура (б) (RS-діастереомер)

У роботі використовували просторову структуру субфрагмента-1 міозину, ідентифікатор якої – 1B7T в RSCB Protein Data Bank [23].

Залежно від умов проведеного комп'ютерного моделювання вивчали взаємний вплив АТР (який є субстратом АТР-ази міозину) та калікс[4]арену С-99 на орієнтацію даних лігандів у лігандзв'язувальному центрі субфрагмента-1 міозину міометрія.

Молекулярний докінг здійснювали, використовуючи режим MolDoc Score (grid resolution 0,3 нм). Проведено по 150 запусків алгоритму MolDock Optimizer та MolDock SE (еволюційні алгоритми) [24] за таких умов: population size (розмір популяції) – 100, crossover rate (перехресний рівень) – 0,9 та scaling factor (масштабний коефіцієнт) – 0,5. Для аналізу результатів докінгу та їхньої візуалізації використовували Molsoft ICM-Pro 3.5, Molegro Virtual Docker 3.2 та Swiss PDB Viewer.

Результати та обговорення

Відомо, що молекула міозину гладенького м'яза є гексамером та складається з двох важких (≈ 200 кДа) та двох пар легких ланцюгів: суттєвих та регуляторних з масою 17 та 20 кДа відповідно. Ці субоддиниці формують єдину молекулу, яка складається із стрижневого хвоста, зв'язаного через т.з. шийку із двома глобулярними голівками (субфрагмент-1, S-1). Голівка міозину (≈ 130 кДа) утворена N-кінцевою частиною важкого ланцюга міозину та асоційована з легкими ланцюгами. До складу S-1 входять центри зв'язування АТР та актину, зв'язування яких спричинює зміни конформації голівки міозину. Вважається, що субфрагмент-1 є необхідною та достатньою частиною молекули міозину, здатною здійснювати рух у присутності актину та Mg^{2+} -АТР, оскільки в цій частині молекули зосереджений її моторний домен. Голівка міозину характеризується наявністю окремих глибоких щілин та заглиблень, одна з яких утворює нуклеотидзв'язувальну ділянку, інша – розділяє міозинову голівку на два великих домени, що тягнуться від нуклеотидзв'язувальної ділянки до актинадсорбуючої поверхні. Допускається, що доменна рухливість голівки міозину забезпечується саме цією щілиною. АТР-зв'язувальна ділянка локалізована в заглибленні на поверхні N-кінцевого 25 кДа- та центрального 50 кДа-трипсинових фрагментів [15].

Субфрагмент-1 вважається зручною моделлю для досліджень впливу каліксаренів

завдяки високій розчинності S-1 у водних розчинах із низькою іонною силою (на відміну від міозину) та його АТР-азній активності, яка близька до активності нативного міозину. Водночас АТР є субстратом АТР-ази міозину та інших АТР-гідролазних ензимних систем у живій клітині [25–26]. Раніше нами були одержані дані щодо впливу калікс[4]арену С-99 на АТР-азу субфрагмента-1 міозину гладенького м'яза матки [17]. Було показано, що калікс[4]арен С-99, починаючи із 10–20 мкМ концентрації, інгібує ензимний гідроліз АТР. За збільшення концентрації каліксарену спостерігається дозозалежне гальмування АТР-гідролазної активності АТР-ази S-1 міозину, яке при 100 мкМ досягає $77 \pm 4\%$ відносно контролю ($I_{0,5} \approx 43 \pm 8$ мкМ), коефіцієнт Хілла $n_H = 1,2 \pm 0,3$ [17]. Отже, є підстави стверджувати, що згідно з величиною n_H стехіометрія зв'язування становить 1 : 1. На рис. 2 показано схематичне зображення структури субфрагмента-1 міозину гладенького м'яза та результати докінгу АТР в активний центр S-1 макромолекули міозину.

Припускаємо, що показаний нами вплив каліксарену С-99 на АТР-азу актоміозину гладеньких м'язів матки [17] пов'язаний із взаємодією однієї молекули даного каліксарену (відповідно до значення n_H , див. вище) саме із голівкою міозину шляхом зв'язування з лігандзв'язувальним центром S-1 міозину. Тому в роботі було проведено комп'ютерне моделювання для перевірки результатів біохімічного експерименту.

Безпосередньо перед проведенням докінгу було проведено «підготовку» досліджуваної ділянки молекули міозину і тестування на наявність «заглиблень» (cavities). У процесі вивчення на поверхні S-1 міозину визначалися ділянки структури протеїну, де можуть бути асоційовані каліксарени (рис. 3, 1, а). Після визначення «заглиблень» і «підготовки» програмою молекул безпосередньо здійснювали процес докінгу та досліджували взаємодію молекул АТР і калікс[4]арену С-99 у віртуальному експерименті.

Спочатку проводили контрольний докінг молекул АТР та калікс[4]арену С-99 (рис. 3, 1) як окремих лігандів із лігандзв'язувальним центром (ЛЗЦ) S-1 макромолекули міозину.

Для точнішого розуміння процесів, які відбуваються під час зв'язування лігандів із ЛЗЦ S-1 міозину, нами було проведено докінг вищезгаданих лігандів у різних комбінаціях. Крім того, було проведено докінг калікс[4]арену С-99 у присутності молекули АТР у ЛЗЦ S-1. Встановлено, що присутність АТР в активному

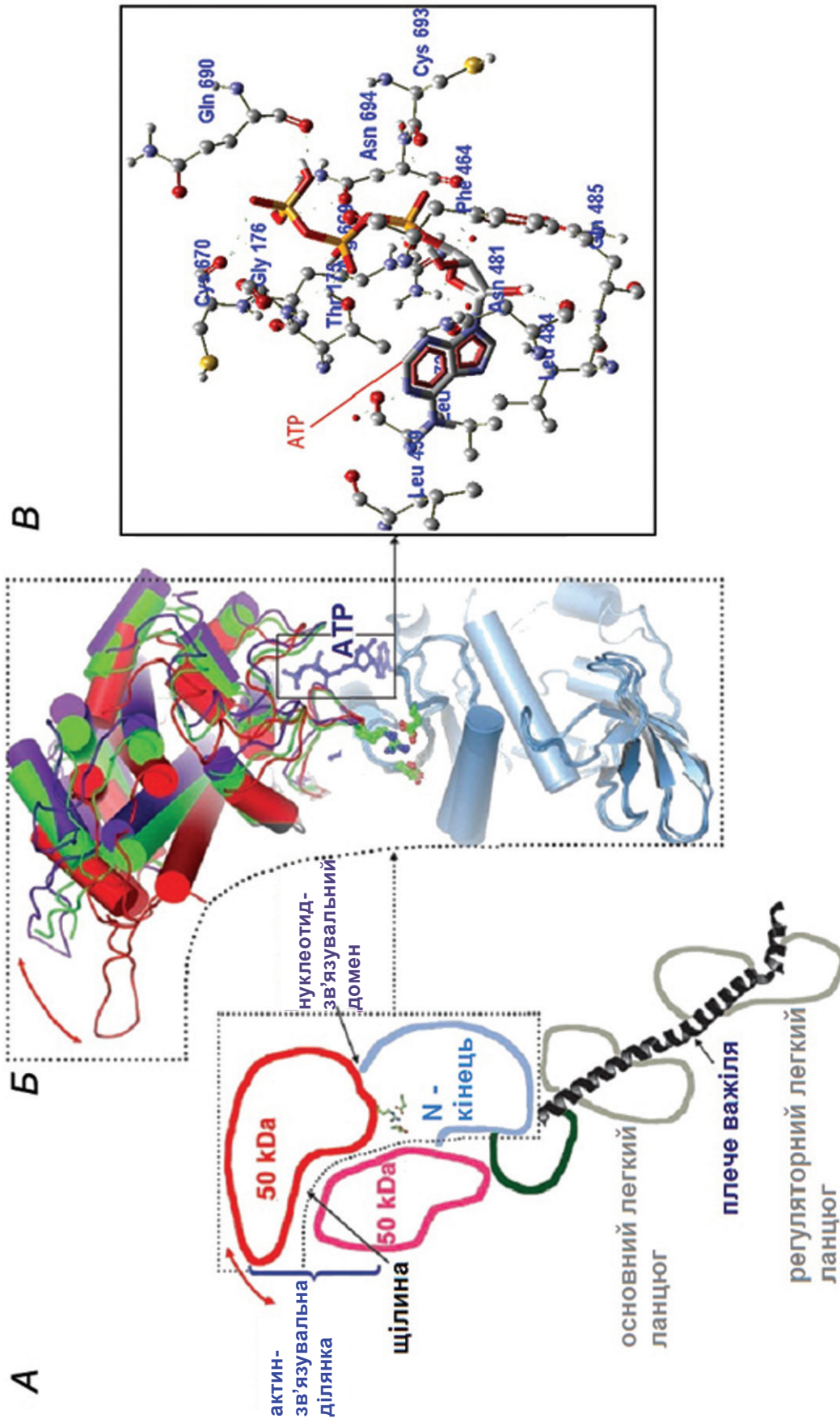


Рис. 2. А – Схематичне зображення структури S-1; Б – АТР-зв'язувальна ділянка міозину знаходиться на дні щілини, яка розділяє актин-зв'язувальну ділянку [28]. Конформація щілини контролюється низкою факторів, зокрема зв'язуванням АТР, і зазнає суттєвих змін у процесі АТР-гідролітичного циклу; В – Результати докінеу АТР в активний центр субфрагмента-1 молекули міозину гладенького м'яза

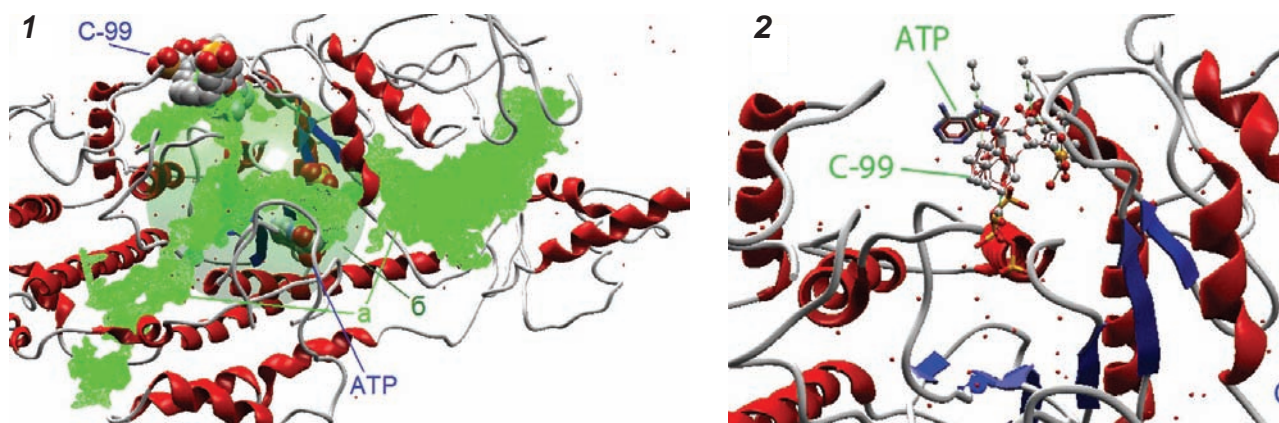


Рис. 3. Аналіз функціонально активної ділянки міозину на наявність западин (cavities), які позначено зеленим кольором: а – западини; б – найвірогідніша область зв'язування досліджуваних лігандів із функціонально активною ділянкою субфрагмента-1 міозину гладенького м'яза. Докінг в активну ділянку S-1 міозину АТР і калікс[4]арену С-99 як окремих лігандів (1) та одночасно пари лігандів АТР і калікс[4]арен С-99 (2)

центрі ЛЗЦ S-1 практично не впливає на положення калікс[4]арену С-99 у ЛЗЦ S-1 після докінгу порівняно з контролем.

З іншого боку, здійснюючи докінг АТР у ЛЗЦ S-1, за умови попереднього докінгу калікс[4]арену С-99 в активний центр S-1, ми одержали результати, які також не показували істотних змін у зв'язуванні АТР із ЛЗЦ S-1 порівняно з контролем.

Відомо, що взаємодія АТР з ЛЗЦ S-1 спричинює конформаційні зміни макромолекули міозину [27–28]. Таким чином, зв'язування як АТР, так і С-99 має впливати на наступний докінг цих лігандів. Тому наведені вище дані можна пояснити тим, що в цій роботі здій-

снено т.з. напівгнучкий докінг, тобто враховано лише рухливість молекули ліганду, але не рецептора. Утім проведення повністю гнучкого докінгу, враховуючи розміри молекули міозину, вимагає значних витрат машинного часу, і тому має сенс використовувати метод молекулярної динаміки.

У разі здійснення одночасного докінгу пари АТР + калікс[4]арен С-99 (рис. 3, 2), ми моделювали ситуацію конкуренції між суб'єктами цієї пари. Залежно від методу докінгу одержано два нерівнозначних (за кількістю проведених аналізів) результати.

У першому, найбільш очевидному разі, який підтверджується одержаними значен-

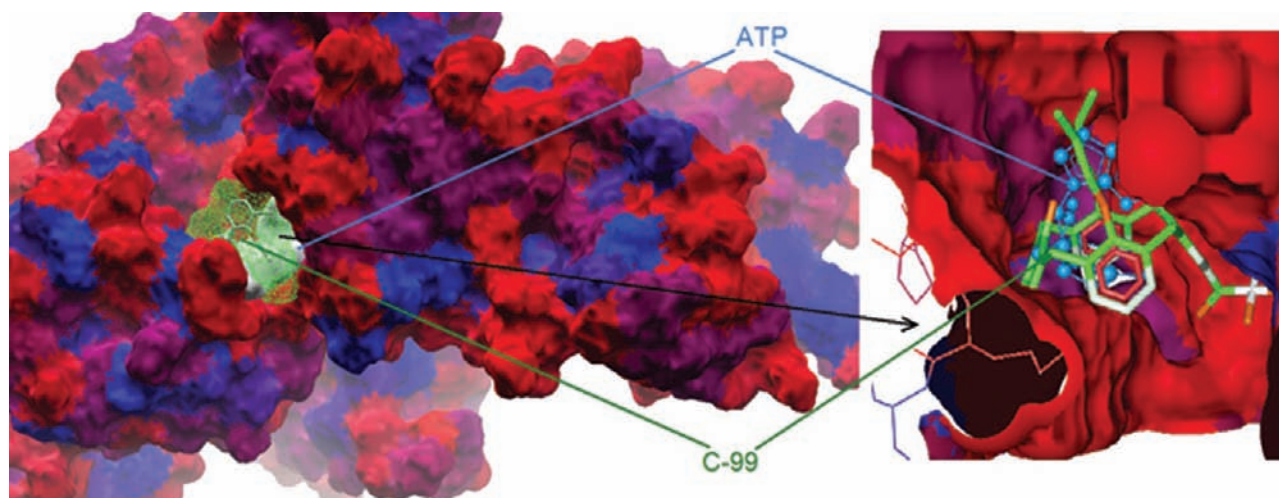


Рис. 4. Гідрофобні взаємодії калікс[4]арену С-99 та АТР із лігандзв'язувальним центром субфрагмента-1 міозину міометрія. Гідрофобні (червоний) і гідрофільні (синій) властивості S-1. Стрілкою вказано центр зв'язування калікс[4]арену С-99 та АТР за їх одночасного докінгу

нями вільної енергії зв'язування, показано, що калікс[4]арен С-99 знаходиться у безпосередній близькості до молекули АТР, у зоні, наближеній до центру зв'язування АТР в S-1 міозину в контрольному докінгу (рис. 3, 2). У другому, менш очевидному разі, показано, що калікс[4]арен С-99 знаходиться в безпосередній близькості до молекули АТР і їхнє місцеположення в ЛЗЦ S-1 молекули міозину істотно відрізняється від контролю. Одержані результати свідчать про те, що калікс[4]арен С-99 може перешкоджати зв'язуванню АТР із ЛЗЦ S-1 макромолекули міозину.

Крім того, можливо, що результати (рис. 3, 2) вказують саме на конкуренцію між калікс[4]ареном С-99 та АТР, і утрудненням доступу останнього до ЛЗЦ S-1 міозину, у разі зв'язування з цією ділянкою калікс[4]арену С-99 або, можливо, на попереднє утворення комплексу між цим калікс[4]ареном та АТР. Таким чином, розміри утвореного комплексу не дозволяють йому вміщуватися в ЛЗЦ S-1 міозину для АТР.

Комп'ютерне моделювання дозволило одержати значення вільної енергії зв'язування та різних типів взаємодій, які характеризують взаємодію калікс[4]арену С-99 та АТР з лігандзв'язувальним центром субфрагмента-1 міозину міометрія гладенького м'яза, під час одночасного докінгу їх як лігандів (таблиця).

Необхідно зауважити, що MolDock Score – це подальше вдосконалення обчислювальних функцій для докінгу, з новими даними для водневих зв'язків та новою схемою зарядів [29]. Обчислювальна функція (ОФ), E_{score} , визна-

чається наступним співвідношенням енергій: $E_{score} = E_{inter} + E_{intra}$, де E_{intra} – внутрішня енергія ліганду, а E_{inter} – енергія взаємодії ліганд–рецептор:

$$E_{inter} = \sum_{i \in \text{ligand}} \sum_{j \in \text{protein}} \left[E_{PLP}(r_{ij}) + 332,0 \frac{q_i q_j}{4r_{ij}^2} \right]$$

У цих умовах здійснюється підрахунок усіх «важких» атомів ліганду та рецептора (протеїн), у тому числі всіх атомів кофакторів і молекул води, які можуть бути присутні. E_{PLP} – переривчастий лінійний потенціал, який використовує два різні набори параметрів: один набір для приблизних стеричних (ван-дер-ваальсових) взаємодій між атомами, та іншого, потужнішого потенціалу, для водневих зв'язків. Другий параметр описує електростатичні взаємодії між зарядженими атомами. Це – потенціал Кулона із залежною від відстані діелектричною константою, яка становить: $D(r) = 4r$. Величина 332,0 – це коефіцієнт в одиницях електростатичної енергії в кілокалоріях на моль [30].

Також нас цікавило, які саме взаємодії беруть участь у зв'язуванні комплексу калікс[4]арену С-99 та АТР з ділянками зв'язування ЛЗЦ субфрагмента-1 міозину. На рис. 4–6, ідентифіковані гідрофобні (рис. 4) та електростатичні взаємодії (рис. 5), а також водневі зв'язки (рис. 6) в комплексі С-99 + АТР в ЛЗЦ S-1 міозину.

Аналіз дослідженого комплексу калікс[4]арен С-99 та АТР – субфрагмент-1 міозину показав, що найхарактернішими для

Величини вільної енергії зв'язування (відносні одиниці ОФ, E_{score}) при різних типах взаємодій пари калікс[4]арен С-99 + АТР з лігандзв'язувальним центром субфрагмента-1 міозину міометрія гладенького м'яза

C-99/АТР	Значення	MolDock Score, E_{score}	Rerank Score*
Загальна енергія	–	-169,352/-164,271	-115,327/-138,705
Взаємодія із зовнішнім лігандом	–	-180,054/-184,798	-142,016/-156,113
Протеїн – ліганд взаємодія	–	-185,986/-166,024	-147,877/-137,564
Стерична взаємодія (за PLP)	-172,095/-130,509	-172,095/-130,509	-118,057/-89,529
Стерична взаємодія (за LJ12-6)	-35,305/-37,349		-18,818/-19,907
Водневі зв'язки	-13,891/-35,515	-13,891/-35,515	-11,002/-28,128
Водневі зв'язки (непрямі)	-15,252/-48,279		

*Rerank Score – це функція перепідрахунку, яка в обчислювальному відношенні триваліша, ніж функція підрахунку, яка використовується за стандартного методу комп'ютерного моделювання, але вона загалом точніша у визначенні кращого положення серед декількох положень для одного і того ж ліганду

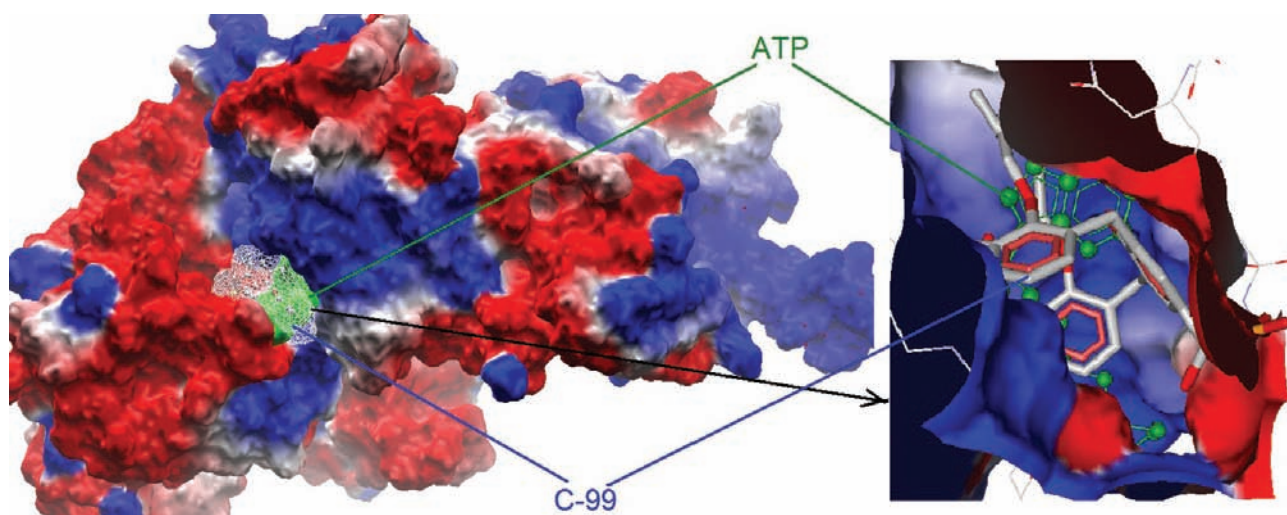


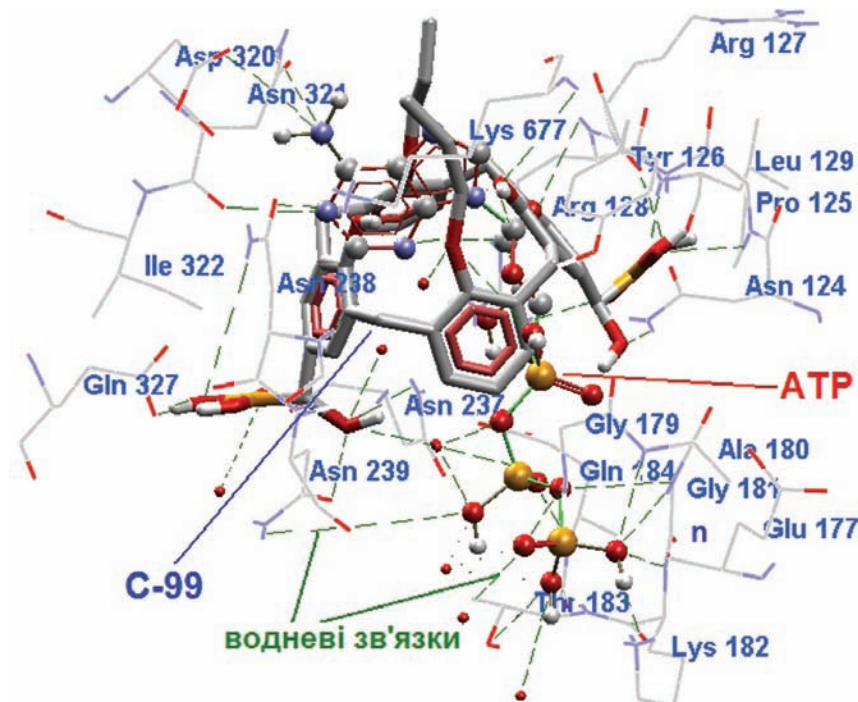
Рис. 5. Електростатичні взаємодії між калікс[4]ареном С-99 та АТФ із лігандзв'язувальним центром субфрагмента-1 міозину міометрія. Позитивно (синій) та негативно (червоний) заряджені зони S-1. Стрілкою вказано центр зв'язування калікс[4]арену С-99 та АТФ за їхнього одночасного докінгу

таких комплексів є гідрофобні та електростатичні взаємодії. Крім того, важливу роль відіграють також водневі зв'язки за участю деяких аміногруп S-1 міозину.

У подальшому планується вдосконалення обчислювальної функції зв'язування калікс[4]арену С-99 із досліджуваним протеїном на основі одержаних значень міжмолеку-

лярної взаємодії калікс[4]аренів із субфрагментом-1 міозину (вагові коефіцієнти будуть підібрані за результатами докінгу). Найбільший внесок, скоріш за все, будуть мати гідрофобні взаємодії.

Отже, за результатами докінгу можна припустити, що каліксарен С-99 взаємодіє з S-1 міозину поблизу ділянки зв'язування АТФ,



АТФ	С-99
Аспарагін 124	Аспарагін 124
Тирозин 126	Пролін 125
Аргінін 127	Тирозин 126
Глутамат 177	Аргінін 127
Гліцин 179	Аргінін 128
Аланін 180	Лейцин 129
Гліцин 181	Аспарагін 237
Лізин 182	Аспарагін 239
Треонін 183	Аспарагін 321
Глутамін 184	Ізолейцин 322
Аспарагін 237	Глутамін 327
Аспарагін 238	Лізин 677
Аспарагін 239	
Аспартат 320	

Рис. 6. Водневі зв'язки, які беруть участь у зв'язуванні з парою С-99–АТФ у субстратзв'язувальному центрі субодиноці-1 міозину міометрія, за одночасного докінгу лігандів

при цьому С-99 та АТР можуть виступати як конкуруючі ліганди за сайти зв'язування у функціонально активній ділянці S-1 міозину. Результати щодо гальмування АТР-гідролазної активності S-1 міозину калікс[4]ареном С-99, порівняно з результатами, одержаними методом докінгу, можна трактувати таким чином, що С-99 в експерименті може блокувати сайт зв'язування АТР в ЛЗЦ субфрагмента-1 міозину або утворювати комплекс з молекулою АТР, внаслідок чого відбувається гальмування активності АТР-ази S-1 міозину.

Передбачене *in silico* зв'язування С-99 в ЛЗЦ субфрагмента-1 міозину є підтвердженням раніше одержаних результатів щодо гальмівного впливу цього каліксарену на каталітичну активність S-1 міозину *in vitro* [17]. У цьому разі характер його взаємодії з рецептором залежить від присутності в активному центрі міозину інших лігандів (АТР). На взаємодію калікс[4]арену С-99 із субфрагментом-1 міозину може також впливати присутність функціонально активної групи – залишку α -гідроксифосфонові кислоти калікс[4]арену [31].

Необхідно підкреслити, що структура макромолекули, а точніше активного центру, залежить від структури зв'язаного з ним ліганду. При докінгах еталонної структури в жорсткі активні центри макромолекул можлива деяка структурна невідповідність, що також має позначатися на результатах докінгу. Тому одержані результати не можуть претендувати на високоточну кількісну оцінку, але можуть дати досить якісну картину взаємодії, підтверджену значеннями вільної енергії зв'язування.

Таким чином, внаслідок проведеної роботи з використанням програми Molegro Virtual Docker 3.2 одержані початкові геометричні кон-

фігурації лігандзв'язувального центру субфрагмента-1 міозину, а також вірогідна структура комплексу «рецептор–ліганд» і значення оцінювальної функції, яка характеризує цей комплекс (аналог вільної енергії зв'язування).

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАЛИКС[4]АРЕНА С-99 С СУБФРАГМЕНТОМ-1 МИОЗИНА МИОМЕТРИЯ

А. В. Бевза¹, А. А. Бевза¹, Р. Д. Лабунцева¹,
С. А. Черенок², В. И. Кальченко²,
С. А. Костерин¹

¹Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;

²Институт органической химии
НАН Украины, Киев;
e-mail: kinet@biochem.kiev.ua, vik@ioch.kiev.ua

В данной работе осуществлено компьютерное моделирование взаимодействия калікс[4]арена С-99 с субстратсвязывающим центром функционально активного участка субфрагмента-1 миозина миометрия. Показано, что при использовании методологии молекулярного докинга возможно моделирование лигандрецепторных комплексов, которые имеют геометрию, согласованную с экспериментальными данными. Изучено взаимное влияние АТР и калікс[4]арена С-99 на их ориентацию в лигандсвязывающем центре субфрагмента-1 миозина миометрия.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, докинг, каліксарены, субфрагмент-1, миозин, гладкие мышцы.

COMPUTER DESIGN OF INTERACTION OF CALIX[4]ARENE C-99 WITH SUBFRAGMENT-1 OF MYOMETRIUM MYOSIN

O. V. Bevza¹, A. A. Bevza¹, R. D. Labintseva¹,
S. O. Cherenok², V. I. Kalchenko²,
S. O. Kosterin¹

¹Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

²Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: kinet@biochem.kiev.ua, vik@ioch.kiev.ua

S u m m a r y

In this work the computer design of interaction of calix[4]aren C-99 with a substrate-binding center of a functionally active area of a subfragment-1 myosin of the myometrium is carried out. It is shown when using methodology of molecular docking the receipt of ligand-receptor complexes which have geometry concerted with experimental data is possible. The cross-coupling of ATP and calix[4]aren C-99 on their orientation in ligand-binding center of subfragment-1 myosin of myometrium has been studied.

Key words: molecular design, docking, calixaren, subfragment-1, myosin, smooth muscles.

1. Vriend G. // J. Mol. Graph. – 1990. – 8, N 1. – P. 52–56.
2. Claessens M., Van Cutsem E., Tasters I., Wodak S. // Protein Eng. – 1989. – 2, N 5 – P. 335–345.
3. Hornak V., Dvorsky R., Sturdik E. // Gen. Physiol. Biophys. – 1999. – 18, N 3. – P. 231–248.
4. Одинець К.О., Корнелюк О. І. // Наукові записки НаУКМА. Біологія та екологія. 2001. – 19. – С. 7–17.
5. Goodsell D. S., Olson A. J. // Proteins: Structure, Function and Genetics. – 1990. – 8. – P. 195–202.
6. Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R., Bajorath J. // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2004. – 3. – P. 935–944.
7. Mandolini L., Ungaro R. Calixarenes in Action. – Imperials college press, London. – 2000. – 296 p.
8. Lumetta G. J., Rogers R. D., Gopalan A. S. Calixarenes for Separations. – Washington: American Chemical Society, 2000. – 366 p.
9. Perret F., Lazar A., Coleman A. // Chem. Commun. – 2006. – P. 2425–2438.
10. Кальченко В. І., Родік Р. В., Бойко В. І. // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2005. – 3. – С. 13–29.
11. Da Silva E., Lazar A. N., Coleman A. W. J. // Drug. Sci. Tech. – 2004. – 14, N 1. – P. 3–20.
12. Векліч Т. О., Костерін С. О., Родік Р. В. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2006. – 78, № 1. – С. 70–86.
13. Векліч Т. О., Шкрабак О. А., Костерін С. О. та ін. // Там само. – № 6. – С. 53–63.
14. Шликов С. Г., Бабіч Л. Г., Слінченко Н. М. та ін. // Там само. – 2007. – 79, № 4 – С. 28–33.
15. Highsmith S. // Biochemistry. – 1999. – 38, N 31. – P. 9791–9797.
16. Цимбалюк О. В., Онуфрійчук О. В., Мірошніченко М. С. та ін. // ДАН України. – 2007. – № 9. – С. 167–173.
17. Бевза А. А., Лабинцева Р. Д., Родік Р. В. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2009. – 81, № 6. – С. 49–58.
18. Gani O.A.B.S.M. // Chem. Biol. Drug Des. – 2007. – 70. – P. 360–365.
19. Thomsen R., Christensen M. H. // J. Med. Chem. – 2006. – 49(11). – P. 3315–3321.
20. Garrett M. M., David S. G., Robert S. H. et al. // J. Comput. Chem. – 1998. – N 19. – P. 1639–1662.
21. Sanchez R., Sali A. // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1997. – 7, N 2. – P. 206–214.
22. Gutsche C. D., Dhawan B., Levine J. A. et al. // Tetrahedron. – 1983. – 39, N 3. – P. 409–426.
23. Berman H. M., Westbrook J., Feng Z. et al. // Nucl. Acids Res. – 2000. – 28, N 1. – P. 235–242.
24. Storn R. M., Price K. // J. Glob. Optim. – 1997. – N 11. – P. 341–359.
25. Mao L., Wang Y., Liu Y., Hu X. // J. Mol. Biol. – 2004. – 336. – P. 787–792.
26. Efremov R. G., Kosinsky Yu. A., Nolde D. E. et al. // Biochem. J. – 2004. – 382. – P. 293–305.
27. Risal D., Gourinath S., Himmel D. M. et al. // PNAS. – June 15. – 2004. – 101, N 2. – P. 8930–8935.
28. Klein Jennifer C., Burr Adam R., Svensson Bengt et al. // Ibid. – 2008. – 105. – N 35. – P. 12867–12872.
29. Thomsen R., Christensen M. H. // J. Med. Chem. – 2006. – 49, N 11. – P. 3315–3321.
30. Yang J-M., Chen C-C. // GEMDOCK. – 2004. – 55. – P. 288–304.
31. Rodik R., Boiko V., Danylyuk O., Suvinska K. et al. // Tetrahedron Lett. – 2005. – 46, N 43. – P. 7459–7462.

Отримано 18.03.2010