

DOI: 10.15643/mmcct-2023-17

Молекулярный докинг производных 3,4-дигидропиримидин-2-она в активный центр дигидропиримидиндегидрогеназы печени свиньи

Ю. З. Мартынова*, В. Р. Хайруллина, А. Г. Мустафин

Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

*Email: martynovayuz@gmail.com

Методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock Vina изучена стерическая комплементарность 15 конъюгатов производных 3,4-дигидропиримидин-2-она с активным центром дигидропиримидиндегидрогеназы печени свиньи (ДПД).

Ключевые слова: молекулярный докинг, виртуальный скрининг, дигидропиримидиндегидрогеназы печени свиньи.

В настоящей работе методом молекулярного докинга с использованием программ AutoDock 4.2 и AutoDock Vina 1.2.0 [1] изучена стерическая комплементарность 15 производных 3,4-дигидропиримидин-2-она (6-метил-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина) с активным центром дигидропиримидиндегидрогеназы печени свиней (ДПД). Расчеты проводили по методике, описанной в работах [2, 3]. В качестве модели ДПД выбрали из PDB макромолекулу с кодом 1gth (цепи А, В) [1]. Подготовку структур лигандов и белка проводили в программе AutoDockTools. Активный центр макромолекулы помещали в трехмерный бокс размером 22 Å. За центр бокса принимали положение нативного лиганда ДПД – 5-йодурацила [1]. Расчеты в программе проводили с параметрами по умолчанию. Результаты расчетов представлены в *табл. 1*.

Установлено, что практически все лиганды стерически не комплементарны с активным центром ДПД, в котором происходит метаболизм тимина, и располагаются в пуле у входа в активный центр данного белка (*рис. 1*). Однако не все из протестированных лигандов характеризуются приемлемым значением E_{bind} (в данном случае –

4...–6 ккал/моль). Лиганды o1R, o1aS, o4R, o5R удовлетворяют этому требованию. Энергия связывания их с ДПД E_{bind} , оцененная с использованием оценочных функций AutoDock и AutoDock Vina, сопоставима с аналогичной характеристикой для урацила (–5.74 ккал/моль), тимина (–6.08 ккал/моль) и 5-фторурацила (–5.01 ккал/моль), которые располагаются в активном центре ДПД. Этот факт свидетельствует о том, что нельзя исключать вероятность ингибирования активности ДПД в условиях *in vivo* соединениями o1R, o1aS, o4R, o5R, а также позволяет предположить, что совместное введение этих соединений с 5-фторурацилом в составе противоопухолевых лекарственных средств не исключает вероятности снижения скорости биodeградации 5-фторурацила, а следовательно, вероятности снижения его терапевтической дозы. Остальные соединения характеризуются приемлемым значением E_{bind} , оцененной с использованием скоринг-функции AutoDock Vina, но низким значением E_{bind} , оцененной AutoDock (табл. 1). Таким образом, выводы об ингибировании ими активности ДПД неоднозначны. В целом, для исчерпывающего ответа на вопрос о возможности ингибирования каталитической активности ДПД соединениями o1-o5, o1a-o5a, o1b-o5b необходимо провести соответствующие биологические испытания.

Таблица 1. Результаты позиционирования производных урацила, синтезированных в 2021 году, в активном центре ДПД (1gth – цепи А и В)

Код лиганда	E_{bind} , ккал/моль	K_{inh} , мкмоль/л	Н-связи	Электростатические взаимодействия	Гидрофобные взаимодействия		
					алкильные	π-алкильные	π-π-Т-стэкинг
o1R	–4.7/–5.7*	350.17	A:SER739:HG, A:TYR762:O	–	–	A:LEU 682	–
o1S	–3.7/–6.1*	2.12	A:GLY676:HN, A:GLU677:HN, A:SER739:HG, B:ARG776:HH12, A:HIS673:HA, A:GLY676:HA1	–	–	–	–
o1aR	–2.4/–5.7*	17.39	A:SER739:HG, A:SER739:HB2, B:THR934:HB	–	–	A:LEU 682	–
o1aS	–4.3/–5.5*	764.36	A:GLY674:HN, A:GLY676:HN, A:THR761:HG1, B:PHE935:HN, A:HIS673:HA, A:GLY676:HA1	–	–	A:LEU 682	–
o1bRR	–1.9/–6.2*	41.25	A:TYR762:O, A:PRO672:O, A:ALA683:HA	–	–	–	–

Код лиганда	E_{bind} , ккал/моль	K_{inh} , мкмоль/л	H-связи	Электростатические взаимодействия	Гидрофобные взаимодействия		
					алкильные	π -алкильные	π - π -Т-стэкинг
o1bRS	-2.5/-5.9*	14.65	B:PHE935:HN, A:SER739:HB2, B:THR934:HA, B:THR934:HB	-	-	A:LEU 682	-
o1bSR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o1bSS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2R	-3.5/-5.4*	2.59	A:SER739:HG, B:PHE935:HN, A:TYR762:O, B:THR934:HA	-	-	-	-
o2S	-3.2/-6.6*	4.18	A:GLY676:HN, A:LEU682:HN, B:THR934:HA, A:GLU677:OE2, B:GLY933:O	-	-	-	-
o2aR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2aS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2bRR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2bRS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2bSR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o2bSS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3R	-3.6/-5.7*	2.20	B:THR934:HA, A:TYR762:O, A:LEU682:O	-	-	A:LEU 682	-
o3S	-1.2/-6.0*	123.54	A:GLY763:O	B:ARG776: NH1	-	-	A:TYR 762
o3aR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3aS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3bRR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3bRS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3bSR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o3bSS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o4R	-4.1/-5.7*	948.92	A:GLY676:HA2, B:THR934:HB, A:TYR762:O	-	-	A:LEU 682	-
o4S	-2.1/-5.7*	28.79	A:PRO672:O	-	-	A:LEU 682	-
o4aR	-1.3/-4.6*	113.11	A:GLN686:HE21, B:PHE935:HN, A:GLU677:OE2, A:SER739:OG, B:THR934:HA, B:THR934:HB	B:ARG776: NH1	-	-	A:TYR 762
o4aS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o4bRR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o4bRS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o4bSR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o4bSS	Не комплементарно с активным центром ДПД						

Код лиганда	E_{bind} , ккал/моль	K_{inh} , мкмоль/л	Н-связи	Электростатические взаимодействия	Гидрофобные взаимодействия		
					алкильные	π -алкильные	π - π -Т-стэкинг
o5R	-4.5/-5.9*	514.27	B:PHE935:HN, A:GLY676:HA1, A:GLY676:HA2, A:ALA683:HA, B:THR934:HA, B:THR934:HB, A:TYR762:O	-	-	A:LEU 682	-
o5S	-1.9/-5.5*	43.43	A:GLY674:HN, A:ALA683:HN, A:SER739:HG, B:PHE935:HN, A:GLY676:HA1, A:GLY676:HA2, A:ALA683:HA, A:TYR762:O	-	-	A:LEU 682	-
o5aR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o5aS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o5bRR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o5bRS	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o5bSR	Не комплементарно с активным центром ДПД						
o5bSS	Не комплементарно с активным центром ДПД						

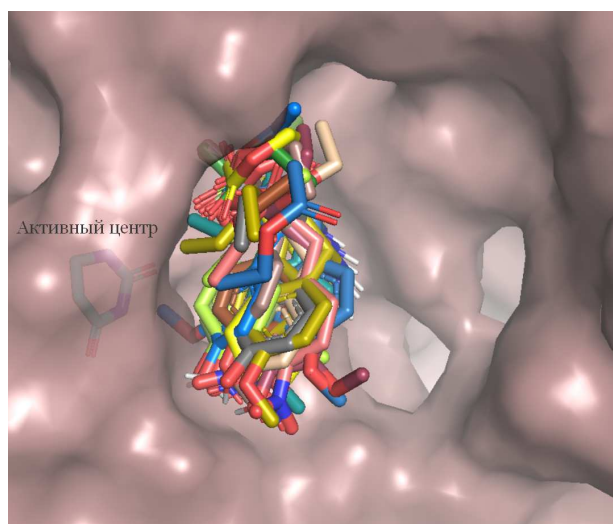


Рис. 1. Результаты позиционирования o1–o5, o1a, o2a, o3a в активном центре ДПД из печени свиньи.

Структурный анализ показал, что модификация ациклического фрагмента в положении R1 и фенильного фрагмента в положения R2, R3 способствуют снижению стерической комплементарности o1–o5, o1a–o5a, o1b–o5b с пулом связывания ДПД в

соответствии с данными AutoDock. В то же время значения E_{bind} , оцененные с использованием скоринг-функции AutoDock Vina, для соединений с довольно объемными ациклическими и циклическими заместителями различаются в пределах 1.0-1.5 ккал/моль, что не позволяет делать объективных выводов. В целом, для исчерпывающего ответа на вопрос о возможности ингибирования каталитической активности ДПД соединениями o1-o5, o1a-o5a, o1b-o5b необходимо провести соответствующие биологические испытания.

Определены потенциально биоактивные конформации соединений o1R, o1aS, o4R, o5R, а также других производных 3,4-пиримидин-2-она в пуле ДПД и факторы стабилизации их положения в нем (табл. 1). В частности, стабилизируют положение лигандов в пуле у входа в активный центр ДПД печени свиньи преимущественно водородные связи с аминокислотными остатками GLY676 (цепь A), GLU677 (цепь A), SER739 (цепь A), ARG776 (цепь B), HIS673 (цепь A) (рис. 1)

Литература

1. URL: <http://vina.scripps.edu/>.
2. Мартынова Ю.З., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Мустафин А. Г. // *Вестн. Башкирск. ун-та.* **2021**. Т. 26. №4. С. 975.
3. Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Akhmetova V.R., Galimova R.A., Agletdinov E.F., Ibragimov A.G., Kataev V.A. // *Adv. Pharm. Bull.* **2019**. V. 9, №4. P.674.