

Аюпов Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С. Докинг производных пиридоксина в активном центре холинэстераз // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2011. – Т. 153, кн. 3. – С. 107–118.

УДК 577+57.012

ДОКИНГ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

Р.Х. Аюпов, Н.И. Акберова, Д.С. Тарасов

Аннотация

В работе был проведен молекулярный докинг производных пиридоксина в структурах различных холинэстераз мыши и человека. Исследованные производные пиридоксина отличались длиной радикального хвоста (до 11 атомов углерода). В качестве контроля использовали структуры применяемых в медицине ингибиторов ацетилхолинэстераз (АХЭ) – калимина и прозерина. Докинг проводился в программе AutoDockTools. В результате вычислительных экспериментов с 204 различными комбинациями комплексов фермент – ингибитор были определены энергии средства ингибиторов к холинэстеразам (ХЭ), которые колебались от 6 до 10 ккал/моль. Производные пиридоксина показали большую энергию средства, чем контрольные ингибиторы. В случае АХЭ мыши наибольшая энергия средства обнаружена для ингибиторов с длинным радикальным хвостом. В случае ХЭ человека прямой корреляции между длиной радикального хвоста ингибитора и энергией средства не выявлено, более того, у ингибиторов с радикальным хвостом до двух углеродов энергия средства выше, чем у остальных ингибиторов. Обнаружено, что значение энергии средства ингибитора зависит от расположения его радикального хвоста в полости активного центра фермента.

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза (АХЭ), ингибиторы АХЭ, производные пиридоксина, молекулярный докинг.

Summary

R.Kh. Ayupov, N.I. Akberova, D.S. Tarasov. Docking of Pyridoxine Derivatives in the Active Site of Cholinesterases.

Molecular docking of pyridoxine derivatives in the structures of various mouse and human cholinesterases was carried out. The studied pyridoxine derivatives differed in tail length (up to 11 carbon atoms). The known acetylcholinesterase (AChE) inhibitors kalimin and proserin were used as control. The docking was conducted with the AutoDockTools program. As a result of numerical experiments with 204 different combinations of enzyme – inhibitor complexes, the affinity energies of the inhibitors to the cholinesterases (ChE), which ranged from 6 to 10 kcal/mol, were determined. The pyridoxine derivatives showed greater electron affinity than the control inhibitors. In the case of mouse AchE, the highest electron affinity was observed for the inhibitors with a long tail. In the case of human ChE, direct correlation between the length of the tail of the inhibitor and the affinity energy was not revealed; moreover, the electron affinity of the inhibitors with a tail up to two carbon atoms was higher

than that of other inhibitors. It was found that the affinity energy of an inhibitor depends on the location of its tail in the enzyme's active site cavity.

Key words: acetylcholinesterase (AChE), AChE inhibitors, pyridoxine derivatives, molecular docking.

Литература

1. *Ekström F., Hörnberg A., Artursson E., Hammarström L.-G., Schneider G., Pang Y.-P.* Structure of HI-6NSarin-Acetylcholinesterase Determined by X-Ray Crystallography and Molecular Dynamics Simulation: Reactivator Mechanism and Design // PLoS ONE. – 2009. – V. 4, No 6. – P. e5957-1–e5957-19.
2. *Cummings J.L., Vinters H.V., Cole G.M., Khachaturian Z.S.* Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities // Neurology. – 1998. – V. 51, Suppl. 1. – P. S2–S17.
3. *Whitehouse P.J., Price D.L., Clark A.W., Coyle J.T., DeLong M.R.* Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis // Ann. Neurol. – 1981. – V. 10, No 2. – P. 122–126.
4. *Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T.* Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain // Science. – 1982. – V. 215, No 4537. – P. 1237–1239.
5. *Giacobini E.* Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. – Abingdon, UK: Informa Health Care, 2000. – 270 p.
6. *Giacobini E.* Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer's disease? // Drugs Aging. – 2001. – V. 18, No 12. – P. 891–898.
7. *Giacobini E.* Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease // Neurochem. Res. – 2003. – V. 28, No 3–4. – P. 515–522.
8. *Giacobini E.* Cholinergic function and Alzheimer's disease // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2003. – V. 18, Suppl. 1. – P. S1–S5.
9. *Giacobini E.* Butyrylcholinesterase, its function and inhibitors. – London; N. Y.: Martin Dunitz Pub, 2003. – 181 p.
10. *Giacobini E.* Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives // Pharmacolog. Res. – 2004. – V. 50, No 4. – P. 433–440.
11. *Giacobini E., Spiegel R., Enz A., Veroff A.E., Cutler N.R.* Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit // J. Neural Transmission. – 2002. – V. 109, No 7–8. – P. 1053–1065.
12. *Махаева Г.Ф., Фетисов В.И., Соколов В.Б., Янковская В.Л., Горева Т.В., Малыгин В.В., Безноско Б.К., Галенко Т.Г., Коломиец А.Ф., Мартынов И.В.* Взаимодействие диалкил(а-карбометокси-б,б,б-трифторэтил)фосфатов с эстеразами млекопитающих // Биоорг. химия. – 1987. – Т. 13, № 1. – С. 33–37.
13. *Radchenko E.V., Makhaeva G.F., Malygin V.V., Sokolov V.B., Palyulin V.A., Zefirov N.S.* Modeling of the relationships between the structure of O-phosphorylated oximes and their anticholinesterase activity and selectivity using molecular field topology analysis (MFTA) // Dokl. Biochem. Biophys. – 2008. – V. 418, No 1. – P. 47–51.
14. *Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Sokolov V.B., Serebryakova O.G., Richardson R.J.* Synthesis of organophosphates with fluorine-containing leaving groups as serine esterase inhibitors with potential for Alzheimer disease therapeutics // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19, No 19. – P. 5528–5530.

15. *Cummings J.L.* Cholinesterase Inhibitors: A New Class of Psychotropic Compounds // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – V. 157, No 1. – P. 4–15.
16. *Taylor P.* Development of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease // *Neurology.* – 1998. – V. 51, Suppl. 1. – P. S30–S35.
17. *Pontecorvo M.J., Parys W.* Clinical development of galantamine: evaluation of a compound with possible acetylcholinesterase inhibiting and nicotinic modulating activity (abstract) // *Neurobiol. Aging.* – 1998. – V. 19, Suppl. 7. – P. 57.
18. *Imbimbo B.P., Martelli P., Troetel W.M., Lucchelli F., Lucca U., Thal L.J.* Efficacy and safety of eptastigmine for the treatment of patients with Alzheimer's disease // *Neurology.* – 1999. – V. 52, No 4. – P. 700–708.
19. *Стрельник А.Д.* Синтез и биологическая активность некоторых производных пиридоксина: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2010. – 128 с.
20. Protein Data Banka. – URL: <http://www.pdb.org>, свободный.
21. NanoEngineer-1.5. – URL: <http://nanoengineer-1.com/content/index.php>, свободный.
22. Chemcraft 1.5. – URL: <http://www.chemcraftprog.com>, свободный.
23. PC GAMESS (Firefly). Alex A. Granovsky, Firefly version 7.1.G. – URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>, свободный.
24. OpenBabel. – URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page, свободный.
25. VMD. – URL: <http://www.ks.uiuc.edu>, свободный.
26. AutoDockTools. – URL: <http://autodock.scripps.edu>, свободный.
27. *Яковлев В.А., Волкова Р.И.* Исследование активных центров холинэстераз с помощью фосфорорганических ингибиторов // *Докл. АН СССР.* – 1962. – Т. 146, № 1. – С. 217–220.

Поступила в редакцию
20.06.11

Аюпов Рустам Хасанович – студент кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Акберова Наталья Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: nakberov@ksu.ru

Тарасов Денис Станиславович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Казанского филиала Межведомственного суперкомпьютерного центра РАН.