

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ПРОТОНИРОВАННЫХ И НЕПРОТОНИРОВАННЫХ ЛИГАНДОВ

Борисевич С.С.

Уфимский институт химии УФИЦ Российской Академии Наук,
450054, Уфа, проспект Октября, 71,
e-mail: monrel@mail.ru

При проведении процедуры молекулярного докинга необходимо учитывать важность явления протонирования во взаимодействиях рецептор-лиганд. Результаты многочисленных экспериментов¹ убедительно свидетельствуют о том, что почти любое связывание лиганда и белка в лиганд-белковый комплекс зависит от pH среды. Это значит, что для правильного моделирования необходимо учитывать как возможность, так и невозможность образования протонированных состояний потенциальных лигандов. Например², вилдаглиптин, ингибитор DDP-IV, не только ковалентно связывается с серином 630, но и образует водородные и солевые мостики между протонированным атомом азота и рядом функциональных аминокислот (рисунок 1А).

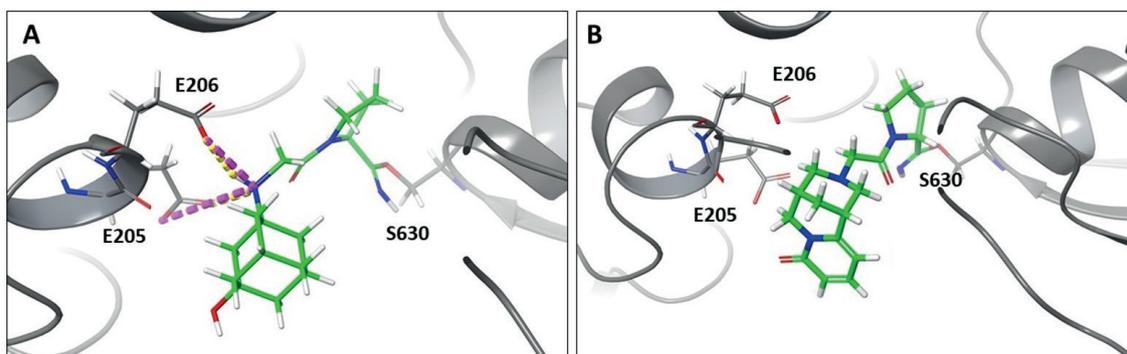


Рисунок 1. Расположение молекулы вилдаглиптина (А) и производного (-)-цитизина (В) в активном сайте дипептидилпептидазы 4 (DPP-IV).

С другой стороны, соединение, со схожим фармакофорным профилем способное к ковалентному связыванию с серином, но при физиологичных pH не протонируется, а потому «вываливается» из активного центра и не показывает активности в тестах *in vitro*. Если не учесть факт протонирования в первом случае, или бездумно учесть во втором, результаты расчетов энергии связывания будут противоречить данным биологических экспериментов. Однако вопрос о корректности учета возможности протонирования в расчетах до сих пор остается открытым.

Литература

1. Petukh M., Stefl S., Alexov E. *Curr. Pharm. Des.*, 2013, 19(23), 4182.
2. Kuranov S.O., Tsypysheva I.P., Khvostov M.V., Zainullina L.F., Borisevich S.S., Vakhitova Yu.V., Luzina O.A., Salakhutdinov N.F. *BMC*, 2018, 26(15), 4402.