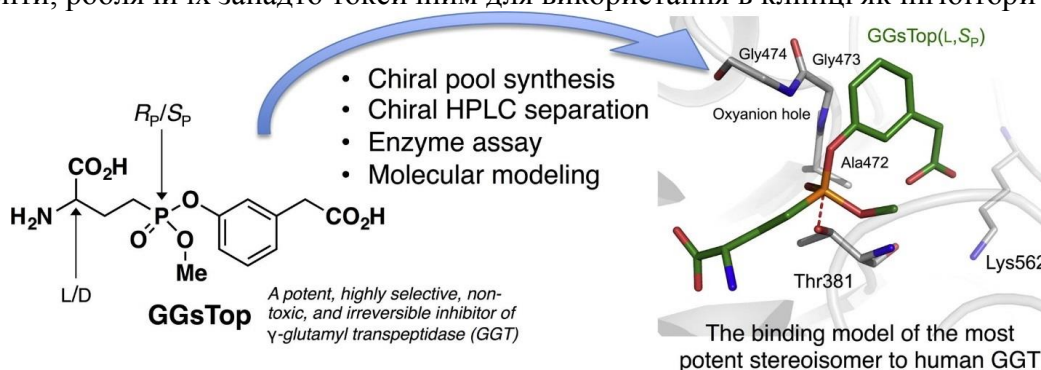


ПРОБЛЕМИ ІНГІБУВАННЯ γ -ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗИ

γ -Глутамілтрансфераза (GGT, К.Ф. 2.3.2.2.) відноситься до групи ферментів пептидаз, які каталізують передачу амінокислот між пептидами. Фермент каталізує перенесення γ -глутаміла на іншу молекулу – амінокислоту або пептид.

GGT міститься, в основному, в мембрані клітин, що володіють високою секреторною або адсорбційною здатністю: епітеліальних клітинах, що вистилають жовчні шляхи, печінкових каналцях, проксимальних каналцях нефрону, панкреатичних екзокринних тканинах і вивідних протоках, ворсинчастих клітинах тонкого кишечника. GGT1 також розщеплює γ -глутамільний зв'язок будь-якого субстрату. Такі субстрати включають як окислені, так і відновлені форми глутатіону, S-спряжені похідні глутатіону, лейкотриєну C4 і глутатіон S-оксид Нітрогену. При різних захворюваннях GGT1 індукується і неправильно локалізується, що призводить до розщеплення субстратів в сироватці і в інтерстиціальній рідині, тим самим сприяючи патології хвороби. Показано, що активність GGT1 підсилює ушкодження тканини при ішемічних та реперфузійних пошкодженнях, сприяючи гіперреактивності дихальних шляхів при астмі, ініціює метаболізм ряду кон'югатів глутатіону-S-лікарського засобу до нефротоксину і підвищує стійкість пухлин до алкилюючих агентів. Нестача ж GGT може викликати оксидантний стрес у легенях.

В даний час різними науковими групами розробляються інгібітори ферменту GGT1. Одними з перспективних інгібіторів виявилися аналоги глутамату, а саме 6-діазо-5-оксо-норлейцін (DON або ацівіціна) та 2-аміно-4-[[3-(карбоксиметил)-феніл](метил)фосфато}бутанова кислота (GGsTop), які є необоротними інгібіторами GGT1, а також серин-борат і глутамат, які конкурентно інгібують GGT1, останній показав низьку ефективність. DON і серин-борат також інгібують важливі глутамін-метаболізуючі ферменти, роблячи їх занадто токсичним для використання в клініці як інгібітори GGT1.



Були досліджений молекулярний механізм інгібування GGT1 людини для визначення можливих стратегій підвищення специфічності майбутніх інгібіторів hGGT1. Було показано, що нейтральні фосфатні диестери є більш потужними інгібіторами, ніж моноаніонні фосфатні залишки. Ці структури є першими структурами для будь-якого еукаріотичного GGT, які включають молекулу в активний центр, ковалентно пов'язану з каталітичним центром Thr-381. Структура, що зв'язана з глутаматом, показує конформацію

ферменту до вивільнення кінцевого продукту і розкриває нову інформацію про усунення атомів головного ланцюга, які утворюють оксіаніонну дірку і рух області петлі, коли активний центр зайнятий.

В данні роботі пошук потенційних інгібіторів GGT1 був здійснений на основі вже існуючих інгібіторів ферменту. Модельні структури утворені шляхом модифікації замісників у молекулі інгібіторів. Данні сполуки змодельовані у програмі PCModel 8.00.1. Структура білка взята з банку білкових моделей (PDB, структура 4Z9O).