

ЗОНДЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЛИПОКСИГЕНАЗ

Иванов И.В., Журавлев А.М., Голованов А.Б., Гроза Н.В.

*МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского 86,
e-mail: ivanov_i@mirea.ru*

Липоксигеназы (ALOXs) и их продукты, оксипирины, участвуют в процессах созревания и дифференцировки клеток, в патогенезе воспалительных, гиперпролиферативных и неврологических заболеваний. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области исследований ALOX, явление аллостерической регуляции, связанное со структурной подвижностью молекулы фермента, открыло новую страницу в области исследований ALOX. Для ALOX15, одного из наиболее детально охарактеризованного фермента этой группы предполагается, что аллостерическая регуляция ALOX15 может осуществляться: 1) за счет связывания эффекторных молекул с альтернативными сайтами в структуре ALOX15, отличными от субстрат-связывающего кармана¹, и 2) в результате образования переходных димеров², в которых один из мономеров фермента содержит молекулу эффектора в своем активном центре и является регуляторной (аллостерической) единицей, а другой мономер непосредственно участвует в катализе.

С целью изучения механизмов регуляции ферментативной активности ALOX15 и поиска сайтов связывания, участвующих в регуляции активности фермента нами предложен ряд новых фото аффинных зондов – аналогов молекулярных эффекторов (активаторов или ингибиторов ALOX15), таких как RS73, PKUMDL_MN_1001 и PKUMDL_MN_1002¹, модифицированных перфторфенилазидным фрагментом⁴. При синтезе аналогов RS⁷ показано, что использование диоксана для проведения сочетания эфиров бромкоричной кислоты с функционализированными терминальными алкинами в условиях реакции Соногаширы обеспечивает наибольший выход целевых продуктов.

Литература

1. Meng H., Dai Z., Zhang W., Liu Y., Lai L. Phys Chem Chem Phys, 2018, 20, 14785.
2. Ivanov I., Shang W., Masgrau L., Svergun D.I., Stehling S., Di Venere A., Mei G., Skrzypczak-Jankun E., González-Lafont À., Kühn H. Proteins, 2012, 80, 703.
3. Choi J., Chon J.K., Kim S., Shin W. Proteins, 2008, 70, 1023.
4. Liu L.H., Yan M. Acc Chem Res. 2010, 43, 1434

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 19-04-00082.