

© А.В.Веселовский*, А.С.Иванов, А.Е. Медведев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ДЛЯ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ АКТИВНОГО ЦЕНТРА МОНОАМИНОКСИДАЗ

А.В.ВЕСЕЛОВСКИЙ, А.С.ИВАНОВ, А.Е. МЕДВЕДЕВ

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии РАМН, Москва, 119832, Погодинская ул. 10, факс: (7)(095) 245 08 57

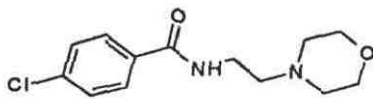
Моноаминоксидаза (МАО) - интегральный белок внешней мембраны митохондрий, катализирующий реакцию окислительного дезаминирования моноаминов в центральной нервной системе и периферических тканях. В работе обобщены данные о структуре МАО, рассмотрены подходы и методы компьютерного моделирования структуры активного центра, основанные на анализе торможения МАО селективными ингибиторами. Использование гибких молекул, имеющих большое количество конформеров, оказывается малоприменимым для моделирования. Предпочтительными являются обратимые конкурентные ингибиторы, с жесткой структурой и ограниченным числом конформеров.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, МАО, ингибиторы, компьютерное моделирование, взаимосвязь структура-активность, QSAR

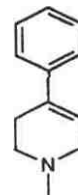
Моноаминоксидаза (МАО; К.Ф. 1.4.3.4) - интегральный белок внешней мембраны митохондрий - катализирует реакцию окислительного дезаминирования моноаминов в центральной нервной системе и периферических тканях [1]. Фермент играет центральную роль в метаболизме биогенных аминов, многие из которых выполняют нейромедиаторные функции. В организмах млекопитающих этот фермент присутствует в двух формах - МАО-А и МАО-В, которые первоначально различали по их чувствительности к ацетиленовым ингибиторам (хлоргиллину и депренилу, соответственно) и по преимущественному окислению различных типов субстратов [2, 3]. В настоящее время окончательно установлено, что МАО-А и МАО-В являются разными белками, кодируемыми различными, хотя и соседствующими генами [3, 4]. Нарушение функции моноаминоксидаз обнаружено при широком спектре нейropsychических заболеваний и расстройств, и использование ингибиторов МАО в ряде случаев оказывает положительный терапевтический эффект [5]. Поэтому поиск новых селективных ингибиторов МАО без побочных эффектов является по-прежнему актуальной задачей.

В настоящее время обнаружено большое количество ингибиторов МАО с различной селективностью действия в отношении каждого типа фермента. Многие из них найдены случайным образом и в настоящее время правил создания селективных ингибиторов для конкретного типа фермента не существует. Характерным примером может служить создание моклобемида (см. рис. 1). Первоначально его синтезировали как антигиперлипидемический препарат, однако экспериментально было обнаружено, что он является ингибитором МАО-А [2].

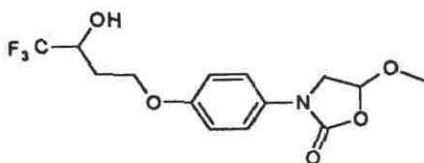
Для ускорения поиска новых лекарственных препаратов и снижения расходов при их создании в последнее время все шире применяют методы компьютерного моделирования. Одним из подходов является моделирование взаимодействия лиганда с макромолекулой мишенью для оптимизации работы на первом этапе поиска новых химических структур, обладающих необходимыми свойствами [6-9]. При компьютерном конструировании



Моклобемид



МФТП



Бефлоксатон

Рисунок 1. Формулы некоторых соединений, упоминаемых в работе.

лигандов предпочтительна ситуация когда известна трехмерная структура фермента. Анализ особенностей структуры активного центра и взаимодействия с ним известных субстратов или ингибиторов позволяет выполнить конструирование новых лигандов. К сожалению трехмерная структура MAO неизвестна, так как это мембраносвязанный фермент, склонный к агрегации, что крайне затрудняет исследование трехмерной структуры белка рентгеноструктурным или ЯМР-спектроскопическим методом.

В настоящее время изучение структуры MAO происходит в двух направлениях. Первое направление включает анализ структурных особенностей фермента: сравнительный анализ аминокислотных последовательностей MAO и других белков, использование направленного мутагенеза для поиска функционально значимых аминокислот и конструирование химерных молекул, состоящих из различных частей MAO-A и MAO-B [2, 10-16]. Второе направление связано с анализом структур известных субстратов и ингибиторов MAO для описания его активного центра фермента и поиска новых ингибиторов [17-27].

Анализ первичных последовательностей показывает высокую гомологию между MAO-A и MAO-B (около 70%) и наличие в них нескольких высококонсервативных участков [2]. Однако среди белков с известной трехмерной структурой близких гомологов по аминокислотной последовательности нет. Наблюдается лишь гомология отдельных фрагментов аминокислотной последовательности. Так с N-конца имеется участок, гомологичный с АМФ-связывающим фрагментом многих флавин-содержащих ферментов, а с С-конца - участок связывания флавина. С-конец фермента имеет повышенное содержание гидрофобных и положительно заряженных аминокислот и, по-видимому, служит для закрепления MAO в мембране [2, 10]. Анализ функциональной важности цистеинов в MAO-B показал, что замена трех из 9 цистеиновых остатков (в том числе ФАД-связывающего) на серин, аланин или гистидин приводит к потере активности фермента, тогда как для MAO-A замена цистеина, связывающего ФАД на аланин не приводит к полной потере активности [11, 12]. Опыты с химерными молекулами MAO-A и MAO-B показали, что N-конец определяет связывание ФАД, но не влияет на специфичность фермента. Для MAO-A аминокислотные остатки, определяющие активность и субстратную специфичность

белка, расположены между 161 и 375 аминокислотами, для MAO-B - 62-366 и 393-492 [13, 14, 15]. Также установлено содержание вторичных структур белка [16]. Мы использовали три стандартных метода предсказания вторичных структур по первичной последовательности, а также метод обратного фолдинга для MAO-B. Их сопоставление позволило с высокой долей вероятности определить местоположение в первичной последовательности до 90% α -спиралей, но только около 25% β -структур и 15% поворотов (неопубликованные данные). Однако этих данных недостаточно для построения модели трехмерной структуры белка.

В настоящее время наиболее перспективным направлением для анализа особенностей активного центра фермента и поиска новых ингибиторов MAO является определение взаимосвязи между активностью ингибиторов, их строением и свойствами. Ранние работы в этом направлении выявили общие закономерности для ряда ингибиторов, включающие ароматическое кольцо и боковую цепь с аминогруппой, локализованной вне плоскости кольца [17]. Обнаружение катализируемой MAO биоактивации МФТП путем его окисления до нейротоксина МФТП⁺ дало новый импульс для систематического изучения взаимосвязи структура-активность [18,19]. Так, например, было показано, что существует хорошая корреляция между эффективностью окисления субстратов MAO-B и их молекулярным электростатическим потенциалом, тогда как для MAO-A хорошей корреляции не наблюдается [20]. Для ингибиторов группы N-арилацетамидов показано, что трициклические ингибиторы проявляют повышенную селективность для MAO-A когда боковые кольца имеют ароматическую структуру, и теряют активность для обоих типов фермента если одно из внешних колец не является ароматичным [21].

В последнее время разработана и продолжает развиваться модификация метода QSAR, в которой используются представления о трехмерной структуре молекул лиганда и активного центра фермента (3D-QSAR). Для производных МФТП⁺ и ингибиторов MAO аналогов 5H-индено[1,2-с]пиридазинов данный метод позволил создать статистически достоверные модели, описывающие трехмерное распределение стерических, электростатических и гидрофобных участков в активном центре фермента, определяющих взаимодействие лиганда с мишенью [22-25]. Однако использование этого метода встречает ряд трудностей:

1. Распределение полей вокруг молекул описывает области, критичные для нековалентного связывания лиганда с мишенью, тогда как катализируемая MAO биотрансформация МФТПМ в МФТП⁺, а также механизм-активируемых ингибиторов сопровождается самоинактивацией фермента и образованием разнообразных ковалентных аддуктов, влияющих на трехмерную структуру белка. То есть происходит взаимное влияние мишени и лиганда друг на друга и как следствие этого возникает вопрос о корректности получаемых распределений полей. То же можно сказать и о прочносвязанных ингибиторах, влияющих на структуру активного центра.
2. Отсутствуют данные о расположении лигандов в активном центре, что создает сложность включения в единый анализ веществ, относящихся к различным химическим классам (неизвестны правила выравнивания их между собой);
3. Практически невозможно сопоставление 3D-QSAR полей, полученных в разных моделях. Так полученные одной группой авторов модели для производных МФТП [23] и ингибиторов MAO аналогов 5H-индено[1,2-с]пиридазинов [24] трудно сопоставить друг с другом.
4. Неопределенным моментом в построении 3D-QSAR моделей распределения трехмерных полей является отсутствие данных о конформации ингибиторов, в которой они связываются в активном центре. Использование "гибких" молекул (способных принимать различные

конформации) затрудняет анализ функционально значимых свойств и определении размеров активного центра. В зависимости от используемых в анализе конформеров можно получить различные модели активного центра, однако при этом трудно определить, какая из них будет соответствовать действительности. В качестве примера можно привести высокоэффективный ингибитор MAO-A бефлоксатон [27] (рис.2), который, как предполагают,

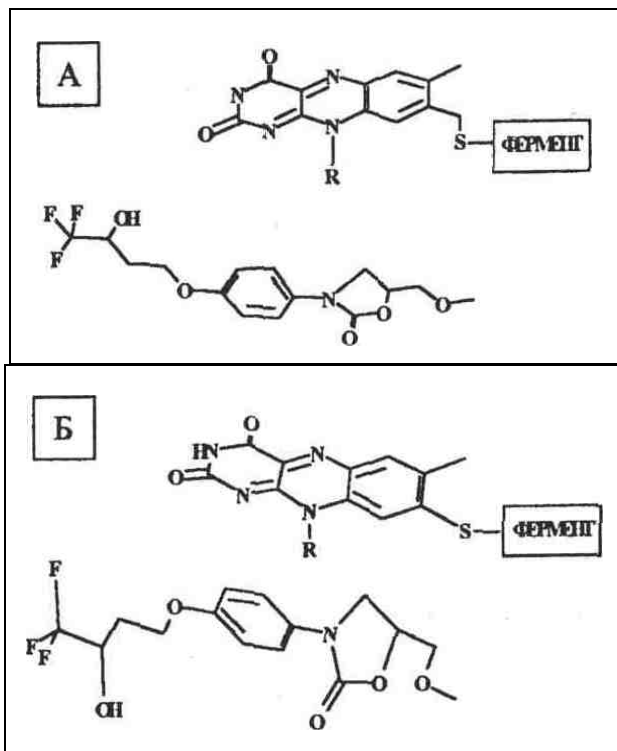


Рисунок 2. Модель взаимодействия бефлоксатона с кофактором ФАД.

А. Модель, предложенная в [27] с изменениями.

Б. Наша альтернативная модель, в которой кольца бефлоксатона расположены перпендикулярно друг другу.

помимо π -электронного взаимодействия с кофактором ФАД имеет еще два участка связывания с белковой частью фермента. Сама структура этого ингибитора имеет не менее 4 участков, в которых возможно изменение конформации молекул. Авторы, основываясь на кристаллографической структуре бефлоксатона (в кристалле он образует пакет из двух молекул, у которых оксазолидиновый мотив имеет планарную конформацию) предложили модель взаимодействия этого ингибитора с ФАД. По этой модели бефлоксатон связывается с ФАД также в планарной конформации (рис.2, А). Однако наше моделирование этого взаимодействия показало, что близкая величина энергии связывания ингибитора с ФАД наблюдается, когда кольца в бефлоксатоне расположены перпендикулярно друг другу (рис.2, Б).

Исходя из этих ограничений нами развивается подход в компьютерном моделировании активного центра MAO, который основан на следующих положениях:

1. Использовать обратимые конкурентные ингибиторы, которые не претерпевают MAO-зависимой модификации;
2. Использовать преимущественно "жесткие" (с ограниченной подвижностью) молекулы, обладающие ограниченным набором конформеров;

3. Наиболее важны стерические факторы (особенно при использовании жестких молекул), поскольку именно они определяют может ли лиганд поместиться в активном центре;
4. Использовать ингибиторы с известными ингибиторными свойствами для МАО-А и МАО-В, для которых биохимически доказан конкурентный обратимый тип взаимодействия.

Это дает возможность сопоставления полученных моделей для выявления особенностей активных центров в обоих типах фермента и прогнозирования селективности новых ингибиторов.

Мы исследовали ряд ингибиторов - аналогов индола и изатина [25,26]. Эти соединения обладают жесткой структурой ядра молекул, имеют короткие заместители с низкой (в большинстве случаев) конформационной подвижностью и являются полностью обратимыми ингибиторами (табл.1). Анализ ингибиторной активности этих соединений для МАО-А и МАО-В показал, что они могут быть условно разделены на две группы. К первой группе относятся производные с заместителями по С2 или С3 положениям в изатине; ко второй - аналоги с заместителями по С5. Для соединений из первой группы было показано, это соединение будет проявлять высокую ингибиторную активность при наличии плоского заместителя, расположенного в плоскости индольного ядра. Химическая природа заместителя при этом не очень важна. Все соединения, проявляющие ингибиторную активность в отношении МАО-А, имеют максимальные размеры 11,5x5,6x1,8 Å. Причем для заместителя, содержащего фенольное кольцо, уменьшение ингибиторной активности наблюдается в том случае, когда модификация этого кольца изменяет плоскую геометрию молекулы. Любой заместитель по С3 ухудшает ингибиторные свойства изатиновых производных для МАО-В. Для МАО-В также прослеживается необходимость плоского расположения заместителя и общие размеры молекулы не должны превышать 8,5x5,1x1,8 Å. Кроме того для проявления ингибиторной активности для МАО-В важно распределение электронной плотности в молекулах. Так в случае фенольных заместителей наибольшая активность наблюдается у соединений с повышенной электронной плотностью в фенольном кольце.

Производные изатина с заместителями по С5 также соответствовали размерам, необходимым для проявления ингибиторной активности для МАО-А. Отсутствие прямой корреляции между активностью и длиной углеводородной цепи заместителя может быть связано с наличием нескольких конформеров этих ингибиторов. Для МАО-В различия в ингибиторной активности производных индола и изатина, по-видимому, связаны с различием в распределении электронной плотности в молекулах.

Это сопоставление активностей производных изатина и индола для МАО-А и МАО-В свидетельствует о различиях в структуре активного центра обоих ферментов. Показано, что использование жестких молекул полезно для оценки размеров полости активного центра и важности стерических факторов для проявления активности соединений. В тоже время исследование молекул с несколькими гибкими связями сразу резко затрудняет интерпретацию полученных результатов (например, 5-бутилизатин).

С использованием модуля CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis - сравнительный анализ молекулярных полей) были построены 3D-QSAR модели для производных индола и изатина [26]. На рисунках 3 и 4 в качестве примера приведено распределение стерических (рис. 3) и электростатических (рис. 4) полей для МАО-А. Для наглядности на рисунках показана молекула 2-фторфенил-метиленизатина, являющаяся хорошим ингибитором для МАО-А и плохим для МАО-В. Полученные результаты по распределению полей в основном совпадают с предсказанными особенностями активных центров МАО-А и МАО-В. Так в модели для МАО-А неблагоприятные стерические поля располагаются вокруг места связывания молекул, показывающие что увеличение размера

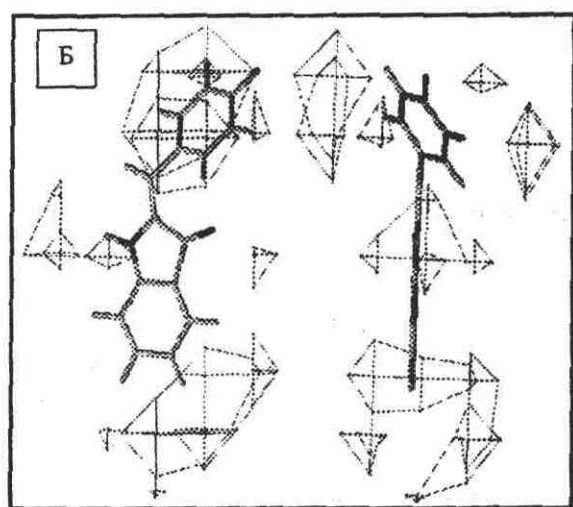
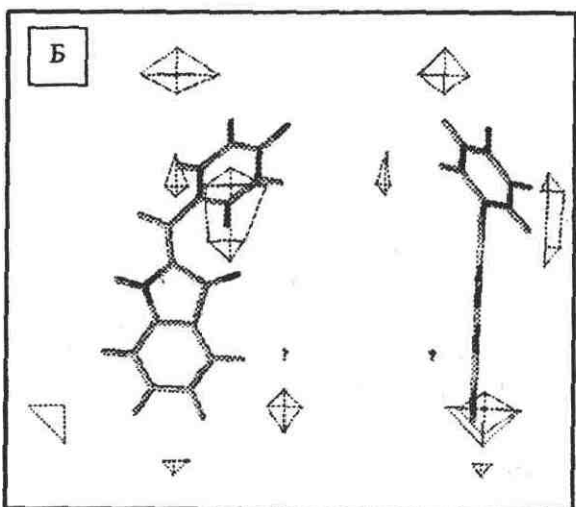
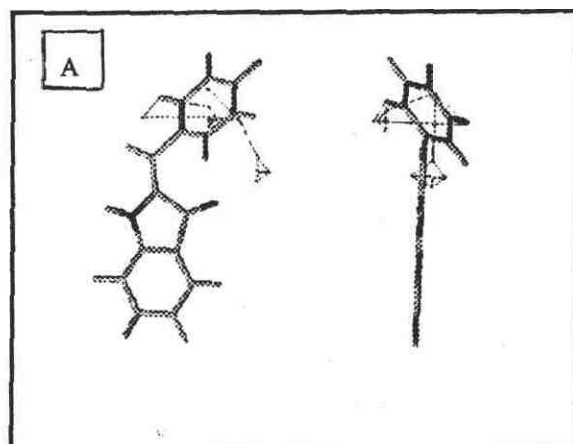
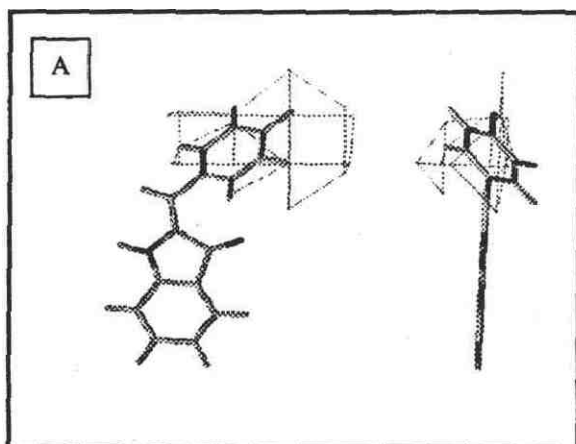


Рисунок 3

Рисунок 4

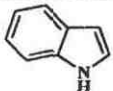
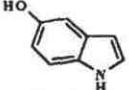
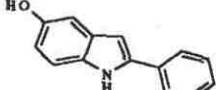
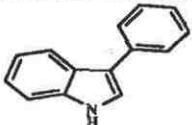
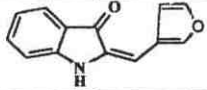
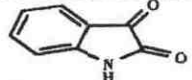
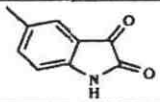
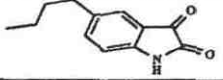
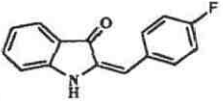
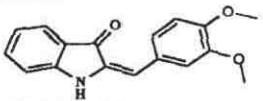
Контурные карты распределения электростатических полей в 3D-QSAR+CoMFA модели для MAO-A производных индола и изатина.

На рисунке представлен 2-фторфенилметиленизатин - эффективный ингибитор для MAO-A и слабый для MAO-B. А. Области, наличие в которых заместителей увеличивает ингибирующие свойства молекул. Б. Неблагоприятные области для заместителей.

Контурные карты распределения электростатических полей в 3D-QSAR+CoMFA модели для MAO-A производных индола и изатина.

На рисунке представлена 2-фторфенилметиленизатин - эффективный ингибитор для MAO-A и слабый для MAO-B. А. Области, нахождение в которых положительных зарядов увеличивает ингибирующие свойства соединений; Б. Области, нахождение в которых отрицательных зарядов увеличивает ингибирующие свойства соединений.

Таблица. НЕКОТОРЫЕ ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ MAO - ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА И ИЗАТИНА

СТРУКТУРА	ИНГИБИТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ IC ₅₀ (мкМ)		РАЗМЕРЫ (X x Y x Z) (Å)
	MAO-A	MAO-B	
	200	100	6.7x5.0x0
	600	600	6.8x5.0x0
	71	>1000	11.4x5.0x0
	4	20	11.0x5.0x0
	4	447	11.3x5.1x0
	56	8	6.7x5.0x0
	16	1	8.0x5.0x0
	6	54	10.5x5.1x1.8
	4	>1000	12.1x5.0x0
	45	20	13.5x5.5x4.5

ингибитора как в длину, так и в ширину (отклонение C2 заместителя от планарности к индольному ядру) приведет к снижению ингибиторных свойств. В тоже время наличие самого заместителя является благоприятным фактором. Так же эта область благоприятна для заместителей с отрицательными зарядами. У заместителя по C5 находится область, благоприятная для положительных зарядов. То есть для увеличения ингибирующей активности заместитель должен иметь положительный заряд и быть или коротким, или достаточно гибким, чтобы иметь возможность принять конформацию, огибающую данное стерическое препятствие. Примером может быть 5-бутилизатин.

3D-QSAR+CoMFA анализ для ингибиторной активности MAO-B производных индола и изастина, как и в предыдущем исследовании, выявил важность распределения

электронной плотности в индольном ядре (рис. 4). Отчетливо видно, что для увеличения ингибиторной активности желательно перераспределение электронной плотности таким образом, чтобы ароматическое кольцо индола имело повышенный отрицательный заряд, а азот в пятичленном кольце и С3 заместитель имели наоборот - пониженный.

При моделировании всегда возникает вопрос насколько полученные модели соответствуют действительности. В другой лаборатории было показано, что конденсация изатина по кислороду, связанному с С3 приводит к резкому снижению ингибиторной активности этого соединения для МАО-В [28]. Предсказание активности этих веществ с помощью нашей модели показало снижение ингибиторных свойств в несколько раз. То есть можно предполагать, что полученная модель отражает структуру активного центра фермента.

Сопоставление выводов, полученных двумя разными методами моделирования, взаимно согласуются между собой. Но если по первому методу можно получить общие представления об активном центре и особенностях свойств ингибиторов, то метод 3D-QSAR позволяет представить более детальное распределение свойств и предсказывать активность новых соединений.

Таким образом подход, при котором используются жесткие молекулы, позволяет успешно получать модели распределения полей вокруг места связывания данных ингибиторов, которые отражают свойства активного центра, и обладают прогностической силой.

Большинство известных в настоящее время ингибиторов МАО являются "гибкими", то есть веществами с большим количеством связей, по которым возможно изменение конформации молекулы (множество конформеров). При этом разница в энергиях этих конформеров невелика и заранее предсказать в какой конформации эти ингибиторы связываются в активном месте не представляется возможным. В качестве примера можно привести данные из статьи Kruger et al [29], где использовались соединения ряда оксадиазолонов (рис. 5), проявляющие высокую ингибиторную активность для МАО-В. Они имеют общую структуру ядра, но при этом возможно изменение конформации молекул по 6-7 связям. В этом случае может существовать огромное число конформеров, однако конформация, в которой происходит взаимодействие ингибитора с активным центром,

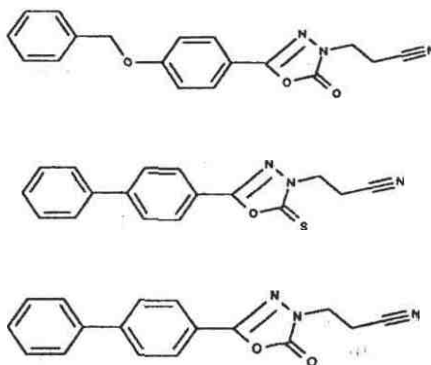


Рисунок 5. Ингибиторы МАО-В из ряда оксадиазолонов [29].

остается абсолютно неизвестной. Авторы статьи, в частности, объясняют повышенную активность соединений с оксиметильной группировкой большей площадью контакта молекул в активном центре, хотя это может быть также объяснено принятием более выгодной конформации данных молекул из-за наличия дополнительного атома, увеличивающего гибкость молекулы в данном месте. В частности ригидные, молекулы, лишённые

оксигруппы, имеют размеры, превышающие оптимальные (по крайней мере по осям X и Y) размеры ингибиторов, определенные нами ранее для MAO-B [26].

Моделирование действия обратимых ингибиторов позволяет рассматривать только те силы, которые участвуют в связывании лиганда с мишенью, не принимая во внимание процесс активации ингибитора, образование реакционных продуктов и механизм их взаимодействия с активным центром. Использование молекул с ограниченной конформационной подвижностью позволяет избежать большинства проблем, связанных с неопределенностью в выборе конформера, используемого в анализе. Это в свою очередь накладывает ограничения на размеры лигандов, используемых в анализе, поскольку они становятся критичными для входа и расположения в активном центре. С одной стороны, это ограничение данного подхода, но с другой - позволяет оценить размеры активного центра. Кроме того, использование жестких молекул позволяет, по-видимому, достоверно оценить распределение свойств в районе связывания данного класса ингибиторов в активном центре. Об этом свидетельствует тот факт, что построенные модели с удовлетворительной точностью предсказывают ингибиторную активность соединений, не участвовавших в построение данной модели.

Собственные результаты были получены при финансовой поддержке Министерства науки подпрограммы "Создание новых лекарственных средств" грант 04.01.03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorkin V.Z. Amine Oxidase in Clinical Research. 1983. Pergamon Press. Oxford.
2. Cerusa A.N., Pletscher A. // *Prog. Drug Res.* 1992. V. 38. P. 171-297.
3. Shih J. In: Monoamine Oxidase: basic and clinical aspects; Yasuhara H., Parvez S. H., Oguchi K., Sandler M., Nagatsu T. Eds; VSP: Utrecht, 1993, P. 15-22.
4. Bach A. W. J., Lan N. C., Johnson D. L., Abell C. W., Bembeneck M. K., Kwan S. W., Seeburg P. H., Shih J. H. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, 85, P. 4934-4938.
5. Kopin I.J. // *Biog. Amines.* 1993. V. 9. P.355-365.
6. Иванов АС. Люлькин Ю.А., Скворцов В.С., Румянцев А.Б. // *Вестник РАМН.* 1995. N 12. С. 51-56.
7. Арчаков А.И., Иванов А.С. // *Вестник РАМН.* 1996. N 1. С. 60-63.
8. Jackson K.C. // *Curr. Opin. Biotech.* 1995. V. 6. P. 646-651. Bohm H.-J. // *Curr. Opin. Biotech.* 1996. V. 7. P. 433-436.
9. Powell J.F. // *Biochem. Soc. Trans.* 1991. V.19. P. 199-201.
10. Wu H., Chen K., Shin J.C. // *Mol. Pharmacol.* 1993. V. 43. P. 888-893.
11. Hiro I., Tsugeno Y., Ogata F., Ito A. // *J. Biochem.* 1996. V. 120. P. 759-765.
12. Gottowik J., Malherbe P., Lang G., Daprada M., Cesura A.M. // *Eur. J. Biochem.* 1995. V. 230. P. 934-942.
13. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. // *J. Neurochem.* 1996. V. 66. P. 797-803.
14. Grimsby J., Zentner M., Shih, J.C. // *Life Sci.* 1996. V. 58. P. 777-787.
15. Wouters J., Ramsay R., Goormaghtigh E., Ruysschaert J.M., Brasseur R., Durant F. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. V. 208. P. 773-778.
16. Zeller E.A., Arota K.L, Gurne D.H., Hiiprikar S.V. In: Monoamine Oxidase: Structure, function and Altered Function. Eds. Singer T.P., Von Korff R.W., Murphy D.L. 1979, P. 101-120. Academic Press. New York.
17. Maret G., Tayar N. E., Corrupt P. A., Testa B., Jenner P., Baird M. // *Biochem. Pharmacol.* 1990. V. 40. P. 783-792.

18. *Efange S. M. N, Boudrean R. S. // J. Comput.-Aided Mol. Des. 1991. V. 5. P. 405-417.*
19. *Sanz F., Martin M., Lapena F., Manaut F. // Quant. Struct.-Act. Relat. 1986. V. 5. P. 54-57.*
20. *Harfemst M., Joyner C.T., Mize P.D., White H.L. // J.Med.Chem. 1994, V. 37. P. 2085-2089.*
21. *Maret G., Tayar N.E., Carrupt P.-A., Testa B., Jenner P., Baird M. // Biochem. Pharmacol. 1990 V. 40. P. 783-792.*
22. *Altomare C., Corrupt P. -A., Gaillard P., Tayar N. E., Testa B., Carotti A. // Chem. Res. Toxicol. 1992. V. 5. P. 366-375.*
23. *Thull U., Kneubuhler S., Gaillard P., Corrupt P.A., Testa B., Altomare C., Carotti A., Jenner P, Mcnaught K.S.P. // Biochem. Pharmacol. 1995 .V. 50.P. 869-877.*
24. *Kneubuhler S., Thull U., Altomare C, Carta V., Gaillard P., Corrupt P.A., Carotti A., Testa B. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 3874-3883.*
25. *Medvedev A. E., Ivanov A.S., Kamyshanskaya N. S., Kinkel A. Z., Moskvitina T. A., Gorkin V. Z, Li N. Y., Marshakov V.Yu. // Biochem. Mol. Biol. Internat. 1995. V. 36. P. 113-122.*
26. *Medvedev A. E., Ivanov A. S., Veselovsky A. V., Skvortsov V. S., Archakov A. I. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1996. V. 36. P. 664-671.*
27. *Wouters J., Moureau F., Vercauteren D.P., Evrard G., Durant F., Koenig J.J., Ducrey F., and Jarreau F.X. // J. Neural. Transmission-Suppl. 1994. V.41. P. 313-319.*
28. *Rajesh K., Romesh C. B., Mahmood A., Parvez S. H. // Biog. Amines 1994. V. 10. P. 473-485.*
29. *Kruger M.J., Mazouz F., Ramsay R.R., Milcent R., Singer T.P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. V. 206. P. 556-562.*

THE USE SELECTIVE INHIBITORS FOR COMPUTER MODELING OF MONOAMINE OXIDASES ACTIVE SITE.

A.V. VESELOVSKY, A.S. IVANOV, A.E. MEDVEDEV

INSTITUTE OF BIOMEDICAL CHEMISTRY, 10 Poqodinskaya street, Moscow, 119832 Russia
fax: (095) 2450857

Monoamine oxidase (MAO) is an integral protein of the outer mitochondrial membrane, catalysing the reaction of oxidative deamination of monoamines in the central nervous system and peripheral tissues. The present paper reviews data on the structure of MAO, approaches and methods of computer modeling of active site structure, based on the analysis of MAO inhibition by selective inhibitors. Flexible molecules, possessing many conformers. are useless for computer modeling. Competitive fully reversible MAO inhibitors with rigid structure and limited number of conformers are preferential compounds for these studies.

Key words: Monoamine oxidase, MAO, inhibitors, computer modeling, structure-activity relationship, QSAR