

УДК 577.158.2
©Коллектив авторов

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОНОАМИНОКСИДАЗ

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

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Москва, ул. Погодинская, 10; тел.: +7-499-245-0768; факс: +7-499-245-0857;
эл. почта: veselov@ibmh.msk.su

Обобщены результаты многолетней работы по исследованию структуры активных центров моноаминоксидаз (МАО) методами компьютерного моделирования, выполненных в Институте биомедицинской химии (ИБМХ). МАО присутствует в организме млекопитающих в виде двух высокоомологичных белков (МАО А и МАО Б), отличающихся по субстратной специфичности, ингибиторной селективности и другим свойствам. Показано развитие подходов по моделированию структуры активных центров ферментов с неизвестной пространственной структурой на основе селективных ингибиторов. Отправной точкой исследований послужила обнаруженная зависимость между геометрическими размерами конформационно жёстких молекул ингибиторов и величиной их ингибиторной активности. Последующие работы привели к созданию модели слепка активного центра, который отражал геометрические размеры и форму активного центра. Показана возможность его использования для поиска новых ингибиторов в молекулярных базах данных. Приведены результаты работы по поиску селективных и неселективных ингибиторов МАО. Проведено сравнение полученных моделей со структурой активных центров кристаллических структур МАО, полученных позднее.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, МАО, компьютерное моделирование, активный центр, ингибиторы.

DOI: 10.18097/PBMC20156102265

ВВЕДЕНИЕ

Одним из новых направлений, которые активно начали развиваться с приходом А.И. Арчакова в ИБМХ было внедрение компьютерных технологий и молекулярного моделирования в биохимические исследования. И одним из основных объектов исследования структуры и свойств ферментов с использованием методов молекулярного моделирования стала моноаминоксидаза (МАО, КФ 1.4.3.4) – флаavin-зависимый фермент, катализирующий реакцию окислительного дезаминирования медиаторных аминов в центральной нервной системе и периферических тканях, и являющийся мишенью широкого круга фармакологических препаратов, объединённых в группу ингибиторов МАО.

Исследования МАО в ИБМХ имеют давнюю традицию. Начались они ещё при В.Н. Ореховиче в лаборатории биохимии аминов и других азотистых оснований под руководством чл.-корр. РАН В.З. Горкина. Исходно исследования, проводимые в ИБМХ, были направлены на изучение биохимических особенностей МАО в норме и при патологии, а также анализа действия

фармакологических препаратов, проявляющих свойства ингибиторов МАО. Так, в лаборатории В.З. Горкина было обнаружено, что окислительная модификация МАО (А) сопровождается изменением субстратной специфичности этого фермента и его чувствительности к специфическим ингибиторам [1-3]. При этом окисленный фермент проявлял повышенную чувствительность к протеазам [3-5]. Другим важным направлением исследований был анализ ингибиторной активности различных групп химических соединений с целью поиска новых эффективных ингибиторов МАО и исследования механизмов действия существующих фармакологических препаратов. Именно в лаборатории В.З. Горкина было показано, что отечественные антидепрессанты пирозидол и тетриндол избирательно тормозят МАО А [6, 7].

МАО – интегральный белок внешней мембраны митохондрий, существующий в организме млекопитающих в двух формах МАО А и МАО Б, которые кодируются разными, хотя и высоко гомологичными генами [8, 9]; эти формы различаются по чувствительности к ингибиторам и по преимущественному окислению различных субстратов [10, 11]. Изменение активности этого

* - адресат для переписки

фермента обнаружено при многих нервно-психических расстройствах [10-13] и ингибиторы MAO оказывают выраженный терапевтический эффект. Ингибиторы MAO А (такие как моклобемид, брoфаромин, пиразидол, тетриндол и др.) нашли свое применение в качестве антидепрессантов, а некоторые ингибиторы MAO Б (например, депренил, расагилин) применяются для лечения болезни Паркинсона [14-16].

Сложность изучения структурных особенностей активного центра MAO заключалась в том, что этот гидрофобный фермент долгое время не поддавался кристаллизации. Поэтому нами был разработан оригинальный подход, использующий информацию об активности ингибиторов MAO А и MAO Б для анализа структур активных центров и выявления различий у этих ферментов.

1. ПЕРВЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ИНГИБИТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТ РАЗМЕРОВ ИНГИБИТОРОВ

Отправной точкой наших исследований стало наблюдение, что у конформационно жёстких производных индола и изатина, действующих в качестве конкурентных ингибиторов MAO (то есть действующих на активный центр), существует зависимость между геометрическими размерами и величиной их ингибиторной активности [17]. Это позволило предложить подход по оценки эффективности ингибиторов: если соединение может поместиться в ячейку определённого размера, то оно может ингибировать данный фермент. Для производных индола и изатина размер ячейки MAO А составлял $14,2 \times 5,6 \times 1,8$ Å, размер ячейки для MAO Б оказался меньше – $8,5 \times 5,1 \times 1,8$ Å.

Результатом этого анализа аналогов индола и изатина стала первая, во многом интуитивная модель активного центра MAO [18]. Эта модель предсказывала структуру активного центра в виде сендвича, в котором ингибитор располагается между оксазолиновым кольцом флавина и белковой цепью, но последующее сопоставление этой модели с пространственными структурами MAO показало, что она была далека от реальности. Тогда эта модель укладывалась в широко распространенное представление, что субстраты и ингибиторы своим ароматическим кольцом располагаются параллельно оксазолиновому кольцу флавина, и комплекс удерживается π - π взаимодействиями [19]. Тем не менее, в 1997 году нами было показано, что близкие по энергии комплексы между кольцом флавина и ингибиторами MAO могут образовываться, когда ингибитор располагается перпендикулярно фламину [20], что в последствии и было подтверждено на кристаллических структурах этого фермента.

Обнаруженная закономерность между эффективностью ингибиторов и их размерами (способностью поместиться в ячейку) для аналогов индола и изатина позже была подтверждена нами для производных пиразинакарбазола [21]. Однако, такая зависимость для всего набора

ингибиторов наблюдалась только для MAO А, тогда как в отношении MAO Б это было справедливо исключительно для жёстких соединений с ограниченной подвижностью заместителей вдоль длинной оси молекул. Для гибких ингибиторов такой закономерности не наблюдалось, что могло быть следствием изменения конформации гибких молекул, в результате чего они помещались в активном центре в изогнутой конформации (рис. 1); это предположение подтверждалось данными из других лабораторий [22, 23]. Последнее позволило сформулировать важное требование к используемым для такого рода исследования соединений: адекватное моделирования активного центра MAO может быть проведено только с использованием обратимых конкурентных ингибиторов MAO, имеющих преимущественно “жёсткую” (с ограниченной конформационной подвижностью) структуру и ограниченный набор конформеров.

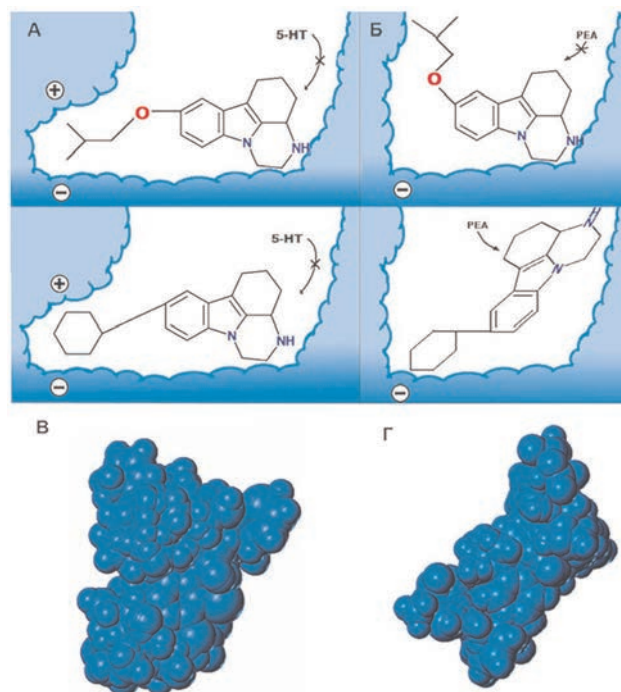


Рисунок 1. Модели активного центра MAO А и Б. А, Б - модели, построенные на основе 3D-QSAR+CoMFA моделей производных пиразинакарбазолов (из [21], с изменениями); В,Г - модели слепков MAO (из [25, 26], с изменениями); А, В - MAO А, Б, Г - MAO Б.

2. 3D-QSAR И COMFA АНАЛИЗ

Для более детального исследования структуры активных центров MAO А и MAO Б был проведён 3D-QSAR и CoMFA анализ производных пиразинакарбазола, индола и изатина, а также производных карбобензоксиэтиламина [21, 24]. 3D-QSAR + CoMFA анализ производных пиразинакарбазола позволил построить более детальные модели активных центров MAO А и MAO Б (рис. 1А,Б) [21]. Согласно этим моделям, активный центр MAO А в области заместителей С-8

пиразинокарбазолов имеет длинную, вытянутую полость (щель), в которой могут прочно связаться длинные гибкие (рис. 1А, сверху) или жёсткие (рис. 1А, снизу) заместители. В случае МАО Б этот регион более короткий (рис. 1Б), поэтому длинные жёсткие аналоги не могут “комфортно” расположиться в активном центре и легко вытесняются субстратами МАО Б (рис. 1Б, снизу). Гибкие же ингибиторы могут связываться в активном центре МАО Б в компактной изогнутой конформации (рис. 1Б, сверху). Данная модель позволила объяснить причину более высокой эффективности гибких ингибиторов МАО Б, по сравнению с их жёсткими аналогами.

Сравнение данной модели с пространственной структурой МАО Б показало, что модель правильно предсказывала ограничение по длине ингибиторов, что заставляет длинные гибкие ингибиторы изменять конформацию для эффективного связывания с активным центром. Самое существенное отличие построенной нами модели от реальной кристаллической структуры активного центра МАО Б заключалось в том, что модель предполагала широкий, короткий и достаточно открытый активный центр, тогда как в действительности он представляет собой изогнутый канал.

3. ПОСТРОЕНИЕ СЛЕПКА АКТИВНОГО ЦЕНТРА

Описанная выше модель и ряд 3D-QSAR + CoMFA моделей не позволяли в полной мере представить структуру активных центров МАО А и МАО Б. Поэтому для более детального описания активных центров МАО нами был предложен другой подход по моделированию 3D структуры активных центров ферментов с неизвестной пространственной структурой. Этот подход был назван нами “построение слепка активного центра”, а получающая модель – слепком активного центра [25].

В основе данного подхода лежит постулат, что между структурой активного центра мишени

и структурой его лиганда должна наблюдаться стерическая комплементарность. В этом случае, совокупность поверхностей лигандов фермента, совмещенных в одной трехмерной модели в биологически активных позициях и конформациях, должна отражать структуру участка связывания ингибиторов в активном центре.

Построение слепка активного центра состоит из двух этапов. На первом этапе необходимо определить основные фармакофорные точки для лигандов из разных химических классов и правила их выравнивания. Второй этап более трудный и менее определённый, поскольку он включает поиск взаимного пространственного расположения боковых радикалов у разных соединений.

Данный подход был применен для построения слепков активных центров МАО А и МАО Б [25, 26]. Сопоставление слепков между собой показало, что у МАО А он больше, чем у МАО Б (рис. 1В, Г), что совпадало с рядом литературных данных [22, 27, 28].

В 2002 года появилась первая пространственная структура комплекса МАО Б с ковалентно связанным ингибитором паргилином (PDB код 1gos) (рис. 2) [29]. Активный центр МАО Б представляет собой протяжённый канал, изогнутый около FAD. Он образован алифатическими и ароматическими аминокислотными остатками, которые формируют гидрофобное окружение, что хорошо согласовалось с ранними данными, полученными при анализе свойств субстратов и ингибиторов этого фермента [30-33]. Вход в активный центр МАО Б расположен со стороны мембраны, рядом с которым находится дополнительное место связывания субстрата, прикрытое от водного окружения петлёй. Предполагают, что эта петля может действовать как воротный механизм, определяющий поступление субстрата в канал активного центра [29]. В свою очередь эта петля контактирует с мембраной, в результате чего состояние мембраны может влиять на эффективность работы фермента.

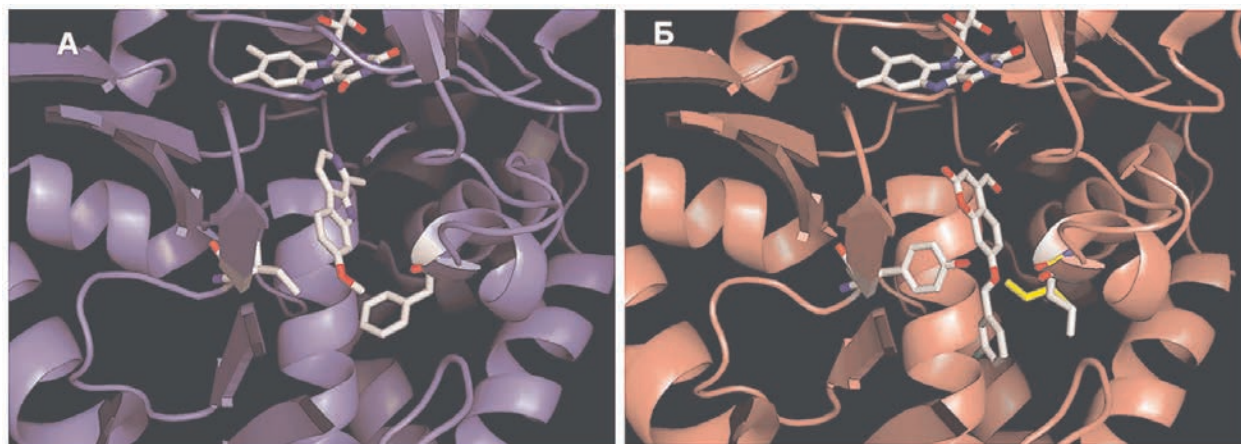


Рисунок 2. Структура активных центров МАО А и Б. А - комплекс МАО А с гармином (код PDB 2z5x), остатки F208 и I333 показаны в виде палочной модели; Б - комплекс МАО Б с ингибитором 7-(3-хлорбензокси)-4-карбоксальдегидкумарином (код PDB 2v60), остатки I199 и Y326 показаны палочной моделью, белым цветом; жёлтым - закрытая конформация I199 в комплексе с изатином (код PDB 1oja).

В настоящее время известно 45 кристаллических структур комплексов MAO А и Б с обратимыми и необратимыми ингибиторами. Часть из них были получены случайным образом. Так, комплекс с 1,4-дифенил-2-бутеном был получен при попытке кристаллизации MAO Б с амфетамином. Однако вместо планируемого комплекса в кристалле был обнаружен 1,4-дифенил-2-бутен, который выделялся из полистирольной лабораторной посуды, использованной для кристаллизации фермента. Комплекс с лауридиметиламин N-оксидом был получен при попытке кристаллизовать структуру MAO Б без лиганда, а лауридиметиламин N-оксид был использован в качестве детергента. Анализ кристаллической структуры показал, что вместо свободной формы фермента был получен кристалл с молекулой детергента в активном центре. Остаток Pe199, роль которого вызвала столько дискуссий [34, 35], выполняет воротную функцию, разграничивающий активный центр фермента на субстрат-связывающую область и на его канал. Конформация этого остатка зависела от длины связывающегося ингибитора (рис. 2Б).

Появление пространственной структуры MAO Б позволило провести прямую проверку эффективности предложенного метода и достоверности модели слепка MAO Б.

Сопоставление модели слепка MAO Б с активным центром этого фермента показывает, что данная модель правильно предсказывает основные структурные особенности активного центра. Так, правильно были предсказаны размеры полости активного центра, его вытянутая форма, изгиб около флавинового кофактора. Основное отличие слепка от активного центра заключалось в диаметре “цилиндра” активного центра – в модели слепка он был больше. Причин этого несоответствия может быть несколько. Основная, по-видимому, заключается в том, что структура активного центра MAO Б “подстроилась” под структуру необратимого ингибитора, паргилина, с которым фермент был кристаллизован. Взаимодействие этого ингибитора с активным центром привело к некоторому изменению структуры активного центра, в результате чего он стал уже. На это указывают данные, что многие известные эффективные ингибиторы MAO Б не помещались в полости активного центра в этой кристаллической структуре фермента (Веселовский, неопубликованные данные). На достаточно высокую лабильность активного центра MAO Б указывают сопоставление пространственных структур MAO Б с разными ингибиторами. С другой стороны, взаимодействие белка с лигандом может сопровождаться изменением конформации самого лиганда, тогда как при построении слепка используются конформации, рассчитанные в вакууме. Это может быть другой причиной различия формы слепка и реальной кристаллической структуры активного центра.

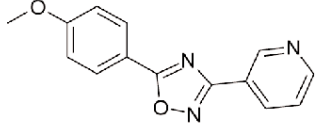
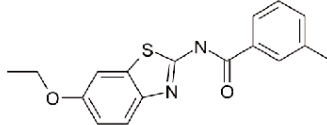
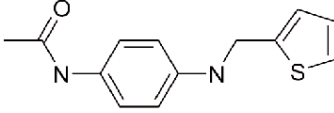
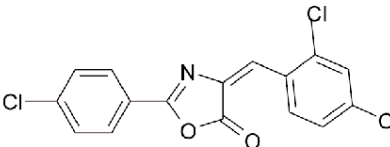
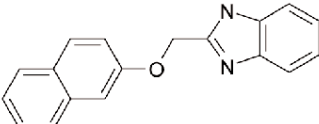
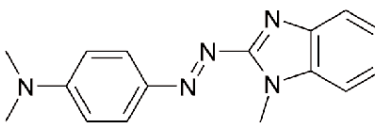
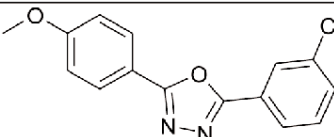
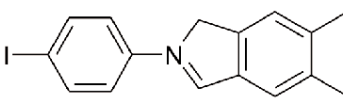
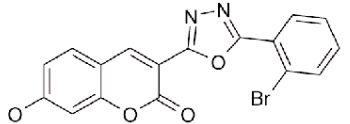
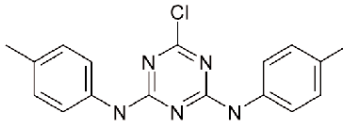
4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЛЕПКА АКТИВНОГО ЦЕНТРА MAO А ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ

Построенный нами слепок MAO А позволил впервые провести поиск новых ингибиторов MAO А в молекулярной базе данных с использованием метода молекулярного докинга [36]. Для этого была построена поверхность вокруг слепка MAO А, после чего ингибиторы, образующие слепок, были удалены, что привело к формированию полости, пригодной для использования в докинге. Поскольку данная полость отражает только размер и форму активного центра, то оптимальным являлся быстрый метод геометрического докинга (в работе была использована оригинальная программа докинга DockSearch [37]), с последующим дополнительным анализом полученных соединений другими методами оценки эффективности ингибирования. В результате этой работы для экспериментальной проверки были отобраны 4 соединения, относящиеся к разным классам, имеющие жесткую базовую структуру и фармакофорные элементы, характерные для MAO А. Оказалось, что все проверенные соединения показали селективное ингибирование MAO А, хотя их активность была невысокой (IC_{50} в диапазоне от 316 до 70 мкМ). Тем не менее, соединения из этих классов химических веществ никогда ранее не рассматривались в качестве потенциальных ингибиторов MAO.

Появление пространственных структур MAO открыло новую страницу в изучении этого фермента. Нам это дало возможность проверить наши предсказания структуры активных центров ферментов. Основные результаты этих исследований уже были приведены выше. Кроме того, пространственная структура MAO Б позволило нам провести поиск новых ингибиторов MAO Б методами прямого моделирования. Докинг соединений из молекулярной базы данных позволил выбрать для экспериментальной проверки 10 соединений (таблица). Пять выбранных соединений показали ингибирующую активность MAO Б со значениями IC_{50} в субмикромольной области концентраций, и величина IC_{50} лучшего из них была 10 мкМ. Только одно из соединений не было активным. В то же время эти соединения ингибировали MAO А в более высоких концентрациях. В результате этой работы были найдены новые селективные ингибиторы MAO Б.

Следующим этапом был поиск уже неселективных обратимых ингибиторов MAO [38]. Интерес к таким ингибиторам был обусловлен тем, что необратимые ингибиторы первого поколения (например, ипрониазид), неизбирательно тормозящие оба типа фермента, были самыми эффективными лекарственными препаратами этого типа [39]. Их широкому применению мешал высокий риск развития серьезных побочных эффектов [39, 40]. Поэтому высказывались предположения, что неселективные обратимые ингибиторы MAO могут оказаться столь же эффективными,

Таблица. Экспериментальные величины IC_{50} (мкМ) для MAO А и Б, найденные при скрининге базы данных.

структура	IC_{50} , мкМ		структура	IC_{50} , мкМ	
	MAO А	MAO Б		MAO А	MAO Б
	320	63		450	250
	>>100	79		>>100	250
	>1000	110		>>100	35
	400	10		>>100	>>100
	200	60		>>100	>>100

как ипрониазид, но лишёнными побочных эффектов [39, 41, 42]. Ранее, исследуя регуляторные свойства изатина (эндогенного ингибитора MAO Б), мы обнаружили, что это вещество может также тормозить и активацию растворимой гуанилатциклазы оксидом азота [43]. Учитывая тот факт, что депренил (селективный необратимый ингибитор MAO Б) вызывает увеличение образования оксида азота в тканях и сосудах мозга [44], было сделано предположение о способности ряда соединений, активирующих растворимую гуанилатциклазу, вызывать торможение активности MAO. Поэтому был проанализирован ряд активаторов растворимой гуанилатциклазы в качестве потенциальных ингибиторов MAO А и MAO Б.

В работе были использованы четыре производных бензофураксана, стимулирующий эффект на активность гуанилатциклазы которых обусловлен освобождением оксида азота [45, 46].

Докирование исследуемых соединений в полость активного центра показало, что все они могут поместиться в активном центре MAO Б и три из них характеризовались высокими предсказанными энергиями связывания. Сопоставление положения этих лигандов с пространственной структурой MAO А показало, что они так же могут разместиться в активном центре MAO. Экспериментальная проверка показала, что соединения с высокой предсказанной активностью ингибировали обе формы MAO, причём

бензодифураксан и 7-нитро-бензотетразин-1,3-диоксид (7-НБТДО) вызывали практически одинаковое обратимое торможение активности MAO А и MAO Б. Таким образом, в результате компьютерного моделирования и экспериментальной проверки были найдены новые неселективные ингибиторы MAO, характеризующиеся ингибиторной активностью в микромолярном диапазоне концентраций.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ: НОВЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ MAO С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В последние годы исследования MAO с использованием методов молекулярного моделирования включали в себя докинг различных ингибиторов для предсказания их места связывания и особенности взаимодействия [47] и молекулярную динамику белков и их комплексов [48, 49]. В работах по молекулярной динамике было показано, что мембрана играет важную роль в доступности активного центра для субстратов, в субстратной специфичности важную роль играют не только аминокислотные остатки субстрат-связывающего кармана, но и расположенные в канале активного центра [48]. Прикрепление к мембране сказывается и на подвижности белковой глобулы. Анализ поведения белковой глобулы при молекулярной динамике показал, что структуру MAO можно разделить

на три субдомена: мембранный, FAD-связывающий и субстрат-связывающий [49]. Причём если движения FAD-связывающего и субстрат-связывающего домена были синхронизированы между собой, то мембранный субдомен двигался независимо. Такое асинхронное движение вызывало конформационные изменения, приводящие к открыванию канала в активный центр фермента для проникновения субстратов и выхода продуктов реакции.

Интересно отметить, что два субдомена (FAD- и субстрат-связывающий) имеют близкую пространственную укладку белковой цепи, что и недавно открытый FAD-содержащий белок реналаза (см. обзор [50]), который даже был назван MAO-C [51] (рис. 3). Несмотря на активное изучение структуры реналазы (см. обзоры [50, 52], её (каталитические) функции остаются малоизученными. Но это уже совсем другая история.



Рисунок 3. Структуры MAO Б (А) и реналазы (Б) человека. FAD-связывающий субдомен MAO Б показан красным, субстрат-связывающий субдомен - зелёным, мембран-связывающий - розовым, мембранная спираль - серым.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы и гранта РФФИ № 14-04-00624.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorkin V.Z. (1972) Adv. Biochem. Psychopharmacol., **5**, 55-65.
2. Горкин В.З. (1981) Аминоксидазы и их значение в медицине, Медицина, М., 333 с.
3. Медведев А.Е., Tunton К.Ф. (1997) Вопр. мед. химии, **43**, 471-481.
4. Medvedev A., Kinkel A., Kamysanskaya N., Gorkin V. (1993) Int. J. Biochem., **25**, 1791-1799.
5. Medvedev A.E., Gorkin V.Z. (1994) Int. J. Devel. Neurosci., **12**, 151-155.
6. Medvedev A., Gorkin V., Shvedov V., Fedotova O., Fedotova I., Semiokhina A. (1992) Drug Investigation, **4**, 501-507.
7. Medvedev A.E., Kinkel A.A., Kamysanskaya N.S., Moskvitina T.A., Axenova L.N., Gorkin V.Z., Andreeva N.I., Golovina S.M., Mashkovsky M.D. (1994) Biochem. Pharmacol., **47**, 303-308.
8. Shih J.C., Chen K., Ridd M.J. (1999) Annu. Rev. Neurosci., **22**, 197-217.
9. Abell C. W., Kwan S.-W. (2001) Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., **65**, 129-156.
10. Горкин В.З., Медведев А.Е. (1995) В кн.: Белки и пептиды. Т. 1., Наука, М., сс. 83-89.
11. Wouters J. (1998) Curr. Med. Chem., **5**, 137-162.
12. Jegham S., George P. (1998) Exp. Opin. Ther. Patents., **8**, 1143-1150.
13. Yamada M., Yasuhara H. (2004) Neurotoxicology., **25**, 215-221.
14. Cesura A.M., Pletscher A. (1992) Progr. Drug. Res., **38**, 171-297.
15. Blanco C., Antia S.X., Liebowitz M.R. (2002) Biol. Psychiatry, **51**, 109-120.
16. Chiap P., Ceccato A., Gora R., Hubert Ph., Geczy J., Crommen J. (2002) J. Pharmaceut. Biomed. Analysis, **27**, 447-455.
17. Medvedev A.E., Ivanov A.S., Kamysanskaya N.S., Kinkel A.Z., Moskvitina T.A., Gorkin V.Z., Li H.Y., Marshakov V.Yu. (1995) Biochem. Mol. Biol. Internat., **36**, 113-122.
18. Ivanov A.S., Medvedev A.E., Lyulkin Y.A., Skvortsov V.S., Rumjantsev A.B., Gorkin V.Z. (1994) In: 14th European workshop on drug metabolism, Paris, France, 4-8 July 1994, 66.
19. Wouters J., Moureau F., Vercauteren D.P., Evrard G., Durant F., Koenig J.J., Ducrey F., Jarreau F.X. (1994) J. Neural. Transmission, **Suppl.**, **41**, 313-319.
20. Веселовский А.В., Иванов А.С., Медведев А.Е. (1997) Вопр. мед. химии, **43**, 527-536.
21. Medvedev A.E., Veselovsky A.V., Shvedov V.I., Tikhonova O.V., Moskvitina T.A., Fedotova O.A., Axenova L.N., Kamysanskaya N.S., Kinkel A.Z., Ivanov A.S. (1998) J. Chem. Inf. Comp. Sci., **38**, 1137-1144.
22. Krueger M.J., Efange S.M.N., Michelson R.H., Singer T.P. (1992) Biochemistry, **31**, 5611-5615.
23. Krueger M.J., Mazouz F., Ramsay R.R., Milcent R., Singer T.P. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun., **206**, 556-562.
24. Medvedev A.E., Ivanov A.S., Veselovsky A.V., Skvortsov V.S., Archakov A.I. (1996) J. Chem. Inf. Comp. Sci., **36**, 664-671.

25. Веселовский А.В., Медведев А.Е., Тихонова О.В., Скворцов В.С., Иванов А.С. (2000) Биохимия, **65**, 1072-1079.
26. Веселовский А.В., Тихонова О.В., Иванов А.С., Медведев А.Е. (2001) Вопр. мед. химии, **47**, 642-651.
27. Mabic S., Castagnoli N.Jr. (1996) J. Med. Chem., **39**, 3694-3700.
28. Palmer S.L., Mabic S., Castagnoli N.Jr. (1997) J. Med. Chem., **40**, 1982-1989.
29. Binda C., Newton-Vinson P., Hubálek F., Edmondson D.E., Mattevi A. (2002) Nat. Struct. Biol., **9**, 22-26.
30. Walker M.C., Edmondson D.E. (1994) Biochemistry, **33**, 7088-7098.
31. Altomare C., Carrupt P.A., Gaillard P., el Tayar N., Testa B., Carotti A. (1992) Chem. Res. Toxicol., **5**, 366-375.
32. Altomare C., Cellamare S., Summo L., Catto M., Carotti A., Thull U., Carrupt P.A., Testa B., Stoeckli-Evans H. (1998) J. Med. Chem., **41**, 3812-3820.
33. Ooms F., Wouters J., Collin S., Durant F., Jegham S., George P. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett., **8**, 1425-1430.
34. Веселовский А.В., Иванов А.С., Медведев А.Е. (1998) Биохимия, **63**, 1695-1701.
35. Медведев А.Е., Иванов А.С., Веселовский А.В. (2001) Биохимия, **66**, 718-720.
36. Ivanov A.S., Veselovsky A.V., Dubanov A.V., Skvortsov V.S. (2006) In: Methods in Molecular Biology, **316**. Bioinformatics and Drug Discovery. (Larson R.S., ed.) Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA, pp. 389-431.
37. Скворцов В.С., Иванов А.С., Белкина Н.В., Сеченых А.А., Шкроб А.М., Веселовский А.В. (2005) DockSearch 3.2, Роспатент, N 2005610707 от 27.01.05.
38. Северина И.С., Аксенова Л.Н., Веселовский А.В., Пятакова Н.В., Бунеева О.А., Иванов А.С., Медведев А.Е. (2003) Биохимия, **68**, 1280-1286.
39. Типтон К.Ф. (1997) Вопр. мед. химии, **43**, 494-503.
40. Feighner J.P. (1999) J. Clin. Psychiatry, **60**(Suppl. 4), 4-11.
41. Glover V. (1997) In: Antidepressants: New Pharmacological Strategies (Skolnick Ph., ed.) Humana Press, Totowa, NJ, USA, pp. 69-80.
42. Youdim M.B.H., Weinstock M. (2004) Neurotoxicology, **25**, 243-250.
43. Medvedev A., Byssygina O., Pyatakova N., Glover V., Severina I.S. (2002) Biochem. Pharmacol., **63**, 763-766.
44. Thomas T., McLendon C., Thomas G. (1998) Neuroreport, **9**, 2595-2600.
45. Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В., Хропов Ю.В., Овчинников И.В., Махова Н.Н., Северина И.С. (2000) Биохимия, **65**, 540-546.
46. Пятакова Н.В., Хропов Ю.В., Чураков А.М., Тарасова Р.И., Сереженков В.А., Ванин А.Ф., Тартаковский В.А., Северина И.С. (2002) Биохимия, **67**, 329-334.
47. Ferino G., Vilar S., Matos M.J., Uriarte E., Cadoni E. (2012) Curr. Top Med. Chem., **12**, 2145-2162.
48. Allen W.J., Bevan D.R. (2011) Biochemistry, **50**, 6441-6454.
49. Apostolov R., Yonezawa Y., Standley D.M., Kikugawa G., Takano Y., Nakamura H. (2009) Biochemistry, **48**, 5864-5873.
50. Медведев А.Е., Веселовский А.В., Федченко В.И. (2010) Биохимия, **75**, 1045-1054.
51. Wang J., Qi S., Cheng W., Li L., Wang F., Li Y.Z., Zhang S.P. (2008) Mol. Biol. Rep., **35**, 613-620.
52. Baroni S., Milani M., Pandini V., Pavesi G., Horner D., Aliverti A. (2013) Curr. Pharm. Des., **19**, 2540-2551.

Поступила: 16. 02. 2015.

COMPUTER MODELLING OF MONOAMINOXIDASES

A.V. Veselovsky, A.S. Ivanov, A.E. Medvedev

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; tel.: +7-499-245-0768; fax: +7-499-245-0857;
e-mail: veselov@ibmh.msk.su

The article summarized results of studies on active site structures of monoamine oxidases (MAO) performed in the Institute of Biomedical Chemistry (Russia) by computer modelling approaches. MAO, catalyzing the reaction of oxidative deamination of major neurotransmitter monoamines, exists in two highly homologous forms, MAO A and MAO B, distinguished by substrate specificity and inhibitor selectivity. The development of approaches for active site modelling of these enzymes (with unknown three-dimensional structures) started from analysis of relationship between the geometrical sizes of rigid indole and isatin derivatives and their inhibitory activity. These studies resulted in molding of the active site structures of MAO A and MAO B. These molds reflect the sizes and shapes of active sites of these enzymes. These mold models have been used for virtual screening of molecular databases for new inhibitors. The models obtained at different stages of MAO investigations have been compared with recently appeared three-dimensional structures of MAO A and MAO B.

Key words: monoamine oxidase, MAO, computer modelling, active site, inhibitors.