

## ***In silico* μελέτες πρόσδεσης νέων αναλόγων της υδροξυτυροσόλης στο ένζυμο της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2)**

Χάρης Σεμιδαλάς,<sup>1</sup> Χρήστος Νιζαρλίδης,<sup>1</sup> Ανδρομάχη Τζάνη,<sup>2</sup> Πλουμιστή Γενναίου,<sup>2</sup> Σοφία Λουπασάκη,<sup>3</sup> Παναγιώτης Καλαϊτζής,<sup>3</sup> Αναστασία Δέτση,<sup>2</sup> Παναγιώτης Ζουμπουλάκης,<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Τεχνολογίας Τροφίμων, Τεχνολογικό Ίδρυμα Αθήνας

<sup>2</sup>Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Πολυτεχνειούπολη Ζωγράφου 15780, Αθήνα

<sup>3</sup>Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων, Διεθνές Κέντρο Ανωτάτων Μεσογειακών Γεωπονικών Σπουδών (ΔΙΚΑΜΓΣ), 73100 Χανιά, Κρήτη

<sup>4</sup>Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ.Κωνσταντίνου 48, 11635, Αθήνα.

Η υδροξυτυροσόλη (HT) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα φυτοχημικά συστατικά του ελαιόλαδου και του εκχυλίσματος φύλλων ελιάς και διαθέτει μεγάλο εύρος βιολογικής δραστηριότητας (αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, αντιαθηρωματική κ.ά.).

Η κυκλοξυγονάση (COX) ή συνθετάση της προσταγλανδίνης (PGHS) είναι ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στη σύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξανών από το αραχιδιονικό οξύ. Μέχρι στιγμής η COX υπάρχει σε δύο ισομορφές την COX-1 και την COX-2 ενώ πρόσφατα έχει περιγραφεί και μια τρίτη ισομορφή η COX-3. Η COX-2 εκφράζεται σε σταθερά επίπεδα στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τα οστά ενώ η έκφρασή της στους υπόλοιπους ιστούς αυξάνεται σε συνθήκες φλεγμονής, υπό την επίδραση των κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής.

Στο πλαίσιο της ερευνητικής μας δραστηριότητας που αφορά στην ανάπτυξη νέων ενώσεων με συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, έχει πραγματοποιηθεί η σύνθεση νέων λιποφιλικών αναλόγων της HT, και η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής τους δράσης με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας της λουμινόλης. Στην παρούσα εργασία εξετάστηκε η ικανότητα πρόσδεσης νέων στο ενεργό κέντρο της COX-2 (pdb 1CX2) με χρήση του λογισμικού προγράμματος MAESTRO 2013 – GLIDE 6.0 (Schrödinger) και τεχνικές standard (SP) και extra (XP) precision. Η επιλογή της θήκης πρόσδεσης καθώς και η επικύρωση της μεθόδου πραγματοποιήθηκε με βάση το συγκρυσταλλωμένο με την πρωτεΐνη μόριο S-58. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η συγγένεια πρόσδεσης των ενώσεων καθώς και οι αλληλεπιδράσεις με κρίσιμα αμινοξέα του ενζύμου που σχετίζονται με την ανασταλτική του δράση. Διερευνήθηκε ο ρόλος των φαινολικών υδροξυλίων κατά την πρόσδεση ενώ σημαντική φαίνεται να είναι η αλληλεπίδραση με τη His90 στο σχηματισμό δεσμών υδρογόνου με τις πολικές ομάδες των ενώσεων.

Συμπερασματικά η μελέτη της αλληλεπίδρασης της HT και νέων δομικών αναλόγων της με το ένζυμο COX-2 βοηθά ώστε να προσδιοριστούν οι στερεοχημικές και ηλεκτρονικές απαιτήσεις για την εμφάνιση ισχυρής αντιοξειδωτικής δράσης συνδυασμένης με την ικανότητα αναστολής του ενζύμου.

**Ευχαριστίες:** Η έρευνα αυτή χρηματοδοτείται από το Ερευνητικό Πρόγραμμα «ΑΡΧΙΜΗΔΗΣ ΙΙΙ –Ενίσχυση ερευνητικών ομάδων στο ΤΕΙ Αθήνας»-Επιχειρησιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση-ΕΣΠΑ 2007-2013.