

Ciklo Oksigenāze enzīms olbaltumviela **A. COX** pētījums ar ChemScape

MDL   ;MAGE   FireFox v.3.5.5 aplikācija.

B. aktivē Rīgas Stradiņa universitātē Aris Kaksis 2025 pētnieciskās studijas bāzētas uz **Ērika Marca 1997. gada Masačusetas universitātē**: <http://aris.gusc.lv/ChemFiles/CycloOxygenase/cycox.html>

3. N-termināla aminoskābe ir His33.... un **C-termināla** aminoskābe GLN583.... .

Cik aminoskābes ir Ciklooksigenāzes 2 **COX-2** virknē 604.... (skat. 2. Lpp.) ?

Cik aminoskābes veido **3HS5.pdb** polipeptīda virknes 550+1=551.....?

5. N-termināla aminoskābe ir His33.... un **C-termināla** aminoskābe Val582.... .

Cik aminoskābes veido **3TZI.pdb** polipeptīda virknes 549+1=550.....?

4. N-termināla domēna sākuma aminoskābi Pro32.... un **C-termināla** aminoskābe ASP584.....

Cik aminoskābes veido **1DIY.pdb** polipeptīda virkni...552+1=553.....?

6. N-termināla aminoskābe ir Val33... **C-termināla** aminoskābe Pro583. ..

Cik veido **1PTH.pdb**, **1EQG.pdb** polipeptīda virknes...583-33=550; 550+1=551.....?

7. Kāda veida otrējās struktūras satur ciklo oksigenāze COX? **31 Alfa-spirāles**, **beta plāksnītes**.....

8. Lietojot podziņu 2° Struktūra saskaita cik **pink sarkanā** krāsā iekrāsotu **alfa spirāļu** veido

COX polipeptīda molekulu?**31 Alfa-spirāles**.....

9. Cik **dzeltenā krāsā** iekrāsotu **beta struktūras**, **plāksnītes** un **virtnes** veido COX molekulu?

31PTH–43TZI-53N8Z beta plāksnītes ar 2 anti-paralēlām virknēm katrā plāksnītē.....

10. Kāds ir kopējais otrējo struktūrvienību skaits ?. **31 Alfa-spirāles**;

3-4-5 beta struktūras trīs vai četras beta plāksnītes 2 anti-paralēlas virtnes katrā plāksnītē.....

11. Kura aminoskābe saista nesteroidālās pretiekaisuma zāles **NSAIDs** vai arahidonskābi kā

ligandu, substrātu prostaglandīna H2 (PGH2) un G2 (PGG2) sintēzei?**Ser530**.....

Ciklo Oksigenāze

<http://aris.gusc.lv/06Daugavpils/Research/COXLab15Lat.pdf>

11a. Veikt COX-2 izoelektriskā punkta IEP=pH=pK_{a-vid} analīzi fizioloģiskajā pH=7,36 vidē .

Noteikt ūdens šķīduma pH ar COX-2 koncentrāciju C=10^{-6,8473} M (mol/Litrā)!

Ciklooksigenase 2 COX-2 prostaglandīna G/H sintāze

<http://aris.gusc.lv/ChemFiles/CycloOxygenase/3TZIpILatStudS.pdf>; <http://aris.gusc.lv/ChemFiles/CycloOxygenase/3TZIpLxls>

Virrne no 604 AA aminoskābēm COX-2 molekulā mouse 3HS5.pdb, 3TZI.pdb :

MLFRAVLLCAALGLSQAANPCCSNPCQNRGECMSTGFDQYKCDCTRTGFYGENCTTPEFLTRIKLLKPTNTVHYILTH
FKGVNIVNNIPFLRSLIMKYVLTSRSYLIDSPPTYNVHYGYKSWEAFSNLSYYTRALPPVADDCPTPMGVKGNKELPDS
KEVLEKVLRLREFIPDPQGSNMMFAFFAQHFTHQFFKTDHKRGPFTTRGLGHGVDLNHIYGETLDRQHKLRFLKDGKLY
QVIGGEVYPPPTVKDTQVEMIYPPHIPENLQFAVGQEVFGLVPLMMYATIWLREHNRVCDILKQEHPEWGDEQLFQTSRL
ILIGETIKIVIEDYVQHLSGYHFKLKFDPELLFNQOQFYQNRIASEFNTLYHWHPLLPDTFNIEDQEYSFKQFLYNNISIL
LEHGLTQFVESFTRQIAGRVAGGRNVPIAVQAVAKASIDQSREMKYQSLNEYRKRFSLKPYTSFEELTGEKEMAAELKAL
YSDIDVMELYPALLVEKPRPDAIFGETMVELGAPFSLKGLMGNPICSPQYWKPSTFGGEVGFKIINTASIQSLICNNVKG
CPFTSFNVQDPQPTKTATINASASHSRLDDINPTVLIKRRSTEL

AA	pK _{aco}	pK _{NH3+}	pK _{RR}	Nr	AA	pK _{aco}	pK _{NH3+}	pK _{RR}	Nr	AA	pK _{aco}	pK _{NH3+}	pK _{RR}	Nr	AA	pK _{aco}	pK _{NH3+}	pK _{RR}	Nr	
M	9,21	1		1	E	4,25	156	48		R	12,48	297	94		Y	10,07	446	140		
R	12,48	4		2	D	3,65	159	49		C	8,18	299	95		E	4,25	451	141		
C	8,18	9		3	K	10,53	161	50		D	3,65	300	96		Y	10,07	452	142		
C	8,18	21		4	E	4,25	162	51		K	10,53	303	97		R	12,48	453	143		
C	8,18	22		5	E	4,25	165	52		E	4,25	305	98		K	10,53	454	144		
C	8,18	26		6	K	10,53	166	53		H	6	306	99		R	12,48	455	145		
R	12,48	29		7	R	12,48	170	54		E	4,25	308	100		K	10,53	459	146		
E	4,25	31		8	R	12,48	171	55		D	3,65	311	101		Y	10,07	461	147		
C	8,18	32		9	E	4,25	172	56		E	4,25	312	102		E	4,25	465	148		
D	3,65	38		10	D	3,65	176	57		R	12,48	319	103		E	4,25	466	149		
Y	10,07	40		11	H	6	190	58		E	4,25	325	104		E	4,25	470	150		
K	10,53	41		12	H	6	193	59		K	10,53	328	105		K	10,53	471	151		
C	8,18	42		13	K	10,53	197	60		E	4,25	332	106		E	4,25	472	152		
D	3,65	43		14	D	3,65	199	61		D	3,65	333	107		E	4,25	476	153		
C	8,18	44		15	H	6	200	62		Y	10,07	334	108		K	10,53	478	154		
R	12,48	46		16	K	10,53	201	63		H	6	337	109		Y	10,07	481	155		
Y	10,07	50		17	R	12,48	202	64		Y	10,07	341	110		D	3,65	483	156		
E	4,25	52		18	R	12,48	208	65		H	6	342	111		D	3,65	485	157		
C	8,18	54		19	H	6	212	66		K	10,53	344	112		E	4,25	488	158		
E	4,25	58		20	D	3,65	215	67		K	10,53	346	113		Y	10,07	490	159		
R	12,48	62		21	H	6	218	68		D	3,65	348	114		E	4,25	496	160		
K	10,53	64		22	Y	10,07	220	69		E	4,25	350	115		K	10,53	497	161		
K	10,53	68		23	E	4,25	222	70		Y	10,07	359	116		R	12,48	499	162		
H	6	75		24	D	3,65	225	71		R	12,48	362	117		D	3,65	501	163		
Y	10,07	76		25	R	12,48	226	72		E	4,25	366	118		E	4,25	506	164		
H	6	80		26	H	6	228	73		Y	10,07	371	119		E	4,25	510	165		
K	10,53	82		27	K	10,53	229	74		H	6	372	120		K	10,53	518	166		
R	12,48	95		28	R	12,48	231	75		H	6	374	121		C	8,18	526	167		
K	10,53	100		29	K	10,53	234	76		D	3,65	379	122		Y	10,07	530	168		
Y	10,07	101		30	D	3,65	235	77		E	4,25	384	123		K	10,53	532	169		
R	12,48	106		31	K	10,53	237	78		D	3,65	385	124		E	4,25	539	170		
Y	10,07	108		32	K	10,53	239	79		E	4,25	387	125		K	10,53	543	171		
D	3,65	111		33	Y	10,07	240	80		Y	10,07	388	126		C	8,18	555	172		
Y	10,07	116		34	E	4,25	246	81		K	10,53	391	127		K	10,53	559	173		
H	6	119		35	Y	10,07	248	82		Y	10,07	395	128		C	8,18	561	174		
Y	10,07	120		36	K	10,53	253	83		E	4,25	402	129		D	3,65	570	175		
Y	10,07	122		37	D	3,65	254	84		H	6	403	130		K	10,53	575	176		
K	10,53	123		38	E	4,25	258	85		E	4,25	410	131		H	6	585	177		
E	4,25	126		39	Y	10,07	261	86		R	12,48	414	132		R	12,48	587	178		
Y	10,07	133		40	H	6	264	87		R	12,48	419	133		D	3,65	589	179		
Y	10,07	134		41	E	4,25	267	88		R	12,48	424	134		D	3,65	590	180		
R	12,48	136		42	E	4,25	276	89		K	10,53	435	135		K	10,53	598	181		
D	3,65	143		43	Y	10,07	287	90		D	3,65	439	136		R	12,48	599	182		
D	3,65	144		44	R	12,48	293	91		R	12,48	442	137		R	12,48	600	183		
C	8,18	145		45	E	4,25	294	92		E	4,25	443	138		E	4,25	603	184		
K	10,53	152		46	H	6	295	93		K	10,53	445	139		L	2,36	604	185		
K	10,53	155		47																

185 no 604 aminoskābēm aktīvās vērtības pKa Summa tabulā 1456,06..... vidējā vērtība pKa=7,8727.....

Aprēķinu uzdevumi COX-2 molekulai

Protolītisko konstanti pKa izoelektrisko punktu IEP=pKa aprēķina saskaitot sānu virkņu ΣpKaRSānu grupa, un pKaNterminālsNH3 un pKaCterminālsCOO-konstanšu summu izdalot ar skābes grupu skaitu molekulā NpKa:

$$IEP=pKa=(\Sigma pKa_{RSānu\ grupa}+pKa_{Ntermināls}+pKa_{Ctermināls})/NpKa$$

1. Summārais protolītisko līdzsvaru skaits ir NpKa=183.....+2.....=185.....

604 aminoskābes no tām 183+2 aminoskābes ar protolītiskām pKa sānu grupām,

N-termināla metionīns M pKaNtermināls=9,21 un C-termināla leicīns L pKaCtermināls=2,36

Summa ir saskaitāma kā ΣpKaRSānu grupa+pKaNtermināls+pKaCtermināls= 1456,06.....

2. Summāri vidējā skābju grupu konstante pKvid= pKa = IEP **IZO ELEKTRISKAIS PUNKTS**

$$IEP=1456,06 / 185 = 7.8727.....$$

Aminoskābju un olbaltumvielu izoelektriskā punkta pH vērtībā pH=IEP jonu lādiņu summa ir nulle „0”

0—— skābā vidē plus (+)—— nulles lādiņš, „0” IEP=pH—— bāziskākā vidē mīnuss (-)—— 14 pH skala

-COOH & -NH3+ pozitīvs lādiņš-COO- & -NH2+.....lādiņš ir negatīvs -COO- & -NH2

Pasvīturo un noteic pareizo: pozitīvs(+) vai nulle vai negatīvs(-)!

3. COX-2 molekulas bez taukskābēm lādiņš ir (+), nulle „0” vai (-) fizioloģiskā pH=7,36 vidē asins plazmā

(+).....pozitīvs.lādiņšpasvīturo

-COOH & -NH3+ ir pozitīvs (+) lādiņš pH=7,36 < IEP=7.87 lādiņš ir negatīvs(-) -COO- & -NH2.

4. Noteikt albumīna molekulas lādiņa zīmi **elektroforēzē pie pH 8,8** (+), nulle „0” vai (-)

(-)..... ir negatīvs lādiņš pasvīturot

-COOH & -NH3+ ir pozitīvs (+) lādiņš IEP=7.87 < pH=8,8 lādiņš ir negatīvs(-) -COO- & -NH2.

5. Aprēķina C=10^{-6,8473} moli / Litrā COX-2 1DIY.pdb šķīduma pH

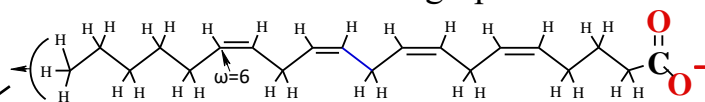
Ostvalda atšķaidīšanas likumā logaritmam no C=10^{-6,8473} M:

$$pH = \frac{pK_a - \log C}{2} = \frac{7.8727 - \log 10^{-6,8473}}{2} = \frac{7.8727 + 6,8473}{2} = \frac{14,72}{2} = 7,36.....$$

7,36 Atraktora COX-2 koncentrācija 1DIY.pdb ir C=10^{-6,8473}.....M .

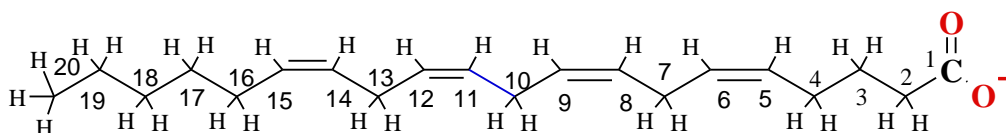
6. COX-2 molekulai piemīt ievērojama pozitīvi lādēto +H3N- fiksācija pie negatīvi -PO4-

lādētām fosfātu grupām -PO4-.....><+H3N-.....
abpusēji plīsumam membrānā, lai arahidonskābe varētu ieslidēt ar ω=6 metil grupu H3C- COX

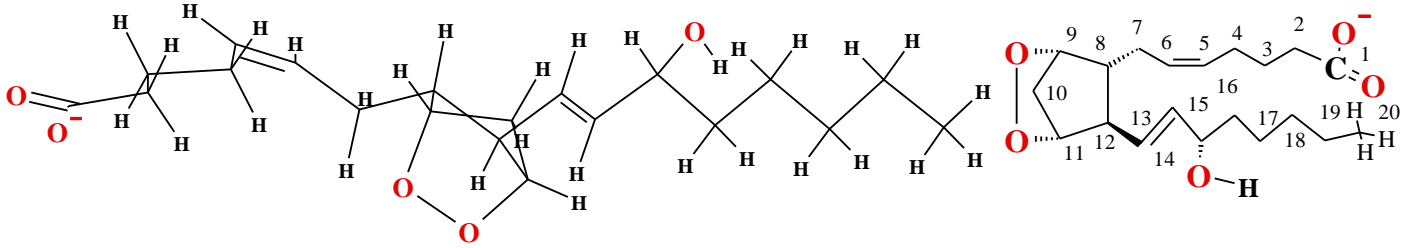


tunelī prostaglandīnu sintēzei. Membrānas plīsums atsedz membrānas nepolārās ogļūdeņražu virknes pie kurām piespiežas COX nepolārās (zaļā) aminoskābes. Pozitīvi lādētās grupas N-NH3+(+) orientē molekulu perpendikulāri membrānai atraktīvi piespiežoties ogļūdeņražu virknēm ar hidrofobām saitēm.

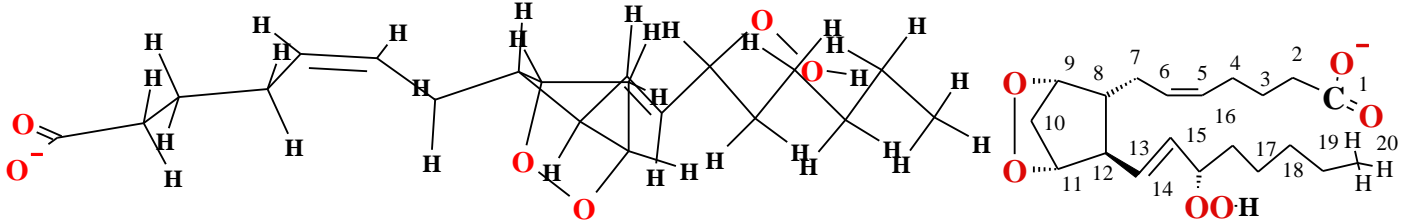
12. . Iezīmēt O atomus un saskaitīt C20..... atomus struktūrā pH=7.36!



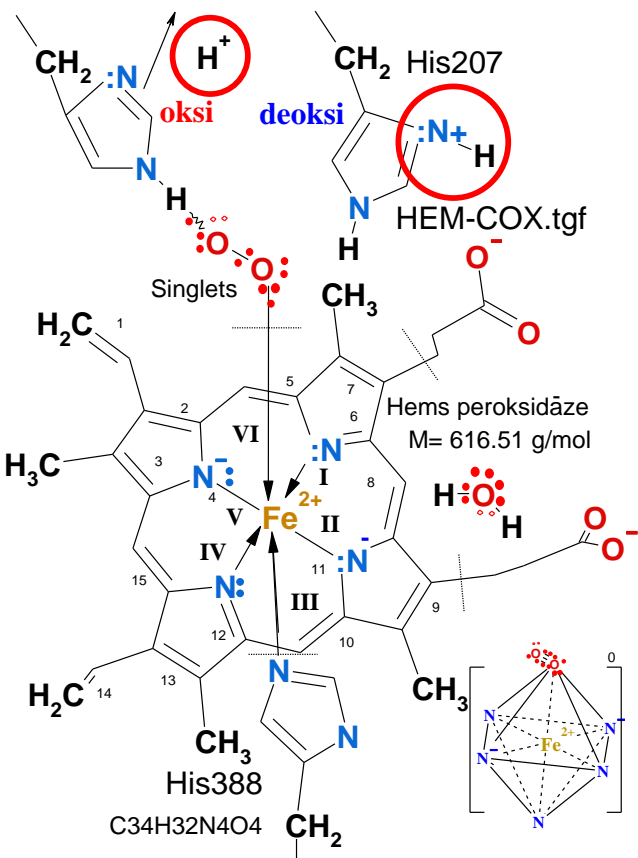
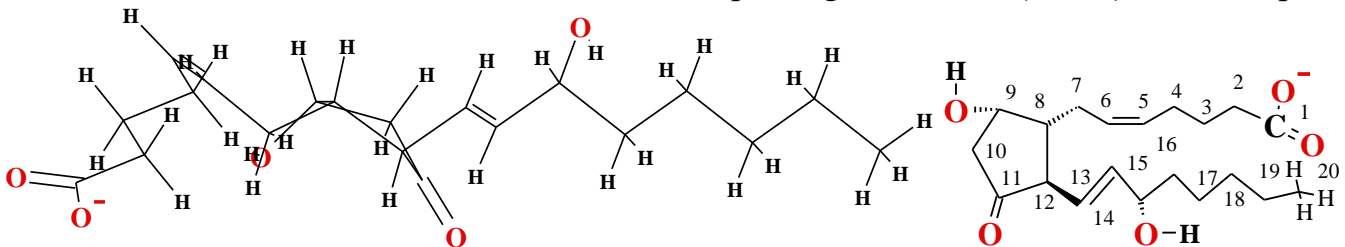
13. Iezīmēt **O** atomus! Saskaitīt **C20**.... **atomus** prostaglandīna H₂ (PGH₂) struktūrā pH=7,36!



14. Iezīmēt **O** atomus! Saskaitīt **C20**.... **atomus** prostaglandīna G₂ (PGG₂) struktūrā pH=7,36!



15. Iezīmēt **O** atomus! Saskaitīt **C20**.... **atomus** prostaglandīna D₂ (PGD₂) struktūrā pH=7,36!



16. Kurš aktīvais centrs satur hēma struktūru?

.....**peroksidāzes** aktīvais centrs.....

17. Kurš ir centrālais jons koordinatīvajā sfērā un kāda ir oksidēšanās pakāpe hēma koordinējošam centrālajam jonam? **Fe²⁺** dzelzs(II).....

18. Attēlot **singleta** struktūru skābeklim, kuram parastos apstākļos ir trīs kovalentās saites **•:O≡O:•** triplets, lai gan viens elektronu pāris ir irdinošs radikālis, tāpēc **tripletā** attēlo **divkāršo** saiti **:O=O:**, bet **peroksidāzes** dzelzs(II) **Fe²⁺** hēmā ar donoru akceptoru saiti adsorbēta skābekļa **singleta** molekula kā **H:•:O:-:O:-:•:H** satur vienu kovalentu saiti!..... **•:O:-:O:-:•** tā pēc peroxidē lipīdu.

19. Kuri atomi savieno **dzelzi Fe²⁺**? Kāds ir koordinācijas skaits? **N=VI**.....

:N,:N,:N,:N,:N Hist388.....
un **•:O:-:O:-:•** singleta skābeklis.....

20. Cik brīvo delokalizēto elektronu **e⁻** un pāru atrodas hēma struktūrā, ieskaitot oglekļu divkāršo saiti **>C=C<** un nedalītos elektronu pārus atomos **:N**

hēmā? **n=15*2=30**.....**e⁻**.....

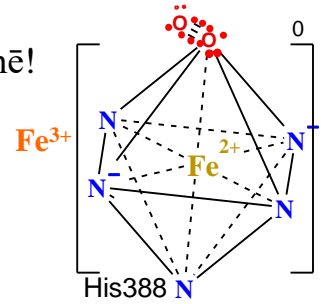
20a. Dziļi tunelī tālajā galā atrodas Tyr-385-**O-H**, svarīga katalītiska aminoskābe, kas sadarbībā ar hēma-atkarīgo peroksidāzes aktivitāti ir nepieciešama ciklooksigenāzes radikāļu reakcijas aktivitāte. Radikāļu reakcijas aktivēšanai izveidojas Tirozīna: Tyr-385-**O*** radikāls,.....

21. Kādu aminoskābju numuri ir **1DIY.pdb** virknē, kura līdzīga **epidermālam augšanas faktoram**? 33-72..
Kādu šūnu receptoriem dod signālu **epidermālais augšanas faktors** COX molekulā?
leikocītiem.....

22. Attēlot heksagonālu simetriju Dzelzs(III) koordinācijas ģeometrijai!

23. Kādu aminoskābju numuri ir membrānas-saistošā motīva moduļa virknē!
73-116.....

24. Kādu hidroforu aminoskābju numuri ir membrānas-saistošā
motīva moduļa virknē?,.....74,.....75,.....77-78,.....82,.....88-89,
.....91-93,.....98-100,.....102-103,.....105,.....107-108,
.....112,.....115,116



25. Kādus divus aktīvos centrus satur globulārā COX enzīma struktūrā?
.....satur abus centrus **ciklo oksigenāzi** un **peroksidāzes** aktīvos centrus

26. Kuru 37 aminoskābju numuri saturošas hidroforās sānu virknes veido tuneļa sienas **1DIY.pdb**
norādītajās **COX** alfa spirālēs:

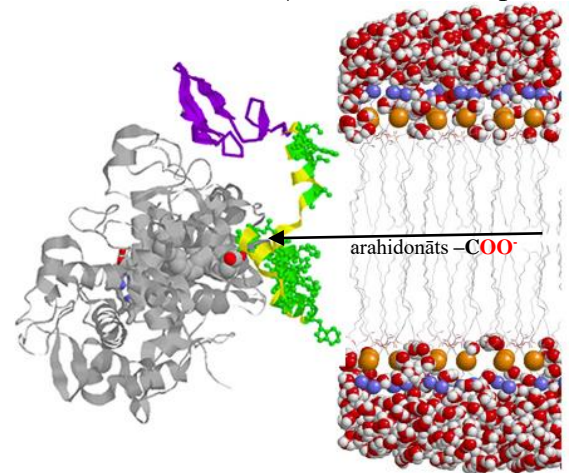
H5:107-123, **H14**:325-353, **H17**:378-384, **H28**: 520-535?

H5:Phe107.....,Ile108.....,Leu112.....,Met113.....,
Leu115.....,Val116.....,Leu117.....,Val119.....,Leu123.....

H14:Leu328.....,Phe329.....,Ala333.....,Leu334.....,
Ile335.....,Leu336.....,Ile337.....,Gly338.....,Ile341.....,
Ile343.....,Val344.....,Ile345.....,Val349.....,Leu352.....

H17: Ala378.....,Met379.....,Phe381.....,Leu384.....

H28: Met522.....,Ile523.....,Met525.....,Gly526.....,
Ala527.....,Pro528.....,Phe529.....,Leu531.....,Gly533.....,
Leu534.....,Leu535.....



COX membrānas plīsuma vietā

28. Kura aminoskābe tunelī ir kovalenti modificēta **-O-** acilēta ar Varfarīnu, Aspirīnu un Bromaspirīnu.,
1PTH.pdb tādējādi neatgriezeniski dezaktivējot abus COX-1 un COX-2 **1DIY pdb**?.....
..... **Ser530** L-serīna atlikums kā **-O-**acetil - L-serīns

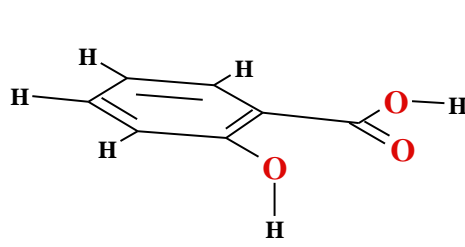
29. Kura aminoskābe tunelī saista nesteroidālās pretiekaisuma zāles **NSAIDs**

Ibuprofēnu, **Flourbiprofenu** un **IndoMethacinu** veidojot sāls tiltiņu starp zāļu karboksilāta grupu
-C=O-O-....+H₂N- un aminoskābes atlikuma amoniju **1PTH.pdb** , **1DIY.pdb**? **Arg-120**

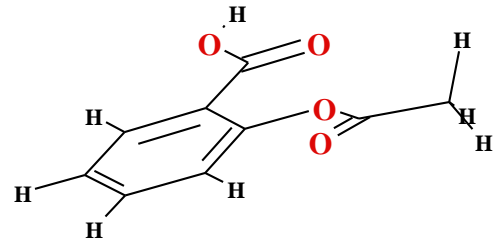
30. Kā sauc transporta olbaltumvielu asinīs aspirīna, bromaspirīna un varfarīna un citu ūdenī
nešķīstošu molekulu tādu kā taukskābes ar karboksilāta **-C=O-O-** grupām?
Tās ir ūdenī nešķīstošas bioorganiskas vielas ar kopīgu nosaukumu lipīdi, kurus ūdenī transportē
lipoproteīnī.

Šis olbaltums atrodas asins plazmā 0,6 mM koncentrācijā **albumīns**.....

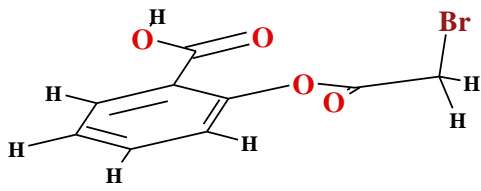
31. Iezīmēt **O** atomus! salicilskābē,



Aspirīna struktūrās



32. Iezīmēt **O** atomus! Bromaspirīna

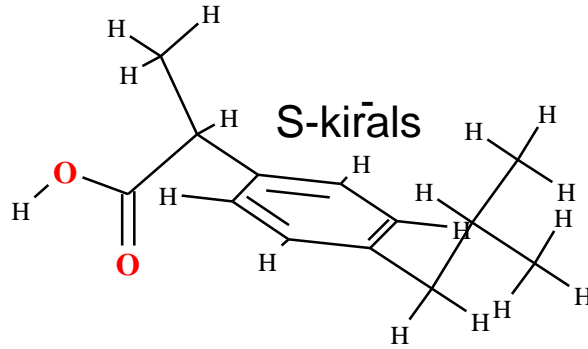


Bromaspirīns

1PTH.pdb

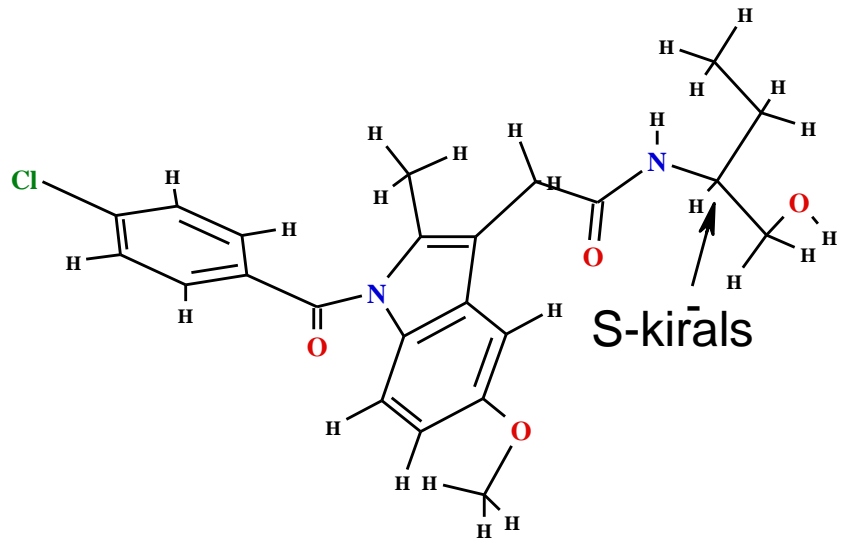
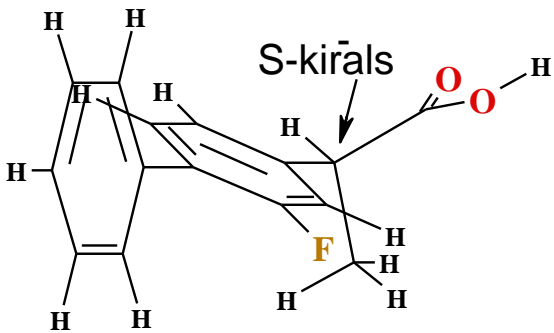
S-Ibuprofēnu

struktūrās



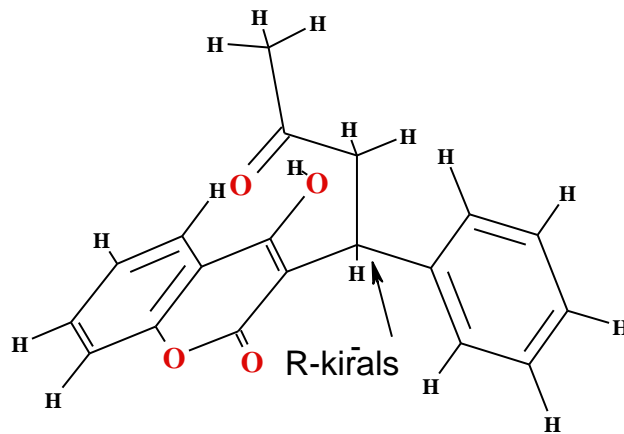
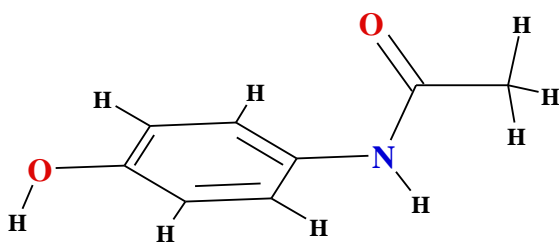
33. Iezīmēt **O** atomus! S-Fluoribuprofēna,

S-IndoMetacīna struktūrās!



33. Iezīmēt **O** atomus! R-Tailenola,

R Varfarīna struktūrās



R Varfarīns ACD 1DIY.pdb

Uz šūnām (leikocītiem, makrofāgiem) pārnestie signāli ir **Prostaglandīnu** kontrolēts process:

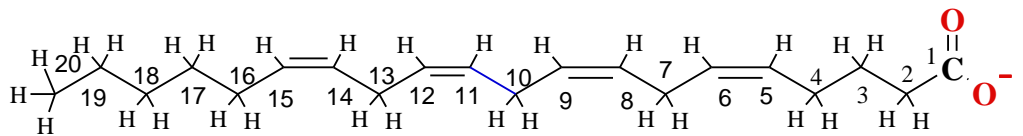
- 1) Muskuļu šūnu sašaurināšanās ap asinsvadiem.
- 2) Trombocītu agregācija asins recēšanas laikā, un
- 3) Dzemdies sašaurināšanās dzemdību laikā. **Prostaglandīni** arī
- 4) Piegādāt un signālēt leikocītiem, makrofāgiem un
- 5) tāpēc pastiprina sāpes izraisot iekaisumu (sāpīgu jūtīgu piepampumu).

Gandrīz visas zīdītāju šūnas, izņemot eritrocītus, ražo vienu vai vairākus eikosanoīdus.

Prostaglandīni veidojas ciklo oksigenāzes tunelī no arahidonāta (prekursora molekulas).

20-oglekļa $\omega=6$ taukskābe (Grieķ. eikosil, "divdesmit") ar četrām dubult saitēm **C20:4**:

12. . Iezīmēt **O** atomus un
saskaitīt **C20:4 atomus**
struktūrā pH=7.36!



prostaglandīni (PGs), prostaciklīni (PGIs), tromboksāni (TXs), leikotriēni (LTs).

Piemēram: Prostaglandīni: PGA2, PGE1, PGE2, PGE3, PGF2a, PGG2, PGH2

un Prostaciklīni PGI2; Tromboksāni TXA2 un TXB2; Leikotriēni LTE4 .

Ne Steroidāli Pretiekaisuma Līdzekļi (NPL)

ir ar vismaz četriem dažādiem darbības mehānismiem.

There are thought to be at least four different mechanisms of action for NSAIDs.

1. [Warfarin](#), [Aspirin \(and also bromoaspirin\)](#) is the only one which covalently modifies - Acylate a Ser530 [L-serine](#) residue as **O-(bromoacetyl)-L-serine** in the tunnel, thus irreversibly inactivating both COX-1 and COX-2.
2. [Ibuprofēns](#) darbojas, atgriezeniski konkurējot par ibuprofēna saistīšanās [Arg-120](#) vietu tunelī. [Ibuprofen](#) acts instead by competing in a reversible fashion for the ibuprofene and [Arg-120](#) binding site in the tunnel.
3. [Fluorbiprofēns](#) and [indometacīns](#) izraisa lēnu, no laika atkarīgu COX-1 un COX-2 inhibēšanu, acīmredzot, veidojot sāls tiltiņu starp zāļu karboksilātu un [Arg-120](#) (šeit parādīts [purpursarkanā](#) krāsā, mirgo), kas atrodas tunelī.
4. Zāles SC-558 iedarbojas īpaši inhibējot COX-2. Tas ir vājš konkurējošs COX-1 inhibitors, bet inhibē COX-2 lēnā, no laika atkarīgā procesā. Konkrēti COX-2 inhibitori, visticamāk, būs nākotnes zāles, jo tie spēs selektīvi bloķēt COX-2 izraisīto iekaisumu, neradot kuņģa bojājumus un nieru toksicitāti, ko izraisa COX-1 **inhibēšana**.

Cell signaling **Prostaglandins** PGG₂, PGH₂ controlled processes:

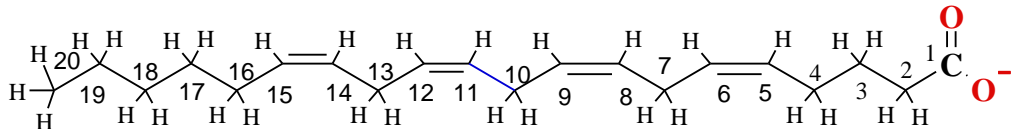
- 1) constriction of muscle cells around blood vessels,
- 2) aggregation of platelets during blood clotting, and
- 3) constriction of the uterus during labor. **Prostaglandins** also
- 4) deliver and signals to leucocytes, macrophages and
- 5) so strengthen pain too induce inflammation.

Almost all mammalian cells except erythrocytes produce one or more of eicosanoids

Prostaglandins are created from and have a common precursor molecule Arachidonic Acid.

20-carbon $\omega=6$ compound (Greek eikosi , "twenty") with four double bonds **C₂₀:₄**:

12. Appoint **O** atoms and account **C..... atoms** in structure pH=7.36!



prostaglandins(PGs), prostacyclins (PGIs), thromboxanes (TXs), leukotrienes (LTs).

For example: Prostaglandins: PGA₂, PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF_{2a}, PGG₂, PGH₂

and Prostacyclin PGI₂; Thromboxanes TXA₂ and TXB₂; Leukotriene LTE₄ .

There are thought to be at least four different mechanisms of action for NSAIDs.

1. [Warfarin](#), [Aspirin \(and also bromoaspirin\)](#) is the only one which covalently modifies - Acylate a Ser530 [L-serine](#) residue as **O-(bromoacetyl)-L-serine** in the tunnel, thus irreversibly inactivating both COX-1 and COX-2.
2. [Ibuprofen](#) acts instead by competing in a reversible fashion for the ibuprofene and [Arg-120](#) binding site in the tunnel.
3. Members of the third class of inhibitors. [Flourbiprofen](#) and [IndoMethacin](#) cause a slow, time-dependent inhibition of COX-1 and COX-2, apparently via formation of a salt bridge between a carboxylate on the drug and [Arg-120](#) (shown here in purple, blinking), which lies in the tunnel.
4. The drug SC-558 acts by a fourth mechanism, specifically inhibiting COX-2. It is a weak competitive inhibitor of COX-1 but inhibits COX-2 in a slow, time-dependent process. Specific COX-2 inhibitors will likely be the drugs of the future, since they will be able to selectively block the inflammation mediated by COX-2, without the potential for stomach lesions and renal toxicity **that arise from COX-1 inhibition**.