

Компьютерный скрининг ингибиторов лактатдегидрогеназы А с применением методов структурной фильтрации

Научный руководитель – Нилов Дмитрий Константинович

Смолкина Элина Вячеславовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия
E-mail: SmolkinaElina-pharm-15-16@yandex.ru

Лактатдегидрогеназа А (ЛДГ-А) играет существенную роль в энергетическом обмене раковых клеток [4] и является перспективной мишенью для разработки противоопухолевых химиопрепаратов [3]. В активном центре ЛДГ-А можно выделить участки связывания субстрата и кофермента НАДН. Также при переходе ЛДГ-А в открытую форму за счет движения петли 96-111 образуется дополнительный участок связывания, что позволяет расширить спектр возможных ингибиторов [1].

В данном исследовании определены структурные критерии отбора наиболее перспективных ингибиторов ЛДГ-А и осуществлен компьютерный скрининг обширной библиотеки соединений. В результате анализа связывания субстратов и известных ингибиторов установлены остатки, образующие наиболее важные взаимодействия: Arg168, Arg105 и Thr247. На основе кристаллических структур 1i10 и 4l4s в программе Amber [5] сконструированы модели закрытой и открытой формы ЛДГ-А. В программе LeadFinder [6] проведен докинг 2379 соединений библиотеки ZINC, содержащих сульфогруппу в качестве аналога карбоксильной группы субстрата. Последующее применение выбранных структурных критериев (водородные связи с Arg168, Arg105 и Thr247, а также дополнительные взаимодействия с His192, Asn137, Gln99 и Ile241) позволило отобрать 4% соединений в качестве потенциальных ингибиторов закрытой формы и 5% соединений в качестве ингибиторов открытой формы ЛДГ-А [2].

Работа поддержана Фондом содействия инновациям по программе «УМНИК-Сириус» (договор № 12449ГУ/2017) и Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 17-08-01614 А).

Источники и литература

- 1) Нилов Д.К., Прохорова Е.А., Швядас В.К. Поиск ингибиторов лактатдегидрогеназы А человека с использованием компьютерного моделирования // Acta Naturae (русскоязычная версия) – 2015. – Т. 7, №2(25). – С. 62-68.
- 2) Gushchina I., Svedas V., Nilov D. Selection of bifunctional tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors through molecular modeling // FEBS OPEN BIO. –2018. – Т. 8. – С. 455-455
- 3) Hamanaka R. B., Chandel N. S. Targeting glucose metabolism for cancer therapy // Journal of Experimental Medicine. – 2012. – Т. 209. – №. 2. – С. 211-215. Warburg et al. On respiratory impairment in cancer cells // Science. – 1956. – Т. 124. – №. 3215. – С. 267-272.
- 4) Warburg et al. On respiratory impairment in cancer cells // Science. – 1956. – Т. 124. – №. 3215. – С. 267-272.

5) Amber: <http://ambermd.org/>

6) LeadFinder: <http://moltech.ru/leadfinder/index.html>