ДИЗАЙН СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ НА ОСНОВЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СУПЕРСЕМЕЙСТВ И КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.К. Швядас^{1,2}, Д.А. Суплатов³, Д.К. Нилов^{1,3}, Е.М. Кирилин^{1,3}

¹Научно-исследовательский вычислительный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 4.

²Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 73.

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-170

E-mail: vyatas@belozersky.msu.ru

До недавнего времени дизайн препаратов для подавления активности ферментов был основан на поиске конкурентных ингибиторов, предотвращающих связывание фермента с субстратами и кофакторами. В то же время наряду с активными центрами ферменты содержат множественные участки связывания, роль которых неизвестна [1]. Мы предлагаем использовать комплексный подход на основе биоинформатического анализа суперсемейств ферментов и молекулярного моделирования для идентификации новых регуляторных центров и выявления особенностей структурной организации активных центров, чтобы проводить поиск лигандов, способных оказывать селективное влияние на функциональные свойства выбранных мишеней. Разработана платформа веб-серверов (см. <https://biokinet.belozersky.msu.ru/mustguseal>), серверы Mustguseal [2], Zebra2 и 3D [3,4], pocketZebra [5], vsFilt [6], visualCMAT [7], представляющая возможность применения биоинформатических методов для изучения структурного и функционального разнообразия ферментов, поиска и классификации центров связывания лигандов. Разрабатываемый подход представляет общую методологию поиска модуляторов белков и ферментов – прототипов новых лекарственных препаратов. С его использованием обнаружены селективные ингибиторы ферментов *Mycobacterium tuberculosis* (транскетолазы, L,D-транспептидазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), способные подавлять рост патогена, селективные ингибиторы ферментов семейств поли(ADP-рибозо)-полимераз и металлопротеаз [8-10].

Исследования поддержаны Российским научным фондом (грант 21-71-30003).

Литература

1. Д. Суплатов, В. Швядас, Acta Naturae 2015, 7, 39-52.
2. D. Suplatov, K. Kopylov, N. Popova, V. Voevodin, V. Švedas, Bioinformatics 2018, 34, 1583-1585.
3. D. Suplatov, Y. Sharapova, E. Geraseva, V. Švedas, Nucl. Acids Res. 2020, 48, W65–W71.
4. D. Timonina, Y. Sharapova, V. Švedas, D. Suplatov, Comput. Struct. Biotechnol. J. 2021, 19, 1302-1311.
5. D. Suplatov, E. Kirilin, M. Arbatsky, V. Takhaveev, V. Švedas, Nucl. Acids Res. 2014, 42, W344-W349.
6. I. Gushchina, A. Polenova, D. Suplatov, V. Švedas, D. Nilov, J. Chem. Inform. Model. 2020, 60, 3692-3696.
7. D. Suplatov, Y. Sharapova, D. Timonina et al., J. Bioinform. Comput. Biol. 2018, 16, 1840005.
8. Д.К.Нилов, И.В. Гущина, Т.А. Щербакowa, С.М. Балдин, В.К. Швядас, Патент RU 2703465, 2019.
9. Д.А. Суплатов, Е.В. Шмальгаузен, В.И. Муронец, В.К. Швядас, Патент RU 2 661 151, 2018.
10. Manasaryan, D. Suplatov, S. Pushkarev, V. Drobot et al., Cancers, 2021, 13, 1201-1201.