

Поиск ингибиторов лактатдегидрогеназы А человека в ряду сульфонов с использованием метода молекулярного докинга и структурной фильтрации

Научный руководитель – Нилов Дмитрий Константинович

Поленова А.М.¹, Гущина И.В.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

Лактатдегидрогеназа А (ЛДГ-А) играет ключевую роль в энергетическом обмене опухолевых клеток человека и является перспективной мишенью для химиотерапии. Это связано с тем, что в опухолевых клетках снижена работа митохондриальной дыхательной цепи, и пируват преимущественно превращается в лактат с помощью ЛДГ-А [3, 5]. Недавно были обнаружены ингибиторные свойства некоторых производных сульфоновых кислот в отношении ЛДГ-А, и сделан вывод об изостерических свойствах сульфогруппы и карбоксильной группы пирувата [1, 2].

В настоящем исследовании был предпринят компьютерный скрининг обширной библиотеки низкомолекулярных соединений ZINC (<http://zinc.docking.org>) с целью поиска более эффективных сульфозамещенных ингибиторов ЛДГ-А. Скрининг включал этап докинга сульфонов в активный центр модели фермента с помощью программы Lead Finder [4], а также структурную фильтрацию полученных комплексов для отбора наиболее эффективно взаимодействующих соединений. Для структурной фильтрации была адаптирована разработанная нами ранее программа LigandFilter (добавлена возможность учета взаимодействий белка с сульфогруппой). В качестве основных структурных критериев было выбрано наличие водородных связей с ключевыми остатками активного центра - Arg105 и Arg168. Визуальный анализ смоделированных комплексов, прошедших процедуру структурной фильтрации, позволил идентифицировать новый потенциальный ингибитор ЛДГ-А. Данное соединение состоит из двух функциональных фрагментов, соединенных гибким линкером. Первый фрагмент, сульфогруппа, образует водородные связи с Arg105 и Arg168 на участке связывания пирувата. Вторым, пиридиновый фрагмент, конкурирует за участок связывания кофермента НАДН и образует дополнительные гидрофобные контакты, стабилизирующие закрытую конформацию фермента. Таким образом, новый потенциальный ингибитор ЛДГ-А является бифункциональным: он взаимодействует одновременно с участками субстрата и кофермента, что обеспечивает высокую энергию связывания ($\Delta G^{\text{calc}} = -7,9$ ккал/моль).

Работа поддержана РФФИ (гранты № 17-08-01614 и № 18-315-00389).

Источники и литература

- 1) Нилов Д.К., Куликов А.В., Прохорова Е.А, Швядас В.К. Идентификация новых структурных фрагментов для дизайна ингибиторов лактатдегидрогеназы А // Acta Naturae. 2016. Т. 8. № 3. С. 129-133.
- 2) Ballatore C., Huryn D.M., Smith A.B. Carboxylic acid (bio)isosteres in drug design // ChemMedChem. 2013. Vol. 8. № 3. P. 385–395.

- 3) Fiume L., Manerba M., Vettraino M., Di Stefano G. Inhibition of lactate dehydrogenase activity as an approach to cancer therapy // *Future Med. Chem.* 2014. Vol. 6. № 4. P. 429-445.
- 4) Stroganov O.V., Novikov F.N., Stroylov V.S., Kulkov V. et al. Lead Finder: an approach to improve accuracy of protein-ligand docking, binding energy estimation, and virtual screening // *J. Chem. Inf. Model.* 2008. Vol. 48. P. 2371–2385.
- 5) Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // *Science.* 2009. Vol. 324. № 5930. P. 1029-1033.