

2. Ethionine-mediated reduction of S-adenosylmethionine is responsible for the neural tube defects in the developing mouse embryo-mediated m6A modification and is involved in neural tube defects via modulating Wnt/ β catenin signaling pathway / L. Zhang [et al.] // Epigenetics Chromatin. – 2021. – Vol. 14, №1. – Art. 52. – doi:10.1186/s13072-021-00426-3.

3. Ethionine Suppresses Mitochondria Autophagy and Induces Apoptosis via Activation of Reactive Oxygen Species in Neural Tube Defects / L. Zhang [et al.] // Front. Neurol. – 2020. – Vol. 11. – Art. 242. – doi:10.3389/fneur.2020.00242.

4. Ethionine toxicity in vitro: the correlation of data from rat hepatocyte suspensions and monolayers with in vivo observations / C. J. Waterfield [et al.] // Arch. Toxicol. – 1998. – Vol. 72, № 9. – P. 588-596. – doi: 10.1007/s002040050547.

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЙ ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АФФМННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ИЗВОДНОГО ОЛЕИЛАМИНА С БЕЛКАМИ МУХ *LUCILIA SERICATA/CUPRINA*

Яковец П.С., Фалетров Я.В.

*УО «Белорусский государственный университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Поиск новых лекарственных соединений остается актуальной задачей. Одним из подходов на начальных стадиях является дизайн соединений с использованием молекулярного докинга. Нами получен (Z)-7-нитро-N-(октадек-9-ен-1-ил)бензо[с][1, 2, 5]оксадиазол-4-амин (NBD-олеиламин), содержащий флуорофорную NBD-группу и липидный фрагмент олеиламина. Мухи *Lucilia sericata* и *Lucilia cuprina*, как и *Drosophila melanogaster*, могут использоваться для начального изучения биопроцессов, аналогичных человеческим [1, 2, 3].

Цель. Провести первичную *in silico* оценку взаимодействия NBD-олеиламина со всеми доступными структурами белков мух *L. Sericata* и *L. Cuprina* для поиска молекулярной мишени данного соединения.

Материалы и методы исследования. Для молекулярного докинга использовали AutoDock Vina 1.1.2 и BIOVIA Discovery Studio v16.1.0.15350. Для автоматизации организации, запуска расчетов и анализа полученных результатов использовали оригинальную программу-помощник FYTdock [4]. В качестве лиганда выбрана структура NBD-олеиламина. Для создания библиотеки структур белков из базы UniProt и AlphaFold были выбраны все доступные структуры белков мух *L. Sericata* и *L. Cuprina* (15000 структур). В обсуждение принимали результаты для полученных модельных комплексов белок-соединение с величинами энергии связывания ($E_{св}$) не более $-9,0$ ккал/моль. Процедура поиска областей сходства между белковыми последовательностями для мух и человека выполнялась с помощью интернет-ресурса NCBI BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Результаты и обсуждение. По результатам компьютерного моделирования были выявлены наиболее афинные взаимодействия со структурами белков, содержащими N-концевой домен глюкозо-метанол-холинноксидоредуктазы из *L. Cuprina* (коды UniProt – A0A0L0C407, A0A0L0C404, A0A0L0C6C6, A0A0L0C6C2, расположены в порядке убывания по $E_{св}$) с энергиями связывания от -9,9 до -9,4 ккал/моль (рисунок 1).

По результатам исследования белковых последовательностей человека с данной белковой последовательностью с помощью BLAST было выявлено его (код UniProt – A0A0L0C407) сходство с человеческой холиндегидрогеназой (NCBI ID последовательности – NP_060867.2) с E-value равным $4e^{-83}$ и процентом идентичности 34,15%. Отметим, что холиндегидрогеназа человека представляет интерес из-за своей связи с различными патологиями, включая мужское бесплодие [5], гомоцистеинурию [6] и рак [7, 8]. Также внимание уделяется бактериальной холиндегидрогеназе, так как этот фермент играет важную роль в способности бактерий расти в гиперосмотических средах, например, очагах заражения человека [9]. Следовательно, такие ферменты представляют собой потенциальные мишени новых лекарственных веществ.

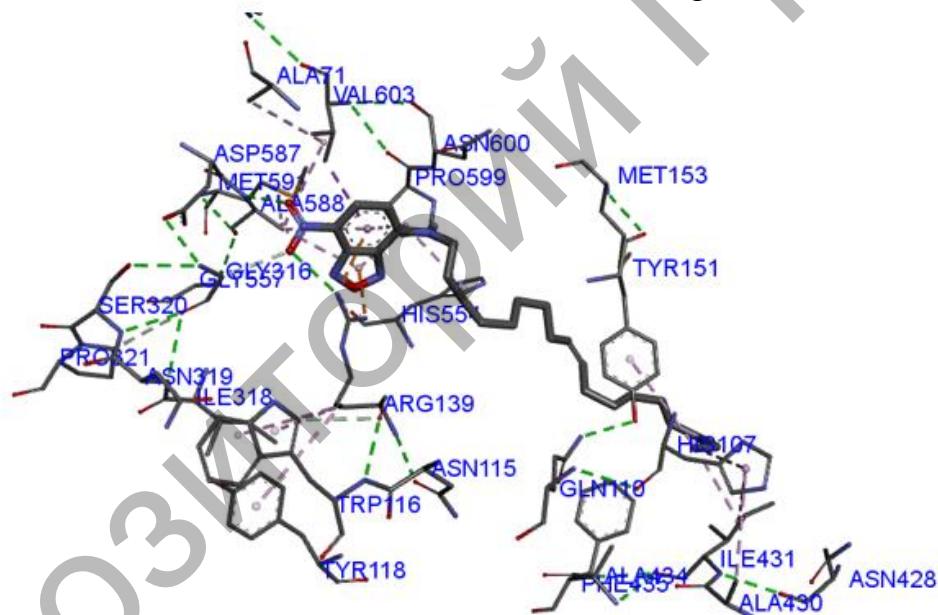


Рисунок 1 – Рассчитанное положение NBD-олеамина вблизи активного центра белка, содержащего N-концевой домен глюкозо-метанол-холинноксидоредуктазы из *L. Cuprina* (код UniProt – A0A0L0C407)

Также один из лучших результатов получен для взаимодействия NBD-олеамина со структурой белок-цистеин N-пальмитоилтрансферазы Rasp (коды UniProt – A0A0L0BTC0) из *L. Cuprina*; $E_{св}$ = -9,8 ккал/моль.

По данным BLAST, последовательность Rasp (код UniProt – A0A0L0BTC0) была схожа с белок-цистеин N-пальмитоилтрансферазой Hhat (Hedgehog ацилтрансферазой) из *Homo sapiens* (NCBI ID последовательности – XP_047280779.1) с E-value равным $3e^{-32}$ и процентом идентичности 28.37%. Сигнальный путь Hedgehog участвует в формировании и прогрессировании

различных типов рака [10-12] и Hhat рассматривается как новая мишень для ингибирования этого пути.

Выводы. По результатам исследования взаимодействия NBD-олеиламина с 15000 структур белков мух *L. Sericata* и *L. Cuprina* были выявлены аффинные взаимодействия со структурами белков двух типов: содержащих N-концевой домен глюкозо-метанол-холинноксидоредуктазы и белок-цистеин N-пальмитоилтрансферазы Rasp, которые схожи по последовательностям с человеческими холиндегидрогеназой и Hhat, связанные с различными патологиями. Полученные *in silico* данные показывают перспективность изучения NBD-олеиламина как потенциального регулятора работы данных ферментов и его потенциального использования в разработке новых противораковых и средств мужской контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tolwinski, N. S. Introduction: Drosophila-A Model System for Developmental Biology / N. S. Tolwinski // J Dev Biol. – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 9.
2. Sze, S.-H. A de novo transcriptome assembly of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) with predicted alternative splices, single nucleotide polymorphisms and transcript expression estimates / S.-H. Sze [et al.] // Insect Molecular Biology – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 205–221.
3. Collatz, K.-G. 21 - Insect Models for the Study of Aging. In *Handbook of Models for Human Aging* / K.-G. Collatz. – Burlington: Academic Press, 2006. – P. 241-252.
4. Faletrov, Y. V. Application of docking-based inverse high throughput virtual screening to found phytochemical covalent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease, NSP12 and NSP16 / Y. V. Faletrov [et al.] // Research Square. – 2022. DOI:10.21203/rs.3.rs-1456627/v1. (preprint).
5. Johnson, A. R. Deletion of murine choline dehydrogenase results in diminished sperm motility / A. R. Johnson [et al.] // The FASEB Journal. – 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 2752–2761.
6. Kumar, J. Single nucleotide polymorphisms in homocysteine metabolism pathway genes: association of CHDH A119C and MTHFR C677T with hyperhomocysteinemia / J. Kumar [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2009. – Vol. 2, № 6. – P. 599-606.
7. Wang, Z. The prognostic biomarkers HOXB13, IL17BR, and CHDH are regulated by estrogen in breast cancer / Z. Wang [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, № 21. – P. 6327-6334.
8. Xu, X. (2008), Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study / X. Xu [et al.] // The FASEB Journal. – Vol. 22. – P. 2045-2052.
9. Fan, F. Cloning, sequence analysis, and purification of choline oxidase from *Arthrobacter globiformis*: a bacterial enzyme involved in osmotic stress tolerance / F. Fan, M. Ghanem, G. Gadda // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2004. – Vol. 421, № 1. – P. 149-158.

10. Srinath, S. Sonic hedgehog in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study / S. Srinath, A. R. Mysorekar, V. Mysorekar // J Oral Maxillofac Pathol. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 377-383.
11. Petrova, E. Hedgehog acyltransferase as a target in pancreatic ductal adenocarcinoma / E. Petrova, A. Matevossian, M. Resh // Oncogene. – 2015. – Vol. 34. – P. 263-268.
12. Matevossian, A. Hedgehog Acyltransferase as a target in estrogen receptor positive, HER2 amplified, and tamoxifen resistant breast cancer cells / A. Matevossian, M. D. Resh // Mol Cancer. – 2015. – Vol. 14. – P. 72.