

## Поиск новых ингибиторов имидазолглицерол-фосфат дегидратаза из *Mycobacterium tuberculosis* методом виртуального скрининга

Научный руководитель – Куранова Инна Петровна

Манджиева Ю.Б.<sup>1</sup>, Тимофеев В.И.<sup>2</sup>, Подшивалов Д.Д.<sup>3</sup>, Тимофеев В.И.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Физический факультет, Кафедра оптики, спектроскопии и физики наносистем, Москва, Россия; 2 - Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский институт, Москва, Россия; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

Имидазолглицерол-фосфат дегидратаза из *Mycobacterium tuberculosis* (HisB Mt) - фермент, катализирующий превращение имидазолглицерол-фосфата (IGP) в имидазолацетол-фосфат (IAP) в биосинтезе гистидина, присутствующим только у растений и микроорганизмов. В свою очередь аминокислота гистидин необходима для роста и развития животным, микроорганизмам и растениям [1]. Так как белок HisB отсутствует у млекопитающих, то возникает возможность использовать его в качестве мишени для селективного драг-дизайна.

В данной работе был произведен поиск новых ингибиторов для белка HisB методами виртуального скрининга с использованием интернет-сервиса Mcule [2]. Для скрининга был выбран белок HisB в связи с субстратом (PDB ID: 4LOM). После этого была создана модель активного центра белка HisB, представляющая из себя тример, где центром области докирования были выбраны координаты атома фосфатной группы субстрата.

Был получен набор из 974 лигандов. Из них были отобраны четыре с наибольшими значениями изменения оценочной функции докинга, а также удовлетворяющими правилам Липински. С помощью метода молекулярной динамики, используя программный пакет GROMACS [3], произведено уточнение положений ингибиторов в области активного центра, а также определены аминокислотные остатки, отвечающие за связывание выбранных лигандов с активным центром белка. Полученные данные будут использованы в будущем для дальнейшего поиска ингибиторов HisB Mt - потенциальных противотуберкулезных лекарственных средств.

Данная работа была выполнена с использованием высокопроизводительных вычислительных ресурсов федерального центра коллективного пользования в НИЦ «Курчатовский институт» [4].

### Источники и литература

- 1) M.S. Ahangar, R. Vyas, N. Nasir and B.K. Biswal: Structures of native, substrate-bound and inhibited forms of *Mycobacterium tuberculosis* imidazoleglycerol-phosphate dehydratase// Acta Crystallographica Section D, 2013, D69, p. 2461–2467.
- 2) MCULE: <https://mcule.com>
- 3) GROMACS: <http://www.gromacs.org>
- 4) <http://computing.kiae.ru>