



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Разработка ингибиторов для белка *LpxC E. coli*

Крылова Т.В.¹, Кшондзер Т.А.², Никитина Т.В.³, Сотниченко Е.Д.⁴, Карпова Л.А.⁵, Анашкина А.А.⁶

1 Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань,
krylovatatiana23062001@gmail.com

2 Институт фармации им. А.П.Нелюбина, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, solincerto25252@mail.ru

3 Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва,
Россия, nikitinamide@gmail.com

4 Институт цифрового биодизайна и моделирования живых систем ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,
sotnichenko_e_d@student.sechenov.ru

5 Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург
lidiya.karpova@spcpu.ru

6 Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, anastasia.a.anashkina@mail.ru

Москва, 2025 г.



Цели и задачи

Цель:

поиск *in silico* ингибиторов белка LrxС для последующей экспериментальной проверки

Задачи:

1. моделирование структуры белка LrxС
2. построение фармакофорных моделей
3. генерация библиотек гомологичных соединений и проверка афинности соединений методом молекулярного докинга



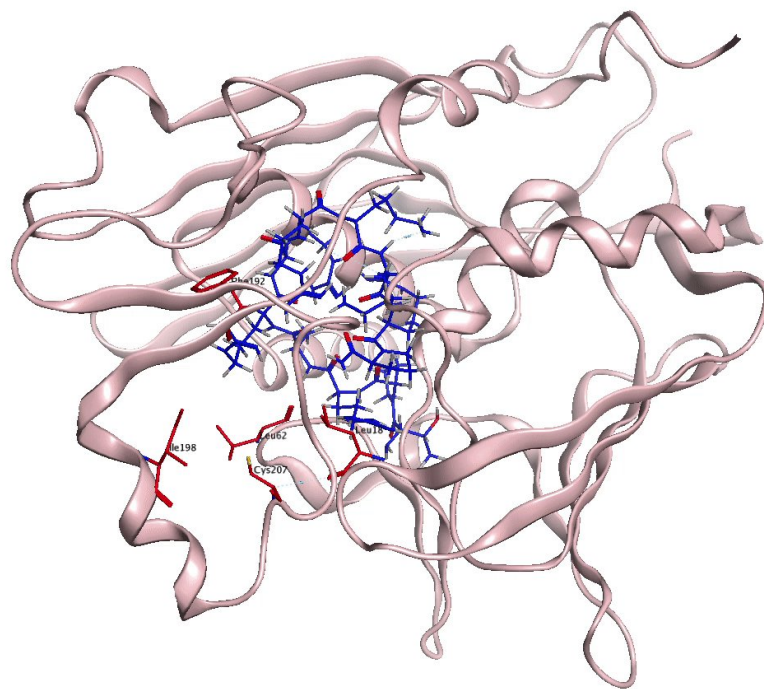
Методы

- **моделирование структуры белка LpxC** в программном обеспечении MOE (Molecular Operating Environment) версии 2019.0102 на основе пяти экспериментальных структур LpxC из открытой базы данных UniProt (идентификатор - P0A725)
- **построение фармакофорных моделей** на основании экспериментально определенных координат лигандов в структурах 7PHJ и 4ISA на сервере Pharmit
- **построение фармакофорных моделей** с помощью метода нахождения фингерпринтов взаимодействия лигандов с целевым белком (модель Protein Ligand Interaction Fingerprints - PLIF)
- **поиск соединений** по базам данных ChEMBL и MolPort
- **генерация библиотек гомологичных соединений** с помощью метода Scaffold Replacement в MOE
- **молекулярный докинг** полученных соединений-кандидатов в MOE



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Результаты



Модель взаимодействия соединения CHEMBL526711 с активным центром белка LpxC

Структура белка LpxC отображена розовым цветом. CHEMBL526711 отображен синим цветом. Аминокислоты Leu18, Leu62, Phe192, Ile198 и Cys207, участвующие во взаимодействиях с лигандами во всех экспериментальных структурах 4IS9, 4ISA, 4MDT, 4MQY, 7PHJ, покрашены красным.



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Результаты

№	Название соединения	Аффинность, ккал/моль	Структура соединения
1	CHEMBL526711	-11.68	
2	ChEMBL3288210	-11.27	
3	MolPort-046-857-140	-11.22	
4	CHEMBL1076635	-11.19	

5	MolPort-005-945-605	-11.18	
6	CHEMBL1908973	-11.18	
7	MolPort-051-905-996	-11.03	
8	CHEMBL5094655	-11.00	
9	MolPort-046-426-927	-10.87	
10	MolPort-046-788-300	-10.72	



Выводы

1. Была создана общая **модель структуры белка LpxC** при помощи МОЕ.
2. На основе структуры белка несколькими методами были получены **фармакофорные модели** для дальнейшего поиска ингибиторов.
3. Нами были проведен поиск и генерация библиотек соединений-кандидатов и последующая проверка афинности соединений методом молекулярного докинга, по результатам которой были выбраны **десять соединений с наибольшей афинностью к целевому белку**.