

База данных низкомолекулярных ингибиторов эукариотической трансляции

Научный руководитель – Дмитриев Сергей Евгеньевич

Владимиров Даниил Олегович

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: daenbol@gmail.com

Эукариотическая рибосома и аппарат кеп-зависимой трансляции являются привлекательными мишенями для противоопухолевой, антивирусной, противовоспалительной и антипаразитарной терапий. В настоящее время известен широкий спектр низкомолекулярных ингибиторов, специфично подавляющих биосинтез белка в клетках эукариот. Большое количество таких веществ обнаруживается среди хорошо изученных антибиотиков, направленных на рибосому. Они включают ингибиторы транслокации и пептидилтрансферазного центра, блокаторы пептидного туннеля, индукторы ошибок декодирования и преждевременной терминации, а также модуляторы связывания компонентов трансляционного аппарата с рибосомой. Биосинтез белка подавляют также низкомолекулярные ингибиторы аминоксил-тРНК синтетаз, трансляционных факторов и сигнальных путей, ассоциированных с трансляцией.

Рибосом-направленные ингибиторы широко применяются для анализа экспрессии генов методом рибосомного профайлинга, при селекции культивируемых клеток, используются в качестве фунгицидов в сельском хозяйстве. С веществами, влияющими на точность распознавания стоп-кодона, связаны надежды в терапии наследственных заболеваний, вызываемых нонсенс-мутациями, и восстановлении функции онкосупрессоров в опухолях. Некоторые ингибиторы биосинтеза белка обнаруживают также свойства геропротекторов.

Несмотря на широкое использование ингибиторов биосинтеза белка в науке, медицине и сельском хозяйстве, нет единого информационного ресурса, где были бы собраны сведения обо всех веществах, обладающих таким эффектом. Возможность быстро найти специфические ингибиторы при помощи аннотации в уже имеющихся базах данных химических веществ (PubChem [3], ChEMBL [1, 2]) также отсутствует. Хотя в базе ChEMBL можно провести поиск по отдельным белкам, участвующим в трансляции, результаты такого поиска не будут исчерпывающими. Всё это ставит вопрос о необходимости создания отдельной базы ингибиторов биосинтеза белка в клетках эукариот.

В ходе этой работы нами была создана такая база данных, получившая название «EuPSIC» (от англ. Eukaryotic Protein Synthesis Inhibiting Compounds). Поиск информации об ингибиторах проводился в базах ChEMBL, PubChem и CMap [4], а также в многочисленных статьях с помощью PubMed. Такой подход позволил получить большой охват искомым соединений и снабдить каждое из них информацией о местах связывания, специфичности и механизме действия. Собранные сведения представлены в форме интерактивных таблиц с возможностью поиска и сортировки по столбцам, что позволяет легко классифицировать вещества, анализировать их свойства и подбирать соединения с нужными свойствами.

Такая организация EuPSIC делает базу удобным инструментом не только для получения информации вручную, но и для машинного анализа данных. Кроме того, она открывает возможность для поиска новых ингибиторов *in silico* методами. База данных размещена

на сайте НИИ ФХБ МГУ по адресу: <http://eupsic.belozersky.msu.ru/> и на данный момент содержит информацию о 377 ингибиторах.

Источники и литература

- 1) Gaulton, A., Bellis, L., Bento, A., et al., 2011. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Research*, 40(D1), pp.D1100-D1107.
- 2) Hersey, A., 2020. ChEMBL Database Release 19.
- 3) Kim, S., Chen, J., Cheng, T., et al., 2018. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), pp.D1102-D1109.
- 4) Subramanian, A., Narayan, R., Corsello, S., et al., 2017. A Next Generation Connectivity Map: L1000 Platform and the First 1,000,000 Profiles. *Cell*, 171(6), pp.1437-1452.e17.