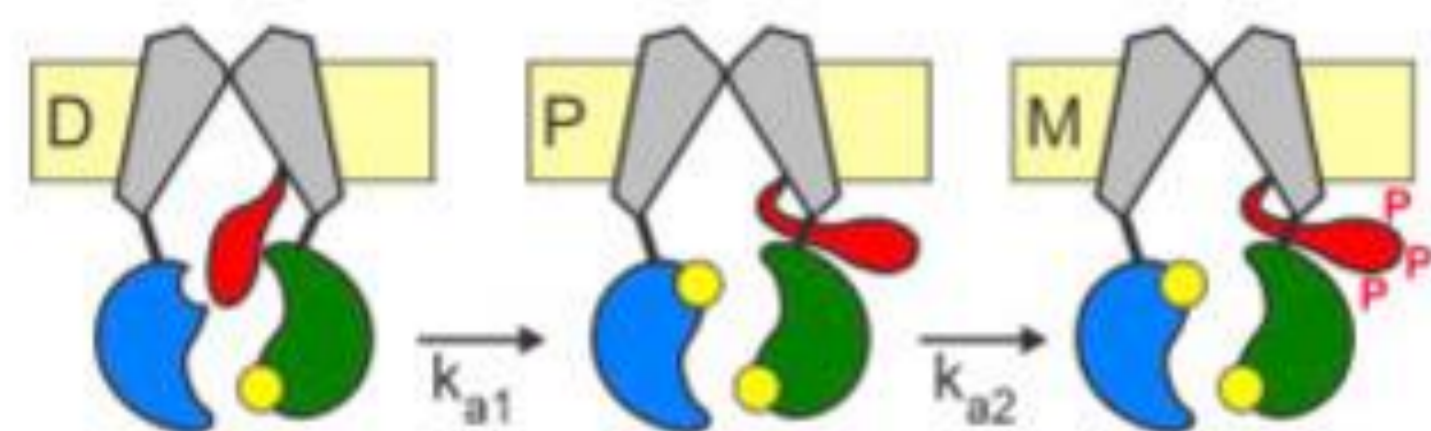




## Introduction

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is a phosphorylation-dependent epithelial Cl<sup>-</sup> channel. CFTR is central in determining transepithelial salt transport, fluid flow, and ion concentrations. In the intestine, pancreas, and sweat gland secretory coil, CFTR plays a key role in fluid and electrolyte secretion, and in sweat gland duct and airway epithelia. Dysfunction of CFTR Cl<sup>-</sup> channels in the genetic disease cystic fibrosis (CF) disrupts transepithelial ion transport and hence the function of a variety of organs lined by epithelia. This leads to the wide-ranging manifestations of the disease, which can include airway disease, pancreatic failure, meconium ileus, male infertility, and elevated levels of salt in sweat.

Mechanism  
Механизм

Phe508del is one of the most common mutations in CFTR. Current treatment is based on Lumacaftor which targets NBD1 domain. However, similar NBD2 domain is not used as a target in therapy. Therefore, we aimed to find a compound that would have a binding affinity to NBD2 domain and influence the channel closure. We have selected natural ligand-binding site for docking, which is associated with an ATP molecule.

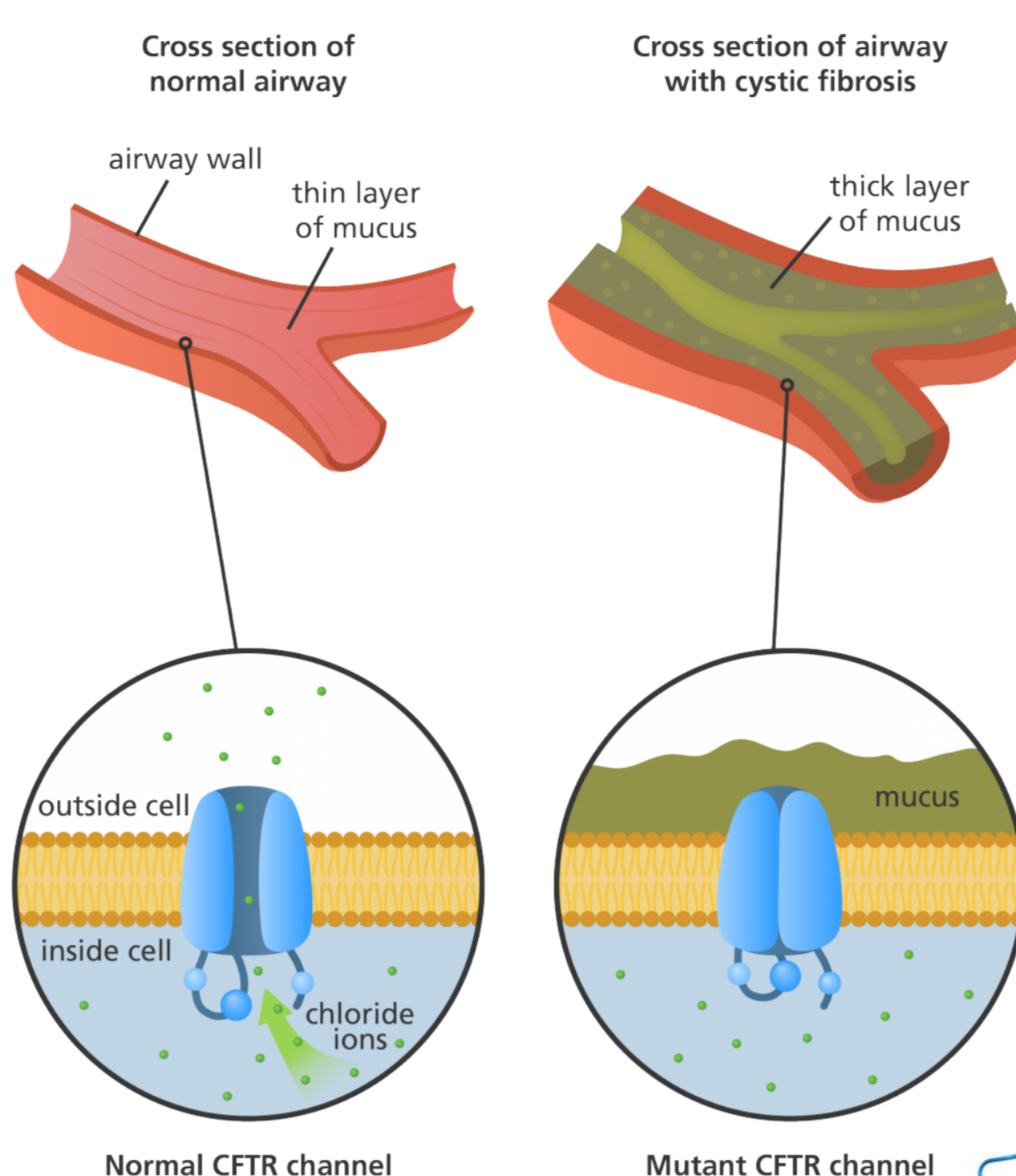
Одной из самых частых мутаций, связанных с CFTR, является Phe508del. Действующее вещество для терапии - Lumacaftor, связывающееся с NBD1.

Однако похожий на него домен NBD2 не используется в качестве таргетной мишени для известных лекарств. Поэтому мы предположили, что можно найти вещества, способные связываться с сайтом на NBD2 и тем самым влиять на открытие канала. Мы выбрали в качестве сайта для докинга активный сайт связывания лиганда, в составе которого входит АТФ.

Белок состоит из нескольких доменов R, NBD1, NBD2, TMD1 и TMD2  
The protein consist of several parts - R, NBD1, NBD2, TMD1 и TMD2

CFTR channels typically open when ATP docks in the ATP-binding site on each NBD (nucleotide binding domain). CFTR's ligand ATP is consumed during the gating cycle to mediate channel closure.

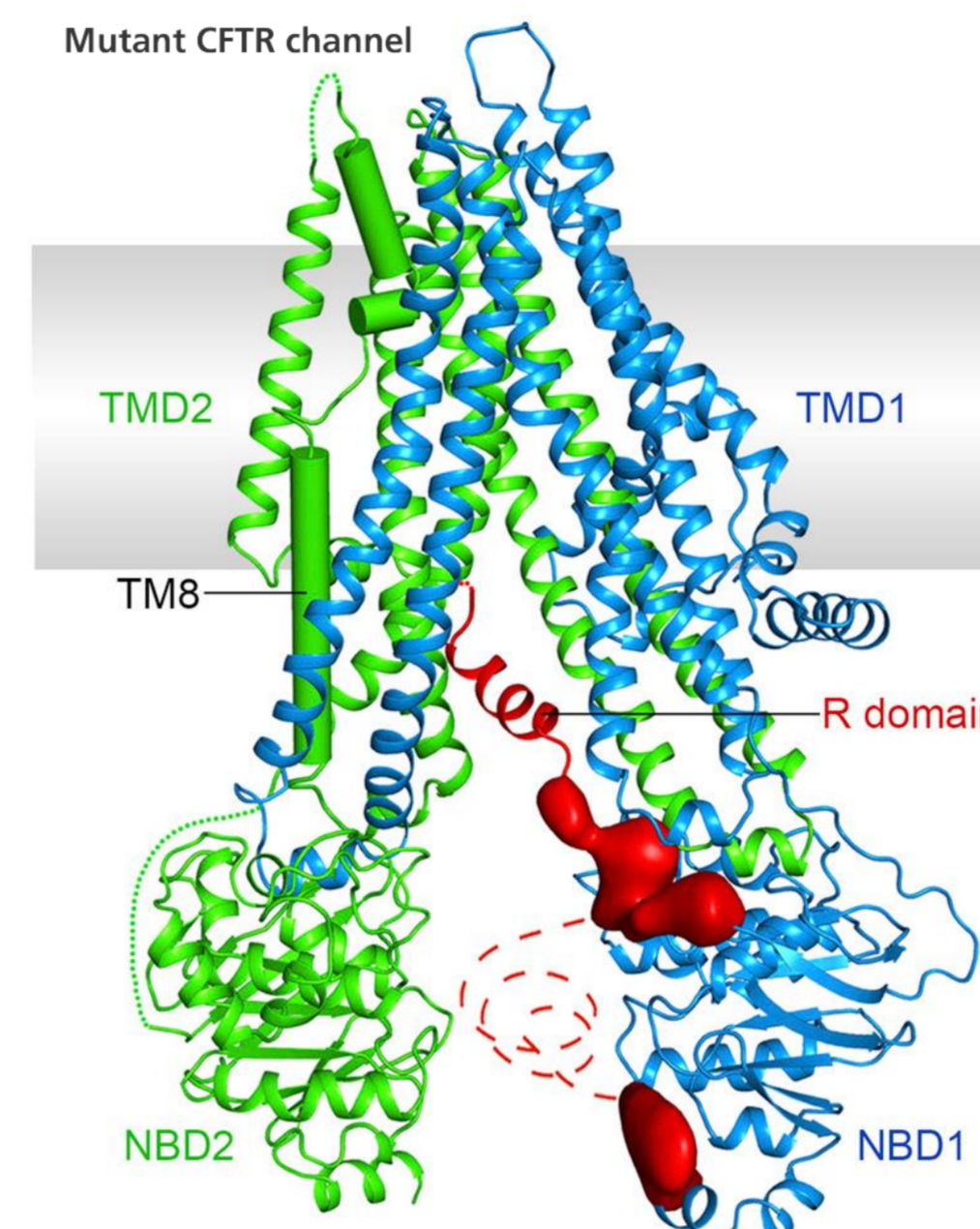
CFTR канал открывается в результате присоединения АТФ к NBD (нуклеотид связывающий домен) и использует энергию этой молекулы для закрытия канала.



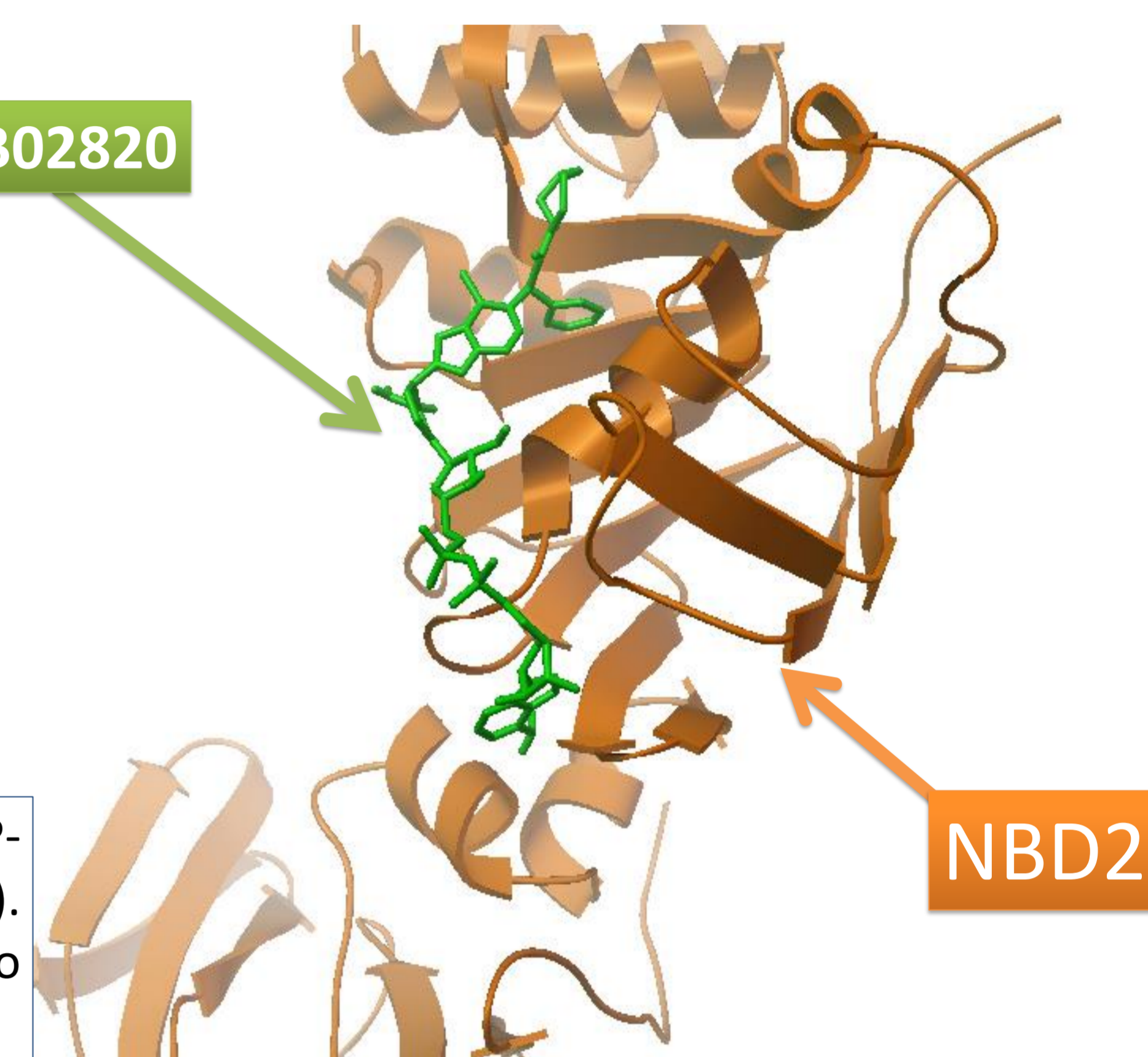
## Введение

CFTR - белковый АТФ-зависимый трансмембранный канал, регулирующий концентрацию Cl<sup>-</sup> в клетке. Мутации в этом белке часто приводят к кистозному фиброзу (муковисцидоз) разной локализации. Это происходит из-за того, что CFTR не выполняет своей функции и экзокринные клетки, имеющие мутированный белок не выделяют секрет нужного состава и количества. Также он становится более густым и плохо выводится из протоков желез. В этих местах повышается вероятность локальной инфекции, воспаления и в итоге фиброза

## Results / Результаты



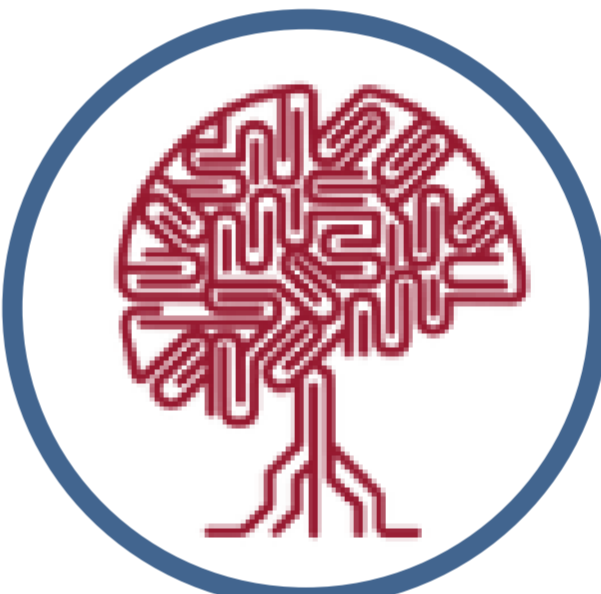
DB02820



NBD2

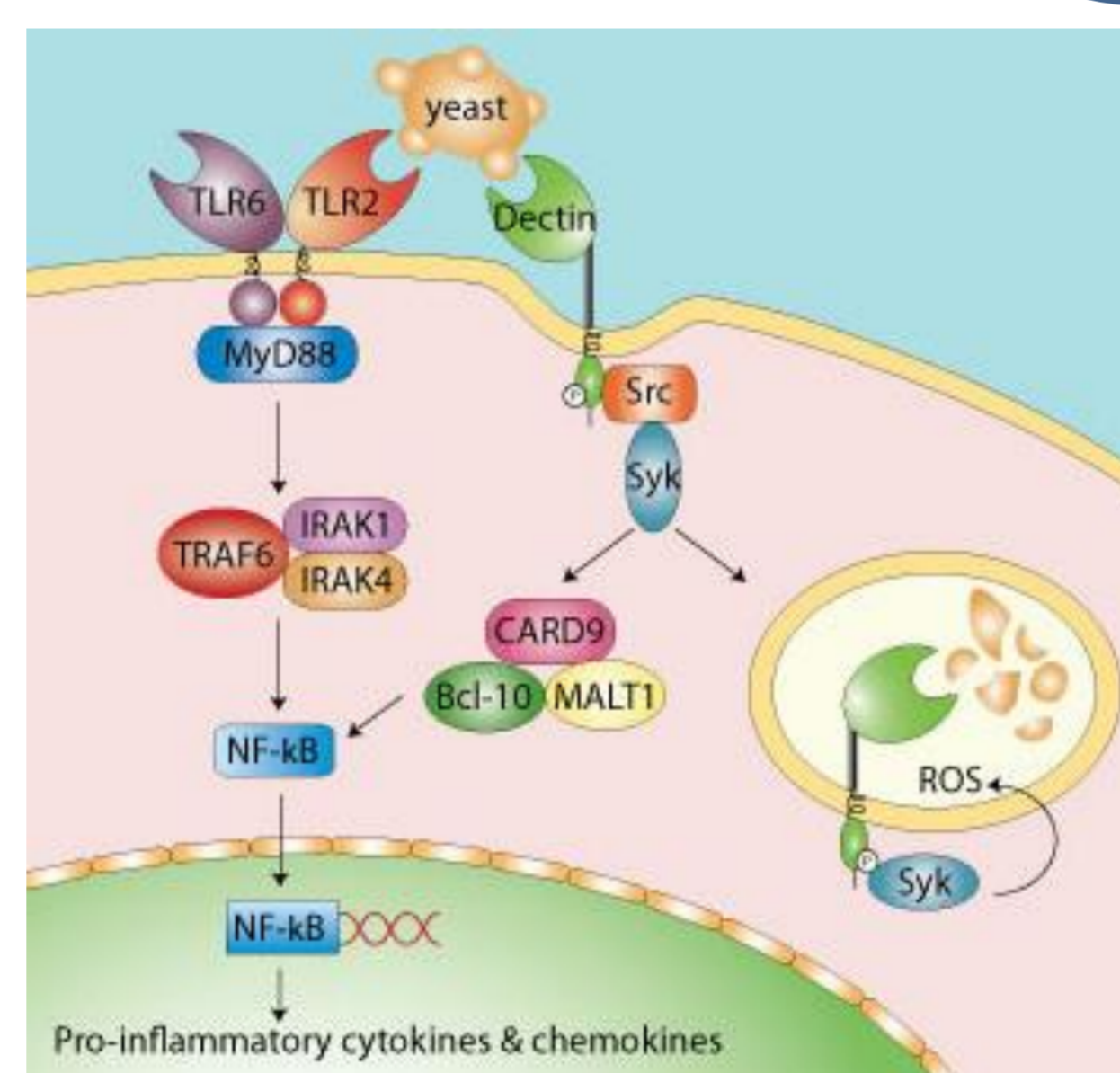
Best binding energy -9,2 kcal/mol  
6500 compounds were docked

## Dectin1 + LOX1

Dectin-1 (known as b-glucan receptor in humans)  
Introduction

It is an immune cell surface receptor implicated in immunological defense against fungal pathogens. Dectin-1 extracellular domain is a C-type lectin-like domain - it binds fungal b-glucans.

After binding to its ligand, Dectin-1 becomes phosphorylated by a non-receptor tyrosinase Src, Syk is then activated and induces CARD9-Bcl10-Malt1 complex. This complex mediates the activation of NF-κB and the production of proinflammatory cytokines.



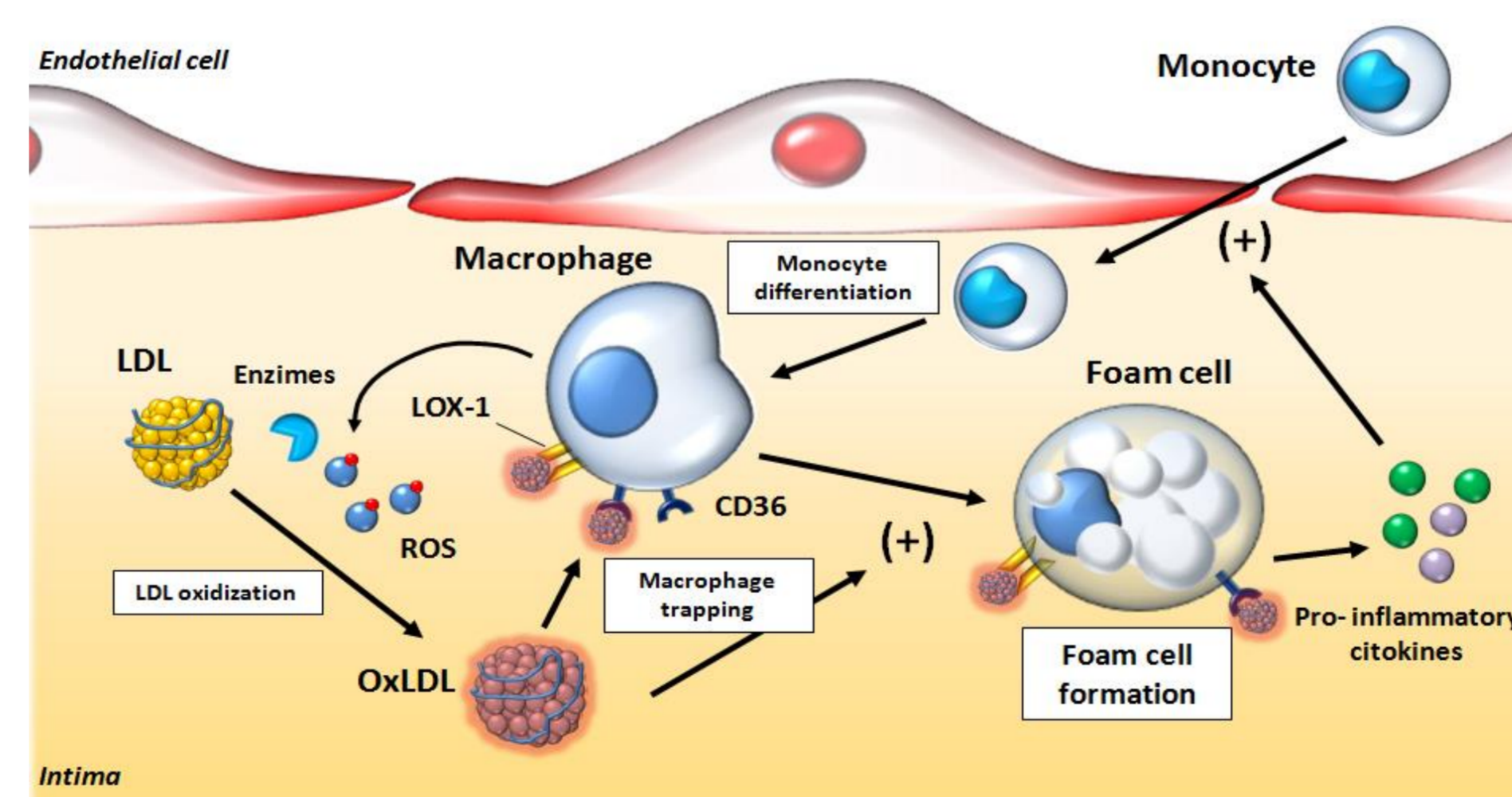
## Dectin-1 (также известный как b-глюкановый рецептор в человеке)

Является поверхностным рецептором иммунных клеток, который участвует в распознавании грибковых инфекций и в защите от них. Внеклеточный домен Dectin-1 является лектин-подобным белком С-типа - он связывает b-глюканы грибковой природы.

После связывания лиганда Dectin-1 фосфорилируется с помощью цитоплазматической тирозин-киназы Src. Затем через Syk активируется комплекс CARD9-Bcl10-Malt1. Этот комплекс приводит к активации NF-κB, являющийся транскрипционным фактором для синтеза провоспалительных цитокинов.

## Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1(LOX-1)

It is type II membrane glycoprotein. Lox-1 mediates the recognition and internalization of oxidatively modified low density lipoprotein (oxLDL) by vascular endothelial cells. LOX-1 association with oxLDL induces the activation of NF-κB through an increased production of intracellular reactive oxygen and a variety of production of cytokines and chemokines.



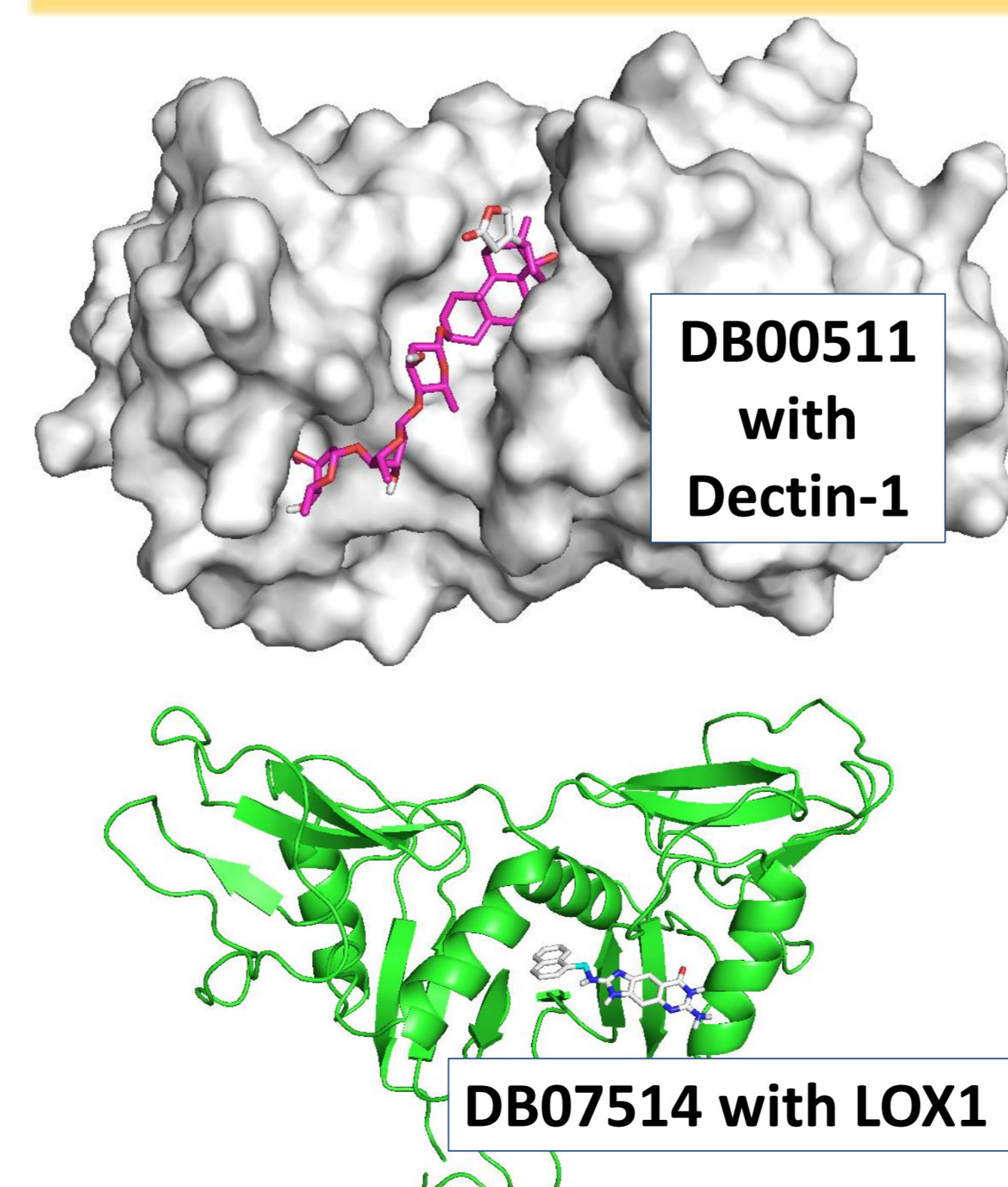
## Лектин-подобный липопротеиновый рецептор-1

Белок является мембранным гликопротеином и индуцирует синтез цитокинов и хемокинов через активацию транскрипционного фактора NF-κB, что ведёт к запуску воспалительных процессов, преобразованию макрофагов в так называемые «пенные клетки» и образованию атеросклеротических бляшек.

## Idea of the project + RESULTS

There is evidence that Dectin-1 might be a potential therapeutic target for activation of immune system in treatment of various diseases including cancer. According to our prediction, bound to specific ligand (Acetyldigitoxin), Dectin-1 stimulates macrophages, which then attack surrounding cells. While bound to the ligand, it can also ingest RNAi. This in turn can initiate or inhibit macrophages function.

Inhibiting LOX-1, we can prevent inflammatory processes and decrease the probability of atherosclerosis plaque formation.



## Идея проекта + РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы предполагаем, что Dectin-1 является перспективным терапевтическим таргетом для активации иммунной системы при различных болезнях, включая рак. Согласно наших расчётам, Dectin-1, связанный со специфическим лигандом (Acetyldigitoxin), стимулирует работу макрофагов, которые приобретают способность атаковать окружающие клетки. Dectin-1 может поглощать интерферентную РНК, связанную с лигандом (Acetyldigitoxin), тем самым активируя или ингибируя различные функции макрофагов.

Ингибирование LOX-1 обладает потенциалом остановки воспалительного процесса в макрофагах и уменьшения атеросклеротических бляшек.

After computational screening of the FDA compound database, some potential ligand for this protein targets were selected (see Figures)

На рисунках показаны потенциальные лиганды упомянутых белков-мишеней, полученные после компьютерного скрининга базы веществ FDA.