

### Дешевле и СиРтиВНтее | Cheaper and CRBNer

Participants	Участники:
Dmitrii Arutiunian	Дмитрий Арутюнян
Ekaterina Bogdanova	Екатерина Богданова
Svetlana Fomicheva	Светлана Фомичева
Alexandra Galakhova	Александра Галахова
Artem Khan	Артем Хан
Maria Komissarova	Мария Комиссарова
Anna Meleshenko	Анна Мелешенко
Artyom Shumilov	Артём Шумилов
Vera Solonovich	Вера Солонович
Ekaterina Volkova	Екатерина Волкова
Heads	Руководители:
Aygul Minnegalieva	Айгуль Миннегалиева
Grigory Khimulya	Григорий Химуля
Polina Shichkova	Полина Шичкова
Peter Vlasov	Петр Власов

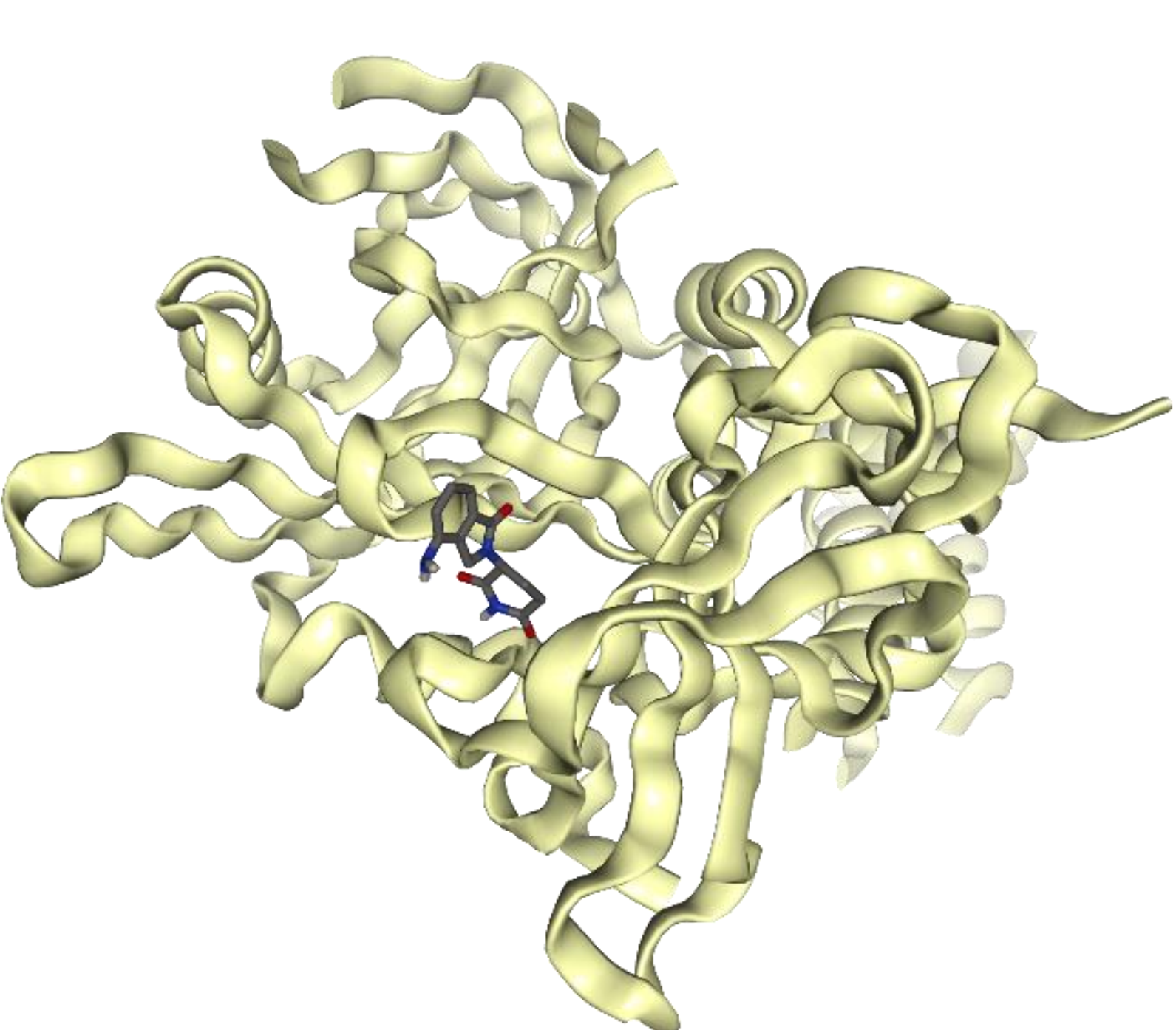


Figure 1. The target protein (CRBN) with Lenalidomide (a currently used inhibitor).

Рисунок 1. Белок-мишень (CRNB) с используемым на настоящий момент ингибитором леналидомидом.

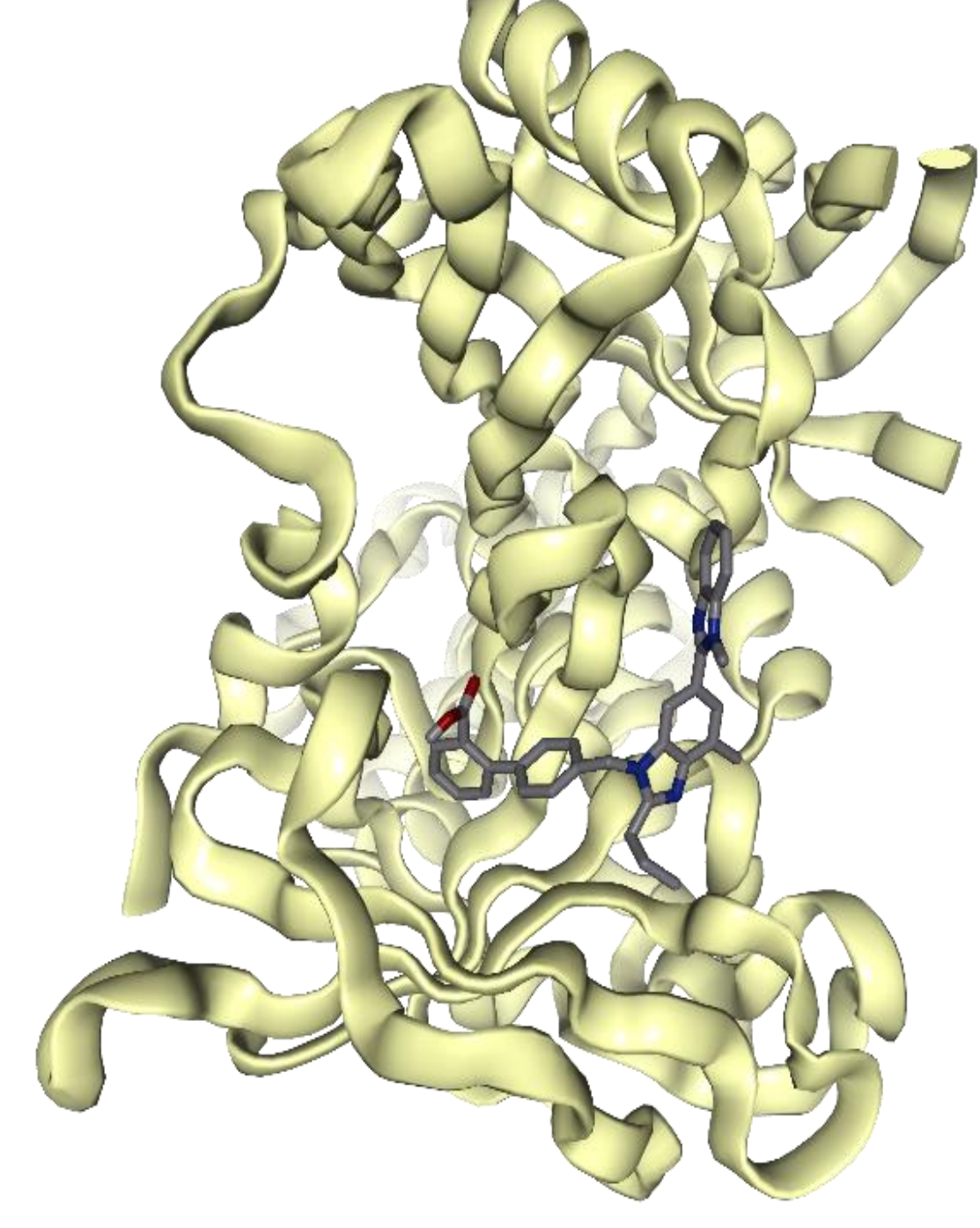


Figure 2. The target protein (CRBN) with Telmisartan (a potential inhibitor **DB00966**).

Рисунок 2. Белок-мишень (CRNB) с потенциальным ингибитором телмисартаном.

Существуют достаточно эффективные лекарства для лечения миеломы (например, леналидомид), но их недостатками являются (1) сильная токсичность и (2) высокая стоимость (годовой курс лечения около 150 тыс. USD).

Убиквитин лигаза E3 играет важную роль в утилизации множества белков в раковых клетках. Субстратным рецептором для этой лигазы является CRBN. Поэтому лиганды CRBN (в т.ч. упомянутые лекарства) меняют специфичность презентации различных белков лигазе E3, индуцируя деградацию белкового материала раковых клеток. Таким образом, новые лиганды CRBN могут послужить основой для создания эффективных антираковых препаратов.

### The results of docking | Таблица 1. Результаты докинга Table 1

Drugbank ID	Predicted Kd/Предсказываемое Kd (nm)	Estimation of interaction energy/Оценка энергии взаимодействия (kcal mol <sup>-1</sup> )	Status/Статус (drugbank.ca)
DB08387	0,28817	-10,4	experimental
DB08386	0,29451	-10,4	experimental
DB00966	0,68498	-10,6	approved, investigational
DB08006	0,54322	-10,4	experimental
DB01948	0,11148	-10,2	experimental
DB06972	0,41587	-10,3	experimental
DB06882	0,45822	-10,3	experimental
DB08362	0,14439	-10,2	experimental
DB03351	0,76154	-10,3	experimental
DB00696	3,1	-11	approved

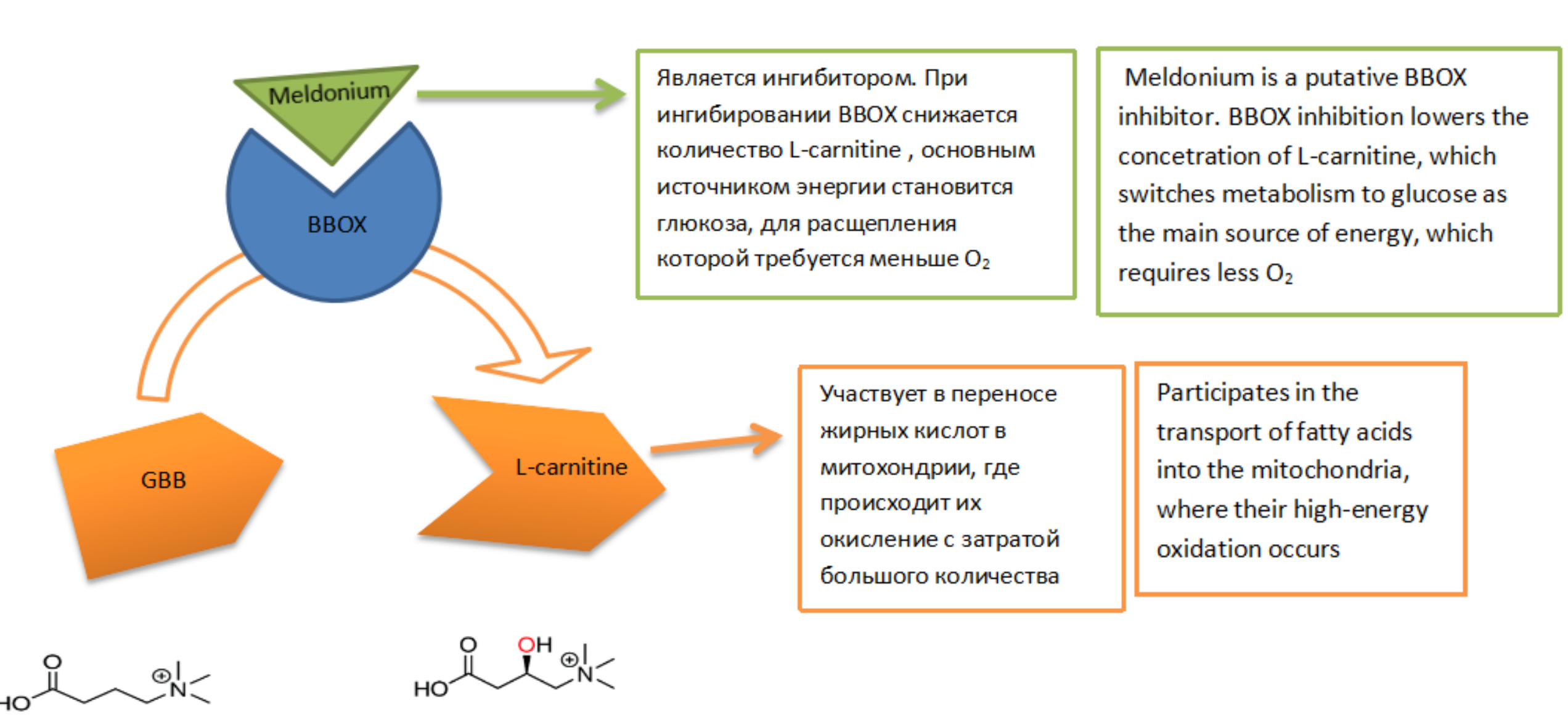
There are some effective drugs for myeloma treatment (for example, lenalidomide). However, they have some disadvantages such as (1) high toxicity and (2) high price (the annual price for the treatment is approximately \$150 000). (Ashraf Z. Badros, 2012) Ubiquitin ligase E3 plays a huge role in utilization of variety of proteins in cancer cells. CRBN is the substrate receptor of this ligase. That is why ligands of CRBN, such as the drugs mentioned above, change the specificity of presentation of proteins to ligase E3, inducing degradation of protein material of tumor cells. Thus, new ligands of CRBN are promising effective anticancer drugs. (Georg Petzold, 2016)

The best ten results of docking are present on the table 1. Лучшие десять результатов докинга представлены в виде таблицы 1.

### Reference/Список литературы:

- Petzold, Georg, Eric S. Fischer, and Nicolas H. Thomä. "Structural basis of lenalidomide-induced CK1α degradation by the CRL4CRBN ubiquitin ligase." *Nature* (2016).
- Badros, Ashraf Z. "Lenalidomide in myeloma—a high-maintenance friend." *New England Journal of Medicine* 366.19 (2012): 1836-1838.

### Meldonium project | Проект «Мельдоний»



**Мельдоний – искусственно синтезированное соединение, применяется для лечения сердечно-сосудистых (ишемия), неврологических и метаболических (диабет) заболеваний. С 1 января 2016 года находится в списке запрещённых в спорте веществ WADA .**

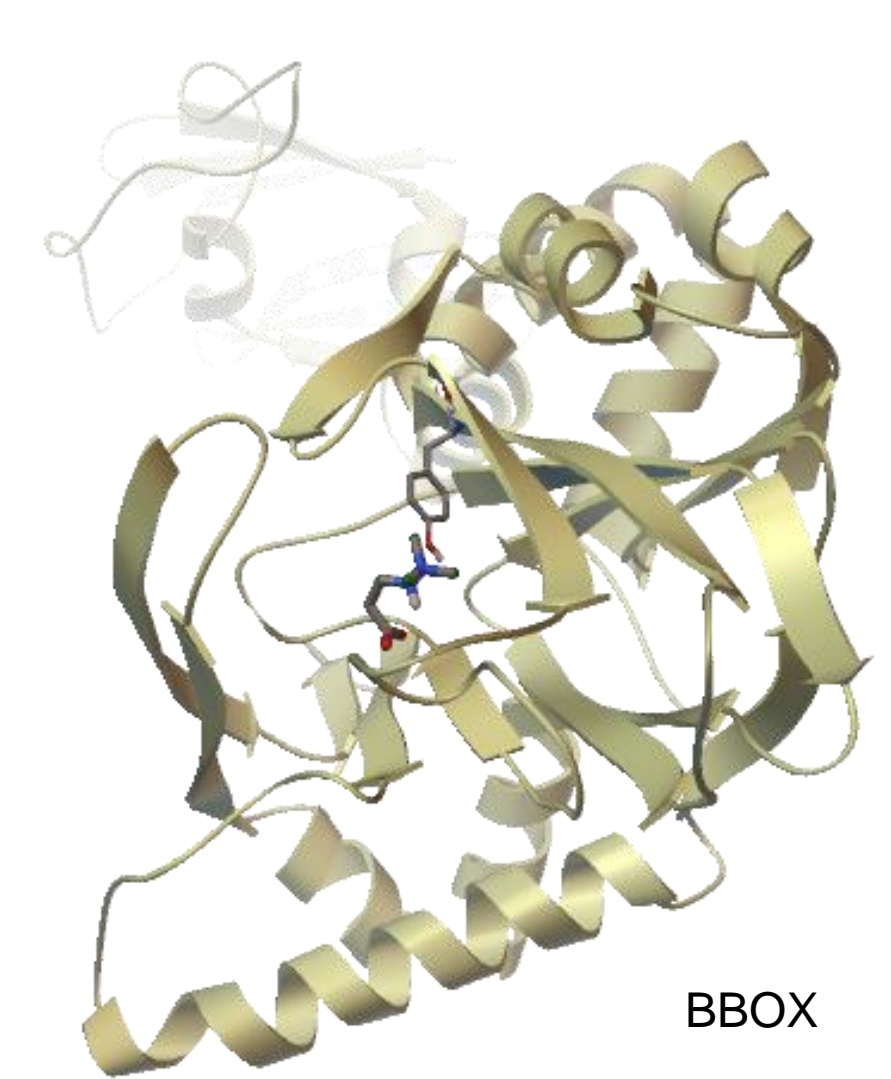
Meldonium - synthetic compound used as a therapy for the treatment of cardiovascular, neurological and metabolic disorders. Starting on January 1 2016, this compound is included in the WADA doping list.

Meldonium is a putative BBOX inhibitor. BBOX inhibition lowers the concentration of L-carnitine, which switches metabolism to glucose as the main source of energy, which requires less O<sub>2</sub>.

Участвует в переносе жирных кислот в митохондрии, где происходит их окисление с затратой большого количества

Participates in the transport of fatty acids into the mitochondria, where their high-energy oxidation occurs

Является ингибитором. При ингибировании BBOX снижается количество L-carnitine, основным источником энергии становится глюкоза, для расщепления которой требуется меньше O<sub>2</sub>



Schoberberger, Wolfgang, et al. "Story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: a narrative review." *British Journal of Sports Medicine* (2016): bjsports-2016.

**Gamma-butyrobetaine, natural substrate for BBOX.**

Гамма-бутиробетайн естественный субстрат для BBOX..

Tars, Kaspars, et al. "Targeting carnitine biosynthesis: discovery of new inhibitors against γ-butyrobetaine hydroxylase." *Journal of medicinal chemistry* 57.6 (2014): 2213-2236.

**Лучший теоретически предсказанный лиганд, одобрен FDA.**

The best predicted ligand, approved by the FDA.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156419>

