

Лимфоцито'PAD / PADavans vs Lupus

PADs

L-CITRULLINE is a non-standard amino acid generated as an intermediate in a metabolic pathway called the urea cycle, in which ornithine is converted to arginin. This reaction is performed by peptidylarginine deiminase (PAD) family

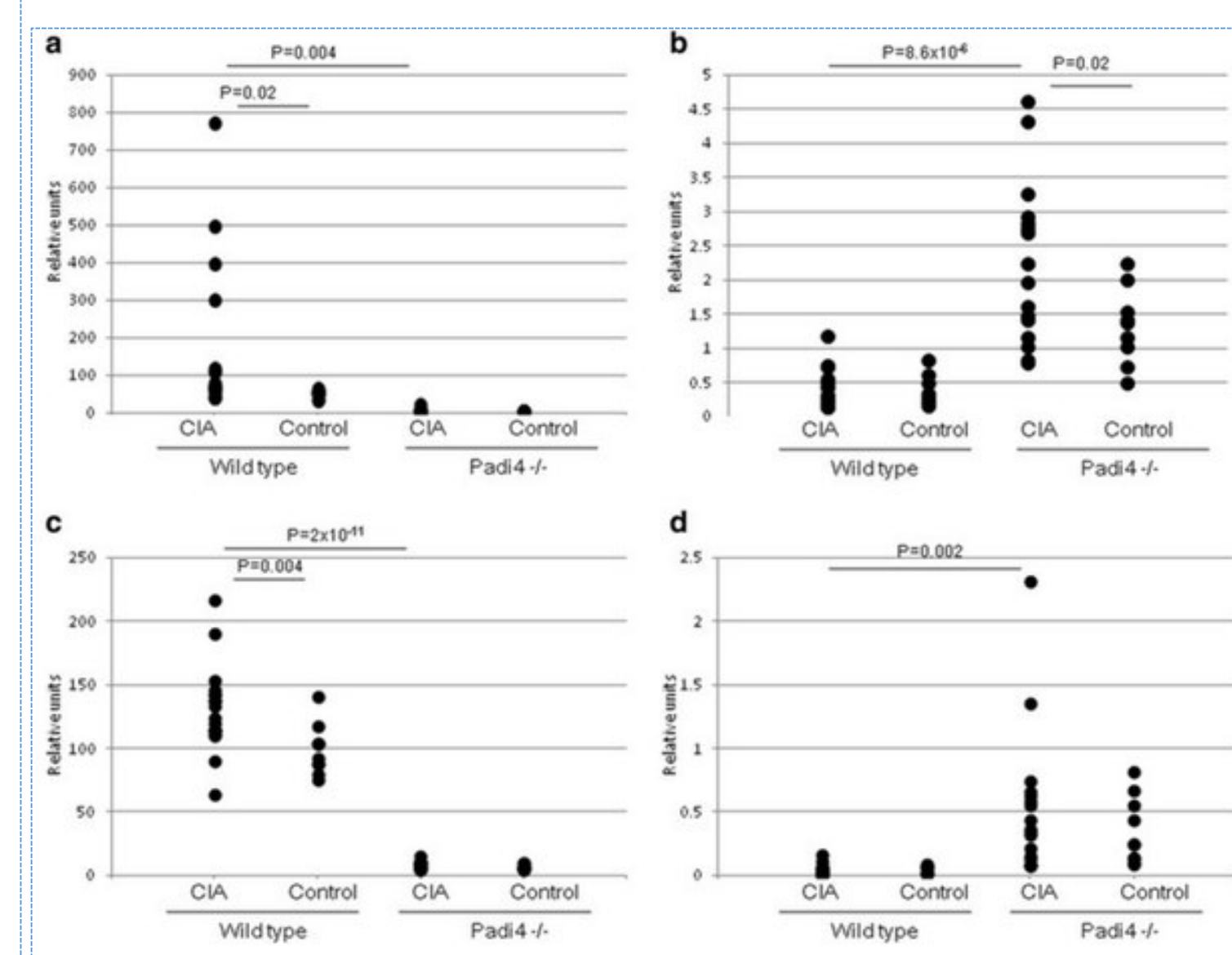
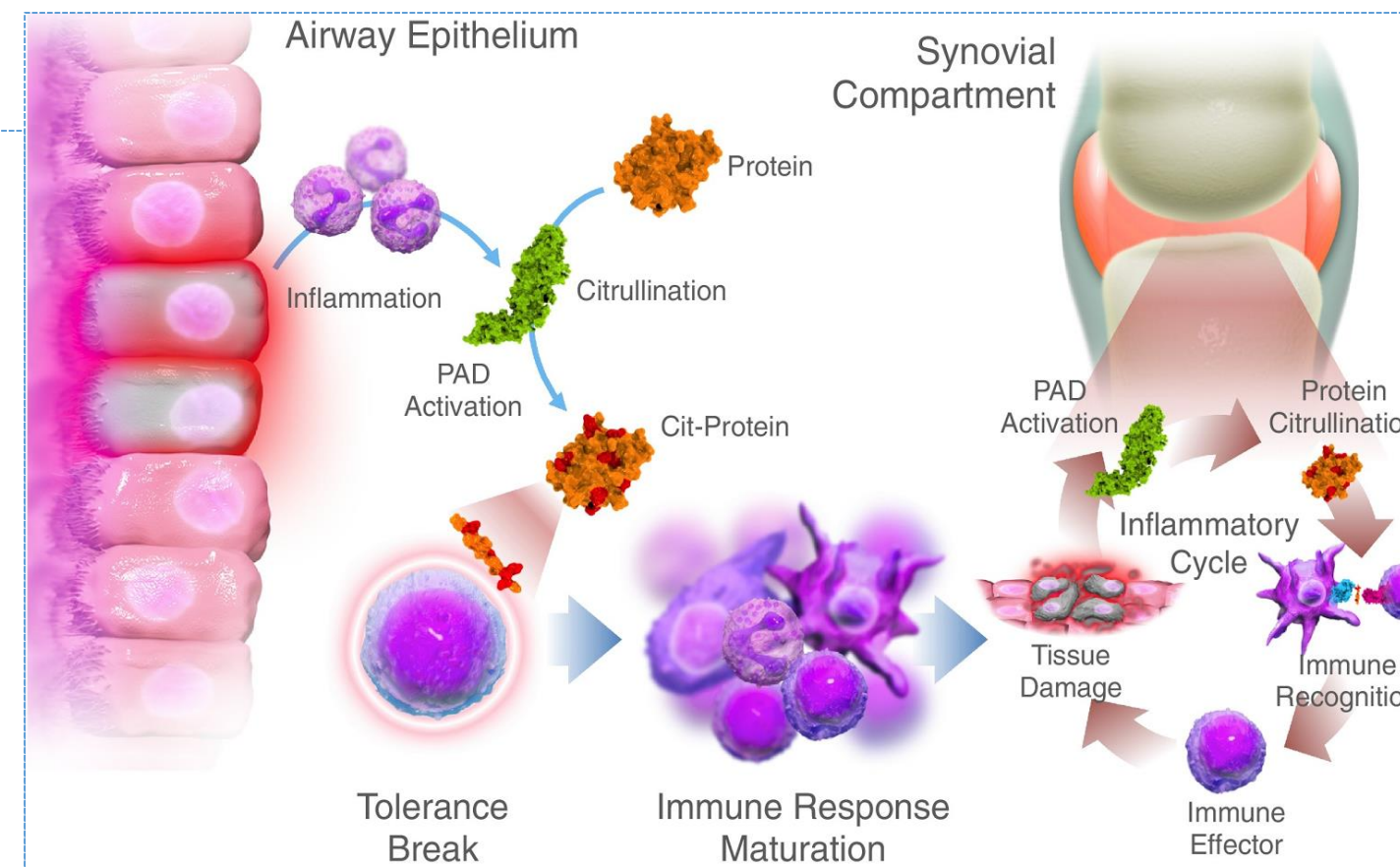
L-Цитруллин - нестандартная аминокислота, промежуточный продукт в метаболическом пути мочевины, в котором орнитин переходит в аргинин. Эта реакция производится с помощью PAD-белков

Why PADs?



Citrullination affects numerous physiological and pathological processes. PAD4 and PAD2, predominantly expressed in granulocytes and linked to diseases characterized by aberrant levels of neutrophil extracellular traps. Also, this gene may play a role in granulocyte and macrophage development, leading to inflammation and immune response.

Цитруляция влияет на множество физиологических и патологических процессов. Преимущественно PAD IV экспрессируется в гранулоцитах, и связан с заболеваниями, которые, в свою очередь, характеризуются аномальным уровнем нейтрофильных внеклеточных ловушек. Кроме того этот ген может участвовать в развитии гранулоцитов и макрофагов, что связано с иммунным ответом и воспалением.



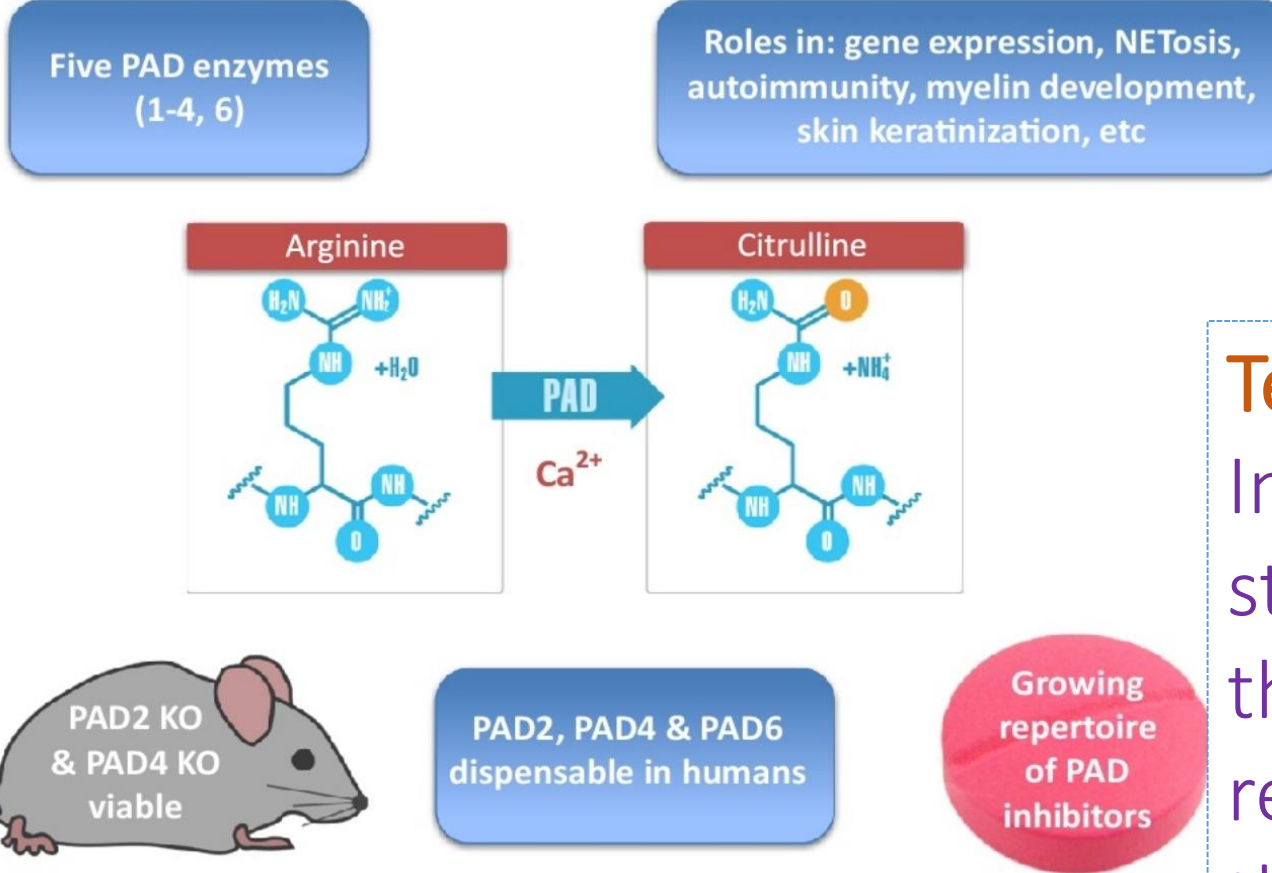
a, c - Expression of PADI4 in CD11b and Ly-6G cells with PADI4 wild type and PADI4 knockout (PAD4 -/-)
b, d - Expression of PADI2 in CD11b and Ly-6G cells with PADI4 wild type and PADI4 knockout (PAD4 -/-)

Tests for importance PAD

In this experiments PAD, inhibitors have been studied in vitro and in vivo disease models that are associated with aberrant PAD regulation. According to the results, many of these studies give us a hope for treatment and/or prevention of different diseases including: rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, ulcerative colitis, lupus and cancer

Тестирование значимости PAD

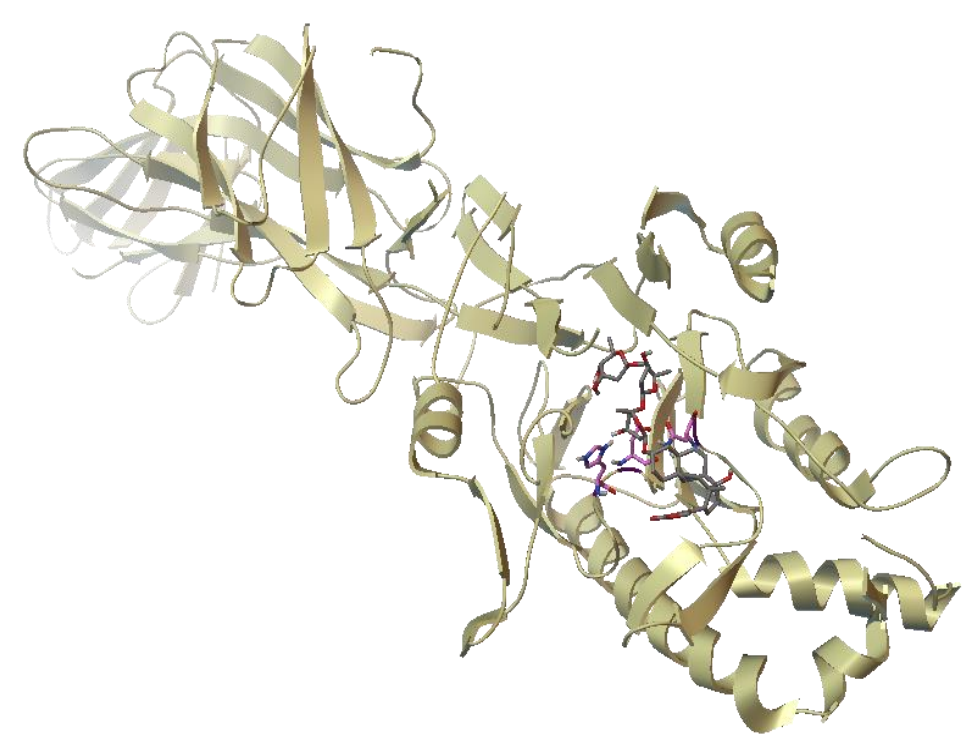
В этих экспериментах ингибиторы PAD были изучены на моделях заболеваний, которые связаны с аномальным регулированием PAD. Результаты многих таких исследований дают надежду на успех в лечении и/или профилактике различных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, рассеянного склероза, язвенного колита, волчанки и рака



Perspective inhibitor that we chose using computer modeling

Перспективный ингибитор, выбранный в результате компьютерного моделирования

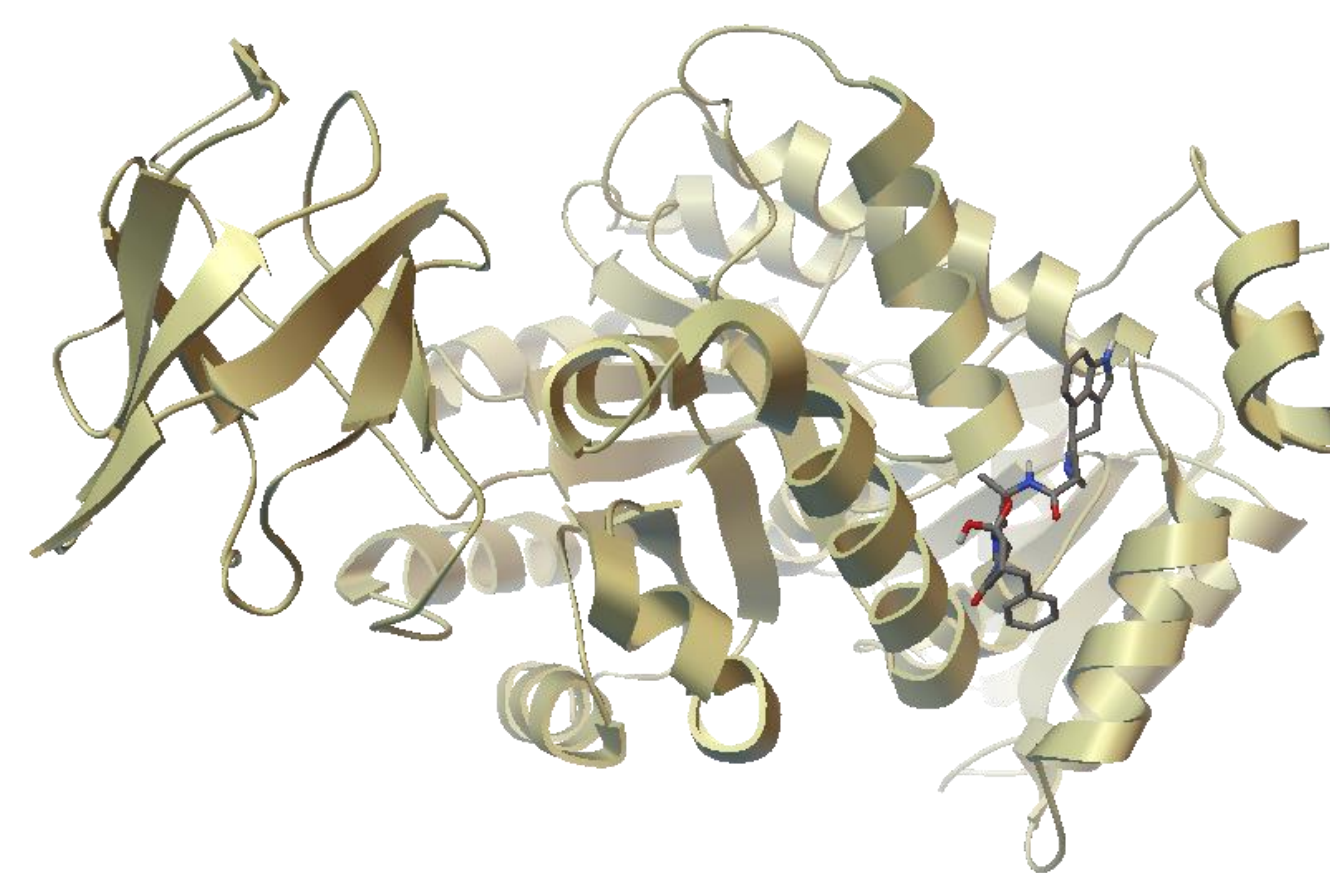
PAD IV in complex with Digitoxin



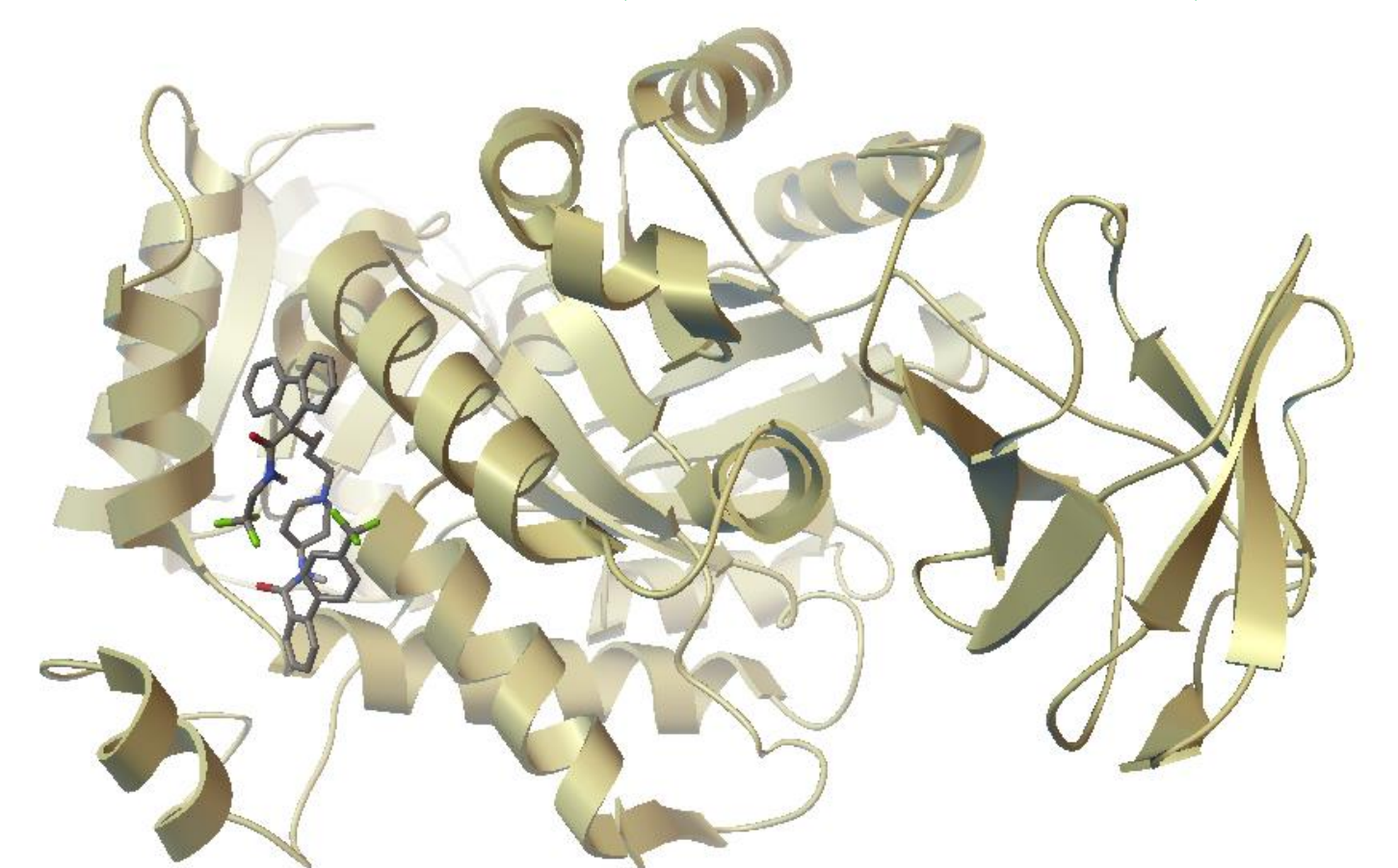
Perspective inhibitors that we chose using computer modeling

Перспективные ингибиторы, выбранные в результате компьютерного моделирования

PKM2 (chain A) in complex with Ergotamine



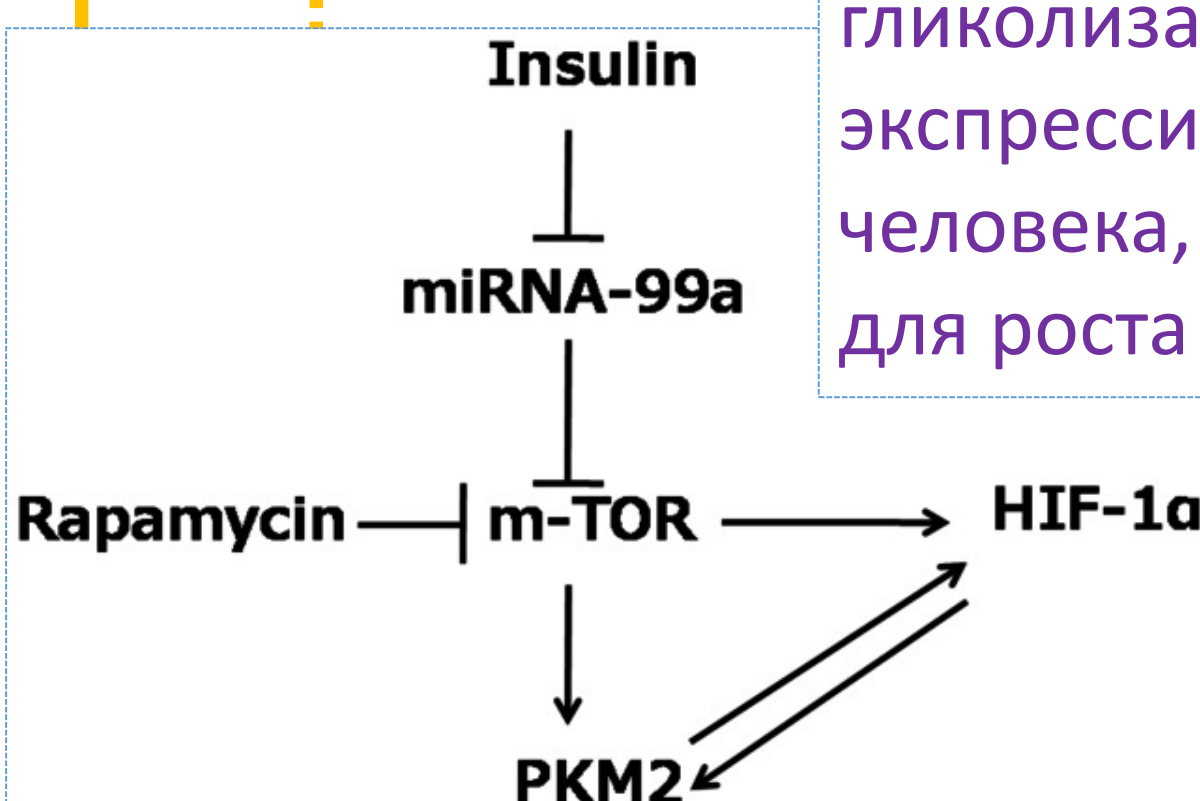
PKM2 (chain D) in complex with Lonitapide



PKM2

Pyruvate kinase M2 (PKM2) is a key driver of aerobic glycolysis in cancer cells. Enhanced expression of PKM2 is frequently observed in various human cancers. It has been shown that this gene is an important agent for tumor growth.

PKM2 является ключевым фактором аэробного гликолиза в раковых клетках. Увеличенная экспрессия PKM2 часто наблюдается в опухолях человека, и было показано что этот белок важен для роста раковых образований.



- [Lewis, Huw D., and Mariana Nacht. "iPAD or PADi—'tablets' with therapeutic disease potential?." *Current Opinion in Chemical Biology* 33 (2016): 169-178]
- [Hensen, Sanne MM, and Ger JM Pruijn. "Methods for the detection of peptidylarginine deiminase (PAD) activity and protein citrullination." *Molecular & Cellular Proteomics* 13.2 (2014): 388-396]
- [Knight, Jason S., et al. "Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice." *Annals of the rheumatic diseases* (2014): annrheumdis-2014.]
- [E Witalison, Erin, Paul R Thompson, and Lorne J Hofseth. "Protein arginine deiminases and associated citrullination: Physiological functions and diseases associated with dysregulation." *Current drug targets* 16.7 (2015): 700-710.]
- [Opendakker, Ghislain, Paul Proost, and Jo Van Damme. "Microbiomic and Posttranslational Modifications as Preludes to Autoimmune Diseases." *Trends in Molecular Medicine* (2016).]
- [Shoda, H. "Citrullination and rheumatoid arthritis." *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 74.6 (2016): 902]
- [Lewis, Huw D., et al. "Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation." *Nature chemical biology* 11.3 (2015): 189-191]
- [Suzuki, Akari, et al. "Decreased severity of experimental autoimmune arthritis in peptidylarginine deiminase type 4 knockout mice." *BMC musculoskeletal disorders* 17.1 (2016): 1.]