

## Molecular Dynamics Guided Insights for the Inhibition of Hydrolase. An Approach towards Rational Design of Inhibitors for Lung Cancer

Venkatesh KAMATH <sup>1</sup>, Babli KHATUN <sup>2</sup> & Aravinda PAI <sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Biotechnology, <sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry,  
Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal Academy of Higher Education,  
Manipal -576104, Karnataka, India

**SUMMARY.** In the present research work, a series of novel analogues of crizotinib were designed in anticipation for their inhibitory potential against lung cancer. In continuation to this study, two analogues namely CF-4 and CF-12 were chosen for molecular dynamic simulation. The selection criteria was based on their respective docking scores against the target MutT homolog (MTH1) a hydrolase class of target with PDB code 4C9W reported in our previous publications. Results of MD simulations suggested significant RMSD value of 4C9W backbone for CF-4 and CF-12 found to be 1.75 and 2.4 Å, respectively. Further, analysis of Protein-ligand 3D interaction diagrams of CF-4 and CF-12 complexes revealed that all the noteworthy interaction detected by IFD- XP docking pose were also detected during MD analysis. The insights from these findings could be used for further lead optimization to develop the potential hydrolase inhibitors against lung cancer.

**RESUMEN.** En el presente trabajo de investigación se diseñó una serie de análogos novedosos de crizotinib en anticipación por su potencial inhibidor contra el cáncer de pulmón. Como continuación de este estudio, se eligieron dos análogos, a saber, CF-4 y CF-12, para la simulación dinámica molecular. El criterio de selección se basó en sus puntajes de acoplamiento respectivos contra el homólogo del objetivo MutT (MTH1), una clase de objetivo de hidrolasa con código PDB 4C9W informado en nuestras publicaciones anteriores. Los resultados de las simulaciones de MD sugirieron que el valor RMSD significativo de la columna vertebral 4C9W para CF-4 y CF-12 es 1.75 y 2.4 Å, respectivamente. Además, el análisis de los diagramas de interacción 3D Proteína-ligando de los complejos CF-4 y CF-12 reveló que todas las interacciones notables detectadas por la posición de acoplamiento IFD-XP también se detectaron durante el análisis MD. Los conocimientos de estos hallazgos podrían usarse para una mayor optimización para desarrollar los posibles inhibidores de hidrolasa contra el cáncer de pulmón.

**KEY WORDS:** hydrolase inhibition, lung cancer inhibitors, molecular dynamics, rational design.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* pai.aravind@gmail.com