

Project description

The main goal of the project is to present to the participants the concept of modern rational drug design and hands-on experience of the corresponding methods and tools through prediction of promising ligands for actual, therapeutically perspective protein targets.

We have analyzed cases of individual incompatibility with drugs caused by polymorphisms in target proteins.

It is supposed to continue the project and provide the large-scale modeling for many drugs and drug-like compounds.

Описание проекта

Цель проекта – знакомство участников с концепцией современного рационального дизайна лекарственных препаратов и использование соответствующих методов и инструментов в предсказании перспективных лигандов для актуальных терапевтически перспективных белковых мишеней.

Также мы смоделировали ситуации индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, вызванные полиморфизмами в генах соответствующих белков-мишеней.

Предполагается продолжить проект, проведя объемлющее моделирование взаимодействий множества препаратов с мишенями, используя полный массив данных по всем значимым полиморфизмам, аннотированным в геноме человека.

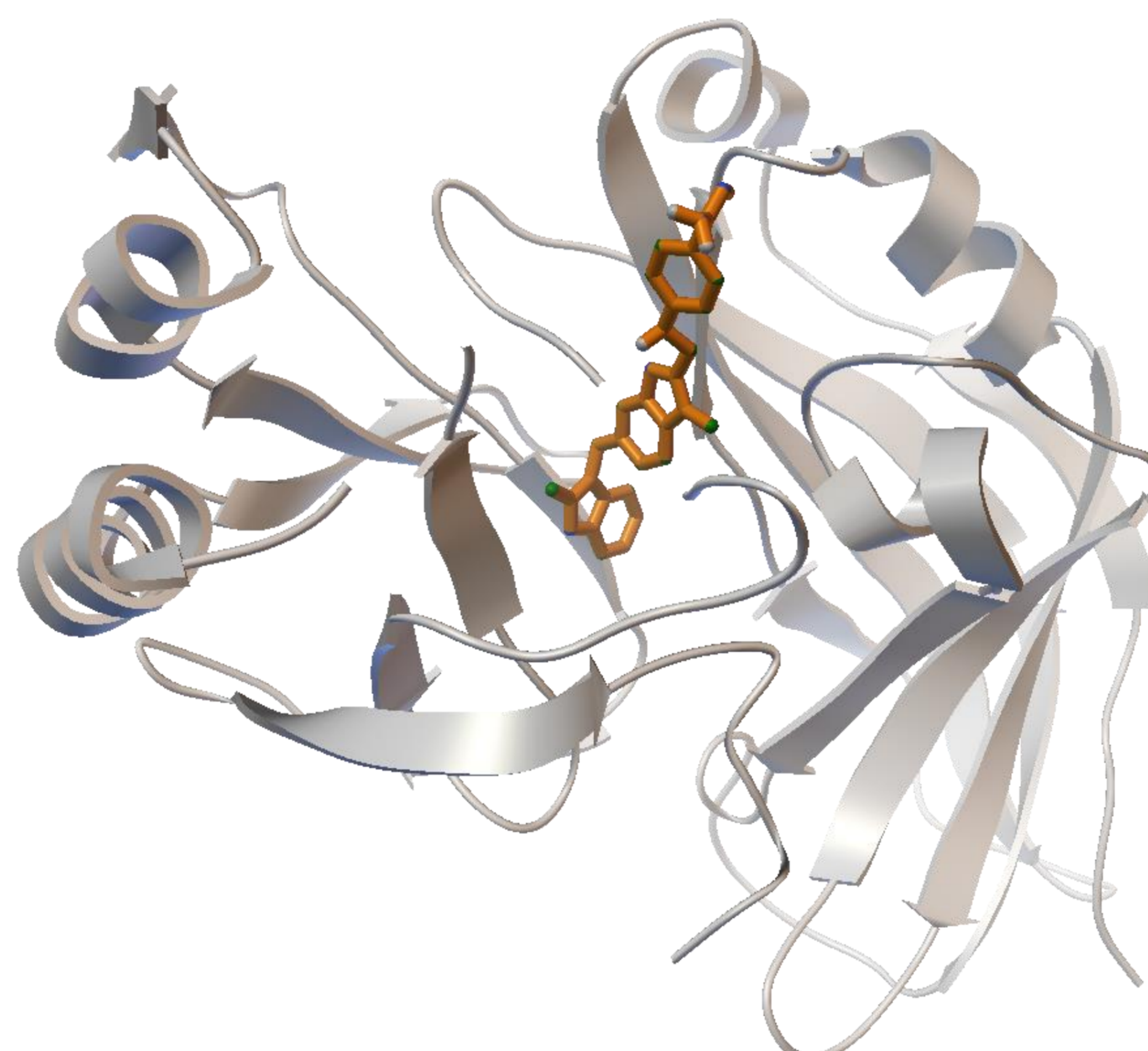
Ebola virus

Ebolaviruses cause severe haemorrhagic fever with up to 90% lethality. They encode for 7 proteins only, VP40 being of most significance. This protein is active only in form of oligomeric structures. There are three possible combinations each possessing a distinct role in the virus life cycle. First one, a dimer, is responsible for the virus-membrane connection. Rearranging itself into a hexameric matrix, it forms virion particles. The third VP40 structure, not involved in virus assembly, binds RNA to regulate viral transcription inside infected cells. As VP40 is inactive in monomeric form, one of the possible ways of treatment might be blocking the connective amino acids with various ligands.



Вирус Эбола

Вирус эбола вызывает геморрагическую лихорадку с 90%-ной смертностью. В его геноме закодировано всего 7 белков, одним из важнейшим из которых является VP40. Этот белок активен только в олигомерной форме, и существует три варианта с различными функциями. В димерном варианте он отвечает за взаимодействие вируса с клеточной мембраной. Во втором варианте, гексамерной форме, он формирует вирион. Наконец, третья структура, не вовлеченная в сборку вируса, связывает РНК и регулирует транскрипцию вируса в инфицированных клетках. Таким образом, одним из перспективных способов борьбы с вирусом является подбор лигандов, блокирующих сборку субчастиц VP40.



Best hit (score = -9.1)

4-[[1-Methyl-5-(2-Methyl-Benzoimidazol-1-ylmethyl)-1h-Benzoimidazol-2-ylmethyl]-Amino}-Benzamide
Experimental compound

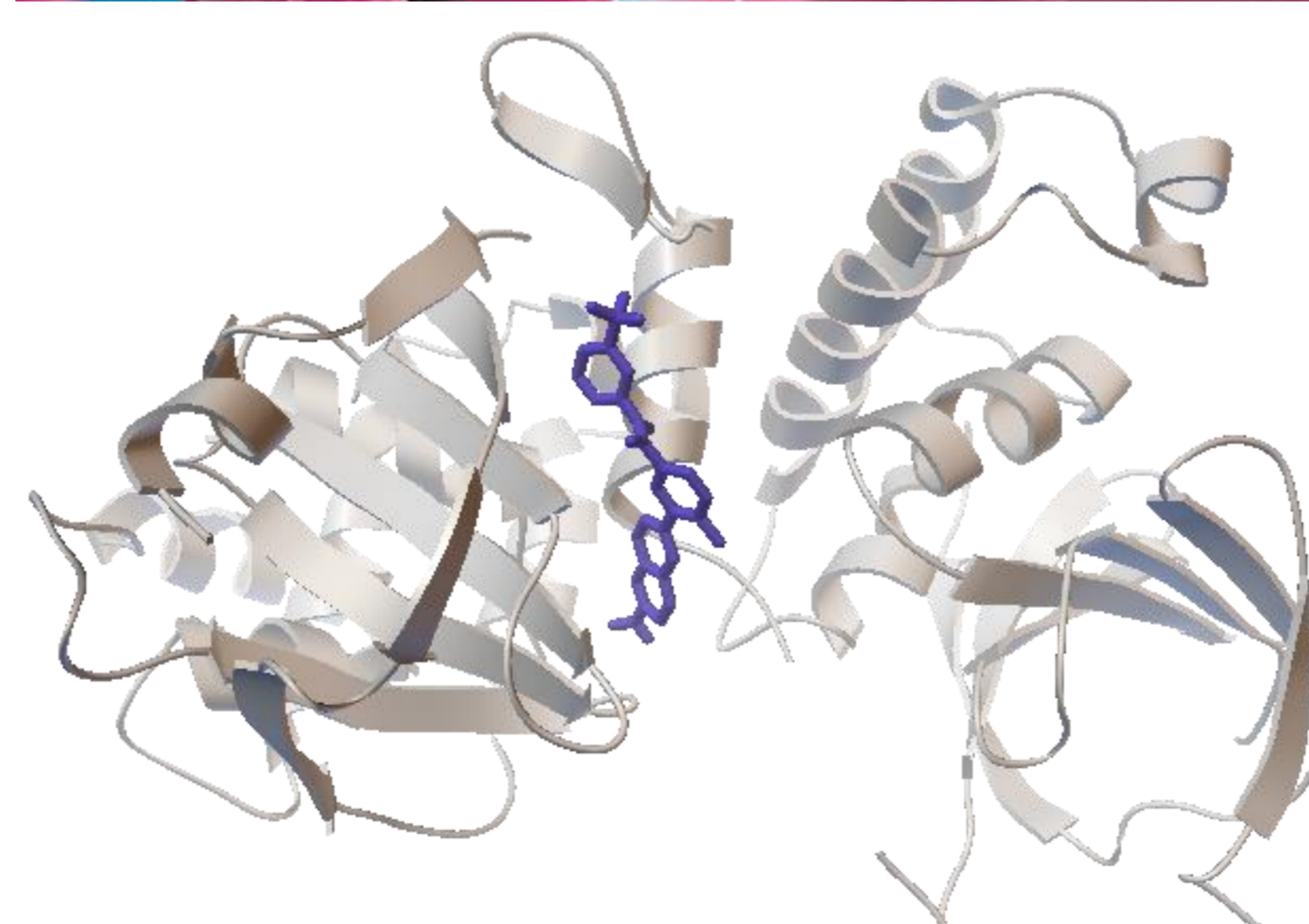
Marburg virus

Viruses encode a deubiquitinase to evade innate immune responses in infected cells by efficiently interfering with antiviral signaling pathways (These pathways rely on protein ubiquitination for their activation). Therefore, the inhibition of viral deubiquitinase is a perspective way to treat the infection.



Вирус Марбург

Вирус использует деубиквитиназу для приглушения иммунного ответа в инфицированных клетках, активно вмешиваясь в противовирусные сигнальные каскады (которые, для активации, нуждаются как раз в убиквитинизации). Следовательно, ингибирование вирусной убиквитиназы – перспективный путь борьбы с инфекцией.



Best hit (score = -10,4)

3-(2-AMINOQUINAZOLIN-6-YL)-4-METHYL-N-[3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]BENZAMIDE
Experimental compound

Tools and DataBases

Tools:
AutodockTools
AutoDock Vina
Swiss-model
Open Babel
RasTop

DataBases:
Pubchem
RCSB Protein Data Bank
DrugBank
PharmGkb

Contacts

Mikhail Bolshelapov
Dmitry Kozlov
Polina Krivykh
Yuriy Markov
Ilya Mazein
Alexander Meister
Andrey Solovyev
Nika Storozhilova
Polina Shichkova
Dinara Usmanova
Peter Vlasov

mihan3110@yandex.ru
ilikeoceansurfing@gmail.com
krivykh.polina@gmail.com
ikam.mya@gmail.com
ilyamazein@gmail.com
meister96@yandex.ru
andreysol1995@mail.ru
nikki1997st@gmail.com
polinashichkova@gmail.com
usmanova.dinara@crg.eu
pkvlasov@gmail.com

Mutative effect on ligand binding

Эффект мутаций на связывание с лигандом

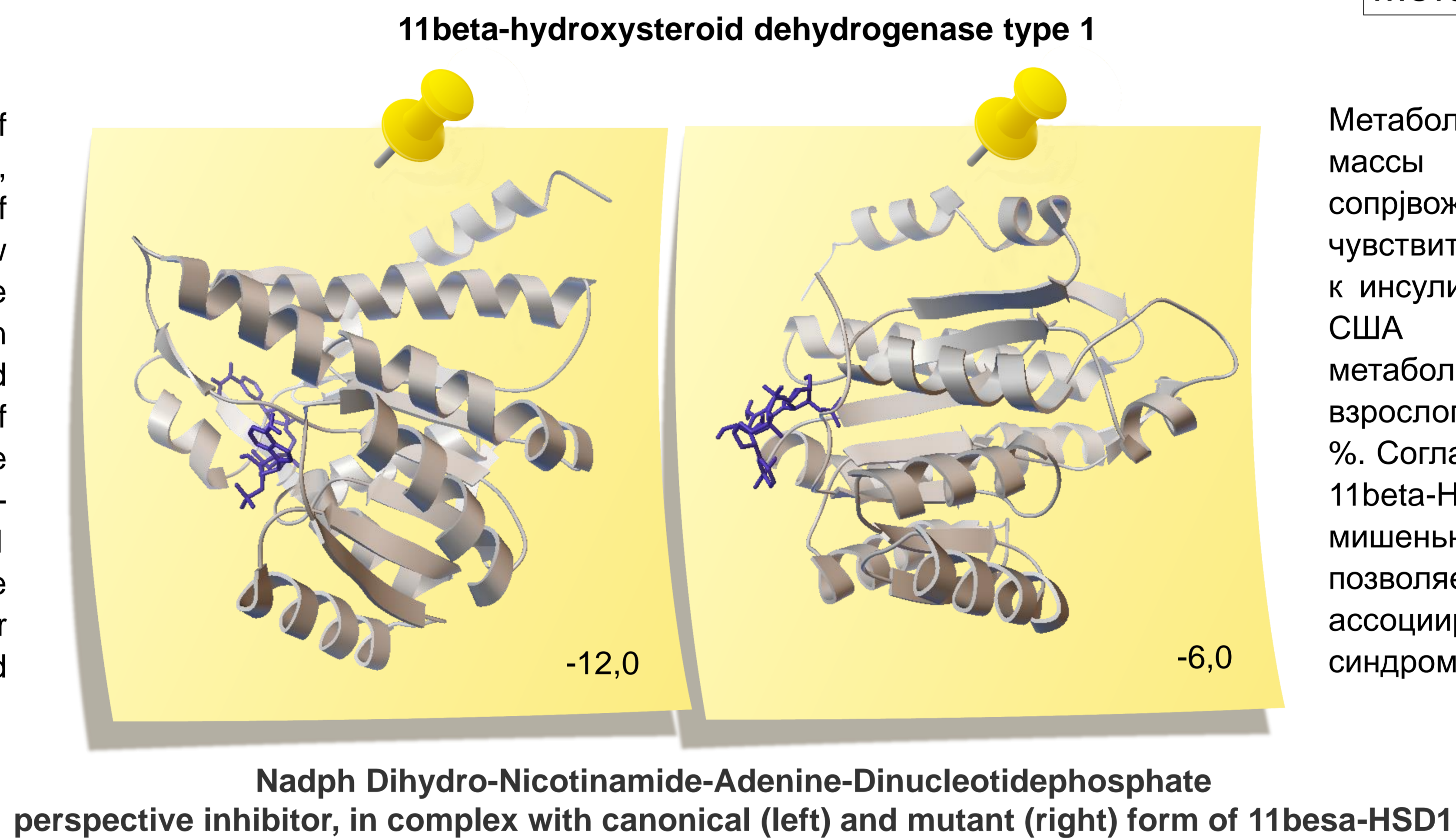


Metabolic syndrome

Метаболический синдром

Metabolic syndrome - is a disorder of energy utilization and storage, diagnosed by a co-occurrence of different medical conditions including low high-density cholesterol levels. Some studies have shown the prevalence in the European industrial countries and the USA to be an estimated 20-30% of the adult population, and the prevalence increases with age. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) has annotated during the past few years as a potential target for the treatment of diseases associated with metabolic syndrome.

Метаболический синдром - увеличение массы висцерального жира, сопровождаемое снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. В индустриальных странах и США распространённость метаболического синдрома среди взрослого населения составляет ~20-30%. Согласно данным последних лет, белок 11beta-HSD1 является перспективной мишенью, ингибирование которой позволяет бороться с болезнями, ассоциированными с метаболическим синдромом.

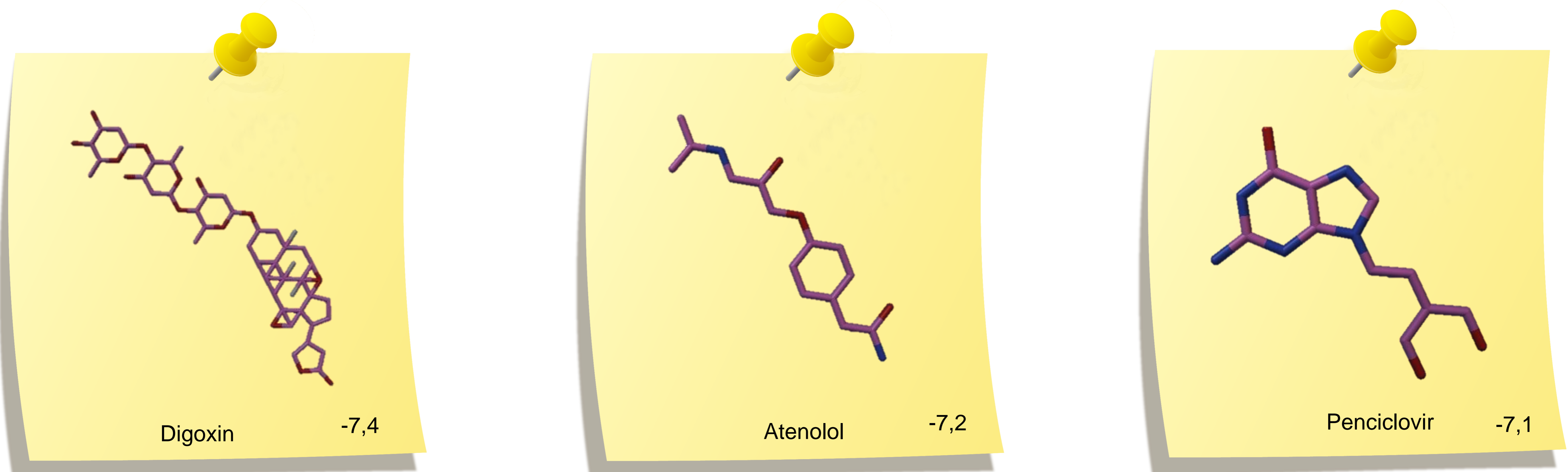
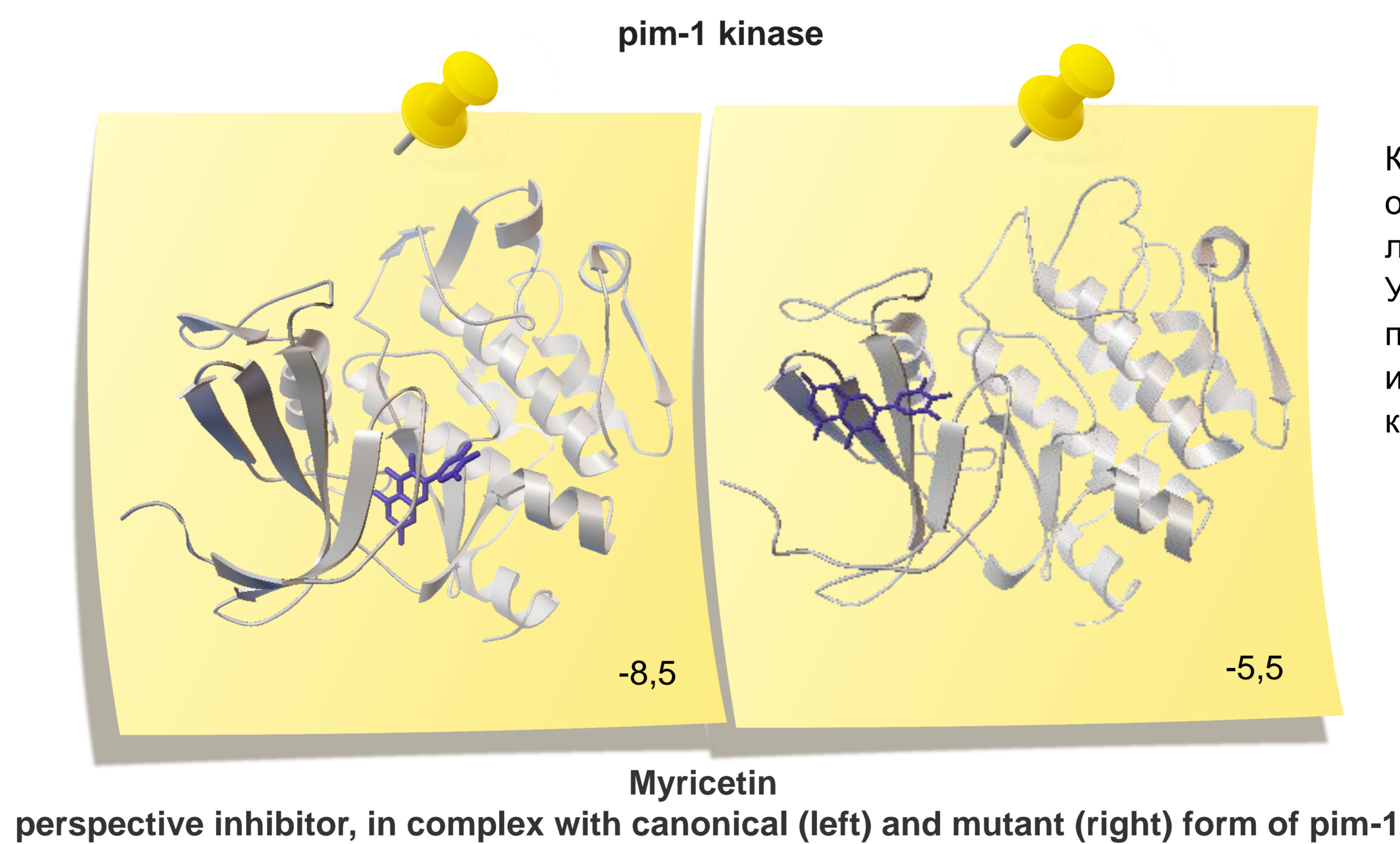


Cancer

Рак

The pim-1 kinase is a true oncogene that has been implicated in the development of leukemias, lymphomas, and prostate cancer, and is the target of drug development programs. There is experimental evidence of the promising clinical prospects for low-molecular compounds able to inhibit this target.

Киназа pim-1 является активным онкогеном, вовлеченным в развитие лейкемии, лимфомы и рака простаты. Уже получены экспериментальные подтверждения, что низкомолекулярные ингибиторы этого белка имеют хорошие клинические перспективы.



Potential (predicted) inhibitors for mutant form of pim-1