



Polina Shichkova
Georgy Antonov
Ilya Senatorov
Peter Vlasov



Rational
Drug
Design

Anastasia Korobkova
Laura Adell Ripollés
Dimitry Kashtanov
Artem Kirsanov
Julia Trifonova
Iulia Ageeva
Ivan Kozin

Acknowledgements:
Dmitry Korkin SMTB 2019,
Barcelona
Contacts:
Peter Vlasov: pkvlasov@gmail.com

Introduction

The main aim of our research was to screen for compounds which would prevent mutant proteins from interacting excessively strong. We were working with a dataset of protein pairs, for which mutations were predicted to increase the strength of interaction. Using a variety of tools we were able to create models of mutated proteins and find low-molecular compounds which would prevent excessively strong interactions from happening.

Основная цель нашего исследования заключалась в скрининге баз данных низкомолекулярных веществ, которые могли бы предотвратить чрезмерно сильные взаимодействия мутантных белков. Работая с данными о взаимодействии пар белков, в которых, по оценкам наших коллег, мутации усиливают взаимодействие между белками, мы смогли подобрать лиганды, потенциально понижающие силу взаимодействия.

Korkin table

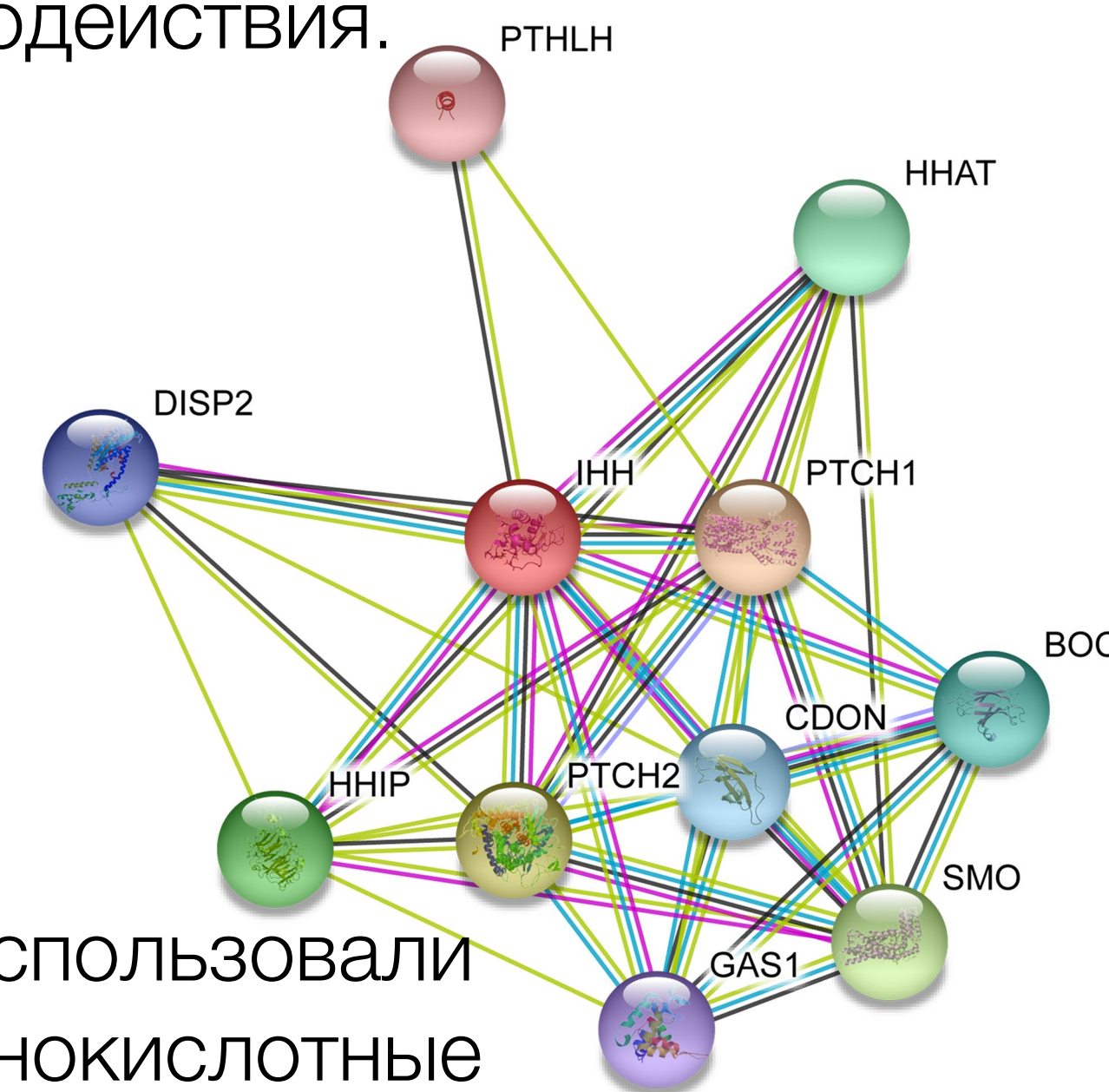
We started our research from the list of *in silico* predicted mutations, that increase the strength of the protein-protein interactions, which we named the Korkin table. It was obtained from our colleagues from the Korkin lab, who used semi-supervised Random Forest algorithms to predict the interactions.

Мы начали свой исследовательский путь со списка мутаций которые, по предсказанию наших коллег из лаборатории Коркина, приводят к увеличению силы взаимодействия пар белков. Таблица, названная таблицей Коркина, была получена с помощью алгоритмов Random Forest, натренированных semi-supervised learning.

Literature mining

To study our proteins, we used PDB, Pfam, STRING and other databases. Amino acid sequences were taken from the UniProt service. In the articles we gathered information about the cascades in which the protein participates

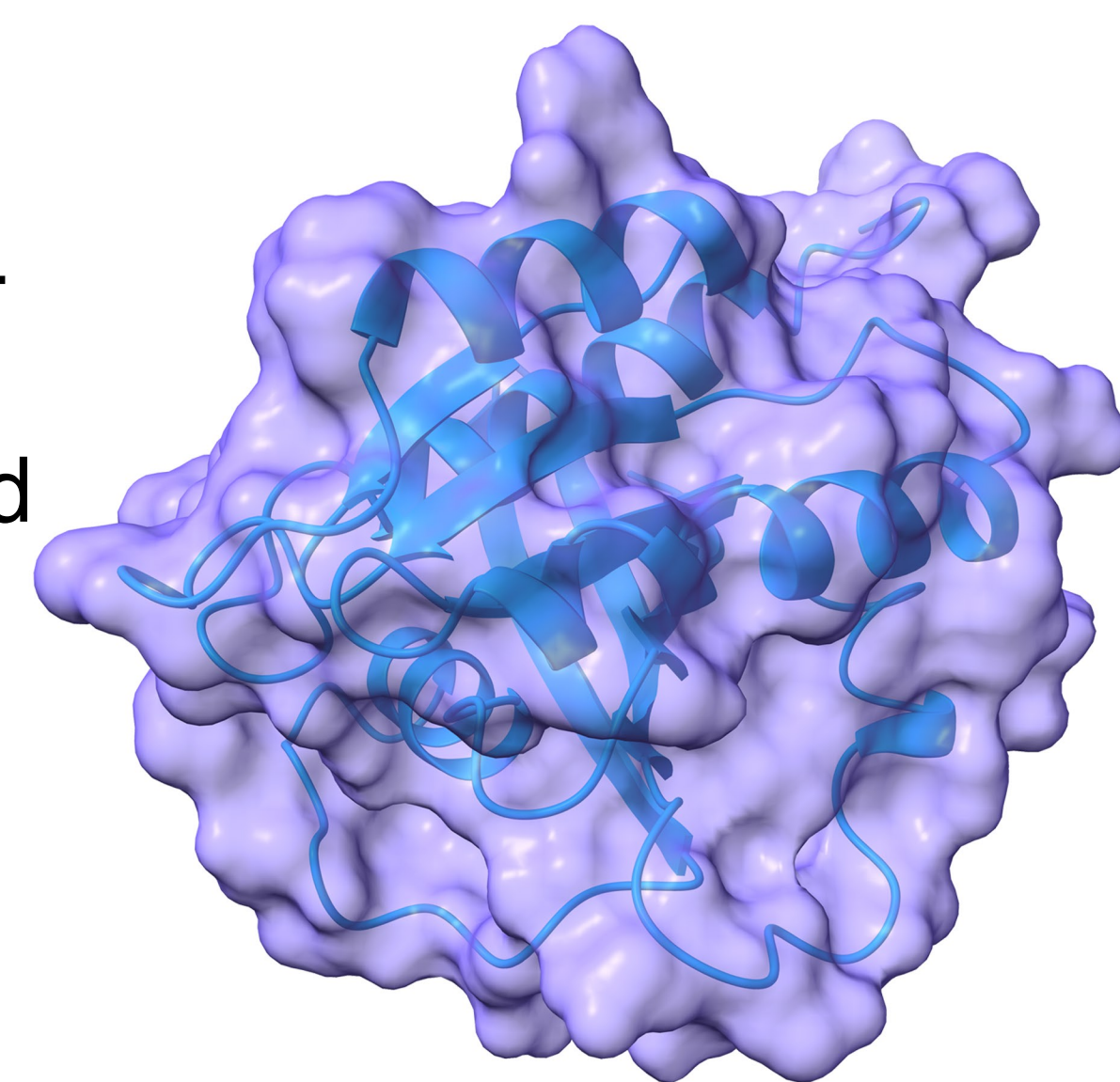
Для поиска информации о белках мы использовали PDB, STRING и Pfam базы данных. Аминокислотные последовательности брали с сервиса UniProt. В статьях мы нашли данные о каскадах, в которых участвует белок.



Modelling

For modelling, we used a template - a protein that has the most similar sequence to the studied one, whose structure was taken from PDB. Using BLAST, we aligned the amino acid sequences of the template and the mutant protein. The model of the mutant protein was created in the SWISS-MODEL program

В качестве шаблона для моделирования мы использовали белок, наиболее похожий на исследуемый, структура которого была взята из PDB. С помощью BLAST мы выровняли аминокислотную последовательность шаблона и мутантного белка. Смоделировали мутантный белок в программе SWISS-MODEL.



Docking

Molecular docking is a process of screening of many potential positions and conformations for some low molecular compound (ligand) in the binding site of a particular protein target.

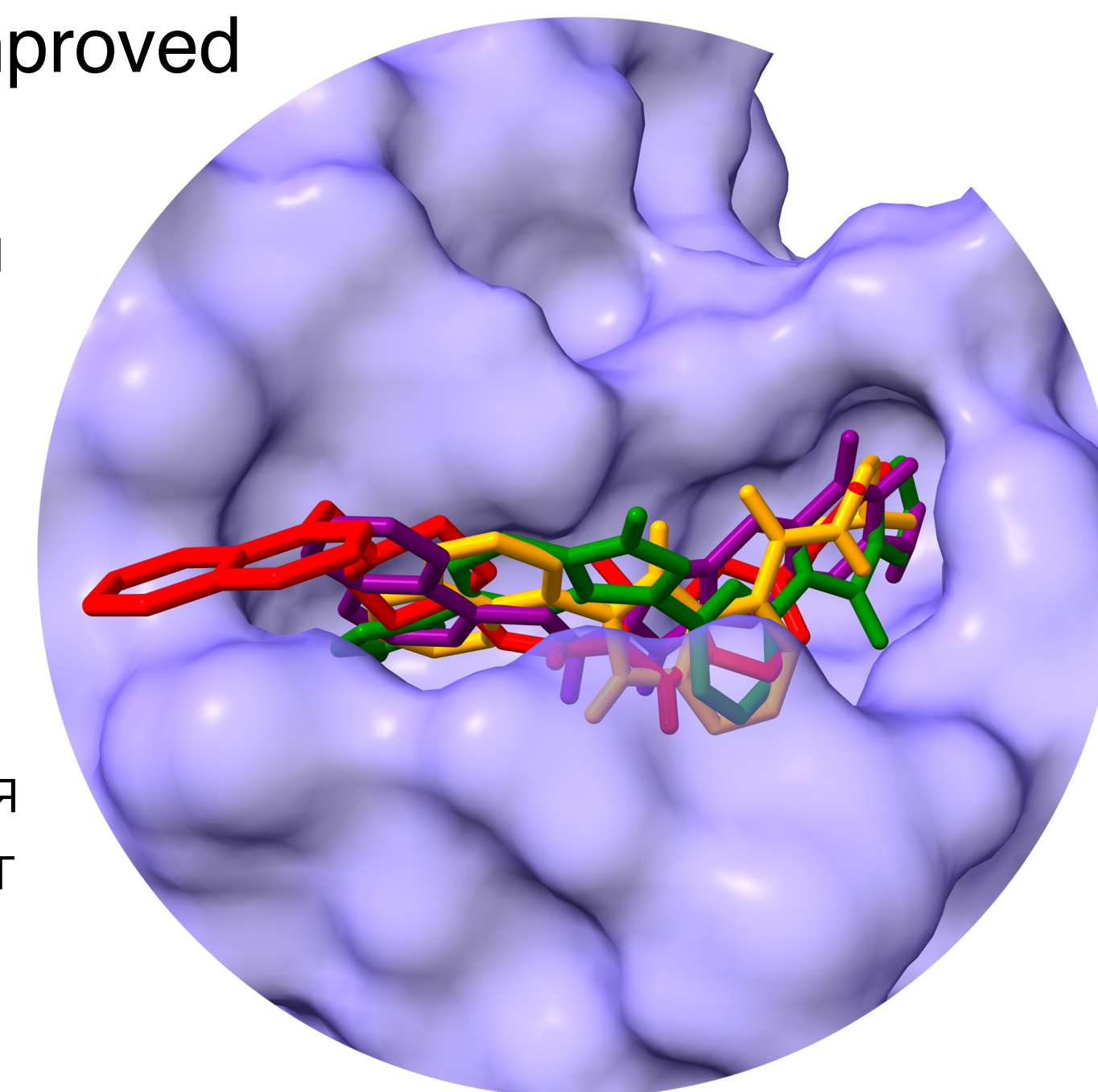
We used Vina AutoDock to perform the screening of more than 6,5 thousands of compounds from FDA approved and experimental drug bank to select the best ones with the lowest binding energies.

Молекулярный докинг - это процесс скрининга многих потенциальных положений и конформаций для некоторого низкомолекулярного соединения (лиганда) в сайте связывания конкретного белка-мишени. Мы использовали Vina AutoDock для скрининга более 6,5 тысяч соединений из одобренной+экспериментальной FDA базы лекарств для выбора лучших с самыми низкими энергиями связи.

Refinement

As a result of docking, data of the energy of binding ligands to protein were predicted. We found the ligands with the highest binding energy then compared them with others from the PubChem library, searched for the most similar ones that were later used for docking. We also made the protein site flexible, and checked whether the position of ligands in the binding site improved

В результате докинга были предсказаны данные по энергии связывания лигандов с белком. Найдя лиганды с наилучшей энергией связывания, мы сравнили их с другими из библиотеки PubChem, искали наиболее похожие, используемые впоследствии для докинга. Также мы сделали сайт белка гибким, и проверили, улучшилось ли расположение лигандов в сайте связывания.



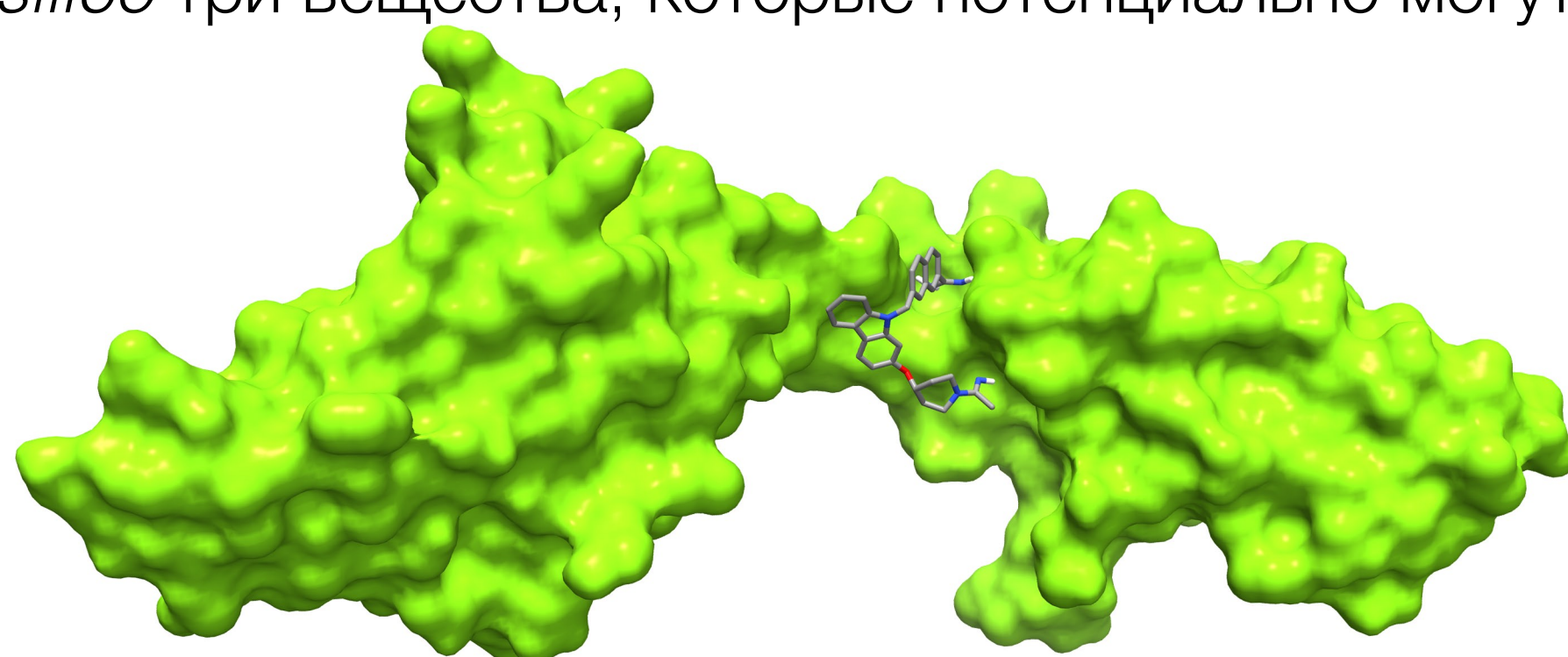
Conclusions

Based on the results of docking molecules from drug bank, we predicted the most favorable ligand orientations relative to receptors.

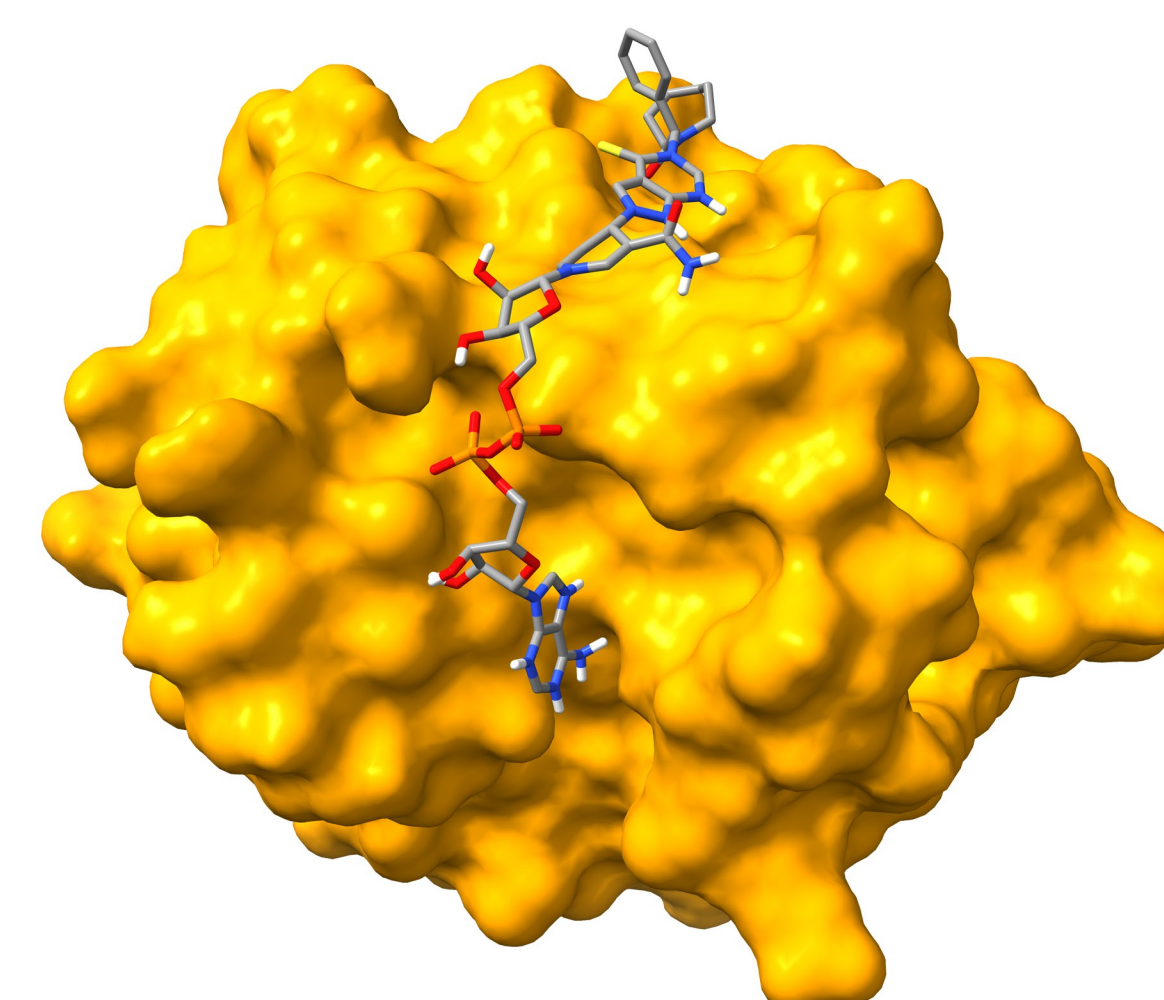
Using the mentioned methods and tools, we predicted *in silico* three compounds that could potentially help people with this mutation in the protein

По результатам докинга молекул из drug bank мы предсказали наиболее выгодные ориентации лигандов относительно рецепторов. Используя упомянутые методы и инструменты мы сумели предсказать *in silico* три вещества, которые потенциально могут помочь людям с этими мутациями.

FGF
Inhibitor - zk-806450 (exp.)
Energy: -10.1



IHH
Inhibitor - Deslanoside
Energy: -10.2



HRAS GTPase
Inhibitor - Cefuroxime
Energy: -11.2

