



Лаборатория Рационального Дизайна Лекарств



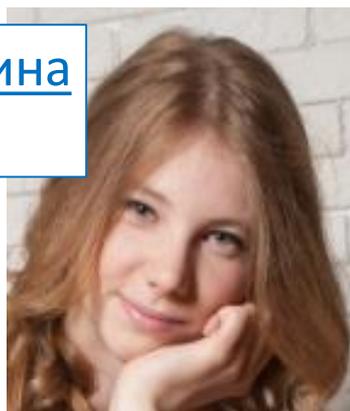
...ИЛИ

How to make drugs online (fast)



Полина Авдюнина

МГУ



Илья Мазеин

СПбГУ



Пётр Власов

Institute of Science
and Technology
(IST) Austria



Ксения Зайцева

МФТИ



Илья Сенаторов

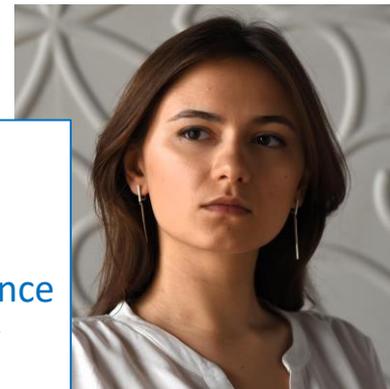
Helmholtz Institute
for Pharmaceutical
Research

Saarland (HIPS) Germany

Софья

Буянова

Institute of Science
and Technology
(IST) Austria



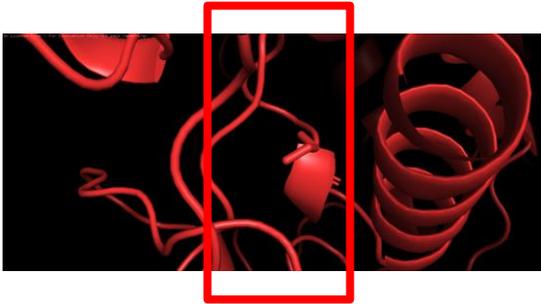
“Заявка” лаборатории RationalDrugDesign:



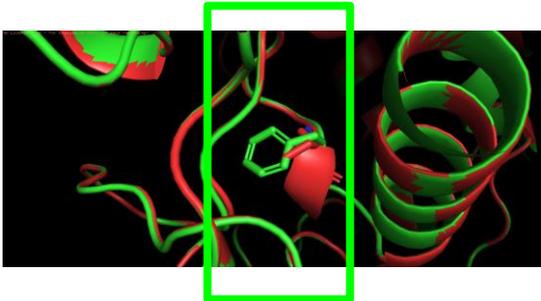
- Выбрать несколько белков, мутации в которых сильно меняют их взаимодействие с низкомолекулярными соединениями - натуральными метаболитами и/или лекарственными препаратами
- Промоделировать то, как изменения в белках (= мутации в кодирующих их генах) меняют взаимодействия белков с лигандами
- Выяснить, как накопление таких изменений соотносится с воздействием усиленного «давления извне» (например: при развитии рака закрепляются те варианты, что ускоряют рост опухоли и уменьшают «отклик» раковых клеток на иммунный ответ и на лекарственные препараты)

Мутации в сайтах связывания могут критическим образом менять белок-лигандные взаимодействия

MPO р.**Ser406Phe** (PDB id 5QJ3)



$\Delta_{\text{aff}} \text{prot+lig} = 3.7 \text{ kcal/mol}$



- Современные компьютерные методы - например, молекулярный докинг - позволяют неплохо предсказывать энергию связывания комплекса белок-лиганд (ΔG_{native})
- Для каждой вариации (мутации) в активном сайте возможно смоделировать структуру измененного белка
- Энергия связывания комплекса белок-лиганд перепредсказывается для мутантной структуры (ΔG_{mutant})
- В итоге, можно сравнить энергии связывания лиганда «до» и «после» мутации - получив $\Delta\Delta G(\text{native_vs_mutant})$ - для оценки эффекта мутации

Статистика генов по заменам рак / не-рак



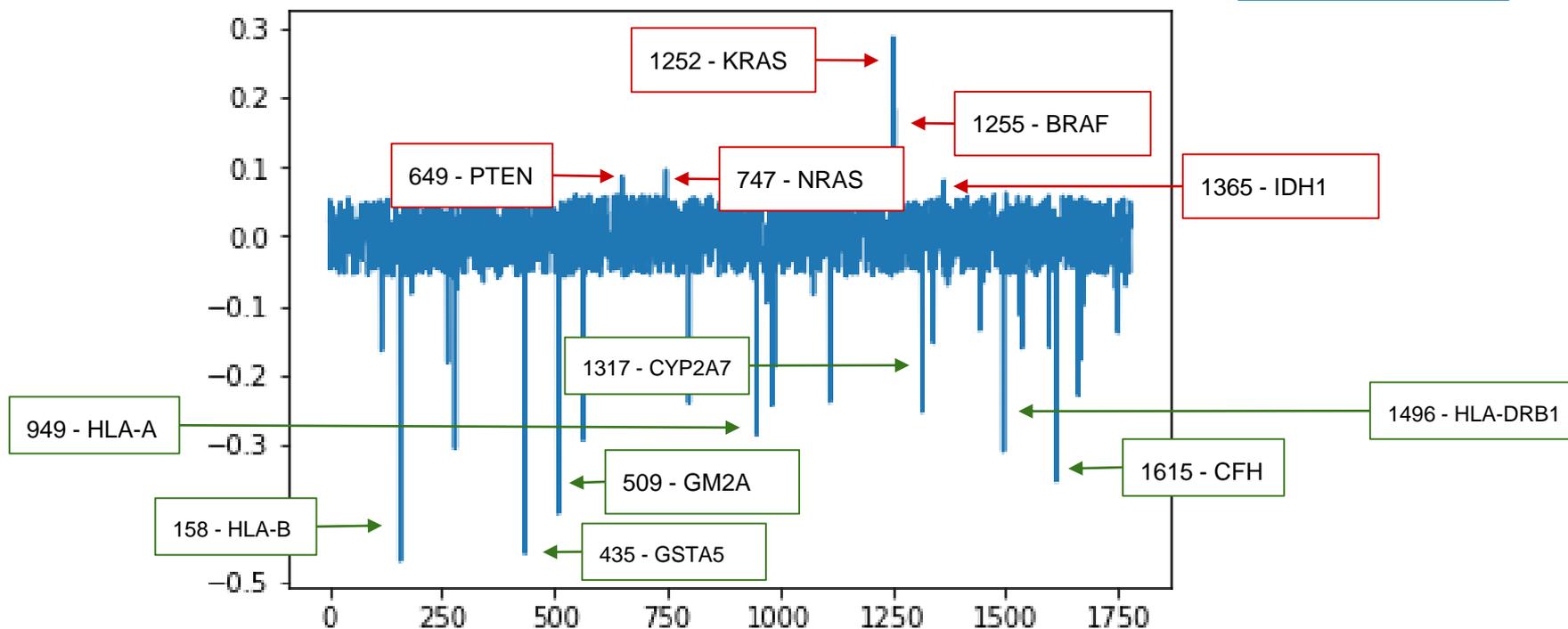
Polina Avdjunina

	cancer_mut	cancer_partner	noncancer_mut	noncancer_partner	cancer_ratio1	noncancer_ratio1	Entry	Entry name
ENSG00000000003	0	0	0	0	0	0	Q43657	TSN6_HUMAN
ENSG00000000005	0	0	0	0	0	0	Q9H2S6	TNMD_HUMAN
ENSG00000000419	0	0	0	0	0	0	O60762	DPM1_HUMAN
ENSG00000000457	0	0	0	0	0	0	Q8IZE3	PACE1_HUMAN
ENSG00000000460	0	0	0	0	0	0	Q9NSG2	CA112_HUMAN
ENSG00000000938	0	67	0	52	0	0	P09769	FGR_HUMAN
ENSG00000000971	6	6	2282	1	0.002621231979	0.996941896	P08603	CFAH_HUMAN
ENSG00000001036	0	26	0	79	0	0	Q9BTY2	FUCO2_HUMAN

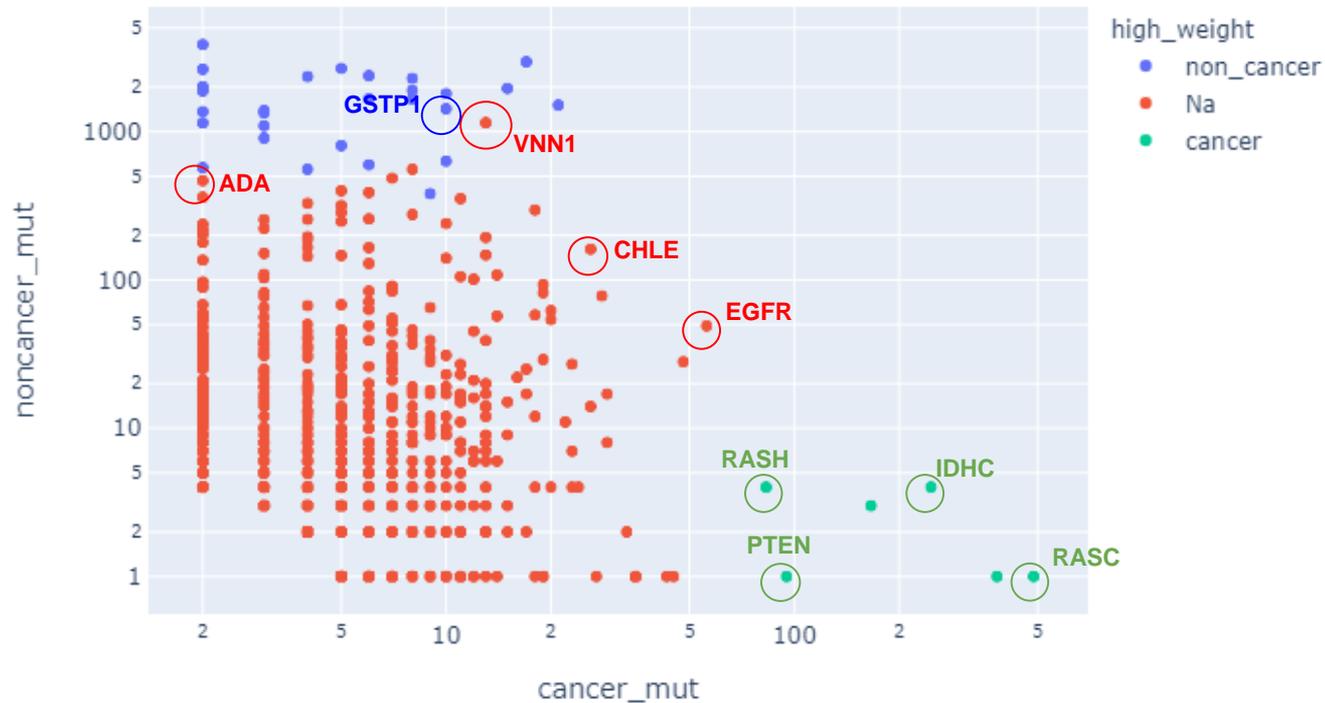
Результаты “взвешивания” важности генов и мутаций рак / не-рак с помощью нейросети



Ilya Mazein



Соотношение мутаций в раке и не-раке в белках (выделены потенциальные мишени)



Данные по экспрессии

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE
GDC Data Portal

Home Projects Exploration Analysis Repository

Harmonized Cancer Datasets
Genomic Data Commons Data Portal

Get Started by Exploring:

Projects Exploration Analysis Repository

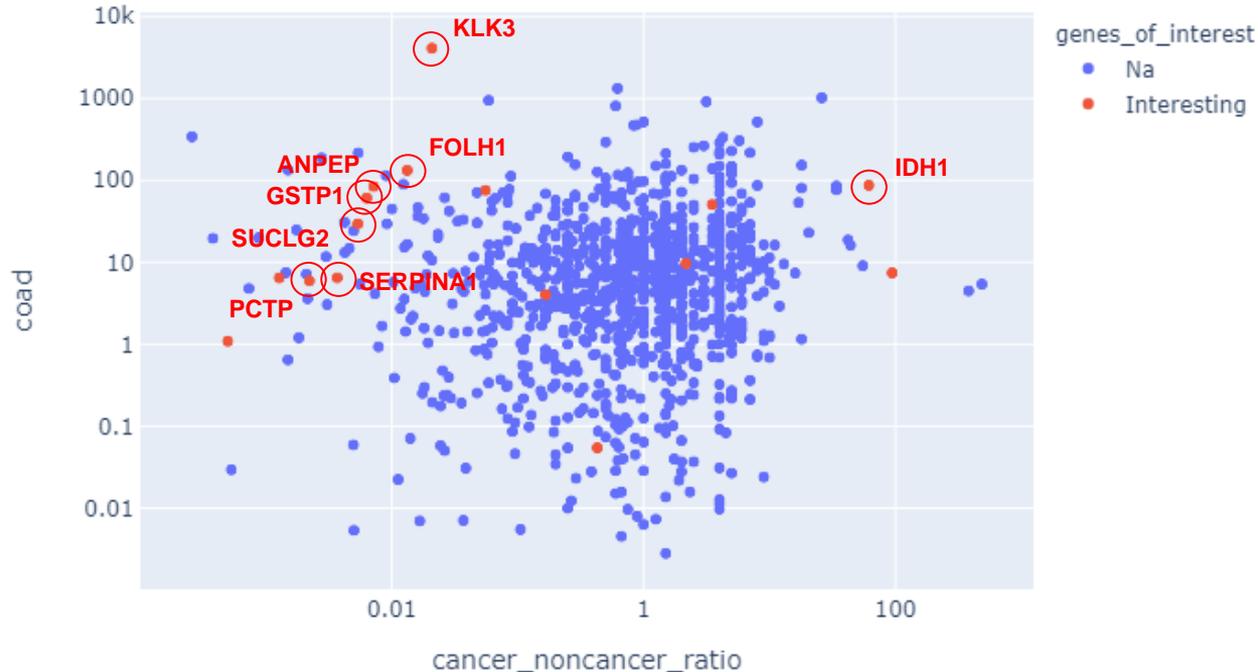
Q e.g. BRAF, Breast, TCGA-BLCA, TCGA-A5-A0G2

LAML - Acute Myeloid Leukemia
COAD - Colon adenocarcinoma
SARC - Sarcoma
BRCA - Breast invasive carcinoma
STAD - Stomach adenocarcinoma

The Cancer Genome Atlas (TCGA), a landmark [cancer genomics](#) program, molecularly characterized over 20,000 primary cancer and matched normal samples spanning 33 cancer types.

0	laml	coad	sarc	brca	stad
ENSG00000242268	0.5995147415	0.006248980119	0.09526469736	0.04709657817	0.04507780221
ENSG00000270112	0.04120642704	0.006292379457	0.006890074374	0.009918158787	0.007855314444
ENSG00000167578	4.909340557	3.157504208	3.963034007	3.429264724	3.511829221
ENSG00000273842	0.006839131779	0.0006457108529	0.01034013262	0.003800154148	0.01969620953
ENSG00000078237	3.225871504	2.221692368	3.283359889	3.806900554	5.311345814

Соотношение мутаций в норме и раке VS экспрессия в колоректальном (COAD) раке (выделены потенциальные мишени)



Методы моделирования и докинга

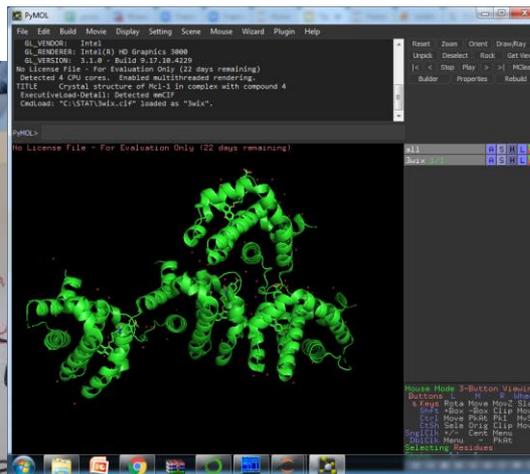
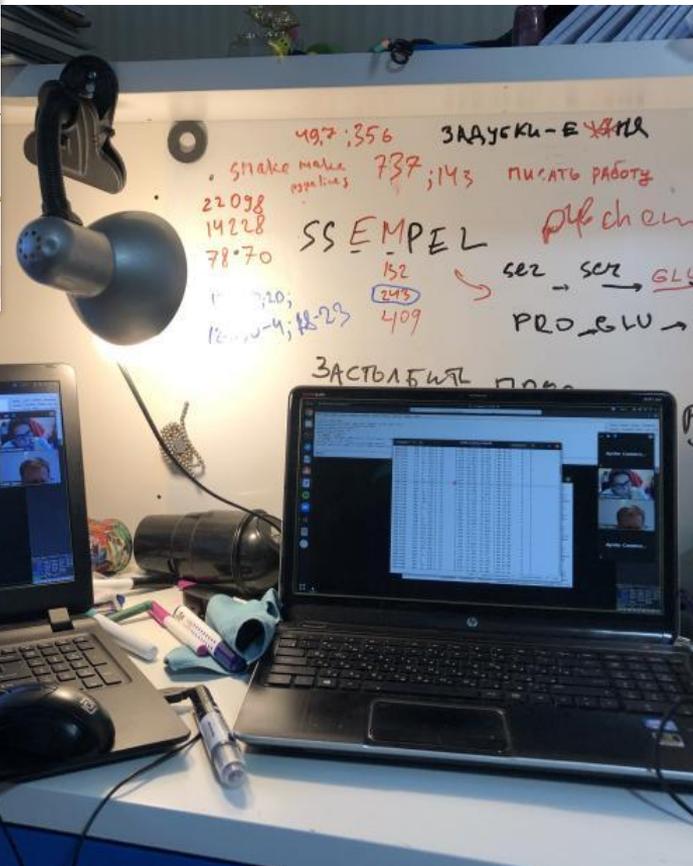


Докинг - это вот так, только не с собаками, а с молекулами. Всё для оптимизации затрат энергии



Как выглядел рабочий процесс в нашем проекте

короткие PDB-структуры	ген	высоко ли экспрессируется	соотношение нуклеотидов	примеры очень ПОНЯТНЫХ мутаций в активном сайте
6S1X	FOLH1	сравнительно высоко	75.4	
6Y1E, 11GS мало нормальных гетеродимеров	GSTP1	сравнительно высоко	158.22222	Ser66Tyr (-5.8), Ala235er(MES) (энергия мутанта = ...)
	SERPINA1	сравнительно высоко	271.142857	
	ANPEP		139.6	
	MPO	выше всех в lami	2.333333	цель A, Сайт связывания - 260 по Uniprot, 209 и 261 мутантами
	KLK3	очень высоко в соад	48	
	KLK6			
6T6R	ERAP1(на главне	не очень высокая	1174.5	нормальных нету
1LN2 (4 цели) - HO	PCTP (на главне	не очень высокая	902	Tyr72Cys (энергия мутанта -7.7), Asomа. S.D. Ala200Ile
4KVL	DPOLN	очень низкая экспр	1334	
4dkx	RAB6C	очень низкая экспр	2005	
Zyx	MCL1		18	Ala227Val(binging site)
PTEN		нет мутаций в сайтах		



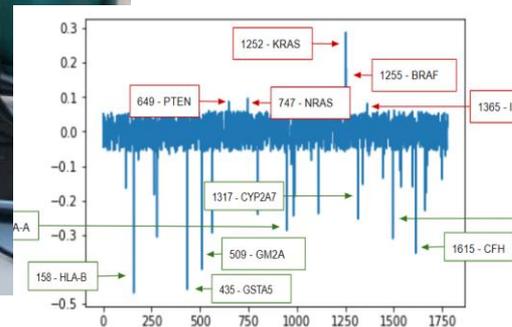
```

edit config.conf - Far 3.0.4455 x86 Administrator
C:\ASMTM\config.conf
receptor = 11gs_mut_A_atoms_only.pdbqt

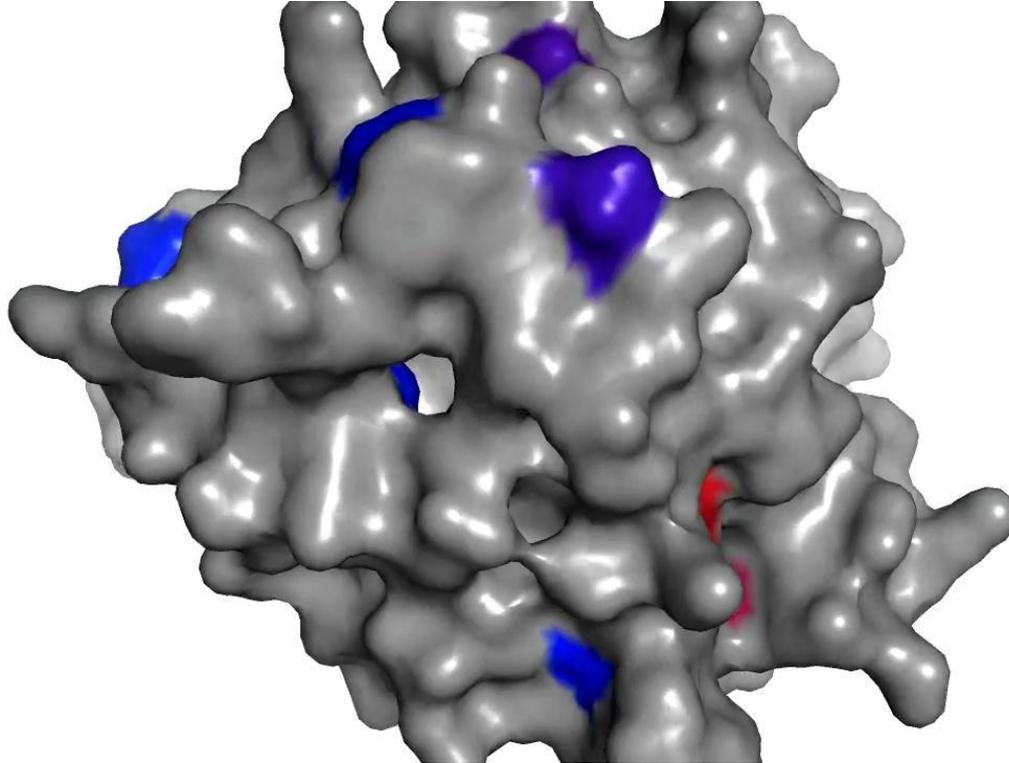
center_x = 7
center_y = 3
center_z = 18

size_x = 30
size_y = 30
size_z = 30

exhaustiveness = 8
    
```



Визуализация частот мутаций
в белке (в целом) и в сайте связывания (в частности)
по базе Gnomad

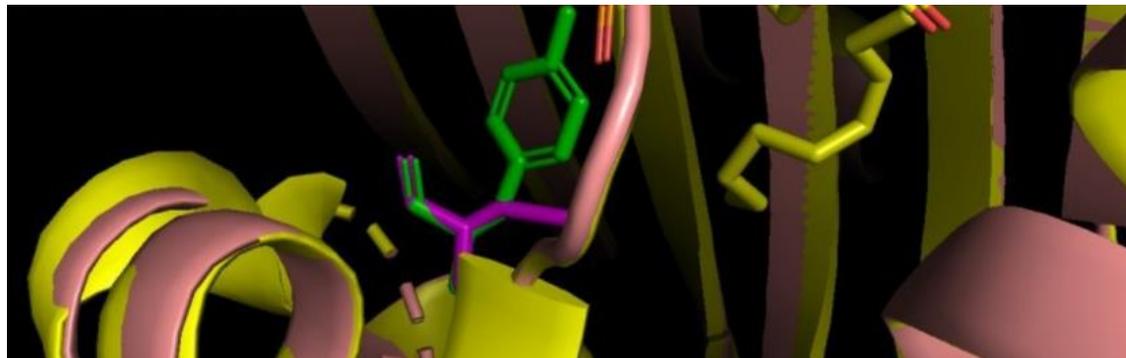
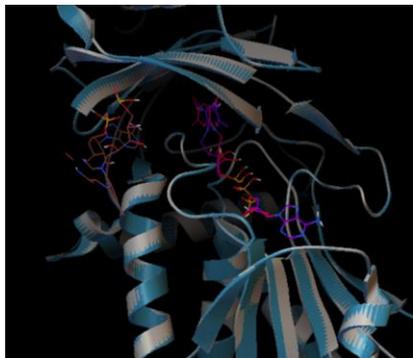


Receptor: phosphatidylcholine
transfer protein
Ligand : 1,2-dilinoleoyl -sn-glycero-
3-phosphocholine

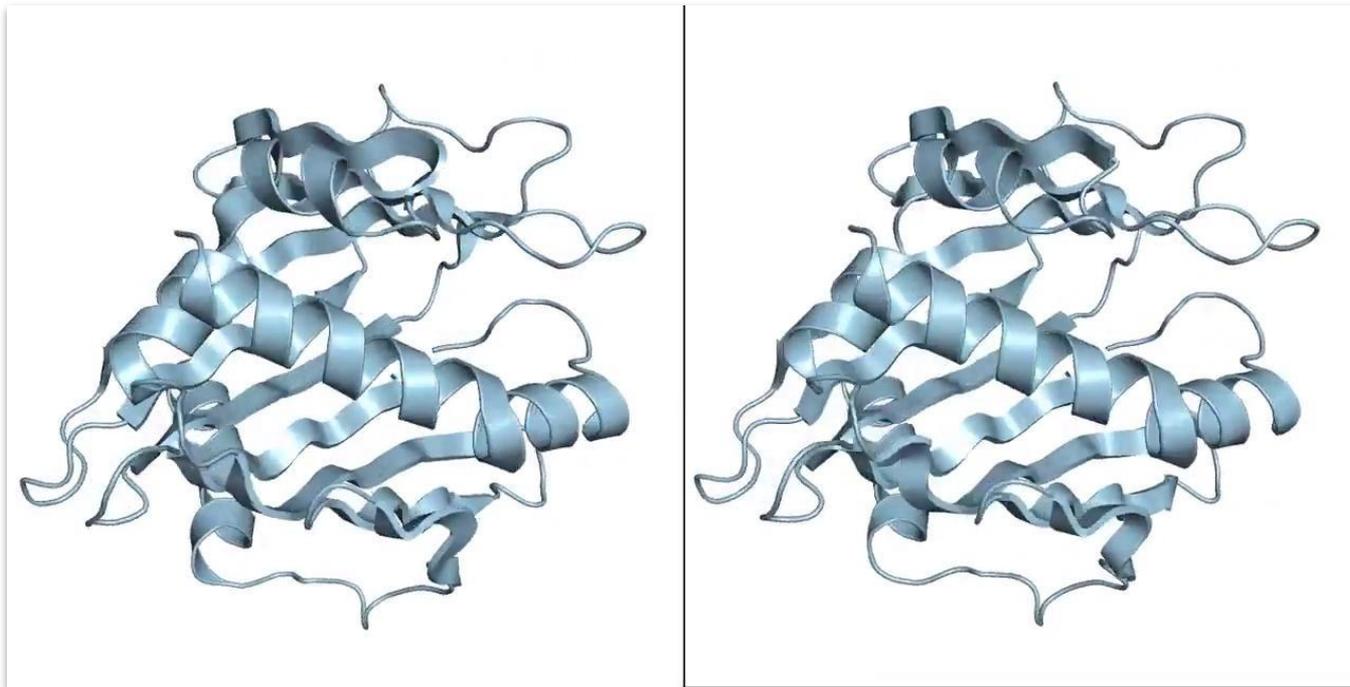
Holy Graal



- Мутация из белка, который РЕДКО мутирует в раке
- Этот белок ВЫСОКО экспрессирован в раке
- Эта мутация СИЛЬНО “ломает” взаимодействие белок-лиганд
- Эта мутация ЧАСТО встречается в GNOMAD



Пример моделирования конкретной мутации в сайте связывания



Рецептор: фосфатидилхолин трансфер protein

Лиганд: 1,2-dilinoleoyl -sn-glycero-3-phosphocholine

Мутация: TYR72CYS

Результаты лаборатории RationalDrugDesign:

- Для анализа были выбраны белки, ранее приоритизированные нейросетью, как имеющие **НАИБОЛЬШИЙ ВЕС** при классификации тканей на опухолевые и нормальные, а так же **ВЫСОКО ЭКСПРЕССИРОВАННЫЕ** в раке и имеющие существенные отличия в количестве мутаций в опухолевой ткани и норме
- Для выбранных белков были смоделированы структуры с наиболее интересными мутациями (Swiss Model)
- Было смоделировано взаимодействие выбранных белков с их лигандами с помощью метода молекулярного докинга (Vina AutoDock)
- Было проведено сравнение свободных энергий связывания лигандов в нормальных и мутированных сайтах связывания - и найдены мутации, для которых предсказано значительное изменение связывания белок-лиганд



СПАСИБО ШМТБ, Zimin Foundation, и минимумвсем !



SMTB



Иванка Остапчук



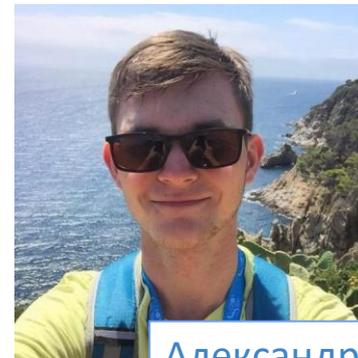
Артем Салимгареев



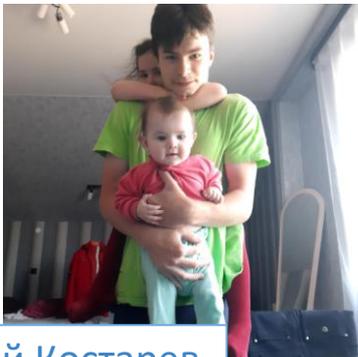
Лиза Винер



Александр Терехов



Андрей Костарев



Анна Чеснокова



Матвей Шкап



Мария Свиридова





Лаборатория Рационального Дизайна Лекарств



...ИЛИ

How to make drugs online (fast)