

Drug discovery - antybiotykoodporność

Target selection

W naszym projekcie jako cel molekularny wybrałyśmy enzym KPC-2, należący do klasy A β -laktamaz serynowych. Decyzja ta wynika z jego istotnej roli w mechanizmie antybiotykoodporności. Enzym ten skutecznie hydrolizuje antybiotyki β -laktamowe, w tym leki ostatniej szansy w leczeniu zakażeń opornych na wiele antybiotyków.

Mechanizm działania KPC-2 polega na rozcinaniu pierścienia β -laktamowego, co prowadzi do inaktywacji antybiotyku i uniemożliwia jego dalsze działanie bakteriobójcze. W rezultacie infekcje wywołane przez szczepy produkujące KPC-2 są niezwykle trudne do leczenia, co stanowi poważne zagrożenie epidemiologiczne i kliniczne.

Obecnie stosowane inhibitory β -laktamaz, takie jak awibaktam czy waborbaktam, wykazują ograniczoną skuteczność wobec niektórych wariantów KPC, a rozwój nowych inhibitorów jest kluczowy dla przeciwdziałania rosnącej antybiotykoodporności. Naszym celem jest identyfikacja i charakterystyka nowych związków zdolnych do hamowania aktywności KPC-2, co mogłoby przywrócić skuteczność antybiotyków β -laktamowych i stanowić przełom w leczeniu zakażeń bakteryjnych odpornych na standardowe terapie.

Wybór struktury krystalicznej

Potencjalne struktury jakie będziemy rozważać to :

- 8RWP (avibactam)
- 8RWR (imipenem)
- 8RWS (meropenem)
- 8RWO (apo)
- 8RWQ (apo)

Skupimy się jednak na strukturach, które mają dołączony już inhibitor, ponieważ na tej podstawie mamy określone miejsce dokowania do późniejszych etapów.

Ligand Library Preparation

Scenariusz 1

W trakcie poszukiwania biblioteki naszych ligandów korzystaliśmy z ChEMBL. Tam znalazłyśmy związki, które mogą łączyć się z badanym przez nas KPC-2. Przy pomocy odpowiednich filtrów wybrałyśmy interesujące nas związki. Na podstawie formuły molekularnej na pubchem znalazłyśmy związki podobne do wspomnianego i zapisałyśmy je jako plik sdf. Pliki scalałyśmy i usunęłyśmy powtarzające się związki. W taki sposób uzyskałyśmy bibliotekę ponad 1300 związków. Następnym krokiem było zbadanie podobieństwa tych związków do naszych inhibitorów ze struktur krystalicznych za pomocą biblioteki Rdkit. Ten krok ma zapewnić potencjalnie lepsze i bardziej adekwatne do rzeczywistości wyniki dokowania molekularnego. Białko w strukturze krystalicznej jest

nieruchome, dlatego podobieństwo struktury przyłączanego związku może zwiększyć szanse na realne przyłączenie w rzeczywistości.

```
Najbardziej podobny inhibitor do całej biblioteki białek:  
1. Inhibitor: C[C@@H](O)[C@H]1C(=O)N2C(C(=O)O)=C(SCCNC=N)C[C@H]12, Średnie podobieństwo: 0.179  
2. Inhibitor: C[C@@H](O)[C@H]1C(=O)N2C(C(=O)O)=C(S[C@@H]3CN[C@H](C(=O)N(C)C)C3)[C@H](C)[C@H]12, Średnie podobieństwo: 0.137  
3. Inhibitor: NC(=O)[C@@H]1CC[C@H]2CN1C(=O)N2OS(=O)(=O)O, Średnie podobieństwo: 0.114  
  
Najlepiej dopasowany inhibitor: C[C@@H](O)[C@H]1C(=O)N2C(C(=O)O)=C(SCCNC=N)C[C@H]12 (Podobieństwo: 0.179)
```

- Potencjalnie najlepsze wyniki uzyskaliśmy dla pierwszego inhibitora czyli imipenemu. Jednak są one bardzo małe.
- To implikuje wybór 8RWR jako struktury krystalicznej KPC-2 z inhibitorem.

Stąd brałyśmy związki łączące się z KPC-2 [Explore all Activities - ChEMBL](#)

Wybrane 3:

- CC(C)(O/N=C(\C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(C(=O)[O-])=C(C[n+]3cccc3)CS[C@H]12)c1csc(N)n1)C(=O)O
- CO/N=C(\C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(C(=O)[O-])=C(C[n+]3(C)CCCC3)CS[C@H]12)c1csc(N)n1
- Nc1nc(/C(=N/O)C(=O)N[C@@H]2C(=O)N3C(C(=O)O)=C(/C=C4\CCN([C@@H]5CCNC5)C4=O)CS[C@H]23)ns1

Scenariusz 2

Na podstawie Smiles inhibitorów (avibactam, itp) znalazłyśmy za pomocą pubchem substruktury, czyli związki, które zawierają w sobie strukturę taką jaka jest zdefiniowana przez podany smiles. Analogicznie policzyłyśmy podobieństwa utworzonej w ten sposób biblioteki związków za pomocą rdkit. Największe podobieństwo to 0.48 do avibactamu.

Scenariusz 3

Potencjalne połączenie związków ze scenariusza 1 i 2 dla większej różnorodności i szans na znalezienie działającego inhibitora.

Scenariusz 4 (FRAGMENT-BASED LIGAND GENERATION LIBRARY)

Na podstawie plików sdf trzech inhibitorów wykonujemy następujące kroki:

1. Cięcie molekuł na mniejsze fragmenty.
2. Łączenie fragmentów w nowe cząsteczki

Korzystając z biblioteki rdkit patrzymy na podobieństwo wygenerowanej biblioteki do inhibitorów.

Wygenerowano 81 nowych związków.

```
[23:35:02] Skipping unrecognized collection type at line 3884: MDLV30/STEABS ATOMS=(O)  
Najbardziej podobny inhibitor do całej biblioteki białek:  
1. Inhibitor: NC(=O)[C@@H]1CC[C@H]2CN1C(=O)N2OS(=O)(=O)O, Średnie podobieństwo: 0.191  
2. Inhibitor: C[C@@H](O)[C@H]1C(=O)N2C(C(=O)O)=C(S[C@@H]3CN[C@H](C(=O)N(C)C)C3)[C@H](C)[C@H]12, Średnie podobieństwo: 0.181  
3. Inhibitor: C[C@@H](O)[C@H]1C(=O)N2C(C(=O)O)=C(SCCNC=N)C[C@H]12, Średnie podobieństwo: 0.168  
  
Najlepiej dopasowany inhibitor: NC(=O)[C@@H]1CC[C@H]2CN1C(=O)N2OS(=O)(=O)O (Podobieństwo: 0.191)
```

Link do Githuba z kodami i plikami:

[GitHub - Ola-zaw/KPC2](#)