

Computer Modeling of Biomolecules



MidTerm Project

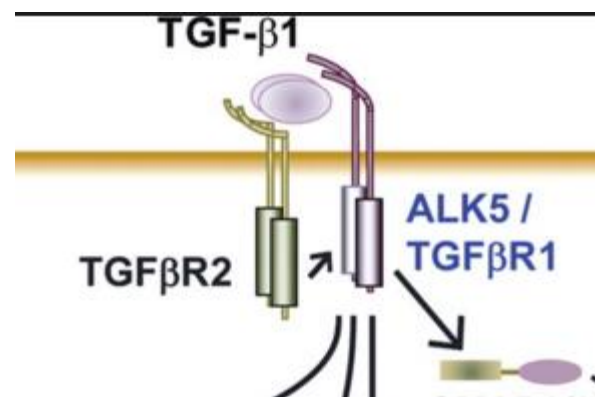
Νίκος Περδικοπάνης
nikosp@di.uoa.gr

Ιανουάριος 2015

Πρωτεΐνη 1PY5-ALK5

TGF-BETA RECEPTOR I KINASE WITH 2 INHIBITOR

- Υποδοχέας Μέλος της οικογένειας των TGFs(transforming growth factors) με κύρια δράση την καταστολή της κυτταρικής αύξησης και πολλαπλασιασμού
- Η TGF-β Δρά μέσω της σύνδεσης σε υποδοχέα τύπου II με σκοπό να προσελκύσει έναν υποδοχέα τύπου I (ALK5) με σκοπό να πραγματοποιηθεί η μεταγωγή σήματος



Ανάλυση

- Virtual screening της πρωτεΐνης χρησιμοποιώντας Maybridge Db
 - Επιλογή των καλύτερων compounds μετά από:
 - Protein preparation ,Ligand Preparation
 - Glide Docking και επιλογή των 4000 με υψηλότερο SP score
 - Χρήση του ChemBioServer για φιλτράρισμα
 - Bad vdW
 - Toxic moieties
 - Υπολογισμός των QPlogS, QpCaco, Metabolites, logP και φιλτράρισμα με όρια τα
 - $QPlogS > -6.5$ $QpCaco > 22$ $Metabolites < 7$, $logP < 5$
 - Clustering των αποτελεσμάτων με χρήση του ChemBioServer
 - Post Processing των αποτελεσμάτων

Protein preparation

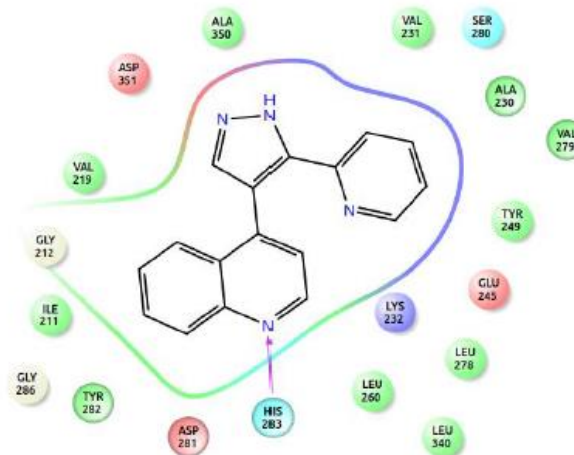
(protein Preparation Wizard)

- >Assign bond orders
- >Add hydrogens
- >Create disulfide bonds
- >Fill missing side chains
- >Delete waters beyond 5 Å

Επιλογή Refine

- > Sample water orientations
- >User PROPKA pH 7.0 και στην συνέχεια Optimize
- >Ελαχιστοποίηση ενέργειας με OPLS3

Επιλογή Minimize

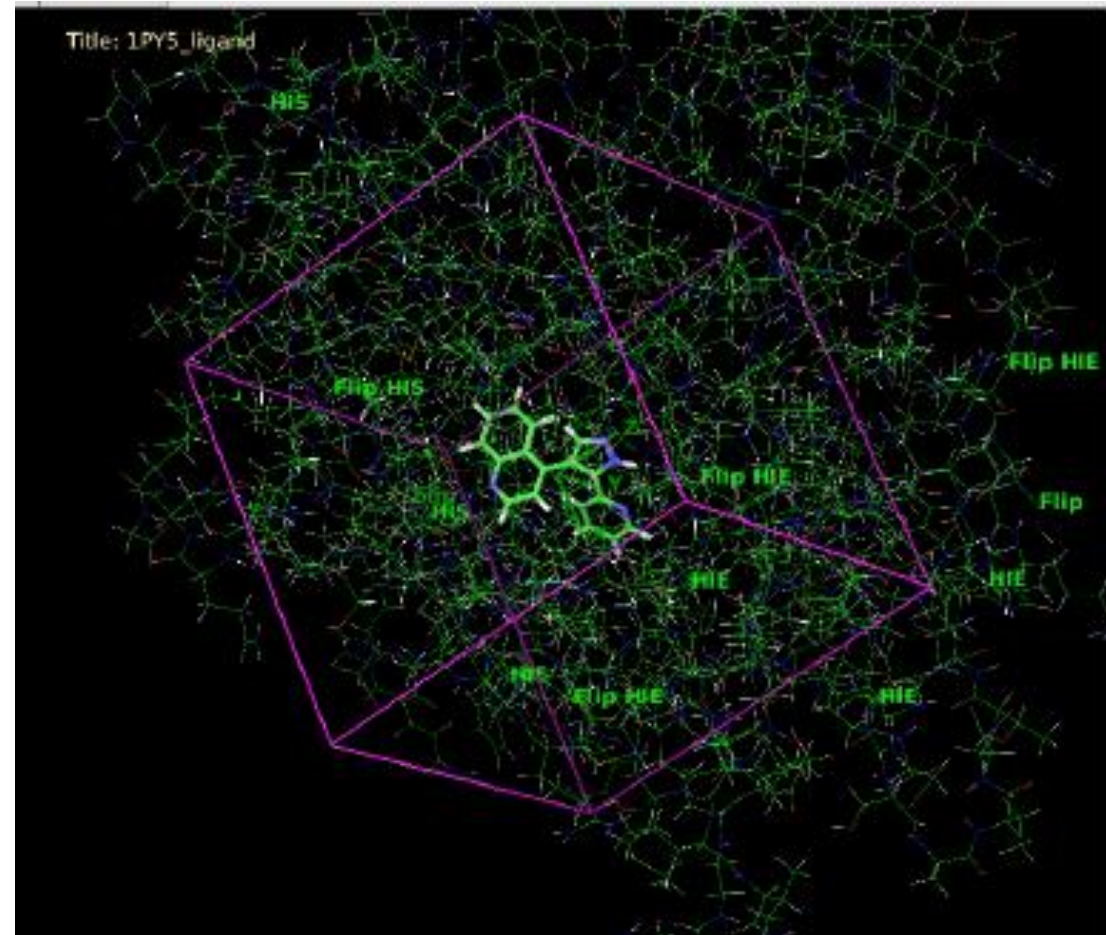
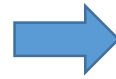


Ramachandran Plot όπου παρατηρείται ότι όλα σχεδόν τα άτομα είναι σε κατάλληλες περιοχές

Grid

Receptor Grid Generation

- Glide->Receptor Grid Generation
- Επιλογή του ligand
- επιλέγεται RUN



Ligand Docking

(App→Glide→Ligand Docking)

Επιλογή Application->Glide->ligand Docking

Επιλογή ligand to be docked to αρχείο MaybridgeHitfinder.sdf

Επιλογή από το παραγόμενο από το προηγούμενο βήμα glide-grid_5.zip

Επιλογή output ligand file to Maestro Format



Φιλτράρισμα

Επιλέγω τα 4,000 top-ranked compounds και τα αποθηκεύω ανά 500 σε 8 διαφορετικά αρχεία ώστε να μπορέσουν να αποτελέσουν είσοδο στον **ChemBioServer** για περεταίρω επεξεργασία. Τα αρχεία στα οποία αποθηκεύονται είναι τα εξής

final-0-500.sdf

final-501-500.sdf

final-1001-1500.sdf

final-1501-2000.sdf

final-2001-2500.sdf

final-2501-3000.sdf

final-3001-3500.sdf

final-3501-4000.sdf



Filtering-Clustering

ChemBioServer, Maestro Qikpro

Φιλτράρισμα στον ChemBioServer

Τα αρχεία αυτά αναφορτώνονται στον **ChemBioServer** και φιλτράρονται

- van der Waals Filtering
- Toxicity Filtering Toxicophores

Φιλτράρισμα στο Maestro μέσω Qikprop και ligand filtering

Η έξοδος του ChemBioServer φιλτράρεται στο maestro με τους παρακάτω κανόνες

- QPlogS > -6.5,
- QPCaco > 22 nm²/s,
- #metabolites < 7.
- logP < 5 (calculated lipophilicity (log P))

Clustering

Και τέλος γίνεται clustering

- Affinity Propagation Clustering

Οι ενδιαμέσες παραγόμενες λίστες συμπεριλαμβάνονται στο παραδοτέο.

Το τελικό σύνολο compounds μετά την επεξεργασία αποθηκεύεται στο αρχείο

all_concatenated_filtered_duplicates_clustering_affinity.sdf

αποτελείται από 186 στοιχεία.

Μετα-επεξεργασία

- Κατά την χειρωνακτική επεξεργασία ένα-προς ένα αφαιρούνται τα compounds που δεν ακολουθούν:
- No chiral center (thick or dotted bonds)
- $OH < 4$
- no double bond which has a hydroxyl on it and is not in a ring
- no double bonds out of ring
- No N-O which is not in a ring
- No N-N which is not in a ring

Η έξοδος αποτελείται από 113 compounds

Τελική επιλογή

- Στην τελική προς επεξεργασία λίστα συμμετέχουν 151 compounds

Τα compounds που έμεινα μετά το φιλτράρισμα των 4000 compounds που είχαν μεγαλύτερο score (συνολο 113) που είναι αποθηκεμένα στο αρχείο

all_concatenated_filtered_duplicates_clustering_affinity_filtering_for_the_seven_rules.sdf

Τα 50 υψηλότερου score compounds όπως προέκυψαν μετά το docking που είναι αποθηκεμένα στο αρχείο

50_highest_scored_after_docking.sdf

Τα δύο αυτά σύνολα ενοποιούνται (163 στοιχεία σύνολο) , αφαιρούνται τα duplicates και τα εναπομείναντα compounds αποθηκεύονται στο αρχείο

Άλλοι έλεγχοι

Στην λίστα με τα 151 compounds θα εφαρμοστούν μια σειρά από φίλτρα ώστε να καταλήξουμε στα σύμπλοκα που δύναται να είναι κατάλληλα για φάρμακα

- Pan-Assay Interference Compounds
- Lilly MedChem Rules

Για τα παραπάνω χρησιμοποιείται ο **FAF-Drugs3 server**

Μετά το φιλτράρισμα απομένουν 66 compounds

Τελικό σύνολο 1/2

Απο τα 66 compounds που παραμένουν επιλέγω να δώ τους δεσμούς

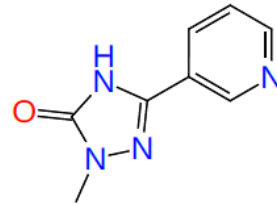
tools-->contacts--> create property και επιλέγω αυτά που έχουν ως μεχρι τέσσερις δεσμούς
bad η ugly

Τα compounds που παραμένουν τελικά είναι τα

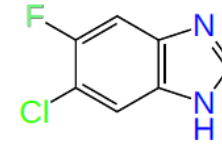
1 - mobyte.rpbs.univ-paris-... [66]															
1	■	☆☆☆	JM_00244_46	11	0	11	0	13	0	—	—	0.40...	45	3	0
2	■	☆☆☆	BTB_03697_47	9	0	9	0	11	0	—	—	8.9...	29	3	0
3	■	Included	KM_09522_51	11	0	11	0	15	0	—	—	0.56...	42	3	0
4	■	☆☆☆	KM_09627_103	11	0	11	0	15	0	—	—	0.45...	44	3	0
5	■	☆☆☆	BTB_14920_142	11	0	11	0	16	0	—	—	0.09...	49	3	0
6	■	☆☆☆	BTB_09546_45	6	0	6	0	12	0	—	—	0.71...	30	4	0
7	■	☆☆☆	RDR_03354_60	11	0	11	0	16	0	—	—	0.01...	37	4	0
8	□	☆☆☆	BTB_05835_31										47	5	0

Τελικό σύνολο 2/2

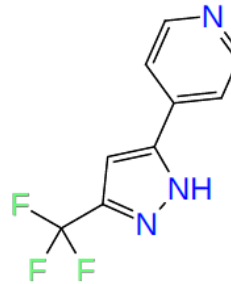
- JM_00244_46
- BTB_03697_47
- KM_09522_51
- KM_09627_103
- BTB_14920_142



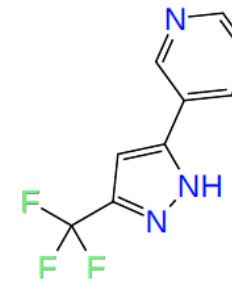
title: JM_00244_46



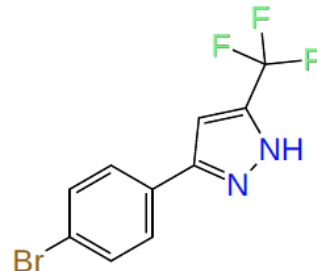
title: BTB_03697_47



title: KM_09522_51



title: KM_09627_103



title: BTB_14920_142