

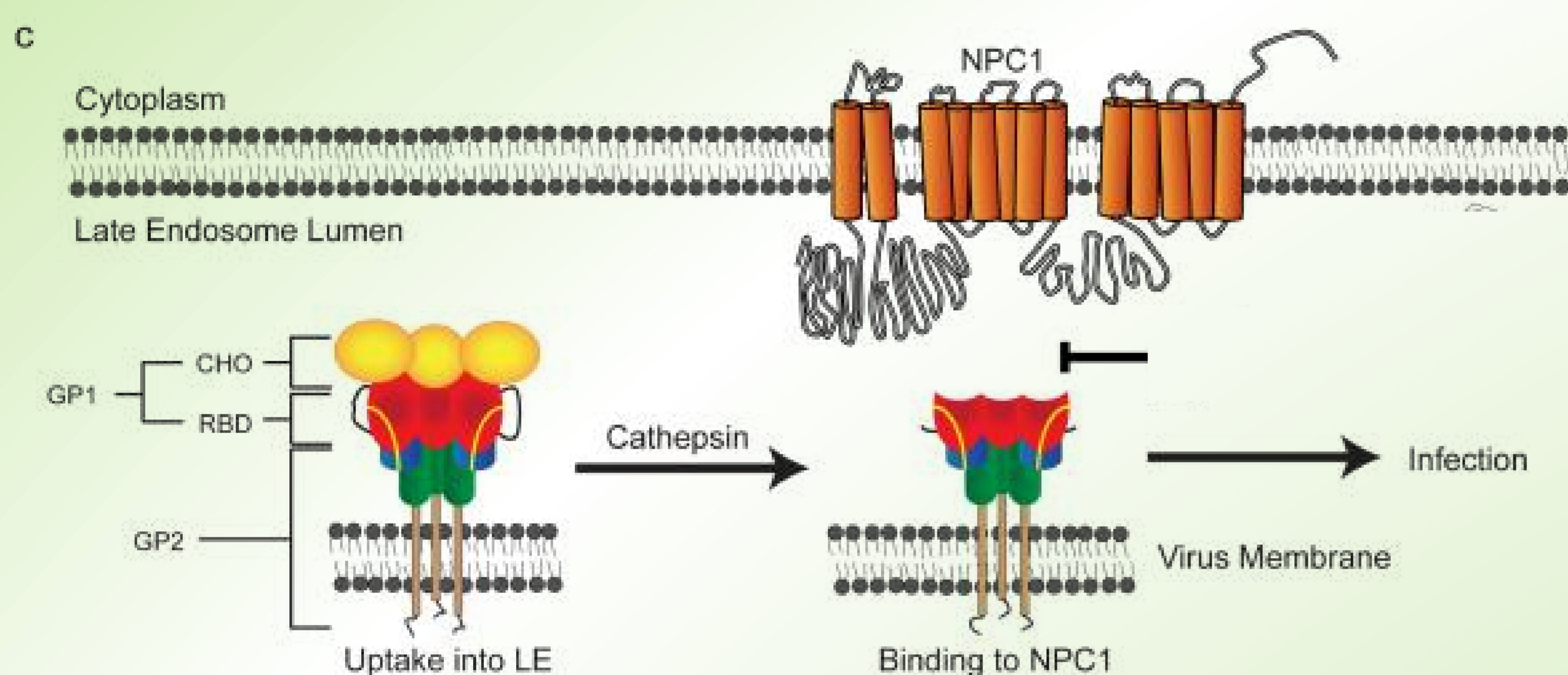
Zastosowanie nowej metodologii modelowania farmakoforowego w poszukiwaniu inhibitorów wirusa Ebola

Dawid Warszycki¹, Vincent Roy², Luigi A. Agrofoglio², Andrzej J. Bojarski¹

¹Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Zakład Chemii Medycznej, ul. Smętna 12, Kraków, Polska

²Instytut Chemii Organicznej i Analitycznej Uniwersytetu w Orleanie, Rue de Chartres, Orléans, Francja
e-mail: warszyc@if-pan.krakow.pl

Najbardziej specyficzną częścią cyklu życiowego wirusa Ebola jest wejście do komórki gospodarza. W trakcie tego procesu glikoproteina budująca wirusa jest za sprawą enzymów z grupy katepsyn poddawana proteolizie. Następnie glikoproteina jest przyłączana do białka NPC1 co zwalnia RNA do cytoplazmy, gdzie dochodzi do replikacji (Rysunek 1.). W związku z tym zahamowanie wejścia do komórki gospodarza poprzez związanie białka NPC1 może zahamować rozprzestrzenienie się wirusa już we wczesnym stadium infekcji, równocześnie minimalizując w ten sposób szanse na wirusa do ewoluowania [1].



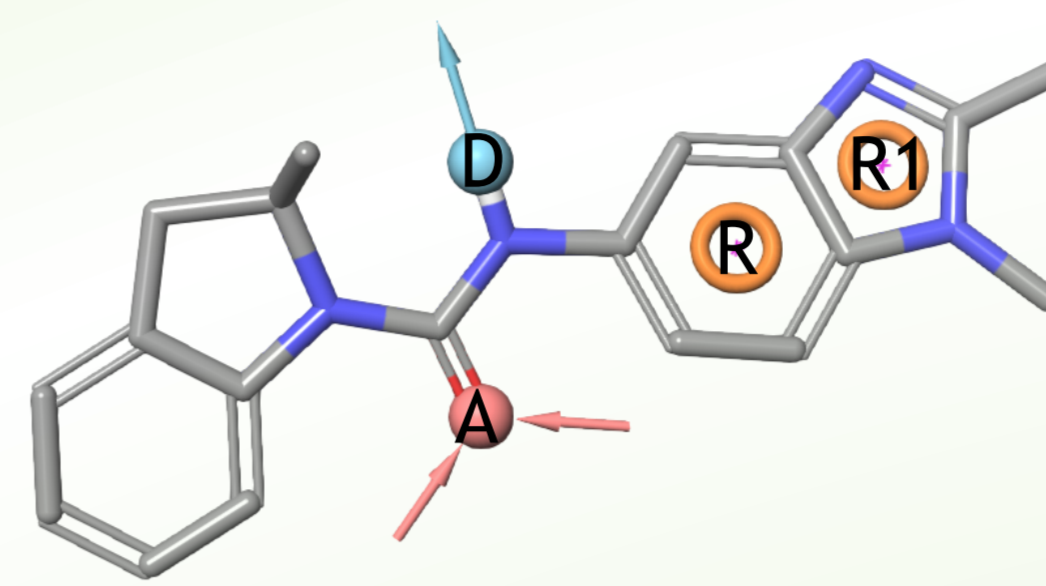
Rysunek 1. Proponowany model infekcji wirusem Ebola (wg Cote). Po absorpcji wirusa glikoproteina (GP) jest rozszczepiana przez katepsyny w celu usunięcia silnie glikozyłowanej domeny (CHO). Zarażenie następuje po związaniu glikoproteiny przez NPC1.

Ciągle rosnąca liczba opublikowanych inhibitorów białka NPC1 (w maju 2017 94 struktury były zdeponowane w bazie ChEMBL [2], a dla następnych kilkuset określono aktywność w wysokoprzepustowym badaniu przesiewowym opublikowanym w bazie PubChem [3]) umożliwia zastosowanie standardowych metod komputerowo wspomaganego projektowania leków takich jak modelowanie farmakoforowe. W tym celu zastosowano opublikowaną wcześniej metodologię tworzenia liniowej kombinacji modeli farmakoforowych [4].

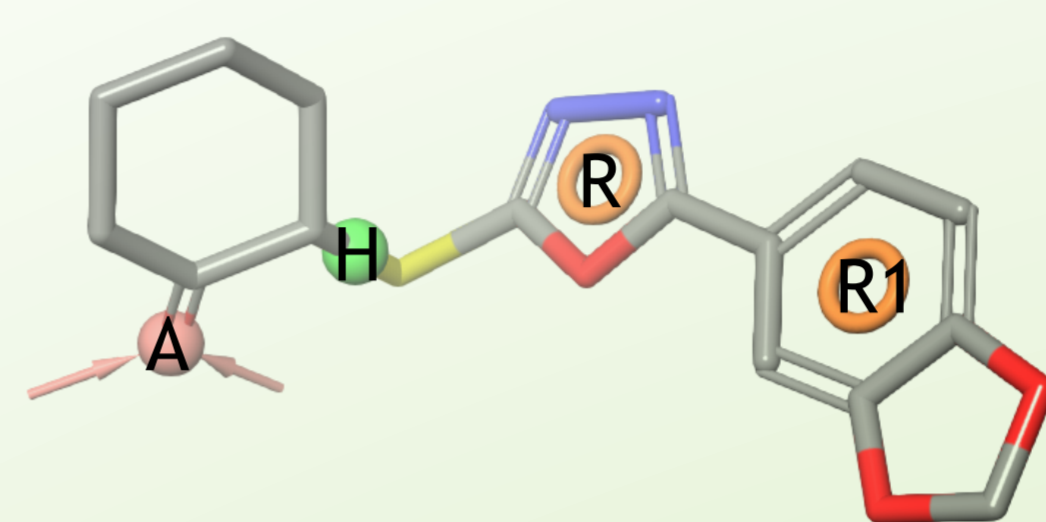
Jej idea polega na podzieleniu przestrzeni chemicznej pokrywanej przez badaną grupę związków o określonej aktywności biologicznej ze względu na ich strukturę (klasteryzacja). By zmniejszyć czasochłonność tej procedury wykorzystuje się w niej automatyczny algorytm klasteryzacji hierarchicznej zaimplementowanej w programie Canvas (pakiet Schrodinger). Następnie dla każdej klasy strukturalnej związków zostaje stworzona odrębna hipoteza farmakoforowa (np. w programie Phase, Schrodinger) [5]. Hipotezy te są następnie łączone w optymalne konfiguracje, które maksymalizują ich efektywność (wyrażoną jako współczynnik korelacji Matthiewsa, Rysunek 2.) w procesie identyfikacji aktywnych związków. Spośród 20 hipotez farmakoforowych reprezentujących przestrzeń chemiczną inhibitorów NPC1, siedem utworzyło optymalną kombinację, która zostanie zastosowana w dalszych badaniach jak element wirtualnego badania przesiewowego mającego na celu selekcję najbardziej obiecujących struktur z kombinatorycznej biblioteki związków do syntezy.

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

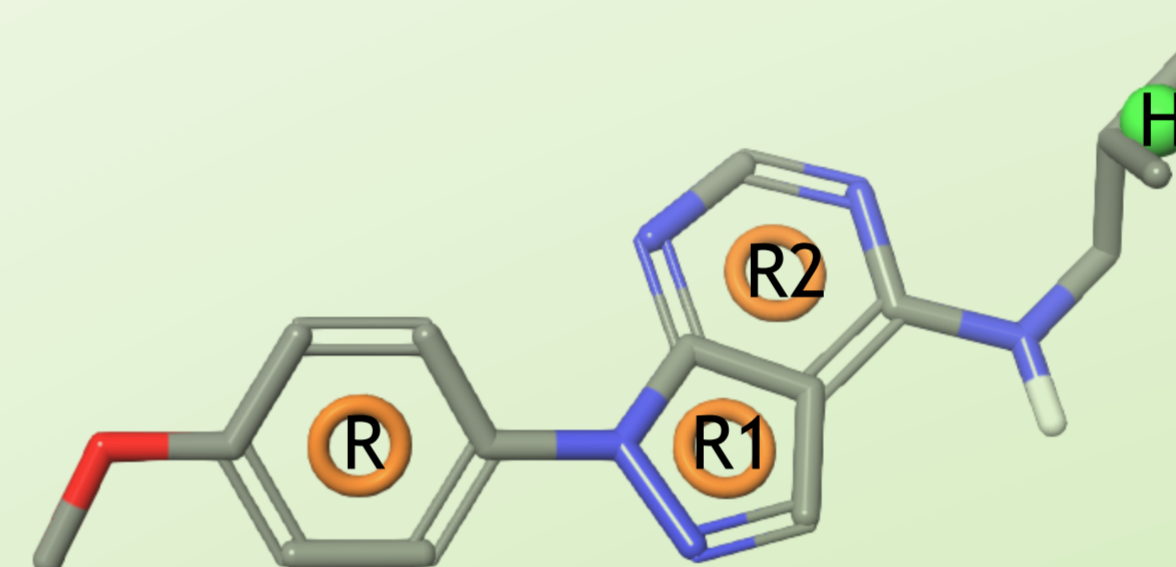
Rysunek 2. Współczynnik korelacji Matthiewsa. TP (ang. true positives) to liczba związków aktywnych sklasyfikowanych jako aktywne, TN (ang. true negatives) to liczba związków nieaktywnych sklasyfikowanych jako nieaktywne, FP (ang. false positives) liczba związków nieaktywnych sklasyfikowanych jako aktywne, a FN (ang. false negatives) liczba związków aktywnych sklasyfikowanych jako nieaktywne.



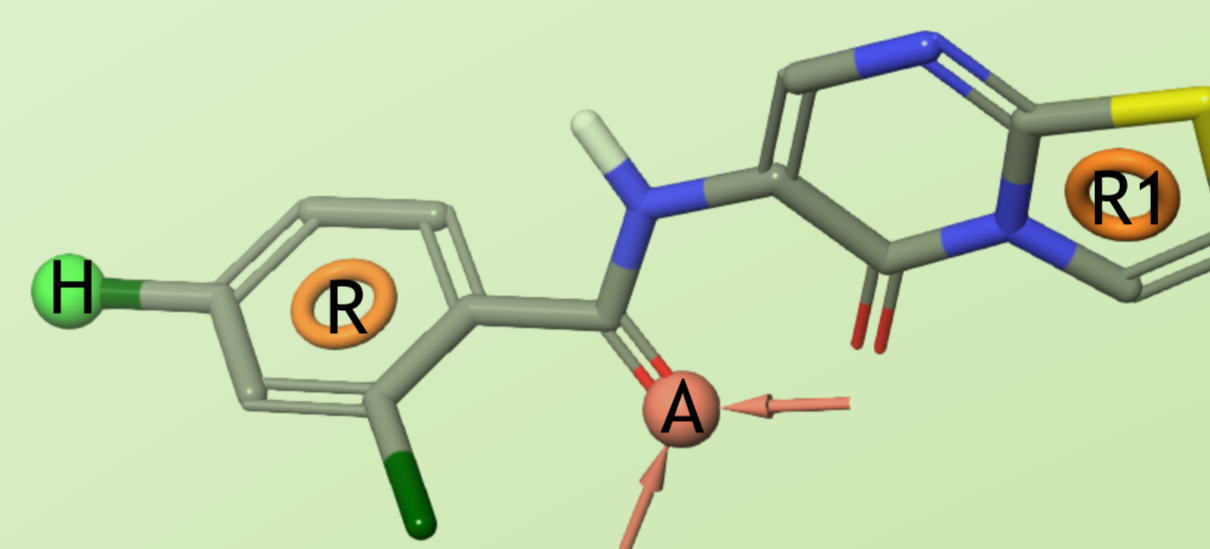
	A	D	R
D	3,12		
R	3,73	3,32	
R1	5,83	5,02	2,13



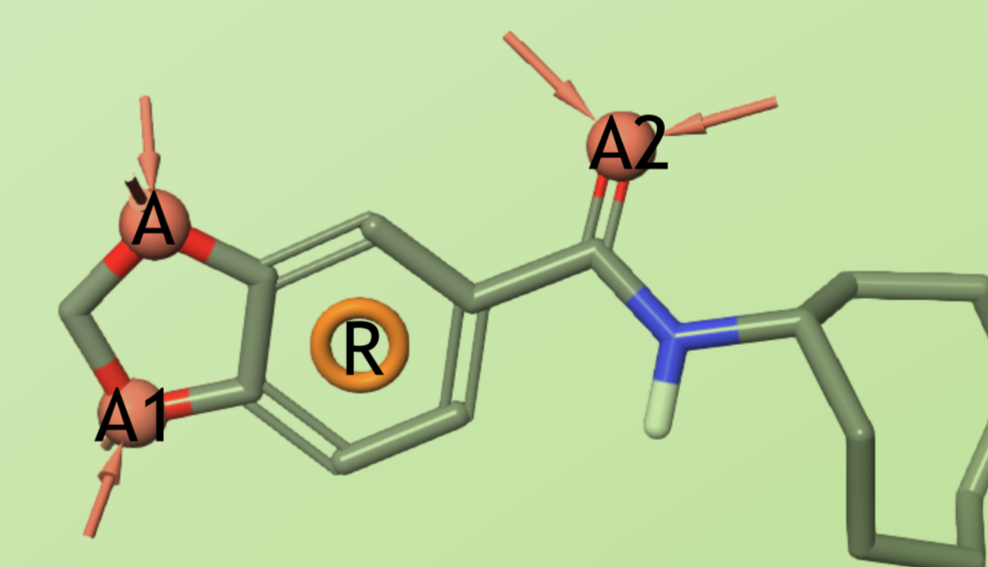
	A	H	R
H	2,85		
R	6,36	3,82	
R1	9,92	7,73	4,27



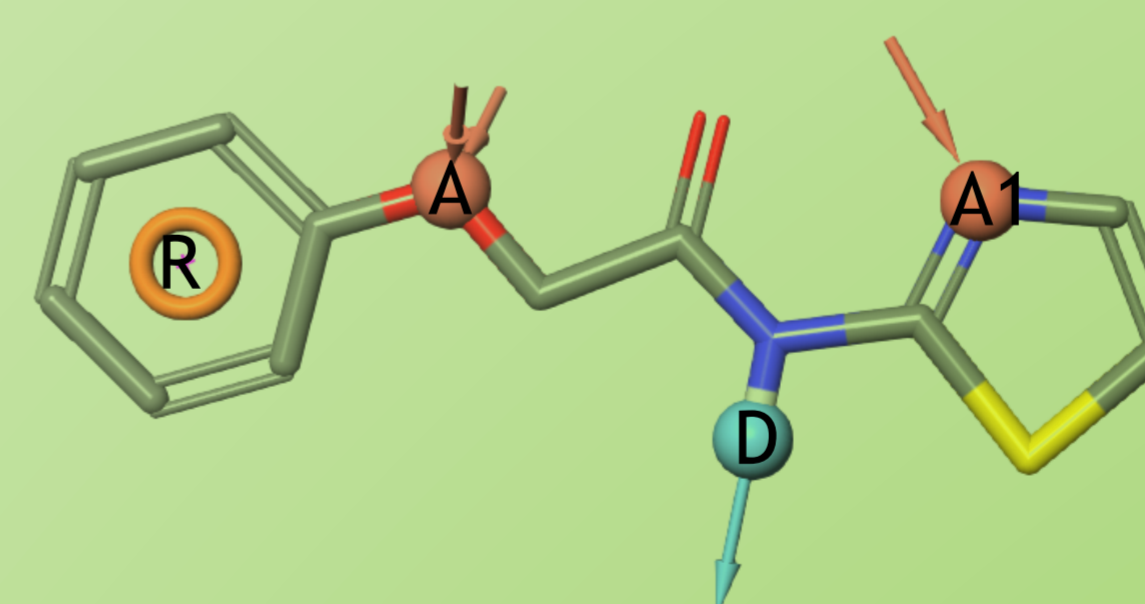
	H	R	R1
R	7,66		
R1	5,35	4,31	
R2	4,12	5,18	3,25



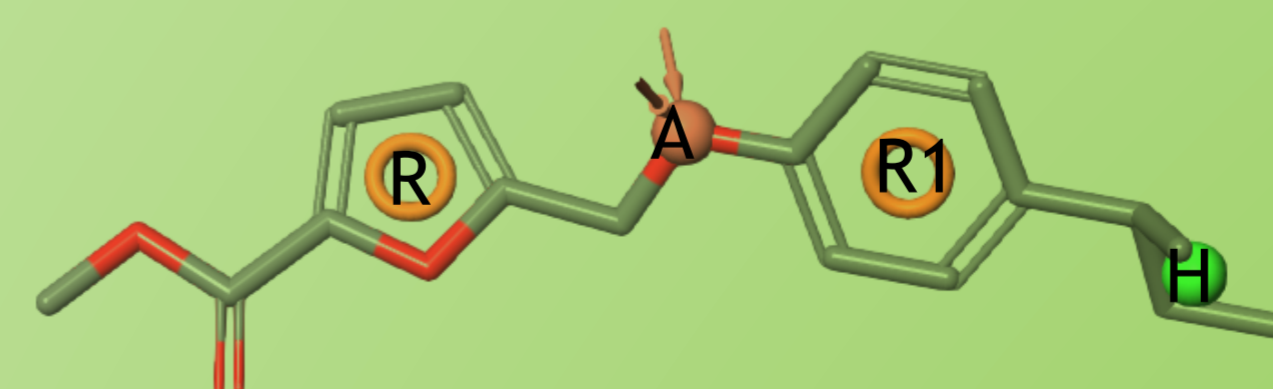
	A	H	R
H	6,80		
R	3,83	3,12	
R1	6,07	9,39	8,02



	A	A1	A2
A1	2,28		
A2	5,34	6,30	
R	2,79	2,71	3,78



	A	A1	D
A1	5,24		
D	3,89	3,25	
R	2,77	7,93	5,93



	A	H	R
H	6,32		
R	4,21	9,98	
R1	2,85	3,85	5,78

Rysunek 3. Hipotezy farmakoforowe inhibitorów NPC1 tworzące liniową kombinację. Dla każdej z hipotez zaprezentowano najlepiej mapujący się związek wraz macierzą odległości między poszczególnymi cechami farmakoforowymi (w Å). Użyte skróty: A - akceptor wiązania wodorowego, D - donator wiązania wodorowego, H - obszar hydrofobowy, R - pierścień aromatyczny.

References

- [1] Cote, M. et al., Nature, 2011, 477, 344-348
- [2] Bento AP et al., Nucleic Acids Res., 42 1083-1090
- [3] Kim S. et al., Nucleic Acids Res. 2016 Jan 4; 44(D1):D1202-13.
- [4] Warszycki, D. et al., PLoS ONE, 2013, 8(12), e84510.
- [5] Phase, version 5.3, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

Acknowledgements

The work was supported by the National Science Centre (Poland) grant no. 2016/21/N/NZ2/01725.