



XXVII Symposium on Bioinformatics
and Computer-Aided Drug Discovery

Way2Drug PREDICTIVE
SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

«IN SILICO ПРЕДСКАЗАНИЯ БИОАКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ИЗОНИАЗИДОВ»

Л.С. Унанян, В.К. Гарибян, А.Т. Макичян, Г.Г. Данагулян

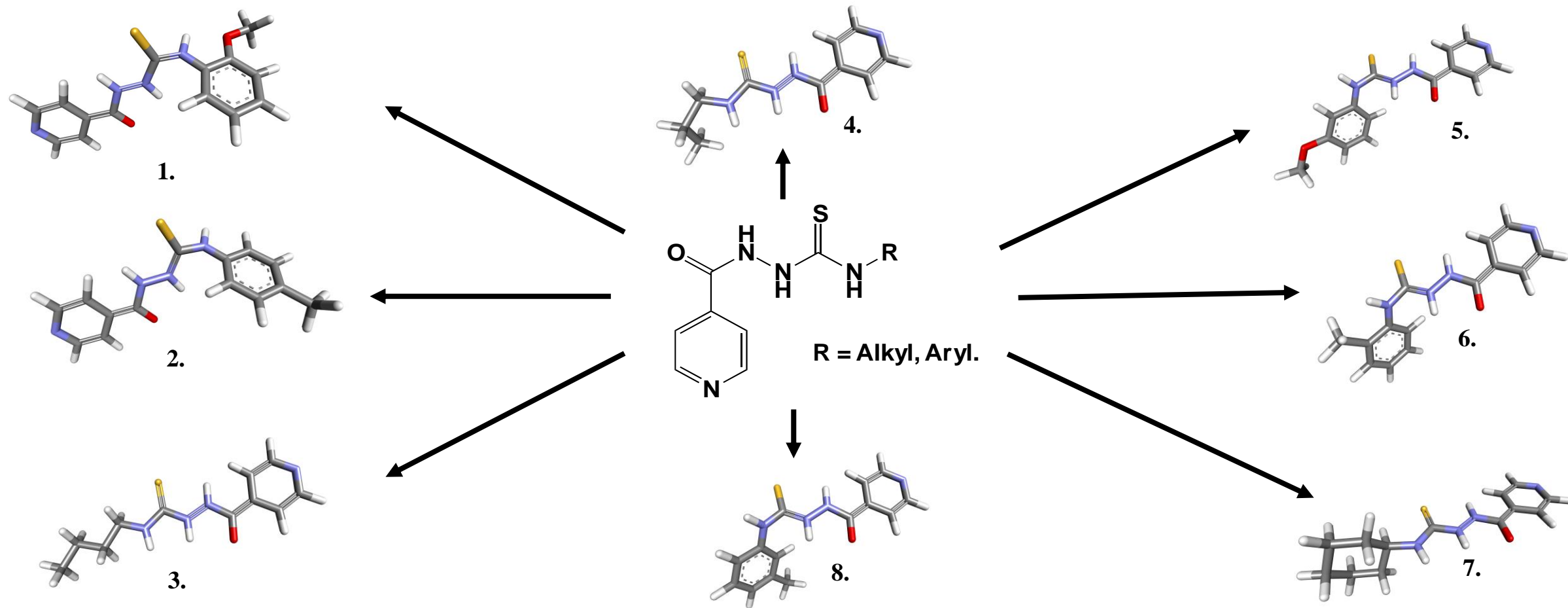
Российско-Армянский Университет, Институт биомедицины и фармации, лаборатория структурной биоинформатики Ереван, Армения.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА



5-7 Апрель 2021

Трёхмерные молекулярные модели исследуемых изониазидов



Поиск мишени



Цель исследования

Предварительная оценка биоактивности некоторых изониазидов с использованием методов молекулярного моделирования

Задачи

1. Конструирование трехмерных молекулярных моделей исследуемых соединений
2. Определение параметров ADME-Tox.
3. Предсказание возможных мишеней.
4. Проведение молекулярного докинга для отобранных мишеней.
5. Конформационный анализ комплексообразования.
6. Расчет биофизических параметров взаимодействия
7. Определение возможной биоактивности на основе полученных пространственно-энергетических характеристик взаимодействия

Банки и базы данных

RCSB- <https://www.rcsb.org/>

Uniprot- <https://www.uniprot.org/>

DrugBank- <https://go.drugbank.com/>

TTD- <http://db.idrblab.net/ttd/>

String Protein- <https://string-db.org/>

RTECS- <https://www.cdc.gov/niosh/rtecs/default.html>

PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Прогноз и определение мишени

Swiss TargetPrediction- <http://www.swisstargetprediction.ch/>

Descriptor's: FP2 fingerprint, Electroshape

Определение физико-химических и фармакокинетических параметров

Swiss ADME- <http://www.swissadme.ch/index.php>

admetSAR- <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>

Lasar TOX - <https://openrisknet.org/e-infrastructure/services/110/>

PeoTOX- <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/tox.html>

Молекулярный докинг

Autodock Vina

Визуализация и конформационный анализ

BIOVIA discovery studio visualizer

Материалы и методы

OpenRiskNet

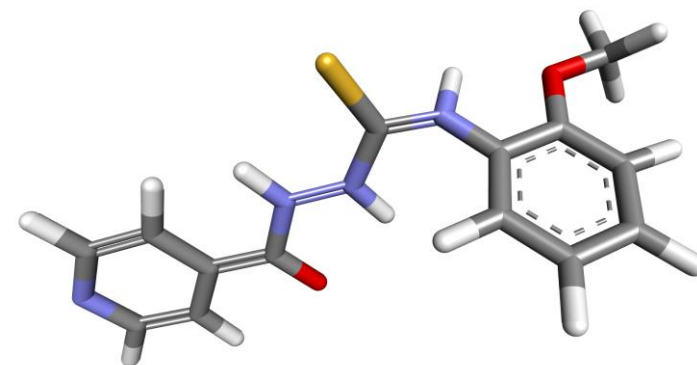
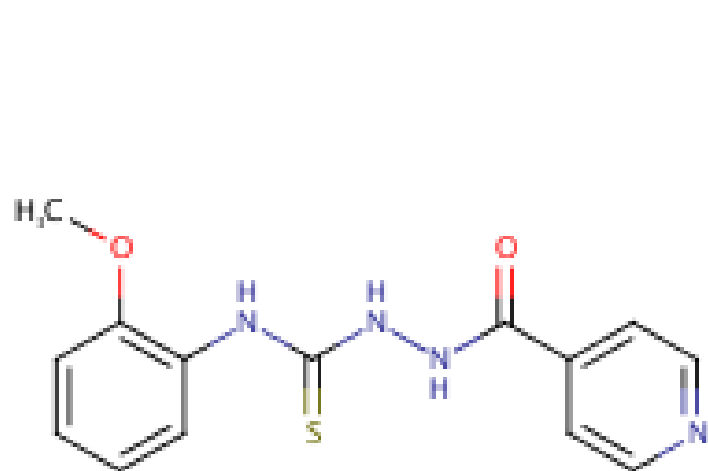
RISK ASSESSMENT E-INFRASTRUCTURE



Swiss Institute of
Bioinformatics



Конструирование молекулярных моделей исследуемых соединений



COC1=C(NC(=S)NNC(=O)C2=CC=NC=C2)C=CC=C1

DGZ_161_ N-((2-methoxyphenyl)carbamothioyl)amino)pyridine-4-carboxamide

MM2 Calculation completed successfully

-----MM2 Minimization-----

Pi System: 17 16 11 12 15 14 18 19

Pi System: 4 3 2 1 5 6 7 8

Iteration 1694: Minimization terminated normally because the gradient norm is less than the minimum gradient norm

Stretch: 1.0363

Bend: 5.8741

Stretch-Bend: 0.1029

Torsion: -4.7703

Non-1,4 VDW: -6.7859

1,4 VDW: 17.9139

Dipole/Dipole: -7.1410

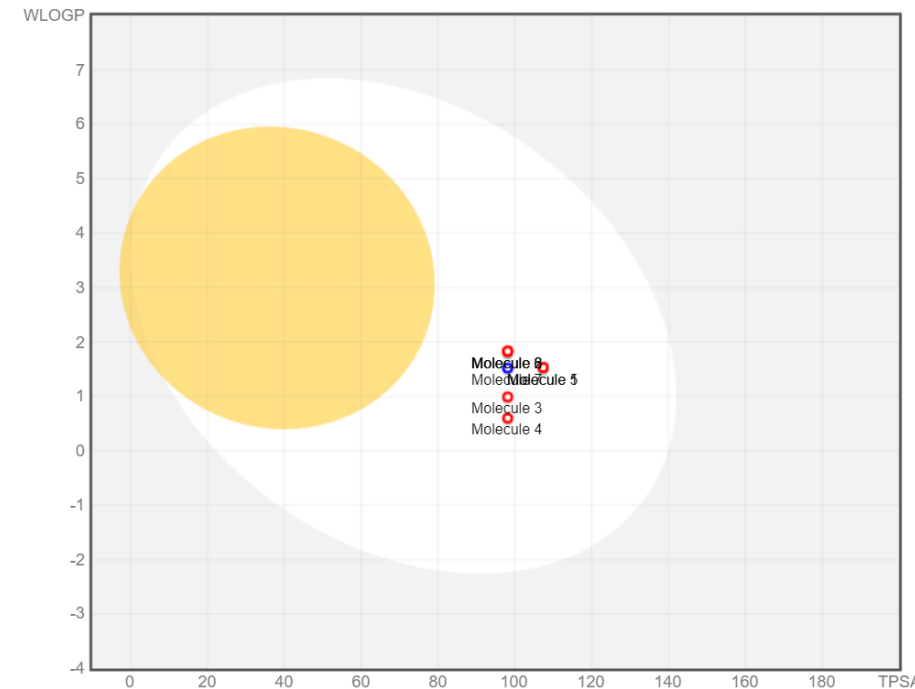
Total Energy: 6.23.00 kcal/mol

Calculation ended

Конструирование молекулярной модели соединения 1.

Hide BOILED-Egg

| Соединение | Фармакокинетика | | | Коэффициент «подобия лекарства» | | Медицинская химия | | |
|------------|-------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------------|------|
| | Всасываемость через ЖКТ | Переход через ГЭБ | Проницаемость через кожу Log Kp см/с | Критерии Липинского | Биодоступность (0-1) | Соединение Лидер | Синтетическая доступность (1-10) | |
| 1. | Соединение 1 | Высокое | Нет | -7.01 | Да | 0.55 | Да | 2.69 |
| 2. | Соединение 2 | Высокое | Нет | -6.63 | Да | 0.55 | Да | 2.56 |
| 3. | Соединение 3 | Высокое | Нет | -6.90 | Да | 0.55 | Нет | 2.43 |
| 4. | Соединение 4 | Высокое | Нет | -7.07 | Да | 0.55 | Нет | 2.33 |
| 5. | Соединение 5 | Высокое | Нет | -7.07 | Да | 0.55 | Да | 2.65 |
| 6. | Соединение 6 | Высокое | Нет | -6.63 | Да | 0.55 | Да | 2.73 |
| 7. | Соединение 7 | Высокое | Нет | -6.66 | Да | 0.55 | Да | 2.59 |
| 8. | Соединение 8 | Высокое | Нет | -6.67 | Да | 0.55 | Да | 2.58 |



Actions

Show Molecules Name

Legends

● BBB

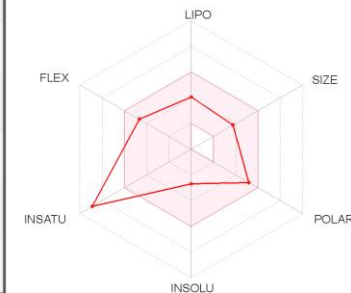
● HIA

● PGP+

● PGP-

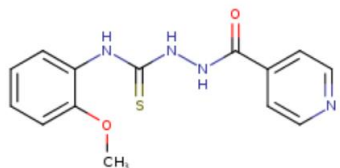
Remarks

None



| Соединение | Токсичность | | | | | | | |
|------------|--------------|-----------------|------------------------|------|----------------------------------|--|--|------|
| | Мутагенность | Канцерогенность | Раздражительный эффект | | Гепатотоксичность Норма ≤0.55 | Острая оральная токсичность Норма ≤0.70 (кг/моль) | Прогнозируемая макс. дневная доза для человека (мг/кг) | |
| | | | Глаза | Кожа | | | | |
| 1. | Соединение 1 | нет | нет | нет | нет | 0.82 | 0.60 | 5.31 |
| 2. | Соединение 2 | нет | нет | нет | нет | 0.90 | 0.62 | 7.87 |
| 3. | Соединение 3 | нет | нет | нет | нет | 0.72 | 0.56 | 8.41 |
| 4. | Соединение 4 | нет | нет | нет | нет | 0.70 | 0.58 | 7.96 |
| 5. | Соединение 5 | нет | нет | нет | нет | 0.75 | 0.64 | 4.88 |
| 6. | Соединение 6 | нет | нет | нет | нет | 0.87 | 0.58 | 7.37 |
| 7. | Соединение 7 | нет | нет | нет | нет | 0.80 | 0.64 | 9.30 |
| 8. | Соединение 8 | нет | нет | нет | нет | 0.82 | 0.62 | 3.07 |

Query Molecule



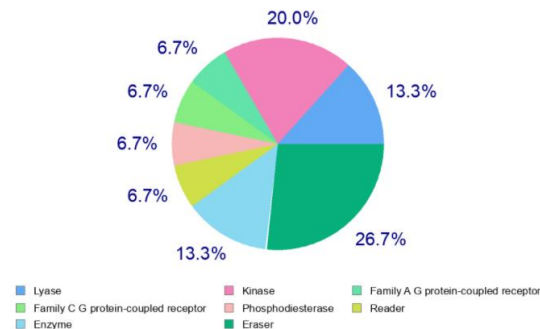
Target Classes

Top 15

Top 25

Top 50

All



Предсказание возможных мишеней

SwissTargetPrediction 2019

| Species ^a | Human | Rat | Mouse | All |
|----------------------------|---------|--------|--------|---------|
| Number of targets | 2092 | 535 | 441 | 3068 |
| Number of active compounds | 327 719 | 53 819 | 14 215 | 376 342 |
| Number of interactions | 494 196 | 69 661 | 16 639 | 580 496 |

0.65 Tanimoto index on FP2 for 2D,
0.85 Manhattan-based measure on ES5D for 3D)

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*, 47(W1), W357-W364., <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>

| Target | Common name | Uniprot ID | ChEMBL ID | Target Class | Probability* | Known actives (3D/2D) |
|---|-------------|------------|---------------|-------------------------------------|---|----------------------------|
| Carbonic anhydrase I | CA1 | P00915 | CHEMBL261 | Lyase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 776 / 14 ↓ |
| Carbonic anhydrase IX | CA9 | Q16790 | CHEMBL3594 | Lyase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 619 / 14 ↓ |
| Rho-associated protein kinase 1 | ROCK1 | Q13464 | CHEMBL3231 | Kinase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 123 / 0 ↓ |
| cAMP-dependent protein kinase alpha-catalytic subunit | PRKACA | P17612 | CHEMBL4101 | Kinase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 38 / 0 ↓ |
| Adenosine A2a receptor | ADORA2A | P29274 | CHEMBL251 | Family A G protein-coupled receptor | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 738 / 0 ↓ |
| Metabotropic glutamate receptor 5 | GRM5 | P41594 | CHEMBL3227 | Family C G protein-coupled receptor | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 962 / 0 ↓ |
| Phosphodiesterase 10A | PDE10A | Q9Y233 | CHEMBL4409 | Phosphodiesterase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 1439 / 0 ↓ |
| Epidermal growth factor receptor erbB1 | EGFR | P00533 | CHEMBL203 | Kinase | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 1027 / 0 ↓ |
| Peregrin | BRPF1 | P55201 | CHEMBL3132741 | Reader | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 42 / 0 ↓ |
| Poly [ADP-ribose] polymerase-1 | PARP1 | P09874 | CHEMBL3105 | Enzyme | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 511 / 0 ↓ |
| Nitric oxide synthase, inducible | NOS2 | P35228 | CHEMBL4481 | Enzyme | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 168 / 0 ↓ |
| Lysine-specific demethylase 4D-like | KDM4E | B2RXH2 | CHEMBL1293226 | Eraser | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 7 / 0 ↓ |
| Lysine-specific demethylase 5C | KDM5C | P41229 | CHEMBL2163176 | Eraser | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 8 / 0 ↓ |
| Lysine-specific demethylase 4A | KDM4A | O75164 | CHEMBL5896 | Eraser | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 7 / 0 ↓ |
| Lysine-specific demethylase 4D | KDM4D | Q6B016 | CHEMBL6138 | Eraser | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 4 / 0 ↓ |

| Соединение | Отбор мишеней | |
|-----------------|--------------------|-------------------|
| | Количества мишеней | Вероятность (0-1) |
| 1. Соединение 1 | 15 | 0.63 |
| 2. Соединение 2 | 15 | 0.90 |
| 3. Соединение 3 | 15 | 0.54 |
| 4. Соединение 4 | 15 | 0.48 |
| 5. Соединение 5 | 15 | 0.47 |
| 6. Соединение 6 | 15 | 0.46 |
| 7. Соединение 7 | 15 | 0.39 |
| 8. Соединение 8 | 15 | 0.60 |

Молекулярный докинг и определение констант связывания

| Параметр | значение |
|-------------------------------|----------------------------|
| Кол. начальных конформеров | 20 |
| Повторяемость эксперимента | 5 |
| RMSD l.b. | $\leq 2 \text{ \AA}$ |
| Континуум исчислений | 500 |
| Погрешность | 5% |
| Объем пространственного бокса | $\leq 27000 \text{ \AA}^3$ |

$$K = \exp \frac{-\Delta G_{\text{average}}}{RT}$$

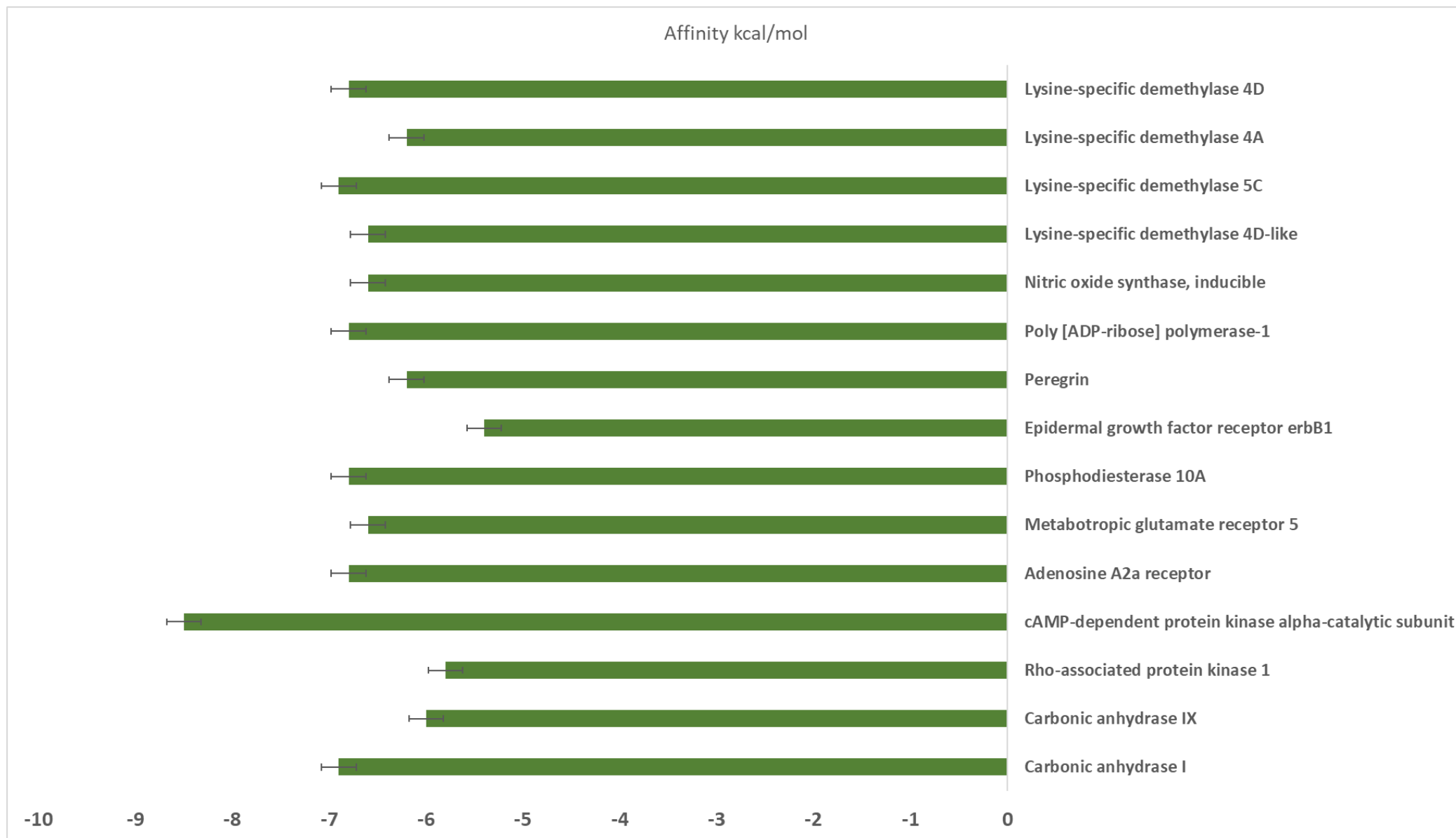
$\Delta G_{\text{average}}$ - энергия взаимодействия, R - газовая постоянная, T - абсолютная температура, K - константа связывания

Ландау Л., & Лифшиц Е. (1976). Теоретическая физика. Том V. Статистическая физика, часть 1. книга

В качестве методологии был использован метод “слепой способ”

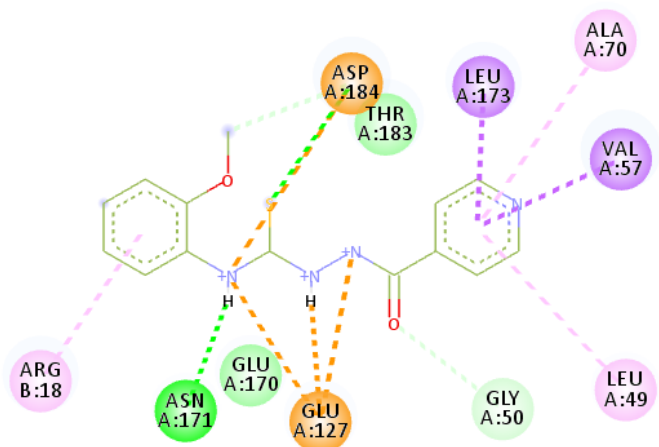
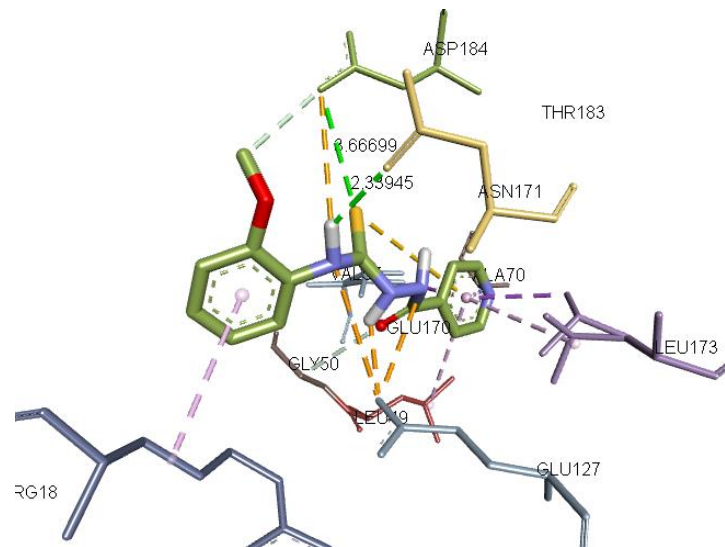
Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.

Полученные энергетические значения комплексообразования для соединения 1. с топ 15 мишенями



cAMP-dependent protein kinase alpha-catalytic subunit

Соединения 1.

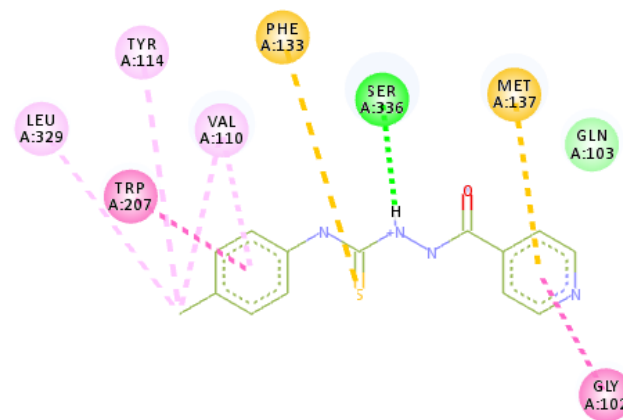
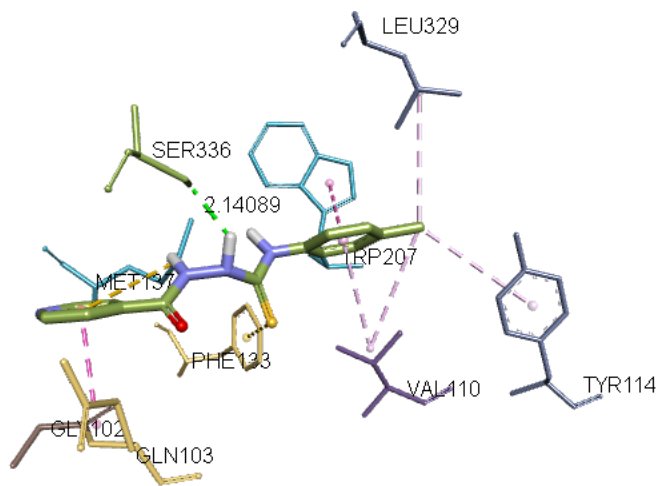


Interactions

- van der Waals
- Salt Bridge
- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

Prostanoid EP3 receptor

Соединения 2.

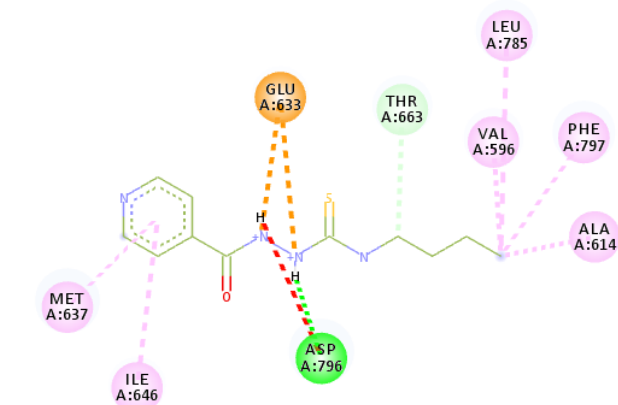
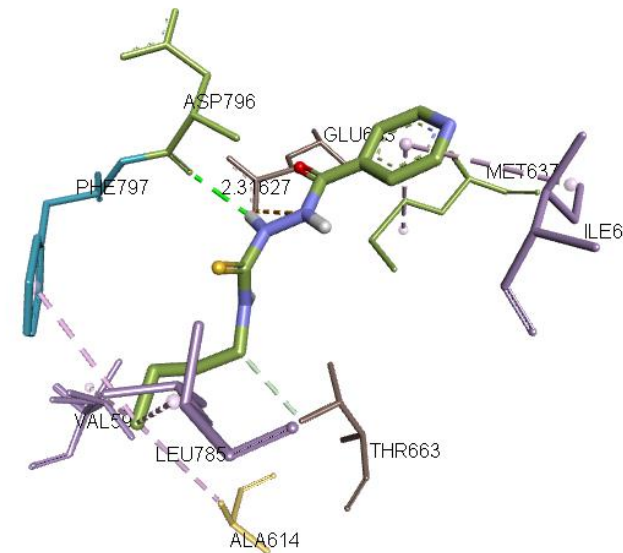


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi T-shaped
- Amide-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Macrophage colony stimulating factor receptor

Соединения 3.

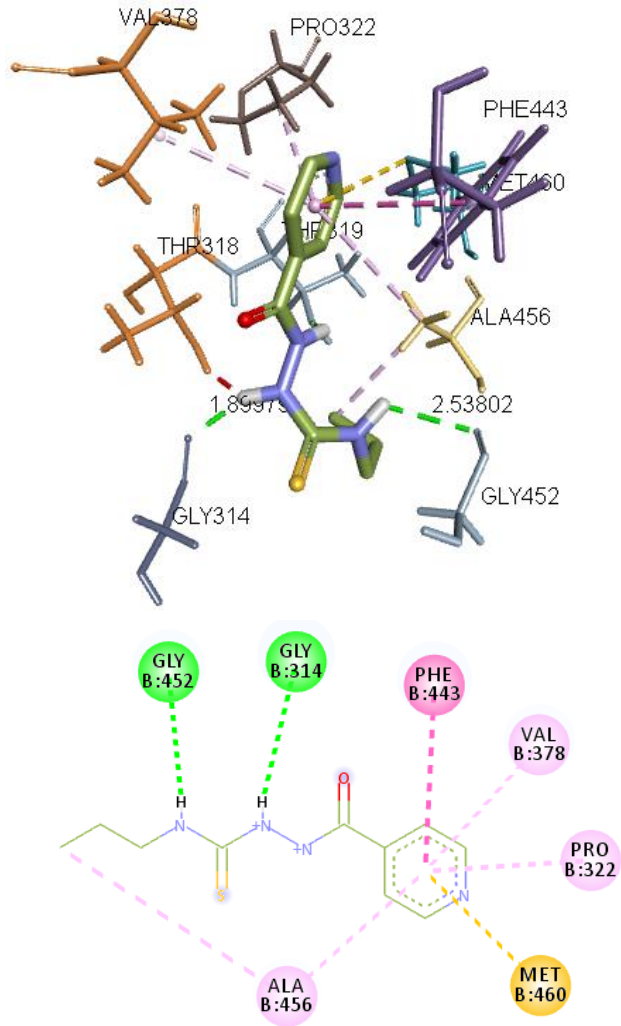


Interactions

- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Cytochrome P450 11B1

Соединения 4.



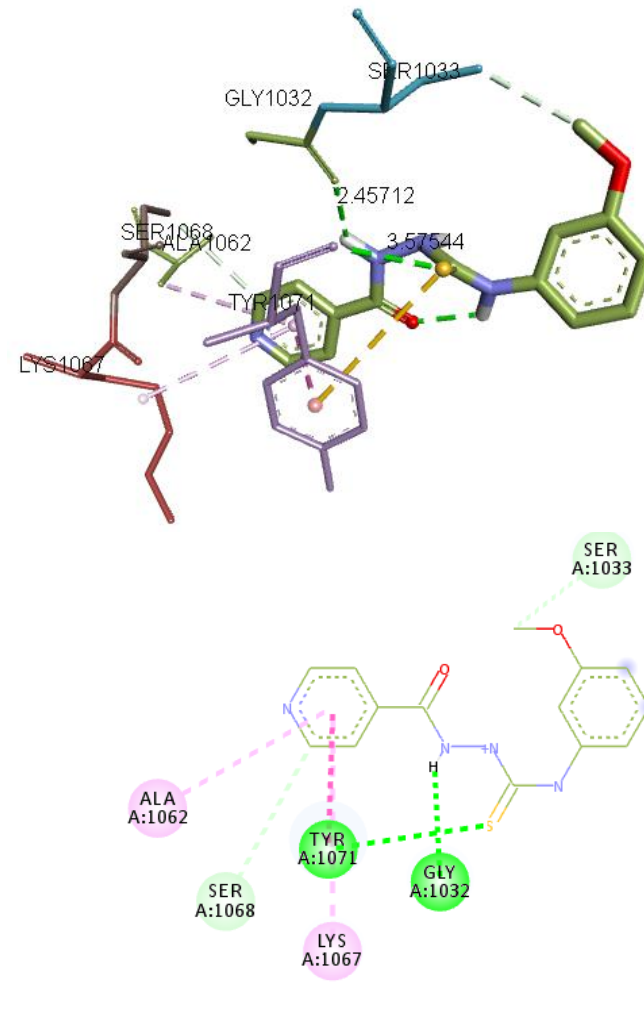
Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked

- Alkyl
- Pi-Alkyl

Tankyrase-2

Соединения 5.



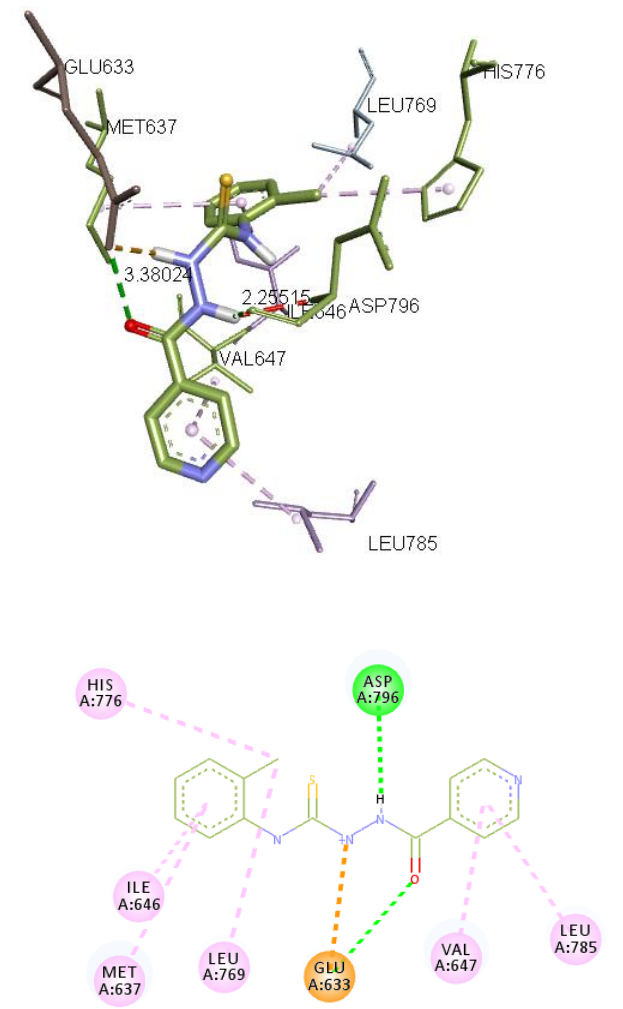
Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur

- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

Macrophage colony stimulating factor receptor

Соединения 6.



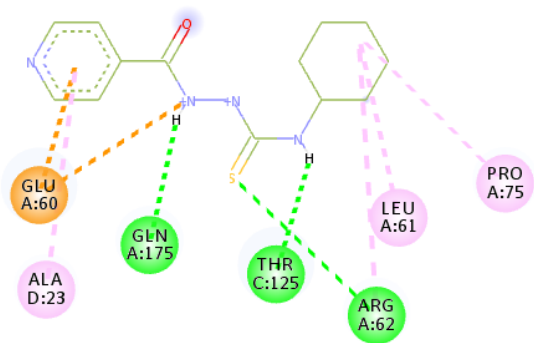
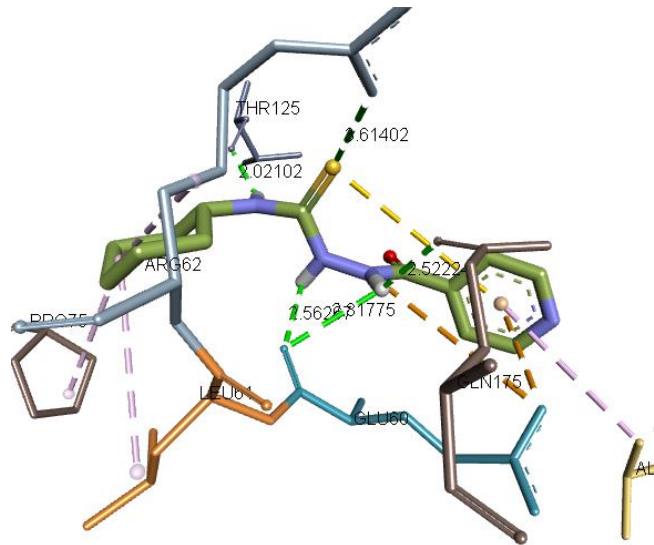
Interactions

- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor

- Alkyl
- Pi-Alkyl

Carbonic anhydrase IX

Соединения 7.

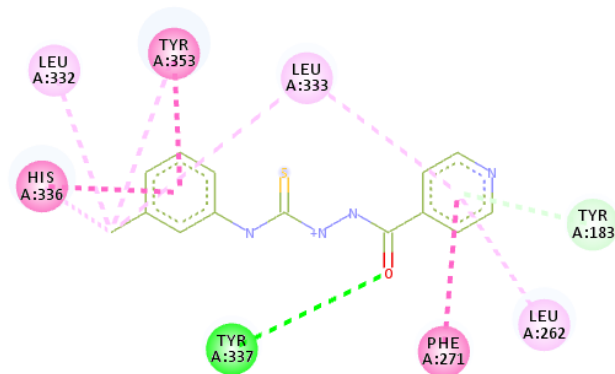
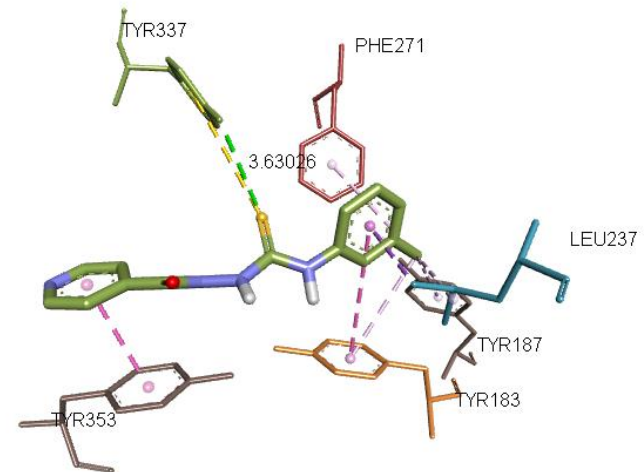


Interactions

- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Carbonic anhydrase IX

Соединения 8.

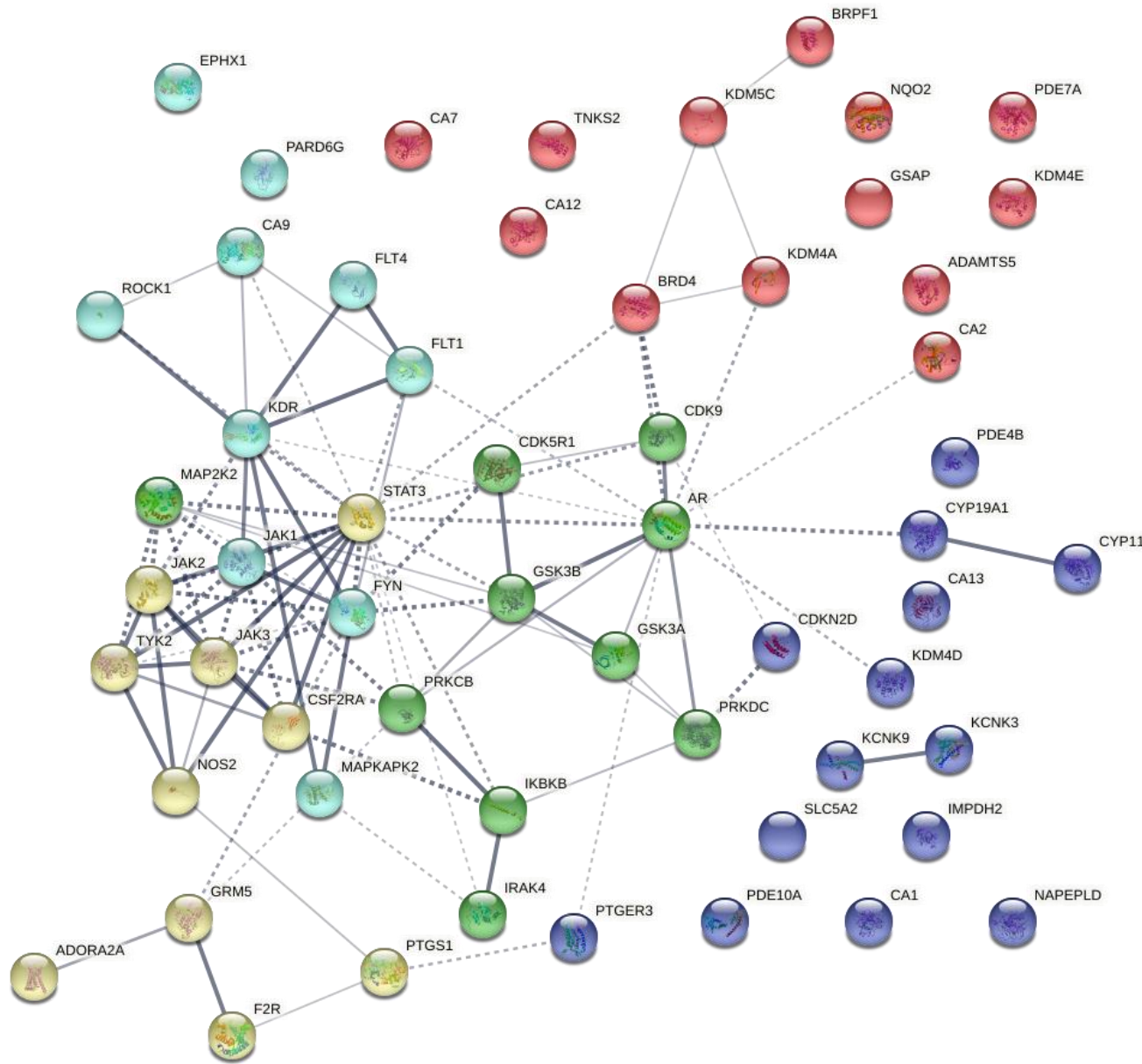


Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Результаты исследования

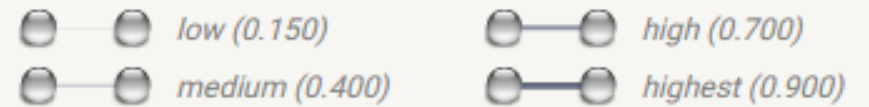
| Соединения | Выявленная мишень | PDB ID | Энергия связывания ккал/моль | Константа связывания | Возможное действие | Тип действия | PMID: | TTD |
|-----------------|--|--------|------------------------------|----------------------|--|--------------|--------------------|--------|
| 1. Соединение 1 | cAMP-dependent protein kinase alpha-catalytic subunit- | 3ovv | -8,53±0,42 | 1,6X10 ⁶ | Противоопухолевое | Ингибитор | 30258407, 26687711 | T61744 |
| 2. Соединение 2 | Prostanoid EP3 receptor | 6m9t | -8.59±0,42 | 1,8 X10 ⁶ | повышение моторики ЖКТ, снижение глазного давления | Активатор | 28685234, 2176184 | T85467 |
| 3. Соединение 3 | Macrophage colony stimulating factor receptor | 6ig8 | -7.16±0,35 | 1,8 X10 ⁵ | Противоопухолевое и антиинфламаторное | Ингибитор | 19689368, 28716061 | T73097 |
| 4. Соединение 4 | Cytochrome P450 11B1 | 6m7x | -5.81±0,35 | 1,7 X10 ⁴ | Противоопухолевое | Ингибитор | 21103389 | T23145 |
| 5. Соединение 5 | Tankyrase_2 | 3u9h | -7.62±0,38 | 3,5 X10 ⁵ | Противоопухолевое | Ингибитор | 24975604 | T83059 |
| 6. Соединение 6 | Macrophage colony stimulating factor receptor | 6ig8 | -8.94±0,45 | 3,3 X10 ⁶ | Противоопухолевое и антиинфламаторное | Ингибитор | 19689368, 28716061 | T73097 |
| 7. Соединение 7 | Carbonic anhydrase IX | 5fl4 | -7.37±0,36 | 2,3 X10 ⁵ | Противоопухолевое | Ингибитор | 26230880 | T64567 |
| 8. Соединение 8 | Proteinase-activated receptor 1 | 3vw7 | -8.36±0,41 | 1,2 X10 ⁶ | Противоопухолевое | Ингибитор | 25007158 | T36483 |



Network Stats

57 number of nodes:
 100 number of edges:
 3.51 average node degree:
 0.37 avg. local clustering coefficient:
 32 expected number of edges:
 < 1.0e-16 PPI enrichment p-value:

Edge Confidence





Спасибо за внимание

Лаборатория структурной биоинформатики,
ИБМиФ РАУ

Адрес: ул. О. Эмина 123, 0051 Ереван, Армения

 +374 77 570 577

 boldlab@rau.am

 Bold Lab Rau

