

Virtual target screening for KY0211 inhibitor

Студент: Александр Худяков

*Руководитель: Елена Фёдорова
(Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия)*

Виртуальный скрининг

- Аналог биологического скрининга лиганд-белок
- Позволяет определить наиболее вероятные мишени для лигандов (и наоборот)
- Важная стадия в дизайне фармакологических препаратов

A Small Molecule that Promotes Cardiac Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells under Defined, Cytokine- and Xeno-free Conditions

Itsunari Minami,¹ Kohei Yamada,^{1,3,7} Tomomi G. Otsuji,^{1,4} Takuya Yamamoto,^{1,5} Yan Shen,^{1,3} Shinya Otsuka,^{1,3} Shin Kadota,^{1,2} Nobuhiro Morone,¹ Maneesha Barve,¹ Yasuyuki Asai,⁶ Tatyana Tenkova-Heuser,¹ John E. Heuser,¹ Motonari Uesugi,^{1,3,*} Kazuhiro Aiba,^{1,*} and Norio Nakatsuji^{1,4}

¹Institute for Integrated Cell-Material Sciences (WPI-ICeMS)

²Graduate School of Medicine

Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

³Institute for Chemical Research, Kyoto University, Kyoto 611-0011, Japan

⁴Institute for Frontier Medical Sciences

⁵Center for IPS Cell Research and Application (CIRA)

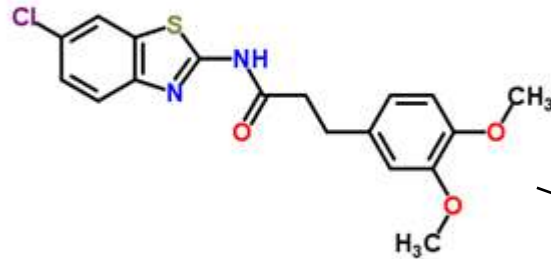
Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

⁶ReproCELL, Yokohama, Kanagawa 222-0033, Japan

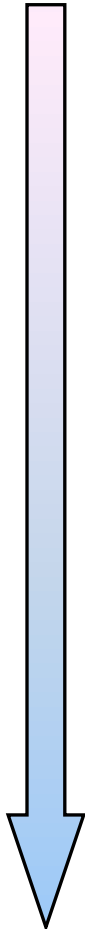
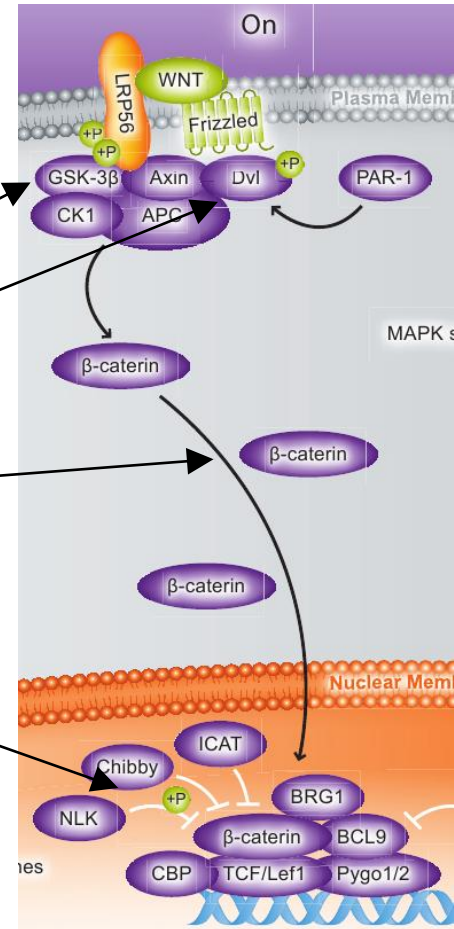
⁷Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan

*Correspondence: uesugi@scl.kyoto-u.ac.jp (M.U.), kaiba@icems.kyoto-u.ac.jp (K.A.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2012.09.015>



KY02111



Цель

Определить вероятную мишень ингибитора сигнального пути Wnt

Задачи

1. Выполнить докинг ингибитора с белками сигнального пути Wnt
2. Выполнить поиск потенциальных мишеней ингибитора с помощью системы PASS online
3. Выполнить докинг ингибитора с белками, предсказанными PASS

Pipeline

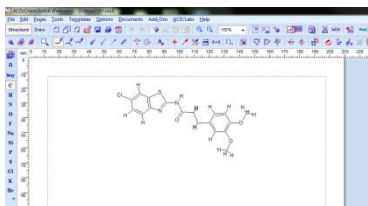
Input

target



Protein Data Bank

ligand



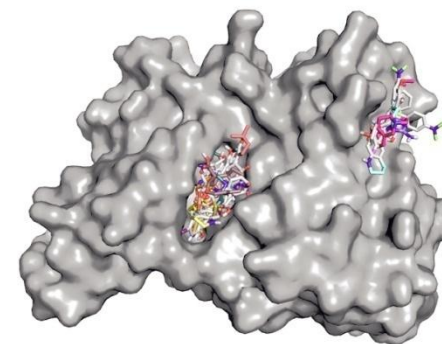
ChemSketch
Bable

Docking

- Определение сайта связывания
- Определение геометрии лиганда
- Расчёт оценочной функции

Visualisation

RasMol
PyMol



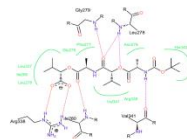
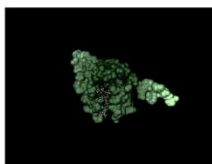
Docking

	LeadIT	Hex
Стоимость	Free for 2 + 4 weeks	Free
Процессор	CPU	CPU/GPU
Радиус мишени	30 Å	Молекула
Преимущества	Высокое разрешение	Скорость работы

LeadIT

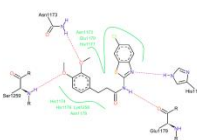
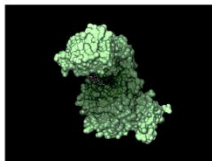
LeadIT score

DISHVELLED



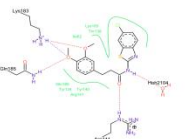
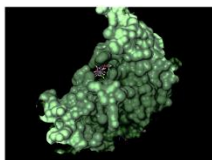
-17.74

TANKIRASE



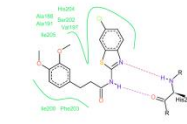
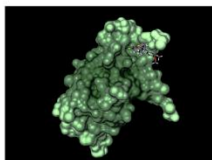
-21.95

GSK3beta



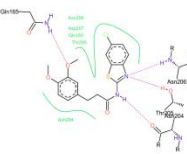
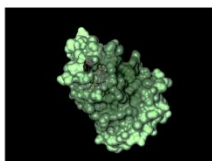
-18.78

PYGO1



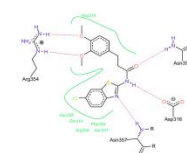
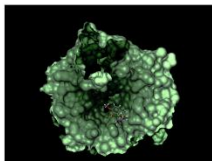
-13.66

BCL9



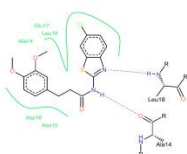
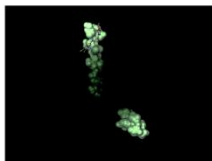
-14.64

beta-TrCP



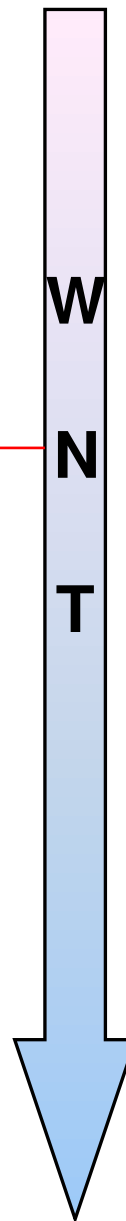
-20.00

TCF



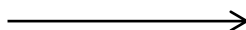
-8.00

W
N
T



HEX

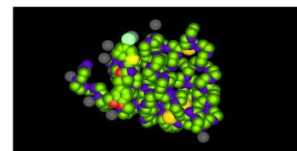
Предсказание активности лиганда с помощью сервиса PASS online



Докинг с потенциальными мишенями

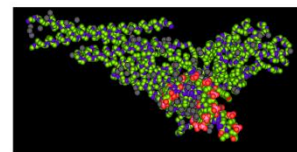
0,638	0,085	Mucomembranous protector
0,558	0,011	Transcription factor STAT3 inhibitor
0,519	0,004	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fgr inhibitor
0,516	0,013	Mediator release inhibitor
0,544	0,045	Gastrin inhibitor
0,604	0,119	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,493	0,022	Transcription factor STAT inhibitor
0,459	0,019	Neuropeptide Y2 antagonist
0,491	0,066	CYP2C8 inhibitor
0,492	0,085	Calcium channel (voltage-sensitive) activator
0,415	0,029	Retinoic acid metabolism inhibitor
0,409	0,027	Antiparkinsonian
0,404	0,041	Anthelmintic (Nematodes)
0,372	0,019	Calpain inhibitor
0,456	0,107	Taurine dehydrogenase inhibitor
0,405	0,067	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,341	0,010	Orexin receptor 1 antagonist
0,363	0,033	Transcription factor inhibitor
0,374	0,045	Cell adhesion molecule inhibitor

betaTrCP



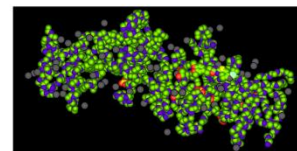
-317.45

STAT3



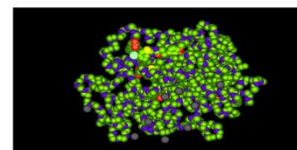
-306.61

FGR



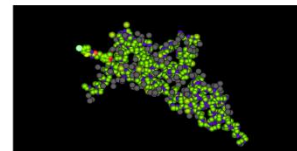
-206.07

CYP2C8



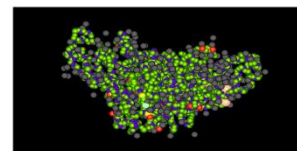
-368.01

CAV1.2



-37.42

CAPN8



-194.98

Результаты

- Среди белков сигнального пути Wnt наименьшим значением оценочной функции обладает beta-TrCP (β -transducin repeats containing protein)
- Среди результатов предсказания PASS наименьшим значением оценочной функции обладают белки STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и CYP2C8 (Cytochrome P450)

