

COVID-19'a Karşı FDA Onaylı İlaçların Sanal Tarama (İlaç Yeniden Konumlandırma – *Drug Repurposing*) Çalışmaları

Prof. Dr. Serdar DURDAĞI

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı
Hesaplamalı Biyoloji ve Moleküler Simülasyonlar Laboratuvarı

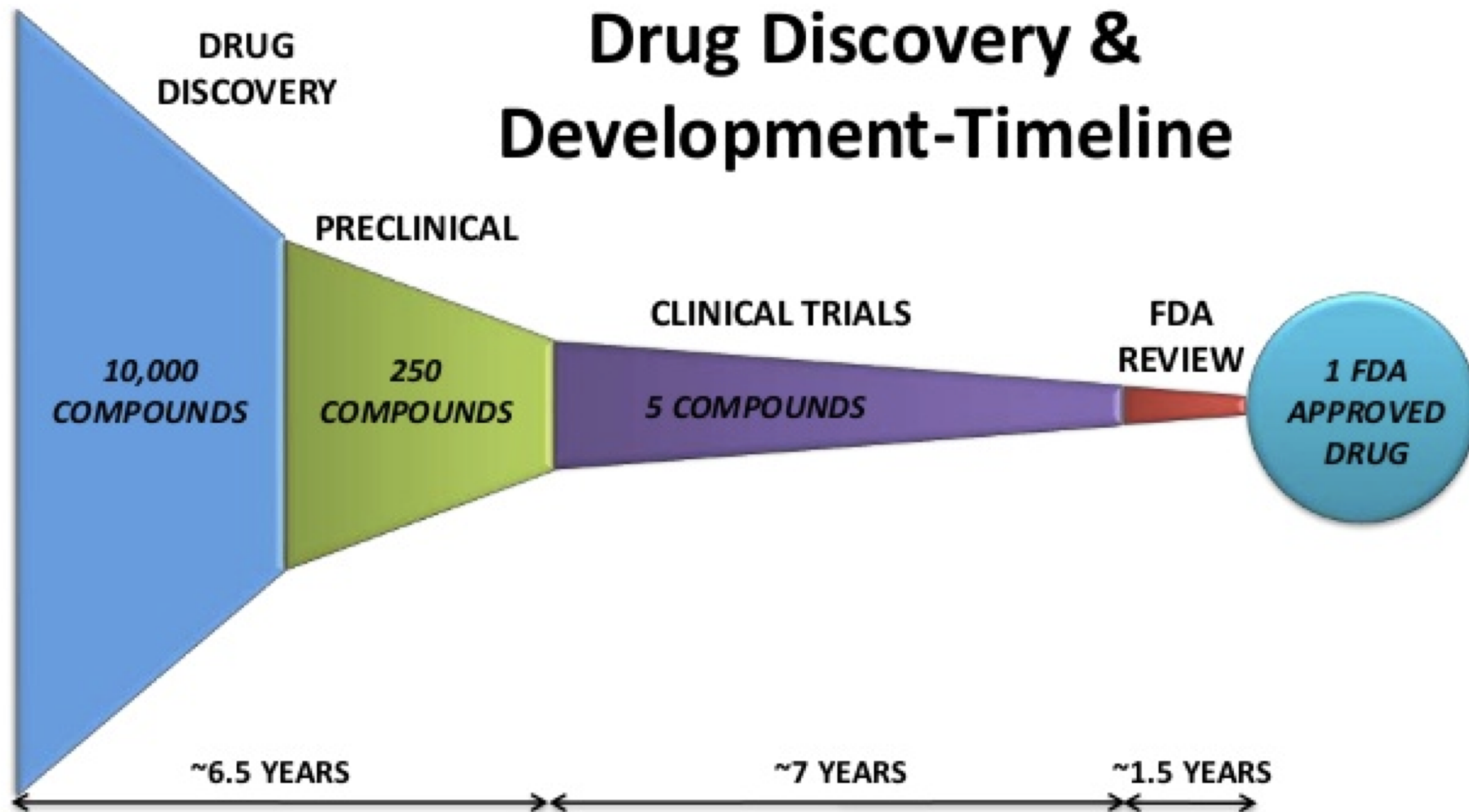
durdagilab.com

serdar.durdagi@med.bau.edu.tr

Sunum Planı

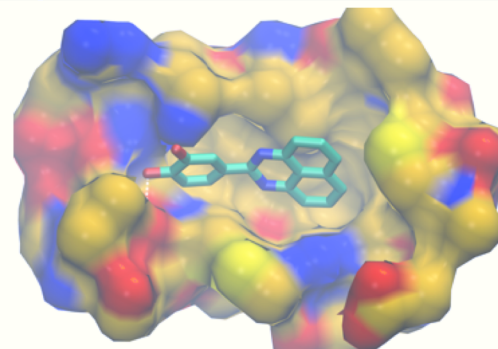
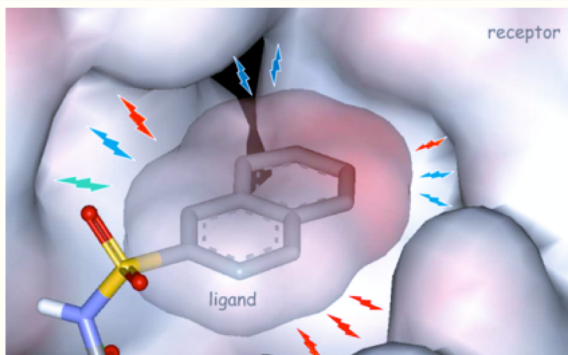
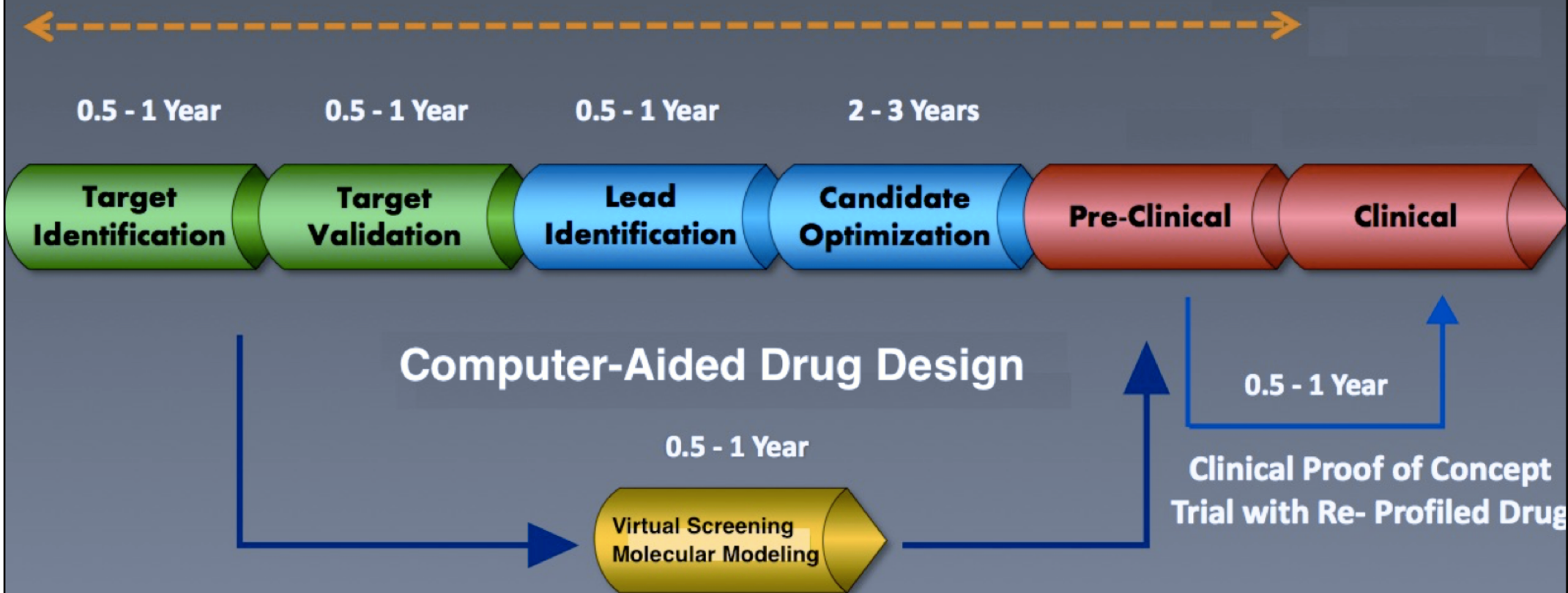
- İlaç Geliştirme Çalışmalarında Moleküler Modelleme ve Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
- SARS-CoV-2 Yaşam Döngüsü ve İlaç Tasarımı için Hedef Proteinler
- İlaç Yeniden Konumlandırma Çalışmaları
- Sonuçlar
- Devam Eden ve Planlanan Çalışmalar

Drug Discovery & Development-Timeline



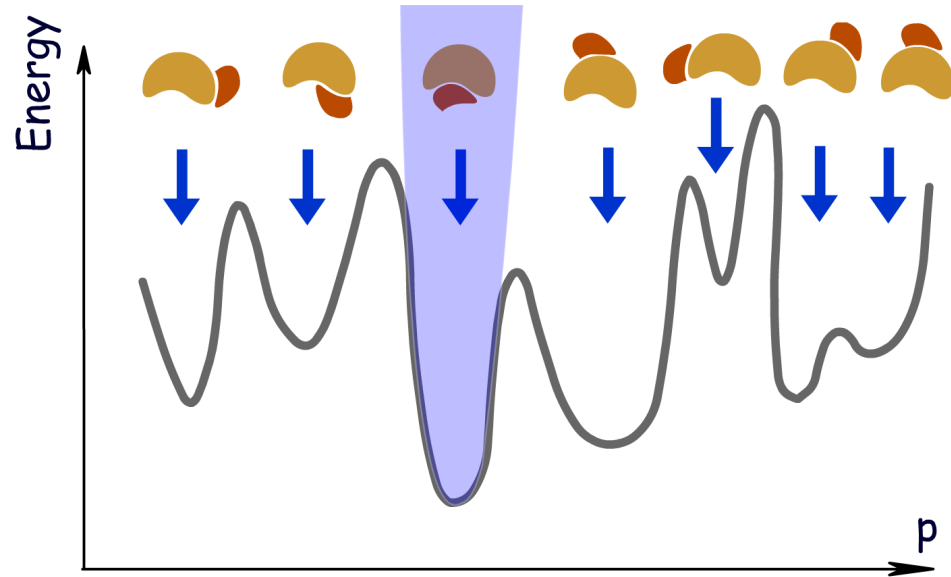
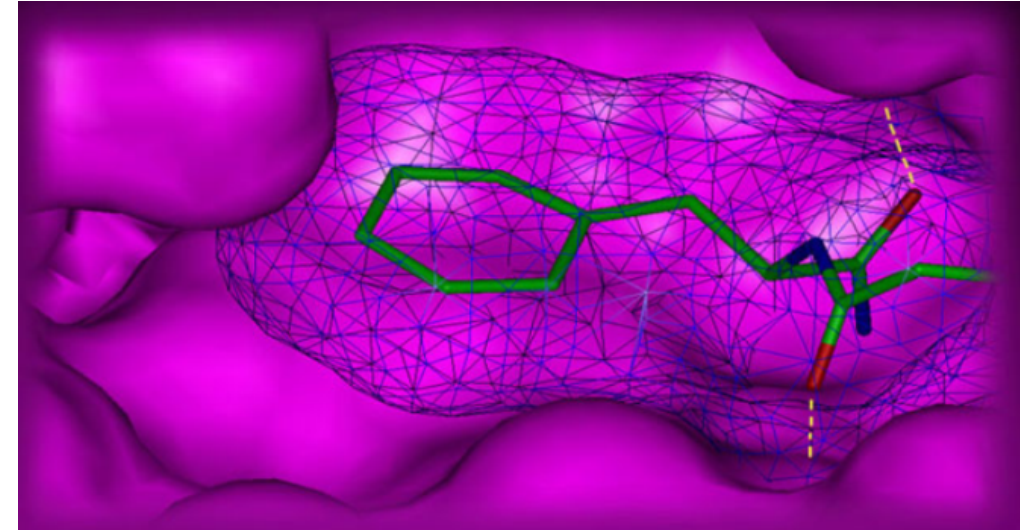
Computer-Aided Drug Design- CADD

Traditional Drug Discovery



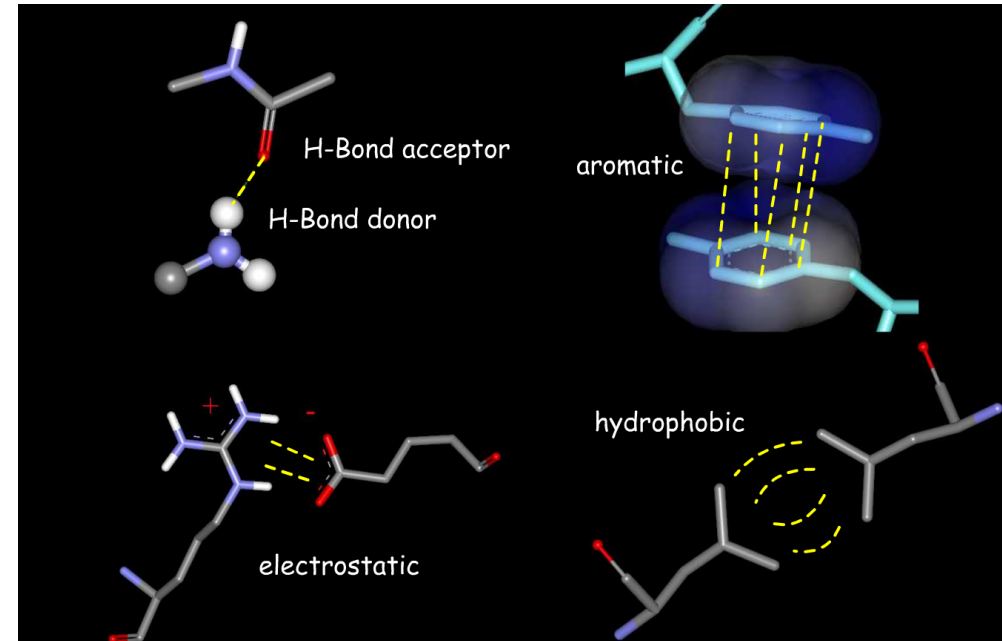
Moleküler Kenetlenme (Docking)

- Moleküler Kenetlenme (Docking), etkileşen iki molekülün (protein/ligant, protein/protein) en düşük enerjili bağlanma modlarının bulunması metodudur.
- Ligandın proteinin bağlanma paketi içerisinde en düşük enerjili konformasyonu araştırılır ve skorlanır.

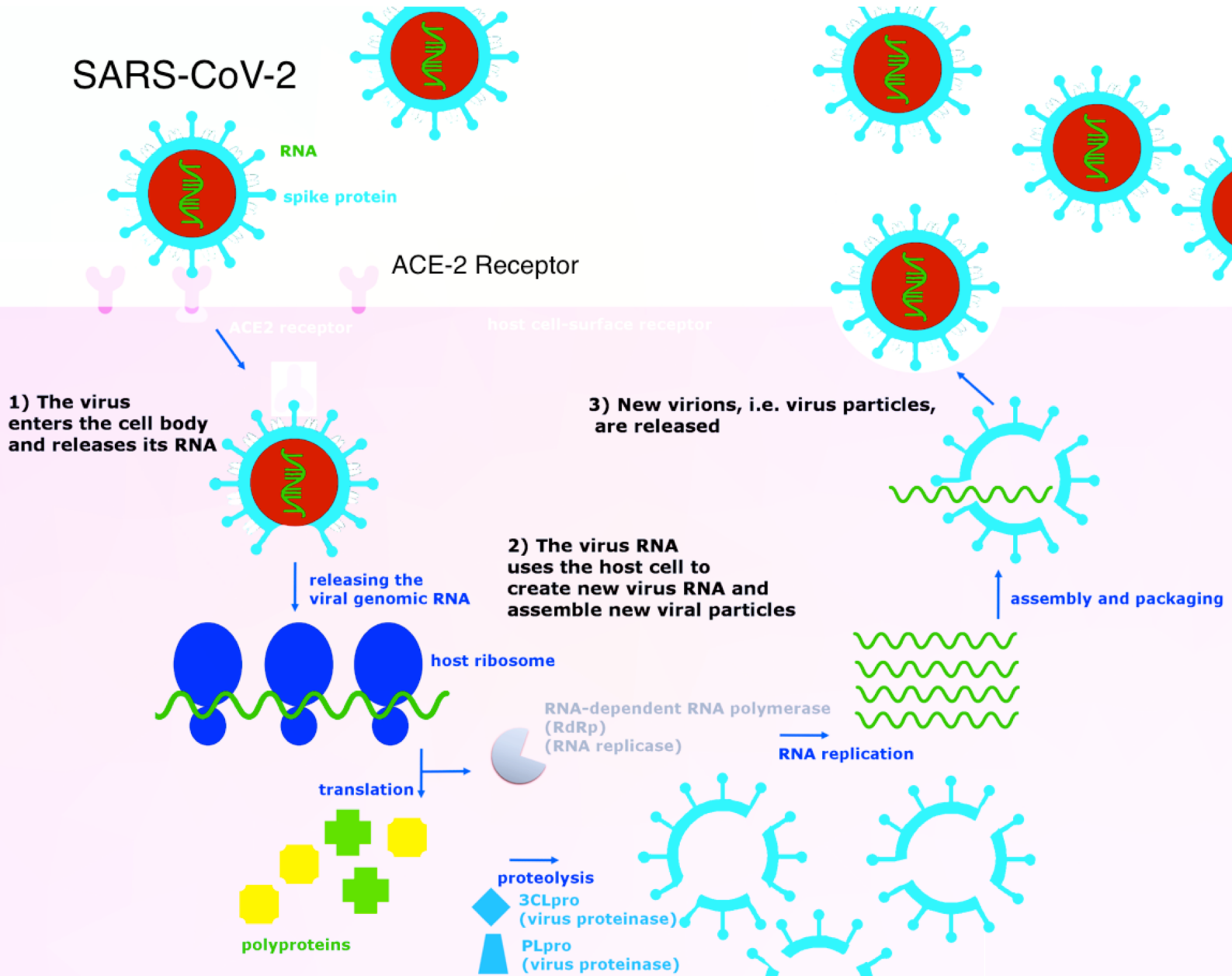


$$\Delta G_{bind} = \Delta G_0 + \Delta G_{H-bonds} \sum_{H-bonds} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{ionic} \sum_{ionic} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{arom} \sum_{arom} f(\Delta r, \Delta \alpha) +$$

$$\Delta G_{lipo} \sum_{lipo} |A_{lipo}| + \Delta G_{rot} N_{rot}$$



SARS-CoV-2 Yasam Döngüsü ve İlaç Tasarımı için Hedef Proteinler



1. Virüs hücre içersine ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) reseptörü ile yüzeyinde bulunan Spike Protein (S Protein) kısmı ile etkileşerek girer ve RNA'sını hücre içersine bırakır.

Viral hücre yüzeyinde glikoprotein yapıda olan S proteini, virüsün tutunması ve konak hücreye girişinde önem arz eden yapısal bir proteindir.

2. Virüs RNA'sı, yeni virüs RNA'sını oluşturmak ve yeni viral partikülleri birleştirmek için konakçı hücreyi kullanır.

3. Hücrede olgunlaşan virüsler hücre membranından ayrılırlar.

Sanal Tarama (Drug Repurposing)

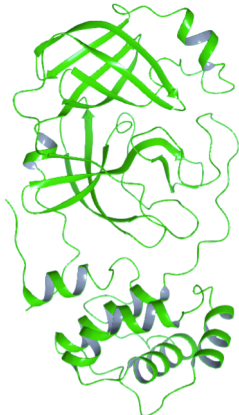
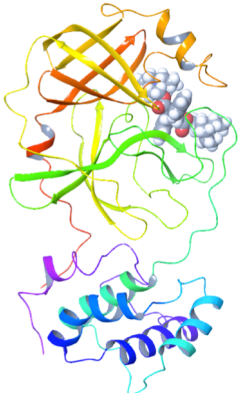
SARS-CoV-2 Main Protease

SARS-CoV-2 spike receptor bound with ACE2

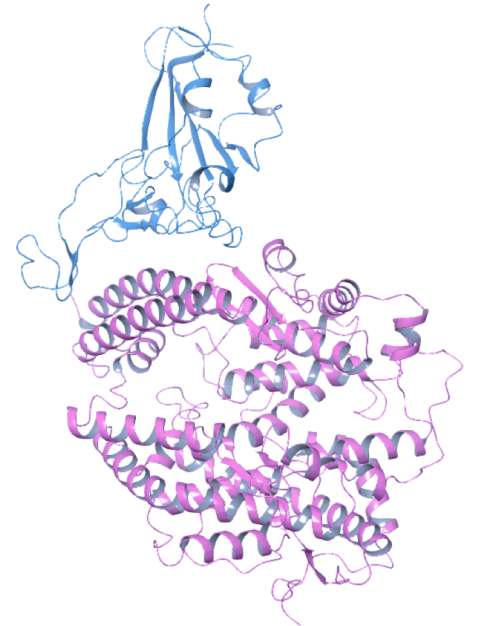
(PDB: 6M0J)

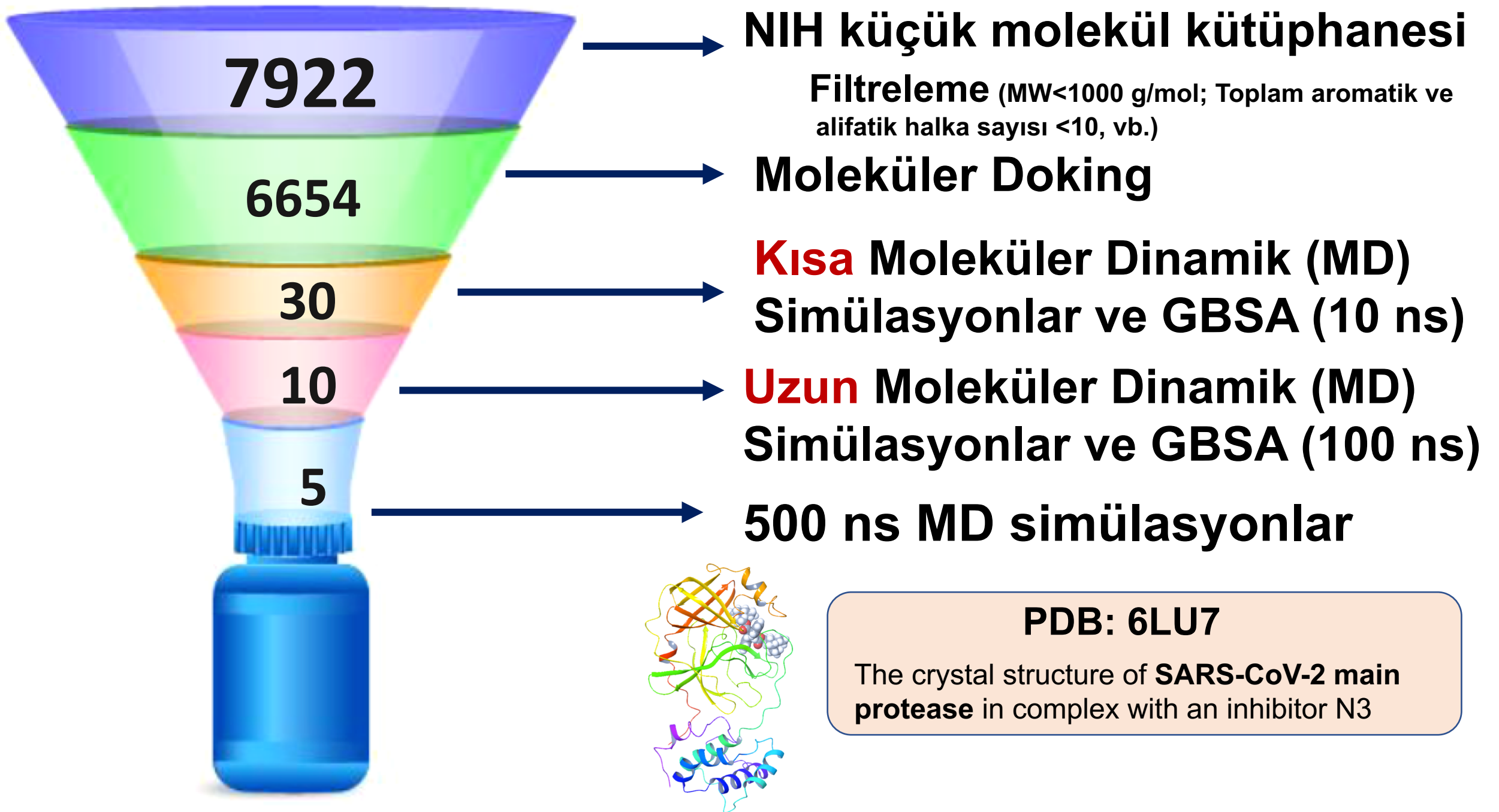
Ligant-bagli
Main protease
(PDB: 6LU7)

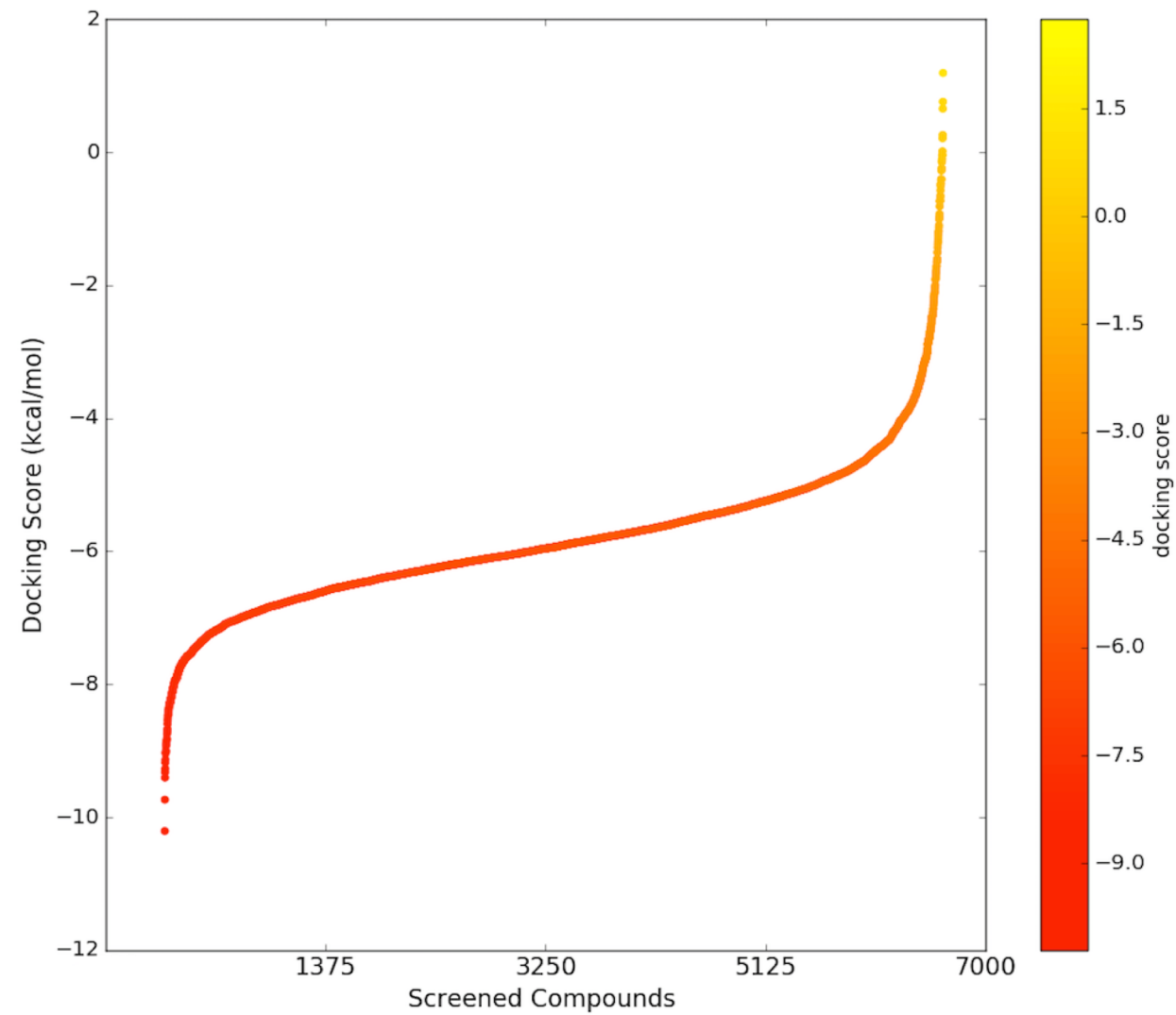
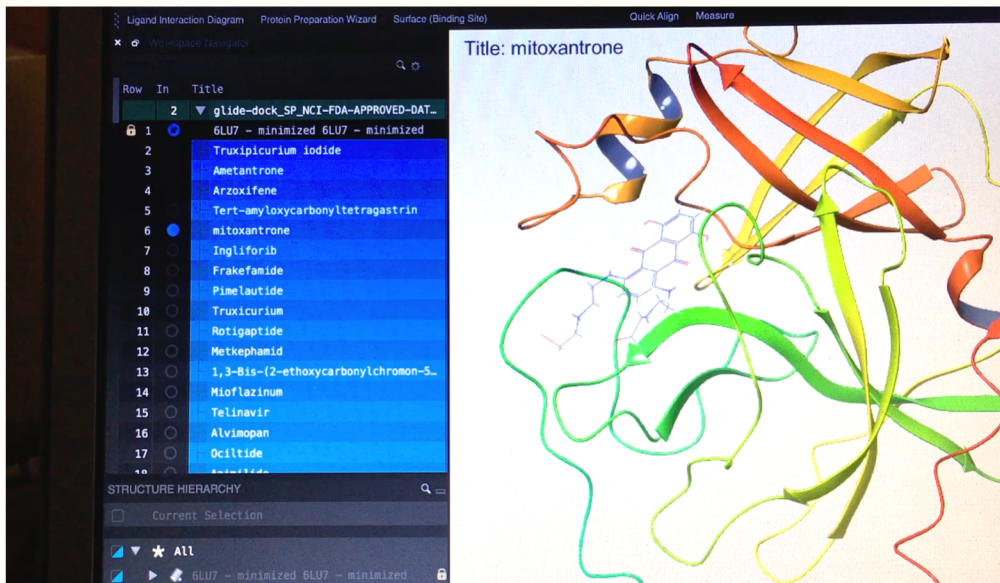
Ligant-bagli olmayan
Main protease
(PDB: 6M03)

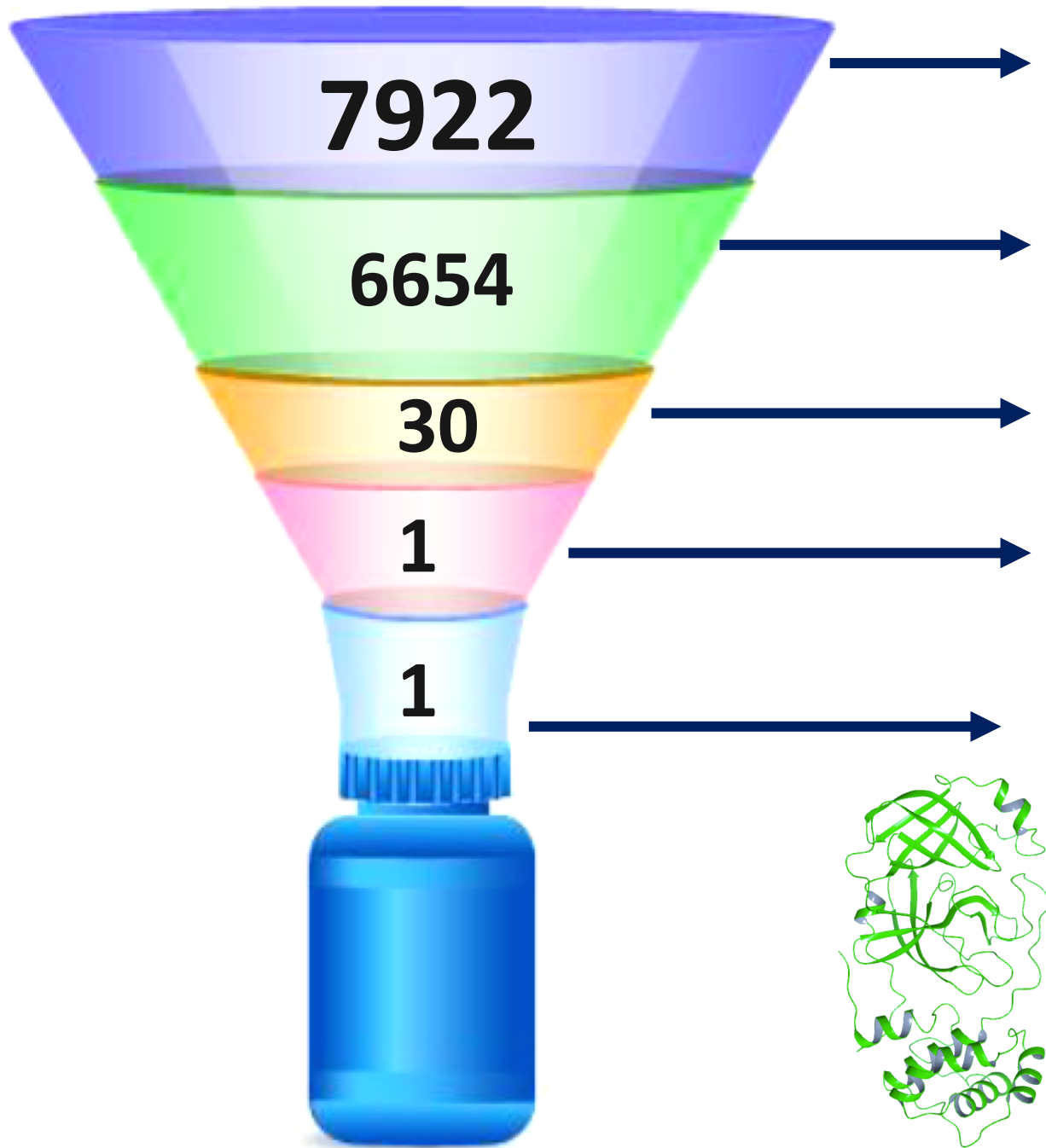


7922 x 3 (23766)
molekülün taranması









NIH küçük molekül kütüphanesi

Filtreleme (MW<1000 g/mol; Toplam aromatik ve alifatik halka sayısı <10, vb.)

Moleküler Doking

Kısa Moleküler Dinamik (MD) Simülasyonlar ve GBSA (10 ns)

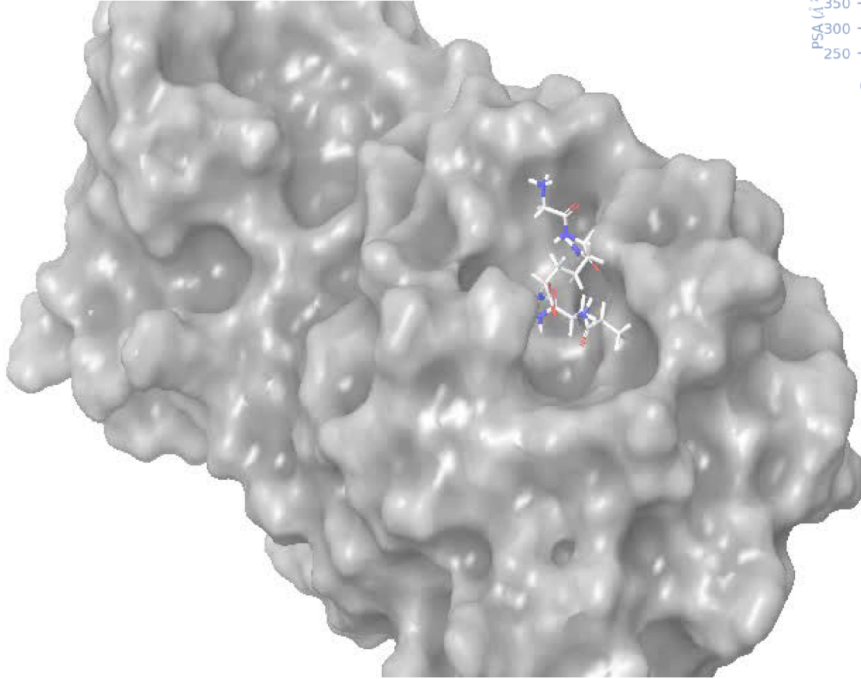
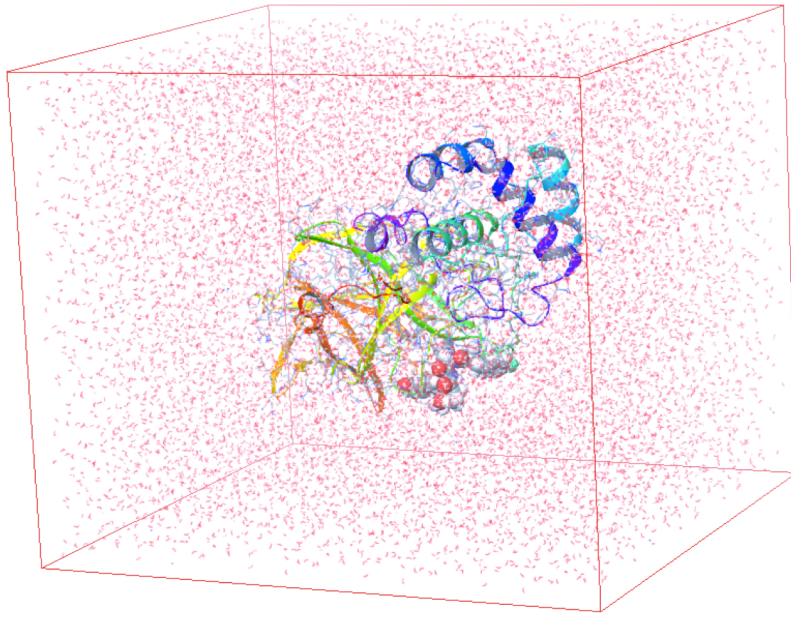
Uzun Moleküler Dinamik (MD) Simülasyonlar ve GBSA (100 ns)

500 ns MD simülasyonlar

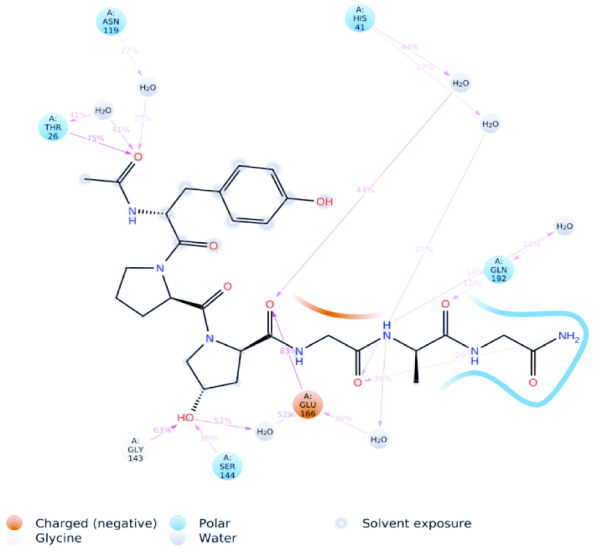
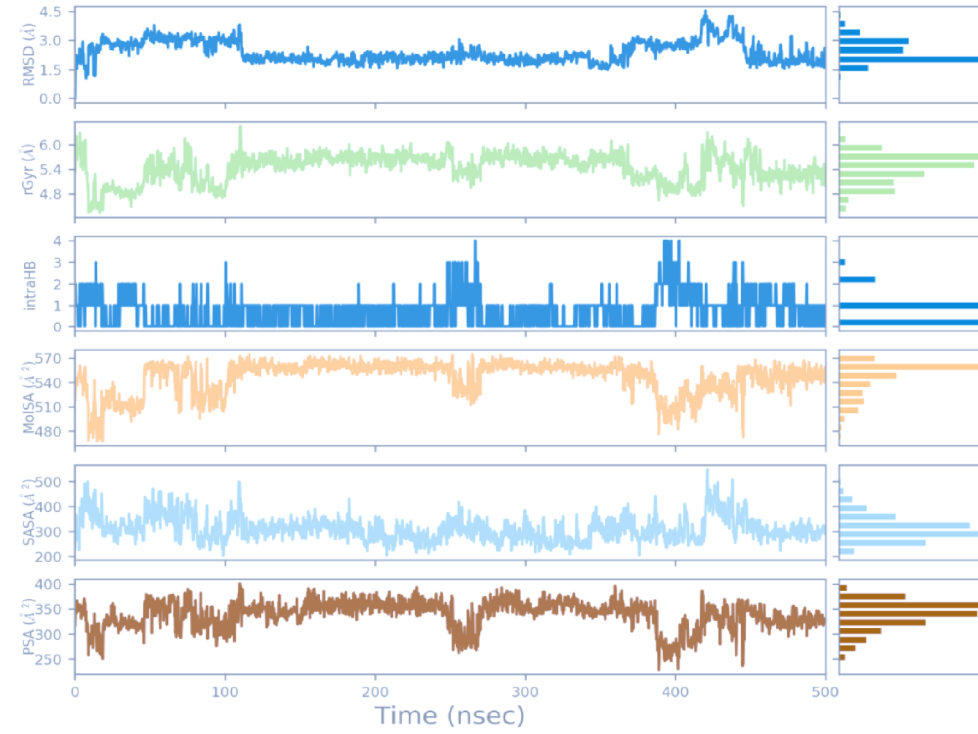


PDB: 6M03

The crystal structure of SARS-CoV-2 main protease without inhibitor

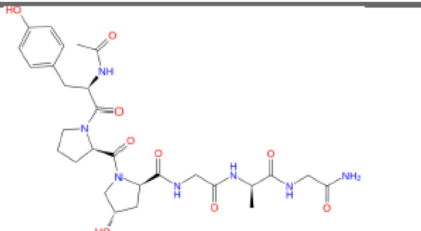
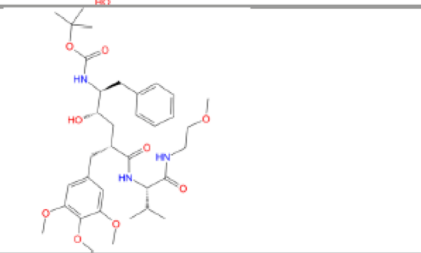
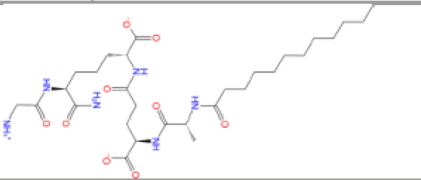
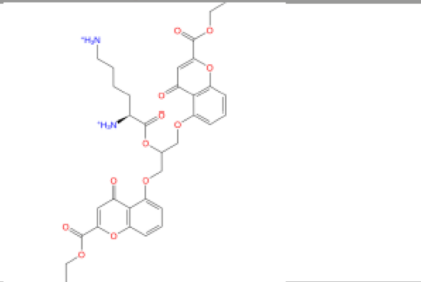
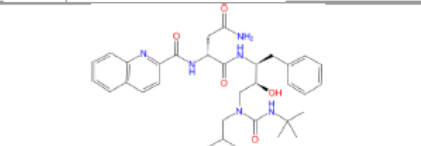
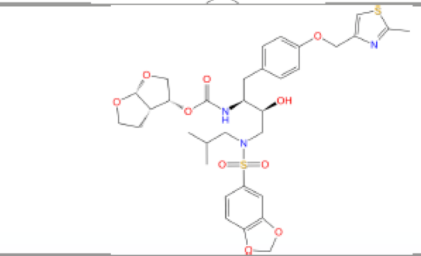


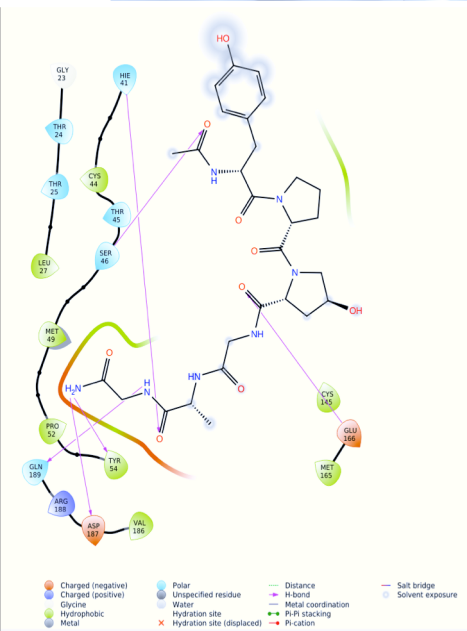
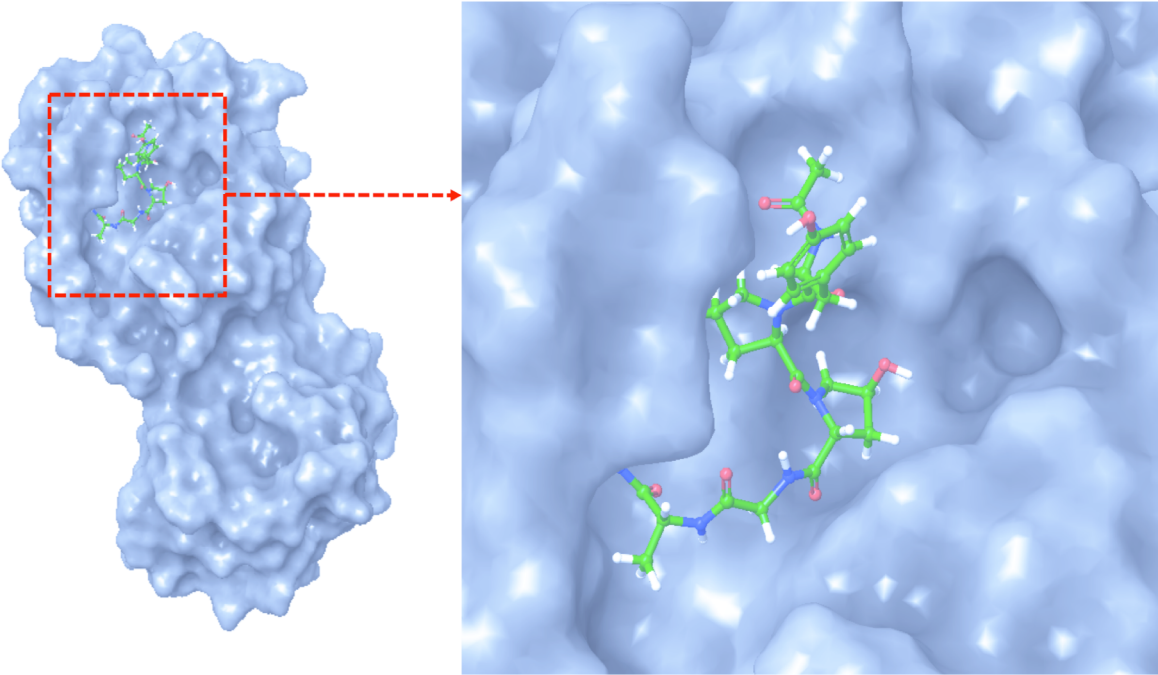
Ligand Properties



Simülasyon suresince trajektori analizleri:

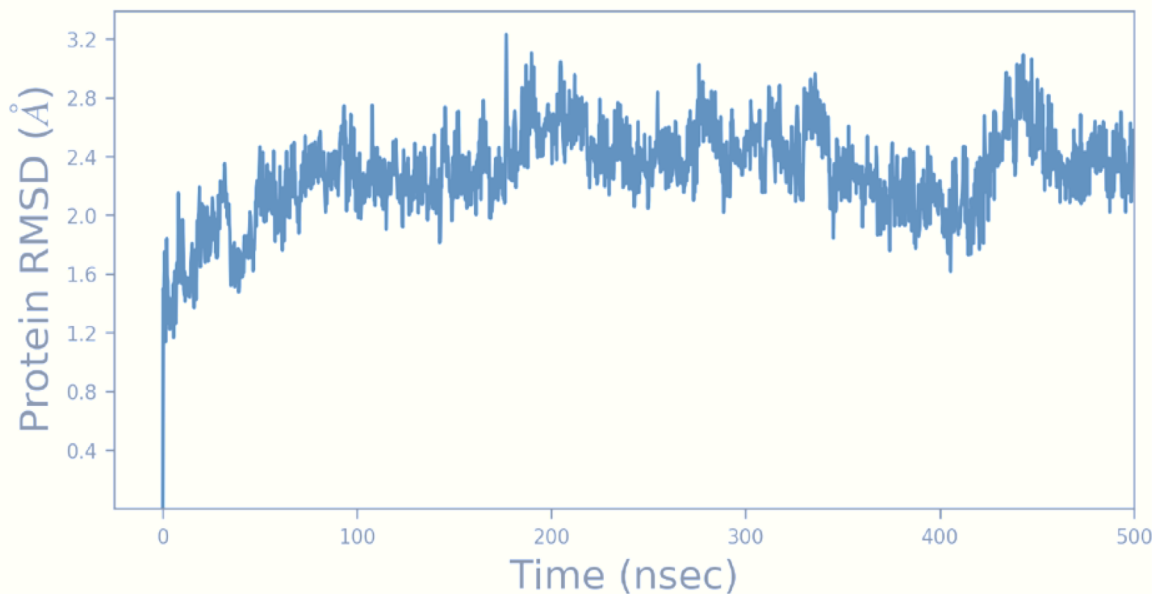
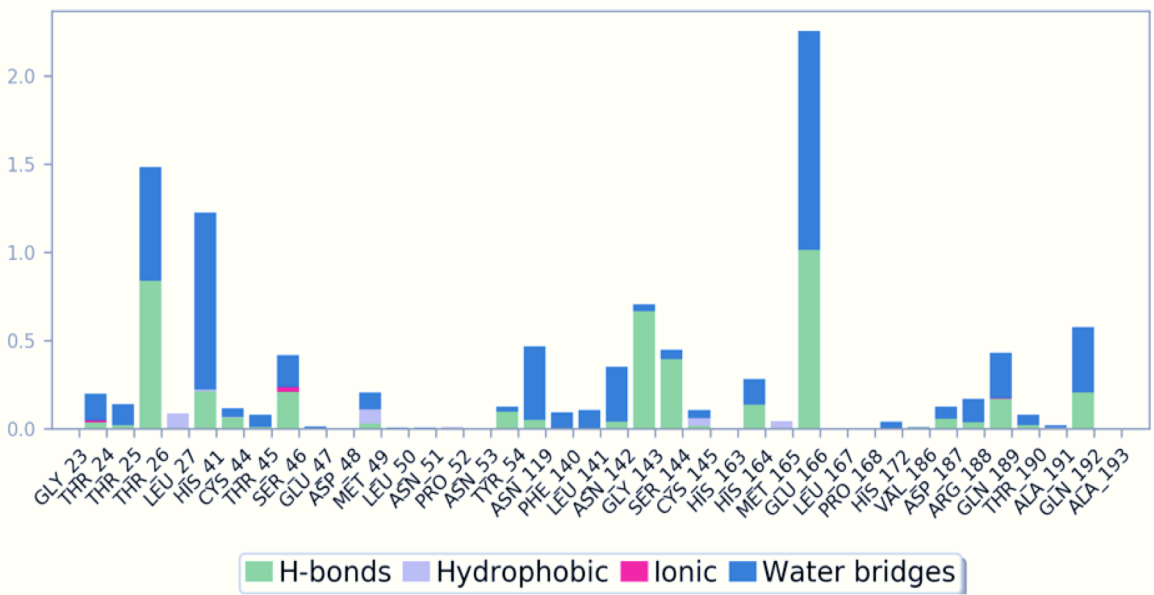
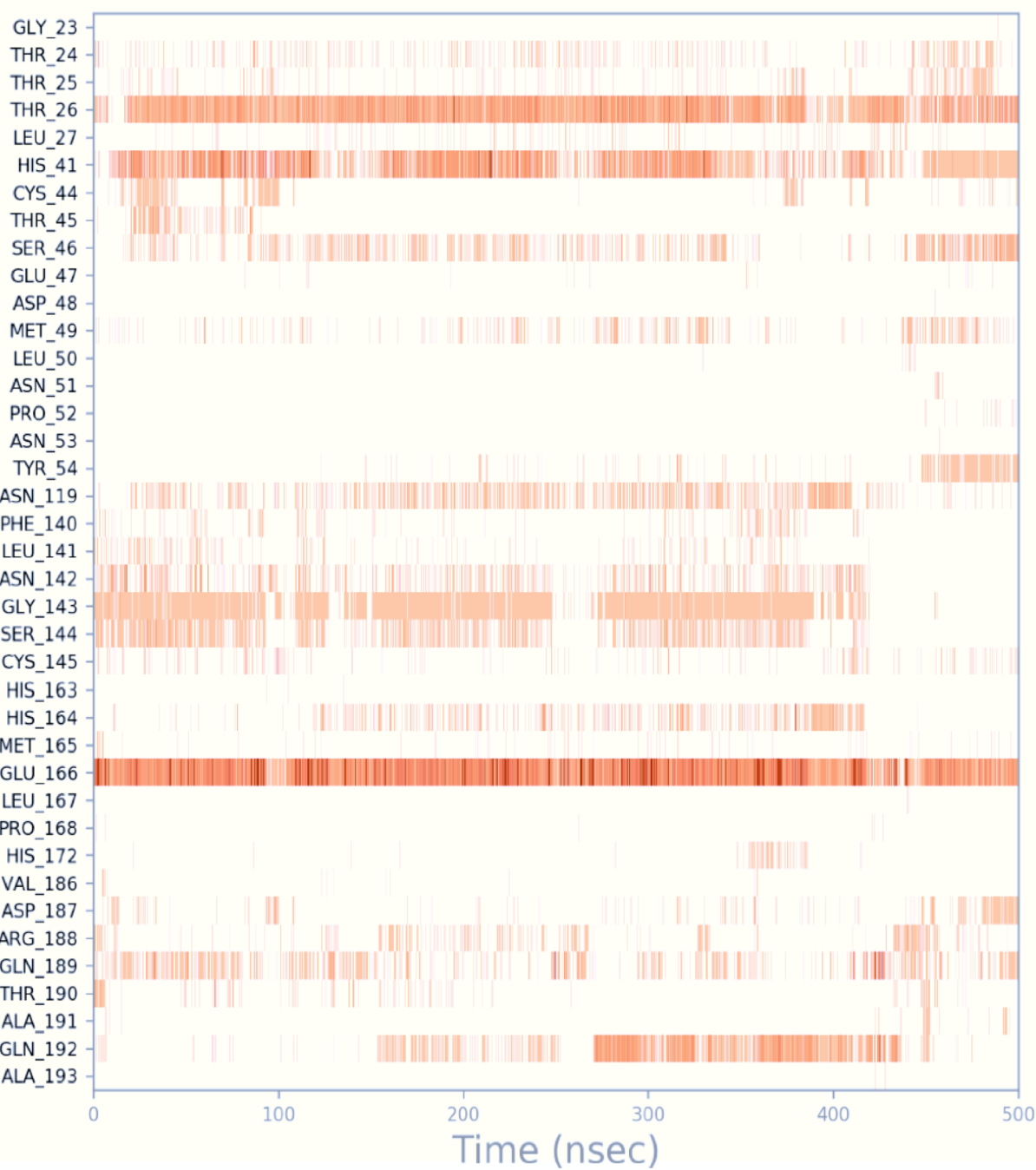
- Protein ve ligant'a ait yapısal ve dinamiksel değişimlerin analizleri
- Serbest Enerji Hesapları (MM/GBSA – Generalized Born Surface Area) Analizleri (10 ve 100 ns için 1000 frame, 500 ns için 2000 frame)

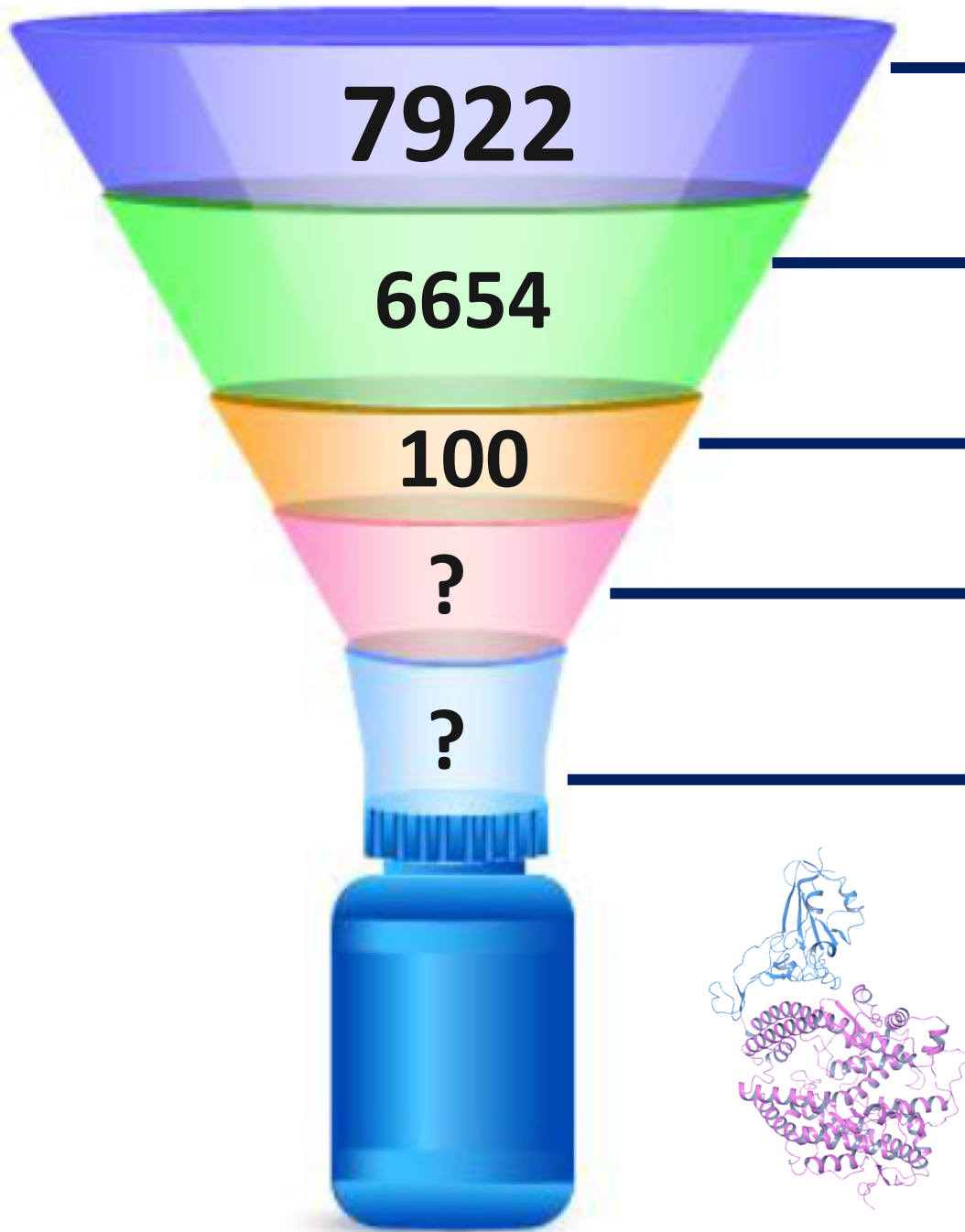
Compounds	2D Structures	MM/GBSA (kcal/mol)	Mechanism of Action
Rotigaptide		-87.87	Rotigaptide (ZP-123) is a drug under clinical investigation for the treatment of cardiac arrhythmias – specifically atrial fibrillation.
Lasinavir		-80.59	HIV Protease inhibitor
Pimelautide		-76.17	Immunostimulant. Pimelautide Built-in Adjuvants Associated with an HIV-1-Derived Peptide
1,3-Bis-(2-ethoxycarbonylchromon-5-yloxy)-2-(lysiloxy)propane		-74.65	Orally-active pro-drug of disodium cromoglycate (DSCG). DSCG is a commonly used anti-asthmatic medicine
Telinavir		-80.92	HIV Protease inhibitor
Brecanavir		-74.06	Aspartic protease inhibitor for the treatment of HIV



ROTIGAPTIDE'in Main Protease Baglanma Paketinde Lokasyonu

ROTIGAPTIDE molekülünün SARS-CoV-2 Main Proteaz Enziminde Moleküler Dinamik (MD) Simülasyon Sonuçları





NIH küçük molekül kütüphanesi

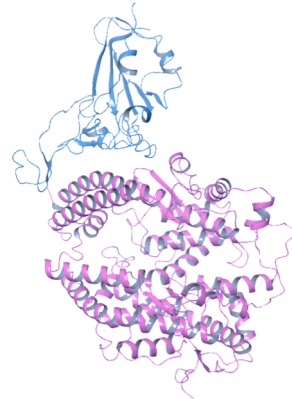
Filtreleme (MW<1000 g/mol; Toplam aromatik ve alifatik halka sayısı <10, vb.)

Moleküler Doking

Kısa Moleküler Dinamik (MD)
Simülasyonlar ve GBSA (10 ns)

Uzun Moleküler Dinamik (MD)
Simülasyonlar ve GBSA (100 ns)

500 ns MD simülasyonlar



PDB: 6M0J

Crystal structure of SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain bound with ACE-2

Sonuçlar

- Bu sanal ilaç yeniden konumlandırma çalışmasında NIH veri tabanından FDA onaylı ve klinik faz çalışmaları devam 7922 molekül kullanıldı. Sanal tarama için SARS-CoV-2 main proteazin apo ve holo formları kullanıldı.
- Her kenetlenme simülasyonundan ilk 30 bileşik başlangıçta kısa (10 ns) MD simülasyonlarına tabi tutuldu ve ortalama bağlanma enerjileri MM / GBSA yöntemi kullanılarak hesaplandı.
- MM/GBSA skoru yüksek olan moleküller uzun (100 ns) MD simülasyonlara alındı. Toplamda yaklaşık 2 μ s MD simülasyon yapıldı.
- Hem doking skorlar hem de MM/GBSA skor karşılaştırmaları hedef proteinin holo formunun sanal ilaç tarama çalışmaları için daha uygun bir seçim olduğunu gösterdi.
- Bu sayısal hesaplamalar, 6 bileşiğin COVID-19 main proteaz inhibitörleri olarak kabul edilebileceğini göstermiştir: Lasinavir, Brecanavir, Telinavir, Rotigaptid, 1,3-Bis- (2-etoksikarbonilkromon-5-iloksi) -2- (lysiloksi) propan ve Pimelautide.
- Bu bileşikler klinik olarak test edilebilir ve simülasyon sonuçları doğrulanırsa, COVID-19'da kullanılmaları düşünülebilir.

Devam eden alıřmalar

- SARS-CoV-2 Main Proteaz 500-ns uzun MD simülasyonların detaylı analizleri
- SARS-CoV-2-Spike Protein/ACE-2 MD simülasyonlar ve analizleri
- Belirlenen moleküllerin preklinik ve klinik alışmaları

Teşekkür

- Bu çalışmadaki simülasyonların bir kısmı **Bahçeşehir Üniversitesi** Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) kapsamınca desteklenen cihazlar ile gerçekleştirilmiştir.
- Prof. Dr. Türker Kılıç, Dr. Timuçin Avşar, Dr. Enes Kotil, Dr. Hasan Demirci ve tüm DurdağıLab üyelerine, bilimsel katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

ChemRxivTM

doi.org/10.26434/chemrxiv.12032712.v1

Screening of Clinically Approved and Investigation Drugs as Potential Inhibitors of COVID-19 Main Protease: A Virtual Drug Repurposing Study

Serdar Durdagi, Busecan Aksoydan, Berna Dogan, Kader Sahin, Aida Shahraki

Submitted date: 26/03/2020 • Posted date: 26/03/2020

Licence: CC BY-NC-ND 4.0

Citation information: Durdagi, Serdar; Aksoydan, Busecan; Dogan, Berna; Sahin, Kader; Shahraki, Aida (2020): Screening of Clinically Approved and Investigation Drugs as Potential Inhibitors of COVID-19 Main Protease: A Virtual Drug Repurposing Study. ChemRxiv. Preprint.

<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12032712.v1>