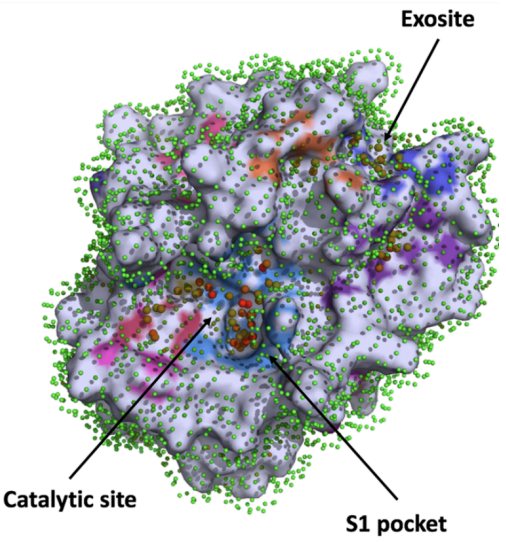
Jak software z Matfyzu napomáhá v boji (nejen) s onemocněním COVID-19

Počítačové metody jsou dnes nedílnou součástí procesu hledání nových léčiv, zvláště pak v tzv. racionálním vývoji léčiv. Zde je snaha identifikovat funkční sloučeniny s ohledem na znalost struktur a funkcí, molekulárních cílů, které jsou v systému narušovány, nebo které naopak zdravé procesy narušují. Libovolný proces lze na molekulární úrovni chápat jako provázaný systém interakcí, kdy jedna molekulární interakce umožní další, tvořící biochemickou kaskádu. Chápeme-li smysl jednotlivých interakcí, můžeme navrhovat molekuly, které by kaskádu přerušili a inhibovali tak daný proces. V případě virů může jít o proces vniknutí viru do buňky, nebo proces replikace v buňce. Zde je cílem identifikace malých molekul, tzv. ligandů, které se navážou na konkrétní molekulu a tím buď znemožní samotný proces replikace viru nebo znemožní interakci s hostitelským organismem, což ve výsledku vede k deaktivaci viru v organismu.

Ligandy lze nejlépe identifikovat, když známe strukturu cílové molekuly, typicky proteinu, a optimálně přímo strukturu aktivního místa, kam by se daný ligand mohl navázat. Právě v tomto procesu pomáhá nástroj P2Rank [1] vyvinutý na Matematicko-fyzikální fakultě UK ve spolupráci s Přírodovědeckou fakultou UK. Tento nástroj je schopen pro vstupní proteinovou strukturu identifkovat místa na povrchu proteinu, které jsou s vysokou pravděpodobností schopny vázat nespecifikovanou malou molekulu. Znalost těchto tzv. aktivních míst, pak umožňuje procházet knihovny malých molekul a počítačově testovat, zda konkrétní molekula je schopná se v identifikovaném aktivním místě udržet, a tedy hrát roli ligandu, který by mohl modulovat funkci daného protein. P2Rank je nástroj založen na strojovém učení, který se dokáže z velké trénovací sady známých protein-ligand komplexů naučit, jaké vlastnosti typicky mají místa na povrchu proteinů, které jsou schopny vázat ligand a tuto znalost pak aplikuje v procesu identifikace aktivních míst. Nástroj je k dispozici jako webový server PrankWeb [2], kdy uživatel může zadat cílový protein a za několik okamžiků vidět predikované aktivní místa přímo na zadané struktuře, nebo jako samostatná aplikace umožňující predikci ve velkém měřítku, např. na celém proteomu příslušného organismu.P2Rank je volně přístupný, ve srovnání s dalšími open access nástroji tohoto typu vede k výrazně lepším predikcím a je lehce použitelný. To umožňuje jeho okamžité využití akademickými týmy z celého světa, jak lze pozorovat na příkladu hledání látek aktivních proti viru SARS-CoV-2.

Koronaviry jsou RNA viry, které nesou svoji genetickou informaci v dlouhém vlákně RNA z nějž syntetizují dlouhý polyprotein, který je následně štěpen tzv. proteázami na jednotlivé proteiny. Některé z těchto proteinů pak tvoří transkripčně-replikační komplex, jiné formují virion, obal, který chrání genetickou informaci viru.



P2Rank byl využit např. ve studiích identifikující aktivní místa na hlavní proteáze viru [3, 4] ve snaze identifikovat ligandy, které by se do těchto míst mohly vázat a tak znemožnit štěpení virového polyproteinu do jednotlivých

konstituentních proteinů. Další studie [5,6] využily P2Rank k mapování tzv. spike proteinu, který SARS-CoV-2 používá k navázání a vstupu do hostitelské buňky. V dalších studiích [7,8] byl P2Rank využit pro pochopení způsobu interakce a navržení ligandů cílící aktivní místa proteinů replikačně-transkripčního komplexu. Takové sloučeniny by pak mohly vést k zabránění replikace viru v buňce. Všechny zmíněné cíle pak byly s pomocí P2Ranku studovány a použity firmou IBM při vývoji frameworku CogMol [9]. Tento framework si klade za cíl využít metody hlubokého strojového učení pro rychlou identifikaci potenciálních aktivních sloučenin při výskytu nových epidemií, přičemž SARS-CoV-2 je první taková epidemie.

P2Rank je ovšem obecný nástroj a jeho aplikace se neomezuje pouze na SARS-CoV-2 jak ukazují další studie, které P2Rank používají. To může podtrhnout i spolupráce s evropskou proteinovou databankou PDBe, největším repozitářem struktur na světě sídlícím v Evropském bioinformatickém institiutu EBI, s kterým P2Rank sdílí predikce o zhruba 130.000 strukturách uložených v PDB [10].

1. Krivák, Radoslav, and David Hoksza. "P2Rank: machine learning based tool for rapid and accurate prediction of ligand binding sites from protein structure." Journal of cheminformatics 10.1 (2018): 39.
2. Jendele, Lukas, et al. "PrankWeb: a web server for ligand binding site prediction and visualization." Nucleic acids research 47.W1 (2019): W345-W349.
3. Liang, Julia, et al. "Site mapping and small molecule blind docking reveal a possible target site on the SARS-CoV-2 main protease dimer interface." Computational Biology and Chemistry (2020): 107372
4. Singh, Natesh, et al. "Structure-based drug repositioning over the human TMPRSS2 protease domain: search for chemical probes able to repress SARS-CoV-2 Spike protein cleavages." European Journal of Pharmaceutical Sciences 153 (2020): 105495
5. Onawole, Abdulmujeeb T., et al. "COVID-19: CADD to the rescue." Virus Research (2020): 198022.
6. Shekhar, Nishant, et al. "In Silico Structure-Based Repositioning of Approved Drugs for Spike Glycoprotein S2 Domain Fusion Peptide of SARS-CoV-2: Rationale from Molecular Dynamics and Binding Free Energy Calculations." mSystems 5.5 (2020).
7. Bandyopadhyay, Suritra, et al. "Polypharmacology of some medicinal plant metabolites against SARS-CoV-2 and host targets: Molecular dynamics evaluation of NSP9 RNA binding protein." (2020).
8. Pandey, Preeti, et al. "Insights into the biased activity of dextromethorphan and haloperidol towards SARS-CoV-2 NSP6: in silico binding mechanistic analysis." Journal of Molecular Medicine (2020): 1-15.
9. Chenthamarakshan, Vijil, et al. "Target-specific and selective drug design for covid-19 using deep generative models." arXiv preprint arXiv:2004.01215 (2020).
10. "PDBe-KB: a community-driven resource for structural and functional annotations." *Nucleic Acids Research* 48, no. D1 (2020): D344-D353.