

РАЗРАБОТКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ С ПОМОЩЬЮ СУПЕРКОМПЬЮТЕРА

Конвейер разработки нового лекарства

Поиск среди десятков тысяч молекул

Тестирование *in vitro*: белок + субстрат + молекула

Тестирование на клеточных культурах

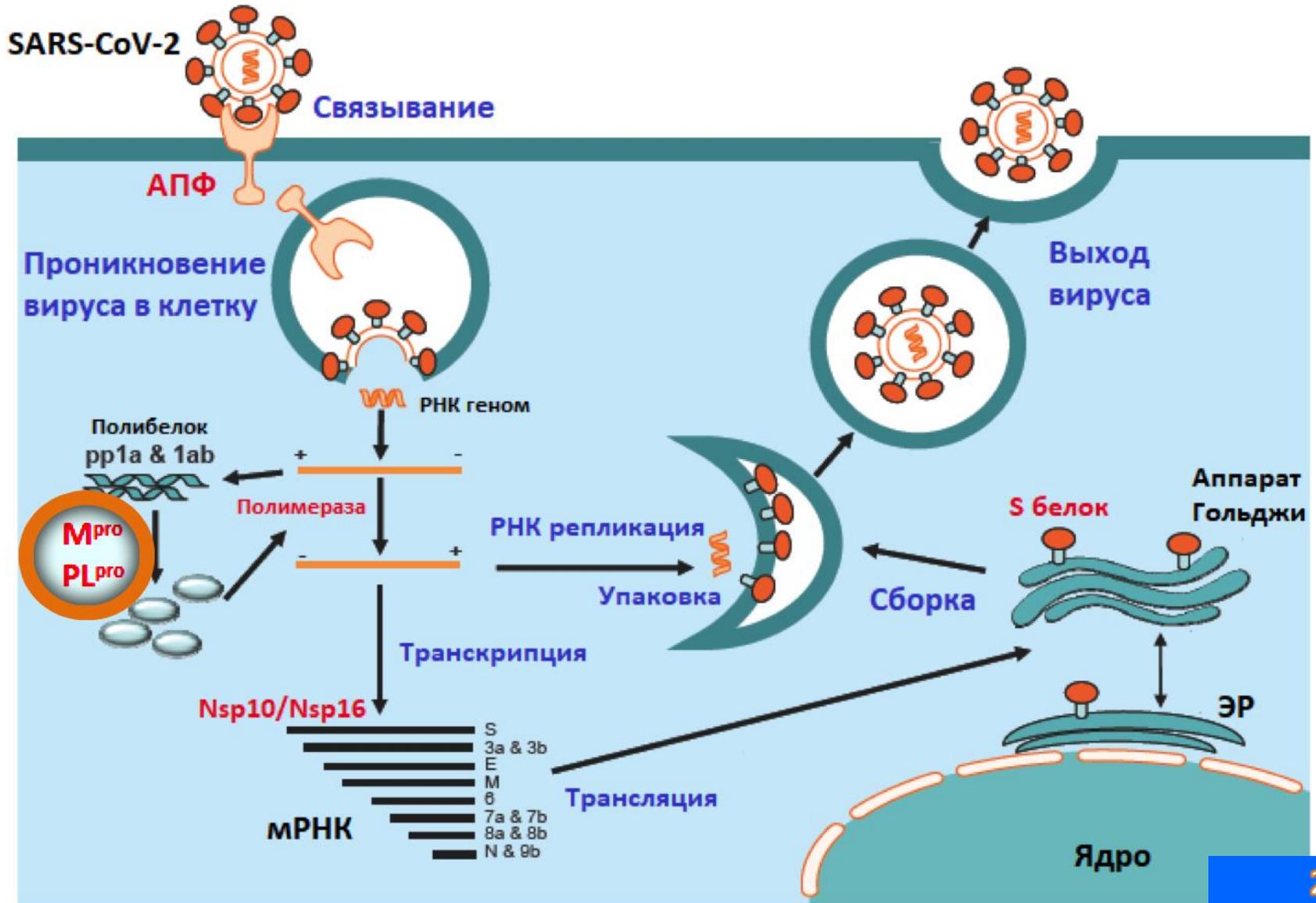
Доклинические испытания на животных

Большой % отсева соединений из-за токсичности

Клинические испытания на людях

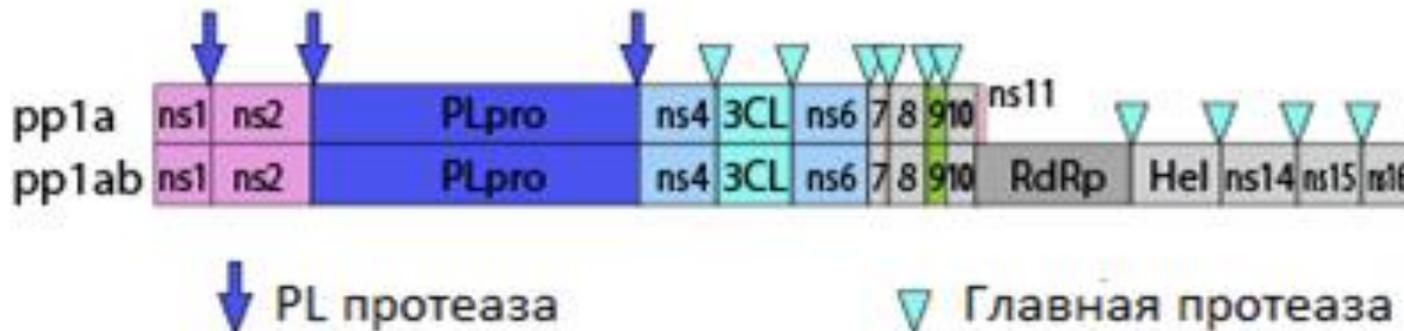
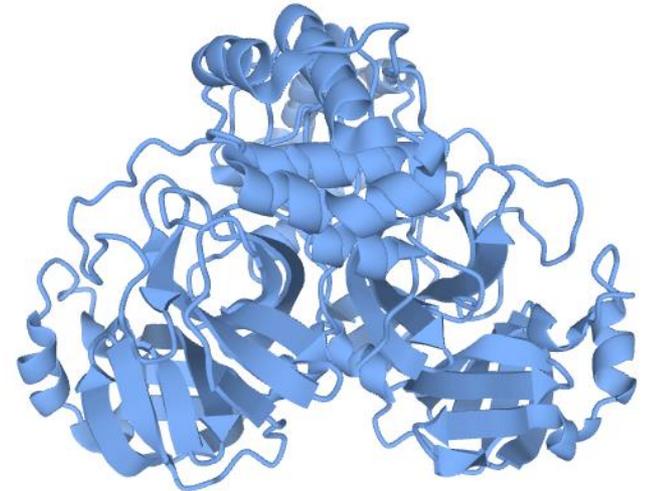
Большой % отсева соединений из-за токсичности

Жизненный цикл вируса



Главная протеаза

- ▶ Сокращения: M^{pro}, 3CL^{pro}
- ▶ Цистеиновая протеаза
- ▶ Структура хорошо изучена – удобная мишень для рациональной разработки
- ▶ Активная форма работает как димер
- ▶ Расщепляет полибелки вируса для создания функциональных вирусных белков



Суперкомпьютерная разработка лекарства

COVID-19



Белок Вируса



Активный Центр Белка

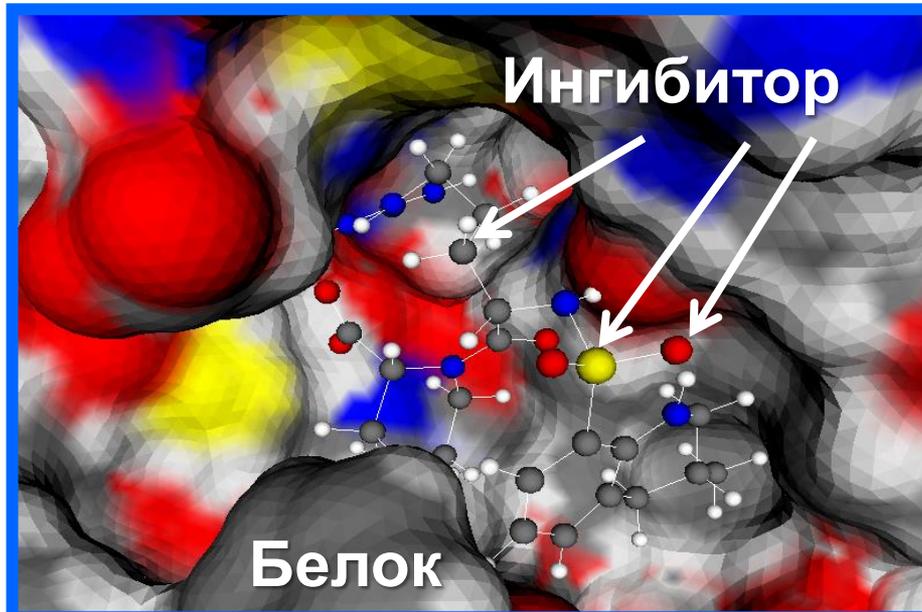


**Блокировка работы
активного центра**

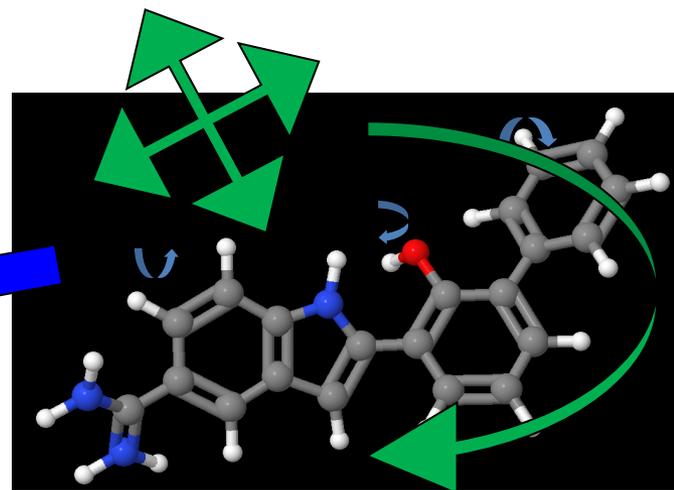
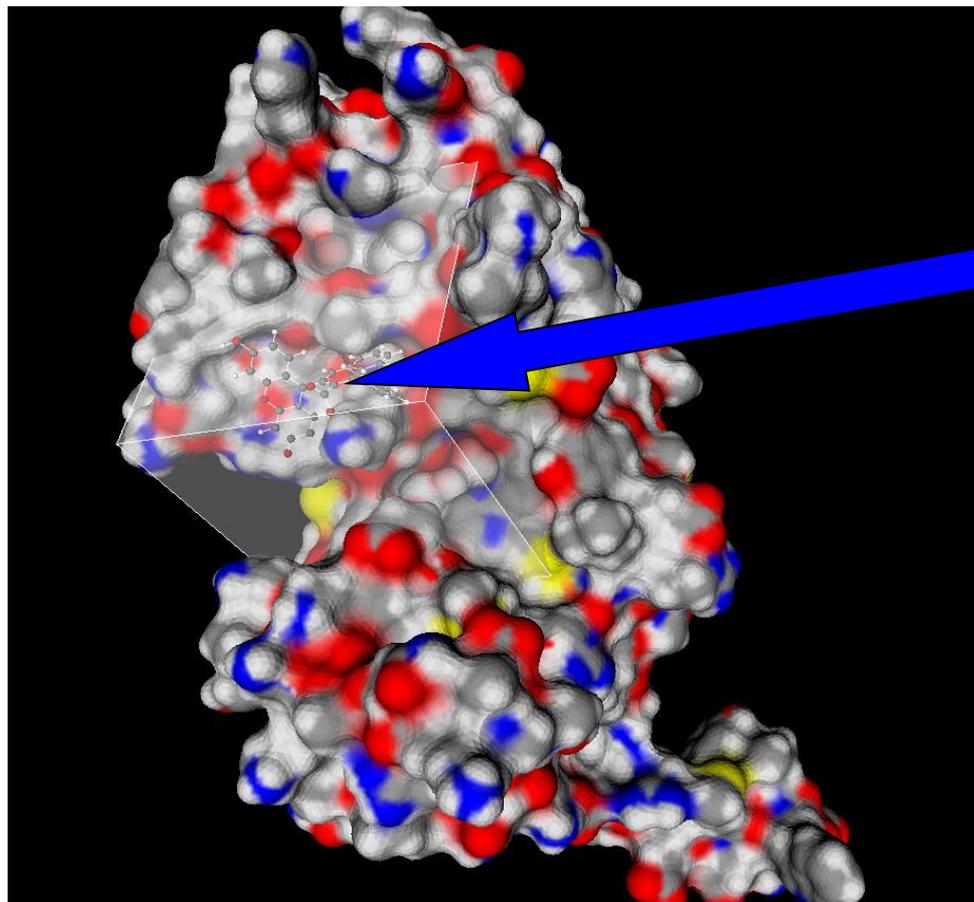


Молекула (Ингибитор)

**Суперкомпьютеры
помогают найти
молекулу лекарства**



Программы докинга: позиционирование молекул в активном центре белка-мишени



Десятки тысяч молекул:

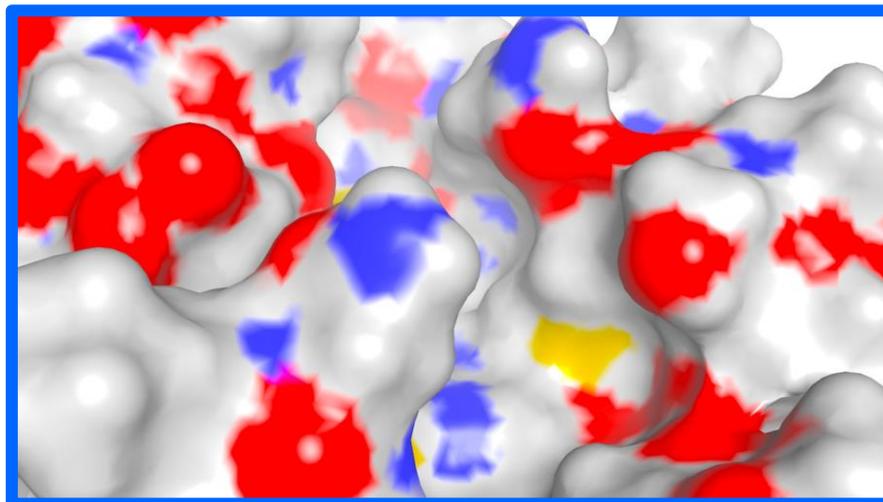
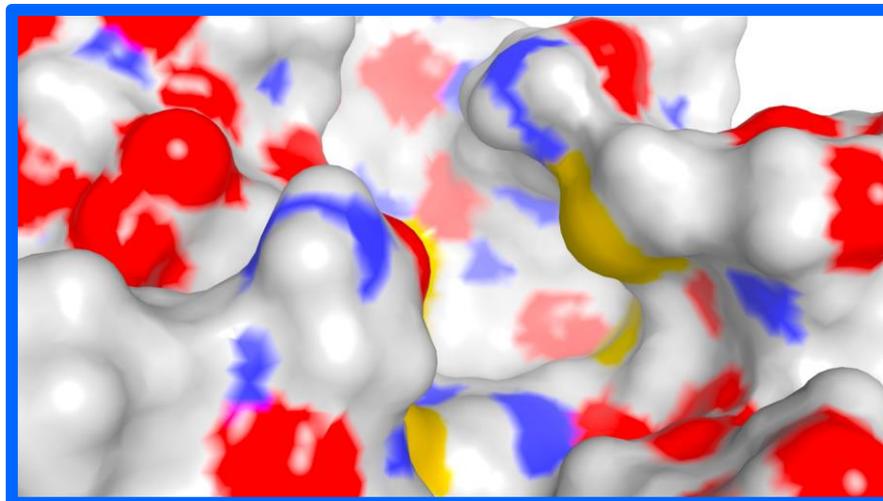
- 3 трансляции как целое тело
- 3 вращения как целое тело
- ≤ 15 внутренних вращений

Белок: жесткий

Открытие ингибиторов: тромбина, урокиназы (uPA), фактора свертываемости крови Ха

Выбор структуры белка-мишени M^{pro}

- ▶ 5 структур (< 2Å) из Protein Data Bank
- ▶ Нативный докинг кристаллизованных соединений и кросс-докинг
- ▶ Выбор лучшей структуры M^{pro} для скрининга
 - Позиционирование
 - Форма активного центра

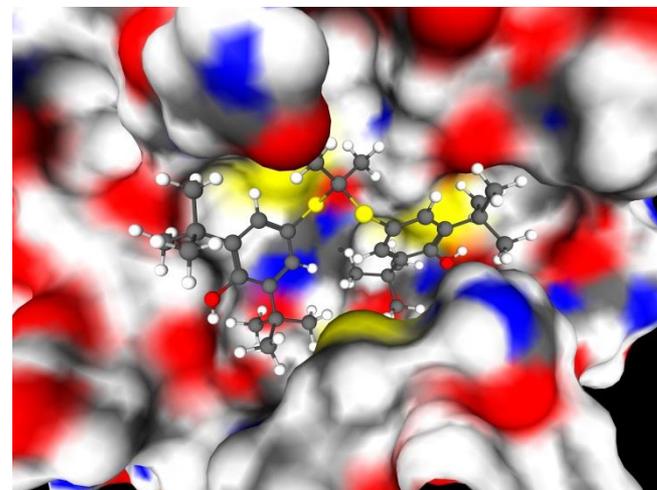
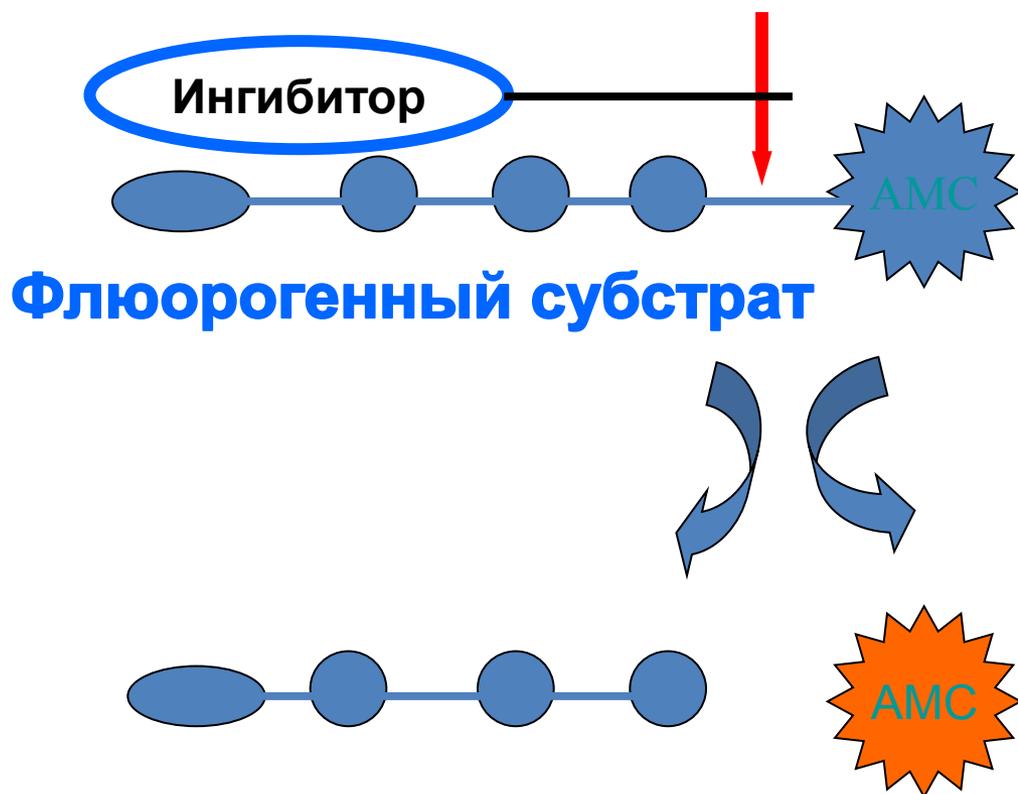


Скрининг лекарственных соединений

- ▶ **Использование для скрининга двух баз данных лекарственных соединений ZINC**
 - «DrugBank FDA» only (1657 штук 2d структур)
 - «DrugBank-approved» (3004 штук 2d структур)
- ▶ **2909 уникальных 2d структур**
- ▶ **3734 протонированных 2d структур (Ph=7.4)**
- ▶ **7224 развернутых 3d структур**
- ▶ **Докинг 7224 структур программой SOL**
- ▶ **Исследование лучших 210 структур методами квантовой-химии**

Измерение активности ингибиторов белка-мишени

Белок-мишень: SARS-CoV-2 Main protease



Флуоресцирующий
продукт (АМС)

Спасибо за внимание



- ▶ *... Surely every medicine is an innovation; and he that will not apply new remedies, must expect new evils ...*
- ▶ *... Каждый медицинский метод есть инновация; а кто не хочет применять новые средства, должен ждать новых бед ...*

Sir Francis Bacon (1561-1626)

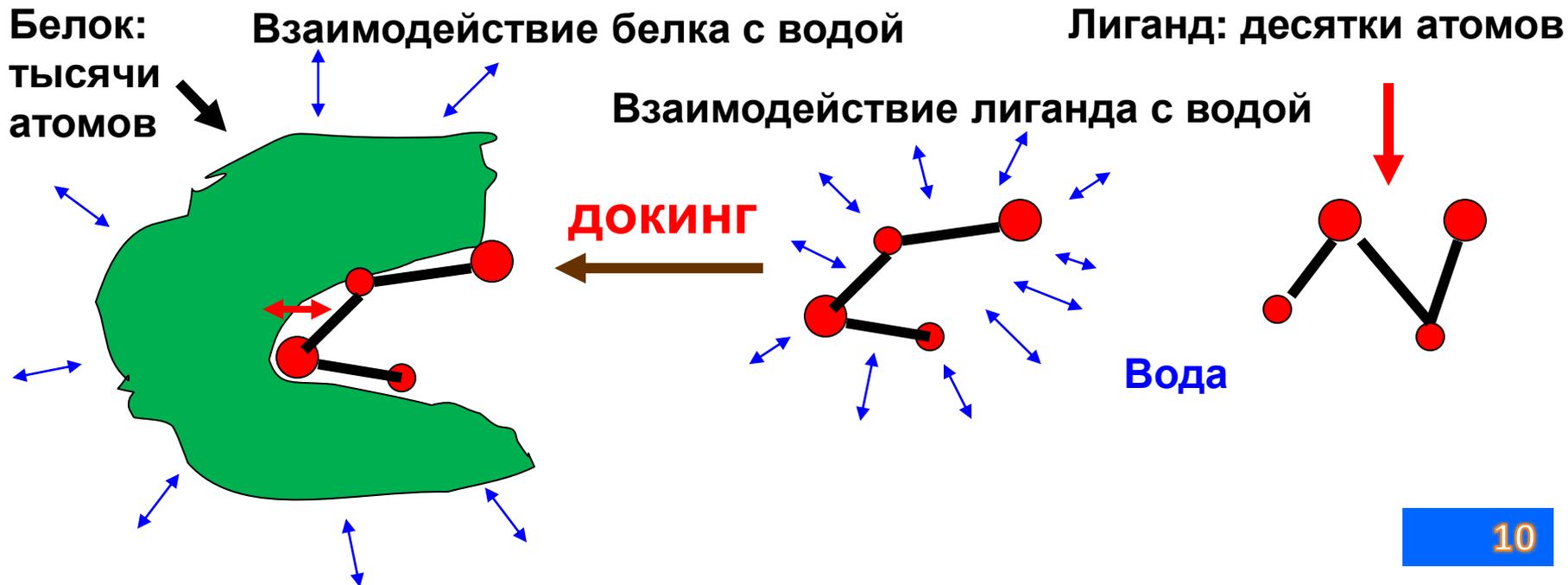
OF INNOVATIONS

Программы докинга

Нахождение ингибиторов белка-мишени

- ▶ Позиционирование молекул в активном центре белка-мишени
- ▶ Расчет энергии связывания белок-лиганд
- ▶ Чем больше энергия связывания, тем эффективнее лекарство

Нужна высокая точность: $\sim 1 \text{ kcal/mol} \sim 0.05 \text{ eV}$



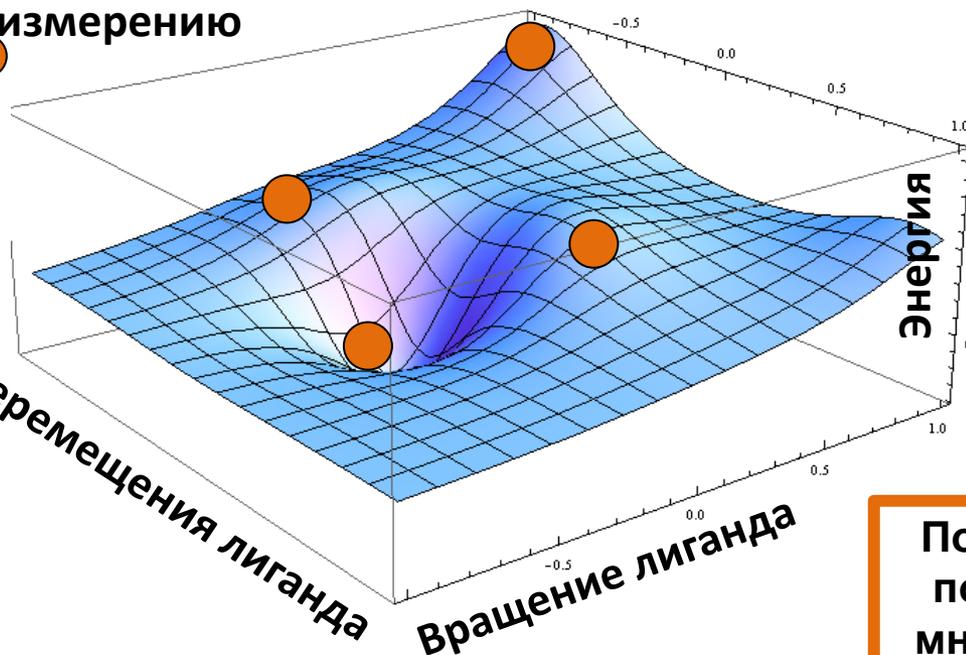
Поиск положения лиганда в белке

Лиганд связывается в глобальном минимуме энергии системы белок-лиганд. Докинг – глобальная оптимизация на многомерной поверхности



Программа докинга SOL-P: преобразование непрерывной функции энергии в многомерный тензор

Сетка дискретизации энергии: $n = 2^8, 2^{12}, 2^{16}$ – по каждому измерению



Поиск максимального по модулю элемента многомерного тензора

$$f(x_1, x_2, \dots, x_d) \longrightarrow A(i_1, i_2, \dots, i_d)$$

Поиск глобального минимума непрерывной функции

$$i=1, 2, 3, \dots, 2^{16}$$