

ДИАЛОГ О НАСТОЯЩЕМ И БУДУЩЕМ

Экспертная площадка МГУ

Суперкомпьютерные технологии: наука, общество, пандемия



модератор

Владимир Валентинович Воеводин

чл.-корр. РАН, д.ф.-м.н., профессор, директор НИВЦ МГУ



**Владимир
Борисович
Сулимов**

д.ф.-м.н., заведующий
лабораторией НИВЦ МГУ



**Мария
Григорьевна
Хренова**

д.ф.-м.н., вед.н.с., химфак
МГУ



**Виктор
Михайлович
Степаненко**

д.ф.-м.н., заместитель
директора НИВЦ МГУ



**Илья
Викторович
Афанасьев**

аспирант ВМК МГУ

22.04.2020

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

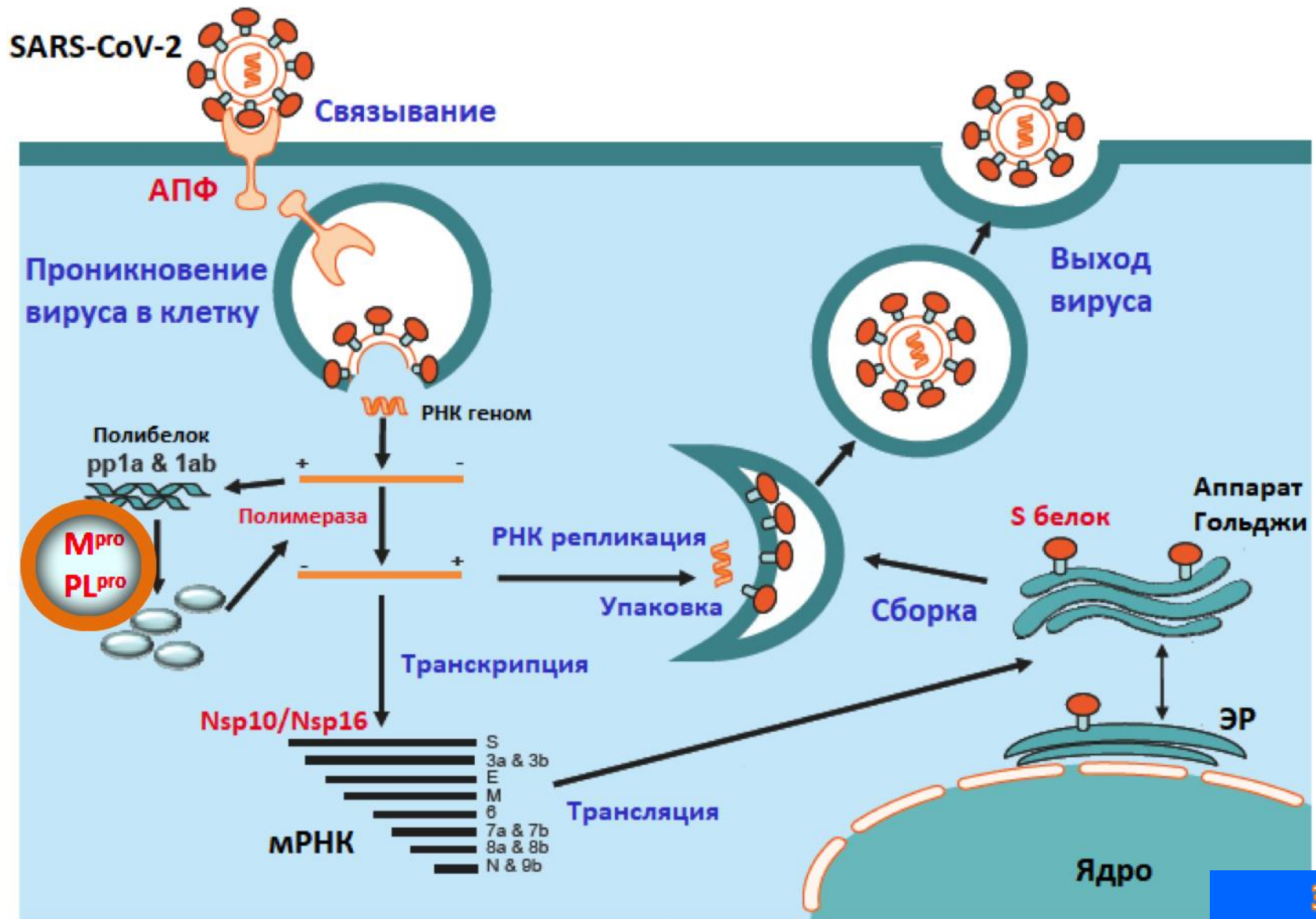
Доклинические испытания на животных

Большой % отсева соединений из-за токсичности

Клинические испытания на людях

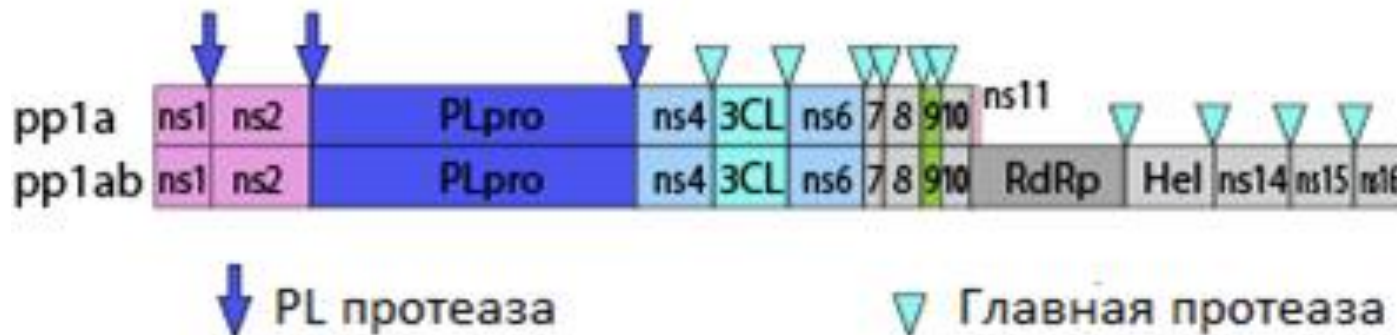
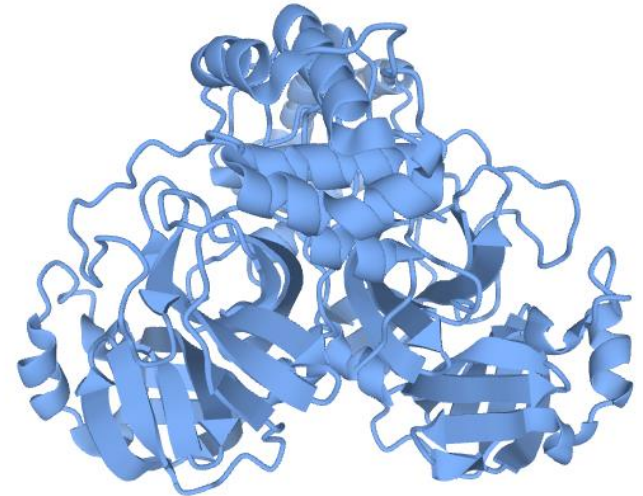
Большой % отсева соединений из-за токсичности

Жизненный цикл вируса



Главная протеаза

- ▶ Сокращения: M^{pro} , $3CL^{\text{pro}}$
- ▶ 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

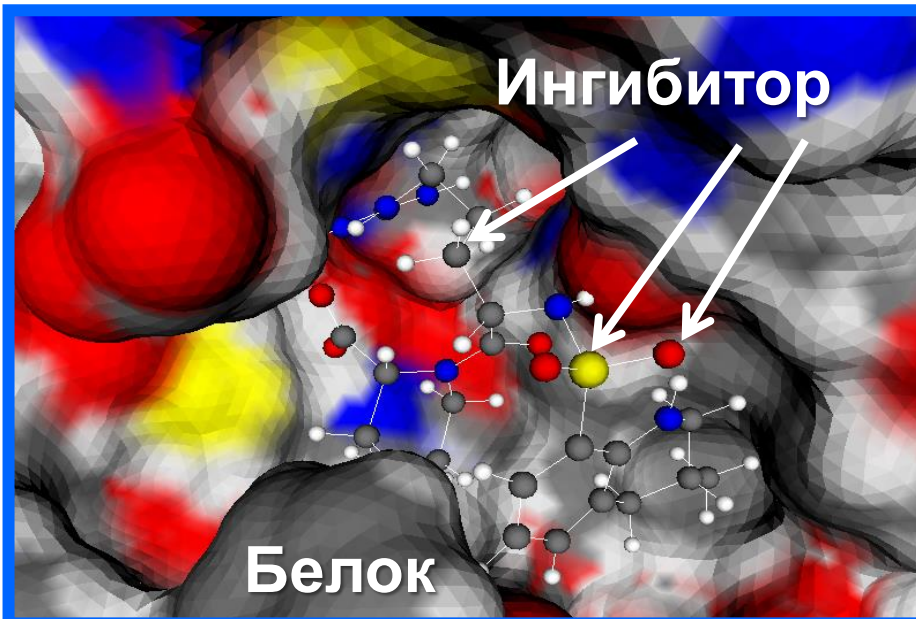


**Блокировка работы
активного центра**

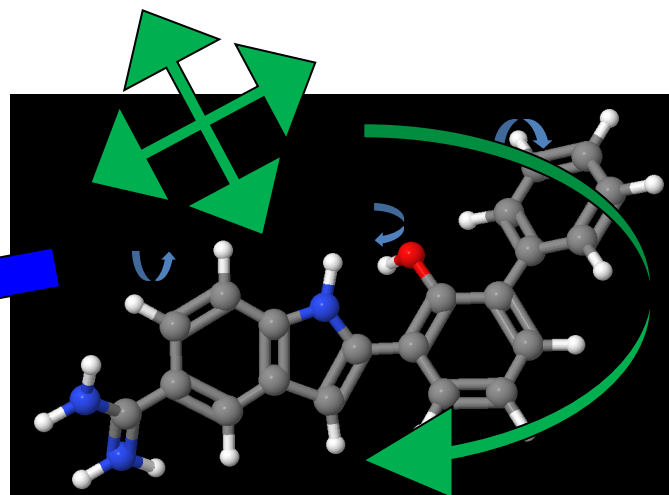
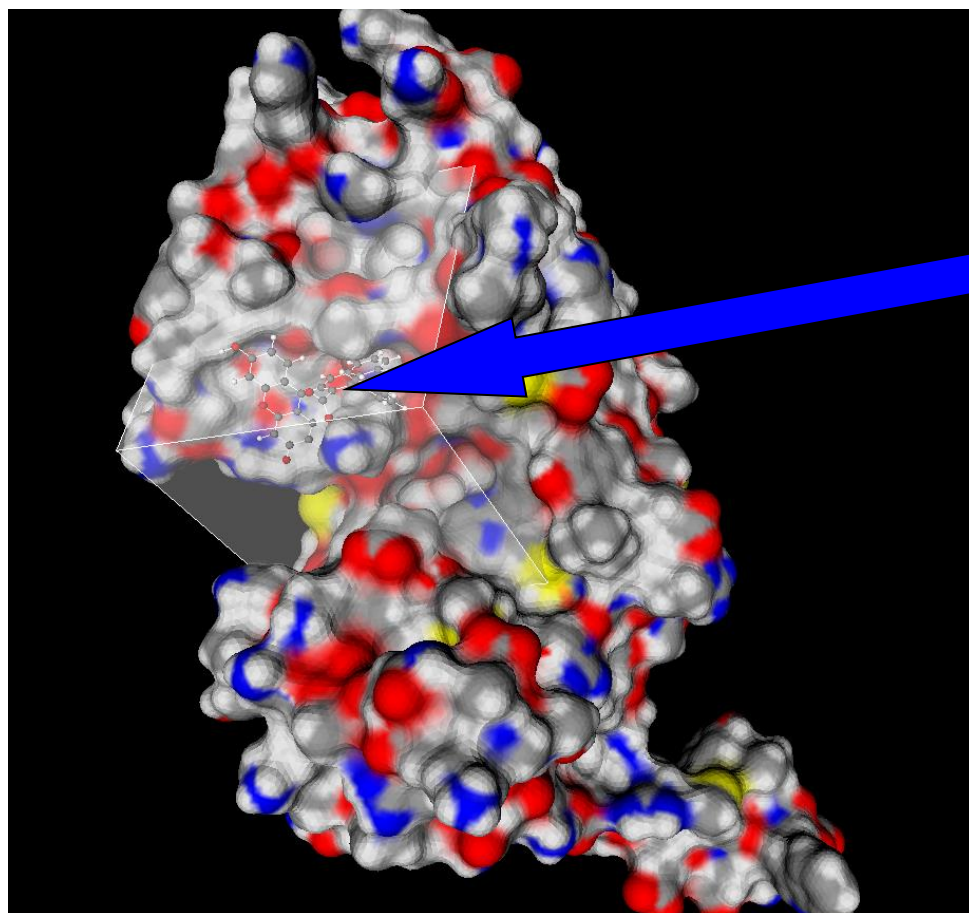


Молекула (Ингибитор)

**Суперкомпьютеры
помогают найти
молекулу лекарства**



Программы докинга: позиционирование молекул в активном центре белка-мишени



Десятки тысяч молекул:

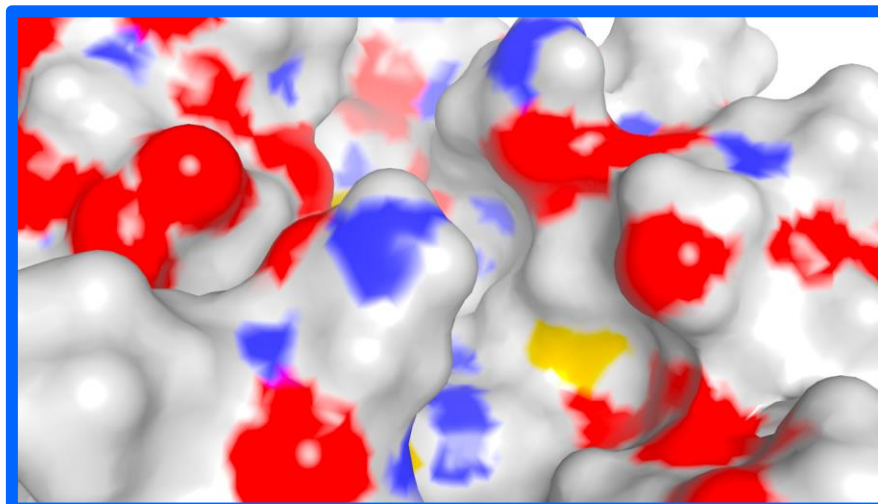
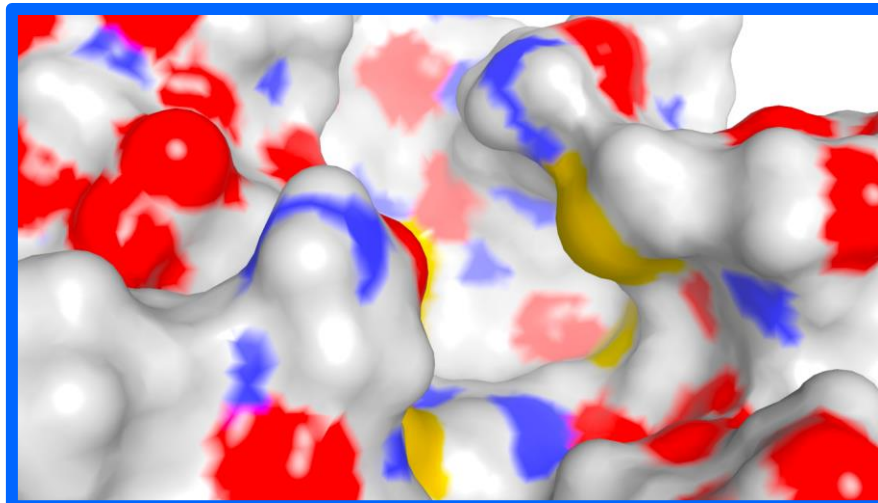
- 3 трансляции как целое тело
- 3 вращения как целое тело
- ≤ 15 внутренних вращений

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 закристаллизованных соединений и кросс-докинг
- ▶ Выбор лучшей структуры M^{pro} для скрининга
 - Позиционирование
 - Форма активного центра

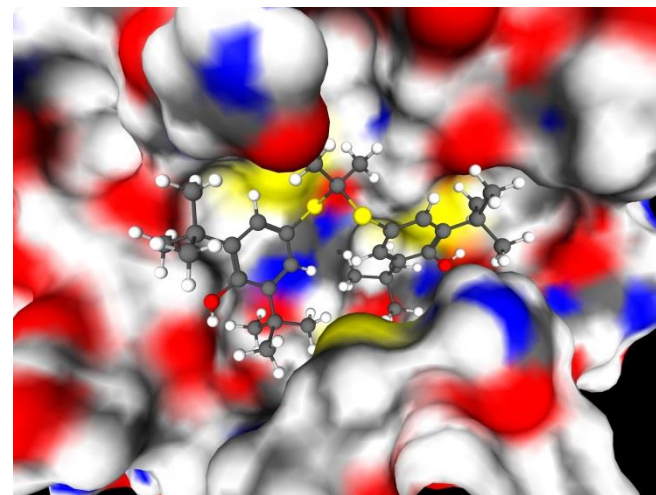
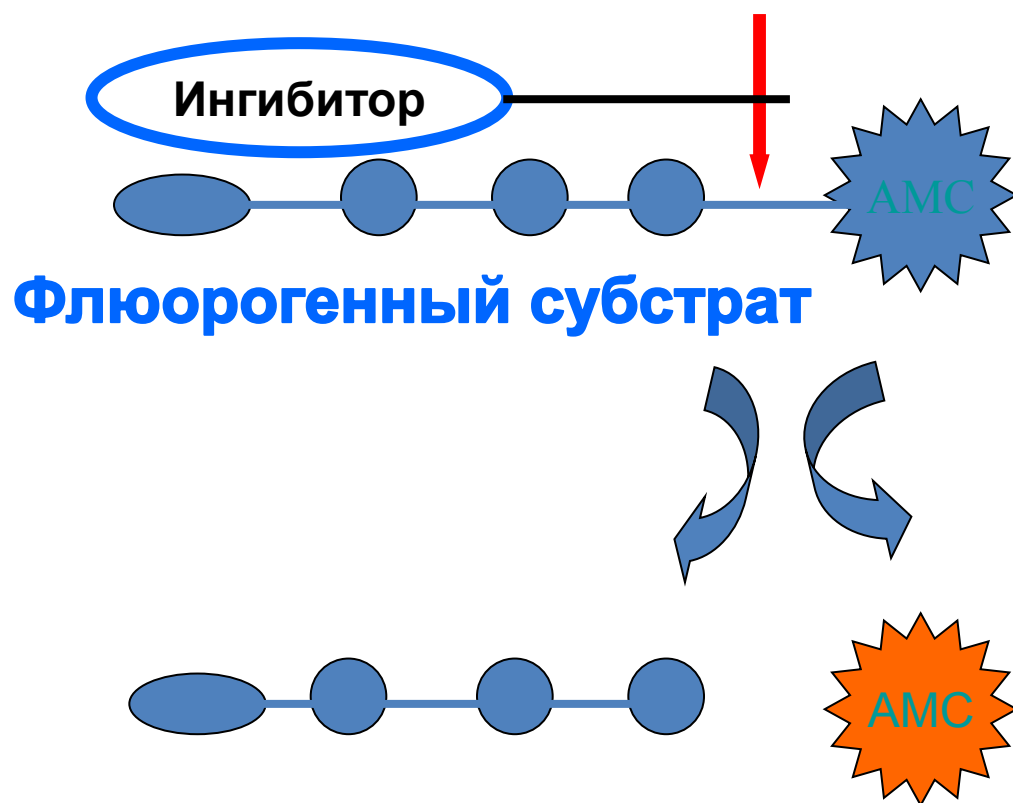


Скрининг лекарственных соединений

- ▶ **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



Флюоресцирующий 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