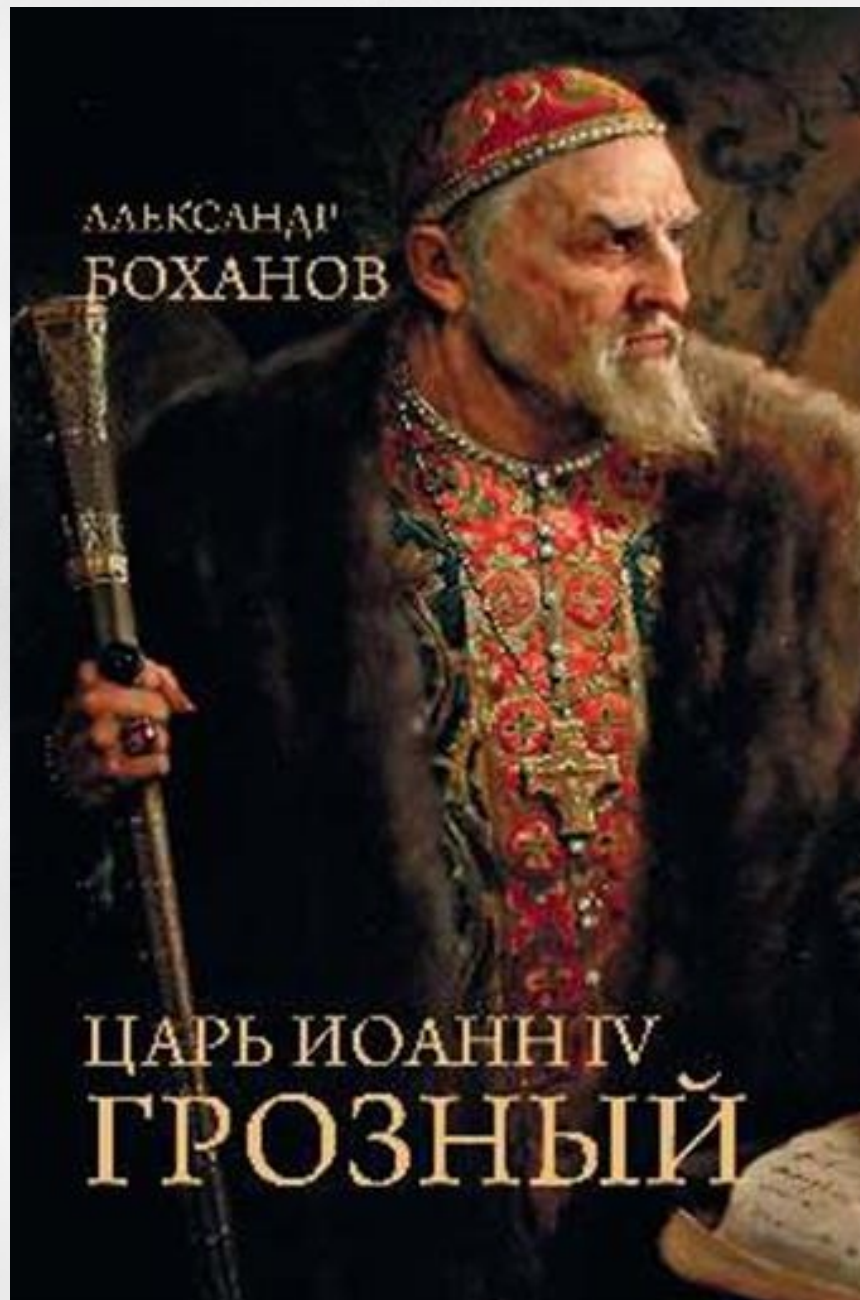


А. Н. БОХАНОВ

ИСТОРИЯ РОССИИ XIX – НАЧАЛА XX ВЕКА

УЧЕБНИК





Компьютерные методы в фармакологии



Владимир Борисович Сулимов, НИВЦ МГУ

Лекция № 1

**Компьютерные методы разработки
лекарственных препаратов**

Научно-исследовательский вычислительный центр МГУ имени М.В.Ломоносова

Лаборатория вычислительных систем и прикладных технологий программирования

- ▶ Разработка программ докинга
- ▶ Разработки новых лекарств путем поиска ингибиторов заданных белков-мишеней в базах данных соединений
- ▶ Применение методов квантовой химии
- ▶ Отбор молекул в базах данных, содержащих миллионы лекарственно подобных органических молекул
- ▶ Разработка новых противовирусных препаратов прямого действия на белки-мишени коронавируса SARS-CoV-2
- ▶ Разработка антикоагулянтов

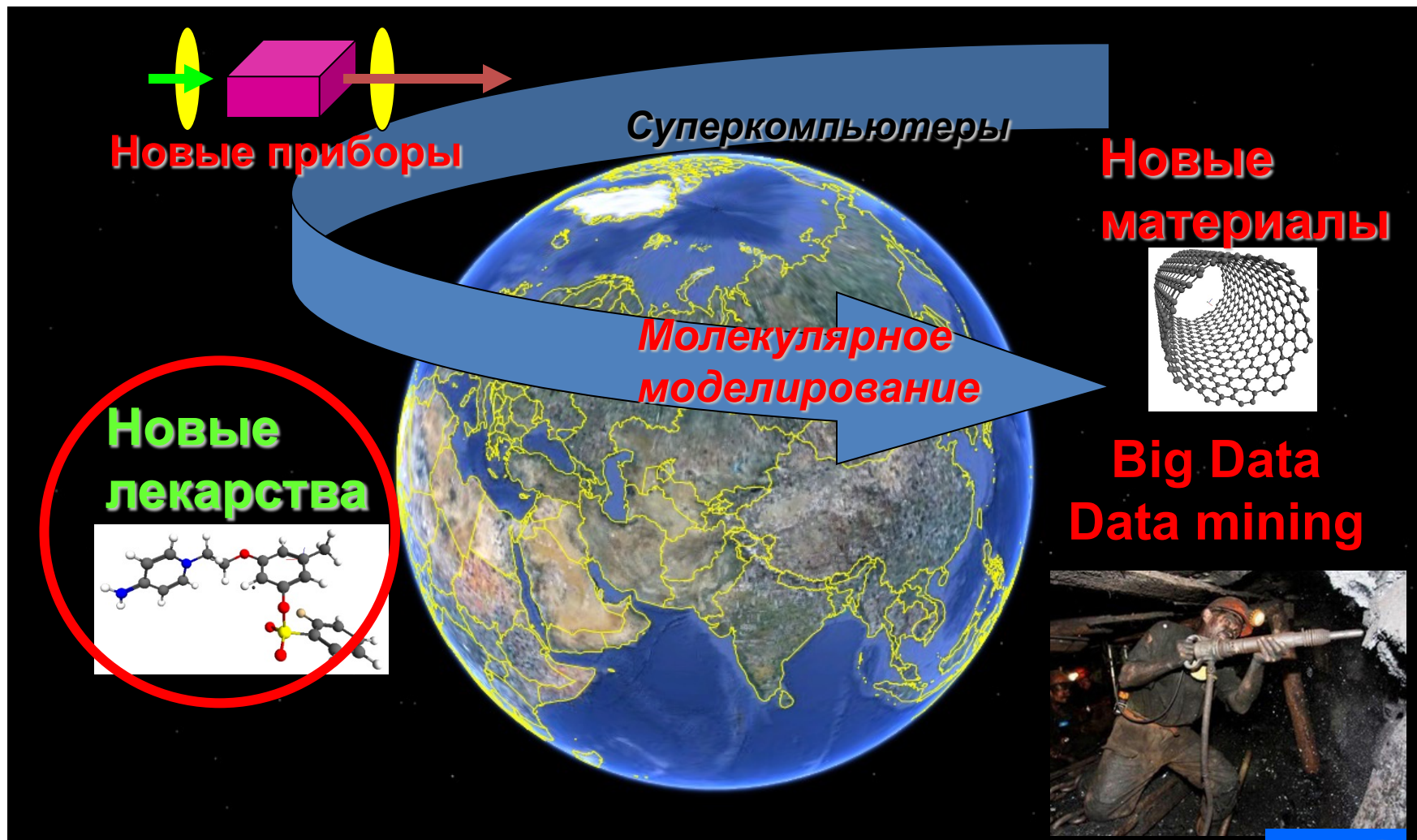
Суперкомпьютер МГУ Ломоносов-2 (2017) производитель: Т-платформы (Россия)



Пиковая производительность: 5,505 Пфлопс
Число вычислительных ядер: 64 384

Top50 – #6
Top500 – #262
(June 2022)

Мощные **суперкомпьютеры** дали начало Новой Эры в моделирование на атомно-молекулярном уровне и при обработке информации – data mining – Big Data



Пандемия COVID-19 высветила проблемы с разработкой лекарств

- ▶ Государство не контролирует, не планирует и не управляет разработкой лекарств
- ▶ Разработкой лекарств в основном занимаются транснациональные фармкомпании
- ▶ Рациональная разработка недостаточно отработана, а начальный этап проводится методом проб и ошибок, часто вслепую
- ▶ Компьютерное моделирование не играет существенной роли в разработке лекарств, но **COVID-19 выявил высокую востребованность моделирования на начальном этапе**
- ▶ Суперкомпьютерные вычислительные мощности выросли до уровня достаточного для практического применения молекулярного моделирования при разработках лекарств

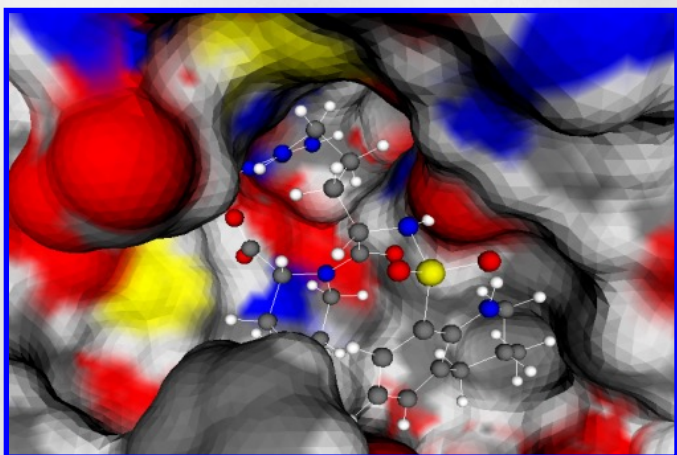
Пандемия COVID-19 показала востребованность докинга для разработки лекарств

- ▶ За 3 года пандемии появились десятки публикаций по применению докинга для поиска ингибиторов белков-мишеней коронавируса SAR-CoV-2
- ▶ Известны терапевтические белки-мишени коронавируса, и для некоторых из них экспериментально получена трехмерная структура
- ▶ Некоторые из найденных при докинге кандидатов в ингибиторы подавляют репликацию коронавируса
- ▶ Для поиска ингибиторов стали широко применяться суперкомпьютеры
- ▶ Суперкомпьютеры применяются для поиска ингибиторов с помощью докинга в базах данных, содержащих многие миллионы молекул

СУПЕРКОМПЬЮТЕРЫ МГУ

ПРИМЕНЕНИЕ

Молекулярное моделирование



Программы докинга используются для моделирования связывания молекул-лигандов с белками-мишенями:

- Использование суперкомпьютеров позволяет существенно повысить точность докинга, что приводит к существенному повышению эффективности разработки новых ингибиторов и лекарств
- Использование суперкомпьютеров позволяет перебирать с помощью докинга базы данных, содержащих миллионы молекул

Естественные науки

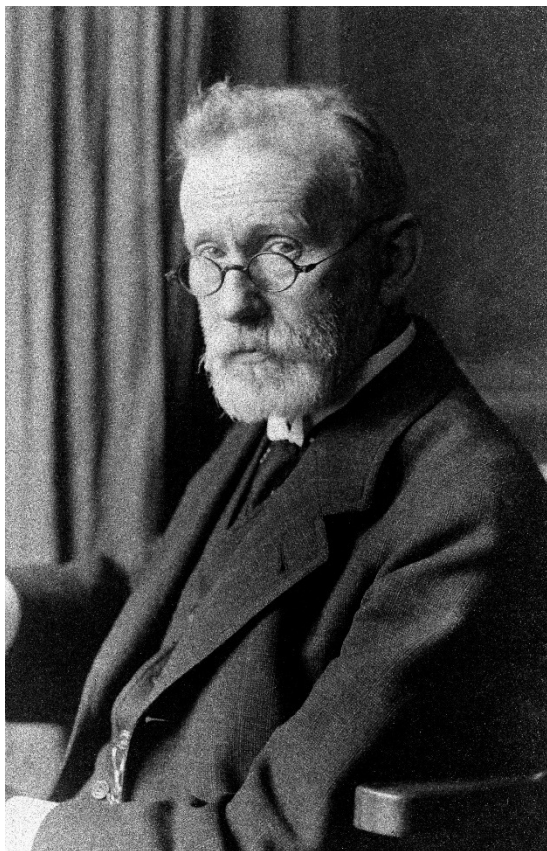
- Математика
- Механика
- Физика
- Химия
- Кибернетика
- Биофизика, Биохимия, Биология

Важнейшая роль всех этих наук на начальном этапе разработки нового лекарства

Парадигма действия лекарства

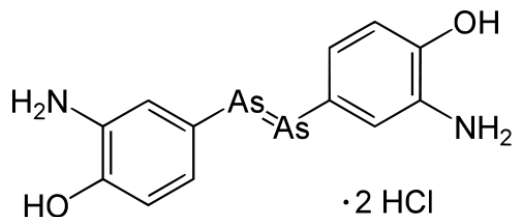
- Для многих заболеваний известны белки, определяющие развитие патологии – это терапевтические белки-мишени.
- Такие белки являются мишенями для действия лекарственных веществ.
- Молекулы-ингибиторы лекарственного вещества избирательно связываются с активным центром белка-мишени и блокируют его функционирование.
- Это приводит к излечению заболевания.

Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) 1854 – 1915



- ▶ Нобелевский лауреат по Физиологии и Медицине 1908 год за работы в области иммунологии совместно с Ильей Ильичом Мечниковым
- ▶ Основоположник Химиотерапии и рациональной разработки новых лекарств

Разработал первый эффективный препарат для лечения сифилиса (1907-1910): Ehrlichschen **Präparat 606** или сальварсан активен в отношении бактерии – бледной трепонемы – возбудителя сифилиса; **Präparat 914** водорастворим.



Лекарство убивает бактерию, но не убивает организм пациента

Парадигма действия лекарства

- ▶ Для многих заболеваний известны белки, определяющие развитие патологии.
- ▶ Такие белки – мишени для действия лекарств
- ▶ Молекулы-ингибиторы лекарства **избирательно связываются с активным центром** белка-мишени и блокируют его работу
- ▶ Это приводит к излечению заболевания

Парадигма действия лекарства



Суперкомпьютерная разработка лекарства

Болезнь (COVID-19)



Белок Вируса



Активный Центр Белка

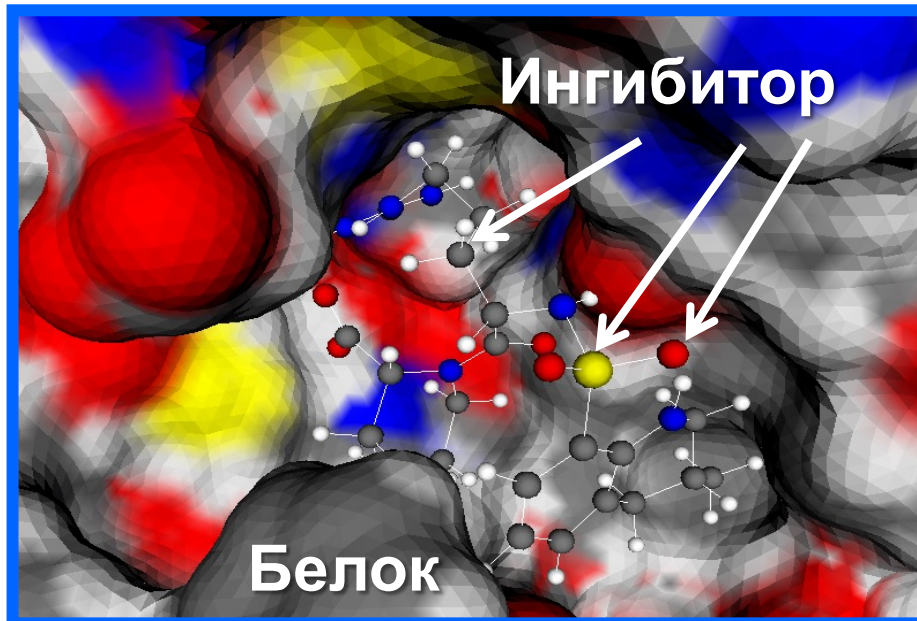


**Блокировка работы
активного центра**



Молекула (Ингибитор)

**Суперкомпьютеры
помогают найти
молекулу лекарства**



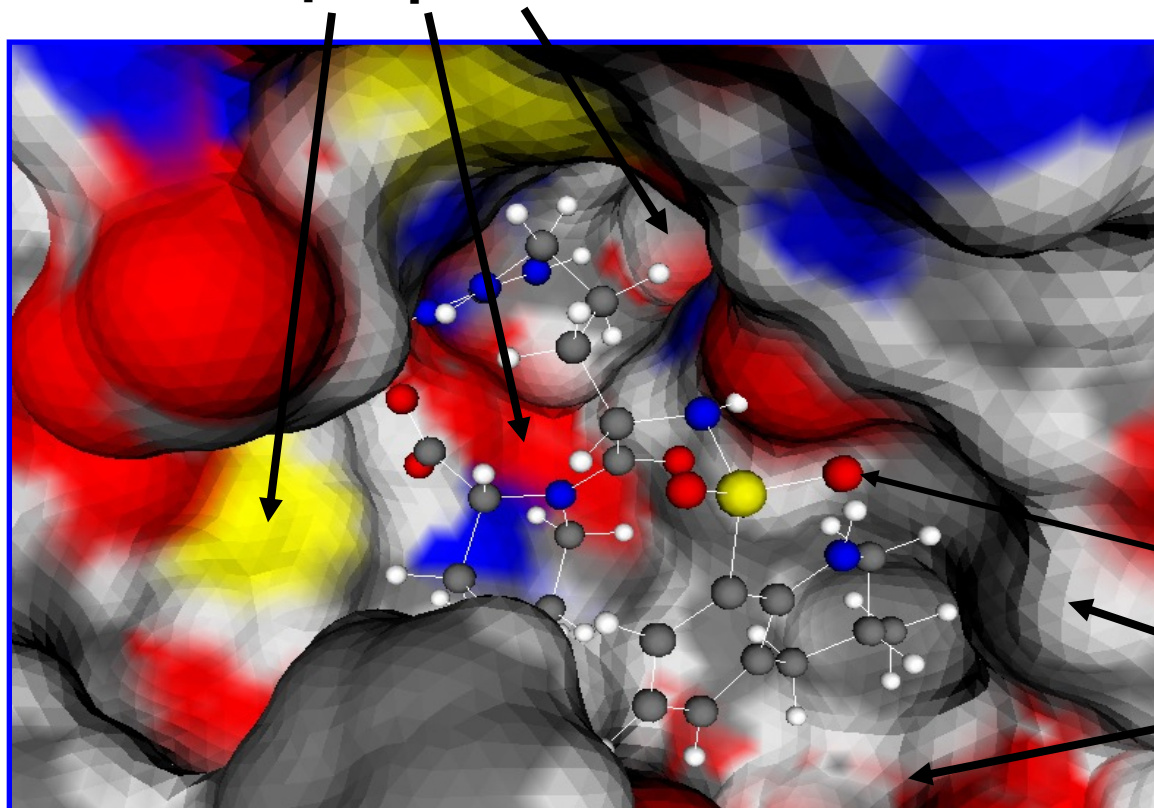
Блокирование работы белка осуществляется молекулами – ингибиторами

Для многих болезней известны белки-мишени

Основа нового лекарства – новые ингибиторы **\$500 М**

Активный Центр Белка-Мишени

15 Лет!



50% времени
затрачивается
на разработку
ингибиторов:
экспериментально
методом проб и
ошибок

Ингибитор

Белок

Суперкомпьютеры ускоряют разработку ингибиторов

Новые лекарства

Новые ингибиторы – основа для открытия новых лекарств

Цель применения молекулярного моделирования:
найти среди существующих молекул или придумать новую молекулу (лиганд) кандидат в ингибиторы заданного белка-мишени

Лиганд (Ligand) от латинского слова *ligare* = to bind:
молекула, которая может связаться с биомолекулой

Рациональная разработка лекарств

Конвейер разработки нового лекарства

Поиск среди многих тысяч молекул

Тестирование *in vitro*: белок + субстрат + лиганд
Тестирование на клеточных культурах

Доклинические испытания на животных

Большой % отсева соединений из-за токсичности

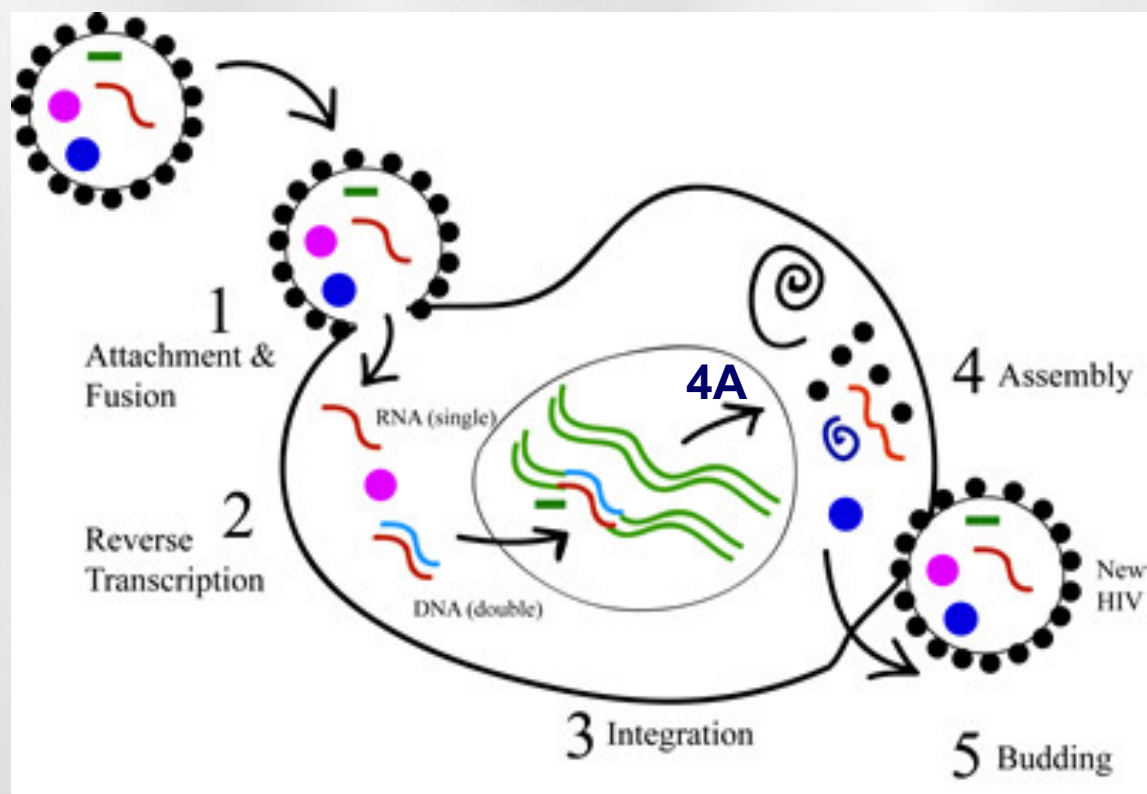
Клинические испытания на людях

Большой % отсева соединений из-за токсичности

Поиск лекарства от СПИДа Human Immunodeficiency Virus → HIV

Several HIV targets

HIV



1. Fusion inhibitors
2. Reverse transcriptase inhibitors
3. Integrase inhibitors
- 4A. Protease inhibitors

Новые лекарства

**Новые ингибиторы – основа для
открытия новых лекарств**

Стадии разработки нового лекарства

in vitro,
in vivo

7-15 Лет!

> \$ 1 000 000 000



**Одно соединение становится
разрешенным лекарством**

Стадии разработки нового лекарства

Ключевой
Самый
дешевый этап

Начальный этап

Разработка базового соединения
Lead compound

Доклинические испытания базового соединения на животных

Клинические испытания на людях

10-15 лет \$ 1000 М

Доклинические испытания

- In vitro: измерения «в пробирках» на модельных системах – прямое наблюдение ингибирования работы белка-мишени

Биохимия

- In vivo: наблюдение ингибирования на живых культурах клеток; например: белок-мишень принадлежит вирусу – наблюдение блокирования репликации вируса с помощью соответствующего ингибитора:

Биология, Вирусология

- Токсичность: измерение на клеточных культурах, измерения на мышах

Биология

- Лечение животных и детальное исследование **токсичности**
Биология> **Медицина**

Поиск новых ингибиторов

- Роботизированные системы для измерения ингибирующей активности – стоимость системы
\$1 000 000
- Можно измерять активность более 100 000 соединений в неделю – экспериментальный отбор активных соединений из огромного числа «мусора» - High Throughput wet Screening - HTS
- Чтобы измерять, надо иметь, а чтобы иметь, надо синтезировать огромное число соединений в единицу времени – Специальные методы синтеза – Комбинаторный синтез - Combinatorial synthesis. Получается большое число подобных соединений

Существующие методы поиска ингибиторов ведут в тупик !

From presentation of
Bharat M. Chowrira, Ph.D., J.D.
Worldwide Licensing & External Research
Merck & Co., Inc., 2007

Затраты на исследования растут линейно



NMEs

**New
Molecular
Entities**

**Новые
Молекулярные
Объекты**

Число новых лекарств ежегодно сокращается

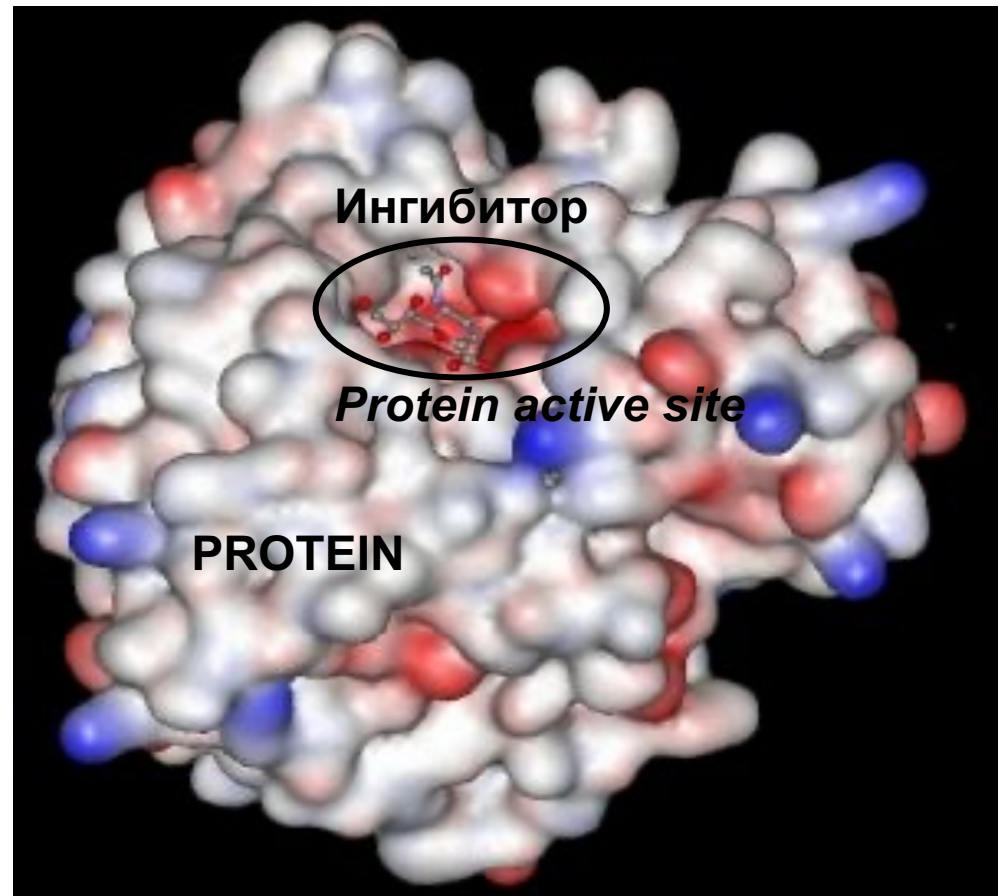
Выход из тупика есть!

Молекулярное Моделирование

- ▶ Вычисление межмолекулярных взаимодействий
- ▶ Новые алгоритмы поиска глобального минимума на сложной многомерной энергетической поверхности
- ▶ Современная теория растворов – практика вычислений взаимодействия молекул в растворах
- ▶ Использование суперкомпьютеров – многопроцессорные параллельные вычисления
- ▶ Молекулярная механика
- ▶ Молекулярная динамика
- ▶ Квантовая химия
- ▶ Компьютерный перебор больших баз данных органических соединений

Поиск и разработка новых ингибиторов – молекул, специфически связывающихся с заданным белком-мишенью

- ▶ Белки – тысячи атомов
- ▶ Лиганды – десятки атомов
- ▶ Слабые межмолекулярные взаимодействия
- ▶ В водном растворе
- ▶ Нужна **высокая точность** вычислений энергии взаимодействия лиганда с белком ~ **1 kcal/mol**
- ▶ Поиск глобального **минимума энергии** на очень сложной энергетической поверхности

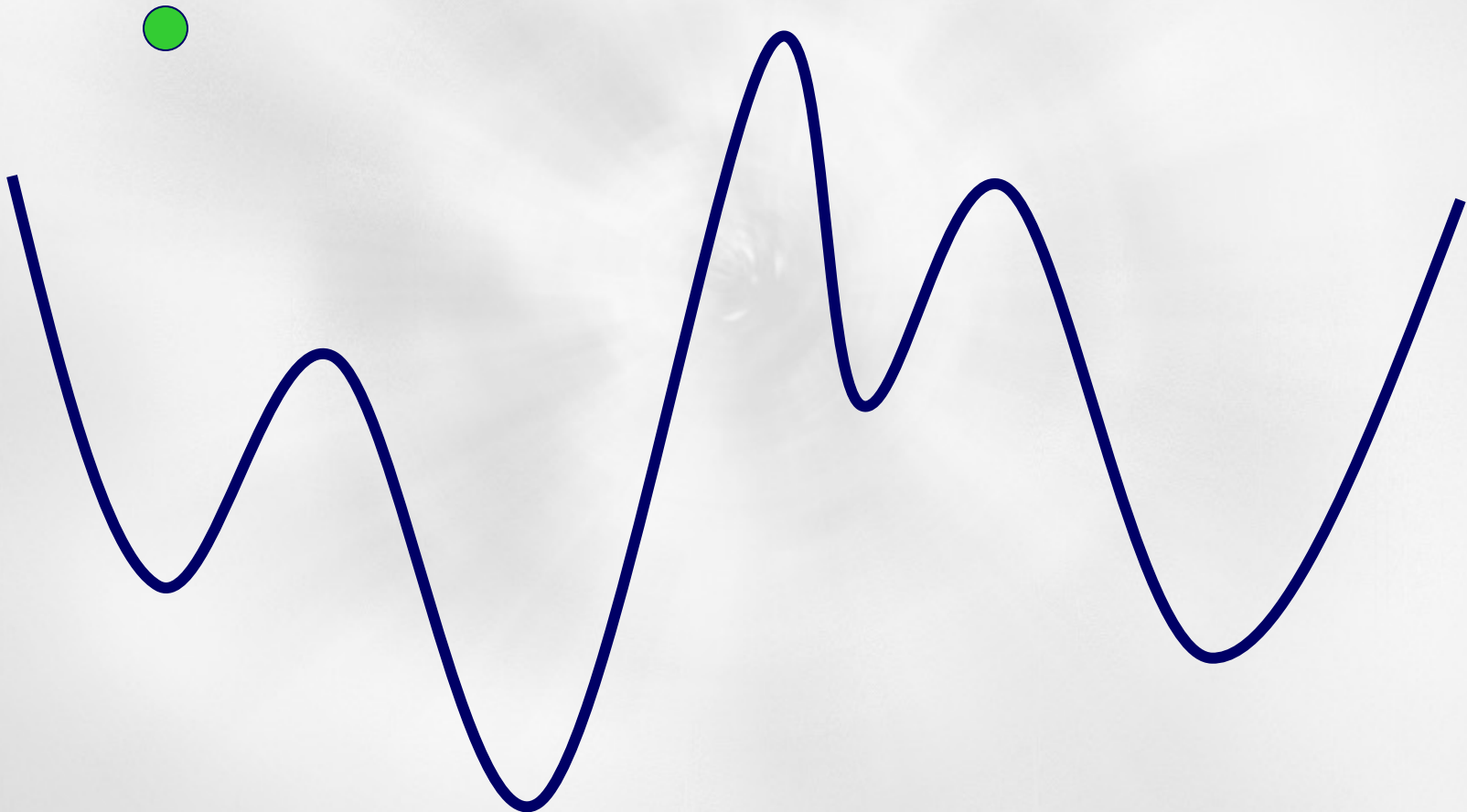


Influenza Neuraminidase / 2-deoxy-N-acetylneuraminic acid complex

Движение лиганда в белке-мишени

$$G = -RT * \ln(Z) \quad Z = \frac{1}{(2\pi\hbar)^{3n}} \int e^{-(U+W)/kT} dx_1 \dots dx_{3n} dp_1 \dots dp_{3n}$$

статистическая сумма (configuration integral)



Начальная стадия разработки лекарства

- ▶ **Определение белка-мишени и создание её модели**
 - + Какой белок мы должны ингибировать для подавления болезни?
 - + Какое место (активный центр) белка надо ингибировать?
 - + Какова трехмерная атомистическая структура белка и особенно его активного центра? Декартовы координаты всех атомов белка
- ▶ **Открытие ингибиторов – нахождение среди существующих органических соединений или синтез новых ингибиторов**
 - ❖ **Какая молекула может достаточно сильно связаться с белком-мишенью в его активном центре?**
 - ❖ **Будет ли эта молекула связываться с другими белками?**
- ▶ **Токсичность и лекарственные свойства**
 - Выживет ли пациент после излечения болезни?
 - Могут ли быть побочные эффекты?
 - Будет ли вещество-ингибитор обладать свойствами необходимыми для лекарства?

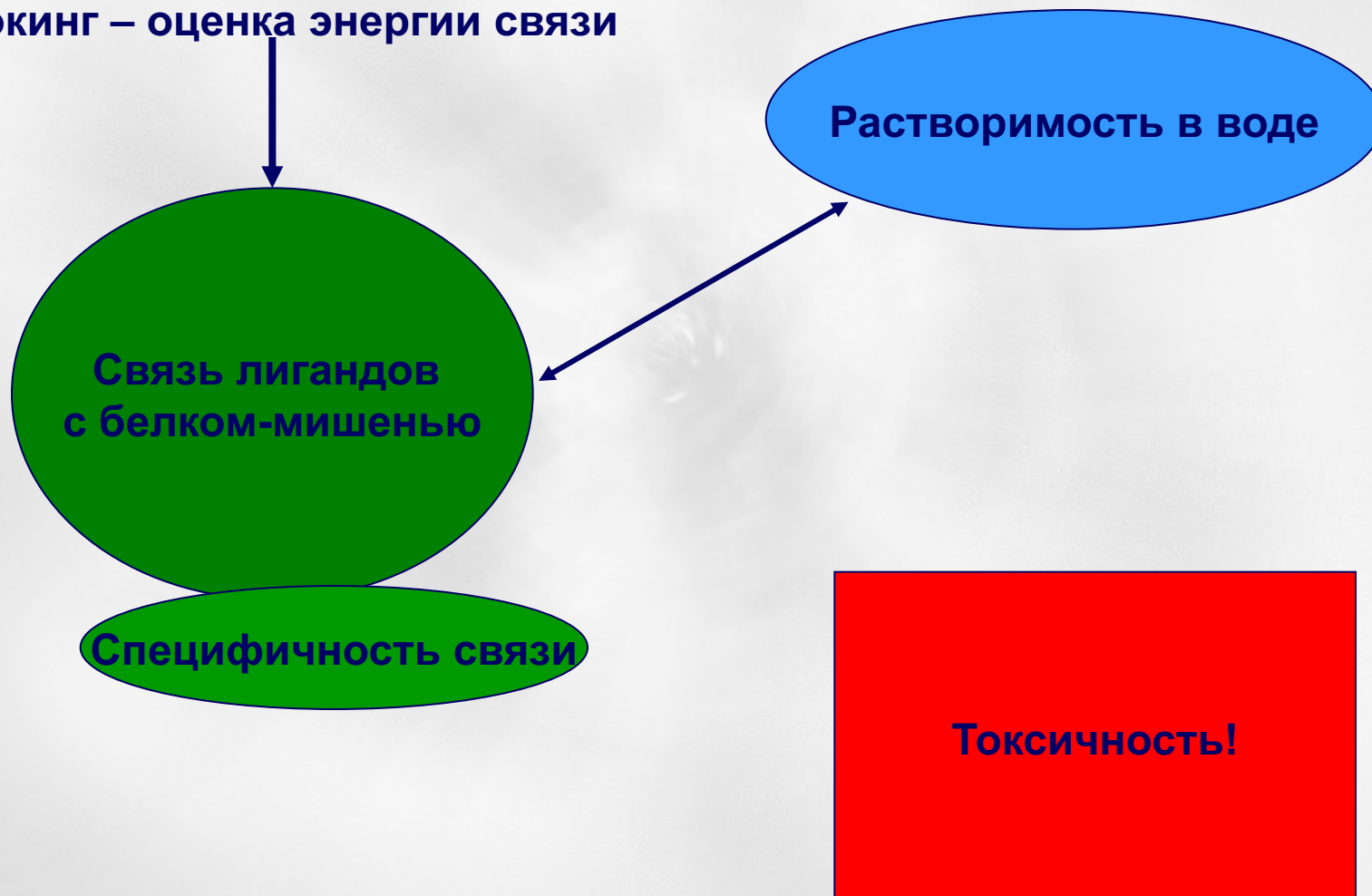
Докинг, скоринг и скрининг

Основные понятия

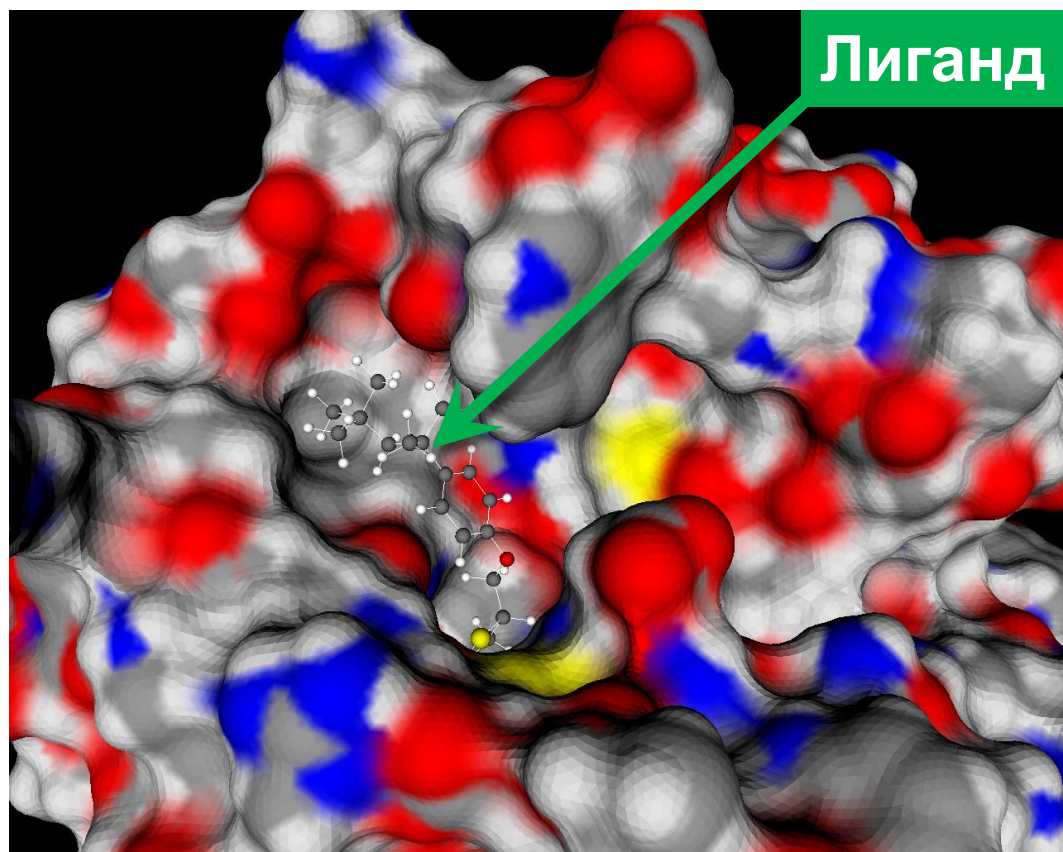
- ▶ **Докинг** – позиционирование лиганда в активном центре белка-мишени
- ▶ **Скоринг** – оценка энергии связывания лиганда с белком; чем сильнее лиганд связывается с белком, тем эффективнее лекарство – меньшая концентрация лекарства даст терапевтический эффект
- ▶ **Скрининг** – перебор больших баз данных молекул с целью поиска кандидатов в ингибиторы; для скрининга сотен тысяч и миллионов молекул нужны суперкомпьютеры

Четыре главных проблемы разработки НОВЫХ лекарств:

Докинг – оценка энергии связи

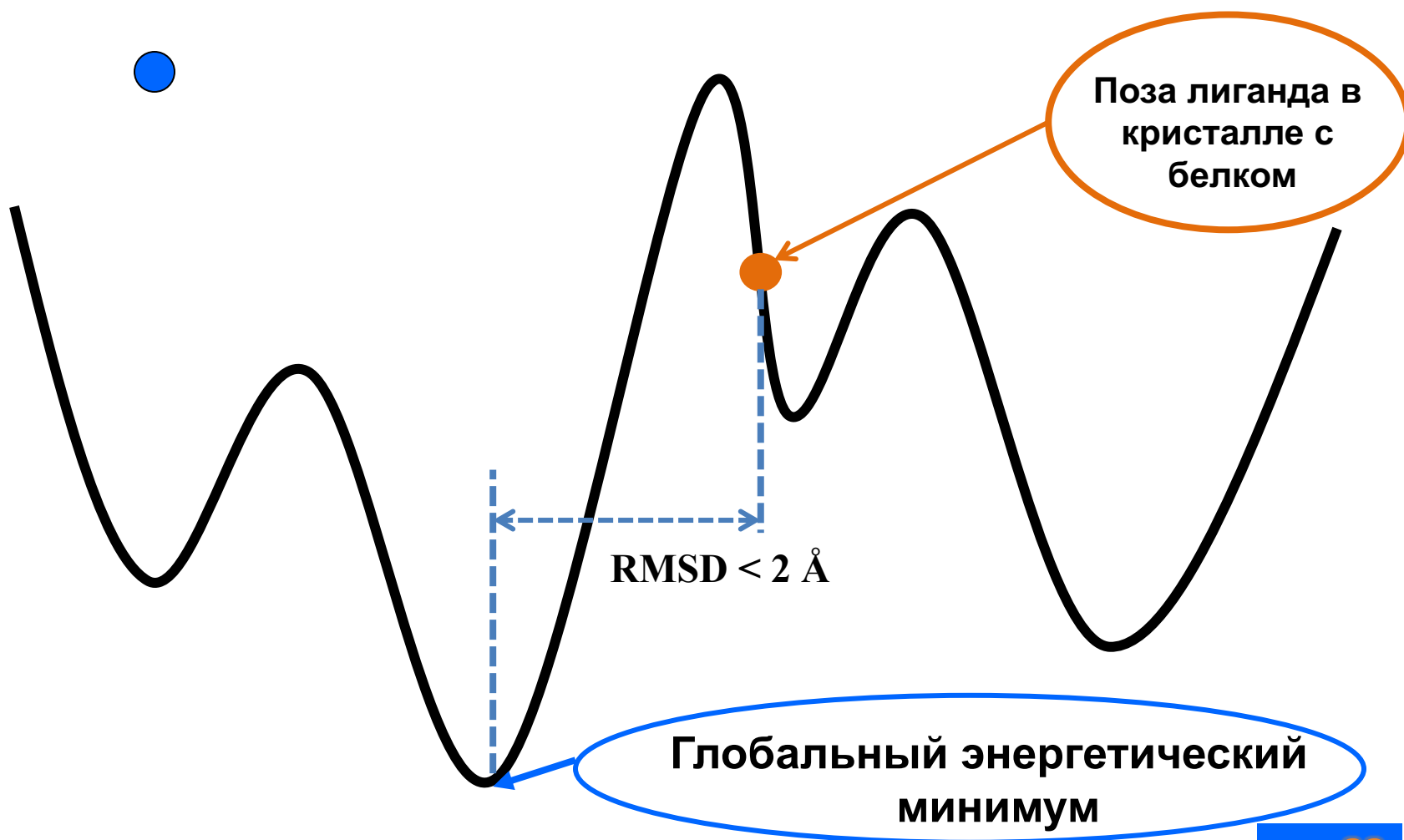


Парадигма докинга: в эксперименте лиганд связывается вблизи **глобального минимума** энергии системы белок-лиганд



Докинг –
нахождение
Глобального
минимума
энергии
системы белок-
лиганд

На многомерной энергетической поверхности системы белок-лиганд очень много локальных минимумов



ДОКИНГ

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

В книге рассматриваются методы молекулярного моделирования, применяемые при рациональной разработке лекарств. Центральное место занимает докинг – метод молекулярного моделирования, с помощью которого молекулы кандидаты в лекарства позиционируются в активных центрах белков-мишеней, и оценивается энергия связывания белок-лиганд. Проблема докинга сводится к задаче поиска глобального минимума на сложной многомерной энергетической поверхности. Рассмотрены программы докинга на базе алгоритмов: генетическом и случайном поиске методом Монте Карло, а также на новом алгоритме суперкомпьютерного докинга на основе разложения многомерных массивов в тензорные произведения, с помощью которого успешно проведен докинг гибкого лиганда в белки-мишени с подвижными атомами на энергетической поверхности с более 150 измерениями. Рассматриваются некоторые популярные силовые поля, недавно разработанные методы квантовой химии и модели растворителя.

...Surely every medicine is an innovation; and he that will not apply new remedies, must expect new evils...

...Несомненно каждое лекарство есть инновация; и кто не будет применять новые средства, должен ждать новых бед...

Sir Francis Bacon (1561-1626)
Of Innovations



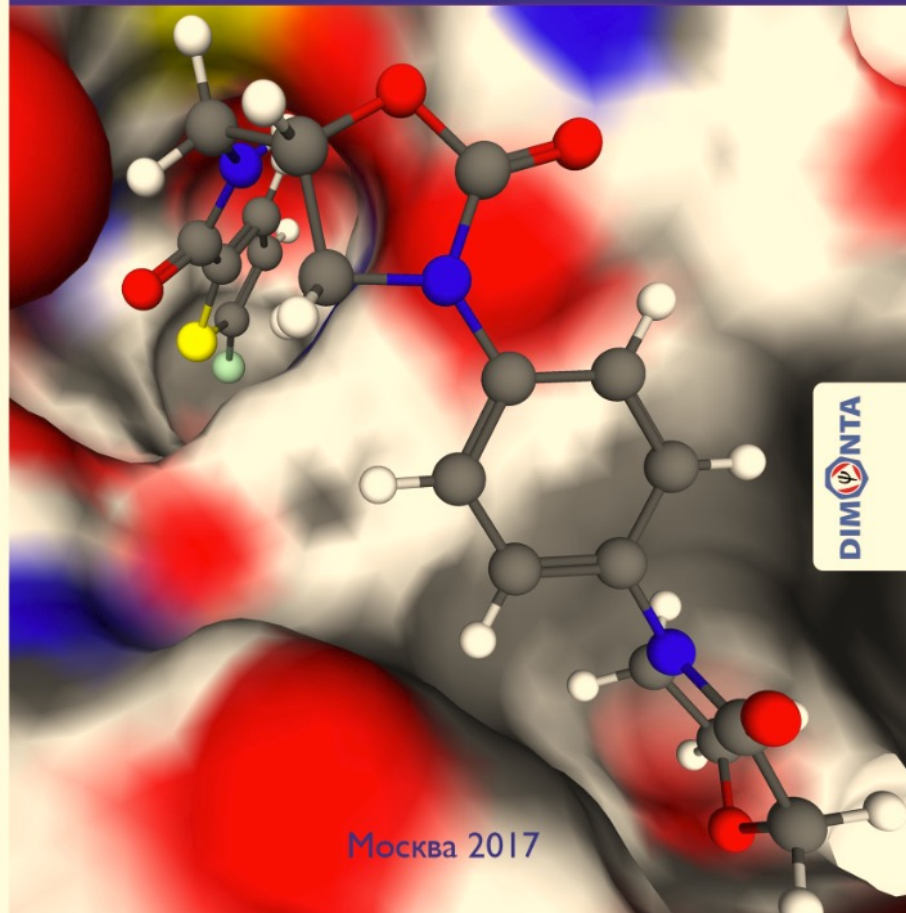
ДОКИНГ

В.Б. Сулимов | А.В. Сулимов

В.Б. Сулимов, А.В. Сулимов

ДОКИНГ

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ



Москва 2017

Спасибо за внимание

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

Sir Francis Bacon (1561-1626)



OF INNOVATIONS