

Компьютерные методы в фармакологии



В.Б.Сулимов

НИВЦ МГУ

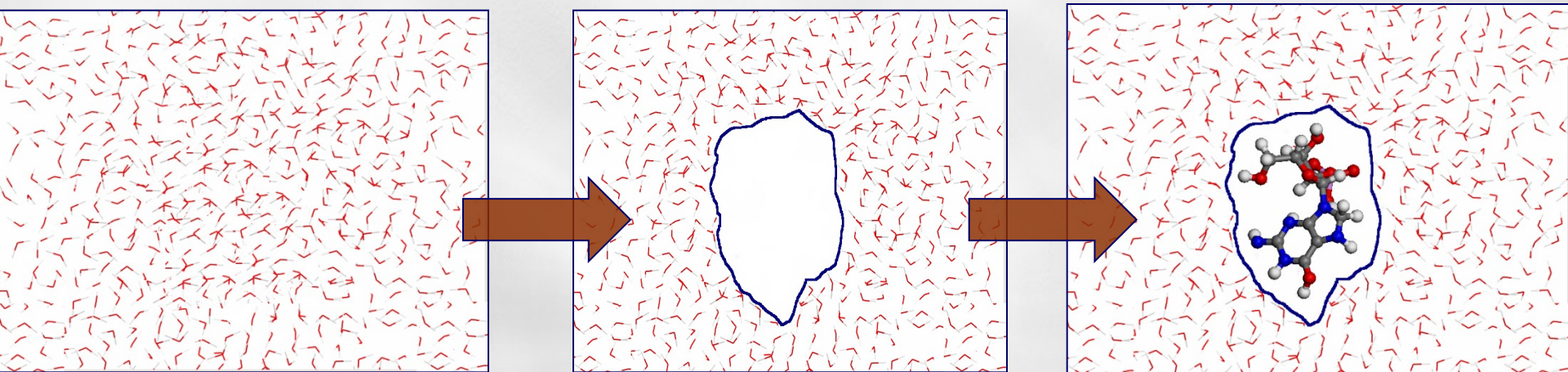
Лекция № 11

Модели растворителя – воды.

Противовирусные препараты прямого действия на коронавирус.

Континуальные (неявные) модели растворителя

Переход молекулы (solute) из вакуума в растворитель (solvent)



$$\Delta G_{\text{растворения}} = \Delta G_{\text{кавитации}} + \Delta G_{\text{взаимодействий}}$$

$$\Delta G_{\text{взаимодействий}} = \Delta G_{\text{vdW}} + \Delta G_{\text{электростатические}}$$

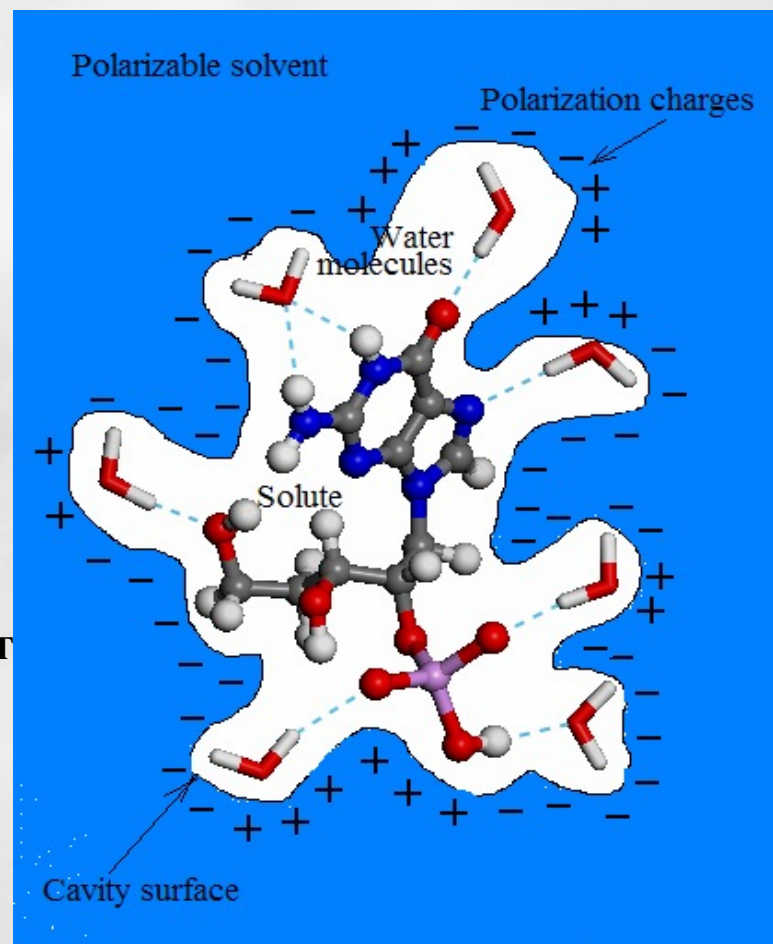
$$\Delta G_{\text{SOLV}} = \Delta G_{\text{NES}} + \Delta G_{\text{ES}}$$

Электростатические взаимодействия дают главный вклад в энергию сольватации

Неявная модель воды

Электростатическую (полярную) часть энергии сольватации ΔG_{SOLV} часто называют *Reaction Field Energy*.

- Решение 3D уравнения Пуассона
- Решение эквивалентного ему 2D уравнения PCM – *Polarized Continuum Model*
- COSMO – для больших значений полагают $\epsilon = \infty$
- Упрощенный метод *Generalized Born*:
 - объемный *GB*
 - поверхностный *S-GB*



Метод РСМ- Polarized Continuum Model

$$\sigma = \frac{(\varepsilon - 1)}{4\pi\varepsilon} \frac{\partial \varphi_1}{\partial n} \quad (1)$$

$$\varphi(\vec{r}) = \sum_i \frac{Q_i}{|\vec{r} - \vec{r}_i|} + \int_{\Xi} \frac{\sigma(\vec{r}') dS'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2)$$

$$\Delta\varphi(\vec{r}_i) = \varphi_{sol}(\vec{r}_i) - \varphi_{vac}(\vec{r}_i) = \int_{\Xi} \frac{\sigma(\vec{r}') dS'}{|\vec{r}_i - \vec{r}'|} \quad (3)$$

$$\Delta G_{pol} = \frac{1}{2} \sum_i Q_i \Delta\varphi(\vec{r}_i) \quad (4)$$

Метод PCM- Polarized Continuum Model

Энергия электростатического взаимодействия зарядов атомов растворенной молекулы с растворителем

$$\Delta G_{pol} = \frac{1}{2} \sum_i Q_i \int_{SES} \frac{\sigma(\vec{r})}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} dS$$

Здесь Q_i - заряд i -ого атома молекулы, находящегося в точке \vec{R}_i , $\sigma(\vec{r})$ - плотность поляризованных зарядов в точке \vec{r} ; интегрирование проводится по всей поверхности, разделяющей молекулу от растворителя – непрерывного однородного диэлектрика

Метод РСМ- Polarized Continuum Model

Интегральное уравнение для поляризованных зарядов:

$$\sigma(\vec{r}) = \frac{(1 - \varepsilon)}{2\pi(1 + \varepsilon)} \left(\sum_i \frac{Q_i ((\vec{r} - \vec{R}_i) \cdot \vec{n})}{|\vec{r} - \vec{R}_i|^3} + \int_{SES} \frac{\sigma(\vec{r}') ((\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{n})}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} dS' \right)$$

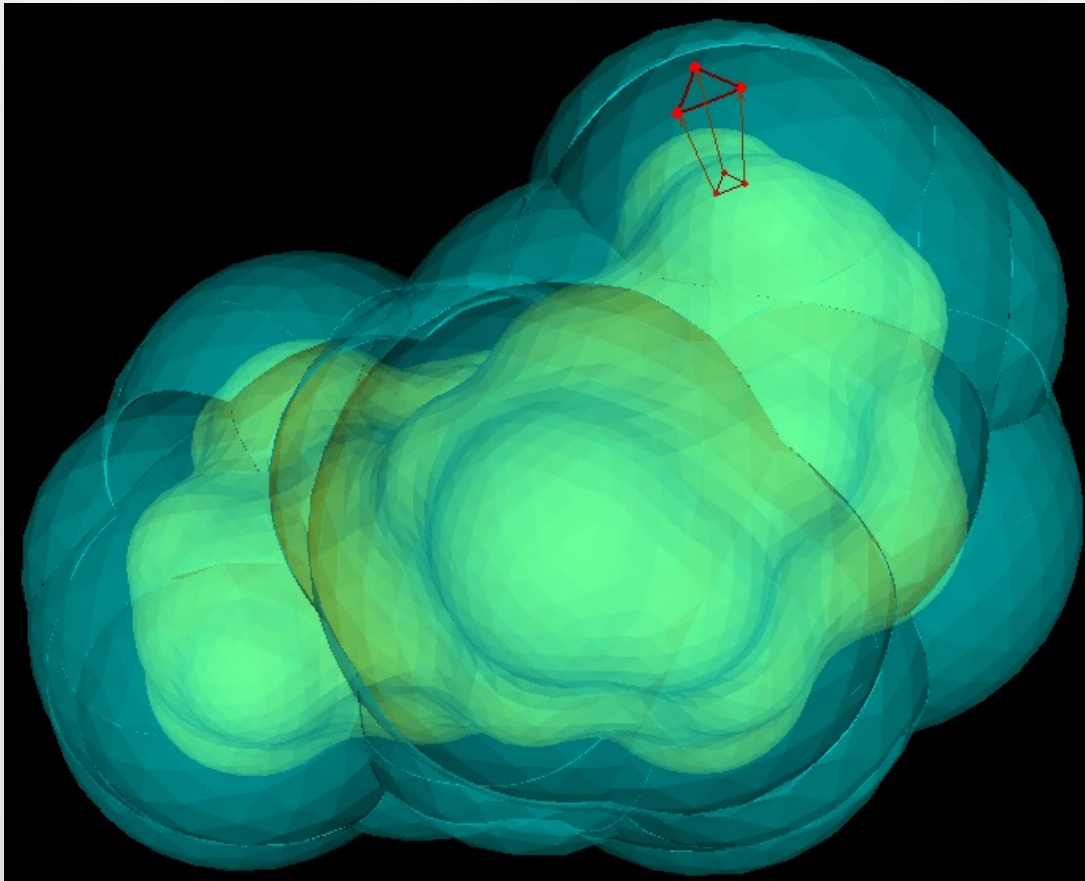
Здесь ε – диэлектрическая проницаемость растворителя, \vec{r} - точка на поверхности раздела молекула-растворитель Solvent Excluded Surface, \vec{n} - нормаль к этой поверхности, а интегрирование проводится по этой поверхности, точки которой \vec{r}' , а элементы поверхности dS'

Поверхности

- Поверхность исключенного объема или **SES** - *Solvent Excluded Surface*
Эта поверхность используется для расчета электростатических взаимодействий
- Поверхность доступная растворителю или **SAS** – *Solvent Accessible Surface*
Эта поверхность используется для расчета неполярных взаимодействий

Автоматическое построение гладкой триангулированной поверхности вокруг молекулы любой формы и любого размера:

программа построения такой поверхности **TAGSS** разработана в группе Dimonta в НИВЦ МГУ



Желтая поверхность – **SES**

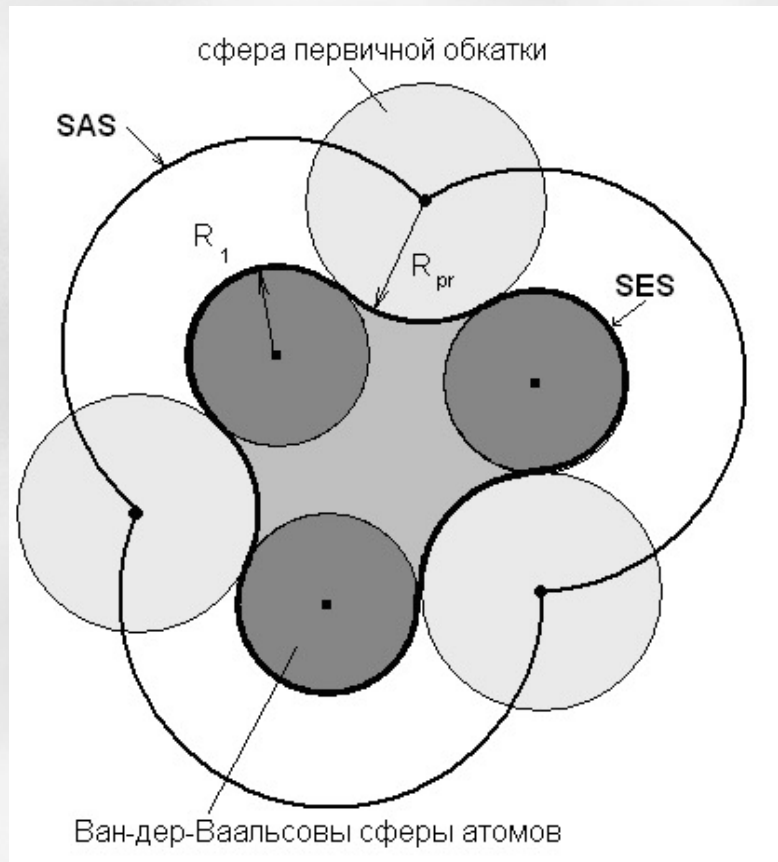
для подсчета
электростатических
взаимодействий
молекулы с
растворителем

Прозрачная поверхность – **SAS**

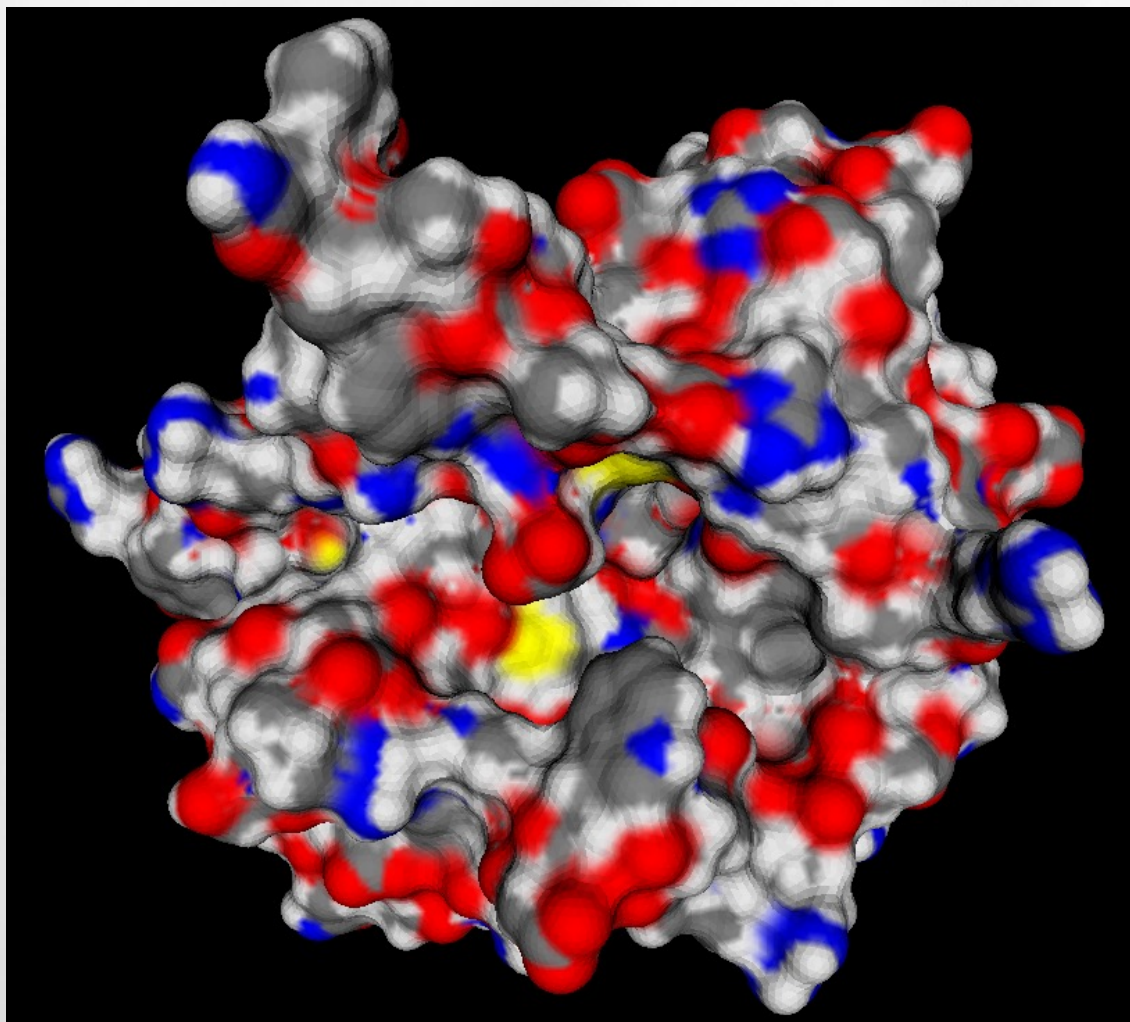
для подсчета VdW
взаимодействий молекулы
с растворителем

SAS получается путем
соответствующего
греброобразования подобия из **SES**

Построение поверхностей SES и SAS



Поверхность доступная растворителю вокруг белка тромбина



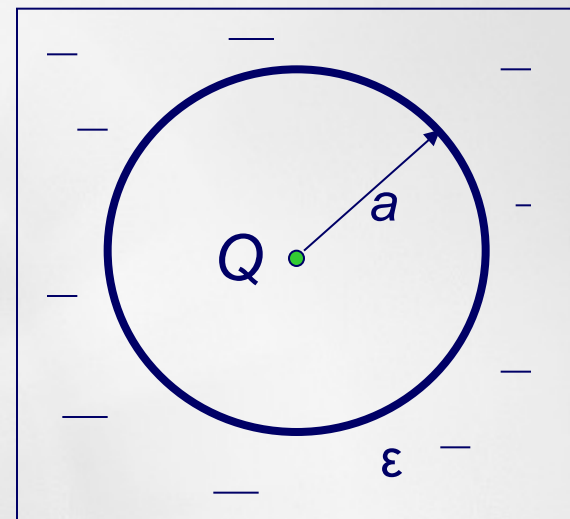
Здесь различные цвета различных областей поверхности соответствуют разным типам атомов, находящихся вблизи этих областей:

- **Красный** – кислород
- **Синий** – азот
- **Серый** – углерод
- **Белый** – водород
- **Желтый** – сера

Сферическая полость

Модель Борна – заряд Q в центре сферы

$$\Delta G_{pol} = -\frac{(\varepsilon - 1) Q^2}{2\varepsilon a}$$



Модель Белла – диполь μ в центре сферы.

$$\Delta G_{pol} = -\frac{(\varepsilon - 1) \mu^2}{(2\varepsilon + 1) a^3}$$

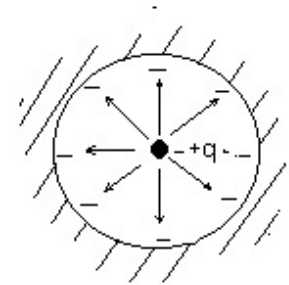
Эвристические методы(методы на основе «догадки») – Generalized Born

Собственная энергия заряда в полости
 a – собственный радиус заряда

$$\Delta G_{pol} = -\left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \frac{Q^2}{2a}$$

Собственная энергия для пары
далеких зарядов в диэлектрике

$$\Delta G = -\left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \frac{Q_1^2}{2a_1} - \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \frac{Q_1 Q_2}{r_{12}} - \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \frac{Q_2^2}{2a_2}$$



$$\Delta G = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{Q_i Q_j}{\left(r_{ij}^2 + a_{ij}^2 e^{-D_{ij}}\right)^{\frac{1}{2}}} \quad D_{ij} = \frac{r_{ij}^2}{(2a_{ij})^2} \quad a_{ij} = \sqrt{a_i a_j}$$

Surface Generalized Born

Formulation:

$$G^{pol} = -\frac{1}{2} \left(\frac{1}{\epsilon_{in}} - \frac{1}{\epsilon_{out}} \right) \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\left(r_{ij}^2 + \alpha_i \alpha_j \exp \left(-\frac{r_{ij}^2}{c \alpha_i \alpha_j} \right) \right)^{\frac{1}{2}}}$$

$$\alpha_i = -\frac{1}{2} \left(\frac{1}{\epsilon_{in}} - \frac{1}{\epsilon_{out}} \right) \frac{q_i^2}{G_i^{self}}$$

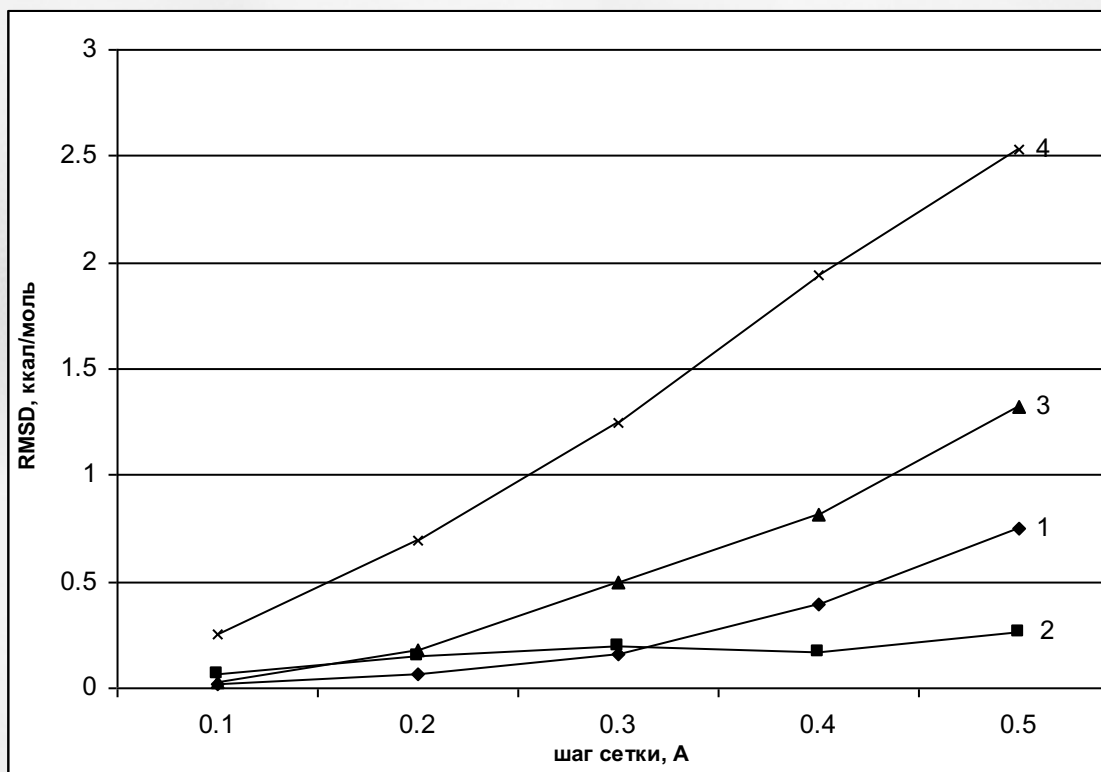
Surface Generalized Born

Formulation

$$I_n = \left(\int_S \frac{(\overline{rn})}{r^n} dS \right)^{\frac{1}{n-3}}, n \geq 4$$

$$G_i^{self} = - \left(\frac{1}{\epsilon_{in}} - \frac{1}{\epsilon_{out}} \right) \left(A_0 + \sum_{n=4}^{\infty} A_n I_n \right)$$

Валидация программы DISOLV



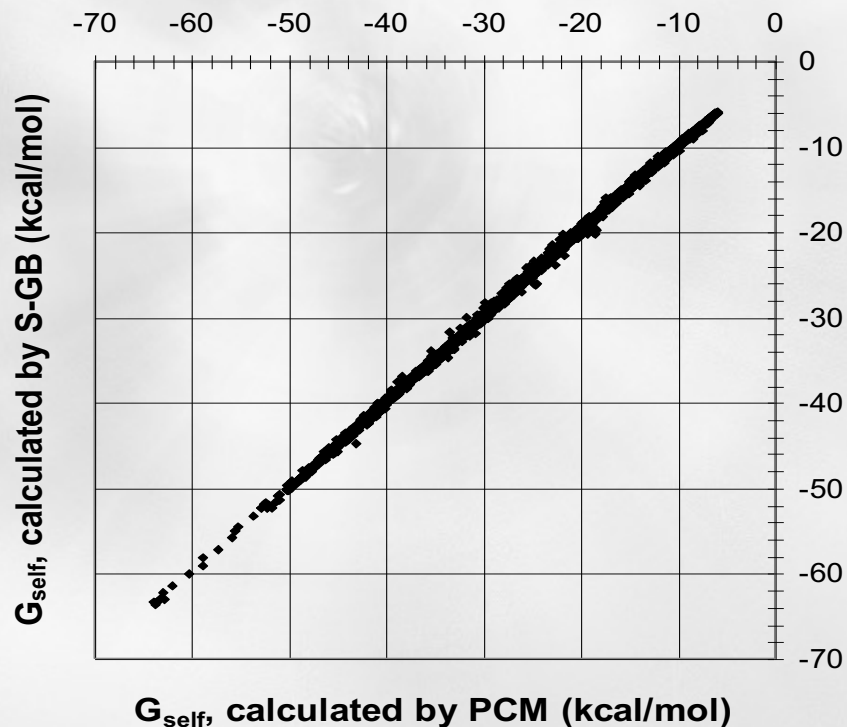
Зависимость среднеквадратичного отклонения RMSD от среднего значения энергии десольватации комплекса урокиназа-лиганд (PDB entry 1SQQ) как функция шага сетки;
1 - SGB, 2 - COSMO, 3 - PCM, 4 - PCM с укрупненными элементами

Сравнение с экспериментом для малых молекул



Сравнение результатов расчета (полярная составляющая - методом PCM) энергии сольватации (точнее, это разность энергий молекулы в вакууме и в воде) с экспериментом для 410 нейтральных молекул из работы [Bordner et al. 2002]. Среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений от экспериментальных равно 0.827 ккал/моль.

Self-polarization energies: rigorous PCM vs S-GB
HIV integrase catalytic domain (2374 atoms). Correlation coefficient is **0.999707**. Maximal deviation is 1.90 kcal/mol. RMS is **0.319 kcal/mol**.



Энергетика взаимодействия трипсина с ингибиторами: 4-АМИНОБЕНЗАМИДИН

	PCM	Модель 4х интегралов	Анал. GB Still at all.
лиганд	-84.90	-84.50	-71.29
протеин	-2103.63	-2033.57	-1529.11
комплекс	-2180.65	-2112.40	-1575.57
Δ	7.88	5.67	24.83

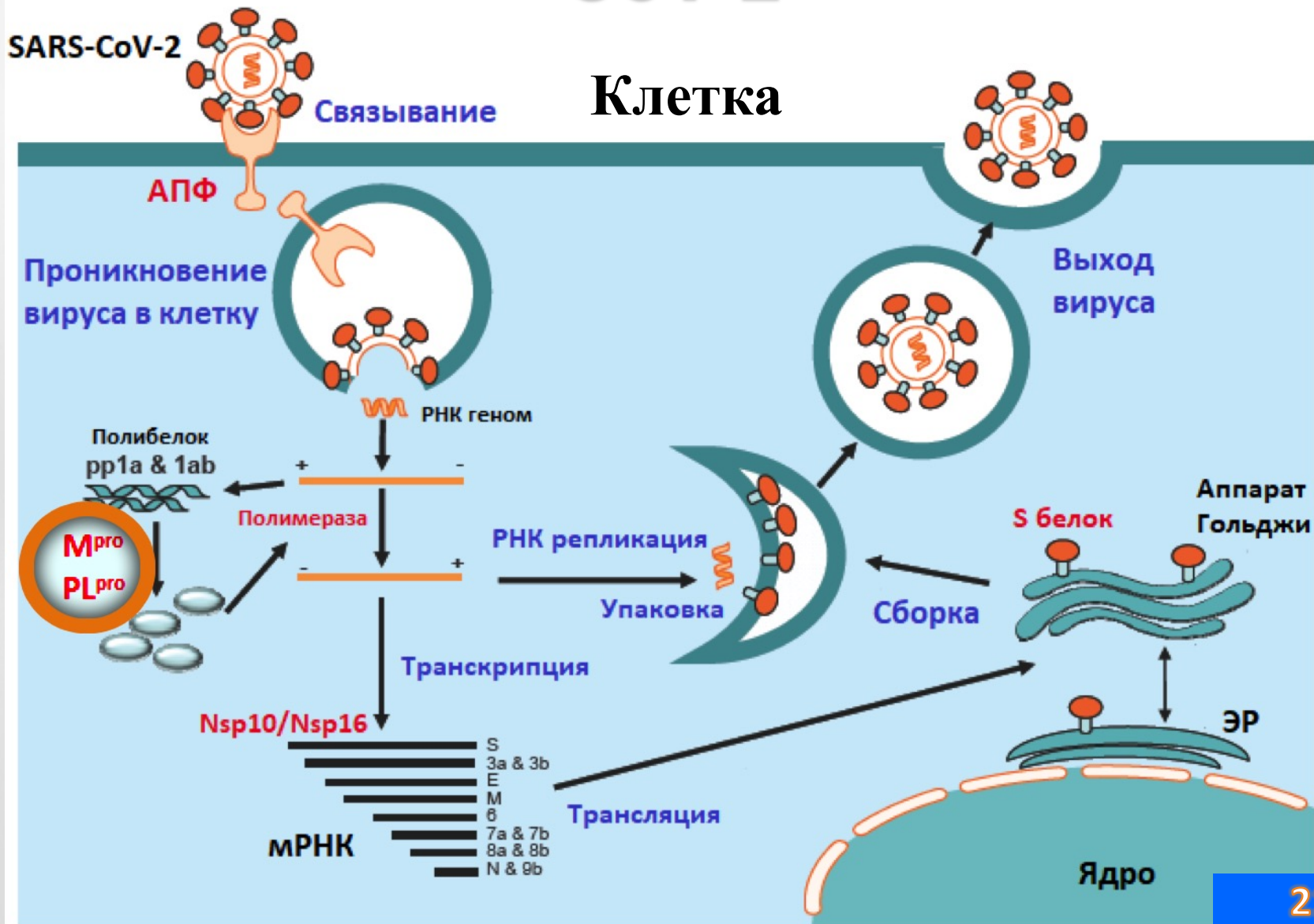
Времена счета и точности различных моделей растворителя (белки)

Метод	PCM (DISOLV)	COSMO (DISOLV)	S-GB (DISOLV)	GBSRN6	APBS	Мол. динамика	PCM (MCBHS OLV)
Время счета	2 - 5 минут	2 - 5 минут	~10 секунд	~5 секунд	2 - 5 минут	24 часа на 16 узлах	20-40 секунд

Среднеквадратичные отклонения от результатов, полученных в явной модели воды, и коэффициенты корреляции:

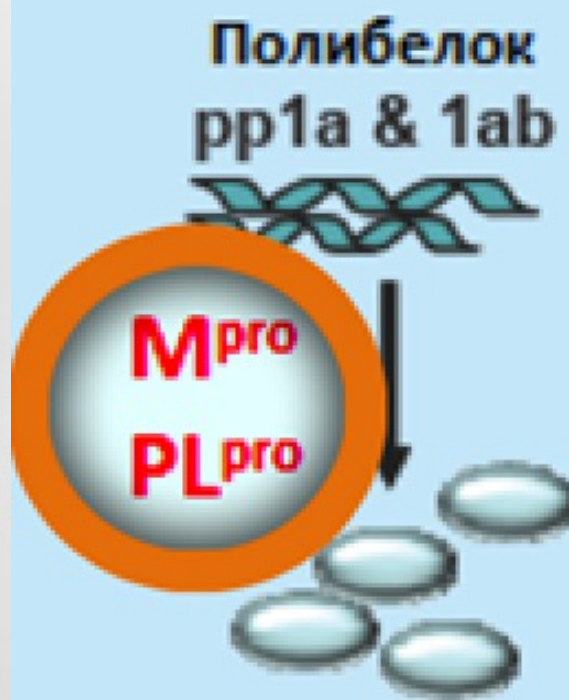
Метод	PCM (DISOLV)	COSMO (DISOLV)	S-GB (DISOLV)	GBSRN6	APBS	COSMO (MOPAC)
Rmsd, ккал/моль	12,303	12,452	28,994	11.699	13,037	99,155
R	0,998	0,998	0,997	0.998	0,998	0,769

Жизненный цикл вируса SARS-CoV-2



Главная протеаза M^{pro} коронавируса SARS-CoV-2 – терапевтическая мишень

Расщепляет полипротеины вируса для создания функциональных вирусных белков



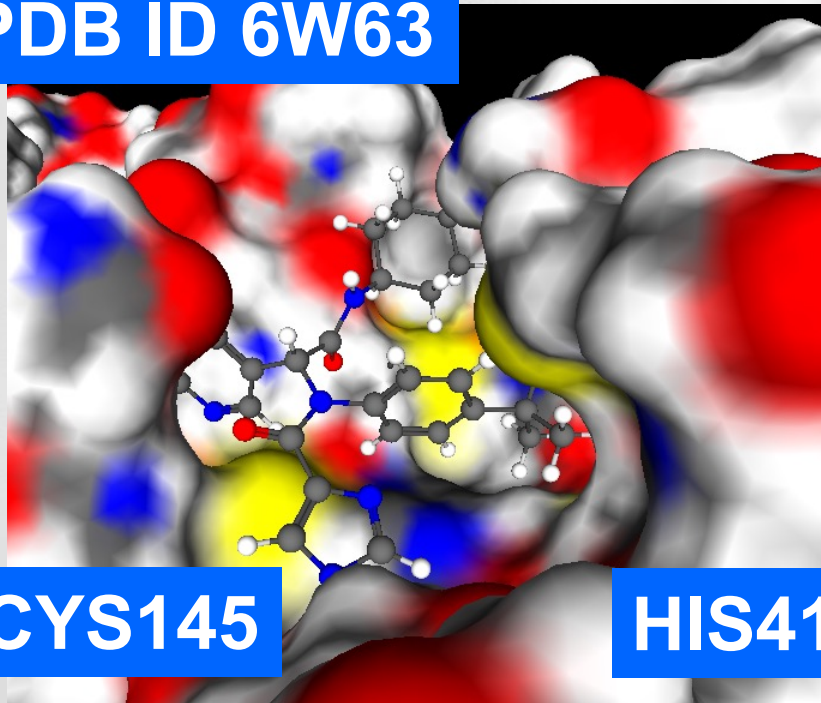
Этап I.
Применение
молекулярного
моделирования для
поиска и разработки
противовирусного
препарата прямого
действия на вирус SARS-
CoV-2 на основе
ингибиторов главной

Mpro 2020

главная протеаза

- ▶ 5 структур PDB (< 2Å)
- ▶ Нативный докинг/кроссдок
- ▶ 7 нековалентных ингиб.

PDB ID 6W63



CYS145

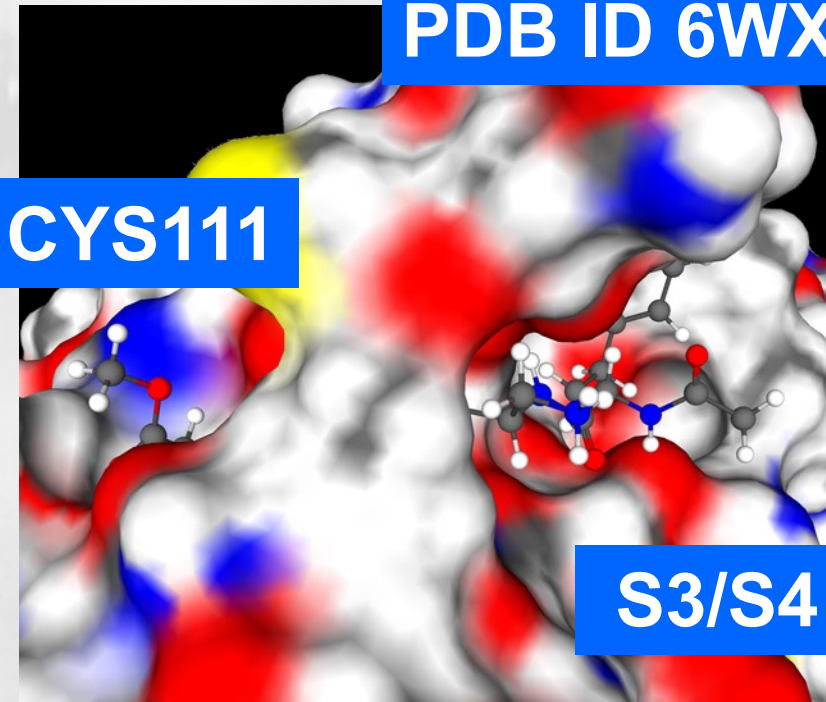
HIS41

PLpro 2020

папаин-подобная

- ▶ 5 PDB без ингибиторов
- ▶ 5 PDB с ковалентными
- ▶ 2 PDB с пропусками

PDB ID 6WX4



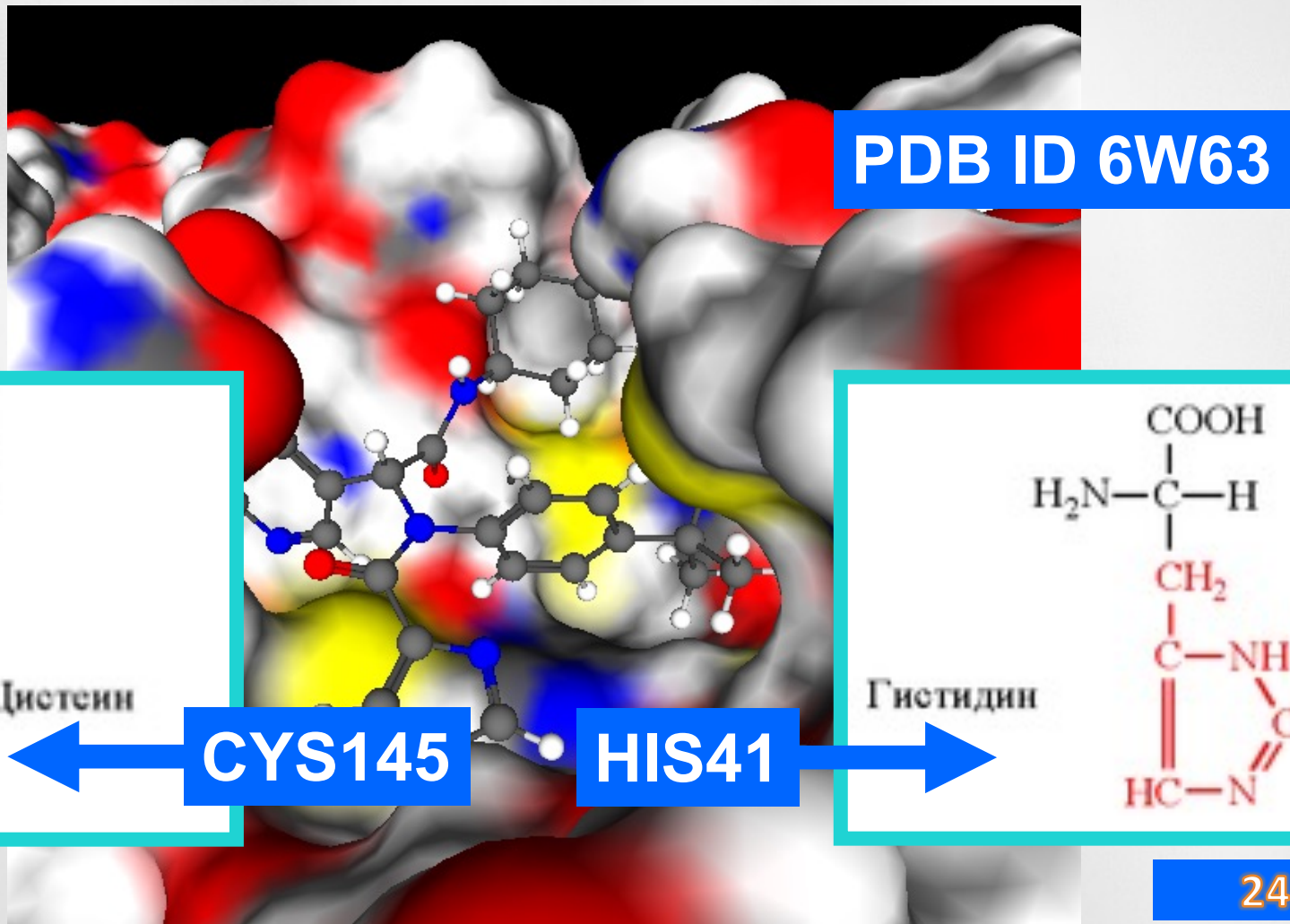
CYS111

S3/S4

Выбор структуры белка-мишени M^{pro}

5 структур (< 2Å) из Protein Data Bank

Докинг закристаллизованных лигандов и кросс-докинг



Расчет энтальпии связывания квантово-химическим методом

- ▶ Квантово-химический полуэмпирический метод PM7 с учетом воды в неявной модели COSMO
- ▶ Энтальпия связывания
$$\Delta H_{bind} = H(PL) - H(P) - H(L)$$
- ▶ Энергия комплекса белок-лиганд $H(PL)$
 - Оптимизация задоченной позы в вакууме
 - Пересчет с растворителем COSMO
- ▶ Энергия жесткого белка $H(P)$
- ▶ Энергия свободного лиганда $H(L)$
 - Оптимизация всех конформеров в вакууме
 - Пересчет с растворителем COSMO

Скрининг лекарств в Mpro

- База данных DrugBank FDA и Approved
- 2909 двухмерных соединений
- 7224 трехмерных конформеров
- Докинг программой SOL на Ломоносове-1
- 210 лучших соединений
 - SOL score < -5.7 ккал/моль & 1 кластер > 10 (из 50)
- Расчет энтальпии связывания методами квантовой-химии для 210 лучших соединений
- 21 соединение отобрано для тестирования
 - Отбор по значениям сора SOL и энтальпии связывания

Весна 2020

Скрининг ВГУ в Mpro

- База данных органических соединений ВГУ
- 16 000 двухмерных соединений
- 41 000 конформеров (протонирование, неароматические кольца, макроциклы)
- Докинг программой SOL на Ломоносове-2
- 1 045 лучших соединений
 - SOL score < -6.3 ккал/моль & 1 кластер > 10 рангов
- Расчет энтальпии связывания методами квантовой-химии PM7 (растворитель COSMO)
- 20 соединений передано для тестирования
 - Скор SOL, энтальпии связывания, положение в белке

Лето 2020

Результаты экспериментальных проверок на Mpro и SARS-CoV-2

- Тестирование в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
- 3 соединения подавляют репликацию SARS-CoV-2 на клеточных культурах
 $0.5 \leq EC_{50} \leq 18.2 \mu M$, $SI = CC_{50}/EC_{50}$

Лучший: $EC_{50} = 0.51 \pm 0.41 \mu M$, $SI > 370$ $SI > 411$

Химические аналоги: дали ещё 6 соединений с
 $0.27 \mu M < EC_{50} < 98.5 \mu M$:

Лучший: $EC_{50} = 0.27 \pm 0.24 \mu M$, $SI > 370$

Remdesivir: $EC_{50} = 3.76 \pm 0.94 \mu M$, $SI > 26$

ML188: $EC_{50} = 3.77 \pm 0.87 \mu M$, $SI > 265$

Наш обзор методов моделирования, применявшихся в успешных разработках ингибиторов SARS-CoV-2:

A.V. Sulimov et al. SAR and QSAR in Environmental Research, 2024, **35**, # 2, 91–136

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