

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ С УЧАСТИЕМ КОМПОНЕНТОВ ВИРУСА SARS-CoV-2

Немухин А. В.

Химический факультет МГУ

(лаборатория квантовой химии и молекулярного моделирования)

Институт биохимической физики РАН

(лаборатория компьютерного моделирования биомолекулярных систем и наноматериалов)

5 марта 2021 г.

Проблемы COVID-19 спровоцировали повышенный интерес к биомолекулярному компьютерному моделированию



Российский суперкомпьютер поможет ученым в создании препаратов для борьбы с коронавирусом COVID-19

27/03/2020

Суперкомпьютер нашел лекарство против коронавируса

 3  3  2   Добавить в «Мою Ленту»



Фото: megware.com

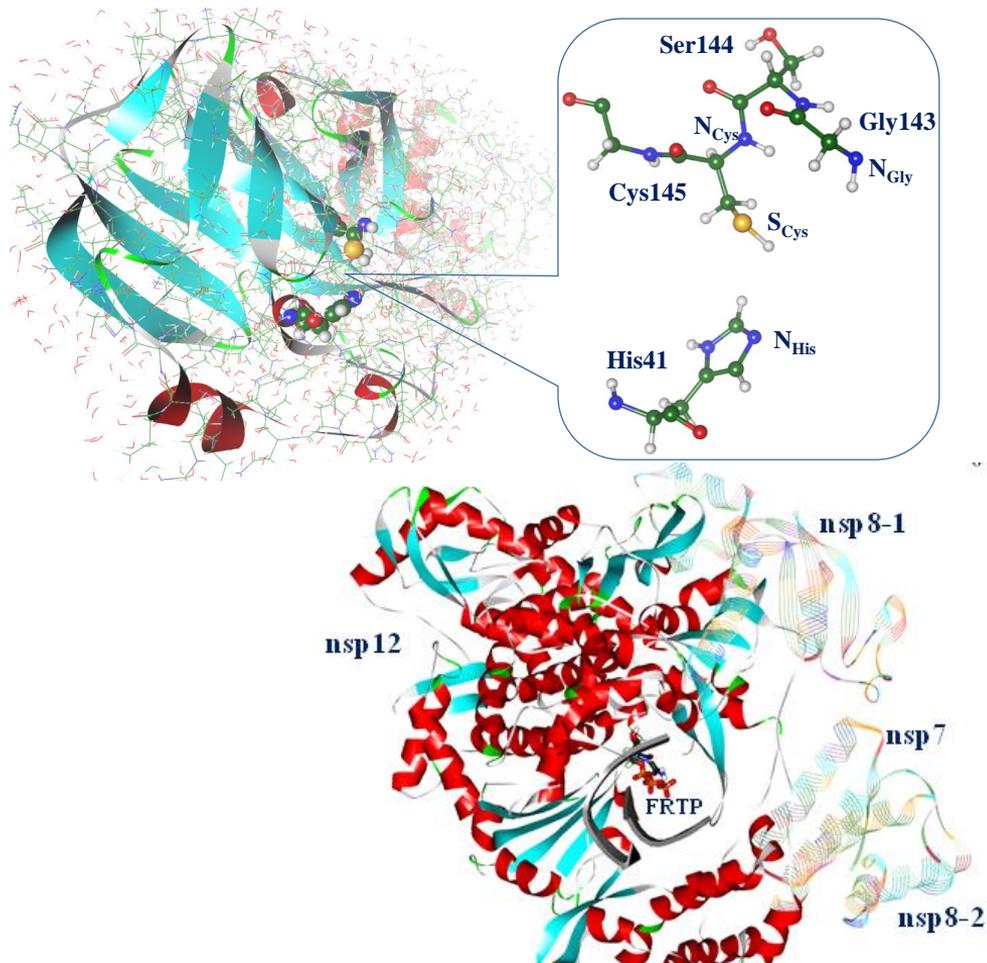


Gordon Bell Special Prize Goes to Massive SARS-CoV-2 Simulations

В частности, к белкам – компонентам SARS-CoV-2

- ✓ “Spike protein”
белок-шип
- ✓ “Main protease/M^{Pro}”
основная протеаза
- ✓ “RNA polymerase”
РНК полимераз
- ✓ ...

В частности, к белкам – компонентам SARS-CoV-2



✓ “Spike protein”
белок-шип

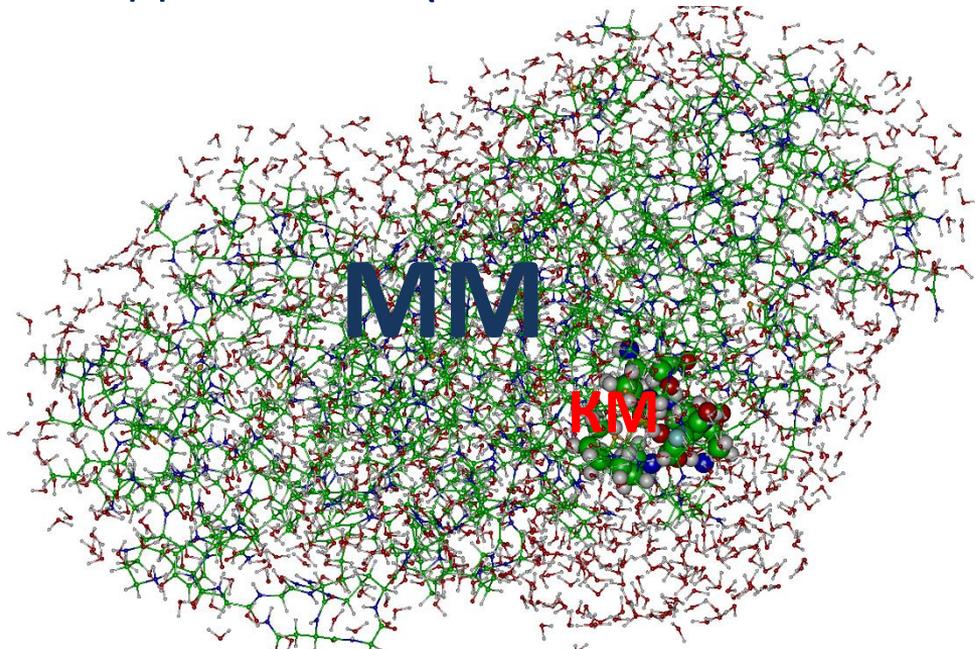
✓ “Main protease/M^{Pro}”
основная протеаза

✓ “RNA polymerase”
РНК полимераза

Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

Методы моделирования

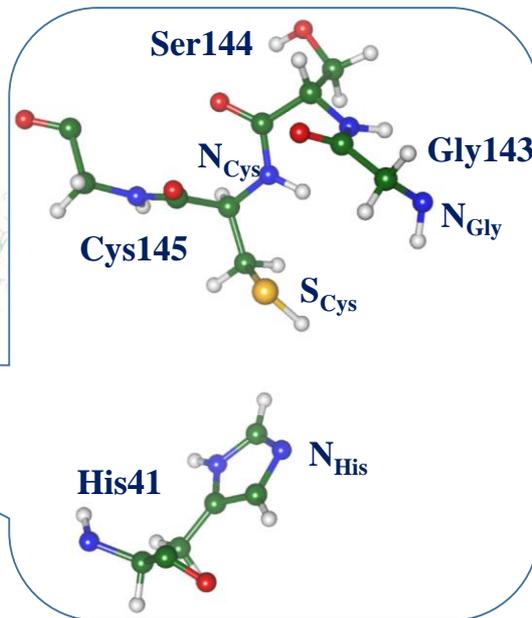
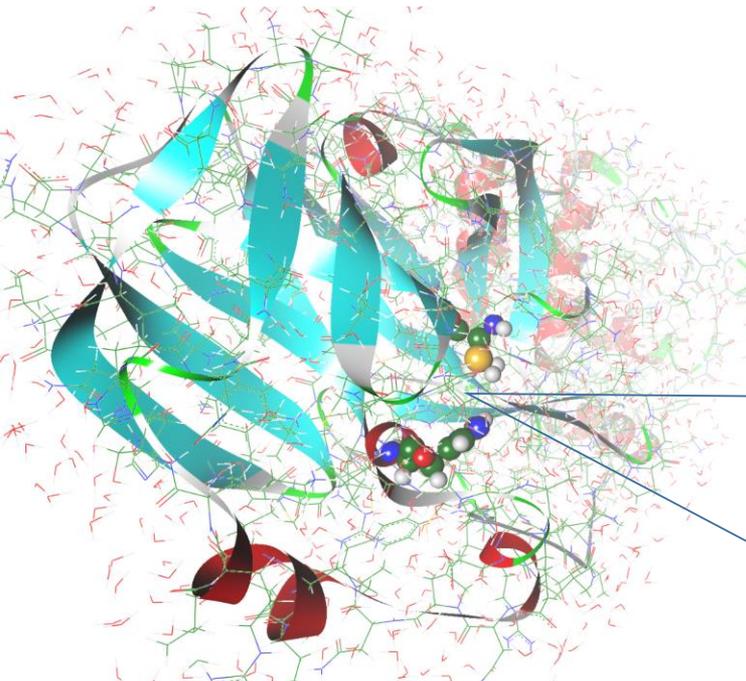
- квантовая механика/молекулярная механика (КМ/ММ)
- молекулярная динамика (классическая и с потенциалами КМ/ММ)



Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

Полигон – основная протеаза SARS-CoV-2

– наши и литературные работы

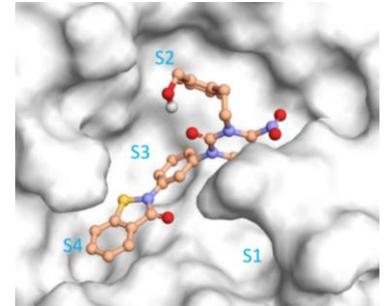
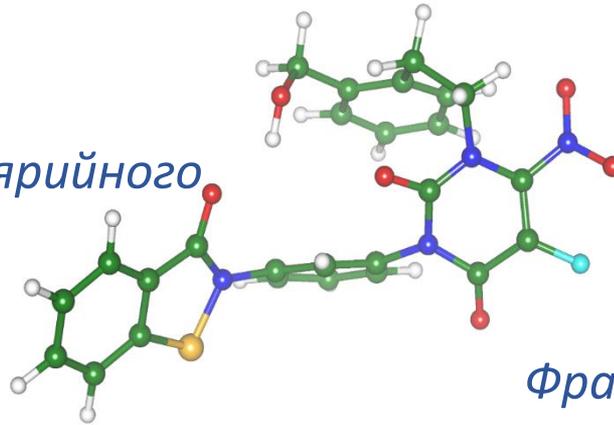


Цистеиновая протеаза с каталитической диадой Cys145-His41 (~ 350 ссылок в PubMed на конец марта 2021, тысячи структур в PDB)

Предложение ковалентного ингибитора (5-fluoro-6-nitro-pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione)

Фрагмент для улучшения связывания

*Фрагмент противомалерийного
препарата*

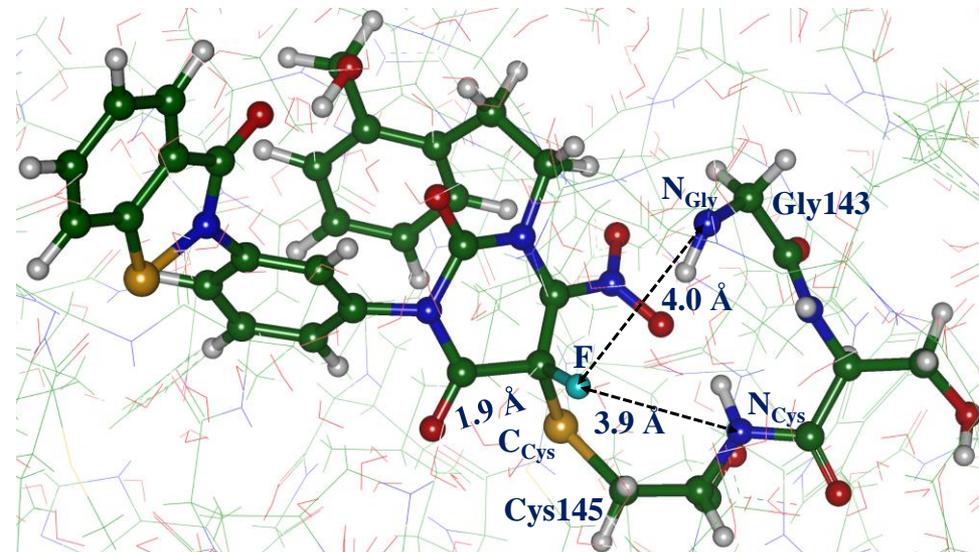
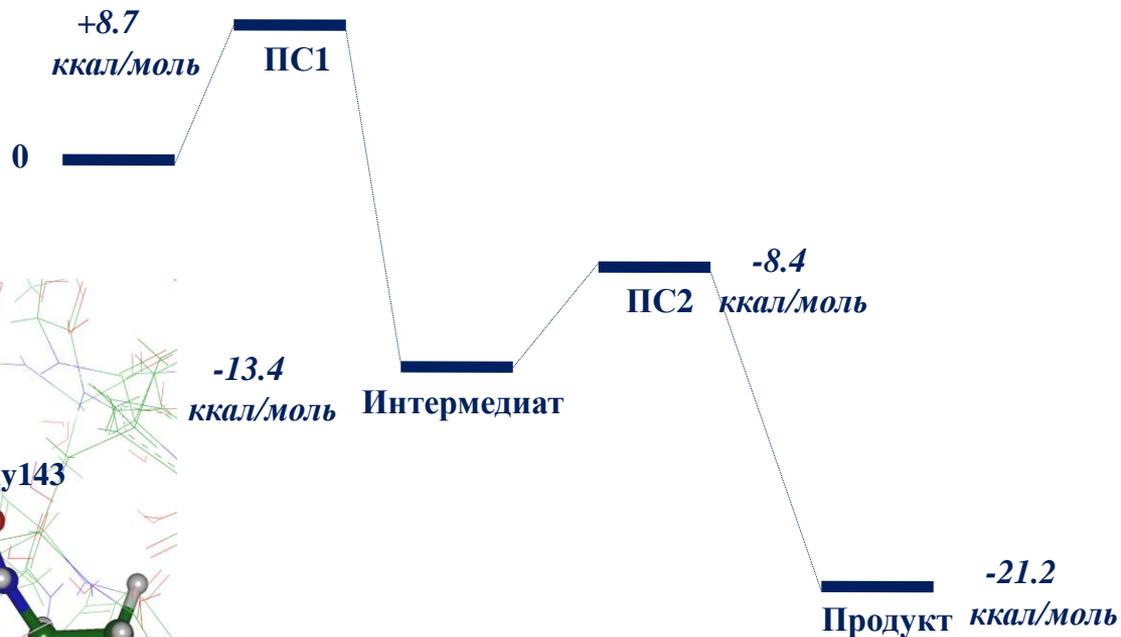


Autodock

*Фрагмент ковалентного
ингибитора другой
цистеиновой протеазы*

Nemukhin A., Grigorenko B., Polyakov I., Lushchekina S.
Computational Modeling of the SARS-CoV-2 Main Protease Inhibition by the Covalent Binding of
Prospective Drug Molecules //Supercomputing Frontiers and Innovations, 7, 25 (2020)

Результаты расчетов профиля энергии – S_NAr реакция (KM(PBE0/6-31G*)/MM(AMBER), NWChem)



Стоимость расчетов: КМ(РВЕ0/6-31G^{*})/ММ(АМВЕР)

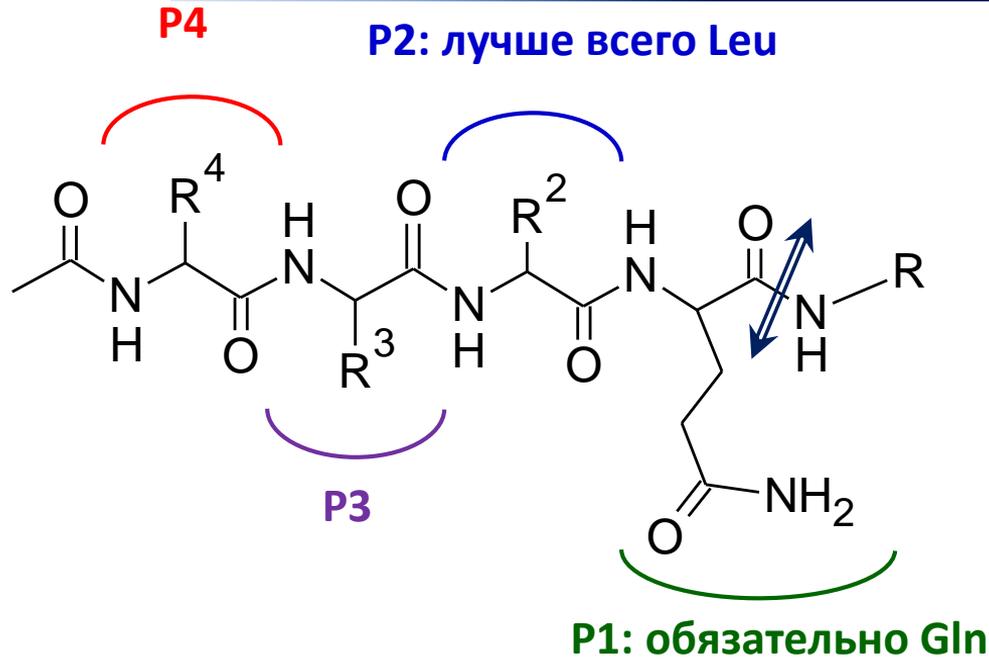
Программа NWChem, «Ломоносов-2»

1250 базисных функций, расчет 1 точки

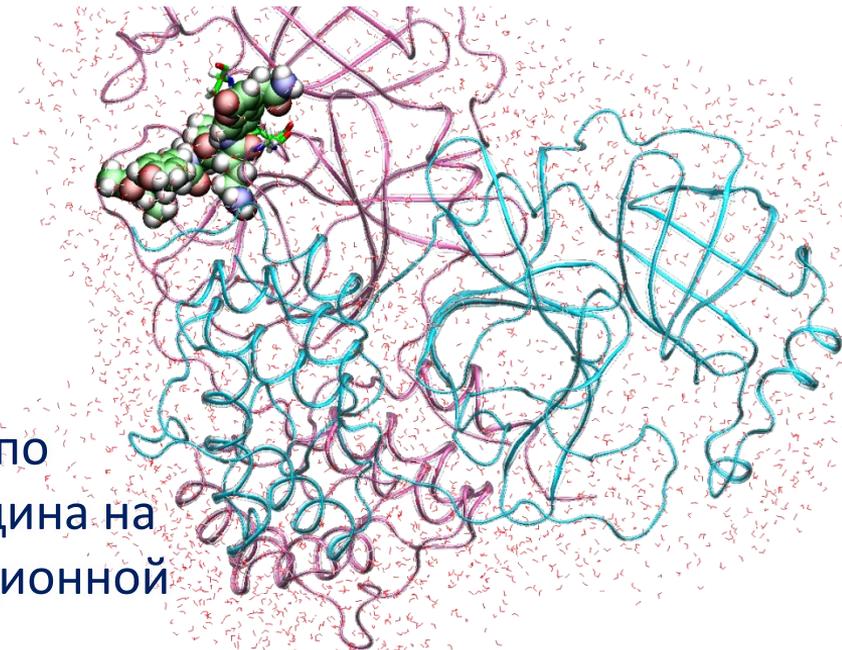
~ 50 циклов оптимизации (5 КМ, 100 ММ) ~ 1344 CPU*H

Весь профиль ~ 150000 CPU*H

Моделирование субстратной специфичности M^{Pro}



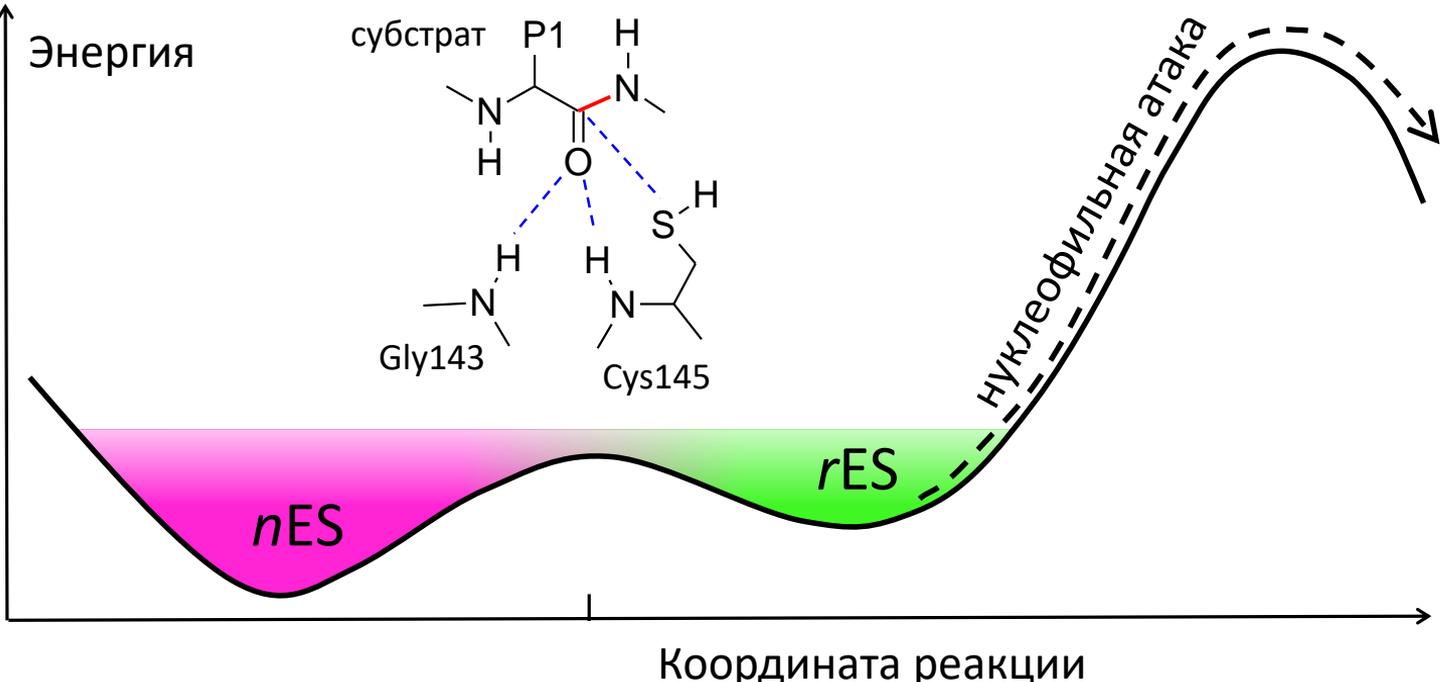
*W. Rut, et al. bioRxiv (2020)



Высокая субстратная специфичность: замена по положению P2 аминокислотного остатка лейцина на любой другой приводит к уменьшению реакционной способности в 2 – 50 раз.

Чем может быть обусловлена субстратная специфичность?

Различная эффективность активации субстрата



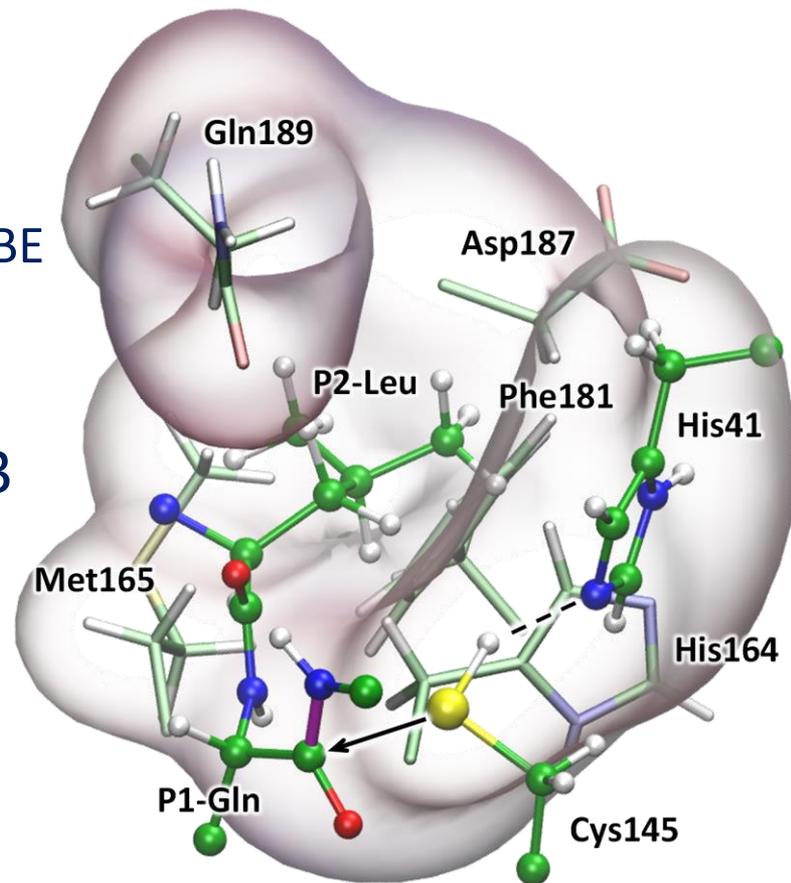
Расчеты методом молекулярной динамики с потенциалами КМ/ММ

Интерфейс TeraChem(PBE0/6-31G*)- NAMD(CHARMM)

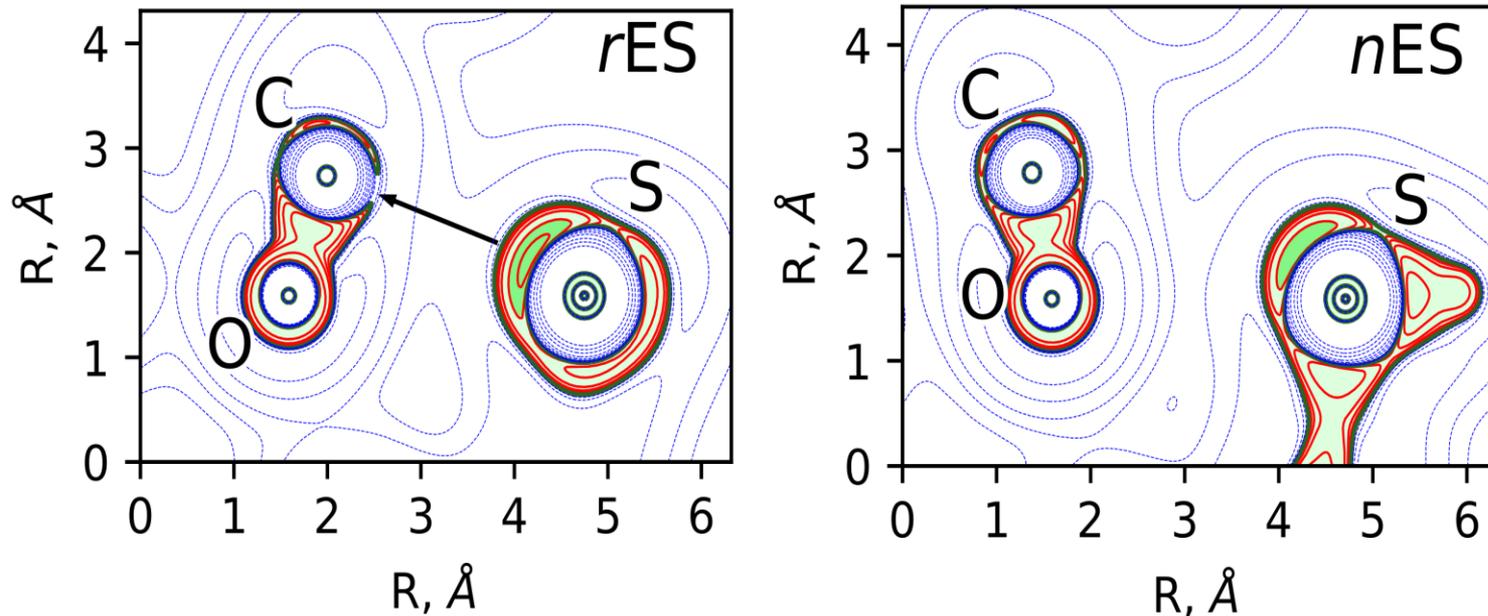


Выбор метода

- ✓ Методы описания КМ подсистемы
 - ✓ Гибридный функционал PBE0
 - ✓ Обобщенно-градиентный функционал PBE
- ✓ Тестирование проводилось для фермент-субстратных комплексов с 3 субстратами, различающимися а/к остатком в положении P2:
 - ✓ S-P2Leu (относительная $k_{\text{cat}} = 1$)
 - ✓ S-P2Ile (относительная $k_{\text{cat}} = 0.45$)
 - ✓ S-P2Ala (относительная $k_{\text{cat}} < 0.1$)



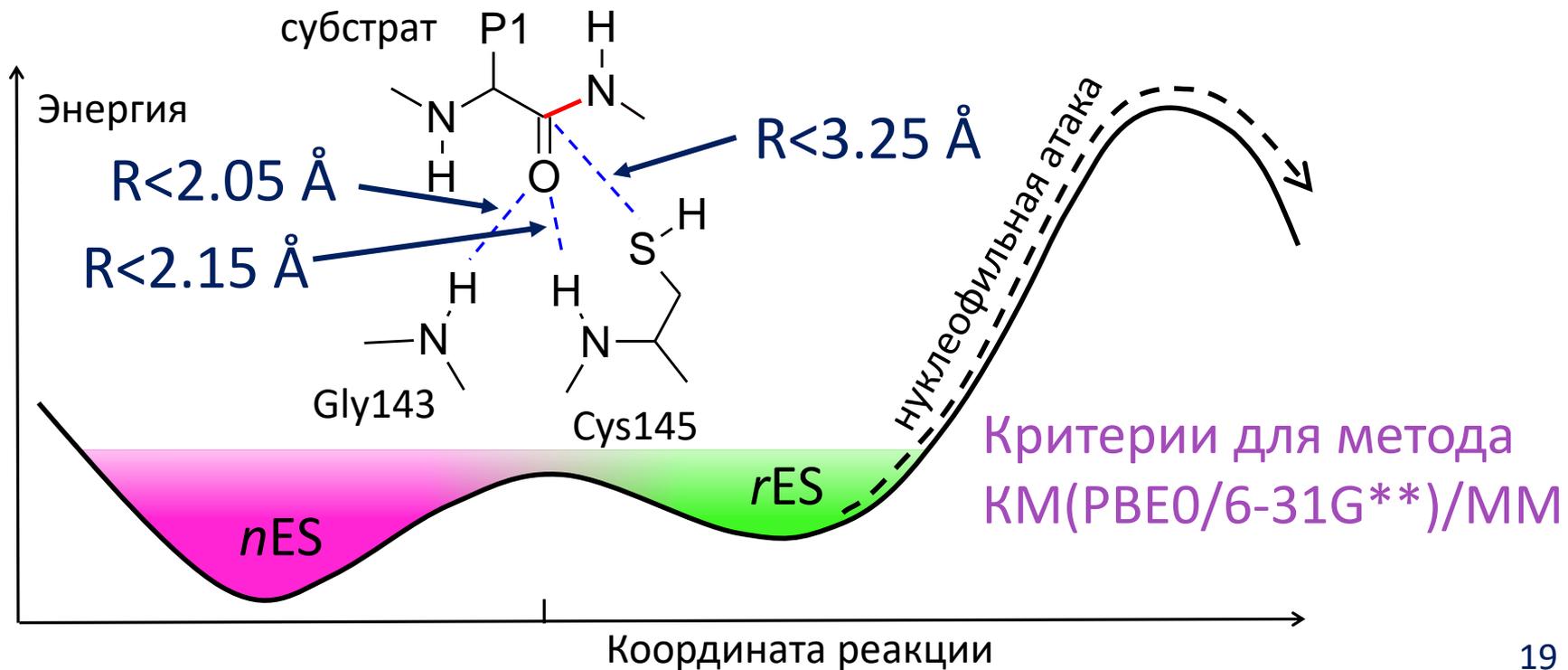
Критерии отбора реакционных конформаций



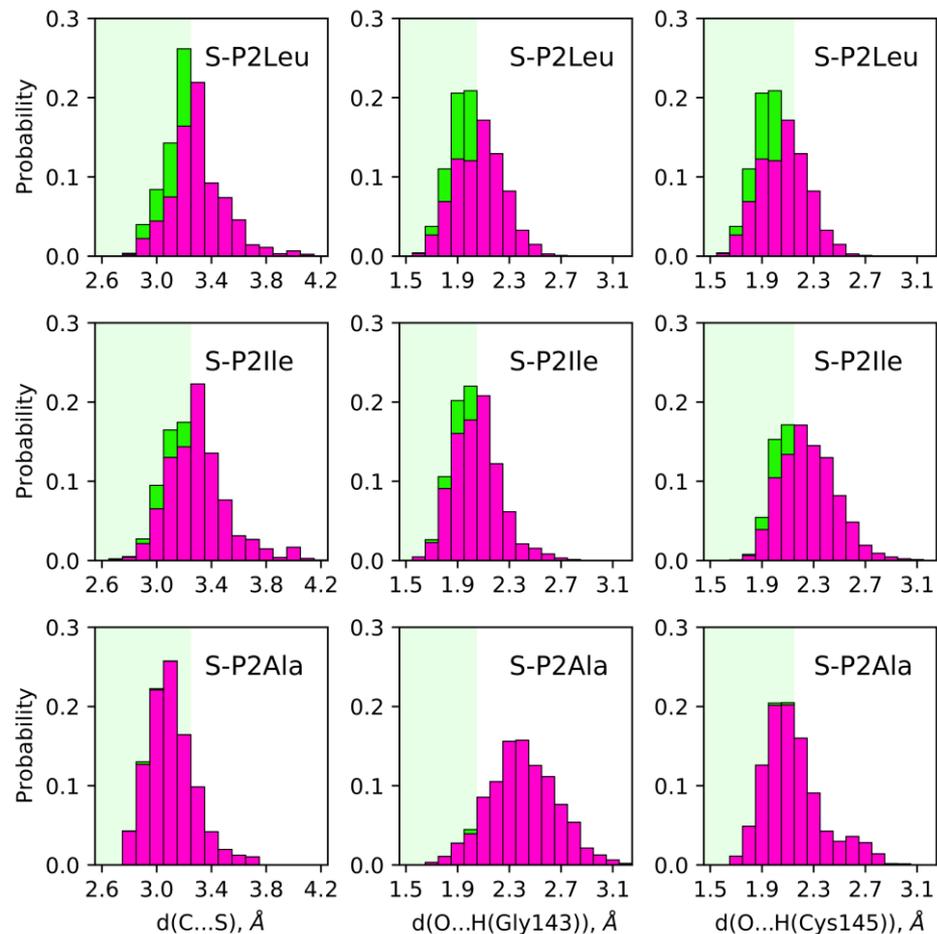
Карты Лапласиана электронной плотности ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$) в плоскости $S\dots C=O$:
Синие изолинии соответствуют областям деконцентрации ЭП, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})>0$
Красные изолинии соответствуют областям концентрации ЭП, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})<0$

Критерии отбора реакционных конформаций

Кадр траектории относится к реакционной конформации, если выполняются все три геометрических критерия одновременно



Результаты определения субстратной специфичности



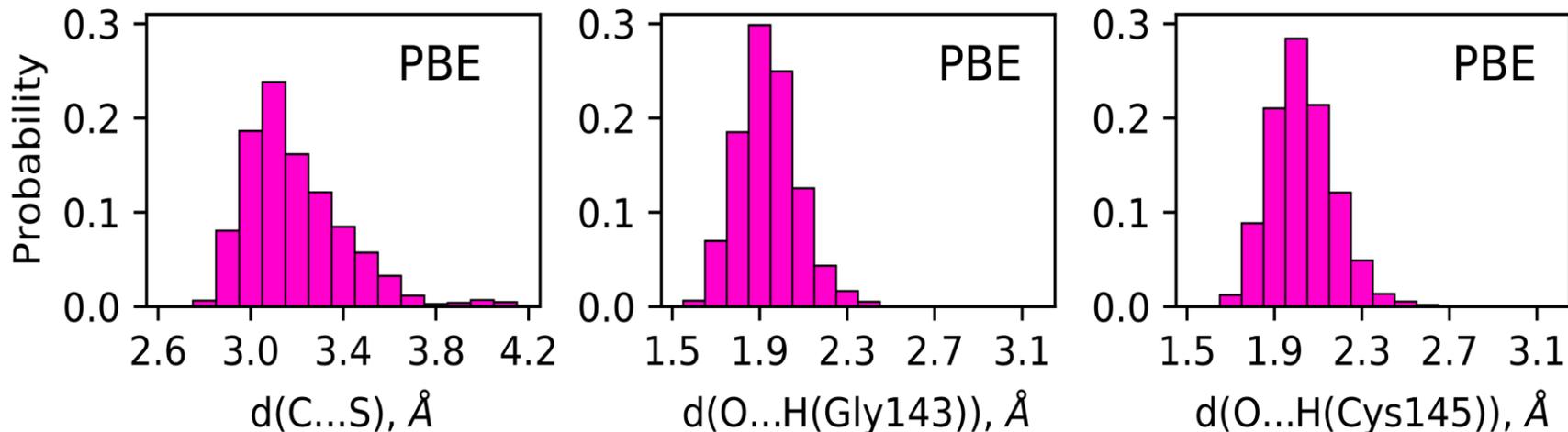
Субстрат	χ , %	k_{cat} (расч.)	k_{cat} (эксп.)
S-P2Leu	22.4	1	1
S-P2Ile	10.2	0.46	0.45
S-P2Ala	0.6	0.03	<0.1

* Значения относительно субстрата S-P2Leu

Результаты, полученные методом
 КМ(PBE0/6-31G**)/ММ

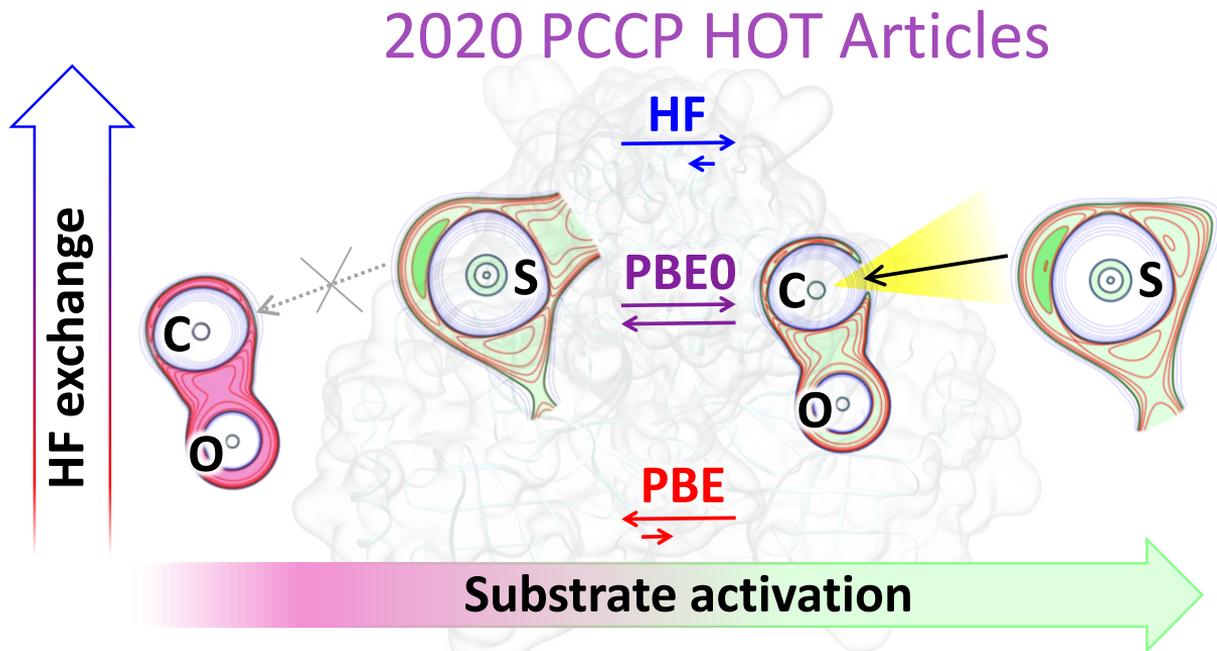
О важности выбора адекватного метода

- ✓ Реакционные конформации отсутствуют при расчёте с обобщенно-градиентным функционалом.



Результаты, полученные методом КМ(РВЕ/6-31G^{**})/ММ для системы с субстратом S-P2Leu

Моделирование субстратной специфичности M^{Pro}

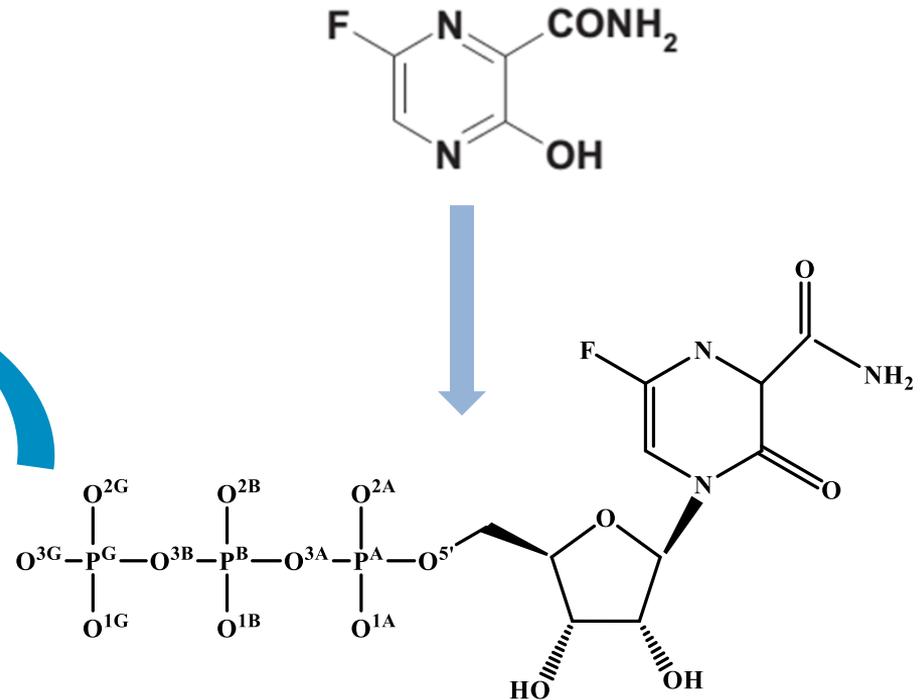
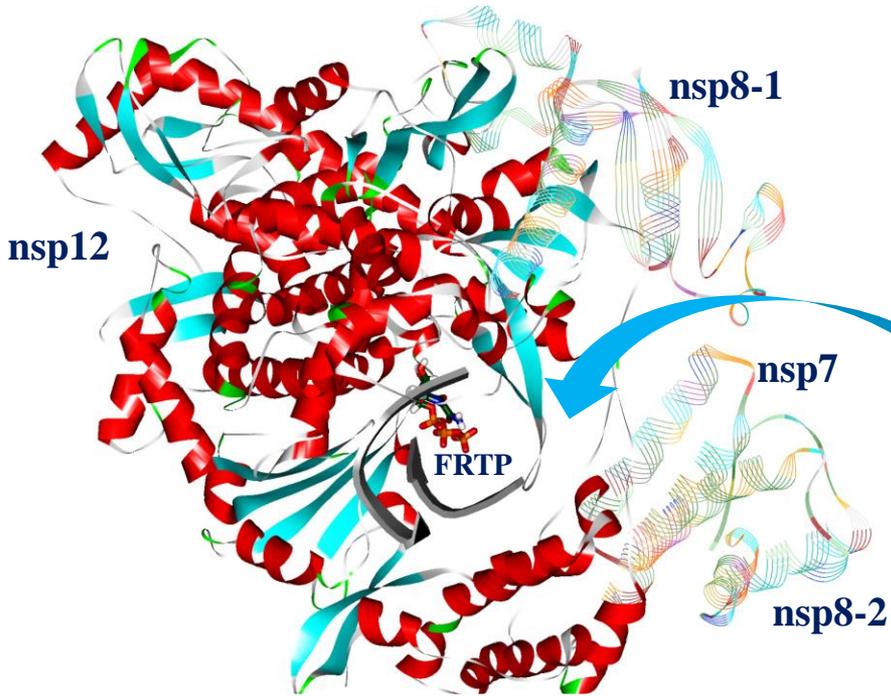


Khrenova M., Tsirelson V., Nemukhin A.

Dynamical properties of enzyme-substrate complexes disclose substrate specificity of the SARS-CoV-2 main protease as characterized by the electron density descriptors

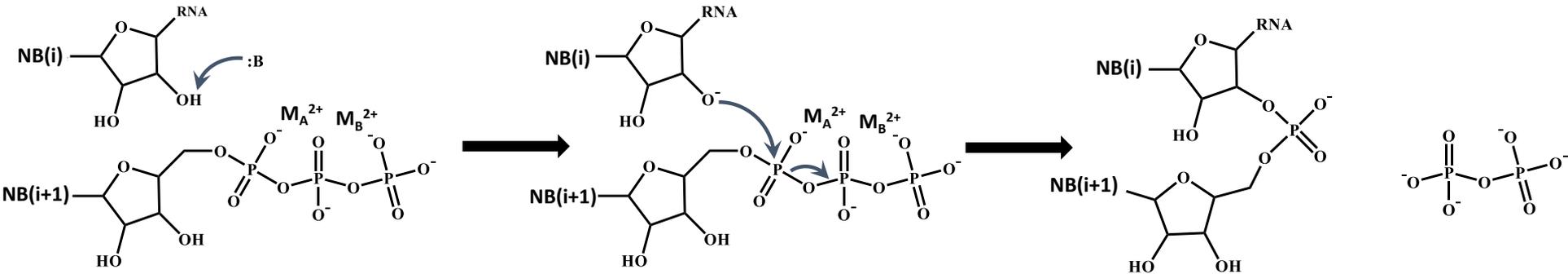
//Physical Chemistry Chemical Physics, 22, 19069 (2020)

РНК полимеразы: Моделирование взаимодействия с фавипирином

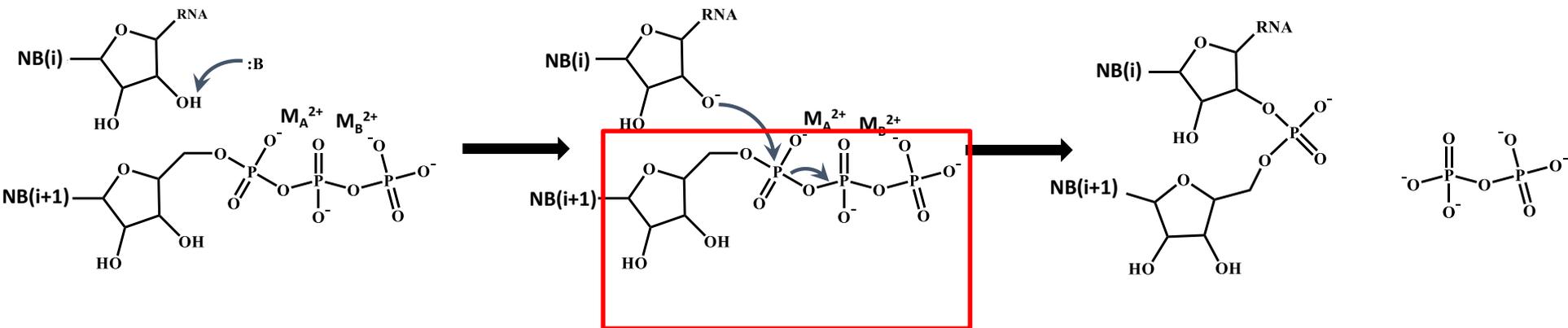


РНК полимераза: Моделирование взаимодействия с фавипировиром

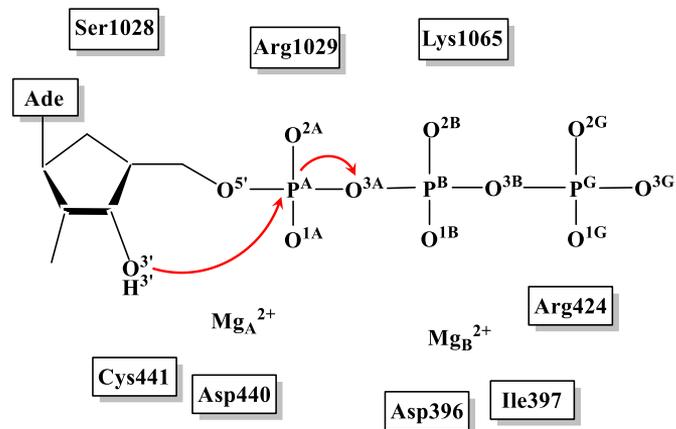
Химическая реакция, катализируемая РНК-полимеразой



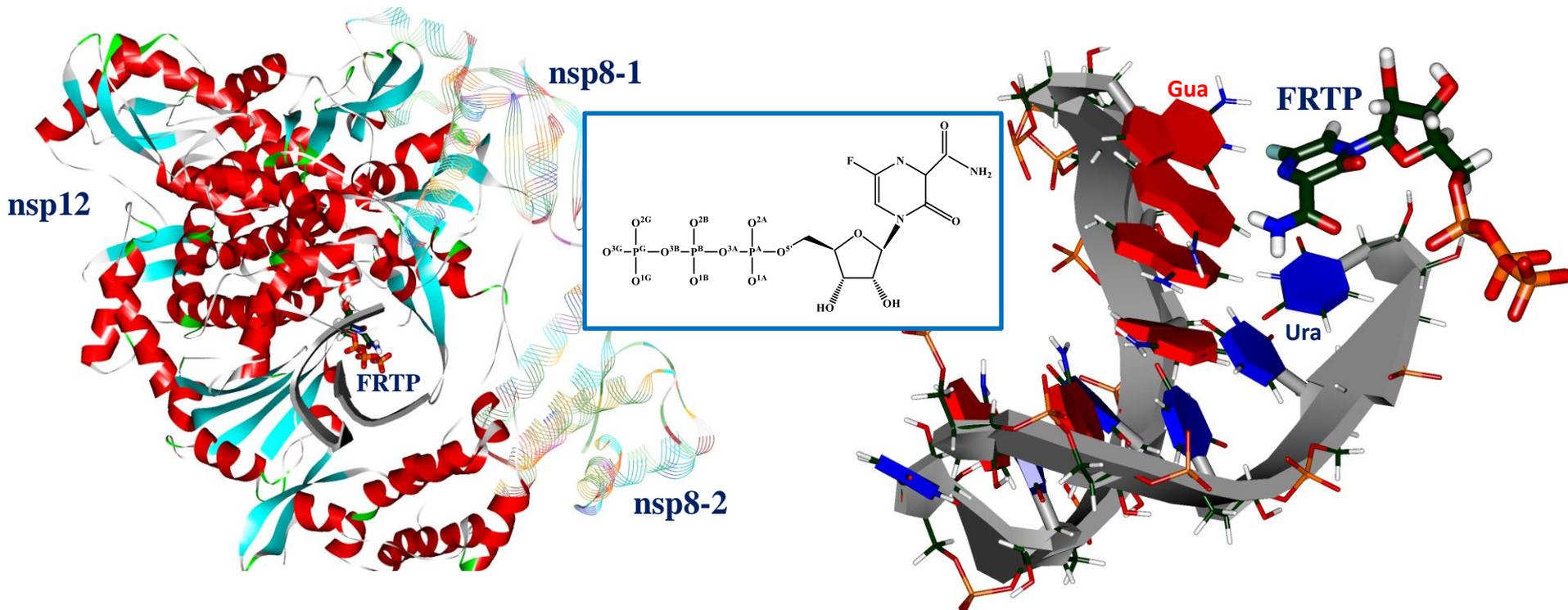
Химическая реакция, катализируемая ферментом РНК-полимеразой



Наш предшествующий опыт
с другими ферментами (аденилат-циклазы)
B.L. Grigorenko, I.V. Polyakov, A.V. Nemukhin
// J. Physical Chemistry B, 124, 451 (2020)



РНК полимераза: Первые шаги при моделировании



Поляков И., Григоренко Б., Немухин А.

Модель комплекса РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2 с фавипиравиром

// Химическая физика, 40, 44-48 (2021)

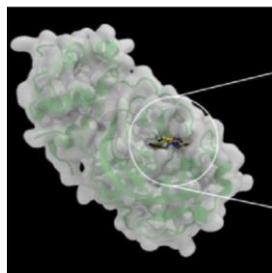
Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

Методы моделирования

- квантовая механика/молекулярная механика (КМ/ММ)
- молекулярная динамика (классическая и с потенциалами КМ/ММ)

Общий вопрос – могут ли быть полезными подобные подходы для компьютерного конструирования лекарств?

Или достаточно использования **квантовой химии** для уточнения процедур молекулярного докинга?



Gordon Bell Special Prize Goes to Massive SARS-CoV-2 Simulations

Благодарности:

Соавторам данного сообщения

Григоренко Б.Л., Луцкекина С.В., Поляков И.В., Хренова М.Г.

Центру коллективного пользования сверхвысокопроизводительными
вычислительными ресурсами МГУ

РФФИ

Спасибо за внимание!