



Актуальные проблемы прикладной математики

Научный онлайн семинар, заседание № 58

Руководители: И.А. Тайманов, С.И. Кабанихин, М.А. Шишленин

27 марта, четверг, 17:00 по новосибирскому времени (13:00 мск)

Докинг - молекулярное моделирование для разработки лекарств

Владимир Борисович Сулимов

(НИВЦ МГУ)

Суперкомпьютерный докинг становится одним из основных инструментов на начальной стадии разработки лекарств - на стадии разработки ингибиторов заданных терапевтических белков-мишеней. Это убедительно показали публикации во время пандемии COVID-19, посвященные разработке ингибиторов коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию. Ингибиторы блокируют работу белка-мишени, играющего ключевую роль в развитие заболевания, и, тем самым, замедляют или останавливают развитие болезни. Рациональная разработка лекарств происходит в виде непрерывно действующего конвейера, включающего поиск ингибиторов, экспериментальную проверку их ингибирующей активности, доклинические испытания на животных и клинические испытания на людях. Ингибиторы - основа лекарств. Докинг - это метод молекулярного моделирования, с помощью которого находят положение молекулы кандидата в ингибиторы (лиганда) в активном центре белка-мишени и оценивают энергию связывания лиганда с белком. Чем больше энергия связывания лиганда с белком, тем более вероятно, что такое соединение покажет ингибирующую активность в экспериментах, тем более эффективным будет лекарство на основе такого ингибитора. От точности докинга зависит эффективность всего конвейера разработки, продолжительность и затраты на разработку. Парадигма докинга предполагает, что лиганд связывается в активном центре белка-мишени вблизи глобального минимума энергии системы белок-лиганд. Поэтому программы докинга опираются на алгоритмы поиска глобального минимума на сложной многомерной энергетической поверхности. Многомерность этой энергетической поверхности определяется числом степеней свободы системы белок-лиганд, которое даже для жесткого белка может быть 10 - 20. Как вычислять энергию? Силовое поле и квантовая химия (механика). Рассмотрены три созданных в МГУ программы докинга: SOL, FLM и SOL-P, использующие силовое поле MMFF94. SOL - классическая программа докинга, использующая генетический алгоритм глобальной оптимизации и сетку заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия атомов лиганда с белком; SOL адаптирована для виртуального скрининга многих тысяч (до 1 миллиона) молекул на суперкомпьютере Ломоносов-2. FLM и SOL-P - новое поколение суперкомпьютерных многопроцессорных программ докинга, которые отличаются от всех существующих программ докинга отсутствием многих упрощений и аппроксимаций, в том числе отсутствием заранее вычисляемых сеток потенциалов взаимодействий атомов лиганда с белком. Программа FLM основана на массивированном параллельном выполнении локальных оптимизаций энергии системы белок-лиганд из случайных положений лиганда при варьировании положений всех атомов лиганда. Программа обобщенного докинга SOL-P основана на методе глобальной оптимизации, опирающемся на разложение многомерных тензоров в тензорные поезда. Квантово-химический постпроцессинг. Квантовый квазидокинг - путь к созданию квантового докинга. Некоторые примеры успеха при поиске новых ингибиторов.

Zoom: <https://us02web.zoom.us/j/89776462466?pwd=WFBzFJDTDzNUtUN1VEeFhHREpmQT09>

Идентификатор: 897 7646 2466 Код доступа: 549526

Сайт семинара: http://www.mathnet.ru/php/conference.phtml?option_lang=rus&eventID=47&confid=2150