

# Суперкомпьютерная разработка лекарств – новое лекарство от тромбоза



*Владимир Борисович Сулимов*

*Научно-Исследовательский Вычислительный  
Центр МГУ*

02.12.2008

*Владимир Борисович Сулимов, НИВЦ МГУ*

1

# Зачем нужно суперкомпьютерное молекулярное моделирование?

- Начальная стадия разработки новых лекарств
- Разработка новых материалов с заданными свойствами
- Моделирование для нанотехнологий

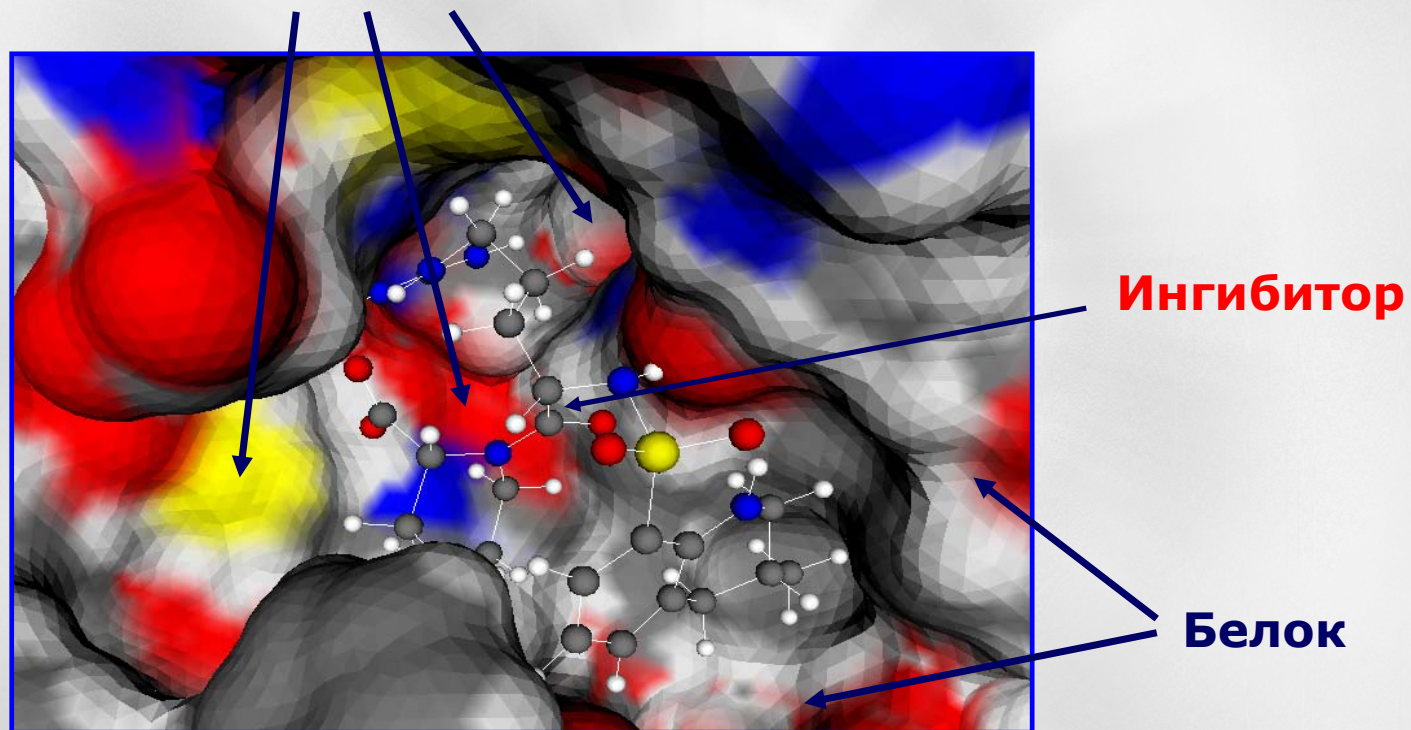
# Действие лекарства



## Начальный этап разработки нового лекарства

### Поиск ингибиторов для активного центра нужного белка

#### Активный Центр Белка-Мишени



## Стадии разработки нового лекарства

Начальный этап

Ключевой  
Самый  
дешевый этап

Разработка базового соединения  
Lead compound

Доклинические испытания базового соединения на животных

Клинические испытания на людях

10-15 лет    \$ 500 000 000

Ключевая программа для дизайна лекарств: программа докинга **SOL**

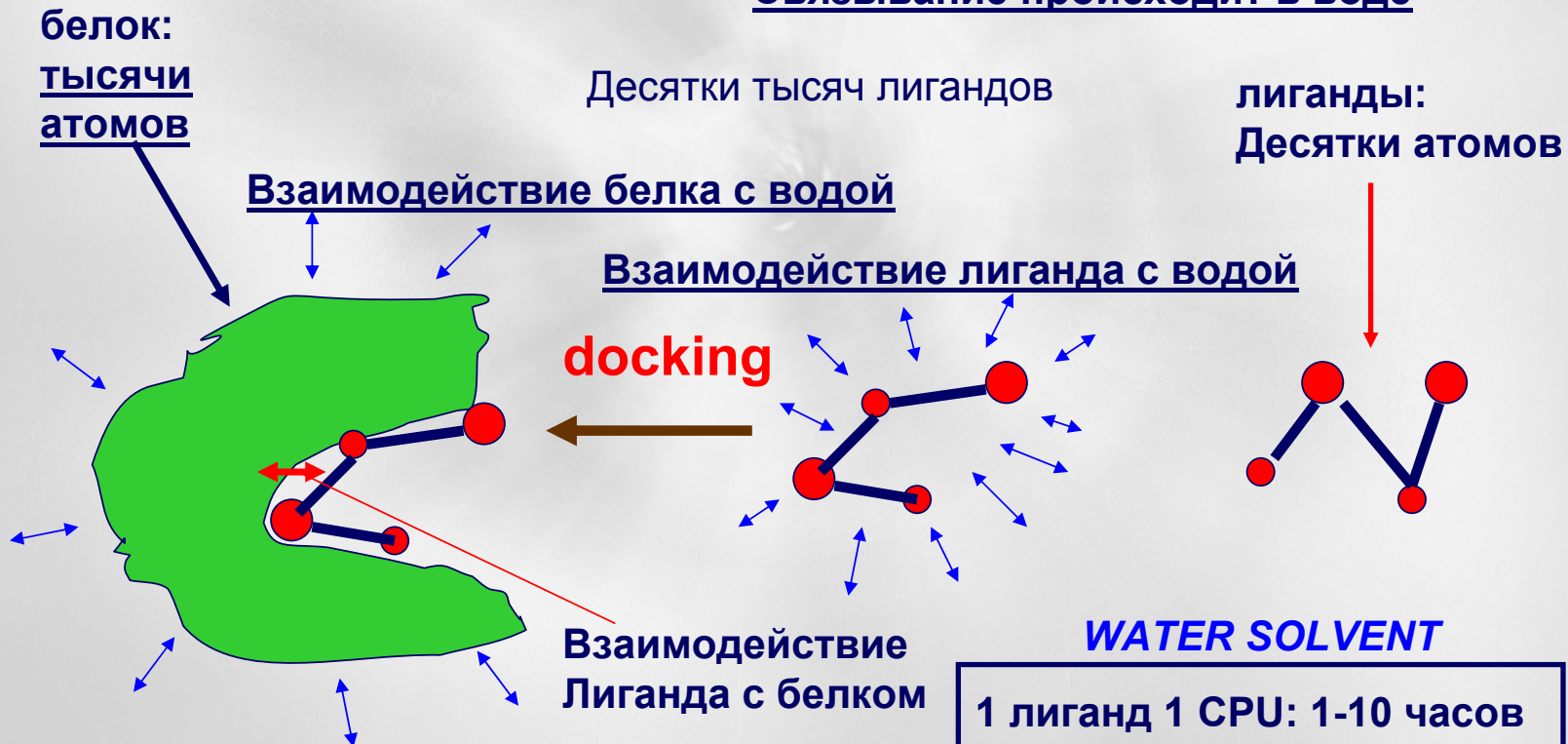
**Docking** – позиционирование лиганда в активном центре белка

**Scoring** – правильная оценка энергии связывания белок-лиганд

Слабые  
межмолекулярные  
взаимодействия

Нужна высокая точность: ~ 1 kcal/mol ~ 0.05 eV

Связывание происходит в воде



02.12.2008

Владимир Борисович Сулимов, НИВЦ МГУ

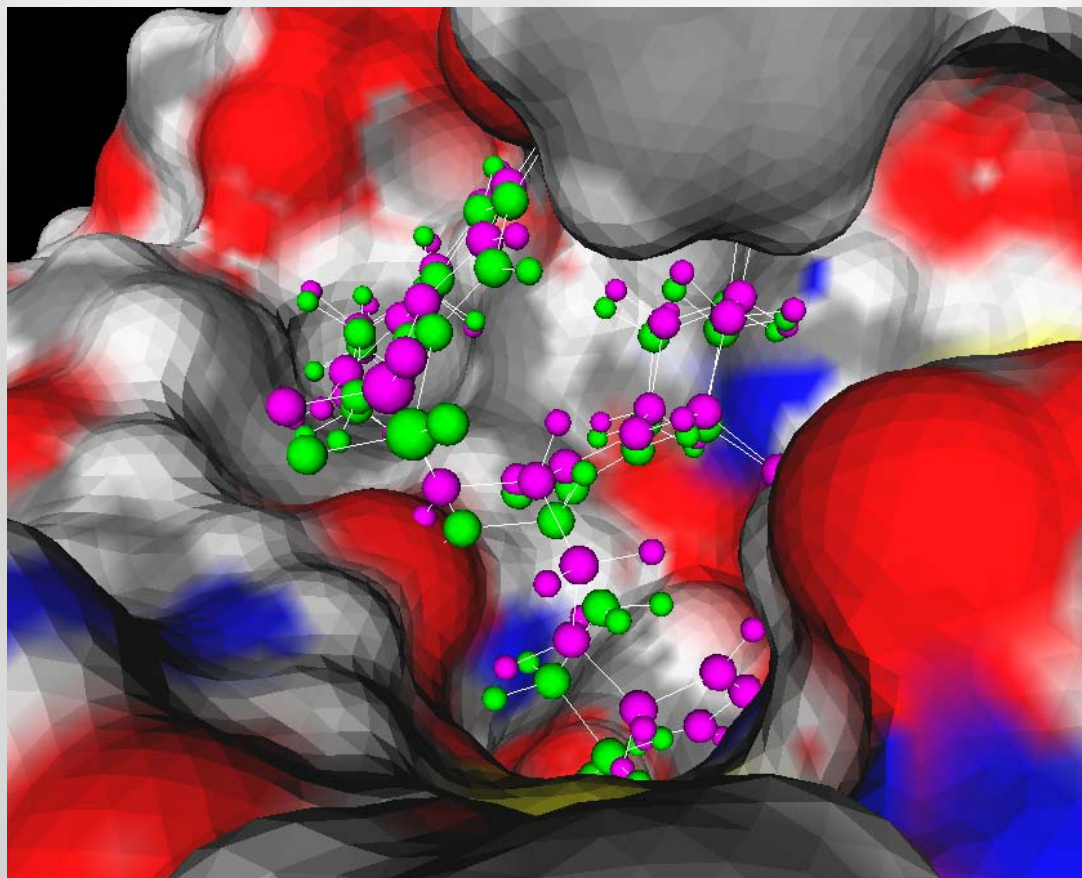
6

## Оригинальная программа докинга *SOL*

Позиционирование лиганда в активном центре заданного белка-мишени:

- Генетический алгоритм поиска глобального минимума – модель эволюции
- Силовое поле MMFF94
- Активный центр белка в виде набора **сеток** различных потенциалов – жесткий белок
- Учет десольватации: подсчет баланса взаимодействий: лиганда с растворителем, белка с растворителем, комплекса белок-лиганд с растворителем
- Гибкий лиганд и учет его внутренних напряжений
- Изменение числа вращательных степеней свободы лиганда при связывании

## Положение молекулы лекарства-антикоагулянта (аргатробана) в активном центре тромбина



Высокая точность докинга: **RMSD = 1.5 Å**

● - Экспериментальные положения атомов

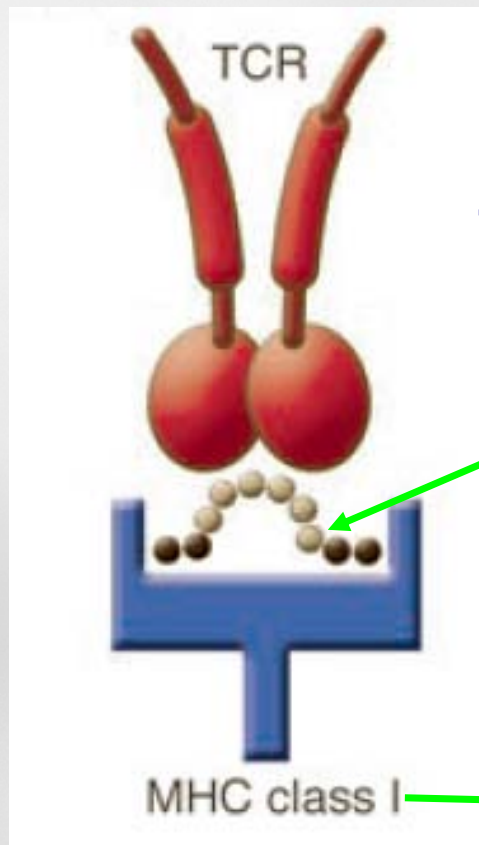
● - Положения атомов молекулы после докинга



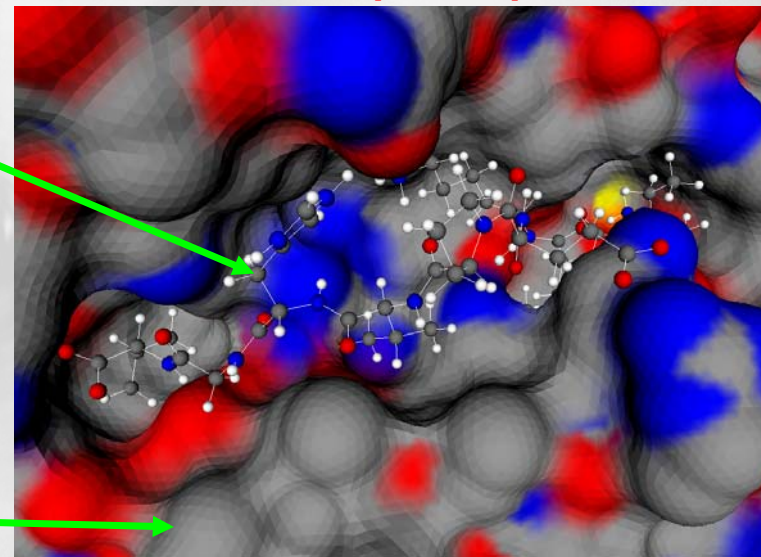
## Правильная 3х-мерная структура молекул-лигандов – основа успеха поиска ингибиторов

- До того, как новое соединение синтезировано, невозможно экспериментально определить его 3х-мерную структуру
- Единственный способ *a priori* определить структуру молекулы - **квантовохимический** расчет с учетом электронных корреляций
- *Высокая точность расчета энергии молекулы  $\approx 1$  ккал/моль*
- Структура молекул правильно рассчитываются только методами **квантовой механики (химии)**
- Вывод: конструировать лекарства надо с использованием методов **квантовой механики (химии)**

## Применение докинга для дизайна синтетических вакцин - инновация



Предсказание связывания олигопептидных эпитопов с белками главного комплекса гистосовместимости на основе докинга – путь к рациональному компьютерному дизайну вакцин. В том числе **вакцин против рака**.



Презентация эпитопа белком главного комплекса гистосовместимости (МНС) рецептору на поверхности CD8+ Т-лимфоцита (TCR).

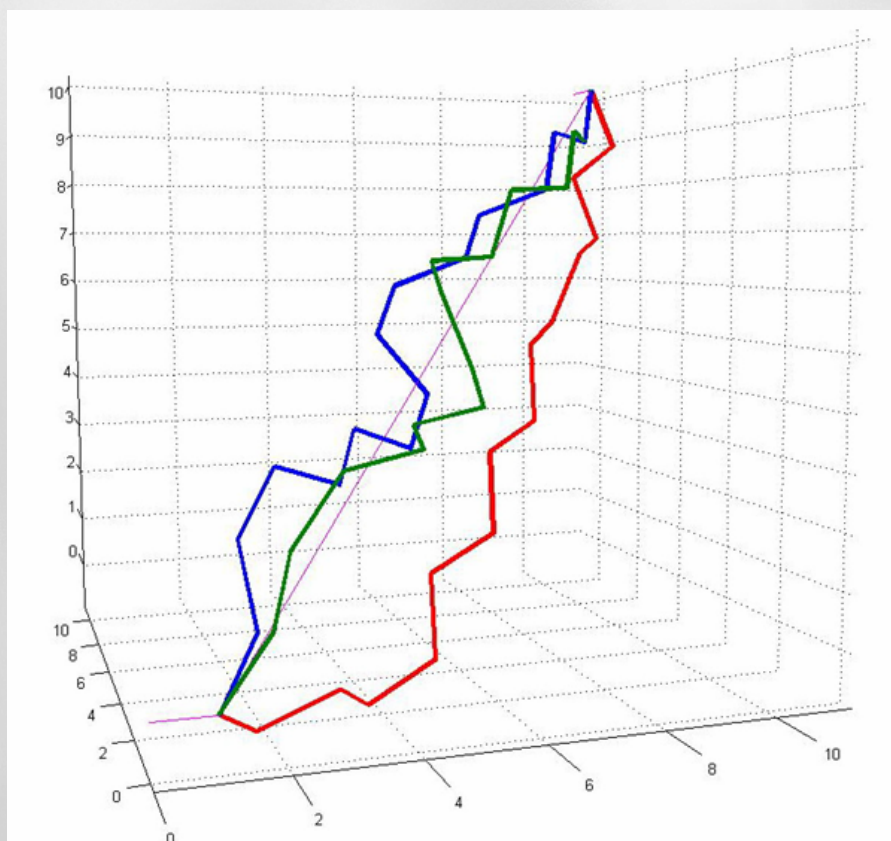
Связывание 9-аминокислотного эпитопа на поверхности белка главного комплекса гистосовместимости 1 класса (гаплотип HLA-A2)

02.12.2008

Владимир Борисович Сулимов, НИВЦ МГУ

10

# Программа докинга ASTRA: концы олигопептида при докинге закреплены



Позиционирование и оценка энергии связывания олигопептидных эпитопов, содержащих > 30 внутренних вращающихся связей

Обычные программы Докинга могут позиционировать лиганды, содержащие < 15 внутренних вращающихся связей

## Команда разработчиков ингибиторов тромбина

- Научно-Исследовательский Вычислительный Центр МГУ имени М.В.Ломоносова – молекулярные дизайнеры, применение суперкомпьютеров
- Институт Органической Химии имени Н.Д.Зелинского РАН, Москва – синтез новых органических соединений
- Гематологический Научный Центр РАМН, Москва – измерение ингибирующей активности новых соединений, биофизики, биохимики
- В.Б.Сулимов, А.Н.Романов, О.А.Кондакова, **Е.И.Синауридзе, А.А.Бутылин, И.В.Грибкова, А.С.Горбатенко, А.А.Боголюбов, И.Ю.Титов, Е.В.Полунин, Ю.В.Кузнецов, И.В.Тайдаков, В.В.Воеводин, С.И.Соболев, Ф.И.Атауллаханов**

Приглашенный доклад на конгрессе IDDST: International Drug Discovery Science and Technology 7-13 ноября 2007, Xi'an, China

## Травмы, отравления, болезни: переливание крови



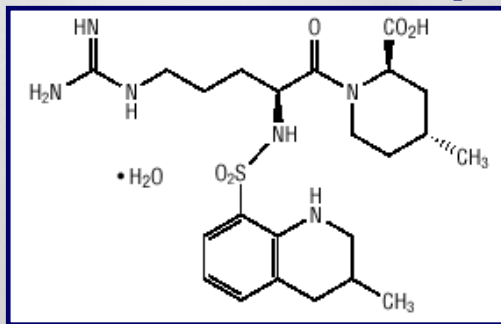
**Капельница -  
промывание  
крови, введение  
различных  
растворов.**

**Риск тромбоза –  
образования  
тромбов в крови**

## Актуальность поиска новых ингибиторов тромбина (постановка задачи)

- **Тромбин** – основной фермент системы свертывания **крови**, превращающий растворимый белок плазмы фибриноген в нерастворимый фибриновый сгусток
- Чрезмерное образование тромбина приводит к **тромбозам**
- Для предупреждения тромбозов в клинике в настоящее время используют только гепарин
- Гепарин (Heparin) ускоряет действие природного ингибитора **тромбина** АТІІІ
- Гепарин → АТІІІ → Ингибирование тромбина

- При низкой концентрации АТІІІ введение гепарина не подавляет активность тромбина
- В некоторых важных случаях Гепарин не может быть использован (Heparin Induced Thrombocytopenia)
- При недостатке АТІІІ единственная возможность остановить работу избыточного тромбина – добавить в систему его прямой ингибитор.
- Сейчас существует только один прямой низкомолекулярный синтетический ингибитор тромбина, аргатробан – разрешен к применению в США, Японии, Германии, Франции и др.



**Аргатробан:  $IC_{50} = 125$  наномолей**

# Алгоритм разработки

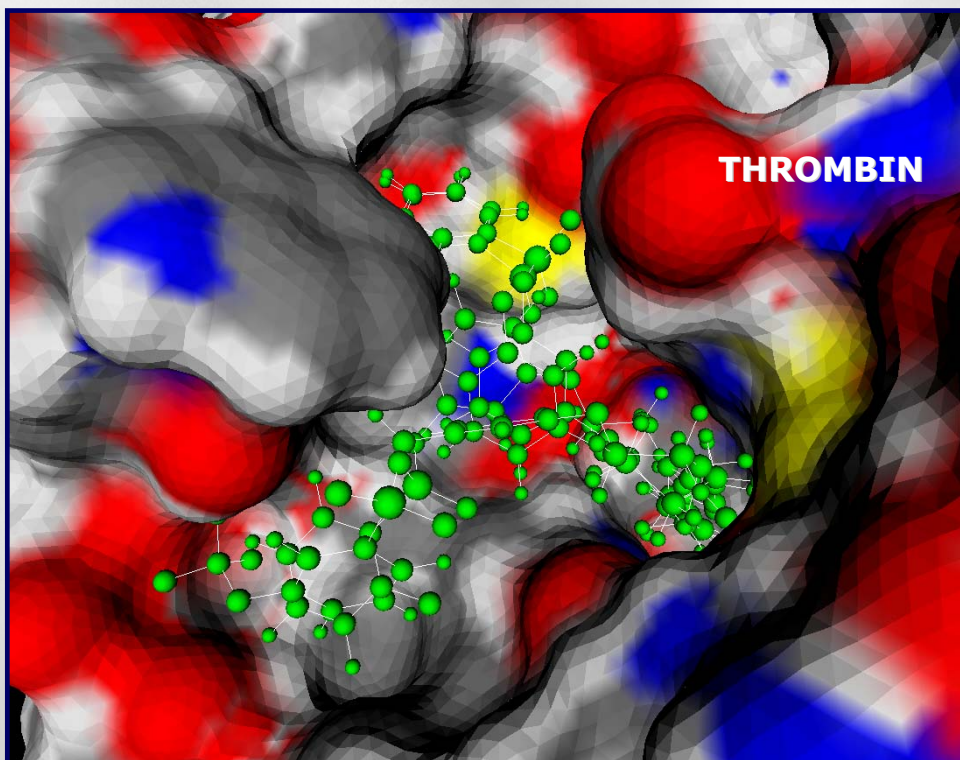
Докинг молекул из баз данных доступных соединений (синтезированы, их можно купить или заказать бесплатно)





# Открыт и запатентован новый класс прямых ингибиторов тромбина – основа нового лекарства от тромбоза

На рисунке показано положение 4-х новых ингибиторов в активном центре тромбина



На разработку  
понадобилось  
около 1,5 лет

Ингибирующая  
активность

**НОВЫХ  
ингибиторов  
IC<sub>50</sub>=2 наноМоля**

значительно  
выше, чем у

**аргатробана  
IC<sub>50</sub>=125 наноМолей**

# Экономия затрат на разработку:

- При экспериментальном поиске пришлось бы синтезировать 6000 новых соединений – кандидатов
- В настоящей работе новый класс ингибиторов был открыт после синтеза 20-ого соединения!
- При экспериментальном переборе всех 6000 кандидатов только на синтез 6000 новых соединений потребовалось бы минимум \$6 000 000.
- В настоящей разработке затраты на синтез составили около \$ 20 000

## **Применение суперкомпьютеров для разработки новых лекарств:**

- **Повышает эффективность разработки**
  - Ускоряет стадию разработки lead compound'a
  - Существенно удешевляет разработку
  - Повышает разнообразие молекул-кандидатов в lead compound'ы
- **Создает основу для регулярной конвейерной разработки новых лекарств против различных болезней**
- **Обеспечивает лекарственную безопасность России**
- **Может привести к существенному удешевлению лекарств**

# The End

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

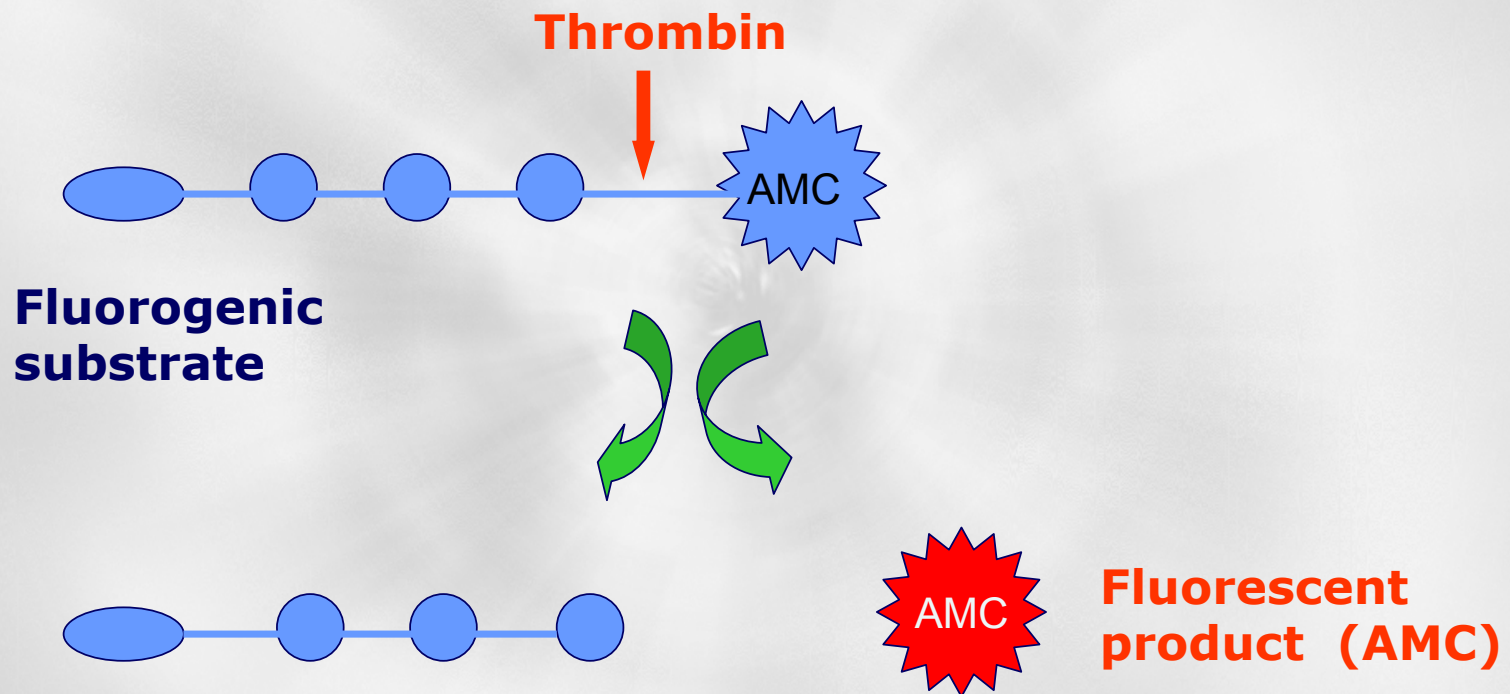
*Francis Bacon*

*(1561-1626) OF INNOVATIONS*

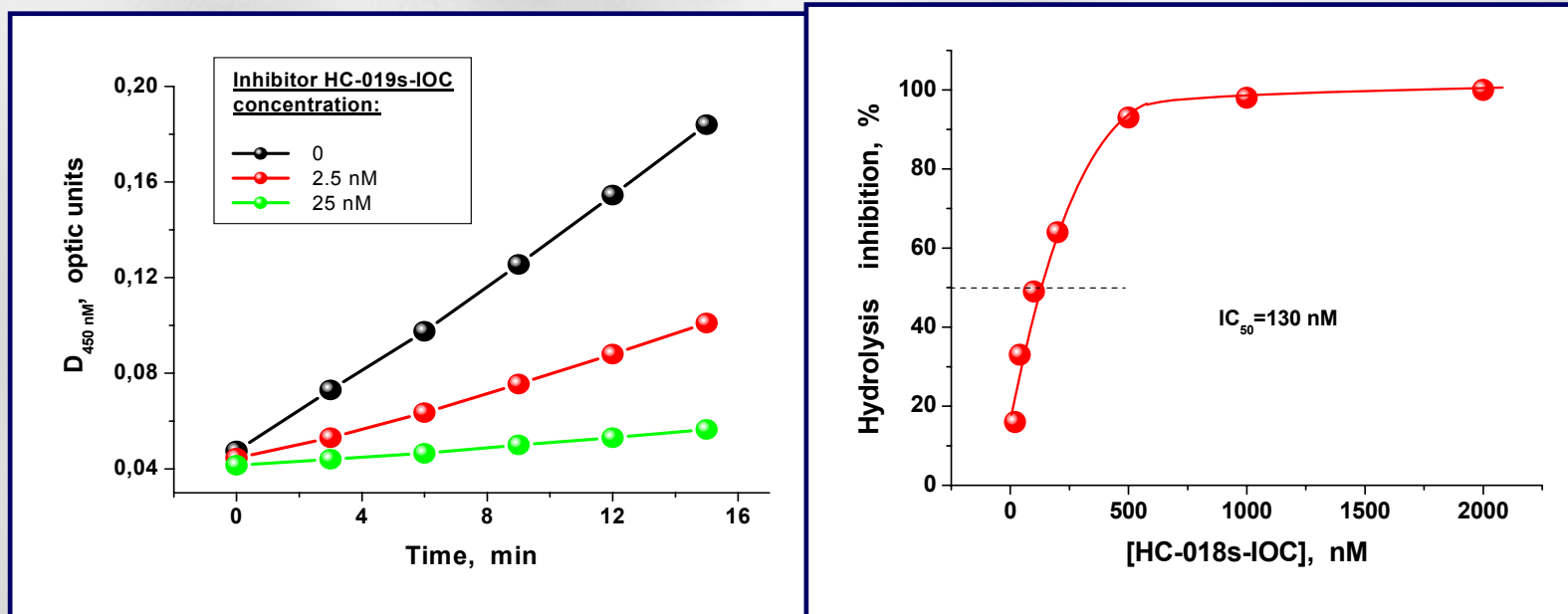


Мы можем избежать многих новых бед.  
Надо только, чтобы разработчики лекарств поняли возможности  
**молекулярного моделирования и использования компьютеров**

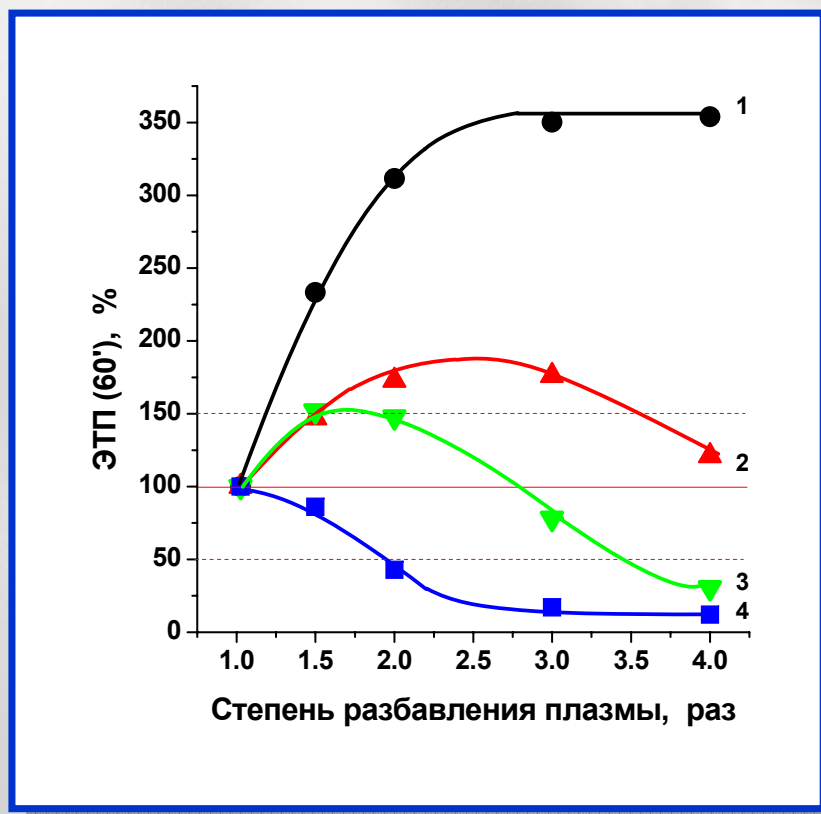
## Scheme of the substrate hydrolysis by thrombin



# Присутствие ингибитора замедляет скорость гидролиза хромогенного субстрата тромбином



## Коррекция гемодилуционной гиперкоагуляции путем введения в ПЗР низкомолекулярного ингибитора тромбина HC-025s-IOС



Концентрация низкомолекулярного ингибитора тромбина в физиологическом растворе:

- 1 – 0**
- 2 – 0.25 мкМ**
- 3 – 0.5 мкМ**
- 4 – 1.0 мкМ**

## Изменение ЭТП в плазме крыс после кровопотери и переливания им стандартного физиологического раствора или раствора с добавлением ингибитора тромбина

