

# **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**

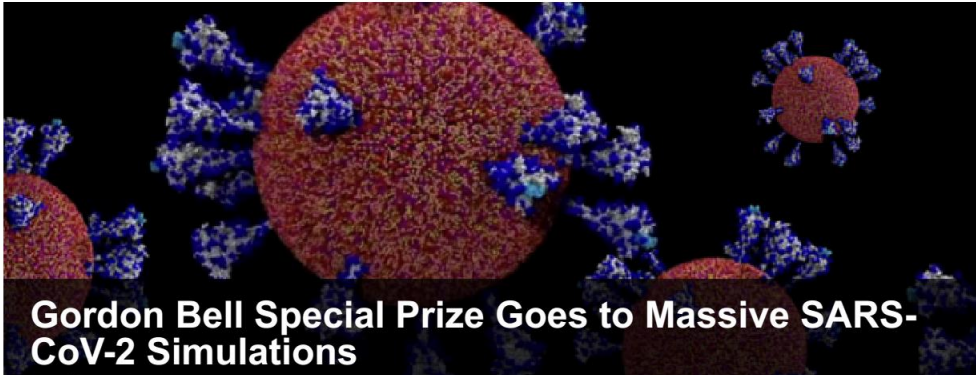
27/03/2020

**Суперкомпьютер нашел лекарство против коронавируса**

3 3 2  Добавить в «Мою Ленту»



Фото: megware.com



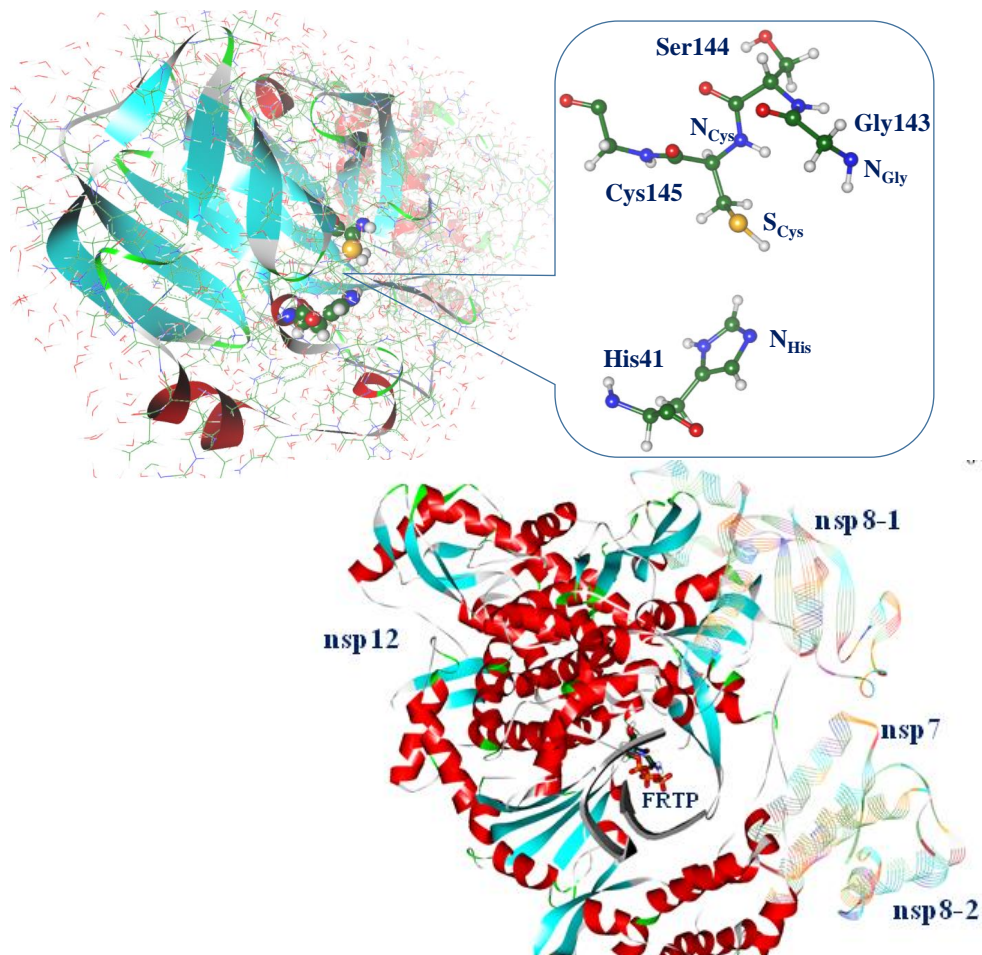
**Gordon Bell Special Prize Goes to Massive SARS-CoV-2 Simulations**

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

---

- ✓ “Spike protein”  
**белок-шип**
- ✓ “Main protease/M<sup>Pro</sup>”  
**основная протеаза**
- ✓ “RNA polymerase”  
**РНК полимераз**
- ✓ ...

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



✓ “Spike protein”  
белок-шип

✓ “Main protease/M<sup>Pro</sup>”  
**основная протеаза**

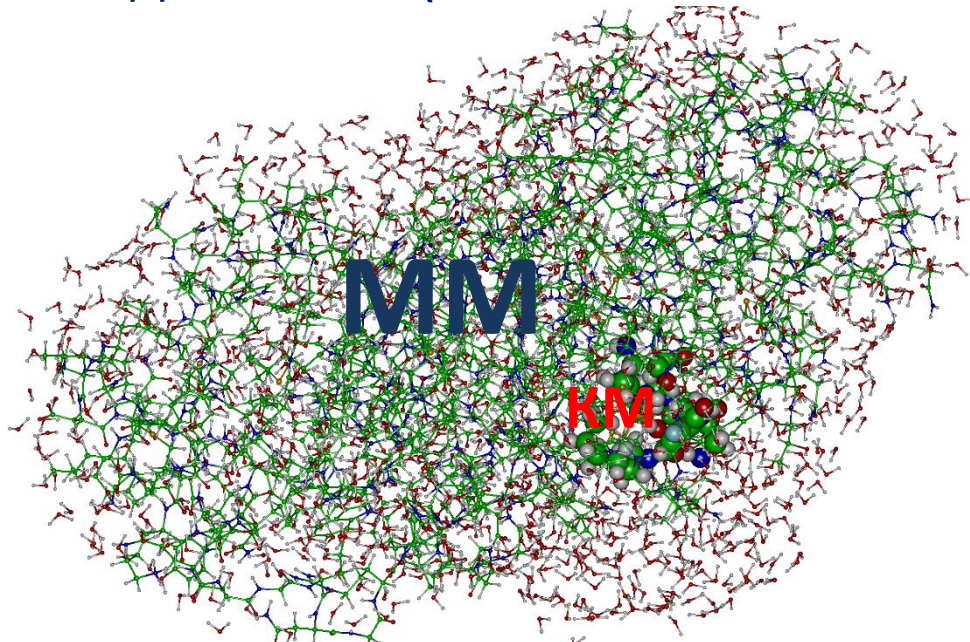
✓ “RNA polymerase”  
РНК полимераза

# Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

---

## Методы моделирования

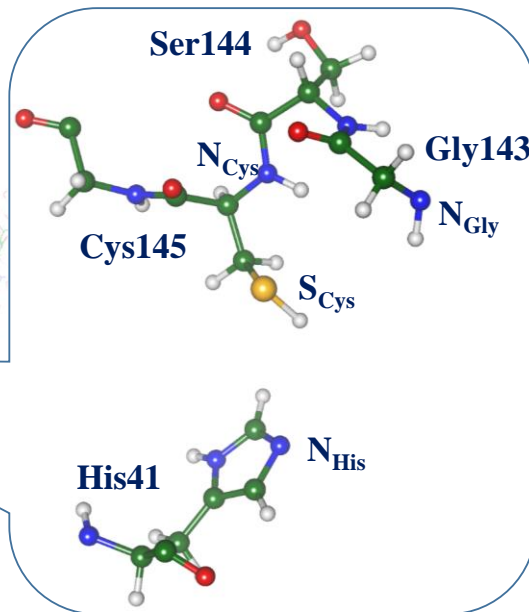
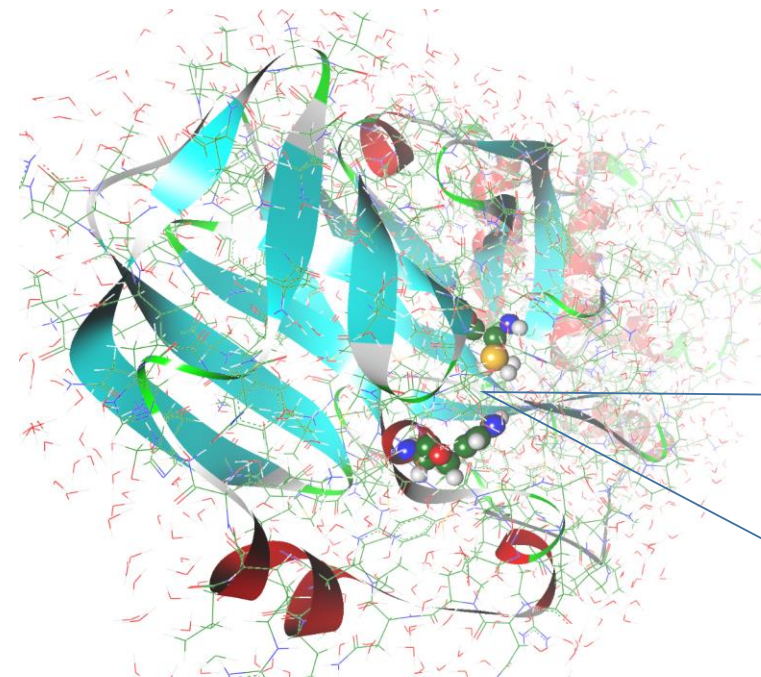
- квантовая механика/молекулярная механика (КМ/ММ)
- молекулярная динамика (классическая и с потенциалами КМ/ММ)



# Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

## Полигон – основная протеаза SARS-CoV-2

– наши и литературные работы

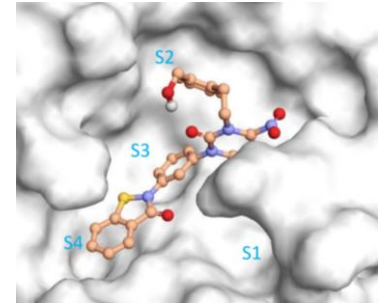
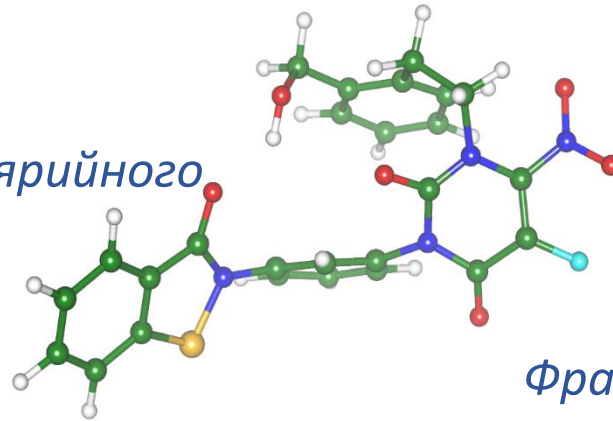


Цистеиновая протеаза с каталитической диадой Cys145-His41 (~ 350 ссылок в PubMed на конец марта 2021, тысячи структур в PDB)

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

*Фрагмент для улучшения связывания*

*Фрагмент противомалерийного  
препарата*

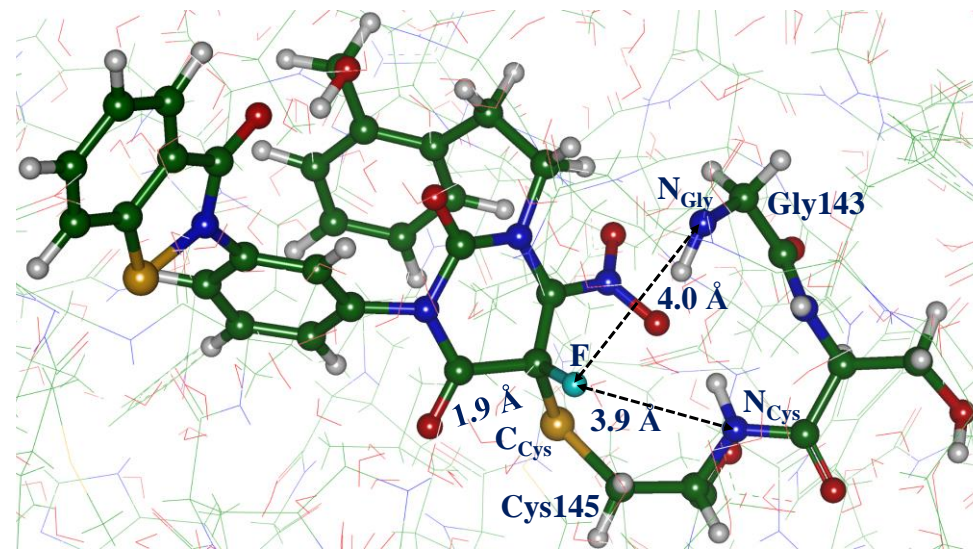
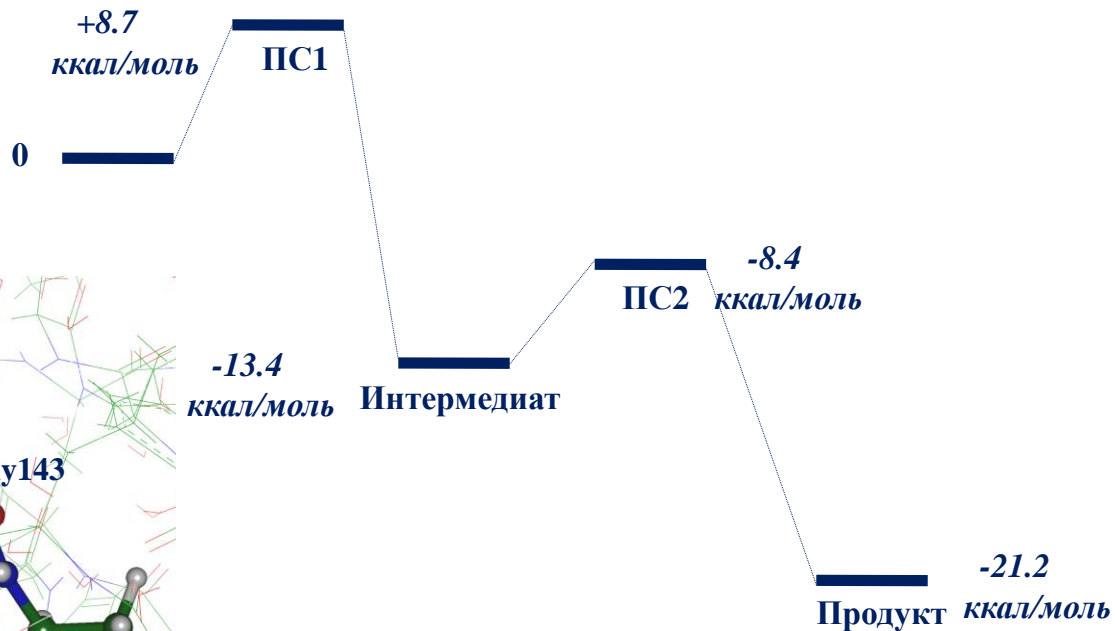


*Autodock*

*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(AMBER)

---

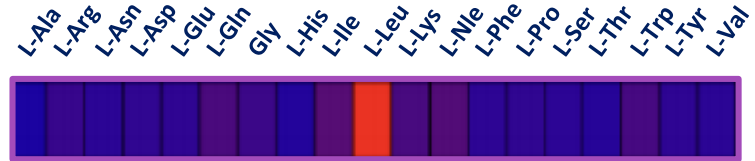
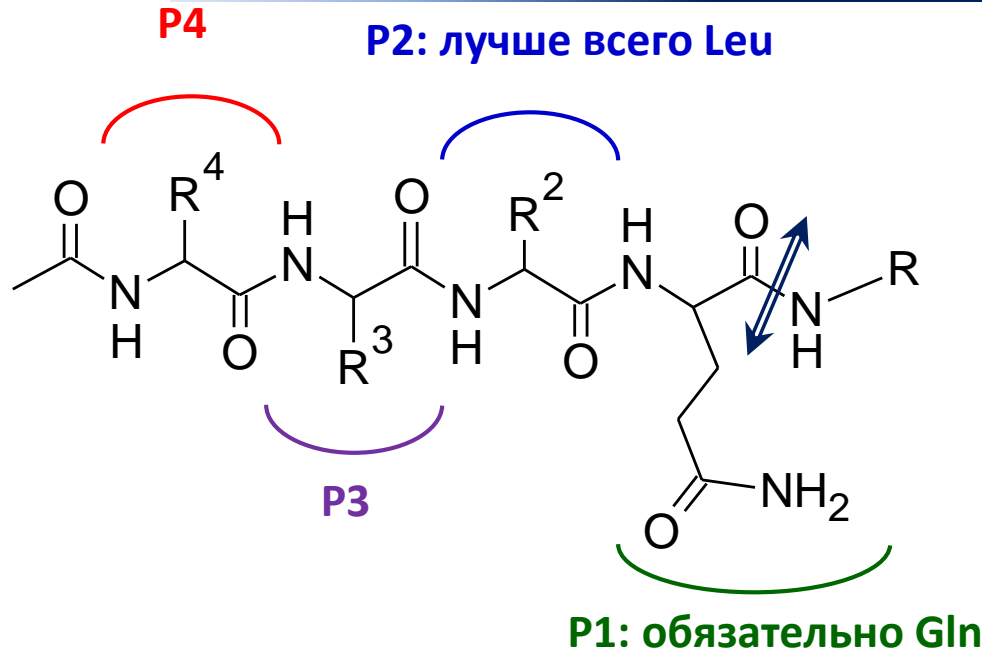
Программа NWChem, «Ломоносов-2»

1250 базисных функций, расчет 1 точки

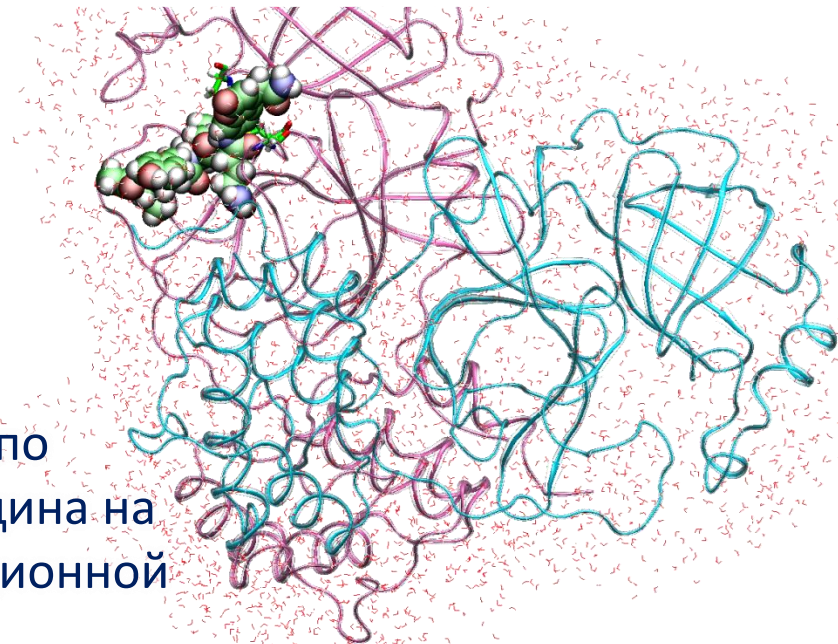
~ 50 циклов оптимизации (5 КМ, 100 ММ) ~ 1344 CPU\*H

Весь профиль ~ 150000 CPU\*H

# Моделирование субстратной специфичности M<sup>Pro</sup>



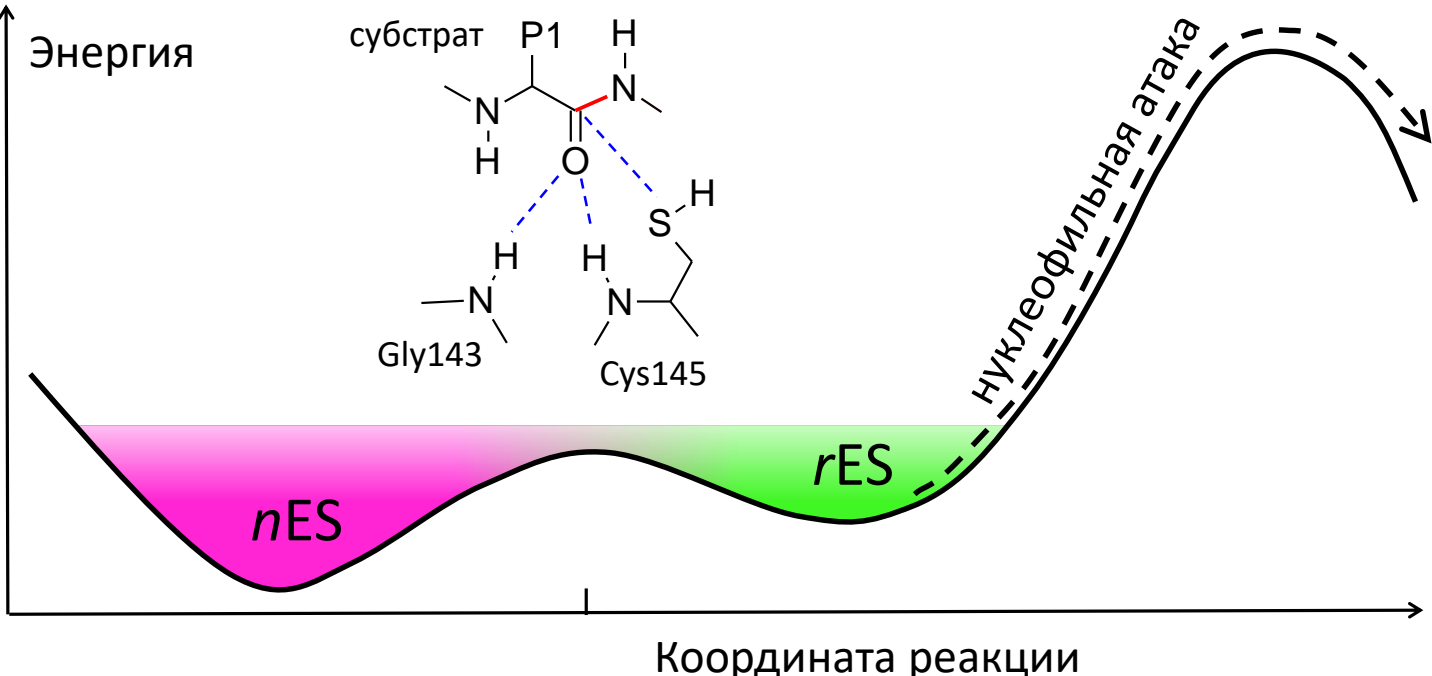
\*W. Rut, et al. bioRxiv (2020)



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

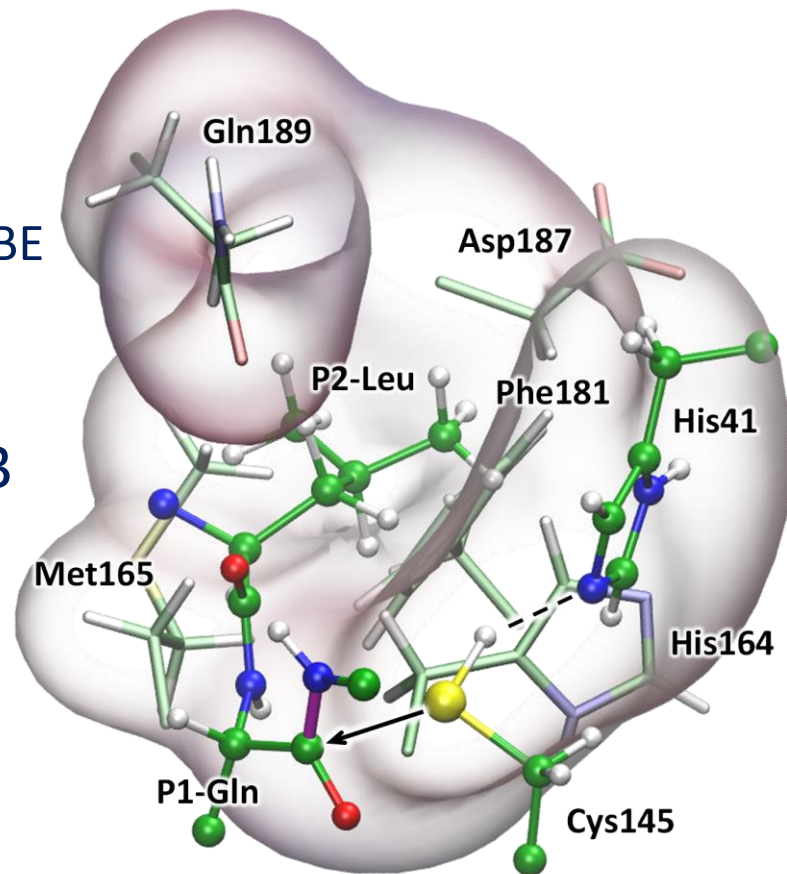
---

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

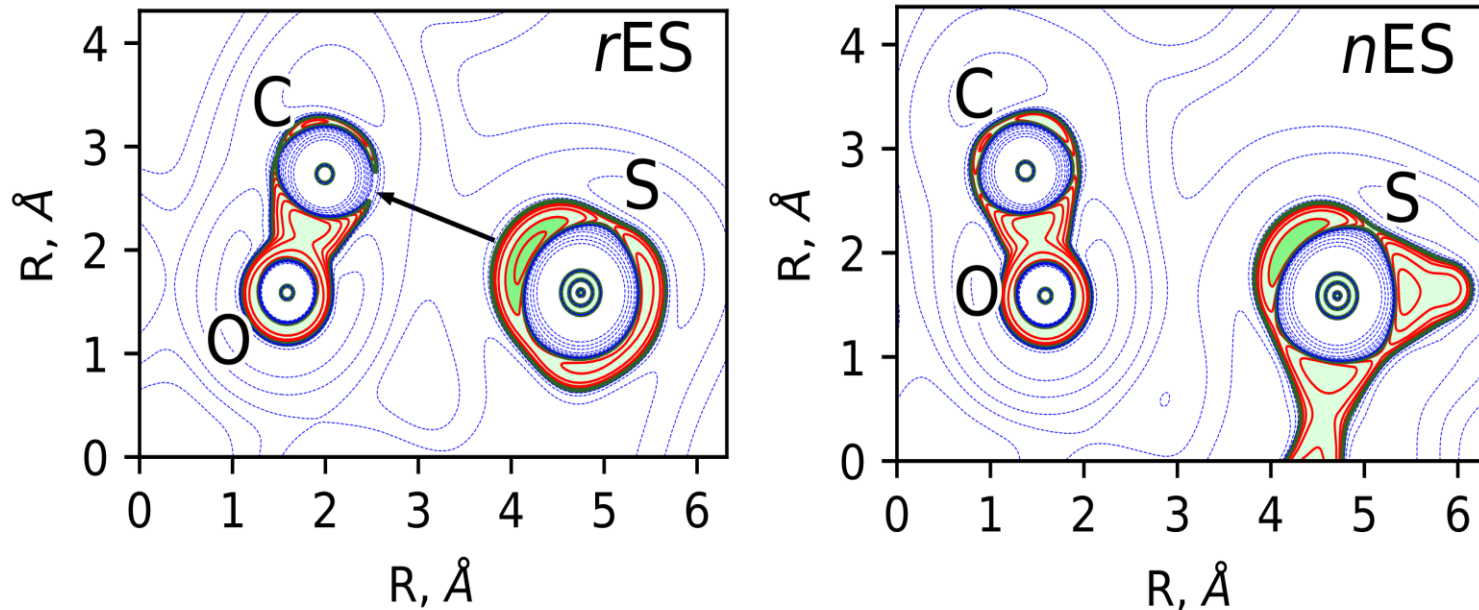


# Выбор метода

- ✓ 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  $k_{\text{cat}} < 0.1$ )



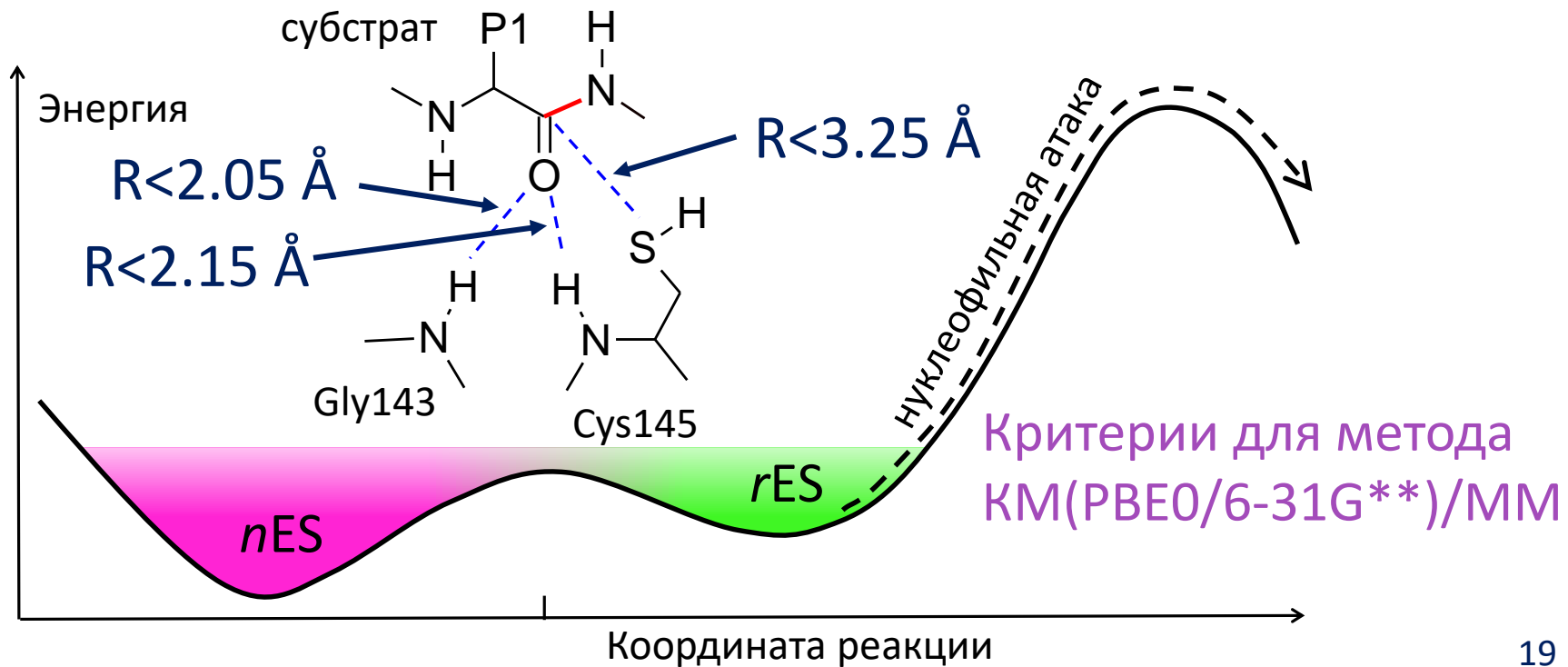
# Критерии отбора реакционных конформаций



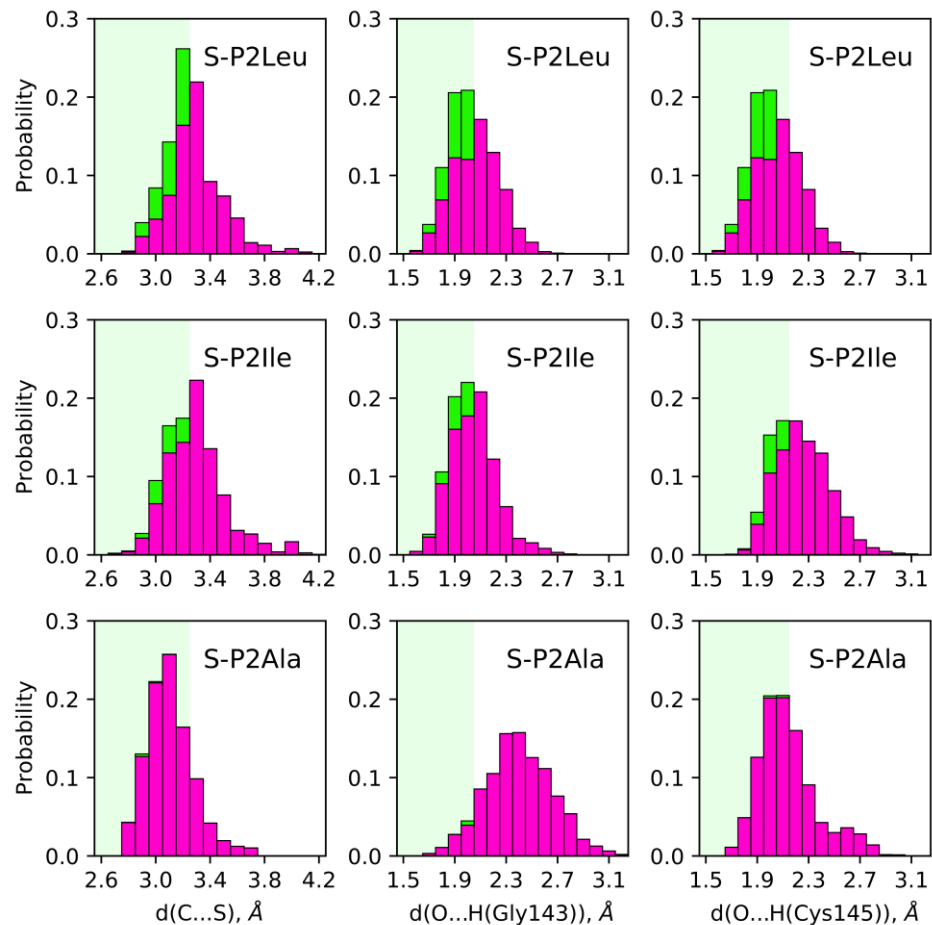
Карты Лапласиана электронной плотности ( $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ ) в плоскости  $S\dots C=O$ :  
Синие изолинии соответствуют областям деконцентрации ЭП,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})>0$   
Красные изолинии соответствуют областям концентрации ЭП,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})<0$

# Критерии отбора реакционных конформаций

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



# Результаты определения субстратной специфичности



Субстрат	$\chi$ , %	$k_{cat}$ (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

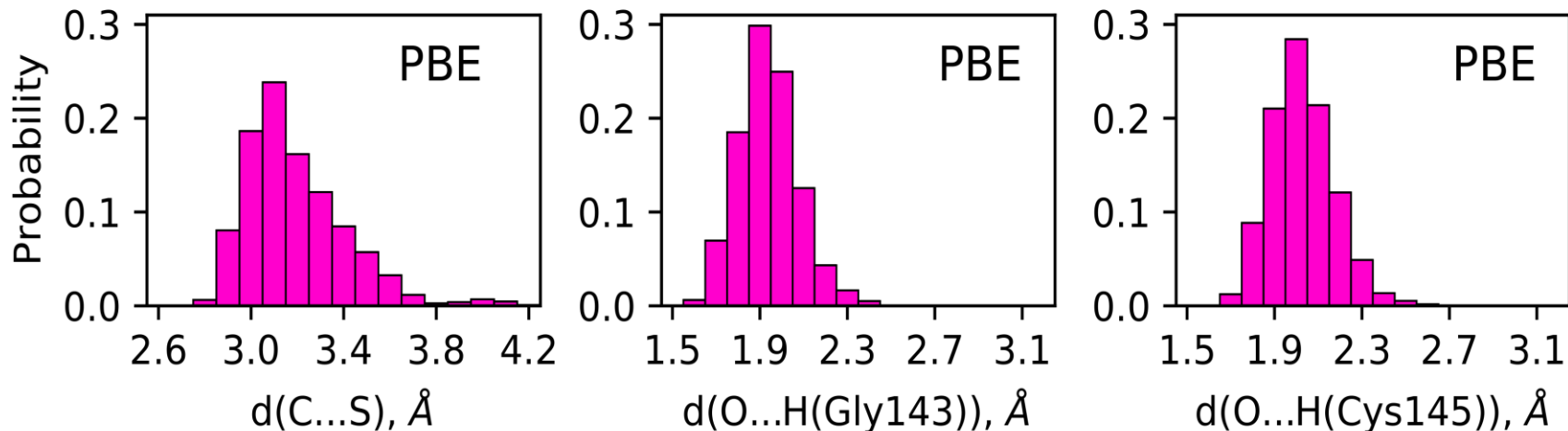
\* Значения относительно субстрата S-P2Leu

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



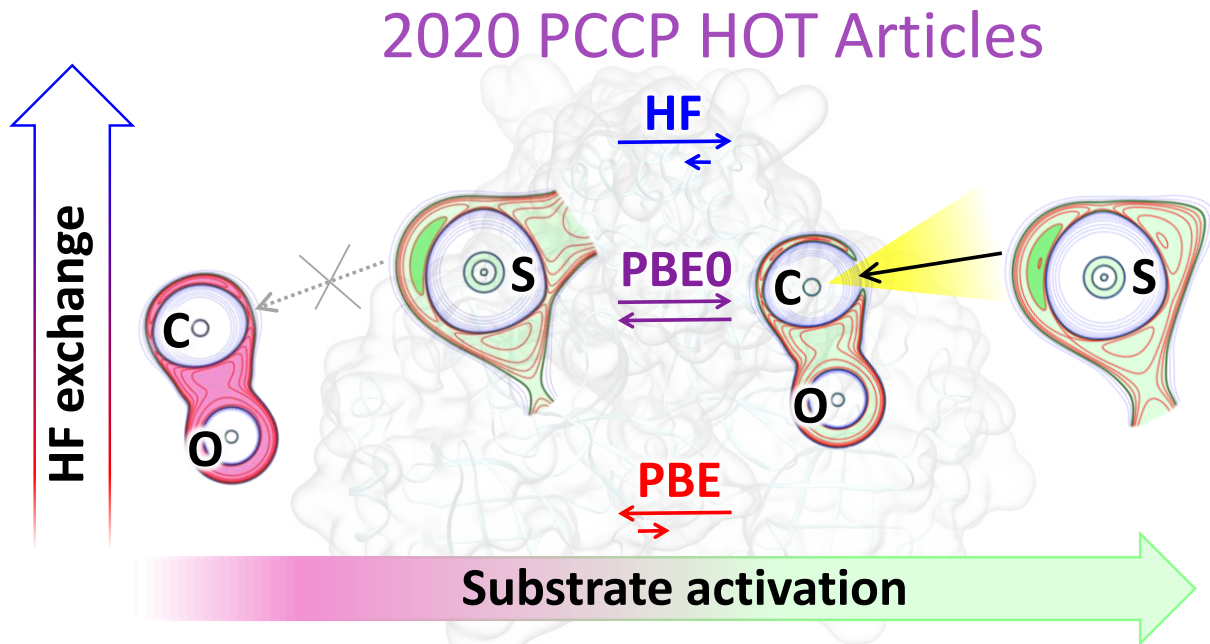
# О важности выбора адекватного метода

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



Результаты, полученные методом КМ(РВЕ/6-31G<sup>\*\*</sup>)/ММ для системы с субстратом S-P2Leu

# Моделирование субстратной специфичности M<sup>Pro</sup>

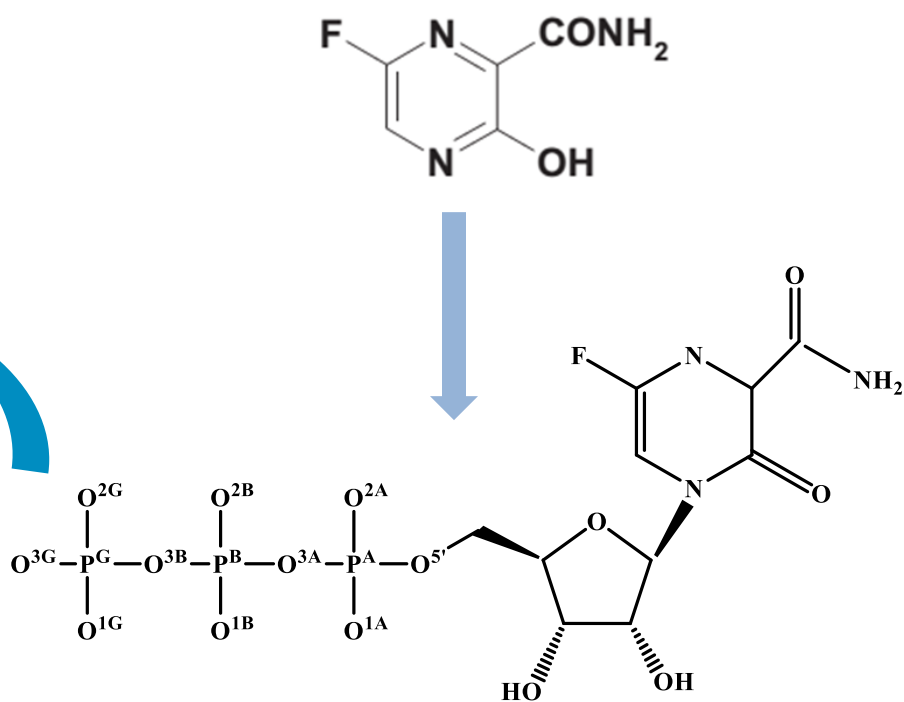
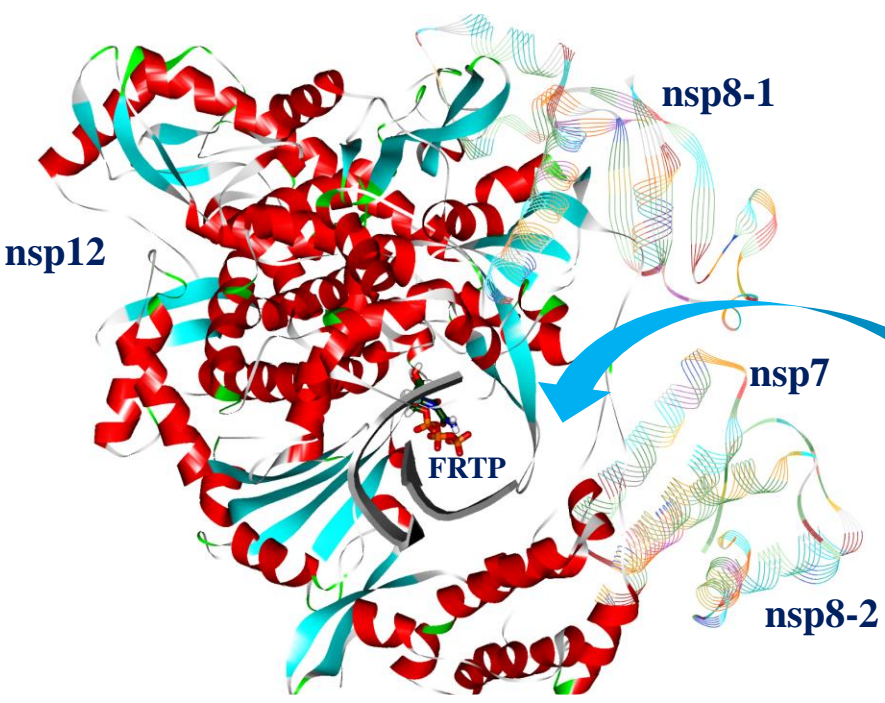


Khrenova M., Tsirelson V., Nemukhin A.

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

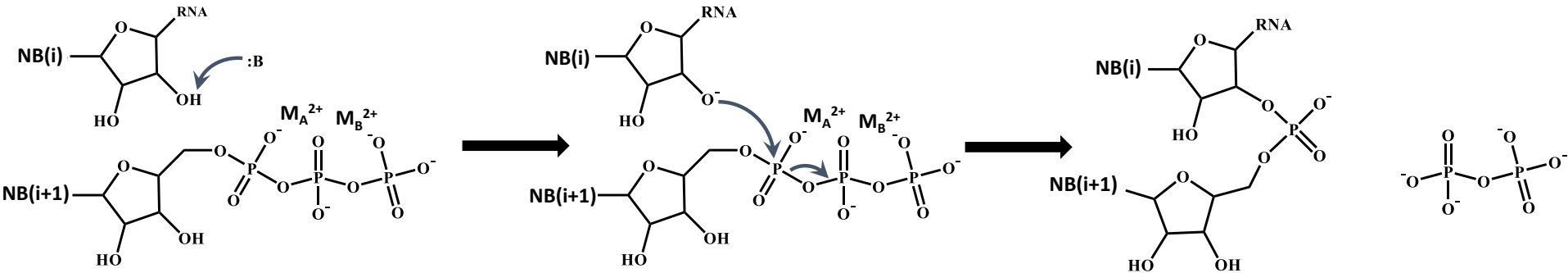
//Physical Chemistry Chemical Physics, 22, 19069 (2020)

# РНК полимеразы: Моделирование взаимодействия с фавипирином

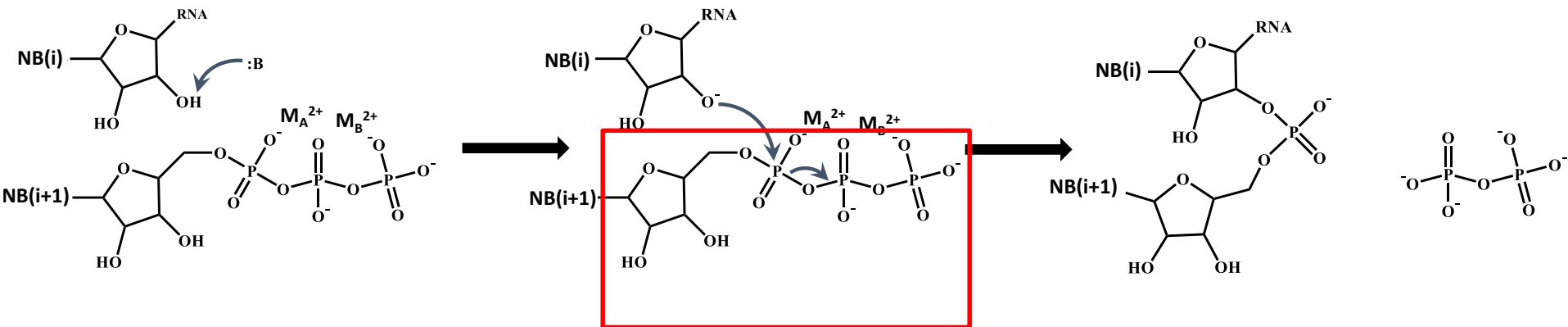


# РНК полимераза: Моделирование взаимодействия с фавипирировиром

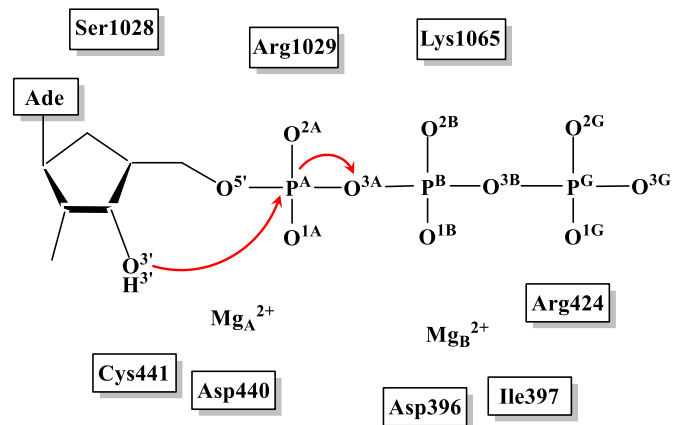
Химическая реакция, катализируемая РНК-полимеразой



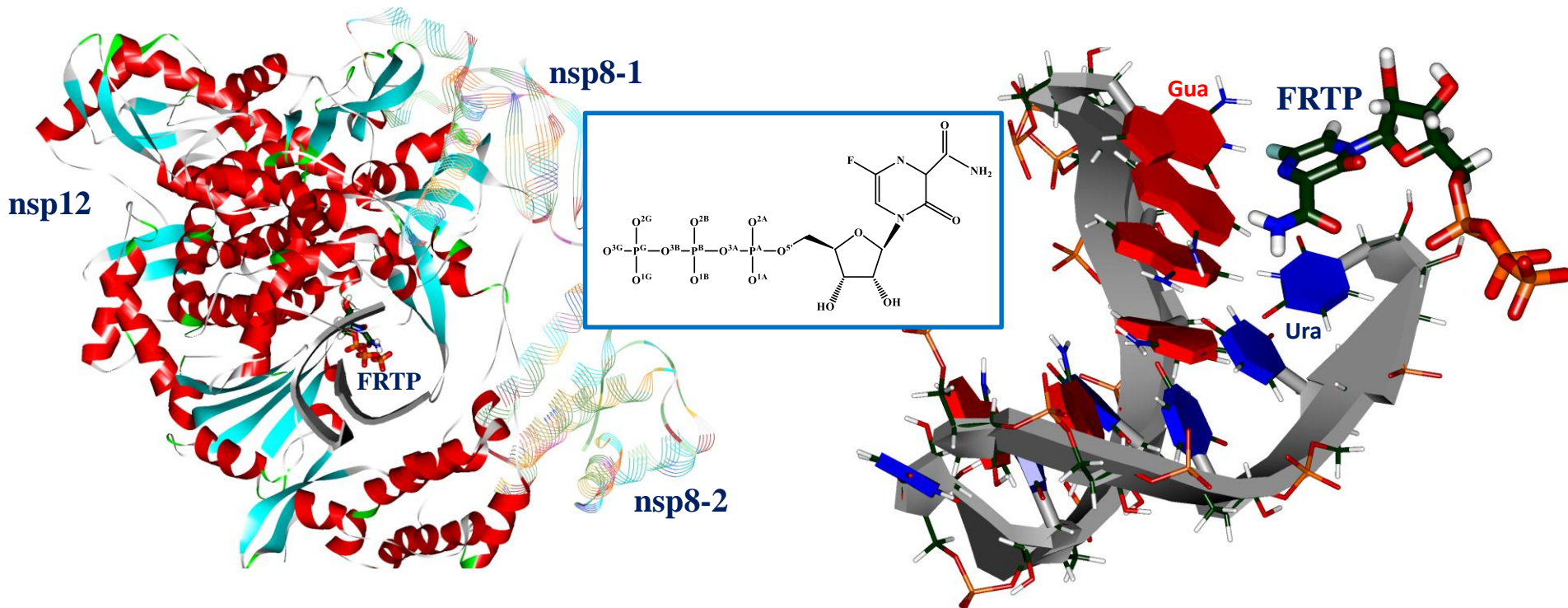
# Химическая реакция, катализируемая ферментом РНК-полимеразой



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)

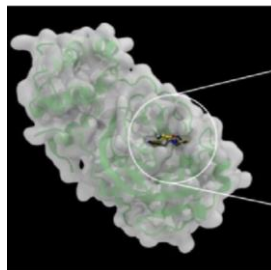
# Моделирование белок-лигандных взаимодействий для прогнозирования ковалентных ингибиторов ферментов

## 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!**