

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ГЛУБОКОЕ ОБУЧЕНИЕ ДЛЯ ПОИСКА КАНДИДАТОВ В ЛЕКАРСТВА ПРОТИВ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

А. В. Тузиков¹⁾, А. М. Андрианов²⁾

¹⁾Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
ул. Сурганова, 6, 220012, г. Минск, Беларусь, tuzikov@newman.bas-net.by

²⁾Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. ак. Купревича 5/2, 220141 г. Минск, Беларусь, alexandre.andriano@yandex.ru

Содержится обзор результатов, полученных исследовательской группой ОИПИ НАН Беларуси и ИБОХ НАН Беларуси в 2020-2023 гг., по идентификации малых молекул, перспективных для разработки лекарств против коронавируса SARS-CoV-2. Проведенное исследование основано на применении методов компьютерного моделирования и глубокого обучения.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2; компьютерный дизайн лекарств; компьютерное моделирование; глубокое обучение.

С февраля 2020 года совместная исследовательская команда из ОИПИ и ИБОХ НАН Беларуси начала заниматься задачей поиска малых молекул, которые могут быть перспективными для дальнейших исследований по созданию лекарств против коронавируса SARS-CoV-2.

С помощью технологий компьютерного скрининга и молекулярного моделирования (рис. 1) был проведен анализ структурно-функциональных свойств 213,5 миллионов химических соединений, в результате которого идентифицированы 5 соединений, способных блокировать основную протеазу Mpro коронавируса SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19), критически важную для обеспечения его жизненного цикла. Методами молекулярного докинга, квантовой химии и молекулярной динамики был исследован механизм образования комплексов обнаруженных соединений с SARS-CoV-2 и рассчитаны величины свободной энергии их образования, свидетельствующие о высоком сродстве этих соединений с молекулярной мишенью. На основе полученных данных показано, что идентифицированные соединения формируют перспективные базовые структуры для создания эффективных лекарственных препаратов для терапии коронавирусной инфекции нового типа [1].

К сожалению, на то время не было никакой возможности провести биологическое тестирование идентифицированных соединений. В дальнейшем было решено сформировать библиотеку биологически активных соединений, включающую одобренные лекарства и химические соединения, находящиеся на различных стадиях биомедицинского тестирования против различных патогенов и проводить скрининг этой базы соединений на блокирование молекулярных мишеней коронавируса SARS-CoV-2. Такие исследования относятся к направлению перепрофилирования лекарств.

Был проведен виртуальный скрининг сформированной молекулярной библиотеки биологически активных соединений, содержащей 28860 малых молекул, направленный на идентификацию потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 [2]. Методами молекулярного докинга и молекулярной динамики выполнена оценка энергии связывания этих соединений с каталитическим сайтом фермента, в результате которой идентифицированы шесть молекул, проявляющих высокое химическое сродство к Mpro SARS-CoV-2. Об этом свидетельствуют низкие значения свободной энергии образования комплексов лиганд/Mpro сопоставимые с величиной, предсказанной для мощного нековалентного ингибитора Mpro SARS-

CoV-2 с использованием идентичного вычислительного протокола. На основе полученных данных был сделан вывод о том, что найденные соединения обладают хорошим терапевтическим потенциалом для ингибирования каталитической активности фермента и формируют перспективные базовые структуры для разработки новых эффективных препаратов против COVID-19.

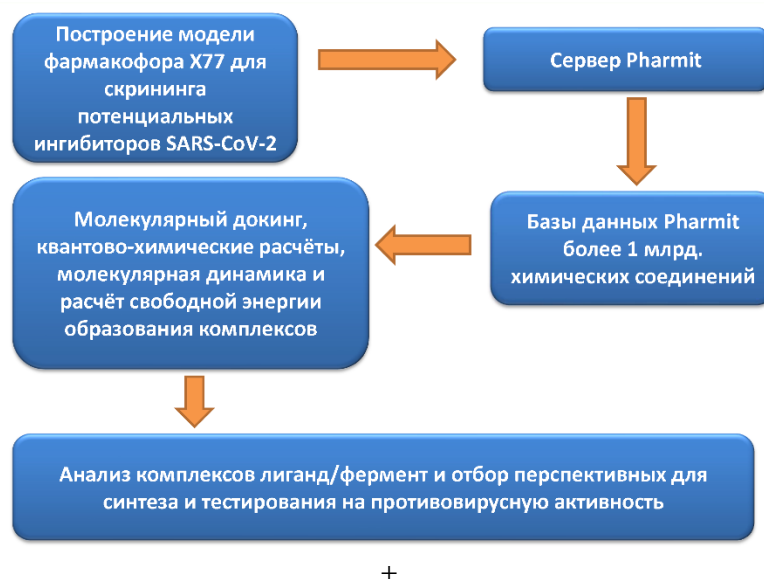


Рис. 1. Схема алгоритма виртуального скрининга потенциальных ингибиторов Mpro SARS-CoV-2 [1].

Работы по дальнейшему тестированию и оптимизации идентифицированных соединений выполняются в настоящее время совместно с китайскими партнерами из Шанхайского института лекарственных соединений Китайской академии наук в рамках совместного проекта, финансируемого БРФФИ и НФЕНК.

Учитывая огромные возможности глубокого обучения для решения различных задач, было решено провести исследование архитектур глубоких нейронных сетей для генерации новых химических соединений, ингибирующих основную протеазу коронавируса SARS-CoV-2.

С использованием методов глубокого обучения были разработаны две генеративные модели автоэнкодера для создания новых лекарственных соединений, способных блокировать каталитический сайт основной протеазы коронавируса SARS-CoV-2. Построена архитектура нейронной сети (рис. 2), сформирована виртуальная библиотека потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2, выполнен молекулярный докинг всех соединений из этой библиотеки с основной протеазой коронавируса и проведены расчеты значений свободной энергии связывания. Обучение нейронной сети с последующим ее тестированием показали, что она позволяет генерировать низкомолекулярные соединения с приемлемыми противовирусными и фармацевтическими свойствами.

С помощью разработанной генеративной нейронной сети глубокого обучения осуществлен de novo дизайн 95 775 потенциальных лигандов основной протеазы (Mpro) SARS-CoV-2. Методами молекулярного докинга и молекулярной динамики выполнена оценка аффинности связывания этих молекул с каталитическим сайтом фермента. В результате проведенных исследований были отобраны 7 соединений-лидеров, которые характеризуются низкими значениями свободной энергии Гиббса, сопоставимыми с величинами, полученными с помощью идентичного вычислительного протокола для двух мощных нековалентных ингибиторов Mpro SARS-CoV-2, использованных в расчетах в качестве позитивного контроля. Полученные ре-

зультаты свидетельствуют о перспективности использования идентифицированных соединений в работах по созданию новых противовирусных препаратов, терапевтическое действие которых основано на ингибировании каталитической активности Mpro SARS-CoV-2 [3].

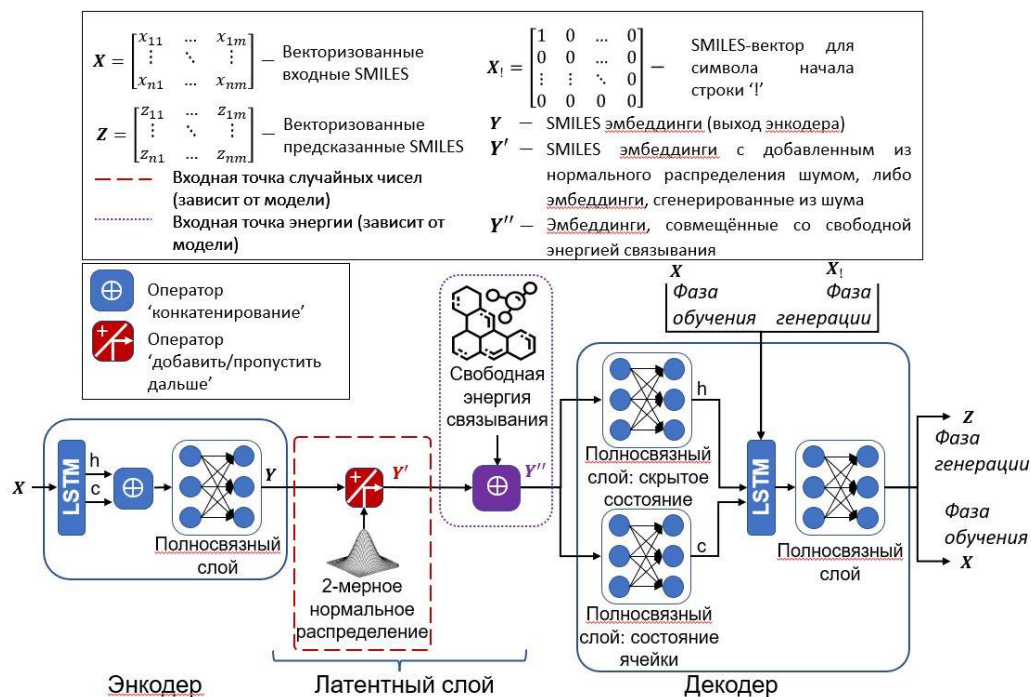


Рис. 2. Высокоуровневая архитектура моделей молекулярного автоэнкодера [3].

Технология перепрофилирования лекарств была реализована также для другой молекулярной мишени коронавируса SARS-CoV-2. Методами молекулярного моделирования идентифицированы 9 молекул, характеризующихся, согласно расчетным данным, высоким сродством к функционально важному консервативному домену HR1 белка S SARS-CoV-2 [4], обеспечивающему проникновение вируса в целевую клетку. В результате биомедицинского тестирования этих молекул, проведенного в Университете Фудань (Шанхай, Китай), обнаружено соединение-лидер – противоопухолевый препарат Навитоклак (рис. 3), который проявляет высокую противовирусную активность по отношению к различным штаммам SARS-CoV-2 и их вариантам, а также к родственным коронавирусам SARS-CoV и MERS-CoV. На моделях *in vitro* показано, что Навитоклак селективно связывается с терапевтической мишенью, блокируя проникновение вируса в клетки хозяина. Поскольку терапевтический потенциал Навитоклакса известен, он может быть использован в качестве базового соединения для создания эффективного и безопасного противовирусного перорального препарата широкого спектра действия.

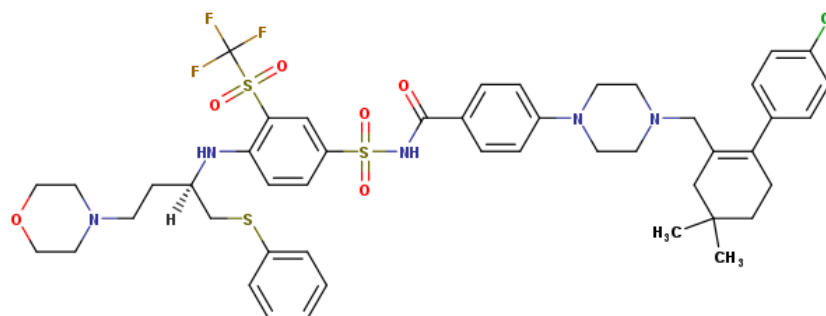


Рис. 3. Химическая структура Навитоклакса

Библиографические ссылки.

1. Computational discovery of small drug-like compounds as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease / A.M. Andrianov [et al.] // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, vol. 39, n. 15, 2021, 5779-5791. URL: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1792989>.
2. Применение технологий виртуального скрининга и молекулярного моделирования для идентификации потенциальных ингибиторов основной протеазы коронавируса SARS-CoV-2 / А.М. Андрианов [и др.] // Математическая биология и биоинформатика, Т. 18, № 1, 2023, 15-32.
3. AI-Driven De Novo Design and Molecular Modeling for Discovery of Small-Molecule Compounds as Potential Drug Candidates Targeting SARS-CoV-2 Main Protease / A.M. Andrianov [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(9):8083. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms24098083>.
4. Repurposing Navitoclax to Block SARS-CoV-2 Fusion and Entry by Targeting Heptapeptide repeat sequence 1 in S2 Protein / Alexander M. Andrianov [et al.] // J Med Virol. 2023; 95(10):e29145. doi:10.1002/jmv.29145.