

Суперкомпьютерные технологии в медицине



2 Суперкомпьютерные технологии в медицине

Поиск молекул-ингибиторов для белков-мишеней составляет начальный этап разработки нового лекарства. Существенно сократить затраты времени и средств на этапе поиска ингибиторов можно с помощью суперкомпьютерных технологий и методов компьютерного молекулярного моделирования. Это позволяет предсказывать новые органические молекулы, которые будут наиболее эффективно и избирательно связываться с активными центрами исследуемых белков. Разработке нового патентночистого синтетического ингибитора тромбина была посвящена совместная работа МГУ и Гематологического научного центра РАМН, а сам подход получил развитие в процессе поиска путей создания ряда других лекарственных препаратов.

Главная парадигма, используемая при современной разработке новых лекарств, заключается в следующем. Многие болезни связаны с функционированием определенных белков. Поэтому для излечения заболеваний надо блокировать работу этих белков. Например, белок-мишень может принадлежать вирусу, и его блокирование позволяет сделать невозможным размножение вируса в организме. Блокирование осуществляется с помощью молекул, которые избирательно связываются с этими белками в организме. Такие молекулы, составляющие основу новых лекарств, называются ингибиторами. Как правило, ингибиторы — это сравнительно небольшие органические молекулы, связывающиеся с определенными областями белков-мишеней. Эти области называются центрами связывания или активными центрами. Поиск таких молекул-ингибиторов для заданного белка-мишени и составляет начальный этап разработки нового лекарства (рис. 1). Быстрое и эффективное решение этой задачи в значительной степени определяет минимизацию материальных затрат и продолжительность последующих этапов разработки нового лекарства. По времени этап разработки новых ингибиторов занимает примерно 50% от общей длительности разработки нового лекарства, и связано это в большей степени с тем, что такие разработки ведутся в основном экспериментальным методом проб и ошибок.

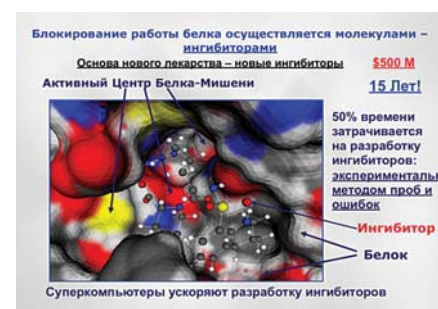


Рис. 1. Начальный этап разработки нового лекарства можно значительно сократить с помощью методов компьютерного молекулярного моделирования

Существенно сократить затраты времени и средств на этапе поиска ингибиторов можно с помощью методов компьютерного молекулярного моделирования, среди которых главную роль играет докинг (docking). Докинг — это позиционирование молекул-кандидатов в ингибиторы в активном центре белка-мишени и оценка их энергии связывания. Чем сильнее молекула связывается с белком, тем лучше ингибитор и эффективнее новое лекарство на его основе. С математической точки зрения эта задача сводится к поиску глобального минимума на очень сложной многомерной энергетической поверхности. С физико-химической точки

АВТОРЫ:

В.А. Садовничий — академик, ректор Московского университета, вице-президент РАН, президент Суперкомпьютерного консорциума университетов России

e-mail: info@rector.msu.ru

В.Б. Сулимов — докт. физ.-мат.наук, зав. лабораторией НИВЦ МГУ

e-mail: v.sulimov@srcc.msu.ru

зрения должно проводиться моделирование межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий в водных растворах, принимая во внимание как энтальпийную, так и энтропийную составляющие свободной энергии связывания ингибитор—белок. Сущность вычислительного аспекта проблемы заключается в высокой точности (1 kcal/mol или 0,05 эВ), с которой надо проводить расчеты, и в высокой производительности вычислительной системы, позволяющей оперативно проводить расчеты сотен тысяч молекул при затрате на одну молекулу на одном процессоре нескольких часов. Учитывая многомерность пространства поиска, решение задачи глобальной минимизации становится нетривиальной проблемой, решить которую методом простого перебора всего пространства затруднительно, поскольку число внутренних вращательных степеней свободы у молекул-ингибиторов лекарственных соединений часто доходит до 12–15, и надо также учесть 6 степеней свободы движения ингибитора как целого. Даже применение эвристических стратегий поиска глобального минимума не позволяет сократить количество вычислений ниже 108–109. Процедуру виртуального перебора сотен тысяч молекул с помощью программы докинга, когда требуются миллионы процессоро-часов, можно ускорить, применяя технологии распределенных вычислений на суперкомпьютерах любой архитектуры.

Применение докинга и других инструментов молекулярного моделирования позволяет предсказать новые органические молекулы, которые будут наиболее эффективно и избирательно связываться с активными центрами заданных белков-мишеней. Это позволяет сфокусировать усилия химиков на синтезе только самых лучших кандидатов в ингибиторы и, тем самым, существенно сократить как временные, так и материальные затраты на синтез и измерение ингибирующей активности новых соединений.

Докинг осуществляется специальными программами молекулярного моделирования, которые используются на суперкомпьютерах. В МГУ в рамках выполнения государственного контракта с Федеральным агентством по науке и инновациям (2005–2006 гг.) в лаборатории вычислительных систем и прикладных технологий программирования НИВЦ создан программный комплекс Keenbase, с помощью которого может проводиться докинг молекул в активные центры белков-мишеней. Центральную роль в этом комплексе играет оригинальная программа докинга SOL (рис. 2), использующая для позиционирования молекул в белке генетический алгоритм поиска глобального минимума, а также технология распределенных вычислений X-Com. В программе докинга используется приближение жесткого белка, а для описания молекулярных взаимодействий — силовое поле MMFF94, представляющее собой набор классических потенциалов определенного вида, которые определяются типами взаимодействующих атомов, связанными как с положением атома в пе-

риодической системе, так и локальным окружением и типами связей с соседями.

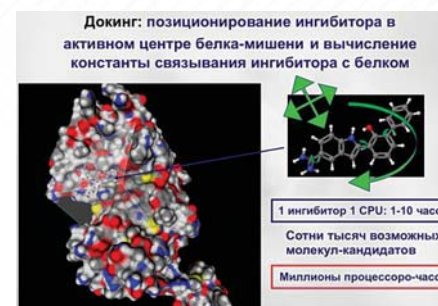


Рис. 2. Программа докинга SOL для позиционирования молекул в активном центре белка

Разработанная программа докинга SOL и другие вспомогательные программные инструменты были успешно применены для разработки прямых ингибиторов тромбина. Эта разработка выполнялась НИВЦ МГУ вместе с Гематологическим научным центром РАМН и Институтом органической химии РАН на протяжении полутора лет.

Система гемостаза — одна из важнейших систем организма, и ее нарушение при различных заболеваниях может приводить к летальному исходу. Сильная активация свертывания крови происходит при травмах (когда раны имеют большую поверхность), сепсисе, воспалениях, при родах, хирургических операциях, а также при инфузивной терапии, когда пациенту вводится большой объем плазмозамещающего раствора. В этих случаях тромботические патологии возникают в результате дисбаланса между активностью тромбина — важнейшего фермента коагуляционного каскада — и присутствующими в организме его природными ингибиторами. Именно тромбин производит превращение белка фибриногена в фибрин, который и образует основу тромба (рис. 3). Перепроизводство тромбина в организме может быть сбалансировано применением лекарственных средств, специфично ингибирующих (блокирующих) работу этого фермента.

Казалось бы, наиболее очевидный путь подавить нежелательное образование тромба — заблокировать работу тромбина — т.е. найти прямой ингибитор этого фермента. Но, как ни странно, все современные антикоагулянты (лекарственные вещества, предотвращающие или замедляющие свертывание крови), применяемые в медицинской практике, реализуют другие, не прямые механизмы воздействия на систему свертываемости. Отсюда — узкий терапевтический диапазон, непредсказуемость воздействия и, как следствие, — ограниченное применение. Более того, в некоторых тяжелых случаях такие антикоагулянты оказываются попросту бессильными

предотвратить тромбообразование. В настоящее время в клинической практике для предотвращения избыточного тромбообразования используется гепарин, который является всего лишь кофактором (активатором) природного ингибитора тромбина — антитромбина (АТIII). При недостатке в крови АТIII введение гепарина не подавляет активность тромбина, и единственный выход в данном случае — это добавить прямой ингибитор тромбина. Существует только один прямой низкомолекулярный синтетический ингибитор тромбина — аргатробан, разрешенный к клиническому применению.



Рис. 3. Один из важных объектов для исследования — тромбин

Именно разработке нового патентночистого низкомолекулярного синтетического прямого ингибитора тромбина и была посвящена недавняя совместная работа МГУ и Гематологического научного центра РАМН. В результате открыт и запатентован новый класс ингибиторов тромбина, которые почти на два порядка активнее зарубежных аналогов. Эти новые соединения сейчас успешно проходят испытания на животных и вскоре должны стать важным компонентом кровезаменителей и новым эффективным лекарством от тромбозов. Успех этой разработки в большой степени связан не только с дружной работой молекулярных дизайнеров, биохимиков, биофизиков и химиков-синтетиков, но и с эффективной работой программы докинга SOL, позволяющей позиционировать молекулы-ингибиторы в активных центрах белков-мишеней с высокой точностью (со среднеквадратичным отклонением 1—2 ангстрема) и неплохо оценивать энергию связывания ингибитора с белком, что позволяет хорошо предсказывать ингибирующую активность новых соединений. Работа привела к существенной экономии затрат на разработку: всего было рассмотрено около 6000 соединений — для них проведен докинг и дана оценка энергии связывания, а первый наномолярный ингибитор (чемпион) тромбина был синтезирован под 20 номером, т.е., прежде чем нашли новые ингибиторы, было синтезировано всего 19 соединений вместо синтеза и измерений активности всех 6 тысяч рассмотренных соединений при использовании обычного метода экспериментального перебора.



Рис. 4. Совместная работа ученых МГУ и Гематологического центра РАМН привела к разработке нового прямого ингибитора тромбина

В настоящее время с помощью программы докинга SOL разрабатываются новые противоопухолевые средства. Цель проекта — разработать новые соединения, новые ингибиторы, блокирующие работу молекулярной машины, обеспечивающей деление клеток. Работа проводится совместно МГУ (суперкомпьютерные вычисления — дизайн новых ингибиторов) и Гематологическим Научным Центром РАМН, Центром теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН (экспериментальная проверка с помощью уникальной установки «Лазерный пинцет»).

Другим аспектом применения докинга является разработка синтетических вакцин, что позволяет выявлять олигопептидные фрагменты возбудителя (эпитопы), наиболее сильно связывающиеся с белками главного комплекса гистосовместимости. Именно такие эпитопы вызывают иммунный ответ организма (рис. 5). При этом не надо будет вводить возбудитель (убитый или ослабленный) в организм, а достаточно будет ввести эпитопы, синтезированные методами органического синтеза.

Еще одним важнейшим методом молекулярного моделирования, который можно эффективно применять для суперкомпьютерной разработки новых лекарств, является квантовая химия. Только методами квантовой химии можно рассчитывать структуру новых молекул с хорошей точностью до их реального синтеза и определять тем самым ее свойства, в том числе свойства, необходимые чтобы данная молекула стала ингибитором для заданного белка-мишени.

Опыт разработки новых ингибиторов с помощью методов квантовой химии уже имеется — с участием ученых из МГУ (НИВЦ и НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ) разработан и запатентован новый класс ингибиторов интегразы ВИЧ — вирусного белка, играющего ключевую роль в репликации ВИЧ в организме. При связывании таких ингибиторов с белком существенную роль играют хелатные (координационные) связи с находящимися в интегразе ионами магния. Такие связи образуются не только при наличии в молекуле-ингибиторе определенных групп атомов, но и при определенной конформации (т.е. трехмер-

ной структуре) таких молекул. Предсказать, в какой конформации окажется новая молекула после ее синтеза, можно только с помощью точных (с точностью лучше 1 kcal/mol) квантово-химических расчетов различных возможных конформаций. Реализуется та конформация, которая имеет наименьшую энергию. Для проведения таких расчетов с такой высокой точностью даже для сравнительно малых молекулярных групп (15—20 атомов) требуется много десятков процессорно-часов на одну конформацию. Учитывая, что таких конформаций для одной молекулы может быть несколько и что кандидатов в ингибиторы может быть много десятков, ясна необходимость применения суперкомпьютеров.

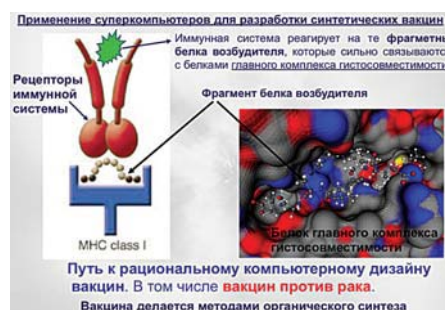


Рис. 5. Применение суперкомпьютеров для разработки синтетических вакцин является одним из примеров инноваций в медицине

В МГУ имеется такая оригинальная программа PRIRODA, в которой реализовано большинство современных методов квантовой химии и которая по своим функциональным характеристикам не уступает, а по быстройдействию зачастую превосходит зарубежные аналоги.

На наш взгляд, в настоящее время созданы предпосылки для разработки специализированных вычислительных устройств для реализации программ молекулярного моделирования. Примером такой разработки является реализация программы докинга на программируемых логических интегральных схемах (ПЛИС), сделанная совместно МГУ и НИИ МВС ЮФУ (г. Таганрог) в рамках выполнения государственного контракта с Федеральным агентством по науке и инновациям (2008—2009 гг.). Получаемое при этом ускорение докинга составляет несколько десятков раз по сравнению с обычным процессором.

Применение суперкомпьютеров для разработки новых лекарств:

- Повышает эффективность разработки
 - ускоряет стадию разработки: 2 года вместо 8 лет,
 - удешевляет разработку: в 10—100 раз дешевле.
- Создает основу для регулярной конвейерной разработки новых лекарств против различных болезней.
- Обеспечивает лекарственную безопасность России.
- Может привести к существенному удешевлению лекарств.

В заключение хотелось бы привести слова Фрэнсиса Бэкона (Francis Bacon, 1561—1626) из его книги «Of Innovations»: «...Surely every medicine is an innovation; and he that will not apply new remedies, must expect new evils...», что по-русски означает примерно следующее: «...Каждое лекарство есть инновация; а кто не хочет применять новые средства, должен ждать новых бед...».