

SCIENCE BarHopping

Что с нами будет? Письма ученых о самом важном

Каждую неделю — научно обоснованный сценарий будущего

В мире ежедневно происходят тысячи событий. Новости пугают и тревожат, радуют и обнадеживают. Но что действительно влияет на нашу жизнь? Какие открытия, технологии и явления меняют настоящее и формируют будущее? Каждую неделю по нашей просьбе ученые из разных областей рассуждают об этом в совместном проекте [Фонда инфраструктурных и образовательных программ](#) ([Группа РОСНАНО](#)) и «Бумаги».

Пообщаться с учеными — авторами рассылки, задать вопросы и поделиться впечатлениями о проекте можно в [телеграм-чате](#), а также на [вебинаре](#), который состоится 30 апреля. Присоединяйтесь!



24 апреля 2020 года

29 апреля мы проведем Science Club — это закрытая онлайн-встреча для ученых и популяризаторов. Если вы занимаетесь наукой, подать заявку на участие можно по [ссылке](#).

Теперь переходим к пятому письму нашей научной рассылки. В нем — взгляд биоинформатика на разработку лекарства от COVID-19.



Приветствую!

Меня зовут Артур Залевский, я специализируюсь на структурной биоинформатике и работаю на Факультете биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М. В. Ломоносова и в Институте биоорганической химии РАН.

Как и многие другие области молекулярной биологии, мою науку не обошла стороной пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. И в этом письме я хочу рассказать о том, как ученые создают противовирусные препараты.

Приступим.

Шаг 1: выбрать мишень

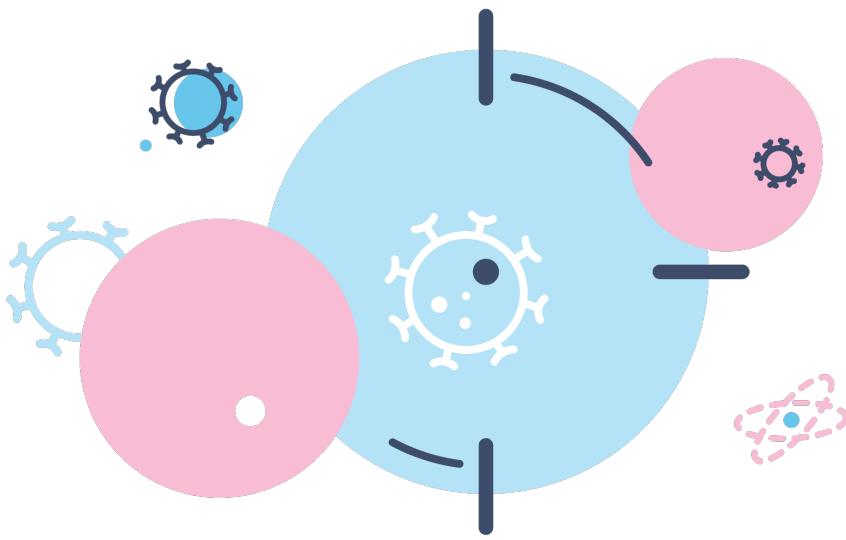
Сегодня существует множество лекарственных препаратов: от малых молекул размером в несколько десятков или сотен атомов — чаще всего мы имеем дело с лекарствами именно этого типа — до сывороток и даже модифицированных вирусов для генной терапии. С их помощью нам удалось [увеличить](#) ожидаемую продолжительность жизни для недавно родившихся людей в развитых странах — сейчас она составляет в среднем более 70 лет.

В то же время многие из существующих препаратов далеки от идеала. У одних очень много побочных эффектов, другие подходят не всем пациентам, а для некоторых болезней — например, большинства [орфанных заболеваний](#) — лекарств вообще не существует.

Как же придумать новый препарат? Во-первых, необходимо выбрать мишень. К сожалению, «вirus» — это слишком абстрактное понятие для этой задачи, нужно быть точнее.

Вирусная частица состоит из большого числа компонентов, например, у вируса SARS-CoV-2 есть оболочка — липидная мембрана, — которую он захватывает у клетки-хозяина, когда отпочковывается.

Именно эту мембрану атакуют детергенты, такие как мыло, и в ней же находится несколько разновидностей белков. Один из них — «шип»-белок, благодаря которому вирусная частица цепляется за receptor ACE2, расположенный на наших клетках. Кажется, если мы сможем помешать «шип»-белку взаимодействовать с рецептором, то вирус не попадет внутрь клеток и тихо растворится в оболочках. Отлично, мы выбрали мишень. Что дальше?



Шаг 2: дизайн лекарства

Традиционный способ дизайна лекарств мало изменился за века. Можно просто налить на нашу мишень всё, что у нас есть — начиная от экстракта ивовой коры и заканчивая самыми необычными плодами сумрачного гения химиков-синтетиков, — и проверить, сработало ли какое-то вещество.

Единственная проблема такого подхода: любой «мокрый» эксперимент — очень дорогое удовольствие. Даже если заменить человека на машину, которая сможет проверить не 100, а 10 000 соединений, это влетит в копеечку. К тому же сегодня компании, специализирующиеся на синтезе новых молекул, [предоставляют](#) каталоги из ~750 миллионов (!) соединений, каждое из которых потенциально может стать лекарством.

Но когда физический мир перестает справляться, ему на помощь приходит вычислительный. С помощью суперкомпьютеров можно смоделировать взаимодействие потенциального лекарства с белком вируса. Для этого нужно несколько компонентов: структура мишени, библиотека молекул и суперкомпьютер. Раньше первый пункт был ограничивающим фактором.

К счастью, на сегодняшний день эта проблема решена. С помощью метода [криоэлектронной микроскопии](#), за который не так давно была вручена Нобелевская премия, уже получено [несколько структур «шип»-белка коронавируса](#).

Далее с помощью суперкомпьютера, например [«Ломоносов-2»](#), нужно проверить, какие из сотен миллионов соединений будут прочнее всего связываться с «шип»-белком в области контакта с нашим рецептором — экранируя нас от вируса. Более того, в результате мы будем знать не просто факт прочного взаимодействия, а увидим детальную картину того, какими частями исследуемое соединение взаимодействует с рецептором. Это открывает простор для дальнейшей оптимизации подходящего соединения и превращения его в более эффективный препарат.



Шаг 3: испытания

Однако даже если перспективная молекула обнаружена, в настоящее лекарство она [превращается](#) не сразу. До этого необходимо провести испытания *in vitro* — на клетках, и *in vivo* — на животных. Только после этого можно приступать к

проверке на людях. И как раз эти процессы занимают годы, а иногда и десятки лет.

Почему так долго и почему нельзя сразу провести испытания на людях? К сожалению, как и любые правила техники безопасности, процедуры клинических испытаний новых препаратов написаны жизнями пациентов. Один из таких случаев — [Талидомидовая трагедия](#). Поэтому безопасность всегда идет впереди скорости.

Однако существуют и альтернативные пути. Несмотря на то, что многие лекарства состоят всего из нескольких десятков или сотен атомов, детали функционирования многих из них для нас загадка. Например, аспирин — один из старейших и широко используемых препаратов — прошел путь от противовоспалительного средства до антитромботического. Как нетрудно догадаться, химическая формула вещества и его эффекты при этом не менялись — менялось только назначение лекарства.

Пример аспирина и нескольких других препаратов породил новое направление в дизайне лекарств — ретаргетинг. Идея проста и изящна до безобразия: вместо того чтобы перебирать все молекулы из огромной базы данных, можно взять только те, что уже доказали свою безопасность и проверить, будут ли они действовать нужным нам образом против новой мишени. В этом случае процедура клинических испытаний существенно упростится — нам не придется доказывать безопасность, достаточно будет доказать эффективность.

Есть первые [результаты](#) такого скрининга против протеазы коронавируса — еще одного белка, важного для созревания новых вирусных частиц. Среди [находок](#) — как и ожидаемые противовирусные препараты, так и абсолютно неожиданные молекулы, используемые, например, для лечения онкологических заболеваний.

Что делать пока лекарства только разрабатываются?

Одним из перспективных методов лечения является

переливание плазмы крови людей, успешно перенесших коронавирусную инфекцию. Но для этого нужно удостовериться, что человек действительно переболел.

Сейчас существует несколько видов тестов на COVID-19. Самый распространенный основан на методе [ПЦР](#). Он позволяет детектировать РНК вируса, что является признаком наличия активных вирусных частиц у пациента. Однако такие тесты ничего не говорят о том, насколько успешно иммунитет борется с инфекцией, с учетом того, что некоторые люди переносят COVID-19 практически [бессимптомно](#).

Поэтому существуют тесты другого типа, как правило, они основаны на методе [ELISA](#) и используют фрагменты вирусных белков, полученных искусственно. Если человек перенес инфекцию, то вирусных частиц в его организме не остается, но в течение некоторого времени в плазме крови присутствуют антитела к коронавирусу. Соответственно, во время анализа антитела связываются с белками вируса, что дает положительный результат. Подобные тесты сложнее в разработке и производстве, чем основанные на методе ПЦР, но скоро и они должны стать [доступными](#), в том числе для тестирования на дому.

Именно с помощью тестов на антитела к вирусу можно находить доноров, чей иммунитет уже справился с COVID-19, и за счет переливания плазмы их крови облегчить и даже сократить [течение заболевания](#) у других пациентов.

В глобальной же перспективе массовое тестирование обоими типами тестов позволит получить гораздо более детальную картину распространения пандемии и на основании этого принимать обдуманные решения о нашем с вами будущем.

Где можно узнать обо всем этом подробнее?

Во-первых, вы сами можете [помочь](#) исследователям, поделившись с ними вычислительными мощностями вашего компьютера. А чтобы не скучать, пока ваш компьютер перемалывает нули и единицы, советую почитать про методы

Во-вторых, можно помочь не только вычислительными ресурсами, но и стать донором плазмы. Федеральное медико-биологическое агентство [ищет](#) людей, переболевших инфекцией COVID-19.

В заключение хочу сказать, что разработкой лекарства от COVID-19 занимаются одни из лучших мировых ученых. Уже запущено много [локальных](#) исследований и международных [коллабораций](#) для изучения коронавируса и дизайна молекул и вакцин. Так что результат не за горами.

Не болейте! И до встречи на вебинаре :)

В четверг, 30 апреля, в 19:00 мы проведем вебинар с Артуром Залевским, на котором он подробнее расскажет про создание лекарств и работу суперкомпьютеров. Чтобы принять в нем участие, регистрируйтесь по [ссылке](#). А если у вас уже сейчас есть что спросить, пишите в [чат](#) рассылки.

Вы получили это письмо, потому что подписались на рассылку проекта [Science Bar Hopping](#). Спасибо!

[Отписаться](#)

mailer lite