

УДК 577.29:612.519.876.5
AGRI U30

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/07>

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ

©*Чиряпкин А. С.*, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Волгоградский государственный
медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©*Глушко А. А.*, ORCID: 0000-0001-7465-5657, канд. фармацевт. наук, Волгоградский
государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия,
alexander.glushko@lcmmp.ru

©*Чиряпкин В. С.*, ORCID: 0000-0003-4807-591X, Волгоградский государственный
медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, chiryapkin.v@yandex.ru

©*Гендугов Т. А.*, ORCID: 0000-0002-7447-8328, Волгоградский государственный медицинский
университет, г. Пятигорск, Россия, timbirlei2008@rambler.ru

MODERN ACHIEVEMENTS OF VIRAL PARTICLES COMPUTER SIMULATION

©*Chiriapkin A.*, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Volgograd State Medical University, Pyatigorsk,
Russia, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©*Glushko A.*, ORCID: 0000-0001-7465-5657, Ph.D., Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk, Russia, alexander.glushko@lcmmp.ru

©*Chiriapkin V.*, ORCID: 0000-0003-4807-591X, Volgograd State Medical University, Pyatigorsk,
Russia, chiryapkin.v@yandex.ru

©*Gendugov T.*, ORCID: 0000-0002-7447-8328,
Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, timbirlei2008@rambler.ru

Аннотация. Компьютерное моделирование является бурно развивающимся методом научных исследований. В настоящее время проводятся вычислительные эксперименты в различных областях человеческой деятельности, в том числе в медицинской и фармацевтической. В данной статье рассматриваются современные достижения и научные подходы компьютерного моделирования вирусных частиц. Проводится анализ публикаций, приведены сведения о достижениях в этой области. В заключении авторы делают вывод о перспективах дальнейшего развития исследований и области их применения. Наибольшее значение данные работы в современном мире приобретают в области медицины и фармакологии.

Abstract. Computer simulation is a rapidly developing method of scientific researches. Currently, computational experiments are being conducted in various fields of human activity, including medical and pharmaceutical. This article discusses the latest achievements and scientific approaches of computer modeling of the virus particles. To the improvement of knowledge about the structure of viruses and their biological processes, including through computational experiments, scientists will be able to design and create viral particles for various purposes in the field of medicine and pharmacy.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, вирус, достижение, применение, фармация, медицина.

Keywords: computer simulation, virus, achievement, application, pharmacy, medicine.

С развитием электронно–вычислительных машин (ЭВМ) стали открываться новые перспективы в различных отраслях научной деятельности человечества. В частности, стали изучаться возможности использования появляющихся на рынке компьютеров в изучении физико–химического взаимодействия различных молекул. Так зародилось новое направление в научной среде — молекулярное моделирование, которое сочетало в себе достижения в области химии и информационных технологий. Молекулярное моделирование — это метод имитации взаимодействия молекул на компьютере с дальнейшей визуализацией полученных результатов. Данный метод основан на численном решении уравнений перемещения и взаимодействия частиц. Первые представления о движении атомов и об их взаимодействии между собой стали появляться в 20 веке. В 1944 г. выходит книга Э. Шредингера «Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки» [1]. В ней автор рассматривает идеи применения достижений физики и биологии на молекулярном уровне. Э. Шредингер является основоположником квантовой механики, которая помогла получить научному миру объяснение природы физико–химического взаимодействия частиц. Изучение возможности описания химических явлений с помощью математических уравнений легло в основу молекулярного моделирования.

В 60-70 годы 20 века исследователями начали создаваться первые программы, используемые в молекулярном моделировании. В 80-е годы стали предлагаться для приобретения гражданам относительно доступные по экономическим соображениям ЭВМ. Также на рынке в то время появились первые коммерческие пакеты для молекулярного моделирования (CHARMm [2] и GAUSSIAN [3]). Вследствие высокой стоимости первых химических программ и возникновением потребности в их новых функциональных возможностях стали возникать новые конкурирующие программы, большинство из которых носили некоммерческий характер. У таких программ исходный код был в открытом доступе, поэтому его можно было модифицировать для своих целей, что открывало для исследователей новые возможности в компьютерном моделировании химических соединений. К 2000 гг. молекулярное моделирование уже обладало широкой теоретической и практической научной базой. Компьютерное моделирование, как современный и перспективный метод научных исследований, стал приобретать все большую популярность среди ученых. Выросло количество людей, работающих в этой области, стали преподаваться основы данной научной дисциплины в университетах [4–5].

В настоящее время методы виртуального моделирования различных биологических систем приобретают все большее значение в современном научном мире. Это связано с ростом вычислительной мощности используемых учеными в своих исследованиях компьютеров и усовершенствованием алгоритмов моделирования. В итоге повышается скорость и точность полученных результатов виртуальных исследований. Молекулярное моделирование биосистем дает возможность взглянуть и проследить динамику развития происходящего биохимического процесса на молекулярном, и даже на атомном уровнях. Посредством компьютерного моделирования исследователи проводят изучение взаимодействия биологически активных веществ с различными рецепторами, изучаются физико–химические свойства отдельных молекул, осуществляется поиск новых лекарственных средств, исследуются происходящие биохимические процессы в изучаемых биосистемах на клеточном уровне. Сейчас представляется возможным моделировать различные биологические макросистемы. Моделированием таких систем занимается многомасштабное моделирование. В данном случае имитируется естественное поведение однородных и неоднородных биологических единиц между собой, а также осуществляется

взаимодействие созданной виртуальной модели с различными факторами окружающей среды [6].

Детальное понимание механизмов действия биологически-активных веществ на организм человека и принципов возникновения заболеваний на молекулярном уровне с помощью компьютерных технологий может помочь человечеству в изучение разнообразных патологических состояниях организма с последующим обоснованием выбора рациональной фармакологической и даже хирургической терапии заболевания.

Простейшей формой жизни на данный момент является вирус. Вирус является микроскопической частицей, способной инфицировать живые организмы. Главной составляющей такой формы жизни являются молекулы нуклеиновых кислот, которые погружены в защитную белковую оболочку, именуемую капсидом. Вирусы не способны воспроизводиться вне клеток живых организмов, тем самым они представляют собой облигатные паразиты. Вирусы являются этиотропными причинами многих заболеваний живых организмов, в том числе и человека [7]. В связи с этим изучение происходящих внутри биохимических процессов в вирусе, а также понимание его молекулярного строения представляет собой перспективное направление научных исследований в медицине и фармации. Молекулярное моделирование таких биологических систем уже активно практикуется в современном мире. Использование вирусов в области медицины и фармации является перспективным направлением научных исследований. Так, например, вирусы могут быть использованы в качестве генной терапии [8], как способ доставки лекарственных средств в организме больного человека [9], в том числе и в область опухолевого образования [10], а также применяться в медицинской диагностической визуализации [11]. Тем самым детальное изучение принципов работы вирусов с дальнейшим их искусственным созданием открывает большие перспективы в медицине и в смежных ей областях.

О лихорадке Зика человечеству стало известно в 1947 г., вирус, вызывающий данное заболевание, был обнаружен у макак в Уганде [12]. Вскоре случаи инфицирования данным вирусом были зафиксированы у людей в Уганде и Танзании. В дальнейшем лихорадка Зика начала встречаться не только в Африке, но и в Азии. Повышенное внимание медицинских организаций к вирусу Зика возникло в 2015 г., когда вспышки заболеваемости начались в Бразилии, а затем единичные случаи инфицирования вирусом были зафиксированы в США и Европе. В районах заболеваемости лихорадкой Зика увеличилось количество рожденных детей с микроцефалией, данная патология часто приводила к смерти младенцев. Всемирная организация здравоохранения 1 февраля 2016 г. объявила лихорадку Зика международной угрозой общественному здоровью. На данный момент не существует вакцин или лекарственных препаратов против данного вируса (<https://clck.ru/GVLRo>), [13–14]. В решении этой проблемы компьютерное моделирование может оказать существенную помощь. Так в 2016 г. в Институте вирусологии и иммунологии университета Пердью была создана трехмерная компьютерная модель вируса Зика. Создание этой модели является некоммерческим проектом Зоопарка вирусов компании Visual Science. При создании модели вируса специалисты опирались на уже известные данные о строении вируса, а также изучали строение родственных вирусов. Трехмерная модель вируса позволяет в деталях рассмотреть его структуру. Модель демонстрирует около 360 отдельных структур, среди которых имеются: белки типа С, Е, М, геномная РНК, гликаны, структурные компоненты мембраны. Для лучшей визуализации модели вируса родственные его компоненты были окрашены исследователями в различные цвета [15].

Данная модель может помочь медицинским работникам в исследовании вируса путем изучения взаимодействия его белковых комплексов с клетками микроорганизма, может быть

использована для рассмотрения механизмов межмолекулярных взаимодействий в клетке в ходе паразитирования вируса, а также быть задействована в разработке вакцин и лекарственных препаратов для профилактики и лечения данного вируса. Стоит отметить, что сотрудники компании Visual Science разработали достоверные трехмерные модели вируса иммунодефицита человека, аденовируса человека, вируса Эбола, гриппа и папилломы человека.

Помимо трехмерных моделей вирусов ведутся работы по компьютерному моделированию самостоятельной сборки капсидов вирусов. Капсид представляет собой преимущественно белковую оболочку, защищающую вирусный генетический материал. Сборка вирусного капсида является одним из самых простых примеров самоорганизации в природе [16]. Так, например, британские ученые представили в 2010 г. научную работу, где с помощью моделирования они изучали процесс сборки модели капсида вируса, которая была впервые предложена Уэльсом [17]. Такая простая модель вируса имеет икосаэдрическую капсидную структуру. Во время виртуального исследования проводилось наблюдение за воздействием термодинамических и геометрических факторов на моделируемую биологическую систему. Изучался эффект высокомолекулярной скученности структурных элементов капсидов на динамику формирования вирусной оболочки. В ходе работы ученые установили оптимальные условия для самостоятельной сборки капсидов данной модели вируса. При этом изучалось не только сама возможность моделирования капсидов вируса, но и влияние высокомолекулярной скученности структурных элементов защитной оболочки вируса на итоговое количество собравшихся вирусов [18]. Таким образом, исследователи показали возможность прогнозирования сборки капсида вирусов с высокой точностью методом компьютерного моделирования. Это должно помочь ученым в проектировании и создании вирусных частиц с целенаправленным набором физико-химических и биологических свойств.

В 2017 г. ученые Иллинойского университета (США) предоставили результаты двухгодичной работы по компьютерному моделированию взаимодействия пустого капсида вируса иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) с окружающей средой. Компьютерное моделирование осуществлялось методом молекулярной динамики. Исследователям удавалось смоделировать 1,2 микросекунды жизни капсида, состоящего из около 64 миллионов атомов. Вычислительный эксперимент проводился на суперкомпьютере «Титан», а анализ полученных данных осуществлялся на другом суперкомпьютере — «Blue Waters». В итоге ученые впервые провели всестороннее вычислительное исследование химико-физических свойств пустого капсида ВИЧ-1, в ходе которого изучались его электростатические, вибрационные и акустические свойства, а также исследовалось влияние на капсид растворенных в воде ионов натрия и хлора. Компьютерное моделирование выявило критические для осуществления биологических функций капсида ВИЧ-1 химико-физические показатели. Было определено значение разности потенциалов стенки капсида, при котором возможен его разрыв. Данную уязвимость ВИЧ-1 ученые планируют использовать для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции [19].

Компьютерное моделирование занимает важное место в изучении строения и функционирования вирусных частиц. С расширением знаний об устройстве вирусов и их процессах жизнедеятельности, в том числе и с помощью вычислительных экспериментов, ученые смогут проектировать и создавать вирусные частицы для различных целей в области медицины и фармации.

Список литературы:

1. Шредингер Э. Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки. Ижевск: РХД. 2002.
2. Brooks B. R., Brucoleri R. E., Olafson B. D., States D. J., Swaminathan S., Karplus M. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations // J Comp Chem. 1983. V. 4. №. 2. P. 187–217. DOI: 10.1002/jcc.540040211
3. Foresman J. B., Frish A. Exploring Chemistry with Electronic Structures Methods. Second Edition. 1996. Gaussian Inc., Pittsburg, p. 302.
4. Шилов М. А., Веселов В. В. Компьютерное моделирование молекулярных систем методом молекулярной динамики. Иваново: ИГТА. 2010. 168 с.
5. Schlecht M. F. Molecular Modeling on the PC 1998, 763 pages. New York: Wiley-VCH
6. Чиряпкин А. С., Глушко А. А. Математическое моделирование в области медицины и фармации // Ростовский научный журнал. 2019. № 3. С. 343-351.
7. Букринская А. Г. Вирусология. М.: Медицина, 1986. 336 с.
8. Miller A. D. Human gene therapy comes of age // Nature. 1992. V. 357. P. 455–460. DOI: 10.1038/357455a0
9. Douglas T., Young M. Host-guest encapsulation of materials by assembled virus protein cages // Nature. 1998. V. 393. P. 152–155. DOI: 10.1038/30211
10. Destito G., Yeh R., Rae C.S., Finn M.G., Manchester M. Folic acid-mediated targeting of cowpea mosaic virus particles to tumor cells // Chem. Biol. 2007. V. 14. № 10. P. 1152–1162. DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.08.015
11. Gupta S. S., Raja K. S., Kaltgrad E., Strable E., Finn M. G. Virus-glycopolymer conjugates by copper(i) catalysis of atom transfer radical polymerization and azide-alkyne cycloaddition // Chem. Commun. 2005. V. 34. P. 4315–4317. DOI: 10.1039/B502444G
12. Dick G. W., Kitchen S. F., Haddow A. Zika virus. I. Isolations and serological specificity // J. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952. V. 46. P. 509-520.
13. Schuler-Faccini L., Ribeiro E. M., Feitosa I. M., Horovitz D. D., Cavalcanti D. P., Pessoa A., Doriqui M. J., Neri J. I., Neto J. M., Wanderley H. Y., Cernach M., El-Husny A. S., Pone M. V., Seroo C. L., Sanseverino M. T. Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between zika virus infection and microcephaly – Brazil // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. V. 65. P. 59–62.
14. Козлов А. Е., Казанцев А. В., Ляпина Е. П. Лихорадка зика как глобальная угроза общественному миру // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016. Т. 6. С. 625-626.
15. Sirohi D., Chen Z., Sun L., Klose T., Pierson T. C., Rossmann M. G., Kuhn R. J. The 3.8 angstrom resolution cryo-EM structure of Zika virus // Science. 2016. V. 352. P. 467-470. DOI: 10.1126/science.aaf5316
16. Павлович С. А. Основы вирусологии. Мн.: Выш. шк. 2001. 192 с.
17. Wales D. J. The energy landscape as a unifying theme in molecular science // Philos. Trans. R. Soc. A. 2005. V. 363. P. 357-377. DOI: 10.1098/rsta.2004.1497
18. Johnston I. G, Louis A. A., Doye J. P. K. Modelling the self-assembly of virus capsids // Journal of Physics: Condensed Matter. 2010. V. 22. № 10. P. 104101. DOI: 10.1088/0953-8984/22/10/104101
19. Perilla J. R., Schulten K. Physical properties of the HIV-1 capsid from all-atom molecular dynamics simulations // Nature Communications. 2017. V. 8. № 15959. DOI: 10.1038/ncomms15959

References:

1. Schrödinger, E. (2002). Chto takoe zhizn'? Fizicheskii aspekt zhivoi kletki [What is life? The physical aspect of a living cell]. Izhevsk, RKhD. (in Russian).
2. Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., & Karplus, M. (1983). CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J Comp Chem*, 4(2), 187-217. doi:10.1002/jcc.540040211
3. Foresman, J. B., & Frish, A. (1996). Exploring Chemistry with Electronic Structures Methods. Second Edition. Gaussian Inc., Pittsburg, 302.
4. Shilov, M. A., & Veselov, V. V. (2010). Komp'yuternoe modelirovanie molekulyarnykh sistem metodom molekulyarnoi dinamiki. Ivanovo, IGTA, 168. (in Russian).
5. Schlecht, M. F. (1998). Molecular Modeling on the PC. New York, Wiley-VCH, 763.
6. Chiriapkin, A. S., & Glushko, A. A. (2019). Mathematical modeling in the field of medicine and pharmacy. *Rostov scientific journal*, 3, 343-351. (in Russian).
7. Bukrinskaya, A. G. (1986). Virusologiya. Moscow, Meditsina, 336. (in Russian).
8. Miller, A. D. (1992). Human gene therapy comes of age. *Nature*, 357, 455-460. doi:10.1038/357455a0.
9. Douglas, T., & Young, M. (1998). Host-guest encapsulation of materials by assembled virus protein cages. *Nature*, 393, 152-155. doi:10.1038/30211
10. Destito, G., Yeh, R., Rae, C. S., Finn, M. G., & Manchester, M. (2007). Folic acid-mediated targeting of cowpea mosaic virus particles to tumor cells. *Chem. Biol*, 14(10), 1152-1162. doi:10.1016/j.chembiol.2007.08.015
11. Gupta, S. S., Raja, K. S., Kaltgrad, E., Strable, E., & Finn, M. G. (2005). Virus-glycopolymer conjugates by copper(i) catalysis of atom transfer radical polymerization and azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Commun*, 34, 4315-4317. doi:10.1039/B502444G
12. Dick, G. W., Kitchen, S. F., & Haddow, A. (1952). Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *J. Trans R Soc Trop Med Hyg*, 46, 509-520.
13. Schuler-Faccini, L., Ribeiro, E. M., Feitosa, I. M., Horovitz, D. D., Cavalcanti, D. P., Pessoa, A., Doriqui, M. J., Neri, J. I., Neto, J. M., Wanderley, H. Y., Cernach, M., El-Husny, A. S., Pone, M. V., Seroo, C. L., & Sanseverino, M. T. (2016). Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65, 59-62.
14. Kozlov, A. E., Kazantsev, A. V., & Lyapina, E. P. 2016. Zika Fever as a global threat to public peace. *Bulletin of medical Internet conferences*, (6), 625-626. (in Russian).
15. Sirohi, D., Chen, Z., Sun, L., Klose, T., Pierson, T. C., Rossmann, M. G., Kuhn R. J. (2016). The 3.8 angstrom resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*, 352, 467-470. doi:10.1126/science.aaf5316
16. Pavlovich, S. A. The Foundations of Virology: proc. benefit. Minsk, Vysshaya shkola, 2001, 192. (in Russian).
17. Wales, D. J. (2005). The energy landscape as a unifying theme in molecular science. *Philos. Trans. R. Soc. A.*, 363, 357-377. doi:10.1098/rsta.2004.1497
18. Johnston, I. G, Louis, A. A., & Doye, J. P. K. (2010). Modelling the self-assembly of virus capsids. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 22(10), 104101. doi:10.1088/0953-8984/22/10/104101

19. Perilla, J. R., & Schulten, K. (2017). Physical properties of the HIV-1 capsid from all-atom molecular dynamics simulations. *Nature Communications*, 8(15959). doi:10.1038/ncomms15959

*Работа поступила
в редакцию 03.05.2019 г.*

*Принята к публикации
08.05.2019 г.*

Ссылка для цитирования:

Чиряпкин А. С., Глушко А. А., Чиряпкин В. С., Гендугов Т. А. Современные достижения компьютерного моделирования вирусных частиц // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 44-50. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/07>

Cite as (APA):

Chiriapkin, A., Glushko, A., Chiriapkin, V., & Gendugov, T. (2019). Modern Achievements of Viral Particles Computer Simulation. *Bulletin of Science and Practice*, 5(6), 44-50. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/07> (in Russian).