



COVID.SI:

Участвовать может каждый

Прежде всего, спасибо

Вам всем!

1.11.2020

Črtomir Podlipnik, Marko Jukić и Sebastian Pleško

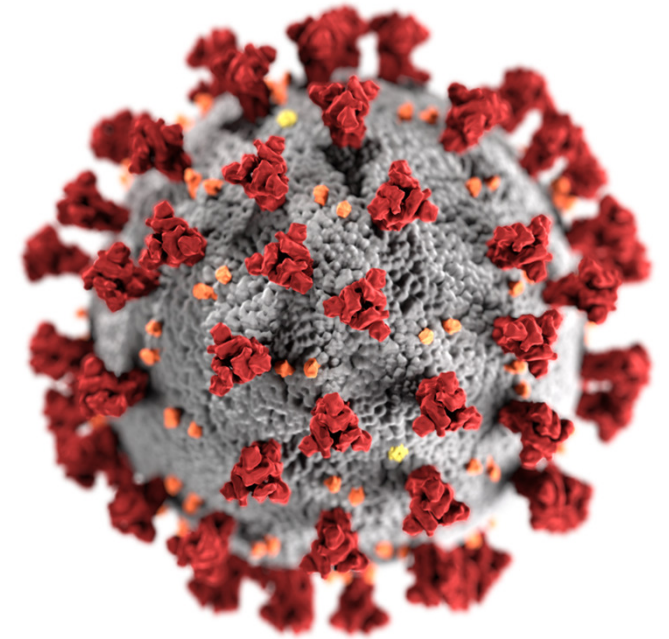


**“Если ты знаешь
своего противника
и знаешь себя, то
тебе не нужно
беспокоиться о
результатах сотни
сражений.”**

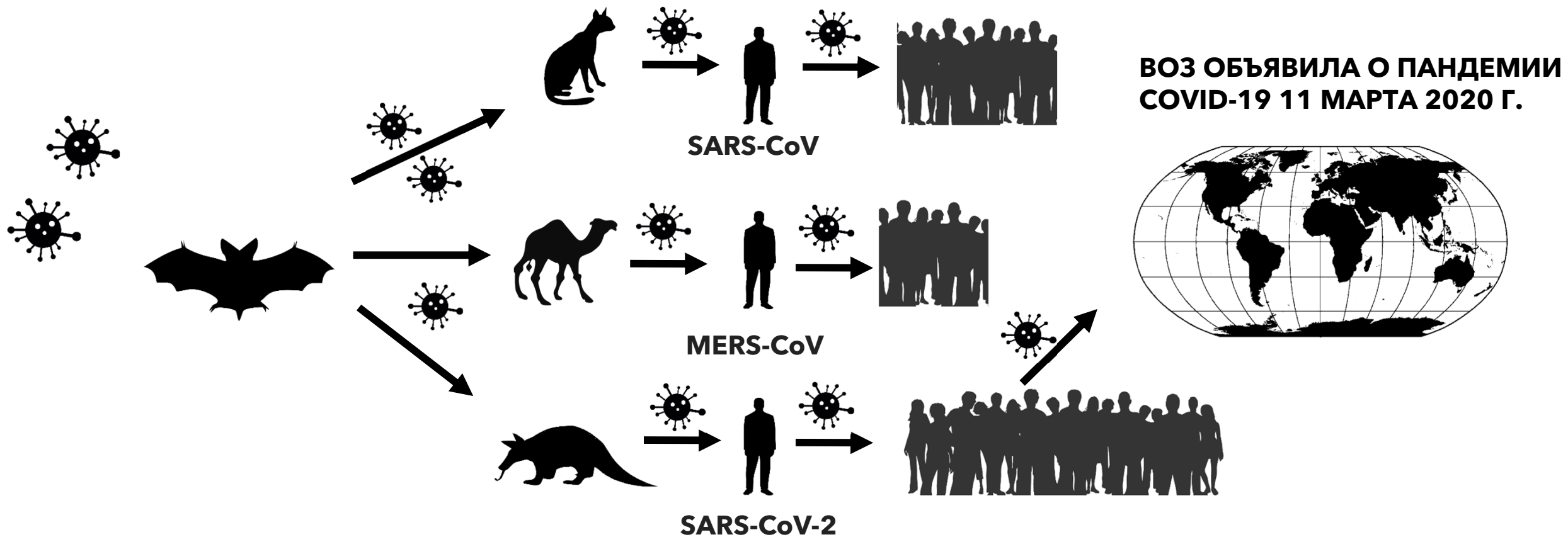
Сунь Цзы

Коронавирусы — наши повседневные спутники

- Коронавирусы получили свое название из-за отростков на их поверхности, создающих короновидное обрамление.
- Существует четыре рода коронавирусов: α , β , γ и δ .
- Коронавирусы человека были открыты в середине 1960-х.
- Циркулирующие в популяции коронавирусы человека, зачастую вызывающие обычные ОРВИ, принадлежат подсемейству *Coronavirinae* семейства *Coronaviridae* и носят названия 229E (коронавирус α); NL63 (коронавирус α); OC43 (коронавирус β); HKU1 (коронавирус β).



Коронавирусы — наши повседневные спутники



- Иногда коронавирусы, циркулирующие среди животных, могут передаваться человеку. Такие вирусы особенно опасны, поскольку у человека еще не сформированы механизмы борьбы с инфекцией.

COVID-19 — ГЛОБАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ



Search by Country, Territory, or Area



Covid-19 Response Fund

Donate

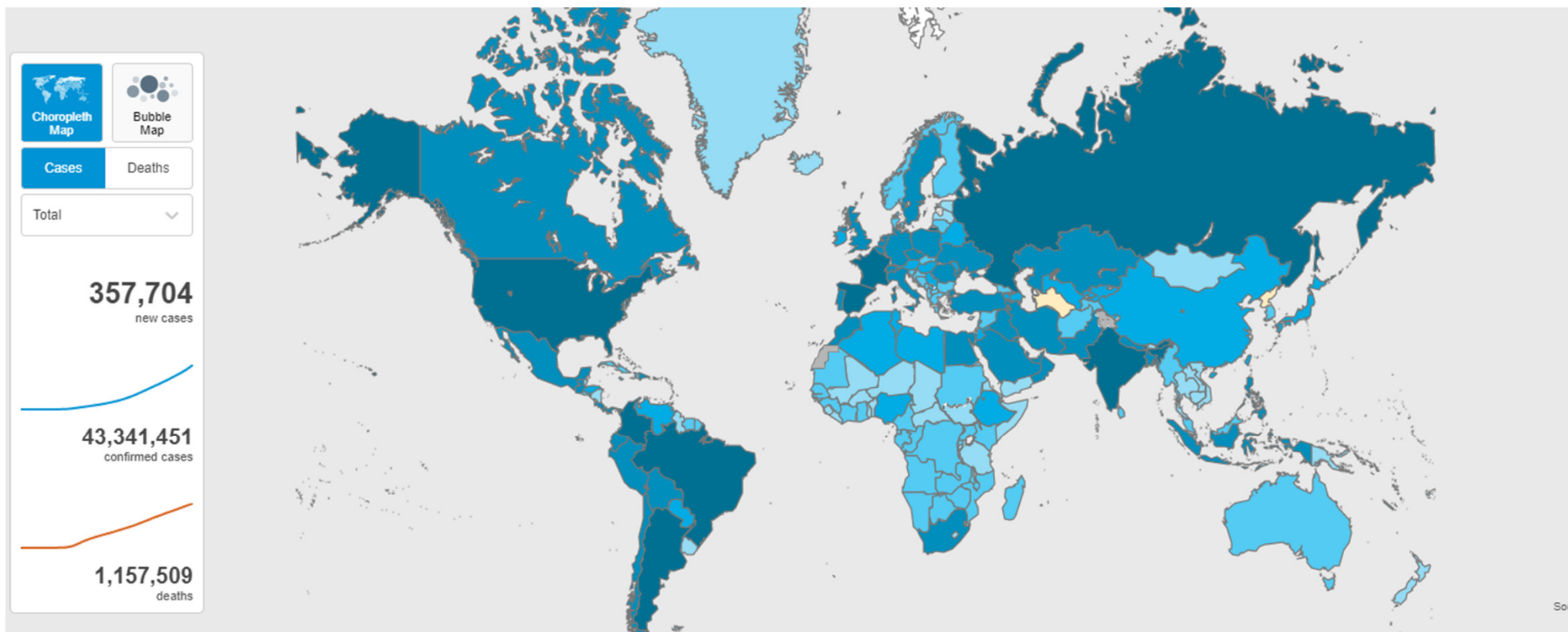
WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

Data last updated: 2020/10/27, 3:11pm CET

[Overview](#)

[Data Table](#)

[Explore](#)



Globally, as of 3:11pm CET, 27 October 2020, there have been 43,341,451 confirmed cases of COVID-19, including 1,157,509 deaths, reported to WHO.

(На момент 3:11 PM CET 27 октября 2020 г. в мире насчитывалось 43 341 451 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 1 157 509 смертельных исходов, по данным ВОЗ.)

Мировые проекты гражданской науки по борьбе с SARS-CoV-2

COVID MOONSHOT SPRINT 4

October 20, 2020
by [John Chodera](#)

As the [COVID Moonshot](#) continues to make rapid progress, the fourth COVID Moonshot free energy calculation sprint focused on a backup lead series that suddenly pulls into the lead!



Help us Fight Coronavirus

Contribute funding, compute power, or expertise to help develop a COVID antiviral

Check out our new data:

[Activity Data](#) [Structures](#)

It's been an incredibly busy time at Folding@home HQ, with a huge number of major projects all coming together at the same time: Between the [CUDA-enabled OpenMM core \(core22\)](#), a major update to the [SARS-CoV-2 cryptic pockets paper](#), organization of major data releases, setting up some critical new projects, and having two of our amazing scientists ([Hannah Bruce Macdonald](#) and [Matt Wittmann](#)) making previously-planned moves to new positions, it's been a hectic few weeks since our last update. But rest assured, the science has not stopped, and we're making extremely rapid progress toward a new small molecule therapy for COVID-19.

eterna
Solve Puzzles, Invent Medicine.

Eterna empowers citizen scientists to invent medicine through **molecular design**.

You play by solving puzzles using RNAs, tiny molecules at the heart of every cell.

[Play Now](#) [About Eterna](#)

Now Available on iOS and Android

[Download on the App Store](#) [GET IT ON Google Play](#)

OpenVaccine: Eterna takes on COVID-19

With the onset of the COVID-19 pandemic, the Eterna project is looking to harness online gamers toward a solution. Their mission? To develop mRNA vaccines stable enough to be deployed to everyone in the world and not just a privileged few. For more info, see the [announcement](#) and [crowdfunding campaign](#).



foldit BETA
Solve Puzzles for Science

PUZZLES [BLOG](#) CATEGORIES [FEEDBACK](#)

19:56:40 GMT

The rundown on coronavirus

This COMPUTER GAME could help...

Poznejši o... Skupna raba



YOU CAN HELP

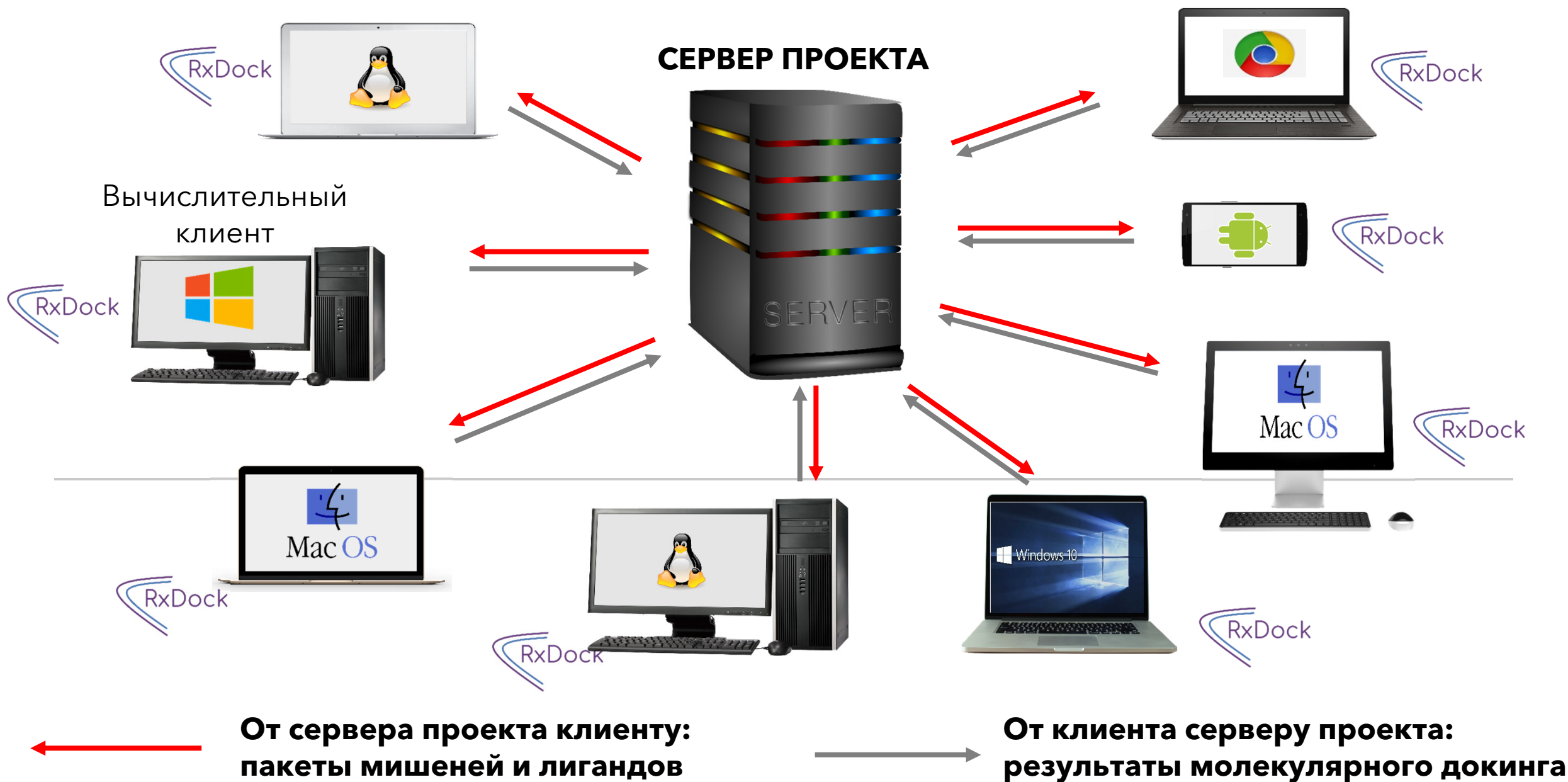
You don't have to be a scientist to do science! Download and play Foldit and you can help researchers discover new antiviral drugs that might stop coronavirus! The most promising solutions will be manufactured and tested at the University of Washington [Institute for Protein Design](#) in Seattle.

Foldit is run by academic research scientists. It is free to play and not-for-profit. To get started, download it and create a username!

Интересные проекты, привлекающие широкую аудиторию к моделированию белковых мишеней (Moonshot/Fold@Home, FoldIt), разработке РНК-вакцин в игровой форме (Eterna), моделированию малых белков, способных ингибировать связывание вируса с клеточным рецептором носителя (FoldIT) и проектированию новых ингибиторов в интерактивном формате (Moonshot/Postera).

Все эти проекты хорошо известны и давно хорошо зарекомендовали себя в научном сообществе.

Схема добровольных вычислений



Словенские проекты гражданской науки по борьбе с SARS-CoV-2



"COVID.SI" - проект, позволяющий широкой аудитории участвовать в борьбе против коронавируса, делась своими знаниями и вычислительными ресурсами. Проект нацелен на исследование библиотек молекулярных соединений и содействие поиску лекарства от коронавируса при помощи высокопроизводительного виртуального скрининга.

<https://covid.si>

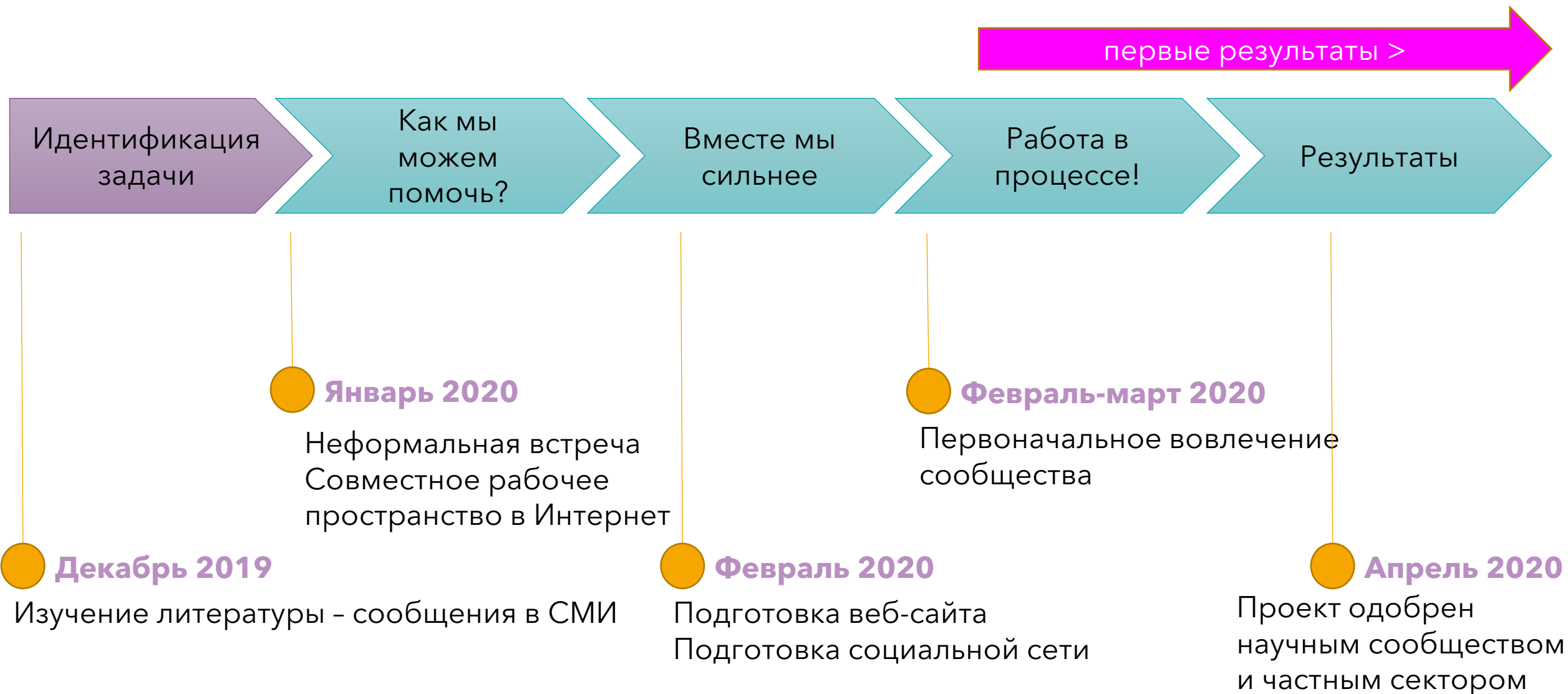


Проект **"Covid-19 Tracker Slovenia"** собирает, анализирует и публикует данные о распространении коронавируса SARS-CoV-2, причины COVID-19, в Словении. Мы хотим представить аудитории лучший обзор масштабности проблемы и грамотную оценку рисков.

<https://covid-19.sledilnik.org>



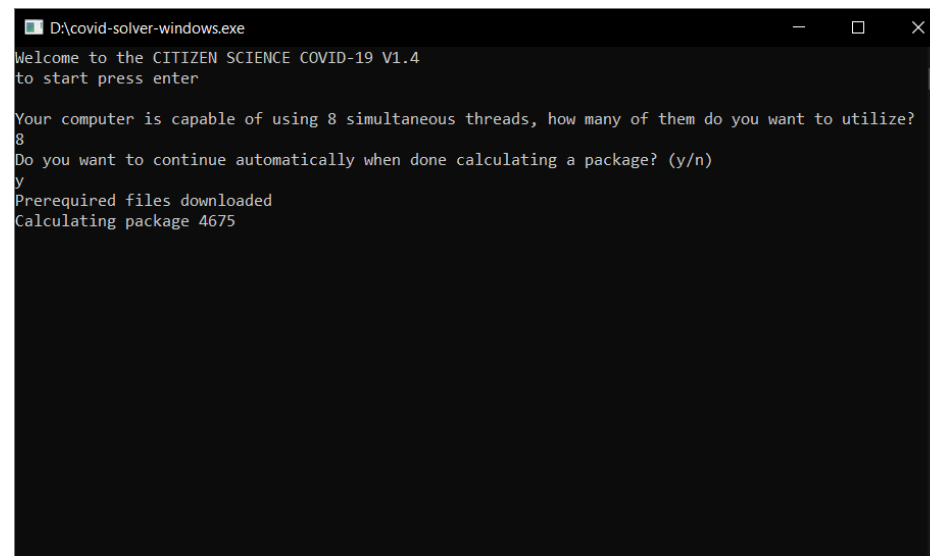
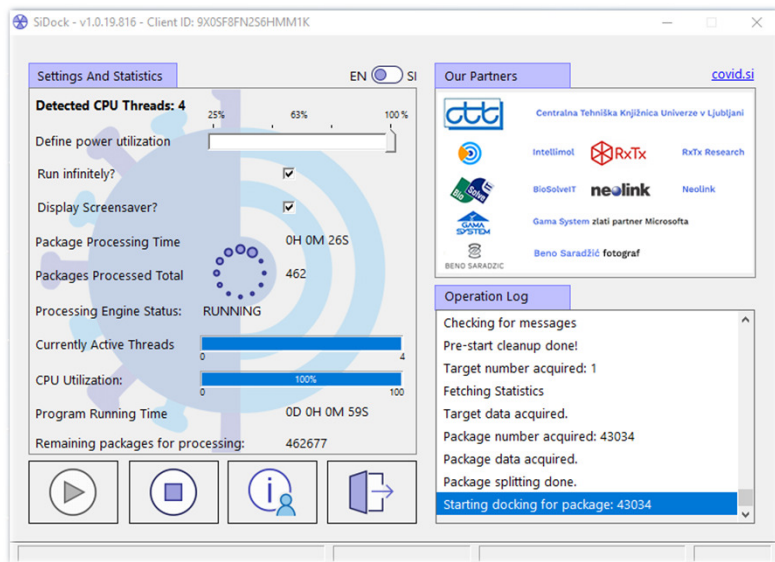
ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ТРЕБУЕТ ГЛОБАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ





COVID.SI:

Клиенты для распределенных вычислений



Мы разработали GUI-клиент для Windows и CLI-клиенты для Windows, MacOS и Linux. Во всех клиентах пользователь может установить число потоков, которые он хочет выделить проекту. В GUI-клиенте есть также опция переключения на скринсейвер, который демонстрирует фотографии словенских достопримечательностей.

*Инструкции по использованию клиент-серверной системы **COVID.SI** доступны на словенском, английском и русском языках.*



COVID.SI:

Просмотр результатов на основе WebGL - NGL Viewer

Target

PLPro 6WUU

Display options

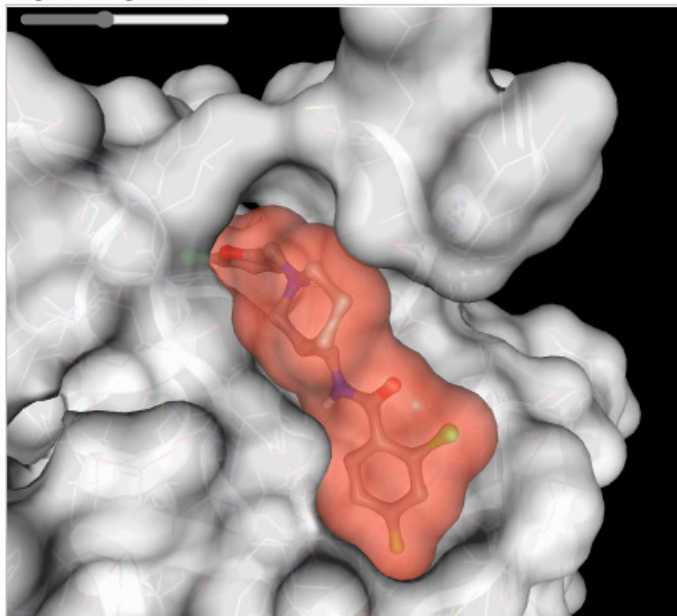
☐ Show only skeleton of the protein

☐ Show sidechains of aminoacids

☒ Show target with surface

SHOW

Target: 46 Ligand : 70



Title: ZINC000826572055

Welcome to Ligand Viewer.

Here you can see how a ligand (red) is docked onto a target (gray). This is essentially what our missions are all about – finding ligands that dock onto the target as best as they can.

Ligands that “fit in” are the best candidates for further processing and potential laboratory and clinical trials.

When you want to see how another ligand is docked, move the slider above the viewer box.

Commands:

- mouse left button hold + mouse move = rotate target
- mouse middle button scroll = zoom in/out of target
- mouse right button hold + mouse move = pan target

- “R” key = reset view (whole target image displayed)

- “I” key = slowly rotate target on/off

- Мы постоянно разрабатываем новые инструменты для анализа результатов.
- На данный момент мы сохраняем в базе данных MySQL 10 000 позиций докинга для каждой мишени, упорядоченных по общей оценке энергии связывания.
- Программа просмотра на основе NGL – очень полезный инструмент для исследования комплементарности между рецептором и лигандом.
- **Мы намерены публиковать избранные результаты наших миссий в формате открытых данных.**



COVID.SI:

**Пример распространения информации о проекте:
собрание CSA (Ассоциации гражданской науки) в апреле 2020 г.**

The Citizen Science Association
Law and Policy Working Group proudly presents:

COVID Webinar #2: All Hands on Deck! Citizen Science and Serious Games Tackle Covid-19

Speakers:

The Eterna OpenVaccine Challenge

Rhiju Das, Associate Professor, Stanford University

Protein-folding citizen scientists tackle Covid-19 with Foldit

Firas Khatib, Assistant Professor at the University of Massachusetts Dartmouth

Covid Near You

Kara Seawalk, Boston Children's Hospital and Covid Near You

COVID.SI: Citizen science project to fight against NCOV-SARS-2 by distributed computing

Črtomir Podlipnik

Safecast and Responding to Covid-19 through crowdsourced data

Angela Eaton, Safecast Americas Director



COVID.SI:

Распространение информации о проекте: веб-сайт



<https://covid.si/>

<https://covid.si/en>

<https://covid.si/ru>

Мы подготовили веб-сайт для презентации проекта COVID.SI. Веб-сайт содержит краткое описание проекта, ключевую информацию о наших миссиях виртуального скрининга, результаты и статистику выполнения проекта.

На веб-сайте также есть раздел Блог/Новости; пожалуйста, присылайте нам свои собственные статьи для публикации на словенском, английском или русском языке на адрес info@covid.si.

Присылайте, пожалуйста, комментарии, предложения и критику на адрес info@covid.si.



Статистика проекта COVID.SI

[Home](#)[Team](#)[Blog](#)[Results](#)[Stats](#)[Quick Start](#)
Slovenščina[Presentation](#)
Русский

DOCKING STATISTICS

(Updated: 2020-10-27 @ 20:10:01)

Number of successfully docked packages

61

in last 60 minutes

1.265

in last 24 hours

36.997

in last month

728.502

since May 13th 2020

These numbers mean number of successfully uploaded results to server. Each time a client returns results, it had had to dock 1000 molecules beforehand, some of them 50 times.

Number of computers docking

18

in last 60 minutes

26

in last 24 hours

96

in last month

270

since May 13th 2020

Only successful communications with the server are included. Last hour number can deviate due to some clients needing more than an hour to finish docking the package and to return the results.

При текущей производительности можно провести скрининг 10М соединений для 2 мишеней за неделю.

Потребуется больше года для скрининга миллиарда соединений для одной мишени.



Статистика проекта COVID.SI

[Home](#)[Team](#)[Blog](#)[Results](#)[Stats](#)[Quick Start](#)[Slovenščina](#)[Presentation](#)[Русский](#)

Nr. of CPU threads↕	Nr. of computers ↕	Client ID ↕	OS ↕	Uploads↕	Last Contact ↕
40	1	TO9WMRQR5OH8ZXFD	Windows-GUI	7384	2020-10-27 20:08:41
32	1	54d961db97f0420ea3778713a2b5879b	Linux-CLI	4261	2020-10-27 20:05:57
12	2	9e255372038644cca18d597cb27cee0a	Linux-CLI	2112	2020-10-27 20:08:41
11	1	60f45e413d4c4c8b883c0e537d208fd4	Linux-CLI	1949	2020-10-27 20:08:01
10	1	fri-lrk-su2	Linux-CLI	1853	2020-10-13 11:16:03
8	6	fri-lrk-su2-2	Linux-CLI	1851	2020-10-13 11:16:23
6	1	JT7GVT5NT0NQX2IN	Windows-GUI	1602	2020-10-27 19:53:12
4	7	T4R0LDT51U0M5MKW	Windows-GUI	1447	2020-10-27 20:10:44
3	1	DKRJ42IJBRRQX615	Windows-GUI	1404	2020-10-20 13:59:02
2	3	fri-lrk-su2-3	Linux-CLI	1280	2020-10-10 14:24:39

«

1

2

3

4

5

6

7

8

»

Мы также отслеживаем, какие компьютеры в проекте наиболее активны. Пользователи могут идентифицировать свой компьютер по Client ID, что соответствует правилам GDPR (Общему регламенту защиты персональных данных).



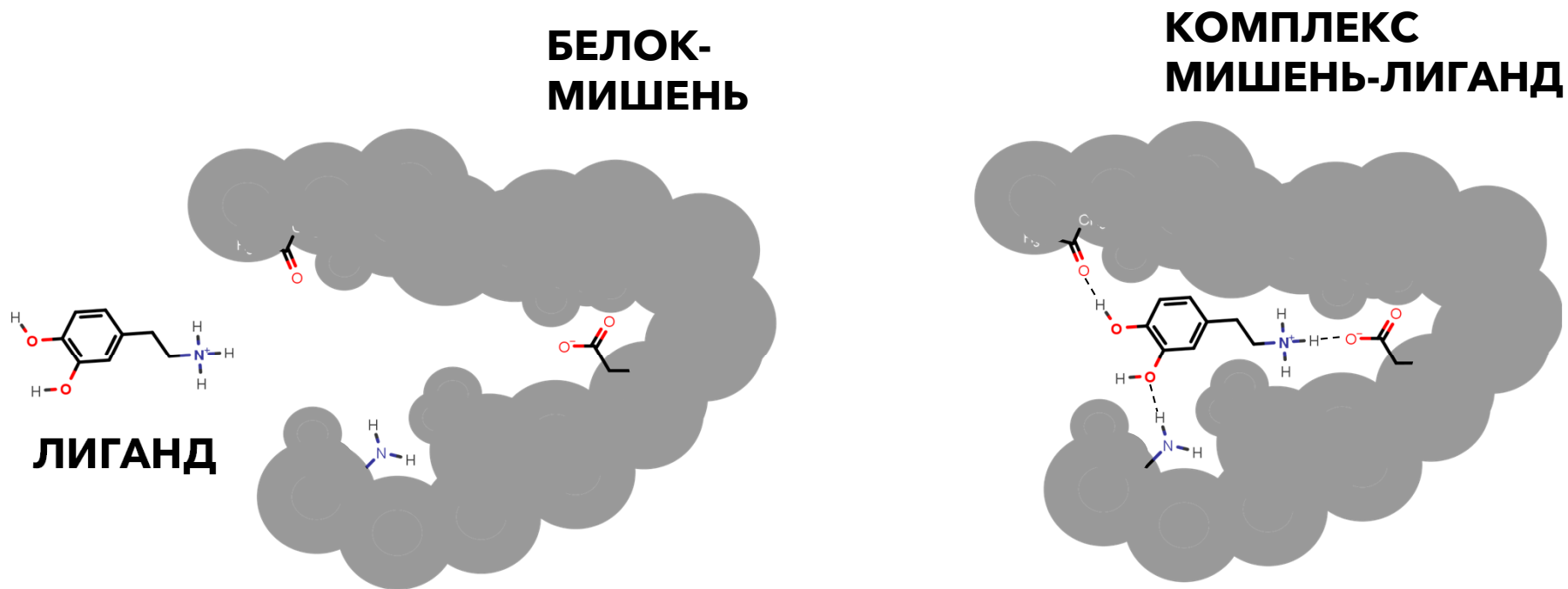
Виртуальный скрининг – поиск подходящего ключа к замку



Протокол виртуального скрининга на основе знания структуры мишени похож на поиск ключа, который откроет замок, в Олимпийском бассейне, заполненном ключами всех форм и размеров, без гарантии, что подходящий ключ вообще находится в этом бассейне.



Аспект замок-ключ

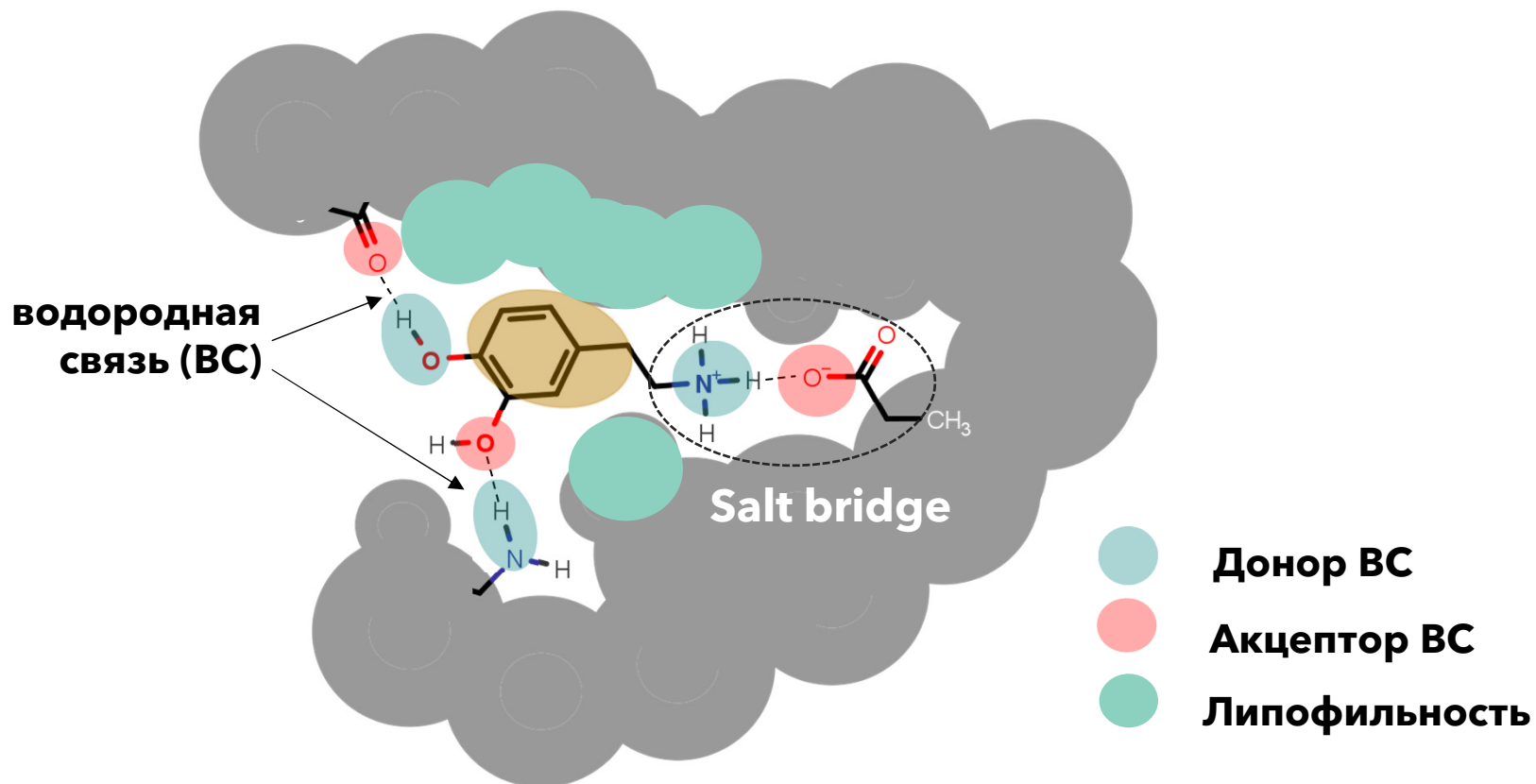


Специфическое связывание энзима (определенной части белка-мишени) с субстратом (лигандом) можно объяснить при помощи аналогии с **замком** и **ключом**, впервые предложенной в 1894 г. Эмилем Фишером. В этой аналогии **замок** – это энзим, а **ключ** – это субстрат. Только определенный **ключ** (субстрат) подходит к **замочной скважине** (активной области) **замка** (энзима).

<http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/571lockkey.html>



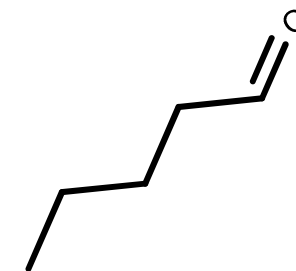
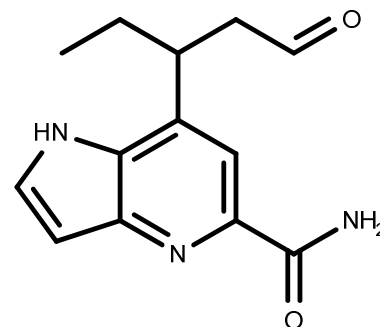
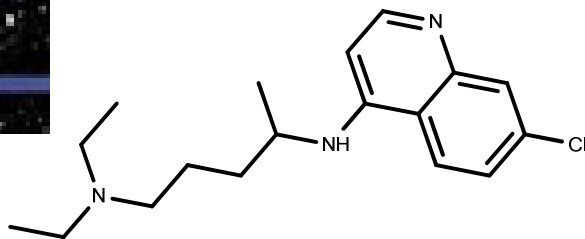
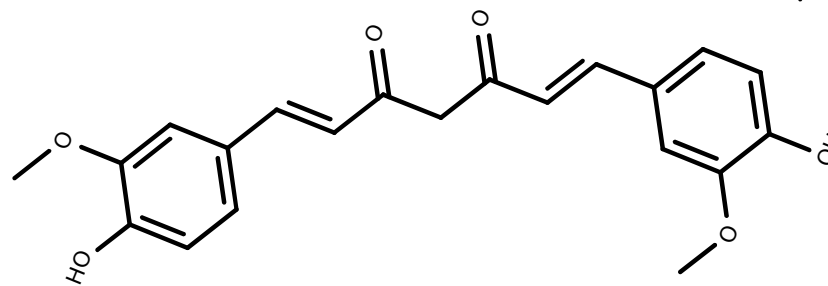
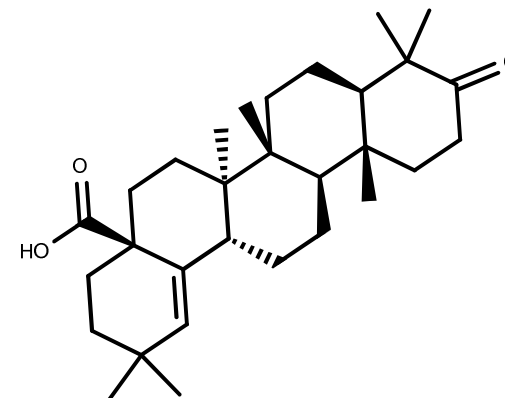
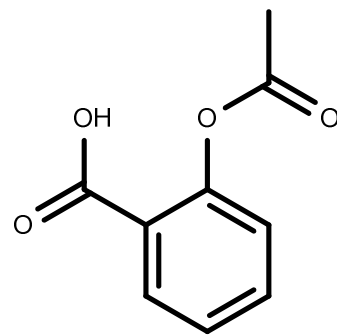
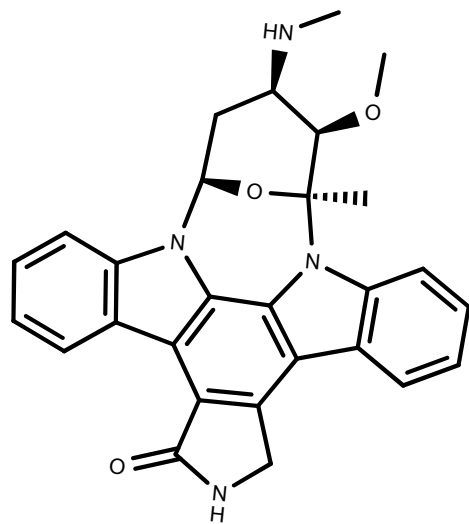
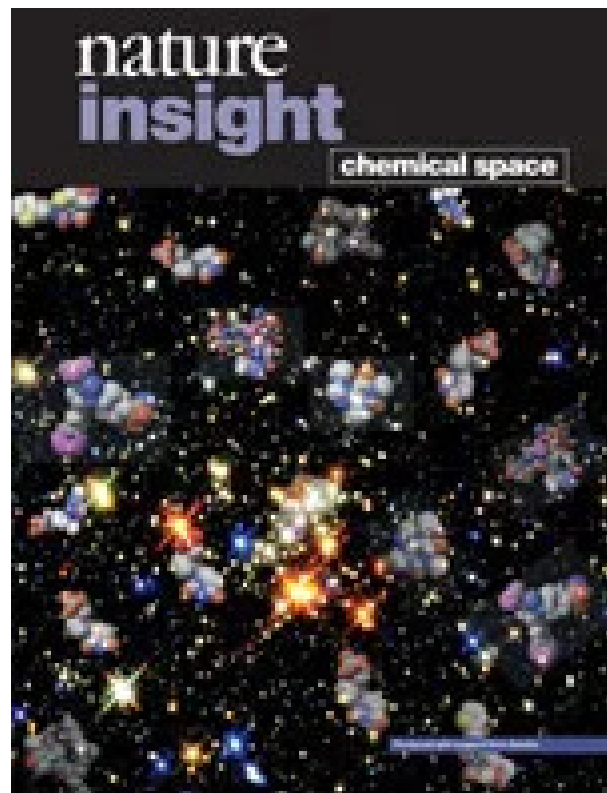
Аспект замок-ключ



Знание о **взаимодействии между лигандом и белком** критически важно для понимания биологического ответа лиганда. Разработка лекарств включает в себя проектирование молекул, **комплементарных по форме и заряду** биомолекулярной мишени, с которой они взаимодействуют, и, следовательно, связываются с ней.



Химическое пространство – бесконечный источник химических структур



Kirkpatrick, P., & Ellis, C. (2004). Chemical space. *Nature*, 432(7019), 823.



COVID.SI:

Библиотека с миллиардом соединений

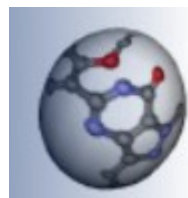


Молекулярные 2D-структуры из множества коммерческих и академических источников были объединены в общую библиотеку, проверены на наличие ошибок, ионизированы и послужили основой для вычисления 3D-структур.

Создание библиотеки оказалось возможным благодаря:



НРС-ресурсы и поддержка



Balloon

Mikko J. Vainio and Mark S. Johnson (2007) *Generating Conformer Ensembles Using a Multiobjective Genetic Algorithm*. [Journal of Chemical Information and Modeling](#), **47**, 2462 - 2474.

The structures used for the test runs are available for [download](#).

J. Santeri Puranen, Mikko J. Vainio, and Mark S. Johnson (2010) *Accurate conformation-dependent molecular electrostatic potentials for high-throughput in silico drug discovery*. [Journal of Computational Chemistry](#), **31**, 1722 - 1732.

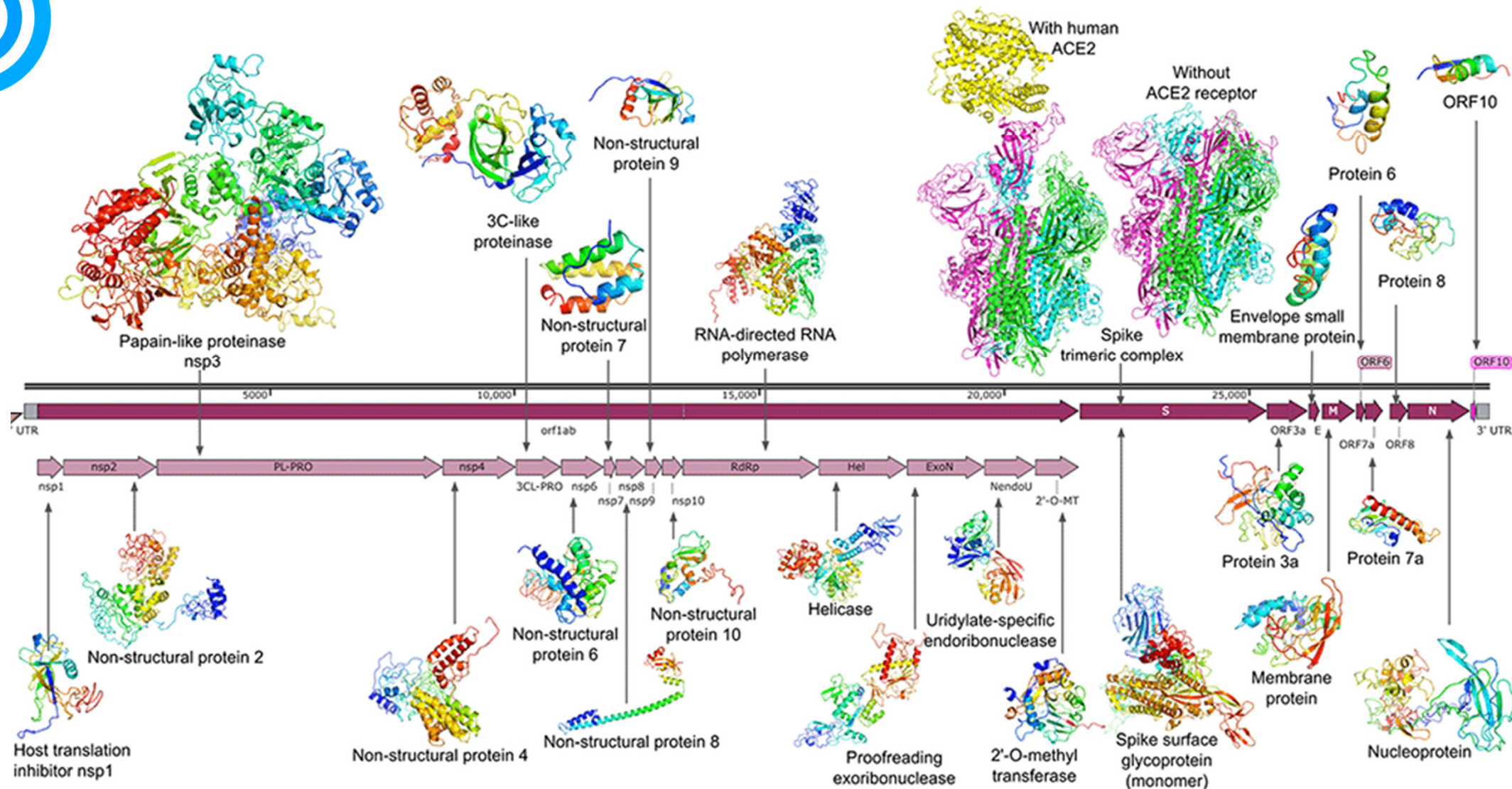


**"Стратегия без
тактики – это
самый медленный
путь к победе.
Тактика без
стратегии – это
просто суета перед
поражением."**

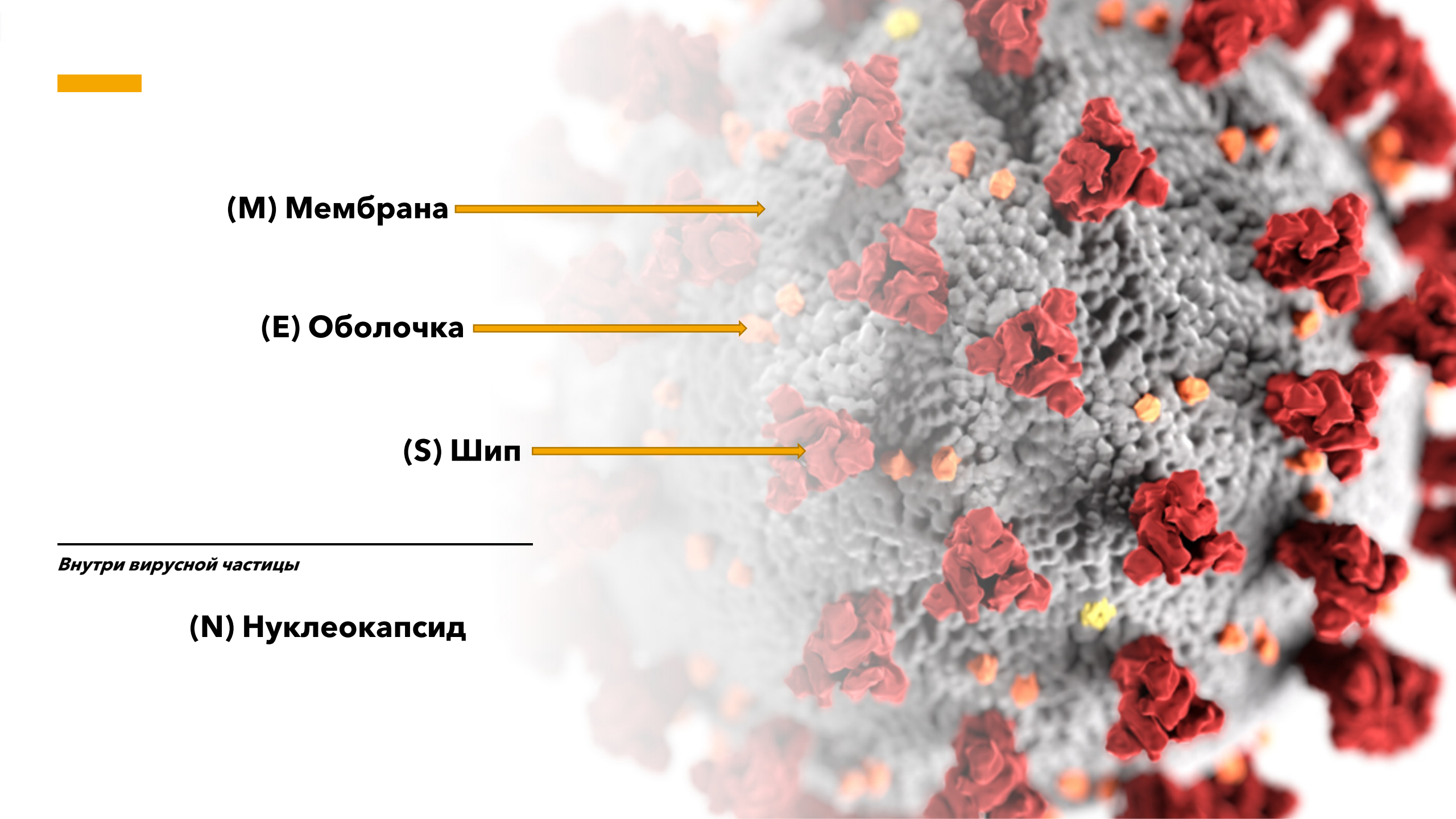
Сунь Цзы



Зоопарк белков SARS-CoV-2



Структурные 3D-модели и аннотации функций всех белков, закодированных в [геноме SARS-CoV-2](https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/COVID-19/).
Структуры были смоделированы в **лаборатории проф. Zhang** при помощи c-i-Tasser
(<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/COVID-19/>)



(M) Мембрана →

(E) Оболочка →

(S) Шип →

Внутри вирусной частицы

(N) Нуклеокапсид

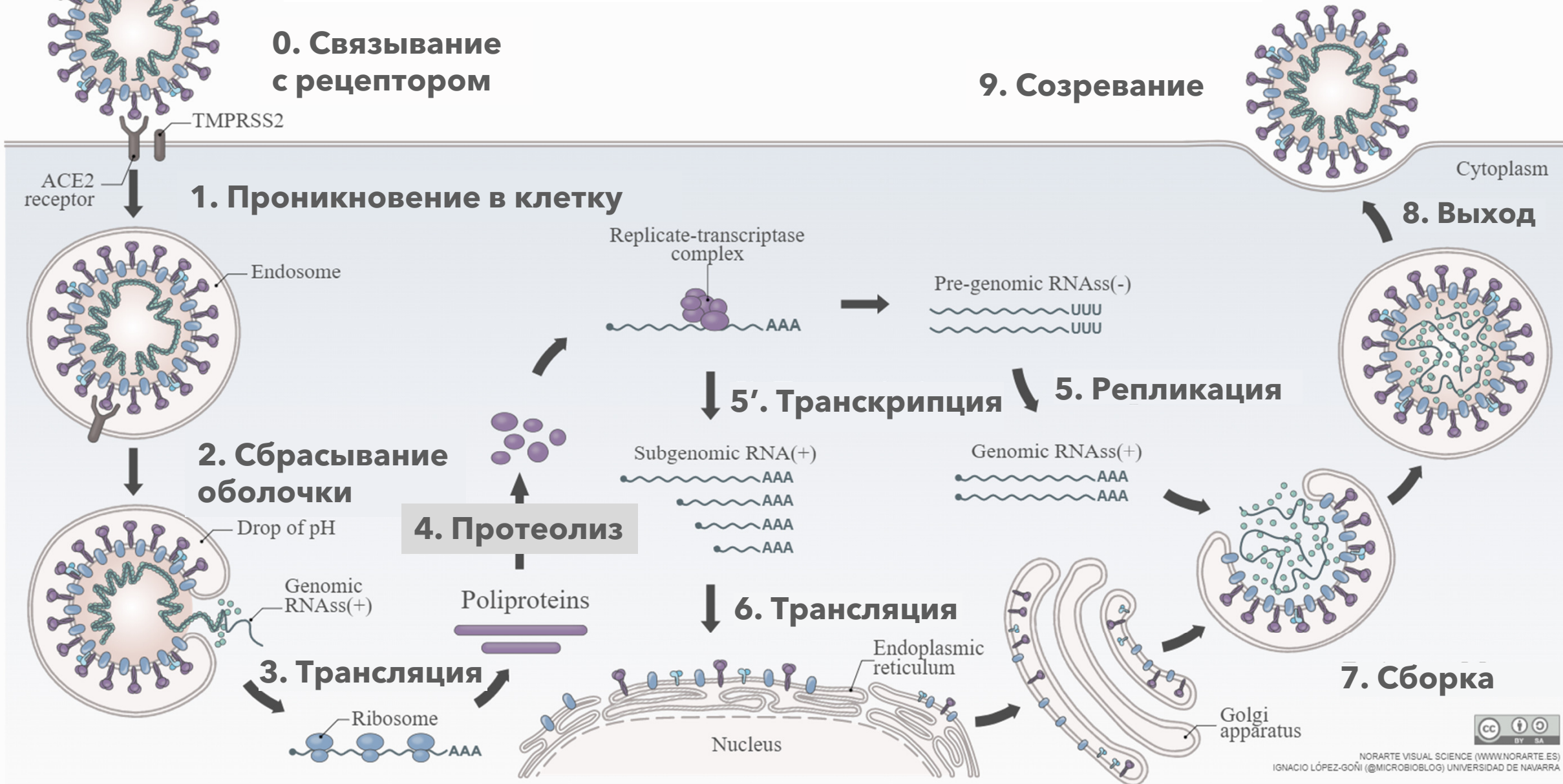


Мишени, относящиеся к COVID-19, исследуемые в нашей методике

ID мишени	Белок	Организм	Источник структуры	Код PDB
1-21	3CL Pro	SARS-2	Снимки молекулярной динамики	
26-34	Spike Protein	SARS/MERS/SARS-2	Кристаллографические структуры	2AJF,2DD8, 3SCL, 5X58,6ACK,6LZG, 6M0J,6M17,6VW1
35-37	DHODH	Человек	Кристаллографические структуры	4IGH,4JTU,4OQV
41-48	PL Pro	SARS/MERS/SARS-2	Кристаллографические структуры	2FE8,3MP2,4OW0, 6W9C,6WRH,6WUU, 6WX4,6WZU
49-50	FURIN	Человек	Кристаллографические структуры	5JXH, 5MIM
51-54	Methyl Transferase	SARS2	Кристаллографические структуры	6W4H,6W61,7C2I,7C2J
55-56	E Protein	SARS / SARS2	NMR/Гомологическая модель	5X29 (SARS) 5X29 - Гомология (SARS2)
58-59	PL Pro	SARS2	Гомологические модели	На основе 3E9S На основе 5E6J На основе 6W9C

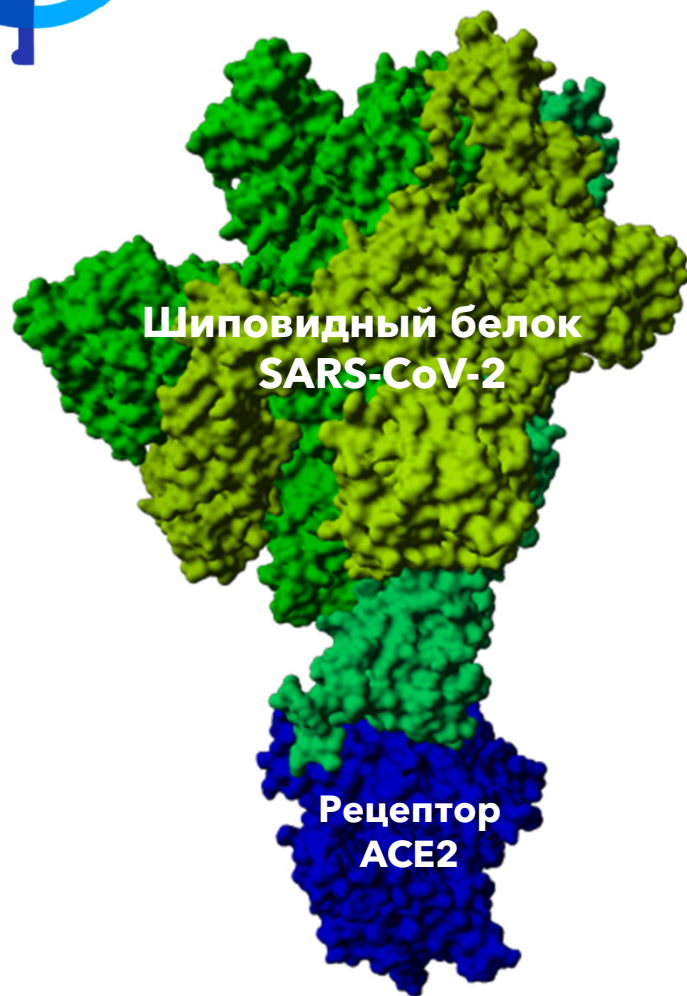
Таблица 1: Мишени, относящиеся к COVID-19, исследуемые в нашей методике.

Жизненный цикл SARS-CoV-2





Стратегия 1: предотвратить проникновение вируса в клетку



Тактика разработки молекул, предотвращающих взаимодействие между шиповидным белком SARS-CoV-2 и рецептором ACE2 или др.:

- Скрининг библиотеки малых молекул с целью поиска соединений, связывающихся с активным центром (RBD) SARS-Cov-2;
- Скрининг библиотеки малых молекул с целью поиска соединений, связывающихся с ингибиторами ACE2;
- Проектирование малых пептидов или белков, предотвращающих связывание шиповидного белка с рецептором хозяина.
- Прочие рецепторы хозяина, которые, возможно, вовлечены в проникновение вируса: **TMPRSS2**, GRP-78, CD-147.

Комплекс из белка SARS-CoV-2 S и рецептора хозяина ACE2. Источник - [Zhang Lab](#), рендеринг с использованием YASARA.



Стратегия 2: предотвратить выход вируса из эндосомы

Лизосомотропные агенты, нацеленные на эндосомальный/лизосомальный pH

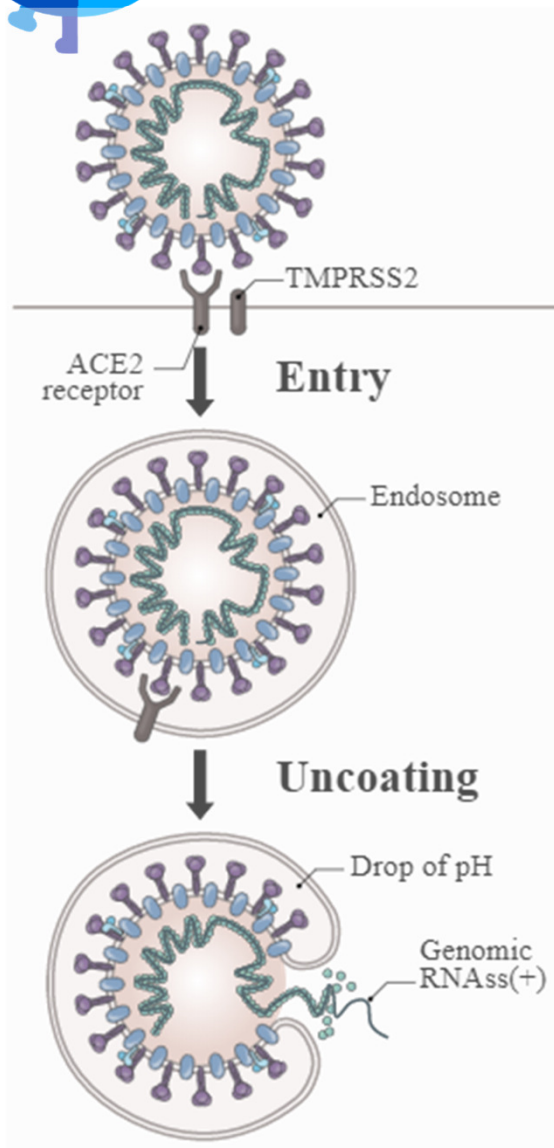
Терапия хорошо известным лекарством от малярии CQ, которое является лизосомотропным агентом, accumulating в кислых органоидах, таких как эндосомы и лизосомы, и нейтрализующим их pH.

Эндосомальные/лизосомальные ингибиторы протеазы

Ингибирование **катепсинов**, эндосомальных и лизосомальных цистеиновых протеаз, играющих важные роли в разрушении белка в ходе различных клеточных процессов, включая эндоцитозный путь и аутофагию.

Ингибиторы клатрин-опосредованного эндоцитоза

Поиск новых ингибиторов клатрин-опосредованного эндоцитоза, который является одним из ключевых механизмов проникновения вируса в клетки хозяина.



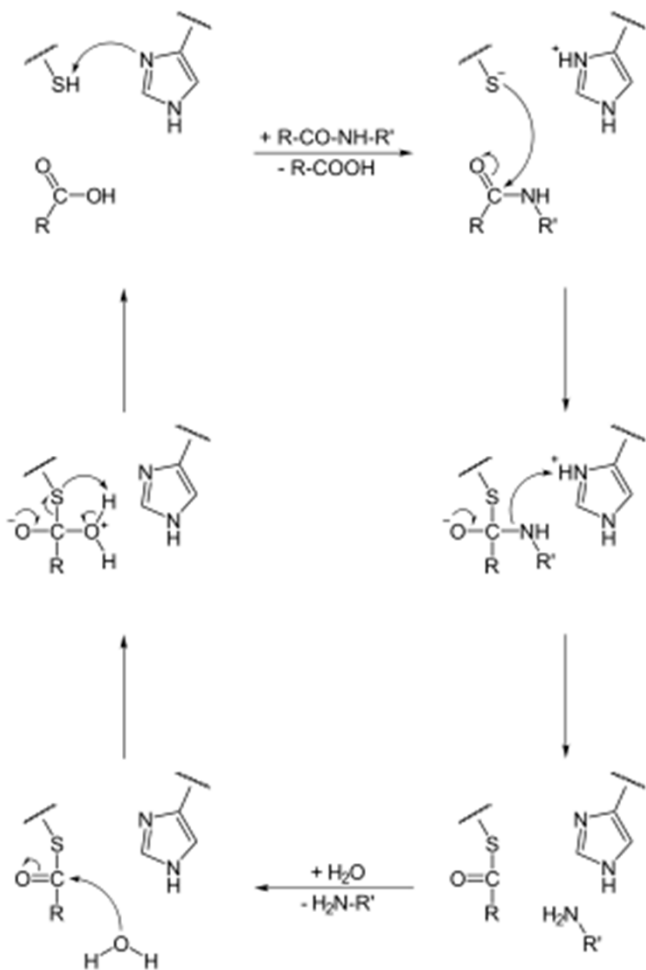


Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы

Вirus использует свои протеазы для превращения изначально транслированных полибелков в функциональные молекулы белков. На данный момент наиболее интенсивно исследуется протеаза эндопептидаза С30 или 3с-подобная протеаза (3CL^{pro}). Это цистеиновая протеаза клана PA по классификации MEROPS.

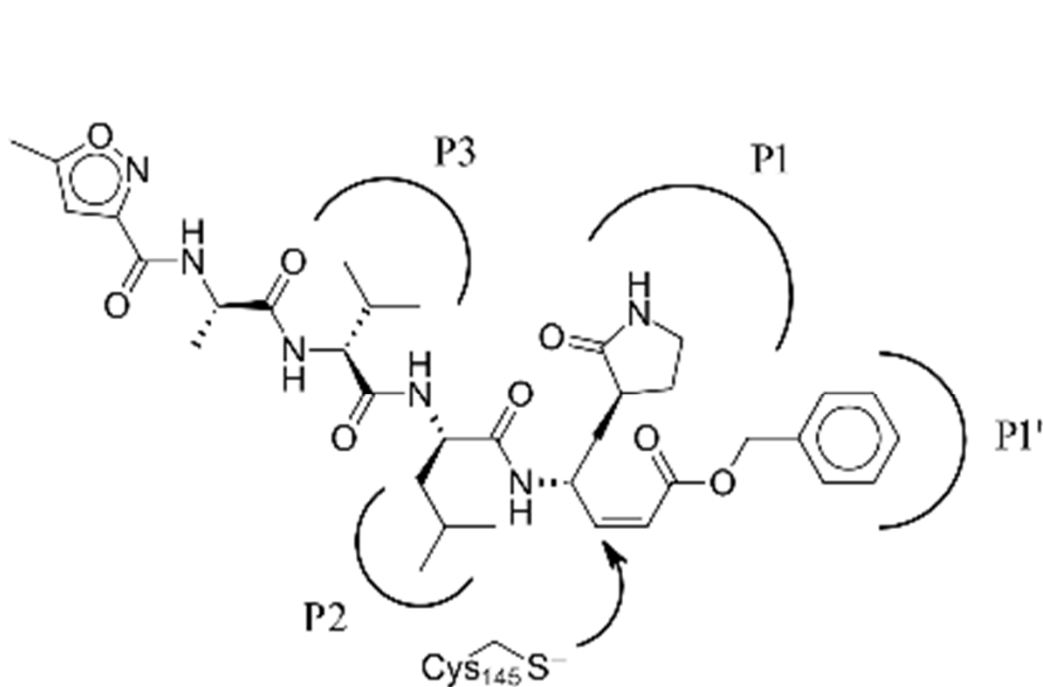
Таким образом, методы ингибирования протеаз имеют важнейшее значение в ингибировании жизненного цикла вируса, и ключевые подходы здесь следующие:

- Проектирование малых молекул-ковалентных ингибиторов
- Проектирование малых молекул-нековалентных ингибиторов

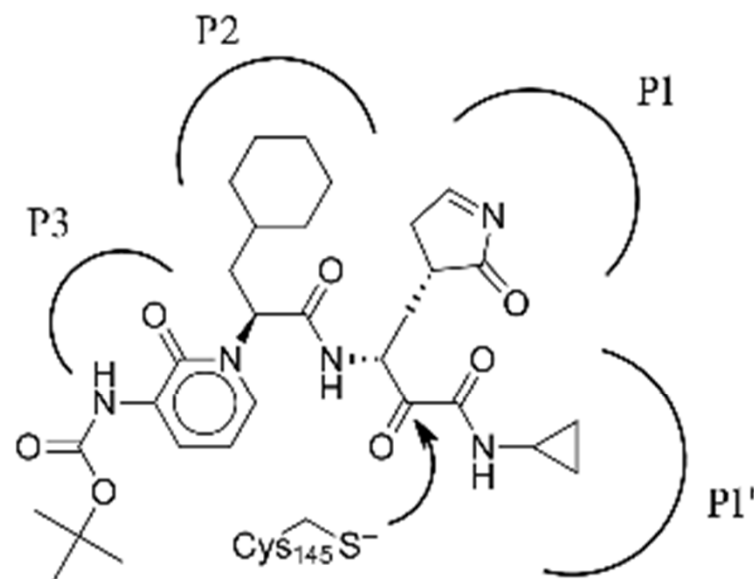




Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы



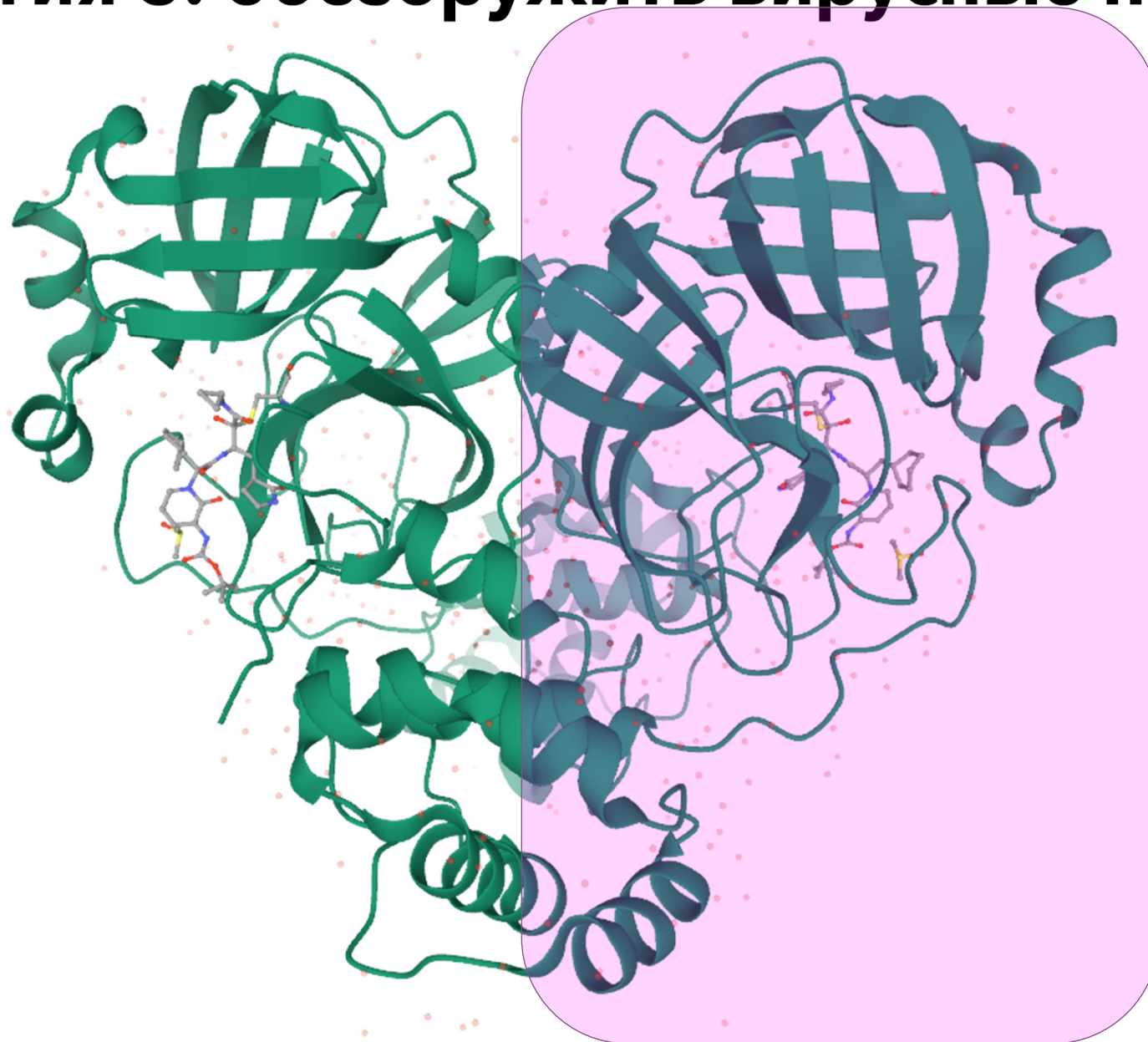
PRD_002214 (PDB ID: 6LU7)



OEW (PDB ID: 6Y7M)

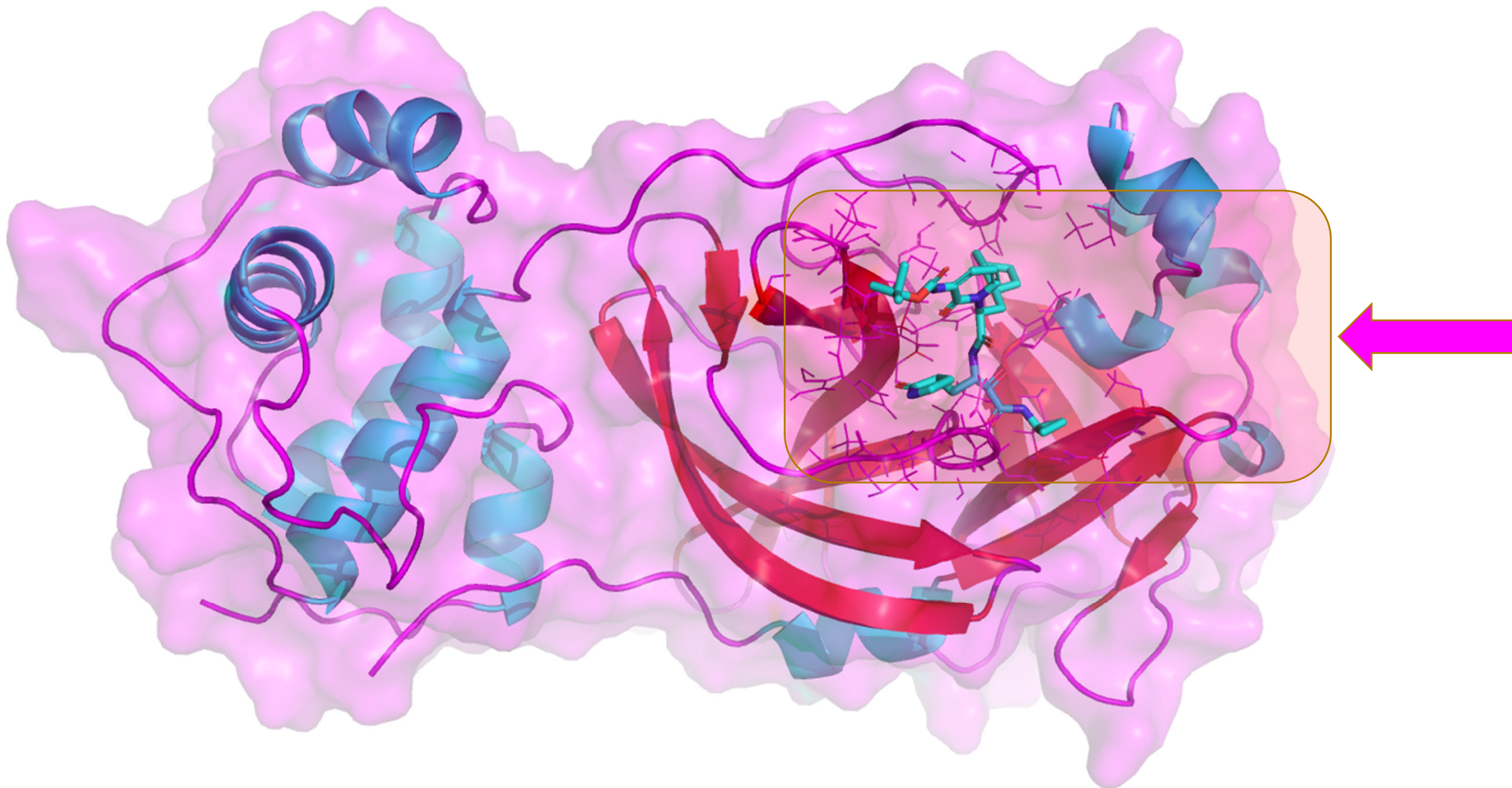


Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы





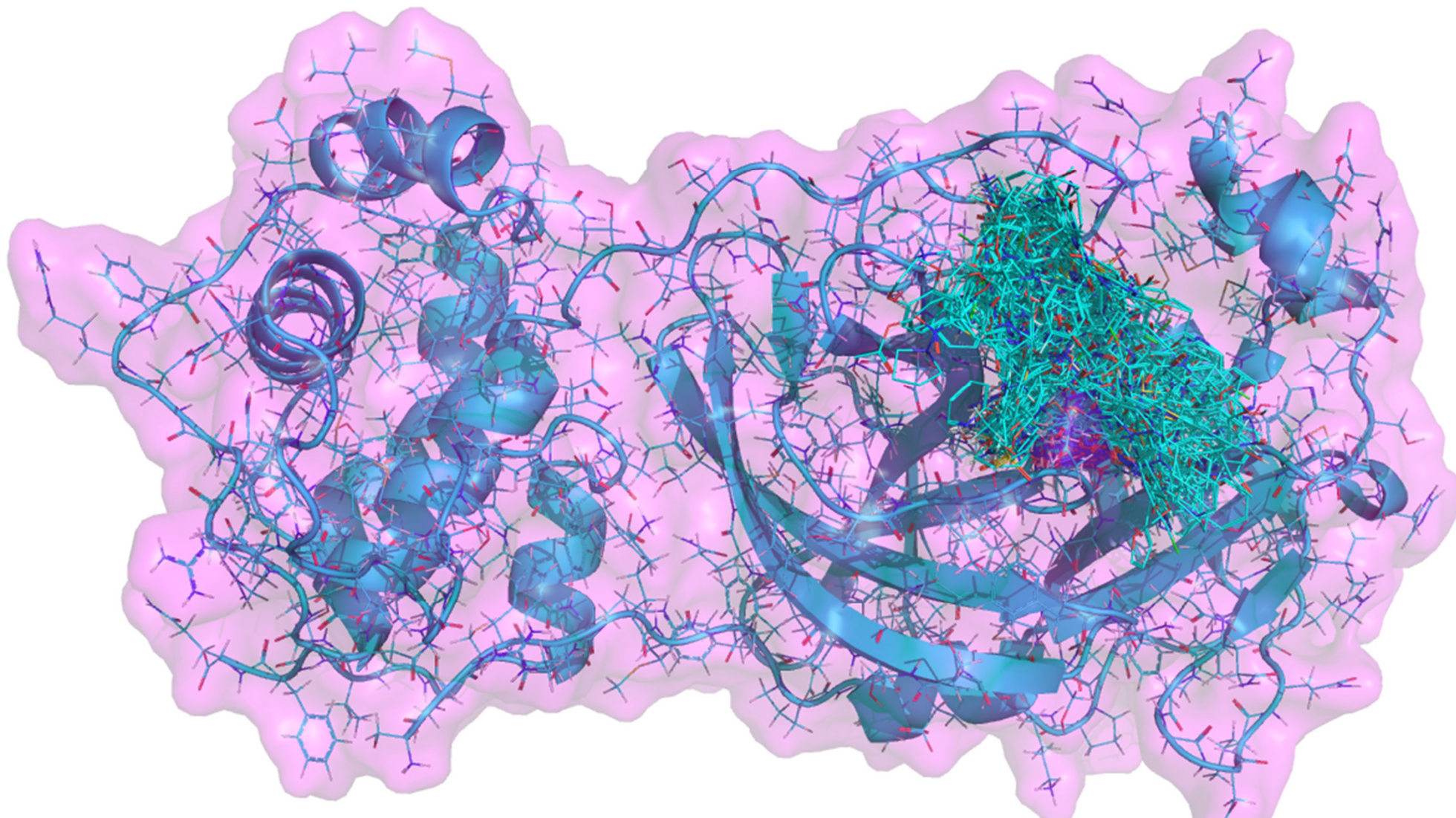
Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы





Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы

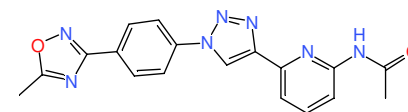
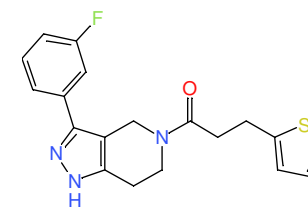
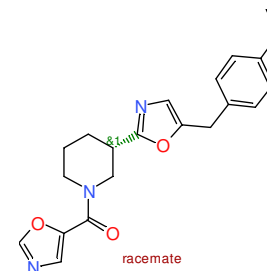
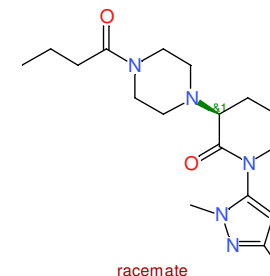
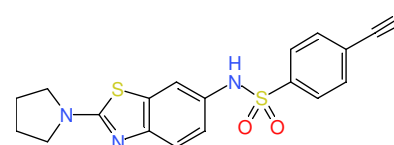
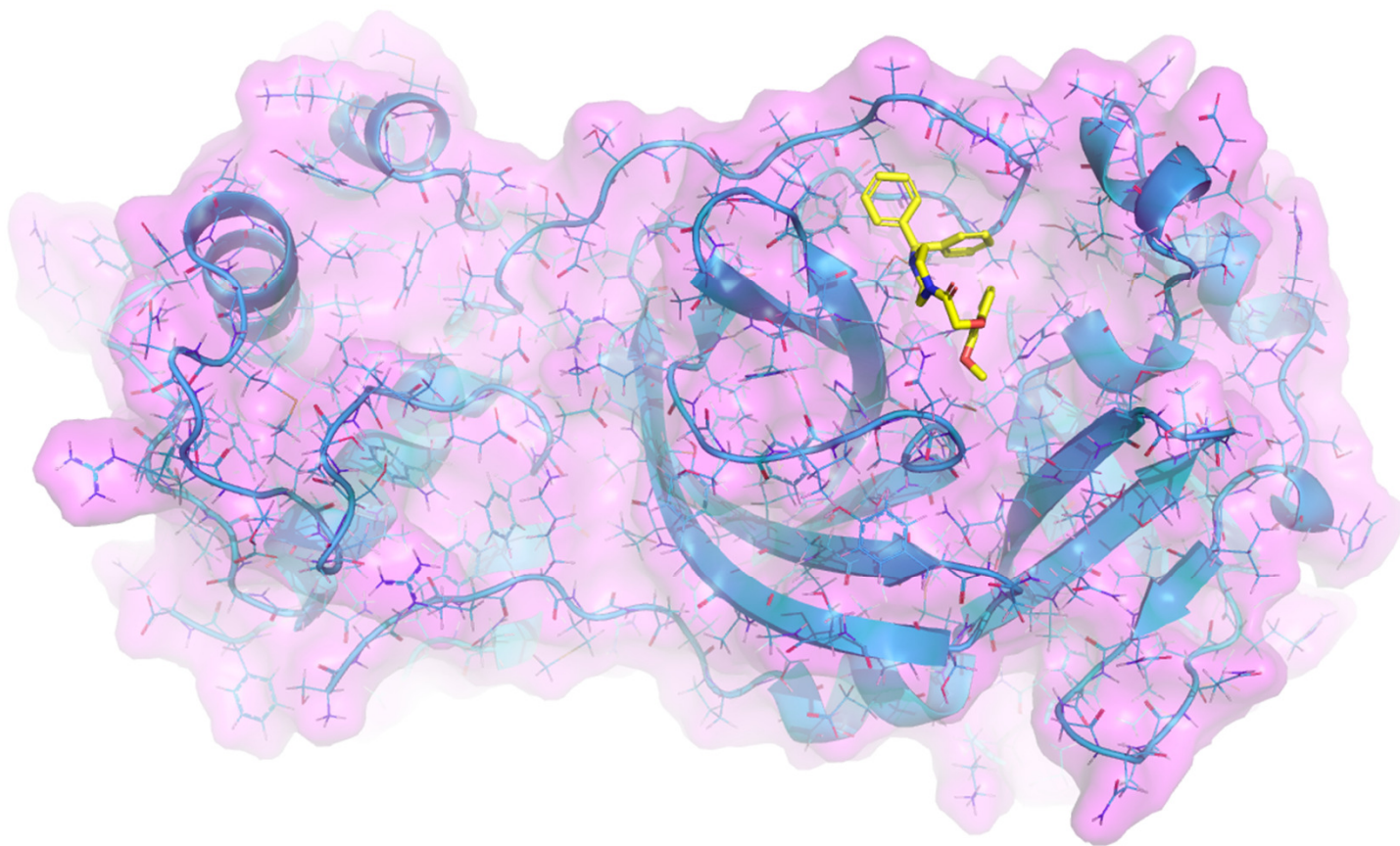
Поиск соединений в химической Вселенной...





Стратегия 3: обезоружить вирусные протеазы

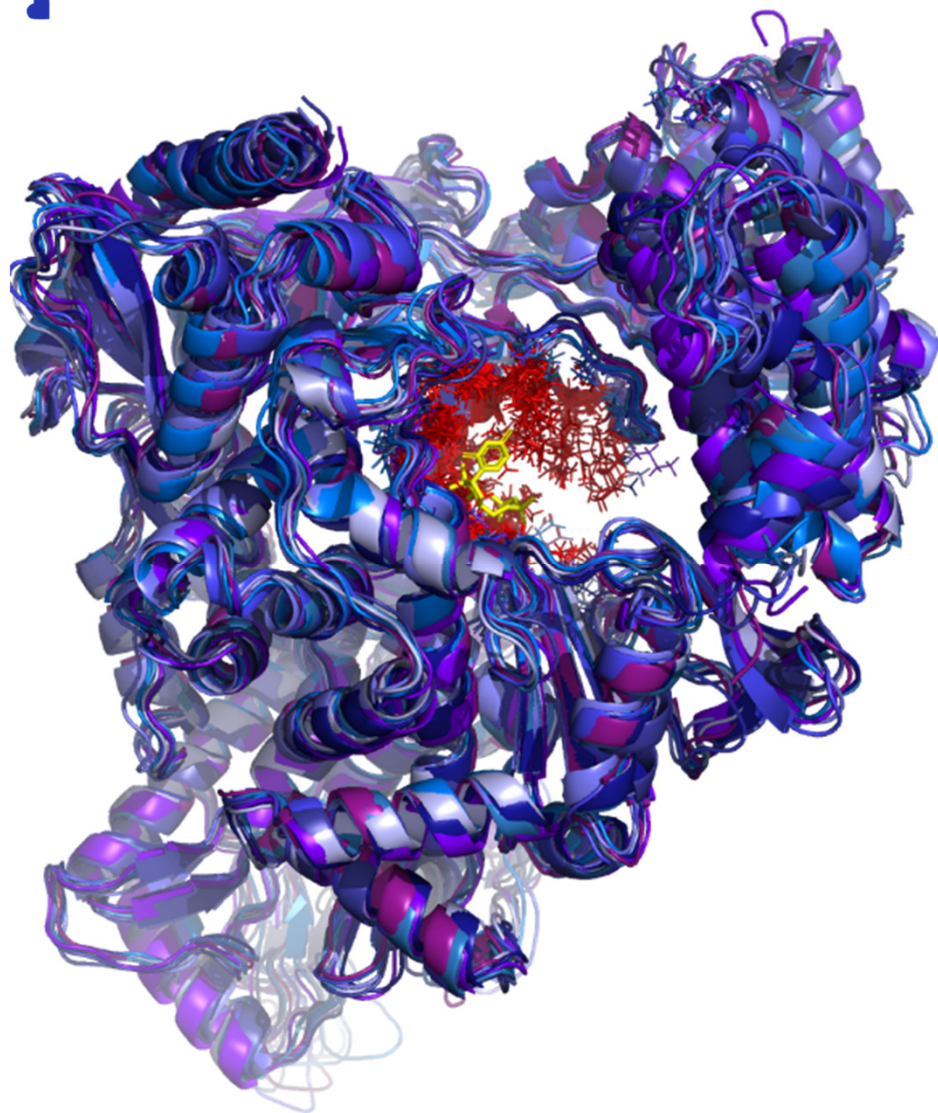
Результаты текущего исследования...



Химические соединения готовятся к биологической оценке.



Стратегия 4: ингибировать другие потенциальные терапевтические мишени

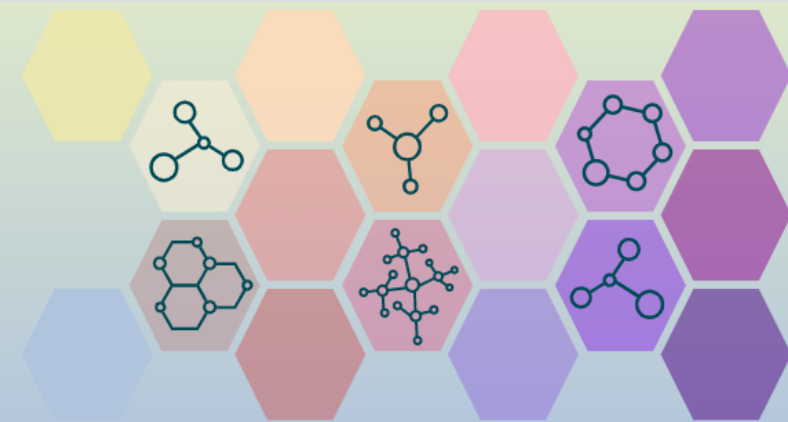


- Вирусный **белок Е** имеет длину 75 аминокислот и образует пентамер, играющий роль вирусного транс-оболочечного белка. Он функционирует как ионный канал, скорее всего для Na^+ , а также представляется важным для выхода вирионов из клеток.
- **Шиповидный белок**
- **Трансмембранная протеаза TMPRSS** или сериновая протеаза. SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для проникновения в клетку и сериновую протеазу TMPRSS2 для примирования шиповидного белка.



BOINC-проект скоро будет общедоступен:

SiDock@home

[SiDock@home test](#)[Project ▾](#)[Computing ▾](#)[Community ▾](#)[Site ▾](#)[Join](#)[Login](#)

What is SiDock@home test?

 **COVID.SI** is a citizen science project to fight against SARS-CoV-2 by distributed computing. SiDock@home is a BOINC-based extension of the project COVID.SI to engage the BOINC community into the drug search.

You can help with your computer. With the help of BOINC, you will download a subset of compounds on your computer, examine the compounds in the context of the studied target and send the results to a server where they are collected for later analysis.

For account creation please use a **Crunch_4Science** invitation code. It is not needed when registering by BOINC Manager.

Windows application requires the [Microsoft Visual C++ Redistributable for Visual Studio 2019](#).

[Join SiDock@home test](#)

News

[... more](#)

News is available as an [RSS feed](#) 

**Команда проекта COVID.SI от всего сердца
благодарит участников за поддержку и помощь!**

**Вместе мы эффективнее в борьбе с этим
глобальным кризисом!**



Спасибо Вам за внимание.