

DOI: 10.15643/mmcct-2023-6

Сайт связывания ингибиторов S-белка патогенного коронавируса SARS-CoV-2

С. С. Борисевич

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября 71.

Email: monrel@mail.ru

Для разработки новых ингибиторов входа новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 необходимо понимание механизма функционирования поверхностного вирусного S-белка. Совокупность данных биологических экспериментов и результатов молекулярного моделирования позволяют ответить на вопрос, где могут связываться ингибиторы S-белка.

Ключевые слова: поверхностные белки, SARS-CoV-2, молекулярное моделирование, ингибиторы входа.

Пандемия COVID-19 продолжается уже более двух лет. Более двух лет интерес ученых всего мира к исследованию коронавируса SARS-CoV-2 не снижается. Человечество научилось бороться с коронавирусной инфекцией: санитарные меры, вакцинация и лечение последствий, вызванных коронавирусной инфекцией, новые лекарственные препараты. Ряд агентов (Нирматрелвир, Молнупиравир и Сотровимаб) уже проходят клинические испытания. Тем не менее, разработка новых противовирусных препаратов не потеряет актуальности в виду того, что противовирусные соединения имеют свои побочные эффекты или, иными словами, границы применимости.

В самом начале пандемии российский противогриппозный препарат Умифеновир или Арбидол [1] рассматривался в качестве перспективного соединения на лечение коронавирусной инфекции. Умифеновир ингибирует поверхностный белок вируса гриппа гемагглютинин (HA) [2]. Вирус гриппа и коронавирус относят к одному царству РНК-вирусов *Orthornavira*, но к разным типам. Однако поверхностные белки HA и S-белок коронавируса, в том числе и SARS-CoV-2, относятся к поверхностным белкам I типа. Ключевой ролью этих белков (помимо прикрепления к клетке-хозяина)

является участие в слиянии вирусных и клеточных мембран с целью проникновения генома вируса в цитозоль клетки [3]. Другими словами, механизм слияния у HA и S-белка схожий, а значит есть возможность найти соединения, которые могли бы ингибировать оба белка. Действительно, ряд биологических экспериментов показал, что Умифеновир активен против SARS-CoV-2 в первые часы заражения, а также ингибирует S-белок в тестах на псевдовирусную систему [4]. Эти результаты позволяют рассматривать Умифеновир в качестве ингибитора входа и в качестве референсного препарата, для поиска его места связывания.

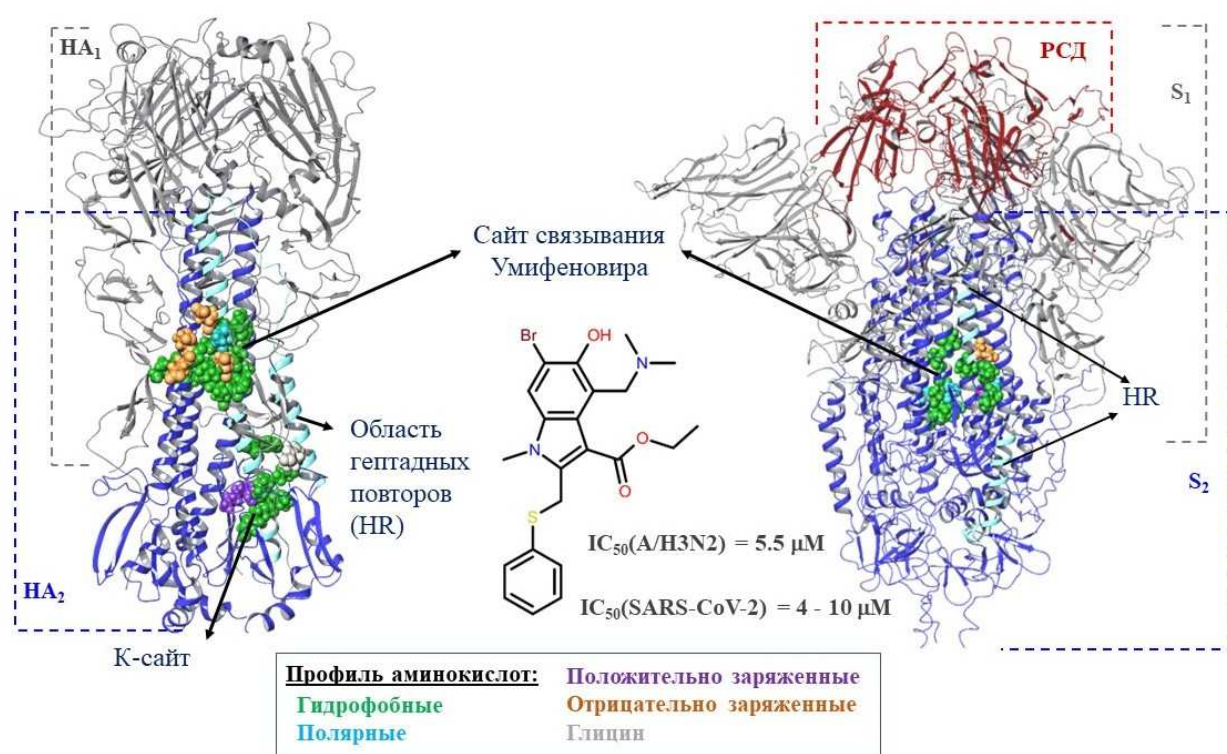


Рис. 1. Фармакофорные профили сайтов связывания ингибиторов HA и S-белка.

Для объяснения механизма противовирусной активности Умифеновира мы использовали методы молекулярного моделирования: ряд молекулярно-динамических симуляций, совмещенных с процедурами гибкого молекулярного докинга и оценкой энергии связывания лиганда и белка в лиганд-белковый комплекс. Процедуры выравнивания аминокислотных остатков позволили нам сравнить функциональные особенности белков HA и S-белка (рис. 1). Мы рассматривали два возможных места связывания Умифеновира: рецептор-связывающий домен (РСД) S-белка и стеблевую часть.

Выбор РСД был основан на работе [5], стеблевая часть на основании процедуры выравнивания аминокислотных остатков (а.о.) НА и S-белка (рис. 1). Здесь нужно отметить, что Умифеновир связывается именно со стеблевой частью НА [2]. В областях гептадных повторов (HR) обоих белков расположены полости, пригодные к связыванию небольших молекул. Полости насыщены гидрофобными и ароматическими а.о. способными к межмолекулярному взаимодействию с малой молекулой.

Особенностью нашего широкомасштабного молекулярного моделирования является создание мультилигандной модели взаимодействия Умифеновира с поверхностью S-белка. Такой подход в совокупности с биологическим экспериментом позволил нам определить место связывания Умифеновира и использовать его в дальнейшем для оценки аффинности других соединений к стеблевой части S-белка.

Хорошо известно, что в течение продолжающейся пандемии происходит адаптация вируса к человеку-хозяина в результате мутаций а.о. именно в поверхностном S-белке. Множественные мутации встречаются в S_1 субъединице, в то время как в S_2 они носят точеный характер. Умифеновир и ряд производных эфиров борнеола активны против ряда штаммов SARS-CoV-2, в тестах *in vitro* ингибируют S-белок. Все это позволяет предположить, что подобные малые молекулы связываются именно в S_2 субъединице – вероятнее всего, примерно в одних и тех же сайтах. Молекулярное моделирование, проведенное нами, это достоверно подтверждает [6].

Литература

1. Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E.-I., Polyak S. // *Curr. Med. Chem.* **2008**. V. 15. P. 997–1005.
2. Kadam R. U., Wilson I. A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2017**. V. 114. P. 206–214.
3. Harrison S. C. *Viral Membrane Fusion*. *Virology*. Academic Press Inc. May 1, **2015**, pp 498–507.
4. Borisevich S. S., Khamitov E. M., Gureev M. A., Yarovaya O. I., Rudometova N. B., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Shcherbakov D. N., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. // *Viruses* **2022**. V. 14. P. 119.
5. Padhi A. K.; Seal A.; Khan J. M.; Ahamed M.; Tripathi T. // *Eur. J. Pharmacol.* **2021**. V. 894. P. 173836.
6. Yarovaya O. I., Shcherbakov D. N., Borisevich S. S., Sokolova A. S., Gureev M. A., Khamitov E. M., Rudometova N. B., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Zaykovskaya A. V., Rogachev A. D., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. // *Viruses* **2022**. V. 14. P. 1295.