ГДЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ RBD SARS-COV-2?

С.С. Борисевич¹, Э.М. Хамитов¹, М.А. Гуреев², О.И. Яровая³, Н.Ф. Салахутдинов³

¹Лаборатория химической физики, Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450074, Россия, Уфа, пр. Октября, 71.

²Лаборатория биоинформатики, Первый МГМУ им. Сеченова, 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2-4.

³Отделение медицинской химии, Новосибирский институт органической химии СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лавренyteва, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-219

E-mail: monrel@mail.ru

Для поиска потенциальных ингибиторов рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2 практически всегда рассматривается интерфейс связывания RBD и ACE-2. Спайк белок связывается своим RBD с ACE-2 с высоким сродством. Предполагается, что потенциально активная молекула может связываться в зоне контакта RBD и ACE-2 и, как следствие, изменить структурную гибкость белка [1]. Однако возникает вопрос: может ли активная молекула связываться в другом месте домена и, оказывая влияние на вторичную структура белка, ослабевать связывание домена с ферментом? Возможно ли участие не одной, а нескольких молекул в процессе ингибирования домена? Для ответа на эти вопросы мы создали ряд молекулярных моделей, включающих домен и комплекс домен-фермент, и провели ряд молекулярно-динамических симуляций в присутствии различного количества молекул арбидола. Арбидол был выбран в качестве вероятного ингибитора на основании данных [2]. Нами определялись возможные места связывания потенциальных ингибиторов и оценивалась степень влияния молекул арбидола на структурную гибкость протеина.

Рис. 1. Молекулярная модель:

*А – стартовая система RBD и 20 молекул арбидола, точками представлены Na⁺ и Cl⁻;
В – изменение вторичной структуры домена в течении процедуры молекулярно-динамической симуляции, красным цветом выделены наиболее драматические изменения;
С – колебания значений RMSD аминокислотных остатков домена.*

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 20-04-60038

Литература

- [1] A.K. Padhi et al., Eur. J. Pharm. 2021, 894, 173836.
- [2] Xi Wang et al., Cell Discovery. 2020, 6 (28), 1-5.