

КОРРЕЛЯЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ 1,2,4-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВ С ИХ СВЯЗЫВАНИЕМ В АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ ACE2, ВЫЯВЛЕННАЯ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Пьянкина Е.А.*, Олейник Е.С., Гребенкина Л.Е., Матвеев А.В.

МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова, кафедра биотехнологии и промышленной фармации.
Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д.86, *pyankina.inbio2017@gmail.com.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) обусловила значительный интерес исследователей к поиску новых молекул, обладающих противовирусной активностью. Возбудитель инфекции, вирус SARS-CoV-2, проникает в клетки хозяина в ходе взаимодействия вирусного гликопротеина S с человеческим мембраносвязанным рецептором ACE2 [1]. Следовательно, предотвратить проникновение вируса в клетки возможно, нарушив это взаимодействие, например, посредством малых молекул. Поскольку S-белок характеризуется высокой вариабельностью у разных штаммов, рецептор ACE2 является более привлекательной мишенью для таких агентов. Его структура включает в себя 3 аллостерических центра [2], взаимодействие с которыми может изменять конформацию фермента, что в перспективе способно препятствовать проникновению вируса в клетки [3].

Для проверки этого предположения на основе структуры рецептора (PDB ID: 1R4L) была создана модель связывания малых молекул, в качестве которых были выбраны производные 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты – аналоги гетероциклического основания известного противовирусного препарата – рибавирина. Исследование *in silico* продемонстрировало преимущественное связывание исследуемых лигандов во 2 и 3 аллостерических сайтах рецептора. Полученные результаты были сопоставлены с результатами испытаний этих соединений *in vitro*, проведённых НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Анализ показал удовлетворительную корреляцию ингибирования цитопатического эффекта вируса *in vitro* с установленным *in silico* преимущественным связыванием соединений в аллостерических центрах ACE2.

Литература

1. Datta P.K., Liu F., et al. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy // *Theranostics*, Vol. 10, №16, 2020, P. 7448-7464.
2. Dutta K. Allosteric Site of ACE-2 as a Drug Target for COVID-19 // *ACS Pharmacol Transl Sci.*, Vol. 5, № 3, 2022, P. 179-182.
3. Hochuli J.E., Jain S., et al. Allosteric Binders of ACE2 Are Promising Anti-SARS-CoV-2 Agents // *ACS Pharmacol Transl Sci.*, Vol. 5, № 7, 2022, P. 468-478.