

Ринейский А.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ АФФИННОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ДИХЛОРОФЕНИЛПИРИДИНА К ФУРИНУ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Научный руководитель: канд. мед. наук. доц. Волчек А.В.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Фурин представляет собой Ca^{2+} -зависимую сериновую протеиназу, участвующую в посттрансляционной модификации белков в аппарате Гольджи. Известна его роль в процессинге различных белковых предшественников, вызывающих такие заболевания как диабет, ожирение, атеросклероз, злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера, бактериальные и вирусные инфекции. В настоящее время установлено, что проникновение SARS-CoV-2 в клетку требует гидролиза гликопротеина вирусного шипа (белка S) в конкретных сайтах расщепления, характеризующихся определенной последовательностью основных аминокислот. Полагают, что эти сайты расщепляются пропротеинконвертазой фурином, что способствует слиянию мембран и инфицированию клетки вирусом. В связи с этим, фурин является перспективной мишенью для разработки лекарственных средств профилактики и лечения SARS Covid-19.

Цель: моделирование и анализ *in silico* эффективности связывания производных дихлорфенилпиридина с белком-мишенью фурином для выявления наиболее перспективных в отношении противовирусной активности образцов.

Материалы и методы. Дизайн лигандов выполнен с использованием пакета программ ChemOffice. Трехмерная структура комплекса фурина и 3-(4-(5-(4-((4-(ацетамидометил)пиперидин-1-ил)-метил)-6-(3,5-бис(хлоранил)фенил)пиридин-2-ил)окси)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаноата («ингибитор 1») взята из базы данных Protein Data Bank (7QXY). В тестах *in vitro*, по данным Sven O. Dahms и соавт (2022), IC_{50} ингибитора 1 в отношении фурина составляет 2,3 нМ. Для молекулярного докинга *in silico* использовали ряд специализированных программ: AutoDock 4 – для подготовки к стыковке рецептора и лиганд-белковых взаимодействий; онлайн-сервисы Proteins Plus и PLIP – в целях визуализации полученных соединений, а также для дальнейшего анализа архитектуры и энергетической составляющей полученного комплекса; OpenBabelGUI применяли в качестве конвертера различных форматов, требуемых AutoDock 4.

Результаты и их обсуждение. Произведено конструирование и последующий анализ 10-ти структур, являющихся производными референтного лиганда с известной активностью и эффективностью «ингибитора 1», полученными путем введения или удаления отдельных функциональных групп в пиперазиновый, пиперидиновый, фенильный фрагменты, а также в концевые карбоксильную и ацетамидную группы. При моделировании *in silico* установлена исключительно важная роль гидрофобных взаимодействий в формировании сродства лигандов к белку. Отмечается также образование полярных связей всех обсуждаемых структур с Glu236, Asp258 и Asp264 белка-мишени. Выявлен лиганд (4-(5-((4-((4-(ацетамидометил)пиперидин-1-ил)-метил)-6-(3,5-дихлорфенил)-пиридин-2-ил)окси)пиримидин-2-ил)-1-(3-амино-3-оксопропил)пиперазин-1-ил) («ингибитор 10»), имеющий наибольшее сродство к фурину. Его K_i составила 30,74 рМ при энергии связывания $E_b = -14,34$ ккал/моль (у ингибитора 1 в тех же условиях $K_i = 1,32$ нМ при $E_b = -12,11$ ккал/моль). Молекула данного лиганда, в отличие от большинства образцов, не имеет отрицательного заряда на концевой карбоксильной группе. Такая высокая прогнозируемая эффективность взаимодействия, возможно, обусловлена значительным вкладом гидрофобных контактов, что при связывании с рецептором, по-видимому, энергетически более выгодно.

Выводы: полученные результаты дают основание прогнозировать высокую ингибирующую активность «ингибитора 10» в отношении фурина и обуславливают перспективность его дальнейшего исследования *in vitro* и *in vivo*.