

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов, Ю. А. Хирургические болезни детей. Национальное руководство / Ю. А. Козлов, В. А. Новожилов, А. Ю. Разумовский // ГЭОТАР-Медиа, – Москва, 2019. – С. 203–205.
2. Калашникова, Е. А. Открытый артериальный проток: особенности ранней неонатальной, постнатальной диагностики, клинической манифестации, лечение и прогноз / Е. А. Калашникова, Н. А. Никитина // Здоровье ребёнка. – 2017. – N. 2 – P. 171–75.
3. Bentiz, W. E. Patent ductus arteriosus in preterm infants / W. E. Bentiz / Pediatrics. – 2016, Jan. – V. 137, N. 1 – P. 110–116.
4. Deshpande, P. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition / P. Deshpande [et al.] // Semin Fetal Neonatal Med. – 2018, Aug. – N. 4 – P. 225–231.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ SARS-COV-2 M^{pro}

ANTIRETROVIRAL DRUGS AS POTENTIAL INHIBITORS OF SARS-COV-2 M^{pro}

А. П. Сидорова^{1,2}, А. В. Бакунович^{1,2}

A. Sidorova^{1,2}, A. Bakunovich^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
kbb@iseu.by, apelsincocos@gmail.com

¹Belarusian State University, BSU

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Ритонавир, нелфинавир и лопинавир представляют собой группу ингибиторов протеаз. Эти ингибиторы широко используются в сочетании с другими ингибиторами протеаз в терапии и профилактике вируса иммунодефицита человека. Также комбинация этих ингибиторов представляется эффективным терапевтическим средством, которое способно воздействовать на основную протеазу M^{pro} коронавируса и, таким образом, обеспечить длительное подавление вирусной нагрузки при заболевании тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2).

Ritonavir, nelfinavir and lopinavir are a group of protease inhibitors. These inhibitors are widely used in combination with other protease inhibitors in the therapy and prevention of human immunodeficiency virus. Also, the combination of these inhibitors seems to be an effective therapeutic agent that can affect the main protease of M^{pro} coronavirus and, thus, provide long-term suppression of viral load in the disease of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Ключевые слова: ингибитор, протеаза M^{pro}, коронавирус, SARS-CoV-2.

Keywords: inhibitor, protease M^{pro}, coronavirus, SARS-CoV-2.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-31-34>

Пандемия нового тяжелого острого респираторного синдрома, вызванная коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) представляет серьезную угрозу для мира во многих аспектах. Структурные исследования позволили понять молекулярную основу многих белков SARS-CoV-2 и быстро продвинуться в направлении лечения и профилактической терапии [1].

Протеазы играют решающую роль в созревании вирусных белков, очищая пропротеины после их трансляции в цитозоль клетки-хозяина. В результате вирусные протеазы часто являются потенциальными мишенями для лекарств. Ингибирование вирусной протеазы может уменьшить сборку зрелых вирусных частиц.

Основная протеаза коронавирусов M^{pro} является потенциальной мишенью для лекарств, поскольку она отвечает за созревание самого себя и других важных полипротеинов. Кроме того, он играет важную роль в проникновении вируса в клетки-хозяева, где ингибирование этого фермента останавливает проникновение вируса и последующее инфицирование. Эти важные функции фермента вирусной протеазы сами по себе являются интересной терапевтической мишенью для сдерживания заболеваний, вызванных SARS-CoV-2. Повышенная активность, наблюдаемая в SARS-CoV-2 M^{pro}, свидетельствует о том, что его можно использовать в качестве потенциальной мишени для лекарственных препаратов.

M^{pro} является цистеиновой протеазой и играет ведущую роль в цикле репликации всех коронавирусов. Она опосредует расщепление полипротеинов при созревании во время репликации вируса. Протеаза M^{pro} представляет собой гомодимер, содержащий по два протомера, каждый из которых включает три домена (домены I, II и III). Между доменами I и II находится каталитическая диада Cys-His, которая вместе с N-концевыми остатками с 1 по 7 играет жизненно важную роль в протеолитической активности. Сайт связывания субстрата расположен в щели между доменами I и II, а протомеры, которые связываются друг с другом через N-концевые остатки 1-7, расположены между доменами II и III и играют роль в формировании сайта связывания субстрата. Участок для связывания субстрата состоит из четырех субъединиц, а именно S1', S1, S2 и S3 [2].

Ритонавир, нелфинавир и лопинавир представляют собой группу ингибиторов протеаз. Данные ингибиторы широко используются в терапии и профилактике вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Ингибиторы протеаз предотвращают репликацию вируса, избирательно связываясь с вирусными протеазами и блокируя протеолитическое расщепление белков-предшественников, которые необходимы для производства инфекционных вирусных частиц.

Ритонавир является высокоактивным антиретровирусным ингибитором протеазы, который показан для лечения и профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в комплексе с другими антиретровирусными препаратами (рис. 1). Являясь пептидомиметическим ингибитором протеазы ВИЧ, ритонавир действует путем связывания с каталитическим сайтом вирусной протеазы, тем самым предотвращая расщепление белков-предшественников, необходимых для репликации вирусных частиц. В медицинской практике, ритонавир часто используется в виде комбинации с другим ингибитором протеазы – лопинавиром [3].

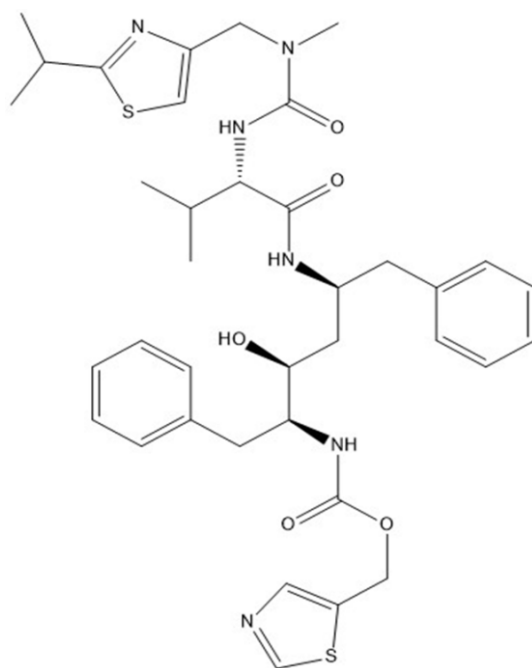


Рисунок 1 – Структурная формула ритонавира

Лопинавир – новый препарат класса ингибиторов протеазы, структурно родственный ритонавиру (рис. 2). Лопинавир препятствует синтезу вирусных белков, что приводит к формированию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Комбинация лопинавира и ритонавира, коммерчески известного под названием Калетра, представляет собой эффективное терапевтическое средство, обеспечивающее адекватное и длительное подавление вирусной нагрузки при заболевании вирусом иммунодефицита человека и синдромом приобретенного иммунодефицита. При совместном введении этих двух соединений используется низкая дозировка ритонавира, который ингибирует фермент печени цитохром P450-3A4. Вследствие чего повышается концентрация в плазме крови лопинавира, метаболизм которого опосредован этим ферментом. При этом, на лопинавир меньше влияет связывание с белками сыворотки, чем на родственный по структуре ритонавир [3].

Нелфинавир – синтетический противовирусный препарат из группы ингибиторов протеазы (рис. 3). Этот препарат представляет собой пероральный биодоступный ингибитор протеазы ВИЧ-1, который широко назначается в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ для лечения ВИЧ-инфекции. Нелфинавир ингибирует ретровирусную аспарагиновую протеазу, которая расщепляет молекулы вирусного белка на более мелкие фрагменты, обуславливает репликацию вируса внутри клетки и необходима для высвобождения зрелых вирусных частиц из инфицированной клетки. В результате этого взаимодействия нелфинавир плотно связывается с вирусной протеазой и препятствует образованию вирусной частицы. Однако в настоящее время, нелфинавир широко заменяется ингибиторами протеазы ВИЧ нового поколения, особенно теми, которые можно усилить ритонавиром [4].

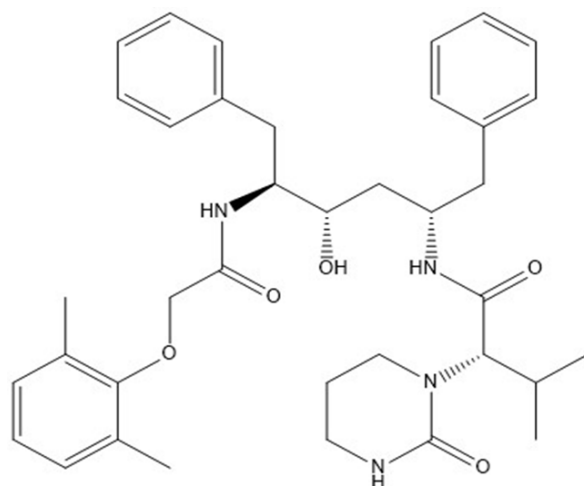


Рисунок 2 – Структурная формула лопинавира

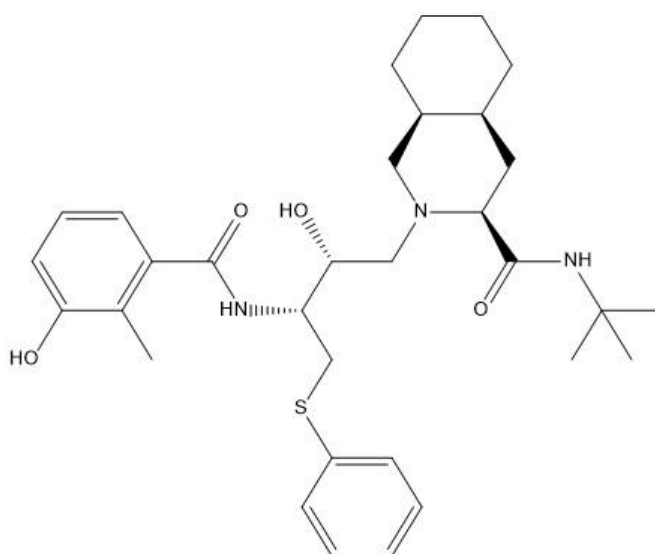


Рисунок 3 – Структурная формула нелфинавира

В настоящее время молекулярное моделирование является недорогим и надежным способом выбора и сравнения различных соединений и взаимодействий между ними, что позволяет минимизировать затраты при разработке новых лекарственных средств. При проведении молекулярного моделирования использовали 3D структуру основной протеазы SARS-COV-2 M^{pro} (PDB 7AOL). Для устранения недочетов моделей молекул лигандов выполнялся расчет минимизации энергии в среде MM2 до достижения глобального минимума полной энергии. Для предсказания сайтов связывания антиретровирусных препаратов с протеазой M^{pro} использовали онлайн-ресурс PrankWeb. Эта платформа способна делать прогнозы, оценивая и группируя точки на доступной для растворителя поверхности белка. Точки с высокой оценкой группируются с образованием результирующих сайтов связывания лиганда с рецептором. Так, с помощью инструмента PrankWeb для протеазы M^{pro} было предсказано 7 сайтов связывания лигандов, которые ранжируются по активности и вероятности связывания.

Молекулярный докинг лопинавира, нелфинавира и ритонавира производили в активном сайте с самым высоким рангом, который образован 18 аминокислотами: PHE 140, LEU 141, ASN 142, GLU 143, CYS 145, HIS 163, HIS 164, MET 165, GLU 166, GLN 189, THR 25, THR 26, LEU 27, HIS 41, CYS 44, THR 45, SER 46, MET 49.

Моделирование комплексов белок-лиганд осуществлялось с помощью пакета 1-Click Docking сервера MCULE. Эта онлайн-платформа для поиска лекарств предоставляет базу данных высококачественных соединений и инструменты молекулярного моделирования. Инструмент 1-Click Docking рассчитал четыре возможных варианта размещения для каждого лиганда в активном центре протеазы M^{pro}. Лучшую модель комплекса лиганд-белок для каждого соединения рассмотрели в Molegro Virtual Docker (MVD). MVD – это интегрированная платформа для изучения и предсказания того, как лиганды взаимодействуют с макромолекулами. Идентификация способов связывания лиганда осуществляется путем оценки количества возможных конформаций лиганда и оценки энергии их взаимодействия с макромолекулой.

В результате проведенных исследований обнаружено, что ритонавир способен образовывать водородные связи с THR 25 и SER 46. Стерические взаимодействия наблюдаются с 25 аминокислотами: THR 190, LEU 167, ARG 188, GLN 192, SER 168, PRO 168, ASN 142, LEU 141, GLU 166, HIS 164, HIS 163, CYS 145, MET 165, MET 49, HIS 41, THR 25, THR 24, THR 45, CYS 44, SER 46, LEU 27, GLN 189, ASN 119, THR 26, GLU 143.

Моделирование комплексов лопинавира с протеазой M^{pro} показал формирование водородных связей лиганда с SER 46, GLN 189 и HIS 41 молекулы белка. А стерические взаимодействия образуются с 22 аминокислотами: GLN 189, THR 45, HIS 41, THR 26, THR 25, LEU 27, CYS 44, VAL 42, THR 24, GLY 143, LEU 167, PRO 168, GLU 166, ASN 142, MET 165, ARG 188, HIS 163, MET 49, HIS 164, CYS 145, LEU 141, SER 46.

Молекулярный докинг нелфинавира показал образование водородных связей с GLU 166, SER 46 и GLN 189. Стерические взаимодействия наблюдаются с 17 аминокислотами: PHE 140, SER 46, SER 144, HIS 163, LEU 141, HIS 164, GLU 166, GLY 143, CYS 145, HIS 41, LEU 27, THR 25, MET 165, THR 26, GLN 189, ASN 142, MET 49.

Путем визуализации полученных моделей и оценки связей между лигандами и протеазой M^{pro} были получены данные, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка взаимодействия лигандов с протеазой M^{pro}

	Лопинавир	Нелфинавир	Ритонавир
Общая энергия оптимизированной молекулы (ккал/моль)	9,236	21,88	30,13
Энергия водородных связей и сильных электростатических взаимодействий (Дж)	-2,21	-2,5	-0,157
Энергия взаимодействия рецептора с лигандом (Дж)	-158,184	-145,728	-168,741
Общая энергия системы (Дж)	-138,722	-145,536	-174,954

Полученные результаты свидетельствуют, что все соединения способны образовывать комплексы с протеазой M^{pro}. При этом наименьшей энергией связывания обладает ритонавир, что может свидетельствовать об образовании наиболее устойчивого комплекса. Таким образом, представляется, что комбинация вышеперечисленных антиретровирусных препаратов может служить эффективным терапевтическим средством, которое, путем воздействия на основную протеазу M^{pro} коронавируса, обеспечит длительное подавление вирусной нагрузки при заболевании тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2.

REFERENCES

1. Wang, M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development / M. Wang [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2020. – V. 11. № 587269.
2. Rut, W. SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging / W. Rut [et al.] // Nature Chemical Biology. – 2021. – V. 17. – P. 222-228.
3. Magro, P. Lopinavir/ritonavir: Repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment / P. Magro [et al.] // Biomedical Journal. – 2021. – V. 44. № 1. – P. 43–53.
4. Bolcato, G. Targeting the coronavirus SARS-CoV-2: computational insights into the mechanism of action of the protease inhibitors lopinavir, ritonavir and nelfinavir / G. Bolcato [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – V. 10. № 20. – P. 64–72.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. МОГИЛЁВА ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF VISUAL ORGAN DISORDERS AND DISEASES AMONG THE CHILDREN'S POPULATION OF MOGILEV

Н. Е. Порада^{1,2}, Д. Д. Ласевич^{1,2}

N. Porada^{1,2}, D. Lasevich^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ), г. Минск, Республика Беларусь
giv@iseu.by, danlasevich@gmail.com

¹Belarusian State University, BSU

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus