

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ СТВОЛОВОЙ ОБЛАСТИ ГЕМАГГЛЮТИНИНА ВИРУСА ГРИППА А

Ф. О. Константинов, В. А. Урбан, В. Г. Вересов

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Введение. Сезонные или пандемические инфекции, вызванные вирусами гриппа А, представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения из-за высокой заболеваемости и заметной смертности. Вакцины обладают лишь сезонной эффективностью, а к разрешенным невакцинным препаратам, действующим на различные механизмы, возникает резистентность, что обуславливает поиск новых кандидатов в лекарства. Исследования выявили мутационно-консервативную стволовую область гемагглютинаина – белка, определяющего слияние вирусной частицы с клеткой хозяина, что позволяет рассматривать эту область в качестве перспективной мишени для разработки универсальных вакцин и терапевтических средств [1].

Цель работы – идентификация методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования низкомолекулярных ингибиторов стволовой области гемагглютинаина Н1 вируса гриппа А.

Методы исследования. Виртуальный скрининг проводили с помощью программы Glide. Библиотека лигандов включала выборки из Enamine Druglike, Maybridge Hitfinder и др. и содержала 317852 соединения. Скрининг включал три этапа докинга: высокопроизводительный, стандартной точности и сверхвысокой точности с отбором 10% наилучших соединений на каждом этапе. Комплекс соединения JNJ4796 с гемагглютинином (PDB ID: 6CF7) [2] использовали как референсный. Соединения с наилучшими оценками энергии связывания повторно ранжировали по значению оценочной функции ΔG нейросетью KDeer, а также оценивали параметры ADMET и синтетическую доступность по SAScore с помощью сервиса SwissADME [3]. Для соединения, соответствующего наибольшему количеству критериев, осуществляли МД-моделирование в программе GROMACS в интервале 200 нс.

Результаты. Идентифицировано соединение, которое обладает низким значением оценочной функции свободной энергии связывания, сопоставимым с таковым для референса (-9.59 для обнаруженной молекулы и -9.49 для референса). Лиганд имеет молекулярную массу $M_r=380.83$, потенциально не проходит через ГЭБ, соответствует правилам Липински, Гёзе, Вебера, Эгана, Мюгге; SAScore=2.81. Анализ RMSD при моделировании методом МД показал стабильность комплекса на интервале 200 нс. Вероятные побочные мишени: рецептор гистамина H3, рецептор фактора кортикотропин-рилизинга CRF-R1, киназа-3 бета гликогенсинтазы GSK-3 beta, рецептор 2 фактора роста сосудистого эндотелия VEGFR-2, рецепторная тирозинкиназа FLT3. Соединение является перспективным ингибитором стволовой области гемагглютинаина вируса гриппа А.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Биотехнологии-2» (задание 1.32).

Библиографические ссылки

1. Quadrivalent influenza nanoparticle vaccines induce broad protection / S. Boyoglu-Barnum [et al.] // *Nature*. 2021. Vol. 592, iss. 7855. P. 623–628.
2. A small-molecule fusion inhibitor of influenza virus is orally active in mice / M. J. P. Van Dongen [et al.] // *Science*. 2019. Vol. 363, iss. 6431. P. eaar6221.
3. *Daina A., Michelin O., Zoete V.* SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, iss. 1. P. 42717.