

Моделирование линкеров на основе сульфонамидной группы для создания бифункциональных ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа

Научный руководитель – Нилов Дмитрий Константинович

Евтеев Сергей Антонович

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: evteevs1320@gmail.com

Грипп представляет серьезную проблему, так как сопряжен с тяжелыми осложнениями, особенно опасными для групп населения повышенного риска [4]. Ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир), важного фермента в жизненном цикле вируса, являются лекарственными препаратами с доказанной эффективностью [2]. Однако высокая частота мутаций приводит к резистентности вируса гриппа, в связи с чем актуален поиск новых классов ингибиторов. Обнаружение в структуре нейраминидазы полости-430 [1] открыло возможность разработки бифункциональных ингибиторов, одновременно взаимодействующих с активным центром и данной полостью.

Ключевое значение для связывания ингибиторов в активном центре нейраминидазы имеет карбоксильная группа и ее взаимодействие с аминокислотным остатком Arg371. Искомый линкер должен обеспечивать взаимодействие с Arg371, а также устойчивую химическую связь между структурными фрагментами. В данной работе с помощью методов молекулярного моделирования исследована возможность линкерного соединения функциональных фрагментов на основе сульфонамидной группы.

При помощи молекулярного докинга, реализованного в программе Lead Finder [3], осуществлен компьютерный скрининг сульфонамидов, и отобраны те из них, в которых функциональная группа $-SO_2-N=$ может образовать водородные связи с аминокислотным остатком Arg371 на границе активного центра нейраминидазы аналогично карбоксильной группе. Показано, что линкер на основе сульфонамидной группы способен обеспечить расположение связанных функциональных фрагментов различной структуры в активном центре нейраминидазы и полости-430. Эти результаты свидетельствуют об универсальности предлагаемого линкера при конструировании бифункциональных ингибиторов из разнообразных структурных фрагментов.

В качестве примера бифункциональных ингибиторов были получены модели производных занамивира с линкером типа $-SO_2-NH-(CH_2)_n-$, в которых занамивир (первый функциональный фрагмент) располагается в активном центре нейраминидазы, а второй, гидрофобный, фрагмент - в полости-430.

Проведённое исследование показало перспективность использования линкера на основе сульфонамидной группы для дизайна бифункциональных ингибиторов нейраминидазы.

Источники и литература

- 1) Amaro R.E., Minh D.D., Cheng L.S., Lindstrom W.M. Jr., Olson A.J., Lin J.H., Li W.W., McCammon J.A. Remarkable loop flexibility in avian influenza N1 and its implications for antiviral drug design // Journal of the American Chemical Society. 2007. Т. 129. №. 25. С. 7764-7765.

- 2) Lehnert R., Pletz M., Reuss A., Schaberg T. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza // Deutsches Ärzteblatt International. 2016. Т. 113. №. 47. С. 799-807.
- 3) Stroganov O.V., Novikov F.N., Stroylov V.S., Kulkov V., Chilov G.G. Lead finder: an approach to improve accuracy of protein– ligand docking, binding energy estimation, and virtual screening // Journal of chemical information and modeling. 2008. Т. 48. №. 12. С. 2371-2385.
- 4) Всемирная организация здравоохранения: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>