

Виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов белка VP40 вируса Эбола

Научный руководитель – Полуконова Наталья Владимировна

Островерхова Дарья Сергеевна

Студент (специалист)

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Саратов, Россия

E-mail: wkfsaratov@yandex.ru

Эбола вирус представляет собой РНК-содержащий вирус семейства Filoviridae порядка Mononegavirales. Он вызывает тяжелую геморрагическую лихорадку, сопровождаемую высокими показателями смертности среди людей и человекообразных приматов. Геном Вируса Эбола составлен негативной одноцепочечной РНК, содержащий семь генов, которые кодируют семь различных структурных белков: VP24, VP30, VP35, VP40, гликопротеина, нуклеопротеида и полимеразы. VP40 является фактически периферическим белком, который опосредует связывание плазматической мембраны и почкование вирусных частиц до их выхода из клеток. Поскольку VP40 играет важную роль в жизненном цикле вируса Эбола, он рассматривается как ключевая мишень для противовирусной терапии.

Цель работы - виртуальный скрининг потенциальных ингибиторов белка VP40 вируса Эбола, анализ их фармакологических свойств. Кристаллическая структура белка VP40 вируса Эбола получена из Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/>), имеет разрешение 3.5 Å (PDB:4LDD). Для виртуального скрининга было использовано программное обеспечение PyRX (<http://pyrx.sourceforge.net/>). Эта программа включает в себя AutoDock and AutoDock vina. Из базы данных ZINC (<http://zinc.docking.org/>) использовались 33 лиганда в качестве библиотеки для виртуального скрининга. С помощью веб серверов FAF Drug3 (<http://fafdrugs3.mti.univ-paris-diderot.fr>) и admetSAR (<http://lmmd.ecust.edu.cn:8000>) производился анализ фармакологических свойств. Для исследования пероральной токсичности вещества использовался веб сервер PROTOX (<http://tox.charite.de>)

Результаты. Белок VP40 из Protein Data Bank находится в виде тетрамера таким образом, что каждый мономер входит во взаимодействие с тремя другими мономерами. Эти мономеры связаны между собой водородными, электростатическими и пространственными взаимодействиями. Межмолекулярные взаимодействия в основном созданы β -листами. При виртуальном скрининге библиотеки, состоящей из 33 лигандов, аффинность связывания составила от - 8.3 до - 9.9 ккал/моль. На основе аффинности связывания, лиганд, имеющий сродство - 9.9 ккал/моль является возможным кандидатом в качестве противовирусного лекарства. Дальнейший анализ был проведен для трех лигандов с аффинностью связывания - 8.9, - 9.4, -9.9 ккал/моль. Результаты веб сервиса FAF Drug3 показали, что все 3 лиганда имеют хорошую биодоступность при пероральном введении. Анализ токсичности, проведенный веб сервисом PROTOX определил для первого лиганда класс токсичности равен 4, для второго и третьего - 3. Ни у одного из лигандов не указано канцерогенных свойств, но для всех трех тест на канцерогенность по частоте мутаций показал положительный результат. Также обнаружены некоторые другие нежелательные характеристики. Таким образом, найденные лиганды имеют высокий потенциал для использования их в качестве основы для дизайна лекарств противовирусной терапии, но в дальнейшем, они требуют химической модификации in vitro и in vivo.