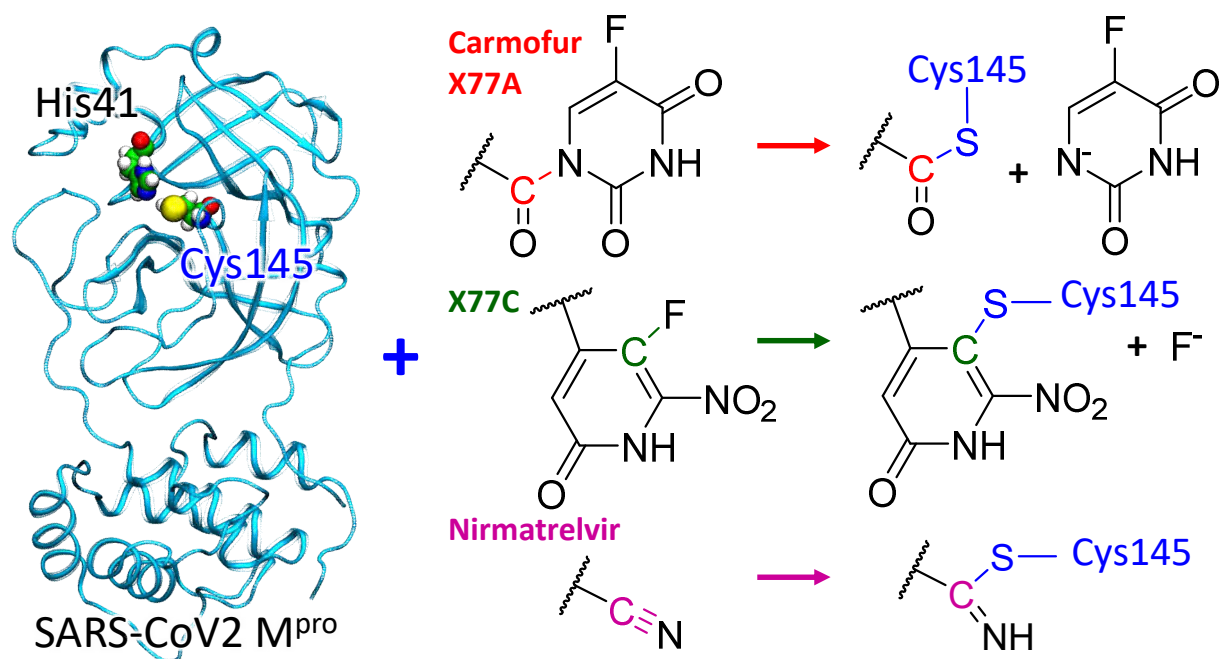


Научные достижения лаборатории квантовой химии и молекулярного моделирования за 2023 год.

Область наук: химия и науки о материалах.

Определены механизмы взаимодействия основной протеазы вируса SARS-CoV-2 с ковалентными ингибиторами разных классов

В мае 2023 Всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии, однако вирус SARS-CoV-2 продолжает распространяться, а также появляются всё новые мутантные штаммы. Одной из мишеней при борьбе с коронавирусом является основная протеаза M^{pro} этого вируса. Она выполняет важнейшую функцию – проводит строго специфический гидролиз пептидных связей для выделения из синтезированной полипептидной цепи белков, необходимых для функционирования вируса. Наиболее перспективным является разработка ковалентных ингибиторов этого фермента, в частности, так работает рекомендованное для терапии лекарство паксловид, содержащее нирматрелвир в качестве действующего вещества. Такие ингибиторы взаимодействуют с каталитическими остатками активного центра фермента и образуют стабильные ковалентные аддукты. Определение механизма реакции представляет не только фундаментальный интерес, но и позволяет предложить способы модификации существующих соединений или разработки новых. В представленной работе показано, что в зависимости от типа соединения, образование ковалентного аддукта может проходить по трем различным сценариям. Более того, на основании этих исследований был предложен новый потенциальный ингибитор. Полученные результаты представляют интерес и для разработки ингибиторов других гидролаз.



Результаты работы представлены в статье Grigorenko B.L., Polyakov I.V., Khrenova M.G., Giudetti G., Faraji S., Krylov A.I., Nemukhin A.V. «Multiscale Simulations of the Covalent Inhibition of the SARS-CoV-2 Main Protease: Four Compounds and Three Reaction Mechanisms» // Journal of the American Chemical Society, 2023, V. 145, № 24, P. 13204-13214 DOI: 10.1021/jacs.3c02229.