

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ АРБИДОЛА И ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ АРБИДОЛА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВ ВИРУСА SARS-COV-2

Петрова В.¹

Научный руководитель – Кошман Т.В.²

¹ГБОУ СОШ №77

²Университет ИТМО

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для фармацевтической отрасли. Разнообразие противовирусных препаратов оказалось не таким широким, как это требовалось во время активного распространения вируса SARS-CoV-2 [1]. Одним из потенциальных кандидатов для лечения коронавирусной инфекции оказался умифеновир (арбидол), который является противовирусным препаратом широкого спектра действия [2]. В ходе исследований не была выявлена эффективность арбидола против вируса SARS-CoV-2, однако структура данного препарата оказалась перспективной основой для модификаций [2,3].

Основная часть

Одним из распространенных лекарственных средств, применяемых во время коронавирусной инфекции, был ремдесивир [4]. Умифеновир, хоть и выпускается в самых различных лекарственных формах по сравнению с ремдесивиром, применяемым только в виде раствора для инфузий, обладает недоказанной эффективностью и высоким показателем $IC_{50(SARS-CoV-2)}$ (значение концентрации полумаксимального ингибирования), равным 9,0 мкМ [2]. Для ремдесивира показатель $IC_{50(SARS-CoV-2)}$ составляет 0,032 мкМ, что говорит о высокой эффективности препарата против вируса SARS-CoV-2 в отличие от арбидола [4]. В ряде исследований отмечалось, что показатель hERG IC_{50} (значение концентрации полумаксимального ингибирования работы калиевых каналов) для арбидола составляет 0,54 мкМ, что свидетельствует о потенциальной кардиотоксичности препарата [2]. Для ремдесивира hERG IC_{50} составляет 10 мкМ, что говорит об отсутствии острой блокады hERG при длительном употреблении ремдесивира [2].

Мономерный S-белок SARS-CoV-2, участвующий в механизме проникновения вируса в клетку [5,6], принадлежит к вирусным белкам слияния класса I, примерами которых является гемагглютинин HA вируса гриппа [3]. При изучении структуры S-белка видно, что объемный заместитель при индольном кольце в сочетании с тремя метильными группами при бензольном кольце, соединенном с серой, а также пиперидин и морфолин в положении сложного эфира могут обладать потенциальной противовирусной активностью при введении их в структуру молекулы арбидола.

Так, для получения целевой молекулы, (6-бром-5-гидрокси-2-((мезитилтио)метил)-1-(4-метилбензил)-1H-индол-3-ил)(4-морфолинопиперидин-1-ил)метанона, был предложен 11-стадийный синтез, требующий точного контроля pH и температуры [7]. Поскольку свойства данной молекулы широко не изучены, необходимо применить методы компьютерного моделирования и анализ существующих баз данных для исследования биологической активности. Целевая молекула обладает большей молекулярной массой, полярной площадью и липофильностью, что было выявлено при помощи способов хемоинформатики.

Выводы

В ходе данного исследования были предложены модификации умифеновира и синтез умифеновира для осуществления предложенных модификаций, а также расчет основных свойств молекулы с помощью компьютерного моделирования. Для проведения расчетов были взяты библиотеки RDKit и ADMETlab. Расхождение в получаемых значениях незначительные, однако молекулярная масса сильно отличается, что связано с особенностью расчетов – RDKit не учитывает при расчете водород в составе молекулы.

Целевая молекула обладает улучшенным терапевтическим эффектом. Значение полумаксимальной концентрации ингибирования SARS-CoV-2 $IC_{50(SARS-CoV-2)}$ составляет 0,67 мкМ, показатель hERG IC_{50} (значение концентрации полумаксимального ингибирования работы калиевых каналов) равняется 15,90 мкМ [2, 8]. Таким образом, удалось повысить терапевтическую эффективность и снизить кардиотоксичность.

Также были проанализированы другие значения, характеризующие биологическую активность соединения. Молекулярная масса целевой молекулы стала значительно выше (703,24), что может повлиять на проницаемость молекулы через клеточную мембрану. Липофильность молекулы выросла с 5,18 до 6,91, что обеспечивает большее сродство молекулы к клеточной мембране. Полярная площадь молекулы была увеличена до 57,94 Å². Данный показатель стал более близким к оптимальному (60-140 Å²), что в хорошем ключе влияет на свойства молекулы. Число вращаемых связей равно 7, что говорит о хорошей способности молекулы принимать нужную конформацию для связывания с рецептором.

Литература

1. Kang Y., Shi Y., Xu S. Arbidol: The current demand, strategies, and antiviral mechanisms //Immunity, inflammation and disease. – 2023. – Т. 11. – №. 8. – С. e984.
2. Hoque I. et al. Strategic Design and Optimization of Umifenovir Analogues: Balancing Antiviral Efficacy and hERG Toxicity against SARS-CoV-2 //Journal of Medicinal Chemistry. – 2025. – Т. 68. – №. 9. – С. 9371-9406.
3. Shuster A. et al. Clinical antiviral drug arbidol inhibits infection by SARS-CoV-2 and variants through direct binding to the spike protein //ACS Chemical Biology. – 2021. – Т. 16. – №. 12. – С. 2845-2851.
4. Huang D. et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis //Journal of medical virology. – 2021. – Т. 93. – №. 1. – С. 481-490.
5. Xia S. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion //Cell research. – 2020. – Т. 30. – №. 4. – С. 343-355.
6. Jackson C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells //Nature reviews Molecular cell biology. – 2022. – Т. 23. – №. 1. – С. 3-20
7. Wright Z. V. F. et al. Structure-based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2017. – Т. 27. – №. 16. – С. 3744-3748.
8. S Hari Narayana Moorthy N., J Ramos M., A Fernandes P. Human ether-a-go-go-related gene channel blockers and its structural analysis for drug design //Current Drug Targets. – 2013. – Т. 14. – №. 1. – С. 102-113.