

Противовирусные свойства тритерпеноидов

Вирусы - это паразиты, не способные размножаться вне клеток носителя. Они не могут обеспечивать себя энергией и самостоятельно производить белки для построения своих частиц. В настоящее время человечество катастрофически мало знает о вирусах и способах борьбы с ними. Открыто и описано около 7000 различных вирусов, эффективное лечение или профилактика разработаны для примерно 20 вирусных болезней, а сколько всего существует вирусов в природе доподлинно неизвестно.

Вирусная частица представляет собой фрагмент генетической информации (ДНК или РНК), окруженной защитной белковой оболочкой (капсидом). Некоторые вирусы могут иметь липидную оболочку, полученную от клетки-хозяина, в которой также могут располагаться различные

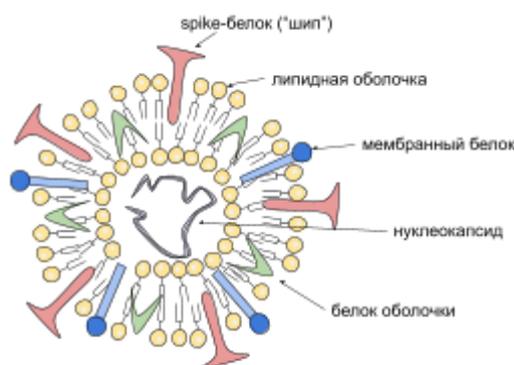


Рисунок 1. Структура оболочечного вируса

белки, необходимые для прикрепления к клетке-носителю и проникновению внутрь нее: белок оболочки, мембранный белок, шиповидные белки и так далее. Структура оболочечного вируса приведена на Рис. 1. К таким оболочечным вирусам относятся коронавирусы, флавивirusы (например, вирус клещевого энцефалита), вирус иммунодефицита человека и еще множество вирусов, циркулирующих в человеческой популяции.

Оболочечные вирусы проникают в клетку-носитель путем слияния липидной оболочки вируса с мембраной клетки-хозяина и последующим выходом вирусной частицы внутрь клетки. Важную роль в этом процессе играет белок оболочки вируса. Так, для флавивirusов образование и распад ассоциатов внутримембранных фрагментов белка оболочки приводит к изменению геометрии его наружных частей и захвату ими фрагмента мембраны клетки-хозяина для последующего слияния с ней. Один из подходов к профилактике размножения оболочечных вирусов - использование различных соединений, затрудняющих (ингибирующих) слияние оболочки вирусной частицы с мембраной клетки-хозяина.

Глицерризиновая кислота - тритерпеновый гликозид, главное действующее вещество из экстракта корня солодки, обладающее противовирусной активностью. Мы

исследовали возможность применения глицирризиновой кислоты в качестве ингибитора, препятствующего работе белка оболочки коронавируса SARS-CoV-2. Мы проводили эксперименты в модельной липидной мембране - так называемых “бицеллах” (bicelles - **bilayered micelles**) и использовали внутримембранный фрагмент белка оболочки (пептид), помещенный внутрь бицелл. Компьютерное моделирование взаимодействия этого пептида с глицирризиновой кислотой указывало на возможность прямого взаимодействия молекул глицирризиновой кислоты с молекулами пептида.

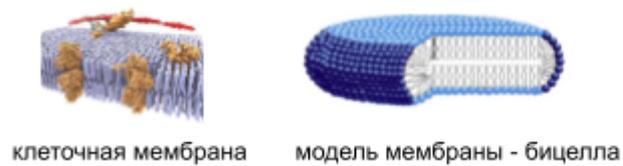


Рисунок 2. Структура биологической и модельной мембраны

Но оказалось, что прямое взаимодействие происходит только в водном растворе. В липидной мембране глицирризиновая кислота и внутримембранный фрагмент белка оболочки располагаются далеко друг от друга (на расстоянии более 0.5 нм) и не взаимодействуют напрямую. В системе наблюдается эффект положительной обратной связи. Когда концентрация фрагмента белка оболочки низкая, он находится в мембране в виде одиночных молекул. В этом случае глицирризиновая кислота располагается вблизи поверхности, тоже в виде одиночных молекул и оказывает небольшое влияние на подвижность молекул белка. Когда концентрация фрагмента белка растет, он образует ассоциаты из нескольких молекул. При этом глицирризиновая кислота проникает глубже внутрь мембраны и также образует ассоциаты из нескольких молекул, влияние которых на подвижность молекул



Рисунок 3. Схематическое изображение механизма влияния глицирризиновой кислоты

фрагмента белка существенно возрастает (Рис. 3). Это может влиять на активность белка оболочки и его способность к перестройкам в процессе слияния оболочки вируса с клеточной мембраной, что затрудняет слияние и в конечном итоге замедляет распространение вируса в организме.