

ИССЛЕДОВАНИЕ СПАЙК БЕЛКА SARS-CoV2 В СВЯЗИ С АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩИМ ФЕРМЕНТОМ ЧЕЛОВЕКА

Глобальная пандемия COVID-19 объявлена Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 года, вспышка острой респираторной инфекции с осложнениями и большим количеством летальных исходов была вызвана ранее неизвестным возбудителем SARS-CoV2 [1]. Ключевую роль в процессе заражения человека SARS-CoV2 играет S-белок. S-белок – поверхностный гликопротеин вируса SARS-CoV2, имеющий конформацию классического тримера.

Благодаря последним кристаллографическим исследованиям опубликовано около 600 структур S-белка SARS-CoV2. Однако из 1273 аминокислотных остатков белка, координаты атомов расшифрованы только для первых 1147 аминокислотных остатков. В ходе исследования структур было замечено, что нерасшифрованный С-концевой участок спайк белка богат повторами цистеина, что является характерной особенностью металлосодержащих белков [2]. С-концевой участок S-белка включает 30 аминокислотных остатков, причём 11 из них соответствуют цистеину. С-концевой участок S-белка сохраняется среди других вирусов рода Betacoronavirus. В результате сравнительного анализа С-концевого участка S-белка SARS-CoV2 было обнаружено структурное соответствие с классом белков металлотеоинеины.

Рецептор-связывающий домен S-белка вируса связывается с рецепторной частью ангиотензин превращающего фермента (ACE2) обеспечивая проникновение вирусной частицы в организм человека. В результате сравнительного анализа структур ACE2 был обнаружен сайт связывания иона цинка и замечено наличие молекулярного механизма смены конформации между открытым и закрытым состоянием фермента, регулируемого изменением длин связей в кармане связывания иона цинка [3].

Цель работы: Исследование молекулярного механизма связывания S-белка SARS-CoV2 с доменом пептидазы ACE2 человека с помощью методов биоинформатики.

Задачи работы:

1. Выполнить сравнительный анализ последовательностей и структур S-белка SARS-CoV2 и ближайших гомологов, принадлежащих роду Betacoronavirus.
2. Выполнить сравнительный анализ последовательностей и структур ACE2 различных организмов.
3. Провести статистический анализ предполагаемых регуляторных элементов, критичных для связывания S-белка SARS-CoV2 с доменом пептидазы ACE2 человека.

В результате структурного анализа обнаружена корреляция между свободным и связанным состоянием белка ACE2 и S-белка SARS-CoV2 и особенностями координации иона цинка в кармане связывания белка ACE2. Подобные молекулярные эффекты были обнаружены и описаны в других вирусных белках [4]. Это дает основание полагать о наличии согласованности в перестроении белка ACE2 человека и S-белка SARS-CoV2.

Благодарность выражается к.ф.м.н. С. И. Феранчуку за научное консультирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phylogenetic reconstruction of the initial stages of the spread of the SARS-CoV-2 virus in the Eurasian and American continents by analyzing genomic data / Yu. S. Bukin [et al.] // *Virus Research*. – 2021. – Vol. 305. – P. 198551. – DOI: 10.1016/j.virusres.2021.198551.
2. Andreini C., Arnesano F., Rosato A. The zinc proteome of SARS-CoV-2 // *Metallomics*. – 2022. – Vol. 14, № 7. – DOI: 10.1093/mtomcs/mfac047.
3. ACE2 X-Ray Structures Reveal a Large Hinge-bending Motion Important for Inhibitor Binding and Catalysis / P. Towler [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004 – Vol. 279, № 17. – P. 17996–18007.
4. Квантовая запутанность в паре ионов цинка РНК-зависимой РНК-полимеразы флавивирусов и ее роль в реакции полимеризации / У. В. Потапова [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2024. – Т. 68, № 5. – С. 365–372. – DOI: 10.29235/1561-8323-2024-68-5-365-372.