Потенциальное влияние/ Возможности связывания иммуномодулятора пептида Zp-2 с белками жизненного цикла Sars-Cov-2

**Цель:** оценить степень связывания иммуномодулятора пептида Zp-2 с белками жизненного цикла Sars-Cov-2

Раскрыть механизм противовирусного действия пептида Zp-2. На основе тестов ин силико способен ли он оказывать прямое противовирусное действие.

Обзор литературы:  
**Введение – проблематика:**

1. Продолжаются поиски антиретровирусных препаратов против вирусных инфекций, имеющих глобальное значение (кто-то писал об этом). Основными направлениями поисков идет разработка молекул, блокирующих протеазу полимеразу и т.д. Как правило для этого используются микромолекулы, полученные химическим путем. Значительно реже – пептиды. Между тем использование пептидов позволило достичь успехов в следующих направлениях.
2. Описание пептида. Где он уже применяется. Экспериментально было установлено, что обладает противовирусными свойствами. Почему именно с ним связались. Похожие молекулы, которыми воздействовали на sars-cov-2
3. Методология. До начала экспериментов на живых моделях наиболее эффективным способом оценки возможности влияния молекул на вирусные ферменты является молекулярный докинг. Описание докинга (как сильно помогает)
4. Материалы и методы (можно написать, как непросто с ПО – не для каждого и не для любых). Почему выбрала именно это ПО? Какие есть еще ПО (может купят).

**Материалы и методы  
  
Результаты**   
 **Обсуждение:**   
Аналогичные исследования, другие молекулы – сравнение, чтобы показать степень связывания на примере. Например, связь аналогичный силы была найдена для ВИЧ с чем-то и сейчас оно зарегистрировано как лекарство. Или, например, в отношении этого же белка степень связывания была такая, а его все равно используют.  
  
**Выводы:**  
1. Установлена связь к такому ферменту в такой точке

2. Связь с другим ферментом в такой точке  
3. Выявленные взаимодействия обосновываю необходимость эксперимента на живых моделях с целью подтверждения

4. Пептид является не только иммуномодулирующим, но и кандидаты в противовирусные препараты прямого действия

# Введение

*Продолжаются поиски антиретровирусных препаратов против вирусных инфекций, имеющих глобальное значение (кто-то писал об этом). Основными направлениями поисков идет разработка молекул, блокирующих протеазу полимеразу и т.д. Как правило для этого используются микромолекулы, полученные химическим путем. Значительно реже – пептиды. Между тем использование пептидов позволило достичь успехов в следующих направлениях.*

Среди множества угроз инфекционным заболеваниям, с которыми люди сталкиваются со стороны бактерий, прионов, паразитов, простейших, грибков, эктопаразитов и вирусов, именно вирусные инфекции, возможно, представляют самую большую пандемическую угрозу в современную эпоху. Скорость репликации и трансмиссивность вирусов являются двумя основными факторами, лежащими в основе этой угрозы. Однако, по крайней мере, один дополнительный фактор играет существенную роль: отсутствие эффективных противовирусных средств для большинства агентов [2].

Стратегиями борьбы с вирусными заболеваниями являются профилактика (вакцины) и лечение (противовирусные препараты и антитела).  
  
Однако разработка эффективной противовирусной терапии SARS-CoV-2 остается критически важной для тех, кто ожидает вакцинации, а также для миллионов людей с ослабленным иммунитетом, которые вряд ли будут устойчиво реагировать на вакцинацию. Более того, продолжающееся появление и распространение вариантов иммунной защиты означает, что даже у иммунокомпетентных людей, вероятно, частота неудачной вакцинации будет выше, чем наблюдалось в клинических испытаниях, проведенных ранее во время пандемии (7-10). Наконец, противовирусная терапия, нацеленная на консервативные вирусные белки, вероятно, будет эффективной против будущих пандемических коронавирусов. Между тем

противовирусная терапия оказала незначительное влияние на клинические исходы COVID-19 у большинства пациентов во всем мире.

соединения, которые ингибируют ферменты SARS-CoV-2, включая его полимеразу и основную протеазу (Mpro); (ii) соединения, которые ингибируют проникновение вируса, включая MABS; (iii) интерфероны (IFN); и (iv) препараты повторного назначения, которые ингибируют процессы в организме, необходимые для репликации SARS-CoV-2.[4]

какие препараты применяют чаще всего – их природа

Возможно методические рекомендации

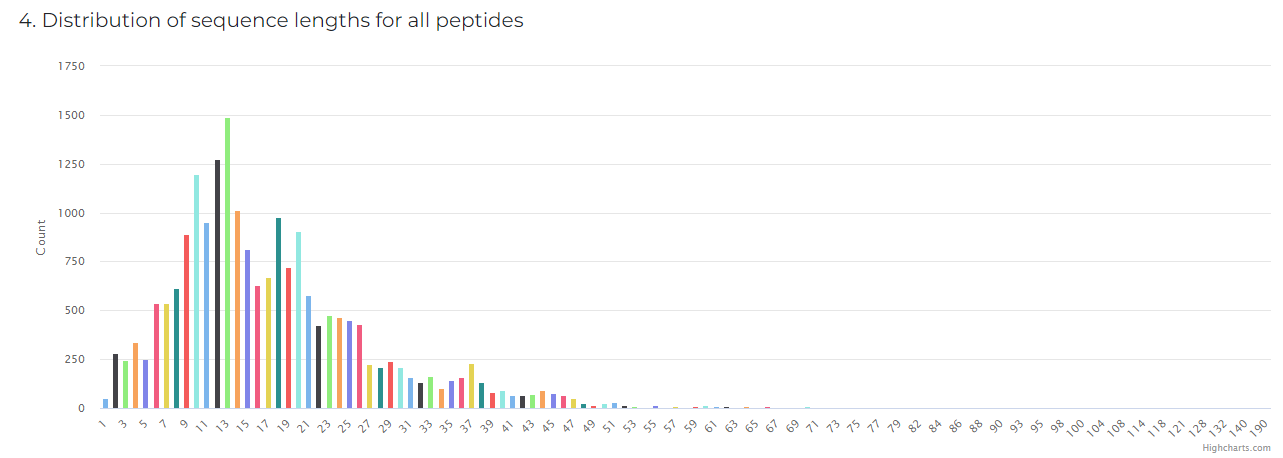
В статье почему пептиды крутые – сильное слияние с ковид и предотвращение заболевания на ранних стадиях (https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/cmr.00109-21#F4)  
  
противовирусные пептиды (АВП), действуют либо непосредственно на вирус, либо через хозяина. Было показано, что AVP нацелены на этапы жизненного цикла вируса, особенно прикрепление, проникновение и слияние. Исследователи изучают синтез новых AVP и их противовирусную активность, а также основные механизмы, с помощью которых эти пептиды и модифицированные версии (пептидомиметики) оказывают свое противовирусное действие против вируса денге [4]. Пептиды являются подходящими противовирусными препаратами, поскольку они небольшие, высокоактивные, специфичные, эффективны в наномолярном диапазоне, легко синтезируются и могут легко разлагаться организмом Сродствоксвязыванию с пептидазами, что снижает вероятность накопления и долгосрочных побочных эффектов. Из-за значительных преимуществ, связанных с пептидами, исследователи направили свое внимание на идентификацию пептидов, нацеленных на вирусные белки. Кроме того, в исследованиях сообщалось о передовых методах подтверждения действия пептидов на их соответствующие мишени([5])[5].

Среди пептидов есть сильно короткие, средние, очень длинные и антитела

Пептиды средние легко производить? Они более специфичны чем короткие?

Статиститка по кол-ву ативирусных пептидов:  
https://aps.unmc.edu/  
<https://dbaasp.org/home>

Activity statistics of 3768 AMPs in the APD:  
Antiviral Peptides: 207 5.49%  
Enzyme/protease inhibitory peptides: 33 0.88%

12 АК содержит 1273 пептида из 20876 – статистика по все пептидам 

1. Поиск антивирусных препаратов (*Продолжаются поиски антиретровирусных препаратов против вирусных инфекций, имеющих глобальное значение)*

[1]

Вирусные эпидемии и пандемические заболевания исторически угрожали человечеству и оказали значительное воздействие на человеческое общество [1]. Вирусы, за которыми следуют некоторые бактерии и простейшие, классифицируются как ключевые патогены, вызывающие болезни человека, с 1973 года [2]. Вирусы известны серьезными инфекционными заболеваниями, которые они вызывают, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С (HBV и HCV), коронавирусы, включая ближневосточный респираторный синдром (MERS) и крайне острый респираторный синдром (SARS), грипп (сезонный), оспу, вирусную геморрагическую лихорадку (Эбола), лихорадку денге и вирус чикунгунья [3,4]. Новые виды вирусов человека все еще обнаруживаются со скоростью три-четыре в год, и более двух третей всех новых патогенов человека являются вирусами. Недавно выявленное заболевание, вызванное коронавирусом (COVID-19), было объявлено пандемией в 2020 году и серьезно затронуло население мира, приведя к более чем 216 074 000 случаев инфицирования и 4 496 998 смертям до 27 августа 2021 года с заметной тенденцией к росту [6]. Вирусы, особенно быстро мутирующие, представляют большую пандемическую угрозу для здоровья человека, особенно из-за ограниченного количества вакцин и противовирусных препаратов.

Однако с 1960-х годов было разработано множество противовирусных препаратов, которые помогли миру сосуществовать с различными вирусными инфекциями [7].

Хотя вакцинации были очень эффективны в борьбе со многими вирусными заболеваниями, некоторые инфекции, вероятно, можно вылечить только с помощью противовирусной химиотерапии. Противовирусные препараты могли бы обеспечить наилучшую стратегию защиты от вирусной вспышки, представляющей постоянную угрозу. Несмотря на свою пользу, противовирусная химиотерапия имеет некоторые ограничения, а именно: узкий противовирусный спектр, неэффективность против дремлющего вируса и эволюцию лекарственно устойчивых мутантов [7,17].

Много исследований было посвящено борьбе с пандемической угрозой вирусов, которые могут оказывать разрушительное воздействие на людей, растения и животных. Вирусы вызвали самые смертоносные и ужасающие заболевания, которые когда-либо видел мир. Самым последним примером этого является продолжающаяся пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). В связи с быстрым развитием новых устойчивых вирусных штаммов существует необходимость в выявлении противовирусных препаратов, которые воздействуют на эти штаммы с большей эффективностью и меньшей токсичностью.

[1]

[3]

Вирусы являются возбудителямиприменим к нескольким эпидемическим смертельным заболеваниям, таким как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов В и С (HBV и HCV соответственно), коронавирусы (ближневосточная респираторная инфекцияинфекционный синдром, MERS; тяжелый острый респираторный синдром, SARS), грипп (сезонный, пандемический), оспа, вирусные геморрагические лихорадки (Эбола), денге и чикунгунья и др. Каждое из этих заболеваний оказало глобальное социальное и экономическое воздействие, связанное с неожиданными заболеваниями и смертями, а также с нарушением повседневной жизнедеятельности. Недавнее появление новых пандемий, таких как грипп H1N1, вирус Эбола, Зика и т.д., Также представляет серьезную угрозу общественному здравоохранению [1], [2]. Все эти появляющиеся вирусы обладают более или менее РНК геномов и, как следствие, способны стремительных мутаций и резистентности к клинически доступен противовирусные препараты. Таким образом, угроза сопротивления создает серьезные проблемы в ведении этих вирусных инфекций [3].

Однако, в области противовирусных лекарств наблюдается устойчивый поток захватывающих событий с момента появления нуклеозидные аналоги ацикловир в 1960 году [4]. Впоследствии FDA одобрило более 60 противовирусных препаратов различных химических классов, главным образом для лечения ВИЧ, герпеса Вирусы гепатита В и С, гриппа А и В и многие молекулы все еще находятся на различных стадиях клинических испытаний. Несмотря на эти успехи в разработке противовирусных средств в последние годы, по-прежнему существует настоятельная необходимость более современные препараты, действующие через другой механизм для борьбы с этой проблемой вирусных сопротивление, так как вирусы постоянно развиваются и чул. разрабатывают новые способы, чтобы уклониться от наркотиков [5]. Более того, все это затрудняет поиск противовирусной терапии, поскольку трудно идентифицировать уникальные биохимические особенности вирусов, которые могут быть пригодны для селективной атаки без нанесения вреда клеткам-хозяевам [6].

[3]

* Мало эффективных противовирусных?
* Провести сравнение антибиотиков и противовирусных (база данных лекарств) – можно лишь по пептидам
* Для возбудителей большинства вирусных инфекций отсутствуют противовирусные препараты прямого действия, применяются интерфероны. А те, которые есть, очень сильные побочки (тератогенность)
* Идти от хороших моментов нашего (нет побочек)
* Существующие препараты от ковида плохие (побочки)

1. Лечение COVID-19: механизм действия антивирусных препаратов и почему такой выбрана (*Основными направлениями поисков идет разработка молекул, блокирующих протеазу полимеразу и т.д.)*
2. Химическая природа действия антивирусных препаратов и почему такая выбрана (*Как правило для этого используются микромолекулы, полученные химическим путем. Значительно реже – пептиды)*
3. Антивирусные пептиды – успех (*Между тем использование пептидов позволило достичь успехов в следующих направлениях)*

Список литературы

1. Abookleesh, F. L. Potential Antiviral Action of Alkaloids / F.L. Abookleesh, B.S. Al-Anzi, A. Ullah – Text : direct // Molecules. 2022. Vol. 27. № 3. – P. 903.

2. Adalja, A. Broad-Spectrum Antiviral Agents: A Crucial Pandemic Tool / A. Adalja, T. Inglesby – Текст : непосредственный. // Expert Review of Anti-infective Therapy. 2019. Т. 17. Broad-Spectrum Antiviral Agents. № 7. – С. 467-470.

3. Hassan, Mohd. Z. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2016. Т. 123. – С. 236-255.

4. Tao, K. SARS-CoV-2 Antiviral Therapy // Clinical Microbiology Reviews. 2021. Т. 34. № 4. – С. e00109-21.

5. Urmi, U. L. A review of the antiviral activity of cationic antimicrobial peptides // Peptides. 2023. Т. 166. – С. 171024.