

ЧАСТЬ АНТИКОВИДНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ МЕХАНИКИ КОНТАКТНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОРОНАВИРУСА С ОБОЛОЧКОЙ КЛЕТКИ

© 2023 г. Н.А. Кольцова

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: nattan21@rambler.ru

Поступила в редакцию 29.01.2022 г.

После доработки 28.02.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

Рассматривается теоретическая модель механических закономерностей образования деформации мембраны при проникновении коронавируса в клетку. Упругие и гибкие шипы коронавируса, имеющие белковую структуру, прикрепляются к рецепторам оболочки клетки – мишени ACE2. С помощью фермента TMPRSS2 запускается механизм слияния вирусной и клеточной мембран с образованием поры слияния, через которую происходит раскрытие капсида оболочки коронавируса и проникновение вирусной РНК внутрь клетки. На основе закономерностей механики контактного взаимодействия и теории упругости определяется критическая величина радиуса клетки, при которой произойдет образование поры слияния и локальное повреждение оболочки клетки. Проведенные расчеты показывают, что чем меньше размер клетки, тем меньше вероятность механического повреждения клетки при воздействии коронавируса. Одним из способов уменьшения размеров клеток является уменьшение количества внутриклеточной жидкости за счет применения лекарственных средств – диуретиков. Величина критического радиуса клетки обратно пропорциональна величине силы прижима в момент прикрепления коронавируса к клеточной мембране. Необходимы дальнейшие исследования зависимости силы прижима от геометрической формы и размеров шиповидного отростка для различных штаммов коронавируса. Если возникший новый штамм будет действовать на клеточную мембрану с меньшей силой прижима, тяжесть заболевания снизится. Требуется проверка выводов теоретического исследования экспериментальными методами.

Ключевые слова: коронавирус, липидная оболочка клетки, механика контактного взаимодействия, жидкий кристалл, теория упругости.

DOI: 10.31857/S0006302923020217, EDN: CDMZDC

С начала пандемии в средствах массовой информации были представлены многочисленные фотографии коронавируса, полученные с помощью электронного микроскопа. На этих фотографиях можно видеть, что на округлой поверхности коронавируса плотно располагаются шиповидные отростки. Шиповидный отросток имеет ножку, которая крепится к круглой части коронавируса. На конце шиповидного отростка находится тело с бугристой поверхностью. Размер коронавируса составляет 100–120 нм. Вирион коронавируса состоит из нуклеокапсида, мембраны, оболочки и шипа (S), которые являются структурными белками. Белок S зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S1 связывает коронавирус с клеткой-мишенью, а субъединица S2 закрепляет белок S на мембране. Итоги исследований взаимодействия

коронавируса с клеткой были отражены во многих работах (см., например, обзоры [1, 2]).

Белковые шипы коронавируса SARS-CoV-2 чрезвычайно гибки и упруги в отличие от более жестких и ригидных шипов других коронавируса, например, гриппа. В верхней части белка имеется петля, являющаяся рецептор-связывающим доменом (RBP), не покрытая молекулами гликанов (полисахаридов). Его функция – прикрепиться к рецептору ACE2, который находится на поверхности большинства клеток слизистой горла и легких человека. После того, как коронавирусные шипы прикрепятся к рецептору ACE2, прочие белки, имеющиеся на поверхности человеческой клетки, запускают процесс, который приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран. Коронавирус SARS-CoV-2 эффективно использует фермент TMPRSS2, обнаруженный в больших

количествах на внешней оболочке респираторных клеток. На начальном этапе TMPRSS2 разрезает сайт, участок молекулы белка, на субъединице S2 шиповидного отростка коронавируса. Через этот разрез ряд гидрофобных аминокислот проникает в ближайшую мембрану клетки-хозяина. Затем удлинённый шип складывается словно застежка-молния, заставляя мембраны вируса и клетки сливаться.

Слияние между вирусной и клеточной мембранами образует пору слияния, через которую вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки-хозяина для снятия оболочки и репликации. Другие коронавирусы, например, гриппа или атипичной пневмонии, вторгаются в клетку с помощью эндосомы, при этом никакие поры не образуются. Очевидно, что способность коронавируса проникнуть внутрь клетки зависит от свойств мембраны, а именно, от ее упругости. Чем сложнее вирусным белкам будет деформировать клеточную мембрану и дать возможность образованию поры слияния, тем меньше вероятность того, что вирус сможет проникнуть в клетку.

Согласно жидкостно-мозаичной модели структуры мембраны, предложенной в работе [3], биологическая мембрана представляет собой два параллельных слоя липидов. В мембрану вкраплены различные мембранные белки. Некоторые из них находятся на внешней или на внутренней поверхности липидной части мембраны; другие пронизывают всю толщу мембраны насквозь. При физиологических температурах мембраны находятся в жидкокристаллическом состоянии и проявляют свойства упругости только вдоль оси z , перпендикулярной двум слоям липидных молекул, образующих поверхность оболочки. Если сила действует вдоль слоев, то в этом направлении закон упругости не работает, и тело ведет себя как вязкая жидкость. Тела с вышеописанными свойствами называются смектическими. В смектиках все длинные оси молекул перпендикулярны поверхности слоя. Толщина каждого слоя равна длине одной липидной молекулы. Если воздействовать силой вдоль оси z , то расстояние между плоскостями изменится и произойдет искривление слоев. При этом, как и в твердом теле, возникнут упругие силы, стремящиеся вернуть тело в прежнее состояние. Толщина клеточной мембраны составляет 7–12 нм.

Авторы работ [4, 5], применявшие методы нанотрибологии для определения нормальных сил при внедрении кантилевера (механического зонда) в образец, получили результат, что для полимеров и биологических тканей жесткость такой системы можно заменить эквивалентной работой пружины, для которой применим закон Гука.

В работе рассматривается теоретическая модель механических закономерностей образования поры слияния при проникновении коронавируса в клетку.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИЛЫ ПРИЖИМА В МОМЕНТ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ШИПОВИДНОГО ОТРОСТКА К ОБОЛОЧКЕ КЛЕТКИ

Авторы работы [6] разработали теоретическую модель, которая предсказывает энергетические затраты, требующиеся для проникновения вирусных белков внутрь клетки-мишени. Оказалось, что на процесс слияния мембран влияют несколько ключевых факторов. Во-первых, это геометрические параметры белков слияния. Очевидно, что от их пространственной укладки зависит то, как они будут работать с мембраной. Кислотность среды – это второй фактор. Наконец, третий главный фактор – это так называемые «рафты» (от англ. raft – плот). Как известно, липидная мембрана в норме пребывает в полужидком состоянии, в ней, как в липидном море, плавают крупные молекулы и молекулярные комплексы. Рафты представляют собой как раз такие жесткие молекулярные плоты или островки, относительно свободно перемещающиеся по полужидкой клеточной мембране. Они взаимодействуют с вирусными белками и играют решающую роль в том, как пойдет процесс слияния. Если в том месте, где вирусные белки слияния атакуют клеточную мембрану, оказывается рафт, то вирусу проникнуть в клетку будет значительно легче.

Сравним размеры клетки и коронавируса. Размер клетки – это единицы микрометров, размер оконечности шиповидного отростка коронавируса – в 1000 раз меньше, единицы нанометров. При этом в области контакта имеется высокая концентрация силовых напряжений, которые слабо зависят от конфигурации тел вдали от области контакта [7]. Данное механическое взаимодействие по форме можно схематически заменить взаимодействием оконечности коронавируса с жестким рафтом. Задачи контактного взаимодействия различных по форме тел по определению нормальной силы прижима были решены автором работы [8].

Рассмотрим случай воздействия коронавируса, имеющего оконечность шиповидного отростка круглой формы. Схема нормального контакта системы «коронавирус – оболочка клетки» во время присоединения к рецепторам мембраны представлена на рис. 1. Определим силу прижима, возникающую при сжатии структурного белка шиповидного отростка коронавируса во время присоединения к мембране клетки. Из теории упругости известно, что результирующая сила может быть представлена в виде суммы сил, дей-

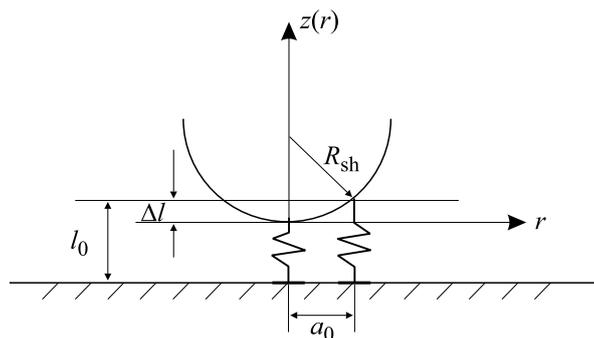


Рис. 1. Схема взаимодействия коронавируса, имеющего округлую оконечность шиповидного отростка, с поверхностью оболочки клетки

ствующих на каждый элемент поверхности контакта, т.е. в виде некоторого интеграла по этой поверхности. Поэтому необходимо определить силу прижима на каждом элементе области контакта, а затем просуммировать по площади контакта.

Заменим упругое взаимодействие каждой точки контакта пружиной. Длина пружин, находящихся в контакте с поверхностью, определяется из геометрических соотношений, как

$$l(r) = l_0 - \Delta l + r^2/2 \cdot R_{sh}, \quad (1)$$

где l_0 — длина недеформируемой пружины, м; Δl — величина максимальной деформации пружи-

ны, м; R_{sh} — радиус округлой оконечности шиповидного отростка, м.

Определим радиус области контакта a_0 из граничного условия на краю области контакта:

$$l_0 - \Delta l + a_0^2/2 \cdot R_{sh} = l_0. \quad (2)$$

Отсюда для радиуса области контакта находим:

$$a_0 = \sqrt{2 \cdot \Delta l \cdot R_{sh}}. \quad (3)$$

В соответствии с законом Гука для полной силы прижима $|\bar{P}|$ (в ньютонах) находим

$$|\bar{P}| = \frac{k}{A_0} \cdot \int_0^{a_0} \left(\frac{r^2}{2R_{sh}} - \Delta l \right) \cdot 2\pi r dr = \frac{\pi k R_{sh} \Delta l^2}{A_0} = \frac{\pi E R_{sh} \Delta l^2}{l_0}, \quad (4)$$

где A_0 — круговая площадь области контакта, м²; k — коэффициент жесткости структурного белка шиповидного отростка, Н/м, E — модуль Юнга структурного белка шиповидного отростка, Па, Н/м².

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО МЕХАНИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ ПРОЧНОСТИ МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОРОНАВИРУСА

С учетом масштабных отношений сила прижима \bar{P} для клетки является точечной сосредоточенной силой. Эта сила направлена перпендикулярно к поверхности оболочки. В этом направлении жидкокристаллическая мембрана клетки ведет себя как твердое тело. Задача определения энергии деформации при взаимодействии точечной сосредоточенной силы с мембраной была ре-

шена Л. Ландау и Е. Лифшицем [9], а также Л.В. Погореловым [10].

При воздействии сосредоточенной силы на оболочку могут реализоваться два варианта. В первом варианте сосредоточенная сила производит небольшой изгиб в области вокруг точки приложения силы (схема такого воздействия изображена на рис. 2); во втором — при воздействии поперечной силы в оболочке могут возникнуть выпучивания, меняющие ее форму (схема области выпучивания изображена на рис. 3).

1. Рассмотрим вариант образования изгиба в области вокруг точки приложения поперечной сосредоточенной силы (рис. 2). Даже при слабом изгибе имеет место сила растяжения. Приближаясь к точке приложения сосредоточенной силы, энергия изгиба растет, а энергия растяжения падает. При определении деформации вблизи точки приложения сосредоточенной силы необходимо учитывать обе эти энергии. Примем порядок величины области деформации за d_1 (м), тогда пло-

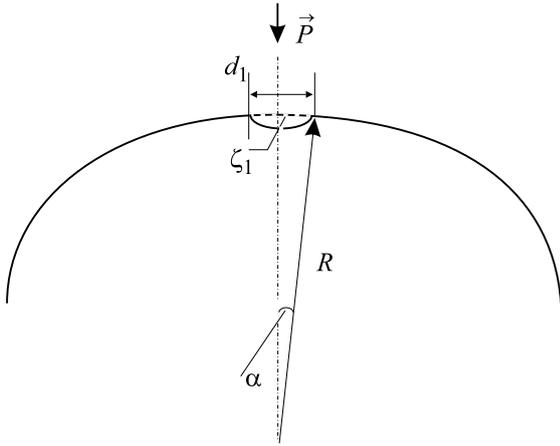


Рис. 2. Схема влияния точечной сосредоточенной силы \vec{P} на оболочку (1-й вариант).

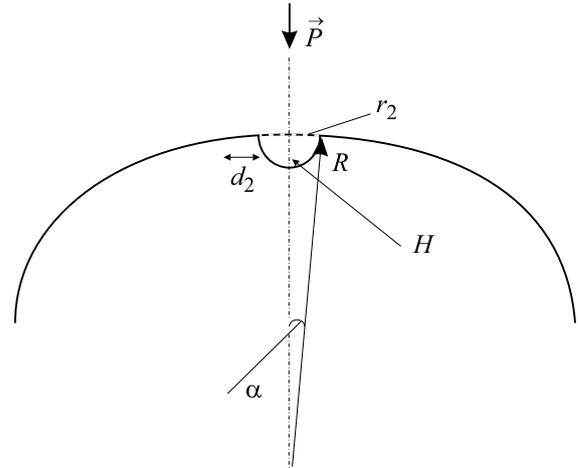


Рис. 3. Схема влияния точечной сосредоточенной силы \vec{P} на оболочку (2-й вариант).

щадь этой области имеет порядок $\sim d_1^2$. Тензор деформации будет порядка ζ_1/R , где ζ_1 – величина деформации в м, R – радиус оболочки клетки в м. Проведя расчеты, основанные на теории упругости, авторы работ [8, 9] получили следующие зависимости:

– для полной энергии силы растяжения

$$En_{1st} \sim E_1 h (\zeta_1/R)^2 d_1^2 \text{ (Дж)}, \quad (5)$$

– для полной энергии изгиба

$$En_{1bend} \sim E_1 h^3 \zeta_1^2 / R^4 \text{ (Дж)}, \quad (6)$$

где E_1 – модуль упругости Юнга смектической оболочки клетки (Па, Н/м²), h – толщина оболочки клетки (м);

– для полной энергии деформации

$$En_{1tot} \sim E_1 h^2 \zeta_1^2 / R \text{ (Дж)}. \quad (7)$$

Величина области деформации определяется из условия минимума En_{1tot} и равна d_1 (м):

$$d_1 \sim \sqrt{hR}. \quad (8)$$

Варьируя En_{1tot} по ζ_1 и приравнявая величине работы силы прижима \vec{P} , найдем величину прогиба ζ_1 :

$$\zeta_1 \sim |\vec{P}| \cdot R / E_1 \cdot h^2. \quad (9)$$

2. При образовании области выпучивания, являющейся шаровым сегментом (рис. 3) основная часть упругой энергии сконцентрирована вблизи края области выпучивания. В этой области изгиб оболочки сравнительно велик. Предполагаем, что размер области выпучивания r_2 (м), причем $r_2 \ll R$. Обозначим ширину полосы области изгиба d_2 (м), площадь полосы изгиба $\sim r_2 d_2$ (м²). В

этой области основные энергии – это энергия изгиба вдоль меридиана и энергия растяжения вдоль параллели. Обозначим через ζ_2 (м) смещение точек оболочки в полосе изгиба.

В результате проведенных расчетов [9, 10] были получены следующие зависимости для области полосы изгиба:

– для полной энергии силы растяжения

$$En_{2st} \sim E_1 h d_2^3 \cdot r_2^3 / R^4 \text{ (Дж)}; \quad (10)$$

– для полной энергии изгиба

$$En_{2bend} \sim E_1 h^3 \cdot r_2^3 / R^2 \cdot d_2, \text{ (Дж)}; \quad (11)$$

– для полной энергии деформации

$$En_{2tot} \sim E_1 r_2^3 (h/R)^{5/2} / R = \text{const} \cdot E_1 h^{5/2} \cdot H^{3/2} / R \text{ (Дж)}, \quad (12)$$

где H – глубина прогиба (м);

– постоянная $const$ равна

$$\text{const} = 1.2 \cdot (1 - \sigma^2)^{-3/4}, \quad (13)$$

где σ – коэффициент Пуассона.

Величина области деформации определяется из условия минимума En_{2tot} и равна d_2 (м):

$$d_2^2 \sim \sqrt{hR}. \quad (14)$$

Зависимость между глубиной прогиба H и величиной приложенной сосредоточенной силы $|\vec{P}|$ получится приравнянием $|\vec{P}|$ к производной от полной энергии En_{2tot} по H и равна

$$H \sim |\vec{P}|^2 \cdot R^2 / E_1 \cdot h^5. \quad (15)$$

Зависимость между глубиной прогиба H и радиусом оболочки R имеет нелинейный характер. Для оболочки клетки, являющейся жидким кристаллом, ситуация с образованием области выпучивания невозможна. В этом случае смектик должен претерпевать двойной изгиб – внутри области выпучивания в виде прогиба и в полосе области вторичного изгиба. При изгибе жидкого кристалла внутренние слои скашиваются, и этот перекокс должен компенсироваться иным перекоком в другом месте. При возникновении двойного перекокса и отсутствия свободных краевых условий для компенсации, так как граница оболочки замкнута, произойдет расхождение слоев, позволяющее образовать пору слияния. Определить величину радиуса клетки R_{break} , при которой произойдет образование поры слияния, можно приравниванием величин прогиба первого ζ_1 (формула (9)) и второго H (формула (15)) вариантов. В результате получим

$$R_{\text{break}} \sim E_1 h^3 / |\bar{P}|. \quad (16)$$

Полученная зависимость определяет локальный критерий прочности клетки, заключающийся в том, что, если радиус клетки будет больше, чем величина R_{break} , то произойдет образование поры слияния, позволяющей полное открытие капсида оболочки коронавируса и проникновение генетического материала внутрь клетки.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основе вышеизложенных формул рассчитаем приблизительную величину R_{break} (формула (16)), при которой возникает образование поры слияния. Данные расчеты необходимы для определения качественной картины механического взаимодействия коронавируса с оболочкой клетки.

Необходимо отметить, что в формуле (16) присутствует отношение E_1/E при подстановке величины силы прижима. В литературе имеются противоречивые данные о величине модуля Юнга для мембран эритроцитов: от 1.4–1.7 кПа до 11.7 кПа [11, 12]. Вероятно, имеет место нелинейный характер зависимости модуля Юнга от параметров системы. Для структурного белка шиповидного отростка данных по величине модуля Юнга нет. Известно, что белок допускает максимальную деформацию в размере одного ангстрема. Для жидкокристаллической оболочки мембраны клетки максимальная величина деформации Δl не может превышать величины $0.01h/2$, где $h/2$ – это величина шага решетки жидкого кристалла, равная длине одной молекулы или половине величины толщины оболочки. Получается, что порядок максимальной величины деформации структурного белка шиповидного отростка

коронавируса и мембраны клетки примерно один и тот же. Допустим, что отношение E_1/E равно единице. Будем считать, что данное допущение правомерно для качественной картины механического взаимодействия коронавируса с оболочкой клетки.

Определим величину силы прижим $|\bar{P}|$ по формуле (4) и подставим в формулу (16), приняв отношение R_{sh}/l_0 равным единице. Получим, что порядок величины $R_{\text{break}} \approx 100 \cdot 10^{-6}$ м. Соответственно порядок величины диаметра клетки, при которой возникает пора слияния, будет приблизительно равен 200 мкм.

При заболевании коронавирусом основное поражение возникает в легочной ткани. Известно, что диаметр альвеол увеличивается в зависимости от возраста: у новорожденных он составляет 150 мкм, у взрослых – 280 мкм, у пожилых людей – 300–350 мкм. Факт тяжелого течения заболевания у пожилых людей, вероятно, связан с большим размером их клеток легочной ткани по сравнению с размером клеток других возрастных групп. Произведенные расчеты показывают, что чем меньше будет размер клетки, тем меньше вероятность образования поры слияния и соответственно повреждения клетки при воздействии коронавируса. Одним из путей уменьшения величины размера клетки является уменьшение количества внутриклеточной жидкости. На начальном этапе заболевания применение препаратов-диуретиков может быть эффективной терапией, предотвращающей патологическое повреждение легочной ткани.

В дальнейшем необходимо провести исследования влияния формы оконечности шиповидного отростка на величину силы прижима $|\bar{P}|$. Различные мутации коронавируса имеют характерные формы шиповидного отростка. Например, определим величину R_{break} в случае, если форма шиповидного отростка коронавируса представляет собой цилиндрический стержень. Силу прижима в этом случае можно определить методом, который применяли для определения силы прижима в случае округлой формы оконечности отростка (формула 4). В случае действия цилиндрического стержня на оболочку клетки сила прижима может быть вычислена по формуле $|\bar{P}| = E \cdot A_0 \cdot \frac{\Delta l}{l_0}$, где A_0 – площадь области контакта в форме круга (м^2); l_0 – высота цилиндра, длина недеформируемой пружины (м); Δl – величина максимальной деформации пружины (м); E – модуль Юнга структурного белка шиповидного отростка (Па , н/м^2). Допустим, что $l_0/h = 1$. Радиус основания положим равным 0.2 нм. Тогда порядок величины R_{break} будет приблизительно равен

1000 мкм. В этом случае штамм коронавируса механически не сможет образовать пору слияния и локально повредить оболочку клетки. При возникновении новых штаммов, у которых шиповидный отросток будет воздействовать на оболочку клетки с меньшей величиной силы прижима, тяжесть течения заболевания будет снижаться.

Локальные повреждения оболочки клетки активизируют свертывающую систему крови, при этом повышается количество тромбоцитов для «ликвидации» такого повреждения. Одновременно с этим повышается риск тромбозов. Если повреждение имеет малые размеры, то возможно самовосстановление мембраны клетки. Представим, что в мембране возникло отверстие радиусом r_{hole} . Образование в мембране отверстия приводит к увеличению площади поверхности по периметру отверстия на величину $2\pi r_{\text{hole}} h$, где h – толщина оболочки. Соответственно пропорционально увеличивается энергия поверхностного натяжения. С другой стороны, появление отверстия влечет потерю площади внутренней и внешней сторон поверхности оболочки на величину $2\pi r_{\text{hole}}^2$, что приводит к потере энергии поверхностного натяжения. Если разница в энергиях складывается в пользу последней, то образовавшееся отверстие самовосстанавливается за счет перехода молекул липидов из нижнего, более плотно «упакованного» слоя мембраны в верхний слой с использованием кромки отверстия. С ростом радиуса r_{hole} отверстие достигает критического размера, равного толщине мембраны h , при превышении которого произойдет локальное повреждение мембраны. Такое повреждение мембраны коронавирусом наиболее вероятно при больших размерах клетки. Данное упругое свойство коронавируса может быть использовано при антираковой терапии, так как при аноксии раковой клетки происходит ее набухание [13] и, соответственно, значительное увеличение размеров.

ВЫВОДЫ

1. Упругие и гибкие шипы коронавируса, имеющие белковую структуру, прикрепляются к рецепторам оболочки клетки-мишени ACE2. С помощью фермента TMPRSS2 запускается механизм слияния вирусной и клеточной мембран с образованием поры слияния, через которую происходит раскрытие капсида оболочки коронавируса и проникновение вирусной РНК внутрь клетки. В работе рассматривается теоретическая модель механических закономерностей образования поры слияния при проникновении коронавируса в клетку.

2. На основе закономерностей механики контактного взаимодействия и теории упругости определяется критическая величина радиуса клетки, при которой произойдет образование поры слияния и локальное повреждение оболочки клетки.

3. Произведенные расчеты показывают, что, чем меньше будет размер клетки, тем меньше вероятность локального повреждения клетки при воздействии коронавируса. Уменьшить величину размера клетки можно уменьшением количества внутриклеточной жидкости. На начальном этапе заболевания применение препаратов-диуретиков может быть эффективной терапией, предотвращающей патологическое повреждение клеток.

4. Так как критическая величина радиуса клетки обратно пропорционально зависит от силы прижима в момент прикрепления коронавируса к оболочке, необходимы дальнейшие исследования зависимости геометрической формы и размеров оконечности шиповидного отростка различных видов штаммов коронавируса на силу прижима. При возникновении штамма, у которого шиповидный отросток будет воздействовать на оболочку клетки с меньшей величиной силы прижима, тяжесть течения заболевания будет снижаться.

5. Необходима проверка выводов теоретического исследования экспериментальными методами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Scudellari, Nature, **595**, 640 (2021).
2. C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, and H. Choe, Nature Rev. Mol. Cell Biol., **23**, 3 (2022).
3. G. L. Nicolson, Biochim. Biophys. Acta, **1838**, 1451 (2014).
4. K. Yamanaka, H. Oigiso, and O. Kolosov, Appl. Phys. Lett., **64**, 178 (1994).
5. R. W. Carpick and M. Salineron, Chem. Rev., **97** (4), 1163 (1997).
6. R. J. Molotkovsky, V. V. Alexandrova, N. R. Galimzyanov, et al., Int. J. Mol. Sci., **9** (5), 1483 (2018).
7. К. Джонсон, *Механика контактного взаимодействия* (Мир, М., 1989).

8. В. Л. Попов, *Механика контактного взаимодействия и физика трения. От нанотрибологии до динамики землетрясений* (Физматлит, М., 2013).
9. Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшиц, *Теория упругости* (Наука, М., 1987).
10. Л. В. Погорелов. *Теория оболочек при закритических деформациях* (Наука, М., 1965).
11. Т. В. Абакумова, Д. Р. Арсланова, Т. С. Барышева и др., *Лазерная медицина*, **15** (2), 107 (2011).
12. B. Vilen, *Environ. Sci. Technol.*, **41**, 5149 (2007).

Part of Anti-COVID Therapy Based on a Theoretical Model Describing Mechanics of Contact Interaction between Coronavirus and Cell Membrane

N.A. Koltcova

Saint-Petersburg, Russia

This article proposes a theoretical model of mechanical feedback in pattern formation on deforming a membrane when coronavirus enters a cell. Coronavirus stiff and flexible spike proteins attach to ACE2 receptors on the cell membrane of the target cell. TMPRSS2 triggers the fusion of the viral and cell membranes with the formation of a fusion pore leading to opening of a capsid surrounded by the coronavirus envelope and viral RNA release into the cell. Based on mechanical feedback analysis of contact interaction and elastic shell theory, a critical value of cell radius, at which a fusion pore is formed and membrane damage occurs locally, is determined. The results revealed that the smaller the cell size, the less likely that the cell will be damaged mechanically when exposed to the virus. One of the ways to reduce the cell size is to decrease intracellular fluid volume through the use of medicines - diuretics. The critical value of cell radius is inversely proportional to the value of binding energy at the time of attachment of the coronavirus to the cell membrane. Further research is required to improve our knowledge of the dependency of binding energy on the shape and sizes of spikelike bumps for various types of coronavirus strains. It may be predicted that when a new coronavirus strain will emerge, it may produce lower binding energy to cell surface and the severity of the disease may decrease. It is necessary to verify the conclusions of the theoretical study by experimental methods.

Keywords: coronavirus, lipid shell of the cell, mechanics of contact interaction, liquid crystal, elastic shell theory