

# КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ КОМПЛЕКСУ МЕТИЛ-6- (КАРБАМОТІОЛАМІНО)ГЕКСАНОАТ З ОСНОВНОЮ ПРОТЕАЗОЮ КОРОНАВІРУСУ

Сметюх М.П.<sup>1</sup>, Соловйов С.О.<sup>1,2</sup>, Василенко В.<sup>3</sup>, Сидоренко М.<sup>3</sup>, Міцкевічюс С.<sup>3</sup>, Трохименко О.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>КШ ім. Ігоря Сікорського, [msemiuh@gmail.com](mailto:msemiuh@gmail.com)

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

<sup>3</sup> Університет Вітовта Великого, Каунас, Литва

**Вступ.** Розуміння біологічних властивостей збудника SARS-CoV-2 має сьогодні важливе значення для розробки ефективних етіотропних препаратів і вакцин проти коронавірусної інфекції COVID-19. Відомо що, одним з ключових факторів, що впливають на вірулентність збудника, є 3С-подібна протеїназа (3CLpro), яка є основною протеазою вірусу та відіграє важливу роль в репродукції вірусу [1]. Попередні дослідження показали, що основна протеаза вірусу розщеплює велику репліказу поліпротеїну pp1a і pp1ab для отримання неструктурних білків для транскрипції та реплікації вірусу [2, 3]. Амінокислотні залишки His41, Met49, Tyr54, Phe140, Leu141, Asn142, Cys145, His163, Met165, Glu166, Leu167, Phe185, Asn187, Arg188 і Gln192 складають активний центр 3CLpro [4]. При чому Cys145 є ключовим залишком в активному центрі 3CLpro, що робить цей залишок привабливою мішенню для ковалентного зв'язування ковалентних інгібіторів [5]. Очевидно, що можливий антагоніст 3CLpro буде високоспецифічним до SARS-CoV-2 і матиме мінімальні побічні ефекти, оскільки 3CLpro не має гомології з іншими протеазами людини [6, 7]. Завдяки суттєвій ролі 3CLpro у транскрипції та реплікації вірусного геному та міцному збереженні залишків зв'язувальної кишені, він вважається ідеальною мішенню для дії ліків на SARS-CoV-2 та інших коронавірусів

Комп'ютерне моделювання молекулярних взаємодій є потужним інструментом для розуміння механізму взаємодії між основною протеазою SARS-CoV-2, або інших коронавірусів, і речовинами з потенційною противірусною дією, такими, наприклад, як метил-6-(карбамотіоіламіно)гексаноат. Цей комплекс потенційно може відігравати важливу роль у процесі інгібування репродукції коронавірусів, тому для розробки ефективних стратегій лікування COVID-19 актуальним стає детальне вивчення механізму взаємодії такого комплексу із застосуванням молекулярного моделювання.

**Матеріали і методи.** Для встановлення можливого механізму противірусної активності метил-6-гексаноату було проведено молекулярний докінг взаємодії «білок-ліганд» з типом моделювання «ключ-замок» у програмі Autodock версії 4.2.6. Для моделювання було обрано Main Protease (Mpro) коронавірусу у форматі .pdb (Protein Data Bank). Білок було отримано методом криоелектронної мікроскопії. В якості ліганда був обраний метил-6-(карбамотіоіламіно)гексаноат який був взятий у форматі .sdf з Pubchem, і перетворений згодом на 3D структуру у форматі .pdb за допомогою Avogadro® та Discovery Studio 3.5®. Результати були візуалізовані за допомогою програми AutoDock 4.2.6, програми PyMol® та

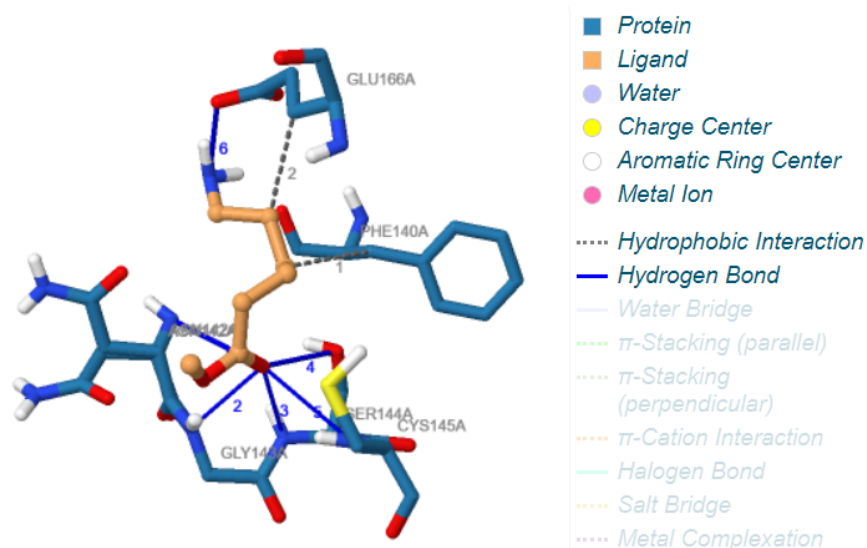
сайту Protein-Ligand Interaction Profiler®. Grid Box (параметри поля сітки) були встановлені таким чином, щоб захопити всі сайти потенційного зв'язування: поле було встановлено таким чином, щоб покрити всю структуру білка, а також, виходячи з наукової літератури, було встановлено активний центр ферменту, і проведено докінг із захопленням тільки активного сайту білка, тут варто зазначити, що активний центр входить і у другий box, тобто, він знаходиться на активному боці білка, а перший домен знаходиться з іншого боку від активного центру.

**Результати та обговорення.** Було проведено молекулярний докінг зв'язку метил-6-аміногексаноату з основною протеазою коронавірусу, в ході якого було встановлено що енергія зв'язку найкращої док-конформації, ккал/моль в активному центрі дорівнює -7,12. При цьому метил-6-аміногексаноат також показує міцні зв'язки в цілому по молекулі: енергія зв'язку у першому та другому доменах Grid Box дорівнювали -6,73 та -6,33 відповідно.

На рисунках 1 та 2 показано положення метил-6-аміногексаноату в активному центрі протеази. Як ми можемо бачити, молекула міцно зв'язується водневими зв'язками з карбонівим киснем, а також утворює міцний зв'язок з Цистеїном145, Аспаргіном142 і Глутаміном166, які по ряду досліджень є одними з основних для функціонування протеази.



Рис. 1. Розміщення метил-6-аміногексаноату у 3CLpro



**Рис. 2. Основні зв'язки метил-6-аміногексаноату з амінокислотними залишками основної протеази (3CLpro)**

**Висновки.** В результаті комп'ютерного моделювання комплексу метил-6-аміногексаноату з основною протеазою коронавірусу було встановлено, що активний цент Mrpо володіє значною афінністю до досліджуваної сполуки. Важливим є те, що метил-6(карбамотіоіламіно)гексаноат утворює водневі зв'язки з важливими, для реплікації вірусу, амінокислотними залишками – CYS145, GLU166, ASN142, що свідчить про інгібування основної протеази коронавірусу SARS-CoV-2 активною структурою метил-6-(карбамотіоіламіно)гексаноат.

#### **Список використаної літератури:**

1. Anand, K., Ziebuhr, J., Wadhwani, P., Mesters, J. R., & Hilgenfeld, R. (2003). Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science*, 300(5626), 1763-1767.
2. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
3. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-26, 3.
3. Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*, 15(5), 327-347
4. Khan, A., Heng, W., Wang, Y., Qiu, J., Wei, X., Peng, S., ... & Wei, D. Q. (2021). In silico and in vitro evaluation of kaempferol as a potential inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (3CLpro). *Phytotherapy Research*, 35(6), 2841
5. Huang, C., Wei, P., Fan, K., Liu, Y., & Lai, L. (2004). 3C-like proteinase from SARS coronavirus catalyzes substrate hydrolysis by a general base mechanism. *Biochemistry*, 43(15), 4568-4574
6. Dai, W., Zhang, B., Jiang, X. M., Su, H., Li, J., Zhao, Y., ... & Liu, H. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, 368(6497), 1331-1335
7. Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., Wong, M. M. L., Chan, K. H., Chan, K. S., ... & Yuen, K. Y. (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252-256