

Генерация структур новых ингибиторов главной протеазы коронавируса с использованием улучшенного алгоритма молекулярного докинга

Научный руководитель – Евтеев Сергей Антонович

Сизов Федор Алексеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: Sizovfedor2003@yandex.ru

Поиск новых противовирусных соединений является актуальной задачей фармацевтической отрасли [1], в том числе одной из важных проблем остается распространение коронавируса SARS-CoV-2. На сегодняшний день на мировом рынке существует единственный препарат, действующий на главную протеазу вируса SARS-CoV-2 - Паксфловид (Pfizer), в связи с чем поиск альтернативных соединений вызывает особый интерес [2].

Целью данной работы стал виртуальный дизайн новых ингибиторов главной протеазы коронавируса. Для этого были поставлены задачи оценки и улучшения качества работы алгоритма молекулярного докинга, его применение для позиционирования известного скэффолда и генерация новых структур ингибиторов с использованием разработанного нами метода Nature Based Generator.

Для оценки работы алгоритма докинга мы подготовили набор лиганд-белковых комплексов, где в роли лигандов выступали скэффолды ко-кристаллизованных молекул - фрагменты, составляющие 60-80% от исходной структуры. Полученная база была использована для тестирования известных методов докинга AutoDock Vina [3] и DiffDock [4] и нашего метода ScaffoldPlacement [5]. Также мы модифицировали параметры межмолекулярных взаимодействий для повышения точности нашего метода. Используя улучшенный алгоритм докинга, мы определили оптимальную позицию скэффолда в трехмерной модели главной протеазы коронавируса и, используя Nature Based Generator, сгенерировали структуры новых ингибиторов этого белка.

Источники и литература

- 1) Evteev, S., Nilov, D., Polenova, A., & Švedas, V. (2021). Bifunctional Inhibitors of Influenza Virus Neuraminidase: Molecular Design of a Sulfonamide Linker. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 13112.
- 2) Papini, C., Ullah, I., Ranjan, A. P., Zhang, S., Wu, Q., Spasov, K. A., Zhang, C., Mothes, W., Crawford, J. M., Lindenbach, B. D., Uchil, P. D., Kumar, P., Jorgensen, W. L., & Anderson, K. S. (2024). Proof-of-concept studies with a computationally designed Mpro inhibitor as a synergistic combination regimen alternative to Paxlovid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(17), e2320713121
- 3) Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455–461
- 4) Corso, Gabriele & Stärk, Hannes & Jing, Bowen & Barzilay, Regina & Jaakkola, Tommi. (2022). DiffDock: Diffusion Steps, Twists, and Turns for Molecular Docking. 10.48550/arXiv.2210.01776.
- 5) Пастухова А.А. «SiteMap – алгоритм для картирования лиганд-белковых сайтов связывания с использованием молекулярных фрагментов». Конференция «Ломоносов-2024», секция «Экспериментальные исследования».