РАЗРАБОТКА МЕТОДА АНСАМБЛЕВОГО ДОКИНГА ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ 3CLPRO SARS-COV-2

А.Д. Фомина^{1,2}, Д.И. Осолодкин^{1,2}

¹ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита),
108819, Российская Федерация, город Москва, поселение Московский,
посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1.

²Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-322

E-mail: fomina_ad@chumakovs.su

Цистеиновая протеаза 3CLpro (Mpro, nsp5) расщепляет полипротеины коронавируса в 11 сайтах. Она является перспективной мишенью для разработки противовирусных препаратов в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, и поэтому о ней доступно большое количество структурной информации: за 2020 год в банк белковых структур PDB было депонировано более 280 структур 3CLpro SARS-CoV-2, из них более 220 в комплексе с ингибиторами или иными лигандами. Нашей целью было максимально полно использовать эту информацию для разработки надёжного метода виртуального скрининга потенциальных ингибиторов 3CLpro SARS-CoV-2.

Метод ансамблевого докинга позволяет учесть конформационную подвижность активного центра фермента путём составления набора наиболее представительных структур белка в качестве мишени для молекулярного докинга. Мы отбирали ансамбль структур зрелых, неокисленных форм фермента на основании значения попарного среднеквадратичного отклонения остатков активного центра больше 1.4 Å. Ограничения для докинга подбирали по результатам анализа контактов лигандов с остатками активного центра в кристаллических структурах. Докинг выполняли при помощи программ Flare 4.0.2 (Cresset®, Litlington, Cambridgeshire, UK; <http://www.cresset-group.com/flare/>) и DOCK 6.9. Для валидации результатов виртуального скрининга была собрана аннотированная библиотека из 1049 соединений, для которых ранее была определена активность против SARS-CoV-2 или его 3CLpro, путём ручного поиска в статьях и препринтах. Валидацию проводили с помощью анализа ROC.

В нашей работе было показано преимущество точности ансамблевого докинга над докингом в индивидуальную структуру. Разработанная система виртуального скрининга обеспечивает надёжность молекулярного докинга и эффективный поиск ингибиторов протеазы 3CLpro SARS-CoV-2.

*Работа выполнялась в рамках Государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)
(тема № АААА-А20-120081790043-5).*