

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.01.115>

УДК 577.151.45

**О.В. Савицький**, <https://orcid.org/0000-0002-8150-4416>

**О.І. Корнелюк**, <https://orcid.org/0000-0003-0146-2832>

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

E-mail: kornelyuk@imbg.org.ua

## Комп'ютерне моделювання комплексу гліциризину з протеазою SARS-CoV-2 — мішенню для розробки противірусних препаратів

*Представлено членом-кореспондентом НАН України О.І. Корнелюком*

Основна протеїназа вірусу SARS-CoV-2 (3CLpro) контролює активність реплікаційного комплексу вірусу і завдяки цьому є можливою мішенню для розробки специфічних інгібіторів. Під час розробки лікарських препаратів проти SARS-CoV-2 велика увага приділяється відомим раніше ефективним хімічним сполукам. Однією з таких сполук може бути гліциризин — тритерпеноїдний сапонін, виділений із коріння солодки (*Glycyrrhizae radix*). У роботі наведено результати комп'ютерного моделювання комплексу гліциризину з протеазою вірусу SARS-CoV-2, проведеного з метою вивчення механізму зв'язування гліциризину в активному центрі протеази та можливого інгібування каталітичної активності ключового ферменту. Виконано молекулярний докінг гліциризину зі структурою 3CLpro SARS-CoV-2 з відкритою каталітичною петлею, отриманою з траєкторії молекулярної динаміки на 694 нс часу симуляції. Встановлено, що енергія зв'язування для кращого структурного комплексу гліциризину з 3CLpro SARS-CoV-2 становить —10,723 ккал/моль, причому гліциризин формує дев'ять водневих зв'язків з амінокислотними залишками протеази Thr26, Asn119, Asn142, Glu166, Arg188 та Gln189.

**Ключові слова:** COVID-19, дизайн ліків, SARS-CoV-2, 3CLpro протеїназа, гліциризин, докінг.

Коронавірусна хвороба COVID-19 стала пандемічною загрозою для людства у зв'язку з її високою летальністю. Це респіраторне захворювання спричиняє підвищення температури, втому, кашель, м'язові болі, призводить до пневмонії та септичного шоку через різке падіння тиску і нестачу кисню в організмі [1, 2]. У багатьох випадках люди похилого віку і пацієнти, які страждають на діабет та серцеві захворювання, більш уразливі до цього захворювання через слабку імунну систему. Збудником COVID-19 є коронавірус SARS-CoV-2, який атакує дихальну систему пацієнта, проникає в легеневі епітеліальні клітини і вико-

Цитування: Савицький О.В., Корнелюк О.І. Комп'ютерне моделювання комплексу гліциризину з протеазою SARS-CoV-2 — мішенню для розробки противірусних препаратів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2022. № 1. С. 115–123. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.01.123>

ристовує клітинний апарат для реплікації в цитоплазмі, вражає серце, нирки, печінку, шлунково-кишковий тракт і центральну нервову систему.

SARS-CoV-2 належить до сімейства коронавірусів Coronaviridae. Коронавіруси — це найбільші за розміром геному одноланцюгові (+)сміслові РНК-віруси, які не мають ДНК-стадії у циклі відтворення і реплікуються в клітинах ссавців і птахів [3, 4]. Слід зазначити, що структура вірусу SARS-CoV-2 дуже подібна до структури його попередника — коронавірусу SARS-CoV, який був причиною пандемії в 2003 р. [3, 4]. Подібно до інших коронавірусів, SARS-CoV-2 кодує два великі неструктурні полібілки, pp1a та pp1ab, для посттрансляційного процесингу яких потрібні специфічні вірусні протеїнази. Основна протеїназа цього вірусу — M<sup>pro</sup> (main proteinase, 3CL<sup>pro</sup>) — є важливим ферментом циклу відтворення SARS-CoV-2, який контролює низку інших механізмів реплікаційного комплексу [3–5]. Завдяки цьому M<sup>pro</sup> є привабливою мішенню для розробки специфічних інгібіторів, які можуть стати новими лікарськими препаратами проти SARS-CoV-2. Протеїнази M<sup>pro</sup> коронавірусів (тип гідролази, ЕС 3.4.24) належать до цистеїнових протеїназ з типом просторової згортки, подібним до серинових протеїназ. Вони є гомодимерами у розчині і каталізують специфічне розщеплення полібілків pp1a і pp1ab по 11 відповідних сайтах [4, 5]. Кристалічна структура основної протеази SARS-CoV-2 недавно визначена методом рентгеноструктурного аналізу з роздільною здатністю 1,75 Å [6]. Просторова структура протеази SARS-CoV-2 дуже схожа на структуру SARS-CoV M<sup>pro</sup>, як і передбачалося, виходячи з 96 % ідентичності їх послідовностей (середньоквадратичне відхилення між двома структурами ферментів становить 0,53 Å для всіх положень C $\alpha$  атомів [6] (запис PDB 2BX4). Наразі депоновано декілька кристалографічних структур SARS-CoV-2 у вільному від інгібіторів стані з PDB кодами: 6M03, 6Y2E, 6Y84, 6YB7, отриманих за температури 100 K, та 6WQF, отримана за температури 293 K [7].

Останнім часом значні зусилля дослідників спрямовані на розробку специфічних інгібіторів протеази SARS-CoV-2. Інгібування активності цього ферменту потенційно може заблокувати реплікацію вірусу. Оскільки протеази людини з подібною специфічністю розщеплення невідомі, інгібітори протеази SARS-CoV-2 навряд чи будуть токсичними. Автори [6] повідомили про рентгенівську структуру комплексу SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> з інгібітором  $\alpha$ -кетоамідом після модифікації раніше розробленого інгібітора шляхом включення амідного зв'язку P3-P2 у піридонове кільце з метою збільшення його стабільності в плазмі крові.

Під час розробки лікарських препаратів проти SARS-CoV-2 велика увага приділяється вже відомим раніше ефективним противірусним препаратам. Одним з таких препаратів може бути гліциризин, або гліциризинова кислота — тритерпеноїдний сапонін, виділений з коріння солодки (*Glycyrrhizae radix*). Гліциризин широко використовується завдяки його різноманітним фармакологічним властивостям, таким як протизапальна, антиоксидантна, антиалергенна, антимікробна, противірусна та протиракова [8–10]. Гліциризин схвалений для використання як добавка до харчових продуктів у США з 1985 р. та має статус загальновизнаного і безпечного. Терапевтична дія гліциризину обумовлена кількома механізмами: він пригнічує адсорбцію і проникнення вірусу SARS-CoV до клітини на перших етапах реплікативного циклу та інгібує реплікацію вірусу в клітині. Гліциризин виявляв високу ефективність, коли його вводили як під час, так і після періоду

адсорбції (ЄС 50 300 мг/л) [8]. Експресія вірусних антигенів SARS-CoV була набагато нижчою в культурах, оброблених гліциризином у концентрації 1000 мг/л порівняно з іншими культурами; високі концентрації гліциризину (4000 мг/л) повністю блокували реплікацію вірусу [8].

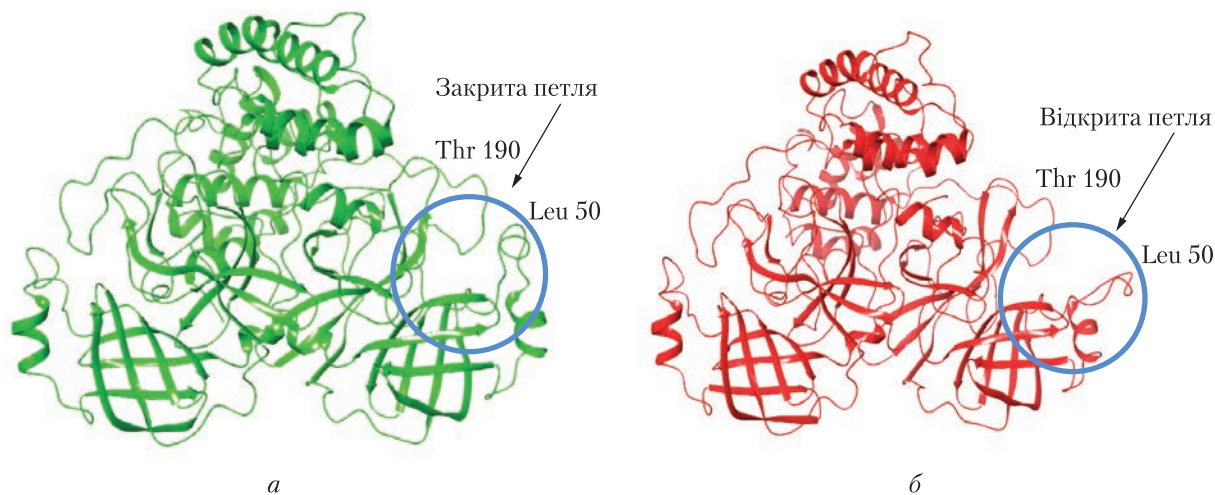
Ми провели комп'ютерне моделювання комплексу гліциризину з протеазою SARS-CoV-2 з метою вивчення механізму зв'язування гліциризину в активному центрі протеази та можливого інгібування каталітичної активності цього ключового ферменту. Комп'ютерне моделювання виконано як для кристалографічної структури протеази SARS-CoV-2 із закритою каталітичною петлею, так і для структури протеази SARS-CoV-2 з відкритою каталітичною петлею, яка формується в процесі молекулярної динаміки ферменту.

**Матеріали і методи. Підготовка структури рецептора.** Моделювання структури з закритою петлею. Як матрицю головної протеази SARS-CoV-2 (3CLpro) взято структуру гомодимеру протеази 6Y84 (1,39 Å), що депонована в Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>). Оптимізацію структури 3CLpro виконано за участі Protein Preparation Wizard в інтерфейсі програми Maestro (Schrödinger, LLC, NY, USA, 2020) із добудовою відповідних атомів водню за умов рН 7. Атоми розчинника видалено, після чого структуру мінімізовано в силовому полі OPLS3 [11]. Якість отриманої структури верифіковано на MolProbity server 4.5.1 (<http://molprobity.biochem.duke.edu/>).

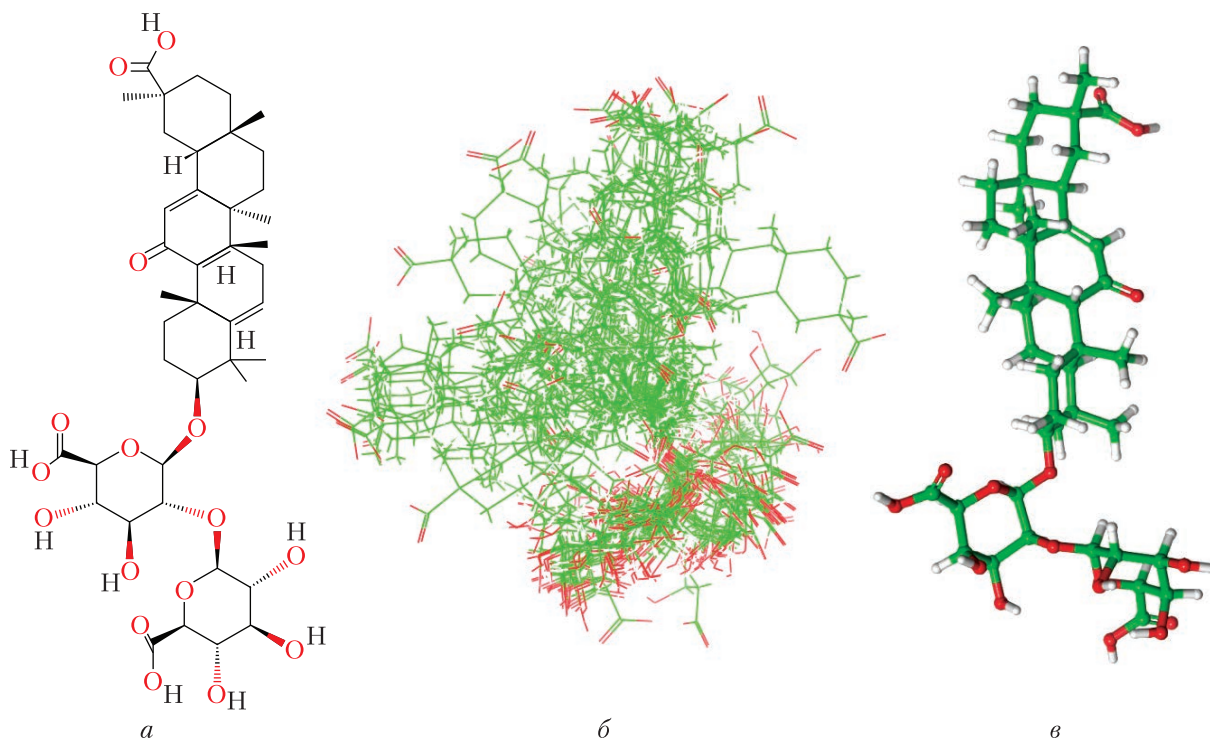
*Отримання структури з відкритою петлею.* Як структурну матрицю взято конформацію протеази SARS-CoV-2 з траєкторії молекулярної динаміки, розрахованої в програмі Desmond D. E. Shaw Research ([http://www.deshawresearch.com/resources\\_sarscov2.html](http://www.deshawresearch.com/resources_sarscov2.html)), в якій вибрано конформаційний стан на 694 нс часу симуляції з відкритою каталітичною петлею [12]. Оптимізацію структури протеази виконано аналогічно оптимізації структури із закритою петлею.

**Підготовка структури ліганду.** Хімічну формулу гліциризину взято з бази даних у вигляді SMILE формату (PubChem CID: 128229, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/128229>). Тривимірна структура гліциризину підготовлена в програмі LigPrep за умов рН 7 (Schrodinger, LLC, NY, USA, 2020). Мінімізацію енергії виконано в силовому полі OPLS3 за стандартних протоколів.

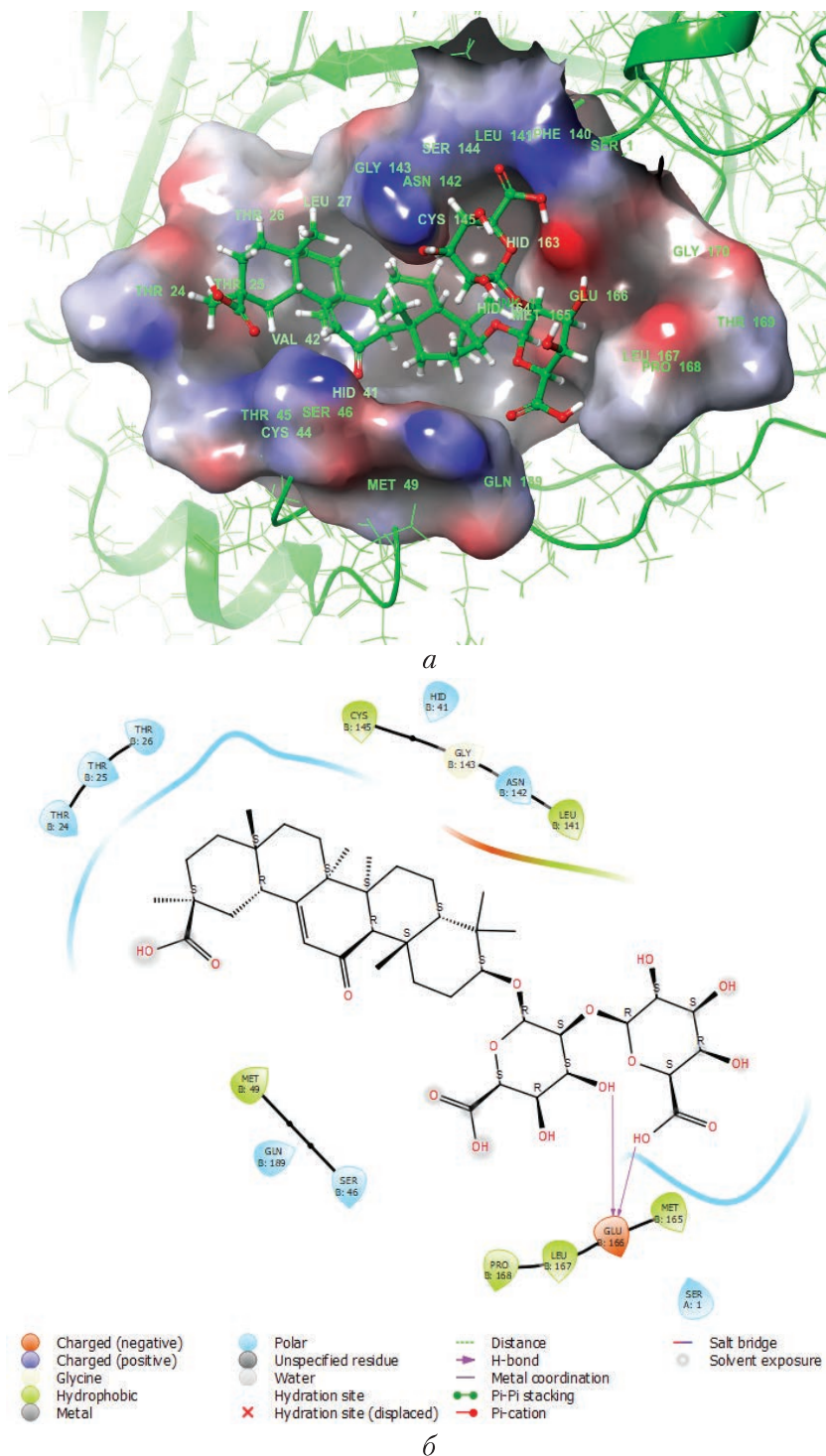
**Молекулярний докінг.** Для рецептора застосовано інструмент по генерації grid box в Receptor Grid Generation з відсічкою в 20 Å від центру мас експонованого на молекулярній поверхні амінокислотного залишку His41, що належить до активного центру 3CLpro SARS-CoV-2. Як методи молекулярного докінгу вибрано два підходи: induced fit (гнучкі залишки активного центру рецептора) і lock and key (жорсткий рецептор та гнучкий ліганд) у програмі Glide. Розрахунки проводили як у режимі standard precision (SP), так і в режимі extra precision (XP) для обох використаних підходів. Енергію взаємодій оцінювали за показниками dock score (GlideScore). GlideScore — це емпірична оціночна функція, призначена для максимального поділу сполук з високою афінністю зв'язування від сполук з невеликою або нульовою здатністю зв'язування. Як емпірична оціночна функція, вона складається з членів, які враховують фізику процесу зв'язування, в тому числі ліпофільність, формування водневих зв'язків, внесок кулонівських енергій взаємодії ліганду з білком, наявність гідрофобних областей. Особливо сприятливим для зв'язування є утворення кількох водневих зв'язків білок—ліганд у гідрофобних ділянках білка.



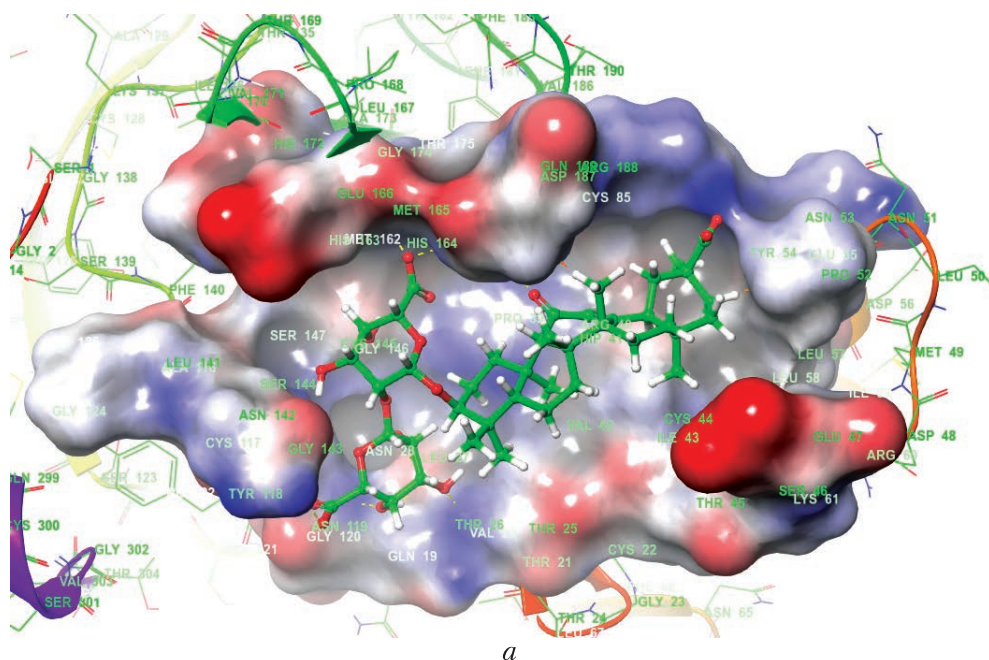
**Рис. 1.** Кристалографічна структура 3CLpro SARS-CoV-2 (PDB: 6Y84) за відсутності інгібіторів із закритою каталітичною петлею (*a*) і структура 3CLpro SARS-CoV-2 із відкритою петлею, яка формується на 694 нс молекулярної динаміки (*б*)



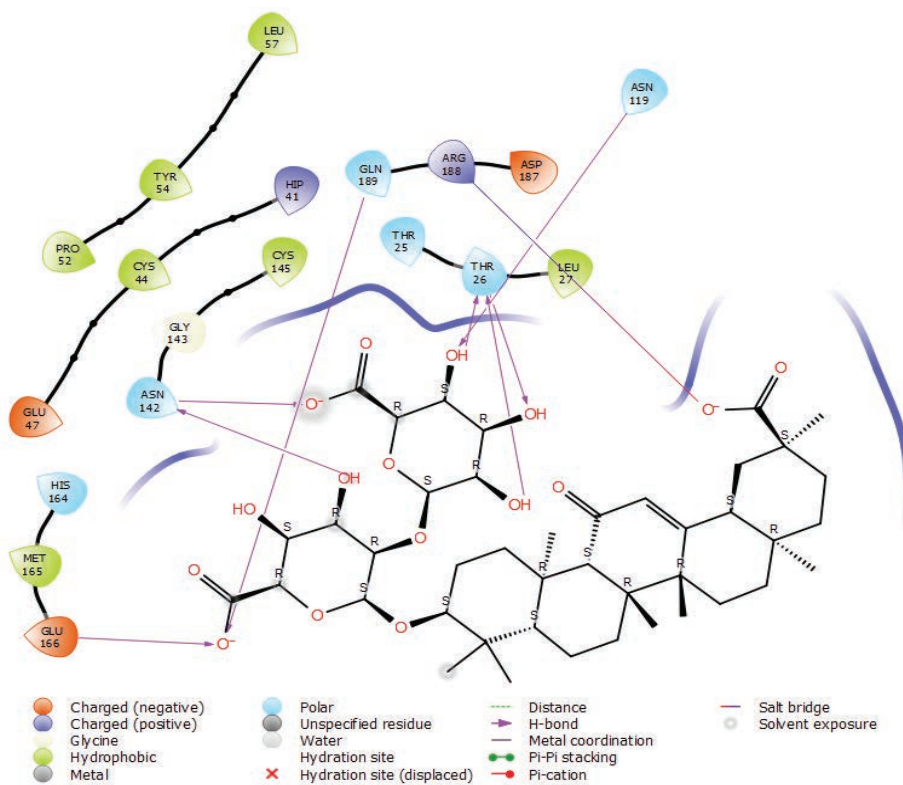
**Рис. 2.** Загальна структура гліциризину з бази даних структур NCBI (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/128229>) (*a*), візуалізація розрахованих 32 можливих конформацій гліциризину, протонованого за умов pH 7,0 з використанням програми LigPrep (*б*), і найкраща за оціночними показниками просторова конформація гліциризину серед отриманого ансамблю структур (*в*)



**Рис. 3.** Молекулярна поверхня закритої конформації SARS-CoV-2 протеази в комплексі з гліциризином (а) і оточення гліциризину в комплексі з протеазою з відсмічкою 3,5 Å (б). Спостерігається формування двох водневих зв'язків між гліциризином і амінокислотним залишком Glu166 в активному центрі 3CLpro SARS-CoV-2



a



b

**Рис. 4.** Молекулярна поверхня відкритої конформації SARS-CoV-2 протеази в комплексі з гліциризином (a) і оточення гліциризину в комплексі з SARS-CoV-2 протеазою з відслічкою 3,5 Å (b). Гліциризин формує дев'ять водневих зв'язків з амінокислотними залишками протеази Thr26, Asn119, Asn142, Glu166, Arg188 та Gln189

**Результати та обговорення.** Нами виконано молекулярний докінг гліциризину на кристалографічну структуру рецептора 3CLpro SARS-CoV-2 (PDB код 6Y84) з відкритою каталітичною петлею, отриманою з траєкторії молекулярної динаміки на 694 нс часу симуляції. Кристалографічна структура 3CLpro SARS-CoV-2 з PDB кодом 6Y84 депонована за відсутності атомів водню і відповідно протонувана з подальшою оптимізацією в Protein Preparation Wizard (силове поле OPLS3) програмного пакета.

Оскільки молекулярний докінг — це метод, що досліджує переважно взаємодії статичних структур, є актуальним вивчення потенційних інгібіторів на різні конформації рецептора. Однією з таких конформацій є стан з відкритою каталітичною петлею, що спостерігається на 694 нс часу молекулярної динаміки. Саме цю конформацію вибрано для досліджень як альтернативну конформацію 3CLpro SARS-CoV-2 (рис. 1)

Оскільки точна тривимірна структура гліциризину невідома, її структура була згенерована з використанням програми LigPrep. За результатами розрахунків отримано 32 можливі конформації за умов рН 7,0, з яких відображено найкращу за оціночними показниками конформацію (рис. 2).

Після отримання тривимірних структур 3CLpro SARS-CoV-2 та їх оптимізації нами застосовано метод молекулярного докінгу в програмі Glide програмного пакета Schrödinger. Як гнучкий ліганд використано всі 32 можливі конформації гліциризину.

На першому етапі дослідження застосовано метод жорсткого рецептора та гнучкого ліганду для структури із закритою петлею. Енергія зв'язування гліциризину з протеазою в комплексі для кращої структурної моделі становить  $-6,31$  ккал/моль (Glide Docking score). Гліциризин формує два водневих зв'язки з Glu166 протеази, що відображено на рис. 3 з відсідкою оточення в  $3,5 \text{ \AA}$  (рис. 3).

На другому етапі досліджено структуру з відкритою каталітичною петлею, яка формується на 694 нс траєкторії молекулярної динаміки протеази, розрахованої компанією D. E. Shaw Research (<https://www.deshawresearch.com>). Енергія зв'язування для кращого структурного комплексу гліциризину з протеазою становить  $-10,723$  ккал/моль (Glide Docking score). У комплексі з відкритою каталітичною петлею гліциризин формує дев'ять водневих зв'язків з амінокислотними залишками протеази Thr26, Asn119, Asn142, Glu166, Arg188 та Gln189 (рис. 4).

**Висновки.** Проаналізовано результати комп'ютерного моделювання комплексу гліциризину з протеазою SARS-CoV-2, яка є потенційною мішенню для розробки противірусних препаратів проти COVID-19. Для протеази SARS-CoV-2 з відкритою каталітичною петлею структура комплексу вказує на можливість високоспецифічного інгібування цього ключового вірусного ферменту гліциризином. Енергія зв'язування гліциризину з протеазою SARS-CoV-2 для кращої структурної моделі комплексу становить  $-10,723$  ккал/моль. Отже, гліциризин із коріння солодки може бути потенційним інгібітором протеази SARS-CoV-2 і використовуватися для профілактики зараження вірусом SARS-CoV-2.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020. **109**. 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L.V., Watkins S.P., Carter L.J., Smoot J., Gregg A.C., Daniels A.D., Jervey S., Albaiu D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.* 2020. **6**, № 3. P. 315–331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
3. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., Tong S., Urbani C., Comer J.A., Lim W., Rollin P.E., Dowell S.F., Ling A.-E., Humphrey C.D., Shieh W.-J., Guarner J., Paddock C.D., Rota P., Fields B., DeRisi J., Yang J.-Y., Cox N., Hughes J.M., LeDuc J. W., Bellini W.J., Anderson L.J., SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003. **348**. P. 1953–1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
4. Одинець К.О., Корнелюк О.І. Молекулярні аспекти будови і експресії геному коронавірусу SARS. *Біополімери і клітина*. 2003. **19**, № 5. С. 414–431. <https://doi.org/10.7124/bc.00066F>
5. Anand K., Palm G.J., Mesters J.R., Siddell S.G., Ziebuhr J., Hilgenfeld R. Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra  $\alpha$ -helical domain. *EMBO J.* 2002. **21**, № 13. P. 3213–3224. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf327>
6. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. **368**. P. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
7. Kneller D.W., Phillips G., O'Neill H. M., Jedrzejczak R., Stols L., Langan P., Joachimiak A., Coates L., Kovalevsky A. Structural plasticity of SARS-CoV-2 3CL M(pro) active site cavity revealed by room temperature X-ray crystallography. *Nat. Commun.* 2020. **11**. 3202. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16954-7>
8. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003. **361**, № 9374. P. 2045–2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13615-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13615-X)
9. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother. Res.* 2018. **32**, № 12. P. 2323–2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>
10. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020. **395**, № 10223. P. 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
11. Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J.Y., Wang L., Lupyan D., Dahlgren M. K., Knight J. L., Kaus J. W., Cerutti D. S., Krilov G., Jorgensen W. L., Abel R., Friesner R.A. OPLS3: A force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *J. Chem. Theory Comput.* 2016. **12**, № 1. P. 281–296. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00864>
12. Shaw D.E. Molecular dynamics simulations related to SARS-CoV-2. D. E. Shaw Research Technical Data, 2020. URL: [http://www.deshawresearch.com/resources\\_sarscov2.html](http://www.deshawresearch.com/resources_sarscov2.html)

Надійшло до редакції 25.10.2021

REFERENCES

1. Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., Smoot, J., Gregg, A. C., Daniels, A. D., Jervey, S. & Albaiu, D. (2020). Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.*, 6, No. 3, pp. 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
3. Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J. A., Lim, W., Rollin, P. E., Dowell, S. F., Ling, A.-E., Humphrey, C. D., Shieh, W.-J., Guarner, J., Paddock, C. D., Rota, P., Fields, B., DeRisi, J., Yang, J.-Y., Cox, N., Hughes, J. M., LeDuc, J. W., Bellini, W. J., Anderson, L. J., SARS Working Group. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 348, pp. 1953-1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>



4. Odynets, K. A. & Kornelyuk, A. I. (2003). Molecular aspects of organization and expression of SARS-CoV coronavirus genome. *Biopolym. Cell*, 19, No. 5, pp. 414-431 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.7124/bc.00066F>
5. Anand, K., Palm, G. J., Mesters, J. R., Siddell, S. G., Ziebuhr, J. & Hilgenfeld, R. (2002). Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra  $\alpha$ -helical domain. *EMBO J.*, 21, No. 13, pp. 3213-3224. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf327>
6. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K. & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, 368, pp. 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
7. Kneller, D. W., Phillips, G., O'Neill, H. M., Jdrzejczak, R., Stols, L., Langan, P., Joachimiak, A., Coates, L. & Kovalevsky, A. (2020). Structural plasticity of SARS-CoV-2 3CL M(pro) active site cavity revealed by room temperature X-ray crystallography. *Nat. Commun.*, 3202. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16954-7>
8. Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H. & Doerr, H. W. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 361, No. 9374, pp. 2045-2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13615-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13615-X)
9. Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F. & Oliveira, M. B. P. P. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother. Res.*, 32, No. 12, pp. 2323-2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>
10. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395, No. 10223, pp. 470-473 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
11. Harder, E., Damm, W., Maple, J., Wu, C., Reboul, M., Xiang, J. Y., Wang, L., Lupyan, D., Dahlgren, M. K., Knight, J. L., Kaus, J. W., Cerutti, D. S., Krilov, G., Jorgensen, W. L., Abel, R. & Friesner, R. A. (2016). OPLS3: A force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, No. 1, pp. 281-296. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00864>
12. Shaw, D. E. (2020). Molecular dynamics simulations related to SARS-CoV-2. D. E. Shaw Research Technical Data. Retrieved from [http://www.deshawresearch.com/resources\\_sarscov2.html](http://www.deshawresearch.com/resources_sarscov2.html)

Received 25.10.2021

O.V. Savytskyi, <https://orcid.org/0000-0002-8150-4416>

O.I. Kornelyuk, <https://orcid.org/0000-0003-0146-2832>

Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: [kornelyuk@imbg.org.ua](mailto:kornelyuk@imbg.org.ua)

#### COMPUTATIONAL MODELING OF THE COMPLEX BETWEEN GLYCYRRHIZIN AND SARS-CoV-2 PROTEASE 3CL<sub>pro</sub> AS A TARGET FOR THE DEVELOPMENT OF ANTIVIRAL DRUGS

The basic proteinase of SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> virus (3CL<sub>pro</sub>) controls a number of activities of the replication complex of the virus and is therefore a target for the development of specific inhibitors. In the development of drugs against SARS-CoV-2, much attention is paid to previously known effective compounds. One such compound may be glycyrrhizin, a triterpenoid saponin isolated from licorice root (*Glycyrrhizae radix*). In this work we performed the computer simulations of the glycyrrhizin complex with the SARS-CoV-2 protease in order to study the mechanism of glycyrrhizin binding in the protease active site and the possible inhibition of catalytic activity of this enzyme. Molecular docking of glycyrrhizin was performed on the structure of 3CL<sub>pro</sub> SARS-CoV-2 protease with an open catalytic loop obtained from the trajectory of molecular dynamics at 694 ns simulation time. Binding energy for the preferred structural complex of glycyrrhizin was found as -10.723 kcal/mol, with glycyrrhizin forming 9 hydrogen bonds with amino acids residues Thr26, Asn119, Asn142, Glu166, Arg188 and Gln189 of protease.

**Keywords:** COVID-19, drug design, SARS-CoV-2, 3CL<sub>pro</sub> proteinase, glycyrrhizin, docking.