

## КОРОТКІ ПЕПТИДИ, ІНСПІРОВАНІ СПАЙКОВИМ БІЛКОМ RBD ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ІНГІБІТОРИ ACE2

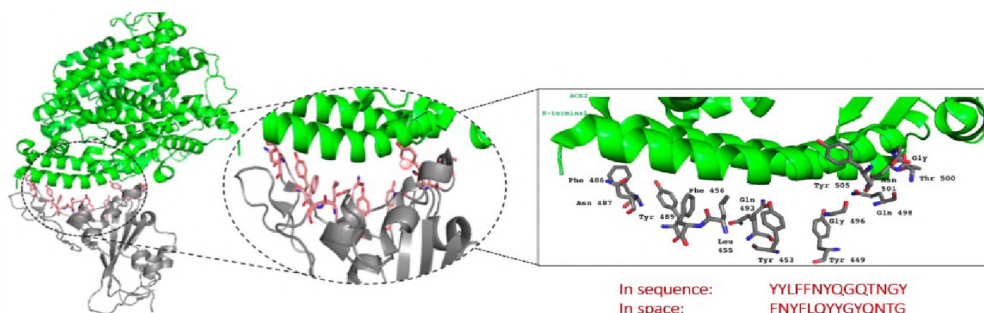
*Король Н.І., Сливка М.В.*

Навчально-науковий інститут хімії та екології ДВНЗ «УжНУ», Ужгород, Україна  
[nataliya.korol@uzhnu.edu.ua](mailto:nataliya.korol@uzhnu.edu.ua)

Як відомо, патогенний вірус SARS-CoV-2, який спричинив пандемію інфекційної респіраторної хвороби COVID-19, є сферичним вірусом, у якому одноланцюгова РНК укладена в ліпідну мембрану з чотирма структурними білками, відомими як S (спайк), E (конверт), M (мембрана) і N (нуклеокапсид) [1]. Зв'язування S-білка SARS-CoV-2 з RBD із ангіотензинферментом 2 (ACE-2) клітини-господаря запускає приєднання вірусу та проникнення в клітину-господаря, що є ключовою подією в етіології вірусної інфекції та COVID-19 [2]. Ефективне блокування взаємодії спайк-білка S з ACE-2 рецептором є перспективною мішенню для терапевтичного втручання з ціллю унеможливлення зараження даним вірусом.

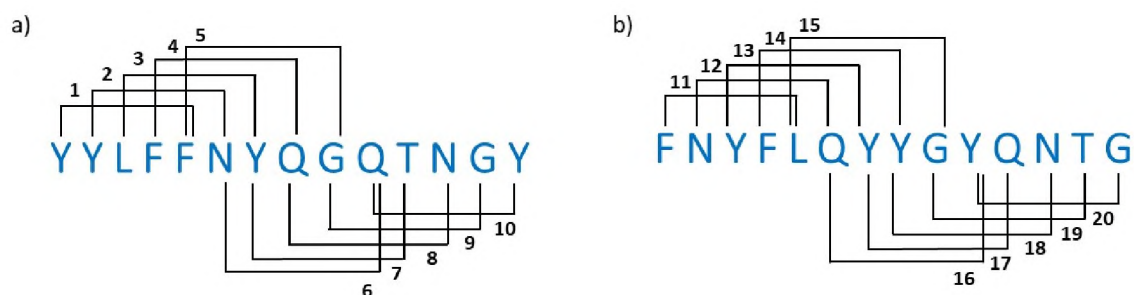
Нашою метою було ідентифікувати пептидні послідовності спайкового білка Sars-CoV-2, які необхідні для зв'язування з рецепторами ACE2 на респіраторних клітинах хазяїна та використовувати їх як вихідні точки для ідентифікації потенційних пептидних інгібіторів ACE2 рецепторів. Починаючи з доступної структури (код PDB: 6m0j), структурні дослідження режиму взаємодії між доменом зв'язування рецептора (RBD) спайкового білка та його рецептором ACE2 було проведено для вибору ключових ділянок залишків, що беруть участь у зв'язуванні, аналізуючи кристалографічні структури рецепторів ACE2, кристалізованих спільно зі спайком білковим лігандом (Рис. 1).

Ми помітили, що спосіб взаємодії між двома білками ґрунтується на гідрофільних взаємодіях (13 водневих зв'язків та 2 сольові зв'язки) із залученням кількох залишків тирозину в спайковому білку структури RBD. Було ідентифіковано пептидні послідовності з відповідною хімічною інформацією (YYLFFNYQGQTNGY та FNYFLQYYGYQNTG), які мають однаковий амінокислотний склад, але різне розташування амінокислот у послідовності:



**Рис. 1** Взаємодії між доменом зв'язування спайкового білка RBD та його рецептором ACE2

З метою раціоналізації отриманих результати щодо виявлення специфічних амінокислотних залишків, які сприяють взаємодії *P1a* і *P1b* з рецептором ACE2, ми вирішили ідентифікувати мінімальну пептидну послідовність, відповідальну за зв'язування. З цією метою два родоначальні пептиди *P1a* і *P1b* були розділені на всі можливі пентапептиди, які зберігають порядок амінокислот. Для кожного з родоначальних пептидів було отримано 10 пентапептидів і проведено дослідження молекулярного докінгу для спостереження за найбільшою кількістю взаємодій між мінімальними послідовностями, необхідними для зв'язування, і специфічними ділянками сайту зв'язування ACE2 (Рис. 2):

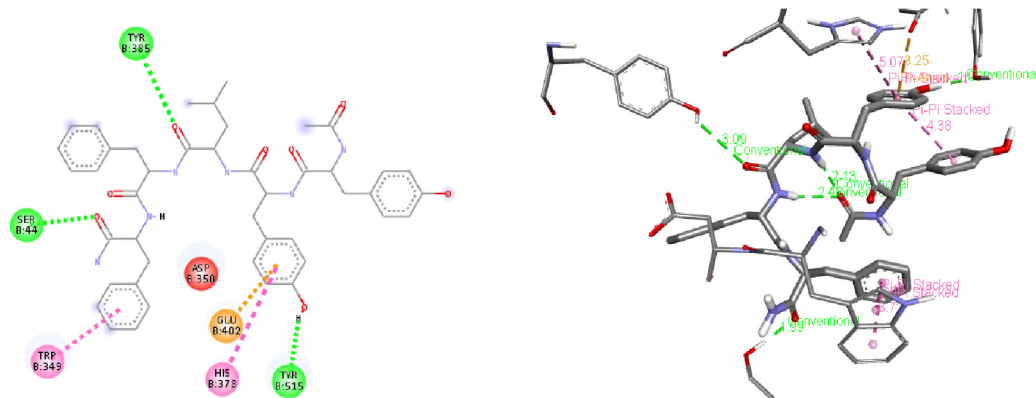


**Рис. 2** Схема одержання пентапептидів 1 -20

Дослідження молекулярного докінгу були проведені для всіх можливих 20 пентапептидах в результаті чого ми встановили 3 пептиди-лідери, а також встановили найбільш задіяні амінокислотні послідовності ферменту ACE2, якими є - 40-44, 347-350, 374-378, 385-402, 504-518.

Провідними пентапептидами за спорідненістю є **1** (-10,0 ккал/моль), **10** (-9,3 ккал/моль) і **11** (-9,7 ккал/моль).

Провідна сполука **1** із послідовністю YYLFF показала вищий бал докінгу для найбільш підходящого конформера – -10,0 ккал/моль. Його режим зв'язування включає 6 нековалентних взаємодій: водневий зв'язок між Гідрогеном гідроксигрупи в Ser44 і Оксигеном С=О у Phe2 1 (1,98843 Å); Гідроген гідроксилу в Tyr385 утворює водневі зв'язки з Оксигеном у Leu (3,08953 Å); Гідроксильний кисень Tyr515 взаємодіє з воднем у Tyr2 (1,9523 Å); також спостерігається 1 електростатична пі-аніонна взаємодія між киснем Glu402 і ароматичним фрагментом Tyr1 (3,24912 Å) і 2 гідрофобні пі-пі зв'язки між ароматичними фрагментами Trp349 і His378 з Phe1 (4,45498 Å) і Tyr1 (5,06546 Å) відповідно (Рис. 3).



**Рис. 3** Нековалентні взаємодії між пентапептидом 1 та ACE2

Таким чином, за допомогою молекулярного дизайну та молекулярного докінгу було встановлено структуру трьох перспективних пентапептидів, які потребують подальшого вивчення та дослідження з огляду на їхню високу спорідненість до ферменту ACE2.

1. Hirt, C., Amsden, A., Cook, J. An arbitrary Lagrangian-Eulerian computing method for all flow speeds. *J Comput Phys*, 1974; 14(3), 227–253.

2. Benson, D. Computational methods in Lagrangian and Eulerian hydrocodes. *Comput Method Appl M.*, 1992, 99(2–3), 235–394.