

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2025-54-07>

УДК 577.352 + 636.09

МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ C₆₀ ФУЛЕРЕНУ З БІЛКОВИМИ МІШЕННЯМИ SARS-CoV-2

В. В. Гурмач¹, В. Р. Караушу², З. С. Клестова³, В. П. Берест⁴,
Ю. І. Прилуцький^{2,*}

¹Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, м. Київ, 03143, Україна;

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна;

³Інститут медичної вірусології та епідеміології вірусних захворювань, вул. Ельфріди Аульхорн, 6, 72076, Тюбінген, Німеччина;

⁴Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи 4, 61022, м. Харків, Україна

*e-mail: prylut@ukr.net

Надійшла до редакції 12 жовтня 2025 р. Переглянута 22 листопада 2025 р.

Прийнята до друку 24 листопада 2025 р.

Актуальність: Віднайдення ефективних лікувальних засобів проти небезпечної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, є важливим напрямом біомедичних досліджень. Методи молекулярного докінгу та молекулярної динаміки є ключовими інструментами сучасної фармацевтичної науки, забезпечують швидкий пошук і оптимізацію противірусних сполук, дозволяють прогнозувати їхню ефективність та адаптувати терапію до нових штамів SARS-CoV-2. Фулерен C₆₀ привертає значну увагу як перспективний наноматеріал у боротьбі з SARS-CoV-2 завдяки своїй здатності утворювати стабільні комплекси з ключовими вірусними білками, такими як головна протеаза (3CLpro) та РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp). Молекулярні моделювання та біофізичні дослідження показали, що C₆₀ може проникати крізь ліпідну оболонку вірусу та блокувати функціональну активність його білків, що відкриває можливості для створення нових противірусних препаратів. Враховуючи постійні мутації SARS-CoV-2 та обмеженість існуючих терапевтичних засобів, дослідження фулерену C₆₀ як потенційного інгібітора є актуальним напрямом нанотехнології для розробки інноваційних стратегій лікування COVID-19.

Мета роботи полягала в оцінці *in silico* здатності C₆₀ фулерену взаємодіяти з білковими мішенями 3CLpro (3-Chymotrypsin-Like protease) і RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) коронавірусу SARS-CoV-2 і, таким чином, цілеспрямовано їх блокувати, пригнічуючи функціональну активність SARS-CoV-2.

Методи: Структурні дані білків 3CLpro та RdRp коронавірусу SARS-CoV-2 було отримано з Protein Data Bank, а геометрію C₆₀ фулерену згенеровано за допомогою онлайн-сервера SwissParam. Взаємодії між C₆₀ фулереном і досліджуваними білками моделювали за допомогою алгоритму системного молекулярного докінгу (sdock+). Потенційні сайти зв'язування визначали за допомогою програмного пакета Caver. Молекулярно-динамічні розрахунки проводили у програмному

Як цитувати: Гурмач ВВ, Караушу ВР, Клестова ЗС, Берест ВП, Прилуцький ЮІ. Моделювання взаємодії C₆₀ фулерену з білковими мішенями SARS-CoV-2. Біофізичний вісник. 2025;54:100–107. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2025-54-07>

Citation: Hurmach VV, Karaushu VR, Klestova ZS, Berest VP, Prylutsky YuI. Modeling the interaction of C₆₀ fullerene with SARS-CoV-2 protein targets. Biophysical Bulletin. 2025;54:100–107. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2025-54-07>

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

середовищі Gromacs 2020. Енергетичну мінімізацію потенційних комплексів «C₆₀ фулерен – білок» виконували з використанням пакета g_mmpbsa.

Результати: Встановлено можливий механізм зв'язування C₆₀ фулерену з білковими мішенями 3CLpro та RdRp коронавірусу SARS-CoV-2. Дані молекулярного докінгу та молекулярної динаміки демонструють, що C₆₀ фулерен формує стабільні комплекси з цими білками, що може призводити до пригнічення їх функціональної активності.

Висновки: Показано, що C₆₀ фулерен здатний утворювати стабільні комплекси з білками 3CLpro і RdRp SARS-CoV-2, що потенційно знижує їхню активність і, відповідно, може впливати на загальну активність коронавірусу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: C₆₀ фулерен; коронавірус SARS-CoV-2; 3CLpro і RdRp білки; молекулярний докінг; молекулярна динаміка.

Поширення емерджентного коронавірусу SARS-CoV-2 почалося з поодиноких випадків, зафіксованих наприкінці 2019 року, і згодом набуло швидкого розповсюдження у світі. Це змусило ВООЗ оголосити глобальну пандемію COVID-19. Первинні симптоми інфекції включають лихоманку або озноб, кашель, задишку, втому, біль у м'язах або тілі, головний біль, втрату смаку або нюху, біль у горлі, нежить тощо [1]. Тяжкість перебігу цієї інфекції залежить від багатьох факторів: характеристик вірусу (приналежності до певного субтипу, варіанту), наявності специфічних клітинних рецепторів, стану організму людини (його імунологічних складових, включаючи фактори клітинної імунологічної відповіді), супутніх та хронічних захворювань, вікових параметрів, статі і т.і.

Як і будь-який вірус, SARS-CoV-2 змінюється з часом і деякі зміни впливають на його властивості, зокрема на здатність легко поширюватися та викликати тяжкість перебігу захворювання, на резистентність до терапевтичних препаратів, зниження чутливості діагностичних тестів та ефективність вакцинації тощо [2]. SARS-CoV-2 зазнав кількох мутацій з моменту своєї появи, що призвели до змін варіантів вірусу: Альфа-, Бета-, Гамма-, Дельта-, Омикрон-, Арктур-варіант і т.д. [3, 4]. На сьогоднішній день SARS-CoV-2 спричинив у світі понад 775 мільйонів підтверджених випадків захворювання, у тому числі понад 7 мільйонів смертей (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2025). Можна впевнено казати, що глобальна активність SARS-CoV-2 зростає і вакцинація наразі залишається ключовим терапевтичним заходом для запобігання важкому захворюванню і смертності від COVID-19.

SARS-CoV-2, збудник що викликав пандемію COVID-19, є членом родини Coronaviridae, геном якого представляє лінійну позитивну одноланцюгову РНК розміром 22-36 тис. нуклеотидів з 5'-кінцевою структурою і 3'-поліаденілірованим "хвостом" та типовою геномною організацією 5'-NCR-реплікази-S-E-M-N-NCR-3'. Цей вірус, представник підродини Orthocoronavirinae, має оболонкові плеоморфні або майже сферичні віріони діаметром 80-160 нм з шипо-подібними виступами на поверхні. Нуклеокапсид складається з нуклеокапсидного білка (N) і РНК, виглядає вільно намотаним, з невеликими спіральними одиницями, розподіленими по всій внутрішній поверхні віріону. Віріони складаються з трьох або чотирьох мембраноасоційованих білків: шипа (S), оболонки (E) і мембранного глікопротеїну (M). Ген реплікази складається з двох великих відкритих рамок зчитування (ORF), що перекриваються, 1a та 1b. Трансляція ORF1b програмується рибосомальним зсувом рамки і призводить до утворення поліпротеїнів pp1a та pp1ab, які у подальшому процесингуються протеїназами, що кодується вірусом. Гени структурних білків S, E, M і N межують зі змінною кількістю аксесорних (допоміжних) білків ORFs [5].

До складу вірусу SARS-CoV-2 входять критично важливі білки 3CLpro (NSP5), 3-хімотрипсин-подібна протеаза, і RdRp (NSP12), РНК-залежна РНК-полімераза. Структура білка 3CLpro добре описана у роботі [6], де каталітична діада His41–Cys145

виступає як мішень для інгібіторів. Щодо структурної організації білка RdRp, то вона визначена за допомогою електронної кріомікроскопії [7]. Зазначимо, що білок 3CLpro відповідає за протеолітичне розщеплення вірусного поліпротеїну pp1a/pp1ab на функціональні неструктурні білки, серед яких — RdRp [8]. Білок RdRp є ключовим компонентом реплікаційного комплексу SARS-CoV-2, відповідального за синтез вірусної РНК [7]. Він функціонує у взаємодії з білками-кофакторами NSP7 та NSP8 [9].

Сучасні нанобіотехнології активно застосовують наночастинки, що відкриває нові можливості для розв'язання низки клінічних завдань, включно з тими, які постали внаслідок пандемії COVID-19 [10, 11]. У цьому контексті особливу увагу привертає C₆₀ фулерен — нанорозмірна, майже сферична, біосумісна та біодоступна молекула [12-14], якій притаманна виражена противірусна активність «специфічного» типу [15, 16]. Відомо, що хімічно модифікований C₆₀ здатний стерично блокувати ліпофільний канал протеаз вірусів HIV-1 та HIV-2 [17, 18], а також ефективно інгібувати полімеразу NS5B і протеазу NS3/4A вірусу гепатиту С [19]. Крім того, моделі *in ovo* [20] та *in vitro* [21] підтвердили протикоронавірусний потенціал водорозчинних похідних C₆₀.

Метою цієї роботи було *in silico* оцінити здатність C₆₀ фулерену взаємодіяти з білковими мішенями 3CLpro і RdRp коронавірусу SARS-CoV-2 та, відповідно, визначити його можливість цілеспрямовано пригнічувати їхню функціональну активність і активність вірусу загалом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Структури досліджуваних білків 3CLpro (PDB ID 6M2N) і RdRp (PDB ID 7BV2) коронавірусу SARS-CoV-2 були взяті з Protein Data Bank (PDB) [22]. Для генерування топології C₆₀ фулерену використали онлайн сервер SwissParam [23].

Для дослідження взаємодії C₆₀ фулерену (вихідна гнучка молекула) з тим чи іншим білком (вихідна жорстка молекула) використано вбудований у QXP (швидкий пошук (Quick eXPlore)) алгоритм системного молекулярного докінгу (sdock+) [24, 25]. Максимальна кількість кроків розрахунку складала 300, найоптимальніший «C₆₀ фулерен–білок» комплекс, виходячи з внутрішніх скоринг-функцій QXP (контактна поверхня та відстань між ключовими амінокислотами білка і C₆₀ фулереном), відбирали для подальшого *in silico* тестування.

Розрахунки методом молекулярної динаміки (МД) виконано у програмному пакеті Gromacs 2020 [26] з силовим полем Charmm36 [27].

Потенційні ділянки для зв'язування C₆₀ фулерену визначили за допомогою «cavity computational algorithm» у програмному пакеті Caver [28]. Спочатку всі молекули води та природні ліганди було видалено зі структури білків. Потім, перед поверхневим аналізом білків-мішеней та виявленням потенційних кишень зв'язування для C₆₀ фулерену, до білків додали усі відсутні атоми гідрогену та провели корекцію протонування амідів та бічних ланцюгів відповідно до клітинного рівня pH=7.0 використавши функцію “*ingh*” наявну у Gromacs 2020. Після того як взаємодіючі системи було об'єднано, їх помістили у квадратний бокс і заповнили молекулами води (TIP3P). Мінімальна відстань між стінками боксу та найближчим атомом досліджуваної системи складала 9 Å, завдяки чому вона здатна вільно обертатися та взаємодіяти у цьому середовищі. Для імітації клітинного середовища туди додали іони Na⁺/Cl⁻ (їх концентрація у боксі складала 0,15 М). Основний етап МД симуляції тривав 200 нс.

Нарешті, мінімізацію енергії досліджуваних систем (потенційних комплексів «C₆₀ фулерен – білок») було проведено з використанням програмного пакету g_mmpbsa [29].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Припускається, що пригнічення функціональної активності коронавірусу SARS-CoV-2 може бути зумовлене молекулярним механізмом дії C₆₀ фулеренів, який полягає у їхній здатності безпосередньо взаємодіяти з ключовими білками вірусу – зокрема, 3CLpro та RdRp. Ці білки є критично важливими для перебігу життєвого циклу SARS-CoV-2 [30], і їх блокування здатне порушувати вірусну реплікацію. Виходячи з такого припущення, було виконано моделювання потенційних комплексів між C₆₀ фулереном та зазначеними білковими мішенями SARS-CoV-2, а також проведено оцінку їхньої стабільності у змодельованому клітинному середовищі. З цією метою застосовано методи молекулярного докінгу та молекулярної динаміки, що дозволило розрахувати, зокрема, енергетичний внесок окремих амінокислотних залишків у зв'язування кожного з білків із C₆₀ фулереном.

Дизайн комплексу «C₆₀ фулерен–3CLpro білок»

Результат молекулярного докінгу свідчить про здатність C₆₀ фулерену інгібувати каталітичну діаду (Cys145 і His41) 3CLpro білку. C₆₀ фулерен щільно заповнює кишеню зв'язування та блокує взаємодію каталітичної діади з будь-якими іншими молекулярними структурами, що узгоджується з передбаченням [6]. У цьому комплексі найбільш вираженими є стекінг взаємодія C₆₀ фулерену з His 41, Cys 145, Met 49, Met 165 та стерична взаємодія з Gln 189, Asn 142 (Рис. 1).

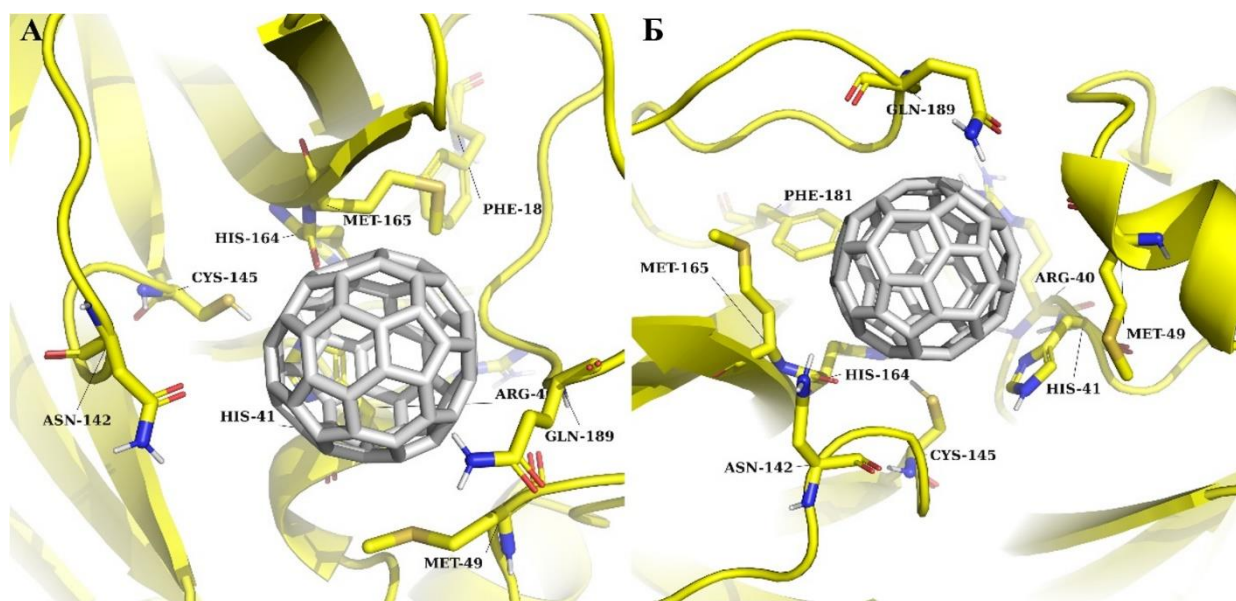


Рис. 1. Кишеня зв'язування C₆₀ фулерену (сірий колір) із 3CLpro білком (жовтий колір): А — результат молекулярного докінгу; Б — результат МД.

Fig. 1. Binding pocket of C₆₀ fullerene (gray color) with 3CLpro protein (yellow color): Left — molecular docking result; Right — MD result.

За результатами МД отриманий комплекс «C₆₀ фулерен–3CLpro білок» є стабільним упродовж усієї траєкторії динаміки: значення Rmsd (Root mean square deviation) для комплексу знаходиться в межах 3–4 Å. Загалом, під час МД симуляції фіксували такі ключові конформаційні зміни: у кишені зв'язування C₆₀ фулерен зміщується на 3.1 Å та тягне за собою Asn 142 (його зміщення становить 4 Å). Внаслідок такого зміщення Gln

189 витискається зі свого нативного положення C_{60} фулереном на відстань 2.1 Å та утворює π -катіон взаємодію з Arg 40. Щодо взаємодії з каталітичною діадою (His 41 і Cys 145) та Phe 181, C_{60} фулерен утворює з ними стекінг взаємодію, як і після молекулярного докінгу. Але, що цікаво, C_{60} фулерен змінює нативну орієнтацію каталітичної діади, внаслідок чого її цілісність порушується, що, без сумніву, негативно впливатиме на функціонування 3CLpro білка.

На наступному етапі було оцінено енергію зв'язування окремих амінокислот 3CLpro білка із C_{60} фулереном. Зокрема, енергія зв'язування для His 41 і Cys 145 є найбільшою і становить -2.6 і -2.2 кДж/моль, відповідно. Енергетика зв'язування C_{60} фулерену з амінокислотами 3CLpro білка є такою: для Met 49 — -5.1 кДж/моль, Met 165 — -7.1 кДж/моль, Leu 50 — -4.3 кДж/моль, Gly 143 — -3.9 кДж/моль, Asp 187 — -3.7 кДж/моль, Gln 189 — -4.7 кДж/моль.

На підставі результатів молекулярного докінгу та молекулярної динаміки можна зробити висновок, що фулерен C_{60} здатний формувати стійкий комплекс із протеїном 3CLpro SARS-CoV-2, що потенційно може призводити до пригнічення його функціональної активності та блокування реплікації вірусу.

Дизайн комплексу « C_{60} фулерен-RdRp білок»

Результат молекулярного докінгу свідчить про здатність C_{60} фулерену інгібувати канал синтезу РНК RdRp білка: C_{60} фулерен щільно заповнює кишеню зв'язування і утворює такі взаємодії — π -стекінг з Arg 570, Lys 578, Tyr 690 та стеричні взаємодії з Asp 497, Leu 577 (Рис. 2).

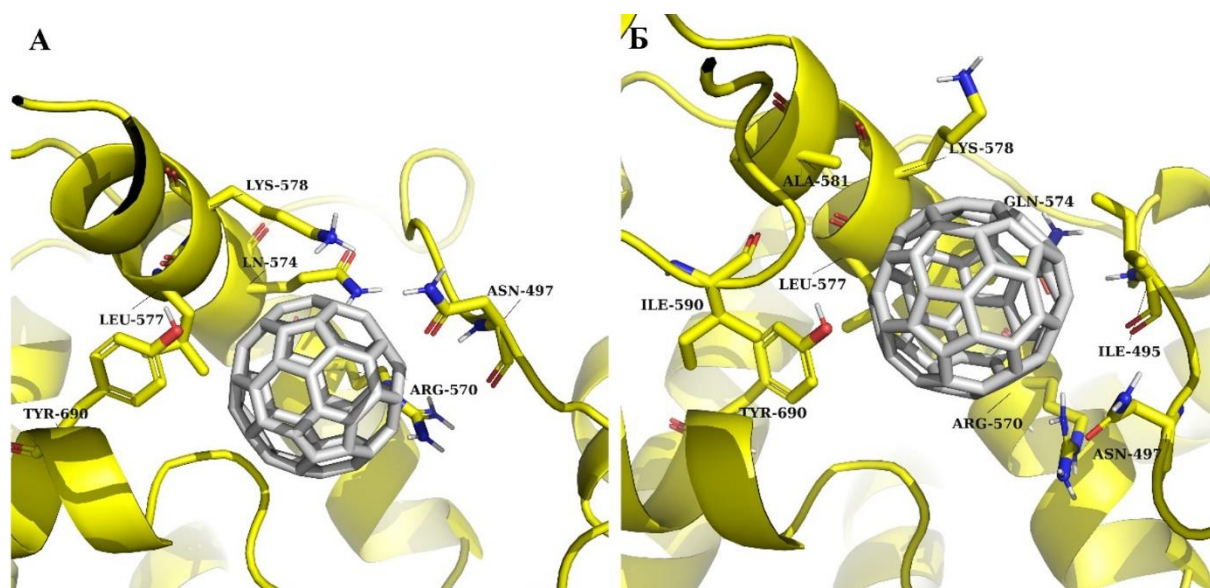


Рис. 2. Кишеня зв'язування C_{60} фулерену (сірий колір) із RdRp білком (жовтий колір): А — результат молекулярного докінгу; Б — результат МД.

Fig. 2. Binding pocket of C_{60} fullerene (gray color) with RdRp protein (yellow color): Left — molecular docking result; Right — MD result.

Відповідно до результатів МД при зв'язуванні C_{60} фулерену з RdRp білком не відбувається значних конформаційних змін: амінокислоти Ile 590, Tyr 690, Leu 577, Gln

574 практично не змінюють свого положення у просторі (їх зміщення не перевищують 0.3 Å), а зміщення Lys 578, Arg 570 не перевищують 1 Å.

Енергетика зв'язування C₆₀ фулерену з амінокислотами RdRp білка є такою: для Ile 49 — -5.2 кДж/моль, Asn 497 — -2.2 кДж/моль, Leu 557 — -6.1 кДж/моль, Lys 578 — -5.1 кДж/моль, Ala 581 — -4.1 кДж/моль, Ile 590 — -2.1 кДж/моль, Gly 591 — -2.3 кДж/моль.

Таким чином, результати молекулярного докінгу та молекулярно-динамічного моделювання свідчать про те, що фулерен C₆₀ може формувати стабільний комплекс із білком RdRp SARS-CoV-2, що потенційно здатне пригнічувати його каталізаторну активність шляхом блокування каналу синтезу вірусної РНК.

ВИСНОВКИ

Отримані результати *in silico* аналізу методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки свідчать, що фулерен C₆₀ здатний формувати стабільні комплекси з білками 3CLpro та RdRp коронавірусу SARS-CoV-2, що призводить до пригнічення їхньої функціональної активності й, відповідно, реплікаційних процесів коронавірусу. Це підкреслює потенційні переваги водорозчинних, біосумісних і відносно безпечних у низьких дозах похідних фулеренів C₆₀ як перспективних терапевтичних наноагентів проти SARS-CoV-2.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Authors' ORCID ID

В. В. Гурмач  <https://orcid.org/0000-0002-0844-1586>
 В. Р. Карауш  <https://orcid.org/0009-0007-9979-0020>
 З. С. Клестова  <https://orcid.org/0000-0003-0771-7808>
 В. П. Берест  <https://orcid.org/0000-0001-7779-154X>
 Ю. І. Прилуцький  <https://orcid.org/0000-0002-9847-4137>

REFERENCES

1. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20–36. Available from: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf
2. Lai A, Bergna A, Ventura CD, Zehender G. Genomic epidemiology and phylogenetics applied to the study of SARS-CoV-2 pandemic. *New Microbiol.* 2023;46(1):1–8. Available from: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2023/1/1.pdf
3. Rahman S, Hossain MJ, Nahar Z, Shahriar M, Bhuiyan MA, Islam MR. Emerging SARS-CoV-2 variants and subvariants: challenges and opportunities in the context of COVID-19 pandemic. *Environ Health Insights.* 2022;16:11786302221129396. <https://doi.org/10.1177/11786302221129396>
4. Nazmunnahar, Ahmed I, Islam MR. Risk evaluation and mitigation strategies for newly detected SARS-CoV-2 Omicron BF.7 subvariant: a brief report. *Health Sci Rep.* 2023;6(3):e1127. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1127>
5. Woo PCY, de Groot RJ, Haagmans B, Lau SKP, Neuman BW, Perlman S, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. *J Gen Virol.* 2023; 104(4):001843. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001843>
6. Amorim VMF, Soares EP, Ferrari ASA, Merighi DGS, de Souza RF, Guzzo CR, et al. 3-Chymotrypsin-like Protease (3CLpro) of SARS-CoV-2: Validation as a Molecular Target, Proposal of a Novel Catalytic Mechanism, and Inhibitors in Preclinical and Clinical Trials. *Viruses.* 2024;16(6):844. <https://doi.org/10.3390/v16060844>
7. Hillen HC, Kokic G, Famung L, Dienemann C, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature.* 2020;584:154–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>
8. Lee J, Kenward C, Worrall LJ, Vuckovic M, Gentile F, Ton A-T, et al. X-ray crystallographic characterization of the SARS-CoV-2 main protease polypeptide cleavage sites essential for viral processing and maturation. *Nat Commun.* 2022;13:5196. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32854-4>

9. Kirchdoerfer RN, Ward AB. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun.* 2019;10:2342. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10280-3>
10. Nikaeen G, Abbaszadeh S, Yousefinejad S. Application of nanomaterials in treatment, anti-infection and detection of coronaviruses. *Nanomedicine (Lond).* 2020;15(15):1501–12. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0117>
11. Innocenzi P, Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective. *Chem Sci.* 2020;11(26):6606–22. <https://doi.org/10.1039/D0SC02658A>
12. Dechant PP, Wardman J, Keef T, Twarock R. Viruses and fullerenes — symmetry as a common thread? *Acta Crystallogr A Found Adv.* 2014;70(2):162–7. <https://doi.org/10.1107/S2053273313034220>
13. Ritter U, Prylutsky YuI, Evstigneev MP, Davidenko NA, Cherepanov VV, Senenko AI, et al. Structural features of highly stable reproducible C₆₀ fullerene aqueous colloid solution probed by various techniques. *Fullerenes Nanotubes Carbon Nanostruct.* 2015;23(6):530–4. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2013.870900>
14. Halenova T, Raksha N, Savchuk O, Ostapchenko L, Prylutsky YuI, Ritter U, et al. Evaluation of the biocompatibility of water-soluble pristine C₆₀ fullerenes in rabbit. *BioNanoSci.* 2020;10:721–30. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00762-w>
15. Goodarzi S, Da Ros T, Conde J, Sefat F, Mozafari M. Fullerene: biomedical engineers get to revisit an old friend. *Mater Today.* 2017;20(8):460–80. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.03.017>
16. Moussa F. Fullerene and derivatives for biomedical applications. *Nanobiomater.* 2018;113–36. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100716-7.00005-2>
17. Sijbesma R, Srdanov G, Wudl F, Castoro JA, Wilkins C, Friedman CH, et al. Synthesis of a fullerene derivative for the inhibition of HIV enzymes. *J Am Chem Soc.* 1993;115(15):6510–12. <https://doi.org/10.1021/ja00068a006>
18. Marchesan S, Da Ros T, Spalluto G, Balzarini J, Prato M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005;15(15):3615–18. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.069>
19. Kataoka H, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T. Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(19):4565–7. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.08.086>
20. Hurmach V, Karaushu V, Klestova Z, Berest V, Prylutsky Y. C₆₀ fullerene nanoparticles permeability through the model lipid envelope of coronavirus and their anticoronavirus effect in the in ovo system. *Biophysical Bulletin.* 2023;(50):17–24. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2023-50-02>
21. Hurmach V, Karaushu V, Klestova Z, Berest V, Prylutsky Y. Anticoronavirus activity of C₆₀ fullerene: in silico and in vitro screening. *Biophysical Bulletin.* 2025;(53):60–71. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2025-53-05>
22. RCSB Protein Data Bank [Internet]. The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank [cited 2024 Nov 5]. Available from: <https://www.rcsb.org/>
23. Zoete V, Cuendet MA, Grosdidier A. SwissParam: a fast force field generation tool for small organic molecules. *J Comput Chem.* 2011;32(11):2359–68. <https://doi.org/10.1002/jcc.21816>
24. McMartin C, Bohacek RS. QXP: powerful, rapid computer algorithms for structure-based drug design. *J Comput Aided Mol Des.* 1997;11(4):333–44. <https://doi.org/10.1023/A:1007907728892>
25. Warren GL, Andrews CW, Capelli A-M, Clarke B, LaLonde J, Lambert MH, et al. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J Med Chem.* 2006;49(20):5912–31. <https://doi.org/10.1021/jm050362n>
26. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX.* 2015;1–2:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
27. Huang J, MacKerell Jr AD. CHARMM36 all-atom additive protein force field: validation based on comparison to NMR data. *J Comput Chem.* 2013;34(25):2135–45. <https://doi.org/10.1002/jcc.23354>
28. Jurcik A, Bednar D, Byska J, Marques SM, Furmanova K, Daniel L, et al. CAVER Analyst 2.0: Analysis and Visualization of Channels and Tunnels in Protein Structures and Molecular Dynamics Trajectories. *Bioinformatics.* 2018;34(20):3586–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty386>
29. Kumari R. g_mmpbsa [Internet]. Available from: https://rashmikumari.github.io/g_mmpbsa/
30. Wua C, Liu Y, Yang Y. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10:766–88. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
31. Prylutska SV, Grebinyk AG, Lynchak OV, Byelinska IV, Cherepanov VV, Tauscher E, et al. *In vitro* and *in vivo* toxicity of pristine C₆₀ fullerene aqueous colloid solution. *Fullerenes Nanotubes Carbon Nanostruct.* 2019;27(9):715–28. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2019.1634055>

MODELING THE INTERACTION OF C₆₀ FULLERENE WITH SARS-CoV-2 PROTEIN TARGETSV. V. Hurmach¹, V. R. Karaushu², Z. S. Klestova³, V. P. Berest⁴, Yu. I. Prylutsky^{2,*}¹*Institute of Molecular Biology and Genetics, NASU, 150 Zabolotnogo Str., Kyiv, 03143, Ukraine;*²*Taras Shevchenko National University of Kyiv, ESC "Institute of Biology and Medicine", 64/13 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine;*³*The Institute for Medical Virology and Epidemiology of Viral Diseases, Elfriede-Aulhorn-Straße 6, 72076 Tübingen, Germany;*⁴*V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine**e-mail: prylut@ukr.net*

Submitted October 12, 2025; Revised November 22, 2025;

Accepted November 24, 2025

Background: The discovery of effective therapeutics against the dangerous disease caused by SARS-CoV-2 is an important direction of biomedical research. Molecular docking and molecular dynamics methods are key tools of modern pharmaceutical science, providing rapid search and optimization of antiviral compounds, allowing to predict their effectiveness and adapt therapy to new strains of SARS-CoV-2. Fullerene C₆₀ attracts considerable attention as a promising nanomaterial in the fight against SARS-CoV-2 due to its ability to form stable complexes with key viral proteins, such as the main protease (3CLpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Molecular modeling and biophysical studies have shown that C₆₀ can penetrate the lipid envelope of the virus and block the functional activity of its proteins, which opens up opportunities for the creation of new antiviral drugs. Given the constant mutations of SARS-CoV-2 and the limitations of existing therapeutics, the study of C₆₀ fullerene as a potential inhibitor is a relevant direction of nanotechnology for the development of innovative strategies for the treatment of COVID-19.

Aim of the work was to assess in silico the ability of C₆₀ fullerene to interact with the protein targets 3CLpro (3-Chymotrypsin-Like protease) and RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) of the SARS-CoV-2 coronavirus and, thus, to specifically block them, inhibiting the functional activity of SARS-CoV-2.

Methods: Structural data of the 3CLpro and RdRp proteins of the SARS-CoV-2 coronavirus were obtained from the Protein Data Bank, and the geometry of C₆₀ fullerene was generated using the online server SwissParam. Interactions between C₆₀ fullerene and the studied proteins were modeled using the system molecular docking algorithm (sdock+). Potential binding sites were determined using the Caver software package. Molecular dynamics calculations were performed in the Gromacs 2020 software environment. Energy minimization of potential C₆₀ fullerene — protein complexes was performed using the g_mmpbsa software.

Results: Putative mechanism of binding of C₆₀ fullerene to the protein targets 3CLpro and RdRp of the SARS-CoV-2 coronavirus was established. Molecular docking and molecular dynamics data demonstrate that C₆₀ fullerene forms stable complexes with these proteins, which can lead to inhibition of their functional activity.

Conclusions: It is shown that C₆₀ fullerene is able to form stable complexes with the 3CLpro and RdRp proteins of SARS-CoV-2, which potentially reduces their activity and, accordingly, can affect the overall activity of the coronavirus.

KEY WORDS: C₆₀ fullerene; SARS-CoV-2 coronavirus; 3CLpro and RdRp proteins, molecular docking, molecular dynamics.