

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ КОРОНАВИРУСА.

Серикова Е.А. (Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики)

Научный руководитель – к.т.н., доцент Кременевская М.И.

(Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики)

В работе рассмотрены 35 фитохимических компонентов в качестве потенциальных ингибиторов основной протеазы коронавируса. Был проведен молекулярный докинг компонентов с протеазой с целью выявления компонентов, обладающих наибольшей энергией связывания. Для выбора потенциального ингибитора все фитохимические компоненты были проанализированы по ADMET характеристикам и параметрам сходства с лекарственными препаратами.

Введение. В декабре 2019 года вспышка нового штамма коронавируса, получившего название коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), возникла в континентальном китайском регионе Ухань и быстро распространилась по всей стране. По данным ВОЗ, к 15 декабря 2020 года было зарегистрировано более 1,62 миллиона случаев заболевания со смертельным исходом из более чем 72,8 миллиона случаев среди зарегистрированных случаев заболевания. Вирусный патогенез вызывает несколько симптомов, таких как насморк, кашель, лихорадка, боль в горле и, в конечном счете, дыхательная недостаточность.

В настоящее время не существует такой терапии, которая бы обладала лечебной эффективностью против коронавирусной инфекции, а также не вызывала бы в последствии негативных побочных эффектов. Сложный вирус способен быстро мутировать свою одноцепочечную РНК, поэтому необходимо рассмотреть натуральные вещества, которые окажут эффективное профилактическое действие.

Настоящее исследование было проведено с целью выявления противовирусной активности в отношении главной протеазы коронавируса компонентов, выделенных из 35 различных растительных компонентов с использованием подходов *in silico*.

Основная часть. Для исследования были рассмотрены растительные соединения, выделенные из коры, листьев и корней различных растений, метаболиты, обнаруженные в злаках, а также соединения фруктов, овощей и семян, обладающих антиоксидантными, противовоспалительными и противовирусными свойствами.

Молекулярный докинг – алгоритм, служащий для генерирования всех возможных вариантов помещения малой молекулы внутрь протеина и нахождения энергетически оптимального положения этого лиганда внутри протеина. Молекулярный докинг был проведен с помощью программного обеспечения UCSF Chimera. 3D-структура (PDB ID: 6LU7) в pdb формате главной протеазы SARS-CoV-2 была загружена с сайта Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) и отделена от ингибитора N3 с помощью UCSF Chimera. Структуры растительных компонентов были загружены с базы данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) в формате mol2.

Все растительные компоненты были также проанализированы с помощью ADMET прогнозирования. ADMET – аббревиатура в фармакокинетике и фармакологии для обозначения свойств, связанных с абсорбцией, распределением, метаболизмом, выделением и токсичностью. Эти характеристики позволяют оценить воздействие соединений на организм человека. Они влияют на кинетику воздействия лекарственного вещества на ткани и, следовательно, влияют на эффективность и фармакологическую активность соединения. Для

проведения ADMET прогнозирования химическая номенклатура SMILES была загружена на сервер SwissADME (<http://www.swissadme.ch>).

Выводы. Предпочтительными при анализе были те молекулы, значение стыкования которых было наименьшим, поскольку оно указывает на большую стабильность связывания. По результатам молекулярного докинга все рассматриваемые растительные компоненты имели эффективное связывающее взаимодействие с основной протеазой коронавируса. Наилучшее взаимодействие было выявлено у Гиперицина с полученным значением дельта G, равным -9.6 ккал/моль. Кроме того, значение энергии связывания меньше -8.0 ккал/моль было установлено у таких компонентов, как Мирицитрин, (2S)-Эриодиктиол 7-O-(6"-O-галлоил)-β-D-гликопиранозид, Кальцеоляриозид В, Мирицетин 3-O-β-D-гликопиранозид и Эпикатехин галлат.

К растительным компонентам, показавшим наибольшую энергию связывания с основной протеазой COVID-19 (Mpro), относятся Гиперицин, Мирицитрин, (2S)-Эриодиктиол 7-O-(6"-O-галлоил)-β-D-гликопиранозид, Кальцеоляриозид В, Мирицетин 3-O-β-D-гликопиранозид, Эпикатехин галлат. Наилучший результат взаимодействия был выявлен у Гиперицина и был равен -9.6 ккал/моль.

На основании результатов молекулярного докинга, а также исследования компонентов на соответствие правилу пяти Липински, можно сделать вывод, что продукты, содержащие 15 природных соединений: 5,7,3',4'-Тетрагидрокси-2'-(3,3-диметилаллил) изофлавоноид, Берберин, Капсаицин, Эмодин, Лютеолин, Сангвинарин, Дигитоксигенин, Кемпферол, Нарингенин, Куркумин, Гингерол, Ресвератрол, Птеростильбен, Пиносилвин и Пицеатаннол могут рассматриваться в качестве профилактической меры для уменьшения или предотвращения последствий COVID-19. В период вирусной активности можно рекомендовать употреблять в пищу данные соединения, которые содержатся в таких продуктах как дикорастущие ягоды с ярко выраженным содержанием антоцианов, в том числе брусника и облепиха; пряные травы, в том числе базилик; продукты семейства яснотковые, овощи и фрукты. Данные соединения можно использовать в качестве натуральных диетических добавок для профилактики заболевания. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы проверить эффективность и безопасность этих соединений для профилактики COVID-19.

Серикова Е.А. (автор)

Подпись

Кременевская М.И. (научный руководитель)

Подпись