# *IN SILICO* ПОИСК НОВЫХ КОВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА NSP2 КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 СРЕДИ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Старовойтова В.А.[1], Фалетров Я.В.[1,2], Шкуматов В.М.[1,2]**

*[1]НИИ физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь*
*[2] Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

Пандемия SARS-CoV-2 по-прежнему представляет собой глобальную угрозу и всегда будет представлять опасность, как и предыдущие коронавирусы группы 2b. Таким образом, разработка эффективных лекарств необходима для борьбы с текущей чрезвычайной ситуацией, связанной с COVID-19, и повышения готовности к будущим эпидемиям. Высокопроизводительный виртуальный скрининг часто используется для идентификации структур для дальнейших биологических анализов *in vitro*. В данной работе представлен результат обратного молекулярного скрининга *in silico* с использованием технологии докинга, нескольких структур белков SARS-CoV-2 и природных соединений и их аналогов, содержащих α,β-ненасыщенные карбонильные фрагменты. Такие соединения способны образовывать ковалентные связи с атомами серы цистеина [1]. Молекулярный докинг выполнялся с помощью программы-помощника FYTdock, использующей AutoDock Vina, скрипт Binana.py, oBabel, исполняемые файлы и оригинальные скрипты на языке Python, а также файлы Microsoft Excel с макросами [2]. При обработке результатов докинга (параметры exhaustiveness 12, ребро куба области докирования 4 нм) были выбраны несколько комплексов белок-лиганд, которые характеризовались энергиями связывания ($E_{св}$) от -8,0 до -9,8 ккал/моль, а также электрофильный атом лиганда которых находился в пределах 0,4 нм от атома серы цистеина белка. Для белка NSP2 (pdb коды 7msw или 7msx) такие комплексы были найдены со следующими лигандами: физалин C (CID101650329, $E_{св}$ = -9,8) из физалиса, лобокрассолид (CID9975683, $E_{св}$ = -8,8) из коралла Лобофитум толстый, бензоил-ивалина (CID9884868, $E_{св}$ = -9) из Арники длиннолистной, соединение CID132585258 ($E_{св}$ = -8,4), которое способно образовывать ковалентную связь с остатками цистеина убиквитин-конъюгирующего фермента [3], ахаленсолид (CID21634938, $E_{св}$ = -8,3) из Стевии ахаленской (ингибитор ароматазы), беркедриман B (CID51723030, $E_{св}$ = -8,1) из Пенициллa обыкновенного (противовоспалительные свойства), а также CID15866740 ($E_{св}$ = -9), CID154496991 ($E_{св}$ = -8.3), эупахлорин (CID5281446, $E_{св}$ = -8.2), CID15866746 ($E_{св}$ = -8.5). Дополнительно, для белка NSP10 (pdb код 7diy) такой комплекс обнаружен с лигандом ланцеокрепидиазидом F (CID21580547, $E_{св}$ = -8.9) из Крепидиаструма ланцетного. Кроме того, для выбранных лигандов провели *in silico* оценку значений LD50 для крыс при четырех видах введения [4] и расчет коэффициентов проницаемости для различных мембран [5]. Соединения CID154496991, CID15866740 и CID15866746 показали низкую токсичность (4 или 5 класс токсичности для любого вида введения) и способность проникать через мембрану клеток.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ Х21КОВИД-030.

## Библиографические ссылки

1. Serafim, R. A. M. et al. (2022) J. Med. Chem., 65, 3173.

2. Faletrov, Y.V., Staravoitava, V.A., Dudko A.R. et al. (2022) PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1456627/v1].

3. Chen H., Guozhen W., Gao S. et al. J. Med. Chem., 60, 6828.

4. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. Molecular Informatics, 30 (2-3), 241–250.

5. Lomize A.L., Pogozheva I.D., Mosberg H.I. J. Chem. Inf. Model. 2011, 51, 930–946. doi 10.1021/ci200020k