

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 577.15 + 547.442
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-280-285>Поступила в редакцию 23.02.2022
Received 23.02.2022**Я. В. Фалетров^{1,2}, В. А. Старовойтова², Г. И. Позняк¹, В. М. Шкуматов^{1,2}**¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь**ДИКЕТОНЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОВАЛЕНТНЫЕ ЛИГАНДЫ БЕЛКОВ SARS-COV-2:
ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* МЕТОДОМ ДОКИНГА**

Аннотация. Компьютерный докинг, проведенный с использованием программы Autodock Vina, позволил выявить потенциал нескольких α - и β -дикетонов растений и других природных объектов в качестве ковалентных лигандов ряда белков коронавируса SARS-CoV-2 – возбудителя COVID-19. Выявлено, что энергией связывания (docking score, E_{bind} , ккал/мол) менее $-7,5$ с колоколизацией карбонильных групп на расстоянии не более $0,4$ нм от атомов азота боковой цепи остатков аргинина белков коронавируса. β -Дикетоны 6-гингердион (код структуры по базе данных Pubchem CID162952), 8-гингердион (CID14440537), тетрагидрокуркумин (CID124072), а также α -дикетон валлитаксан E (CID132967478) обладали такими свойствами. Выявленные *in silico* взаимодействия указывают на возможность обнаружения их в эксперименте и исследования этих веществ или содержащих их природных материалов как средств борьбы с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: гингердион, тетрагидрокуркумин, валлитаксан E, виртуальный скрининг, докинг, SARS-CoV-2

Для цитирования. Дикетоны природного происхождения как потенциальные ковалентные лиганды белков SARS-CoV-2: исследование *in silico* методом докинга / Я. В. Фалетров [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2022. – Т. 58, № 3. – С. 280–285. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-280-285>

Ya. V. Faletrov^{1,2}, V. A. Staravoitava², H. I. Pozniak¹, V. M. Shkumatov^{1,2}¹Belarusian State University, Minsk, Belarus²Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University Minsk, Belarus**NATURAL DIKETONES AS POTENTIAL COVALENT LIGANDS FOR SARS-COV-2 PROTEINS:
AN *IN SILICO* DOCKING STUDY**

Abstract. Our computer-aided protein-ligand docking test using Autodock Vina software allowed to reveal the potential of few α - and β -diketones from plants and alternative living organisms as covalent ligands for few proteins of coronavirus SARS-CoV-2 – a causative agent of COVID-19. It has been established that values for energy of binding (docking score, E_{bind} , kcal/mol) less than -7.5 and for distances of ligands' carbonyl groups to side chain nitrogens of arginine residues of some coronaviral enzymes within 0.4 nm have been true for β -diketones 6-gingerdione (Pubchem code CID162952), 8-gingerdione (CID14440537), tetrahydrocurcumine (CID124072) as well as α -diketone wallitaxane E (CID132967478). The *in silico* revealed interactions are interesting to be verified in vitro and they point out a possibility of investigation of the compounds and related natural materials as tools for struggle against coronaviral infections.

Keywords: gingerdione, tetrahydrocurcumine, wallitaxane E, virtual screening, docking, SARS-CoV-2

For citation. Faletrov Y. V., Staravoitava V. A., Pozniak H. I., Shkumatov V. M. Natural diketones as potential covalent ligands for SARS-CoV-2 proteins: an *in silico* docking study. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 3, pp. 280–285 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-280-285>

Введение. Заболевание COVID-19, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, с конца 2019 года по данным интернет-ресурса worldometers (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>) уже вызвало смерти более 6 млн человек по всему миру, обойдя по показателю годовой смертности туберку-

лез (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>), и до сих пор сохраняет характер пандемии. Вклад в разработку вакцин для выработки антител к SARS-CoV-2, поиск возможных перепрофилировать официальные лекарственные соединения или использовать не имеющих статус лекарственных соединений для профилактики и терапии COVID-19 и связанные с этим задачи стали очень актуальными. В результате на сегодня рекомендованы к использованию вакцины, среди первых из которых была российская Sputnik-V [1], лекарства, включающие глюкокортикоид дексаметазон, а также действующие на белки коронавируса ремдесивир, молнупиравир, комбинация ритонавир/нирматревир [2], а также ряд других лекарств. Однако в связи с сохраняющимся статусом пандемии для вызываемого SARS-CoV-2 заболевания и риском появления новых штаммов работа по поиску веществ с альтернативными механизмами подавления этого инфекционного агента сохраняет свою актуальность.

Одно из направлений поиска таких веществ являются соединения природного происхождения в основном из растений, причем приоритет отдается таковым с доказанной невысокой токсичностью. В том числе также проводится поиск ковалентных ингибиторов белков SARS-CoV-2, высокая аффинность которых к белку-мишени определяется возможностью формирования ковалентных связей между атомами соединения и атомами аминокислот белка. По аналогии с утвержденными к медицинскому применению ковалентными ингибиторами протеинкиназ, например ибрутинибом [3], это могут быть соединения, способные ковалентно присоединяться через свободную тиольную группу остатка цистеина в белках SARS-CoV-2 [4, 5]. С другой стороны, в научной литературе описана возможность селективной ковалентной модификации остатков аргинина α -дикетонами [6, 7] и β -дикетонами типа $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ [8]. Ряд природных соединений содержат α - и β -дикетонные фрагменты в своей структуре, например тритрианкотан-16,18-дион из *Eucalyptus globulus* [9], тетрагидрокуркумин и гингердион из *Curcuma longa* [10, 11].

Закономерной начальной частью современных исследований белок-лигандных взаимодействий является *in silico* моделирование (см., например, [12]). Таким образом, цель данного исследования – обнаружение некоторых α - и β -дикетонных природного происхождения новых потенциальных селективных ковалентных ингибиторов аргининсодержащих белков SARS-CoV-2 NSP12 (РНК-полимеразы) и NSP13 (хеликазы) – двух ключевых белков процесса репликации генома этого вируса с применением компьютерного моделирования.

Экспериментальная часть. Для молекулярного докинга использовали AutoDock Vina 1.1.2 (область докирования $4 \times 4 \times 4$ нм по центру белка, шаг 0,1 нм, параметр Exhaustiveness 12, рассчитывалось 5 моделей). Для подготовки файлов лигандов и белков, визуализации результатов использовали программный пакет MGL Tools (The Scripps research lab.). Файлы с 3D структурами белков взяты из базы данных Protein Data Bank (www.rcsb.pdb.org). NSP12 (коды 6XQB, 6XEZ) и NSP13 (коды 5RL6, 5RMM). Во всех случаях использовали последовательности цепи А из файлов белков. Структуры дикетонных фрагментов выбраны из баз данных Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, коды CID) или Biogem (<https://pdt.biogem.org>, коды BXGC), а именно: оценивали одну модель расположения конкретного лиганда в активном центре одной структуры белка с наименьшими величинами энергии связывания (E_{bind} , ккал/моль). В расчет принимали результат, если величина E_{bind} была не более $-7,5$ ккал/моль и по величине расстояние атомов углерода карбонильных групп дикетонного фрагмента структуры лигандов от атомов азота гуанидиновой группы остатков аргинина в полученных *in silico* комплексах белок-лиганд не превышало каждое 0,45 нм (критерий дистанции).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что для структуры α -дикетона валлитаксан E (CID132967478) из стволовой коры гималайского тиса ягодного *Taxus wallichiana* [14] в случаях обоих использованных структур NSP13 (коды PDB 5RL6, 5RMM) соблюдался критерий по дистанции в отношении ARG560 и $E_{\text{bind}} = -10,2$ и $-10,0$ соответственно (таблица, рис. 1).

Обнаружено, что критерий по дистанции выполняется для комплексов РНК-зависимой РНК-полимеразы NSP12 (pdb 6XQB) с 6-гингердионом (CID162952) (рис. 2) и 8-гингердионом (CID14440537), характеризующихся $E_{\text{bind}} = -7,6$ и $-7,7$ соответственно (таблица). Возможность аналогичного взаимодействия также показана для тетрагидрокуркумина (BXGC0003328) и другой структуры NSP 12 (pdb 6XEZ) с $E_{\text{bind}} = -8,5$. Гингердионы обнаружены в растениях имбирь

Таблица 1. Параметры *in silico* генерированных комплексов с белками SARS-CoV-2 NSP13 и NSP12, отвечающие критерию дистанции атомов углерода карбонильных групп лиганда от атомов азота гуанидиновой группы остатков аргинина

Table 1. Parameters of *in silico* generated complexes of SARS-CoV-2 proteins NSP13 и NSP12, which meet the criterium of distance between carbonyls' C-atoms to N-atoms of guanidine parts of arginine residues

PDB код белка	Описание белка	Лиганд (код по базам данных)	E_{bind} , ккал/моль	Некоторые остатки аминокислот рассчитанного окружения лиганда в комплексе (0,4 нм)
6XQB	NSP12	6-Gingerdione CID162952	-7,6	Arg132; Ser239; Leu240; Asp465; Phe45; Tyr732; Asn705; Tyr788; Gln468; Gln789
6XQB	NSP12	8-Gingerdione CID14440537	-7,4	Arg132; Asn705; Tyr788; Gln789; Asp465; Gln468; Thr701; Leu469; Val472; Val704
6XEZ	NSP12	Tetrahydrocurcumin BXGC0003328	-8,5	Arg349; Pro677; Pro461; Asn628; Asn459; Leu460; Val315; Gly678; Val675; Lys676
5RL6	NSP13	Wallitaxane E CID132967478	-10,2	Asn179; Asp534; His554; Arg560; Arg409; Pro408; Thr410; Leu412; Asn177; Asn516

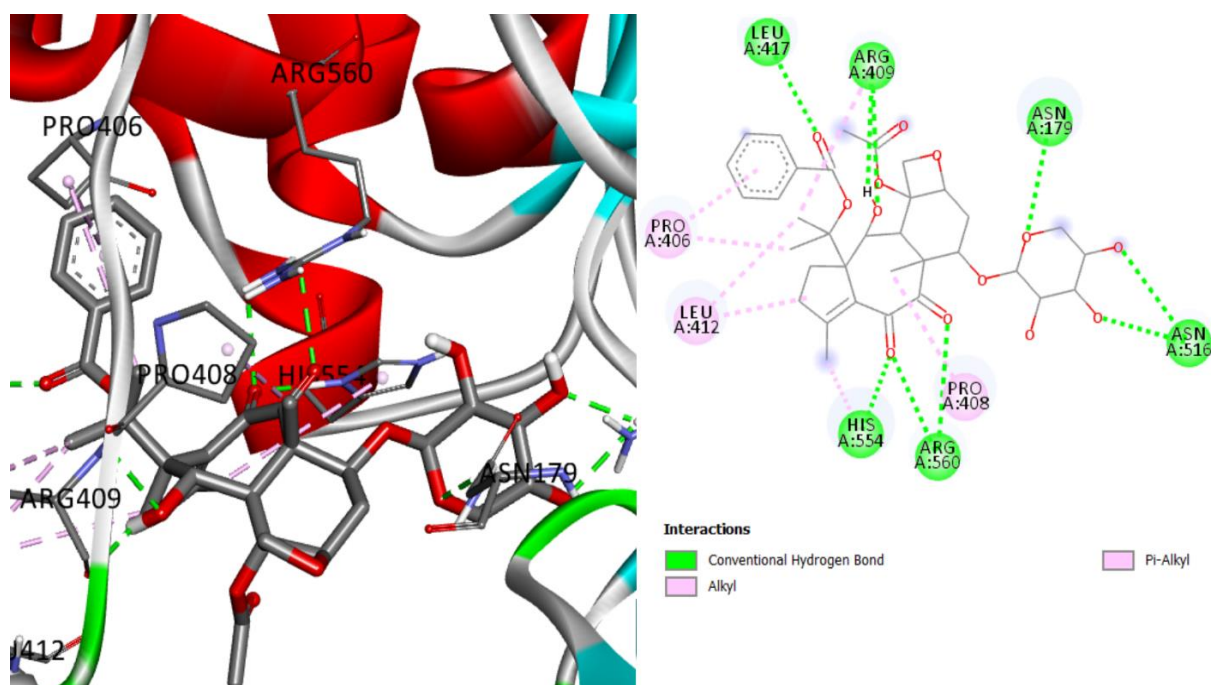


Рис. 1. Рассчитанное положение валлитаксана *E* вблизи Arg560 белка NSP13 коронавируса SARS-CoV-2 (pdb 5RL6), показывающее близкое расположение электрофильного α -дикетонного фрагмента лиганда к нуклеофильной гуанидиновой группы аргинина (слева и справа – 3D и 2D представление)

Fig. 1. The calculated pose of wallitaxane *E* close to Arg560 of NSP13 of coronavirus SARS-CoV-2 (pdb 5RL6), showing the proximity to electrophilic α -diketone moiety of the ligand to nucleophilic guanidine group of the arginine (left and right – 3D and 2D representation)

Zingiber officinale и куркума *Curcuma longa* [15]; тетрагидрокуркумин является основным метаболитом обычного куркумина, широко используемого как пищевая приправа. Среди механизмов подавления воспаления, наблюдаемых при взаимодействии тетрагидрокуркумина с клетками человека, выявлено подавление NF-карраВ-зависимых сигнальных путей [15, 16], а при COVID-19 эти пути активируются [17]. Необходимо отметить, что существует много публикаций об антиковидных эффектах имбиря, куркумы и их компонентов (см., например, [18–21]), однако в них не рассматривается возможность ковалентной модификации аргининов белков SARS-CoV-2.

Согласно данным таблицы, четыре природных дикетона могут связываться с NSP12 или NSP13 возбудителя COVID-19 с E_{bind} от -7,6 до -10,2, что указывает на потенциально высокую аффинность к этим белкам.

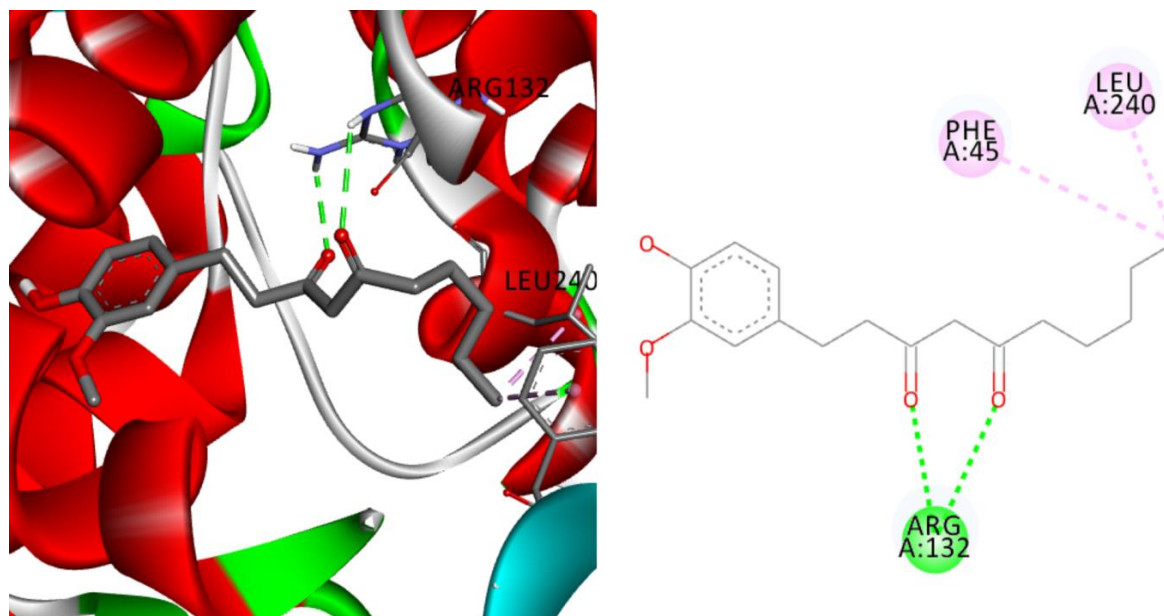


Рис. 2. Рассчитанное положение 6-гингердиона вблизи Arg132 белка NSP12 коронавируса SARS-CoV-2 (pdb 5RL6), показывающее близкое расположение электрофильного α -дикетонного фрагмента лиганда к нуклеофильной гуанидиновой группе аргинина (слева и справа – 3D и 2D представление)

Fig. 2. The calculated pose of 6- gingerdione close to Arg132 of NSP12 of coronavirus SARS-CoV-2 (pdb 5RL6), showing the proximity to electrophilic α -diketone moiety of the ligand to nucleophilic guanidine group of the arginine (left and right – 3D and 2D representation)

Заклучение. Показана *in silico* возможность связывания некоторых природных дикетонов с белками коронавируса (валлитаксана *E* с NSP13, 6-гингердиона, 8-гингердиона и метаболита куркумина тетрагидрокуркумина с NSP12), что позволяет предположить механизм их потенциального прямого влияния на этот инфекционный агент и обосновать важность будущих более детальных исследований различных α - и β -дикетонов как потенциальных средств против инфекции SARS-CoV-2, направленных на ковалентную модификацию остатков аргинина. В перспективе это дает возможность получения нового класса ковалентных ингибиторов, которые в отличие от существующих будут направлены на аргининсодержащие белки инфекционных агентов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X19КОВИД-030).

Acknowledgements. The work was supported by BRFFR grant X19COVID-030.

Список использованных источников

1. Do Sputnik V Vaccine-Induced Antibodies Protect Against Seasonal Coronaviruses? Case Study / M. Koryukov [et al.] // *Viral. Immunol.* – 2022. – Vol. 35, N 2. – P. 138–141. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0157>
2. Rubin, E. J. The Potential of Intentional Drug Development / E. J. Rubin, L. R. Baden // *New Eng. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, N 15. – P. 1463–1464. <https://doi.org/10.1056/nejme2202160>
3. Davids, M. S. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase / M. S. David, J. R. Brown // *Future Oncol.* – 2014. – Vol. 10, N. 6. – P. 957–967. <https://doi.org/10.2217/fon.14.51>
4. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage / T.-H. Shi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 533, N 3. – P. 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.086>
5. Binding Studies of the Prodrug HAO472 to SARS-Cov-2 Nsp9 and Variants / M. Liu [et al.] // *ACS Omega.* – 2022. – Vol. 7, N 8. – P. 7327–7332. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c07186>
6. Reaction of the Butter Flavorant Diacetyl (2,3-Butanedione) with N- α -Acetylarginine: A Model for Epitope Formation with Pulmonary Proteins in the Etiology of Obliterative Bronchiolitis / J. M. Mathews [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – Vol. 58, N 24. – P. 12761–12768. <https://doi.org/10.1021/jf103251w>
7. Arginine-Selective Chemical Labeling Approach for Identification and Enrichment of Reactive Arginine Residues in Proteins / S. K. Maheshika [et al.] // *ACS Omega.* – 2018. – Vol. 3, N 10. – P. 14229–14235. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01729>

8. 1,3-Diketone-Modified Nucleotides and DNA for Cross-Linking with Arginine-Containing Peptides and Proteins / D.-L. Leone [et al.] // *Angewandte*. – 2021. – Vol. 60, N 32. – P. 17383–17387. <https://doi.org/10.1002/anie.202105126>
9. Osawa, T. A Novel Type of Antioxidant Isolated from Leaf Wax of Eucalyptus leaves / T. Osawa, M. Namiki // *Agric. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 45, N 3. – P. 735–739. <https://doi.org/10.1080/00021369.1981.10864583>
10. Solid and liquid state characterization of tetrahydrocurcumin using XRPD, FT-IR, DSC, TGA, LC-MS, GC-MS, and NMR and its biological activities // *J. Pharm. Anal.* – 2020. – Vol. 10, N 4. – P. 334–345. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.02.005>
11. Gingerdione from the rhizomes of *Curcuma longa* / A. El Demerdash [et al.] // *Chem. Nat. Compd.* – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 646–648. <https://doi.org/10.1007/s10600-012-0333-y>
12. Evaluation of the fluorescent probes Nile Red and 25-NBD-cholesterol as substrates for steroid-converting oxidoreductases using pure enzymes and microorganisms / Y. V. Faletrov [et al.] // *FEBS J.* – 2013. – Vol. 280, N 13. – P. 3109–3119. <https://doi.org/10.1111/febs.12265>
13. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2010. – Vol. 31. – P. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
14. α -Glucosidase Inhibitory and Cytotoxic Taxane Diterpenoids from the Stem Bark of *Taxus wallichiana* / P.-H. Dang [et al.] // *J. Nat. Prot.* – 2017. – Vol. 80, N 4. – P. 1087–1095. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00006>
15. Curcumin's Metabolites, Tetrahydrocurcumin and Octahydrocurcumin, Possess Superior Anti-inflammatory Effects in vivo Through Suppression of TAK1-NF- κ B Pathway / Z.-B. Zhang [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01181>
16. Tetrahydrocurcumin mitigates acute hypobaric hypoxia-induced cerebral oedema and inflammation through the NF- κ B/VEGF/MMP-9 pathway / Y. Pan [et al.] // *Phytother. Res.* – 2020. – Vol. 34, N 11. – P. 2963–2977. <https://doi.org/10.1002/ptr.6724>
17. Curcumin, an Inhibitor of PAK1, Potential Treatment for COVID-19 / M. Nematı [et al.] // *J. Infectiol.* – 2020. – Vol. 3, N 2. – P. 1–3. <https://doi.org/10.29245/2689-9981/2020/2.1160>
18. Potential Phytochemical Inhibitors of the Coronavirus RNA Dependent RNA Polymerase: A Molecular Docking Study / P. Ardra [et al.] // *Research Square preprint*. – 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35334/v1>
19. Potential of Zingiber officinale bioactive compounds as inhibitory agent against the IKK-B / W. E. Putra [et al.] // *AIP Conference Proceedings*. – 2020. <https://doi.org/10.1063/5.0002478>
20. COVID-19 *in silico* Drug with Zingiber officinale Natural Product Compound Library Targeting the Mpro Protein / R. M. Wijaya [et al.] // *Makara J. Sci.* – 2021. – Vol. 25, N 3. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1244>
21. Jafarzadeh, A. Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence? / A. Jafarzadeh, S. Jafarzadeh, M. Nematide // *J. Tradit. Chinese Med. Sci.* – 2021. – Vol. 8, N 4. – P. 267–279. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2021.10.001>

References

1. Koryukov M., Kechin A., Shamovskaya D., Timofeeva A., Filipenko M. Do Sputnik V Vaccine-Induced Antibodies Protect Against Seasonal Coronaviruses? Case Study. *Viral Immunology*, 2022, vol. 35, no. 2, pp. 138–141. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0157>
2. Rubin E. J., Baden L. R. The Potential of Intentional Drug Development. *New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 386, no. 15, pp. 1463–1464. <https://doi.org/10.1056/nejme2202160>
3. Davids M. S., Brown J. R. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Future Oncology*, 2014, vol. 10, no. 6, pp. 957–967. <https://doi.org/10.2217/fon.14.51>
4. Shi T.-H., Huang Y.-L., Chen C.-C., Pi W.-C., Hsu Y.-L., Lo L.-C., Chen W.-Y., Fu S.-L., Lin C.-H. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, vol. 533, no. 3, pp. 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.086>
5. Liu M., Littler D. R., Rossjohn J., Quinn R. J. Binding Studies of the Prodrug HAO472 to SARS-Cov-2 Nsp9 and Variants. *ACS Omega*, 2022, vol. 7, no. 8, pp. 7327–7332. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c07186>
6. Mathews J. M., Watson S. L., Snyder R. W., Burgess J. P., Morgan D. L. Reaction of the butter flavorant diacetyl (2,3-butanedione) with *n*- α -acetylarginine: a model for epitope formation with pulmonary proteins in the etiology of obliterative bronchiolitis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, vol. 58, no. 4, pp. 12761–12768. <https://doi.org/10.1021/jf103251w>
7. Wanigasekara M. S. K., Huang X., Chakrabarty J. K., Bugarin A., Chowdhury S. M. Arginine-selective chemical labeling approach for identification and enrichment of reactive arginine residues in proteins. *ACS Omega*, 2018, vol. 3, no. 10, pp. 14229–14235. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01729>
8. Leone D.-L., Hubálek M., Pohl R., Sýkorová V., Hocek M. 1,3-Diketone-Modified Nucleotides and DNA for Cross-Linking with Arginine-Containing Peptides and Proteins. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, vol. 60, no. 32, pp. 17383–17387. <https://doi.org/10.1002/anie.202105126>
9. Osawa T., Namiki M. A Novel Type of Antioxidant Isolated from Leaf Wax of Eucalyptus leaves. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1981, vol. 45, no. 3, pp. 735–739. <https://doi.org/10.1080/00021369.1981.10864583>
10. Trivedi M. K., Panda P., Sethi K. K., Gangwar M., Mondal S. C., Jana S. Solid and liquid state characterization of tetrahydrocurcumin using XRPD, FT-IR, DSC, TGA, LC-MS, GC-MS, and NMR and its biological activities. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 334–334. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.02.005>
11. El Demerdash A., Dawidar A. M., Keshk E. M., Abdel-Mogi M. Gingerdione from the rhizomes of *Curcuma longa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2012, vol. 48, no. 4, pp. 646–648. <https://doi.org/10.1007/s10600-012-0333-y>

12. Faletrov Y. V., Frolova N. S., Hlushko H. V., Rudaya E. V., Edimecheva I. P., Mauersberger S., Shkumatov V. M. Evaluation of the fluorescent probes Nile Red and 25-NBD-cholesterol as substrates for steroid-converting oxidoreductases using pure enzymes and microorganisms. *FEBS Journal*, 2013, vol. 280, no. 13, pp. 3109–3119. <https://doi.org/10.1111/febs.12265>
13. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 2010, vol. 31, pp. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
14. Dang P. H., Nguyen H. X., Duong T. T. T., Tran T. K. T., Nguyen P. T., Vu T. K. T., Vuong H. C., Phan N. H. T., Nguyen M. T. T., Nguyen N. T., Awale S. α -Glucosidase Inhibitory and Cytotoxic Taxane Diterpenoids from the Stem Bark of *Taxus wallichiana*. *Journal of Natural Products*, 2017, vol. 80, no. 4, pp. 1087–1095. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00006>
15. Zhang Z.-B., Luo D.-D., Xie J.-H., Xian Y.-F., Lai Z.-Q., Liu Y.-H., Liu W.-H., Chen J.-N., Lai X.-P., Lin Z.-X., Su Z.-R. Curcumin's Metabolites, Tetrahydrocurcumin and Octahydrocurcumin, Possess Superior Anti-inflammatory Effects in vivo Through Suppression of TAK1-NF- κ B Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, vol. 9, pp. 1181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01181>
16. Pan Y., Zhang Y., Yuan J., Ma X., Zhao Y., Li Y., Li F., Gong X., Zhao J., Tang H., Wang J. Tetrahydrocurcumin mitigates acute hypobaric hypoxia-induced cerebral oedema and inflammation through the NF- κ B/VEGF/MMP-9 pathway. *Phytotherapy Research*, 2020, vol. 34, no. 11, pp. 2963–2977. <https://doi.org/10.1002/ptr.6724>
17. Nemati M., Asl E. R., Pouya F. D., Rasmi Y. Curcumin, an Inhibitor of PAK1, Potential Treatment for COVID-19. *Journal of Infectiology*, 2020, vol. 3, no. 2, pp. 1-3. <https://doi.org/10.29245/2689-9981/2020/2.1160>
18. Ardra P., Prachi S., Hariprasad V. R., Babu U. V., Mohamed R., Raghavendra P. R. Potential Phytochemical Inhibitors of the Coronavirus RNA Dependent RNA Polymerase: A Molecular Docking Study. *Research Square preprint*, 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35334/v1>
19. Putra W. E., Kharisma V. D., Susanto H. Potential of Zingiber officinale bioactive compounds as inhibitory agent against the IKK-B. *AIP Conference Proceedings*, 2020. <https://doi.org/10.1063/5.0002478>
20. Wijaya R. M., Hafidzhah M. A., Kharisma V. D., Ansori A. N. M., Parikesit A. A. COVID-19 In silico Drug with Zingiber officinale Natural Product Compound Library Targeting the Mpro Protein. *Makara Journal of Science*, 2021, vol. 25, no. 3, pp. 162–171. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1244>
21. Jafarzadeh A., Jafarzadeh S., Nematide M. Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence? *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2021, vol. 8, no. 4, pp. 267–279. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2021.10.001>

Информация об авторах

Фалетров Ярослав Вячеславович – канд. хим. наук, доцент, докторант кафедры высокомолекулярных соединений, вед. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yaroslav82@tut.by

Старовойтова Виктория Александровна – стажер мл. науч. сотрудника. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vika.starovoytova.2000@mail.ru

Позняк Глеб Игоревич – студент 5-го курса хим. фак. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: hlebpozniak@gmail.com

Шкуматов Владимир Макарович – член-корреспондент НАН Беларуси, д-р. биол. наук, профессор, зав. лаб. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by

Information about the authors

Faletrov Yaroslav V. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, doctoral student of the Department of Macromolecular Compounds, Leading Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yaroslav82@tut.by

Staravoytova Victoryia A. – Research Assistant trainee of the Laboratory of Biochemistry of Medical Drugs. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vika.starovoytova.2000@mail.ru

Pozniak Hleb I. – 5th-year Student of the Faculty of Chemistry. Belarusian State University (4, Nezavisimosti ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hlebpozniak@gmail.com

Shkumatov Vladimir M. – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by