

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 615.281:577.1; 616-097.3; 57:007

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-308-316>

Поступило в редакцию 20.04.2020

Received 20.04.2020

А. М. Андрианов¹, Ю. В. Корноушенко¹, А. Д. Карпенко²,
член-корреспондент А. В. Тузиков²

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 МЕТОДАМИ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Аннотация. С целью поиска низкомолекулярных соединений, способных имитировать структурно-функциональные свойства высокоаффинного лиганда X77 основной протеазы коронавируса SARS-CoV-2 – этиологического агента COVID-19, осуществлен виртуальный скрининг 9 молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit, содержащих более 213,5 млн химических структур. С помощью методов молекулярного моделирования проведена оценка нейтрализующей активности идентифицированных молекул, в результате которой обнаружены 5 соединений-лидеров, перспективных для синтеза и тестирования на противовирусную активность. Показано, что эти соединения могут быть использованы в качестве базовых структур для разработки эффективных лекарственных препаратов для терапии коронавирусной инфекции нового типа.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19, основная протеаза, ингибиторы SARS-CoV-2, виртуальный скрининг, молекулярный докинг, противовирусные препараты

Для цитирования: Идентификация потенциальных ингибиторов коронавируса SARS-CoV-2 методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования / А. М. Андрианов [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 308–316. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-308-316>

Alexander M. Andrianov¹, Yuri V. Kornoushenko¹, Anna D. Karpenko²,
Corresponding Member Alexander V. Tuzikov²

¹Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

IDENTIFICATION OF POTENTIAL INHIBITORS OF CORONAVIRUS SARS-CoV-2 USING THE METHODS OF VIRTUAL SCREENING AND MOLECULAR MODELING

Abstract. To find small-molecule compounds that can simulate the structural and functional properties of the high affinity X77 ligand of the main protease of SARS-CoV-2 – etiologic agent of COVID-19, the virtual screening of 9 molecular libraries of the Pharmit web server containing over 213.5 million chemical structures was performed. Using molecular modeling, the neutralizing activity of the identified molecules was evaluated, resulting in 5 leader compounds promising for synthesis and testing for antiviral activity. The data obtained indicate that these compounds may be used as basic structures for the development of effective drugs to treat the novel coronavirus infection.

Keywords: coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, main protease, SARS-CoV-2 inhibitors, virtual screening, molecular docking, antiviral drugs

For citation: Andrianov A. M., Kornoushenko Yu. V., Karpenko A. D., Tuzikov A. V. Identification of potential inhibitors of coronavirus SARS-CoV-2 using methods of virtual screening and molecular modeling. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 3, pp. 308–316 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-308-316>

Введение. Недавняя вспышка коронавирусной инфекции в Китае, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19), стала причиной серьезной обеспокоенности мирового сообщества, так как число инфицированных людей постоянно увеличивается со значительным географическим распространением. По состоянию на середину апреля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения сообщает о более 1,7 миллионе подтвержденных случаев заражения и более 100 тысячах смертей. В настоящее время предпринимаются многочисленные попытки разрабо-

тать эффективную противовирусную вакцину и найти новые терапевтические средства против COVID-19. Проведенные исследования различных аспектов SARS-CoV-2, включая эпидемиологию и секвенирование генома, предоставили важную информацию о новом вирусе [1; 2]. Согласно полученным данным [1; 2], SARS-CoV-2 принадлежит к большому семейству коронавирусов, инфицирующих людей и некоторые виды животных, вызывая множество широко распространенных и тяжелых заболеваний, таких как атипичная пневмония SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) и ближневосточный респираторный синдром MERS (Middle East Respiratory Syndrome) [3]. Геном коронавируса SARS-CoV-2 представляет собой положительно смысловую, однонитевую РНК и состоит из ~30000 нуклеотидов, а его ген репликазы кодирует два перекрывающихся полипротеина *pp1a* и *pp1ab*, необходимых для репликации вируса и транскрипции [4]. Затем эти два полипротеина обрабатываются цистеиновыми протеазами, а именно папаиноподобной протеазой PLpro и 3-химотрипсиноподобной протеазой 3CLpro (также известной как основная протеаза M^{pro}), необходимой для созревания вируса и обеспечения его инфективности [4]. Основная протеаза (M^{pro}), вырезанная за счет собственной аутолитической активности из перекрывающихся полипротеинов *pp1a* и *pp1ab*, «переваривает» их в не менее чем 11 консервативных сайтах, что свидетельствует о ее чрезвычайно важной функциональной роли в жизненном цикле вируса и делает крайне привлекательной мишенью для разработки эффективных противовирусных препаратов [5].

В недавних работах M^{pro} SARS-CoV-2 была использована в качестве мишени для скрининга клинически одобренных лекарств как потенциальных ингибиторов вируса [6–8] в надежде идентифицировать препараты, эффективные против COVID-19. Так как профили безопасности этих препаратов хорошо документированы, такой подход, сочетающий в себе структурный дизайн лекарств с методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования, может существенно облегчить и ускорить процесс обнаружения противовирусных соединений с клиническим потенциалом с целью их перепрофилирования для лечения пациентов, инфицированных коронавирусом нового типа. Однако принимая во внимание мутации SARS-CoV-2 [9], чрезвычайно актуальными также являются исследования по разработке новых противовирусных соединений, способных блокировать функционально важные сайты белков вируса COVID-19.

Определение методом рентгеноструктурного анализа пространственной структуры основной протеазы SARS-CoV-2 высокого разрешения [5] создало предпосылки не только для понимания функции и механизма действия фермента, но и для разработки новых эффективных ингибиторов на основе прямых методов компьютерного конструирования лекарств, использующих данные о структуре молекулярной мишени. В частности, 25 марта 2020 г. в Банк данных белков была депонирована структура M^{pro} SARS-CoV-2 в комплексе с высокоаффинным лигандом X77 (Банк данных белков, код 6w63, doi: 10.2210/pdb6W63/pdb, <http://www.rcsb.org/structure/6W63>), представляющим собой мощный нековалентный ингибитор как SARS-CoV, MERS-CoV, так и SARS-CoV-2.

В настоящей работе осуществлен компьютерный скрининг низкомолекулярных химических соединений, имитирующих фармакофорные свойства ингибитора X77, выполнена оценка их потенциальной антивирусной активности и идентифицированы молекулы, перспективные для создания новых эффективных препаратов для терапии COVID-19.

Для решения поставленной задачи были выполнены исследования, включающие следующие этапы:

1. Построение модели фармакофора, описывающей совокупность структурно-функциональных свойств ингибитора X77, обеспечивающих специфичность его взаимодействий с активным сайтом M^{pro} SARS-CoV-2;

2. Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit (<http://pharmit.csb.pitt.edu>) [10], позволяющего проводить интерактивное исследование химического пространства с целью поиска потенциальных лекарств на основе сходства фармакофорных моделей с высокоаффинными лигандами белка-мишени;

3. Отбор соединений, удовлетворяющих «правилу пяти» Липинского [11], накладывающему на молекулу, взаимодействующую с заданной молекулярной мишенью, условия подобия лекарству;

4. Молекулярный докинг отобранных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2;

5. Расчет величин констант диссоциации комплексов лиганд–M^{pro} и свободной энергии связывания с последующей идентификацией молекул, перспективных для разработки эффективных противовирусных препаратов.

Материалы и методы исследования. Для построения модели фармакофора ингибитора SARS-CoV-2 X77 использовали программное обеспечение веб-сервера Pharmit [10] с привлечением в качестве входных данных структуры комплекса X77–M^{pro} в кристалле (Банк данных белков; код 6w63; <https://www.rcsb.org>). Эта модель (табл. 1) была использована для виртуального скрининга низкомолекулярных соединений, способных блокировать сайт связывания M^{pro} SARS-CoV-2 с ингибитором X77.

Т а б л и ц а 1. Фармакофорная модель ингибитора M^{pro} SARS-CoV-2 X77, использованная для виртуального скрининга молекулярных библиотек веб-сервера «Pharmit»

Table 1. Pharmacophore model of the inhibitor X77 of the SARS-CoV-2 M^{pro} used for virtual screening of the molecular libraries of the web server Pharmit

Тип фармакофора Type of pharmacophore	Координаты фармакофора (Å) Coordinates of pharmacophore (Å)			Радиус фармакофора (Å) Radius of pharmacophore (Å)
	X	Y	Z	
Ароматическая группа	–20,75	17,39	–28,53	R = 1,1
Ароматическая группа	–20,55	20,33	–31,86	R = 1,1
Акцептор водородной связи	–16,19	21,86	–26,88	R = 0,5
Акцептор водородной связи	–20,84	19,52	–32,66	R = 0,5
Акцептор водородной связи	–19,75	22,16	–29,14	R = 0,5
Акцептор водородной связи	–18,66	18,65	–25,94	R = 0,5
Гидрофобная группа	–20,55	20,33	–31,86	R = 1,0

Виртуальный скрининг осуществляли в 9 молекулярных библиотеках веб-сервера Pharmit, содержащих информацию о химических структурах более 213,5 млн молекул (<http://pharmit.csb.pitt.edu>). В результате был идентифицирован набор соединений, удовлетворяющих заданной модели фармакофора ингибитора X77 и «правилу пяти» Липинского [11]. Эффективность межмолекулярных взаимодействий идентифицированных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2 оценивали методом молекулярного докинга на основе анализа величин свободной энергии связывания и констант диссоциации комплексов лиганд–M^{pro}. Структуру белка M^{pro} SARS-CoV-2 в кристалле (Банке данных белков, код 6w63) использовали в приближении жесткого рецептора. Молекулярный докинг осуществляли в программном пакете QuickVina 2 [12] с учетом конформационной подвижности лигандов. В качестве положительного контроля в расчетах задействовали ингибитор X77, структуру которого извлекали из комплекса этого соединения с M^{pro} SARS-CoV-2 в кристалле. Перед проведением докинга к структурам лигандов и рецептора добавляли атомы водорода и выполняли их оптимизацию в силовом поле UFF. Для этой цели использовали программу Open Babel (http://openbabel.org/wiki/Main_Page). Ячейка для докинга включала сайт связывания M^{pro} SARS-CoV-2 с ингибитором X77 и имела следующие параметры: $\Delta X = 19 \text{ \AA}$, $\Delta Y = 21 \text{ \AA}$, $\Delta Z = 23 \text{ \AA}$ с центром при $X = -20 \text{ \AA}$, $Y = 19 \text{ \AA}$, $Z = -26 \text{ \AA}$; т. е. объем ячейки составлял $19 \times 21 \times 23 = 9177 \text{ \AA}^3$. Параметр, характеризующий полноту поиска (охват конформационного пространства), был задан равным 1000 [12].

Межмолекулярные взаимодействия в структурных комплексах лигандов с M^{pro} SARS-CoV-2 идентифицировали с помощью программы BINANA [13]. Величины констант диссоциации (K_d) рассчитывали с помощью оценочной функции NNScore 2.0 [14], разработанной на основе методов машинного обучения с использованием 20 нейронных сетей и предназначенной для предсказания высокоаффинных низкомолекулярных лигандов.

Значения свободной энергии связывания оценивали из величин K_d с помощью формулы $\Delta G = R \times T \times \ln(K_d)$ (где ΔG – свободная энергия связывания, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура, равная 310 K) [15].

Результаты и их обсуждение. Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit позволил идентифицировать 24 соединения, согласующихся с построенной моделью фармакофора ингибитора X77 (табл. 1) и прошедших через «фильтр Липинского» [11]. В результате оценки противовирусной активности этих соединений были выделены 5 молекул-лидеров

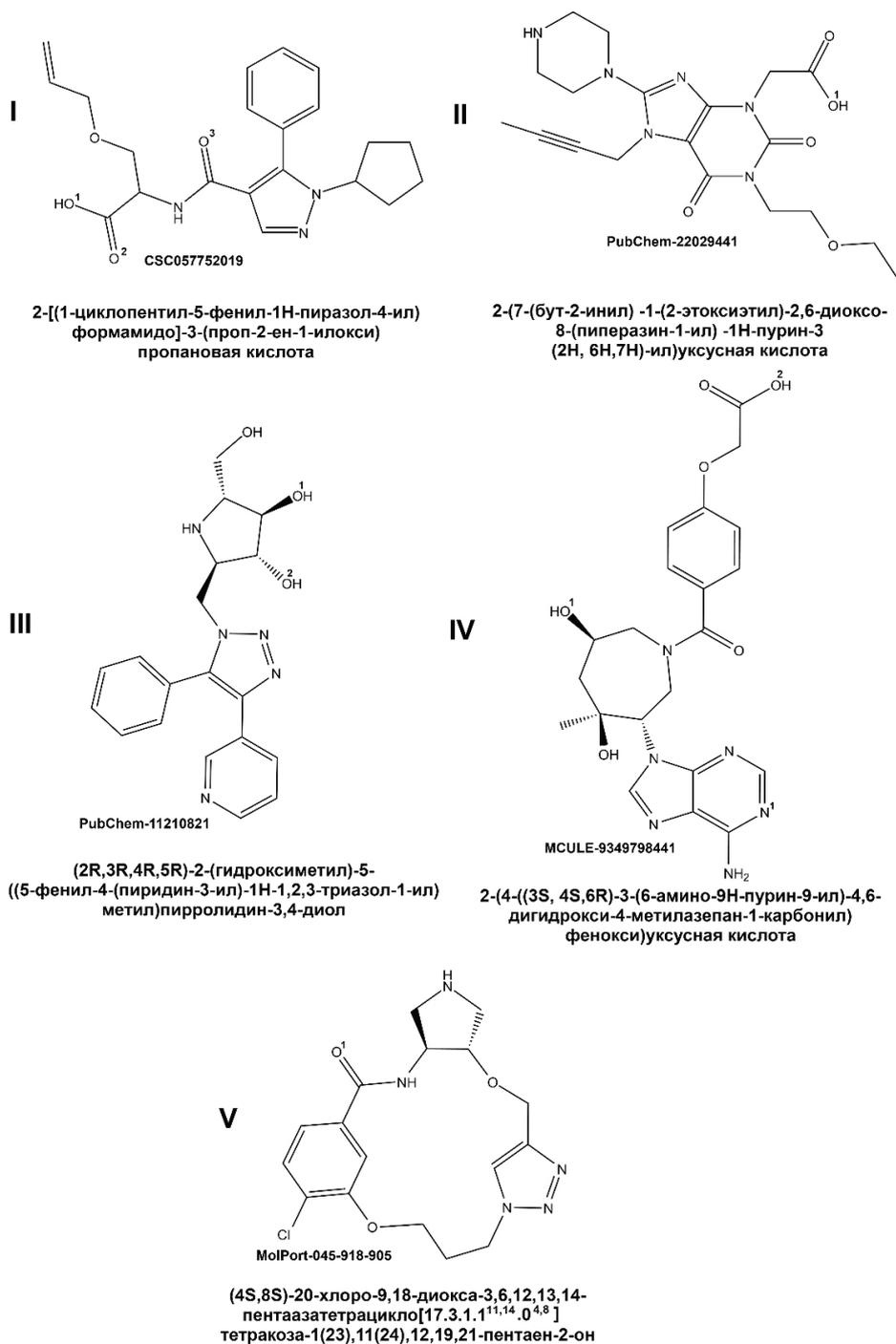


Рис. 1. Химические структуры потенциальных ингибиторов M^{pro} SARS-CoV-2. Приведены систематические названия соединений, а также соответствующие базы данных с кодами этих молекул. С помощью надстрочных цифр отмечены функциональные группы лигандов, участвующие в образовании межмолекулярных водородных связей (см. текст и табл. 4)

Fig. 1. Chemical structures of the potential SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors. The systematic names of the compounds, as well as the corresponding databases with codes for these molecules are given. The ligand functional groups participating in the formation of intermolecular hydrogen bonds are marked by superscript numbers (see the text and table 4)

(рис. 1), эффективно взаимодействующих с M^{pro} SARS-CoV-2 и характеризующихся низкими значениями свободной энергии связывания (табл. 2). В табл. 3 представлены их физико-химические параметры, которые обеспечивают такие важные для лекарства свойства, как абсорбция, распределение, метаболизм, выделение, и используются для отбора соединений, перспективных для разработки биофармацевтических препаратов [11]. Анализ данных этой таблицы показывает, что все идентифицированные лиганды M^{pro} SARS-CoV-2 являются малыми молекулами и полностью удовлетворяют критериям, налагаемым на химическое соединение правилом Липинского [11], в соответствии с которым потенциальное лекарство должно обладать молекулярной массой менее 500 Да, иметь липофильность ($\log P$ – коэффициент распределения вещества на границе раздела вода–октанол) менее 5, иметь менее пяти атомов-доноров водородной связи и суммарно не более 10 атомов азота и кислорода.

Т а б л и ц а 2. Значения констант диссоциации (K_d), вычисленные для комплексов идентифицированных соединений и ингибитора X77 с M^{pro} SARS-CoV-2, и соответствующие им величины свободной энергии связывания (ΔG)

Table 2. Values of dissociation constants (K_d) calculated for the complexes of the identified compounds and inhibitor X77 with SARS-CoV-2 M^{pro} and corresponding values of binding free energy (ΔG)

Показатель Index	Лиганд Ligand					
	I	II	III	IV	V	X77
K_d (мкмоль)	0,006	0,039	0,157	2,0	2,65	0,057
ΔG (ккал/моль)	-11,65	-10,50	-9,64	-8,07	-7,90	-10,21

Т а б л и ц а 3. Химические соединения – потенциальные ингибиторы M^{pro} SARS-CoV-2

Table 3. Chemical compounds presenting potential inhibitors of SARS-CoV-2 M^{pro}

Лиганд Ligand	Химическая формула Chemical formula	Молекулярная масса (Да) Molecular mass (Da)	$\log P$	Число доноров водородной связи Number of H-bond donors	Число акцепторов водородной связи Number of H-bond acceptors
I	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄	384,00	2,225	3	6
II	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₅	419,00	-1,206	3	9
III	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃	368,00	0,146	5	6
IV	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₆	456,00	0,071	5	11
V	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	378,00	-1,090	3	6

Анализ структурных комплексов идентифицированных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2 (рис. 2) свидетельствует о наличии большого числа межмолекулярных взаимодействий, в которые вовлечены аминокислотные остатки фермента, входящие в его активный центр (табл. 4). В частности, соединение I, которое, согласно расчетным данным, характеризуется более низкими значениями K_d и свободной энергии связывания по сравнению с контрольным ингибитором X77 (табл. 2), формирует три водородные связи с остатками Ser-144, His-163 и Glu-166 M^{pro} SARS-CoV-2 (табл. 4). Кроме водородных связей, соединение I образует солевой мостик с His-163 и 20 ван-дер-ваальсовых контактов с функционально важными остатками M^{pro} SARS-CoV-2, среди которых следует особо выделить His-41, являющийся составной частью каталитической диады фермента [5] и участвующий, наряду с ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями, в π - π стэкинге с этой молекулой (табл. 4).

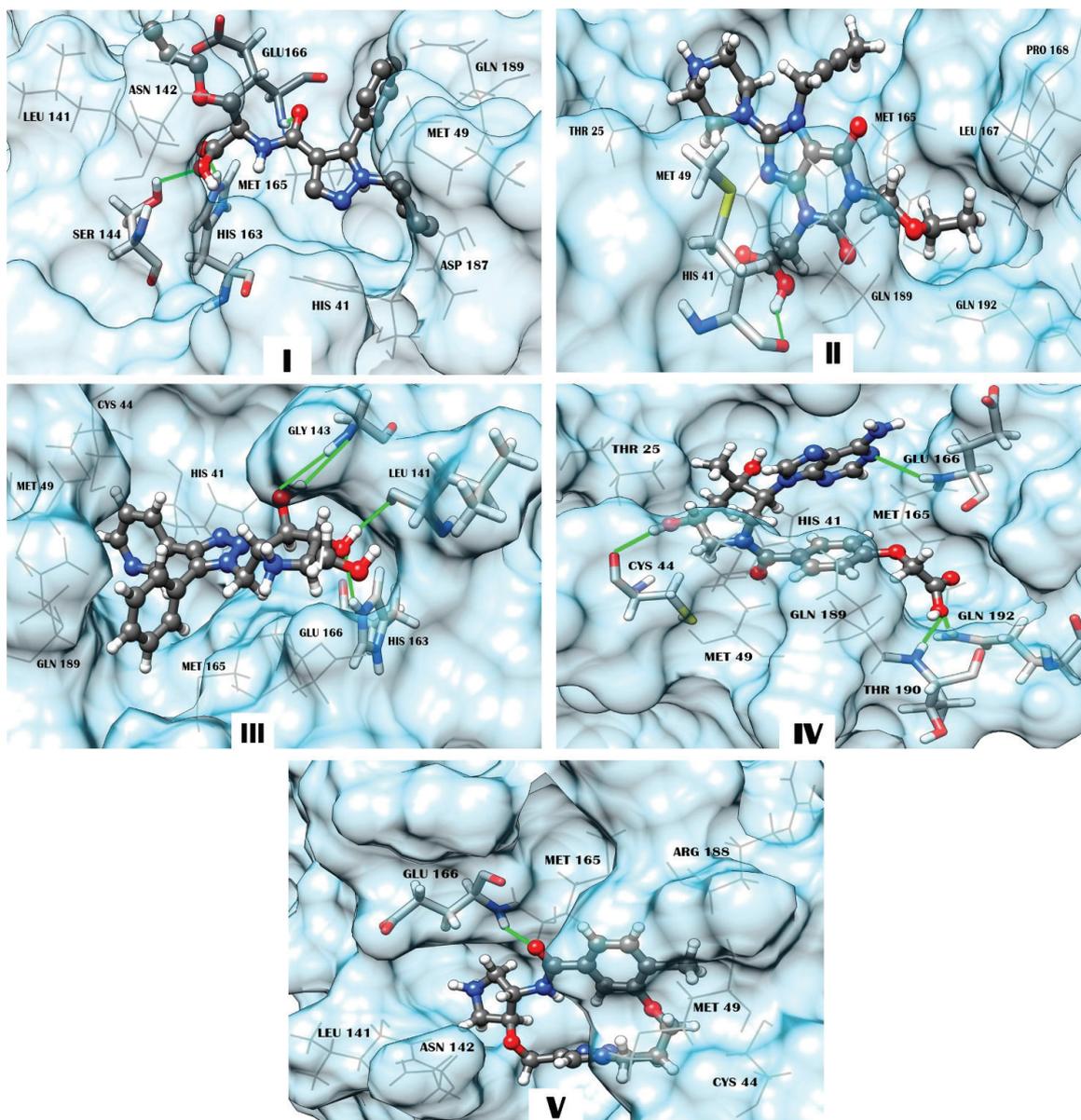


Рис. 2. Структурные комплексы соединений I, II, III, IV и V с M^{pro} SARS-CoV-2, построенные методом молекулярного докинга. Соединения изображены с помощью молекулярной модели «шарик-палочка-шарик». Отмечены остатки фермента, образующие межатомные контакты с лигандами (табл. 4). Остатки M^{pro} , участвующие в водородном связывании, отмечены с помощью «палочковой» модели. Водородные связи показаны сплошными линиями. «Проволочная» модель использована для обозначения остатков, формирующих ван-дер-ваальсовы контакты, солевые мостики и π - π стэкинг

Fig. 2. Structural complexes of compounds I, II, III, IV, and V with SARS-CoV-2 M^{pro} generated by molecular docking. The compounds are represented by a ball-stick-ball model. The enzyme residues forming interatomic contacts with the ligands are indicated (Table 4). Residues of M^{pro} involved in hydrogen bonding are noted using a stick model. Hydrogen bonds are shown by solid lines. The “wire” model is used to designate residues forming van der Waals contacts, salt bridges, and π - π stacking

Соединения II–V проявляют аналогичный механизм связывания с M^{pro} SARS-CoV-2, основу которого формируют водородные связи, межмолекулярные ван-дер-ваальсовы контакты, солевые мостики (соединения I, III, V) и π - π взаимодействия между π -сопряженными системами лигандов и боковой цепи остатка His-41 (соединения I, III, IV) (табл. 4). При этом доминирующую роль в стабилизации структурных комплексов M^{pro} SARS-CoV-2 с лигандами играют ван-дер-ваальсовы контакты, в которые вовлечены ключевые остатки активного центра фермента (табл. 4, рис. 2).

Т а б л и ц а 4. Межмолекулярные взаимодействия, реализующиеся в структурных комплексах идентифицированных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2T a b l e 4. Intermolecular interactions appearing in the structural complexes of the identified compounds with SARS-CoV-2 M^{pro}

Лиганд Ligand	Водородная связь ¹ Hydrogen bond ¹	Ван-дер-ваальсовы контакты ² Van der Waals contacts ²	Солевые мостики и π-π взаимодействия ³ Salt bridges and π-π interactions ³
I	O ¹ ...**HN[S144] O ² ...**HN[H163] O ³ ...**HN[E166]	H41(3), M49(1), L141(3), N142(1), M165(6), E166(3), D187(2), Q189(1)	COO...H163 H41 (T-стэкинг)
II	O ¹ H...*O[M49]	T25(1), H41(2), M165(3), L167(1), P168(1), Q189(1), Q192(1)	–
III	O ¹ H...*N[L141] O ² H...*N[G143] O ² ...*NH[G143] O ¹ ...**HN[H163]	H41(4), C44(1), M49(1), M165(4), L141(2), N142(1), E166(2), Q189(5)	NCHC...E166 H41 (T- и π-стэкинг)
IV	O ¹ H...*O[C44] N ¹ ...*HN[E166] O ² ...*HN[T190] O ² ...**HN[Q192]	T25(2), H41(1), C44(1), M49(1), M165(3), Q189(4)	H41 (T-стэкинг)
V	O ¹ ...*HN[E166]	C44(2), M49(1), L141(1), N142(1), M165(4), E166(1), R188(1)	–

П р и м е ч а н и я: ¹ – первыми указаны атомы молекулы лиганда, а вторыми – атомы аминокислотных остатков M^{pro} SARS-CoV-2 (приведены в квадратных скобках в однобуквенном коде). Символом * отмечены атомы основной цепи белка, а символом ** – атомы боковой цепи. ² – Аминокислотные остатки M^{pro} SARS-CoV-2, формирующие ван-дер-ваальсовы контакты с лигандами. В скобках указано число контактов. ³ – Для солевых мостиков первыми приведены функциональные группы лигандов, а вторыми – аминокислотные остатки M^{pro} SARS-CoV-2. Для p- или T-стэкинга указан остаток M^{pro} SARS-CoV-2, участвующий в этих взаимодействиях.

Н o t e s: ¹ – atoms of the ligands are shown first, followed by the corresponding atoms of SARS-CoV-2 M^{pro} (the protein residues are in brackets in one-letter code). Symbol * denotes the atoms of the main protein chain, and symbol ** marks the atoms of the side protein chain. ² – Amino acids of SARS-CoV-2 M^{pro} forming van der Waals contacts with the ligands. The number of contacts is given in brackets. ³ – For salt bridges, the functional groups of ligands are shown first, followed by the residues of SARS-CoV-2 M^{pro}. For p- or T-stacking, residue of SARS-CoV-2 M^{pro} involved in these interactions is shown.

Эффективность межмолекулярных взаимодействий обнаруженных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2 подтверждают низкие значения K_d , варьирующие в интервале от 0,006 до 2,56 мкМ, и величин свободной энергии связывания ($\Delta G \leq -7,9$ ккал/моль), что свидетельствует об их высоком сродстве с активным центром фермента (табл. 2). Анализ величин K_d и ΔG , рассчитанных для соединений I–V, показывает, что с учетом погрешностей расчетов они сопоставимы с соответствующими параметрами, предсказанными с помощью идентичного вычислительного протокола для контрольного ингибитора M^{pro} SARS-CoV-2 X77 (табл. 2).

Безусловно, при анализе полученных результатов необходимо иметь в виду, что все вычислительные подходы к моделированию структуры комплексов белков с лигандами и к оценке энергии межмолекулярных взаимодействий связаны с различными приближениями, которые варьируют от упрощенных форм уравнений до приближений, ограничивающих размер системы и фундаментальных приближений в уравнениях, необходимых для решения задачи. Тем не менее, результаты сравнительного анализа комплексов ингибитора X77 с M^{pro} SARS-CoV-2, построенных методами рентгеновской кристаллографии и молекулярного докинга (рис. 3), свидетельствуют о том, что использованный нами расчетный протокол обеспечил высокую точность предсказания ориентации лиганда в каталитическом сайте фермента. Это дает основание предполагать, что данные, полученные нами для идентифицированных соединений, адекватно описывают основные геометрические и энергетические характеристики их комплексов с M^{pro} SARS-CoV-2.

Таким образом, обнаруженные соединения образуют широкую сеть межмолекулярных контактов с функционально важными остатками M^{pro} SARS-CoV-2 и проявляют высокое сродство к каталитическому сайту фермента в соответствии с низкими значениями K_d и свободной энер-

гии связывания, рассчитанными для их комплексов с белком M^{pro} (табл. 2). Среди найденных молекул наиболее перспективный «компьютерный профиль» имеет соединение I ($K_d = 0,006$ мкмоль, $\Delta G = -11,65$ ккал/моль; табл. 2), образующее три водородные связи с M^{pro} , один солевой мостик и большое число ван-дер-ваальсовых контактов, а также участвующее в π - π взаимодействии с остатком His-41, входящим в состав каталитической диады фермента [5] (табл. 4). Поэтому это соединение является первоочередным кандидатом для тестирования на противовирусную активность.

Заключение. Анализ построенных методами молекулярного моделирования структурных комплексов идентифицированных соединений с M^{pro} SARS-CoV-2 свидетельствует о наличии эффективных межмолекулярных взаимодействий, приводящих к блокаде каталитического сайта фермента. По данным молекулярного докинга, комплексы этих соединений с M^{pro} SARS-CoV-2 демонстрируют низкие значения констант диссоциации и свободной энергии связывания. Обнаруженные в базах данных соединения полностью удовлетворяют «правилу пяти» Липинского и формируют перспективные базовые структуры для разработки эффективных лекарственных препаратов для терапии коронавирусной инфекции нового типа.

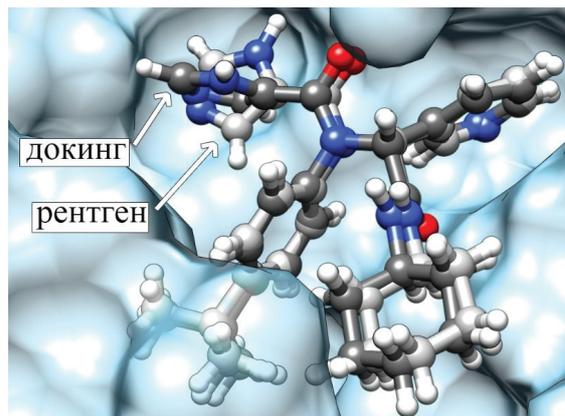


Рис. 3. Суперпозиционный сравнительный анализ комплексов X77- M^{pro} , построенных с помощью рентгеновской кристаллографии и молекулярного докинга. Среднеквадратичное отклонение координат атомов ингибитора X77 в расчетной и экспериментальной структурах составляет 0,63 Å

Fig. 3. Superposition comparative analysis of the X77- M^{pro} complexes constructed using X-ray crystallography and molecular docking. The root-mean-square deviation between the atomic coordinates of the X77 inhibitor in the calculated and experimental structures is 0.63 Å

Список использованных источников

1. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10224. – P. 565–574. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
2. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F.-W. Chan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 514–523. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)
3. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol. 14, N 8. – P. 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
4. Chen, Y. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo // *J. Med. Virology*. – 2020. – Vol. 92, N 4. – P. 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
5. Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors / Z. Jin [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.964882>
6. Liu, X. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines / X. Liu, X.-J. Wang // *bioRxiv*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>
7. Therapeutic Drugs Targeting 2019-nCoV Main Protease by High-Throughput Screening / Y. Li [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.922922>
8. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation / Z. Xu [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>
9. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 117, N 17. – P. 9241–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
10. Sunseri, J. Pharmit: interactive exploration of chemical space / J. Sunseri, D. R. Koes // *Nucl. Acids Res.* – 2016. – Vol. 44, N W1. – P. W442–W448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>
11. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46, N 1–3. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
12. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2 / A. Alhossary [et al.] // *Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 31, N 13. – P. 2214–2216. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082>
13. Durrant, J. D. BINANA: A novel algorithm for ligand-binding characterization / J. D. Durrant, J. A. McCammon // *J. Mol. Graph. Model.* – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 888–893. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2011.01.004>

14. Durrant, J. D. NNScore 2.0: A neural-network receptor-ligand scoring function / J. D. Durrant, J. A. McCammon // *J. Chem. Inf. Model.* – 2011. – Vol. 51, N 11. – P. 2897–2903. <https://doi.org/10.1021/ci2003889>
15. Sharma, G. Thermodynamic analysis reveals a temperature-dependent change in the catalytic mechanism of *Bacillus stearothermophilus* tyrosyl-tRNA synthetase / G. Sharma, E. A. First // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, N 7. – P. 4179–4190. <https://doi.org/10.1074/jbc.m808500200>

References

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W. J., Wang D., Xu W., Holmes E. C., Gao G. F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
- Chan J. F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K. K.-W., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C. C.-Y., Poon R. W.-S., Tsoi H.-W., Lo S. K.-F., Chan K.-H., Poon V. K.-M., Chan W.-M., Ip J. D., Cai J.-P., Cheng V. C.-C., Chen H., Hui C. K.-M., Yuen K.-Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 514–523. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)
- de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, vol. 14, no. 8, pp. 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Jin Z., Du X., Xu Y., Deng Y., Liu M., Zhao Y., Zhang B., Li X., Zhang L., Peng C., Duan Y., Yu J., Wang L., Yang K., Liu F., Jiang R., Yang X., You T., Liu X., Yang X., Bai F., Liu H., Liu X., Guddat L. W., Xu W., Xiao G., Qin C., Shi Z., Jiang H., Rao Z., Yang H. Structure of M^{Pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.964882>
- Liu X., Wang X.-J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>
- Li Y., Zhang J., Wang N., Li H., Shi Y., Guo G., Liu K., Zeng H., Zou Q. Therapeutic Drugs Targeting 2019-nCoV Main Protease by High-Throughput Screening. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.922922>
- Xu Z., Peng C., Shi Y., Zhu Z., Mu K., Wang X., Zhu W. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. *bioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>
- Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 117, no. 17, pp. 9241–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
- Sunseri J., Koes D. R. Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*, 2016, vol. 44, no. W1, pp. W442–W448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>
- Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 46, no. 1–3, pp. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- Alhossary A., Handoko S. D., Mu Y., Kwok C. K. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. *Bioinformatics*, 2015, vol. 31, no. 13, pp. 2214–2216. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv082>
- Durrant J. D., McCammon J. A. BINANA: A novel algorithm for ligand-binding characterization. *Journal of Molecular Graphics Modelling*, 2011, vol. 29, no. 6, pp. 888–893. <https://doi.org/10.1016/j.jmgs.2011.01.004>
- Durrant J. D., McCammon J. A. NNScore 2.0: A neural-network receptor-ligand scoring function. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2011, vol. 51, no. 11, pp. 2897–2903. <https://doi.org/10.1021/ci2003889>
- Sharma G., First E. A. Thermodynamic analysis reveals a temperature-dependent change in the catalytic mechanism of *Bacillus stearothermophilus* tyrosyl-tRNA synthetase. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, vol. 284, no. 7, pp. 4179–4190. <https://doi.org/10.1074/jbc.m808500200>

Информация об авторах

Андреанов Александр Михайлович – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrianov@iboch.by.

Корноушенко Юрий Валерьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurakorval@gmail.com.

Карпенко Анна Дмитриевна – аспирант. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

Тузиков Александр Васильевич – член-корреспондент, д-р физ.-мат. наук, профессор, генеральный директор. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.

Information about the authors

Andrianov Alexander M. – D. Sc. (Chemistry), Principal researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andrianov@iboch.by.

Kornoushenko Yuri V. – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurakorval@gmail.com.

Karpenko Anna D. – Postgraduate student. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

Tuzikov Alexander V. – Corresponding Member, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, General Director. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.