

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ 3CL^{pro} ВИРУСА COVID-19:
РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВВ.С. Скворцов^{1,2}, Д.С. Дружиловский¹, А.В. Веселовский^{1,2*}¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *e-mail: veselov@ibmh.msk.su²Институт физиологически активных веществ, 142432, Московская обл., г. Черноголовка

Вспышка заболевания, вызванная вирусом COVID-19, стимулировала поиск средств, способных блокировать распространение этого вируса. Стандартная схема разработки новых лекарств является длительным процессом. Одним из подходов, которые могут резко ускорить разработку лекарственных препаратов, является репозиционирование лекарств (т.е. использование уже существующих препаратов по новым показаниям). В данной работе проведен виртуальный скрининг веществ, содержащихся в базе разрешенных к применению лекарств, против основной протеазы COVID-19 – 3CL^{pro}. Молекулярный докинг, моделирование молекулярной динамики и оценка энергии связывания методом ММ-GBSA позволили предложить ряд соединений для последующего тестирования. Наиболее перспективными лекарствами в этом плане могут быть ингибитор протеазы ВИЧ Indinavir, ингибитор протеазы гепатита С Telaprevir, а также противовирусный препарат Dalargin и ингибитор тирозинкиназы рецептора ErB Neratinib.

Ключевые слова: COVID-19; протеаза; ингибитор; репозиционирование лекарств; докинг; молекулярная динамика

DOI: 10.18097/BMCRM00124

ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус 2019 года (COVID-19) вызвал вспышку пневмонии в Ухани (Китай) в конце декабря 2019 года и быстро распространился по всему миру. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила эту новую вспышку коронавируса чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения

Коронавирусы, члены семейства *Coronaviridae* и подсемейства *Coronavirinae*, включают вирусы с положительной цепью РНК, которые имеют «шипы» гликопротеинов, выступающих из своих вирусных оболочек, и, соответственно, имеют форму короны [1].

Коронавирусы вызывают широкий спектр респираторных и желудочно-кишечных заболеваний у диких и домашних животных. До вспышки заболевания, вызванного вирусом COVID-19, было известно шесть штаммов коронавирусов, способных инфицировать человека, включая четыре штамма, циркулирующих ежегодно и вызывающих ОРВИ, а также два штамма, которые являются причиной острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [1, 2].

Геном вируса COVID-19 состоит из ~30000 нуклеотидов, которые кодируют два перекрывающихся полипротеина, pp1a и pp1ab, необходимых для репликации

вируса и транскрипции [3, 4]. Функциональные белки высвобождаются из полипротеинов в результате протеолиза, который главным образом, осуществляет протеазой 33,8 кДа (3CL^{pro}) (рис. 1) [5]. Функциональное значение 3CL^{pro} в жизненном цикле вируса вместе с отсутствием близких гомологов у людей делает этот фермент привлекательной мишенью для разработки противовирусных препаратов [6].

В настоящее время нет противовирусных препаратов для этой эпидемии. Недавно было сообщение, что комбинация противомаларийного препарата Гидроксихлорохина и полусинтетического антибиотика Азитромицина может оказывать терапевтический эффект, но механизм этого действия остается неизвестным [7]. Разработка новых лекарств – это длительный, дорогостоящий и сложный процесс. Одним из подходов, который может его ускорить, является поиск лекарств, которые уже были ранее одобрены для лечения других заболеваний (репозиционирование лекарств).

Репозиционирование лекарств стало успешной стратегией вследствие того, что не требуются затраты времени и средств на часть обязательных этапов исследований соединений на их безопасность [8–10]. К настоящему времени уже известно несколько успешных примеров этой стратегии [11–14], и уже был проведен ряд работ по виртуальному скринингу лекарственных препаратов для поиска ингибиторов протеазы 3CL^{pro} COVID-19 [15–18].

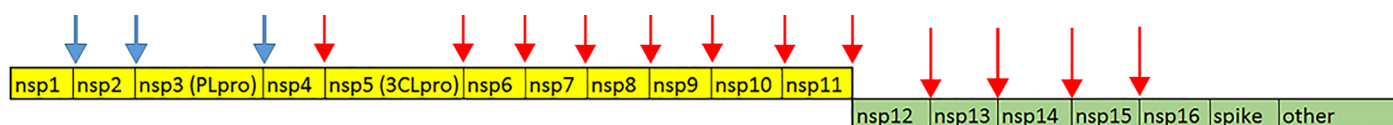


Рисунок 1. Места протеолиза полипептидов COVID-19, осуществляемые вирусными протеазами PL^{pro} (синие стрелки) и 3CL^{pro} (красные стрелки). pp1a показан желтым цветом, pp1ab – зеленым.



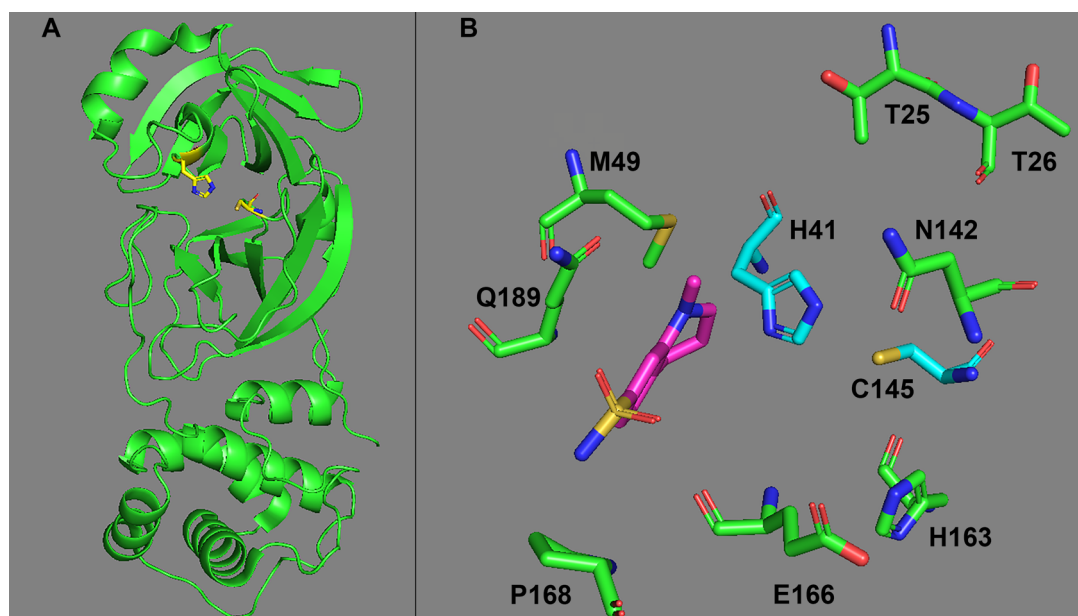


Рисунок 2. Структура протеазы 3CLpro COVID-19. А – общий вид. Каталитические остатки His41 и Cys145 показаны желтым. В – аминокислотные остатки, формирующие активный центр. Каталитические остатки His41 и Cys145 показаны голубым. Ингибитор из структуры pdb5R81 – розовый.

В данной работе был проведен виртуальный скрининг известных лекарственных средств на возможность их взаимодействия с протеазой 3CLpro вируса COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пространственные структуры протеазы 3CLpro COVID-19 в комплексах с ингибиторами были получены из банка белковых данных PDB. В качестве мишени для докинга была использована структура 5R81 (рис. 2). Место связывания потенциальных лигандов было определено на основе ковалентно-связанного ингибитора из структуры 6LU7. В качестве лигандов для докинга использовали созданную нами ранее базу данных с разрешенными к применению лекарственными препаратами, содержащими около 5 тысяч соединений. Структуры белков и лигандов были оптимизированы путем минимизации энергии с использованием метода Пауэлла с силовыми полями Tripos в вакууме с использованием пакета молекулярного моделирования SYBYL 8.1 (Tripos Inc., США). Парциальные заряды атомов белков и лигандов были рассчитаны методом Гастейгера-Хюккеля. Молекулярный докинг проводили с использованием программы DOCK 6.5 [19]. Доступная для растворителя поверхность белка была построена на основе алгоритма Коннолли с радиусом зонда, равным 1,4 Å. Электростатические и Ван-дер-Ваальсовы поля, генерируемые вокруг белка-мишени, рассчитывали с использованием сетки с расстоянием 0,3 Å. Отсечка расстояния для несвязанных взаимодействий была установлена равной 12 Å, а параметры для Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий были взяты из набора `dw_AMBER_parm99.defn`. Все соединения были докированы с использованием опции оценки энергии связывания после минимизации после первоначального размещения лиганда в сайте связывания. Лучшие позы докинга были выбраны на основе оценочной функции DOCK 6.5.

Моделирование молекулярной динамики (МД) было проведено с помощью программы AMBER 16.0.

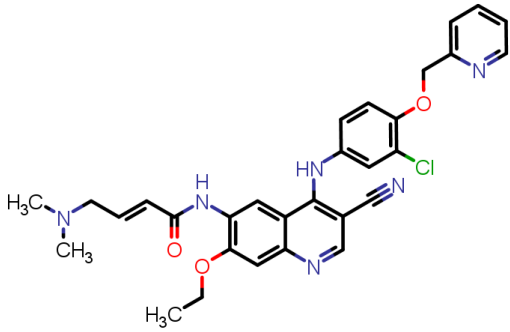
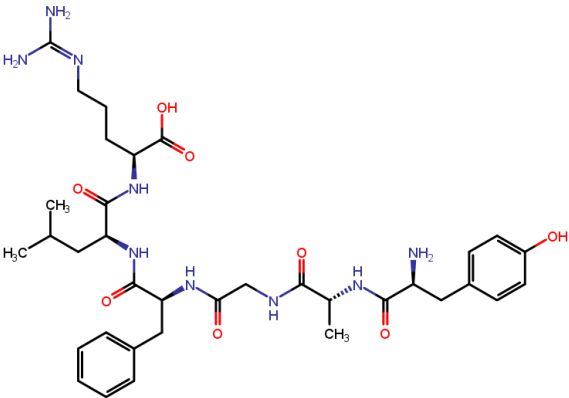
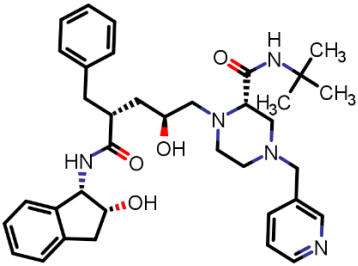
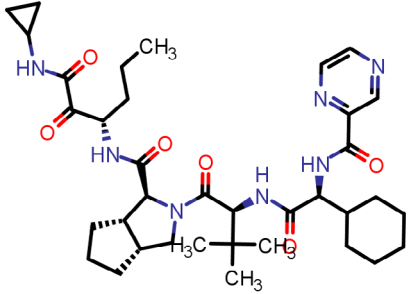
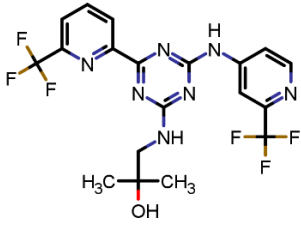
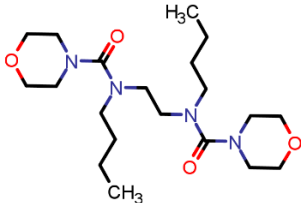
Моделирование проводилось в периодических граничных условиях с растворителем, заданным в явном виде (модель TIP3P). Для белка было использовано поле сил `ff99-SB`, для лигандов - `parmbsc0`. Перед молекулярной динамикой системы были оптимизированы методом минимизации энергии (метод крутого спуска, 1000 шагов), за которым шел постепенный нагрев до 300 К. Давление поддерживалось 1 атм. Длина продуктивной динамики была 5 нс, с шагом 2 фс. Расчет дальнедействующих электростатических взаимодействий проводили методом PME с «отсечкой» на уровне 8 Å. Температуру поддерживали с использованием динамики Ланджевена, давление — баростата Берендсена. Процедуру SHAKE использовали для поддержания постоянных длин связей с атомами водорода, с шагом интеграции 2 фс. Анализ траектории молекулярной динамики анализировали в программе VMD [20].

Расчет энергии связывания в системе белок-лиганд был сделан методом MM-GBSA (Molecular Mechanics-General Born/Surface Area). Энергия связывания MM-GBSA состоит из двух частей: энергия взаимодействия в системе белок-лиганд в газовой фазе и свободной энергии сольватации. Первая часть – сумма энергий электростатического взаимодействия и энергии Ван-дер-Вальса. Сольватационная свободная энергия включает полярную и неполярную часть. При расчете диэлектрическая константа для водной фазы была равна 80, для системы белок-лиганд была принята равной 1. Вклад неполярной части был определен с использованием расчета поверхности доступной для растворителя (solvent-accessible-surface area, SASA).

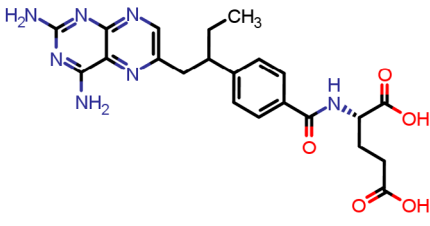
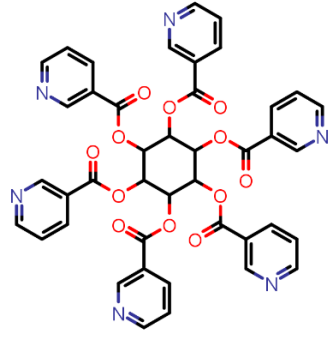
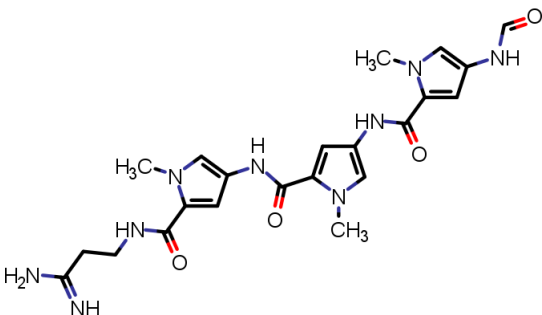
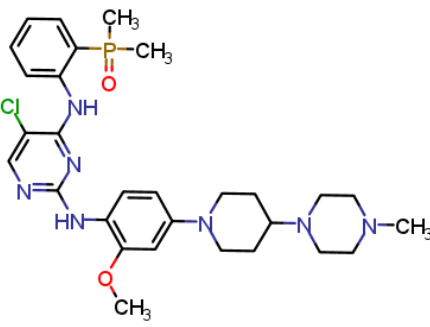
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Активный центр протеазы вируса COVID-19 представляет достаточно гидрофильную впадину, расположенную на N-концевом субдоме, в котором расположена каталитическая диада Cys145 и His41 (рис. 2). За место связывания лигандов была выбрана область вокруг ковалентно связанного ингибитора протеазы N3 из

Таблица 1. Лекарства, отобранные в качестве ингибиторов протеазы 3CLpro COVID-19 и характеристики их связывания.

Лекарство	Структура	ScorFunc	MM-GBSA	H-bond
Neratinib	 The structure of Neratinib features a central quinoline ring system. It is substituted with a dimethylaminoethyl group, a methoxy group, a chlorine atom, a cyano group, and a 4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl group.	-84.8	-50.15	1.28
Dalargin	 Dalargin is a complex polypeptide chain. It contains several amide bonds, a terminal primary amine, a hydroxyl group, and a p-aminophenyl group.	-96.7	-35.12	4.42
Indinavir	 Indinavir is a hydroxamate protease inhibitor. It consists of a hydroxamate group, a piperazine ring substituted with a benzyl group and a 4-pyridylmethyl group, and a 2-hydroxy-1H-indole-3-carboxamide moiety.	-85.8	-48.09	2.22
Telaprevir	 Telaprevir is a hepatitis C virus protease inhibitor. It features a cyclopropylmethyl group, a methyl group, a piperidine ring, and a pyridine ring.	-89.1	-56.87	3.68
Enasidenib	 Enasidenib is a histone deacetylase inhibitor. It contains a central pyrimidine ring substituted with a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 4-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-5-yl group, and a 4-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-2-yl group.	-60.5	-39.73	1.54
Dimorpholamine	 Dimorpholamine is a morpholine derivative. It features two morpholine rings connected by a chain containing a methyl group and a hydroxyl group.	-65.6	-42.42	0.6

Продолжение таблицы 1. Лекарства, отобранные в качестве ингибиторов протеазы 3CLpro COVID-19 и характеристики их связывания

Лекарство	Структура	ScorFunc	MM-GBSA	H-bond
Edatrexate		-67.8	-5.44	2.26
Inositol nicotinate		-89.1	-53.80	2.72
Stallimycin		-77.0	-48.21	4.28
Brigatinib		-80.1	-36.38	0.96

Примечание. ScorFunc — оценочная функция Dock6 (ккал/моль); MM-GBSA – энергия связывания по методу MM-GBSA (ккал/моль); H-bond — среднее количество водородных связей между белком и лигандом в процессе молекулярной динамики.

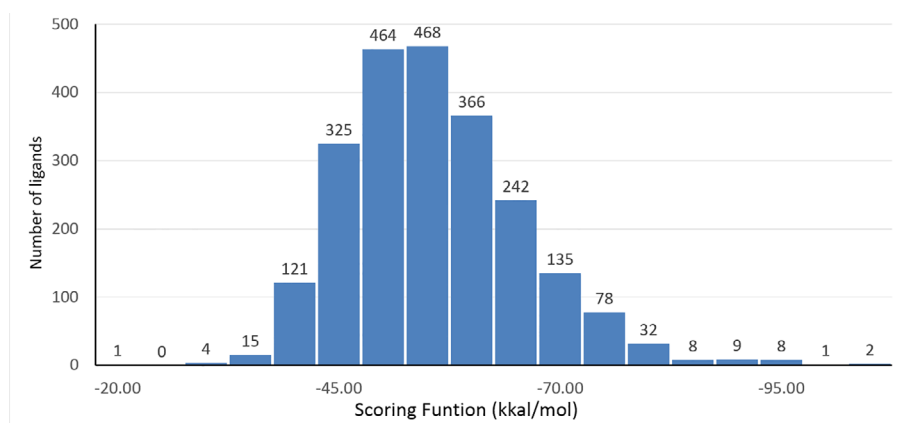


Рисунок 3. Распределение количества лигандов от величины SFD при докинге в протеазу 3CLpro COVID-19. При построении использовали лучшее положение для каждого лиганда.

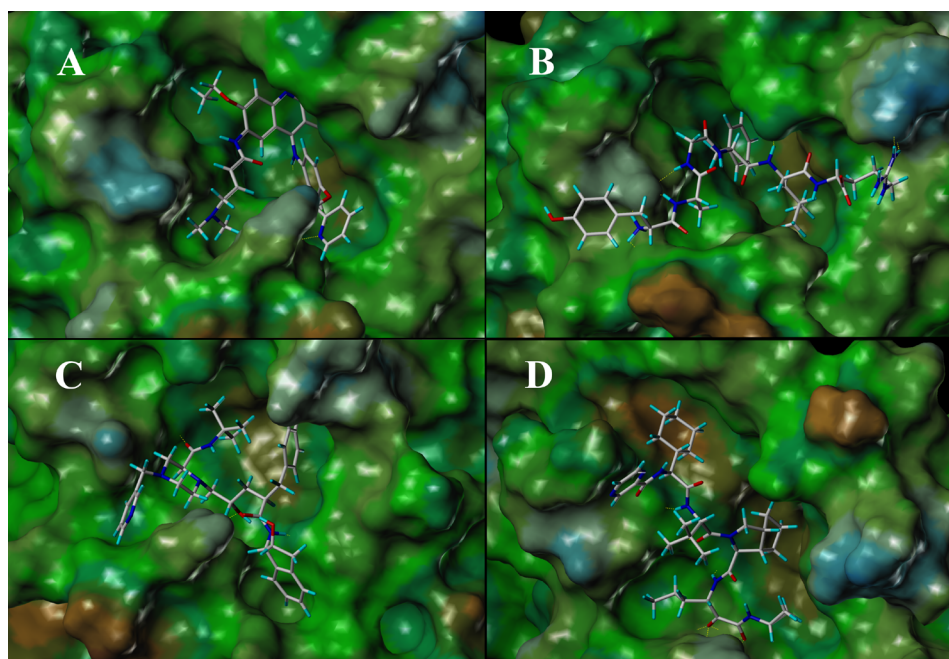


Рисунок 4. Положение в активном центре протеазы 3CLpro COVID-19 наиболее перспективных лекарств. А - Neratinib, В - Dalargin, С - Indinavir, D — Telaprevir. Белок показан в виде молекулярной поверхности. Раскраска по гидрофобности: голубой — гидрофильная, коричневый — гидрофобная. Водородные связи показаны желтыми прерывистыми линиями.

Таблица 2. Основное действие репозиционированных лекарств для 3CLpro COVID-19.

Лекарство	Описание
Enasidenib	Предназначен для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом с мутацией в изоцитрат дегидрогеназе 2 (IDH2). Действует как аллостерический ингибитор мутантной формы IDH2.
Dimorpholamine	Стимулятор ЦНС. Ингредиент препарата Theraptique (Япония). Стимулирует дыхательный и кровеносные центры и увеличивает дыхательный объем и кровяное давление.
Edatrexate	Препарат для лечения онкологических заболеваний. Ингибитор дигидрофолат редуктазы.
Inositol nicotinate	Сосудорасширяющий препарат. Уменьшает или предотвращает прилив крови, медленно расщепляясь на метаболиты ниацина (никотиновой кислоты) и инозита. В Европе под названием Нехорал используется для симптоматического лечения тяжелой перемежающейся хромоты и феномена Рейно (Raynaud's phenomenon).
Stallimycin	Противоопухолевый антибиотик и противовирусный препарат из <i>Streptomyces distallicus</i> . Связывается с богатыми АТ участками ДНК.
Brigatinib	Противоопухолевый препарат. Ингибитор ALK киназы и рецептора эпидермального фактора роста.
Neratinib	Противораковый препарат. Ингибитор тирозиновых киназных доменов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и эпидермального фактора роста 2 человека (Her2).
Dalargin	Противоязвенный препарат с антисекреторной активностью.
Indinavir	Ингибитор протеазы ВИЧ.
Telaprevir	Ингибитор протеазы гепатита С.

Примечание. Данные о основном механизме действия лекарств были получены из Wikipedia, PubChem, DrugBank и Видаль.

структуры pdb 5R81. Соединения для докинга были взяты из ранее составленной нами базы данных лекарств, одобренных для клинического применения. Из этой базы были выбраны соединения с молекулярной массой в диапазоне от 250 до 1000 Да. В результате в докинге было использовано около трех тысяч соединений.

Поскольку активный центр протеазы представляет собой открытую полость для большинства докированных соединений, были найдены возможные положения лигандов в нем. Селекция соединений была проведена на основе

величины оценочной функции Dock (SFD) по стерической, гидрофобной и электростатической комплементарности. На рисунке 3 представлено распределение количества соединений, имеющих определенную величину оценочной функции. Видно, что максимальное количество соединений имело SFD в диапазоне 45-55 ккал/моль. Поэтому в дальнейшем рассматривали только соединения, имеющие SFD ниже -60 ккал/моль. В результате этой селекции для дальнейшего анализа были выбраны 38 соединений.

Для оценки устойчивости полученных комплексов протеаза-лиганд было проведено моделирование молекулярной динамики на траектории 5 нс, на основании которой была рассчитана энергия связывания методом MM-GBSA. Для ряда комплексов было отмечено значительное изменение положения и конформации лигандов, вплоть до выхода лиганда из активного центра, и такие комплексы были исключены из дальнейшего анализа. Для оставшихся комплексов было дополнительно рассчитано количество водородных связей и проведен анализ взаимодействия лигандов с протеазой в оптимизированных молекулярной динамики комплексах. В результате было отобрано 10 лекарств, которые потенциально могут взаимодействовать так же и с протеазой вируса. Количественные параметры для этих соединений приведены в таблице 1.

Анализ фармакологических групп и молекулярных механизмов основного действия выбранных лекарств (табл. 2) показал, что половина из них была разработана для лечения онкологических заболеваний; одно лекарство – сосудорасширяющее средство, еще одно оказывает стимулирующее действие на ЦНС. Три соединения являются ингибиторами протеаз.

На наш взгляд, наиболее перспективными являются первые четыре препарата (рис. 4).

(1) Indinavir является ингибитором протеазы ВИЧ [21]. Ранее проведенные с помощью компьютерных методов исследования по репозиционированию лекарств для торможения протеазы 3CLpro COVID-19 выявили ингибиторы протеазы ВИЧ, в частности Saquinavir, Lopinavir и др., в том числе и Indinavir [17, 18].

(2) Telaprevir является ингибитором протеазы гепатита С. Эта фермент относится к группе сериновых протеаз [22], и разработанные ингибиторы обычно связываются с каталитическим остатком серином ковалентно; гидролиз этой ацильной связи заторможен в результате плохой доступности её для воды. Протеаза 3CLpro COVID-19 относится к цистеиновым протеазам со сходным с сериновыми протеазами механизмом катализа. Анализ положения Telaprevir на траектории молекулярной динамики комплекса протеазы 3CLpro COVID-19 с Telaprevir показал, что расстояние между каталитическим цистеином и карбонильной группой, которая должна участвовать в ковалентном связывании находилось в диапазоне 3-5 Å на протяжении всей траектории, что предполагает возможность образование ковалентной связи между протеазой и лекарством.

(3) Противовязвенный препарат Даларгин (Dalargin) является агонистом дельта-опиоидных рецепторов и снижает синтез протеолитических ферментов. Он представляет собой гексапептид Tyr-dAla-Gly-Phe-Leu-Arg, в котором остаток аланина присутствует в виде D-изомера. В процессе подготовки данной статьи появилось сообщение, что в Научном центре биомедицинских технологий ФМБА России начаты клинические испытания этого препарата для лечения тяжелых коронавирусных пневмоний [23]. Можно предположить, что использование этого препарата будет способствовать лечению не только последствий развития вируса, но и непосредственно блокировать его размножение.

(4) Еще одним перспективным препаратом является Neratinib. Он является ингибитором двойного действия, действуя в качестве ингибитора тирозинкиназы рецепторов EGF, к которым относятся рецепторы эпидермального

фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), и рецептора эпидермального фактора роста 2 человека (human epidermal growth factor receptor 2, Her2). Neratinib блокирует работу рецепторных тирозинкиназ через образование ковалентной связи с остатком цистеина в активных центрах киназных доменов этих рецепторов [23]. Как указывалось выше, протеаза 3CLpro 2019-nCoV относится к цистеиновым протеазам, в активном центре которой присутствует активированный остаток цистеина. Анализ молекулярной динамики комплекса этой протеазы с Neratinib показал, что во второй половине молекулярной динамики расстояние между атомом серы и местом ковалентной пришивки стабилизируется в районе 4-5 Å, что позволяет допустить возможность образования ковалентной связи между протеазой и ингибитором, которая должна увеличить прочность комплекса.

Таким образом, проведенный поиск возможных лигандов из числа разрешенных к применению лекарств позволил предложить для экспериментальной проверки лекарственные препараты, которые могут связываться с одной из основных мишеней - протеазой 3CLpro COVID-19.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

- Cui, J., Li, F., Shi, Z.L. (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, **17**(3), 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., Munster, V.J. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, **14**(8), 523-534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., Shi, Z.L. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, **579**(7798), 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Song, Z.G., Hu, Y., Tao, Z.W., Tian, J.H., Pei, Y.Y., Yuan, M.L., Zhang, Y.L., Dai, F.H., Liu, Y., Wang, Q.M., Zheng, J.J., Xu, L., Holmes, E.C., Zhang, Y.Z. (2020) A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, **579**(7798), 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
- Hegvi, A., Ziebuhr, J. (2002) Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. *J. Gen. Virol.*, **83**(Pt 3), 595-599. DOI: 10.1099/0022-1317-83-3-595
- Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., Hayashi, Y., Jung, S.H. (2016) An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **59**(14), 6595-6628. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01461
- Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.M., Brouqui, P., Raoult, D. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

8. Novac, N. (2013) Challenges and opportunities of drug repositioning. Trends Pharmacol. Sci., **34**(5), 267-272. DOI: 10.1016/j.tips.2013.03.004.
9. Jin, G., Wong, S.T. (2014) Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. Drug Discov. Today, **19**(5), 637-644. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.005.
10. Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P.A., Escott, K.J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Guilliams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D., Pirmohamed, M. (2019) Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat. Rev. Drug Discov., **18**(1), 41-58. DOI: 10.1038/nrd.2018.168
11. Ashburn, T.T., Thor, K.B. (2004) Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat. Rev. Drug Discov., **3**(8), 673-683. DOI: 10.1038/nrd1468
12. Gupta, S.C., Sung, B., Prasad, S., Webb, L.J., Aggarwal, B.B. (2013) Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. Trends Pharmacol. Sci., **34**(9), 508-517. DOI: 10.1016/j.tips.2013.06.005
13. Tobinick, E.L. (2009) The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. Drug News Perspect., **22**(2), 119-125. DOI: 10.1358/dnp.2009.22.2.1303818
14. Baek, M.C., Jung, B., Kang, H., Lee, H.S., Bae, J.S. (2015) Novel insight into drug repositioning: Methylthiouracil as a case in point. Pharmacol. Res., **99**, 185-193. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.008
15. Khan, R.J., Jha, R.K., Amera, G., Jain, M., Singh, E., Pathak, A., Singh, R.P., Muthukumaran, J., Singh, A.K. (2020) Targeting SARS-CoV-2: A Systematic Drug Repurposing Approach to Identify Promising Inhibitors Against 3C-like Proteinase and 2'-O-RiboseMethyltransferase. J. Biomol. Struct. Dyn. DOI:10.1080/07391102.2020.1753577
16. Kandeel, M., Al-Nazawi, M. (2020) Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. Life Sci., **251**, 117627. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117627.
17. Ortega, J.T., Serrano, M.L., Pujol, F.H., Rangel, H.R. (2020) Unrevealing sequence and structural features of novel coronavirus using in silico approaches: The main protease as molecular target. EXCLI J., **19**, 400-409. DOI: 10.17179/excli2020-1189
18. Shah, B., Modi, P., Sagar, S.R. (2020) In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. Life Sci., **252**, 117652. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117652
19. Balius, T.E., Mukherjee, S., Rizzo, R.C. (2011) Implementation and evaluation of a docking-rescoring method using molecular footprint comparisons. J. Comput. Chem., **32**(10), 2273-2289. DOI: 10.1002/jcc.21814
20. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. (1996) VMD: visual molecular dynamics. J. Mol. Graph., **14**(1), 33-38. DOI: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.
21. Ghosh, A.K., Osswald, H.L., Prato, G. (2016) Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. J. Med. Chem., **59**(11), 5172-5208. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697
22. McCauley, J.A., Rudd, M.T. (2016) Hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors. Curr. Opin. Pharmacol., **30**, 84-92. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.015
23. Retrieved April 21, 2020, from: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38187
24. Singh, J., Petter, R.C., Baillie, T.A., Whitty, A. (2011) The resurgence of covalent drugs. Nat. Rev. Drug Discov., **10**(4), 307-317. DOI: 10.1038/nrd3410

Поступила: 27.03.2020
 После доработки: 13.04.2020
 Принята к публикации: 20.04.2020

POTENTIAL INHIBITORS OF PROTEASE 3CL^{pro} VIRUS COVID-19: DRUG REPOSITION

V.S. Skvortsov^{1,2}, D.S. Druzhilovskiy¹, A.V. Veselovsky^{1,2}*

Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: veselov@ibmh.msk.su

²Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka 142432, Russia

Pneumonia caused by the COVID-19 virus has led to quick search of drugs that would able to block the spread of this virus. A standard way of drug development is a long process. One approach that can significantly accelerate drug development is drug repositioning. In this study a virtual screening of the database of approved drugs has been used for search inhibitors against 3CL^{pro} COVID-19, the main protease of COVID-19. Molecular docking, simulation of molecular dynamics and binding energy estimation by MM-GBSA method allowed to select several compounds for further experimental testing. The most promising drugs are the HIV protease inhibitor Indinavir, the inhibitor of protease hepatitis C Telaprevir, the antiulcer drug Dalargin, and the ErB receptor tyrosine kinase inhibitor Neratinib

Key words: COVID-19; protease, inhibitor; drug repositioning; docking; molecular dynamics

FUNDING: The work was performed in the framework of the Program for Basic Research of State Academies of Sciences for 2013-2020.

Received: 27.03.2020, revised: 13.04.2020, accepted: 20.04.2020