

АНОТАЦІЯ

Шляхом високоефективного віртуального скринінгу бібліотеки затверджених FDA лікарських речовин було ідентифіковано Анлотініб як новий потенційний інгібітор 3CLpro – основної протеази SARS-CoV-2. Симуляція молекулярної динаміки комплексу 3CLpro/Анлотініб дозволила підтвердити потенційно високу активність даної речовини. При цьому виявилось, що N_{ϵ} стан протонування залишків гістидину 41, 163, 164 та 172 активного центру 3CLpro є більш прийнятний для комплексоутворення ніж N_{δ} . Молекулярна динаміка речовини X77, конкурентного інгібітора 3CLpro, у комплексі з цільовим ферментом, за альтернативних форм протонування залишків гістидину активного центру, мала подібну тенденцію. Прогнозовані параметри ADMET Анлотінібу виявились неприйнятними для його можливого системного застосування. Тому, шляхом використання ітераційного підходу, який базувався на симуляції молекулярної динаміки ліганд-рецепторного комплексу, було розроблено 15 речовин, які є топологічними похідними цього препарату. Вісім із них націлюються на 3CLpro за N_{δ} стану протонування залишків гістидину 41, 163, 164 та 172, решта сім – за N_{ϵ} . Всі розроблені сполуки мають, порівняно з Анлотінібом, вищу ймовірність успішного подальшого системного застосування – їх прогнозовані фармакокінетичні параметри є порівняними із речовиною PF-07321332, яка є компонентом нещодавно затвердженого FDA для лікування COVID-19, препарату PAXLOVID™. При цьому спорідненість даних сполук до 3CLpro залишається порівняною із Анлотінібом, що було підтверджено в численних симуляційних експериментах. Та навіть перевищує спорідненість X77.

Кваліфікаційна робота викладена на 70 сторінках, ілюстрована 20 рисунками та включає 1 додаток. Список використаних джерел складається із 84 робіт.

Ключові слова: SARS-CoV-2, 3CLpro, противірусні препарати, Анлотініб, PF-07321332, X77, докінг, молекулярна динаміка.