

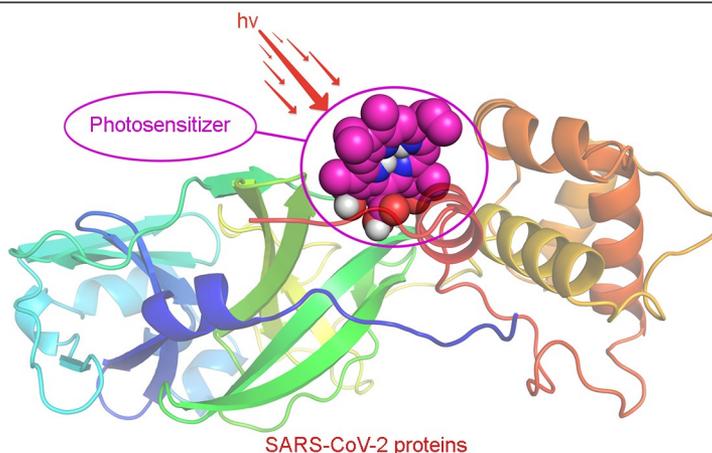
Моделирование связывания протопорфирина IX, вертепорфина и хлорина еб с белками вируса SARS-CoV-2

Оскар И. Койфман^{1,2}, Наталья Ш. Лебедева¹,
Юрий А. Губарев^{1*}, Михаил О. Койфман²

¹ Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН,
ул. Академическая, 1, Иваново 153045, Россия; e-mail: yury.gu@gmail.com

² Ивановский государственный химико-технологический университет,
пр. Шереметевский, 7, Иваново 153000, Россия

Поступило 9.10.2020
Принято после доработки 10.03.2021



Данная работа посвящена последним исследованиям в области молекулярного докинга протопорфирина IX, вертепорфина, хлорина еб и ряда белков вируса SARS-CoV-2, а также перспективам использования хлоринов и порфиринов для фотоинaktivации вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: вертепорфин, порфирины, протопорфирин IX, хлорин еб, молекулярный докинг, COVID-19, SARS-CoV-2.

Коронавирус SARS-CoV-2 стал настоящим бичом 2020 г. Вирус SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в Китае в 2019 г., и к июню 2020 г. не осталось стран, не затронутых пандемией. Человечество, несмотря на высокий уровень развития медицины, оказалось не в состоянии эффективно бороться с вирусными угрозами. Главными причинами быстрого распространения вируса SARS-CoV-2 являются его высокая контагиозность, низкая достоверность экспресс-тестов и длительность полноценной диагностики методом полимеразной цепной реакции, что также обуславливает несвоевременность организации карантинных мероприятий. Еще одной причиной быстрого распространения коронавирусной инфекции COVID-19 является отсутствие на данный момент лекарственных средств, которые способны полностью инактивировать коронавирусы в организме человека. Коронавирусы – это

вирусы с положительной РНК, принадлежащие к семейству *Coronaviridae* отряда *Nidovirales*, которые делятся на четыре рода (α , β , γ и δ). Вирус SARS-CoV-2 принадлежит к роду β . Коронавирусы содержат четыре структурных белка (S-белок, белок оболочки, белок мембраны и белок нуклеокапсида¹) и ряд неструктурных (nspl–16), а также дополнительных белков (ORF1–10).

В борьбе с коронавирусом существуют три стратегии.² Первая стратегия заключается в тестировании существующих лекарственных препаратов. Преимущество этой стратегии в том, что эти препараты были одобрены для применения в медицинской практике, известны их метаболические характеристики, потенциальная эффективность, токсичность, а также возможные побочные эффекты. Недостатком является то, что известные лекарственные препараты не обеспечивают

вирулицидность в отношении коронавирусов, в лучшем случае облегчают течение заболевания. Вторая стратегия заключается в использовании существующих молекулярных библиотек для скрининга молекул, которые могут оказывать ингибирующее или вирулицидное действие на коронавирус.³ Третья стратегия – это разработка новых целевых лекарств с нуля на основе, например, геномной информации коронавируса. Лекарственные препараты, найденные для борьбы непосредственно с вирусом SARS-CoV-2 с помощью этой стратегии, несомненно, продемонстрировали бы лучшее противовирусное действие, но время от разработки нового лекарственного средства до его практического применения может занимать до 10–15 лет.⁴

В настоящее время основное количество исследовательских работ идет по второму пути и посвящены моделированию молекулярного связывания (molecular docking) белков вируса SARS-CoV-2 с различного рода лигандами. Расшифрованные последовательности белков вируса SARS-CoV-2 позволяют использовать методы компьютерного моделирования для расчета энергии связывания белков с лигандами, что позволит обеспечить так необходимую в данный момент скорость подбора потенциальных лекарственных препаратов. Существует ряд платформ для молекулярного докинга, например SwissDock,⁵ DockThor,⁶ AutoDock Vina,⁷ Surflex,⁸ GOLD,⁹ rDock.¹⁰ Объектами моделирования обычно являются протеины вируса SARS-CoV-2 – структурные и неструктурные белки, однако в настоящее время соединение, способное инактивировать вирус SARS-CoV-2, не найдено. Так, Черкасов с сотр.^{3c} заявляют о моделировании связывания основной протеазы вируса SARS-CoV-2 с более чем миллиардом соединений из библиотеки ZINC15.¹¹ Был выделен топ-1000 лигандов – ингибиторов основной протеазы, но порфириноподобных структур в данном списке нет. Это довольно неожиданно, так как считается, что соединения порфиринового, хлоринового, фталоцианинового ряда являются одними из самых перспективных веществ для фотоинактивации вирусной и лекарственно устойчивой бактериальной инфекции.¹² Преимущества тетрапиррольных макрогетероциклических соединений перед другими лекарственными средствами заключаются в том, что, связываясь с мишенью, они способны ингибировать вирус, а при последующем световом облучении они обладают вирулицидной активностью. При этом у патогена не остается временной возможности для мутации или выработки устойчивости к препарату. Учитывая тот факт, что в работе¹³ была обнаружена высокая противовирусная активность протопорфирина IX и вертепорфина по отношению к вирусу SARS-CoV-2, идея использования порфиринов для борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19 является очень актуальной. Немаловажным фактором в пользу применения порфиринов является то, что ряд соединений порфиринового класса являются лекарственными средствами, разрешенными для медицинского применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

(FDA, США), входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения в Российской Федерации и Европейском Союзе. При достижении высокоаффинного связывания порфиринов или их аналогов с белками вируса SARS-CoV-2 возможно разработать эффективные методы лечения коронавирусных инфекций с использованием фотоинактивации,¹⁴ которую достаточно удобно проводить в респираторном тракте, а низкая темновая токсичность указанных выше макрогетероциклических соединений снизит побочные эффекты.

Хлорин еб относится к классу порфириновых соединений и, наряду с протопорфирином IX и вертепорфином, используется в медицинской практике. Хлорин еб с успехом может применяться для фотодинамической терапии, так как обладает высоким квантовым выходом синглетного кислорода, поглощает свет в терапевтическом окне и имеет достаточную растворимость в физиологических средах.¹⁵ Поэтому он может использоваться для инактивации вирусов, а меньшая ароматичность хлорина еб, по сравнению с порфиринами, может обеспечивать его высокоаффинное связывание с белками вируса SARS-CoV-2. Протопорфирин IX и вертепорфин отличаются природой и положением периферийных заместителей, что также может сказаться на локализации и энергии связывания тетрапиррольного соединения с белками вируса SARS-CoV-2. Для проверки данного предположения мы провели моделирование связывания хлорина еб, протопорфирина IX и вертепорфина с рядом белков вируса SARS-CoV-2. В качестве потенциальных мишеней были выбраны: N-концевой РНК-связывающий домен нуклеокапсидного белка (NTD, 6m3m), S-белок (6vyb), основная протеаза (6y2e), белки ORF3a (6xdc), ORF9b (6z4u) и ORF7A (6w37), что в первую очередь обусловлено биохимическими функциями белков, определяющих разные стадии жизненного цикла вируса. Например, основные функции нуклеокапсидного белка – связывание с вирусным геномом и его упаковка в конформацию, пригодную для репликации и транскрипции. Во время инфекции нуклеокапсидный белок является широко экспрессируемым, способным вызывать защитный иммунный ответ против вируса SARS-CoV-2.¹⁶ Общая доменная архитектура N-белка коронавируса состоит из трех различных частей: высококонсервативного N-концевого РНК-связывающего домена (NTD),¹⁷ C-концевого домена димеризации и внутренне неупорядоченного центрального серинового/аргининового линкера. Поэтому белок NTD вируса SARS-CoV-2 очень перспективная мишень для борьбы с инфекцией.

Основная протеаза (M^{pro}, 3CL^{pro}, nsp5) играет важную роль в трансляции и репликации вирусов нового поколения из вирусной геномной РНК.¹⁸ Известно много попыток создания лекарственных противовирусных препаратов, нацеленных на протеазы вирусов, но они до настоящего времени не увенчались успехом, так как селективность таких препаратов была невысокой и протеазы клеток-хозяина также поражаются, провоцируя тяжелые осложнения. Строение протеазы M^{pro} вируса

SARS-CoV-2 существенно отличается, а протеазы клетки-хозяина человека с такой субстратной специфичностью неизвестны,¹⁹ поэтому протеаза M^{pro} вируса SARS-CoV-2 – перспективная мишень. S-белок обеспечивает связывание ангиотензинпревращающего фермента 2 клетки-хозяина,²⁰ интеграцию и проникновение вируса, а также уход от иммунного ответа. Перечисленные белки являются традиционными мишенями и обладают требуемой для мишеней уникальностью.²¹

Функции большого количества дополнительных белков, экспрессируемых генами с открытыми рамками считывания (ORF), для вируса SARS-CoV-2 еще плохо изучены или неизвестны, но с каждым днем наши познания расширяются. Так, было установлено, что белок ORF9b подавляет врожденный иммунитет, воздействуя на митохондрии и сигнасомы MAVS/TRAF3/TRAF6, то есть подавляет противовирусные транскрипционные ответы хозяина.²²

Известно, что одним из тяжелейших проявлений COVID-19 является пневмония и ярко выраженная анемия,²³ поэтому в работе²⁴ была выдвинута гипотеза о том, что вирус непосредственно атакует гемоглобин, разрушает его и использует полученный протопорфирин для проникновения в клетки-хозяина. Показано, что белок ORF8 и S-белок вируса SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином, в то время как белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a координируют атаку на гемоглобин, вызывают деметаллизацию гема и затем связывают полученный протопорфирин.²⁴ Существует и альтернативное мнение, согласно которому деметаллизация гема и сам процесс белок-белкового взаимодействия (взаимодействия белков ORF1ab, ORF10 и ORF3a с гемоглобином) ставится под сомнение.²⁵ С другой стороны, есть экспериментальные доказательства, что расщепление цитохрома *c* (гемопротейна) существенно повышается в присутствии белка ORF3a вируса SARS-CoV-2.²⁶ Исходя из этого можно ожидать, что экзогенный порфирин или его аналоги могут проявлять более высокоаффинное связывание с перечисленными выше белками вируса SARS-CoV-2, блокировать их биологические функции и тем самым инактивировать вирус. С другой стороны, как отмечалось выше, способность макрогетероциклических соединений под действием света генерировать активные формы кислорода может быть использована для обеспечения их вирулицидного действия.²⁷

Дополнительные белки, кодируемые коронавирусом, играют критическую роль во взаимодействиях вирус-хозяин и модуляции иммунных ответов хозяина, внося свой вклад в патогенность коронавируса с помощью различных стратегий. Белок ORF3a выступает как виropорин,²⁸ белок ионного канала, стимулирует транскрипцию гена,²⁹ влияет на иммунный ответ и вызывает апоптоз.^{26,29} Следует отметить, что белок ORF3a весьма подвержен мутациям и с этой точки зрения не является оптимальной мишенью, но он имеет достаточное количество консервативных доменов.²⁶

Относительно функций белка ORF7a и его роли в жизненном цикле вируса общая точка зрения еще не

сформирована. Считается, что он участвует в белок-белковых взаимодействиях с протеинами клетки-хозяина, может играть роль в вирусной сборке или событиях почкования³⁰ и иммунного отклонения.³¹ Белок ORF7a имеет структурную гомологию с белком ICAM-1, который связывается с рецептором интегрин Т-лимфоцитов LFA-1.³²

Таким образом, для исследования были выбраны наиболее привлекательные мишени и был выполнен молекулярный докинг макрогетероциклических соединений и протеинов вируса SARS-CoV-2 для оценки их возможной ингибирующей и вирулицидной активности. Полученные значения энергий связывания лигандов с выбранными белками приведены в табл. 1. В табл. 2 представлены наиболее вероятные водородные связи и π - π -взаимодействия между лигандами и аминокислотными остатками соответствующих белков.

Белок NTD демонстрирует достаточно близкие по энергии взаимодействия с хлорином е6 и протопорфирином IX. Это обусловлено близкой локализацией указанных лигандов в белке. Оба соединения образуют водородные связи между периферийными заместителями макроцикла и аминокислотными остатками Asn76 и Asn155. В случае протопорфирина IX энергия немного выше, так как возможно образование водородных связей между атомами азота и водорода реакционного центра порфирина и гистидином His146. Зона локализации вертепорфина в NTD (рис. 1), как и энергия связывания с вертепорфином, меньше, по сравнению с хлорином е6 и протопорфирином IX, несмотря на то что кроме водородных связей (табл. 2) он может участвовать в π - π -взаимодействиях с аминокислотным остатком Tyr110.

Исходя из полученных сведений можно предположить, что все изученные макроциклы могут ингибировать функцию NTD, а в случае хлорина е6 при фотооблучении возможно и вирулицидное действие. Для комплекса вертепорфина с NTD фотооблучение, вероятно, будет неэффективным, так как π - π -взаимодействие снижает время жизни возбужденного триплетного состояния порфирина и, соответственно, квантовый выход синглетного кислорода. В случае комплекса протопорфирина IX с NTD водородные связи между атомами азота и водорода реакционного центра порфирина и остатка His146 будут способ-

Таблица 1. Энергии связывания хлорина е6, протопорфирина IX и вертепорфина с белками вируса SARS-CoV-2

Белок	Аффинность, ккал/моль		
	Хлорин е6	Протопорфирин IX	Вертепорфин
NTD (6m3m)	-8.8	-9.0	-7.8
S-белок (6vyb)	-8.4	-9.7	-8.5
Основная протеаза (6y2e)	-8.0	-8.5	-7.2
ORF3a (6xdc)	-7.9	-7.3	-7.1
ORF9b (6z4u)	-7.6	-7.4	-7.0
ORF7a (6w37)	-6.3	-7.1	-6.4

Таблица 2. Водородные связи и π - π -взаимодействия между хлорином еб, протопорфирином IX, вертепорфином и белками вируса SARS-CoV-2

Белок	Хлорин еб			Протопорфирин IX			Вертепорфин		
	Аминокислотный остаток	Тип комплекса	Длина связи, Å	Аминокислотный остаток	Тип комплекса	Длина связи, Å	Аминокислотный остаток	Тип комплекса	Длина связи, Å
NTD (6m3m)	Asn78	H	2.0	Asn76	H	2.6	Arg89	H	2.4
			3.3						
	Asn76	H	2.1	Asn151	H	2.6	Tyr112	H	2.4
	Asn155	H	3.3	His146*	H	2.8	Arg150	H	1.9
	Ala156	H	2.9			2.8			2.5
S-белок (6vyb)	Gln965 (B)	H	1.9	Arg1019 (A)	H	2.2	Asn764 (C)	H	2.2
			3.8	Gln1010 (C)	H	2.6	Arg765 (C)	H	2.3
			3.0	Arg765 (A)	H	2.0	Lys964 (B)	H	2.2
			2.2		H	2.0	Thr761 (C)	H	3.8
			2.0						
M ^{pro} (6y2e)	Thr111	H	2.4	Asn203	H	2.4	Arg131	H	3.1
			2.5	Asp295	H	2.3			
			2.3		H	3.0			
			3.5	Gln110	H	2.7			
				Thr111	H	2.0			
ORF3a (6xdc)	Thr190	H	1.9	Asp142	H	2.5	Ser165	H	3.5
			2.5	Arg126	H	2.4	Gln185	H	2.4
			2.3		H	2.2	Asp183	H	2.4
			2.3		H	2.6		H	2.5
							Gly172	H	2.4
ORF9b (6z4u)				Gln18	H	2.5	Gln18	H	2.1
					H	2.5			
ORF7a (6w37)	Tyr25	H	2.3	Lys17	H	2.0	Tyr5*	H	2.4
			2.4		H	2.1		H	2.7
			3.0	Tyr5*	H	2.5		H	3.1
			3.4		H	2.7		H	3.1
							H	2.9	
				H	3.4				

* H-комплекс с реакционным центром порфирина.

ствовать диссипации световой энергии и приводить к уменьшению квантового выхода активных форм кислорода при фотооблучении. Поэтому вирулицидное действие исследованных порфиринов маловероятно. Исследуемые порфирины и хлорин еб связываются с S-белком в областях, расположенных достаточно далеко от рецепторсвязывающего домена S-белка,³³ отвечающего за связывание с рецептором ACE2, поэтому ингибирование связывания S-белка с рецептором ACE2 исследуемыми макроциклами маловероятно. Макрогетероциклические соединения расположены в S-белке таким образом, что связывают водородными связями две субъединицы (табл. 2, рис. 2), при этом не образуют π - π - и H-комплексов, затрагивающих ароматическую систему. Поэтому фотооблучение белковых комплексов макрогетероциклических соединений может обеспечить вирулицидный эффект за счет каскадного окисления аминокислотных остатков, сшивки полипептидных цепей и необратимых конформационных изменений в S-белке.³⁴ Хлорин еб расположен в

пределах 4 Å от остатков Arg567, Ile569, Asp571 субъединицы A, остатков Arg44, His49, Ser50, Lys964, Gln965, Ser967, Ser968, Asn969 субъединицы B и остатков Leu754, Gln755, Gly757, Ser758 субъединицы C. Протопорфирин IX расположен рядом с остатками Gln762, Arg765, Ala766, Gly769, Ile770, Val772, Glu773, Leu1012, Arg1019 субъединицы A и остатками Asp950, Asn953, Gln954, Gln1010, Ile1013, Arg1014, Glu1017 субъединицы C. Вертепорфин располагается вблизи остатков Thr302, Leu303, Lys304, Gln314, Thr315, Asn317, Gln957, Asn960, Thr961, Lys964, Gln965 субъединицы B и остатков Asp737, Thr739, Gly757, Ser758, Thr761, Asn764, Arg765, Thr768 субъединицы C S-белка.

Как отмечалось выше, основная протеаза M^{pro} играет ключевую роль в механизме репликации вируса,³⁵ поэтому ее ингибирование лежит в основе противовирусной активности различных лекарственных препаратов. Например, авторы работы³⁶ предлагают использовать соединения GC376 и GC373, которые кова-

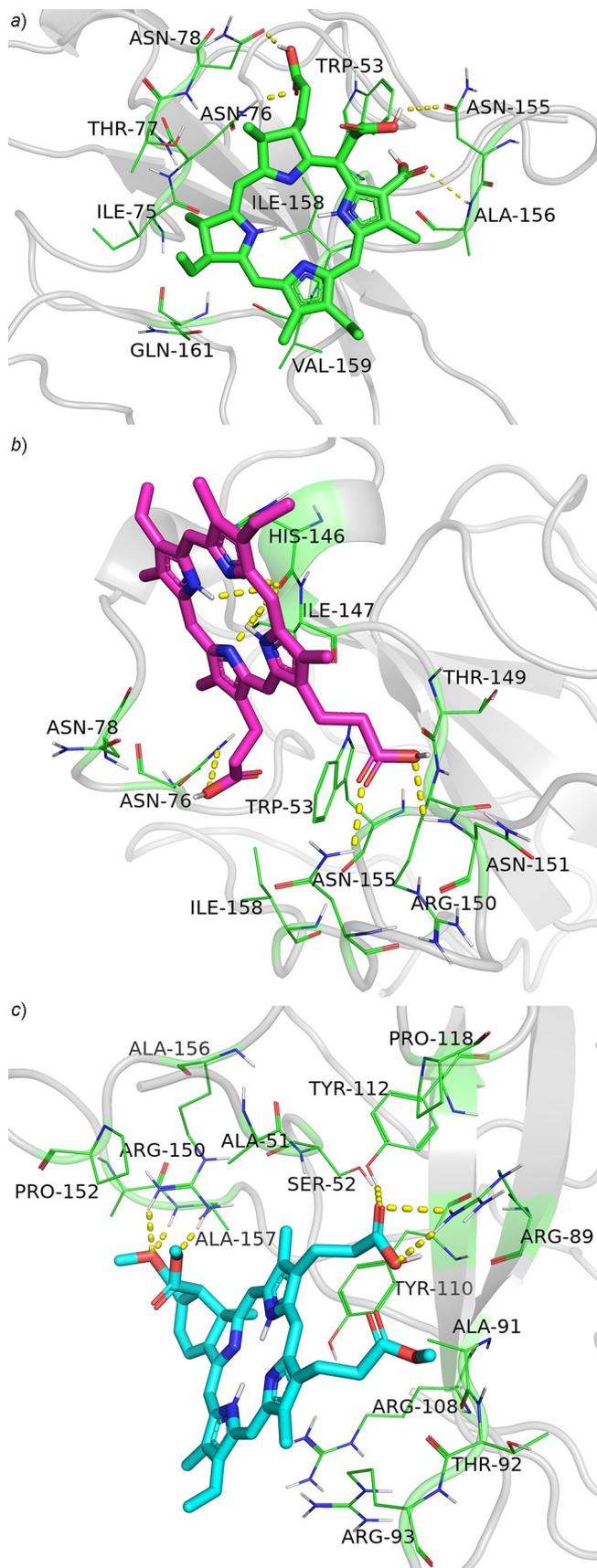


Рисунок 1. Результаты молекулярного докинга а) хлорина е6, б) протопорфирина IX, в) вертепорфина и N-домена нуклеокапсидного белка вируса SARS-CoV-2.

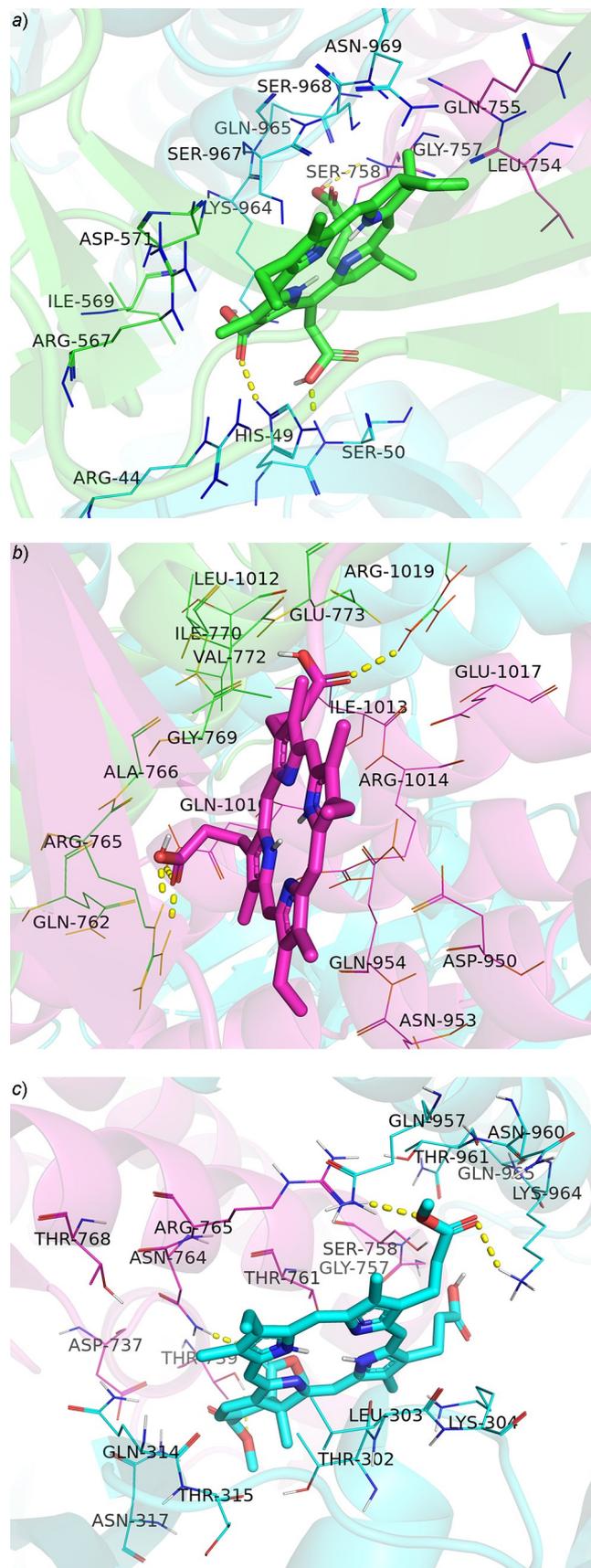


Рисунок 2. Результаты молекулярного докинга а) хлорина е6, б) протопорфирина IX, в) вертепорфина и S-белка вируса SARS-CoV-2.

лентно связываются с остатком Cys145 протеазы M^{pro} и ингибируют репликацию РНК в клеточной культуре. Несмотря на то, что ингибирование репликации вириона является важным достижением, как отмечалось выше, более перспективно применение вирулицидных препаратов, приводящих к разрушению вирусного белка. Из всех изученных макрогетероциклов наиболее прочный комплекс с вирусной протеазой образует хлорин е6 и протопорфирин IX (рис. 3). Однако оба макроцикла образуют π - π -комплекс с аминокислотным остатком Phe294 (табл. 2) с копланарным расположением ароматических систем на расстоянии 3.5–3.6 Å, поэтому их вирулицидная активность маловероятна. Способность вертепорфина к поглощению света в терапевтическом окне и высокий квантовый выход синглетного кислорода при фотооблучении может обеспечить вирулицидные свойства.

В случае белка ORF3a моделирование показало, что оба порфирина и хлорин е6 связываются с разными частями белковой глобулы (рис. 4). Хлорин е6 и вертепорфин взаимодействуют с β -складками белка, тогда как протопорфирин IX расположен вблизи α -спирали. Все исследуемые макроциклы образуют множественные водородные связи с участием периферийных заместителей и аминокислотных остатков белка ORF3a (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что хлорин е6 демонстрирует большую энергию связывания с вирусным белком, чем экзогенный протопорфирин IX, что позволяет рассчитывать на ингибирование вируса с сохранением гемоглобина.

Моделирование связывания порфиринов и хлорина е6 с белком ORF9b показало, что их локализация в белке ORF9b схожа (рис. 5), а энергия связывания несколько выше в случае хлорина е6. Общей характерной особенностью является малое количество водородных связей и полное отсутствие π - π -взаимодействий. Перечисленные особенности, вероятно, будут способствовать фотоинаktivации белка ORF9b.

Изученные порфирины и хлорин е6, судя по полученным значениям энергий связывания (табл. 1), будут обладать низкой ингибирующей активностью по отношению к белку ORF7a. Наличие π - π -взаимодействий в случае хлорина е6 с остатком Phe31 белка и водородных связей, образованных с участием атомов реакционного центра порфиринов и остатка Tyr5 (табл. 2, рис. 6), будет способствовать снижению квантового выхода активных форм кислорода. Можно заключить, что исследуемые макроциклы будут неэффективны по отношению к этой мишени.

Проведенное исследование показало, что изученные макроциклические соединения способны к связыванию структурных и дополнительных белков вируса SARS-CoV-2. Установленная способность макроциклов образовывать достаточно прочные комплексы с широким рядом белков вируса SARS-CoV-2 может обеспечить их вирулицидное действие на разных этапах жизненного цикла вируса. Полученные результаты с детализацией возможных специфических взаимодействий позволили предположить, что хлорин е6 и

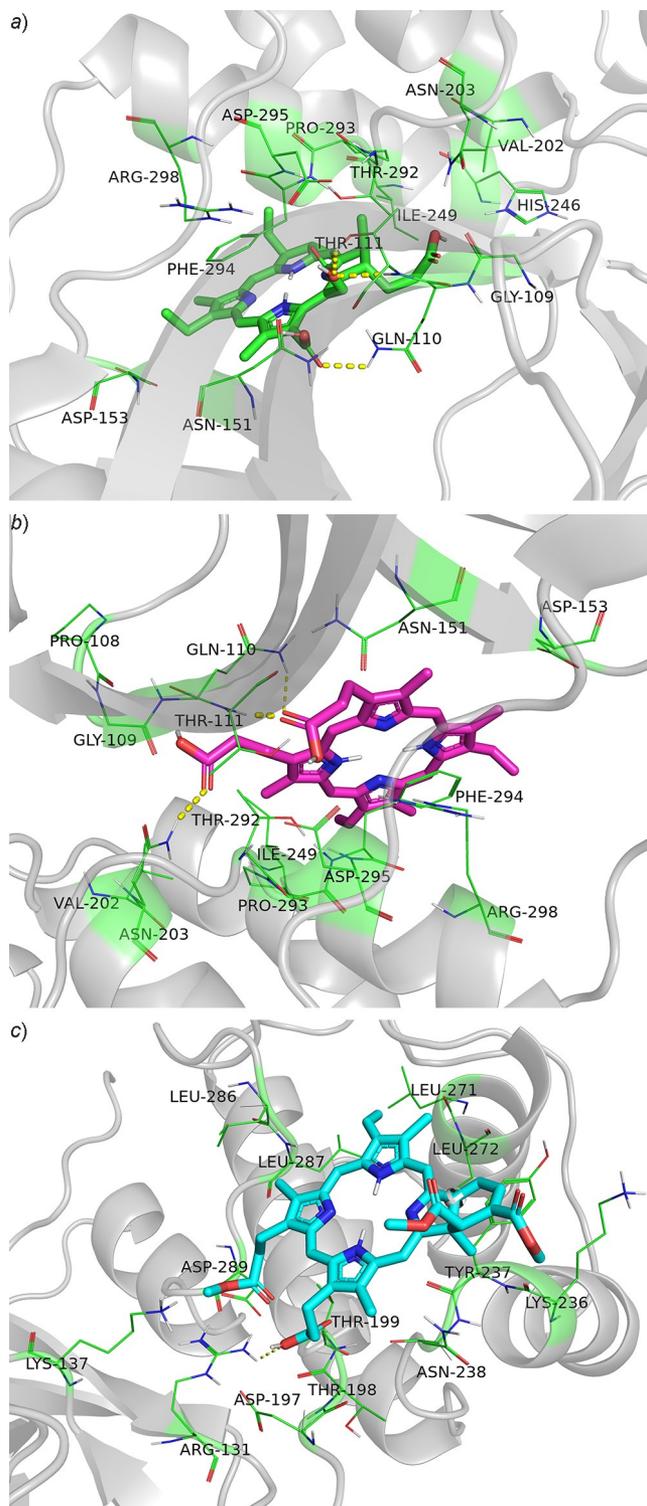


Рисунок 3. Результаты молекулярного докинга а) хлорина е6, б) протопорфирина IX, в) вертепорфина и основной протеазы вируса SARS-CoV-2.

протопорфирин IX будут обладать ингибирующим действием по отношению к S-белку, протеазе M^{pro} и NTD, хлорин е6 – по отношению к белку ORF3a, и вертепорфин – по отношению к S-белку. Фотоокислительную способность изученных макроциклических соединений целесообразно рассматривать в отно-

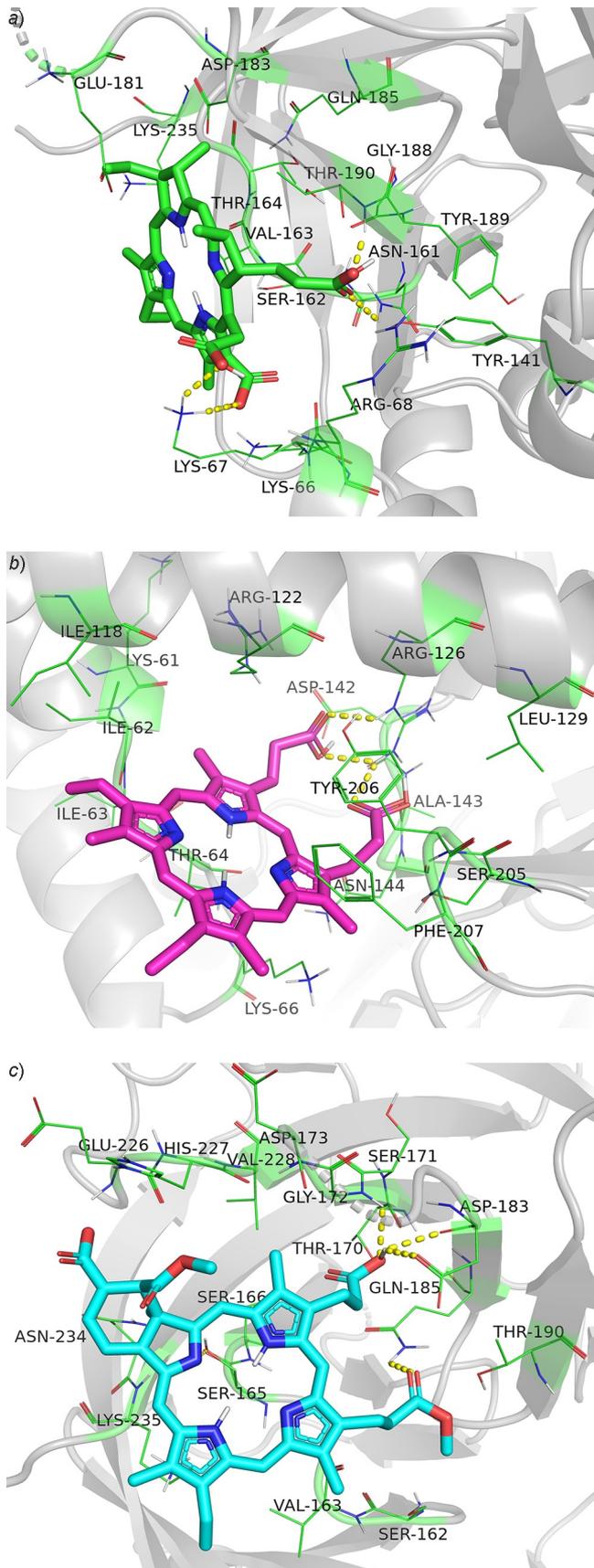


Рисунок 4. Результаты молекулярного докинга а) хлорина е6, б) протопорфирина IX, с) вертепорфина и белка ORF3a вируса SARS-CoV-2.

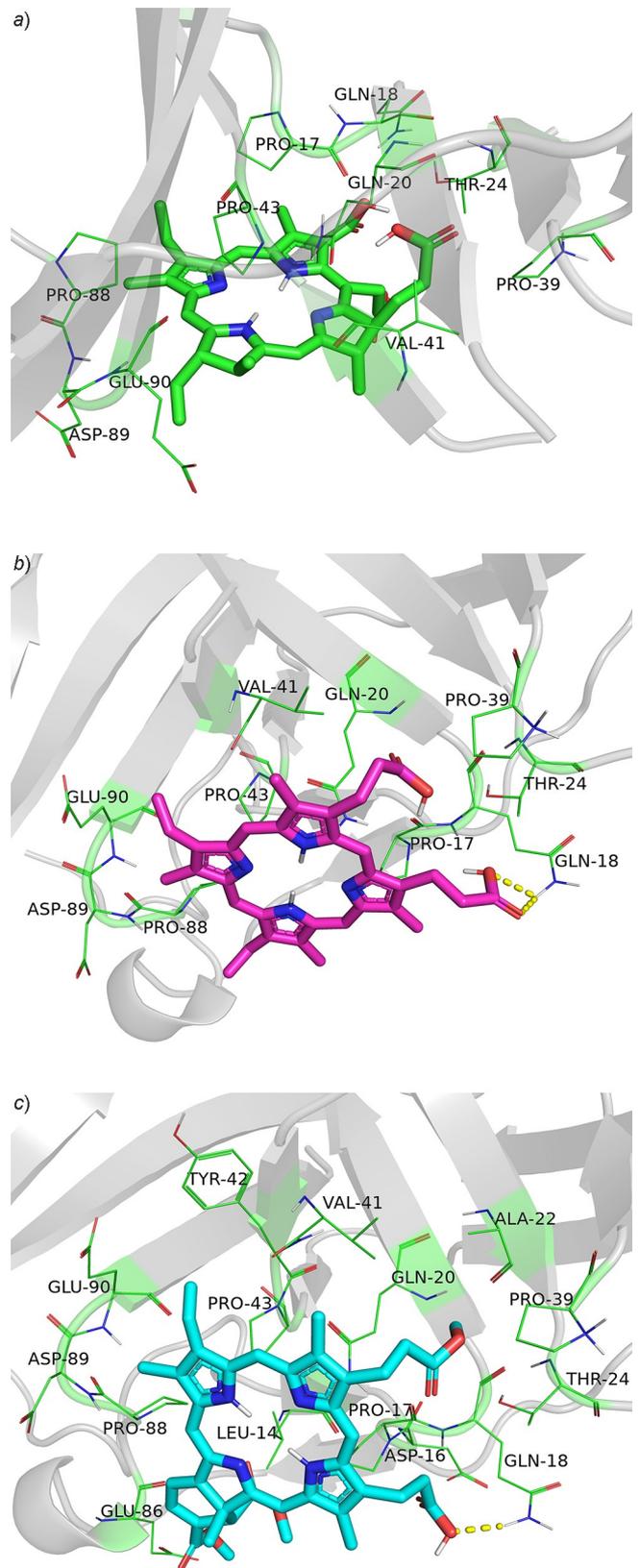


Рисунок 5. Результаты молекулярного докинга а) хлорина е6, б) протопорфирина IX, с) вертепорфина и белка ORF9b вируса SARS-CoV-2.

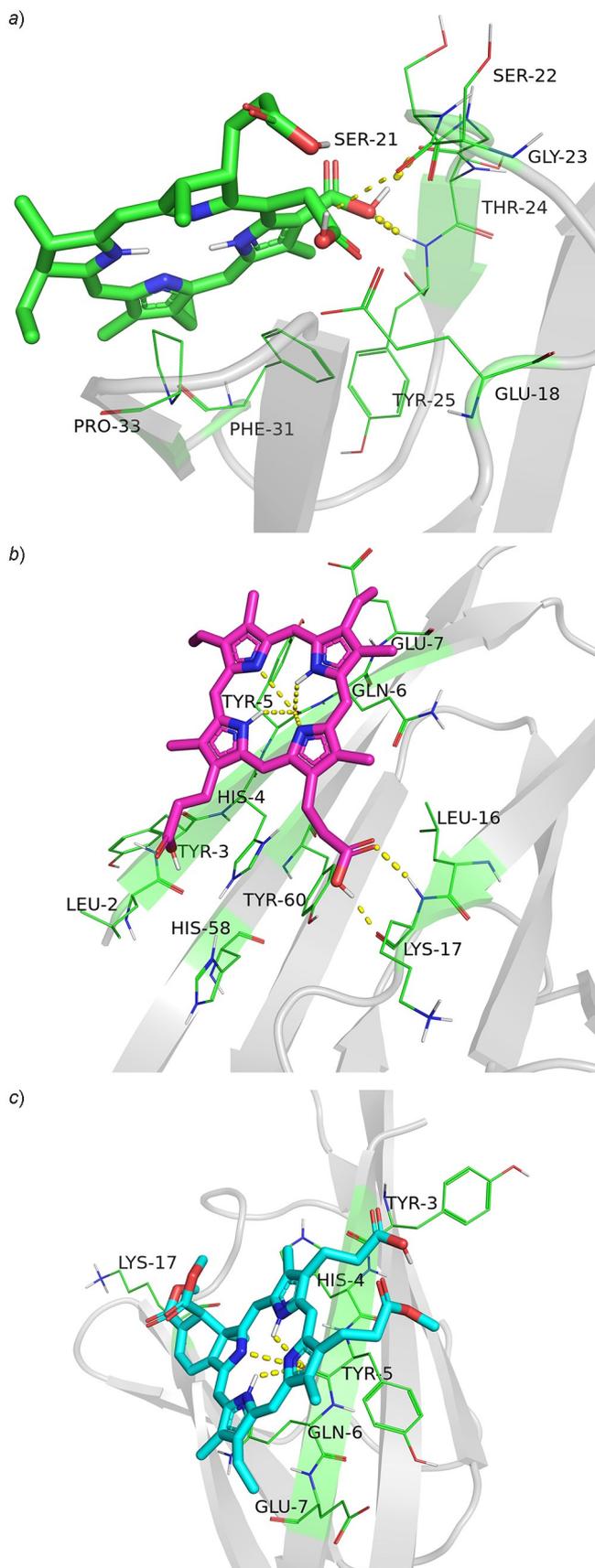


Рисунок 6. Результаты молекулярного докинга *a*) хлорина е6, *b*) протопорфирина IX, *c*) вертепорфина и белка ORF7a вируса SARS-CoV-2.

шении следующих белков вируса SARS-CoV-2: протопорфирин IX – в отношении белков ORF9b, ORF3a и S-белка; хлорин е6 – в отношении белков ORF9b, ORF3a, S-белка и NTD; вертепорфин – в отношении белков ORF9b, ORF3a, протеазы M^{pro} и S-белка. Проведенные исследования могут служить основой для целенаправленного экспериментального изучения ингибирующего и фотоокислительного действия макроциклов по отношению к вирусным белкам. Наиболее перспективными по совокупности свойств (средство к белкам вируса, эффективное поглощение света в терапевтическом окне, высокий квантовый выход синглетного кислорода) является хлорин е6. Несомненным достоинством хлорина е6 является его способность оказывать двойное (ингибирующее и фотоинактивирующее) действие, а также разрешение на использование его в медицинской практике.

Экспериментальная часть

В работе были использованы следующие структуры белка вируса SARS-CoV-2: N-концевой РНК-связывающий домен нуклеокапсидного белка (NTD, 6m3m), S-белок (6vub), основная протеаза M^{pro} (6y2e), белки ORF7a (6w37), ORF3a (6xdc) и ORF9b (6z4u). Файлы структур были загружены из Банка данных белка. Структуры хлорина е6 (PubChem CID: 5479494) и протопорфирина IX (PubChem CID: 4971), были получены из базы данных соединений PubChem. Структура вертепорфина (PubChem CID: 139032859) была минимизирована в программе ORCA 4.0³⁷ методом расчета теории функционала плотности B3LYP.

Молекулярная стыковка белков с порфиринами и хлорином е6 осуществлялась с использованием программного обеспечения AutoDock Vina⁷ и визуализировалась с помощью программного обеспечения PyMOL. Файлы структур лигандов и белков были подготовлены с помощью программы AutoDock 4.2, размер сетки области докинга подбирался таким образом, чтобы молекула белка была полностью перекрыта. В связи с большим размером сетки области докинга параметр полнота охвата (exhaustiveness) был увеличен до 256.³⁸

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-04-60108).

Список литературы

1. Bosch, B. J.; van der Zee, R.; de Haan, C. A. M.; Rottier, P. J. M. *J. Virol.* **2003**, *77*, 8801.
2. (a) Zumla, A.; Chan, J. F. W.; Azhar, E. I.; Hui, D. S. C.; Yuen, K.-Y. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 327. (b) Wu, C.; Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, P.; Zhong, W.; Wang, Y.; Wang, Q.; Xu, Y.; Li, M.; Li, X.; Zheng, M.; Chen, L.; Li, H. *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10*, 766.
3. (a) de Wilde, A. H.; Jochmans, D.; Posthuma, C. C.; Zevenhoven-Dobbe, J. C.; van Nieuwkoop, S.; Bestebroer, T. M.; van den Hoogen, B. G.; Neyts, J.; Snijder, E. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4875. (b) Dyal, J.; Coleman, C. M.; Hart, B. J.; Venkataraman, T.; Holbrook, M. R.; Kindrachuk, J.; Johnson, R. F.; Olinger, G. G.; Jahrling, P. B.; Laidlaw, M.; Johansen, L. M.; Lear-Rooney, C. M.; Glass, P. J.; Hensley, L. E.;

- Frieman, M. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4885. (c) Ton, A.-T.; Gentile, F.; Hsing, M.; Ban, F.; Cherkasov, A. *Mol. Inf.* **2020**, *39*, 2000028.
4. Omrani, A. S.; Saad, M. M.; Baig, K.; Bahloul, A.; Abdul-Matin, M.; Alaidaroos, A. Y.; Almakhlafi, G. A.; Albarrak, M. M.; Memish, Z. A.; Albarrak, A. M. *Lancet Infect. Dis.* **2014**, *14*, 1090.
 5. Grosdidier, A.; Zoete, V.; Michielin, O. *Nucleic Acids Res.* **2011**, *39*, 270.
 6. Santos, K. B.; Guedes, I. A.; Karl, A. L. M.; Dardenne, L. E. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60*, 667.
 7. Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.
 8. Spitzer, R.; Jain, A. N. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2012**, *26*, 687.
 9. Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Hartshorn, M. J.; Murray, C. W.; Taylor, R. D. *Proteins* **2003**, *52*, 609.
 10. Ruiz-Carmona, S.; Alvarez-Garcia, D.; Foloppe, N.; Garmendia-Doval, A. B.; Juhos, S.; Schmidtke, P.; Barril, X.; Hubbard, R. E.; Morley, S. D. *PLoS Comput. Biol.* **2014**, *10*, e1003571.
 11. Sterling, T.; Irwin, J. J. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 2324.
 12. Lebedeva, N. Sh.; Gubarev, Yu. A.; Koifman, M. O.; Koifman, O. I. *Molecules* **2020**, *25*, 4368.
 13. Gu, C.; Wu, Y.; Guo, H.; Zhu, Y.; Xu, W.; Wang, Y.; Li, Y.; Liu, J.; Yuan, Z.; Zhang, R.; Deng, Q.; Qu, D.; Xie, Y.; Zhou, Y.; Sun, Z.; Cai, X. *Sci. Bull.* **2020**.
 14. Dias, L. D.; Blanco, K. C.; Bagnato, V. S. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2020**, *31*, 101804.
 15. (a) Otvagin, V. F.; Nyuchev, A. V.; Kuzmina, N. S.; Grishin, I. D.; Gavryushin, A. E.; Romanenko, Y. V.; Koifman, O. I.; Belykh, D. V.; Peskova, N. N.; Shilyagina, N. Yu. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 740. (b) Otvagin, V. F.; Kuzmina, N. S.; Krylova, L. V.; Volovetsky, A. B.; Nyuchev, A. V.; Gavryushin, A. E.; Meshkov, I. N.; Gorbunova, Y. G.; Romanenko, Y. V.; Koifman, O. I.; Balalajeva, I. V.; Fedorov, A. Yu. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 11182. (c) Koifman, O. I.; Luk'yanec, E. A.; Morozova, N. B.; Plotnikova, E. A.; Ponomarev, G. V.; Solov'eva, L. I.; Strahovskaya, M. G.; Yakubovskaya, R. I. RU Patent 2536966C1.
 16. (a) Ahmed, S. F.; Quadeer, A. A.; McKay, M. R. *Viruses* **2020**, *12*, 254. (b) Oliveira, S. C.; de Magalhães, M. T. Q.; Homan, E. J. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 587615.
 17. Zeng, W.; Liu, G.; Ma, H.; Zhao, D.; Yang, Y.; Liu, M.; Mohammed, A.; Zhao, C.; Yang, Y.; Xie, J.; Ding, C.; Ma, X.; Weng, J.; Gao, Y.; He, H.; Jin, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *527*, 618.
 18. Morse, J. S.; Lalonde, T.; Xu, S.; Liu, W. R. *ChemBioChem* **2020**, *21*, 730.
 19. Ullrich, S.; Nitsche, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127377.
 20. Habibzadeh, P.; Stoneman, E. K. *Int. J. Occup. Environ. Med.* **2020**, *11*, 65.
 21. (a) Gordon, D. E.; Jang, G. M.; Bouhaddou, M.; Xu, J.; Obernier, K.; White, K. M.; O'Meara, M. J.; Rezelj, V. V.; Guo, J. Z.; Swaney, D. L.; Tummino, T. A.; Huttenhain, R.; Kaake, R. M.; Richards, A. L.; Tutuncuoglu, B.; Foussard, H.; Batra, J.; Haas, K.; Modak, M.; Kim, M.; Haas, P.; Polacco, B. J.; Braberg, H.; Fabius, J. M.; Eckhardt, M.; Soucheray, M.; Bennett, M. J.; Cakir, M.; McGregor, M. J.; Li, Q.; Meyer, B.; Roesch, F.; Vallet, T.; Mac Kain, A.; Miorin, L.; Moreno, E.; Naing, Z. Z. C.; Zhou, Y.; Peng, S.; Shi, Y.; Zhang, Z.; Shen, W.; Kirby, I. T.; Melnyk, J. E.; Chorbha, J. S.; Lou, K.; Dai, S. A.; Barrio-Hernandez, I.; Memon, D.; Hernandez-Armenta, C.; Lyu, J.; Mathy, C. J. P.; Perica, T.; Pilla, K. B.; Ganesan, S. J.; Saltzberg, D. J.; Rakesh, R.; Liu, X.; Rosenthal, S. B.; Calviello, L.; Venkataramanan, S.; Liboy-Lugo, J.; Lin, Y.; Huang, X.-P.; Liu, Y.-F.; Wankowicz, S. A.; Bohn, M.; Safari, M.; Ugur, F. S.; Koh, C.; Savar, N. S.; Tran, Q. D.; Shengjuler, D.; Fletcher, S. J.; O'Neal, M. C.; Cai, Y.; Chang, J. C. J.; Broadhurst, D. J.; Klippsten, S.; Sharp, P. P.; Wenzell, N. A.; Kuzuoglu-Ozturk, D.; Wang, H.-Y.; Trenker, R.; Young, J. M.; Caverio, D. A.; Hiatt, J.; Roth, T. L.; Rathore, U.; Subramanian, A.; Noack, J.; Hubert, M.; Stroud, R. M.; Frankel, A. D.; Rosenberg, O. S.; Verba, K. A.; Agard, D. A.; Ott, M.; Emerman, M.; Jura, N.; von Zastrow, M.; Verdine, E.; Ashworth, A.; Schwartz, O.; d'Enfert, C.; Mukherjee, S.; Jacobson, M.; Malik, H. S.; Fujimori, D. G.; Ideker, T.; Craik, C. S.; Floor, S. N.; Fraser, J. S.; Gross, J. D.; Sali, A.; Roth, B. L.; Ruggero, D.; Taunton, J.; Kortemme, T.; Beltrao, P.; Vignuzzi, M.; Garcia-Sastre, A.; Shokat, K. M.; Shoichet, B. K.; Krogan, N. J. *Nature* **2020**, *583*, 459. (b) Das, S.; Sarmah, S.; Lyndem, S.; Singha Roy, A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, *1*. (c) Yoshimoto, F. K. *Protein J.* **2020**, *39*, 198.
 22. (a) Shi, C.-S.; Qi, H.-Y.; Boularan, C.; Huang, N.-N.; Abu-Asab, M.; Shelhamer, J. H.; Kehrl, J. H. *J. Immunol.* **2014**, *193*, 3080. (b) Singh, K. K.; Chaubey, G.; Chen, J. Y.; Suravajhala, P. *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* **2020**, *319*, C258.
 23. Gattinoni, L.; Chiumello, D.; Caironi, P.; Busana, M.; Romitti, F.; Brazzi, L.; Camporota, L. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 1099.
 24. Liu, W.; Li, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7.
 25. (a) Read, R. J. **2020**, DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173. (b) De Martino, A. W.; Rose, J. J.; Amdahl, M. B.; Dent, M. R.; Shah, F. A.; Bain, W.; McVerry, B. J.; Kitsios, G. D.; Tejero, J.; Gladwin, M. T. *Haematologica* **2020**, *105*, 2769.
 26. Ren, Y.; Shu, T.; Wu, D.; Mu, J.; Wang, C.; Huang, M.; Han, Y.; Zhang, X.-Y.; Zhou, W.; Qiu, Y.; Zhou, X. *Cell. Mol. Immunol.* **2020**, *17*, 881.
 27. (a) Akter, S.; Inai, M.; Saito, S.; Honda, N.; Hazama, H.; Nishikawa, T.; Kaneda, Y.; Awazu, K. *Laser Ther.* **2019**, *28*, 245. (b) Zhang, W.; Zhang, A.; Sun, W.; Yue, Y.; Li, H. *Medicine* **2018**, *97*, e10864.
 28. Bianchi, M.; Borsetti, A.; Ciccozzi, M.; Pascarella, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *170*, 820.
 29. Issa, E.; Merhi, G.; Panossian, B.; Salloum, T.; Tokajian, S. *mSystems* **2020**, *5*, 00266.
 30. Nelson, C. A.; Pekosz, A.; Lee, C. A.; Diamond, M. S.; Fremont, D. H. *Structure* **2005**, *13*, 75.
 31. Neches, R. Y.; Kyrpides, N. C.; Ouzounis, C. A. *mBio* **2021**, *12*, 03014.
 32. Nizamudeen, Z. A.; Xu, E.-R.; Karthik, V.; Halawa, M.; Arkill, K. P.; Jackson, A. M.; Bates, D. O.; Emsley, J. *Biosci. Rep.* **2021**, *41*, BSR20203837.
 33. Liu, Z.; Xiao, X.; Wei, X.; Li, J.; Yang, J.; Tan, H.; Zhu, J.; Zhang, Q.; Wu, J.; Liu, L. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 595.
 34. (a) Lebedeva, N. Sh.; Yurina, E. S.; Gubarev, Yu. A.; Lyubimtsev, A. V.; Syrbu, S. A. *J. Photochem. Photobiol., Sect. A: Chem.* **2018**, *353*, 299. (b) Lebedeva, N. Sh.; Yurina, E. S.; Gubarev, Yu. A.; Kiselev, A. N.; Syrbu, S. A. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 211.
 35. Xue, X.; Yu, H.; Yang, H.; Xue, F.; Wu, Z.; Shen, W.; Li, J.; Zhou, Z.; Ding, Y.; Zhao, Q.; Zhang, X. C.; Liao, M.; Bartlam, M.; Rao, Z. *J. Virol.* **2008**, *82*, 2515.
 36. Vuong, W.; Khan, M. B.; Fischer, C.; Arutyunova, E.; Lamer, T.; Shields, J.; Saffran, H. A.; McKay, R. T.; van Belkum, M. J.; Joyce, M. A.; Young, H. S.; Tyrrell, D. L.; Vederas, J. C.; Lemieux, M. J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4282.
 37. Neese, F. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2018**, *8*, e1327.
 38. Rentsch, R.; Renard, B. Y. *Briefings Bioinf.* **2015**, *16*, 1045.