

УДК 616.98:578.834:616-097.3



Определение ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 в следовых количествах компонентов алжирских растительных лекарственных средств с использованием методов *in silico*

Б. Ябрир¹, А. Белхассан², Т. Лакхлифи², Г.С. Моран³, М. Буахрин², Л.Г. Кандия⁴

¹ Зиана Ачур Университет Джельфы,
Алжир, 17000, BP:3117 Djelfa, Cité 05 Juillet Route Moudjbara

² Университет Мулая Исмаила в Мекнес,
Марокко, BP:298 Мекнес, Марджана, 2

³ Университет Концепсьона,
4070409, Чили, Концепсьон, Edmundo Larenas, 219

⁴ Католический университет Святейшего Зачатия,
Чили, Концепсьон, пр-кт Alonso de Ribera, 2850

E-mail: byabrir@yahoo.fr

Получена 15.12.2022

После рецензирования 28.11.2024

Принята к печати 01.07.2025

С древних времен эфирные масла считались источником биологически активных соединений. Было доказано, что некоторые из них обладают противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов, в том числе SARS-CoV-2.

Целью данного исследования стал поиск соединений среди второстепенных компонентов, выделенных из различных ароматических и лекарственных растений, которые могут обладать возможной противовирусной активностью против COVID-19 путем молекулярного докинга в активном центре основной протеазы SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Авторами исследованы 66 соединений, содержащихся в следовых количествах в составе эфирных масел. Соединения получены из 9 лекарственных растений, произрастающих на территории Алжира. Исследуемые соединения были включены в активный центр основной протеазы SARS-CoV-2 в качестве возможных ингибиторов SARS-CoV-2.

Результаты. Полученные результаты показывают, что только чембрэн представляет собой структуру с наилучшей аффинностью в сайте связывания фермента с показателем биодоступности, равным 0,55, что подтверждает отсутствие нарушений правила Липински. Однако прогнозируется, что соединение не будет обладать биодоступностью при пероральном приеме, в связи с избыточной липофильностью (липофильность: $\log P_{o/w}$ (XLOGP3)=6,04>+5,0) и низкой полярностью (полярность: $TPSA=0.00\text{Å}^2 < 20 \text{Å}^2$). Также следует отметить, что чембрэн не всасывается, не проникает в мозг и не подвергается активному оттоку из ЦНС или в просвет ЖКТ.

Заключение. Представленные результаты заслуживают более подробного описания, подтверждения, либо аннулирования с целью более эффективного и рационального использования.

Ключевые слова: чембрэн; фармакокинетика; COVID-19; биодоступность; алжирская медицина; молекулярный докинг

Список сокращений: ЛС — лекарственное средство; ЛРП — лекарственный растительный препарат; БАС — биологически активные соединения; ACE-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; ADME — всасывание, распределение, метаболизм, экскреция; ADMET — всасывание, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность; Ala — аланин; AMES — анализ способности химического соединения индуцировать мутации в ДНК, Asp — аспарагин; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; Caco-2 — линия клеток рака толстой кишки; ClogP — коэффициент разделения октанола и воды; CLrgo-3 — фермент 3-химотрипсиноподобная протеаза; ЦНС — центральная нервная система; CYP — цитохром; CYS — цистеин; ЭМ — эфирные масла; Gln — глутамин; Glu — глутаминовая кислота; Gly — глицин; Hb — гемоглобин; hERG — ген специфических калиевых каналов сердца; HIS — гистидин; HSV-1 — вирус простого герпеса 1-го типа; Leu — лейцин; MDCK — клетки Мадин-Дарби почки собаки; Met — метионин; MM — молекулярная масса; OCT — октанол; pdb-код 6LU7 — кристаллическая структура основной протеазы COVID-19; Phe — фенилаланин; PkCSM — прогнозирование фармакокинетических и токсических свойств низкомолекулярных соединений; PLrgo — папаиноподобная протеаза; PGP — гликопротеин P; ПМППМ — площадь молекулярной полярной поверхности молекул; RdRp — РНК-зависимая РНК-полимераза; QSAR — соотношение количественной структуры и активности; РНК — рибонуклеиновая кислота; Thr — треонин; TPSA — общая площадь полярной поверхности; VDss — объем распределения; WLOGP — коэффициент разделения воды (logP); XLOGP3 — коэффициент разделения октанола и воды (logP).

Для цитирования: Б. Ябрир, А. Белхассан, Т. Лакхлифи, Г.С. Моран, М. Буахрин, Л.Г. Кандия. Определение ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 в следовых количествах компонентов алжирских растительных лекарственных средств с использованием методов *in silico*. *Фармация и фармакология*. 2025;13(1):56-66. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

© Б. Ябрир, А. Белхассан, Т. Лакхлифи, Г.С. Моран, М. Буахрин, Л.Г. Кандия, 2025

For citation: B. Yabrir, A. Belhassan, T. Lakhliifi, G.S. Moran, M. Bouachrine, L.G. Candia. SARS-CoV-2 Main Protease inhibitors in trace constituents from Algerian herbal medicines using *in silico* approaches. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(1):56-66. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

SARS-CoV-2 Main Protease inhibitors in trace constituents from Algerian herbal medicines using *in silico* approaches

B. Yabrir^{1*}, A. Belhassan², T. Lakhlifi², G.S. Moran³, M. Bouachrine², L.G. Candia⁴

¹ University Ziane Achour, Djelfa,
Cité 05 Juillet Route Moudjbara, BP:3117 Djelfa, 17000, Algeria

² Moulay Ismail University of Meknes,
2 Marjane, BP:298 Meknes, Morocco

³ Universidad de Concepcion, Concepcion,
219 Edmundo Larenas, Concepción, Bío Bío, Chile, 4070409

⁴ Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción,
2850 Alonso de Ribera Ave., Concepción, Chile

E-mail: byabrir@yahoo.fr

Received 15 Dec 2022

After peer review 28 Nov 2024

Accepted 01 July 2025

Since antiquity, essential oils are considered as a source of bioactive molecules. Some of them have been shown to possess antiviral activities against various virus strains, among them SARS-CoV-2.

The aim of this study is the search for compounds, among minor components extracted from different aromatic and medicinal plants collected from Algerian pharmacopeia, which may possess possible COVID-19 antiviral activities, by molecular docking in the active site of SARS-CoV-2 main protease.

Materials and methods. Thus, in this study 66 compounds which are declared at traces amount by authors in the composition of the essential oils, and selected from 9 Algerian medicinal plants were docked in the active site of SARS-CoV-2 main protease as possible inhibitors of SARS-CoV-2.

Results. The obtained result shows that only Cembrene constitutes the structure with the best affinity in the binding site of the enzyme with a Bioavailability Score "ABS" equal to 0.55 which confirm non Lipinski violations. However, the compound is predicted not orally bioavailable, because too lipophilic (lipophilicity: $\text{Log } P_{o/w}$ (XLOGP3)=6.04>+5.0) and less polar (polarity: $\text{TPSA}=0.00\text{Å}^2 < 20\text{Å}^2$), and it is also predicted as not absorbed, not brain penetrant and not subject to active efflux from the CNS or to the gastrointestinal lumen.

Conclusion. This result deserves to be more detailed and either confirmed or invalidated with a view to better and rational exploitation.

Keywords: cembrene; pharmacokinetic; COVID-19; bioavailability score; Algerian medicine; molecular docking

Abbreviations: ABS — Abbot Bioavailability Score; ACE-2 — Angiotensin-Converting Enzyme 2; ADME — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; ADMET — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity, Ala — Alanine; AMES — Assay of the ability of a chemical compound to induce mutations in DNA, Asn — Asparagine; BBB — Blood-Brain Barrier; Caco-2 — Colon Cancer Cell Line; CLogP — Octanol/Water Partition Coefficient; CLpro-3 — Enzyme 3-Chymotrypsin-Like protease; CNS — Central Nervous System; COVID-19 — Coronavirus Disease-19; CYP — Cytochrome; CYS — Cysteine; EOs — essential oils; Gln — Glutamine; Glu — Glutamic acid; Gly — Glycine; HB — Hemoglobin; hERG — human Ether-à-go-go-Related Gene; HIA — Human Intestinal Absorption; HIS — Histidine; HSV-1 — Herpes Simplex Virus type 1; Leu — Leucine; MDCK — Madin-Darby Canine Kidney; Met — Methionine; MlogP — Moriguchi logP; MW — Molecular Weight; MWT — Molecular Weight; OCT — Octanol; pdb code 6LU7 — Protein Data Bank (crystal structure of COVID-19 main protease); Phe — Phénylalanine; PkCSM — Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties; PLpro — Papain Like protease; PGP — Permeability-GlycoProtein; Pi-sigma — sigma (σ) and pi (π) bonds; Pro — Protein; PSA — Polar Surface Area; RdRp — RNA-dependent RNA polymerase; QSAR — Quantitative Structure Activity Relationships, RNA — Ribonucleic Acid; SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; Thr — Threonine; TPSA — Total Polar Surface Area; VDss — volume of distribution; WLOGP — Wildman-Crippen LogP (Water Partition Coefficient (logP)); XLOGP3 — Octanol-Water Partition Coefficient (logP).

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, или возбудитель самой опасной пандемии на сегодняшний день, COVID-19, является 7 коронавирусом [1], появившимся менее чем за последние 20 лет. Структура этого вируса в значительной степени известна [2] и хорошо описана [3]. Возникшая пандемия вызвала серьёзную обеспокоенность мирового здравоохранения и социально-экономического развития во всем мире [4]. По состоянию на февраль 2021 года с начала пандемии было зарегистрировано более

100 млн случаев заболевания и более 2 млн смертей [5]. Представленная статистика означает, что пандемия распространилась очень быстро, при этом стоит принять во внимание данные литературы, в которой описаны многочисленные пути передачи вируса [3]. Учитывая механизмы вирусной инфекции, пути проникновения в клетку-хозяина [1, 6], эндоцитоза с последующим слиянием мембран [7] и цикл его репликации [8], было изучено и предложено несколько противовирусных стратегий, среди которых следует выделить ингибирование

проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [9], ингибирование протеазы SARS-CoV-2 [10] и синтеза (репликации) вирусной РНК [1]. Для молекул лекарственных средств (ЛС) они представляют собой потенциальные мишени при лечении COVID-19. Основываясь на предыдущем опыте, в качестве перспективных методов лечения были предложены ЛС, среди которых наиболее изученными являются: гидроксихлорохин и хлорохинон используются для ингибирования связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE-2 и препятствуют слиянию мембран [4], или для блокировки репликации вирусов, находящихся в оболочке, путем ингибирования гликозилирования белков этой оболочки [11]; ремдесевир предназначен для ингибирования вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), фермента, который является неотъемлемой частью репликации вирусной РНК. Без репликации вирусной РНК вирус не может размножиться и распространяться на другие клетки хозяина, что снижает вирусную нагрузку [4]. Как ингибиторы протеаз, лопинавир в комбинации с ритонавиром может ингибировать действие 3CLpro [12], фермента 3-химотрипсиноподобной протеазы, который играет решающую роль в обработке вирусной РНК, нарушая процесс репликации вируса и его высвобождения из клетки-хозяина [13] и др. в эксперименте. Однако ни один из этих препаратов не застрахован от побочных эффектов (нежелательных), противопоказаний, мер предосторожности и лекарственного взаимодействия. Кроме того, не все исследователи сходятся во мнении о том, что использование этих ЛС при лечении пандемии — о плюсах и минусах.

По этим причинам необходимо вернуться непосредственно к истокам вопроса. Например, по мнению некоторых авторов [14], лекарственные растительные препараты (ЛРП) и природные соединения на основе лекарственных растений обладают значительным потенциалом для разработки новых ЛС, эффективных против инфекций, которые в настоящее время трудно поддаются лечению, и представляют собой богатый ресурс для разработки новых противовирусных препаратов. Было доказано, что некоторые ЛРП обладают противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов [14]. Таким образом, растения были использованы для выделения новых биологически активных соединений (БАС), поскольку они синтезируют огромное количество химических соединений со сложной структурой. Натуральные продукты, как в виде чистых соединений, так и в виде стандартизированных растительных экстрактов, открывают неограниченные возможности для создания новых противовирусных препаратов, так как их химическое разнообразие обеспечивает очевидную доступность [15]. Действительно, более 70% методов лечения имеют естественное происхождение или основаны на химии натуральных

соединений [16]. Поэтому G. León-Méndez и соавт. [17] рассматривают эфирные масла (ЭМ; сложные смеси пахучих и летучих соединений, естественным образом вырабатываемых растениями в качестве вторичных метаболитов с низким молекулярным весом и разнообразной химической структурой, которые содержат от нескольких десятков до сотен разновидностей молекул) как источник БАС.

Особое внимание уделяется биологическим свойствам ЭМ [17]. Эффективность ЭМ объясняется главным образом наличием в их составе БАС [18]. В некоторых случаях эта биологическая активность приписывается как основным компонентам, так и второстепенным, присутствующим в этих маслах, но, как правило, ЭМ в своей совокупности действует слабее, чем основные компоненты [19]. Согласно A. Pengelly [20], за любую терапевтическую активность чаще отвечает уникальная химическая комбинация, а не отдельный компонент. Так, L. Ma и соавт. [21] обобщили противовирусные свойства ЭМ из различных ароматических растений и компонентов, полученных из этих же ЭМ, в отношении различных вирусов, а S. Tariq и соавт. [22] определили основные компоненты лекарственных и ароматических растений, а также их противовирусную активность. Многие исследования, в которых сообщается о противовирусной активности натуральных продуктов или изолятов против штаммов коронавируса человека обобщены другими исследователями [23].

Результаты нескольких работ, касающихся исследования противовирусной активности ЭМ широкого спектра растений, побудили L. Ma и соавт. [21] сделать следующие выводы: в одном исследовании противовирусная эффективность ЭМ может быть обусловлена принципом его действия; в другом случае — второстепенные компоненты могут быть более активны, чем основной компонент; помимо прочего, за биологическую активность ЭМ отвечают как второстепенные, так и основные компоненты. Другие исследования показывают, что отдельные терпены ЭМ могут не в равной степени влиять на противовирусную эффективность смеси ЭО. Авторы пришли к выводу, что противовирусная эффективность ЭМ может быть в разной степени обусловлена активными компонентами, как второстепенными, так и основными, и лежащим в их основе синергизмом. Необходимо отметить, что для поиска потенциальных и специфических ингибиторов коронавируса проводится виртуальный скрининг с целью выявления новых фитохимических веществ против SARS-CoV-2 из различных растений. Кроме того, A.R. Wani и соавт. [24] отметили, что имеющиеся данные об анти-COVID-19 активности ЭМ основаны на исследованиях *in vitro* и методах молекулярного докинга. Таким образом, 4 белка (спайк-белки, RdRp, химотрипсиноподобная [3CLpro] и папаиноподобная протеаза [PLpro]), которые необходимы для обеспечения патогенности

вируса [14], являются молекулярными мишенями для природных соединений против коронавируса [23]. В качестве примера для виртуального скрининга был выбран спайк-белок [25], основная протеаза [26], PLpro [27], RdRp [28] и 3CLpro [27], которые являются наиболее эффективными для скрининга *in silico*. Более того, было показано, что вирусы, находящиеся в оболочке, избыточно реагируют на действие ЭМ [15].

Таким образом, в продолжение наших предыдущих работ [29], посвящённых второстепенным компонентам, полученным из различных ароматических и лекарственных растений, представленных в Европейской фармакопее, с целью поиска возможных противовирусных средств против COVID-19, мы решили исследовать еще один второстепенный компонент к основной протеазе SARS-CoV-2.

ЦЕЛЬЮ данного исследования является поиск соединений среди второстепенных компонентов, выделенных из различных ароматических и лекарственных растений, которые могут обладать возможной противовирусной активностью против COVID-19 путем молекулярного докинга в активном центре основной протеазы SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор данных

66 соединений были отобраны из 9 дикорастущих лекарственных растений, а именно: *Artemisia arborescens* L. (1), *Pinus halepensis* Mill. (4), *Eucalyptus* spp. (1), *Juniperus oxycedrus* L. (16), *Myrtus communis* (4), *Ocimum basilicum* (1), *Ocimum gratissimum* (2), *Thymus munbyanus* (28), *Teucrium polium* (10). С одной стороны, все эти растения известны в традиционной Европейской фармакопее как средства для лечения заболеваний легких и в целом дыхательной системы. С другой стороны, были выбраны те соединения, которые заявлены авторами в следовом количестве в составе ЭМ этих растений.

Молекулярный докинг

Авторами выполнен докинг исследуемых соединений в связывающем канале основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) [30], чтобы определить сродство к связыванию и изучить межмолекулярные взаимодействия изучаемых молекул в конкретной мишени. Молекулярный докинг был реализован с помощью программы AutoDock. Для докинга лиганда использовался Autodock vina [31], а для анализа результатов — Autodock tools 1.5.6. Программа Discovery Studio 2016 была использована для получения сайта связывания кристаллографической структуры основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) [33]. Активный центр основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) с координатами ($x=10,782$, $y=15,787$ и $z=71,277$) был определен на основе сокристаллизованного лиганда N3 [34].

Параметры ячейки сетки составляли 20×34×20 точек по горизонтали с шагом сетки 1 Å, ячейка сетки была выполнена с сохранением активного центра и охватывала сайт связывания фолиевой кислоты в ферменте (созданный с использованием сокристаллизованного лиганда [N3] в качестве центра для стыковки) [34]. Для получения лиганда и фермента для файлов координат использовался расширенный формат PDB, называемый PDBQT, который включает частичные заряды атомов и их типы с использованием инструментов автоматической фиксации 1.5.6. Были рассчитаны углы скручивания, чтобы задать гибкое и несвязанное вращение молекул. Полученные результаты были визуализированы и проанализированы с помощью программы Discovery Studio [35], а расчёты выполнены в соответствии с A. Hernández-Santoyo и соавт. [36].

Правило Липински и предсказание ADMET

Согласно С.А. Lipinski и соавт. [37], «правило пяти» гласит, что плохое поглощение или проникновение наиболее вероятно, когда имеется более 5 доноров водородной связи, 10 акцепторов водородной связи, молекулярная масса (ММ) больше 500 и рассчитанный логарифмический показатель Р (*ClogP*) больше 5 (или *MlogP* >4,15). Это правило сходства пероральных ЛС было рассчитано с использованием веб-серверов pkCSM [38]. Молекулы, нарушающие более чем 1 из этих параметров, могут иметь проблемы с биодоступностью и высокую вероятность того, что они не будут похожи на истинные лекарственные препараты [39].

ADMET — это еще одна концепция, которая фокусируется на абсорбции, распределении, метаболизме, выведении из организма (ADME) и характеристиках токсичности (Т) безопасных ЛС. Таким образом, были использованы подходы *in silico* для прогнозирования и моделирования наиболее важных фармакокинетических, метаболических и токсических конечных точек, что ускорило процесс создания ЛС [40, 41]. Вычислительное предсказание фармакокинетических параметров / свойств выделенных соединений проводилось с использованием веб-серверов pkCSM [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярный докинг

Молекулярный докинг был проведён для определения положений и возможных типов взаимодействий между молекулами 67 изученных природных соединений и основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7). Результаты представлены в таблице 1.

Исследование показывает, что чембрэн является лучшим сайтом связывания с основной протеазой SARS-CoV-2: он может обладать большим

ингибирующим потенциалом в отношении основной протеазы SARS-CoV-2, чем другие соединения. Это один из элементов, количество которого в ЭМ *Juniperus oxycedrus* L. указано в качестве микроэлемента. Предыдущее исследование показало, что другое второстепенное соединение (абиетатриен) того же вида потенциально ингибирует основную протеазу SARS-CoV-2 с расчётной энергией свободного связывания, равной -6,4 ккал/моль [29]. ЭМ этого вида проявили противовирусную активность в отношении репликации SARS-CoV и HSV-1 *in vitro*; эффективность оценивали путём визуальной оценки цитопатогенного эффекта, вызванного вирусом, после заражения [42]. Представленные данные о противовирусной активности *Juniperus oxycedrus* L. подтверждаются источниками литературы [43].

Чембрены — это наиболее широко встречающиеся в природе дитерпены, сотни из которых были выделены, главным образом, из 3 источников: табака, карибских кораллов-горгон и тихоокеанских мягких кораллов [44]. Чембрэн, первый из встречающихся в природе 14-членный циклический дитерпеновый углеводород (C₂₀H₃₂, Рис. 1), содержится в сосновой живице [45]. Согласно Y. Нап и соавт. [46], структура соединения определяет его физические и химические свойства, а также показатели ADMET. Сообщалось о широком спектре биологической активности чембрена в отношении опухолей, воспалений, а также микробных и/или вирусных инфекций [47–49].

По-видимому, чембрэн ингибирует вирусный рецептор с коэффициентом связывания -6,3 ккал/моль за счет алкильной связи с CYS-145 и π-σ HIS-41 (Рис. 2). Такие типы связей помогают улучшить гидрофобное взаимодействие лиганда в сайте связывания рецептора [50]. По мнению тех же авторов, большое количество π-σ-взаимодействий, которые в значительной степени связаны с переносом заряда, способствует интеркаляции ЛС в сайт связывания рецептора, и, с другой стороны, стабильность комплекса может быть связана с дополнительным взаимодействием «π-σ».

Также были обнаружены многие другие типы гидрофобных / гидрофильных взаимодействий, включая ван-дер-Ваальсовы, обычные водородные связи, NH-π-зависимые, углеродно-водородные связи и алкильные / π-alkyl типы. Эти взаимодействия были сформированы между сокристаллизованным лигандом N3 и Asn142, Glu 166, His 164, Gly 143, Thr 190, Gln 189, His 163, Phe 140, Leu 141, Met 165, His 172, Leu 167, Ala 191, Met 167, Pro 168, Met 49, His 41 аминокислотными остатками в активном центре исследуемого фермента, SARS-CoV-2 Mpro (-6,9 ккал/моль) [51].

Правило пяти Липински и предсказание ADMET

Молекулярная масса и другие параметры чембрена приведены в таблице 2. Было установлено,

что чембрэн соответствует «правилу пяти» Липински, с одним нарушением logP, в то время как сокристаллизованный лиганд продемонстрировал 3 нарушения из 5. Коэффициенты распределения *n*-октанол–вода, обычно выражаемые в виде значений logP, используются в качестве показателя липофильности. Важность использования этих значений в количественных соотношениях «структура–активность» (QSAR) хорошо известна для прогнозирования биологической или фармакологической активности соединений [52]. logP тесно связан с транспортными свойствами ЛС и их взаимодействием с рецепторами [53].

Эти физико-химические параметры связаны с приемлемой растворимостью в воде и проницаемостью кишечника и являются первыми шагами к биодоступности при пероральном приёме препаратов [54]. Например, соединения с более высокой ММ, как правило, менее активны при приёме внутрь, чем соединения с более низкой молекулярной ММ; кроме того, количество вращающихся связей в настоящее время является широко используемым фильтром после того, как было обнаружено, что более 10 вращающихся связей коррелируют со снижением биодоступности при таком способе приёма ЛС. В целом, пероральные препараты имеют более низкую ММ и содержат меньше доноров, акцепторов и вращающихся связей по водородной связи [54], что совпадает с нашим результатом.

Рассчитанное предсказание фармакокинетических параметров / свойств чембрена представлено в таблице 3. Фармакокинетические параметры получены на основе измерения концентрации ЛС в крови или плазме [40]. Y. Нап и соавт. [46] связывают каждый параметр с некоторыми факторами, которые зависят друг от друга следующим образом: всасывание ЛС зависит от таких факторов, как проницаемость мембран [обозначается линией клеток рака толстой кишки (Caco-2)], всасывание в кишечнике, уровни проницаемости кожи, субстрат или ингибитор Р-гликопротеина. Распределение ЛС зависит от факторов, которые включают гематоэнцефалический барьер (ГЭВ), проницаемость ЦНС и объём распределения (VDss). Метаболизм прогнозируется на основе моделей CYP для субстрата или ингибирования (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4). Выведение прогнозируется на основе модели общего клиренса и почечного субстрата OAT2. Токсичность ЛС прогнозируется на основе токсичности по AMES, ингибирования hERG, гепатотоксичности и чувствительности кожи. Более подробно H.V. Waterbeemd и соавт. [40] описали и проанализировали ключевые фармакокинетические параметры и их важность для режима приёма и дозировки в своей работе.

Таблица 1 – Средство к конформации в сайте связывания основной протеазы SARS-CoV-2

Соединения	Показатель (ккал/моль)	Compounds	Показатель (ккал/моль)
Метилэвгенол	-4,9	Фелландрен	-4,5
Трициклин	-4,0	Транс-пинокарвеол	-4,5
Терпинен-4-ол	-4,7	Нерил ацетат	-5,2
α-Терпилацетат	-5,2	α-бисаболол	-5,7
Маноил-оксид	-5,8	изоамил 2-метилбутират	-4,4
δ-Терпинеол	-5,2	<i>n</i> -Нонаналь	-3,8
d-3-Карен	-4,4	Z-туйон	-4,5
<i>n</i> -Октанол	-3,6	Е-вербенол	-4,8
<i>n</i> -Нонаналь	-3,8	Туй-3-ен-10-аль	-4,9
Терпин-1-ол	-4,8	Гераниол	-4,8
Фенхила ацетат	-4,9	Гераниаль	-4,6
Цис-карвеол	-4,6	α-Е-Бергамотен	-5,0
Транс-пиперитола ацетат	-5,0	14-гидроки-α-мууролен	-5,5
Транс-β-дамасценон	-4,9	β-бисаболол	-5,9
β-Калакорен	-5,8	Дибутилфталат	-5,6
7-эпи-α-Эудесмол	-5,7	α-Терпинолен	-4,9
Можжевелевая камфара	-5,4	4-Теорпинеол	-4,7
(E,Z)-Фарнезол	-5,3	Цис-линалоола оксид	-4,7
β-Бисаболена	-5,8	<i>n</i> -Октанол	-3,6
(Z,E)-Фарнезил ацетат	-5,6	6,7-эпоксимерцен	-4,3
(E,E)-Фарнезил ацетат	-5,8	<i>n</i> -Нонаналь	-3,8
Чембрэн	-6,3	Транс-туйон	-4,9
(3Z)-Гексенол	-3,8	Транс- <i>p</i> -мента-2,8-диен-1-ол	-4,8
<i>n</i> -Гесанол	-3,6	Цис- <i>p</i> -мента-2-ен-1-ол	-4,8
3-Октанон	-3,9	Цис-лимонен оксид	-4,9
3-Октанол	-3,9	Транс-лимонен оксид	-4,6
изоборнеол	-4,6	δ-Элеменен	-4,9
Транс-пинокамфон	-4,8	<i>n</i> -Гексадекановая кислота	-4,4
Нераль	-4,6	α-Транс-бергамотен	-5,2
<i>p</i> -Винилгваякол	-4,8	Цис-муурола-4(14),5-диен	-5,1
Сесквицинеол	-5,7	<i>n</i> -гептакозан	-4,1
α-Калакорен	-5,6	<i>n</i> -Нонакозан	-4,3
Циклоколоренон	-5,5	<i>n</i> -Дотриаконтан	-4,1

Таблица 2 – Определение потенциального ингибитора Липински чембрена

	Log P	Акцептор Hb	Долнор Hb	Вращающиеся связи	ММ, г/моль	Нарушения Липински
Правило	<5	≤10	<5	<10	≤500	≤1
Чембрэн	6,62	0	0	1	272,47	1

Примечание: Hb — гемоглобин; ММ — молекулярная масса.

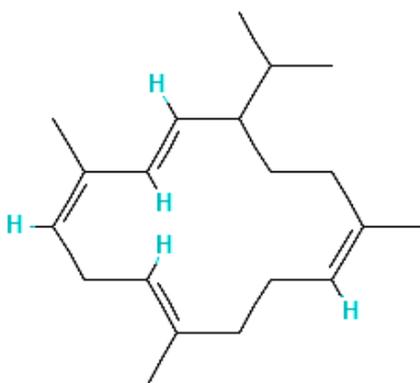


Рисунок 1 – Структурная формула чембрена¹ с наилучшей аффинностью к сайту связывания с основной протеазой SARS-CoV-2.

¹ Cembrene. PubChem. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cembrene>

Table 3 – *In silico* ADMET предсказание потенциального ингибитора чембрена

Свойство	Наименование модели	Ед. измерения Число /категория (Да/Нет)	Прогнозируемое значение
Абсорбция	Растворимость в воде	log моль/л	-7,207
	Проницаемость Сасо-2	log PAPP в 10 ⁻⁶ см/с	1,458
	Всасывание в кишечнике (у человека)	% абсорбирования	94,374
	Проницаемость кожи	log Kp	-1,675
	Субстрат Р-гликопротеина	Да/Нет	Нет
	Ингибитор Р-гликопротеина I	Да/Нет	Нет
	Ингибитор Р-гликопротеина II	Да/Нет	Нет
Распределение	Объем распределения (у человека)	log л/кг	0,667
	Несвязанная фракция (человек)	ФУ	0,107
	Проницаемость ГЭБ	log BB	0,689
	Проницаемость ЦНС	log PS	-2,206
Метаболизм	Субстрат CYP2D6		Нет
	Субстрат CYP3A4		Нет
	Ингибитор CYP1A2		Нет
	Ингибитор CYP2C19	Да/Нет	Да
	Ингибитор CYP2C9		Нет
	Ингибитор CYP2D6		Нет
	Ингибитор CYP3A4		Нет
Выведение	Общий клиренс	log мл/мин/кг	1,48
	Почечный субстрат OCT2	Да/Нет	Нет
	Тест Эймса	Да/Нет	Нет
Токсичность	Максимально переносимая доза (для человека)	log мг/кг/сут	0,269
	Ингибитор hERG I	Да/Нет	Нет
	Ингибитор hERG II	Да/Нет	Нет
	Острая токсичность для крыс при приеме внутрь (LD ₅₀)	моль/кг	1,512
	Хроническая токсичность для крыс при приеме внутрь (LOAEL)	log мг/кг массы тела/сут	1,244
	Гепатотоксичность	Да/Нет	Нет
	Сенсибилизация кожи	Да/Нет	Да
	Токсичность <i>T. pyriformis</i>	log мкг/л	2,031
	Токсичность для гольяна	log mM	-0,448

Примечание: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

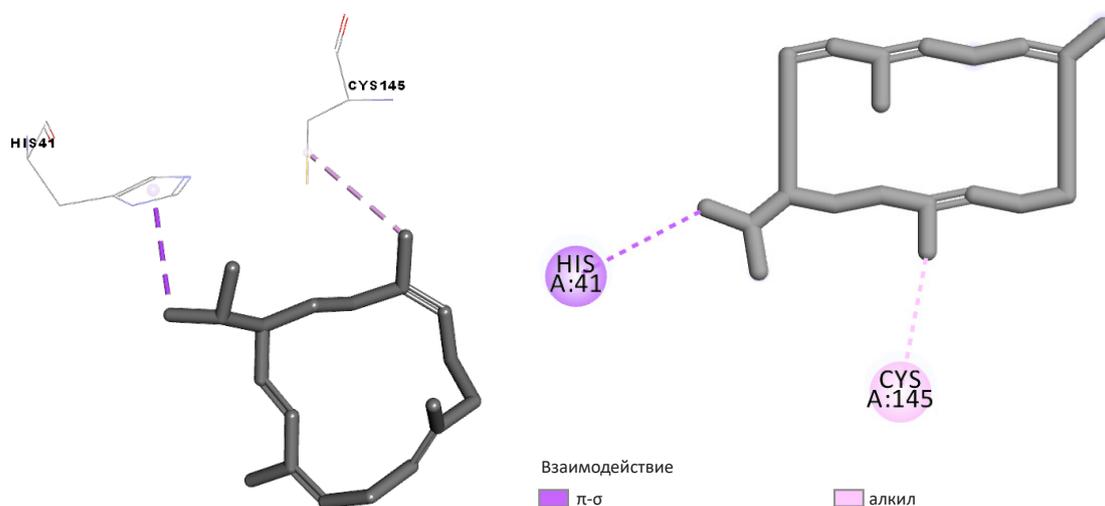


Рисунок 2 – 2D- и 3D-изображения взаимодействия чембрена и основной протеазы SARS-CoV-2

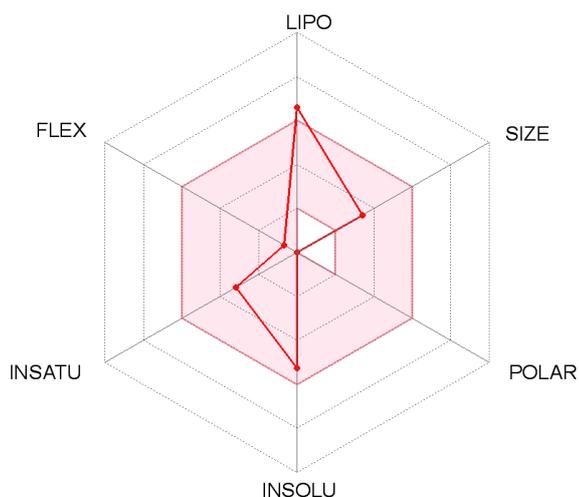


Рисунок 3 – Радар биодоступности чембрена

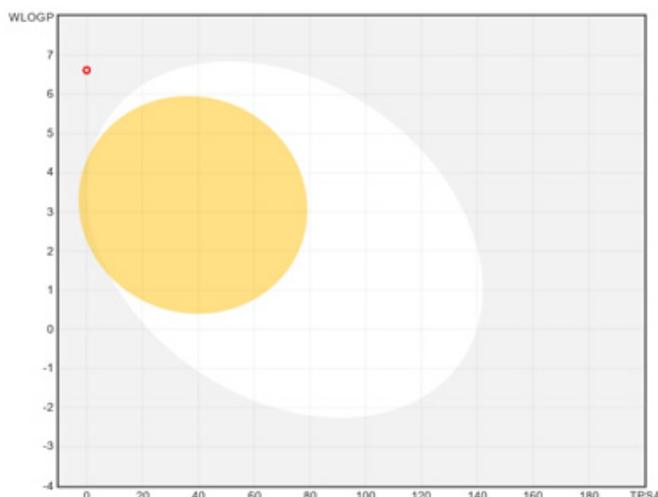


Рисунок 4 – График Boiled-Egg чембрена

ММ оказывает большое влияние на растворимость: наш результат составил 237,281 (умеренно растворимый), что согласуется с данными Глисона [55], согласно которым в среднем молекулы с ММ <300 имеют растворимость ≈250 мкм (мкмоль/л). ММ является важной составляющей перорального ЛС: определяет количество действующего вещества, доступного для проникновения через барьеры ЖКТ в системный кровоток. Кроме того, увеличение ММ коррелирует с уменьшением проницаемости мембран в соответствии с такими параметрами, как MDCK или Caco-2.

Показатель биодоступности, который определяет степень усваиваемости соединений у людей, составляет 0,55 для соединений, которые соответствуют «правилу пяти» [56]. Наш результат показывает, что биодоступность чембрена составила 0,55, что так же подтверждает соответствие правилу Липински. Учитывая радар биодоступности чембрена (Рис. 4), предполагается, что соединение не будет усваиваться при пероральном приёме, поскольку оно обладает излишней липофильностью (липофильность: $\text{Log } P_{o/w}$ (XLOGP3)=6,04>+5,0) и меньшей полярностью (полярность: TPSA =0.00Å²<20 Å²). Площадь молекулярной полярной поверхности молекул (ПМПМ) рассматривается как дескриптор, который, как было показано, хорошо коррелирует с пассивным переносом молекул через мембраны и, следовательно, позволяет прогнозировать транспортные свойства ЛС [57], а липофильность — как ключевой физико-химический параметр, связывающий проницаемость мембран и, следовательно, всасывание и распределение ЛС со способом их выведения (метаболического или почечного) [40]. Например, сообщалось, что для соединений с высокими значениями липофильности

более вероятны проблемы с целевым распределением, а также проблемы токсичности, такие как ингибирование hERG, фосфолипидоз или ингибирование цитохрома P450 (CYP). Кроме того, растворимость и метаболизм с большей вероятностью будут нарушены при таких высоких значениях, в то время как проницаемость может быть снижена при низких значениях липофильности [58].

Согласно А. Daina и соавт. [59], всасывание в ЖКТ и проникновение в ГЭБ являются двумя фармакокинетическими параметрами, которые имеют решающее значение для оценки на различных этапах процесса разработки ЛС. С этой целью А. Daina и соавт. в 2016 году предложили метод оценки проникновения в мозг или кишечник (BOILED-Egg) [59] в качестве точной прогностической модели, которая позволяет интуитивно оценивать пассивную абсорбцию в ЖКТ и проникновение в ГЭБ в зависимости от положения молекул в справочнике WLOGP-versus-TPSA, который работает посредством вычисления липофильности и полярности малых молекул. Цветная зона — это подходящее физико-химическое пространство для биодоступности при пероральном приёме, белая область на рисунке с изображением BOILED-Egg — это физико-химическое пространство молекул с наибольшей вероятностью всасывания ЖКТ, желтая область (желток) — это физико-химическое пространство молекул с наибольшей вероятностью проникновения в мозг, а синяя область — точки для подложек P-гр (PGP+) и красные точки для подложек без P-гр (PGP-), как описано авторами. Исходя из этого, предполагается, что чембрена не всасывается и не проникает в мозг (вне «яйца»; Рис. 4) и не подвержен активному оттоку из ЦНС или в просвет ЖКТ (P-гр без субстрата [PGP-], красная точка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью поиска и отбора соединений, которые могли бы оказывать мощное противовирусное действие при лечении COVID-19, был проведён виртуальный скрининг, включающий молекулярный докинг и предсказание ADMET. В общей сложности 66 природных соединений, отобранных из 9 фитотерапевтических препаратов, были включены в активный центр основной протеазы SARS-CoV-2. Результаты этого исследования отчётливо показывают, что среди этих соединений только чембрэн представляет собой структуру с наилучшим сродством

к сайту связывания фермента и соответствует условиям, указанным в правиле Липински, за исключением Log P, показателя липофильности, тесно связанного с транспортными свойствами ЛС и их взаимодействием с рецепторами. Что касается фармакокинетических свойств и биодоступности, предполагается, что чембрэн не обладает достаточной биодоступностью при пероральном приеме, поскольку он излишне липофильный и менее полярный. Также предполагается, что он не всасывается, не проникает в мозг и не подвергается активному оттоку из ЦНС или ЖКТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Б. Ябрир – постановка проблемы, разработка концепции исследования, написание и научное редактирование текста рукописи; А. Белхассан – обработка данных исследования, анализ и описание результатов; Т. Лахлифи, М. Буакрин – руководство, редактирование и доработка рукописи; Г.С. Моран, Л.Г. Кандиа – участие в разработке дизайна исследования и концепции статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, No. 4. – P. 894–904. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
2. Dhama K., Khan S., Tiwari R., Sircar S., Bhat S., Malik Y.S., Karam P.S., Chaicumpa W., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. Coronavirus Disease 2019–COVID-19 // *Clin Microbiol Rev.* – 2020. – Vol. 33, No. 4. – P. e00028-20. DOI: 10.1128/CMR.00028-20
3. Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Placais L., Richie Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages // *Rev Med Interne*. – 2020. – Vol. 41, No. 6. – P. 375–389. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.05.003
4. Meo S.A., Zaidi S.Z.A., Shang T., Zhang J.Y., Al-Khlaiwi T., Bukhari I.A., Akram J., Klonoff D.C. Biological, molecular and pharmacological characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma, and remdesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis // *J King Saud Univ Sci.* – 2020. – Vol. 32, No. 7. – P. 3159–3166. DOI: 10.1016/j.jksus.2020.09.002
5. Wang C., Wang Z., Wang G., Lau J.Y.N., Zhang K., Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward // *Sig Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 114. DOI: 10.1038/s41392-021-00527-1
6. Towler P., Staker B., Prasad S.G., Menon S., Tang J., Parsons T., Ryan D., Fisher M., Williams D., Dales N.A., Patane M.A., Pantoliano M.W. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, No. 17. – P. 17996–8007. DOI: 10.1074/jbc.M311191200
7. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B., McLellan J.S. CryoEM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation // *Science*. – 2020. – Vol. 367. – P. 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
8. de Wit E., van Doremalen N.V., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol.* – 2016. – Vol. 14, No. 8. – P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Mueller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, No. 2. – P. 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Choy K.T., Wong Y.L.A., Kaewpreedee P., Sia S.F., Chen D., Yan Hui K.P., Wing Chu D.K., Wai Chan M.C., Pak-Hang Cheung P., Huang X., Peiris M., Yen H.L. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro // *Antiviral Res.* – 2020. – Vol. 178. – P. 104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
11. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis.* 2006. – Vol. 6, No. 2. – P. 67–69. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9
12. Dorward J.K., Gbinigie K. Lopinavir/Ritonavir: A Rapid Review of Effectiveness in COVID-19 // *Pan American Health Organization.* 2020.
13. Anand K., Ziebuhr J., Wadhvani P., Mesters J.R., Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (CLpro)

- structure- basis for design of anti-SARS drugs // *Science*. – 2003. – Vol. 300, No. 5626. – P. 1763–1767. DOI: 10.1126/science.1085658
14. Xian Y., Zhang J., Bian Z., Zhou H., Zhang Z., Lin Z., Xu H. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective // *Acta Pharm Sin B*. – 2020. – Vol. 10, No. 7. – P. 1163–1174. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.06.002
 15. Schnitzler P., Astani A., Reichling J. *Lipids and Essential Oils as Antimicrobial Agents*, John Wiley & Sons Ltd, England, 2011. – P. 239–254.
 16. Ojah E.O. Exploring essential oils as prospective therapy against the ravaging Coronavirus (SARS-CoV-2) // *Iberoam J Med*. – 2020. – Vol. 04. – P. 322–330.
 17. León-Mendez G., Pájaro-Castro N., Pájaro-Castro E., Alarcón MT., Herrera-Barros A. Essential oils as a source of bioactive molecules // *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. – 2019. – Vol. 48. – P. 80–93. DOI: 10.15446/rcciquifa.v48n1.80067
 18. Yabrir B. Chemical composition and biological activities of some marrubium species essential oil: a review // *Chem J Mold*. – 2018. – Vol. 13. – P. 8–23. DOI: 10.19261/cjm.2018.506
 19. Lahlou M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils // *Phytother Res*. – 2004. – Vol. 18, No. 6. – P. 435–448. DOI: 10.1002/ptr.1465
 20. Pengelly A., Bone K. *The constituents of medicinal plants: An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines*, second ed., Routledge, London, 1996. – P. 184.
 21. Ma L., Yao L. Antiviral Effects of Plant-Derived Essential Oils and Their Components: An Updated Review. *Molecules*. 2020. – Vol. 25. – P. 2627.
 22. Tariq S., Wani S., Rasool W., Bhat M.A., Prabhakar A., Shalla A.H., Rather M.A. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens // *Microb Pathog*. – 2019. – Vol. 134. – P. 103580. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103580
 23. Mani JS., Johnson J.B., Steel J.C., Broszczak D.A., Neilsen P.M., Walsh K.B., Naiker M. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review // *Virus Res*. – 2020. – Vol. 284. – P. 197989. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.197989
 24. Wani A.R., Yadav K., Khursheed A., Ahmad Rather M. An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses // *Microb Pathog*. – 2021. – Vol. 152. – P. 104620. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104620
 25. Senathilake K., Samarakoon S., Tennekoon K. Virtual Screening of Inhibitors Against Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2: A Drug Repurposing Approach. Preprints. 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0042.v2
 26. Omrani M., Bayati M., Mehrbod P., Nejad-Ebrahimi S. Natural products as inhibitors of COVID-19 main protease – A virtual screening by molecular docking // *Pharm Sci*. – 2021. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. S135–S148. DOI: 10.34172/PS.2021.11
 27. Zhang D.H., Wu K.L., Zhang X., Deng S.Q., Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus // *J Integr Med*. – 2020. – Vol. 18, No. 2. – P. 152–158. DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.005
 28. Elfiky A.A. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (No. RdRp) targeting: an in silico perspective // *J Biomol Struct Dyn*. – 2021. – Vol. 39, No. 9. – P. 3204–3212. DOI: 10.1080/07391102.2020.1761882
 29. Yabrir B., Belhassan A., Lakhlifi T., Salgado G.M., Bouachrine M., Munoz P.C., Gerli L.C., Ramirez R.T. Minor composition compoun M.ds of Algerian herbal medicines as inhibitors of SARS-CoV-2 // *J Chil Chem Soc*. – 2021. – Vol. 66. – P. 5067–5074. DOI: 10.4067/S0717-97072021000105067
 30. Guo S., Xie H., Lei Y., Liu B., Zhang L., Xu Y., Zuo Z. Discovery of novel inhibitors against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 via virtual screening and biochemical evaluation // *Bioorganic Chem*. – 2021. – Vol. 110. – P. 104767. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104767
 31. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // *J Comput Chem*. – 2010. – Vol. 31, No. 2. – P. 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334
 32. Hunter C.A., Lawson K.R., Perkins J., Urch C.J. Aromatic interactions // *J Chem Soc Perkin Trans.2*. – 2001. – Vol. 25. – P. 651–669. DOI: 10.1039/B008495F
 33. Belhassan A., Zaki H., Aouidate A., Benlyas M., Lakhlifi T., Bouachrine M. Interactions between (4Z)-hex-4-en-1-ol and 2-methylbutyl 2-methylbutanoate with olfactory receptors using computational methods // *Mor J Chem*. – 2019. – Vol. 7. – P. 028–035. DOI: 10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v7i1.12247
 34. Hakmi M., Bouricha E.M., Kandoussi I., El Harti J., Ibrahim A. Repurposing of known anti-virals as potential inhibitors for SARS-CoV-2 main protease using molecular docking analysis // *Bioinformation*. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 301–306. DOI: 10.6026/97320630016301
 35. Aanouz I., Belhassan A., El Khatabi K., Lakhlifi T., El Idrissi M., Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors of COVID-19: Computational investigations // *J Biomol Struct Dyn*. – 2021. – Vol. 39, No. 8. – P. 2971–2979. DOI: 10.1080/07391102.2020.1758790
 36. Hernández-Santoyo A., Tenorio-Barajas Y., Altuzar V., Vivanco-Cid H., Mendoza-Barrera C. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking // *Intech open science/open mind*. – 2013. – Vol. 3. – P. 63. DOI: 10.5772/56376
 37. Lipinski C.A., Franc D., Ombardo I., Dominy W.B., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv Drug Deliv Rev*. – 1997. – Vol. 23, No. 1-3. – P. 3–25. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
 38. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures // *J Med Chem*. – 2015. – Vol. 58. – P. 4066–4072. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104
 39. Zhao Y.H., Abraham M.H., Le J., Hersey A., Luscombe C.N., Beck G., Sherborne B., Cooper I. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies // *Pharm Res*. – 2002. – Vol. 19, No. 10. – P. 1446–1457. DOI: 10.1023/a:1020444330011
 40. de Waterbeemd H.V., Gifford E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? // *Nat*

- Rev Drug Discov. – 2003. – Vol. 2. – P. 192–204. DOI: 10.1038/nrd1032
41. Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717
 42. Loizzo M.R., Antoine M.S., Rosa T., Giancarlo A.S., Francesco M., Gambarid I.R., Cinatle J., Doerre H.W. Phytochemical Analysis and in vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species // *Chem Biodivers.* – 2008. – Vol. 5, No. 3. – P. 461–470. DOI: 10.1002/cbdv.200890045
 43. Dob T., Dahmane D., Chelghoum C. Essential Oil Composition of *Juniperus Oxycedrus* Growing in Algeria // *Pharm Biol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1–6. DOI: 10.1080/13880200500530922
 44. Marshall J.A. Synthesis of Cembranoid Natural Products by Intramolecular SE' Additions of Allylic Stannanes to Ynals // *Strategies and Tactics in Organic.* – 1991. – Vol. 9. – P. 347–379. DOI: 10.1016/B978-0-08-092430-4.50015-9
 45. Tius M.A. Synthesis of cembranes and cembranolides // *Chem Rev.* – 1988. – Vol. 88. – P. 719–732. DOI: 10.1021/cr00087a001
 46. Han Y., Zhang J., Hu C.Q., Zhang X., Ma B., Zhang P. In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and its Impurities // *Front Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–12. DOI: 10.3389/fphar.2019.00434
 47. Liang L.F., Guo Y.W. Terpenes from the Soft Corals of the Genus *Sarcophyton*-Chemistry and Biological Activities // *Chem Biodivers.* – 2013. – Vol. 10, No. 12. – P. 2161–2196. DOI: 10.1002/cbdv.201200122
 48. Hegazy M.E.F., Mohamed T.A., Alhammady M.A., Shaheen A.M., Reda E.H., Elshamy A.I., Aziz M., Paré P.W. Molecular Architecture and Biomedical Leads of Terpenes from Red Sea Marine Invertebrates // *Mar Drugs.* – 2015. – Vol. 13, No. 5. – P. 3154–3181. DOI: 10.3390/md13053154
 49. Hegazy M.E.F., Elshamy A.I., Mohamed T.A., Hamed A.R., Ibrahim M.A.A., Ohta S., Paré P.W. Cembrene Diterpenoids with Ether Linkages from *Sarcophyton ehrenbergi*- An Anti-Proliferation and Molecular-Docking Assessment // *Mar Drugs.* – 2017. – Vol. 15, No. 6. – P. 192. DOI: 10.3390/md15060192
 50. Arthur D.E., Uzairu A. Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit // *J King Saud Uni Sci.* – 2019. – Vol. 31. – P. 1151–1166. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.01.011
 51. Belhassan A., Chtita S., Zaki H., Lakhlifi T., Bouachrine M. Molecular docking analysis of N-substituted oseltamivir derivatives with the SARS-Cov-2 main protease // *Bioinformation.* – 2020. – Vol. 16. – P. 404–410. DOI: 10.6026/97320630016404
 52. Pyka Babuska M., Zachariasz M. A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs // *Acta Pol Pharm.* – 2006. – Vol. 63. – P. 159–167.
 53. Morguuchi I., Hirono S., Nakagome I., Hirano H. Comparison of reliability of log P values for drugs calculated by several methods // *Chem Pharm Bull.* – 1994. – Vol. 42. – P. 976–978. DOI: 10.1248/cpb.42.976
 54. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds-the rule-of-five revolution // *Drug Discov Today Technol.* – 2004. – Vol. 1, No. 4. – P. 337–341. DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
 55. Gleeson P. Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 817–834. DOI: 10.1021/jm701122q
 56. Martin Y.C. A Bioavailability Score // *J Med Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 3164–3170. DOI: 10.1021/jm0492002
 57. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties // *J Med Chem.* – 2000. – Vol. 43. – P. 3714–3717. DOI: 10.1021/jm000942e
 58. Lagorce D., Douguet D., Miteva M., Villoutreix B.O. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 46277. DOI: 10.1038/srep46277
 59. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules // *ChemMedChem.* – 2016. – Vol. 11, No. 11. – P. 1117–1121. DOI: 10.1002/cmdc.201600182

АВТОРЫ

Ябрир Беналия – доктор биологических наук, профессор, Зиана Ачур Университет Джельфы, Алжир. ORCID ID: 0000-0003-3538-8925. E-mail: byabrir@yahoo.fr; b.yabrir@univ-djelfa.dz

Белхассан Ассия – доктор, факультет естественных наук, Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Марокко. ORCID ID: 0000-0002-4447-7308. E-mail: assiabelhassan2013@gmail.com

Лакхлифи Тахар – профессор, лаборатория молекулярной химии и природных веществ факультета естественных наук, Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Марокко. ORCID ID: 0000-0001-6707-9057. E-mail: tahar.lakhliifi@yahoo.fr

Моран Салгадо Гильермо – профессор химии и методологии естественных наук, химический

факультет, Университет Концепсьона, Концепсьон, Чили. ORCID ID: 0000-0002-5054-989X. E-mail: gsalgado41@gmail.com

Буахрин Моххамед – профессор, лаборатория молекулярной химии и природных веществ, факультет естественных наук, Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Марокко. ORCID ID: 0000-0002-8901-047X. E-mail: m.bouachrine@umi.ac.ma; bouachrine@gmail.com

Кандия Герли Лорена – доктор химических наук, кафедра химии окружающей среды, факультет естественных наук, Католический университет Святейшего Зачатия, Концепсьон, Чили. ORCID ID: 0000-0002-1061-2962. E-mail: loregerli@ucsc.cl