

# Wybrane aspekty przeciwwirusowej aktywności flawonoidów względem SARS-CoV-2

## STRESZCZENIE

Koronawirusy wywołują choroby dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego, które zagrażają zdrowiu ludzkiemu i przyczyniają się do strat ekonomicznych. Nowatorskie technologie wytwarzania powodują możliwość wykorzystania związków bioaktywnych jako czynników przeciwwirusowych. Większość owoców, warzyw oraz produktów pochodzenia roślinnego zawiera w składzie flawonoidy. Liczne badania wykazały prozdrowotny efekt tej grupy związków, wynikający z ich potencjału przeciwutleniającego. Aktywność, jaką antyoksydant wykazuje w organizmie jest wypadkową wielu czynników, które modulują reaktywność i właściwości fizykochemiczne, spośród których największe znaczenie ma struktura chemiczna. Narzędzia bioinformatyczne wykorzystujące modelowanie molekularne często poprzedzają badania *in vitro* i *in vivo*. Celem niniejszego przeglądu jest ukazanie mechanizmu działania przeciwwirusowego flawonoidów wobec SARS-CoV-2, odpowiedzialnego za COVID-19. Zebrano badania wykorzystujące wirtualne modele dokowania molekularnego nakierowane na sprawdzenie powinowactwa flawonoidów do kluczowych białek cyklu replikacyjnego wirusa SARS-CoV-2. Spośród flawonoidów o działaniu przeciwwirusowym najaktywniejszymi okazały się apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina i genisteina. Wskazano produkty żywieniowe o wysokiej zawartości tych związków.

## WPROWADZENIE

Koronawirusy (CoV) zakażają komórki ludzkie i innych gatunków zwierząt oraz powodują różnorodnie wysoce zaraźliwe i ciężkie choroby, w tym zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS) oraz bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS) [1]. Są to otoczkowe wirusy o dodatnim, jednoniciowym RNA, które należą do podrodziny Coronavirinae, rodziny Coronaviridae, rzędu Nidovirales. Znane są cztery rodzaje CoV: alfakoronawirusy ( $\alpha$ CoV), betakoronawirusy ( $\beta$ CoV), deltakoronawirusy ( $\delta$ CoV) oraz gammakoronawirusy ( $\gamma$ CoV). Wirus wywołujący zespół ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2) należy do  $\beta$ -koronawirusów [2].

Udowodniono, że flawonoidy zawarte w diecie są silnymi czynnikami wpływającymi na układ odpornościowy, a terapie z zastosowaniem tych bioaktywnych związków zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób wywołanych przez koronawirusy [3-6]. Związki te wykazują działanie hamujące na kilku etapach cyklu życiowego wirusa. Mogą blokować proces przyłączania i wnikania cząstki wirusowej do komórki gospodarza. W niektórych przypadkach mogą modyfikować strukturę wirionu, co zaburza odplaszczanie cząstki wirusowej, jak również być inhibitorami wczesnych etapów replikacji materiału genetycznego wirusa, blokować transkrypcję i translację oraz obróbkę potranslacyjną wirusowych białek [7]. Aktywność przeciwwirusowa flawonoidów to również oddziaływanie z czynnikami komórkowymi niezbędnymi w cyklu replikacyjnym wirusa oraz modulacja układu immunologicznego gospodarza. Związki te mogą odgrywać zasadniczą rolę w zapobieganiu powikłaniom związanym z SARS-CoV-2 poprzez modulowanie ekspresji mikroRNA gospodarza, które odgrywają rolę w regulacji infekcji wirusowej [8,9]. Do analizy wpływu struktury na aktywność antyoksydacyjną, będącą jednym z głównych czynników właściwości przeciwwirusowych flawonoidów, wykorzystuje się mechanikę kwantową [10,11]. Dzięki niej można uzyskać modele chemiczne lub biologiczne, które następnie poddaje się konkretnym programom obliczeniowym w celu wizualizacji, symulacji i interpretacji wzajemnie powiązanych systemów, zaangażowanych w interakcję lek-receptor. Metodyka koncentruje się na dokowaniu molekularnym i ma na celu sprawdzenie powinowactwa flawonoidów do kluczowych związków cyklu replikacyjnego wirusa SARS-CoV-2, takich jak: białko S kolca, proteaza papaino-podobna (PLpro), proteaza podobna do chemotrypsyny (3CLpro), proteaza główna (MPro), polimeraza RNA zależna od RNA (RdRp), enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2), transbłonowa proteaza serynowa typu 2 (TMPRSS2) oraz niestrukturalne białka wirusa (Nsp) [8,9]. Metody *in silico* wykorzystują

dr inż. Iwona Sergiel✉

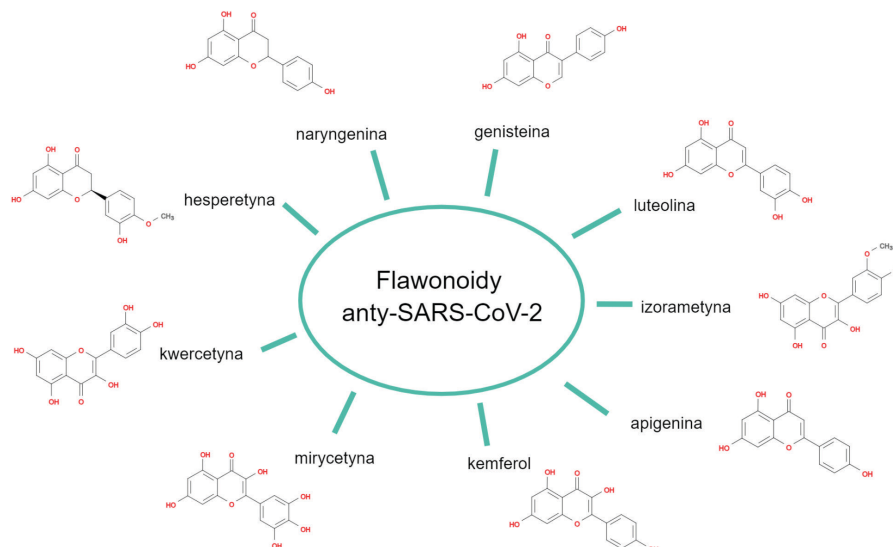
Katedra Biotechnologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski

[https://doi.org/10.18388/pb.2017\\_562](https://doi.org/10.18388/pb.2017_562)

✉ autor korespondujący: i.sergiel@wnb.uz.zgora.pl

**Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, flawonoidy, badania *in silico*

**Wykaz skrótów:** ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *Angiotensin Converting Enzyme 2*); 3CLpro – proteaza podobna do chemotrypsyny (ang. *chymotrypsin-like protease*); CoV – koronawirus (ang. *Coronavirus*); COVID-19 – choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (ang. *Coronavirus Disease 2019*); Mpro – proteaza główna (ang. *main protease*); Nsp – niestrukturalne białka (ang. *non-structural proteins*); PLpro – proteaza papaino-podobna (ang. *papain-like protease*); RdRp – polimeraza RNA zależna od RNA (ang. *RNA-dependent RNA polymerase*); SARS-CoV-2 – koronawirus wywołujący zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*); TMPRSS2 – transbłonowa proteaza serynowa typu 2 (ang. *Transmembrane Serine Protease 2*)



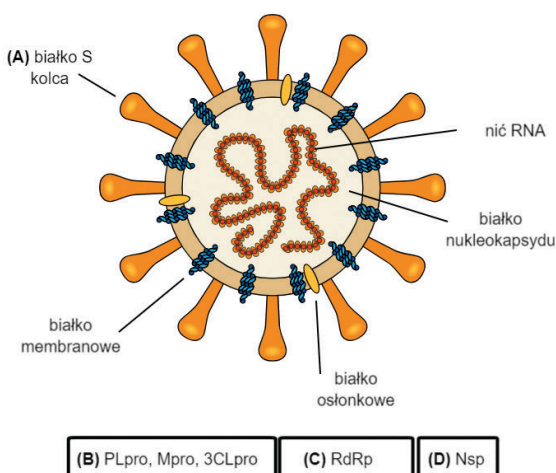
**Rycina 1.** Wzory strukturalne flawonoidów działających anty-SARS-CoV-2. Kolorem czerwonym oznaczono charakterystyczne grupy dla wybranych flawonoidów.

m.in. istotę zjawiska rezonansu, wiązań wodorowych oraz topologii grup hydroksylowych. Są to szybsze i tańsze metody typowania związków o wysokim potencjale terapeutycznym, które następnie mogą być poddawane badaniom *in vitro* czy *in vivo* [12,13]. W niniejszym przeglądzie przedstawiono mechanizm działania wybranych flawonoidów przeciw wirusowi SARS-CoV-2, odpowiedzialnemu za COVID-19. Zebrano badania wykorzystujące wirtualne modele dokowania molekularnego dla układu flawonoid-białko strukturalne /niestruturalne wirusa SARS-CoV-2. Wśród flawonoidów udokumentowane znaczenie przeciwwirusowe posiadają flawony (m.in. apigenina, luteolina), flawonole (m.in. izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna), flawanony (m.in. hesperetyna, naryngenina) oraz izoflawony (m.in. genisteina). Podano przykłady produktów żywnościowych o wysokiej zawartości tych związków.

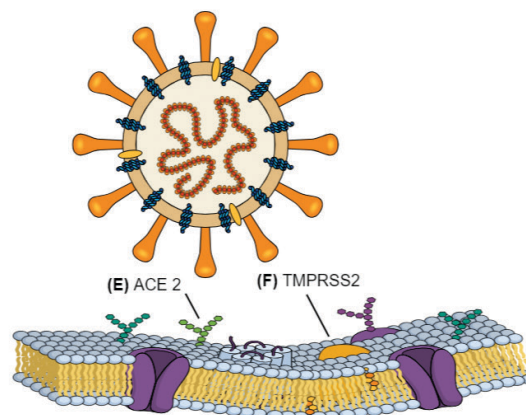
## PATOGENEZA SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 tworzy genom zamknięty w białkowym kapsydie [14]. Genomem jest pojedyncza nić RNA o dodatniej polarności, nukleokapsyd zbudowany z białka N i RNA oraz osłonka pochodząca z komórki gospodarza. W skład osłonki wchodzi lipidy oraz wirusowe białka osłonkowe, błonowe (membranowe) oraz glikoproteiny S (białko S kolca) przypominające swoim wyglądem kolce [2]. Białko S kolca koronawirusów odpowiedzialne jest za wiązanie z receptorem komórkowym i fuzję z błoną komórkową. Głównym receptorem komórkowym wykorzystywanym przez koronawirusy człowieka jest enzym ACE2. Wnikanie wirusa SARS-CoV-2 następuje po połączeniu się białka S kolca z ACE2 na zasadzie endocytozy. W zakwaszonych

1



2



**Rycina 2.** Schemat budowy i wiązania z błoną komórki gospodarza wirusa SARS-CoV-2. Wirion SARS-CoV-2 składa się z nukleokapsydu złożonego z białka nukleokapsydu i pojedynczej nici RNA oraz lipidowo-białkowej otoczki zawierającej białka membranowe, białka osłonkowe i białka S kolca. Wirus za pośrednictwem białka S kolca wiąże się z białkiem ACE2. Pokazano miejsca dokowania flawonoidów do białek wirusowych: (A) białko S kolca: (apigenina, luteolina, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina, genisteina), (B) PLpro, Mpro, 3CLpro: (apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina, genisteina), (C) RdRp: (apigenina, luteolina, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina, genisteina), (D) Nsp (apigenina). Białka błony komórkowej komórki gospodarza (E) ACE2: (apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina, genisteina), (F) TMPRSS2: (mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, genisteina).

**Tabela 1.** Flawonoidy hamujące białka wirusa SARS-CoV-2 (badania *in silico*).

Flawonoid	Białko docelowe	References
Apigenina	Nsp10	[12]
	Mpro/3CLpro	[13,20]
	RdRp	[21]
	Białko S kolca ACE2	[21,22] [22]
Luteolina	Mpro/3CLpro	[12,20]
	RdRp	[21,23]
	Białko S kolca	[18,24]
	ACE2	[22,24]
Izoramnetyna	Mpro/3CLpro	[25]
	ACE2	[26]
Kemferol	Mpro/3CLpro	[18,19]
	PLpro	[27]
	RdRp	[28]
	ACE2	[28]
Mirycetyna	Mpro/3CLpro	[18,29]
	RdRp	[21]
	Białko S kolca	[21]
	TMPRSS2	[30]
	Nsp13	[31]
Kwercetyna	Mpro/3CLpro	[12,18,32-34]
	RdRp	[11,21,28]
	TMPRSS2	[30,35]
	Białko S kolca	[21,22]
	ACE2	[22,25,28]
Hesperetyna	Mpro/3CLpro	[11,29]
	TMPRSS2	[21]
	Białko S kolca	[21]
	ACE2	[36]
	RdRp	[37]
Naryngenina	Mpro/3CLpro	[12,21,25]
	Białko S kolca	[21,36,38]
	RdRp	[21]
	ACE2	[25]
Genisteina	Mpro/3CLpro	[2,39]
	RdRp	[21]
	Białko S kolca	[21,22]
	ACE2	[22]
	TMPRSS2	[35]

endosomach przy udziale m.in. katepsyny L oraz TMPRSS2 dochodzi do cięcia enzymatycznego białka S w dwóch miejscach, co umożliwia materiałowi genetycznemu wirusa wniknięcie do cytoplazmy gospodarza [11,15]. Następnie dochodzi do ekspresji protein, które są enzymatycznie przecinane przez proteazy Mpro, 3CLpro, PLpro, co prowadzi do powstania białek Nsp. Białko Nsp10 tworzy z Nsp14 oraz Nsp16 kompleks metylacyjny czapeczki mRNA. Natomiast helikaza Nsp13 uczestniczy w tworzeniu czapeczki na 5' końcu wirusowego mRNA. Białka Nsp tworzą kompleks replikacyjno-transkrypcyjny, co umożliwia wirusowi powielenie materiału genetycznego oraz syntezę mRNA, używanego następnie jako matryca do translacji białek strukturalnych. W skład tego kompleksu wchodzi polimeraza RdRp, która uczestniczy w syntezie nowego genomu oraz ekspresji białek strukturalnych [16,17].

## FLAWONOIDY O DZIAŁANIU ANTY-SARS-CoV-2

Badania *in silico* potwierdziły, że aktywność hamującą na wymienione białka wirusowe wykazują: apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina i genisteina. Wzory strukturalne tych

flawonoidów zostały przedstawione na rycinie 1. Dokowanie molekularne wykorzystywane w badaniach *in silico* pozwala na drodze obliczeniowej zaproponować preferowaną orientację przestrzenną ligandu (flawonoidu) wobec receptora (białka wirusa) podczas tworzenia stabilnego kompleksu. Metoda ta opiera się na rozpoznaniu molekularnym cząsteczek w celu wywołania określonej odpowiedzi biologicznej. Opracowano szereg teorii wyjaśniających zdolność leku do oddziaływania z receptorem, m.in.: teoria zamka i klucza Fischera czy teoria zakłóceń międzycząsteczkowych. Procesy te odbywają się w sposób iteracyjny do momentu znalezienia minimum energii swobodnej powstałego kompleksu ligand-receptor (im niższa wartość energii tym wyższe powinowactwo do białka). Szacowane jest powinowactwo wiązania uzyskanych kompleksów ligand-receptor i ich ranking za pomocą tzw. funkcji oceniających. Oceniana jest energia wiązania powstałego kompleksu poprzez zsumowanie wszystkich składowych oddziaływań, m.in. elektrostatycznych, van der Waalsa, wiązań wodorowych [34-36]. I tak, dla przykładu, dla kwercetyny, w zależności od miejsca wiązania i zastosowanego programu obliczeniowego, energia wiązania wynosi: od -7,50 kcal/mol do -8,20 kcal/mol (3CLpro); od -8,30 kcal/mol do -9,90 kcal/mol (Mpro); -7,75 kcal/mol (RdRp); -9,20 kcal/mol (TMPRSS2); od -8,50 kcal/mol do -86,22 kcal/mol (białko S kolca); od -4,41 kcal/mol do -92,05 kcal/mol (ACE2) [22,24,25,28,30]. Na podstawie powinowactwa i energii wiązania, określono związek między białkami wirusowymi a innymi flawonoidami. Stwierdzono, że apigenina hamuje struktury białkowe, takie jak Mpro/3CLpro, Nsp10, RdRp, białko S kolca, ACE2; luteolina - białko S kolca, Mpro/3CLpro, RdRp, ACE2; izoramnetyna - Mpro/3CLpro, ACE2; kemferol - Mpro/3CLpro, PLpro, RdRp, ACE2; mirycetyna - Mpro/3CLpro, RdRp, białko S kolca, TMPRSS2, Nsp13; hesperetyna - Mpro/3CLpro, białko S kolca, ACE2, TMPRSS2, RdRp; naryngenina - Mpro/3CLpro, białko S kolca, RdRp, ACE2; a genisteina - Mpro/3CLpro, białko S kolca, RdRp, ACE2 oraz TMPRSS2 (Tab. 1). Schemat budowy i wiązania z błoną komórki gospodarza wirusa SARS-CoV-2 oraz miejsca dokowania flawonoidów do białek wirusowych przedstawia rycina 2.

W tabeli 2 zebrano produkty żywnościowe o udokumentowanej wysokiej zawartości tych związków. Zaliczamy do nich m.in. warzywa (pietruska, seler, cebula), owoce (czarna bez, aronia, mandarynka, wiśnia) oraz zioła i przyprawy (mięta, oregano, lubczyk, moringa, szafran). Ze względu na przeciwwirusowe właściwości flawonoidów, żywność o wysokiej zawartości tych związków powinna być zalecana w profilaktyce oraz pomocniczo w standardowym leczeniu COVID-19.

## PODSUMOWANIE

Wyciągi roślinne i związki naturalne wykazują udowodnioną naukowo aktywność przeciw licznym wirusom, również przeciw wirusowi SARS-CoV-2, odpowiedzialnemu za COVID-19. Wśród związków roślinnych największy potencjał wykazują związki fenolowe, w tym flawonoidy. Działanie ich opiera się na hamowaniu aktywności białek wirusowych, strukturalnych i niestruturalnych, zarówno na etapie wnikania wirusa, jak i regulacji jego cyklu replikacyjnego. W świetle przeprowadzonych badań *in silico* można



Tabela 2. Klasyfikacja i źródła wybranych flawonoidów.

Flawonoid	Zródło flawonoidu	Referencja
<b>FLAWONY</b>		
Apigenina	Pietruszka ( <i>Petroselinum crisp.</i> )	[40]
	Seler, korzeń ( <i>Apium graveolens</i> )	[41]
	Mięta ( <i>Mentha var.</i> )	[40]
	Oregano ( <i>Lippia graveolens</i> )	[42]
	Mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> )	[43]
	Seler, liście ( <i>Apium graveolens</i> )	[44,45]
Luteolina	Oregano ( <i>Lippia graveolens</i> )	[42]
	Seler, nasiona ( <i>Apium graveolens</i> )	[44]
	Tymianek świeży ( <i>Thymus vulg.</i> )	[40,45]
	Mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> )	[40,43]
	Szałwia ( <i>Salvia Officinalis</i> )	[46]
	Por ( <i>Allium porrum L.</i> )	[45]
	Rzodkiewka ( <i>Raphanus sativus</i> )	[45]
	Seler, liście ( <i>Apium graveolens</i> )	[46,47]
<b>FLAWONOLE</b>		
Izoramnetyna	Koper ( <i>Anethum graveolens</i> )	[40]
	Rokitnik ( <i>Hippophae rhamnoides</i> )	[48]
	Jarmuż ( <i>Brassica oleracea</i> )	[48]
	Gorzycza ( <i>Brassica juncea</i> )	[48]
	Wiśnia ( <i>Prunus cerasus L.</i> )	[49]
	Szparag ( <i>Asparagus officinalis</i> )	[50]
	Marchew ( <i>Daucus carota</i> )	[44]
	Musztarda ( <i>Brassica juncea</i> )	[44]
	Rzodkiewka ( <i>Raphanus sativus</i> )	[44]
Kemferol	Szafran ( <i>Crocus sativus</i> )	[51]
	Kapary ( <i>Capparis</i> )	[52]
	Rukola ( <i>Eruca sativa Mill.</i> )	[54]
	Imbir ( <i>Zingiber zerumbet</i> )	[54]
	Jarmuż ( <i>Brassica oleracea</i> )	[48]
	Gorzycza ( <i>Brassica juncea</i> )	[48]
	Rzepa ( <i>Brassica rapa</i> )	[54]
	Rukiew ( <i>Nasturtium officinale</i> )	[40,54]
	Fasola ( <i>Phaseolus vulg.</i> )	[55,56]
	Miłorząb ( <i>Ginkgo biloba</i> )	[44]
	Musztarda ( <i>Brassica juncea</i> )	[44]
	Liczi ( <i>Litchi chinensis</i> )	[57]
	Moringa ( <i>Moringa oleifera</i> )	[44]
	Szczypiorek ( <i>Allium schoenpr.</i> )	[54]
Mirycetyna	Liczi ( <i>Litchi chinensis</i> )	[57]
	Czarna porzeczka ( <i>Ribes nigrum</i> )	[58]
	Koper włoski ( <i>Foeniculum vulg.</i> )	[40]
	Pietruszka ( <i>Petroselinum crisp.</i> )	[40]
	Chleb świętojański ( <i>Ceratonia sil</i> )	[59]
	Kurkuma ( <i>Turneric ginger</i> )	[50]

Kwercetyna	Jarmuż ( <i>Brassica oleracea</i> )	[48]
	Kapary ( <i>Capparis soinisa L.</i> )	[52]
	Lubczyk ( <i>Levisticum officinale</i> )	[40]
	Koper ( <i>Anethum graveolens</i> )	[40]
	Oregano ( <i>Lippia graveolens</i> )	[42]
	Jablko ( <i>Malus domestica</i> )	[60]
	Wiśnia ( <i>Prunus cerasus L.</i> )	[49]
	Aronia ( <i>Aronia mel.</i> )	[61,62]
	Aronia, sok ( <i>Aronia mel.</i> )	[61,62]
	Żurawina ( <i>Vaccinium subg.</i> )	[63,64]
	Czarny bez, sok ( <i>Sambucus nigra</i> )	[65,66]
	Czarna porzeczka ( <i>Ribes nigrum</i> )	[62]
	Żurawina, sok ( <i>Vaccinium subg.</i> )	[67]
	Jałowiec ( <i>Juniperus communis</i> )	[68]
	Śliwka ( <i>Prunus domestica</i> )	[69]
	Ostropest ( <i>Silybum marianum</i> )	[40]
	Kolendra ( <i>Coriandrum sativum</i> )	[40]
	Koper włoski ( <i>Foeniculum vulg.</i> )	[40]
	Cebula, czerwona ( <i>Allium cepa</i> )	[47,54]
	Papryka ( <i>Capsicum annum</i> )	[70]
Rzodkiewka ( <i>Raphanus sativus</i> )	[71]	
Chia, nasiona ( <i>Salvia hispanica</i> )	[72]	
Chleb świętojański ( <i>Ceratonia sil</i> )	[59]	
Pylek pszczeli	[73]	
Miłorząb ( <i>Ginkgo biloba</i> )	[44]	
Salata ( <i>Lactuca sativa</i> )	[45,47]	
Batat ( <i>Ipomoea batatas</i> )	[54]	
Moringa ( <i>Moringa oleifera</i> )	[54]	
Liczi ( <i>Litchi chinensis</i> )	[57]	
Szpinak ( <i>Spinacia oleracea</i> )	[54]	
<b>FLAWANONY</b>		
Hesperetyna	Pomarańcza, sok ( <i>Citrus sinensis</i> )	[74,75]
	Cytryna, sok ( <i>Citrus limon</i> )	[76,77]
	Mandarynka ( <i>Citrus reticulata</i> )	[78,79]
	Pomarańcza ( <i>Citrus sinensis</i> )	[74,80]
	Mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> )	[44]
Naryngenina	Oregano ( <i>Lippia graveolens</i> )	[43]
	Rozmaryn ( <i>Salvia rosmarinus</i> )	[46]
	Pomarańcza ( <i>Citrus sinensis</i> )	[55,81]
<b>IZOFLAWONY</b>		
Genisteina	Koniczyna ( <i>Trifolium pratense</i> )	[82]
	Soja, ziarno ( <i>Glycine max.</i> )	[83]
	Soja, mąka ( <i>Glycine max.</i> )	[83]

wywnioskować, że flawonoidy mogą służyć jako skuteczne terapeutyki przeciw SARS-CoV-2. Uzyskane rezultaty dają podstawę do dalszych badań *in vitro* i *in vivo*. Wykorzystanie źródeł żywności o dużej zawartości flawonoidów, może być podstawowym środkiem zapobiegawczym przeciw SARS-CoV-2 oraz pomocnym w terapii uzupełniającej dla pacjentów z COVID-19.

## PIŚMIENNICTWO

- Nowakowska E, Michalak SS (2020) COVID-19 – choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 globalnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. *Postepy Mikrobiol* 59:227-236
- Kania BF, Gromny A (2022) Pandemia SARS-CoV-2 oraz jej zagrożenia dla zwierząt i ludzi. *Medycyna Weterynaryjna* 78:5-10
- Montenegro-Landívar MF, Tapia-Quirós P, Vecino X, Reig M, Valderama C, Granados M, Cortina JL, Saurina J (2021) Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview. *Sci Total Environ* 801:149719
- Tomas M, Capanoglu E, Bahrami A, Hosseini H, Akbari-Alavijeh S, Shaddel R, Rehman A, Rezaei A, Rashidinejad A, Garavand F,

Goudarzi M, Jafari SM(2021) The direct and indirect effects of bioactive compounds against coronavirus. *Food Front* 1:96-123

- Bhardwaj K, Silva AS, Atanassova M, Sharma R, Nepovimova E, Musilek K, Sharma R, Alghuthaymi MA, Dhanjal DS, Nicoletti M (2021) Conifers Phytochemicals: A Valuable Forest with Therapeutic Potential. *Molecules* 26: 3005
- Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R, Bahrami A, Barba FJ (2021) Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. *Trends Food Sci Technol* 110:66-77
- Tirado-Kulieva VA, Hernández-Martínez E, Choque-Rivera TJ (2022) Phenolic compounds versus SARS-CoV-2: An update on the main findings against Covid-19. *Heliyon* 8:e10702
- Khazeei Tabari MA, Iranpanah A, Bahramsoltani R, Rahimi R (2021) Flavonoids as Promising Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Infection: A Mechanistic Review. *Molecules* 26: 3900
- Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF (2020) Potential use of polyphenols in the battle against Covid-19. *Curr Opin Food Sci* 32:149-155
- Muhammad S, Hassan SH, Al-Sehemi AG, Shakir HA, Khan M, Irfan M, Iqbal J (2001) Exploring the new potential antiviral constituents of

- Moringa oleifera* for SARS-CoV-2 pathogenesis: An *in silico* molecular docking and dynamic studies. *Chem Phys Lett* 767:138379
11. Adem S, Eyupoglu V, Sarfraz I, Rasul A, Ali M (2020) Identification of Potent Covid-19 Main Protease (Mpro) Inhibitors from Natural Polyphenols: An *in Silico* Strategy Unveils a Hope against CORONA. doi: 10.20944/preprints202003.0333.v1
  12. Albohy A, Zahran EM, Abdelmohsen UR, Salem MA, Al-Warhi T, Al-Sanea MM, Abelyan N, Khalil HE, Desoukey SY, Fouad MA, Kamel MS (2002) Multitarget *in silico* studies of *Ocimum menthiifolium* family Lamiaceae against SARS-CoV-2 supported by molecular dynamics simulation. *J Biomol Struct Dyn* 40:4062-4072
  13. Farhat A, Ben Hlima H, Khemakhem B, Ben Halima Y, Michaud P, Abdelkafi S, Fendri I (2022) Apigenin analogues as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: In-silico screening approach. *Bioengineered* 13:3350-3361
  14. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY (2020) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 28:221-236
  15. Yao J, Zhang Y, Wang X-Z, Zhao J, Yang Z-J, Lin Y-P, Sun L, Lu QY, Fan GJ (2002) Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health* 10:814669
  16. Santana FPR, Thevenard F, Gomes KS, Taguchi L, Câmara NOS, Stilhano RS, Ureshino RP, Prado CM, Lago JHG (2021) New perspectives on natural flavonoids on Covid-19-induced lung injuries. *Phytother Res* 35:4988-5006
  17. Razali R, Asis H, Budiman C (2021) Structure-Function Characteristics of SARS-CoV-2 Proteases and Their Potential Inhibitors from Microbial Sources. *Microorganisms* 9:2481
  18. Mahmud S, Uddin MAR, Paul GK, Shimu MSS, Islam S, Rahman E, Islam A, Islam MS, Promi MM, Emran TB, Saleh MA (2021) Virtual screening and molecular dynamics simulation study of plant-derived compounds to identify potential inhibitors of main protease from SARS-CoV-2. *Brief Bioinform* 22:1402-1414
  19. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, Zhang H, Luo H, Zhu L, Jiang P, Chen L, Shen Y, Luo M, Zuo G, Hu J, Duan D, Nie Y, Shi X, Wang W, Han Y, Li T, Liu Y, Ding M, Deng H, Xu X. (2004) Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 78:11334-11339
  20. Chitranshi N, Gupta VK, Rajput R, Godinez A, Pushpitha K, Shen T, Mirzaei M, You Y, Basavarajappa D, Gupta V, Graham SL (2020) Evolving geographic diversity in SARS-CoV2 and *in silico* analysis of replicating enzyme 3CL(pro) targeting repurposed drug candidates. *J Transl Med* 18:278
  21. Vijayakumar BG, Ramesh D, Joji A, Jayachandra PJ, Kannan T (2020) In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indole chalcones against essential proteins of SARS-CoV-2. *Eur J Pharmacol* 886:173448
  22. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A, Ray S (2020) Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an *in silico* study for drug development. *J Biomol Struct Dyn* 39:6306-16
  23. Munafò F, Donati E, Brindani N, Ottonello G, Armirotti A, De Vivo M (2022) Quercetin and luteolin are single-digit micromolar inhibitors of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Sci Rep* 12:10571
  24. Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK (2020) Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virus Disease* 31:179-93
  25. Tao Q, Du J, Li X, Zeng J, Tan B, Xu J, Lin W, Chen XL (2020) Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm* 46:1345-53
  26. Zhan Y, Ta W, Tang W, Hua R, Wang J, Wang C, Lu W (2021) Potential antiviral activity of isorhamnetin against SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus *in vitro*. *Drug Dev Res* 82:1124-1130
  27. Wu Y, Pegan SD, Crich D, Desrochers E, Starling EB, Hansen MC, Booth C, Nicole Mullinix L, Lou L, Chang KY, Xie ZR (2021) Polyphenols as alternative treatments of Covid-19. *Comput Struct Biotechnol J* 19:5371-5380
  28. Joshi RS, Jagdale SS, Bansode SB, Shankar SS, Tellis MB, Pandya VK, Chugh A, Giri AP, Kulkarni MJ (2021) Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J Biomol Struct Dyn* 39:3099-114
  29. Das S, Sarmah S, Lyndem S, Singha Roy A (2020) An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn* 39:3347-3357
  30. Chikhale RV, Gupta VK, Eldesoky GE, Wabaidur SM, Patil SA, Islam MA (2020) Identification of potential anti-TMPRSS2 natural products through homology modelling, virtual screening and molecular dynamics simulation studies. *J Biomol Struct Dyn* 3:1-6
  31. Xiao T, Cui M, Zheng C, Wang M, Sun R, Gao D, Bao J, Ren S, Yang B, Lin J, Li X, Li D, Yang C, Zhou H (2021) Myricetin Inhibits SARS-CoV-2 Viral Replication by Targeting Mpro and Ameliorates Pulmonary Inflammation. *Front Pharmacol* 12:669642
  32. Chen L, Li J, Luo C, Liu H, Xu W, Chen G, Liew OW, Zhu W, Puah CM, Shen X, Jiang H (2006) Binding interaction of quercetin-3-β-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorg Med Chem* 14:8295-8306
  33. Nguyen TTH, Woo HJ, Kang HK, Nguyen VD, Kim YM, Kim DW, Ahn SA, Xia Y, Kim D (2012) Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett* 34:831-838
  34. Ubani A, Agwom F, RuthMorenikeji O, Nathan S, Luka P, Umera A, Umar U, Omale S, Nnadi EN, Aguiyi JC (2020) Molecular Docking Analysis Of Some Phytochemicals On Two SARS-CoV-2 Targets: Potential Lead Compounds Against Two Target Sites of SARS-CoV-2 obtained from Plants. doi: 10.1101/2020.03.31.017657
  35. Manjunathan R, Periyaswami V, Mitra K, Rosita A S, Pandya M, Selvaraj J, Ravi L, Devarajan N, Doble M (2022) Molecular docking analysis reveals the functional inhibitory effect of Genistein and Quercetin on TMPRSS2: SARS-COV-2 cell entry facilitator spike protein. *BMC Bioinformatics* 23:180
  36. Cheke RS, Narkhede RR, Shinde SD, Ambhore JP, Jain PG (2020) Natural Product Emerging as Potential SARS Spike Glycoproteins-ACE2 Inhibitors to Combat Covid-19 Attributed by *In-Silico* Investigations. *Biointerface Res Appl Chem* 11:10628-10639
  37. Singh S, Sk MF, Sonawane A, Kar P, Sadhukhan S (2020) Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) inhibition: an *in-silico* analysis. *J Biomol Struct Dyn* 39:6249-6264
  38. Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A, Palombi F, Crisculo E, Frasca F, Pierangeli A, Mancini N, Antonelli G, Clementi M, Carpaneto A, Filippini A (2021) Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Pharmacol Res* 163:105255
  39. Harisna AH, Nurdiansyah R, Syaifie PH, Nugroho DW, Saputro K, Firdayani E, Prakoso CD, Rochman NT, Maulana NN, Noviyanto A, Mardiyati E (2021) *In silico* investigation of potential inhibitors to main protease and spike protein of SARS-CoV-2 in propolis. *Biochem Biophys Rep* 26:100969
  40. Justesen U, Knuthsen P (2001) Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chem* 73:245-250
  41. Lin L-Z, Lu S, Harnly JM (2007) Detection and Quantification of Glycosylated Flavonoid Malonates in Celery, Chinese Celery, and Celery Seed by LC-DAD-ESI/MS. *J Agric Food Chem* 55:1321-1326
  42. Lin L-Z, Mukhopadhyay S, Robbins RJ, Harnly JM (2007) Identification and quantification of flavonoids of Mexican oregano (*Lippia graveolens*) by LC-DAD-ESI/MS analysis. *J Food Compos Anal* 20:361-369
  43. Areias FM, Valentão P, Andrade PB, Ferreres F, Seabra RM (2001) Phenolic fingerprint of peppermint leaves. *Food Chem* 73:307-311
  44. Cao J, Chen W, Zhang Y, Zhao X (2010) Content of Selected Flavonoids in 100 Edible Vegetables and Fruits. *Food Sci Technol Res* 16:395-402

45. Zheng W, Wang SY (2001) Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs. *J Agric Food Chem* 49:5165-5170
46. Lugast A, Hóvári J (2000) Flavonoid aglycons in foods of plant origin and Vegetables. *Acta Aliment* 29:345-352
47. Crozier A, Lean MEJ, McDonald MS, Black C (1997) Quantitative Analysis of the Flavonoid Content of Commercial Tomatoes, Onions, Lettuce, and Celery. *J Agric Food Chem* 45:590-595
48. Huang Z, Wang B, Eaves DH, Shikany JM, Pace RD (2007) Phenolic compound profile of selected vegetables frequently consumed by African Americans in the southeast United States. *Food Chem* 103: 1395-1402
49. Kirakosyan A, Seymour EM, Llanes DEU, Kaufman PB, Bolling SF (2009) Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products. *Food Chem* 115:20-25
50. Fuentes-Alventosa JM, Rodríguez G, Cermeño P, Jiménez A, Guillén R, Fernández-Bolaños J, Rodríguez-Arcos R (2007) Identification of Flavonoid Diglycosides in Several Genotypes of Asparagus from the Huétor-Tájar Population Variety. *J Agric Food Chem* 55: 10028-10035
51. Carmona M, Sánchez AM, Ferreres F, Zalacain A, Tomás-Barberán F, Alonso GL (2007) Identification of the flavonoid fraction in saffron spice by LC/DAD/MS/MS: Comparative study of samples from different geographical origins. *Food Chem* 100: 445-450
52. Giuffrida D, Salvo F, Ziino M, Toscano G (2002) Initial investigation on some chemical constituents of capers (*Capparis spinosa* L.) from the island of Salina. *Ital J Food Sci* 14: 25-33
53. Lako J, Trenerry V, Wahlqvist M, Wattanapenpaiboon N, Sotheeswaran S, Premier R (2007) Phytochemical flavonols, carotenoids and the antioxidant properties of a wide selection of Fijian fruit, vegetables and other readily available foods. *Food Chem* 101:1727-1741
54. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB (1992) Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 40:2379-2383
55. Ombra MN, d'Acien A, Nazzaro F, Riccardi R, Spigno P, Zaccardell M, Pane C, Maione M, Fratianni F (2016) Phenolic Composition and Antioxidant and Antiproliferative Activities of the Extracts of Twelve Common Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) Endemic Ecotypes of Southern Italy before and after Cooking. *Oxid Med Cell Longev* doi: 10.1155/2016/1398298
56. Romani A, Vignolini P, Galardi C, Mulinacci N, Benedettelli S, Heimler D (2004) Germplasm Characterization of Zolfino Landraces (*Phaseolus vulgaris* L.) by Flavonoid Content. *J Agric Food Chem* 52: 3838-3842
57. Le K, Chiu F, Ng K (2007) Identification and quantification of antioxidants in *Fructus lycii*. *Food Chem* 105: 353-363
58. Trichopoulou A, Vasilopoulou E (2000) Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* S205-9
59. Bermúdez-Soto J, Tomás-Barberán F (2004) Evaluation of commercial red fruit juice concentrates as ingredients for antioxidant functional juices. *Eur Food Res Technol* 219:133-141
60. Papagiannopoulos M, Wollseifen HR, Mellenthin A, Haber B, Galensa R (2004) Identification and Quantification of Polyphenols in Carob Fruits (*Ceratonia siliqua* L.) and Derived Products by HPLC-UV-ESI/MS. *J Agric Food Chem* 52: 3784-3791
61. Tsao R, Yang R, Young JC, Zhu H (2003) Polyphenolic Profiles in Eight Apple Cultivars Using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* 51:6347-6353
62. Häkkinen SH, Kärenlampi SO, Heinonen IM, Mykkänen HM, Törönen AR (1999) Content of the Flavonols Quercetin, Myricetin, and Kaempferol in 25 Edible Berries. *J Agric Food Chem* 47:2274-2279
63. Jakobek L, Seruga M, Novak I, Medvidović-Kosanović M (2007) Flavonols, phenolic acids and antioxidant activity of some red fruits. *DLR* 103:369-378
64. Zheng W, Wang SY (2003) Oxygen Radical Absorbing Capacity of Phenolics in Blueberries, Cranberries, Chokeberries, and Lingonberries. *J Agric Food Chem* 51:502-509
65. Sedat Velioglu Y, Ekici L, Poyrazoglu ES (2006) Phenolic composition of European cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) berries and astrin-
- gency removal of its commercial juice. *Int J Food Sci Technol* 41:1011-1015
66. Lee J, Finn CE (2007) Anthocyanins and other polyphenolics in American elderberry (*Sambucus canadensis*) and European elderberry (*S. nigra*) cultivars: Anthocyanins in American and European elderberry cultivars. *J Sci Food Agric* 87:2665-2675
67. Veberic R, Jakopic J, Stampar F, Schmitzer V (2009) European elderberry (*Sambucus nigra* L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols. *Food Chem* 114:511-515
68. Chen H, Zuo Y, Deng Y (2001) Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 913:387-395
69. Innocenti M, Michelozzi M, Giaccherini C, Ieri F, Vincieri FF, Mulinacci N (2007) Flavonoids and Biflavonoids in Tuscan Berries of *Juniperus communis* L.: Detection and Quantitation by HPLC/DAD/ESI/MS. *J Agric Food Chem* 55:6596-6602
70. Harnly JM, Doherty RF, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Bhatgwat S, Gebhardt S (2006) Flavonoid Content of U.S. Fruits, Vegetables, and Nuts. *J Agric Food Chem* 54:9966-9977
71. Lee Y, Howard LR, Villalón B (1996) Flavonoids and Antioxidant Activity of Fresh Pepper (*Capsicum annuum*) Cultivars. *J Food Sci* 60:473-476
72. Sakakibara H, Honda Y, Nakagawa S, Ashida H, Kanazawa K (2003) Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits, and Teas. *J Agric Food Chem* 51:571-581
73. Ayerza R, Coates W (2009) Some Quality Components of Four Chia (*Salvia hispanica* L.) Genotypes Grown under Tropical Coastal Desert Ecosystem Conditions. *J Plant Sci* 8: 301-307
74. Serra Bonvehí J, Soliva Torrentó M, Centelles Lorente E (2001) Evaluation of Polyphenolic and Flavonoid Compounds in Honeybee-Collected Pollen Produced in Spain. *J Agric Food Chem* 49:1848-1853
75. Kelebek H, Canbas A, Selli S (2008) Determination of phenolic composition and antioxidant capacity of blood orange juices obtained from cvs. Moro and Sanguinello (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) grown in Turkey. *Food Chem* 107:1710-1716
76. Proteggente AR, Saija A, De Pasquale A, Rice Evans CA (2003) The Compositional Characterisation and Antioxidant Activity of Fresh Juices from Sicilian Sweet Orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) Varieties. *Free Radic Res* 37:681-687
77. Belajová E, Suhaj M (2004) Determination of phenolic constituents in citrus juices: Method of high performance liquid chromatography. *Food Chem* 86:339-343
78. Marín FR, Martínez M, Uribealago T, Castillo S, Frutos MJ (2002) Changes in nutraceutical composition of lemon juices according to different industrial extraction systems. *Food Chem* 78:319-324
79. Dhuique-Mayer C, Caris-Veyrat C, Ollitrault P, Curk F, Amiot M-J (2005) Varietal and Interspecific Influence on Micronutrient Contents in Citrus from the Mediterranean Area. *J Agric Food Chem* 53:2140-2145
80. Nogata Y, Ohta H, Yoza K-I, Berhow M, Hasegawa S (1994) High-performance liquid chromatographic determination of naturally occurring flavonoids in Citrus with a photodiode-array detector. *J Chromatogr A* 667:59-66
81. Del Caro A, Piga A, Vacca V, Agabbio M (2004) Changes of flavonoids, vitamin C and antioxidant capacity in minimally processed citrus segments and juices during storage. *Food Chem* 84:99-105
82. Kuhnle GGC, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Joosen AMCP, Mulligan AA, Bingham SA (2009) Phytoestrogen content of fruits and vegetables commonly consumed in the UK based on LC-MS and 13C-labelled standards. *Food Chem* 116:542-554
83. Abdella A, El Baz AF, Mahrous EE, Abd El Maksoud AA, Ibrahim IA, Abdel-Monem AR, Yang S-T (2018) Response Surface Methodology for Optimization of Genistein Content in Soy Flour and its Effect on the Antioxidant Activity. *IJPR* 7:1026-1035



# Activity of flavonoids of natural origin on SARS-CoV-2 infections

Iwona Sergiel✉

Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, University of Zielona Góra

✉corresponding author: i.sergiel@wnb.uz.zgora.pl

Keywords: SARS-CoV-2, flavonoids, *in silico* research

## ABSTRACT

Coronaviruses cause diseases of the respiratory tract, gastrointestinal tract and central nervous system, which threaten human health and contribute to economic losses. Innovative production technologies make it possible to use bioactive compounds as antiviral agents. Most fruits, vegetables and plant products contain flavonoids. Numerous studies have demonstrated the health-promoting effect of this group of compounds resulting from their antioxidant potential. The activity of an antioxidant in the body is the result of many factors that modulate the reactivity and physicochemical properties, among which the chemical structure is the most important. Bioinformatics tools using molecular modeling often precede research using *in vitro* and *in vivo* methods. The aim of this review is to present the mechanism of antiviral action of flavonoids against SARS-CoV-2, responsible for COVID-19. Studies using virtual molecular docking models were collected to test the affinity of flavonoids for key proteins of the SARS-CoV-2 virus replication cycle. Among the flavonoids with antiviral activity, the most active were apigenin, luteolin, isorhamnetin, kaempferol, myricetin, quercetin, hesperetin, naringenin and genistein. Food products with a high content of these compounds are indicated.

