

基于分子对接技术筛选低聚壳聚糖作为 抗 COVID-19 潜在性药物

宋媛媛, 王倩, 刘俊成, 蒋革*

(大连大学 生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116622)

摘要: 目的 以 SARS-CoV-2 的 Spike 蛋白(S 蛋白), 血管紧张素转化酶-2(ACE2) 和 SARS-CoV-2 的 3CLpro 水解酶为靶标, 以壳聚糖为小分子, 利用分子对接筛选 S 蛋白、ACE2 阻断剂和 3CLpro 抑制剂, 且指导以低聚壳聚糖作为 SARS-CoV-2 潜在的阻断剂和抑制剂的药物的研发。方法 软件预测 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 晶体结构模型上的活性位点, 利用 Glide 分子对接技术虚拟筛选不同聚合度的壳聚糖, 通过结合打分值以及和靶蛋白受体的相互作用模式, 获得具有抗 SARS-CoV-2 潜在活性的低聚壳聚糖。结果 壳二糖, 壳三糖, 壳四糖和壳五糖的理论数据确定低聚壳聚糖(聚合度 ≤ 5)与 S 蛋白, ACE2 及 3CLpro 结合效果都较好, 可作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂。其与 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 主要氨基酸以氢键和盐桥作用结合, 聚合度 > 5 的壳聚糖与 S 蛋白, ACE2 及 3CLpro 没有结合。结论 聚合度在 2-5 的壳聚糖作为 S 蛋白与 ACE2 结合阻断剂和 3CLpro 抑制剂具有潜在的抗 COVID-19 作用, 揭示了 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 与不同低聚壳聚糖结合的结合位点和作用形式, 为后续以不同低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂的奠定坚实的理论基础。

关键词: 分子对接; SARS-CoV-2; 壳聚糖; 虚拟筛选

中图分类号: R 28

文献标志码: A

新型冠状病毒的大规模爆发, 已迅速传播到 72 个国家^[1]。国际病毒分类委员会(ICTV)宣布, 新型冠状病毒(2019-nCoV)的正式分类名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。2月11日, 世界卫生组织(WHO)宣布, 由这一病毒导致的疾病的正式名称为 COVID-19^[2]。该病毒经呼吸道、飞沫、密切接触等方式在人与人之间传播, 且潜伏期长、传染性强、症状比较隐匿、死亡率高, 对全人类生命健康造成极大威胁^[3-4]。面对突如其来的疫情, 国家卫健委发布新型冠状病毒肺炎诊疗方案第七版中提及抗病毒治疗可使用 α -干扰素, 洛匹那韦/利托那韦, 利巴韦林等药物^[5]。除此之外, 莲花清瘟胶囊和清肺排毒汤等中药也是目前抗 COVID-19 常用的治疗药物^[6-7]。COVID-19 感染是由病毒的 Spike 蛋白(S 蛋白)与血管紧张素转化酶-2(ACE2)结合触发, 经过细胞本身的内吞过程, 侵入细胞内释放遗

传物质 RNA, 在 3CLpro 的参与下遗传物质 RNA 成功复制, 产生新型冠状病毒^[8-9]。COVID-19 主要侵入肺泡上皮细胞, 导致呼吸道症状。中国科学院上海药物研究所与上海科技大学联合应急攻关团队还利用大肠杆菌 BL21 表达了 3CLpro 并获得了高分辨率晶体结构(PDB: 6LU7), 为抗 COVID-19 药物筛选提供了新的候选靶点^[10-11]。美国德克萨斯大学奥斯汀分校 Jason S. McLellan 团队解析了 COVID-19 的 S 蛋白晶体结构(PDB: 6VSB)并在《Science》发表研究论文^[12]。这给虚拟筛选、药物与蛋白作用及构效关系的研究提供了很好的信息。

分子对接是依据“锁和钥匙”原理, 从已知结构的受体和配体出发, 通过化学计量方法模拟、识别并预测受体-配体复合物结构的方法^[13]。目前, 基于分子对接方法的虚拟筛选已经成为针对特定靶蛋白药物研发的必备流程之一^[14-16]。比如首个靶向治疗药物格列卫^[17]和暨南大学药学

收稿日期: 2020-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21601025); 大连市科技创新基金资助项目(2021JJ13SN62)

作者简介: 宋媛媛(1996-), 女(汉族), 辽宁大连人, 硕士研究生, E-mail songyuanyuan13@126.com; *通信作者: 蒋革(1968-), 男(朝鲜族), 吉林龙井人, 副教授, 博士, 主要从事小分子药物基因药物运载体的研究, Tel. 18698723398, E-mail jiange1004@163.com。

院开发的 DDR1, DDR2 高选择性双重抑制剂均是利用分子对接等技术成功研发的药物^[18]。

壳聚糖广泛存在于海洋生物的甲壳中,是目前已知唯一的天然碱性阳离子聚合物,具有优异生物相容性、抗菌性、生物降解性和抗病毒等特点^[19]。它的功能性与其聚合度密切相关^[20],通过化学法和酶解法等可获得不同聚合度的壳聚糖,并广泛应用于医药、食品、化工等领域。壳聚糖具有很好的广谱抗病毒活性,对 SARS^[21]、H1N1^[23]等都有较好的抑制作用,但具体的作用机制尚不清楚。

综合上述,本文作者基于天然海洋生物多糖壳聚糖具有能抑制 SARS 病毒的活性作用,以 S

蛋白,ACE2 和 3CLpro 为靶标,利用分子对接从低聚壳聚糖中筛选 S 蛋白、ACE2 阻断剂及 3CLpro 抑制剂,且指导以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂的药物的研发,为防治 COVID-19 新药的研发提供思路与方法。

1 研究方法

1.1 靶标蛋白的确定

RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>) 中获得 S 蛋白,ACE2 和 3CLpro 蛋白的三维结构(图 1),S 蛋白 PDB 编号为 6VSB^[12],ACE2 PDB 编号为 1R42^[24-25],3CLpro PDB 编号为 6LU7^[11]。



Fig. 1 Structures of S protein (1), ACE2 (2) and 3CLpro (3)

图 1 S 蛋白(1),ACE2(2)和 3CLpro(3)的结构

1.2 靶标蛋白优化及活性位点的预测

利用 Maestro 11.2 “Protein Preparation Wizard”工具对靶标蛋白进行加氢,去水等结构优化,以“Sitmap”程序预测靶标蛋白潜在的活性位点。以“Receptor Grid Generation”程序确定预测的活性位点。

1.3 低聚壳聚糖的优化

利用软件 ChemDraw Ultra 8.0 以及 Chem

3D 17.1 构建低聚壳聚糖(聚合度 2-7)的 3D 结构,然后导入 Maestro 11.2 中,利用“Ligprep”工具以“OPLC_2005”力场进行结构优化及 3D 结构转化,将优化后的低聚壳聚糖保存为“mol2”文件格式用于后续分子对接。低聚壳聚糖结构如图 2 所示,从左至右依次为壳二糖、壳三糖、壳四糖和壳五糖。

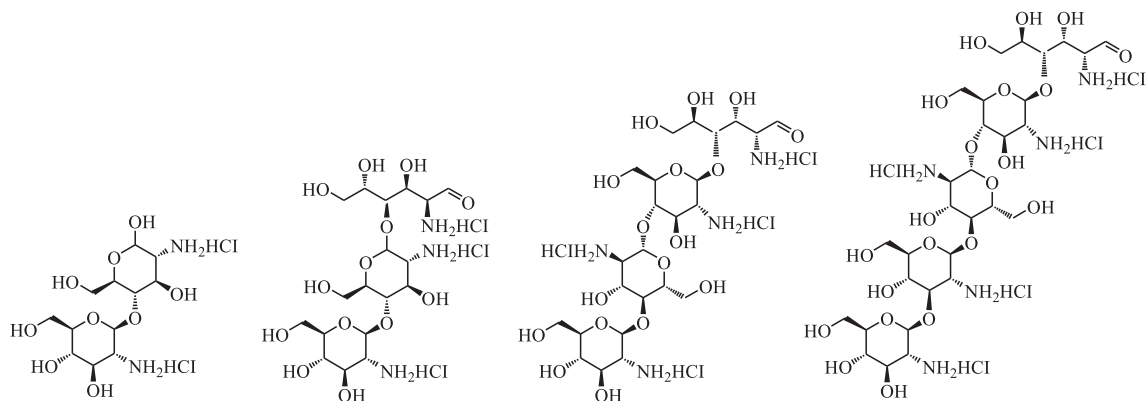


Fig. 2 Structure of Oligochitosan

图 2 低聚壳聚糖的结构

1.4 分子对接

通过“Ligand Docking”工具,将低聚壳聚糖

与靶蛋白的不同活性位点分别进行对接。

以“Glide-score”得分函数值评价低聚壳聚糖

与靶蛋白的相互作用,该函数综合考虑了氢键、疏水、范德华力等相互作用,其绝对值越大表明小分子与靶蛋白的对接复合物越稳定、匹配结合作用越好。通过低聚壳聚糖和靶蛋白对接以及原配体和靶蛋白对接分数的比较,并分析二者的相互作用。

2 结果与讨论

2.1 结果

通过 Sitmap 程序预测了 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 各有五个活性位点,选取低聚壳聚糖与三个靶蛋白五个活性位点打分值最优汇总表 1。

Table 1 Summary of Chitosan and S protein, ACE2 and 3CLpro Glide Score

表 1 壳聚糖与 S 蛋白, ACE2, 3CLpro 对接分数汇总

Chitosan	S pro	3CLpro	ACE2
Chitobiose	-10.145	-9.713	-11.937
Chitintriose	-11.700	-11.681	-13.667
Chitintetraose	-11.956	-9.836	-14.005
Chitinpentaose	-13.200	-12.400	-16.158
Chitinhexose	—	—	—
Chitoheptaose	—	—	—

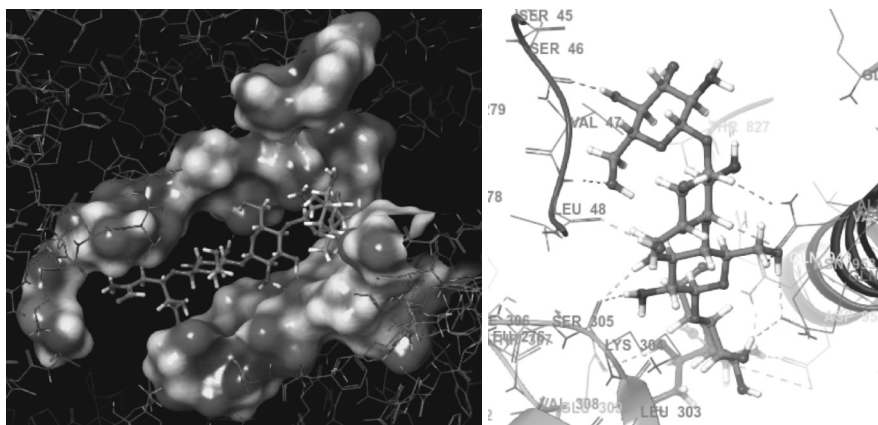


Fig. 3 Interaction of Chitinpentaose with S protein

图 3 壳五糖与 S 蛋白相互作用

壳五糖与 ACE2 相互作用如图 4 可见, Glide Score 为 -12.400, 壳五糖与 ACE2 氨基酸 ASN194, TYR202, GLU208 肽键形成氢键作用, 与 TYR196 羟基形成氢键作用, 与 ASP206, ASP509 羧基形成氢键作用。同时壳五糖与 LYS187 的氨基形成了盐桥, 与 TYR510 形成 Pi-cation 作用。理论数据表明壳五糖可作为 ACE2 潜在的阻断剂, 为后续以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂研究奠定坚实的理论基础。

壳五糖与 3CLpro 相互作用如图 5 可见, Glide Score 为 -16.158, 壳五糖与 3CLpro 氨基酸

由表 1 可见, 壳二糖, 壳三糖, 壳四糖, 壳五糖均与 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 有良好的相互作用, 聚合度与 Glide Score 成正相关。其中壳五糖 Glide Score 打分值最优。而壳六糖, 壳七糖可能由于聚合度大, 糖链长, 分子量较大无法与三个靶蛋白的任意一活性位点结合, 理论数据无法得知他们是否结合及其相互作用。

以 Glide Score 最优的壳五糖为例, 具体分析壳五糖与靶蛋白的相互作用如下。壳五糖与 S 蛋白相互作用如图 3 可见, 图左为活性位点形成的分子口袋, 图右为三维空间中二者的相互作用(下同), Glide Score 为 -13.200, 壳五糖羟基与 S 蛋白氨基酸 ASP950 和 GLU309 羧基形成氢键作用, 与 LEU48 和 SER46 肽键形成氢键作用, 与 ASN953 氨基和 GLN957 酰胺键形成氢键作用。壳五糖氨基与 LYS304 肽键形成氢键作用。同时壳五糖氨基还与 ASP950 形成盐桥, 理论数据表明壳五糖可作为 S 蛋白潜在的阻断剂, 为后续以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂研究奠定坚实的理论基础。

THR24, THR26, LEU141, HIS164, GLU166, GLU168 的肽键形成氢键作用, 与 THR25 的羟基形成氢键作用。理论数据表明壳五糖可作为 3CLpro 潜在的抑制剂, 为后续以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的抑制剂研究奠定坚实的理论基础。

表 2 显示了壳二糖、壳三糖、壳四糖、壳五糖与 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 的相互作用。由表 2 可见, 壳寡糖与 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 作用的可能关键氨基酸(相同作用方式出现频次高)。壳寡糖与 S 蛋白作用的关键氨基酸为氨基酸 GLU309, GLN957, ASN953; 与 ACE2 作用的关键

氨基酸 TYR202、ASP206、GLU208、ASP382、ASN394、GLU402、ASP509;与 3CLpro 作用的关键氨基酸 THR24、THR26、LEU141、HIS164、

GLU166。由此本文推测低聚壳聚糖(聚合度 ≤ 5)可作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂,这有待于进一步研究。

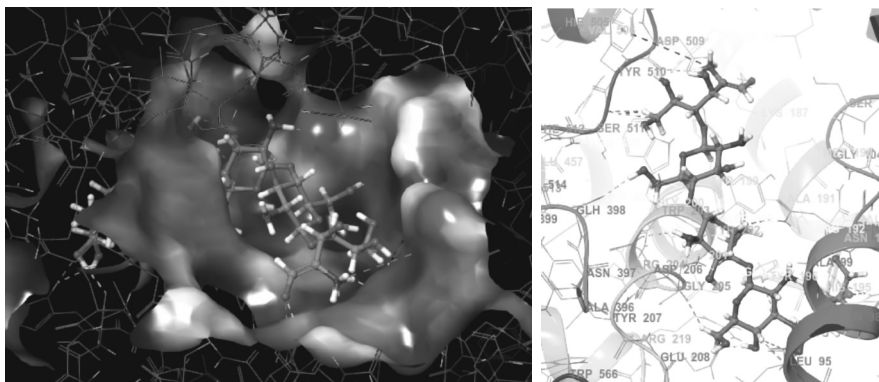


Fig. 4 Interaction of Chitinpentase with ACE2

图 4 壳五糖与 ACE2 相互作用

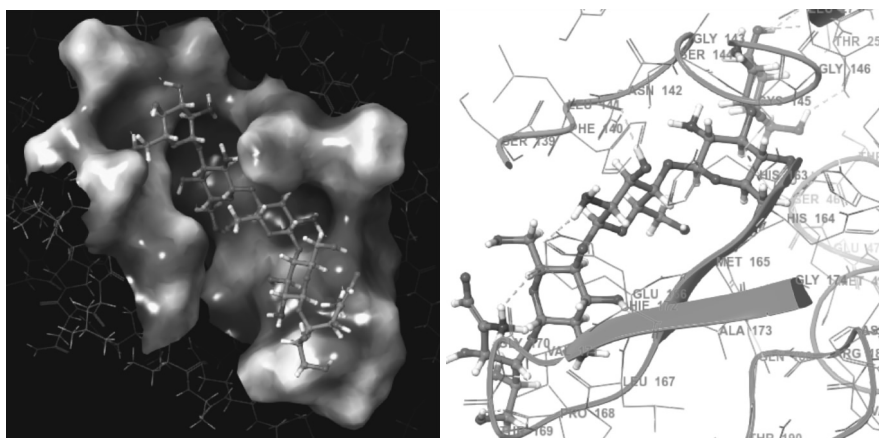


Fig. 5 Interaction of Chitinpentase with 3CLpro

图 5 壳五糖与 3CLpro 相互作用

2.2 讨论

S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 是 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 等多种冠状病毒入侵和感染人体宿主细胞的重要功能蛋白。冠状病毒的感染需要通过分布在表面的 S 蛋白中的 RBD 区域与宿主上的受体结合,吸附在被侵染的宿主细胞表面,然后入侵释放遗传物质 RNA,之后在水解酶 3CLpro 的参与下病毒会成功复制感染^[26-28]。本研究基于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 上 S 蛋白 RBD 结构域的高度同源性和 3CLpro 在多种冠状病毒中序列和结构的高度保守性,以 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 晶体结构为模型,利用计算机软件确定靶蛋白可能的活性位点,通过分子对接技术从低聚壳聚糖中筛选与靶蛋白活性位点有良好结合力的 S 蛋白与 ACE2 结合阻断剂和 3CLpro 抑制剂,进行多靶点抗 COVID-19 低聚壳聚糖筛选的初步探

索。理论数据确定低聚壳聚糖(聚合度 ≤ 5)与 COVID-19 S 蛋白, ACE2 及 3CLpro 作用较好。分子对接筛选得到 S 蛋白与 ACE2 结合阻断剂和 3CLpro 抑制剂均为壳二糖、壳三糖、壳四糖、壳五糖。S 蛋白, ACE2 及 3CLpro 形成的分子口袋与低聚壳聚糖以氢键和盐桥作用结合,同时揭示了 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 与不同低聚壳聚糖结合的结合位点和关键氨基酸,表明了聚合度在 2-5 的低聚壳聚糖作为 S 蛋白与 ACE2 结合阻断剂和 3CLpro 抑制剂具有潜在的抗 COVID-19 作用。

天然海洋生物多糖壳聚糖具有广谱抗病毒作用,尤其对 SARS 病毒有效,但具体的作用机制尚不清楚。本研究以 S 蛋白, ACE2 和 3CLpro 为靶标,利用分子对接技术从低聚壳聚糖中筛选 S 蛋白与 ACE2 结合阻断剂及 3CLpro 抑制剂。从分子模拟的效果来看,低聚壳聚糖可能针对 COV-

Table 2 Interaction of different chitosan with target proteins

表2 不同壳聚糖与靶蛋白的相互作用

Chitosan	S			ACE2			3CLpro	
	H-bond	Hydro-phobic	Salt bridge	H-bond	Pi-cation	Salt bridge	H-bond	Salt bridge
Chitobiose	MET731, LYS733, LEU861, ASP867, PRO1057	MET731, LEU861, PRO862, PRO863	ASP867	PRO346, ALA348, GLU375, HIS378, ASP382, ASN394, GLU402	—	GLU375, ASP382, GLU402	PRO108, GLN110, GLU240, ASP245	GLU240, ASP245
Chitinriose	PRO39, LYS41, GLN52, ASP198, LYS202, ASP228	—	ASP53, ASP198	ASP350, ASP382, PHE390, ARG393, ASN394, GLU402	—	ASP382	PHE140, LEU141, ASN142, GLY143, GLU166	GLU166
Chitintetraose	GLU309, GLN853, ASN953, GLN957	LEU828	GLU309	GLN98, GLN102, TYR202, GLY205, ASP206, GLU208, ASP509, SER511, LYS562	—	—	THR24, THR26, THR45, SER144, HIS164, GLU166	—
Chitinpentaose	SER46, LEU48, LYS304, GLU309, ASP950, ASN953, GLN957	—	ASP950	ASN194, TYR196, TYR202, ASP206, GLU208, ASP509	TYR510	LYS197	THR24, THR25, THR26, LEU141, HIS164, GLU166, PRO168	—

ID19 入侵和感染宿主细胞过程中所需的关键功能蛋白发挥潜在的阻断和抑制作用,指导以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂的药物的研发,为后续以低聚壳聚糖作为 COVID-19 潜在的阻断剂和抑制剂的研究奠定坚实的理论基础。同时为研发预防与治疗 COVID-19 病毒感染的药物提供了策略。

参考文献:

[1] HENG L, SHANG M L, XIAO H Y, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives[J]. International Journal of Antimi-

icrobial Agents, 2020, 55(5).

[2] WU C R, LIU Y, YANG Y Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(5): 766 - 788.

[3] ZHU N, PH D, ZHANG D, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382 : 727 - 733.

[4] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579 : 270 - 273.

[5] General Office of National Health Commission. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia

- (trialversion7 [J]. *China Medicine (中国医药)*, 2020, 15(6):801-805.
- [6] HU K, GUAN W J, BI Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019; A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine (in press)*, 2020. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2020. 153242.
- [7] YAN H Y, ZOU Y, ZOU C C. Mechanism of Qingfei Paidu decoction for treatment of COVID-19; analysis based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Journal of Southern Medical University (南方医科大学学报)*, 2020, 40(5):616-623.
- [8] MARKUS H, HANNAH K W, NADINE K, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells [J]. *Bio Reiv (in press)*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
- [9] ZHENG Y, MA Y, ZHANG J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17:259260.
- [10] JIN Z M, DU X Y, XU Y C, et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors [J]. *Bio Reiv (in press)*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.964882>.
- [11] SHEN L L, LI Y, ZHOU M, et al. Screening of anti-2019-nCoV small molecular compounds from traditional Chinese medicine based on molecular docking [J]. *Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志)*, 2020, 29(7):773-781.
- [12] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483):12601263.
- [13] CHEN S Y, CHENG S Q, MA S T. Simulation and Prediction of Material Foundation of *Coptis chinensis* Franch. for Clearing Away Heat and Toxic Material Based on Molecular Docking Technology [J]. *Animal Husbandry and Feed Science (畜牧与饲料科学)*, 2015, 36(8):19-21.
- [14] KITCHEN D B, DECORNEZ, HELENE, et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, 3(11):935-949.
- [15] CHENG T, LI Q, ZHOU Z, et al. Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: a Problem-Centric Review [J]. *The AAPS Journal*, 2012, 14(1):133-141.
- [16] WANG J, YANG Y S, WANG G, et al. A computational study on the anticancer mechanism of ganoderic acids [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报)*, 2012, 29(11):887-892.
- [17] AN M B. Gleevec (imatinib mesylate)-a landmark discovery [J]. *Pharmaceutical and Clinical Research (药学与临床研究)*, 2010, 18(2):101-103.
- [18] ZHEN W, ZHANG Y L, DANIEL M, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-(Imidazo [1,2-a] pyrazin-3-ylethynyl)-4-isopropyl-N-(3-((4-methylpiperazin-1-yl) methyl)-5-(trifluoromethyl) phenyl) benzamide as a Dual Inhibitor of Discoidin Domain Receptors 1 and 2 [J]. *American Chemical Society*, 2018, 61(17):7977-7990.
- [19] LIU J L, LAN W Q, LIU D Y, et al. Research progress of chitosan in aquatic products preservation [J]. *Food & Machinery (食品与机械)*, 2019, 35(3):231-236.
- [20] CHEN X E, FANG X B, XIA W S. Preparation of Chitooligosaccharides by Enzyme Hydrolysis [J]. *Journal of Functional Polymers (功能高分子学报)*, 2007(2):204-208.
- [21] ZHU Y H, FU M, CAO F L, et al. Application of chitin, chitosan and their derivatives in preparation of antiviral agents; China, 03128740. 9 (甲壳素和壳聚糖及其衍生物在制备抗病毒剂中的应用) [P]. *Tianjin, CN1548056[20041124]*.
- [22] HE X F. Preparation of Chitosan Derivatives and Study on Its Activity against Newcastle Disease Virus (壳聚糖衍生物的制备及抗新城疫病毒活性研究) [D]. *Graduate School of Chinese Academy of Sciences (Institute of Oceanography)*, 2015.
- [23] ZHENG M, QU D, WANG H, et al. Intranasal Administration of Chitosan Against Influenza A (H7N9) Virus Infection in a Mouse Model [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6, 28729.
- [24] WU H, WANG J Q, YANG Y W, et al. Based on network pharmacology and molecular docking technology to explore the mechanism of "Qingfei Paidu Decoction" against new coronavirus pneumonia [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica (药学学报)*, 2020, 55(3):374-383.
- [25] TOWLER P, STAKER B, PRASAD S G, et al. ACE2 X-Ray Structures Reveal a Large Hinge-bending Motion Important for Inhibitor Binding and Catalysis [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(17):

17996 – 18007.

- [26] YUAN Y, CAO D F, ZHANG Y F, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15092.

- [27] YAN R H, ZHANG Y Y, LI Y N, et al. Structural ba-

sis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367 (6485): 1444 – 1448.

- [28] MERCER J, SCHELHAAS M, HELENIUS A. Virus Entry by Endocytosis [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2010, 79(1): 803 – 833.

Screening of chitosan oligosaccharides as potential anti-COVID-19 drugs based on molecular docking technology

SONG Yuanyuan, WANG Qian, LIU Juncheng, JIANG Ge*

(*School of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China*)

Abstract: **Objective** To target Spike protein (S pro) of COVID-19, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and 3CLpro hydrolase of SARS-CoV-2 as targets, and use chitosan as a small molecule to screen S pro, ACE2 blockers and 3CLpro inhibitors by molecular docking, and guide the development of drugs that use oligochitosan as a potential blocker and inhibitor of SARS-CoV-2. **Methods** The software predicts the active sites on the crystal structure models of S pro, ACE2 and 3CLpro, and uses Glide molecular docking technology to virtually screen chitosan with different degrees of polymerization. By combining the score and the interaction mode with the target protein receptor, we obtain anti-SARS-CoV-2 potential active oligomeric chitosan. **Results** The theoretical data of chitosan, chitosan, chitotetraose and Chitinpentaose confirmed that the combination of oligomeric chitosan (degree of polymerization ≤ 5) with S pro, ACE2 and 3CLpro is good, and can be used as potential blockers of SARS-CoV-2 and inhibitors. It is combined with the main amino acids of S pro, ACE2 and 3CLpro through hydrogen bonding and salt bridge interaction, while chitosan with a degree of polymerization > 5 is not bound to S pro, ACE2 and 3CLpro. **Conclusion** Chitosan with a degree of polymerization of 2-5 has potential anti-SARS-CoV-2 effect as an Spro-ACE2 binding blocker and 3CLpro inhibitor, revealing the binding of S pro, ACE2 and 3 CLpro to different oligomeric chitosan, and laying a solid theoretical foundation for the subsequent research studies on different oligomeric chitosan as potential blockers and inhibitors of SARS-CoV-2.

Key words: molecular docking; SARS-CoV-2; chitosan; virtual screening