

КАРКАСНЫЕ СТРУКТУРЫ – ИНГИБИТОРЫ ИОННОГО КАНАЛА P7 ФЛАВИВИРУСОВ

Климочкин Ю.Н.^а, Ширяев В.А.^а, Леонова М.В.^а, Палюлин В.А.^б, Радченко Е.В.^б, Бормотов Н.И.^в,
Серова О.А.^в, Шишкина Л.Н.^в

^а*Самарский государственный технический университет,
443100, Самара, ул. Молодогвардейская 244,
e-mail: orgchem@samgtu.ru*

^б*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/3*

^в*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,
630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область*

Каркасные фрагменты являются одними из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных веществ, в том числе известных противовирусных препаратов. Одним из наиболее опасных вирусов является вирус гепатита С. В настоящее время имеются препараты для борьбы с этим вирусом, их мишенями являются протеаза NS3/4A, активатор репликации NS5A и полимеразы NS5B, однако их успешное применение осложнено по причине высокой изменчивости вируса и развивающейся резистентности. Существует еще одна потенциальная мишень – выполняющий функцию ионного канала вирусный протеин р7. Для поиска потенциальных ингибиторов репродукции вируса гепатита С были выбраны первичные структуры белка р7 наиболее распространенных генотипов: Gt1a, Gt1b, Gt2a и Gt2b (UniProt: P26664, P26663, P26660, P26661, соответственно). Трехмерные структуры ионных каналов были получены при помощи молекулярной динамики. Молекулярный докинг более 800 структур позволил выявить соединения, потенциально активные в отношении вируса гепатита С и вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV). На основании полученных результатов был синтезирован ряд производных адамантана и гомоадамантана. Испытания антивирусной активности проводились в ГНЦ ВБ «Вектор». Многие из синтезированных соединений показали выраженную противовирусную активность *in vitro* в отношении вируса диареи крупного рогатого скота как суррогатной модели вируса гепатита С, одно из соединений показало высокую активность и может быть использовано как лидер для дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект 18-33-00994 мол_а.