

Противовирусная активность 6-замещенных пуриновых нуклеозидов**Научный руководитель – Дреничев Михаил Сергеевич***Зенченко А.А.¹, Ословский В.Е.²*

1 - Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: kolomatchenkoa@yandex.ru*; 2 - Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: vladimiroslovsky@gmail.com*

Природные нуклеозиды и их аналоги являются перспективной базой для разработки новых лекарственных соединений. Среди большого многообразия модифицированных нуклеозидов, одной из наиболее перспективных групп биологически активных соединений являются 6-замещенные пуриновые нуклеозиды, в частности N^6 -замещенные производные аденозина, которые демонстрируют широкий спектр биологической активности, такой как противоопухолевая, антимикробная, противовирусная, и другие виды активности [1].

Ранее мы показали, что природные цитокининовые нуклеозиды N^6 -бензиладенозин и N^6 -изопентениладенозин обладают высокой активностью в отношении энтеровируса человека EVA71, но оказались цитотоксичным [2,3]. EVA71 является основным возбудителем острого энтеровирусного везикулярного стоматита и является одним из наиболее опасных патогенов среди рода энтеровирусов [4].

С целью увеличения индекса селективности была проведена оптимизация структуры данных природных нуклеозидов путём введения различных гидрофобных заместителей в 6 положение пуринового фрагмента, а также введения функциональных заместителей и атомов галогенов в различные положения ароматического фрагмента. В итоге было синтезировано более 50 новых 6-замещенных производных аденозина, содержащие гидрофобные заместители. Полученные соединения были протестированы на противовирусную активность в отношении ряда эпидемиологически значимых РНК-содержащих энтеровирусов человека: EVA71, вирусы Коксаки CVB1, CVA16, эховирус ECHO13, ECHO30, вирус полиомелита PV1. В результате большой ряд соединений демонстрировали высокую ингибиторную активность на всей панели вирусов в микромолярных концентрациях ($EC_{50} = 1.0-10.0$ мкМ) и не обладали выраженной цитотоксичностью. Ряд аналогов N^6 -бензиладенозина подавляли репродукцию EVA71 и CVA16 в субмикромолярных концентрациях ($EC_{50} = 0.07-1.0$ мкМ). Полученные результаты являются перспективными для создания новых прототипов лекарственных средств, направленных на лечение опасных для человека энтеровирусных инфекций.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1657.2021.1.4.

Источники и литература

- 1) Drenichev M.S., Oslovsky V.E., Mikhailov S.N. Cytokinin Nucleosides - Natural Compounds with a Unique Spectrum of Biological Activities // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16. P. 2562-2576.
- 2) Drenichev M. S., et al. Modification of the length and structure of the linker of N^6 -benzyladenosine modulates its selective antiviral activity against enterovirus 71 // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 111. P. 84-94.
- 3) Tararov V.I., et al. Chemical modification of the plant isoprenoid cytokinin N^6 -isopentenyladenosine yields a selective inhibitor of human enterovirus 71 replication // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 90. P. 406-413.

- 4) Yi E. J., et al. Enterovirus 71 infection and vaccines. Clin. Exp. Vaccine Res. 2017. Vol. 6(1). P. 4