Наименование НИОКТР: Рациональный дизайн низкомолекулярных ингибиторов вирусных протеаз

Регистрационный номер - 124051400049-4

Шифр научной темы - FFEU-2024-0061

Руководитель: Осипова Зинаида Михайловна, кандидат химических наук

Период реализации: 2024-2026 гг.

Ключевые слова: рациональный дизайн, антиретровирусные ингибиторы, цистеиновые протеазы, ВИЧ, ингибиторы протеаз, сериновые протеазы, противовирусные препараты

Аннотация - Вирусные протеазы, кодируемые генетическим материалом вирусных патогенов, являются ферментами, которые катализируют расщепление специфических пептидных связей в предшественниках вирусных полипротеинов или в клеточных белках (Steinkühler 2008). Наряду с ферментами репликации вирусные протеазы являются одним из важных элементов жизненного цикла вируса, поскольку протеолитические события необходимы для завершения вирусного инфекционного цикла. Все известные вирусы, включая альфавирусы, флавивирусы, вирус гепатита С, вирусы герпеса, ВИЧ-1 и пикорнавирусы, содержат протеазы, которые играют решающую роль в распространении вируса и в работе иммунной системы (Sharma и Gupta 2017). Ингибирование протеаз низкомолекулярными препараты препятствует расщеплению полипротеина на функциональные белки и приводит к блокированию этого важного этапа репродукции вируса, останавливает развитие вирусной инфекции и оказывает положительный эффект на терапию заболевания. Яркими примерами терапевтических средств на основе ингибиторов протеаз (ИП) вирусов являются антиретровирусные ингибиторы протеазы ВИЧ-1 (семейство препаратов «–навир») и ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С (семейство препаратов «-превир»). Также изучается возможность применения ингибиторов ВИЧ-1 протеаз для разработки противопротозойных препаратов (против малярии и желудочно-кишечных протозойных инфекций) (Sreedharan и Rao 2023; McKerrow и др. 2008). Менее изучены ИП респираторно-синцитиального вируса RSV (Battles и др. 2016; Van der Gucht и др. 2017), вируса Эбола (Pleško и др. 2016), вируса кори (Watanabe и др. 1995) и др.

Одним из факторов возникающей резистентности к препаратам ИП является высокий уровень мутагенеза ВИЧ-протеазы и протеазы гепатита С, приводящий к изменению строения сайтов связывания ингибитора. При непрерывной терапии ИП в протеазе возникают дополнительные (вторичные) мутации, являющиеся причиной повышенной резистентности (van Maarseveen и Boucher 2006). В связи с этим разработка новых поколений препаратов на основе ИП является актуальной задачей.

За 2020-2022 гг. пандемия COVID-19 показала необходимость разработки широко спектра лекарственных средств для профилактики и лечения этого острого респираторного заболевания, вызываемого вирусом SARS-CoV-2: вакцины разных типов, моноклональные антитела, ингибиторы структурных и неструктурных белков вируса, в том числе блокирующих действие основной протеазы коронавируса CLpro (Li и др. 2023). Высокую эффективность показали низкомолекулярные ингибиторы CLpro (семейство препаратов «-трелвир»).

Развитие современных био- и хемоинформатических методов и методов машинного обучения в комплексе с физико-химическими исследованиями позволяет провести анализ активного центра фермента, определить консервативные остатки влияющие на его активность, а также точки

возможных мутаций, и провести рациональный дизайн ингибитора (Naderi и др. 2019; Kitamura и др. 2022; Xia и др. 2021). Последующий химический синтез и проведение биохимических исследований дает возможность определить эффективность антивирусного препарата. Применение современных методов рационального дизайна в мультидисциплинарном подходе позволяет развивать эффективные пайплайны по разработке новых эффективных противовирусных препаратов.

Общая задача проекта состоит в разработке и апробации активности новых ИП против распространенных вирусных протеаз с целью дальнейшего создания отечественных эффективных лекарственных кандидатов. Решение поставленной задачи будет разбито на этапы.