

## Поиск новых противовирусных агентов с использованием псевдовирусной системы

Научный руководитель – Щербаков Екатерина Дмитрий

*Мордвинова Екатерина Денисовна*

*Студент (магистр)*

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,  
Новосибирск, Россия

*E-mail: mordvinova97@mail.ru*

Разработка новых терапевтических препаратов является одной из главных задач медицинской химии, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Работа с особо опасными вирусами возможна лишь в лабораториях с высоким уровнем биобезопасности и специально обученного персонала. Использование псевдовирусных систем позволяет значительно снизить опасность и удешевить поиск ингибиторов. Кроме того псевдовирусные системы позволяют изучать механизмы действия ингибиторов на отдельные мишени вируса.

Целью данной работы является получение псевдовирусных частиц коронавируса SARS-CoV-2, а также поиск новых ингибиторов поверхностного гликопротеина коронавируса и филовирусов.

В ходе исследования методами генной инженерии были сконструированы 3 варианта плазмиды, содержащих варианты поверхностного белка S коронавируса: pH-S (полноразмерный ген белка S), ph-S-delta 18 (ген белка S с делецией 18 пар нуклеотидов), ph-lid-S-delta 18 (ген белка S с делецией 18 пар нуклеотидов и заменной лидерной последовательностью). Были получены псевдовирусные частицы коронавируса на основе дефектного вируса везикулярного стоматита и лентивирусной системы в ходе трансфекции набором Lipofectamine 3000 в клетки-продуценты (HEK293T). Функциональная активность полученных частиц была исследована на разных клеточных линиях (Caco-2, Huh7, HEK293, VeroE6), наибольшее значение люминесценции наблюдалось на клетках HEK293T, 150 тысяч относительных люминесцентных единиц.

Проведен скрининг 30 новых соединений (производные камфоры и изоборнеола), синтезированных в лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН. Определена токсичность ( $CC_{50}$ ) в отношении клеток HEK293T и способность ингибировать проникновение ( $IC_{50}$ ) псевдовирусов коронавируса и филовирусов (Эбола, Марбург). Сложноэфирные производные (-)-изоборнеола показали SI в диапазоне от 7 до 17 в ингибировании поверхностного белка S коронавируса, а гетероциклические производные камфоры значение SI достигали 45. В отношении гликопротеина филовирусов были протестированы производные камфоросульфокислоты, камфорной и кетопиновой кислоты. Данные соединения показали выраженную эффективность в ингибировании поверхностного белка филовирусов (SI=8-155).