

Félszintetikus, fluor tartalmú glikopeptid antibiotikum-származékok veszélyes vírusok ellen

Semisynthetic fluorine containing glycopeptide antibiotic derivatives against dangerous viruses

BERECZKI Ilona^{1,4}, KOPASZ Zoltán^{2,4}, TÓTH Gergely¹, SIPOS-SZABÓ Levente³, BAJUSZ Dávid³, HERCZEGH Pál¹, BORBÁS Anikó^{1,4}, KUCZMOG Anett^{2,4}

¹ Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1, 4032, Magyarország

² Természettudományi Kar, Biológiai Intézet, Pécsi Tudományegyetem, 7624 Pécs, Ifjúság útja 6.

³ Gyógyszerészi Kémiai Kutatócsoport és Gyógyszerinnovációs Központ, HUN-REN

Természettudományi Kutatóközpont, Magyar tudósok krt. 2, 1117 Budapest, Magyarország

⁴ Nemzeti Virologiai Laboratórium, Szentágotthai Kutatóközpont, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Ifjúság útja 20, 7624, Magyarország

ABSTRACT

Besides developing vaccines to prevent serious viral diseases, antiviral drug development should also be a high priority to save lives. Testing potentially antiviral compounds is essential for the development of new medicines and is particularly relevant for viruses for which no specific drugs are available. Glycopeptide antibiotics (GPAs) are used to treat Gram-positive bacterial infections and have also been shown to have antiviral activity against different viruses including Ebola virus, MERS-CoV and SARS-CoV. In addition, it was demonstrated that synthetically modified lipophilic derivatives of GPAs, obtained by deglycosylating glycopeptides and attaching hydrophobic groups to the resulting aglycones or pseudoaglycones, show a much more pronounced and much broader antiviral effect than natural antibiotics.

In this study a series of hydrophobic glycopeptide antibiotic aglycone derivatives were prepared by attaching fluorine containing groups to the N-terminal amino acid unit of the heptapeptide skeletons of GPAs. We studied the impact of the peptide backbone, the size of the fluorinated group and the linker region between the glycopeptide backbone and the fluorinated region on the antiviral effect. We examined the antiviral activity of the derivatives against various viruses and most of the compounds showed broad antiviral effect. We also tried to determine the mechanism of action.

Keywords: Chikungunya virus, O'nyong'nyong virus, SARS-CoV 2, Glycopeptide antibiotics, Broad-spectrum antiviral, Fusion inhibitor

ÖSSZEFOGLALÓ

A súlyos vírusos betegségek megelőzésére szolgáló vakcinák fejlesztése mellett az antivirális gyógyszerek fejlesztése is kiemelt fontosságú feladat az életek megmentése érdekében. A potenciálisan antivirális hatóanyagok tesztelése elengedhetetlen az új gyógyszerek fejlesztéséhez, és különösen fontos azoknál a vírusoknál, amelyek ellen még nincs specifikus gyógyszer. A glikopeptid antibiotikumokat (GPA-k) Gram-pozitív bakteriális fertőzések kezelésére használják, és kimutatták, hogy antivirális hatással rendelkeznek különböző vírusok, többek között az Ebola-vírus, a MERS-CoV és a SARS-CoV ellen is. Ezenkívül kimutatták, hogy a GPA-k szintetikusán módosított lipofil származékai, amelyeket a glikopeptidok deglikozálásával és a kapott aglikonokhoz vagy pszeudoaglikonokhoz hidrofób csoportok hozzáadásával nyernek, sokkal kifejezettebb és szélesebb körű antivirális hatást mutatnak, mint a természetes antibiotikumok.

Munkánk során egy sor hidrofób glikopeptid antibiotikum aglikon-származékot állítottunk elő úgy, hogy fluor tartalmú csoportokat kapcsoltunk a GPA-k heptapeptid vázának N-terminális aminosav egységéhez. Vizsgáltuk az antibiotikum alapváz, a fluorozott csoport mérete és a glikopeptid alapváz és

a fluorozott régió közötti kapcsoló régió hatását az antivirális hatásra. Megvizsgáltuk a származékok antivirális aktivitását különböző vírusokkal szemben, és a legtöbb vegyület széles spektrumú antivirális hatást mutatott. Megpróbáltuk meghatározni a hatásmechanizmust is.

Kulcsszavak: Chikungunya vírus, O'nyong'nyong vírus, SARS-CoV 2, glikopeptid antibiotikumok, széles spektrumú antivirális szerek, fúziós inhibitorok.

Köszönetnyilvánítás

A TKP2021-EGA-18 számú projekt a Magyar Kulturális és Innovációs Minisztérium támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból, a TKP2021-EGA finanszírozási program keretében valósult meg. A munkát a Magyar Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta, támogatási szám: FK146063 D.B., FK 142315 I.B., valamint az RRF-2.3.1-21-2022-00010 „Nemzeti Virologiai Laboratórium” és az RRF-2.3.1-21-2022-00015 „Pharmalab” támogatásával. A kutatást az ÚNKP-23-3-I új nemzeti kiválósági program is támogatta, amely a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapjából, valamint a Kutatási Alap Pályázati Programjából finanszírozott. A kutatást támogatta az ÚNKP-23-3-I új nemzeti kiválósági program is, amelyet a kulturális és innovációs minisztérium indított a nemzeti kutatási, fejlesztési és innovációs alapból, valamint a Pécsi Tudományegyetem Kutatási Alap pályázati programja (009_2023_PTE_RK/15).