

Ткаченко А. О., Волчек Н. Ю.

3-ФТОР-D-АЛАНИН КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ БОРЬБЫ С КАРИЕСОГЕННЫМИ БАКТЕРИЯМИ ПОЛОСТИ РТА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Волынец Б. А.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Кариес зубов является самым распространенным заболеванием человека. По данным разных авторов до 85-95% людей нуждается в лечении этой патологии. Кариес представляет собой медленно текущий патологический процесс, проявляющийся деминерализацией и прогрессирующим разрушением твёрдых тканей зуба. Это заболевание является полиэтиологическим. При этом большое значение в его возникновении имеет жизнедеятельность бактерий *Streptococcus mutans*. Данные бактерии, используя углеводы нашей пищи (в частности сахарозу), продуцируют дегидративные полисахариды, которые обеспечивают им тропизм к эмали зуба, а также продуцируют органические кислоты, снижающие pH ротовой жидкости. При низком значении pH происходит окисление зубной эмали, деминерализация и деструкция зуба, т.е. развитие кариеса.

Известно, что D-аланин является незаменимой для кариесогенных бактерий аминокислотой, так как играет ключевую роль в синтезе пептидогликана их клеточной стенки. Аланин-рацемезаза является уникальным ферментом этих бактерий, который превращает имеющийся в избытке во внешней среде L-аланин в D-аланин. Следовательно, этот фермент может служить возможной мишенью для воздействия противокариозных препаратов. Таким потенциальным ингибитором аланин-рацемезазы может быть биологически активное, фторированное производное D-аланина, у которого один из протонов водорода метильной группы замещён на атом фтора – 3-фтор-D-аланин.

Цель: определить способность 3-фтор-D-аланина ингибировать процесс превращения L-аланина в D-аланин ферментом аланин-рацемезазой, продуцируемой кариесогенными бактериями полости рта.

Материалы и методы. В исследовании использован интернет-ресурс DockingServer, предназначенный для предсказания аффинности и активности изучаемых соединений при их взаимодействии. 3D-структуры аланин-рацемезазы и L-аланина были взяты из PDB (Protein Data Bank). 3D-структура 3-фтор-D-аланина была получена из интернет-ресурса Pubchem.

Результаты и обсуждение. Изучение методом компьютерного моделирования стыковки двух взаимодействующих молекул при образовании устойчивого комплекса позволило после вычисления термодинамических попарных энергий определить следующие показатели: $\Delta G = -24,39$ кДж/моль и $K_i = 53,2$ для L-аланина, $\Delta G = -25,35$ кДж/моль и $K_i = 35,91$ для 3-фтор-D-аланина (ΔG характеризует отношение между энтальпийными и энтропийными компонентами в ходе химической реакции, K_i – количество лиганда, необходимого для связывания половины исходного количества субстрата (фермента)). На основании анализа результатов исследования установлено, что аланин-рацемезаза преимущественно вступает в реакцию с 3-фтор-D-аланином, а не с L-аланином. Таким образом, мы пришли к заключению, что 3-фтор-D-аланин примерно в 1,5 раза ($P < 0,05$) активнее образует комплекс с аланин-рацемезазой, продуцируемой кариесогенной микрофлорой, чем L-аланин. Следовательно, бактерии перестанут получать D-аланин в необходимом количестве. Дефицит D-аланина неизбежно приведёт к появлению перфораций в клеточной стенке и лизису бактериальных клеток.

Выводы. 3-фтор-D-аланин является перспективным соединением для дальнейшего углубленного изучения в качестве эффективного ингибитора аланин-рацемезазы кариесогенных бактерий и потенциального противокариозного лекарственного средства.