

*М. И. Борова*

**ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА—БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ *IN SILICO* АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ  
ИЗОНИПЕКТОНИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ УГЛЕВОДОВ**

*Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич*

*Кафедра биоорганической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*M. I. Borova*

***IN SILICO* SAR STUDY OF ACYCLIC CARBOHYDRATE-BASED ANALOGUES  
OF ISONIPECOTIC ACID DERIVATIVES**

*Tutor PhD in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich*

*Department of Bioorganic chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Проведен дизайн и изучена *in silico* зависимость биологическая активность-строение ациклических аналогов производных изонипекотиновых кислот на основе моноз.

**Ключевые слова:** аналоги изонипекотиновой кислоты; докинг; зависимость строение-активность; моносахариды.

**Abstract.** Molecular design of acyclic isonipecotic acid derivatives based on monosaccharides and correlation between their structure and biological activity *in silico* has been studied.

**Keywords:** acyclic derivatives of isonipecotinic acid; carbohydrates; molecular doking; SAR.

**Актуальность.** В связи с резистентностью *Mycobacterium tuberculosis* к традиционным лекарственным средствам (ЛС) поиск новых противотуберкулёзных ЛС среди представителей других классов соединений с отличными от традиционных ЛС механизмами противомикробного действия может повысить выживаемость и качество жизни пациентов больных туберкулёзом [1], и следовательно, является актуальным и практическим значимым. Ранее *in vitro* и *in silico* было показано, что производные гидроксиизонипекотиновых кислот с транс-диаксиальным расположением гидроксильных групп проявляют выраженную биологическую активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* [2]. Мы провели молекулярный дизайн и докинг лигандов на основе моносахаридов, строение и стереохимия которых обеспечивает подобное производным изонипекотиновых кислот связывание с рецептором.

**Цель:** дизайн и молекулярный докинг ациклических аналогов производных изонипекотиновой кислоты на основе пентоз и гексоз.

**Задачи:**

1. Провести молекулярный дизайн ациклических производных моносахаридов, способных образовывать конформации, изостеричные биологически активным производным изонипекотиновых кислот.

2. Определить влияние структуры и стереохимии функциональных групп на связывание с белком-рецептором.

3. Выявить лидеры среди всех структур, которые можно использовать для синтеза веществ, которые потенциально могут использоваться в качестве лекарственных средств для лечения туберкулеза.

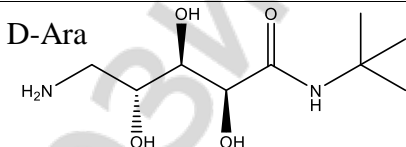
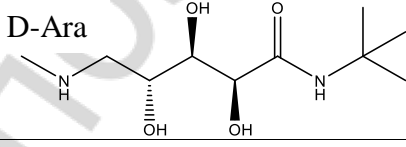
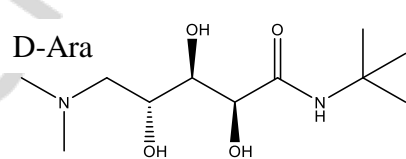
**Материал и методы.** Дизайн структур выполнен с помощью химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. В качестве белка-рецептора был выбран 2WGF-TRANSFERASE. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver [3] с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0, количество пробегов - 255.

**Результаты и их обсуждение.** Ранее было установлено, что биологически активный фармакофор производных изонипекотиновых кислот содержит трет.-бутиламидную и вицинальные транс-диаксиальные гидроксильные группы. Нами был проведен дизайн ациклических структур на основе модифицированных моносахаридов. В основу были положены производные пентоз и гексоз, с терминальными амидной и амино группами.

В рамках изучения *in silico* зависимости строения (структура и стереохимия) – биологическая активность мы установили влияние природы аминогрупп, конфигурации гидроксильных групп у стереогенных центров, D-, L- конфигурации моносахаридов, длины углеводородного скелета и природы концевой амидной и трет-бутиламидной групп на эффективность связывания с рецептором.

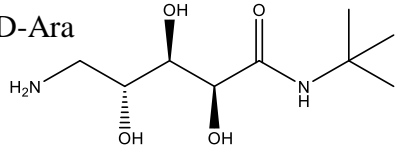
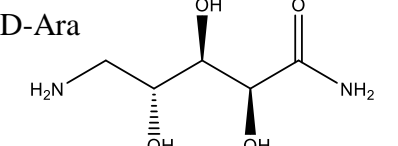
При исследовании влияния типа аминогруппы были выбраны структуры с D-арабино-конфигурацией гидроксильных групп, трет-бутиламидной группой и первичной, вторичной и третичной терминальной аминогруппой (таблица 1). Было установлено, что наиболее эффективно связывается лиганд с первичной аминогруппой (свободная энергия связывания -7.98 ккал/моль).

**Табл. 1.** Зависимость структура-активность веществ с первичной, вторичной и третичной аминогруппой *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		-7.98 ккал/моль	1.41 uM
II		-7.74 ккал/моль	2.11 uM
III		-7.10 ккал/моль	6.22 uM

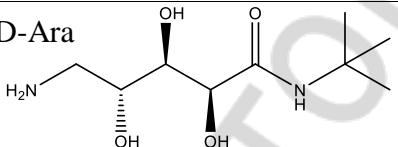
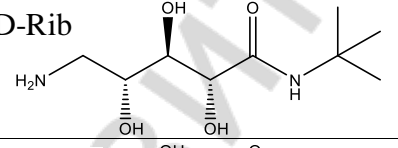
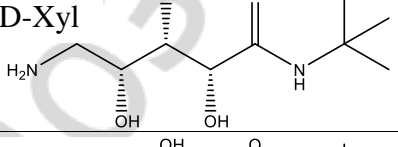
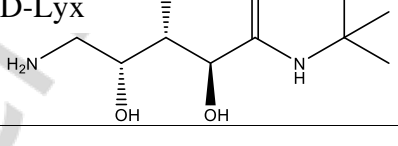
При исследовании влияния типа амидной группы в качестве лигандов была выбрана структура с D-арабино конфигурацией гидроксильных групп и первичной аминогруппой (таблица 2). Было показано, что большую энергию связывания показала структура с терминальной трет-бутиламидной группой (-7.98 ккал/моль).

**Табл. 2.** Зависимость структура-активность веществ с трет-бутиламидной группой и амидной группой *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I	D-Ara 	-7.98 ккал/моль	1.41 uM
IV	D-Ara 	-7.07 ккал/моль	6.60 uM

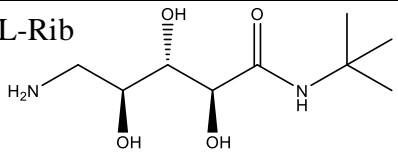
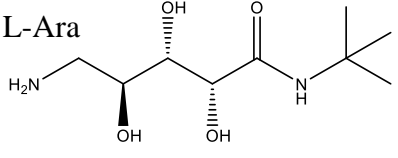
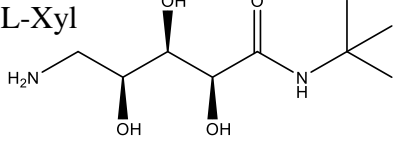
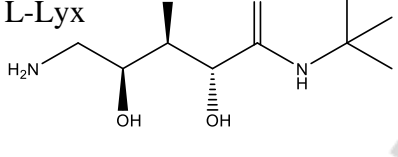
Для анализа зависимости структура-биологическая активность от относительной конфигурацией OH-групп в D-пентозах в качестве лигандов были смоделированы структуры с D-рибо, D-арабино, D-ксило, D-ликто-конфигурацией гидроксильных групп (таблица 3). Наибольшую энергию связывания с рецептором показали структуры с D-рибо(-9.26 ккал/моль) и D-ксило(-8.91 ккал/моль) конфигурацией.

**Табл. 3.** Зависимость структура-активность веществ с конфигурацией гидроксильных групп D-пентоз *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I	D-Ara 	-7.98 ккал/моль	1.41 uM
V	D-Rib 	-9.26 ккал/моль	164.21 nM
VI	D-Xyl 	-8.91 ккал/моль	295.49 nM
VII	D-Lyx 	-8.10 ккал/моль	1.16 uM

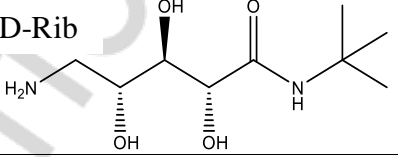
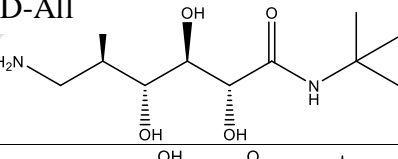
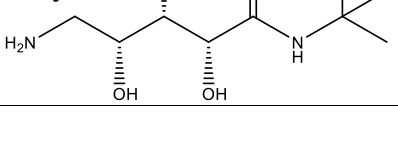
В исследовании зависимости структура-биологическая активность от относительной конфигурацией гидроксильных групп в L-пентозах (таблица 4) было обнаружено, что наибольшую энергию связывания имеет структура с L-арабино-конфигурацией гидроксильных групп (-9.02 ккал/моль).

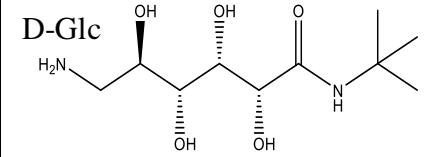
**Табл. 4.** Зависимость структура-активность веществ с L-конфигурацией *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
VIII	L-Rib 	-7.92 ккал/моль	1.57 μM
IX	L-Ara 	-9.02 ккал/моль	243.56 nM
X	L-Xyl 	-7.07 ккал/моль	6.60 μM
XI	L-Lyx 	-7.63 ккал/моль	2.54 μM

Для анализа зависимости «конфигурация модифицированных гексоз-биологическая активность» были выбраны алло- и глюко-структуры (таблица 5), у которых конфигурация вицинальных ОН-групп аналогична пентозам-лидерам (рибо- и ксило-). Установлено, что энергия связывания структур с D-ксило и D-глюко-конфигурацией сопоставимы (-8.91 и -8.47 ккал/моль). При этом гексоза с D-алло-конфигурацией значительно хуже связывается с рецептором, чем пентоза с D-рибо-конфигурацией (-7.04 против 9.26 ккал/моль).

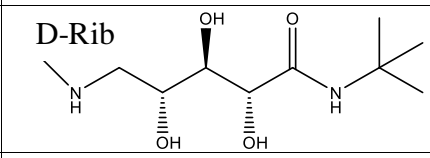
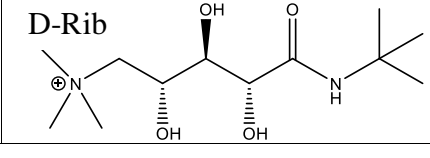
**Табл. 5.** Зависимость структура-активность веществ для пентоз и гексоз *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I	D-Rib 	-9.26 ккал/моль	164.21 nM
XII	D-AlI 	-7.04 ккал/моль	1.57 μM
VI	D-Xyl 	-8.91 ккал/моль	295.49 nM

XIII		-8.47 ккал/моль	
------	---	-----------------	--

На примере структур с D-рибо- конфигурацией было выявлено значительное снижение энергии связывания для четвертичного азота (таблица 6).

**Табл. 6.** Зависимость структура-активность веществ для производных D-рибозы

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
XIV		-8.16 ккал/моль	1.04 uM
XV		-6.13 ккал/моль	32.28 uM

### Выводы:

1 Наиболее эффективное связывание с рецептором имеют структуры с D-рибо-, D-ксило, D-глюко и L-арабино-конфигурацию гидроксильных атомов, первичную или вторичную аминогруппу и трет-бутиламидную группу.

2 Данные структуры могут быть использованы в поиске потенциальных ЛС против туберкулеза.

### Литература

- Li, K. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases. / K. Li., Schurig-Briccio L. A, Feng X., et al. // J. Med. Chem. 2014. – V 57.- P. 3126–3139
- Лахвич, Ф. Ф. Рациональный дизайн модели ациклических аналогов гидроксизонипекотиновых кислот/ Ф. Ф. Лахвич, П.Ю. Зущик, А.Ф. Лахвич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – 2019. – № 9. – С. 389 – 399.
- DockingServer [http://www.dockingserver.com/web/] / DockingServer, 2006. – Режим доступа: https://www.dockingserver.com/web.