

Зуццук П.Ю. Булава Е.А.,
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТИ
ГИДРОКСИЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИЗОНИПЕКОТИНОВОЙ
КИСЛОТЫ *IN SILICO* И *IN VITRO***

*Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф.Ф.,
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Актуальность. В настоящее время у ряда штаммов *Mycobacterium tuberculosis* выработалась резистентность к средствам традиционной терапии. Поиск лекарственных средств других классов соединений включает синтез и изучение биологической активности большого числа химических веществ с последующим проведением доклинических и клинических испытаний. Более эффективным представляется комбинация традиционной схемы синтез-испытания на штаммах бактерий (на ограниченном массиве веществ) и последующий молекулярный докинг исследуемых лигандов и выбранного олигопептидного фрагмента рецептора. При этом корреляция исследований *in vitro* и *in silico* свидетельствует о валидности модели и возможности проведения скрининга большого массива веществ данного ряда.

Цель: Изучение зависимости “структура - противотуберкулезная активность” производных изонипекотиновой кислоты и разработка модели докинга для скрининга большого массива веществ.

Материалы и методы. Целевые соединения для испытаний *in vitro* синтезированы из 3-гидроксипиперидин-4-онов. Строение полученных соединений доказано с помощью ЯМР и ИК-спектроскопии. Исследование на штаммах микобактерий проводилось совместно с *TAACF, Southern Research Institute*. Исследование *in silico* проводили с использованием компьютерных программ молекулярного докинга.

Результаты и их обсуждение. Ранее было показано, что синтезированные нами производные изонипекотиновой кислоты проявляют противотуберкулезную активность. Из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB) нами были выбраны субстраты рецепторов для анализа *in silico* в производных изонипекотиновой кислоты (лиганды). Выбор конкретных белков-ферментов, катализирующих реакцию синтеза миколовых кислот, основан на механизме действия одного из эффективных специфических лекарственных средств против туберкулеза изониазида. Установлено, что природа и относительная конфигурация функциональных групп влияет на активность веществ. Так, более активными являются производные с трет.-бутиламидной группой в экваториальном положении и с *транс*-диаксиальным расположением гидроксильных групп. При этом относительная активность веществ хорошо коррелирует в исследованиях *in vitro* и *in silico*. Использование данных методов в совокупности может быть эффективным для дизайна и разработки методов синтеза новых перспективных лекарственных средств для лечения туберкулеза.

Выводы.

1. Исследование α,β -дигидрокси замещенных производных изонипекотиновой кислоты *in vitro* и *in silico* показало зависимость их противотуберкулезной активности от природы и пространственного положения функциональных групп.

2. Корреляция результатов исследования *in vitro* и *in silico* позволяет сделать вывод о том, что предложенная модель молекулярного докинга может быть использована для скрининга большого массива веществ ряда производных изонипекотиновой кислоты для выявления кандидатов для целевого синтеза потенциальных противотуберкулезных средств.