

Борова М. И.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ПОЛИГИДРОКСИ N-ТРЕТ-БУТИЛКАРБОКСАМИДОВ НА ОСНОВЕ УГЛЕВОДОВ И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА - БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IN SILICO

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Около одной трети населения мира инфицировано бактерией туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis*. Каждый год от него умирает около 1,5 миллиона человек. В ряде случаев развивается резистентная форма заболевания - туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. При данной форме пациенты не реагируют на лечение лекарственными средствами (ЛС) первой и второй линии. Поэтому поиск новых противотуберкулёзных ЛС среди представителей различных классов соединений может повысить выживаемость и качество жизни пациентов больных туберкулёзом. В этом контексте особую актуальность приобретают исследования, направленные на разработку новых эффективных противотуберкулёзных ЛС с отличными от доступных в настоящее время ЛС механизмами бактерицидного действия. Ранее в опытах *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*. Однако данный класс веществ является относительно труднодоступным. Поэтому поиск ациклических аналогов производных гидроксиизонипекотиновых кислот на основе доступных субстратов с нужной конфигурацией стереогенных центров является актуальной и практически значимой задачей. В нашем исследовании был проведён молекулярный докинг молекул на основе моносахаридов, у которых конфигурация аналогична изученным ранее циклическим аналогам.

Цель: дизайн ациклических аналогов гидроксиизонипекотиновых кислот - полигидрокси N-трет-бутилкарбоксамидов - на основе пентоз и гексоз.

Материалы 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. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0.

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен дизайн молекул на основе модифицированных пентоз и гексоз. В исследовании *in silico* была установлена зависимость строения (структура и стереохимия) – биологическая активность. Показано, что природа терминальных функциональных групп и относительная конфигурация стереогенных центров влияет на энергию связывания изученных соединений с рецептором. Предполагаемый фармакофор содержит трет.-бутиламидную группу (или аналогичную объемную гидрофобную группу), третичную аминогруппу, трёхуглеродную цепь между трет.-бутиламидной группой и третичной аминогруппой; концевые вицинальные гидроксильные группы с эритро-конфигурацией.

Выводы. В результате исследования был проведен дизайн синтетически легкодоступных соединений, которые будут обеспечивать подобное производным гидроксиизонипекотиновых кислот связывание с рецептором. Полученные результаты могут явиться основой для синтеза веществ, которые потенциально могут использоваться в качестве лекарственных средств для лечения туберкулеза.