

*Борава М.І., Лахвіч Т.Т.*

**Даследаванне *in silico* узаемазалежнасці структура-біялагічная актыўнасць інгібітараў сінтэзу мікалавых кіслат на аснове маноз**

УА «Беларускі дзяржаўны медыцынскі універсітэт», Мінск,  
Рэспубліка Беларусь

Туберкулез – інфекцыйнае захворванне, якое выклікаецца *M. Tuberculosis*. На сёння галоўнай праблемай фтызіятрыі з'яўляюцца рэзістэнтныя штаммы мікабактэрыі, якія ўзнікаюць у выніку мутацый у іх геноме. Так, у 2019 годзе амаль у 500000 пацыентаў быў дыягнаставаны туберкулёз, устойлівы да ізаніязіду і рыфампіцыну - лекавых сродкаў (ЛС) першай лініі. Таму пошук новых супрацьтуберкулёзных ЛС сярод іншых класаў злучэнняў можа

павысіць трываласць і якасць жыцця пацыентаў з туберкулёзам. Ферменты, якія забяспечваюць сінтэз мікаловых кіслот з'яўляюцца перспектыўнай мішэнню ў распрацоўцы супрацьтуберкулёзных ЛС. Мікалавия кіслоты ў складзе клетачнай сценкі забяспечваюць кіслотаўстойлівасць мікабактэрыі, што дазваляе ім персіставаць ў клетках макрафагаў. KasA – ключавы фермент, які ўдзельнічае ў сінтэзе мікаловых кіслот. Апошнія, з'яўляючыся фрагментамі клеткавай сценкі *M. tuberculosis*, абараняюць бактэрыі ад уздзеяння кіслага асяроддзя, тым самым дазваляючы ім захоўвацца ў арганізме чалавека. Інгібіраванне гэтага фермента прыводзіць да парушэння сістэмы FAS-II, прадухіляючы назапашванне ланцуга тлустых кіслот [1]. Гэты механізм ляжыць у аснове дзеяння некалькіх супрацьтуберкулёзных лекавых сродкаў, у тым ліку Ізанізіду.

У рабоце была даследавана ўзаемазалежнасць структура-біялагічная актыўнасць малекул-патэнцыйных супрацьтуберкулёзных ЛС. Іх дызайн праведзены на аснове монацукрыднага шкілету. Гэта дае магчымасць правесці даследаванне шырокага кола злучэнняў, якія, у залежнасці ад тыпу функцыяналізацыі і адноснай канфігурацыі, забяспечваюць розную афіннасць малых малекул да рэцэптара. З гэтага вынікае, што выбар аб'екта і мэты даследавання з'яўляюцца актуальнымі і практычна значнымі.

**Мэта даследавання:** дызайн і малекулярны докінг інгібітараў сінтэзу мікалавай кіслаты на аснове даступных для сінтэзу субстратаў монацукрыдаў.

**Матэрыялы і метады.** Дызайн структур выкананы з дапамогай рэсурсу ChemOffice. Выбар бялковых рэцэптараў праведзены з банка даных 3D-структур пратэінаў і нуклеінавых кіслот Protein Data Bank. Быў выбраны ланцуг А пратэіна KasA ў комплексе з малекулай паліэтыленглікаля, якая імітуе тлустыя кіслоты; код структуры – 2WGF [1]. Малекулярны докінг *in silico* праведзены пры дапамозе праграмы Dockingserver з выкарыстаннем напаяўмпірычнага метаду разліку PM6, метаду геаметрычнай аптымізацыі MMFF94 і метаду апрацоўкі Gasteiger пры значэнні рН 7,0. Для знаходжання аптымальнай канфармацыі ліганда з некалькімі стэрэагеннымі цэнтрамі ажыццяўлялі як найменей 100 прабегаў.

**Вынікі і іх абмеркаванне.** У выніку даследаванняў *in silico* адпаведных пентозам і гексазам альдонамідаў і іх аміна-аналагаў была выяўлена ўзаемазалежнасць структура-біялагічная актыўнасць (уплыў прыроды функцыянальнай групы і адноснай канфігурацыі). Так, колькасць атамаў і канфігурацыя вугляроднага шкілету, а таксама прырода тэрмінальных груп, уплываюць на афіннасць ліганда да

рэцэптара. Альтронаміды і глюконаміды паказалі найбольшую энэргію звязвання (напрыклад, значэнне  $\Delta G = -10,93$  для N-трэтбутыл-L-альтронаміда;  $\Delta G = -11,48$  для N-бензіл-L-альтронаміда). Мы прапаноўваем структуру фармакафора, які змяшчае вугляродны шкілет з L-альтра- альбо D-глюкаканфігурацыяй, канцавую гідрафобную N-бензіл- альбо N-трэтбутыламідную групу, а таксама (магчыма) амінагрупу ў C4 для альтра-канфігурацыі.

**Высновы.** Дызайн рэчываў, якія змяшчаюць прапанаваны ў даследаванні *in silico* фармакофор з альтра- і глюкаканфігурацыяй, з'яўляецца асновай для пошуку біялагічна актыўных рэчываў, патэнцыяльных ЛС для лячэння туберкулезу.

#### Літаратура

1. Luckner, S.R. Crystal structures of Mycobacterium tuberculosis KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin. / S.R. Luckner, CA. Machutta, C. Kisker // Structure (2009) 15; 17(7):1004