

Борова М. И.

ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА МИКОЛОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ МОНОЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 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. Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое *M. tuberculosis*. Согласно отчету ВОЗ, данное заболевание входит в список топ-10 причин смертности во всем мире. В рейтинге причин смертности от одного инфекционного агента туберкулез опережает ВИЧ/СПИД. В настоящее время главной проблемой фтизиатрии является возникновение резистентных штаммов *M. tuberculosis*, возникающих в результате мутаций в геноме бактерий. В 2019 году почти у 500000 человек развился туберкулез, устойчивый к рифампицину - лекарственному средству (ЛС) первой линии; из которых 78% имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью – резистентностью к рифампицину и изониазиду. Такой тип резистентности характерен для 50% случаев туберкулеза в странах бывшего Советского Союза. Поэтому поиск новых противотуберкулёзных ЛС среди других классов соединений может повысить выживаемость и качество жизни пациентов с туберкулёзом. Одной из внутриклеточных мишеней действия противотуберкулёзных ЛС являются ферменты, обеспечивающие синтез миколовых кислот. Последние являются фрагментами клеточной стенки и обеспечивают кислотоустойчивость микобактерий, позволяя им персистировать в клетках макрофагов.

В работе исследована зависимость структура-биологическая активность молекул-потенциальных противотуберкулёзных ЛС, построенных на основе моносахаридного скелета. Углеводный скелет позволяет провести исследование широкого круга соединений, которые в зависимости от типа функционализации и дизайна стереохимии обеспечивают различное сродство малых молекул к рецептору. Следовательно, выбор объекта и цели исследования представляются актуальными и практически значимыми.

Цель: провести дизайн и молекулярный докинг ингибиторов синтеза миколовых кислот на основе доступных для синтеза субстратов – моносахаридов.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью ресурса ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. В исследовании была выбрана цепь А белка KasA в комплексе с молекулой полиэтиленгликоля, имитирующей жирные кислоты (2WGF). 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. В результате исследования *in silico* соответствующих пентозам и гексозам альдонамидов и их аминок-аналогов была установлена зависимость строение-биологическая активность (влияние природы функциональной группы и относительной конфигурации). Было выявлено, что длина углеродного скелета, относительная конфигурация всех стереогенных центров и природа терминальной группы влияют на сродство лиганда с рецептором. Наибольшие энергии связывания были выявлены для альтронамидов и глюконамидов (например, значения $\Delta G = -10,93$ для N-третбутил-L-альтронамида; $\Delta G = -11,48$ для N-бензил-L-альтронамида). Предполагаемый фармакофор содержит шестиуглеродный скелет с L-альтро- или D-глюко- конфигурацией скелета, с терминальной гидрофобной N-бензил- или N-бензиламидной группой. а также аминок группой у 4 атома углерода для альтро-конфигурации.

Выводы. Дизайн синтеза веществ, содержащих предложенный в исследовании *in silico* фармакофор альдонамидов с альтро- и глюкоконфигурацией, является основой для поиска биологически активных веществ, потенциальных ЛС для лечения туберкулеза.