

**П.Д. Янчук**  
**ДИЗАЙН И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**  
**N-(4-СУЛЬФАМОИЛФЕНИЛ) ГЛЮКОНАМИДА КАК**  
**ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

*Научные руководители: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич,*  
*преп.-стажёр М.И. Чернова*  
*Кафедра общей химии*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**P.D. Yanchuk**  
**DESIGN AND MOLECULAR MODELING OF N-(4-SULFAMOYLPHENYL)**  
**GLUCONAMIDE AS A WATER-SOLUBLE PHARMACEUTICAL FORM**  
*Tutors: PhD, associate professor T.T. Lakhvich, junior lecturer M.I. Chernova*  
*Department of General Chemistry*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Разработана методика синтеза глюконамида стрептоцида как водорастворимого аналога на основе смещения равновесия в системе осадок–раствор. Контроль процесса проводили методом тонкослойной хроматографии. Исследование *in silico* показало высокую аффинность конъюгата к биологическим мишеням –  $\beta$ -кетоацил[АСР]синтазы I и дегидроптератсинтазе (DHPS).

**Ключевые слова:** глюконамид, стрептоцид, методика синтеза, антибактериальное лекарственное средство.

**Resume.** A method for the synthesis of streptocide gluconamide as a water-soluble analog has been developed, based on equilibrium shift in the precipitate–solution system. The process was monitored using thin-layer chromatography. An *in silico* study demonstrated high affinity of the conjugate for biological targets— $\beta$ -ketoacyl-[ACP] synthase I and dihydropteroate synthase (DHPS).

**Keywords:** gluconamide, streptocide, synthesis method, antibacterial pharmaceutical agent.

**Актуальность.** Дизайн и разработка методов получения водорастворимых аналогов биологически активных соединений представляет собой одно из перспективных направлений в области фармацевтической химии, а также в модификации существующих фармацевтических форм. Одним из эффективных путей повышения растворимости является введение углеводного фрагмента в структуру действующего вещества. В данной работе предложен препаративный метод получения глюконамида на основе стрептоцида (далее ГАС). Актуальность получения данного вещества подтверждена в эксперименте *in silico* по отношению к биологическим мишеням, ответственным за общее антибактериальное действие сульфаниламидов и специфическое действие ингибиторов биосинтеза жирных кислот клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*.

**Цель:** разработка и оптимизация препаративного синтеза растворимой формы стрептоцида путем перевода его в глюконамидный конъюгат и изучение его аффинности в эксперименте *in silico*.

**Задачи:**

1. Разработка методики синтеза.
2. Изучение аффинности ГАС в эксперименте *in silico*.

**Материалы и методы.** В качестве рецептора был выбран фермент MTB-KasA. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы AutoDock. Реактивы и растворители, используемые в работе, имели квалификацию «ч», «ч.д.а.», «х.ч.» и перед введением в реакцию подвергались перегонке или кристаллизации.

**Результаты и их обсуждение.** Ранее конъюгаты на основе глюконовой кислоты были получены в результате взаимодействия соответствующих аминов и глюконолактона [1]. В данной работе была поставлена цель предложить препаративный метод получения на основе дешевого и доступного сырья – кальция глюконата – на основе стратегии смещения равновесия в системе растворенное вещество-осадок при добавлении щавелевой кислоты (Рис. 1).

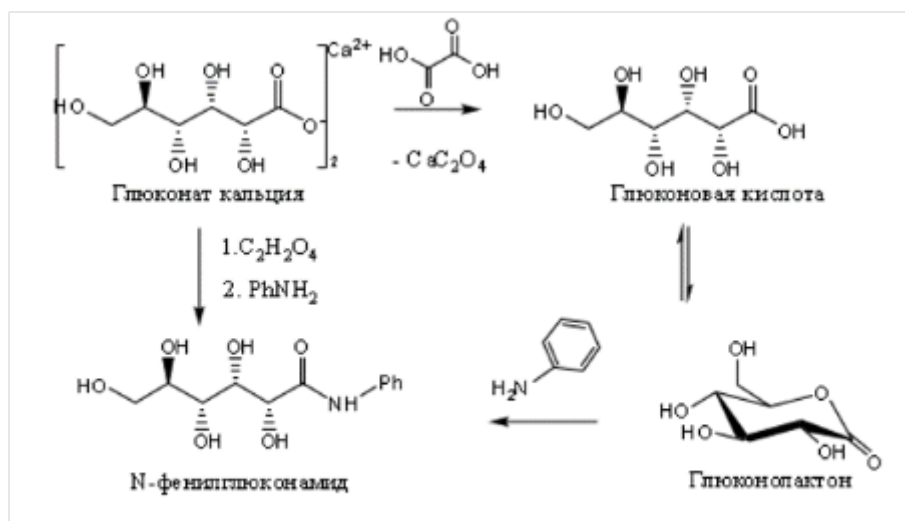


Рис.1

Рис. 1 – Взаимодействия соответствующих аминов и глюконолактона

0,87 г кальция глюконата и 0,2 г щавелевой кислоты дигидрата растворили в 30 мл дистиллированной воды. К полученному раствору при постоянном перемешивании добавили 0,7 г стрептоцида. Ход процесса контролировали методом ТСХ (система р-лей).

Известно, что сульфаниламиды обладают широким спектром противомикробного действия. Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой и конкурентным угнетением фермента дигидроптероатсинтетазы. Это приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты, а затем тетрагидрофолевой кислоты и в результате – к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. ГАС является не только сульфаниламидом, но также и альдонамидом. Известно, что альдонамиды используются в качестве ингибитора синтеза миколовых кислот для лечения туберкулеза. Механизм действия противотуберкулезных средств (Рис. 2):

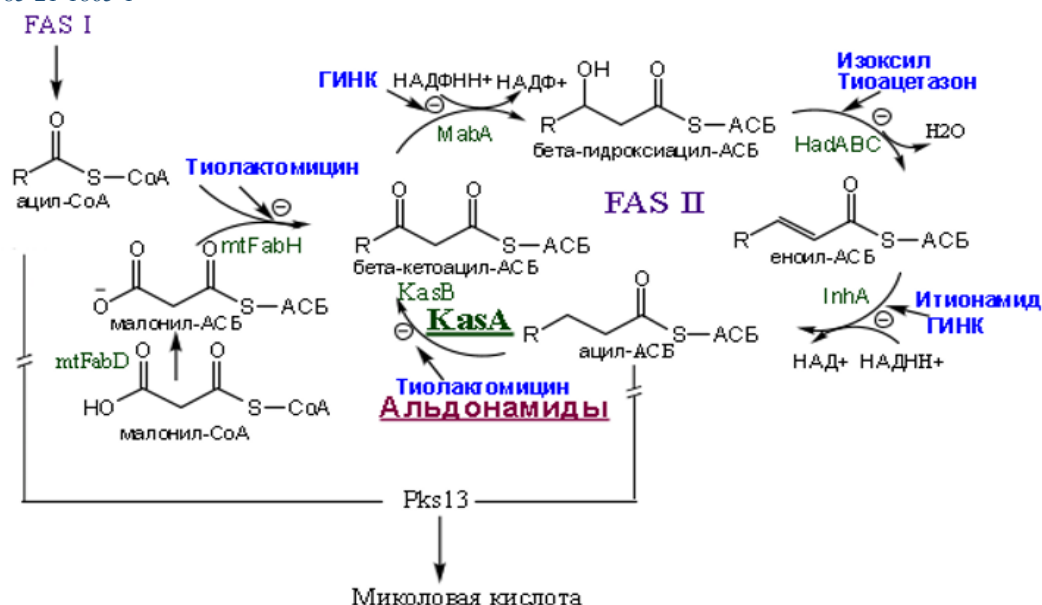


Рис. 2 – Механизм действия противотуберкулезных средств.

1. Нарушение образования клеточной стенки.
2. Нарушение синтеза белка (Аминогликозиды, Линезолид).
3. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот (Рифампицин, Фторхинолоны).

Полученные результаты докинга показали, что глюконамид стрептоцида способен стабильно связываться с активным центром DHPS (1AD1). Лиганд располагается в области, близкой к р-аминосульфидной части активного центра, характерной для связывания обычных сульфонамидных антибиотиков. Главными мотивами связывания являются водородные связи между сульфонильной группой лиганда и донорными остатками DHPS (например, позитивно заряженным остатком Arg или полярными остатками His/Glu в окрестности ПАВА-сайта), а также ароматическое кольцо лиганда располагается в гидрофобном кармане фермента. Полученная энергия связывания ( $\Delta G$ ) оказалась порядка  $-7...-8$  ккал/моль. Это согласуется с литературными данными: например, при докинге других производных сульфонамидов к DHPS сообщалось о  $\Delta G \approx -8.1$  ккал/моль. Подобные значения ( $-7.2$  и  $-6.9$  ккал/моль) наблюдались и в других докинговых моделях DHPS. Таким образом, прогнозируемое сродство глюконамида стрептоцида к DHPS сопоставимо с эффективными ингибиторами фолатного пути. Высокая отрицательность  $\Delta G$  и плотные контакты (несколько водородных связей и внековалентных взаимодействий) указывают на потенциально сильное связывание в активном центре DHPS.

В случае  $\beta$ -кетоацил-[ACP]-синтазы I глюконамид стрептоцида занял каталитический карман, хотя его структура отличается от естественного ацильного субстрата фермента. Лиганд образует водородные связи через гидроксилы глюкозного фрагмента и аминогруппу с полярными остатками вблизи каталитического цистеина (например, с ближайшими гистидинами или аспартатами), а его ароматический сульфони-фрагмент плотно упаковывается среди гидрофобных остатков кармана (алилиновые, фенилаланиновые боковые цепи). Такие

взаимодействия (водородные связи + гидрофобные в ван-дер-Ваальсовом диапазоне) стабилизируют комплекс, но их суммарная энергия связывания получилась несколько меньшей – порядка  $-6...-7$  ккал/моль. Таким образом, сродство лиганда к KAS I оказалось чуть ниже, чем к DHPS, что может отражать менее оптимальную подгонку лиганда в кармане этого фермента. Тем не менее даже комплекс с KAS I демонстрирует устойчивое связывание через ключевые контакты, что теоретически может способствовать вторичному механизму противобактериального действия (на пути синтеза жирных кислот). В совокупности результаты *in silico* указывают на то, что новый глюконамид стрептоцида эффективно взаимодействует с дигидроптероатсинтетазой (DHPS) – одной из известных мишеней сульфонамидов – при этом комплексообразование с KAS I тоже возможно, хотя менее выражено. Полученные энергии связывания и характер межмолекулярных контактов хорошо соотносятся с литературными примерами ( $\Delta G \approx -6...-8$  ккал/моль для подобных лигандов). Это позволяет предположить, что молекулярный докинг обоснованно прогнозирует способность глюконамида стрептоцида ингибировать DHPS и, возможно, нарушать синтез жирных кислот через KAS I.

#### **Выводы:**

1. Доказана высокая аффинность полученного лекарственного средства с классической и специфической мишенью в эксперименте *in silico*.
2. Разработана методика синтеза водорастворимой формы стрептоцида.

#### **Литература**

1. Reis, M. I. P. Synthesis and evaluation of D-gluconamides as green mineral scales / M. I. P. Reis [et al.] // Carbohydr. Res. – 2012. – Vol. 353. – P. 6–12. – DOI: 10.1016/j.carres.2012.01.027.
2. Saleem, H. Design, Synthesis, Characterization and Computational Docking Studies of Novel Sulfonamide Derivatives / H. Saleem [et al.] // EXCLI J. – 2018. – Vol. 17. – P. 169–180. – DOI: 10.17179/excli2017-886.
3. Morris, G. M. Using AutoDock for ligand-receptor docking / G. M. Morris, R. Huey, A. J. Olson // Curr. Protoc. Bioinform. – 2008. – Ch. 8, Unit 8.14. – P. 8.14.1–8.14.40. – DOI: 10.1002/0471250953.bi0814s24.