

УДК 615.281.9:577.181.7:577.29

ДИЗАЙН ВОДОРАСТВОРИМОГО АНАЛОГА СТРЕПТОЦИДА НА ОСНОВЕ ГЛЮКОНАМИДА И ИЗУЧЕНИЕ *IN SILICO* ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТИ

Лахвич Ф.Ф., Чернова М.И., Янчук П.Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Был проведен дизайн водорастворимого аналога стрептоцида на основе глюконамида, а также изучена *in silico* его аффинность по отношению к двум биологическим мишеням, отвечающим за механизм специфического действия ингибиторов биосинтеза жирных кислот клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* (Кетоацилсинтаза А) и общего антибактериального действия сульфаниламидов (Дигидроптероатсинтаза). Высокие значения энергии связывания глюконамида с изученными мишенями (–12,18 kcal/mol для Кетоацилсинтазы А и –9,53 ккал/моль для Дигидроптероатсинтазы) показывают его перспективность для изучения противотуберкулезной активности. Предложен препаративный метод получения глюконамида на основе стрептоцида.

Ключевые слова: глюконамид стрептоцида; зависимость «строение – активность»; молекулярный докинг, препаративный синтез.

Введение. Получение водорастворимых аналогов лекарственных средств (ЛС) – одно из перспективных направлений фармацевтической химии, модификация существующих препаративных форм. Одним из путей повышения растворимости является введение углеводного фрагмента в структуру действующего вещества.

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, туберкулез стал первой причиной смертности от одного инфекционного возбудителя [1]. Проблема эффективной терапии пациентов заключается в распространении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Каждый год увеличивается процент новых случаев выявленного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [2]. Так, за 2023 г. среди впервые диагностированных случаев туберкулеза МЛУ-ТБ составляет 39 % [1]. Таким образом, поиск новых противотуберкулезных лекарственных препаратов актуален и практически значим.

Микобактерии содержат в составе клеточной стенки миколовые кислоты, они обуславливают устойчивость бактерий к кислотам, щелочам и спиртам [3]. Ранее уже проводились исследования по определению зависимости «строение – биологическая активность» для альдонамидов как потенциальных ингибиторов синтеза миколовых кислот. Так, лидером среди изученных лигандов стал N-фенил-глюконамид [4]. В качестве перспективного фрагмента, входящего в состав глюконамидов, нами был выбран сульфонамид, он под назва-

нием ЛС «Стрептоцид» на протяжении ряда лет использовался в качестве антимикробного ЛС, в том числе и в курации пациентов с туберкулезом. Введение гидрофильной части остатка глюконамида увеличивает растворимость стрептоцида в воде, что позволит создать новую препаративную форму стрептоцида, которая потенциально обладает отличным от нативного препарата метаболизмом, что может влиять на его биологическую активность и доступность, а также на спектр побочных эффектов и резистентность патогенных штаммов бактерий. Исходя из вышесказанного нами был проведен дизайн водорастворимой формы Сульфонамида (Стрептоцида) на основе глюконамида (далее ГАС) как потенциального противотуберкулезного ЛС, рассмотрена возможность реализации противомикробного действия за счет фрагмента стрептоцида в молекуле. Кроме того, при одновременной реализации биологических эффектов остатка глюконамида и стрептоцида может увеличиться спектр противомикробной активности. Нами также разработана фармакоэкономичная методика получения глюконамида на основе смещения равновесия в системе «осадок – раствор» при взаимодействии аминоксодержащего соединения (в нашем случае сульфонамид) и дешевого глюконата кальция в присутствии щавелевой кислоты.

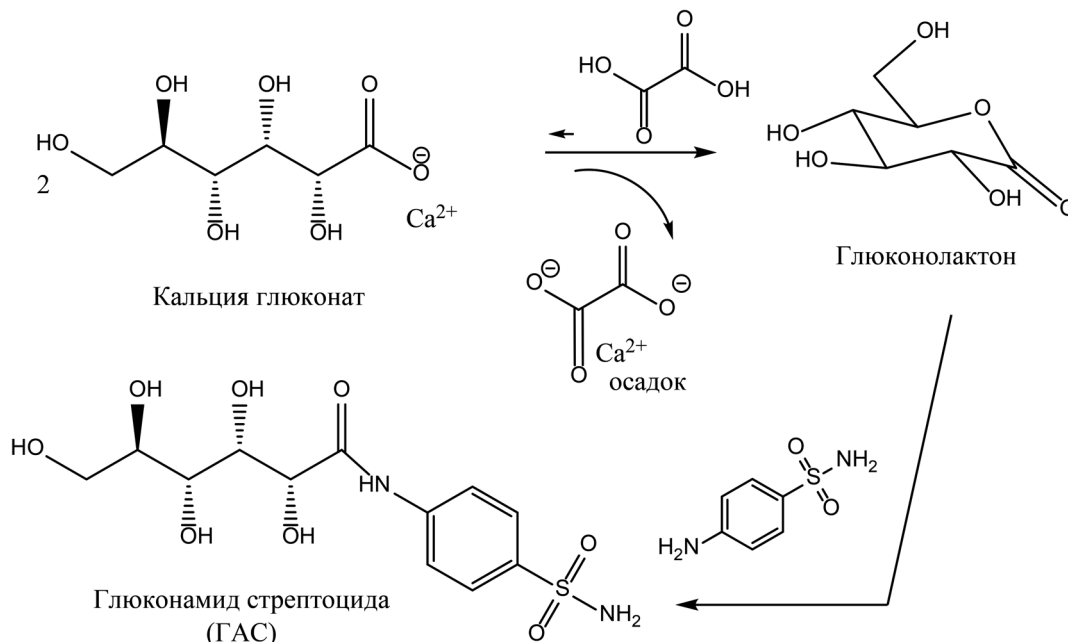
Полученные данные могут быть использованы в поиске новых противотуберкулезных лекарственных средств.

Цель: изучить *in silico* зависимость «структура – биологическая активность» для глюко-

намида стрептоцида как потенциального противотуберкулезного лекарственного средства.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью химических программ

шевого и доступного сырья – кальция глюконата – на основе стратегии смещения равновесия в системе «растворенное вещество – осадок» при добавлении щавелевой кислоты.



ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. В качестве белка-рецептора выбраны энзим MTB-KasA, или Кетоацилсинтаза A (код белка 2WGF, цепь A), а также Дигидроптероатсинтаза (код белка 1AD1, цепь A).

Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы AutoDock4 с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии PM6, количество пробегов – 50. Графическое изображение взаимодействия лиганда с рецептором построено с помощью ресурса Proteins Plus [5].

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

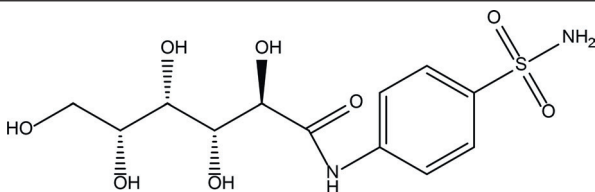
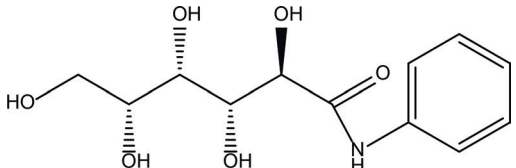
Конъюгаты на основе глюконовой кислоты были получены ранее в результате взаимодействия соответствующих аминов и глюконолактона [6]. В данной работе поставлена цель провести дизайн водорастворимой формы стрептоцида, конъюгированной с остатком глюкозы, в рамках препаративного и потенциально фармакоэкономичного синтеза из де-

препаративная методика синтеза глюконамида стрептоцида включала перемешивание суспензии 0,87 г кальция глюконата, 0,2 г щавелевой кислоты дигидрата 0,7 г стрептоцида в 30 мл дистиллированной воды в течении 24 часов при температуре 60 С. Ход процесса контролировали методом ТСХ (система р-лей). По мере протекания реакции целевой продукт переходил в раствор; при этом основу твердого остатка составлял суспендированный кальций оксалат. Полученную смесь фильтровали при пониженном давлении и водный маточный раствор упаривали на роторном растворителе.

Для оценки потенциальной активности ГАС к *Mycobacterium tuberculosis* был проведен молекулярный докинг ГАС к двум биологическим мишеням, которые ответственны за торможение роста бактерий: к β -кетоацил-[ACP]-синтаза (MTB-KasA), ответственна за ключевую стадию биосинтеза миколовых кислот и Дигидроптероатсинтаза (DHPS) ответственна за общее бактериостатическое действие сульфаниламидных лекарственных средств.

Энергия связывания ГАС в активном сайте MTB-KasA (код протеина 2WGF) оказалась выше, чем для изученного ранее [4] N-фенилглюконамида (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты молекулярного докинга для ГАС

№	Лиганд	Свободная энергия связывания
I		–12.18 ккал/моль
II		–10.54 ккал/моль

Можно выделить следующие основные взаимодействия ГАС с протеином (рис. 1).

Исходя из представленного изображения можно сделать вывод, что взаимодействие ГАС с 2WGF обеспечивается, главным образом, образованием водородных связей. Большинство водородных связей с белком формируется за счет остатка глюконамида. Так, образуются водородные связи с гидроксильными группами глюконамида и фрагментами аминокислот Gln 171A, His345, His311A, Thr313A, Thr315A. С остатком стрептоцида формируется только водородная связь с Met213A и Thr315A за счет амидных фрагментов в ГАС. Стоит отметить, что в данном случае не формируются гидро-

фобные взаимодействия лиганда с рецептором, как это было с молекулой N-фенилглюконамида. Таким образом, исходя из энергии связывания глюконамида стрептоцида с протеином Кетоацилсинтазы А можно сделать вывод: данное соединение может быть потенциальным противотуберкулезным лекарственным средством.

Для оценки потенциальной антимикробной активности ГАС в качестве антимаболита в синтезе фолиевой кислоты был проведен молекулярный докинг ГАС с белком-рецептором Дигидроптероатсинтазой (DHPS), отвечающей за синтез фолиевой кислоты.

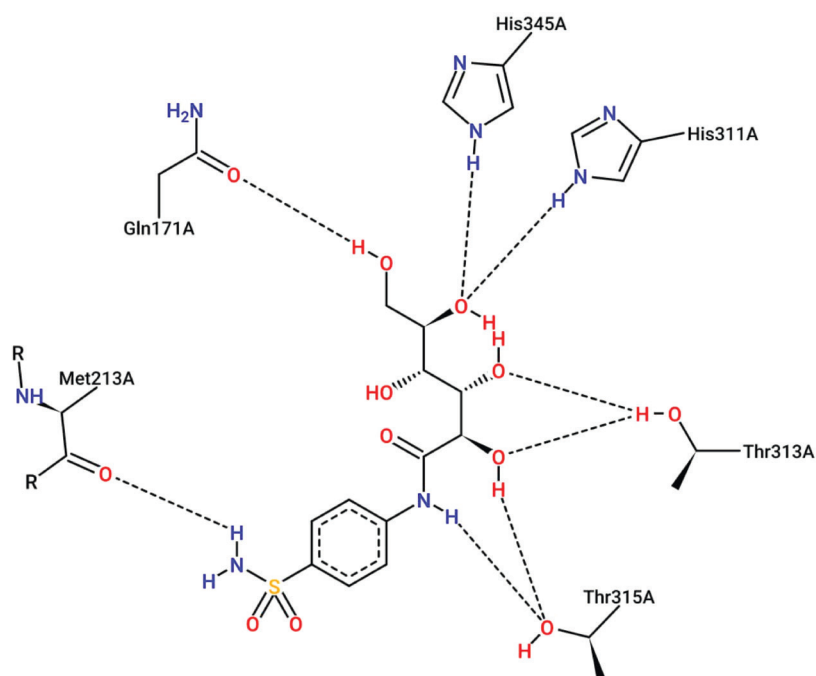
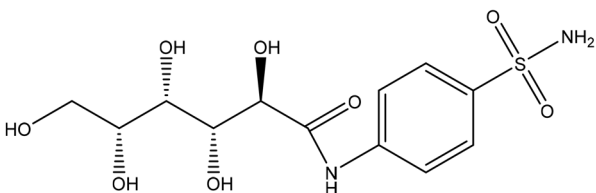


Рис. 1. Взаимодействие ГАС с рецептором

Таблица 2 – Результат молекулярного ГАС с DHPS

№	Лиганд	Свободная энергия связывания
I		-9.53 ккал/моль

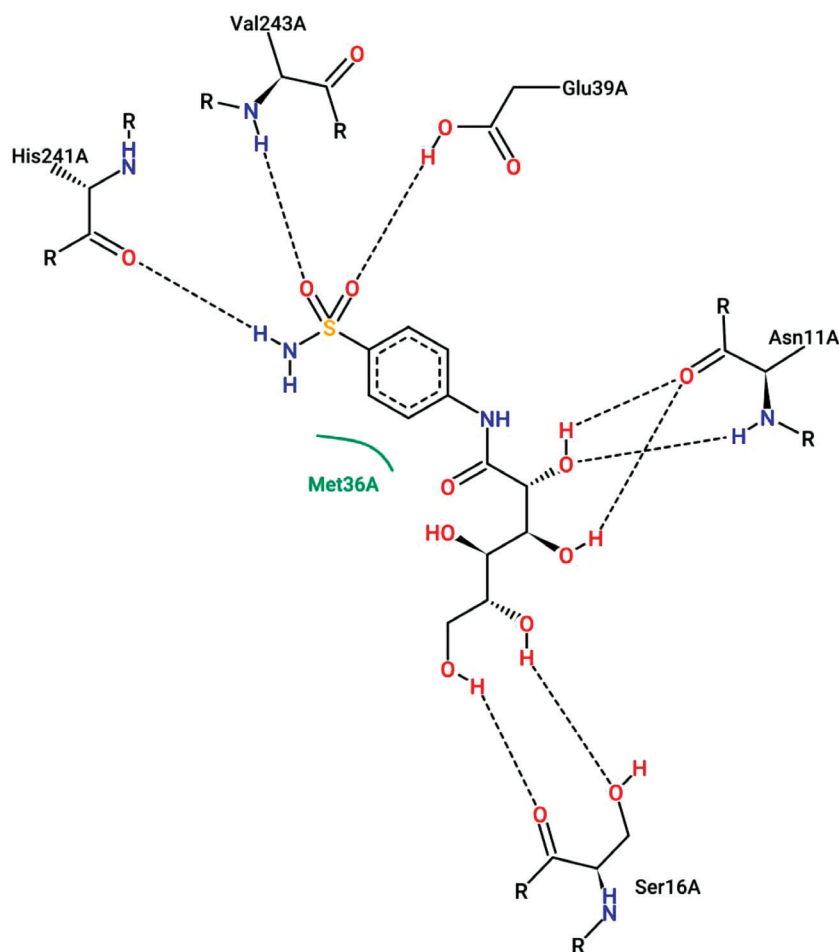


Рис. 2. Взаимодействие ГАС с Дигидроптероатсинтазой

Значения энергии связывания говорят о высокой аффинности лиганда к ферменту. Рассмотрим вклад отдельных структурных частей молекулы в связывание с молекулой протеина (рис. 2).

Анализ типов взаимодействий, представленных на рис. 2, показывает, что фрагмент стрептоцида в ГАС образует три водородные связи с протеином (с аминокислотами His241A, Val243A, Glu39A). Также выделяется гидрофобное взаимодействие лиганда с аминокис-

лотой Met36A. Фрагмент глюконамида образует водородные связи с аминокислотными остатками Asn11A и Ser16A. Таким образом, исследуемый лиганд может быть потенциальным антиметаболитом при синтезе фолиевой кислоты в клетках микроорганизмов.

Заключение. На основании проведенных исследований сформулированы следующие выводы:

1. Глюконамид *Стрептоцида* в экспериментах *in silico* показал высокую аффинность

к активным центрам протеинов – Кетоацил-синтазы А и Дигидроптероатсинтаз, которые могут обеспечивать бактериостатическое действие потенциального противотуберкулезного ЛС. Большую роль в энергии связывания играют водородные связи как фрагмента стрептоцида, так и глюконамида.

2. Показана возможность фармакоэкономичного получения водорастворимого аналога *Стрептоцида* на основе Глюконамида.

3. Полученные данные будут использованы для определения фармакофора и для последующего поиска противотуберкулезных средств.

Список цитированных источников

1. Global tuberculosis report 2024. [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531> (access: 01.06.2025).
2. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67890> (access: 01.06.2025).
3. Abrahams, K.A. Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target / K.A. Abrahams, G.S. Besra // *Parasitology*. – 2018. – Vol. 145. – № 2. – P. 116–133.
4. Лахвич, Ф.Ф. Исследование сродства альдонамидов к рецепторам KasA в контексте противотуберкулезных препаратов / Ф.Ф. Лахвич, М.И. Борова // БГМУ – в авангарде медицинской науки и практики: рецензируемый ежегодный сборник научных трудов / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет; редколлегия: С.П. Рубникович, В.А. Филонюк. – Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – Вып. 11. – С. 518–523.
5. Proteins Plus [Electronic resource] / Zentrum fur Bioinformatik. – Mode of access: <https://proteins.plus>. (access: 01.06.2025).
6. I. Marcelo, I.P. Reis. Synthesis and evaluation of d-gluconamides as green mineral scales / I.P. Reis Marcelo [et al.] // *Carbohydrate Research*. – 2012. – V. 353. – P. 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.01.027>

DESIGN AND SAR STUDIES OF A WATER-SOLUBLE GLUCONAMIDE-BASED *STREPTOCIDE* AS ANTI-TUBERCULOSIS DRUG

Lakhvich T.T., Charnova M.I., Yanchuk P.D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A water-soluble gluconamide-based *Streptocide* analogue was designed and its affinity for two biological targets responsible for the specific action mechanism of Mycobacterium cell wall fatty acid biosynthesis inhibitors (Ketoacyl synthase A) and the general antibacterial action of sulfonamides (Dihydropteroate synthase) was studied in silico. High binding energies of gluconamide to the studied targets (–12.18 kcal/mol for Ketoacyl synthase A and –9.53 kcal/mol for Dihydropteroate synthase) demonstrates its potential for studying anti-tuberculosis activity. A preparative method for obtaining *Streptocide*-based gluconamide has been proposed.

Keywords: Molecular Docking; Preparative Synthesis; SAR; Streptocide Gluconamide.