

Т.А. Глушеня

**МОДИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ В АЛЬДОНАМИДЫ
КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ**

Научный руководитель: ассист. М.И. Чернова

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

T.A. Glushenya

**MODIFICATION OF SULFANILAMIDES INTO ALDONAMIDES
AS A METHOD OF INCREASING WATER SOLUBILITY**

Tutor: assistant M.I. Chernova

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В настоящее время многие люди пользуются лекарственными препаратами, в основе которых лежат сульфаниламиды, но не все препараты легко растворимы в воде. В этой работе проводится исследование растворимости некоторых сульфаниламидов и их производных – альдонамидов. Показано, что модификация сульфаниламидов в альдонамиды значительно повышает растворимость в воде без потери аффинности к биологической мишени дигидроптероатсинтетазе.

Ключевые слова: фармакология, растворимость лекарств, сульфаниламиды, альдонамиды, молекулярный докинг.

Resume. Currently, many people use medications based on sulfanilamides, but not all of them are easily soluble in water. This work investigates the solubility of certain sulfanilamides and their derivatives – aldonamides. It is shown that the modification of sulfanilamides into aldonamides significantly increases water solubility without losing affinity for the biological target dihydropteroate synthase.

Keywords: pharmacology, drug solubility, sulfanilamides, aldonamides, molecular docking.

Актуальность. Сульфаниламиды – синтетические противомикробные лекарственные средства (ЛС) [1]. Для них характерна ограниченная растворимость в воде. Как правило, плохая растворимость влияет на фармакокинетические свойства ЛС. Поэтому повышение растворимости ЛС может повысить их биодоступность. Поэтому становится актуальным разработка новых методов повышения растворимости ЛС. Хорошо растворимыми соединениями являются альдоновые кислоты и их производные, в нашем случае альдонамиды. Поэтому модификация сульфаниламидов путем образования соответствующих альдонамидов повлечет закономерное повышение их растворимости в воде. Однако такая замена может вызвать изменения в механизме действия ЛС. Поэтому в нашем эксперименте мы с помощью методов *in silico* проверяем аффинность модифицированных лекарственных средств к биологической мишени дигидроптероатсинтетаз.

Цель: проведение молекулярного докинга и установление расчетной растворимости производных сульфаниламидов в форме альдонамидов.

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 (PDB ID: 3TZF) [2]. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью сервиса SwissDock, метод

AutoDockVina. Расчетная растворимость получена с помощью сервиса SwissADME [3].

Результаты и их обсуждение. Был проведен молекулярный докинг глюконамидами следующих сульфаниламидов с белком дигидроптероатсинтетазой (3TZF): сульфаниламид, сульфакарбамид, мафенид, сульфагуанидин, сульфацетамид, сульфатиазол, сульфадиазин, сульфаметоксазол. Также в качестве референсного значения был проведен докинг немодифицированного сульфаметоксазола с тем же белком. Были получены следующие значения энергии связывания: сульфаметоксазол -5.391 ккал/моль, глюконамид сульфаметоксазола -6.449 ккал/моль. Таким образом, введения фрагмента глюконамида не снизило сродство к выбранному белку. Относительно референсного значения энергия связывания для некоторых глюконамидов сульфаниламидов была примерно на том же уровне: сульфакарбамид (-5.655 ккал/моль), мафенид (-5.606 ккал/моль), сульфацетамид (-5.385 ккал/моль), сульфатиазол (-5.767 ккал/моль) ккал/моль. Для остальных аффинность была даже немного выше: Сульфаниламид (-6.130 ккал/моль), Сульфагуанидин (-6.231 ккал/моль). Таким образом, введение фрагмента глюконамида не снижает аффинность сульфаниламидов к дигидроптероатсинтетазе. Также нами была проведена оценка растворимости глюконамидов сульфаниладов с помощью расчетных методов. Так, для глюконамида сульфаметоксазола: растворимость составила 354 мг/мл, для немодифицированного сульфаметоксазола растворимость составляет 24.1 мг/мл. В то же время для глюконамида сульфаниламида расчетная растворимость составила 354 мг/мл, а для немодифицированного сульфаниламида 7.5 мг/мл. Таким образом, превращение сульфаниламидов в соответствующие альдонамиды в разы повышает растворимость в воде, а также не уменьшает аффинность к белку-биологической мишени (таблица 1):

Табл. 1. Энергия связывания

Соединения	Энергия связывания (ккал/моль) исследуемых соединений
Сульфаметоксазол (референс)	-5,391
Глюконамид сульфаметоксазола	-6,449
Глюконамид мафенид	-5,606
Глюконамид сульфакарбамид	-5,655
Глюконамид сульфатиазол	-5,385
Глюконамид сульфаниламид	-6,130
Глюконамид сульфагуанидин	-6,231
Глюконамид сульфадиазин	-6,102

В таблице 1 представлено графическое сравнение энергий связывания. Как видно, введение фрагмента глюконамида не снижает сродство к белку-мишени. Для большинства модифицированных соединений (сульфаниламид, сульфагуанидин, сульфадиазин) значение энергии связывания даже ниже (прочнее), чем у референсного сульфаметоксазола (таблица 2):

Табл. 2. Растворимость

Соединение	Растворимость, мг/мл
Сульфаметоксазол (исходный)	24,1
Глюконамид сульфаметоксазола	354
Сульфаниламид (исходный)	7,5
Глюконамид сульфаниламид	354

Таблица 2 – Сравнение растворимости исходных сульфаниламидов и их глюконамидов (мг/мл) Как следует из полученных данных, превращение в альдонамиды повышает растворимость в 10–50 раз (с 7,5–24,1 мг/мл до 354 мг/мл). При этом аффинность к биологической мишени сохраняется или улучшается.

Выводы. Образование альдонамидов путем модификации сульфаниламидов повышает растворимость веществ в воде и не снижает аффинность к биологической мишени. Полученные данные будут использованы в дальнейшем поиске новых антибактериальных лекарственных средств.

Литература

1. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич / Москва, 2018.
2. RCSB PDB: [сайт]. – 2026. – URL <https://www.rcsb.org/> (дата обращения: 10.05.2026).
3. SwissADME: [сайт]. – SwissDrugDesign, 2026. – URL: <https://www.swissadme.ch/> (дата обращения: 10.05.2026).