

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 1,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1H-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

К. М. Вербило

*Белорусский государственный университет, г. Минск
cyril.verbilo@gmail.com; alex.zuraev@gmail.com
науч. рук. – А. В. Зураев, канд. хим. наук, доц.*

Методами молекулярного моделирования и докинга был исследован возможный механизм антибактериальной активности синтезированных 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов по отношению к штамму *E.coli* ATCC 25922. Была определена антибактериальная активность синтезированных соединений и предложен механизм их антибактериального действия. Установлены особенности белок-субстратных взаимодействий между мишенью антибактериального действия и исследованными соединениями, *определяющие дальнейшее направление* дизайна новых *эффективных антибактериальных препаратов на основе 1H-1,2,3-триазолов*.

Ключевые слова: 1H-1,2,3-триазолы, клик-синтез, микробиологическая активность, молекулярный дизайн, молекулярный докинг, *Escherichia coli*.

ВВЕДЕНИЕ

Быстрое и разностороннее развитие человечества в последние два столетия, предъявляет новые требования к различным сферам естествознания, в том числе и к медицинской химии. Борьба с рядом заболеваний и патологических состояний человека, которые являются основными причинами смертности людей постиндустриального общества, требует как создания новых эффективных лекарственных средств (ЛС), так и поиск новых концепций разработки и модификации существующих биологически активных соединений [1].

Среди актуальных проблем здравоохранения одной из наиболее серьезных является постепенно увеличивающаяся резистентность бактерий, грибов и протистов к современным противомикробным препаратам. Одним из наиболее распространённых возбудителей инфекционных заболеваний, проявляющий высокую резистентность к химиотерапевтическому лечению, является штамм патогенного микроорганизма *E.coli*. В связи с этим, несмотря на наличие широкого спектра применяемых антимикробных препаратов, разработка новых более эффективных антимикробных средств остается актуальной задачей.

Гетероциклические соединения являются наиболее перспективными веществами в рамках создания новых антимикробных ЛС ввиду их разнообразных химических и электронных свойств, геометрических характеристик и широкого спектра биологической активности [2]. Особое значение

среди данного класса соединений приобрели производные 1*H*-1,2,3-триа-зола, для которых в начале XXI века были открыты относительно простые способы получения по реакции медь-катализируемого азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения (CuAAC), значительно расширившего возможности применения данных соединений в создании новых ЛС [3]. В то же время современные методы молекулярного моделирования позволяют упростить процесс создания ЛС, однако для своего корректного использования требуют данные о механизме действия потенциальных лекарственных средств.

Таким образом, целью данной работы является установления механизма антибактериальной активности по отношению к штамму *E.coli* ATCC 25922 синтезированных 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов методами молекулярного моделирования. Знание механизма биологической активности данных соединений позволит определить дальнейшее направление их функционализации для создания новых эффективных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследуемые соединения (**1–12**) были получены по реакции CuAAC (Рис. 1). Биологическая активность данных соединений была установлена методом измерения диаметра зоны угнетения роста микроорганизма *E.coli* ATCC 25922. Соединения **1–5**, **9–12** не проявляют более выраженной антимикробной активности, чем широко применяющийся для лечения воспалительно-гнойных заболеваний антибиотик «Цефотаксим» в сопоставимой с соединениями **1–12** концентрации, однако соединения **6–8** проявляют активность, близкую к антибиотику «Цефотаксиму». Так как данные соединения могут быть легко функционализированы с помощью реакции CuAAC, нами было проведено исследование их возможного механизма действия.

Мишенями большинства применяемых в настоящее время антибактериальных препаратов являются белки биосинтеза пептидогликана – компонента клеточной стенки микроорганизмов [4]. В результате сопоставления структур типичных ингибиторов ферментов, участвующих в данном процессе, было выявлено, что электронные и геометрические параметры структур соединений **1–12** наиболее близки к ингибиторам белка MurB – уридиндифосфат-N-ацетиленолпирувил-глюкозамин редуктазы. В соответствии с данной закономерностью, нами была сформулирована гипотеза, что механизм антибактериального действия исследуемых соединений **1–12** может быть обусловлен их взаимодействием с белком MurB.

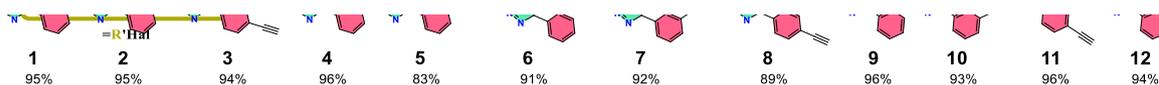


Рис. 1. Схема синтеза соединений 1–12

Геометрическая структура белка была генерирована с помощью сервиса SWISS-MODEL [5]; дальнейший докинг был проведен с использованием программы AutoDock 4.2.6[6]. Анализ полученных в результате докинга конформаций показал, что все соединения связываются с белком одинаковым образом, образуя несколько водородных связей с остатком ARG159 – остатком, важным для связывания нативного субстрата белка (Рис. 2). Энергия связывания белка и соединений 1–12 хорошо коррелирует с экспериментальными данными по антимикробной активности данных соединений (Рис. 2):

$$A_{E.coli} = 0,639 \times |\Delta G_A| - 0,766, R^2 = 0,862$$

где $A_{E.coli}$ – удельная активность вещества по отношению к определенному микроорганизму, $|\Delta G_A|$ – модуль энергии связывания вещества и белка, R^2 – коэффициент линейной аппроксимации.



Рис. 2. Конформации соединений 2, 8 и 9 в активном центре белка и график корреляции энергии связывания и удельной активности соединений 1–12

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящей работы был проведен синтез и микробиологических испытания ряда 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов. Было установлено, что соединения 1–12 проявляют антимикробную активность в отношении грамотрицательной культуры *E. coli* ATCC 25922. На основании электронных и геометрических свойств полученных соединений была определена предположительная мишень их антибактериального действия – белок MurB. На основании полученных в результате докинга конформаций представительного ряда 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в активных центрах белка MurB микроорганизма *E. coli* ATCC 25922 установлены белок-субстратные взаимодействия, определяющие антибактериальную активность соединений 1–12. В частности, с увеличением размеров липофильных заместителей в триазольном цикле значение рассчитанной активности возрастает, что соответствует данным полученным *in vitro*.

Рассчитанные значения энергий связывания для изученных 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов хорошо коррелируют с их экспериментально определённой антибактериальной активностью, что позволяет ис-

пользовать установленные особенности соответствующих белок-субстратных взаимодействий для целенаправленного дизайна новых эффективных антибактериальных препаратов на основе 1*H*-1,2,3-триазолов.

Библиографические ссылки

1. *Fonkwo P.N.* Pricing infectious disease. The economic and health implications of infectious diseases / *P.N. Fonkwo* // *EMBO rep.* – 2008. – Vol. 9. – P. S5–S22.
2. The impact of click chemistry in medicinal chemistry / *J. Hou* [et al.] // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 489–501.
3. Multicomponent click synthesis of 1,2,3-triazoles from epoxides in water catalyzed by copper nanoparticles on activated carbon / *F. Alonso* [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 8394–8405
4. *Kotnik M.* Development of novel inhibitors targeting intracellular steps of peptidoglycan biosynthesis / *M. Kotnik, P.S. Anderluh, A. Prezelj* // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, № 22. – P. 2283–2309.
5. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes / *A. Waterhouse* [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2018. – Vol. 46, № W1. – P. W296–W303.
6. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / *G.M. Morris* [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 2009. – Vol. 30, № 16. – P. 2785–2791.