

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 1,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1H-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К МИКРООРГАНИЗМУ STAPHYLOCCOCUS AUREUS МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

К. М. Вербило

Белорусский государственный университет, Минск;

che.verbilo@bsu.by;

науч. рук. – А. В. Зураев, к. хим. наук, доц.

В работе получен ряд ранее не описанных 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов и исследована их антимикробная активность по отношению к патогенному штамму микроорганизма *S.aureus* ATCC 6538. В результате анализа данных о механизмах действия современных антимикробных препаратов выделена предположительная мишень антимикробного действия 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов – белок уридиндифосфат-N-ацетиленолпирувилглюкозамин редуктаза (MurB). На основании полученных в результате докинга конформаций ряда 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов в активный центр белка MurB микроорганизма *S.aureus* ATCC 6538 установлены белок-субстратные взаимодействия, определяющие антибактериальную активность замещенных 1H-1,2,3-триазолов. Анализ предполагаемого механизма действия и особенностей белок-субстратных взаимодействий между полученными соединениями и белками MurB, а также связи структура-действие позволил определить направления функционализации 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов с целью создания на их основе новых эффективных антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: молекулярный докинг, 1,4-дизамещенные 1H-1,2,3-триазолы, микробиологическая активность, медь-катализируемое азид-алкиновое [3+2]-циклоприсоединение, *S.aureus*.

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с рядом заболеваний и патологических состояний человека, которые являются основными причинами смертности людей постиндустриального общества – заболеваниями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями, инфекциями вызванными микроорганизмами с широкой лекарственной резистентностью, нервно-дегенеративными заболеваниями – требует как создания новых эффективных лекарственных средств, так и поиск новых концепций разработки и модификации уже существующих биологически активных соединений [1, 2]. Одним из наиболее распространенных возбудителей болезней являются патогенные штаммы микроорганизма *S.aureus*, обладающие множественной лекарственной

устойчивостью. В связи с этим, несмотря на наличие широкого спектра применяемых в настоящее время антимикробных препаратов, разработка новых более эффективных антимикробных средств остается актуальной задачей.

Гетероциклические соединения и их производные, по праву, являются наиболее перспективным классом соединений для создания новых лекарственных средств ввиду их разнообразных электронных свойств, геометрических характеристик и широкого спектра биологической активности[3, 4]. Особое значение среди данного класса соединений приобрели производные 1*H*-1,2,3-триазола, которые нашли разнообразное применение в области дизайна новых биологически активных веществ, модификаций структур известных соединений с целью увеличения их биологической активности, создания гибридных молекул, а также поиску новых типов механизмов биологической активности гетероциклических соединений. В то же время современные методы молекулярного моделирования позволяют упростить процесс создания лекарственных средств, однако для корректного использования этих методов требуются данные о механизме действия потенциальных лекарственных средств.

Таким образом, целью данной работы является синтез и определение механизма антибактериальной активности ряда 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов по отношению к патогенному штамму микроорганизма *S.aureus* ATCC 6538 методами молекулярного моделирования. Знание механизма биологической активности данных соединений позволит определить дальнейшее направление их функционализации для создания новых эффективных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследуемые триазолы 1–15 были получены по реакции CuAAC (Рис. 1). Методом измерения диаметра зоны угнетения роста микроорганизма *S.aureus* ATCC 6538 была установлена антимикробная активность данных соединений. Несмотря на то, что данные соединения проявили умеренную, однако несколько меньшую активность, чем широко используемый антимикробный препарат «Цефот», данные соединения могут быть легко модифицированы с помощью реакции CuAAC с целью увеличения их антимикробной активности. Для определения направления модификации исследуемых триазолов было проведено изучение возможного механизма их действия.

Мишенями большинства в настоящее время применяемых антибактериальных препаратов являются белки биосинтеза

пептидогликана – компонента клеточной стенки микроорганизмов [5]. Сопоставление структур типичных ингибиторов белков MurA–F со строением исследуемых 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов **1–15**, в составе которых между двумя липофильными участками находится полярный фрагмент, позволило определить, что наибольшим структурным подобием с триазами **1–15** обладают ингибиторы белка MurB. Данный вывод позволяет предположить, что антибактериальное действие исследуемых соединений может быть обусловлено их взаимодействием с белком MurB.

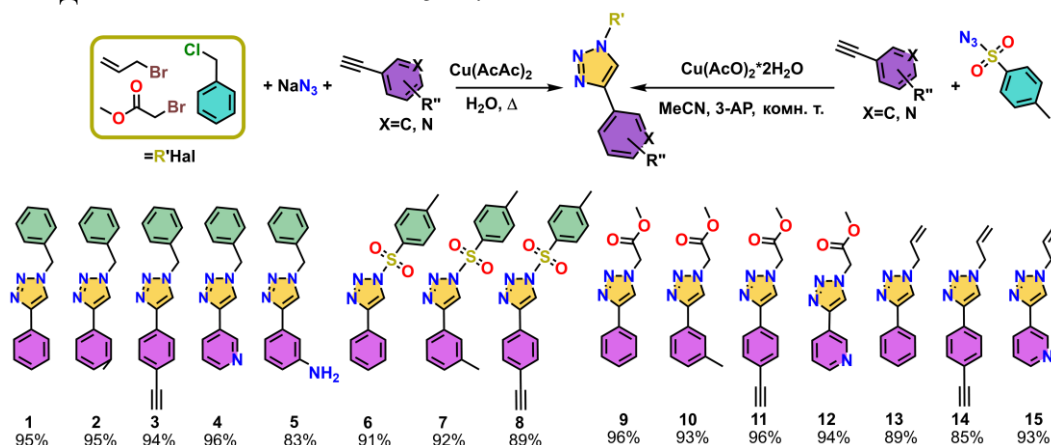


Рис 1. Схема синтеза соединений **1–15**

Геометрическая структура белка была сгенерирована посредством сервиса SWISS-MODEL; докинг проводили с использованием программы AutoDock 4.2.6[6]. Анализ полученных в результате теоретического эксперимента конформаций показал, что все соединения связываются с белком одинаковым образом, образуя несколько водородных связей с остатком ARG188, участвующим в связывании субстрата белка MurB (Рис. 2). Энергия связывания белка и соединений **1–15** хорошо коррелируют с антимикробной активностью данных соединений (Рис. 2):

$$A_{S.aureus} = 0,687 \times |\Delta G_B| - 1,51, R^2=0,680$$

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

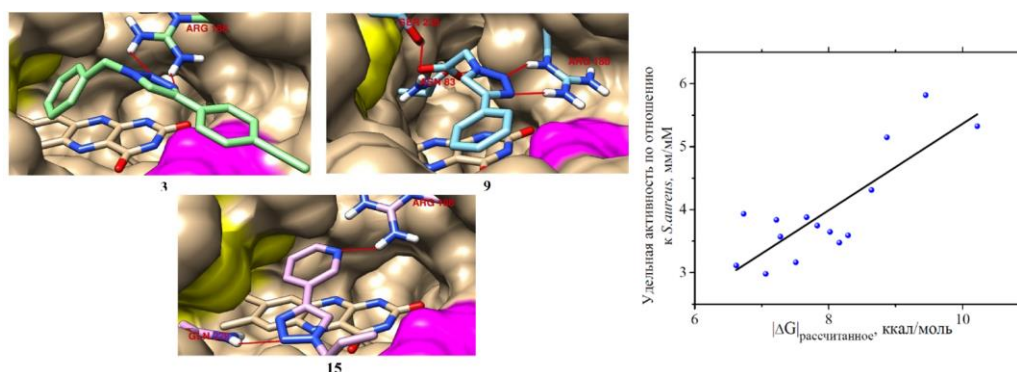


Рис. 2. Конформации соединений 3, 9 и 15 в активном центре белка и график корреляции энергии связывания и удельной активности соединений 1–15

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для ряда синтезированных 1,4-дизамещенных триазолов была охарактеризована умеренная антимикробная активность по отношению к патогенному штамму *S. aureus* ATCC 6538. Методами молекулярного моделирования исследован предполагаемый механизм антибактериального действия данных соединений. В результате анализа структур известных ингибиторов биосинтеза пептидогликана была установлена предполагаемая мишень антимикробного действия соединений 1–15 – белок MurB. Охарактеризованы полученные методом молекулярного докинга структуры лиганд-белковых комплексов. Установлена корреляционная зависимость между антимикробной активностью исследуемых соединений и расчетными значениями энергии их связывания.

Библиографические ссылки

1. Case, A. Mortality and morbidity in the 21st century / A. Case, A. Deaton // Brookings Pap Econ Act. – 2017. – Vol. 2017 – P. 397-476.
2. Adam, D. The pandemic's true death toll: millions more than official counts / D. Adam // Nature. – 2022. – Vol. 601, № 7893. – P. 312-315.
3. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry / E. Bonandi [et al.] // Drug Discovery Today. – 2017. – Vol. 22, № 10. – P. 1572-1581.
4. Application of triazoles as bioisosteres and linkers in the development of microtubule targeting agents / M.S. Malik [et al.] // RSC Med Chem. – 2020. – Vol. 11 – P. 327-348.
5. Inhibitors of the peptidoglycan biosynthesis enzymes MurA-F / M. Hrast [et al.] // Bioorg Chem. – 2014. – Vol. 55 – P. 2-15.
6. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G.M. Morris [et al.] // Journal of Computational Chemistry. – 2009. – Vol. 30, № 16. – P. 2785-2791.