

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедра неорганической химии**

**ВЕРБИЛО**

**КИРИЛЛ МАРАТОВИЧ**

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

Дипломная работа

Научный руководитель:  
Кандидат химических  
наук, доцент

А.В. Зураев

Допущена к защите

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Зав. кафедрой неорганической химии

Кандидат химических наук, доцент

Е.И. Василевская

Минск, 2022

## РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит: 68 страниц, 22 рисунка, 4 таблицы, 75 литературных источников.

**Ключевые слова:** 1*H*-1,2,3-триазолы, биологическая активность, антимикробная активность, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, молекулярное моделирование, молекулярный докинг, лиганд-белковые взаимодействия, медицинская химия, фармацевтическая химия, медь-катализируемое азид-алкиновое [3+2]-циклоприсоединение, моделирование по гомологии.

**Объект исследования:** 1,4-дизамещенные 1*H*-1,2,3-триазолы и проявляемая ими антимикробная активность.

**Цель работы:** синтез и определение механизма антибактериальной активности ряда 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов по отношению к патогенным штаммам микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922 и *S.aureus* ATCC 6538 методами молекулярного моделирования.

**Методы исследования:** спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>N, хромато-масс-спектроскопия, метод функционала плотности, молекулярный докинг, молекулярное моделирование, исследование антимикробной активности методом диффузии в агар.

В работе получен ряд ранее не описанных 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов и исследована их антимикробная активность по отношению к патогенным штаммам микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922 и *S.aureus* ATCC 6538. В результате анализа данных о механизмах действия современных антимикробных препаратов выделена предположительная мишень антимикробного действия 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов – белок уридиндифосфат-N-ацетиленолпирувилглюкозамин редуктаза (MurB). На основании полученных в результате докинга конформаций ряда 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в активных центрах белка MurB микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922 и *S.aureus* ATCC 6538 установлены белок-субстратные взаимодействия, определяющие антибактериальную активность замещённых 1*H*-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 1*H*-1,2,3-триазолов с целью создания на их основе новых эффективных антибактериальных препаратов.

## РЭФЕРАТ

Дыпломная работа змяшчае: 68 старонак, 22 рысункі, 4 табліцы, 75 літаратурных крыніц.

**Ключавыя словы:** 1*H*-1,2,3-трыазолы, біялагічная актыўнасць, антымیکробная актыўнасць, *Esherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, малекулярнае мадэляванне, малекулярны докінг, ліганд-бялковыя ўзаемадзеянні, медыцынская хімія, фармацэўтычная хімія, медзь-каталізуемае азід-алкінавае [3+2]-цыкладалучэнне, мадэляванне па гамалогіі.

**Аб'ект даследавання:** 1,4-дызамешчаныя 1*H*-1,2,3-трыазолы і праяўляная імі антымیکробная актыўнасць.

**Мэта працы:** сінтэз і вызначэнне механізму антыбактэрыйнай актыўнасці шэрагу 1,4-дызамешчаных 1*H*-1,2,3-трыазолаў па адносінах да патогенных штамаў мікраарганізмаў *E.coli* ATCC 25922 і *S.aureus* ATCC 6538 метадамі малекулярнага мадэлявання.

**Метады даследавання:** спектраскапія ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>N, храмата-мас-спектраскапія, метады функцыяналу шчыльнасці, малекулярны докінг, малекулярнае мадэляванне, даследаванне антымیکробнай актыўнасці метадамі дыфузіі ў агар.

У працы атрыманы шэраг раней не апісаных 1,4-дызамешчаных 1*H*-1,2,3-трыазолаў і даследавана іх антымیکробная актыўнасць па адносінах да патогенных штамаў мікраарганізмаў *E.coli* ATCC 25922 і *S.aureus* ATCC 6538. У выніку аналізу дадзеных аб механізме дзеяння сучасных антымیکробных прэпаратаў выдзелена мішэнь антымیکробнага дзеяння 1,4-дызамешчаных 1*H*-1,2,3-трыазолоў - бялок урыдындыфасфат-N-ацэтыленолпірувілглюказамін рэдуктаза (MurB). На падставе атрыманых у выніку докінгу канфармацый шэрагу 1,4-дызамешчаных 1*H*-1,2,3-трыазолаў у актыўных цэнтрах бялкоў MurB мікраарганізмаў *E.coli* ATCC 25922 і *S.aureus* ATCC 6538 ўстаноўлены бялок-субстратныя ўзаемадзеянні, якія вызначаюць антыбактэрыяную актыўнасць замешчаных 1*H*-1,2,3-трыазолаў. Аналіз механізму дзеяння і асаблівасцяў бялок-субстратных узаемадзеянняў паміж атрыманымі злучэннямі і бялкам і MurB, а таксама сувязі структура-дзеянне дазволіў вызначыць напрамкі функцыяналізацыі 1,4-дызамешчаных 1*H*-1,2,3 трыазолаў з мэтай стварэння на іх аснове новых эфектыўных антыбактэрыяных прэпаратаў.

## ABSTRACT

Thesis, 68 pages, 22 figures, 4 tables, 75 references.

**Keywords:** 1H-1,2,3-triazoles, biological activity, antimicrobial activity, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, molecular modeling, molecular docking, ligand-protein interactions, medical chemistry, pharmaceutical chemistry, copper-catalyzed azide-alkyne [3+2]-cycloaddition, homology modeling.

**The research objects** are 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles and their antimicrobial activity.

**The aim of this work** is synthesis and determination of the mechanism of antibacterial activity of a number of 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles against pathogenic strains of microorganisms *E.coli* ATCC 25922 and *S.aureus* ATCC 6538 by molecular modeling.

**Investigation methods:** <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>H NMR spectroscopy, chromato-mass spectroscopy, density functional method, molecular docking, molecular modeling, study of antimicrobial activity by diffusion into agar.

In this work, a number of previously undescribed 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles were synthesized and their antimicrobial activity against pathogenic strains of microorganisms *E.coli* ATCC 25922 and *S.aureus* ATCC 6538 was tested. As a result of the analysis of data on the mechanisms of the action of modern antimicrobial drugs, a putative target of the antimicrobial action of 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles, the protein uridine diphosphate-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase (MurB), has been isolated. Protein-substrate interactions that determine the antibacterial activity of substituted 1*H*-1,2,3-triazoles were determined based on the conformations of a number of 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles in the active centers of the MurB protein of *E.coli* ATCC 25922 and *S.aureus* ATCC 6538 microorganisms. Analysis of the proposed mechanism of action and features of protein-substrate interactions between the obtained compounds and MurB proteins, as well as structure-action relationships, made it possible to determine the directions of functionalization of 1,4 disubstituted 1H 1,2,3 triazoles to create new effective antibacterial drugs.