

Електронні спектри поглинання та спектри флуоресценції розчину сполуки (II) в ацетонітрилі при опроміненні на $\lambda^* = 436$ нм.

Висновки. Таким чином, шляхом введення до ароматичної системи біс-бензиліденциклогексанону ефективного електрондонорного замісника вдається отримати сполуки, здатні до E,Z-ізомеризації і до випромінення флуоресценції. Подібні сполуки є перспективними для практичного застосування, оскільки флуоресценція є чутливою до полярності середовища. Крім того, наявність флуоресценції дозволяє точно оцінювати ступінь фотоізомеризації.

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МОЛЕКУЛЯРНИХ МІШЕНІЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA ДЛЯ ПОШУКУ ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК

Зубков В.О., Перехода Л.О., Ковальчук В.В., Сич І.А.
 Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
 medchem@nuph.edu.ua

Вступ. Проблемою в лікуванні бактеріальних інфекцій є зростаюча резистентність мікроорганізмів. Один з факторів появи резистентності пов'язано зі здатністю бактерій об'єднуватися в складно організовані спільноти – біоплівки. Життєдіяльність бактерій в різних станах суттєво розрізняються. Так відомо, що біоплівки до 1000 разів більш стійкі до протимікробних препаратів та імунній системі хазяїна і здатні розвивати стійкість до протимікробних препаратів за рахунок обміну генами. *Pseudomonas aeruginosa* - один з найбільш поширених і проблемних опортуністичних патогенів, здатний колонізувати різні органи і тканини людини. Він проявляє стійкість до цілого ряду антибіотиків, включаючи аміноглікозиди, хінолони і β -лактами.

Мета дослідження. На основі аналізу літературних даних, а також хімічних та біологічних баз даних, здійснити вибір молекулярних мішеней бактерій *P. aeruginosa* для пошуку потенційних інгібіторів Quorum sensing (QS).

Матеріали та методи. На даний час відомо, що для бактерій *P. aeruginosa* характерні чотири QS системи, які відрізняються між собою, перш за все, аутоіндукторами - сигнальними молекулами, що регулюють експресію генів в бактеріальній клітині та рецепторними регуляторними білками, з якими ці аутоіндуктори зв'язуються (Рис.1). Кожна система складається з білка регулятора транскрипції - LasR, RhlR або PqsR. Сигнальні молекули взаємодіють з рецепторними регуляторними білками, що призводить до індукції експресії генів.

- I. У системах LasR використовуються в якості аутоіндуктора ацилгомосериновий лактон (3-оксо-С12-гомосерин-лактон);
- II. RhlR система використовує як сигнальну молекулу ацилгомосериновий лактон С4-гомосерин-лактон;
- III. PqsR система застосовує два аутоіндуктора, включаючи PQS (3,4-дигідрокси-2-гептілхінолін), а також його метаболічний попередник HHQ (2-гептил-3-гідрокси-4-хінолон).

Нещодавно було виявлено четвертий міжклітинний комунікаційний сигнал, названий IQS, він належить до нового класу сигнальних молекул, що сприймають кворум, і структурно встановлено, що це 2-(2-гідроксифеніл) тiazол-4-карбальдегід. Однак чіткого уявлення з якими типами рецепторних білків він зв'язується, в теперішній час не встановлено.

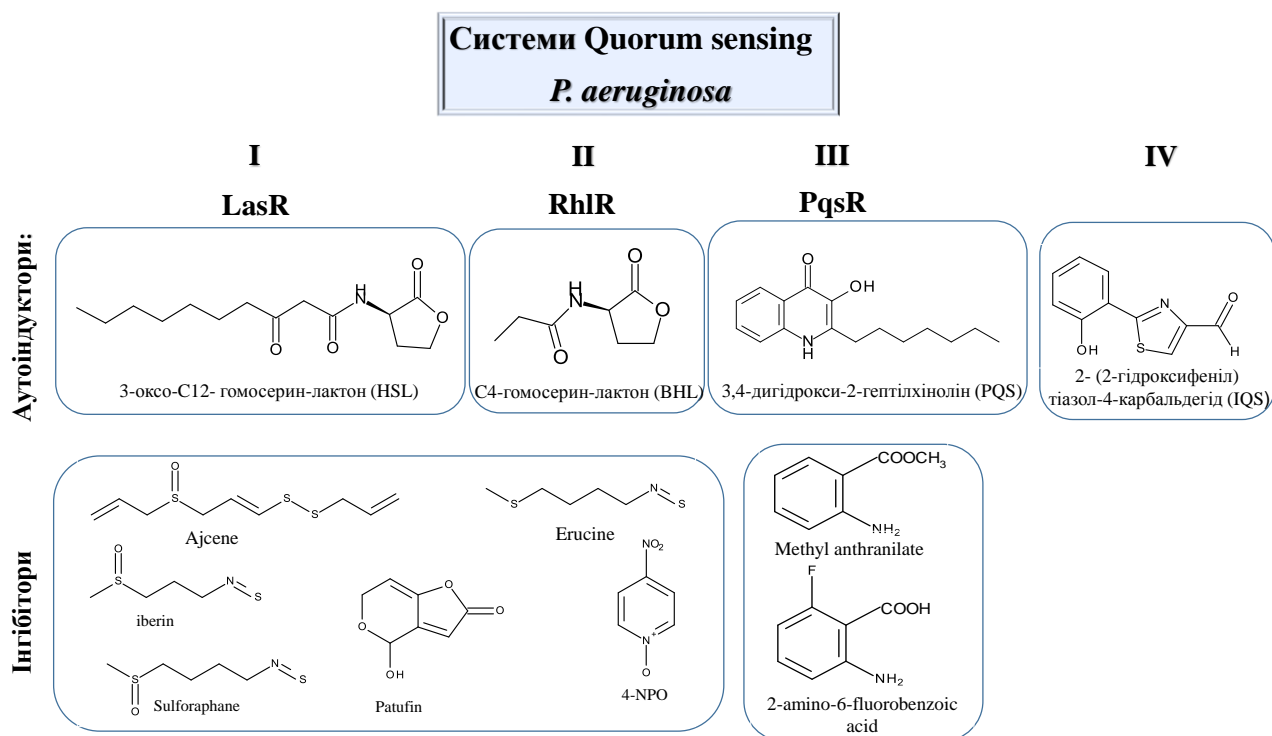


Рис. 1. Хімічні структури аутоіндукторів і відомих інгібіторів систем Quorum sensing *P. aeruginosa*

Отримані результати. Одним з наукових напрямків кафедри медичної хімії НФаУ є молекулярне моделювання і цілеспрямований синтез нових похідних хінолін-4-онів, зокрема алкілзаміщених сполук в положенні С2 і С3 хінолонового циклу. В рамках сучасних принципів раціонального пошуку нових потенційних БАР і виходячи з відомих уявлень про механізми формування біоплівки, нами в якості молекулярних мішеней була обрана PqsR система QS (III). На даний момент відомо щонайменше вісім кристалічних структур білків системи PqsR

(Trends in Biotechnology 10.1016 / j.tibtech.2020.04.002), з якими зв'язуються різні ліганди. Для здійснення віртуального скринінгу із застосуванням принципів структура-орієнтованого конструювання ліків, була побудована віртуальна бібліотека сполук, що містить близько 3000 алкілзаміщених хінолонів.

Висновки. На основі проведеного літературно-патентного пошуку згенеровано концептуальну ідею, про те, що алкілзаміщені хінолони можуть бути ключовими гравцями в регуляції процесів формування біоплівки *P. aeruginosa*. Сформована віртуальна бібліотека буде використана в подальших комп'ютерних моделюваннях і проведенні віртуального скринінгу.

ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТА У СИНТЕЗІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ.

Карпенко О. В.¹, Кривошей О. В.², Воскобойнік О. Ю.², Коваленко С.І.²

¹НВО «Снамін», Київ, Україна

²Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

a.yu.voskoboynik@gmail.com

Вступ. Заміщені похідні хіназоліну вже багато десятирічч знаходяться у центрі уваги дослідників задіяних у розробці біологічно активних молекул, що можуть стати основою інноваційних лікарських препаратів. Така увага значною мірою обумовлена виявленням наприкінці 20-го сторіччя ряду 4-анілінохіназолінів, що здатні інгібувати рецепторні тирозинкінази та як наслідок виявляти виражену протипухлинну дію. В той самий час конденсовані похідні хіназоліну залишалися малодослідженою групою сполук, що ймовірно пов'язано з їх порівняно меншою синтетичною доступністю. Зазначений факт безумовно актуалізує розробки у галузі синтезу та встановленню біологічної активності зазначеної категорії речовин.

Серед всього різноманіття підходів до синтезу конденсованих похідних хіназоліну особливе місце займають реакції, що можуть супроводжуватись ANRORC-перегрупуваннями, адже зазначений процес може унеможливити формування цільового продукту та, в той самий час, зробити синтетично доступними речовини, що важко одержати альтернативними методами. Одним з подібних перетворень є перегрупування за Дімротом, що зазвичай перебігає у лужному середовищі. Однією з перших згадок про ізомерізацію такого типу для конденсованих похідних хіназоліну є публікація 1970 за авторством К.Т. Potts та Е.Г. Brugel в якій описано перегрупування s-триазоло[4,3-c]хіназоліну з утворенням проміжного інтермедіату внаслідок розриву зв'язку N(4)–C(5), наступного обертання триазольного циклу та циклізацією у s-триазоло[1,5-c]хіназоліні. Важливо, що назване перетворення на відміну від класичного перегрупування Дімрота відбувається в кислотному середовищі, або за відсутності розчинника при нагріванні вище за температуру плавлення. Необхідно, відмітити, що зазначений процес обмежує формування [4,3-c]-серій.

Беручи до уваги той факт, що подібна ізомерізація може відбуватися при реалізації одnoreакторного синтезу конденсованих похідних хіназоліну на основі заміщених 4-гідразинохіназолінів та 1,2-діелектрофільних реагентів нами вирішено дослідити особливості перебігу перегрупування типу Дімрота в названих вище умовах.