

## ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗВ'ЯЗУВАННЯ 3-АЛКІЛ-6-(1H-БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-5-ТЕТИЛ-2-ТІОКСО-2,3-ДИГІДРОТІЄНО-[2,3-d]ПІРИМІДИН-4(1H)-ОНІВ З БАКТЕРІАЛЬНОЮ PaTrmD

Власова О.Д., Власов С.В., Северіна Г.І., Власов В.С., Головченко О.С.

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

[sergiy.vlasov@gmail.com](mailto:sergiy.vlasov@gmail.com)

Дослідження останніх років показують, що бактеріальні TrmD можуть слугувати мішенями для розробки нових антибіотиків. Подібні дослідження стають дедалі ефективнішими у зв'язку із встановленням будови деяких з цих ферментів та виявлення сайтів зв'язування активних лігандів для них. Одним із таких ензимів, які досліджені у роботах останніх часів є тРНК (гуанін<sup>37</sup>-N<sup>1</sup>)-метилтрансфераза (EC2.1.1.228; TrmD), що є ключовим ферментом для виживання бактерій (у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*) у момент стресу.

Нещодавно нами було знайдено сполуки із високим рівнем протимікробної активності, які містили в своїй структурі фрагмент 6-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-(алкілсульфаніл)-3,5-диметилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону, причому, згідно докінгових досліджень, вірогідний механізм їх протимікробної дії полягав у блокуванні активного сайту PaTrmD. Зважаючи на це метою нашої роботи стало дослідження впливу розміру алкільного ланцюга у даної гетероциклічної системи на ефективність зв'язування із активним сайтом PaTrmD.

У якості модельних замісників нами було обрано ряд аклільних радикалів: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>-, n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-, n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-, n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-. Для розрахунків було використано наступні програмні продукти ISISDraw 2.3, Discovery studio Visualizer 4.0, Python molecule viewer та Autodock Vina. Докінгові дослідження проводили на моделях гнучких лігандів та жорсткої молекули протеїну. Кристалографічні дані для ферментів PaTrmD, отримано з *Pseudomonas aeruginosa* (5ZHN) із Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>).

Результати отриманих досліджень показують, що досліджувані сполуки із рядом нормальних аклільних замісників не є ефективними лігандами PaTrmD, оскільки не здатні ефективно блокувати цей фермент. Хоча ефективність зв'язування зростає з ростом алкільного замісника, отримані дані вказують на неспроможність подібних лігандів повноцінно зайняти гідрофобну кишеню. Отже, не зважаючи на простоту розробленої методики синтезу 3-алкіл-6-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-тетил-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-4(1H)-они, яка гнучко дозволяє варіювати замісники, побідна модифікація може бути недостатньою для отримання ефективних інгібіторів PaTrmD.

**Фінансування.** Дослідження фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету в рамках програми № 2301020 «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я» за темою «Синтез та дослідження нових тієнопіримідинів для виявлення антимікробних та супутніх видів фармакологічної активності» (Державний реєстраційний номер: 0121U109472; Наказ МОЗ України від 17 листопада 2020 № 2651).