

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ 2-(АЛКІЛТІО)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-4(3*H*)-ОНІВ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТКИРИСЕТЕНТНОСТІ

Аамід Р., Власов С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

pharmchem.vlasov@gail.com

Вступ (актуальність). Багато синтетично доступних тієно[2,3-*d*]піримідинів проявляють різноманітну та яскраво виражену біологічну активність. Такі похідних були синтезовані і проявили себе як протиракові, знеболювальні, протимікробні та противірусні засоби. Останні часом збільшилась кількість публікацій, які вказують на можливість застосування тієно[2,3-*d*]піримідину у якості привілейованого скафолду для розробки інгібіторів бактеріальних TrmD. При блокуванні цього ферменту у бактерій відбувається +1 зсув рамки зчитування при рибосомальній трансляції на стадії синтезу білків. В експерименті це призводить до унеможливлення синтезу повноцінних білків бактеріальною клітиною і як наслідок сприяє або загибелі або критичному зниженню резистентності до дії відомих антибіотиків. Тому перевірка молекул із тієно[2,3-*d*]піримідинових рядів на здатність бути потенційними інгібіторами цього бактеріального ферменту є однією із перспективних стадій віртуального скринінгу нових речовин із метою подолання резистентності бактерій до існуючих антибіотиків.

Матеріали та методи. Літературний пошук проводили із використанням відкритих джерел мережі Internet. Докінгові дослідження проводили за допомогою Autodock Vina. Були проведені дослідження докінгу для гнучких лігандів і жорстких моделей білку. Кристалографічні дані для комплексу інгібітору з активним сайтом тРНК (гуанін37- N^1)-метилтрансферази (EC2.1.1.228; TrmD) (5ZHN) були отримані з Protein Data Bank.

Результати та їх обговорення. Результати розрахунків показують, що не зважаючи на невисоку спорідненість 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів до активного сайту ферменту алкілльвані похідні мать параметри зв'язування кращі за вихідну 2-тіоксо похідну. Причому в незалежності від довжини алкільного радикалу при атомі сульфуру та його об'єму у конформація приданих для зв'язування із амінокислотами активного сайту сполуки, які є меншими за довжиною ніж нативний ліганд переважно блокують ту частину сайту зв'язування яка має спорідненість до ліпофільної частини інгібіторів.

Висновки. За результатами порівняльних докінгових досліджень 5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів які мають

тіокс групи у положенні 2 із 2-алкїтіо похідним встановлено, що вірогідність протимікробної дії за рахунок інігібування бактеріальних TrmD вища для S-алкїлпохідних. Встановлена можливість зв'язування за амінокислотами активного сайту саме для алікованих похідних, в той час як тіоксосполука очевидно не є вигідним лігандом.

**ВІРТУАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 7-МЕТИЛ-5,6,7,8-
ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-4(3*H*)-ОНІВ У
ЯКСОТІ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ**

Бабанасер І., Власов С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

2023pharmchem.vlasov@gail.com

Вступ (актуальність). Всесвітня організація охорони здоров'я за результатами звіту 2016 році повідомляла, що смерть населення у світі була спричинена захворюваннями пов'язаними із пневмонією, гострою бактеріальною діареєю, також було відмічене, що туберкульоз забрав життя 1,3 мільйони людей. Встановлено, що важливою проблемою у цих випадках стала проблем резистентності патогенних організмів до існуючих антибіотиків, що нажалбь є типовим для сучасної терапії інфекційних захворювань. Похідні тієно[2,3-*d*]піримідинів широко досліджуються останнім часом як інгібітори бактеріальних TrmD, яка має критичні відмінності від свого ортолога у еукаріотів та археїв і може слугувати мішенню для розробки сполук із протимікробними властивостями. Зважаючи на подібні факти, дослідження нових похідних тієнопіримідину з метою конструювання біологічно активних сполук є актуальним та перспективним напрямком створення нових антимікробних агентів.

Матеріали та методи. Для розуміння проблеми та отримання оглядової інформації були використані відкриті джерела Internet. Програмний продукт Autodock Vina застосовувався для розрахунків можливості зв'язування лігандів із бактеріальною TrmD. Для докінгу використовували гнучкі моделі лігандів і жорстку модель структури ферменту. Кристалографічні дані для комплексу інгібітору з активним сайтом тРНК (гуанін37- N^1)-метилтрансферази (EC2.1.1.228; TrmD) (5ZHN) були отримані з Protein Data Bank.

Результати та їх обговорення. Результати докінгових досліджень вказують на здатність похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із 2-S-алкільним замісником до зв'язування із ліпофільним доменом активного сайту ліганду. Причому конформації лігандів при зв'язуванні є вочевидь