

который разрушает β -лактамовое кольцо большинства пенициллинов). Более высокая антибактериальная активность нуклеозида 2-Cl-ara-A в отношении бактериальной культуры E.coli по сравнению с таковой для гетерооснования 2-Cl-A свидетельствует о том, что определенную роль в биологическую активность 2-Cl-ara-A вносят, как модифицированное гетероциклическое основание, так и углеводный фрагмент.

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-СТЫКОВОЧНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ [1-(2',3',5'-ТРИ-О-АЦЕТИЛ- β -D-РИБОФУРАНОЗИЛ)-4-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)]УРАЦИЛА С ЛИМФОЦИТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ КИНАЗОЙ LCK 1QPC

Шахаб С.Н., Ханчевский М.А., Квасюк Е.И.

УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Lck (англ. Lymphocyte kinase (Lck)) — протеин из группы тирозинкиназ, фосфорилирующий тирозиновые остатки клеточных белков-мишеней в Т-лимфоцитах. Молекулы Lck ассоциируются с цитоплазматической частью ко-рецепторов CD4 и CD8 в Т-хелперах и Т-киллерах, соответственно, и вовлечены в передачу сигнала от Т-клеточного рецептора. При взаимодействии Т-клеточного рецептора со специфическим антигеном происходит активация Lck, которая фосфорилирует внутриклеточные участки ко-рецептора CD3 и ζ -субъединицы Т-клеточного рецептора, что в дальнейшем приводит к их взаимодействию с другой цитоплазматической тирозинкиназой ZAP-70. Каскад фосфорилирования тирозина, инициированный Lck завершается внутриклеточной мобилизацией ионов кальция (Ca^{2+}) и активацией важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

В связи с этим поиск лекарственных препаратов, стимулирующих активацию важных сигнальных каскадов в функционировании лимфоцитов, является актуальным для профилактики ВИЧ-инфекций.

Ключевые слова: лимфоцит-специфическая киназа 1QPC, молекулярное моделирование, докинг, лимфоциты.

Цель исследования. Синтез и молекулярно-стыкочный анализ [1-(2',3',5'-три-О-ацетил- β -D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)]урацила.

Материалы и методы. При осуществлении синтеза соединений использовались сухие и перегнанные растворители. Контроль за полнотой протекания реакций и чистотой выделяемых продуктов осуществляли методом ТСХ на алюминиевых пластинках со слоем силикагеля Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия). В качестве элюента использованы смеси хлороформа и метанола в разных соотношениях. Визуализация соединений осуществлялась просмотром пластинок в ультрафиолетовом свете или с использованием цветной реакции после опрыскивания пластинки 0,2% спиртовым раствором нафторезорцина в присутствии серной кислоты с последующим ее прогревом при 90–100°C. Спектр ¹H-ЯМР записан для раствора соединения в дейтеродиметилсульфоксиде на приборе Bruker Avance 500 с рабочей частотой 500 МГц. Химические сдвиги приведены в δ-шкале по отношению к сигналу тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Сигналы остаточных протонов DMSO-d₆ наблюдались при 2,50 м. д. Для описания типа наблюдаемых в спектрах сигналов применялись следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, м = мультиплет.

Масс-спектр регистрировался с помощью хромато-масс-спектрометрической системы Waters с диодно-матричным (Waters 2998) и масс-спектрометрическим одноквадрупольным (Waters micromass ZQ) детекторами.

Химическая структура белка 1QPC взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 6 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 2 Å, выбрана молекула 1QPC с разрешением 1.80 Å. Выбранная модель очищена от низкомолекулярных соединений, включенных в структуру белка. Для расчета стартовой геометрии выбран метод Amber99 программного пакета HyperChem 08 [1–2]. Для оптимизации геометрии белка выбраны следующие параметры: Algorithm – Steepest Descent, RMS gradient – 0.1 kcal/mol, maximum cycles – 23775.

Результаты исследования и их обсуждение. К охлажденной до 0–4°C смеси уридина (U1) (6 г, 24,6 ммоль), уксусного ангидрида (9 мл, 9,7 г, 95 ммоль) и диметиламинопиридина (0,1 г, 0,8 ммоль) в 70 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли триэтиламин (14 мл, 10,2 г, 100 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 мин к ней добавляли 20 мл этилового спирта и упаривали растворитель на ротационном испарителе при 40°C. Остаток три раза соупаривали с этиловым спиртом, растворяли в 100 мл хлороформа и обрабатывали раствором натрия бикарбоната. Раствор в хлороформе отделяли, промывали водой и высушивали

добавлением безводного натрия сульфата. Раствор фильтровали и упаривали в вакууме до постоянного веса. Получали 7,1 г (83%) чистого согласно тонкослойной хроматографии пенообразного порошка триацетата (U2).

К раствору 1,2,4-триазола (3,3 г, 47,8 ммоль) в 30 мл ацетонитрила при перемешивании и охлаждении до 0–4°C добавляли хлорокись фосфора (1 мл, 1,64 г, 10,6 ммоль) и триэтиламин (6,7 мл, 4,8 г, 48 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и к образовавшемуся три(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фосфиноксиду добавляли раствор триацетата уридина (U2) (2 г, 5,7 ммоль) в 15 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 18 ч и отфильтровывали выпавший в осадок 1,2,4-триазол. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 100 мл хлороформа и обрабатывали водой. Раствор в хлороформе сушили добавлением безводного натрия сульфата, фильтровали и упаривали до постоянного веса. Получали 2 г (79%) чистого согласно данным тонкослойной хроматографии триазолида (U3) в виде аморфного порошка, который кристаллизовали из этилового спирта.

Для 1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)урацила (U3) спектр ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м. д.): 9.47 с, (1H, C5-H, триазол); 8.49 д, (1H, J = 5.0 Гц, C6-H, урацил); 8.44 с, (1H, C3-H, триазол); 7.10 д, (1H, J = 5.0 Гц, C5-H, урацил); 6.04 д, (1H, J = 5.0 Гц, C1'-H); 5.57 дд, (1H, J = 5.0 Гц, C2'-H); 5.39 дд, (1H, J = 5.0 Гц, C3'-H); 4.41 м, (2H, C4'-H и C5'-H); 4.32 м, (1H, C5''-H); 2.11 с, (6H, 2CH₃); 2.08 с, (3H, CH₃). Масс-спектр (m/z, MH⁺): 422.2.

В ходе проведения расчетов найдены 9 возможных комплексов, имеющих значения полных энергий от -3406.0418 до -1811.4550 kcal/mol. Из полученных комплексов выбор сделан в пользу комплекса, имеющего наибольшее количество межмолекулярных водородных связей и стерических взаимодействий.

Выводы. Осуществлен синтез [1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)]урацила (U3), структура которого подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектроскопии.

Установлено, что между молекулами 1QPC и U3 образуются прочные водородные связи и стерические взаимодействия. Полная энергия данной системы составляет -3406.0418 kcal/mol.

В результате проведенного анализа можно предположить, что образование водородных связей и стерических взаимодействий между молекулой [1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триа-

зол-1-ил)]урацила и лимфоцит-специфической киназой Lck 1QPC способно привести к активации важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

Литературы

1. Sheikhi M. New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // J. of Molecular Structure. – 2018. – Vol. 1152. – P. 368–385.

2. Shahab S. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes // J. of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1148. – P. 134–149.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СОНОГРАФИЧЕСКИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ БЛОКАДЫ ПОЛОВОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИГАМЕНТ-ИНДУЦИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Юрковский А.М., Письменникова Е.И., Назаренко И.В.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Синдром боли в нижней части спины (синдром БНЧС), индуцированный лигаментозом задней длинной крестцово-подвздошной и/или крестцово-бугорной связки, может сопровождаться болевым паттерном, имитирующим нейропатию полового нерва – например, в случае компримирования ответвлений заднего крестцового сплетения между дорсальной поверхностью крестцово-подвздошного сочленения и короткими крестцово-подвздошными связками, задним крестцовым гребнем с задней длинной крестцово-подвздошной связкой, крестцово-бугорной связкой изнутри и листком грудопоясничной фасции снаружи [1, 2]. Также не исключено и сочетание лигамент-индуцированного синдрома боли в нижней части спины с истинной нейропатией полового нерва.

При этом отсутствуют какие-либо критерии, позволяющие с уверенностью разграничить указанные патологические состояния. Из чего и проистекает необходимость проведения диагностической блокады. Однако с таким способом верификации, точнее, с его результатами, не все однозначно: к примеру, A. Kale et al. (2019) приводят данные,