

При одновременном применении с ингибитором обратной транскриптазы AZT препарат SAM нивелирует выраженность изменений уровней АК во 2-й опытной группе, количественные выражения которых сводятся к таковым 1-й группы («SAM»).

Выводы. Применение SAM на фоне введения AZT минимизирует дисбаланс содержания незаменимых протеиногенных аминокислот (метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, треонин, аргинин, гистидин) и АРУЦ в коре больших полушарий и стволе головного мозга крыс. Таким образом, S-аденозилметионин в использованной дозе может быть применен для коррекции нарушений аминокислотного обмена, обусловленного использованием антиретровирусных препаратов, в том числе и AZT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ankit, S. Neurotoxicity in the post-NAART Era: caution for the antiretroviral therapeutics/ Ankit Shah, Mohitkumar R. Gangwani, Nitish S. // Neurotox Res. 2016. – Vol. 30, iss. 4. – P. 677-697.
2. Zhang, Y. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D -galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation / Yawen Zhang, Rui Ma, Qian Deng // Chem Neuroanat. – 2023. – Vol. 128.
3. Seminotti, B. Disruption of Brain Redox Homeostasis, Microglia Activation and Neuronal Damage Induced by Intracerebroventricular Administration of S-Adenosylmethionine to Developing Rats / Bianca Seminotti, Ângela Zanatta, Rafael Teixeira Ribeiro, Mateus Struecker da Rosa, Angela T S Wyse, Guilhian Leipnitz, Moacir Wajner // Mol Neurobiol. 2019. – Vol. 56 iss.4. – P . 2760-2773.

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ВОДИРУ-СОДЕРЖАЩИХ ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Хорецкий М.С.¹, Чилик Ю.А.², Добровольская П.В.¹,
Горбацевич Г.С.¹, Шкуматов В.М.¹

¹Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»;

²Научно-испытательный центр ООО "КАМПИЛАБ",
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ежегодно значительная доля человеческих смертей является следствием инфекционных бактериальных заболеваний. Это обуславливается широким разнообразием патогенных микроорганизмов, наличием сопутствующих неинфекционных болезней, а также географическими и социокультурными факторами. Важнейшим средством в борьбе с бактериальными заболеваниями на сегодняшний день являются антибиотики. Среди известных классов антибиотиков первыми в практику вошли пенициллины, различные производные которых продолжают широко

применяться в настоящее время. Благодаря β -лактамному фрагменту они взаимодействуют с пенициллин-связывающими белками, вызывая нарушение биосинтеза пептидогликана и последующую гибель бактериальной клетки [1].

Параллельно с разработкой новых структур антибиотиков расширяется и спектр микроорганизмов резистентных к их действию, что ещё больше стимулирует разработку новых структур антибактериальных препаратов. Поэтому не менее остро стоит вопрос создания новых средств определения пенициллин-связывающих белков, методов изучения особенностей механизмов действия антибиотиков и путей возникновения резистентности к ним, а также средств диагностики бактериальных заболеваний [2]. Данные задачи помогает решить использование флуоресцентных производных, применение которых значительно упрощает изучение процессов в клетках и их визуализацию.

Среди доступных флуорофоров для применения в данной области соединения на основе BODIPY (бордипиррометен) выделяются сочетанием хорошей фотостабильности, больших квантовых выходов флуоресценции и небольших молекулярных размеров [3]. На основе BODIPY представлены и успешно применяются флуоресцентные аналоги холестерина (TopFluor cholesterol), ванкомицина (Vancomycin BODIPY FL), а также единственный коммерчески доступный флуоресцентный пенициллин Vocillin FL.

Цель. Целью работы является разработка и получение новых структур флуоресцентных пенициллинов в качестве инструментов определения пенициллин-связывающих белков и средств диагностики бактериальных заболеваний.

Материалы и методы исследования. В работе использованы методы синтетической и аналитической химии, биоинформатики. Все реагенты и растворители для синтеза очищены и высушены непосредственно перед применением. Структуры полученных соединений подтверждены с использованием методов ^1H ЯМР и ESI-MS. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) осуществлялась на хроматографической колонке C18 250×4,6 мм, 5 мкм, 100 Å при 35 °С. Подвижная фаза деионизированная вода (pH 5,5)/метанол 30/70. В качестве стандартов использованы пиррол, 1,3-динитробензол, 4-нитротолуол, бензофенон, бифенил (r^2 0,98). Доверительный интервал для установленных значений LogP находится в пределах $\pm 0,04$. Молекулярный докинг выполнен в программе AutodockVina, с учётом возможных конформационных переходов аминокислотных остатков активных центров белков.

Результаты и обсуждение. При разработке структур биоактивных соединений липофильность выступает одним из ключевых физико-химических свойств, определяющих фармакокинетику соединения. Количественно липофильность выражается через распределение вещества между фазами октанола-1/вода (LogP). С помощью ВЭЖХ установлены значения коэффициентов LogP для некоторых BODIPY производных. Полученные величины сравнены с таковыми для соединений молекулярных фрагменты которых используются в структурах актуальных пенициллинов. Например, для метициллина рассмотрен 1,3-диметоксибензол, для нафциллина 2-этоксинафталин. Полученные значения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты LogP рассмотренных соединений

№ BODIPY	LogP	Фрагмент пенициллина	XLogP3
1 8-метилBODIPY	1,51	1,3-диметоксибездол	2,21
2 8-фенилBODIPY	2,95	5-метил-3-фенил-1,2-оксазол	2,43
3 8-пентафторфенилBODIPY	3,05	метилбездол	2,73
4 BODIPY 493/503	3,64	2-этоксинафталин	3,84

Значения коэффициентов LogP рассмотренных BODIPY производных схожи с таковыми для заместителей вводимых в структуру б-аминопенициллановой кислоты при получении пенициллинов. Аналогичные структурные фрагменты других β-лактамных антибиотиков имеют значения XLogP3 в схожем диапазоне. С учётом небольших молекулярных размеров BODIPY фрагмента это указывает на возможность использования BODIPY производных для модификации б-аминопенициллановой кислоты и получения новых структур флуоресцентных производных пенициллинов, обладающих биологической активностью.

На основе соединений 1-3 получены соответствующие флуоресцентные пенициллины. Для возможности введения флуорофоров в структуру б-аминопенициллановой кислоты на основе 1 и 2 получены соответствующие карбоновые кислоты 8-(1-карбоксиэт-2-ил)BODIPY и 8-(2-карбоксифенил)BODIPY. С помощью молекулярного докинга дана оценка возможности полученных производных связываться в активных центрах пенициллин-связывающих белков таких бактерий как *E. coli*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae* и *P. aeruginosa*. На рисунке 1 представлены рассчитанные структуры некоторых из белок-лигандных комплексов.

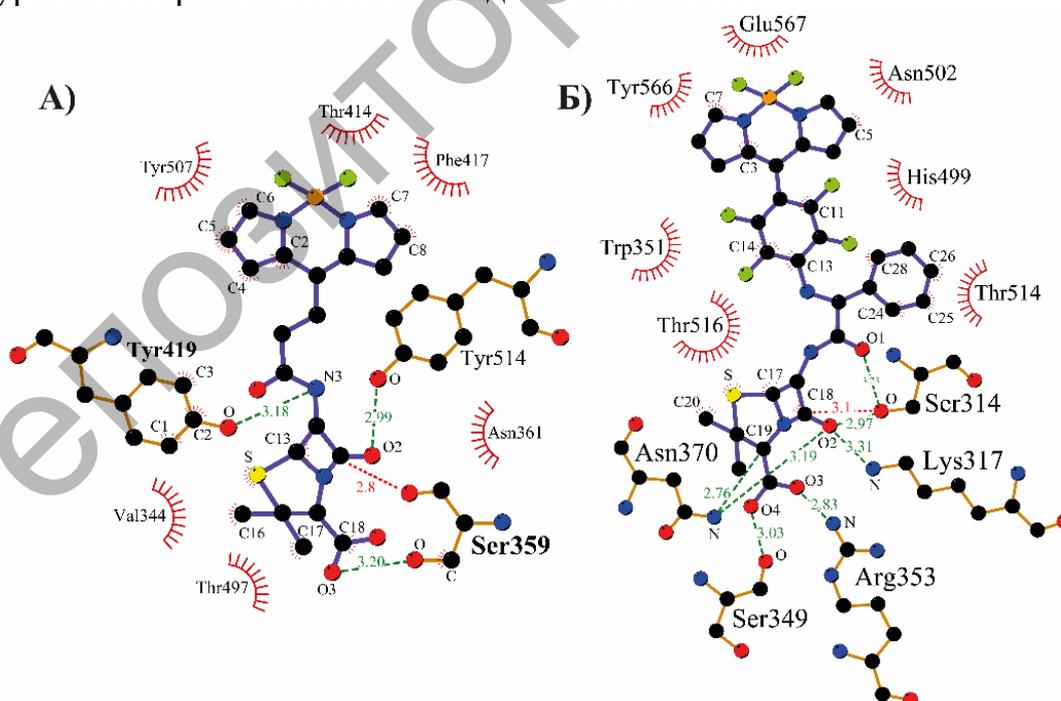


Рисунок 1. А) Связывание производного 8-(1-карбоксиэт-2-ил) BODIPY в активном центре белка 4b1r *E. coli* ($E_{св}$ -8,1 ккал/моль); Б) Связывание производного 3 в активном центре белка 7a49 *S. aureus* ($E_{св}$ -10,4 ккал/моль)

Согласно результатам молекулярного докинга производное 8-(1-карбоксит-2-ил)BODIPY способно связываться в активном центре фермента 4bjr. При этом расстояние между ответственным за активность фермента остатком Ser359 и карбонильным атомом углерода β -лактамного фрагмента составляет 2,8 Å, что указывает на возможность ингибирования. По отношению к белку 7o49 *S. aureus* аффинностью потенциально обладает производное флуорофора 3. Данный белок-лигандный комплекс стабилизирован обширной сетью из межмолекулярных водородных связей. При этом расстояние между β -лактамным фрагментом и гидроксильной группой каталитического Ser314 составляет 3,1 Å. Для других рассмотренных белок-лигандных комплексов рассчитанные энергии связывания в большинстве случаев находятся в диапазоне от -7 до -10 ккал/моль.

Выводы. Величины коэффициентов LogP для рассмотренных BODIPY флуорофоров имеют схожий диапазон значений с молекулами, фрагменты которых используются в структуре актуальных антибиотиков. Это позволило разработать и получить соответствующие BODIPY пенициллины. Структуры белок-лигандных комплексов полученных производных с пенициллин-связывающими белками бактерий указывают на возможность применения BODIPY β -лактамных антибиотиков в качестве флуоресцентных исследовательских инструментов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука-М X21M-059».

ЛИТЕРАТУРА

1. The Penicillins / A. J. Wright // Mayo Clin Proc. – Vol. 74, № 3. – P. 290–307.
2. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria / W. C. Reygaert // AIMS Microbiol. – 2018. – Vol. 4, № 3. – P 482–501.
3. Synthesis, Optical Properties, Preliminary Antimycobacterial Evaluation and Docking Studies of Trifluoroacetylated 3-Pyrrolyl Boron-Dipyrromethene / M. Horetski [et al.] // ChemistrySelect. – 2022. – Vol. 7, № 22. – P. e202200506.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА IN VIVO И IN VITRO

Цинцевич А.В., Байгот Е.С.

УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Эндогенный и экзогенный мелатонин играет значительную роль в поддержании равновесного уровня восстановительных эквивалентов в клетке и обладает высоким терапевтическим потенциалом. В то