

Перехідна НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного бюджету України

Тема : «Молекулярний дизайн і мікробіологічний скринінг інноваційних похідних фторхінолонових антибіотиків для боротьби з резистентними штамми мікроорганізмів»

Керівник роботи: Сидоренко Людмила Василівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету

Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця:

Запропонований проєкт відноситься до пріоритетного напрямку «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» відповідно до Закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки» та «Розроблення нових методів діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань людини» відповідно до Середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 28 грудня 2016 року № 1056.

Строк виконання: початок 2021 р., закінчення 2022 р.

Анотація. На сьогодні лікарські засоби фторхінолонового ряду є одними з найбільш використовуваних антибіотиків. Фторхінолони, дозволені для клінічного застосування з початку 1980-х років, відрізняються широким спектром антимікробної дії, мають високу бактерицидну активність і належні фармакокінетичні властивості, що дозволяє застосовувати їх для лікування бактеріальних інфекцій різної локалізації. Але основною проблемою при лікуванні антибіотиками, у тому числі фторхінолонами, є формування антибіотикорезистентності. Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини.

Швидкість, з якою формується та розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років [Antimicrobial Resistance. – <http://www.who.int/drugresistance/en>; Український хіміотерапевтичний журнал – №1-2 (23) – 2010, 4-10].

З антибіотикорезистентністю неможливо боротися створенням комбінованих лікарських засобів на основі відомих антибактеріальних активних фармацевтичних субстанцій, так як мікроорганізми адаптуються до структури окремих молекул. Тому зробити антибіотик ефективним проти резистентних штамів можливо лише модифікувавши хімічну структуру раніше "успішної" молекули методами тонкого органічного синтезу. Модифікація повинна проходити таким чином, щоб залишити активною фармакофорну частину субстанції, яка несе відповідальність за фармакологічну активність, а саму молекулу «замаскувати», зробити її для мікробів "невпізнаною". Для структурної модифікації можливо використання і «гібрид-фармакофорного» підходу. При цьому існує потенційна можливість ввести в молекулу фторхінолону фрагмент іншого антибіотика, що може привести до активності як по відношенню резистентним штамів бактерій, так і розширенню спектра антибактеріальної активності за рахунок синергізму фармакофорів.

Таким чином, зважаючи на тенденцію зростання антибіотикорезистентності патогенних мікроорганізмів, на сьогодні процес пошуку нових антибіотиків є вельми актуальним. Конче необхідна розробка нових лікарських засобів, що мають потенціал до подолання резистентних штамів мікроорганізмів і мають низькі показники токсичності.

У рамках зазначеного дослідження планується методами комп'ютерної хімії виконати генерацію комбінаторних бібліотек модифікованих фторхінолонових антибіотиків, провести їх віртуальний скринінг та *adme*-дослідження, розробити препаративні методики та здійснити синтез сполук, що будуть відібрані за результатами досліджень *in silico*, довести чистоту та будову всіх синтезованих сполук сучасними інструментальними методами та вивчити їх антибактеріальні властивості.

Мета, основні завдання та їх актуальність.

Наукова гіпотеза. Введення гетероциклічного компонента, що проявляє мікробіологічну активність, може збільшити ефективність антимікробної дії молекул, забезпечити більш вибірккову дію на патогенні мікроорганізми, що дозволить знизити ефективну концентрацію препарату. Реалізація даного проєкту дозволить знизити ймовірність зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків фторхінолонового ряду.

Мета і завдання. **Мета** – синтез цільових модифікованих фторхінолонів, що володіють потенційною мікробіологічною активністю по відношенню до резистентних штамів патогенних мікроорганізмів.

Завдання: проведення системних досліджень в області дизайну і конструювання нових біологічно активних молекул гетероциклічної природи, що містять остов фторхінолонового фармакофору з'єднаний з різними

фармакофорними системами: аліфатичними, аліциклічними, арильними та гетарильними фрагментами. Розробка нових методів синтезу і доведення будови нових фторхінолонових похідних, а також проведення скринінгу біологічних властивостей синтезованих сполук, що дозволить знайти 2-3 молекули-лідери з високим фармакологічним потенціалом і низькою токсичністю. Для найбільш активної молекули-лідера провести поглиблені дослідження в контексті продовження робіт з розробки нової інноваційної лікарської субстанції, що проявляє виражену антимікробну дію.

Дизайн дослідження.

Перший етап – методом комп'ютерної хімії створення комбінаторних бібліотек і проведення віртуального скринінгу модифікованих фторхінолонових антибіотиків: підготовка структур молекулярних мішеней, підготовка бібліотек хімічних структур (1 000 000 молекул), аналіз літературних даних за тематикою проєкту, текст-майнінг публікаційних бібліотек, побудова «in-house» моделей, заснованих на даних опублікованих експериментів, аналіз структури і властивостей мішені для досліджуваних малих молекул, аналіз співвідношень структура-властивість існуючих фторхінолонових антибіотиків з експериментально дозволеними характеристиками, віртуальний скринінг бібліотек в контексті обраних мішеней: формування вибірки структур з максимальним збагаченням, генерація простору комбінаторних бібліотек, модифікованих фторхінолонових похідних, попередня обробка бібліотеки модифікованих фторхінолонових похідних, генерація тривимірної структури молекул в бібліотеці модифікованих фторхінолонових похідних, фармакофорний скринінг досліджуваних структур, аналіз бібліотеки шляхом розрахунку фінгерпрінтів і аналізу ступеня подібності, топологічний пошук, докінг підготовленої бібліотеки, хемоінформаційний аналіз результатів докінгу, ідентифікація параметрів скоринг-функції, які є значущими для класу фторхінолонів в контексті аффінітету щодо білка/ДНК/рецептора, хемоінформаційний аналіз результатів докінгу, контроль укладання лігандів, застосування методів машинного навчання в процесі обробки бібліотеки фторхінолонових похідних, формування на основі результатів молекулярного моделювання пулу сполук найбільш перспективних для досліджень, аналіз потенціалу модифікації структур-хітів з метою оцінки можливості оптимізації в межах обмеженої області взаємодії з мішенню.

Другий етап – розробка схем и методів синтезу цільових структур на прикладі 50 молекул з максимальною активністю, синтез і доказ їх чистоти та будови сучасними інструментальними методами.

Третій етап – перевірка активності синтезованих в експерименті сполук: проведення «прототипування» перспективних 8-12 сполук на певних мішенях (білок топоізомераза II бактерій *Mycobacterium Tuberculosis*, білок топоізомераза IV бактерій *Streptococcus Pneumoniae*, білок ДНК-гідраза бактерій *Streptococcus Aureus* та ін.), вивчення скринінгових фармакологічних характе-

ристик (антимікробна активність) отриманих сполук, налаштування і валідація моделей на відомих АФІ.

Четвертий етап – розробка методик контролю якості перспективних сполук-лідерів.

Об'єкт дослідження. Молекулярний дизайн, конструювання, органічний синтез і мікробіологічний скринінг нових біологічно активних речовин похідних фторхінолонів.

Методи дослідження. При виконанні експериментальних досліджень будуть використані наступні методи: молекулярне моделювання, докінг, рідиннофазний синтез, інфрачервона спектроскопія, спектроскопія ПМР, високоефективна рідинна хроматографія, мікробіологічний метод тестових дисків на агарі.

Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності). Узагальнення підходів до модифікації структури фторхінолонових похідних, що виявляють протимікробну дію. Вибір сполук-лідерів для подальших досліджень. За результатами досліджень планується публікація 3 наукових статей.

Очікувані наукові та науково-прикладні результати. Для вирішення проблеми поширення антибіотикорезистентності ВООЗ розробило «Глобальну стратегію стримування поширення стійкості до антибактеріальних препаратів». Одним з механізмів її вирішення є створення нових та модифікованих лікарських засобів. Тому синтез модифікованих фторхінолонів, що проявляють антимікробну активність по відношенню до резистентних штамів патогенних мікроорганізмів є практично обґрунтованим. Це дозволить ефективно лікувати інфекційні захворювання і, як наслідок, поліпшить здоров'я людини.