

УДК 544.165; 577.112.6

## ПОИСК И ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ХЕМОИНФОРМАТИКИ

Лазутина В.Е. (РТУ МИРЭА); Дениева З.Г. (ИФХЭ РАН)

Научный руководитель – кандидат химических наук, Дениева З.Г. (ИФХЭ РАН)

**Введение.** В настоящее время антибиотики являются важнейшим инструментом в лечении инфекционных заболеваний. Однако эффективность многих известных препаратов постепенно снижается из-за выработки к ним устойчивости у патогенных микроорганизмов. В связи с этим становится особенно актуальным поиск новых антибактериальных средств и эффективных способов их создания [1]. Одним из перспективных классов таких соединений являются антимикробные пептидомиметики (АМП) – амфифильные молекулы, которые могут преодолевать существующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам и обладают высокой активностью против широкого спектра микроорганизмов [2].

Быстрый рост областей применения АМП привёл к созданию баз данных, в которых собраны важные аспекты для проявления ими биологической активности, такие как особенности структуры, их связь с профилем активности, механизмы действия и т.д. [3]. Достижения в использовании теоретических подходов в био- и хемоинформатике позволили разработать вычислительные модели для поиска или прогнозирования структур АМП по данным из общедоступных источников. Такие модели объединяют различные подходы и физико-химические и структурные дескрипторы [4]. Эти вычислительные инструменты представляют собой значительный прогресс для лучшего понимания биологического поведения исследуемой молекулы. Использование компьютерного моделирования для решения химических задач позволяет снизить затрачиваемые ресурсы, связанные с рентабельностью синтеза и оценкой биологической активности большого количества анализируемых соединений [5].

**Основная часть.** С помощью методов компьютерного моделирования и хемоинформатики проведен скрининг баз данных и анализ химического строения существующих антибактериальных пептидомиметиков для поиска и выявления зависимостей проявляемой биологической активности от структуры молекулы. Среди рассматриваемых параметров для отбора молекул-кандидатов были диапазон значений гидрофильно-липофильного баланса, парциальный заряд молекулы, число гетероатомов, молекулярная масса и число вращающихся связей.

Количественный анализ зависимости активности от структуры (QSAR-анализ) позволил предложить новые варианты пептидомиметиков с потенциальной антимикробной активностью.

Осуществлен расчет энергии взаимодействия молекул-кандидатов с моделями бактериальных мембран при помощи программного обеспечения Hex. Это дало возможность определить, какая из молекул-кандидатов демонстрирует лучшее связывание с липидным матриксом мембраны-мишени, а, следовательно, может проявлять лучшую биологическую активность.

**Выводы.** На основе данных компьютерного моделирования разработаны структуры новых низкомолекулярных пептидомиметиков на основе природных L-аминокислот и аликилированного производного диэтанолamina с потенциальной антибактериальной активностью.

### Список использованных источников:

1. Naghavi M. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a

systematic analysis with forecasts to 2050 // *The Lancet*. – 2024. – V. 404. – №. 10459. – P. 1199-1226.

2. Brown K. L., Hancock R. E. W. Cationic host defense (antimicrobial) peptides // *Current opinion in immunology*. – 2006. – V. 18. – №. 1. – P. 24-30.

3. Aguilera-Mendoza L. et al. Overlap and diversity in antimicrobial peptide databases: compiling a non-redundant set of sequences // *Bioinformatics*. – 2015. – V. 31. – №. 15. – P. 2553-2559.

4. Jenssen H. Å. et al. QSAR modeling and computer-aided design of antimicrobial peptides // *Journal of peptide science: an official publication of the European Peptide Society*. – 2008. – V. 14. – №. 1. – P. 110-114.

5. Speck-Planche A. et al. First multitarget chemo-bioinformatic model to enable the discovery of antibacterial peptides against multiple Gram-positive pathogens // *Journal of chemical information and modeling*. – 2016. – V. 56. – №. 3. – P. 588-598.