

**ИНГИБИТОРЫ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ СЕРИН-ТРЕОНИНОВЫХ
ПРОТЕИНКИНАЗ КЛАССОВ АМИНОПИРИМИДИНОВ И
АМИНОПИРИДИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ.**

Маслов Д.А., Беккер О.Б., Алексеева М.Г., Даниленко В.Н.

Институт Общей Генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, valerid@vigg.ru.

На сегодняшний день, химиотерапия туберкулеза, осложняется и удлиняется в случае наличия у штамма возбудителя множественной или широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ). Распространение лекарственно-устойчивых штаммов обусловлено, в числе прочих факторов, долгим применением одного и того же набора препаратов. В 2012 году бедаквилин стал первым новым противотуберкулезным препаратом более чем за 40 лет. До сих пор остро стоит проблема разработки новых противотуберкулезных препаратов, одним из основных требований к которым является использование новых классов химических соединений, поражающих новые биомишени.

В этом свете серин-треониновые протеинкиназы (СТПК) выглядят привлекательными мишенями для разработки новых противотуберкулезных препаратов [1]. Эти ферменты отвечают за такие аспекты микобактериальной жизни, как рост и деление, природная лекарственная устойчивость, взаимодействие с организмом-хозяином и вирулентность. Аминопиримидины и аминокридины, в свою очередь являются тем самым новым классом химических соединений в этой области, с предсказанным воздействием на СТПК [2]

Ранее нами сконструирована и валидирована тест-система *M. smegmatis* *aphVIII+*, позволяющая проводить на клеточном уровне отбор ингибиторов микобактериальных СТПК методом бумажных дисков, в том числе жизненно важной протеинкиназы RknA. При тестировании активного ингибитора СТПК, снимается фосфорилирование аминокриозид-3'-фосфотрансферазы AphVIII и клетки становятся чувствительнее к канамицину, что фиксируется

в тест-системе, наравне с антимикобактериальной активностью соединения [3,4].

В тест-системе *M. smegmatis aphVIII+* проведен скрининг 192 соединений классов аминопиридинов и аминопиримидинов. Для 53 веществ удалось подобрать субингибирующие концентрации до 100 нмоль/диск, из которых для 11 веществ – до 10 нмоль/диск. 22 вещества проявили активность в тест-системе, как ингибиторы СТПК. Ни одно из этих соединений не ингибировало *in vitro* действия белка AphVIII, т.е. вещества проявляли активность только в отношении СТПК. При этом все они показали ингибирующую активность *in vitro* по отношению к белку PknA *M. tuberculosis* при молярном соотношении 154:1 (ингибитор:белок). Наивысшая показанная активность составила $26,9 \pm 6,1\%$ ингибирования.

Таким образом, на панели тест-систем, включающих как скрининг на клеточном уровне, так и скрининг *in vitro* на белках-мишенях, нами отобраны 22 вещества классов аминопиридинов и аминопиримидинов, проявляющих антимикобактериальную активность и являющихся ингибиторами микобактериальных СТПК. Эти соединения являются потенциальными противотуберкулезными препаратами нового поколения.

1. Danilenko, *et al.* Curr Top Med Chem, 2011, vol. 11 (11) pp. 1352-1369.
2. Seganish WM, *et al.* ACS Med Chem Lett. 2015 Jul 12;6(8):942-947.
3. Bekker, *et al.* Med Chem Res, 2015, 24(7), pp. 2926-2938.
4. Патент РФ №2566998 от 27.10.2015