

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна магістерська робота присвячена вивченню протимікробного впливу сполук-інгібіторів сульфгідрилаз CysK1 і CysM задля отримання нових ефективних лікарських препаратів проти туберкульозу. Об'єктом дослідження виступав вакцинний штам *Mycobacterium bovis* (BCG), що був отриманий в рамках наукового проекту з Національного фонду досліджень. Предметом досліджень були: послідовність та структура сульфгідрилаз двох типів CysK1 і CysM, відомі інгібітори сульфгідрилаз з відкритих баз даних, а також скринінгові сполуки, що отримані зі складу Інституту органічної хімії НАН України, компаній «ІФЛАБ», «Єнамін», «НВП “УКРОРГСИНТЕЗ”».

Масштаб проекту, в рамках якого виконана кваліфікаційна робота, охоплював одразу кілька перспективних мішеней мікобактерій, проте дане дослідження зосереджене лише на одній з них, власне мова йде про фермент ацетилсерин сульфгідрилазу, власне білки CysK1 і CysM. В мікроорганізмах ензим бере активну участь в біосинтезу цистеїну, що є основою мікотіолу, сполуки важливої для виживання мікобактерій в умовах оксидативного стресу.

В ході роботи були використані мікробіологічні, біоінформатичні та біохімічні методи. Множинне вирівнювання та кладистичний аналіз амінокислотних послідовностей таргетних білків видів *Mycobacterium tuberculosis* та *Mycobacterium bovis* представив потенційні молекулярні мішені, проте надалі робота стосувалася лише O-ацетилсерин сульфгідрилази. За допомогою докінгу та молекулярної механіки, *in silico*, з 2.5 млн речовин було відібрано 60 сполук, які за розрахунками мали найбільшу енергію зв'язування з лігандом та мали скафолди, що є найбільш перспективними для дії на конкретну мішень. Були досліджені та підготовлені за стандартним протоколом (що включає мінімізацію енергії, врівноваження системи водного оточення та релаксацію) структури потенційних мішеней CysK1 та CysM. В рамках біохімічного

дослідження було відібрано 22 речовини проти мішені CysK1 та 12 речовин проти CysM. Визначення інгібувальних властивостей перспективних сполук з мішенню CysK1 *Mycobacterium bovis in vitro* підтвердило пригнічення ацетилсеринсульфгідрилазної активності потенційних сполук. Найкращі показники виявились у сполуки Z64576265 за концентрації 100 мкг/мл. Для диференційної діагностики було виконано аналіз 34 різних пасажів культури вакцинного штаму BCG методом ПЛР і в кожному з проб було отримано позитивний результат щодо наявності генетичного матеріалу вакцинного штаму BCG. Встановлено задовільний рівень чутливості штаму *Mycobacterium bovis* до антибіотиків рифампіцину та стрептоміцину. Рекомендованими концентраціями є 40 мкг/мл для рифампіцину та 4 мкг/мл для стрептоміцину. В результаті визначення протимікробного впливу хімічних сполук, мішенню яких є CysK1 в діапазоні концентрацій від 40 мкг/мл до 0,32 мкг/мл встановлено значну інгібуючу дію речовини Z64576265 щодо вакцинного штаму за концентрації 40 мкг/мл та невеликий інгібуючий вплив за концентрації 8 мкг/мл.

Тож Речовину Z64576265 можна вважати перспективною сполукою, що проявила активність як специфічний інгібітор сульфгідрилаз проти мішені CysK1 бактерій вакцинного штаму BCG. Перспективними є подальші дослідження з можливістю удосконалення властивостей даної сполуки-лідера.

Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках, ілюстрована 4 таблицями, 1 графіком і 11 рисунками. Список використаних джерел включає 33 роботи.

Ключові слова: туберкульоз, білкові мішені, нові препарати, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*