ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ, 2023, том 510, с. 3–27

ХИМИЯ

УДК 547.856.1: 542.9: 615.214.24

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОНА В СВЕТЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И СПОСОБАХ СВЯЗЫВАНИЯ С МОЛЕКУЛАМИ-МИШЕНЯМИ. ОБЗОР

© 2023 г. М. А. Самотруева[1], А. А. Старикова[1,*], О. А. Башкина[1], А. А. Цибизова[1], А. В. Борисов[2], Д. В. Мережкина[2], И. Н. Тюренков[2], А. А. Озеров[2,3]

Поступило 01.10.2022 г.
После доработки 19.01.2023 г.
Принято к публикации 25.01.2023 г.

В обзоре охарактеризована роль основных мишеней антибактериальных средств: “эффлюксных насосов”, ферментов (ДНК-гираз как подкласса топоизомераз, гомосеринтрансацетилазы, различных классов сортаз, ароматазы, липотейхоевой синтазы, поликетидсинтазы, пантотенатсинтетазы, ацетил-КоА-карбоксилазы, сенсорной гистидинкиназы, киназы, циклооксигеназы и др.), пенициллин-связывающего белка, систем “кворум сигнала” и адгезинов в значимых биохимических процессах поддержания жизнедеятельности патогена и проявления им вирулентности. Показана возможность проявления противомикробного эффекта веществом при его связывании с белковыми молекулами, обусловливающими патогенность микроорганизма. Определена роль производных хиназолинона, проявляющих высокую реакционную способность, устойчивость в химических процессах и характеризующихся широким спектром фармакологической активности, в том числе и противомикробной в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Показано, что изменение структуры соединения введением различных заместителей способствует изменению степени гидрофильности и, как результат, определяет различную степень проникновения лекарства через клеточную мембрану; способность к образованию промежуточных комплексных соединений, стабилизированных системой водородных связей, а также ван-дер-ваальсовыми и стэкинг-взаимодействиями, с ферментативными мишенями, а также рецепторно-регуляторными белками и системами сигнализации клеток патогена. Представлены результаты по прогнозированию механизма действия синтезированных авторами статьи соединений методами математического моделирования. Оценена возможность создания комбинированных структур на основе ядра хиназолинона с различными гетероциклическими производными как продукта с ярко выраженной антимикробной активностью. Рассмотренные закономерности имеют практическое значение для специалистов в области медицинской химии, органического синтеза, биотехнологии, клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологии, усилия которых направлены на получение нового лекарственного вещества.

Ключевые слова: мишени антибактериальных средств, эффлюксные насосы, пенициллин-связывающий белок, система “кворум сигнала”, производные хиназолинонов

DOI: 10.31857/S2686953522600672, **EDN:** YRQTZC

I. ВВЕДЕНИЕ

Объектом научного поиска в современной экспериментальной и клинической фармакологии является лекарственное вещество, обладающее высокой активностью, специфичностью, биодоступностью и необходимой продолжительностью действия, характеризующееся низкой токсичностью, минимальным количеством нежелательных побочных эффектов и стабильностью при хранении [1, 2].

Эволюция патогенных микроорганизмов и возникновение у них резистентности к противомикробным агентам, представленным на рынке, осложняют выбор фармакотерапевтической стратегии, способствуя в результате снижению эффективности и увеличению длительности лече-

[1]ФГБОУ ВО “Астраханский государственный медицинский университет” Минздрава России, 414000 Астрахань, Россия
[2]ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России, 400131 Волгоград, Россия
[3]ГБУ “Волгоградский медицинский научный центр”, 400131 Волгоград, Россия
**E-mail: alhimik.83@mail.ru*

ния, что приводит к снижению контроля над инфекционным процессом. На сегодняшний день количество патогенных штаммов, проявляющих устойчивость к различным антибактериальным средствам, стремительно растет. Наиболее изученными мультирезистентными патогенами являются метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицин-резистентные *Enterococcus* и *Mycobacterium tuberculosis* [3–5].

Достижения в области геномики, биоинформатики и омических технологий по изучению новых мишеней для веществ с антимикробным действием и механизмов возникновения устойчивости к ним в значительной степени способствуют ускорению процесса открытия лекарств, проявляющих противомикробную активность и характеризующихся химической устойчивостью, растворимостью в воде и способностью эффективно проникать через биологические мембраны [3, 6].

II. МИШЕНИ ДЛЯ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

II.1. Концепция эффлюксных насосов

Теория систем оттока, связанных с активностью “эффлюксных насосов”, и исследование механизма действия на них ингибиторов является одним из перспективных направлений поиска лекарственных средств с противомикробным эффектом [7].

В основе данной концепции лежат стратегия направленного связывания лекарств с цитоплазматическими насосами оттока; подавление источника энергии, необходимого для их работы, а также нацеливание на регуляторы ответа, активирующие транскрипцию генов мишени, а также гены формирования признаков вирулентности (например, CpxAR у *Enterobacteriaceae*, AmgRS у *P. aeruginosa*) [8, 9].

Описано строение эффлюксных насосов грамотрицательных бактерий. Показано, что в их состав входят три белка: транспортный, встроенный во внутреннюю мембрану клетки; периплазматический (адапторный), расположенный с верхней стороны транспортера; и белковый канал наружной мембраны, соединяющий транспортер с наружной бактериальной клеточной мембраной [10–12] (рис. 1).

Показано, что к патогенам, проявляющим устойчивость к большинству противотуберкулезных средств за счет функционирования эффлюксной помпы, относится *M. smegmatis*, в связи с чем его часто используют в качестве исследовательской модели при изучении механизмов возникновения резистентности к антимикробным агентам у *M. tuberculosis,* для которого характерны низкая проницаемость и вязкость клеточной стенки [14]. Показано, что ген *lfrA*, ответственный за низкий уровень устойчивости к фторхинолонам, составляет основу системы оттока, обусловливающей устойчивость к данному классу антибактериальных веществ у *M. smegmatis*. Мультилекарственный эффлюксный насос QacA опосредует устойчивость к соединениям с широким спектром противомикробной активности; работа TcmR у *S. glaucescens* делает устойчивым микроорганизм к действию стрептомицина [15].

Изучен механизм работы эффлюксной помпы *E. coli* – комплексной системы AcrA3-AcrB3-TolC3. Доказано, что отток гидрофобных соединений осуществляется в результате функционирования эффлюксных насосов AcrAB, EmrA и MdfA. Показана возможность связывания с липофильным производным EmrA и MdfA, расположенным внутри цитоплазмы, с последующим вытеснением в периплазму, где лекарственный агент взаимодействует с помпой AcrAB и экструдируется во внешнюю среду [15]. Доказано наличие 14 гидрофобных трансмембранных областей “эффлюксного насоса” надсемейства *M. smegmatis* (LfrA), обусловливающего устойчивость патогена к бромиду этидия, акрифлавину, доксорубицину и фторхинолонам, с которыми происходит связывание неполярных функциональных центров соединений, в результате чего они либо удаляются из клетки, либо накапливаются, что приводит к уменьшению их концентрации. Работа эффлюксных насосов кодируется такими генами, как *lfrA* у *M. smegmatis, qacA* – *S. aureus*, *tcmA* – *S. glaucescens* и *actII* и *mmr* – *S. coelicoler* [16, 17].

II.2. Роль ингибирования топоизомеразы II

Обоснована возможность проявления веществами антибактериальных свойств за счет ингибирования ДНК-гиразы, относящейся к классу топоизомераз II типа и принимающей участие в репликации бактериальной ДНК, которая катализирует процесс АТФ-зависимой суперспирализации двухцепочечной замкнутой кольцевой ДНК, обусловливающий выживаемость патогена [18]. Обоснована роль ДНК-гиразы в каталитическом процессе удаления положительных спиралей, накапливающихся во время репликации и транскрипции ДНК. Описан механизм связывания топоизомеразы с ДНК, при котором происходит расщепление двух нитей ДНК, разделенных четырьмя парами оснований с последующим ковалентным присоединением остатка тирозина активного центра ДНК-гиразы к фосфатному остову нуклеиновой кислоты. Каталитическая реакция завершается лигированием расщепленных нитей ДНК [19–21].

Известно, что структура ферментов, относящихся к классу топоизомераз, регулирующих топологию ДНК во время транскрипции, реплика-

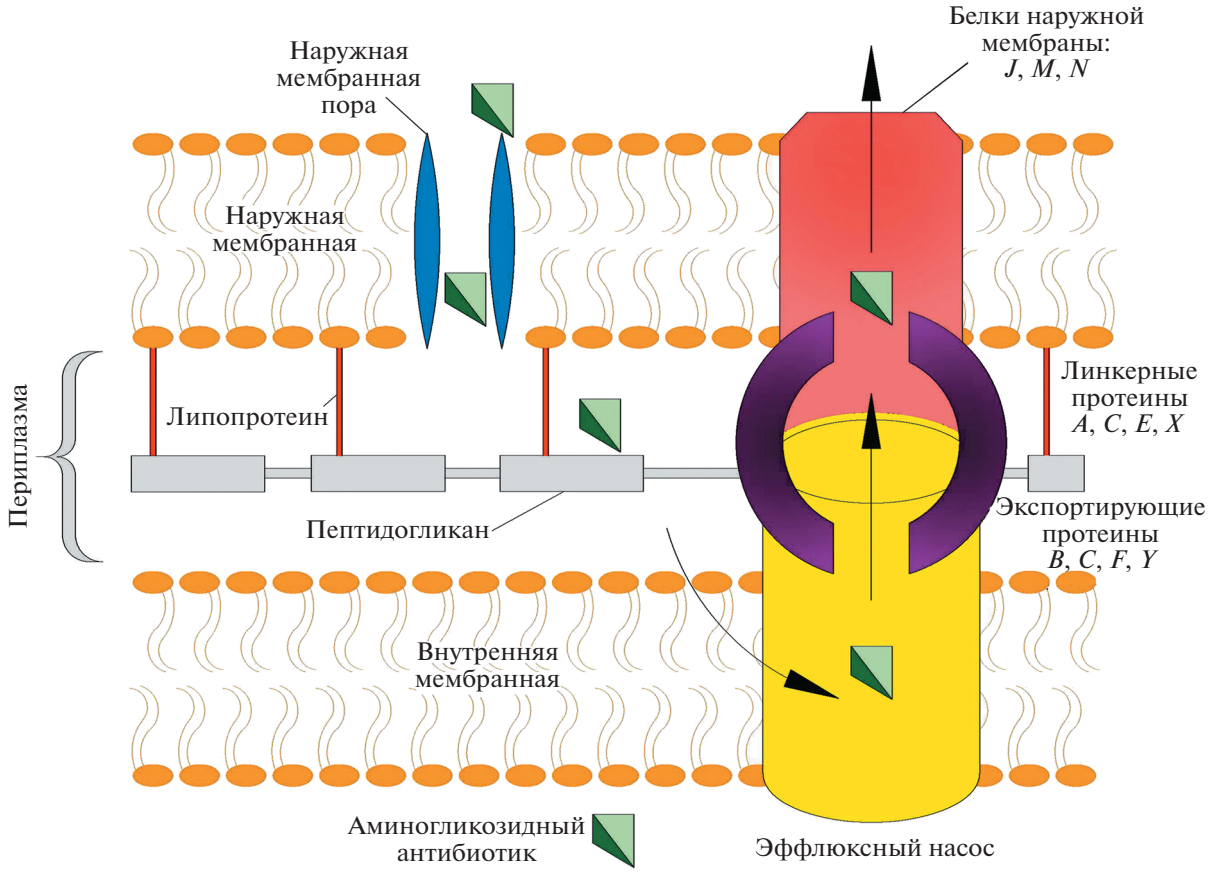


Рис. 1. Активная эффлюксная насосная система грамотрицательных бактерий для устранения антибиотиков из периплазмы (на примере аминогликозидов) [13].

ции, рекомбинации, репарации и митоза, представлена субъединицами GyrA и GyrB, которые образуют системы, осуществляющие димеризацию (ворота или интефейсы) [22, 23]. Описана роль ATP-гидролизующего GHKL (Gyrase, Hsp90, HistidineKinase, MutL) домена, формирующего N-ворота и ДНК-ворота, основу которых составляют домены Toprim и WHD (Topoisomerase/Primase и Winged-helixdomain). Интерфейс C-ворот обнаружен не у всех топоизомераз, а является составной частью только у ферментов IIa типа [24]. Доказано, что он расположен на C-конце A-субъединиц в виде C-концевого домена (CTD, *C-terminal domain*) и определяет специфичность топоизомераз к структурам ДНК [25, 26]. Обоснована гибель бактериальной клетки при ингибировании ДНК-гиразы веществом, проявляющим противомикробный эффект, вследствие разрушения ДНК [25]. Изучены основные стадии каталитического цикла топоизомеразы: связывание ДНК в области ДНК-ворот, вызывающее изгибание нуклеиновой кислоты; улавливание T-сегмента ДНК между GHKL-доменами и ДНК-воротами; взаимодействие двух молекул ATP с ATP-азными центрами, способствующее димеризации GHKL-доменов, закрыванию N-ворот и захвату T-сегмента; расщепление G-сегмента ДНК тирозинами нуклеазных центров WHD-доменов за счет энергии, выделяющейся при гидролизе ATP до ADP; открытие ДНК-ворот и прохождение T-сегмента через разрыв к C-воротам; лигирование G-сегмента в результате гидролиза второй молекулы ATP; открытие N-ворот и возвращение фермента в исходное состояние (рис. 2) [26, 27].

Описанные аргументы дают основание полагать, что ДНК-гираза может быть рассмотрена в качестве мишени при поиске антибактериальных агентов. Отмечается, что по механизму действия вещества, проявляющие антимикробную активность за счет воздействия на топоизомеразы, можно разделить на яды и каталитические ингибиторы [27]. Соединения первой группы принимают участие в стабилизации промежуточного комплексного агломерата, образованного топоизомеразой и G-сегментом ДНК. Доказано, что при диссоциации субъединиц фермента происходит двухцепочечный разрыв ДНК, который приводит к гибели клетки. Действие каталитических ингибиторов, являющихся конкурентами ATP,

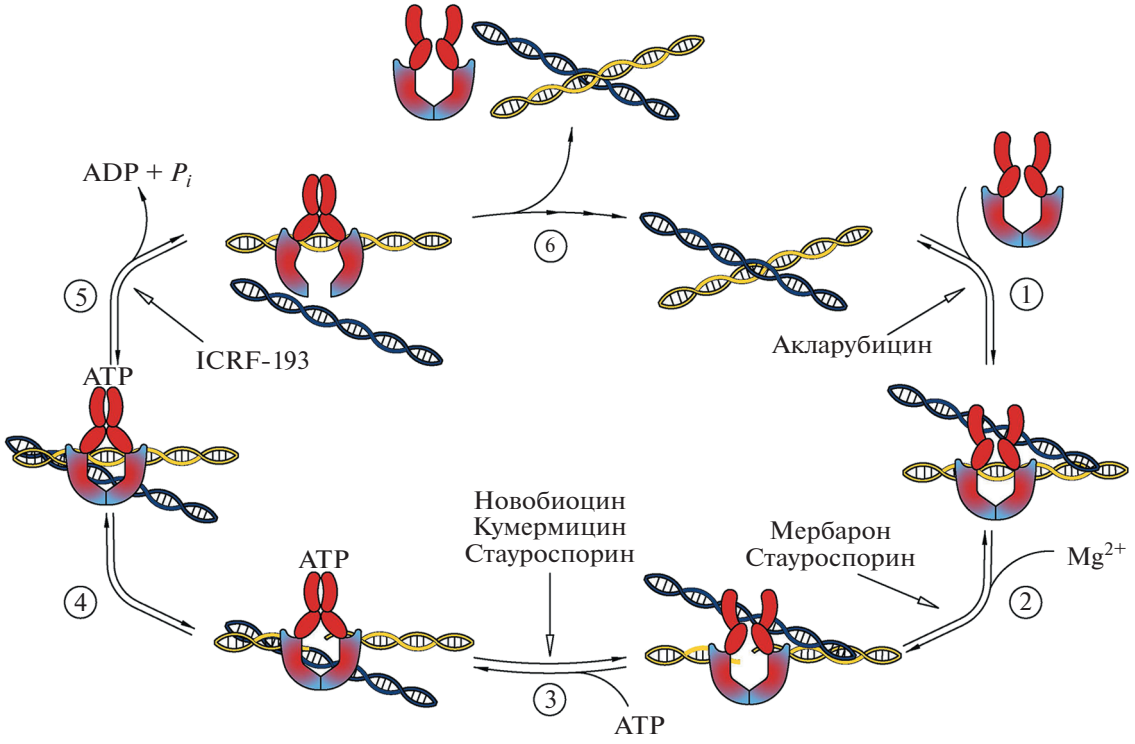


Рис. 2. Каталитический цикл ДНК-топоизомеразы. Воздействие лекарственных веществ на отдельные стадии (на примере новобиоцина, кумермицина, стауроспорина, мербарона, акларубицина) [28].

основано на подавлении активности фермента за счет связывания с ATP-азным центром GHKL-домена (рис. 2) [27–29].

II.3. Ферменты как мишень для антибиотиков

Большой интерес представляют ферменты, принимающие участие в биосинтезе аминокислот (метионина, треонина и изолейцина из аспарагиновой кислоты), протекающем в клетках многих грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий [30]. Обоснована роль метионина как важной N-концевой аминокислоты, используемой для синтеза белка, а также S-аденозилметионина, имеющего значение при синтезе ДНК и серосодержащих соединений [31]. Гомосеринтрансацетилаза (HTA) является ферментом, катализирующим первый этап биосинтеза метионина – превращение L-гомосерина в O-ацетил-L-гомосерин (OAHS) путем переноса ацетильной группы от ацетил-КоА на γ-гидроксил гомосерина [32]. Ингибирование активности гомосеринтрансацетилазы способствует нарушению биосинтеза белка и ДНК, вследствие чего происходит гибель бактериальной клетки. Знание биосинтетической функции гомосеринтрансацетилазы позволяет отнести ее к значимым мишеням, на которые направлено действие антибактериальных веществ [31, 32].

Значительную роль в развитии ряда бактериальных инфекций играет фермент сортаза А, катализирующий процесс бактериальной адгезии к клеточной стенке за счет образования многосубъединичных волосовидных волокон, участвующих также в усвоении питательных веществ в клетке хозяина и уклонении от иммунного ответа, обусловливая вирулентность микроорганизма [33, 34] (рис. 3).

Известно, что сортазы, охарактеризованные на сегодняшний день, функционируют как цистеинтранспептидазы, которые присоединяются к аминогруппе аминокислотных остатков белков, содержащих сигнал сортировки клеточной стенки (CWSS) [35, 36]. Изучены биохимические основы функционирования белка сортазы А в *S. aureus* (Sa-SrtA). Установлено, что белок-предшественник экспортируется из цитоплазмы и связывается с Sa-SrtA, через CWSS, содержащий мотив LPXTG (Leu-Pro-any-Thr-Gly). Впоследствии остаток цистеина в активном центре Sa-SrtA вступает в реакцию нуклеофильного замещения с треонином мотива LPXTG, нарушая треонин-глициновую пептидную связь. Образуется белково-сортазный комплекс, в котором компоненты связаны через тиоацильную связь. Высвобождение белка из промежуточного комплексного соединения и перенесение его Sa-SrtA к липиду-предшественнику клеточной стенки с возникно-

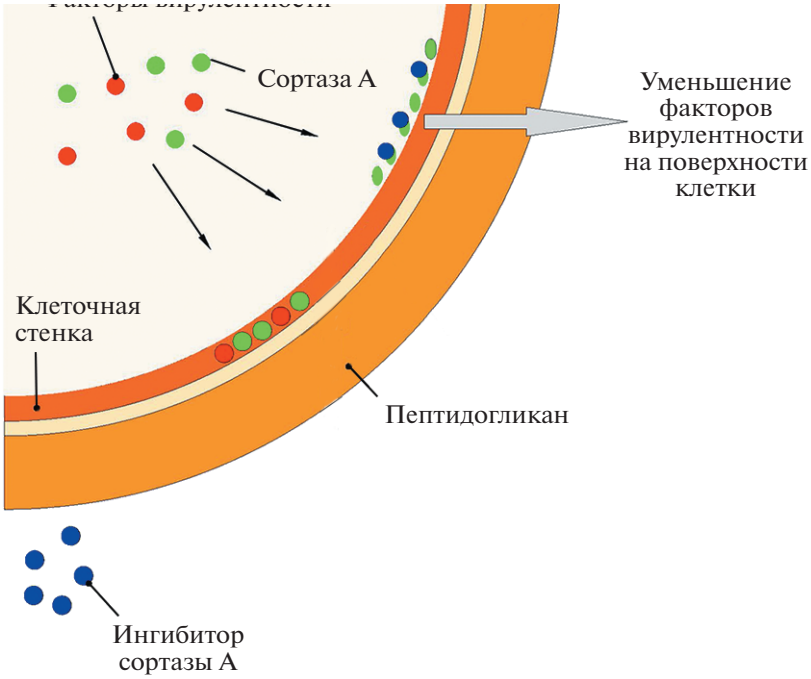


Рис. 3. Примерная схема действия антибиотиков на сортазу А [34].

вением белково-липидного продукта составляет основу следующей стадии. Процесс завершается реакциями трансгликозилирования и транспептидации, лежащими в основе синтеза основных компонентов клеточной стенки, в ходе которых образующийся продукт включается в структуру пептидогликана, ковалентно связываясь с пептидом поперечного мостика [37, 38].

Сортазы по способности распознавать различные CWSS можно разделить на шесть различных семейств, которые имеют сходные аминокислотные последовательности. Присутствие энзимов A, B и C характерно для *Firmicutes*. Представители этой группы способны задерживать большое количество функционально различных белков в клеточной стенке, а также катализировать процесс присоединения гем-рецепторов к пептидогликану (класс B) и участвовать в сборке пилей (класс C). Ферменты класса D, обнаруженные у *Bacillus anthracis,* принимают участие в закреплении белков в мембране клетки и облегчении споруляции [39]. Доказано, что в *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* работу сортазы кодирует ген *srtA*. Показана возможность каталитически прикрепленного в присутствии сортазы B гемопротеина IsdC к клеточным стенкам *S. aureus* и *B. anthracis* способствовать захвату гема гемоглобина с дальнейшей его передачей от геморецепторов к мембранному транспортному комплексу с дальнейшим перемещением в клетку. Ферменты класса B, в отличие от Sa-SrtA, распознают сигнал сортировки NP(Q/K)(T/S)(N/G/S)(D/A), который по строению отличается от канонического мотива LPXTG. Установлено, что Sa-SrtB играет значительную роль в развитии персистирующих инфекций, но при этом в меньшей степени обусловливает вирулентность, чем ферменты класса A. Доказано присутствие Sa-SrtB в клетках *S. aureus, C. perfringens, C. difficile* и *E. faecalis* [37, 40]. Известно, что фермент класса D (Ba-SrtC) принимает участие в прикреплении двух белков к клеточной стенке – BasH и BasI, на предспору и к фрагменту диаминопимелиновой кислоты пептидогликана соответственно. Ингибирование этого фермента снижает эффективность спорообразования в условиях ограничения кислорода. Сортазы класса E (Cd-SrtF) в *C. diphtheriae* участвуют в присоединении собранных пилей к клеточной стенке, а также опосредуют образование воздушных гиф [41, 42].

Изучена роль фермента ароматазы в качестве объекта воздействия веществ, проявляющих антимикробное действие. Ароматаза представляет собой белковый редокс-комплекс, функционирующий в сопряжении с никотинамидаденин динуклеотидфосфат-зависимой редуктазой. Фермент катализирует превращение андрогенов в эстрогены (андростендион и тестостерон – в эстрон и эстрадиол соответственно) [43]. Описана классификация ингибиторов фермента ароматазы: ингибиторы I типа взаимодействуют с сайтами связывания субстрата фермента (большинство из них являются андрогенами и, как следствие, обладают гормональной активностью); ингиби-

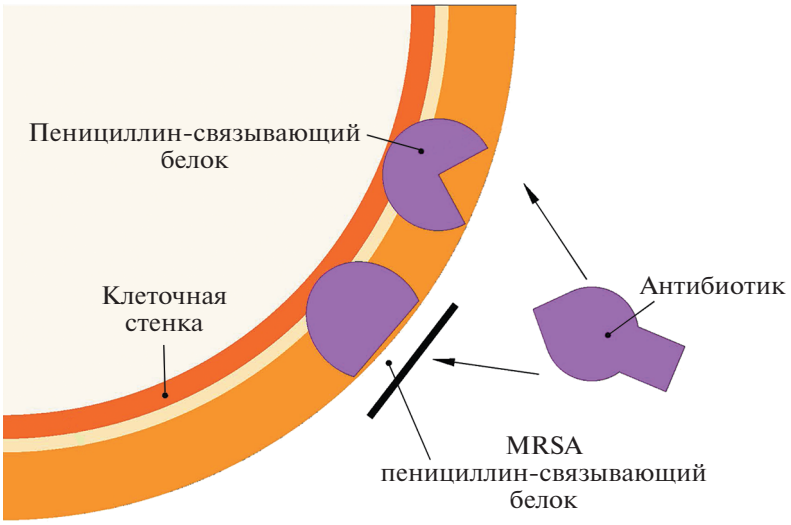


Рис. 4. Основной механизм устойчивости к антибиотикам у бактерий MRSA [51].

торы II типа обратимо взаимодействуют с гемовой частью простетической группы цитохром P450-зависимой монооксигеназы (CYP 450) молекулы ароматазы. Структура ингибиторов II типа, как правило, содержит гетероатомы в составе таких гетероциклических систем, как имидазол и триазол, что позволяет им связываться за счет образования координационной связи с железом гема. Ингибиторы ароматазы также подразделяются по химическому составу на стероидные и нестероидные соединения [44, 45].

Клеточная стенка патогена является первым барьером, с которым сталкивается антимикробный агент. Пенициллин-связывающий белок (PBP) также может быть рассмотрен в качестве мишени для веществ, проявляющих противомикробный эффект. Известно, что PBP катализируют заключительные стадии синтеза пептидогликана клеточной стенки [46]. Описано его участие в полимеризации гликановой цепи (трансгликозилировании) и перекрестном связывании гликановых цепей (транспептидации), в некоторых случаях – гидролизации пептидной связи, соединяющей две нити гликана (эндопептидации) [46, 47]. Установлено, что в их структуру входят цитоплазматический хвост, трансмембранный якорь и два домена, соединенные линкером, расположенным на внешней поверхности цитоплазматической мембраны, где происходит синтез пептидогликана. В зависимости от структуры и каталитической активности их N-концевого домена, они принадлежат к различным классам – A, B и C, – проявляющим транспептидазную, трансгликозилазную и карбоксипептидазную активность. В классе A N-концевой домен отвечает за их гликозилтрансферазную активность, катализируя удлинение не сшитых гликановых цепей, тогда как в классе B он играет роль в клеточном морфогенезе, взаимодействуя с другими вовлеченными в клеточный цикл белками. А С-концевой пенициллин-связывающий (PB) домен обоих классов характеризуется транспептидазной активностью, принимая участие в перекрестном связывании пептидов между двумя соседними гликановыми цепями [47, 48].

Пенициллин-связывающие белки могут быть подразделены на подклассы для каждого вида бактерий. Известно, что в клетках *S. aureus* присутствует пять видов PBP, различающихся по размеру молекулы и проявляющих транспептидазную активность: PBP1, PBP2, PBP3, PBP3' и PBP4. Сходство выполняемых функций PBP позволяет их соотносить для различных представителей бактериальной микрофлоры. Например, действие PBP2 *S. aureus* аналогично PBP класса A *E. coli* (PBP1a) [46, 49]. Важность PBP2 обусловлена его участием в процессах роста и поддержания выживания бактерии в присутствии антибактериальных веществ: MRSA и *S. aureus* в присутствии бета-лактамных антибиотиков (рис. 4) [50, 51].

Доказано, что реакции карбоксипептидирования и транспептидирования, катализируемые PBP, протекают в 3 стадии: обратимое образование комплекса между ферментом и пентапептидом пептидогликана [L-Ala-g-D-Glu-A2pm (или L-Lys)-D-Ala-D-Ala] в результате реакции Анри–Михаэлиса; реакция ацилирования, продуктами которой являются ацил-ферментный интермедиат и 2-аминопропановая кислота; процесс гидролитического деацилирования, сопровождающийся образованием либо пептида, имеющего меньшую длину цепи (карбоксипептидирова-

ние), либо продукта с большей молекулярной массой за счет связывания со вторым пептидом пептидогликана поперечными связями (транспептидация) [52, 53]. Воздействие вещества с антимикробным эффектом на одну из стадий может привести к нарушению синтеза пептидогликана и, как следствие, гибели бактериальной клетки.

III. ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ МИШЕНЕЙ

III.1. Ингибирующее воздействие на компоненты клеточной стенки

Отличие в строении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов является важным при поиске веществ, проявляющих антимикробный эффект. Наличие наружной оболочки у грамотрицательных патогенов, покрывающей как цитоплазматическую мембрану, так и пептидогликановый слой, и имеющей асимметричное распределение липидов с фосфолипидами и липополисахаридами, является их главной особенностью. Грамположительные бактерии лишены дополнительной мембраны. Важным компонентом их клеточной оболочки являются липотейхоевые кислоты (ЛТК) [54–56]. Доказано, что ЛТК *S. aureus* представляют собой 1,3-полиглицеролфосфат, связанный с гликолипидом, состоящим из β-гентиобиозилдиацилглицерина [глюкозил-(1 → 6)-глюкозил-(1 → 3)-диацилглицерина]. Доказано, что в основе синтеза ЛТК лежит процесс полимеризации полиглицеролфосфата, катализируемый ЛТК-синтазой (LtaS), которая может выполнять роль внеклеточной мишени при разработке антибактериальных агентов [57, 58]. Миколовые кислоты, также представляющие мишень для противомикробных средств, являются важными компонентами клеточной стенки микобактерий и выполняют роль одного из факторов вирулентности *M. tuberculosis*. Химическое строение веществ этой группы позволяет отнести их к β-гидроксилированным жирным кислотам с разветвленной цепью C_{60}–C_{90}, которые ковалентно связаны с арабиногалактан-пептидогликаном, образуя миколил-арабиногалактан-пептидогликановый комплекс. Показана возможность их связывания с наружной мембраной в виде мономиколатов и димиколатов трегалозы или в виде свободных липидов в микобактериальных биопленках [59, 60]. Установлено, что поликетидсинтаза Pks13 играет критическую роль в биосинтезе миколовой кислоты в *M. tuberculosis* в реакции конденсации типа Кляйзена с образованием α-алкил-β-кетокислот, соединяя ветвь α-алкил жирной кислоты по углероду в положении 26 при участии синтазы FAS-I и участок меромиколовой кислоты (C48–C64) в присутствии FAS-II [61, 62]. Подавление активности поликетидсинтазы, приводящее к ингибированию синтеза миколовых кислот, лежит в основе механизма действия веществ, проявляющих противотуберкулезную активность.

Установлено, что вирулентность *M. tuberculosis* также может быть обеспечена посредством биосинтеза пантотената, катализируемого ферментом пантотенатсинтетазой (PS), которую представляется возможным рассматривать в качестве потенциальной мишени для лекарственных средств, обладающих противотуберкулезным действием [62, 63]. Определена кристаллическая структура PS *M. tuberculosis*, ее комплексов с пантотенатом и промежуточным продуктом реакции пантоиладенилатом. Известно, что PS катализирует АТФ-зависимую конденсацию пантотената и β-аланина с образованием пантотената. Его структура представляет собой димер, каждая субъединица которого имеет два домена, связанных друг с другом. Доказано, что фермент прочно связывает АТФ и пантоат в активном центре и приближает карбоксильный кислород пантоата к α-атому фосфора АТФ для прямой нуклеофильной атаки [63]. Связывание β-аланина может происходить только после образования пантоиладенилата внутри полости активного центра, прочное связывание которого подавляет его способность ингибировать PS [64].

Новые возможности для получения антимикробных средств открываются при рассмотрении их в качестве агентов, воздействующих на ацетил-КоА-карбоксилазу, катализирующую процесс биосинтеза длинноцепочечных жирных кислот с образованием малонил-КоА по двухстадийному механизму реакции [64, 65]. Известно, что ацетил-КоА-карбоксилаза *E. coli* состоит из трех субъединиц, проявляющих различные функциональные свойства, одной из которых является биотинкарбоксилаза, принимающая участие при протекании первой полуреакции – АТФ-зависимого карбоксилирования 1-атома биотина с образованием карбоксибиотина. Карбокситрансфераза – вторая субъединица – ответственна за перенос карбоксильной группы биотина в ацетил-КоА, тогда как третий компонент ацетил-КоА – карбоксилаза – является белком-носителем биотин-карбоксила, содержащего биотин, ковалентно связанный с азотом лизинового остатка [65].

Показано, что жирные кислоты (ЖК) и их метаболиты являются не только основными структурными составляющими клетки, но и модуляторами множества сигналов путей трансдукции, вызванных окружающей средой. Показана способность ЖК, связанных с белками регуляторных систем, оказывать влияние на клеточный метаболизм и сигнальные системы, а также взаимодействовать с различными факторами транскрипции, влиять на экспрессию генов и т.д. [66].

III.2. Блокирование системы передачи сигналов патогена

Перспективным направлением поиска антимикробных веществ на сегодняшний день является изучение регуляторных белков, воспринимающих сигналы из окружающей среды. Примером таких соединений является циклический аденозинмонофосфат, накопленный в условиях низкой доступности глюкозы, – регулятор поглощения железа. Исследована двухкомпонентная система передачи сигналов (TCS) в клетках патогенных микроорганизмов [67]. Установлено, что TCS включает в качестве структурных компонентов два типа белков: трансмембранный белок – сенсорную гистидинкиназу и регулятор ответа. Показано, что восприятие внешних сигналов (изменение уровня питательных веществ, осмотического давления, pH, окислительно-восстановительного потенциала, действие антимикробных веществ), а также участие в реакции фосфорилирования за счет аминокислотного остатка гистидина в ответ на эти воздействия, составляет основу функционирования первого компонента TCS. Белковый регулятор ответа, предоставляя для связывания фосфатной группы фосфорилированного остатка гистидина киназы фрагмент аспартата, и, как следствие, претерпевающий конформационное изменение, опосредует связывание домена белковой молекулы с участком ДНК, изменяя профили экспрессии генов [67, 68]. Механизм работы TCS основан на реакции фосфорилирования остатка гистидина в сенсорной киназе, представляющей собой трансмембранный белок, который проявляет аутофосфорилирующую и фосфотрансферазную активность, с последующим переносом фосфатной группы на остаток аспартата в белковой молекуле регулятора ответа, вследствие чего происходит его конформационное изменение и связывание димера домена с участком ДНК-мишени, примыкающим к промотору. Показано, что фермент киназа принимает участие в образовании биопленок, а также обеспечивает кислотоустойчивость бактерий. Доказана роль TCS в скоординированной экспрессии факторов вирулентности и, в некоторых случаях, жизнеспособности и роста бактерий [69, 70]. Показано, что ингибирование активности регулятора ответа способствует блокированию работы системы передачи сигналов, вызывая нарушение жизнедеятельности патогена [67].

Изучено строение TCS различных патогенных микроорганизмов. Известно, что у *S. enterica* двухкомпонентная система PhoP/PhoQ включает трансмембранный сенсор – гистидинкиназу (PhoQ) – и регулятор цитоплазматического ответа (PhoP). Установлено, что одной из функций системы является контроль механизма проникновения бактерий в эпителиальные клетки кишечника. PhoP-модулированные гены определяют внутриклеточную выживаемость и способность к пролиферации [71]. Двойная система передачи сигналов *B. subtilis u S. aureus* WalK/WalR является основной системой регуляции метаболизма клеточной стенки и необходима для обеспечения жизнеспособности клеток [71, 72].

Знание основных факторов вирулентности патогенных микроорганизмов раскрывает новые возможности для моделирования структуры антибактериальных веществ. Адгезины, участвующие в прикреплении микробных клеток к специфическим поверхностям, по химической структуре могут быть разделены на фимбриальные (фимбрии, пили) и афимбриальные. Большинство патогенов экспрессируют несколько различных типов адгезинов [57, 70]. Доказано, что структура и функция адгезинов зависят от строения клеточной стенки возбудителя. Оболочка грамположительных бактерий содержит толстый сетчатый слой пептидогликана, состоящий из N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, соединенные пептидными мостиками. Адгезины прикрепляются непосредственно к внешнему слою пептидогликана. Пептидогликан грамотрицательных бактерий, отделенный периплазматическим пространством от наружной мембраны, имеет меньшую толщину [59, 60]. Адгезины в таких микроорганизмах могут быть как компонентами ЛПС (липополисахаридов), так и присоединяться к наружной или внутренней клеточной мембране, пронизывая слой пептидогликана, периплазматическое пространство и наружную мембрану [59, 70]. Различаясь по строению клеточной стенки, бактерии не в одинаковой степени подвергаются действию антимикробных агентов, химическая структура которых, вероятно, должна отличаться как по полярности, так и пространственному строению [59].

Необходимость поиска веществ, проявляющих активность в отношении таких патогенов, как *S. pneumoniae, N. meningitidis* и *H. influenzae* и др., часто обусловлена наличием капсулы (гликокаликса), окружающей внешнюю мембрану. Показано, что ее присутствие способствует подавлению фагоцитоза, блокированию действия адгезинов [60, 61].

III.3. Нарушение межклеточной коммуникации бактерий

Способность бактерий образовывать биопленки и использовать специфический секретируемый сигнал (“чувство кворума”) (QS) для регуляции межклеточной коммуникации в ответ на изменение плотности клеток окружающего микробного сообщества приводит к повышению устойчивости патогенных штаммов к действию противомикробных веществ [73, 74]. Бактерии выделяют

различные сигнальные молекулы: N-ацилгомосериновые лактоны (AHL), секретируемые грамотрицательными бактериями; белки, взаимодействующие с арильным углеводородным рецептором (AIP), секретируемые грамположительными микроорганизмами; аутоиндукторы (AI-2), вещества эндогенного происхождения, секретируемые и грамотрицательными, и грамположительными патогенами [73, 75].

Показано, что AHL (AI-1), выполняющие роль AI грамотрицательных бактерий, синтезирующих их при участии фермента LuxI из S-аденозилметионина (SAM), сходны у различных патогенов по наличию лактонного цикла и различаются строением ацильных радикалов, содержащих 4–12 (в отдельных случаях 14–18) углеродных атомов [75]. Обоснована способность AHL свободно диффундировать через бактериальную мембрану посредством определенных каналов и накапливаться в окружающей среде. Попадание в клетку и объединение с внутриклеточным регуляторным белком (LuxR) происходит при достижении концентрации AHL в окружающей среде определенного значения, вследствие чего происходит экспрессия специфического для бактериальной клетки функционального гена. Отмечается, что размер ацильного заместителя и наличие функциональной группы у атома C3 определяют специфичность связывания AI–1 с LuxR [76]. Определена коммуникационная функция AHL, направленная на реализацию взаимосвязи как между бактериями одного вида, так и разными микроорганизмами [75].

Сигнальными молекулами грамположительных бактерий являются двухкомпонентные белки (AI-2), которые передают сигнал в клетку по механизму фосфорилирования и дефосфорилирования, а также регулируют экспрессию родственных генов в клетке, тем самым контролируя продукцию патогенетических факторов и токсинов, образование поверхностных пленок, а также внутри- и межвидовые взаимодействия бактерий. Предшественником AI-2 является 4,5-дигидрокси-2,3-пентандион (DPD), который является побочным продуктом метаболизма SAM, широко представленного в различных микроорганизмах. Известно, что AI-2 представлен у бактерий одного вида двумя формами: (2*S*,4*S*)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидрокситетрагидрофураном (S-THMF) или его боратным диэфиром и (2*R*,4*S*)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидрокситетрагидрофураном (R-THMF) или его фосфатным эфиром [74–76]. Показано, что AI-2 оказывают регуляторное влияние на бактериальную клетку за счет двух сигнальных систем: LuxP, который, связываясь с S-THMF-боратом, способствует запуску каскада фосфорилирования, активирующего гистидинкиназу и действие регулятора ответа; системы, включающей транспортер (Lsr), переносящий AI-2 внутрь клетки с последующей его модификацией и активацией им регуляторных белков, контролирующих экспрессию бактериальных генов [75].

Одним из эффективных направлений воздействия антибактериального агента на биопленку является подавление процесса ее формирования либо на этапе адгезии или сорбции микроорганизмов к поверхности субстрата, либо на стадии образования патогенами внеклеточных полимеров с последующим возникновением микроколоний и их слиянием [77]. Признаком зрелости биопленки является продукция входящих в ее состав микроорганизмов, производящих экзополисахариды, составляющие до 80% матрикса. Амилоидоподобные белки, белки bap-семейства, лектины, аутотранспортеры также являются основными компонентами биопленочного матрикса, опосредуя межклеточные контакты и адгезию [78]. Понимание важной роли QS в контроле вирулентности бактерий дает основание рассматривать ингибиторы “кворум-сигнала” в качестве лекарственных средств, действие которых направлено на подавление патогенности микроорганизмов [77, 78].

Оценена роль циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей превращение арахидоновой кислоты в простагландин H2 (PGH2), в качестве мишени для веществ, характеризующихся противомикробным эффектом. Показано существование веществ, воздействие которых на ЦОГ приводит к усилению киллерной активности макрофагов, фагоцитирующих патогенный микроорганизм [74, 79]. Известно, что ЦОГ представляет собой фермент, принимающий участие в синтезе простаноидов, включая тромбоксан, и простагландинов [79]. Установлено, что циклооксигеназа существует в виде двух изоформ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, – отличающихся по молекулярной массе. Описана экспрессия ЦОГ-2 макрофагами [78, 79]. Рассмотрение воспаления как необходимой составляющей иммунного ответа, который может предотвратить возникновение инфекционного процесса за счет продукции провоспалительных цитокинов и образования медиаторов воспаления в ответ на продукты жизнедеятельности микробной клетки, позволяет приравнивать соединения “модуляторы макрофагов” к веществам, проявляющим антимикробный эффект [79].

Представление об основных способах подавления вирулентности патогена, химической природе антимикробного агента служит основой для получения новых лекарственных средств, характеризующихся направленностью действия на определенную мишень и, как следствие, проявляющих выраженную активность.

Среди принципов, лежащих в основе стратегии получения новых лекарств, нашли широкое применение такие, как химическая модификация молекул известных природных и синтетических

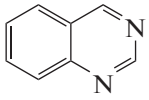
веществ, учитывающая взаимосвязь “структура–активность”, а также усовершенствование молекулы соединения-лидера методом биоизостерических перемещений.

IV. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНОНА – АНТИМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ

IV.1. Модификация молекулы производных хиназолинона как способ получения новых антимикробных средств

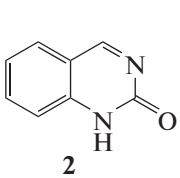
Известно, что гетероциклические молекулы занимают ведущее место среди множества органических соединений, составляя основу для разработки клинически важных антибиотиков, таких как пенициллины, цефалоспорины и тенамицины.

Весьма перспективными, с точки зрения реакционной способности, устойчивости химических процессов и высокой фармакологической активности, являются вещества, относящиеся к классу хиназолинонов – производные хиназолина (**1**), представляющие собой органические соединения, в основе структуры которых находится конденсированная система, состоящая из бензольного и пиримидинового циклов:

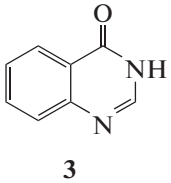


1

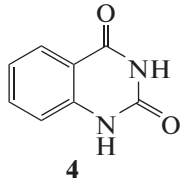
Производные хиназолинона можно классифицировать по различным признакам: по количеству заместителей (дизамещенные, тризамещенные, тетразамещенные); по положению карбонильной (или оксогруппы) (2(1*H*)-хиназолиноны (**2**), 4(3*H*)-хиназолиноны (**3**), 2,4(1*H*,3*H*)-хиназолиндионы) (**4**); по способу замещения (2-замещенные-4(3*H*)-хиназолиноны, 3-замещенные-4(3*H*)-хиназолиноны, 2,3-дизамещенные-4(3*H*)-хиназолиноны, 2,4-дизамещенные-4(3*H*)-хиназолиноны). Установлено, что наиболее распространены 4(3*H*)-хиназолиноны [80].



2



3



4

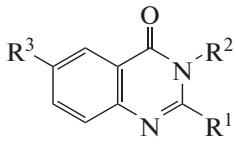
Получение веществ, относящихся к группе производных хиназолинона, проявляющих антимикробную активность, а также являющихся исходными веществами для синтеза соединений с противомикробным эффектом, стало наиболее существенным и прогрессивным событием в период возрастания числа опасных для жизни инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [81].

Дизайн молекул, содержащих ядро хиназолинона, предполагает изменение степени антимикробного эффекта за счет преобразования структуры путем введения различных заместителей. Установлено, что галогенирование хиназолинона в положении 6 и замещение атома водорода в положении 3 фенильным заместителем способствуют повышению антибактериальной активности. Обоснована роль фтора в качестве заместителя хиназолинонового цикла для улучшения растворимости, селективности, биодоступности и метаболической стабильности [81, 82]. Показано, что введение различных липофильных фрагментов в положении 3 хиназолинонового ядра способствует повышению степени противомикробного действия веществ. Обосновано усиление антимикробного эффекта при замещении положения 2 метильной, амино- или тиольной группами [82].

*IV.2. Изучение антибактериальной активности новых производных хиназолин-4(3*H*)-она*

Работы по синтезу и изучению антимикробной активности хиназолиноновых производных (**5**) позволили установить проявление 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3*H*)-оном (VMA-13-06) выраженного бактерицидного действия в отношении *S. aureus, St. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia* [83, 84].

Доказано, что производные 3-(2-бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3*H*)-он и 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3*H*)-он, содержащие α-нафтильный и бензилокси-радикалы, обусловливающие высокую степень гидрофобности, оказывают противомикробную активность в отношении *S. aureus*, *K. pneumonia*, *G. freundii* [83].



5

R^1 = H, низший алкил, Ph

R^2 = фрагмент алифатического или ароматического кетона, амида, сложного эфира

R^3 = H, Cl, Br

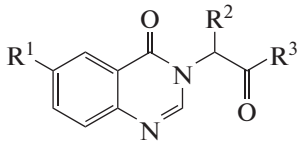
Использование общих принципов и стратегий, лежащих в основе синтеза веществ хиназолиноновой природы, а именно, карбонильных производных хиназолин-4(3*H*)-она (**6**), позволило создать вещества, для которых был проведен первичный микробиологический скрининг антимик-

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК, мкг мл$^{-1}$) новых производных хиназолинона [85, 86]

Соединение	*S. pneumoniae*		*S. aureus*		*E. coli*		*K. pneumoniae*	
	$МИК_{50}$[а]	$МИК_{100}$[б]	$МИК_{50}$	$МИК_{100}$	$МИК_{50}$	$МИК_{100}$	$МИК_{50}$	$МИК_{100}$
VMA–10–10	8	–	–	–	4	32	4	–
VMA–10–18	16	–	–	16	4	–	4	–
VMA–10–21	–	64	128	–	32	–	4	–
VMA–13–05	–	16	–	32	4	16	–	0.25
VMA–17–01	8	64	8	32	32	–	2	–
VMA–17–04	4	16	4	16	–	–	2	–
VMA–13–17	4	32	4	64	8	–	8	–

[а] $МИК_{50}$ – подавление роста микробной культуры на 50%. [б] $МИК_{100}$ – подавление роста микробной культуры на 100%.

робной активности с определением минимальной ингибирующей концентрации (табл. 1) [85].



6

R^1 = H, Br

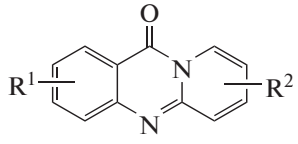
R^2 = H, Me

R^3 = Ph, 1-$C_{10}H_7$, NHPh, NH(4-PhOMe), NH(4-$PhNMe_2$), $NHC(NH)NH_2$, 4-Ph-пиперазин-1-ил

Показано, что соединение, содержащее в качестве R^2 и R^3 метильную группу и аминофенильный радикал соответственно (VMA-17-04), активно в отношении *S. aureus,* проявляя бактериостатический эффект. Установлено, что антибактериальный эффект вещества с α-нафтильным заместителем (R^3 = VMA-13-05) выражен в меньшей степени. Предполагается, что, являясь более полярным, VMA-17-04 за счет электронодонорного центра – атома азота амидной группы, связанной с хиназолиноновой составляющей и бензольным кольцом, – характеризуется большей аффинностью связывания с белковой молекулой ДНК-гиразы. Описано проявление VMA-13-05 бактериостатического эффекта в отношении *S. pneumoniae,* что, вероятно, является следствием высокой липофильности вещества, способного легко проникать через клеточную мембрану [85]. Доказана бактерицидная активность 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3*H*)-хиназолинона (VMA-13-05), а также 3-{2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил}хиназолин-4(3*H*)-она (VMA-10-10), содержащего диметиламино-замещенный фенильный радикал, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* (табл. 1). Вероятно, одним из возможных способов воздействия на клетку патогена является блокирование работы "эффлюксной системы оттока" данными соединениями [86]. Методами математического моделирования изучена способность 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3*H*)-она (VMA-17-04) вступать во взаимодействие с треониновым остатком, расположенным в активном сайте ЛТК-синтазы *S. aureus*, принимающей участие в синтезе липотейхоевой кислоты, что может свидетельствовать об одном из вариантов механизма нарушения вирулентности данного патогена [85–87].

IV.2. Производные хиназолинона, оказывающие воздействие на "эффлюксный насос" патогена

Изучение влияния соединений, относящихся к хиназолинонам, на систему оттока LfrA у патогена *M. smegmatis* позволило создать представление о механизме действия производных 11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-она (**7**) (МИК > 4 мкг мл$^{-1}$), в основе которого лежит взаимодействие веществ с аминокислотными остатками валина, серина, лейцина, пролина, тирозина и аспарагина белковой молекулы, образующей "эффлюксный насос". Обоснована возможность использования хиназолиноновых производных в комбинации с бромидом этидия и норфлоксацином. Показано, что связывание 11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-она с "эффлюксной помпой" способствует накоплению антимикробных агентов внутри клетки [1, 88].



7

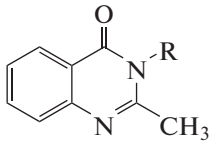
R^1 = H, F, Cl, Br

R^2 = H, F, Cl, Me, Ph

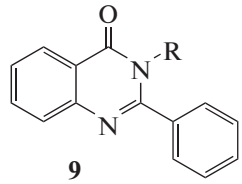
IV.3. Хиназолиноны, воздействующие на компоненты клеточной стенки патогена

Рассмотрение редуктазы белка-носителя еноилацила (InhA) *M. tuberculosis*, катализирующей НАДН-зависимое восстановление *транс*-двойной связи между положениями C2 и C3 жирных ацильных субстратов, являющейся членом микобактериальной системы FAS-II, позволило сделать вывод о возможности 3-замещенных 2-метил-3*H*- и 2-фенил-3*H*-хиназолин-4-онов оказывать влияние на биосинтез миколовых кислот в клеточной мембране патогена [89].

Установлена значительная аффинность связывания соединений 2-фенильного ряда хиназолинонов, по сравнению с 2-метильными производными, по причине большей гидрофобности ароматического фрагмента. Показано, что присутствие амидо-, тиоамидо- и гуанидиногруппы в положении 3 ядра хиназолинона способствует проявлению противотуберкулезной активности веществом (**8**, **9**). Введение тиоамидного или гуанидинового фрагмента способствует повышению антимикобактериальной активности хиназолинонов [89].



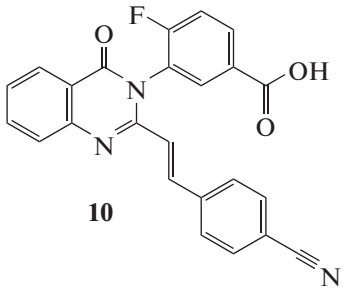
8



9

R = $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHC(NH)NMe_2$, NHPh, $NH[2,4\text{-}(NO_2)_2Ph]$, NHC(O)(3-Py)

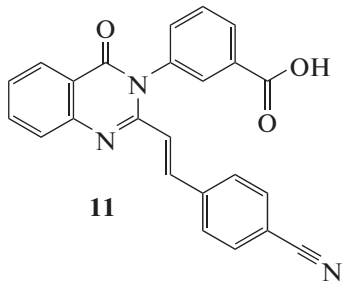
Способность ингибировать PBP2a за счет связывания с его аллостерическим сайтом, приводящим к конформационным изменениям и открытию активного сайта фермента, лежит в основе механизма антимикробного действия в отношении *S. aureus* 3-(5-карбокси-2-фторфенил)-2-(4-цианостирил)хиназолин-4(3*H*)-она (**10**) (МИК = = 0.5 мг $мл^{-1}$) и создает возможность использования его в комбинации с пиперациллином и тазобактамом, не проявляющими активность в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [90].



10

Описан механизм действия тройной системы хиназолинона с противомикробными агентами. Основными стадиями ее функционирования являются: ингибирование β-лактамазы тазобактамом, способствующее предотвращению гидролиза одной из молекул пиперациллина; связывание хиназолинонового производного с аллостерическим сайтом PBP2a, вследствие чего осуществляется запуск аллостерического ответа, который приводит к открытию активного центра; взаимодействие непрореагировавшего пиперациллина с белком. Конечным результатом перечисленных процессов является нарушение биосинтеза клеточной стенки, приводящее к ее гибели, что свидетельствует о проявлении бактерицидного действия комбинации перечисленных веществ [46, 91].

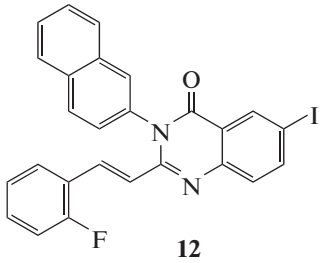
Установлена противомикробная активность 3-(3-карбоксифенил)-2-(4-цианостирил)хиназолин-4(3*H*)-она (**11**), сходная с активностью линезолида и ванкомицина в отношении MRSA (МИК > 128 мг $мл^{-1}$), которая обусловлена способностью связываться с PBP2a. Ингибирование веществом пенициллин-связывающего белка также лежит в основе механизма фармакологического действия вещества на *S. aureus* и делает возможным его применение при лечении инфекций, вызванных данным патогеном [91].



11

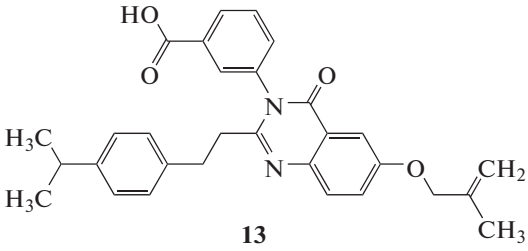
Аффинность связывания хиназолинонового фрагмента с активным сайтом PBP2a характеризуется высокой степенью проявления, что объясняется образованием двух водородных связей между карбонильной группой соединения **11** и аммониевыми группами (NH_4^+) остатков аспарагина и лизина пенициллин-связывающего белка [92].

Доказано, что при увеличении количества функциональных центров в молекуле, образующих водородную связь с PBP2a, степень противомикробного действия повышается. Участие атома фтора фторбензольного цикла, связанного с хиназолиноновым ядром через фрагмент двойной связи соединения **12**, в дополнительном водородном взаимодействии с аминогруппами остатков лизина (Lys273 и Lys316) белковой молекулы PBP2a повышает прочность промежуточного комплекса “хиназолинон–белок”, стабилизированного связями между карбонильной группой и атомом йода хиназолинового фрагмента с 2,6-диаминогексановыми кислотами (Lys146 и Lys273) [92].



12

Описано взаимодействие молекул хиназолинона и пенициллин-связывающего белка, которое осуществляется посредством водородных связей между различными участками мишени, например: карбонильной группой антимикробного агента **13** и аминогруппами глутамина и лизина (Glu294 и Lys316), гидроксила карбоксильной группы и карбоксилатным центром глутамина (Glu294), карбонильной группой бензойной кислоты и аминогруппой лизина (Lys273) [93].

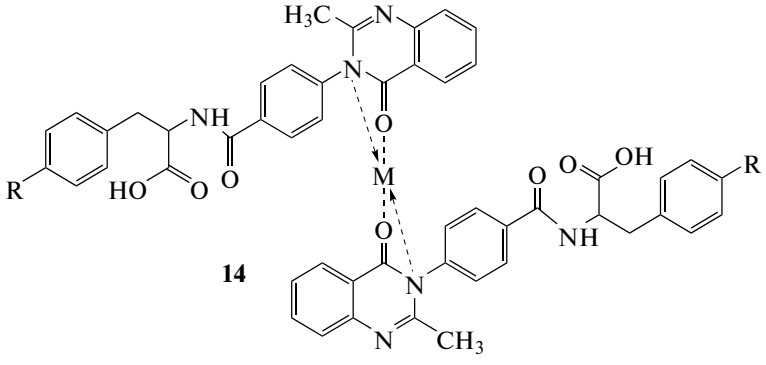


13

Способность хиназолинонового фрагмента вступать во взаимодействие с PBP дает возможность рассматривать его в качестве фармакофора, обусловливающего антимикробную активность и, как следствие, использовать при получении новых производных при введении его в структуру веществ с доказанной активностью. Установлено, что замена водорода в пиперазиновом цикле в положении C7 хинолоновых производных – ципро-фло-ксацина и сарафлоксацина, производными 2-метилхиназолин-4(3*H*)-она – позволяет получить соединения, проявляющие антимикробный эффект в отношении MRSA, *S. aureus, E. faecalis* [89].

Изучена возможность образования связи между карбоксильными группами миколиновой кислоты, присутствующей в клеточной мембране микобактерий, с хиназолиноновым ядром фуллерен-хианзолинонового конъюгата, характеризующегося ярко выраженной противомикробной активностью в отношении *M. tuberculosis* (МИК 1.562–3.125 мкг мл$^{-1}$) [94]. Наличие в нем акцепторов электронов – атомов водорода – способствует его взаимодействию с лизиновым, глутаминовым, аспарагиновым и аргининовым аминокислотными остатками (Lys66, Glu122, Asp123, Asp126, Lys154, Asp182 и Arg188) активного сайта InhA. При замещении хиназолинового цикла фенильным его взаимодействие с HGPR *M. tuberculosis* осуществляется за счет гидрофобного взаимодействия ароматического фрагмента фуллеренового конъюгата с фенилаланиновыми остатками (Phe175) гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Роль фуллеренового фрагмента заключается в ориентировании аминокислотных остатков алифатической и ароматической природы активного сайта и подготовке их к оптимальному взаимодействию с производным хиназолинона [94]. Показано, что моно- и дибромзамещенные производные хиназолинона проявляют более выраженную активность, чем незамещенные. Вероятно, это связано с увеличением липофильности молекулы, которое влечет облегчение прохождения микобактериальной клеточной мембраны лекарственным веществом [95].

Большой интерес представляют комплексные производные хиназолинонов, связанных с аминокислотами – тирозином и фенилаланином (**14**), – координированные ионами Cu^{2+} или Co^{2+}, проявляющие выраженное противомикробное действие в отношении *S. aureus*, *B. subtilis, Salmonella* (МИК 50 мкг мл$^{-1}$) и *Shigella* (МИК 100 мкг мл$^{-1}$), по сравнению с индивидуальными соединениями (100–200 мкг мл$^{-1}$) [96].



14

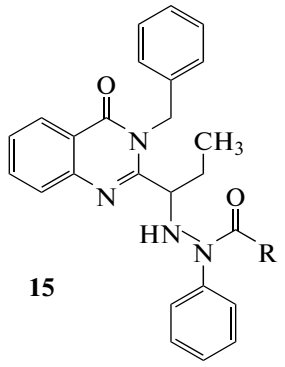
R = H, OH

M = Cu^{2+}, Co^{2+}

Проанализировано связывание аминокислотных комплексных соединений хиназолинона с рецептором белка связывания ампициллина (1W2N). Результаты молекулярного докинга свидетельствуют о высокой аффинности связывания производных хиназолинона с 1W2N. Присутствие остатков аминокислот в молекуле способствует проявлению соединением выраженной активности вследствие повышения гидрофильности. Показано, что комплексообразователь не оказывает влияния на аффинность связывания с рецептором, однако обусловливает участие вещества в физиологических процессах [96].

IV.3. Антимикробный эффект производных хиназолинона, опосредованный нарушением репликации бактериальной ДНК

Проявление антибактериальной активности в отношении *B. subtilis* производными 2,3-дизамещенных производных 4(3*H*)-хиназолинона (**15**), содержащими в положении 3 фенильные, гетероциклические и различные алифатические заместители, за счет ингибирования бактериальной ДНК-гиразы, участвующей в процессе репликации бактериальной ДНК, способствует гибели патогена [17]. Доказано, что введение заместителя в положения 2 и 6 в структуре хиназолина существенно для проявления веществом антимикробной активности. Отмечается, что замещение водорода на ацильную группу в NH-фенилгидразиновом фрагменте, связанном с фенильным заместителем, способствует увеличению степени фармакологического эффекта [18]. Описано проявление исследованными соединениями ярко выраженного противогрибкового эффекта в отношении *C. albicans, A. niger* и *A. flavus* [90].



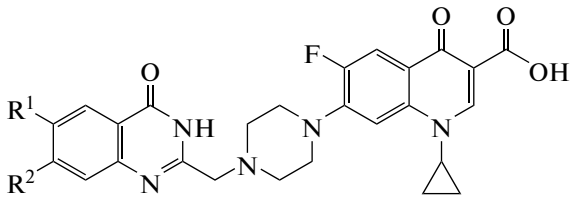
15

R = Me, 1-Pr, Ph, 4-ClPh, 4-NO_2Ph, 3,5-$(NO_2)_2$Ph, Bn

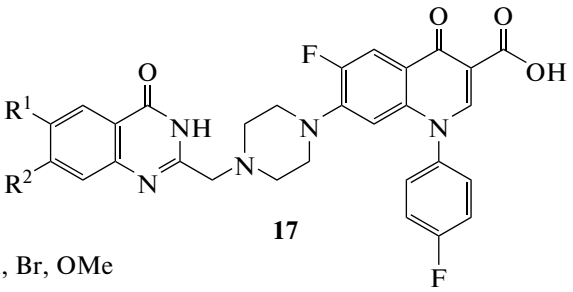
Показана способность производных, содержащих метильный и пропильный заместитетли, подавлять жизнедеятельность перечисленных патогенов в концентрациях 64 и 32 мкг мл$^{-1}$ соответственно. Соединения **15**, где R = Ph или ClPh, при таких же МИК обладают фармакологическим действием в отношении *C. albicans* и *A. flavus,* тогда как соединение с R = NO_2Ph – при МИК 512 мкг мл$^{-1}$. Хиназолинон с R = 3.5–$(NO_2)_2$Ph в разведениях 128 и 512 мкг мл$^{-1}$ активен в отношении *A. niger*, *C. albicans* и *A. flavus* [90].

Изучено взаимодействие хиназолиноновых производных ципрофлоксацина (**16**) и сарафлоксацина (**17**) с ДНК-гиразой, являющейся для них мишенью. Описано связывание производных хиназолинона с ковалентными комплексами топоизомеразы-ДНК II типа, при котором образуется тройной комплекс, состоящий из хиназолинона, бактериальной топоизомеразы II типа и расщепленной ДНК [93]. Вследствие такого взаимодействия происходит ингибирование процесса репликации ДНК и/или механизма транскрипции по причине возникновения двухцепочечных разрывов цепи нуклеиновой кислоты [17].

Показано, что при R^1 = OMe повышается растворимость в воде производного **16**, полученного на основе ципрофлоксацина, и усилению, по сравнению с исходными соединениями, противомикробного действия в отношении MRSA, *S. aureus*, *E. faecalis* [93]. Литературные данные по МИК позволяют провести сравнение степени фармакологического эффекта соединений: метокси-производное **16** в разведении 0.016 мг мл$^{-1}$ способно подавлять жизнедеятельность MRSA, *S. aureus* и 0.5 мг мл$^{-1}$ – *E. faecalis*; соединение **17** оказывает противомикробное действие в отношении обозначенных патогенов при высоких концентрациях – 0.125 и 2 мг мл$^{-1}$ соответственно. Вещества, замещенные атомом хлора, проявляют выраженную активность при МИК 0.25 мг мл$^{-1}$ в отношении MRSA, *S. aureus* и 64, 8 и 4 мг мл$^{-1}$ – *E. faecalis* [93]. Наличие в молекулах полярных функциональных групп в сочетании с объемными гидрофобными фрагментами определяет тенденцию к умеренному проникновению веществ через клеточные мембраны [97–99].



16

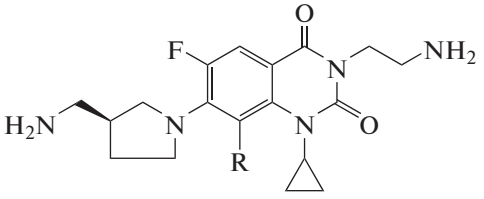


17

R^1 = H, Cl, Br, OMe
R^2 = H, Cl

Значения энергии связи между соединением, содержащим в качестве R^1 метокси-группу, и активным сайтом фермента свидетельствуют о большей степени связывания хиназолинонового производного с белковой молекулой, по сравнению с ципрофлоксацином [98]. Установлено образование водородной связи между кислородом карбоксильной группы, выполняющим роль акцептора электронов, с аминокислотным остатком серина (Ser1084) фермента. Роль донора электронов в межмолекулярном взаимодействии выполняет атом азота пиперазинового цикла антибактериального агента, который связывается с аргинином ДНК-гиразы [93].

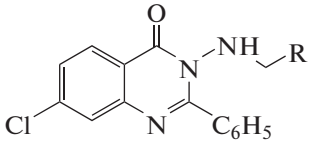
Охарактеризована антимикробная активность производных 3-(2-аминоэтил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**18**) в отношении *A. baumanni* (IC_{50} > 50 для соединений с R = H, OMe; IC_{50} 17.6 ± 0.8 у производного с R = Me), содержащих первичные аминогруппы, соединенные с ядром хиназолинона через две метиленовые группы, которые могут взаимодействовать с субъединицами GyrA или ParC ДНК-гиразы. Гибкость заместителя делает возможным образование π-стэкинг-взаимодействий с соседними основаниями ДНК в тройном комплексе с ДНК-гиразой, что способствует увеличению степени антибактериального эффекта вещества [100].



18

R = H, Me, OMe

Дизайн молекул с антимикробным действием на основе 7-хлорхиназолинона, предполагающий введение в молекулу исходного вещества замещенной аминогруппы, привел к получению замещенных 2-фенил-3-метиламино-(3*H*)-хиназолин-4-онов (**19**), оказывающих антибактериальное действие на *S. aureus* и *E. coli,* с МИК у вещества, где R = NMe_2, 25 и 50 мг мл$^{-1}$ соответственно [101, 102].



19

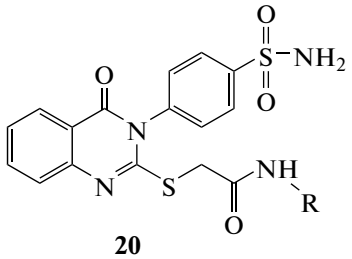
R = NMe_2, NEt_2, $N(CH_2)_5$,
$NHCH_2CH_2OH$, NHBn, NHPh, NH(4-PhOH),
NH(4-PhCl), NH(2-PhNO_2), NH(4-PhOMe), NPh_2

Доказано, что вещество, содержащее в качестве R аминогруппу с двумя метильными заместителями, взаимодействует с ДНК-гиразой с образованием трех водородных связей. Присутствие атома галогена как заместителя в бензольном кольце или функциональных групп – доноров электронов – обусловливает полярность молекулы и облегчает транспорт соединения через гематоэнцефалический барьер [102].

Доказанная способность бензофурановых производных хиназолинона проявлять широкий спектр фармакологической активности позволяет их рассматривать в качестве кандидатов на создание конденсированной системы с хиназолиноновым циклом [26]. Известно, что антимикробное действие таких соединений обусловлено способностью бензофуранового гетероцикла образовывать водородные связи с аминокислотными остатками треонина (Thr170), аспарагина (Asn52), аланина (Ala53), изолейцина (Ile84) и глутамина (Glu48) ДНК-гиразы [103].

Изучена антимикробная активность производных пирроло[1,2-*a*]хиназолина, обладающих потенциальной способностью ингибировать ДНК-гиразу *M. tuberculosis* [104].

Установлена антимикробная активность производных хиназолинона, замещенных остатками мочевины и сульфаниламидных фрагментов (**20**). Показано, что интеграция сульфаниламидов с хиназолин-4(3*H*)-онами позволяет получить вещества, антибактериальный эффект которых значительно превосходит фармакологическое действие исходных производных. Доказана способность замещенных хиназолинонов подавлять активность ДНК-гиразы *S. aureus* [105].



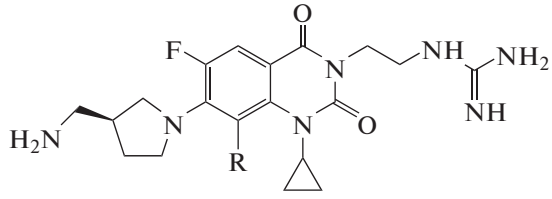
20

R = 4-PhEt, 4-PhOMe, 4-PhOEt, 3,5-Ph$(OMe)_2$,
2-Me-4-PhNO_2, 2-Me-6-PhNO_2, 2,4-Ph$(NO_2)_2$

Охарактеризована степень противомикробного эффекта производных соединения **20** в отношении *B. subtilis* (МИК 1.25–2.5 мкг мл$^{-1}$), *S. aureus* (МИК 2.5–7.5 мкг мл$^{-1}$), *E. coli* (МИК 5–15.63 мкг мл$^{-1}$), *P. aeruginosa* (МИК 2.5–20 мкг мл$^{-1}$) и MRSA (МИК 5–15.63 мкг мл$^{-1}$) [105]. Методами молекулярного докинга установлено, что соединение, содержащее в качестве радикала нитрофенильный фрагмент, проявляет выраженную активность в отношении грамположительных (*B. subtilis* и *S. aureus*) и грамотрицательных бакте-

рий (*E. coli* и *P. aeruginosa*), превосходящую фармакологический эффект тетрациклина, ципрофлоксацина, ванкомицина и амфотерицина B [105]. Присутствие в веществах незамещенного фенильного цикла, а также в случае введения в него алкильного остатка или простой эфирной группы, способствует повышению степени антимикробного действия на грамположительные патогены, что, вероятно, связано с отсутствием у них дополнительной мембраны и легкостью проникновения соединений через липофильный слой в клетку (при наличии гидрофобных фрагментов в их молекуле). Показано, что соединения с нитрофенильным заместителем более активны в отношении грамотрицательных бактерий [105]. Описан механизм связывания сульфаниламидхиназолинонового производного с активным сайтом фермента ДНК-гиразы. Осуществляется донорно-акцепторное взаимодействие карбоксильной и сульфамидной групп соединения с Mn^{2+} фермента. Решающее значение для стабилизации сформированного промежуточного комплекса имеет образование водородной связи между хиназолиноновым фрагментом и аминокислотными остатками аргинина и серина [105].

Ингибирование суперспирализации в присутствии ДНК-гиразы установлено для производных мочевины – 3-(2-гуанидиноэтил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**21**). Присутствие метильной группы в качестве R обусловливает выраженную активность в отношении *E. coli* (IC_{50} > 50 мкМ) [100].



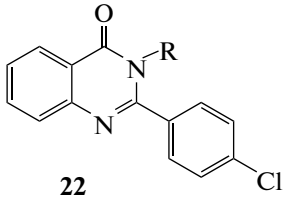
21

R = H, Me, OMe

Принимая во внимание сходство 3-(2-гуанидиноэтил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов по наличию остатка гуанидина с такими противомикробными средствами, как амбазон, сульфагуанидин, хлоргексидин, можно предполагать, что данный заместитель в этих соединениях выполняет роль фармакофора антимикробной активности.

IV.4. Производные хиназолинона, подавляющие признаки вирулентности бактерий

Известно, что одним из механизмов антимикробного действия веществ является снижение способности патогена к адгезии, которое реализуется за счет связывания соединения с ферментом, оказывающим влияние на белки, принимающие участие в прикреплении бактерии к субстрату. Показана возможность ингибирования сортазы A патогена *S. aureus* производными 3-бензил-2-(4-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-она (**22**) [33].



22

R = Bn, 3,4-$(MeO)_2$Ph,
CH_2CH_2[3,4-$(MeO)_2$Ph], 4-$PhCH_2COOH$

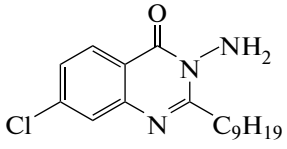
Отмечается, что присутствие в положении 3 бензильного заместителя способствует проявлению веществом антимикробного эффекта в отношении грамотрицательных микроорганизмов [33]. Проведение антимикробного скрининга позволило подтвердить проявление наиболее выраженного, по сравнению с другими производными, противомикробного действия *in vitro* 3-бензил-2-(4-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-она с МИК 25.6 ± ± 0.5, 24.3 ± 0.4, 30.1 ± 0.6 и 25.1 ± 0.5 мкг $мл^{-1}$ в отношении *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* и *E. coli* и 18.3 ± 0.6, 23.1 ± 0.4 и 26.1 ± 0.5 мкг $мл^{-1}$ в отношении *A. fumigatus*, *S. cervevisiae* и *C. bicans* соответственно [33].

Методами молекулярного докинга установлено, что ингибирующая активность 3-бензил-2-(4-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-она реализуется за счет образования водородной связи между кислородом хиназолинового фрагмента с аминокислотным остатком аргинина (Arg197) и хлорзамещенного фенильного цикла с гидроксильной группой серина сортазы A. Образовавшийся промежуточный комплекс стабилизируется гидрофобным связыванием бензольного кольца хиназолинового фрагмента и триптофаном белковой молекулы [32, 33].

Воздействие лекарственных веществ на двухкомпонентную систему передачи сигналов (TCS) на сегодняшний день является одним из перспективных направлений получения новых соединений с антимикробным эффектом. Сведения об использовании данной мишени для проявления антибактериального действия производными хиназолинона отсутствуют. Однако имеющиеся литературные данные о возможности селективного подавления генов, активирующих сенсорную систему PhoP/PhoQ, а также репрессии сигнальной молекулы PhoQ *S. enterica* хиназолиновыми производными, позволяют предполагать вероятность проявления антимикробной активности хиназолинонов по такому же механизму, учитывая общность химической природы гетероциклических систем [106, 107].

Подавление сигналов “кворум-системы” бактерий является еще одним способом воздействия хиназолиноновых соединений на клетки патогена. Установлено, что соединения, содержащие хиназолиноновое ядро, способны ингибировать одну из трех QS *P. aeruginosa*: Las, Rhl и Pqs. Известно, что Pqs для сигнализации использует такие вещества, как алкилхинолоны (2-гептилхинолин-4(1*H*)-он) (HHQ) и сигнал хинолона *Pseudomonas* (2-гептил-3-гидрокси-4(1*H*)-хинолон (PQS). Показано, что ингибирование системы Pqs может привести к снижению производства пиоцианина и алкилхинолонов, и, как результат, подавлению вирулентности [108, 109].

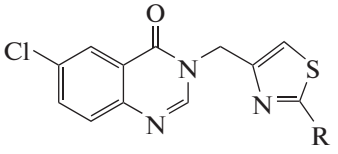
Установлено, что связывание хиназолинона с белковой молекулой PqsR одной из систем “кворум-сигнализации”, состоящей из двух субдоменов, осуществляется за счет атома хлора в положении 7 и гидразидной группой с треониновым (Thr265) и лейциновым (Leu207) остатками PqsR.



23

Показано, что 2-нонил-3-амино-7-хлорпроизводное хиназолинона (**23**) оказывает влияние на продуцирование пиоцианина *P. aeruginosa*, а также подавляет процесс образования биопленки микроорганизмом [110].

Исследована способность 6-хлор-3-[(2-пентилтиазол-4-ил)метил]хиназолин-4(3*H*)-она и 6-хлор-3-[(2-гексилтиазол-4-ил)метил]хиназолин-4(3*H*)-она (**24**) также блокировать продукцию регулируемого PqsR фактора вирулентности пиоцианина *P. aeruginosa* (IC_{50} 13.2 ± 2.73 и 1.0 ± 0.42 мкМ соответственно) [108].

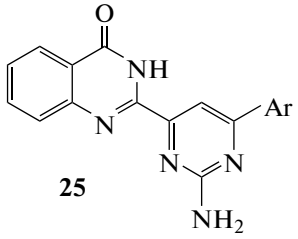


24

R = $(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_5Me$

Доказано, что присутствие коротких, неразветвленных алкильных цепей в молекуле хиназолинона приводит к потере активности также, как и в случае присоединения гетероатомов к алкильной цепи. Показано отсутствие ингибирующей способности у соединений, содержащих три гетероатома в их боковой цепи, что указывает на отрицательный эффект от увеличения полярности соединения [108]. Методами молекулярного докинга подтверждено образование водородной связи между карбонильной группой хиназолинонового ядра и гидроксильной группой треонина (Thr265). Отмечается, что изменение положения атома хлора устраняет возможность образования водородной связи между указанными фрагментами молекул. Охарактеризована роль тиазольного фрагмента в дополнительном связывании с остатком треонина (Tyr258) [108].

Разработка методов синтеза веществ хиназолиноновой природы, проявляющих антимикробную активность, привела к получению новых производных 4(3*H*)-хиназолиниламинопиримидина (**25**) [111].



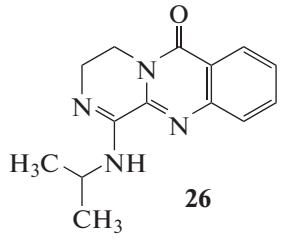
25

Ar = 3-PhBr, 2,4,6-$Ph(OMe)_3$, 4-Me-тиофен-1-ил

Доказана способность синтезированных соединений, содержащих в структуре 2,4,6-триметоксифенильный и 4-метилтиофенильный заместители, а также ковалентно связанный бром, ингибировать процесс формирования биопленок, образованных MRSA (IC_{50} 20.7–22.4 мкМ, МИК ~0.5 мкМ) и *M. smegmatis* (IC50 ~15 мкМ). Низкая токсичность производных *in vitro* позволяет рассматривать их в качестве кандидатов для дальнейшего изучения [111].

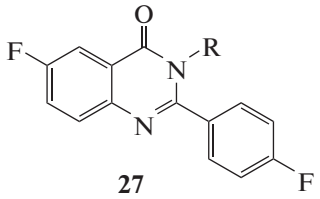
Установлен ингибирующий эффект хиназолиноновых производных бензофурана на протеинтирозинфосфатазу (mPTPB) *Mycobacterium*, являющуюся одним из факторов вирулентности патогена. Установлено, что антимикробный эффект таких гетероциклических соединений может быть также опосредован ингибированием фермента ароматазы [103].

Показано ингибирование выработки QS-зависимого пигмента виолацеина условно-патогенным возбудителем *C. violaceum* под действием 1-изопропиламино-3,4-дигидропиразино[2,1-*b*]хиназолин-6-она (**26**). Блокирование образования аутоиндукторов *E. coli* и *S. sonnei* также составляет основу антимикробного действия этого вещества [112].



26

Исследована способность фторхиназолинонов (**27**), содержащих бензилиденаминовый фрагмент, и фторзамещенных производных с L-аминокислотным заместителем нарушать процесс образования биопленок *S. aureus* и *M. luteus* [113]. Доказана ярко выраженная активность веществ, в структуру которых в качестве заместителя R входят 3-(4-фторбензилиденамино)-, 3-(4-метоксибензилиденамино)-, 3-(4-метилбензилиденамино)-, 3-(3-фенилаллилиденамино)- или 3-гидразидные фрагменты, а также L-глютамин или L-цистеин, в отношении грамположительных (*S. aureus, B. subtilis, M. luteus*) и грамотрицательных бактерий (*E. coli, P. aeuroginosa*) [113].

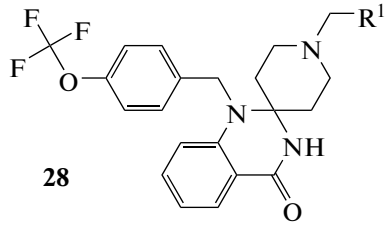


27

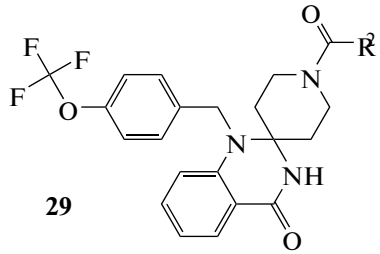
При помощи метода молекулярного докинга установлен механизм взаимодействия фторзамещенных хиназолинона с биотинкарбоксилазой. Показано образование водородной связи между атомом N1 ядра хиназолинона и гидроксильной группой лизина (LysA159) биотинкарбоксилазы. Отмечается, что атом кислорода хиназолинонового цикла производного, содержащего 3-(4-метоксибензилиденамино)-заместитель, способен образовывать водородную связь с остатком лизина (LysA159) карбоксилазы. Наличие в молекуле в качестве R метокси-группы обусловливает дополнительное взаимодействие между атомом кислорода и остатком 2,6-диаминогексановой кислоты. Замещение хиназолинонового ядра амино-группой опосредует дополнительное связывание с глутамином (GluA288) белковой молекулы. Образованные промежуточные комплексы стабилизированы во всех случаях связями между ароматическим кольцом ядра хиназолинона и остатками гистидина (HisA209 и HisA236). Доказано, что способность 3-(4-метоксибензилиденамино)- и 3-(4-метилбензилиденамино)-производных хиназолинона оказывать воздействие на образование биопленок *S. aureus* (IC_{50} 1.0 ± 0.15 мкг мл$^{-1}$) и *M. luteus* (IC_{50} 1.6 ± 0.11 мкг мл$^{-1}$) выражена в наибольшей степени [113].

IV.5. Производные хиназолинона, проявляющие противомикробное действие за счет подавления воспалительной реакции

Понимание значимости пиримидинового фрагмента при протекании многих биологических процессов позволило использовать его для создания конденсированных систем с хиназолиноном. Показано проявление выраженной противомикробной активности соединениями, содержащими пиримидиновый цикл, замещенный бензильным или фторфенильным радикалом, связанным с гетероциклом кетонной группой в отношении *S. aureus.* Замещение R^2 в соединении **29** остатком циклопропана или урацила способствует приобретению веществом способности оказывать фармакологическое действие на *E. faecalis.* Введение этоксифенильного или циклопропанового фрагмента R^1 в соединение **28** делает производное активным в отношении *E. coli* и *Klebsiella.* Продемонстрирована наиболее выраженная способность подавлять жизнедеятельность *S. aureus* и *E. coli* производными **29**, замещенными фурановым циклом и R = 3-PhF, с МИК < 0.4 и 0.8 г мл$^{-1}$ соответственно; *E. faecalis* – соединением **29**, содержащим R = урацил–5–ил при МИК < < 0.2 г мл$^{-1}$ [114].



28



29

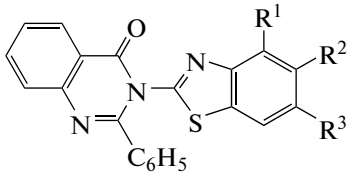
R^1 = SO_2Me, SO_2CHMe_2, SO_2Ph, $SO_2(2,4\text{-}PhF_2)$, $SO_2(2\text{-}PhCl)$, $SO_2(4\text{-}PhPr)$

R^2 = циклопропил, 3-PhF, 2,3,4,5-PhF_4, фуран-3-ил, 2,3,4-триазол-1-ил, урацил-5-ил

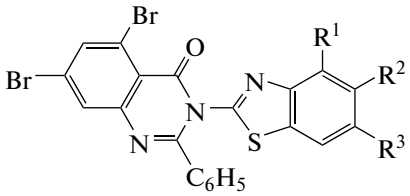
Установлено, что проявление антимикробного действия производными спиропиперидинхиназолинона (**28**, **29**) обусловлено их воздействием на ферментативную мишень – циклооксигеназы (ЦОГ-2). Оправдано рассмотрение таких соединений в качестве “хелперных веществ” или “модуляторов макрофагов” [115]. Показана высокая аффинность взаимодействия веществ (**28**, **29**) за счет трифторметильной группы с белковой молекулой [114].

Проявление противомикробного эффекта за счет подавления ЦОГ-2 продемонстрировано для 3-(бензотиазол-2-ил)-производных 2-фенил-4(3*H*)-хиназолинона (**30, 31**), представляющих конденсированные системы, содержащие ядра бензотиазола и хиназолинона [116]. Показана способность производных **30** подавлять жизнеде-

ятельность *E. coli* (МИК 23.5–42 мкг мл$^{-1}$), *P. aeruginosa* (МИК 21–46.5 мкг мл$^{-1}$), *S. aureus* (МИК 28–47 мкг мл$^{-1}$) и *E. faecalis* (МИК 28–48 мкг мл$^{-1}$). Продемонстрирована более выраженная антимикробная активность ряда **31** в отношении перечисленных патогенов: *E. coli* (МИК 8.5–17.5 мкг мл$^{-1}$), *P. aeruginosa* (МИК 8–15.5 м), *S. aureus* (МИК 1.5–13 мкг мл$^{-1}$) и *E. faecalis* (МИК 1–12.8 мкг мл$^{-1}$) [116].



30



31

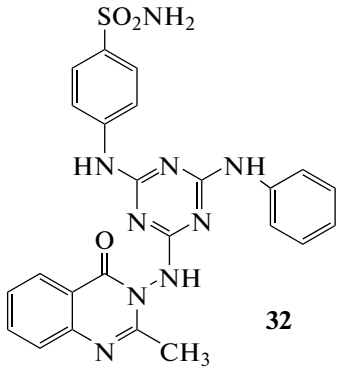
R^1–R^3 = Cl, Br, NO_2, OMe, OEt

IV.6. Производные хиназолинона, оказывающие воздействие на ферментативные системы, принимающие участие во внутриклеточном метаболизме биологически активных веществ

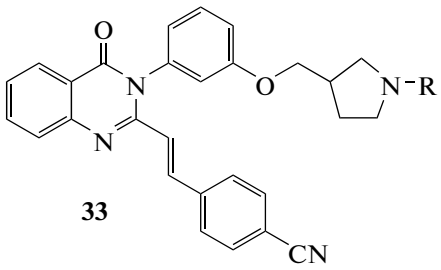
Имеющиеся сведения об антимикробном потенциале как триазиновых производных, так и соединений, содержащих хиназолиноновый фрагмент, легли в основу стратегии получения веществ, содержащих оба гетероцикла, и проявляющих активность как в отношении грамотрицательных бактерий (*S. enterica*, *P. aeruginosa*, *E. coli*), так и грамположительных микроорганизмов (*B. subtilis*, *S. aureus*, *L. monocitogenes*) [117].

Уникальность структуры триазинового цикла, обусловливающая высокую степень его взаимодействия с мишенью посредством водородных связей, образуемых тремя атомами азота, склонность к диполь-дипольным и π–π стэкинг-взаимодействиям, стабильность в окислительно-восстановительных и гидролитических процессах в кислой и щелочной средах обеспечивают простоту синтетического процесса получения комбинированных систем с хиназолиноновым производным, характеризующихся высокой степенью антибактериального эффекта, вследствие высокой полярности и легкости связывания с белковыми молекулами ферментов-мишеней [118].

Описано воздействие комбинированного хиназолинонового производного триазина (**32**, **33**) на редуктазу (DHFR) *S. aureus*. Результаты молекулярного докинга, свидетельствующие об образовании дополнительной водородной связи между сульфонамидной группой вещества и аминокислотными остатками серина, изолейцина, фенилаланина и глутамина активного сайта фермента, объясняют более выраженный антимикробный эффект триазолилхиназолинона в отношении *S. aureus* и MRSA, по сравнению с индивидуальными соединениями триазола – цефатризина и тазобактама [118]. Выраженная антибактериальная активность производных (**26**) в отношении *S. enterica*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *S. aureus* может быть подтверждена значениями МИК диапазона 16–32 мг мл$^{-1}$ и веществ ряда (**27**) – *S. aureus* (МИК 0.5 мг мл$^{-1}$). Охарактеризовано противомикробное действие (**26**, **27**) на MRSA по значениям IC_{50} (0.5–2 мг мл$^{-1}$) [118].



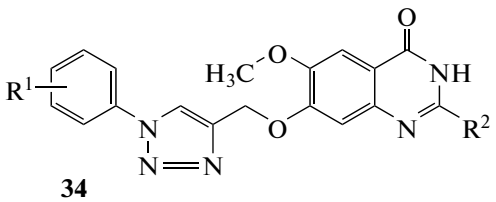
32



33

R = Bn, 3-BnCl

Описано ингибирование пантотенатсинтетазы *M. tuberculosis* производными 6-метокси-7-(1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)метилокси-производных хиназолин-4(3*H*)-она (**34**) (МИК 7–11 мкг мл$^{-1}$) [118].



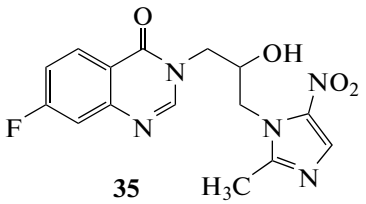
34

R^1 = 4-PhF, 4-PhCl, 4-$PhCF_3$, 3,4-$Ph(OMe)_2$

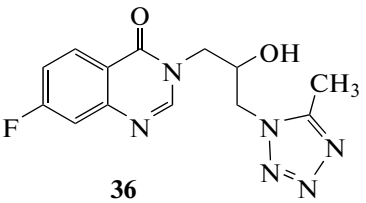
R^2 = 4-PhMe, 4-PhCl, 1,3-бензодиоксол-2-ил

Показано, что соединение, содержащее в качестве R^1 фенильный цикл, содержащий две метокси-группы, и бензодиоксолановый цикл в составе R^2, проявляет выраженную противотуберкулезную активность (МИК 7 мг мл$^{-1}$). Результаты молекулярного докинга формируют представление об образовании промежуточного комплекса за счет взаимодействия кислорода карбонильной группы хиназолинонового ядра с остатками глицина (Gly92), серина (Ser196) и аргинина (Arg200) пантотенатсинтетазы. Обосновано проявление производными 6-метокси-7-(1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)метилоксихиназолин-4(3*H*)-она антибактериальной активности в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *S. aureus* [118]. Установлено уменьшение степени антимикробного эффекта в ряду соединений, содержащих в триазольном ядре следующие заместители: 6-гидрокси-4-метил-2*H*-хромен-2-он > 4-метилфенил > бензо[*d*]-[1,3]диоксол и 4-хлор-, 4-фторфенил. Повышение гидрофильности вещества при введении 4-хлорфенильного, 4-трифторметилфенильного или 7-гидрокси-4-метилхроменового фрагментов в триазольный цикл производных хиназолинона, вероятно, обусловливает выраженное антибактериальное действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии [117, 118].

Охарактеризована антибактериальная активность соединений, полученных замещением хиназолин-4(3*H*)-она в положении 3 фрагментами азолилэтанола, такими как имидазолил, триазолил, тетразолил, бензоимидазолил и бензотриазолил (**35, 36**), в отношении *M. luteus*, *MRSA, S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *B. proteus* и *E. typhosa* (МИК 16–32 мкг мл$^{-1}$). Вероятно, присутствие в гетероциклических заместителях большого количества атомов азота – доноров электронов – при образовании водородной связи увеличивает аффинность связывания производных с активным сайтом редуктазы [117].



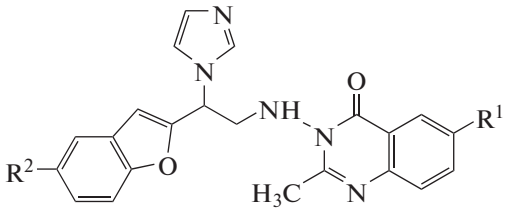
35



36

Использование имидазола, как важной составляющей пурина, гистамина, гистидина и нуклеиновых кислот для конденсации с веществами, молекула которых содержит хиназолиноновое ядро, также способствовало образованию продуктов реакции, проявляющих более выраженный антибактериальный эффект. Вероятно, преобразование структуры имидазола в ходе биохимического процесса приводит к образованию соли имидазолия, которая характеризуется большей растворимостью в воде и, как следствие, биодоступностью и всасываемостью [26, 27]. Охарактеризована способность соединений, содержащих в структуре имидазольный гетероцикл, активировать фермент ароматазу, который, в свою очередь, принимает участие в синтезе производных метилтестостерона. Установлено, что накопление последних в мембране клетки приводит к деструктурированию ацильных цепей фосфолипидов, вследствие чего нарушается целостность клеточной оболочки [119].

Доказана способность комбинированных гетероциклических веществ, структура которых включает бензофурановый, имидазольный циклы и ядро хиназолинона, оказывать антимикробное действие на *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocitogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. entritidis* (МИК 128–512 мкг мл$^{-1}$) [26, 27].



37 R^1, R^2 = H, Cl, OMe

Установлено, что соединения, содержащие галогены в хиназолиноновом и бензофурановом циклах (**37**), проявляют ярко выраженный противомикробный эффект, по сравнению с другими производными. Вероятно, наличие галогенов в молекуле способствует повышению гидрофобности веществ. Замещение указанных функциональных фрагментов метокси-группой в положениях C5 и C6 приводит к снижению антимикробной активности, что является следствием уменьшения липофильности соединений. Описана ориентация хиназолинонового ядра на гем фермента ароматазы с дальнейшим образованием гидрофобного взаимодействия с гем-порфиринами [26]. Методами молекулярного докинга описано связывание имидазольных и бензофурановых циклов силами Ван-дер-Ваальса с аминокислотными остатками лейцина (Leu372), фенилаланина (Phe134), изолейцина (Ile133), триптофана (Trp224) и валина (Val370) активного сайта ароматазы. Показано участие метокси-замещенного ядра хиназолинона в образовании водородной связи с остатком метионина (Met374). Введение метокси-группы в бензофурановый цикл дает возможность образования дополнительных водо-

родных связей с остатком серина (Ser 478) активного сайта ароматазы [26, 27].

Необходимость поиска эффективных, обладающих избирательностью противотуберкулезных препаратов в отношении бактерий, у которых сформировалась устойчивость к используемым в медицине лекарственным веществам, способствовала открытию производных на основе хиназолинона [93].

Способность хиназолинонового фрагмента ингибировать такие важные ферменты *M. tuberculosis*, принимающие участие в росте и поддержании жизнедеятельности микроорганизма, как: пуриннуклеозидфосфорилаза, еноил-[ацил-белок-носитель] редуктаза (InhA), пуриннуклеозидфосфорилаза (PNP), шикиматкиназа, гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT) – создала предпосылки для получения его соединений, структура которых содержит фуллереновый каркас. Известно, что липофильность последнего обеспечивает легкое проникновение веществ через клеточную мембрану, вследствие чего происходит высвобождение хиназолинона, который вызывает гибель клеток, ингибируя их метаболизм [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что уникальность химической природы веществ, содержащих в структуре ядро хиназолинона, обусловливает разные варианты механизмов антимикробного действия, направленного как на вирулентный признак патогена, так и на систему, функционирование которой обеспечивает его реализацию. Являясь гетероциклическими системами, насыщенными электронодонорными центрами в виде атомов азота и кислорода карбонильной группы, хиназолиноновые производные способны к образованию промежуточных комплексных соединений, стабилизированных системой водородных связей, а также ван-дер-ваальсовыми и стэкинг-взаимодействиями, которые обеспечивают высокую аффинность. Участие в межмолекулярном связывании благоприятно сказывается на проявлении антимикробного действия посредством влияния на ферментативные мишени, а также рецепторно-регуляторные белки и системы сигнализации клеток патогена. Введение неполярных заместителей в молекулу веществ с хиназолиноновым ядром способствует повышению гидрофобности веществ, а следовательно, способствует возникновению возможности работы противомикробного агента по механизму, направленному на нарушение целостности липофильного слоя мембраны клетки. Создание комбинированных систем на основе хиназолинона за счет его связывания с тиольным, индольным, бензофурановым и другими гетероциклами, характеризующимися выраженной антимикробной активностью, способствует поиску производных, проявляющих фармакологический эффект в отношении различных патогенных штаммов.

Таким образом, получение веществ хиназолинонового ряда, отличающихся оптимальными фармакологическими показателями, а также прогнозирование механизма их противомикробного действия, разработка соединений, лиганды которых имеют мультитаргетную направленность, представляет основу комплексной работы соавторов обзорной статьи и предполагает использование ее материалов для реализации поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Desai N.C., Dodiya A., Shihory N.* // J. Saudi Chem. Soc. 2013. V. 17. P. 259–267. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.04.001
2. *Шемякин И.Г., Фирстова В.В., Фурсова Н.К., Абаев И.В., Филиппович С.Ю., Игнатов С.Г., Дятлов И.А.* // Биохимия. 2020. Т. 85. № 11. С. 1615–1632. https://doi.org/10.31857/S0320972520110081
3. *Borges A., Saavedra M.J., Simoes M.*// Curr. Med. Chem. 2015. V. 22. P. 2590–2614. https://doi.org/10.2174/0929867322666150530210522
4. *Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В.* // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4. С. 50–56. https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-50-56
5. *Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Шипилова С.Ю., Булгакова В.А., Козаева Л.П., Кононова И.Н., Яровой С.К., Дроздов В.Н., Стародубцев А.К.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 9. С. 26–32. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-9-26-32
6. *Путилина А.Д., Коменкова Т.С., Зайцева Е.А.* // Медико-фармацевтический журнал “Пульс”. 2019. Т. 21. № 10. С. 125–130. https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-125-130
7. *Du D., Wang-Kan X., Neuberger A., Veen H.W., Pos K.M., Piddock L.J.V., Luisi B.F.* // Nat. Rev. Microbiol. 2018. V. 16. № 9. P. 523–539. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6
8. *Иванов М.Э., Фурсова Н.К., Потапов В.Д.* // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67. № 1. С. 53–58. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58
9. *Карпова Е.В., Тапальский Д.В.* // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2022. Т. 11. № 2. С. 214–223. https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.018
10. *Pagès J.M., Amaral L., Fanning S.* // Curr. Med. Chem. 2011. V. 18. P. 2969–2680. https://doi.org/10.2174/092986711796150469
11. *Henderson P.J., Maher C., Elbourne L.D.H., Eijkelkamp B.A., Paulsen I.T., Hassan K.A.* // Chem. Rev.

2021. V. 121. № 9. P. 5417–5478.
https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01226

12. *Alav I., Sutton J.M., Rahman K.M.* // J. Antimicrob. Chemother. 2018. V. 73. № 8. P. 2003–2020.
https://doi.org/10.1093/jac/dky042
13. *Hassan K.M., Datta D., Nguyen A.N.* // Antibiotics. 2021. V. 11. № 1. P. 40.
https://doi.org/10.3390/antibiotics11010040
14. *Liu J., Takiff H.E., Nikaido H.* // J. Bacteriol. 1996. V. 178. № 13. P. 3791–3795.
https://doi.org/10.1128/jb.178.13.3791-3795.1996
15. *Kumar S., Lekshmi M., Parvathi A., Ojha M., Wenzel N., Varela M.F.* // Microorganisms. 2020. V. 8. № 2. P. 266–286.
https://doi.org/10.3390/microorganisms8020266
16. *Takiff H.E., Cimino M., Musso M.C., Weisbrodi T., Martinez R., Delgado M.B., Salazar L., Bloom B.R., Jacobs W.R.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. № 93. 362–367.
https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.362
17. *Costa S.S., Sobkowiak B., Parreira R., Edgeworth J.D., Viveiros M., Clark T.G., Couto I.* // Front. Genet. 2019. № 9. P. 710.
https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00710
18. *Туницкая В.Л., Хомутов А.Р., Кочетков С.Н., Котовская С.К., Чарушин В.Н.* // Acta Naturae. 2011. Т. 3. № 4. С. 98–104.
19. *Aguirre A.L., Chheda P.R., Lentz S.R.C., Held H.A., Groves N.P., Hiasa H., Kerns R.J.* // Bioorg. Med. Chem. 2020. V. 28. № 10. P. 115439.
https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115439
20. *Федорчук В.В., Грудинина С.А., Кротова Л.А., Черкашин Е.А., Сидоренко С.В., Тишков В.И.* // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2002. Т. 43. № 6. С. 349–352.
21. *Barančoková M., Kikelj D., Ilaš J.* // Future Med. Chem. 2018. V. 10. № 10. P. 1207–1227.
https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0257
22. *Kolarič A., Germe T., Hrast M., Stevenson C.E., Lawson D.M., Burton N.P., Vörös J., Maxwell A., Minovski N., Anderluh M.* // Nat. Commun. 2021. V. 12. № 1. P. 150–163.
https://doi.org/10.1038/s41467-020-20405-8
23. *Khan T., Sankhe K., Suvarna V., Sherje A., Patel K., Dravyakar B.* // Biomed. Pharmacotherapy. 2018. V. 103. P. 923–938.
https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.021
24. *Champoux J.J.* // Annu. Rev. Biochem. 2001. V. 70. P. 369–413.
https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369
25. *Dighe S.N., Collet T.A.* // Eur. J. Med. Chem. 2020. V. 199. P. 112326.
https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112326
26. *Asadi P., Khodarahmi G., Jahanian-Najafabadi A., Saghaie L., Hassanzadeh F.* // Iran. J. Basic. Med. Sci. 2017. V. 20. № 9. P. 975–989.
https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9260
27. *Асямов К.В., Свёклина Т.С., Тюрюпов М.С., Мисяков Е.П., Фролов Д.С.* // Лечение и профилактика. 2020. Т. 10. № 4. С. 106–118.
28. *Fortune J.M., Osheroff N.* // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. № 28. P. 17643–17650.
https://doi.org/10.1074/jbc.273.28.17643
29. *Сутормин Д.А., Галивонджян А.Х., Полховский А.В., Камалян С.О., Северинов К.В., Дубилей С.А.* // Acta Naturae. 2021. Т. 13. № 1. С. 59–75.
https://doi.org/10.32607/actanaturae.11058
30. *Pascale G.D., Nazi I., Harrison P.H., Wright G.D.* // J. Antibiot. 2011. V. 64. № 7. P. 483–487.
https://doi.org/10.1038/ja.2011.37
31. *Nazi I., Scott A., Sham A., Rossi L., Williamson P.R., Kronstad J.W., Wright G.D.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. V. 51. № 5. P. 1731–1736.
https://doi.org/10.1128/AAC.01400-06
32. *Chaton C.T., Rodriguez E.S., Reed R.W., Li J., Kenner C.W., Korotkov K.V.* // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 1–11.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-56722-2
33. *Mabkhot Y.N., Al-Har M.S., Barakat A., Aldawsari F.D., Aldalbahi A., Ul-Haq Z.* // Molecules. 2014. V. 19. № 7. P. 8725–8739.
https://doi.org/10.3390/molecules19078725
34. *Matrelov N., Kurbatskaya V., Rudevitsa Z., Leonchik A., Fridmanis D.* // Antibiotics. 2021. V. 10. № 2. P. 164.
https://doi.org/10.3390/antibiotics10020164
35. *Spirig T., Weiner E.M., Clubb R.T.* // Mol. Microbiol. 2011. V. 82. № 5. P. 1044–1059.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07887.x
36. *Зигангирова Н.А., Лубенец Н.Л., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23. № 2. С. 184–194.
https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.184-194
37. *Volynets G., Vyshniakova H., Nitulescu G., Nitulescu G.M., Ungurianu A., Margina D., Moshynets O., Bdzhola V., Koleiev I., Iungin O., Tarnavskiy S., Yarmoluk S.* // Molecules. 2021. V. 26. № 23. P. 7095–7106.
https://doi.org/10.3390/molecules26237095
38. *Wang J., Shi Y., Jing S., Dong H., Wang D., Wang T.* // Molecules. 2019. V. 24. № 3. P. 465–475.
https://doi.org/10.3390/molecules24030465
39. *Sapra R., Rajora A.K., Kumar P., Maurya G.P., Pant N., Haridas V.* // J. Med. Chem. 2021. V. 64. № 18. P. 13097–13130.
https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00386
40. *Jaudzems K., Kurbatska V., Jēkabsons A., Bobrovs R., Rudevica Z., Leonchiks A.* // ACS Infect. Dis. 2019. V. 6. № 2. P. 186.
41. *Bradshaw W.J., Davies A.H., Chambers C.J., Roberts A.K., Shone C.C., Acharya K.R.* // FEBS J. 2015. V. 282. P. 2097–2114.
https://doi.org/10.1111/febs.13288
42. *Susmitha A., Bajaj H., Nampoothiri K.M.* // The Cell Surface. 2021. V. 7. P. 100055.
https://doi.org/10.1016/j.tcsw.2021.100055
43. *Narashimamurthy N., Rao A.R., Sastry G.N.* // Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents. 2004. V. 4. № 6. P. 523–534.
https://doi.org/10.2174/1568011043352669
44. *Alfonso A.Y.C., Lagares L.M., Novic M., Benfenati E., Kumar A., Chayawan* // Toxicology in Vitro. 2022. V. 81.

P. 105332.
https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105332

45. *Pingaew R., Prachayasittikul V., Anuwongcharoen N., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V.* // Bioorg. Chem. 2018. V. 79. P. 171–178. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.05.002
46. *Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J.A., Charlier P.* // FEMS Microbiol. Rev. 2008. V. 32. № 2. P. 234–258. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00105.x
47. *Meroueh S.O., Bencze K.Z., Hesek D., Lee M., Fisher J.F., Stemmler T.L., Mobashery S.* // PNAS. 2006. V. 13. № 12. P. 4404–4409. https://doi.org/10.1073/pnas.0510182103
48. *Egan A.J.F., Cleverley R.M., Peters K., Lewis R.J., Vollmer W.* // FEBS J. 2017. V. 284. № 6. P. 851–867. https://doi.org/10.1111/febs.13959
49. *Филиппова А.А., Рубцова М.Ю., Уляшова М.М., Фурсова Н.К.* // Бактериология. 2020. Т. 5. № 3. С. 34–46. https://doi.org/10.20953/2500-1027-2020-3-34-46
50. *Ferrer-González E., Huh H., Al-Tameemi H.M., Boyd J.M., Lee S-H., Pilch D.S.* // J. Bacteriol. 2021. V. 203. № 16. P. e00204-21. https://doi.org/10.1128/JB.00204-21
51. *Łeski T.A., Tomasz A.* // J. Bacteriol. 2005. V. 187. № 5. P. 1815–1824. https://doi.org/10.1128/JB.187.5.1815-1824.2005
52. *Teo A.C.K., Roper D.I.* // Antibiotics. 2015. V. 4. № 4. P. 495–520. https://doi.org/10.3390/antibiotics4040495
53. *Kuru E., Radkov A., Meng X., Egan A., Alvarez L., Dowson A., Booher G., Breukink E., Roper D.I., Cava F., Vollmer W., Brun Y., VanNieuwenhze M.S.* // ACS Chem. Biol. 2019. V. 4. № 12. P. 2745–2756. https://doi.org/10.1021/acschembio.9b00664
54. *Martinez de Tejada G., Sanchez-Gómez S., Razquin-Olazaran I., Kowalski I., Kaconis Y., Heinbockel L., Andrä J., Schürholz T., Hornef M., Dupont A., Garidel P., Gutsmann T., David S.A., Brandenburg K.* // Curr. Drug Targets. 2012. V. 13. № 9. P. 1121–1151. https://doi.org/10.2174/138945012802002410
55. *Brauweiler A.M., Goleva E., Leung D.Y.* // J. Invest. Dermatol. 2019. V. 139. № 8. P. 1753–1761. https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.006
56. *Ahn K.B., Baik J.E., Yun C.H., Han S.H.* // Front. Microbiol. 2018. V. 9. P. 327. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00327
57. *Richter S.G., Elli D., Kim H.K., Hendrickx A.P.A., Sorg J.A., Schneewind O., Missiakas D.* // PNAS. 2013. V. 110. № 9. P. 3531–3536. https://doi.org/10.1073/pnas.1217337110
58. *Zhang B., Liu X., Lambert E., Mas G., Hiller S., Veening J.W., Perez C.* // Nat. Struct. Mol. Biol. 2020. V. 27. № 6. P. 561–569. https://doi.org/10.1038/s41594-020-0425-5
59. *Wilson R., Kumar P., Parashar V., Vilchèze C., Churlet R.V., Freundlich J.S., Barnes S.W., Walker J.R., Szymonifka M.J., Marchiano E., Shenai S., Colangeli R., Jacobs W.R., Jr., Neiditch M.B., Kremer L., Alland D.* // Nat. Chem. Biol. 2013. V. 9. № 8. P. 499–506. https://doi.org/10.1038/nchembio.1277
60. *Frankfather K., Jiang X., Xu F.F.* // J. Am. Soc. Mass spectrum. 2018. V. 29. P. 1688–1699. https://doi.org/10.1007/s13361-018-1993-z
61. *Bon C., Cabantous S., Julien S., Guillet V., Chalut C., Rima J., Brison Y., Malaga W., Sanchez-Dafun A., Gavalda S., Quémard A., Marcoux J., Waldo G.S., Guilhot C., Mourey L.* // BMC Biol. 2022. V. 20. № 1. P. 147. https://doi.org/10.1186/s12915-022-01337-9
62. *Bhatt A., Molle V., Besra G.S., Jacobs W.R., Jr., Kreme L.* // Mol. Microbiol. 2007. V. 64. № 6. P. 1442–1454. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05761.x
63. *Von Delft F., Lewendon A., Dhanaraj V., Blundell T.L., Abell C., Smith A.G.* // Structure. 2001. V. 9. № 5. P. 439–450. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(01)00604-9
64. *Hamilton T.D., Papaefstathiou G.S., MacGillivray L.R.* // Etter Transactions. 2005. V. 1. P. 2–5.
65. *Waldrop G.L., Rayment I., Holden H.M.* // Biochemistry. 1994. V. 33. № 34. P. 10249–10256. https://doi.org/10.1021/bi00200a004
66. *Walley J.W., Kliebenstein D.J., Bostock R.M., Dehesh K.* // Curr. Opin. Plant Biol. 2013. V. 16. № 4. P. 520–526. https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.06.011
67. *Hirakawa H., Kurushima J., Hashimoto Y., Tomita H.* // Antibiotics. 2020. V. 9. № 10. P. 635. https://doi.org/10.3390/antibiotics9100635
68. *Thomas L., Cook L.* // Infect. Immun. 2020. V. 88. № 7. P. e00931-19. https://doi.org/10.1128/IAI.00931-19
69. *Tiwari S., Jamal S.B., Hassan S.S., Carvalho P.V.S.D., Almeida S., Barh D., Ghosh P., Silva A., Castro T.L.P., Azevedo V.* // Front. Microbiol. 2017. V. 8. P. 1878. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01878
70. *Bhagirath A.Y., Li Y., Patidar R., Yerex K., Ma X., Kumar A., Duan K.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 7. P. 1781. https://doi.org/10.3390/ijms20071781
71. *Gotoh Y., Doi A., Furuta E., Dubrac S., Ishizaki Y., Okada M., Igarashi M., Misawa N., Yoshikawa H., Okajima T., Msadek R. Utsumi T.* // J. Antibiot. 2010. V. 63. P. 127–134. https://doi.org/10.1038/ja.2010.4
72. *Kato A., Ueda S., Oshima T., Inukai Y., Okajima T., Igarashi M., Eguchi Y., Ryutaro Utsumi.* // J. Gen. Appl. Microbiol. 2017. V. 63. № 4. P. 212–221.
73. *Хайтович А.Б., Мурейко Е.А.* // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 1. С. 214–220.
74. *Otto M.* // FEMS Microbiol. Lett. 2004. V. 241. № 2. P. 135–141. https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.11.016
75. *Шпаков А.О.* // Микробиология. 2009. Т. 78. № 2. С. 163–175. https://doi.org/10.1134/S0026261709020015
76. *Баженов С.В., Щеглова Е.С., Фомин В.В., Завильгельский Г.Б., Манухов И.В.* // Генетика. 2022. Т. 58. № 2. С. 148–156. https://doi.org/10.31857/S0016675822020023
77. *Марданова А.М., Кабанов Д.А., Рудакова Н.Л., Шарипова М.Р.* Биопленки: Основные принципы ор-

ганизации и методы исследования. Учебное пособие. Казань, 2016. С. 9.

78. *Chu W., McLean R.J.C.* // J. Aquat. Anim. Health. 2016. V. 28. № 2. P. 91–96. https://doi.org/10.1080/08997659.2016.1150907
79. *Курсов С.В., Никонов В.В.* // Медицина неотложных состояний. 2016. Т. 5. № 76. С. 27–35. https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430
80. *Alsibaee A.M., Al-Yousef H.M., Al-Salem H.S.* // Molecules. 2023. V. 28. № 3. P. 978. https://doi.org/10.3390/molecules28030978
81. *Dogovski C., Atkinson S.C., Dommaraju S., Dobson R., Perugini M., Hor L., Hutton C., Gerrard A.* // Encyclopedia of Life Support Systems. 2009. V. 11. P. 116–136.
82. *Jafari E., Khajouei M.R., Hassanzadeh F., Hakimelahi G.H., Khodarahmi G.A.* // Res. Pharm. Sci. 2016. V. 11. № 1. P. 1.
83. *Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А.* // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41. № 6. С. 56–60. https://doi.org/10.18699/SSMJ20210606
84. *Цибизова А.А., Самотруева М.А., Ковалев В.Б., Тюренков И.Н.* // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12. № 4. С. 27–43.
85. *Samotrueva M.A., Ozerov A.A., Starikova A.A., Gabitova N.M., Merezhkina D.V., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N.* // Pharm. Pharmacol. 2021. V. 9. № 4. P. 318–329. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329
86. *Старикова А.А., Габитова Н.М., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А.* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17. № 1. С. 60–71. https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.60.71
87. *Жарких Л.И., Смирнова Ю.А.* // Вестник технологического университета. 2020. Т. 23. № 1. С. 104–111.
88. *Sen T., Neog K., Sarma S., Manna P., Boruah H.P.D., Gogoi P., Singh A.K.* // Bioorg. Med. Chem. 2018. V. 26. № 17. P. 4942–4951. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.08.034
89. *Rajasekar K.K., Nizamuddin N.D., Surur A.S., Mekonnen Y.T.* // Research and reports on Medical Chemistry. 2016. V. 6. P. 15–26. https://doi.org/10.2147/RRMC.S91474
90. *Khodarakhmi G.A., Hajway M.R., Hakimelahi G.H., Abedi D., Jafari E., Hassanzadeh F.* // Res. Pharm. Sci. 2012. V. 7. № 3. P. 151.
91. *Qian Y., Allegretta G., Janardhanan J., Peng Z., Mahasenan K.V., Lastochkin E., Gozun M.M.N., Tejera S., Schroeder V.A., Wolter W.R., Feltzer R., Mobashery S., Chang M.* // J. Med. Chem. 2020. V. 63. № 10. P. 5287–5296. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00153
92. *Ibrahim M.A.A., Abdeljawaad K.A.A., Abdelrahman A.H.M., Alzahrani O.R., Alshabrmi F.M., Khalaf E., Moustafa M.F., Alrumaihi F., Allemailem K.S., Soliman M.E.S., Paré P.W., Hegazy M.E.F., Atia M.A.M.* // Antibiotics. 2021. V. 10. № 8. P. 934.
93. *Norouzbahari M., Salarinejad S., Güran M., Şanlıtürk G., Emamgholipour Z., Bijanzadeh H.R., Toolabi M., Foroumadi A.* // DARU J. Pharm. Sci. 2020. V. 28. № 2. P. 661–672. https://doi.org/10.1007/s40199-020-00373-6
94. *Patel M.B., Kumar S.P., Valand N.N., Jasrai Y.T., Menon S.K.* // Mol. Model. 2013. V. 19. № 8. P. 3201–3217. https://doi.org/10.1007/s00894-013-1820-1
95. *Espeland L.O., Georgiou C., Klein R., Bhukya H., Haug B.E., Underhaug J., Mainkar P.S., Brenk R.* // ChemMedChem. 2021. V. 16. P. 2715–2726. https://doi.org/10.1002/cmdc.202100302
96. *Devi P.U., Lakshmi K.A., Ramji M.T., Khan P.A.A.* // J. Pharm. Res. 2010. V. 3. № 11. P. 2765–2768.
97. *Sharma P.C., Jane A., Jane S., Pahwa R., Yar M.S.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2010. V. 25. № 4. P. 577–589. https://doi.org/10.3109/14756360903373350
98. *Fedorowicz J., Saczewski J.* // Monatsh. Chem. 2018. V. 149. № 7. P. 1199–1245. https://doi.org/10.1007/s00706-018-2212-0
99. *Jawad A.M., Aljamali N.M., Jwad S.M.* // Indian J. Forensic Med. Toxicol. 2020. V. 14. № 2. P. 1115–1122. https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i2.3067
100. *Aguirre A.L., Cheda R., Lenz S.R., Held H.A., Groves N., Hiasa H., Kerns R.J.* // Bioorg. Med. Chem. 2020. V. 28. № 10. P. 115439. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115439
101. *Mahato A.K., Srivastava B., Shanthi C.N.* // Inventi Rapid: Med. Chem. 2011. V. 1. P. 1–6.
102. *Mahato A., Shrivastava B., Shanthi N.* // Chem. Sci. Trans. 2015. V. 4. № 2. P. 595–603. https://doi.org/10.7598/cst2015.995
103. *Khodarahmi G., Asadi P., Hassanzadeh F., Khodarahmi E.* // J. Res. Med. Sci. 2015. V. 20. № 11. P. 1094–1104. https://doi.org/10.4103/1735-1995.172835
104. *Arévalo J.M.C., Amorim J.C.* // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 4742. https://doi.org/10.1038/s41598-022-08359-x
105. *Ghorab M.M., Alqahtani A.S., Soliman A.M., Askar A.A.* // Int. J. Nanomedicine. 2020. V. 15. P. 3161. http://doi.org/10.2147/IJN.S241433
106. *Carabajal M.A., Asquith C.R.M., Laitinen T., Tizzard G.J., Yim L., Rial A., Chabalgoity J.A., Zuercher W.J., Vescovi E.G.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2019. V. 64. № 1. P. e01744–19. https://doi.org/10.1128/AAC.01744-19
107. *Carabajal M.A., Viarengo G., Yim L., Martínez-Sanguiné A., Mariscotti J.F., Chabalgoity J.A., Rasia R.M., Véscovi E.G.* // Sci. Signal. 2020. V. 13. № 628. P. eaaz3334. https://doi.org/10.1126/scisignal.aaz3334
108. *Grossman S., Soukarieh F., Richardson W., Liu R., Mashabi A., Emsley J., Williams P., Camara M., Stocks M.J.* // Eur. J. Med. Chem. 2020. V. 208. P. 112778. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112778
109. *Schütz C., Empting M.* // Beilstein J. Org. Chem. 2018. V. 14. № 1. P. 2627–2645. https://doi.org/10.3762/bjoc.14.241

110. *Soukarieh F., Williams P., Stocks M.J., Camara M.* // J. Med. Chem. 2018. V. 61. № 23. P. 10385–10402. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00540

111. *Rasapalli S., Murphy Z.F., Sammeta V.R., Golen J.A., Weig A.W., Melander R.J., Melander C., Macha P., Vasudev M.C.* // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2020. V. 30. № 23. P. 127550. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127550

112. *Pereira M.D.F., Chevrot R., Rosenfeld E., Thiery V., Besson T.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2007. V. 22. № 5. P. 225–233. https://doi.org/10.1007/s00044-012-0004-3

113. *Zayed M.F., Ibrahim S.R.M., Habib E.S.E., Hassan M.H., Ahmed S., Rateb H.S.* // Med. Chem. 2019. V. 15. № 6. P. 659–675. https://doi.org/10.2174/1573406414666181109092944

114. *Poojari S., Naik P.P., Krishnamurthy G., Kumara J.K.S., Kumar N.S., Naik S.* // J. Taibah. Univ. Sci. 2017. V. 11. P. 497–511. https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2016.10.003

115. *Mazumdar K., Dastidar S.G., Park J.H., Dutta N.K.* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2009. V. 28. № 8. P. 881–891. https://doi.org/10.1007/s10096-009-0739-z

116. *Laddha S.S., Wadodkar S.G., Meghal S.K.* // ARKIVOC. 2006. V. 11. P. 1–20.

117. *Auti P.S., George G., Paul A.T.* // RSC Adv. 2020. V. 10. № 68. P. 41353–41392. https://doi.org/10.1039/D0RA06642G

118. *Maddali N.K., Viswanath I.V.K., Murthy Y.L.N., Bera R., Takhi M., Rao N.S., Gudla V.* // Med. Chem. Res. 2019. V. 28. P. 559–629. https://doi.org/10.1007/s00044-019-02313-9

119. *Mason J.I., Murry B.A., Olcott M., Sheets J.J.* // Biochem. Pharmacol. 1985. V. 34. № 7. P. 1087–1092. https://doi.org/10.1016/0006-2952(85)90613-6

BIOCHEMICAL BASIS OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF QUINAZOLINONE DERIVATIVES IN THE LIGHT OF INSIGHTS INTO THE FEATURES OF THE CHEMICAL STRUCTURE AND WAYS OF BINDING TO TARGET MOLECULES. A REVIEW

M. A. Samotruyeva[a], A. A. Starikova[b,#], O. A. Bashkina[a], A. A. Tsibizova[a], A. V. Borisov[b], D. V. Merezhkina[b], I. N. Tyurenkov[b], and A. A. Ozerov[b,c]

[a]*Astrakhanskiy State Medical University, 414000 Astrakhan, Russian Federation*

[b]*Volgograd State Medical University, 400131 Volgograd, Russian Federation*

[c]*Volgograd Medical Scientific Center, 400131 Volgograd, Russian Federation*

[#]*E-mail: alhimik.83@mail.ru*

The review characterizes the role of the main targets of antibacterial agents: “efflux pumps”; enzymes (DNA-hyruases as a subclass of topoisomerases, homoserine transacetylase, various classes of sorbitases, aromatics, lipoteichoyl synthase, polyketide synthase, pantothenate synthetase, acetyl-CoA carboxylase, sensory histidine kinase, kinase, cyclooxygenase, *etc*.); penicillin-binding protein; quorum signaling and adhesin systems in important biochemical processes of pathogen maintenance and virulence manifestation. The possibility of manifestation of antimicrobial effect by the substance upon its binding to the protein molecules responsible for pathogenicity of a microorganism was shown. The role of quinazolinone derivatives exhibiting high reactivity, stability in chemical processes and characterized by a wide spectrum of pharmacological activity including antimicrobial activity with respect to various gram-positive and gram-negative bacteria was determined. It has been shown that changes in the compound structure through the introduction of different substituents modify the degree of hydrophilicity and, as a result, determine a different degree of drug penetration through the cell membrane; the ability to form intermediate complex compounds stabilized by hydrogen bonds and van der Waals and stacking interactions with enzymatic targets as well as receptor-regulator proteins and signaling systems of pathogen cells. The results on prediction of the mechanism of action of the compounds synthesized by the authors of the article by methods of mathematical modeling are presented. The possibility of creating combined structures based on the quinazolinone core with various heterocyclic derivatives as a product with a pronounced antimicrobial activity is assessed. The considered regularities are of practical importance for the specialists in the field of medicinal chemistry, organic synthesis, biotechnology, clinical pharmacology, pharmaceutical chemistry and technology whose efforts are aimed at obtaining a new drug substance.

Keywords: antibacterial targets, efflux pumps, penicillin-binding protein, quorum signal systems, quinazolinone derivatives