

**НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЯЦИИ - КОНЬЮГАТЫ
МАКРОЛИДА ДЕСМИКОЗИНА С ФРАГМЕНТАМИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕПТИДА ОНКОЦИНА**

Хайруллина З.З.^{1,2}, Терещенков А.Г.^{1,2}, Сумбатян Н.В.^{1,2}, Богданов А.А.^{1,2}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва
Электронный адрес: zkh_msu@mail.ru

Пептидные и аминокислотные аналоги антибиотиков успешно используются для изучения взаимодействия растущей пептидной цепи с рибосомным туннелем (РТ). РТ является важным функциональным элементом рибосомы, который обеспечивает выход синтезируемого полипептида из рибосомы и активно участвует в самом процессе биосинтеза белка, взаимодействуя с растущей пептидной цепью, что в некоторых случаях приводит к аресту трансляции. В РТ расположены сайты связывания многих антибиотиков, вследствие чего модификация нуклеотидных остатков рРНК и аминокислотных остатков белков, формирующих стенки РТ, приводит к возникновению бактериальной резистентности. Создание ингибиторов трансляции на основе рибосомных антибиотиков, структура которых включает аминокислотные и пептидные остатки - один из подходов для изучения принципов распознавания РТ пептидной цепи и связанного с ними механизма регуляции трансляции. Помимо этого, такие соединения представляют интерес как новые антибактериальные агенты. В данной работе получены ингибиторы биосинтеза белка бактерий, сочетающие в своей структуре элементы антибактериальных соединений разных классов, а именно конъюгаты макролидного антибиотика группы тилозина - десмикозина, с фрагментами антибактериального пептида онкоцина (Onc112). Была синтезирована серия 4'-десмикозин производных, содержащих N-концевые фрагменты Onc112 длиной 1-6 аминокислот. Пептиды были получены методом твердофазного синтеза на 2-хлортритильном полимере с использованием Fmoc/Vhoc(Boc/tBu) стратегии. Синтез конъюгатов включал получение полностью ацетилированного тилозина, его гидролиз с образованием ди- и три-ацетилированных производных десмикозина. Далее свободная 4'-гидроксильная группа ацетилированного макролида модифицировалась γ -аминомасляной кислотой, и полученное аминокислотное производное использовалось для конденсации с защищенными по амино и боковым функциям пептидами, после чего удаляли защитные группы. Способность новых пептидных производных десмикозина формировать комплексы с рибосомой была изучена на основе данных по вытеснению флуоресцентного производного эритромицина из его комплекса с рибосомами *E. coli*. Антибактериальная активность полученных соединений проверена в двойной репортерной системе pDualrep2.

Данный проект был выполнен при поддержке РФ (грант № 14-24-00061) и РФФИ (грант № 16-04-00709).