**Алкилтрифенилфосфониевые производные антимикробного пептида апидецина**

***Бажутов Ф.Р.1, Терещенков А.Г.2***

*Студент, 1 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*2Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени*

*А.Н. Белозерского, Москва, Россия*

*E-mail*: *filipp.2018@mail.ru*

В наше время вследствие чрезмерного использования антибиотиков всё большей проблемой становится резистентность бактерий к антимикробным препаратам. В связи с этим актуальной задачей является поиск и синтез новых соединений с антибактериальными свойствами.

Апидецин (Api) представляет собой пролин-богатый антимикробный 18-членный пептид с уникальным механизмом действия. Связываясь с бактериальной рибосомой на стадии терминации, Api удерживает фактор терминации трансляции (RF1 или RF2) от диссоциации, что приводит к нарушению процесса синтеза белка в клетке. Высокая активность Api против грамотрицательных патогенов делает его привлекательным кандидатом для разработки на его основе новых антибиотиков.

В то же время известно, что алкилтрифенилфосфониевые катионы (алкил-TPP) ингибируют рост грамположительных бактерий за счёт деполяризации бактериальной мембраны. Кроме того, показано, что модификация с помощью алкил-ТРР лигандов, которые связываются в рибосомном туннеле, приводит к увеличению аффинности к рибосоме полученных аналогов и появлению у них способности действовать в отношении резистентных штаммов. Предполагается, что введение остатка TPP в структуру Api и его укороченных вариантов может привести к увеличению сродства к рибосоме, повышению протеолитической устойчивости, улучшению способности проникновения в бактериальные клетки и расширению антибактериального спектра действия полученных соединений, в том числе в отношении резистентных штаммов. Целью данной работы было молекулярное моделирование, синтез и изучение связывания с бактериальной рибосомой производных *С*-концевых фрагментов апидецина, модифицированных по *N*-концевой аминогруппе алкилтрифенилфосфониевой группировкой.

 Предложена серия ТРР производных гомологов Api, различающихся длиной как пептидного фрагмента, так и алкильной цепи, соединяющей пептид и ТРР. Компьютерное моделирование взаимодействия предполагаемых соединений с бактериальной рибосомой проводили методом молекулярного докинга в программе AutoDock Vina. Для этого использовали опубликованную структуру комплекса 70S рибосомы *E. coli* с Api, полученную методом криоэлектронной микроскопии. Лиганды генерировали на основе структурных данных Api путём замены *N*-концевых аминокислотных остатков на алкил-ТРР группировку, содержащую 1, 4 или 10 метиленовых групп. Выбранные на основе результатов молекулярного моделирования соединения были получены методом твёрдофазного пептидного синтеза с использованием Fmoc-стратегии, очищены с помощью ВЭЖХ и охарактеризованы масс-спектрометрическими методами анализа. С целью уточнения механизма действия TPP производных Api было исследовано их связывание с 70S рибосомами *E. coli* методом конкурентного вытеснения флуоресцентно меченного лиганда. Для синтезированных соединений была оценена их антибактериальная активность в предварительных тестах.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-24-00247.*