SINTEZA ŞI STUDIUL *IN SILICO* PENTRU PREDICŢIA BIOLOGICĂ A TIOSEMICARBAZONELOR DE O NOUĂ GENERAŢIE

Andrei CIURSIN,

masterand, anul I, Facultatea Chimie şi Tehnologie Chimică

CZU:547.497.1:542.913 ciursin.andrei@usm.md

În lumea modernă din an în an apar noile provocări cum ar fi pandemiile, rezistența la antibiotice, creșterea cazurilor de cancer. Pentru rezolvarea acestor probleme este necesar de elaborat și de sintetizat noile molecule cu efectele biologice dorite. Însă, elaborarea medicamentului nou și punerea lui în aplicare costă mai mult de 1,9 miliarde de dolari (Figura 1).

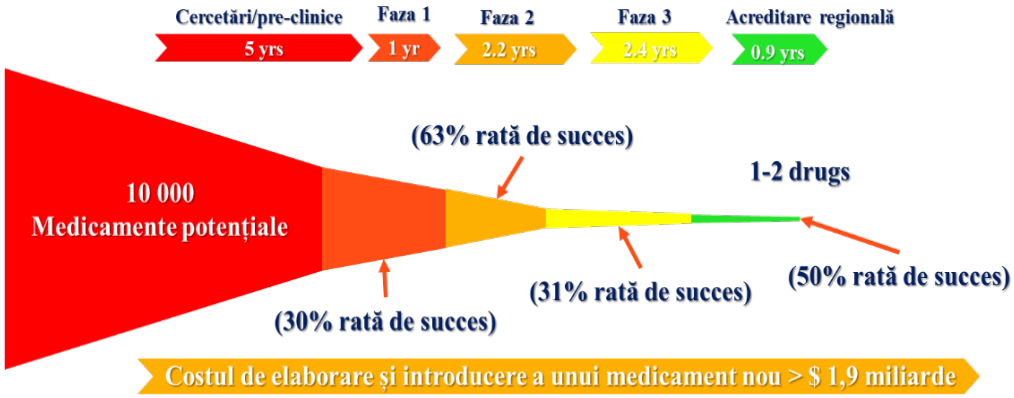


Figura 1. Diagrama care reprezintă etapele principale în elaborarea unui medicament nou

O soluție pentru ieftenirea acestui proces, este utilizarea metodelor de testare *in silico* unde acestea pot fi aplicate. O metodă larg utilizată în designul medicamentelor noi este Molecular docking. Utilizând această metodă pot fi separate moleculele care prezintă mai mare perspectivă. În această lucrare a fost analizat un șir de tiosemicarbazone disponibile pentru sinteză, pentru alegerea celor cu potențial de activitate biologică mai ridicat.

Pnetru evaluarea proprietăților potențiale antibiotice a fost aleasă ADN Giraza, iar pentru aprecierea potențialului anticancer s-a folosit ADN Topoizomerază II alfa. Primul șir de tiosemicarbazone a fost constituit din tiosemicarbazonele aldehidei cinamice cu di-

ferite substituenți în poziția 4, pentru stabilirea influenței lor. Cum se observă din tabelul 1, cel mai bun rezultat a fsot obținut utilizând radicalul ciclohexil pentru ambele proteine.

Tabelul 1. Rezultatele interacțiunii primului șir de tiosemicarbazone cu ADN Giraza și ADN Topoizomeraza II alfa

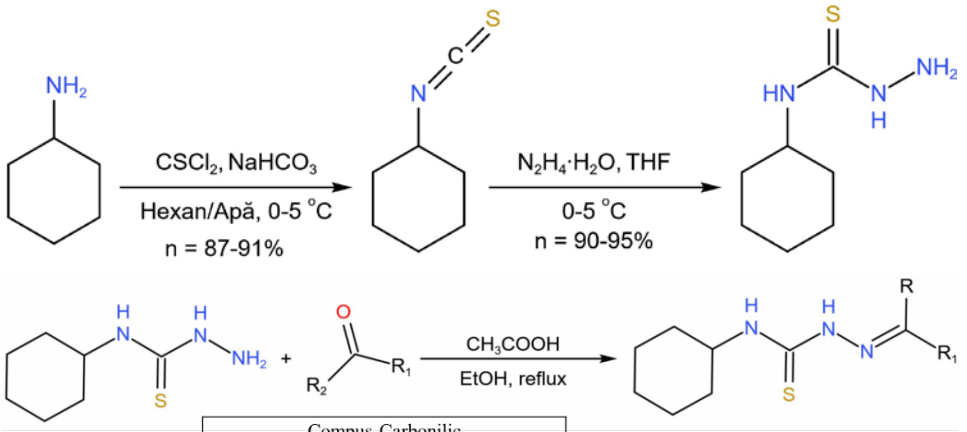
Radical în poziția 4	ADN Giraza, afinitate kcal/mol	ADN Topoizomerază II alfa, Afinitatea kcal/mol
H	-6.4	-6.3
Metil	-6.5	-6.3
Etil	-6.1	-6.4
*i*Propil	-6.4	-6.4
Allil	-6.1	-6.3
*t*Butil	-6.6	-6.7
Pentil	-6.3	-6.5
Hexil	-6.1	-6.5
Ciclohexil	-7.5	-7.6
Octil	-5.8	-6.3
Morfolin	-6.4	-7.1

Următoarea etapă a fost alegerea fragmentului care provine de la compus carbonilic. Pentru această au fost evaluate tiosemicarbazonele în baza compușilor carbonilici indicate în Tabelul 2. Respectiv afinitatea obținută pentru tiosemicarbazonele corespunzătoare tot este redată în același tabel. Cum se observă, cele mai bune rezultate pentru potențialul de inhibare a ADN Girazei sunt în cazul tiosemicarbazonelor în baza 2-benzoilpiridinei, fluorenonei și 3-acetil-8-etoxi-2H-1-benzopiran-2-onei, iar pentru inhibarea ADN Topoizomerazei II alfa la fel tiosemicarbazonele în baza fluorenonei, 3-acetil-8-etoxi-2H-1-benzopiran-2-onei și (2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onei.

Tabelul 2. Rezultatele interacțiunii șirului II de tiosemicarbazone cu ADN Giraza și ADN Topoizomeraza II alfa

Compuscarbonilic	ADN Giraza afinitate kcal/mol	ADN Topoizomerază II alfa Afinitatea kcal/mol
2-formilpiridina	-6.6	-7.3
2-acetilpiridina	-6.7	-7.5
2-benzoilpiridina	-7.9	-8.6
Aldehidasalicilică	-7.3	-7.3
Aldehida 3-etoxisalicilică	-7.1	-7.9
Fluorenona	-8.7	-9.5
3-acetil-8-etoxi-2*H*-1-benzopiran-2-onă	-7.8	-9.1
(2*E*)-3-[4-(dimetillamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onă	-7.1	-9
Citral	-6.7	-7

După ce au fost stabilite tiosemicarbazonele cu cea mai mare afinitate către proteinele sintetizate s-a început procesul de sinteza lor. Aceste substanțe pot fi obținute conform metodicei descrise în sursa [1].



Compus Carbonilic
2-benzoilpiridin
Flurenona
3-acetyl-8-ethoxy-2H-1-benzopyran-2-one
(2E)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one

Figura 2. Schema de sinteză tiosemicarbazonelor selectați

Concluzii: În lucrarea dată a fost efectuat „*in silico* screening" pentru selectarea tiosemicarbazonelor disponibile pentru sinteza cu cel mai mare potențial biologic. Au fost sintetizați precursorii acestora, cât și tiosemicarbazonele finale.

Lucrarea a fost elaborată în cadrul proiectului „Sinteza și studiul materialelor noi în baza combinațiilor complexe cu liganzi polifuncționali și cu proprietăți utile în medicină, biologie și tehnică" Cifrul 010602.

Referințe:

1. RUSNAC, Roman, CIURSIN, Andrei, ȘOVA, Sergiu, SÎRBU, Angela, GULEA, Aurelian. Sinteza și analiza fizico-chimică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza 4-ciclohexiltiosemicarbazonei 3-etoxisalicilice. In: Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii), 2023, nr. 1(171), pp. 194-205. ISSN 1814-3237. DOI: În: https://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_26

Recomandat
***Roman RUSNAC**, dr., lector univ.*