

Потенциальные мишени для нового противотуберкулезного препарата группы диарилхинолинов тиозонида

А. Ю. Савченко¹✉, Б. В. Шилов²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. 630559, Россия, Новосибирская обл., рабочий поселок Кольцово

✉ Контактное лицо: Савченко Алла Юрьевна. E-mail: alursav@mail.ru

ORCID: А. Ю. Савченко – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;

Б. В. Шилов – <https://orcid.org/0000-0001-7892-835X>.

Статья поступила: 27.03.2025

Статья принята в печать: 07.05.2025

Статья опубликована: 07.05.2025

Резюме

Введение. Диарилхинолины принято считать группой оптимальных кандидатов на роль противотуберкулезных препаратов (ПТП) для лечения туберкулеза, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Цель. Провести компьютерный анализ и оценку потенциальных молекулярных мишеней отечественного противотуберкулезного препарата тиозонида с использованием современных биоинформатических подходов.

Материалы и методы. Для прогнозирования мишеней лекарства был применен сервис SEA Search Service, который, опираясь на степень химического сходства молекул, рассчитываемую по коэффициенту Танимото, предсказывает воздействие исследуемого лиганда на известные мишени. Для анализа были отобраны соединения из базы данных ChEMBL, поиск структурно подобных молекул осуществляли с расчетом меры сходства по коэффициенту Танимото. Возможные мишени тиозонида предсказывали с помощью сервиса PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction), используя шесть разных фингерпринтов и четыре их сочетания. Выявлен значительный потенциал тиозонида для связывания с белками микобактерий, в том числе *M. tuberculosis*. Было выполнено компьютерное прогнозирование возможных биологических мишеней тиозонида с применением сервиса PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction in ChEMBL) для анализа полифармакологии. Инициированный на основе химической структуры тиозонида в формате SMILES поисковый запрос позволил выявить среди различных мишеней, представленных в базе данных ChEMBL наиболее вероятные для взаимодействия с изучаемым соединением.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам компьютерного скрининга, тиозонид продемонстрировал наиболее выраженную прогнозируемую активность в отношении различных представителей рода *Mycobacterium*, в том числе *M. tuberculosis*. На основании результатов исследования наиболее вероятными мишенями с участием связывания тиозонида оказались субъединицы бактериальной АТФ-синтазы – фермента, который выполняет центральную функцию в энергетическом обмене клетки, связывая процессы синтеза и гидролиза АТФ с перемещением протонов через мембрану. В качестве возможных мишеней для молекулы тиозонида в этом сервисе также были выделены некоторые белки человека, однако сродство тиозонида к этим мишеням у данных белков можно считать довольно низким.

Заключение. Результаты исследований демонстрируют избирательную активность тиозонида в отношении микобактерий, в частности штаммов *M. tuberculosis*. Тиозонид селективно взаимодействует с ключевыми субъединицами АТФ-синтазного комплекса бактерий, нарушая его каталитическую функцию. Тиозонид демонстрирует низкое сродство к мишеням организма человека (показатель аффинности не выше 0,1).

Ключевые слова: МЛУ-туберкулез, тиозонид, белки-мишени

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Ю. Савченко – концепция исследования, редактирование текста статьи. Б. В. Шилов – биоинформатический анализ и написание текста статьи.

Для цитирования: Савченко А. Ю., Шилов Б. В. Потенциальные мишени для нового противотуберкулезного препарата группы диарилхинолинов тизонида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):45–52. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2065>

Potential targets for the new anti-tuberculosis drug of the diarylquinoline group thiozonide

Alla Yu. Savchenko¹✉, Boris V. Shilov²

¹ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (MEPhI). 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

² Federal Budgetary Scientific Institution "State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor. Koltsovo workers' settlement. Novosibirsk region, 630559, Russia

✉ **Corresponding author:** Alla Yu. Savchenko. **E-mail:** alursav@mail.ru

ORCID: Alla Yu. Savchenko – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;

Boris V. Shilov – <https://orcid.org/0000-0001-7892-835X>.

Received: 27.03.2025

Accepted: 07.05.2025

Published: 07.05.2025

Abstract

Introduction. Diarylquinolines are considered a group of optimal candidates for anti-tuberculosis drugs (ATDs) in the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* exhibiting multidrug resistance.

Aim. To perform a computer-aided analysis and evaluation of the potential molecular targets of the domestic anti-tuberculosis drug thiozonide using modern bioinformatics approaches.

Material and methods. The SEA Search Service was employed to predict the drug targets. Based on the degree of chemical similarity calculated by the Tanimoto coefficient, this service predicts the effect of the investigated ligand on known targets. Compounds from the ChEMBL database were selected for the analysis, and structurally similar molecules were identified using the Tanimoto similarity measure. Possible targets of thiozonide were predicted using the PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction) service, which utilized six different fingerprints and four of their combinations. A significant potential of thiozonide to bind mycobacterial proteins, including those of *M. tuberculosis*, was revealed. Additionally, computer-based prediction of potential biological targets for thiozonide was carried out using the PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction in ChEMBL) service to analyze its polypharmacology. A search query initiated based on the chemical structure of thiozonide in SMILES format enabled the identification, among various targets listed in the ChEMBL database, of those most likely to interact with the studied compound.

Results and discussion. According to the computer screening results, thiozonide demonstrated the most pronounced predicted activity against various representatives of the genus *Mycobacterium*, including *M. tuberculosis*. Based on the study findings, the most likely binding targets were the subunits of bacterial ATP synthase. This enzyme plays a central role in cellular energy metabolism by linking ATP synthesis and hydrolysis with proton translocation across the membrane. Although some human proteins were also identified as potential targets for thiozonide, the affinity of thiozonide to these human targets is considered rather low.

Conclusion. The study results demonstrate the selective activity of thiozonide against mycobacteria, particularly *M. tuberculosis* strains. Thiozonide selectively interacts with the key subunits of the bacterial ATP synthase complex, thereby disrupting its catalytic function. Moreover, thiozonide exhibits low affinity towards human targets (affinity not exceeding 0.1).

Keywords: MDR-tuberculosis, thiozonide, target proteins

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Alla Yu. Savchenko – research concept, editing of the article text. Boris V. Shilov – bioinformatics analysis and writing of the article text.

For citation: Savchenko A. Yu., Shilov B. V. Potential targets for the new anti-tuberculosis drug of the diarylquinoline group thiozonide. *Drug development & registration*. 2025;14(2):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2065>

ВВЕДЕНИЕ

Один из перспективных препаратов для лечения туберкулеза с множественной (МЛУ) или широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* – новый отечественный противотуберкулезный препарат тиозонид. Химически это {1R,2S+1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол, который является «следующим» в классе диарилхинолинов после родоначальника бедаквилина. Тиозониду присуща противотуберкулезная активность, сопоставимая с таковой у рифампицина в монотерапии в эксперименте на мышах с генерализованной формой туберкулеза. Названный препарат способствовал значимой выживаемости подопытных животных в эксперименте на мышах на фоне включения его в полихимиотерапию МЛУ-ТБ [1–3]. Поскольку тиозонид входит в группу диарилхинолинов, считающихся перспективными кандидатами для создания противотуберкулезных препаратов, направленных на лечение МЛУ-туберкулеза [4, 5], важным представляется исследование его возможного воздействия на *M. tuberculosis*. Исходя из этого, в настоящем исследовании поставлена задача прогнозирования потенциальных биологических мишеней тиозонида методами биоинформатики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали редактор химических соединений Marvin Sketch компании ChemAxon. В нем создавались файлы, позволяющие описать структурную формулу тиозонида в нескольких форматах, таких как mol, inchi, sdf и smiles. Созданные файлы служили запросами к базам данных или сервисам, в которых производился поиск потенциальных мишеней тиозонида. Указанные файлы были использованы для моделирования в качестве исследуемого лиганда¹.

Мишени тиозонида были предсказаны с использованием сервиса SEA Search Service²: он на основании коэффициента Танимото, показывающего уровень химического сходства молекул, предсказывает действие изучаемого лиганда на изучаемые мишени [6].

В записях баз данных ChEMBL, содержащих информацию о более чем двух миллионах соединений, для которых известно более 19 миллионов изученных видов активности в отношении мишеней, проводили поиск подобных соединений также на основании коэффициента Танимото [7].

Сервисом SwissTargetPrediction, поддерживаемым национальным институтом биоинформатики Швейцарии, и PPB (Polypharmacology Browser for Ta-

get Prediction in ChEMBL)³, пользовались для предсказания наиболее вероятных молекул, взаимодействующих с тиозонидом. Для поиска потенциальных мишеней формировали структурный запрос в формате SMILES, который использовали для скрининга по коллекции биологических мишеней, представленных в базе ChEMBL. На представленном скриншоте базы данных визуализированы шесть различных молекулярных дескрипторов (фингерпринтов) и четыре их комбинации, использованные в нашем исследовании (рисунок 1).

Fingerprints:

- APfp ● Xfp ● MQN ● SMlfp
- Sfp ● ECfp4
- Xfp+SMlfp+Sfp (Ffp1)
- Xfp+MQN+SMlfp (Ffp2)
- Xfp+SMlfp+Sfp+ECfp4 (Ffp3)
- Xfp+MQN+SMlfp+Sfp+ECfp4 (Ffp4)

Рисунок 1. Скриншот базы данных ChEMBL с выбранными молекулярными описателями для поиска мишеней тиозонида у *M. tuberculosis*

Figure 1. Screenshot of the ChEMBL database with selected molecular descriptors for searching for thiozonide targets in *M. tuberculosis*

В исследовании были применены данные по 4613 группам, каждая из которых включала не менее десяти биоактивных молекул, протестированных на определенную биологическую мишень. Эти данные использовались для прогнозирования потенциальных мишеней тиозонида. Различные фингерпринты с разных точек зрения описывают один и тот же молекулярный объект, поэтому выбор 10 способов описания возможных мишеней был обоснован необходимостью наиболее полного обзора химического взаимодействия с более детальным и эффективным кодированием малой молекулы [8]. Подробнее типы использованных фингерпринтов, основные характеристики и возможности презентации ими атомных и молекулярных структур описаны ранее [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для идентификации потенциальных мишеней тиозонида у *M. tuberculosis* был применен сервис SEA (Similarity Ensemble Approach) Search Service. Схожесть

¹ MarvinSketch. Available at: <https://chemaxon.com/products/marvin>. Accessed: 27.03.2025.

² SEA Search Service. Available at: <http://sea.bkslab.org/>. Accessed: 27.03.2025.

³ PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction in ChEMBL). Available at: <http://gdbtools.unibe.ch:8080/PPB/browser.html>. Accessed: 27.03.2025.

молекул оценивалась на основании коэффициента Танимото, указанного в последнем столбце на рисунке 2. Результаты исследования выявили выраженную способность тиозонида к взаимодействию с различными бактериальными белками-мишенями. В качестве предполагаемых основных целевых макромолекул были идентифицированы белки – субъединицы АТФ-синтазы микобактерии туберкулеза (рисунок 2), включая как уже известные участки связывания для диарилхинолинов (субъединицы c), так и ранее не описанные (субъединицы альфа и бета).

База данных ChEMBL показала наличие ряда молекул, схожих структурно с тиозонидом, которые обладали ингибирующей активностью по отношению к различным микобактериям. Идентификаторы молекул, ингибирующих рост *M. tuberculosis*, выглядят следующим образом: ChEMBL4068649, ChEMBL1221879, ChEMBL1221824, ChEMBL457781, ChEMBL376488. Учитывая величину коэффициента Танимото у них и тиозонида (>91), можно говорить о высокой степени схожести видов их активности на основании схожести структур (для сходных молекул коэффициент Танимото >70).

Исследование возможных биологических мишеней тиозонида проводили с применением сервиса PPB (Polypharmacology Browser for Target Prediction), интегрированного с базой данных ChEMBL. Поиск запрос, запущенный на основе химической структуры тиозонида в формате SMILES, сделал возможным определение среди множества мишеней, содержащихся в базе данных ChEMBL, тех, что с наибольшей вероятностью могут взаимодействовать с исследуемым соединением. В результате анализа была предсказана наибольшая потенциальная активность тиозонида в отношении различных видов микобактерий, включая *Mycobacterium tuberculosis* (таблица 1, рисунок 3).

Таблица 1. Список из 15 наиболее вероятных мишеней в порядке убывания их предсказанной аффинности в отношении тиозонида и их идентификаторы в базе данных ChEMBL

Table 1. List of 15 most probable targets in descending order of their predicted affinity for thiozonide and their ChEMBL database identifiers

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service
<i>Mycobacterium_mageritense</i>	ChEMBL612959
<i>Mycobacterium_chelonae</i>	ChEMBL612641
<i>Mycobacterium_kansasii</i>	ChEMBL614984
<i>Mycobacterium_fortuitum</i>	ChEMBL614983
<i>Mycobacterium_smegmatis</i>	ChEMBL613088
<i>Mycobacterium_tuberculosis</i>	ChEMBL360
<i>Mycobacterium_vaccae</i>	ChEMBL613224
<i>Mycobacterium_phlei</i>	ChEMBL614985
<i>Mycobacterium_avium</i>	ChEMBL614982
<i>Mycobacterium_tuberculosis_H37Rv</i>	ChEMBL2111188
<i>Mycobacterium_bovis</i>	ChEMBL613086
<i>Corynebacterium_jeikeium</i>	ChEMBL613351
<i>Helicobacter_pylori</i>	ChEMBL612600
<i>Mycobacterium_marinum</i>	ChEMBL614987
<i>Streptococcus_mutans</i>	ChEMBL612426

В сервисе SwissTargetPrediction в качестве возможных мишеней для молекулы тиозонида были выделены определенные белки человека, однако вероятность их связывания с тиозонидом оказалась весьма незначительной (таблица 2).

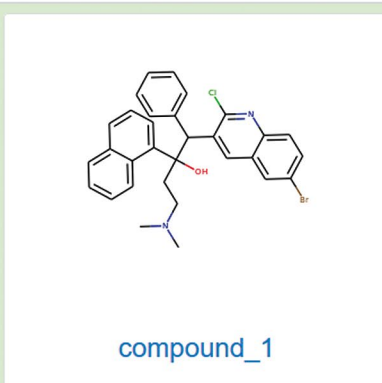
Query	Target Key	Target Name	Description	P-Value	MaxTC
 compound_1	Q5TIX5_MYCSM+5	atpE	ATP synthase subunit c	1.269e-119	0.78
	ATP6_MYCTU+5	atpB	ATP synthase subunit a	1.522e-100	0.55
	ATPA_MYCTU+5	atpA	ATP synthase subunit alpha	1.522e-100	0.55
	ATPB_MYCTU+5	atpD	ATP synthase subunit beta	1.522e-100	0.55
	ATPE_MYCTU+5	atpC	ATP synthase epsilon chain	1.522e-100	0.55
	ATPFD_MYCTU+5	atpFH	ATP synthase subunit b-delta	1.522e-100	0.55
	ATPF_MYCTU+5	atpF	ATP synthase subunit b	1.522e-100	0.55
	ATPG_MYCTU+5	atpG	ATP synthase gamma chain	1.522e-100	0.55
	ATPL_MYCTU+5	atpE	ATP synthase subunit c	1.522e-100	0.55
	ATPL_BACP3+5	atpE	ATP synthase subunit c	7.119e-81	0.78

Рисунок 2. Скриншот сервиса SEA Search Service с выявленными мишенями тиозонида у *M. tuberculosis*

Figure 2. Screenshot of the SEA Search Service showing identified thiozonide targets in *M. tuberculosis*

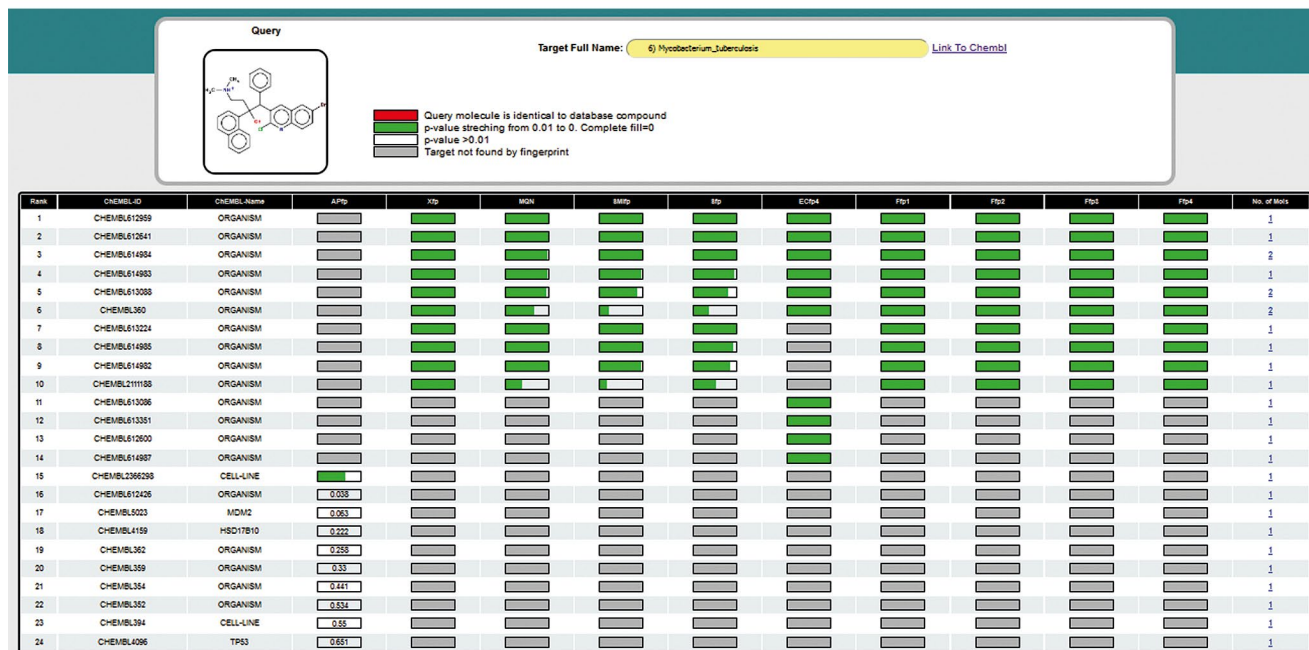


Рисунок 3. Фingerprint (Fingerprint) в отчете о поиске вероятных мишеней для тиозонида у *M. tuberculosis*

Figure 3. Fingerprints in the report on the search for potential targets for thiozonide in *M. tuberculosis*

Таблица 2. Классы вероятных мишеней для тиозонида в организме человека, предсказанные на основании данных сервиса SwissTargetPrediction

Table 2. Classes of probable targets for thiozonide in humans predicted based on SwissTargetPrediction data

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service	Показатель аффинности Affinity index
Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M1 (по гомологии) Muscarinic acetylcholine receptor M1 (by homology)	P11229	0,1
Прегнановый X-рецептор Pregnane X receptor	O75469	0,1
Серин/треонин-протеинкиназа PLK1 Serine/threonine protein kinase PLK1	P53350	0,1
Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M3 Muscarinic acetylcholine receptor M3	P20309	0,1
Ингибитор апоптоза белок 3 Inhibitor of apoptosis protein 3	P98170	0,1
Сфингозинкиназа 1 Sphingosine kinase 1	Q9NYA1	0,1
Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M2 Muscarinic acetylcholine receptor M2	P08172	0,1
Белок Mdm4 Mdm4 protein	O15151	0,1

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service	Показатель аффинности Affinity index
Белок Mdm2, связывающий p53 Mdm2 p53 binding protein	Q00987	0,1
G-белок-связанный рецептор семейства Mas, член X1 G protein-coupled receptor Mas family, member X1	Q96LB2	0,1
Катепсин D Cathepsin D	P07339	0,1
Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M4 Muscarinic acetylcholine receptor M4	P08173	0,1
Тирозинпротеинкиназный рецептор FLT3 Tyrosine protein kinase receptor FLT3	P36888	0,1
Кинезинподобный белок 1 Kinesin-like protein 1	P52732	0,1
Альфа-1G-субъединица T-типа кальциевого канала с управляемым напряжением Alpha-1G subunit of the T-type voltage-gated calcium channel	O43497	0,1
Рецептор протеинтирозинкиназы erbB-2 Receptor protein tyrosine kinase erbB-2	P04626	0,1
Рецептор эпидермального фактора роста erbB1 Epidermal growth factor receptor erbB1	P00533	0,1

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service	Показатель аффинности Affinity index
Метионинаминопептидаза 2 Methionine aminopeptidase 2	P50579	0,1
Антиэстрогенное связывающее место (AEBS) Anti-estrogen binding site (AEBS)	Q15125	0,1
Протеинкиназа С-дельта Protein kinase C-delta	Q05655	0,1
Протеинкиназа С-тета Protein kinase C-theta	Q04759	0,1
Геранилгеранилтрансфераза типа I Geranylgeranyltransferase type I	P53609 P49354	0,1
Двухспецифичная митогенактивируемая протеинкиназа киназа 1 Dual-specific mitogen-activated protein kinase kinase 1	Q02750	0,1
Рецептор меланинконцентрирующего гормона 1 Melanin-concentrating hormone receptor 1	Q99705	0,1
Бета-секретаза 1 Beta-secretase 1	P56817	0,1
Белок 4, содержащий бромодомейн Bromodomain-containing protein 4	Q60885	0,1
Белок 2 семейства АТФаз с доменом AAA AAA domain ATPase family protein 2	Q6PL18	0,1
Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M5 Muscarinic acetylcholine receptor M5	P08912	0,1
C5a анафилатоксина хемотактический рецептор C5a anaphylatoxin chemotactic receptor	P21730	0,1
Грелин-рецептор Ghrelin receptor	Q92847	0,1
МАР-киназа-активируемая протеинкиназа 2 MAP kinase-activated protein kinase 2	P49137	0,1
Бета-секретаза 2 Beta-secretase 2	Q9Y5Z0	0,1
Циклинзависимая киназа 5/активатор CDK5 1 Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	Q15078 Q00535	0,1
Ацилкоэнзим А: холестеролацилтрансфераза 1 Acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1	P35610	0,1
Ацилкоэнзим А: холестеролацилтрансфераза 2 Acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2	Q75908	0,1
Серотониновый рецептор 2b (5-HT2b) Serotonin receptor 2b (5-HT2b)	P41595	0,1

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service	Показатель аффинности Affinity index
Миозиновая легкая цепь киназы, гладкая мускулатура Myosin light chain kinase, smooth muscle	Q15746	0,1
Цитохром P450 2C19 Cytochrome P450 2C19	P33261	0,1
Тирозинкиназный рецептор ALK ALK receptor tyrosine kinase	Q9UM73	0,1
Пуринорецептор 7 P2X Purinoreceptor 7 P2X	Q99572	0,1
Альфа-1H-субъединица Т-типа кальциевого канала с управляемым напряжением Alpha-1H subunit of the T-type voltage-gated calcium channel	Q95180	0,1
Альфа-1C-субъединица L-типа кальциевого канала с управляемым напряжением Alpha-1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel	Q13936	0,1
Р-гликопротеин 1 P-glycoprotein 1	P08183	0,1
Катионный канал подсемейства V, член 3, семейства TRP Cation channel subfamily V, member 3, TRP family	Q8NET8	0,1
Поли[АДФ-рибоза]-полимераза-1 Poly[ADP-ribose] polymerase-1	P09874	0,1
Рецепторподобный белок фактора роста опиоидов Opioid growth factor receptor-like protein	Q5TC84	0,1
Метионинаминопептидаза 1 Methionine aminopeptidase 1	P53582	0,1
Рецептор макрофагального колоние-стимулирующего фактора Macrophage colony-stimulating factor receptor	P07333	0,1
Рецептор фактора роста стволовых клеток Stem cell growth factor receptor	P10721	0,1
Циклинзависимая киназа 2/циклин Е Cyclin-dependent kinase 2/cyclin E	Q96020 P24941 P24864	0,1
Серин/треонин-протеинкиназа PIM1 Serine/threonine protein kinase PIM1	P11309	0,1
Серин/треонин-протеинкиназа PIM2 Serine/threonine protein kinase PIM2	Q9P1W9	0,1
Серин/треонин-протеинкиназа PIM3 Serine/threonine protein kinase PIM3	Q86V86	0,1
Эмопамилсвязывающему подобный белок Emopamil-binding-like protein	Q9BY08	0,1

Мишень Target	Идентификатор в сервисе Identifier in the service	Показатель аффинности Affinity index
Синтаза оксида азота, индуцируемая (по гомологии) Nitric oxide synthase, inducible (by homology)	P35228	0,1
Везикулярный транспортер ацетилхолина Vesicular acetylcholine transporter	Q16572	0,1
Хемокиновый рецептор типа 1 C-C Chemokine receptor type 1 C-C	P32246	0,1
Гистаминовый рецептор H2 Histamine H2 receptor	P25021	0,1
Диспептидилпептидаза IV Dispeptidyl peptidase IV	P27487	0,1
Серотониновый транспортер Serotonin transporter	P31645	0,1
Вазопрессиновый рецептор V2 (по гомологии) Vasopressin receptor V2 (by homology)	P30518	0,1
Окситоциновый рецептор (по гомологии) Oxytocin receptor (by homology)	P30559	0,1
МАР-киназа-сигнал-интегрирующая киназа 2 MAP kinase signal-integrating kinase 2	Q9HBN9	0,1
МАР-киназа-взаимодействующая серин/треонин-протеинкиназа MNK1 MAP kinase-interacting serine/threonine protein kinase MNK1	Q9BUB5	0,1
Толлподобный рецептор (TLR7/TLR9) Toll-like receptor (TLR7/TLR9)	Q9NR96	0,1
Активатор плазминогена тканевого типа Tissue-type plasminogen activator	P00750	0,1
Серотониновый рецептор 4 (5-HT4) Serotonin receptor 4 (5-HT4)	Q13639	0,1
Натриевый канал, белок типа V, альфа-субъединица Sodium channel, protein type V, alpha subunit	Q14524	0,1
ДНК (цитозин-5)-метилтрансфераза 1 (по гомологии) DNA (cytosine-5) methyltransferase 1 (by homology)	P26358	0,1
Циклинзависимая киназа 9 Cyclin-dependent kinase 9	P50750	0,1
Рецептор 1, активируемый протеазой Protease-activated receptor 1	P25116	0,1

В целом классы вероятных мишеней для тиозонида в организме человека, по данным сервиса SwissTargetPrediction, были оценены как низкоаффинные (вероятностный коэффициент аффинности для всех предсказанных мишеней организма человека не превышал 0,1) к тиозониду, что в дальнейшем коррелировало с результатами токсичности препара-

та у животных и его переносимости у людей [9]. Таким образом, есть основание предполагать хорошую переносимость препарата тиозонид.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе использования прогностических методов биоинформатики для определения белковых мишеней препарата тиозонид было установлено, что его мишенями могут выступать микобактерии, включая *M. tuberculosis*.
2. Результаты компьютерного скрининга свидетельствуют, что основными мишенями тиозонида выступают структурные субъединицы бактериальной АТФ-синтазы – ключевого фермента энергетического метаболизма, катализирующего сопряженные реакции синтеза АТФ и трансмембранного протонного транспорта.
3. Тиозонид на основании данных показателя аффинности сервиса SwissTargetPrediction демонстрирует низкое сродство к мишеням организма человека (показатель аффинности не выше 0,1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко А. Ю., Меньшикова Л. А., Раменская Г. В., Смолячук Е. А. Фармакокинетическое исследование инновационного противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(3):3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-3-6.
2. Бочарова И. В., Буренков М. С., Лепеха Л. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Демихова О. В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(6):46–50. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
3. Савченко А. Ю., Буренков М. С., Байдин П. С., Раменская Г. В., Перова Н. В., Кукуес В. Г. Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):125–132. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-125-132.
4. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Orange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nature Chemical Biology*. 2007;3(6):323–324. DOI: 10.1038/nchembio884.
5. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
6. Keiser M. J., Roth B. L., Armbruster B. N., Ernsberger P., Irwin J. J., Shoichet B. K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology*. 2007;25(2):197–206. DOI: 10.1038/nbt1284.
7. Gaulton A., Hersey A., Nowotka M., Bento A. P., Chambers J., Mendez D., Mutowo P., Atkinson F., Bellis L. J., Cibrián-Uhalte E., Davies M., Dedman N., Karlsson A., Magariños M. P., Overington J. P., Papadatos G., Smit I.,

- Leach A. R. The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D945–D954. DOI: 10.1093/nar/gkw1074.
8. Nguyen K. T., Blum L. C., van Deursen R., Reymond J.-L., Classification of Organic Molecules by Molecular Quantum Numbers. *ChemMedChem*. 2009;4:1803–1805. DOI: 10.1002/cmdc.200900317.
9. Шилов Б. В., Савченко А. Ю. Изучение мишеней нового противотуберкулезного препарата группы диарилхинолинов тиозонида. *Проблемы биологии и медицины*. 2022;141(6.1):112–116.
10. Савченко А. Ю., Раменская Г. В., Кукес В. Г., Буренков М. С., Шилов Б. В. Комплексная оценка безопасности нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов. *Биомедицина*. 2021;17(3):105–110. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-105-110.
- ## REFERENCES
1. Savchenko A. Yu., Menshikova L. A., Rameskaya G. V., Smolyarchuk E. A. Studying pharmacokinetics of new anti-tuberculosis drug thiozonide in blood plasma. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(3):3–6. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-3-6.
2. Bocharova I. V., Burenkov M. S., Lepekha L. N., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Demikhova O. V. Preclinical studies of the specific activity of the new antituberculosis drug thiozonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(6):46–50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
3. Savchenko A. Yu., Burenkov M. S., Baidin P. S., Ramenskaya G. V., Perova N. V., Kukes V. G. Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of thiozonide. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):125–132. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-125-132.
4. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Dorange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nature Chemical Biology*. 2007;3(6):323–324. DOI: 10.1038/nchembio884.
5. Tikhonova L. Yu., Sokolova V. V., Tarasyuk I. A., Ekimenko A. M., Cherenkova M. A., Kudlay D. A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in amur region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
6. Keiser M. J., Roth B. L., Armbruster B. N., Ernsberger P., Irwin J. J., Shoichet B. K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology*. 2007;25(2):197–206. DOI: 10.1038/nbt1284.
7. Gaulton A., Hersey A., Nowotka M., Bento A. P., Chambers J., Mendez D., Mutowo P., Atkinson F., Bellis L. J., Cibrián-Uhalte E., Davies M., Dedman N., Karlsson A., Magariños M. P., Overington J. P., Papadatos G., Smit I., Leach A. R. The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D945–D954. DOI: 10.1093/nar/gkw1074.
8. Nguyen K. T., Blum L. C., van Deursen R., Reymond J.-L., Classification of Organic Molecules by Molecular Quantum Numbers. *ChemMedChem*. 2009;4:1803–1805. DOI: 10.1002/cmdc.200900317.
9. Shilov B. V., Savchenko A. Yu. Study of targets of a new anti-tuberculosis drug of the diarylquinoline group thiozonide. *Journal Problems of Biology and Medicine*. 2022;141(6.1):112–116. (In Russ.)
10. Savchenko A. Yu., Ramenskaya G. V., Kukes V. G., Burenkov M. S., Shilov B. V. Comprehensive Assessment of the Safety of a New Antituberculosis Drug from the Diarylquinolines Group. *Journal Biomed*. 2021;17(3):105–110. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-105-110.