

**ПРЫРОДА ВЫСОКАЙ АФІННАСЦІ АНТЫБАКТЭРЫЯЛЬНЫХ
ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ ГРУПЫ АКСАЗАЛІДЗІНОНАЎ ДА
ГЛЮКАКІНАЗЫ**

Комлач І. А.

*студэнтка 3 курса фармацэўтычнага факультэта ўстановы адукацыі
“Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт”, г. Мінск,
innakomlac@gmail.com*

Ляхвіч Т. Т.

*кандыдат хімічных навук, дацэнт кафедры біяарганічнай хіміі ўстановы
адукацыі “Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт”, г. Мінск,
lakhvichtt@gmail.com*

Анотацыя. Пры дапамозе метадаў малекулярнага докінгу вывучана *in silico* ўзаемадзеянне оксазалідзінонаў з глюкакіназай для прагназавання ўплыву оксазалідзінонавых лекавых сродкаў на вугляводны абмен. Былі прааналізаваны комплексы лігандаў з пратэінам у аластэрычным цэнтры, які адказвае за дзеянне актыватараў глюкакіназы. Устаноўлена, што будова оксазалідзінонаў забяспечвае іх высокую афіннасць да глюкакіназы. Прааналізаваны тыпы і тапалогія ўзаемадзеяннях фрагментаў лігандаў з пратэінам.

Ключавыя словы: аластэрычны цэнтр; афіннасць; глюкакіназа; малекулярны докінг; оксазалідзіноны; цукровы дыябет

**NATURE OF THE HIGH AFFINITY OF OXAZALIDINONE
ANTIBACTERIALS TO GLUCOKINASE**

Komlach I. A.

*3rd year student of the Pharmaceutical faculty of the educational institution
“Belarusian State Medical University”,
Minsk, innakomlac@gmail.com*

Lakhvich T. T.

*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of
Bioorganic Chemistry of the educational institution
“Belarusian State Medical University”,
Minsk, lakhvichtt@gmail.com*

Annotation. The interaction of oxazalidinones with glucokinase was studied *in silico* using molecular docking methods to predict the effect of oxazalidinone antibacterials on carbohydrate metabolism. Complexes of ligands with a protein in the allosteric center, which is responsible for the action of glucokinase activators, were

analyzed. It was found that the structure of oxazolidinones effects to their high affinity to glucokinase. The types and topology of interactions of ligand fragments with protein were analyzed.

Keywords: allosteric center; affinity; glucokinase; molecular docking; oxazolidinones; diabetes mellitus

Оксазалидзіноны выкарыстоўваюцца для лячэння цяжкіх інфекцыйных захворванняў, якія выклікаюцца антыбіётыкарэзістэнтнымі грампазітыўнымі бактэрыямі [1]. N-арылоксазалидзінонавы фрагмент з'яўляецца ключавой структурнай асаблівасцю малекул і забяспечвае біялагічную актыўнасць [2]. Таму Лінезалід і яго роднасныя злучэнні з антыбактэрыяльнай актыўнасцю вядомыя як оксазалидзінонавыя антыбіётыкі. У адрозненні ад іншых антыбіётыкаў, якія падаўляюць этап элангацыі, оксазалидзіноны прыгнятаюць сінтэз бялку на стадыі ініцыяцыі [3].

Структурны аналіз паказаў, што оксазалидзіноны маюць падабенствы з будовай актыватараў глюкакіназы (GK), якія ўзаемадзейнічаюць з аластарычным цэнтрам бялку. Глюкакіназа з'яўляецца ключавым ферментам у рэгуляцыі метабалізму глюкозы [4]. Такім чынам, можна меркаваць, што рэчывы дадзенай групы могуць праяўляць гіпаглікемічную актыўнасць, акрамя асноўнага антыбактэрыяльнага дзеяння.

Мэта работы – мадэляванне і аналіз *in silico* эфектыўнасці звязвання оксазалидзінонаў з глюкакіназай, а таксама вылучэнне розных тыпаў узаемадзеяння лігандаў з амінакіслотнымі фрагментамі бялку-мішэні.

Матэрыялы і метады. Малекулярны докінг злучэнняў ажыццяўляўся з дапамогай камп'ютарнай праграмы AutoDock 4. Дызайн мадэляў для даследавання праводзілі з дапамогай праграмных рэсурсаў ChemOffice і OpenBabelGUI. Усяго было адабрана для аналізу пяць структур ЛС оксазалидзінонавага шэрагу (Лінезалід, Пазізалід, Тэдзізалід, Радзізалід і Кантэзалід). У якасці рэцэптара быў абраны бялок глюкакіназа. Інфармацыя аб трохмернай структуры фермента (код пратэіну 4RCH) узятая з банка дадзеных 3D структур бялкоў і нуклеінавых кіслот PDB [5]. Для вывучэння тапалогіі комплексаў і характару ліганд-бялковых узаемадзеянняў выкарыстоўваліся вэб-серверы PLIP і Protein-Plus. Праграма LigPlot дазволіла згенерыраваць двухмерныя дыяграмы ўзаемадзеяння ліганд-бялок і вызначыць уплыў функцыянальных груп на эфектыўнасць звязвання з GK у аластарычным цэнтры. З дапамогай праграмы PyMOL ствараліся высакаякасныя трохмерныя выявы.

Вынікі. Сляпы докінг оксазалидзінонаў да пратэіну паказаў магчымасць узаемадзеяння лігандаў у межах аластарычнага цэнтры (малюнак 1).

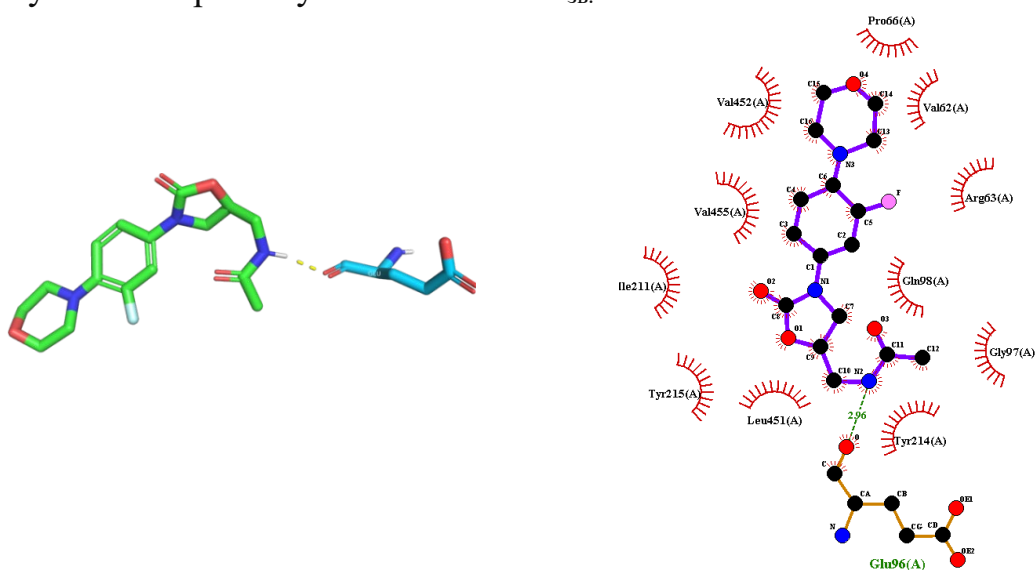


Малюнак 1 – Цэнтр звязвання лігандаў з ГК

Афіннасць ацэньвалася па мінімальнай энергіі звязвання. Намі былі разгледжаны кластары з найбольшай афіннасцю ліганда да пратэіну (менш за -10 ккал/моль) і з колькасцю прабегаў не менш за 10.

Комплексы з мінімальнымі энергіямі былі візуалізаваны і прааналізаваны з дапамогай анлайн-сэрвісаў PLIP, Protein-Plus, а таксама праграм PyMOL і LigPlot.

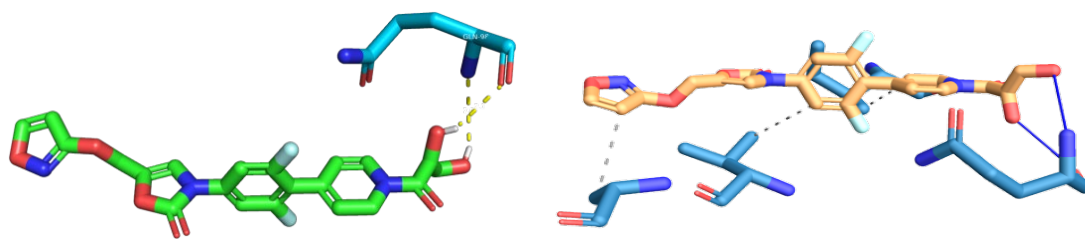
Пры малекулярным мадэляванні Лінезаліду вылучылі 29 варыянтаў стыкоўкі з 200 прабегаў. Мінімальная $E_{зв}$ склала - 11.53 ккал/моль.



Малюнак 2 – Узаемадзеянні Лінезаліду з фрагментамі АК пратэіну

Пры вывучэнні вадародных сувязяў (малюнак 2) было выяўлена, што Лінезалід утварае адну вадародную сувязь за кошт аміднай групы. Адлегласць паміж вадародам аміднай групы і кіслородам глутамінавай кіслаты пратэіну складае 2,96 Å. Адпаведна, можна зрабіць выснову, што вадародныя сувязі, утвораныя дадзеным лігандам і Glu96, галоўным чынам маюць электростатычны характар.

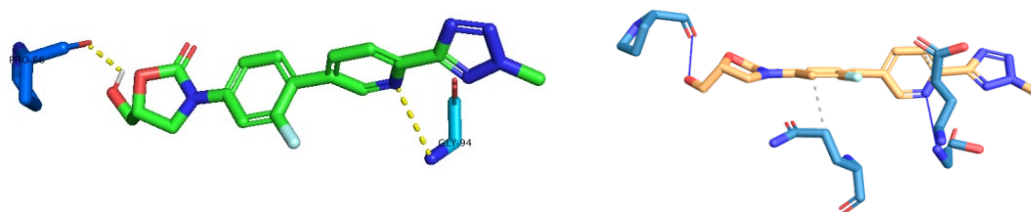
Пры докінгу Пазізаліду было выяўлена, што толькі адзін кластар прадэманстравалі высокую заселеннасць (19 прабегаў у межах кластара). Мінімальная $E_{св}$ склала -14.36 ккал/моль, сярэдняя – -13.06 ккал/моль.



Малюнак 3 – Узаемадзеянні Пазізаліду з фрагментамі АК пратэіну

Малекула Пазізаліду (малюнак 3) ўтварае дзве вадародныя сувязі праз узаемадзеянне гідраксільных груп з амінакіслатай (АК) Gln98 пратэіна. Даўжыня вадароднай сувязі з кіслародам карбаксільнай групы складае 2,1 Å, а з азотам амінагрупы – 2,7 Å. Такім чынам, вадародная сувязь паміж гідраксільнай групай ліганда і карбаксільнай групы GK больш моцная, мае ў вялікай ступені характар кавалентнай.

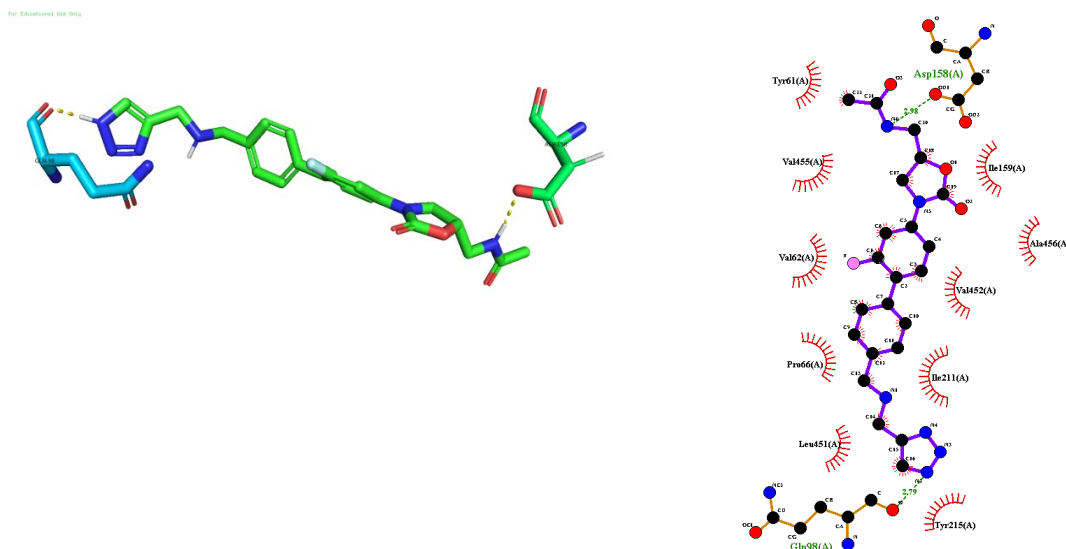
Пры малекулярным мадэляванні Тэдзізаліду вылучылі 29 варыянтаў стыкоўкі. Мінімальнае $E_{зв}$ складала -9.43 ккал/моль.



Малюнак 4 – Узаемадзеянні Тэдзізаліду з фрагментамі АК пратэіну

Тэдзізалід утварае з GK у аластарычным цэнтры дзве вадародныя сувязі (малюнак 4), якія адрозніваюцца па энергіі звязвання. З АК Pro66 ліганд звязваецца больш моцна, утвараючы вадародную сувязь на адлегласці 2,4 Å. А паміж пірыдзінавым азотам ліганда і вадародам амінагрупы Gly64 глюкокіназы ўзнікае слабая вадародная сувязь з даўжынёй 3,5 Å, якая носіць электростатычны характар.

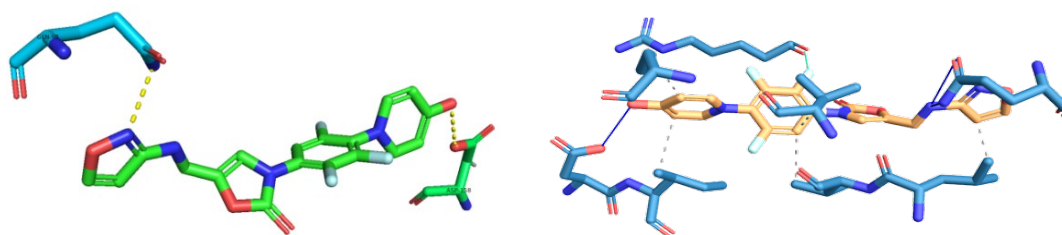
Афіннасть Радзізаліду да аластэрычнага цэнтра глюкокіназы складала 12.87 ккал/моль. Пры гэтым аналізаваўся адзін кластар з колькасцю прабегаў 10.



Малюнак 5 – Узаемадзеянні Радзіваліду з фрагментамі АК пратэіну

Малекула Радзіваліду (малюнак 5) утварае дзве вадародныя сувязі з пратэінам за кошт звязвання з АК Asp158 і Gln98; яны маюць пераважна электростатычны характар. Даўжыня сувязі складае 2,98 і 2,79 Å адпаведна.

Найбольш эфектыўнаму звязванню Кантэзаліду з ГК адпавядае $E_{зв}$ - 14.89 ккал/моль, найменш эфектыўнае – $E_{зв}$ - -9.56 ккал/моль.



Малюнак 6 – Узаемадзеянні Кантэзаліду з фрагментамі АК пратэіну

Аналіз вадародных сувязяў (малюнак 6) паказаў, што Кантэзалід утварае 2 вадародныя сувязі за кошт атама азоту ў ізаказолавым фрагменце і атама кіслароду дыгідропірыдзінону. Адлегласць паміж кіслародам дыгідропірыдзінону і вадародам АК Asp158 складае 3,45 Å, а паміж азотам ізаказолу ліганда і вадародам АК Gln98 – 3,24 Å. Такім чынам, сувязі носяць слабы электростатычны характар.

Заклучэнне.

На падставе вынікаў малекулярнага мадэлявання намі былі зроблены наступныя высновы:

1. Будова оксазалідзінонаў забяспечвае іх высокую афіннасць да аластэрычнага цэнтру ГК.
2. Ва ўсіх прааналізаваных лігандах вылучаецца ўзаемадзеянне N-

арылоксазалидзінонавага фрагменту з Tyr214. Гэта ўзгадняецца з вынікамі папярэдніх даследаванняў па дызайне актыватараў глюкакіназы розных класаў. Акрамя гэтага, усе ліганды звязваюцца з амінакіслотнымі астаткамі Arg63, Pe211, Val455 і Val452, якія таксама былі пацверджаны ў даследаваннях для іншых актыватараў глюкакіназы.

Спісак літаратуры

1. Hashemian, SMR. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. / SMR Hashemian, M. Farhadi, T. Ganjparvar. // Drug Des. Devel. Ther. – 2018. – Vol. 12. – P. 1759-1767. <https://doi.org/10.2147/dddt.s164515>.
2. Gregory W. Antibacterials. Synthesis and structure-activity studies of 3-aryl-2-oxo-oxazolidines. / W. Gregory [and etc.] // J. Med Chem – 1990 – Vol. 32, № 7 – P. 1673-1681.
3. 3. Livermore, D. M. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum / M. D. Livermore // J Antimicrob Chemother. – 2003. – 51. – P. 9-16.
4. Кулебякин, К.Ю., Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени. / К.Ю. Кулебякин, Ж.А. Акопян, Т.Н. Кочегура, Д.Н. Пеньков // Сахарный диабет. – 2016. – Vol. 8. – P. 190-198. <https://doi.org/10.14341/DM2003436-40>. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism. / L. Agius // Biochem. J. - 2008. – V. 414. – P. 1–18.
5. Berman, H. M. The Protein Data Bank / H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng [et al] // Nucleic Acids Research. – 2000. – Vol. 28. – P. 235-242