

М.И. Борова

**ИССЛЕДОВАНИЕ IN SILICO ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ
АКТИВНОСТИ ОКСАЗОЛИДИНОНОВ**

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.I. Borava

**IN SILICO STUDY OF THE ANTI-TUBERCULOSIS ACTIVITY
OF OXAZOLIDINONES**

Tutor: PhD in Chemistry, associate professor T.T. Lakhvich

Department of Bioorganic chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучена in silico зависимость биологическая активность-строение Линезолида и его производных, а также Ривароксабана как ингибиторов синтеза миколовых кислот.

Ключевые слова: докинг; зависимость строение-активность; Линезолид; оксазолидиноны; Ривароксабан.

Resume. Correlation between structure of of Linezolid and its derivatives and Rivaroxaban and biological activity as inhibitors of mycolic acid synthesis in silico has been studied.

Keywords: docking; structure-activity; Linezolid; oxazolidinones; relationship; Rivaroxaban.

Актуальность. Оксазолидиноны – один из классов синтетических противомикробных средств, применяемых для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Основным антибактериальным средством из группы оксазолидинонов является Линезолид. Данное лекарственное средство (ЛС) входит в короткую схему лечения МЛУ-ТБ: ВРaL (режим Бедаквилин-Претоманид-Линезолид) при дополнительной устойчивости к фторхинолонам. Также Линезолид используется в длительной схеме лечения МЛУ-ТБ: Bdq-Lfx/Mfx-Lzd-Cfz (Бедаквилин-Левофлоксацин/Моксифлоксацин-Линезолид-Клофазимин) [1].

С учетом антибактериальной активности Линезолида были проведены исследования по изучению близкого по структуре антикоагулянта Ривароксабана. Исследования не показали антибактериальной активности в отношении грамположительных бактерий [2].

Известный механизм действия Линезолида заключается в ингибировании синтеза бактериального белка [3]. Однако следует учитывать, что механизм противотуберкулезной активности может существенно отличаться от действия на другие грамположительные бактерии в связи с наличием особых молекулярных мишеней. В связи с этим нами была предпринята попытка изучения противотуберкулезной активности Линезолида и Ривароксабана как ингибиторов синтеза миколовых кислот.

Это позволит продолжить исследования в области разработки новых противотуберкулезных средств, которые можно применять при лекарственно-устойчивых формах туберкулеза.

Цель: Изучить возможность реализации альтернативного механизма действия производных оксазолидинона на *M. tuberculosis in silico*.

Задачи:

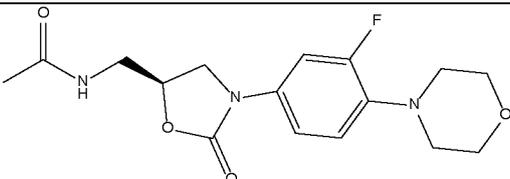
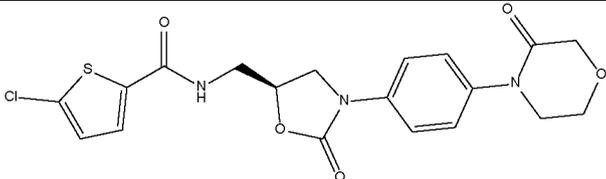
1. Исследовать *in silico* биологическую активность Линезолида и его производных как ингибиторов синтеза миколовых кислот.
2. Исследовать *in silico* биологическую активность Ривароксабана как ингибитора синтеза миколовых кислот.
3. Установить зависимость структура-биологическая активность для данных соединений.

Материал и методы. Дизайн структур выполнен с помощью химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. В качестве белка-рецептора был выбран KasA (код белка 2WGF, цепь А). Данный белок представляет собой кетоацилсинтазу, участвующую в синтезе миколовых кислот.

Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 при значении pH 7.0, количество пробегов – 20 [4].

Результаты и их обсуждение. Мы провели молекулярный докинг Линезолида и Ривароксабана с KasA (таблица 1).

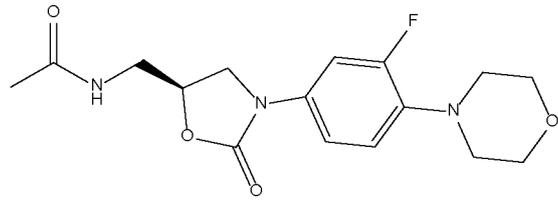
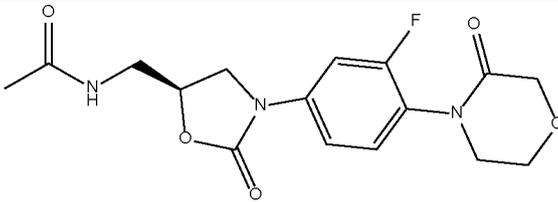
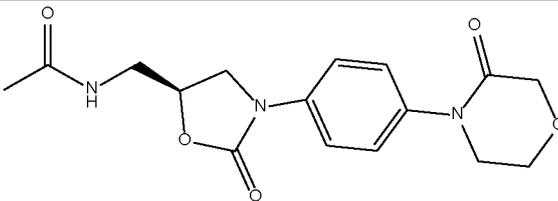
Табл. 1. Результаты молекулярного докинга для Линезолида и Ривароксабана

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		-6.70 ккал/моль	12.20 μ M
II		-8.47 ккал/моль	614.18 nM

Энергия связывания для Ривароксабана оказалась значительно выше, чем для Линезолида

При сравнении структуры Ривароксабана и Линезолида было отмечено, что Ривароксабан имеет амидную группу в оксазиновом кольце, которая отсутствует у Линезолида. Также было изучено влияние фтора в фенильном фрагменте на связывание с рецептором (таблица 2).

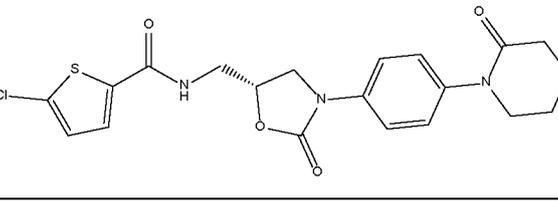
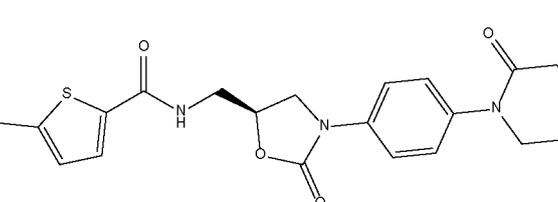
Табл. 2. Результаты молекулярного докинга для Линезолида и его производных

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		-6.70 ккал/моль	12.20 μ M
III		-6.52 ккал/моль	16.51 μ M
IV		-6.60 ккал/моль	14.43 μ M

Энергия связывания лигандов III и IV оказалась ниже, чем Линезолида. Таким образом, амидная группа и фтор не влияют на связывание с рецептором.

Лидером среди всех лигандов оказался Ривароксабан. По своей структуре он является S-изомером. Было изучено влияние стереохимии на связывание с рецептором (таблица 3)

Табл. 3. Результаты молекулярного докинга для стереоизомеров Ривароксабана

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
V		-8.07 ккал/моль	1.21 μ M
II		-8.47 ккал/моль	614.18 nM

Большую энергию связывания показывает лиганд II, представляющий собой S-изомер (-8.47 ккал/моль). Для данного лиганда было проанализировано связывание с заместителями в молекуле белка-рецептора. Основной вклад в энергию связывания вносят гидрофобные взаимодействия (таблица 4):

Табл. 4. Энергия взаимодействий лиганда с конкретными аминокислотами рецептора

Галогеновая связь	Полярные взаимодействия	Гидрофобные взаимодействия	Другие взаимодействия
HIS345 (-0.1433)	GLU199 (0.0811)	PRO206 (-0.9706)	GLU203 (-0.8968)
GLY200 (0.8165)		LEU205 (-0.8247)	
		PHE239 (-0.7364)	
		VAL123 (-0.4501)	
		ALA119 (-0.4009)	

Тиофеновый фрагмент обеспечивает π - π взаимодействия с PHE 239 (рисунок 1).

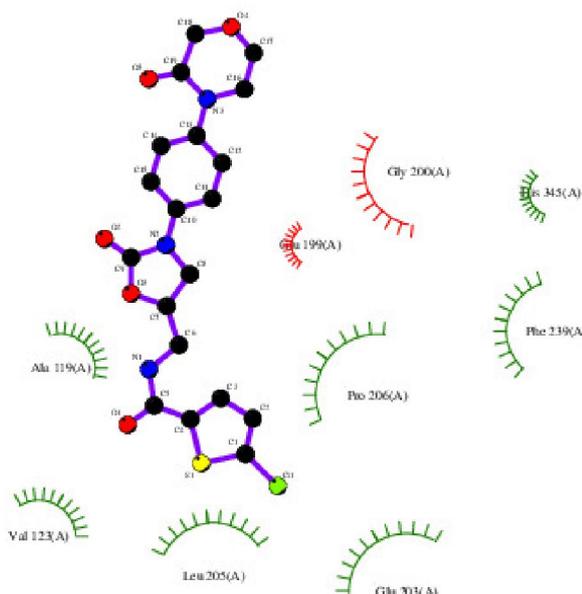


Рис. 1 – Взаимодействие Ривароксабана с рецептором

Выводы:

1. Ривароксабан и его R-измер показывают высокую афинность *in silico* в качестве ингибитора синтеза миколовых кислот.
2. Это открывает возможность для поиска *in silico* соединений-лидеров, аналогов Ривароксабана, а также для определения фармакофора и изучения альтернативного механизма действия с целью проведения исследования *in vitro* на противотуберкулезную активность.

Литература

1. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67890> (access: 14.05.2022).
2. Assessment report Xarelto Rivaroxaban [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf (access: 14.05.2022).
3. Livermore, D. M. Linezolid *in vitro*: mechanism and antibacterial spectrum / M. D. Livermore // J Antimicrob Chemother. – 2003. –51. – P. 9-16.
4. DockingServer [Electronic resource] / DockingServer, 2006. – Mode of access: <https://www.dockingserver.com/web>. (access: 14.05.2022).