

И.А. Комлач

**ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ОКСАЗОЛИДИНОНОВ**

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

I.A. Komlach

IN SILICO STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF OXAZOLIDINONES

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

Department of Bioorganic chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. При помощи методов молекулярного докинга изучено *in silico* взаимодействие представителей лекарственных средств (ЛС) класса Оксазолидинонов с белком-мишенью – глюкокиназой (ГК). Проанализированы комплексы лиганда с протеином в аллостерическом центре, который отвечает за действие активаторов глюкокиназы.

Ключевые слова: аллостерический центр, аффинность, глюкокиназа, молекулярный докинг, оксазолидиноны, сахарный диабет.

Resume. With the help of molecular docking methods, the interaction of representatives of drugs of the Oxazolidinone class with the target protein - glucokinase (GK) was studied *in silico*. Complexes of a ligand with a protein in the allosteric center, which is responsible for the action of glucokinase activators, have been analyzed.

Keywords: affinity, allosteric center, diabetes mellitus, glucokinase, molecular docking, oxazolidinones.

Актуальность. Оксазолидиноны представляют собой один из классов синтетических антибактериальных лекарственных средств, которые обладают уникальным механизмом действия – подавляют синтеза белка, воздействуя на фазу, отличающуюся от других противомикробных средств. Оксазолидиноны угнетают фазу инициации в отличие от других антибиотиков, подавляющих этап элонгации [3]. Оксазолидиноновые антибиотики связываются с участком бактериальной 23s-рибосомной РНК 50s-субъединицы, предотвращая образование функционального комплекса между fMet-тРНК, мРНК и 30s-рибосомальной субъединицей – 70s, который является важным компонентом процесса бактериальной трансляции.

Несмотря на то, что оксазолидиноны применяются для лечения инфекций, никто не даёт гарантии, что они не могут проявлять двойной эффект, воздействуя и на углеводный обмен.

Структурный анализ показал, что оксазолидиноны имеют сходство со строением активаторов глюкокиназы (GKAs), взаимодействующих с аллостерическим центром белка. Глюкокиназа является ключевым ферментом в регуляции метаболизма глюкозы [4]. Следовательно, можно предполагать, что вещества данной группы могут обеспечивать гипогликемическую активность, помимо основного антибактериального действия.

Цель: моделирование и анализ *in silico* эффективности связывания с GKAs для прогнозирования влияния препаратов оксазолидинонового ряда на углеводный

обмен.

Задачи:

1. Провести молекулярный докинг Линезолида, Позизолида, Тедизолида, Радизолида и Кантезолида с глюкокиназой.
2. Сравнить характер взаимодействия выбранных лигандов с рецептором в аластерическом центре.
3. Проанализировать функциональные группы оксазолидинонов, влияющие на аффинность связывания с белком-мишенью.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента GK (код белка 4RCH) взята из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank [1]. Создание структурных формул соединений выполнено с помощью пакета программ ChemOffice. Всего было отобрано для анализа 5 структур (Линезолид, Позизолид, Тедизолид, Радезолид и Контезолид). AutoDock 4 использовался для подготовки лигандов к стыковке с рецептором, расчета сетки потенциалов и лиганд-белковых взаимодействий. Конвертирование форматов, требуемых AutoDock 4, PLIP и Protein-Plus, проводилось с помощью программы OpenBabelGUI. Для визуализации и наглядного изучения характера лиганд-белковых взаимодействий использовались онлайн-серверы PLIP и Protein-Plus.

Результаты и их обсуждение. Ключевой структурной особенностью оксазолидинонов является наличие *N*-арилоксазолидинонового фрагмента. Поэтому Линезолид и его родственные соединения с антибактериальной активностью известны как оксазолидиноновые антибиотики. Сравнение структуры некоторых ЛС, которые широко используются в клинической практике как активаторы глюкокиназы, с наиболее известным представителем оксазолидинонов Линезалидом показало, что молекулы имеют некоторые структурные сходства.

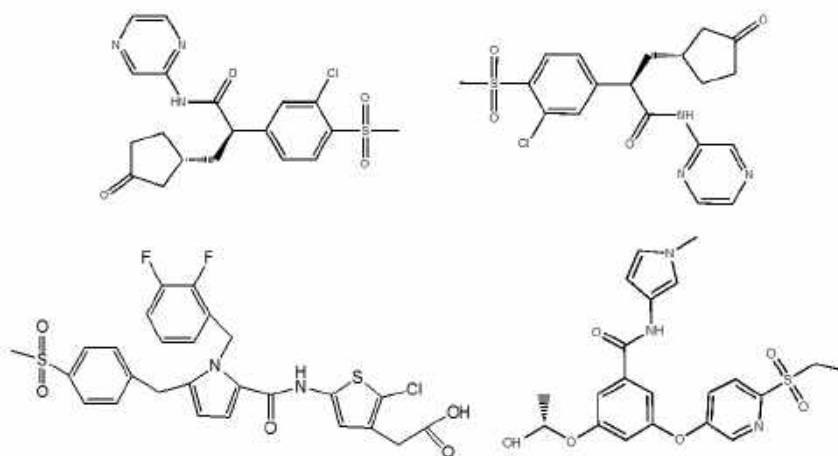
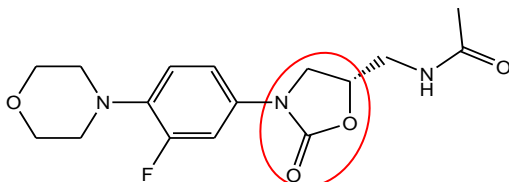
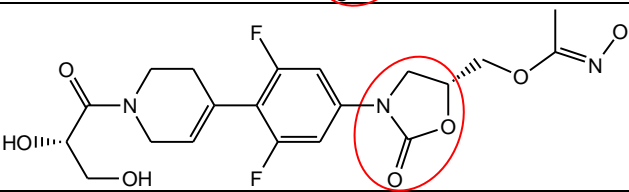
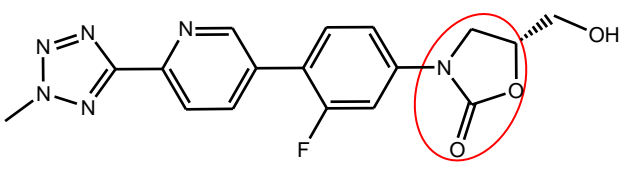
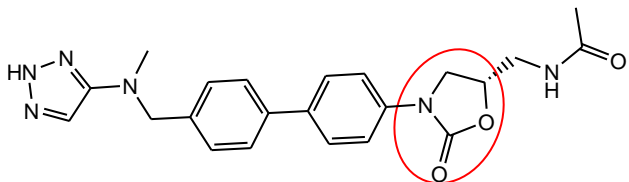
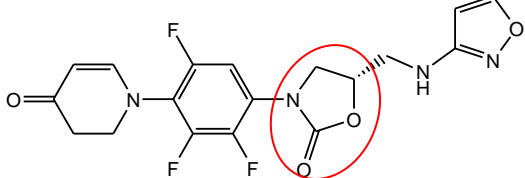


Рис. 1 – Некоторые активаторы GK

Поэтому перед нами была поставлена следующая задача - проверить, эффективно ли связываются лекарственные препараты рода оксазолидинонов и чем эта эффективность может быть обусловлена.

Табл. 1. Лиганды, отобранные для молекулярного моделирования

№	Лиганд
I	Линезалид 
II	Позизолид 
III	Тедизолид 
IV	Радезолид 
V	Контезолид 

Аффинность оценивалась по минимальной $E_{св}$. Нами были рассмотрены кластеры с наибольшей аффинностью лиганда к протеину (менее -10 ккал/моль) и с числом пробегов не менее 15 (таблицы 2, 3, 4, 5, 6).

Табл. 2. Докинг Линезолида

№	Минимальная $E_{св}$, ккал/моль	Средняя $E_{св}$, ккал/моль	Число пробегов в пределах кластера
1	-11.53	-10.91	24
2	-11.34	-10.80	27
3	-11.23	-10.48	50
4	-10.83	-10.51	19
5	-10.62	-10.31	23

Табл. 3. Докинг Тедизолида

№	Минимальная $E_{св}$, ккал/моль	Средняя $E_{св}$, ккал/моль	Число пробегов в пределах кластера
1	-9.43	-8.93	51
2	-9.05	-8.45	18
3	-8.09	-7.73	12

Табл. 4. Докинг Контезолида

№	Минимальная $E_{св}$, ккал/моль	Средняя $E_{св}$, ккал/моль	Число пробегов в пределах кластера
1	-14.89	-14.01	11
2	-12.31	-11.70	13
3	-12.28	-11.82	21

Табл. 5. Докинг Радезолида

№	Минимальная $E_{св}$, ккал/моль	Средняя $E_{св}$, ккал/моль	Число пробегов в пределах кластера
1	-12.87	-12.12	10

Табл. 6. Докинг Позизолида

№	Минимальная $E_{св}$, ккал/моль	Средняя $E_{св}$, ккал/моль	Число пробегов в пределах кластера
1	-14.36	-13.06	19

Комплексы с минимальными энергиями были визуализированы и проанализированы в онлайн-сервисах PLIP и Protein-Plus.

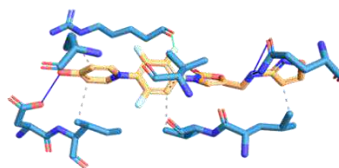


Рис. 2 – Структурный комплекс Линезолида с ГК

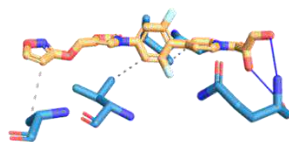


Рис. 3 – Структурный комплекс Позизолида с ГК

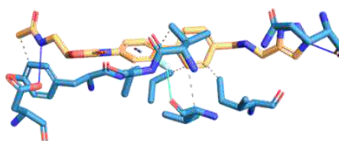


Рис. 4 – Структурный комплекс Радезолида с ГК

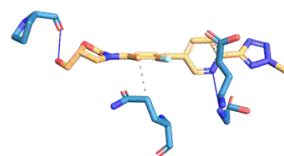


Рис. 5 – Структурный комплекс Тедизолида с ГК

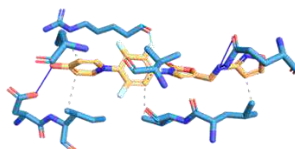


Рис. 6 – Структурный комплекс Контезолида с ГК

Было показано, что для проявления биологической активности Линезолид и его родственные ЛС должны содержать арильный фрагмент в оксазолидиноновом цикле. Важную роль играет также конфигурация стереогенного центра при С-5 атоме углерода. Ароматический фторсодержащий заместитель повышает биодоступность и активность молекулы [2]. Соответственно, можно предполагать, что Радезолид, у которого отсутствует атом фтора у арильного фрагмента, характеризуется меньшей биодоступностью и конформационной лабильностью молекулы.

Установлено, что наличие фторсодержащего ароматического фрагмента повышает аффинность соединения, при этом эффективность связывания коррелирует с количеством атомов фтора: Контезолид, содержащий три атома фтора при бензольном кольце, и Позизолид, имеющий два атома фтора в мета-положении, демонстрируют наибольшую аффинность к глюкокиназе.

Линезолид и Радезолид имеют схожие $E_{св}$. У обоих лигандов присутствует метилацетамидный фрагмент, что способствует связыванию. Тедизолид показал самую низкую аффинность к ГК (-9.55 ккал/моль), что, вероятно, обусловлено наличием тетразольного кольца и гидроксиметильной группы.

Выводы: результаты исследования свидетельствуют о том, что лекарственные средства оксазолидинонового ряда могут служить потенциальными активаторами глюкокиназы – ключевого фермента в метаболизме глюкозы. Безусловно, данные ЛС не могут быть использованы в качестве самостоятельных ЛС для лечения сахарного диабета, однако могут проявлять гипогликемический эффект при лечении пациентов со сложным диагнозом (инфекционное заболевание наряду с сахарным диабетом).

На основании результатов молекулярного моделирования нами были сделаны следующие выводы:

1. Строение оксазолидинонов обеспечивает их высокую аффинность к аллостерическому центру глюкокиназы.

2. Во всех проанализированных лигандах выделяется взаимодействие N-арил-оксазолидинонового фрагмента с Tyr 214. Это согласуется с результатами предыдущих исследований по дизайну активаторов ГК различных классов. Кроме этого, все лиганды связываются с аминокислотными остатками Arg 63, Ile 211, Val 455 и Val 452, которые также были подтверждены в исследованиях для других активаторов глюкокиназы.

Литература

1. 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
2. Gregory W. A. Antibacterials. Synthesis and structure-activity studies of 3-aryl-2-oxo-oxazolidines. // W. A Gregory, D. R. Brittelli, C. L. Wang, H. S. Kezar, // *J Med Chem*. . – 1990. – Vol. 32. – P. 1673-1681. <https://doi.org/10.1021/jm00171a035>.
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>.