

Комлач И.А.

СРАВНЕНИЕ *IN SILICO* АФФИННОСТИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ К ГЛЮКОКИНАЗЕ

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Ксабаны (Ривароксабан, Апиксабан, Эдоксабан и Бетриксабан) относятся к группе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые ингибируют фактор свёртываемости крови. Структурный анализ показал, что данные соединения имеют сходство со строением экспериментальных лекарственных средств ЛС активаторов глюкокиназы (GSK), которая участвует в регуляции метаболизма глюкозы. ПОАК содержат группы, обеспечивающие эффективное связывание с аминокислотами (АК) аллостерического центра фермента. При этом пространственное строение соединений определяет топологию и энергию взаимодействия с биологической мишенью. Результаты исследования открывают перспективу учета гипогликемического действия при разработке протоколов лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель: моделирование и анализ *in silico* эффективности связывания прямых оральных антикоагулянтов с белком-мишенью GSK для прогнозирования влияния ПОАК на уровень глюкозы.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента GSK (код белка 4RCH) взята из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. Создание структурных формул соединений выполнено с помощью пакета программ ChemOffice. AutoDock 4 использовался для подготовки лигандов к стыковке с рецептором, расчета сетки потенциалов и лиганд-белковых взаимодействий. При стыковке с целью оптимизации процесса в Autodock 4 использовался генетический алгоритм поиска глобального минимума Ламарка (LGA) с числом прогонов 150, размером популяции 200. Программа OpenBabelGUI использовалась в качестве конвертера форматов, требуемых AutoDock 4, PLIP и Protein-Plus. Поиск центров связывания, изучение характера взаимодействий лигандов с рецептором производился при помощи онлайн-серверов PLIP и Protein-Plus.

Результаты и их обсуждение. При помощи методов молекулярного докинга получены комплексы Ривароксабана, Бетриксабана Апиксабана, Эдоксабана с протеином в аллостерическом центре, который отвечает за действие активаторов глюкокиназы: минимальная энергия связывания составила соответственно -9,41 ккал/моль, -12,25 ккал/моль, -13,89 ккал/моль и -15,02 ккал/моль. Результаты исследования молекулярной стыковки свидетельствуют о высокой аффинности лигандов к аллостерическому центру глюкокиназы. Гидрофобные взаимодействия схожи для всех соединений; для них характерны взаимодействия с остатками Leu 451, Ile 211 и Val 455, которые считаются важными для распознавания специфических лигандов. Было выявлено, что важное значение в связывании лигандов Ривароксабана и Апиксабана с рецептором-мишенью играет лактамный фрагмент, взаимодействующий с аминокислотным остатком Arg 63. Помимо этого во всех выбранных лигандах наблюдается стэкинг-взаимодействие с аминокислотой Tyr 214. Эти взаимодействия согласуются с результатами предыдущих исследований по дизайну активаторов GSK.

Выводы: установлено, что все изученные структуры показывают высокую аффинность к аллостерическому центру глюкокиназы. Расположение мажорных кластеров в пределах аллостерического центра определяет связывание с однотипными аминокислотами. Выявлены инвариантный (Tyr 214, Ile 211, Val 455) и вариативный (Val 62, Ile 451, Pro 66) набор аминокислотных остатков, обеспечивающих взаимодействие лигандов с ферментом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение механизма взаимодействия ПОАК с глюкокиназой и валидации исследований *in vivo*.