

*Комлач И.А.*

## ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОКСАЗОЛИДИНОНОВ

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

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Оксазолидиноны представляют собой один из классов синтетических антибактериальных лекарственных средств (ЛС), которые действуют как ингибиторы синтеза белка на рибосомную 50S-субъединицу бактерий. Это предотвращает образование иницирующего комплекса 70S, который является необходимым условием для размножения бактерий. Структурный анализ показал, что оксазолидиноны имеют сходство со строением активаторов глюкокиназы (GCK), взаимодействующих с аллостерическим центром белка. Глюкокиназа является ключевым ферментом в регуляции метаболизма глюкозы. Следовательно, можно предполагать, что вещества данной группы могут обеспечивать помимо основного антибактериального действия гипогликемическую активность.

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

**Материалы и методы.** Информация о трехмерной структуре фермента GCK (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. 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 OpenVabelGUI. Для визуализации и наглядного изучения характера лиганд-белковых взаимодействий использовались онлайн-серверы PLIP и Protein-Plus.

**Результаты и их обсуждение.** При помощи методов молекулярного докинга получены комплексы исследуемых лигандов с протеином в аллостерическом центре, который отвечает за действие активаторов глюкокиназы. Средство лигандов к GCK оценивалось по минимальной энергии связывания. Установлено, что все изученные лиганды характеризуются высоким сродством к протеину. Для проявления биологической активности Линезолид и родственные ЛС должны содержать арильный фрагмент в оксазолидиноновом цикле. Было выявлено, что наличие фторсодержащего ароматического фрагмента повышает аффинность соединения: Контезолид, содержащий 3 атома фтора при бензольном кольце, и Позизолид, имеющий два атома фтора в мета-положении, демонстрируют наибольшую аффинность к глюкокиназе: -14,89 ккал/моль и -14,36 ккал/моль соответственно. Тедизолид показал самую низкую аффинность к GCK (-9,55 ккал/моль), что обусловлено наличием тетразольного кольца и гидроксиметильной группы. Следует отметить, что во всех проанализированных лигандах выделяется взаимодействие N-арилоксазолидинонового фрагмента с Tyr 214. Это согласуется с результатами предыдущих исследований по дизайну активаторов GCK различных классов. Кроме этого, все лиганды связываются с аминокислотными остатками Arg 63, Val 452 и Val 452, которые также были подтверждены в исследованиях для других активаторов глюкокиназы.

**Выводы:** строение оксазолидинонов обеспечивает их высокую аффинность к протеину в области аллостерического центра глюкокиназы. Полученные результаты открывает возможности для дизайна дальнейших исследования для валидации в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и прогнозирования влияния антибиотиков оксазолидинонового ряда на углеводный обмен.