

Борова М. И.

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* АФИННОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАЗОЛИДИНОНА К КЕТОАЦИЛСИНТАЗЕ А

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Туберкулез – это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулезного комплекса, преимущественно *M. tuberculosis*. Определенную трудность в лечении туберкулеза представляют лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: рифампицин-устойчивые штаммы (RR-TB), штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB) и особенно штаммы с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-TB). Поэтому создание новых противотуберкулезных средств второй линии является актуальной, практически и научно значимой проблемой. Одними из лекарственных средств второй линии являются производные оксазолидинона. Ранее для Линезолида (резервный антибиотик при лечении резистентных бактериальных инфекция, в т.ч. туберкулеза) был установлен механизм действия, который включает в ингибирование синтеза бактериального белка. В данной работе была изучена возможность реализации альтернативного механизма действия на *M. tuberculosis* Линезолида и близкого по структуре антикоагулянта Ривароксабана как ингибиторов синтеза миколовых кислот.

Цель: изучить возможность реализации альтернативного механизма действия производных оксазолидинона на *M. tuberculosis* в качестве ингибиторов синтеза миколовых кислот.

Материалы 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). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver [3] с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 при значении рН 7.0, количество пробегов – 20.

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен молекулярный докинг оксазолидинонов: антибактериального ЛС Линезолида и его производных, а также антикоагулянта Ривароксабана и его энантиомера, с белком-рецептором, отвечающим за синтез миколовых кислот. Было выявлено, что для Ривароксабана (соответствует S-конфигурации) энергия связывания составляет -8.47 ккал/моль, для R-изомера -8.07 ккал/моль. Линезолид при молекулярном докинге показал энергию связывания -6.7 ккал/моль, что значительно ниже, чем для обоих изомеров Ривароксабана. Было показано, что замена аминогруппы тетрагидрооксазинового кольца на амидную (по аналогии с Ривароксобаном), не влияет на связывание с рецептором (энергия связывания -6.50 ккал/моль). Наличие фтора в бензольном кольце Линезолида также не оказывает влияние на аффинность к белку-рецептору Энергия связывания дезфторированного производного Линезолида - 6.50 ккал/моль. Анализ характера связывания изученных соединений с мишенью показал, для Ривароксабана, Линезолида и его производных характерно преобладание гидрофобных взаимодействий с белком-рецептором. В молекуле Ривароксабана также есть тиофеновый фрагмент, который обеспечивает *pi-pi* взаимодействия с радикалом фенилаланина.

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