МУТАНТНЫЕ ВАРИАНТЫ КЕТОАЦИЛ[АСР]СИНТАЗ В ИЗУЧЕНИИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ *IN SILICO*

Ф. Ф. Лахвич, О. Н. Ринейская

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ривароксабан широко используется в протоколах лечения пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Туберкулёз является фактором риска развития осложнений, связанных с венозной тромбоэмболией и в настоящее время обсуждается применение прямых ингибиторов фактора Ха для профилактики вышеуказанных осложнений [1]. Проведенные нами ранее опыты *in vitro* показали, что раствор фармацевтической субстанции Ривароксабана в ДМСО ингибировал развитие клеток культуры *Micobacterium Terrae* [2]. Целью данной работы является поиск эффективных моделей для скрининговых исследований *in silico* аффинности лекарственных средств (ЛС) и кандидатов к биологическим мишеням, ответственным за развитие микобактерий.

Ферменты синтаз жирных кислот, которые участвуют в биосинтезе компонентов клеточной стенки *Mycobacterium* и при этом отсутствуют в организме человека, являются потенциальными мишенями в процессе рационального драг-дизайна новых ЛС и изучения дополнительной активности препаратов. Нами изучена *in silico* аффинность Ривароксабана к β-кетоацил[АСР]синтазам I и III. Первоначально в качестве моделей протеина были взяты нативные варианты синтаз 2WGD (цепь A) и 1HZP (цепь A) для кетоацил[АСР]синтазы I и кетоацил[АСР]синтазы III соответственно. Однако полученные невысокие значения аффинности не смогли подтвердить роль фермента в ингибировании роста микобактерий. Известно, что в переносе лиганда принимает участие открытая конформация, которая образуется в результате введения ацильного фрагмента в остаток цистеина. Поэтому мы предложили использовать в эксперименте мутантные варианты ферментов, в которых произведены замены цистеина на остатки глутамина для кетоацил[АСР]синтазы I и аланина кетоацил[АСР]синтазы III; последние моделируют топологию открытой конформации. Высокая аффинность лиганда к ферменту в открытой конформации позволяет прогнозировать высокую противотуберкулезную активность при скрининге большего числа кандидатов лекарственных средств. Это отвечает конечной цели нашего исследования – поиску ингибиторов β-кетоацисинтаз. Установлено, что молекула Ривароксабана имеет высокую аффинность к мутантным вариантам протеинов (-10,46 и -10,19 ккал/моль), при этом лиганд находится в пределах кармана, ответственного за транспорт предшественников жирных кислот. Однако его суперпозиция не обеспечивает связывание с аминокислотными остатками каталитической триады, что соответствует опытам *in vitro,* где Ривароксабан тормозил развитие микобактерий.

Результаты исследования подтверждают возможность реализации механизма антибактериального действия Ривароксабана через ингибирование синтеза миколовых кислот на различных этапах их биосинтеза. При проведении скрининговых исследований для поиска веществ, ингибирующих данные стадии биосинтеза, целесообразно использовать мутантные варианты кетоацилсинтаз Cys171Gln (для KAS I) Cys112Ala (для KAS III), которые моделируют открытую конформацию ферментов.

Библиографические ссылки

1. Is anticoagulation with novel oral anticoagulants an effective treatment for tuberculosis patients not achieving a therapeutic range with vitamin K antagonists? / M. Fiore [et al.] // Cardiovasc. Hematol. Disord. – drug targets. 2017. Vol. 17. P. 105–110.

2. Противотуберкулезная активность Ривароксабана *in silico* и *in vitro* / Ф. Ф. Лахвич [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2023. Т. 67, № 3. С. 207–213.

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И КЛЕТОЧНОЙ ИНЖЕНЕРИИ НАН БЕЛАРУСИ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ, МЕМБРАННЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОСИСТЕМ

Тезисы докладов
16-й Международной научной конференции

Республика Беларусь
Минск, 25–27 июня 2024 г.

Научное электронное издание

МИНСК, БГУ, 2024

ISBN 978-985-881-648-3

© БГУ, 2024