

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ МОСТИКОВОГО АТОМА В МОЛЕКУЛЕ АВИБАКТАМА НА ЭНЕРГИЮ СВЯЗЫВАНИЯ С β -ЛАКТАМАЗОЙ IN SILICO

Самойлович Е.М., Ринейская О.Н.

Белорусский государственный университет

Белорусский государственный медицинский университет

Преодоление антибиотикорезистентности (АБР) бактерий является одной из важнейших задач современной медицины [3]. В качестве одного из путей реализации АБР может служить модификация молекулы лекарственного средства (ЛС) патогенным микроорганизмом [4]. Яркий пример такой ситуации – наличие у бактерий ферментов (β -лактамаз), которые подавляют действие β -лактамных антибиотиков за счет гидролиза входящего в их состав лактамного кольца [5]. Авибактам используется как антибактериальное ЛС, ингибирующее β -лактамазы. Одним из элементов структуры авибактама является метиленовый мостиковый атом (между N1 и C5-атомами). Цель данной работы – изучить *in silico* влияние природы мостикового атома в молекуле авибактама на параметры связывания с β -лактамазой с использованием молекулярного докинга.

Дизайн структуры лигандов осуществлен с помощью программы ChemSketch. Третичная структура β -лактамазы (PDB ID 4s2k) взята из базы данных PDB. Молекулярный докинг проведен в программе AutoDockTools [6]. Программа OpenBabelGUI использовалась как конвертер различных файловых форматов. Изучение взаимодействий, возникающих в белок-лигандных комплексах, осуществлялось в онлайн-сервисе PLIP [2] и программе Discovery Studio. Визуализация белок-лигандных комплексов проведена в программе PyMol [7].

В работе изучались следующие лиганды-производные авибактама: в лиганде 1 мостиковый атом был удален для определения необходимости его наличия в молекуле вещества, лиганд 2 содержит метиленовый мостик (между N1 и C4-атомами), лиганд 3 содержит NH-мостик между N1 и C5-атомами, а лиганд 4 – NH-мостик между N1 и C4-атомами. В качестве лиганда сравнения использовался сам авибактам.

В результате молекулярного докинга были получены значения энергии связывания (ккал/моль), равные $-10,41$; $-9,84$; $-10,41$; $-10,43$ и $-10,40$ для авибактама и лигандов 1-4 соответственно. Кроме того, получены величины констант ингибирования (нМ), равные $23,31$; $61,39$; $23,47$; $22,65$ и $23,89$ для авибактама и лигандов 1-4 соответственно.

Экспериментальные данные показывают, что наличие мостикового атома в молекуле

необходимо для эффективного связывания с ферментом (без мостика константа ингибиования в 2,6 раза превышает значение для вещества сравнения). В случае остальных субстратов значительного различия в определяемых параметрах не наблюдается. Это свидетельствует о том, что природа мостикового атома (NH или CH₂), как и его расположение (между N1 и C4 или N1 и C5), на характеристики связывания не влияют. Данная информация также является иллюстрацией действия концепции изостеризма, согласно которой схожесть физико-химических характеристик объясняется одинаковым количеством и расположением электронов в рассматриваемых структурных элементах [1].

Анализ белок-лигандных взаимодействий показал возникновение следующих межмолекулярных сил между ферментом и каждым из субстратов: гидрофобных, водородных связей и солевых мостиков (ионных взаимодействий). Водородные связи неизменно возникают с пятью аминокислотными остатками (Ser 70, Ser 118, Thr 209, Тир 211, Thr 213), а солевые мости, ведущие к сульфо-группе лиганда, – с двумя (Lys 208, Arg 250). Аминокислоты, участвующие в гидрофобных взаимодействиях, отличаются у всех рассматриваемых субстратов и включают Ile 102, Val 120, Trp 105, Тир 211, Thr 213.

Несмотря на малое различие в энергиях связывания между лигандами, имеющими в структуре мостик, конформационное различие ощутимо. Так, у лигандов с N1-C5-мостиком рассматриваемый фрагмент направлен к Тир 211. N1-C4-мостиковые атомы обращены к Трп 105. Сульфо-группа расположена одинаково у всех лигандов.

Указанные выше различия и сходства в расположении лиганда по отношению к активному центру белка, а также белок-лигандных взаимодействиях, оказываются несущественными для субстратов, содержащих мостиковый атом. Визуализация комплекса и белок-лигандных взаимодействий показала, что удаление мостика (лиганд 1) приводит к тому, что молекула не может занять положение, при котором осуществляется эффективное взаимодействие с серином (Ser 70) в активном сайте фермента. На это указывают длины водородных связей для вещества сравнения (3,75 Å) и лиганда 1 (4,77 Å). Превышение значения в 4 Å говорит о низкой энергии взаимодействия с ключевым аминокислотным остатком, что ведет к общему снижению энергии связывания и, следовательно, аффинности.

Таким образом, в ходе работы было исследовано влияние мостикового атома на параметры связывания белок-лиганд. При отсутствии в структуре мостикового атома энергия связывания снижается за счет неэффективного взаимодействия лиганда с серином (Ser 70) активного сайта. Положение мостика (N1-C4 или N1-C5) и его природа (NH или CH₂) не оказали значительного воздействия на параметры связывания, но повлияли на конформацию молекулы в сайте связывания. Полученные данные позволяют обосновать структурную необходимость наличия мостикового атома, что может способствовать разработке новых ЛС-ингибиторов β-лактамаз.

Список литературы.

1. Зефирова О. Н., Зефиров Н. С. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. Т.43. № 4. С. 251-256.
2. Adasme M. F. [et al.]. PLIP 2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA // Nucleic Acids Res. 2021. Vol. 49. № W1. P. W530–W534.
3. Antimicrobial resistance [Electronic resource] // World Health Organization : [site]. [2023]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (date of access: 16.10.2024).
4. Bush K., Bradford P. A. β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2016. Vol. 6. № 8.
5. King D. [et al.]. Molecular Mechanism of Avibactam-Mediated β-Lactamase Inhibition // ACS Infectious Diseases. 2015. Vol. 1. № 4. P. 175-184.
6. Morris G. M. [et al.]. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility // Computational Chemistry. 2009. Vol. 30. № 16. P. 2785-2791.
7. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 3.0 Schrödinger [Electronic resource] // PyMOL by Schrödinger : [site]. [2024]. URL: <https://pymol.org> (date of access: 16.10.2024).

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
МОЛОДЁЖНОГО ФОРУМА



СТАВРОПОЛЬ, 2024