

М.И. Мацко, Д.С. Байроченко
КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ NA-1-157
С ПОВЫШЕННЫМ СРОДСТВОМ К ОХА-23

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. О.Н. Ринейская
Кафедра общей химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.I. Matsko, D.S. Bairachenka
COMPUTER DESIGN OF NEW NA-1-157 DERIVATIVES
WITH INCREASED AFFINITY TO OXA-23

Tutor: PhD in Medicine, associate professor O.N. Ryneiskaya
Department of General Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В работе рассматривается проблема антибиотикорезистентности микроорганизма *Acinetobacter baumannii*, в основе которой лежит гидролиз лактамного кольца посредством карбапенемазы ОХА-23. Авторами разработан ряд потенциальных ингибиторов данного фермента, которые могли бы решить вопрос устойчивости данного микроорганизма к карбапенемам.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Acinetobacter baumannii*, ОХА-23, молекулярный докинг.

Resume. In the article we have focused on the problem of antibiotic resistance of the microorganism *Acinetobacter baumannii*, which is based on the hydrolysis of the lactam ring by OXA-23 carbapenemase. We have developed a number of potential inhibitors of this enzyme, which could solve the problem of resistance of this microorganism to carbapenems.

Keywords: antibiotic resistance, *Acinetobacter baumannii*, OXA-23, molecular docking.

Актуальность. В 2025 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было опубликовано предупреждение о широком распространении устойчивости к антибиотикам во всем мире [1]. Обеспокоенность научного сообщества вопросом антибиотикорезистентности связана со значительным снижением или потерей эффективности многих имеющихся антибактериальных препаратов, а также с нехваткой новых, более эффективных лекарственных средств. Как следствие наблюдается постоянный рост бактериальных осложнений и смертности от них. В докладе ВОЗ приводится информация о восьми бактериальных патогенах, представляющих наибольшую угрозу для здоровья и жизни человека, среди которых выделяется грамотрицательная бактерия *Acinetobacter baumannii*. Упоминание этого микроорганизма обусловлено развитием устойчивости к антибиотикам резервного ряда – карбапенемам. Данная бактерия упоминался в списке лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека, опубликованном ВОЗ в 2017 году, а также в обновленном списке от 2024 года. При этом оба раза патоген был отнесен к микроорганизмам, борьба с которыми имеет критический уровень приоритетности [2, 3]. Данный факт обусловлен способностью *A. baumannii* вызывать тяжелые нозокомиальные инфекции, ключевую роль в развитии которых играет продукция карбапенемаз, способных расщеплять β -лактамы антибиотиков, критически снижая их эффективность. Наиболее распространенными ферментами среди *A. baumannii* являются оксациллиназы ОХА-23, ОХА-40 и ОХА-58 [4].

Цель: моделирование *in silico* высокоаффинных структур на основе референсной молекулы NA-1-157 и проведение с ними молекулярного докинга для выявления лигандов, способных послужить основой для дальнейшей разработки эффективных антибактериальных препаратов.

Задачи:

1. Разработка ряда лигандов, имеющих большую аффинность к карбапенемазе по сравнению с NA-1-157.
2. Определение межмолекулярных взаимодействий в комплексах ингибитор-белок, которые могут играть важную роль в инактивации таргетного фермента.

Материалы и методы. Исследование выполнено с применением методов компьютерного моделирования: в сервисе Marvin осуществлялась 2D создание лигандов, потенциально способных связываться с активным центром карбапенемазы OXA-23; веб-сервис SwissDock – использовался для проведения молекулярного докинга разработанных лигандов с карбапенемазой; программы PyMOL и PLIP – позволили визуализировать и впоследствии оценить взаимодействия молекул в полученных белок-лигандных комплексах.

Также были использованы базы данных PubMed – с целью поиска микроорганизмов, которые играют важную роль в развитии тяжелых нозокомиальных инфекций у ослабленных пациентов, а также механизмов развития их устойчивости к карбапенемам, и PDB, откуда была взята третичная структура белковой молекулы OXA-23 в комплексе с лигандом NA-1-157 (9NSZ).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения молекулярного докинга было выяснено, что 2 из 30-ти смоделированных структур – лиганды №20 и №30 – имели лучшие значения энергии связывания с активным центром белковой молекулы OXA-23, чем референтная структура NA-1-157 (рисунок 1). По результатам глобального докинга значение свободной энергии для NA-1-157 было равным -7,685 ккал/моль, для лиганда №20 – -8,17 ккал/моль, для лиганда №30 – -7,95 ккал/моль. С целью выяснить, на основе чего происходило улучшение аффинности, три упомянутых комплекса были изучены с помощью программы PLIP.

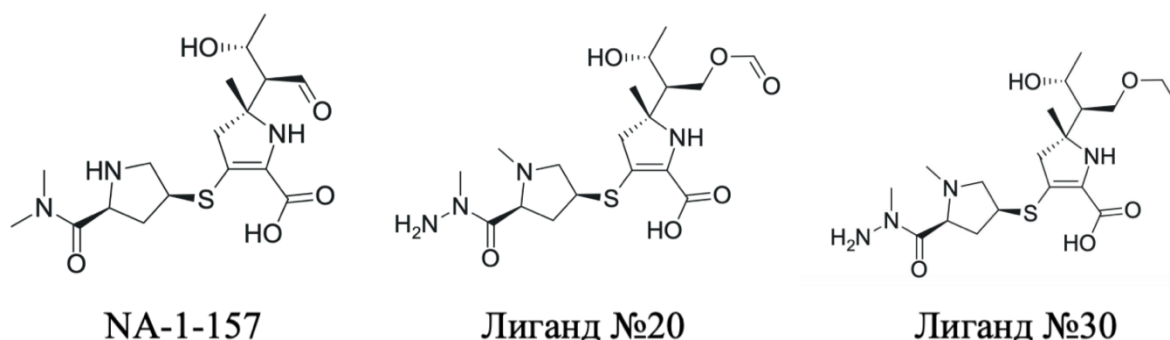


Рис. 1 – Структурные формулы анализируемых лигандов

Выяснилось, что ключевыми в процессе связывания между OXA-23 и NA-1-157 являются гидрофобные взаимодействия и водородные связи, также комплекс стабилизируется образованием водных и солевых мостиков. Особое внимание стоит

обратить на наличие водородных связей с Ser-79, так как он является каталитическим аминокислотным остатком.

При взаимодействии между названным белком и лигандом №20 образуются преимущественно водородные связи, которые играют основную роль в улучшении энергии связывания. При этом по сравнению с NA-1-157 возникает один дополнительный солевой мостик, а гидрофобные взаимодействия и водные мостики отсутствуют. Ser-79 также участвует в связывании с активным центром белковой молекулы.

В свою очередь, 30-й лиганд формирует гидрофобные взаимодействия, а также большее число водородных связей и солевых мостиков по сравнению с референсной молекулой. Сохраняются водородные связи между каталитическим серином и ОХА-23.

Выводы:

1. На основе референсной структуры было разработано 30-ть лигандов, в ходе проведения глобального докинга из них было выделено два с наилучшими значениями энергии связывания.

2. Было определено, что в ходе связывания смоделированных структур с активным центром ОХА-23 происходит образование водородных связей, в том числе с каталитическим аминокислотным остатком Ser-79. Гидрофобные взаимодействия с целевым белком образует лиганд №30. Солевые мостики участвуют в стабилизации полученных комплексов.

Литература

1. ВОЗ предупреждает о широком распространении устойчивости к стандартным антибиотикам во всем мире [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/13-10-2025-who-warns-of-widespread-resistance-to-common-antibiotics-worldwide>. – Дата доступа: 19.05.2026.

2. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. – Date of access: 18.05.2026.

3. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>. – Date of access: 18.05.2026.

4. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen / A. Howard, M. O'Donoghue, A. Feeney, R.D. Sleator // *Virulence*. – 2012. – Vol. 3, №3. – P. 243–250.