

КОМП'ЮТЕРНИЙ ДИЗАЙН НОВИХ ХІНОЛІН-4-ОНІВ, СПРЯМОВАНИХ НА PQSR (MVFR) P. AERUGINOSA

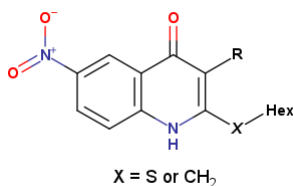
Ковальчук В.В., Перехода Л.О., Зубков В.О.

Національний фармацевтичний Університет, Харків, Україна

medchem@nuph.edu.ua

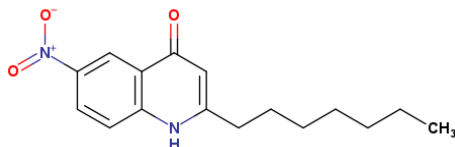
Вступ. *Pseudomonas aeruginosa* (РА) є однією з найбільш небезпечних бактерій, яка може викликати серйозні інфекції у людей. Біоплівки РА можуть утворюватись на медичних приладах та імплантатах, ускладнюючи їх очищення та призводячи до розвитку хронічних інфекцій. Один з методів боротьби з біоплівками РА полягає у використанні антимікробних засобів, таких як антибіотики. Однак, через зростання рівня антибіотикорезистентності, цей підхід не завжди є ефективним. Іншим підходом є використання сполук, які не знищують бактерії, а знижують їх здатність утворювати біоплівки. Наприклад, застосування різноманітних молекулярних інгібіторів є ефективним методом боротьби з біоплівками РА.

Мета. Згідно з даними літератури, на сьогоднішній день відомі похідні 6-нітрозаміщених хінолін-4-онів, які можуть впливати на процес формування біоплівок. Метою даної роботи було перевірити за допомогою методів комп'ютерного моделювання наскільки критичною в 6-положенні хінолонового циклу є наявність сильної електроноакцепторної групи та проаналізувати залежність енергій зв'язування молекулярного докінгу від довжини алкільного ланцюжка в положенні С-2 хінолін-4-онів.

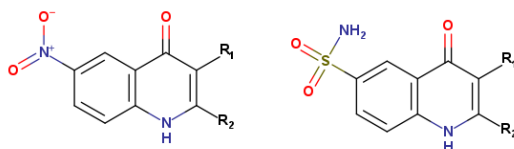


Метою даної роботи було перевірити за допомогою методів комп'ютерного моделювання наскільки критичною в 6-положенні хінолонового циклу є наявність сильної електроноакцепторної групи та проаналізувати залежність енергій зв'язування молекулярного докінгу від довжини алкільного ланцюжка в положенні С-2 хінолін-4-онів.

Матеріали та методи. Для отримання та візуалізації даних використовували пакет хемоінформаційних програм, що працює під операційною системою Linux - DataWarrior, QVina2.0, Obabel, RDKit, PyMol, Discovery Studio. За допомогою еволюційного алгоритму згенеровано віртуальну бібліотеку сполук методом De Novo. Основною фітнес-структурою, на основі якої будували віртуальну бібліотеку, є 2-гептил-6-нітро-1,4-дигідрохінолін-4-он з наведеною нижче структурою:



В результаті була сформована віртуальна база даних з 2094 сполук, які є еволюційною варіацією 2-гептил-6-нітро-1,4-дигідрохінолін-4-ону. Генерація була проведена з молекулярною складністю 1.2, що дозволило зберегти молекулярний скелет основної частини молекул близько до фітнес-структури. Заміна 6-NO₂ на 6-SO₂NH₂ групу призвела до генерації ще 2094 хінолонів,



Як мішень для проведення структура-орієнтованого віртуального скринінгу було обрано мішень PqsR/MvfR - апопротеїн PDB: 4JVC, 2.50 Å.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного докінгу для 6-нітропохідних хінолін-4-онів було обрано 216 сполук (рис.1). Сильне розгалуження алкільного ланцюга в положенні С-2 хінолонового ядра не призвело до збільшення спорідненості до кишені зв'язування. Відповідно до візуального аналізу розподілу сполук у координатах - докінг та молекулярна маса, можна простежити, що виокремлюється два домени сполук, один з яких має молекулярну масу до 300 а.о. (А), другий – більшу 300 (В). Ці домени істотно відрізняються за своїми дескрипторами і при порівнянних енергіях зв'язування мають різне розташування в кишені мішені (рис.2).

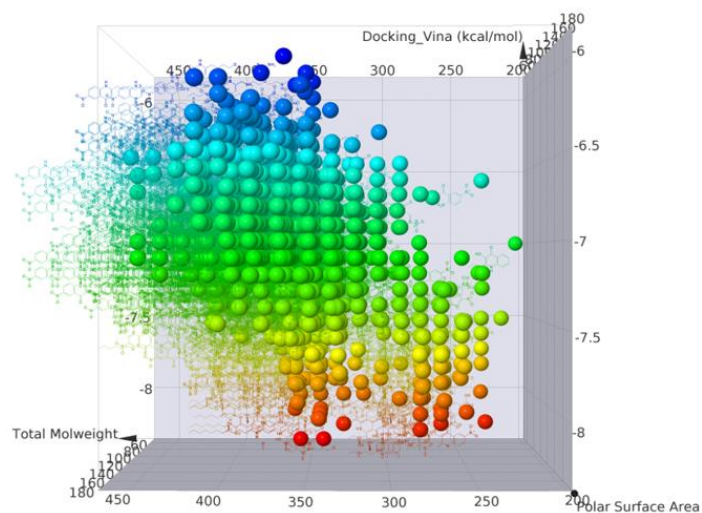


Рис. 1. Віртуальний скринінг бібліотеки

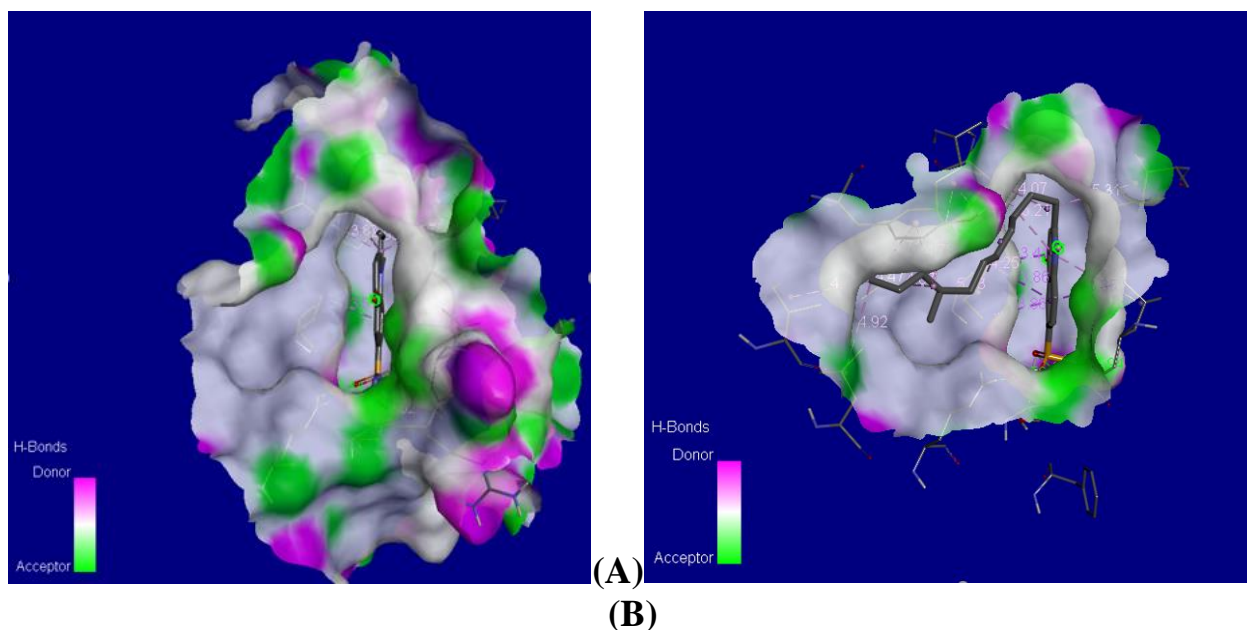


Рис.2. Розташування лігандів із двох доменів в активному сайті 4JVC

6-SO₂NH₂ заміщені хінолін-4-іони показали такий самий характер зв'язування з мішенню, за кращих параметрів щодо енергії та logS

Висновки. Проведено всебічний аналіз отриманих даних віртуального скринінгу з використанням загальних підходів хемоінформатики та статистики. Була сформульована гіпотеза про зв'язування хінолонових лігандів з білком PqsR (MvfR). Проведене комп'ютерне моделювання є цінним підґрунтям для подальшого пошуку нових сполук, які можуть ефективно протидіяти антимікробній резистентності.