

Молекулярное моделирование взаимодействия потенциальных ингибиторов регулятора кворум-сенсинга LasR бактерии *Pseudomonas aeruginosa*

Научный руководитель – Тирацуйн Сусанна Гургеновна

Абелян Нарек Нверович

Аспирант

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения

E-mail: narek.abelyan@rau.am

Резистентность к антибиотикам - глобальная проблема современности, каждый год в США, как минимум 2 миллиона человек получают резистентную к антибиотикам инфекцию, и, по меньшей мере, 23000 человек умирают [1]. В 2017 г. ВОЗ публикует список бактерий, для которых срочно необходимы новые антибиотики, и критической приоритетностью обладает синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [2]. Классические методы борьбы против этих бактериальных сообществ неэффективны, потому что они, используя систему кворум-сенсинга создают биопленки, придающие повышенную устойчивость к антибиотикам и иммунным реакциям хозяина [3]. Сущность новых стратегий состоит в том, чтобы “не убить, а разоружить” патоген, предполагая, что устойчивость к таким антивирулентным соединениям будет вырабатываться медленнее. Известно, что в системе кворум-сенсинга *P. aeruginosa* система LasI/LasR основная. Белок LasR активируется при связывании с нативным аутоиндуктором 3O-C12-HSL. Это приводит к последующей активации остальных трех систем кворум-сенсинга RhlR, PQS и IQS.

Цель нашей работы - выявление соединений, которые будут ингибировать LasR. Это приведет к подавлению синтеза факторов вирулентности. В работе проведен высокопроизводительный виртуальный скрининг с использованием трех программных пакетов - AutoDock Vina, rDock и LeDock. Выявлен ряд флавоновых соединений содержащих бензамидную группу, которые проявляют высокую аффинность к лиганд связывающему домену (LBD) LasR. Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными данными о сильном антибактериальном действии производных этих соединений, которые при этом усиливают антибиопленочную активность антибиотиков. Далее из этого списка были отобраны соединения, имеющие высокие энергии взаимодействия по трем программам, и проведена симуляция молекулярной динамики с целью анализа особенностей связывания и стабильности системы. Для моделирования был использован программный пакет GROMACS, v 2019.5, силовое поле AMBER99SB-ILDN. Для генерации топологии и параметров лигандов был использован АСРУРЕ для General Amber Force Field с частичными зарядами AM1-BCC. Соединение N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-(6,8-dimethyl-4-oxochromen-2-yl) benzamide показывает сильное взаимодействие с LBD LasR, приводя к конформационным изменениям в структуре гидрофобного кармана. Через 300 нс симуляции наблюдается репозиционирование хвостовой части лиганда и взаимодействие с петлей LBD, что приводит к раскручиванию одной из альфа спиралей LBD кармана (Рис. 1), которая играет ключевую роль в связывании нативного аутоиндуктора. Раскручивание этой спирали может привести к денатурации белка, что с большой вероятностью может способствовать его инактивации.

Соединение N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-(6,8-dimethyl-4-oxochromen-2-yl) benzamide удовлетворяет критериям, необходимым для рассмотрения в качестве лекарственного, и может быть основой для последующих *in vitro/in vivo* экспериментов с целью разработки современной противоинойфекционной терапии, основанной на QS-системе *P. aeruginosa*.

Источники и литература

- 1) Hampton T. (2013) Report reveals scope of US antibiotic resistance threat. JAMA. 310, 1661–1663. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280695>
- 2) World Health Organization: WHO - <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- 3) Williams P., Camara M. (2009) Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. Curr. Opin. Microbiol. 12, 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.01.005>

Иллюстрации

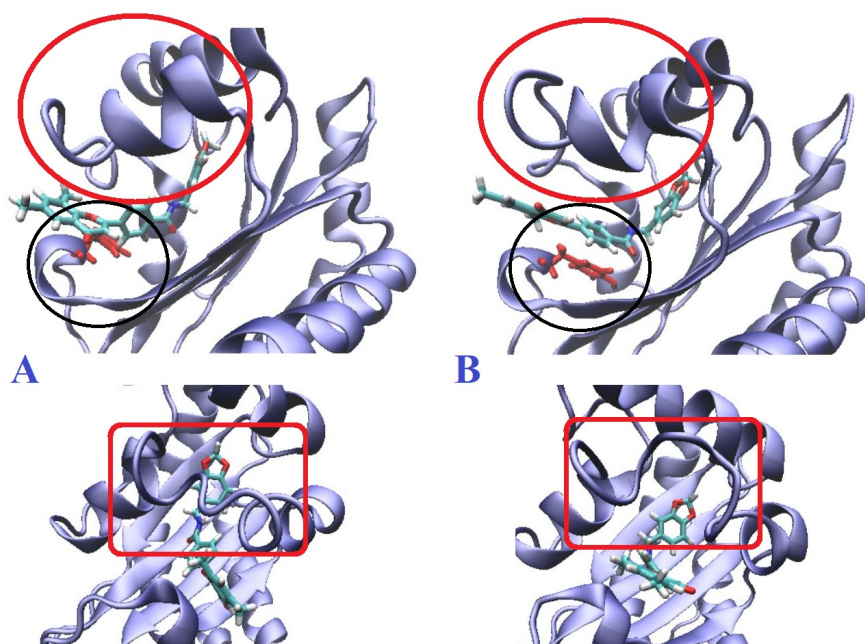


Рис. 1. Взаимодействие соединения N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-(6,8-dimethyl-4-oxochromen-2-yl) benzamide с LBD LasR, А - Начальная точка времени симуляции, В - Конечная точка времени симуляции.