

**БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ
FILIPENDULA ULMARIA С БЕЛКОМ Tasa****А.И. Лисовская, 4 курс**Научный руководитель – **И.С. Черней, ассистент****Полесский государственный университет**

Рост микроорганизмов, связанный с биопленкой, является основной причиной проблем с окружающей средой, промышленностью и здоровьем населения. В связи с этим возникает необходимость в поиске и разработке эффективных антибиопленочных стратегий. Биоактивные соединения растительного происхождения в настоящее время вызывают растущий интерес в этой области из-за их низкого уровня токсичности и меньшего количества побочных эффектов [0, с. 5]. *Filipendula ulmaria* (лабазник вязолистный, или таволга) – многолетнее травянистое растение из семейства розоцветных, высотой до 2 метров, с характерным запахом медового оттенка. Произрастает таволга на влажных лугах, низинным травяным болотам, по берегам водоёмов и канав. Растение привлекает внимание характерной биологической активностью его цветков, листьев и корней, которые являются лекарственным растительным сырьем. Экстракты растения обладают широким спектром фармакологических действий: антисептическим, общеукрепляющим, обезболивающим, вяжущим, диуретическим, антигельминтным, противовирусным, жаропонижающим и т.д. Лабазник используется в народной медицине для лечения различных заболеваний: атеросклероза, гриппа, ОРВИ, кожных болезней, геморроя, заболеваний почек и мочевого пузыря, нервных расстройств, ревматизма, сахарного диабета и других [0, с. 8]. Также экстракты растения оказыва-

ют значительное антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus polymixa*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*) [0, с. 15].

Одним из способов, с помощью которого бактерии защищают себя от стрессовых условий является образование биопленок. Биопленки представляют собой поверхностные бактериальные сообщества, в которых бактерии сосуществуют, встроенные во внеклеточный матрикс. Структура биопленки регулируется как физико-химическими взаимодействиями с факторами внешней среды, так и генетическими механизмами самих бактерий.

Одним из фундаментальных механизмов формирования биопленок является белок-белковые взаимодействия «амилоидоподобных белков» во внеклеточном матриксе, который окружает, соединяет и защищает клетки и позволяет им прикрепляться друг к другу или к поверхности. Эти белки могут быть идеальными мишенями для разработки новых стратегий борьбы с биопленками [0, с. 26].

Биопленки непатогенной грамположительной почвенной бактерии *Bacillus subtilis* могут служить модельным организмом для изучения биопленок [0]. Основным белковым компонентом матрикса *B. subtilis* является белок TasA, кодируемый опероном *tapA-sipW-tasA*. TasA представляет собой функциональный амилоидный белок, который синтезируется как мономер, собирается в длинные волокна (фибриллы) и транслоцируется через мембрану с участием сигнальной пептидазы SipW. Снаружи TasA с помощью белка-помощника TapA волокнами прикрепляются к клеточной стенке. Отсутствие TasA приводит к ряду физиологических изменений, связанных со стабильностью мембран, их динамики, а также снижением жизнеспособности клеток при взаимодействии за счет отсутствия структурированного матрикса, что ограничивает возможности адаптации клеток к стрессу [0, с. 17]. Цель нашего исследования – оценка влияния компонентов лекарственного растения *Filipendula ulmaria* на образование биопленки с использованием биоинформационных подходов.

Фармакологические свойства фитохимических лигандов определялись при помощи анализа ADME-свойств и прогнозирования показателя биодоступности с использованием веб-серверов Swiss-ADME. 3D-структуры биоактивных соединений из *Filipendula ulmaria* были получены из онлайн-базы данных PubChem и были переведены в формат MOL2 с помощью веб-ресурса OpenBabel: кверцетин (CID:5280343), рутин (CID:5280805) и кемпферол (CID:5280863). Белок *Bacillus subtilis* – TasA был загружен из банка данных белков RCSB PDB (идентификатор в базе данных:5OF2) в формате PDB. Белок был подготовлен с использованием UCSF Chimera 1.11 и сохранен в формате PDB. Для проведения молекулярного докинга молекул-мишеней с лигандами применяли программный пакет UCSF Chimera 1.11. Данный программный пакет был использован для выявления конформационных изменений в структуре белка, обусловленных взаимодействием кверцетина, кемпферола и рутина с белком TasA.

Исследования *in silico* показали, что лиганды *Filipendula ulmaria* были состыкованы с белком TasA и давали хорошую энергию связи: для кверцетина (-6,9 ккал/моль), рутина (-6,8 ккал/моль), кемпферола (-6,5 ккал/моль). Все лиганды продемонстрировали хорошее сродство к белку. Взаимодействие белок-лиганд имело водородные связи и различные гидрофобные взаимодействия. Результаты стыковки представлены на рисунке.

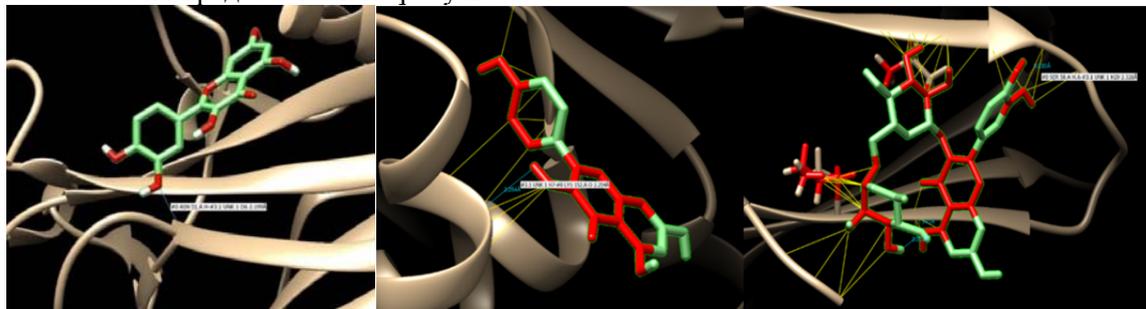


Рисунок 1 – Результаты молекулярной стыковки белка TasA и кверцетина (а), рутина (б), кемпферола (в)

Все лиганды показали приемлемые профили ADME. При проведении анализа учитывались физико-химические свойства компонентов (таблица 2).

Таблица 2. – Физико-химические свойства лигандов из *Filipendula ulmaria*

Название компонента	Размер (150-500 г\моль)	Липофильность XLOGP3 (от -0,7 до +5)	Полярность (TPSA 20-130 E ²)	Растворимость (log S не выше 6)
Кверцетин	302.24	1.54	131.36	-3.16
Рутин	610.52	-0.33	269.43	-3.30
Кемпферол	286.24	1.90	111.13	-3.31

При оценке фармакокинетических свойств проводился анализ взаимодействия молекул с цитохромами. Наиболее благоприятным оказался рутин, так как он не являлся ингибитором всех цитохромов (таблица 3).

Таблица 3. – Фармокинетика соединений *Filipendula ulmaria*

Название компонента	log Kp (cm\с)	Ингибитор CYP1A2	Ингибитор CYP2C19	Ингибитор CYP2C9	Ингибитор CYP2D6	Ингибитор CYP3A4	СД
Кверцетин	-6.70	Да	Нет	Нет	Да	Да	3.21
Рутин	-10.26	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	6.52
Кемпферол	-6.70	Да	Нет	Нет	Да	Да	3.14

Исследование *in silico*, в частности с использованием молекулярного докинга, дало представление об ингибирующих свойствах, эффективности фитохимических веществ, полученных из *Filipendula ulmaria*. Соединения продемонстрировали оптимальные показатели связывания с белком-мишенью. Кроме того, ADME-профилирование идентифицированных фитосоединений подтверждает их потенциальные свойства в качестве терапевтических препаратов с многообещающими фармакокинетическими свойствами.

Список использованных источников

1. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? / А.В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия, 2012. – 29 с.
2. Величко Н. А. Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*) как ингредиент цветочного чая / Н.А. Величко / Вестник КрасГАУ, 2014. – 122 с.
3. Сазанова, К.Н. Определение антимикробной активности водных и водно-спиртовых извлечений из травы лабазника вязолистного и лабазника шестилепестного// К.Н. Сазанова, С.Х. Шарипова, А.В. Лямин // Аспирантский вестник Поволжья, 2018. – 26 с.
4. Romero D., Aguilar C., Losick R., Kolter R., Amyloid fibers provide structural integrity to *Bacillus subtilis* biofilms / D Romero, C. Aguilar, R. Losick, R. Kolter, // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010; 5: 122.
5. Kearns B., Chu F., Branda S., Kolter R., Losick R., A master regulator for biofilm formation by *Bacillus subtilis*. / B. Kearns, F. Chu, S. S. Branda, R. Kolter, R. Losick // Mol. Microbiol. – 2005.
6. Chu F., Kearns B., Branda S., Kolter R., Losick R., Targets of the master regulator of biofilm formation in *Bacillus subtilis* / B. Kearns, S. Branda, R. Kolter, R. Losick // Mol. Microbiol. – 2006.