

УДК 615.281

IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ТЕТРАПЕПТИДА ТЕНТОКСИНА НА ИНОЗИТОЛ-5-МОНОФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

В.С. Заяц, С.Н. Шахаб

*Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск*

Аннотация. Разработка новых препаратов является актуальной задачей, которая способствует возможности успешного применения антибиотикотерапии. Молекула тентоксина имеет ряд преимуществ при потенциальной эффективности применения в антибиотикотерапии резистентных штаммов. Так, его тетрапептидная структура позволяет дольше сохранять бактериальную чувствительность, и снизить скорость наступления резистентности.

Ключевые слова: антибиотическое действие, тетрапептид тентоксин, метаболизм и введение, эффективность.

Введение. Устойчивость к противомикробным препаратам продолжает расти, в то время как поток новых разработок антибиотиков иссякает; всего за восемь десятилетий применения антибиотиков бактериальные инфекции, которые когда-то легко поддавались лечению, становятся неизлечимыми [1]. Разработка новых препаратов является актуальной задачей, которая способствует возможности успешного применения антибиотикотерапии. В настоящее время особое внимание уделяется пептидным формам антибиотиков как возможной замене устаревших форм антибиотических препаратов. Большое количество антимикробных пептидов, проходящих клинические испытания, отражает их высокий потенциал в области борьбы с бактериальными инфекциями различного происхождения [2]. Исследования поиска природных соединений пептидной природы также актуально ввиду меньших экономических затрат на получение готовых лекарственных средств при их синтезе. Помимо этого, необходимо прилагать все усилия для ограничения уровня резистентности к новым антимикробным препаратам [3]. Хотя исследования показывают, что антимикробные пептиды обладают меньшей склонностью к развитию резистентности, это является неизбежным эволюционным следствием. Дальнейшая разработка различных антимикробных соединений и механизмов их действия поможет ограничить влияние резистентности [4]. Одной из мишней, привлекающей все большее внимание в последние годы, является инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа (IMPDH, ID:3ZFH) [5]. Ингибиция IMPDH приводит к уменьшению пула гуанина и к нарушению баланса между пулами гуанина и аденина, что необходимо для быстро пролиферирующих клеток [6].

Материалы и методы. Для проведения дальнейших исследований по оценке антибиотического действия выбран природный тетрапептид тентоксин. Тентоксин – фитотоксин, производимый грибами вида *Alternaria*, блокирует гидролиз АТФ в определенных хлоропластах F1 (CF1) и вызывает хлороз чувствительных растений. Сайт связывания тентоксина расположен на поверхности контакта между субъединицами α и β [7] (Рис. 2).

Результаты исследования и их обсуждение. В представленном исследовании визуализация связывания молекулы тентоксин и таргетного белка выполнялась с помощью программы Chimera

1.16. Энергии связывания (ΔG , ккал/моль) комплекса рассчитывалась по формуле $\Delta G = -RT\ln K_i$, где R – газовая константа ($1,987 \times 10^{-3}$ ккал/моль); $T = 298,15$ К; K_i – константа ингибиции.

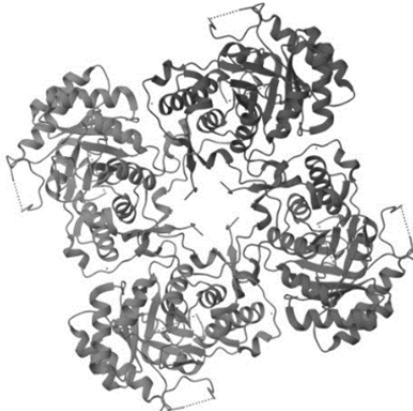


Рисунок 1. – 3D-структура молекулярной мишени IMPDH, ID:3ZFH

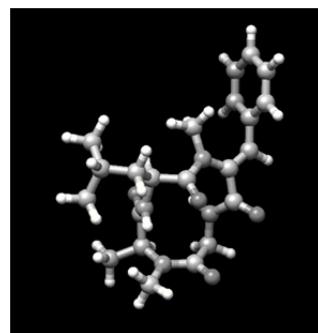


Рисунок 2. – 3D модель тетрапептида тентоксина

Репозиторий PubChem использовался для получения структуры тентоксина. В ходе исследования токсичности использовался онлайн-ресурс Deep-PK для прогнозирования параметров, связанных с «всасыванием, распределением, метаболизмом и выведением» (ADME) (Табл.).

Таблица – Результаты анализа ADME

Показатель	Значение
1	2
Absorption (Всасывание)	
Caco2	-5.49
Human oral bioavailability 20%	Bioavailable (Medium Confidence) 0.688
Human oral bioavailability 50%	Bioavailable 0.648
Human Intestinal Absorption	Absorbed (High Confidence) 0.886
Skin Permeability	-1.11
P-glycoprotein substrate	Да 0.572
P-glycoprotein I и II inhibitors	Нет 0.066
Distribution (Распределение)	
VDss (human)	1.09
Fraction unbound (human)	0.43
BBB permeability	Penetrable 0.963
CNS permeability	-2.07
Metabolism (Метаболизм)	
CYP 1A2 Inhibitor	Нет 0.026 (High Confidence)
CYP 1A2 substrate	Нет 0.237 (Medium Confidence)
CYP 2C19 Inhibitor	Нет 0.0 (High Confidence)
CYP 2C19 substrate	Да 0.553 (Low Confidence)

Окончание таблицы

1	2
CYP 2C9 Inhibitor	Нет 0.003 (High Confidence)
CYP 2C9 Substrate	Нет 0.246 (Medium Confidence)
Excretion (Выведение)	
Clearance	7.5
Organic Cation Transporter 2	Не ингибитор 0.197 (Medium Confidence)
Токсичность	
AMES toxicity	Нет
Max. Tolerated dose (human)	0.53 log mg/kg/day
hERG I и II inhibitors	Нет
Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	Не токсично 3.13 log[1/(mol/kg)]
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	Не токсично 1.6 log(mg/kg bw/day)
Hepatotoxicity	Liver Injury I (DILI) Safe Liver Injury II Токсично 0.638 (Low Confidence)
Skin Sensitisation	Безопасно
Eye Corrosion	Безопасно
Eye irritation	Безопасно

На рисунке 3 представлены результаты докинга тентоксина и IMDPH.

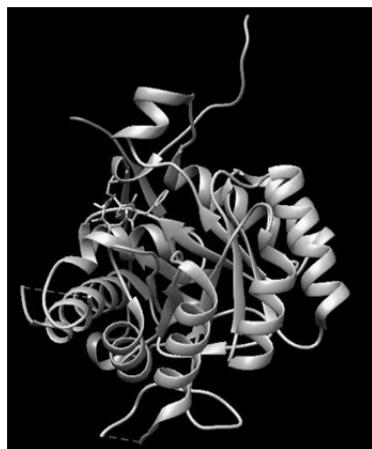


Рисунок 3. – Результатыстыковки тентоксина с IMDPH (PDB, ID:3ZFH)

При проведении данной стыковки получено значение Score связывания -7,3 с константой ингибирования 4,449 мкМ. Полученные результаты свидетельствуют о сильной связывающей аффинности.

Заключение. Таким образом, молекула тентоксина имеет ряд преимуществ при потенциальной эффективности применения в антибиотикотерапии резистентных штаммов. Так, его тетрапептидная структура позволяет дольше сохранять бактериальную чувствительность, и снизить скорость наступления резистентности. Экономическое преимущество заключается в получении готового препарата за счёт синтеза фитопатогенными грибами рода *Alternaria*, а также эффективности к различным антибиотикорезистентным штаммам. Полученные результаты *in silico* с низкой энергией связывания и константой ингибирования подчёркивают эффективность микотоксина тентоксина во взаимодействии с целевым белком, что является базой для проведения дальнейших глубоких исследований по данной теме.

Список использованных источников

1. MacGowan, A. Antibiotic resistance / A. MacGowan, E. Macnaughton // Medicine. – 2017. – Vol. 45, №. 10. – P. 622-628.
2. Заяц, В. С., Шахаб С. Н. Белки и пептиды, представляющие интерес для разработки экологически безопасных антимикробных препаратов в условиях проявления резистентности // Сахаровские чтения – 2025: экологические проблемы XXI века – 2025. – С. 22 –32.

3. Frieri, M. Antibiotic resistance / M. Frieri, K. Kumar, A. Boutin // Journal of infection and public health. – 2017. – Vol. 10, №. 4. – P. 369-378.
4. Rao, V. A. Structure of *Pseudomonas aeruginosa* inosine 5'-monophosphate dehydrogenase / V. A. Rao [et al.] // Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2013. – Vol. 69. – №. 3. – P. 243-247.
5. O'Neill, J. Tackling Drug- Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. / J. O'Neill // Wellcome Trust. – 2016.
6. MacGowan, A.P. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy / A. P. MacGowan, // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2008. – Vol. 62, №2. – P. 105-114.
7. Meiss, E. Molecular processes of inhibition and stimulation of ATP synthase caused by the phytotoxin tentoxin / E. Meiss [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283, №. 36. – P. 594-599.