

SABINA SMUSZ\*/\*\*, JAGNA WITEK\*, ANNA MATYS\*\*\*,  
JADWIGA HANDZLIK\*\*\*, ANDRZEJ J. BOJARSKI\*,  
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*\*\*

## WYJAŚNIENIE MECHANIZMU ZNOSZENIA LEKOOPORNOŚCI PRZEZ POCHODNE 5-ARYLIDENOIMIDAZOLONU ZA POMOCĄ METOD MODELOWANIA MOLEKULARNEGO

AFILIACJA: \* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie; \*\* Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Zakład Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Pomimo ciągłego rozwoju przemysłu farmaceutycznego i wprowadzania na rynek leków nowej generacji wciąż lawinowo narasta problem oporności na stosowane medykamenty. Jest on szczególnie groźny w przypadku szczepów gronkowca złocistego, tzw. MRSA, wykazujących oporność na wszystkie antybiotyki z grupy beta-laktamów.

W przedstawionej pracy starano się wyjaśnić mechanizm znoszenia lekooporności MRSA przez pochodne 5-arylidenoimidazolonu za pomocą metod modelowania molekularnego. Rozpatrywano dwie możliwości – wiązanie się do miejsca aktywnego zmodyfikowanego białka PBP (PBP2a) lub hamowanie jego ekspresji poprzez blokowanie czynnika transkrypcyjnego MecR1. W celu wyjaśnienia, z którym białkiem oddziałują badane związki, zastosowano dokowanie, natomiast bardziej szczegółowych informacji co do samego mechanizmu działania dostarczyły symulacje dynamiki molekularnej. W celu potwierdzenia wiarygodności uzyskiwanych rezultatów wszystkie eksperymenty przeprowadzono również dla antybiotyku zastosowanego w badaniach biologicznych – oksacyliny. Wszystkie procedury modelowania molekularnego przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania firmy Schrodinger (Glide, Desmond).

Wyniki dokowania wykazały, że badane związki prawdopodobnie oddziałują poprzez białko MecR1, nie wiążąc się jednak z jego miejscem aktywnym, lecz pozostając u jego wejścia. Jest to korzystne z punktu widzenia znoszenia lekooporności, gdyż wiązanie z miejscem aktywnym indukuje syntezę zmodyfikowanego białka PBP2a, niewykazującego powinowactwa do antybiotyków beta-laktamowych. Kompleksy ligand-białko uzyskane w procedurze dokowania zostały następnie wykorzystane do uzyskania póz startowych do symulacji dynamiki molekularnej. Na podstawie uzyskanych wyników wysnuto hipotezę, że zsyntezowane pochodne 5-arylidenoimidazolonu, mające zdolność do znoszenia

lekooporności MRSA, aktywnego MecR1, zmodyfikowanego białka, silnie wiążącego się z miejscem aktywnym podczas pro-