

БИОАРГАНИЧНАЯ ХИМИЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 547.787:615.281.873
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-42-48>Поступила в редакцию 01.11.2022
Received 01.11.2022**Т. Т. Лахвич, В. М. Рынейская***Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Мінск, Беларусь***АФІННАСЦЬ РЫВАРАКСАБАНУ *IN SILICO* ДА β -КЕТААЦЫЛ[АСР]СІНТАЗЫ I:
ПОШУК НОВАГА ФАРМАКАФОРА**

Анотацыя. Даследавана *in silico* актыўнасць Рывараксабану як прадстаўніка аксазалідзінонаў у дачыненні да β -кэтаацыл[АСР]сінтазы I. Пры дапамозе метадаў малекулярнага докінгу вызначаныя цэнтры звязвання Рывараксабану з пратэінам. Для цэнтра, які забяспечвае найбольшую афіннасць Рывараксабану з пратэінам, былі прааналізаваны 4 кластары, якія характарызуюцца лікам прабегаў больш за 15. Выяўлена, што канкрэтная пазіцыя ліганда ў межах гэтых кластараў можа мяняцца падчас рэалізацыі механізму, які забяспечвае фізіялагічны водгук. Пры гэтым нязначныя змены характарыстык асяроддзя могуць прывесці да пераходу ад энергетычна дамінантнай пазіцыі ($E_{зв} = -10,26$ ккал/моль; з пераважна гідрафобным характарам ўзаемадзеянняў) да іншай пазіцыі ($E_{зв} = -8,88$ ккал/моль) з пераважна гідрафільным характарам ўзаемадзеянняў. Такі дынамічны пераход можа спрычыняць фізіялагічны водгук. Вынікі даследавання з вялікай ступенню верагоднасці пацвярджаюць рэалізацыю адмысловага механізму антымікабактэрыяльнага дзеяння Рывараксабану праз інгібаванне сінтэзу міколавых кіслот.

Ключавыя словы: аксазалідзінон, афіннасць, β -кэтаацыл[АСР]сінтаза I, малекулярны докінг, рывараксабан, фармакафор

Для цытавання. Лахвич, Т. Т. Афіннасць Рывараксабану *in silico* да β -кэтаацыл[АСР]сінтазы I: пошук новага фармакафора / Т. Т. Лахвич, В. М. Рынейская // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2023. – Т. 59, № 1. – С. 42–48. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-42-48>

T. T. Lakhvich, V. M. Ryneiskaya*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus****IN SILICO* RIVAROXABAN BINDING AFFINITY TO β -KETOACYL[ACP]SYNTHASE I:
SEARCH FOR NEW PHARMACOPHORE**

Abstract. The activity of Rivaroxaban as a representative of oxazolidinone series in relation to β -ketoacyl[ACP]synthase I has been studied *in silico*. Using the molecular docking methods, the binding sites of Rivaroxaban with protein have been identified. For the site providing the highest affinity of Rivaroxaban with protein (-10.26 kcal/mol), 4 clusters characterized by a number of runs greater than 15 have been analyzed. It was found that the specific position of the ligand within these clusters can be changed via mechanism providing a physiological response. Slight changes in the characteristics of the environment can lead to a transition from an energetically dominant position ($BE = -10.26$ kcal/mol) with predominantly hydrophobic interactions to another position ($BE = -8.88$ kcal/mol) with predominantly hydrophilic interactions. Dynamic transition discussed may cause a physiological response. The results of the study with a high degree of probability confirm the implementation of a specific mechanism of antimycobacterial action of Rivaroxaban through inhibition of the mycolate biosynthesis.

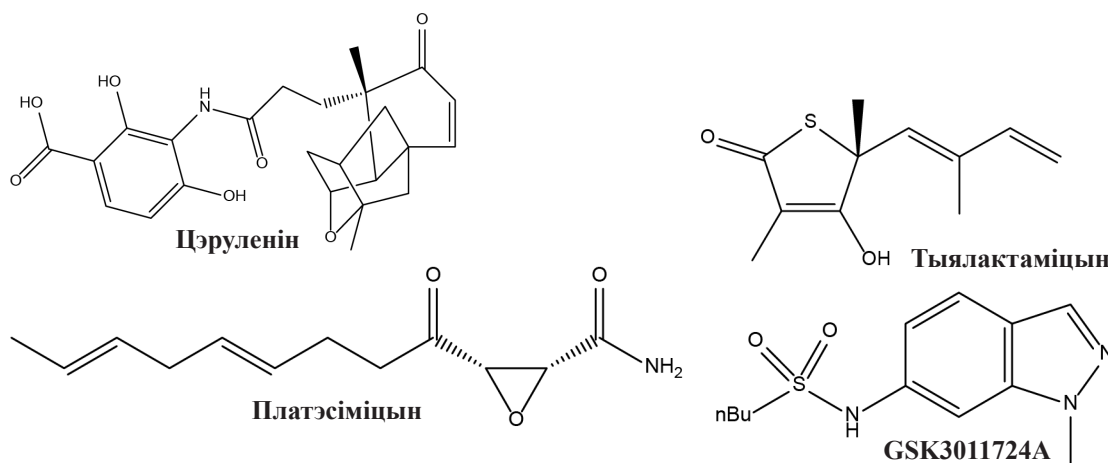
Keywords: affinity, β -ketoacyl[ACP] synthase I, molecular docking, oxazolidinone, pharmacophore, Rivaroxaban

For citation. Lakhvich T. T., Ryneiskaya V. M. *In silico* Rivaroxaban binding affinity to β -ketoacyl[ACP]synthase I: search for new pharmacophore. *Vestsi Natsyonal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2023, vol. 59, no. 1, pp. 42–48 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-42-48>

Уводзіны. Рост захворванняў на туберкулёз, які рэзістэнтны як да традыцыйнай тэрапіі лекавымі сродкамі (ЛС) першага шэрагу, так і да лячэння рэзервовымі ЛС, з'яўляецца актуальнай праблемай аховы здароўя [1]. Патагенэз туберкулёзу наўпрост павязаны з будовай мікабактэрыяльнай клеткі. Яе аснову складае пептыдаглікан, які кавалентна злучаецца з арабінагалактанам.

Да амінаглікану далучаныя фрагменты доўгаланцуговых (ад 60 да 90 атамаў вугляроду) α -алкіл- β -гідракілзамешчаных міколавых кіслот. Гэты комплекс утварае ўнутраны лісток клетачнай мембраны, а знешні лісток у асноўным складаецца з некавалентна звязаных міколавых кіслот, монамікалату і дымікалату трэгалозы [2]. Міколавыя кіслоты робяць клеткі *M. tuberculosis* больш устойлівымі да ўздзеяння фактараў навакольнага асяроддзя, што дазваляе бактэрыям развівацца ўнутры макрафагаў, эфектыўна хаваючы іх ад імуннай сістэмы гаспадара, а таксама зніжаюць эфектыўнасць многіх антыбактэрыяльных ЛС. Такім чынам, біясінтэз міколавых кіслот мае вырашальнае значэнне для патагенезу *M. Tuberculosis*, а ферменты, якія бяруць удзел у розных стадыях росту мікалатных ланцугоў, з'яўляюцца перспектыўнымі фармакалагічнымі мішэнямі ў пошуку новых ЛС [3].

Пошук інгібітараў β -кетацыл[АСР]сінтазы I (KasA), якая бярэ ўдзел у біясінтэзе міколавых кіслот – кампанента мікабактэрыяльнай клеткавай сценкі, з'яўляецца перспектыўным накірункам распрацоўкі новых процітуберкулёзных ЛС [4]. У якасці патэнцыяльных інгібітараў KasA былі даследаваны антыбіётыкі Цэруленін [5], Платэсіміцын [6], Тыялактаміцын і яго вытворныя [7, 8], вытворныя індазолсульфанаміда (GSK3011724A і яго вытворныя, мал. 1) [9, 10].



Мал. 1. Формулы злучэнняў, якія вывучаліся на актыўнасць да KasA

Fig. 1. Compounds studied for KasA activity

Раней намі было пакзана, што вытворныя гідрокіізаніпекатынавых кіслот праяўляюць розную афіннасць у дачыненні да KasA ў залежнасці ад функцыянальнасці і прасторавай пазіцыі змяшчальнікаў [11]. Пры гэтым выкарыстанне для даследавання *in silico* мутантнай C171Q (код пратэіна 2WGF [7]) паказала найлепшае супадзенне з вынікамі даследаванняў *in vitro*. Дадзеная мішэнь выкарыстоўвалася намі ў наступных даследаваннях пры вывучэнні афіннасці альдонамідаў да KasA [12]. Пры аналізе каля 50 вытворных альдонамідаў у якасці фармакафору прапанавана структура з L-альтра- або D-глюка-канфігурацыяй і гідрафобнай N-замешчанай аміднай групай.

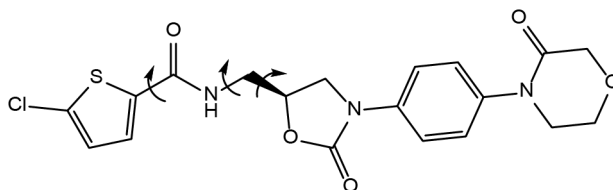
Крысталаграфічныя даследаванні *apo*- і *halo*-форм KasA [7, 9] выявілі каталітычна актыўны цэнтр. Яго можна падзяліць на асноўны і дадатковыя дамены. У межах асноўнага дамена ляжаць фрагменты каталітычнай трыяды (Cys171, His311 і His345) і фасфапантэтэінавы тунэль, які адкрываецца ў вобласць звязвання маланілу. Пасля звязвання Cys171 з ацыльным фрагментам KasA прымае адкрытую канфармацыю, якая палягчае звязванне маланіл-АсрМ за кошт пашырэння ўваходу ў фасфапантэтэінавы тунэль і павелічэння памеру месца звязвання маланілу. Наступная стадыя дэкарбаксілявання звязанага маланіл-АсрМ ажыццяўляецца пры дапамозе His311 і His345. Для вывучэння характару звязвання Тыялактаміцыну з актыўным цэнтрам Luckner et al. правялі замену Cys171 на Gln171 для імітацыі адкрытай (ацыляванай) канфармацыі KasA (коды пратэінаў: 2WGD для прыроднага энзіма, 2WGF для мутанта) [7]. Інгібаванне сінтэзу міколавых кіслот можа адбывацца на кожнай стадыі шматступенчатага біясінтэзу, і выкарыстанне адкрытай формы, якую мадэлюе мутантны пратэін, пашырае базу кандыдатаў для пошуку новых процітуберкулёзных ЛС.

Мэтай дадзенага даследавання з'яўляецца вывучэнне *in silico* характару ўзаемадзеянняў ліганда з пратэінам у межах асноўных кластараў для выяўлення суперпазіцыі ліганда, адказнай за біялагічную актыўнасць Рывараксабану ў кантэксце яго афіннасці да β -кетаацыл[АСР]сінтазы. Гэта дазволіць вызначыць новы фармакафор, які забяспечвае процімікабактэрыяльную актыўнасць.

Матэрыялы і метады. Інфармацыя аб трохмернай структуры фермента β -кетаацыл[АСР]сінтазы I (код пратэіну 2WGF, ланцуг A) атрымана з сайта Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Для малекулярнага докінгу *in silico* выкарыстоўваюцца шэраг спецыялізаваных праграм: праграмны пакет *ChemOffice*, *AutoDock Tools* 1.5.7 [13], праграма *OpenBabelGUI*, анлайн-серверы *Protein-Ligand Interaction Profiler* (PLIP) (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) і *Protein-Plus* (<https://proteins.plus>).

AutoDock 4 быў выкарыстаны для падрыхтоўкі лігандаў да стыкоўкі з рэцэптарам, разліку сеткі патэнцыялаў і наўпрост ўзаемадзеянняў ліганд–пратэін. Пры стыкоўцы з мэтай аптымізацыі працэсу ў *Autodock* выкарыстоўваюцца генетычны алгарытм пошуку глабальнага мінімуму Ламарка (LGA) з колькасцю прагонаў 100, памерам папуляцыі 300 для цвёрдага рэцэптара і гнуткага ліганда. Узаемадзеянне ліганда і пратэіну ацэньвалася пры дапамозе характарыстык, атрыманых у выніку докінгу: энергіі звязвання ($E_{зв}$). У дадзеным даследванні энергіяй звязвання лічылі найменшае значэнне змены свабоднай энергіі Гібса пры пераходзе комплексу ліганд–пратэін з нязвязанага ў злучаны стан. Праграма *OpenBabelGUI* выкарыстоўвалася ў якасці канвертара фарматаў, якія прыстасаваныя для правядзення эксперыментаў у *AutoDock 4*, PLIP і *Protein-Plus*. Пошук цэнтраў звязвання, вывучэнне характару ўзаемадзеянняў лігандаў з рэцэптарам праводзіліся пры дапамозе анлайн-сервераў PLIP і *Protein-Plus*.

Вынікі і іх абмеркаванне. Рывараксабан з'яўляецца вытворным аксазалідзінону і на сёння шырока выкарыстоўваецца для антыкаагулянтнай тэрапіі (мал. 2).



Мал. 2. Формула Рывараксабану: малекула мае тры сувязі, вакол якіх адбываецца кручэнне

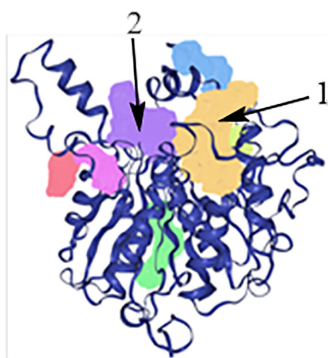
Fig. 2. Rivaroxaban formula: the molecule has 3 rotatable bonds

Каб вызначыць, ці з'яўляецца β -кетаацыл[АСР]сінтаза I мішэнню Рывараксабану, быў праведзены «сляпы» докінг згаданых вышэй пратэіну і ліганда (мал. 3). Выяўлены 7 кішэняў; дзве з іх характарызаваліся мінімальнымі энергіямі звязвання, перспектыўнымі для далейшага вывучэння біялагічнай актыўнасці. У межах дадзеных дзвюх кішэняў вызначаны 33 варыянты стыкоўкі.

З улікам вялікай розніцы ў энергіях звязвання для эксперымента, прадстаўленага ў дадзеным артыкуле, намі абраны асноўны актыўны цэнтр 1. Для дэталізацыі характарыстык звязвання ліганда ў асноўным актыўным цэнтры праводзіўся докінг у абмежаваным сегменце пратэіну (далей «абмежаваны докінг» = *binding site based docking*), цэнтр якога быў разлічаны па выніках атрыманых дадзеных: памер $40 \times 40 \times 40$ Å, каардынаты цэнтру $18,183 \times 33,451 \times 18,084$ Å.

У выніку эксперымента былі атрыманы паказчыкі, блізкія па значэнні да характарыстык «сляпога» докінгу з тэндэнцыяй да нязначнага памяншэння мінімальнай энергіі звязвання. Так, мінімальнае значэнне энергіі звязвання для Рывараксабану ў эксперыменце «абмежаванага» докінгу складае $E_{зв} = -10,26$ ккал/моль. Абмежаваны докінг выявіў 12 кластараў, якія характарызуюцца рознай канфармацыяй і пазіцыяй ліганда ў дачыненні да пратэіну. Толькі 9 з іх былі пацверджаны больш чым адным прагонам докінгу (табліца).

Былі прааналізаваны 4 комплексы ліганд–пратэін (№ 1, 4, 5, 7) з лікам прабегу больш за 15 у межах кластара: 16, 17, 23 і 20 адпаведна (табліца, абраныя для аналізу кластары пазначаны). Большасць тыпаў ўзаемадзеянняў згаданых комплексаў супадае з вынікамі «сляпога» докінгу. Дадатковыя ўзаемадзеянні не прыводзяць да змены пазіцыі ліганда ў кішэнях і дадаюць нязначны ўклад у агульную энергію звязвання (мал. 4, 5)



- 1 – асноўны цэнтр звязвання ($\min E_{зв} = -10,18$ ккал/моль)
 2 – дадатковы цэнтр звязвання ($\min E_{зв} = -8,92$ ккал/моль)
 1 – the main binding site ($\min BE = -10,18$ kcal/mol)
 2 – the additional binding site ($\min BE = -8,92$ kcal/mol)

Мал. 3. Цэнтры звязвання (кішэні) β -кэтаацыл[ACP]сінтазы I (ланцуг A; Protein-Plus)

Fig. 3. Binding sites (pockets) of β -ketoacyl[ACP]synthase I (chain A; Protein-Plus)

Паказчыкі, якія характарызуюць кластары докінгу Рывараксabanу і β -кэтаацыл[ACP]сінтазы I (2WGF) у абмежаваным сегменце асноўнага актыўнага цэнтра 1

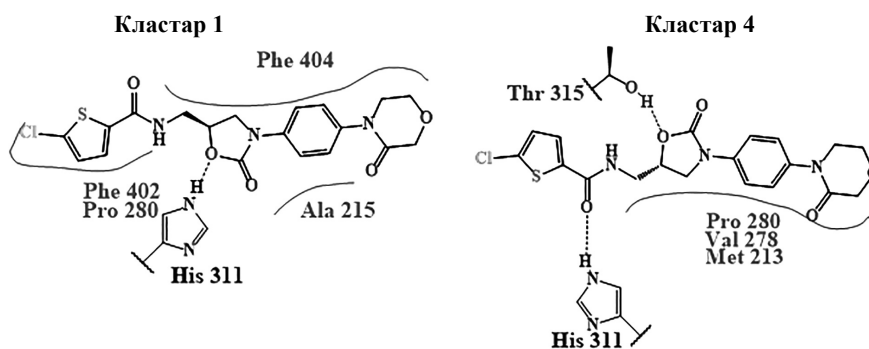
Values characterizing the docking clusters of Rivaroxaban and β -ketoacyl[ACP]synthase I (2WGF) in a restricted segment of the main active site 1

Нумар кластара	Мінімальная $E_{зв}$, ккал/моль	Сярэдняя $E_{зв}$, ккал/моль	Лік прабегаў, R_{uns}
1	-10,26	-9,68	16
2	-9,12	-8,60	4
3	-9,11	-9,11	1
4	-9,07	-8,74	17
5	-8,96	-8,32	23
6	-8,91	-8,87	2
7	-8,88	-8,52	20
8	-8,23	-8,03	7
9	-8,18	-8,02	6
10	-7,92	-7,92	1
11	-7,74	-7,66	2
12	-7,66	-7,66	1

Для кластараў 1 і 4 гідрафобныя ўзаемадзеянні адыгрываюць выключную ролю ў фармаванні афіннасці ліганда да рэцэптара ў межах кластара. Так, фрагменты Phe, Ala і Pro для кішэні 1 фармуюць працяглую гідрафобную матрыцу паўз якой «выцягваецца» малекула Рывараксabanу.

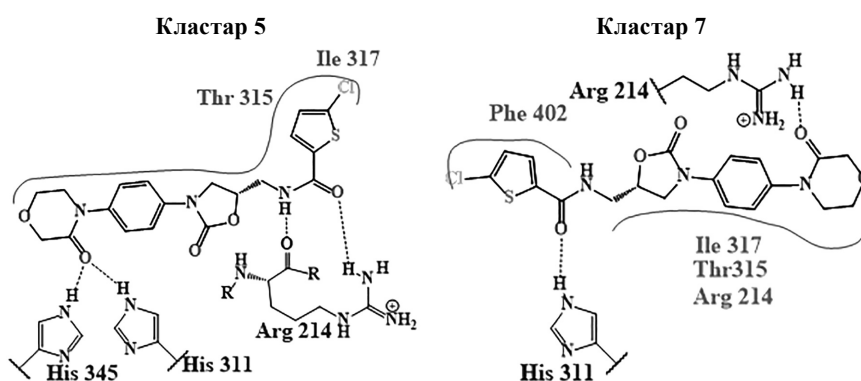
Для кластара 4 дадаецца ўзаемадзеянне з фрагментамі Met, Val і Ile. Уплыў гідрафільных узаемадзеянняў для дадзенага кластара мае дапаможны характар: фрагменты His і Thr забяспечваюць спецыфічную для абодвух кластараў арыентацыю аксазалідзінонавага фрагмента. Так, геаметрычна кластар 4 адрозніваецца ад кластара 1 паваротам адносна сувязяў паміж аксазалідзінонавым і тыяфенавым фрагментамі (пры гэтым змяняецца акцэптар пратона пры ўтварэнні вадароднай сувязі з фрагментам His), што прыводзіць да выгібання малекулы Рывараксabanу. У выніку аксазалідзінонавы фрагмент размяшчаецца насупраць тыяфенавага цыкла, а аксазінонавы фрагмент «вызваліецца» з гідрафобнага атачэння і адсоўваецца ў супрацьлеглы бок адносна пазіцыі ў кластары 1. У кластары 1 гідрафобная матрыца «абортвае» малекулу ліганда абапал бензолнага колца, што, верагодна, спрыяе мацнейшаму звязванню выцягнутай малекулы з рэцэптарам (мал. 6; суцэльныя лініі – вадародныя сувязі, пункцір – гідрафобныя ўзаемадзеянні).

Пры фармаванні афіннасці кластараў 5, 7 павялічваецца роля гідрафільных узаемадзеянняў (мал. 5, 7). Найбольшую ролю ў гэтых узаемадзеяннях адыгрывае фрагмент Arg; пры гэтым яго выцягнутая структура забяспечвае ўтварэнне некалькіх вадародных сувязяў, у якіх амінакіслата з'яўляецца як донарам, так і акцэптарам вадароду. Для гэтых кластараў таксама павялічваецца роля аксазінонавага фрагмента пры ўтварэнні вадародных сувязяў з фрагментамі His або Arg. Трэба адзначыць, што пры ўтварэнні вадароднай сувязі з фрагментам His у якасці донара пратона апошні займае практычна роўнааддаленую пазіцыю ад атамаў ліганда і амінакіслаты. Гэта можа



Мал. 4. Тыпы ўзаемадзеянняў ліганда з пратэінам у комплексах, якія адпавядаюць кластарам 1, 4 згодна Protein-Plus (візуалізацыя 2D)

Fig. 4. Ligand-protein interactions in complexes referred to clusters 1, 4 (Protein-Plus 2D visualization)



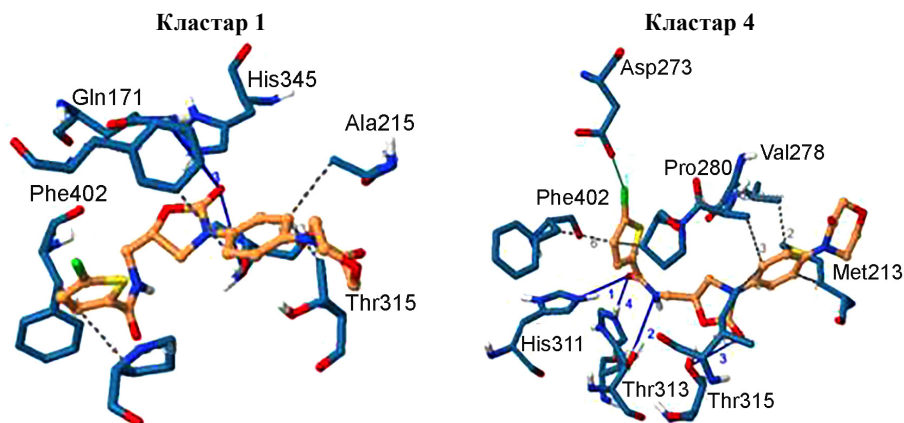
Мал. 5. Тыпы ўзаемадзеянняў ліганда з пратэінам у комплексах, якія адпавядаюць кластарам 5, 7 згодна Protein-Plus (візуалізацыя 2D)

Fig. 5. Ligand-protein interactions in complexes referred to clusters 5, 7 (Protein-Plus 2D visualization)

сведчыць аб значным уплыве дадзенага ўзаемадзеяння не толькі на фармаванне афіннасці ліганда да рэцэптара, але і ў механізме ўзнікнення фізіялагічнага водгуку. Цікава заўважыць, што Тыялактаміцын таксама ўтварае вадародныя сувязі з фрагментам His311 для прыроднай формы і фрагментамі His311 і His345 для мутанта, які імітуе адкрытую (ацыляваную) канфармацыю [7]. Падобна на тое, што гэтае ўзаемадзеянне характарызуе патрабаванне да фармакафора, які забяспечвае эфектыўнае звязванне амфіфільнага ліганда ў актыўным цэнтры.

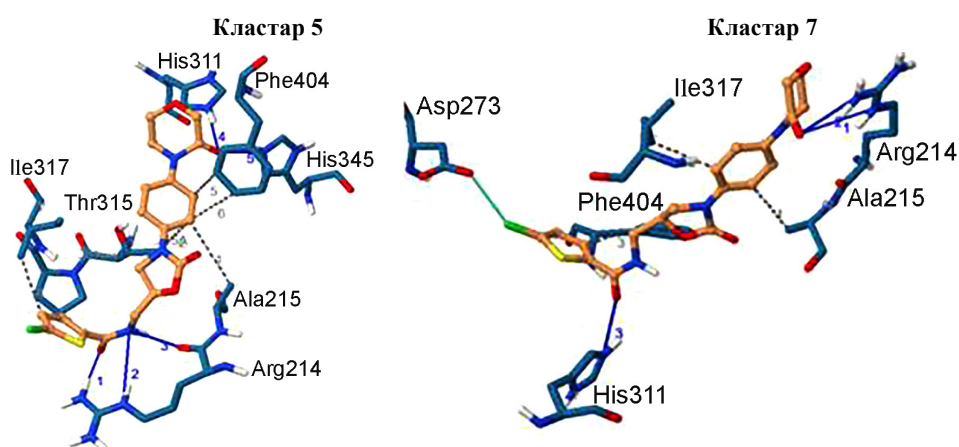
У кластары 5 ліганд цалкам мяняе сваю арыентацыю адносна іншых кластараў; такім чынам, магчымасць яго раўнаважнай дынамічнай трансфармацыі ў іншыя пазіцыі ўяўляецца малаверагоднай. У кластарах 1, 4 і 7 ліганд арыентаваны аднастайна. Можна меркаваць, што канкрэтная пазіцыя ліганда ў межах гэтых кластараў можа мяняцца падчас рэалізацыі адзінага механізму, які забяспечвае фізіялагічны водгук. Пры гэтым нязначныя змены характарыстык асяроддзя (напрыклад, змена кіслотнасці, прысутнасць іонаў і інш.) могуць прывесці да пераходу ад энергетычна дамінантнага кластара ($E_{зв} = -10,26$ ккал/моль; з пераважна гідрафобным характарам узаемадзеянняў) да кластара 7 ($E_{зв} = -8,88$ ккал/моль; з пераважна гідрафільным характарам узаемадзеянняў). Такі дынамічны пераход можа спрычыняць фізіялагічны водгук, а суперпазіцыя ліганда, адпаведная сукупнасці кластараў 1, 4 і 7, згодна з дадзенымі эксперымента *in silico*, забяспечвае біялагічную актыўнасць.

Высновы. Вызначыныя ў эксперыментах *in silico* актыўныя цэнтры і тыпы ўзаемадзеянняў паказваюць найбольш верагодныя варыянты біялагічна актыўных структур-лідараў, што стварае грунт для рацыянальнага драг-дызайну новых антымікабактэрыяльных ЛС шэрагу аксазалідзінону. Праведзеныя намі выпрабаванні *in vitro* паказалі антымікабактэрыяльную актыўнасць Рывараксабану. Так, раствор Рывараксабану ў канцэнтрацыі 200 мкг/мл цалкам падаўляе рост



Мал. 6. Арыентацыі (візуалізацыя 3D) ліганда, якія адпавядаюць кластарам 1, 4 (PLIP)

Fig. 6. Ligand orientations (3D visualization) referred to clusters 1, 4 (PLIP)



Мал. 7. Арыентацыі (3D) ліганда, якія адпавядаюць кластарам 5, 7 (PLIP)

Fig. 7. Ligand orientations (3D visualization) referred to clusters 5, 7 (PLIP)

Mycobacterium terrae, а ў канцэнтрацыі 100 мкг/мл назіраецца тармажэнне росту культуры, што сведчыць аб супрацьмікабактэрыяльнай актыўнасці. Пры гэтым Рывараксабан не выяўляе антыбактэрыяльнай актыўнасці ў дачыненні да «класічных» грампазітыўных бактэрыяў [14]. Вынікі даследавання з вялікай ступенню верагоднасці пацвярджаюць рэалізацыю адмысловага механізму антымікабактэрыяльнага дзеяння Рывараксабану праз інгібаванне сінтэзу міколавых кіслот.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid / P. Francesco [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, N 5. – P. 10741091. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051074>
2. Marrakchi, H. Mycolic acids: Structures, biosynthesis, and beyond / H. Marrakchi, M. A. Laneelle, M. Daffè // *Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 67–85. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.11.011>
3. Dulberger, C. L. The mycobacterial cell envelope – a moving target / C. L. Dulberger, E. J. Rubin, C. Boutte // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 18 – P. 47–59. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0273-7>
4. Abrahams, K. A. Mycobacterial drug discovery. / K. A. Abrahams, G. S. Besra // *RSC Med. Chem.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1354–1365. <https://doi.org/10.1039/D0MD00261E>
5. Purification and biochemical characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthases KasA and KasB / M. L. Schaeffer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 50. – P. 47029–47037. <https://doi.org/10.1074/jbc.m108903200>
6. Platensimycin activity against mycobacterial beta-ketoacyl-ACP synthases / A. K. Brown [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – P. e6306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006306>
7. Crystal structures of *Mycobacterium tuberculosis* KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin / S. R. Luckner [et al.] // *Structure*. – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 1004–1013. <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.04.012>

8. Thiolactomycin-based inhibitors of bacterial beta-ketoacyl-ACP synthases with *in vivo* activity / G. R. Bommineni [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 5377–5390. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00236>
9. Synergistic lethality of a binary inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* KasA / P. Kumar [et al.] // *mBio.* – 2018. – Vol. 9. – P. e02101–e02117. <https://doi.org/10.1128/mBio.02101-17>
10. Inoyama, D. A preclinical candidate targeting *Mycobacterium tuberculosis* KasA / D. Inoyama, D. Awasthi, G. C. Capodagli // *Cell Chem. Biol.* – 2020. – Vol. 27. – P. 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.02.007>
11. Лахвич, Ф. Ф. Рациональный дизайн модели ациклических аналогов гидроксизонипекотиновых кислот / Ф. Ф. Лахвич, П. Ю. Зущик, Ф. А. Лахвич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. – Минск: БГМУ, 2019. – Вып. 9. – С. 389–399.
12. Лахвич, Ф. Ф. Исследование сродства альдонамидов к рецепторам KasA в контексте разработки противотуберкулезных препаратов / Ф. Ф. Лахвич, М. И. Борова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. – Минск: БГМУ, 2021. – Вып. 11. – С. 518–523.
13. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris [et al.] // *Computational Chemistry.* – 2009. – N 16. – P. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
14. Assessment report Xarelto Rivaroxaban [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf. – Дата доступа: 01.06.2022.

References

1. Francesco P., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 1074. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051074>
2. Marrakchi H., Laneelle M. A., Daffe M. Mycolic acids: Structures, biosynthesis, and beyond. *Chemistry & Biology*, 2014, vol. 21, no. 1, pp. 67–85. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.11.011>
3. Dulberger C. L., Rubin E. J., Boutte C. C. The mycobacterial cell envelope – a moving target. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, vol. 18, pp. 47–59. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0273-7>
4. Abrahams K. A., Besra G. S. Mycobacterial drug discovery. *RSC Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 11, pp. 1354–1365. <https://doi.org/10.1039/D0MD00261E>
5. Schaeffer M. L., Agnihotri G., Volker C. Purification and biochemical characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthases KasA and KasB. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 276, pp. 47029–47037. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108903200>
6. Brown A. K., Taylor R. C., Bhatt A., Futterer K., Besra G. S. Platensimycin activity against mycobacterial beta-ketoacyl-ACP synthases. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 7, e6306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006306>
7. Luckner S. R., Machutta C. A., Tonge P. J., Kisker C. Crystal structures of *Mycobacterium tuberculosis* KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin. *Structure*, 2009, vol. 17, no. 7, pp. 1004–1013. <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.04.012>
8. Bommineni G. R., Kapilashrami K., Cummings J. E., Lu Y., Knudson S. E., Gu C., et al. Thiolactomycin-based inhibitors of bacterial beta-ketoacyl-ACP synthases with *in vivo* activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 59, pp. 5377–5390. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00236>
9. Kumar P., Capodagli G. C., Awasthi D., Shrestha R., Maharaja K., Sukheja P., et al. Synergistic lethality of a binary inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* KasA. *mBio*, 2018, vol. 9, no. 6, e02101–e02117. <https://doi.org/10.1128/mBio.02101-17>
10. Inoyama D., Awasthi D., Capodagli G. C., Tsoetsi K., Sukheja P., Zimmerman M., et al. A preclinical candidate targeting *Mycobacterium tuberculosis* KasA. *Cell Chemical Biology*, 2020, vol. 27, pp. 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.02.007>
11. Lakhvich T. T., Zushchik P. Yu., Lakhvich T. A. Rational design of the model of acyclic analogues of hydroxyisoinipicotic acids. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: sb. nauch. tr.* [Advances in medicine and medical sciences: collection of scientific papers]. Minsk: Belarusian state medical university, 2019, Iss. 9, pp. 389–399 (in Russian).
12. Lakhvich T. T., Borava M. I. SAR studies on KasA: aldonamide-receptor affinity in context of TB drug design. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: sb. nauch. tr.* [Advances in medicine and medical sciences: collection of scientific papers]. Minsk: Belarusian state medical university, 2021, Iss. 11, pp. 518–523 (in Russian).
13. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Computational Chemistry*, 2009, no. 16, pp. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
14. European Medicines Agency. *Assessment report Xarelto Rivaroxaban*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf (accessed 01 June 2022).

Звесткі аб аўтарах

Лахвич Тодар Тодаравич – канд. хім. навук, дацэнт. Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (пр. Дзяржынскага, 83, 220116, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: lakhvichtt@gmail.com

Рынейская Вольга Мікалаеўна – канд. мед. навук, дацэнт, загадчык кафедры. Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (пр. Дзяржынскага, 83, 220116, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: ryneiskaya@mail.ru

Information about the authors

Lakhvich Todor T. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Belarusian State Medical University. (83, Dzerzhynski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvichtt@gmail.com

Ryneiskaya Volha M. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ryneiskaya@mail.ru