

## رویکرد CADD در توسعه‌ی مولکول‌های ضد باکتری برای مهار آنزیم Gyrase B در باکتری *Staphylococcus aureus*

زینب حسامی، فاطمه ابراهیمی ترکی، محبوبه ضرابی\*

آزمایشگاه زیست‌شناسی محاسباتی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا تهران

[m.zarrabi@alzahra.ac.ir](mailto:m.zarrabi@alzahra.ac.ir)\*

با توجه به تعداد رو به رشد باکتری‌های مقاوم به دارو، جستجو و پژوهش برای عوامل ضدباکتریایی امری ضروری است. *S.aureus* به عنوان یک پاتوژن، مستعد است که به سرعت ژن‌های مقاومت را بدست بیاورد. DNA gyrase باکتریایی از جمله‌ی اهداف مطلوب برای شناسایی مواد ضد میکروبی است. این آنزیم تغییرات توپولوژیکی DNA را کاتالیز می‌کند و زیر واحد B این آنزیم یا GyrB دارای فعالیت ATPase است. بنابراین در صورت مهار فعالیت این زیر واحد، انرژی لازم برای هم‌تاسازی و رونویسی از DNA فراهم نمی‌شود. ویژگی‌های مطرح شده این آنزیم را به هدف مناسب و جدیدی برای شناسایی مولکول‌های مهار کننده تبدیل کرده است. روش‌های CADD (Computer Aided Drug Design) نقش بسیار موثری در تسریع و بهینه سازی اقتصادی فرایند طراحی و توسعه‌ی دارو داشته‌اند. در پژوهش حاضر از روش مدلسازی فارماکوفوری برای شناسایی مهار کننده‌های بالقوه استفاده شده است. در این راستا ابتدا ساختار GyrB همراه با لیگاند pyrazolethiazole با کد 3g75 از پایگاه داده‌ی PDB استخراج شد. براساس اطلاعات آزمایشگاهی مدلسازی فارماکوفوری با استفاده از سیستم برخط Pharmit و اعمال قوانین پنجگانه Lipinski صورت پذیرفت. جستجو براساس مدلسازی انجام شده در پایگاه داده‌ی ZINC انجام شده و در نهایت 329 مولکول hit بدست آمد. غربالگری مجازی با استفاده از نرم افزار Pyrx انجام شده و ۲۰ مولکول با بهترین  $\Delta G$  (در بازه -8.9 تا -7) انتخاب شدند. در نهایت مشخصه‌های ADMET این مولکول‌ها با استفاده از ADMETlab محاسبه شدند. ۵ مولکول با ZINC000001033944, ZINC000005865328, ZINC000261365084, ZINC000072147459, ZINC000023430719 توجه به نتایج مقالات پیشین در عوامل موثر به اتصال بهینه به آنزیم gyrase و مولفه‌هایی مانند druglikeness، Toxicity، LogS به عنوان hit انتخاب شدند. با توجه به اینکه جستجوی این لیگاندها بر اساس پایگاه داده‌ی شیمیایی صورت گرفته و با وجود گسترش سیستم‌های محاسباتی و دقت بالایی این روش‌ها پیشنهاد می‌شود مولکول‌های انتخاب شده که پتانسیل بالایی را برای مهار GyrB نشان دادند، توسط رویکردهای آزمایشگاهی مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار گیرند.

**کلمات کلیدی:** مقاومت دارویی، فارماکوفور، ADMET، *S.aureus*، DNA gyrase B

## CADD approach in the development of antibacterial molecules to inhibit Gyrase B in *Staphylococcus aureus*

Zeinab Hesami, Fatemeh Ebrahimi Tarki, Mahboobeh Zarrabi\*

Computational biology laboratory, Biotechnology department, Faculty of biological science, Alzahra University

[m.zarrabi@alzahra.ac.ir](mailto:m.zarrabi@alzahra.ac.ir)\*

Given the growing number of drug-resistant bacteria, research into antibacterial agents is essential. As a pathogen, *S. aureus* is prone to rapidly acquire resistance genes. Bacterial DNA gyrase is one of the desirable targets for the development of antimicrobial agents. This enzyme catalyzes topological changes in DNA, and subunit B of this enzyme, GyrB, has ATPase activity. Therefore, if the activity of this subunit is inhibited, the necessary energy for replication and transcription of DNA is not provided. The proposed properties have made this enzyme a suitable new target for the identification of inhibitory molecules. Computer Aided Drug Design (CADD) approaches have played a very effective role in accelerating and optimizing the economic

process of drug design and development. In this study, the pharmacophore modeling was used to identify potential inhibitors. In this regard, GyrB structure together with pyrazolethiazole (PDB code :3g75) was extracted from PDB database. Based on laboratory data, pharmacophore modeling was performed using Lipinski's five rules and Pharmit server. based on the pharmacophoric model, a search has been done in the ZINC database and 329 hits were found. Virtual screening was performed using Pyrx software and 20 molecules with the most favorable  $\Delta G$  between -7 to -8.9, were selected. Finally, the ADMET properties prediction of these molecules was performed using ADMETlab. According to the results of previous researches on the factors affecting the optimal binding to the Gyrase and other features like, druglikines, logS and toxicity, ZINC000023430719, ZINC000072147459, ZINC000261365084, ZINC000005865328 and ZINC000001033944 were introduced as hit molecules. Despite the development of computational systems and the high accuracy of these methods, it is suggested that selected molecules as drug hit compounds be evaluated by laboratory approaches.

**Keywords:** Drug resistance, Pharmacophore, ADMET, *S. aureus*, DNA gyrase