

Поиск потенциальных ингибиторов трансляции в библиотеках химических веществ

Научный руководитель – Остерман Илья Андреевич

Буев В.С.¹, Лукьянов Д.А.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, E-mail: vitbuev@yandex.ru; 2 - Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия, E-mail: dlukianov@icloud.com

Устойчивость к антибиотикам является актуальной проблемой для человечества в наше время. Ежегодно от болезней, вызванных резистентными бактериями, умирает большое количество человек (около 700 тысяч). Если ничего не предпринять, то к 2050 году потери могут составить 10 млн человек. Поэтому, как никогда остро стоит вопрос поиска новых антибиотиков, при помощи которых мы сможем бороться с патогенными штаммами, что и было проведено в данном исследовании.

В ходе данной работы был произведен поиск веществ с антибактериальной активностью в библиотеках химических веществ. Тест производился на агаризованной среде с помощью штамма *E. coli* JW5503($\Delta tolC$) содержащего репортерную конструкцию закодированную на плазмиде rdualrep2. Данная репортёрная система позволяет идентифицировать антибиотики, вызывающие SOS-ответ, а также ингибирующие биосинтез белка.

У веществ, индуцирующих трансляционную часть репортёрной системы, была измерена минимальная ингибирующая концентрация (МИК). С образцами, МИК которых 12,5 мкг/мл и менее, была проведена трансляция в бесклеточной системе с экстрактом клеток *E. coli*.

В результате были отобраны соединения-лидеры: STOCK4S-33513 и STOCK6S-63767. Данные соединения обладают достаточно низкой МИК, для STOCK4S-33513 минимальная ингибирующая концентрация 3 мкг/мл, для STOCK6S-63767 - 0.2 мкг/мл. Данные, полученные при помощи метода toe print, позволяющего определить участок мРНК, на котором происходит остановка рибосомы в ходе трансляции, также подтвердили прерывание трансляции в присутствии STOCK4S-33513, STOCK6S-63767. По результатам toe print анализа была выдвинута гипотеза о том, что остановка трансляции происходит на этапах инициации и элонгации.

Далее работа с соединениями STOCK4S-33513, STOCK6S-63767 будет продолжена. Получение устойчивых клонов к данным веществам может помочь в понимании механизмов действия данных соединений, работа над установлением которых будет продолжена. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90048.

Автор выражает благодарность Остерману И. А. и Лукьянову Д. А. за чуткое руководство и помощь в обучении.

Источники и литература

- 1) Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations The Review On Antimicrobial Resistance Chaired By Jim O'Neill May 2016
- 2) Osterman IA, Komarova ES, Shiryaev DI, Korniltsev IA, Khven IM, Lukyanov DA, Tashlitsky VN, Serebryakova MV, Efremenkova OV, Ivanenkov YA, Bogdanov AA, Sergiev PV, Dontsova OA. Sorting Out Antibiotics' Mechanisms of Action: a Double Fluorescent Protein Reporter for High-Throughput Screening of Ribosome and DNA Biosynthesis Inhibitors. //Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21;60(12):7481-7489. doi: 10.1128/AAC.02117-16. PMID: 27736765; PMCID: PMC5119032.