

Поиск и изучение новых молекул с антибактериальной активностью

Научный руководитель – Остерман Илья Андреевич

Миньковская Т.Е.¹, Лукьянов Д.А.²

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

В настоящее время наблюдается рост бактериальных инфекций, в том числе устойчивых к существующим видам антибиотиков, поэтому крайне важной задачей является поиск новых веществ. В ходе поиска ингибиторов бактериального роста была использована репортёрная конструкция, основанная на штамме *E. coli JW5503 (ΔtolC)*. В данной конструкции содержится последовательность флуоресцентного белка Katuska2S, который синтезируется при попадании в клетку ингибиторов трансляции, а также TurboRFP который синтезируется в присутствии индукторов SOS-ответа. Одним из веществ, найденных во время скрининга была хелвоейвая кислота [2]. Идентификация этой молекулы произошла на основе анализа массы активного компонента.

Было показано, что хелвоейвая кислота ингибирует трансляцию в реакции *in vitro* в экстракте клеток *E. coli*.

По своей структуре хелвоейвая кислота похожа на фузидиевую кислоту, часто используемую в качестве антибиотика, поэтому была выдвинута гипотеза о том, что она действует на клетки аналогично уже изученной фузидиевой. Для проверки этой гипотезы к хелвоейвой кислоте были отобраны устойчивые клоны, которые оказались устойчивы также и к фузидиевой кислоте.

Согласно источникам [3, 4], устойчивость к фузидиевой кислоте клетки бактерий приобретают в результате мутации в гене EF-G, поэтому чтобы проверить, действует ли хелвоейвая кислота аналогично из отобранных устойчивых штаммов была выделена геномная ДНК, указанный ген был амплифицирован и секвенирован. Однако в EF-G не было обнаружено мутаций. Помимо этого с образцами фузидиевой и хелвоейвой кислот был сделан тоепринт анализ, который показал различный паттерн остановок в данных образцах, что может свидетельствовать об отличиях в механизме действия данных антибиотиков. Определение механизма действия хелвоейвой кислоты требует дальнейшего исследования.

Автор выражает благодарность Илье Андреевичу Остерману и Дмитрию Лукьянову. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90048.

Источники и литература

- 1) Osterman IA et al. Sorting Out Antibiotics' Mechanisms of Action: a Double Fluorescent Protein Reporter for High-Throughput Screening of Ribosome and DNA Biosynthesis Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*.
- 2) Kildgaard S et al. Accurate dereplication of bioactive secondary metabolites from marine-derived fungi by UHPLC-DAD-QTOFMS and a MS/HRMS library. *Mar Drugs*.
- 3) De Vendittis E et al. Fusidic and helvolic acid inhibition of elongation factor 2 from the archaeon *Sulfolobus solfataricus*. *Biochemistry*.
- 4) Gupta A et al. The effect of fusidic acid on *Plasmodium falciparum* elongation factor G (EF-G). *Mol Biochem Parasitol*.