

Изучение механизма действия антибиотика алтиомицина

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*

Проблема резистентных бактерий является достаточно актуальной и представляет собой серьезным вызовом нашего времени. Было показано, что в 2019 году устойчивость к противомикробным препаратам привела к большей смертности (1.27 млн.), чем ВИЧ/СПИД (864 тыс.) или малярия (643 тыс.) [1]. Одним из вариантов решения этой проблемы является поиск новых веществ с антибактериальной активностью.

В данной работе было проведено исследование производного имидазола - алтиомицина, выделенного из *Streptomyces althioticus*, являющееся ингибитором трансляции.

Первичный отбор проводился при помощи штамма *E. coli* содержащего репортерную конструкцию закодированную в плазмиде pDualrep2. Данная репортёрная конструкция основана на механизме обратной связи, который активно используется бактерией при аттенуации триптофанового оперона. В pDualrep2 после модифицированного регуляторного фрагмента закодирован флуоресцентный белок, и благодаря этому мы имеем возможность предварительной оценки действия нашего вещества на систему трансляции [2].

Для подтверждения того, что алтиомицин ингибирует биосинтез белка была поставлена трансляция в бесклеточной системе, результаты которой подтвердили данную гипотезу. Затем был проведен тоепринт [3], который подтвердил остановку трансляции на разных последовательностях мРНК.

В ходе дальнейшей работы к алтиомицину были отобраны устойчивые клоны, из них была выделена геномная ДНК, которая была отправлена на полногеномное секвенирование. Анализ мутаций, дающих устойчивость к алтиомицину, может существенно углубить понимание механизма действия данного антибиотика. Это может быть полезно как с фундаментальной точки зрения, так как новые данные могут уточнить механизм работы рибосомы, так и с прикладной точки зрения при разработке новых антибиотиков или улучшении уже известных.

Автор выражает благодарность Остерману И. А. и Лукьянову Д. А. за чуткое руководство и помощь в обучении. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-34-90048.

Источники и литература

- 1) Thompson, Tosin. “The Staggering Death Toll of Drug-Resistant Bacteria.” Nature News, Nature Publishing Group, 31 Jan. 2022, <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00228-x>.
- 2) Osterman, Ilya A et al. “Sorting Out Antibiotics’ Mechanisms of Action: a Double Fluorescent Protein Reporter for High-Throughput Screening of Ribosome and DNA Biosynthesis Inhibitors.” Antimicrobial agents and chemotherapy vol. 60,12 7481-7489. 21 Nov. 2016, doi:10.1128/AAC.02117-16
- 3) Orelle, C. et al. Tools for characterizing bacterial protein synthesis inhibitors. Antimicrob. Agents Chemother. 57, 5994–6004 (2013).