

## Поиск ингибиторов ДНК гиразы бактерий

Научный руководитель – Лукьянов Дмитрий

Кряквин М.А.<sup>1</sup>, Разумова Е.А.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: maxim.kryakvin@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений, Москва, Россия, *E-mail: elizaveta\_razumova@list.ru*

По данным ВОЗ в 2020 году было описано более 3 млн случаев заражения бактериальными инфекциями, имеющей устойчивость к применяемым на практике антимикробным средствам [4] - этот показатель вырос с 2016 года более чем в два раза, что актуализирует поиск новых антибиотиков. Перспективными источниками поиска веществ с антибактериальной активностью являются микроорганизмы - именно из них выделили, например, один из первых антибиотиков, пенициллин [2], а также химические библиотеки.

Одной из перспективных мишеней антибиотиков, вызывающих SOS-ответ, (например, 4-хинолонов) является ДНК гираза - фермент, участвующий в матричных синтезах на базе ДНК [1]. Вещества, воздействующие на гиразу, могут приводить как к ингибированию ее активности, так и к неконтролируемому образованию двухцепочечных разрывов ДНК.

Для поиска веществ с антибактериальной активностью использовалась репортерная система pDualrep2 позволяющая сортировать образцы, ингибирующие рост бактерий, по механизму действия. Данная система позволяет выявить вещества вызывающие SOS-ответ или ингибирующие биосинтеза белка [3].

Был проведен поиск потенциальных продуцентов антибиотиков, активные компоненты культуральных жидкостей которых вызывают SOS-ответ. Такая активность была обнаружена в культуральных жидкостях бактерий рода *Streptomyces*. Культуральные жидкости этих бактерий были разделены при помощи хроматографии. С активной фракцией был проведен *in vitro* тест с ДНК-гиразой, который показал что она способна нарушать работу этого фермента. Для дальнейшей работы из нескольких десятков образцов таким образом были отобраны два, воздействующих на ДНК-гиразу. Работа по детальному описанию молекулярного механизма действия активных компонентов из этих культуральных жидкостей будет продолжена.

### Источники и литература

- 1) Drlica, K., and Zhao, X. (1997) DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61, 377–392.
- 2) Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae* // *Br J Exp Pathol.* [U+2012] 1929. [U+2012] T. 10, № 3. [U+2012] C. 226-36.
- 3) Osterman, I.A. 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.* 60, 7481–7489.
- 4) Всемирная организация здравоохранения: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>