

## Поиск ингибиторов ДНК-топоизомераз бактерий

Научный руководитель – Лукьянов Дмитрий Александрович

*Кряквин Максим Александрович*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: maxim.kryakvin@yandex.ru*

Антибиотики стали неотъемлемой частью жизни человека, однако распространение устойчивых к ним штаммов грозит снижением эффективности этих препаратов. 2019 году, по оценкам, произошло 1,27 миллиона смертей, вызванных множественной бактериальной антибиотикорезистентностью [2]. Это делает актуальным поиск новых веществ с антибактериальной активностью. Перспективными источниками поиска веществ с антибактериальной активностью являются химические библиотеки и организмы-продуценты.

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].

Важной мишенью антибактериальных препаратов являются бактериальные топоизомеразы - ДНК-гираза и топоизомераза IV [1]. Эти белки обеспечивают изменение структуры ДНК (декатенацию, суперскручивание и релаксацию ДНК) благодаря возможности обратимо внести разрыв в ее цепь и провести другую цепь через разрыв, из-за чего они необходимы для осуществления ДНК-зависимых матричных процессов. Их ингибирование зачастую ведет к накоплению одноцепочечной ДНК, что запускает SOS-ответ.

Были отобраны несколько штаммов бактерий рода *Streptomyces* и растений, культуральные жидкости и экстракты которых вызывают SOS-ответ в клетках *E. Coli*. Эти культуральные жидкости были разделены при помощи хроматографии, с активными фракциями был проведен в *in vitro* тест с ДНК-гиразой, в котором были отобраны ингибирующие релаксацию ДНК образцы. Их специфичность была проверена в эксперименте с фрагментом Кленова. Для наиболее интересных из них для уточнения механизма действия были получены и секвенированы устойчивые клоны.

### Источники и литература

- 1) Drlica, K., and Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4- quinolones // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997. 61, 377–392.
- 2) Murray, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *The Lancet.* 2022. 399(10325), 629-655.
- 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.* 2016. 60, 7481–7489.