Секция «Вирусология»

Получение и изучение антимикробной активности рекомбинантного лизина фага KPP10, действующего на Pseudomonas aeruginosa.

Научный руководитель – Гущин Владимир Алексеевич

Антонова Наталия Петровна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: northernnatalia@gmail.com

В настоящее время устойчивость к антибиотикам по всему миру возросла до угрожающе высоких уровней. Появляются и широко распространяются новые механизмы резистентности, что приводит к невозможности эффективно лечить самые распространенные инфекционные заболевания. Одним из вариантов решения данной проблемы и альтернативной классическим антибиотикам может быть использование лизинов - бактериофаговых ферментов, способных расщеплять пептидогликан клеточных стенок бактерий. Направленные на высоко консервативные молекулярные мишени бактериолизины могут быть высокоэффективны для широкого спектра внутрибольничных патогенов. [1]

Одним из опаснейших возбудителей нозокомиальных инфекций является синегнойная палочка. Различные виды вызываемых ею инфекций, а также трудности в лечении, связанные с высокой устойчивостью к антибиотикам, способностью образовывать биопленки и жизнеспособностью в различных средах, делают особенно важными разработки в области создания новых антисинегнойных препаратов.

Нами был разработан и получен рекомбинантный артилизин, состоящий из молекулы лизина бактериофага KPP10, который, согласно литературным данным, обладает широким спектром действия на различные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* [3], а также фрагмента антимикробного пептида SMAP-29, способного образовывать поры в наружной мембране грамотрицательных бактерий [2].

Было показано, что лизин L-KPP10 без фрагмента пептида SMAP-29 в изученных концентрациях не обладает активностью по отношению к лабораторному штамму PA103, при этом добавление пермеабилизатора ЭДТА ведет к проявлению литического эффекта. В то же время артилизин, названный AL-KPP10, обладает высокой эффективностью по отношению к 5 из 7 изученных клинических изолятов *P. aeruginosa*. Благодаря наличию в структуре фрагмента пептида SMAP-29, AL-KPP10 может проникать к своим мишеням в пептидогликане и лизирует клетки бактерий при очень низком содержании в растворе. Так, концентрации 12,5 и 25 мкг/мл уменьшают количество колониеобразуюших единиц на 5 порядков после инкубации в течение всего 30 минут. Также были сделаны фотографии с помощью электронного микроскопа, подтверждающие, что клетки *P. aeruginosa* расщепляются под действием фермента.

Полученные результаты позволяют рассчитывать на успешное проведение доклинических исследований эффективности артилизина AL-KPP10 с использованием инфекционных моделей in vivo.

Источники и литература

1) Rodríguez-Rubio L. et al. Phage lytic proteins: biotechnological applications beyond clinical antimicrobials // Critical Reviews in Biotechnology. 2016. Vol.36. No 3. P. 542-552.

2) Shin S.Y. et al. Structure–activity analysis of SMAP-29, a sheep leukocytes-derived antimicrobial peptide // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2001. Vol.285. No 4. P. 1046-1051.

3) Uchiyama J. et al. Genetic characterization of Pseudomonas aeruginosa bacteriophage KPP10 // Archives of Virology. 2012. Vol.157. No 4. P. 733-738.