

Широкомасштабный поиск новых потенциальных антибиотиков

Научный руководитель – Сергиев Петр Владимирович

Комарова (Андреянова) Екатерина Сергеевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия
E-mail: ekaandreyanova@yandex.ru

Поиск новых потенциальных антибиотиков является важной и актуальной задачей, поскольку представляет интерес как с фундаментальной точки зрения, позволяя по-новому взглянуть на механизм действия различных антибиотиков на центральные процессы в жизни бактериальной клетки, так и с практической - разработка новых антимикробных агентов, обладающих большей специфичностью или большим спектром действия.

Около половины применяемых в настоящее время антибиотиков действуют на рибосому. При этом механизмы их действия могут быть различными: некоторые вызывают ошибки в ходе синтеза белка, другие замедляют скорость трансляции или блокируют рибосому на разных стадиях ее функционального цикла. Определение механизма действия является необходимым шагом на пути создания лекарственного препарата. Разработанный уникальный метод, позволяющий проводить широкомасштабный анализ тысяч новых потенциальных антибактериальных агентов *in vivo*, одновременно дает возможность определять и эффективность ингибирования клеточного роста, и механизм действия тестируемых соединений, не требуя много времени и затрат на дополнительные субстраты [1]. В основе данного метода лежит использование созданной репортёрной конструкции рDualrep2, позволяющей детектировать потенциальные ингибиторы биосинтеза белка наряду с индукторами SOS-ответа [2].

Благодаря использованию вышеописанного подхода были протестированы библиотеки, насчитывающие свыше 50 тысяч различных соединений. Часть из них составляли уже известные антибиотики или их производные, для которых не было до сих пор описано детального механизма действия. Другая часть была представлена ранее не изученными антибактериальными агентами. Для активных соединений, отобранных в качестве потенциальных кандидатов, в первую очередь, на ингибиторы биосинтеза белка, представляющих интерес для дальнейшего изучения, были проведены эксперименты *in vivo* и *in vitro* по определению степени их активности. В результате были выделены отдельные группы веществ, требующих тщательного анализа в ряду последующих экспериментов [3].

Мы разработали систему широкомасштабного поиска новых потенциальных антибиотиков среди библиотек из тысяч разных соединений, позволяющей с наименьшими затратами определять одновременно и активные антибактериальные агенты, и механизм их действия. В то же время нами подготовлена ступенчатая схема экспериментов по отбору самых активных соединений, детальному определению механизма их действия. И наконец, данный подход успешно был применен на большой выборке соединений, среди которых нашлось несколько потенциальных кандидатов для дальнейшего исследования.

Источники и литература

- 1) High Throughput Screening Platform for New Inhibitors of Protein Biosynthesis. P. V. Sergieva, I. A. Ostermana, A. Ya. Golovina, E. S. Andreyanova, I. G. Lapteva, F. I. Pletneva, S. A. Evfratova, E. I. Marusich, M. S. Veselov, S. V. Leonov, Ya. A. Ivanenkov, A. A. Bogdanova, and O. A. Dontsova. Moscow University Chemistry Bulletin, 2016, Vol. 71, No. 1, pp. 65–67.

- 2) Sorting out antibiotics' mechanisms of action: a double fluorescent protein reporter for high throughput screening of ribosome and DNA biosynthesis inhibitors. Ilya Osterman, Ekaterina Komarova, Dmitry Shiryayev, Ilya Korniltsev, Irina Khven, Dmitry Lukyanov, Vadim Tashlitsky, Marina Serebryakova, Olga Efremenkova, Yan Ivanenkov, Alexey Bogdanov, Petr Sergiev, and Olga Dontsova. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, pp. AAC.02117-16.
- 3) 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors. Komarova Andreyanova E.S., Osterman I.A., Pletnev P.I., Ivanenkov Y.A., Majouga A.G., Bogdanov A.A., Sergiev P.V. в журнале *Biochimie*, 2017, том 133, с. 45-55.