

**Поиск мишени для 4-гидроксикумаринов, обладающих антибактериальной активностью**

**Научный руководитель – Остерман Илья Андреевич**

**Зареченская Анастасия Сергеевна**

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: anastasia07\_1997@mail.ru*

Устойчивые к антибиотикам патогены ежегодно являются причиной смерти приблизительно 700 000 человек во всем мире; к 2050 году данное значение, согласно прогнозам, возрастет до 10 миллионов [1]. Лечение бактериальных инфекций осложняется быстрыми темпами роста устойчивости к антибиотикам, что усугубляется бесконтрольным использованием антибактериальных препаратов в медицине и сельском хозяйстве. Таким образом, существует острая необходимость в новых противомикробных препаратах; Вышесказанное подкрепляется тем фактом, что только два новых класса антибиотиков появились на рынке с 1960-х годов [2].

С помощью репортерной конструкции рDualrep2 была проверена антибактериальная активность нескольких сотен 4-гидроксикумаринов, в результате чего наиболее активные соединения были отобраны для дальнейших исследований. Репортерная конструкция позволяет определить молекулы, обладающие антибактериальной активностью, мишенью которых является биосинтез белка или система SOS-ответа. В данном случае отсутствие флуоресцентного сигнала показало, что 4-гидроксикумарины имеют другой механизм действия. Целью настоящего исследования было определить механизм работы 4-гидроксикумаринов.

Белок УДФ-N-ацетилглюкозамин ацилтрансфераза, кодируемый геном *lpxA*, представляет собой важный объект для изучения. LpxA является катализатором первой стадии пути биосинтеза липида А - эндотоксина, заякоривающего липополисахаридный слой в наружной мембране грамотрицательных бактерий. Наличие данного белка является необходимым условием для поддержания жизнедеятельности бактериальной клетки. Кроме того, известно, что белки, принимающие участие в биосинтезе липида А, уникальны для бактерий, что позволяет минимизировать проявления побочных эффектов у эукариот при проведении антибактериальной терапии [3]. Было установлено, что гиперэкспрессия гена *lpxA*, приводит к значительному уменьшению зон ингибирования при обработке 4-гидроксикумаринами. Данное наблюдение позволило рассмотреть ген *lpxA* в качестве потенциальной мишени для действия изучаемого класса веществ. Описанных непептидных ингибиторов данного гена не существует, таким образом, нами был обнаружен первый низкомолекулярных ингибитор *lpxA*.

**Источники и литература**

- 1) O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Rev. Antimicrob. Res. 82 (2016)
- 2) Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? Br. J. Pharmacol. 163(1), 184–194 (2011)

- 3) Williams, A.H., Immormino, R.M., Gewirth, D.T., Raetz, C.R. Structure of UDP-N-acetylglucosamine acyltransferase with a bound antibacterial pentadecapeptide. Proc.Natl.Acad.Sci.Usa (2006)

### Иллюстрации

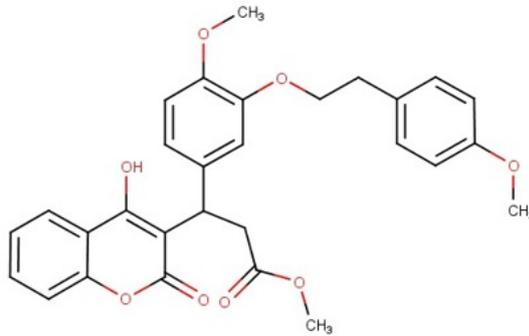


Рис. 1. Вещество класса 4-гидроксикумаринов