**Комбинации с противогрибковой активностью на основе антимикробных пептидов и ферментов с лактоназной активностью**

***Домнин М. В.1, Асланлы А. Г.1*, Ефременко Е. Н. *1***

*Студент, 6 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail:* *domninmaxchem**@gmail.com*

Одним из важных механизмов резистентности к антимикробным препаратам у грибов так же, как и у бактерий, является кворумный ответ (Quorum sensing, QS). В роли автоиндукторов QS часто выступают лактонсодержащие сигнальные молекулы [1]. Ранее было показано, что ферментативный гидролиз бактериальных лактонсодержащих сигнальных молекул QS может быть потенциальным способом противодействия развитию у бактерий антимикробной резистентности [2].

Также было установлено, что комбинирование ферментов, проявляющих лактоназную активность, с антимикробными пептидами (АМП), представляющими собой перспективные средства подавления микробной резистентности, индуцированной лактон-содержащими молекулами QS [3,4], является эффективной стратегией получения новых эффективных антимикробных препаратов.

В данной работе первично с использованием метода молекулярного докинга впервые были получены модели взаимодействия 11 ферментов с различными лактон-содержащими сигнальными молекулами кворумного ответа грибов и проанализированы характеристики взаимодействий в полученных моделях «фермент-молекула QS». На основе полученных результатов компьютерного моделирования были отобраны наиболее перспективные, с точки зрения возможного эффективного катализа, ферменты. Далее экспериментально были определены их каталитические характеристики в реакциях гидролиза лактон-содержащих кворумных молекул грибов, среди которых γ-гепталактон, бутиролактон I и мультиколиевая кислота были выявлены как наиболее подходящие субстраты для эффективного протекания гидролитических реакций с лактоназами. Для исследования влияния комбинирования ферментов, проявляющих лактоназную активность, с АМП были смоделированы взаимодействия 11 ферментов с 32 различными АМП и определены наиболее рациональные комбинации. Для оценки влияния комбинирования ферментов с АМП на эффективность их противогрибкового действия была исследована антимикробная активность действия комбинаций фермент/АМП в отношении клеток различных грибов и дрожжей.

Три фермента (бактериальная лактоназа AiiA, органофосфатгидролаза His6-OPH и металло-β-лактамаза NDM-1) и их комбинации с 8 молекулами АМП (Бацитрацином, Колистином, Lfampin B, Микафунгином, Пепстатином A, Полимиксином Б, Темпорином B и Тиротрицином) проявляли максимальную антифунгальную активность.

*Работа выполнена при поддержке проекта РНФ №23-14- 00092.*

**Литература**

1.Fungal Quorum-Sensing Molecules and Inhibitors with Potential Antifungal Activity: A Review / A. Mehmood [et al] // Molecules. 2019. Vol. 24. № 10. P. 1950.

2. Novel approach to Quorum Quenching: rational design of antibacterials in combination with hexahistidine-tagged organophosphorus hydrolase / A. Aslanli [et al] // Biol. Chem. 2018. Vol. 399. № 8. P. 869.

3. Antimicrobial Peptides: a New Frontier in Antifungal Therapy / G. B. Cesare [at al] // mBio. 2020. Vol. 11. № 6.

4. “Universal” Antimicrobial Combination of Bacitracin and His6-OPH with Lactonase Activity, Acting against Various Bacterial and Yeast Cells / A. Aslanli [et al] // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol 23. P 9400.