

Исследование генетических механизмов устойчивости микобактерий к триптантринам**Научный руководитель – Маслов Дмитрий Антонович****Фролова Светлана Григорьевна***Студент (магистр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: frolova.sg@phystech.edu

Туберкулез - одно из опаснейших инфекционных заболеваний. Множественная (МЛУ) и широкая лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* препятствует успешному лечению туберкулеза. Поэтому поиск и разработка антибиотиков с новыми механизмами действия являются важнейшими задачами для борьбы с туберкулезом.

Триптантрин - природный алколоид, принадлежащий к классу индолохиназолиновых антибиотиков, имеющий высокую активность в отношении как лекарственно чувствительных, так и МЛУ штаммов *M. tuberculosis* на уровне 1 мкг/мл [1].

Ранее *in silico* предсказана возможная биомишень триптантрина - энолацил-протеин-редуктаза (InhA), являющаяся также основной мишенью изониазида [2]. Однако, точная биомишень и механизм устойчивости микобактерий к этим соединениям еще не были установлены *in vitro* [3].

Эффлюкс MmpS5-MmpL5 обеспечивает устойчивость микобактерий к широкому спектру антибиотиков. Для определения МИК соединений 1a и 1b мы использовали разработанную нами тест-систему, основанную на трех штаммах *M. smegmatis*: *mc2 155*, $\Delta mmp5$ и *atr9c*. Штамм $\Delta mmp5$ несет делецию в опероне *mmpS5-mmpL5*, и является гиперчувствительным к соединениям, подверженным эффлюксу данной системой. Штамм *atr9c*, напротив, несет мутацию в MSMEG_1380, приводящую к сверхэкспрессии *mmpS5-mmpL5* и устойчивости к лекарственным препаратам, подверженным MmpS5-MmpL5. Сравнивая значения МИК на этих штаммах, можно проводить скрининг соединений на устойчивость, опосредованную эффлюксом MmpS5-MmpL5. Соединение 1b показало более высокую активность в отношении штамма $\Delta mmp5$, что указывает на участие эффлюкса MmpS5-MmpL5 в формировании резистентности к триптантринам.

Нами получены 2 группы устойчивых мутантов к веществу 1b: производные *mc2 155* и $\Delta mmp5$. Полногеномное секвенирование 4 мутантов из каждой группы и сравнительный геномный анализ выявили мутации, возможно приводящие к устойчивости микобактерий к триптантринам в следующих генах: MSMEG_1963, MSMEG_4427, MSMEG_5597. Ген MSMEG_4427 кодирует трансмембранный транспортер семейства MFS, а гены MSMEG_1963 и MSMEG_5597 - транскрипционные регуляторы. Таким образом, показано выявленные мутации, могут быть ключом к пониманию механизма действия триптантринов, но роль каждой мутации предстоит подтвердить в дальнейших экспериментах.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для молодых российских ученых - кандидатов наук МК-797.2020.4.

Источники и литература

- 1) L. A. Mitscher and W. Baker, "Tuberculosis: A search for novel therapy starting with natural products," Medicinal Research Reviews. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1098-1128(199811)18:63.0.CO;2-I.
- 2) A. Banerjee et al., "inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*," Science (80-). 1994, doi: 10.1126/science.8284673.

- 3) A. Tripathi, N. Wadia, D. Bindal, and T. Jana, “Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reeducates (InhA) of *Mycobacterium tuberculosis*” Indian J. Biochem. Biophys., 2012.

Иллюстрации

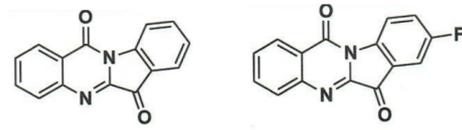


Рис. 1. Соединения 1a и 1b