

Уточнение механизма действия антибиотика боттروмицина А2

Научный руководитель – Волынкина Инна

Ягода Дарья Константиновна

Студент (специалист)

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

E-mail: yagodadasha@mail.ru

Устойчивость патогенных бактерий к уже имеющимся антибиотикам представляет собой проблему, которая приводит к нехватке эффективных методов лечения [1]. В связи с этим возникает задача поиска новых молекул, обладающих антимикробным действием. Одним из терапевтически перспективных антибиотиков является боттромицин А2, обнаруженный еще в 1957 году [2]. Однако позднее было показано, что он претерпевает гидролиз в плазме крови и теряет свою активность [3], что не позволяет напрямую использовать его в клинической практике. На сегодняшний день существует порядка 17 различных химических производных боттромицина А2, которые характеризуются более стабильной структурой, устойчивой к гидролизу [3]. Тем не менее, опубликованные данные, раскрывающие механизм действия боттромицина А2, во многом противоречивы и неоднозначны. Достоверно известно лишь, что его антибактериальное действие обусловлено ингибированием трансляции, и предполагается, что боттромицин А2 взаимодействует с 50S субчастицей рибосомы - точный механизм действия остаётся неизвестен. В данной работе представлены уже проделанные эксперименты, проливающие свет на функционирование боттромицина А2 в процессе биосинтеза белка, а также дальнейшие планы по изучению данного антибиотика.

С целью уточнения сайта связывания боттромицина А2 с 50S субчастицей рибосомы, активность данного антибиотика была протестирована на наборе штаммов *E. coli*, содержащих различные мутации в гене 23S рРНК. Штаммы с мутациями А2062U и А2062С характеризовались устойчивым к боттромицину А2 фенотипом. Также мы подтвердили, что боттромицин А2 эффективно подавляет бактериальную трансляцию с концентрацией полуингибирования (IC₅₀) равной 1.0 ± 0.1 мкМ. Тоепринт анализ на различных мРНК матрицах позволил выявить, что боттромицин А2 вызывает остановку трансляции на стадии элонгации только в тех случаях, когда в А-сайте рибосомы оказывается глицин-кодирующий кодон. Дальнейшие исследования показали, что эффективность остановки трансляции напрямую зависит от нуклеотидного состава глицинового кодона, но при этом практически не зависит от последовательности предшествующего кодона, который в момент остановки находится в Р-сайте рибосомы. Так, наиболее благоприятными являются кодоны GGC и GGG, кодирующие глицин. Также в будущем планируется экспериментально установить, какая именно стадия в цикле элонгации трансляции ингибируется в присутствии боттромицина А2.

Автор выражает благодарность Сергееву П.В. и Волынкиной И.А. за чуткое руководство и помощь в обучении.

Источники и литература

- 1) Frieri M., Kumar K., Boutin A. Antibiotic resistance //Journal of infection and public health. – 2017. – Т. 10. – №. 4. – С. 369-378

- 2) Waisvisz, J. M. (1957). "Bottromycin. I. A New Sulfur-containing Antibiotic". JACS. 79 (16): 4520–4521. doi:10.1021/ja01573a072
- 3) Kobayashi, Yutaka; et al. (2010). "Bottromycin derivatives: Efficient chemical modifications of the ester moiety and evaluation of anti-MRSA and anti-VRE activities". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 20 (20): 6116–6120. doi:10.1016/j.bmcl.2010.08.037. PMID 20833545