

## Поиск ингибиторов ДНК-топоизомераз бактерий в химических библиотеках

Научный руководитель – Лукьянов Дмитрий Александрович

*Кряквин Максим Александрович*

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: maxim.kryakvin@yandex.ru*

Распространение устойчивости к антибиотикам, довольно надежно служивших человечеству почти век, грозит снижением эффективности этих препаратов. В 2019 году, по оценкам, 4,95 миллиона случаев смерти связаны с лекарственно-устойчивыми патогенами [2]. Это актуализирует поиск новых веществ с антибактериальной активностью. Перспективными мишенями для таких препаратов могут быть бактериальные ДНК-топоизомеразы [1], а искать их можно в химических библиотеках соединений, в частности в interbioscreen.

Для первоначального отбора потенциальных ингибиторов топоизомераз были проанализированы результаты сортировки при помощи репортерной системы pDualrep2 [3] более чем 50000 соединений, из них отобрано для дальнейшей работы 283 наиболее интересных, индуцировавших СОС-ответ. Эти вещества снова были протестированы на репортерной системе, для имеющих наибольшую зону ингибирования и индукцию определены МИК, и проведены *in vitro* тесты на взаимодействие с бактериальными топоизомеразами. Для нескольких, воздействовавших на бактериальные топоизомеразы *in vitro* были найдены химические аналоги из библиотеки, с которыми провели аналогичную работу.

Таким образом были получены несколько специфичных ингибиторов бактериальных топоизомераз (например, с ядром в виде 5,6-dimethyl-3-phenyl-N-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine), воздействующих как на ДНК-гиразу, так и на топоизомеразу IV. Для дальнейшего уточнения механизма действия к ним будут отобраны и отсекуены устойчивые клоны.

### Источники и литература

- 1) Drlica, K., and Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997. 377–392.
- 2) Murray C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *The Lancet.* 2022. 629-655.
- 3) Osterman, I.A. et al. Sorting out antibiotics' mechanisms of action: a double fluorescent protein reporter for high-throughput screening of ribosome and DNA biosynthesis inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. 7481–7489.