

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ПОИСКА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

Сергиев П.В., Остерман И.А., Донцова О.А.

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносов, кафедра химии природных соединений

Поиск новых антибиотиков острая необходимость, стоящая перед биоорганической химией [1]. Определение механизма действия новых антибиотиков достаточно сложная задача. Для того, чтобы можно было уже на этапе скрининга определять механизм действия антибиотиков была создана [2], а затем усовершенствована [3], репортерная генно-инженерная конструкция на основе флюоресцентных белков [4-8]. Одна из важнейших мишеней антибиотиков в бактериальной клетке это рибосома, молекулярная машина, занимающаяся синтезом белков. С помощью разработанной репортерной конструкции стало возможным в одном недорогом тесте выявлять антибиотики, подавляющие биосинтез белка, а также вызывающие повреждения ДНК [3]. Система была применена для скрининга нескольких тысяч природных соединений, а также десятков тысяч искусственно созданных органических веществ. Среди обнаруженных антибактериальных соединений, действующих на рибосому, был амикумацин, антибиотик, механизм действия которого не был известен ранее. Изучение особенностей ингибирования амикумацином трансляции у бактерий позволило определить новый механизм действия [9]. Исследование структуры комплекса амикумацина с рибосомой эукариот [10] открывает дорогу усовершенствованию этого антибиотика. Скрининг библиотеки органических соединений позволил выявить несколько новых семейств антибактериальных соединений, действующих на биосинтез белка [3, 11].

[1] Osterman I., Bogdanov A., Dontsova O., Sergiev P. Techniques for screening translation inhibitors. // *Antibiotics*. — 2016. — Vol. 5 — P. 22.

[2] Osterman I.A., Prokhorova I.V., Sysoev V.O., Boykova Y.V., Efremenkova O.V., Svetlov M.S., Kolb V.A., Bogdanov A.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A. Attenuation based dual fluorescent protein reporter for screening translation inhibitors. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 – v. 56 – pp.1774-1783.

[3] Osterman I. A., Komarova E. S., Shiryayev D. I., Korniltsev I.A., Khven I.M., Lukyanov D.A., Tashlitsky V.N., Serebryakova M.V., Efremenkova O.V., Ivanenkov Y.A., Bogdanov A.A., Sergiev P.V. and Dontsova O.A. Sorting out antibiotics' mechanisms of action: a double fluorescent protein reporter for high throughput screening of ribosome and DNA biosynthesis inhibitors. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.- 2016 - V.60 - P.7481-7489.

[4] Prokhorova I.V., Osterman I.A., Burakovsky D.E., Serebryakova M.V., Galyamina M.A., Pobeguts O.V., Altukhov I., Kovalchuk S., Alexeev D.G., Govorun V.M., Bogdanov A.A.,

Sergiev P.V., Dontsova O.A.// Modified nucleotides m(2)G966/m(5)C967 of Escherichia coli 16S rRNA are required for attenuation of tryptophan operon. - Sci Rep. – 2013 – v.3 – p. 3236.

[5] Osterman I.A., Evfratov S., Sergiev P.V., Dontsova O.A.// Comparison of mRNA features affecting translation initiation and reinitiation. – Nucleic Acids Res. – 2013 – v. 41 – pp. 474-486.

[6] Osterman I.A., Evfratov S.A., Dzama M.M., Pletnev P.I., Kovalchuk S.I., Butenko I.O., Pobeguts O.V., Golovina A.Y., Govorun V.M., Bogdanov A.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A. //A bacterial homolog YciH of eukaryotic translation initiation factor eIF1 regulates stress-related gene expression and is unlikely to be involved in translation initiation fidelity. RNA Biol. - 2015 – v. 12. – p. 966-971.

[7] П.В. Сергиев, И.А. Остерман, А.Я. Головина, Е.С. Андреевна, И.Г. Лаптев, Ф.И. Плетнев, С.А. Евфратов, Е.И. Марусич, М.С. Веселов, С.В. Леонов, Я.А. Иваненков, А.А. Богданов, О.А. Донцова // Высокопроизводительная платформа для скрининга новых ингибиторов биосинтеза белка. - Вестник Московского университета. Серия 2. Химия – 2015 – т. 56 - № 6 - с. 79-82.

[8] Evfratov S.A., Osterman I.A., Komarova E.S., Pogorelskaya A.M., Rubtsova M.P., Zatsepin

T.S., Semashko T.A., Kostyukova E.S., Mironov A.A., Burnaev E., Krymova E., Gelfand M.S.,

Govorun V.M., Bogdanov A.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A. Application of sorting and next generation sequencing to study 5'-UTR influence on translation efficiency in Escherichia coli. // Nucleic Acids Res. 2016 Nov 29. pii: gkw1141

[9] Polikanov Y.S., Osterman I.A., Szal T., Tashlitsky V.N., Serebryakova M.V., Kusochek P.,

Bulkley D., Malanicheva I.A., Efimenko T.A., Efremenkova O.V., Konevega A.L., Shaw K.J.,

Bogdanov A.A., Rodnina M.V., Dontsova O.A., Mankin A.S., Steitz T.A., Sergiev P.V.// Amicoumacin A Inhibits Translation by Stabilizing mRNA Interaction with the Ribosome. Mol. Cell. - 2014 – v. 56. – p. 531–540.

[10] Prokhorova I. V., Akulich K. A., Makeeva D. S. Osterman I.A., Skvortsov D.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A., Yusupova G., Yusupov M.M., Dmitriev S.E. Amicoumacin a induces cancer cell death by targeting the eukaryotic ribosome // Scientific reports-2016-Vol. 6. — P. 27720.

[11] Komarova Andreyanova E.S., Osterman I.A., Pletnev P.I., Ivanenkov Y.A., Majouga A.G.,

Bogdanov A.A., Sergiev P.V. 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors. //Biochimie-2017 – v. 133-p. 45-55.