

Репозиционирование известных лекарственных препаратов для подавления металло-бета-лактамаз, обуславливающих устойчивость бактерий к бета-лактамам антибиотикам

Авторы:

кафедра химической энзимологии: академик д.б.н. Егоров А.М., с.н.с. к.х.н. Григоренко В.Г., в.н.с. к.х.н. Рубцова М.Ю., н.с. к.х.н. Андреева И.П.

кафедра физической химии: д.ф.-м.н. Хренова М.Г.

область наук: биологические науки

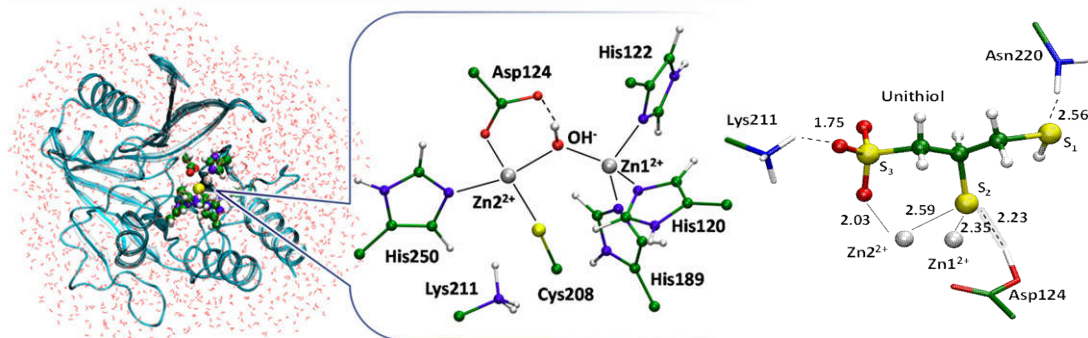
Растущая устойчивость патогенных бактерий-возбудителей инфекций к антибиотикам является глобальной проблемой биологии и медицины. Основным механизмом резистентности бактерий к широко используемому классу антибактериальных препаратов — бета-лактамам является гидролиз антибиотиков ферментами бета-лактамазами. Особую угрозу представляет распространение Zn-содержащих металло-бета-лактамаз (МБЛ), эффективно гидролизующих карбапенемы — последнюю линию защиты бета-лактамов. МБЛ NDM типа характеризуются самой широкой субстратной специфичностью, их гены часто передаются на плазидах с множественной лекарственной устойчивостью. В настоящее время не существует ингибиторов, одобренных для клинического применения, поэтому их поиск является чрезвычайно актуальным. Репозиционирование известных лекарственных препаратов, уже одобренных для клинического применения, является перспективным подходом к поиску новых ингибиторов.

В качестве объектов исследований был выбран ряд лекарственных препаратов, способных связывать цинк. Наибольшей ингибирующей активностью в отношении МБЛ двух типов (NDM и VIM) характеризовался унитиол (2,3- димеркаптопропан-1-сульфонат) — антидот отравления тяжелыми металлами. Унитиол действует как конкурентный ингибитор гидролиза меропенема МБЛ NDM-1 с $K_i=16,7$ мкМ.

Анализ трехмерных полных атомных структур комплексов МБЛ с унитиолом с использованием компьютерного моделирования QM/ММ показал, что унитиол взаимодействует не только с ионами цинка, но и с определенными аминокислотами в активном центре фермента, что обеспечивает его более эффективное связывание. С использованием ферментативных и микробиологических методов показано, что унитиол ингибирует рекомбинантные и природные МБЛ, продуцируемые резистентными к карбапенемам штаммами грамотрицательных бактерий.

Таким образом, экспериментально и теоретически показано, что унитиол является перспективным конкурентным ингибитором металло-бета-лактамаз и может быть использован в комплексной терапии совместно с известными бета-лактамами антибиотиками.

Работа выполнена в сотрудничестве с Государственным научным центром прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск).



Активный центр МБЛ NDM-1

Компьютерное моделирование комплекса МБЛ NDM-1 с унитиолом

Публикация: Grigorenko V.G., Khrenova M.G., Andreeva I.P., Rubtsova M.Yu., Lev A.I., Novikova T.S., Detusheva E.V., Fursova N.K., Dyatlov I.A., Egorov A.M. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 834.