

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 является одним из важнейших социально-значимых инфекционных заболеваний. Множественная (МЛУ) и широкая (ШЛУ) лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* (возбудителя туберкулеза) является серьезным препятствием для успешного лечения 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 [2].

Ранее была *in silico* предсказана возможная биомишень триптантрина - энолацил-протеинредуктаза (InhA), являющаяся также основной мишенью изониазида [1]. Однако точная биомишень, равно как и механизм устойчивости микобактерий к этим соединениям, еще не были установлены *in vitro* [3].

Мы использовали разработанную нами тест-систему, основанную на двух штаммах *M. smegmatis mc2* и *M. smegmatis Δmmp5*, для определения МИК соединений 1a и 1b. Штамм *M. smegmatis Δmmp5* несет делецию в опероне *mmpS5-mmpL5*, и является гиперчувствительным к соединениям, подверженным эффлюксу данной системой. Сравнивая значения МИК на этой паре штаммов, можно проводить предварительный скрининг соединений на устойчивость, опосредованную белками-транспортерами MmpS5-MmpL5. Соединение 1b показало более высокую активность в отношении штамма *Δmmp5*, что показывает возможное участие системы эффлюкса MmpS5-MmpL5 в формировании резистентности к триптантринам.

Нами получены 2 группы устойчивых мутантов к веществу 1b: производные *M. smegmatis mc2 155* и *M. smegmatis Δmmp5*. Нами проведено полногеномное секвенирование 4 мутантов из каждой группы. Сравнительный геномный анализ выявил 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, в то время как гены *MSMEG_1963* и *MSMEG_5597* - транскрипционные регуляторы эффлюксных транспортеров, таким образом, основным механизмом возникновения устойчивости к триптантринам являются мутации, модулирующие эффлюкс/инфлюкс, однако роль каждой обнаруженной мутации предстоит подтвердить в дальнейших экспериментах.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-179).

Источники и литература

- 1) A. Banerjee et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* // Science. 1994, №5114 (263). p. 227-230.
- 2) L. A. Mitscher and W. Baker, Tuberculosis: A search for novel therapy starting with natural products // Medicinal Research Reviews. 1998, №2(70). p. 365-371.

- 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 Journal of Biochemistry and Biophysics. 2012, №49(6). p. 435-441.

Иллюстрации

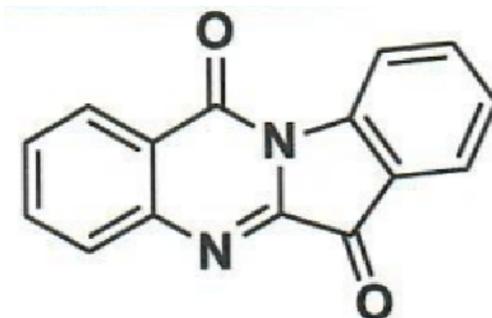


Рис. 1. 1a

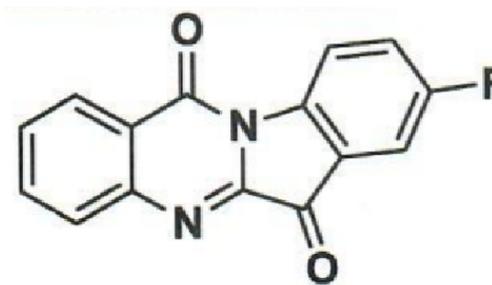


Рис. 2. 1b