

**In silico скрининг низкомолекулярных ингибиторов кворум-сенсинга
антибиотико-резистентной бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, активирующих
иммунный ответ хозяина.**

Научный руководитель – Тирацуйан Сусанна Гургеновна

Abelyan Narek Nverovich

Студент (магистр)

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии,

Ереван, Армения

E-mail: narek041296@mail.ru

Резистентность к антибиотикам является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно прогнозам к 2050 году смертельный исход от устойчивых инфекций достигнет 10 миллионов, что равно числу людей, ежегодно умирающих от рака в настоящее время [1]. В 2017 ВОЗ опубликовала список супербактерий, для которых срочно необходимы новые антибиотики, среди которых критически приоритетной является Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) - [2]. Эти бактерии размножаются в организме хозяина без видимого ущерба, но при достижении определённой концентрации, именуемой кворум-сенсингом, они могут объединяться в сообщества (биоопленки). В биоопленках, секретируя молекулярные сигналы, ответственные за клеточную коммуникацию, они совместно принимают решения для приспособления к особенностям среды и защиты. Биоопленка представляет собой физический барьер, предотвращающий проникновение вредных веществ, в том числе и антибиотиков, а также способствуют экспрессии генов вирулентности, включая гены резистентности к антибиотикам и множественной лекарственной резистентности.

Исправление этой ситуации, предполагает разработку новых стратегических подходов, основанных на поиске соединений, не убивающих патогенные бактерии за счет подавления их синтеза, а ингибирующих или инактивирующих их факторы вирулентности. Иначе говоря, стратегия заключается в том, чтобы «не убить, а разоружить» патоген. Предполагается, что устойчивость к таким антивирулентным соединениям будет вырабатываться медленнее, поскольку они не будут влиять непосредственно на жизнеспособность, бактерий, но будут действовать только на их способность инфицировать человека. Основным компонентом системы регуляторной сети кворум-сенсинга *P. aeruginosa*, является регулятор транскрипции рецепторный белок LasR, который активируется при связывании с нативным аутоиндуктором 3O-C12-HSL. Это приводит к последующей активации остальных трех систем кворум-сенсинга RhlR, PQS и IQS [3]. Синтез 3O-C12-HSL осуществляется посредством синтазы lasI. Показано также, что фагоцитоз *P. aeruginosa* макрофагами более эффективен, когда гены синтазы lasI полностью функциональны. Нормальное функционирование синтазы LasI и одновременно подавление LasR приведет к увеличению концентрации AHL в организме хозяина, которые являются хемоаттрактантом для лейкоцитов иммунной системы и повышают связывание и фагоцитарную активность в макрофагах.

Целью нашей работы было выявление соединений, которые будут ингибировать основной компонент регуляторной сети кворум-сенсинга *P. aeruginosa* LasR, что приведет к подавлению синтеза факторов вирулентности; при этом иметь низкую аффинность к AHL синтазе - LasI. Предполагается что такие соединения будут действовать как на молекулярном уровне, так и на организменном, активируя иммунный ответ хозяина и делая бактерии уязвимыми.

В работе проведен высокопроизводительный виртуальный скрининг с использованием трех программных пакетов - AutoDock Vina, rDock и LeDock, которые продемонстрировали высокую производительность в комплексной оценке программ докинга. Выявлен ряд соединений, которые проявляют высокую аффинность к лиганд связывающему домену (LBD) LasR и одновременно - низкую к LasI. Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными данными о сильном антибактериальном действии производных этих соединений, которые при этом усиливают антибиопленочную активность антибиотиков. Отобранные соединения удовлетворяют критериям, необходимым для их рассмотрения в качестве лекарственных и могут быть основой для организации последующих *in vitro/in vivo* экспериментов с целью разработки современной противоинойфекционной терапии, основанной на QS-системе *P. aeruginosa*.

Источники и литература

- 1) Tagliabue A., Rappuoli R. Changing priorities in Vaccinology: antibiotic resistance moving to the top //Frontiers in immunology. – 2018. – Т. 9.
- 2) World Health Organization: WHO - <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- 3) Williams P., Cámara M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules //Current opinion in microbiology. – 2009. – Т. 12. – №. 2. – С. 182-191.

Иллюстрации

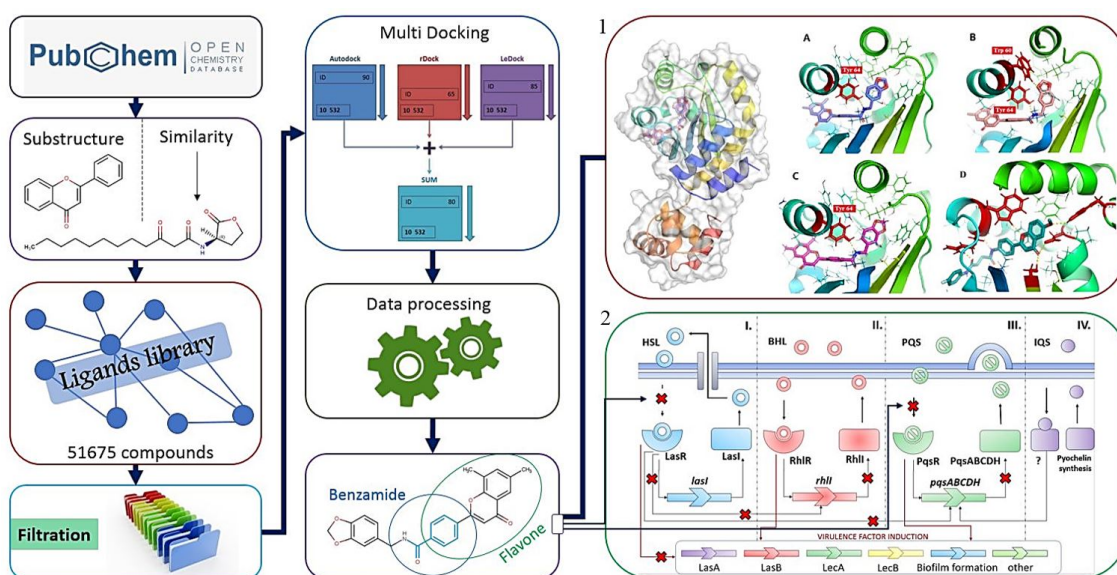


Рис. 1. 1: N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-(6,8-dimethyl-4-oxochromen-2-yl) benzamide докинг с LBD LasR, А - конформация лиганда, предсказанная AutoDock, В - rDock и С - LeDock, D - связывание CID 108754330 с LBD of LasR (rDock). 2: Четыре системы кворум-сенсинга *P. aeruginosa* I. Las, II. Rhl, III. Pqs and IV. IQS.