

***Стратегия преодоления резистентности
бактерий к антибиотикам
на основе ингибиторов ферментов***

*академик РАН А.М. Егоров
Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова*

*XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»
5-8 апреля 2021 г., Москва*

Резистентность бактерий к антибиотикам – глобальный планетарный биологический процесс

Антибиотикорезистентность – устойчивость бактерий к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов

Биосинтез микробами антибиотиков и развитие резистентности к ним происходит в течение 2-3 млрд лет

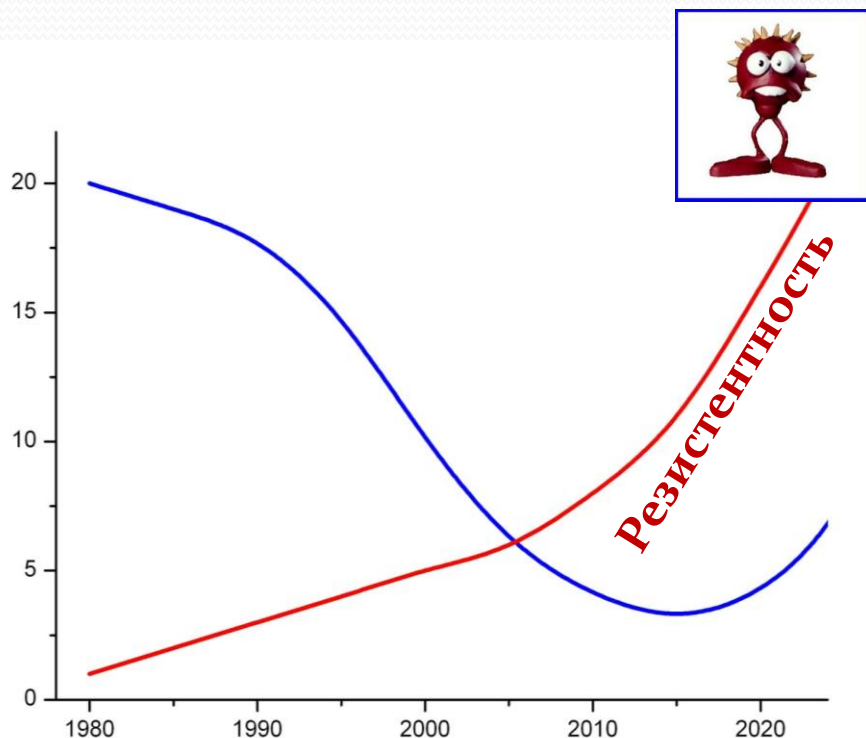
Окружающая среда (вода, почва, пища) – огромный резервуар микроорганизмов, продуцирующих антибактериальные соединения, которые служат индукторами развития резистентности

Мульти- и пан-резистентные бактерии – новый вызов для медицины инфекционных заболеваний XXI века

2019 - Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года

Экономические проблемы производства антибактериальных препаратов

Количество новых антибиотиков



ВОЗ констатирует сокращение объема инвестиций в создание новых антибактериальных препаратов

Январь 2021: **60 противомикробных препаратов** находятся на этапе разработки

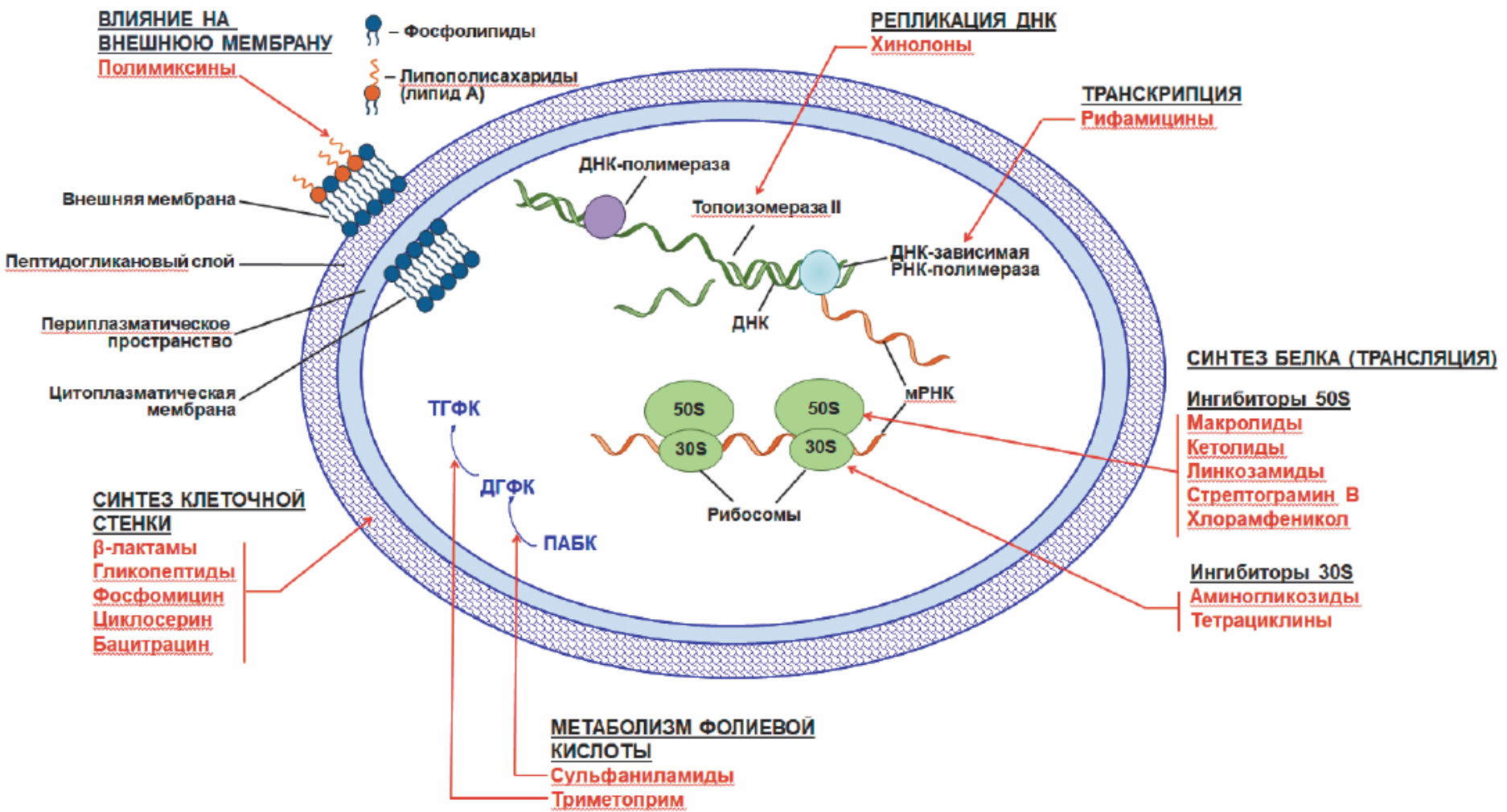
! **только 2** антибиотика активны против наиболее опасных грамотрицательных бактерий, но они практически **не имеют преимуществ** перед существующими

По оценкам ВОЗ **в 2050 г.** предполагаемая смертность от резистентных к антибиотикам инфекций может составить **10 млн человек**

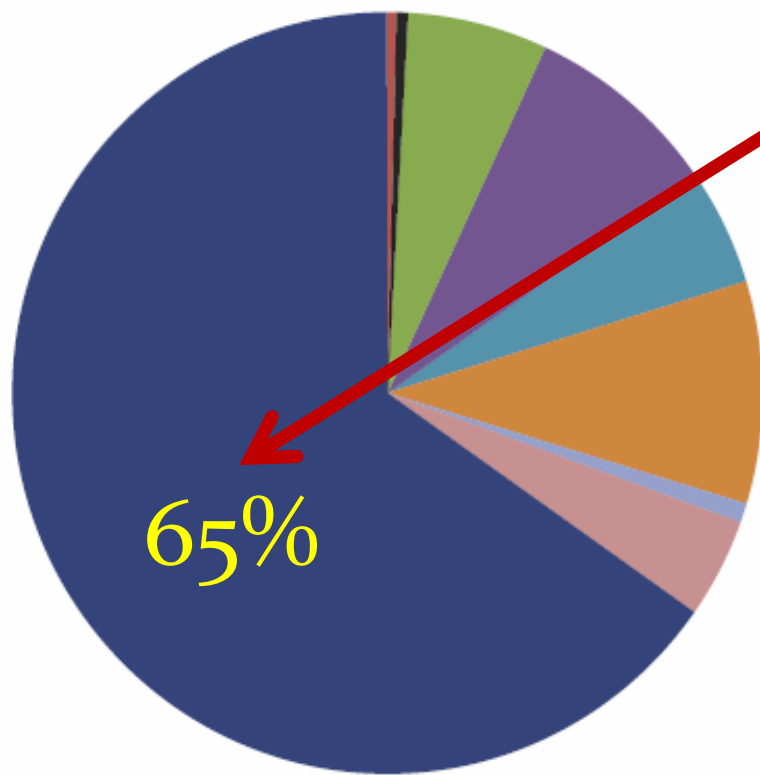
Тедрос Адан Гебрейесус, генеральный директор ВОЗ:

«Никогда еще угроза резистентности к противомикробным препаратам не была более острой, а потребность в решениях – более срочной»

Мишени антибиотиков в бактериальной клетке



Соотношение различных классов антибиотиков



Синтез клеточной стенки

■ **бета-лактамы**

■ гликопептиды

Репликация ДНК

■ фторхинолоны

Синтез белка

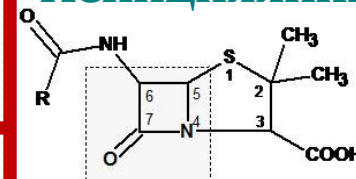
■ макролиды

■ аминогликозиды

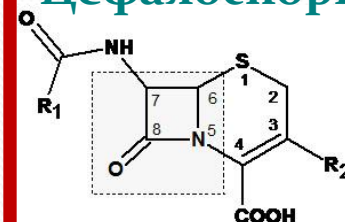
Структура мембран

■ полимиксины

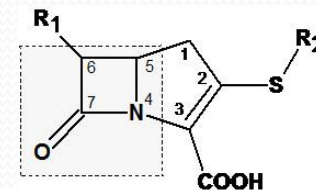
Пенициллины



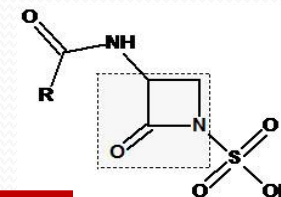
Цефалоспорины



Карбапенемы



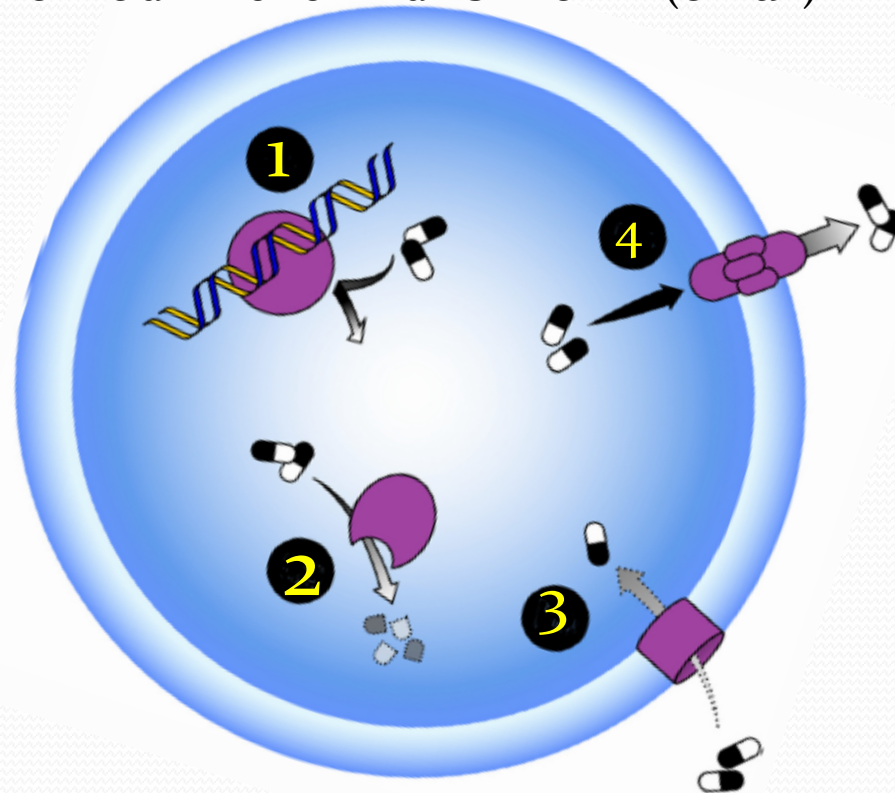
Монобактамы



Общее годовое производство антибиотиков составляет 1 млн тонн, из них бета-лактамы – более 600 тыс тонн (BusinessStat, 2014)

Основные механизмы резистентности бактерий к антибиотикам

1. Модификация мишени антибиотика
2. Модификация или разрушение структуры антибиотика
3. Снижение проницаемости клеточной стенки
4. Удаление антибиотика из клетки (efflux)



Совокупность всех генов, обуславливающих резистентность к антибиотикам патогенных клинических штаммов и непатогенных бактерий в окружающей среде и микробиоте - РЕЗИСТОМ

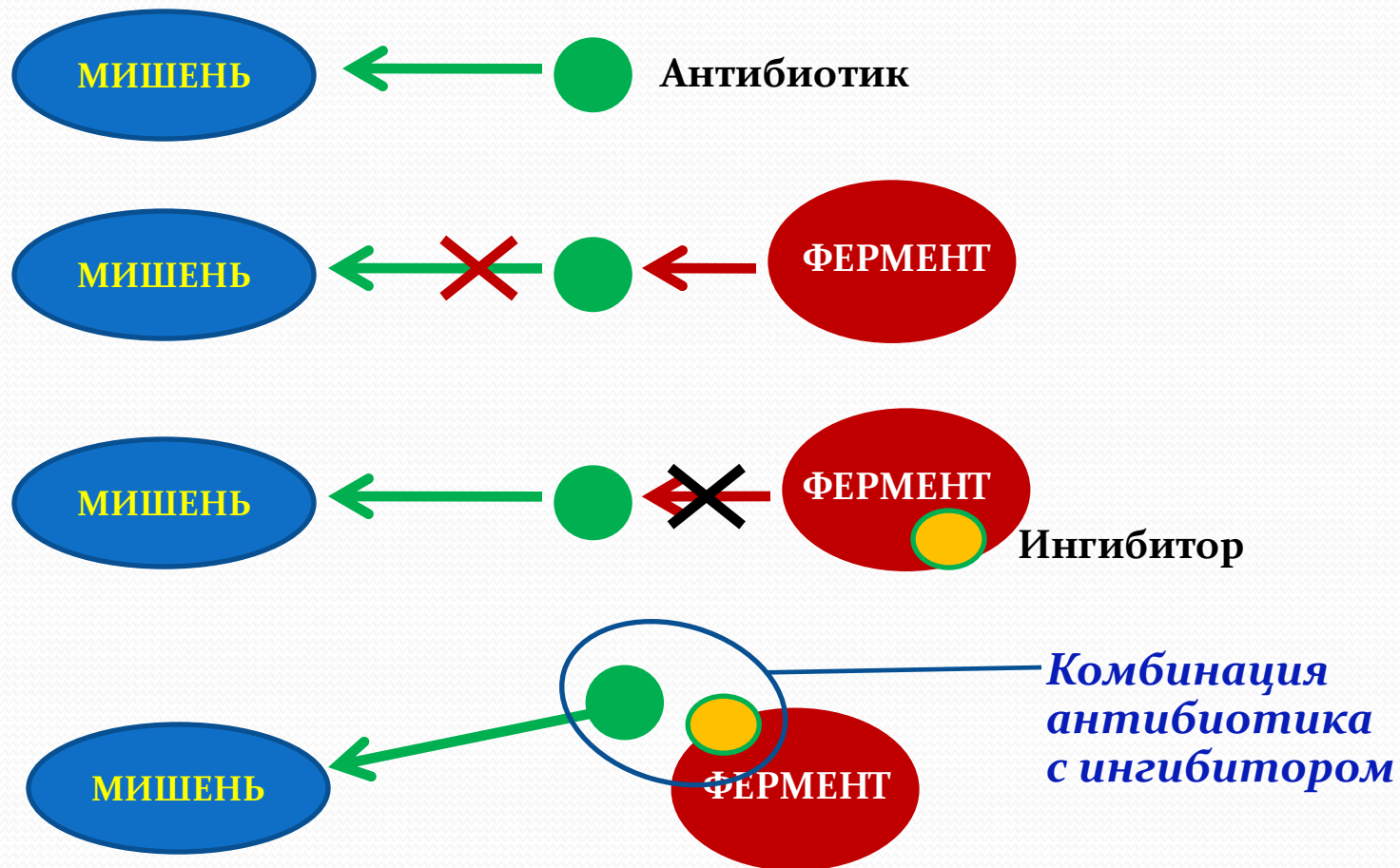
Механизмы трансформации генома бактерий:

- Мутации в генах бактерий
- Горизонтальный перенос генов резистентности между бактериями и бактериофагами
- Сочетание нескольких генов резистентности в одной клетке приводит к развитию мульти и пан-резистентности

Совокупность всех бактериальных ферментов, реализующих механизмы резистентности – ЭНЗИСТОМ

- **Ферменты- мишени для антибиотиков**
 - пенициллин-связывающие белки
 - топоизомеразы
 - ДНК-зависимая РНК-полимераза
 - редуктаза биосинтеза миколовых кислот
- **Ферменты, модифицирующие антибиотики**
 - гидролазы (бета-лактамазы)
 - трансферазы
- **Ферменты, модифицирующие мишени**
 - 16S- и 23S-г РНК-метилтрансферазы
 - ферменты, модифицирующие пептидогликан
 - фосфоэтанолламин-трансферазы
- **Ферменты, метаболизирующие антибиотики**
 - каталаза-пероксидаза KatG
 - монооксигеназа

Стратегия подавления резистентности на основе ингибиторов бактериальных ферментов



Ингибиторы бактериальных ферментов и их роль в подавлении антибиотико- резистентности бактерий

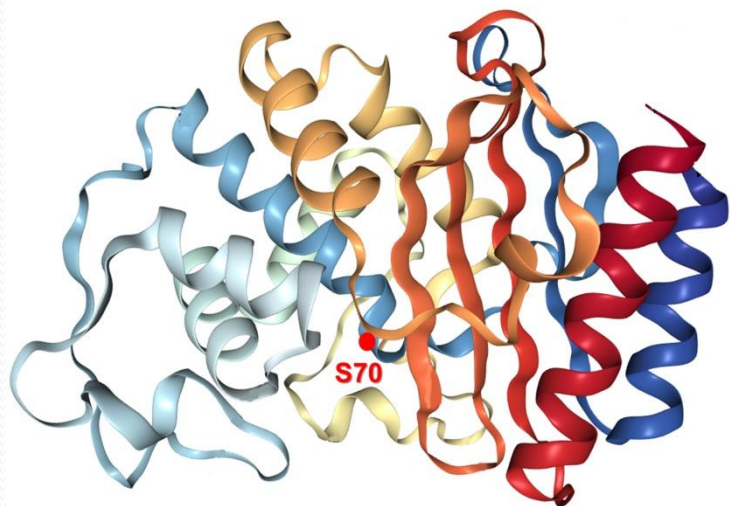
Ингибиторы бактериальных ферментов

- I поколение
(по активному центру)
- II поколение
(по аллостерическому
центру)

Развитие резистентности
бактерий приводит
к неэффективности
антибиотиков

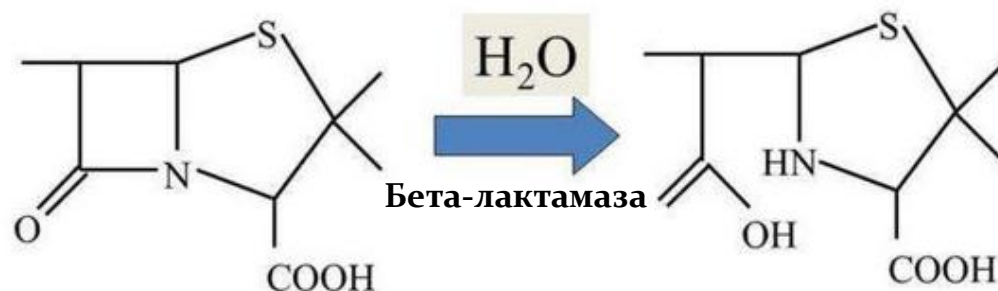
**Использование
ингибиторов продляет
жизнь антибиотиков !**

Бета-лактамазы – суперсемейство ферментов, гидролизующих бета-лактамы



Третичная структура сериновой бета-лактамазы

Гидролиз бета-лактамного кольца антибиотика



~ 2800 ферментов с различной субстратной специфичностью

Бета-лактамазы широкого спектра

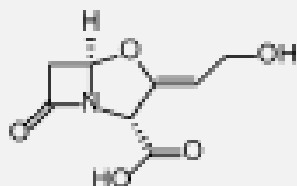
Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

! *Карбапенемазы*

Химический дизайн эффективных scaфolds ингибиторов бета-лактамаз

Ser- β -lactamases

Templates



Clavulanic acid (1)

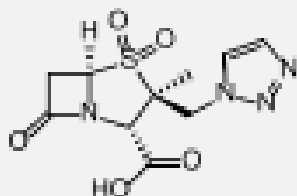


Avibactam (4)



Vaborbactam (7)

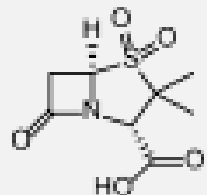
Derivatives



Tazobactam (2)



Relebactam (5)

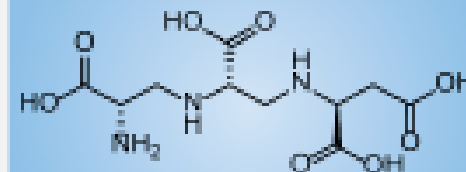


Sulbactam (3)



ETX2514 (6)

Metallo β -lactamases



Aspergillomarasmine A (8)

Combinational
antibiotics

Penicillins

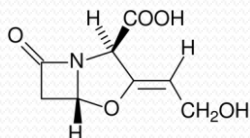
Cephalosporins

Carbapenems

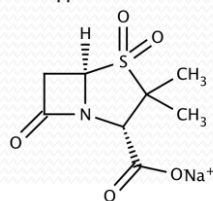
Ингибиторы активного центра бета-лактамаз

Ингибиторы I поколения (бета-лактамные)

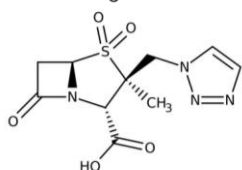
Клавулановая
кислота



Сульбактам



Тазобактам



**Широко используемые комбинации
с антибиотиками:**

амоксциллин/клавулановая кислота

амоксциллин/сульбактам

цефоперазон/сульбактам

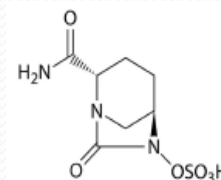
пиперациллин/тазобактам

! Проблема: к ингибиторам,
имеющим бета-лактамное кольцо,
развивается резистентность

Ингибиторы II поколения (не бета-лактамные)

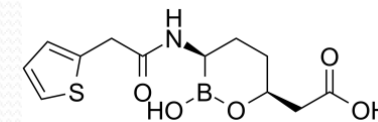
Диазобциклооктаны

Авибактам



Производные бороновых кислот

Ваборбактам



**Новые комбинации для клинического
применения:**

цефтазидим/авибактам

имипенем/релебактам

меропенем/ваборбактам

! Проблема: на подавляют
металло-бета-лактамазы,
бета-лактамазы ОХА типа

- **Новое поколение -
аллостерические ингибиторы**

Благодарности

Кафедра химической энзимологии МГУ имени М.В. Ломоносова

М. Рубцова
В. Григоренко
И. Упоров
И. Андреева

EMBL, Hamburg

V. Lamzin
D. Beshnova

Институт биомедицинской химии им. Ореховича РАН

А. Веселовский
Д. Щербинин

НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова

В. Сулимов
И. Ильин

Финансовая поддержка: грант РФФ 15-14-00014, грант РФФИ 15-54-74007

