

**На пути к определению механизма антимикробного действия лантибиотиков:
структурно-динамическая модель комплекса низина1-20 с модельным
лигандом.**

Научный руководитель – Ефремов Роман Гербертович

Чистов Г.Л.¹, Панина И.С.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия, *E-mail: elchistov@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химической энзимологии, Москва, Россия, *E-mail: irinaspanina@gmail.com*

В связи с увеличивающимся ростом случаев антибиотикорезистентности становится актуальным поиск новых антимикробных веществ, к которым устойчивость развивается медленнее. Одним из кандидатов является низин — полициклический бактериоцин из семейства лантибиотиков. Молекулярная мишень низина — липид II — является интермедиатом в синтезе клеточной стенки, локализуясь в бактериальной мембране и обеспечивающим транспорт мономеров муреина. Экспериментальными методами было показано, что структура комплекса низина с липидом II зависит от молекулярного окружения [1,2], однако изучение подобных процессов *in vivo* и *in vitro* является сложной задачей для структурной биологии. В связи с этим актуальным становится использование компьютерного моделирования. Ранее с его помощью было показано, что в воде укороченный аналог лантибиотика низин1-11 образует комплекс, структуру которого ранее не наблюдали методом ЯМР-спектроскопии в ДМСО. Такая структура получила название: “ловушка”[3].

В данной работе методом молекулярной динамики (МД) в воде и в ДМСО был описан конформационный ансамбль комплексов фрагмента низина1-20, включающего кольца А, В и С, с модельным лигандом диметилпирофосфатом (ДМПФ), имитирующим мишень низина в бактериальной мембране. Выяснено, что в воде конформация низина, наблюдаемая в ДМСО с помощью ЯМР-спектроскопии, переходит в конформацию ловушки, время жизни которой в обеих средах ограничено только длиной траектории МД. Во время состояния конформации ловушки аминокислоты 12-20 не имеют четко определенного положения и не влияют на относительную заселенность этой конформации в присутствии ДМПФ. Охарактеризованы основные параметры конформации ловушки, позволяющие точно идентифицировать это наиболее подходящее для захвата мишени состояние.

Показано, что низин1-20 в водном растворе взаимодействует с ДМПФ, формируя конформацию ловушки, идентичную наблюдаемой ранее в системе с низином1-11, содержащим лишь кольца А и В. Эти выводы будут полезны при конструировании новых лекарств, нацеленных на ингибирование синтеза клеточной стенки бактерии.

Источники и литература

- 1) Hsu S.-T. D. et al. The nisin–lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a blueprint for novel antibiotics. // *Nature Structural & Molecular Biology*. 2004. V. 11(10). №10. P. 963–7.
- 2) Medeiros-Silva J. et al. High-resolution NMR studies of antibiotics in cellular membranes.// *Nature Communications*. 2018. V. 9. №1. P. 3963.
- 3) Panina I. et al. Environmental and dynamic effects explain how nisin captures membrane-bound lipid II. // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. №1. P. 8821.