

**Исследование резистентности бактерий к антибиотикам с применением  
молекулярного докинга.**

**Лаврентьев А.Д.** (Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение школа № 219 Красносельского района Санкт-Петербурга)

**Научный руководитель – Юнусов М.А.**  
(Университет ИТМО)

**Введение.** За последние несколько лет проблема резистентности приобрела особую актуальность в странах с развитой системой здравоохранения, что связывают с активизацией процессов обмена генетической информацией среди разных поколений бактерий. Темпы развития устойчивости бактерий к антибиотикам носят угрожающий характер. Пагубное влияние распространения резистентности связано утратой эффективности антимикробных препаратов в борьбе с бактериальными заболеваниями, что в свою очередь вынуждает использовать те же препараты с большей дозировкой. Решением проблемы может стать разработка аналогового препарата на основе пенициллиновой группы. Для дальнейшего исследования механизма резистентности и создания модели препарата, который будет более устойчив к действию бета лактамаз, но уязвим для ПСБ, был выбран метод молекулярного докинга.

**Основная часть.** Суть метода заключается в расчёте положения исследуемой молекулы в окружении целевого белка, поиска его оптимальной конформации, которая характеризуется наиболее низкой энергией связывания  $\Delta G$ . В нашем случае докинг используется для расчёта значений аффинности молекул по отношению к двум белкам мишеням, которые в среде микроорганизма конкурируют друг с другом за связывание соединений пенициллиновой группы.

В рамках данной научной работы изначально в качестве образца для исследования и оптимизации эффективности были взяты 10 молекул – представителей класса пенициллинов (Amoxicillin, Ampicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Metampicillin, Methicillin, Nafcillin, Penicillin G, Penicillin V, Pheneticillin). Для оценки аффинности связывания были отобраны следующие белки: пенициллин-связывающий белок (ПСБ) (*Streptococcus pneumoniae*) и бета-лактамаза (*E. Coli*). Далее был проведен докинг. Полученные величины не характеризуют ковалентные взаимодействия лиганд-белок, а соотносимы с энергией, которая выделяется при проникновении молекулы через гидратную оболочку фермента для дальнейшей реакции в активном центре.

Исходя из полученных данных был сделан вывод, что для достижения меньшей резистентности пенициллина к бета-лактамам антибиотикам, требуется, чтобы энергия связывания с ПСБ, была меньше энергии связывания с бета-лактамазой.

Для решение этой проблемы мной была выбрана молекула Cloxacillin и в специализированной программе изменена для достижения цели, а именно понижения энергии связывания моего соединения с ПСБ. Зафиксированная энергия, необходимая для ассоциации нового соединения с ПСБ (*Streptococcus pneumoniae*) оказалась ниже, чем энергия для связывания с бета-лактамазой (*E. Coli*).

**Выводы.** Таким образом, найденная структурная модификация может быть более эффективным антибиотиком пенициллиновой группы, что подтверждают расчеты. По мере накопления дополнительных данных планируется разработка методики синтеза соединения.

**Список использованных источников:**

1. Начало эры антимикробной химиотерапии /А. И. Данилов, А. В. Литвинов. – Смоленск : Смоленская государственная медицинская академия, 2010.
2. Пенициллин, как лекарственный препарат, положивший начало новой эре развития медицины / К. Мамедов, А. Кадырова – Баку : Азербайджанский медицинский университет, 2018.

3. Шерстнева, Е. В. История создания советского пенициллина: вымысел и факты / Е. В. Шерстнева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2019. – 27(4). – С. 507-512.
4. Шерстнева, Е. В., Создание «советского пенициллина»: о чем молчали архивные документы / Е. В. Шерстнева – Ремедиум. – 2019. - № 12. – С. 16-20.
5. RCSB PDB - URL: <https://www.rcsb.org/> (дата обращения: 15.02.2024).
6. PubChem - URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 15.02.2024).