

Острожский Я. А.
АНТИБИОТИКИ: СОВРЕМЕННАЯ ПРОБЛЕМА
ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Научный руководитель: ассист. Известнова Л. А.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Антибиотики нашли свое применение в терапии различных инфекционных нозологий. Их нерациональное назначение и прием, равно как и их использование в сельском хозяйстве без экоконтроля (например, в качестве профилактики инфекций у животных и через их попадание в землю) приводит к культивации резистентности бактерий, которые способны передавать генетическую информацию другим варам, что, в конечном счете, приводит к глобальным последствиям. Так, смертельно опасные бактерии, устойчивые к пенициллину или более чем 100 различным антибиотикам (АБ), уже убивают 700 тыс. чел. каждый год. Согласно прогнозам, к 2050 году устойчивость бактерий к антибиотикам станет причиной смерти более 10 млн людей по всему миру.

АБ синтезируются бактериями в целях взаимоконкуренции за экологическую нишу и полноценное использование ресурсов. Эволюционное развитие бактерий приводит к появлению резистентности, которую антибиотикам преодолеть все чаще и чаще становится невозможным. Мишенью АБ является т.н. «молекулярная машина» - таргет-объект, без которого бактерия не может существовать. Зачастую «молекулярная машина» состоит из белков с/без РНК. Обычно синтез идет по нескольким направлениям таргетов: нарушения клеточной стенки, синтеза белков, копирования ДНК, синтеза фолиевой кислоты.

Современная проблема синтеза АБ – найти такой АБ, который будет уничтожать бактерии и не будет токсичен для человека. Изначально человечество синтезировало их при помощи платформы Ваксмана, которой обнаружили порядка 20 антибиотиков, использующихся и по сей день. Однако разрабатывались новые методы синтеза. Большинство из почти 170 используемых на данный момент АБ – химически модифицированные производные нескольких природных соединений. Если новых средств борьбы не найти, используется совмещение нескольких антибиотиков в одном препарате, часто являющееся выигрышным по причине более сложной выработки устойчивости ко двум веществам, нежели к одному. Иногда оказывается, что другие лекарства, не оказывающие сами по себе влияния на микробов, проявляют синергизм, т.е. усиливают действие АБ. Например, лоперамид (препарат от диареи) нарушает работу мембраны бактерий, что позволяет миноциклину (АБ тетрациклинового ряда) лучше проникать внутрь.

В 90-х годах появилось новое направление в синтезе АБ – «от гена к лекарству». Обнаруживаются жизненно важные гены с белковыми продуктами, без которых бактерии не могут выживать, затем подбираются блокаторы данных генов. На помощь приходит искусственный интеллект (ИИ). Все ИИ не моделируют новый антибиотик, а находят уже существующие молекулы, которые не применялись ранее и эффект которых не был известен, что требует большой доказательной базы и огромного количества ресурсов. Так, российский алгоритм VarQuest за несколько часов выявил в 10 раз больше вариаций пептидных антибиотиков, чем многолетние исследования. Ученые из MIT обучили ИИ на 2,33 тыс. молекул с известным эффектом, которую после тренировки перевели на общую библиотеку молекул. ИИ обнаружила крайне эффективное вещество – галицин, ингибитор ферментов киназ, изменяющий чувствительность клеточной мембраны к изменению кислотности среды, что приводит к гибели бактерии. Канадские исследователи под руководством Элеизабет Калп обнаружили, что новый гликопептид корбомицин и хорошо известный комплестатин предотвращают ремоделирование бактериальной стенки, что приводит к торможению роста и размножения (своеобразная ловушка). Данная стратегия является принципиально новой и может помочь найти другие соединения с новыми механизмами действия.