**Остерман, Илья Андреевич.**

## Поиск и изучение новых антибиотиков ингибиторов синтеза белка : диссертация ... доктора химических наук : 02.00.10 ; 03.01.03 / Остерман Илья Андреевич; [Место защиты: Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова]. - Москва, 2018. - 291 с. : ил.

## Оглавление диссертациикандидат наук Остерман, Илья Андреевич

Содержание

Список сокращений

Введение

1. Обзор литературы

1.1. Что такое антибиотик?

1.2. Классификация антибиотиков по механизму действия

1.3. Антибиотики, нарушающие синтез белка. Молекулярные основы механизма

действия

1.3.1. Касугамицин препятствует инициации трансляции канонических мРНК

1.3.2. Эдеин препятствует связыванию инициаторной тРНК с малой субчастицей

1.3.3. Пактамицин ингибирует первую транслокацию

1.3.4. Ортосомицины - эвернимицин и авиламицин ингибиторы инициации и элонгации трансляции

1.3.5. GE81112 связывается с 30S субчастицей и ингибирует связывание инициаторной тРНК

1.3.6. Фурвина или G1 нарушает связывание инициаторной тРНК в Р-сайте

1.3.7. Тетрациклин ингибирует аккомодацию тРНК в А-сайте

1.3.8. Кирромицины и энацилоксины замораживают EF-Tu на рибосоме

1.3.9. GE2270A и пулвомицин ингибируют образование тройного комплекса

1.3.10. Аминогликозиды вызывают ошибки при синтезе белка

1.3.11. Роль взаимодействия между белками S4, S5, S12 и стрептомицином в определении точности трансляции

1.3.12. Спектиномицин стабилизирует переходное состояние при транслокации

1.3.13. Виомицин блокирует транслокацию, стабилизируя гибридное состояние

1.3.14. Негамицин нарушает декодирование и транслокацию

1.3.15. Одилорхабдины вызывают ошибки в трансляции за счет привязывания тРНК к рибосоме

1.3.16. Пуромицин вызывает преждевременный обрыв полипептидной цепи

1.3.17. Гигромицин А препятствует аккомодации ССА-конца А-сайтовой тРНК

1.3.18. Хлорамфеникол связывается в ПТЦ и вызывает субстрат-зависимое ингибирование трансляции

1.3.19. Оксазолидиноны ингибируют аккомодацию А-сайтовой тРНК

1.3.20. Линкозамиды препятствуют связыванию А-сайтовой тРНК

1.3.21. Бластицидин С нарушает позиционирование 3'-конца Р-сайтовой тРНК

2

1.3.22. Спарсомицин предотвращает аккомодацию А-сайтовой тРНК и усиливает Р-

сайтовое связывание

1.3.23. Плевромутилины блокируют А- и Р- сайты в ПТЦ

1.3.24. Макролиды блокируют рост новой полипептидной цепи

1.3.25 Стрептограмины А и Б действуют синергично, ингибируя синтез белка

1.3.26 Пролин-богатые пептиды, нарушающие синтез белка

1.3.26.1. Онкоцин-подобные пролин-богатые пептиды

1.3.26.2. Апидацин-подобные пролин-богатые пептиды

1.3.27 Тиопептидный антибиотик, тиострептон нарушает аккомодацию факторов трансляции на рибосоме

1.3.28 Фузидовая кислота препятствует диссоциации EF-G с рибосомы

2. Материалы и методы исследования

2.1. Реактивы

2.2. Олигонуклеотиды, штаммы и плазмиды

2.3. Буферы и растворы

2.4. Работа с бактериальными клетками

2.5. Работа с ДНК

2.6.Работа с РНК

2.7.Работа с белками

2.8.Определение эффективности образования дипептида, трипептида и дипептид-пуромицина

2.9. Определение структуру комплекса антибиотика и рибосомы 70S Thermus thermophilus

2.10. Хроматографическое выделение амикумацина А

3. Результаты и обсуждение

3.1. Высокопроизводительная система in vivo обнаружения ингибиторов синтеза белка

3.1.1. Создание двойной репортерной конструкции pDualrep2

3.1.2. Верификация полученной репортерной конструкции при помощи антибиотиков с известным механизмом действия

3.1.3. Высокопроизводительное использование репортерной системы

pDualrep2

3.2. Мадумицин II, стрептограмин А подавляет синтез белка, нарушая положение 3'-концов тРНК в А- и Р-сайтах

3.2.1. Стрептограмины А индуцируют репортерную систему pDualrep2

3

3.2.2. Мадумицин II подавляет синтез белка, препятствуя образованию первой пептидной связи

3.2.3. Структура комплекса рибосома-мадумицин II

3.2.4. Мадумицин II не препятствует связыванию тРНК, но нарушает правильное расположение 3'-концов А- и Р-сайтовой тРНК

3.2.5. Мадумицин II вызывает конформационные изменения в ПТЦ

3.3. Клебсазолицин - тиазол-оксазол-модифицированный микроцин, препятствующий выходу синтезируемого белка из рибосомы

3.3.1. Клебсазолицин новый ингибитор синтеза белка

3.3.2. Рибосома - мишень для действия клебсазолицина

3.3.3. Клебсазолицин связывается в рибосомном туннеле

3.3.4. Место связывание клебсазолицина перекрывается с сайтами связывания других антибиотиков

3.3.5. Клебсазолицин препятствует продвижению рибосомы по мРНК

3.4. Амикумацин А - новый ингибитор синтеза белка, нарушающий транслокацию

3.4.1. Поиск новых ингибиторов трансляции среди метаболитов культивируемых почвенных микроорганизмов

3.4.2. Выделение активного компонента из культуральной жидкости штамма Bacillus pumilus

3.4.3. Амикумацин А подавляет синтез белка в бесклеточной системе, в то время как амикумацин Б не оказывает такого эффекта

3.4.4. Мутации в рРНК обеспечивают устойчивость к действию амикумацина А

3.4.5. Амикумацин А связывается в Е-сайте 30S субчастицы рибосомы

3.4.6. Амикумацина А препятствует продвижению рибосомы по мРНК

3.4.7. Мутации в EF-G снижают ингибирующую активность амикумацина А

3.4.8. Амикумацин и пактамицин имеют общий сайт связывания, но различный механизм действия

3.5. Заключение

Выводы