

DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-3-26

МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗ

А.О. Корзун, Ю.А. Плотникова, Е.С. Барышева, О.В. Баранова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»,
Российская Федерация, 460018, Оренбург, пр. Победы, д. 13

РЕЗЮМЕ. Применение ингибиторов β -лактамаз в комплексе с β -лактамными антибактериальными препаратами является перспективной стратегией в преодолении антибиотикорезистентности. Комбинированные препараты с clavulanовой кислотой, сульбактамом, тазобактамом широко используются в клинической практике. Однако, на сегодняшний день существует большое количество микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы, резистентные к таким ингибиторам, в частности микроорганизмы, продуцирующие металло- β -лактамазы (М β Л). Поэтому при разработке новых ингибиторов М β Л следует учесть не только необходимость эффективного воздействия на широкий спектр ферментов, представителей М β Л, но и снижение уровня токсичности потенциальных ингибиторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β -лактамные антибиотики, металло- β -лактамазы, гидролиз, катионы Zn^{2+} , эбселен.

Для цитирования: Корзун А.О., Плотникова Ю.А., Барышева Е.С., Баранова О.В. Механизмы ингибирования металло- β -лактамаз. Микроэлементы в медицине. 2024;25(3):59–61. DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-3-26.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день β -лактамы являются высокоперспективными антибактериальными препаратами, а β -лактамазы представляют собой эффективный способ резистентности к ним за счет катализации гидролиза β -лактамного кольца с образованием неактивных β -аминокислотных продуктов (Palzkill T et al., 2013).

МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗ

С точки зрения механизма действия, выделяют два класса β -лактамаз: использующих нуклеофильный сериновый остаток (сериновые β -лактамазы (SBL), классы Ambler A, C и D), использующие ионы металлов для гидролиза (металло- β -лактамазы (М β Л), класс Ambler B) (Ambler et al., 2013). М β Л представляют серьезную угрозу для дальнейшего использования β -лактамных антибактериальных препаратов из-за их способности гидролизовать почти все известные типы, за исключением монобактамов.

По принципу воздействия, агенты, способные ингибировать М β Л, можно отнести к нескольким группам: в основе первой лежит координация катионов цинка, второй – связывание аминокислотных остатков в активном центре фермента (Shi et al., 2019). Также можно выделить отдельную группу аллостерических ингибиторов М β Л и ряд М β Л с неопределенным механизмом действия (Ju et al., 2018).

Первую группу ингибиторов, в основе которой лежит координация катионов цинка, делят на два вида: по образованию комплексов в активном центре и по удалению катионов Zn^{2+} из активного центра. К ингибиторам первого вида относят производные дикарбоновых кислот, тиола и борсодержащих соединений (Reddy et al., 2020). Для комплексов таких соединений с М β Л связывание в активном центре происходит за счет гидроксильных групп атома бора и атома кислорода 6-членного борсодержащего кольца (Brem et al., 2016).

Примером ингибиторов второй группы является этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (Walsh, et al., 2005). Но ввиду высокой токсичности, на практике применяются структурно схожие соединения: ЭДТА-Са(II), аспергилломаразмин А (АМА); хелатирующие агенты металлов 1,4,7-триазациклонан-1,4,7-триуксусная кислота (НОТА) и 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (ДОТА) и их производные (King et al., 2014). Атомно-эмиссионная спектроскопия индукционно-связанной плазмы показала, что два эквивалента АМА способствует удалению одного эквивалента Zn^{2+} в NDM-1 (М β Л *E. coli*), VIM-2 (М β Л *P. aeruginosa*) и др. при микромолярных концентрациях ферментов.

У ингибиторов, ковалентно связывающихся с аминокислотными остатками в активном центре М β Л, выделяют ряд очевидных преимуществ: необратимость взаимодействия и его длительность.

Главной мишенью атаки необратимо связывающихся ингибиторов являются кислоты цистеин (Cys), который координирует Zn^{2+} , или лизин (Lys), присутствующий в активном центре. Агентами, ковалентно связывающимися с Cys, являются антибиотики цефалотин и моксалактам. Другим примером ингибитора, ковалентно модифицирующего (Cys), является эбселен, содержащий в основе Se^{4+} . Формирование связи Se–S подтверждено исследованием процесса ингибирования NDM-1 (МβЛ *E. coli*) методом масс-спектрометрии. Недостатком данных ингибиторов является чувствительность к различиям в координационных сферах катионов цинка и аминокислотных остатков в их активных центрах представителей различных подклассов МβЛ (Chiou et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание универсальных эффективных ингибиторов затрудняется вариативностью в строении активных центров представителей разных МβЛ. Так, для варианта необратимого связывания со значительной длительностью действия необходимо сохранение аминокислотного остатка в активном центре, который будет способствовать гидролизу. Ингибиторы, воздействующие на катионы Zn^{2+} и удаляющие их из активного центра, отличаются высокой токсичностью. Сложность представляет также способность некоторых МβЛ заново связываться с цинком, восстанавливая активность. Для агентов, координирующих катионы Zn^{2+} , важной проблемой является устойчивость образованных комплексов. Тем не менее существует ряд ингибиторов МβЛ, которые демонстрируют значительную активность в отношении наиболее клинически значимых ферментов, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Palzkill T. Metallo-β-lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1277: 91–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06796.x.
- Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 289(1036): 321–331. DOI: 10.1098/rstb.1980.0049.
- Shi C., Chen J., Kang X., et al. Approaches for the discovery of metallo-β-lactamase inhibitors: A review, *Chemical Biology & Drug Design.* 2019; 94: 1427–1440.
- Ju L.C., Cheng Z., Fast W., et al. The continuing challenge of metallo-β-lactamase inhibition: mechanism matters, *Trends in pharmacological sciences.* 2018; 39: 635–647.
- Reddy N., Shungube M., Arvidsson P.I., et al. A 2018–2019 patent review of metallo-beta-lactamase inhibitors, *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2020; 30: 541–555.
- Brem J., Cain R., Cahill S., et al. Structural basis of metallo-β-lactamase, serine-β-lactamase and penicillin-binding protein inhibition by cyclic boronates, *Nature Communications.* 2016; 7: 12406.
- Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metalloβ-lactamases: the quiet before the storm, *Clinical Microbiology Reviews.* 2005; 18: 306–325.
- King A.M., Reid-Yu S.A., Wang W., et al. AMA overcomes antibiotic resistance by NDM and VIM metallo-β-lactamases, *Nature.* 2014; 510: 503–506.
- Chiou J., Wan S., Chan K.-F., et al. Ebselen as a potent covalent inhibitor of New Delhi metallo-β-lactamase (NDM-1), *Chemical Communications.* 2015; 51: 9543–9546.

MECHANISMS OF INHIBITION OF METALLO-β-LACTAMASES

A.O. Korzun, Yu.A. Plotnikova, E.S. Barysheva, O.V. Baranova

Orenburg State University,
Pobedy Ave., 13, Orenburg, 460018, Russian Federation

ABSTRACT: The use of β-lactamase inhibitors in combination with β-lactam antibacterial drugs is a promising strategy in overcoming antibiotic resistance. Combination drugs with clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam are widely used in clinical practice. However, today there are a large number of microorganisms producing β-lactamases resistant to such inhibitors, in particular microorganisms producing metallo-β-lactamases (MβL). Therefore, when developing new MBL inhibitors, it is necessary to take into account not only the need for effective action on a wide range of enzymes, representatives of MBL, but also a reduction in the toxicity of potential inhibitors.

KEYWORDS: β-lactam antibiotics, metallo-β-lactamases, hydrolysis, Zn^{2+} cations, ebselene.