

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0216U001755

Державний реєстраційний номер: 0113U001516

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-04-2016

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Дослідження особливостей взаємодій антимікробних пептидів з мішенями

Початок етапу: 01.2013

Закінчення етапу: 12.2015

Вид звітного документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України"

Код за ЄДРПОУ: 02012208

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: (057) 731 31 51

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 00061125

Місцезнаходження: вул. Герцена, 12, м. Київ, Київська обл., 04050, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380444893981

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6561020

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 729.55

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Дослідження особливостей взаємодій антимікробних пептидів з мішенями

Назва роботи англійською:

The study of peculiarities of antimicrobial peptides interactions with targets

Реферат українською:

Мета НДР: з'ясування особливостей міжмолекулярних взаємодій антимікробних пептидів із біомішенями для виявлення ключових структурних характеристик їх молекул, якими обумовлюється терапевтична ефективність групи пептидних антибіотиків. Завдання НДР: дослідити ліганд-рецепторні взаємодії поліміксину з його трьома клітинними мішенями: ліпополісахаридним компонентом зовнішньої мембрани грам-негативної бактерії, ліпідом А; з фосфоліпідами внутрішньої мембрани грам-негативної бактерії та з поверхневим рецептором епітелію проксимальних каналців нирки людини, мегаліном; виявити структурні характеристики молекул поліміксинів, обумовлюють їх антимікробну активність та їх нефротоксичність. Об'єкти дослідження: комплекси поліміксину та його похідних з ліпідом А; комплекси поліміксину з додецилфосфохоліновими та додецилсульфат натрієвими міцелами, з фосфатиділхоліновими та фосфатиділетаноламіновими бішаровими мембранами; комплекси поліміксину з ліганд-зв'язуючими доменами рецептору ліпопротеїнів низької щільності (LDLR). Предмет дослідження: міжмолекулярні взаємодії та особливості зв'язування поліміксину В з ліпідом А, з модельними мембранами та з мегаліном; структурні аспекти протимікробної та нефротоксичної дії поліміксинів. Методи дослідження: методи біоінформатики та молекулярного моделювання: мінімізація, симульований відпал, докінг ліганду у рецептор, молекулярна динаміка. Результати НДР: Показана вирішальна роль залишків діамінобутанової кислоти (Dab) в положеннях 1, 3, 5, 8 та 9 поліміксину у його зв'язуванні з ліпідом А. Взаємодія пептиду з міцелою додецилсульфат натрію (ДСН) або ліпідним бішаром цвіттеріонного фосфатиділетаноламіну (ФЕА), - міметиками мембрани грам-негативних бактерій, - відбувається за рахунок електростатичних взаємодій та/або взаємодій водневого зв'язування його протонованих і полярних груп з зарядженими і полярними групами ДСН міцели або полярними групами ФЕА ліпідного шару. Взаємодія пептиду з міцелою цвіттеріонного додецилфосфохоліну (ДФХ) і з ліпідним бішаром цвіттеріонного фосфатиділхоліну (ФХ), - міметиками клітинної мембрани еритроцитів людини, - відбувається за рахунок гідрофобних взаємодій Phe, Leu і метилоктаноїлу. Зв'язування поліміксину з ФЕА мембраною є сильнішим, ніж з ФХ мембраною. Показана можливість утворення стабільного комплексу поліміксину В з ліганд-зв'язуючими повторами мегаліну за універсальним механізмом зв'язування катіонних лігандів ліганд-зв'язуючими повторами рецепторів LDLR-сімейства. Показано, що взаємодія поліміксину з мегаліном є сильнішою, ніж у його NAB-похідної. Виявлені структурні передумови відмінностей цих взаємодій.

Реферат англійською:

The aim of study: ascertainment of the peculiarities of intermolecular interactions of antimicrobial peptides with their biotargets to determine the key structural features of their molecules which stipulate therapeutic efficacy of the peptide antibiotics group. The tasks of study: to investigate ligand-receptor interactions of polymyxin with its three cell targets: lipopolysaccharide component of the outer membrane of gram-negative bacterium, lipid A; with phospholipids of the inner membrane of gram-negative bacterium and with the surface receptor of the epithelium of human kidney proximal tubules, megalin; to reveal the structural features of polymyxins molecules which stipulate their antimicrobial activity and their nephrotoxicity. Objects of study: the complexes of polymyxin and its derivatives with lipid A; the complexes of polymyxin with dodecylphosphocholine and sodium dodecylsulfate micelles, with phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine bilayer membranes; polymyxin complexes with ligand-binding domains of low-density lipoprotein receptor (LDLR). Subject of study: intermolecular interactions

and peculiarities of polymyxin B binding with lipid A, with model membranes and with megalin; structural aspects of polymyxins antimicrobial and nephrotoxic action. Methods: methods of bioinformatics and molecular modeling : minimization, simulated annealing, ligand docking into the receptor, molecular dynamics. Results: There was shown the crucial role of the residues of di-amino-butane acid (Dab residues) at positions 1, 3, 5, 8 and 9 of polymyxin for its binding with lipid A. The peptide interaction with a sodium dodecylsulfate (SDS) micelle or a zwitterionic phosphatidyl ethanolamine (PEA) lipid bilayer, mimetics of a membrane of gram-negative bacteria, occurs due to electrostatic and/or hydrogen-bonding interactions of its protonated and polar groups with charged and polar groups of SDS micelle or polar groups of PEA lipid layer. The peptide interaction with zwitterionic dodecylphosphocholine (DPC) micelle and with zwitterionic phosphatidylcholine (PC) lipid bilayer, mimetics of cell membrane of a human erythrocyte, takes place due to hydrophobic interactions of Phe, Leu and methyloctanoyl. The polymyxin binding is stronger with PEA membrane than with PC one. There was shown the possibility to form a stable complex of polymyxin B with megalin ligand-binding repeats in accordance with a universal mechanism of cationic ligand binding by ligand-binding repeats of receptors of LDLR-family. There was shown that polymyxin interacts with megalin stronger than its NAB-derivative. There were revealed the structural prerequisites for these interaction differences.

Індекс УДК: 579:575.857, 529.213.29; 541.515. 615.02/14; 615.281; 615.31

Коди тематичних рубрик: 34.27.02

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Лісняк Юрій Володимирович

Науковий ступінь:

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Протимікробна композиція для інгібування біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa*

Назва НТП англійською: Antimicrobial composition to inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати:

Галузь застосування: мікробіологія, фармакологія, медична хімія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Методами молекулярного моделювання досліджені особливості просторової структури похідних поліміксину та їх взаємодії з модельними мішенями на клітинній мембрані. Досліджений характер залежності між активністю та молекулярною структурою похідних поліміксину. Встановлений синергізм дії поліміксинів М і В з іміпенемом по відношенню до карбапенем-резистентних штамів *P.aeruginosa*.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 2013-2015

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: кафедри органічної, фармацевтичної та медичної хімії медичних та фармацевтичних закладів МОЗУ

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.: 0

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану: Ні

Техніко-економічне обґрунтування: Ні

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.: 0

Очікуваний термін окупності (років): розрахунки не проводились

Додаткова інформація: визначається окремим договором

IX. Бібліографічний опис

1. Патент на корисну модель №82743 У "Протимікробна композиція для інгібування біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa*", МПК А61 К 31/00 ; винахідники Ю.В. Лісняк, Н.І. Скляр, В.В. Саркіс-Іванова, С.В. Калініченко, В.І. Білозерський, М.Б. Давиденко ; патентовласник ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України". - № заявки у 2013 00448; заявл. 14.01.2013 ; опубл.

12.08.2013, Бюл.№15. – 4 с. : іл. 2. Gubskaya, A. V. Investigating the Release of a Hydrophobic Peptide from Matrices of Biodegradable Polymers: An Integrated Method Approach [Text] / A. V. Gubskaya, I. J. Khan, L. M. Valenzuela, Yu. V. Lisnyak, J. Kohn // Polymer. – 2013. – Vol. 54, N 15. – P. 3806-3820. 3. Скляр, Н.І. Синергетична протимікробна композиція для інгібування біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* [Текст] / Н.І. Скляр, Ю.В. Лісняк, В.В. Саркіс-Іванова // Тези доповідей XIII з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського. – Ялта, 01-06 жовтня 2013 р. – С.238. 4. Лісняк Ю. В. Исследование вкладов боковых аминокислотных остатков полимиксина В3 в его связывание с липополисахаридом внешней мембраны *E.coli* методами молекулярного моделирования [Текст] / Анналы Мечниковского института. – 2014. – N4. – С. 44-54. 5. Лісняк Ю.В. Дослідження взаємодій полімиксину в та його похідних із ліпідом А зовнішньої мембрани грам-негативної бактерії [Текст] / Ю.В. Лісняк // Ukrainian Biochemical Journal. – 2014. – Vol. 86, N 5 (Supplement 1) – Матеріали XI Українського біохімічного конгресу. – Київ, 06-10 жовтня 2014 р. – С. 65-66. 6. Лісняк Ю.В. Молекулярные мишени нефротоксического действия полимиксинов [Текст] / Анналы Мечниковского института. – 2015. – N3. – С. 8-24. 7. Lisnyak Yu. V. Molecular dynamics study of interactions of polymyxin B3 and its Ala-mutants with lipopolysaccharide [Текст] / Анналы Мечниковского института. – 2015. – N4. – С. 8. Лісняк Ю.В., Скляр Н. І., Саркіс-Іванова В.В., Калініченко С.В., Білозерський В.І., Давиденко М.Б. [Текст] / Технологія "Протимікробна композиція для інгібування біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa*." - 2015. – Державний реєстраційний №0615U000079

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Попов Микола Миколайович

Перелік осіб-виконавців

Лісняк Ю.В.

Носальська Т.М.

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

