

УДК 577.182

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

© 2020 А.Г. Габибов^{1,2}, О.А. Донцова^{1,2,3}, А.М. Егоров^{2*}

¹ Институт биоорганической химии имени акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997 Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991 Москва, Россия; электронная почта: alex.m.egorov@gmail.com

³ Сколковский институт науки и технологии, Центр наук о жизни, 143028 Сколково, Россия

Поступила в редакцию 12.10.2020

После доработки 12.10.2020

Принята к публикации 12.10.2020

В обзорных и экспериментальных статьях этого выпуска журнала «Биохимия» представлены новые направления решения проблемы резистентности и исследования, связанные с поиском новых антимикробных препаратов с использованием методов молекулярной биологии, генетики и нанотехнологий. Большое разнообразие научных подходов, отражающих, как правило, положительные результаты исследований, вселяют надежду на успешное преодоление резистентности микроорганизмов к антибиотикам в борьбе с инфекционными заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антимикробные препараты, резистентность, рекомбинантные технологии, новые ингибиторы.

DOI: 10.31857/S0320972520110019

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение устойчивой резистентности микроорганизмов к антибиотикам является одним из глобальных вызовов XXI века [1]. Преодоление резистентности для эффективной борьбы с инфекционными заболеваниями привлекает к себе внимание специалистов разных областей науки. Резистентность связана с фундаментальными проблемами молекулярной биологии микроорганизмов. Биохимические процессы, отвечающие за резистентность к различным антибиотикам, возникли более 2 млрд лет назад и постоянно эволюционировали. В основе их развития находится межвидовая конкуренция, в результате чего микроорганизмы производят сотни различных классов антибиотиков и вырабатывают большое количество защитных механизмов [2]. Мишенями антибиотиков являются различные структуры, начиная от компонентов клеточной стенки, пептидогликана цитоплазматической мембраны, ферментов генетического аппарата, рибосомы, синтеза белка, метаболических процессов. Комплекс генов, ответственных за синтез механизмов резистентности, по-

лучил название «резистом», а комплекс ферментов, участвующих в процессах резистентности, – «энзистом» [3, 4]. Ферменты выполняют разные функции: являются мишенями антибактериальных препаратов, модифицируют их структуру, изменяют клеточные генетические мишени антибиотиков. Антибиотики, влияющие на синтез белка и структуру рибосом, являются одной из широко используемых групп антимикробных препаратов, однако резистентность к ним обусловлена ферментативной модификацией рибосом [5, 6].

Для преодоления резистентности рассматриваются подходы, которые включают создание различных антимикробных препаратов, новые бактериальные мишени, регуляцию генома, фаги, антимикробные пептиды и белки. Поиск новых препаратов опирается на использование методов молекулярной биологии, генетики, нанотехнологий. Импульс к поиску новых антимикробных препаратов связан с детальным изучением микробиома человека и животных, а также с новыми исследованиями биоресурсов почвы и водоёмов [7].

В обзорных и экспериментальных статьях данного номера журнала «Биохимия» нашли отражение все перечисленные направления исследований.

* Адресат для корреспонденции.

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

Ингибиторы β -лактамаз. Учитывая роль β -лактаменных антибиотиков, широко используемых в настоящее время, одной из важнейших задач является сохранение их потенциала. Механизм резистентности β -лактаменных антибиотиков обусловлен гидролизом лактамного кольца ферментами β -лактамазами. Ингибиторы этих ферментов, применяемые совместно с антибиотиками, позволяют сохранить антимикробную активность β -лактамов. В обзоре Егорова с соавт. [8] подробно рассмотрена структура и механизм действия ингибиторов различных поколений и перспективы их применения.

Пептидогликан-распознающие белки. Многие другие классы антимикробных препаратов направлены против мишеней клеточных мембран. К ним относятся пептидогликан-распознающие белки, рассмотренные в обзоре Бобровского с соавт. [9]. Эти белки относятся к компонентам врождённого иммунитета и связываются с пептидогликаном бактерий. Авторы предлагают оригинальную технологию редактирования генома клеток человека, повышающую экспрессию генов, кодирующих пептидогликан-распознающие белки.

Пептидные антибиотики лантипептидов. Группа пептидных антибиотиков лантипептидов рассмотрена в обзоре Габибова с соавт. [10]. До последнего времени использование пептидных антибиотиков, кроме ванкомицина, имело ограниченное применение из-за низкой специфичности и нестабильности, а также в связи со сложностью их производства. В обзоре предлагается новый подход к получению большого разнообразия пептидных антибиотиков с изменённой генетически кодируемой первичной структурой. Для скрининга пептидов с антимикробной активностью авторы предлагают применять технологию микрофлюидики, позволяющую тестировать биологическую активность.

Метилирование и антибиотики. Одной из широко распространённых мишеней микроорганизмов для антибиотиков являются функциональные центры рибосом. Механизмом резистентности к макролидам и другим антибиотикам является метилирование нуклеотидных остатков метилтрансферазами. В обзоре Донцовой с соавт. [11] подробно рассмотрены механизмы метилирования нуклеотидных остатков, находящихся в различных центрах рибосом, определяющих резистентность к разным группам антибиотиков. В обзоре подробно обсуждаются генетические механизмы, ответственные за синтез

метилтрансфераз, и их роль в эволюции резистентности.

Бактериофаги являются одним из старых-новых направлений развития подходов в борьбе с мультирезистентными бактериями. Являясь антибактериальными вирусами, фаги представляют генетический механизм преодоления резистентности. В отличие от антибиотиков, имеющих, как правило, широкий спектр действия, фаги обнаруживают узкую специфичность к различным возбудителям, что влияет на их промышленное производство и применение. В настоящее время методы генетической инженерии позволяют изменять свойства фагов, расширяя области их применения. Этим вопросам посвящён аналитический обзор Власова с соавт. [12], в котором в полемической форме обсуждается использование фагов в медицине.

Морские бактерии являются новым источником антибактериальных препаратов, из экстрактов которых выделены антимикробные метаболиты, разнообразные по своему строению, часто не имеющие аналогов. Их изучению посвящён обзор Стоника с соавт. [13] «Антибиотики из морских бактерий». Как правило, эти препараты находятся на разных этапах доклинических и клинических исследований.

Антибиотики нового поколения. Статья Шемякина с соавт. [14] посвящена рассмотрению различных подходов к решению проблемы борьбы с резистентностью бактерий. Рассмотрены методы, основанные на использовании малых некодирующих РНК (sRNA) или CRISPR-Cas систем, играющих важную роль в регуляции генетических процессов бактерий. В настоящее время методы находятся в стадии экспериментальной разработки и представляются важными для научных исследований. Большое внимание в обзоре уделено ингибированию различных клеточных процессов, к которым относятся ингибирование β -лактамаз, эффлюксных насосов, трансмембранного переноса, биоплёнок, процессов вирулентности, механизмов межклеточных коммуникаций. Часть из этих ингибиторов нашла практическое применение в медицине, многие остаются предметом научных исследований. Важно отметить, что многие ингибиторы являются пептидами, что открывает новые возможности для создания антимикробных препаратов. Другое направление действия пептидов связано со стимуляцией врождённых иммунных реакций для разработки противомикробных препаратов. Ещё одним подходом для разрушения резистентности являются фаговые препараты эндолизины, разрушающие клеточные стенки бактерий и биоплёнки. В настоящее время рекомбинантные эндолизины проходят клинические испытания.

Остро стоит вопрос о создании биосовместимых поверхностей трансплантируемых органов.

В обзоре рассмотрены различные подходы к созданию наноматериалов с антибактериальными свойствами.

В заключение стоит отметить, что представленные в номере обзоры и экспериментальные работы показывают основные направления развития методов преодоления резистентности и создания новых антибактериальных препаратов. Эти работы основаны на глубоком изучении механизмов генетических и ферментативных процессов, ответственных за резистентность. Создание принципиально новых инновационных антибактериальных препаратов базируется на современных достижениях различных отраслей биологической науки. Хотя многие подходы, представленные в номере, находятся в состоянии научных исследований, полученные экспериментальные результаты открывают новые горизонты для создания эффективных препаратов, столь необходимых в борьбе с возбудителями инфекционных болезней.

ханизмов генетических и ферментативных процессов, ответственных за резистентность. Создание принципиально новых инновационных антибактериальных препаратов базируется на современных достижениях различных отраслей биологической науки. Хотя многие подходы, представленные в номере, находятся в состоянии научных исследований, полученные экспериментальные результаты открывают новые горизонты для создания эффективных препаратов, столь необходимых в борьбе с возбудителями инфекционных болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
2. Terekhov, S. S., Smirnov, I. V., Malakhova, M. V., Samoilo, A. E., Manolov, A. I., et al. (2018) Ultrahigh-throughput functional profiling of microbiota communities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 9551-9556.
3. Egorov, A. M., Ulyashova, M. M., and Rubtsova, M. Y. (2018) Bacterial enzymes and antibiotic resistance, *Acta Naturae*, **10**, 33-48.
4. Terekhov, S. S., Mokrushina, Y. A., Nazarov, A. S., Zlobin, A., Zalevsky, A., et al. (2020) A kinase bioscavenger provides antibiotic resistance by extremely tight substrate binding, *Sci. Adv.*, **6**, eaaz9861.
5. Tereshchenkov, A. G., Dobosz-Bartoszek, M., Osterman, I. A., Marks, J., Sergeeva, V. A., et al. (2018) Binding and action of amino-acid analogues of chloramphenicol upon the bacterial ribosome, *J. Mol. Biol.*, **430**, 842-852, doi: 10.1016/j.jmb.2018.01.016.
6. Osterman, I. A., Wieland, M., Maviza, T. P., Lashkevich, K. A., Lukianov, D. A., et al. (2020) Tetracenomycin X inhibits translation by binding within the ribosomal exit tunnel, *Nat. Chem. Biol.*, **16**, 1071-1077.
7. Terekhov, S. S., Smirnov, I. V., Stepanova, A. V., Bobik, T. V., Mokrushina, Y. A., et al. (2017) Microfluidic droplet platform for ultrahigh-throughput single-cell screening of biodiversity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 2550-2555.
8. Егоров А. М., Уляшова М. М., Рубцова М. Ю. (2020) Ингибиторы β-лактамаз. Новая жизнь β-лактамных антибиотиков, *Биохимия*, **85**, 1519-1539, doi: 10.31857/S0320972520110020.
9. Бобровский П. А., Мороз В. Д., Лавренов В. Н., Манувера В. А., Лазарев В. Н. (2020) Ингибирование хламидийной инфекции путем CRISPR/CAS9-SAM опосредованного усиления экспрессии генов пептидогликан-распознающих белков человека в клетках линии HELA, *Биохимия*, **85**, 1540-1549, doi: 10.31857/S0320972520110032.
10. Пипия С. О., Терехов С. С., Мокрушина Ю. А., Кнорре В. Д., Смирнов И. В., Габибов Г. А. (2020) Использование расширенного химического пространства лантибиотиков для создания искусственного биоразнообразия генетически кодируемых антибиотиков, *Биохимия*, **85**, 1550-1568, doi: 10.31857/S0320972520110044.
11. Остерман И. А., Донцова О. А., Сергиев П. В. (2020) Метилирование рРНК и устойчивость к антибиотикам, *Биохимия*, **85**, 1569-1586, doi: 10.31857/S0320972520110056.
12. Власов В. В., Тикунова Н. В., Морозова В. В. (2020) Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине, *Биохимия*, **85**, 1587-1600, doi: 10.31857/S0320972520110068.
13. Стоник В. А., Макарьева Т. Н., Шубина Л. К. (2020) Антибиотики из морских бактерий, *Биохимия*, **85**, 1601-1614, doi: 10.31857/S032097252011007X.
14. Шемякин И. Г., Фирстова В. В., Фурсова Н. К., Абаев И. В., Филиппович С. Ю., Игнатов С. Г., Дятлов И. А. (2020) Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами, *Биохимия*, **85**, 1615-1632, doi: 10.31857/S0320972520110081.

OVERCOMING ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MICROORGANISMS: MOLECULAR MECHANISMS

A. G. Gabibov^{1,2}, O. A. Dontsova^{1,2,3}, and A. M. Egorov^{2*}

¹ Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 117997 Moscow, Russia

² Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: alex.m.egorov@gmail.com

³ Center of Life Sciences, Skolkovo Institute of Science and Technology, 143028 Skolkovo, Russia

Received October 12, 2020

Revised October 12, 2020

Accepted October 12, 2020

This issue of the *Biochemistry* (Moscow) journal presents reviews and experimental articles on the new strategies for solving the problem of antibiotic resistance and on the search for novel antimicrobial preparations using the methods of molecular biology, genetics, and nanotechnology. A wide variety of scientific approaches and successful (as a rule) research results give hope for overcoming microbial antibiotic resistance in the fight against infectious diseases.

Keywords: antimicrobial drugs, resistance, recombinant technologies, new inhibitors