

ПЕРЕХРЕСТЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА БІОСИНТЕЗУ АНТИБІОТИКІВ

Кравченко В. М., Філімонова Н. І., Сенюк І. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра клінічної лабораторної діагностики,

мікробіології та біологічної хімії

citochrom@gmail.com

Вступ. Антибіотики залишаються найважливішим ресурсом у глобальному лікуванні інфекційних захворювань. Зростання резистентності патогенів людини до антибіотиків викликало глобальне занепокоєння, оскільки антибіотики невпинно втрачають ефективність у клінічних умовах. Незважаючи на зростання резистентності до антибіотиків і зміни програм розробки ліків у приватному секторі, ринок антибіотиків залишається потужним. У 2018 році FDA схвалило чотири нові антибіотики з традиційних класів антибіотиків, включаючи аміноглікозид плазоміцин і тетрацикліни еравациклін, омадациклін і сарециклін. Ці нові антибіотики отримали схвалення, зокрема, завдяки подоланню встановлених клінічних механізмів резистентності для задоволення клінічних потреб. Згідно досвіду клінічної практики, нові механізми резистентності з'являються після широкомасштабного застосування цих нових препаратів

Мета. Проведення аналізу походження антибіотикорезистентності задля актуалізації питань перехрестя біосинтезу антибіотиків і самозахисту продуцента, що призводить до клінічно значущих механізмів резистентності.

Матеріали та методи. Використані пошукові системи Google, Google Scholar, Scopus, PubMed і ResearchGate з використанням ключових слів за обраною тематикою.

Результати. Самозахист є необхідною умовою для будь-якого мікроорганізму, що продукує антибіотик. Кластери біосинтетичних генів антибіотиків (БГА) містять гени, що кодують ензими, необхідні як для біосинтетичної збірки каркасу антибіотиків, так і для механізмів самозахисту. Ця спільна кластеризація призводить до спільної експресії генів і забезпечує самозахист під час синтезу токсичного антибіотика. Самозахист продуцентів антибіотиків часто називають вродженою стійкістю, тоді як поява генів самозахисту у синтезі антибіотиків відома як набута стійкість.

Потужна форма резистентності до антибіотиків виникає у формі інактивації через активність ензимів. На відміну від інших механізмів резистентності, ковалентна модифікація антибіотиків знижує загальну концентрацію антибіотика нижче інгібуючого рівня. Потік ферментативного конструювання антибіотиків (біосинтез) і руйнування (самозахист/резистентність) впливає на динаміку мікробної популяції та сприяє появі ензимів, що інактивують антибіотики. Ензими, що нейтралізують антибіотики, забезпечують клітинний імунітет, модифікуючи частину каркаса антибіотиків, необхідну для зв'язування мішені.

Відмінності виникають у типах хімічних зв'язків при порівнянні самозахисту та резистентності у клінічних патогенів.

У той час як макролідне фосфорилування є достатньо незворотною модифікацією, щоб надати резистентність, більш ефективною стратегією резистентності є деструктивний гідроліз макролактонового кільця, спільного для всього класу антибіотиків. Кодовані плазмідами макролідні естерази, включаючи еритроміцинестеразу EreA, були виявлені у клінічних патогенах.

Висококонсервативні функціональні групи та реактивні «м'які місця» в каркасі є основними мішенями для інактивації ензимів резистентності. Стійкість може бути досягнута, лише якщо хімічна модифікація є незворотною у біологічному масштабі за часом і якщо модифікація блокує доступ та зв'язування з мішенню. Найнебезпечніші ензими, що інактивують антибіотики, повністю «знищують» каркас антибіотиків (наприклад, бета-лактамази та тетрацикліндеструктази), мають широке покриття субстрату в усьому класі антибіотиків і експресуються у відповідь на антибіотичний виклик. Жоден антибіотик, навіть відомий тейксобактин, який, як стверджується, не має «виявленої стійкості» не може повністю уникнути появи інактивуючих ензимів.

Зв'язок між біосинтезом антибіотиків і резистентністю відіграє все більш важливу роль у пошуках антибіотикорезистентності та антибіотиків наступного покоління. Біосинтетичний генний кластер (БГК) мікробних антибіотиків є довгостроковим сховищем для генів стійкості до антибіотиків у різноманітних середовищах. Формування БГК, керований резистентністю, за останні роки виявив кілька нових антибіотиків і допоміг розширити структурний пул відомих класів антибіотиків. Шляхом скринінгу невеликої бібліотеки з 1000 актиноміцетів проти ванкомцину було досягнуто 4% показника резистентності, що корелювало з експресією оперону *vanHAX* для стійкості до глікопептидів. Секвенування генома за допомогою спільного кластеризування оперону *vanHAX* з глікопептидними БГК привело до відкриття пекіскоміцину з новим глікопептидним каркасом. Скринінг, орієнтований на резистентність, виявився ще більш корисним в останні роки за рахунок зростання кількості секвенованих геномів штамів продуцентів антибіотиків.

Стійкість до антибіотиків – це те, що слід враховувати на самих ранніх стадіях розробки антибіотиків. Резистентністю слід керувати, а не уникати її шляхом фармацевтичної оптимізації.

Висновки. Стійкість до антибіотиків врівноважується біосинтезом антибіотиків у природному середовищі. Стійкість патогенів людини виникає через механізми самозахисту у продуцентів антибіотиків.

Ензими, що інактивують антибіотики, розвиваються, щоб модифікувати збережені дизайни каркасу, необхідні для зв'язування мішені.

Гібридні антибіотики, ад'юванти та синергетичні комбінації є природною платформою для подолання резистентності.

Проактивне вивчення резистентності може бути використано для розробки антибіотиків наступного покоління.