

УДК 577.151.4; 579.253.4

Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам

А. М. Егоров, М. М. Уляшова, М. Ю. Рубцова*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*E-mail: mrubtsova@gmail.com

Поступила в редакцию 28.07.2018

Принята к печати 29.08.2018

РЕФЕРАТ Резистентность к антибиотикам развивается уже более 2 млрд лет и широко распространена среди микроорганизмов. Ключевую роль в формировании резистентности играют бактериальные ферменты, классификация которых основана на участии в различных каталитических процессах: модификации ферментов, являющихся мишенями антибиотиков, и внутриклеточных мишеней, трансформации молекул антибиотиков и осуществлении реакций клеточного метаболизма. Основные механизмы развития резистентности связаны с эволюцией суперсемейств бактериальных ферментов, обусловленной изменчивостью кодирующих их генов, совокупность которых получила название «резистом». Десятки тысяч ферментов и их мутантов, реализующих различные механизмы резистентности, образуют новое сообщество, названное «энзистом». Анализ структуры и функциональных особенностей ферментов – мишеней разных классов антибиотиков, позволит выработать новые стратегии преодоления резистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА антибиотики, антибиотикорезистентность, классы ферментов, мутантные формы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АБП – антибактериальные препараты; АГМФ – аминогликозидмодифицирующие ферменты; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; МБЛ – металло-β-лактамазы; МКЛС – макролиды, кетолиды, линкозамиды и стрептограминь; ПСБ – пенициллинсвязывающие белки; ААС – аминогликозид-N-ацетилтрансферазы; АНТ – аминогликозид-O-аденилилтрансферазы; АРН – аминогликозид-O-фосфотрансферазы; САТ – хлорамфеникол-ацетилтрансфераза; МРН – макролидные фосфотрансферазы; НАГ – N-ацетилглюкозамин; НАМ – N-ацетилмурамовая кислота; QRDR – область, детерминирующая устойчивость к хинолонам; САМ – S-аденозил-L-метионин.

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам является глобальной проблемой биологии и медицины [1, 2]. Современные антибактериальные препараты (АБП) представляют самую большую группу фармацевтических препаратов, включающую 16 классов соединений как природного происхождения, так и химически синтезированных (рис. 1).

Синтез антибиотиков существует в природе более 2 млрд лет, и все это время у бактерий развиваются механизмы резистентности к их токсическому действию. Резистентность может возникать как адаптивный процесс, не связанный со структурой антибиотика, или развиваться как результат селекции устойчивых штаммов микроорганизмов под действием антибиотиков. Под действием антропогенных факторов, связанных с применением антибиотиков с середины XX века в медицине и особенно в сельском хозяйстве, механизмы резистентности значительно эволюционировали, при этом существенно сократилось время появления устойчивости к новым препаратам [3, 4].

Роль бактериальных ферментов в формировании резистентности разнообразна и включает несколько основных механизмов (рис. 2) [5]. Ферменты, участвующие в процессах биосинтеза клеточной стенки, синтезе нуклеиновых кислот и метаболитов, служат непосредственной мишенью антибиотиков. Механизмом резистентности являются структурные изменения этих ферментов. Другой механизм связан с ферментативной модификацией структурных элементов, на которые действуют антибиотики, например, модификация рибосом метилтрансферазами. Большая группа ферментов модифицирует или разрушает структуру самих антибиотиков, инактивируя их. В формировании резистентности участвуют также ферменты, катализирующие метаболические процессы, модифицирующие АБП в форме пролекарств.

Бактериальные ферменты, определяющие резистентность, входят, как правило, в состав больших суперсемейств, и многие из них произошли от ферментов, изначально имевших другие функции [6]. Гены, ответственные за синтез этих ферментов и их