УДК 579.25

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КОЛИСТИНУ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ

Писарева А.А., студентка 3 курса факультета агробиотехнологии
Научный руководитель - Моисеенко К.В., кандидат биологических наук
РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева

Ключевые слова: *колистин, грамотрицательные бактерии, антибиотикорезистентность, бактерии, полимиксин Е, гены mcr*

В статье рассматриваются молекулярные механизмы резистентности к колистину у грамотрицательных бактерий. Описаны хромосомные мутации, а также плазмид-опосредованные гены mcr, приводящие к модификации липополисахарида и снижению сродства антибиотика к клеточной мембране.

Ведение Колистин (полимиксин Е) - циклический полипептидный антибиотик группы полимиксинов, содер-жащих липофильную жирную ацильную боковую цепь, активный в отношении грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Продуцируется некоторыми штаммами бактерии *Paenibacillus polymyxa* - грамположительной спорообразующей палочковидной бактерией, обитающей в ризосфере растений и защищающей их от фитопатогенов. Резистентность к колистину редка, однако, в 2011 году была обнаружена в Китае, но обнародовано это было только в 2015.

Цель работы Охарактеризовать молекулярные основы приобретенной резистентности к колистину, обусловленные как хромосомными мутациями, так и горизонтальным переносом плазмидных генов, для оценки рисков распространения панрезистентных штаммов.

Результаты исследований Механизм действия колистина основан на нарушении структуры наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. В результате электростатического

взаимодействия между остатком α,γ-аминомасляной кислоты положительно заряженного колистина и фосфатными группами отрицательно заряженного липида А двухвалентные катионы кальция и магния вытесняются из отрицательно заряженной мембраны клетки. В результате происходит дестабилизация мембраны, повышение ее проницаемости, утечка цитоплазмотического содержимого и, в конечном итоге, гибель клетки [1].

В большинстве случаев механизмом резистентности к колистину является модификация у бактерий липополисахарида (ЛПС) посредством присоединения к нему катионных групп (4-амино-4-дезокси-L-арабиноза – L-Ara4N и фосфоэтаноламин – pEtN), подобно модификациям ЛПС у бактерий с природной устойчивостью. Эти механизмы могут быть как хромосомными, так и плазмидными [2].

В случае хромосомных изменений существуют, например, гены pmrC и pmrE и оперон pmrHFIJKLM, которые кодируют ферменты, ответственные за синтез катионных групп и их добавление к ЛПС. А также гены, кодирующие белки двухкомпонентных сигнальных систем PmrAB и PhoPQ. При добавлении к ЛПС pEtN идет активация гена pmrC, который кодирует белок фосфоэтаноламинфосфотрансферазу – PmrC, вследствие чего и идет присоединение катионной группы. Второй вариант добавления катионных групп идет путем присоединения L-Ara4N к ЛПС: факторы среды, например, такие как повышенное содержание железа и алюминия, низкий pH активируют периплазматический домен сенсорной протеинкиназы PmrB, он активирует фосфорилированием регуляторный белок PmrA. А PmrA активирует транскрипцию гена pmrE и оперонов pmrCAB и pmrHFIJKLM, которые и отвечают за присоединение. При кардинально противоположных условиях активируются гены системы PhoPQ: периплазматический домен сенсорной протеинкиназы PhoQ путем фосфорилирования активирует регуляторный белок PhoP, который активирует транскрипцию оперона pmrHFIJKLM, что является причиной присоединения L-Ara4N к ЛПС. Также к хромосомным механизмам устойчивости к колистину относят полную потерю липида А, следовательно, и ЛПС. Например, у *Acinetobacter baumannii* инактивация генов lpxA, lpxC, lpxD приводит к отсутствию мишени для

колистина - указанные гены участвуют в выработке липида А, и их инактивация нарушает процесс биосинтеза [2].

В случае плазмидной резистентности - это горизонтальный перенос генов. Первой выявленной плазмидой с геном устойчивости к колистину mcr-1 (mobile colistin resistance) стала плазмида pHNSHP45. Этот ген был описан для изолята *Escherichia coli* (SHP45), выделенного из свиньи в Китае в период 2011-2014 гг. Ген mcr-1 кодирует белок Mcr-1, который относится к семейству ферментов фосфоэтаноламинтрансферазы. Его экспрессия приводит к добавлению pEtN к липиду А. На данный момент обнаружено уже десять вариантов генов mcr в образцах, полученных от человека, животных и из окружающей среды. Также ген может быть фланкирован IS-элементами (например, ISApl1), которые облегчают его интеграцию в новые плазмиды или хромосому.

В настоящее время единственным рекомендованным методом определения чувствительности к колистину является метод микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон, сбалансированном по содержанию катионов. По согласительному документу EUCAST/CLSI этот метод называют "золотым стандартом" [3], однако BMD (англ. Broth MicroDilution-микроразведение в питательной среде) является достаточно трудоемким, продолжительным и требующим высокой точности исполнения способом. Поэтому на основе BMD уже существует ряд коммерческих тест-систем в других странах.

Выводы Таким образом, молекулярной основой колистин-резистентности является модификация липополисахарида, опосредованная хромосомными и плазмидными генами. Однако именно горизонтальный перенос плазмидных детерминант представляет критическую угрозу, способствуя быстрому распространению устойчивости внутри популяций бактерий и между ними, что нивелирует эффективность колистина как антибиотика «последней надежды».

Библиографический список:

1. Шедько, Е.Д. Молекулярная эпидемиология генов группы mcr / Е.Д. Шедько, О.Ю. Тимошина, И.С. Азизов // Клиническая

микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – №4. – С. 287-300.

2. Шамина, О.В. Устойчивость карбапенемрезистентных штаммов Klebsiella pneumoniae к колистину: молекулярные механизмы и бактериальный фитнес / О. В. Шамина, О. А. Крыжановская, А. В. Лазарева, Н. М. Алябьева, Н. А. Маянский // Вестник РГМУ. – 2020. – №3. – С. 11-18.

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: официальный документ. – Москва. – Пересмотр ежегодно. – URL: https://dgsen.kg/wp-content/uploads/2021/09/eucast-11-versija-2021.pdf (дата обращения: 21.02.2026)

MOLECULAR MECHANISMS AND GENETIC DETERMINANTS OF ACQUIRED COLISTIN RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE PATHOGENS

Pisareva A.A.
Scientific supervisor - Moiseenko K.V.
Russian State Agrarian University - Moscow Timiryazev Agricultural Academy

Keywords: *colistin, gram-negative bacteria,antimicrobial resistance, bacteria, polymyxin E, mcr genes*

This article discusses the molecular mechanisms of colistin resistance in Gram-negative bacteria. It describes chromosomal mutations, as well as plasmid-mediated mcr genes, which lead to lipopolysaccharide modification and reduced antibiotic affinity for the cell membrane.