

УДК 57.04

## ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА БАКТЕРИЙ

**Куликова Н.А.***Оренбургский государственный университет, Оренбург, e-mail: krasa-9616@mail.ru*

Особую группу веществ, способных оказывать значительное влияние на рост и жизнедеятельность бактерий, составляют антибиотики. Под воздействием различных групп антибиотиков в клетках микроорганизмов происходит окислительный стресс, основной характеристикой которого является производство клетками молекул химически реактивного кислорода, вызывающего повреждение ДНК, структуры ферментов бактерий, а также мембраны, которая охватывает клетку. Активация генов регулона SoxRS увеличивает устойчивость клетки не только к супер-оксид генерирующим агентам, но и к органическим растворителям, а также оксиду азота (NO), который может генерироваться антибиотиками. Исследование механизмов действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса в клетках открывает их новые, ранее не известные свойства, которые могут оказывать воздействие на клетки организма хозяина.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, промоторы окислительного стресса, система SoxRS, регулоны soxRS и oxyR, влияние антибиотиков на окислительный стресс

## THE IMPACT OF ANTIBIOTICS ON THE FORMATION OF OXIDATIVE STRESS OF BACTERIA

**Kulikova N.A.***Orenburg State University, Orenburg, e-mail: krasa-9616@mail.ru*

A special group of substances that can have a significant effect on the growth and life of bacteria, are antibiotics. Under the influence of various groups of antibiotics, oxidative stress occurs in cells of microorganisms, the main characteristic of which is the production of chemically reactive oxygen molecules by cells, causing DNA damage, the structure of bacterial enzymes, and the membrane that covers the cell. Activation of regulon SoxRS genes increases cell resistance not only to super-oxide generating agents, but also to organic solvents, as well as nitrogen oxide (NO), which can be generated by antibiotics. Investigation of the mechanisms of action of antibiotics through the induction of oxidative stress in cells opens up new, previously unknown properties that can affect the cells of the host organism.

**Keywords:** oxidative stress, a promoter of oxidative stress, the system SoxRS, oxyR and soxRS regulon, the effect of antibiotics on oxidative stress

В живых системах существуют два основных типа использования кислорода клеткой (два пути окисления): оксидазный и оксигеназный. В первом случае в результате последовательных реакций ферментативного дегидрирования углеводов и жиров и последующего транспорта электронов в митохондриях на конечном пункте этого транспорта – ферменте цитохромоксидазе – происходит 4-электронное восстановление кислорода с образованием воды. Таким образом, в клетке синтезируется АТФ, а также вода и углекислота. Оксидазный путь не предусматривает включения кислорода в молекулу окисляемого субстрата.

Наряду с этим в клетках протекают реакции прямого присоединения кислорода к органическим веществам (оксигеназный путь). В оксигеназных реакциях полного 4-электронного восстановления кислорода не происходит, а наблюдается в основном неполное одноэлектронное его восстановление. Появление неспаренного электрона в молекуле кислорода придает ей свойства свободного (активного) радикала.

Окислительному стрессу подвержены все организмы с аэробным дыханием, поскольку активные формы кислорода (АФК) образуются вследствие нормального метаболизма. Большинство АФК, такие как пероксид водорода, супероксидный и гидроксильный радикалы, являются побочными продуктами в электронно-транспортной цепи в процессе окислительного фосфорилирования. В метаболических путях у *E. coli* встречается два пути расщепления перекиси водорода – с образованием кислорода и воды; окисление L-аскорбата до L-дегидроаскорбата. Помимо участия в метаболических путях, перекись водорода участвует в реакциях окисления и реакциях Фентона, происходящих в клетках *E. coli*.

Развитие окислительного стресса в бактериях вовлекает в работу два ключевых регулона, контролируемые транскрипционными активаторами soxR и oxyR. Белки, экспрессия которых индуцируется системой SoxRS, действуют совместно и устраняют возможный ущерб от оксидативного стресса, используя механизмы удаления оксидантов (супероксид дисмутаза), репарацию ДНК (эндонуклеа-

за IV), восстановление окисленных металлов в простетических группах (флаводоксин и ферредоксин редуктаза) и системы НАДФН (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), снижение проницаемости (*micF*) и экскрецию токсинов (порины). Активация генов регулона *SoxRS* увеличивает устойчивость клетки не только к супер-оксид генерирующим агентам, но и к органическим растворителям, а также оксиду азота (NO), который может генерироваться антибиотиками [1].

Особую группу веществ, способных оказывать значительное влияние на рост и жизнедеятельность бактерий, составляют антибиотики. Они представляют собой весьма разнородную группу химических соединений, впервые полученных у низших грибов, и в дальнейшем созданных синтетических аналогов. В большинстве случаев, антибиотики действуют на структурные компоненты бактериальных клеток, не затрагивая эукариотические клетки макроорганизма, в связи с чем данные препараты получили широкое распространение в медицине и ветеринарии.

Механизм действия антибиотиков различен для отдельных групп данных лекарственных средств, при этом одни обладают бактерицидным действием, что сопровождается нарушением структурной целостности клетки или значительным изменением обмена веществ у микроорганизмов, что приводит к их гибели. С другой стороны, существуют препараты, блокирующие процесс размножения бактерий, в результате чего их количество постепенно снижается из-за невозможности генераций. Это бактериостатический механизм действия антибиотиков. Точки приложения антибактериальных средств также различаются для каждой группы представителей, что дает возможность выбрать подходящий антибиотик для конкретного пациента. Основными точками воздействия антибиотиков на бактериальную клетку являются: нарушение синтеза клеточной стенки, нарушение синтеза различных белков, действие на синтез нуклеиновых кислот, входящих в состав ДНК микроорганизмов, действие на мембрану клетки [2].

Тем не менее, некоторыми исследователями было обнаружено, что некоторые антибиотики способны вызывать окислительный стресс у бактериальных клеток, что, наряду с прямым антимикробным действием препарата, усиливает бактерицидный эффект. Окислительный стресс происходит в клетках микроорганизмов под воздействием бактерицидных антибиотиков, при котором клетки производят молекулы химически ре-

активного кислорода, вызывающие повреждение ДНК и ферменты бактерий, а также мембрану, которая охватывает клетку.

Было установлено, что антибиотики действуют через АФК-зависимый (АФК – активные формы кислорода) механизм, в конечном итоге производящий гидроксильный радикал. Производство АФК является результатом всплеска клеточного дыхания, в результате экспозиции с антибиотиком сопровождающимся генерацией супероксид аниона. Это ведет к разрушению железо-серных кластеров и в присутствии ионов железа (II), с участием пероксида водорода ведёт к образованию гидроксильного радикала через реакцию Фентона, способного вызывать повреждения и гибель клетки. Было показано, что воздействие спектиномицина, хлорамфеникола, рифампицина вело к гибели клеток, однако при избыточной экспрессии каталазы или супероксиддисмутазы, а также в случае добавления экзогенных ферментов, снижало бактерицидную активность данных антибиотиков. Так же было показано, что в окислительный стресс, при воздействии аминогликозидов, вовлекаются оба регулона (*soxRS* и *oxyR*) и штаммы, имеющие мутации по каталазе и супероксиддисмутазе оказываются менее жизнеспособными по сравнению с дикими типами [3].

Таким образом, исследование механизмов действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса в клетках открывает их новые, ранее не известные свойства, которые могут оказывать воздействие на клетки организма хозяина. Одним из подходов, по решению данного вопроса является использование как клеточных систем, способных детектировать развитие окислительного стресса, так и параллельная оценка с использованием безклеточных комплексов, основанных на окислении хромогенов и люминофоров.

#### Список литературы

1. Kohanski M.A. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics: M.A. Kohanski, D.J Dwyer, B. Hayete, C.A Lawrence, J.J. Collins (2007). Cell 130: 797-810.
2. Kohanski M.A. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death: M.A. Kohanski, D.J. Dwyer, L. Wierzbowski, G. Cottarel, J.J. Collins (2008). Cell 135: 679-690.
3. Kolodkin-Gal I. The stationary-phase sigma factor sigma(S) is responsible for the resistance of *Escherichia coli* stationary-phase cells to mazEF-mediated cell death J. Bacteriol. Kolodkin-Gal, I. Engelberg-Kulka, H. (2009). 191: 3177-3182.
4. Blokhina O., Virolainen E., Fagerstedt K. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review // Ann.Bot. Lond. – 2003. – Spec № – P. 179-194.
5. Abad L.V. et al. Natural antioxidants for radiation vulcanization of natural rubber latex // Polymer degradation and stability. – 2002. – Т. 76. – № 2. – С. 275-279.
6. Farr S.B., Kogoma T. Oxidative stress responses in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* // Microbiol. Rev. – 1991. – V. 55. – P.561-585.