

МУЛЬТИОМНЫЙ ПОДХОД ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА *BACTEROIDES FRAGILIS* К МЕРОПЕНЕМУ

Д.С. Баянбек¹, А. Бекбаева², Д.Н. Ауганова², П.В. Тарлыков², С.С. Кожаметова², Е.В. Жолдыбаева²

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Республика Казахстан, 000010, г. Астана, К. Мунайтыпасава 14

²Национальный центр биотехнологии, Республика Казахстан, 000010, г. Астана, Кургальжинское шоссе 13/5

e-mail: aubakirova.dina28@gmail.com

На основе исследования ВОЗ, по глобальному росту устойчивости к карбапенемам и бета-лактамам среди изолятов *Bacteroides fragilis*, показали, что частота резистентности обычно колеблется от 1% до 5% в зависимости от географического расположения.

В данном исследовании был проанализирован клинический изолят *Bacteroides fragilis* BFR_KZ01 (wMEM), полученный от пациентов с интраабдоминальными заболеваниями, а также субкультуры, выращенные с использованием меропенема (MEM2, MEM8) и без антибиотика (rMEM2, rMEM8). Основная цель исследования заключалась в изучении транскриптома и протеома указанных бактерий с целью выявления связей между их генами и механизмами резистентности.

Бактериальный изолят был выращен в сердечно-мозговом бульоне при 37°C в анаэробных условиях в течение 48 часов. Субкультуры бактерии проходили культивацию в средах с меропенемом и без него с интервалом в 48 часов в течение 8 дней.

Чувствительность к меропенему оценили с помощью полосок M.I.C. Evaluator™. Использовали коммерческий набор RNeasy mini kit для извлечения общей РНК из жидких культур *B. fragilis*. Секвенирование РНК, ориентированное на конкретные области, проводилось на платформе DNBSEQ. Белки *B. fragilis* были извлечены и разделены с использованием метода додецилсульфата натрия-полиакриламидного гель-электрофореза (SDS-PAGE). Элюированные пептиды были анализированы с использованием метода жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS).

Протеомные данные анализировали с использованием программы Mascot 2.6.1. Для кластерного анализа использовали онлайн базу данных для аннотации, визуализации и интегрированных открытий (DAVID).

Субингибирующая концентрация меропенема составила (SIC) 0,5 мкг/мл. Картирование референсного генома позволило выявить 2 477 экспрессированных генов среди всех образцов *B. fragilis* BFR KZ01. Десять генов с дифференциальной экспрессией были обнаружены как общие между группами сравнения под воздействием антибиотиков и после удаления меропенема (wMEM против MEM2 и MEM2 против rMEM8), однако значимых обогащенных терминов генной онтологии не выявлено. Кластер обогащения, связанный с оксидоредуктазой W-0560, дифференциально экспрессируемых генов после удаления антибиотика, был выявлен как значимый. С использованием LC-MS/MS было идентифицировано 859 белков *B. fragilis*. Три белка были увеличены в обогащенной категории сворачивания белков: 3-оксоацил-[ацил-кариер-белок] редуктаза, субъединица биотин-карбоксилазы ацетил-КоА карбоксилазы и бета-кетоацил-АЦП синтаза III. Белки-шапероны включают *пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы* FKBP-типа (участвующие в *цис-транс-изомеризации* пролиловых пептидных связей) и GroES (ко-шаперон, функционирующий вместе с GroEL).

Полученные результаты углубляют наше понимание ответа *B. fragilis* на меропенем, особенно в контексте бета-лактамазы SIC, и способствуют более глубокому анализу стратегий выживания бактерий в условиях стресса.