

ВЛИЯНИЕ ИОДСОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Кенешева С. Т. , Джумагазиева А. Б. *, Тұрғанбай С. , Искакбаева Ж.А. , Джумабаева С. М. , Жаумитбаева Г. А. , Ильин А. И. , Азембаев А. А. 

АО «Научный центр противомикробных препаратов», 050060 г. Алматы, Республика Казахстан

Авторы для корреспонденции: * silentium_n@bk.ru, * r_dawa@mail.ru

АБСТРАКТ

Глобальный рост множественной лекарственной устойчивости подчеркивает необходимость разработки новых, эффективных антимикробных агентов. Иодсодержащие комплексы, благодаря своим антимикробным свойствам, низкой вероятности развития устойчивости и стабильности в различных условиях, представляют собой перспективное направление для создания инновационных терапевтических подходов.

Целью данного обзора являлся сбор и анализ исследований по оценке влияния иодсодержащих комплексов с органическими лигандами на экспрессию генов некоторых патогенных штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Для исследования экспрессии генов, взаимодействий белков и метаболических путей применялись биоинформатические подходы с использованием инструментов STRING, KEGG, Reactome и UniProt. Анализ взаимодействий генов и протеома проводился на основе созданных моделей.

Основные выводы включают подавление ключевых метаболических циклов, таких как цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), усиление гликолитической активности, сдвиг метаболизма в сторону анаэробного дыхания и активацию систем защиты от окислительного стресса. Кроме того, выявлены изменения в экспрессии генов, связанные с перестройкой мембран, репарацией ДНК, регуляцией факторов вирулентности и транспортом питательных веществ. Эти адаптивные реакции отражают многоаспектное антимикробное действие иодсодержащих комплексов, которые воздействуют на ключевые клеточные компоненты и процессы, обеспечивая их высокую эффективность против микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Иодсодержащие комплексы обладают высоким антимикробным потенциалом благодаря способности нарушать основные жизненные процессы бактерий, включая метаболизм, структуру и адаптивные механизмы. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов действия иода и его влияния на вирулентность патогенов может открыть новые пути решения проблемы антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: патогенные микроорганизмы, мультирезистентность, экспрессия генов, иодсодержащие соединения, механизм действия, центральный метаболизм

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время терапия инфекционных заболеваний становится более сложной задачей в связи с увеличивающимся разнообразием резистентных к антибиотикам и антисептикам форм штаммов микроорганизмов-возбудителей. Согласно данным ВОЗ, устойчивость к антимикробным средствам представляет собой глобальную и серьезную угрозу для здоровья и развития человечества. Вопрос об устойчивости патогенов к традиционным антибиотикам выходит на первый план как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения [1-5].

Причинами устойчивости микроорганизмов к антисептикам и антибиотикам являются адаптивные механизмы, которые регулируются как хромосомной ДНК, так и мобильными генетическими элементами (плазмидами, транспозонами). Эти элементы способны перемещаться внутри генома и передавать гены механизмов устойчивости другим клеткам с помощью горизонтального переноса генов. Основными механизмами резистентности также являются такие процессы как ограничение проникновения лекарств через клеточную стенку, модификация мишеней препаратов, их инактивация, активный вывод лекарств с использованием систем оттока и образование биопленок – клеточных конгломератов, окруженных матриксом, снижающим действие антимикробных препаратов. По этой

причине, рост устойчивости к антимикробным препаратам значительно ограничивает доступные терапевтические опции, что способствует увеличению уровня заболеваемости и смертности [6-9].

Открытие новых групп антибиотиков временно смягчает проблему лекарственной устойчивости, поскольку внедрение новых антибиотиков в медицинскую практику стимулирует быстрый отбор и размножение патогенов, устойчивых к новому антибиотику. [10-11].

Создание альтернативных противомикробных препаратов неантибиотического ряда представляет собой перспективное направление разработки антимикробных средств, предотвращающих распространение и развитие резистентных форм возбудителей.

Галогены характеризуются сильными окислительными свойствами благодаря наличию семи электронов на внешнем энергетическом уровне. В процессе окисления они принимают электрон, превращаясь в ионы галогенидов. Их антимикробная активность обусловлена не только их способностью окислять, но и участием в реакциях замещения. Фтор является самым мощным окислителем, за ним следуют хлор, бром и иод. Однако среди всех галогенов иод обладает наибольшей стабильностью в окружающей среде.

Иод известен своей антимикробной активностью про-

тив широкого спектра микроорганизмов. Благодаря доступности, универсальным биологическим функциям, невысокой стоимости и экологической безопасности иод обладает высоким потенциалом для использования в качестве антимикробного агента [12-15].

Однако использование элементарного иода осложняется его токсичностью, летучестью и разложением под действием ультрафиолетового излучения. Водные растворы иода нестабильны и трудны для изучения из-за галогенирования иодом, большого спектра органических соединений, присутствующих в растворе, и комплексов, образующихся с ними случайным образом. Кроме того, в организме при контакте с белками иод может частично инактивироваться.

В связи с этим активно ведутся разработки безопасных форм иода и иодсодержащих соединений, которые сохраняют эффективность вне зависимости от внешних условий. Создание стабильных иодсодержащих форм расширяет его применение в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности.

Образование комплексов с иодом может способствовать контролируемому высвобождению (для медленного и стабильного выделения иода, обеспечивая длительный антимикробный эффект без цитотоксичности), повышению стабильности (инкапсуляция иода в матрицу может защитить от его разрушения и сохранить антимикробную активность в течение длительного времени), улучшению адгезии и снижению токсичности (за счет минимизации воздействия высоких концентраций иода на клетки и ткани человека).

Иодсодержащие комплексы помимо молекулярного иода и ионов иодида могут содержать в себе как молекулы природного происхождения (хитозан, аминокислоты, альбумин, крахмал, гликоген и другие) так и синтетического происхождения (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиамиды и другие) [16-17]. Отдельную категорию составляют бинарные соединения иода с металлами, которые взаимно усиливают бактерицидные свойства друг друга.

Комплексы иода с органическими соединениями, где иод или иодид-ионы закреплены координационными связями с органическими макромолекулами, более стабильны и менее токсичны, чем растворы молекулярного иода и иодида калия [16-17].

На сегодняшний день устойчивость микроорганизмов к иоду не зарегистрирована. Это связано с тем, что иод воздействует на широкий спектр клеточных мишеней. Механизм его действия основан на окислительных свойствах, которые позволяют иоду разрушать клеточные структуры микробов, нарушая функции их белков и ДНК [18].

Иод замедляет или полностью останавливает синтез белка в бактериальных клетках, разрушает водородные связи в белках между аминокислотными группами аргинина и гистидина и фенольными группами тирозина, нарушает активность ферментов путем окисления серы в остатках цистеина и метионина, нарушает транспорт электронов и вызывает денатурацию ДНК и дестабилизацию мембран, за счет окисления двойных связей C=C ненасыщенных

жирных кислот, что приводит к гибели клеток.

Воздействие иода на нуклеиновые кислоты проявляется в связывании с нуклеотидами, что приводит к изменению структуры ДНК и РНК, разрывам цепей и мутациям, препятствующим репликации и транскрипции [19-22].

Влияние иода на экспрессию генов бактерий исследовано не так подробно, как влияние других антимикробных агентов, таких как антибиотики или ионы тяжелых металлов. Однако, данное направление может быть интересным с точки зрения более детального изучения молекулярно-генетических механизмов действия иодсодержащих соединений в комплексе с вызванными ими изменениями в метаболических процессах патогенных микроорганизмов.

Целью данного обзора является сбор и анализ исследований по оценке влияния иодсодержащих комплексов с органическими лигандами на экспрессию генов некоторых патогенных штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы следующие базы данных открытого доступа:

1) для литературного поиска и систематизации данных: Web of Science [23], Scopus [24], NCBI [25], Science Direct [26], Mendeley [27];

2) для поиска схожих публикаций по теме: Connected Papers [28];

3) для анализа и характеристики генов, белков и метаболических путей: NCBI Gene – Центральная база данных от Национального центра биотехнологической информации (NCBI); UniProt – база данных по белкам [29]; Protein Data Bank (PDB) – база данных по белкам, нуклеиновым кислотам [30]; STRING – база данных взаимодействий белков; InterPro – база данных функциональных доменов и классификации белков [31]; KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) – база данных метаболических путей и взаимодействий [32-34]; Reactome – база данных биологических путей и биохимических реакций; BioGRID – база данных физических и генетических взаимодействий; BioCyc – базы данных метаболических путей и геномов [35]; OrthoDB – база данных ортологических генов [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Воздействие иодсодержащих комплексов на микроорганизмы вызывает изменение экспрессии множества генов, связанных с защитой от окислительного стресса, репарацией ДНК, устойчивостью к антибиотикам и вирулентными свойствами.

В последние годы некоторыми исследователями изучалось влияние иодсодержащих комплексов на экспрессию генов патогенных бактерий, что представляет интерес как с точки зрения патогенеза инфекций, так и разработки антимикробных средств.

Ряд исследований показал, что иод может вызывать стрессовые реакции у бактерий, изменяя экспрессию ге-

нов, ответственных за такие функции, как:

1. Окислительно-восстановительные процессы: Иод, как окислитель, может индуцировать экспрессию генов, участвующих в борьбе с окислительным стрессом. Такие гены кодируют белки, которые нейтрализуют активные формы кислорода, возникающие под воздействием иода.

2. ДНК-репарация: из-за способности иода повреждать ДНК патогенных бактерий, повышается активность генов, связанных с системами репарации ДНК. Это помогает бактериям восстанавливать свои генетические материалы после воздействия иода.

3. Биопленки: Иод может изменять экспрессию генов, связанных с формированием биопленок у бактерий. Это имеет важное значение, так как биопленки делают бактерии более устойчивыми к антимикробным веществам.

4. Антиоксидантные механизмы: под воздействием иода многие патогенные бактерии активируют антиоксидантные системы для защиты от окислительного стресса.

5. Влияние на вирулентные факторы: Иод также может подавлять или изменять экспрессию генов, которые кодируют факторы вирулентности патогенов. Например, у некоторых бактерий, таких как *Escherichia coli*, после воздействия иода наблюдается снижение экспрессии генов, ответственных за адгезию и инвазию клеток-хозяев, что ослабляет инфекционность [37].

Так, в исследованиях было выявлено, что основные изменения экспрессии генов под действием иодсодержащих комплексов включали в себя: подавление цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), переход на анаэробное дыхание или ферментацию, увеличение синтеза жирных кислот, подавление β -окисления, активацию синтеза белков и нуклеотидов, а также активацию генов, связанных с ответом на осмотический стресс, при подавлении синтеза осмопротекторов. Полный список генов, экспрессия которых из-

менялась под воздействием иодсодержащих комплексов, представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Влияние иодсодержащих комплексов на экспрессию генов *Escherichia coli*

При исследовании воздействия иодсодержащих комплексов на культуре *E. coli* было определено изменение экспрессии генов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) (*fumA*, *sdhA*, *sdhB*, *sucA*, *sucB* и *sucC*) и глиоксилатного шунта (*acnB* и *gltA*). Снижения экспрессии данных генов сопровождалась активацией генов гликолиза *pfkA* и *tpiA*. Кроме того, было отмечено повышение экспрессии генов *ndh* и *DmsABC*, а также подавление гена *narG*, связанного с аэробными системами переноса электронов. Данные изменения в метаболизме, отрегулированные генной экспрессией, вероятно, отразили общий переход клеток микроорганизмов от аэробного катаболизма к анаэробному. Значительная часть дифференциально экспрессируемых генов находилась под контролем регуляторов транскрипции CRP, ArcA, FNR, а также стресс-ответных факторов RpoS, RpoE, и RpoH. Эти регуляторы играли центральную роль в координации перехода от аэробного к анаэробному росту, адаптации к стрессу и изменении метаболических путей.

Влияние иодсодержащих комплексов привело к подавлению катаболических процессов и систем транспорта у микробных клеток, отвечающих за перенос углеводов, жирных кислот и других субстратов (*actP*, *mgIABC*, *malE*,). Это указывало на снижение активности систем переноса, и, соответственно, снижение уровня усвоения питательных веществ. Подавление систем переноса электронов, включая транспорт формата, нитритов, глицерина и fumarата, также свидетельствовало о значительных изменениях энергетического метаболизма в сторону снижения. Тем не менее, в клетках наблюдалась активация

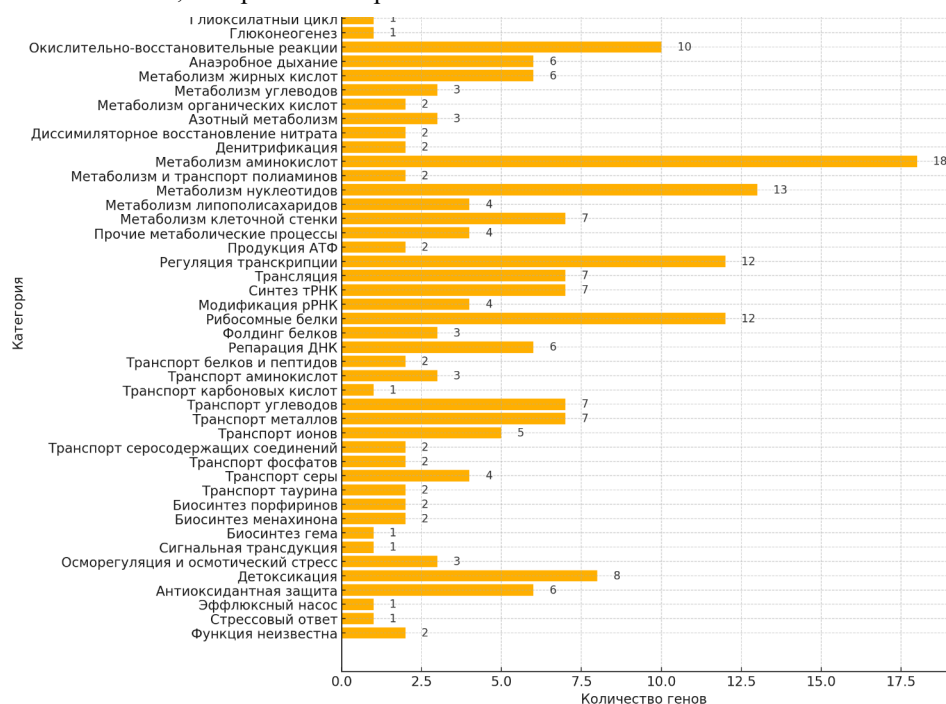


Рисунок 1. Количественное распределение генов по категориям

Таблица 1. Список генов с изменениями в экспрессии под действием иодсодержащих комплексов

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
fumA	Фумараза А	Цикл трикарбоновых кислот	Катализирует превращение фумарата в малат
sdhA	Сукцинатдегидрогеназа, флавопротеиновая субъединица		Окисляет сукцинат до фумарата, участвует в электрон-транспортной цепи
sdhB	Сукцинатдегидрогеназа, железо-серная субъединица		Передает электроны от сукцината к убихинону в электрон-транспортной цепи
sucA	2-оксоглутаратдегидрогеназа E1-компонент		Катализирует декарбоксилирование 2-оксоглутарата до сукцинил-КоА
sucB	Дигидролипоамидсукцинил-трансфераза (E2-компонент)		Переносит сукцинильную группу на коэнзим А, образуя сукцинил-КоА
sucC	Сукцинил-КоА синтетаза, альфа-субъединица		Катализирует превращение сукцинил-КоА в сукцинат с образованием GTP или ATP
acnB	Аконитаза В		Изомеризует цитрат в изоцитрат через цис-аконитат
gltA	Цитратсинтаза		Катализирует конденсацию оксалоацетата и ацетил-КоА с образованием цитрата
gltA-2	Цитратсинтаза 2		Катализирует конденсацию оксалоацетата и ацетил-КоА с образованием цитрата, первый шаг в цикле Кребса
icd	Изоцитратдегидрогеназа		Катализирует окисление изоцитрата до α -кетоглутарата, ключевой шаг в энергетическом метаболизме
pfkA	6-фосфофруктокиназа 1	Гликолиз	Фосфорилирует фруктозо-6-фосфат до фруктозо-1,6-бисфосфата, ключевой регуляторный шаг гликолиза
tpiA	Триозофосфатизомераза		Преобразует диоксиацетонфосфат в глицеральдегид-3-фосфат
gpmI	Фосфоглицератмутаза (изоформа I)		Катализирует взаимопревращение 3-фосфоглицерата и 2-фосфоглицерата, участвуя в гликолитическом пути
pgk	Фосфоглицераткиназа		Катализирует перенос фосфатной группы с 1,3-бисфосфоглицерата на АДФ, образуя 3-фосфоглицерат и АТФ
aceA	Изоцитратлиаза	Глиоксилатный цикл	Катализирует расщепление изоцитрата на сукцинат и глиоксилат, ключевой фермент глиоксилатного цикла

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции	
pcK	Фосфоенолпируваткарбоксикиназа	Глюконеогенез	Катализирует преобразование оксалоацетата в фосфоенолпируват, важный шаг в синтезе глюкозы из неуглеводных предшественников	
ndh	NADH:убихинон оксидоредуктаза (NADH-дегидрогеназа II)	Окислительное фосфорилирование / Дыхательная цепь / Окислительно-восстановительные реакции	Катализирует перенос электронов от NADH на убихинон, участвуя в цепи переноса электронов	
CyoABCD	Цитохром bo3 убихинол оксидаза		Комплекс, катализирующий окисление убихинола и восстановление кислорода до воды, сопряжено с переносом протонов	
CydABXH	Цитохром bd-I убихинол оксидаза		Альтернативный цитохромный комплекс, участвующий в окислении убихинола и восстановлении кислорода до воды	
CydAB	Цитохром bd-II убихинол оксидаза		Катализирует окисление убихинола и восстановление кислорода до воды, функционируя в условиях низкого содержания кислорода	
cyoB	Субъединица I убихинол оксидазы bo3		Катализирует перенос электронов от убихинола к кислороду, способствуя генерации протонного градиента	
wrbA-2	Триптофан-редуктаза Wrba-2		Участвует в редокс-реакциях, возможно, связана с метаболизмом триптофана	
nfnB	Флавин/никотинамиднуклеотид редуктаза		Катализирует перенос электронов между флавинами и никотинамиднуклеотидами, участвуя в клеточном метаболизме	
cyoC	Субъединица III убихинол оксидазы bo3		Участвует в сборке и функционировании комплекса убихинол оксидазы bo3	
cydA	Субъединица A цитохрома bd-II убихинол оксидазы		Участвует в окислении убихинола и восстановлении кислорода до воды, функционируя в условиях низкого содержания кислорода	
adhE	Альдегид/спирт дегидрогеназа		Катализирует преобразование ацетальдегида в этанол в процессе брожения, участвуя в регенерации NAD ⁺	
DmsABC	Диметилсульфоксид редуктаза (DmsA, DmsB, DmsC)		Анаэробное дыхание	Катализирует восстановление диметилсульфоксида до диметилсульфида, используя различные акцепторы электронов
dmsB	Электрон-транспортная белковая субъединица диметилсульфоксид редуктазы			Обеспечивает перенос электронов внутри комплекса диметилсульфоксид редуктазы
fdhF	Формат дегидрогеназа H	Катализирует окисление формата до углекислого газа, участвуя в формировании протонного градиента		

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
frdA	Фумарат редуктаза, флавопротеиновая субчастица		Катализирует восстановление фумарата до сукцината, функционируя в качестве терминальной редуктазы в анаэробных условиях
pflB	Пируватформатлиаза		Катализирует расщепление пирувата на ацетил-КоА и формат в анаэробных условиях, обеспечивая энергию для клетки
frdB	Сукцинат дегидрогеназа, железо-серная субъединица		Участвует в восстановлении фумарата до сукцината в условиях низкого содержания кислорода
fadA	Ацил-КоА дегидрогеназа	Метаболизм жирных кислот	Катализирует дегидрирование ацил-КоА до транс-2-еноила-КоА, первый шаг в β -окислении жирных кислот
fadB	Энол-КоА гидратаза/3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназа		Катализирует гидратацию эноил-КоА до 3-гидроксиацил-КоА и последующее окисление до 3-кетацил-КоА
fadAB	Ацил-СоА дегидрогеназа и 3-гидроксиацил-СоА дегидрогеназа		Совместно катализируют дегидрирование и окисление промежуточных продуктов в β -окислении жирных кислот
fadK	Ацил-СоА синтетаза		Катализирует активацию жирных кислот путем их конъюгации с СоА, подготавливая их к β -окислению
fabF	β -кетацил-АСР синтаза II		Катализирует удлинение цепей жирных кислот, участвуя в их синтезе
accD	Ацетил-КоА карбоксилаза, бета-субъединица		Катализирует карбоксилирование ацетил-КоА до малонил-КоА, первый шаг в синтезе жирных кислот
gntY	Глюконат-6-фосфат дегидрогеназа		Метаболизм углеводов
sacX	Регулятор сахарозного оперона SacX	Регулирует экспрессию генов, связанных с метаболизмом сахарозы, адаптируя клетку к изменениям в доступности углеводов	
fruK	1-фосфофруктокиназа	Фосфорилирует фруктозо-1-фосфат до фруктозо-1,6-бисфосфата в пути метаболизма фруктозы	
mmuM	Метилмалонил-СоА мутаза	Метаболизм органических кислот	Катализирует изомеризацию метилмалонил-СоА в сукцинил-СоА, связывая метаболизм аминокислот и цикл Кребса
yedY	Формат-дегидрогеназа YedY		Катализирует окисление формата до углекислого газа, участвуя в энергетическом метаболизме
glnA	Глутаминсинтетаза	Азотный метаболизм	Катализирует синтез глутамина из глутамата и аммиака, ключевой фермент в ассимиляции азота

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
gltD	Субъединица D глутаматсинтазы (NADPH)		Участвует в синтезе глутамата из глутамин и α -кетоглутарата, обеспечивая аминокислотный баланс
NarGHI	Нитратредуктаза A (NarG, NarH, NarI)	Диссимиляторное восстановление нитрата	Катализирует восстановление нитрата до нитрита в анаэробных условиях, участвуя в дыхательной цепи
narG	Альфа-субъединица нитратредуктазы A		Основная каталитическая субъединица нитратредуктазы, осуществляющая перенос электронов на нитрат
nirB	Субъединица β нитритредуктазы (NADH)	Денитрификация	Катализирует восстановление нитрита до аммиака, используя НАДН в качестве донора электронов
narGH	Субъединицы α и β нитратредуктазы A		Катализируют восстановление нитрата до нитрита в анаэробных условиях, участвуя в дыхательной цепи
ilvC	Ацето-гидроксикислот изомераза/редуктаза	Метаболизм аминокислот	Участвует в синтезе разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин), катализируя изомеризацию и восстановление промежуточных продуктов
ilvH	Регуляторная субъединица ацетолактатсинтазы		Участвует в синтезе валина и изолейцина, регулируя активность ацетолактатсинтазы
ilvI	Субъединица ацетогидроксикислотсинтазы II		Катализирует первый шаг в биосинтезе разветвленных аминокислот
leuB	3-изопропилмалатдегидрогеназа		Катализирует окисление 3-изопропилмалата до 3-оксокислот, участвуя в синтезе лейцина
leuC	Субъединица 3-изопропилмалатдегидратазы		Участвует в дегидратации 3-изопропилмалата в процессе синтеза лейцина
leuD	Субъединица 3-изопропилмалатдегидратазы		Совместно с LeuC катализирует дегидратацию 3-изопропилмалата
aroF	Тирозин-сенситивная 3-дегидрохинатсинтаза		Катализирует первый шаг в синтезе ароматических аминокислот, регулируется тирозином
cysD	Сульфитредуктаза (ферредоксин) α -субъединица		Участвует в восстановлении сульфита до сульфида, необходимого для синтеза цистеина
cysI	Сульфитредуктаза (ферредоксин) β -субъединица		Совместно с CysD катализирует восстановление сульфита до сульфида
cysN	Аденилсульфаткиназа		Катализирует фосфорилирование аденозин-5'-фосфосульфата, участвуя в пути синтеза цистеина
argG	Аргининосукцинатсинтаза		Катализирует синтез аргининосукцината из цитруллина и аспартата, ключевой шаг в синтезе аргинина

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
metE	5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза		Катализирует метилирование гомоцистеина с образованием метионина
metB	Цистатионин- γ -синтаза		Катализирует синтез цистатионина из серина и гомоцистеина, предшественник метионина
metK	S-аденозилметионин синтаза		Катализирует синтез S-аденозилметионина из метионина и АТФ, универсальный донор метильных групп
astA	Аспартат-аммиак лиаза		Катализирует дезаминирование аспартата с образованием fumarата и аммиака
astB	Сукцинил-аргинин диамидаза		Участвует в расщеплении сукцинил-аргинина на сукцинат и аргинин
astD	Сукцинил-орнитин карбамоилтрансфераза		Катализирует перенос карбамоильной группы на сукцинил-орнитин, участвуя в катаболизме аргинина
astE	Сукцинил-лизин синтаза		Участвует в синтезе сукцинил-лизина, промежуточного продукта в катаболизме лизина
speB	Аденозилметионин дезоксиаденозилгидролаза		Метаболизм и транспорт полиаминов
potA	Пермеаза полиаминов PotA	Участвует в транспорте полиаминов, таких как путресцин и спермидин, через клеточную мембрану	
purA	Аденилосукцинатсинтаза	Метаболизм нуклеотидов	Катализирует синтез аденилосукцината из инозинмонофосфата и аспартата, ключевой шаг в синтезе АМФ
pyrG	Цитидилатсинтаза		Катализирует синтез СТР из УТР, регулируя баланс нуклеотидов в клетке
guaC	Гуанилатредуктаза		Катализирует восстановление GMP до IMP, участвуя в регуляции уровня гуанозиновых нуклеотидов
guaB	Иносин-5'-монофосфат дегидрогеназа		Катализирует окисление IMP до ксантозо-5'-монофосфата, ключевой шаг в синтезе гуанозиновых нуклеотидов
pbuX	Ксантинтранспортер PbuX		Обеспечивает транспорт ксантина через клеточную мембрану для последующего метаболизма
pbuG	Гипоксантин-гуанин пермеаза PbuG		Транспортирует гипоксантин и гуанин внутрь клетки, участвуя в пути их утилизации
pyrP	Урацил:протон симпортер PyrP		Обеспечивает транспорт урацила через мембрану, способствуя его метаболизму

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
deoB	Фосфопентомутаза		Катализирует взаимопревращение 5-фосфорибозы и 5-фосфорibuлозы, участвуя в катаболизме нуклеозидов
nrdA	Рибонуклеотид-редуктаза, большая субъединица		Преобразует рибонуклеотиды в дезоксирибонуклеотиды, необходимые для синтеза ДНК
pyrH	УМФ-киназа		Катализирует фосфорилирование УМФ до УДФ, участвуя в синтезе пиримидиновых нуклеотидов
ppnP	Пирофосфатаза нуклеозидфосфата		Гидролизует нуклеозид-5'-монофосфаты до нуклеозидов и фосфата, регулируя уровень нуклеотидов в клетке
rutF	FMN редуктаза RutF		Участвует в катаболизме пиримидинов, восстанавливая FMN для последующих реакций
thyA	Тимидилатсинтаза		Катализирует метилирование дезокситимидилата до дезокситимидилата, необходимого для синтеза ДНК
lpxH	UDP-2,3-диацилглюкозамин гидролаза		Метаболизм липополисахаридов
lpxA	УДФ-N-ацетилглюкозамин ацилтрансфераза	Иницирует синтез липидного А, компонента липополисахаридов в наружной мембране	
msbA	Липид А транспортирующий ABC-транспортер MsbA	Транспортирует липид А и липополисахариды через внутреннюю мембрану, участвуя в биогенезе внешней мембраны	
rfaD	АДФ-L-глицерол-D-маннозил-3,5-эпимераза	Участвует в модификации корового олигосахарида липополисахаридов	
spr	Пептидогликан гидролаза	Метаболизм клеточной стенки	Участвует в ремоделировании пептидогликана, способствуя росту и делению клеток
murD	UDP-N-ацетилмурамоил-L-аланил:D-глутамат лигаза		Катализирует добавление D-глутамата к пептидогликановому предшественнику, важный шаг в синтезе клеточной стенки
murI	Глутамат рацемаза		Преобразует L-глутамат в D-глутамат, необходимый для синтеза пептидогликана клеточной стенки
dacA	D-аланин карбоксипептидаза А		Участвует в созревании пептидогликана, регулируя степень его сшивки и форму клетки
amiD2	Амидаза пептидогликана AmiD2		Гидролизует пептидогликан, участвуя в ремоделировании клеточной стенки
atl	Аутолизин Atl		Гидролизует компоненты пептидогликана, способствуя делению клеток и сепарации

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
murQ	N-ацетилмурамат-6-фосфат гидролаза		Катализирует превращение N-ацетилмурамат-6-фосфата в N-ацетилглюкозамин-6-фосфат, участвуя в рециклинге пептидогликана
gatY/Z	Галактидол-1-фосфат 5-дегидрогеназа и галактидол-1-фосфат фосфатаза	Прочие метаболические процессы	Катализируют преобразование галактидол-1-фосфата в тагатозо-6-фосфат
glpA/B/D/K/O	Глицерол-3-фосфат дегидрогеназа (GlpA, GlpB, GlpD), глицерол-киназа (GlpK), глицерол-3-фосфат оксидаза (GlpO)		Участвуют в окислении глицерол-3-фосфата до дигидроксиацетонфосфата, ключевые ферменты в метаболизме глицерола
dhaK/L	Дигидроксиацетон киназа, субъединицы K и L		Фосфорилируют дигидроксиацетон до дигидроксиацетонфосфата
glmS	Глутамин-фруктозо-6-фосфат аминотрансфераза		Катализирует образование глюкозамина-6-фосфата из фруктозо-6-фосфата и глутамина, начальный шаг в синтезе аминоксахаридов
ntpJ2	АТФ-синтаза субъединица J2	Производство АТФ	Компонент АТФ-синтазы, участвующий в синтезе АТФ из АДФ и фосфата, обеспечивая клетку энергией
ackA	Ацетаткиназа		Катализирует превращение ацетилфосфата в ацетат с образованием АТФ, участвуя в энергетическом метаболизме
CRP	Катаболит-активирующий белок (CAP)	Регуляция транскрипции	Активирует транскрипцию генов, связанных с катаболизмом, в ответ на уровни циклического АМР
FNR	Фумарат-нитратный регулятор		Регулирует экспрессию генов в зависимости от наличия кислорода, активируя анаэробные пути
ArcA	Анаэробный регулятор ArcA		В составе двухкомпонентной системы ArcB/ArcA регулирует гены, связанные с метаболизмом в анаэробных условиях
CueR	Медь-экспрессор CueR		Регулирует гомеостаз меди, активируя экспрессию генов, ответственных за экспорт меди
lexA	Репрессор LexA		Подавляет транскрипцию генов SOS-ответа; автопротеолизирован при активации RecA, инициируя SOS-ответ
rho	Терминационный фактор Rho		Иницирует терминацию транскрипции, взаимодействуя с РНК и ДНК, предотвращая избыточную транскрипцию
sirA	Регулятор ответа SirA		Участвует в регуляции генов, связанных с метаболизмом серы и ответом на стрессовые условия

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
groH	Сигма-фактор σ^{32} (RpoH)		Иницирует транскрипцию генов теплового шока, помогая клетке справляться с повышенными температурами
merR	Регулятор транскрипции MerR		Активирует экспрессию генов, ответственных за устойчивость к ртути и детоксикацию
spxA	Регулятор транскрипции SpxA		Контролирует экспрессию генов, связанных с ответом на окислительный стресс и поддержанием редокс-гомеостаза
topA	ДНК-топоизомераза I		Снимает отрицательные суперспирали в ДНК, облегчая процессы репликации и транскрипции
cysB	ЛизР-подобный регулятор CysB		Активирует транскрипцию генов, ответственных за биосинтез цистеина и транспорт серы
fntB2	Формилтрансфераза FntB2	Трансляция	Катализирует формилирование инициаторной тРНК, влияя на инициацию трансляции
efp	Белок удлинения EF-P		Способствует эффективной инициации синтеза белка на рибосомах
raiA	Белок RaiA		Связывается с 70S рибосомами, стабилизируя их структуру и регулируя синтез белка
prfC	Фактор высвобождения RF3		Способствует освобождению рибосомы после терминации синтеза белка, ускоряя диссоциацию факторов высвобождения
rsfA	Регулятор синтеза факторов RsfA		Ингибирует сборку 70S рибосом, регулируя синтез белка в ответ на изменения условий окружающей среды
miaB	2-метилтио- N^6 -изопентенил-аденозин (37) синтаза		Вносит модификации в тРНК, влияя на точность и эффективность трансляции
yfiA	Белок YfiA		Стабилизирует 70S рибосомы в стационарной фазе роста, предотвращая их диссоциацию
argS	Аргинил-тРНК синтаза		Синтез тРНК
glnS	Глутаминил-тРНК синтаза	Катализирует присоединение глутамина к соответствующей тРНК, обеспечивая правильную трансляцию	
glyQ	Глицил-тРНК синтаза, альфа-субъединица	В составе глицил-тРНК синтазы участвует в присоединении глицина к тРНК	
glyS	Глицил-тРНК синтаза, бета-субъединица	В составе глицил-тРНК синтазы участвует в присоединении глицина к тРНК	

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
tyrS	Тирозил-тРНК синтетаза		Катализирует присоединение тирозина к соответствующей тРНК, обеспечивая правильную трансляцию
gatA	Глутаминаза субкомплекса AD глутамил-тРНК амидотрансферазы		Катализирует амидацию глутамил-тРНК, обеспечивая правильное спаривание кодонов при трансляции
gatC	Субъединица С глутамил-тРНК амидотрансферазы		Структурная компонента глутамил-тРНК амидотрансферазы, необходимая для ее активности
mraW	Рибозомальная РНК метилтрансфераза MraW	Модификация рРНК	Метилирует 16S рРНК, влияя на сборку рибосом и эффективность трансляции
rlmB	23S рРНК (гуанозин ^{2251-2'} -О)-метилтрансфераза		Метилирует 23S рРНК на позиции G2251, влияя на сборку и функцию рибосом
yfgB	Фермент RlmN		Модификации аденина в позиции 2503 (A2503) 23S рибосомной РНК (рРНК)
rlmH	Рибозомальная РНК метилтрансфераза RlmH		Метилирует 23S рРНК, участвуя в созревании и функции рибосом
rplI	Рибосомный белок L9	Рибосомные белки	Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rplL	Рибосомный белок L7/L12		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rplU	Рибосомный белок L21		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rpsT	Рибосомный белок S20		Компонент 30S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rpsU	Рибосомный белок S21		Компонент 30S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rpmA	Рибосомный белок L27		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rpmG	Рибосомный белок L33		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rimM	Белок, участвующий в созревании 16S рРНК		Участвует в сборке 30S рибосомной субъединицы, взаимодействуя с 16S рРНК
rplJ	Рибосомный белок L10		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
rpmG	Рибосомный белок L33		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
gimM	Белок, участвующий в созревании 16S рРНК		Участвует в сборке 30S рибосомной субъединицы, взаимодействуя с 16S рРНК
rplJ	Рибосомный белок L10		Компонент 50S рибосомной субъединицы, участвует в синтезе белка
groL	Шаперонин GroEL	Фолдинг белков	Обеспечивает правильную укладку новосинтезированных белков, предотвращая их агрегацию
fkiB	Пептидил-пролил цис-транс изомераза FkiB		Ускоряет изомеризацию пептидных связей, способствуя правильной укладке белков
dnaK	Шаперон DnaK		Участвует в укладке белков и ответе на тепловой шок, предотвращая неправильную агрегацию белков
mutS/L	Белки MutS и MutL	Репарация ДНК	Распознают и инициализируют исправление ошибок спаривания оснований в процессе репликации ДНК
nth	Эндонуклеаза III		Удаляет поврежденные пиримидиновые основания, участвуя в базовой эксцизионной репарации
pcrA	ДНК-геликаза PcrA		Расплетает ДНК, способствуя процессам репликации и репарации
ruvB	Геликозависимая АТФаза RuvB		Участвует в миграции ветви Холлидея, способствуя гомологичной рекомбинации
recA	Белок RecA		Способствует гомологичной рекомбинации и участвует в активации SOS-ответа при повреждении ДНК
uvrA/B	Экзинуклеаза ABC, субъединицы А и В		Распознают и удаляют поврежденные участки ДНК в процессе нуклеотидной эксцизионной репарации
secA2	Секреторный АТФаза SecA2	Транспорт белков и пептидов	Альтернативный SecA, участвует в транспорте специфических белков через мембрану
oppA2	Пермеаза олигопептидов OppA2		Транспортирует олигопептиды через мембрану, участвуя в питании и сигнальных процессах
putP	Пермеаза пролина PutP	Транспорт аминокислот	Симпортер, осуществляющий транспорт L-пролина вместе с ионами натрия через мембрану
brnQ	Пермеаза BrnQ		Транспортирует разветвленные аминокислоты, такие как лейцин, изолейцин и валин, через клеточную мембрану
lysP2	Лизинспецифическая пермеаза LysP2		Обеспечивает транспорт лизина через мембрану, участвуя в его метаболизме

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
actP	Пермеаза ацетата/гликолата	Транспорт карбоновых кислот	Обеспечивает транспорт ацетата и гликолата через клеточную мембрану
lamB	Мальтопорин (белок ламбда)	Транспорт углеводов	Формирует поры в наружной мембране для транспорта мальтозы и мальтодекстринов
malE	Мальтозосвязывающий белок		Связывает мальтозу и доставляет ее к транспортному комплексу для импорта в клетку
malK	АТФ-связывающая кассета транспортера мальтозы		Гидролизует АТФ для обеспечения энергией транспорта мальтозы через мембрану
fruA	Фруктозофосфотрансферная система, компонент FruA		Участвует в транспорте и фосфорилировании фруктозы при ее поступлении в клетку
scrA	Пермеаза сахарозы ScrA		Обеспечивает транспорт сахарозы через клеточную мембрану для последующего метаболизма
mglA/B/C	Галактоидный ABC-транспортер (MglA, MglB, MglC)		Обеспечивает активный транспорт галактозы и глюкозы через мембрану
treB	Фосфотрансферная система, переносчик трегалозы		Транспортирует трегалозу в клетку и фосфорилирует ее в процессе транспорта
CopA	АТФаза, транспортирующая медь		Транспорт металлов
mntH	Пермеаза MntH	Обеспечивает транспорт ионов марганца и железа через мембрану, участвуя в поддержании их клеточного уровня	
nikE	Белок NikE	Компонент системы транспорта никеля, необходимого для функционирования некоторых ферментов	
copZ	Белок CopZ	Связывает и транспортирует ионы меди, предотвращая их токсичное накопление в клетке	
ceuB	Белок CeuB	Компонент ABC-транспортера, участвующий в захвате и транспорте сидерофоров, обеспечивая клетку железом	
zitB	Цинк-экспортирующий белок ZitB	Обеспечивает выведение избыточного цинка из клетки, поддерживая ионный баланс	
zntA	Zn(II)-транспортирующая АТФаза	Обеспечивает выведение избыточного цинка и кадмия из клетки, поддерживая ионный баланс	
fnt	Формат/нитритный транспортный белок	Транспорт ионов	

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
ktrA	Калий-транспортирующий белок KtrA		Участвует в транспорте ионов калия, поддерживая ионный гомеостаз и осмотический баланс клетки
mnhC	Антипортер натрия/протон MnhC		Обеспечивает обмен ионов натрия и протонов через мембрану, участвуя в поддержании pH и ионного баланса
mgt	Магний-транспортирующий белок Mgt		Участвует в транспорте ионов магния через клеточную мембрану, поддерживая их гомеостаз
KdpABCD	Высокоаффинитивная калиевая транспортная система		Обеспечивает транспорт ионов калия в условиях их дефицита, поддерживая ионный гомеостаз
ssuC	Пермеаза сульфонов SsuC	Транспорт серосодержащих соединений	Транспортирует сульфаты через мембрану, обеспечивая клетку источниками серы
tcyA/B	Пермеазы TcyA и TcyB		Транспортируют цистеин и другие серосодержащие соединения через мембрану, способствуя их метаболизму
pstA	Пермеаза фосфатного транспортера PstA	Транспорт фосфатов	Компонент ABC-транспортера, участвующий в захвате и транспорте неорганического фосфата
pstB	АТФ-связывающая субъединица фосфатного транспортера PstB		Гидролизует АТФ, обеспечивая энергию для транспорта фосфата через мембрану
cysP	Тиосульфат-связывающий белок CysP	Транспорт серы	Периплазматический белок, связывающий тиосульфат для его транспорта через мембрану
cysW	Сульфат/тиосульфат-транспортирующий белок CysW		Мембранная субъединица ABC-транспортера, участвующая в переносе сульфата и тиосульфата через мембрану
cysA	Сульфат/тиосульфат-транспортирующий белок CysA		АТФ-связывающая субъединица ABC-транспортера, участвующая в импорте сульфата и тиосульфата в клетку
cysU	Сульфат/тиосульфат-транспортирующий белок CysU		Мембранная субъединица ABC-транспортера, участвующая в переносе сульфата и тиосульфата через мембрану
tauA	Таурин-связывающий белок TauA	Транспорт таурина	Периплазматический белок, связывающий таурин для его транспорта в клетку
tauB	АТФ-связывающая кассета транспортера таурина TauB		АТФ-связывающая субъединица ABC-транспортера, обеспечивающая энергию для импорта таурина
hemC	Порфобилиногенсинтаза	Биосинтез порфиринов	Катализирует конденсацию двух молекул δ-аминолевулиновой кислоты с образованием порфобилиногена, предшественника гема
hemL	Глутамат-1-семиальдегид аминотуаза		Преобразует глутамат-1-семиальдегид в 5-аминолевулиновую кислоту, предшественник порфиринов

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
menD	2-сукцинил-5-энолпирувил-6-гидрокси-2,4-циклогексадиен-1-карбонатсинтаза	Биосинтез менахинона	Катализирует конденсацию сукцинил-КоА и α -кетоглутарата, первый шаг в биосинтезе менахинона (витамина K2)
menH	2-сукцинил-6-гидрокси-2,4-циклогексадиен-1-карбонатфосфатаза		Гидролизует фосфатную группу с промежуточного продукта в пути биосинтеза менахинона
cyoE	Гем О синтаза	Биосинтез гема	Катализирует синтез гема О, необходимого для функционирования цитохрома bo_3
cyuA	Аденилатциклаза CyuA	Сигнальная трансдукция	Катализирует синтез циклического АМФ из АТФ, участвуя в регуляции различных клеточных процессов
betB	Бетаин-альдегид дегидрогеназа	Осморегуляция и осмотический стресс	Катализирует окисление бетаин-альдегида до глицин бетаина, осмопротектанта, защищающего клетку от осмотического стресса
opuD2	Пермеаза осмопротектантов OpuD2		Обеспечивает транспорт осмопротектантов, таких как глицин бетаин, для защиты клетки от осмотического стресса
osmC	Белок, индуцируемый осмотическим стрессом		Защищает клетку от осмотического и окислительного стресса, обладая пероксидазной активностью
merA2	Меркуриредуктаза	Детоксикация	Восстанавливает ионы ртути (Hg^{2+}) до элементарной ртути (Hg^0), снижая токсичность
nfsA	Нитроредуктаза NfsA		Катализирует восстановление нитросоединений, участвуя в метаболизме и детоксикации
CueO	Мульти-медная оксидаза CueO		Окисляет токсичные формы меди, снижая их вредное воздействие на клетку
czrA	Регулятор CzrA		Регулирует экспрессию генов, ответственных за гомеостаз цинка и кобальта, предотвращая их токсичное накопление
nemA	N-этилмалеимид редуктаза		Участвует в детоксикации электрофильных соединений, защищая клетку от окислительного стресса
cynS	Цианатаза		Гидролизует цианат до аммиака и углекислого газа, снижая токсичность цианата
cynT	Карбоангидраза		Катализирует гидратацию углекислого газа до бикарбоната, участвуя в детоксикации цианата
cynX	Белок с неизвестной функцией, связанный с опероном цианата		Предполагается участие в транспорте или регуляции, связанной с метаболизмом цианата
grxA	Глутаредоксин 1		Антиоксидантная защита

Наименование кодирующего гена	Продукт гена	Функциональная категория	Функции
trxС	Тиоредоксин 3		Участвует в восстановлении окисленных белков и регуляции редокс-состояния клетки
gpo	Глутатионпероксидаза		Катализирует восстановление перекисей, защищая клетку от окислительного повреждения
ahpF	Алкилгидропероксидредуктаза F		Восстанавливает пероксиды, защищая клетку от окислительного стресса
grxB	Глутаредоксин 2		Участвует в восстановлении окисленных белков и поддержании редокс-гомеостаза
sodA	Супероксиддисмутаза [Mn]		Катализирует дисмутацию супероксидных радикалов в кислород и перекись водорода, защищая клетку от окислительного стресса
norA	Норэпинефрин-транспортирующий белок NorA	Эффлюксный насос	Обеспечивает выведение различных соединений из клетки, включая антибиотики, способствуя устойчивости к ним
spoT	(p)ppGpp синтаза/гидролаза SpoT	Стрессовый ответ	Регулирует уровень (p)ppGpp, контролируя реакцию клетки на стрессовые условия
yhhW	кверцетин 2,3-диоксигеназа	Функция неизвестна	Гипотетический белок с предполагаемой оксидоредуктазной активностью; точная функция не установлена
ybaN	Белок внутренней мембраны YbaN		Гипотетический белок с неизвестной функцией; возможная роль в регуляции клеточных процессов; встречается в оперонах, связанных с реакцией на стресс или синтезом мембранных белков

анаболических процессов: биосинтеза жирных кислот, липидов, липополисахаридов, рибосомных белков и других молекул, необходимых для поддержания роста и развития клеток. Повышение экспрессии генов *spoT*, *argS*, *glnS*, вероятно, указывало на попытки клеток избежать строгого ответа и сохранить метаболическую активность даже в условиях стресса.

Значительную роль в функциях адаптации к стрессу, вызванному иодсодержащими комплексами, играли такие гены как *SopA* и *SueO*, участвующие в ответе на осмотический стресс и выкачивание тяжелых металлов [38-39].

Влияние подсодержащих комплексов на экспрессию генов *Staphylococcus aureus*

Влияние иодсодержащих комплексов на клетки метициллин-резистентного штамма *S. aureus* внесло существенные изменения в метаболизме клеток и регуляции генов. Клетки также стремились к адаптации к стрессовым условиям.

Здесь также происходило подавление экспрессии генов ключевой точки метаболизма – цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) (*icd*, *sucC*) и активация гликолиза (*pgk*,

gpmI, *tpiA*). Эти изменения также указывали на сдвиг метаболизма клеток в сторону анаэробных путей. Однако была отмечена активация гена *cydA*, кодирующего цитохром bd-I убухинол-оксидазу, что могло свидетельствовать о сохранении окислительного фосфорилирования и частичном использовании кислорода для поддержания энергетического баланса. Ключевой фермент анаэробного метаболизма, кодируемый геном *PflB*, был подавлен, что ограничивало полный переход к анаэробному дыханию.

Синтез аминокислот в обработанных клетках подавлялся за исключением глутамата (*glnA*, *gltD*) и порфиринов (*hemC*), что связано с адаптацией к анаэробным условиям. Кроме того, повышенная экспрессия генов синтеза менахинона (*menD*, *menH*) указывало на перестройку системы переноса электронов. Частичный переход к анаэробным механизмам предполагался за счет активации генов *nirB* и *narGH*, которые участвуют в нитритном и нитратном дыхании, а также гена *fmt*, кодирующего транспортер формата-нитрита, важный для метаболизма азотсодержащих соединений.

Изменения в метаболизме жирных кислот были обусловлены подавлением генов β-окисления (*fadA*, *fadB*) и

активацией генов биосинтеза липидов (**accD**), что вероятно могло быть связано с ремоделированием мембран. Гены, связанные с ремоделированием клеточной стенки, такие как **atl**, **dacB**, **murD**, также активированы, что способствует восстановлению повреждённых структур.

Ген ацетат-киназы (**ackA**) был активирован, что обеспечивало синтез ацетил-КоА для биосинтетических процессов и поддержания энергетического гомеостаза.

Некоторые гены метаболизма нуклеотидов, отвечающие за *de novo* синтез нуклеотидов были активированы (**purA**, **pyrG**, **thyA**).

Были определены значительные изменения экспрессии генов системы репарации ДНК, в том числе, отвечающие за исправление повреждений (**ruvB**, **mutSL**, **nth**), гены SOS-ответа (**recA**, **lexA**) подавлены. Это указывало на стратегию устранения повреждений без включения стрессового ответа, способного вызвать мутации. Параллельно с этим были активированы гены, связанные с точностью синтеза белков и процессинга белков такие как **dnaJ**, **dnaK**, **groL**.

Транспортные системы бактерии продемонстрировали активацию осмопротективных механизмов (**betB**, **opuD2**, **potA**), что важно для защиты клетки от осмотического стресса, вызванного повреждением стенки иодом. Усилен транспорт неорганических веществ, включая железо, калий и сульфаты, что способствовало поддержанию ионного гомеостаза [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Противомикробный механизм действия иодсодержащих комплексов является комплексным и включает несколько путей, направленных на ключевые компоненты клеток микроорганизмов, он основан на окислительных свойствах, направленных на клеточные структуры и нарушение функций белков и ДНК. Неспецифичность механизма снижает вероятность развития устойчивости, а универсальность делает иод эффективным средством против широкого спектра микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы. Таким образом, иодсодержащие комплексы представляют собой уникальное антимикробное средство, действующее на различные мишени и обеспечивающее высокую эффективность в борьбе с инфекциями.

На основе анализа изменений в экспрессии генов было подтверждено, что основной мишенью действия иодсодержащих комплексов являлись клеточная стенка и мембрана, которые разрушались под воздействием окислительных процессов, что приводило к повышению их проницаемости для ионов металлов, токсичных соединений и антибиотиков. Это действие сопровождалось увеличением концентрации активных форм кислорода в цитоплазме, что вызывало оксидативный стресс, повреждение внутриклеточных компонентов и активацию генов, связанных с защитой от окислительного стресса. Повышенная проницаемость клеточных мембран вызвала осмотический стресс у *E. coli* и *S. aureus*, которые активировали системы захвата осмопротективных молекул, таких как глицинбетаин и полиамины. У микроорганизмов отмечено подавление транспортеров углеводов, аминокислот и других соединений.

Обработка бактерий иодсодержащими комплексами вызывало усиление экспрессии насосов выведения тяжёлых металлов (**copA**, **cueO**, **zitB**) и ферментов детоксикации, что являлось общим механизмом адаптации для обеих моделей — *E. coli* и *S. aureus*. Эти гены могут служить молекулярными маркерами разрушения клеточной стенки под действием иода. У грамположительных бактерий, таких как *S. aureus*, дополнительно наблюдалась активация шаперонов и стрессовых белков, чего не происходило у грамотрицательных бактерий (*E. coli*). Также бактерии снижали активность транспортеров органических соединений, чтобы ограничить приток иода внутрь клетки.

У *E. coli* и *S. aureus* наблюдался переход к анаэробнозису, что, вероятно, связано с повреждением кислород-зависимых систем переноса электронов. Это сопровождалось подавлением генов, кодирующих терминальные оксидазные комплексы, и активацией альтернативных путей, таких как использование нитратов или нитритов в качестве акцепторов электронов. Такой переход уменьшает вирулентность и устойчивость бактерий к антибиотикам, что открывает новые возможности для терапии. Кроме того, переход к анаэробнозису может быть адаптивной реакцией для снижения окислительного стресса, вызванного активностью иода.

Различия в регуляции метаболизма между *E. coli* и *S. aureus* были связаны с особенностями их структурной организации и метаболических путей. У *E. coli* наблюдались дополнительные метаболические механизмы, такие как гликоксилатный шунт, что объясняет их более эффективное предотвращение проникновения иода в цитоплазму.

Иодсодержащие комплексы проявляли универсальные и специфические эффекты на бактерии, разрушая их мембраны, вызывая осмотический и окислительный стресс, а также подавляя метаболическую активность. Эти свойства делают их перспективными кандидатами для разработки новых антимикробных препаратов, особенно против мультирезистентных штаммов *E. coli* и *S. aureus* [38-40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иодсодержащие комплексы существенно повлияли на экспрессию генов патогенных микроорганизмов, связанных с центральным метаболизмом, реакциями на стресс, антиоксидантной защитой и транспортом веществ. Кроме того, они нарушали клеточные структуры, вызывали оксидативный стресс, повреждение ДНК и потерю целостности мембран.

Клетки *E. coli*, подвергшиеся воздействию иодсодержащих комплексов, демонстрировали значительную метаболическую перестройку. Это включало подавление аэробного дыхания, усиление гликолиза и анаэробного дыхания, активацию анаболических процессов и защитных систем стресса. Эти адаптивные изменения были направлены на поддержание жизнеспособности клеток в условиях ограничения ресурсов и индуцированного стресса.

Воздействие на клетки *S. aureus* вызвало метаболические сдвиги, направленные на выживание в стрессовых условиях. Бактерии снижали активность энергозатратных

путей, переходили к гликолизу и частично анаэробному дыханию, усиливали клеточную стенку и активировали механизмы репарации ДНК. Эти изменения подчеркивают высокую метаболическую гибкость и устойчивость бактерий к стрессу.

Клетки адаптировались к оксидативному стрессу, изменениям доступности кислорода и необходимости поддержания энергетического баланса. Общими эффектами обработки стали активация генов, связанных с редокс-гомеостазом, и усиление систем детоксикации, что свидетельствует о нарушении клеточной стенки и усилении токсического воздействия.

Результаты предполагают, что переход к анаэробнозу, вызванный метаболической перестройкой, может быть критическим фактором в снижении устойчивости бактерий. Эти изменения сопровождались подавлением путей цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), усилением синтеза жирных кислот и белков, а также изменениями в системах клеточного транспорта.

Полученные данные подчеркивают потенциал иодсодержащих комплексов в избирательном подавлении метаболических процессов у бактерий, что может быть полезным для разработки антимикробных средств. Иодсодержащие комплексы способны вызывать стрессовые реакции, нарушать клеточные стенки и вмешиваться в метаболические процессы, что делает их перспективными инструментами в борьбе с инфекциями, устойчивыми к антибиотикам.

Эти выводы могут способствовать созданию новых антисептических средств, направленных на резистентные патогены, и разработке маркерных систем для оценки эффективности лечения. Дальнейшие исследования помогут выявить специфические молекулярные пути, которые можно использовать для разработки новых стратегий антимикробной терапии с применением иода.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ.

Научно-техническая программа «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям» (ИРН BR218004/0223).

ЛИТЕРАТУРА

1. **GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404, № 10459. – P. 1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
2. **Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P., Jacoby G.A., Kishony R., Kreiswirth B.N., Kutter E.** et al. Tackling antibiotic resistance // *Nature Reviews Microbiology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 894–896.
3. **Lomazzi M., Moore M., Johnson A., Balasegaram M., Borisch B.** Antimicrobial resistance—moving forward? //

BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19. – P. 1–6. doi: 10.1186/s12889-019-7173-7.

4. **Adam M., Murali B., Glenn N.O., Potter S.S.** Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria // *BMC Evol. Biol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 52. doi: 10.1186/1471-2148-8-52.
5. **Årdal C., Balasegaram M., Laxminarayan R., McAdams D., Outtersen K., Rex J.H., Sumpradit N.** Antibiotic development—Economic, regulatory and societal challenges // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 18. – P. 267–274.
6. **Kaushik S.** Editorial: Reviews in antibiotic resistance and new antimicrobial drugs // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1434140. doi: 10.3389/fcimb.2024.1434140.
7. **Mahmud H.A., Wakeman C.A.** Navigating collateral sensitivity: insights into the mechanisms and applications of antibiotic resistance trade-offs // *Front. Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1478789. doi: 10.3389/fmicb.2024.1478789.
8. **Schaenzer A.J., Wright G.D.** Antibiotic resistance by enzymatic modification of antibiotic targets // *Trends Mol. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 768–782. doi: 10.1016/j.molmed.2020.05.001.
9. **Reygaert W.C.** An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria // *AIMS Microbiol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 482–501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
10. **Яковлев В.П., Яковлев С.В.** Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2002. – Т. 4, – 2. – С. 46–49.
11. **Moo C.L., Yang S.K., Yusoff K., Ajat M., Thomas W., Abushelaibi A., et al.** Mechanisms of antimicrobial resistance (AMR) and alternative approaches to overcome AMR // *Curr. Drug Discovery Technol.* – 2020. – Т. 17. – С. 430–447. doi: 10.2174/1570163816666190304122219.
12. **Невежина А.В., Фадеева Т.В.** Антимикробный потенциал йодсодержащих веществ и материалов // *Acta biomedica scientifica*. – 2023. – Т. 8, № 5. – С. 36–49.
13. **Скальная М.Г.** Йод: биологическая роль и значение для медицинской практики // *Микроэлементы в медицине*. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 3–11.
14. **Block S.S.** Disinfection, sterilization, and preservation. 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, – 2001. – P. 1480.
15. **McDonnell G., Russell A.D.** Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12. № 1. – P. 147–179.
16. **Monstrey S. J., Govaers K., Lejuste P., Lepelletier D., Ribeiro de Oliveira P.** Evaluation of the role of povidone iodine in the prevention of surgical site infections // *Surg Open Sci.* – 2023. – Vol. 13. – P. 9–17. DOI: 10.1016/j.sopen.2023.03.005. PMID: 37034245; PMCID: PMC10074992.
17. **Makhayeva D. N., Irmukhametova G. S., Khutoryanskiy V. V.** Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications // *Review Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 10. №1. – P. 1–16.

18. Monstrey S. J. Commentary: Addressing the challenges in antisepsis: Focus on povidone iodine // *Journal of Dermatology and Skin Science*. – 2022. – Vol. 4. № 3. – P. 14–16. DOI: 10.29245/2767-5092/2022/3.1159.
19. Невежина А. В., Фадеева Т. В. Антимикробный потенциал йодсодержащих веществ и материалов // *Acta biomedica scientifica*. – 2023. – Т. 8. № 5. – С. 36–49.
20. Köntös Z., et al. Efficacy of «Essential Iodine Drops» against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. №7. e0254341.
21. Wen X., et al. Potassium Iodide Potentiates Antimicrobial Photodynamic Inactivation Mediated by Rose Bengal in In Vitro and In Vivo Studies // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61. №5. e02732-16.
22. Wade R. G., Burr N. E., McCauley G., Bourke G., Efthimiou O. The Comparative Efficacy of Chlorhexidine Gluconate and Povidone-iodine Antiseptics for the Prevention of Infection in Clean Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis // *Ann Surg*. – 2021. – Vol. 274. № 6. – P. e481–e488. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004076.
23. Clarivate. URL: <https://clarivate.com>
24. Scopus. URL: <https://www.scopus.com>
25. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – [cited 2017 Apr 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
26. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/>
27. Mendeley. URL: <https://www.mendeley.com/>
28. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – [cited 2017 Apr 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
29. The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023 // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – Vol. 51, Issue D1. – P. D523–D531. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
30. RCSB PDB. URL: <https://www.rcsb.org/>
31. STRING. URL: <https://string-db.org/>
32. Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes // *Nucleic Acids Res*. – 2000. – Vol. 28. – P. 27-30. DOI: 10.1093/nar/28.1.27
33. Kanehisa M. Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms // *Protein Sci*. – 2019. – Vol. 28. – P. 1947-1951. DOI: 10.1002/pro.3715
34. Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Kawashima M., Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes // *Nucleic Acids Res*. – 2023. – Vol. 51. – P. D587-D592. DOI: 10.1093/nar/gkac963
35. Milacic M., Beavers D., Conley P., Gong C., Gillespie M., Griss J., Haw R., Jassal B., Matthews L., May B., Petryszak R., Ragueneau E., Rothfels K., Sevilla C., Shamovsky V., Stephan R., Tiwari K., Varusai T., Weiser J., Wright A., Wu G., Stein L., Hermjakob H., D'Eustachio P. The Reactome Pathway Knowledgebase 2024 // *Nucleic Acids Research*. – 2024. DOI: 10.1093/nar/gkad1025.
36. Zdobnov E. M., Kuznetsov D., Tegenfeldt F., Manni M., Berkeley M., Kriventseva E. V. OrthoDB in 2020: evolutionary and functional annotations of orthologs // *Nucleic Acids Research*. – 2021. – Vol. 49, Issue D1. – P. D389–D393. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1009>
37. Reva O. N., Korotetskiy I. S., Joubert M., Shilov S. V., Jumagazyeva A. B., Suldina N. A., Ilin A. I. The Effect of Iodine-Containing Nano-Micelles, FS-1, on Antibiotic Resistance, Gene Expression and Epigenetic Modifications in the Genome of Multidrug Resistant MRSA Strain *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39 // *Front Microbiol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 581-660. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581660. PMID: 33193215; PMCID: PMC7642360.
38. Kenesheva S. T., Taukobong S., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Jumagazyeva A. B., Karpenyuk T. A., Reva O. N., Ilin A. I. The Effect of Three Complexes of Iodine with Amino Acids on Gene Expression of Model Antibiotic Resistant Microorganisms *Escherichia coli* ATCC BAA-196 and *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39 // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, No. 7. – P. 1705. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071705>.
39. Korotetskiy I. S., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Ilin A. I., Joubert M., Taukobong S., Reva O. N. Comparison of transcriptional responses and metabolic alterations in three multidrug-resistant model microorganisms, *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39, *Escherichia coli* ATCC BAA-196, and *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-1790, on exposure to iodine-containing nano-micelle drug FS-1 // *mSystems*. – 2021. – Vol. 6. – P. e01293-20. [CrossRef]
40. Korotetskiy I. S., Jumagazyeva A. B., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Myrzabayeva A. N., Iskakbayeva Z. A., Ilin A. I., Joubert M., Taukobong S., Reva O. N. Transcriptomics and methylomics study on the effect of iodine-containing drug FS-1 on *Escherichia coli* ATCC BAA-196 // *Future Microbiol*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1063–1085.

REFERENCES

- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404, № 10459. – P. 1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
- Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P., Jacoby G.A., Kishony R., Kreiswirth B.N., Kutter E., et al.** Tackling antibiotic resistance // *Nature Reviews Microbiology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 894–896.
- Lomazzi M., Moore M., Johnson A., Balasegaram M., Borisch B.** Antimicrobial resistance—moving forward? // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1–6. doi: 10.1186/s12889-019-7173-7.
- Adam M., Murali B., Glenn N.O., Potter S.S.** Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria // *BMC Evol. Biol*. – 2008. – Vol. 8. – P. 52. doi: 10.1186/1471-2148-8-52.
- Årdal C., Balasegaram M., Laxminarayan R.,**

- McAdams D., Outterson K., Rex J.H., Sumpradit N.** Antibiotic development—Economic, regulatory and societal challenges // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 18. – P. 267–274.
6. **Kaushik S.** Editorial: Reviews in antibiotic resistance and new antimicrobial drugs // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1434140. doi: 10.3389/fcimb.2024.1434140.
7. **Mahmud H.A., Wakeman C.A.** Navigating collateral sensitivity: insights into the mechanisms and applications of antibiotic resistance trade-offs // *Front. Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1478789. doi: 10.3389/fmicb.2024.1478789.
8. **Schaenzer A.J., Wright G.D.** Antibiotic resistance by enzymatic modification of antibiotic targets // *Trends Mol. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 768–782. doi: 10.1016/j.molmed.2020.05.001.
9. **Reygaert W.C.** An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria // *AIMS Microbiol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 482–501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
10. **Yakovlev V.P., Yakovlev S.V.** Perspektivy sozdaniya i vnedreniya novyh antimikrobnih preparatov // *Infekcii i antimikrobnaya terapiya.* – 2002. – Vol. 4, – 2. – P. 46–49.
11. **Moo C.L., Yang S.K., Yusoff K., Ajat M., Thomas W., Abushelaibi A., et al.** Mechanisms of antimicrobial resistance (AMR) and alternative approaches to overcome AMR // *Curr. Drug Discovery Technol.* – 2020. – T. 17. – C. 430–447. doi: 10.2174/1570163816666190304122219.
12. **Nevezhina A.V., Fadeeva T.V.** Antimikrobnij potencial jodsoderzhashchih veshchestv i materialov // *Acta biomedica scientifica.* – 2023. – Vol. 8, № 5. – P. 36–49.
13. **Skal'naya M.G.** Jod: biologicheskaya rol' i znachenie dlya medicinskoj praktiki // *Mikroelementy v medicine.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 3–11.
14. **Block S.S.** Disinfection, sterilization, and preservation. 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, – 2001. – P. 1480.
15. **McDonnell G., Russell A.D.** Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12. № 1. – P. 147–179.
16. **Monstrey S. J., Govaers K., Lejuste P., Lepelletier D., Ribeiro de Oliveira P.** Evaluation of the role of povidone iodine in the prevention of surgical site infections // *Surg Open Sci.* – 2023. – Vol. 13. – P. 9–17. DOI: 10.1016/j.sopen.2023.03.005. PMID: 37034245; PMCID: PMC10074992.
17. **Makhayeva D. N., Irmukhametova G. S., Khutoryanskiy V. V.** Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications // *Review Journal of Chemistry.* – 2020. – Vol. 10. №1. – P. 1–16.
18. **Monstrey S. J.** Commentary: Addressing the challenges in antisepsis: Focus on povidone iodine // *Journal of Dermatology and Skin Science.* – 2022. – Vol. 4. № 3. – P. 14–16. DOI: 10.29245/2767-5092/2022/3.1159.
19. **Nevezhina A.V., Fadeeva T.V.** Antimikrobnij potencial jodsoderzhashchih veshchestv i materialov // *Acta biomedica scientifica.* – 2023. – Vol. 8, № 5. – P. 36–49.
20. **Köntös Z., et al.** Efficacy of «Essential Iodine Drops» against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *PLOS ONE.* – 2021. – Vol. 16. №7. e0254341.
21. **Wen X., et al.** Potassium Iodide Potentiates Antimicrobial Photodynamic Inactivation Mediated by Rose Bengal in In Vitro and In Vivo Studies // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 61. №5. e02732-16.
22. **Wade R. G., Burr N. E., McCauley G., Bourke G., Efthimiou O.** The Comparative Efficacy of Chlorhexidine Gluconate and Povidone-iodine Antiseptics for the Prevention of Infection in Clean Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis // *Ann Surg.* – 2021. – Vol. 274. № 6. – P. e481–e488. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004076.
23. Clarivate. URL: <https://clarivate.com>
24. Scopus. URL: <https://www.scopus.com>
25. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – [cited 2017 Apr 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
26. ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/>
27. Mendeley. URL: <https://www.mendeley.com/>
28. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – [cited 2017 Apr 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
29. The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023 // *Nucleic Acids Research.* – 2023. – Vol. 51, Issue D1. – P. D523–D531. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
30. RCSB PDB. URL: <https://www.rcsb.org/>
31. STRING. URL: <https://string-db.org/>
32. **Kanehisa M., Goto S.** KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes // *Nucleic Acids Res.* – 2000. – Vol. 28. – P. 27–30. DOI: 10.1093/nar/28.1.27
33. **Kanehisa M.** Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms // *Protein Sci.* – 2019. – Vol. 28. – P. 1947–1951. DOI: 10.1002/pro.3715
34. **Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Kawashima M., Ishiguro-Watanabe M.** KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes // *Nucleic Acids Res.* – 2023. – Vol. 51. – P. D587–D592. DOI: 10.1093/nar/gkac963
35. **Milacic M., Beavers D., Conley P., Gong C., Gillespie M., Griss J., Haw R., Jassal B., Matthews L., May B., Petryszak R., Ragueneau E., Rothfels K., Sevilla C., Shamovsky V., Stephan R., Tiwari K., Varusai T., Weiser J., Wright A., Wu G., Stein L., Hermjakob H., D'Eustachio P.** The Reactome Pathway Knowledgebase 2024 // *Nucleic Acids Research.* – 2024. DOI: 10.1093/nar/gkad1025.
36. **Zdobnov E. M., Kuznetsov D., Tegenfeldt F., Manni M., Berkeley M., Kriventseva E. V.** OrthoDB in 2020: evolutionary and functional annotations of orthologs // *Nucleic Acids Research.* – 2021. – Vol. 49, Issue D1. – P.

D389–D393. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1009>

37. Reva O. N., Korotetskiy I. S., Joubert M., Shilov S. V., Jumagaziyeva A. B., Suldina N. A., Ilin A. I. The Effect of Iodine-Containing Nano-Micelles, FS-1, on Antibiotic Resistance, Gene Expression and Epigenetic Modifications in the Genome of Multidrug Resistant MRSA Strain *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39 // *Front Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 581-660. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581660. PMID: 33193215; PMCID: PMC7642360.

38. Kenesheva S. T., Taukobong S., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Jumagaziyeva A. B., Karpenyuk T. A., Reva O. N., Ilin A. I. The Effect of Three Complexes of Iodine with Amino Acids on Gene Expression of Model Antibiotic Resistant Microorganisms *Escherichia coli* ATCC BAA-196 and *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39 // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11, No. 7. – P. 1705. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071705>.

39. Korotetskiy I. S., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Ilin A. I., Joubert M., Taukobong S., Reva O. N. Comparison of transcriptional responses and metabolic alterations in three multidrug-resistant model microorganisms, *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39, *Escherichia coli* ATCC BAA-196, and *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-1790, on exposure to iodine-containing nano-micelle drug FS-1 // *mSystems.* – 2021. – Vol. 6. – P. e01293-20. [CrossRef]

40. Korotetskiy I. S., Jumagaziyeva A. B., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Myrzabayeva A. N., Iskakbayeva Z. A., Ilin A. I., Joubert M., Taukobong S., Reva O. N. Transcriptomics and methylomics study on the effect of iodine-containing drug FS-1 on *Escherichia coli* ATCC BAA-196 // *Future Microbiol.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1063–1085.

UDC: 577.218

THE EFFECT OF THE IODINE-CONTAINING COMPOUNDS ON GENE EXPRESSION OF PATHOGENIC MICROORGANISMS**Kenesheva S.T.*, Jumagazyeva A.B.*, Turganbay S., Iskakbayeva Zh. A., Jumabayeva S.M., Zhaumitbayeva G.A., Ilin A.I., Azembayev A.A.***JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, 050060 Almaty, Kazakhstan***Corresponding author: * silentium_n@bk.ru, * r_dawa@mail.ru***ABSTRACT**

The global increase in multidrug resistance highlights the need for new, effective antimicrobial agents. Iodine-containing complexes, due to their broad-spectrum antimicrobial properties, low likelihood of resistance development, and stability under various conditions, represent a promising avenue for the development of innovative therapeutic approaches.

The aim of this study was to collect and analyze research assessing the impact of iodine-containing complexes with organic ligands on the gene expression of certain pathogenic strains of microorganisms with multidrug resistance. Bioinformatics approaches were employed to investigate gene expression, protein interactions, and metabolic pathways, utilizing tools like STRING, KEGG, Reactome, and UniProt. Models of gene and proteome interaction analysis were also used to interpret the data.

Key findings include the suppression of central metabolic cycles, such as the tricarboxylic acid cycle (TCA), increased glycolytic activity, a shift in metabolism toward anaerobic respiration, and activation of oxidative stress defense systems. The study also highlights changes in gene expression associated with membrane remodeling, DNA repair, regulation of virulence factors, and nutrient transport. These adaptive responses reflect the multifaceted antimicrobial action of iodine-containing complexes, which target key cellular components and processes, making them highly effective against multidrug-resistant pathogens.

Iodine-containing complexes exhibit high antimicrobial potential due to their ability to disrupt essential bacterial life processes, impairing metabolism, structure, and adaptive mechanisms. Further research into the molecular mechanisms of iodine's action and its effects on pathogen virulence could open new avenues for addressing the challenge of antibiotic resistance.

Keywords: pathogenic microorganisms, multidrug resistance, gene expression, iodine-containing compounds, mechanism of action, central metabolism

ӘОК: 577.218

ҚҰРАМЫНДА ИОД БАР КЕШЕНДЕРДІҢ ПАТОГЕНДІК МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ГЕНДІК ЭКСПРЕССИЯСЫНА ӘСЕРІ**Кенешева С. Т.*, Джумагазиева А. Б.*, Тұрғанбай С., Искакбаева Ж.А., Джумабаева С. М., Жаумитбаева Г. А., Ильин А. И., Азембаев А. А.***«Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, 050060 Алматы қ, Қазақстан**Хат-хабар үшін авторлар: * silentium_n@bk.ru, * r_dawa@mail.ru***ТҮЙІН**

Дәрілік заттарға төзімділіктің жаһандық өсуі жаңа, тиімді микробқа қарсы агенттерді әзірлеу қажеттілігін көрсетеді. Құрамында йод бар кешендер өздерінің антимикробтық қасиеттері, төзімділік дамуының төмен ықтималдығы және әртүрлі жағдайларда тұрақтылығы арқасында инновациялық терапевтік әдістерді жасау үшін перспективалы бағыт болып табылады.

Бұл шолудың мақсаты құрамында йод бар органикалық лигандты кешендердің бірнеше дәріге төзімді микроорганизмдердің кейбір патогендік штамдарының гендік экспрессиясына әсерін бағалау бойынша зерттеулерді жинау және талдау. Ген экспрессиясын, ақуыздардың өзара әрекеттесуін және метаболизмдік жолдарды зерттеу үшін STRING, KEGG, Reactome және UniProt сияқты құралдар қолданылды. Гендер мен протеомның өзара әрекеттесуін талдау жалған модельдер негізінде жүргізілді.

Ген экспрессиясын, ақуыздардың өзара әрекеттесуін және метаболизмдік жолдарды зерттеу үшін STRING, KEGG, Reactome және UniProt сияқты құралдар қолданылды. Сонымен қатар, деректерді түсіндіру үшін гендер мен протеомдардың өзара әрекеттесу модельдері пайдаланылды.

Басты нәтижелерге негізгі метаболизмдік циклдердің, соның ішінде үшкарбон қышқылы циклінің тежелуі, гликолитикалық белсенділіктің жоғарылауы, метаболизмнің анаэробты тыныс алуға ауысуы және тотығу стрессінен қорғау жүйелерін белсендіру сияқты негізгі метаболикалық циклдарды басу жатады. Сонымен қатар, мембраналардың қайта құрылымдалуы, ДНҚ қалпына келтіру, вируленттілік факторларын реттеу және қоректік заттардың тасымалдануына байланысты ген экспрессиясының өзгерістері анықталды. Бұл бейімделу реакциялары негізгі жасушалық компоненттер мен процестерге әсер ететін құрамында йод бар кешендердің көп қырлы микробқа қарсы әсерін көрсетеді, олардың көп дәріге төзімді микроорганизмдерге қарсы жоғары тиімділігін қамтамасыз етеді.

Құрамында йод бар кешендер бактериялардың негізгі өмірлік процестерін, соның ішінде метаболизмді, құрылымды және бейімделу механизмдерін бұзу қабілетіне байланысты жоғары микробқа қарсы потенциалға ие. Йодтың әсер етуінің молекулалық механизмдерін және оның қоздырғыштардың вируленттілігіне әсерін одан әрі зерттеу антибиотикке төзімділік мәселесін шешудің жаңа жолдарын ашуы мүмкін.

Түйін сөздер: патогенді микроорганизмдер, көп дәріге төзімділік, гендердің экспрессиясы, йодты қосылыстар, әрекет ету механизмі, орталық метаболизм.