Краткая информация о проекте

Наименование	ИРН AP23487566 «Разработка новых стратегий использования терапии на основе эндолизинов против антибиотикоустойчивых патогенов, принадлежащих к роду Aeromonas».
Актуальность	Род *Aeromonas* принадлежит к условно-патогенным микроорганизмам, которые могут вызывать тяжелые заболевания не только у рыб и других хладнокровных организмов, но и у млекопитающих, включая человека. Эти патогены вызывают у человека широкий спектр инфекций, такие как септицемия, менингит и эндокардит. Почти все виды этого рода являются патогенными, включая *Aeromonas hydrophila* и *Aeromonas salmonicida*, которые являются основными патогенами выращиваемых рыб, вызывающие смертность среди рыб, достигающей 100%. Эти бактерии проявляют устойчивость к множеству антибиотиков, причем наиболее заметная устойчивость обнаружена у антибиотиков класса бета-лактамов. Стоит отметить, что такая высокая лекарственная устойчивость может быть связана с широким применением антибиотиков в аквакультуре для борьбы с бактериальными инфекциями. Более того, большинство антибиотиков, используемых в аквакультуре, предназначены для лечения заболеваний человека, что может не только привести к неэффективному антимикробному лечению, но и вызвать опасения по поводу безопасности рыбной продукции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость к антибиотикам представляет собой серьезную глобальную угрозу здоровью и значительное экономическое бремя, потенциально может вызывать примерно 10 миллионов дополнительных смертей в год и финансовые затраты в размере около 100 триллионов долларов США к 2050 году, если не будут разработаны эффективные альтернативы к антибиотикам. Следовательно, решение проблемы распространенности устойчивых к антибиотикам *Aeromonas* имеет первостепенное значение. В настоящее время терапия эндолизином рассматривается как весьма перспективная альтернатива лечению сложных инфекций. Эндолизины представляют собой кодируемые фагами ферменты, которые обладают пептидогликангидролазной активностью и, следовательно, способны разрушать клеточную стенку бактерий. В отличие от антибиотиков и бактериофагов, штаммы бактерий не развивают устойчивость к эндолизинам. В этом проекте мы стремимся провести полногеномный анализ последовательностей штаммов *A. hydrophila* и *A. salmonicida*, выделенных из больного сибирского осетра (*Acipenser baerii*). Кроме того, мы идентифицируем высококонсервативные профаговые области и гены профагового эндолизина. Используя технологию рекомбинантной ДНК и методы клонирования генов, этот проект станет первым в разработке новых стратегий использования терапии эндолизином против устойчивых к антибиотикам патогенов рода *Aeromonas*. Примечательно, что этот проект будет первым, в котором будет достигнута

	пероральная доставка рекомбинантно-сконструированных эндолизинов, экспонируемых на поверхности дрожжей, в условиях аквакультуры. Учитывая, что *S. cerevisiae* признан Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в целом безопасным организмом, он позволяет производить терапевтические белки, свободные от эндотоксинов. Кроме того, β-глюкан, обнаруженный в клеточной стенке *S. cerevisiae*, признан мощным диетическим стимулятором иммунитета у рыб. Кроме этого, мы создадим долгоциркулирующие пептидогликангидролазы для эффективной борьбы с инфекциями *Aeromonas*. Мы ожидаем, что наш подход позволит создать набор инженерных эндолизинов с улучшенными терапевтическими свойствами, что представляет собой значительный прогресс в исследованиях антимикробных белков и внесет важный вклад в решение текущей дилеммы устойчивости к антибиотикам.
Цель	Разработка альтернативных противомикробных препаратов с расширенной литической активностью для лечения и профилактики заболеваний, вызванных патогенами рода *Aeromonas* и оценка потенциальной применимости этих платформ в качестве нового антибактериального средства.
Задачи	1. Анализ последовательностей всего генома штаммов *A. hydrophila* и *A. salmonicida*, выделенных из больного сибирского осетра (*Acipenser baerii*): идентификация высококонсервативных профаговых областей и генов профагового эндолизина. 2. Клонирование, экспрессия и очистка эндолизинов профагов, содержащихся в штаммах *A. hydrophila* и *A. salmonicida*. 3. Разработка долгоциркулирующих пептидогликангидролаз для эффективного лечения инфекций, вызванных патогенами рода *Aeromonas*. 4. Конструирование дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с экспонированными на поверхности эндолизинами и характеристика их антибактериальной активности в условиях *in vitro* и *in vivo*.
Ожидаемые и достигнутые результаты	Устойчивость к антибиотикам представляет собой растущую проблему в области лечения инфекций, которая широко признана критической проблемой. Решение этой проблемы частично зависит от поиска альтернативных противомикробных препаратов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) недавно подчеркнула, что устойчивость к антибиотикам представляет собой серьезную угрозу глобальному здравоохранению, продовольственной безопасности и развитию, подчеркнув, что она может привести к эскалации медицинских расходов, продлению пребывания в больнице и повышению уровня смертности. Далеко идущие последствия этого растущего сопротивления выходят за рамки здравоохранения и затрагивают экономические, политические и социальные аспекты. В ответ на этот надвигающийся кризис научное сообщество

	заинтересовано в выявлении и продвижении альтернатив традиционной терапии антибиотиками. Белки, полученные из бактериофагов, такие как эндолизины, представляют собой многообещающее решение этой актуальной проблемы. В отличие от обычных антибиотиков широкого спектра действия, эндолизины проявляют способность избирательно воздействовать на определенные бактериальные таксоны, сводя к минимуму побочный ущерб окружающему микробиому. Примечательно, что отсутствие механизмов бактериальной резистентности добавляет положительный аспект терапии фаговым лизином. Разработанные в рамках данного проекта альтернативные противомикробные препараты на основе эндолизинов могут быть использованы при лечении заболеваний (инфекций), вызываемых возбудителями рода *Aeromonas* и *Pseudomonas*. Эта технология может быть применена в биосанитарных, ветеринарных, биотехнологических или агропродовольственных компаниях, заинтересованных в антимикробных методах лечения, альтернативных антибиотикам, для контроля роста патогенов рода *Aeromonas* и *Pseudomonas*. Мы ожидаем, что наш подход позволит создать набор модифицированных эндолизинов с улучшенными терапевтическими свойствами. Эта разработка представляет собой значительный шаг вперед в области исследований антимикробных белков и вносит ценный вклад в решение преобладающей проблемы устойчивости к антибиотикам. Согласно конкурсной документации на грантовое финансирование по научным и (или) научно-техническим проектам на 2024-2026 годы по результатам выполнения проекта будет опубликовано: - не менее 3 (трех) статей и (или) обзоров в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Science Citation Index Expanded базы Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 50 (пятидесяти); - не менее 1 патента на изобретение (включая положительное решение по нему); - либо не менее 2 (двух) статей и (или) обзоров в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Science Citation Index Expanded и входящих в 1 (первый) и (или) 2 (второй) квартиль по импакт-фактору в базе Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 65 (шестидесяти пяти); - а также не менее 1 (одной) статьи или обзора в рецензируемом зарубежном или отечественном издании, рекомендованном КОКНВО; - либо не менее 1 (одной) статьи или обзора в рецензируемом научном издании, индексируемом в Science Citation Index Expanded и входящем в 1 (первый) квартиль по импакт-фактору в базе Web of Science и (или) имеющем процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 80 (восьмидесяти);- не менее 1 патента на изобретение (включая положительное решение по нему). **По результатам 2024 и 2026 годов опубликовано:** 1) Utegenova, Kalamkas S., Bakiyev, Serik S., Mambetova Dana

	S., Kauysbekov Almas Zh., Bissenbaev, Amangeldy K. Biochemical and molecular genetic identification of the bacterial pathogen – Aeromonas bestiarum from a diseased Siberian sturgeon (Acipenser baerii) // International Journal of Biology and Chemistry. – 2024. - Vol 17, №2. - P37 – 44. Doi: https://doi.org/10.26577/IJBCh2024v17.i2.4
	
	2) Mashzhan, A.; Smekenov, I.; Bakiyev, S.; Utegenova, K.; Samatkyzy, D.; Daniyarov, A.; Kairov, U.; Sarbassov, D.; Bissenbaev, A. Whole-Genome Sequencing of a Potentially Novel Aeromonas Species Isolated from Diseased Siberian Sturgeon (Acipenser baerii) Using Oxford Nanopore Sequencing. Microorganisms 2025, 13, 1680. https://doi.org/10.3390/microorganisms13071680
	
	3) Utegenova K.S., Bakiyev S.S., Kauysbekov A.Zh., Mambetova D.S. Biochemical and molecular genetic identification of the bacterium Aeromonas bestiarum // MATERIALS International Scientific Conference of Students and Young Scientists «FARABI ALEMI», Almaty, Kazakhstan, April 4-6, 2024
	
	4) Бисенбаев А., Утегенова К., Смекенов И., Марат Ж. Экспонирование эндолизина на поверхность *Saccharomyces cerevisiae* для профилактики заболеваний у рыб, вызванных патогенами рода *Aeromonas* // Материалы Международной научно-практической конференции «Генетика и физиология: прошлое, настоящее, будущее» (IGPH2025) – Алматы: ИГФ, 27-30 мая 2025 г.
	
	5) Смекенов И., Машжан А., Бакиев С., Утегенова Қ, Бисенбаев А. Характеристика и анализ генома потенциально нового вида *Aeromonas*, изолированного от больного Сибирского осетра (*Acipenser baerii*) // Материалы Международной научно-практической конференции «Генетика и физиология: прошлое, настоящее, будущее» (IGPH2025) – Алматы: ИГФ, 27-30 мая 2025 г.

Имена и фамилии членов исследовательской группы с их идентификаторами (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, при наличии) и ссылками на соответствующие профили	1. Бисенбаев Амангельды Куанбаевич, д.б.н., профессор, академик, НАН РК; http://orcid.org/0000-0001-7837-8685; Scopus Author ID – 24343057700 2. Смекенов Изат Темиргалиевич, PhD, http://orcid.org/0000-0002-7739-7777; Scopus Author ID - 56688607600 3. Алыбаев Санжар Досанович, https://orcid.org/0000-0002-7909-1835; Scopus Author ID - 57203727066 4. Куанбай Айгерим Курманбеккызы, PhD, https://orcid.org/0000-0001-6509-4085; Scopus Author ID - 57222715698 5. Баянды Гүлшат Асхатқызы, https://orcid.org/0000-0003-2639-4645; Scopus Autor ID-57209477405 6. Утегенова Қаламқас Сериковна, https://orcid.org/0009-0005-3692-9932; Scopus Autor ID-59522021000 7. Балтахожа Нұрайым Болатқызы, https://orcid.org/0000-0003-2827-644X; Scopus Autor ID-59404177200 8. Куралова Ұрқия Сеитбекқызы

Использование	Результаты данного проекта могут быть использованы для разработки новых биотехнологических средств профилактики и лечения бактериальных инфекций, вызываемых бактериями рода Aeromonas в аквакультуре. Полученные рекомбинантные эндолизины с пептидогликангидролазной активностью могут применяться в качестве альтернативы антибиотикам для борьбы с устойчивыми штаммами *Aeromonas hydrophila* и *Aeromonas salmonicida*. Разработанная технология экспонирования эндолизинов на поверхности дрожжей Saccharomyces cerevisiae позволит создавать пероральные биопрепараты, которые могут быть введены в состав кормов для рыб. Такой подход может повысить эффективность профилактики и лечения бактериальных заболеваний в аквакультуре, одновременно снижая использование антибиотиков и риск формирования антибиотикорезистентности. Кроме того, полученные данные о геномной организации, профаговых областях и генах эндолизинов у штаммов Aeromonas могут быть использованы в дальнейших фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на разработку новых антимикробных белков и биотерапевтических стратегий. В долгосрочной перспективе результаты проекта могут найти применение в создании безопасных и экологически устойчивых технологий защиты рыб в аквакультуре, а также в разработке новых подходов к борьбе с антибиотикорезистентными бактериальными патогенами.
Список публикаций со ссылками на них	1. Redrejo-Rodríguez M., Vigouroux A., Mursalimov A., Grin I., Alili D., Koshenov Z., Akishev Z., Maksimenko A., Bissenbaev A.K., Matkarimov B.T., Saparbaev M., Ishchenko A.A., Moréra S. Structural comparison of AP endonucleases from the exonuclease III family reveals new amino acid residues in human AP endonuclease 1 that are involved in incision of damaged DNA// Biochimie. –2016. –Vol.128-129. – P.20-33. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.06.011. Индекс цитирования-0,67; Q2; Процентиль-74%. 2. Akishev Zh., Taipakova S., Joldybayeva B., Zutterling C., Smekenov I., Ishchenko A., Zharkov D., Bissenbaev A., Saparbaev M. The major *Arabidopsis thaliana* apurinic-apyrimidinic endonuclease, ARP is involved in the plant nucleotide incision repair pathway// DNA repair. -2016. -Vol.48. - P.30-42. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.10.009. Индекс цитирования-0.85; Q2; Процентиль-74%. 3. Zutterling C., Mursalimov A., Talhaoui I., Koshenov Z., Akishev Z., Bissenbaev A.K., Mazon G., Geacintov N.E., Gasparutto D., Groisman R., Zharkov D.O., Matkarimov B.T., Saparbaev M. Aberrant repair initiated by the adenine-DNA glycosylase does not play a role in UV-induced mutagenesis in *Escherichia coli*// PeerJ. –2018. –Vol.2018, №12. - Article number e6029. DOI: 10.7717/peerj.6029. Индекс цитирования–0,73; Q1; Процентиль-83%. 4. Bazlekowa-Karaban M., Prorok P., Baconnais S., Taipakova S., Akishev Z., Zembrzuska D., Popov A.V., Endutkin A.V., Groisman R., Ishchenko A.A., Matkarimov B.T., Bissenbaev A., Le Cam E., Zharkov, D.O., Tudek B., Saparbaev

	M. Mechanism of stimulation of DNA binding of the transcription factors by human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1// DNA repair. –2019. –Vol.82. - Article number 102698. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102698. Индекс цитирования-0.82; Q2; Процентиль-74%. 5. Smekenov I., Bakhtambayeva M., Saparbayev M., Taipakova S., Bissenbaev A.K. Heterologous secretory expression of β-glucosidase from *Thermoascus aurantiacus* in industrial *Saccharomyces cerevisiae* strains// The Brazilian Journal of Microbiology –2020. –Vol.51. – P.107–123. DOI: 10.1007/s42770-019-00192-1. Индекс цитирования-0.42; Q3; Процентиль-41%. 6. Smailov B., Alybayev S., Smekenov I., Mursalimov A., Saparbaev M., Sarbassov D., Bissenbaev A. Wheat germination is dependent on plant target of rapamycin signaling// Frontiers in Cell and Developmental Biology – 2020. – Vol. 8. – Article №606685. DOI: 10.3389/fcell.2020.606685. Индекс цитирования- 0.87; Q1; Процентиль-69%. 7. Taipakova S., Kuanbay A., Saint-Pierre C., Gasparutto D., Baiken Y., Groisman R., Ishchenko A, Saparbaev M., Bissenbaev A. The *Arabidopsis thaliana* Poly(ADP-Ribose) Polymerases 1 and 2 Modify DNA by ADP-ribosylating terminal phosphate residues // Frontiers in Cell and Developmental Biology – 2020. – Vol. 8. – Article № 606596. DOI: 10.3389/fcell.2020.606596 Индекс цитирования- 0.87; Q1; Процентиль-69%. 8. Smekenov I., Alybayev S., Ayupov T., Rakhmatullaeva G., Bissenbaev A. A polyclonal antibody against a recombinantly expressed *Triticum aestivum* RHT-D1A protein // J Genet Eng Biotechnol. – 2020. - Vol 18, №52. DOI: 10.1186/s43141-020-00072-4. Индекс цитирования-0.6; Q2; Процентиль-71%. 9. Akbay B., Germini D., Bissenbaev A.K., Musinova Y., Sheval E., Vassetzky Y., Dokudovskaya S. Hiv-1 tat activates akt/mtorc1 pathway and aicda expression by downregulating its transcriptional inhibitors in B cells // International Journal of Molecular Science – 2020. - Vol 22, №52. DOI: 10.3390/ijms22041588. Индекс цитирования-0.71; Q1; Процентиль-87%. 10. Ussenov Y.A., Akildinova A., Bissenbaev A.K., Kistaubayeva A.S., Gabdullin M., Dosbolayev M., Ramazanov T. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma treatment of wheat seeds on germination parameters and α-amylase enzyme activity // IEEE Transactions on Plasma Science. – 2022. - Vol. 50, №2. - P. 330-340. DOI: 10.1109/TPS.2022.3145831. Индекс цитирования-0,43; Q3, Процентиль-57%. 11. Bakiyev S., Smekenov I., Zharkova I., Kobegenova S., Sergaliyev N., Absatirov G., Bissenbaev A. Isolation, identification, and characterization of pathogenic *Aeromonas hydrophila* from critically endangered *Acipenser baerii* // Aquaculture Reports. – Vol. 26 .- #101293; DOI: 10.1016/j.aqrep.2022.101293. Индекс цитирования-1,21; Q1, Процентиль-84%. 12. Bakiyev S.S., Smekenov I.T., Baltakhozha N. B., Kauysbekov A., and Bissenbaev A.K. Isolation, identification and physiological growth characteristics of *Pseudomonas parafulva* from diseased *Acipenser baerii* // International Journal

	of Biology and Chemistry. – 2022. - Vol. 15, No. 2. - P. 18-24. – DOI: 10.26577/ijbch.2022.v15.i2.03. Индекс цитирования - 0,07; Q4; Процентиль -7%. 13. Bakiyev S., Smekenov I., Zharkova I., Kobegenova S., Sergaliyev N., Absatirov G., Bissenbaev A. Characterization of atypical pathogenic *Aeromonas salmonicida* isolated from a diseased Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) //Heliyon. - 2023. – Vol. 9. – P. 1-17. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17775 Индекс цитирования-0,8; Q2, Процентиль-86%. 14. Bakiyev S., Smekenov I., Bissenbaev A. Comparative analysis of potential effects of three phage endolysins against antibiotic-resistant bacteria from the genus *Aeromonas* // International Aquatic Research. – 2023. – Vol. 15. – P. 249-262. DOI: 10.22034/IAR.2023.1988163.1454. Индекс цитирования-0,43; Q3; Процентиль-57%. 15. Mashzhan, A.; Smekenov, I.; Bakiyev, S.; Utegenova, K.; Samatkyzy, D.; Daniyarov, A.; Kairov, U.; Sarbassov, D.; Bissenbaev, A. Whole-Genome Sequencing of a Potentially Novel Aeromonas Species Isolated from Diseased Siberian Sturgeon (Acipenser baerii) Using Oxford Nanopore Sequencing. Microorganisms 2025, 13, 1680. https://doi.org/10.3390/microorganisms13071680. Индекс цитирования-7,7; Q3; Процентиль-78%.
Информация о патентах	Патент на полезную модель “Способ получения химерного эндолизина с повышенной антибактериальной активностью против бактерий рода Aeromonas” по заявке № 2026/0050.2 от 13.01.2026 г.