Жобаның қысқаша мәліметі

Атауы	ЖТН AP23487566 «Aeromonas тұқымдасына жататын антибиотиктерге төзімді патогендерге қарсы эндолизин негізіндегі терапияны қолданудың жаңа стратегияларын әзірлеу»
Өзектілігі	*Aeromonas* тұқымдасы тек балықтар мен басқа салқынқанды жануарларда ғана емес, сонымен қатар адамды қоса алғанда сүтқоректілерде де ауру тудара алатын шартты-патогенді микроорганизмдерге жатады. Бұл патогендер адамда септицемия, менингит пен эндокардит сияқты инфекциялардың кең спектрін тудырады. Өсірілетін балықтардың негізгі патогені болып табылатын және олардың 100% өлімін тудыратын *Aeromonas hydrophila* және *Aeromonas salmonicida*-ны қоса алғанда бұл тұқымдастың барлығына дерлік түрлері патогенді болып келеді. Бұл бактериялар көптеген антибиотиктерге төзімділік көрсетеді, әсіресе ең айқын төзімділік бета-лактамды антибиотиктер класында анықталған. Жоғары дәрілік төзімділік аквакультураларда бактериалды инфекциялармен күресу үшін антибиотиктерді кеңінен қолданумен байланысты болуы мүмкін екендігін атап өту қажет. Сонымен қатар, аквакультураларда қолданылатын көптеген антибиотиктер адамның ауруларын емдеуге арналғандықтан, бұл тек тиімсіз антимикробты емдеуге алып келуі ғана емес, сонымен бірге балық өнімінің қауіпсіздігіне байланысты күдік тудыруы мүмкін. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, антибиотиктерге төзімділік денсаулыққа үлкен жаһандық қауіп төндіреді және айтарлықтай экономикалық ауыртпалық болып табылады. Егер тиімді антибиотиктердің баламалары әзірленбесе, бұл жылына шамамен 10 миллион қосымша өлімге және 2050 жылға қарай шамамен 100 триллион АҚШ доллары көлеміндегі қаржылық шығындарға әкелуі мүмкін. Сондықтан антибиотиктерге төзімді *Aeromonas*-тардың таралуы мәселесін шешу өте маңызды. Қазіргі уақытта эндолизин терапиясы күрделі инфекцияларды емдеуде өте перспективті балама ретінде қарастырылады. Эндолизиндер-пептидогликангидролаза белсенділігі бар фагпен кодталған ферменттер, сондықтан олар бактериялардың жасуша қабырғасын бұзуға қабілетті. Антибиотиктер мен бактериофагтардан айырмашылығы, бактериялар штаммдарында эндолизиндерге резистенттілік дамымайды. Бұл жобада біз ауру сібір бекіресінен (*Acipenser baerii*) бөлініп алынған *A. hydrophila* және *A. Salmonicida* штаммдарының тізбегіне толық геномдық талдау жүргізуге тырысамыз. Сонымен қатар біз профагты эндолизиннің гені мен жоғарғы консервативті профагты аудандарды идентификациялаймыз. Рекомбинантты ДНҚ технологиясы мен генді клондау

	әдістерін пайдалана отырып, бұл жоба антибиотиктерге төзімді *Aeromonas* тұқымдасының патогендеріне қарсы эндолизин терапиясын қолданудың жаңа стратегияларын әзірлеуде бірінші болады. Атап айтқанда, бұл жоба аквакультура жағдайында ашытқы бетінде экспонирленген рекомбинантты-құрастырылған эндолизиндерді ауыз арқылы жеткізуге қол жеткізетін бірінші жоба болады. *S. cerevisiae* АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасымен (FDA) жалпы қауіпсіз организм ретінде танылғанын ескере отырып, ол эндотоксиндерден таза емдік ақуыздарды өндіруге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, *S. cerevisiae* жасуша қабырғасында кездесетін β-глюкан балықтардағы иммунитеттің күшті диеталық стимуляторы ретінде танылады. Сонымен қатар, біз *Aeromonas* инфекцияларымен тиімді күресу үшін ұзақ айналымдағы пептидогликан гидролазаларын жасаймыз. Біздің бұл қадамымыз жақсартылған емдік қасиеттері бар инженерлік эндолизиндер жиынтығын жасайды деп күтеміз, бұл микробқа қарсы ақуыздарды зерттеуде айтарлықтай прогресс болып табылады және антибиотиктерге төзімділіктің қазіргі дилеммасын шешуге маңызды үлес қосады.
Мақсаты	*Aeromonas* тектес патогендерден туындаған ауруларды емдеу және алдын алу үшін кеңейтілген литикалық белсенділігі бар микробқа қарсы баламалы препараттарды әзірлеу және осы платформалардың бактерияға қарсы жаңа агент ретінде ықтималды қолданылуын бағалау.
Міндеттері	1. Үлкен Сібір бекіресінен *(Acipenser baerii)* бөлініп алынған *A. hydrophila* және *A. salmonicida* штаммдарының бүкіл геномдық тізбегін талдау: жоғары консервативті профагтық аймақтарды және профагты эндолизин гендерін анықтау. 2. *A. hydrophila* және *A. salmonicida* штаммдарындағы профагтардың эндолизиндерін клондау, экспрессиялау және тазалау. 3. *Aeromonas* тұқымдасының патогендерінен туындаған инфекцияларды тиімді емдеу үшін ұзақ айналымдағы пептидогликангидролазаларды жасау. 4. Беткі қабатында эндолизиндер экспонирленген *Saccharomyces cerevisiae* ашытқысын құрастыру және олардың антибактериялды активтілігін in vitro және in vivo жағдайында сипаттау.

Күтілетін және қол жеткізілген нәтижелер	Антибиотиктерге төзімділік инфекцияларды емдеу саласында маңызды мәселе ретінде кеңінен танылған ауқымды проблема болып табылады. Бұл мәселені шешу ішінара микробқа қарсы балама препараттарды іздеуге байланысты. Жақында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) антибиотиктерге төзімділік жаһандық денсаулық сақтау, азық-түлік қауіпсіздігі және дамуға үлкен қауіп төндіретінін атап өтіп, бұл медициналық шығындардың өсуіне, ауруханада болу мерзімінің ұзаруына және өлім-жітімнің жоғарылауына әкелуі мүмкін екенін атап өтті. Бұл артып келе жатқан төзімділік мәселесінің ауқымды салдары денсаулық сақтау саласының шеңберінен асып түсіп, экономикалық, саяси және әлеуметтік аспектілерге әсер етеді. Эндолизиндер сияқты бактериофагтардан алынған ақуыздар осы өзекті мәселенің перспективалы шешімі болып табылады. Кәдімгі кең спектрлі антибиотиктерден айырмашылығы, эндолизиндер белгілі бір бактериялық таксондарға селективті әсер ету қабілетін көрсетеді, бұл қоршаған микробиоманың жанама зақымдануын азайтады. Атап айтқанда, бактериялдық төзімділік механизмдерінің болмауы фаг лизин терапиясына оң аспект қосады. Осы жоба аясында әзірленген эндолизин негізіндегі микробқа қарсы баламалы препараттарды Aeromonas және Pseudomonas тұқымдасының қоздырғыштары тудыратын ауруларды (инфекцияларды) емдеуде қолдануға болады. Бұл технологияны Aeromonas және Pseudomonas тұқымдас патогендерінің өсуін бақылау үшін және антибиотиктерге баламалы микробқа қарсы емдеу әдістерін қолдануға мүдделі био-санитарлық, ветеринарлық, биотехнологиялық немесе ауылшаруашылық азық-түліктік компаниялары қолдануға болады. Біздің бұл қадам жақсартылған емдік қасиеттері бар модификацияланған эндолизиндер жиынтығын жасауға мүмкіндік береді деп күтеміз. Бұл жоба микробқа қарсы ақуыздарды зерттеу саласындағы маңызды қадам болып табылады және антибиотиктерге төзімділіктің басты мәселесін шешуде құнды үлесін қосады. 2024-2026 жылдарға арналған ғылыми және (немесе) ғылыми-техникалық жобаларды гранттық қаржыландыруға арналған конкурстық құжаттамаға сәйкес, жоба нәтижелері бойынша мыналар жарияланады: - Science Citation Index Expanded индекстелетін және (немесе) Scopus базасында CiteScore бойынша 50 (елу) кем емес процентилі бар жобаның ғылыми бағыты бойынша рецензияланатын ғылыми басылымдарда

	кемінде 3 (үш) мақала және (немесе) шолу); - кемінде өнертабысқа 1 патент (ол бойынша оң шешімді қосқанда); - немесе Science Citation Index Expanded индекстелетін және Web of Science базасында импакт-фактор квартилі 1 (бірінші) және (не) 2 (екінші) кіретін және (немесе) CiteScore бойынша Scopus базасында кемінде 65 (алпыс бес) процентилі бар рецензияланатын ғылыми басылымдарда кемінде 2 (екі) мақала және (немесе) шолу; - сонымен қатар ҒЖБССҚК ұсынған рецензияланатын шетелдік және (немесе) отандық басылымда кемінде 1 (бір) мақала немесе шолу; - немесе Science Citation Index Expanded индекстелетін және Web of Science базасында импакт-фактор бойынша 1 (бірінші) квартильге кіретін және (немесе) CiteScore бойынша Scopus базасында кемінде 80 (сексен) процентилі бар рецензияланатын ғылыми басылымдарда кемінде 1 (бір) шолу және (немесе) мақала; - кемінде өнертабысқа 1 патент (ол бойынша оң шешімді қосқанда); **2024 және 2026 жылдардағы нәтижелерге сүйене отырып, келесілер жарияланды:** 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. Aeromonas туысының қоздырғыштары тудыратын балықтардың ауруларының алдын алу үшін Saccharomyces cerevisiae бетіне эндолизиннің әсер етуі.

	(Орысша: Бисенбаев А., Утегенова К., Смекенов И., Марат Ж. Экспонирование эндолизина на поверхность *Saccharomyces cerevisiae* для профилактики заболеваний у рыб, вызванных патогенами рода *Aeromonas*)) // «Генетика және физиология: өткені, бүгіні, болашағы» ғылыми-практикалық конференциясының материалдары (IGPH2025) – Алматы: 27-30 мамыр 2025 ж.
	
	5) Смекенов И., Машжан А., Бакиев С., Өтегенова Қ., Бисенбаев А. Ауру сібір бекіресінің (Acipenser baerii) бөлініп алынған потенциалды жаңа Aeromonas түрінің сипаттамасы және геномдық талдауы (Орысша: 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*)) // «Генетика және физиология: өткені, бүгіні, болашағы» ғылыми-практикалық конференциясының материалдары (IGPH2025) – Алматы: 27-30 мамыр 2025 ж.

Зерттеу тобы мүшелерінің аты-жөні, олардың идентификаторлары (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, бар болса) және сәйкес профильдерге сілтемелері	1. Бисенбаев Амангельды Куанбаевич, б.ғ.д., профессор, академик, ҚР ҰҒА; 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 Ұркия Сеитбеккызы
Қолдану	Бұл жобаның нәтижелері аквамәдениеттегі Aeromonas бактериялары тудыратын бактериялық инфекциялардың алдын алу және емдеу үшін жаңа биотехнологиялық құралдарды әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін. Алынған пептидтік гликан гидролаза белсенділігі бар рекомбинантты эндолизиндерді Aeromonas hydrophila және Aeromonas salmonicida төзімді штамдарымен күресу үшін антибиотиктерге балама ретінде пайдалануға болады. Saccharomyces cerevisiae ашытқысының бетінде эндолизиндерді көрсетудің әзірленген технологиясы

	балық жеміне қосуға болатын ауызша биопрепараттарды жасауға мүмкіндік береді. Бұл тәсіл аквамәдениеттегі бактериялық аурулардың алдын алу және емдеу тиімділігін арттыра отырып, антибиотиктерді қолдануды және антибиотиктерге төзімділіктің даму қаупін азайта алады. Сонымен қатар, Aeromonas штаммдарындағы геномдық ұйымдасу, профаг аймақтары және эндолизин гендерінің алынған деректері жаңа микробқа қарсы ақуыздар мен биотерапиялық стратегияларды әзірлеуге бағытталған әрі қарайғы іргелі және қолданбалы зерттеулерде пайдаланылуы мүмкін. Ұзақ мерзімді перспективада жобаның нәтижелері аквамәдениетте балықтарды қорғаудың қауіпсіз және экологиялық тұрғыдан тұрақты технологияларын, сондай-ақ антибиотиктерге төзімді бактериялық патогендерге қарсы күрестің жаңа тәсілдерін әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін.
Басылымдар тізімі және олардың сілтемелері	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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі–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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі- 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 Дәйексөз индексі- 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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі -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 Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-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. Дәйексөз индексі-7,7; Q3; Процентиль-78%.
Патенттер туралы ақпарат	13.01.2026 жылғы № 2026/0050.2 өтініміне сәйкес « Aeromonas тектес бактерияларға қарсы антибактериялық белсенділігі жоғарылытылған химерлік эндолизинді алу тәсілі» пайдалы модельге патент.