

МРНТИ 76.29.00

<https://doi.org/10.70264/jbr.v1.2.2025.1>

***E. COLI* ПРОДУЦИРУЮЩИЙ КОЛИБАКТИН ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

Сурдеану А.¹, Курентай Б.², Гусмаулемова А.², Баянбек Д.², Кулмамбетова Г.^{2*}

¹ Кафедра биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилева г. Астана, Казахстан.

² Национальная научная лаборатория биотехнологии коллективного пользования, ТОО «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан.

*Автор-корреспондент: Кулмамбетова Г., kulmambetova@biocenter.kz.

АБСТРАКТ

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и занимает второе место по смертности. Каждый год в Казахстане регистрируются 3000 новых случаев КРР. Большинство случаев данного заболевания не являются генетически детерминированными, а возникают спонтанно за счет влияния внешних факторов, к одному из которых относится нарушение баланса кишечной микрофлоры в пользу патогенных бактерий. Одним из таких патогенов, чья роль в патогенезе рака толстого кишечника находит все больше доказательств в исследованиях последних лет является *pks+* *E. coli*. Геномный остров поликетидсинтеазы кодирует колибактин - генотоксин, относящийся к группе цикломодулинов, способный вызывать двуцепочечные разрывы ДНК, хромосомные абберации и блокировать эукариотический клеточный цикл. Колибактин-продуцирующие штаммы кишечной палочки могут создавать провоспалительную и проканцерогенную микросреду на слизистой оболочке толстого кишечника, а также модулировать иммунные реакции хозяина. В данной обзорной статье рассмотрена роль кишечной микробиоты, в частности *pks+* *E. coli* в развитии и прогрессировании рака толстого кишечника, а также возможные терапевтические стратегии по профилактики и лечению этого заболевания.

Ключевые слова: *E. coli*, ДНК колибактин, колоректальный рак, микросреда.

Получено: 15 мая 2025 г. / Принято: 27 июня 2025 г. / Опубликовано: 29 июня 2025 г.

© Автор(ы) 2025.

Цитирование: Сурдеану А., Курентай Б., Гусмаулемова А., Баянбек Д., Кулмамбетова Г. (2025). *E. coli* продуцирующий колибактин при колоректальном раке. Journal of Biological Research, 1(2), 1-12. <https://doi.org/10.70264/jbr.v1.2.2025.1>.

1 ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Это третий по распространенности в мире злокачественный процесс с характерной локализацией в дистальных отделах толстого кишечника и много реже в проксимальных [1, 2]. Данная форма рака составляет примерно 7-10% от всех видов онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется более 1 миллиона новых случаев [1]. По прогнозам к 2030 году количество пациентов с КРР достигнет 2.2 миллионов случаев в год, а смертность составит 1.1 миллион человек [2].

Данное заболевание характеризуется медленным развитием, которое может занимать десятилетия, за счет накопления мутаций в онкогенах или генах супрессорах опухолей [2]. В большинстве случаев причиной канцерогенеза толстого кишечника является накопление спорадических соматических мутаций и эпигенетических изменений, в то время как на генетически детерминированные факторы приходится только 12-35%.

Одним из самых частых наследственных синдромов ассоциированных с КРР считается семейный аденоматозный полипоз, причиной которого являются мутации в генах-супрессорах опухолей, относящейся к сигнальному пути Wnt. Следующий ряд наследственных заболеваний также достоверно связан с развитием рака толстого кишечника: синдром Ли-Фраумени, кардиофациокожный синдром, микросателлитная нестабильность и некоторые другие синдромы [2].

В этом обзоре будет рассмотрена роль кишечной микрофлоры и колибактин-продуцирующих штаммов кишечной палочки в развитии колоректального рака. Интересно, что еще в 1970-х годах было отмечено влияние дисбаланса микробиоты на физическое состояние хозяина, а также на развитие некоторых патологических процессов в организме [3]. В последующем появилось все больше доказательств, что изменение состава структурных комменсальных сообществ в кишечнике оказывают значительный эффект на здоровье человека и могут сопровождать такие заболевания как диабет, раз-

личные воспалительные состояния кишечника, сердечно-сосудистые патологии и рак толстого кишечника [4]. Несмотря на то, что некоторые соматические расстройства сопровождаются изменениями микробиома и его метаболитов, механизмы влияния дисбиоза кишечника на патогенез того или иного заболевания все еще изучается [5].

Дисбиоз кишечника можно обозначить как патологическое изменение его композиционного и функционального микробного состава [2]. В целом дисбактериоз кишечной флоры можно разделить на три типа. К первому типу относиться уменьшение количества резидентных комменсальных бактерий, ко второму- увеличение количества патогенных микроорганизмов, к третьему- потерю микробного многообразия. Все три типа могут существовать как по отдельности, так и одновременно, не исключая друг друга [6]. В последнее время все больше исследований находят подтверждение фундаментальной роли микробиома в развитии рака толстой кишки [3].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалом для обзора послужили данные ранних публикаций, которые анализировались на объекте *E. coli*, продуцирующий колибактин. Поиск материала.

2.2 Источники данных и стратегия поиска. Weeb Science Core Collection, PubMed и Google Scholar, содержащие более 40 статей, которые являются наиболее эффективными международными и местными журналами, включая обзоры, оригинальные исследования и книжные главы. Обзор поиска в литературе, рассмотренный в течение периода с 2006 по 2024 год.

2.3 Инструменты исследования. Стратегии, используемые для извлечения, были следующими: объект исследования (pks+ *E. coli*), микробиом кишечника, патогенные штаммы *E. coli*, иммунная система кишечника.

3 МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

Кишечник, особенно его дистальные отделы, являются домом для огромного количества разнообразных микроорганизмов: бактерий, вирусов, архей. Микробиота кишечного тракта довольно разнообразна, уникальна и относительно стабильна для каждого человека. В целом микробиом превосходит человеческий геном на два порядка, а по функциям и взаимосвязям с другими органами и системами нашего тела может быть сопоставим с отдельным полноценным органом.

У здорового человека в ЖКТ обитает 40 триллионов микроорганизмов более чем 1000 видов. В основном это бактерии типа *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*. Самой густонаселенной экосистемой с количеством 30 триллионов бактерий является толстая кишка. В последнее время благодаря технологическим достижениям стало возможным изучить бактериальные компоненты нашего микробиома для понимания их роли в поддержании гомеостаза кишечника и здоровья в целом [2, 5]. Комменсальная микрофлора кишечного тракта выполняя иммунную, синтетическую, барьерную функции, а также принимает участие в энергетическом обмене веществ. Например, метаболизм микробиоты генерирует до 70% от общего тепла

человека в покое, что соответствует 61 ккал/ч [7]. Компоненты эндогенной микрофлоры также способствуют выживанию эпителиальных клеток, поддерживая нормальную физиологическую среду в кишечнике и защищая слизистую от проникновения внешних патогенов. Резидентные бактерии действуют как барьер для вирулентных микроорганизмов, проявляя бактерицидную активность в отношении патогенов, подавляя экспрессию их генов вирулентности. Кроме этого, они модулируют функции эпителиального барьера и иммунные реакции за счет стимуляции выработки противовоспалительных цитокинов и sIgA [3, 8]. Некоторые грамотрицательные представители комменсальной микрофлоры способны включать системный иммунный ответ, увеличивать индукцию защитных IgG и фагоцитозную активность лейкоцитов в борьбе с инфекцией, вызванной патогенными штаммами *E. coli* и *Salmonella* [9]. Кроме того, микробиом участвует в метаболических превращениях пищевых компонентов, производя метаболиты, способные в некоторых случаях подавлять рост опухолей [10]. Один из таких примеров являются короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые высвобождают из непереваренных пищевых волокон благодаря бактериям. КЦЖК отвечают за поддержание нормального кишечного барьера и обладают выраженными иммунорегуляторными свойствами. В частности, бутират в зависимости от сопутствующих условий и концентрации может подавлять канцерогенез толстого кишечника [5].

Состав микробиоты зависит как генетических особенностей хозяина, так и от факторов окружающей среды, таких как разнообразие диеты, прием лекарственных средств, вредных привычек и т.д. Доказано, что питание богатое обработанным животным белком и жирами, а также диета со скудным содержанием клетчатки, непосредственно влияют на состав и многообразие микробиоты кишечного тракта. Западный стиль питания способствует увеличению количества протеобактерий, что способствует поддержанию хронического воспаления и гиперпролиферации эпителия кишечника. Кроме того, пища может являться источником мутагенов, которые также способствуют развитию опухолей. Американский институт исследования рака считает, что диета является одним из значимых экзогенных факторов развития КРР.

Можно сделать вывод, что и микробиом, и компоненты питания играют основополагающую роль в поддержании здоровья кишечника и профилактике КРР [11].

4 ПАТОФЛОРА КИШЕЧНИКА

В норме бактерии и эпителий кишечника разделены плотным слоем слизи. Некоторые патогенные микроорганизмы способны проникать в этот слой и образовывать матрикс биопленки, что приводит к хроническому воспалению внутренней стенки кишки. У онкопациентов со sporadическим КРР в 89% случаев проксимального и 13% случаев дистального расположения образования были обнаружены бактериальные биопленки на слизистом слое. В настоящее время называются несколько патогенов, относящихся к высокому риску канцерогенеза толстой кишки. Это такие бактерии, как *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella sp.*, *Fusobacterium spp.* и *E. coli*. Дан-

ные микроорганизмы продуцируют различные генотоксины, оказывающие цитопатическое действие на энтероциты и вызывающие повреждение ДНК [1]. Существует разделение этих бактерий на 2 типа. К первому типу относятся так называемые “драйверные” бактерии, которые являются инициаторами канцерогенеза. Они приводят к изменениям ДНК эпителиальных клеток кишечника, вызывая ее множественные двуцепочечные разрывы, с последующему накоплением мутаций в генах-супрессорах опухолей и протоонкогенах. Этот процесс сопровождается устойчивыми воспалительными реакциями и способствует повышенной пролиферации эпителия с последующим его злокачественным перерождением. К этой группе бактерий следует относить *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, и *E.coli*. Второй тип бактерий называется “пассажирские”, которые чаще всего колонизируют микросреду созданную бактериями-драйверами, заполняя новую экологическую нишу и создавая благоприятную среду для роста и развития опухоли. Они также поддерживают воспалительный процесс, увеличивая проницаемость кишечной стенки. К этому типу бактерий относят *Fusobacterium spp.* и *Streptococcus gallolyticus*. “Пассажирские” бактерии тоже могут приводить к повреждениям ДНК в виде двуцепочечных разрывов и увеличивать шанс мутагенных событий.

Таким образом можно заключить, что нарушение состава комменсальной микрофлоры в пользу условно-патогенных и патогенных микроорганизмов способствует поддержанию хронического воспаления в толстом кишечнике и накоплению мутагенных событий в энтероцитах, увеличивая риск возникновения рака [12]. Ниже мы рассмотрим проканцерогенный эффект колибактин-продуцирующей *E. coli* в толстом кишечнике.

5 КИШЕЧНАЯ ПАЛОЧКА И ЕЕ ПАТОГЕННЫЕ ШТАММЫ

E. coli весьма распространенный грамотрицательный факультативный анаэроб, имеющий более 700 идентифицированных серотипов, многие из которых не являются патогенными. Впервые кишечная палочка была описана баварским врачом-педиатром Теодором Эшерихом в 1885 году и переименована в его честь в 1919 году. Являясь одним из первых колонистов кишечника, *E. coli* преимущественно заселяет дистальные его отделы у 90% людей планеты. Будучи факультативным анаэробом, кишечная палочка, через уменьшение количества кислорода на поверхности слизистого слоя, создает благоприятной среду для строгих анаэробов [13].

E. coli характеризуется быстрой адаптацией к условиям окружающей среды. Следует заметить, что безвредный комменсал кишечного тракта легко превращается в патогенную форму в других микросредах организма. Так, например, в отличие от кишечника в более скудном на питательные вещества мочеполовом тракте та же самая *E. coli* может вызывать инфекцию.

Каждая кишечная палочка содержит 2000 характерных для всех штаммов общих генов, в то время как коллективный патогеном составляет 10000 генов. Таким образом, любой ее штамм со средним количеством 4800 генов определяется как патотип именно за счет горизонтального

переноса приобретенных генов [14].

Патогенные штаммы *E. coli* заслуживают пристального внимания в отношении канцерогенеза толстого кишечника. Они являются долгосрочными колонистами в ЖКТ и продуцируют различные генотоксины, такие как колибактин, цитотоксический некротизирующий фактор, циклоингибиторный фактор. Факторы вирулентности этих патогенных бактерий оказывают цитопатическое действие на эпителий кишечника и вызывают хроническое воспаление, которое может привести к раку толстой кишки [15]. Еще примечательно, что энтеропатогенные штаммы кишечных палочек также увеличивают провоспалительную реакцию через колонизацию макрофагов. Кроме того, некоторые из этих вирулентных *E. coli* могут вести себя как хронические внутриклеточные патогены, выживая и размножаясь в эпителиальных клетках кишечника, также влияя на регуляцию белков репарации, тем самым увеличивая риск КРР [16].

Pks+ *E. coli* встречаются в биопсии у пациентов с КРР с частотой около 60% и у здоровых людей около 20% случаев [15, 17].

Эти патогенные штаммы также могут образовывать матрикс биопленки, который увеличивают их рост, адгезию, повышая толерантность к антибиотикам и иммунной системе хозяина. Биопленка представляет собой полимикробное сообщество, заключенное во внеклеточные полимерный матрикс, который состоит из белка, называемого Curli, а также содержит полисахаридную целлюлозу и другие структурные белки, ферменты [18]. Матрикс биопленки приводит к перераспределению E-кадгерина эпителиальных клеток кишечника, нарушая их барьерную функцию и увеличивая проницаемость. Это влияет на поддержание воспалительных реакций в слизистом слое кишки, способствуя пролиферации и онкотрансформации энтероцитов. Как уже отмечалось, некоторые исследования указывают на связь возникновения и прогрессирования колоректального рака с наличием бактериальных биопленок, непосредственно влияющих на изменения в эпителиальном слое кишечника, способствующих его пролиферации [19, 20].

6 КОЛИБАКТИН

Колибактин - мощный низкомолекулярный генотоксин, продуцирующийся в виде преколибактина участком pks *E. coli* и представляющий собой гибридный полипептид-нерибосомальный пептид. Колибактин является одним из факторов вирулентности, способствующих онкогенезу толстой кишки. Первые упоминание о кластере генов колибактина сделаны в 2006 году Нугайредом [21]. Автор упоминает о том, что pks+ патогенные штаммы *E. coli* могут вызывать мегалоцитоз путем блокирования митоза, что приводит к гибели клеток. Кроме этого, токсическое действие колибактина вызывает двуцепочечные разрывы ДНК, которые в последствии приводят к остановке клеточного цикла и гибели клетки [21].

В эксперименте с культивированными эпителиальными клетками млекопитающих было показано, что кратковременное воздействие pks+ штаммов *E. coli* оказывало выраженное цитопатическое действие на клетки, выражающееся в хромосомной нестабильности вплоть до 21 дня

после заражения. Подвергшиеся заражению эпителиальные клетки в последующих делениях характеризовались признаками нарушения репарации двуцепочечных разрывов ДНК, что приводило к появлению анафазных мостиков, хромосомных аббераций и микроядер. Также перестройка хромосом увеличила частоту генных мутаций в клетках и способствовала к образованию колоний, не зависящих от прикрепления. Из этого можно сделать вывод, что колибактин обладает мутагенным и трансформирующим потенциалом и может способствовать развитию спорадического КРР [22]. Продолжающиеся дальнейшие исследования действия колибактина на эпителиальные клетки кишечника определили уникальные транскрипционные сигнатуры повреждений ДНК, характеризующиеся мутациями с заменой одного основания SBS, вставками-делециями ID в гексамерных мотивах богатых АТ [23].

Кроме того, эксперименты *in vivo* показали, что колибактин может алкилировать ДНК. Колибактин вероятнее всего содержит циклопропановое кольцо, которое характерно для натуральных ДНК-алкилирующих продуктов. Алкилирующие ДНК агенты образуют ковалентные модификации, известные как ДНК аддукты, которые приводят к мутациям в клетках. Неправильно восстановленные моно- или поперечносшитые аддукты в онкогенах или генах супрессорах опухолей также способствуют возникновению и прогрессированию рака [24].

Таким образом, геномная нестабильность, вызванная воздействием колибактина на ДНК нарушает репарационные механизмы последней и увеличивает частоту мутагенных событий, которые в свою очередь приводят к появлению более агрессивных форм рака и прогрессированию онкозаболевания. Несмотря на многочисленные убедительные данные о роли колибактина в патогенезе рака толстого кишечника через прямое генотоксическое воздействие, остаётся открытым вопрос о 20% здоровых носителях *pks+* *E. coli*, у которых данное заболевание не развивается [12].

Геномный остров *pks* чаще всего рассматривается и изучается в контексте генотоксина колибактина патогенных штаммов кишечных палочек и его роль в развитии и прогрессировании колоректального рака. Однако, этот генетический кластер не уникален только для *pks+* *E. coli*. Аналогичный кластер генов определяется у комменсальных и пробиотических штаммов бактерий, таких как *E. coli* Nissle 1917, используемый в качестве пробиотика у пациентов при различных расстройствах ЖКТ, СРК и язвенном колите [25]. Есть еще несколько штаммов микроорганизмов, содержащих гомологи данного кластера колибактина, не ассоциированных с микробиомом человека: *Pseudovibrio sp.* JE063 морских губок, *Erwinia oleae sp.* у оливковых деревьев, *Pseudomonas savastanoi* и *Frischella perrara* комменсальные бактерии кишечника медоносных пчел.

7 ГЕНОМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ УЧАСТКА PKS

Pks- это кластер генов, который кодирует необходимые ферменты, жирные кислоты и другие биологически активные соединения, принимающие участие в клеточном синтезе жирных кислот. *Pks* кластер представлен у бактерий, растений, морских беспозвоночных и грибов.

Структурно геномный остров *pks* делится на три типа. Первый тип характеризуется множественными каталитическими доменами в пределах единой полипептидной цепи. Второй тип представлен многофункциональными ферментами, которые катализируют одну реакцию, транспортируя продукт от одного отдельного фермента к другому. Третий тип представляет собой гомодимерную структуру, где поликетиды синтезируются посредством конденсации [12].

В случае с *E. coli* *pks* кластер кодирует 54кб гибридных нерибосомальных пептидсинтетаз- поликетидсинтетаз (NRPS-PKS) биосинтетических генов, еще известный как кластер генов *clb*. Этот геномный остров включает 19 генов, представленных в алфавитном порядке от *clbA* до *clbS*, где *clbC*, *clbI* и *clbO* это три поликетидсинтетазы (PKS), *clbH*, *clbJ* и *clbN*- три нерибосомальные пептидсинтетазы (NRPS), а *clbB* и *clbK* два гибрида PKS/NRPS (Рисунок 1).

Кластер представлен 19 генами, необходимых для синтеза колибактина. Синим представлены гибриды нерибосомальных пептидсинтетаз- поликетидсинтетаз (NRPS-PKS), красным поликетидсинтетазы (PKS), зеленым нерибосомальные пептидсинтетазы (NRPS), черным активатор транскрипции *ClbR*. Желтым представлены *clbA* (фосфопантеинилтрансфераза), отвечающий за активацию сборочной линии необходимой для формирования колибактина, *clbM* кодирует эффлюксный насос и *clbS* является геном саморезистентности, защищающий бактериальную ДНК [12].

Остальные гены кластера *clb* представлены транспортер MATE и другие вспомогательные ферменты, которые вовлечены в созревание колибактина в периплазматическом компартменте [12, 26]. Ген *clbA* является фосфопантеинилтрансферазой и отвечает за активацию сборочной линии генотоксина, путем добавления PPant (фосфопантенила) к доменам белков-носителей NRPS и PKS. Гены *clbB* и *clbN* инициируют сборку пре-колибактина, который в последующем в периплазматическом пространстве превращается в зрелый колибактин под действием D-аминопептидазы *clbP*. Редактирующая тиюэстераза 2 типа *clbQ* способствует стабильности образования колибактина, влияя на его цитотоксическую активность, участвуя в выгрузке соединений из линии сборки [27]. Исследования показали, что все эти гены, за исключением *clbM* (эффлюксный насос) и *clbS* (ген саморезистентности), необходимы для генотоксичности колибактина [12, 26]. *ClbR* является активатором транскрипции [27].

Опубликованные исследования показывают, что экспрессию генов участка *pks* могут модулировать воспалительный процесс в слизистой кишечника, метаболиты других бактерий, доступность олигосахаридов, железа и кислорода в среде. Во время роста и развития опухоли в зависимости от воспалительного процесса, часть генов колибактина увеличивает свою экспрессию: *clbG*, *clbH*, *clbL*, *clbM*, *clbS* [12]. Можно предположить, что колибактин участвует в регуляции микросреды опухоли и влияет на ее рост и прогрессию.

8 PKS+ E. COLI И МИКРОСРЕДА ОПУХОЛИ

Опубликованные исследования показывают, что экс-

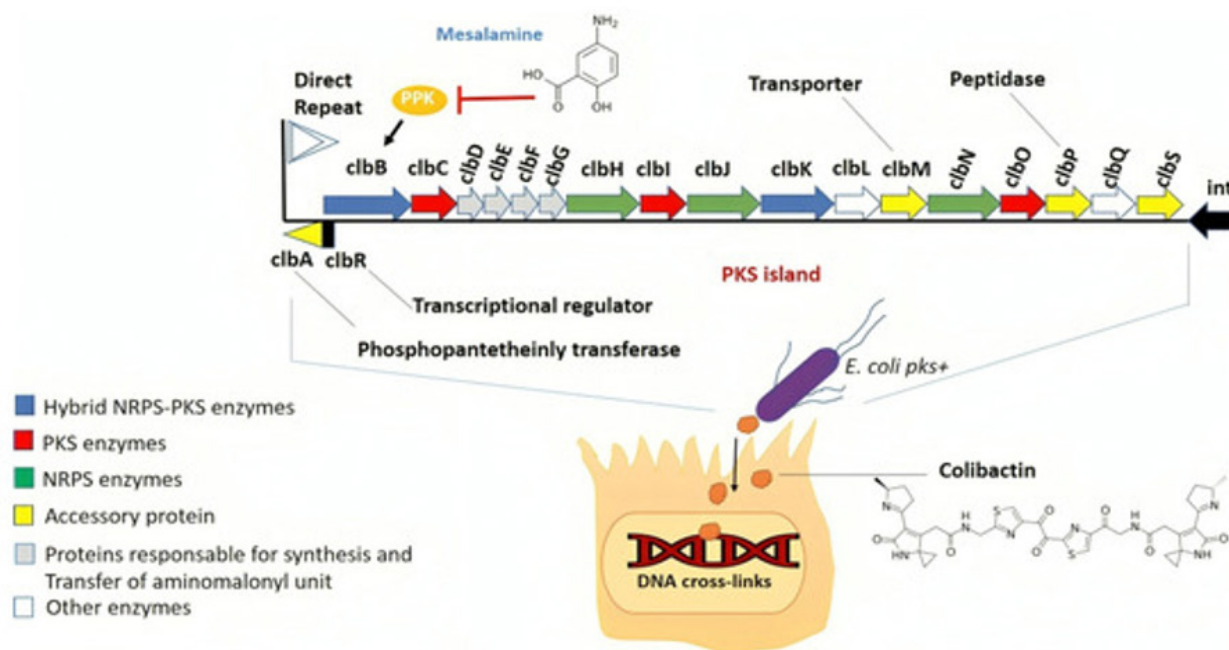


Рисунок 1 - Организация геномного острова pks.

прессию генов участка pks могут модулировать воспалительный процесс в слизистой кишечника, метаболиты других бактерий, доступность олигосахаридов, железа и кислорода в среде. Во время роста и развития опухоли в зависимости от воспалительного процесса, часть генов колибактина увеличивает свою экспрессию: clbG, clbH, clbL, clbM, clbS [12]. Можно предположить, что колибактин участвует в регуляции микросреды опухоли и влияет на ее рост и прогрессию. Дисбиоз микрофлоры оказывает значительное влияние на формирования хронических воспалительных реакций и может способствовать канцерогенезу толстой кишки [28]. KPP характеризуется изменениями в составе фекальной и слизистой микробиоты, с обогащением родов *Escherihia-Shigella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Akkermansia* [11].

Метаболиты микробиома играют важную роль в поддержании и развитии рака толстой кишки и напрямую участвуют в формировании микросреды неопроцесса. Они влияют на регуляцию сигнальных путей клеток опухоли, а также иммунных клеток хозяина. Значение микробных метаболитов на течение болезни столь велико, что их с успехом используют в терапии онкозаболеваний. Например, в сочетании с иммунотерапией они увеличивают активность иммунной системы в отношении раковых клеток, а также повышают эффективность и снижают побочные эффекты от химио- и радиотерапии. И, напротив, некоторые бактериальные метаболиты могут усугублять эффективность противораковых препаратов или увеличивать побочные эффекты от них [29].

E. coli обладает большим разнообразием метаболитов, таких как органические кислоты, антибиотики, витамины и бактериальные токсины [30].

В исследованиях на мышах было показано, что Pks+ *E. coli* использует генотоксичность колибактина для конкуренции с другими микроорганизмами кишечника, влияя на их структуру и функцию. Беременные мыши были ко-

лонизированы комменсальными и колибактин-продуцирующими штаммами *E. coli*. Последующая оценка кишечной микрофлоры показала значительное снижение микробного разнообразия и низкие уровни *Firmicutes* и их таксонов у детенышей на 35 день после рождения, чьи матери были инфицированы Pks+ *E. coli* [28]. Таким образом с помощью своих метаболитов патогенные штаммы кишечной палочки создают условия для расширения своих ниш.

Патологические штаммы кишечной палочки склонны образовывать матрикс биопленки, которые влияют на микросреду слизистой толстого кишечника. В исследовании связи KPP и метаболизма бактериальных биопленок было показано, что последние усиливают бактериальную инвазию, приводят к увеличению воспаления, усугубляют развитие и прогрессирование опухолеобразования. У пациентов с канцерогенезом толстого кишечника и обнаруживаемой бактериальной биопленкой анализ метаболитов дает повышение экспрессии полиамина N1N12- диацетилспермина. Данный полиамин увеличивает уровни клеточной пролиферации, регуляторов роста рака и способствует прогрессированию клеточного цикла [31, 32].

Кроме этого, колибактин-продуцирующие штаммы кишечной палочки могут влиять на иммунные реакции хозяина, усиливая провоспалительный процесс в очаге, делая его хроническим, что также может способствовать возникновению и прогрессированию рака толстого кишечника [12].

9 РОЛЬ КОЛИБАКТИНА В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБНОГО СООБЩЕСТВА

Известно, что микробы конкурируют между собой за экологические ниши и для этого у них есть ряд инструментов, такие как выработка антибиотиков и других токсинов. Колибактин и его фрагменты обладают бактерицидной активностью в отношении таких видов бакте-

рий как *Staphylococcus aureus*, в том числе его митициллин-резистентных штаммов и штаммов устойчивых к антистафилококковым антибиотикам, а также в отношении *Bacillus subtilis* и *E. coli* [26].

В экспериментах с мышами *pks+* *E. coli* демонстрирует антибиотическую активность, которая характеризуется в начале помощью генотоксичным бактериям в создании и расширении ниши, а затем нацеливается на бактерии неродственных таксонов, влияя на микробное разнообразие. Кроме того, колибактин-продуцирующие штаммы кишечной палочки могут увеличивать продукцию активных форм кислорода на поверхности слизистой оболочки кишечника, что будет вести к изменению функции и состава микробиоты в этом участке [28].

Pks+ *E. coli* защищена от токсичности колибактина геном саморезистентности *clbS*, которым заканчивается кластер генов *clb*. Он придает устойчивость и жизнеспособность бактерии-хозяинки. Продукт *clbS* содержит сайт связывания колибактина, циклопропангидролазу, которая способна обезвредить электрофильный циклопропан генотоксина и превратить его в безопасный продукт гидролиза [33].

Таким образом, колибактин дает преимущество *Pks+* *E. coli* перед другими бактериями в колонизации слизистой кишечника.

10 ИММУННАЯ СРЕДА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РОЛЬ КОЛИБАКТИНА

Иммунная система играет важнейшую роль на разных стадиях развития колоректального рака [34]. Иммунный надзор осуществляется клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, которые реагируют на молекулярные паттерны опухоли и окружающих ее патологических микроорганизмов. Взаимоотношения иммунных клеток и цитокинов с бактериями характеризуется сложным перекрестным взаимодействием. НК-клетки, макрофаги и дендритные клетки первыми реагируют на патологические микроорганизмы и поврежденные им ткани. Затем происходит активация адаптивной иммунной системы с привлечением эффекторных Т-клеток [35]. Иммунные реакции на опухоли и бактерии имеют ряд схожих паттернов. Однако, раковые клетки, как и патологические микробы, вызывающие хроническое воспаление учатся избегать иммунное разрушение с помощью создания высоко иммуносупрессивной микросреды и снижения иммуногенности [34]. Именно от состояния иммунного ответа, наличия определенных клеток, их активации и количества зависит микросреда опухоли и это является определяющим в смещении иммунного баланса в сторону подавления или пролиферации рака. Осуществляя иммунный надзор, клетки иммунной системы действуют паракринным и аутикринным образом, контролируя рост и развитие опухолевого процесса. Со временем рак генетически приспосабливается, отбирая клетки с наилучшей способностью уклоняться от иммунного ответа хозяина, что дает возможность более быстрого роста опухоли и ее метастазирования. Кроме того, раковые клетки высвобождают иммуносупрессивные факторы, такие как TGF- β и привлекают дополнительно иммуносупрессивные клетки MDSC и Tregs, которые негативно влияют на

Т-лифтоцитарную активность, создавая специфическую микросреду, направленную на подавление противоопухолевой иммунной реакции [35]. В исследовании у пациентов с КРР было обнаружено значительное повышение титров миелоидных супрессорных клеток MDSC в крови по сравнению со здоровыми людьми, кроме того эти клетки были обильно обнаружены в их опухолевых тканях. В целом MDSC обладают выраженной иммуносупрессивной активностью и способны ингибировать аутологичную Т-клеточную пролиферацию [36].

В исследовании на мышах, инфицированных колибактин-продуцирующими штаммами *E. coli*, было показано, что хроническая инфекция также снижает Т-лифтоцитарную активность, уменьшая количество CD3+ и CD8+ Т-клеток и способствует поддержанию воспаления. По сравнению с контрольной группой, инфицированные мыши демонстрировали значительное снижение противоопухолевых Т-лимфоцитов в брыжеечных лимфатических узлах. Похожий результат был получен от пациентов с КРР, являющихся носителями *pks+* *E. coli*. Их опухолевые образования характеризовались сниженной инфильтрацией CD3+ Т-клетками.

Таким образом, колибактин-продуцирующими штаммами кишечной палочки способны создавать проканцерогенную иммунную среду, влияя на противоопухолевый ответ посредством снижения количества Т-клеток.

Можно заключить, что токсин образующие микроорганизмы способны проявлять иммуномодулирующую активность, влияя на развитие и прогрессирование рака [37].

Кроме этого, старение тоже вносит вклад в изменение иммунного ответа организма. С возрастом у человека уменьшается количество Т-лимфоцитов фракции CD4, что также способствует появлению и поддержанию воспалительных процессов в кишечнике и ведет к изменению ландшафта микробиоты в пользу представителей патогенной флоры. У пожилых людей наблюдается уменьшается количество бактерий продуцирующих бутират, который в свою очередь способствует активации Т-клеток и макрофагов [2]. Кроме этого, бутират способен подавлять воспалительные реакции в кишечнике и пролиферацию клеток рака [38].

11 ДРУГИЕ ТОКСИНЫ ПАТОГЕННЫХ ШТАММОВ *E. COLI*

Различные вирулентные факторы патогенных штаммов кишечной палочки оказывают цитопатическое действие на клетки эпителия кишечника, влияя на их цитоскелет, энергетический обмен, сигнальные пути, синтез белков и клеточный цикл. Секретируемые *E. coli* токсины оказывают самое разнообразное действие на внутриклеточные процессы в эукариотических клетках. Например, группа цикломодулинов, к которым относится и колибактин, вызывают двуцепочечные разрывы ДНК и модулируют клеточный цикл. Повреждения нитей ДНК запускает активацию механизмов репарации, которые опосредованы ATM-CHK2 и ATR-CHK1, что в конечном итоге приводит к остановке клеточного цикла [12, 39]. К цикломодулинам относятся CDT (цитолетальный растягивающий токсин), имеющий активность ДНКазы, и токсин Cif, не обладающий такой активностью, но блокирующий киназу Cdk1. Оба

этих токсинов влияют на остановку клеточного цикла в фазе G2/M и приводят к апоптозу клетки [40]. Еще один цикломодулин это CNF (цитотоксический некротизирующий фактор). Его негативное действие связано с регуляторными белками семейства Rho- ГТФаз, участвующих во многих внутриклеточных процессах. Положение “включено” этих сигнальных молекул приводит к изменениям в актиновом цитоскелете клетки и к блокировке клеточного цикла в фазе G2/M [41].

Другой фактор вирулентности патогенных *E. coli* это Шига-токсин. Он нарушает синтез белка в энтероцитах и кровеносных сосудах, расщепляя и модифицируя 28S РНК рибосом, что в итоге приводит к гибели пораженных клеток. StA (термостабильный энтеротоксин b) и LT (термолabile энтеротоксин a) нарушают нормальный баланс и секрецию ионов в клетке за счет изменения концентрации ц-АМФ, ц-ГМФ и кальция [40].

ВЫВОДЫ

В последние годы появляется все больше исследований, подтверждающих основополагающую роль дисбиоза кишечника в развитии КРР и ряда других заболеваний. Наряду с другими представителями патологической микрофлоры, *pks+ E. coli* и ее генотоксины, в частности, колибактин, находятся в фокусе изучения их вклада в формирование новообразований толстой кишки. Вооруженные факторами вирулентности, патологические штаммы кишечной палочки оказывают цитопатическое действие на энтероциты и клетки сосудов, приводя к двучепочным разрывам нитей ДНК, что ведет к геномной нестабильности в клетках. Генотоксины *pks+ E. coli* также влияют на клеточный цикл, энергообмен и ионный обмен эукариотических клеток, воздействуют на иммунный ответ хозяина, модулируя его и способны создавать провоспалительную и проканцерогенную среду в очаге.

В настоящее время рассматриваются различные стратегии для невелирования патологического воздействия *pks+ E. coli* на здоровье слизистой оболочки кишечника. В частности для снижения рисков КРР большое внимание уделяется раннему неинвазивному скринингу колибактин-продуцирующих *E.coli* с определением микробных профилей и бактериальных генов [12]. Помимо раннего скрининга в профилактика КРР значительную роль играет здоровый образ жизни и диета. Питание богатое неперевариваемыми углеводами с низким содержанием животного белка также может значительно снизить риски канцерогенеза ЖКТ за счет создания благоприятного микробного профиля в кишечнике. Клетчатка является питанием для комменсальных микроорганизмов, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), такие как бутират, пропионат и ацетат, которые могут влиять на снижение риска развития рака. И, наоборот, диета с высоким содержанием белка повышает риск онкопроцесса за счет выработки токсических побочных продуктов из-за бактериальной ферментации. Кроме того, использование пробиотиков может также профилактировать развитие КРР. За счет восстановления нормальной кишечной микробиоты и выработки ее метаболитов, подавляющих рост и размножение патогенных микроорганизмов, снижаются риски воспалительных реакций и развития опухо-

леобразования. Также использование пребиотиков рассматривается как перспективное направление для модуляции микрофлоры кишечника. Еще одним интересным направлением, которое активно изучается для лечения и профилактики дисбиотических состояний и заболеваний, связанных с ним, является трансплантация донорской фекальной микрофлоры. В исследованиях на мышах данный метод демонстрирует эффективность в отношении ряда патологических состояний, в том числе КРР. Нужно отметить, что исследования на людях проводятся крайне осторожно, так как все еще остаются определенные риски для жизни реципиента, особенно, что касается передачи устойчивых штаммов патологических бактерий вместе с трансплантатом [2]. Альтернативными представленным методам борьбы с вирулентными штаммами кишечной палочки являются антибиотикотерапия, видоспецифичная фаготерапия и вакцина против *pks+ E. coli*. Данные методы и стратегии, направленные на предотвращение и лечение патогенных эффектов колибактин-продуцирующей кишечной палочки, все еще изучаются и продолжают поиски эффективных решений для улучшения состояния пациентов с КРР.

ВКЛАД АВТОРОВ

СА: написание обзора, редактирование и концептуализация. Курирование данных. КБ: курирование данных, формальный анализ, программное обеспечение. ГА: ресурсы данных, курирование данных, визуализация. БД: курирование данных, программное обеспечение. КГ: курирование данных, редактирование, концептуализация, формальный анализ, надзор.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю благодарность сотрудникам лаборатории Национального центра биотехнологии за возможность участия в проекте, методическую поддержку и помощь в написании статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Эта работа была поддержана Министерством науки и высшего образования Республики Казахстан для грантового проекта AP23488977 «Протеотранскриптомный анализ факторов колоректального рака».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Эта статья лицензирована в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International, которая разрешает любое некоммерческое использование, распространение, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате, при условии указания автора(ов) и источника, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указания того, изменяли ли вы лицензированный материал. Чтобы просмотреть копию этой лицензии, посетите <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li S., Liu J., Zheng X., Ren L., Yang Y., Li W., Fu W., Wang J., Du G. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments // *Cancer Biol Med.* – 2021. – Vol.19(2). – P.147-162. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651>
2. Pandey H., Tang D.W.T., Wong S.H., Lal D. Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Biological Role and Therapeutic Opportunities // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol.15(3). – P. 866. <https://doi.org/10.3390/cancers15030866>.
3. Corr S.C., Hill C., Gahan C.G. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens // *Adv Food Nutr Res.* – 2009. – Vol. 56. – P. 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00601-3).
4. Winter S.E., Bäuml A.J. Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2023. – Vol.120(50). – P.e2316579120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316579120>.
5. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2015. – Vol.31(1). – P. 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
6. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // *Cell Microbiol.* – 2014. – Vol.16(7). – P. 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>.
7. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. Do microbiotas warm their hosts? // *Gut Microbes.* – 2016. – Vol.7(4). – P. 283-285. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182294>.
8. Kim J., Lee H.K. Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>.
9. Zeng M.Y., Cisalpino D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M., Inohara N., Núñez, G. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44(3). – P. 647-658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
10. Chattopadhyay I., Dhar R., Pethusamy K., Seethy A., Srivastava T., Sah R., Sharma J., Karmakar S. Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer // *Appl Biochem Biotechnol.* – 2021. – Vol. 193(6). – P. 1780-1799. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9>.
11. De Almeida C.V., de Camargo M.R., Russo E., Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25(2). – P. 151-162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.151>.
12. Sadeghi M., Mestivier D., Sobhani I. Contribution of pks+ *Escherichia coli* (E. coli) to Colon Carcinogenesis // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(6). – P. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061111>.
13. Martinson J.N.V., Walk S.T. *Escherichia coli* Residency in the Gut of Healthy Human Adults // *EcoSal Plus.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2020>.
14. Alteri C.J., Mobley H.L. *Escherichia coli* physiology and metabolism dictates adaptation to diverse host environments // *Curr Opin Microbiol.* – 2012. – Vol. 15(1). – P. 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.12.004>.
15. Clay S.L., Fonseca-Pereira D., Garrett W.S. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota // *J Clin Invest.* – 2022. – Vol. 132(4). – P. e155101. <https://doi.org/10.1172/JCI155101>.
16. Nouri R., Hasani A., Shirazi K.M., Alivand M.R., Sepehri B., Sotoodeh S., Hemmati F., Rezaee M.A. *Escherichia coli* and Colorectal Cancer: Unfolding the Enigmatic Relationship // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2022. – Vol. 23(10). – P. 1257-1268. <https://doi.org/10.2174/1389201022666210910094827>.
17. Kulmambetova G., Kurentay B., Gusmaulemova A., A., Utupov T., Auganova D., Tarlykov P., Mamlin M., Khamzina S., Shalekenov S., Kozhakhmetov A. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Kazakhstani patients // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1473575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1473575>.
18. Hufnagel D.A., Depas W.H., Chapman M.R. The Biology of the *Escherichia coli* Extracellular Matrix // *Microbiol Spectr.* – 2015. – Vol. 3(3). – P. 10.1128/microbiolspec.MB-0014-2014. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0014-2014>.
19. Li S., Konstantinov S.R., Smits R., Peppelenbosch M.P. Peppelenbosch M.P. Bacterial Biofilms in Colorectal Cancer Initiation and Progression // *Trends Mol Med.* – 2017. – Vol. 23(1). – P. 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.11.004>.
20. Chew S.S., Tan L.T., Law J.W., Pusparajah P., Goh B.H., Ab Mutalib N.S., Lee L.H. Targeting Gut Microbial Biofilms - A Key to Hinder Colon Carcinogenesis? // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12(8). – P. 2272. <https://doi.org/10.3390/cancers12082272>.
21. Nougayrède J.P., Homburg S., Taieb F., Boury M., Brzuszkiewicz E., Gottschalk G., Buchrieser C., Hacker J., Dobrindt U., Oswald E. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells // *Science.* – 2006. – Vol. 313(5788). – P. 848-851. <https://doi.org/10.1126/science.1127059>.
22. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., Boury M., Oswald E., Nougayrède J.P. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107(25). – P. 11537-11542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001261107>.
23. Dziubańska-Kusibab P.J., Berger H., Battistini F., Bouwman B.A.M., Iftekhara A., Katainen R., Cajuso T., Crosetto N., Orozco M., Aaltonen L.A., Meyer T.F. Colibactin DNA-damage signature indicates mutational impact in colorectal cancer // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26(7). – P. 1063-1069. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0908-2>.
24. Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., Stornetta A., Boudreau P.D., Carrá A., Brennan C.A., Chun E., Ngo L., Samson L.D., Engelward B.P., Garrett W.S., Balbo S., Balskus E.P. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA // *Science.* – 2019. – Vol. 363(6428). – P. eaar7785. <https://doi.org/10.1126/science.aar7785>.
25. Kalantari A., James M.J., Renaud L.A., Perreault M.,

- Monahan C.E., McDonald M.N., Hava D.L., Isabella V.M. Robust performance of a live bacterial therapeutic chassis lacking the colibactin gene cluster // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18(2). – P. e0280499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280499>.
26. Tang J.W., Liu X., Ye W., Li Z.R., Qian P.Y. Biosynthesis and bioactivities of microbial genotoxin colibactins // *Nat Prod Rep*. – 2022. – Vol. 39(5). – P. 991-1014. <https://doi.org/10.1039/d1np00050k>.
27. Dhahi M.A.R. Analysis of the partial sequencing of *clbA*, *clbB* and *clbQ* in *Escherichia coli* isolates that produce colibactin and multilocus sequence typing // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 17966. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68867-w>.
28. Tronnet S., Floch P., Lucarelli L., Gaillard D., Martin P., Serino M., Oswald E. The Genotoxin Colibactin Shapes Gut Microbiota in Mice // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5(4). – P. e00589-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00589-20>.
29. Yang Q., Wang B., Zheng Q., Li H., Meng X., Zhou F., Zhang L. A Review of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Tumor Progression and Cancer Therapy // *Adv Sci (Weinh)*. – 2023. – Vol. 10(15). – P. e2207366. <https://doi.org/10.1002/advs.202207366>.
30. Jian C., Yinhang W., Jing Z., Zhanbo Q., Zefeng W., Shuwen H. *Escherichia coli* on colorectal cancer: A two-edged sword // *Microb Biotechnol*. – 2024. – Vol. 17(10). – P. e70029. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.70029>.
31. Johnson C.H., Dejea C.M., Edler D., Hoang L.T., Santidrian A.F., Felding B.H., Ivanisevic J., Cho K., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., Uritboonthai W., Goetz L., Casero R.A., Jr Pardoll D.M., White J.R., Patti G.J., Sears C.L., Siuzdak G. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis // *Cell Metab*. – 2015. – Vol. 21(6). – P. 891-897. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.011>.
32. Mu T., Chu T., Li W., Dong Q., Liu Y. N1, N12-Diacetylpermine Is Elevated in Colorectal Cancer and Promotes Proliferation through the miR-559/CBS Axis in Cancer Cell Lines // *J Oncol*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6665704. <https://doi.org/10.1155/2021/6665704>.
33. Bossuet-Greif N., Dubois D., Petit C., Tronnet S., Martin P., Bonnet R., Oswald E., Nougayrède J.P. *Escherichia coli* ClbS is a colibactin resistance protein // *Mol Microbiol*. – 2016. – Vol. 99(5). – P.897-908. <https://doi.org/10.1111/mmi.13272>.
34. Goldszmid R.S., Dzutsev A., Trinchieri G. Host immune response to infection and cancer: unexpected commonalities // *Cell Host Microbe*. – 2014. – Vol. 15(3). – P. 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.003>.
35. Markman J.L., Shiao S.L. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer // *J Gastrointest Oncol*. – 2015. – Vol. 6(2). – P. 208-223. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077>.
36. Zhang B., Wang Z., Wu L., Zhang M., Li W., Ding J., Zhu J., Wei H., Zhao K. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(2). – P. e57114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057114>.
37. Lopès A., Billard E., Casse A.H., Villéger R., Veziant J., Roche G., Carrier G., Sauvanet P., Briat A., Pagès F., Naimi S., Pezet D., Barnich N., Dumas B., Bonnet M. Colibactin-positive *Escherichia coli* induce a procarcinogenic immune environment leading to immunotherapy resistance in colorectal cancer // *Int J Cancer*. – 2020. – Vol. 146(11). – P. 3147-3159. <https://doi.org/10.1002/ijc.32920>.
38. Garavaglia B., Vallino L., Ferraresi A., Esposito A., Salwa A., Vidoni C., Gentili S., Isidoro C. Butyrate Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation through Autophagy Degradation of β -Catenin Regardless of APC and β -Catenin Mutational Status // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10(5). – P. 1131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051131>.
39. Wang Y., Fu K. Genotoxins: The Mechanistic Links between *Escherichia coli* and Colorectal Cancer // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15(4). – P. 1152. <https://doi.org/10.3390/cancers15041152>.
40. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. Pathogenic *Escherichia coli* // *Nat Rev Microbiol*. – 2004. – Vol. 2(2). – P. 123-140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
41. Fabbri A., Travaglione S., Ballan G., Loizzo S., Fiorentini C. The cytotoxic necrotizing factor 1 from *E. coli*: a janus toxin playing with cancer regulators // *Toxins (Basel)*. – 2013. – Vol. 5(8). – P. 1462-1474. <https://doi.org/10.3390/toxins5081462>.

REFERENCES

1. Li S., Liu J., Zheng X., Ren L., Yang Y., Li W., Fu W., Wang J., Du G. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments // *Cancer Biol Med*. – 2021. – Vol.19(2). – P.147-162. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651>
2. Pandey H., Tang D.W.T., Wong S.H., Lal D. Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Biological Role and Therapeutic Opportunities // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol.15(3). – P. 866. <https://doi.org/10.3390/cancers15030866>.
3. Corr S.C., Hill C., Gahan C.G. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens // *Adv Food Nutr Res*. – 2009. – Vol. 56. – P. 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00601-3).
4. Winter S.E., Bäuml A.J. Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2023. – Vol.120(50). – P.e2316579120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316579120>.
5. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2015. – Vol.31(1). – P. 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
6. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // *Cell Microbiol*. – 2014. – Vol.16(7). – P. 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>.
7. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. Do microbiotas warm their hosts? // *Gut Microbes*. – 2016. – Vol.7(4). – P. 283-285. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182294>.
8. Kim J., Lee H.K. Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>.

9. Zeng M.Y., Cicalo D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M., Inohara N., Núñez, G. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44(3). – P. 647-658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
10. Chattopadhyay I., Dhar R., Pethusamy K., Seethy A., Srivastava T., Sah R., Sharma J., Karmakar S. Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer // *Appl Biochem Biotechnol*. – 2021. – Vol. 193(6). – P. 1780-1799. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9>.
11. De Almeida C.V., de Camargo M.R., Russo E., Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation // *World J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25(2). – P. 151-162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.151>.
12. Sadeghi M., Mestivier D., Sobhani I. Contribution of pks+ *Escherichia coli* (E. coli) to Colon Carcinogenesis // *Microorganisms*. – 2024. – Vol. 12(6). – P. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061111>.
13. Martinson J.N.V., Walk S.T. *Escherichia coli* Residency in the Gut of Healthy Human Adults // *EcoSal Plus*. – 2020. – Vol. 9(1). – P. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2020>.
14. Alteri C.J., Mobley H.L. *Escherichia coli* physiology and metabolism dictates adaptation to diverse host microenvironments // *Curr Opin Microbiol*. – 2012. – Vol. 15(1). – P. 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.12.004>.
15. Clay S.L., Fonseca-Pereira D., Garrett W.S. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota // *J Clin Invest*. – 2022. – Vol. 132(4). – P. e155101. <https://doi.org/10.1172/JCI155101>.
16. Nouri R., Hasani A., Shirazi K.M., Alivand M.R., Sepehri B., Sotoodeh S., Hemmati F., Rezaee M.A. *Escherichia coli* and Colorectal Cancer: Unfolding the Enigmatic Relationship // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2022. – Vol. 23(10). – P. 1257-1268. <https://doi.org/10.2174/1389201022666210910094827>.
17. Kulmambetova G., Kurentay B., Gusmaulemova A., A., Utupov T., Auganova D., Tarlykov P., Mamlin M., Khamzina S., Shalekenov S., Kozhakhmetov A. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Kazakhstani patients // *Front Oncol*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1473575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1473575>.
18. Hufnagel D.A., Depas W.H., Chapman M.R. The Biology of the *Escherichia coli* Extracellular Matrix // *Microbiol Spectr*. – 2015. – Vol. 3(3). – P. 10.1128/microbiolspec.MB-0014-2014. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0014-2014>.
19. Li S., Konstantinov S.R., Smits R., Peppelenbosch M.P. Peppelenbosch M.P. Bacterial Biofilms in Colorectal Cancer Initiation and Progression // *Trends Mol Med*. – 2017. – Vol. 23(1). – P. 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.11.004>.
20. Chew S.S., Tan L.T., Law J.W., Pusparajah P., Goh B.H., Ab Mutalib N.S., Lee L.H. Targeting Gut Microbial Biofilms - A Key to Hinder Colon Carcinogenesis? // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12(8). – P. 2272. <https://doi.org/10.3390/cancers12082272>.
21. Nougayrède J.P., Homburg S., Taieb F., Boury M., Brzuszkiewicz E., Gottschalk G., Buchrieser C., Hacker J., Dobrindt U., Oswald E. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells // *Science*. – 2006. – Vol. 313(5788). – P. 848-851. <https://doi.org/10.1126/science.1127059>.
22. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., Boury M., Oswald E., Nougayrède J.P. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107(25). – P. 11537-11542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001261107>.
23. Dziubańska-Kusibab P.J., Berger H., Battistini F., Bouwman B.A.M., Iftikhar A., Katainen R., Cajuso T., Crosetto N., Orozco M., Aaltonen L.A., Meyer T.F. Colibactin DNA-damage signature indicates mutational impact in colorectal cancer // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26(7). – P. 1063-1069. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0908-2>.
24. Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., Stornetta A., Boudreau P.D., Carrá A., Brennan C.A., Chun E., Ngo L., Samson L.D., Engelward B.P., Garrett W.S., Balbo S., Balskus E.P. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA // *Science*. – 2019. – Vol. 363(6428). – P. eaar7785. <https://doi.org/10.1126/science.aar7785>.
25. Kalantari A., James M.J., Renaud L.A., Perreault M., Monahan C.E., McDonald M.N., Hava D.L., Isabella V.M. Robust performance of a live bacterial therapeutic chassis lacking the colibactin gene cluster // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18(2). – P. e0280499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280499>.
26. Tang J.W., Liu X., Ye W., Li Z.R., Qian P.Y. Biosynthesis and bioactivities of microbial genotoxin colibactins // *Nat Prod Rep*. – 2022. – Vol. 39(5). – P. 991-1014. <https://doi.org/10.1039/d1np00050k>.
27. Dhahi M.A.R. Analysis of the partial sequencing of clbA, clbB and clbQ in *Escherichia coli* isolates that produce colibactin and multilocus sequence typing // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 17966. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68867-w>.
28. Tronnet S., Floch P., Lucarelli L., Gaillard D., Martin P., Serino M., Oswald E. The Genotoxin Colibactin Shapes Gut Microbiota in Mice // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5(4). – P. e00589-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00589-20>.
29. Yang Q., Wang B., Zheng Q., Li H., Meng X., Zhou F., Zhang L. A Review of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Tumor Progression and Cancer Therapy // *Adv Sci (Weinh)*. – 2023. – Vol. 10(15). – P. e2207366. <https://doi.org/10.1002/advs.202207366>.
30. Jian C., Yinhang W., Jing Z., Zhanbo Q., Zefeng W., Shuwen H. *Escherichia coli* on colorectal cancer: A two-edged sword // *Microb Biotechnol*. – 2024. – Vol. 17(10). – P. e70029. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.70029>.
31. Johnson C.H., Dejea C.M., Edler D., Hoang L.T., Santidrian A.F., Felding B.H., Ivanisevic J., Cho K., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., Uritboonthai W., Goetz L., Casero R.A., Jr, Pardoll D.M., White J.R., Patti G.J., Sears C.L., Siuzdak G. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis // *Cell Metab*. – 2015. – Vol. 21(6). – P. 891-897. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.011>.

32. Mu T., Chu T., Li W., Dong Q., Liu Y. N1, N12-Diacetylspermine Is Elevated in Colorectal Cancer and Promotes Proliferation through the miR-559/CBS Axis in Cancer Cell Lines // *J Oncol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6665704. <https://doi.org/10.1155/2021/6665704>.
33. Bossuet-Greif N., Dubois D., Petit C., Tronnet S., Martin P., Bonnet R., Oswald E., Nougayrède J.P. Escherichia coli ClbS is a colibactin resistance protein // *Mol Microbiol.* – 2016. – Vol. 99(5). – P.897-908. <https://doi.org/10.1111/mmi.13272>.
34. Goldszmid R.S., Dzutsev A., Trinchieri G. Host immune response to infection and cancer: unexpected commonalities // *Cell Host Microbe.* – 2014. – Vol. 15(3). – P. 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.003>.
35. Markman J.L., Shiao S.L. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer // *J Gastrointest Oncol.* – 2015. – Vol. 6(2). – P. 208-223. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077>.
36. Zhang B., Wang Z., Wu L., Zhang M., Li W., Ding J., Zhu J., Wei H., Zhao K. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(2). – P. e57114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057114>.
37. Lopès A., Billard E., Casse A.H., Villéger R., Véziant J., Roche G., Carrier G., Sauvanet P., Briat A., Pagès F., Naimi S., Pezet D., Barnich N., Dumas B., Bonnet M. Colibactin-positive Escherichia coli induce a procarcinogenic immune environment leading to immunotherapy resistance in colorectal cancer // *Int J Cancer.* – 2020. – Vol. 146(11). – P. 3147-3159. <https://doi.org/10.1002/ijc.32920>.
38. Garavaglia B., Vallino L., Ferraresi A., Esposito A., Salwa A., Vidoni C., Gentili S., Isidoro C. Butyrate Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation through Autophagy Degradation of β -Catenin Regardless of APC and β -Catenin Mutational Status // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. 1131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051131>.
39. Wang Y., Fu K. Genotoxins: The Mechanistic Links between Escherichia coli and Colorectal Cancer // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(4). – P. 1152. <https://doi.org/10.3390/cancers15041152>.
40. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. Pathogenic Escherichia coli // *Nat Rev Microbiol.* – 2004. – Vol. 2(2). – P. 123-140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
41. Fabbri A., Travaglione S., Ballan G., Loizzo S., Fiorentini C. The cytotoxic necrotizing factor 1 from E. coli: a janus toxin playing with cancer regulators // *Toxins (Basel).* – 2013. – Vol. 5(8). – P. 1462-1474. <https://doi.org/10.3390/toxins5081462>.

***E. COLI* PRODUCING COLIBACTIN IN COLORECTAL CANCER**

Surdeanu A.¹, Kurentay B.², Gusmaulemova A.², Bayanbek D.², Kulmambetova G.^{2*}

¹*Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

²*National Scientific Laboratory of Biotechnology for Collective Use, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan*

* Corresponding Author: Kulmambetova G., kulmambetova@biocenter.kz.

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common malignant processes in the world and ranks second in mortality. Every year, 3,000 new cases of this disease are registered in Kazakhstan. Most cases of this disease are not genetically determined, but occur spontaneously due to the influence of external factors, one of which is the imbalance of intestinal microflora in favor of pathogenic bacteria. One of such pathogens, whose role in the pathogenesis of colon cancer is increasingly proven in studies of recent years, is pks⁺ E. coli. The genomic island of polyketosynthetase encodes colibactin, a genotoxin belonging to the cyclomodulin group, capable of causing double-stranded DNA breaks, chromosomal aberrations and blocking the eukaryotic cell cycle. Colibactin-producing strains of E. coli can create a pro-inflammatory and pro-carcinogenic microenvironment on the mucous membrane of the colon, as well as modulate the immune responses of the host. This review article examines the role of intestinal microbiota, in particular pks⁺ E. coli, in the development and progression of colon cancer, as well as possible therapeutic strategies for the prevention and treatment of this disease.

Keywords: *E. coli, DNA, colibactin, colorectal cancer, microenvironment.*

КОЛИРЕКТАЛЬДІ ІСІК КЕЗІНДЕ КОЛИБАКТИН ӨНДІРЕТІН *E. COLI*

Сүрдеану Ә.¹, Күрентай Б.², Ғұсмәулемова А.², Баянбек Д.², Құлмамбетова Г.^{2*}

¹Биотехнология және микробиология кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті. Л.Н. Гумилеваг. Астана, Қазақстан

²Ұжымдық пайдалануға арналған Ұлттық биотехнология ғылыми зертханасы, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

*Корреспондент автор: Құлмамбетова Г., kulmambetova@biocenter.kz.

Абстракт

Колоректальды қатерлі ісік - әлемдегі ең көп таралған қатерлі процестердің бірі және өлім-жітім бойынша екінші орында. Қазақстанда жыл сайын бұл дерттің 3 мың жаңа жағдайы тіркеледі. Бұл аурудың көптеген жағдайлары генетикалық түрде анықталмайды, бірақ сыртқы факторлардың әсерінен өздігінен пайда болады, олардың бірі - патогендік бактериялардың пайдасына ішек микрофлорасының теңгерімсіздігі. Соңғы жылдардағы зерттеулерде тоқ ішек қатерлі ісігінің патогенезіндегі рөлі көбірек дәлелденген осындай патогендердің бірі pks+ *E. coli* болып табылады. Поликетон синтетаза геномдық аралы цикломодулин тобына жататын генотоксин колибактинді кодтайды, қос тізбекті ДНҚ үзілістерін, хромосомалық аберрацияларды тудыруға және эукариоттық жасуша циклін блоктауға қабілетті. Колибактин өндіретін *E. coli* штамдары тоқ ішектің шырышты қабатында қабынуға қарсы және прокарциногенді микроортаны құра алады және қожайынның иммундық жауаптарын модуляциялайды. Бұл шолу мақаласы ішек микробиотасының, атап айтқанда pks+ *E. coli*, тоқ ішек қатерлі ісігінің дамуы мен өршуіндегі рөлін, сондай-ақ осы аурудың алдын алу мен емдеудің ықтимал терапиялық стратегияларын қарастырады.

Түйін сөздер: *E. coli*, ДНҚ, колибактин, тоқ ішек обыры, микроорта.