

45. Nakano H., Tomita F., Yamaguchi K. et al. Corynecein (chloramphenicol analogs) fermentation studies: selective production of Corynecein I by *Corynebacterium hydrocarboclastus* grown on acetate. *Biotechnol. Bioeng.* 1977, 19 (7): 1009-1018.
46. Nishiyama A., Ishida T., Ito A., Arita M. Bronchopneumonia caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Intern. Med.* 2013, 52 (16): 1847.
47. Santos L.S., Sant'anna L.O., Ramos J.N. et al. Diphtheria outbreak in Maranh o, Brazil: microbiological, clinical and epidemiological aspects. *Epidemiol. Infect.* 2015, 143 (4): 791-798. doi: 10.1017/S0950268814001241.
48. Scharschmidt T.C., Fischbach M.A. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov. Today Dis. Mech. Drug Discov.* 2013, 10 (3 – 4). pii: e83-e89.
49. Shukla S.K., Bernard K.A., Harney M. et al. *Corynebacterium nigricans* sp. nov.: proposed name for a black-pigmented *Corynebacterium* species recovered from the human female urogenital tract. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41 (9): 4353-4358.
50. Thiel H.J., Schumacher U. Normal flora of the human conjunctiva: examination of 135 persons of various ages. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 1994, 205 (6): 348-357.
51. Tong J., Liu C., Summanen P.H. et al. *Corynebacterium pyruviciproducens* sp. nov., a pyruvic acid producer. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2010, 60 (Pt 5): 1135-1140.
52. Trost E. et. al. Complete genome sequence and lifestyle of black pigmented *Corynebacterium aurimucosum* ATCC 700975 (formerly *C. nigricans* CN-1) isolated from a vaginal swab of a woman with spontaneous abortion. *BMC Genomics.* 2010, 5 (11): 91. doi: 10.1186/1471-2164-11-91.
53. Uehara Y., Nakama H., Agematsu K. et al. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *J. Hosp. Infect.* 2000, 44 (2): 127-133.

Поступила 25.08.16

Контактная информация: Гладышева Ирина Вячеславовна,
460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11, р.т. (3532)77-54-17

© Г.Г.ХАРСЕЕВА, Н.А.ВОРОНИНА, 2017

Г.Г.Харсеева, Н.А.Воронина

КОРИНЕБАКТЕРИИ: ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Ростовский-на-Дону государственный медицинский университет

В обзоре рассмотрены особенности структуры бактериальной клетки коринебактерий: охарактеризован верхний слой, сложноорганизованная клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, цитоплазма, нуклеоид. Подробно описано строение верхнего слоя, содержащего пили (фимбрии), микрокапсулу, поверхностные белки — PS-2, DIP1281, белок 67-72p (гемагглютинин), порины, сиалидазу (нейраминидазу). Эти компоненты инициируют способность коринебактерий к последовательному взаимодействию с клетками хозяина с последующей колонизацией. Представлено подробное описание строения и функций структур клеточной стенки — корд-фактора, представляющего собой второй барьер проницаемости; арабиногалактана, пептидогликана, липоманнана и липоарабиноманнана. Рассмотрено строение и функции цитоплазматической мембраны как основного диффузного барьера клеток, цитоплазмы и генома коринебактерий. Представлены различные молекулярно-генетические методы для идентификации и дифференциации близкородственных видов коринебактерий.

Журн. микробиол., 2017, № 1, С. 107—114

Ключевые слова: коринебактерии, пили (фимбрии), поверхностные белки, корд-фактор, пептидогликан, нуклеоид

CORYNEBACTERIUM: FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BACTERIAL CELL

Rostov-on-Don State Medical University, Russia

In a review of the features of the bacterial cells are *Corynebacterium* structure: characterized by an upper layer, highly organized cell wall, cytoplasmic membrane, cytoplasm, nucleoid. Described in detail the structure of the upper layer containing pili (fimbriae), microcapsule surface proteins — PS-2, DIP1281, 67-72r protein (hemagglutinin), porins, sialidase (neuraminidase). These components are the ability to initiate a serial of *Corynebacterium* work with the host cell, followed by colonization. It submitted a detailed description of the structure and functions of cell wall structures — cord factor, which is a second barrier permeability; arabinogalactan, peptidoglycan, lipomannan and lipoarabinomannan. The structure and function of the cytoplasmic membrane as the main diffusion barrier cell cytoplasm and the genome of *Corynebacterium*. Presented different molecular genetic methods for the identification and differentiation of closely related species of *Corynebacterium*.

Zh.Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 1, P. 107—114

Key words: *Corynebacterium*, pili (fimbriae), surface proteins, cord-factor, peptidoglycan, nucleoid

Коринебактерии — мелкие овоиды, коккоподобные или короткие прямые палочки, грамположительные, способные образовывать рудиментарные ветви, но не мицелий. Располагаются в микропрепаратах в виде частокола из нескольких параллельно лежащих клеток. Коринебактерии кислотнеустойчивы, спор и капсул не образуют, обычно неподвижны [4].

В структуре бактериальной клетки выделяют верхний слой, сложноорганизованную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму и ядерную субстанцию — нуклеоид. По данным электронной микроскопии, клеточная оболочка имеет слоистую организацию и содержит цитоплазматическую мембрану, толстый электронно-плотный (пептидогликан), электронно-прозрачный (корд-фактор) и тонкий внешний слой [10, 25]. Структура клеточной оболочки коринебактерий напоминает типичный вид таковой у микобактерий [10, 15, 30].

Верхний слой содержит пили (фимбрии), микрокапсулу, поверхностные белки — PS-2, DIP1281, белок 67-72p (гемагглютинин), порины, сиалидазу (нейраминидазу).

Пили (фимбрии) — белковые нити, ковалентно связанные с пептидогликаном, расположены на поверхности коринебактерий [26, 28, 38], среди представителей семейства Corynebacteriaceae впервые обнаружены у *Corynebacterium renale* [23, 24, 35, 38]. Строение пилей коринебактерий изучено на модели *Corynebacterium diphtheriae*. Геном типового штамма *C. diphtheriae* NCTC13129, относящегося к эпидемическому клону *Rossija/Sankt-Peterburg*, представлен тремя различными кластерами: spaABC, spaDEF, spaHGI. Каждый кластер кодирует синтез фимбрий соответствующих типов SpaA, SpaD и SpaH, представленных основными белками SpaA, SpaD и SpaH, формирующими ось фимбрий [15, 37]. Помимо основных белков в состав пилей входят и другие (малые) субъединицы: SpaB, SpaC, SpaF, SpaG и SpaI. SpaB равномерно распределяется вдоль стержня пили, а SpaC, SpaF и SpaG

— на его конце [10, 32]. Кластеры генов, кодирующих каждый тип фимбрий, содержат гены сортаз (srt-surface protein sorting). Эти транспептидазы специфически катализируют ковалентное связывание фимбриальных протеинов между собой, а основание фимбрий — с клеточной стенкой бактерий. Для такого связывания в С-концевом участке молекулы белка имеется специфический сайт с аминокислотной последовательностью LPxTG (где «x» обозначает любую аминокислоту). Сортаза расщепляет данную последовательность и связывает белок с определенной аминокислотной группой другого мономера, образуя, таким образом, полимерную основу фимбрий. Для катализируемого сортазами «заякоривания» белка в клеточной стенке важную роль играет располагающийся следом за LPxTG-участком гидрофобный мембранный домен, а также концевая часть молекулы с положительным зарядом. Фиксация белка в клеточной стенке наступает в результате сортазозависимого расщепления LPxTG-последовательности между треонином (Т) и глицином (G) с последующим связыванием остатка треонина с аминокислотной группой пептидогликана [10, 15, 16]. SpaA-тип фимбрий кодируется кластером генов spaA-srtA-spaB-spaC. Структурная основа пилы SpaA-типа состоит из большой SpaA-субъединицы, на боковой поверхности которой располагается малая субъединица SpaB, а на кончике пилы находится другая малая субъединица SpaC. Подобным образом устроены SpaD- и SpaH-пилы. Большие субъединицы являются структурными компонентами пилей, а малые — функциональными [10], которые играют ключевую роль в адгезии [10, 24] и инициируют взаимодействие возбудителя с клетками хозяина, обуславливая последующую колонизацию [6].

Микрокапсула — слизистое образование, выявляемое только при электронной микроскопии; имеет липидную природу, прочно связана с остальными слоями клеточной стенки, выявляется как у неповрежденных, так и частично лизированных клеток [1].

Поверхностные белки коринебактерий разнообразны и многофункциональны. PS-2 белок образует поверхностный слой наружной мембраны некоторых коринебактерий. У *Corynebacterium glutamicum* PS-2 белок имеет молекулярную массу около 63 кДа. При электронной микроскопии выявлена его упорядоченная кристаллическая гексагональная структура и определенная степень изменчивости у различных штаммов *C. glutamicum* [10].

Белок DIP1281 — представитель NlpC/P60 группы — большого надсемейства, объединяющего несколько различных групп белков [5, 39]. Обуславливает адгезию, встречается у бактерий, бактериофагов, РНК-вирусов, эукариот, а также различных представителей коринебактерий (*C. diphtheriae*, *Corynebacterium efficiens*, *C. glutamicum* и *Corynebacterium jeikeium*) [31]. Мутации DIP1281 вызывают изменение белковых структур клеточной поверхности и формирование цепей бактерий. DIP1281 не является ключевым фактором при отделении пептидогликанового слоя делящихся бактерий: разрушение цепей не снижает жизнеспособность бактерий.

Белок 67-72p (гемагглютинин) — нефимбриальный поверхностный белок, кодирующийся геном DIP0733, обнаружен у штаммов *C. diphtheriae*, лишенных фимбрий, *Corynebacterium pseudodiphtheriae*, *Corynebacterium xerosis*. Белок 67-72p способен распознавать и специфически связываться с эритроцитами человека, обуславливая их гемагглютинацию и давая тем самым возбудителю возможность распространяться по всему организму через кровь [36]. Белок

67-72p способен связываться и с клетками Her-2 [29], что может блокироваться анти-67-72p IgG. Установлена отрицательная корреляция между способностью *S.diphtheriae* к адгезии на клетках линии Her-2 и эритроцитах: штамм с низкой гемагглютинирующей активностью показал высокие темпы адгезии к Her-2 клеткам, и наоборот. Белок 67-72p способствует также инвазии *S.diphtheriae* в клетки Her-2 и индуцирует их апоптоз [29].

Порины — каналообразующие белки, способствующие транспорту питательных веществ в клетку. Коринебактериальные порины функционально эквивалентны таковым грамотрицательных бактерий, но имеют совершенно иную структуру, представляя собой мультимерные α -спиральные субъединицы. Порины *S.glutamicum* представлены несколькими каналообразующими белками: PorA, PorB, PorC и PorH [10, 12, 21]. Их гомологи были найдены у *Corynebacterium callunae*, *S.diphtheriae*, *S.efficiens* и *Corynebacterium amycolatum* [10, 14].

Сиалидаза (нейраминидаза) — белковый фермент, представляющий собой гликозилгидролазу. Внеклеточная сиалидаза (экзосиалидаза) обнаружена у *S.diphtheriae*. Установлена взаимосвязь синтеза дифтерийного токсина, продукции сиалидазы и углеводного состава поверхности клетки *S.diphtheriae* с концентрацией железа в среде [10].

Клеточная стенка почти всех видов коринебактерий имеет сложное строение и включает в свой состав корд-фактор, арабиногалактан, пептидогликан, липоманнан, липоарабиноманнан.

Корд-фактор (фактор жгутообразования) представлен миколовыми кислотами (коринемиколатами), основой его является токсичный гликолипид — 6,6-димиколат трегалозы [10, 18, 40]. Формирует второй барьер проницаемости, эквивалентный наружной мембране грамотрицательных бактерий, что является главной особенностью коринебактерий, нокардий и микобактерий. Эффективность этого барьера обусловлена содержащейся в нем миколовой кислотой [19]. Внутренняя часть слоя миколовой кислоты коринебактерий сформирована, главным образом, миколовыми кислотами, связанными с арабиногалактаном; во внешнем слое преобладают трегалоза и глицерин-эстерифицированные миколовые кислоты и незначительное количество свободных миколовых кислот [18, 40].

Арабиногалактан — гетерополисахарид, состоящий из D-арабинозы и D-галактозы. Арабиногалактан у *S.glutamicum* состоит только из арабинозы и галактозы, у *S.amycolatum* и *S.xerosis* дополнительно содержит глюкозу [9, 33]. У *S.glutamicum* чередующиеся сшитые остатки D-галактозы образуют линейную цепочку примерно из 30 сахарных долей, сшитых с пептидогликаном. Арабиногалактан обеспечивает ковалентную связь не только с пептидогликаном, но и с наружной мембраной [4, 10].

Пептидогликан. Как и у других бактерий, гликановую часть макромолекулы пептидогликана составляют чередующиеся β -1,4-связанные N-ацетилглюкозаминовые и N-ацетиловые единицы мурамовой кислоты. Образование поперечных связей между различными полимерами гликана происходит через пептидные связи. Пептидогликан у *Corynebacterium bovis*, *S.pseudodiphthericum*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium ulcerans* и *S.xerosis* сшит напрямую; межпептидные мостики, которые можно обнаружить у других грамположительных бактерий, отсутствуют.

Сложная архитектура пептидогликана коринебактерий обеспечивает ригидность их клеточной оболочки и форму клеток [10, 20].

Липоманнан (ЛМ) и липоарабиноманнан (ЛАМ). У коринебактерий, как и у других прокариот, липидный бислой клеточной оболочки не симметричен. Причиной асимметрии является введение гликоконъюгатов в ее внешний слой [13]. Производные ЛМ и ЛАМ обнаружены у различных видов коринебактерий, причем распределение ЛМ- и ЛАМ-подобных веществ видоспецифично. Так, у *S. glutamicum* доминируют ЛМ-подобные молекулы, у *S. xerosis* и *S. amycolatum* — преимущественно ЛАМ-подобные вещества, тогда как у *S. diphtheriae* обнаружено практически равное распределение ЛМ- и ЛАМ-производных [10, 27].

Цитоплазматическая (или плазматическая) мембрана (ЦПМ) — основной диффузный барьер клеток, отделяющий цитоплазму от окружающей среды. ЦПМ коринебактерий состоит из фосфолипидов, собранных в липидный бислой, который дополнительно содержит другие полярные липиды, жирные кислоты (насыщенная пальмитиновая и ненасыщенная деценовая кислоты) и большое разнообразие белков. Такая структура ЦПМ необходима для реализации процессов переноса и биоэнергетики клетки [10]. Основными фосфолипидами ЦПМ являются фосфатидилглицерол, дифосфатидилглицерол и фосфатидилинозитол. Состав жирных кислот может существенно изменяться в зависимости от условий окружающей среды (низкая температура или наличие остатка углерода).

Жирные кислоты синтезируются путем последовательных циклов многоступенчатой реакции [34]. Описано два различных типа синтеза жирных кислот (fatty acid synthesis) (FAS), которые основаны на их общем составе. При реализации типа FAS-I задействован крупный многофункциональный белковый комплекс, типа FAS-II — минимум семь функциональных областей, необходимых для синтеза жирных кислот.

Протеины FAS-I обнаружены у представителей семейства *Corynebacteriaceae*, в том числе, и *S. diphtheriae*, *S. glutamicum* и *S. efficiens* содержат гены, кодирующие два комплекса протеинов типа FAS-I: FAS-IA и FAS-IB. У *S. glutamicum* FAS-IA играет ключевую роль, а FAS-IB — менее важен. Однако для мутантных штаммов, не имеющих FAS-IB, характерна измененная структура жирных кислот, включая и миколовые кислоты, что свидетельствует о необходимости наличия FAS-IB у штаммов коринебактерий дикого типа [34]. *S. glutamicum* содержит гены, кодирующие не только FAS-I, но и FAS-II [34], которые принимают участие в удлинении цепочек миколовой кислоты и у микобактерий. Тип FAS-II, обычно обнаруживаемый у бактерий, отсутствует у других коринебактерий, в частности, у *S. diphtheriae* [10].

Цитоплазма клеток коринебактерий представлена мелко-гранулярным компонентом с зонами повышенной плотности размером 20 — 40 нм (рибосомы, полисомы). В различных частях клеток обнаруживают значительное количество внутрицитоплазматических мембранных структур, расположенных в непосредственной близости от плазмолеммы и сохраняющих с ней анатомическую связь [1]. Цитоплазма коринебактерий содержит липиды, крахмал [33]. На электронограммах коринебактерий видны достаточно крупные и многочисленные включения — полиметафосфаты (гранулы волютина или Бабеша-Эрнста диаметром 0,18-0,20 мкм), имеющие разрыхленную цен-

тральную часть и плотную осмиофильную периферию. Такие гранулы расположены вблизи нуклеоида или на концах клеток и являются резервуаром клеточной энергии [1, 2].

Геном (нуклеоид). В ультратонких срезах коринебактерий нуклеоид представлен небольшой, достаточно дифференцированной осмиофобной зоной, в которой располагаются тяжи, образованные слипшимися нитями ДНК [1]. Последовательность генома коринебактерий штамма NCTC 13129 *C. diphtheriae* биотипа *gravis* не отличается от таковой у *C. glutamicum* и *C. efficiens*. Геном представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК и содержит 2389 генов, из которых 2272 кодируют белки [11]. Помимо ДНК, в клетке коринебактерий имеется вторая нуклеиновая кислота — рибонуклеиновая (РНК), которая, в отличие от ДНК, состоит из одной цепи, имеет сахар рибозу вместо дезоксирибозы и урацил вместо тимина. Основная масса РНК связана с белком в форме маленьких частиц или рибосом, которые являются центрами синтеза белка. Помимо рибосомальной РНК (рРНК), в цитоплазме бактерии находится еще информационная РНК (иРНК, или мРНК), осуществляющая функцию переноса генетической информации от ДНК к полисомам. Рибосомные РНК (рРНК) — консервативные элементы бактерий. 16S рРНК входит в состав малой, а 23S рРНК — в состав большой субъединицы рибосом. Определение последовательности генов 16S рРНК является основой геносистематики, что используется в качестве эталона для идентификации и установления степени родства коринебактерий [7].

При идентификации и дифференциации близкородственных видов коринебактерий в настоящее время применяют различные молекулярно-генетические методы (ПЦР, секвенирование генов 16S рРНК и *groV*). В составе ДНК гомология генов фосфолипазы D (PLD) штаммов *C. pseudotuberculosis* и *C. ulcerans* составляет 80%, гомология по аминокислотному и антигенному соотношению — 87% [17].

Ген *groV* — универсальный ген для филогенетического анализа и отличия близкородственных видов, а также идентификации неизвестных штаммов и семейств микроорганизмов в случаях, когда выявление последовательности генов 16S рРНК дает неоднозначные ответы. Частичное или полное определение последовательности генов *groV* наиболее широко используется для определения видов коринебактерий [8]. Определение полной последовательности *groV*-гена и области гена с высокой степенью полиморфизма (гипервариабельная область) позволяет более точно идентифицировать большинство видов коринебактерий [3, 8, 22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотных М.В., Колычев Н.М., Трофимов И.Г. Фенотипические формы *Corynebacterium pseudotuberculosis* и их основные свойства. Современные проблемы науки и образования. 2012, 4: 72-76.
2. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. М., Медицина, 2013.
3. Alatoon A.A., Cazanave C.J., Cunningham S.A. et al. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50: 160-163.
4. Alderwick L.J., Radmacher E., Seidel M. et al. Deletion of *Cg-emb* in *corynebacteriaceae*

- leads to a novel truncated cell wall arabinogalactan, whereas inactivation of Cg-ubiA results in an arabinan-deficient mutant with a cell wall galactan core. *J. Biol. Chem.* 2005, 280 (37): 32362-32371.
5. Anantharaman V., Aravind L. Evolutionary history, structural features and biochemical diversity of the NlpC/P60 superfamily of enzymes. *Genome Biology.* 2003, 4 (2): 11.
 6. Barocchi M.A., Ries J., Zogaj X. et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, 103 (8): 2857-2862.
 7. Bernard K.A., Funke G. *Corynebacterium*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (Electronic resource) Ed. by William B. Whitman. New York, John Wiley & Sons, Ltd, Published Online: 18 mar. 2015. Mode of access: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm_00026/full. doi: 10.1002/9781118960608.gbm_00026 (24.04.2015).
 8. Bernard K.A. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50 (10): 3152-3158.
 9. Brown J.M., Frazier R.P., Morey R.E. et al. Phenotypic and genetic characterization of clinical isolates of CDC coryneform group A-3: proposal of a new species of *Cellulomonas*, *Cellulomonas denverensis* sp. nov. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43 (4): 1732-1737.
 10. Burkovski A. Cell envelope of *Corynebacteria*: structure and influence on pathogenicity. *ISRN Microbiol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/935736>.
 11. Cerdeño-Tárraga A.M., Efstratiou A., Dover L.G. et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic. Acids. Res.* 2003, 31 (22): 6516-6523.
 12. Costa-Riu N., Burkovski A., Krämer R. et al. PorA represents the major cell wall channel of the gram-positive bacterium *Corynebacterium glutamicum*. *J. Bacteriol.* 2003, 185 (16): 4779-4786.
 13. Daffé M. The cell envelope of corynebacteria. *In: Eggeling L., Bott M. (ed.). Handbook of Corynebacterium glutamicum.* Boca Raton, Fla, USA, Taylor & Francis, 2005.
 14. Dörner U., Schiffler B. et al. Identification of a cell-wall channel in the corynemycolic acid-free Gram-positive bacterium *Corynebacterium amycolatum*. *International Microbiology.* 2009, 12 (1): 29-38.
 15. Dramsi S., Trieu-Cuot B. Sorting sortases: a nomenclature proposal for the various sortases of Gram-positive bacteria. *Res. Microbiol.* 2005, 156 (3): 289-297.
 16. Eggeling L., Gurdyal S.B., Alderwick L. Structure and synthesis of the cell wall. *In: Corynebacteria.* A. Burkovski (ed.). Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2008, P. 267-294.
 17. Funke G., von Graevenitz A., Clarridge J.E. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10 (1): 125-159.
 18. Gande R., Dover L.G., Krumbach K. The two carboxylases of *Corynebacterium glutamicum* essential for fatty acid and mycolic acid synthesis. *J. Bacteriol.* 2007, 189 (14): 5257-5264.
 19. Gebhardt H., Meniche X., Tropis M. The key role of the mycolic acid content in the functionality of the cell wall permeability barrier in *Corynebacteriaceae*. *Microbiol.* 2007, 153 (5): 1424-1434.
 20. Hansmeier N., Chao T.C., Kalinowski J. et al. Mapping and comprehensive analysis of the extracellular and cell surface proteome of the human pathogen *Corynebacterium diphtheriae*. *Proteomics.* 2006, 6 (8): 2465-2476.
 21. Hüntner P., Costa-Riu N., Palm D. et al. Identification and characterization of PorH, a new cell wall channel of *Corynebacterium glutamicum*. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes.* 2005, 1715 (1): 25-36.
 22. Khamis A., Raoult D., B. La Scola. *rpoB* gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42 (9): 3925-3931.
 23. Kuamazawa N., Yanagawa R. Chemical properties of the pili of *Corynebacterium renale*. *Infect. Immun.* 1972, 5 (1): 27-30.
 24. Mandlik A., Swierczynski A. Pili in gram-positive bacteria: assembly, involvement in colonization and biofilm development. *Trends Microbiol.* 2008, 16 (1): 33-40.

25. Marienfeld S., Uhlemann E.M., Schmid R. et al. Ultrastructure of the *Corynebacterium glutamicum* cell wal. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1997, 72 (4): 291-297.
26. Mattos-Guaraldi A.L., Formiga L.C.D., Pereira G.A. Cell surface components and adhesion in *Corynebacterium diphtheriae*. *Microbes Infect*. 2000, 2 (12): 1507-1512.
27. Mishra A.K., Krumbach K., Rittmann D. Lipoarabinomannan biosynthesis in *Corynebacteriaceae*: the interplay of two $\alpha(1-2)$ -mannopyranosyltransferases MptC and MptD in mannan branching. *Mol. Microbiol*. 2011, 80 (5): 1241-1259.
28. Mishra A.K., Das A., Cisar J.O. Sortase catalyzed assembly of distinct heteromeric fimbriae in *Actinomyces naeslundii*. *J. Bacteriol*. 2007, 189: 3156-3165.
29. Moreira L.O., Mattos-Guaraldi A.L., Andrade A.F.B. et al. Novel lipoarabinomannan-like lipoglycan (CdiLAM) contributes to the adherence of *Corynebacterium diphtheriae* to epithelial cells. *Arch Microbiol*. 2008, 19 (5): 521-530.
30. Niederweis M., Danilchanka O., Huff J. et al. Mycobacterial outer membranes: in search of proteins. *Trends Microbiol*. 2010, 18 (3): 109-116.
31. Ott L., Höller M. et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. *BMC Microbiology*. 2010, 10 (1): 2-10.
32. Ott L., Höller M., Rheinlaender J. et al. Strain-specific differences in pili formation and the interaction of *Corynebacterium diphtheriae* with host cells. [Electronic resource]. *BMC Microbiology*. 2010, Vol.10. Article 257. Mode of access: doi:10.1186/1471-2180-10-257. — 14.03.15.
33. Paviour S., Musaad S., Roberts S. et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin. Infect. Dis*. 2002, 35 (11): 1434-1440.
34. Radmacher E., Alderwick J., Besra G.S. Two functional FAS-I type fatty acid synthesis in *Corynebacterium glutamicum*. *Microbiology*. 2005, 151 (7): 2421-2427.
35. Rheinlaender J., Gräbner A., Ott L. et al. Contour and persistence length of *Corynebacterium diphtheriae* pili by atomic force microscopy. *Eur. Biophys. Journal*. 2012, 41 (6): 561-570.
36. Sabbadini P.S., Assis M.C., Trost E. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. *Microbial Pathogenesis*. 2012, 52 (3): 165-176.
37. Ton-That H., Schneewind O. Assembly of pili in Gram-positive bacteria. *Trends Microbiol*. 2004, 12 (5): 228-234.
38. Ton-That H., Schneewind O. Assembly of pili on the surface of *Corynebacterium diphtheriae*. *Mol. Microbiol*. 2003, 50 (4): 1429-1438.
39. Tsuge Y., Ogino H., Teramoto H. et al. Deletion of cgR_1596 and cgR_2070, encoding NlpC/P60 proteins, causes a defect in cell separation in *Corynebacterium glutamicum*. *J. Bacteriol*. 2008, 190 (24): 8204-8214.
40. Yang Y., Shi F., Tao G. et al. Purification and structure analysis of mycolic acids in *Corynebacterium glutamicum*. *J. Bacteriol*. 2012, 150 (2): 235-240.

Поступила 11.07.16

Контактная информация: Харсеева Галина Георгиевна, д.м.н., проф.,
344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, р.т. (632)250-41-09

РОЛЬ КВОРУМ-СЕНСИНГ В РЕГУЛЯЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК ХОЛЕРНЫМИ ВИБРИОНАМИ

Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт

Представлены материалы в отношении кворум-сенсинга, который является главным регулятором межклеточных коммуникаций у холерных вибрионов. Передача информации между отдельными вибрионами осуществляется посредством аутоиндукторов. Их взаимодействие с регуляторными белками способствует активации генов, участвующих в образовании биопленки холерных вибрионов, которая обеспечивает их выживание и распространение.

Журн. микробиол., 2017, № 1, С. 115—119

Ключевые слова: холерные вибрионы, биопленка, окружающая среда, факторы патогенности

S.V.Titova, L.P.Alekseeva

THE ROLE OF QUORUM-SENSING IN REGULATION OF FORMATION OF BIOFILMS BY *VIBRIO CHOLERAE*

Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control, Russia

Materials regarding quorum-sensing that is the main regulator of inter-cellular communications in *V.cholerae* are presented. Information transmission between separate vibrios is executed via autoinductors. Their interaction with regulatory proteins facilitates gene activation that take part in formation of biofilms of *V.cholerae* which ensures their survival and spread.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 2, P. 115—119

Key words: *V.cholerae*, biofilm, environment, pathogenicity factors

Для сообщения между собой в окружающей среде и в организме человека холерные вибрионы также, как и другие бактерии, используют процесс кворум-сенсинга, который обеспечивает межклеточные коммуникации *V.cholerae*, регулируя экспрессию нескольких фенотипов, в том числе, формирование биопленки, продукцию факторов вирулентности, подвижность, питательные потребности в ответ на изменение плотности клеток [6, 19, 21]. Регуляция осуществляется в результате продукции малых молекул-аутоиндукторов, легко диффундирующих через клеточную стенку возбудителя и связывающихся с регуляторными белками бактерии. Аутоиндукторы осуществляют передачу информации между отдельными клетками бактерий, принадлежащих не только одному, но и разным родам и семействам [11].

Кворум-сенсинг *V.cholerae* включает внеклеточные сигнальные молекулы-аутоиндукторы CAI-1 (S-3-гидрокситридекан-4-она) и связанный с мембраной рецептор CqsS (двухкомпонентная сенсорная гистидинкиназа), которая узнает CAI-1, а фосфорилированный каскад CqsS — >LuxU — >LuxO осуществляет передачу информации, заложенной в CAI-I. Этот каскад спо-