

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА ЖИРНЫХ КИСЛОТ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ/ПЕРСИСТЕНЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт

В обзоре изложена основная информация, имеющаяся в литературе об изменении композиции жирных кислот у различных микроорганизмов в ответ на воздействие различных факторов (стрессоров) окружающей среды. Обсуждены вопросы, затрагивающие значимость жирных кислот как биомаркеров патогенетического и адаптационно-персистентного потенциала бактерий. Отмечена перспективность изучения спектра жирных кислот в области биохимии, в частности, липидомии возбудителей инфекционных заболеваний.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 109—118

Ключевые слова: жирные кислоты, адаптация, стресс

E.S.Shipko, O.V.Duvanova

CHANGING THE SPECTRUM OF FATTY ACIDS AS ONE OF THE MECHANISMS OF ADAPTATION/PERSISTENCE OF MICROORGANISMS

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

The review presents the basic information available in the literature on changes in the composition of fatty acids in various microorganisms in response to various environmental factors (stressors). The issues affecting the importance of fatty acids as biomarkers of pathogenetic and adaptive-persistent potential of bacteria are discussed. The prospects of studying the spectrum of fatty acids in the field of biochemistry, in particular, lipidomics of infectious diseases are noted.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 109—118

Key words: fatty acids, adaptation, stress

Микроорганизмы существуют в условиях нестабильной окружающей среды, где происходят такие флуктуации, как изменения температуры, рН, осмотического давления, воздействие антимикробных агентов, токсических веществ и т.д. Изменения привычных условий существования оказывают стрессирующее воздействие на бактериальные клетки.

Выделяют две группы приспособительных реакций у организмов к действию стрессирующих факторов (стрессоров): с изменением и без изменения стратегии жизни [2]. В первом случае организмы переходят от активного роста к переживанию (образованию покоящихся форм), во втором организмы адаптируются к изменившимся условиям среды и продолжают свое развитие. В связи с этим, изучение механизмов, лежащих в основе персистенции/адаптации прокариот, относят к важнейшим аспектам фундаментальной биологии.

Первичный контакт любой клетки с внешней средой или другими клетками осуществляется посредством биологических мембран. Бактериальные мембраны являются не только мишенями для внешних сигналов, но также первичными сенсорами и предшественниками вторичных мессенджеров при запуске адаптационного ответа [36]. Бактериальные адаптации к экологическим стрессам часто сопровождаются реконструкцией клеточной мембраны, которая включает измене-

ния в структуре липополисахарида, в содержании белков наружной и внутренней мембран, а также композиционными и внутримолекулярными перестройками мембранных липидов, направленными на поддержание ее жидкокристаллического состояния [30].

Жирные кислоты бактериальных липидов первыми вовлекаются в ответные реакции на стимулы внешней среды и могут служить маркерами физиологических изменений при воздействии тех или иных стрессовых факторов. В связи с этим, приоритетными являются исследования по оценке роли модификаций жирнокислотного состава мембранных липидов, в адаптационном/персистентном потенциале микробной клетки.

Жирные кислоты обнаружены у всех известных организмов — животных, растений, грибов, бактерий и даже у вирусов. Являясь структурными компонентами липидов, жирные кислоты обеспечивают их разнообразие, определяют их свойства и функции. Липидный состав прокариот представлен полярными липидами — фосфолипидами, гликолипидами, неполярными липидами — стеринами, каротиноидами, хинонами, углеводородами и липидами липополисахаридных комплексов грамотрицательных бактерий.

Фосфолипиды являются главным компонентом бактериальных мембран. В зависимости от типа спиртовой группы фосфолипиды классифицируют на фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин (содержат аминок спирты) и фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит (содержат многоатомные спирты). Несмотря на многообразие фосфолипидов, набор их родо- и видоспецифичен. У грамположительных бактерий фосфолипиды представлены в основном фосфатидилглицерином, а у грамотрицательных преобладает фосфатидилэтаноламин [10]. Фосфолипиды как амфифильные молекулы могут формировать множество различных фаз. В зависимости от тех или иных условий, могут наблюдаться взаимные преобразования этих фаз (фазовые переходы). Фосфолипиды претерпевают два основных фазовых перехода: кристалл (гель) ↔ жидкий кристалл и жидкий кристалл изотропное состояние. При нормальных физиологических условиях большинство фосфолипидов находится в жидкокристаллическом состоянии, считающимся биологически активным. При экстремальных условиях возможен переход от оптимального жидкокристаллического состояния в фазу кристалл (гель) или в изотропное состояние. Переход в фазу кристалл (гель) приводит к ригидификации мембраны (увеличению ее толщины и плотности), которая сопровождается уменьшением ее проницаемости. Разупорядоченное — изотропное состояние характеризуется флюидизацией мембраны (ее разжижением и растяжением), что может привести к разделению липидной фазы и полному разрушению мембранных структур. В мембране могут наблюдаться также мезофазные превращения в пределах жидкокристаллического состояния. Различают следующие мезофазы: ламеллярная, кубическая и гексагональная [4].

Фосфолипиды мембран чрезвычайно лабильны, их состав в бактериальных клетках меняется под влиянием самых различных факторов и в различные фазы роста микроорганизмов. При этом наиболее чувствительной частью фосфолипидов являются их жирнокислотные остатки.

Жирные кислоты (ЖК) микробных полярных липидов могут быть насыщенными (НЖК) или мононенасыщенными (ННЖК) (редко полиненасыщенными) жирными кислотами с 12-24 атомами углерода, а ацильная цепь может содержать ответвления или кольцевые структуры, такие как циклопропиловое, пентиловое, и гексиловое кольца [10].

Линейно-цепочечные жирные кислоты бактерий, входящие в состав мембранных липидов, обычно относятся к тому же классу, что и кислоты, обнаруженные у эукариотических организмов. Бактериальные моноННЖК в первую очередь относятся к типу $\omega 7$ (двойная связь находится у седьмого углеродного атома относительно метилового конца ацильной цепи), хотя тип $\omega 9$, который характерен для высших организмов, также может присутствовать. У грамотрицательных бактерий, наиболее часто встречаются следующие насыщенные ЖК — 16:0 (пальмитиновая кислота), 18:0 (стеариновая кислота), и 14:0 (миристиновая кислота); наиболее важными ненасыщенными жирными кислотами являются 16:1 (пальмитолеиновая), 18:1 (олеиновая), и гидроксильные кислоты, входящие в состав липополисахаридов [21]. Грамположительные бактерии характеризуются наличием большого количества разветвленных ЖК; коринеформные бактерии и актиномицеты содержат туберкулостеариновые и миколовые кислоты (необычные высокомолекулярные, до 60-90 атомов углерода, разветвленные жирные кислоты, покрывающие всю поверхность клеточной стенки сплошным гидрофобным слоем), соответственно, являющиеся исключительными для обоих родов [29]. Важно отметить, что, хотя разветвленные жирные кислоты характерны для грамположительных бактерий, некоторые грамотрицательные бактерии, например, *Legionella* [11], *Cytophaga*, *Flavobacterium* и *Desulfobacter*, также содержат их в значительном количестве. Так, у *Flavobacterium* они составляют почти 99% от общего количества жирных кислот.

Одной из важнейших стратегий, имеющей решающее значение для выживания клеток при экстремальных условиях, является способность клеток модулировать степень текучести мембраны путем изменения качественного и количественного состава жирных кислот при помощи следующих механизмов: 1. Процессов пост-синтетической модификации (наиболее быстрый способ регулирования текучести мембраны). Включают в себя работу десатураз, изомеризацию двойной связи жирных кислот из *cis* в *trans* конфигурацию, образование циклопропановых жирных кислот. Эти изменения представляют первую линию защиты бактериальных клеток в условиях стресса; 2. Вторая линия защиты, обеспечивающая более долгосрочные изменения, включает изменение степени ненасыщенности, длины цепи и разветвления жирных кислот в синтезе *de novo*.

Известно, что изменения температуры, рН, осмотический шок, оксидативный стресс, действие органических и неорганических химических веществ являются одними из основных факторов окружающей среды, оказывающих воздействие на микробную популяцию.

Температура является основным фактором среды, определяющим характер метаболизма бактерий. Важную роль в приспособлении бактерий к смене температуры окружающей среды играют ЖК. У грамотрицательных бактерий адаптивная реакция на снижение температуры роста реализуется через повышение уровня ННЖК, снижение уровня циклопропановых и НЖК, и переходом к более короткоцепочечным жирным кислотам. Другим адаптационным процессом является изменение соотношения *iso*- к *anteiso*-разветвленным ЖК, в то время как доля *anteiso*-разветвленных жирных кислот возрастает с понижением температуры [10].

При холодовом стрессе благодаря синтезу десатураз *de novo* наблюдается увеличение числа двойных связей в ацильных цепях. Данный механизм поддержания жидкокристаллического состояния липидного матрикса препятствует фазовому переходу мембранообразующих липидов в гелевую фазу, при которой микроорганизмы погибают [18]. Десатуразы ЖК являются высокоспецифичными ферментами, катализирующими превращение одинарной связи между атомами углерода

в ацильных цепях (С-С) в двойные связи (С=С). Десатуразы ЖК были найдены практически во всех организмах. Исключение составляет *Escherichia coli*, обладающая уникальной синтазой, которая способна образовывать двойную связь в процессе синтеза цепи ЖК. Десатуразы ЖК делят на четыре типа, в зависимости от положения, в которое они вносят двойную связь. ННЖК — продукт деятельности десатураз не только регулируют сами десатуразы посредством принципа обратной связи, но и способны контролировать экспрессию других белков, как структурных, так и регуляторных [3].

При повышении температуры происходит, наоборот, увеличение средней длины цепи ЖК, увеличение доли разветвленных ЖК или же увеличение коэффициента iso- к anteiso-разветвленным ЖК. Чем длиннее цепь, тем выше точка плавления. Iso-разветвленные цепи имеют точки плавления существенно выше, чем anteiso-разветвленные как, например, точки плавления туберкулостеариновой кислоты (13,2°С) и стеариновой кислоты (69,6°С). Экстремальные термофилы, способные расти при температурах свыше 70°С, имеют уникальный липидный состав, представленный полярными фосфо — и гликолипидами на основе простых (ди- и тетра-) эфиров и сложных тетраэфиров, окруженных подобно мембранам, так называемыми «дьявольскими» кислотами, обуславливающими температуру фазового перехода 95°С [33].

При тепловом шоке в мембранах бактерий может отмечаться cis-trans изомеризация ненасыщенных жирных кислот. Такое изменение жирнокислотного состава способствует понижению жидкостности мембран и их стабилизации. В работе [17] приводятся данные, подтверждающие, что cis-trans изомеризация является экстренным механизмом, возникающим в ответ на резкое изменение условий, когда клетки не имеют возможности адаптироваться к новым условиям путем синтеза жирных кислот de novo. А сама реакция cis-trans изомеризации конкурирует с циклопропановой конверсией ненасыщенных ацильных цепей. Реакция катализируется cis-trans-изомеразы (Cti), которые конститутивно присутствуют в периплазме и не требуют для активности ни АТФ, ни любого другого кофактора, такого как NAD(P)H или глутатион. Небезынтересно отметить, что данный механизм присутствует не повсеместно у грамотрицательных бактерий, а лишь у тех организмов, которые способны жить в широком спектре экосистем, как, например, представители родов *Pseudomonas* и *Vibrio*. Псевдомонады, как известно, обладают высоким уровнем адаптации среди микроорганизмов, покориив все ниши в огромном количестве экосистем, включая почву, кожу человека и морскую воду. Вибрионы также освоили широкий диапазон экосистем, включая почвы и морские глубины. Данный механизм предоставляет клеткам, по-видимому, дополнительные возможности в достижении высокой адаптационной пластичности. Другие грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli*, которые специализированы в отношении жизни в желудочно-кишечном тракте млекопитающих, не нуждаются в таком механизме срочной адаптации мембраны [19]. Механизм cis-trans изомеризации также активируется при воздействии на клетку токсичных веществ — фенола, толуола, крезола, метанола и др., осмотического шока, вызванного высокими концентрациями NaCl или сахарозы, тяжелыми металлами, мембранно-активными антибиотиками (тетрациклин, полимиксин В, левомицетин, пиперациллин и нигерицин) [20].

У грамотрицательных патогенных бактерий модификация липида А липополисахаридного комплекса при смене температурного режима оказывало влияние на патогенетические свойства. Так, *Yersinia pestis*, сохраняющийся в популяции грызунов и передающийся инфицированными блохами, синтезирует альтернативные

формы липида А при различной температуре роста — гексаацилированные липиды в процессе роста при «блошиной» температуре (21°C) и тетраацилированные липиды А при температуре млекопитающих (37°C). Каждый структурный вариант липида А играл особую роль на конкретных стадиях жизненного цикла патогена. В частности, увеличение степени ацилирования липида А при низкой температуре защищало бактерию от условий пищеварительного тракта блохи, тогда как снижение степени ацилирования позволяло бактерии избежать обнаружения иммунной системой хозяина [23]. Бактерии псевдотуберкулеза, выращенные при низкой температуре (4-6°C), в отличие от бактерий, выращенных при 37°C, имели более высокое общее содержание фосфолипидов и липополисахаридов. Причем липополисахариды бактерий, выращенных при понижении температуры, содержали липид А гексаацильной структуры и обладали более высокой токсичностью для теплокровных животных, по сравнению с липополисахаридами культур бактерий, выращенных при 37°C и синтезирующих тетраацильный липид А [1].

Одним из наиболее часто встречающихся стрессоров для микробных систем является кислый рН среды. Бактерии сталкиваются с сильно- и слабокислой средой как во внешней среде — в почве, при приготовлении и консервации пищи, так и внутри хозяина — в желудке, дистальном отделе кишечника, а в случае внутриклеточных патогенов — в макрофагальной фагосоме [16].

Концентрация ионов водорода в окружающей среде действует на микроорганизмы либо путем непосредственного воздействия H^+ , либо косвенно — через влияние на стабильность макромолекул, равновесие электрических зарядов. Поэтому при кислотном стрессе изменения в мембране направлены, прежде всего, на уменьшение ее проницаемости для протонов, с целью поддержания внутриклеточного рН близкого к нейтральному. Это достигается увеличением ригидности мембраны за счет изменения композиции фосфолипидов во внутренней мембране, понижением индекса ненасыщенности и увеличением содержания циклических ЖК путем конверсии ННЖК в циклопропановые ЖК через добавление метильной группы S-аденозилметионина к двойной связи ННЖК [25].

Так, у *Salmonella typhimurium* при снижении рН за счет добавления органических кислот в среду роста наблюдалось снижение индекса ненасыщенности и увеличение содержания циклических ЖК [6]. Клетки пищевого патогена *Listeria monocytogenes*, выращенные в присутствии различных кислот (соляной, уксусной, молочной и бензойной), изменяли свой жирнокислотный состав за счет введения более прямых (в основном пальмитиновой, стеариновой, миристиновой) ЖК и уменьшения количества разветвленных ЖК в мембране (независимо от используемых кислот) [11]. Однако, некоторые представители оральной микрофлоры, такие как, *Streptococcus mutans*, вызывающий кариес, реагируют на снижение рН среды альтернативным образом — сокращением количества насыщенных и увеличением доли ненасыщенных ЖК-18:1 (олеиновой) и 20:1 (эйкозеновой). При блокировании способности изменять состав мембранных ЖК с помощью церуленина (блокатора синтеза ЖК), микроорганизм был более чувствителен к кислым условиям среды. Таким образом, увеличение доли длинноцепочечных, мононенасыщенных жирных кислот было необходимо для выживания бактерий в зубном налете, где есть неоднократные циклы подкисления, и может быть важным элементом его патогенетического потенциала [14]. Интересно, что клетки листерий, подверженные воздействию слабой кислоты (рН 5,5), впоследствии были способны противостоять сильной кислоте (рН 3,5). Такое кислотное привыкание патогенов может повышать их выживаемость в кислой пище и в желудке человека, оказывая влияние на продовольственную безопасность [11].

Увеличение доли циклопропановых ЖК отмечалось и при других видах стресса — тепловом шоке, высоком давлении и окислительном стрессе, вызванном реактивными формами кислорода [8].

Антибактериальные агенты, таргетирующие мембраны и ключевые этапы синтеза белка и ДНК, могут также рассматриваться в качестве стрессирующих факторов. Одним из механизмов устойчивости прокариотической клетки к сублетальному и летальному воздействию антимикробных соединений является снижение проницаемости мембраны, ограничивающее доступ антибиотиков к мишеням, что достигается значительными перестройками липидного состава мембран. Так, обработка *P. aeruginosa* тетрациклином и ципрофлоксацином приводила к увеличению содержания фосфолипидов с одновременным понижением уровня нейтральных липидов. При этом жирнокислотный состав липидов качественно оставался стабильным: из 13 основных ЖК 11 присутствовало во всех исследуемых образцах. Но изменялось соотношение ЖК. Индекс ненасыщенности ЖК уменьшался в обработанных антибиотиками клетках, что указывало на повышение ригидности липидного бислоя и, следовательно, на понижение проницаемости клеточной мембраны [37]. Ранее подобные наблюдения были зафиксированы в опытах с кишечной палочкой. Показано, что как у необработанных, так и у обработанных цефалоспоридами или канамицином штаммах пальмитиновая кислота составляла самый высокий процент из всего спектра ЖК. В то же время, было зафиксировано изменение в качественном составе ЖК — индукция синтеза миристиновой, миристоолеиновой и линолевой кислот и утрата линоленовой и эйкозодиеновой.

Профиль ЖК играл критическую роль в чувствительности *Legionella pneumophila* к антибактериальному пептиду варнерицину РК. Адаптированные к варнерицину штаммы обладали большим количеством разветвленных и короткоцепочечных ЖК в мембране по сравнению с чувствительными [35].

Антеисо-разветвленные ЖК *L. monocytogenes* повышали устойчивость микроорганизмов к фагосомальному киллингу в макрофагах. В частности, защищали от действия антимикробных пептидов и гидролазы пептидогликана — двух основных механизмов противомикробной защиты фагосом. Более того, продукция фактора вирулентности листеролизина О зависела от модуляции спектра ЖК, что играло ключевую роль в регуляции вирулентности [34].

В естественных условиях обитания микроорганизмы испытывают воздействие нескольких стрессоров одновременно. Например, сапрофиты сталкиваются с суточными и сезонными колебаниями температуры, влажности, солнечной радиации, солёности и пр. Факультативные паразиты, имеющие два стиля жизни — во внешней среде и в макроорганизме, подвергаются воздействию как абиотических факторов (при выходе из организма хозяина во внешнюю среду), так и биотических (при попадании из внешней среды в организм хозяина). Ответная реакция и состояние микробной клетки при комбинированном стрессе значительно отличаются от таковых при монострессе.

Обнаружено, что предварительное воздействие одного стрессора повышает устойчивость клеток к воздействию другого. Причем, одновременное воздействие нескольких стрессирующих факторов повышало толерантность к стрессу, к которому микроорганизм был ранее чувствителен, в несколько раз. Этот феномен известен как «перекрестная защита». Так, осмотический стресс (добавление 5% NaCl) увеличивал резистентность *Staphylococcus lugdensis* к гентамицину. А осмотический стресс в сочетании с изменением pH и температурного фактора увеличивал устойчивость *S. lugdensis* к аминогликозидам в 10-30 раз. Эти

проявления сопровождались понижением синтеза белков клеточной стенки и изменением в профилях ЖК (увеличением количества anteiso-пентадекановой кислоты). Повышенная устойчивость к антибиотикам данного ряда сохранялась и после отмены стресса, что свидетельствовало об измененном метаболизме [9]. Специалисты Institute of Science and Technology Austria, воздействуя на колонии *E. coli* слабым раствором антибиотика триметоприма, выявили, что вследствие стресса, в ответ на воздействие антибиотика, микроорганизмы формировали перекрестный иммунитет и дольше выживали в кислой среде. По мнению авторов, этот механизм может защищать бактерии от воздействия других антибиотиков [27]. И наоборот, инкубация кишечной палочки в присутствии ацетата натрия, ацетилсалицилата, салицилата и бензоата натрия приводило к толерантности клеток к ампициллину и налидиксовой кислоте [32]. Несмотря на то, что механизм перекрестной защиты в настоящее время изучен недостаточно, существует предположение, что он может способствовать возникновению полирезистентности бактерий к антибиотикам, которая, в свою очередь, может провоцировать возникновение «супербактерий».

Одним из экологических факторов, действующих на патогенные микробы, являются экзогенные жирные кислоты хозяина. Встраиваясь в липиды, они модифицируют биофизические параметры бактериальных мембран, такие как текучесть, проницаемость, формирование доменов, влияют на эндо/экзоцитоз, деление клетки, сигнальную трансдукцию, активность мембранных белков и экспрессию факторов вирулентности. Так, *Staphylococcus aureus*, взаимодействуя с тканями хозяина, сывороткой крови, назальным секретом, легочным сурфактантом и др., включает хозяйские cis-ННЖК (арахидоновую и линолевую) в свои биосинтетические пути за счет киназного комплекса ЖК (ФАК). В результате повышается вязкость мембраны, что, в свою очередь, стимулирует активацию секреции VII типа, мультибелкового комплекса, который участвует в экспорте некоторых факторов вирулентности (в транспорте эффекторных белков во внеклеточную среду). Данный путь секреции обеспечивает долгосрочную выживаемость бактерий в абсцессах, где они защищены от действия иммунных клеток хозяина [24]. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират) тонкого и толстого кишечника влияют на вирулентность энтерогеморрагической кишечной палочки (адгезию к эпителиальным клеткам), а также на формирование жгутиков и специфическую подвижность [22]. Возбудитель холеры включает длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК, присутствующие в желчи, в свои мембранные фосфолипиды изменяя их структуру [14]. Так, помимо количественного увеличения кардиолипина, уменьшения фосфатидилглицерола и фосфатидилэтаноламина, отмечалось образование неизвестного фосфолипида, позднее идентифицированного как лизо-фосфатидилэтаноламин, характерного для морских вибрионов. Предполагают, что введение в состав мембраны экзогенных жирных кислот может способствовать гомеофазной адаптации холерных вибрионов к факторам внутренней среды хозяина-человека. Представляет интерес, что изменение профиля фосфолипидов у возбудителя холеры коррелировало с увеличением его подвижности и индукцией генов, ответственных за образование биопленки, что в совокупности может позволять патогену уклоняться от бактерицидного воздействия желчных кислот и способствовать колонизации тонкого кишечника [7].

Таким образом, индуцированное стрессом ремоделирование мембранных липидов приводит к изменению физического состояния мембраны — ее ригидификации или флюидизации. Изменение текучести мембраны является основным фактором

для генерации, трансдукции и дезактивации сигналов стресса за счет специфических взаимодействий липидных рафтов с сенсорными трансмембранными белками (прежде всего, гистидинкиназами, являющимися мультифункциональными сенсорами), ионными каналами, фосфолипазами [36]. В связи с этим, нельзя не упомянуть о липидных медиаторах, оксипипинах, продуцируемых исключительно патогенными грамотрицательными бактериями и являющихся аналогами эйкозаноидов (лейкотриенов и простаноидов) млекопитающих и жасмонат растительных организмов. Являясь дериватами, поли- и мононенасыщенных ЖК, оксипипины модулируют защиту хозяина, повышая способность бактерий к образованию биопленки *in vitro* и *in vivo*, способствуя их вирулентности [26]. Более того, оксипипины подобно ацилированным гомосеринлактонам, пептидам, хинолонам причастны к «бактериальным языкам» межклеточной коммуникации [28]. Так, оксипипин CAI-1, продуцируемый холерными вибрионами, является аутоиндуктором системы кворум-сенсинга, которая, как известно, регулирует экспрессию факторов вирулентности, формирование биопленок, секрецию VI типа и возникновение компетенций у клеток возбудителя холеры, что в совокупности необходимо для выживания и адаптации патогена как внутри, так и вне организма человека [31].

Учитывая изложенные выше данные литературы можно сделать заключение о том, что изучение изменения профиля жирных кислот бактериальных липидов в ответ на действие тех или иных факторов среды могут служить биомаркерами как патогенетического, так и адаптационного/персистентного потенциала у различных микроорганизмов. Данное направление исследований является важным и перспективным в области биохимии, в частности липидомики, возбудителей инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахолдина С.И., Соловьева Т.Ф. Экологические аспекты вирулентности бактерий псевдотуберкулеза. Вестник ДВО РАН. 2009, 3: 85-90.
2. Бухарин, О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Механизмы выживания бактерий. М., Медицина, 2005.
3. Лось Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот. Успехи биологической химии. 2001, 41: 163-198.
4. Лось Д.А. Восприятие сигналов биологическими мембранами: сенсорные белки и экспрессия генов. Сорковский образовательный журнал. 2001, 7(9): 14-22.
5. Платонова А.Г. Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. Клиническая лабораторная диагностика. 2015, 12: 46-55.
6. Alvarez-Ordóñez A., Fernandes A., Bernardo A. et al. Acid tolerance in *Salmonella typhimurium* induced by culturing in the presence of organic acids at different growth temperatures. Food Microbiol. 2010, (1): 44-49.
7. Chatterjee A., Dutta P.K., Chowdhury R. Effect of fatty acids and cholesterol present in bile on expression of virulence factors and motility of *Vibrio cholera*. Infect. Immun. 2007, 75 (4): 1946-1953.
8. Chen Y., Gänzle M. Influence of cyclopropane fatty acids on heat, high pressure, acid and oxidative resistance in *Escherichia coli*. Int. J. Food Microbiol. 2016, 222: 16-22.
9. Crompton M.J., Dunstan R.H., Macdonald M.M. et al. Small Changes in Environmental Parameters Lead to Alterations in Antibiotic Resistance, Cell Morphology and Membrane Fatty Acid Composition in *Staphylococcus lugdunensis*. PLoS One. 2014, 9(4): e92296.
10. Denich T.J. Beaudette A., Lee H. et al. Effect of selected environmental and physico-chemical factors on bacterial cytoplasmic membrane. J. of Microbiol. Methods. 2003, 52: 149-182.

11. Diakogiannis I., Berberi A., Siapi E. et al. Growth and membrane fluidity of food-borne pathogen *Listeria monocytogenes* in the presence of weak acid preservatives and hydrochloric acid. *Front. Microbiol.* 2013, 4: 152.
12. Diogo A., Verissimo A., Nobre M.F. et al. Usefulness of fatty acid composition for differentiation of *Legionella* species. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37: 2248-2254.
13. Epanand R.M. Membrane lipid polymorphism: relationship to bilayer properties and protein function. *Methods in Mol. Biol.* 2007, 400: 15-26.
14. Fozo E.M., Quivey R.G. Shifts in the membrane fatty acid profile of *Streptococcus mutans* enhance survival in acidic environments. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004, 70 (2): 929-936.
15. Giles D., Hankins J.V., Guan Z. et al. Remodeling of the *Vibrio cholerae* membrane by incorporation of exogenous fatty acids from host and aquatic environments. *Mol. Microbiol.* 2011, 79 (3): 716-728.
16. Guerzoni M., Lanciotti E.R., Cocconcelli P.S. Alteration in cellular fatty acid composition as a response to salt, acid, oxidative and thermal stresses in *Lactobacillus helveticus*. *Microbiology.* 2001, 147: 2255-22649.
17. Hartig C., Loffhagen N., Harms H. Formation of trans fatty acids is not involved in growth-linked membrane adaptation of *Pseudomonas putida*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71: 1915-1922.
18. Hazel J.R. Thermal adaptation in biological membranes: Is homeoviscous adaptation the explanation? *Annu. Rev. Physiol.* 1995, 57 (1): 19-42.
19. Heipeiper H.J., Meinhard F., Segura A. The cis-trans isomerase of unsaturated fatty acids in *Pseudomonas* and *Vibrio*: biochemistry, molecular biology and physiological function of a unique stress adaptive mechanism. *FEMS Microbiol. Lett.* 2003, 229 (1): 1-7.
20. Isken S., Santos P.M.A.C., de Bont J.A.M. Effect of solvent adaptation on the antibiotic resistance in *Pseudomonas putida* S12. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1997, 48 (5): 642-647.
21. Janse J.D. Fatty acid analysis in the identification, taxonomy and ecology of (plant pathogenic) bacteria. *Diagnosis and Identification of Plant Pathogens.* 1997: 63-70.
22. Lackraj T., Kim J.I., Tran S.I. et al. Differential modulation of flagella expression in enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 by intestinal short-chain fatty acid mixes. *Microbiology.* 2016, 162: 1761-1772.
23. Li Y., Powell D.A., Shaffer S.A. et al. LPS remodeling is an evolved survival strategy for bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012, 109 (22): 8716-8721.
24. Lopez S., Tan I.S., Yan D. Host-derived fatty acids activate type VII secretion in *Staphylococcus aureus*. *PNAS.* 2017, 114 (42): 11223-11228.
25. Lund P., Tramonti A., De Biase D. Coping with low pH: molecular strategies in neutrophilic bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2014, 38: 1091-1125.
26. Martinez E., Campos-Gomez J. Oxylipins produced by *Pseudomonas aeruginosa* promote biofilm formation and virulence. *Nature Comm.* 2016. doi: 10.1038/ncomms13823.
27. Mitosch K., Rieckh G., Bollenbach T. Noisy response to antibiotics stress predict subsequent single-cell survival in an acidic environment. *Cell Syst.* 2017, 4 (4): 393-403.
28. Pappenfort K., Silpe A.J.E., Schramma K.R. et al. *Vibrio cholerae* autoinducer-receptor pair that controls biofilm formation. *Nat. Chem. Biol.* 2017, 13 (5): 551-557.
29. Ratledge C., Wilkinson S.G. *Microbial Lipids.* London., Academic Press, 1988.
30. Rowlett V.W., Mallampalli V.K., Karlstaedt A. et al. Impact of membrane phospholipid alterations in *Escherichia coli* on cellular function and bacterial stress adaptation. *J. Bacteriol.* 2017, 199 (13): e00849-16.
31. Rutherford S.T., Bassler B.L. Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/on August 24, 2018, Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press>.
32. Sengupta S., Chattopadhyay M. Antibiotic Resistance of Bacteria: A Global Challenge and Possibilities for Its Control. *Resonance.* 2012: 179-191.
33. Siliakus M.F., Oost J., Kengen S.W.M. Adaptations of archeal and bacterial membranes to variations in temperature, pH and pressure. *Extremophiles.* 2017, 21: 651-670.

34. Sun Y., Wilkinson B.J., Standiford T.J. et al. Fatty acids regulate stress resistance and virulence factor production for *Listeria monocytogenes*. *J. Bacteriol.* 2012, 194 (19): 5274-5284.
35. Verdon J., Labanowski J., Sahr T. et al. Fatty acid composition modulates sensitivity of *Legionella pneumophila* to warnericin RK, an antimicrobial peptide. *Bioch. Bioph. Acta.* 2011, 1808: 1146-1153.
36. Vigh L., Landry J., Nakamoto H. Membrane regulation of the stress response from prokaryotic models to mammalian cells. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007, 1113 (1): 40-51.
37. Yehia H.M., Hassanein W.A., Ibrahim S.M. Studies on molecular characterizations of the outer membrane proteins, lipids profile, and exopolysaccharides of antibiotic resistant strain *Pseudomonas aeruginosa*. *BioMed Research International.* 2015: Article ID 651464, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/651464>.

Поступила 12.09.18

Контактная информация: Шипко Елена Сергеевна,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (863)240-91-13

© Н.В.БРЕНЁВА, С.В.БАЛАХОНОВ. 2019

Н.В.Бренёва, С.В.Балахонов

ВОПРОСЫ ЭНДЕМИЧНОСТИ И ЭНЗОТИЧНОСТИ ЛЕПТОСПИРОЗОВ

Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока

В обзоре рассмотрены основные определения и критерии эндемичности и энзоотичности, относящиеся к природно-очаговым зоонозным инфекциям и, в частности, к лептоспирозам. Так как лептоспирозы распространены повсеместно, и практически все территории эндемичны по этому заболеванию, предлагается выделять высокую, среднюю и низкую степень эндемичности на основании нескольких критериев, в первую очередь — заболеваемости населения. Неравномерность эндемичности также имеет значение при эпидемиологическом анализе ситуации по лептоспирозам.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 118—125

Ключевые слова: эндемичность, энзоотичность, природно-очаговые зоонозы, лептоспирозы

N.V.Breneva, S.V.Balakhonov

ENDEMICITY AND ENZOOTICITY ASPECTS OF LEPTOSPIROSIS

Irkutsk Research Institute for Plague Control of Siberia and Far East, Russia

The review covers the main definitions and criteria for endemicity and enzooticity relating to natural focal zoonotic infections and, in particular, to leptospirosis. Since leptospirosis is widespread, and almost all territories are endemic for this disease, it is proposed to allocate a high, medium and low degree of endemicity on the basis of several criteria, primarily the population morbidity. The unevenness of endemicity is also important in the epidemiological analysis of the leptospirosis situation.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 118—125

Key words: endemicity, enzooticity, natural focal zoonoses, leptospirosis