

- childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood*. 2013, 122 (19): 3298-3307.
10. Polakova V., Pardini B., Naccarati A. et al. Genotype and haplotype analysis of cell cycle genes in sporadic colorectal cancer in the Czech Republic. *Hum. Mutat.* 2009, 30 (4): 661-668.
11. Qin X., Peng Q., Tang W. et al. An updated meta-analysis on the association of MDM2 SNP309 polymorphism with colorectal cancer risk. *PLoS One*. 2013, 8 (9): e76031.
12. Sameer A.S., Shah Z.A., Syeed N. et al. TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population. *Genet. Mol. Res.* 2010, 9 (2): 651-660.
13. Theodoratou E., Montazeri Z., Hawken S. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104 (19): 1433-1457.
14. Wang J.J., Zheng Y., Sun L. et al. TP53 codon 72 polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2011, 38 (8): 4847-4853.

Поступила 25.04.16

Контактная информация: Алыева М.Х.,
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, р.т. (324)217-10-31

ОБЗОРЫ

© Ю.В.ЗАХАРОВА

Ю.В.Захарова

ФАКТОРЫ АДГЕЗИИ БИФИДОБАКТЕРИЙ

Кемеровская государственная медицинская академия

Представлены данные по фимбриальным и афимбриальным факторам адгезии бифидобактерий. Описаны пилеподобные структуры, их строение, условия образования у разных видов бифидобактерий. Роль афимбриальных адгезинов у бифидобактерий выполняют некоторые сахаролитические ферменты. Трансальдолаза и енолаза обнаружены у бифидобактерий на поверхности клеток. Трансальдолаза обеспечивает связывание бифидобактерий с муцином и их аутоагрегацию. Поверхностная енолаза имеет сродство к плазминогену, поэтому бифидобактерии приобретают поверхностно-связанный белок с протеолитической активностью. Описаны молекулярные структуры, придающие бифидобактериям гидрофобность — поверхностный липопротеин Вор А и липотейхоевые кислоты.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 80—87

Ключевые слова: бифидобактерии, пилеподобные структуры, трансальдолаза, енолаза, липопротеин, липотейхоевые кислоты

Yu.V.Zakharova

FACTORS OF ADHESION OF BIFIDOBACTERIA

Kemerovo State Medical Academy, Russia

Data on fimbrial and afimbrial adhesion factors of bifidobacteria are presented. Pili-like structures, their composition and conditions of formation in various species of bifidobacteria are described. Several sugar-lytic enzymes serve as afimbrial adhesins in bifidobacteria. Transaldolase

and enolase are detected in bifidobacteria on cells' surface. Transaldolase ensures binding of bifidobacteria with mucin and their auto-aggregation. Surface enolase has an affinity to plasminogen, thus bifidobacteria obtain a surface-bound protein with proteolytic activity. Molecular structures giving bifidobacteria hydrophobic properties are described — surface lipoprotein Bop A and lipoteichoic acids.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 80—87

Key words: bifidobacteria, pili-like structures, transaldolase, enolase, lipoprotein, lipoteichoic acids

Пусковым механизмом взаимодействия между макро- и микроорганизмом является адгезия [1, 2]. Однако в большинстве случаев факторы и механизмы адгезии изучены у патогенных микроорганизмов, например энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и различных грамположительных кокков, что обусловлено необходимостью разработки новых подходов в лечении и профилактике инфекций, вызванных этими бактериями [5, 6, 8]. В связи с огромным влиянием микробиоты на здоровье человека и ростом числа патологических состояний, сопровождающихся развитием микрoэкологических нарушений, в настоящее время активно изучаются факторы адгезии и у резидентной микрофлоры [2 — 4]. Контактные взаимодействия со структурами макроорганизма как у представителей нормальной микрофлоры, так и у патогенных микроорганизмов схожи. Выделяют две группы механизмов прикрепления бактерий к клеткам или субстратам — неспецифические и специфические. Неспецифическая адгезия обратима и связана с физико-химическими особенностями бактериальных клеток — общим зарядом поверхности, гидрофобностью, наличием ионных связей с ионогенными группами [7, 15, 20, 27]. Специфическая адгезия необратима и осуществляется у микроорганизмов с участием молекул-адгезинов (лигандов), которые обладают высоким сродством к рецепторам кожи и слизистым человека [4, 30]. Успехи в изучении у бифидобактерий структур и молекул, участвующих в адгезии, достигнуты после секвенирования генома пробиотических штаммов, что связано с необходимостью совершенствования их функциональных характеристик, в том числе и адгезивных свойств [16, 31]. После обнаружения у разных видов бифидобактерий генов, кодирующих поверхностные белки, имеющих сродство к углеводам и производным гликоконъюгатам, факторы адгезии у них стали активно изучать с помощью физических (электронная и атомно-силовая микроскопия) и физико-химических (ядерно-магнитный резонанс, масс-спектрометрия) методов.

Благодаря атомно-силовой микроскопии на поверхности бифидобактерий выявлено наличие пилеподобных структур [19, 23]. Выросты, напоминающие пили, обнаружены у штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum subsp. longum*, *B. dentium*, *B. adolescentis* и *B. animalis subsp. lactis*. Установлено, что у *B. bifidum* пилеподобные структуры расположены полярно плотным пучком, а у *B. longum subsp. infantis* они малочисленны или отсутствуют. Ворсинки бифидобактерий организованы как у большинства грамположительных бактерий. В отличие от пилей грамотрицательных микроорганизмов, чьи субъединицы связаны посредством нековалентных взаимодействий, большинство ворсинок, обнаруженных у грамположительных бактерий, в том числе и у бифидобакте-

рий, характеризуются ковалентной полимеризацией субъединиц пилина, организованной транспептидазным ферментом под названием сортаза [32]. Размеры пилеподобных структур у разных видов бифидобактерий отличаются, длина нитей колеблется в диапазоне от 100 нм до нескольких микрон, ширина от 10 до 30 нм и высота от 0,5 до 2 нм [19].

В секвенированных геномах *B. dentium*, *B. longum* subsp. *longum*, *B. bifidum*, *B. adolescentis* и *B. animalis* subsp. *lactis* обнаружены гены, кодирующие субъединицы пилина и сортазы. Однако эти гены отсутствовали в геноме *B. longum* subsp. *infantis* [19, 32]. Наибольшее количество генов, кодирующих пили, идентифицировано в геноме *B. dentium*, благодаря чему этот микроорганизм обладает широкими возможностями для адаптации к разным экологическим нишам. Типичный кластер генов у бифидобактерий включает гены, кодирующие основные субъединицы пилина, и один или два гена, несущих информацию о дополнительных минорных субъединицах этого белка. Малые субъединицы пилина по аминокислотной последовательности идентичны минорным субъединицам пилина, выявленным у других грамположительных бактерий, таких как актиномицеты и стрептококки [19]. Все выявленные кластеры генов, кодирующие пилеподобные структуры у бифидобактерий, фланкированы транспозонами, что является показателем их приобретения за счет переноса генетического материала по горизонтали путем конъюгации [19].

Образование пилеподобных структур у бифидобактерий зависит от состава субстрата культивирования и видовой принадлежности микроорганизма. Так, при культивировании *B. bifidum* в питательной среде MRS с фруктоолигосахаридами (ФОС) наблюдается образование большого количества пилеподобных структур, тогда как у *B. dentium* процесс пилеобразования идет слабо. Стимулирующее влияние на экспрессию генов, кодирующих пили у *B. dentium*, имеет лактоза. Наблюдаемое различие фенотипов у *B. bifidum* и *B. dentium* может быть связано с отличием экологических ниш, которые занимают эти микроорганизмы — кишечник и ротовая полость, соответственно. У *B. adolescentis* отмечено увеличение транскрипции генов, кодирующих пилин/сортазу в присутствии коровьего молока, ФОС и N-ацетилглюкозамина. Таким образом, индукция транскрипции генных кластеров у бифидофлоры связана с воздействием различных гликанов, что может быть следствием приспособления бифидобактерий к различным экологическим нишам, отличающимся составом сахаров [19, 23].

Кроме фимбриальных адгезинов у бифидобактерий присутствуют и афимбриальные факторы адгезии. В качестве таких адгезинов выступают поверхностно-связанные белки с ферментативной активностью, опосредующие колонизацию кишечника человека через деградацию внеклеточного матрикса [28, 35]. Анализ протеинов *B. bifidum* с помощью масс-спектрометрии позволил идентифицировать в качестве адгезина к муцину фермент трансальдолазу [22]. Это фермент участвует в пентозофосфатном пути и отвечает за конверсию фруктозо-6-фосфата и эритрозо-4-фосфата в седогептулозу-7-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат, позднее включающийся в гликолиз. Хотя фермент расположен на цитоплазматической мембране, у нескольких видов бифидобактерий он обнаружен во внеклеточном пространстве. У *B. longum* из внеклеточного протеома выделены 14 белков, в том числе и трансальдолаза. Кроме того, этот фермент в окружающую среду секреторируют и пробиоти-

ческие штаммы *B. animalis* subsp. *lactis* [22]. Визуализация трансальдолазы на поверхности бактериальной клетки проведена при обработке поверхности *B. bifidum* мечеными антителами. Действительно, недавние исследования показали связь многих ферментов катаболизма углеводов у прокариотических и эукариотических клеток с клеточной стенкой и их способность выполнять функции «по совместительству» [35].

Роль трансальдолазы *B. bifidum* как белка, связывающегося с муцином, была изучена путем выделения гена трансальдолазы у бифидобактерий с последующим внедрением его в геном *Lactobacillus lactis* NZ9000. Рекомбинантный штамм *L. lactis* NZ9000, экспрессирующий трансальдолазу, характеризовался в три раза более высокой адгезией к муцину, чем контрольный штамм без этого гена. Кроме того, установлена связь между адгезией к муцину и аутоагрегацией бифидофлоры [22]. При обработке бифидобактерий протеиназой клетки утрачивали способность к аутоагрегации и восстанавливали этот фенотип при добавлении экстракта белка бактерий или чистой трансальдолазы [9]. Аутоагрегация играет важную роль в выживаемости бактерий при транзите по желудочно-кишечному тракту, обеспечивая возможность колонизации, как минимум, тонкого кишечника [23]. Агрегативный фенотип пробиотических бактерий может также обеспечивать их коагрегацию с патогенными микроорганизмами, тем самым, способствуя выведению возбудителя из разных отделов желудочно-кишечного тракта и уменьшению его вирулентности [23, 29]. Интересен тот факт, что продукция трансальдолазы у *B. longum* сильно снижается при кислой pH, облегчая тем самым прохождение бактерий через желудок, предотвращая преждевременную адгезию в верхних отделах пищеварительного тракта [22]. Таким образом, трансальдолаза у бифидобактерий выполняет несколько функций «по совместительству»: участвует в пентозофосфатном пути расщепления углеводов, является фактором агрегации и специфическим адгезином, связывающимся с муцином слизистой оболочки.

Еще одним сахаролитическим ферментом, участвующим в адгезии у бифидобактерий, является енолаза [14, 34]. Енолаза обеспечивает формирование фосфоенолпирувата из 2-фосфоглицерата. Этот белок имеет сродство к человеческому плазминогену. Взаимодействие с системой плазминогена/плазмина хозяина представляет собой новый компонент в молекулярных перекрестных взаимодействиях между бифидобактериями и организмом человека. Плазминоген является проферментом плазмина, трипсиноподобной сериновой протеазой с широкой субстратной специфичностью. Он синтезируется в основном гепатоцитами, однако выявлены и другие источники плазминогена, в том числе кишечник [36]. В активной форме плазмин участвует в фибринолизе и деградации экстрацеллюлярного матрикса и базальной мембраны. Возможность вмешаться в плазминоген/плазмин систему является стратегией для колонизации хозяина у некоторых патогенных микроорганизмов и комменсалов человеческого желудочно-кишечного тракта [11, 18]. С прикреплением плазминогена на поверхности бактериальной клетки и его последующим преобразованием в плазмин микроорганизм приобретает поверхностно-связанный белок с протеолитической активностью. Это облегчает миграцию бактерий между физическими и молекулярными барьерами макроорганизма и позволяет удовлетворять питательные потребности микробов в ходе коло-

низационного процесса [18]. У разных видов бактерий описаны несколько рецепторов для человеческого плазминогена. Кроме связывания с плазминогеном большинство из этих структур выполняют и другие важные функции: обеспечивают движение, ферментативную деятельность, поглощение питательных веществ [11]. Недавно продемонстрирована дозозависимая активность енолазы как плазминоген-связывающего рецептора у четырех штаммов бифидобактерий, принадлежащих к видам *B. lactis*, *B. bifidum* и *B. longum* [14]. Иммуноэлектронная микроскопия позволила установить, что енолаза распределяется на поверхности бифидобактерий в виде кластеров, т.е. эпитопы экспонированы не равномерно [14]. Механизмы секреции и поверхностной локализации этого важнейшего гликолитического фермента до сих пор обсуждаются [11, 12]. Выделенная и очищенная енолаза *B. lactis* характеризуется более высоким сродством к плазминогену, по сравнению с эукариотическим ферментом, и меньшим сродством, по сравнению с енолазой патогенных микроорганизмов — *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. suis* [14]. Дело в том, что у енолазы *B. lactis* присутствует только один сайт связывания с человеческим плазминогеном [11]. Кроме бифидобактерий поверхностные енолазы известны у двух видов комменсалов человека рода *Lactobacillus* [29, 30]. Однако у *L. crispatus* поверхностная енолаза является рецептором для человеческого плазминогена, а у *L. plantarum* енолаза является фибронектин-связывающим белком [30]. В частности, в отношении бифидобактерий вопросы способности енолазы взаимодействовать с белками внеклеточного матрикса — ламинином и фибронектином — еще не изучены.

Относительно недавно у пробиотического штамма *B. bifidum* MIMBb75 описан поверхностный липопротеин Вор А [21, 24]. Первоначально его рассматривали как видоспецифичный адгезин, который обуславливал *in vitro* высокую адгезивную способность *B. bifidum* на эпителиальных линиях клеток Сасо-2, НТ-29 и Т-84. Об этом свидетельствовало то, что при обработке бифидобактерий проназой К в концентрации 1 мг/мл значительно снижалась их способность адгезироваться на всех линиях клеток [21]. Ген, кодирующий липопротеин Вор А, обнаружен у 15 штаммов *B. bifidum*, он выделен и успешно экспрессирован с помощью *E. coli*. Предполагалось использовать ген для создания рекомбинантных пробиотических штаммов бифидобактерий, обладающих высокими адгезивными свойствами. Однако в настоящее время, благодаря использованию антисыворотки против Вор А и рекомбинантных Вор А, извлеченных из мембраны, без липидного радикала, для предупреждения возможных неспецифических эффектов, обусловленных гидрофобной природой N-концевой части белка, роль поверхностного липопротеина у *B. bifidum* пересмотрена [25]. При обработке *B. bifidum* антисывороткой снижение способности бактерий адгезироваться на эпителиальных клетках *in vitro* не отмечено. Данный эксперимент подтверждает, что Вор А не является адгезином, иначе бы адгезия, наоборот, снижалась или полностью блокировалась. Помимо ингибирующего проведен конкурентный эксперимент, который заключался в обработке эпителиальных клеток Сасо-2 рекомбинантным Вор А с гидрофобным липидным концом, что блокировало адгезию *B. bifidum* на эпителии [25]. Известно, что высокая гидрофобность клеточной поверхности

пробиотических штаммов коррелирует со способностью подавлять адгезию патогенных бактерий через создание стерических помех [15, 17, 20, 33]. Другими словами, гидрофобные молекулы эффективно связываются с эпителиальными клетками и, тем самым, блокируют бактериальные сайты связывания, создавая помехи. Аналогичным образом идет конкурентное ингибирование адгезии бифидобактерий на эпителиальных клетках, вызванное липид- или пептидосодержащим гидрофобным Вор А, который является помехой для адгезии после неспецифического гидрофобного взаимодействия Вор А белка с клеточной поверхностью Сасо-2 [25]. Также установлено, что рекомбинантный липопротеин Вор А обуславливает умеренную адгезию бифидобактерий к кишечной слизи и не влияет на связывание микроорганизмов с фибронектином [25]. Таким образом, липопротеин Вор А у *V. bifidum* играет опосредованную роль в адгезивном процессе, влияя на гидрофобность клеточной поверхности.

Еще одним полимером, участвующим в адгезии бифидобактерий на эпителиальных клетках, являются липотейхоевые кислоты (ЛТК) [13]. Они обнаружены у многих грамположительных бактерий и состоят из 1,3-связанных цепей полиглицеролфосфата и гликолипидных фрагментов. ЛТК закреплены в клеточной стенке через их липидные остатки [26]. У бифидобактерий ЛТК имеют уникальное строение. Структурный анализ кислот, выделенных из пяти штаммов бифидобактерий, показал расположение анионных глицерофосфатных цепочек в виде боковых радикалов на галактофуранановых цепях. При этом в типичных липотейхоевых кислотах те же единицы образуют гидрофильные полимерные цепи. У *V. bifidum*, *V. breve* и *V. longum* имеются два типа ЛТК, которые отличаются по содержанию жирных кислот. Иногда дополнительные остатки жирных кислот могут быть присоединены к углеводному остатку липидного якоря, такому как галактопираноза [13]. У бифидобактерий отмечается большое содержание в составе липидной части молекулы олеиновой и пальмитиновой кислот, доля которых достигает 40%, тогда как у стрептококка, например, их содержание не превышает 24% [13, 26]. Ядерно-магнитный резонанс показал присутствие 1,5-β-связей в галактофуранановой цепи, 1,6-β-связей в гликановой цепи и галактопиранозы в каждой молекуле ЛТК бифидобактерий. У разных штаммов и видов бифидобактерий ЛТК отличаются по длине β-гликановых и β-галактофуранановых цепей, а также числом глицерофосфатных цепочек, т.е. как и у большинства микроорганизмов эти полимеры имеют таксономическое значение [13, 23]. С помощью ЛТК бифидобактерии обратимо связываются с колоноцитами, при этом взаимодействие с эпителиальными клетками происходит посредством липидной части кислот [13]. Липидные остатки молекулы ЛТК бифидобактерий, как и у многих грамположительных микроорганизмов, придают гидрофобность клеточной поверхности в целом, обуславливая неспецифическую обратимую адгезию бифидофлоры [13, 33].

Таким образом, бифидобактерии обладают широким набором факторов адгезии, что позволяет им доминировать в кишечном микросимбиозе и успешно конкурировать в борьбе за сайты связывания на слизистой с патогенными и условно патогенными микроорганизмами. Дальнейшие исследо-

вания факторов адгезии бифидофлоры в норме и при различных патологиях позволят раскрыть патогенетическую основу микрoэкологических нарушений кишечника, а использование биотехнологических подходов, направленных на совершенствование адгезивных свойств пробиотических штаммов — это перспектива в разработке новых современных пробиотических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Инфекция — модельная система ассоциативного симбиоза. Журн. микробиол. 2009, 1: 83-86.
2. Бухарин, О.В., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Особенности эпителиально-бактериальных взаимодействий при бактериальном вагинозе. Журн. микробиол. 2012, 3: 3-8.
3. Бухарин О.В., Сгибнев А.В. Влияние активных форм кислорода на адгезивные характеристики и продукцию биопленок бактериями. Журн. микробиол. 2012, 3: 70-73.
4. Лахтин В.М., Алешкин В.А., Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Поспелова В.В., Шендеров Б.А. Лектины, адгезины и лектиноподобные вещества лактобацилл и бифидобактерий. Вестник РАМН. 2006, 1: 28-34.
5. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. Журн. микробиол. 2011, 1: 101-108.
6. Пронина Е.А., Швиденко И.Г., Шуб Г.М., Шаповал О.Г. Влияние электромагнитного излучения на частотах молекулярного спектра поглощения и излучения кислорода и оксида азота на адгезию и образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa*. Журн. микробиол. 2011, 6: 61-64.
7. Рубцова Е.В., Криворучко А.В., Яруллина Д.Р., Богачев М.И., Ким А.С., Куюкина М.С., Ившина И.Б. Влияние физико-химических свойств актинобактерий рода *Rhodococcus* на их адгезию к полистиролу и н-гексадекану. Фундаментальные исследования. 2013, 4: 900-904.
8. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Алутина Э.Л., Бревдо А.М. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheriae*. Журн. микробиол. 2009, 2: 11-15.
9. Alp G., Aslim B., Suludere Z. et al. The role of hemagglutination and effect of exopolysaccharide production on bifidobacteria adhesion to Caco-2 cells in vitro. Microbiol. Immunol. 2010, 54 (11): 658-665.
10. Andriantsoanirina V., Teolis AC., Xin LX. et al. Bifidobacterium longum and Bifidobacterium breve isolates from preterm and full term neonates: comparison of cell surface properties. Anaerobe. 2014, 28: 212-215.
11. Bergmann S., Wild D., Diekmann O. et al. Identification of a novel plasmin(ogen)-binding motif in surface displayed alpha-enolase of *Streptococcus pneumoniae*. Mol. Microbiology. 2003, 49: 411-423.
12. Boel G., Pichereau V., Mijakovic I. et al. Is 2-phosphoglycerate-dependent automodification of bacterial enolases implicated in their export? J. Mol. Biol. 2004, 337: 485-496.
13. Camp H.J.M., Oosterhof A., Veerkamp J.H. Interaction of bifidobacterial lipoteichoic acid with human intestinal epithelial cells. Infect. Immunity. 1985, (1): 332-334.
14. Candela M., Biagi E., Centanni M. et al. Bifidobacterial enolase, a cell surface receptor for human plasminogen involved in the interaction with the host. Microbiology. 2009, 155: 3294-3303.
15. Canzi E., Guglielmetti S., Mora D. et al. Conditions affecting cell surface properties of human intestinal bifidobacteria. Antonie Van Leeuwenhoek. 2005, 88: 207-219.
16. Duranti S., Milanti S., Lugli GA. et al. Insights from genomes of representatives of the human gut commensal *Bifidobacterium bifidum*. Environ. Microbiol. 2015, 17 (7): 2515-2531.
17. Iguchi A., Umekawa N., Maegawa T. et al. Polymorphism and distribution of putative cell-surface adhesin-encoding ORFs among human fecal isolates of *Bifidobacterium longum* subsp. longum. Antonie van Leeuwenhoek. 2011, 99: 457-471.
18. Esgleas M., Li Y., Hancock M. A. et al. Isolation and characterization of alphaenolase, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus suis*. Microbiology. 2008, 154: 2668-2679.
19. Foroni E., Serafini F., Amidani D. et al. Genetic analysis and morphological identification of

- pilus-like structures in members of the genus *Bifidobacterium*. *Microb. Cell Factories*. 2011, 10 (1): 16-29.
20. Furuhashi K., Kato Y., Goto K. et al. Diversity of heterotrophic bacteria isolated from biofilm samples and cell surface hydrophobicity. *J. Gen. Appl. Microbiology*. 2009, 55: 69-74.
 21. Gleinser M., Grimm V., Zhurina D. et al. Improved adhesive properties of recombinant bifidobacteria expressing the *Bifidobacterium bifidum*-specific lipoprotein Bop A. *Microb. Cell Factories*. 2012, 11 (80): 1-14.
 22. Gonzalez-Rodriguez I., Sanchez B., Ruiz L. et al. Role of extracellular transaldolase from *Bifidobacterium bifidum* in mucin adhesion and aggregation. *Appl. Environ. Microbiology*. 2012, 78 (11): 3992-3998.
 23. Gonzalez-Rodriguez I., Ruiz L., Gueimonde M. et al. Factors involved in the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol. Lett.* 2013, 340 (1): 1-10.
 24. Guglielmetti S., Tamagnini I., Mora D. et al. Implication of an outer surface lipoprotein in adhesion of *Bifidobacterium bifidum* to Caco-2 cells. *Appl. Environ. Microbiology*. 2008, 74 (15): 4695-4702.
 25. Kainulainen V., Reunanen J., Hiippala K. et al. BopA does not have a major role in the adhesion of *Bifidobacterium bifidum* to intestinal epithelial cells, extracellular matrix proteins, and mucus. *Appl. Environ. Microbiology*. 2013, 79 (22): 6989-6997.
 26. Percy M.G., Grundling A. Lipoteichoic acid synthesis and function in gram-positive bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 2014, 68: 81-100.
 27. Raut J., Rathod V., Karuppaiyil S.M. Cell surface hydrophobicity and adhesion: a study on fifty clinical isolates of *Candida albicans*. *Jap. J. Med. Mycology*. 2010, 51: 131-136.
 28. Ruas-Madiedo P., Gueimonde M., Fernández-García M. et al. Mucin degradation by *Bifidobacterium* strains isolated from the human intestinal microbiota. *Appl. Environ. Microbiology*. 2008, 74: 1936-1940.
 29. Satoh E. Adhesion of *Lactobacillus reuteri* to the human epithelial cells brought on by an adhesion factor and receptor-like molecules. *Jap. J. Lactic Acid Bacteria*. 2008, 19 (1): 30-36.
 30. Sun Z., Kong J., Hu Sh. et al. Characterization of a S-layer protein from *Lactobacillus crispatus* K313 and the domains responsible for binding to cell wall and adherence to collagen. *Appl. Microbiol. Biotechnology*. 2013, 97 (5): 1941-1952.
 31. Turrioni F., Foroni E., Montanini B. et al. Global genome transcription profiling of *Bifidobacterium bifidum* PRL 2010 under in vitro conditions and identification of reference genes for quantitative real-time PCR. *Appl. Environ. Microbiology*. 2011, 77 (24): 8578-8587.
 32. Turrioni F., Serafini F., Mangifesta M. et al. Expression of sortase-dependent pili of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 in response to environmental gut conditions. *FEMS Microbiol Lett.* 2014, 357 (1): 23-33.
 33. Wang L-Q., Meng X-Ch, Zhang B-R. Influence of cell surface properties on adhesion ability of bifidobacteria. *World J. Microbiol. Biotechnology*. 2010, 26: 1999-2007.
 34. Wei X., Yan X., Chen X. et al. Proteomic analysis of the interaction of *Bifidobacterium longum* NCC2705 with the intestine cells Caco-2 and identification of plasminogen receptors. *J. Proteomics*. 2014, 108: 89-98.
 35. Yamamoto K. Various glycosidases of *Bifidobacteria* and their roles in adhesion to intestinal tract. *Jap. J. Lactic Acid Bacteria*. 2008, 19 (1): 2-8.
 36. Zhang L., Seiffert D., Fowler B.J. et al. Plasminogen has a broad extrahepatic distribution. *Thromb Haemost.* 2002, 87: 493-501.

Поступила 23.03.16

Контактная информация: Захарова Юлия Викторовна, к.м.н.
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А, р.т. (3842)73-28-71