

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

3•2014

Квартальный  
научно-теоретический журнал

Основан в январе 1983 г.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. В. КОСТРОВ  
Зам. главного редактора Ю. М. РОМАНОВА  
Ответственный секретарь Т. С. ИЛЬИНА

В. И. АГОЛ, А. Д. АЛЬТШТЕЙН, А. П. АНИСИМОВ, В. А. ГВОЗДЕВ,  
В. Н. ГЕРШАНОВИЧ, А. Л. ГИНЦБУРГ, В. В. ДЕМКИН, Н. В. КАВЕРИН,  
Е. Д. КУЗНЕЦОВА (научный редактор), С. А. ЛИМБОРСКАЯ, С. А. ЛУКЬЯНОВ,  
Н. Ф. МЯСОЕДОВ, С. В. НЕТЕСОВ, Е. Д. СВЕРДЛОВ, Г. Б. СМИРНОВ,  
Н. И. СМЕРНОВА, В. З. ТАРАНТУЛ

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А. М. БОРОНИН (Пушино-на-Оке), В. И. ВОТЯКОВ (Минск),  
А. А. ПРОЗОРОВ (Москва), Ю. К. ФОМИЧЕВ (Минск),  
С. В. ШЕСТАКОВ (Москва)

Журнал утвержден в Перечне ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (Бюллетень ВАК)

Журнал полностью переводится на английский язык в США издательством ALLERTON PRESS, INC.

Сведения о статьях, публикуемых в журнале, размещаются в следующих международных информационно-справочных изданиях: *Index Medicus*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Current Contents*, *Ulrich's International Periodicals Directory*, а также журнал включен в информационные продукты Thomson Reuters. Начиная с тома 23 (1) 2008 г. издание

индексируется и вносится в следующие базы данных:

- Science Citation Index Expanded (известный также как SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition®
- Biotechnology Citation Index®
- Biological Abstracts
- BIOSIS Previews.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"»

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР

- Тиганова И.Г., Ильина Т.С., Романова Ю.М.** Двухкомпонентные системы регуляции бактерий – мишени для поиска новых антибактериальных препаратов. . . . . 3

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Куприянова Н.С., Нечволодов К.К., Корсуненко А.В.** Анализ фрагментов рибосомного межгенного спейсера человека, обнаруженных на хромосомах, не содержащих ядрышковые организаторы. . . . . 12
- Антоненко П.Б., Кресюн В.И.** Полиморфизм гена биотрансформации – цитохрома-450 2C9 у больных туберкулезом. . . . . 18
- Афанасьев М.В., Миронова Л.В., Басов Е.А., Остяк А.С., Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В.** MALDI-TOF масс-спектрометрический анализ в ускоренной идентификации микроорганизмов рода *Vibrio*. . . . . 22
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Гудов В.П., Аксенова Е.И., Шилова В.С., Ярош Л.В., Эльгорт Д.А., Лунин В.Г., Семененко Т.А.** Поиск РНК аутохтонного для России вируса гепатита Е в наиболее вероятных источниках инфекции. . . . . 29
- Киселева И.В., Ларионова Н.В., Баженова Е.А., Федорова Е.А., Дубровина И.А., Исакова-Сивак И.Н., Руденко Л.Г.** Роль нейраминидазы в формировании чувствительности вирусов гриппа к сывороточным ингибиторам и эффективности реассортации. . . . . 34

### НЕКРОЛОГ

- Николай Вениаминович Каверин** . . . . . 41

## CONTENTS

### REVIEW

- Tiganova I. G., Il'ina T. S., Romanova Yu. M.** Double-Component Bacterial Regulation Systems as a Target for Searching New Antimicrobial Agents . . . . . 3

### EXPERIMENTAL WORKS

- Kupriyanova N. S., Nechvolodov K. K., Korsunen A. V.** Analysis of Fragments of Intergenome Spacers of Human Body Observed in Chromosomes Containing no Nuclear Organization . . . . . 12
- Antonenko P. B., Kresyun V. I.** Polymorphism of the Biotransformation Gene – Cytochrome-450 2C9 in the Patients with Tuberculosis . . . . . 18
- Afanasev M. V., Mironova L. V., Basov E. A., Ostyak A. S., Kulikalova E. S., Urbanovich L. Ya., Balahonov S. V.** MALDI-TOF Mass-spectrometric Analysis in the Accelerated Identification of the *Vibrio* Genus Microorganisms . . . . . 22
- Voronina O. L., Kunda M. S., Gudov V. P., Akseanova E. I., Shilova V. S., Yarosh L. V., Elgort D. A., Lunin V. G., Semenenko T. A.** Search for RNA of the Hepatitis E Virus Autochthonous for Russia in the Most Likely Infection Sources . . . . . 29
- Kiseleva I. V., Larionova N. V., Bazhenova E. A., Fedorova E. A., Dubrovina I. A., Isakova-Sivak I. N., Rudenko L. G.** Contribution of Neuraminidase of Influenza Viruses to the Sensitivity to the Serum Inhibitors and Reassortment Efficiency . . . . . 34

### OBITUARY

- N. V. Kaverin** . . . . . 41



Адрес редакции:

**Москва, 109029**

**ул. Скотопрогонная дом, 29/1 (Автомобильный пр-д, д. 1),  
подъезд 15**

**ОАО «Издательство "Медицина"»**

Редакция журнала "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология"

Тел. редакции: 8 495 678-63-95

e-mail: molgenetika@yandex.ru

Зав. редакцией И. Х. Измайлова

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-495-678-64-84

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

**Ответственность  
за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных  
материалах, несут  
рекламодатели.**

Редактор Е. И. Константинова

Художественный редактор  
А. В. Минаичев

Корректор А.В. Малахова

Переводчик С. К. Чаморовский

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сдано в набор 21.05.14  
Подписано в печать 26.06.14  
Формат 60 × 88½  
Печать офсетная. Печ. л. 5,00  
Усл.-печ. л. 4,90. Уч.-изд. л. 5,50  
Заказ 445

ЛР №010215 от 29.04.97 г.

**www.medlit.ru**

Отпечатано в типографии ООО "Подольская  
Периодика",  
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Тиганова И.Г., Ильина Т.С., Романова Ю.М.

**ДВУХКОМПОНЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ БАКТЕРИЙ – МИШЕНИ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва

Представлен обзор данных литературы о двухкомпонентных системах регуляции бактерий, которые в силу своей вездесущности и роли в регуляции факторов патогенности могут служить перспективными мишенями при осуществлении поиска новых антибактериальных препаратов. Рассматриваются данные: а) о структурной и функциональной организации двухкомпонентных систем на примере систем семейства *OmpR* (*EnvZ/OmpR*, *PhoQ/PhoP*), регулирующих у бактерий множество процессов, способствующих адаптации к стрессовым изменениям в окружающей среде и в организме хозяина, обеспечению вирулентности, образованию биопленок – причины многих хронических инфекций у человека; б) о генах и функциях, регулируемых двухкомпонентными системами, на примерах систем *EnvZ/OmpR* и в частности белка *OmpR*, и *PhoQ/PhoP*. Обсуждаются возможности поиска ингибиторов белков двухкомпонентных систем регуляции или факторов вирулентности, контролируемых этими системами, и их использования в качестве новых антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** мишень-направленный поиск антибактериальных средств терапии; двухкомпонентные системы регуляции; биопленки.

Открытие антибиотиков и их использование при лечении самых разных инфекционных заболеваний явились одним из величайших достижений медицины прошлого века. Однако по мере введения в практику все новых и новых антибиотиков и расширения их применения, часто не контролируемого, появились штаммы патогенных бактерий, резистентные ко многим антибиотикам, что привело к значительному снижению эффективности антибиотикотерапии. Быстрому распространению генов множественной резистентности способствовали мигрирующие генетические элементы – плазмиды, бактериофаги, транспозоны, интегроны и генные кассеты, включающие гены в свой состав и передающие их другим бактериям с помощью специализированных рекомбинационных систем [1]. Другим фактором, ответственным за повышенную резистентность бактерий к антибиотикам, оказалась способность большинства бактерий объединяться в сложноорганизованные сообщества – биопленки, в составе которых они защищены от разных стрессовых воздействий, включая лекарственные препараты, иммунные средства защиты хозяина и неблагоприятные факторы окружающей среды [2–5]. Доказано, что многие хронические заболевания обусловлены именно биопленочным ростом патогенных бактерий в различных органах и тканях, имплантатах, почечных и печеночных камнях [2, 6, 7]. В результате дисперсии (распада до отдельных клеток) биопленочных сообществ происходит дальнейшая колонизация новых поверхностей, приводящая к утяжелению инфекции, и распространение бактерий между различными хозяевами.

Быстрое распространение множественной резис-

тентности к антибиотикам среди микроорганизмов выдвинуло на передний план проблему борьбы с патогенными бактериями путем создания новых лекарственных препаратов с иными механизмами действия, отличными от антибиотиков.

В настоящее время ведется интенсивная работа, направленная на поиск новых терапевтических и профилактических методов лечения бактериальных и хронических инфекций, вызываемых бактериями, образующими биопленки. Полученные в последние годы данные уже позволили выбрать ряд потенциально антибиопленочных агентов, которые могут найти клиническое применение. Ими являются: 1) ферменты, разрушающие биопленочный матрикс [8, 9]; 2) сигналы регуляторной системы quorum sensing [10]; 3) маленькие молекулы, ингибиторы важных для этого процесса белков [11, 12].

В настоящем обзоре мы рассмотрим другие кандидатные мишени – белки двухкомпонентных регуляторных систем бактерий, регулирующих множество процессов, включая вирулентность, и уже известные ингибиторы, взаимодействующие с выбранными мишенями и эффективно подавляющие вирулентность бактерий и процесс образования биопленок.

**Двухкомпонентные системы регуляции активности генов у бактерий**

Многие патогенные бактерии способны существовать как в окружающей внешней среде, так и в организме хозяина. Находясь в разных экологических нишах, бактерии постоянно подвергаются воздействию изменений в осмолярности и pH среды, источниках углерода, кворума собственной и существующих рядом популяций, температуре, антибиотиках, вязкости среды и т. п. В результате бактерии выработали ряд механизмов, позволяющих им быстро адаптироваться к условиям среды. Адаптация к новым условиям роста обеспечивается достаточно быстрыми изменениями в подвижности клеток и множественной реорганизацией экспрессии генов. Молекулярные ответы на сигналы окружающей среды отличаются сложностью и зависят наряду с другими от двухкомпонентных систем регуляции (*Two-Component System – TCS*).

Двухкомпонентные системы бактерий являются вездесущими, и все исследованные к настоящему времени виды содержат множество *TCS*. Механизм действия сигнальной трансдукции, т.е. передача сигналов в системах *TCS*, осуществляется путем переноса фосфорильной группы от аденозинтрифосфата (АТФ) на специфический остаток гистидина в ферменте гистидинкиназа (ГК). Это реакция аутофосфорилирования.