

**MICROBIAL
BACTERIOLYTIC
ENZYMES IN BIOLOGY
AND MEDICINE**

I. S. KULAEV

Novel data as well as ideas stemming from them regarding possible biological role of bacteriolytic enzymes in the activity of bacteria and bacterial associations are given. It was found that they can effectively struggle against the pathogenic bacteria with multiple resistance to antibiotics.

Изложены новейшие данные и на их основании сформулированы представления о возможной биологической роли бактериолитических ферментов в жизнедеятельности бактерий и бактериальных сообществ. Установлено, что они могут являться эффективным орудием борьбы с множественно устойчивыми к антибиотикам патогенными бактериями.

**БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКИЕ
ФЕРМЕНТЫ МИКРОБНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

И. С. КУЛАЕВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что клетки бактерий, грибов и высших растений в отличие от клеток животных обладают, как правило, очень мощными клеточными стенками. Это связано с необходимостью противостояния этими организмами многочисленным биологическим, химическим и физическим факторам среды их обитания. Вместе с тем для проведения многих экспериментов в области современной клеточной и молекулярной биологии необходимо иметь “голые”, лишенные толстых клеточных стенок клетки этих организмов. Такие “голые” клетки, или “протопласты”, широко используют для опытов по слиянию клеток, для различных генноинженерных манипуляций и т.д. В связи с этими проблемами пристальное внимание ученых уже давно привлекают специфические ферменты (биологические катализаторы белковой природы), способные разрушать (лизировать) клеточные стенки бактерий, грибов и высших растений. Кстати говоря, с развитием работ по ферментативному лизису клеточных стенок этих организмов в значительной степени связан достигнутый к настоящему времени прогресс в изучении строения и функционирования поверхностных структур таких клеток.

Оказалось, что разрушающие клеточные стенки (литические) ферменты находятся в значительном количестве в самих этих структурах, в непосредственной близости от объектов своего действия. Такие ферменты называются эндогенными (внутриклеточными). Кроме того, установлено, что часть литических ферментов является экзогенными, то есть секретируемыми (выделяемыми) в среду обитания образующих их организмов.

В статье пойдет речь только о литических ферментах, секретируемых бактериями в окружающую их среду. Рассмотрение именно этих ферментов кажется целесообразным в связи с тем, что они имеют важное значение не только для функционирования обладающих ими бактерий, но и для медицины. Российскими учеными достигнуты реальные успехи в использовании бактериолитических ферментов в качестве мощного антибактериального средства, помогающего бороться с патогенными

микроорганизмами, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Первым ферментом, обладающим литическим действием на клеточные стенки бактерий, был лизоцим, открытый в 1922 году знаменитым английским микробиологом Александром Флемингом, который впервые обнаружил лизоцим во многих тканях и выделениях животных организмов и предположил, что он является защитным средством, позволяющим бороться высшим организмам с имеющимися в среде их обитания патогенными бактериями. Интересно отметить, что это открытие Флеминга сделано почти на 10 лет раньше его второго, более знаменитого научного достижения — обнаружения и расшифровки структуры (совместно с Х.У. Флори и Э.Б. Чейном) пенициллина, первого и наиболее широко используемого впоследствии антибиотика. Первые сообщения о том, что и бактерии обладают способностью вырабатывать бактериолитические ферменты, начали появляться уже в начале 50-х годов. К настоящему времени они обнаружены у всех исследованных бактерий.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ

Если говорить о месте нахождения бактериолитических ферментов в бактериальной культуре, то следует в первую очередь разделить их в этом отношении на три группы.

Первую группу составляют автолизины — бактериолитические ферменты, присутствующие всегда (в активном или неактивном состоянии) в самой клеточной стенке. Они принимают участие в процессе роста и дифференцировки бактериальных клеток. В клетке бактерий, по-видимому, в норме имеется взаимосвязь между активностями ферментов, разрушающих и синтезирующих компоненты клеточной стенки. Действительно, встраивание вновь синтезированных материалов в клеточную стенку не может происходить без предварительного расщепления определенных химических связей.

Процессы лизиса и биосинтеза стенки происходят одновременно с ростом и развитием бактериальной клетки и только на поздних стадиях развития, когда биосинтетические процессы затихают, а активность литических ферментов остается на прежнем уровне, происходит лизис клетки бактерий.

Ко **второй группе** можно отнести литические ферменты бактериальных спор. Они активируются наряду с другими ферментами, участвующими в деградации биополимеров в период споруляции (образования спор) и при прорастании спор бактерий. Данные ферменты принимают участие в процессах

разрушения оболочки и как автолизины в процессах роста и морфогенеза бактериальной клетки.

Наконец, **третья группа** — это внеклеточные литические ферменты. Биологическая роль их заключается, по-видимому, в том, что бактерии, синтезирующие и секретирующие такие ферменты в среду, имеют преимущество перед другими бактериями, прежде всего в источниках питания. Разрушая клетки других бактерий, бактерия — продуцент литических ферментов использует аминокислоты, углеводы и другие компоненты лизированной клетки для собственных нужд. Кроме того, данная группа бактериолитических ферментов играет безусловно важную роль для защиты клеток, секретирующих эти ферменты в среду, от других бактерий, обитающих в той же экологической нише.

СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ СТенок БАКТЕРИЙ

Все бактерии можно разделить на две существенно различающиеся группы: грамотрицательную и грамположительную. Они отличаются способностью удерживать на своей поверхности комплекс красителя кристалл-фиолетового с иодом (окраска по Граму). У одних бактерий этот комплекс можно удалить из бактериальной клетки при экстракции этиловым спиртом, у других нет. Те бактерии, у которых при такой обработке указанный комплекс не удаляется этанолом, называются грамположительными, а те, у которых при этих условиях комплекс экстрагируется, — грамотрицательными. В результате работ американского микробиолога Милтона Солтона было установлено, что это различие связано с принципиально разным строением клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий. У грамположительных бактерий (например, у стафилококков или микрококков) клеточная стенка состоит из многослойной структуры толщиной 70–80 нм, называемой пептидогликаном (рис. 1). Пептидогликановый мешок, покрывающий цитоплазматическую мембрану этих клеток, как мы увидим ниже, состоит из полисахаридных цепей, связанных между собой в единую сеть пептидными мостиками. На его долю у грамположительных бактерий приходится до 80% веса их клеточных оболочек. Кроме пептидогликана в состав клеточных стенок этих бактерий входят отрицательно заряженные полимеры — так называемые тейхоевые кислоты (от греч. “тейхос” — стенка). Часть тейхоевых кислот связана ковалентно с пептидогликановой сетью, а часть — с липидами цитоплазматической мембраны. В последнем случае они называются липидтейхоевыми кислотами. Тейхоевые кислоты вследствие присутствия в их составе фосфорной кислоты обеспечивают создание на поверхности клеток грамположительных бактерий электроотрицательного заряда.

У одних грамположительных бактерий (например, у золотистого стафилококка) тейхоевые кислоты

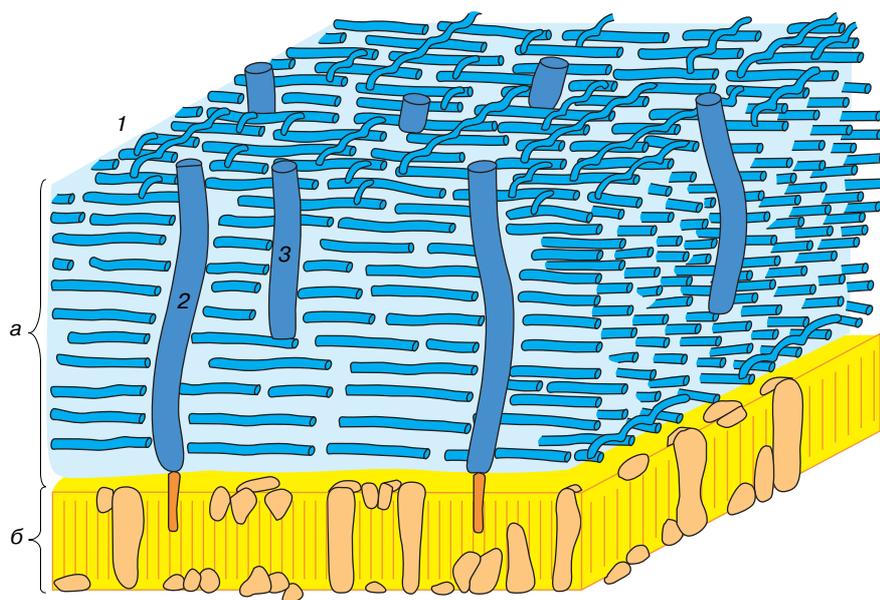


Рис. 1. Схема строения клеточной оболочки грамположительных микроорганизмов: а – клеточная стенка, б – цитоплазматическая мембрана, 1 – пептидогликан, 2 – липотейхоевые кислоты, 3 – тейхоевые кислоты

состоят из нескольких десятков молекул рибитолфосфата – рибитолтейхоевые кислоты, у других грамположительных бактерий эти биополимеры состоят из молекул глицеролфосфата (глицеролтейхоевые кислоты). Тейхоевые кислоты присутствуют *только* у грамположительных бактерий.

Основным отличием в строении оболочек грамположительных и грамотрицательных бактерий является наличие у последних кроме цитоплазматической еще одной, так называемой внешней мембраны (рис. 2). Данная структура, расположенная над тонким, одно–трехслойным пептидогликановым мешком (8 нм), является типичной двуслойной мембраной, в которой выявлено довольно много достаточно уникальных компонентов: липополисахаридов, липопротеинов, а также белков – поринов, из которых образованы поры во внешней мембране, позволяющие проникать в оболочку (и из нее в среду) сравнительно низкомолекулярным соединениям (в частности, комплексу кристалл-фиолетового с иодом – определяющему окрашивание по Граму).

Бактериолитические ферменты не могут гидролизовать пептидогликановый слой в целых клетках грамотрицательных бактерий без удаления внешней мембраны, которое может быть достигнуто только обработкой этих клеток хелатирующими агентами, детергентами или физическими методами.

Рассмотрим более подробно строение пептидогликана клеточных стенок бактерий. Он ответствен в первую очередь за поддержание формы бактериальных клеток и является структурой, на разрушение которой направлено действие бактериолитических ферментов. Важно при этом подчеркнуть, что у всех

истинных бактерий пептидогликан обязательно присутствует, но доступность его для действия бактериолитических ферментов у грамположительных и грамотрицательных существенно отличается.

Обобщенная схема строения пептидогликана бактерий представлена на рис. 3, 1.

Как уже было указано выше, пептидогликан состоит из полисахаридных цепей и пептидных мостиков, объединяющих всю структуру в единый “мешок”, окружающий бактериальную клетку снаружи. Полисахаридные (гликановые) цепи образованы чередованием двух “кирпичей” – азотсодержащих производных глюкозы: N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты (рис. 3, 1) – и в целом представляют собой хитиноподобную структуру. Это интересно с эволюционной точки зрения, так как хитин и хитиноподобные структуры широко распространены почти у всех представителей живого мира (исключая только растения) и являются одними из наиболее распространенных на Земле биополимеров.

Строение гликановых цепей пептидогликана большинства изученных бактерий одинаково. Пептидная же часть пептидогликана у разных бактерий может существенно отличаться. Однако во всех случаях она образована из 4–5 остатков L- или D-аминокислот. Эти короткие пептиды, с одной стороны, своей свободной NH₂-группой соединены амидной связью с карбоксилем мурамовой кислоты, а с другой – связаны с таким же коротким пептидом соседней гликановой цепи (рис. 3, 1). У грамположительных бактерий, в частности у золотистого стафилококка, пептиды, связанные с гликановыми

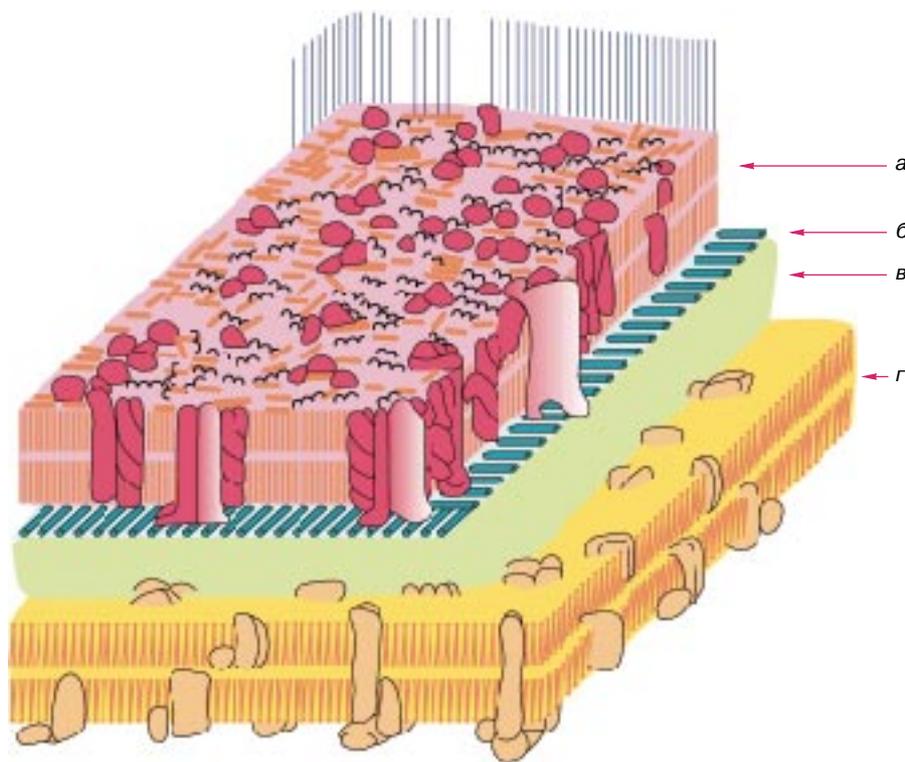


Рис. 2. Схема строения клеточной оболочки грамотрицательных микроорганизмов: а – внешняя мембрана, б – пептидогликан, в – периплазма, г – цитоплазматическая мембрана

цепями, связываются между собой не непосредственно, а с участием дополнительного пептида, так называемого перекрестно-связывающего мостика. У золотистого стафилококка этот пептидный мостик состоит из пяти молекул простейшей аминокислоты глицина. Наличие в структуре пептидогликана грамположительных бактерий таких мостиков делает ее как бы более плотной, что является одной из важнейших причин удерживания именно этими клетками красителя при окрашивании их по Граму. Гидролиз (расщепление с помощью воды) тех или иных связей в пептидогликане приводит к деградации клеточной стенки и лизису бактерий.

СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

По субстратной специфичности бактериолитические ферменты делятся на три типа. Первый тип составляют так называемые гликозидазы, разрушающие полисахаридные (гликановые) цепи. К ним относятся N-ацетилмурамидаза (лизозим), гидролизующая связь между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином, и N-глюкозаминидаза, гидролизующая связь между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмурамовой кислотой. Второй тип представлен одним ферментом – N-ацетилмурамил-L-

аланиламидазой (или просто амидазой), расщепляющей связь между мурамовой кислотой полисахарида и пептидной частью. К третьему типу относятся пептидазы, гидролизующие пептидные связи пептидогликана. К настоящему времени выявлено много бактериолитических пептидаз с разной специфичностью – одни расщепляют только связь глицил–глицин в перекрестно-связывающих мостиках, другие – связь глицил–аланин и т.д. Очень часто одна и та же бактерия секретирует в среду культивирования целый набор бактериолитических ферментов, относящихся к разным типам и, следовательно, гидролизующих пептидогликан в разных местах. Так, например, в состав бактериолитического комплекса, названного лизоастином и выделяемого из культуры *Staphylococcus staphylolyticus*, входят три фермента: N-ацетилглюкозаминидаза, N-ацетилмурамил-L-аланиламидаза и пептидаза, расщепляющая только связь глицил–глицин и гидролизующая клеточные стенки золотистого стафилококка.

ОТКРЫТИЕ БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА “ЛИЗОАМИДАЗА”

В 1975 году в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов РАН в Пущине (на берегу р.Оки)

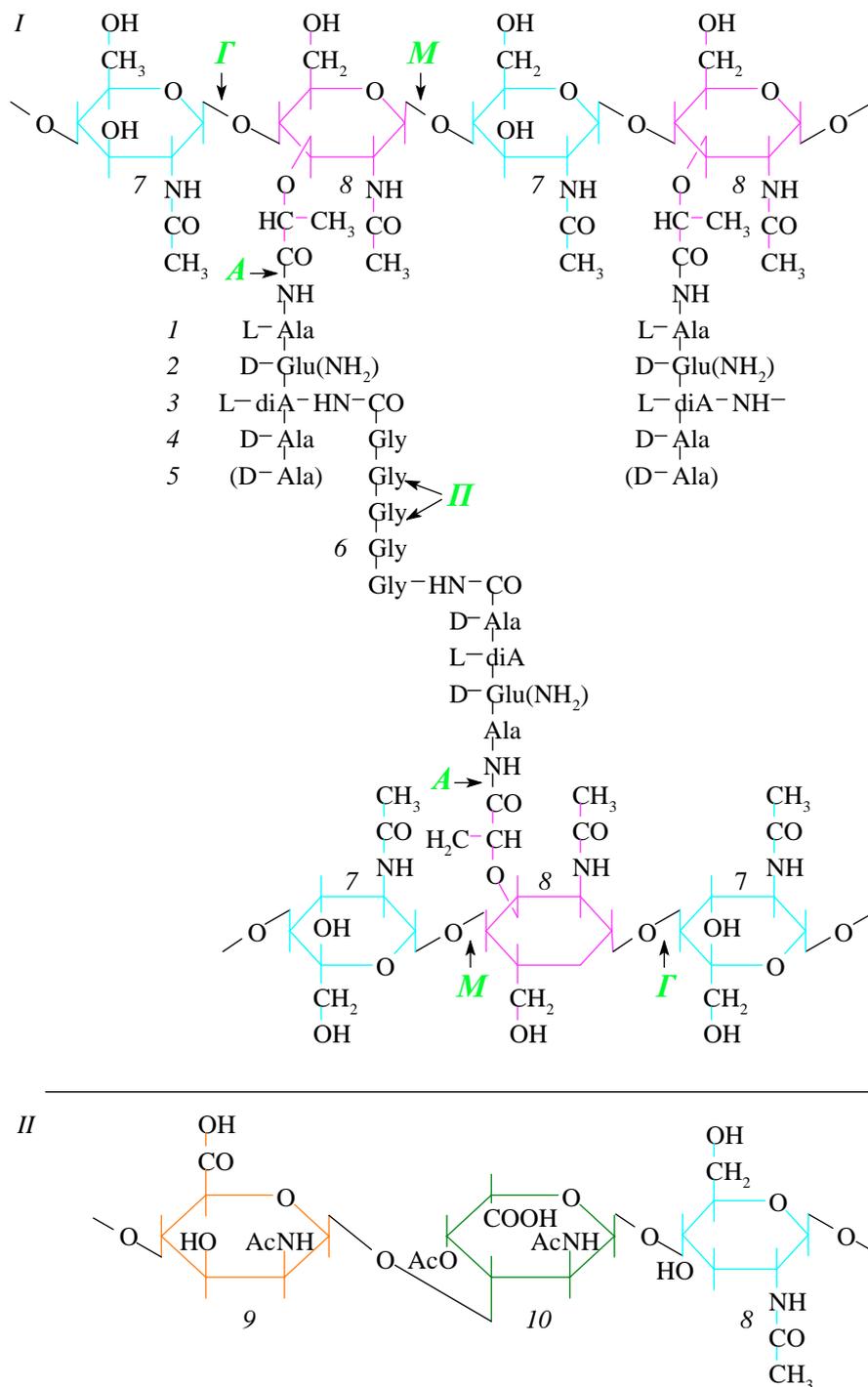


Рис. 3. I. Обобщенная схема строения пептидогликана бактерий. II. Структура полисахарида, входящего в бактериолитический комплекс “лизоамидаза”. Г – место действия на пептидогликан бактериолитического фермента N-ацетилглюкозаминидазы, М – место действия на пептидогликан бактериолитического фермента N-ацетилмурамидазы, Л – место действия на пептидогликан бактериолитических пептидаз, А – место действия на пептидогликан бактериолитической амидазы; 1–5 – аминокислоты пептидного фрагмента, 1, 4, 5 – аланин, 2 – глутамин, 3 – диаминокислота (лизин, диаминопимелиновая кислота), 6 – глицин в межпептидных мостиках, 7 – N-ацетилглюкозамин, 8 – N-ацетилмурамовая кислота, 9 – N-ацетилменнозаминуруновая кислота, 10 – N-ацетилгалактозаминуруновая кислота

было сделано интересное наблюдение. В водах Оки ниже Пушина микробиологами Г.К. Скрыбиным, В.А. Ламбиной и др. было обнаружено довольно обширное “стерильное пятно”, практически не содержащее бактерий. Из проб воды в непосредственной близости от “пятна” была выделена культура бактерий рода *Xanthomonas*, которые выделяли в среду некий фактор, тормозящий рост многих бактерий, в том числе и патогенных. Биохимики института под моим руководством установили, что действующим антибактериальным началом этого “фактора” является комплекс высокомолекулярного полисахарида, заряженного электроотрицательно, и положительно заряженных ферментов. Очищенный препарат этого комплекса был назван лизоамидазой. Уже на первом этапе его биохимического изучения было установле-

но, что он содержит бактериолитические ферменты, способные расщеплять в пептидогликане пептидные (или амидные) связи, приводя в конечном итоге к лизису бактериальных клеток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИЗОАМИДАЗЫ В МЕДИЦИНЕ

Уже на первом этапе изучения свойств препарата лизоамидазы стало ясно, что он может успешно использоваться не только в биологии, например для получения лишенных клеточных стенок протопластов бактерий (рис. 4), но и в медицине. Оказалось, что препарат лизоамидаза является эффективным средством борьбы со множеством устойчивыми к антибиотикам патогенными микроорганизмами.

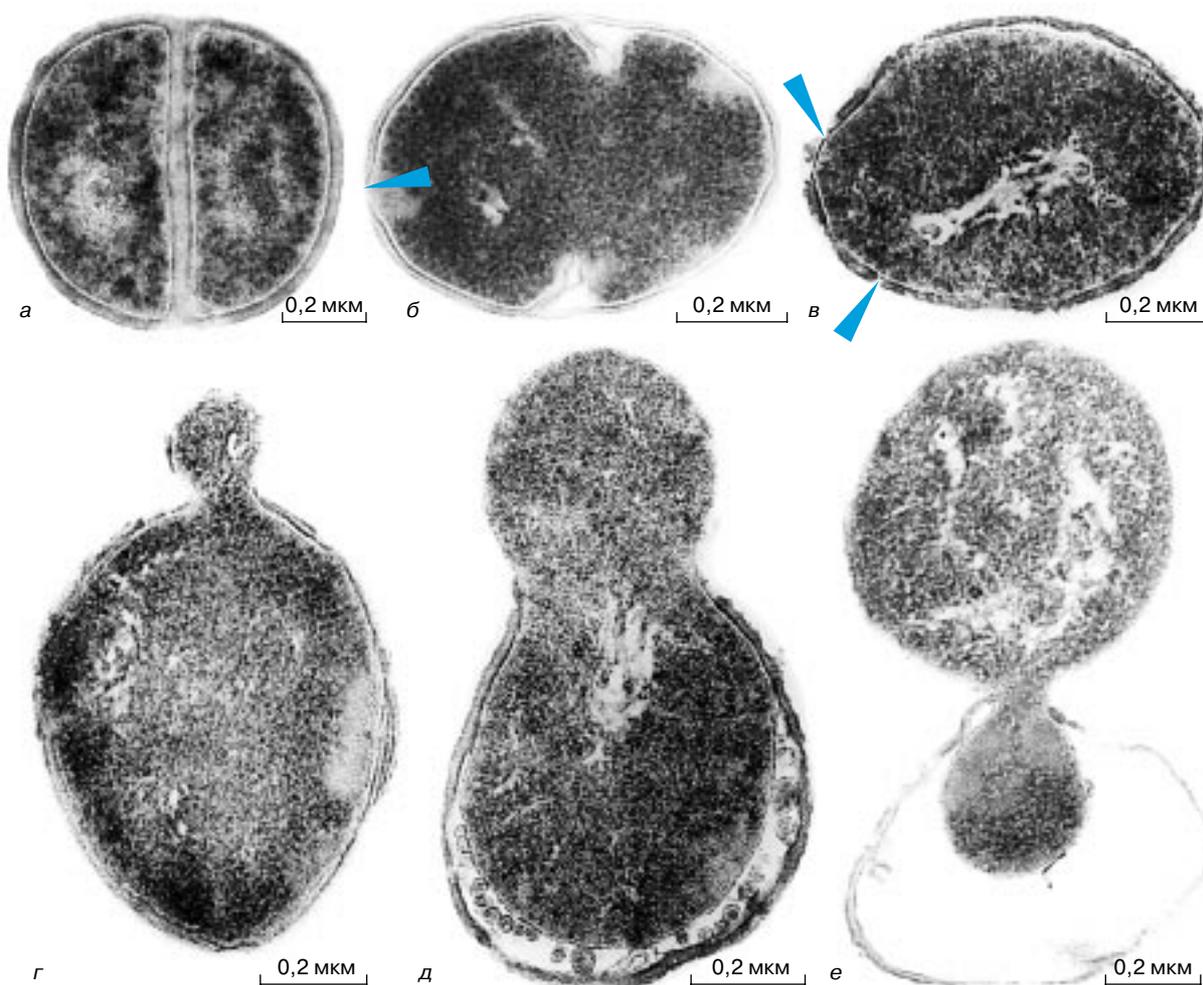


Рис. 4. Динамика образования протопластов золотистого стафилококка: а – ультраструктура клеток золотистого стафилококка до добавления лизоамидазы; б, в – образование сферопластов (с не полностью разрушенной клеточной стенкой) золотистого стафилококка после инкубации с лизоамидазой, г–е – образование протопластов (полностью лишенных клеточной стенки) золотистого стафилококка после более длительной (5 мин) инкубации с лизоамидазой

В настоящее время одной из важнейших проблем медицины является очень быстрое возникновение у клинических форм патогенных бактерий устойчивости (невосприимчивости) к используемым в медицинской практике антибиотикам. Например, в большинстве родильных домов как в России, так и в других странах по указанным выше причинам становится все труднее бороться с гнойными инфекциями, вызываемыми, в частности, такими бактериями, как стафилококки и стрептококки. Вместе с тем было показано, что препарат лизоамидаза очень эффективно лизирует множественно устойчивые к антибиотикам штаммы стафилококков и других грамположительных патогенных бактерий. Это видно, в частности, из данных табл. 1.

Лизоамидаза эффективно убивает клинические штаммы, на которые ни при каких концентрациях не действуют практически все применяемые в российских клиниках антибиотики. Дальнейшие медико-биологические и клинические испытания этого препарата привели медиков к заключению, что лизоамидаза – прекрасное средство борьбы с гнойными инфекциями. Она может широко использоваться в гнойной хирургии, стоматологии, гинекологии при лечении трудно заживающих трофических язв и т.д. В настоящее время препарат допущен к применению в медицинской практике и его производство налажено на Вышневолоцком заводе ферментных препаратов медицинского назначения.

При медико-биологическом и клиническом испытании препарата оказалось, что он обладает не только литическим действием на патогенные бактерии, но также хорошо очищает раны от некротических (мертвых) тканей, а также стимулирует заживление ран, обладая мощным иммуностимулирующим действием.

Выяснилось, что эффективная очистка ран от некротических масс (в первую очередь состоящих из денатурированных белков) связана с присутствием в препарате лизоамидазы не только бактериолитических ферментов, но также и протеаз (белокразрушающих ферментов). А иммуностимулирующая активность лизоамидазы обусловлена присутствием в препарате полисахарида (см. рис. 3, II). Наличие полисахарида имеет принципиальное значение для возможности использования лизоамидазы в медицине, поскольку имеющиеся в лизоамидазе бактериолитические ферменты связаны электростатически с полисахаридом (см. ниже), что приводит к существенной их стабилизации. После отделения от полисахарида бактериолитические ферменты лизоамидазы, как и другие ранее известные их аналоги, через несколько дней теряют ферментативную активность. В составе же лизоамидазы эти ферменты сохраняют на холоде свою активность практически без изменения в течение нескольких лет, что является обязательным требованием к медицинским препаратам.

Таблица 1. Чувствительность к лизоамидазе живых патогенных (полирезистентных) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных из маститов молочной железы

| Номер штамма | Полирезистентность | Тетрациклин | Левомецетин | Неомицин | Мономицин | Олеандомицин | Эритромицин | Канамицин | Оксациллин | Стрептомицин | Метициллин | Ампициллин | Пенициллин | Лизоамидаза |
|--------------|--------------------|-------------|-------------|----------|-----------|--------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|
| 415 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 417 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 431 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 432 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| 434 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 436 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 438 | 10 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 442 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| 443 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 444 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 453 | 10 | - | - | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| 463 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| 472 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 475 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 476 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 491 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 540 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 541 | 11 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + |
| 542 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 564 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 572 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 810 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 813 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + |
| 825 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 832 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 849 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 858 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | + |
| 873 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |

Примечание. (-) – устойчивость к антибиотику, (+) – чувствительность к лизоамидазе и антибиотику.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛИЗОАМИДАЗЫ И МЕХАНИЗМА ЕГО БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Продуцент лизоамидазы – бактерия рода ксантомонас принадлежит к грамотрицательным бактериям, у которых пептидогликан (см. рис. 2) располагается под внешней мембраной. А объектами действия лизоамидазы являются грамположительные бактерии, не имеющие внешней мембраны. У них пептидогликан прямо экспонирован наружу

(см. рис. 1). Возникает вопрос, каков механизм узнавания бактериолитическими ферментами клеток-мишеней и участвует ли в этом процессе, а также в транспортировке этих ферментов полисахарид, составляющий существенную часть лизоамидазного комплекса.

Данные, полученные в Институте органической химии РАН, показали, что входящий в лизоамидазу полисахарид состоит из повторяющихся трисахаридных звеньев (рис. 3, II). Эти звенья или блоки состоят из трех сахаров: N-ацетилглюкозамина, N-ацетилманнозаминуруновой кислоты и N-ацетилгалактозаминуруновой кислоты. То есть, с одной стороны, в нем имеется тот же самый компонент, как и в любом пептидогликане, – N-ацетилглюкозамин (ср. рис. 3, I и 3, II), а с другой – эта молекула насыщена большим количеством уроновых кислот, содержащих отрицательно заряженные карбоксильные группы. Именно при электростатическом взаимодействии этих карбоксильных групп с положительно заряженными ферментами образуется лизоамидазный комплекс.

При детальном изучении ферментов комплекса, выделении их в виде высокоочищенных препаратов с последующей характеристикой в нашей лаборатории установлено следующее. В состав лизоамидазы входят три бактериолитических фермента: 1) лизоцимоподобная N-ацетилмурамидаза (мурамидаза), 2) N-ацетилмурамиламидаза (амидаза), 3) пептидаза, с особенно большой скоростью расщепляющая пептидную связь в глицил–глицине. Кроме этих ферментов в составе лизоамидазного комплекса присутствуют протеиназа и фосфатаза. Роль последних двух ферментов для лизиса клеток-мишеней пока неясна. Наибольшей бактериолитической активностью обладает пептидаза. Из продуцента

получены малоактивные (в отношении бактериального лизиса) формы, которые отличаются от высокоактивных только одним – они не синтезируют пептидазу и при этом почти полностью теряют способность лизировать клетки-мишени. Эти данные свидетельствовали в пользу того, что именно пептидаза является главным бактериолитическим агентом лизоамидазного комплекса. Не исключено, что взаимодействие с полисахаридом важно не только для стабилизации ферментов, но и для создания условий последовательного действия компонентов лизоамидазного комплекса. Можно думать, что завершающим лизис ферментом, по-видимому, является пептидаза: от ее присутствия или отсутствия зависит конечный результат – полный развал клеточных стенок.

Недавно была получена информация о механизме взаимодействия лизоамидазного комплекса с клетками-мишенями. Оказалось, что для “узнавания” лизоамидазой мишени своего действия очень важны тейхоевые кислоты, и в частности рибиттейхоевые кислоты (состоящие из многократно повторяющихся остатков рибитолфосфата). Если есть на поверхности грамположительных бактерий рибиттейхоевые кислоты, как, например, у золотистого стафилококка или некоторых актиномицетов и бацилл, лизоамидаза быстро лизирует их пептидогликан. О том, что тейхоевые кислоты могут являться “антеннами”, необходимыми для узнавания внутриклеточными бактериолитическими ферментами (автолизинами) места своего действия на пептидогликан, известно уже давно. В отношении секретируемых в среду бактериолитических ферментов такие данные получены пока только при изучении механизма действия лизоамидазы. Интересно, что рибиттейхоевые кислоты содержат в своем составе отрицательно заряженные остатки фосфорной кислоты и

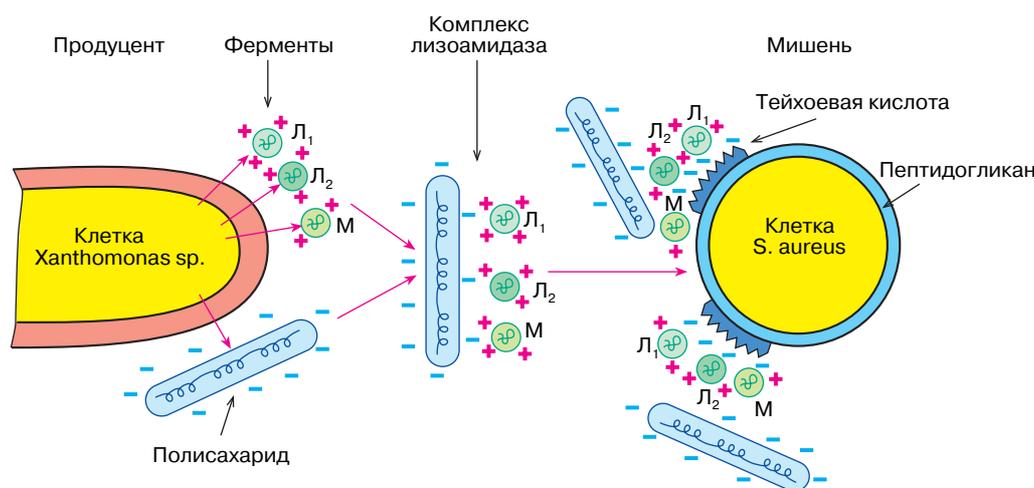


Рис. 5. Гипотетическая схема образования и функционирования ферментного комплекса лизоамидазы (Л₁ – пептидаза, Л₂ – амидаза, М – мурамидаза)

по этой причине могут являться удобным компонентом клеточных стенок бактерий-мишеней, на который могут “перейти” положительно заряженные бактериолитические ферменты с доставившего их полисахарида. Схематически возможный механизм действия лизоамидазы на клетки-мишени представлен на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье сделана попытка описания сравнительно недавно полученных данных, свидетельствующих о важной роли, которую играют бактериолитические ферменты в жизнедеятельности бактерий и бактериальных сообществ, находящихся в одной и той же экологической нише. На примере препарата лизоамидаза продемонстрированы перспективы использования бактериолитических ферментов в качестве эффективного лечебного средства для борьбы с патогенными бактериями, в том числе и множественно устойчивыми к антибиотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаев И.С., Северин А.И., Абрамочкин Г.В. Бактериолитические ферменты микробного происхождения в биологии и медицине // Вестн. АМН СССР. 1984. № 8. С. 64–69.

2. Савельев Е.П., Петров Г.И. Молекулярные основы строения клеточной стенки бактерий // Успехи биол. химии. 1978. Т. 19. С. 106.

3. Захарова И.Я., Павлова И.Н. Литические ферменты микроорганизмов. Киев: Наук. думка, 1985.

4. Ghuysen J.-M., Hakenbeck R. Bacterial Cell Wall. Amsterdam: Elsevier, 1994.

5. Скрыбин Г.К., Кулаев И.С. Лизоамидаза — вызов микробам // Наука в СССР. 1990. № 2. С. 52–53.

* * *

Игорь Степанович Кулаев, член-корреспондент РАН, профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, зав. отделом биохимии клеточной поверхности микроорганизмов Института биохимии и физиологии микроорганизмов РАН (Пушино Московской обл.). Более 40 лет работает в области биохимии высокомолекулярных полифосфатов и в других областях биохимии микроорганизмов. Автор более 400 научных публикаций, в том числе нескольких монографий на русском и английском языках. Читает курс “Общая биохимия” и спецкурс “Биохимия микроорганизмов” для студентов биологического факультета МГУ. Многократно выступал с лекциями в ведущих университетах и научных центрах США, Германии, Англии, Швейцарии.