

Pei, L. Chen, R. Pushparaj // Gastroenterology. – 2026. – Vol. 4, № 1. – P. e100321.

9. Preventive or Curative Administration of Taurine Regulates Lipid Metabolism in the Liver of Rats with Alcoholic Liver Disease / R. Tang, Q. Yang, S. Lin [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1155. – P. 119–131.

10. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease / L. Li, T. Liu, Y. Gu, X. Wang [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 974305.

11. Shi, T. Long-term supplementation of taurine induces hepatic steatosis and disrupts bile acid homeostasis in male mice / T. Shi, S.Y. Zhang // Toxicol Lett. – 2025. – Vol. 414. – P. 111778.

12. Taurine accelerates alcohol and fat metabolism of rats with alcoholic Fatty liver disease / G. Wu, R. Tang, J. Yang [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2015. – 803. – P. 793–805.

13. Taurine deficiency as a driver of aging / P. Singh, K. Gollapalli, S. Mangiola, D. Schraner // Science. – 2023. – Vol. 380, № 6649. – P. eabn9257.

14. Taurine prevents ethanol-induced apoptosis mediated by mitochondrial or death receptor pathways in liver cells / G. Wu, J. Yang, H. Lv [et al.] // Amino Acids. – 2018. – Vol. 50. – P. 863–875.

15. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats / X. Chen, B.M. Sebastian, H. Tang, [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1554–1562.

16. Vivekanandarajah, A. Acute hepatitis in a woman following excessive ingestion of an energy drink: a case report / A. Vivekanandarajah, S. Ni, A. Waked // J Med Case Rep. – 2011. – Vol. 5. – P. 227.

17. Xu, M. The dual role of taurine in cancer and immune metabolism / M. Xu, Y. Yu, C. Cao // Trends Endocrinol Metab. – 2025. – Vol. 36, № 10. – P. 878–881.

БАКТЕРИИ И МЕТАБОЛИЗМ: БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Во время колонизации бактерии сталкиваются с различными условиями окружающей среды. Каждая ниша хозяина представляет собой микросреду с различиями в доступности питательных веществ, защитных механизмах и конкурирующей микробиоте. Поскольку приходится конкурировать с другими микроорганизмами за ресурсы, регуляция метаболизма у бактерий является ключом к установлению колонизации и инфекции. Ведущими являются факторы внешней среды, которые осуществляют контроль метаболизма бактерий, а также патогенности [17]. Для успешной колонизации хозяина важно, чтобы «затраты» на репликацию бактерий были как можно ниже. Очевидно, что ауксотрофы

могут дольше сохраняться в организме хозяина, поскольку биосинтез аминокислот и других органических соединений очень ресурсозатратен. Поскольку доступность аминокислот чрезвычайно важна, транспортеры аминокислот имеют решающее значение для репликации. С другой стороны, чтобы выжить и интегрироваться в смешанные микробные сообщества, бактерии генерируют различные внеклеточные факторы. Они должны реагировать на ингибирующие молекулы, синтезируемые другими бактериями, такие как бактериоцины или токсины, конкурировать за места адгезии и дополнительно уклоняться от защитных механизмов хозяина [11].

Образование биопленок представляет собой важную метаболически обусловленную стратегию выживания бактерий. Биопленки представляют собой сообщества бактерий, прикрепленных к поверхности и окруженных слоем внеклеточных полимерных веществ (ВПВ). ВПВ в основном состоят из внеклеточной ДНК и полисахаридов. Хотя могут образовываться межклеточные пустоты, переносящие питательные вещества и кислород во внутренние слои биопленки, общий транспорт питательных веществ и кислорода ограничивается ВПВ. Бактерии, расположенные ближе к поверхности биопленки, получают больше питательных веществ и кислорода, тогда как бактерии, расположенные ближе к основанию, имеют ограниченный доступ к обоим веществам и, следовательно, проявляют повышенную устойчивость к антибиотикам. Совместный рост в смешанных биопленках делает важным кооперативное поведение бактерий, что может способствовать установлению и поддержанию инфекции *in vivo* [9]. Однако образование биопленок приводит к снижению патогенности, что отражается в торможении метаболизма и экспрессии генов вирулентности, а также в ингибировании эффективности действия бактериальных токсинов, поскольку они задерживаются во внеклеточном матриксе [14]. В то время как анаэробные бактерии растут в ядре бактериального сообщества, аэробные и факультативно-аэробные таксоны обитают по периферии. Эти сообщества микроорганизмов используют общие питательные вещества, продуцируют различные метаболиты, а значит потребители и производители локализуются близко друг к другу. Взаимодействие посредством химических сигналов называется кворум-сенсингом (QS). Многие значимые бактериальные патогены, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* и *Vibrio cholerae*, используют клеточную коммуникацию QS для регулирования экспрессии многочисленных факторов вирулентности и связанных с ними поведенческих реакций. Использование сигнализации посредством индола, широко распространено. Индол может восприниматься популяцией клеток, активировать пути окислительного стресса через периплазматические или мембранные компоненты, индуцировать экспрессию генов и, таким образом, способствовать формированию устойчивости биопленки. Так, кишечный патоген *Salmonella typhimurium* повышает свою устойчивость к антибиотикам в ответ на индол. После воздействия антибиотиков в биопленках увеличивается количество метаболически неактивных персистирующих клеток. Частота и эффективность конъюгации между членами биопленки увеличиваются, что

позволяет генам, обеспечивающим устойчивость, быстро увеличиваться в численности. В биопленках усиливается механизм кворумного зондирования. Это может привести к перестройке метаболических путей, включая импорт глюкозы, пентозофосфатный путь и синтез нуклеотидов. Эти изменения могут повысить устойчивость к антибиотикам.

Тесная связь между метаболизмом и вирулентностью отражена и в организации генома. Патогенность бактерий часто связана с уменьшением размера генома (но это не является абсолютным критерием). Эндосимбионты или мутуалисты часто теряют свои метаболические гены, поскольку они в значительной степени полагаются на снабжение питательными веществами хозяина. Однако, у *Streptococcus suis* уменьшенный размер генома вирулентных штаммов не связан с потерей метаболических генов. Напротив, патогенные штаммы *S. suis* имеют даже больше метаболических генов, чем комменсальные [8].

Патогены часто комбинируют регуляцию экспрессии метаболических генов и генов вирулентности, поскольку это экономит энергию. Так, в зависимости от среды хозяина синтез капсулы либо усиливается, чтобы действовать в качестве защиты от иммунной системы хозяина, например, в кровотоке, либо снижается, чтобы облегчить прикрепление к эпителиальным барьерам и последующую инвазию в ткани. Поскольку капсула является одним из основных факторов, обеспечивающих колонизацию, инвазию и устойчивость к защитным механизмам хозяина, ее образование имеет первостепенное значение для установления инфекции [18].

Персистирующие бактерии – это нерастущие или медленно растущие бактерии (минимальная активность метаболизма), способные продолжать выживать в условиях «стресса», например, при воздействии антибиотиков, активных форм кислорода, кислой среды или голодании. После устранения «стресса» персистирующие бактерии могут продолжать расти и оставаться чувствительными к тому же «стрессу». Фенотип персистирующих клеток был впервые отмечен в 1942 г, когда было обнаружено, что пенициллин не полностью лизировал культуру золотистого стафилококка (1% популяции остался неповрежденной). Выжившая субпопуляция была названа «персистирующими клетками» еще в 1944 году. Персистирующие клетки находятся в состоянии покоя, не являются мутантами, но приобретают устойчивость к антибиотикам благодаря этому состоянию покоя.

Фенотип персистирующих клеток является повсеместным и хорошо описан у многих бактерий, таких как *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Персистирующее состояние возникает не только после воздействия антибиотиков, но и при дефиците питательных веществ. Персистенты образуются повсюду, поскольку все бактериальные клетки в конечном итоге сталкиваются с дефицитом питательных веществ. Таким образом, можно утверждать, что персистирующее состояние является одним из наиболее фундаментальных бактериальных фенотипов. Механизмы восстановления клеток изучены лучше, чем механизмы их образования. Персистирующие клетки восстанавливаются мгновенно в богатой питательной среде и активируются

в зависимости от содержания рибосом. Клетки могут восстанавливаться и путем нейтрализации действия токсинов в системах токсин/антитоксин. Следовательно, до сих пор неясно, какой путь задействован в активации персистирующих клеток в отношении восприятия питательных веществ. Персистирующие бактерии являются причиной хронических инфекций. В настоящее время в связи с широким применением имплантируемых устройств (кардиостенты, внутрипузырные катетеры, искусственные суставы) и увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом (мальнутриция, химиотерапия рака или ВИЧ-инфекция), резко возросло число хронических инфекций, включая обусловленные образованием биопленки [6].

Фенотипическая гетерогенность бактерий включает метаболическое разнообразие. Бактерии в сообществе находятся в разных метаболических состояниях, включая метаболическое торможение (медленный метаболизм), то есть даже отдельные персистирующие бактерии обладают разными способностями к персистенции. Нерастущие (метаболически застойные) персистенты, индуцированные внешними факторами окружающей среды, называются персистентами I типа, например, те, которые образуются при культивировании бактерий в жидкой среде до стационарной фазы. Медленно растущие (медленно метаболизирующие) персистенты, спонтанно образующиеся не под действием внешних факторов, называются персистентами II типа, и эта группа бактерий будет продолжать медленно делиться и может вернуться к нормальному состоянию. Метаболическое состояние персистирующих организмов не является постоянным и зависит от изменения условий окружающей среды. В континууме персистенции существует иерархия уровней персистенции, где некоторые персистенты обладают сильной способностью к персистенции, которая называется глубокой персистенцией, в то время как другие персистенты обладают слабой способностью к персистенции, которая называется поверхностной персистенцией [19]. Кроме того, персистирующие микроорганизмы с более глубоким уровнем персистенции могут быть жизнеспособными, но некультивируемыми [2], но могут быть реанимированы и расти в соответствующих условиях, например, при совместном культивировании с клетками хозяина. Состав питательных веществ, pH и состав газов в окружающей среде во время культивирования бактерий также могут влиять на образование персистирующих бактерий. Например, ограничение аминокислот приводит к снижению скорости роста бактерий и запускает стрессовые реакции, индуцирующие торможение метаболизма, что делает бактерицидные препараты неэффективными в уничтожении бактерий [7].

В процессе инфекции хозяина чувствительные к антибиотикам бактерии, персистирующие/толерантные бактерии и резистентные бактерии могут сосуществовать одновременно. Гены, связанные с формированием персистирующих бактерий, в основном связаны с энергетическим обменом, но не с определенным метаболическим путем. Системы трансляции и деградации белков существует почти у всех бактерий и играют важную роль в спасении поврежденных рибосом и деградации токсичных белков во время

трансляции. Истощение АТФ является основной причиной образования белковых агрегатов, и белковые агрегации могут использоваться в качестве индикатора корреляции между деградацией белков и персистенцией бактерий [16].

В персистенции бактерий участвуют множественные токсин-антитоксिनные модули (ТА). ТА-модули включают гены токсинов и антитоксинов.

Токсины – это стабильные белки, участвующие в ингибировании репликации или трансляции у бактерий. При воздействии «стрессовых факторов» бактерии могут заставить токсины действовать, разрушая антитоксины. Активация ТА-модулей часто приводит к накоплению свободных токсинов, что может вызвать бактериостатическое ингибирование роста и устойчивость к антибиотикам.

Антитоксины ТА-модулей типа I представляют собой антисмысловые РНК, которые активируются ответом «SOS» и сигналом (p)ppGpp. Токсины типа II в основном, действуют как ингибиторы репликации и трансляции. Они препятствуют работе ДНК-гиразы, что приводит к ингибированию репликации ДНК. Они функционируют и как эндонуклеазы мРНК [3, 12], что нарушает процесс трансляции. Кроме того, некоторые токсины типа II, инактивируют глутамил-тРНК-синтетазу (GltX) или ацетируют тРНК. Токсины типа I обычно представляют собой небольшие белки, которые встраиваются в бактериальные мембраны и образуют в них поры, вызывая потерю протонного потенциала и продукции АТФ. Таким образом, активация модулей ТА и накопление токсинов может быть причиной образования персистирующих клеток – состоянием, при котором субпопуляция бактерий переходит в спящее состояние и проявляет повышенную устойчивость к антибиотикам или другим стрессовым факторам [1].

Изменения в активности дыхательной цепи также могут вызывать изменения в уровнях персистенции бактерий. Аэробное дыхание у бактерий опосредуется НАДН. Инактивация НАДН-дегидрогеназы снижает уровень НАД⁺, протонный потенциал, повышая способность бактерий к персистенции. Активность АТФ-зависимых мишеней антибиотиков (ДНК-гираза, ДНК-топоизомераза, РНК-полимераза и др.) снижается с уменьшением уровня АТФ, и бактерии могут поддерживать лишь ограниченную физиологическую активность, а способность к персистенции повышается.

Все бактерии имеют механизмы спасения рибосом, поскольку без спасения все рибосомы истощались бы менее чем за одно поколение. Высокие концентрации цАМФ позволяют рибосомам переходить в состояние покоя и подготавливать клетку к условиям дефицита питательных веществ; однако высокие концентрации цАМФ фактически снижают персистенцию. Это происходит потому, что клетки с высокими концентрациями цАМФ лучше подготовлены к стрессу и имеют меньшую потребность в переходе в состояние покоя; то есть, более жизнеспособные клетки имеют значительно меньшую персистенцию. Сигнал окружающей среды передается рибосомам через вторичный метаболит цАМФ [13].

Механизм метаболизма пуринов при персистенции бактерий включает в себя энергетический обмен, образование белковых агресом и механизмы внутриклеточного оттока. Ингибирование метаболизма пуринов снижает мембранный потенциал, что повышает выживаемость бактерий при назначении антибиотиков [5].

Споры являются конечной стадией покоя бактерий, и L-аланин оживляет споры *Bacillus subtilis*. L-аланин или другая аминокислота может активировать персистирующие клетки *E. coli*. Исследуя все 20 аминокислот, обнаружили, что L-аланин активирует персистирующие клетки *E. coli* гораздо быстрее, чем другие аминокислоты. Аспартатдекарбоксилаза катализирует реакцию L-аспартата с образованием β -аланина; следовательно, она продуцирует β -аланин. Кроме того, персистирующие клетки активируются с помощью тех же сенсоров питательных веществ, которые они используют для хемотаксиса. После активации клетки быстро перемещаются к источникам питательных веществ, поскольку система хемотаксиса немедленно активируется.

Метаболизм аминокислот играет решающую роль в росте и выживании бактерий, включая персистентные бактерии. У персистентов метаболизм аминокислот часто изменяется для адаптации к стрессовым условиям. Например, в персистентных бактериях могут быть изменения в системах транспорта аминокислот, что позволяет им более эффективно получать аминокислоты из окружающей среды. Глутамат-зависимая система считается наиболее эффективным защитным механизмом, оберегающим клетки от воздействия низких значений pH. Глутамат и ГАМК повышают функциональность ферментов и защищают клетки от различных стрессовых факторов, таких как высокие температуры, циклы замораживания-оттаивания и высыхание. Глутамат поступает в энергетический обмен через ЦТК, тем самым способствуя устойчивости бактерий. Помимо глутамата, аргинин также играет роль в персистенции бактерий. Продукты распада аргинина (аммиак), нейтрализуют кислую среду. Кроме того, было показано, что орнитин и полиамины повышают жизнеспособность и выживаемость клеток в условиях воздействия активных форм кислорода [4, 10].

Помимо «пассивной защиты» посредством покоя, персистирующие бактерии также могут для противодействия антибиотикам, усиливать активность оттока (эффлюкса), что является формой «активной защиты». Эффлюксные насосы – это тип мембранных белков, которые могут активно выкачивать лекарства из бактериальных клеток, снижая концентрацию антибиотиков внутри клеток и, следовательно, их эффективность [15]. В условиях стресса метилирование ДНК и/или РНК клеток регулирует глобальные паттерны экспрессии генов, способствуя переходу бактерий в состояние покоя. Когда персистенты выходят из состояния покоя, некоторые эпигенетические признаки, способствующие персистенции, могут сохраняться в нескольких клетках как наследуемая «память», которая управляет эволюционными путями, тем самым увеличивая частоту образования или выживания персистентов.

Метаболизм участвует практически во всех аспектах реакции бактерий на антибиотики. Более глубокое понимание этих взаимосвязей поможет выявить

новые стратегии борьбы с устойчивостью к антибиотикам и/или максимизировать эффективность антибиотиков. В случае биопленок более глубокое понимание роли метаболизма открыло новые терапевтические перспективы. Например, исследования показывают, что ограничение питательных веществ в биопленках повышает толерантность к антибиотикам либо за счет SOS-реакции, либо за счет строгих реакций. Эти исследования предполагают, что стимулирование метаболической активности посредством добавления питательных веществ может ограничивать как толерантность, так и резистентность.

Использование таких метаболитов, как аминокислоты, промежуточные метаболиты ЦТК и нуклеотиды, может восстановить метаболизм персистеров, а значит и эффективность антибиотиков. Могут быть разработаны и другие агенты, усиливающие бактериальный метаболизм. Специфическая микробиомная среда может модулировать как активность антибиотиков, так и поведение патогенов. Исследования показали, что сам кишечный микробиом может служить резервуаром для выявления новых патоген-специфических терапевтических средств, адаптированных к уникальным метаболическим условиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antibacterial nanoagents: an emerging arsenal against bacterial persisters / Y. Hu, D. Yang, L. Yuwen [et al.] // *Front Microbiol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1688413.
2. Ayrapetyan, M. Relationship between the viable but nonculturable state and antibiotic persister cells / M. Ayrapetyan, T. Williams, J. D. Oliver // *J. Bacteriol.* – 2018. – Vol. 200. – P. 1110–1128.
3. Bacterial toxin-antitoxin modules: classification, functions, and association with persistence / G. Singh, M. Yadav, C. Ghosh, J. S. Rathore // *Curr. Res. Micro. Sci.* – 2021. – Vol. 2. – P. 100047.
4. Biase, D. Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria: function, distribution and biomedical implications of the gadBC operon / D. Biase, E. Pennacchietti // *Mol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 86. – P. 770–786.
5. Conlon, B. P. Persister formation in *Staphylococcus aureus* is associated with ATP depletion / B. P. Conlon // *Nat. Microbiol.* – 2016. – Vol. 1. – P. 16051.
6. Davidson, D. J. Implant materials and prosthetic joint infection: the battle with the biofilm / D. J. Davidson, D. Spratt, A. D. Liddle // *EFORT Open Rev.* – 2019. – Vol. 4. – P. 633–639.
7. Delineation of a bacterial starvation stress response network which can mediate antibiotic tolerance development / D. K. Fung, E. W. Chan, M. L. Chin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 1082–1093.
8. Genome Reduction Is Associated with Bacterial Pathogenicity across Different Scales of Temporal and Ecological Divergence / G. G. R. Murray, J. Charlesworth, E. L. Miller [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2021. – Vol. 38. – P. 1570–1579.

9. In vitro Mixed Biofilm of *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* Impacts Antibiotic Susceptibility and Modulates Virulence Factor Gene Expression / Y. Wang, S. Gong, X. Dong [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 507.
10. Lindgren, J. K. Arginine deiminase in *Staphylococcus epidermidis* functions to augment biofilm maturation through pH homeostasis / J. K. Lindgren // *J. Bacteriol.* – 2014. – Vol. 196. – P. 2277–2289.
11. Nobbs, A. H. Generic determinants of *Streptococcus* colonization and infection / A. H. Nobbs, H. F. Jenkinson, D. B. Everett // *Infect. Genet. Evol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 361–370.
12. Page, R. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence / R. Page, W. Peti // *Nat. Chem. Biol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 208–214.
13. Persister Cells Resuscitate Using Membrane Sensors that Activate Chemotaxis, Lower cAMP Levels, and Revive Ribosomes / R. Yamasaki, S. Song, M. J. Benedik, T. K. Wood // *iScience.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 100792.
14. Reduced virulence is an important characteristic of biofilm infection of *Streptococcus suis* / Y. Wang, W. Zhang, Z. Wu [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2011. – Vol. 316. – P. 36–43.
15. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors / A. Gaurav, P. Bakht, M. Saini [et al.] // *Microbiology (Reading).* – 2023. – Vol. 169, № 5. – P. 001333.
16. Song, Y. Metabolite-driven reprogramming of bacterial persisters: Mechanisms and therapeutic opportunities for overcoming antibiotic tolerance / Y. Song, Z. Ye, Y. Wang // *Drug Resist Updat.* – 2026. – Vol. 84. – P. 101322.
17. The role of bacterial metabolism in antimicrobial resistance / M. Ahmad, S.V. Aduru, R. P. Smith [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* – 2025. – Vol. 23, № 7. – P. 439–454.
18. Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent *Streptococcus suis* / N. Fittipaldi, M. Segura, D. Grenier [et al.] // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 259–279.
19. Zhang, Y. Persisters, persistent infections and the Yin-Yang model / Y. Zhang // *Emerg. Microbes Infect.* – 2014. – Vol. 3. – P. e3.

ВИРУСЫ И МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Вирусы – наиболее многочисленные и распространенные биологические организмы в мире, обладающие огромным разнообразием генетического материала и способностью инфицировать различные виды. В результате коэволюции вирусы разработали различные механизмы для облегчения вирусной репликации [11]. Один из этих механизмов основан