

4
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Paeonia hybrida Pall.
Пион гибридный (степной)
Вельмовский П.В.



2022

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Н.В. Немцева, 2022

УДК 579.262

Н.В. Немцева

ПАЗАРИТИЗМ КАК ФОРМА СИМБИОТИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

Представлен обзор литературы, в котором предпринята попытка рассмотреть основные стратегии прокариотических организмов, направленные на формирование спектра их симбиотических отношений с эукариотами. Через призму симбиотических отношений обсуждены некоторые аспекты паразитизма. Основное внимание сфокусировано на ключевых механизмах существования бактерии внутри клетки, включая стимулирование клеточного эндоцитоза для проникновения в нефагоцитарную клетку, а также различные способы уклонения от действия ее защитных систем, таких как лизоцимы и гистоны. Дальнейшее изучение взаимодействий в симбиотической системе «прокариот – эукариот» позволит не только расширить границы познания этого явления, но и найти новые подходы к лечению и профилактике инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: симбиоз, мутуализм, комменсализм, паразитизм, прокариоты, эукариоты, эндоцитоз, лизоцимы, гистоны, организм-хозяин, окружающая среда.

N. V. Nemtseva

PARASITISM AS A FORM OF SYMBIOTIC RELATIONSHIPS

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

This review attempts to consider the main strategies of prokaryotes aimed at the formation of a spectrum of symbiotic relationships with eukaryotes. Some aspects of parasitism are discussed through the prism of symbiotic relationships. The focus is on the key mechanisms of the bacterium's existence inside the cell, including the stimulation of cellular endocytosis to enter the non-phagocytic cell, as well as various ways of evading its defense systems, such as lysozymes and histones. Further study of interactions in the "prokaryote - eukaryote" symbiosis system will allow not only to expand the boundaries of knowledge of this phenomenon, but also to find new approaches in the treatment and prevention of infectious diseases.

Keywords: symbiosis, mutualism, commensalism, parasitism, prokaryotes, eukaryotes, endocytosis, lysozymes, histones, host organism, environment.

Введение

Симбиоз является одним из интереснейших биологических явлений. Новаторский вклад в теоретическую биологию принадлежит А. де Барии (1878), который рассматривал «симбиоз, как продолжающееся совместное проживание двух или более видов, независимо от результата этого сожительства». Исходя из этого, к основным формам межвидовых симбиотических отношений были отнесены: мутуализм (взаимовыгодное сожительство),

комменсализм (сожительство, благоприятное для одного из партнеров, но безвредное для другого), а также паразитизм (сожительство с угнетением организма хозяина), что обсуждено в ряде недавних работ [14; 71].

Внимание широкого круга исследователей давно привлечено к феномену паразитизма. При этом одни рассматривают паразитизм с позиций успешности жизненной стратегии, отмечая участие большого количества видов паразитов, где каждый вид, в свою очередь, является потенциальным организмом – хозяином [17]. Другие придерживаются классического понимания, рассматривая паразитов как нежелательных гостей, бесполезных/вредных существ, которые живут за счет организма хозяина [73]. Продолжается дискуссия относительно направленности вектора эволюции паразитов и их хозяев, а также о механизмах их взаимной адаптации [2, 12, 33, 56, 73, 83].

Все это явилось побудительным мотивом написания данного обзора, в котором сделана попытка обсудить некоторые аспекты паразитизма через призму симбиотических отношений.

Что касается симбиоза как центрального аспекта жизни, то ярким примером данного феномена являются сами эукариотические организмы, эволюционировавшие в условиях постоянной колонизации микроорганизмами. По результатам молекулярно-генетических исследований, обсужденных в ряде обзоров [46, 62, 66, 69, 77], представлены материалы, свидетельствующие, что α -протеобактерии являются ближайшими идентифицированными родственниками митохондрий. Руководствуясь идеями К.С. Мережковского о наследственном симбиозе, основами симбиотической теории эволюции Б. Козо-Полянского, а также концепцией симбиогенеза Л. Маргулис, ряд исследователей продолжает дискуссию о роли эндосимбиозов в эволюции эукариот [21, 41, 59, 88]. Обсуждается значение цианопрокариотного партнера в происхождении пластид (хлоропластов) путем симбиогенеза [80].

К настоящему времени укоренилось представление о том, что в результате генетической, биохимической и клеточной биологической интеграции эндосимбионтов в гетеротрофного хозяина примерно 1,5-1,0 млрд лет назад эволюция проложила свой путь в направлении развития эукариот. Это привело к значительному разнообразию клеток-хозяев, а также к увеличению их экологической амплитуды в водных и наземных средах [20, 36]. Фунда-

ментальное значение симбиоза в эволюции эукариот, а также современные тенденции изучения этого явления обсуждены в ряде работ [14, 19, 59, 68].

Однако до сих пор находятся исследователи, которые предпочитают рассматривать симбиоз, преимущественно, как мутуализм, отделяя его от паразитизма. Паразиты рассматриваются как результат некой эволюционной ущербности и предопределенности. При этом, как несущественное, отмечается то первоначальное состояние, которое и определило существование организма еще до того как он стал вести паразитический образ жизни, и сохранившееся у свободноживущих родственных ему видов.

Примером могут служить представители родов *Trypanosoma* и *Leishmania* отряда *Kinetoplastida*, паразитический образ жизни которых принято объяснять имеющимися у них дефектами биосинтеза пуринов, а также окислительно-восстановительной системы глутатиона [51]. Однако по результатам современных исследований у их свободноживущих родственников *Bodo saltans* выявлены аналогичные дефекты. На первый взгляд, подобные дефекты способны коррелировать только с паразитическим образом жизни трипаносоматид, и, соответственно, могут рассматриваться в качестве потенциальных приспособлений к паразитическому образу жизни внутри организма-хозяина. В действительности же свободноживущие бактериоядные протисты рода *Bodo*, не имея полных метаболических путей, способны получать недостающие метаболиты от своей добычи – бактерий [53].

Подобная закономерность – не единичный случай. У свободно живущих хромподелид также обнаружены биологические признаки (псевдоконоид, роптри, микронемоподобные органеллы, шизогоноподобное деление, толстостенные кисты и др.), аналогичные паразитирующим *Apicomplexa* (рр. *Plasmodium*, *Toxoplasma* и *Cryptosporidium*), которые ранее интерпретировали, как истинное приспособление к паразитизму [52, 54].

Приведенные примеры демонстрируют, что, во-первых, подобные адаптации появились гораздо раньше формирования паразитарных систем и сложились по совершенно иным причинам; во-вторых, паразитизм в природе не представляет собой явления, резко обособленного, поскольку порою бывает трудно провести грань между явлением паразитизма и другими формами симбиотических взаимоотношений, то есть, как отмечено выше, паразитизм представляет собой одну из форм симбиоза. Исходя из этого, исход подобных

взаимодействий (мутуализм, комменсализм, паразитизм) в каждом конкретном случае невозможно предопределить, это решает естественный отбор.

На протяжении значительного отрезка времени, начиная с древних времен и до наших дней, происходила эволюция взглядов на явление паразитизма. Анализ имеющегося материала, позволяет проследить постепенный переход от негативных представлений, воспринимающих паразита, как «наносающего вред», до толерантных – когда паразит рассматривался, как производное биосферы, возникновение и развитие которого неразрывно связано с основными этапами ее предбиологической и биологической эволюции (рис. 1). При этом самих паразитов, по определению В.Н. Беклемишева (1945), рассматривают в качестве «нормальных сочленов биоценозов, а вызываемые ими болезни и даже эпидемии (эпизоотии), большей частью относят к числу нормальных жизненных отклонений биоценоза, поддерживающих качественное и количественное постоянство его состава» [3]. В свою очередь отмечается высокая пластичность патогенов, способствующая выживанию в экосистемах, существенно различающихся условиями жизни, а также составом и структурой микробиомов.

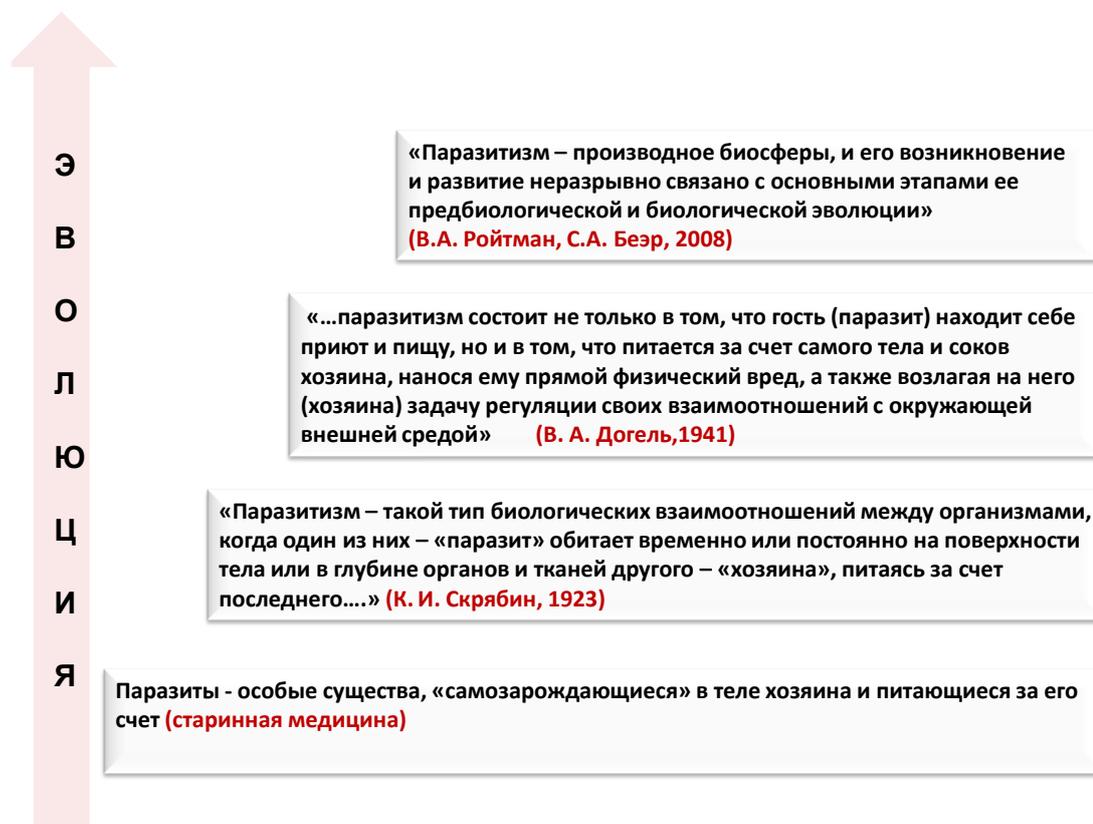


Рис. 1. Эволюция взглядов на явление паразитизма.

Симбиоз по своей природе **ассоциативен**. В природе мы не встретим «чистых», то есть свободных от сопутствующей микрофлоры, культур, как не обнаружим четкого взаимодействия в паре «паразит – хозяин», характерного для экспериментальных систем. Организм, включенный в симбиотическую систему, как правило, вовлечен в сетевые взаимодействия с симбионтами, а также одновременно с окружающей и собственной микрофлорой. Подтверждением этому является значительный объем информации о таксономическом разнообразии и функциональных возможностях микроорганизмов, связанных с людьми, другими животными, растениями, грибами, а также одноклеточными, полученный в результате применения технологий высокопроизводительного секвенирования [28, 42, 48, 49, 67, 70, 74].

Стало очевидным, что геном человека, как и других позвоночных, не функционирует изолированно, а является частью холобионта; то есть сосуществующей и совместно развивающейся совокупности геномов хозяина и микробов, охватывающей все домены жизни, включая вирусы [89].

Предпринятое различными исследователями (А.С. Фаминициным, Б. Козо-Полянским, К.С. Мережковским, П.А. Генкелем и др.), решение проблемы симбиоза нашло свое отражение в современной концепции ассоциативного симбиоза [9]. Ассоциативный симбиоз представлен, как многокомпонентная интегральная система, включающая хозяина (макропартнера), стабильного доминантного симбионта и минорных ассоциированных симбионтов с разнонаправленными воздействиями, определяющими формирование, стабильность существования и продуктивность симбиоза в целом. Особенности функционирования биосистем по принципу ассоциативного симбиоза были подробно рассмотрены на примере микросимбиоза человека, а также водорослевых и альго-бактериальных биоценозов природных водоемов [6, 8].

Главной особенностью данной концепции является то, что между хозяином и микробным партнером предполагается не только совместная эволюция, но и то, что взаимодействие между хозяином и доминантными и ассоциативными симбионтами регулируется.

Рассматривая механизмы, определяющие сосуществование симбиотических партнеров, наибольшее внимание заостряется на некоторых из них: способность к эндоцитобиозу и связанную с ним способность эндосимбионтов противостоять факторам защиты хозяина.

Что касается **эндоцитобиоза**, то это явление универсальное. При всем многообразии механизмов инвазии паразитов большинство микроорганизмов попадают в клетку эукариот, используя эндоцитарные пути [85]. Биологическая значимость этого явления неравнозначна и зависит от таксономического положения организмов. Так, у одноклеточных протист, например, свободноживущих амёб, в процессе фагоцитоза происходит заглатывание пищи. У позвоночных этот процесс в большей степени направлен в сторону поддержания внутреннего гомеостаза, а наиболее эффективно эндоцитоз выполняется специализированными клетками (нейтрофилами и макрофагами). С его помощью клетки захватывают и поглощают инородные частицы размером более 0,5 мкм, включая патогенные микроорганизмы, а также клеточный мусор. В итоге эндоцитарные пути лежат в основе управления важными функциями, такими, как межклеточная коммуникация, передача сигналов, иммунный ответ и клеточный гомеостаз.

По мнению ряда исследователей, решающим событием в ходе эволюции эукариот стало появление у живой клетки селективного цитоплазматического барьера, определившего границы между внеклеточной и внутриклеточной средой [29, 34, 61]. Именно с плазматической мембраной, которая, инвагинируя, образует везикулы, содержащие транспортируемые молекулы, тесно связаны события эндоцитоза.

При этом способы преодоления прокариотами этого барьера весьма разнообразны, что привлекает специалистов различного профиля. С точки зрения медицины, проявленный интерес исследователей постоянно поддерживается необходимостью поиска новых подходов к лечению, а также к специфической и лекарственной профилактике заболеваний. Особенности бактериальных взаимодействий с клеткой хозяина обсуждены в недавних обзорах [16, 55, 85].

У позвоночных фагоцитоз – это управляемый процесс, осуществляемый в основном профессиональными фагоцитами. Обычно он очень эффективен и заканчивается разрушением поглощенного микроорганизма, что является важной составляющей первой линии защиты врожденной иммунной системы от чужеродного агента. Показано, что взаимодействие в процессе фагоцитоза рецепторов клетки-хозяина с родственными лигандами на поверхности патогенов способствует их интернализации в мембраносвязанную вакуоль (фагосому). Далее для того, чтобы в дальнейшем стать опытным

микробицидным и разлагающим компартментом (то есть фаголизосомой), эта фагосома подвергается постепенному метаморфозу за счет слияния с лизосомами (рис. 2).

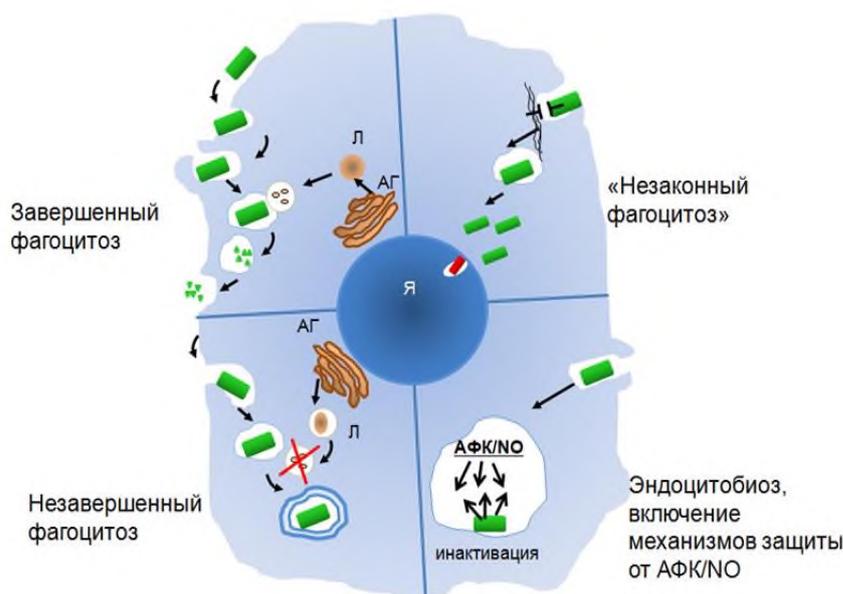


Рис. 2. Механизмы эндоцитобиоза. Фагоцитоз/эндоцитоз, то есть способность поглощать другие клетки, не только питаясь (фагоцитоз) ими, но и превращая часть в симбионтов (эндосимбионты). В целях исключения эффекта предопределенности типа ассоциации рядом исследователей предложен общий термин «эндоцитобиоз».

Однако большинство патогенов располагают набором контрмер, направленных на то, чтобы парализовать механизмы, лежащие в основе фагоцитоза (рис. 2). В частности, поскольку фаголизосома является наиболее деструктивной органеллой, то ряд микроорганизмов приобрел способы уклонения, включая выход из фагосомы, нарушение ее созревания и даже выживание в суровых условиях зрелой фагосомы [79]. Стратегии микробного противостояния механизмам фагоцитоза постоянно дополняются новыми фактами, которые суммированы в ряде обзоров [65, 82].

Остановимся на некоторых закономерностях. Используя процесс фагоцитоза, некоторые патогены способны имитировать процессы, происходящие при активации фагоцитоза в клетках хозяина. В частности, они активируют полимеризацию клеточного актина для принудительного внутриклеточного проникновения в клетки, эволюционно утратившие способность к фагоцитозу (например, в эпителиальные клетки или фибробласты), осуществляя, таким образом, так называемый, «незаконный фагоцитоз» (рис. 2).

В качестве примера подобной интернализации приводят патогенные микобактерии туберкулеза, способные проникать в нефагоцитирующие клетки эпителия и фибробласты. Укрытие внутри клеток хозяина обеспечивает им защиту от иммунных и антимикробных факторов [72]. Однако имеются примеры, когда аналогичный механизм используется не только паразитами, но и симбионтами-мутуалистами. Например, инфузория *Paramecium bursaria* содержит в цитоплазме несколько сотен симбиотических клеток *Chlorella* spp. Во время эндосимбиоза водоросли, попавшие в пищеварительные вакуоли хозяина, избегают переваривания лизосомальными ферментами хозяина, а затем уходят в цитоплазму, отпочковываясь от мембраны. После этого отпочковавшаяся мембрана, окружающая водоросль, дифференцируется в оболочку симбиосомы или периальгальной вакуоли и локализуется под корой клетки-хозяина. У этих хлорелл обнаружены механизмы, позволяющие им избегать действия деградирующих ферментов хозяина [58].

Приведенные аналогии свидетельствуют о консервативности механизмов эндоцитобиоза, проявляющихся вне зависимости от форм симбиотических отношений.

В результате длительного сосуществования со своими хозяевами микроорганизмы развили уникальные арсеналы секретируемых факторов, которые взаимодействуют со специфическими мишенями хозяина и перепрограммируют клетки организма хозяина в благоприятную для себя нишу [35, 39, 47, 63].

Лизоцимы. В обычных условиях фагоцитированный микроорганизм убивается и разрушается под действием ферментов лизосом – катионных белков дефенсинов, катепсинов G, лизоцима и других факторов. Лизоцим (мурамидаза) или N-ацетилмурамоилгидролаза – консервативный антимикробный белок, имеющий решающее значение для защиты хозяина. Продукция лизоцима тесно связана с активностью лизосом. В животном мире идентифицированы четыре основных типа лизоцима – тип-c (*куриный* или *обычный*), тип-g (*гусиный*), тип-i (*беспозвоночные*) и тип-ch (*нематоды*).

Согласно имеющимся данным, рассмотренным в работе [32], на рисунке 3 представлено филогенетическое распределение некоторых типов лизоцимов. Так, лизоцимы с-типа встречаются у многих позвоночных, включая человека, а также у различных классов членистоногих, лизоцимы g-типа были обнаружены у нанду, казуара, страуса, черного лебедя, некоторых видов

рыб, а также у некоторых двустворчатых моллюсков. Лизоцимы i-типа были идентифицированы у нематод, моллюсков, насекомых, ракообразных, иглокожих и кольчатых червей. Лизоцимы ch-типа встречаются у нематод. Отмечается, что разные типы лизоцимов могут одновременно присутствовать у одного и того же вида организмов. Это подтверждено результатами исследований, показавших, что большинство изученных на сегодняшний день позвоночных обладают генами как c-типа, так и g-типа [50].

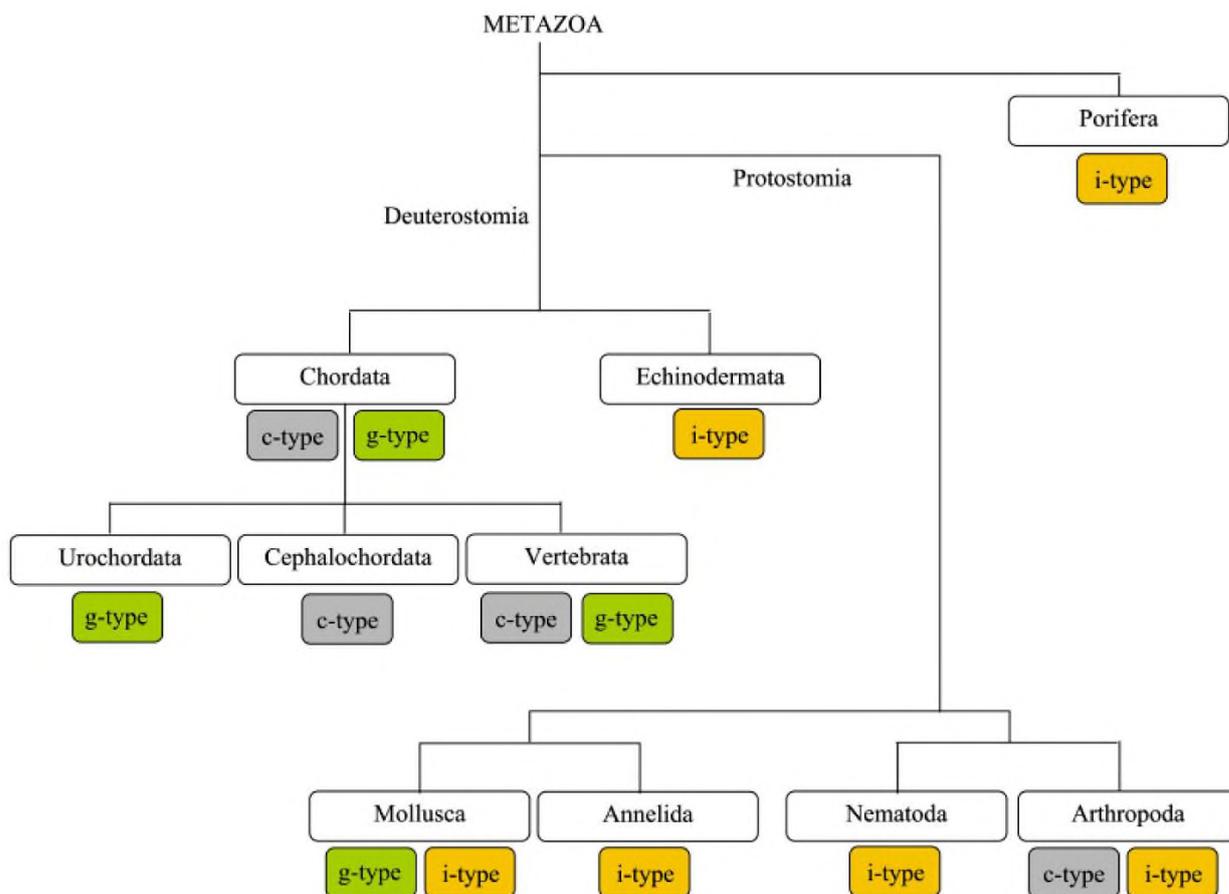


Рис. 3. Распространение различных видов мурамидаз (лизоцима) у представителей животного мира с использованием упрощенной структуры кладограммы [32].

Сохраняя ферментативные и биохимические отличия, мурамидазы могут выполнять взаимодополняющие функции [57]. Кроме того подчеркивается, что за исключением некоторых различий в каталитических механизмах, в геномной организации генов, а также в трехмерной организации, у всех известных мурамидаз обнаружено принципиальное сходство [32].

Способность к продукции лизоцима известна у довольно широкого круга организмов. Среди них не только эукариотные организмы, но и прокариоты, и вирусы. Исследования биомедицинских эффектов лизоцима на фенотипическом уровне, начатые с 60-70-х годов прошлого столетия, активно

развиваются в течение последних 50 лет, их результаты отражены в работах О.В. Бухарина [4, 5, 7].

Факты обнаружения лизоцима в фагоцитоподобных клетках животных и человека, а также у беспозвоночных явились основанием для утверждения, что лизоцим играет значительную роль в защите хозяина во всем царстве животных [75].

Как известно, антибактериальное действие мурамидаз осуществляется по двум механизмам: либо по ферментативному (гидролиз), либо по катионному. Канонический механизм уничтожения бактерий лизоцимом происходит посредством гидролиза пептидогликана клеточной стенки на растворимые гликопептиды, что приводит к выходу наружу содержимого бактериальной клетки и ее гибели. В клеточной стенке бактерий лизоцим разрывает β -1,4 гликозидную связь между N-ацетилмураминовой кислотой (NAM, MurNAc) и N-ацетилглюкозамином (NAG, GlcNAc). В случае невозможности гидролиза, срабатывает второй механизм, посредством которого молекулы белка, встраиваясь в микробную клеточную стенку, за счет электростатических взаимодействий между белком и компонентами бактериальной мембраны (фосфолипидами) образуют в ней поры, вызывая лизис клеток в результате утечки содержимого через мембрану без гидролиза пептидогликана.

В качестве одной из основных стратегий прокариот при их контакте с лизоцимом эукариот рассматривается защита пептидогликана. Среди механизмов, участвующих в реализации данной стратегии, способствующих выживанию микроорганизмов в клетках организма-хозяина выделяют лизоцим-резистентность, а также способность к инактивации лизоцима (антилизоцимная активность).

Проблема лизоцимрезистентности микроорганизмов до настоящего времени привлекает внимание широкого круга специалистов. В последние несколько лет наблюдается всплеск интереса к этому вопросу, что во многом спровоцировано возвратом к идее использования лизоцима в качестве альтернативного антибиотика [40].

Среди механизмов, способствующих устойчивости микроорганизмов к лизоциму упоминаются модификации пептидогликана (ПГ). Как известно, универсальной особенностью структуры пептидогликанового полимера является костяк из чередующихся β ,1-4-связанных остатков NAG и NAM. Хорошо известны модификации ПГ, включающие N-деацетилирование NAG, O-

ацетилирование *NAM* и *N*-гликолилирование *NAM*. Имеются также сообщения об *O*-ацетилировании *NAG* [1, 22, 31, 75]. Реализация подобных механизмов обеспечивается активностью генов, в частности, известно, что деацетилазы *NAG* кодируются геном *PgdA* [30].

При всем многообразии примеров резистентности к лизоциму, регистрируемой повсеместно у представителей микромира, просматривается следующая тенденция. Это свойство встречается не только у патогенных, но и у не патогенных микроорганизмов, в частности, представителей нормальной микрофлоры. Например, представлены данные, подтверждающие присутствие резистентных к лизоциму свободноживущих штаммов рода *Rhodococcus*, изолированных от моллюсков *Unio pictorum*, обитающих в водоемах [18]. Другим примером могут служить бифидобактерии – мутуалисты человека, часто используемые в качестве ключевой модели для изучения взаимодействий «микроб-хозяин» в кишечнике млекопитающих, вследствие своей высокой генетической адаптации к данному биотопу [38]. Представлены свидетельства проявления бифидобактериями устойчивости к действию лизоцима хозяина, которую связывают с альтернативной модификацией пептидогликана этих микроорганизмов путем его *O*-ацетилирования [10]. Аналогичный механизм устойчивости к лизоциму, обеспечиваемый подобной альтернативной модификацией пептидогликана, описан для *Lactobacillus plantarum* – представителей нормальной микрофлоры ряда биотопов человека [24].

Таким образом, способность защиты от воздействия лизоцима, направленная на длительное переживание микроорганизма в организме хозяина, может быть реализована у широкого круга микроорганизмов, включая патогенных и непатогенных представителей.

Что касается механизмов инактивации лизоцима хозяина микроорганизмами, то описывается, что их реализация может быть осуществлена за счет продукции ингибиторов этого фермента. Среди них: низкомолекулярные соединения (производные индола и имидазола), а также высокомолекулярные ингибиторы (специфические и неспецифические белки) [75].

Установлено существование бактериальных ингибиторов против всех основных лизоцимов животных. В частности, широко известен ингибитор лизоцима позвоночных *Ivu*, который специфически ингибирует лизоцим *s*-типа, открыты мембраносвязанные/периплазматические ингибиторы лизоци-

ма с-типа MliC/PliC, идентифицированы периплазматические ингибиторы лизоцимов g- и i-типа, названные, соответственно, PlIG и PlII [75].

Наличие ингибиторов лизоцима с различной специфичностью может отражать адаптацию к определенному образу жизни. В частности, у бактерий рода *Aeromonas*, зарегистрировано наличие гомологов всех трех ингибиторов лизоцима с-, g- и i-типов, что может свидетельствовать о широком диапазоне взаимодействий этих бактерий с различными хозяевами [32].

Ранее на фенотипическом уровне у микроорганизмов была обнаружена и описана способность инактивировать лизоцим [5]. Анализ многочисленных данных показал широкое распространение данного признака, которым обладали не только возбудители различных заболеваний животных и человека, но и свободно живущие микроорганизмы [9].

Широкое распространение ингибиторов лизоцима у бактерий, очевидно, отражает их функциональную важность в широком диапазоне симбиотических взаимодействий бактерий и хозяина.

Гистоны являются не только организующими и регулирующими элементами генома эукариот, но и выполняют ряд других задач, участвуя в защитном механизме иммунной системы против патогенов при некрозе, апоптозе и NETозе (формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек) [90]. Как часть нейтрофильных ловушек они способны сталкиваться с внеклеточными бактериями. Присутствуя внутриклеточно в цитоплазме и будучи прикрепленными к каплям липидов, они встречаются с цитозольными бактериями [37].

Исследования антимикробной активности гистонов привели к открытию способности у некоторых бактерий активно противостоять действию этого фактора, которая была названа антигистоновая активность (АГА) [5]. Под этим термином понимают способность бактерий инактивировать бактерицидный эффект гистонов. Проводимые исследования показали, что антигистоновая активность встречается как у патогенных для человека и животных микроорганизмов [5], так и у свободноживущих [13].

По результатам оценки взаимодействия *Escherichia coli* с простейшими *Tetrahymena pyriformis* в модельном эксперименте выявлено, что бактерии с антигистоновой активностью вызывают незавершенный фагоцитоз. После 24 часов сокультивирования содержание гистонов в клетках простейших, сокультивировавшихся с *E. coli* (АГА+), снижалось в 2 раза по сравнению с парой «простейшие – *E. coli* (АГА-)». В ультраструктурных исследованиях в

макронуклеусах большинства инфузорий выявлена декомпактизация, при электронной микроскопии отмечено резкое сокращение количества гетерохроматина по сравнению с контролем, исчезновение хроматиновых телец [13].

Организация хромосом в виде «глыбок» или хроматиновых телец размером 100-200 нм, являющихся аналогами хромомеров в хромосомах высших эукариот, широко распространена среди инфузорий [15]. «Глыбки» являются транскрипционно неактивными участками генома [11]. Исходя из этого, логично предположить, что декомпактизация хроматина и уменьшение количества гистонов в ядрах инфузорий произошли под влияние внутриклеточно локализованных бактерий, обладающих антигистоновой активностью. Это может способствовать модификации транскрипционной активности хроматина.

Подобные модификации уменьшают или увеличивают уплотнение нуклеосом с образованием эухроматина (открытая конформация хроматина) или гетерохроматина (закрытая конформация хроматина). Как известно, эухроматин обеспечивает активность экспрессии генов, тогда как гетерохроматин приводит к их «молчанию». Модификация гистонов в их глобулярном домене может влиять на взаимодействия гистонов между собой, а также гистонов с ДНК [23]. Играя ключевую роль в ремоделировании хроматина (компактизации/декомпактизации), белки гистоны обеспечивают его динамическую перестройку в зависимости от осуществления процессов репликации ДНК, транскрипции или деления клетки [84]. Как это происходит? На этот вопрос пытаются ответить ученые, занимающиеся эпигенетикой.

Эпигенетика взаимодействия паразита и хозяина является одной из широко обсуждаемых проблем современности [76]. В связи с этим, ряд исследователей обратился к поиску связи между бактериями и ремоделированием хроматина хозяина. Как известно, упаковка ДНК эукариот происходит с участием белков гистонов, которые обеспечивают компактизацию ДНК, превращая ее в высокоорганизованную структуру, называемую хроматином. При этом молекула ДНК (1,7 витка = 146 пар нуклеотидов) обернута вокруг основного комплекса гистоновых белков (2Н2А, 2Н2В, 2Н3 и 2Н4), образующих нуклеосому. Участки между нуклеосомами стабилизированы гистоном Н1.

Известно, что гистоны имеют два структурно и функционально различных домена: глобулярный домен, образующий нуклеосомное ядро, вокруг

которого обернута ДНК, и неструктурированные N-концевые хвосты, выступающие из нуклеосомного ядра. К настоящему времени имеются сведения, что ковалентной модификации подвергаются оба домена [84]. Это обеспечивает эпигенетический контроль, с помощью которого комбинации модификаций (например, фосфорилирование, ацетилирование или метилирование) вносят вклад в гистоновый код, что подробно рассмотрено в обзорах [60, 81].

Эволюция симбиозов определила вектор взаимодействия прокариот с гистонами эукариот, направленный на модуляцию организации хроматина эукариотических клеток для регуляции ключевых клеточных процессов.

Представлены сведения, что микроорганизмы, включая бактериальные патогены, в целях создания более благоприятной ниши для выживания и репликации используют различные механизмы для манипулирования транскрипционными путями хозяина. Одной из подобных стратегий, которая обнаружена за последнее десятилетие, является прицельное воздействие микроорганизмов на хроматин, в основном посредством посттрансляционной модификации гистоновых белков [37]. Среди посттранскрипционных модификаций гистонов лучше всего охарактеризованы ацетилирование, метилирование и фосфорилирование, которые либо подавляют, либо усиливают транскрипцию, модулируя доступность промоторов генов для факторов транскрипции и РНК-полимеразы II [43].

Процессы бактериальной передачи сигналов гистонам и последующие эффекты в настоящее время активно исследуются. Наиболее изученными считаются сигнальные пути, индуцированные *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*, а также *Porphyromonas gingivalis* [26, 35, 78]. При этом вмешательство патогенов в регуляцию транскрипции эукариот представляет собой упорядоченный процесс, при котором различные наборы генов последовательно включаются/выключаются на протяжении всего инфекционного процесса [45]. Научные исследования в данном направлении, начатые с патогенных микроорганизмов, затем охватили представителей нормальной микрофлоры. В частности, имеются данные, что бифидобактерии, которые одни из первых колонизируют кишечник младенцев, а также входят в состав различных пробиотиков, нутрицевтиков и молочных продуктов, способны к модификации гистонов. В частности, у *B. breve* выявлена способность снижать глобальное ацетилирование гистона H4 [44].

Лактобациллы, являющиеся членами семейства молочнокислых бактерий (LAB), обычно используются в качестве пробиотиков, поскольку они могут колонизировать полость рта, желудочно-кишечный тракт и влагалище у людей, а также у других млекопитающих [87]. Установлено, что воздействии *Lactobacillus* spp. (отдельно или в сочетании с *E. coli*) снижает глобальные уровни ацетилирования гистонов H3 и H4 в линии клеток рака толстой кишки Caco2 [25].

Еще одним примером могут служить вагинальные комменсалы *L. gasseri* и *L. reuteri*, которые, как выявлено, способны модулировать экспрессию гена DEFB 1 (дефензин бета-1), кодирующего антимикробный пептид человека β -дефенсин-1. В клетках вагинальных кератиноцитов VK2/E6E7 эта модуляция зависит от вида бактерий; *L. gasseri* вызывает обогащение H3K4me3 и ацетилирование гистона H3 на промоторах с повышенной экспрессией DEFB1, тогда, как *L. reuteri* демонстрирует противоположный эффект [64].

Изучение того, как микробные агенты вызывают изменения хроматина хозяина, также позволит сформировать новое представление о механизмах эпигенетической регуляции хозяина.

Заключение

Коэволюция прокариот и эукариотических организмов привела к возникновению большого числа бактериальных факторов, способствующих манипуляции функциями хозяина. В конечном итоге, относительно простые микроорганизмы разработали сложные, порой изощренные стратегии проникновения в эукариотическую клетку, выживания в ней и перестраивая клетки под свои нужды. Не менее сложны и различные стратегии защиты микроорганизмов от иммунного ответа хозяина. Разнообразие и избыточность средств нападения и защиты бактерий свидетельствует о долгом процессе коэволюции прокариот с эукариотами.

Хотя стратегии взаимодействия прокариот с клетками эукариот могут различаться, тем не менее, просматривается общая закономерность, заключающаяся в том, что прокариоты способны направленно модулировать активность ключевых регуляторных и сигнальных систем клетки-хозяина, включая поверхностные рецепторы, а также регуляторные и цитоскелетные белки. Достигая одного и того же эффекта разными путями, прокариоты оказываются в клетке эукариотного организма. Дальнейшая судьба этого взаимодействия – результат многофакторного процесса, конкретный исход кото-

рого решает набор определенных характеристик микробного симбионта, состояние организма-хозяина, особенности окружающей среды, а также естественный отбор.

Несомненно, что описанные в статье механизмы противодействия лизоцимам и гистонам, обнаруженные у ряда микроорганизмов, имеют сформированные в процессе эволюции общие корни. Это указывает на их древность и биологическую общность.

Дальнейшее изучение взаимодействий в симбиотической системе «прокариот – эукариот» позволит не только расширить границы познания этого явления, но и ускорит поиск новых подходов к лечению и профилактике инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко С. В., Перунова Н. Б., Бухарин О. В. Молекулярные механизмы взаимодействия бактерий с лизоцимом и их роль в микросимбиозе. *Успехи современной биологии*, 2015. 135(5): 453-463.
2. Балашов Ю.С. Паразитизм и экологическая паразитология. *Паразитология*, 2011. 45(2): 81-93.
3. Беклемишев В.Н. О принципах сравнительной паразитологии в применении к кровососущим членистоногим. *Мед. паразитол.*, 1945. 14(1): 4-11.
4. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974. 207 с.
5. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. 366 с.
6. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 260 с.
7. Бухарин О.В., Васильев Н.В., Усвяцов Б.Я. Лизоцим микроорганизмов. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1985. 214 с.
8. Бухарин О.В., Немцева Н.В., Яценко-Степанова Т.Н. Оценка взаимоотношений симбионтов фитопланктонного сообщества. *Экология*. 2010. 1: 17-21.
9. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В. и др. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264 с.
10. Бухарин О.В., Андрющенко С.В., Перунова Н.Б. и др. Механизм персистенции индигенных бифидобактерий под действием ацетата в кишечном биотопе человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2021. (3): 4-11.
11. Мартынкина Л.П., Венгеров Ю.Ю., Беспалова И.А. и др. Структура интерфазного хроматина макронуклеуса инфузории *Bursaria truncatella*. II. Петельная организация глыбок неактивного хроматина. *Молекулярная биология*, 1984. 18(1): 272-276.
12. Озерский П.В. Об области применения термина «паразитизм». *Функц. морфол., экол. и жизн. циклы животных*, 2015. 15(2): 3-7.
13. Плотников А.О. Механизмы формирования протозойно-бактериальных ассоциаций в водных экосистемах (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2002. 22 с.
14. Проворов Н.А. Антон де Бари (Anton de Bary). Явление симбиоза (die Erscheinung der symbiose). *Сельскохозяйственная биология*, 2014. 3: 113-126.
15. Райков И.Б. Ядро простейших. *Морфология и эволюция*. Л., 1978. 328 с.
16. Розов С. М., Дейнеко Е. В. Бактериальные внутриклеточные патогены: стратегии нападения и защиты. *Успехи современной биологии*, 2015, 135(5): 464-479.

17. Ройтман В.А., Бэр С.А. Паразитизм как форма симбиотических отношений. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2008. 310 с.
18. Шостак Е.И. Характеристика ответных реакций актинобактерий рода *Rhodococcus* на воздействие факторов водной среды. Автореф. дис...канд. биол. наук. Оренбург: Оренбургская государственная медицинская академия МЗ РФ. 2004. 26 с.
19. Agafonov V.A., Negrobov V.V., Igamberdiev A.U. Symbiogenesis as a driving force of evolution: The legacy of Boris Kozo-Polyansky. *Biosystems*, 2021. 199: 104302. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104302
20. Archibald J.M. The Puzzle of Plastid Evolution. *Current Biology*, 2009 19: R81–R88. DOI 10.1016/j.cub.2008.11.067
21. Archibald J.M. Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution. *Current Biology*, 2015. 25: R911–R921. DOI: 0.1016/j.cub.2015.07.055
22. Assoni L., Milani B., Carvalho M.R. et al. Resistance Mechanisms to Antimicrobial Peptides in Gram-Positive Bacteria. *Front. Microbiol.*, 2020. 11: 593215. DOI: 10.3389/fmicb.2020.593215
23. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.*, 2011. 21: 381-395.
24. Bernard E., Rolain T., Courtin P. et al. Characterization of O-acetylation of N-acetylglucosamine a novel structural variation of bacterial peptidoglycan. *J. Biol. Chem.*, 2011. 286, 23950-23958. DOI: 10.1074/jbc.M111.241414
25. Bhat M.I., Kumari A., Kapila S. et al. Probiotic lactobacilli mediated changes in global epigenetic signatures of human intestinal epithelial cells during *Escherichia coli* challenge. *Ann. Microbiol.*, 2019. 69: 603-612.
26. Bierne H., Hamon M., Cossart P. Epigenetics and Bacterial Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012.2(12): a010272. DOI: 10.1101/cshperspect.a010272.
27. Blaser, M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Investig.*, 1997. 100: 759-762.
28. Bourne D.G., Dennis P.G., Uthicke S. et al. Coral reef invertebrate microbiomes correlate with the presence of photosymbionts. *ISME*, 2013. J 7: 1459.
29. Brito C., Cabanes D., Mesquita F.S. et al. Mechanisms protecting host cells against bacterial pore-forming toxins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019. 76: 1319-1339. DOI: 10.1007/s00018-018-2992-8.
30. Bui N. K., Turk S., Buckenmaier S. et al. Development of screening assays and discovery of initial inhibitors of pneumococcal peptidoglycan deacetylase PgdA. *Biochem. Pharmacol.*, 2011. 82: 43-52.
31. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci.*, 2010. 35(1): 127-160.
32. Callewaert L., Van Herreweghe J.M., Vanderkelen L. et al. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. *Trends in Microbiol.*, 2012. 20(10): 501-510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005.
33. Clarke C.W., Calatayud P.-A., Sforza R.F.H. et al. Editorial: Parasitoids' Ecology and Evolution. *Front. Ecol. Evol.*, 2019. 7: 485. DOI:10.3389/fevo.2019.00485.
34. Cooper S.T., McNeil P.L. Membrane repair: mechanisms and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 2015. 95(4): 1205-1240. DOI:10.1152/physrev.00037.2014.
35. Dong W., Hamon M.A. Revealing eukaryotic histone-modifying mechanisms through bacterial infection. *Seminars in Immunopathol.*, 2020. 42: 201-213. DOI: 10.1007/s00281-019-00778-9.
36. Douglas A.E. Symbiosis as a General Principle in Eukaryotic Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2014. 6(2): a016113. DOI: 10.1101/cshperspect.a016113.
37. Duong L., Gross S. P., Siryaporn A. A novel antibacterial strategy: histone and antimicrobial peptide synergy. *Microbial Cell*, 2020. (11): 309-311.

38. Duranti S., Longhi G., Ventura M. et al. Exploring the Ecology of Bifidobacteria and Their Genetic Adaptation to the Mammalian Gut. *Microorganisms*, 2020. 9(1): P. 8. DOI: 10.3390/microorganisms9010008.
39. Eldridge M.J.G., Cossart P., Hamon M.A. Pathogenic Biohacking: Induction, Modulation and Subversion of Host Transcriptional Responses by *Listeria monocytogenes*. *Toxins*, 2020. 12(5): 294. DOI: 10.3390/toxins12050294.
40. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. *Antibiotics (Basel)*, 2021. 14; 10(12): 1534. DOI: 10.3390/antibiotics10121534.
41. Fet V. Lynn Margulis and Boris Kozo-Polyansky: How the Symbiogenesis was translated from Russian. *BioSystems*, 2021. 199: 104316. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104316
42. Findley K., Oh J., Yang J. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 2013. 498: 367-370.
43. Gardner K.E., Allis C.D., Strahl B.D. Operating on chromatin, a colorful language where context matters. *J. Mol. Biol.*, 2011. 409: 36-46.
44. Ghadimi D., Helwig U., Schrezenmeier J. et al. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J. Leukoc. Biol.*, 2012. 92: 895-911.
45. Grabcic A.M., Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases. *Crit Rev. Microbiol.*, 2018. 44(3): 336-350. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1373063
46. Gray M.W., Burger G., Lang B.F. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol.*, 2001. 2(6): 1018.1-1018.5. DOI:10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018.
47. Hanford H.E., Von Dwingelo J., Abu Kwaik Y. Bacterial nucleomodulins: A coevolutionary adaptation to the eukaryotic command center. *PLoS Pathog*, 2021. 17(1): e1009184. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009184
48. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012. 486: 207-214.
49. Iliev I.D., Funari V.A., Taylor K.D. et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*, 2012. 336: 1314-1317.
50. Irwin D. M. Evolution of the vertebrate goose-type lysozyme gene family. *BMC Evol. Biol.*, 2014. 14: 188. DOI: 10.1186/s12862-014-0188-x.
51. Jackson A.P., Otto T.D., Aslett M. et al. Kinetoplastid Phylogenomics Reveals the Evolutionary Innovations Associated with the Origins of Parasitism. *Current Biology*, 2016. 26(2): 161-172. DOI: 10.1016/j.cub.2015.11.055.
52. Janouskovec J., Horak A., Obornik M. et al. A common red algal origin of the apicomplexan, dinoflagellate, and heterokont plastids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010. 107: 10949-10954.
53. Janouskovec J., Keeling P.J. Evolution: Causality and the Origin of Parasitism. *Current biology*, 2016. 26(4): 174-177. DOI:10.1016/j.cub.2015.12.057
54. Janouskovec J., Tikhonenkov D.V., Burki F. et al. Factors mediating plastid dependency and the origins of parasitism in apicomplexans and their close relatives. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015. 112: 10200-10207.
55. Jauslin T., Lamrabet O., Crespo-Yañez X. et al. How phagocytic cells kill different bacteria: a quantitative analysis using *Dictyostelium discoideum*. *mBio*, 2021. 12: e03169-20. DOI:10.1128/mBio.03169-20.
56. Jephcotta T. G., Sime-Ngando T., Gleaso F. H. et al. Host-parasite interactions in food webs: Diversity, stability, and coevolution. *Food Webs*, 2016. 6: 1-8. DOI:10.1016/j.fooweb.2015.12.001
57. Khorshidian N., Khanniri E., Koushki M.R. et al. An Overview of Antimicrobial Activity of Lysozyme and Its Functionality in Cheese. *Front Nutr.*, 2022. 9 (9): 833618. DOI: 10.3389/fnut.2022.833618.

58. Kodama Y., Sumita H. The ciliate *Paramecium bursaria* allows budding of symbiotic *Chlorella variabilis* cells singly from the digestive vacuole membrane into the cytoplasm during algal reinfection. *Protoplasma*, 2022. 259(1): 117-125. DOI: 10.1007/s00709-021-01645-x.
59. Kowallik K.V., Martin W.F. The origin of symbiogenesis: An annotated English translation of Mereschkowsky's 1910 paper on the theory of two plasma lineages. *BioSystems*, 2021. 199: 104281. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104281
60. Kühn S., Hofmeyr J.-H.S. Is the "Histone Code" an Organic Code? *Biosemitotics*, 2014. 7(2):203–222. DOI:10.1007/c12304-014-9211-2.
61. Lane N., Martin W.F. The origin of membrane bioenergetics. *Cell*, 2012. 151(7): 1406-1416.
62. Lang B.F., Gray M.W., Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes. *Annu. Rev. Genet.*, 1999. 33: 351-397.
63. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.*, 2010. 8(3): 171-184.
64. Lee J.Y., Mehrazarin S., Alshaikh A. et al. Histone Lys demethylase KDM3C demonstrates anti-inflammatory effects by suppressing NF- κ B signalling and osteoclastogenesis. *FASEB J.*, 2019. 33: 10515-10527.
65. Liu Y., Jia Y., Yang K. et al. Heterogeneous Strategies to Eliminate Intracellular Bacterial Pathogens/ *Front. Microbiol.*, 2020. 11: 563. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00563.
66. López-García P., Eme L., Moreira D. Symbiosis in eukaryotic evolution. *J. Theor. Biol.*, 2017. 434: 20-33.
67. Lugtenberg B, Kamilova F. Plant-growth-promoting rhizobacteria. *Annu Rev Microbiol.*, 2009. 63: 541-556.
68. Margulis L., Fester R. *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis*. Cambridge (Mass.): MIT press, 1991. 454 p.
69. Martin W., Mentel M. The Origin of Mitochondria. *Nature Education*, 2010. 3(9): 58
70. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*, 2011. 332: 970-974.
71. Oulhen N., Schulz B.J., Carrier T.J. English translation of Heinrich Anton de Bary's 1878 speech, 'Die Erscheinung der Symbiose' ('De la symbiose'). *Symbiosis*, 2016. 69: 131-139. DOI 10.1007/s13199-016-0409-8.
72. Parveen N., Varman R., Nair S. et al. Endocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* Heat Shock Protein 60 Is Required to Induce Interleukin-10 Production in Macrophages. *J Biol Chem.*, 2013. 288(34): 24956-24971. DOI: 10.1074/jbc.M113.461004.
73. Poulin R., Randhawa H. S. Evolution of parasitism along convergent lines: from ecology to genomics. *Parasitology*, 2015. 142: 6-15. DOI:10.1017/S0031182013001674.
74. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010. 464: 59-65.
75. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.*, 2017. 13(9): e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>.
76. Rajeev R., Dwivedi A.P., Sinha A. et al. Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts. *J. of Biosciences.*, 2021. 46: 94.
77. Roger A. J., Munoz-Gomez S. A., Kamikawa R. The Origin and Diversification of Mitochondria. *Current Biology*, 2017. 27: 1177-1192. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.015.
78. Rolando M., Gomez-Valero L., Buchrieser C. Bacterial remodelling of the host epigenome: functional role and evolution of effectors methylating host histones. *Cell Microbiol.*, 2015.17(8):1098-107. DOI: 10.1111/cmi.12463.
79. Sarantis H., Grinstein S. Subversion of Phagocytosis for Pathogen Survival. *Cell Host & Microbe*, 2012. 12(4): 419-431. DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.001.
80. Sibbald S. J., Archibald J. M. Genomic Insights into Plastid Evolution. *Genome Biol. Evol.*, 2020. 12(7): 978-990. DOI: 10.1093/gbe/evaa096.

81. Silmon de Monerri N.C., Kim K. Pathogens Hijack the Epigenome. A New Twist on Host-Pathogen Interactions. *The American J. of Pathol.*, 2014. 184(4): 897-911. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.022.
82. Thakur A., Mikkelsen H., Jungersen G. Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. *J. Immunol. Res.*, 2019:Article ID 1356540, 24 p. DOI: 10.1155/2019/1356540.
83. Thorogood R., Spottiswoode C.N., Portugal S.J. et al. The coevolutionary biology of brood parasitism: a call for integration, *Phil. Trans. R. Soc.*, 2019. B 374: 20180190. DOI: 10.1098/rstb.2018.0190.
84. Tropberger P., Schneide R. Scratching the (lateral) surface of chromatin regulation by histone modifications. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2013. 20(6): 657-661. DOI: 10.1038/nsmb.2581.
85. Uribe-Querol E., Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front. Immunol.*, 2017. 8: 1368. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01368.
86. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.*, 2020. 11: 1066. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01066.
87. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: Implications for fundamental and biomedical research. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2008. 74: 4985-4996.
88. Wein T., Picazo D.R., Woehle C. et al. Currency, Exchange, and Inheritance in the Evolution of Symbiosis. *Trends in Microbiol.*, 2019. 27(10): 836-849. DOI: 10.1016/j.tim.2019.05.010
89. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008. 32 (5): 723-35. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00123.x.
90. Zlatina K., Galuska S.P. Polysialic Acid Modulates Only the Antimicrobial Properties of Distinct Histones. *ACS Omega*, 2019. 4: 1601-1610.

Поступила 20.12.2022 г.

(Контактная информация: Немцева Наталия Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, эксперт Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. 8-903-398-78-11; e-mail: nvnemtseva@gmail.com)

LITERATURA

1. Andryushchenko S.V., Perunova N.B., Bukharin O.V. Molecular mechanisms of interaction of bacteria with lysozyme and their role in microsymbiogenesis. *Advances in Modern Biology*, 2015. 135(5): 453-463.
2. Balashov Yu.S. Parasitism and ecological parasitology. *Parasitology*, 2011. 45(2): 81-93.
3. Beklemishev V.N. On the principles of comparative parasitology as applied to blood-sucking arthropods. *Honey. Parasitol.*, 1945.14(1): 4-11.
4. Bukharin O.V., Vasiliev N.V. Lysozyme and its role in biology and medicine. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 1974. 207 p.
5. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. M.: Mediina; Ekaterinburg: UrO RAN, 1999. 366 p.
6. Bukharin O.V., Perunova N.B. Microsymbiogenesis. - Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 260 p.
7. Bukharin O.V., Vasiliev N.V., Usvyatsov B.Ya. Lysozyme of microorganisms. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 1985. 214 p.
8. Bukharin O.V., Nemtseva N.V., Yatsenko-Stepanova T.N. Evaluation of relationships between symbionts of the phytoplankton community. *Ecology*. 2010. 1: 17-21.

9. Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V. et al. Associative symbiosis. Yekaterinburg: UrO RAN, 2007. 264 p.
10. Bukharin O.V., Andryushchenko S.V., Perunova N.B. Mechanism of persistence of indigenous bifidobacteria under the action of acetate in the human intestinal biotope. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2021. 3: 4-11.
11. Martynkina L.P., Vengerov Yu.Yu., Bepalova I.A. et al. Structure of interphase chromatin of the macronucleus of ciliates *Bursaria truncatella*. II. Looped organization of the gly-bok of inactive chromatin. *Molecular Biology*, 1984. 18(1): 272-276.
12. Ozersky P.V. On the scope of the term "parasitism". *Funkts. morfol., ecol. and life. animal cycles*, 2015. 15(2): 3-7.
13. Plotnikov A.O. Mechanisms of formation of protozoan-bacterial associations in aquatic ecosystems (experimental study). Abstract dis...cand. honey. Sciences Orenburg, 2002. 22 p.
14. Provorov N.A. Anton de Bary. The phenomenon of symbiosis (die Erscheinung der symbiose). *Agricultural Biology*, 2014. (3): 113-126.
15. Raikov I.B. The nucleus of the protozoa. *Morphology and evolution*. L., 1978. 328 p.
16. Rozov S.M., Deineko E.V. Bacterial intracellular pathogens: attack and defense strategies. *Advances in Modern Biology*, 2015, 135(5): 464-479.
17. Roitman V.A., Ber S.A. Parasitism as a form of symbiotic relationship. M.: Association of scientific publications KMK, 2008. 310 p.
18. Shostak E.I. Characteristics of the responses of actinobacteria of the genus *Rhodococcus* to the impact of aquatic environment factors. Abstract dis...cand. biol. Sciences. Orenburg: Orenburg State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2004. 26 p.
19. Agafonov V.A., Negrobov V.V., Igamberdiev A.U. Symbiogenesis as a driving force of evolution: The legacy of Boris Kozo-Polyansky. *Biosystems*, 2021. 199: 104302. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104302
20. Archibald J.M. The Puzzle of Plastid Evolution. *Current Biology*, 2009 19:R81–R88. DOI 10.1016/j.cub.2008.11.067
21. Archibald J.M. Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution. *Current Biology*, 2015. 25: R911–R921. DOI:0.1016/j.cub.2015.07.055
22. Assoni L., Milani B., Carvalho M.R. et al. Resistance Mechanisms to Antimicrobial Peptides in Gram-Positive Bacteria. *Front. Microbiol.*, 2020. 11:593215. DOI: 10.3389/fmicb.2020.593215
23. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.*, 2011. 21: 381-395.
24. Bernard E., Rolain T., Courtin P. et al. Characterization of O-acetylation of N-acetylglucosamine a novel structural variation of bacterial peptidoglycan. *J. Biol. Chem.*, 2011. 286, 23950-23958. DOI: 10.1074/jbc.M111.241414
25. Bhat M.I., Kumari A., Kapila S. et al. Probiotic lactobacilli mediated changes in global epigenetic signatures of human intestinal epithelial cells during *Escherichia coli* challenge. *Ann. Microbiol.*, 2019.69:603–612.
26. Bierne H., Hamon M., Cossart P. Epigenetics and Bacterial Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012.2(12):a010272. DOI: 10.1101/cshperspect.a010272.
27. Blaser, M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Investig.*, 1997.100:759–762.
28. Bourne D.G., Dennis P.G., Uthicke S. et al. Coral reef invertebrate microbiomes correlate with the presence of photosymbionts. *ISME*, 2013. J 7: 1459.
29. Brito C., Cabanes D., Mesquita F. S. et al. Mechanisms protecting host cells against bacterial poreforming toxins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019. 76: 1319-1339. DOI:10.1007/s00018-018-2992-8.
30. Bui N. K., Turk S., Buckenmaier S. et al. Development of screening assays and discovery of initial inhibitors of pneumococcal peptidoglycan deacetylase PgdA. *Biochem. Pharmacol.*, 2011. 82: 43-52.

31. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci.*, 2010. 35(1): 127-160.
32. Callewaert L., Van Herreweghe J.M., Vanderkelen L. et al. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. *Trends in Microbiol.*, 2012. 20(10):501-510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005.
33. Clarke C.W., Calatayud P.-A., Sforza R.F.H. et al. Editorial: Parasitoids' Ecology and Evolution. *Front. Ecol. Evol.*, 2019. 7: 485. DOI:10.3389/fevo.2019.00485.
34. Cooper S.T., McNeil P.L. Membrane repair: mechanisms and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 2015. 95(4): 1205-1240. DOI:10.1152/physr ev.00037 .2014.
35. Dong W., Hamon M.A. Revealing eukaryotic histone-modifying mechanisms through bacterial infection. *Seminars in Immunopathol.*, 2020. 42: 201-213. DOI:10.1007/s00281-019-00778-9.
36. Douglas A.E. Symbiosis as a General Principle in Eukaryotic Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2014. 6(2): a016113. DOI: 10.1101/cshperspect.a016113.
37. Duong L., Gross S. P., Siryaporn A. A novel antibacterial strategy: histone and antimicrobial peptide synergy. *Microbial Cell*, 2020. (11): 309-311.
38. Duranti S., Longhi G., Ventura M. et al. Exploring the Ecology of Bifidobacteria and Their Genetic Adaptation to the Mammalian Gut. *Microorganisms*, 2020.9(1): P.8. DOI: 10.3390/microorganisms9010008.
39. Eldridge M.J.G., Cossart P., Hamon M.A. Pathogenic Biohacking: Induction, Modulation and Subversion of Host Transcriptional Responses by *Listeria monocytogenes*. *Toxins*, 2020. 12(5): 294. DOI: 10.3390/toxins12050294.
40. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. *Antibiotics (Basel)*, 2021. 14; 10(12): 1534. DOI: 10.3390/antibiotics10121534.
41. Fet V. Lynn Margulis and Boris Kozo-Polyansky: How the Symbiogenesis was translated from Russian. *BioSystems*, 2021. 199: 104316. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104316
42. Findley K., Oh J., Yang J. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 2013. 498: 367-370.
43. Gardner K.E., Allis C.D., Strahl B.D. Operating on chromatin, a colorful language where context matters. *J. Mol. Biol.*, 2011. 409: 36-46.
44. Ghadimi D., Helwig U., Schrezenmeir J. et al. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J. Leukoc. Biol.*, 2012. 92: 895-911.
45. Grabiec A.M., Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases. *Crit Rev. Microbiol.*, 2018. 44(3): 336-350. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1373063
46. Gray M.W., Burger G., Lang B.F. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol.*, 2001. 2(6): 1018.1-1018.5. DOI:10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018.
47. Hanford H.E., Von Dwingelo J., Abu Kwaik Y. Bacterial nucleomodulins: A coevolutionary adaptation to the eukaryotic command center. *PLoS Pathog*, 2021. 17(1): e1009184. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009184>
48. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012.486: 207–214.
49. Iliev I.D., Funari V.A., Taylor K.D. et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*, 2012. 336: 1314-1317.
50. Irwin D. M. Evolution of the vertebrate goose-type lysozyme gene family. *BMC Evol. Biol.*, 2014. 14: 188. DOI: 10.1186/s12862-014-0188-x.
51. Jackson A.P., Otto T.D., Aslett M. et al. Kinetoplastid Phylogenomics Reveals the Evolutionary Innovations Associated with the Origins of Parasitism. *Current Biology*, 2016. 26(2): 161-172. DOI: 10.1016/j.cub.2015.11.055.

52. Janouskovec J., Horak A., Obornik M. et al. A commonred algal origin of the apicomplexan, dinoflagellate, and heterokont plastids. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*, 2010. 107: 10949-10954.
53. Janouskovec J., Keeling P.J. Evolution: Causality and the Origin of Parasitism. *Current biology*, 2016. 26(4): 174-177. DOI:10.1016/j.cub.2015.12.057
54. Janouskovec J., Tikhonenkov D.V., Burki F. et al. Factors mediating plastid dependency and the origins of parasitism in apicomplexans and their close relatives. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015. 112: 10200-10207.
55. Jauslin T., Lamrabet O., Crespo-Yañez X. et al. How phagocytic cells kill different bacteria: a quantitative analysis using *Dictyostelium discoideum*. *mBio*, 2021. 12: e03169-20. DOI:10.1128/mBio.03169-20.
56. Jephcotta T. G., Sime-Ngando T., Gleaso F. H. et al. Host–parasite interactions in food webs: Diversity, stability, and coevolution. *Food Webs*, 2016. 6: 1-8. DOI:10.1016/j.fooweb.2015.12.001
57. Khorshidian N., Khanniri E., Koushki M.R. et al. An Overview of Antimicrobial Activity of Lysozyme and Its Functionality in Cheese. *Front Nutr.*, 2022. 9 (9): 833618. DOI: 10.3389/fnut.2022.833618.
58. Kodama Y., Sumita H. The ciliate *Paramecium bursaria* allows budding of symbiotic *Chlorella variabilis* cells singly from the digestive vacuole membrane into the cytoplasm during algal reinfection. *Protoplasma*, 2022. 259(1): 117-125. DOI: 10.1007/s00709-021-01645-x.
59. Kowallik K.V., Martin W.F. The origin of symbiogenesis: An annotated English translation of Mereschkowsky’s 1910 paper on the theory of two plasma lineages. *BioSystems*, 2021. 199: 104281. DOI: 10.1016/j.biosystems.2020.104281
60. Kühn S., Hofmeyr J.-H.S. Is the “Histone Code” an Organic Code? *Biosemitotics*, 2014. 7(2):203–222. DOI:10.1007/c12304-014-9211-2.
61. Lane N., Martin W.F. The origin of membrane bioenergetics. *Cell*, 2012. 151(7): 1406-1416.
62. Lang B.F., Gray M.W., Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes. *Annu. Rev. Genet.*, 1999. 33: 351-397.
63. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.*, 2010. 8(3): 171-184.
64. Lee J.Y., Mehrzarin S., Alshaikh A. et al. Histone Lys demethylase KDM3C demonstrates anti-inflammatory effects by suppressing NF- κ B signalling and osteoclastogenesis. *FASEB J.*, 2019. 33: 10515-10527.
65. Liu Y., Jia Y., Yang K. et al. Heterogeneous Strategies to Eliminate Intracellular Bacterial Pathogens/ *Front. Microbiol.*, 2020. 11: 563. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00563.
66. López-García P., Eme L., Moreira D. Symbiosis in eukaryotic evolution. *J. Theor. Biol.*, 2017. 434: 20-33.
67. Lugtenberg B, Kamilova F. Plant-growth-promoting rhizobacteria. *Annu Rev Microbiol.*, 2009. 63: 541-556.
68. Margulis L., Fester R. *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis*. Cambridge (Mass.): MIT press, 1991. 454 p.
69. Martin W., Mentel M. The Origin of Mitochondria. *Nature Education*, 2010.3(9):58
70. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*, 2011. 332: 970-974.
71. Oulhen N., Schulz B.J., Carrier T.J. English translation of Heinrich Anton de Bary’s 1878 speech, ‘Die Erscheinung der Symbiose’ (‘De la symbiose’). *Symbiosis*, 2016. 69: 131-139. DOI 10.1007/s13199-016-0409-8.
72. Parveen N., Varman R., Nair S. et al. Endocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* Heat Shock Protein 60 Is Required to Induce Interleukin-10 Production in Macrophages. *J Biol Chem.*, 2013. 288(34): 24956-24971. DOI: 10.1074/jbc.M113.461004.

73. Poulin R., Randhawa H. S. Evolution of parasitism along convergent lines: from ecology to genomics. *Parasitology*, 2015. 142: 6-15. DOI:10.1017/S0031182013001674.
74. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010. 464: 59-65.
75. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.*, 2017. 13(9): e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>.
76. Rajeev R., Dwivedi A.P., Sinha A. et al. Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts. *J. of Biosciences.*, 2021. 46: 94.
77. Roger A. J., Munoz-Gomez S. A., Kamikawa R. The Origin and Diversification of Mitochondria. *Current Biology*, 2017. 27: 1177-1192. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.015.
78. Rolando M., Gomez-Valero L., Buchrieser C. Bacterial remodelling of the host epigenome: functional role and evolution of effectors methylating host histones. *Cell Microbiol.*, 2015.17(8):1098-107. DOI: 10.1111/cmi.12463.
79. Sarantis H., Grinstein S. Subversion of Phagocytosis for Pathogen Survival. *Cell Host & Microbe*, 2012. 12(4): 419-431. DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.001.
80. Sibbald S. J., Archibald J. M. Genomic Insights into Plastid Evolution. *Genome Biol. Evol.*, 2020. 12(7): 978-990. DOI: 10.1093/gbe/evaa096.
81. Silmon de Monerri N.C., Kim K. Pathogens Hijack the Epigenome. A New Twist on Host-Pathogen Interactions. *The American J. of Pathol.*, 2014. 184(4): 897-911. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.022.
82. Thakur A., Mikkelsen H., Jungersen G. Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. *J. Immunol. Res.*, 2019:Article ID 1356540, 24 p. <https://doi.org/10.1155/2019/1356540>.
83. Thorogood R., Spottiswoode C.N., Portugal S.J. et al. The coevolutionary biology of brood parasitism: a call for integration, *Phil. Trans. R. Soc.*, 2019. B 374: 20180190. DOI: 10.1098/rstb.2018.0190.
84. Tropberger P., Schneide R. Scratching the (lateral) surface of chromatin regulation by histone modifications. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2013. 20(6): 657-661. DOI: 10.1038/nsmb.2581.
85. Uribe-Querol E., Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front. Immunol.*, 2017. 8: 1368. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01368.
86. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.*, 2020. 11: 1066. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01066.
87. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: Implications for fundamental and biomedical research. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2008. 74: 4985-4996.
88. Wein T., Picazo D.R., Woehle C. et al. Currency, Exchange, and Inheritance in the Evolution of Symbiosis. *Trends in Microbiol.*, 2019. 27(10): 836-849. DOI: 10.1016/j.tim.2019.05.010
89. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008. 32 (5): 723-35. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00123.x.
90. Zlatina K., Galuska S.P. Polysialic Acid Modulates Only the Antimicrobial Properties of Distinct Histones. *ACS Omega*, 2019. 4: 1601-1610.

Образец ссылки на статью:

Немцева Н.В. Паразитизм как форма симбиотических отношений. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2022. 4. 24с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2022-4/Articles/NVN-2022-4.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2022-14001