

Остров «высокой патогенности»: продукция металлофора йерсиниобактина, интегративность, мобильность

А.Ракин

Friedrich-Loeffler-Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Jena, Germany

Обзор посвящен организации, функции и подвижности генетического мобильного элемента – острова «высокой патогенности» (HPI). Первоначально обнаруженный у представителей рода *Yersinia*, у которых он отвечал за захват ионов железа и способность убивать мышей в низких инфекционных дозах, HPI позже был выявлен у многочисленных представителей *Enterobacteriaceae*, у которых он играл роль в поддержании бактериального гомеостаза. Остров отвечает за продукцию металлофора йерсиниобактина, участвующего в доставке в клетку ионов ряда металлов. Широкое распространение острова объясняется его способностью коинтегрироваться с трансмиссивными плазмидами. Резюмируя, остров патогенности представляет собой архетип мобильного элемента, распространенного у бактерий благодаря его роли в фитнесе и мобильности.

Ключевые слова: острова патогенности, *Yersinia*, йерсиниобактин, интегративность, мобильность

Для цитирования: Ракин А. Остров «высокой патогенности»: продукция металлофора йерсиниобактина, интегративность, мобильность. Бактериология. 2017; 2(4): 7–16 DOI: 10.20953/2500-1027-2017-4-7-16

«High pathogenicity» island: yersiniabactin metallophore production, integration, mobility

A.Rakin

Friedrich-Loeffler-Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Jena, Germany

The review summarizes data on genetic organization, function and mobility of the genetic mobile element – the High Pathogenicity Island (HPI). Originally, HPI was found in *Yersinia* and was associated with iron acquisition and ability to kill mice in low infection doses (High Pathogenicity phenotype). However, the genetic element is widely disseminated among *Enterobacteriaceae* and plays an important role in bacterial fitness. The encoded metallophore, yersiniabactin, is responsible for its role being implicated in the uptake of important metal ions. The mobility of the HPI can be explained by its ability to cointegrate with transmissible plasmids. Taken together, HPI represents an archetype mobile functional element widely disseminated in bacteria due to its fitness and mobility potential.

Keywords: pathogenicity islands, *Yersinia*, yersiniabactin, integration, mobility

For citation: Rakin A. «High pathogenicity» island: yersiniabactin metallophore production, integration, mobility. Bacteriology. 2017; 2(4): 7–16. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2017-4-7-16

Бактериальные геномы мозаичны по своей природе и состоят из консервативного «ядра», ответственного за проявления жизненно важных функций, и «гибкого» геномного «резерва», функции которого реализуются лишь в определенных условиях. Этот дополнительный резерв представлен мобильными генетическими элементами различной природы: профагами, плазмидами, транспозонами и геномными островами, к которым относятся и так называемые острова патогенности (ОП).

Происхождение названия «остров высокой патогенности» исторически связано с «высокой» вирулентностью штаммов *Yersinia enterocolitica* биотипа 1В для мышей. Штаммы этого

биотипа, или подвида *Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica* [1], способны убивать мышей в малых дозах, в то время как штаммы биотипов 2, 3 и 4, или *Yersinia enterocolitica* subsp. *paleoartica*, мышей в малых дозах не убивают. Структурой, ответственной за «высокую вирулентность», оказалась система активного захвата ионов железа, представленная металлофором йерсиниобактином [2]. Гены синтеза, транспорта и регуляции йерсиниобактина расположены на генетически мобильной структуре, полностью подходящей под определение «геномного острова», или «острова патогенности». Под островами патогенности (pathogenicity island, PAI) обычно подразумевают мобильные генетические

Для корреспонденции:

Ракин Александр, кандидат биологических наук, руководитель группы, Институт Фридриха Леффлера, Национальный институт здоровья животных
Адрес: 07743 Йена, Германия, ул. Наумбургер, 96а
E-mail: rakin@gmx.de

Статья поступила 12.10.2017 г., принята к печати 22.12.2017 г.

For correspondence:

Alexander Rakin, PhD, Group Leader Friedrich-Loeffler-Institut, Federal Research Institute for Animal Health
Address: Naumburger Str. 96a, 07743 Jena, Germany
E-mail: rakin@gmx.de

The article was received 12.10.2017, accepted for publication 22.12.2017

элементы, которые, как правило, присутствуют у вирулентных бактериальных штаммов и отсутствуют у их авирулентных родственников [3]. Активные в генетическом отношении острова патогенности содержат систему рекомбинационных ферментов и участки узнавания, отвечающие за взаимодействие с мишенями на геноме хозяйской клетки. Острова в большинстве случаев имеют ГЦ-состав, отличный от ГЦ-состава хозяйской клетки, и чаще всего ассоциированы с генами, кодирующими транспортные или иные малые РНК [4]. Впоследствии было показано, что, кроме *Y. enterocolitica* subsp. *Enterocolitica*, остров высокой патогенности (high-pathogenicity island, HPI) присутствует также у всех вирулентных штаммов *Yersinia pestis* и штаммов 1 серовара *Yersinia pseudotuberculosis* [5, 6]. Кроме штаммов 1 серовара, укороченный вариант острова обнаружен у приблизительно 50% штаммов *Y. pseudotuberculosis* серовара O:3 [7–9]. Однако штаммы этой группы обладают пониженной вирулентностью по сравнению с остальными штаммами серовара O:3 и содержат альтернативную систему утилизации ионов железа [10].

Общая характеристика острова высокой патогенности

HPI уникален среди геномных островов в том смысле, что он широко распространен среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Первоначальные воззрения о наличии HPI только у высокопатогенных йерсиний и некоторых патогенных представителей кишечной палочки [8, 11] привели к тому, что HPI часто именовали островом высокой патогенности йерсиний. Однако дальнейшие целенаправленные поиски HPI у *Enterobacteriaceae* значительно расширили число

хозяев острова. Кроме упомянутых *Yersinia spp.* и *Escherichia coli* ExPEC, HPI удалось обнаружить у *E. coli* UPEC, EHEC, APEC, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella enterica* Subspecies I и *Salmonella* Biogroup IV [11–16]. Это свидетельствует не только о широком распространении HPI, но и, по-видимому, о явных эволюционных преимуществах, придаваемых хозяйской бактериальной клетке приобретением системы активного захвата железа, кодируемой островом. С другой стороны, остров отсутствует у представителей энтерогеморрагических *E. coli* и *Shigella spp.* [13], что, скорее, подразумевает сложный характер взаимоотношения островных генов с хозяйским геномом.

Организация острова патогенности

Остров высокой патогенности структурно может быть разделен на две части (рис. 1): функциональную, ответственную за синтез йерсениобактина и его генетическую активность, и АТ-богатую вариабельную, которая отличается у представителей двух генетических линий, *Yersinia pestis* и *Y. enterocolitica* [17].

Функциональная часть острова содержит гены, участвующие в синтезе, транспорте и регуляции синтеза йерсениобактина (таблица). Первоначально было установлено, что этот сидорофор активно участвует в захвате молекул железа, что необходимо для обеспечения полноценного размножения патогена в условиях дефицита ионов железа, который создается в тканях животных как один из факторов защиты от инфекции. Показано, что бактериальные клетки, содержащие последовательности HPI, секретируют низкомолекулярный сидорофор йерсениобактин [2, 18]. Йерсениобактин содержит в своей структуре фенольное, тиазолиновое и тиа-

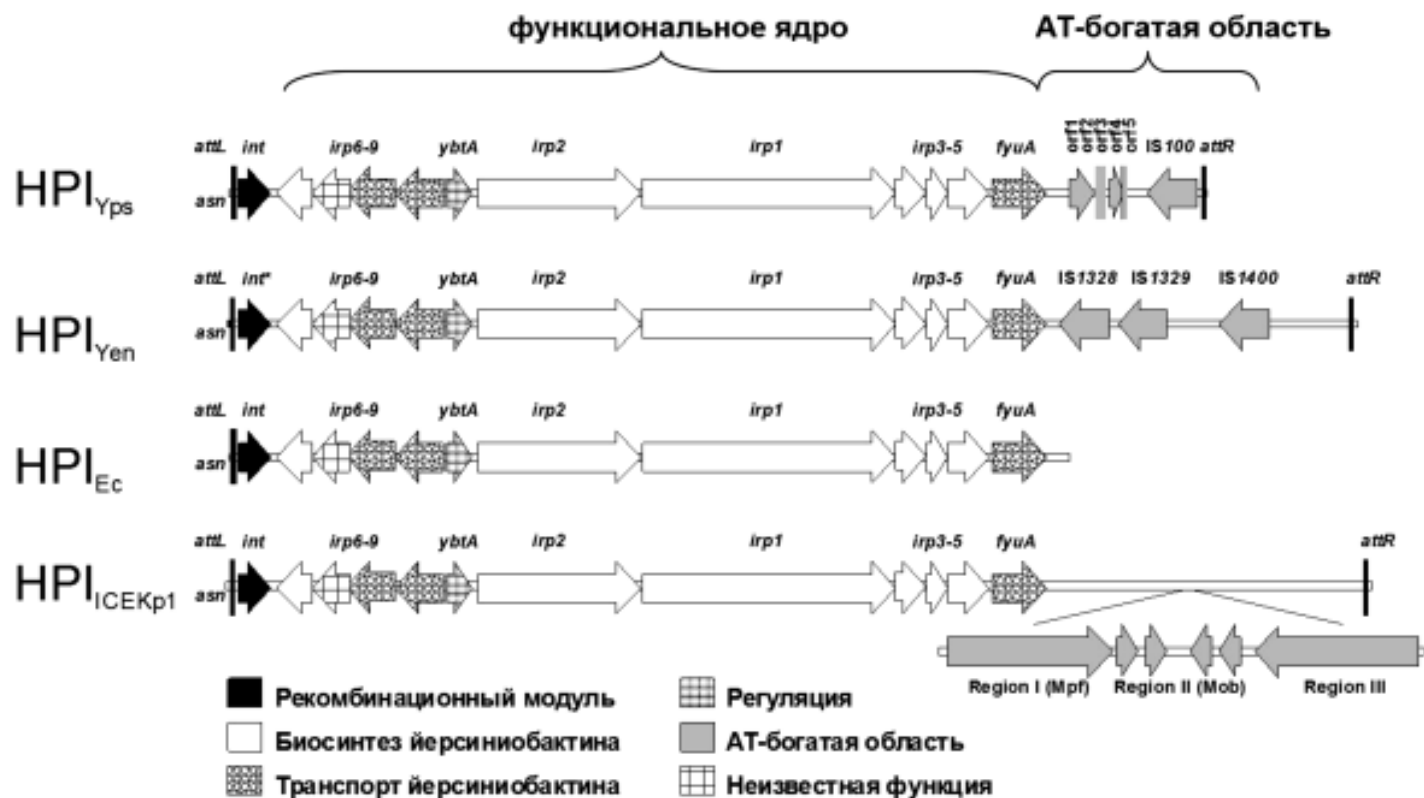


Рис. 1. Организация острова патогенности HPI у представителей различных эволюционных линий.

Таблица. Гены, участвующие в синтезе, транспорте и регуляции синтеза йерсиниобакина

Ген	Название	Функция
YPO1916	<i>ybtS</i>	салицилатсинтаза
YPO1915	<i>ybtX</i>	возможное участие в передаче сигнала
YPO1914	<i>ybtQ</i>	АВС-транспортёр внутренней мембраны
YPO1913	<i>ybtP</i>	липопротеин, АВС-транспортёр внутренней мембраны
YPO1912	<i>ybtA</i>	транскрипционный регулятор
YPO1911	<i>irp2</i>	биосинтез йерсиниобакина
YPO1910	<i>irp1</i>	поликетидсинтаза, биосинтез йерсиниобакина
YPO1909	<i>ybtU</i>	оксидоредуктаза, биосинтез йерсиниобакина
YPO1908	<i>ybtT</i>	тиоэстераза, биосинтез йерсиниобакина
YPO1907	<i>ybtE</i>	биосинтез йерсиниобакина
YPO1906	<i>fyuA</i>	рецептор пестицина и йерсиниобакина

золидиновые кольца (рис. 2) и обладает высоким сходством с сидерофорами пиохелином, продуцируемым *Pseudomonas aeruginosa* [19], и ангвибактином *Vibrio anguillarum* [20]. Однако впоследствии было установлено наличие дополнительных активностей этого металлофора. Так, было показано участие йерсиниобакина совместно с ZnuABC-системой в захвате и транспорте ионов цинка [21, 23]. Металлофор йерсиниобакин оказался также способным защищать уропатогенные *Escherichia coli*, связывая токсичные ионы меди и сохраняя при этом ее биологическую доступность (nutritional passivation) [23]. В дополнение к способности связывать ионы железа и меди, йерсиниобакин образовывал ионные комплексы с галлием, никелем, кобальтом и хромом [24]. В целом же металлофор продемонстрировал связывающую активность в отношении 10 металлов в следующем порядке $Fe^{3+} > Ga^{3+} > Ni^{2+} > Cu^{2+} > Cr^{2+} \approx Zn^{2+} > Co^{2+} > Pd^{2+} > Mg^{2+} > Al^{3+}$,

что позволяет предполагать возможность использования его для очистки воды [25].

Подавляющее большинство генов, участвующих в продукции йерсиниобакина, кластеризовано в пределах функционального Ybt ядра острова (см. рис. 1) [6, 26–28]. Шесть генов, обозначенных как *irp1–irp5* и *irp9* в *Y. enterocolitica* и *irp1, irp2, ybtU, T, E, S* в *Y. pestis* и *Y. Pseudotuberculosis*, отвечают за биосинтез йерсиниобакина. Белковый продукт гена *fyuA* (Psn, или *pesticin* receptor precursor (IRPC)) является одновременно рецептором бактериоцина пестицина и сидерофора йерсиниобакина. Этот белок (73,782 кДа) располагается во внешней мембране и относится к семейству TonB-зависимых рецепторов [29]. Продукция белка FyuA активируется при снижении концентрации железа и находится под контролем глобального регулятора железа, белка Fur [30, 31]. Irp6 и Irp7 (YbtQ и YbtP в *Y. pestis*) участвуют в транспорте йерсиниобакина через цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки [32, 33]. До сих пор не идентифицирован периплазматический компонент, участвующий в транспорте йерсиниобакина, который, по-видимому, не кластеризован с остальными генами продукции йерсиниобакина. Экспрессия биосинтетических и транспортных генов контролируется содержанием железа и белком Fur и активируется на уровне транскрипции AraC-подобным транскрипционным регулятором YbtA, который подавляет также и собственную транскрипцию [34–36]. Функция продукта YbtX (Irp8 в *Y. enterocolitica*) критична для функционирования дополнительной системы транспорта цинка в дополнение к основной ZnuABC системе [21].

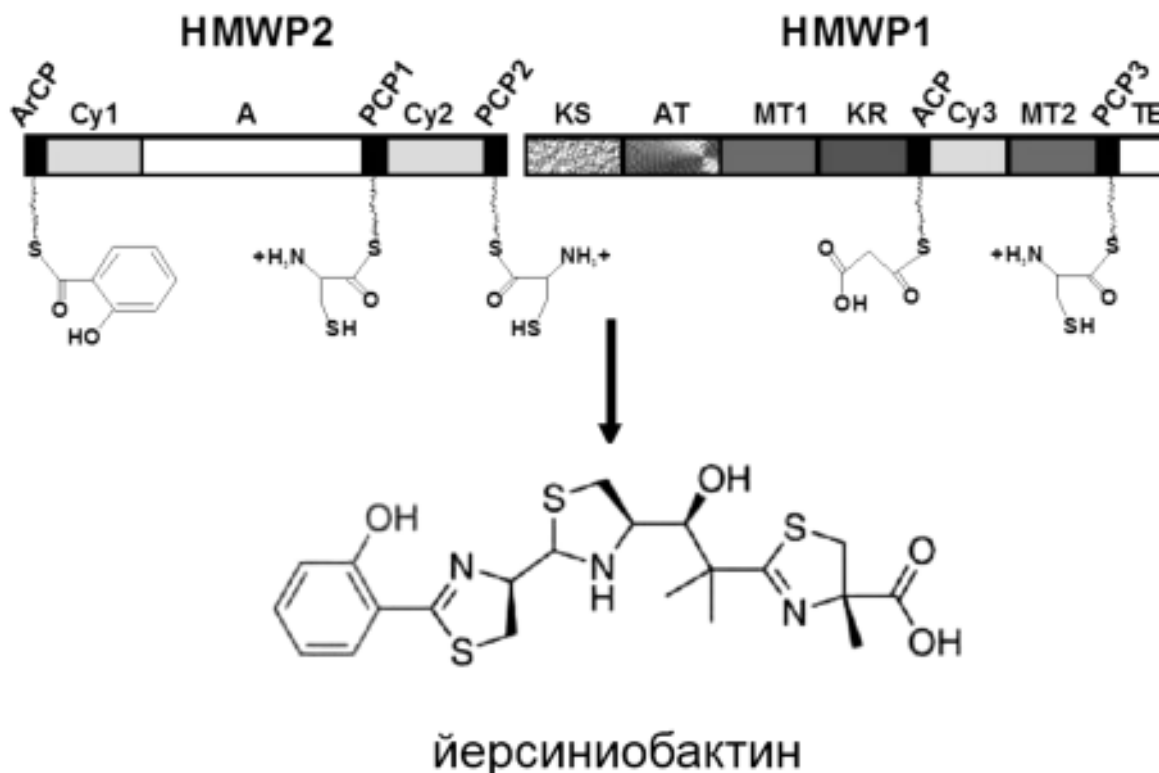


Рис. 2. Биосинтез йерсиниобакина. На HMWP1 и HMWP2 показаны сайты связывания с салицилатом, малонатом и тремя молекулами цистеина. Изображены следующие каталитические домены: ArCP – арилсвязывающий домен; ACP – ацилсвязывающий домен; Cy – домен, ответственный за конденсацию/циклизацию; A – домен, ответственный за аденилирование; PCP – пептидилсвязывающий домен; KS – кетоацилсинтазный домен; AT – ацилтрансферазный домен; MT – метилтрансферазный домен; KR – бета-кеторедуктазный домен; TE – тиоэстеразный домен.

Йерсениобактин синтезируется по смешанной стратегии не-рибосомального пептидного (NRPS)/поликетидного (PK) синтеза (см. рис. 2), который сводится к модульной сборке сидерофора из салицилата, группы малонил коэнзима А, трех молекул цистеина и трех метильных групп [26]. *Irp9* (*YbtS*) является первым геном в кластере, ответственном за продукцию йерсениобактина (см. рис. 1, таблица). Он напрямую конвертирует хоризмат в салицилат, который служит предшественником йерсениобактина [37]. В этом отношении йерсениии отличаются от псевдомонад, у которых в синтезе салицилата участвуют как минимум два фермента – изохоризматсинтетаза и изохоризмат-пируват-лиаза. Кстати, оба эти фермента требуются для комплементации *irp9* мутанта у *Yersinia spp.* [37]. *Irp5* (*YbtE*) салицил-АМФ-лигаза переносит активированный салицилат к высокомолекулярному белку HMWP2 (он кодируется геном *irp2*). HMWP2 обладает шестью потенциальными NRPS доменами, участвующими в реакциях первоначальной циклизации и конденсации. *Irp3* (*YbtU*) редуцирует внутреннее тиазолиновое кольцо в тиазолидиновое, в то время как первые пять доменов HMWP1 (который кодируется геном *irp1*) переключаются с линейной сборки сидерофора по NRPS-типу на поликетидный. *Irp4* (*YbtT*) несет тиазестеразный домен, позволяющий удалять aberrantные структуры из энзиматического комплекса и, кроме того, обладает функцией редактирования, в которой он участвует совместно с терминальными доменами HMWP1. Обычно NRPS/PK синтетазы активируются фосфопантетеилированием. Однако соответствующая P-ant трансфераза, *YbtD*, необходимая для функционирования системы синтеза йерсениобактина, была обнаружена вне острова высокой патогенности [38]. Такая организация генов накладывает дополнительные требования на хозяйскую клетку таким образом, что продукция йерсениобактина, кодируемая генами острова, оказывается тесно связанной с биохимией клетки хозяина.

Продукция *Ybt* кластером острова высокой патогенности секретируемого метаболита, обозначенного как «эшерихелин», отсутствующего у делеционного *ybtS* мутанта и ингибирующего пиохелиновую систему у *Pseudomonas aeruginosa* [39], свидетельствует не только о новых свойствах этого генного кластера, но и о необходимости применения новых подходов к оценке взаимовлияния металлофорных систем в бактериальной клетке.

Две генетические линии НРІ

Сравнение организации островов позволило выделить две генетические линии НРІ, одну у *Y. pestis*/*Y. pseudotuberculosis* (*Yps* НРІ), которая широко распространена у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая и упомянутые выше *E. coli*, и вторую – у *Y. enterocolitica* (*Yen* НРІ), распространение которой ограничивается только штаммами *Y. enterocolitica* subsp. *enterocolitica* сероваров O:8, O:13, O:20 и O:21 (см. рис. 1) [8]. Размер острова различен у организмов этих двух групп и составляет 43153 п.о. для *Yen* НРІ и 36378 п.о. для *Yps* НРІ. Размер острова в интегрированном состоянии определяется размером нуклеотидной последовательности, ограниченной двумя короткими прямыми повторами по 18 п.о., представляющими центральную (коровую) часть «O» гибридных *attL* и *attR* сайтов рекомбинации.

Последние образованы в результате сайт-специфической рекомбинации *attP* сайта острова высокой патогенности с бактериальным *attB* сайтом, который в случае НРІ представлен *asn tDNA* геном [7, 40]. Различия, наблюдаемые в размерах НРІ, обусловлены наличием варибельной АТ-богатой части, которая полностью отличается у островов двух генетических линий. Приобретение многочисленных мобильных IS-элементов и приводит к увеличению общего размера островов у штаммов *Y. enterocolitica* [17, 41].

Yp НРІ часто претерпевает протяженные делеции варибельной части, что может, в свою очередь, сопровождаться утратой рекомбинационного *attR* сайта (например, в случае *E. coli*) (см. рис. 1) [42] и приводит к иммобилизации острова. Следует отметить, что *Yen* НРІ «заморожен» в одном единственном локусе на хромосоме *Y. enterocolitica* благодаря точечной мутации в гене, кодирующем рекомбиназу, ответственную за генетические перемещения НРІ [17, 41]. Однако и в *Y. pseudotuberculosis* O:3 большая часть генов в АТ-богатой части *Yps* НРІ, включая ген рецептора йерсениобактина, делетирована, что привело к неспособности штаммов этой группы продуцировать йерсениобактин [7, 8]. Роль укороченного варианта острова в *Y. pseudotuberculosis* O:3 до сих пор неясна. Высокая степень сохранения нуклеотидных последовательностей свидетельствует либо о сравнительно недавней в эволюционном плане делеции, либо о выполнении каких-либо дополнительных функций промежуточными продуктами сидерофора, способность к синтезу которых может сохранить укороченный вариант острова.

По-видимому, остров высокой патогенности линии *Yps* НРІ может быть принят за архетип острова, учитывая тот факт, что именно этот вариант содержит наиболее полный набор генов, необходимых для его генетической подвижности и полноценной продукции йерсениобактина.

«Вторая копия» острова высокой патогенности, НРІ-2

Определение полной нуклеотидной последовательности генома чумного микроба [43] продемонстрировало наличие кластера генов [YPO0770-YPO0778], которые обладали гомологией с генами НРІ. Эту область стали в дальнейшем обозначать как вторую копию НРІ, или НРІ-2 (рис. 3). Позднее этот кластер, содержащий гены, способные к нерибосомальному синтезу пептидов, был обозначен как *ypr*, *Yersinia non-ribosomal peptide* [44, 45].

В действительности же «вторая копия» НРІ таковой не является и только частично содержит нуклеотидные последовательности, имеющие гомологию с последовательностями, представленными на основной функциональной копии острова. Более того, гены НРІ-2 показывают более высокое сходство с генами биосинтеза сидерофора пиохелина у псевдомонад. Так, продукт гена YPO0776 по аминокислотному составу схож с *Irp2* на 31%, тогда как его гомология с белком PchF *P. aeruginosa* составляет 34%. НРІ-2 лишен рекомбиназы, которая отвечала бы за его интеграцию в геном хозяйской клетки, а также сайтов рекомбинации, необходимых для осуществления сайтспецифической рекомбинации. Кроме того, НРІ-2 расположен в области хромосомы, не содержащей генов, кодирующих аспарагиновую тРНК, а следовательно, неясен и возможный механизм его интеграции в хозяйскую ДНК. Благодаря наличию вставочной последо-

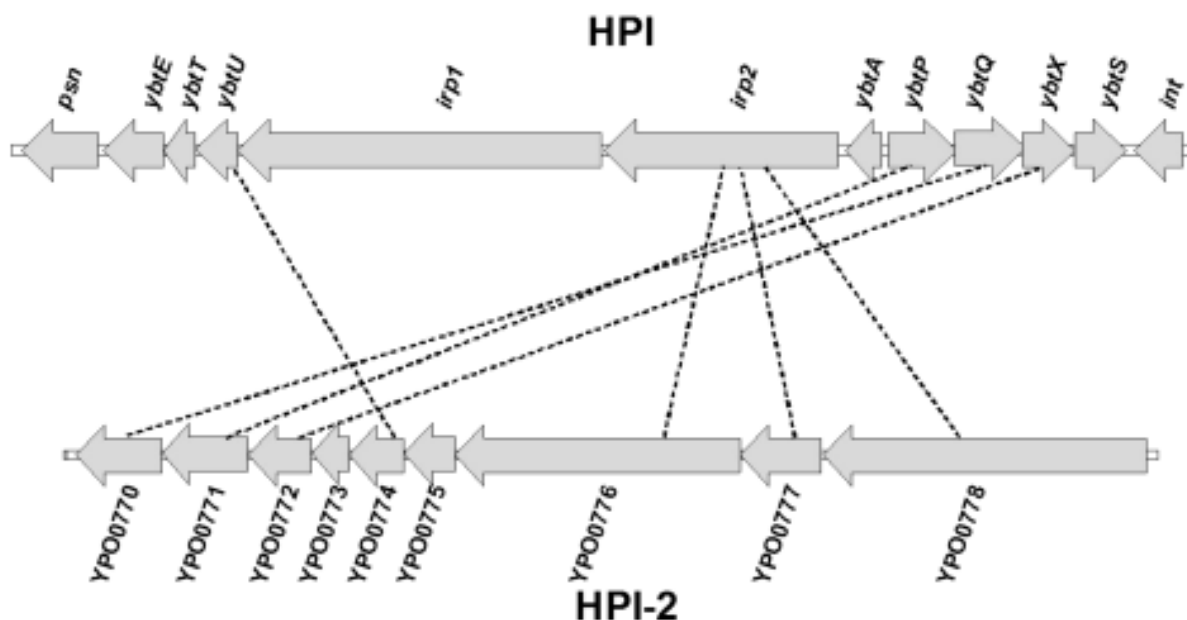


Рис. 3. Сравнение генетической организации HPI и HPI-2. Гены, продемонстрировавшие гомологию (порядка 27–45%), соединены пунктирными линиями.

вательности IS21 (YPO0780 в геноме *Y. pestis* CO92) в непосредственной близости от YPO0770–YPO0778 генов, составляющих HPI-2, можно предположить участие этого подвижного элемента в перемещении и перестройках HPI-2. Интересно отметить, что HPI-2 обнаруживается у всех эпидемических штаммов *Y. pestis*, однако содержит по крайней мере две мутации в *unp* локусе. Так, ген *YPTB3297* разделен на две части вставкой мобильного элемента IS100 и содержит сдвиг рамки в С-терминальной области [45]. В штамме эндемичного *Y. pestis* 91001 *Microtus* этот ген, хоть и не несет вставки мобильного элемента, сохраняет мутацию со сдвигом рамки, как и в эпидемических штаммах чумного микроба. Поскольку *unp* кластер полностью отсутствует у представителей *Y. enterocolitica*, а в чумном микробе несет делеции и генетические перестройки, то возможная активность данного генетического элемента, скорее всего, ограничивается штаммами *Y. pseudotuberculosis*, в которых он может продуцировать сидерофор псевдохелин, Pch [10]. Интересно отметить, что в эпидемических штаммах *Y. pseudotuberculosis* O1, вызывающих дальневосточную скарлатиноподобную лихорадку, и примерно у 50% штаммов *Y. pseudotuberculosis* серотипа O3 полностью отсутствуют остров высокой патогенности и гены, ответственные за синтез йерсиниобакина. Однако эти штаммы содержат *unp* локус и способны к продукции сидерофора, обладая при этом высокой патогенностью. Это, скорее всего, свидетельствует об активности альтернативного йерсиниобакину сидерофора, псевдохелина, по крайней мере у части штаммов псевдотуберкулезного микроба.

Влияние HPI на вирулентность

Является ли HPI и кодируемая им функция детерминантой патогенности или все же элементом поддержания фитнеса?

Само название «остров высокой патогенности» подразумевает, что йерсиниобакин, кодируемый островом, участ-

вует в проявлении высокой патогенности, или способности убивать мышей. С другой стороны, остров широко распространен не только у патогенных бактерий [46], что говорит против его непосредственного участия в патогенезе, а скорее, опосредованно, реализуя способность бактерий сохранять для выживания в хозяйском организме необходимый физиологический статус.

Было показано, что выключение любого гена, связанного с продукцией йерсиниобакина, приводит к выраженной аттенуации *Y. enterocolitica* [29, 33, 47]. Активный захват железа йерсиниобакином критичен и для *Y. pestis* при 37°C, т.е. при температуре, с которой встречаются бактерии в тканях организма млекопитающих [48]. Это естественно, поскольку для эффективного размножения патогенному организму требуется достаточное количество железа, которое в хозяйском организме находится в связанной форме. Оказалось также, что клетки кишечной палочки, продуцирующие йерсиниобакин, защищены от переваривания в фагоцитах при воздействии супероксида. При этом продемонстрирована супероксид-дисмутазная активность Cu(II)-Ybt комплекса, образуемого при связывании ионов меди металлофором [49].

Гены острова, ответственные за продукцию йерсиниобакина, принадлежат к высокоиндуцируемым как при повышении температуры, так и при попадании в организм хозяина [50, 51]. Это также свидетельствует об их вовлеченности в инфекционный процесс. По-видимому, Ybt система важна на ранней стадии проникновения через кожные покровы и лимфатическую систему при бубонной чуме, при которой как снабжение катионами металлов, так и защита от фагоцитоза играет значительную роль и не важна в септицемической стадии [22]. При этом важное значение имеет тесное взаимодействие транспортных систем ионов Zn.

О важности присутствия острова высокой патогенности для реализации йерсиниями вирулентности говорят и данные следующих экспериментов. Мобилизация острова с по-

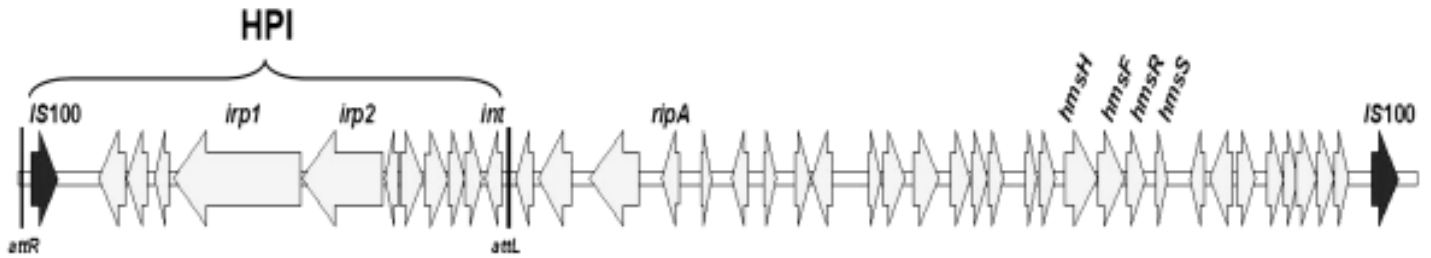


Рис. 4. Локус пигментации чумного микроба с островом высокой патогенности HPI. Частично показаны гены, ответственные за продукцию йерсениобактина (*irp*), пигментацию (*hms*) и вставочные последовательности *IS100*.

мощью FRT-FLP рекомбинации и передача его низкопатогенным *Y. enterocolitica* O:9 и непатогенным *Y. enterocolitica* O:5 сопровождалась появлением способности продуцировать йерсениобактин только у *Y. enterocolitica* O:9 [52]. Более того, приобретение острова сопровождалось увеличением вирулентности *Y. enterocolitica* O:9 для мышей. Это демонстрирует не только необходимость кодируемых островом функций для реализации фенотипа «высокой патогенности» в *Y. enterocolitica*, но и вовлеченность определенных функций хозяйской клетки в реализацию этого фенотипа.

Бактериям требуются крайне эффективные акцепторы железа для его мобилизации из состава железосвязывающих белков организма хозяйской клетки. Йерсениобактин является одним из таких эффективных низкомолекулярных металлофоров. Следовательно, наличие HPI крайне необходимо для обеспечения реализации свойства патогенности йерсиний. В то же время остров высокой патогенности не содержит каких-либо генов, напрямую связанных с продукцией токсинов, импединов или других агентов агрессии патогенных микроорганизмов, и поэтому вряд ли может быть отнесен к детерминантам патогенности. Однако полностью исключить то, что йерсениобактин или его предшественники являются, например, иммуномодуляторами хозяйского ответа, в настоящее время нельзя.

Механизмы и структуры, ответственные за перемещения HPI в геноме хозяйской клетки

Многие геномные острова представляют собой «тени», нагруженные всевозможными обломками генов, свидетельствующими об их прежней генетической активности. В отличие от большинства островов, HPI является активным островом, способным к перемещению в геноме клетки хозяина, по крайней мере, в чумном микробе и возбудителе псевдотуберкулеза 1 серотипа.

Высокая «подвижность» HPI, а вернее, его нестабильность в геноме чумного микроба, послужила основанием для представления о нем как о подвижном геномном острове. Однако первоначальные данные о подвижности острова отражали мобильность не самого HPI, а скорее, нестабильность *pgm*-локуса (*pigmentation locus*, *pgm*), ответственного за накопление пигментов клетками чумного микроба (рис. 4). Оказалось, что HPI-1 расположен внутри 102-т.п.о. локуса, связанного с накоплением в бактериальной клетке пигментов (гемин или Конго красный) и формированием биопленок при колонизации блох (*hms*-кластер) [53], а также ответственного за синтез противовоспалительного фактора RipA, связанного с выживанием в активированных макрофа-

гах [54]. Этот локус пигментации, ограниченный двумя копиями *IS100* элемента, легко и с высокой частотой выщепляется из генома чумного микроба при гомологичной рекомбинации между двумя фланкирующими его *IS100* элементами. При этом, естественно, утрачивается не только сам нестабильный локус пигментации, но и HPI как неотъемлемая часть этого локуса. В свое время это и привело к представлению о том, что именно локус пигментации собственно и является островом патогенности.

В дальнейшем, однако, была обозначена четкая граница между поведением локуса пигментации и собственно HPI, который мог перемещаться в геноме за счет сайтспецифической рекомбинации, независимо от 102-т.п.о. локуса. Так, было показано, что HPI способен активно перемещаться в геноме псевдотуберкулезного микроба, занимая любой из свободных сайтов интеграции, *asn* tRNA [5, 7]. Поскольку *pgm*-локус не фланкирован *IS100* элементами в *Y. pseudotuberculosis*, и, более того, остров может занимать любую свободную копию *asn* tDNA в геноме псевдотуберкулезного микроба, сайтспецифическая рекомбинация, обеспечиваемая HPI-рекомбиназой, сопровождается перетранспозицией острова в новые мишени. В некоторых штаммах это происходит с достаточно высокой частотой [5, 7].

Генетический модуль HPI состоит из рекомбиназы (IntB интегразы), ответственной за интегративную рекомбинацию острова с *asn* tRNA-мишенью на геноме хозяйской клетки, а также за эксцизию при выщеплении острова [40]. В переменной части острова *Y. pestis* (*Yps* HPI) находится эксцизионаза (Hef), или фактор, определяющий направление рекомбинации (*recombination directionality factor*, RDF) [55, 56]. Однако, в отличие от RDF бактериофага λ , который увеличивает частоту эксцизии в миллионы раз, RDF HPI лишь незначительно влияет на частоту эксцизии острова, увеличивая ее менее чем в 10 раз [55]. По-видимому, в отличие от интегразы фага λ , рекомбиназа HPI представляет собой низкоспециализированную рекомбиназу, которой одинаково свойственны интегративная и эксцизивная функции, в то время как активность рекомбиназы бактериофага λ специализирована исключительно на интегративной функции.

Сайты узнавания, участвующие в сайтспецифической рекомбинации (*attachment sites*, *att*), представлены по аналогии с бактериофагом λ , бактериальным сайтом BOB' (*attB*) и сайтом, расположенным на самом острове патогенности, POP' (*attP*). В результате рекомбинации образуются гибридные сайты, BOB' (*attL*) и POB' (*attR*), фланкирующие интегрированный HPI (рис. 5). Бактериальный участок узнавания, *attB*, представлен 3' последовательностью генов *asn* tRNA.

Таких мишеней четыре в геноме *E. coli* и три в геноме йерсиний. С использованием плазмиды, несущей *IntB* рекомбиназу и *attP*, представляющую собой своеобразный «мини-остров», была показана способность рекомбиназы узнавать и интегрировать в любую из свободных ДНК-мишеней [40]. Возможность перетранспозиции НПИ в свободные копии *asn* tDNA была продемонстрирована для возбудителя псевдотуберкулеза [7]. Однако при наличии практически полной гомологии островов возбудителя псевдотуберкулеза и чумы для последнего до сих пор не показана возможность перемещения острова в свободные копии *asn* tDNA. Одним из факторов, «маскирующих» транспозицию острова в геноме чумного микроба, может служить происходящее за счет гомологичной рекомбинации делетирование области пигментации (*pgm* локуса), частью которого является НПИ (см. рис. 4). В результате подобной высокочастотной делеции утрачивается один из *att* сайтов (*attR*) острова, что полностью исключает возможность осуществления сайт-специфической рекомбинации. Отсутствие второй копии вставочной последовательности IS100 у *Y. pseudotuberculosis* O:1, которая могла бы участвовать в выщеплении *pgm*-локуса у этих йерсиний, либо несцепленное наследование острова в других копиях *asn* tDNA [7] снимает этот эффект у возбудителя псевдотуберкулеза.

Механизмы, ответственные за латеральное (горизонтальное) распространение острова

Если перемещение НПИ в геноме хозяйской клетки и его механизм в целом не вызывают сомнения, то вопрос о возможности межклеточного переноса острова новым бактериальным хозяевам долгое время оставался открытым.

Первичные представления о возможности переноса *Ybt* острова бактериофагами, представляются маловероятными. Как правило, подобные воззрения базировались на наличии гомологии рекомбиназы НПИ и интегразы бактериофага Р4 [41]. Однако подобное сходство, скорее всего, свидетельствует об общности механизмов сайтспецифической рекомбинации у большой группы мобильных генетических элементов и их происхождения, нежели о непосредственном участии фагов в перемещении геномных островов. Скорее всего, интегразы геномных островов представляют собой отдельную эволюционную ветвь сайтспецифических рекомбиназ, использующих уникальный механизм связывания ДНК [57]. Небольшие размеры фаговой головки и необходимость специфического выщепления и интеграции острова хоть и не исключают участия трансдукции в передаче НПИ, но вряд ли свидетельствуют о ее предпочтительности, по крайней мере, для острова высокой патогенности.

Более вероятным представляется перенос острова конъюгативными плазмидами, которые могут при некорректном выщеплении из хромосомы хозяйской клетки захватывать близлежащие последовательности ДНК (по типу F' у кишечной палочки). При этом полноценная в функциональном и генетическом отношении копия НПИ корректно выщепляется из сайта первичной интеграции аспарагиновой транспортной ДНК и реинтегрирует в конъюгативную плазмиду, содержащую последовательность *asn* tDNA. Подобные плазмиды, содержащие *asn* tDNA мишени и циркулирующие, в частности, в популяциях вирулентных микро-

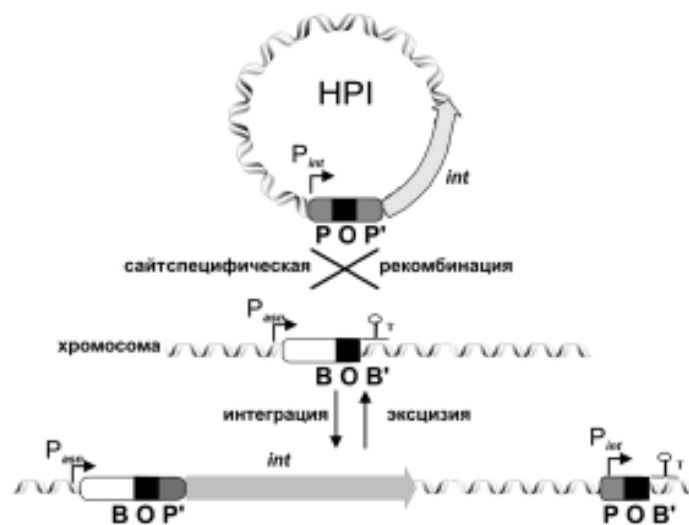


Рис. 5. Схема сайтспецифической рекомбинации острова высокой патогенности. Обозначены гены и структуры, участвующие в рекомбинации. Буквами P и T обозначены соответственно промоторы и терминаторы аспарагиновой тРНК и рекомбиназы *Int*.

бов, уже описаны в литературе [58]. Их образование при некорректном вырезании конъюгативных плазмид из хромосомы с захватом близлежащих генов, в том числе и последовательностей, которые могут служить в качестве сайтов интеграции подвижных элементов, достаточно хорошо описано для F' эписом [59, 60]. Такая возможность для НПИ была показана на примере конъюгативной плазмиды RP4, несущей последовательность *asn* tDNA [60]. Приобретение бактериальной клеткой подобной «шаттл»-плазмиды сопровождается появлением в клетке дополнительной *asn* tDNA мишени, в которую может встроиться остров (рис. 6). В результате рекомбинации образуется трансмиссивный коинтегра́т НПИ с плазмидой RP4, которая, обладая широким диапазоном хозяев, может легко передаваться новым бактериальным клеткам. Распад коинтегра́та с использованием сайтспецифической рекомбинации сопровождается выщеплением НПИ и перетранспозицией его в новый свободный сайт в геноме хозяйской клетки. В результате такой последовательности событий НПИ интегрирует в геном нового хозяина, что сопровождается появлением у того новых свойств, кодируемых генами, расположенными на острове. Так, в результате опосредованного таким трансмиссивным коинтегра́том переноса НПИ в клетки кишечной палочки, последние приобрели способность продуцировать йерсениобактин [61].

Не исключен и другой вариант передачи НПИ, при котором конъюгативный репликон уже интегрирован в последовательности самого НПИ, что придает ему свойство трансмиссивности [62], или мобилизуемости (см. рис. 1) [63]. Такой рекомбинантный остров, состоящий частично из плазмиды, ответственной за конъюгативный перенос, был описан в *K. pneumoniae* [62]. Его можно отнести к группе интегративных – конъюгативных элементов (integrative and conjugative elements, ICE), способных к самопереносу, что и было показано экспериментально. Однако в *E. coli* подобный ICE был обнаружен в единичном штамме, а в *K. pneumoniae* распространение ICEKp1 было ограничено группой штаммов, вызывающих пиогенные абсцессы печени. Подобные ограни-

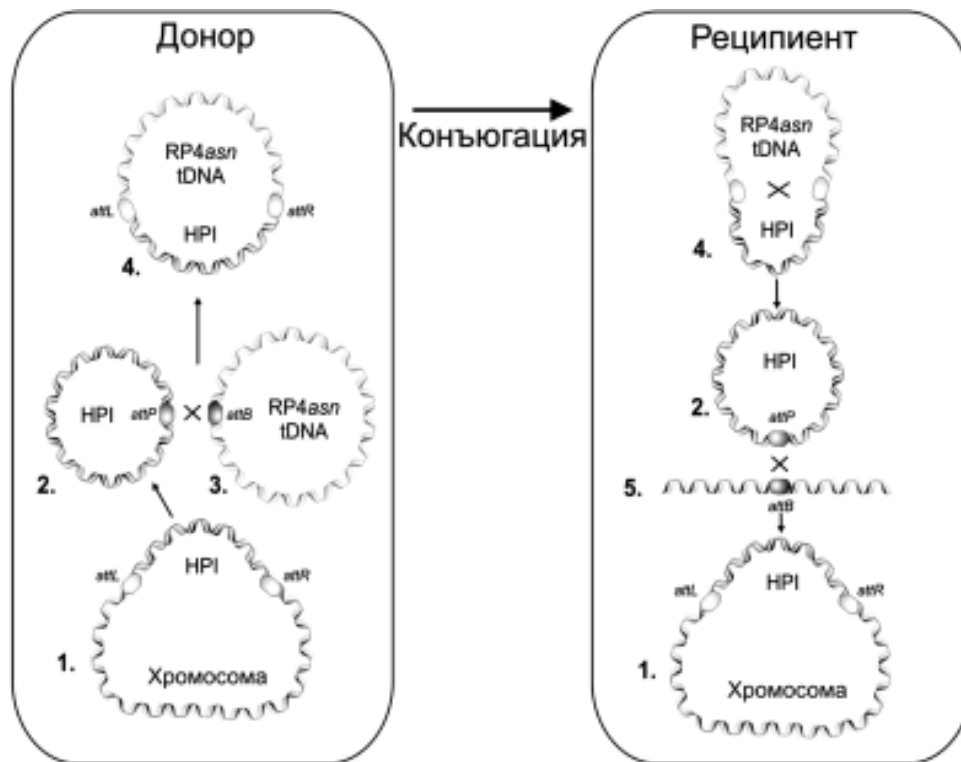


Рис. 6. Механизм RP4'asn-опосредованного горизонтального переноса острова высокой патогенности. 1 – бактериальная хромосома с интегрированным HPI; 2 – свободная форма острова с восстановленным attP-сайтом; 3 – RP4'asn «шаттл»-плаزمид с attB-сайтом; 4 – RP4'asn::HPI коинтеграция; 5 – бактериальная хромосома со свободным attB-сайтом.

чения, учитывая высокую степень гомологии обоих подвижных элементов, говорят скорее в пользу уникальности подобного способа передачи HPI, чем о ее универсальном характере.

Таким образом, остров высокой патогенности не обладает собственными генами, отвечающими за его трансмиссивность и репликацию. Этим он отличается от интегративных трансмиссивных плазмид. В свою очередь, он отличается от бактериофагов тем, что не содержит генов, отвечающих за синтез фаговых белков. Это указывает на уникальность островов патогенности среди остальных мобильных элементов, которые могут быть определены как мобильные элементы, содержащие гены, ответственные за рекомбинацию с геномом хозяйской клетки, но не содержащие генов, ответственных за трансмиссию и репликацию.

Заключение

Остров высокой патогенности йерсиний представляет собой интегративный мобильный элемент, ответственный прежде всего за синтез металлофора йерсениобактина Ybt, участвующего в транспорте целого ряда катионов, включая железо. Приобретение бактериальными клетками Ybt кластера увеличивает фитнес несущих его хозяев и позволяет им полноценно реализовать свойство патогенности за счет обеспечения необходимым *in vivo* железом и другими катионами. Сохранение некоторыми йерсиниями делетированных форм острова свидетельствует о возможной функциональной роли промежуточных продуктов метаболизма металлофора.

Помимо Ybt-генов, остров содержит гены, ответственные за его корректную рекомбинацию с *asn* tDNA мишенями в

геноме хозяйской клетки. Выщепление острова за счет сайт-специфической рекомбинации может приводить к его перетранспозиции в новые свободные мишени и широкому распространению. Отсутствие собственных генов, отвечающих за трансмиссивность и репликацию этого мобильного элемента, «восполняется» его способностью к образованию коинтеграта с конъюгативными плазмидами, которые и могут отвечать за его широкое распространение у *Enterobacteriaceae*.

Литература/References

1. Neubauer H, Aleksic S, Hensel A, Finke EJ, Meyer H. *Yersinia enterocolitica* 16S rRNA gene types belong to the same genospecies but form three homology groups. *Int J Med Microbiol.* 2000 Mar;290(1):61-4. DOI: 10.1016/S1438-4221(00)80107-1
2. Heesemann J. Chromosomal-encoded siderophores are required for mouse virulence of enteropathogenic *Yersinia* species. *FEMS Microb Lett.* 1987;48:229-33.
3. Hacker J, Blum-Oehler G, Mühldorfer I, Tschäpe H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol.* 1997 Mar;23(6):1089-97.
4. Williams KP. Integration sites for genetic elements in prokaryotic tRNA and tmRNA genes: sublocation preference of integrase subfamilies. *Nucleic Acids Res.* 2002;30:866-75.
5. Hare JM, Wagner AK, McDonough KA. Independent acquisition and insertion into different chromosomal locations of the same pathogenicity island in *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Mol Microbiol.* 1999 Jan;31(1):291-303.
6. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. *Microbes Infect.* 2001;3:561-9.
7. Buchrieser C, Brosch R, Bach S, Guiry A, Carniel E. The high-pathogenicity island of *Yersinia pseudotuberculosis* can be inserted into any of the three chromosomal *asn* tRNA genes. *Mol Microbiol.* 1998 Dec;30(5):965-78.

8. Rakin A, Urbitsch P, Heesemann J. Evidence for two evolutionary lineages of highly pathogenic *Yersinia* species. *J Bacteriol.* 1995 May;177(9):2292-8.
9. Hinchliffe SJ, Isherwood KE, Stabler RA, Prentice MB, Rakin A, Nichols RA, et al. Application of DNA microarrays to study the evolutionary genomics of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Genome Res.* 2003 Sep;13(9):2018-29. DOI: 10.1101/gr.1507303
10. Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012 Nov 30;2:151. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00151
11. Schubert S, Rakin A, Karch H, Carniel E, Heesemann J. Prevalence of the "high-pathogenicity island" of *Yersinia* species among *Escherichia coli* strains that are pathogenic to humans. *Infect Immun.* 1998 Feb;66(2):480-5.
12. Bach S, de Almeida A, Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island is present in different members of the family *Enterobacteriaceae*. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 Feb 15;183(2):289-94.
13. Oelschlaeger TA, Zhang D, Schubert S, Carniel E, Rabsch W, Karch H, Hacker J. The high-pathogenicity island is absent in human pathogens of *Salmonella enterica* subspecies I but present in isolates of subspecies III and VI. *J Bacteriol.* 2003 Feb;185(3):1107-11.
14. Petermann SR, Sherwood JS, Logue CM. The *Yersinia* high pathogenicity island is present in *Salmonella enterica* Subspecies I isolated from turkeys. *Microb Pathog.* 2008 Aug;45(2):110-4. DOI: 10.1016/j.micpath.2008.04.001.
15. Souza Lopes AC, Rodrigues JF, Cabral AB, da Silva ME, Leal NC, da Silveira VM, de Moraes Júnior MA. Occurrence and analysis of *irp2* virulence gene in isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter spp.* from microbiota and hospital and community-acquired infections. *Microb Pathog.* 2016 Jul;96:15-9. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.04.018
16. Tu J, Xue T, Qi K, Shao Y, Huang B, Wang X, Zhou X. The *irp2* and *fyuA* genes in High Pathogenicity Islands are involved in the pathogenesis of infections caused by avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Pol J Vet Sci.* 2016;19(1):21-9. DOI: 10.1515/pjvs-2016-0004.
17. Rakin A, Noeltling C, Schubert S, Heesemann J. Common and specific characteristics of the high-pathogenicity island of *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun.* 1999 Oct;67(10):5265-74/
18. Haag H, Hantke K, Drechsel H, Stojilkovic I, Jung G, Zähner H. Purification of yersiniabactin: a siderophore and possible virulence factor of *Yersinia enterocolitica*. *J Gen Microbiol.* 1993 Sep;139(9):2159-65. DOI: 10.1099/00221287-139-9-2159
19. Cox CD, Rinehart KL Jr, Moore ML, Cook JC Jr. Pyochelin: novel structure of an iron-chelating growth promoter for *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Jul;78(7):4256-60.
20. Actis LA, Fish W, Crosa JH, Kellerman K, Ellenberger SR, Hauser FM, Sanders-Loehr J. Characterization of anguibactin, a novel siderophore from *Vibrio anguillarum* 775(pJM1). *J Bacteriol.* 1986 Jul;167(1):57-65.
21. Bobrov AG, Kirillina O, Fosso MY, Fetherston JD, Miller MC, VanCleave TT, et al. Zinc transporters YbtX and ZnuABC are required for the virulence of *Yersinia pestis* in bubonic and pneumonic plague in mice. *Metallomics.* 2017 Jun 21;9(6):757-772. doi: 10.1039/c7mt00126f.
22. Perry RD, Bobrov AG, Fetherston JD. The role of transition metal transporters for iron, zinc, manganese, and copper in the pathogenesis of *Yersinia pestis*. *Metallomics.* 2015 Jun;7(6):965-78. DOI: 10.1039/c4mt00332b.
23. Koh EI, Henderson JP. Microbial Copper-binding Siderophores at the Host-Pathogen Interface. *J Biol Chem.* 2015 Jul 31;290(31):18967-74. doi: 10.1074/jbc.R115.644328
24. Koh EI, Hung CS, Parker KS, Crowley JR, Giblin DE, Henderson JP. Metal selectivity by the virulence-associated yersiniabactin metallophore system. *Metallomics.* 2015 Jun;7(6):1011-22. DOI: 10.1039/c4mt00341a.
25. Moscatello NJ, Pfeifer BA. Yersiniabactin metal binding characterization and removal of nickel from industrial wastewater. *Biotechnol Prog.* 2017 Nov;33(6):1548-1554. DOI: 10.1002/btpr.2542.
26. Gehring AM, DeMoll E, Fetherston JD, Mori I, Mayhew GF, Blattner FR, et al. Iron acquisition in plague: modular logic in enzymatic biogenesis of yersiniabactin by *Yersinia pestis*. *Chem Biol.* 1998 Oct;5(10):573-86.
27. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jan;10(1):35-66.
28. Rakin A, Schubert S, Pelludat C, Brem D, Heesemann J. The high-pathogenicity island of yersiniae, p. 77-90. In J. Kaper and J. Hacker (ed.), *Pathogenicity islands and other mobile virulence elements*, in press. ASM Press, 1999b. Washington, D.C.
29. Rakin A, Saken E, Harmsen D, Heesemann J. The pesticin receptor of *Yersinia enterocolitica*: a novel virulence factor with dual function. *Mol Microbiol.* 1994 Jul;13(2):253-63.
30. Staggs TM, Perry RD. Fur regulation in *Yersinia* species. *Mol Microbiol.* 1995;17:601.
31. Jacobi CA, Gregor S, Rakin A, Heesemann J. Expression analysis of the yersiniabactin receptor gene *fyuA* and the heme receptor *hemR* of *Yersinia enterocolitica* *in vitro* and *in vivo* using the reporter genes for green fluorescent protein and luciferase. *Infect Immun.* 2001 Dec;69(12):7772-82.
32. Fetherston JD, Bertolino VJ, Perry RD. YbtP and YbtQ: two ABC transporters required for iron uptake in *Yersinia pestis*. *Mol Microbiol.* 1999 Apr;32(2):289-99.
33. Brem D, Pelludat C, Rakin A, Jacobi CA, Heesemann J. Functional analysis of yersiniabactin transport genes of *Yersinia enterocolitica*. *Microbiology.* 2001 May;147(Pt 5):1115-27.
34. Anisimov R, Brem D, Heesemann J, Rakin A. Molecular mechanism of YbtA-mediated transcriptional regulation of divergent overlapping promoters *ybtA* and *irp6* of *Yersinia enterocolitica*. *FEMS Microbiol Lett.* 2005 Sep 1;250(1):27-32.
35. Anisimov R, Brem D, Heesemann J, Rakin A. Transcriptional regulation of high pathogenicity island iron uptake genes by YbtA. *Int J Med Microbiol.* 2005 Apr;295(1):19-28.
36. Fetherston JD, Bearden SW, Perry RD. YbtA, an AraC-type regulator of the *Yersinia pestis* pesticin/yersiniabactin receptor. *Mol Microbiol.* 1996 Oct;22(2):315-25.
37. Pelludat C, Brem D, Heesemann J. Irp9, encoded by the high-pathogenicity island of *Yersinia enterocolitica*, is able to convert chorismate into salicylate, the precursor of the siderophore yersiniabactin. *J Bacteriol.* 2003 Sep;185(18):5648-53.
38. Bobrov AG, Geoffroy VA, Perry RD. Yersiniabactin production requires the thioesterase domain of HMWP2 and YbtD, a putative phosphopantetheinylate transferase. *Infect Immun.* 2002 Aug;70(8):4204-14.
39. Ohlemacher SI, Giblin DE, d'Avignon DA, Stapleton AE, Trautner BW, Henderson JP. Enterobacteria secrete an inhibitor of *Pseudomonas* virulence during clinical bacteriuria. *J Clin Invest.* 2017 Nov 1;127(11):4018-4030. doi: 10.1172/JCI92464.
40. Rakin A, Noeltling C, Schropp P, Heesemann J. Integrative module of the high-pathogenicity island of *Yersinia*. *Mol Microbiol.* 2001 Jan;39(2):407-15.
41. Bach S, Buchrieser C, Prentice M, Guiyoule A, Msadek T, Carniel E. The high-pathogenicity island of *Yersinia enterocolitica* Ye8081 undergoes low-frequency deletion but not precise excision, suggesting recent stabilization in the genome. *Infect Immun.* 1999 Oct;67(10):5091-9.
42. Schubert S, Rakin A, Fischer D, Sorsa J, Heesemann J. Characterization of the integration site of *Yersinia* high-pathogenicity island in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 1999 Oct 15;179(2):409-14.
43. Parkhill J, Wren BW, Thomson NR, Titball RW, Holden MT, Prentice MB, et al. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature.* 2001 Oct 4;413(6855):523-7. DOI: 10.1038/35097083
44. Perry RD, Fetherston JD. Iron and Heme Uptake systems, "*Yersinia* Molecular and Cellular Biology", eds. E.Carniel and J.Hinnebusch. Norfolk: Horizon Bioscience, 2004, p. 257-283.
45. Forman S, Paultey JT, Fetherston JD, Cheng YQ, Perry RD. *Yersinia* ironomics: comparison of iron transporters among *Yersinia pestis* biotypes and its nearest neighbor, *Yersinia pseudotuberculosis*. *Biometals.* 2010;23(2):275-94.

46. Schubert S, Rakin A, Heesemann J. The *Yersinia* high-pathogenicity island (HPI): evolutionary and functional aspects. *Int J Med Microbiol.* 2004 Sep;294(2-3): 83-94.
47. Pelludat C, Rakin A, Jacobi CA, Schubert S, Heesemann J. The yersiniabactin biosynthetic gene cluster of *Yersinia enterocolitica*: organization and siderophore-dependent regulation. *J Bacteriol.* 1998 Feb;180(3):538-46.
48. Bearden SW, Fetherston JD, Perry RD. Genetic organization of the yersiniabactin biosynthetic region and construction of avirulent mutants in *Yersinia pestis*. *Infect Immun.* 1997 May;65(5):1659-68.
49. Chaturvedi KS, Hung CS, Giblin DE, Urushidani S, Austin AM, Dinauer MC, Henderson JP. Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic. *ACS Chem Biol.* 2014;9(2):551-61.
50. Han Y, Zhou D, Pang X, Song Y, Zhang L, Bao J, et al. Microarray analysis of temperature-induced transcriptome of *Yersinia pestis*. *Microbiol Immunol.* 2004; 48(11):791-805.
51. Lathem WW, Crosby SD, Miller VL, Goldman WE. Progression of primary pneumonic plague: a mouse model of infection, pathology, and bacterial transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Dec 6;102(49):17786-91.
52. Pelludat C, Hogardt M, Heesemann J. Transfer of the core region genes of the *Yersinia enterocolitica* WA-C serotype O:8 high-pathogenicity island to *Y. enterocolitica* MRS40, a strain with low levels of pathogenicity, confers a yersiniabactin biosynthesis phenotype and enhanced mouse virulence. *Infect Immun.* 2002 Apr;70(4):1832-41.
53. Hinnebusch BJ. Bubonic plague: a molecular genetic case history of the emergence of an infectious disease. *J Mol Med.* 1997;75:645-52.
54. Pujol C, Grabenstein JP, Perry RD, Bliska JB. Replication of *Yersinia pestis* in interferon γ -activated macrophages requires *ripA*, a gene encoded in the pigmentation locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Sep 6;102(36):12909-14. DOI: 10.1073/pnas.0502849102
55. Antonenka U, Nölting C, Heesemann J, Rakin A. Independent acquisition of site-specific recombination factors by *asn* tRNA gene-targeting genomic islands. *Int J Med Microbiol.* 2006 Oct;296(6):341-52.
56. Lesic B, Bach S, Ghigo JM, Dobrindt U, Hacker J, Carniel E. Excision of the high-pathogenicity island of *Yersinia pseudotuberculosis* requires the combined actions of its cognate integrase and Hef, a new recombination directionality factor. *Mol Microbiol.* 2004 Jun;52(5):1337-48.
57. Szwagierczak A, Antonenka U, Popowicz GM, Sitar T, Holak TA, Rakin A. Structures of the arm-type binding domains of HPI and HA17 integrases. *J Biol Chem.* 2009;284(46):31664-71.
58. Kidgell C, Pickard D, Wain J, James K, Diem Nga LT, Diep TS, et al. Characterisation and distribution of a cryptic *Salmonella typhi* plasmid pHCM2. *Plasmid.* 2002 May; 47(3):159-71.
59. Jaoua S, Letouvet-Pawlak B, Monnier C, Guespin-Michel JF. Mechanism of integration of the broad-host-range plasmid RP4 into the chromosome of *Myxococcus xanthus*. *Plasmid.* 1990 May;23(3):183-93.
60. Rigby CE, Fraser AD. Plasmid transfer and plasmid-mediated genetic exchange in *Brucella abortus*. *Can J Vet Res.* 1989 Jul;53(3):326-30.
61. Antonenka U, Nölting C, Heesemann J, Rakin A. Horizontal transfer of *Yersinia* high-pathogenicity island by the conjugative RP4 *attB* target-presenting shuttle plasmid. *Mol Microbiol.* 2005 Aug;57(3):727-34. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04722.x
62. Lin TL, Lee CZ, Hsieh PF, Tsai SF, Wang JT. Characterization of integrative and conjugative element ICE*Kp1*-associated genomic heterogeneity in a *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a primary liver abscess. *J Bacteriol.* 2008 Jan; 190(2):515-26. DOI: 10.1128/JB.01219-07
63. Schubert S, Dufke S, Sorsa J, Heesemann J. A novel integrative and conjugative element (ICE) of *Escherichia coli*: the putative progenitor of the *Yersinia* high-pathogenicity island. *Mol Microbiol.* 2004 Feb;51(3):837-48.

НОВОСТИ НАУКИ

Антибиотикоустойчивость у морских бактерий

Ученые Гонконгского политехнического университета обнаружили гены антибиотикоустойчивости у морской бактерии *Vibrio parahaemolyticus*, предположительно полученные от *E. coli*.

Li R. et al. 2016.

Genetic Characterization of a bla VEB-2 – carrying plasmid in Vibrio parahaemolyticus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy AAC.01749-16. DOI: 10.1128/AAC.01749-16

Находящийся на стадии становления микроб, подобный сибиреязвенному

Ученые из Института Роберта Коха, Германия открыли новую бактерию, относящуюся к *Bacillus anthracis* и вызывающая сибирскую язву, – по-видимому, она повторяет симптомы сибирской язвы у различных млекопитающих в Африке. Этот новый патоген имеет гены, сходные с *Bacillus cereus*, другим родственным видом, который может вызвать отравление пищи, но содержит два участка генетического материала, которые можно увидеть только у *B. anthracis*. Такая добавка приближает поведение нового вида к поведению микроба, вызывающего сибирскую язву, несмотря на его происхождение от штамма *B. cereus*. Эти результаты показывают, что для понимания влияния нового микроба как на животных, так и на человек, может оказаться необходимым более тщательный надзор.

Antonation K.S., et al. 2016.

Bacillus cereus Biovar Anthracis Causing Anthrax in Sub-Saharan Africa—Chromosomal Monophyly and Broad Geographic Distribution. PLOS Neglected Tropical Diseases 10, e0004923. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004923