

## ЖЕЛЕЗО КАК ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА МИКОБАКТЕРИЙ

© 2016 А.В. Лямин, А.В. Халиулин, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Козлов, О.А. Балдина

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 22.11.2016

В обзорной статье приводятся данные, касающиеся особенностей строения клеточных структур, физиологии и обмена железа у бактерий рода *Micobacterium*. Показаны основные биохимические особенности строения клеточной стенки микобактерий, их связь с возможностью транспорта основных нутриентов, включающих как макроэлементы, так и микроэлементы. Освещен вопрос, связанный с основными механизмами получения и транспорта железа в цитоплазму бактерий, в частности подробно описаны особенности химического строения основных сидерофоров микобактерий – микобактина, карбоксимикобактина, экзохелина. Описаны данные, посвященные процессам синтеза и регуляции деятельности сидерофоров в микобактериальных клетках. При этом охарактеризован механизм связывания и переноса атома железа в цитоплазму микобактерий, а также приведены методы оценки способности синтезировать сидерофоры в лабораторных условиях. **Ключевые слова:** микобактерии, обмен железа, транспорт железа, сидерофоры.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Туберкулез остается одной из наиболее социально значимых инфекций в XXI веке. Распространение данной патологии среди населения многих стран продолжает сохранять тенденцию к росту. Одним из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом является качественная лабораторная диагностика, основанная как на прямом выделении возбудителя из материала от пациента, так и выявление ДНК микобактерий методом полимеразной цепной реакции [1]. Несмотря на внедрение доступных тест систем для ПЦР диагностики туберкулеза, культуральный метод сохраняет свое значение и является «золотым» стандартом, позволяющим выделить возбудителя и определить его основные свойства, и что особенно важно для выявления резистентности к антимикробным препаратам различных групп. Однако культивирование микобактерий в искусственных условиях значительно теряет свою диагностическую ценность из-за длительных сроков культивирования микобактерий туберкулезного

комплекса. Данный факт обусловлен сложным строением клеточной стенки микобактерий и различными особенностями метаболизма микобактерий, требующих совершенствования лабораторной диагностики, разработки новых питательных сред с учетом новой информации по обмену основных жизненно важных микроэлементов, к которым можно отнести и железо [2, 3].

Помимо трудностей в культивировании микобактерий туберкулезного комплекса перед микробиологами в последние годы появилась задача по совершенствованию методов культивирования нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), видовой состав, которых на сегодняшний день представлен более чем 200 видами, из которых около 50 имеет потенциальное клиническое значение. Также, как и для туберкулезных микобактерий, для НТМБ железо является важнейшим микроэлементом, обеспечивающим полноценный рост данной группы микроорганизмов в искусственных условиях [4, 5].

### ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Для оценки роли железа в метаболизме микроорганизмов необходимо описать общие принципы питания бактерий, которое имеет ряд особенностей и резко отличается от питания у других живых существ. В связи с отсутствием специальных органов пищеварения, поступление питательных веществ в клетку бактерий происходит через клеточную стенку различными способами. При этом сложные полимерные молекулы, такие как белки, жиры, полисахариды предварительно расщепляются при помощи экзоферментов на более простые соединения. Макро-и микроэлементы поглощаются в виде

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. E-mail: avlyamin@rambler.ru  
Халиулин Алмаз Вадимович, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail:almazka210390@gmail.com  
Исмагуллин Данир Дамирович, студент 6 курса медико-профилактического факультета. E-mail: danirhalitov@mail.ru  
Козлов Андрей Владимирович, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru  
Балдина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: okizirova@mail.ru

анионов и катионов. Лимитирующим фактором в данном случае является то, что клеточная стенка прокариот не может быть проницаема для молекул с массой более 50 кДа, тогда как барьер проницаемости цитоплазматической мембраны – 600 Да. К основным механизмам транспорта молекул у прокариот можно отнести пассивную и облегченную диффузии, активный транспорт, транслокацию химических групп [6, 7].

Отдельно следует учитывать, что некоторые микроорганизмы нуждаются в особых органических и неорганических питательных веществах, так называемых факторах роста, или эссенциальных факторах, отсутствие или ограничение биодоступности которых в субстрате может значительно ограничить скорость деления бактериальной клетки. Такими факторами являются некоторые аминокислоты, пурины и пиримидины, витамины, микро- и макроэлементы. Для аэробных микроорганизмов, не имеющих альтернативных путей дыхания, принципиально важным является наличие железа, а некоторым бактериям для роста и развития необходим гемин для синтеза цитохромов [7, 8].

### ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФИЗИОЛОГИИ МИКОБАКТЕРИЙ

Физиология и строение микобактерий туберкулезного комплекса и НТМБ имеет ряд особенностей, отличающих данный род бактерий от других прокариот. Размножение микобактерий туберкулезного комплекса и медленно растущих НТМБ происходит через длительные интервалы. Так, цикл деления клетки *Mycobacterium tuberculosis* происходит в течение 13-24 часов, тогда как типичные бактерии делятся каждые 15 мин. Микобактерия туберкулеза относится к числу наиболее медленно реплицирующихся микобактерий. Следует отметить, что в жидких питательных средах рост микобактерий происходит несколько быстрее, чем на плотных. Микроскопически видимый рост микроколоний в жидких средах можно обнаружить на 5-7 день, на плотных средах – на 12-20 день [2, 8]. Однако, так как все микобактерии являются аэробами, в жидких средах рост происходит преимущественно на поверхности, в виде нежной сухой пленки.

Эта особенность метаболизма играет большое значение в патогенезе туберкулеза, так как потребление кислорода микобактериями напрямую связано с окислительно-восстановительными процессами в тканях хозяина. Именно эта особенность определяет значительное замедление деления микобактерий внутри гранул, в связи со снижением парциального давления кислорода в воспаленных участках тканей.

Одной из причин такого выраженного замедления размножения микобактерий является высокая гидрофобность клеточной стенки,

связанная с большим количеством липидов. Особенности строения клеточной стенки микобактерий является важным защитно-приспособительным механизмом, обеспечивающим выживание в присутствии высоких концентраций кислот и щелочей, но в тоже время, затрудняет поступление в бактерию питательных веществ и снижает ее метаболическую активность. Описанный феномен обусловлен специфическим составом клеточной стенки, в которой преобладают липиды и воска [2, 7, 8].

Высокая гидрофобность клеточной стенки микобактерий обусловлена наличием в геноме уникального комплекса генов липидного обмена, глиоксалатного пути, белков теплового шока. Более 20% генома микобактерий занимают гены метаболизма жирных кислот клеточной стенки, в том числе миколовых кислот, которые являются важнейшим компонентом оболочки клетки. По химическому составу миколовые кислоты богаты глицином кислых полипептидов. Для микобактерии туберкулеза характерна способность к синтезу практически всех необходимых для обмена компонентов клетки: незаменимых аминокислот, витаминов, ферментов, кофакторов. [2, 4, 5, 7].

С точки зрения приведенных особенностей в конечном итоге в зрелой клеточной стенке микобактерий туберкулеза липиды могут составлять до 60% сухой массы. Кроме миколовых кислот в состав клеточной стенки входят микозиды, сульфоллипиды, корд-факторы и другие липидосодержащие элементы. Тем не менее именно миколовые кислоты и их производные, представленные длинноцепочечными разветвленными жирными кислотами, содержащими до 60-90 углеродных атомов, составляют основной каркас клеточной стенки микобактерий и определяют восковидность ее структуры. Часть миколовых кислот ковалентно связана с пептидогликаном посредством арабиногалактана. Кроме фиксированных в клеточной стенке миколовых кислот есть свободные гликолипиды-сульфоллипиды и корд-факторы. Наиболее типичный состав корд-фактора представлен трегалозой, эстерированной двумя молекулами миколовых кислот (димиколаттрегалозы) [6, 7, 8].

### ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У МИКОБАКТЕРИЙ

Аэробный тип дыхания является определяющим в потребности для роста и развития клеток патогенных и условно патогенных микобактерий. Железо является одним из основных микроэлементов, необходимых для роста и развития бактериальных клеток. Исходя из способности железа менять степень окисления с 2+ на железо 3+ (и наоборот) и быть донором и акцептором электрона, оно может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. Оно

входит в состав гемов, сирогемов, Fe-S кластеров в составе многих оксидоредуктаз и ферментов некоторых других классов, является важнейшим переносчиком электронов, принимая участие в синтезе аминокислот, пиримидинов и т.д. Однако следует помнить, что избыточные концентрации микроэлементов могут оказывать токсическое действие на бактерии. Свободные ионы железа, присутствуя в избытке могут катализировать реакцию Фентона, связанную с образованием гидроксил-радикала [7,8].

При культивировании микроорганизмов необходимо помнить, что большинство двух- и трехвалентных катионов металлов при нейтральном и щелочных значениях pH образуют нерастворимые гидроксиды или фосфаты и становятся недоступными для использования бактериями. К недостатку металлов в средах, помимо осаждения в виде солей, приводит также избыточное их хелатирование различными молекулами. Для роста основной массы неприхотливых микроорганизмов необходима минимальная концентрация  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в концентрации 0,01 г/л [6].

В аэробных условиях железо присутствует в среде в окисленной форме, Fe(III), образуя практически нерастворимые гидраты оксида железа, карбонат железа и магнетит. В связи с этим, аэробные микроорганизмы имеют среди многих биохимических процессов, протекающих в их клетках, строгую систему переносчиков железа из среды в клетку – сидерофоры, являющимися органическими соединениями, по сути переносчиками железа, образующие хелаты с  $\text{Fe}^{3+}$ , что позволяет в виде комплексов с сидерофором поглощать железо микробной клеткой. Поглощение железа, связанного с сидерофорами – это сложный, строго регулируемый процесс, включающий в себя несколько стадий:

1. Синтез сидерофоров
2. Выделение сидерофоров
3. Транспорт хелатных комплексов Fe(III) с сидерофорами в клетку
4. Высвобождение Fe(III) из хелатного комплекса и восстановление до Fe(II)
5. Включение  $\text{Fe}^{2+}$  в состав коферментов и простетических групп [6, 7].

У сапрофитных микроорганизмов функционирование данных переносчиков сопряжено со связыванием железа, находящимся в малорастворимых или нерастворимых минеральных соединениях, в то время как патогенные бактерии используют сидерофор-опосредованный транспорт железа связывая и извлекая его из металлопротеинов, таких трансферрин, ферритин, лактоферрин. Так же источником железа для патогенов в организме могут служить гемпротеины, прежде всего гемоглобин, а также гем-содержащие ферменты. Прочность связывания железа этими белками в тканях, крови, молоке и слезной жидкости настолько высока, что оно недоступно для

микробов как питательный элемент, т.е. их рост в организме хозяина лимитирован дефицитом железа. Патогенные микроорганизмы преодолевают это препятствие различными путями:

1. Синтез сидерофоров, обладающих таким высоким сродством к железу, которое обеспечивает извлечение его атомов из комплексов с железо-связывающими животными белками.

2. Синтез гемолизинов, вызывающих лизис эритроцитов. Он позволяет использовать железо гемоглобина.

3. Связывание бактериями на своей поверхности белков хозяина, переносящих железо, с извлечением из них Fe(III) [3, 6, 7].

В патогенезе туберкулеза одним из важных элементов является проникновение микобактерий в альвеолярные макрофаги, паразитирование в которых обеспечивает их железом, так как макрофаги являются главным резервуаром железа, избыток которого накапливается в виде ферритина. Содержание железа в альвеолярных макрофагах в 100 раз выше, чем в моноцитах крови что, способствует их колонизации микобактериями туберкулеза [7].

Для осуществления связывания и транспорта железа микобактерии способны синтезировать сидерофоры трех типов – микобактин, карбоксимикобактин и экзохелин. Молекула микобактина связана с клеточной стенкой микобактерий и обеспечивает перенос железа внутрь клетки, в то время как карбоксимикобактин и экзохелин являются секреторными молекулами. При этом имеет значение источник, из которого микобактерии получают ионы железа, а именно сапрофитные микобактерии, обитающие в почве, синтезируют и секретируют, главным образом, экзохелин, в то время как патогенные микобактерии – карбоксимикобактин [7,8,9].

С биохимической точки зрения в основе микобактина лежит пентапептид, содержащий фенилоксазолидиновое кольцо, образованное салициловой кислотой и предельной или непредельной боковой алкильной цепью разной длины, находящейся на гидроксильированных остатках лизина. В зависимости от того или иного вида микобактерии в структуре микобактина может меняться алкильный радикал. Необходимо отметить, что длинный алкильный радикал придает микобактину выраженные липофильные свойства, что обеспечивает нахождение его в составе клеточной стенки микобактерий (рис. 1) [9].

Ранние исследования породили своеобразную путаницу, когда, используя термин «экзохелин» описывались все внеклеточные сидерофоры, выделенные из сапрофитных и патогенных микобактерий. Этот вопрос решился, когда было обнаружено, что «экзохелин» патогенных микобактерий имеет иную структуру ядра, в отличии от «экзохелина», выделенного от сапрофитных микобактерий. Первый имеет базовую



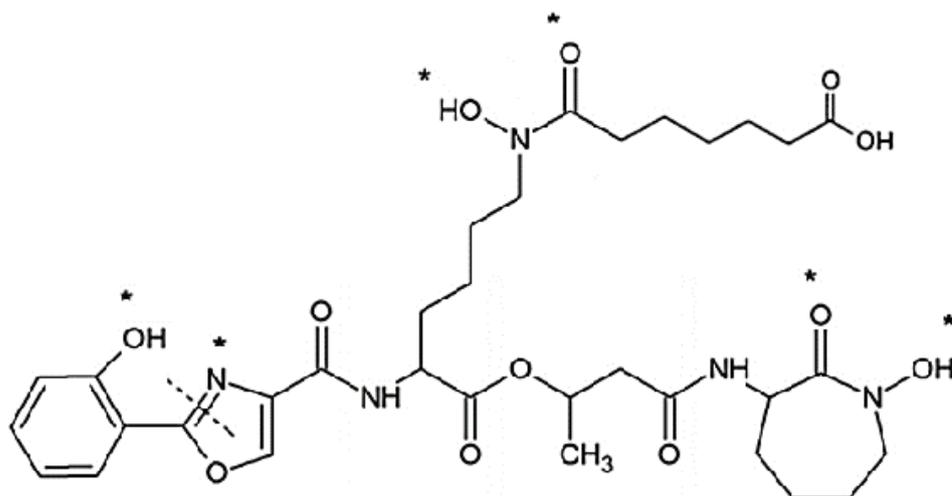


Рис. 3. Структурное строение карбоксимикобактина; \* обозначены участки связывания атома железа [9, 12]

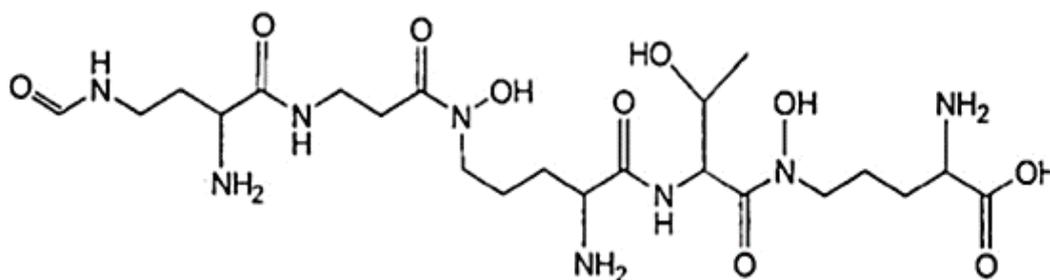


Рис. 4. Структура экзохелина *M. smegmatis*, содержащего 5 аминокислотных остатков, связанных двумя атипичными пептидными связями [9, 12]

карбоксимикобактина и экзохелина состоит в разных путях биосинтеза, регуляции активности данных механизмов транспорта железа, и, резюмируя вышесказанное, оказывается, что обмен указанных сидерофоров друг с другом не связан. Известно, что механизм биосинтеза микобактина детерминирован двумя кластерами генов, а именно *mbtA-J* и *mbtK-N* (характерно для *M. tuberculosis* и *M. smegmatis*). Если же характеризовать механизм синтеза экзохелина, то в случае *M. smegmatis* данный процесс закодирован в генах *fxbA*, *fxbB* и *fxbC* [15].

При характеристике механизма транспорта железа с помощью сидерофоров, необходимо заметить, что транспорт железа с помощью карбоксимикобактина является доминирующим в группе патогенных микобактерий, в то время как экзохелин-опосредованный транспорт является более важным для сапрофитных микобактерий.

Механизм карбоксимикобактин-опосредованного транспорта железа заключается в следующем. Гидрофильный деферри-карбоксимикобактин секретируется во внеклеточную среду для связывания железа из трансферрина и ферритина хозяина [12]. Далее насыщенный железом сидерофор – ферри-карбоксимикобактин (рис. 5) – транспортируется обратно через клеточную стенку микобактерий с помощью мембранных белков, которые обеспечивают

транспорт разнообразных питательных веществ в клетку с помощью неспецифической диффузии (*Msp*-семейство поринов) [16]. В периплазматическом пространстве микобактерий, ферри-карбоксимикобактин может обмениваться 2 путями: либо передавать железо к цитоплазматической мембране, связывая его с микобактином, либо

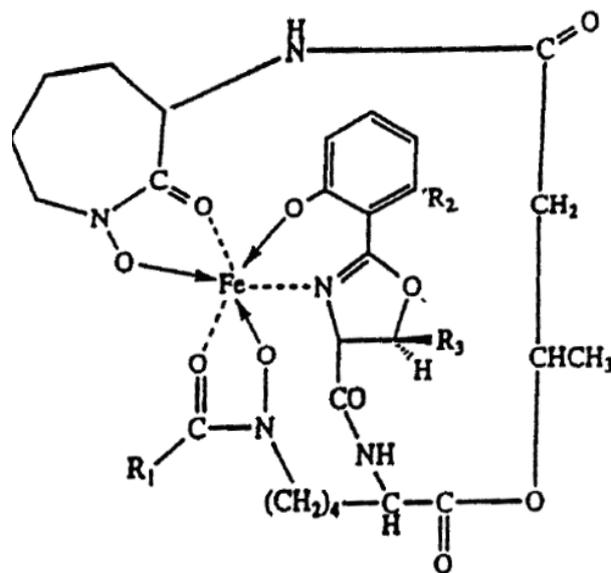


Рис. 5. Общая формула микобактина/карбоксимикобактина в связанном с железом состоянии [19]

доставляет его к мембранно-связанному АТФ-зависимому белковому комплексу IrtAB (iron-regulated transporter A and B, Rv1348 и Rv1349) [17]. Было высказано предположение, что IrtA может обладать двойственными функциями переноса в клетку атома железа и его восстановления из трехвалентного состояния в двухвалентное, которое обусловлено редуктазной активностью ФАД-связанного домена IrtA [18]. Тем не менее, эта активность не была доказана в лабораторных условиях по ряду причин.

После освобождения железа, молекула деферри-карбоксимикобактина может либо подвергаться катаболизму, либо секретироваться во внеклеточную среду снова для дальнейшего связывания и транспорта железа в клетку.

Так же рядом авторов было показано, что система переноса карбоксимикобактина представляет собой мембранные комплексы MmpL5/MmpS5 и MmpL4/MmpS4, где MmpLs – это большие интегральные мембранные белки, в то время как MmpSs являются низкомолекулярными растворимыми белками, связанными с мембраной, считающиеся транспортными вспомогательными белками [20,21].

Что касается экзохелин-опосредованного получения железа микобактериями, то следует уточнить, что он характерен в большей степени для условно патогенных микобактерий. Деферри-экзохелин секретировается во внеклеточную среду с

помощью ABC-транспортного белка, являющимся своеобразным «выходом», синтез которого кодируется в том же опероне, что гены экзохелин-синтетазы – fxbV и fxbC. ABC-белок, по-видимому, участвует как в биосинтезе, так и в экскреции экзохелина, напрямую сочетая эти процессы [15]. После связывания внеклеточного железа, ферри-экзохелин связывается с неизвестными рецепторами на внешней стороне мембраны, которые транспортируют его в периплазматическое пространство [17]. Там, ферри-экзохелин ассоциирует с FxuD – носителем ферри-экзохелина и передает железо микобактину или импортеру ферри-экзохелина – мембранному комплексу, образованному FxuA, FxuB и FxuC, которые являются гомологами пермеаз, связанных с мембраной, которые отвечают за поглощение сидерофора – ферри-энтеробактина в клетках *Escherichiacoli* [22]. В цитоплазме экзохелин-связанно-трехвалентное железо восстанавливается в двухвалентное железо неизвестной редуктазой и освобождается из молекулы экзохелина (рис. 6).

В настоящее время, помимо молекулярно-генетических методов, определяющих гены, кодирующие синтез тех или иных сидерофоров, существуют методы фенотипического определения наличия сидерофоров различных групп. Один из них основан на том, что колонии клеток, способных к синтезу сидерофора, вызывают образование на плотных средах, в состав которых

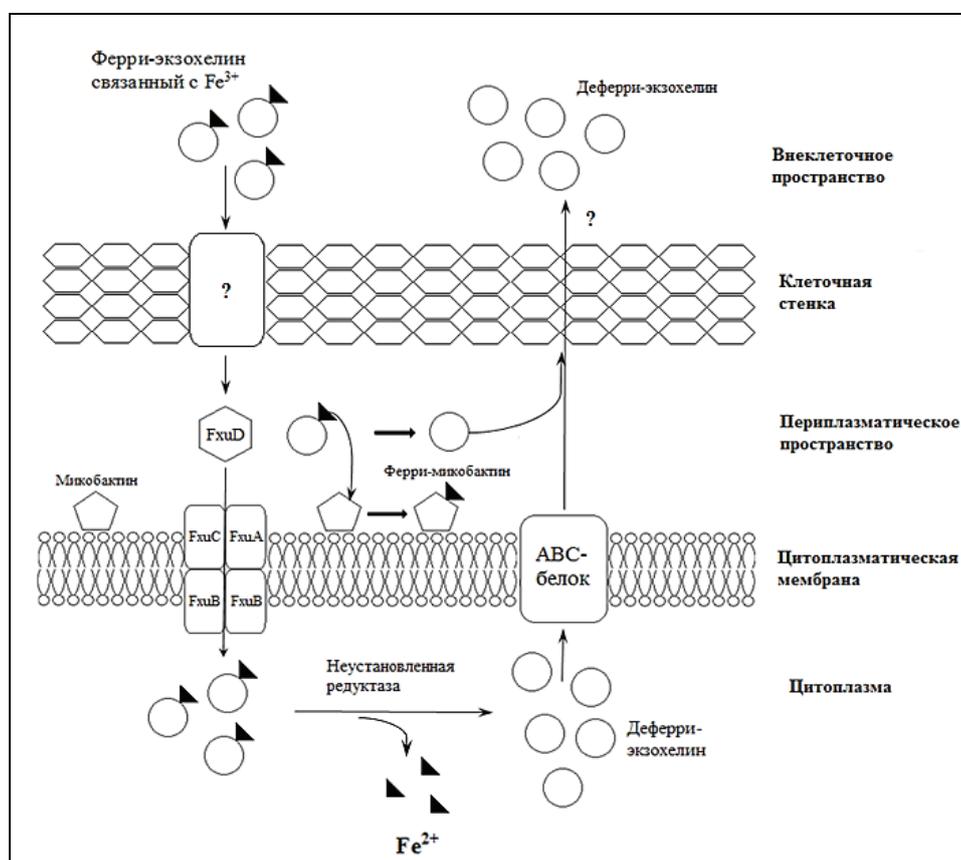


Рис. 6. Секретия и транспорт экзохелина в *M. smegmatis*

включены железо содержащие соединения, бесцветных зон, поскольку Fe(III), образуя комплекс с сидерофором, обесцвечивается. Другой метод заключается в использовании бумажных дисков, пропитанных различными сидерофорами. Микроорганизмы, способные использовать данный сидерофор, растут на плотной среде, содержащей Fe(III), в виде зоны вокруг этого диска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существенную роль в выживании микобактерии туберкулеза и НТМБ, как в организме хозяина, так и в окружающей среде играют специфические сидерофоры. Это связано с богатым биохимическим пейзажем компонентов, входящих в состав клеточной стенки микобактерий, а также определенными особенностями биохимических процессов, протекающих в цитоплазме микробных клеток.

Заметим, что железо как эссенциальный фактор роста микобактерий является обязательным микроэлементом метаболизма микобактерий, так как будучи строгими аэробами они должны получать железо, причем это обеспечивается строгой, регулируемой и сложной системой переносчиков, которыми и являются сидерофоры, охарактеризованные в данной работе. Сидерофоры микобактерий представляют собой молекулу, состоящую из пептидного ядра и алкильного остатка. При этом, аминокислотные остатки, входящие в состав пептидного ядра ответственны за связывание железа, в то время как алкильные остатки придают им способность растворяться в липидах или воде.

Механизм переноса атома железа связан прежде всего с секрецией сидерофора во внеклеточную среду и переносом железа непосредственно в цитоплазму микобактерий.

Хотелось бы отметить, что многие данные, освещающие столь актуальный вопрос, отсутствуют в настоящее время, что требует дальнейших фундаментальных исследований. Полученная информация, на наш взгляд, будет полезна для разработки новых питательных сред для культивирования как патогенных, так и условно патогенных микобактерий, а также может быть использована для создания новых препаратов для этиотропной терапии туберкулеза и микобактериозов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Контроль ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ Туберкулеза», за 2014-2015 гг. / В.В. Пунка, М.А. Якимова, Т.В. Измайлова, Л.И. Русакова, В.В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 9. С. 11-17.
2. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиоло-

- гическая диагностика инфекций. Книга II / Колл. авторов // [под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М.] – М.: Издательство БИНОМ, 2010. 1152 с.
3. Добин В.Л., Демиков В.Г., Жарикова М.П. Обмен железа у микобактерий // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 7. С. 6-10.
4. Майрова А.А. Индентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф... дис. канд. биол. наук. Москва, 2007. – 26 с.
5. Nontuberculous mycobacteria. Clinics in chest medicine / [Editors Gwen A. Huitt, Charles L. Daley] – Elsevier, March 2015. Vol 36. №1. P. 125.
6. Современная микробиология. Прокариоты: В 2-х томах. Т.1. Пер. с англ. / Под ред. Й. Ленгелера, Г. Дрекса, Г. Шлегеля. М.: Мир, 2005. 656 с.
7. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. 520 с.
8. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I / Колл. авторов // [под ред. Лабинской А.С., Воиной Е.Г.] – М.: Издательство БИНОМ, 2008. 1080 с.
9. Fang Z, et al., Iron acquisition strategies in mycobacteria, Tuberculosis (2015), URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2015.01.004>
10. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. TubercEdinbScotl 2004;84(1e2):110e30.
11. Ironacquisition by Mycobacterium tuberculosis: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins / Gobin J, Moore CH, Reeve Jr JR, Wong DK, Gibson BW, Horwitz MA. // Proc Natl AcadSci U S A 1995 May23;92(11):5189-95.
12. The salicylatederivedmycobactinsiderophores of Mycobacterium tuberculosis are essential for growth in macrophages / De Voss JJ, Rutter K, Schroeder BG, Su H, Zhu Y, Barry 3rd CE. // Proc Natl AcadSci U S A 2000 Feb 1;97(3): 1252-7.
13. Isolation, purification and structure of exochelin MS, the extracellular siderophore from Mycobacteriumsmegmatis / Sharman GJ, Williams DH, Ewing DF, Ratledge C. // Biochem J 1995 Jan 1;305(Pt 1):187-96.
14. Determination of the structure of exochelin MN, the extracellular siderophore from Mycobacteriumneoaurum / Sharman GJ, Williams DH, Ewing DF, Ratledge C. // ChemBiol 1995 Aug 2(8):553-61.
15. Exocheligenes in Mycobacterium smegmatis: identification of an ABC transporter and two non-ribosomal peptide synthetase genes / Zhu W, Arceneaux JE, Beggs ML, Byers BR, Eisenach KD, Lundrigan MD. // MolMicrobiol 1998 Jul 29(2):629-39.
16. Jones CM, Niederweis M. Role of porins in iron uptake by Mycobacteriumsmegmatis // J Bacteriol 2010 Dec; 192(24) :6411-7.
17. Rodriguez GM, Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in Mycobacterium tuberculosis // J Bacteriol 2006 Jan;188(2):424-30.
18. The Mycobacterium tuberculosis high-affinity iron importer, IrtA, contains an FAD-binding domain / Ryndak MB, Wang S, Smith I, Rodriguez GM. // J Bacteriol 2010 Feb; 192(3) :861-9.
19. Хорвиц Л., Хорвиц М. А., Гибсон Б. В., Рив Д. Хела-

- тообразователь железа в качестве ингибитора процесса окисления, опосредованного железом: Патент 000176B1 (US). 1998.
20. Self-poisoning of *Mycobacterium tuberculosis* by interrupting siderophore recycling / Jones CM, Wells RM, Madduri AVR, Renfrow MB, Ratledge C, Moody DB, et al. // Proc Natl Acad Sci U S A 2014 Feb 4;111(5):1945-50.
  21. Discovery of siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* / Wells RM, Jones CM, Xi Z, Speer A, Danilchanka O, Doornbos KS, et al. // PLoS Pathog 2013 Jan;9(1):e1003120.
  22. Fiss EH, Yu S, Jacobs Jr WR. Identification of genes involved in the sequestration of iron in mycobacteria: the ferric exochelin biosynthetic and uptake pathways. Mol Microbiol 1994 Nov 14(3):557-69.

## IRON AS ESSENTIAL GROWTH FACTOR MYCOBACTERIA

© 2016 A.V. Ljamin, A.V. Haliulin, D.D. Ismatullin, A.V. Kozlov, O.A. Baldin

Samara State Medical University

This review article provides data concerning the characteristics of the structure of cell structures, physiology and iron metabolism of bacteria of the genus *Mycobacterium*. Shows the main biochemical features of the structure of cell walls of mycobacteria and their relation with the possibility of transport of basic nutrients, including both macronutrients and micronutrients. Issue associated with the basic mechanisms of acquisition and transport of iron in the cytoplasm of bacteria, in particular of the described features of the chemical structure of the main siderophores mycobacteria – mycobactin, carboxymycobactin, exochelin. Described data on the processes of synthesis and regulation of the activities of siderophores in mycobacterial cells. At the same characterized mechanism of binding and transport of iron atom in the cytoplasm of mycobacteria and the methods assess the ability to synthesize siderophore in the laboratory. *Keywords:* mycobacteria, iron metabolism, iron transport, siderophore.

---

*Artem Lyamin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General and clinical Microbiology, Immunology and Allergology. E-mail: avlyamin@rambler.ru*  
*Almaz Khaliulin, Assistant Lecturer at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis. E-mail: almazka210390@gmail.com*  
*Danir Ismatullin, Student of 6 Course of Medical-Prophylactic Faculty. E-mail: danirhalitov@mail.ru*  
*Andrey Kozlov, Assistant Lecturer at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis. E-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru*  
*Olga Baldina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis. E-mail: okizirova@mail.ru*