

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-14-22

УДК 616.98:579.2

Д.А. Кузнецова, В.А. Рыкова, О.Н. Подладчикова

Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в патогенезе инфекций*ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

В обзоре систематизированы и проанализированы опубликованные за последние десять лет работы, посвященные изучению низкомолекулярных высокоаффинных хелаторов железа – сидерофоров. Сидерофоры, которые обнаружены у бактерий, грибов и млекопитающих, способны извлекать железо из нерастворимых неорганических соединений, а в организме хозяина – из комплексов с белками, выполняющими функцию неспецифической защиты млекопитающих от инфекций. Извлеченное железо сидерофоры доставляют клеткам с помощью специфических для каждого сидерофора поверхностных белковых рецепторов, а также различных белковых транспортных систем, входящих в состав мембран. У патогенных бактерий сидерофоры играют важную роль в вирулентности, выполняя множество функций в организме хозяина, помимо обеспечения микробов железом и другими биологическими металлами. Они участвуют в хранении токсичного для клеток избытка железа, защищают бактерии от реактивных соединений кислорода, конкурируют за железо с фагоцитами, оказывают токсическое действие на клетки хозяина, в некоторых случаях играя роль секреторируемого бактериального токсина. Сидерофоры бактерий выполняют сигнальную функцию и регулируют как свой собственный синтез, так и синтез других факторов вирулентности. Многие патогенные бактерии продуцируют несколько сидерофоров, активных в разных условиях, в отношении разных источников железа в организме хозяина и на разных этапах инфекционного процесса. Приведены данные экспериментальных исследований, направленных на выяснение структуры и многообразных функций бактериальных сидерофоров, механизмов их биосинтеза и регуляции экспрессии, а также роли этих молекул в физиологии и вирулентности патогенных бактерий. Особое внимание уделено сидерофорам бактерий, вызывающих особо опасные инфекции.

Ключевые слова: сидерофоры, железо, вирулентность, патогенез.

Корреспондирующий автор: Кузнецова Дарья Александровна, e-mail: dariakuz3112@bk.ru.

Для цитирования: Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в патогенезе инфекций. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 3:14–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-14-22

Поступила 22.12.2021. Принята к публ. 03.03.2022.

D.A. Kuznetsova, V.A. Rykova, O.N. Podladchikova**Bacterial Siderophores: Structure, Functions, and Role in the Pathogenesis of Infections***Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation*

Abstract. This review systematizes and analyzes the data published over the past decade, devoted to the study of low-molecular-weight high affinity iron chelators – siderophores. Siderophores, which are found in bacteria, fungi and mammals, are able to extract iron from insoluble inorganic compounds, and in the host organism – from complexes with proteins that perform the function of nonspecific protection of mammals from infections. The extracted iron is delivered to cells through surface protein receptors specific for each siderophore, as well as various protein transport systems that make up membranes. Siderophores play an important role in virulence in pathogenic bacteria, performing many functions in the host organism, in addition to providing microbes with iron and other biological metals. They participate in the storage of excess iron, toxic to cells, protect bacteria from reactive oxygen compounds, compete for iron with phagocytes, and have a harmful effect on host cells, acting as secreted bacterial toxin in some cases. Bacterial siderophores perform a signaling function and regulate both, their own synthesis and the synthesis of other virulence factors. Many pathogenic bacteria produce several siderophores that are active under different conditions, against various sources of iron in the host organism and at different stages of infectious process. The review presents the results of the experimental studies aimed at elucidating the structure and diverse functions of bacterial siderophores, the mechanisms of their biosynthesis and regulation of expression, as well as the role of these molecules in the physiology and virulence of pathogenic bacteria. Special emphasis is put on siderophores of bacteria causing particularly dangerous infections.

Key words: siderophores, iron, virulence, pathogenesis.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Daria A. Kuznetsova, e-mail: dariakuz3112@bk.ru.

Citation: Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Podladchikova O.N. Bacterial Siderophores: Structure, Functions, and Role in the Pathogenesis of Infections. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 3:14–22. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-14-22

Received 22.12.2021. Accepted 03.03.2022.

Kuznetsova D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4198-0629>
Rykova V.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3484-5100>

Podladchikova O.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7178-2255>

Среди всех микроэлементов, способных влиять на исход взаимодействия патогенных бактерий с организмом хозяина, железо стоит на первом ме-

сте [1]. Оно является существенным питательным элементом и необходимым компонентом для роста, деления и функционирования клеток. В растворах

железо существует в двух формах окисления: Fe^{3+} и Fe^{2+} , которые различаются по химическим свойствам и способности связываться с различными лигандами. Благодаря способности быть донором и акцептором электронов, железо участвует в различных окислительно-восстановительных реакциях. Оно входит в состав цитохромов, каталаз, ферментов цикла трикарбоновых кислот и необходимо бактериям для деления, генерации энергии и работы ряда ферментов. Только у лактобацилл описано отсутствие потребности в железе, что объясняет их способность расти в молоке – строго железodefицитной среде из-за присутствия лактоферрина. Гены железосодержащих белков также не были обнаружены у *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum*, но эти бактерии, имеющие редуцированные геномы, являются облигатными внутриклеточными патогенами и могут использовать железозависимые системы хозяина для генерации энергии и биосинтеза.

Большинство патогенных бактерий для ассимиляции железа используют сидерофоры – разнообразные по структуре низкомолекулярные органические соединения, которые представляют собой высокоаффинные хелаторы железа, извлекающие металл из его комплексов с белками и доставляющие его клеткам с помощью специфических для каждого сидерофора белковых рецепторов. Со времени обнаружения первых сидерофоров в 1950-х гг. охарактеризовано более 500 разных сидерофоров, выделенных из бактерий и грибов. Получено огромное количество данных о структуре, путях метаболизма и разнообразии их роли в физиологии микроорганизмов [2]. Многочисленные исследования этих молекул у патогенных бактерий показали, что они являются важными факторами вирулентности, которые выполняют множество функций в организме хозяина, помимо обеспечения микробов железом и другими биологическими металлами [3]. Понимание важности сидерофоров для патогенеза инфекционных заболеваний сделало их одним из наиболее изучаемых объектов в микробиологии [4–6]. В Московском государственном университете ведутся исследования механизмов транспорта цианобактериями ксеносидерофоров, которые продуцируются другими бактериями и являются единственным источником железа, необходимого для их роста [7].

Цель настоящего обзора заключается в обобщении результатов исследования бактериальных сидерофоров, которые были получены главным образом за последние десять лет. Особое внимание в обзоре уделяется сидерофорам патогенных бактерий, в частности возбудителей особо опасных инфекций (ООИ).

Борьба за железо – поле битвы патогенных бактерий с организмом хозяина. Процессы ассимиляции железа особенно существенны для патогенных бактерий, поскольку в организме хозяина железо прочно связано с белками, выполняющими функцию неспецифической защиты млекопитающих

от инфекций [8, 9]. Продукция этих белков повышается при инфекции, что способствует еще большему снижению концентрации свободного железа. Такой механизм врожденного иммунитета млекопитающих получил название «пищевой иммунитет» [10]. Этот процесс обусловлен множеством факторов: снижением ассимиляции железа из пищи; супрессией эффлюкса железа из макрофагов, поглотивших поврежденные эритроциты; повышением синтеза ферритина; выходом из костного мозга в циркуляцию нейтрофилов и секрецией ими аполактоферрина, связывающего железо в местах инфекции; поглощением связанного с лактоферрином железа макрофагами; секрецией клетками печени гаптоглобина и гемопексина, связывающих гемоглобин и гем; синтезом макрофагами оксида азота, нарушающего метаболизм железа бактериями; снижением количества рецепторов трансферрина на поверхности макрофагов для торможения роста внутриклеточных патогенов.

Гомеостаз железа в организме млекопитающих подвержен тонкой регуляции, контролирующей вне- и внутриклеточную концентрацию металла [11]. В этом процессе участвует множество факторов, регулирующих поступление, использование и хранение железа. Железо попадает в организм животных путем всасывания из пищи в двенадцатиперстной кишке, но главным образом за счет разрушения гемоглобина старых эритроцитов в макрофагах. Избыток железа хранится в нерастворимой форме в комплексе с белком ферритином [12] в макрофагах и клетках печени. При потребности в железе оно транспортируется клеткам из этих резервуаров. Из макрофагов и дуоденальных энтероцитов ферропортин транспортирует железо в плазму, где оно комплексируется трансферрином и доставляется клеткам после интернализации комплекса рецептором трансферрина первого типа TfR1. Количество ферропортина регулируется с помощью секретируемого гепатоцитами пептидного гормона гепцидина, который способствует деградации ферропортина и снижению эффлюкса железа в циркуляцию. При потребности в железе экспрессия гепцидина снижается, а в ответ на повышение концентрации железа – повышается. Увеличение экспрессии гепцидина наблюдается и при воспалении, когда провоспалительные цитокины (IL-6, TNF α и IL-1) являются сигналом к его синтезу. Уровень свободного железа внутри клеток зависит от его количества в циркуляции и контролируется экспрессией TfR1 на поверхности клеток и цитоплазматического белка хранения железа – ферритина. Отклонение концентрации железа от нормы является для организма животных сигналом опасности и способствует активации провоспалительных и антимикробных механизмов.

На первых минутах после повреждения тканей или внедрения микробов в организм млекопитающего начинают работать системы врожденного иммунитета, включающие комплекс противомикробных механизмов [10]. Первым из таких механизмов яв-

ляется удаление железа от патогенов, поскольку оно напрямую влияет на рост и вирулентность микробов. Привлеченные к месту инфекции нейтрофилы секретируют лактоферрин, который гораздо прочнее связывает железо, чем сывороточный белок трансферрин, и препятствует агрегации бактерий и образованию биопленок. Бактериальные инфекции способствуют увеличению синтеза гепцидина в гепатоцитах, который при попадании в кровь блокирует всасывание железа в кишечнике и освобождение железа из ферритина. Ключевым фактором в этом процессе является ферропортин. Увеличенная экспрессия ферропортина на поверхности макрофагов, которая приводит к снижению концентрации внутриклеточного железа, тормозит рост ряда внутриклеточных патогенов.

Избыток железа в организме хозяина способствует развитию многих инфекционных заболеваний. Наличие свободного железа, с одной стороны, облегчает бактериям его ассимиляцию и содействует размножению микробов, а с другой стороны, способствует образованию гидроксил-радикалов, которые разрушают биополимеры. Гиперферремия наблюдается при таких наследственных заболеваниях, как талассемия и гемохроматоз. Такие больные имеют повышенную чувствительность к инфекции даже аттенуированными штаммами бактерий. Более того, избыток свободного железа повышает вирулентность патогенных бактерий [13].

Для патогенных бактерий успешная колонизация хозяина и способность вызывать заболевание в значительной мере зависят от их возможности ассимилировать железо [14]. Недостаток железа воспринимается бактериями как сигнал присутствия в организме хозяина и необходимости перестроить свой метаболизм таким образом, чтобы успешно конкурировать с хозяином за железо. Контроль гомеостаза железа является центральным полем битвы между хозяином и патогеном и непосредственно влияет на течение и исход инфекционного заболевания [15].

Ассимиляция железа патогенными бактериями в организме хозяина. Для ассимиляции железа в организме хозяина патогенные бактерии используют ряд механизмов [16], позволяющих им успешно конкурировать с хозяином и выживать в его разных органах, в которых ионы железа связаны с различными лигандами. На первых этапах инфекции бактерии могут использовать собственные запасы железа, которые присутствуют внутри клеток в комплексе с белками хранения (ферритин, бактериоферритин и белки Dps). Доступность железа для бактерий может быть достигнута в присутствии различных органических соединений, которые способны связывать Fe^{3+} . Так, бактерии секретируют продукт метаболизма цитрат, который является слабым хелатором железа, но может доставлять его бактериям. Некоторые бактерии имеют на своей поверхности рецепторы железосвязывающих белков (трансферрин, лактоферрин) или гемсодержащих белков либо секрети-

руют белки-гемофоры, способные извлекать гем из гемсвязывающих белков. При этом многие бактерии для получения доступа к гемоглобину используют гемолизины, специфичные для отдельных видов животных. Еще одной стратегией ассимиляции железа является использование поверхностных ферриредуктаз [17] для восстановления и диссоциации трехвалентного железа из его комплексов с белками. В результате восстановления более растворимое двухвалентное железо может поглощаться бактериями с помощью специальных транспортных систем.

Однако большинство бактерий в железодефицитных условиях хозяина использует высокоаффинные системы транспорта железа, связанные с секрецией в среду низкомолекулярных хелаторов железа – сидерофоров, извлекающих металл из его комплексов с белками и доставляющих его внутрь клеток [18, 19]. Процесс ассимиляции железа с помощью сидерофоров патогенными грамотрицательными бактериями в организме хозяина происходит следующим образом [16]. Сидерофоры секретируются бактериями во внешнюю среду, извлекают железо из его комплексов с белками, диффундируют к поверхности бактерий, связываются со специфическими рецепторами наружной мембраны и транспортируются в периплазму, используя в качестве источника энергии комплекс белка TonB. В периплазме ферри-сидерофоры взаимодействуют с соответствующим связывающим белком (periplasmic binding protein, PBP), который доставляет их к ABC-транспортеру (ATP-binding cassette) внутренней мембраны для транспорта в цитоплазму.

Сидерофоры обнаружены практически у всех патогенных и условно патогенных бактерий, у которых их пытались искать. Очевидно, что необходимость синтезировать сидерофоры отсутствует у патогенов, размножающихся внутри хозяйских клеток, где источником железа для них могут служить ферритин, гем или свободное железо, освобождаемое из трансферрина при pH 5,5–6,0 [20]. Так, мутанты *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, у которых инактивированы гены биосинтеза сидерофоров, не растут внеклеточно, но размножаются внутри хозяйских клеток. Некоторые виды бактерий не продуцируют собственных сидерофоров, но вместо этого используют сидерофоры, продуцируемые другими бактериями (так называемые ксеносидерофоры). Этот феномен, получивший название «сидерофорное пиратство», распространен среди патогенных бактерий, в том числе и тех, которые способны синтезировать собственные сидерофоры, но в определенных условиях используют сидерофоры, продуцируемые комменсалами или бактериями, транзиторно пребывающими с патогеном в одной экологической нише [21]. Для поглощения ксеносидерофоров бактерии экспрессируют на своей поверхности специализированные рецепторы и синтезируют белки, участвующие в транспорте нагруженных железом сидерофоров через мембраны в цитоплазму.

Структура и биосинтез сидерофоров. Сидерофоры являются небольшими молекулами пептидной природы, образованными в том числе аминокислотами, не входящими в состав белков, а также модифицированными аминокислотами [18, 19]. Кроме того, в состав разных сидерофоров могут включаться жирные кислоты, α -кетокислоты и α -гидроксикислоты. Сидерофоры, выделенные из разных бактерий, значительно отличаются по структуре и содержат разные функциональные группы, которые обеспечивают высокоаффинное связывание трехвалентного железа. Существует четыре типа функциональных групп для координационного связывания железа. Первая группа (фенолятные или катехолятные сидерофоры) включает две прилегающие гидроксильные группы, происходящие из 2,3-гидроксибензойной кислоты, или гидроксильную группу 2-гидроксибензойной (салициловой) кислоты. Вторая группа (гидроксаматные сидерофоры) включает N-гидроксильные боковые цепи аминокислот, в которых атом кислорода является лигандом железа. Гидроксаматные сидерофоры синтезируются из сукцината и моногидроксильных диаминов (например, N-гидроксикадаверин или N-гидроксипутресцин). Третья группа состоит из пятичленных тиазолиновых или оксазолиновых гетероциклов, которые образуются в результате ферментативной циклизации боковых цепей цистеина, серина или треонина. Четвертая группа представлена карбоксилатными и гидроксикарбоксилатными сидерофорами. Наиболее простым представителем этой группы является лимонная кислота. Но есть более сложные молекулы, происходящие из α -кетоглутарата и лимонной кислоты. Довольно часто встречаются сидерофоры, в которых могут присутствовать различные комбинации четырех типов хелатирующих железо групп, что обеспечивает разнообразие структур разных сидерофоров.

Изучение генетических детерминантов сидерофоров показало, что в их биосинтезе, транспорте и регуляции участвуют специализированные ферментные системы. Процесс биосинтеза фенолятных и катехолятных сидерофоров осуществляется с помощью нерибосомных пептид-синтетаз (NRPS) и поликетид-синтетаз (PKS), которые первоначально были охарактеризованы как ферменты, отвечающие за биосинтез антибиотиков. NRPS синтезируют пептиды без участия РНК-матрицы и являются многомодульными ферментами, в которых порядок расположения модулей определяет последовательность активации аминокислот и включения их в синтезирующуюся молекулу [22]. Начальным этапом синтеза является превращение хориэвой кислоты (предшественник в синтезе ароматических аминокислот, фолиевой кислоты и хинонов) в салициловую или дигидроксибензойную кислоту. Эти арильные кислоты затем акцептируются многомодульными ферментами (NRPS, PKS), которые последовательно осуществляют синтез сидерофора. Несмотря на сходство структур NRPS

у различных бактерий, структура синтезируемых ими сидерофоров может значительно различаться. При этом важнейшая роль в эволюции сидерофоров принадлежит модульной организации NRPS и способности заменять отдельные модули, а также приобретать дополнительные модифицирующие ферменты путем генетического обмена между бактериями. При этом создаются новые комбинации модулей и ферментов, что обеспечивает синтез разных сидерофоров. С помощью NRPS образуются такие сидерофоры, как иерсиниабактин, энтеробактин, вибриобактин.

Синтез гидроксаматных и карбоксилатных сидерофоров осуществляется рядом ферментов, таких как монооксигеназы, декарбоксилазы, аминотрансферазы, альдолазы. Исследования этого биосинтетического пути, получившего название NRPS-независимого синтеза (NRPS-independent synthesis – NIS), гораздо менее многочисленны и обобщены в недавнем обзоре [23]. В настоящее время изучаются субстратная специфичность и молекулярные механизмы действия ферментов, участвующих в NIS-пути биосинтеза сидерофоров. Разнообразные сочетания генов, кодирующих эти ферменты у разных бактерий, приводят к продукции различающихся по структуре сидерофоров.

Синтезированные бактериями сидерофоры выделяются в среду с помощью специализированных механизмов. Транспорт сидерофоров из цитоплазмы в периплазму осуществляется через белок-посредник MFS (Major Facilitator Subtype). А через наружную мембрану сидерофоры транспортируют белок TolC и связанный с ним белок эффлюксного насоса RND (Resistance-Nodulated-Cell Division). У сидерофоров выявляются и альтернативные способы секреции. Так, обнаружено, что в секреции сидерофора пиовердина псевдомонад принимает участие система секреции VI типа, которая широко используется грамотрицательными бактериями для контакт-зависимой инъекции белковых токсинов в клетки бактерий и эукариотов [24]. Не исключено, что связь пиовердина с системой секреции VI типа может лежать в основе его токсического действия на клетки хозяина [25].

Регуляция экспрессии сидерофоров. В аэробных условиях реактивность железа обуславливает и его потенциальную токсичность, поскольку в присутствии кислорода Fe^{2+} в реакции Фентона и Fe^{3+} в реакции Хабер – Вайса могут генерировать токсичные радикалы [26]. Такие радикалы вызывают денатурацию белков, деполимеризацию полисахаридов, разрывы ДНК, перекисное окисление липидов. Следовательно, как дефицит железа, так и его избыток ведут к крайне неблагоприятным для микроба последствиям. Поэтому процесс поглощения, использования и хранения избытка железа строго регулируется бактериями в ответ на доступность и метаболическую потребность в железе.

Тонкой регуляции подвержены и процессы биосинтеза и транспорта сидерофоров. Известно, что

синтез сидерофоров активируется при снижении концентрации внутриклеточного железа. Наиболее изученным фактором, участвующим в этом процессе, практически у всех бактерий является универсальный белок-репрессор Fur (Ferric uptake regulator) [27]. После образования комплекса с двухвалентным железом Fur связывается с консервативными участками в промоторах генов биосинтеза и транспорта сидерофоров, что приводит к блокировке транскрипции этих генов. В то же время Fur активирует экспрессию генов, участвующих в утилизации и запасании железа. При снижении концентрации внутриклеточного железа Fur утрачивает свою репрессорную функцию, что способствует транскрипции генов синтеза и транспорта сидерофоров.

Наименее изученным является механизм влияния концентрации внеклеточного железа на продукцию сидерофоров. Известно, что этот сигнал могут передавать трансмембранные двухкомпонентные регуляторные системы. Так, у *Salmonella enterica* концентрацию внеклеточного железа чувствует система PmrA-PmrB, которая включает гены, ответственные за модификацию ЛПС и резистентность к полимиксину В и дефензинам. Внеклеточные сигма-факторы, гены которых часто располагаются рядом с кластерами биосинтеза сидерофоров, также могут передавать сигнал о концентрации железа в среде. При этом они осуществляют позитивную регуляцию генов, участвующих в биосинтезе сидерофоров. Сигналы внешней среды, связанные с концентрацией железа и других металлов, способны детектировать и передавать внутрь бактерий и сами сидерофоры [28]. Они часто осуществляют позитивную регуляцию генов биосинтеза сидерофоров в условиях дефицита железа. Основным механизмом является связывание поглощенных клеткой ферри-сидерофоров с соответствующими активаторами, включающими транскрипцию генов биосинтеза данного сидерофора. Это явление, которое позволяет бактерии чувствовать, какой лиганд может быть использован в данной среде, предложено называть «чувство ферримона» [29]. Таким образом, сидерофоры могут выполнять не только функцию ассимиляции железа, но и сенсорную функцию.

Регуляцию продукции сидерофоров может осуществлять система кворум-сенсинга QS (Quorum Sensing). В ответ на увеличение популяции бактерии продуцируют небольшие сигнальные молекулы, такие как ацил-гомосерин-лактон, которые связываются со специфическими рецепторами, передающими сигнал на ДНК [30]. У ряда бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio harveyi*, *Vibrio alginolyticus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Burkholderia cepacia*) система QS влияет на продукцию сидерофоров. В процессе QS микроорганизмы синтезируют и обнаруживают внеклеточные сигнальные молекулы, концентрация которых является показателем размера популяции. Накопление молекул QS подавляет синтез сидерофоров, что приводит к сни-

жению их продукции при высокой плотности клеток. Увеличение количества сидерофоров в ответ на повышение синтеза молекул QS зафиксировано у *P. aeruginosa*. Тем не менее до сих пор не до конца понятно, почему сигналы QS подавляют продукцию сидерофоров у одних бактерий, но стимулируют ее у других. Сидерофоры, синтез которых подавляется QS, наиболее вероятно используются в поглощении железа для роста, тогда как те, синтез которых стимулируется, могут служить другим целям. Например, действовать как сигнальные молекулы или факторы вирулентности.

Влияние сидерофоров на вирулентность бактерий. Для целого ряда бактериальных сидерофоров экспериментально доказана их важная роль в вирулентности патогенных и условно патогенных бактерий [6, 19, 31, 32]. Прежде всего это связывали с ролью сидерофоров в ассимиляции бактериями железа в организме хозяина. Однако за последние годы получено огромное количество данных о том, что в процессе инфицирования организма хозяина сидерофоры выполняют множество других функций, помимо обеспечения бактерий железом [3, 19]. Сидерофоры участвуют в хранении токсичного для бактерий избытка железа и ассимиляции других биологических металлов (Cu, Zn), а также в нейтрализации токсического действия тяжелых металлов, таких как Al, Cd, Ga, In, Pb [28]. Благодаря способности сидерофоров связывать другие металлы, кроме железа, в научной литературе их все чаще обозначают как металлофоры.

У многих сидерофоров обнаружена антиоксидантная активность. Особенно выражена она у энтеробактерий, синтезирующих катехолатные сидерофоры, типа энтеробактина [33], но и гидроксаматные сидерофоры также обладают подобными свойствами [34]. Сидерофоры могут выполнять сигнальную и регуляторную функцию, стимулируя как свой собственный синтез [29], так и синтез других факторов вирулентности. Так, сидерофор пиовердин *P. aeruginosa* стимулирует продукцию двух факторов вирулентности: экзотоксина А и протеазы PrtIP [35]. Сидерофоры оказывают значительное влияние на образование биопленок, что было доказано как на модели редуцированного генома *Escherichia coli* [36], так и на мутантах *P. aeruginosa*, не продуцирующих сидерофор пиовердин. В свою очередь, образование биопленок, особенно на ранних этапах, стимулирует биосинтез пиовердина [37], а продукция сидерофора способствует созреванию биопленки. Более того, как показали исследования на модели *Bacillus subtilis*, матрикс созревшей биопленки способствует более эффективному использованию сидерофоров бактериями [38].

В организме хозяина сидерофоры могут обладать антибактериальной активностью и подавлять рост резидентной микрофлоры, способствовать выживанию бактерий в сыворотке крови, препятствовать ассимиляции фагоцитами железа, необходимого

для реализации их бактерицидного действия, стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, оказывать токсическое действие на ткани хозяина [39]. Исследования сидерофора пиовердина псевдомонад выявили его способность служить секретуемым бактериальным токсином, вызывающим повреждение митохондрий клеток хозяина [25].

Как показали недавние исследования, сидерофоры могут оказывать не только негативное влияние на хозяина, способствуя размножению патогенов, но и приносить ему пользу. Так, у энтеробактерина обнаружена необычная роль [40]. Оказалось, что этот сидерофор после связывания с α -субъединицей АТФ-синтетазы способствует поглощению железа организмом хозяина. Эти исследования позволяют предположить, что позитивная роль резидентной микрофлоры может быть связана в том числе и с участием ее сидерофоров в гомеостазе железа хозяина.

Множественные сидерофорные системы у бактерий. Наличие у бактерий разных генов биосинтеза сидерофоров, которые часто входят в состав мобильных генетических элементов и способны к горизонтальному переносу, а также накопление в генах мутаций приводят к продукции одним и тем же видом бактерий разных сидерофоров, различающихся по структуре и свойствам [41]. Продукция нескольких сидерофоров может давать бактериям преимущества для выживания в разных условиях. В одних условиях это могут быть высокоаффинные катехолатные сидерофоры (энтеробактерин, бациллобактин, вибриобактерин). В других условиях наиболее оптимальными будут тиазолин-оксазолин-содержащие молекулы (иерсиниабактин, пиохелин) или гидроксаматные хелаторы (алкалагин, десферриоксамин В). У этих сидерофоров есть очевидные преимущества, которые способствуют их использованию в организме хозяина. Так, в сыворотке крови млекопитающих и секретах нейтрофилов содержится сидерокалин (липокалин-2), который необратимо связывает сидерофоры катехолатного типа, содержащие остаток 2,3-дигидроксибензойной кислоты (энтеробактерин, бациллобактин, карбоксимикобактерины), что препятствует поглощению железа бактериями с помощью этих сидерофоров [42]. В отличие от катехолатных сидерофоров, гидроксаматные сидерофоры не связываются с сидерокалином. У ряда патогенных бактерий есть и другой способ избежать узнавания сидерофора сидерокалином, связанный с синтезом модифицированного энтеробактерина (сальмохелина), к которому ковалентно пришта глюкоза. Эта модификация не снижает аффинитет сидерофора к железу, однако препятствует его связыванию с сидерокалином.

Многие патогенные бактерии продуцируют несколько сидерофоров, активных в разных условиях, в отношении разных источников железа в организме хозяина и на разных этапах инфекционного процесса [3]. *P. aeruginosa* продуцирует два сидерофора: сидерофор смешанного типа – пиовердин, необходи-

мый для образования биопленок и вирулентности, и фенолятный сидерофор пиохелин, который частично сходен по структуре с иерсиниабактином и не связывается с сидерокалином хозяина. У бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* обнаружено четыре разных сидерофора (орнибактин, пиохелин, сепабактерин и сепациахелин). Пробиотический штамм *E. coli* Nissle 1917 продуцирует четыре сидерофора: иерсиниабактин и сальмохелин, более активные в нейтральных и щелочных условиях, а также энтеробактерин и аэробактерин, более активные в кислых условиях. Такие бактерии, как *Bordetella pertussis*, синтезируют один гидроксаматный сидерофор алкалагин, однако могут использовать и ксеносидерофоры разных классов (энтеробактерин, феррихром и десферриоксамин В), синтезируемые другими микроорганизмами. У *B. bronchiseptica* спектр дополнительных ксеносидерофоров еще шире – они могут использовать аэробактерин, феррихризин, феррикронин, феррирубин, протохелин, шизокинин, вицибактин и пиовердин.

Необходимость для патогенных бактерий синтезировать и/или использовать разные сидерофоры хорошо иллюстрируется результатами сравнения двух сидерофоров кишечной палочки: катехолатного энтеробактерина (константа ассоциации 10^{52}) и гидроксаматного аэробактерина, обладающего гораздо меньшим аффинитетом к железу (константа ассоциации 10^{23}). У аэробактерина выявился целый ряд преимуществ в организме хозяина. Он не узнается сидерокалином, более эффективно экспрессируется в условиях дефицита железа, лучше растворим в водной среде, химически более стабилен, более эффективен при низкой концентрации железа и доставляет его непосредственно к местам метаболического использования. Более того, по сравнению с катехолатными сидерофорами, биосинтез, экспорт и поглощение аэробактерина, как и многих других гидроксаматных сидерофоров, энергетически более выгодны.

По современным представлениям, именно комбинация продуцируемых патогеном сидерофоров определяет его «репликативные ниши» и модулирует реакцию хозяина на инфекцию [3].

Сидерофоры возбудителей ООИ. Сидерофоры играют важную роль в физиологии и вирулентности возбудителей особо опасных инфекций. Это подтверждено многолетними исследованиями фенолятного сидерофора *Yersinia pestis* иерсиниабактина (Ybt), который кодируется островом высокой патогенности (HPI-1) в составе нестабильного хромосомного *pgm*-локуса [43]. Хотя этот сидерофор подробно изучен как на модели *Y. pestis*, так и других синтезирующих его патогенных энтеробактерий, у него продолжают обнаруживаться все новые функции, и механизм его участия в патогенезе чумы остается предметом изучения и в настоящее время. У Ybt выявлена антиоксидантная активность [44], а также способность связывать ионы цинка [45] и меди [46]. Последнее свойство делает бактерии толерантными к токсичности меди, накапливающейся в местах вос-

паления и внутри макрофагов. Более того, у комплекса Ybt с медью обнаружена активность супероксиддисмутазы, снижающей токсичность радикалов и способствующей выживанию бактерий в макрофагах. Эти исследования показали, что Ybt необходим возбудителю чумы не только для ассимиляции железа в организме животных, но и для защиты бактерий от бактерицидного действия систем врожденного иммунитета хозяина. Помимо иерсиниабактина, у *Yersinia pestis* обнаружен гидроксаматный сидерофор – иерсиниахелин (Ych), который кодируется хромосомным *usu*-локусом [47]. Анализ функциональной активности Ych после клонирования генов его биосинтеза в клетках кишечной палочки выявил у него антиоксидантные свойства.

Возбудитель туляремии *Francisella tularensis* продуцирует поликарбоксилатный сидерофор ризоферрин, который кодируется консервативным кластером генов *fsl A-F* (*Francisella siderophore locus*) и контролируется репрессором Fur [48]. В этот кластер, помимо генов биосинтеза и экспорта сидерофора, входит еще и рецептор наружной мембраны, необходимый для транспорта нагруженного железом ризоферрина внутрь бактерий. При этом рецептор не имеет значительной гомологии с известными рецепторами сидерофоров, и гены, которые кодируют комплекс белков TonB – ExbB – ExbD, необходимых для транспорта сидерофоров через внутреннюю мембрану, отсутствуют у *F. tularensis*. Эти данные свидетельствуют о нетипичности сидерофор-зависимой системы ассимиляции железа у возбудителя туляремии, которая дополняется системой ассимиляции двухвалентного железа, состоящей из белка наружной мембраны FurA, паралога рецептора сидерофора FslE, и белка внутренней мембраны FeoB [49]. Установлено, что у возбудителя туляремии белок FurA участвует как в сидерофор-зависимой, так и в сидерофор-независимой системе ассимиляции железа. Транскриптомный анализ макрофагов, инфицированных штаммом Schu S4, показал, что *fsl*-гены индуцируются во время инфекции [50]. Делеция гена *furA* приводила к частичной аттенуации туляремийного микроба, в то время как отсутствие FslE и FurA – к полной утрате вирулентности [51].

Железо является необходимым питательным элементом и для возбудителя холеры. Около 1 % всех генов *Vibrio cholerae* кодируют различные системы транспорта железа [52]. Благодаря такому разнообразию механизмов получения этого элемента из окружающей среды, вибрионам удается приспосабливаться к различным условиям обитания. *V. cholerae* секретирует катехолатный сидерофор вибриобактин, гены биосинтеза и транспорта которого объединены в два кластера и находятся на большой хромосоме. Считалось, что благодаря особой структуре этого сидерофора, вибрионы способны уклоняться от взаимодействия с сидерокалином-2 [53]. Однако группой ученых из США доказано, что вибриобактин также подвержен действию сидерокалина-2 [54].

По всей видимости, это единственный сидерофор, синтезируемый возбудителем холеры, так как мутанты с делетированными генами биосинтеза вибриобактина не проявляют сидерофорной активности на индикаторных средах. В то же время патоген может использовать для своей жизнедеятельности ксеносидерофоры, которые синтезируют другие микроорганизмы [21]. Так, в геноме *V. cholerae* имеются гены *irgA* и *vctA*, кодирующие рецепторы энтеробактина, который наиболее активно используется патогеном в момент колонизации тонкого кишечника.

У возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* обнаружены два сидерофора: петробактин (антрахелин) и бациллобактин (антрабактин). Установлено, что оба сидерофора необходимы для ассимиляции бактериями железа, однако роль бациллобактина в этом процессе менее выражена [55]. Петробактин, который не узнается сидерокалином-2, является важным фактором вирулентности бактерий, поскольку не продуцирующие его мутанты становятся авирулентными [56]. Петробактин играет ключевую роль на начальных стадиях сибиреязвенной инфекции, способствуя прорастанию спор, а также участвуя в ассимиляции железа и размножении бактерий в организме хозяина. Экспрессия петробактина активируется в желездефицитных условиях организма хозяина, однако она в меньшей степени зависит от концентрации железа, чем продукция большинства других бактериальных сидерофоров. Так, *in vitro* он синтезируется и в средах для спорообразования, богатых железом, при этом он не экспортируется, а остается внутри клеток и защищает их от окислительного стресса [57]. Вероятнее всего, существуют и другие механизмы регуляции биосинтеза петробактина в организме хозяина. Экспрессия бациллобактина на начальной стадии инфекции подавляется различными факторами хозяина, но активируется на поздних стадиях и, наряду с продукцией петробактина, способствует переходу вегетативных клеток в споры, существенному этапу для трансмиссии *B. anthracis* между млекопитающими [55]. Регуляция биосинтеза бациллобактина, в отличие от петробактина, в значительной степени зависит от концентрации железа [58].

Таким образом, различные сидерофоры вносят значительный вклад в развитие инфекционного процесса и непосредственно влияют на вирулентность возбудителей особо опасных инфекций.

Изучение сидерофоров патогенных бактерий является в настоящее время наиболее динамично развивающейся областью медицинской микробиологии. Несмотря на значительные успехи в области изучения структуры и функций этих разнообразных молекул, до сих пор остается много вопросов, связанных с расшифровкой механизмов их биосинтеза и транспорта. Перспективным направлением фундаментальных исследований сидерофоров является выяснение их многообразной роли в патогенезе бактериальных инфекций и особенностей регуля-

ции их экспрессии на разных этапах инфекционного процесса.

Анализ данных литературы свидетельствует, что фундаментальные исследования биологии и химии сидерофоров открыли огромные перспективы их практического применения в биотехнологии и медицине. За последние годы получено множество данных о возможности использования сидерофоров в сельском хозяйстве и пищевой индустрии для биологической рекультивации земель и очистки растворов от тяжелых металлов. Все более широкое применение сидерофоры находят и в медицине для лечения разных связанных с железом дисфункций. Зарубежными учеными опубликовано много работ о возможности практического применения сидерофоров для диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Обзор этих публикаций станет предметом нашего отдельного сообщения. Очевидно, что применение сидерофоров в медицинской практике находится в настоящее время на начальном этапе своего развития. Для того чтобы довести научные исследования до широкого практического использования, потребуются усилия многих ученых разного профиля, которые в ближайшем будущем, несомненно, приведут к созданию высокоэффективных медицинских препаратов.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

References / Список литературы

1. Begg S.L. The role of metal ions in the virulence and viability of bacterial pathogens. *Biochem. Soc. Trans.* 2019; 47(1):77–87. DOI: 10.1042/BST20180275.

2. Johnstone T.C., Nolan E.M. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans.* 2015; 44(14):6320–39. DOI: 10.1039/c4dt03559c.

3. Holden V., Bachman M.A. Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics.* 2015; 7(6):986–95. DOI: 10.1039/c4mt00333k.

4. Tonziello G., Caraff E., Pinchera B., Granata G., Petrosillo N. Present and future of siderophore-based therapeutic and diagnostic approaches in infectious diseases. *Infect. Dis. Rep.* 2019; 11:30–6. DOI: 10.4081/idr.2019.8208.

5. Prabhakar P.K. Bacterial siderophores and their potential applications: a review. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2020; 13(4):295–305. DOI: 10.2174/1874467213666200518094445.

6. Khasheii B., Mahmoodi P., Mohammadzadeh A. Siderophores: importance in bacterial pathogenesis and applications in medicine and industry. *Microbiol. Res.* 2021; 250:126790. DOI: 10.1016/j.micres.2021.126790.

7. Obando S.T.A., Babykin M.M., Zinchenko V.V. A cluster of five genes essential for the utilization of dihydroxamate xenosiderophores in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Curr. Microbiol.* 2018; 75(9):1165–73. DOI: 10.1007/s00284-018-1505-1.

8. Becker K.W., Skaar E.P. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol. Rev.* 2014; 38(6):1235–49. DOI: 10.1111/1574-6976.12087.

9. Golonka R., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M. The iron tug-of-war between bacterial siderophores and innate immunity. *J. Innate Immun.* 2019; 11(3):249–62. DOI: 10.1159/000494627.

10. Núñez G., Sakamoto K., Soares M.P. Innate nutritional immunity. *J. Immunol.* 2018; 201(1):11–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1800325.

11. Kontoghiorghes G.J., Kontoghiorghes C.N. Iron and chelation in biochemistry and medicine: new approaches to controlling iron metabolism and treating related diseases. *Cells.* 2020; 9(6):1456. DOI: 10.3390/cells9061456.

12. Balla J., Balla G., Zarjou A. Ferritin in kidney and vascular related diseases: novel roles for an old player. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019; 12(2):96. DOI: 10.3390/ph12020096.

13. Kortman G.A.M., Boleij A., Swinkels D.W., Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29968. DOI: 10.1371/journal.pone.0029968.

14. Ellermann M., Arthur J.C. Siderophore-mediated iron acquisition and modulation of host-bacterial interactions. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 105:68–78. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.489.

15. Palmer L.D., Skaar E.P. Transition metals and virulence in bacteria. *Annu. Rev. Genet.* 2016; 50:67–91. DOI: 10.1146/annurev-genet-120215-035146.

16. Caza M., Kronstad J.W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:80. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00080.

17. Cain T.J., Smith A.T. Ferric iron reductases and their contribution to unicellular ferrous iron uptake. *J. Inorg. Biochem.* 2021; 218:111407. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111407.

18. Hider R.C., Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat. Prod. Rep.* 2010; 27(5):637–57. DOI: 10.1039/b906679a.

19. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020; 18:152–63. DOI: 10.1038/s41579-019-0284-4.

20. Tan Z., Chekabab S.M., Yu H., Yin X., Diarra M.S., Yang C., Gong J. Growth and virulence of *Salmonella typhimurium* mutants deficient in iron uptake. *ACS Omega.* 2019; 4(8):13218–30. DOI: 10.1021/acsomega.9b01367.

21. Byun H., Jung I.J., Chen J., Larios-Valencia J., Zhu J. Siderophore piracy enhances *Vibrio cholerae* environmental survival and pathogenesis. *Microbiology (Reading).* 2020; 166(11):1038–46. DOI: 10.1099/mic.0.000975.

22. Gulick A.M. Nonribosomal peptide synthetase biosynthetic clusters of ESKAPE pathogens. *Nat. Prod. Rep.* 2017; 34(8):981–1009. DOI: 10.1039/c7np00029d.

23. Carroll C.S., Moore M.M. Ironing out siderophore biosynthesis: a review of non-ribosomal peptide synthetase (NRPS)-independent siderophore synthetases. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 53(4):356–81. DOI: 10.1080/10409238.2018.1476449.

24. Chen W.J., Kuo T.Y., Hsieh F.C., Chen P.Y., Wang C.S., Shih Y.L., Lai Y.M., Liu J.R., Yang Y.L., Shih M.C. Involvement of type VI secretion system in secretion of iron chelator pyoverdine in *Pseudomonas taiwanensis*. *Sci. Rep.* 2016; 6:32950. DOI: 10.1038/srep32950.

25. Kirienko N.V., Ausubel F.M., Ruvkun G. Mitophagy confers resistance to siderophore-mediated killing by *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015; 112(6):1821–6. DOI: 10.1073/pnas.1424954112.

26. Freinbichler W., Colivicchi M.A., Stefanini C., Bianchi L., Ballini C., Misini B., Weinberger P., Linert W., Varešlija D., Tipton K.F., Corte L.D. Highly reactive oxygen species: detection, formation, and possible functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68(12):2067–79. DOI: 10.1007/s00018-011-0682-x.

27. Troxell B., Hassan H.M. Transcriptional regulation by Ferric Uptake Regulator (Fur) in pathogenic bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:59. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00059.

28. Schalk I.J., Hannauer M., Braud A. New roles for bacterial siderophores in metal transport and tolerance. *Environ. Microbiol.* 2011; 13(11):2844–54. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2011.02556.x.

29. Brickman T.J., Armstrong S.K. Temporal signaling and differential expression of *Bordetella* iron transport systems: the role of ferrimones and positive regulators. *Biomaterials.* 2009; 22(1):33–41. DOI: 10.1007/s10534-008-9189-9.

30. Jemielita M., Wingreen N.S., Bassler B.L. Quorum sensing controls *Vibrio cholerae* multicellular aggregate formation. *Elife.* 2018; 7:e42057. DOI: 10.7554/eLife.42057.

31. Page M.P.G. The role of iron and siderophores in infection and the development of siderophore antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(7):529–37. DOI: 10.1093/cid/ciz825.

32. Kang D., Revtovich A.V., Chen Q., Shah K.N., Cannon C.L., Kirienko N.V. Pyoverdine-dependent virulence of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Front Microbiol.* 2019; 10:2048. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02048.

33. Adler C., Corbalan N.S., Peralta D.R., Pomares M.F., de Cristobal R.E., Vincent P.A. The alternative role of enterobactin as an oxidative stress protector allows *Escherichia coli* colony development. *PLoS One.* 2014; 9(1):e84734. DOI: 10.1371/journal.pone.0084734.

34. Li C., Pan D., Li M., Wang Y., Song L., Yu D., Zuo Y., Wang K., Liu Y., Wei Z., Lu Z., Zhu L., Shen X. Aerobactin-mediated iron acquisition enhances biofilm formation, oxidative stress resistance, and virulence of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:699913. DOI: 10.3389/fmicb.2021.699913.

35. Jimenez P.N., Koch G., Thompson J.A., Xavier K.B., Cool R.H., Quax W.J. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76(1):46–65. DOI: 10.1128/MMBR.05007-11.

36. May T., Okabe S. Enterobactin is required for biofilm development in reduced-genome *Escherichia coli*. *Environ. Microbiol.* 2011; 13(12):3149–62. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2011.02607.x.
37. Kang D., Kirienko N.V. Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Microbiol.* 2018; 56:449–57. DOI: 10.1007/s12275-018-8114-3.
38. Rizzi A., Roy S., Bellenger J.P., Beauregard P.B. Iron homeostasis in *Bacillus subtilis* requires siderophore production and biofilm formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019; 85:e2439–18. DOI: 10.1128/AEM.02439-18.
39. Rada B., Jendryszek M.A., Pang L., Hayes C.P., Yoo D.G., Park J.J., Moskowitz S.M., Malech H.L., Leto T.L. Pyocyanin-enhanced neutrophil extracellular trap formation requires the NADPH oxidase. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54205. DOI: 10.1371/journal.pone.0054205.
40. Sewell A.K., Han M., Qi B. An unexpected benefit from *E. coli*: how enterobactin benefits host health. *Microb. Cell.* 2018; 5(10):469–71. DOI: 10.15698/mic2018.10.653.
41. McRose D.L., Seyedsayamdost M.R., Morel F.M.M. Multiple siderophores: bug or feature? *J. Biol. Inorg. Chem.* 2018; 23:983–93. DOI: 10.1007/s00775-018-1617-x.
42. Sia A.K., Allred B.E., Raymond K.N. Siderocalins: siderophore binding proteins evolved for primary pathogen host defense. *Cur. Opin. Chem. Biol.* 2013; 17(2):150–7. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.11.014.
43. Perry R.D., Fetherston J.D. Yersiniabactin iron uptake: mechanisms and role in *Yersinia pestis* pathogenesis. *Microbes Infect.* 2011; 13(10):808–17. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.04.008.
44. Paauw A., Leverstein-van Hall M.A., van Kessel K.P., Verhoef J., Fluit A.C. Yersiniabactin reduces the respiratory oxidative stress response of innate immune cells. *PLoS One.* 2009; 4(12):e8240. DOI: 10.1371/journal.pone.0008240.
45. Bobrov A.G., Kirillina O., Fetherston J.D., Miller M.C., Burleson J.A., Perry R.D. The *Yersinia pestis* siderophore, yersiniabactin, and the ZnuABC system both contribute to zinc acquisition and the development of lethal septicaemic plague in mice. *Mol. Microbiol.* 2014; 93(4):759–75. DOI: 10.1111/mmi.12693.
46. Chaturvedi K.S., Hung C.S., Giblin D.E., Urushidani S., Austin M.A., Dinauer M.C., Henderson J.P. Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic. *ACS Chem. Biol.* 2014; 9(2):551–61. DOI: 10.1021/cb400658k.
47. Podladchikova O., Rykova V., Antonenka U., Rakin A. *Yersinia pestis* autoagglutination is mediated by HCP-like protein and siderophore yersiniachelin (Ych). *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:289–92. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7_36.
48. Ramakrishnan G., Pérez N.M., Carroll C., Moore M.M., Nakamoto R.K., Fox T.E. Citryl ornithine is an intermediate in a three-step biosynthetic pathway for rhizoferrin in *Francisella*. *ACS Chem. Biol.* 2019; 14(8):1760–66. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00297.
49. Pérez N., Johnson R., Sen B., Ramakrishnan G. Two parallel pathways for ferric and ferrous iron acquisition support growth and virulence of the intracellular pathogen *Francisella tularensis* Schu S4. *Microbiologyopen.* 2016; 5(3):453–68. DOI: 10.1002/mbo3.342.
50. Wehrly T.D., Chong A., Virtaneva K., Sturdevant D.E., Child R., Edwards J.A., Brouwer D., Nair V., Fischer E.R., Wicke L., Curda A.J., Kupko J.J. 3rd, Martens C., Crane D.D., Bosio C.M., Porcella S.F., Celli J. Intracellular biology and virulence determinants of *Francisella tularensis* revealed by transcriptional profiling inside macrophages. *Cell. Microbiol.* 2009; 11(7):1128–50. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01316.x.
51. Ramakrishnan G. Iron and virulence in *Francisella tularensis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:107. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00107.
52. Payne S.M., Mey A.R., Wyckoff E.E. *Vibrio* iron transport: evolutionary adaptation to life in multiple environments. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2015; 80(1):69–90. DOI: 10.1128/MMBR.00046-15.
53. Li N., Zhang C., Li B., Liu X., Huang Y., Xu S., Gu L. Unique iron coordination in iron-chelating molecule vibriobactin helps *Vibrio cholerae* evade mammalian siderocalin-mediated immune response. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(12):8912–9. DOI: 10.1074/jbc.M111.316034.
54. Allred B.E., Correnti C., Clifton M.C., Strong R.K., Raymond K.N. Siderocalin outwits the coordination chemistry of vibriobactin, a siderophore of *Vibrio cholerae*. *ACS Chem. Biol.* 2013; 8(9):1882–7. DOI: 10.1021/cb4002552.
55. Hotta K., Kim C.-Y., Fox D.T., Koppisch A.T. Siderophore-mediated iron acquisition in *Bacillus anthracis* and related strains. *Microbiology.* 2010; 156:1918–25. DOI: 10.1099/mic.0.039404-0.
56. Cendrowski S., MacArthur W., Hanna P. *Bacillus anthracis* requires siderophore biosynthesis for growth in macrophages and mouse virulence. *Mol. Microbiol.* 2004; 51(2):407–17. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03861.x.
57. Hagan A.K., Plotnick Y.M., Dingle R.E., Mendel Z.I., Cendrowski S.R., Sherman D.H., Tripathi A., Hanna P.C. Petrobactin protects against oxidative stress and enhances sporulation efficiency in *Bacillus anthracis* Sterne. *mBio.* 2018; 9(6):e02079–18. DOI: 10.1128/mBio.02079-18.
58. Lee J.Y., Passalacqua K.D., Hanna P.C., Sherman D.H. Regulation of petrobactin and bacillibactin biosynthesis in *Bacillus anthracis* under iron and oxygen variation. *PLoS One.* 2011; 6(6):e20777. DOI: 10.1371/journal.pone.0020777.

Authors:

Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Podladchikova O.N. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aanet.ru.

Об авторах:

Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru.