<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full>

Dynamic evolution of the LPS-detoxifying enzyme intestinal alkaline phosphatase in zebrafish and other vertebrates

В совокупности эти результаты показывают, что колонизация кишечника рыбок данио грамотрицательными бактериями активирует фермент хозяина Alpi, функция которого заключается в уменьшении воспалительных реакций хозяина на резидентную микробиоту.

Противовоспалительная функция Alpi подтверждается многими другими наблюдениями за системами млекопитающих.

В совокупности эти данные подтверждают важность Alpi как местного и системного регулятора врожденного иммунитета. Детоксикация LPS с помощью Alpi также подтверждена в клетках ( [Goldberg et al., 2008).](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B15)) и животных ( [Beumer et al., 2003](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B4) ). Противовоспалительная роль Alps не ограничивается кишечным типом, поскольку Alp из других источников (например, плацентарные Alp) защищали мышей от сепсиса, вызванного Escherichia coli ( [Verweij et al., 2004](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B48) ).

Роль Alp в дефосфорилировании липида A и модуляции распознавания LPS, по-видимому, является древней функцией этого семейства ферментов, как показано в недавней работе на гавайском бобтейле-кальмаре Euprymna scolopes ( [Rader et al., 2012](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B39) ). Кальмар приобретает свой грамотрицательный бактериальный симбионт Vibrio fischeri из окружающей среды на ювенильной стадии, а затем вступает в пожизненное партнерство со светящимся морским микробом.

Роль Alp в дефосфорилировании липида A и модуляции распознавания LPS, по-видимому, является древней функцией этого семейства ферментов, как показано в недавней работе на гавайском бобтейле-кальмаре Euprymna scolopes ( [Rader et al., 2012](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B39) ). Кальмар приобретает свой грамотрицательный бактериальный симбионт Vibrio fischeri из окружающей среды на ювенильной стадии, а затем вступает в пожизненное партнерство со светящимся морским микробом. Рейдер и др. охарактеризовал два E. scolopesАльпы (EsAlps), которые тесно связаны с другими моллюсками Альп. EsAlp очень активен в просветах крипт, где обитают бактерии. Интересно, что активность EsAlp оставалась на низком уровне до и во время индуцированной липидом А регрессии тканей при начальном контакте животных с бактериями. Эта ферментативная регуляция на ранней стадии оказалась важной для формирования симбиотических взаимоотношений, о чем свидетельствуют два наблюдения: (i) ингибирование Alp левамизолом нарушало нормальную колонизацию симбионта и (ii) липид A V. fischeri, предварительно обработанный Alp не вызывал апоптоза на ранней стадии, необходимого для постоянной колонизации V. fischeri.. Однако после колонизации кальмар постоянно регулирует активность EsAlp в соответствии с суточной ритмичностью плотности бактериальной популяции, т. е. высокой в ​​сумерках и низкой на рассвете. Alp дефосфорилирует LPS и, следовательно, защищает животное от чрезмерного воспаления и повреждения тканей. В совокупности данные, полученные от E. scolopes , представляют собой элегантный пример сохраняющейся роли Альп в настройке иммунного распознавания ЛПС хозяином.

Все животные живут в тесных ассоциациях с микробными сообществами. Чаще всего подавляющее большинство этих микробов обитает в пищеварительном тракте, где они помогают хозяину в расщеплении проглоченной пищи. Микробиота кишечника сильно видоспецифична в зависимости от филогении хозяина, диеты и морфологии пищеварительного тракта ( [Ley et al., 2008a](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B24) , [b](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B25) ). Дальнейшая специализация микробного сообщества происходит по длине кишечника. Принимая во внимание сохранившуюся роль альпов во взаимодействиях хозяин-бактерия, мы предполагаем, что кишечные альпы находились под постоянным селективным давлением, чтобы приспособиться к изменяющимся взаимодействиям хозяин-микроб. Например, эволюция физиологии пищеварительного тракта хозяина, вызванная изменениями в рационе, может стимулировать появление Alpi.дупликация и диверсификация генов для буферизации воспалительных реакций хозяина во время приобретения и разделения новых бактериальных сообществ, которые облегчают переваривание пищи.

Геномный анализ

Связанные с ALP последовательности были получены из секвенированных геномов, представленных в Ensembl.[3](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#note3) и предварительный ансамбль[4](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#note4) с помощью поиска BLASTP с использованием последовательностей ALPI человека (ENSG00000163295) и ALPL (ENSG00000162551) в качестве запроса. Последовательности белков для неаннотированных генов в Ensembl были собраны с помощью GeneMark.[5](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#note5) ([Ломсадзе и др., 2005](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B26) ). Последовательности белков были извлечены и подвергнуты филогенетическому анализу с использованием MUSCLE для множественного выравнивания ([Edgar, 2004](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B14) ), Gblocks для удаления плохо выровненных позиций и расходящихся областей ([Castresana, 2000](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B9) ), метода максимального правдоподобия PhyML для построения дерева ([Guindon and Gascuel, 2003](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B17) ). , и TreeDyn[6](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#note6) для рендеринга дерева ([Chevenet et al., 2006](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B11) ;[Dereeper et al., 2008](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B13) ). Анализ консервативной синтении выполняли с использованием базы данных Synteny ([Catchen et al., 2009](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B10) ). Последовательности, использованные при изучении филогении, представлены в приложениях.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3536875/

Bacterial alkaline phosphatase clonal variation in some Escherichia coli K-12 phoR mutant strains

В самом деле, картина изменчивости, наблюдаемая у BAP-вариабельных штаммов phoR, фенотипически аналогична фазовой изменчивости типа жгутикового антигена H1/H2 у Salmonella typhimurium и молекулярному переключению между иммунным и чувствительным состояниями у бактериофага лямбда. Метастабильное поведение не было общим свойством BAP-конститутивных мутантов, поскольку несколько фосфат-специфических мутаций transport-phoU приводили к конститутивному (стабильному) фенотипу независимо от тестируемого штамма. Но у мутантов phoR-фосфат-специфического транспорта-phoU метастабильный признак был эпистатическим (доминантным), и такие двойные мутанты обнаруживали клональную изменчивость в BAP-вариабельных штаммах.

<https://www.mdpi.com/2076-2607/10/4/746>

Intestinal Alkaline Phosphatase: A Review of This Enzyme Role in the Intestinal Barrier Function

Этот фермент щеточной каймы участвует в абсорбции жирных кислот и играет важную роль в поддержании кишечного микробного гомеостаза и функции кишечного барьера благодаря своей способности дефосфорилировать липополисахарид (ЛПС). Тканенеспецифическая ALP также может присутствовать в кишечнике, выполняя те же функции, что и IALP [ [16](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B16-microorganisms-10-00746) ]. IALP также участвует в регуляции pH поверхности кишечника и в контроле состава, функции и анатомического расположения компонентов кишечной микробиоты [ [8] .](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B8-microorganisms-10-00746)].

Липид А отвечает за токсичность ЛПС и содержит две фосфатные группы, связанные с глюкозаминами, что позволяет ЛПС связывать TLR4, вызывая воспалительную реакцию (например, высвобождение провоспалительных цитокинов) (рис. 1) [[](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#microorganisms-10-00746-f001) 16 []](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B16-microorganisms-10-00746) . Однако удаление одной из фосфатных групп из липида А с помощью IALP приводит к образованию монофосфорильного липида А, который в 100 раз менее токсичен, чем немодифицированный липид А [ [20](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B20-microorganisms-10-00746) , [21](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B21-microorganisms-10-00746) , [22](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B22-microorganisms-10-00746) ]. Таким образом, IALP удается предотвратить воспалительные процессы, которые были бы запущены, если бы LPS не был дефосфорилирован. Профилактика этого воспалительного процесса может способствовать поддержанию целостности кишечного барьера.

В исследовании, проведенном на крысах, Buchet et al. обнаружили, что пероральные добавки IALP способствуют росту комменсальных бактерий, увеличивая восстановление кишечной микробиоты, утраченной из-за лечения антибиотиками, и подавляя рост патогенных бактерий ( Salmonella typhimurium ) [ [16](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B16-microorganisms-10-00746) ].

Более того, роль эндогенного IALP в поддержании барьерной функции кишечника также была связана с регуляцией экспрессии белков плотных контактов (TJP). В мышиных эмбриональных фибробластах (MEF), полученных от мышей с нокаутом IALP, уровни экспрессии белков золунина-1 (ZO-1), зонулина-2 (ZO-2) и окклюдина были значительно ниже по сравнению с уровнями этих белков у мышей. контрольные клетки дикого типа [ [28](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B28-microorganisms-10-00746) ]. Кроме того, сверхэкспрессия IALP в клетках колоректальной аденокарциномы человека Caco-2 и T84 заметно усиливала экспрессию ZO-1 и ZO-2 [ [28] .](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B28-microorganisms-10-00746)]. Эти авторы также продемонстрировали, что экзогенная предварительная обработка IALP клеток Caco-2 способна предотвращать LPS-индуцированное изменение в расположении и сборке TJP и улучшать его влияние на кишечную проницаемость [28 []](https://www-mdpi-com.translate.goog/2076-2607/10/4/746?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B28-microorganisms-10-00746) .

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820308474>

Substrate structure-activity relationship reveals a limited lipopolysaccharide chemotype range for intestinal alkaline phosphatase

Липополисахарид (ЛПС) из наружной мембраны грамотрицательных бактерий мощно активирует врожденную иммунную систему человека. ЛПС распознается комплексом Toll-подобный рецептор 4/миелоидный фактор дифференцировки-2 (TLR4/MD2), что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Щелочная фосфатаза (ЩФ) в настоящее время исследуется в качестве противовоспалительного средства для детоксикации липополисахарида путем дефосфорилирования липида А, что обеспечивает потенциальное лечение как острых (сепсис), так и хронических (метаболическая эндотоксемия) патологий, при которых аберрантная активация TLR4/MD2 была нарушена. Замешан/

Мы обнаружили, что фосфатные группы 1- и 4'-липида А, критически важные для передачи сигналов TLR4/MD2, становятся восприимчивыми к гидролизу только после де- O-ацилирование первичных ацильных цепей, связанных сложноэфирной связью, на липиде А. Кроме того, модификации PEtN на липиде А специфически усиливают агонистическую активность hTLR4 недоацилированных препаратов ЛПС. Вычислительные модели связывания предложены для объяснения ограничения субстратной специфичности AP, обусловленного состоянием ацилирования липида A, и механизмом PEtN в усилении передачи сигналов hTLR4/MD2.

<https://www.mdpi.com/1660-3397/20/11/700>

Structure of the Lipooligosaccharide from the Deep-Sea Marine Bacterium Idiomarina zobellii KMM 231T, Isolated at a Depth of 4000 Meters

Бактериальная адаптация к суровым условиям окружающей среды включает химическую модификацию мембранной системы, чтобы укрепить общую клеточную оболочку и противостоять параметрам экстремальных условий среды обитания. Действительно, структура ЛПС морских и других экстремофильных бактерий часто имеет необычные химические характеристики, которые помогают микроорганизму поддерживать целостность мембраны [ [14](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B14-marinedrugs-20-00700) , [26](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B26-marinedrugs-20-00700) ].

В данной работе сообщается о характеристике структуры ЛОС, выделенной из глубоководной бактерии I. zobellii KMM 231 T. Вкратце, оказалось, что LOS характеризуется новым и уникальным пентасахаридным скелетом, включающим очень короткую монофосфорилированную сердцевинную область и концевой остаток Neu. Было обнаружено, что липид А состоит из дисахаридного остова D-GlcN, декорированного двумя фосфатными группами и ацилированного i13:0(3-OH) в амидной связи, i11:0 (3-OH) в качестве первичных жирных кислот, связанных сложноэфирной связью. , и i11:0 в качестве вторичной ацильной цепи. Остатки Neu были ранее обнаружены во внешней области ядра Campylobacter jejuni и Helicobacter pylori.которые могут экспрессировать либо антигены Льюиса, либо иметь структурное сходство с гликосфинголипидами группы ганглиозидов [ [27](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B27-marinedrugs-20-00700) ]. Среди морских бактерий терминальный остаток Neu был обнаружен в ЛОС Loktanella rosea KMM 6003 T [ [28](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B28-marinedrugs-20-00700) ]. В отличие от патогенов, присутствие Neu является попыткой обойти иммунную систему хозяина, и его роль в морских микроорганизмах в настоящее время неизвестна.

Считается, что короткий отрицательно заряженный олигосахаридный фрагмент придает молекуле ЛОС способность активно взаимодействовать с двухвалентными катионами, что, в свою очередь, придает жесткость и устойчивость внешней мембране и всей бактериальной клетке. С другой стороны, различные анионные функциональные группы ЛОС могут действовать как буферная система, регулирующая рН на внешней поверхности мембраны и защищающая бактерию от условий засоления. Кроме того, наличие коротких разветвленных ацильных цепей, входящих в состав липидного фрагмента А, можно считать прямым следствием необходимости достижения микроорганизмами необходимой текучести внешней мембраны, защищающей бактериальную клетку от воздействия низких температур и высокого давления [ 14 ] [.](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B14-marinedrugs-20-00700)]. Вместе эти факты могут объяснить, почему морские бактерии могут выживать в глубоководной среде.

В зависимости от природы и распределения ацильных цепей молекулы липида А могут индуцировать агонистическую или антагонистическую активность после взаимодействия с рецепторным комплексом TLR4/MD-2. Широко известно, что гексаацилированный бис - фосфорилированный липид А из E. coli проявляет высокую агонистическую активность, связываясь с комплексом TLR4/MD-2, запуская передачу сигналов ниже по течению. Тонкие химические модификации в определенных частях структуры липида А ответственны за врожденный иммунный ответ. Классическими антагонистами являются бис- и монофосфорилированные тетра- и пентаацилированные липиды А [ [10](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B10-marinedrugs-20-00700) , [12](https://www-mdpi-com.translate.goog/1660-3397/20/11/700?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#B12-marinedrugs-20-00700) ]. Учитывая выясненную структуру, иммуномодулирующая активность ЛОС из I. zobelliiKMM 231 T также заслуживает изучения, так как потенциально может обладать антагонистическими свойствами.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq%2FT28FU>

Deep-sea microbes as tools to refine the rules of innate immune pattern recognition

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq%2FT28FU>

Во-первых, некоторые глубоководные бактерии могут быть обнаружены с помощью рецепторов ЛПС млекопитающих, хотя иммуностимуляция как CD14, так и TLR4 представляет небольшую популяцию всех исследованных бактерий [20% (10 из 50)]. Тем не менее, идентификация даже одной бактерии с иммуностимулирующей активностью подтверждает центральный принцип распознавания образов — наша врожденная иммунная система может обнаруживать ранее неизвестные бактерии. Во-вторых, мы обнаружили, что PRR млекопитающих неспособны обнаруживать большую часть LPS, проявляющихся на живых культивируемых бактериальных штаммах из глубокого моря ( [рис. 2).](https://www-science-org.translate.goog/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#F2)), показывая, что правила обнаружения врожденного иммунитета могут быть более ограниченными, чем предполагалось ранее. Таким образом, мы предлагаем пересмотр концепции распознавания образов — PRR должны иметь возможность обнаруживать все бактерии, которые существуют в той же общей среде обитания, что и хозяин. Другими словами, врожденный иммунитет подчиняется локальным (а не глобальным) правилам взаимодействия (рис. S2).

Маловероятно, что глубоководные бактерии получают какую-либо выгоду от приспособленности, избегая обнаружения PRR млекопитающих, даже тех, которые экспрессируются млекопитающими, которые иногда ныряют на глубины, на которых обитают эти микробы (таблица S1). Обитание в среде, лишенной (или почти лишенной) млекопитающих, вероятно, создает сценарий, при котором бактериальные ЛПС не обладают избирательным преимуществом, поскольку они уклоняются от иммунитета, подавляют иммунитет или обладают иммуностимулирующим действием. Бактерии из экстремальных, не млекопитающих сред могут иметь структуры клеточных стенок, которые уникально оптимизированы для их среды, и при искусственном пересечении мест обитания бактерии могут столкнуться с хозяином-млекопитающим, в котором они случайно не имеют иммунитета.[43](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R43) ).

Наконец, стоит подумать, могли ли глубоководные беспозвоночные выработать PRR для обнаружения структур LPS, которые являются общими для бактерий, обитающих в этих средах обитания. Это соображение примечательно, поскольку функции рецепторов ЛПС исследовались почти исключительно у млекопитающих. Геномный анализ многочисленных организмов продемонстрировал заметное отсутствие системы CD14-MD-2-TLR4 у морских рыб и беспозвоночных. Хотя белки, которые проявляют гомологию с TLR4, иногда могут быть идентифицированы у рыб или беспозвоночных, значение этой гомологии неясно, поскольку CD14 и MD-2 можно почти считать факторами, специфичными для млекопитающих. Идентификация таксонов беспозвоночных в глубоководных районах продолжается, и многие виды еще неизвестны; однако глубоководные кораллы и губки относятся к наиболее многочисленной основной макрофауне ( [44](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R44), [45](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R45) ). Мелководные книдарии имеют множество генов, биоинформационно аннотированных как PRR ( [46](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R46) ); однако неизвестно, существуют ли эти PRR в большом количестве в глубоководных таксонах. В одном исследовании изучалась передача сигналов флагеллином у книдарий (мелководных анемонов) ( [47](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R47) ), но пока ничего не известно о событиях обнаружения LPS у каких-либо морских беспозвоночных. Таким образом, неясно, распространены ли системы обнаружения LPS за пределами линии млекопитающих. Даже растение Arabidopsis thaliana , которое, как когда-то считалось, использует белок LORE в качестве рецептора ЛПС, теперь признано не обнаруживающим ЛПС ( [48) .](https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe0531?siteid=immunology&keytype=ref&ijkey=XAGs5cq/T28FU#core-R48)). Хотя эти соображения эволюционной функции еще предстоит рассмотреть, наши данные предполагают, что правила вовлечения врожденного иммунитета необходимо уточнить, и, таким образом, обеспечить мандат для дальнейшего изучения взаимодействий хозяин-микроб в различных экосистемах.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730374/>

Intestinal Alkaline Phosphatase Detoxifies Lipopolysaccharide and Prevents Inflammation in Response to the Gut Microbiota

Позвоночные содержат большое количество липополисахарида (ЛПС) или эндотоксина в кишечной микробиоте. Здесь мы демонстрируем, что фермент кишечной щелочной фосфатазы (Iap), который дефосфорилирует LPS, индуцируется во время формирования микробиоты и играет решающую роль в повышении толерантности слизистой оболочки к кишечным бактериям у рыбок данио. Мы демонстрируем, что животные с дефицитом Iap гиперчувствительны к токсичности LPS через механизм, опосредованный Myd88 и рецептором фактора некроза опухоли (Tnfr). Далее мы показываем, что эндогенная микробиота устанавливает нормальный гомеостатический уровень нейтрофилов в кишечнике посредством процесса, в котором участвуют Myd88 и Tnfr. У животных с дефицитом Iap наблюдается избыточный приток нейтрофилов в кишечник, как и у животных дикого типа, подвергшихся воздействию LPS. Однако при выращивании без микробов

<https://cyberleninka.ru/article/n/alkaline-phosphatase-phosphodiesterase-from-marine-bacterium-cobetia-amphilecti-kmm-296/viewer>

Alkaline phosphatase/phosphodiesterase from marine bacterium Cobetia amphilecti KMM 296

Щелочные фосфатазы широко распространены в природе и играют ключевую роль в утилизация растворимого фосфора путем гидролитического расщепления моноэфиров фосфорной кислоты в щелочной среде. условиях, высвобождая неорганический фосфат из многих фосфатсодержащих соединений [2]. В настоящее время выделяют три семейства прокариотических щелочных фосфатаз (PhoA, PhoD и PhoX). известен. Они различаются по структуре, субстратной специфичности и зависят от различных ионов металлов. проявлять свою активность.

<https://cyberleninka.ru/article/n/dephosphorylation-of-lipopolysaccharides-by-alkaline-phosphatase-from-marine-bacterium>

Dephosphorylation of lipopolysaccharides by alkaline phosphatase from marine bacterium

Кроме того, в геноме C. amphilecti KMM 296 было обнаружено наличие нескольких генов, кодирующих щелочные фосфатазы, вероятно, связанные с еще неизученными функциями морского образа жизни. [1]. Недавнее открытие новых свойств и биологических функций АП из различных источников показана перспективность их использования в качестве лекарственных средств для различных целей медицины и биотехнологии. [1, 2]. Таким образом, кишечные АР способны дефосфорилировать липополисахариды (ЛПС, эндотоксины). бактерий, что привело к уменьшению общего воспалительного процесса [2]. Известно, что ЛПС являются важными компонентами клеточной оболочки грамотрицательных бактерий. фактор, способствующий развитию септического шока в целом и грамотрицательного септического шока в частности. эндотоксические свойства ЛПС зависят от структурных особенностей липида А — фосфогликолипида. В настоящее время грамотрицательный сепсис и эндотоксический шок представляют серьезную клиническую проблему. Они дают высокий процент летальных исходов даже в странах с развитой системой здравоохранения. Современная медицина не имеет специфических и эффективных препаратов для антиэндотоксиновой терапии. В настоящее время грамотрицательные сепсис и эндотоксический шок представляют серьезную клиническую проблему. Дают высокий процент летальных исходов даже в странах с развитой системой здравоохранения. Современная медицина не имеет специфических и эффективные препараты для антиэндотоксиновой терапии. Одним из подходов, используемых для снижения токсичности ЛПС, является дефосфорилирование липида А. Было показано, что расщепление одной фосфатной группы в липиде А путем мягкого кислотного гидролиза ЛПС вызывают значительное ослабление его пирогенности и токсичности [3]. В этой работе мы впервые изучили влияние CmAP на липополисахариды Esherichia coli S-LPS-055: B5 и Ra-LPS-EH100 (Сигма). Общее содержание фосфора в исходных растворах ЛПС и после их обработки с АП с последующим диализом против воды для удаления свободных фосфатных групп. описанным способом [4]. Установлено, что CmAP проявляет ферментативную активность в отношении ЛПС, что во многом зависит от агрегатного состояния молекул ЛПС. Наибольшая активность Фермент, удаляющий до 90% фосфора, наблюдался с ЛПС в мономерной форме. Для полное растворение ЛПС, такие параметры, как концентрация образца, состав буфера и Выбирали рН, а также температуру инкубации. Таким образом, новые данные о дефосфорилирующей активности CmAP в отношении ЛПС являются многообещающей основой. за разработку нового терапевтического подхода с использованием щелочной фосфатазы для нейтрализации воздействия бактериальных эндотоксинов (сепсис, эндотоксический шок).

<https://cyberleninka.ru/article/n/morskaya-biohimiya-dostizheniya-i-perspektivy-strukturno-funktsionalnogo-issledovaniya-genov-i-genomov-morskih-organizmov>

МОРСКАЯ БИОХИМИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОВ И ГЕНОМОВ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ

Для определения углеводсвязывающих свойств рекомбинантного бифункционального химерного лектина мидии CGL/CmAP с активностью щелочной фосфатазы (CmAP) морской бактерии Cobetia amphilecti КММ 296 в отношении муциноподобных онкомаркеров был проведен направленный мутагенез сайтов связывания лектина CGL [14]. Методом твердофазного лектин-ферментного анализа установлено, что сила связывания комплекса «лектин–лиганд» у мутантных форм значительно меньше, чем у дикого типа. Результаты анализа активности фермента CmAP у мутантов гибридного белка и анализа его механизма связывания с такими лигандами, как галактоза, глоботриоза и муцин, in silico показали индивидуальный вклад аминокислотных остатков CGL в углеводсвязывающую активность. Впервые установлено, что сродство CGL к лигандам зависит от химической структуры трех эпитопных остатков углеводов, что определяет количество водородных связей в комплексах «CGL-лиганд». Полученные результаты важны для понимания молекулярного механизма функционирования CGL, а также для разработки синтетического аналога CGL с улучшенными углеводсвязывающими свойствами для диагностики и терапии рака.

Несомненный практический интерес представляют результаты действия рекомбинантных щелочных фосфатаз и альфа-галактозидаз морских бактерий на клетки патогенных бактерий и их способность к образованию биопленок [11]. Было показано, что рекомбинантные ферменты морских бактерий C. amphilecti KMM 296 и Pseudoalteromonas sp. 701 обладают антибиопленочной активностью в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий P. aeruginosa, B. subtilis, S. enterica и S. aureus. Полученные результаты представляют интерес с точки зрения использования психрофильных морских ферментов для контроля качества пищевых продуктов и безопасности медицинского оборудования.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-017-0907-6>

Partial structure and immunological properties of lipopolysaccharide from marine-derived Pseudomonas stutzeri KMM 226

Охарактеризована парциальная структура и иммунология липополисахарида (ЛПС) бактерии Pseudomonas stutzeri KMM 226, выделенной из пробы морской воды, отобранной на глубине 2000 м. О-полисахарид был построен из дисахаридных повторяющихся звеньев, состоящих из L-Rhap и D-GlcpNAc: →2)-α-L-Rhap-(1→3)-α-D-GlcpNAc-(1→). Структурный анализ липида A показала смесь различных видов. Основными видами были гекса-ацилированные и пента-ацилированные липиды A, несущие 12: 0 (3-OH) в амидной связи и 10: 0 (3-OH) в сложноэфирной связи. , в то время как вторичные жирные кислоты присутствовали только в виде 12: 0. Присутствие 12: 0 (2-ОН) не было обнаружено. Иммунологические эксперименты показали, что ЛПС P. stutzeri KMM 226 проявлял низкую способность индуцировать TNF-α, Продукция цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-10 и действовала как антагонист гексаацилированного ЛПС Escherichia coli в крови человека in vitro.

<https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-aktivnost-polisaharidov-iz-morskih-bakteriy/viewer>

А.К. Гажа1 , Т.А. Кузнецова1 , Т.П. Смолина1 , М.С. Кокоулин2 БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ БАКТЕРИЙ

Проведено исследование биологической активности трех ранее неизученных полисахаридов, выделенных из морских грамотрицательных бактерий Cobetia litoralis KMM 3890T, Idiomarina abyssalis КММ 227T, Pseudoalteramonas Nigrifaciens КММ 156. Оценивали токсичность исследуемых полисахаридов и выживаемость лабораторных животных при парентеральном введении, а также влияние на процесс апоптоза иммунокомпетентных клеток периферической крови человека. Установлено, что полисахариды не оказывают токсического действия на мышей в широком диапазоне доз (5–500 мг/кг) и не индуцируют апоптоз лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов периферической крови человека, что свидетельствует о сохранении структурной и функциональной активности иммунокомпетентных клеток под влиянием этих полисахаридов. Полученные результаты открывают перспективу для дальнейшего изучения биологической активности этих химических соединений.

Ранее мы охарактеризовали два гена alp рыбок данио , которые мы назвали alp (номер доступа NM\_201007.1) на хромосоме 11 и alpi (номер доступа NM\_001014353.1) на хромосоме 22, и показали, что первый ген экспрессируется повсеместно, а второй специфичные для кишечника ( [Bates et al., 2007](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B2) ). Поиски BLAST в сравнении с последующим уточнением последовательности генома рыбок данио выявили два дополнительных гена, связанных с alp : zgc:110409 (инвентарный номер NM\_001025188.1) на хромосоме 22 и последний описанный ген, связанный с alp (номер доступа XM\_003201677.1) на хромосоме 22. Scaffold Zv9 NA903 в разобранном виде, который Ensembl аннотировал как « alpl». Все четыре гена, вероятно, кодируют ферментативно активные Alp на основе их консервативных мотивов Alp. Выравнивание белковых последовательностей с ALPL и ALPI человека показало, что остатки активного сайта и предполагаемые остатки, связывающие металл, являются инвариантными в белках, кодируемых двумя генами человека и четырьмя генами рыбок данио (рис. 1 [)](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#F1) .

РИСУНОК 1. ВЫРАВНИВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ CLUSTALW ЧЕЛОВЕКА И РЫБКИ ДАНИО В АЛЬПАХ . Идентичные аминокислоты заштрихованы серым цветом, предполагаемые сайты связывания металлов указаны стрелками, активные сайты подчеркнуты, а консервативный серин, необходимый для ферментативной активности, обведен рамкой. Белки, используемые при выравнивании, представляют собой человеческий ALPL (ENSP00000363973) и ALPI (ENSP00000295463); данио Alpl (ENSDARP00000117214), Alpi.1 (ENSDARP00000016216), Alpi.2 (ENSDARP00000070354) и Alp3 (ENSDARP00000019098).

<https://www-frontiersin-org.translate.goog/files/Articles/35467/fimmu-03-00314-HTML/image_m/fimmu-03-00314-g002.jpg?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp>

РИСУНОК 2. ДИВЕРСИФИКАЦИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ БЕЛКОВ ALP ПОЗВОНОЧНЫХ . Последовательности указаны на этом дереве максимального правдоподобия с названием вида, названием гена и местоположением в геноме. Например, таксон «Human ALPL Hsa1:21 835 858» указывает на начало гена ALPL человека , кодирующего этот белок, на хромосоме 1 человека в положении нуклеотида 21 835 858 согласно Ensembl Release 68 (июль 2012 г.) и Pre-Ensembl Release 66 (апрель 2012 г.) . Дерево имеет три основные клады [Alp1 (клада Alpl), Alp2 (клада Alpi) и Alp3). Стрелки указывают на четыре альпийских гена рыбок данио

https://www-frontiersin-org.translate.goog/files/Articles/35467/fimmu-03-00314-HTML/image\_m/fimmu-03-00314-g003.jpg?\_x\_tr\_sl=en&\_x\_tr\_tl=ru&\_x\_tr\_hl=ru&\_x\_tr\_pto=wapp

Анализ консервативных синтений, сравнивающий геном человека с геномами латимерии и гара, подтверждает эту модель истории генов Alp . Рядом с ALP3 в геноме латимерии расположены гены EIF4G1 и ECE2 , которые являются паралогами генов, расположенных рядом с человеческими генами ALPL и ALPI , а именно EIF4G3 – ECE1 и EIF4E2 – ECEL1 соответственно (рис. [3](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#F3) B). По крайней мере, пять генов, непосредственно примыкающих к ALP3 латимерии , являются соседними в геноме человека, хотя инверсии изменили порядок генов. Эти три паралогона, содержащиеГены ALP - ECE - EIF4 , вероятно, возникли в результате двух циклов дупликации, наиболее экономно объясненных как происходящие в первом и втором событиях дупликации генома позвоночных VGD1 и VGD2 ( [Dehal and Boore, 2005](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B12) ). База данных Synteny ( [Catchen et al., 2009](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp" \l "B10) ) идентифицирует четыре хромосомных сегмента, содержащих паралоги ECE , два с соседними генами ALP и два без них, включая области на Hsa3 и Hsa7 (рис [. 3](https://www-frontiersin-org.translate.goog/articles/10.3389/fimmu.2012.00314/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=wapp#F3) C). Эти данные согласуются с гипотезой о том, что хромосомный сегмент хордовых предков содержал ALP , ECE и EIF4.гены превратились в четыре паралогона после VGD2, после чего в человеческой линии произошла потеря двух паралогов ALP из сегментов хромосом, которые в конечном итоге стали соответствующей частью Hsa3 и Hsa7, и диверсификация возможных генов человеческой хромосомы 1 (Hsa1) и Hsa2. как ALPI-подобные ( Alp2 ) и ALPL-подобные ( Alp1 ) гены современных позвоночных.

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/37205418/>

<https://github.com/AbeelLab/sap>