

УДК (579.864.1 : 577.115) : 57.02

**О.П. Лівінська, І.Л. Гармашева, Н.К. Коваленко**

*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України  
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, МСП, Д03680, Україна*

### ТЕЙХОЄВІ КИСЛОТИ МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ

*В огляді представлено сучасне бачення структурного різноманіття тейхоєвих кислот та їх участі у біологічній активності лактобацил. Висвітлюються механізми здійснення пробіотичної дії молочнокислих бактерій, зокрема адгезивної та імуностимулюючої функцій. Також відображено перспективи використання даних про структуру тейхоєвих кислот в оцінці внутрішньовидового різноманіття молочнокислих бактерій.*

*Ключові слова: тейхоєві кислоти, пробіотичні властивості, адгезія, молочнокислі бактерії.*

Пробіотичні властивості молочнокислих бактерій привертають увагу науковців. На сьогодні вже досить детально вивчено їх роль у підтримці здоров'я макроорганізму, тому вони застосовуються у ряді продуктів функціонального харчування та пробіотичних препаратах. Велику увагу приділяють вивченню механізмів пробіотичної дії молочнокислих бактерій. Найбільш вивченими є механізми їх антагоністичної активності щодо умовно патогенної та патогенної мікрофлори [3]. Вони забезпечуються, як правило, продукуванням зовнішньоклітинних метаболітів (молочної кислоти, перекису водню, бактеріоцинів). Однак залишається маловисвітленим механізм здійснення деяких пробіотичних функцій, зокрема специфічної адгезії до клітин макроорганізму, та здійснення впливу на імунну систему. В обидві функції безпосередньо залучений поверхневий апарат мікробної клітини – клітинна стінка та поверхневий капсульний матеріал. Відомо, що клітинна стінка молочнокислих бактерій забезпечує найважливіші життєві функції. Крім того, вона бере участь у бактерійній колонізації клітин кишкового епітелію макроорганізму та імунній стимуляції [18]. В останні роки привертається увага дослідників до ключової ролі клітинних стінок у здійсненні позитивного впливу молочнокислих бактерій на здоров'я людини.

Для розуміння ролі клітинної стінки молочнокислих бактерій у прояві пробіотичних властивостей актуальним є оцінка внутрішньовидового різноманіття поверхневих компонентів клітини, оскільки вони несуть штамоспецифічний характер [37].

Головними складовими клітинних стінок грампозитивних бактерій, та молочнокислих зокрема, є пептидоглікан, полісахариди, тейхоєві кислоти та поверхневі білки. Вони утворюють організовану композицію та щільно вкривають клітинну мембрану, забезпечуючи форму клітини, та відіграють важливу роль у резистентності до зовнішніх механічних, хімічних, термічних впливів [16]. Тейхоєві кислоти як складова клітинної стінки є найменш вивченими з погляду їх ролі у біологічній активності мікроорганізмів.

Відомо, що до 50 % сухої маси клітинної стінки грампозитивних бактерій складає група аніонних фосфатовмісних біополімерів. Вони були відкриті в лабораторії професора Бедлі Ньюкаслського університету Армстронгом та колегами в бактерійних екстрактах *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus arabinosus* (зараз *L. plantarum*) при вивченні біосинтезу коензиму А і отримали назву тейхоєві кислоти (від гр. τεῖχος, «стінка») [13]. У подальшому було показано, що тейхоєві кислоти присутні у клітинних стінках більшості грампозитивних бактерій. У даній групі біомолекул розрізняють тейхоєві кислоти клітинної стінки (wall teichoic acids - WTA) та ліпотейхоєві кислоти (lipoteichoic acids - LTA), що входять до складу мембрани [16]. Також вирізняють тейхуронові кислоти, що синтезуються клітинами в умовах дефіциту фосфору [7].

Обов'язковими структурними компонентами тейхоєвих кислот є поліол (багатоатомний спирт) і фосфатна кислота, яка об'єднує залишки поліолів шляхом утворення дієфірних зв'язків. Одна молекула тейхоєвої кислоти може містити від 7 до 15, а іноді до 50 спиртових залишків. Деякі гідроксильні групи спиртів можуть бути замінені залишками аланіну, глюкози, N-ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну [7, 26]. За даними різних авторів, до

складу головного ланцюга, окрім поліольних одиниць, можуть входити глікозильні і глікозил-1-фосфатні залишки. У такому випадку мономери також з'єднуються фосфодієфірними зв'язками. На сьогоднішній день існують різні підходи до класифікації структурного різноманіття тейхоевих кислот у світлі їх вивчення на прикладі мікроорганізмів, що належать до різних систематичних груп. Одна із найзагальніших схем представлена на рис. 1 [7].



Рис. 1. Структурні типи тейхоевих кислот (Потехина, 2006)

■ - поліол, ● - фосфорна кислота, ◆ - глікозил

Окрім загальної будови ланцюга, ще однією ключовою характеристикою структури тейхоевих кислот є тип спирту, що входить до її складу. Найбільш поширеними є гліцеринтейхоеві та рибіттейхоеві кислоти. Вони притаманні для більшості представників грамположитивних бактерій і описані у переважній більшості робіт, присвячених вивченню тейхоевих кислот [7, 45]. Однак у літературі зустрічаються дані і про інші спирти, що входять до складу тейхоевих кислот деяких бактерій. Так, автори описують маніттейхоеві кислоти у складі клітинних стінок представників роду *Brevibacterium* [19]. Також було описано тейхоеві кислоти, що представляють собою еритритфосфатний ланцюг на прикладі представників родів *Glycomyces* та *Brachybacterium* [41]. Лише в єдиному випадку – у клітинній стінці *Agromyces cerinum* було виявлено арабіттейхоеву кислоту [42]. Що стосується структури ліпотейхоевих кислот, то ряд авторів відзначають наявність лише гліцерофосфатних субодиниць [16, 20, 35]. Це може бути пов'язано як з функціями, так із шляхами синтезу обох біополімерів.

Структурні особливості та кількість тейхоевих кислот в складі стінок бактерій можуть також залежати від виду, штаму, стадії росту, рН середовища, джерела вуглецю, наявності фосфору тощо [7, 20].

**Тейхоеві кислоти лактобацил.** Тейхоеві кислоти клітинних стінок лактобацил, як правило, складаються із полігліцеролфосфату, хоча деякі штами *L. plantarum* містять рибітол як основну субодиницю тейхоевої кислоти [45]. Також зустрічаються відомості і про повну відсутність тейхоевих кислот клітинних стінок – на прикладі *L. casei* [20]. Наявність глікозильних та D-аланільних залишків часто залежить від штамової приналежності цих бактерій і визначає характер біологічної активності.

Цікавими є дослідження різних авторів відносно структури тейхоевих кислот штамів лактобацил – *L. plantarum* WCFS1, *L. reuteri* 100-23, *L. rhamnosus* GG, *L. delbrueckii ssp. lactis* ATCC 15808 [38, 47, 48]. Результати досліджень показали різноманіття у довжині ланцюга тейхоевих кислот, типу замісників та їх кількості. Тейхоеві кислоти *L. plantarum* і *L. reuteri* включали 20-22 гліцерофосфатні субодиниці, а *L. delbrueckii* і *L. rhamnosus* – 33 та 50 відповідно. У *L. rhamnosus* і *L. plantarum* єдиним замісником виявився D-аланін. У видів *L. reuteri* та *L. delbrueckii*, окрім D-аланіну, було зафіксовано також наявність глікозильних залишків [29].

Тейхоеві кислоти клітинної стінки та тейхуронові кислоти ковалентно зв'язані із N-ацетилмурамовою кислотою пептидоглікану [7]. Ліпотейхоеві кислоти, на відміну від тейхоевих, зв'язані із цитоплазматичною мембраною завдяки ліпідному якорю, яким виступає гліколіпід.

Генетичні детермінанти біосинтезу WTA представлені генами *tar* і *tag*, що відповідальні за формування полігліцеринфосфатного чи полірибітолфосфатного остова, відповідно [31]. Ортологи генів *tar* і *tag* присутні у більшості видів лактобацил, за винятком *L. casei*, *L. fermentum* і *L. reuteri*. У цих трьох видів усі *tar/tag* ортологи повністю відсутні, що говорить про те, що наявність даних вторинних фосфатних біополімерів є варіаційною рисою і дозволяє припустити, що LTA у даних видів виконує всі функції WTA [29]. З іншого боку, блокування синтезу обох біополімерів WTA та LTA несе летальні наслідки для клітин і говорить про життєву важливість для клітин щонайменш одного з видів біополімерів [40]. У той же час не було виявлено тейхоевих кислот обох типів одночасно в одному випадку, що свідчить про штамоспецифічність системи синтезу тейхоевих кислот.

Мало відомостей існує про значення WTA для росту, життєдіяльності бактеріальних клітин та їх здатності пристосовуватися до умов біотопу. Авторами було порівняно компонентний склад поверхневих структур та наявність генів синтезу WTA. Як виявилось, тип WTA не впливав на ріст клітин *L. plantarum* [46].

Окрему увагу привертає наявність D-аланінових залишків, що часто входять до складу ланцюга тейхоевих кислот і мають значну функціональну роль. D-аланізація тейхоевих кислот здійснюється за участі щонайменше чотирьох білків, що кодується *dlt*- опероном. Цей процес детально описаний Neuhaus із колегами на прикладі штаму *L. rhamnosus* 7469 [35]. D-аланілювання може мати місце як під час збірки основного ланцюга тейхоевих кислот, так і здійснюватися як посттрансляційний процес шляхом переносу залишків аланіну із ліпотейхоевих кислот. Можливість здійснення аланілювання тейхоевих кислот за тими ж самими ензиматичними механізмами, що задіяні в даному процесі у випадку ліпотейхоевих кислот, залишається невідомим. Зміна процесу аланілювання зазвичай істотно відображається на функціонуванні клітинної стінки [36].

Серед лактобацил найкраще вивчено структуру WTA представників виду *L. plantarum* [45]. При вивченні структури тейхоевих кислот клітинних стінок цього виду було показано, що до субодиниць полігліцеролфосфатних та полірибітолфосфатних WTA можуть бути приєднані не лише залишки D-аланіну, а й чисельні глікозильні залишки, включаючи коїбіозу та глюкозу, що можуть інтеркалярно включатися в головний ланцюг [45, 46]. На думку авторів, такий високий ступінь різноманіття може свідчити про істотну роль структури даних біополімерів в життєдіяльності цих мікроорганізмів.

Окремим і надзвичайно важливим у вивченні тейхоевих кислот є питання, пов'язані із шляхами їх отримання. Найбільш поширеним є екстракція тейхоевих кислот із клітинних стінок із використанням трихлороцтової кислоти (ТХО) та подальшим осадженням етанолом і очисткою із застосуванням іонообмінної хроматографії та діалізу [7, 45]. У літературі також описано екстракцію розчином гідроксиду натрію та диметилгідазину чи фенілгідазину [11, 12]. Деякі автори наголошують на актуальності даних екстрагентів для серологічних досліджень, адже при екстракції ТХО тейхоеві кислоти піддаються більш жорстким умовам хімічного впливу, що може проявлятися у зниженні імунної активності досліджуваних молекул [13].

При отриманні ліпотейхоевих кислот, зважаючи на їх гідрофобну природу, використовують, як екстрагент, фенол [20].

У процесі отримання обох типів біополімерів обов'язковим першим етапом є руйнування мікробних клітин з метою отримання фрагментів клітинних стінок. Згідно з літературними даними, клітинні стінки грамположитивних бактерій набагато важче руйнуються, ніж стінки грамнегативних бактерій, що пояснюється різницею у потужності шару пептидоглікану мікробних клітин [28]. У цілому, руйнування клітин грамположитивних бактерій представляє собою суттєву проблему, про що свідчать численні публікації [8, 28]. Однак, поруч із традиційними методами екстракції тейхоевих кислот трихлороцтовою кислотою із попереднім отриманням клітинних стінок, зустрічаються роботи, де вказано на можливість виділення даних біополімерів із цілих клітин [2]. У нашій роботі було успішно застосовано даний підхід із додатковим витриманням бактерій у 0,5 % фенолі з метою позбавлення мікробних клітин від поверхневого капсульного шару [4]. Застосована методика дозволяє уникнути етапу дезінтеграції клітин, що полегшує методичне виконання етапу отримання тейхоевих кислот.

Структуру тейхоевих кислот, як правило, досліджують із застосуванням хроматографічних методів, попередньо здійснивши гідроліз полімеру [6, 46]. Останнім часом великої популярності набув неструктивний метод ядрно магнітного резонансу, що фігурує як основний метод дослідження структури тейхоевих кислот [15, 46].

**Біологічна роль тейхоевих кислот.** Тейхоеві кислоти виконують ряд важливих функцій, основною з яких, на думку проф. Бедлі, є «забезпечення наявності великої кількості негативно заряджених центрів» [13]. Як відомо, полімери, що містять фосфатні групи, в силу своєї аніонної природи можуть зв'язувати катіони металів. Переважно тейхоевими кислотами зв'язуються двовалентні метали, відіграючи важливу функцію в збереженні нормального балансу двовалентних катіонів, особливо магнію в районі цитоплазматичної мембрани. Як відомо, магній виступає кофактором для багатьох ферментів, стабілізатором рибосом та клітинних

мембран [39]. Кількість зв'язаного магнію може безпосередньо залежати від кількості тейхоевих кислот у клітинній стінці. Також існують дані про те, що клітинна стінка здатна регулювати вміст тейхоевих кислот залежно від рівня йонів магнію в культуральному середовищі [14]. Цікаво, що у більшості випадків тейхоеві кислоти переважно зв'язуються з йонами магнію, однак при підвищеній концентрації йонів кальцію останній може конкурувати з ними за сайти зв'язування на тейхоевій кислоті. Йони інших металів, таких як  $K^+$ ,  $Na^+$ , не проявляють впливу на процес зв'язування тейхоевих кислот з магнієм [30]. Здатність зв'язувати катіони також може захищати клітини від дії токсичних металів [26].

Із генерацією доволі потужного електронегативного заряду клітинної поверхні, що зумовлюють тейхоеві кислоти як поліаніони, пов'язують також сприяння відштовхуванню клітин одна від одної, створення сприятливих умов для поширення клітин в поживному середовищі та ефективності його використання. Окрім того, негативний заряд, створений клітинними біополімерами, може бути відповідальним за розпізнавання інших позитивно заряджених молекул в клітинному оточенні – пептидів і деяких антибіотиків. Тому однією з причин резистентності бактерій до деяких антибіотиків дослідники схильні розглядати зміну величини поверхневого заряду клітинної стінки. Так, на прикладі *dlt* - мутантів *L. rhamnosus* GG, що не містили залишків аланіну, було показано підвищення чутливості мікроорганізмів до деяких антимікробних пептидів, у тому числі, до нізину [32]. Також така зміна може бути одним із механізмів пристосування до змін умов оточуючого середовища – температури та концентрації солей.

Тейхоеві та ліпотейхоеві кислоти у значній мірі визначають імунологічні властивості бактерій. Дані біополімери є активними імуногенами. Бедлі та Девідсон при дослідженні великої групи молочнокислих бактерій, клітинна стінка яких містила гліцерин- та рибіттейхоеві кислоти, відмітили кореляцію між їх природою та серологічними властивостями бактерій [13]. Лактобацили групи D містили рибіттейхоеві кислоти, групи E і A – гліцеринтейхоеві кислоти, а групи B, C та F – не містили їх взагалі. Аналогічні результати, отримані в той же час іншими авторами при дослідженні стрептококів груп A та D, дозволяють зробити висновок, що природа поліолу і глікозильних залишків у складі тейхоевій кислоти може визначати антигенні властивості бактерій [7, 13]. На думку сучасних авторів, практично будь-який елемент структури може виступати в ролі імунологічної детермінанти: поліол, глікозильні замісники, залишки аланіну. У зв'язку із цим один вид тейхоевій кислоти може викликати утворення кількох специфічних антитіл [7, 44].

Існує також думка про можливу роль тейхоевих кислот як резерву фосфатів в умовах їх дефіциту [34].

Ряд авторів вказують на участь тейхоевих кислот в активності автолітичних ферментів [7, 38]. Наприклад, мутанти *L. casei*, до складу ліпотейхоевих кислот яких не входили аланільні залишки, демонстрували морфологічні відхилення, що проявлялися у дефектах у клітинному поділі, що свідчить про знижену активність автолітичних ферментів [36].

Також є дані про участь тейхоевих кислот у фаговій рецепції, що підтверджується набуттям фагової резистентності мутантами *L. plantarum* при втраті глюкозного залишку в полірибітолфосфатному ланцюзі [17]. Подібно до цього плазмідопосередкована фагова резистентність *L. lactis subs. cremoris* SK110 проявлялася в галактозилюванні ліпотейхоевій кислоти даного штаму [43].

Вельми актуальні дослідження ролі цих біополімерів мікроорганізмів у медичному аспекті. Їх вуглеводний компонент визначає процеси клітинного розпізнавання, в тому числі, які мають ключове значення при розвитку багатьох захворювань людини і тварин, і широко вивчається на прикладі патогенних мікроорганізмів [1, 10, 50]. Таке специфічне розпізнавання відіграє безпосередню роль в процесах міжклітинної адгезії, що здійснюється за рахунок йонної взаємодії білків адгезинів однієї клітини із специфічними рецепторами іншої. Участь тейхоевих кислот у специфічній рецепції визначається насамперед великою кількістю просторових варіацій полісахаридних ізомерів, що входять до складу біополімерів [50].

У літературі зустрічається приклади участі тейхоевих та ліпотейхоевих кислот у процесі бактеріальної адгезії. Так, на прикладі стрептококів групи A було показано зниження їх адгезії до клітин букального епітелію після його обробки ліпотейхоевими кислотами даних штамів [1]. Для ряду штамів патогенних бактерій – *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes* встановлено зв'язок між їх вірулентністю та

D-аланілюванням ліпотейхоевих кислот. При інактивзації *dlt* гену, що призводила до втрати залишків D-аланіну у ланцюзі тейхоевої кислоти, спостерігалось ослаблення їх вірулентності щодо мишей [9]. Існує ряд публікацій про участь тейхоевих кислот у бактеріальній адгезії *S. aureus* щодо епітеліальних клітин носової порожнини [10, 49].

Вивчення процесу адгезії є важливим не лише в аспекті дослідження інфекційної здатності патогенних мікроорганізмів, а й в рамках оцінки бактеріальних компонентів пробіотичних препаратів. Тейхоеві кислоти лактобацил залучаються у процес адгезії до клітин епітелію, і можуть брати участь у здійсненні пробіотичних функцій, що пов'язані із колонізаційною резистентністю [27]. Також зустрічаються дані про участь тейхоевих кислот лактобацил та ентерококів у здатності ними формувати біоплівку [32, 48]. Більше того, Walter із співавторами у своїх дослідженнях показали, що *dlt*-мутанти не здатні були формувати біоплівку в системі «in vivo», тоді, коли поза межами живої системи («ex vivo»), адгезія до епітеліальних клітин відповідала показникам дикого штаму [48]. Окрім того, мутантні штами характеризувалися зниженою здатністю вижити при низьких значеннях рН, що також вказує на виняткову роль структури тейхоевих кислот лактобацил у пристосуванні до умов біотопів макроорганізму [46, 48].

Зустрічаються дані про залучення тейхоевих кислот у процеси здійснення детоксикаційної функції пробіотичних штамів бактерій за рахунок свого поліаніонного потенціалу, що було показано на прикладі здатності зв'язувати афлатоксин деякими бактеріями [24].

Відомо, що ліпотейхоеві кислоти патогенних мікроорганізмів можуть володіти токсичними властивостями і при введенні людям чи тваринам здатні викликати септичний шок. Це може спостерігатися і при вивільненні ліпотейхоевих кислот в процесі розвитку інфекції, що відбувається в ході природного лізису бактеріальних клітин та під дією β-лактамних антибіотиків [7]. Однак у випадку дослідження тейхоевих кислот лактобацил автори вказують на факт стимуляції окремих ланок імунітету тейхоевими та ліпотейхоевими кислотами даних мікроорганізмів. Так, було показано, що ліпотейхоева кислота, ізольована із *L. casei* та *L. fermentum*, суттєво підвищувала секрецію фактору некрозу пухлин (TNF-α) та проявляла прозапальну активність шляхом взаємодії із TLR-2 (toll like receptors) [25, 33]. Окрім того, Grangette із співавторами у своїх дослідях із *dlt*-мутантами *L. plantarum* наголошують на ролі замісників ланцюга тейхоевої кислоти у модуляції про- та протизапальної імунної відповіді [22]. Тейхоеві кислоти молочнокислих бактерій здатні стимулювати продукцію інтерлейкінів 1 та 6 (IL-1, IL-6) моноцитами в системі «in vitro» [18].

Аналіз літератури показав, що тейхоеві кислоти лактобацил є надзвичайно різноманітними за своєю структурою. Від будови ланцюга та природи його замісників безпосередньо залежить біологічна активність тейхоевих кислот та характер їх участі в життєдіяльності бактерій і в процесах міжклітинної взаємодії на різних рівнях. Вивчення тейхоевих кислот молочнокислих бактерій, ізольованих з різних природних екологічних місць, є особливо актуальним у світлі з'ясування їх ролі в здійсненні пробіотичної функції. Накопичення знань про структурні та функціональні властивості тейхоевих та ліпотейхоевих кислот пробіотичних молочнокислих бактерій має велике значення в теоретичному і практичному плані, зокрема при створенні ефективних імунобіологічних препаратів.

**Ливинская Е. П., Гармашева И. Л., Коваленко Н. К.**

*Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины  
ул. Академика Заболотного 154, Киев, ГСП, Д 03680, Украина*

## **ТЕЙХОЕВЫЕ КИСЛОТЫ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ**

### **Резюме**

В обзоре представлено современное видение структурного многообразия тейхоевых кислот и их участия в биологической активности лактобацилл. Освещаются механизмы осуществления пробиотического действия молочнокислых бактерий, в частности адгезивной и иммуностимулирующей функций. Также отражены перспективы использования данных о структуре тейхоевых кислот в оценке внутривидового разнообразия молочнокислых бактерий.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** тейхоевые кислоты, пробиотические свойства, адгезия, молочнокислые бактерии

## TEICHOIC ACIDS FROM LACTIC ACID BACTERIA

### S u m m a r y

The current view of the structural diversity of teichoic acids and their involvement in the biological activity of lactobacilli has been reviewed. The mechanisms of effects of probiotic lactic acid bacteria, in particular adhesive and immunostimulating functions have been described. The prospects of the use of structure data of teichoic acid in the assessment of intraspecific diversity of lactic acid bacteria have been also reflected.

The paper is presented in Ukrainian.

**K e y w o r d s :** teichoic acid, probiotic properties, adhesion, lactic acid bacteria.

**T h e a u t h o r ' s a d d r e s s :** *O. P. Livinska, Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine; 154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, MSP, D 03680, Ukraine.*

1. *Дмитриева Н.Ф., Тимофеев Ю.М., Брико Н.И.* Липотейхоевые и тейхоевые кислоты патогенных стрептококков: структура, функции, роль во взаимодействии возбудителя с макроорганизмом // ЖМЭИ – 2007. – **33**, № 6. – С. 100–108.
2. *Захарова И.Я., Косенко Л.В.* Методы изучения микробных полисахаридов. – Киев: Наук. думка, 1988. – 189 с.
3. *Коваленко Н.К., Лівінська О.П., Полтавська О.А., Гармашева І.Л., Шинкаренко Л.М., Олещенко Л.Т.* Пробиотичні властивості промислових штамів лактобацил та біфідобактерій // Мікробіол. журн. – 2010. – **72**, № 19. – С. 9-17.
4. *Лівінська О. П., Гармашева І. Л., Васільєв В. М., Коваленко Н. К.* Методологічні підходи до виділення тейхоєвих кислот із нативних клітин пробиотичних штамів молочнокислих бактерій. // Мікробіол. журн. – 2012. – **74**, № 2. – С. 35–41.
5. *Лівінська О. П., Гармашева І. Л., Коваленко Н. К.* Вплив тейхоєвих кислот лактобацил на мікробну адгезію до епітеліальних клітин // Мікробіол. журн. – 2012. – **74**, № 3. – С. 26–32.
6. *Наумова И.Б.* Тейхоєвые кислоты грамположительных бактерий (структура, локализация, биосинтез) // Успехи биологической химии.–1979. – Наука, – **20**.– С. 128–151.
7. *Потехина Н. В.* Тейхоєвые кислоты актиномицетов и других грамположительных бактерий // Успехи биологической химии. – 2006. – **46**. – С. 225 – 278.
8. *Шапхаев Э. Г., Цыранов В. Ж., Чибунина Е. И.* Дезинтеграция микробных клеток: Учебное пособие. – Улан-Удэ.: ВГСТУ, 2001. – 96 с.
9. *Abachin E., Poyart C., Pellegrini E., Milohanic E., Fiedler F., Berche P., Trieu-Cuot P.* Formation of D-alanyl-lipoteichoic acid is required for adhesion and virulence of *Listeria monocytogenes* // Mol. Microbiol. - 2002. – **43**, N 1. – P. 1–14.
10. *Aly R., Shinefield H., Litz C., Maibach H.* Role of teichoic acid in the binding of *Staphylococcus aureus* to nasal epithelial cells // J. Infect. Dis. - 1980. – **141**, N 4. – P.463-465.
11. *Anderson J. C., Archibald A. R., Baddiley J., Curtis M. M., Davey N. B.* The action of dilute aqueous NN-dimethylhydrazine on bacterial cell walls // Biochem. J. – 1969. – 113, N 1 – P. 183–189.
12. *Archibald A. R., Coapes H., Stafford G. H.* The action of dilute alkali on bacterial cell walls // Biochem. J. - 1969. - **113**. – P. 899 - 900
13. *Baddiley J.* Teichoic acids in cell walls and membranes of bacteria. // Essays Biochem. – 1972. – **8**. – P. 35–77
14. *Baddiley J., Davison A.* The occurrence and location of teichoic acids in lactobacilli. // J. Gen. Microbiol. – 1961. – **24**. – P. 295–299
15. *Bychowska A., Theilacker C., Czerwicka M., Marszewska K., Huebner J., Holst O., Stepnowski P., Kaczyński Z.* Chemical structure of wall teichoic acid isolated from *Enterococcus faecium* strain U0317 // Carbohydr. Res. – 2011. – **346**, N 17. – P. 2816-2819.
16. *Delcour J., Ferain T., Deghorain M., Palumbo E., Hols P.* The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria // Antonie van Leeuwenhoek. - 1999. – **76**. – P. 159–184
17. *Douglas L., Wolin M.* Cell wall polymers and phage lysis of *Lactobacillus plantarum* // Biochemistry. – 1971. - **10**. N 9, – P. 1551–1555

18. Draing C., Sigel S., Deininger S., Traub S., Munke R., Mayer C., Hartunga T. Cytokine induction by gram-positive bacteria // Immunobiology. – 2008. – **213**, N 3-4 – P. 285–296
19. Fiedler F., Bude A. Occurrence and chemistry of cell wall teichoic acids in the genus *Brevibacterium* // Journ. of Gen. Microb. – 1989. – **135**, N 11. – P. 2837-2846
20. Fischer W., Mannsfeld T., Hagen G. On the basic structure of poly (glycerophosphate) lipoteichoic acids. // Biochem. Cell Biol. – 1990. – **68**, 1 – P. 33–43.
21. Giaouris E., Briandet R., Meyrand M. Variations in the degree of D-alanylation of teichoic acid in *Lactococcus lactis* after resistance to cationic antimicrobials but have no effect on bacterial surface hydrophobicity and charge // Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – **74**, N 15. – P. 4764-4767
22. Grangette C., Nutten S., Palumbo E., Morath S., Hermann C., Dewulf J., Pot B., Hartung T., Hols P, Mercenier A. Enhanced antiinflammatory capacity of a *Lactobacillus plantarum* mutant synthesizing modified teichoic acids // Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. – 2005. – **102**, N 29. – P. 10321-10326.
23. Greenberg J. W., Fischer W, Joiner K A. Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor // Infect. Immun. – 1996. – **64**, N 8. – P. 3318–3325.
24. Hernandez-Mendoza A., Guzman-de-Peña D., Garcia H. Key role of teichoic acids on aflatoxin B binding by probiotic bacteria // J Appl. Microbiol. – 2009. – **107**, N 2. – P. 395-403
25. Heumann D., Barras C., Severin A., Glauser M., Tomasz A. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. // Infect. Immun. – 1994. – **62**, N 7. – P. 2715-2721.
26. Hughes A.H., Hancock I., C. Baddiley J. The function of teichoic acids in cation control in bacterial membranes // Biochem. J. -1973. - **132**. - P. 83-93.
27. Keersmaecker M., Vanderleyden J. Adherence factors of *Lactobacillus* in the human gastrointestinal tract // FEMS Microbiology Letters. – 2007. – **276**, N 2. – P. 140–148
28. Kelemen M. V. Controlled cell disruption: a comparison of the forces required to disrupt different microorganisms // J. Cell Sci. – 1979. – **35** – P. 431-441.
29. Kleerebezem M., Hols P., Bernard E., Miaomiao T., Siezen R., Bron P. The extracellular biology of the lactobacilli // FEMS Microbiol. Rev. – 2010, - **34**, N 2 – P. 199–230
30. Lambert P.A., Hancock I.C., Baddiley J. The interaction of magnesium ions with teichoic acid // Biochem. J. - 1975. – **149**, N 3 – P. 519–524
31. Lazarevic V., Abellan F., Möller S., Karamata D., Mauël C. Comparison of ribitol and glycerol teichoic acid genes in *Bacillus subtilis* W23 168: identical function, similar divergent organization, but different regulation // Microbiology. – 2002. – **148**, N 3 – P. 815-824
32. Lebeer S., Verhoeven T., Velez M., Vanderleyden J., Keersmaecker S. Impact of environmental and genetic factors on biofilm formation by the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG // Appl. Environ. Microbiol. – 2007. – **73**, N 21 - P.6768–6775
33. Matsuguchi T., Takagi A., Matsuzaki T., Nagaoka M., Ishikawa K., Yokokura T., Yoshikai Y. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003. - **10**, N 2. – P. 259-266.
34. Minnig K., Lazarevic V., Soldo B., Mauel C. Analysis of teichoic acid biosynthesis regulation reveals that the extracytoplasmic function sigma factors M is induced by phosphate depletion in *Bacillus subtilis* W23 // Microbiology. – 2005. – **151**, N 9. – P. 3041–3049
35. Neuhaus F., Baddiley J. A continuum of anionic charge: structures and functions of D-Alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2003. - **67**, N 4 – P. 4686-4723
36. Ntamere A., Taron D., Neuhaus F. Assembly of D-alanyl lipoteichoic acid in *Lactobacillus casei*: mutants deficient in the D-alanyl ester content of this amphiphile // J. Bacteriol. – 1987. - **169**, N 4 – P. 1702–1711
37. Otero M., Virginia S., Nader-Macias O. Bacterial surface characteristics applied to selection of probiotic microorganisms // Meth. Mol. Biol. – 2004. – **268**. – Part VII. – P. 435-440
38. Palumbo E., Deghorain M., Cocconcelli P., Kleerebezem M., Geyer A., Hartung T., Morath S., Hols P. D-Alanyl ester depletion of teichoic acids in *Lactobacillus plantarum* results in a major modification of lipoteichoic acid composition and cell wall perforations at the septum mediated by the autolysin. // J Bacteriol. – 2006. – **188**, N 10 – P. 3709–3715.
39. Prescott L., Harley J., Klein D. Microbiology 2nd edition. – Wm. C. Brown. – 1992. – 912 p.

40. Schirmer K., Marles-Wright J., Lewis R., Errington J. Distinct and essential morphogenic functions for wall- and lipoteichoic acids in *Bacillus subtilis* // EMBO J. – 2009. – **28**, N 7. – P. 830–842.
41. Schubert K., Reiml D., Accolas J., Fiedler F. A novel type of meso-diaminopimelic acid-based peptidoglycan and novel poly (erythritol phosphate) teichoic acids in cell walls of two coryneform isolates from the surface flora of French cooked cheeses // Arch. Microbiol. – 1993. – **160**, N 3 – P. 222-228
42. Shashkov A., Streshinskaya G., Gnilozub V., Evtushenko L., Naumova I. Poly (arabitol phosphate) teichoic acid in the cell wall of *Agromyces cerinus* subsp. *cerinus* VKM Ac-1340 // FEBS Letters. – 1995. – **371**, N 2. – P. 163–166
43. Sijtsma L., Wouters J., Hellingwerf K. Isolation and characterization of lipoteichoic acid, a cell envelope component involved in preventing phage adsorption, from *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* SK110. // J. Bacteriol. – 1990. – **172**, N 12 – P. 7126–7130
44. Takahashi T., Oka T., Iwana H., Kuwata T., Yamamoto Y. Immune response of mice to orally administrated lactic acid bacteria // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 1993. – **57**, N 9 – P. 1557-1560
45. Tomita S., Furihata K., Nukada T. Structures of two monomeric units of teichoic acid prepared from the cell of *Lactobacillus plantarum* NRIC 1068 // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2009. – **73**, N 3. – P. 530-535
46. Tomita S., Irisawa T., Tanaka N., Nukada T., Satoh E., Uchimura T., Okada S. Comparison of components and synthesis genes of cell wall teichoic acid among *Lactobacillus plantarum* strains // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2010. – **74**, N 5. – P.928-933.
47. Vélez P., Verhoeven T., Draing C., Aulock V., Pfitzenmaier M., Geyer A. Functional analysis of D-alanylation of lipoteichoic acid in the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. // Appl. Environ. Microbiol. – **73**, N 1. – P. 3595–3604.
48. Walter J., Loach D., Alqumber M., Rockel C., Hermann C., Pfitzenmaier M., Tannock G. D-alanyl ester depletion of teichoic acids in *Lactobacillus reuteri* 100-23 results in impaired colonization of the mouse gastrointestinal tract. // Environ. Microbiol. – 2007. – **9**, N 7. – P. 1750–1760.
49. Weidenmaier C., Kokai-Kun J., Kristian S., Chanturiya T., Kalbacher H., Gross M., Nicholson G., Neumeister B., Mond J., Peschel A. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections // Nat. Med. – 2004. – **10**, N 3, – P. 243-245.
50. Weidenmaier C., Peschel A. Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in grampositive physiology and host interactions. // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – **6**, N 4. – P. 276-287.

Отримано 28.05.2011