



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 579.84:577.112'114'314.6

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-БЕЛКОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ВНЕШНЕЙ МЕМБРАНЫ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С.

*Тихоокеанский институт биоорганической химии
Дальневосточного научного центра Академии наук СССР, Владивосток*

Систематизированы данные о липополисахарид-белковых комплексах (ЛПБ-комплекс) внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Обсуждается состав и надмолекулярная структура этих комплексов, их функции в бактериальной клетке, в частности их участие в организации внешней мембраны клеточной оболочки. Рассмотрены биологические свойства ЛПБ-комплексов как эндотоксинов и O-специфических антигенов.

Клеточная оболочка грамотрицательных бактерий по составу и молекулярной организации представляет собой сложную структуру. Морфологические и биохимические исследования показали, что клеточная оболочка имеет три различающихся слоя: внутреннюю цитоплазматическую мембрану, тонкий слой пептидогликана как основного каркаса клетки и внешнюю мембрану клетки. В состав внешней мембраны входят фосфолипиды, липопротенин, белки и эндотоксины. В настоящее время накоплена значительная информация о строении этих компонентов внешней мембраны, обуславливающих жизнеспособность бактериальной клетки. Особую роль во взаимоотношениях грамотрицательных бактерий с организмом животных и человека играют эндотоксины. Основными компонентами эндотоксинов являются липополисахариды [1].

В структуре липополисахаридов различают три основных фрагмента: полисахаридный кор, представляющий собой основу макромолекулы; O-специфические боковые полисахаридные цепи, играющие роль иммунологических детерминант; липид А — липидный компонент, обуславливающий высокую токсичность и митогенную активность всей молекулы (см., например, рис. 1).

При экстракции эндотоксинов из грамотрицательных бактерий нередко вместе с липополисахаридами выделяются фосфолипиды и белки внешней мембраны. На этом основании считалось, что липополисахариды образуют с нативных эндотоксинах комплексы с белками и фосфолипидами [2]. Однако дальнейшие исследования показали, что липополисахариды и фосфолипиды локализируются в разных участках мембраны и поэтому не могут образовывать комплексы [3, 4]. Напротив, имеется достаточно данных, чтобы говорить о существовании связи между белком и липополисахаридом. Это позволило предположить, что нативный эндотоксин представляет собой липополисахарид-белковый комплекс (ЛПБ-комплекс), который в свою очередь может вступать во взаимодействия с другими компонентами мембраны [4, 5].

В настоящем обзоре обсуждаются данные о составе, надмолекулярной структуре и биологических свойствах ЛПБ-комплексов грамотрицательных бактерий.

Во внешней мембране ряда микроорганизмов с помощью электронной микроскопии были обнаружены частицы с диаметром от 4 до 10 нм [5–8], которые представляют собой ЛПБ-комплексы и стабилизируются с помощью двухвалентных катионов или полиаминов [9–11].

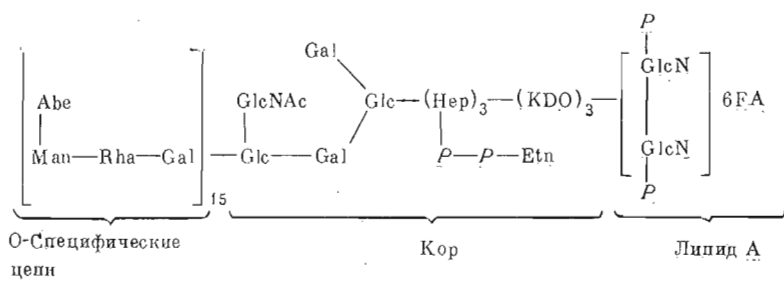


Рис. 1. Структура липополисахарида из *Salmonella typhimurium* [1a]. Пер — *L*-глицеро-*D*-манногептоза, КДО — 2-кето-3-дезоксопиктоновая кислота, Etn — этаноламин, FA — жирные кислоты, P — остаток фосфорной кислоты

С помощью электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии детергента [12] ЛПБ-комплекс был обнаружен также во внешней мембране двух штаммов *Serratia marcescens*. Кроме того, в пользу существования такого рода комплексов свидетельствует тот факт, что липополисахариды и один из белков внешней мембраны *Escherichia coli* образуют частицы с упорядоченной структурой в виде гексагональной решетки, подобной той, которая обнаружена в клеточной оболочке [13, 14]. Ни отдельно взятый белок, ни липополисахарид такую способность не обнаруживают.

Высокое сродство к липополисахариду демонстрирует белок, выделенный из клеточной оболочки *Salmonella minnesota* [15]. Комплекс этого белка с липополисахаридом полностью диссоциирует в присутствии дodeцилсульфата натрия. Белки, обладающие подобным свойством, были обнаружены также и в других энтеробактериях [15].

Важным подтверждением существования связи между белками и липополисахаридами во внешней мембране служит тот факт, что только при наличии обоих компонентов проявляется их функциональная активность. Так, основные белки внешней мембраны могут выполнять функцию рецепторов ряда фагов и колицина А только в присутствии липополисахаридов [16—19], так же как и липополисахариды активны в качестве рецепторов фагов лишь в комплексе с белком [20]. Кроме того, показано, что ЛПБ-комплекс участвует в процессе коъюгации у *E. coli* K-12 и *Sal. typhimurium* [21, 22].

Известно, что липополисахариды повышают устойчивость белков внешней мембраны к протеолизу [23, 24] и, кроме того, способны вызывать их репарацию: в результате тепловой обработки выделенных из мембраны белков они меняют свое электрофоретическое поведение, а добавление липополисахарида возвращает им прежнюю подвижность при электрофорезе [24, 25]. Данные факты бесспорно указывают на наличие взаимодействия между липополисахаридами и белками внешней мембраны.

Показано, что липополисахариды и белки после их выделения из мембраны и рекомбинации способны образовывать пористую структуру, проницаемую для гидрофильных низкомолекулярных веществ [26]. Известно также, что липополисахариды стимулируют связывание трансмембранных белков с пептидогликаном клеточной оболочки [27].

Все приведенные выше данные, с одной стороны, подтверждают существование ЛПБ-комплекса во внешней мембране, а с другой — свидетельствуют о его несомненной функциональной значимости для клетки.

Имеются многочисленные сообщения о выделении ЛПБ-комплексов из клеточных оболочек грамтрицательных бактерий [28—38]. Эти комплексы могут быть обнаружены и во внешнем бактериальном окружении. Так, некоторые штаммы *E. coli* и *Sal. typhimurium* выделяют в культуральную среду липополисахарид в виде комплекса с белком и фосфолипидом [28]. Комплекс выделяется даже тогда, когда тем или иным способом ингибируется синтез белка в любых штаммах вышеуказанных микроорганизмов [29].

При экстракции грамтрицательных бактерий этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) липополисахарид выделяется в смеси с определенным количеством белка и свободного липида [30]. В щелочной среде

EDTA экстрагирует из *Pseudomonas aeruginosa* ЛПБ-комплекс с молекулярной массой более 160 000 [31]. В составе этого комплекса обнаружены два из трех основных белков внешней мембраны. Комплекс удерживается в мембране, очевидно, с помощью двухвалентных катионов [31, 32]. Изучение свойств выделенного ЛПБ-комплекса позволило заключить, что он представляет собой нативный эндотоксин данного микроорганизма [31].

При экстракции бактериальных клеток или клеточных оболочек трихлоруксусной кислотой [33–35], 2 М раствором хлористого натрия [36], органическими растворителями [37], водными растворами детергента [38] выделяемые эндотоксины обычно содержат липополисахарид, белок и сопутствующий фосфолипид.

Изучение эндотоксинов методами ультрацентрифугирования, гель-фильтрации, ионообменной хроматографии, электрофореза в геле в присутствии детергента, иммунной преципитации показало полное совпадение профиля выходных кривых, построенных по белку и полисахариду [12, 29, 31, 37]. При протеолизе эндотоксина образуется липополисахарид-пептидный комплекс, который по своему электрофоретическому поведению гомогенен [38]. Эти данные могут служить веским доводом в пользу наличия связи между белковым компонентом и липополисахаридом в нативных эндотоксинах.

До настоящего времени ЛПБ-комплексы выделены из сравнительно небольшого числа микроорганизмов, поскольку используемый обычно для выделения липополисахарида водный фенол разрушает эти комплексы и способствует удалению белкового компонента [39]. При мягких методах выделения ЛПБ-комплексы могут быть, очевидно, получены из большинства грамотрицательных бактерий.

Сведения о строении ЛПБ-комплекса крайне ограничены и довольно разноречивы, поскольку нет общего подхода к выделению и очистке этих комплексов и единого критерия их гомогенности.

Прежде всего следует рассмотреть данные о соотношении компонентов в ЛПБ-комплексе. Надо иметь в виду, что при любом методе выделения эндотоксинов из бактериальной клетки соотношение компонентов в полученном комплексе может и не соответствовать имеющемуся в нативном комплексе внешней мембраны [40, 41]. В эндотоксинах, выделенных различными методами из различных грамотрицательных бактерий, отношение липополисахарида к белку заметно варьирует. Обычно содержание липополисахарида в комплексе в 3–6 раз превышает содержание белка, однако встречаются эндотоксины, например выделенные из кишечной палочки и из *Pasteurella multocida*, в которых белок преобладает по весу [9, 38].

Определенные предположения по составу комплекса можно сделать на основании результатов экспериментов по сборке *in vitro* функционально активных ЛПБ-комплексов. Мольное отношение липополисахарид — белок колеблется в этих комплексах от 3–4 до 10–20 [14, 16, 24].

Имеются указания на то, что в бактериальной клетке в образовании комплекса с липополисахаридом может принимать участие не один определенный белок, а несколько основных белков внешней мембраны в зависимости от роли, выполняемой этим комплексом в клетке [14, 42]. В случае дефицита какого-либо протеина во внешней мембране он может быть заменен в ЛПБ-комплексе другим белком при том же самом липополисахариде [9, 42].

С другой стороны, несомненное и крайне важное значение в образовании и функционировании ЛПБ-комплекса имеет структура липополисахарида [14, 43–45].

Исследователи подчеркивают особую роль липида А в образовании липополисахаридом комплекса с белком [14, 35, 46–50]. Комплекс липид А — белок выделен из эндотоксинов ряда грамотрицательных бактерий [35, 46]. Такой комплекс по своим свойствам подобен ЛПБ-комплексу, в частности активен как рецептор бактериофага [24]. Кроме того, липид А, как и липополисахарид, способен защищать основные белки внешней мембраны от расщепления протеиназами. Однако при образовании макромолекулярного ЛПБ-комплекса во взаимодействие с белком включается

не только липид А, но и полисахаридный компонент липополисахарида [14].

В этой связи высказано предположение, что белки внешней мембраны обладают по крайней мере двумя аффинными областями: одна из них взаимодействует с липидом А, а другая связывается с полисахаридом кора [43]. Для осуществления данного связывания очень важное значение имеет длина углеводной цепи кора: только в случае полного кора наблюдается сильное взаимодействие с образованием ЛПБ-комплекса, в то время как липополисахариды дефектных штаммов с недостроенным кором связываются много слабее [44]. Указывают на возможное участие в этом процессе заряженных групп в коре, таких, как фосфат и фосфорилэтаноламины [44].

Образование ЛПБ-комплекса, вероятно, сопровождается изменением конформации липополисахарида и белка, взаимным перекрыванием отдельных участков на молекулах этих биополимеров, что может приводить к возникновению новых биологических свойств, в частности рецепторной активности для бактериофагов, которая требует одновременного наличия белка и липополисахарида [14, 16]. При этом каждый белок внешней мембраны, взаимодействуя с липополисахаридом, обуславливает рецепцию образованным функционирующим ЛПБ-комплексом только определенных фагов [14].

Связь липополисахарида с белком в эндотоксинах отличается высокой прочностью: отделить белок можно лишь обработкой фенолом или формамидом [47, 48], а также нагреванием с 1% уксусной кислотой [49]. Но даже в результате обработки эндотоксинов фенолом получается конъюгат, который наряду с белком содержит в своем составе липид А в виде целой молекулы или ее фрагментов [35]. И только при дальнейшей обработке конъюгата разбавленной соляной кислотой наблюдается отщепление компонентов липида А от белка [35, 49]. Недавно появилось сообщение, что липид А можно отделить от ассоциированного белка обработкой конъюгата додецилсульфатом натрия [50]. Полагают, что в образовании связи между липидом А и белковым компонентом принимают участие аминокислоты карбоновые кислоты [35, 38]. Действительно, в липополисахарид-пептиде, полученном при протеолизе ЛПБ-комплекса, было обнаружено заметное преобладание аспарагиновой и глутаминовой кислот, что позволяет предположить участие этих кислот в связывании липида А.

Отмечают особо прочную связь между белком и липополисахаридом в эндотоксине из *Brucella abortus*: в этом случае белок не отщепляется при обработке детергентами, хаотропными ионами, ферментами и фенолом [51]. Двукратная обработка фенолом ЛПБ-комплекса из *Yersinia pseudotuberculosis* также не приводит к полному отделению белка [52]. Для того чтобы разделить липополисахарид и белок в ЛПБ-комплексе из внешней мембраны кишечной палочки, необходима обработка в течение 5 мин кипящим раствором додецилсульфата натрия [14]. И хотя липополисахарид хорошо экстрагируется этим детергентом из клеточной оболочки бактерий, полностью удалить его из комплекса с белками внешней мембраны не удается даже многократной обработкой додецилсульфатом натрия при 60° С [16].

Все эти данные убедительно свидетельствуют о наличии связи между липополисахаридным и белковым компонентами в ЛПБ-комплексе. Тем не менее до настоящего времени нет единого представления о ее характере. Ранее предполагалось, что это ковалентная связь, что подтверждалось выделением из эндотоксина конъюгата липид А — белок [35, 49] и получением гомогенных ЛПС-пептидов после мягкого щелочного гидролиза и протеолиза ЛПБ-комплекса, выделенного из *E. coli* экстракцией додецилсульфатом натрия. Многие исследователи, однако, относятся с большой осторожностью к выводам о наличии ковалентной связи между компонентами ЛПБ-комплекса [52—55]. Отмеченные выше данные о возможности расщепления конъюгата липид А-белок с помощью додецилсульфата натрия [50] ставят под сомнение наличие ковалентной связи между липидом А и белком в конъюгате и, следовательно, в ЛПБ-комплексе.

Против наличия ковалентной связи в ЛПБ-комплексе свидетельствует также выделение из мутантных шероховатых R-форм сальмонелл липополисахарида, практически свободного от белка [53]. При обработке бактериальных клеток детергентами или органическими растворителями внешняя мембрана разрушается и содержащиеся в ней компоненты переходят в раствор. Изучение полученной смеси с помощью электрофореза в полиакриламидном геле показало, что в ней наряду с белками и ЛПБ-комплексом присутствует липополисахарид в свободном виде [54]. Это позволило сделать заключение, что в условиях, приводящих к растворению мембраны, комплекс диссоциирует на составляющие компоненты. Предпринятое специально изучение [55] характера связи белка с липополисахаридом методом электрофореза в присутствии детергента показало, что компоненты ЛПБ-комплекса связаны, вероятно, прочно, но не ковалентной связью. Анализируя данные, полученные разными исследователями, можно заключить, что они не достаточны для окончательного решения вопроса о типе связи между липополисахаридом и белком в комплексе. Они не позволяют сделать выбор между не ковалентной, но очень прочной связью, которая сохраняется в условиях традиционно используемых для диссоциации нековалентных связей, и ковалентной, но лабильной к действию фенола, нагреванию с 1% уксусной кислотой и с додецилсульфатом натрия [56].

Сведения о макромолекулярной организации ЛПБ-комплексов крайне ограничены. Эндотоксин, выделенный из клеточной оболочки, представляет собой агрегат, построенный из нековалентно связанных субъединиц ЛПБ-комплекса [57, 58]. Основную роль в объединении субъединиц играют гидрофобные силы. Это подтверждается тем, что при обработке эндотоксина детергентами наблюдается его диссоциация, удаление детергента приводит к регенерации частиц эндотоксина [59]. Не менее важны в образовании надмолекулярной структуры ЛПБ-комплекса ионные взаимодействия [10, 31, 32, 59—61]. В составе липополисахаридов обнаружено высокое содержание ионов кальция и магния. Диализ против EDTA уменьшает размеры частиц эндотоксина, в то время как последующая добавка ионов кальция и диализ против буфера, содержащего те же ионы, приводит к реассоциации субъединиц ЛПБ-комплекса. При обработке грамотрицательных бактерий EDTA двухвалентные катионы извлекаются и до половины липополисахарида переходит в раствор [30]. Отсюда следует, что указанные ионы играют существенную роль в связывании субъединиц ЛПБ-комплекса в структуре клеточной оболочки. Предполагают, что в связывании участвуют фосфатные группы полисахарида кора [61] и, вероятно, липида А, поскольку лишь малая часть липополисахарида экстрагируется EDTA из мутантного штамма, в котором фосфатные группы липида А на 60—70% замещены остатками 4-амино-4-дезоксидеокси-L-арабинозы [62].

Изучение ЛПБ-комплексов, выделенных из ряда бактерий, с помощью электронной микроскопии показало, что они имеют вид сферических частиц с диаметром $70 \pm 10 \text{ \AA}$, часть которых образует цепочки, и стержней со средним размером $70 \pm 10 \text{ \AA} \times 200 \pm 50 \text{ \AA}$. Последние в свою очередь могут быть построены из сферических частиц. Разрушение ЛПБ-комплекса, сопровождающееся удалением белкового компонента, приводит к агрегации липополисахарида с образованием огромных частиц в виде пустотелых сфер с диаметром от 300 до 1500 \AA , длинных нитей и структур мицеллярного типа [31, 32, 37]. Во внешней мембране ЛПБ-комплекс обнаружен по крайней мере в двух формах: в виде гексагональной решетчатой структуры и частиц с диаметром 40—60 \AA , которые стабилизированы двухвалентными катионами [9, 14, 63]. Можно предположить, что ЛПБ-комплекс, извлекаемый из клетки EDTA, хотя бы частично высвобождается из этих частиц. Действительно, обработка клеток EDTA вызывает уменьшение количества таких частиц во внешней мембране [9, 11].

ЛПБ-комплексы выполняют важные функции в бактериальной клетке. Прежде всего они играют определенную роль в молекулярной организации внешней мембраны клеточной оболочки [60, 63]. Из накопленных до настоящего времени данных очевидно, что клеточная оболочка грамтри-

цательных бактерий представляет собой хорошо сбалансированную и четко функционирующую систему различных составляющих ее компонентов [43, 44]. Компоненты ЛПБ-комплекса находятся в постоянном взаимодействии, которое начинается уже в процессе биосинтеза липополисахарида и основных белков внешней мембраны [16]. Белки локализируются в определенных местах клеточной оболочки благодаря связыванию с липополисахаридом [44].

Показана важная роль ЛПБ-комплексов в поддержании структуры клеточной оболочки [11, 63]. Предполагают, что гексагональная решетка, построенная из этих комплексов, составляет основной каркас внешней мембраны [63]. Имеются указания [9, 26], что ЛПБ-комплексы, участвуя в образовании пористой структуры внешней мембраны, тем самым обеспечивают и регулируют обмен между бактериальной клеткой и окружающей средой. С помощью ЛПБ-комплексов клетка отвечает на внешние воздействия. Уже отмечалось, что эти комплексы являются рецепторами бактериофагов и колицина А [16, 20]. Не исключено, что они обуславливают включение в бактериальной клетке защитных биохимических процессов.

Выше отмечалось, что ЛПБ-комплексы являются эндотоксинами и полными О-антигенами грамотрицательных бактерий [35]. ЛПБ-комплексы более токсичны, чем входящие в их состав липополисахариды [49]. Полагают, что белковый компонент обуславливает так называемую вторичную токсичность, связанную с гиперчувствительностью замедленного типа [64]. Однако в некоторых случаях отмечают более высокую токсичность свободного липополисахарида по сравнению с комплексом [65]. Так, ЛПБ-комплекс, выделенный из псевдотуберкулезного микроба, не вызывает истощения лимфоидной ткани у мышей, как это имеет место при инъекции липополисахарида [66].

Удаление белкового компонента из комплекса уменьшает его иммуногенность [65]. Так, например, липополисахарид, полученный по методу Вестфала [67] из *Pasteurella multocida*, не способен в отличие от ЛПБ-комплекса вызывать активный иммунитет у мышей [23]. Показано, что эндотоксины содержат антигенные детерминанты, локализованные как на полисахаридном (О-специфические полисахаридные цепи), так и на белковом компонентах. Предполагают, что детерминантные группы белковой молекулы находятся в той ее части, которая непосредственно связана с липидом А [35, 49]. Интересно, что белковые компоненты ЛПБ-комплексов представляют собой слабые антигены, причем белки из разных энтеробактерий имеют общие детерминанты [35, 68]. В то же время эти белки являются мощными митогенами В-лимфоцитов [47, 50]. Несомненно, что изучение структуры и активных участков основных белков внешней мембраны бактериальных клеток представляет значительный интерес — оно позволит получить важную дополнительную информацию о структуре и функциях ЛПБ-комплексов как эндотоксинов и О-антигенов грамотрицательных бактерий.

Накопленные в настоящее время данные о надмолекулярной организации и функциях ЛПБ-комплексов позволяют предположить, что в составе внешней мембраны бактериальных клеток эти активные макромолекулы способны изменять надмолекулярную структуру в зависимости от их функции в данный момент, определяемой условиями существования бактериальных клеток и их взаимодействием с окружающей средой.

Такую структурную организацию, связанную с разнообразием физических и биологических свойств ЛПБ-комплекса, можно определить как динамичную. Представление о динамичной структуре ЛПБ-комплекса помогает понять, как бактериальная клетка с максимальной эффективностью использует возможности компонентов клеточной оболочки во взаимоотношениях с окружающей средой. Благодаря предположению о динамичной структуре становится понятной наблюдаемая экспериментально полифункциональность ЛПБ-комплекса.

Решение вопросов, связанных с выяснением динамичной структуры ЛПБ-комплексов, сопряжено с большими сложностями. Оно включает в себя не только определение первичной и высших структур компонентов

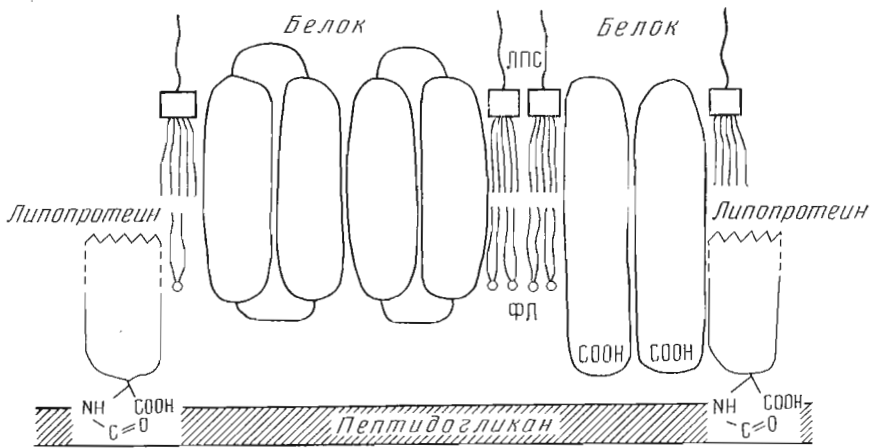


Рис. 2. Модель молекулярной организации внешней мембраны клеток грамотрицательных бактерий [69]. ЛПС – липополисахарид, ФЛ – фосфолипиды

комплекса, но и фиксацию макромолекулярной архитектоники комплекса в каждый конкретный период времени. Это требует разработки принципиально новых структурных методов, позволяющих экспериментально наблюдать макромолекулу ЛПБ-комплекса в динамике, в процессе ее функционирования в бактериальной клетке.

Суммируя сведения о компонентах бактериальной клеточной оболочки, накопленные до настоящего времени, можно схематически представить макромолекулярную организацию внешней мембраны нормально функционирующей бактериальной клетки как интегральный комплекс липополисахарида, белков, липопротеина и фосфолипидов (рис. 2).

В качестве рабочей гипотезы можно предложить следующую модель взаимосвязи между структурой и свойствами ЛПБ-комплекса в клеточной оболочке. Биосинтез компонентов ЛПБ-комплекса постоянно протекает в бактериальной клетке. Возникающие компоненты, взаимодействуя друг с другом и с двухвалентными катионами, образуют ЛПБ-комплексы разной степени агрегации в зависимости от функции комплекса в данный период.

Пока трудно сказать, с каким из белков внешней мембраны идет предпочтительное взаимодействие липополисахарида и в каких условиях. Однако весьма вероятно, что в нормальной функционирующей бактериальной клетке при образовании комплекса в той или иной степени возникают связи между липополисахаридом и всеми основными белками внешней мембраны. Такие связи наряду со связями ЛПБ-комплекса с каркасным пептидогликаном ведут к стабилизации внешней мембраны бактериальной клетки [43].

В экстремальных условиях, при различных неблагоприятных воздействиях и мутациях биосинтез компонентов внешней мембраны может нарушаться: в ее составе могут отсутствовать один, несколько и даже все основные белки [21, 24, 53, 55], в липополисахариде не образуются O-сидефические боковые цепи и фрагменты кора [43]. В этом случае взаимодействие липополисахарида с белками внешней мембраны резко ослабляется, усиливается биосинтез фосфолипида [44, 45], происходит образование капсулы, предохраняющей клетку от вредных внешних воздействий.

Наличие гидрофильных (полисахаридных и белковых) и гидрофобных (липидных) участков в ЛПБ-комплексе способствует проникновению бактериальной клетки в макроорганизм животных и человека. Поражение макроорганизма в процессе инфекции усиливается за счет образования липополисахаридом связей с такими белками внешней мембраны, которые усиливают его токсичность [24]. В этом отношении интересны данные по изучению энтеротоксина кишечной палочки. Он представляет собой термолabile белок, который при добавлении липополисахарида становится устойчивым к повышенной температуре [69].

Таким образом, рассмотренный выше материал показывает, что липополисахариды способны специфично взаимодействовать с белками внешней мембраны бактерии, в результате чего образуются ЛПБ-комплексы. В клеточной оболочке ЛПБ-комплексы, вероятно, имеют динамичную структуру, которая обуславливает разнообразие их физических и биологических свойств. В функционирующей бактериальной клетке ЛПБ-комплексы должны играть основную роль в макромолекулярной организации внешней мембраны. По своей физиологической активности они представляют собой нативные эндотоксины и О-антигены и имеют определяющее значение в выработке животными и человеком специфического иммунитета против грамотрицательных бактерий при их проникновении в организм. В организации макромолекулы ЛПБ-комплекса и в ее функционировании в бактериальной клетке остается еще много неясных моментов. Крайне важным является выяснение строения белков внешней мембраны, участвующих в образовании ЛПБ-комплекса, и их активных участков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. Успехи соврем. биол., 1980, вып. 1, № 4, с. 62-79.
- 1a. Luderitz O., Westphal O., Staub A. M., Nikaido H. In: Microbial toxins. Bacterial endotoxins/Eds Weinbaum G., Kadis S., Ajl J. V. 4. New York - London: Acad. Press, 1971, p. 145-233.
2. Nikaido H. In: Bacterial membranes and walls/Ed. Leive L. N. Y.: Marcel Dekker, 1973, p. 131-208.
3. Nikaido H., Takeuchi Yu., Ohnishi S.-I., Nakae T. Biochim. et biophys. acta, 1977, v. 465, p. 152-154.
4. Van Alphen L., Lugtenberg B., Rietschel E. T., Mombers Ch. Eur. J. Biochem., 1979, v. 101, p. 571-579.
5. Nanninga N. J. Bacteriol., 1970, v. 101, p. 297-303.
6. Smith J., Kamio Y., Nikaido H. J. Bacteriol., 1975, v. 124, p. 942-958.
7. Gilleland H. E., Murray R. G. E. J. Bacteriol., 1976, v. 125, p. 267-281.
8. Sleytr U. B., Thornley M. J., Glouert A. M. J. Bacteriol., 1974, v. 118, p. 693-707.
9. Van Alphen L., Verkleij A., Leunissen-Bijvelt J., Lugtenberg B. J. Bacteriol., 1978, v. 134, p. 1089-1098.
10. Van Alphen L., Verkleij A., Burnell E., Lugtenberg B. Biochim. et biophys. acta, 1980, v. 597, p. 502-517.
11. Verkleij A. J., Ververgaert P. H. J. Th. Biochim. et biophys. acta, 1978, v. 515, p. 303-327.
12. Tsang J. C., Brown D. A., Kranz D. M. Microbios Lett., 1976, v. 1, p. 209-217.
13. Yamada H., Mizushima S. J. Bacteriol., 1978, v. 135, p. 1024-1031.
14. Yamada H., Mizushima S. Eur. J. Biochem., 1980, v. 103, p. 209-218.
15. Geyer R., Galanos C., Westphal O., Goleski J. R. Eur. J. Biochem., 1979, v. 98, p. 27-38.
16. Datta D. B., Arden B., Henning U. J. Bacteriol., 1977, v. 131, p. 821-829.
17. Van Alphen L., Havekes L., Lugtenberg B. FEBS Lett., 1977, v. 75, p. 285-290.
18. Van Alphen L., Lugtenberg B., Van Boxtel R., Hack A.-M., Verhoef C., Havekes L. Molec. Gen. Genet., 1979, v. 169, p. 147-155.
19. Chai T., Wu V., Foulds J. J. Bacteriol., 1982, v. 151, p. 983-988.
20. Mton N., Furukawa H., Mizushima S. J. Bacteriol., 1978, v. 136, p. 693-699.
21. Schweizer M., Henning U. J. Bacteriol., 1977, v. 129, p. 1651-1652.
22. Sanderson K. E., Janzer J., Head J. J. Bacteriol., 1981, v. 148, p. 283-293.
23. Granfield D. J., Rebers P. A., Heddlston K. L. Infect. and Immun., 1976, v. 14, p. 990-999.
24. Schweizer M., Hindennach J., Garten W., Henning U. Eur. J. Biochem., 1978, v. 82, p. 211-217.
25. Hancock R. E. W., Carey A. M. J. Bacteriol., 1979, v. 140, p. 902-910.
26. Nakae T. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1975, v. 64, p. 1224-1230.
27. Yu F., Mizushima S. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1977, v. 74, p. 1397-1402.
28. Knox K. W., Vesk M., Work E. J. Bacteriol., 1966, v. 92, p. 1206-1217.
29. Rothfield L., Pearlman-Kothencz M. J. Mol. Biol., 1969, v. 44, p. 477-492.
30. Leive L. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1965, v. 21, p. 290-296.
31. Rogers S. W., Gilleland H. E., Eagon R. G. Can. J. Microbiol., 1969, v. 15, p. 743-748.
32. Stinnett J. D., Gilleland H. E., Eagon R. G. J. Bacteriol., 1973, v. 114, p. 399-407.
33. Solov'eva T. F., Yermak I. M., Bondarenko O. D., Frolova G. M., Ovodov Yu. S. Microbios, 1979, v. 25, p. 133-144.
34. Boivin A., Mesrobian L. C. R. Soc. Biol., 1933, v. 113, p. 490-492.
35. Wober W., Alaupović P. Eur. J. Biochem., 1971, v. 19, p. 340-356.
36. Dmitriev B. A., Knirel Yu. A., Kocharova N. A., Kochetkov N. K., Stanislavsky E. S., Mashilova G. M. Eur. J. Biochem., 1980, v. 106, p. 643-651.
37. Marsh D. G., Walker P. D. J. Gen. Microbiol., 1968, v. 52, p. 125-130.
38. Wu M.-C., Heath E. C. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, v. 70, p. 2572-2576.
39. Tsang J. C., Wang C. S., Alaupović P. J. Bacteriol., 1974, v. 117, p. 786-795.

40. Mühlradt P. F., Menzel J., Golecki J., Speth V. *Eur. J. Biochem.*, 1974, v. 45, p. 533-539.
41. Nakae T. *J. Biol. Chem.*, 1976, v. 251, p. 2176-2178.
42. Chai T.-J., Foulds J. J. *Bacteriol.*, 1977, v. 130, p. 781-786.
43. Gmeiner J., Schlecht S. *Eur. J. Biochem.*, 1979, v. 93, p. 609-620.
44. Gmeiner J., Schlecht S. *Arch. Microbiol.*, 1980, v. 127, p. 81-86.
45. Gmeiner J., Bergman H., Schlecht S. *Arch. Microbiol.*, 1980, v. 124, p. 69-71.
46. Sourek J., Trnka T., Levin J., Roubal J., Michalec C. *Infect. and Immun.*, 1979, v. 23, p. 465-471.
47. Morrison D. C., Betz S. J., Jacobs D. M. *J. Exptl Med.*, 1976, v. 144, p. 840-846.
48. Morgan W. T. J., Partridge S. M. *Biochem. J.*, 1941, v. 35, p. 1140-1163.
49. Wober W., Alaupović P. *Eur. J. Biochem.*, 1971, v. 19, p. 357-367.
50. Betz S. J., Morrison D. C., Jacobs D. M. In: *Regulatory Mechanisms in Lymphocyte activation. Proceedings of the 11th leucocyte culture conference. New York - San Francisco - London: Acad. Press, 1977, p. 319-321.*
51. Moreno E., Pitt M. W., Jones M., Schuring G. G., Berman D. T. *J. Bacteriol.*, 1979, v. 138, p. 361-369.
52. Вондаренко О. Д., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. *Химия природн. соедин.*, 1980, № 1, с. 92-97.
53. Garten W., Henning U. *Eur. J. Biochem.*, 1974, v. 47, p. 343-352.
54. Schnaitman C. A. *J. Bacteriol.*, 1974, v. 118, p. 442-453.
55. Garten W., Hindennach I., Henning U. *Eur. J. Biochem.*, 1975, v. 59, p. 215-221.
56. Kowit J. D., Maloney J. *Analyt. Biochem.*, 1982, v. 123, p. 86-93.
57. Milner K. C., Rudbach J. A., Piri E. In: *Microbial toxins. Bacterial endotoxins / Eds Weinbaum G., Kadis S., Ajl S. V. 4. New York - London: Acad. Press, 1971, p. 1-56.*
58. Ермак И. М., Васильев Б. К., Гладких Р. В., Недашковская Г. М., Шеховцова М. Ф., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. *Химия природн. соедин.*, 1982, № 3, с. 384-388.
59. Shands J. W. In: *Microbial toxins. Bacterial endotoxins / Eds Weinbaum G., Kadis S., Ajl S. J. V. 4. New York - London: Acad. Press, 1971, p. 127-143.*
60. Stinnet J. D., Eagon R. G. *Can. J. Microbiol.*, 1975, v. 21, p. 1834-1841.
61. Schnaitman C. A. *J. Bacteriol.*, 1971, v. 108, p. 553-563.
62. Vaara M. *J. Bacteriol.*, 1981, v. 148, p. 426-434.
63. Yamada H., Mizushima S. *J. Bacteriol.*, 1978, v. 135, p. 1024-1031.
64. Schwartz B. S. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 1967, v. 125, p. 1316-1329.
65. Станиславский Е. С. *Бактериальные структуры и их антигенность. М.: Медицина, 1971, с. 161-162, 198.*
66. Павлюченко Е. Е., Ермак И. М., Соловьева Т. Ф., Труфакин В. А., Беседнова Н. Н. В сб.: *Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез человека). Л., 1978, с. 135-144.*
67. Westphal O., Jann K. In: *Methods in carbohydrate chemistry / Ed. Whistler R. V. 5. N. Y.: Acad. Press, 1965, p. 83-91.*
68. Hofstra H., Dankert J. *J. Gen. Microbiol.*, 1979, v. 111, p. 293-302.
69. Osborn M. J., Wu H. C. P. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1980, v. 34, p. 369-422.

Поступила в редакцию
5.V.1982
После доработки
29.IX.1982

LIPOPOLYSACCHARIDE-PROTEIN COMPLEXES IN OUTER MEMBRANE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA

SOLOVJEVA T. F., OVODOV Yu. S.

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Scientific
Centre, Academy of Sciences of the USSR, Vladivostok*

The evidence for occurring lipopolysaccharide-protein complexes in the outer membrane of gram-negative bacteria has been summarized. The composition and supramolecular structure of these complexes as well as their functions in microbial envelope and substantial role in membrane organization have been discussed. The biological properties of the complexes as endotoxins and O-specific antigens have been considered.