

ЛИПОКСИГЕНАЗА ГИГАНТСКОЙ СЕРНОЙ БАКТЕРИИ: ЭВОЛЮЦИОННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РАЗМЕРА И СЛОЖНОСТИ?

© 2023 Г.Ф. Куракин

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
117997 Москва, Россия; электронная почта: georgykurakin@gmail.com

Поступила в редакцию 17.04.2023

После доработки 17.04.2023

Принята к публикации 02.05.2023

Открытие бактерии *Thiomargarita magnifica* — исключительно крупного представителя гигантских серных бактерий — заставляет обратить дополнительное внимание на гигантских серных бактерий и пересмотреть наши недавние результаты биоинформатического исследования, в котором липоксигеназы были обнаружены у представителей рода *Beggiatoa*. Эти близкие родственники бактерии *T. magnifica* отвечают на сходные требования к размеру путём образования многоклеточных структур. Мы предполагаем, что их липоксигеназы — часть системы оксипипиновой сигнализации, обеспечивающей высокий уровень сложности межклеточной коммуникации, который позволяет им достигать больших размеров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Beggiatoa*, многоклеточность, липоксигеназа, *Thiomargarita magnifica*.

DOI: 10.31857/S0320972523060118, **EDN:** EFSPA1

ВВЕДЕНИЕ

Оксипипины — это окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот. Они участвуют в различных процессах межклеточной сигнализации у многоклеточных эукариот и действуют как:

- медиаторы стресса и повреждения у животных, растений и различных групп водорослей;
- феромон-подобные вещества у грибов, бурых и диатомовых водорослей;
- сигналы, связанные с процессами развития, у грибов и (частично) у растений.

Во всех вышеперечисленных группах в биосинтезе оксипипинов участвуют липоксигеназы (ЛОГ). Ферменты этой группы высоко консервативны и также присутствуют у некоторых групп бактерий, таких как цианобактерии и миксобактерии [1]. Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что бактериальные ЛОГ функциональны и синтезируют оксипипины из полиненасыщенных жирных кислот [2–5]. Однако функции этих оксипипинов остаются неясными, за исключе-

нием оксипипинов *Pseudomonas aeruginosa* — продуктов ЛОГ, которые могут участвовать в подавлении защитных реакций организма хозяина [6].

ЛИПОКСИГЕНАЗА ГИГАНТСКОЙ СЕРНОЙ БАКТЕРИИ

В статье, недавно опубликованной в журнале *Biochemistry (Moscow)* [1], мы представили результаты своего биоинформатического исследования, демонстрирующего эволюционные ассоциации липоксигеназ с многоклеточностью (даже в примитивных формах) и взаимоотношениями «микроорганизм—хозяин» (рис. 1). В настоящей статье дополнительно обсуждаем первую ассоциацию — связь липоксигеназ и многоклеточности.

В домене бактерий липоксигеназы и многоклеточность встречались вместе у цианобактерий и миксобактерий. Эти два таксона — самые известные примеры бактериальной многоклеточности, и именно они сформировали статистическую картину большей распространённости липоксигеназ в многоклеточных таксонах, поэтому они были включены в дальнейшее обсуждение.

Принятые сокращения: ЛОГ — липоксигеназы.

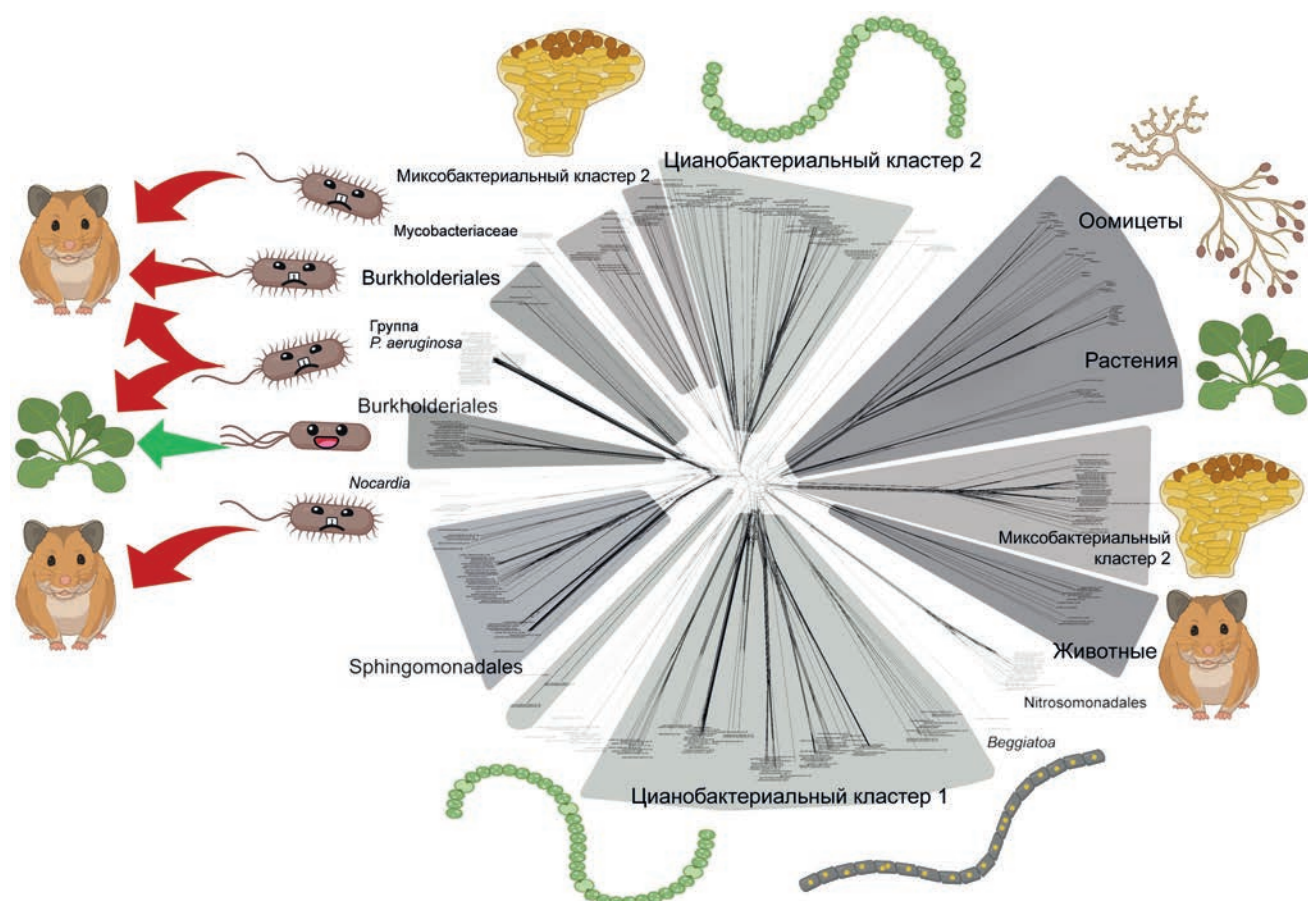


Рис. 1. Филогенетическая сеть бактериальных и эукариотических липоксигеназ (из нашей предыдущей статьи [1]) с отображением экофизиологии соответствующих бактерий. Большинство кластеров липоксигеназ ассоциированы с многоклеточными организмами, и только небольшой сектор представлен липоксигеназами патогенных (красные стрелки) и симбиотических (зелёная стрелка) бактерий. Это позволяет предположить, что липоксигеназы необходимы бактериям либо для того, чтобы самим быть многоклеточными, либо для взаимодействия с многоклеточным хозяином. Источник изображения: статья Kurakin et al., 2020 [1] (с изменениями)

Однако в нашем предыдущем исследовании ЛОГ были обнаружены ещё в одном бактериальном таксоне. Это род *Beggiatoa*, принадлежащий к группе, называемой «большими серными бактериями» или «гигантскими серными бактериями» [7, 8]. Это название отражает их биохимические особенности: они являются хемолитоавтотрофами и получают энергию за счёт окисления сульфида (S^{2-}) до сульфата (SO_4^{2-}) с использованием кислорода или нитрата в качестве окислителя. Название также отражает их необычно большой размер: *Beggiatoa* spp. образуют филаменты длиной от нескольких мкм до 10 см, а диаметр их клеток варьируется приблизительно от 1 до 200 мкм. Длина филаментов *Thioploca* spp. составляет 2–5 см при диаметре 2,5–80 мкм [9].

Представители этих двух родов (так же, как и других родов гигантских серных бактерий) многоклеточные. Их длинные филаменты состоят из нескольких сотен клеток [7], что делает их похожими на нитчатых цианобактерий.

Несмотря на это, мы проигнорировали их в ходе нашего предыдущего анализа [1], так как обнаружили ЛОГ только у представителей рода *Beggiatoa*, которые не внесли существенного вклада в статистику распространённости ЛОГ на уровне порядков и в общую картину статистической ассоциации между ЛОГ и многоклеточностью. Однако стоит отметить, что присутствие ЛОГ у *Beggiatoa* было также подтверждено биоинформатическим исследованием Chrisnasari et al. [10].

Недавнее открытие заставляет посмотреть на этот род с другой точки зрения. В июне 2022 г. в журнале *Science* была описана новая гигантская серная бактерия [11]. Эта бактерия, названная *Thiomargarita magnifica*, может достигать до сантиметра в длину и быть видима невооружённым глазом. Это абсолютный рекорд размера в бактериальном мире, который даже был представлен в спецвыпуске «2022 Breakthrough of the Year» («Прорывы 2022 года») [12]. Тот факт, что род *Thiomargarita* — один из самых

близких родственников рода *Beggiatoa* [7], наводит на мысль, что среди видов *Beggiatoa* следует искать любые маркеры повышенной сложности организации, включая липоксигеназы. Это особенно важно, так как до открытия рода *Thiomargarita* бактерии *Beggiatoa* spp. были рекордсменами в плане размера: их клетки могут достигать >100 мкм [8]. Так как один филламент содержит сотни клеток, он может достигать до нескольких сантиметров в длину [7]. Таким образом, род *Beggiatoa* также заставляет пересмотреть наши представления об ограничениях размера прокариот [8].

Эти ограничения обусловлены биоэнергетическими причинами: АТФ-синтазы, вырабатывающие энергию для клеток, могут быть расположены только на мембранах, а у большинства бактерий единственной мембраной является цитоплазматическая мембрана. Поэтому максимальный размер клетки ограничен наименьшим отношением площади поверхности к объёму, при котором клетка ещё может получать достаточные количества АТФ.

С другой стороны, гигантские серные бактерии обитают на границах раздела сульфидов и кислорода (или сульфидов и нитрата) и должны иметь достаточную длину, чтобы перекрывать собой пул сульфидов и пул окислителя и использовать их вместе в своём метаболизме. Более того, они должны иметь достаточный объём клетки. Большинство гигантских серных бактерий достигает этого путём развития многоклеточных форм, что позволяет им образовывать большие организмы, не превышая предельного размера клетки. *T. magnifica* — интересное исключение, обходящее эти ограничения за счёт увеличения сложности клетки: сложной сети внутренних мембран и напоминающих ядра органелл, называемых пепинами (pepins), где расположены АТФ-синтазы [11]. Это позволяет увеличить суммарную поверхность мембран для синтеза АТФ без формирования многоклеточного организма.

Другой представитель рода *Thiomargarita* — *Thiomargarita namibiensis* — также обходится без многоклеточности, вместо этого используя свою способность к хранению больших количеств нитрата. Он накапливает нитрат во время пассивной ресуспензии из донного осадка, чтобы дальше использовать его в биохимических процессах во время нахождения в осадке, богатом сульфидом. Эта стратегия получила образное название «стратегия выживания» [13] или «задержка бактерией дыхания» [14].

Роды *Beggiatoa*, *Thioploca* и *Thiomargarita* близко родственны друг другу в пределах семейства Beggiatoaceae, но при этом они ис-

пользуют разные способы приспособления к условиям границы раздела сред, содержащих окислитель и восстановитель. В то время как *T. magnifica* обходится без многоклеточности, *Thioploca* и *Beggiatoa* образуют многоклеточные филламенты. Однако представители рода *Thioploca* также известны своей более сложной поведенческой адаптацией: они могут активно двигаться между слоем нитрата и богатыми сульфидом осадками, накапливая нитрат для дальнейшего использования в богатой сульфидом среде [9, 15]. *Beggiatoa* spp., наоборот, зависят от одновременной доступности окислителя (кислорода) и сульфида [9, 15]. Таким образом, многоклеточность является для представителей рода *Beggiatoa* почти единственной стратегией, позволяющей пространственно связывать оба необходимых им субстрата.

Мы предполагаем, что для этого может быть необходим более высокий уровень межклеточной коммуникации и интеграции. В свою очередь, согласно нашей гипотезе, это может быть причиной присутствия липоксигеназ у *Beggiatoa*

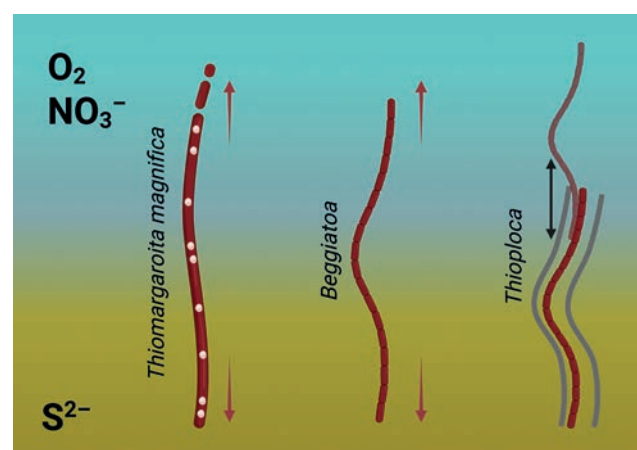


Рис. 2. *Beggiatoa*, *Thioploca* и *Thiomargarita magnifica* — близкие родственники, формирующие исключительно длинные структуры для использования двух пространственно разделённых пулов сульфидов (S^{2-} , жёлтый) и кислорода либо нитрата (O_2/NO_3^- , голубой). Это создаёт давление отбора, направленное на увеличение длины (обозначено стрелками). Но они используют разные стратегии для преодоления ограничений на размер. *T. magnifica* увеличивает общую поверхность вырабатывающих АТФ мембран путём усложнения единственной клетки, в то время как *Thioploca* и *Beggiatoa* — многоклеточные. Однако в случае *Thioploca* давление отбора частично ослабляется за счёт способности этих бактерий к скользящему движению вверх-вниз относительно слизистого чехла. В отличие от них, *Beggiatia* зависит от контакта с двумя соединениями одновременно и поэтому отвечает на давление отбора в той же степени, как и *T. magnifica*. Мы предполагаем, что это эволюционное требование удовлетворяется за счёт увеличения сложности межклеточной сигнализации, и ЛОГ представителей рода *Beggiatoa* играют фактически ту же роль, что пепины и внутренние мембраны *T. magnifica*

и их отсутствия у *Thioploca*. Данные липоксигеназы могут быть сигнатурой оксипипиновой сигнализации у представителей рода *Beggiatoa*, развившейся в ответ на эволюционное требование большей сложности.

Предложенная гипотеза хорошо согласуется с нашим общим предположением о связи липоксигеназ, оксипипиновой сигнализации и многоклеточности. В настоящее время эта связь установлена или предполагается для животных, растений, грибов, оомицет, диктиостелиевых слизевиков, плазмодиофорид, цианобактерий и миксобактерий. Сейчас мы можем добавить в этот список *Beggiatoa* spp. Валидация этой связи потребует экспериментальных исследований оксипипиновой сигна-

лизации в вышеперечисленных бактериальных таксонах.

Благодарности. Рисунки были созданы с помощью сервиса научной графики *BioRender.com*. Автор также благодарит Лебедеву Алину Алексеевну (ассистента кафедры теории языка, перевода и французской филологии Тверского государственного университета) за литературное редактирование английской версии этой статьи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurakin, G. F., Samoukina, A. M., and Potapova, N. A. (2020) Bacterial and Protozoan lipoxxygenases could be involved in cell-to-cell signaling and immune response suppression, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1048-1063, doi: 10.1134/S0006297920090059.
2. Andreou, A. Z., Vanko, M., Bezakova, L., and Feussner, I. (2008) Properties of a mini 9R-lipoxxygenase from *Nostoc* sp. PCC 7120 and its mutant forms, *Phytochemistry*, **69**, 1832-1837, doi: 10.1016/j.phytochem.2008.03.002.
3. Lang, I., Göbel, C., Porzel, A., Heilmann, I., and Feussner, I. (2008) A lipoxxygenase with linoleate diol synthase activity from *Nostoc* sp. PCC 7120, *Biochem. J.*, **410**, 347-357, doi: 10.1042/BJ20071277.
4. An, J. U., Hong, S. H., and Oh, D. K. (2018) Regiospecificity of a novel bacterial lipoxxygenase from *Myxococcus xanthus* for polyunsaturated fatty acids, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1863**, 823-833, doi: 10.1016/j.bbalip.2018.04.014.
5. Vance, R. E., Hong, S., Gronert, K., Serhan, C. N., and Mekalanos, J. J. (2004) The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* carries a secreted arachidonate 15-lipoxxygenase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2135-2139, doi: 10.1073/pnas.0307308101.
6. Morello, E., Pérez-Berezo, T., Boisseau, C., Baranek, T., Guillon, A., Bréa, D., Lanotte, P., Carpena, X., Pietrancosta, N., Hervé, V., Ramphal, R., Cenac, N., and Si-Tahar, M. (2019) *Pseudomonas aeruginosa* lipoxxygenase LoxA contributes to lung infection by altering the host immune lipid signaling, *Front. Microbiol.*, **10**, 1826, doi: 10.3389/fmicb.2019.01826.
7. Salman, V., Bailey, J. V. and Teske, A. (2013) Phylogenetic and morphologic complexity of giant sulphur bacteria, *Antonie van Leeuwenhoek*, **104**, 169-186, doi: 10.1007/s10482-013-9952-y.
8. Jørgensen, B. (2010) Big sulfur bacteria, *ISME J.*, **4**, 1083-1084, doi: 10.1038/ismej.2010.106.
9. Teske, A., and Nelson, D. C. (2006) in *The Prokaryotes* (Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K.-H., and Stackebrandt, E., eds) Springer, N. Y., pp. 784-810, doi: 10.1007/0-387-30746-X_27.
10. Chrisnasari, R., Hennebelle, M., Vincken, J. P., van Berkel, W. J., and Ewing, T. A. (2022) Bacterial lipoxxygenases: biochemical characteristics, molecular structure and potential applications, *Bio-technol. Adv.*, **61**, 108046, doi: 10.1016/j.biotechadv.2022.108046.
11. Volland, J. M., Gonzalez-Rizzo, S., Gros, O., Tymł, T., Ivanova, N., Schulz, F., Goudeau, D., Elisabeth, N. H., Nath, N., Udway, D., Malmstrom, R. R., Guidi-Rontani, C., Bolte-Kluge, S., Davies, K. M., Jean, M. R., Mansot, J. L., Mouncey, N. J., Angert, E. R., Woyke, T., and Date, S. V. (2022) A centimeter-long bacterium with DNA contained in metabolically active, membrane-bound organelles, *Science*, **376**, 1453-1458, doi: 10.1126/science.abb3634.
12. Pennisi, E., Stokstad, E., Gibbons, A., Stone, R., Cohen, J., Savitsky, Z., Voosen, P., Hutson, M., and Kaiser, J. (2022) Runners-up, *Science*, **378**, 1162-1167, doi: 10.1126/science.adg2799.
13. Schulz, H. N., and Riechmann, D. (2000) *Thiomargarita namibiensis*: A giant with staying power [in German], *BioSpektrum*, **6**, 116-117.
14. Schulz, H. N. (2002) *Thiomargarita namibiensis*: Giant microbe holding its breath, *ASM News*, **68**, 122-127, doi: 10.1128/AEM.68.11.5746-5749.2002.
15. Kuenen, G. (1999) in *Biology of the Prokaryotes* (Lengeler, J. W., Drews, G., and Schlegel, H. G., eds) Thieme Stuttgart, N. Y., pp. 234-260, doi: 10.1002/9781444313314.ch10.

LIPOXYGENASE IN A GIANT SULFUR BACTERIUM: AN EVOLUTIONARY SOLUTION FOR SIZE AND COMPLEXITY?

G. Kurakin

*Pirogov Russian National Research Medical University,
117997 Moscow, Russia; e-mail: georgykurakin@gmail.com*

Discovery of *Thiomargarita magnifica* — an exceptionally large giant sulfur bacterium — urges us to pay additional attention to the giant sulfur bacteria and to revisit our recent bioinformatic finding of lipoxygenases in the representatives of the genus *Beggiatoa*. These close relatives of *Thiomargarita magnifica* meet the similar size requirements by forming multicellular structures. We hypothesize that their lipoxygenases are a part of the oxylipin signaling system that provides high level of cell-to-cell signaling complexity which, in turn, enables them to reach large sizes.

Keywords: Beggiatoa, multicellularity, lipoxygenase, Thiomargarita magnifica