

DOI: <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2025-8-4-541-554>



Поступила 13.10.2025

Поступила после рецензирования 24.11.2025

Принята в печать 27.11.2025

© Беленко А. А., Путилов В. Э., Непомнящий А. П., Причеп А. О., Семенова А. А., Ситнов В. Ю., Сорокина Н. П., 2025

<https://www.fsjour.com/jour>

Обзорная статья  
Открытый доступ

## ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ У КЛЮЧЕВЫХ ВИДОВ *LACTOBACILLACEAE*: ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Беленко А. А.\*, Путилов В. Э., Непомнящий А. П., Причеп А. О.\*, Семенова А. А., Ситнов В. Ю., Сорокина Н. П.

Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова, Санкт-Петербург — Москва — Углич, Россия

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АННОТАЦИЯ

*Lactobacillaceae*, молочная кислота, метаболический путь, филогенетическая адаптация, лактатдегидрогеназа, лактатрацемаза, субстратная специфичность

Молочнокислые бактерии семейства *Lactobacillaceae* играют ключевую роль в пищевой, химической, сельскохозяйственной, а также косметической и фармацевтической промышленности как основной производитель молочной кислоты. Особый успех наработки молочной кислоты достигается за счет внедрения методов генетической инженерии и прецизионной ферментации, направленных на контроль синтеза отдельных оптически чистых L/D-изомеров и утилизации определенных компонентов сахаросодержащих субстратов питательных сред. В то же время бактерии *Lactobacillaceae* обладают рядом естественных эволюционных преимуществ, обеспечивающих успех их промышленного применения, включая высокую кислотоустойчивость, продуктивность и безопасность. В качестве наиболее перспективных штаммов-производителей молочной кислоты в естественных условиях можно выделить *Lactobacillus delbrueckii*, *L. amylovorus*, *L. acidophilus*, *Lacticaseibacillus casei*, *L. paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum* и некоторые другие. Продуктивность штаммов во многом зависит от их способности ферментировать специфические субстраты, в первую очередь различные источники углеводов. Особый научный и практический интерес представляет использование отходов пищевой, сельскохозяйственной, лесозаготовительной промышленности в качестве субстратов для крупномасштабного производства молочной кислоты. Такой подход позволяет значительно снизить затраты на сложносоставные питательные среды и удешевить производство. Понимание основных стратегий утилизации субстрата различными представителями *Lactobacillaceae* позволит более предметно подойти к выбору штамма. В данном обзоре основное внимание уделено ключевым особенностям ферментации штаммов *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* с учетом их филогенетических характеристик и метаболических особенностей. В работе рассмотрены центральные механизмы утилизации углеводов, субстрат-специфичная активация альтернативных путей метаболизма, а также ключевые гены и их паттерны, ассоциированные с синтезом молочной кислоты. Рассмотрены метаболические пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса, пентозофосфатный и фосфокетолазный, механизм углеродной катаболитной репрессии и роль пути Лелуара. Продемонстрирована роль ключевых ферментов-участников процесса утилизации субстрата и образовании молочной кислоты, включая лактатдегидрогеназу, лактатрацемазу, альдолазу, цитратлиазу и других.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено при поддержке национального проекта по обеспечению технологического лидерства «Новые материалы и химия», тема FGUS-2025-0006.

Received 13.10.2025

Accepted in revised 24.11.2025

Accepted for publication 27.11.2025

© Belenko A. A., Putilov V. E., Nepomnyashiy A. P., Prichepa A. O., Semenova A. A., Sitnov V. Yu., Sorokina N. P., 2025

Available online at <https://www.fsjour.com/jour>

Review article

Open access

## CORE STRATEGIES OF LACTIC ACID BIOSYNTHESIS IN KEY *LACTOBACILLACEAE* SPECIES: PHYLOGENETIC PATTERNS, METABOLIC PATHWAYS, AND GENETIC REGULATION

Andrey A. Belenko\*, Vladislav E. Putilov, Anatoliy P. Nepomnyashiy, Artem O. Prichepa\*, Anastasia A. Semenova, Veniamin Yu. Sitnov, Ninel P. Sorokina

V. M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems, Saint Petersburg — Moscow — Uglich, Russia

### KEYWORDS:

*Lactobacillaceae*, lactic acid, metabolic pathway, phylogenetic adaptation, lactate dehydrogenase, lactate racemase, substrate specificity

### ABSTRACT

Lactic acid bacteria of the *Lactobacillaceae* family play a key role in the food, chemical, agricultural, cosmetic and pharmaceutical industries as the main producer of lactic acid. The main success in production of lactic acid is achieved due to introduction of genetic engineering methods and precision fermentation aimed at the control of synthesis of individual optically clean L/D-isomers and utilization of certain components of sugar-containing substrates of nutrient media. At the same time, bacteria *Lactobacillaceae* have several natural evolutionary advantages that ensure success of their industrial use, including high acid resistance, productivity and safety. *Lactobacillus delbrueckii*, *L. amylovorus*, *L. acidophilus*, *Lacticaseibacillus casei*, *L. paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum* and some others can be mentioned as the most promising strains — producers of lactic acid in natural conditions. Productivity of strains to a large extent depends on their ability to ferment specific substrates, first of all, different carbohydrate sources. The use of wastes of the food, agricultural and timber industries as substrates for large-scale production of lactic acid is of particular scientific and practical interest. This approach makes it possible to significantly reduce expenses on complex nutrient media and cut production costs. The understanding of the main strategies of substrate

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Беленко, А. А., Путилов, В. Э., Непомнящий, А. П., Причеп А. О., Ситнов, В. Ю., Семенова, А. А. и др. (2025). Основные стратегии синтеза молочной кислоты у ключевых видов *Lactobacillaceae*: филогенетические закономерности, метаболические пути и генетическая регуляция, метаболические пути и генетическая регуляция. *Пищевые системы*, 8(4), 541–554. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2025-8-4-541-554>

FOR CITATION: Belenko, A. A., Putilov, V. E., Nepomnyashchii, A. P., Prichepa, A. O., Sitnov, V. Yu., Semenova, A. A. et al. (2025). Core strategies of lactic acid biosynthesis in key *Lactobacillaceae* species: Phylogenetic patterns, metabolic pathways, and genetic regulation. *Food Systems*, 8(4), 541–554. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2025-8-4-541-554>

utilization by various representatives of *Lactobacillaceae* allows for a more specific choice of a strain. In this review, the main attention is given to the key peculiarities of fermentation of *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum*, and *L. acidophilus* strains with account for their phylogenetic characteristics and metabolic features. The paper examines the central mechanisms of the utilization of carbohydrates, substrate-specific activation of alternative pathways of metabolism, as well as key genes and their patterns associated with lactic acid synthesis. The authors describe the Embden–Meyerhof–Parnas metabolic pathway, pentose phosphate and phosphoketolase pathways, mechanism of carbon catabolite repression and the role of the Leloir pathway. The role of the key enzymes participating in the process of substrate utilization and formation of lactic acid, including lactate dehydrogenase, lactate racemase, aldolase, citrate lyase and others, is demonstrated.

FUNDING: The research was performed with the support of the national project on the assurance of technological leadership “New materials and chemistry”, theme FGUS-2025-0006.

## 1. Введение

Семейство молочнокислых бактерий (МКБ) *Lactobacillaceae* представляет собой гетерогенную группу грамположительных, неспорообразующих микроорганизмов, относящихся к факультативным анаэробам или микроаэрофилам. Они способны продуцировать органические кислоты, включая молочную кислоту (МК), а также антимикробные вещества, такие как бактериоцины [1–3]. МК является одним из важнейших биологических продуктов метаболической ферментации МКБ и может существовать в форме D-МК и L-МК в соответствии с ее оптическим вращением. Синтез МК в процессе ферментации связан с ферментативным гидролизом глюкозы, хотя некоторые штаммы могут метаболизировать и другие гексозы, а также пентозы. В зависимости от типа метаболизма МКБ делятся на две филогенетические кланды: гомоферментативные и гетероферментативные. В случае гомоферментативного молочнокислого брожения продуктом метаболизма субстрата является в основном МК. Для гетероферментативных штаммов, помимо лактата, характерно накопление побочных продуктов брожения, таких как ацетат, этанол, формиат, ацетоин, а также фумаровая и уксусная кислоты, и некоторых других [4].

## 2. Объекты и методы

Для подготовки настоящего обзора был осуществлен целевой систематический поиск научных публикаций в релевантных научных базах данных, включая Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). В качестве комбинации ключевых слов и терминов для поиска информации использовались названия рассматриваемых видов семейства *Lactobacillaceae*, термины «молочная кислота», «биосинтез», «ферментация», «утилизация субстратов», «метаболические пути», а также их англоязычные эквиваленты, с акцентом на конкретные виды бактерий и названия ключевых ферментов. В обзор были включены наиболее релевантные оригинальные исследования и обзоры за последние 15–25 лет, в отдельных случаях учитывались и более ранние работы, обладающие фундаментальной значимостью. Критериями включения публикаций в обзор являлись их непосредственная связь с заявленной темой, печать в рецензируемых журналах, наличие данных, раскрывающих базовые механизмы метаболизма молочнокислых бактерий, стратегии их адаптации к выживанию и синтезу ключевых продуктов метаболизма, включая молочную кислоту. Для исключения избыточной и нерелевантной информации из поиска были удалены статьи, сфокусированные на клинических аспектах, углубленном анализе пробиотических свойств, не связанных напрямую с продуктивностью. Также не рассматривались исследования, посвященные другим продуктам метаболизма, не имеющие прямого отношения к промышленному биосинтезу молочной кислоты и метаболизму углеводов в целом.

Настоящая работа посвящена комплексному анализу биохимических механизмов синтеза молочной кислоты, генетической регуляции данного процесса, а также филогенетического разнообразия, распространения и прикладного значения молочнокислых бактерий.

## 3. Ключевая дихотомия МКБ и метаболизм углеводов

Ключевым критерием, лежащим в основе деления МКБ на гомоферментативные и гетероферментативные, является тип метаболизма, определяемый спецификой ферментативных путей и набором конечных продуктов брожения [5].

### 3.1. Гомоферментативное молочнокислое брожение

Гомоферментативные МКБ характеризуются преимущественным (более 85–90% от общего количества продуктов брожения) образованием МК в результате молочнокислого брожения. Этот процесс представляет собой прямое и полное расщепление гексоз (реже — пентоз) с образованием двух молекул МК на одну молекулу глюкозы, без выделения газообразных продуктов [6]. К типичным представителям

этой группы относятся роды *Lactococcus* (например, *Lactococcus lactis*) и *Lactobacillus* (в том числе *L. delbrueckii* и *L. acidophilus*), которые широко используются в молочной промышленности. Гомоферментативные бактерии обладают ферментами классического гликолитического пути Эмбдена–Мейергофа–Парнаса (ЭМП), что обеспечивает эффективное преобразование сахаров в МК [7]. Данный тип гликолиза является основным механизмом расщепления глюкозы до пирувата в анаэробных условиях с образованием АТФ и НАДН.

Пируват является ключевым промежуточным продуктом в метаболизме многих МКБ и может превращаться в различные конечные продукты, включая муравьиную и уксусную кислоты, ацетальдегид, этанол, ацетоин, диацетил и бутан-2,3-диол, в том числе МК. Ключевым этапом пути ЭМП является реакция, катализируемая альдозазой: фермент расщепляет фруктозо-1,6-бисфосфат на две триозофосфатные молекулы — глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетонфосфат, которые в дальнейшем превращаются в пируват. На финальной стадии происходит восстановление пирувата до МК с участием фермента лактатдегидрогеназы в присутствии НАДН в качестве кофактора. При этом НАДН окисляется обратно до  $\text{НАД}^+$ , обеспечивая непрерывность гликолитического цикла. В итоге на одну молекулу глюкозы образуется две молекулы пирувата, две молекулы АТФ (чистый выход) и две молекулы НАДН [8]. Этот процесс позволяет бактериям эффективно получать энергию в анаэробных условиях, а также поддерживать баланс восстановительных эквивалентов [9]. Благодаря работе альдозазы и высокой специфичности метаболизма гомоферментативные МКБ преобразуют глюкозу практически исключительно в МК [10,11].

### 3.2. Гетероферментативное молочнокислое брожение

Для гетероферментативных штаммов *Lactobacillaceae* характерен альтернативный или нетипичный путь расщепления углеводов [12]. Метаболизм углеводов может осуществляться по пути фосфоглюконатного и преимущественно фосфокетолазного преобразования с образованием МК и других метаболитов, в том числе уксусной кислоты, ацетата или этанола и  $\text{CO}_2$  [4,13]. Образование ацетата происходит при наличии в питательной среде фруктозы и поддержании окислительно-восстановительного баланса за счет маннита [14]. К данной группе относятся многие представители родов *Leuconostoc*, *Pediococcus*, а также некоторые штаммы *Lactocaseibacillus*. Поскольку бактерии не обладают полным набором ферментов гликолиза, активность ферментов вспомогательных путей расщепления пентоз и гексоз обеспечивает им дополнительную метаболическую гибкость и позволяет адаптироваться к различным условиям среды [15,16].

### 3.3. Пентозофосфатный путь утилизации углеводов

Пентозофосфатный путь (ПФП) у МКБ представляет собой альтернативный метаболический путь расщепления углеводов, который функционирует наряду с гликолитическим. Этот путь включает два основных этапа: окислительный и неокислительный [17]. На первом этапе осуществляется преобразование глюкозо-6-фосфата в диоксид углерода, рибулозо-5-фосфат и НАДФН [18]. В отличие от гликолиза, пентозофосфатный путь особенно важен в клетках с высокой потребностью в НАДФН. В результате окислительного этапа из одной молекулы глюкозо-6-фосфата формируются две молекулы НАДФН и одна молекула рибулозо-5-фосфата. Это обеспечивает клетку восстановительной энергией и предшественниками для синтеза нуклеотидов [19].

Второй (неокислительный) этап включает серию изомеризаций и переносов углеродных фрагментов, катализируемых ферментами фосфопентозоизомеразой, фосфопентозоэпимеразой, транскетолазой и трансальдозазой. На этом этапе рибулозо-5-фосфат превращается в рибозо-5-фосфат и ксилулозо-5-фосфат, которые затем подвергаются взаимопревращениям, приводящим к образованию фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Последний преобразуется в пируват и далее в МК при участии лактатдегидрогена-

зы по пути гликолиза, аналогично гомоферментативным штаммам. При этом стереоспецифичность фермента определяет конфигурацию МК. D-МК и L-МК катализируются ферментами D-лактатдегидрогеназой и L-лактатдегидрогеназой соответственно, накопление которых зависит от уровней экспрессии соответствующих генов в штамме [20]. Таким образом, пентозофосфатный путь обеспечивает бактериям энергетическую гибкость в зависимости от потребностей клетки, условий культивирования и стадии роста [18,21].

3.4. Фосфокетолазный путь утилизации углеводов

Основным ферментом фосфокетолазного пути (ФКП) является фосфокетолаза, катализирующая расщепление пентозофосфата на два ключевых продукта — ацетилфосфат (C2-фрагмент) и глицеральдегид-3-фосфат (C3-фрагмент). Глицеральдегид-3-фосфат далее подвергается ферментативным превращениям, аналогичным гликолитическому пути, с образованием пирувата, который восстанавли-

вается до МК посредством лактатдегидрогеназы. Часть углеродного скелета направляется на образование МК с регенерацией НАД<sup>+</sup>, необходимого для поддержания гликолитического цикла [22].

Преобразование ацетилфосфата может идти по пути восстановления до этанола через стадию ацетальдегида, либо по пути окисления до уксусной кислоты с сопутствующим синтезом одной молекулы АТФ. Преобладание того или иного варианта, как и в случае ПФП, зависит от вида и стадии роста бактерий, а также от условий культивирования [23]. Этот путь является отличительной чертой гетероферментативных МКБ и определяет их уникальный метаболизм и продукцию конечных метаболитов.

Таким образом, классификация МКБ по типу метаболизма отражает их биохимические особенности и определяет спектр продуктов брожения. В общем виде схемы образования МК в результате метаболизма углеводов гомо- и гетероферментативными штаммами МКБ представлены на Рисунке 1 и Рисунке 2.

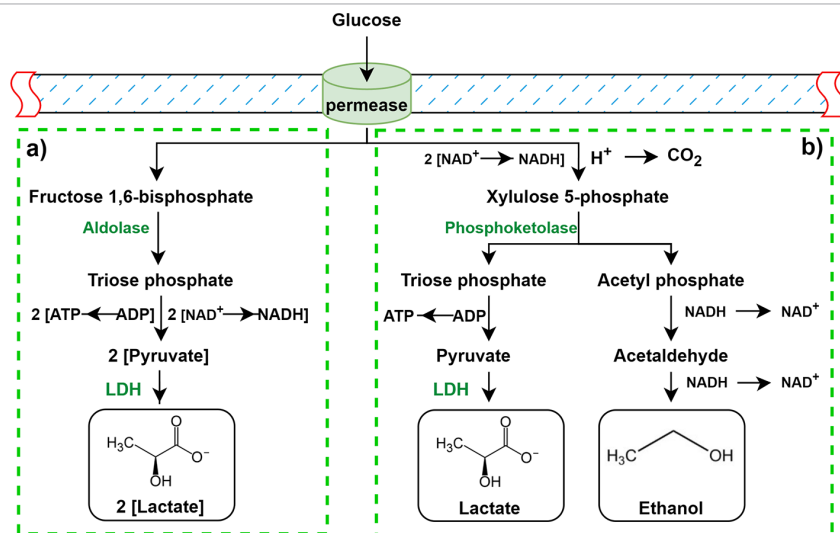


Рисунок 1. Образование МК в результате метаболизма углеводов гомо- и гетероферментативными штаммами МКБ: а) гомоферментативный метаболизм гексоз через путь ЭМП; б) гетероферментативный метаболизм гексоз через путь фосфокетолазы. LDH – лактатдегидрогеназа

Figure 1. Formation of lactic acid as a result of carbohydrate metabolism by homo- and heterofermentative strains of lactic acid bacteria (LAB): a) homofermentative metabolism of hexoses through the EMP pathway; b) heterofermentative metabolism of hexoses through the phosphoketolase pathway. LDH – lactate dehydrogenase

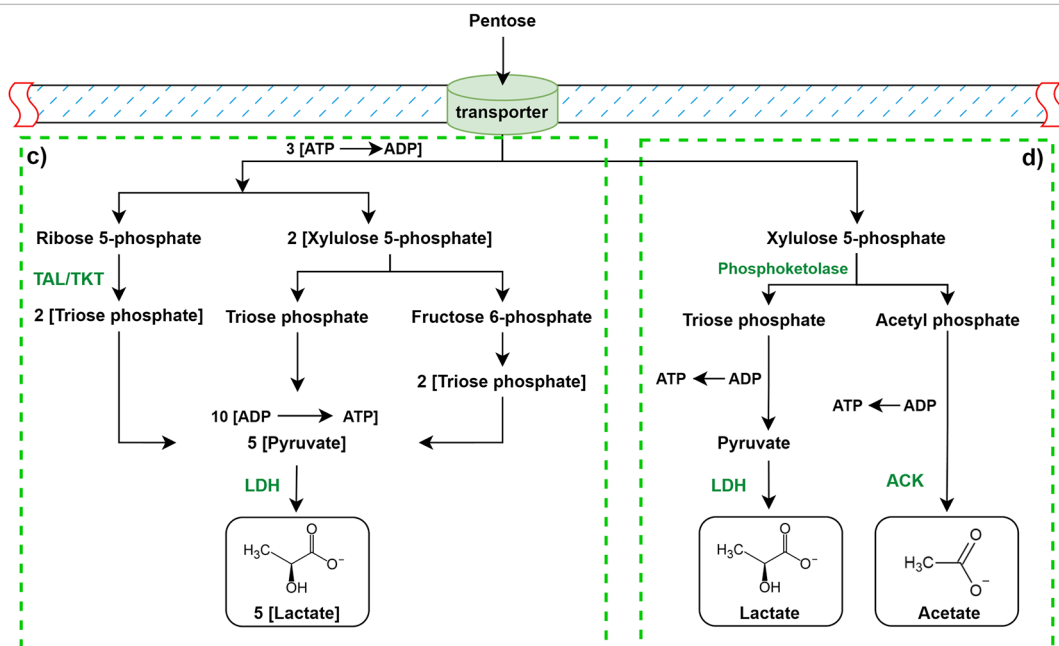


Рисунок 2. Образование МК в результате метаболизма углеводов гомо- и гетероферментативными штаммами МКБ. с) гомоферментативный метаболизм пентоз через пентозофосфатный путь, d) гетероферментативный метаболизм пентоз через путь фосфокетолазы. LDH – лактатдегидрогеназа; ACK – ацетаткиназа; TAL – трансальдолаза; TKT – транскетолаза

Figure 2. Formation of lactic acid as a result of carbohydrate metabolism by homo- and heterofermentative strains of LAB: c) homofermentative metabolism of pentoses through the pentose phosphate pathway, d) heterofermentative metabolism of pentoses through the phosphoketolase pathway. LDH – lactate dehydrogenase; ACK – acetate kinase; TAL – transaldolase; TKT – transketolase

### 3.5. Метаболический путь Лелуара

В то время как глюкоза легко вступает в гликолиз, дальнейший метаболизм галактозы может быть менее эффективным. В случае, когда галактоза поглощается пермеазой, ее метаболизм протекает по пути Лелуара. Путь Лелуара представляет собой специфический метаболический маршрут, используемый бактериями, включая некоторые виды семейства *Lactobacillaceae*, для расщепления лактозы/галактозы в процессе брожения [24].

Механизм пути Лелуара начинается с фосфорилирования галактозы до галактозо-1-фосфата под действием фермента галактокиназы. На следующем этапе галактозо-1-фосфат взаимодействует с УДФ-глюкозой (UDP-глюкоза) с образованием УДФ-галактозы и глюкозо-1-фосфата. УДФ-галактоза затем изомеризуется в УДФ-глюкозу ферментом УДФ-галактозо-4-эпимеразой, что замыкает цикл и обеспечивает непрерывность процесса. Глюкозо-1-фосфат преобразуется в глюкозо-6-фосфат, который далее включается в классический гликолитический путь ЭМП для получения энергии и синтеза МК [25].

Для МКБ путь Лелуара обеспечивает возможность эффективно использовать лактозу/галактозу, что особенно важно при ферментации молочных продуктов, где лактоза является основным углеводом. Наличие данного пути позволяет бактериям адаптироваться к условиям среды и обеспечивает стабильность и эффективность молочнокислого брожения [26,27]. В общем виде метаболический путь Лелуара представлен на Рисунке 3.

### 3.6. Катаболическая репрессия

Другим важным механизмом регуляции метаболизма у МКБ является катаболическая репрессия (CCR — carbon catabolite repression). Этот механизм обеспечивает приоритетное использование наиболее энергоэффективных субстратов при молочнокислом брожении. В условиях, когда в среде присутствует глюкоза, происходит снижение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это приводит к инактивации белкового активатора катаболизма, ответственного за стимуляцию транскрипции генов, участвующих в расщеплении других сахаров. В результате транскрипция этих генов подавляется, и бактерии концентрируются на быстром и эффективном метаболизме глюкозы [28].

В контексте молочнокислого брожения CCR обеспечивает оптимизацию энергетического обмена, позволяя МКБ максимально эффективно использовать доступные углеводы для синтеза МК. При этом гомо- и гетероферментативные МКБ при наличии глюкозы в среде демонстрируют подавление путей, связанных с метаболизмом пентоз и других сахаров, что влияет на профиль конечных продуктов брожения [28]. В конечном итоге, механизм катаболической репрессии позволяет бактериям быстрее адаптироваться к изменяющимся условиям среды, повышая их конкурентоспособность и эффективность ферментации. Это имеет важное значение для биотехнологических процессов и производства кисломолочных продуктов.

## 4. Метаболизм и субстратная специфичность

Способность к переключению метаболических путей — сложный физиологический процесс, обусловленный изменением доступности и состава углеводных субстратов в окружающей среде, а также регуляторными механизмами, обеспечивающими оптимальное использование энергетических ресурсов.

Основным субстратом для гомоферментативных МКБ являются моносахариды, в частности глюкоза, фруктоза и галактоза, которые легко транспортируются в клетку и быстро включаются в гликолитический путь. Способность к ферментации других углеводов, таких как пентозы или дисахариды, у гомоферментативных штаммов выражена значительно слабее или отсутствует, что обусловлено активностью соответствующих ферментов [29]. Высокая субстратная специфичность гомоферментативных МКБ обеспечивает эффективное преобразование субстрата с максимальным выходом МК и мини-

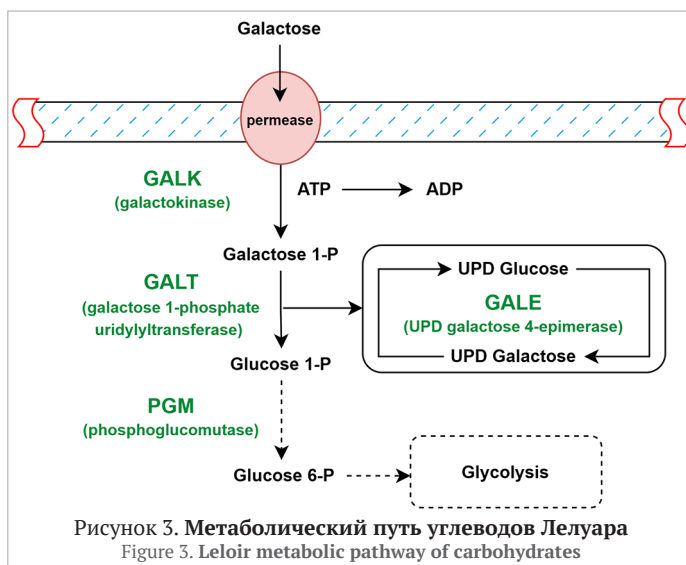


Рисунок 3. Метаболический путь углеводов Лелуара  
Figure 3. Leloir metabolic pathway of carbohydrates

мальным образованием побочных продуктов [30,31]. Гетероферментативные МКБ обладают более разнообразным метаболическим потенциалом. Они используют как гликолитический путь, так и альтернативные реакции, и способны утилизировать широкий спектр моно- и дисахаридов, включая глюкозу, фруктозу и пентозы [32]. На переключение субстрата также существенно влияет pH среды. Определенные значения кислотности и наличие кислорода могут модифицировать метаболические пути и профиль продуктов брожения [33]. Эта метаболическая пластичность позволяет гетероферментативным представителям МКБ лучше адаптироваться к изменениям в составе среды и обеспечивает образование более широкого спектра биохимических продуктов [34]. Информация о метаболических особенностях и выходе МК на примере штаммов *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, а также *Levilactobacillus brevis* представлена в Таблице 1.

Многие представители семейства *Lactobacillaceae* демонстрируют метаболическую гибкость. Выбор конкретного пути и накопление конечных продуктов метаболизма зависит как от штамма, так и от метаболизмуемого субстрата, а также от условий ферментации (pH, температура). Понимание механизмов утилизации специфического субстрата питательной среды отдельными штаммами позволит эффективнее использовать их в биотехнологических процессах, включая получение МК. Кроме того, это позволит подобрать отходы производства для снижения себестоимости процесса получения МК, что в целом повысит экономическую рентабельность синтеза целевых биопродуктов.

## 5. Филогенетические клады и метаболическая адаптация

Филогенетический анализ МКБ является нетривиальной задачей. Термин «молочнокислые бактерии» отражает ключевую особенность их метаболизма — способность сбраживать сахара с преимущественным образованием МК. Из этого определения следует, что данное наименование является скорее биологическим, нежели таксономическим [35]. Одним из самых известных родов МКБ является *Lactobacillus*, который относится к типу *Firmicutes* [16]. При этом род *Bifidobacterium*, попадающий под определение МКБ, относится к типу *Actinobacteria* [36]. В результате возникает проблема четкого определения и выделения «особого вида» МКБ как единой группы. Внутреннее разнообразие МКБ настолько велико, что объединение их под единым термином приобретает скорее функциональный, чем филогенетический характер. При этом множество МКБ сосуществуют совместно, в одном экологическом пространстве. Таким

Таблица 1. Особенности метаболической утилизации субстрата некоторых представителей семейства *Lactobacillaceae*

Table 1. Peculiarities of metabolic utilization of the substrate among several representatives of the *Lactobacillaceae* family

Вид	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. delbrueckii</i>	<i>L. casei</i>	<i>L. brevis</i>	Ссылка
Филогенетическая клада	гомоферментативные		гетероферментативные		[30]
Метаболический путь	гликолиз (ЭМП)		фосфокетотлазный/пентозофосфатный		[31]
Субстратная специфичность	гексозы (глюкоза, галактоза)		гексозы, пентозы, органические кислоты		[30,31,32]
Выход МК	1,8–2,0 моль/моль глюкозы		0,8–1,0 моль/моль глюкозы		[33]
Энергетический выход	2 АТФ/глюкоза		1 АТФ/глюкоза		[33]
Ферменты-маркеры	лактатдегидрогеназа, альдолаза		фосфокетотлаза		[29]
Основной продукт	МК (> 90%)		МК + этанол/уксусная кислота + CO <sub>2</sub>		[33,34]

примером являются бактерии рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, популяции которых были выявлены в зобике *Apis mellifera* (пчела медоносная) [37]. Другим примером являются представители рода *Lactobacillus*, *Fructobacillus* sp. и *Weissella cibaria*, которые были обнаружены в инфрабуккальном кармане муравьев [38]. МКБ также распространены среди водных животных, таких как рыбы, крабы и осьминоги [39]. При таком разнообразии и широком распространении МКБ вопрос их систематики и таксономии продолжает оставаться актуальным [40].

Исторически основное различие в таксономии между представителями *Lactobacillaceae* заключалось в их физиологической характеристике. По данным Национального института исследований генома человека (NHGRI), ситуация изменилась после 2008 года благодаря внедрению методов секвенирования нового поколения [41]. Анализ гена 16S рНК в сочетании с анализом профиля ферментации углеводов позволил выделить несколько групп: гомоферментативные, факультативно гетероферментативные и облигатно гетероферментативные [42]. На основе анализа геномных последовательностей большой совокупности представителей *Lactobacillus* и связанных родов был выделен род *Lactobacillus sensu lato*, в который вошли представители рода *Pediococcus* (семейство *Lactobacillaceae*) и представители родов *Convivina*, *Fructobacillus*, *Leuconostoc*, *Weissella* и *Oenococcus* (семейство *Leuconostocaceae*) [16,43,44].

Учитывая широкое разнообразие представителей *Lactobacillaceae* и трудности в таксономической идентификации штаммов, была усилена доказательная база. В качестве оценочных метрик были добавлены следующие показатели: средняя идентичность нуклеотидов (ANI) и аминокислот (AAI), процент консервативных белков (POCP), анализ филогенетических сетей на основе дополнительных рибосомальных белков и филогенетических маркеров [43,45,46]. На основании анализа аминокислотных последовательностей 29 рибосомальных белков и 12 филогенетических маркеров было выявлено два кластера филогенетических групп: кластер I включает шесть филогрупп, а кластер II — четыре филогруппы. В кластер I были отнесены следующие группы: (1) *L. delbrueckii*, (2) *L. alimentarius*, (3) *L. perolens*, (4) *L. casei*, (5) *L. sakei*, (6) *L. coryniformis*. В кластер II вошли: (1) *L. salivarius*, (2) *L. reuteri*, (3) *L. buchneri*, (4) *L. plantarum*, а также семейство *Leuconostocaceae* и род *Pediococcus*. Было установлено, что бактерии, склонные к определенному типу брожения, формируют отдельные клады и филогенетические особенности. Так, представители *Lactobacillaceae*, имеющие один тип брожения, вероятно, имеют общего эволюционного предка. Основные различия в активности ферментов между представителями гомо- и гетероферментативных МКБ, выявленные в исследовании [44], можно представить следующим образом: гомоферментативные виды преимущественно демонстрируют альдолазную и фосфофруктокиназную активность, в то время как для гетероферментативных представителей характерна повышенная активность лактатдегидрогеназ, ответственных за синтез различных изомеров МК, а также глицерол-дегидратазы, фермента, участвующего в превращении глицерина в 3-гидроксипропионовый альдегид (3-ГПА) в двухстадийном процессе. Эта активность является ключевой частью вторичного метаболического процесса МКБ. В исследовании также показана активность фермента двухдоменной алкогольдегидрогеназы, участвующей в метаболизме этанола и в некоторых случаях маннитдегидрогеназы, характерных для большинства гетероферментативных представителей *Lactobacillus*. Гомоферментативные виды проявляют активность пируватформатлиазы, ключевого участника анаэробного превращения пирувата в ацетил-КоА и формиат. У ряда представителей обнаружена орнитиндекарбоксилазная активность, обусловленная необходимостью выработки защитных механизмов для активного роста и размножения бактерий.

Отдельно стоит отметить, что гетероферментативные организмы в результате своей эволюции могли утрачивать гены фосфотрансферных систем (PTS) [44]. Такая тенденция для МКБ является устойчивой и обоснована предпочитаемой средой обитания, богатой нутриентами [47]. Молоко представляет собой питательную среду, богатую легкоусвояемыми углеводами, витаминами, минеральными веществами, а также высококачественными белками. Благодаря своему составу, данный субстрат создает оптимальные условия для развития микроорганизмов, в том числе МКБ. В процессе адаптации МКБ обзавелись генами протеазы и аминокептидазы, для успешного гидролиза казеина [48]. В ходе эксперимента с использованием *L. helveticus* L1 и двух мутантных штаммов, полученных путем мутагенеза и утративших аминокептидазную активность, были изготовлены сыры, которые отличались горечью и повышенной твердостью [49]. Также изоляты МКБ *L. casei*, *L. paracasei* в ходе эволюции потеряли много генов, включенных в метаболизм углеводов и аминокислот. Среди таких

можно отметить гены, ответственные за использование мио-инозитола и таурина в качестве источников углерода и сульфата соответственно [50]. Помимо этого, при росте в молочной среде популяции МКБ достигают значительно более высокой плотности по сравнению, например, с кишечником, где их рост ограничен высокой конкуренцией со стороны разнообразной микробиоты. Однако такие крупные бактериальные скопления становятся уязвимыми для атак бактериофагов. В результате у МКБ, адаптированных к молочной среде, развились системы рестрикции-модификации (RM), гомологичные белки которых встречаются только у видов, обитающих в молоке [51]. МКБ в организме человека обитают в различных отделах, что определяет их адаптивные свойства. Например, у некоторых клинических изолятов *Lactocaseibacillus rhamnosus*, выделенных из ротовой полости, обнаружены гены биосинтеза экзополисахаридов. Эти соединения играют ключевую роль в адгезии бактерий к твердым поверхностям, таким как зубная эмаль [52].

В настоящее время МКБ *Lactobacillaceae* включают в себя более 260 видов и подвидов, которые нашли широкое применение в различных областях промышленности и биотехнологии. Среди них около 84 видов сертифицированы Европейской ассоциацией пищевых и кормовых культур (EFFCA) для безопасного использования в ферментированных пищевых продуктах [53]. Около 36 видов вошли в список микроорганизмов, рекомендованных квалифицированной презумпцией безопасности (QPS) Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [54]. Список QPS был обновлен в соответствии с последними таксономическими данными по родам *Bacillus* и *Lactobacillus*. Еще порядка 12 видов общепризнаны как безопасные (GRAS) согласно Управлению по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) [16].

## 6. Генетическая регуляция синтеза молочной кислоты

Бактерии *Lactobacillaceae* широко известны своей способностью к синтезу МК в естественных условиях и обладают специфическими генами, кодирующими ферменты ее биосинтеза. Ключевыми генами являются гены ферментов лактатдегидрогеназ, которые катализируют конечный этап производства МК, а также гены, ответственные за транспорт и метаболизм сахаров и регуляцию этих процессов.

Выработка МК у МКБ осуществляется преимущественно посредством гликолитического восстановления пирувата по пути ЭМП. Пируват восстанавливается до лактата с помощью НАДН-зависимых лактатдегидрогеназ (Ldh) — стереоспецифичных ферментов, катализирующих восстановление пирувата до D- или L-изомеров МК соответственно. Ферменты относятся к двум разным семействам и кодируются генами *ldhD* и *ldhL*. Большинство лактобацилл синтезируют оба изомера МК, однако их соотношение может существенно различаться из-за дифференциальной активности ферментов *LdhD* и *LdhL* [55,56]. Так, бактерии *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *L. rhamnosus* при сбраживании субстратов с высокой концентрацией сахаров, включая агропромышленные отходы, производят более 95 % L-изомера МК. Однако некоторые штаммы *L. casei* и *L. delbrueckii* способны к синтезу D-изомера МК, что обусловлено снижением активности гена *ldhL* вследствие изменения средовых факторов. Синтез D-изомера МК также может быть опосредован активностью D-гидроксикапроат дегидрогеназы (*HicD*) [56–58]. Активность *HicD* наряду с *ldhL* показана для штамма *L. casei* BL23, продуцирующего оба изомера МК [59]. Мутантный по гену *ldhL* штамм *L. casei* BL23 сохранял незначительную способность к синтезу L-изомера МК, на фоне которой существенно возросла продукция D-МК. Аналогичный эффект наблюдался и у других представителей МКБ с делецией гена *ldhL* или его гомологов. Кроме того, синтез D-изомера МК может быть опосредован активностью рацемазы, что продемонстрировано на примере *L. sakei* [60].

Реконструкция взаимодействия генов и белков, вовлеченных в процесс получения МК, основанная на методах биоинформатики, позволяет определить связи между ключевыми участниками процесса и визуализировать матрицу взаимодействий. Пример такой реконструкции, проведенный с использованием ресурса STRING-DB (<https://string-db.org/>) для *L. casei*, представлен на Рисунке 4.

Проведенный анализ сети генных взаимодействий, ассоциированных с получением МК, демонстрирует высокую статистическую значимость (p-value = 7.76e-07). Средний коэффициент кластеризации — 0,929, средняя степень связанности узла — 9,09. Количество узлов сети составило 11, число связей между ними — 50 (при ожидаемом значении по случайным причинам — 23). В узле выражено прогнозируемое совместное взаимодействие кластера генов *ldh*, *ldh-2*, *ldh3*, а также генов *KL175188.1* и *KL176472.1* (кластеризация выполнена по методу k-средних (k-means clustering) в программе STRING-DB).

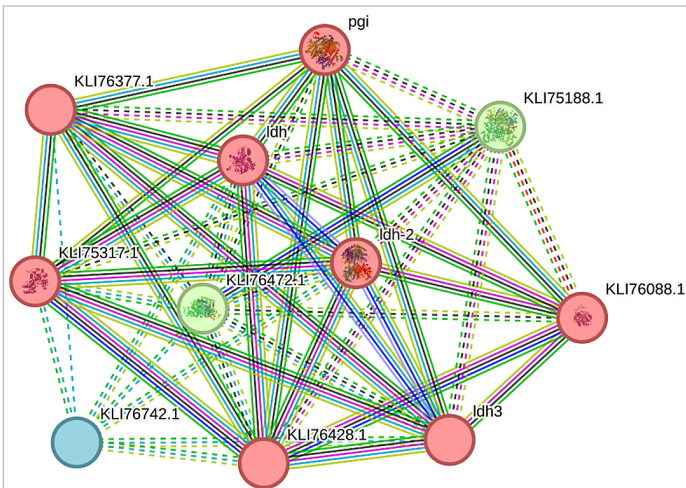


Рисунок 4. Общий вид сети взаимодействий между генами, вовлеченными в регуляцию процесса получения МК *L. casei*  
 Figure 4. General view of the network of interactions between genes involved in regulation of the process of lactic acid production by *L. casei*

Подобная реконструкция для *L. acidophilus* (штамм *Lactobacillus acidophilus* NCFM, способный к синтезу D-МК) в упрощенном варианте представлена на Рисунке 5.

Данный пример иллюстрирует наличие генных ассоциаций в кластере генов, ассоциированных с получением L- и D-МК (*ldh1*, *LBA1516*, *kpyK*, *ldhD*, включая *citH*) ( $p$ -value = 0,00121). Средний коэффициент кластеризации — 1, средняя степень связанности узла — 5. Количество узлов сети составило 6, число связей между ними — 15 (при ожидаемом значении по случайным причинам — 6). Кластеризация выполнена по методу k-средних (*k*-means clustering) в программе STRING-DB.

Аналогичный анализ для *L. delbrueckii* (штамм *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ATCC11842) представлен на Рисунке 6.

Для *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ATCC11842 также наблюдается тесная ассоциация генов кластера, ассоциированного с метаболизмом пирувата и получением L- и D-изомеров МК (*ldh*, *pyk*, *ldhA*, *Ldb1010*) ( $p$ -value = 0,000506). Образование D-изомера находится под контролем гена *ldhA*, а также вспомогательных генов, регулирующих различные этапы конверсии субстрата в процессе метаболизма. Средний коэффициент кластеризации — 1, средняя степень связанности узла — 5. Количество узлов сети составило 6, число связей между ними — 15 (при ожидаемом значении по случайным причинам — 6). Кластеризация выполнена по методу k-средних (*k*-means clustering) в программе STRING-DB.

В целом, расширенный биоинформатический анализ генных и белковых взаимодействий, ассоциированных с получением МК в рассмотренных примерах, позволит установить наличие кросс-функциональных связей в различных метаболических путях. Это свидетельствует о наличии общих адаптационных механизмов и путей утилизации субстрата у различных представителей МКБ семейства *Lactobacillaceae*. Понимание основных молекулярных и функциональ-

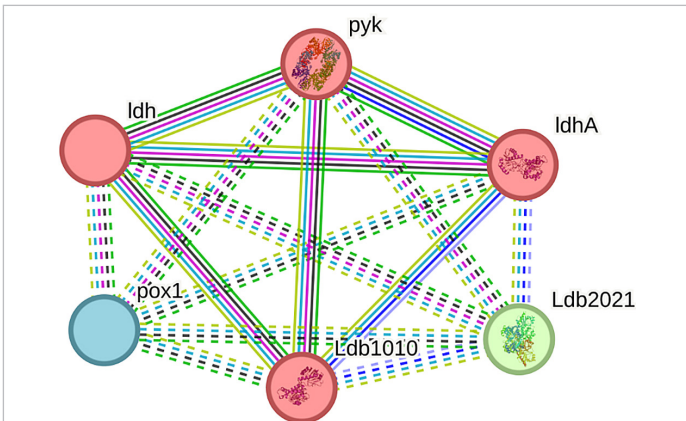


Рисунок 6. Упрощенный вид сети взаимодействий между генами, вовлеченными в регуляцию процесса получения D- и L-МК штамма *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ATCC11842  
 Figure 6. Simplified view of the network of interactions between genes involved in the regulation of the process of production of D- and L-lactic acid by the strain *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ATCC11842

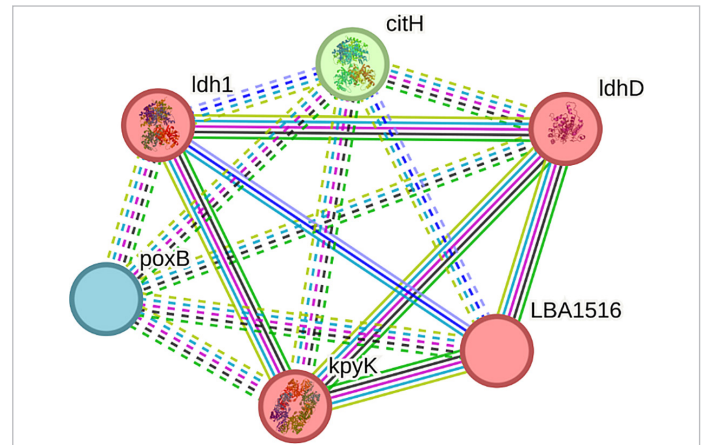


Рисунок 5. Упрощенный вид сети взаимодействий между генами, вовлеченными в регуляцию процесса получения D- и L-МК штамма *L. acidophilus* NCFM

Figure 5. Simplified view of the network of interactions between genes involved in the regulation of the process of production of D- and L-lactic acid by the strain *L. acidophilus* NCFM

ных закономерностей реализации тех или иных путей метаболизма позволит предметно подходить к выбору отдельных штаммов лактобактерий и достигать высоких выходов целевого продукта.

### 7. Метаболизм, опосредованный лактатрацемазой

Лактатрацемеза — это Ni-зависимый фермент, катализирующий рацемизацию МК в смесь D- и L-изомеров. Активация этого фермента осуществляется за счет взаимодействия с апоферментом в присутствии Ni, который служит кофактором для каталитической активности фермента.

Впервые активность специфической лактатрацемазы (*Lar*) была зарегистрирована у *Clostridium beijerinckii* [61]. С тех пор она была обнаружена у нескольких видов бактерий, включая лактобациллы [62]. Так, наличие лактатрацемазной активности было показано для штаммов *Lactobacillus curvatus* и *L. paracasei* subsp. *paracasei*. Изначально высокий уровень экспрессии гена *ldhL* в этих штаммах приводил к накоплению преимущественно L-изомера МК, что индуцировало активность лактатрацемазы и, в конечном итоге, способствовало образованию почти эквимолярного соотношения обоих изомеров [55]. Индуцированная L-МК активность рацемазы *Lar* была изучена на примере штамма *L. plantarum* NCIMB8826 [63]. В исследованиях установлен локус *lar*, состоящий из шести генов, организованных в единый оперон: *larA*, *larB*, *larC1*, *larC2*, *glpF1*, *larD* и *larE*. Участие данного оперона в рацемизации лактата было подтверждено путем конститутивной сверхэкспрессии полного оперона *lar* в штамме *L. plantarum* с делецией гена *ldhL* [64]. Дополнительно было показано, что делеция оперона *lar* приводит к полному прекращению продукции D-изомера МК в штамме с мутацией в гене *ldhD* [65]. Однако у *L. casei* сверхэкспрессия как полного оперона *lar*, так и отдельных его генов, не вызывала активности лактатрацемазы.

За исключением некоторых генов оперона (гена *glpF1* и гена *larD*, кодирующих мембранный белок семейства акваглицерополинов и белок-транспортер МК, ответственный за скорость рацемизации соответственно), роль остальных генов в рацемизации не определена. Хотя экспрессия *lar* необходима для рацемизации МК, вероятно, это не единственный фактор, определяющий активность рацемазы. Следует предположить возможную активность отдельных генов или их кластеров, расположенных вне оперона *lar*, даже при условии, что их активность не зависит от наличия L-МК.

Кроме того, в исследовании [63] была продемонстрирована абсолютная зависимость штамма *L. plantarum* NCIMB8826 от D-МК, которая необходима для биосинтеза клеточной стенки. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами, согласно которым D-МК способна включаться в терминальную позицию предшественника пептидогликана вместо D-аланина [65]. Аналогичная особенность наблюдалась у штаммов *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides* и *L. casei*, демонстрирующих повышенную устойчивость к ванкомицину [65–67]. Продукция D-МК в этом случае, вероятно, обусловлена активностью гена *hicD*, в отличие от штаммов, например, *L. helveticus* и *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* с повышенной чувствительностью к ванкомицину. МКБ с эволюционной адаптацией, основанной на включении D-МК в пептидогликан мембраны, сохранили активность генов *lar* для обеспечения стратегического запаса D-МК.

## 8. Альтернативный путь метаболизма на примере манделатрацемазы

Другой известной рацемазой  $\alpha$ -гидрокси кислот, помимо лактатрацемазы, является манделатрацемаза — Mg-зависимый фермент суперсемейства енолаз [68]. Большинство известных рацемаз представляют собой аминокислотные рацемазы, которые подразделяются на два класса: пиридоксаль-5'-фосфат-зависимые (PLP-зависимые) и PLP-независимые ферменты [69]. Каталитический механизм манделатрацемазы, как и PLP-независимых рацемаз, основан на стабилизации депротонированного промежуточного соединения за счет внутримолекулярных взаимодействий [68,70]. Вследствие отсутствия электроноакцепторной группы на лактате, активность лактатрацемазы, вероятно, имеет иной механизм. В исследовании [71] была определена генетическая основа рацемизации лактата в *L. plantarum*. Установлено, что лактатрацемаза является Ni-зависимым ферментом с многодоменной структурой класса  $\alpha/\beta$ -складчатость. Вспомогательные белки LarB, LarC и LarE, необходимые для активности лактатрацемазы, участвуют во включении Ni в апопротеин фермента (отсутствие белков приводит к образованию неактивного фермента без Ni). В дополнение к основным ферментам Lar частью системы являются белок-переносчик никеля Lar(MN)QO, участвующий в формировании мембранного канала переноса МК, LarD и регулятор транскрипции LarR. Комплекс вспомогательных белков способствует экспрессии генов *lar* при избытке L-МК в *L. plantarum* и многих других представителей МКБ. Таким образом, активность лактатрацемазы во многом обусловлена двумя кластерами генов — *larABCDE* и *larR(MN)QO*, транскрибируемых в противоположных направлениях. Индукция *larABCDE*, обусловленная присутствием L-МК, запускает связывание транскрипционного регулятора LarR с образованием структуры Lar-box [72]. Предполагается, что LarR может участвовать в регуляции других функций помимо рацемизации лактата. Оперон *lar* также присутствует у *L. brevis*, *Ligilactobacillus fermentum*, *L. sakei* и у некоторых других представителей *Lactobacillaceae*. В общем виде процесс образования D-МК, опосредованный системой Lar и ферментами лактатдегидрогеназ, представлен на Рисунке 7.

Содержание генов оперона *lar* в МКБ обычно ограничено четырьмя представителями (*larA*, *larB*, *larC* и *larE*). Еще два гена — *larD* и *larR* — могут присутствовать либо одновременно, либо по отдельности, как вспомогательные для активации рацемазы и перемещения МК через мембрану клетки [73]. При этом наличие полного кластера генов *lar* (*lar ABCDE*), по-видимому, ограничивается несколькими видами семейства *Lactobacillaceae*. Данные по включению генов кластера *lar* на основе *in silico* анализа представлены в работе [71]. В полном варианте кластер *lar* представлен лишь у отдельных представителей МКБ, среди которых штаммы *Lactobacillus brevis* ATCC367 и *Lactobacillus fermentum* ATCC14931 с порядком генов в кластере *lar ABCED*, штаммы *Lactobacillus plantarum* WCF51 и *Lactobacillus sakei*

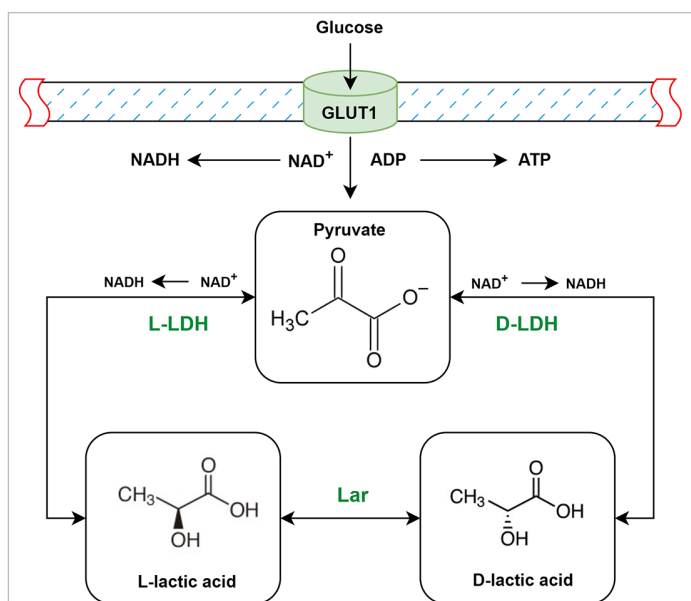


Рисунок 7. Схематическое изображение активности лактатрацемазы. Lar — лактатрацемаза; L-LDH и D-LDH — L- и D-лактатдегидрогеназа соответственно

Figure 7. Schematic illustration of the activity of lactate racemase. Lar — lactate racemase; L-LDH and D-LDH — L- and D-lactate dehydrogenase, respectively

subsp. *sakei* 23K — *lar ABCDE*. Наиболее сильно различающаяся последовательность генов кластера выявлена у *Pediococcus pentosaceus* ATCC25745 — *lar ABCDE* и *Enterococcus faecalis* T1 — *lar DCBAE*. Большинство представителей МКБ содержат сильно редуцированную представленность генов оперона *lar*, полнота функций которого также различается у разных видов и штаммов МКБ.

В целом, механизм рацемизации изомеров МК может выполнять не только структурную функцию в биосинтезе клеточной стенки, но и играть ключевую роль в метаболизме МК у лактобацилл. Биоинформатический анализ *lar*-локусов у представителей *Lactobacillaceae* свидетельствует, что отдельные гомологи LarA потенциально способны катализировать различные биохимические реакции и выполнять функции, выходящие за рамки стереоизомеризации МК.

## 9. Механизм углеродной катаболитной репрессии

Широкое экологическое распространение *Lactobacillaceae* отражает их метаболическую гибкость в отношении утилизации широкого спектра углеводов [74]. Однако лактобациллы редко используют разные источники углерода одновременно. Как говорилось ранее, некоторые представители МКБ демонстрируют проявление механизма углеродной катаболитной репрессии, что позволяет бактериям быстро адаптироваться к предпочтительному источнику углерода. Анализ метаболических путей лактозы/галактозы некоторых представителей *Lactocaseibacillus* (*L. paracasei*, *L. casei*, *L. rhamnosus*) продемонстрировал способность штаммов транспортировать лактозу и галактозу в клетки с последующим расщеплением  $\beta$ -галактозидазой до лактозы/галактозы-6-фосфата без высвобождения свободной галактозы. Механизм CCR опосредован белком-регулятором катаболитного контроля A (CsrA) семейства *LacI-GalR*, который транскрипционно регулирует экспрессию большого количества генов в ответ на высокую концентрацию фруктозо-1,6-бисфосфата или высокий уровень АТФ в среде [75]. Белок CsrA является ключевым фактором ингибирования катаболизма углеводов в многосоставной питательной среде или при избыточном содержании сахаров. Это проявляется в подавлении экспрессии генов, участвующих в метаболизме других сахаров, и в субстратной избирательности в отношении глюкозы как наиболее эффективного источника энергии. В исследовании с *L. paracasei* активация CsrA в присутствии глюкозы приводила к ингибированию утилизации лактозы, маннозы и фруктоолигосахарида, опосредованному транскрипционными регуляторами *LacI*, *LacT* и *LacR* кластера *lac* [76]. Также было показано, что индукция CsrA, опосредованная фруктозо-1,6-бисфосфатом (FBP) и глюкозо-6-фосфатом (Glc-6-P), частично ответственна за подавление глюкозой транскрипции метаболизма лактозы, фруктозы и целлобиозы [77]. Аналогичный эффект наблюдается при использовании мальтозы, реже — галактозы.

При наличии предпочтительного субстрата происходит активация белка CsrA с образованием комплекса с корепрессором Hpr, фосфорилированного по Ser46 (HPr-Ser-P) [78,79]. Комплекс CsrA/HPr-Ser-P обладает повышенным сродством к элементам, реагирующим на катаболиты (*cre*), что подавляет или усиливает экспрессию генов в зависимости от положения *cre* по отношению к операторной последовательности. Белок P-Ser-HPr служит центральным регулятором углеродного обмена у грамположительных бактерий, а также играет важную роль в развитии вирулентности некоторых патогенов. Область *cre* часто расположена в районе промотора или внутри открытых рамок считывания (ORF) регулируемых генов и оперонов [80]. Образование комплекса CsrA/*cre* приводит к репрессии транскрипции генов, ответственных за утилизацию альтернативных (менее предпочтительных) субстратов. Глобальная регуляция механизма катаболитной репрессии включает три основных типа транспортеров — PTS, ABC и GHP системы, чьи гены часто организованы в общие локусы с гликозидазами и регуляторными белками. Интенсивность CCR ослабевает при снижении концентрации предпочтительного субстрата в среде [77].

Проявление механизма углеродной катаболитной репрессии зарегистрировано у нескольких видов лактобацилл, где он участвует в регуляции аэробного и анаэробного метаболизма, способствуют устойчивости к стрессу и продукции метаболитов [81–83]. Ключевая роль белка CsrA, кодируемого геном *csrA*, в отношении регуляции метаболизма фруктоолигосахаридов (FOS) показана в *L. plantarum*. Регуляция метаболизма FOS происходит посредством прямого связывания CsrA с сайтами *cre* в областях промотора FOS-кластеров [84]. Некоторые *cre*-подобные последовательности были идентифицированы в оперонах для утилизации FOS в *L. acidophilus* NCFM [81]. Гомология по CsrA и активности вовлеченных генов наблюдается у *Lactobacillus pentosus*, *L. lactis*, гомолога белка CsrA — PepR1

*L. delbrueckii* subsp. *lactis*, а также у *L. casei*, *L. acidophilus*. У многих представителей МКБ механизм CCR выражен слабее или отсутствует полностью, что отражает их адаптацию к специфическим экологическим нишам и метаболическим стратегиям.

**10. Влияние условий среды на метаболизм молочной кислоты**

**10.1. Метаболизм цитрата как путь спасения**

Помимо регуляции катаболических путей углеводов, изменения в составе питательной среды могут активировать альтернативные метаболические пути. Снижение pH или появление цитрата в среде может индуцировать экспрессию генов цитратного локуса. Возможность метаболизировать цитрат присутствует не у всех МКБ, поскольку подразумевает наличие генов, кодирующих цитратпермеазу (*citP*) и цитратлиазу (кластер генов *citDEF* и других). Цитратлиаза является ключевым ферментом метаболизма цитрата, который катализирует расщепление цитрата на оксалоацетат и ацетат. Цитратлиаза представляет собой мультиферментный комплекс, состоящий из трех белков: ацилпереносящего белка (АСР); цитрат, ацетат-АСР-трансферазы; цитрил-S-АСР-лиазы. Для некоторых бактерий, например, *L. mesenteroides*, *L. lactis*, *Weissella paramesenteroides*, *Enterococcus faecalis*, *Oenococcus Oeni* характерно наличие общих генов в цитратном локусе *cit*. Такой локус включает: ген *citI*, кодирующий транскрипционный активатор оперона, семейства бактериальных регуляторных белков SorC/DeoR; генный кластер *mae/citM*, кодирующий растворимую оксалоацетатдекарбоксилазу, что обеспечивает превращение оксалоацетата в пируват; генный кластер *citP/maeP*, кодирующий белки-транспортёры цитрата и некоторые другие гены локуса *cit* (*citC*, *citD*, *citE* и другие), кодирующие различные субъединицы цитратлиазы и ее активаторные компоненты [85–87]. У других бактерий с активностью генов, кодирующих цитратлиазу, включая *L. acidophilus* и *L. casei*, могут наблюдаться вариации в кластере *cit*. Например, *L. casei* вместо *citI* содержит ген *citO*, кодирующий транскрипционный активатор семейства GntR, а связанная с мембраной оксалоацетат декарбоксилаза кодируется генами *oadA*, *oadB*, *oadD* и *oadH* [88].

Рассмотрим механизм метаболизма цитрата на примере *L. casei*. Присутствие цитрата в среде приводит к его захвату и транспорту

в клетку при участии цитратного транспортера CitP, кодируемого геном *citP*, где он вовлекается в процесс образования цитоплазматического пирувата. Ген *citP* кодирует транспортер семейства переносчиков 2-гидроксикарбоксилата (2-НСТ), которые облегчают перемещение 2-гидроксикарбоксилатов, включая цитрат, малат и МК, через клеточные мембраны. Далее цитрат расщепляется на оксалоацетат и ацетат. Оксалоацетат затем декарбоксилируется до пирувата цитоплазматическим комплексом оксалоацетат декарбоксилазы (OAD) [89,90]. Дальнейшее преобразование пирувата может пойти различными путями (Рисунок 8).

Интересно отметить, что в отличие от некоторых видов *Lactobacillaceae* (*L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*), способных метаболизировать цитрат до сукцината через редуктивный путь, в *L. casei* этого не происходит. Это обусловлено спецификой генома, который, вероятно, не имеет функционального аналога транспортера CitT (образование сукцината из цитрата), но содержит ген *citH*, кодирующий транспортер CitH — представителя семейства CitMHS. Эти транспортеры обеспечивают симпорт комплекса цитрат-катион Ca<sup>2+</sup> и протонов H<sup>+</sup>, что обеспечивает поглощение цитрата клеткой. Скорость утилизации цитрата в отсутствие ионов Ca<sup>2+</sup> существенно падает, что указывает на низкий уровень конститутивной экспрессии генов полного пути метаболизма цитрата. При этом наличие в среде одновременно цитрата и ионов Ca<sup>2+</sup> оказывает синергетический эффект и приводит к гораздо более сильной индукции в сравнении с вариантом, когда присутствует только один из компонентов [88]. В то же время метаболизм цитрата, по-видимому, не оказывает существенного влияния на скорость роста и накопление биомассы, но может препятствовать закислению питательной среды, особенно на поздней стадии роста бактерий. На примере *L. lactis* subsp. *lactis* biovar *diacetylactis* показано использование цитрата в качестве вторичного источника генерации протонной градиенты (PMF) [89]. Усиленный PMF стимулирует рост клеток за счет увеличения внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) и подавления повторного окисления кофакторов.

Образование ацетоина указывает на активность генов *ALS* и *α-ALDC*, кодирующих α-ацетолактатсинтазу и α-ацетолактатдекарбоксилазу соответственно. Нароботка ацетата из пирувата осуществляется при участии ферментов пируватдегидрогеназы (PDH), пируватоксидазы

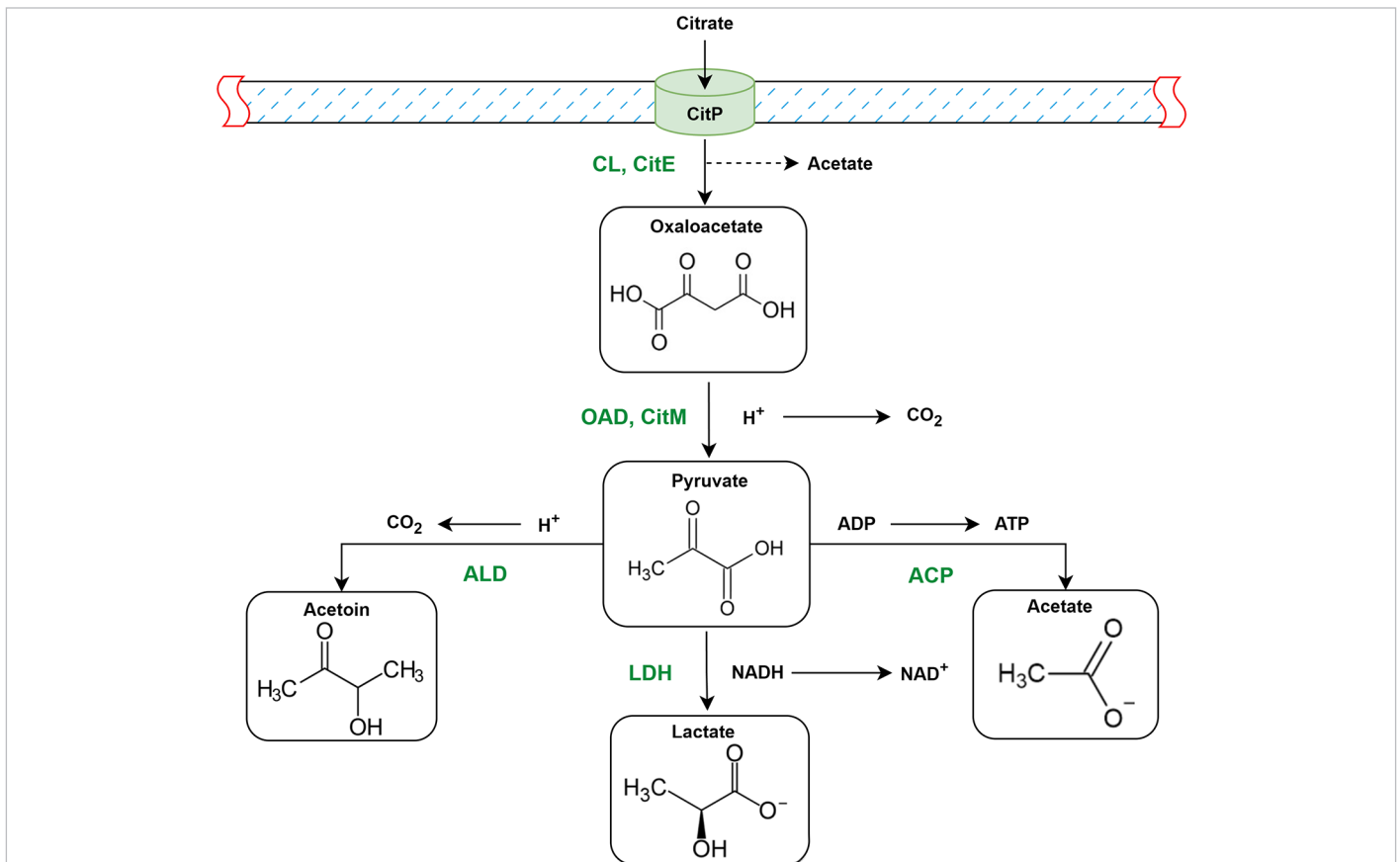


Рисунок 8. Схематическое представление пути метаболизма цитрата. CL — цитратлиаза; OAD — оксалоацетатдекарбоксилаза; ALD — α-ацетолактатдекарбоксилаза; ACP — ацетилфосфатаза; LDH — лактатдегидрогеназа  
 Figure 8. Schematic illustration of the pathway of citrate metabolism. CL — citrate lyase; OAD — oxaloacetate decarboxylase; ALD — α-acetolactate decarboxylase; ACP — acetyl phosphatase; LDH — lactate dehydrogenase

(РОХ), в некоторых случаях пируват-форматлиазы (PFL) под контролем соответствующих генов. Принято считать, что РОХ играет главную роль в аэробном росте гомоферментативных и ряда гетероферментативных молочнокислых бактерий. В исследовании на *L. brevis* ATCC367 показана доминантная и вспомогательная роль PDH и РОХ соответственно в аэробном превращении лактата в ацетат. Активность генов *pdh* и *roh* в аэробных условиях на фоне истощения глюкозы возрастала в 37,92 и 18,32 раза соответственно [91]. У штаммов *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. sakei* и подобных основной путь образования ацетата из пирувата при ферментации сахаров или цитрата может проходить через пируватформатлиазу (PFL) под контролем одноименного гена *pfl*. Считается, что этот механизм больше характерен для строгих анаэробов [92]. Накопление ацетата обнаружено в аэробных культурах как гомоферментативных, так и гетероферментативных видов, включая *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. spicheri*, при этом МК всегда оставалась основным конечным продуктом превращения пирувата. Накопление ацетоина наблюдалось в культурах *L. rhamnosus* и *L. casei* [93].

Полный путь метаболизма цитрата включает серию генов, кодирующих ферменты, необходимые для транспорта цитрата и его последующего превращения в различные метаболиты, такие как уксусная кислота, диоксид углерода и другие соединения. Среди таких генов можно выделить *citP*, *citC* (ген, кодирующий цитратдегидрогеназу), *citE* и *citF* (превращение оксалоацетата и ацетальдегида в уксусную кислоту, метаболизм цитрата), а также *citG* в составе оперона *cit*. Регуляция экспрессии цитратного локуса может быть обусловлена высокой активностью таких активаторных белков, как CitI, CitR или CitO, действующих на уровне транскрипции и/или посттранскрипции, которые кодируются генами *citI*, *citR* или *citO* соответственно. Совокупность генов и последовательность их активации может различаться у разных штаммов *Lactobacillaceae* и других представителей МКБ. В целом, способность одновременного метаболизма углеводов и цитрата дает преимущество для получения целевых продуктов, включая МК, поскольку может значительно усилить рост бактерий и сохранить их высокую жизнеспособность.

## 10.2. Влияние кислотности среды на накопление молочной кислоты

Другим примером метаболической адаптации является способность некоторых МКБ демонстрировать повышенную устойчивость к закислению среды. В зависимости от условий закисления и преобладания органических/неорганических кислот в среде, активность генов, ответственных за метаболизм субстрата и наработку МК, может меняться.

Механизм толерантности к кислоте подробно изучался на *L. lactis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. reuteri* [94–97]. Среди ключевых механизмов кислотоустойчивости грамположительных бактерий могут выступать протонные насосы H<sup>+</sup>-АТФазы, белки-участники системы восстановления/деградации поврежденных клеточных компонентов, повышение экспрессии регуляторов (локальные/глобальные ответные реакции), изменения в составе клеточной стенки, активность систем глутаматдекарбоксилазы (GAD) и аргининдезиминыазы (ADI) бактерий [96]. Для *L. acidophilus* хорошо охарактеризована система поддержания внутриклеточного pH на основе F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФазы [98]. Выявлен оперон *atp*, который содержит восемь генов, кодирующих различные субъединицы F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФазы. Гены, кодирующие субъединицы компонента F<sub>0</sub> (a, c, b) и компонента F<sub>1</sub> (δ, α, γ, β, ε), были расположены в порядке *atpBEFHAGDC* соответственно. Увеличение мРНК *atp* наблюдалось при индукции низким pH и сопровождалось увеличением активности фермента в мембранных экстрактах. В исследовании [99] при анализе полной последовательности генома *L. acidophilus* NCFM были выявлены четыре ORF, потенциально участвующие в формировании кислотоустойчивости штамма. Среди обнаруженных генов выявлены: гены антипортера (La57) и пермеазы аминокислот (La995), локализованные вблизи с орнитиндекарбоксилазой (La996), а также гены транскрипционного регулятора (La867). Для последнего установлена ограниченная гомология с GadrR — регулятором оперона *gadCB* *L. lactis* [100]. Обнаруженные гены всех ORF способствовали выживанию клеток при индуцированном HCl или МК снижении pH до 3,5. Было также показано, что предварительная инкубация клеток в условиях pH 5,5 в течение 1 часа способствует повышению кислотоустойчивости, что демонстрирует общую эволюционную адаптацию *L. acidophilus* к росту в среде с низким pH. Кроме того, для *L. acidophilus* показана индуцированная кислотностью сверхэкспрессия стресс-белков, в частности белков оперона GroESL и гена глутамат-ГАМК-антипортера *gadC*, играющих важную роль в кислотоустойчивости [101,102].

Другим примером является *L. plantarum*, гомоферментативная бактерия, способная к метаболизму гексозы и пентозы в МК. Наряду с *L. acidophilus*, *L. plantarum* проявляет повышенную устойчивость к закислению среды, обусловленной накоплением МК, что делает его удобным штаммом для промышленного использования [103]. Интересно, что кислотное состояние по-разному влияет на адаптацию бактерий, регулируя экспрессию генов, активность которых может различаться при действии органических и неорганических кислот. Такой эффект был показан в исследовании [104] при ферментации *L. plantarum* на стандартной среде MRS. В работе был проведен анализ транскриптома бактерий после обработки L- и D-МК рацемической смесью кислот и HCl на ранней стадии роста. Исследователями установлено статистически значимое изменение экспрессии 67 генов (log<sub>2</sub>FC > 2 или < 2). При этом, независимо от типа использованных кислот, наблюдалась повышенная экспрессия генов, ассоциированных с метаболизмом жирных кислот, ацил-КоА-карбоксилазы, ацилпереносящих белков, оксоацил-АПБ-редуктазы, а также оксоацил-АПБ-синтазы, ацил-КоА-гидролазы и генов мембранных белков. Аналогичная ситуация наблюдалась в экспрессии генов, связанных с ацил-КоА-синтазой (*accA2*, *accB2*, *accC2*, *accD2*, *fabD*, *fabF*, *fabG1*, *fabI*, *acpA2* и *fabH2*). Воздействие рацематом МК приводило к увеличению экспрессии генов *lar* (*larB*, *larC1* и *larC2*), связанных с рацемизацией лактата. При этом большее влияние на изменение экспрессии оказывала L-МК. Это подтверждается данными, демонстрирующими способность некоторых видов МКБ продуцировать и накапливать L-изомер МК с последующим накоплением D-МК вплоть до образования эквимолярного рацемата [105].

Что касается генов, непосредственно связанных с метаболизмом МК, а именно, генов *ldh* (*ldhD*, *ldh1* и *ldh2*), их экспрессия снижалась при закислении среды, независимо от природы подкисляющих агентов. Такой эффект наблюдался также для генов, связанных с ферментацией малолактатной кислоты (*mleR1*, *mae*, *mels* и некоторых других). Анализ влияния других органических кислот, например, яблочной и уксусной, показал значительное увеличение экспрессии генов *lar* под влиянием яблочной и в меньшей степени уксусной кислоты. Уровень экспрессии *ldh* существенно не менялся, однако наблюдалась интересная закономерность: паттерн экспрессии генов *ldhD* и *ldh2* демонстрировал увеличение, а *ldh1* — снижение в ответ на обработку как уксусной, так и яблочной кислотами.

Следовательно, органические кислоты способны оказывать ингибирующее действие на рост *L. plantarum*, тогда как HCl такого эффекта не проявляет. Вероятно, аналогичная закономерность будет наблюдаться и для других неорганических кислот. Одной из возможных причин ингибирующего эффекта органических кислот, в отличие от HCl, может являться способность их недиссоциированных форм проникать в клетку, потенциально оказывая дифференцированное ингибирующее действие [106,107]. Это согласуется с данными о токсическом влиянии органических кислот на бактерии [108]. В совокупности такие результаты демонстрируют способность органических кислот по-разному модулировать выработку МК, регулируя экспрессию соответствующих генов.

Специфические механизмы действия, индуцированные органическими кислотами, проявляет большой спектр разнообразных бактерий, среди которых *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Cronobacter sakazakii*, *Escherichia coli* и некоторые другие [109–111]. Для грамположительных бактерий также описан механизм кислотоустойчивости, опосредованный активностью GAD. Система кислотоустойчивости на основе GAD была описана для *L. lactis* и *L. brevis* [112]. Предполагаемая роль системы орнитиндекарбоксилазы в толерантности к закислению показана для *L. acidophilus* [99]. В отношении формирования кислотной толерантности *L. acidophilus* также продемонстрирована активная роль генов, кодирующих антипортер аминокислот, орнитиндекарбоксилазу, пермеазу аминокислот и транскрипционный регулятор. Анализ генов-кандидатов, ассоциированных с кислотоустойчивостью различных штаммов *L. bulgaricus*, выявил три гена: *dapA*, *dapH* и *lysC*, участвующих в синтезе лизина, активность которых обеспечивает толерантность к закислению *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* [113].

Адаптация к кислотному воздействию среды имеет решающее значение как для образа жизни, так и для промышленного использования многих МКБ. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе синтеза МК у различных представителей *Lactobacillaceae*, а также факторов, влияющих на их продуктивность, открывает перспективы для целенаправленного выбора штамма-продуцента и оптимизации условий ферментации. Такой подход позволит получать целевой продукт с минимальными экономическими затратами, которые обычно требуются при поисковых исследованиях.

## 11. Практические следствия дихотомии.

### Востребованность в производстве

Ферогенетическая дихотомия между гомоферментативными и гетероферментативными штаммами *Lactobacillaceae* определяет фундаментальные различия в их метаболических путях [44] и востребованность в промышленном производстве МК. Промышленная значимость метаболических различий проявляется в продуктивности штаммов, которая во многом определяется условиями ферментации и типом субстрата. Например, *L. acidophilus* ATCC 43121 демонстрирует выход МК до 22,16 г/л при использовании пивных дробин, обработанных раствором аммиака с добавлением дрожжевого экстракта. При этом в синтетических средах выход МК составил 16,1 г/л [114]. В исследовании на *L. acidophilus* Ind-1 и *L. acidophilus* Lakcid при ферментации в обезжиренном молоке выход МК составил 12,73 г/л и 13,33 г/л соответственно [115]. В исследовании [116] был продемонстрирован ингибирующий эффект высоких концентраций глюкозы на развитие культуры *L. acidophilus*. Показано, что превышение концентрации глюкозы в среде выше 90 г/л может приводить к снижению продуктивности штаммов в отношении МК. Метаболическая гибкость *L. casei* позволяет этому виду эффективно утилизировать разнообразные субстраты. При ферментации на мелассе штамм *L. casei* MTCC1423 достигает концентрации МК 132 г/л при продуктивности в час 2,36 г/л [117]. На фруктовых отходах штамм *L. casei* DSMZ 20011 демонстрировал выход МК в концентрации 180,56 г/л с продуктивностью в час 0,88 г/л [118]. Однако в исследовании [119] при изучении свойств штамма *L. casei* GABIT96P004, изолированного из вермикомпоста, была получена концентрация МК более 50 г/л за 24 часа культивирования.

Важное промышленное значение имеет *L. Plantarum*, демонстрируя выдающуюся толерантность к ингибиторам лигноцеллюлозного происхождения и способность продуцировать до 65,6 г/л МК при ферментации на рисовой соломе [120]. Штамм *L. rhamnosus* ATCC10863 при ферментации мелассы демонстрирует наработку L-изомера МК в концентрации 22,0 г/л в режиме периодического культивирования с подпиткой [121]. Бактерии *L. helveticus* в оптимизированных условиях продуцируют L-МК с концентрацией до 50 г/л [122]. Штамм *L. brevis* ATCC367, благодаря наличию механизма катаболитной репрессии, может одновременно утилизировать глюкозу и ксилузу, достигая выхода МК 0,80 г/г субстрата при совместной культивации с *L. plantarum* [123].

Получение оптически чистых изомеров МК является одним из критически важных аспектов промышленного производства. Это обусловлено в том числе пониженными физико-механическими характеристиками получаемых продуктов, например, полимолочной кислоты (PLA), на основе рацемических смесей [124,125]. Предпочтительнее отдается L-МК, которая хорошо метаболизируется, является безопасной и находит широкое применение в различных областях промышленности. Различные штаммы *L. acidophilus* и *L. casei* производят преимущественно L-МК, что обеспечивает их востребованность в пищевой и фармацевтической промышленности [10]. Современные исследования подчеркивают, что оптическая чистота L-изомера МК, получаемого при ферментации с участием *L. acidophilus*, достигает 97% и выше [114,119]. Продуктивность некоторых штаммов *L. casei* в отношении L-МК достигает 96–98% [126,127]. Скрининг штаммов *L. casei* Ke6, *L. casei* Ke8, *L. casei* Ke11 на различных субстратах выявил, что они способны продуцировать L-МК с оптической чистотой выше 95% и с концентрациями до 175 г/л в оптимизированных условиях [128].

Однако получение D-изомера МК также остается актуальной задачей. В этом плане полезной является ферментация некоторых штаммов *L. delbrueckii*. Штамм *L. delbrueckii* HB49–2 в оптимизированных условиях демонстрирует выход D-изомера МК с концентрацией 82,15 г/л и оптической чистотой 99,89% [129]. Это делает его востребованным в производстве PLA [125]. Штамм *L. delbrueckii* subsp. *lactis* QU41 продуцирует D-изомер МК концентрацией 20,1 г/л с оптической чистотой более 99,9% при культивировании на классической среде MRS с добавлением 20 г/л глюкозы [130]. Штамм *L. delbrueckii* NCIM 2025 при ферментации на тростниковой мелассе достигает концентрации МК 84,50 г/л с продуктивностью в час 3,40 г/л [131]. В другом исследовании при ферментации агропромышленных отходов *L. delbrueckii* демонстрировал выход D-изомера МК в концентрации 162 г/л при продуктивности в час 3,37 г/л [132]. При ферментации на лигноцеллюлозной биомассе штамм *L. delbrueckii* ATCC11842 демонстрировал выход оптической чистоты D-МК [133].

Представители МКБ семейства *Lactobacillaceae* находят широкое применение в различных областях промышленности. Штамм *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* занимает доминирующее положение

в молочной промышленности как основная закваска для производства йогурта в симбиозе с *Streptococcus thermophilus* [134,135]. Штамм *L. delbrueckii* 2038, специально адаптированный для промышленного производства йогурта, демонстрирует уникальные физиологические свойства, включая биосинтез лизина, продукцию формиата и эффективные системы рестрикции/модификации ДНК [134].

Некоторые виды *L. acidophilus* широко применяются в производстве функциональных молочных продуктов благодаря своим пробиотическим свойствам и способности к продукции различных антимикробных соединений [136,137]. Штаммы *L. casei* проявляют выдающуюся способность колонизировать различные природные и искусственные среды, что определяет их широкое использование в пищевой промышленности, в частности как кислотообразующих заквасок для молочных ферментаций и производстве бактериально-созревающих сыров [138,139]. Отдельные штаммы *Lactobacillus gasserii* находят применение в производстве бактериоцинов для биоконсервации пищевых продуктов, а также демонстрирует способность к подавлению роста *Helicobacter pylori* [136,140]. Отдельные штаммы *L. plantarum* используются для ферментации овощей, зерновых и соевых продуктов за счет продукции бактериоцинов и органических кислот [141]. Повышенная кислотоустойчивость и пробиотическая активность некоторых штаммов *L. rhamnosus* востребована при производстве заквасок для йогуртов и функциональных напитков [142,143].

Широкое применение представители *Lactobacillaceae* находят в фармацевтической промышленности. Например, *L. acidophilus* занимает лидирующие позиции среди пробиотических штаммов благодаря доказанной клинической эффективности при лактозной непереносимости, неалкогольной жировой болезни печени, синдроме раздраженного кишечника и гиперхолестеринемии [136]. Группа бактерий *L. casei* демонстрирует выдающийся терапевтический потенциал для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями кишечной микробиоты [138,143]. Механизмы полезного воздействия включают продукцию бактериоцинов, конкуренцию за сайты связывания патогенов и модуляцию иммунной системы [143]. Одним из наиболее инновационных направлений является использование экзосом, выделяемых *Lactobacillus*, как носителей терапевтических молекул. Эти внеклеточные везикулы способны модулировать иммунный ответ, восстанавливать барьерные функции кишечника и оказывать противовоспалительное действие, что подтверждено на моделях воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также при нарушениях микробиоты и даже в терапии заболеваний печени и нервной системы [144].

Другим значимым направлением является создание лекарственных форм с живыми представителями *Lactobacillaceae* для локального применения. Так, вагинальные таблетки на основе *L. brevis*, *L. salivarius* и *L. plantarum* продемонстрировали эффективность в терапии бактериального вагиноза и в профилактике рецидивов, а быстрорастворимые формы обеспечивают высокую жизнеспособность бактерий при длительном хранении и удобство для индустриального производства [145]. В последние годы активно развивается направление использования постбиотиков и метаболитов *Lactobacillaceae*, таких как короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и гамма-аминомасляная кислота, для модуляции иммунитета, снижения воспаления и защиты тканей от повреждения при различных заболеваниях, включая диабет и нейродегенеративные расстройства [146]. Кроме того, генетически модифицированные штаммы *Lactobacillaceae* рассматриваются как перспективные живые системы для доставки терапевтических белков и вакцин, что уже проходит доклиническую и клиническую апробацию [147].

Потенциал представителей семейства *Lactobacillaceae* может быть значительно расширен методами генетической инженерии. Современные технологии редактирования генома позволяют не только увеличить выход продукта, но и целенаправленно контролировать стереоспецифичность продукции, что особенно важно для получения оптически чистых изомеров МК. Особое значение имеет возможность контроля стереоспецифичности через редактирование генов лактатдегидрогеназ. Так, инактивация гена *ldhD* в *L. paracasei* и введение гена *ldhL1* с помощью CRISPR/Cas9 в настоящее время позволяет получать штаммы-сверхпродукенты L-МК с оптической чистотой порядка 99,1% [148]. Инактивация гена *ldhD* в *L. helveticus* приводит к сверхэкспрессии гена *ldhL* и к увеличению продукции L-МК на 20% [149]. Высокая восприимчивость к генетическим манипуляциям продемонстрирована для *L. acidophilus*. Трудности с трансформацией некоторых видов и штаммов *Lactobacillaceae* решаются разработкой и оптимизацией систем и методов доставки. Штаммы *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, рассмотренные

в настоящем обзоре более подробно, также демонстрируют хороший потенциал для геномного редактирования с целью оптимизации наработки целевых продуктов, включая МК.

## 12. Выводы

Таким образом, рациональное использование бактерий семейства *Lactobacillaceae* в промышленном производстве в целом и для получения молочной кислоты в частности требует понимания их филогенетических, эволюционных и генетических особенностей. Сравнительный анализ механизмов адаптации ключевых производственных

штаммов, анализ их геномной архитектуры, а также специфики метаболизма и субстратной избирательности позволят предметно подойти к выбору штамма для конкретных технологических задач. Глубокое понимание особенностей штаммов молочнокислых бактерий позволит более эффективно проводить геномные манипуляции для увеличения выхода целевых продуктов и их чистоты. Это станет критически важным для снижения экономических затрат и повышения рентабельности производственных процессов. Дальнейшие исследования в этом направлении обеспечат переход от эмпирического подбора штаммов к прогнозируемому биотехнологическому дизайну.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

- Wood, B. J. B., Holzappel, W. H. N. (1995). *The Genera of Lactic Acid Bacteria*. Springer New York, NY, 1995.
- Goldstein, E. J. C., Tyrrell, K. L., Citron, D. M. (2015). *Lactobacillus* species: Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60 (Suppl 2), S98-S107. <https://doi.org/10.1093/cid/civ072>
- Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: Classification, biosynthesis and applications against uropathogens: A mini-review. *Molecules*, 22(8), Article 1255. <https://doi.org/10.3390/molecules22081255>
- Abdel-Rahman, M. A., Tashiro, Y., Sonomoto, K. (2011). Lactic acid production from lignocellulose-derived sugars using lactic acid bacteria: Overview and limits. *Journal of Biotechnology*, 156(4), 286–301. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.06.017>
- Wang, Y., Wu, J., Lv, M., Shao, Z., Hungwe, M., Wang, J. et al. (2021). Metabolism characteristics of lactic acid bacteria and the expanding applications in food industry. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, Article 612285. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.612285>
- Bintsis, T. (2018). Lactic acid bacteria as starter cultures: An update in their metabolism and genetics. *AIMS Microbiology*, 4(4), 665–668. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.4.665>
- Gänzle, M. G. (2015). Lactic metabolism revisited: Metabolism of lactic acid bacteria in food fermentations and food spoilage. *Current Opinion in Food Science*, 2, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2015.03.001>
- Pastor, J. M., Borges, N., Pagán, J. P., Castaño-Cerezo, S., Csonka, L. N., Goodner, B. W. et al. (2019). Fructose metabolism in *Chromohalobacter salexigens*: Interplay between the Embden — Meyerhof — Parnas and Entner — Doudoroff pathways. *Microbial Cell Factories*, 18(1), Article 134. <https://doi.org/10.1186/s12934-019-1178-x>
- Prückler, M., Lorenz, C., Endo, A., Kraler, M., Dürrschmid, K., Hendriks, K. et al. (2015). Comparison of homo- and heterofermentative lactic acid bacteria for implementation of fermented wheat bran in bread. *Food Microbiology*, 49, 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2015.02.014>
- Martinez, F. A. C., Balciunas, E. M., Salgado, J. M., González, J. M. D., Converti, A., de Sousa Oliveira, R. P. (2013). Lactic acid properties, applications and production: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 30(1), 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2012.11.007>
- Juturu, V., Wu, J. C. (2016). Microbial production of lactic acid: The latest development. *Critical Reviews in Biotechnology*, 36(6), 967–977. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1066305>
- Zaunmüller, T., Eichert, M., Richter, H., Unden, G. (2006). Variations in the energy metabolism of biotechnologically relevant heterofermentative lactic acid bacteria during growth on sugars and organic acids. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72(3), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0514-3>
- Eiteman, M. A., Ramalingam, S. (2015). Microbial production of lactic acid. *Biotechnology Letters*, 37(5), 955–972. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-1769-5>
- Arskold, E., Lohmeyer-Vogel, E., Cao, R., Roos, S., Radstrom, P., van Niel, E. W. J. (2008). Phosphoketolase pathway dominates in *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 containing dual pathways for glycolysis. *Journal of Bacteriology*, 190(1), 206–212. <https://doi.org/10.1128/JB.01227-07>
- Kilstrup, M., Hammer, K., Jensen, P. R., Martinussen, J. (2005). Nucleotide metabolism and its control in lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 29(3), 555–590. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2005.04.006>
- Salveti, E., Fondi, M., Fani, R., Torriani, S., Felis, G. E. (2013). Evolution of lactic acid bacteria in the order Lactobacillales as depicted by analysis of glycolysis and pentose phosphate pathways. *Systematic and Applied Microbiology*, 36(5), 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2013.03.009>
- Fukui, S., Oi, A., Obayashi, A., Kitahara, K. (1957). Studies on the pentose metabolism by microorganisms. *The Journal of General and Applied Microbiology*, 3(4), 258–268. <https://doi.org/10.2323/jgam.3.258>
- Stincone, A., Prigione, A., Cramer, T., Wamelink, M. M. C., Campbell, K., Cheung, E. et al. (2015). The return of metabolism: Biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biological Reviews*, 90(3), 927–963. <https://doi.org/10.1111/brv.12140>
- Horecker, B. L. (2002). The pentose phosphate pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 277(50), 47965–47971. <https://doi.org/10.1074/jbc.X200007200>
- Kim, K. H., Chun, B. H., Baek, J. H., Roh, S. W., Lee, S. H., Jeon, C. O. (2020). Genomic and metabolic features of *Lactobacillus sakei* as revealed by its pangenome and the metatranscriptome of kimchi fermentation. *Food Microbiology*, 86, Article 103341. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.103341>
- Shinkawa, S., Okano, K., Yoshida, S., Tanaka, T., Ogino, C., Fukuda, H. et al. (2011). Improved homo l-lactic acid fermentation from xylose by abolishment of the phosphoketolase pathway and enhancement of the pentose phosphate pathway in genetically modified xylose-assimilating *Lactococcus lactis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91(6), 1537–1544. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3342-z>
- Burgé, G., Saulou-Bérion, C., Moussa, M., Allais, F., Athes, V., Spinnler, H.-E. (2015). Relationships between the use of Embden Meyerhof pathway (EMP) or Phosphoketolase pathway (PKP) and lactate production capabilities of diverse *Lactobacillus reuteri* strains. *Journal of Microbiology*, 53(10), 702–710. <https://doi.org/10.1007/s12275-015-5056-x>
- Posthuma, C. C., Bader, R., Engelman, R., Postma, P. W., Hengstenberg, W., Pouwels, P. H. (2002). Expression of the Xylulose 5-Phosphate Phosphoketolase Gene, xpkA, from *Lactobacillus pentosus* MD363 is induced by sugars that are fermented via the phosphoketolase pathway and is repressed by glucose mediated by CcpA and the mannose phosphoenolpyruvate phosphotransferase system. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(2), 831–837. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.2.831-837.2002>
- Frey, P. A. (1996). The Leloir pathway: A mechanistic imperative for three enzymes to change the stereochemical configuration of a single carbon in galactose. *The FASEB Journal*, 10(4), 461–470.
- Rodríguez, J., Vázquez, L., Flórez, A. B., Mayo, B. (2022). Phenotype testing, genome analysis, and metabolic interactions of three lactic acid bacteria strains existing as a consortium in a naturally fermented milk. *Frontiers in Microbiology*, 13, Article 1000683. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1000683>
- Ponnusamy, V., Sankaranarayanan, M. (2023). Targeted gene manipulation of Leloir pathway genes for the constitutive expression of  $\beta$ -galactosidase and its transgalactosylation product galacto-oligosaccharides from *Kluyveromyces fragilis* GG799 and knockout strains. *Enzyme and Microbial Technology*, 169, Article 110263. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2023.110263>
- Rozhkova, I. V., Yurova, E. A., Leonova, V. A. (2023). Evaluation of the amino acid composition and content of organic acids of complex postbiotic substances obtained on the basis of metabolites of probiotic bacteria *Lactocaseibacillus paracasei* ABK and *Lactobacillus helveticus* H9. *Fermentation*, 9(5), Article 460. <https://doi.org/10.3390/fermentation9050460>
- Yun, J.-S., Ryu, H.-W. (2001). Lactic acid production and carbon catabolite repression from single and mixed sugars using *Enterococcus faecalis* RKY1. *Process Biochemistry*, 37(3), 235–240. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(01\)00205-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(01)00205-9)
- Maeda, T., Yoshimura, T., Shimazu, T., Shirai, Y., Ogawa, H. I. (2009). Enhanced production of lactic acid with reducing excess sludge by lactate fermentation. *Journal of Hazardous Materials*, 168(2–3), 656–663. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.02.067>
- Abedi, E., Hashemi, S. M. B. (2020). Lactic acid production — producing microorganisms and substrates sources-state of art. *Heliyon*, 6(10), Article e04974. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04974>
- Pedersen, M. B., Garrigues, C., Tuphile, K., Brun, C., Vido, K., Bennedsen, M. et al. (2008). Impact of aeration and heme-activated respiration on *Lactococcus lactis* gene expression: Identification of a heme-responsive operon. *Journal of Bacteriology*, 190(14), 4903–4911. <https://doi.org/10.1128/JB.00447-08>
- Siezen, R. J., van Hylckama Vlieg, J. E. (2011). Genomic diversity and versatility of *Lactobacillus plantarum*, a natural metabolic engineer. *Microbial Cell Factories*, 10 (Suppl 1), Article S3. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-S1-S3>
- Karczewska, L., Lukjan, Z. (1969). 2 cases of atypical mycobacteria. *Gruźlica i Choroby Pluc; Tuberculosis et Pneumonologia*, 37(9), 863–867. (In Polish)
- Kim, D.-H., Lim, W.-T., Lee, M.-K., Kim, M.-S. (2012). Effect of temperature on continuous fermentative lactic acid (LA) production and bacterial community, and development of LA-producing UASB reactor. *Bioresource Technology*, 119, 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.05.027>
- Makarova, K. S., Koonin, E. V. (2006). Evolutionary genomics of lactic acid bacteria. *Journal of Bacteriology*, 189(4), 1199–2008. <https://doi.org/10.1128/JB.01351-06>
- Lawson, P. A. (2018). The phylum Actinobacteria. Chapter in the book: *The Bifidobacteria and Related Organisms*. Academic Press, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805060-6.00001-6>
- Olofsson, T. C., Vázquez, A. (2008). Detection and identification of a novel lactic acid bacterial flora within the honey stomach of the honeybee *Apis mellifera*. *Current Microbiology*, 57(4), 356–363. <https://doi.org/10.1007/s00284-008-9202-0>
- Zheng, Z., Zhao, M., Zhang, Z., Hu, X., Xu, Y., Wei, C. et al. (2022). Lactic acid bacteria are prevalent in the infrabuccal pockets and crops of ants that prefer aphid honeydew. *Frontiers in Microbiology*, 12, Article 785016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.785016>
- Muñoz-Atienza, E., Gómez-Sala, B., Araújo, C., Campanero, C., del Campo, R., Hernández, P. E. et al. (2013). Antimicrobial activity, antibiotic susceptibility and virulence factors of Lactic Acid Bacteria of aquatic origin intended for use as probiotics in aquaculture. *BMC Microbiology*, 13(1), Article 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-15>
- Stackebrandt, E., Teuber, M. (1988). Molecular taxonomy and phylogenetic position of lactic acid bacteria. *Biochimie*, 70(3), 317–324. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90204-0)
- Wetterstrand, K. A. (2023). DNA Sequencing Costs: Data. Retrieved from <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data> Accessed August 7, 2025
- Vandamme, P., Pot, B., Gillis, M., de Vos, P., Kersters, K., Swings, J. (1996). Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics. *Microbiological Reviews*, 60(2), 407–438. <https://doi.org/10.1128/mr.60.2.407-438.1996>

43. Sun, Z., Harris, H. M. B., McCann, A., Guo, C., Argimón, S., Zhang, W. et al. (2015). Expanding the biotechnology potential of lactobacilli through comparative genomics of 213 strains and associated genera. *Nature Communications*, 6(1), Article 8522. <https://doi.org/10.1038/ncomms9522>
44. Zheng, J., Ruan, L., Sun, M., Gänzle, M. (2015). A genomic view of lactobacilli and pediococci demonstrates that phylogeny matches ecology and physiology. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(20), 7235–7243. <https://doi.org/10.1128/AEM.02116-15>
45. Konstantinidis, K. T., Tiedje, J. M. (2005). Towards a genome-based taxonomy for prokaryotes. *Journal of Bacteriology*, 187(18), 6258–6264. <https://doi.org/10.1128/JB.187.18.6258-6264.2005>
46. Qin, Q.-L., Xie, B.-B., Zhang, X.-Y., Chen, X.-L., Zhou, B.-C., Zhou, J. et al. (2014). A proposed genus boundary for the prokaryotes based on genomic insights. *Journal of Bacteriology*, 196(12), 2210–2215. <https://doi.org/10.1128/jb.01688-14>
47. Pfeiler, E. A., Klaenhammer, T. R. (2007). The genomics of lactic acid bacteria. *Trends in Microbiology*, 15(12), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.09.010>
48. Xing, Z., Geng, W., Li, C., Sun, Y., Wang, Y. (2017). Comparative genomics of *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW3 and related members of *Lactobacillus* spp reveal adaptations to dairy and gut environments. *Scientific Reports*, 7(1), Article 12827. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12916-0>
49. Prost, F., Chamba, J. F. (1994). Effect of aminopeptidase activity of thermophilic lactobacilli on emmental cheese characteristics. *Journal of Dairy Science*, 77(1), 24–33. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)76924-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)76924-1)
50. Fontana, A., Zaccani, C., Morelli, L. (2018). Genetic signatures of dairy *Lactobacillus casei* group. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 2611. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02611>
51. O'Sullivan, O., O'Callaghan, J., Sangrador-Vegas, A., McAuliffe, O., Slattery, L., Kallata, P. et al. (2009). Comparative genomics of lactic acid bacteria reveals a niche-specific gene set. *BMC Microbiology*, 9(1), Article 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-50>
52. Nadkarni, M. A., Chen, Z., Wilkins, M. R., Hunter, N. (2014). Comparative genome analysis of *Lactobacillus rhamnosus* clinical isolates from initial stages of dental pulp infection: Identification of a new exopolysaccharide cluster. *PLoS One*, 9(5), Article e90643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090643>
53. Bourdichon, F. P., Budde-Niekiel, A., Dubois, A., Fritz, D., Hatte, J. L., Laulund, S. et al. (2022). Inventory of microbial food cultures with safety demonstration in fermented food products Update of the Bulletin of the IDF N° 377–2002, N° 455–2012 and N° 495–2018. *Bulletin of the International Dairy Federation*, 514. Retrieved from <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:157423297?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:157423297> Accessed August 7, 2025
54. Koutsoumanis, K., Allende, A., Alvarez-Ordóñez, A., Bolton, D., Bover-Cid, S., Chemaly, M. et al. (2020). Scientific opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019). *EFSA Journal*, 18(2), Article e05966. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5966>
55. Garvie, E. I. (1980). Bacterial lactate dehydrogenases. *Microbiological Reviews*, 44(1), 106–139. <https://doi.org/10.1128/mr.44.1.106-139.1980>
56. Manome, A., Okada, S., Uchimura, T., Komagata, K. (1998). The ratio of L-form to D-form of lactic acid as a criteria for the identification of lactic acid bacteria. *The Journal of General and Applied Microbiology*, 44(6), 371–374. <https://doi.org/10.2323/jgam.44.371>
57. Razeto, A., Kochhar, S., Hottinger, H., Dauter, M., Wilson, K. S., Lamzin, V. S. (2002). Domain Closure, Substrate Specificity and Catalysis of d-Lactate Dehydrogenase from *Lactobacillus bulgaricus*. *Journal of Molecular Biology*, 318(1), 109–119. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00086-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00086-4)
58. Viana, R., Yebra, M. J., Galán, J. L., Monedero, V., Pérez-Martínez, G. (2005). Pleiotropic effects of lactate dehydrogenase inactivation in *Lactobacillus casei*. *Research in Microbiology*, 156(5–6), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2005.02.011>
59. Rico, J., Yebra, M. J., Pérez-Martínez, G., Deutscher, J., Monedero, V. (2008). Analysis of *ldh* genes in *Lactobacillus casei* BL23: Role on lactic acid production. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 35(6), 579–586. <https://doi.org/10.1007/s10295-008-0319-8>
60. Malleret, C., Lauret, R., Ehrlich, S. D., Morel-Deville, F., Zagorec, M. (1998). Disruption of the sole *ldhL* gene in *Lactobacillus sakei* prevents the production of both L- and D-lactate. *Microbiology*, 144(Pt 12), 3327–3333. <https://doi.org/10.1099/00221287-144-12-3327>
61. Tatum, E. L., Peterson, W. H., Fred, E. B. (1936). Enzymic racemization of optically active lactic acid. *Biochemical Journal*, 30(10), 1892–1897. <https://doi.org/10.1042/bj0301892>
62. Stetter, K. O., Kandler, O. (1973). Formation of DL-lactic acid by lactobacilli and characterization of a lactic acid racemase from several streptobacteria (author's transl). *Archiv Fur Mikrobiologie*, 94(3), 221–247. (In German)
63. Goffin, P., Deghorain, M., Mainardi, J.-L., Tytgat, I., Champomier-Vergès, M.-C., Kleerebezem, M. et al. (2005). Lactate racemization as a rescue pathway for supplying d-lactate to the cell wall biosynthesis machinery in *Lactobacillus plantarum*. *Journal of Bacteriology*, 187(19), 6750–6761. <https://doi.org/10.1128/JB.187.19.6750-6761.2005>
64. Ferain, T., Garmyn, D., Bernard, N., Hols, P., Delcour, J. (1994). *Lactobacillus plantarum ldhL* gene: Overexpression and deletion. *Journal of Bacteriology*, 176(3), 596–601. <https://doi.org/10.1128/jb.176.3.596-601.1994>
65. Ferain, T., Hobbs, J. N., Richardson, J., Bernard, N., Garmyn, D., Hols, P. et al. (1996). Knockout of the two *ldh* genes has a major impact on peptidoglycan precursor synthesis in *Lactobacillus plantarum*. *Journal of Bacteriology*, 178(18), 5431–5437. <https://doi.org/10.1128/jb.178.18.5431-5437.1996>
66. Billot-Klein, D., Gutmann, L., Sablé, S., Guittet, E., van Heijenoort, J. (1994). Modification of peptidoglycan precursors is a common feature of the low-level vancomycin-resistant VANB-type Enterococcus D366 and of the naturally glycopeptide-resistant species *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, and *Enterococcus gallinarum*. *Journal of Bacteriology*, 176(8), 2398–2405. <https://doi.org/10.1128/jb.176.8.2398-2405.1994>
67. Handwerker, S., Pucci, M. J., Volk, K. J., Liu, J., Lee, M. S. (1994). Vancomycin-resistant *Leuconostoc mesenteroides* and *Lactobacillus casei* synthesize cytoplasmic peptidoglycan precursors that terminate in lactate. *Journal of Bacteriology*, 176(1), 260–264. <https://doi.org/10.1128/jb.176.1.260-264.1994>
68. Nagar, M., Narmandakh, A., Khalak, Y., Bearne, S. L. (2011). Redefining the minimal substrate tolerance of mandelate racemase. Racemization of trifluorolactate. *Biochemistry*, 50(41), 8846–8852. <https://doi.org/10.1021/bi201188j>
69. Cava, F., Lam, H., de Pedro, M. A., Waldor, M. K. (2011). Emerging knowledge of regulatory roles of D-amino acids in bacteria. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(5), 817–831. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0571-8>
70. Richard, J. P., Amyes, T. L. (2004). On the importance of being zwitterionic: Enzymatic catalysis of decarboxylation and deprotonation of cationic carbon. *Bioorganic Chemistry*, 32(5), 354–366. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2004.05.002>
71. Desguin, B., Goffin, P., Viaene, E., Kleerebezem, M., Martin-Diaconescu, V., Maroney, M. J. et al. (2014). Lactate racemase is a nickel-dependent enzyme activated by a widespread maturation system. *Nature Communications*, 5(1), Article 3615. <https://doi.org/10.1038/ncomms4615>
72. Desguin, B., Soumillion, P., Hausinger, R. P., Hols, P. (2017). Unexpected complexity in the lactate racemization system of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41 (Suppl. 1), 71–83. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux021>
73. Bienert, G. P., Desguin, B., Chaumont, F., Hols, P. (2015). Channel-mediated lactic acid transport: A novel function for aquaglyceroporins in bacteria. *The Biochemical Journal*, 454(3), 559–570. <https://doi.org/10.1042/bj20150388>
74. Kant, R., Blom, J., Palva, A., Siezen, R. J., de Vos, W. M. (2011). Comparative genomics of *Lactobacillus*. *Microbial biotechnology*, 4(5), 323–332. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2010.00215.x>
75. Titgemeyer, F., Hillen, W. (2002). Global control of sugar metabolism: A Gram-positive solution. *Antonie van Leeuwenhoek*, 82(1), 59–71. <https://doi.org/10.1023/A:1020628909429>
76. Iskandar, C. F., Cailliez-Grimal, C., Borges, F., Revol-Junelles, A.-M. (2019). Review of lactose and galactose metabolism in Lactic Acid Bacteria dedicated to expert genomic annotation. *Trends in Food Science and Technology*, 88, 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.020>
77. Galinier, A., Deutscher, J. (2017). Sophisticated regulation of transcriptional factors by the bacterial phosphoenolpyruvate: Sugar phosphotransferase system. *Journal of Molecular Biology*, 429(6), 773–789. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.02.006>
78. Deutscher, J., Francke, C., Postma, P. W. (2006). How phosphotransferase system-related protein phosphorylation regulates carbohydrate metabolism in bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(4), Article 939. <https://doi.org/10.1128/mmb.00024-06>
79. Wu, Y., Yang, Y., Ren, C., Yang, C., Yang, S., Gu, Y. et al. (2015). Molecular modulation of pleiotropic regulator CcpA for glucose and xylose cointilization by solvent-producing *Clostridium acetobutylicum*. *Metabolic Engineering*, 28, 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2015.01.006>
80. Marciniak, B. C., Pabjaniak, M., de Jong, A., Dühring, R., Seidel, G., Hillen, W. et al. (2012). High- and low-affinity cre boxes for CcpA binding in *Bacillus subtilis* revealed by genome-wide analysis. *BMC Genomics*, 13(1), Article 401. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-401>
81. Barrangou, R., Azcarate-Peril, M. A., Duong, T., Connors, S. B., Kelly, R. M., Klauenhammer, T. R. (2006). Global analysis of carbohydrate utilization by *Lactobacillus acidophilus* using cDNA microarrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(10), 3816–3821. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511287103>
82. Li, C., Sun, J. W., Zhang, G. F., Liu, L. B. (2016). Effect of the absence of the *CcpA* gene on growth, metabolic production, and stress tolerance in *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*. *Journal of Dairy Science*, 99(1), 104–111. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10321>
83. Zotta, T., Ricciardi, A., Guidone, A., Sacco, M., Muscarello, L., Mazzeo, M. F. et al. (2012). Inactivation of *ccpA* and aeration affect growth, metabolite production and stress tolerance in *Lactobacillus plantarum* WCF51. *International Journal of Food Microbiology*, 155(1–2), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.01.017>
84. Chen, C., Lu, Y., Wang, L., Yu, H., Tian, H. (2018). CcpA-dependent carbon catabolite repression regulates fructooligosaccharides metabolism in *Lactobacillus plantarum*. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 1114. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01114>
85. Bekal, S., Diviès, C., Prévost, H. (1998). Citrate lyases of lactic acid bacteria. *Le Lait*, 78(1), 3–10. <https://doi.org/10.1051/lait:199811>
86. García-Quintás, N., Blancato, V., Repizo, G., Magni, C., López, P. (2008). Citrate metabolism and aroma compound production in lactic acid bacteria. Chapter in the book: *Molecular Aspects of Lactic Acid Bacteria for Traditional and New Applications*. Kerala, India: Research Signpost, 2008.
87. Martin, M. G., Magni, C., de Mendoza, D., López, P. (2005). CitI, a transcription factor involved in regulation of citrate metabolism in lactic acid bacteria. *Journal of Bacteriology*, 187(15), 5146–5155. <https://doi.org/10.1128/JB.187.15.5146-5155.2005>
88. Mortera, P., Pudlik, A., Magni, C., Alarcón, S., Lolkema, J. S. (2013). Ca<sup>2+</sup>-citrate uptake and metabolism in *Lactobacillus casei* ATCC354. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(15), 4603–4612. <https://doi.org/10.1128/AEM.00925-13>
89. Drider, D., Bekal, S., Prévost, H. (2004). Genetic organization and expression of citrate permease in lactic acid bacteria. *Genetics and Molecular Research*, 3(2), 273–281.
90. Yang, X., Zhao, L., Chen, Q., Wang, N., Shi, K., Liu, S. (2022). Functional verification of the citrate transporter gene in a wine lactic acid bacterium, *Lactiplantibacillus plantarum*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, Article 894870. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.894870>
91. Guo, T., Zhang, L., Xin, Y., Xu, Z., He, H., Kong, J. (2017). Oxygen-Inducible conversion of lactate to acetate in heterofermentative *Lactobacillus brevis* ATCC367. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(21), Article e01659–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.01659-17>
92. Abbe, K., Takahashi, S., Yamada, T. (1982). Involvement of oxygen-sensitive pyruvate formate-lyase in mixed-acid fermentation by *Streptococcus mutans* under strictly anaerobic conditions. *Journal of Bacteriology*, 152(1), 175–182. <https://doi.org/10.1128/jb.152.1.175-182.1982>

93. Ianniello, R. G., Zheng, J., Zotta, T., Ricciardi, A., Gänzle, M. G. (2015). Biochemical analysis of respiratory metabolism in the heterofermentative *Lactobacillus spicheri* and *Lactobacillus reuteri*. *Journal of Applied Microbiology*, 119(5), 763–775. <https://doi.org/10.1111/jam.12853>
94. Broadbent, J. R., Larsen, R. L., Deibel, V., Steele, J. L. (2010). Physiological and transcriptional response of *Lactobacillus casei* ATCC334 to acid stress. *Journal of Bacteriology*, 192(9), 2445–2458. <https://doi.org/10.1128/JB.01618-09>
95. Hamon, E., Horvatovich, P., Marchioni, E., Aoudé-Werner, D., Ennahar, S. (2014). Investigation of potential markers of acid resistance in *Lactobacillus plantarum* by comparative proteomics. *Journal of Applied Microbiology*, 116(1), 134–144. <https://doi.org/10.1111/jam.12339>
96. Hernandez-Hernandez, O., Muthaiyan, A., Moreno, F. J., Montilla, A., Sanz, M. L., Ricke, S. C. (2012). Effect of prebiotic carbohydrates on the growth and tolerance of *Lactobacillus*. *Food Microbiology*, 30(2), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.12.022>
97. Teixeira, J. S., Seeras, A., Sanchez-Maldonado, A. F., Zhang, C., Su, M. S.-W., Gänzle, M. G. (2014). Glutamine, glutamate, and arginine-based acid resistance in *Lactobacillus reuteri*. *Food Microbiology*, 42, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.03.015>
98. Kullen, M. J., Klaenhammer, T. R. (1999). Identification of the pH-inducible, proton-translocating F1F0-ATPase (atpBEFHAGDC) operon of *Lactobacillus acidophilus* by differential display: Gene structure, cloning and characterization. *Molecular Microbiology*, 33(6), 1152–1161. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01557.x>
99. Azcarate-Peril, M. A., Altermann, E., Hoover-Fitzula, R. L., Cano, R. J., Klaenhammer, T. R. (2004). Identification and inactivation of genetic loci involved with *Lactobacillus acidophilus* acid tolerance. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(9), 5315–5322. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.9.5315-5322.2004>
100. Nomura, M., Nakajima, I., Fujita, Y., Kobayashi, M., Kimoto, H., Suzuki, I. et al. (1999). *Lactococcus lactis* contains one glutamate decarboxylase gene. *Microbiology*, (6), 1375–1380. <https://doi.org/10.1099/13500872-145-6-1375>
101. Lorca, G. L., de Valdez, G. F., Ljungh, A. (2002). Characterization of the protein-synthesis dependent adaptive acid tolerance response in *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 4(6), 525–532.
102. Wang, R.-M., Li, N., Zheng, K., Hao, J.-F. (2018). Enhancing acid tolerance of the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus* NCFM with trehalose. *FEMS Microbiology Letters*, 365(19), Article fny217. <https://doi.org/10.1093/femsle/fny217>
103. Guo, Y., Tian, X., Huang, R., Tao, X., Shah, N. P., Wei, H. et al. (2017). A physiological comparative study of acid tolerance of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 and *L. plantarum* ATCC8014 at membrane and cytoplasm levels. *Annals of Microbiology*, 67(10), 669–677. <https://doi.org/10.1007/s15213-017-1295-x>
104. Jang, H.-Y., Kim, M. J., Bae, M., Hwang, I. M., Lee, J.-H. (2023). Transcriptional analysis of the molecular mechanism underlying the response of *Lactiplantibacillus plantarum* to lactic acid stress conditions. *Heliyon*, 9(6), Article e16520. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16520>
105. Andrea, K., Oliveira, J. A. R. de, Martins, L. H. da S., Maciel, M. R. W., Filho, R. M. (2017). Lactic acid production to purification: A review. *BioResources*, 12(2), 4364–4383. <https://doi.org/10.15376/biores.12.2.komesu>
106. Zhou, A., Cao, Y., Zhou, D., Hu, S., Tan, W., Xiao, X. et al. (2020). Global transcriptomic analysis of *Cronobacter sakazakii* CICC21544 by RNA-seq under inorganic acid and organic acid stresses. *Food Research International*, 130, Article 108963. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108963>
107. Zhou, C., Fey, P. D. (2020). The acid response network of *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion in Microbiology*, 55, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.03.006>
108. Tran, V. G., Zhao, H. (2022). Engineering robust microorganisms for organic acid production. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 49(2), Article kuab067. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab067>
109. King, T., Lucchini, S., Hinton, J. C. D., Gobius, K. (2010). Transcriptomic analysis of *Escherichia coli* O157: H7 and K-12 cultures exposed to inorganic and organic acids in stationary phase reveals acidulant- and strain-specific acid tolerance responses. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(19), 6514–6528. <https://doi.org/10.1128/AEM.02392-09>
110. Li, M., Carpenter, C. E., Broadbent, J. R. (2021). Organic acid exposure enhances virulence in some *Listeria monocytogenes* strains using the *Galleria mellonella* infection model. *Frontiers in Microbiology*, 12, Article 675241. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.675241>
111. Rode, T. M., Møretro, T., Langsrud, S., Langsrud, O., Vogt, G., Holck, A. (2010). Responses of *Staphylococcus aureus* exposed to HCl and organic acid stress. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(9), 777–792. <https://doi.org/10.1139/w10-057>
112. Ueno, Y., Hayakawa, K., Takahashi, S., Oda, K. (1997). Purification and characterization of glutamate decarboxylase from *Lactobacillus brevis* IFO 12005. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 61(7), 1168–1171. <https://doi.org/10.1271/bbb.61.1168>
113. Li, W., Yang, L., Nan, W., Lu, J., Zhang, S., Ujiroghene, O. J. et al. (2020). Whole-genome sequencing and genomic-based acid tolerance mechanisms of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgarius* LJ1. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(17), 7631–7642. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10788-5>
114. Liguori, R., Soccol, C. R., Vandenbergh, L. P. D. S., Woiciechowski, A. L., Ionata, E., Marcolongo, L. et al. (2015). Selection of the strain *Lactobacillus acidophilus* ATCC43121 and its application to brewers' spent grain conversion into lactic acid. *BioMed Research International*, 2015(1), Article 240251. <https://doi.org/10.1155/2015/240251>
115. Zhao, R., Sun, J., Mo, H., Zhu, Y. (2007). Analysis of functional properties of *Lactobacillus acidophilus*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(2), 195–200. <https://doi.org/10.1007/s11274-006-9209-2>
116. Phan, P. (2011). Kinetic investigation in lactic acid production by *L. Acidophilus* (SSRN Scholarly Paper No. 2195809). Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2195809>
117. Thakur, A., Panesar, P. S., Saini, M. S. (2018). Parametric optimization of lactic acid production by immobilized *Lactobacillus casei* using box-behnken design. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 62(5), 274–285. <https://doi.org/10.3311/PPch.11403>
118. Costa, S., Summa, D., Radice, M., Vertuani, S., Manfredini, S., Tamburini, E. (2024). Lactic acid production by *Lactobacillus casei* using a sequence of seasonally available fruit wastes as sustainable carbon sources. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, Article 1447278. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1447278>
119. Stephen, J. M., Saleh, A. M. (2025). Strategic choices in bioprocessing of L(+) Lactic acid: Homo-fermentative *Lactobacilli* monocultures with novel agro-residue combination enhances economic production. *Heliyon*, 11(1), Article e41532. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41532>
120. Tu, W.-L., Hsu, T.-C., Wang, C.-A., Guo, G.-L., Chao, Y. (2019). Using novel *Lactobacillus plantarum* to produce lactic acid from lignocellulosic biomass in an integrated simultaneous saccharification and fermentation process. *BioResources*, 14(2), 3873–3885. <https://doi.org/10.15376/biores.14.2.3873-3885>
121. Senedese, A. L. C., Maciel Filho, R., Maciel, M. R. W. (2015). L-Lactic Acid Production by *Lactobacillus rhamnosus* ATCC10863. *The Scientific World Journal*, 2015(1), Article 501029. <https://doi.org/10.1155/2015/501029>
122. Kylä-Nikkilä, K., Hujanen, M., Leisola, M., Palva, A. (2000). Metabolic engineering of *Lactobacillus helveticus* CNRZ32 for production of pure L-(+)-lactic acid. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(9), 3835–3841. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.9.3835-3841.2000>
123. Zhang, Y., Vadlani, P. V. (2015). Lactic acid production from biomass-derived sugars via co-fermentation of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 119(6), 694–699. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.10.027>
124. Homma, H., Funaoka, Y., Kazuoka, T., Tokuda, H., Nakanishi, K. (2021). Preparation of high-optical-purity l-lactic acid from dl-lactate using optical isomer preferential lactic acid assimilating microorganisms. *Food Preservation Science*, 47(3), 153–159. <https://doi.org/10.5891/jafps.47.153>
125. Hu, C., Zhang, Y., Pang, X., Chen, X. (2024). Poly(Lactic Acid): Recent stereochemical advances and new materials engineering. *Advanced Materials*, 37(22), Article 2412185. <https://doi.org/10.1002/adma.202412185>
126. Bruno-Bárcena, J. M., Ragout, A. L., Córdoba, P. R., Siñeriz, F. (1999). Continuous production of l(+)-lactic acid by *Lactobacillus casei* in two-stage systems. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 51(3), 316–324. <https://doi.org/10.1007/s002530051397>
127. Farrok, A., Ehsani, M. R., Moayednia, N., Azizi Nezhad, R. (2018). Lactic acid fermentation of synbiotic cream: Effects on physicochemical characteristics and formation of L (+), and D (–) lactic acid isomers. *Applied Ecology and Environmental Research*, 16(6), 7447–7466. [https://doi.org/10.15666/aeer/1606\\_74477466](https://doi.org/10.15666/aeer/1606_74477466)
128. Bernardo, M. P., Coelho, L. F., de Lima, C. J. B., de Melo Rodovalho, C., de Oliveira, P. M., de Paula, F. C. et al. (2013). Isolation and characterization of bacterial producers of optically pure D(–) and L(+) lactic acid. *African Journal of Microbiology Research*, 7(21), 2618–2628. <https://doi.org/10.5897/AJMR2013.5388>
129. Wang, T., Liu, L., Li, P., Deng, T., Yue, S., Nie, J. et al. (2025). Optimization of fermentation conditions for production of D-lactic acid with high optical purity by *Lactobacillus delbrueckii* HB49-2. *Zhongguo Niangzao*, 44(3), 203–207. <https://doi.org/10.11882/j.issn.0254-5071.2025.03.030>
130. Tashiro, Y., Kaneko, W., Sun, Y., Shibata, K., Inokuma, K., Zendo, T. et al. (2011). Continuous D-lactic acid production by a novel thermotolerant *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* QU41. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 89(6), 1741–1750. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-3011-7>
131. Srivastava, A. K., Tripathi, A. D., Jha, A., Poonia, A., Sharma, N. (2015). Production, optimization and characterization of lactic acid by *Lactobacillus delbrueckii* NCIM 2025 from utilizing agro-industrial byproduct (cane molasses). *Journal of Food Science and Technology*, 52(6), 3571–3578. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1423-6>
132. Beitel, S. M., Coelho, L. F., Contiero, J. (2020). Efficient conversion of agroindustrial waste into D(–) lactic acid by *Lactobacillus delbrueckii* using fed-batch fermentation. *BioMed Research International*, 2020, Article 4194052. <https://doi.org/10.1155/2020/4194052>
133. Karnaouri, A., Asimakopoulou, G., Kalogiannis, K. G., Lappas, A., Topakas, E. (2020). Efficient d-lactic acid production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgarius* through conversion of organosolv pretreated lignocellulosic biomass. *Biomass and Bioenergy*, 140, Article 105672. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2020.105672>
134. Hao, P., Zheng, H., Yu, Y., Ding, G., Gu, W., Chen, S. et al. (2011). Complete sequencing and pan-genomic analysis of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgarius* reveal its genetic basis for industrial yogurt production. *PLoS One*, 6(1), Article e15964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015964>
135. Song, Y., Zhao, J., Liu, W., Li, W., Sun, Z., Cui, Y. et al. (2021). Exploring the industrial potential of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgarius* by population genomics and genome-wide association study analysis. *Journal of Dairy Science*, 104(4), 4044–4055. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19467>
136. Gao, H., Li, X., Chen, X., Hai, D., Wei, C., Zhang, L. et al. (2022). The functional roles of lactobacillus acidophilus in different physiological and pathological processes. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(10), 1226–1233. <https://doi.org/10.4014/jmb.2205.05041>
137. Schmitt, J. D., de Fariña, L. O., Simões, M., Kottwitz, L. B. M. (2018). Evaluation of the probiotic profile of the *Lactobacillus acidophilus* used in pharmaceutical and food applications. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 40, Article 36664. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v40i1.36664>
138. Buri, F. C. A., Saad, S. M. I. (2007). Bacteria of *Lactobacillus casei* group: Characterization, viability as probiotic in food products and their importance for human health. *Archivos Latinoamericanos De Nutricion*, 57(4), 373–380. (In Portuguese)
139. Hosseini Nezhad, M., Hussain, M. A., Britz, M. L. (2015). Stress responses in probiotic *Lactobacillus casei*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(6), 740–749. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.675601>

140. Arakawa, K., Kawai, Y., Fujitani, K., Nishimura, J., Kitazawa, H., Komine, K. -i. et al. (2008). Bacteriocin production of probiotic *Lactobacillus gasseri* LA39 isolated from human feces in milk-based media. *Animal Science Journal*, 79(5), 634–640. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2008.00574.x>
141. Daliu, P., Souto, E. B., Santini, A. (2025). Novel applications of *Lactobacillus* in the food industry. *Journal of Asian Scientific Research*, 15(1), 111–121. <https://doi.org/10.55493/5003.v15i1.5333>
142. Anumudu, C. K., Miri, T., Onyeaka, H. (2024). Multifunctional applications of lactic acid bacteria: Enhancing safety, quality, and nutritional value in foods and fermented beverages. *Foods*, 13(23), Article 3714. <https://doi.org/10.3390/foods13233714>
143. Shah, A. B., Baiseitova, A., Zahoor, M., Ahmad, I., Ikram, M., Bakhsh, A. et al. M. (2024). Probiotic significance of *Lactobacillus* strains: A comprehensive review on health impacts, research gaps, and future prospects. *Gut Microbes*, 16(1), Article 2431643. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2431643>
144. Liu, R. (2024). A promising area of research in medicine: Recent advances in properties and applications of *Lactobacillus*-derived exosomes. *Frontiers in Microbiology*, 15, Article 1266510. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1266510>
145. Baral, K. C., Bajracharya, R., Lee, S. H., Han, H.-K. (2021). Advancements in the pharmaceutical applications of probiotics: Dosage forms and formulation technology. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 7535–7556. <https://doi.org/10.2147/IJN.S337427>
146. Spangler, J. R., Caruana, J. C., Medintz, I. L., Walper, S. A. (2021). Harnessing the potential of *Lactobacillus* species for therapeutic delivery at the luminal-mucosal interface. *Future Science OA*, 7(4), Article FSO671. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0153>
147. Bron, P. A., Kleerebezem, M. (2018). Lactic acid bacteria for delivery of endogenous or engineered therapeutic molecules. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 1821. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01821>
148. Mu, Y., Zhang, C., Li, T., Jin, F.-J., Sung, Y.-J., Oh, H.-M. et al. (2022). Development and applications of CRISPR/Cas9-based genome editing in *Lactobacillus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), Article 12852. <https://doi.org/10.3390/ijms232112852>
149. Papagianni, M. (2012). Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of industrially important compounds. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 3(4), Article e201210003. <https://doi.org/10.5936/csbj.201210003>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	AUTHOR INFORMATION
Принадлежность к организации	Affiliation
<p><b>Беленко Андрей Александрович</b> — кандидат биологических наук, ведущий лабораторией генетических исследований (филиал), Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55 E-mail: a.belenko@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0007-1914-2972">https://orcid.org/0009-0007-1914-2972</a> * автор для контактов</p>	<p><b>Andrey A. Belenko</b>, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Genetic Research (the Branch), V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 55, Liteiny prospect, 191014, Saint Petersburg, Russia E-mail: a.belenko@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0007-1914-2972">https://orcid.org/0009-0007-1914-2972</a> * corresponding author</p>
<p><b>Путилов Владислав Эдуардович</b> — лаборант-исследователь, Лаборатория биотехнологии и биоинженерии (филиал), Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55 E-mail: vladislav.e.putilov@gmail.com ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0004-8138-4727">https://orcid.org/0009-0004-8138-4727</a></p>	<p><b>Vladislav E. Putilov</b>, Research Assistant, Laboratory of Biotechnology and Bioengineering (the Branch), V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 55, Liteiny prospect, 191014, Saint Petersburg, Russia E-mail: vladislav.e.putilov@gmail.com ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0004-8138-4727">https://orcid.org/0009-0004-8138-4727</a></p>
<p><b>Непомнящий Анатолий Павлович</b> — научный сотрудник, Лаборатория биотехнологии и биоинженерии (филиал), Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55 E-mail: nepomnyashiy.95@mail.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0088-2704">https://orcid.org/0000-0003-0088-2704</a></p>	<p><b>Anatoliy P. Nepomnyashchiy</b>, Research Scientist, Laboratory of Biotechnology and Bioengineering (the Branch), V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 55, Liteiny prospect, 191014, Saint Petersburg, Russia E-mail: nepomnyashiy.95@mail.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0088-2704">https://orcid.org/0000-0003-0088-2704</a></p>
<p><b>Причепа Артем Олегович</b> — младший научный сотрудник, Лаборатория биотехнологии и биоинженерии (филиал), Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55 E-mail: prichepa.a@yandex.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-1037-5629">https://orcid.org/0000-0002-1037-5629</a> * автор для контактов</p>	<p><b>Artem O. Prichepa</b>, Junior Research Scientist, Laboratory of Biotechnology and Bioengineering (the Branch), V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 55, Liteiny prospect, 191014, Saint Petersburg, Russia E-mail: prichepa.a@yandex.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-1037-5629">https://orcid.org/0000-0002-1037-5629</a> * corresponding author</p>
<p><b>Семенова Анастасия Артуровна</b> — доктор технических наук, заместитель директора по научной работе, Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 109316, Москва, ул. Талалихина, 26 E-mail: a.semenova@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-4372-6448">https://orcid.org/0000-0002-4372-6448</a></p>	<p><b>Anastasia A. Semenova</b>, Doctor of Technical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 26, Talalikhin str., Moscow, 109316, Russia E-mail: a.semenova@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-4372-6448">https://orcid.org/0000-0002-4372-6448</a></p>
<p><b>Ситнов Вениамин Юрьевич</b> — директор филиала, Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55 E-mail: v.sitnov@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-1927-1997">https://orcid.org/0000-0003-1927-1997</a></p>	<p><b>Veniamin Yu. Sitnov</b>, Director the Branch, V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 55, Liteiny prospect, 191014, Saint Petersburg, Russia E-mail: v.sitnov@fncps.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-1927-1997">https://orcid.org/0000-0003-1927-1997</a></p>
<p><b>Сорокина Нинель Петровна</b> — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, отдел микробиологии (филиал), Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова РАН 152613, Ярославская область, Углич, ул. Красноармейский бульвар, 19 E-mail: n.sorokina@fncps.ru ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0002-1108-3695">http://orcid.org/0000-0002-1108-3695</a></p>	<p><b>Ninel P. Sorokina</b>, Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher, Department of Microbiology (the Branch), V. M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences 19, Krasnoarmeysky Boulevard, Uglich, 152613, Yaroslavl Region, Russia E-mail: n.sorokina@fncps.ru ORCID: <a href="http://orcid.org/0000-0002-1108-3695">http://orcid.org/0000-0002-1108-3695</a></p>
Критерии авторства	Contribution
<p><b>Беленко А. А.</b> — разработка идеи и дизайна статьи, проведение информационных исследований, наполнение разделов, систематизация результатов, корректировка и редакция; <b>Путилов В. Э.</b> — проведение информационных исследований, наполнение разделов; <b>Непомнящий А. П.</b> — проведение информационных исследований, наполнение разделов; <b>Причепа А. О.</b> — проведение информационных исследований, наполнение разделов, оформление для публикации; <b>Семенова А. А.</b> — общая консультация, корректура; <b>Ситнов В. Ю.</b> — общая консультация, рекомендации по теме, корректура; <b>Сорокина Н. П.</b> — общая консультация, корректура</p>	<p><b>Belenko A. A.</b> — article idea and design, conducting information research, filling sections, systematizing results, correction and editing; <b>Putilov V. E.</b> — conducting information research, filling out sections; <b>Nepomnyashchiy A. P.</b> — conducting information research, filling out sections; <b>Prichepa A. O.</b> — conducting information research, filling out sections, and preparing for publication; <b>Semenova A. A.</b> — general consultation, recommendations on the topic, proofreading <b>Sitnov V. Yu.</b> — general consultation, recommendations on the topic, proofreading; <b>Sorokina N. P.</b> — general consultation, proofreading</p>
Конфликт интересов	Conflict of interest
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.</p>	<p>The authors declare no conflict of interest.</p>