

ЛИЗОГЕНИЯ У БАКТЕРИЙ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ

А. И. КУШКИНА, Ф. И. ТОВКАЧ

Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев

E-mail: a.kushkina@gmail.com

Фаголизис промышленных культур является актуальной проблемой биотехнологии микроорганизмов. Его проявления необратимы и приводят к значительным экономическим убыткам. В настоящее время для коммерчески ценных штаммов микроорганизмов существуют генно-инженерные системы защиты, направленные на предотвращение эндогенного и экзогенного фаголизиса. Понимание молекулярно-генетических основ возникновения, поддержания и передачи литических и лизогенных вирусных инфекций в бактериальных популяциях, несомненно, будет полезным и поможет биотехнологам оптимизировать технологические процессы и обеспечить прибыльное производство. В обзоре анализируются наиболее изученные лизогенные системы, даются ключевые определения, относящиеся к лизогении, и объясняются биологические особенности ассоциации «умеренный бактериофаг–клетка».

Ключевые слова: лизогения, регуляция, умеренные бактериофаги, протеин-репрессор, лизогенная конверсия.

Данные геномики, полученные в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что подавляющее большинство бактериальных геномов несут множественные профаговые элементы. Например, хромосома *Escherichia coli* O157:H7 штамм *Sakai* содержит около 16% таких элементов — родственных фагу лямбда, P2 и Mu [1, 2]. В зависимости от штамма *Streptococcus pyogenes* может иметь от 4 до 6 профагов, которые составляют до 12% нуклеотидной последовательности [1]. Не лишены профагов и молочнокислые бактерии [3, 4], а также другие практически значимые микроорганизмы.

Информация о профаговых последовательностях важна не только для фундаментальной науки, но и для эффективного применения микробных культур в промышленности [5, 6]. Использование биотехнологий, основанных на микробном синтезе и ферментации, связано с определенным риском, в частности со спонтанным лизисом бактерий, причиной которого являются бактериофаги [7]. Фаголизис влечет за собой остановку технологического процесса, потерю сырья и продукции, а также ухудшение ее качества и, следовательно, приводит к значительным экономическим убыткам.

Для предупреждения фаголизиса необходимо глубокое понимание не только физио-

логии бактерий, но и лизогении. Читателям, интересующимся бактериофагами конкретных групп микроорганизмов, а также подходами, позволяющими предупреждать фаголизис, советуем ознакомиться с современными тематическими обзорами и монографиями [8–14]. В данной работе нами рассмотрены понятие лизогении, наиболее изученные лизогенные системы и значение лизогении для микробной клетки.

Лизогения (от греч. *lysis* — распад и ... *geneia* — создание) — генетически обусловленная способность бактерий лизироваться с выделением бактериофага [15]. Она определяется наличием профага — особой формы внутриклеточной вирусной ДНК, реплицирующейся координированно с бактериальной хромосомой и передающейся дочерним клеткам. Бактериофаги, способные существовать в виде профага и лизогенизировать клетки, называются умеренными. Стратегия развития всех умеренных фагов включает выбор между лизисом и лизогенизацией клетки-хозяина. Во многом этот выбор зависит от физиологического состояния бактерии-хозяина. В определенных условиях профаг может индуцироваться и переходить к литическому развитию с образованием вирусных частиц и лизисом клетки (рис. 1).

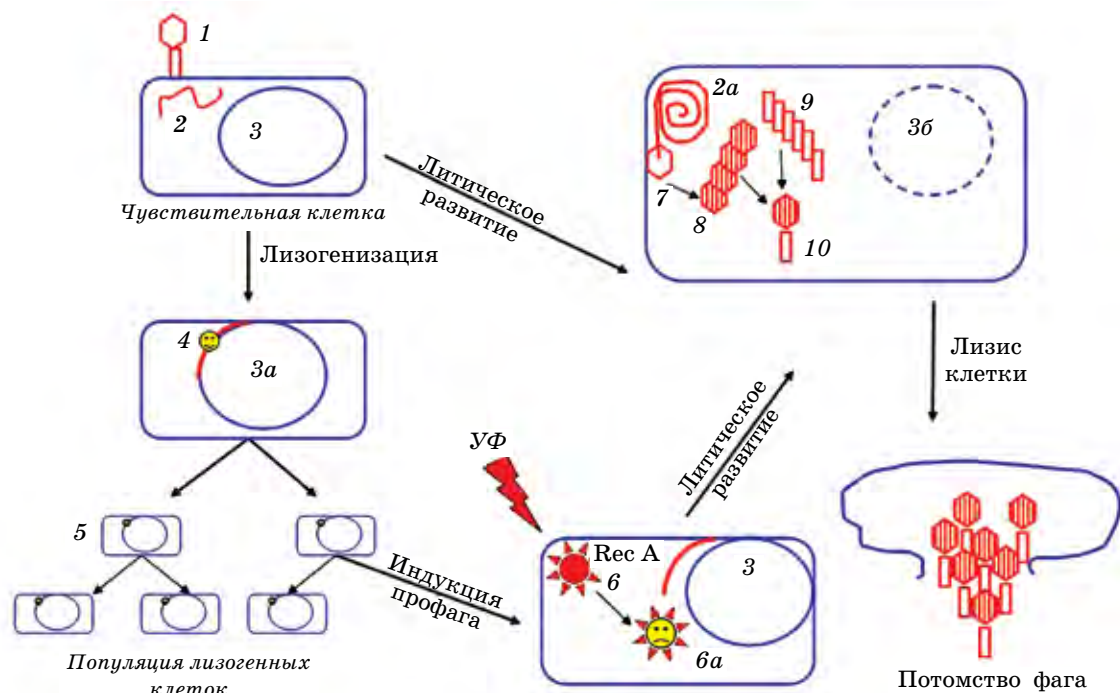


Рис. 1. Схема жизненного цикла фага лямбда:

1 — начальные этапы инфекции. Фаговая частица прикрепилась и инъецировала свою ДНК в клетку;
 2 — вирионная ДНК в клетке; 2а — литическое развитие фага. Вирионная ДНК реплицируется по σ -типу. Упаковка в капсиды происходит за счет нарезания конкатемеров по *cot*-сайтам;
 3 — бактериальный нуклеоид; 3а — лизогенная бактериальная хромосома (с интегрированным профагом);
 4 — профаг. Протеин-репрессор CI блокирует литические гены фага;
 5 — дочерние клоны лизогенной бактерии. Лизогенные клетки размножаются, профаг наследуется дочерними клетками;
 6 — RecA — бактериальный белок, участвующий в процессах клеточной рекомбинации, репарации и имеющий протеолитическую активность. Активируется короткими однонитчатыми ДНК, которые могут образовываться в результате сильных стрессов (облучение, химические мутагены, голодание) и осуществляет протеолиз всех белков-репрессоров, связанных с ДНК, пытаясь таким образом обнаружить и разрушить Lex-белок, блокирующий гены бактериальной SOS-системы репарации [32, 46]. RecA-белок разрушает CI-репрессор фага лямбда (6а), запуская поздние фаговые гены, и профаг переключается на литическое развитие;
 7, 8, 9, 10 — литическое развитие бактериофага. Сборка вирионов. Образование хвостового отростка и капсида происходит отдельно. Упаковка ДНК является одной из стадий созревания фаговой головки. После упаковки капсид и хвостовой отросток объединяются, образуя вирион. Выход фагового потомства сопровождается лизисом клетки

Кроме потенциального эндогенного лизиса бактериальной клетки, вызванного индукцией профага, существует еще и ее лизис извне. Образование фагового потомства в лизогенных бактериальных популяциях происходит перманентно, но с достаточно низкой частотой — 10^{-4} – 10^{-6} на клеточную генерацию. Лизогенная клетка устойчива к этим фагам, однако при этом может происходить селекция и накопление вирулентных фаговых мутантов, способных размножаться в лизогенах, несущих гомоиммунный фаг [1].

Эндогенный лизис бактериальной популяции может быть обусловлен не только полноценными фагами. Дефектные профаги, отвечающие за формирование дефектной

лизогении [16], также способны индуцироваться, приводя к лизису бактерии-хозяина, который сопровождается образованием неполных фаговых частиц либо происходит без сборки вирионов.

Установление и поддержание лизогении. Индукция профага

Лизогенная система фага лямбда является классическим примером жизненного цикла умеренного бактериофага [17]. Процессы установления и поддержания лизогении у лямбда начинаются с момента введения фагом своей ДНК в клетку и тесно сопряжены как в пространстве, так и во времени.

Поддержание состояния профага осуществляется **протеином-репрессором CI** [17, 18]. Этот белок блокирует поздние фаговые гены лизиса и таким образом сохраняет лизогенное состояние в клетке. Однако решение о выборе стратегии развития бактериофага принимается на уровне раннего протеина CII [19]. Этот регуляторный белок инициирует синтез белка CI с промотора P_{RE} (Promoter for repression establishing). После образования определенного количества белка CI регуляция экспрессии гена *cI* переключается на промотор P_{RM} (Promoter for repression maintenance), с которого в последующем и осуществляется транскрипция (рис. 2). Белок CII также активирует промотор P_I (Promoter for integration), с которого инициируется транскрипция фаговой интегразы Int, что приводит к встраиванию фаговой ДНК в бактериальную хромосому [20, 21] (рис. 2).

Установление лизогении фагом лямбда зависит от многих факторов, в том числе и от физиологического состояния клетки-хозяина [22, 23]. Транскрипция гена *cI* иницииру-

ется регуляторным белком CII, который нестабилен и разрушается бактериальными протеазами [24]. Для его защиты от протеолиза необходим другой регуляторный белок CIII [25]. В случае дефекта в одном или обоих генах, *cII* и *cIII*, частота лизогенизации снижается, но не отсутствует. Поддержание лизогении обеспечивается за счет координированной репрессии двух операторов O_R и O_L (рис. 2, А). Главной регуляторной областью в этих процессах все же считается правый оператор O_R . Он состоит из трех операторных сайтов, с которыми связываются эффекторный белок — репрессор CI и Cro [26, 27] (рис. 2, В). Последовательность оператора O_R перекрывается с последовательностями двух промоторов P_R и P_{RM} (рис. 2, Г). Промотор P_R (Promoter right) является правым промотором хромосомы фага лямбда и отвечает за экспрессию гена *cro* и поздних литических фаговых генов. Промотор P_{RM} отвечает за эффективность синтеза белка-репрессора и, соответственно, за поддержание лизогении.

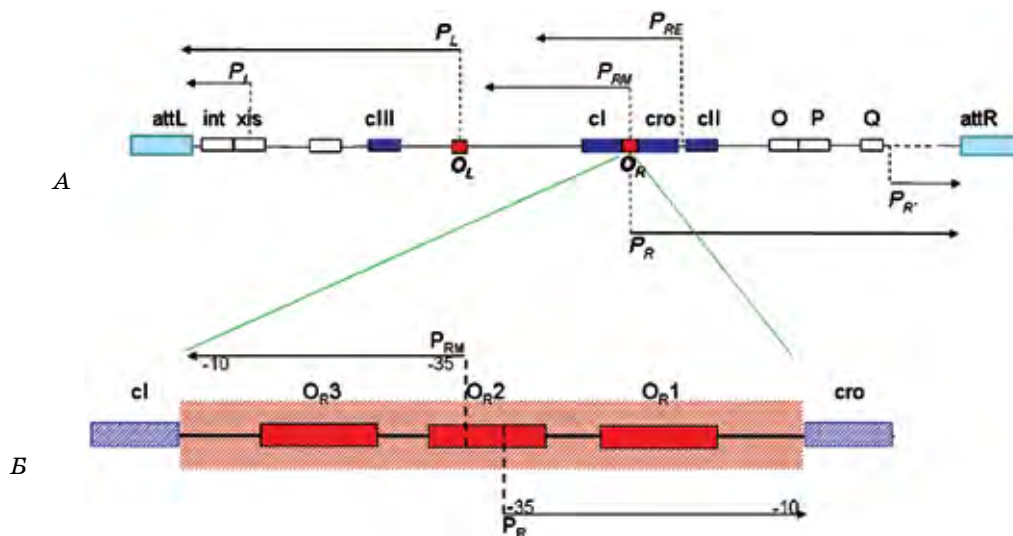


Рис. 2. Образование и поддержание лизогении у фага лямбда:

А — карта левой области генома бактериофага лямбда. Относительно правого оператора O_R транскрипция этой области генома осуществляется в противоположных направлениях. Транскрипция предранних фаговых генов *int* и *xis* запускается белком CII с промотора P_I (Promoter for Integration). При литическом развитии экспрессируются поздние фаговые гены с промотора P_R с помощью регуляторного белка Q. *attL*, *attR* — сайты эксцизии профага лямбда из бактериальной хромосомы;

int и *xis* — гены интегразы и эксцизназы, которые управляют интеграцией и вырезанием профага соответственно;

cIII — ген, продукт которого защищает белок CII от протеолиза;

cI — ген белка-репрессора;

cro — ген белка Cro, блокирующего транскрипцию с промотора P_{RM} ;

cII — ген белка, инициирующего транскрипцию с гена *cI*;

O, P — гены репликации;

Q — ген кофактора РНК-полимеразы, усиливающего транскрипцию поздних литических фаговых генов.

Б — тонкая структура правого оператора O_R . Операторные сайты (по 17 пн в каждом) в правом операторе перекрываются с промоторами P_R и P_{RM} . Последовательности O_{R1} и O_{R3} перекрываются с одним из двух промоторов, а последовательность O_{R2} — с обоими промоторами одновременно

Установление лизогении у фага лямбда обязательно сопровождается процессом интеграции фаговой ДНК в бактериальную хромосому (рис. 3). Его катализируют протеин Int — фаговая интеграза и протеин IHF (Integration Host Factor) — бактериальная рекомбиназа, участвующая во многих процессах, основанных на рекомбинации [28]. Интеграция линейной ДНК фага лямбда происходит по механизму сайт-специфической рекомбинации посредством образования кольцевой формы с последующей пермутацией генов [29]. Кольцевая фаговая ДНК, замкнутая через *cos*-сайт [30], содержит сайт интеграции *attP* и интегрируется в специфический сайт бактериальной хромосомы, *attB*, расположенный между генами *gal* и *bio*. В результате образуется химерная структура, состоящая из бактериальной ДНК и пермутированной фаговой ДНК, в которой профаг ограничен гибридными сайтами *attL* и *attR* [31].

SOS-сопряженная индукция сопровождается выщеплением профаговой ДНК из бактериальной хромосомы. Однако нельзя считать этот процесс «зеркальным отражением» интеграции, поскольку здесь кроме протеинов Int и IHF принимает участие фаговая эксцизназа (Xis) [32], а вырезание происходит по сайтам *attL* и *attR*, имеющим последовательности, отличные от *attP* и *attB* [31].

По типу поддержания в клетке профаги можно разделить на две группы: интегрированные в геном и автономные профаги-плазмиды. В зависимости от этого различаются и процессы формирования лизогении. Установление лизогении у автономных плазмидных профагов происходит по тому же принципу, что и у интегративных — необходим запуск синтеза фагового протеина-репрессора, блокирующего экспрессию всех литических генов. В процессах поддержания плазмидного профага, кроме того, участвуют плазмидные системы репликации и сегрегации ДНК, координирующие фаговую и бактериальную репродукцию, обеспечивающие расхождение конкатемеров и распределение копий по дочерним клеткам, а также гены, поддерживающие стабильность лизогении в популяции, уничтожая клетки, потерявшие профаг.

В клетке, лизогенизированной профагом лямбда, постоянно находится около 100 молекул протеина-репрессора, взаимодействие которого с ДНК не статичное, а динамичное. Репрессор постоянно связывается с операторными сайтами и сила репрессии зависит от количества его молекул в цитоплазме [18].

Протеин-репрессор защищает лизогенную клетку от заражения гомологичными бактериофагами. В случае, если в нее попадает ДНК другого фага, имеющая аналогич-

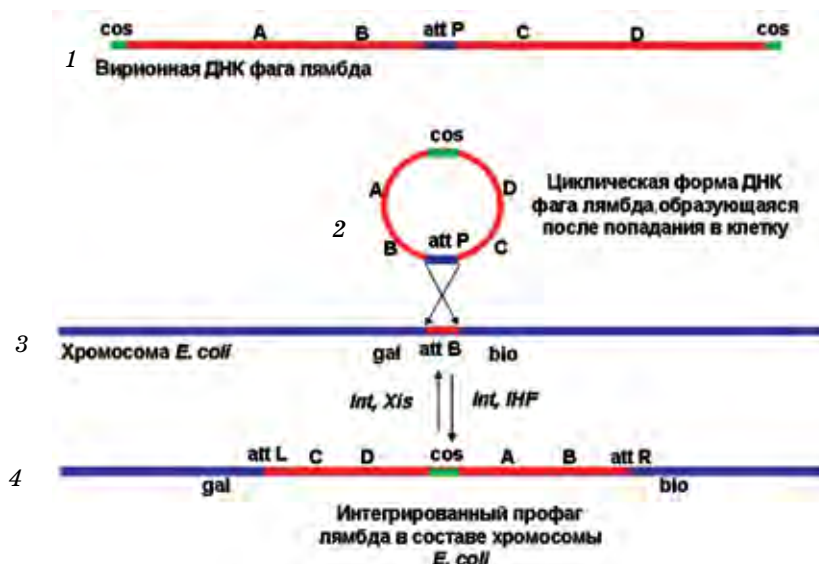


Рис. 3. Интеграция и эксцизия фага лямбда из хромосомы *E. coli*.

Вирионная ДНК имеет линейную форму и прямой порядок генов (1). На ее концах располагаются *cos*-сайты — когезивные одонитчатые участки, обеспечивающие замыкание фаговой хромосомы в кольцо перед интеграцией (2). Образование кольцевой формы предотвращает деградацию фаговой ДНК бактериальными нуклеазами. Интеграция происходит с участием гомологичных сайтов *attP* и *attB* фаговой и бактериальной хромосом соответственно по механизму сайт-специфической рекомбинации. Сайт *attB* расположен в хромосоме бактерии-хозяина между генами *gal* и *bio* (3). Образуются левый (*attL*) и правый (*attR*) сайты профага. После интеграции в профаге последовательность генов станет пермутированной и будет иметь порядок CDAB. Интеграция и эксцизия катализируются бактериальным протеином IHF и фаговым протеином Int. Для эксцизии также необходимо наличие фагового протеина Xis (4).

ные сайты связывания, репрессор распознает их и блокирует дальнейшее развитие этого вируса [17, 18, 31], т. е. лизогенная клетка является иммунной к заражению гомологичным вирусом. Область генома фага лямбда, содержащая ген протеина-репрессора *cI*, гены регуляторных протеинов и операторные сайты, называется областью иммунитета, а фаги, имеющие гомологичные области иммунитета, — гомоиммунными.

Иммунитет к повторному заражению фагом может преодолеваться за счет мутаций в операторных сайтах. Эти сайты не связываются с репрессором, и при попадании мутантной ДНК в лизогенную клетку начинают экспрессироваться литические гены, что приводит к образованию фагового потомства и лизису лизогенной клетки. Этот эффект усиливается также за счет индукции интегрированного профага мутантным фагом вследствие конкуренции за общий репрессорный протеин. Мутанты гомологичного фага, способные преодолевать иммунитет, называются вирулентными [17, 33].

Как упоминалось выше, при росте лизогенов в обычных условиях частота индукции профага составляет 10^{-4} – 10^{-6} на клеточную генерацию. Эта индукция носит название спонтанной и вызывается разными причинами, такими как незначительное изменение физиологического состояния клетки, временными стрессами и т. п. Однако при значительных воздействиях внешних факторов, вызывающих запуск репарационной SOS-системы, происходит массовая индукция профага и выход фагового потомства в популяции лизогенов, что может вызвать гибель 99,9% клеток [34].

Бактериальная SOS-система — это сложная система репарации, индуцируемая появлением однонитчатых фрагментов ДНК [35, 36]. Одним из основных ее компонентов является RecA-протеаза, гидролизующая репрессорные протеины, связанные с ДНК. Активированная RecA-протеаза *E. coli* расщепляет не только бактериальный репрессор LexA, но и некоторые фаговые репрессоры [37, 38]. Вследствие этого запускаются литические фаговые гены, что приводит к образованию фагового потомства и лизису клеток.

Поддержание лизогении у фага лямбда

У фага лямбда все литические функции собраны в опероны, которые репрессированы на лизогенной стадии его развития [39, 40]. Как указывалось выше, за их репрессию отвечает фаговый протеин *cI*, ген которого подвержен авторегуляции [17].

Репрессор *cI* взаимодействует с правым оператором фагового генома O_R , состоящим из участков O_{R1} , O_{R2} и O_{R3} (рис. 4). При его связывании с операторными сайтами O_{R1} и O_{R2} угнетаются все ранние литические функции, прежде всего активность гена *cro*. Молекулы протеина-репрессора имеют разное сродство к операторным сайтам. По силе связывания с протеином-репрессором операторные сайты располагаются в последовательности $O_{R1} \rightarrow O_{R2} \rightarrow O_{R3}$ [41, 17]. Кроме того, димеры репрессора, связавшиеся с сайтами O_{R1} и O_{R2} , осуществляют кооперативное взаимодействие своими С-концевыми доменами (рис. 4). При заполнении этих двух сайтов репрессором экспрессия всех поздних литических генов становится невозможной.

Ген протеина-репрессора экспрессируется с промотора P_{RM} , последовательность которого перекрывается с операторными сайтами O_{R2} и O_{R3} . Заполнение сайта O_{R2} стимулирует экспрессию гена *cI*, тем самым поддерживая постоянную концентрацию протеина-репрессора в цитоплазме [42, 17]. При связывании протеина-репрессора с сайтом O_{R3} останавливается синтез репрессора. Поскольку этот операторный сайт имеет наименьшее сродство к репрессорному протеину, то он заполняется только в случае избытка репрессора в цитоплазме. Таким образом, тонкая авторегуляция поддерживает пул протеина-репрессора на постоянном уровне.

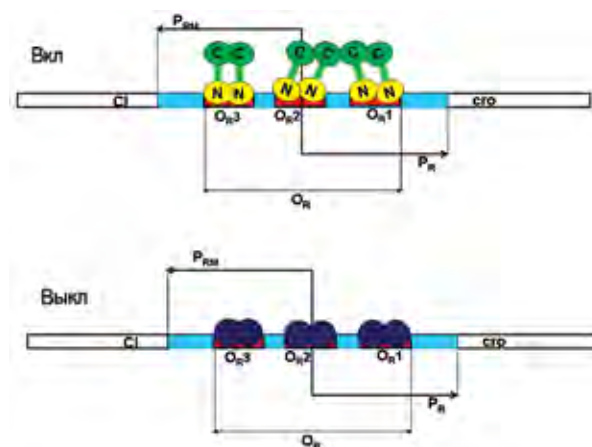


Рис. 4. Альтернативные состояния правого оператора O_R бактериофага лямбда.

Положение «Вкл» обеспечивает поддержание профага в лизогенном состоянии. Поскольку молекулы протеина-репрессора *cI* занимают операторные сайты O_{R1} и O_{R2} , экспрессия поздних литических фаговых генов с промотора P_R блокируется. Положение «Выкл» возникает когда димер протеина *cro* занимает сайт O_{R3} . Таким образом блокируется экспрессия гена *cI* с промотора P_{RM} .

Протеин Cro осуществляет строго негативную регуляцию экспрессии гена *cI* и связывается с теми же операторными сайтами, что и протеин-репрессор [18]. Сила связывания этого регулятора с операторными сайтами направлена противоположно таковой протеина *cI*: $O_R3 \rightarrow O_R2 \rightarrow O_R1$ (рис. 4). Молекулам Cro-протеина не свойственно объединяться в димеры. Активирование ранних литических функций приводит к каскадному включению поздних литических генов профага, образованию вегетативных частиц и лизису клетки.

Таким образом, за установление и поддержание лизогении у фага лямбда отвечает *c*-область (или область иммунитета) его генома. В нее входят гены *cI*, *cII*, *cIII* и операторно-промоторный регуляторный участок. Протеины *cII* и *cIII* обеспечивают начальный этап установления лизогенного состояния в инфицированной клетке. Стабильное поддержание лизогении осуществляет иммунный протеин-репрессор *cI*. При индукции профага бактериальная RecA-протеаза разрушает пул репрессора в цитоплазме, освобождая тем самым операторные сайты, и запускает синтез Cro-протеина. Последний блокирует промотор P_{RM} и таким образом включает каскадную экспрессию литических фаговых генов.

Корепрессия оперонов O_R и O_L , или регуляция экспрессии путем петлеобразования

Последние исследования регуляции генной активности фага лямбда показали, что для стабильной репрессии и дерепрессии протеины *cI* и Cro связываются с операторами O_R и O_L [43, 44] одновременно. Известно, что для стабильной репрессии мономеры протеина *cI* объединяются в димеры. В таких димерах N-концевые домены протеиновых глобул взаимодействуют с большой бороздкой молекулы ДНК в сайте связывания, а C-концевые глобулы взаимодействуют между собой (рис. 4). Кроме того, димеры, находящиеся в сайтах O_R1 и O_R2 , связываются C-концевыми доменами с аналогичными димерами, находящимися на сайтах O_L1 и O_L2 , с образованием структуры типа петли. При таком расположении дерепрессия литических генов происходит координированно. По такому механизму в лизогенной клетке блокируется экспрессия гена *N* с промотора P_L [40]. Протеин *N* является антитерминатором транскрипции, обязательным для литического развития фаговой хромосомы.

Основные лизогенные системы

К настоящему времени генетическая организация области иммунитета у некоторых умеренных бактериофагов изучена достаточно основательно. Им, как и фагу лямбда, необходим иммунный протеин-репрессор и протеины, запускающие его начальный синтез. Тем не менее, детальная архитектура иммунитета умеренных фагов может существенно различаться, включая в себя дополнительные репрессоры, антирепрессоры, вспомогательные протеины и другие регуляторные элементы.

Исходя из имеющихся в литературе данных для установления и поддержания лизогении умеренные бактериофаги могут использовать не только одно-, но двух- и трехкомпонентные системы иммунитета. Они отличаются количеством пространственно разделенных генетических кластеров, в которых собраны гены лизогении и соответствующие регуляторные последовательности.

Следует отметить, что регуляция генной активности у бактериофагов происходит по пространственно-временному принципу с участием протеинов-триггеров, к которым и относится иммунный репрессор. Это возможно лишь вследствие того, что геномы всех бактериофагов имеют модульное строение [45, 46, 47].

Однокомпонентная система иммунитета фага лямбда

Фаг лямбда является типичным представителем группы лямбдоидных фагов. Его частицы относятся к морфотипу B1 с изометрическим икосаэдральным капсидом и длинным несократимым хвостовым отростком [48]. Размер его генома составляет 48,502 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н) [49], при лизогенизации его ДНК интегрирует с бактериальной хромосомой. Профаг лямбда индуцируется облучением ультрафиолетом [34, 50]. Вирионная ДНК фага лямбда упаковывается в капсид по *cot*-механизму [51, 52]. Система иммунитета, ее структура и принципы регуляции были подробно описаны в предыдущем разделе. Следует лишь отметить, что *c*-область фага лямбда является однокомпонентной, так как в поддержании лизогенного состояния в клетке принимает участие только один протеин-репрессор. Благодаря его структуре происходит координированная репрессия правого и левого операторов O_R и O_L , что обеспечивает поддержание лизогенного состояния профага. При лизогенной индукции происходит координированная дерепрессия всех поздних литических генов, что обеспечивает их согласованную экспрессию и образование фагового потомства.

Двукомпонентная система иммунитета фага P22

Умеренный бактериофаг P22 *Salmonella typhimurium* существенно отличается от колифага лямбда как по морфологии частицы, так и по стратегии упаковки его ДНК. Вирионы P22 относятся к C1-морфотипу (имеют изометрический капсид с коротким хвостовым отростком) [48], а упаковка ДНК в капсид происходит по механизму заполнения головки [53]. В этом случае ДНК упаковывается до заполнения объема головки и нарезается по так-называемым **рас-сайтам**. В результате этого вирионная ДНК приобретает концевую избыточность, а ее нуклеотидная последовательность становится пермутированной. Размер генома фага P22 составляет 42 т.п.н. [54], но имеет тот же самый порядок генов и способен создавать с фагом лямбда жизнеспособные рекомбинанты [50, 55, 56]. Стратегия развития фага P22 аналогична фагу лямбда [50, 57]. Основные отличия состоят в том, что *c*-гены фага P22 расположены в двух различных кластерах, а лизогения поддерживается за счет непрерывного синтеза двух репрессоров.

Ген первого репрессора, *c2*, находится в области **ImmC** [55]. Действие его продукта аналогично действию C1-репрессора фага лямбда. Область **ImmI** [58] содержит ген второго репрессора *mnt*, который предотвращает экспрессию антирепрессора *ant*. Негативную регуляцию гена *ant* осуществляет протеин Арг, ген которого также находится в этой области [59]. Арг-репрессор контролирует транскрипцию как с промотора P_{ant} (промотор антирепрессора), так и с промотора другого репрессора P_{mnt} , за счет их различной ориентации. Установление лизогении происходит с участием продуктов генов *c1* и *c3*, которые обеспечивают высокий начальный уровень иммунного репрессора C2 с первичного промотора P_{RE} .

Индукция профага P22 происходит двумя независимыми друг от друга путями — активацией протеазы RecA и действием Антипротеина [55, 60]. Последний не является регуляторным, а непосредственно связывается с C2-репрессором и предотвращает его взаимодействие с ДНК.

Таким образом, умеренный бактериофаг P22 имеет двукомпонентную иммунную систему, функционирование которой обеспечивается двумя репрессорными протеинами. Первый, C2-репрессор, негативно регулирует все литические фаговые гены, в то время как другой — Mnt-репрессор — предотвращает экспрессию гена антирепрессора.

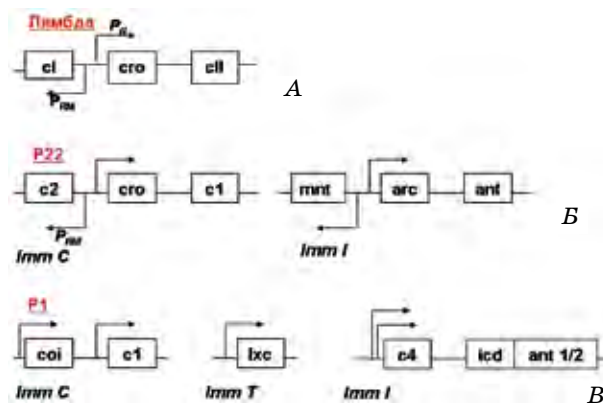


Рис. 5. Схематическая структура областей иммунитета фагов лямбда (А), P22 (Б) и P1 (В). Направление экспрессии указано стрелками. Описание дано в тексте

Трехкомпонентная система иммунитета фага P1

Фаг P1 является очень сложным умеренным бактериофагом *E. coli* с размером вирионной ДНК около 105 т.п.н. [61, 62]. Он, как и P22, упаковывает свой геном по механизму заполнения головки, его вирионная ДНК пермутирована и содержит около 10% концевой избыточности. В отличие от лямбда и P22, у фага P1 функционирует сложная трехкомпонентная система иммунитета, которая была изучена лишь благодаря использованию технологии рекомбинантных ДНК. Выделяют следующие компоненты иммунитета P1: 1) иммунный репрессор C1, осуществляющий как позитивный, так негативный контроль различных фаговых генов, а также собственную авторегуляцию; 2) РНК-репрессор *c4*, который негативно регулирует синтез антирепрессора *Ant*; 3) вспомогательный протеин *Lxc*. Гены *c1* и *c4* локализованы в областях **immC** и **immI** соответственно, которые аналогичны двукомпонентной системе иммунитета фага P22. Ген *lxc* находится в области **ImmT** генома фага P1.

Область **ImmC** [61, 62, 63] содержит гены *c1*, *coi* и набор операторов. Продукт гена *c1* взаимодействует приблизительно с 20 операторами, разбросанными по геному P1. Среди них выделяют моновалентные, содержащие один сайт связывания, и бивалентные. Последние имеют два перекрывающихся репрессорсвязывающих сайта. C1 авторегулирует собственный синтез за счет взаимодействия с бивалентным оператором $Op99a-b$ и осуществляет негативный контроль гена *coi*. Продукт последнего предотвращает нековалентное связывание репрессора C1 с ДНК. Предполагают, что протеин *Coi* принимает участие в выборе стратегии развития профага.

Область **ImmI** [61, 62, 63] содержит оперон, состоящий из генов *c4*, *icd*, *ant1/2*. Этот оперон подвержен двойному контролю со стороны C1- и C4-репрессоров. Гены *icd* и *ant1/2* определяют последовательность протеина-ингибитора клеточного размножения и антирепрессорного протеина соответственно. Ген *c4* кодирует антисмысловую РНК, которая действует как репрессор трансляции двух вышеуказанных протеинов. Она взаимодействует с общим транскриптом оперона **ImmI** с образованием структуры типа «клеверного листа», блокирующей дальнейшую трансляцию. Вместе с репрессором C1 РНК-репрессор *c4* является необходимым фактором поддержания состояния профага P1.

Наличие оперона с двойным контролем свидетельствует о связи, существующей между **ImmC**- и **ImmI**-областями. Однако роль C1-репрессора в этом контроле еще не определена. Установлено, что при отсутствии активной C4-РНК синтез антирепрессора **Ant** стимулируется взаимодействием C1-протеина с промотором *Op51* [63]. Таким образом, C1-контроль этого промотора не может полностью рассматриваться как вторая система репрессии фага.

Третья область иммунитета фага P1, **ImmT** [61, 62, 63], содержит ген *lxs*, продукт которого усиливает связывание протеина C1 с операторами. Показано, что в присутствии C1-репрессора протеин **Lxs** связывается со всеми соответствующими операторами с образованием комплекса C1–Lxs-оператор. При этом сильно уменьшается способность ингибитора *CoI* угнетать взаимодействие C1 с ДНК. Корепрессорный протеин **Lxs** рассматривается как средство «тонкой настройки» (fine-tuning) репрессора C1. При этом не исключается возможность участия **Lxs** в установлении состояния профага P1 путем угнетения инактивационной функции протеина *CoI*.

Очевидно, что среди всех хорошо изученных бактериофагов умеренный бактериофаг P1 формирует самую сложную лизогенную систему. За установление и поддержание лизогении отвечает трехкомпонентный комплекс, который включает иммунный репрессор C1, РНК-репрессор C4 и дополнительный репрессор **Lxs**. Регуляция генной активности в состоянии профага происходит как на уровне транскрипции, так и трансляции. При этом одна из геномных областей фага P1 подчиняется двойному контролю. В настоящее время действительная роль иммунного репрессора C1 в функционировании профага P1 уточняется.

Рассмотренные в этой главе бактериофаги не охватывают всего разнообразия известных фагов. Однако описанные закономер-

ности иммунитета показывают основные известные принципы структурно-функциональной организации лизогенных систем.

Дефектная лизогения

Дефектная лизогения формируется профагами, утратившими часть генов [16]. Если среди оставшихся структурных генов есть только гены хвостового отростка, то после лизогенной индукции бактериальной клетки образуются дефектные фаговые частицы — бактериоцины типа фаговых хвостовых отростков [64]. Они способны убивать клетки того же или других видов бактерий, но не являются инфекционными. Такие киллерные агенты широко распространены у бактерий рода *Erwinia* [65] и *Pseudomonas* [66]. Так, геном *P. aeruginosa* содержит P2-подобный кластер генов фаговых хвостовых отростков типов R2 и F2. При его индукции образуются отростки, характерные для фагов семейства Myoviridae и Syphoviridae соответственно. Суперинфицирование бактерий рода *Pseudomonas* фагом Ps17 приводит к образованию фенотипической смеси с пиоцином R2 и расширению круга хозяев для потомков суперинфицирующего фага [67]. Поскольку рекомбинации при этом не обнаружено, считается, что происходит кооперация продуктов фаговых и пиоциновых генов. Интересно отметить, что у *E. coli* среди значительного количества колицинов, которые проявляют киллерное действие по отношению к родственным бактериям, структур типа фаговых хвостовых отростков не обнаружено [68].

Значение профагового компонента в бактериальной популяции. Лизогенная конверсия

С помощью методов биоинформатики показано, что в случае таких бактерий, как *Staphylococcus aureus* [69], *Streptococcus pyogenes* [70], *Listeria monocytogenes*, *L. innocua* [71], *S. enterica* serov. *typhi* и serov. *typhimurium* [72], *E. coli* O157 и K12 [73], внутривидовое разнообразие формируется именно за счет профагов. Многочисленные публикации однозначно доказывают, что фаги не являются пассивным грузом бактерии. Без сомнения, они принимают активное участие в физиологии не только отдельной микробной клетки, но и бактериальной популяции в целом.

Известно, что кроме гена протеина-репрессора в составе профага экспрессируются и другие гены. Часто они являются несущими для жизненного цикла самого бактериофага. Однако благодаря именно

этим генам лизогенная клетка может приобретать новые признаки, повышающие ее шансы на выживание в окружающей среде. *Лизогенная конверсия* или *фаговая конверсия* — это изменение свойств бактерии вследствие заражения и лизогенизации ее умеренным бактериофагом [15]. Хорошо известны примеры лизогенной конверсии, когда приобретение профага обеспечивает бактерию-хозяина дополнительными (или новыми) факторами вирулентности [1]. Более того, профаговые гены принимают участие в адаптации лизогенной бактерии к специфическому окружению независимо от того, является ли клетка-хозяин патогеном, комменсалом или свободно живущей формой [1].

В составе профага лямбда, кроме *c*-модуля экспрессируются гены *rexAB*, обеспечивающие ограничение продуктивного развития rII-мутантов вирулентного фага Т4 [74]. Обнаружено, что протеин *RexB* также предотвращает смерть лизогенных клеток, которая вызывается дополнительным модулем *phd/doc* плазмидного профага Р1 [75], и бактериальными генами, индуцируемыми во время аминокислотного голодания бактерии, — *rel/mazEF* [76]. Поэтому *Rex*-оперон фага лямбда можно назвать «опероном выживания» для лизогенных клеток. Гены профага лямбда *bor* и *lom* [77] также считаются конверсионными, обеспечивая лизогенам устойчивость к сыворотке и усиление способности выживания в макрофагах.

Что касается описанных в этом обзоре фагов Р22 и Р1, то у них известно достаточно много генов, связанных с лизогенной конверсией. Например, у лизогенов по фагу Р22 происходит химическая модификация фагового рецептора и функционируют профаговые системы *sieA* и *sieB*, обеспечивающие супериммунитет к заражению гомо- и гетерологичными вирусами [55].

Кроме того, для лизогенов по фагу Р1 характерен супериммунитет, за который отвечает оперон *simABC* [61]. *SimC* является аналогом протеинов суперинфекционного исключения, обнаруженных у других умеренных бактериофагов. Такие протеины предупреждают проникновение суперинфицирующей фаговой ДНК в цитоплазму лизогенной клетки. Установлено, что для эффективного

функционирования *sim*-гены должны быть амплифицированы [78]. Эта функция фага Р1 аналогична суперинфекционному исключению, которое кодируется генами *immT* и *gsr* вирулентного фага Т4. Вероятно, общебиологическое значение указанных систем состоит в защите фаговой популяции от любых других вирусов, способных размножаться в лизогенных клетках.

Фаг Р1 обладает механизмом стабильного наследования профага-плазмиды за счет угнетения роста бесплазмидных дочерних клеток [75]. Гены оперона *doc/phd* кодируют два протеина, из которых *Dos* — стабильный токсин, а *Phd* — нестабильный антидот. При утрате плазмиды после деления клетки *Phd* медленно разрушается хозяйской протеазой, высвобождая токсин *Dos*, который является фактором «постсегрегационного убийства» клеток.

В целом, у фага Р1 более 20 генов связаны с лизогенией. Их функции в основном известны. К этой группе относят еще 12 генов (*isaB*, *mlp*, *ppsA*, *plp*, *upl*, *upl A–C*, *upl M–O*, *uplQ*), функции которых сейчас еще сложно прогнозировать [62].

Таким образом, интенсивное использование бактерий-продуцентов самых разнообразных веществ промышленного, медицинского и сельскохозяйственного предназначения ставит перед современной биотехнологией ряд актуальных задач неотложного характера. Одной из них является проблема фаголизиса промышленных культур. Лизис клеток за счет развития бактериофагов может иметь как экзогенную, так и эндогенную природу. В первом случае его обуславливают фаги, контаминирующие бактериальную популяцию, во втором — умеренные бактериофаги, которые в виде профага могут нести подавляющее большинство бактерий. Эндогенный фаголизис — плохо прогнозируемое событие, предотвратить которое иногда невозможно из-за недостаточного знания о лизогенном состоянии той или иной бактерии. Рассмотрение процессов возникновения и поддержания лизогении у таких модельных бактериофагов, как лямбда, Р22 и Р1, а также генетических эффектов, обусловленных лизогенизацией клеток, является важным для понимания фаголизиса и его предотвращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canchaya C., Proux C., Fournous C. et al. Prophage genomics // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2003. — V. 67, N 2. — P. 238–276.
2. Herold S., Karch H., Schmidt H. Shiga toxin-encoding bacteriophages- genomes in motion

// *Int. J. Med. Microbiol.* — 2004. — V. 294, N 2–3. — P. 115–121.

3. Ventura M., Canchaya C., Bernini V. et al. Comparative genomics and transcriptional analysis of prophages identified in the genomes of *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus*

- salivarius*, and *Lactobacillus casei* // Appl. Environ. Microbiol. — 2006. — V. 72, N 5. — P. 3130–3146.
4. Ventura M., Canchaya C., Kleerebezem M. et al. The prophage sequences of *Lactobacillus plantarum* strain WCFS1 // Virology. — 2003. — V. 316, N 2. — P. 245–255.
5. Hagens S., Loessner M. J. Application of bacteriophages for detection and control of food-borne pathogens // Appl. Microbiol. Biotechnol. — 2007. — V. 76, N 3. — P. 513–519.
6. McGrath S., Fitzgerald G. F., van Sinderen D. The impact of bacteriophage genomics // Curr. Opin. Biotechnol. — 2004. — V. 15, N 2. — P. 94–99.
7. McGrath S., Fitzgerald G. F., van Sinderen D. Bacteriophages in dairy products: pros and cons // Biotechnol. J. — 2007. — V. 2, N 4. — P. 450–455.
8. *Bacteriophages: biology and applications* / Edit by E. Kutter, A. Sulakvelidze. — CRC Press, 2005. — 514 p.
9. Madera C., Garcia P., Janzen T. et al. Characterisation of technologically proficient wild *Lactococcus lactis* strains resistant to phage infection // Int. J. Food Microbiol. — 2003. — V. 86, N 3. — P. 213–222.
10. Nelson E. J., Harris J. B., Morris J. G. Jr. et al. Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic // Nat. Rev. Microbiol. — 2009. — V. 7, N 10. — P. 693–702.
11. Stella E. J., de la Iglesia A. I., Morbidoni H. R. Mycobacteriophages as versatile tools for genetic manipulation of mycobacteria and development of simple methods for diagnosis of mycobacterial diseases // Rev. Argent. Microbiol. — 2009. — V. 41, N 1. — P. 45–55.
12. Sturino J. M., Klaenhammer T. R. Bacteriophage defense systems and strategies for lactic acid bacteria // Adv. Appl. Microbiol. — 2004. — V. 56 — P. 331–338.
13. *The Bacteriophages*. 2 Ed. / Edit by R. Calendar. — Oxford: Oxford University Press, 2006. — 746 p.
14. Thurber R. V. Current insights into phage biodiversity and biogeography // Curr. Opin. Microbiol. — 2009. — V. 12, N 5. — P. 582–587.
15. Lwoff A. Lysogeny // Bacteriol. Rev. — 1953. — V. 17, N 4. — P. 269–337.
16. Товкач Ф. И. Дефектная лизогения *Erwinia carotovora* // Микробиология. — 2002 — Т. 71, № 3. — С. 359–367.
17. Ptashne M. A genetic switch: phage lambda revisited. 3d ed. — Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004. — 154 p.
18. Johnson A. D., Poteete A. R., Lauer G. et al. Lambda Repressor and cro - components of an efficient molecular switch // Nature. — 1981. — V. 19, N 294. — P. 217–223.
19. Cheng H. H., Muhlrud P. J., Hoyt M. A., Echols H. Cleavage of the cII protein of phage lambda by purified HflA protease: control of the switch between lysis and lysogeny // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — V. 85, N 21. — P. 7882–7886.
20. Abraham J., Mascarenhas D., Fischer R. et al. DNA sequence of regulatory region for integration gene of bacteriophage lambda // Ibid. — 1980. — V. 77, N 5. — P. 2477–2481.
21. Campbell A., del-Campillo-Campbell A., Ginsberg M. L. Specificity in DNA recognition by phage integrases // Gene. — 2002. — V. 300, N 1–2. — P. 13–18.
22. Jordan E., Green L., Echols H. Establishment of repression by bacteriophage lambda: lack of a direct regulatory effect of cyclic AMP // Virology. — 1973. — V. 55, N 2. — P. 521–523.
23. Kihara A., Akiyama Y., Ito K. Host regulation of lysogenic decision in bacteriophage lambda: transmembrane modulation of FtsH (HflB), the cII degrading protease, by HflKC (HflA) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — V. 94, N 11 — P. 5544–5549.
24. Shotland Y., Shifrin A., Teff D. et al. Proteolysis of bacteriophage lambda CII by *Escherichia coli* FtsH (HflB) // J. Bacteriol. — 2000. — V. 182, N 11. — P. 3111–3116.
25. Herman C., Thevenet D., D'Ari R., Bouloc P. The HflB protease of *Escherichia coli* degrades its inhibitor lambda cIII // Ibid. — 1997. — V. 179, N 2. — P. 358–363.
26. Albright R. A., Matthews B. W. How Cro and lambda-repressor distinguish between operators: the structural basis underlying a genetic switch // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — V. 95, N 7. — P. 3431–3436.
27. Anderson W. F., Ohlendorf D. H., Takeda Y., Matthews B. W. Structure of the cro repressor from bacteriophage lambda and its interaction with DNA // Nature. — 1981. — V. 290, N 5809. — P. 754–758.
28. Feiss M. Function of IHF in lambda DNA packaging. I. Identification of the strong binding site for integration host factor and the locus for intrinsic bending in cosB // J. Mol. Biol. — 1993. — V. 230, N 2. — P. 492–504.
29. Weisberg R., Landy A. Site-specific recombination / Lambda II. Edit by Hendrix R. W., Roberts J., Stahl F., Weisberg R. — Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1983. — P. 211–250.
30. Wu R., Kaiser A. D. Structure and base sequence in the cohesive ends of bacteriophage lambda DNA // J. Mol. Biol. — 1968. — V. 35, N 3. — P. 523–537.
31. Campbell A. M. Chromosomal insertion sites for phages and plasmids // J. Bacteriol. — 1992. — V. 174, N 23. — P. 7495–7499.
32. Cho E. H., Gumport R. I., Gardner J. F. Interactions between integrase and excisionase in the phage lambda excisive nucleoprotein complex // Ibid. — 2002. — V. 184, N 18. — P. 5200–5203.
33. Jacob F., Sussman R., Monod J. On the nature of the repressor ensuring the immunity of lysogenic bacteria // C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. — 1962. — N 254. — P. 4214–4226.

34. Roberts J. W., Devoret R. Lysogenic induction / Lambda II. Edit by Hendrix R. W., Roberts J., Stahl F., Weisberg R. — Cold Spring Harbor, New York.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1983. — P. 123–144.
35. Janion C. Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli* // Int. J. Biol. Sci. — 2008. — V. 4, N 6. — P. 338–444.
36. Murli S., Walker G. C. SOS mutagenesis // Curr. Opin. Genet. — 1993. — V. 3, N 5. — P. 7197–7225.
37. Galkin V. E., Bielnicki J., Ndjinka D. et al. Cleavage of bacteriophage lambda CI repressor involves the RecA C-terminal domain // J. Mol. Biol. — 2009. — V. 385, N 3. — P. 779–787.
38. Rokney A., Kobiler O., Amir A. et al. Host responses influence on the induction of lambda prophage // Mol. Microbiol. — 2008. — V. 68, N 1. — P. 29–36.
39. Court D. L., Oppenheim A. B., Adhya S. L. A new look at bacteriophage lambda genetic networks // J. Bacteriol. — 2007. — V. 189, N 2. — P. 298–304.
40. Weisberg R. A., Gottesman S., Gottesman M. E. Bacteriophage λ : the lysogenic pathway // Comp. Virology. V. 8. / Edit by Fraenkel-Conrat H., Wagner R. R. — N.-Y., L.: Plenum Press, 1977. — P. 197–258.
41. Beamer L. J., Pabo C. O. Refined 1.8 Å crystal structure of the lambda repressor-operator complex // J. Mol. Biol. — 1992. — V. 227, N 1. — P. 177–196.
42. Hochschild A., Irwin N., Ptashne M. Repressor structure and the mechanism of positive control // Cell. — 1983. — V. 32, N 2. — P. 319–325.
43. Von Wilcken-Bergmann B., Bessert H., Barker A., Miller-Hill B. Four dimers of lambda repressor bound to two suitably spaced pairs of lambda operators form octamers and DNA loops over large distances // Curr. Biol. — 1999. — V. 9, N 3. — P. 151–154.
44. Zurla C., Manzo C., Dunlap D. et al. Direct demonstration and quantification of long-range DNA looping by the lambda bacteriophage repressor // Nucleic Acids Res. — 2009. — V. 37, N 9. — P. 2789–2795.
45. Hendrix R. W. Bacteriophages: evolution of the majority // Theor. Popul. Biol. — 2002. — V. 61, N 4. — P. 471–480.
46. Hendrix R. W., Smith M. C., Burns R. N. et al. Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world's a phage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — V. 96, N 5. — P. 2192–2197.
47. Wrybel B., Wegrzyn G. Evolution of lambdoid replication modules // Virus Genes. — 2002. — V. 24, N 2. — P. 163–171.
48. Ackermann H. W. Tailed bacteriophages: the order Caudovirales // Adv. Virus Res. — 1998. — V. 51. — P. 135–201.
49. Sanger F., Coulson A. R., Hong G. F. et al. Nucleotide sequence of bacteriophage lambda DNA // J. Mol. Biol. — 1982. — V. 162, N 4. — P. 729–773.
50. Campbell A. Comparative molecular biology of lambdoid phages // Annu. Rev. Microbiol. — 1994. — V. 48. — P. 193–222.
51. Catalano C. E., Cue D., Feiss M. Virus DNA packaging: the strategy used by phage lambda // Mol. Microbiol. — 1995. — V. 16, N 6. — P. 1075–1086.
52. Hohn B., Wurtz M., Klein B. et al. Phage lambda DNA packaging, in vitro // J. Supramol. Struct. — 1974. — V. 2, N 2–4. — P. 302–317.
53. Earnshaw W. C., Harrison S. C. DNA arrangement in isometric phage heads // Nature. — 1977. — V. 268, N 5621. — P. 598–602.
54. Vander Byl C., Kropinski A. M. Sequence of the genome of Salmonella bacteriophage P22 // J. Bacteriol. — 2000. — V. 182, N 22. — P. 6472–6481.
55. Susskind M. M., Botsyeyin D. Molecular genetics of bacteriophage P22 // Microbiol. Rev. — 1978. — V. 42, N 2. — P. 385–413.
56. Yamamoto N., Ushijima N., Genski P., Baron L. S. Genetic studies of hybrids between coliphage lambda and salmonella phage P22: genetic analysis of the P22-lambda hybrid class // Mol. Gen. Genet. — 1977. — V. 155, N 2. — P. 117–121.
57. Kropinski A. M., Sulakvelidze A., Konczy P., Poppe C. Salmonella phages and prophages: genomics and practical aspects // Methods Mol. Biol. — 2007. — V. 394. — P. 133–175.
58. Sauer R. T., Krovatin W., De Anda J. et al. Primary structure of the ImmI region of bacteriophage P22 // J. Mol. Biol. — 1983. — V. 168, N 4. — P. 699–713.
59. Smith T. L., Sauer R. T. Role of operator subsites in Arc repression // Ibid. — 1996. — V. 264, N 2. — P. 233–242.
60. Susskind M. M., Botstein D. Mechanism of action of *Salmonella* phage P22 antirepressor // Ibid. — 1975. — V. 98, N 2. — P. 413–424.
61. Lehnher H. Bacteriophage P1 / The bacteriophages. Ed. by Calendar R. — Oxford: Oxford University Press, 2006. — 746 p.
62. Lobocka M. B., Rose D. J., Plunkett G. et al. Genome of bacteriophage P1 // J. Bacteriol. — 2004. — V. 186, N 21. — P. 7032–7068.
63. Heinrich J., Vellman M., Schuster H. The tripartite immunity system of phage P1 and P7 // FEMS Microbiol. Rev. — 1995. — V. 17, N 1–2. — P. 121–126.
64. Товкач Ф. И. Биологические свойства и классификация бактериоцинов *Erwinia carotovora* // Микробиология. — 1998. — Т. 67, № 6. — С. 767–774.
65. Горб Т. Е., Товкач Ф. И. Типирование фитопатогенных штаммов *Erwinia carotovora* на основе пектолитической активности и чувствительности к бактериоцинам (картоторицинам) // Там же. — 1997. — Т. 66, № 6. — С. 823–828.
66. Nakayama K., Takashima K., Ishihara H. et al. The R-type pyocine of *Pseudomonas aeru-*

- ginosa* is related to P2 phage, and the F-type is related to lambda phage // *Mol. Microbiol.* — 2000. — V. 38, N 2. — P. 213–231.
67. Shinomiya T. Phenotypic mixing of pyocin R2 and bacteriophage PS17 in *Pseudomonas aeruginosa* PAO // *J. Virol.* — 1984. — V. 49, N 2. — P. 310–314.
 68. Cascales E., Buchanan S. K., Duche D. et al. Colicin biology // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2007. — V. 71, N 1. — P. 158–229.
 69. Baba T., Takeuchi F., Kuroda M. et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA // *Lancet.* — 2002. — V. 359, N 9320. — P. 1819–1827.
 70. Smoot J. C., Barbican K. D., Van Compel J. J. et al. Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A *Streptococcus* strains associated with acute rheumatic fever outbreaks // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — V. 99, N 7. — P. 4668–4673.
 71. Glaser P., Frangeul L., Buchrieser C. et al. Comparative genomics of *Listeria* species // *Science.* — 2001. — V. 294, N 5543. — P. 849–852.
 72. McClelland M., Sanderson K. E., Spieth J. et al. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar *Thyphimurium* LT2 // *Nature.* — 2001. — V. 413, N 6858. — P. 852–856.
 73. Perna N. T., Plunkett G., Barland V. et al. Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 // *Ibid.* — 2001. — V. 409, N 6819. — P. 529–533.
 74. Molineux I. J. Host-parasite interactions: recent developments in the genetics of abortive phage infections // *New Biol.* — 1991. — V. 3, N 3. — P. 230–236.
 75. Garcia-Pino A., Christensen-Dalsgaard M., Wyns L. et al. Doc of prophage P1 is inhibited by its antitoxin partner Phd through fold complementation // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283, N 45. — P. 30821–30827.
 76. Engelberg-Kulka H., Rechtes M., Narasimhan S. et al. RexB of bacteriophage lambda is an anti-cell death gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — V. 95, N 26. — P. 15481–15486.
 77. Vaca Pacheco S., Garcia Gonzalez O., Paniagua Contreras G. L. The *lom* gene of bacteriophage lambda is involved in *Escherichia coli* K12 adhesion to human buccal epithelial cells // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1997. — V. 156, N 1. — P. 129–132.
 78. Kliem M., Dreiseikelmann B. The superimmunity gene *sim* of bacteriophage P1 causes superinfection exclusion // *Virology.* — 1989. — V. 71, N 2. — P. 350–355.

ЛІЗОГЕНІЯ У БАКТЕРІЙ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ

А. І. Кушкіна
Ф. І. Товкач

Інститут мікробіології та вірусології
ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

E-mail: a.kushkina@gmail.com

Фаголізис промислових культур — актуальна проблема біотехнології мікроорганізмів. Його прояви є незворотними і призводять до значних економічних збитків. На сьогодні для комерційно цінних штамів мікроорганізмів існують генно-інженерні системи захисту, які спрямовані на запобігання ендогенному й екзогенному фаголізису. Розуміння молекулярно-генетичних основ виникнення, підтримання і передачі літичних та лізогенних вірусних інфекцій у бактеріальних популяціях, без сумніву, буде корисним для біотехнологів і допоможе оптимізувати технологічні процеси та забезпечити прибуткове виробництво. В огляді проаналізовано найбільш вивчені лізогенні системи, подано ключові визначення, які стосуються лізогенії, та пояснення біологічних особливостей асоціації «помірний бактеріофаг–клітина».

Ключові слова: лізогенія, регуляція, помірні бактеріофаги, протеїн-репресор, лізогенна конверсія.

BACTERIAL LYSOGENY AND ITS SIGNIFICANCE FOR BIOTECHNOLOGY

A. I. Kushkina
F. I. Tovkach

Zabolotny Institute of Microbiology and
Virology of National Academy of Sciences
of Ukraine, Kyiv

E-mail: a.kushkina@gmail.com

Lysis of industrial bacterial cultures caused by bacteriophages is an actual problem for microbial biotechnology. Its outcome is irreversible and leads to large financial losses. For commercially valuable species of microbes genetically engineering strains resistant against exogenous and endogenous phage lysis are used today. However, understanding of molecular genetic basis of nascence, persistence and carry over lytic and lysogenic phage infections at bacterial populations, surely, is useful for biotechnologists and will help them to optimize technological processes and to ensure profitable productions. In the review the circuits of the most well known lysogenic systems are analyzed, the key concepts concerning lysogeny are provided, and biological feature of «temperate bacteriophage–host bacterium» interaction is explained.

Key words: lysogeny, regulation, moderate phages, protein-repressor, lysogenic conversion.