

УДК 578.5

*М.В. Якунина, Д.Н.Воронцова,  
Л.С. Минахин*

## НЕКАНОНИЧЕСКИЕ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ГИГАНТСКИХ БАКТЕРИОФАГОВ ТИПА $\phi$ KZ

*M.V. Yakunina<sup>1</sup>, D.N. Vorontsova<sup>2</sup>,  
L.S. Minakhin<sup>3</sup>*

<sup>1, 2</sup> St. Petersburg State Polytechnical University,  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia.

<sup>3</sup> Waksman Institute of Microbiology, Rutgers, The State University of NJ,  
190 Frelinghuysen Rd, Piscataway, NJ 08854, USA

## NON-CANONICAL RNA-POLYMERASES OF $\phi$ KZ-LIKE PHAGES

В базе данных полных геномов было выявлено девять бактериофагов типа  $\phi$ KZ, которые кодируют свои собственные РНК полимеразы (РНКП), принадлежащие к классу мультисубъединичных РНКП. Анализ последовательностей белков фаговых РНКП и генетического окружения соответствующих генов позволили предположить наличие у этих фагов двух независимых функциональных РНКП, вирионной и невирионной.

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ. НЕКАНОНИЧЕСКИЕ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ. РАЗВИТИЕ БАКТЕРИОФАГОВ ТИПА  $\phi$ KZ. ВРЕМЕННЫЕ КЛАССЫ ГЕНОВ.

Nine  $\phi$ KZ-like bacteriophages, encoding their own RNA polymerase (RNAP), belonging to the class multi-subunit RNAP, were found in a database of complete genomes. Analysis of protein sequences and genetic environment of RNAP genes have suggested the presence of two independent functional phage RNAP, "virion" and "non-virion".

TRANSCRIPTION REGULATION. NON-CANONICAL RNA-POLYMERASES. DEVELOPMENT OF  $\phi$ KZ-LIKE PHAGES. TEMPORAL GENES CLASSES

Транскрипция является первым этапом экспрессии генов и основной мишенью ее регуляции. Этот этап осуществляется с помощью фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы (РНКП). Существует два класса РНКП, которые имеют разное эволюционное происхождение и различаются по набору субъединиц и их аминокислотным последовательностям [1, 2]. Односубъединичные РНКП (осРНКП), состоящие из одного полипептида, найдены в митохондриях, хлоропластах и некоторых фагах. Типичный представитель

осРНКП – это РНКП из бактериофага T7. Канонические мультисубъединичные РНКП (мсРНКП) транскрибируют гены бактерий, архей и эукариот. МсРНКП представляют собой комплексные ферменты и состоят из нескольких (от 5 до 15) субъединиц, четыре из которых являются абсолютно консервативными. Бактериальная РНКП состоит из минимального набора субъединиц:  $\beta'$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ -димера,  $\omega$ , а также  $\sigma$ -субъединицы, определяющей промоторную специфичность РНКП. Каталитическая активность в обоих классах РНКП осущест-



вляется по общему механизму, но с помощью совершенно разных консервативных доменов и аминокислот. Все канонические мсРНКП содержат в своих основных субъединицах ( $\beta'$  и  $\beta$  у бактерий) так называемые «double-psi beta-barrel» (DPBB)-домены, которые совместно формируют активный центр [1, 2]. Один из DPBB-доменов содержит абсолютно универсальный мотив DxDGD с тремя аспартатами, связывающими ионы  $Mg^{2+}$ , необходимые для катализа. В последнее время в геномах некоторых клеточных организмов и вирусов биоинформатически были предсказаны атипичные (неканонические) мсРНКП, обнаруживающие только отдаленную гомологию с каноническими РНКП, и только в районе активного центра [2, 3]. Данные РНКП представляют особый интерес для изучения, так как их транскрипционные механизмы могут сильно отличаться от уже известных. В частности, возможные неканонические РНКП были предсказаны у группы бактериофагов типа фКЗ. Эта группа фагов заражает ряд патогенных бактерий, имеющих существенное значение для медицины, включая представителей родов *Pseudomonas*, *Yersinia* и

*Salmonella*, часто являющихся антибиотикоустойчивыми. Поэтому фКЗ и родственные ему фаги рассматриваются как участники фаговых коктейлей для лечения инфекций, вызванных этими бактериями. Несмотря на то, что группа фКЗ-подобных фагов представляет собой в силу вышеизложенного большой практический интерес, об их циклах развития, регуляции экспрессии генов и транскрипционных программах сведений практически нет.

#### Анализ предполагаемых РНКП-бактериофагов типа фКЗ методами биоинформатики

Бактериофаг фКЗ был впервые описан еще в 1978 г. [4]; в 2002 г. тот же состав ученых определил последовательность генома данного бактериофага [5]. Позже была выделена отдельная группа фКЗ-подобных гигантских бактериофагов, относящихся к семейству *Myoviridae* и отличающаяся чрезвычайно большими размерами своих геномов (более 200 тыс. пар оснований) [5 – 9]. В геномах фагов фКЗ, EL, 201ф2-1 и ОВР из данной группы, заражающих разные виды *Pseudomonas*, были обнаружены гены, кодиру-

Группы белков, гомологичных субъединицам бактериальной РНКП

Бактериофаг	$\beta$ -субъединица		$\beta'$ -субъединица			
	1	2	3	4	5	6
фКЗ <i>P. aeruginosa</i>	Gp178	Gp71 Gp73	Gp55	Gp74	Gp80	Gp180
EL <i>P. aeruginosa</i>	Gp186 Gp187	Gp38	Gp24	Gp39	Gp44	Gp184
фРА3 <i>P. aeruginosa</i>	Gp211 Gp209	Gp65 Gp66	Gp54	Gp67	Gp77	Gp212
201ф2-1 <i>P. chlororaphis</i>	Gp273/274	Gp129	Gp107	Gp130	Gp139	Gp275
ОВР <i>P. fluorescens</i>	Gp278	Gp073	Gp058	Gp074	Gp090	Gp277
фЕаН2 (GR-2012) <i>Erwinia amylovora</i>	(1388)	(746)	(533)	(630)	(435)	(537)
SPN3US <i>Salmonella sp.</i>	Gp0241	Gp0034	Gp0023	Gp0035	Gp0042	Gp0240
JM-2012 <i>Halocynthia roretzia</i>	Gp0076	Gp0157	Gp0119	Gp0158	Gp0031	Gp0136
фR1-37 <i>Yersinia enterocolitica</i>	Gp099	Gp261	Gp274	Gp102	Gp231	Gp178

ющие гомологи основных, наиболее консервативных, субъединиц мсРНКП,  $\beta'$  и  $\beta$  или их фрагментов. В связи с отсутствием достаточной информации о регуляции транскрипции генов фагов этого типа нами был проведен биоинформатический анализ базы данных полных геномов (GenBank) с целью выявления максимально полного числа фаговых геномов, кодирующих белки РНКП, подобные найденным в фКЗ, и родственных ему фагам. Анализ был проведен с помощью программы BLAST; для белков был использован алгоритм DELTA-BLAST и выбрана матрица BLOSUM62. В результате анализа, помимо четырех уже известных, было обнаружено еще пять геномов бактериофагов, у которых среди предполагаемых генов имеются подобные открытые рамки считывания (ОРС) (см. таблицу). В этой таблице приведены обозначения белков в соответствии с нумерацией ОРС в аннотации геномов фагов (например, Gp178), и при отсутствии таких обозначений приведен размер белков (например, 1388 аминокислот).

В геноме каждого фага были обнаружены шесть генов, кодирующих субъединицы РНКП бактериального типа или их фрагменты. На рис. 1 показано приблизительное сопоставление  $\beta$ - и  $\beta'$ -бактериальных субъединиц и найденных ОРС фагов, заражающих *Pseudomonas*.

В каждом геноме есть один полный гомолог  $\beta$  и ее С-концевой фрагмент, а также по два фрагмента, соответствующих N- и С-концам  $\beta'$ -субъединицы (см. рис. 1). На первый взгляд, такие «фрагментированные» субъединицы с большой вероятностью могли бы быть неактивны либо выполнять какие-то другие функции в ходе развития фага. Однако более детальный анализ этих ОРС методами биоинформатики показал, что N-конец неполного гомолога  $\beta$  приблизительно совпадает с разрывом, характерным для РНКП из архебактерий, а место «пересечения» N- и С-концов фрагментированных гомологов  $\beta'$  соответствует месту разрыва  $\beta'$  у цианобактерий [10]. Как уже отмечалось, все канонические мсРНКП имеют абсолютно универсальный Mg-связывающий мотив

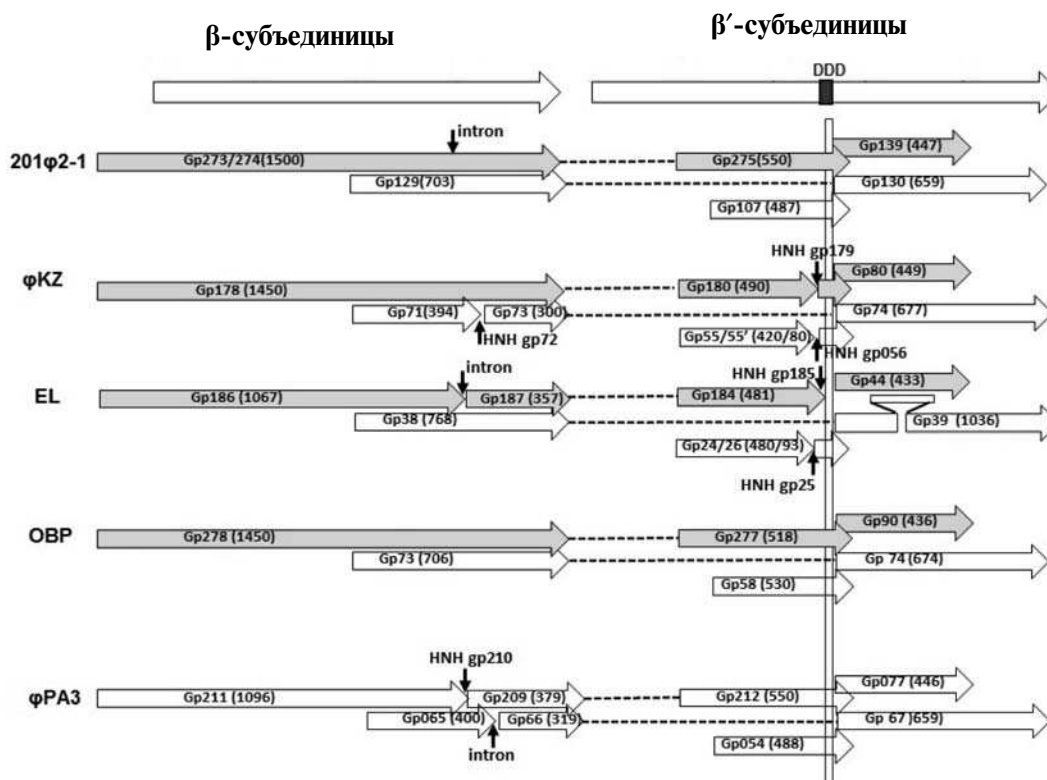


Рис. 1. Схема соответствия субъединиц РНКП и белков из фагов, заражающих разные виды *Pseudomonas*. Показаны: фаговые белки, найденные в составе вириона фага (серый тон); интроны (вертикальные стрелки); каталитический мотив DxDGD (прямоугольник); в белке Gp39 фага EL отмечено положение интеина. Если интрон кодирует HNH-эндонуклеазу, то это отмечено над стрелкой



NADFDGD, где три аспартата координируют два иона  $Mg^{2+}$ , необходимых для катализа. Отсутствие такого мотива в предполагаемых белках говорило бы о том, что они не функционируют как типичные РНКП. Анализ предполагаемых ОРС, соответствующих N-концевым фрагментам  $\beta'$ , показал, что они содержат данный каталитический мотив. Однако не во всех найденных фаговых гомологах  $\beta'$  этот мотив обнаруживается. Кодирующие последовательности этих белков у фагов фКЗ, EL и фR1-37 обрываются прямо в каталитическом мотиве.

В отличие от существующей аннотации, в рамках которой было обозначено, что следующие за предполагаемыми последовательностями белков ДНК-эндонуклеазы HNH-семейства являются отдельными генами фагового генома, мы предположили, что эти нуклеазы кодируются мобильными интронами (см. рис. 1). Известно, что многие интроны бактерий и фагов мобильны за счет кодируемых ими ДНК-эндонуклеаз и могут встраиваться внутри клетки в гомологичные последовательности генома [11]. Выбор мишеней такими мобильными интронами далеко не случаен, и в данном случае мы впервые показали, что мишенью является субъединица РНКП. С помощью программы BLAST были выявлены недостающие аминокислотные последовательности прерванных интронами субъединиц фаговых РНКП, восстанавливающие каталитический мотив. Интересно, что хотя каталитический мотив абсолютно консервативен для канонических мсРНКП (NADFDGD), в фаговых субъединицах некоторые аминокислоты в нем могут заменяться, сохраняя инвариантной только часть DnDGD. В позиции *n* может находиться одна из трех ароматических аминокислот (F, Y, H), а вместо первых двух аминокислот NA (NADFDGD) могут быть N, A и G в разных сочетаниях. Это свидетельствует о том, что механистически фаговые неканонические РНКП могут отличаться от канонических РНКП. Было отмечено, что некоторые представители других групп гомологии тоже имеют разрывы в своих нуклеотидных и аминокислотных последовательностях, соответствующие предполагаемым HNH-содержащим интронам и интеину (см. рис. 1).

Изучение генетического окружения ОРС фаговых РНКП показало, что, по-видимому,

во всех геномах есть четкое разделение на два набора субъединиц: вирионные (белки, найденные экспериментально [7 – 9, 12] в составе фаговых частиц; они обозначены серым тоном на рис. 1) и невирионные. Стоит отметить преимущественно оперонную кластеризацию генов, соответствующих разным наборам. Также обращают на себя внимание существенные эволюционные отличия между ОРС разных наборов внутри отдельного фагового генома и существенное эволюционное сходство аналогичных ОРС между разными геномами.

Все вышеизложенные факты и соображения позволяют заключить, что, во-первых, фаги типа фКЗ кодируют две независимые неканонические РНКП, и во-вторых, фаговые РНКП произошли от бактериальных посредством двух независимых эволюционных событий. Так как ни в одном из известных геномов фКЗ-подобных бактериофагов не выявлено генов, соответствующих другим субъединицам мсРНКП, можно предположить, что либо фаги используют субъединицы хозяйской РНКП, формируя гибридные ферменты, либо фаги используют только «свои» субъединицы, и тогда фаговые РНКП могут механистически отличаться от уже известных канонических мсРНКП.

#### Анализ предполагаемых промоторов фага фКЗ методами биоинформатики

Развитие фага требует скоординированной во времени транскрипции генов разных классов. Ранние гены, как правило, кодируют фаговые белки, функция которых заключается в перепрограммировании систем экспрессии генов хозяина на экспрессию генов фага. Белки, необходимые для репликации фагового генома, кодируются средними генами. К поздним относят гены, кодирующие белки оболочки, упаковки ДНК и лизиса клеток. Для каждого временного класса генов используются свои регуляторные последовательности – промоторы. Промоторы, относящиеся к разным временным классам, узнаются на разных стадиях развития фага. Существует две основные стратегии экспрессии фаговых генов [13]. Большинство фагов не кодирует свою собственную РНКП и использует РНКП клетки-хозяина в ходе всего цикла развития, модифицируя ее своими бел-

ками на разных стадиях цикла для узнавания разных классов промоторов (например, фаг Т4). Некоторые фаги кодируют собственные РНКП, участвующие в транскрипции фаговых генов на разных стадиях (например, фаги Т7 и N4), но даже в этих случаях фаги должны дополнительно использовать хозяйскую РНКП для транскрипции ряда своих генов. В бактериях сигналом начала транскрипции служат промоторные последовательности, состоящие из двух консервативных участков, обозначаемых как «-10»-регион и «-35»-регион и находящихся на соответствующих расстояниях друг относительно друга, а также от старта транскрипции. Данные промоторы узнаются бактериальной РНКП, содержащей  $\sigma^{70}$ -субъединицу.

Для дальнейшего изучения транскрипции фКЗ-подобных бактериофагов было необходимо определить промоторы, соответствующие всем трем временным классам генов, с помощью методов биоинформатики. В качестве модельного объекта был выбран бактериофаг фКЗ. С целью проверки возможности использования фагом фКЗ бактериальной РНКП, в геноме фага был проведен поиск мотивов, соответствующих бактериальным  $\sigma^{70}$ -зависимым промоторам. Поиск осуществлялся с помощью программы GenomExplorer. В качестве образца для сравнения был использован профайл, содержащий консенсусную последовательность  $\sigma^{70}$ -промоторов *Escherichia coli* (сокр. *E. coli*). Использование профайла, созданного на основе  $\sigma^{70}$ -промоторов *E. coli*, в исследовании фага, заражающего *Pseudomonas*, оправдано, так как последовательность и структура промоторов у них практически одинакова. В используемом профайле учитывался вклад каждой буквы консенсусов в определении степени подобия (score) отдельно, длина промежутка между «-10» и «-35»-регионами была задана в границах 16 – 19 нуклеотидных пар (нп), последовательность промежутков не учитывалась; возможные значения score находились в пределах от 2,18 до 11,64 у.е. Поиск производился в пределах от -200 до +100 нп относительно старт-кодонов трансляции предсказанных ОРС фага, варианты мотивов со значением степени подобия менее 4,5 не учитывались. Было выявлено 11 участков ДНК, удовлетворяющих данным параметрам, максимальное значение степени подо-

бия составило 5,06 ед. При визуальном анализе расположения каждого из найденных участков относительно предсказанных генов фага не было выявлено закономерностей, характерных для промоторных последовательностей.

На основе вышеизложенного можно предположить, что фаг не имеет промоторов, узнаваемых бактериальной РНКП, и на всех стадиях развития, вероятнее всего, использует свои собственные промоторы, которые узнаются собственными РНКП и/или гибридами на основе фаговых и хозяйских РНКП-субъединиц. На такую возможность указывали также два идентифицированных независимых набора фаговых РНКП-субъединиц. Вирионный набор мог бы составлять РНКП, появляющуюся в клетке сразу после начала инфекции и узнающую ранние фаговые промоторы. Второй набор может являться РНКП, которая появляется на более поздних стадиях инфекции и узнает, соответственно, средние и поздние фаговые промоторы. Подтверждение выдвинутой гипотезы стало бы уникальным открытием, так как в настоящее время неизвестны фаги, полностью независимые от РНКП клетки-хозяина.

Следующим шагом проведенного исследования был поиск фаговых промоторных элементов *ab initio*. Для этого была создана база данных межгенных участков генома фКЗ с помощью программы Artemis [14]. С помощью программы MEME/MAST [15] в этой базе данных был осуществлен поиск консервативных повторяющихся элементов размерами от 6 до 50 нуклеотидов.

Один из найденных мотивов имел (А-Т)-богатую последовательность и встречался в семнадцати межгенных участках ДНК-фага. Изображение данного мотива приведено на рис. 2, а. Далее база данных межгенных участков была проанализирована с помощью программы RHIRE [16], предназначенной для поиска регуляторных элементов в геномах бактериофагов. При анализе были использованы следующие параметры: длина  $L$  искомого мотива не превышала 25 символов, количество несовпадений  $D$  с предполагаемым консенсусом равнялось 5, минимальное количество повторов, представляющих уникальный консенсус (DominantNum), равнялось 4. С помощью данной программы было обнаружено еще 6 дополни-

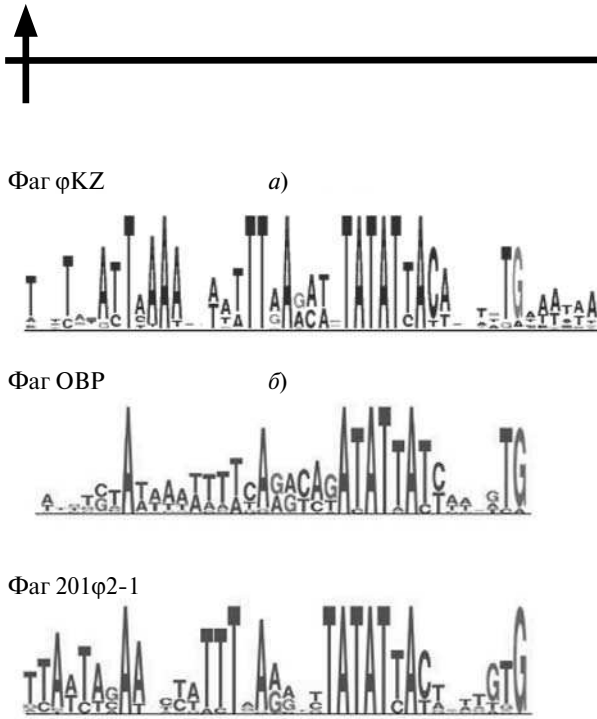


Рис. 2. Изображение нуклеотидных последовательностей, включающих консенсус предполагаемых ранних промоторов φKZ (а) в сравнении с мотивами, найденными в фагах OBP и 201φ2-1 [9] (б). Консервативные нуклеотиды отмечены буквами большего размера

тельных участков, содержащих мотив, подобный обнаруженному ранее. Во всех найденных положениях в геноме фага этот мотив находится в той же ориентации, что и следующий за ним ген; расстояние до старт-кодона ОРС составляло около 30 нуклеотидов. Поскольку данный мотив не встречается перед генами, кодирующими белки вириона или нуклеотидного обмена, можно предположить, что данный мотив выполняет роль промотора ранних генов фага φKZ. Для близкородственных бактериофагов 201φ2-1 и OBP ранее также был выявлен мотив, вероятно выполняющий роль специфического фагового промотора ранних генов [9]. При сравнении последовательности консенсусных районов фагов (см. рис. 2) можно заметить, что мотивы, найденные во всех трех фагах, чрезвычайно похожи. По-видимому, данный мотив может узнаваться вирионной фаговой РНКП непосредственно после начала инфекции. Тем не менее, для полной идентификации необходимо дальнейшее экспериментальное подтверждение.

На следующем этапе работы была предпринята попытка определения промоторов средних и поздних генов фага φKZ, предположительно узнаваемых невирионной фаговой РНКП.

Для этого были проанализированы межгенные участки генома, находящиеся перед генами структурных белков, которые были до этого идентифицированы в вирионе и заведомо не были ранними [12]; использовались комплекс программ MEME/MAST и программы PHIRE с параметрами  $L = 16$ ,  $D = 4$ ,  $DominantNum = 4$ . Был найден большой набор возможных мотивов, но совпадений между результатами, полученными при использовании разных программ, не наблюдалось. Также стоит отметить, что детальный анализ положения участков ДНК в геноме фага, содержащих предложенные мотивы, не позволяет с уверенностью говорить, что какой-либо из данных мотивов выполняет роль промотора средних или поздних генов. Это может быть связано с вырождением или сложностью структуры этих промоторов.

Таким образом, определение средних и поздних промоторов фага φKZ методами биоинформатики на текущий момент не представляется возможным и требует экспериментального определения хотя бы некоторых стартовых точек транскрипции генов этих классов для построения предварительного профайла.

В результате проведенных исследований в базе данных полных геномов было выявлено девять бактериофагов, в геномах которых кодируются белки, гомологичные каталитическим субъединицам  $\beta$  и  $\beta'$  бактериальных канонических мсРНКП. Все найденные фаги принадлежат к группе гигантских фагов типа φKZ из семейства *Myoviridae*.

Показано, что все обнаруженные фаговые  $\beta$ - и  $\beta'$ -подобные белки можно подразделить на два набора, обозначенные нами как «вирионный» и «невирионный».

Анализ последовательностей предполагаемых белков и генетического окружения соответствующих генов, а также присутствие в каждом из наборов голомога  $\beta'$ , содержащего консервативный каталитический мотив DxDGD, абсолютно необходимый для активности мсРНКП, позволили предположить наличие у этих фагов двух независимых функциональных РНКП.

В геномах некоторых фагов нуклеотидные последовательности, кодирующие белки, гомологичные субъединицам РНКП, прерва-

ны мобильными интронами. По-видимому, в транскрипции генома фага хозяйская РНКП не принимает участия. Вероятно, на всех стадиях транскрипция фаговых генов осуществляется со специфических фаговых промоторов собственными фаговыми РНКП или функциональными гибридами фаговых и бактериальных субъединиц РНКП.

Поиск фаговых промоторов с использованием методов биоинформатики при-

вел к идентификации вероятных ранних промоторов, отличающихся от типичных бактериальных промоторов последовательностями консервативных элементов. Предположительно он должен узнаваться вирионной РНКП.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 14.В37.21.0846 и с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр нано- и биотехнологий ГОУ СПбГПУ» на базе ФГБОУ ВПО «СПбГПУ».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lane, W.J. Molecular evolution of multisubunit RNA polymerases: sequence analysis [Text] / W.J. Lane, S.A. Darst // J. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 395. – P. 671 – 685.
2. Iyer, L.M. Evolutionary connection between the catalytic subunits of DNA-dependent RNA polymerases and Eukaryotic RNA-dependent RNA polymerases and the origin of RNA polymerases [Text] / L.M. Iyer, E.V. Koonin, L. Aravind // BMC Structural Biology. – 2003. – Vol. 3. – P. 1 – 23.
3. Ruprich-Robert, G. Non-canonical DNA transcription enzymes and the conservation of two-barrel RNA polymerases [Text] / G. Ruprich-Robert, P. Thuriaux // Nucleic Acids Res. – 2010. – Vol. 38. – № 14. – P. 4559 – 4569.
4. Крылов, В.Н. Бактериофаг  $\phi$ KZ *Pseudomonas* – возможная модель для изучения генетического контроля морфогенеза [Текст] / В.Н. Крылов, И.Ж. Жазыков // Генетика. – 1978. – Т. 8. – № 4. – С. 678 – 685.
5. Mesyanzhinov, V.V. The genome of bacteriophage  $\phi$ KZ of *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / V.V. Mesyanzhinov, J. Robben, B. Grymonprez, [et al.] // J. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 317. – P. 1 – 19.
6. Hertveldt, K. Genome comparison of *Pseudomonas aeruginosa* large phages [Text] / K. Hertveldt, R. Lavigne, E. Pletneva, [et al.] // J. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 354. – № 3. – P. 536 – 545.
7. Thomas, J.A. Characterization of *Pseudomonas chlororaphis* myovirus 201 $\phi$ 2-1 via genomic sequencing, mass spectrometry, and electron microscopy [Text] / J.A. Thomas, M.R. Rolando, C.A. Carroll, [et al.] // Virology. – 2008. – Vol. 376. – № 2. – P. 330 – 338.
8. Monson, R. The *Pseudomonas aeruginosa* transducing phage  $\phi$ PA3 is a new member of the  $\phi$ KZ-like group of ‘jumbo’ phages, and infects model laboratory strains and clinical isolates from cystic fibrosis patients [Text] / R. Monson, I. Foulds, J. Foweraker, [et al.] // Microbiology. – 2011. – Vol. 157. – P. 859 – 867.
9. Cornelissen, A. Complete genome sequence of the giant virus OBP and comparative genome analysis of the diverse  $\phi$ KZ-related phages [Text] / A. Cornelissen, S.C. Hardies, O.V. Shaburova, [et al.] // J. Virol. – 2012. – Vol. 86. – № 3. – P. 1844 – 1852.
10. Severinov, K. RNA polymerase structure-function: insights into points of transcriptional regulation [Text] / K. Severinov // Curr. Opin. Microbiol. – 2000. – Vol. 3. – P. 118 – 125.
11. Haugen, P. The natural history of group I introns [Text] / P. Haugen, D.M. Simon, D. Bhattacharya // Trends Genet. – 2005. – Vol. 21. – № 2. – P. 111 – 119.
12. Lecoutere, E. Identification and comparative analysis of the structural proteomes of  $\phi$ KZ and EL, two giant *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages [Text] / E. Lecoutere, P.J. Ceysens, K.A. Miroshnikov, [et al.] // Proteomics. – 2009. – Vol. 9. – № 11. – P. 3215 – 3219.
13. Nechaev, S. Bacteriophage-induced modifications of host RNA polymerase [Text] / S. Nechaev, K. Severinov // Annu. Rev. Microbiol. – 2003. – Vol. 57. – P. 301 – 322.
14. Artemis: Genome Browser and Annotation Tool (release 14.0.0) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sanger.ac.uk/resources/software/artemis/> Дата обращения: 12.10.2012 г.
15. MEME Suite [Электронный ресурс]. URL: <http://meme.nbcr.net/meme/> Дата обращения: 15.10.2012.
16. PHIRE (PHage *In silico* Regulatory Elements) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.agr.kuleuven.ac.be/logt/PHIRE.htm> Дата обращения: 15.10.2012.



**ЯКУНИНА Мария Вячеславовна** – аспирантка кафедры биофизики Санкт-Петербургского государственного политехнического университета, инженер НИИ «НаноБио» Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
yakuninam@gmail.com

**ВОРОНЦОВА Дарья Николаевна** – студентка физико-механического факультета Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
dnavorontsova@gmail.com

**МИНАХИН Леонид Станиславович** – доцент Института Ваксмана, Ратгерс, Университет штата Нью-Джерси, США.

190 Frelinghuysen Rd, Piscataway, NJ 08854, USA  
minakhin@waksman.rutgers.edu