

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

1·2012

Квартальный  
научно-теоретический журнал

Основан в январе 1983 г.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. В. КОСТРОВ  
Зам. главного редактора Ю. М. РОМАНОВА  
Ответственный секретарь Т. С. ИЛЬИНА

В. И. АГОЛ, А. Д. АЛЬТШТЕЙН, В. А. ГВОЗДЕВ, В. Н. ГЕРШАНОВИЧ  
А. Л. ГИНЦБУРГ, В. В. ДЕМКИН, Н. В. КАВЕРИН, Е. Д. КУЗНЕЦОВА (научный  
редактор), С. А. ЛИМБОРСКАЯ, С. А. ЛУКЬЯНОВ, Н. Ф. МЯСОЕДОВ,  
Е. Д. СВЕРДЛОВ, Г. Б. СМИРНОВ, В. З. ТАРАНТУЛ

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А. М. БОРОНИН (Пушино-на-Оке), В. И. ВОТЯКОВ (Минск), А. А. ПРОЗОРОВ  
(Москва), Л. С. САНДАХЧИЕВ (Новосибирская обл.), Н. В. ТОМИЛИН  
(Санкт-Петербург), Ю. К. ФОМИЧЕВ (Минск), С. В. ШЕСТАКОВ (Москва)

Журнал утвержден в Перечне ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (Бюллетень ВАК)

Журнал полностью переводится на английский язык в США издательством ALLERTON PRESS, INC.

Сведения о статьях, публикуемые в журнале, размещаются в следующих международных информационно-справочных изданиях: *Index Medicus*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Current Contents*, *Ulrich's International Periodicals Directory*, а также журнал включен в информационные продукты Thomson Reuters. Начиная с тома 23 (1) 2008 г. издание

индексируется и вносится в следующие базы данных:

- Science Citation Index Expanded (известный также как SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition®
- Biotechnology Citation Index®
- Biological Abstracts
- BIOSIS Previews.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"»

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ

- Маянский А. Н., Чеботарь И. В., Руднева Е. И., Чистякова В. П.* *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса. .... 3
- Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Юдина К. В., Бабкин И. В., Чумаков П. М., Нетесов С. В.* Онколитические поксвирусы. .... 8

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Сергиенко О.В., Лящук А.М., Аксенова Е.И., Галушкина З.М., Полетаева Н.Н., Шарапова Н.Е., Семихин А.С., Котнова А.П., Веселов А.М., Башикиров В.Н., Куликова Н.Л., Хлебников В.С., Кондратьева Т.К., Карягина-Жулина А.С., Апт А.С., Лунин В.Г., Гинцбург А.Л.* Получение микобактериальных антигенов, слитых с целлюлозосвязывающим белковым доменом, с целью создания на их основе субъединичных противотуберкулезных вакцин. .... 16
- Щербак Н. С., Чикаев А. Н., Карпенко Л. И., Ильичев А. А.* Влияние биотинилирования антител 2F5 на отбор пептидов из комбинаторной фаговой библиотеки. .... 20
- Смоленцева О. А., Яруллина Д. Р., Ильинская О. Н.* Индукция синтеза NO у лактобацилл в условиях стресса. .... 25
- Баймиев Ан. Х., Иванова Е. С., Птицын К. Г., Белимов А. А., Сафронова В. И., Баймиев Ал. Х.* Генетическая характеристика клубеньковых бактерий дикорастущих бобовых Южного Урала. .... 29
- Дедков В. С.* Новая ДНК-метилтрансфераза M.BstC8I, образующая 5'-G(m5C)NNGC-3'. Изучение чувствительности эндонуклеаз рестрикции к M.BstC8I-метилированию. .... 35

## CONTENTS

### REVIEWS

- Mayansky A. N., Chebotar I. V., Rudneva E. I., Chistyakova V. P.* *Pseudomonas aeruginosa*: Characteristics of Biofilm Process. .... 3
- Kochneva G.V., Sivolobova G. F., Yudina K. V., Babkin I. V., Chumakov P. M., Netesov S. V.* Oncolytic Poxviruses. .... 8

### EXPERIMENTAL WORKS

- Sergienko O. V., Lyashchuk A. M., Aksenova E. I., Galushkina Z. M., Poletaeva N.N., Sharapova N. E., Semikhin A. S., Kotnova A. P., Veselov A.M., Bashkirov V. N., Kulikova N. L., Khlebnikov V. S., Kondrat'eva T. K., Karyagina-Zhulina A.S., Apt A. S., Lunin V. G., Gintsburg A.L.* Production of Mycobacterial Antigens Merged with Cellulose Binding Protein Domain in Order to Produce Subunit Vaccines against Tuberculosis. .... 16
- Shcherbakova N. S., Chikaev A. N., Karpenko L. I., and Ilichev A. A.* The Impact of the Antibody 2F5 Biotinylation on the Selection of the Peptides from Combinatorial Phage Library. .... 20
- Smolentseva O. A., Yarullina D. R., and Ilinskaya O. N.* Induction of the NO Synthesis in Lactobacilli under Stress Conditions. .... 25
- Baymiev An. K., Ivanova E. S., Ptitsyn K. G., Belimov A. A., Safronova V. I., Baymiev Al. K.* Genetic Characterization of Wild Leguminous Nodular Bacteria Living in the South Urals. .... 29
- Dedkov V. S.* A New DNA Methyltransferase M.BstC8I Forms 5'-G(m5C)NNGC-3'. Studying of Restriction Endonuclease Sensitivity to M.BstC8I-Methylation. .... 35



Адрес редакции:

**Москва, 115088**

**ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14**

**ОАО «Издательство "Медицина"»**

Редакция журнала "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология"

Тел. редакции: (499) 264-36-66

Зав. редакцией И. Х. Измайлова

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-499-264-00-90

**Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.**

Редактор Е. И. Константинова

Художественный редактор  
М. Б. Белякова

Корректор А. В. Малахова

Переводчик С. К. Чаморовский

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сдано в набор 27.10.11

Подписано в печать 27.01.12

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная. Печ. л. 5,00.

Усл.-печ. л. 4,90. Уч.-изд. л. 5,50.

Заказ 32.

Подписной тираж номера 208 экз.

ЛР №010215 от 29.04.97 г.

E-mail: meditsina@mtu-net.ru

www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ООО «Подольская Периодика»,

142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

А. Н. Маянский<sup>1</sup>, И. В. Чеботарь<sup>1</sup>, Е. И. Руднева<sup>1</sup>, В. П. Чистякова<sup>2</sup>PSEUDOMONAS AERUGINOSA:  
ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПЛЕНОЧНОГО ПРОЦЕССА<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия; <sup>2</sup>Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В обзоре дается определение биопленочного процесса как одного из типов межклеточного общения бактерий. Приведены современные данные о строении биопленочного матрикса *Pseudomonas aeruginosa* и генетических механизмах, которые регулируют его образование. Обсуждаются процессы, связанные с активным и пассивным отторжением биопленочных бактерий, способствующие распространению бактерий и их закреплению на новых поверхностях. Подчеркиваются сложность и цепной характер реакций, имеющих отношение к формированию биопленок.

Ключевые слова: биопленки, *Pseudomonas aeruginosa*

**Биопленка как один из типов межклеточного общения бактерий**

Биопленка является живым, постоянно обновляющимся сообществом одного или нескольких видов бактерий, закрепившихся на биогенном или абиогенном субстратах и окруженных полимерным матриксом, который предохраняет их от вредных воздействий окружающей среды и служит одним из факторов межклеточного общения [2, 3].

*Pseudomonas aeruginosa* проявляет три вида социально значимого (т. е. связанного с межклеточным общением) поведения на твердых поверхностях. В нем участвуют жгутики (роение; англ. *swarming motility*), пили IV типа (прерывистое движение; англ. *twitching motility*) и растворимые продукты, которые образуют внеклеточный биопленочный матрикс [33]. Формирование плоской (недифференцированной) биопленки зависит от выраженной подвижности, которая необходима для образования плотного слоя (англ. *mat*) сливающихся клеток [25]. Дифференцированная (структурированная) биопленка начинает развиваться с формирования поверхностных агрегатов и эволюционирует в двух направлениях [26]. При первом из них подвижная субпопуляция бактериальных клеток мигрирует на поверхность неподвижных клеток, образуя “шапку”, напоминающую строение гриба. Второе направление наблюдается при клональном росте агрегатов, перерастающих в более крупные микроколонии. При выращивании на среде, где единственным источником углерода служит глюкоза, образуется дифференцированная биопленка; присутствие глутамата или сукцината определяет формирование плоской биопленки. Прикрепление бактерий к муцину (его избыток характерен для дыхательных путей больных муковисцидозом) ведет к образованию дифференцированной биопленки. Тот же штамм при закреплении на стеклянной поверхности обеспечивает развитие плоской биопленки [28].

**Биопленочный матрикс *P. aeruginosa***

При образовании биопленки на смену двигательной активности проявляются иные функции, которые обеспечивают продукцию матриксных компонентов. Жгутики важны для образования поверхностного мо-

нослоя биопленки, тогда как пили IV типа участвуют в образовании многоклеточных скоплений (микроколоний), которые формируются на этом монослое [33]. Между биопленочным процессом и роением существует обратная зависимость – чем выше жгутиковая подвижность, тем меньше биопленочная активность [32]. В случае клонов, не образующих биопленку, клетки бактерий внедряются в биопленку позитивных по этому признаку штаммов, обеспечивая свою персистенцию [14].

В колонизации муковисцидозного легкого изначально участвуют немуконидные формы *P. aeruginosa*, которые через месяцы–годы сменяются мукоидными культурами [9]. Мукоидные штаммы секретируют полисахарид (альгинат), который является негативно заряженным кополимером частично *O*-ацетилированных *D*-маннуровой и *L*-глюкуроновой кислот. Более 80 % альгинатсодержащих (т. е. мукоидных) штаммов являются мутантами по гену *mucA*. Ген *mucA* отвечает за продукцию белка *MucA*, блокирующего один из альтернативных сигма-факторов (*AlgT/AlgU/σ<sup>22</sup>*), от которого зависит экспрессия альгинатного оперона. Мутации *mucA* подавляют связывание *MucA* с *AlgT*, обеспечивая альгинатстимулирующий эффект *AlgT*. Переключение на мукоидный фенотип – адаптивная мера, которая защищает бактерии от фагоцитоза, дефенсинов, антибиотиков и других антимикробных препаратов [36]. Об адаптивном значении альгината говорит и то, что мукоидную конверсию можно воспроизвести *in vitro* при контакте с сублетальными дозировками перекиси водорода или активированными нейтрофилами. В лабораторных условиях мукоидные изоляты быстро переключаются на немуконидный фенотип [36].

Альгинат издавна считался главной биопленочной субстанцией *P. aeruginosa*. Отсюда логично, что его сверхпродукция ведет к значительным изменениям строения биопленки. Штаммы, гиперпродуцирующие альгинат, образуют структурированную (дифференцированную) биопленку, которая обретает форму микроколоний, разделенных водными каналами [43]. Кажется удивительным, что ряду авторов не удалось обнаружить морфологических различий между биопленками мукоидных и немуконидных штаммов *P. aeruginosa* [38].

Впрочем, как оказалось, немуконидные и мутантные штаммы *P. aeruginosa* с дефектом альгинатных генов сохраняют готовность к образованию биопленки. Это говорит о том, что *P. aeruginosa* располагает другими генами, которые отвечают за синтез биопленочных полисахаридов, играющих главную роль в биопленочном процессе. Одним из них является ген *psl* (от англ. *polysaccharide synthesis locus*), кодирующий

полисахарид с высоким содержанием маннозы [38]. Повреждение функции гена *psl* нарушает субстратное закрепление бактерий, повреждая межклеточные связи [17, 29]. Продукт гена *psl* участвует в поддержании структуры сформировавшейся биопленки, определяя строение матрикса [29].

Еще одним компонентом биопленочного матрикса служит полисахарид *Pel*. Он получил такое название, поскольку необходим для формирования биопленки (пелликулы) на поверхности водной питательной среды, граничащей с воздухом (от англ. *pellicule*). *Pel* (полисахарид с высоким содержанием глюкозы) инициирует прикрепление бактерий к субстратной поверхности; его отсутствие компенсируется пилиями IV типа [17, 48].

Штаммы *P. aeruginosa* неодинаково зависят от активности генов *psl* и *pel*. Делеция одного из генов *pel* ведет к выраженному нарушению биопленочного процесса у штамма PA14, тогда как у другого штамма PAO1 потеря *Pel*-продукции не вызывает различий в образовании биопленки [10]. *P. aeruginosa* образует клоны, дефектные по генам *pel* и *psl*, и только те из них, которые имеют двойной дефект по генам *pel* и *psl*, не способны к образованию биопленки [17].

Наряду с полисахаридами в образовании биопленки *P. aeruginosa* участвует ДНК, которая высвобождается при разрушении бактерий (разрушение может быть вызвано активацией профагов) [31] либо секретируется из мембранных везикул, входящих в состав биопленки [39]. ДНК выполняет разные функции, которые важны для структурного усиления биопленочного матрикса, а также связаны с повышенной резистентностью бактерий к антибиотикам и другим антимикробным веществам [31, 45]. Молекулы ДНК служат барьером для бета-лактамовых антибиотиков, аминокликозидов и катионных белков, связывая их своими анионными концами [31]. Добавление ДНКазы не только ведет к отторжению биопленки, но и значительно ослабляет устойчивость бактерий к антибиотикам [45].

Кроме полисахаридов и ДНК, в формировании биопленки *P. aeruginosa* участвуют белки. Один из них обнаружен M. Starkey и соавт. [44] и получил название CdrA (от англ. cyclic diguanylate-regulated partner A; его синтез регулируется циклическим ди-ГМФ – см. ниже). Ген *cdrA* относится к двухгенному оперону, один из компонентов которого отвечает за продукцию белка (*CdrB*), обеспечивающего секрецию *CdrA*. *CdrA* скрепляет нити полисахарида *Psl*, участвуя в создании стабильной биопленки. Этот процесс блокируется маннозой, которая является ключевым компонентом *Psl*, т. е. *CdrA* обладает свойствами лектинов. Следует отметить, что *P. aeruginosa* располагает двумя дополнительными лектинами – *LecA* (связывается с D-галактозой) и *LecB* (имеет сродство к L-фукозе и в меньшей степени к D-маннозе), которые участвуют в биопленочном процессе, скрепляя матриксные полисахариды. Их продукция контролируется RhlR *QS*-системой (см. ниже), требует присутствия сигма-фактора *RpoS* и ряда других регуляторов [15].

Много внимания уделяется рамнолипидам. Они действуют как биосурфактанты, участвуя в образовании каналов и грибоподобных шапок биопленки, отторжении планктонных клеток и защите биопленоч-

ных бактерий от фагоцитов и других эффекторов воспаления [47]. Продукция рамнолипидов кодируется тремя генами (*rhlA*, *B*, *C*) и находится под контролем *QS*-аутоиндукторов (см. ниже) [13].

#### Регуляция биопленочного процесса *P. aeruginosa*.

Основу биопленочного матрикса *P. aeruginosa* составляют полисахариды. Поэтому все, что влияет на их продукцию, действует на биопленочный процесс. Ведущее значение имеют полисахариды *Psl* и *Pel* (см. выше), и именно их регуляция играет главную роль в образовании биопленки.

*P. aeruginosa* обладает двумя основными регуляторными системами – *QS*, *Las*/*LasR* и *Rhl*/*RhlR*, которые служат основой социального общения бактерий (*QS* – *quorum sensing*) и вместе контролируют работу генов, составляющих более 10% бактериального генома [1, 13]. Их активность определяют два медиатора (аутоиндуктора) – *N*-(3-оксодеканонил)-*L*-гомосерин лактон (3-охо-*C12-HSL*) и *N*-(бутанонил)-*L*-гомосерин лактон (*C4-HSL*). Первыми о значении *QS* в биопленочном процессе *P. aeruginosa* сообщили D. Davies и соавт. [11]. Они показали, что дикие штаммы и мутанты *Rhl* образуют структурированную биопленку, тогда как мутанты *lasI* и *lasIRhl* формируют плоскую (недифференцированную) биопленку, которая быстро разрушается сурфактантами. Фармакологическое подавление *QS* (добавление в среду фуранонов – аналогов сигнальных молекул *HSL*) ведет к подавлению образования биопленки [20]. Биопленка мутантов *lasR/rhlR* более чувствительна к антибиотику тобрамицину, чем биопленка дикого штамма [13]. Присутствие в мокроте муковисцидозных больных *QS*-медиаторов говорит о присутствии в мокроте биопленочных агрегатов *P. aeruginosa* [41].

К *QS* предложено относить системы, реагирующие не только на плотность бактериальной популяции, но и на условия, сигнализирующие о стрессовых ситуациях, с которыми сталкиваются бактерии. Неслучайно внимание исследователей привлекают негативные *QS*-регуляторы, которые снижают продукцию *QS*-аутоиндукторов и их взаимодействие с генетическими мишенями [40]. Негативные регуляторы могут влиять на индивидуальные клетки, осуществляя автономный контроль за *QS*-регулонами на уровне клеточных клонов, выводя их из-под влияния *QS*-медиаторов, действующих на популяционном уровне [40]. Один из регуляторных белков альгинатной системы *AlgR* (он отвечает за усиленную продукцию альгината) выступает как транскрипционный регулятор, блокирующий экспрессию *Rhl* *QS*-системы и тормозящий образование биопленки *P. aeruginosa* на позднем (3-суточном) сроке ее развития [30]. Следует помнить и об инактивации *QS*-медиаторов самими клетками *P. aeruginosa* и другими бактериями, а также секреторными продуктами хозяина [22, 51].

Напомним и о дополнительной *QS*-системе *P. aeruginosa* – *PQS* (от англ. *pseudomonas quinolone signal*), которая способна обеспечить независимый эффект на биопленочный процесс. Для *PQS* *QS*-системы характерен свой сигнальный медиатор – 2-гептил-3-гидрокси-4(1H)-хинолон [13].

Вместе с тем получено немало данных, которые говорят против связи *QS* с факторами биопленочного процесса. Их взаимоотношения зависят от массы со-



бытий, таких как источники анаболических и катаболических факторов, стадии роста, природа штамма и его регуляторов и пр.

Полагают, что ацилгомосериновые *QS*-лактоны усиливают острую псевдомонадную инфекцию. Их влияние существенно слабеет при развитии биопленки, т. е. хронической инфекции [42]. Многими работами показано участие *QS* при остром инфекционном процессе, однако потеря корреляций между *QS*-фенотипом и хронической инфекцией (например, при муковисцидозе) говорит об обратном [50]. Высказано предположение о том, что факторы, обеспечивающие вирулентность при острой и хронической (биопленочной) инфекции *P. aeruginosa*, регулируются в обратной последовательности [18]. Т. Bjarnsholt и соавт. [9] показали, что генетическая основа *QS* *P. aeruginosa* при легочном муковисцидозе теряется (из-за мутаций в генах *lasI-lasR* и *rhlI-rhlR*) в среднем через 12–17 лет, т. е. на поздних стадиях хронической инфекции.

Кроме классических *QS*-систем, у *P. aeruginosa* имеются и другие сигнальные факторы, которые работают по принципу *QS*, определяя внутривидовые и межвидовые контакты. Они способны влиять на экспрессию генов, необходимых для острой или хронической инфекции, минуя классические *QS*-системы. Одним из элементов (они получили название диффузионных сигнальных факторов, *DSF*), которые, подобно *QS*, обеспечивают взаимодействие между бактериальными клетками, являются ненасыщенные жирные кислоты [12, 37]. Показано, что цис-11-метил-2-додециноевая кислота *Stenotrophomonas maltophilia* (этот вид участвует в колонизации респираторного эпителия больных муковисцидозом; ранее его относили к роду псевдомонад) усиливает биопленочный процесс *P. aeruginosa* [37]. Это объясняется тем, что *P. aeruginosa* имеет сенсорный рецептор для *DSF* *S. maltophilia*, пересылая сигнал на хромосомные гены, от которых зависит экспрессия эффекторных белков. Сходный рецептор обнаружен и у других бактерий, что предполагает их чувствительность к *DSF*-сигналам, исходящим от неродственных бактерий [37].

*P. aeruginosa* располагает множеством двухкомпонентных систем и растворимых медиаторов, которые сигнализируют об окружающей среде и внутриклеточном гомеостазе. Часть из них включаются в работу, связанную с регуляцией биопленочного процесса. А. Goodman и соавт. [18] сообщили о двухкомпонентной системе *retS* (от англ. regulator of exopolysaccharide and type III secretion), которая отвечает за синтез сенсорного регулятора *RetS*. Этот белок влияет на экспрессию приблизительно 400 генов, включая гены, отвечающие за вирулентность *P. aeruginosa*. Белок *RetS* оказывает влияние на активность генов *psl* и *pel* биопленочного матрикса. Мутации гена *retS* усиливали образование биопленки, способствуя хронической инфекции. Авторы связывают это с действием *RetS* на многокомпонентную сигнальную систему *GacS/GacA/RsmA*, которая противоположно влияет на острую и хроническую инфекции. I. Ventre и соавт. [49] обнаружили у *P. aeruginosa* систему регуляции генов, которая обеспечивает переключение фенотипа с острой на хроническую (биопленочную) инфекцию. Она начинается с сенсорной гистидинкиназы *LadS* (от

англ. lost adherence sensor) и, действуя через тандем *GacS/GacA*, вызывает продукцию небольшой молекулы *PHK* (*RsmZ*), которая, работая по принципу анти-смыслового механизма, подавляет гены, кодирующие острую инфекцию, одновременно активируя гены *psl* и *pel*, необходимые для образования биопленки. *LadS* действует в противовес *RetS*-системе, инактивация которой ведет к усилению активности генов *psl* и *pel*, необходимых для построения биопленки. Полагают, что сенсоры *RetS* и *LadS* формируют регуляторную сеть, которая является новой системой *QS* [49].

А. Bazire и соавт. [8] изучили влияние фактора *AlgU* (он известен также как *AlgT*) на продукцию биопленки немуконидных штаммов *P. aeruginosa*. Белок *AlgU* является альтернативным сигма-фактором ( $\delta^E/\delta^{22}$ ), который при взаимодействии с альгинатным опероном обеспечивает продукцию мукоидного фенотипа. Анти-сигма-фактор *MucA* является блокатером *AlgU*, гарантируя развитие немуконидного (безальгинатного) типа *P. aeruginosa* (см. выше). Мутант *algU* обнаружил резкое снижение биопленочного процесса. Дефект был связан с нарушением синтеза ключевого матричного полисахарида *Psl* и лектиновых белков *LecA* и *LecB*. Избыточная продукция *AlgU* повышает экспрессию оперона *psl* и ведет к усилению биопленочного процесса. Это говорит о значении гена *algU* не только для регуляции альгинатных генов, но и для общего контроля за биопленочным матриксом.

Образование биопленки *P. aeruginosa* зависит также от кластера генов *cupA* (от англ. chaperone-usheer pathway) [46], стимуляция которого временно усиливает адгезию бактерий. Гены *cupA* находятся под негативным контролем транскрипционного регулятора *MvaT*. Мутации гена *mvaT* сопровождаются усилением биопленочного процесса, тогда как восстановление нормального фенотипа (введение в бактерии плазмиды с полноценным геном *mvaT*) угнетает образование биопленки *P. aeruginosa*.

Y. Irie и соавт. [21] считают, что есть по крайней мере два уровня регуляции продукции *Psl* – контроль на уровне транскрипции и контроль на уровне трансляции. Транскрипционный регулятор *RpoS* (он является альтернативным  $\sigma$ -фактором) позитивно влияет на экспрессию генов *psl* после завершения активного роста культуры. Другим сигналом, действующим на трансляционном уровне, является белок *RsmA*. Он улавливает факторы внешней среды, контролирующие экспрессию генов *rsmA*. *RsmA* связывается с *psl*-мРНК, лишая ее способности к взаимодействию с рибосомами. Это нарушает продукцию одного из белков, необходимых для синтеза полисахарида *Psl*.

О. Petrova и соавт. [34] поддерживают идею о том, что образование биопленки бактериями *P. aeruginosa* имеет собственную программу стадийного развития. Они описали три новые двухкомпонентные системы (*bfiS*, *bfmS*, *mifR*), которые координируют процессы фосфорилирования на разных стадиях биопленочного процесса. Их активация обеспечивает переход от обратимого прикрепления к трем более поздним стадиям биопленки – необратимой адгезии (*BfiRS*) и фазам зрелой биопленки (*BfmRS*, *MifRS*). Мутационное нарушение *bfiS*, *bfmS*, *mifR* приводило к возвращению биопленок на более ранний период развития.