

УДК 577.29

Изменение уровня экспрессии генов в процессе перехода клеток *M. tuberculosis* в состояние «некультивируемости»

Е.Г. Салина^{1*}, Х. Молленкопф², С. Кауфман², А.С. Капрельянц¹¹ Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, 119071, Москва, Ленинский просп., 33² Институт инфекционной биологии им. М. Планка, 10117, Берлин, Шуманштрассе, 21-22

*E-mail: elenasalina@mail.ru

РЕФЕРАТ Был проведен анализ изменения уровня экспрессии генов при обратимом переходе клеток *M. tuberculosis* в «некультивируемое» (НК) состояние в длительной стационарной фазе в специально подобранных условиях. Обнаружено, что более чем для 500 генов наблюдалось изменение уровня экспрессии, 238 генов имели повышенный уровень экспрессии во всех рассматриваемых точках при переходе в НК состояние. Почти четвертую часть генов с повышенным уровнем экспрессии составляют гены группы инсерционных элементов и фаговых белков, что, возможно, иллюстрирует высокую интенсивность процессов модификации генома *M. tuberculosis* при образовании НК клеток. Помимо значительного числа генов с невыявленной функцией, среди генов с повышенной экспрессией оказалось достаточно много генов, продукты которых принимают участие в основных метаболических процессах и дыхании, в регуляции транскрипции и процессах, протекающих в клеточной стенке, а также кодирующих регуляторные белки. Полученные результаты позволяют нам предполагать, что переход клеток в покоящееся состояние является активным процессом, в который вовлечено множество генов, участвующих в различных метаболических процессах. Детальный анализ экспериментальных данных в последующем может быть полезен для понимания молекулярных механизмов явления латентности туберкулезной инфекции и покоя *M. tuberculosis*. Суммируя результаты транскриптомного анализа НК клеток, получаемых в нашей модели, и данные, полученные исследователями в ряде других моделей персистенции *M. tuberculosis*, можно выявить ряд «общих» для всех моделей генов, активирующихся в данных условиях. Тринадцать генов с повышенной экспрессией, общие для ряда моделей персистенции, могут быть рассмотрены как потенциальные мишени для создания новых противотуберкулезных лекарственных средств, направленных, прежде всего, против латентного туберкулеза.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, латентный туберкулез, «некультивируемые» клетки, глобальный профиль экспрессии генов.

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель туберкулеза бактерия *Mycobacterium tuberculosis* может персистировать в организме человека в течение десятилетий после инфицирования. Подобное латентное состояние *M. tuberculosis* традиционно связывают с переходом клеток возбудителя в покоящееся состояние, сопровождающееся потерей их культивируемости [1]. Именно поэтому латентную инфекцию практически не-

возможно выявить стандартными биохимическими и микробиологическими методами, а также устранить с помощью антибиотикотерапии. Для изучения особенностей латентной инфекции в живых организмах используют различные модификации экспериментальной модели покоящегося состояния *M. tuberculosis* в условиях гипоксии *in vitro* [2, 3], однако все они не имитируют такое важное состояние бактерий, как их «некультивируемость»

в состоянии покоя. Нам удалось разработать модель, в которой покоящиеся клетки *M. tuberculosis* являются «некультивируемыми» (НК) и способны к реактивации в определенных условиях [4].

С целью выявления особенностей биохимических процессов, связанных с переходом бактерий в состояние «некультивируемости», и понимания механизмов данного явления нами был проведен анализ изменения профиля экспрессии генов *M. tuberculosis* в процессе образования НК форм.

МЕТОДЫ

Образцы тотальной РНК *M. tuberculosis* были выделены из клеток в конце логарифмической фазы роста культуры (5 дней культивирования) и при переходе в НК состояние при инкубации в стационарной фазе в различных временных точках (21, 30, 41 и 62 дней культивирования) по методу, опубликованному ранее [5]. Комплементарная ДНК была получена с использованием 1 мкг РНК, случайных праймеров-гексамеров и обратной транскриптазы (Superscript III, Invitrogen) в соответствии с руководством фирмы-производителя; в кДНК, соответствующую клеткам, взятым в различные временные точки стационарной фазы, была введена флюоресцентная метка Су-3, для кДНК, соответствующей клеткам логарифмической фазы роста и использующейся в качестве контроля – Су-5. Далее 250 ng Су3-меченной кДНК были конкурентно гибридизованы с таким же количеством Су5-меченной кДНК контрольного образца на стеклянных подложках с нанесенными на них матрицами с продуктами ген-специфичной ПЦР-амплификации генома *M. tuberculosis* (SurePrint technology, Agilent). Гибридизация проводилась в двух повторностях при 42 °С в течение 20 ч в соответствии с рекомендациями изготовителя, после чего была проведена трехкратная отмывка слайдов буфером I (Ambion) при 55 °С с последующим их сканированием с разрешением 10 мкм (Microarray Scanner BA, Agilent). Анализ полученных результатов проводился с помощью программы Agilent’s feature extraction software version.

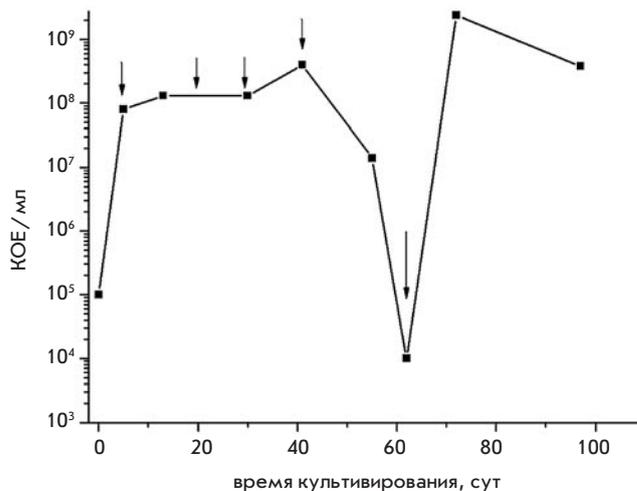


Рис. 1. Образование НК клеток *M. tuberculosis* в стационарной фазе. Стрелками отмечены временные точки, в которых производилось выделение РНК из клеток

(Agilent). Для обработки результатов изменения профиля экспрессии генов был использован критерий 1,5, к рассмотрению принимались результаты, дающие согласованный результат в двух повторностях и удовлетворяющие условиям Т-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранее нами было обнаружено, что культивирование *M. tuberculosis* на не содержащей ионов калия среде Sauton с добавлением глюкозы, БСА и хлорида натрия приводило к снижению способности клеток образовывать колонии на твердой среде при росте в стационарной фазе [4]. Через 60 дней культивирования число КОЕ в мл среды снижалось до 10⁵ (рис. 1), что означало переход 99.9 % клеток в культу-

Таблица 1. Функциональные категории генов *M. tuberculosis*, обладающих измененным уровнем экспрессии при переходе в состояние «некультивируемости»

Функциональные категории	Гены, индуцирующиеся при переходе в НК состоянии		Гены, репрессирующиеся при переходе в НК состоянии		% доля в геноме
	Число генов	% доля	Число генов	% доля	
Вирулентность, детоксификация, адаптация	5	2.1	7	2.9	2.6
Метаболизм липидов	6	2.5	20	8.4	5.9
Регуляция транскрипции и трансляции	13	5.5	23	9.7	5.8
Процессы, связанные с клеточной стенкой	24	10.1	59	24.8	18.8
Инсерционные элементы и фаговые белки	58	24.4	1	0.4	3.7
Пролин-глутамат богатые белки (PE/PPE)	7	2.9	11	4.6	4.2
Основные метаболические процессы, в т.ч. дыхание	42	17.7	50	21.1	22.4
Регуляторные белки	16	6.7	4	1.7	4.8
Белки с невыясненной функцией	67	28.1	63	26.5	31.9
Всего генов	238	–	237	–	3924

Таблица 2. Гены, имеющие значительно повышенный уровень экспрессии при переходе в НК состояние в стационарной фазе

ORF	Ген	Белковый продукт	Изменение уровня экспрессии гена				
			5 дней	21 день	30 дней	41 день	62 дня
Rv0186	<i>bglS</i>	Бета-глюкозидаза	1	4.20459	8.33686	6.51867	5.24295
Rv0840c	<i>pip</i>	Пролин-иминопептидаза	1	6.33559	11.0004	4.58881	3.86572
Rv0841c		Трансмембранный белок	1	31.11093	52.56174	13.79488	11.85425
Rv0989c	<i>grcC2</i>	Полипиренил-дифосфатсинтаза	1	7.60797	6.29748	7.58723	3.94285
Rv0990c		Гипотетический белок	1	7.12899	6.60915	6.652	3.57343
Rv0991c		Консервативный гипотетический белок	1	3.31598	3.87521	5.44297	3.70462
Rv1369c		Транспозаза	1	3.17178	3.9213	4.22925	3.86883
Rv1394c	<i>cyp132</i>	Цитохром P 450 132	1	8.89047	7.50161	3.72981	3.12534
Rv1395		Белок-регулятор транскрипции	1	3.22394	11.65875	7.03908	4.27327
Rv1397c		Консервативный гипотетический белок	1	6.95276	11.79184	5.97336	5.77752
Rv1460		Белок-регулятор транскрипции	1	3.87617	5.50637	6.90405	3.78332
Rv1575		Фаговый белок phiRV1	1	17.29509	37.08693	51.7473	20.53329
Rv1576c		»	1	28.17817	33.97652	10.11378	12.88182
Rv1577c		»	1	26.27261	39.87495	19.41512	11.49041
Rv1584c		»	1	3.27674	5.68552	3.3055	3.02886
Rv1831		Гипотетический белок	1	3.1468	5.74692	5.14019	4.04747
Rv1991c		Консервативный гипотетический белок	1	4.04696	4.12618	4.06786	4.65579
Rv1992c	<i>ctpG</i>	АТФаза, транспортирующая катионы металлов	1	5.2883	7.31348	4.7442	4.22806
Rv2106		Транспозаза	1	3.01418	5.61324	4.77882	5.09925
Rv2254c		Интегральный мембранный белок	1	7.09534	6.53956	3.33899	4.63885
Rv2278		Транспозаза	1	3.28663	6.78129	6.28036	4.13102
Rv2354		»	1	3.1594	6.15299	5.21098	3.13151
Rv2497c	<i>pdhA</i>	Альфа-субъединица пируватдегидрогеназы	1	3.73133	4.52197	5.04976	4.00306
Rv2642		Регулятор транскрипции семейства ArsR	1	3.76985	5.16757	4.39006	3.93426
Rv2644c		Гипотетический белок	1	3.36059	7.58921	5.36796	3.51825
Rv2645		»	1	3.45006	8.21393	6.70101	3.25709
Rv2646		Интеграза	1	5.04391	12.16535	7.82435	9.96087
Rv2647		Гипотетический белок	1	5.32983	13.40623	9.43796	7.2163
Rv2649		Транспозаза IS6110	1	3.2505	5.3557	5.59089	3.74714
Rv2650c		Профаговый белок phiRv2	1	21.46669	29.74372	16.65359	20.66349
Rv2651c		Профаговая протеаза phiRv2	1	20.04086	34.29153	20.61728	13.41666
Rv2660c		Гипотетический белок	1	13.43717	41.25793	67.29882	19.6699
Rv2661c		»	1	9.23174	28.30861	52.34967	11.04351
Rv2662		»	1	20.62942	18.83647	14.72059	12.88898
Rv2663		»	1	7.61461	9.43216	8.19525	7.3034
Rv2664		»	1	6.24636	8.49102	7.10191	5.60291
Rv2666		Трункированная транспозаза IS1081	1	6.91867	13.89339	7.89331	5.86579
Rv2667	<i>clpC2</i>	АТФ-зависимая протеаза	1	9.44815	17.89662	9.64508	6.46149
Rv2707		Консервативный трансмембранный белок	1	3.35002	5.09024	14.83903	4.53239
Rv2711	<i>ideR</i>	Белок-регулятор транскрипции	1	3.48877	4.30099	6.06795	3.83858
Rv2713	<i>sthA</i>	Растворимая пиридин-нуклеотид трансгидрогеназа	1	4.43327	6.35516	6.80833	3.83838
Rv2780	<i>ald</i>	Секретируемая L-аланин дегидрогеназа ALD	1	5.2891	4.65988	4.52694	4.92656
Rv2814c		Транспозаза	1	3.3279	5.52338	4.86873	4.60102
Rv2815c		»	1	3.13667	6.24306	5.87423	4.84337
Rv3185		»	1	3.58899	6.43621	5.67335	5.82686
Rv3186		»	1	3.2903	6.21375	6.14822	5.77427
Rv3290c	<i>lat</i>	L-лизин аминотрансфераза	1	4.32023	5.06387	3.54801	3.9704
Rv3474		Транспозаза IS6110	1	3.04947	6.19754	6.19869	3.22266
Rv3475		»	1	3.73966	5.79892	5.63617	6.23465
Rv3580c	<i>cysS</i>	Цистеинил – tPHK синтетаза	1	3.87797	6.67899	3.14124	3.40852
Rv3582c	<i>ispD</i>	2-C-метил-D-эритритол-4-фосфат цитидилл-трансфераза	1	3.50012	4.07861	3.78626	3.51221

ре в НК состоянии. При продолжении культивирования НК клеток в стационарной фазе наблюдался самопроизвольный возврат их способности образовывать колонии. Важно отметить обратимость состояния «некультивируемости» – полученные НК клетки, взятые из точки с минимальным числом КОЕ, могли быть реактивированы при пересеве их на свежую среду роста.

Сравнение профиля экспрессии генов бактериальной популяции в различных точках стационарной фазы относительно логарифмической фазы роста культуры (5 дней культивирования) выявило изменение уровня экспрессии генов в 1.5 и более раз для достаточно значительного числа генов – 566, что составляет более 14 % от всего генома *M. tuberculosis*. Среди данного количества генов с изменен-

ной экспрессией 238 генов имели повышенный уровень экспрессии и 237 генов имели сниженный уровень экспрессии при культивировании в стационарной фазе во всех рассматриваемых точках. В табл. 1 представлено распределение генов с измененным при переходе в НК состояние уровнем экспрессии в соответствии с функциональной принадлежностью кодируемых ими продуктов.

Помимо большой группы генов с невыявленной функцией, кодирующих т.н. гипотетические белки, снижен уровень экспрессии для многих генов – участников основных метаболических процессов. Также значительно снижен уровень экспрессии генов, вовлеченных в вирулентность и адаптацию, метаболизм липидов, регуляцию транскрипции и трансляции и процессы, протекающие в клеточной стенке.

При рассмотрении генов, уровень экспрессии которых повышается при переходе в НК состояние, также обнаружилось присутствие значительного числа генов с невыявленной функцией; однако обращает на себя внимание тот факт, что почти четвертую часть генов с повышенным уровнем экспрессии составляют гены из группы инсерционных элементов и фаговых белков, тогда как действительная доля их в геноме невелика – всего 3.7 %. Данный факт, возможно, иллюстрирует высокую интенсивность процессов, приводящих к модификации генома *M. tuberculosis* при переходе клеток в НК состояние.

Среди генов с повышенной экспрессией оказалось достаточно много генов, продукты которых принимают участие в основных метаболических процессах, в частности *gcvB* и *ald*, кодирующие соответственно глицин-дегидрогеназу и L-аланин-дегидрогеназу, протеиназы *repR* и *clpC2*. Повышен уровень экспрессии одного из генов, кодирующих изоцитратлиазу *icl1* – анаплеротический фермент, присутствующий в клетках *M. tuberculosis* в виде двух изоформ – *icl 1* и *icl 2*. Изоцитратлиаза является одним из ключевых ферментов глиоксилатного шунта – метаболического пути, альтернативного циклу трикарбоновых кислот, позволяющего производить синтез углеводов из простых предшественников. В частности, он активно функционирует в прорастающих семенах, когда жирные кислоты являются основным источником углерода и энергии. Индукция ряда генов, участвующих в процессах деградации липидов *fadD9*, *fadE24*, *fadE26* и жирных кислот *scoA*, указывает на активное функционирование глиоксилатного шунта в НК клетках. Функционирование глиоксилатного шунта ранее было отмечено для модели персистенции *M. tuberculosis* Вейна [2].

При переходе в НК состояние происходит также индукция ряда генов, являющихся своеобразными маркерами стрессовых условий: белка теплового шока *hsp*, шаперонов Rv0440 и Rv3417c, а также сигма-факторов: *sigG* – регулирующего гены, необходимые для выживания внутри макрофагов, и *sigB*, который может контролировать регулоны стационарной фазы и общую устойчивость к стрессам. Индукция генов *sscA*, продукт которого принимает участие в биосинтезе цитохромов на стадии включения гема и *sup132*, кодирующего один из цитохромов P-450, окисляющих различные ксенобиотики, скорее всего, указывает на возможность накопления в культуре токсичных компонентов. Также в НК клетках индуцируются гены, ко-

дирующие ферменты немевалонатного пути синтеза изопреноидов *ispF*, *ispD*. Есть данные о том, что некоторые метаболиты этого пути могут влиять на иммунный ответ организма-хозяина [6]. Среди индуцированных при переходе в состояние «некультивируемости» генов достаточно велика доля генов, продукты которых принимают участие в процессах регуляции транскрипции, и кодирующих регуляторные белки, в частности белок-регулятор транскрипции *furA*, осуществляющий негативный контроль транскрипции путем связывания оператора репрессируемых генов с помощью катиона железа. Предполагается, что данный белок осуществляет контроль транскрипции гена *katG*, уровень транскрипции которого в НК состоянии также повышен. Данный ген кодирует многофункциональный фермент, проявляющий каталазную, пероксидазную и пероксинитразную активности, и, как предполагается, может играть роль в процессе внутриклеточного выживания микобактерий в макрофагах, защищая их от агрессивных компонентов, продуцируемых клетками-фагоцитами. Активируются гены, принимающие участие в процессах, протекающих в клеточной стенке, в частности, различных транспортеров – *ctpG* и *ctpC*, кодирующих АТФазы, транспортирующие катионы металлов, а также Rv2688c – транспортера, осуществляющего экспорт антибиотиков из клетки и отвечающий за резистентность к ним.

С целью выявить гены, уровень экспрессии которых значительно повышен при переходе в НК состояние, мы ввели более жесткий критерий – уровень экспрессии гена во всех рассматриваемых точках стационарной фазы превышает его экспрессию по сравнению с 5 сут роста в 3 и более раз. Таким условиям отвечает 51 ген (табл. 2).

Среди генов со значительно повышенным уровнем экспрессии лидирующие позиции – 20 генов из 51 – занимают гены, кодирующие инсерционные элементы и фаговые белки, 13 генов кодируют белки с невыявленной функцией. Об-

Таблица 3. Сопоставление генов, имеющих повышенный (более 1.5) уровень экспрессии при переходе в НК состояние в стационарной фазе, с генами, активирующимися в ряде других моделей персистенции

Модели персистенции <i>M. tuberculosis</i>	Совпадение с 238 генами, активирующимися в стационарной фазе при переходе в НК состояние	
	Число генов	% доля
Нерепликативное состояние Вейна (Voskuil et al., 2004)	23	9.7
Персистенция при лимитировании источника углерода в условиях 50 %-ного насыщения кислородом (Hampshire et al., 2004)	82	34.5
Персистенция при инфицировании макрофагов (Schnappinger et al., 2003)	77	32.4
Модель искусственной гранулемы мышей (Karakousis et al., 2004)	32	13.4
Длительный ответ на гипоксию (Rustad et al., 2008)	40	16.8

Таблица 4. «Универсальные» гены персистирующего состояния *M. tuberculosis*. Жирным шрифтом выделены гены, входящие в состав EHR регулона

ORF	Ген	Нереплекатив-ное состояние Вейна (Voskuil et al., 2004)	Лимитирование источника углерода (Hampshire et al., 2004)	Персистенция в макрофагах (Schnappinger et al., 2003)	Искусственная гранулема мышей (Karakousis et al., 2004)	НК состояние в стационарной фазе
Rv0188		0.8	67.2	2.8	2.7	2.5
Rv0211	<i>pckA</i>	-	1.7	3.6	2.6	1.64
Rv0251c	<i>hsp</i>	4.5	18.6	25.6	3.9	4.5
Rv1894c		2.0	5.1	1.8	-	2.8
Rv1909c	<i>furA</i>	-	5.4	2.2	2.8	2.7
Rv2011c		2.1	9.5	2.5	-	2.8
Rv2497c	<i>pdhA</i>	3.4	8.4	2.1	2.0	4.0
Rv2660c		1.5	4.3	2.1	3.3	19.7
Rv2662		1.5	1.5	2.0	-	12.9
Rv2710	<i>sigB</i>	-	34.6	3.8	4.7	4.6
Rv2780	<i>ald</i>	6.1	2.6	2.4	2.4	4.9
Rv3139	<i>fadE24</i>	-	2.2	2.0	5.8	2.4
Rv3290c	<i>lat</i>	3.6	25.9	7.5	5.6	4.0

ращает на себя внимание факт, что значительно повышенным уровнем экспрессии отличаются те гены – участники основных метаболических процессов, белковые продукты которых кодируют участие в процессах деградации, в частности *bglS* – бета-глюкозидаза (гидролизует концевой остаток бета-глюкозы), *pip* – пролиниминопептидаза (специфически катализирует удаление N-концевого пролина у коротких пептидов), *clpC2* – АТФ-зависимая протеаза, *ald* – L-аланин-дегидрогеназа (катализирует гидролиз аланина – важного компонента пептидогликанового слоя с образованием пирувата). При этом повышенной экспрессией отличается ген *pdhA*, кодирующий альфа-субъединицу пируват-дегидрогеназы, участвующей в энергетическом метаболизме клеток и катализирующей конверсию пирувата в ацетил-КоА. На преобладание катаболических процессов в метаболизме клеток в НК состоянии указывает и значительно повышенный уровень экспрессии *sthA* – растворимой пиридин-нуклеотид трансгидрогеназы, осуществляющей конверсию НАДРН, образующейся в катаболических путях, в НАДН, необходимый в дыхательной цепи для генерирования энергии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

Анализ глобального профиля экспрессии генов был проведен для ряда моделей персистенции *M. tuberculosis*, в частности модели нерепликативного состояния Вейна в условиях гипоксии [5, 7, 8], модели персистенции в условиях лимитирования по источнику углерода в условиях сниженной концентрации кислорода [9], при инфицировании макрофагов [10], и *in vivo* при образовании искусственной гранулемы у мышей [11]. При рассмотрении результатов, полученных этими исследователями, оказалось, что профиль экспрессии генов в изучаемой нами модели «некультивируемости» в стационарной фазе имеет ряд совпадений с моделями персистенции, указанными выше (табл. 3).

Менее всего общего было найдено при сопоставлении генов, активирующихся в модели «некультивируемости»,

разработанной нами, и модели покоя в условиях гипоксии Вейна (табл. 3). Известно, что модель Вейна отличается индукцией генов так называемого Dos-регулона (от *Dormancy survival regulator*) – группы из 49 генов, находящейся под контролем *devR*, кодирующего регуляторную часть двухкомпонентной системы. Повышенный уровень транскрипции генов *M. tuberculosis* в составе Dos-регулона наблюдался не только у покоящихся в условиях гипоксии *in vitro* клеток, но также при инфицировании макрофагов [10] и в модели искусственной гранулемы мышей [11]. В разработанной нами модели перехода *M. tuberculosis* в НК состояние в стационарной фазе среди генов с повышенной экспрессией были обнаружены только 2 гена Dos-регулона – Rv0571c и Rv2631. Индукции генов Dos-регулона не было обнаружено у клеток, персистирующих в условиях голодания [12], а в модели персистенции при истощении источника углерода активировались только два гена этого регулона [9].

В недавно опубликованной работе [13] было продемонстрировано, что роль Dos-регулона не только как универсального регулятора покоящегося состояния микобактерий, но даже как универсального ответа на состояние гипоксии, по-видимому, переоценена. Показано, что гены Dos-регулона максимально активируются только в первые 2 ч после наступления гипоксии, затем экспрессия по крайней мере половины из них возвращается на исходный уровень [13]. Те же авторы показали, что далее при культивировании в условиях гипоксии через 4 дня наблюдается повышение уровня экспрессии ряда генов количеством около 230, и их уровень остается стабильным в дальнейшем. Эту группу генов авторы назвали EHR (*Enduring hypoxia response* – длительный ответ на гипоксию). При рассмотрении изменения профиля экспрессии генов при переходе в НК состояние в модели, разработанной нами, было выявлено достаточно много совпадений с этой группой генов (табл. 3), что явилось несколько неожиданным фактом, поскольку разработанные нами условия образования НК

клеток не подразумевали никакой лимитации по кислороду. При рассмотрении генов, активирующихся в модели персистенции в условиях истощения источника углерода [9] и модели ответа на множественные стрессовые факторы [14], также обнаружилось перекрывание с генами EHR [13]. Таким образом, можно сделать вывод, что гены EHR могут не только претендовать на роль маркеров гипоксии, но и представлять собой регулон покоящегося состояния микобактерий туберкулеза в целом, независимо от путей индукции такого состояния.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что переход клеток в покоящееся состояние является активным процессом, в который вовлечены десятки генов. Задачей дальнейших исследований является подробное изучение этого процесса для понимания молеку-

лярных механизмов, протекающих в клетке при переходе в состояние покоя.

Суммируя результаты транскриптомного анализа НК клеток, получаемых в нашей модели, и данные, полученные исследователями в ряде моделей персистенции, можно выявить ряд общих для всех моделей генов, активирующихся в данных условиях (табл. 4). Мы полагаем, что гены, перечисленные в табл. 4, и их продукты могут быть рассмотрены и подробно изучены в дальнейшем с целью создания новых противотуберкулезных лекарственных средств, направленных прежде всего против латентного туберкулеза. ●

*Работа поддержана программой Президиума РАН
«Молекулярная и клеточная биология».*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gangadharam P.R.J. // *Tuber. Lung Dis.* 1995. 76. 477–479.
2. Wayne L.G., Lin K.-Y. // *Infect. Immun.* 1982. 37. 1042–1049.
3. Wayne L.G., Hayes L.G. // *Infect. Immun.* 1996. 64. 2062–2069.
4. Mukamolova G.V., Salina E.G., Kaprelyants A.C. // *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH (Georgiev, V., ed), Humana Press, USA.* 2008. 1. 83–90.
5. Voskuil M.I., Visconti K.C., Schoolnik G.K. // *Tuberculosis (Edinb.)*, 2004. 84. 218–227.
6. Shao L., Zhang W., Zhang S., Chen C.Y., Jiang W., Xu Y., Meng C., Weng X., Chen Z.W. // *AIDS.* 2008. 22(17). 2241–2508.
7. Muttucumaru D.G., Roberts G., Hinds J., Stabler R.A., Parish T. // *Tuberculosis (Edinb.)*. 2004. 84. 239–246.
8. Bacon J., James B.W., Wernisch L., Williams A., Morley K.A., Hatch G.J., Mangan J.A., Hinds J., Stoker N.G., Butcher P.D., Marsh P.D. // *Tuberculosis (Edinb.)*. 2004. 84. 205–217.
9. Hampshire T., Soneji S., Bacon J., James B. W., Hinds J., Laing K., Stabler R. A., Marsh P.D., Butcher P.D. // *Tuberculosis (Edinb.)*. 2004. 84. 228–238.
10. Schnappinger D., Ehrt S., Voskuil M.I., Liu Y., Mangan J.A., Monahan I.M., Dolganov G., Efron B., Butcher P.D., Nathan C., Schoolnik G.K. // *J. Exp. Med.* 2003. 198(5). 693–704.
11. Karakousis P.C., Yoshimatsu T., Lamichhane G., Woolwine S.C., Nuermberger E.L., Grosset J., Bishai W.R. // *J. Exp. Med.* 2004. 200. 647–657.
12. Betts J.C., Lukey P.T., Robb L.C., McAdam R.A., Duncan K. // *Mol. Microbiol.* 2002. 43. 717–731.
13. Rustad T.R., Harrell M.I., Liao R., Sherman D.R. // *PLoS ONE.* 2008. 3(1). 1502.
14. Boshoff H.I., Myers T.G., Copp B.R., McNeil M.R., Wilson M.A., Barry C.E. 3rd // *J. Biol. Chem.* 2004. 279. 40174–40184.