



МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ БАКТЕРИЙ К СТРЕССОВЫМ УСЛОВИЯМ ПОСРЕДСТВОМ МАЛЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК

© 2023 г. А. С. Карпов*, Д. А. Елкина**, Т. С. Орецкая**, #, Е. А. Кубарева**

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

**Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Поступила в редакцию 02.02.2023 г.

После доработки 16.02.2023 г.

Принята к публикации 17.02.2023 г.

В большей части генома бактерий закодированы те или иные белковые молекулы, однако с развитием транскриптомных технологий было обнаружено множество генов, на которых транскрибируются РНК, не транслирующиеся в белки. Такие РНК называют некодирующими (нкРНК). Исследование свойств нкРНК показывает, что данные молекулы часто выступают в качестве регуляторов в различных клеточных процессах: поддержании гомеостаза клеточной стенки, защите от патогенов, вирулентности и т.д. Особое место среди них занимают так называемые малые нкРНК длиной ~50–300 нт. В большинстве случаев они образуют дуплексы с мРНК определенных генов, что влияет на экспрессию последних, однако некоторые нкРНК способны напрямую связываться с белком-мишенью. Подобные механизмы действия малых нкРНК дают им некоторые преимущества при регулировании различных клеточных процессов по сравнению с регуляторными молекулами белковой природы. Так, например, при ответе на внешний или внутренний сигнал посредством малых нкРНК клетке потребуется потратить меньше времени и ресурсов за счет отсутствия этапа трансляции. Более того, некоторые нкРНК обладают не полной комплементарностью к своим РНК-мишеням, что делает регуляцию более гибкой, т.к. это позволяет нкРНК участвовать в ответе одновременно на различные клеточные сигналы. В представленном обзоре рассмотрены общие механизмы, по которым различные малые нкРНК позволяют бактериям адаптироваться к тем или иным стрессовым условиям, а также конкретные примеры их действия в различных прокариотических организмах.

Ключевые слова: бактериальные малые некодирующие РНК, антисмысловые нкРНК, модифицирующие нкРНК, стрессовые условия, регуляция экспрессии генов

DOI: 10.31857/S0132342323060088, EDN: EXNMOS

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	555
МАЛЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК	556
АНТИСМЫСЛОВЫЕ нкРНК	556
<i>Общие механизмы действия антисмысловых нкРНК</i>	<i>556</i>
<i>Участие цис-кодируемых антисмысловых нкРНК в адаптации к стрессовым условиям</i>	<i>559</i>
<i>Участие транс-кодируемых антисмысловых нкРНК в адаптации к стрессовым условиям</i>	<i>562</i>
МОДИФИЦИРУЮЩИЕ нкРНК	566

<i>Общие механизмы действия модифицирующих нкРНК</i>	<i>566</i>
<i>Участие модифицирующих нкРНК в адаптации к стрессовым условиям</i>	<i>566</i>
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	570
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	571

ВВЕДЕНИЕ

Согласно центральной догме молекулярной биологии, впервые предложенной Френсисом Криком в 1958 г., РНК – это копия участков ДНК, служащая для последующего синтеза на ее основе белков; при этом информация от генов к белкам передается исключительно в последовательности ДНК → РНК → белок [1]. По мере изучения мира РНК в научном сообществе из центральной догмы родилась концепция, согласно которой роль молекул РНК многогранна. Прежде

Сокращения: нкРНК – некодирующие РНК; пРНК – РНК-продукты; РНКП – РНК-полимераза; ШД – последовательность Шайна–Дальгарно; Еσ⁷⁰ – холофермент РНКП с σ⁷⁰-субъединицей.

Автор для связи: (тел.: +7 (916) 206-41-02; эл. адрес: oretskaya@belozersky.msu.ru).

всего, это участие в процессе экспрессии генов в качестве переносчика информации – данная роль принадлежит мРНК. В свою очередь, тРНК и рРНК выполняют роль вспомогательных молекул в процессе биосинтеза белков в цитоплазме. Такие РНК назвали некодирующими (нкРНК), т.к. они не выступают матрицей для синтеза тех или иных белков. Однако к 2000 г. в клетках *Escherichia coli* было обнаружено еще 10 нкРНК [2], выполняющих различные функции: терминацию трансляции [3], посттрансляционную регуляцию экспрессии генов [4], процессинг тРНК [5] и др. Такое разнообразие относительно небольшого количества известных на тот момент нкРНК вызвало большой интерес со стороны ученых и заставило изменить взгляд на устоявшуюся концепцию, согласно которой функции РНК в клетках распределены только между мРНК, тРНК и рРНК. Позднее развитие биоинформатических технологий, позволивших сравнивать геномы, в том числе прокариот, привело к открытию у них большого количества нкРНК. Исследование функций некоторых нкРНК показало, что они напрямую или опосредованно вовлечены во многие жизненные процессы бактерий, включая адаптацию к различным стрессовым условиям [6].

МАЛЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

Наиболее многочисленная группа нкРНК бактерий – малые некодирующие РНК, представляющие собой преимущественно относительно короткие транскрипты (~50–300 нт). Способы, которыми они помогают прокариотическим клеткам приспособиться к тем или иным стрессовым условиям, также достаточно разнообразны. Малые нкРНК могут участвовать в регуляции экспрессии белков как на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, так и напрямую влиять на их способность выполнять свои функции. В механизмы адаптации бактерий к стрессовым условиям вовлечены малые нкРНК, которые можно разделить на два класса: антисмысловые (вливают на экспрессию целевых мРНК) и модифицирующие (напрямую взаимодействуют с целевыми белками). Роль малых нкРНК в метаболизме бактерий была подробно рассмотрена в обзорной статье Ажикиной и соавт. (2015 г.) [7].

В нашем обзоре представлены предлагаемые на сегодняшний день общие механизмы, по которым различные малые нкРНК позволяют бактериям адаптироваться к тем или иным стрессовым условиям, а также детально описаны некоторые конкретные примеры их действия в различных прокариотических организмах.

АНТИСМЫСЛОВЫЕ нкРНК

Общие механизмы действия антисмысловых нкРНК

Антисмысловые нкРНК [8] (или просто антисмысловые РНК, как следует из названия) комплементарны смысловой кодирующей цепи гена (а значит, и его мРНК), в регуляции экспрессии которого они участвуют. Так, сам процесс транскрипции антисмысловой нкРНК может ингибировать экспрессию целевых генов за счет механизма транскрипционной интерференции. Во-первых, остановка транскрипции целевого гена может произойти из-за коллизии (столкновения) двух молекул РНК-полимеразы (РНКП) (рис. 1а). В этом случае промоторы целевого гена и гена антисмысловой РНК находятся на противоположных цепях геномной ДНК, и, следовательно, две молекулы РНКП движутся навстречу друг другу. При этом коллизии не обязательно выражается в прямом столкновении транскрипционных комплексов, это могут быть также дальние электростатические взаимодействия или нарушение суперскрученности ДНК. В конечном итоге это приводит к подавлению транскрипции с наиболее “слабого” из промоторов [9]. Во-вторых, может иметь место окклюзия промотора целевого гена. Движущаяся с более “сильного” промотора гена антисмысловой нкРНК РНКП может затормозиться, например, из-за Rho-зависимой терминации в месте расположения более “слабого” промотора целевого гена. Это будет препятствовать взаимодействию с ним другой молекулы РНКП и образованию транскрипционного комплекса из-за стерических затруднений, что приводит к ингибированию экспрессии целевого гена [10] (рис. 1б). В-третьих, инициаторный комплекс, образовавшийся на более “слабом” промоторе целевого гена, может быть устранен с ДНК еще до начала элонгации за счет движения РНКП, транскрибирующей ген антисмысловой РНК с более “сильным” промотором [11] (рис. 1в). Данный механизм назван “сидящая утка”, и, согласно математическому моделированию, это наиболее вероятный способ подавления транскрипции целевого гена, когда оба промотора расположены близко или обеспечивают примерно равную эффективность транскрипции [12].

Регуляция на уровне транскрипции целевого гена, опосредованная антисмысловой нкРНК, может осуществляться также через механизм аттенуации (рис. 2). Антисмысловая нкРНК связывается с 5'-концом мРНК, что приводит к образованию терминаторной петли. Эта петля препятствует движению РНКП и ингибирует тем самым транскрипцию целевого гена. По такому механизму может происходить дифференциация эффективности транскрипции генов, находящихся в одном опероне, если антисмысловая

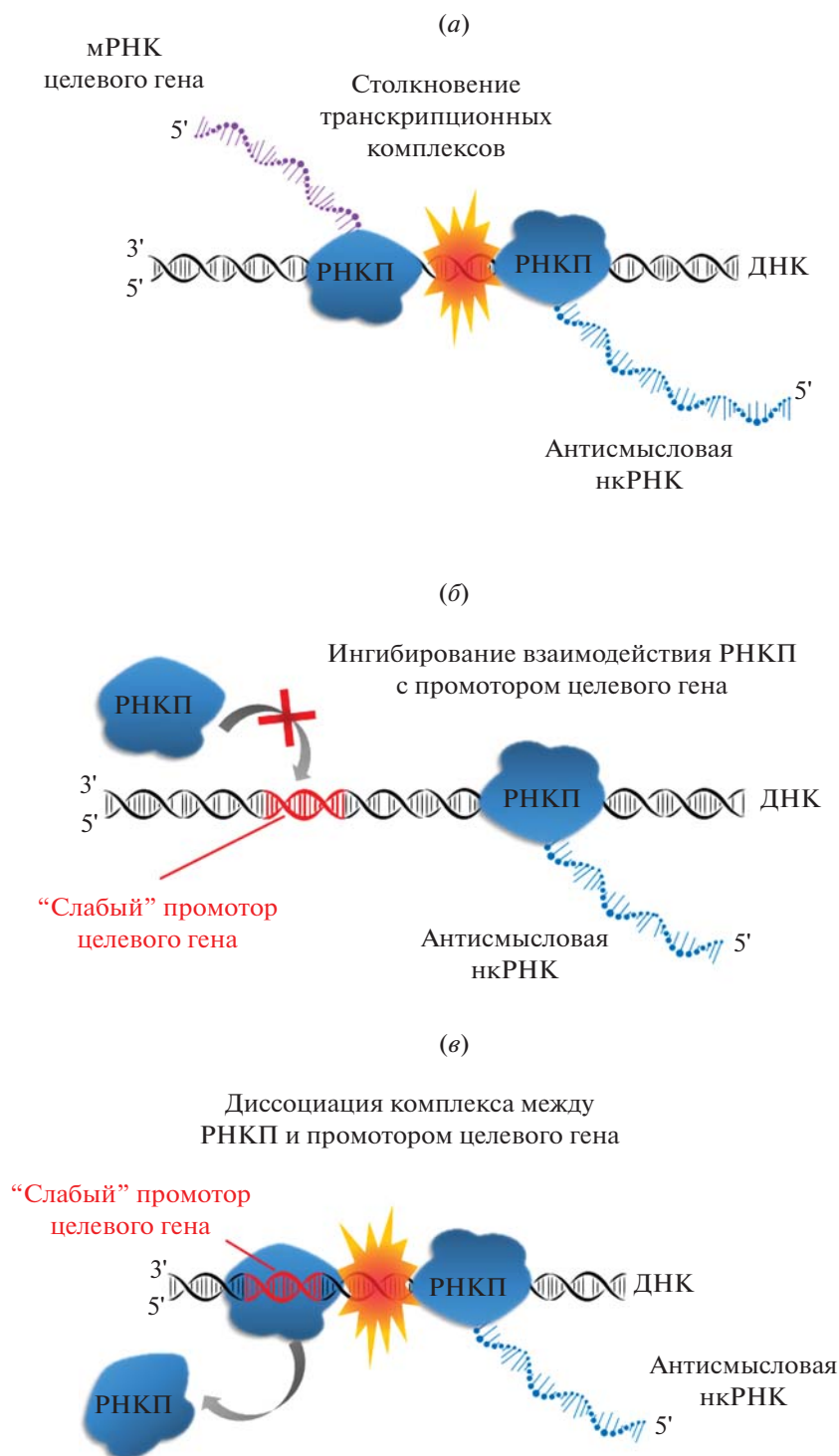


Рис. 1. Регуляция экспрессии целевого гена с участием гена антисмысловой нкРНК на этапе транскрипции: (а) – механизм транскрипционной интерференции; (б) – механизм окклюзии промотора целевого гена; (в) – механизм “сидящей утки”. Столкновение транскрипционных комплексов проиллюстрировано в виде оранжевого многоугольника.

РНК связывается с межгенным участком полицистронной мРНК [13]. Также было показано, что в некоторых случаях антисмысловые нкРНК способ-

ствуют транскрипции целевого гена [14]. Образование дуплекса между антисмысловой нкРНК и 5'-некодирующей частью мРНК препятствует прежде-

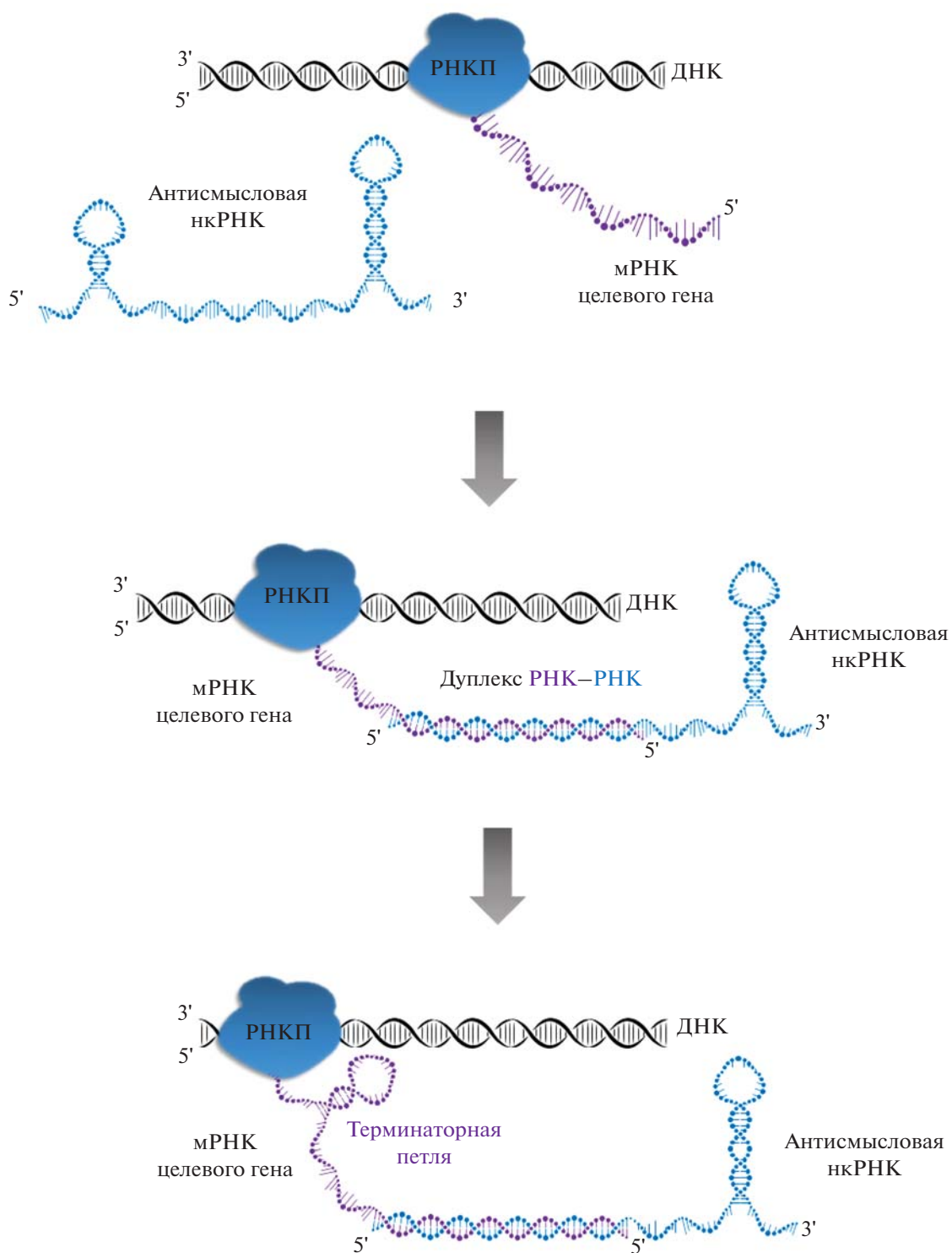


Рис. 2. Механизм аттенюации, опосредованный действием антисмысловой нкРНК.

временной Rho-зависимой терминации транскрипции, что положительно влияет на экспрессию целевого гена.

Наиболее часто антисмысловые РНК регулируют экспрессию целевых генов на посттран-

крипционном уровне, причем как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения синтеза белка. Связывание антисмысловой нкРНК с целевой мРНК меняет вторичные структуры обеих молекул, приводя к образованию РНК-РНК-

дуплекса. В конечном итоге такое взаимодействие приводит к полному или частичному разрушению целевой мРНК рибонуклеазами и, как следствие, к уменьшению экспрессии гена [15]. Также антисмысловая нкРНК может связаться с участком мРНК, включающим последовательность Шайна–Дальгарно (ШД) и стартовый кодон, что затрудняет связывание рибосомы и приводит к невозможности инициации трансляции [16]. В то же время взаимодействие антисмысловой нкРНК с целевой мРНК может привести к обратному эффекту: стабилизации мРНК или образованию структуры, высвобождающей последовательность ШД [17].

Участие цис-кодируемых антисмысловых нкРНК в адаптации к стрессовым условиям

Антисмысловые нкРНК по своей природе разделяют на *цис*- и *транс*-кодируемые. мРНК генов синтезируются на матричных цепях ДНК, при этом *цис*-кодируемые антисмысловые нкРНК, участвующие в регуляции этих генов, транскрибируются в том же локусе, но на противоположных (кодирующих) цепях ДНК. Такой способ синтеза придает *цис*-кодируемой антисмысловой РНК сразу несколько особенностей. Во-первых, обеспечивается образование очень стабильного РНК–РНК-дуплекса за счет полной или довольно высокой степени комплементарности между нкРНК и мРНК-мишенью, и, таким образом, отпадает необходимость в белках-посредниках, способствующих указанному взаимодействию между молекулами РНК. Во-вторых, синтез *цис*-кодируемой антисмысловой РНК предполагает наличие чаще всего только одной мишени нкРНК и, следовательно, более специфичную регуляцию. В-третьих, обеспечивается эволюционное преимущество бактерии, т.к. она может развивать новые пути регуляции важных жизненных процессов, не прибегая к увеличению размера генома. Более того, рассматриваемое место синтеза антисмысловой нкРНК способствует повышенной локальной концентрации этой регуляторной молекулы, что увеличивает скорость отклика клетки на различные стрессовые сигналы. Как правило, *цис*-кодируемые антисмысловые нкРНК вовлечены в регуляцию копияности плазмид [18], транспозицию или конъюгацию [19, 20]. Однако последние исследования указывают на их более разнообразную роль в жизнедеятельности бактерий.

Влияние нкРНК AscarD на рост клеток *Mycobacterium tuberculosis* при недостатке питательных веществ. В отсутствие достаточного количества питательных веществ в окружающей среде бактерии испытывают стресс, который выражается в замедлении их жизнедеятельности за счет уменьшения объемов трансляции белков. Один из способов достижения такого эффекта – снижение

уровня синтеза рРНК. Такой результат по-разному достигается у различных прокариот.

РНКП бактерии *M. tuberculosis* обычно неэффективно образуют инициаторные комплексы с промоторами генов. Эти комплексы нестабильны и быстро диссоциируют [21]. Чтобы преодолеть этот процесс, клетка синтезирует различные транскрипционные факторы, один из которых – CarD. Этот белок выполняет две функции: связывается с закрытым комплексом РНКП с промотором, чтобы облегчить расплетание участка ДНК, а затем взаимодействует с открытым комплексом, чтобы предотвратить его разрушение [22]. Изначально предполагалось, что CarD ингибирует транскрипцию генов рРНК, т.к. его экспрессия увеличивается при недостатке питательных веществ [23]. Однако впоследствии было продемонстрировано, что CarD положительно влияет на экспрессию генов рРНК [24], что создавало противоречие. Последние исследования опровергли изначальную гипотезу, показав, что трансляция CarD негативно регулируется *цис*-кодируемой антисмысловой нкРНК [25], названной AscarD.

Когда в окружающей среде присутствует достаточное количество питательных веществ, *M. tuberculosis* использует фактор CarD для эффективного образования транскрипционных комплексов, необходимых для синтеза рРНК. Это в конечном итоге обеспечивает стабильный клеточный рост. Эффективность транскрипции нкРНК AscarD при этом невысока (рис. 3а). Однако, когда уровень питательных веществ во внешней среде уменьшается, начинается активный синтез нкРНК AscarD, образующей дуплекс с мРНК гена *carD*, что приводит к ингибированию трансляции последней. Помимо этого, уже синтезированный CarD подвергается деградации протеиназой Clp. В результате количество транскрипционного фактора поддерживается на низком уровне в течение стрессового периода. В конечном итоге совместное действие антисмысловой нкРНК AscarD и протеиназы Clp приводит к снижению транскрипционной и трансляционной активности в *M. tuberculosis*. Это дает бактерии возможность пережить неблагоприятные условия (рис. 3б). Как только содержание питательных веществ возвращается в норму, уровень транскрипции нкРНК AscarD снижается, и трансляция белка CarD возобновляется, способствуя активному росту клетки.

Системы токсинов–антитоксинов на основе *цис*-кодируемых нкРНК. Стрессовые воздействия на клетку могут привести к нарушению целостности геномной ДНК. Такие события чрезвычайно опасны для одноклеточных организмов, поэтому в случае повреждения ДНК необходимо срочно подавить большую часть метаболических процессов и активировать механизмы репарации ДНК.

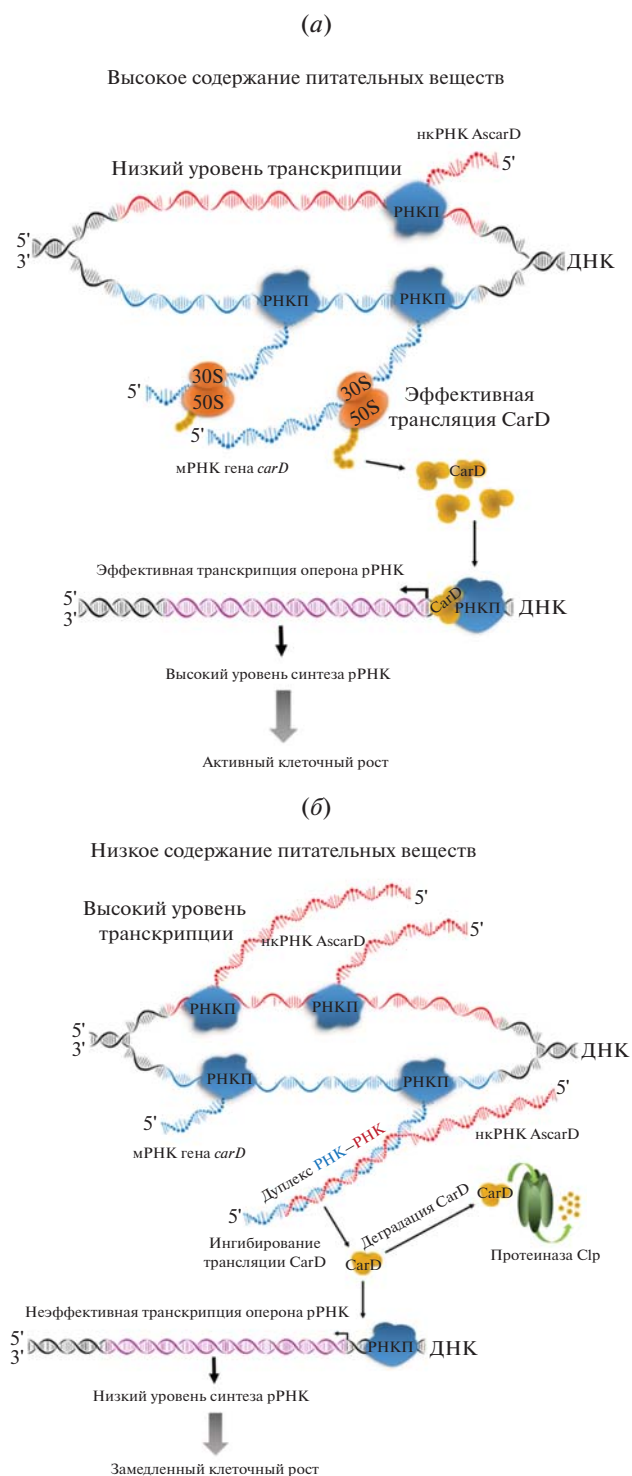


Рис. 3. Механизм регуляции скорости роста *M. tuberculosis* посредством *цис*-кодируемой антисмысловой нкРНК AscA2. (а) — Если в клетку поступает достаточное количество питательных веществ, нкРНК AscA2 транскрибируется с низкой эффективностью и не оказывает существенного влияния на рост клеток; (б) — при неблагоприятных условиях начинается активный синтез нкРНК AscA2, которая совместно с протеиназой Clp способствует замедлению роста клеток, что позволяет бактерии адаптироваться к новому окружению.

Торможение клеточных процессов может осуществляться с помощью системы токсин—анти-токсин (ТА) I типа. Токсином в этом случае чаще всего выступают небольшие гидрофобные белки, ингибирующие синтез АТФ и снижающие тем самым уровень синтеза белков в клетке. Антитоксин в системах ТА этого типа — *цис*-кодируемая антисмысловая нкРНК, которая препятствует синтезу токсина при благоприятных условиях роста.

Пара нкРНК SymE/SymR из *E. coli* — наиболее известная система, являющаяся исключением из описанного правила [16] (рис. 4). При этом токсин SymE — негидрофобный белок, он проявляет рибонуклеазную активность, приводя к деградации мРНК и различных нкРНК, что замедляет клеточный рост. Предполагают, что система нкРНК SymE/SymR вовлечена в рециркуляцию мРНК, поврежденных во время SOS-ответа. нкРНК SymR — *цис*-кодируемая антисмысловая нкРНК, которая комплементарна 5'-концу мРНК гена *symE*, при этом область взаимодействия двух РНК включает участок посадки рибосомы и стартовый кодон. Образование РНК—РНК-дуплекса препятствует связыванию 30S-субъединицы рибосомы с мРНК, что приводит к ингибированию трансляции токсина SymE. Исследования нокаутного по гену *symR* штамма *E. coli* позволяют предположить, что механизм регуляции экспрессии токсина посредством нкРНК может включать процесс деградации мРНК SymE [16]. Однако неизвестно, ведет ли к деградации само взаимодействие нкРНК SymR с мРНК SymE или это вторичный эффект из-за ингибирования трансляции.

Подобная система — нкРНК IasE/IsrA — недавно была описана у *Salmonella enterica* сер. *typhimurium* [26]. Предполагают, что она необходима *S. typhimurium* при SOS-ответе, однако конкретный механизм ее действия остается неизвестным. Экспрессия гена *iasE*, кодирующего белок IasE с неохарактеризованной функцией [27], активируется во время SOS-ответа. Синтез этого белка подавляется посредством *цис*-кодируемой антисмысловой нкРНК IsrA, которая комплементарна 5'-концу мРНК гена *iasE*. Более того, IasE демонстрирует гомологию с токсином SymE и также проявляет эндонуклеазную активность.

Антисмысловая нкРНК MtlS участвует в метаболизме маннита бактерии *Vibrio cholerae*. Жизненный цикл некоторых бактерий включает постоянную смену окружения. При этом требуется тонкая регуляция экспрессии генов, отвечающих за адаптацию к различным условиям обитания (например, к изменению концентрации питательных компонентов или основных источников углерода) [28]. Так, патогенная бактерия *Vibrio cholerae* обычно обитает в стоячих водоемах, однако при попадании в желудочно-кишечный тракт человека становится причиной заболевания

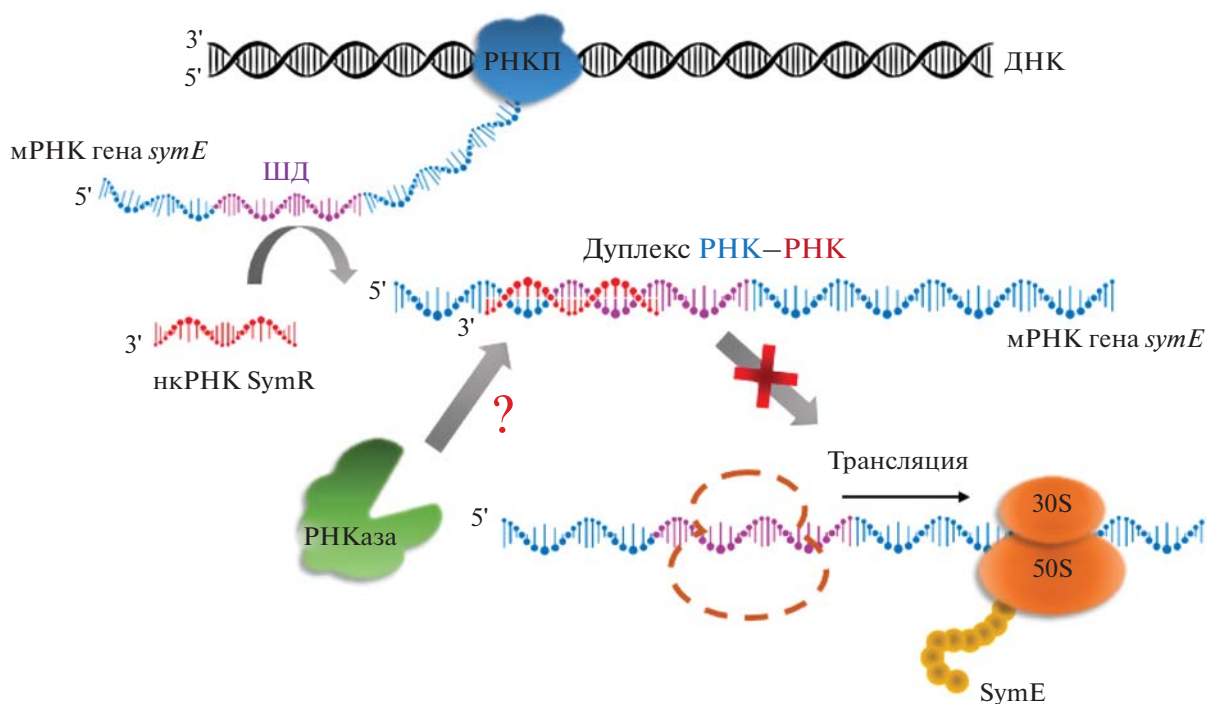


Рис. 4. Регуляция экспрессии токсина SymE. нкРНК SymR образует РНК–РНК-дуплекс с 5'-нетранслируемой областью мРНК гена *symE*, что приводит к ингибированию ее трансляции и, возможно, способствует деградации мРНК под действием рибонуклеаз (РНКаз).

холерой [29]. У бактерий за транспорт углеводов из внешней среды отвечает фосфотрансферазная система (ФТС). Один из белков ФТС у *V. cholerae* – MtlA, ответственный за поглощение и метаболизм маннита, одного из наиболее распространенных в природе источников углерода. MtlA участвует в жизненно важных процессах *V. cholerae*, включающих ее адаптацию к водным условиям внешней среды при выходе из организма-хозяина [28]. Один из регуляторов экспрессии гена *mtlA* – *цис*-кодируемая антисмысловая нкРНК MtlS. Часть этой нкРНК комплементарна 5'-нетранслируемой области мРНК гена *mtlA* в непосредственной близости от стартового кодона, что обеспечивает регуляцию экспрессии MtlA на посттранскрипционном уровне за счет образования устойчивого РНК–РНК-дуплекса, препятствующего сборке трансляционного комплекса [30]. Длина этого дуплекса составляет >45 п.н., что превосходит длину участков комплементарности для других *цис*-кодируемых антисмысловых РНК [31, 32]. Было высказано предположение, что связывание с 5'-нетранслируемой частью мРНК – не единственный фактор, обеспечивающий эффективную регуляцию экспрессии гена *mtlA*. Оказалось, что важную роль в этом процессе играет также факт расположения генов *mtlS* и *mtlA* в одном локусе [30]. Так, нкРНК MtlS, синтезированная в непосредственной близости от гена *mtlA*, показала более эффективное ингибирование трансля-

ции мРНК по сравнению с ее дистальным аналогом, синтезируемым в другом локусе, за счет более высокой скорости образования РНК–РНК-дуплекса.

Однако было непонятно, что влияет на транскрипцию самой *цис*-кодируемой антисмысловой нкРНК MtlS. В недавней работе Zhang et al. [33] продемонстрировали ее взаимосвязь с уровнем транскрипции целевого гена *mtlA*. Так, эффективность транскрипции *mtlA* снижается, если в окружающей среде маннит не является преобладающим источником углерода для метаболизма *V. cholerae*. Это приводит к увеличению транскрипции нкРНК MtlS, которая способствует ингибированию трансляции мРНК MtlA. Тем не менее конкретный механизм обратной связи экспрессии генов *mtlS* и *mtlA* на данный момент точно не известен. Авторы предполагают, что может иметь место окклюзия промотора гена *mtlS*, на что указывает разная эффективность промоторов двух генов, зависящая от содержания маннита в среде обитания *V. cholerae*. Однако расстояние между двумя промоторами составляет >100 п.н., что не исключает возможность реализации механизма “сидящей утки”. Таким образом, подобная взаимосвязь экспрессии системы РНК MtlA/MtlS работает в двух направлениях, обеспечивая трансляцию гена *mtlA* только в условиях, благоприятствующих метаболизму маннита, и способствуя эффективному регулированию синтеза нкРНК MtlS.

Участие транс-кодируемых антисмысловых нкРНК в адаптации к стрессовым условиям

Транс-кодируемыми антисмысловыми РНК называют нкРНК, синтез которых происходит с использованием в качестве матрицы части генома, удаленной от места транскрипции целевого гена. Транскрипция большей части этих нкРНК завершается Rho-независимо, что обуславливает наличие шпильки на 3'-конце РНК с последующей U-богатой последовательностью [34]. Такое строение защищает нкРНК от деградации 3'-5'-экзорибонуклеазами, присутствующими в клетке. Тем не менее удаленное место синтеза транс-кодируемых антисмысловых РНК приводит к меньшей степени комплементарности между мРНК и ними, в отличие от цис-кодируемых нкРНК. Так, взаимодействие последних со своими целевыми мРНК начинается с небольшого высокоаффинного контакта, который затем сопровождается быстрой перестройкой вторичных структур обеих РНК с образованием дуплекса за счет высокой комплементарности между двумя цепями. В случае же транс-кодируемых нкРНК взаимодействие с целевой мРНК требует в большинстве случаев присутствие белка-посредника.

Наиболее часто таким белком выступает Hfq, который изначально был открыт как фактор, необходимый для эффективной репликации бактериофага Q β в клетках *E. coli* [35]. Структурные исследования показали, что Hfq представляет собой гомогексамерный протеиновый комплекс, образующий форму кольца [36]. При этом он имеет три различные поверхности, взаимодействующие с РНК [37]. Проксимальная поверхность обладает сродством к U-богатым последовательностям, дистальная – к последовательностям с (AAN)_n-мотивом (N – любой нуклеотид, n – количество повторений мотива), а поверхность кольца эффективнее всего взаимодействует с A/U-богатыми одноцепочечными РНК.

Hfq вовлечен в разные клеточные процессы, в том числе в посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, в которой он способствует более быстрому образованию стабильных дуплексов нкРНК/мРНК. Так, в клетках *E. coli* Hfq-опосредованное образование РНК–РНК-дуплексов может идти двумя путями [38] (рис. 5). В первом случае U-богатая последовательность на 3'-конце антисмысловой нкРНК связывается с проксимальной поверхностью Hfq, где каждая субъединица взаимодействует со своим остатком уридина [39]. Целевая мРНК при этом имеет (AAN)_n-мотив, обычно располагающийся на 5'-конце, который обеспечивает взаимодействие с дистальной поверхностью Hfq (рис. 5a). Во втором случае нкРНК имеет (AAN)_n-мотив, который вместе с U-богатым 3'-концом обеспечивает связывание как с дистальной, так и с проксимальной поверх-

ностями Hfq; целевая мРНК содержит A/U-богатый мотив, взаимодействующий с поверхностью кольца Hfq (рис. 5б). Hfq-опосредованное образование РНК–РНК-дуплексов может приводить к активации или ингибированию трансляции [40, 41], а также способствовать деградации этих дуплексов за счет привлечения различных РНКаз [42].

Неполная комплементарность между мРНК и транс-кодируемыми нкРНК позволяет последним иметь несколько мишеней в клетке. Это способствует более многогранной регуляции того или иного физиологического ответа [43]. Действительно, транс-кодируемые антисмысловые нкРНК вовлечены в большое количество клеточных процессов, включая адаптацию к стрессовым условиям (аминокислотному голоданию [44], недостатку кислорода [45], избыточному количеству свободных радикалов в среде обитания [46] и т.д.). Рассмотрим недавние исследования, которые раскрывают потенциал этих антисмысловых нкРНК в жизнедеятельности прокариот.

нкРНК McaS вовлечена в процесс образования биопленки *E. coli*. Чтобы защититься от различных внешних негативных воздействий (например, УФ-излучения или дегидратации), некоторые микроорганизмы способны образовывать биопленки. Биопленки представляют собой расположенные на какой-либо поверхности клеточные колонии, которые агрегируют друг с другом в самопродуцируемой матрице, состоящей из полисахаридов, белков, липидов и ДНК. Переход от подвижной одиночной клетки к существованию в биопленке влечет кардинальные изменения в образе ее жизни, что сопровождается крупномасштабными перестройками экспрессии генов. Более того, как только микроорганизм стал частью биопленки, ему будет непросто вернуться к подвижному образу жизни одиночной клетки. Именно поэтому данный процесс у бактерий строго регулируется посредством различных факторов [47].

Одна из основных составляющих матрикса биопленок *E. coli* – комплекс белковых фибриллярных компонентов (“керли”, от англ. “curli”). Они представляют собой волокноподобные белковые агрегаты, способствующие адгезии клеток [48]. Регуляция их биосинтеза невероятно сложна и включает анализ множества внешних и внутренних сигналов. Так, на синтез структурных белков “керли” влияет транскрипционный фактор CsgD, экспрессия которого регулируется различными сигнальными путями и каскадами. Это, например, двухкомпонентная система OmpR/EnvZ [49], отвечающая за ответ на изменения осмотического давления внешней среды, или система фосфорилирования Rcs [50], вовлеченная в поддержание гомеостаза клеточной оболочки. Помимо прочего, в регуляции экспрессии CsgD участ-

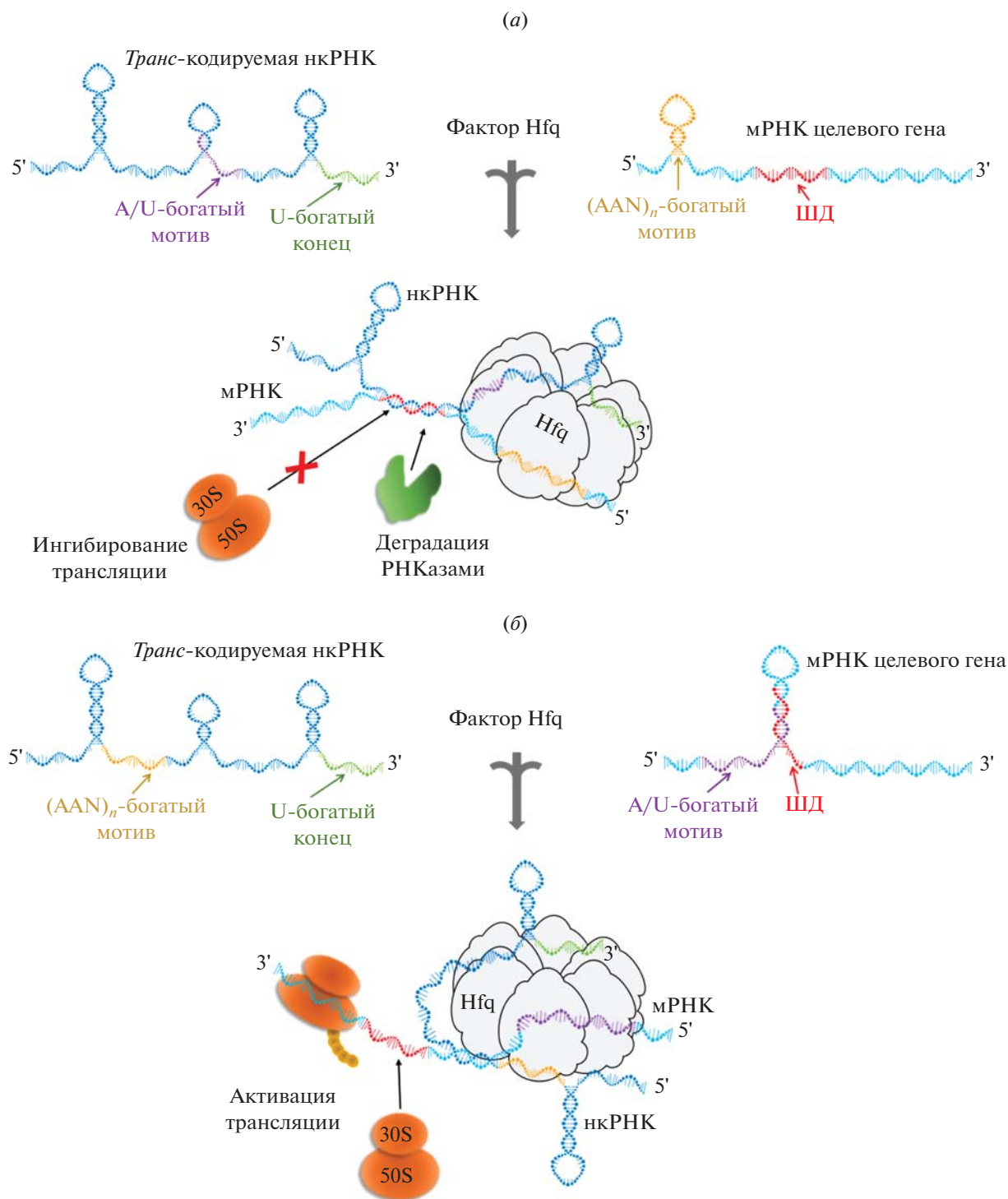


Рис. 5. Два способа взаимодействия *транс*-кодируемых антисмысловых нкРНК с белком Hfq и целевой мРНК. (а) – нкРНК имеет U-богатую последовательность на 3'-конце, взаимодействующую с проксимальной поверхностью Hfq; (б) – нкРНК имеет (AAN)_n-мотив, который вместе с U-богатым 3'-концом обеспечивает связывание как с дистальной, так и с проксимальной поверхностями Hfq.

вуют различные *транс*-кодируемые антисмысловые нкРНК [51, 52]. Это связано с тем, что мРНК гена *csgD* имеет довольно длинную 5'-нетранслиру-

емую область, которая служит своеобразным узловым центром для взаимодействия со множеством нкРНК. Для некоторых известных нкРНК меха-

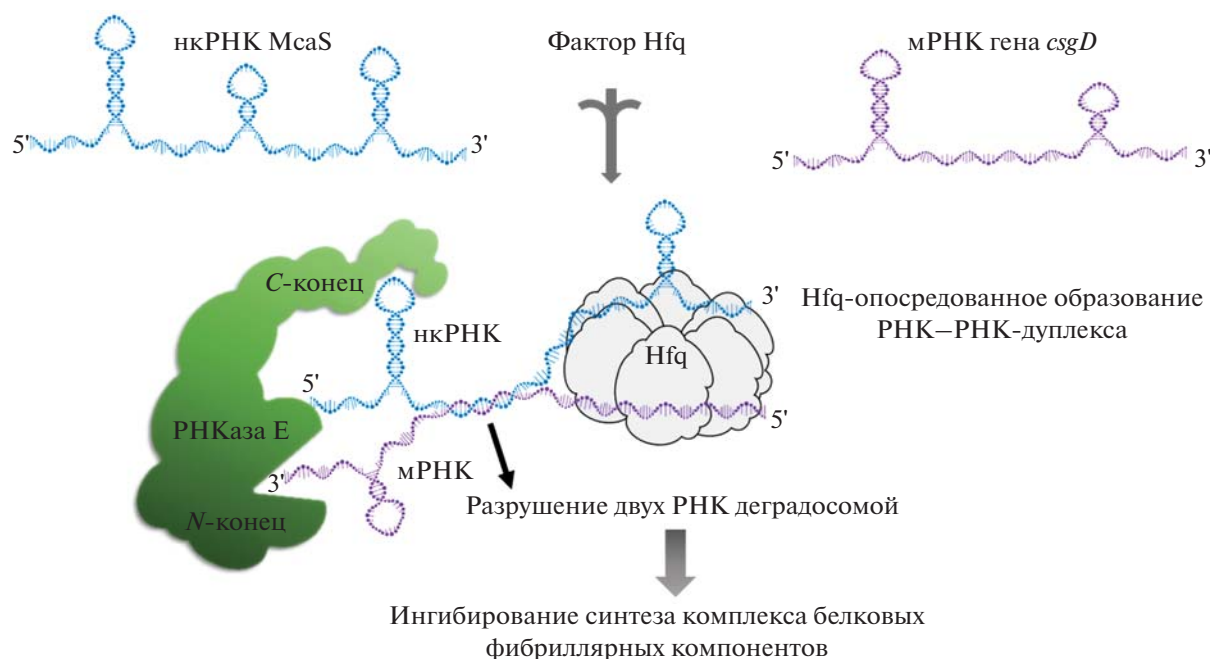


Рис. 6. Регуляция синтеза “керли” (белковых фибриллярных компонентов) в *E. coli* посредством антисмысловой нкРНК McaS.

низм посттранскрипционной регуляции экспрессии CsgD заключается либо в ингибировании трансляции за счет непосредственного связывания нкРНК в месте участка посадки рибосомы [53], либо за счет изменения структуры последнего, что препятствует сборке инициаторного комплекса [51]. Тем не менее механизм действия большинства нкРНК остается неизвестным.

Andreassen et al. [42] изучали регуляцию экспрессии белка CsgD посредством *транс*-кодируемой антисмысловой нкРНК McaS (рис. 6). Они показали, что в 5'-нетранслируемой области мРНК гена *csgD* находится A/U-богатый одноцепочечный участок и консервативная шпильчатая структура, которые совместно играют роль платформы для посадки Hfq, связанного с нкРНК McaS. Согласно результатам исследований *in vitro* нкРНК McaS ингибирует трансляцию мРНК CsgD за счет связывания с участком посадки рибосомы. Однако авторы считают, что *in vivo* превалирует другой механизм. Они показали, что в ингибирование экспрессии CsgD вовлечена РНКазы E в составе деградосомы. N-конец РНКазы E консервативен и проявляет эндорибонуклеазную активность, в то время как C-конец не имеет четкой структуры и взаимодействует с цепями РНК, способствуя сборке деградосомы [54]. Авторы предполагают, что Hfq-опосредованный РНК-РНК-дуплекс взаимодействует с C-концом РНКазы E, затем Hfq диссоциирует из комплекса, и начинается деградация дуплекса нкРНК McaS и

мРНК CsgD, что блокирует синтез “керли” и ингибирует образование биопленки.

В метаболизме Fe^{2+} в *Listeria monocytogenes* участвует *транс*-кодируемая нкРНК LhrC4. Попадая в организм хозяина, патогенные микроорганизмы сталкиваются с большим количеством препятствий, стоящих на пути их развития. Одно из них — низкая доступность ионов двухвалентного железа, являющихся кофакторами во многих метаболических процессах. Две трети от общего количества Fe^{2+} в организме человека в форме комплекса с протопорфирином IX (гема) связаны с гемоглобином в эритроцитах [55]. Чтобы использовать гем в качестве источника ионов железа, у патогенных бактерий эволюционировали различные механизмы, действие которых заключается в разрушении эритроцитов, связывании с гемоглобином и последующим транспортом гема внутрь клетки. При этом гем может быть использован как кофактор для различных бактериальных ферментов, например, каталаз или пероксидаз [56], либо может быть разрушен с целью получения свободных Fe^{2+} [57]. Несмотря на то что гем важен для патогенных микроорганизмов, в больших концентрациях из-за высокого окислительно-восстановительного потенциала он может быть токсичен для клеток [58]. В связи с этим многие бактерии развили способы защиты от потенциально повреждающего воздействия гема.

В недавнем исследовании dos Santos et al. [59] показано, что у *L. monocytogenes* в защите от ток-

сичного действия гема участвует группа *транс*-кодируемых антисмысловых нкРНК. У этого патогена перенос гема внутрь клетки при низкой его концентрации в окружающей среде происходит за счет белков Hbp1 и Hbp2, кодируемых генами *lmo2186* и *lmo2185*. Если же содержание гема в организме хозяина повышено, что часто имеет место в кровяном русле или в органах с большим содержанием крови, он проникает в клетки бактерии за счет диффузии сквозь поры пептидогликана. Оказавшись внутри, гем может быть разрушен гемоксигеназой Lmo0484 с высвобождением ионов железа. Согласно данным dos Santos et al. [59], в регуляции экспрессии генов *lmo0484*, *lmo2186* и *lmo2185* участвуют нкРНК семейства LhrC. При нормальной концентрации гема в организме хозяина у бактерии *L. monocytogenes* происходит синтез белков Hbp1 и Hbp2. Эти белки захватывают гем из внешней среды с целью его последующего разрушения посредством Lmo0484. Однако уже через 5 мин после пребывания *L. monocytogenes* в кровеносном русле человека экспрессия нкРНК LhrC1–LhrC5 увеличивается более чем в 50 раз в результате действия двухкомпонентной системы передачи сигналов LisRK. Эта система состоит из находящейся в мембране гистидинкиназы LisR, которая в определенных случаях фосфорилирует регулятор LisK, отвечающий на приходящий извне сигнал. Было показано, что эта система вовлечена в процессы адаптации бактерии к различным типам почвы [60], устойчивость к антибиотикам [61] и др. Когда *L. monocytogenes* находится в кровеносном русле человека, двухкомпонентная система LisRK может активироваться за счет избыточного количества гема в окружении. В таком случае LisR фосфорилирует LisK, который, в свою очередь, способствует транскрипции нкРНК LhrC1–LhrC5. При этом нкРНК LhrC4 связывается с последовательностью ШД в мРНК генов *lmo0484*, *lmo2186* и *lmo2185*, что приводит к ингибированию трансляции соответствующих белков. В итоге наличие нкРНК позволяет снизить уровень поглощения и переработки гема, что дает *L. monocytogenes* возможность адаптироваться к стрессовым условиям нахождения в организме хозяина. Более того, предыдущие исследования показали, что нкРНК семейства LhrC также вовлечены в ингибирование экспрессии поверхностных белков, что приводит к снижению степени узнавания патогена клетками иммунной системы человека [62].

Роль нкРНК MgrR в развитии устойчивости к антибиотикам катионной природы. На протяжении своей жизни бактерия может оказаться в стрессовых условиях, когда ей необходимо конкурировать с другими бактериями за ресурсы. В связи с этим некоторые грамположительные бактерии научились производить антибиотики, специфично действующие против грамотрицательных бак-

терий. Один из таких антибиотиков – полимиксин В [63], синтезируемый в природе бактерией *Paenibacillus polymyxa*, которая защищает растения от различных фитопатогенов [64]. Этот антибиотик содержит в своем составе большое количество положительно заряженных аминокислот, поэтому он за счет электростатического притяжения взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами липополисахаридов на поверхности грамотрицательных бактерий, что в конечном итоге приводит к дестабилизации и лизису клеточной мембраны [65].

Для борьбы с катионными антимикробными пептидными токсинами грамотрицательная бактерия *S. typhimurium* использует фосфоэтанол-аминтрансферазу EptB. Последняя модифицирует поверхностные липополисахариды, что повышает поверхностный заряд бактерии и затрудняет действие полимиксина В. Транскрипция гена *eptB* находится под регуляцией σ -фактора RpoE, который активируется в ответ на стрессовое воздействие на внешнюю мембрану клетки. При этом известно, что синтез EptB ингибируется посредством нкРНК MgrR. На экспрессию гена *mgrR* косвенно влияет двухкомпонентная система PhoQP, которая действует как стимулятор транскрипции генов, важных для выживания при низкой концентрации ионов двухвалентных металлов [66]. PhoQ представляет собой мембраноассоциированную сенсорную киназу, которая в неблагоприятных условиях фосфорилирует регулятор клеточного ответа PhoP. Во внеклеточном матриксе тканей хозяина, в котором чаще всего и находятся различные патогенные бактерии, обычно повышено содержание ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} [67]. В этом случае действие системы PhoQP ингибируется, но активируется экспрессия *транс*-кодируемой антисмысловой нкРНК SroC. В работе Асуña et al. [68] показано, что нкРНК SroC с помощью белка Hfq взаимодействует с нкРНК MgrR. Конкретный механизм функционирования SroC до конца неизвестен, однако предполагается, что в этот процесс вовлечена РНКазы E [68]. Тем не менее Hfq-опосредованное взаимодействие SroC с MgrR снижает способность последней ингибировать синтез белка EptB, который необходим *S. typhimurium* для развития устойчивости к антибиотикам катионной природы.

Транс-кодируемые антисмысловые нкРНК бактерий рода *Mycobacterium*. Относительно недавно была определена функция малой нкРНК F6 в *Mycobacterium smegmatis*. Grigorov et al. [69] продемонстрировали, что *транс*-кодируемая антисмысловая нкРНК F6, имеющая форму шпильки, образует 8-звенный дуплекс с 5'-нетранслируемой областью мРНК гена *MSMEG_4640*. Последний, в свою очередь, кодирует белок RpfE2, который в *M. smegmatis* изучен еще недостаточно хорошо, однако белки этого семейства действуют как фак-

торы роста в других бактериях рода *Mycobacterium*. Эксперименты со штаммом $\Delta F6$ показали, что отсутствие антисмысловой нкРНК F6 способствует более продолжительному росту *M. smegmatis* при неблагоприятных условиях, из чего был сделан вывод, что она вовлечена в процессы перехода бактерии в состояние гипобиоза, характерное для рода *Mycobacterium*. Стоит отметить, что *транс*-кодируемая антисмысловая нкРНК F6 представлена также и в других бактериях этого рода. Например, в *M. tuberculosis* она вовлечена в процесс выживания микроорганизма в гранулах [70].

Также в недавнем исследовании Острик и соавт. [71] была охарактеризована еще одна малая *транс*-кодируемая антисмысловая нкРНК *M. tuberculosis* – MTS1338. Авторы работы показали, что гиперэкспрессия нкРНК MTS1338 способствует выживанию бактерии в различных стрессовых условиях, опосредованных закислением окружающей среды, недостатком питательных веществ, воздействием пероксида водорода или оксида азота(II). Более того, дальнейшие эксперименты продемонстрировали связь между нкРНК MTS1338 и способностью *M. tuberculosis* выживать внутри макрофагов, что является частью жизненного цикла данной патогенной бактерии. Однако конкретный молекулярный механизм, описывающий наблюдаемые эффекты, еще предстоит изучить. Патогенная бактерия *M. tuberculosis* обладает широким арсеналом различных молекулярных механизмов, позволяющих ей успешно заражать человека. Малые нкРНК являются частью этого процесса [72].

МОДИФИЦИРУЮЩИЕ нкРНК

Общие механизмы действия модифицирующих нкРНК

Несмотря на широкую распространенность антисмысловых нкРНК в процессах адаптации бактерий к различным стрессовым условиям также участвуют малые нкРНК, напрямую взаимодействующие с целевыми белками, чаще всего с РНК-связывающими. Механизм действия таких нкРНК основан на ингибировании функции определенного белка за счет мимикрирования под его мишень. Модифицирующие РНК имеют в своей структуре одну или даже несколько последовательностей или структур, узнаваемых целевым белком, что обеспечивает эффективность РНК-белкового взаимодействия. Данный класс малых РНК остается наименее изученным. Возможно, это связано с тем, что довольно немного известно про РНК-связывающие белки прокариот. Однако последние исследования проливают свет на функциональную роль модифицирующих нкРНК в бактериальных клетках.

Участие модифицирующих нкРНК в адаптации к стрессовым условиям

Две нкРНК, GlmZ и GlmY, вовлечены в процесс синтеза глюкозамин-6-фосфата. Клеточная стенка не только отделяет бактерии от окружающей среды, но и представляет собой первый эшелон защиты от стрессовых воздействий, исходящих извне. Именно поэтому ее состав должен быстро варьировать под влиянием постоянно изменяющегося окружения, подстраиваясь под новые условия среды. У *E. coli* в этом процессе участвует фермент GlmS, ответственный за синтез глюкозамин-6-фосфата (GlcN6P), который является основой для биосинтеза всех аminosахаридсодержащих компонентов клеточной стенки. Уровень экспрессии этого фермента зависит от содержания GlcN6P в клетке, но регуляция его синтеза происходит не по классической обратной связи, когда конечный продукт взаимодействует с производящим его белком, ингибируя тем самым активность последнего, а включает в себя действие двух малых нкРНК и набор различных белков [73]. Khan et al. [74] внесли вклад в понимание механизма действия такой регуляции.

На синтез фермента GlmS оказывают влияние две нкРНК – GlmZ и GlmY, но механизмы этого влияния различны. нкРНК GlmZ – *транс*-кодируемая антисмысловая нкРНК, которая посредством Hfq связывается с мРНК GlmS и изменяет ее структуру, что активирует процесс трансляции [75]. С другой стороны, нкРНК GlmZ в виде гомотетрамера способна связываться с белком RapZ. Это взаимодействие приводит к деградации нкРНК GlmZ под действием РНКазы E. В результате уровень синтеза фермента GlmS понижается [73] (рис. 7а). Интересно, что RapZ также связывает конечный продукт, синтезируемый ферментом GlmS – GlcN6P [74].

Модифицирующая нкРНК GlmY сходна по вторичной структуре с нкРНК GlmZ, но не имеет последовательности, необходимой для антисмысловой активации трансляции мРНК GlmS (рис. 7б). Полагают, что нкРНК GlmY играет роль “ловушки” для белка RapZ, выступая в роли нкРНК GlmZ. Транскрипция *glmY* находится под регуляцией двухкомпонентной системы, состоящей из гистидинкиназы QseE и регуляторного белка QseF (рис. 7б).

При пониженном содержании GlcN6P в клетке гомотетрамерный RapZ взаимодействует с QseE, способствуя его автофосфорилированию и активации (рис. 7б). Для этого процесса также необходим липопротеин QseG, находящийся в периплазматическом пространстве. Он напрямую взаимодействует с QseE [76] и предположительно отвечает за своевременную передачу информации о процессах, происходящих в клеточной стенке, внутрь бактерии. QseE в активированной

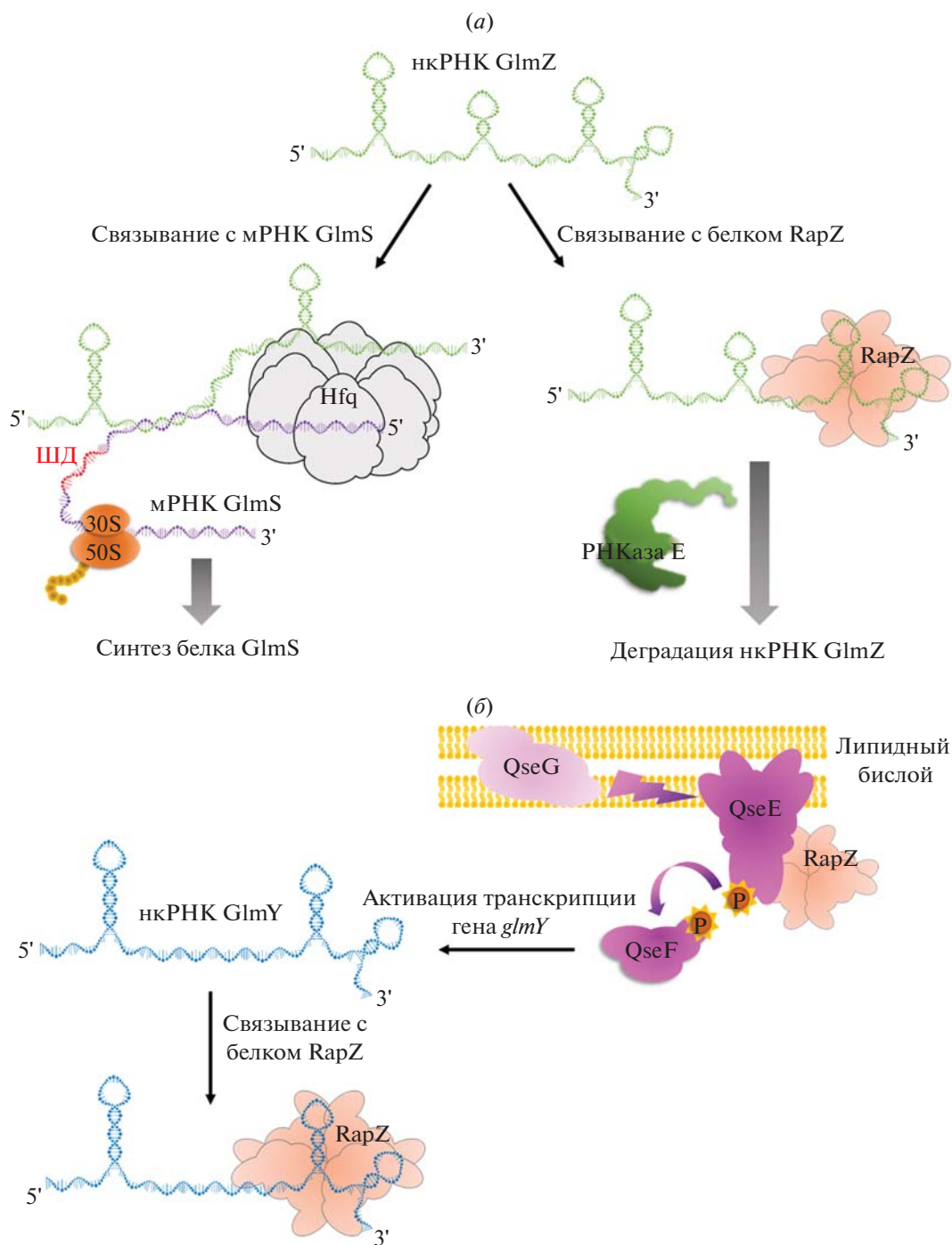


Рис. 7. Две нкРНК, GlmZ и GlmY, вовлечены в процесс синтеза глюкозамин-6-фосфата. (а) – Функции нкРНК GlmZ; (б) – активация транскрипции гена *glmY*, кодирующего нкРНК GlmY, которая выполняет функцию “ловушки” белка RapZ; (в) – обратимый процесс регуляции экспрессии белка GlmS с участием модифицирующей нкРНК GlmY и *транс*-кодируемой антисмысловой нкРНК GlmZ.

форме фосфорилирует белок QseF. Последний, в свою очередь, активирует транскрипцию нкРНК GlmY, которая связывает белок RapZ. При этом уровень транскрипции *glmY* будет повышаться до тех пор, пока весь RapZ не будет связан в комплекс с нкРНК GlmY, чтобы избежать дальней-

шей активации QseE/QseF (рис. 7б, 7в). Образование комплекса нкРНК GlmY/RapZ позволяет нкРНК GlmZ связаться с мРНК гена *glmS* и активировать экспрессию белка GlmS, который способствует восполнению нехватки GlcN6P. Когда содержание GlcN6P в клетке достигает достаточ-

(6)

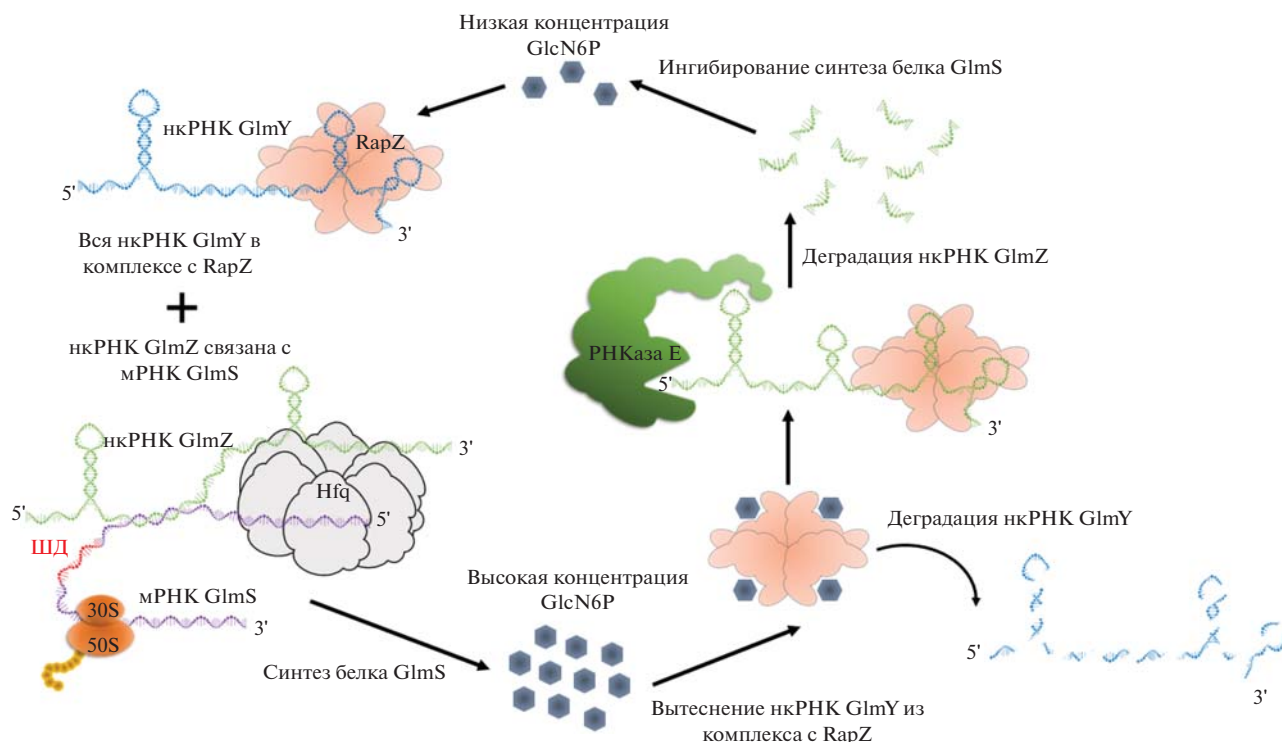


Рис. 7. Окончание.

ного уровня, он вытесняет ncRNA GlmY из комплекса с RapZ. Свободная ncRNA GlmY быстро подвергается деградации, вследствие чего оставшийся в клетке “свободный” RapZ связывается с ncRNA GlmZ, способствуя расщеплению последней. В конечном итоге деградация двух ncRNA приводит к снижению синтеза фермента GlnS и поддержанию концентрации GlcN6P в клетке на уровне, необходимом для ответа на стрессовые воздействия.

Модифицирующая ncRNA EutX регулирует метаболизм этаноламина *Enterococcus faecalis*. Еще один необычный пример действия модифицирующих ncRNA – регуляция экспрессии оперона *eut*, первый ген которого – *eutG*. Этот оперон отвечает за метаболизм этаноламина, широко распространенного в желудочно-кишечном тракте, который большинство бактерий использует в качестве источника азота. Чтобы иметь преимущество перед облигатной микробиотой человека, некоторые патогенные бактерии научились использовать этаноламин также и в качестве источника углерода с помощью конечных продуктов, закодированных в опероне *eut*. Помимо прочего, для метаболизма этаноламина необходим витамин B12, выступающий кофактором для большинства ферментов, кодируемых этим опероном.

Пример подобного патогенного микроорганизма – грамположительная бактерия *Enterococcus faecalis*. У нее экспрессия генов оперона *eut* регулируется с помощью модифицирующей ncRNA EutX и двухкомпонентной системы EutWV, состоящей из гистидинкиназы EutW и РНК-связывающего белка EutV [77]. В присутствии этаноламина EutW активируется и фосфорилирует EutV. Фосфорилированный EutV связывается с синтезирующейся mRNA оперона *eut*, препятствуя образованию терминаторной структуры и активируя тем самым транскрипцию генов этого оперона. Если в клетке есть этаноламин, но отсутствует витамин B12, то синтезируется ncRNA EutX, которая связывается с EutV и ингибирует действие этого белка. Однако строение ncRNA EutX таково, что 5'-конец этой модифицирующей ncRNA образует структуру рибопереклювателя, чувствительного к наличию витамина B12. Когда B12 присутствует в клетке, он связывается с ncRNA EutX в процессе транскрипции, что способствует образованию терминаторной структуры. Это приводит к образованию укороченной ncRNA EutX. Таким образом, подобная система регуляции экспрессии оперона *eut* способствует синтезу белков, ответственных за метаболизм этаноламина, только когда данный метаболит присутствует в клетке вместе с витамином B12.

Малая 6S РНК влияет на транскрипцию генов за счет связывания с РНК-полимеразой. Транскрипция в прокариотических клетках осуществляется единственным ферментом — ДНК-зависимой РНКП, которая представляет собой мультисубъединичный комплекс $\alpha\beta\beta'\alpha\omega$ (E или кор-фермент). Для распознавания промотора гена, транскрипцию которого необходимо осуществить, и связывания с ним РНКП необходима σ -субъединица, которая после начала элонгации диссоциирует из комплекса, называемого холоферментом (E σ). В клетках чаще всего имеется несколько σ -субъединиц, т.к. они являются удобными “ключами” для активации транскрипции определенных генов, в которых закодированы белки, необходимые клетке в данный момент и в данных условиях. Так, холофермент РНКП, в состав которого входит одна из σ -субъединиц, в *E. coli* обозначаемая σ^{70} , называется холоферментом домашнего хозяйства (E σ^{70}). Его название отражает тот факт, что он отвечает за транскрипцию большинства генов в бактерии, необходимых для стабильного роста и развития.

6S РНК — крайне стабильная малая нкРНК, впервые обнаруженная в γ -протеобактерии *E. coli* более 50 лет назад. Долгое время ее функция оставалась неизвестной, пока не было показано, что в *E. coli* 6S РНК способна образовывать прочный комплекс с E σ^{70} . Структурные исследования показали [78–80], что эта нкРНК как в свободном состоянии, так и в комплексе с E σ^{70} имитирует открытую форму промотора, которая образуется при инициации транскрипции. Такой расплетенный участок в центре 6S РНК — ее характерная особенность, он называется центральным “пузырем”. Таким образом, эта 6S РНК конкурирует с промоторами генов за связывание с E σ^{70} , что в конечном итоге оказывает влияние на транскрипцию генов.

Результаты сравнительного транскриптомного анализа дикого типа *E. coli* и штамма без гена, кодирующего 6S РНК (Δ *ssrS*), указывают на то, что эта малая нкРНК представляет собой глобальный регулятор транскрипции. Так, согласно недавнему исследованию в отсутствие 6S РНК более чем в 2 раза изменяется уровень транскрипции 447 генов в пяти различных фазах роста *E. coli* [81]. При этом изменения для наибольшего количества генов наблюдаются в стационарной фазе, что согласуется с профилем накопления 6S РНК, который характеризуется увеличением количества копий 6S РНК на клетку по мере роста *E. coli*. Однако это не исключает влияние 6S РНК на жизнедеятельность бактерии в экспоненциальной фазе роста. Согласно данным Neusser et al. [82] 6S РНК *E. coli* вовлечена в регуляцию транскрипции генов некоторых транспортных белков, а так-

же белков, участвующих в метаболизме пуринов, в экспоненциальной фазе роста. Более того, авторы этой работы показали, что 6S РНК косвенно оказывает влияние и на биосинтез белков, т.к. в стационарной фазе в нокаутном штамме изменился уровень транскрипции генов, белки которых вовлечены в процесс трансляции. Упомянутые транскриптомные анализы проводились с помощью ДНК-микрочипов и методом РНК-секвенирования. Сложность интерпретации результатов, полученных этими методами, заключается в том, что они дают информацию лишь о количестве РНК в клетках. При этом неизвестно, повлияло ли на него 6S РНК-опосредованное изменение активности промоторов или же в это вовлечены иные механизмы, компенсирующие отсутствие 6S РНК в клетке. Так или иначе, Lal et al. [81] и Neusser et al. [82] сходятся во мнении, что регулон 6S РНК сильно зависит от окружающих условий во время роста бактерии.

Возможные пути изучения механизма действия 6S РНК *E. coli* и его детали подробно представлены в работе Бурениной и соавт. [83]. Так, в экспоненциальной фазе роста, когда у клетки достаточно ресурсов, E σ^{70} узнает промоторы и начинает транскрибировать гены, необходимые для активного роста бактерии. Однако по мере роста клеточной культуры ресурсы истощаются, и параллельно в цитоплазме накапливается 6S РНК. Она образует прочный комплекс с E σ^{70} и выводит его из взаимодействия с промоторами, что в конечном итоге приводит к некоторому снижению транскрипционной и трансляционной активности в клетке. Это позволяет кор-ферменту РНКП образовывать новые холоферменты с альтернативными σ -субъединицами, которые ответственны за транскрипцию генов, необходимых для выживания при неблагоприятных условиях. Удивительная особенность 6S РНК — ее способность выступать матрицей для синтеза небольших РНК-продуктов (пРНК) посредством E σ^{70} , которая в обычных условиях отвечает за ДНК-зависимый синтез РНК. При недостатке ресурсов, в частности рибонуклеозидтрифосфатов, в области центрального “пузыря” происходит синтез коротких пРНК (до 8 нт), который напоминает abortивную транскрипцию. Такие пРНК покидают комплекс 6S РНК–E σ^{70} и не приводят к каким-либо значимым изменениям в его структуре. Однако, если в среде обитания вновь появляются необходимые питательные вещества, синтезируются более длинные пРНК (>9 нт), и образуется достаточно прочный РНК–РНК-дуплекс, что вызывает дестабилизацию комплекса 6S РНК–пРНК–E σ^{70} . В конечном итоге РНКП высвобождается и, образовав комплекс с σ^{70} , вновь способна проводить активную транскрипцию генов, необходимых для роста и развития бактерии. Дуп-

лекс 6S РНК—пРНК при этом подвергается деградации РНКазами.

Последние исследования показывают, что 6S РНК *E. coli* также вовлечена в процесс адаптации бактерии к окислительному стрессу [84]. Продемонстрировано, что клетки $\Delta ssrS$ замедляли рост при добавлении пероксида водорода в питательную среду, при этом конечная концентрация $H_2O_2 \sim 17$ мМ оказалась летальной для этого штамма *E. coli*, но не для штамма дикого типа. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что в клетках с делецией гена 6S РНК в присутствии пероксида водорода в питательной среде в 2–3 раза снижается количество мРНК четырех генов (*soxS*, *ahpC*, *sodA* и *tpx*) по сравнению с клетками исходного штамма. Последние три гена непосредственно вовлечены в адаптацию *E. coli* к окислительному стрессу за счет деградации H_2O_2 и связанных с ним активных форм кислорода, в то время как SoxS — глобальный регулятор транскрипции, который активируется в присутствии пероксидов и вовлечен в регуляцию экспрессии как минимум 20 различных генов, включая *sodA*. Механизмы, по которым 6S РНК активирует транскрипцию этих генов, остаются на данный момент неизвестными.

6S РНК — широко распространенная малая нкРНК [85]. Она была обнаружена во многих классах прокариот, однако количество и профиль накопления 6S РНК в разных бактериях различны. Так, в бактерии *B. subtilis*, относящейся к классу Bacilli, обнаружены две 6S РНК — 6S-1 и 6S-2. При этом 6S-1 РНК присущи все свойства 6S РНК *E. coli*, а профиль накопления 6S-2 РНК отличается, т.к. наибольшее ее количество наблюдается в поздней экспоненциальной фазе роста. Было показано, что обе 6S РНК одинаково эффективно взаимодействуют в холоферменте домашнего хозяйства *B. subtilis*, выступают в качестве матрицы для синтеза пРНК, а также играют роль регуляторов экспрессии генов [86]. При этом функции двух 6S РНК *B. subtilis* различаются между собой. 6S-1 РНК участвует в адаптации клеток к стационарной фазе роста [87]. 6S-2 РНК, согласно последним данным, вовлечена в процесс образования биопленок *B. subtilis*, повышающих выживаемость бактерий при неблагоприятных условиях окружающей среды [88].

Относительно недавно 6S РНК была обнаружена в α -протеобактерии *Rhodobacter sphaeroides* в ходе полногеномного секвенирования малых нкРНК этой бактерии [89]. Профиль ее накопления схож с таковым для 6S-2 *B. subtilis*. Предполагают, что 6S РНК *R. sphaeroides* вовлечена в адаптацию к солевому стрессу, т.к. наблюдается за-

медление роста клеток $\Delta ssrS$ в инкубационной среде, содержащей 2.5 М NaCl [90].

Burenina et al. [91] исследовали 6S РНК двух родственных азотфиксирующих бактерий — *Bradyrhizobium japonicum* и *Sinorhizobium meliloti*. Несмотря на сходство образа жизни этих прокариот между их 6S РНК обнаружены некоторые различия. Так, например, различаются профили накопления двух 6S РНК: в случае *B. japonicum* он имеет больше сходств с профилем накопления 6S РНК у *E. coli*, а у *S. meliloti* — с профилем *R. sphaeroides*. Нуклеотидные последовательности 6S РНК двух бактерий обладают высокой степенью сходства, однако образуемые ими вторичные структуры в достаточной степени различаются двухцепочечной частью со стороны концов молекулы. Возможно, именно это способствует появлению конформационной гетерогенности 6S РНК *S. meliloti* и ее комплексов с пРНК по сравнению с 6S РНК *B. japonicum*. В будущем предстоит выяснить последствия описанных отличий 6S РНК для *B. japonicum* и *S. meliloti* на функциональном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований малых нкРНК вносят важный вклад в понимание метаболизма бактерий. В данном обзоре мы продемонстрировали примеры того, как эти регуляторные молекулы влияют на жизнедеятельность прокариот. На основании этих примеров можно оценить степень разнообразия процессов, в которые вовлечены малые нкРНК. По сравнению с регуляцией, опосредованной белковыми молекулами, основное преимущество нкРНК — быстрота и гибкость ответа на изменяющиеся условия окружающей среды, что обеспечивается отсутствием этапа трансляции, а также высокой скоростью деградации РНК—РНК-дуплексов в клетке. Более того, малые нкРНК могут иметь одновременно несколько мишеней, что также увеличивает скорость ответа клетки на внешний или внутренний сигнал. По сравнению с различными регуляторными молекулами белковой природы малые нкРНК в бактериях изучены недостаточно хорошо. Требуются дальнейшие исследования для установления новых метаболических путей, в которых малые нкРНК могут играть ключевую роль.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-04-00791) и базового бюджетного фи-

нансирования МГУ им. М.В. Ломоносова № АААА-А17-117120820044-4.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данного обзора, с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crick F.H.C. // *Mol. Biol.* 1956. V. 12. P. 138–163.
2. Wassarman K.M. // *Trends Microbiol.* 1999. V. 7. P. 37–45.
[https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(98\)01379-1](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(98)01379-1)
3. Keiler K.C., Waller P.R.H., Sauer R.T. // *Science.* 1996. V. 271. P. 990–993.
<https://doi.org/10.1126/science.271.5251.990>
4. Zhang A., Altuvia S., Tiwari A., Argaman L., Hengge-Aronis R., Storz G. // *EMBO J.* 1998. V. 17. P. 6061–6068.
<https://doi.org/10.1093/emboj/17.20.6061>
5. Guerrier-Takada C., Gardiner K., Marsh T., Pace N., Altman S. // *Cell.* 1983. V. 35. P. 849–857.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90117-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90117-4)
6. Hoe C.H., Raabe C.A., Rozhdestvensky T.S., Tang T.H. // *Int. J. Med. Microbiol.* 2013. V. 303. P. 217–229.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.04.002>
7. Ажикина Т.Л., Игнатов Д.В., Салина Е.Г., Фурсов М.В., Капрельяни А.С. // *Усп. биол. химии.* 2015. Т. 55. С. 3–32. [Azhikina T.L., Ignatov D.V., Salina E.G., Fursov M.V., Kaprelyanis A.S. // *Biochemistry (Moscow).* 2015. V. 80. P. 1633–1646.]
<https://doi.org/10.1134/S0006297915130015>
8. Beltran M., García de Herreros A. // *Transcription.* 2016. V. 7. P. 39–43.
<https://doi.org/10.1080/21541264.2016.1148804>
9. Crampton N., Bonass W.A., Kirkham J., Rivetti C., Thomson N.H. // *Nucleic Acids Res.* 2006. V. 34. P. 5416–5425.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkl668>
10. Hao N., Crooks M.T., Palmer A.C., Dodd I.B., Shearwin K.E. // *FEBS Lett.* 2019. V. 593. P. 903–917.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.13365>
11. Callen B.P., Shearwin K.E., Egan J.B. // *Mol. Cell.* 2004. V. 14. P. 647–656.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.05.010>
12. Sneppen K., Dodd I.B., Shearwin K.E., Palmer A.C., Schubert R.A., Callen B.P., Egan J.B. // *J. Mol. Biol.* 2005. V. 346. P. 399–409.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.11.075>
13. Stork M., Di Lorenzo M., Welch T.J., Crosa J.H. // *J. Bacteriol.* 2007. V. 189. P. 3479–3488.
<https://doi.org/10.1128/JB.00619-06>
14. Brennan C.A., Dombroski A.J., Platt T. // *Cell.* 1987. V. 48. P. 945–952.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90703-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90703-3)
15. Cheng Y., Zhang T., Wang L., Chen W. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2020. V. 86. P. e00517–20.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00517-20>
16. Kawano M., Aravind L., Storz G. // *Mol. Microbiol.* 2007. V. 64. P. 738–754.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05688.x>
17. Asano K., Niimi T., Yokoyama S., Mizobuchi K. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 11826–11838.
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.19.11826>
18. Brantl S. // *Plasmid.* 2015. V. 78. P. 4–16.
<https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2014.07.004>
19. Mark Glover J.N., Chaulk S.G., Edwards R.A., Arthur D., Lu J., Frost L.S. // *Plasmid.* 2015. V. 78. P. 79–87.
<https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2014.07.003>
20. Ross J.A., Ellis M.J., Hossain S., Haniford D.B. // *RNA.* 2013. V. 19. P. 670–684.
<https://doi.org/10.1261/rna.037747.112>
21. Davis E., Chen J., Leon K., Darst S.A., Campbell E.A. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. P. 433–445.
<https://doi.org/10.1093/nar/gku1231>
22. Rammohan J., Ruiz Manzano A., Garner A.L., Stallings C.L., Galburt E.A. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. P. 3272–3285.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv078>
23. Stallings C.L., Stephanou N.C., Chu L., Hochschild A., Nickels B.E., Glickman M.S. // *Cell.* 2009. V. 138. P. 146–159.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.041>
24. Srivastava D.B., Leon K., Osmundson J., Garner A.L., Weiss L.A., Westblade L.F., Glickman M.S., Landick R., Darst S.A., Stallings C.L., Campbell E.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. V. 110. P. 12619–12624.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1308270110>
25. Li X., Chen F., Liu X., Xiao J., Andongma B.T., Tang Q., Cao X., Chou S.H., Galperin M.Y., He J. // *eLife.* 2022. V. 11. P. e73347.
<https://doi.org/10.7554/eLife.73347>
26. Acuña L.G., Barros M.J., Nuñez P., Peñaloza D., Montt F., Pedraza D., Crossley K., Gil F., Fuentes J.A., Calderón I.L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 526. P. 706–712.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.131>
27. Padalon-Brauch G., Hershberg R., Elgrably-Weiss M., Baruch K., Rosenshine I., Margalit H., Altuvia S. // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. P. 1913–1927.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkn050>
28. Schild S., Tamayo R., Nelson E.J., Qadri F., Calderwood S.B., Camilli A. // *Cell Host Microbe.* 2007. V. 2. P. 264–277.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.004>

29. World Health Organization // *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2021. V. 96. P. 445–460.
30. Chang H., Replogle J.M., Vather N., Tsao-Wu M., Mistry R., Liu J.M. // *RNA Biol.* 2015. V. 12. P. 136–148. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1017203>
31. Han K., Kim K.S., Bak G., Park H., Lee Y. // *Nucleic Acids Res.* 2010. V. 38. P. 5851–5866. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq292>
32. Maki K., Morita T., Otaka H., Aiba H. // *Mol. Microbiol.* 2010. V. 76. P. 782–792. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07141.x>
33. Zhang M.G., Liu J.M. // *J. Bacteriol.* 2019. V. 201. <https://doi.org/10.1128/JB.00178-19>
34. Otaka H., Ishikawa H., Morita T., Aiba H. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. V. 108. P. 13059–13064. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107050108>
35. Franze de Fernandez M.T., Eoyang L., August J.T. // *Nature.* 1968. V. 219. P. 588–590. <https://doi.org/10.1038/219588a0>
36. Schumacher M.A., Pearson R.F., Møller T., Valentin-Hansen P., Brennan R.G. // *EMBO J.* 2002. V. 21. P. 3546–3556. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf322>
37. Santiago-Frangos A., Woodson S.A. // *WIREs RNA.* 2018. V. 9. P. e1475. <https://doi.org/10.1002/wrna.1475>
38. Schu D.J., Zhang A., Gottesman S., Storz G. // *EMBO J.* 2015. V. 34. P. 2557–2573. <https://doi.org/10.15252/embj.201591569>
39. Zhou L., Hang J., Zhou Y., Wan R., Lu G., Yin P., Yan C., Shi Y. // *Nature.* 2014. V. 506. P. 116–120. <https://doi.org/10.1038/nature12803>
40. De Lay N., Gottesman S. // *Mol. Microbiol.* 2012. V. 86. P. 524–538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08209.x>
41. Nielsen J.S., Larsen M.H., Lillebæk E.M.S., Bergholz T.M., Christiansen M.H.G., Boor K.J., Wiedmann M., Kallipolitis B.H. // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e19019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019019>
42. Andreassen P.R., Pettersen J.S., Szczerba M., Valentin-Hansen P., Møller-Jensen J., Jørgensen M.G. // *Nucleic Acids Res.* 2018. V. 46. P. 6746–6760. <https://doi.org/10.1093/nar/gky479>
43. Massé E., Vanderpool C.K., Gottesman S. // *J. Bacteriol.* 2005. V. 187. P. 6962–6971. <https://doi.org/10.1128/JB.187.20.6962-6971.2005>
44. Pulvermacher S.C., Stauffer L.T., Stauffer G.V. // *Microbiology.* 2009. V. 155. P. 106–114. <https://doi.org/10.1099/mic.0.023598-0>
45. Durand S., Storz G. // *Mol. Microbiol.* 2010. V. 75. P. 1215–1231. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07044.x>
46. Argaman L., Altuvia S. // *J. Mol. Biol.* 2000. V. 300. P. 1101–1112. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3942>
47. Flemming H.C., Wingender J. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. V. 8. P. 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
48. White A.P., Gibson D.L., Collinson S.K., Baner P.A., Kay W.W. // *J. Bacteriol.* 2003. V. 185. P. 5398–5407. <https://doi.org/10.1128/JB.185.18.5398-5407.2003>
49. Ogasawara H., Yamada K., Kori A., Yamamoto K., Ishihama A. // *Microbiology.* 2010. V. 156. P. 2470–2483. <https://doi.org/10.1099/mic.0.039131-0>
50. Ferrières L., Clarke D.J. // *Mol. Microbiol.* 2003. V. 50. P. 1665–1682. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03815.x>
51. Holmqvist E., Reimegård J., Sterk M., Grantcharova N., Römling U., Wagner E.G.H. // *EMBO J.* 2010. V. 29. P. 1840–1850. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.73>
52. Jørgensen M.G., Nielsen J.S., Boysen A., Franch T., Møller-Jensen J., Valentin-Hansen P. // *Mol. Microbiol.* 2012. V. 84. P. 36–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.07976.x>
53. Bordeau V., Felden B. // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. P. 4682–4696. <https://doi.org/10.1093/nar/gku098>
54. Carpousis A. // *Annu. Rev. Microbiol.* 2007. V. 61. P. 71–87. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.080706.093440>
55. Cassat J.E., Skaar E.P. // *Cell Host Microbe.* 2013. V. 13. P. 509–519. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.04.010>
56. Chiabrando D., Vinchi F., Fiorito V., Mercurio S., Tolosano E. // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 61. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00061>
57. Duong T., Park K., Kim T., Kang S.W., Hahn M.J., Hwang H.Y., Jang I., Oh H.B., Kim K.K. // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2014. V. 70. P. 1498–1498. <https://doi.org/10.1107/S1399004714007391>
58. Choby J.E., Skaar E.P. // *J. Mol. Biol.* 2016. V. 428. P. 3408–3428. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.018>
59. Dos Santos P.T., Menendez-Gil P., Sabharwal D., Christensen J.H., Brunhede M.Z., Lillebæk E.M.S., Kallipolitis B.H. // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 599. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00599>
60. Brunhede M.Z., Santos P.T.D., Gal L., Garmyn D., Kallipolitis B.H., Piveteau P. // *FEMS Microbiol. Lett.* 2020. V. 367. P. fnaa188. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa188>
61. Aslan H., Petersen M.E., De Berardinis A., Zacho Brunhede M., Khan N., Vergara A., Kallipolitis B., Meyer R.L. // *Front. Microbiol.* 2021. V. 12. P. 618174. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.618174>
62. Sievers S., Lund A., Menendez-Gil P., Nielsen A., Storm Møllerup M., Lambert Nielsen S., Buch Larsson P., Borch-Jensen J., Johansson J., Kallipolitis B.H. // *RNA Biol.* 2015. V. 12. P. 985–997. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1071011>

63. Hancock R.E.W., Chapple D.S. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. V. 43. P. 1317–1323. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.6.1317>
64. Khan Z., Kim S.G., Jeon Y.H., Khan H.U., Son S.H., Kim Y.H. // *Bioresour. Technol.* 2008. V. 99. P. 3016–3023. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.06.031>
65. Zhang L., Dhillon P., Yan H., Farmer S., Hancock R.E.W. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. V. 44. P. 3317–3321. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.12.3317-3321.2000>
66. Moon K., Gottesman S. // *Mol. Microbiol.* 2009. V. 74. P. 1314–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06944.x>
67. Vescovi E.G., Soncini F.C., Groisman E.A. // *Cell.* 1996. V. 84. P. 165–174. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81003-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81003-X)
68. Acuña L.G., Barros M.J., Peñaloza D., Rodas P.I., Paredes-Sabja D., Fuentes J.A., Gil F., Calderón I.L. // *Microbiology.* 2016. V. 162. P. 1996–2004. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000365>
69. Grigorov A., Bychenko O., Salina E.G., Skvortsova Y., Mazurova A., Skvortsov T., Kaprelyants A., Azhikina T. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 11536. <https://doi.org/10.3390/ijms222111536>
70. Houghton J., Rodgers A., Rose G., D'Halluin A., Kipkorir T., Barker D., Waddell S.J., Arnvig K.B. // *Microbiol. Spectr.* 2021. V. 9. P. e01095–21. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01095-21>
71. Острик А.А., Салина Е.Г., Скворцова Ю.В., Григоров А.С., Быченко О.С., Капрельянец А.С., Ажикина Т.Л. // *Прикладная биохимия и микробиология.* 2020. Т. 56. С. 336–341. [Ostrik A.A., Salina E.G., Kaprelyants A.S., Skvortsova Y.V., Grigorov A.S., Bychenko O.S., Azhikina T.L. // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2020. V. 56. P. 381–386.] <https://doi.org/10.31857/S0555109920040121>
72. Острик А.А., Ажикина Т.Л., Салина Е.Г. // *Усп. биол. химии.* 2021. Т. 61. С. 229–262. [Ostrik A.A., Azhikina T.L., Salina E.G. // *Biochemistry (Moscow).* 2021. V. 86. Suppl. Iss. 1. P. S109–S119.] <https://doi.org/10.1134/S000629792114008X>
73. Göpel Y., Papenfort K., Reichenbach B., Vogel J., Görke B. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. P. 552–564. <https://doi.org/10.1101/gad.210112.112>
74. Khan M.A., Durica-Mitic S., Göpel Y., Heermann R., Görke B. // *EMBO J.* 2020. V. 39. P. e103848. <https://doi.org/10.15252/embj.2019103848>
75. Urban J.H., Vogel J. // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. P. e64. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060064>
76. Göpel Y., Görke B. // *PLoS Genet.* 2018. V. 14. P. e1007547. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007547>
77. DebRoy S., Gebbie M., Ramesh A., Goodson J.R., Cruz M.R., van Hoof A., Winkler W.C., Garsin D.A. // *Science.* 2014. V. 345. P. 937–940. <https://doi.org/10.1126/science.1255091>
78. Chen J., Wassarman K.M., Feng S., Leon K., Feklistov A., Winkelman J.T., Li Z., Walz T., Campbell E.A., Darst S.A. // *Mol. Cell.* 2017. V. 68. P. 388–397. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.006>
79. Barrick J.E., Sudarsan N., Weinberg Z., Ruzzo W.L., Breaker R.R. // *RNA.* 2005. V. 11. P. 774–784. <https://doi.org/10.1261/rna.7286705>
80. Steuten B., Setny P., Zacharias M., Wagner R. // *J. Mol. Biol.* 2013. V. 425. P. 3649–3661. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.008>
81. Lal A., Krishna S., Seshasayee A.S.N. // *G3 (Bethesda).* 2018. V. 8. P. 2079–2089. <https://doi.org/10.1534/g3.118.200265>
82. Neusser T., Polen T., Geissen R., Wagner R. // *BMC Genomics.* 2010. V. 11. P. 165. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-165>
83. Буренина О.Ю., Елкина Д.А., Хартманн Р.К., Орецкая Т.С., Кубарева Е.А. // *Биохимия.* 2015. Т. 80. С. 1641–1661. [Burenina O.Y., Elkina D.A., Oretskaya T.S., Hartmann R.K., Kubareva E.A. // *Biochemistry (Moscow).* 2015. V. 80. P. 1429–1446.] <https://doi.org/10.1134/s0006297915110048>
84. Burenina O.Y., Elkina D.A., Ovcharenko A., Bannikova V.A., Schlüter M.A.C., Oretskaya T.S., Hartmann R.K., Kubareva E.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 3653. <https://doi.org/10.3390/ijms23073653>
85. Wassarman K.M. // *Microbiol. Spectr.* 2018. V. 6. P. 1–20. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.rwr-0019-2018>
86. Burenina O.Y., Hoch P.G., Damm K., Salas M., Zatselin T.S., Lechner M., Oretskaya T.S., Kubareva E.A., Hartmann R.K. // *RNA.* 2014. V. 20. P. 348–359. <https://doi.org/10.1261/rna.042077.113>
87. Hoch P.G., Burenina O.Y., Weber M.H.W., Elkina D.A., Nesterchuk M.V., Sergiev P.V., Hartmann R.K., Kubareva E.A. // *Biochimie.* 2015. V. 117. P. 87–99. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.12.019>
88. Thüring M., Ganapathy S., Schlüter M.A.C., Lechner M., Hartmann R.K. // *RNA Biol.* 2021. V. 18. P. 79–92. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1795408>
89. Berghoff B.A., Glaeser J., Sharma C.M., Vogel J., Klug G. // *Mol. Microbiol.* 2009. V. 74. P. 1497–1512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06949.x>
90. Elkina D., Weber L., Lechner M., Burenina O., Weisert A., Kubareva E., Hartmann R.K., Klug G. // *RNA Biol.* 2017. V. 14. P. 1627–1637. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1342933>
91. Burenina O.Y., Elkina D.A., Migur A.Y., Oretskaya T.S., Evguenieva-Hackenberg E., Hartmann R.K., Kubareva E.A. // *J. Microbiol.* 2020. V. 58. P. 945–956. <https://doi.org/10.1007/s12275-020-0283-1>

Bacteria Adaptation Mechanisms to Stress Conditions with Small Non-Coding RNAs Participation

A. S. Karpov*, D. A. Elkina**, T. S. Oretskaya**, #, and E. A. Kubareva**

#Phone: +7 (916) 206-41-02; e-mail: oretskaya@belozersky.msu.ru

*Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Leninskye gory 1, Moscow, 119991 Russia

**Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,
Leninskye gory 1, Moscow, 119991 Russia

Despite the fact that most of the bacterial genome encodes certain protein molecules, with the development of transcriptomic technologies, many genes have been discovered that transcribe RNA which is not translated into proteins. Such RNAs are called non-coding RNAs (ncRNAs). The study of only a small number of them shows that ncRNAs often act as regulatory molecules in various cellular processes: maintenance of cell wall homeostasis, protection against pathogens, virulence, etc. A special place among them is occupied by the so-called small ncRNAs with a length of ~50–300 nucleotide residues. In most cases, they form duplexes with the mRNA of certain genes, which affects the expression of the latter. However, some ncRNAs are able to directly bind to the target protein. Similar mechanisms of action of small ncRNAs give them some advantages in regulating various cellular processes compared to protein regulatory molecules. For example, when responding to an external or internal signal through small ncRNAs, the cell will need to spend less time and resources due to the absence of the translation stage. Moreover, some ncRNAs have no complete complementarity to their target RNAs, which makes the regulation more flexible, as it allows ncRNAs to participate in the response simultaneously to various cellular signals. In this review, we considered the general mechanisms by which various small ncRNAs allow bacteria to adapt to certain stressful conditions, as well as specific examples of their action in various prokaryotic organisms.

Keywords: bacterial small non-coding RNAs, antisense ncRNAs, modifying ncRNAs, stress conditions, gene expression regulation