

Received: 2010.02.16  
Accepted: 2010.04.16  
Published: 2010.05.25

## Bakteriofag T4: molekularne aspekty infekcji komórki bakteryjnej, rola białek kapsydowych\*

### Bacteriophage T4: Molecular aspects of bacterial cell infection and the role of capsid proteins

Grzegorz Figura, Paulina Budynek, Krystyna Dąbrowska

Laboratorium Bakteriofagowe, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

#### Streszczenie

Bakteriofag T4 pochodzący z rodziny *Myoviridae* jest niezwykle rozpowszechniony w środowisku oraz w organizmach żywych. W mikrobiologii stał się uniwersalnym modelem badawczym wielu procesów biologicznych na poziomie molekularnym, w tym mechanizmów infekcji bakteriofagowej. T4 należy do najliczniejszej grupy wśród wirusów bakteryjnych: fagów ogonkowych, jest zbudowany z główki, kurczliwego ogonka i ma genom w postaci dwuniciowego DNA. Ogonek jest wysoce złożoną strukturą, a jego elementy, takie jak kołnierzyk z włóknkami szyjki, tuba, haczyki, płytki podstawna i włókna ogonkowe współpracują podczas infekcji bakterii.

Najważniejszym gospodarzem bakteriofaga T4 jest *Escherichia coli*. W procesie infekcji najważniejsza jest adsorpcja T4 na powierzchni bakterii, zależna od obecności odpowiednich receptorów: lipopolisacharydów i białka OmpC. Duża swoistość bakteriofagów powoduje, że zarówno elementy błony bakteryjnej, jak i białka fagowe zaangażowane w wiązanie (gp12 i gp37) muszą mieć określoną budowę (skład) warunkującą ich oddziaływanie. Wprowadzenie DNA do wnętrza bakterii angażuje grupę białek odpowiedzialnych m.in. za skurcz ogonka, enzymatyczne trawienie peptydoglikanu i fuzję bakteryjnych błon. W zainfekowanej komórce T4 przejmuje kontrolę nad jej metabolizmem, dzięki grupie czynników regulujących replikację i ekspresję genów. Ostatnim etapem infekcji jest złożenie wirionów i liza zakażonej komórki bakteryjnej, również podlegająca swoistym mechanizmom regulacyjnym, odnoszącym się do stanu całej populacji faga w środowisku. W pracy przedstawiono rolę poszczególnych elementów fagowych i bakteryjnych w tych procesach oraz mechanizm ich współdziałania, z uwzględnieniem zidentyfikowanych na poziomie molekularnym obszarów aktywnych.

Słowa kluczowe:

bakteriofag T4 • infekcja bakteriofagowa • receptory bakteryjne dla bakteriofagów • LPS

#### Summary

Bacteriophage T4 of the *Myoviridae* family is ubiquitous in the environment and living organisms. In microbiology it has become a universal research model for the mechanisms of many biological processes, including bacteriophage infection. T4 phage is a tailed phage, the most frequent bacteriophage group. It is made up of a head, a contractile tail, and dsDNA. Its tail is a complex

\* Praca była częściowo współfinansowana przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka „Optymalizacja charakterystyki i przygotowania preparatów fagowych do celów terapeutycznych” w roku 2009, Projektu Rozwojowego nr 13-0089-06/2010 na podstawie decyzji Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 0588/R/P01/2009/06 z dnia 03-06-2009, oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa wyższego w ramach projektu badawczego N N401 1305 33.

structure composed of a collar and its whiskers, a tail tube, a base plate, short fibers, and tail fibers. All these elements cooperate in effective infection. The main host of bacteriophage T4 is *Escherichia coli*. Adsorption on the bacterial surface is crucial for infection. It depends on specific receptors: lipopolysaccharides and OmpC protein. The high bacteriophage specificity requires specific structures (compositions) of both bacterial and bacteriophage (gp12, gp37) elements. The introduction of phage DNA into the bacterium engages a group of proteins, for example those essential for effective tail contraction and membrane fusion and those with enzymatic activity. In the infected bacterial cell, T4 starts to control cell metabolism with phage replication and expression factors. The final stage of infection is assemblage and lysis. Here the role of bacterial and bacteriophage elements in the above processes is presented and their cooperation with regard to currently identified molecular regions of activity.

**Key words:** bacteriophage T4 • bacteriophage infection • bacterial receptors for bacteriophages • LPS

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=910880>

**Word count:** 4219

**Tables:** 1

**Figures:** 10

**References:** 130

**Adres autorki:** dr Krystyna Dąbrowska, Laboratorium Bakteriofagowe, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: dabrok@iitd.pan.wroc.pl

## WSTĘP

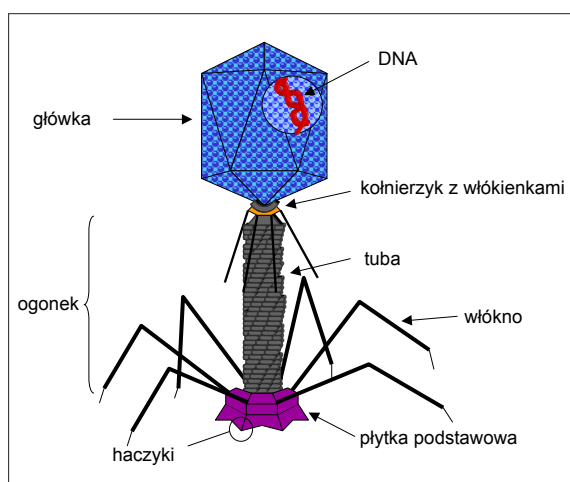
Bakteriofag T4 należy do rodziny *Myoviridae* [4]. Tak jak inne wirusy z tej grupy, charakteryzuje się genomem w postaci dwuniciowego DNA, wydłużoną dwudziestościanką główką i kurczliwym ogonkiem, do którego jest przyłączona płytką z długimi włóknami ogonkowymi [77].

T4 jest niezwykle rozpowszechniony w środowisku oraz w organizmach żywych. Należy do mikroorganizmów zasiedlających jelita wielu zwierząt oraz człowieka. Najważniejszym gospodarzem tego bakteriofaga jest *Escherichia coli*, symbiotycznie występująca u większości ssaków, dlatego fag ten jest tak powszechny. Jego znaczenie odnosi się zarówno do regulacyjnego wpływu, jaki wywiera na florę jelitową u ludzi i zwierząt, jak i do potencjalnej użyteczności w dziedzinie biotechnologii. Jest to bakteriofag uważany za „białą myszkę” biologii molekularnej, używany m.in. jako platforma phage display, baza do konstrukcji wektorów fagowych, czy modelowy bakteriofag lityczny w mikrobiologii. T4 jest jednym z najlepiej opisanych bakteriofagów. Znana jest pełna sekwencja jego genomu. Dość dobrze udało się również scharakteryzować strukturę skomplikowanego kapsydu [21,32]. Wszystkie te jego cechy spowodowały, że stał się on modelem do badań mechanizmów infekcyjnych bakteriofagów, dając rozbudowany i szczegółowy opis tego skomplikowanego procesu.

## BUDOWA WIRIONU BAKTERIOFAGA T4

Wirion T4 składa się, jak wszystkie wirusy z komponentu białkowego, a jego materiał genetyczny stanowi dwuniciowe DNA o wielkości około 170 kbp, które koduje 288 genów (ryc. 1) [78].

Główka bakteriofaga T4 składa się z ponad 1500 cząsteczek białek kodowanych przez co najmniej 12 genów. Ma



Ryc.1. Schemat budowy bakteriofaga T4 (opracowano wg [76])

ona symetrię ikosaedralną (dwudziestościanką) [125]. Dojrzała główka składa się z 930 podjednostek gp23, jest to główne białko budujące kapsyd i 55 podjednostek gp24. Pentamery gp24 leżą na 11 wierzchołkach ikosaedronu [27,91]. Gp20 tworzy unikalny dwufunkcyjny wierzchołek będący portalem służącym do załadowania DNA do kapsydu i miejscem połączenia z ogonkiem. Z zewnątrz kapsyd jest osłonięty dwoma typami protein: gpHoc (highly antigenic outer capsid protein – wysoce immunogenna proteina zewnętrzna kapsydu) i gpSoc (small outer capsid protein – mała zewnętrzna proteina kapsydu) [45]. Hoc i Soc zwiększają stabilność główki [76].

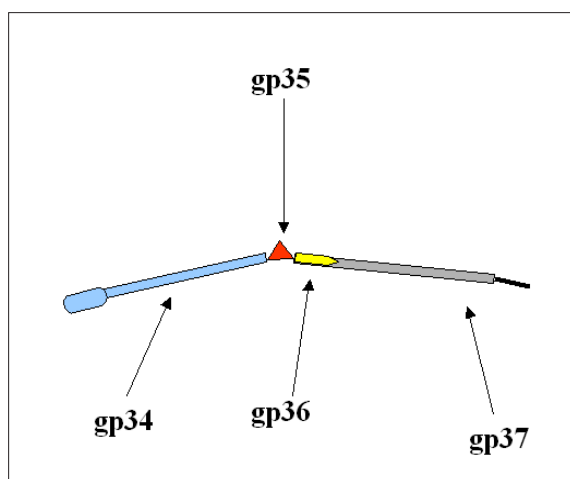
Ogonek bakteriofaga T4 (tab. 1) jest dużo bardziej złożoną strukturą i składa się z następujących części: kołnierzyka, włókienek szyjki, tuby, włókien ogonkowych, haczyków i płytki podstawowej [102,125].

Tabela 1. Skład ogonka bakteriofaga T4

Białko	Liczba aa	Liczba kopii	Lokalizacja
gp3	176	6	koniec tuby ogonka
gp5	575	3	centrum płytki podstawowej
gp6	660	12	klin płytki podstawowej
gp7	1032	6	klin płytki podstawowej
gp8	334	12	klin płytki podstawowej
gp9	288	18	szczyty klinów
gp10	602	18	haczyki
gp11	219	18	haczyki
gp12	527	18	haczyki
gp13	309	b.d	kołnierzyk
gp14	256	b.d	kołnierzyk
gp15	272	6	koniec ogonka
gp18	659	144	osłonka
gp19	163	144	tuba wewnętrzna
gp25	132	6	klin płytki podstawowej
gp26	208	b.d	białko opiekuńcze
gp27	391	3	centrum płytki podstawowej
gp28	177	b.d	centrum płytki podstawowej
gp29	590	6	tuba ogonka
gp34	18	1289	włókna
gp35	6	372	włókna
gp36	18	221	włókna
gp37	18	1026	włókna
gp48	364	6	kliny płytki podstawowej
gp53	196	6	kliny płytki podstawowej
gp54	320	6	kliny płytki podstawowej
gpfrd	193	6	kliny płytki podstawowej(?)
gptd	286	3	centrum płytki podstawowej(?)
gpwac	487	18	włókienka

b.d. – brak danych, (?) – dane nie w pełni potwierdzone (opracowano na podstawie: [66,76]).

Każde z sześciu włókien ogonkowych bakteriofaga T4 (ryc. 2) ma długość około 1450 Å i około 40 Å średnicy [31,126]. Pojedyncze włókno składa się z dwóch części: proksymalnej złożonej z trimeru gp34 i dystalnej złożonej z trimerów gp37 i gp36. Obie części włókna są połączone ze sobą za pomocą gp35 [16,37]. N-koniec trimeru gp34 tworzy wybrzuszenie, przez które włókno wiąże się z płytką podstawową. C-końcowy fragment gp34, gp35 i część

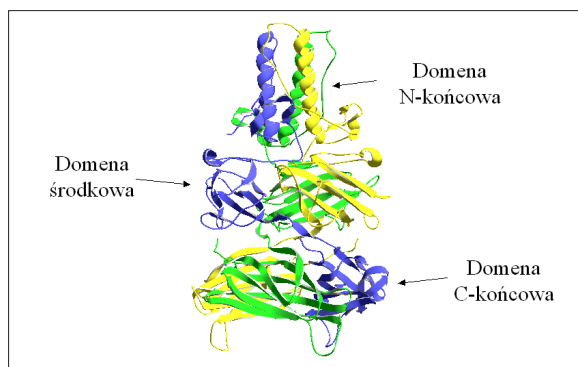


Ryc. 2. Schemat budowy włókna bakteriofaga T4 (opracowano wg [76])

trimeru gp36 uczestniczą w tworzeniu zawiasu włókna. Trimer gp36 jest też 13 nm fragmentem dystalnej części włókna. Pojedyncze włókno jest złożone z powtarzającego się motywu aminokwasowego wspólnego dla gp34, gp37 i gp12 tworzącego haczyki [62]. Ponadto C-końcowe regiony gp37 i gp12 są homologiczne. Możliwe, że ma to związek z funkcją obu tych białek, którą jest wiązanie lipopolisacharydów (LPS) [16,100].

Haczyki (jest ich sześć) są dużo mniejsze od włókien – mają około 340 Å długości, maczugowaty kształt i są zwężone w połowie swojej długości [73]. Składają się z trimerów gp12; każdy monomer ma 527 reszt aminokwasowych [73,117]. Gp12 zawiera prawoskrętne, trójniciowe domeny β-helikalne (β-helix)[62]. Przez N-terminalną część haczyki są przyłączone do płytki podstawowej [117].

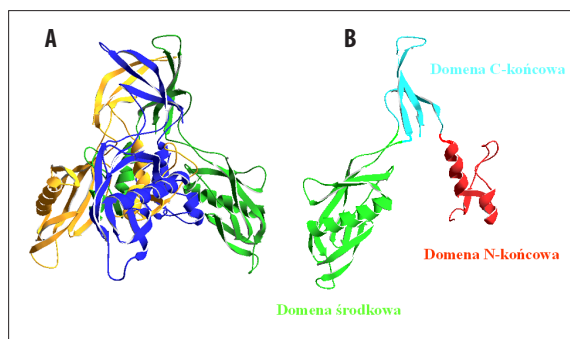
Bakteriofag T4 ma też 6 włókienek białkowych, które są zbudowane z gpWac (whisker antigen control – proteina regulująca antygen włosków). Są to tzw. włókienka szyjki, przyłączone do szyjki bakteriofaga T4 przez kołnierzyk zbudowany z gp13 i gp14. GpWac tworzy homotrimer i łączy się z kołnierzykiem N-końcową domeną [11,24,65]. 487-aminokwasowy gpWac jest zbudowany z siedmioaminokwasowych powtórzeń (a-b-c-d-e-f-g)n. Miejsca a i d są zajęte przez niepolarne reszty aminokwasowe, natomiast e i g przez reszty naładowane [107]. Główna część gpWac, reszty 40–460, dzieli się na 13 regionów superhelikalnych połączonych ze sobą krótkimi segmentami niezawierającymi wspomnianych wyżej siedmioaminokwasowych powtórzeń [24]. C-końcowa domena tej glikoproteiny jest odpowiedzialna za prawidłowe zwijanie białka i jego asocjacje do homotrimeru [11,24]. Tworzy ją 30 reszt aminokwasowych przyjmujących postać dwóch krótkich struktur β, które są stabilizowane w trimerze przez wiązania wodorowe, a także oddziaływania hydrofobowe i polarne wewnątrz oraz między trzema podjednostkami [10,66,112]. Włókienka szyjki mają bardzo ważną funkcję regulatorową: działają razem z białkiem płytki gp9 jako mechanizm dostosowawczy do warunków środowiska. Zapobiegają adsorpcji bakteriofaga T4 do powierzchni komórkowej bakterii w warunkach niesprzyjających infekcji, np. w niskim pH. Uważa się, że wtedy włókienka szyjki wiążą środek włókien ogonkowych i utrzymują je odciążone do góry, co zapobiega infekcji [66].



Ryc. 3. Struktura homotrimeru gp9, poszczególne monomery oznaczone różnymi kolorami (opracowano wg Protein Data Bank, PDB ID: 1ZKU)

Płytką podstawową odpowiada za zdolność do infekcji bakteriofaga T4, stanowiąc element wiążący do powierzchni bakterii i jest najbardziej skomplikowanym elementem kapsydu. Zawiera 150 podjednostek 15 różnych białek o wielkości 14–140 kDa [18]. Białka wchodzące w skład płytki tworzą część centralną i sześć klinów. Klipy układają się wokół części centralnej i są ze sobą połączone za pomocą trimerów (gp9)<sub>3</sub> i (gp12)<sub>3</sub> [54,117]. Każdy klin jest zbudowany z następujących białek: (gp11)<sub>3</sub>, (gp10)<sub>3</sub>, gp7, (gp8)<sub>2</sub>, (gp6)<sub>2</sub>, gp53 i gp25 [62,63,104,129]. Natomiast centrum płytki tworzą białka: (gp5)<sub>3</sub>, (gp27)<sub>3</sub>, gp29 i prawdopodobnie gp26 i gp28 [45,47,76]. Wszystkie szczegóły budowy płytki podstawowej bakteriofaga T4 nie zostały niestety jeszcze ustalone, niżej znajduje się opis białek ważnych z punktu widzenia jej głównej funkcji, dla których udało się ustalić strukturę i ich dokładną lokalizację [76].

**Gp9** (ryc. 3) jest białkiem, które łączy włókna z płytką podstawową. Stabilizuje też płytkę, co zapobiega jej niepotrzebnej aktywacji powiązanej ze zmianą konformacyjną [19]. Gp9 pozwala też na ruch włókien w kierunku góra-dół [31]. Gdy włókna są skierowane ku dołowi mogą swobodnie oscylować i oddziaływać z receptorami komórkowymi *Escherichia coli*. W kwaśnym pH lub niskiej temperaturze włókna są odciągane w górę zbliżając się w ten sposób do tuby. Wtedy nie mogą one oddziaływać z receptorami komórkowymi. Gp9 reguluje zachowanie włókien najprawdopodobniej przez kontrolę kąta zawiasowego w jakim mogą się one poruszać [76]. Gp9 tworzy homotrimer odporny na działanie SDS z trzema domenami: N-końcową, środkową i C-końcową. Domena N-końcowa (reszty Met1-Gln59) zaczyna się nieregularną strukturą drugorzędową (reszty Met1-Thr20), która jest zwinięta nierównoległe w kierunku środkowej domeny. Reszty Thr20-Asn40 tworzą strukturę równoległą typu superhelisy. Domena środkowa ma strukturę siedmioniciowej β-kanapki [76]. C-końcowa domena jest ośmioniciową β-baryłką. Reszty Met167-Ser173 łączą ją z domeną środkową tworząc łańcuch, który umożliwia obu domenom ruch względem siebie. Rozmieszczenie ładunków na powierzchni C-końcowej domeny wykazuje potrójną symetrię. Ładunki te są silnie negatywne, a generowane są sekwencją Glu243-Thr-Glu-Glu-Asp-Glu. Przypuszcza się, że mogą one być niezbędne do wiązania włókien przez gp9 [76]. N-terminalna i środkowa domena znajdują się po tej samej stronie potrójnej osi trimeru gp9. Podczas gdy C-terminalna domena jest



Ryc. 4. (A) struktura homotrimeru gp11 (poszczególne monomery oznaczone różnymi kolorami), (B) struktura monomeru gp11 z zaznaczonymi poszczególnymi domenami (opracowano wg Protein Data Bank, PDB ID: 1EL6)

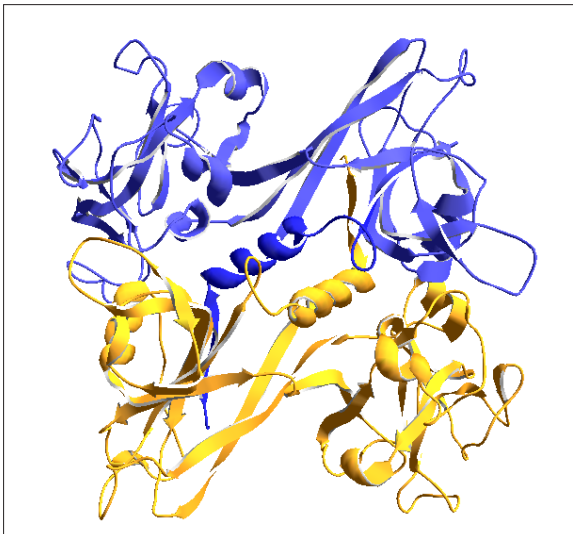
skrecona w obszarze Pro174 o około 120° wokół potrójnej osi względem domeny środkowej i N-końcowej. Inna pozycja tej domeny umożliwia zmiany topologii domen w trzech przyległych do siebie monomerach homotrimeru gp9 [68].

**Gp11** (ryc. 4) odpowiada za przyłączenie haczyków do płytki podstawowej, tworzy homotrimer i formuje równomolarny kompleks z gp10: (gp10)<sub>3</sub>–(gp11)<sub>3</sub> [20,50]. Gp11 ma 3 domeny: N-końcową (reszty Ser12-Ile64) o strukturze α-helisy, środkową (reszty Glu80-Pro188), C-końcową tworzoną przez reszty Lys65-Pro79 i Gly189-Ala219 [76,97].

Domena N-końcowa tworzy w homotrimerze gp11 równoległą strukturę superhelisy umiejscowioną w centrum cząsteczki, otoczoną przez trzy domeny środkowe i domenę C-końcową. Domena środkowa jest siedmioniciowym, przeciwrównoległym, „wypaczonym” β-skrętem zawierającym długą α-helisę [112]. Domena C-końcowa ma topologię podobną do domeny C-końcowej gpWac [76,112].

**Gp8** (ryc. 5) jest elementem strukturalnym klinów płytki podstawowej [52]. Białko to zawiera 334 reszty aminokwasowe, a w roztworze występuje w postaci dimeru [43,104,120]. Dimer gp8 jest związany z kompleksem (gp11)<sub>3</sub>–(gp10)<sub>3</sub>–gp7 i tworzy miejsce wiązania dla gp6 [94]. Monomer gp8 ma strukturę trójwarstwowej β-kanapki z dwiema pętlami. Po przeciwnych stronach kanapki na obu pętlach znajdują się α-helisy [64]. Gp8 ma więc dwie domeny; jedną tworzą reszty Met1-Asp87 i Thr246-Phe334, a drugą Ala88-Asn245 [76,99].

**Gp5 i gp27** są białkami strukturalnymi budującymi centrum płytki podstawowej, razem tworzą stabilny kompleks [53]. Gp5 ma aktywność lizozymu, która jest niezbędna w czasie infekcji *E. coli* [111]. Podczas składania kapsydu bakteriofaga T4, gp5, po wbudowaniu się do płytki, ulega spontanicznemu cięciu (autoprotolizie) między Ser351 a Ala352. Obie powstałe w ten sposób części gp5: gp5\* i gp5C pozostają w płytce. Gp5\* ma dwie domeny: N-końcową mającą miejsce wiązania oligonukleotydów/oligosacharydów (oligonucleotide/oligosaccharide binding domain – tzw. domena OB) i C-końcową o aktywności lizozymu [48,88]. Z powodu spontanicznego cięcia kompleks gp5-gp27 zawiera dziewięć łańcuchów polipeptydowych: (gp27-gp5\*–gp5C)<sub>3</sub> [76]. W kompleksie tym trzy monomery gp5C tworzą β-helisę: trójkątny równoboczny słupek



Ryc. 5. Schemat budowy dimeru gp8 (opracowano wg Protein Data Bank, PDB ID: 1N80)

działający jak igła podczas infekcji [76]. Domena o aktywności lizozymu znajduje się na szczycie słupka, jej struktura jest podobna do struktury rozpuszczalnego gpe (endolizyny) bakteriofaga T4 [57,75,76]. Domeny N-końcowe monomerów gp5\* mają strukturę  $\beta$ -baryłki, w kompleksie są one otoczone przez cylinder zbudowany z trimeru gp27 [47]. Powierzchnie zewnętrzne i wewnętrzne cylindra gp27 pasują do wymiarów płytki, co sugeruje, że może on służyć jako przedłużenie tuby i kanał, przez który jest wstrzykiwane DNA podczas infekcji [76]. Sam monomer gp27 ma cztery domeny; dwie z nich tworzą toroidalną strukturę. Ich zewnętrzne powierzchnie są hydrofobowe i mają podobny rozkład ładunków dzięki czemu gp27 sprząga gp5 z płytką. Pozostałe dwie domeny gp27 wiążą się z dwiema przyległymi do nich N-końcowymi domenami gp5\* [76].

Budowa tuby ogonka jest stosunkowo prosta, składa się zaledwie z dwóch białek: **gp18** i **gp19**. Obie te proteiny tworzą cylinder zbudowane z 24 przesuniętych względem siebie heksamerycznych pierścieni. Cylindry te są ułożone koncentrycznie tak, że gp19 tworzy tubę wewnętrzną (rdzeń), a gp18 jej kurczliwą osłonkę. Przez swoje przesunięcie pierścienie gp18 tworzą 6 helikalnych bruzd, największa z nich daje początek prawoskrętnej helisie [18].

#### INTERAKCJE BAKTERIOFAGA T4 Z RECEPTORAMI BAKTERYJNYMI: IDENTYFIKACJA OBSZARÓW AKTYWNYCH

Dla efektywnej adsorpcji T4 na powierzchni bakterii najważniejsza jest obecność odpowiednich receptorów. Bakteriofagi są bardzo swoiste: możliwość infekcji odnosi się nie tyle do gatunku, co do poszczególnych szczepów bakterii. Istnieją dwa rodzaje receptorów na powierzchni *E. coli*, z którymi może oddziaływać bakteriofag T4 w procesie adsorpcji. Są nimi lipopolisacharydy (LPS) i białko OmpC (outermembrane protein C – białko C zewnętrznej błony) [30,38,89,128]. Do infekcji szczepu *E. coli* B, który nie ma OmpC, bakteriofag T4 potrzebuje LPS [123]. Natomiast w przypadku szczepu *E. coli* K-12 wykorzystuje on OmpC [79]. Bakterie *E. coli* niemające odpowiedniego typu receptorów wykazują oporność wobec bakteriofaga

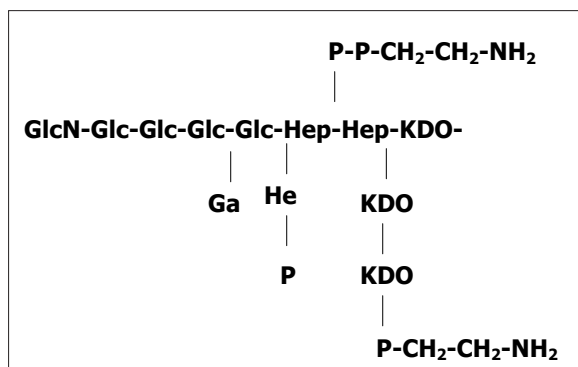
T4 [128]. W szczepie B przynajmniej jedna z dwóch glukozy znajdujących się na dystalnym łańcuchu cukrowym LPS może decydować o tym, że będzie on służyć za receptor [95]. W szczepie K-12 są one jednak zasłonięte przez cząsteczki galaktozy i dodatkowej glukozy, dlatego bakteriofag T4 nie może użyć LPS jako receptora [96]. Różnice między szczepami B i K-12 w wymaganiach dotyczących obecności odpowiednich receptorów na powierzchni komórkowej wynikają więc jedynie z różnic w budowie LPS [128]. Bakteriofag T4 potrafi rozpoznawać OmpC i LPS typu *E. coli* B z identyczną efektywnością [79]. Możliwe jest więc, że LPS typu *E. coli* B i OmpC są ekwiwalentne i mogą się nawzajem zastąpić w funkcji receptora [128].

Bakteriofag oddziałuje z receptorami bakterii za pomocą dwóch białek: gp37 znajdującym się na końcu każdego włókna i gp12, które tworzy haczyki [16,100]. Głównym obszarem wchodzącym w interakcje z receptorami *E. coli* w gp37 jest około 140-aminokwasowy region domeny C-końcowej, który zawiera determinanty rozpoznające LPS i OmpC [16,35,79,123]. Dokładne położenie determinant nie jest znane i podawane jedynie w przybliżeniu; uważa się, że leżą na 898–1005 pozycji łańcucha aminokwasowego [79]. Porównanie sekwencji C-końcowej gp37 czterech spokrewnionych ze sobą bakteriofagów: T4, TuIa, TuIb i SV14 pozwoliło zidentyfikować regiony konserwatywne; motywy GXHXXH, tzw. kasety histydynowe [37,79,80,114]. Gp37 wszystkich powyższych bakteriofagów mają sześć kaset histydynowych, które otaczają regiony polimorficzne. Każdy z tych bakteriofagów używa innych receptorów, wobec czego regiony polimorficzne najprawdopodobniej są determinantami odpowiedzialnymi za swoistość adsorpcyjną bakteriofagów, w tym bakteriofaga T4 [37,79,114].

Region gp37 bakteriofaga T4, w którym znajdują się determinanty i kasety histydynowe jest otoczony przez sekwencje konserwatywne [34,36,37]. Mutanty mające substytucje aminokwasowe w tych sekwencjach choć identyczne morfologicznie z dzikimi bakteriofagami są wrażliwe na temperaturę, tzn. składane w temperaturze 42°C nie będą w stanie rozpoznać żadnego potencjalnego receptora. Oznacza to, że zawierają one zmiany strukturalne w regionie oddziałującym z receptorem [110]. Wsunięto teorie dotyczącą architektury obszaru gp37 odpowiedzialnego za wiązanie się z receptorem, która tłumaczyłaby fenotyp powyższych mutantów. Konserwatywny C-terminalny koniec gp37 mógłby zawiązać się do tyłu i asocjować z regionem konserwatywnym powyżej polimorficznego regionu determinant, który tworzyłby przez to pętle dokładnie na szczycie włókna. Wtedy oczywistym byłoby, że mutacje w regionie konserwatywnym mogłyby spowodować zniekształcenia obszaru determinant [34].

Wiązanie się gp37 do LPS jest odwracalne [123]. Jeśli jednak jedno włókno się z nim zwiąże, zwiększa się prawdopodobieństwo, że zwiąże się również następne. Ponadto jeśli związane włókno oddysocjuje od LPS prawdopodobnym jest, że zwiąże się ponownie w pobliżu, ponieważ koncentracja LPS na powierzchni komórki jest duża. W przypadku gp12 sytuacja wygląda nieco inaczej, albowiem wiąże się on nieodwracalnie z LPS [31].

Dokładne miejsce wiązania LPS przez gp12 nie jest znane, ale wiadomo, że mieści się ono na C-końcu tego białka

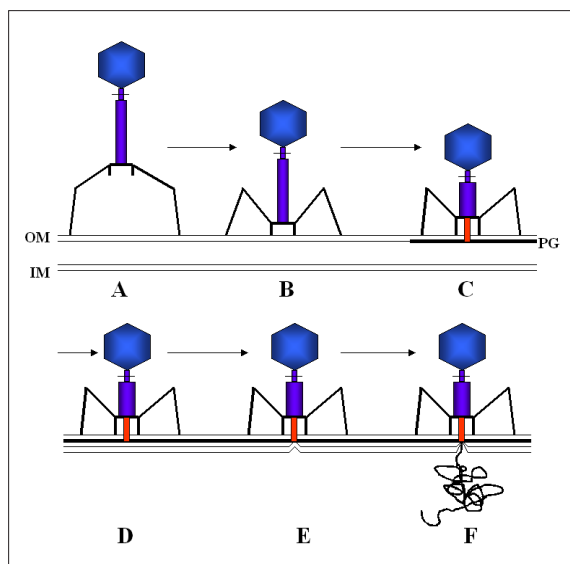


Ryc. 6. Rdzeń LPS *E. coli* razem z lipidem A. Glc – glukoza, GlcN – glukozamina, Hep – heptoza, P – ortofosforan, KDO – 2-keto-3-deoksyoktan (opracowano wg [115])

w obszarze Gly397-Ile517 reszty aminokwasowej. Obszar ten jest więc uważany za domenę wiążącą receptor. Jej wygląd można porównać z pękiem kwiatu o dwunastu płatkach z 3-krotną symetrią (ponieważ jest złożona z trimeru gp12). W monomerze gp12 u dołu domeny wiążącej receptor reszty Gly406-Gly432 tworzą pierwszy płatek zaraz nad nim reszty 489–504 drugi, powyżej tych Gly450-Gly470 trzeci, a na szczycie znajduje się czwarty płatek złożony z reszt Gly470-Arg480. Domena wiążąca receptor może być podzielona strukturalnie na głowę (reszty Gly397-Lys446 i Gly487-Ile517) i czepek (reszty His447-Asp486) [98,115]. Na granicy między głową a czepkiem znajduje się miejsce wiązania atomu cynku, który jest tam koordynowany przez sześć histydyń: His 445 i His 447 z każdego monomeru gp12 [115,130].

Opierając się o chemiczną naturę rdzenia LPS wysunięto sugestie na temat reszt aminokwasowych gp12, które mogłyby z nim oddziaływać. Rycina 6 przedstawia strukturę rdzenia LPS zawierającego reszty cukrowe z grupami fosforanowymi [115].

Przypuszcza się, że grupy fosforanowe wiążą się do pozytywnych ładunków obecnych na powierzchni gp12, natomiast cukry wiążą się z bocznymi łańcuchami aromatycznymi [7,40,60,115,118]. Ogólnie trimer gp12, a zwłaszcza jego szczyt, jest pozytywnie naładowany, co może zwiększać jego powinowactwo do negatywnie naładowanej błony komórkowej *E. coli*. Ponadto symetrycznie wzdłuż boków trimeru gp12 znajdują się trzy bruzdy, które zawierają pozytywnie naładowane i aromatyczne aminokwasy lub są przez nie otoczone. Sugeruje się, że każda z bruzd może wiązać LPS analogicznie do włókna adenowirusa, które wiąże się jednocześnie do trzech cząsteczek swojego receptora [69,115]. To pozwalałoby na bardzo silne wiązanie się gp12 i lipopolisacharydu, szczególnie jeśli uwzględnimy, że sześć haczyków może z wiązać się jednocześnie do błony *E. coli* [115]. Ten model byłby zgodny z tym, że wiązanie się haczyków do LPS podczas infekcji *E. coli* przez bakteriofaga T4 jest nieodwracalne [31,115]. Oprócz wskazówek wynikających z chemicznej natury lipopolisacharydów, w wysunięciu powyższej teorii posłużono się jeszcze obserwacjami dotyczącymi bakteriofaga AR1, homologicznego do T4 [67]. Zakładając, że haczyki AR1 również wiążą się z LPS wyeliminowano niektóre aminokwasy z puli potencjalnie oddziałujących z LPS, ponieważ ich



Ryc. 7. Pierwsze etapy infekcji bakterii *E. coli* przez bakteriofaga T4. OM – błona zewnętrzna, IM – błona wewnętrzna, PG – warstwa peptydoglikanu (opracowano wg [28])

zasadowy lub aromatyczny charakter nie był konserwatywny w gp12 z AR1. Na tej podstawie zaproponowano aminokwasy gp12 z bakteriofaga T4 mogące potencjalnie oddziaływać z LPS. Są to: Lys446, Lys422, Arg504, Arg424, Arg513 naładowane pozytywnie i Tyr454, Phe451, Trp477, Phe468, Phe460, Phe420, Tyr488, Tyr444, His408, Tyr433 – aromatyczne. Oczywiście nie można wykluczyć, że inne aminokwasy też biorą udział w wiązaniu LPS, albo że AR1 zupełnie inaczej niż T4 oddziałuje z LPS. Jednak zaproponowane aminokwasy są dobrym punktem wyjściowym do dalszych badań [115].

#### INFEKCYJA BAKTERII PRZEZ BAKTERIOFAGA T4

Pierwszym etapem infekcji bakterii przez bakteriofaga T4 jest adsorpcja bakteriofaga na powierzchni komórki. Adsorpcja rozpoczyna się od słabego, odwracalnego oddziaływania między włóknami ogonkowymi a lipopolisacharydami błony komórkowej. Gdy przynajmniej trzy włókna są związane z lipopolisacharydami, sygnał o tym jest przekazywany przez gp9 do płytki podstawowej i haczyków (ryc. 7A). Wtedy haczyki, które w stanie spoczynku są zwinięte pod płytką zmieniają konformację: wydłużają się i wiążą nieodwracalnie z LPS (ryc. 7B). Wskutek tego dochodzi do nieodwracalnej rearanżacji strukturalnej płytki, która z heksagonu przechodzi do formy sześciopromiennej gwiazdy [31]. Ta zmiana inicjuje skurcz osłonki, podczas którego heksamery gp18 spłaszczają się, obracają i rozszerzają promieniście [6,78]. Wskutek tego osłonka zmienia swoje wymiary: długość zmienia się z 980 na 360 Å a szerokość z 210 na 270 Å [18]. W tym czasie tuba wewnętrzna (gp19) nie ulega skurczowi i zachowuje swoje rozmiary [62]. Skurcz osłonki zbliża główkę bakteriofaga do powierzchni komórki, wywierając nacisk na tubę wewnętrzną. Siła nacisku jest przenoszona przez cylinder gp27 i N-końcową domenę gp5 na β-helikalną igłę. Nakuwa i przebija ona błonę infekowanej bakterii [47]. Po dotarciu do warstwy peptydoglikanu igła oddysocjuje od gp5, co aktywuje domenę lizozymu gp5\*, która

trawi warstwę peptydoglikanu znajdującą się między dwiema błonami bakteryjnymi (ryc. 7C) [48,78]. Umożliwia to dalszą penetrację, aż do błony wewnętrznej (ryc. 7D) [90]. Następnie tuba wewnętrzna indukuje fuzję zewnętrzną i wewnętrzną błony bakteryjnej do czego niezbędny jest potencjał błonowy (ryc. 7E) [28,113]. Oddziaływanie tuby wewnętrznej, a prawdopodobnie gp27, z fosfatydyloglicerolem lub kardiolipiną wewnętrznej błony indukuje uwolnienie DNA bakteriofaga z główki do tuby wewnętrznej. DNA jest następnie pobierane przez komórkę bakteryjną dzięki potencjałowi błonowemu i sile protonomotorycznej (ryc. 7F) [29,31,62].

### SCHEMAT SYNTEZY DNA I BIAŁEK BAKTERIOFAGA

Zaraz po pobraniu DNA przez bakterię bakteriofag T4 zaczyna przejmować nad nią kontrolę. Bakteriofag ma trzy klasy promotorów: wczesne, pośrednie i późne. Na początku infekcji wczesne promotory konkurują z promotorami bakterii o polimerazę RNA (kodowaną przez genom bakterii), są od nich silniejsze, dlatego zaczynają się pojawiać produkty kontrolowanych przez nie genów, które efektywnie przekierowują mechanizmy ekspresyjne komórki bakterii do DNA bakteriofaga [78]. Ponadto jedna z dwóch podjednostek alfa, polimerazy RNA jest ADP-rybozylowana przy Arg-256. Modyfikacja ta zwiększa powinowactwo polimerazy do promotorów wczesnych i jest przeprowadzana przez białko alt bakteriofaga, które dostaje się do komórki razem z jego DNA [58]. Procesy regulujące syntezę składników cząstek fagowych są bardzo skomplikowane. Poniżej przedstawiono najważniejsze etapy typowego procesu syntezy, dla uproszczenia rezygnując z opisu m.in. pseudolizogenii.

Białko bakteriofagowe Ndd powoduje rozerwanie nukleoidu bakterii na wiele małych, globularnych części, które są przyczepiane do błony cytoplazmatycznej i tam już pozostają [12,105,106]. Ndd jest także odpowiedzialne za blokowanie replikacji DNA bakterii przez tworzenie blokad dla widełek replikacyjnych [12]. Nie wiadomo jednak dokładnie w jaki sposób Ndd odróżnia DNA bakteriofaga i bakterii, jedna z hipotez sugeruje obecność licznych motywów w sekwencji nukleotydowej bakterii, do których Ndd miałoby powinowactwo i ich brak u T4 [13]. Jednocześnie z Ndd działa białko Alc, które wyłącza transkrypcję bakteryjnego DNA. Alc oddziałuje z gwałtownie rozbudowującym się kompleksem transkrypcyjnym i powoduje jego terminację w specyficznym miejscu. Alc oddziałuje tylko na DNA bakterii, ponieważ zawiera ono cytozynę, natomiast DNA bakteriofaga ma 5-hydroksymetylocytozynę. Niezależnie od Ndd i Alc działają endonukleazy EndoII i EndoIV, które degradują DNA *E. coli* [58,78]. Pomaga im w tym egzonukleaza kontrolowana przez geny 46 i 47 [9,59,121]. Jej działanie jest niezbędne do replikacji DNA bakteriofaga w późnych fazach infekcji, ponieważ nukleotydy uwolnione w wyniku trawienia DNA bakterii są używane do syntezy DNA T4 [26,58,121].

Po przejściu kontroli nad komórką bakteryjną bakteriofag T4 rozpoczyna ekspresję genów pośrednich niezbędnych do replikacji DNA [44]. Ich aktywacja jest kontrolowana przez białko MotA, które jest czynnikiem transkrypcyjnym [74,103,108]. Wszystkie promotory genów pośrednich mają specjalną sekwencję wiążącą białko MotA, co jest niezbędne do ekspresji danego genu [74,78,103,108].

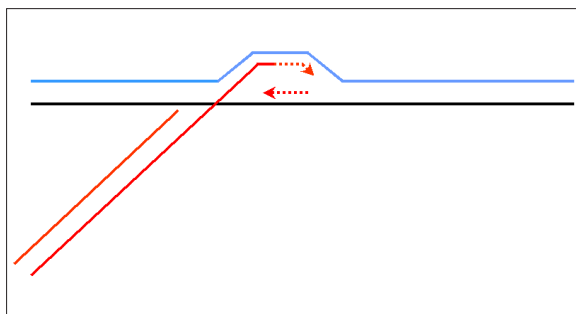
Jednak do rozpoczęcia ekspresji niezbędne jest również białko AsiA. Formuje ono heterodimer z podjednostką  $\sigma_{70}$ , co aktywuje polimerazę RNA bakterii [5,17,116]. Ponadto AsiA- $\sigma_{70}$  zaburza rozpoznawanie promotorów bakteryjnych przez czynniki transkrypcyjne i stymuluje transkrypcję genów pośrednich [17,41,70,93,116]. Wyłączeniu ulegają natomiast promotory genów wczesnych, niestety nie wiadomo jakie białka są za to odpowiedzialne [78].

Gdy powstaną już wszystkie składniki kompleksu replikacyjnego, rozpoczyna się replikacja DNA bakteriofaga T4. Pierwsza runda replikacji jest inicjowana tylko w jednym z kilku możliwych miejsc ori. Replikacja jest przeprowadzana przez enzymy kodowane przez bakteriofaga T4, polimerazę RNA *E. coli* (syntetyzującą startery w ori do inicjacji syntezy nici wiodącej) i polimerazę DNAI *E. coli*, która może usuwać startery z fragmentów Okazaki [42,55,72].

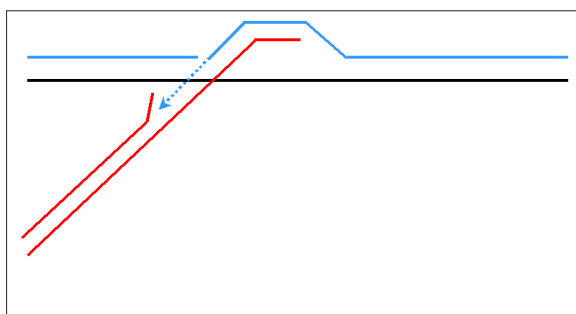
Nie rozstrzygnięto dotąd, na czym opiera się kontrola aktywności poszczególnych pięciu ori bakteriofaga T4 (oriA, oriC, oriE, oriF, oriG), ani jak konkretnie funkcjonują one podczas infekcji. Replikacja oparta na wykorzystaniu ori jest zatrzymywana w trakcie infekcji przed przejściem do ekspresji genów późnych [78]. Replikacja ta służy nie tyle powieleniu genomu, ile wytworzeniu substratów dla mechanizmów replikacji inicjowanych przez rekombinację. W replikacji typu ori widełki replikacyjne, przez polarność polimerazy i jej niezdolność do inicjacji syntezy DNA *de novo*, nie mogą dokończyć syntezy końców 3' matrycy [15,119]. W ten sposób powstają jednoniciowe 3' końce rodzicielskiego DNA. Są one niezbędne do tzw. replikacji typu „join-copy” [70,85]. Jej pierwszym etapem jest „inwazja” jednoniciowego końca 3' na homologiczną sekwencję tej samej lub innej cząsteczki DNA. Tworzy się w ten sposób struktura Y z pętlą w kształcie litery D (pętla D) w miejscu połączenia. Następnie do pętli D asocjuje kompleks replikacyjny, który wykorzystuje jednoniciowy koniec 3' jako starter do syntezy nici wiodącej, a pętlę D jako matrycę. Nić opóźniona jest syntetyzowana prawidłowo z fragmentów Okazaki (ryc. 8). Produktami są kolejne cząsteczki DNA z wolnymi 3' końcami, dlatego ten typ replikacji DNA jest określany jako samonapędzający się [56,70].

Następnie rozpoczyna się ekspresja genów późnych kodujących białka tworzące kapsyd, czynników asocjujących wirion i elementów drugiego systemu replikacji opartego na rekombinacji typu „join-cut-copy” [85,122]. Czynnikiem selektywnie inicjującym późne promotory jest  $\sigma^{55}$ ; to dzięki niemu polimeraza RNA bakterii je rozpoznaje [122]. Drugim białkiem niezbędnym do ekspresji genów późnych jest gp33 – koaktywator pośredniczący w oddziaływaniach między  $\sigma^{55}$  a czynnikiem zwiększającym procesywność replikacji, zbudowanym z trimery gp45 [39,124]. Jednak  $\sigma^{55}$  jest jednym z najsłabszych czynników sigma, a o miejsce w rdzeniu polimerazy RNA konkuruje z nim  $\sigma^{32}$  bakterii [33,46,78]. Dlatego białka Mrh i Srh, używając ATP, modulują fosforylację czynnika  $\sigma^{32}$ , co zmniejsza jego powinowactwo do polimerazy RNA [84]. Białko Srh przypomina segment  $\sigma^{32}$  wchodzący w interakcję z polimerazą RNA, działa więc jak przynęta, która odciąga polimerazę RNA od promotorów bakterii [78].

Pierwszy etap działania mechanizmu „join-cut-copy” jest taki sam jak mechanizmu „join-copy”; dochodzi do



Ryc. 8. Struktura Y z pętlą D w miejscu połączenia końca 3', przerywanymi strzałkami zaznaczono kompleksy replikacyjne (opracowano wg [85])



Ryc. 9. Struktura DNA tworzonej przy replikacji typu „join-cut-copy” przerywanymi strzałkami zaznaczono kompleksy replikacyjne (opracowano wg [85])

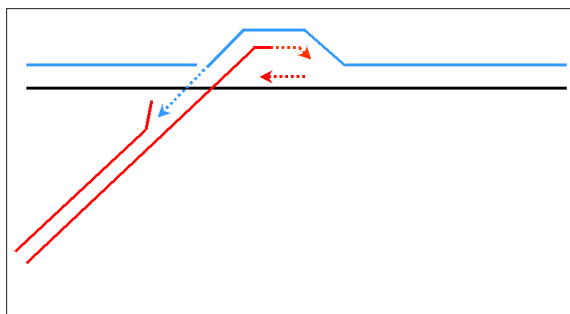
„inwazji” jednoniciowego końca 3' na sekwencję homologiczną czemu towarzyszy utworzenie struktury Y i pętli D. Jednak jako starter wykorzystywana jest nić powstała z przecięcia pętli D przez endonukleazę. Matrycą jest nić, która dokonała inwazji (ryc. 9) [82,83,86].

Oba typy replikacji inicjowanej przez rekombinację: „join-copy” i „join-cut-copy” mogą ze sobą współdziałać tworząc w ten sposób dwa kompleksy widełek replikacyjnych (ryc. 10) [85].

W połączeniu oba systemy replikacji: oparty na ori i rekombinacji zapewniają wytwarzanie pełnego genomu w setkach kopii w krótkim czasie [14].

#### SKŁADANIE BAKTERIOFAGÓW POTOMNYCH I LIZA BAKTERII

Kolejnym etapem infekcji jest składanie wirionów. Można je podzielić na trzy niezależne części: składanie główki, ogonka i włókien. W przypadku główki najpierw powstaje progłówka, która jest modyfikowana proteolitycznie przez cięcie gp23 i gp24 za pomocą gp21 o aktywności proteazy. Następnie pakowane jest do niej DNA; do tego procesu niezbędne jest ATP. Na końcu główka dojrzewa przez dodanie białek Hoc i Soc [76,78]. Składanie ogonka rozpoczyna się od centrum tworzonego przez: (gp5)<sub>3</sub>, (gp27)<sub>3</sub>, gp29, a następnie klinów płytki podstawowej. Każdy klin jest złożony z: (gp11)<sub>3</sub>, (gp10)<sub>3</sub>, gp7, (gp8)<sub>2</sub>, (gp6)<sub>2</sub>, gp53 i gp25, po ich asocjacji są dodawane haczyki (każdy złożony z (gp12)<sub>3</sub>) – w ten sposób powstaje płytka podstawowa [62]. Z niej inicjowana jest polimeryzacja tuby wewnętrznej, która jest złożona z gp19. Do tego procesu wymagane są gp48 i gp54,



Ryc. 10. Struktura DNA tworzonej przy współdziałaniu ze sobą dwóch systemów replikacji: „join-copy” i „join-cut-copy” przerywanymi strzałkami zaznaczono kompleksy replikacyjne (opracowano wg [85])

natomiast długość tuby wewnętrznej jest kontrolowana przez gp29 [3,61]. Tuba wewnętrzna służy jako matryca, na której polimeryzuje następnie gp18 [51,81]. Składanie ogonka kończy przyłączenie gp15 do ostatniego pierścienia gp18 [50]. Złożony ogonek asocjuje z główką, po tym jak zostanie do niej zapakowane DNA. Wtedy zostają też dołączone gp13 i gp14, które tworzą kołnierzyk, do którego następnie przyłącza się sześć trimerów gpWac tworząc włókienka szyjki [76]. Na końcu za pomocą gp63 są przyłączane do płytki podstawowej włókna złożone z (gp34)<sub>3</sub>, gp35, (gp36)<sub>3</sub> i (gp37)<sub>3</sub> [62]. W ten sposób powstają kompletne wiriony, które muszą teraz wydostać się z komórki bakteryjnej [1,76].

W proces lizy są zaangażowane dwa białka: gpt i gpe, w pewnych warunkach gp5 może zastąpić gpe [49,109]. Gpt jest holiną i uszkadza błonę cytoplazmatyczną bakterii tworząc w niej dziury, dzięki czemu gpe mające aktywność lizozymu zyskuje dostęp do warstwy peptydoglikanu i trawi go [1,23,127]. To powoduje lizę komórki bakteryjnej i wydostanie się wirionów.

Istnieje mechanizm kontroli na zasadzie inhibicji momentu, w którym dochodzi do lizy [1]. Uruchomienie mechanizmu inhibicji lizy jest zależne od adsorpcji wirionów bakteriofaga T4 do powierzchni już zainfekowanej komórki. Sygnał o tym jest w jakiś nieznanym dotąd sposób przekazywany przez produkty genów rI i rII [1,25,49, 87]. Inhibicja lizy trwająca kilka godzin jest uruchamiana, gdy wiele (w przeprowadzonych przez Abedona eksperymentach było to 10) wirionów zaadsorbuje się do błony bakteryjnej [2]. Minimalna liczba wirionów potrzebnych do inhibicji lizy nie jest znana, ale jeśli zaadsorbuje się ich zbyt mało liza następuje po kilku minutach [8,22,101]. Adsorpcja bakteriofaga T4 do powierzchni zainfekowanej już komórki jest dla niego samobójstwem, ponieważ jego DNA uwalniane jest wtedy do przestrzeni peryplazmatycznej i tam degradowane przez nukleazy [1,70,71]. Odpowiedzialne za to jest najprawdopodobniej białko imm, jednak nie wiadomo jaki jest jego dokładny mechanizm działania [1,70]. Dzięki takiej kontroli momentu lizy możliwe jest dostosowanie się bakteriofaga do aktualnej sytuacji w środowisku. Adsorpcja wielu wirionów oznacza, że jest mało komórek mogących ulec zakażeniu, więc należy opóźnić moment lizy, ponieważ uwolnione bakteriofagi i tak nie będą miały czego infekować. Natomiast adsorpcja małej liczby wirionów świadczy o obecności wielu komórek mogących potencjalnie ulec infekcji, co uzasadnia szybkie uwolnienie



wirionów potomnych. Powyższy mechanizm służy zsynchronizowaniu lizy, dzięki czemu potomstwo faga unika samobójczej adsorpcji do już zainfekowanych komórek [1].

## PODSUMOWANIE

Bakteriofag T4, jako lityczny fag ogonkowy, stanowi bardzo dobry i niosący wiele informacji model prezentujący mechanizmy ataku i lizy bakterii przez wirusy bakteryjne.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Abedon S.T.: Lysis and interaction between free phages and infected cells. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*. Red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 397–405
- [2] Abedon S.T.: Lysis of lysis-inhibited bacteriophage T4-infected cells. *J. Bacteriol.*, 1992; 174: 8073–8080
- [3] Abuladze N.K., Gingery M., Tsai J., Eiserling F.A.: Tail length determination in bacteriophage T4. *Virology.*, 1994; 199: 301–310
- [4] Ackermann H.W.: *Classification of bacteriophages*. W: *The Bacteriophages*, Second Edition, red.: Calendar R. Oxford University Press, New York 2006; 8–16
- [5] Adelman K., Orsini G., Kolb A., Graziani L., Brody E.N.: The interaction between the AsiA protein of bacteriophage T4 and the  $\sigma^{70}$  subunit of *Escherichia coli* RNA polymerase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 27435–27443
- [6] Amos L.A., Klug A.: Three-dimensional image reconstruction of the contractile tail of T4 bacteriophage. *J. Mol. Biol.*, 1975; 99: 51–64
- [7] Baxa U., Steinbacher S., Miller S., Weintraub A., Huber R., Seckler R.: Interactions of phage P22 tails with their cellular receptor, Salmonella O-antigen polysaccharide. *Biophys. J.*, 1996; 71: 2040–2048
- [8] Bode W.: Lysis inhibition in *Escherichia coli* infected with bacteriophage T4. *J. Virol.*, 1967; 1: 948–955
- [9] Bose S.K., Warren R.J.: Bacteriophage-induced inhibition of host function. II. Evidences for multiple sequential bacteriophage-induced deoxyribonuclease responsible for degradation of cellular deoxyribonucleic acid. *J. Virol.*, 1969; 3: 549–556
- [10] Boudko S.P., Frank S., Kammerer R.A., Stetefeld J., Schulthess T., Landwehr R., Lustig A., Bachinger H.P., Engel J.: Nucleation and propagation of the collagen triple helix in single-chain and trimerized peptides: transition from third to first order kinetics. *J. Mol. Biol.*, 2002; 317: 459–470
- [11] Boudko S.P., Londer Y.Y., Letarov A.V., Sernova N.V., Engel J., Mesyanzhinov V.V.: Domain organization, folding and stability of bacteriophage T4 fibrin, a segmented coiled-coil protein. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269: 833–841
- [12] Bouet J.Y., Campo N.J., Krisch H.M., Louarn J.M.: The effects on *Escherichia coli* of expression of the cloned bacteriophage T4 nucleoid disruption (nnd) gene. *Mol. Microbiol.*, 1996; 20: 519–528
- [13] Bouet J.Y., Krisch H.M., Louarn J.M.: Nnd, the bacteriophage T4 protein that disrupts the *Escherichia coli* nucleoid, has a DNA binding activity. *J. Bacteriol.*, 1998; 180: 5227–5230
- [14] Brister J.R., Nossal N.G.: Multiple origins of replication contribute to a discontinuous pattern of DNA synthesis across the T4 genome during infection. *J. Mol. Biol.*, 2007; 368: 336–348
- [15] Broker T.R.: An electron microscopic analysis of pathways for bacteriophage T4 DNA recombination. *J. Mol. Biol.*, 1973; 81: 1–16
- [16] Cerritelli M.E., Wall J.S., Simon M.N., Conway J.F., Steven A.C.: Stoichiometry and domain organization of the long tail-fiber of bacteriophage T4: a hinged viral adhesin. *J. Mol. Biol.*, 1996; 260: 767–780
- [17] Colland F., Orsini G., Brody E.N., Buc H., Kolb A.: The bacteriophage T4 AsiA protein: a molecular switch for  $\sigma^{70}$ -dependent promoters. *Mol. Microbiol.*, 1998; 27: 819–829
- [18] Coombs D.H., Arisaka F.: T4 tail structure and function. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 259–281
- [19] Crowther R.A.: Mutants of bacteriophage T4 that produce infective fibreless particles. *J. Mol. Biol.*, 1980; 137: 159–174
- [20] Crowther R.A., Lenk E.V., Kikuchi Y., King J.: Molecular reorganization in the hexagon to star transition of the baseplate of bacteriophage T4. *J. Mol. Biol.*, 1977; 116: 489–523
- [21] Dabrowska K., Switala-Jelen K., Opolski A., Weber-Dabrowska B., Gorski A.: Bacteriophage penetration in vertebrates. *J. Appl. Microbiol.*, 2005; 98: 7–13
- [22] Doerman A.H.: Lysis and lysis inhibition with *Escherichia coli* bacteriophage. *J. Bacteriol.*, 1948; 55: 257–275
- [23] Dressman H.K., Drake J.W.: Lysis and lysis inhibition in bacteriophage T4: rV mutations reside in the holin I gene. *J. Bacteriol.*, 1999; 181: 4391–4396
- [24] Efimov V.P., Nepluev I.V., Sobolev B.N., Zurabishvili T.G., Schulthess T., Lustig A., Engel J., Haener M., Aebi U., Venyaminov S.Y., Potekhin S.A., Mesyanzhinov V.V.: Fibrin encoded by bacteriophage T4 gene wac has a parallel triple-stranded alpha-helical coiled-coil structure. *J. Mol. Biol.*, 1994; 242: 470–486
- [25] Emrich J.: Lysis of T4-infected bacteria in the absence of lysosyme. *Virology.*, 1968; 35: 158–165
- [26] Epstein R.H., Bolle A., Steinberg C.M., Kellenberger E., Boy de la Tour E., Chevalley R., Edgar R.S., Susman M., Denhardt G.H., Lielausis A.: Physiological studies of conditional lethal mutants of bacteriophage T4D. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant Biol.*, 1963; 28: 375–394
- [27] Fokine A., Chipman P.R., Leiman P.G., Mesyanzhinov V.V., Rao V.B., Rossmann M. G.: Molecular architecture of the prolate head of bacteriophage T4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 6003–6008
- [28] Furukawa H., Kuroiwa T., Mizushima S.: DNA injection during bacteriophage T4 infection of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 1983; 154: 938–945
- [29] Furukawa H., Mizushima S.: Roles of cell surface components of *Escherichia coli* K-12 in bacteriophage T4 infection: interaction of tail core with phospholipids. *J. Bacteriol.*, 1982; 150: 916–924
- [30] Furukawa H., Yamada H., Mizushima S.: Interaction of bacteriophage T4 with reconstituted cell envelopes of *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.*, 1979; 140: 1071–1080
- [31] Goldberg E., Grinius L., Leteller L.: Recognition, attachment, and injection. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 347–356
- [32] Gorski A., Wazna E., Weber-Dabrowska B., Dabrowska K., Switala-Jelen K., Miedzybrodzki R.: Bacteriophage translocation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006; 46: 313–319
- [33] Gross C.A.: Function and regulation of heat shock proteins. W: *Escherichia coli* and *Salmonella*: cellular and molecular biology, second edition, red.: Neidhardt F.C., Curtiss III R., Ingraham J.L., Lin E.C., Low K.B., Magasanik B., Reznikoff W.S., Riley M., Schaechter M., Umberger H.E. American Society for Microbiology, Washington 1996; 1: 1382–1399
- [34] Hashemolhosseini S., Montag D., Krämer L., Henning U.: Determinants of receptor specificity of coliphages of T4 family. *J. Mol. Biol.*, 1994; 241: 524–533
- [35] Heller K.J.: Molecular interaction between bacteriophage and the gram-negative cell envelope. *Arch. Microbiol.*, 1992; 158: 235–248
- [36] Hendrix R.W., Duda R.L.: Bacteriophage  $\lambda$ PaPa: not the mother of all phages. *Science*, 1992; 258: 1145–1148
- [37] Henning U., Hashemolhosseini S.: Receptor recognition by T-even-type coliphages. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 291–298
- [38] Henning U., Jann K.: Two-component nature of bacteriophage T4 receptor activity in *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.*, 1979; 137: 664–666
- [39] Herendeen D.R., Kassavetis G.A., Geiduschek E.P.: A transcriptional enhancer whose function imposes a requirement that proteins track along DNA. *Science*, 1992; 256: 1298–1303

- [40] Hilge M., Gloor S.M., Rypniewski W., Sauer O., Heightman T.D., Zimmermann W.: High-resolution native and complex structures of thermostable beta-mannanase from *Thermomonospora fusca* – substrate specificity in glycosyl hydrolase family 5. *Structure*, 1998; 6: 1433–1444
- [41] Hinton D.M., Vuthoori S.: Efficient inhibition of *Escherichia coli* RNA polymerase by the bacteriophage T4 AsiA protein requires that AsiA binds first to free  $\sigma^{70}$ . *J. Mol. Biol.*, 2000; 304: 731–739
- [42] Hobbs L.J., Nossal N.G.: Either bacteriophage T4 RNase H or *Escherichia coli* DNA polymerase I is essential for phage replication. *J. Bacteriol.*, 1996; 178: 6772–6777
- [43] Holm L., Sander C.: Protein structure comparison by alignment of distance matrices. *J. Mol. Biol.*, 1993; 233: 123–138
- [44] Hsiao C.L., Black L.W.: Head morphogenesis of bacteriophage T4. I. Isolation and characterization of gene 40 mutants. *Virology*, 1978; 91: 1–14
- [45] Ishii T., Yamaguchi Y., Yanagida M.: Binding of the structural protein Soc to the head shell of bacteriophage T4. *J. Mol. Biol.*, 1978; 120: 533–544
- [46] Joo D.M., Nolte A., Calendar R., Zhou Y.N., Jin D.J.: Multiple regions on the *Escherichia coli* heat shock transcription factor  $\sigma^{32}$  determine core RNA polymerase binding specificity. *J. Bacteriol.*, 1998; 180: 1095–1102
- [47] Kanamaru A., Leiman P.G., Kostyuchenko V. A., Chipman P.R., Mesyanzhinov V.V., Arisaka F., Rossmann M.G.: Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature*, 2002; 415: 553–557
- [48] Kanamaru S., Gassner N.C., Ye N., Takeda S., Arisaka F.: The C-terminal fragment of the precursor tail lysozyme of bacteriophage T4 stays as a structural component of the baseplate after cleavage. *J. Bacteriol.*, 1999; 181: 2739–2744
- [49] Kao S.H., McClain W.H.: Roles of bacteriophage T4 gene 5 and gene 5 products in cell lysis. *J. Virol.*, 1980; 34: 104–107
- [50] Kellenberger E., Bolle A., Boy de la Tour E., Epstein R.H., Franklin N.C., Jerne N.K., Reale-Scafati A., Sechaud J., Benet I., Goldstein D., Lauffer M.A.: Functions and properties related to the tail fibers of bacteriophage T4. *Virology*, 1965; 26: 419–440
- [51] Kellenberger E., Boy de la Tour E.: On the fine structure of normal and “polymerized” tail sheath of phage T4. *J. Ultrastruct. Res.*, 1964; 11: 545–563
- [52] Kikuchi Y., King J.: Genetic control of bacteriophage T4 baseplate morphogenesis. I. Sequential assembly of the major precursor, *in vivo* and *in vitro*. *J. Mol. Biol.*, 1975; 99: 645–672
- [53] Kikuchi Y., King J.: Genetic control of bacteriophage T4 baseplate morphogenesis. III. Formation of the central plug and overall assembly pathway. *J. Mol. Biol.*, 1975; 99: 695–716
- [54] Kostyuchenko V.A., Navruzbekov G.A., Kurochkina L.P., Strelkov S.V., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G.: The structure of bacteriophage T4 gene product 9: the trigger for tail contraction. *Structure. Fold. Des.*, 1999; 7: 1213–1222
- [55] Kreuzer K.N., Morrical S.W.: Initiation of DNA replication. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 28–42
- [56] Kreuzer K.N., Saunders M., Weislo L.J., Kreuzer H.W.: Recombination-dependent DNA replication stimulated by double-strand breaks in bacteriophage T4. *J. Bacteriol.*, 1995; 177: 6844–6853
- [57] Kuroki R., Weaver L.H., Matthews B.W.: A covalent enzyme-substrate intermediate with saccharide distortion in a mutant T4 lysozyme. *Science*, 1993; 262: 2030–2033
- [58] Kutter E., White T., Kashlev M., Uzman M., McKinney J., Guttman B.: Effects on host genome structure and expression. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 357–368
- [59] Kutter E.M., Wiberg J.S.: Degradation of cytosin-containing bacterial and bacteriophage DNA after infection of *Escherichia coli* B with bacteriophage T4D wild type and with mutants defective in genes 46, 47 and 56. *J. Mol. Biol.*, 1968; 38: 395–411
- [60] Lee Y.C.: Fluorescence spectrometry in studies of carbohydrate-protein interactions. *J. Biochem. (Tokyo)*, 1997; 121: 818–825
- [61] Leiman P.G., Chipman P.R., Kostyuchenko V.A., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G.: Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell*, 2004; 118: 419–429
- [62] Leiman P.G., Kanamaru S., Mesyanzhinov V.V., Arisaka F., Rossmann M.G.: Structure and morphogenesis of bacteriophage T4. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2003; 60: 2356–2370
- [63] Leiman P.G., Kostyuchenko V.A., Shneider M.M., Kurochkina L.P., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G.: Structure of bacteriophage T4 gene product 11, the interface between the baseplate and short tail fibers. *J. Mol. Biol.*, 2000; 301: 975–985
- [64] Leiman P.G., Shneider M.M., Kostyuchenko V.A., Chipman P.R., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G.: Structure and location of gene product 8 in the bacteriophage T4 baseplate. *J. Mol. Biol.*, 2003; 328: 821–833
- [65] Letarov A., Manival X., Desplats C., Krisch H.M.: gpwac of the T4-type bacteriophages: structure, function, and evolution of a segmented coiled-coil protein that controls viral infectivity. *J. Bacteriol.*, 2005; 187: 1055–1066
- [66] Letarov A.V., Londer Y.Y., Boudko S.P., Mesyanzhinov V.V.: The carboxy-terminal domain initiates trimerization of bacteriophage T4 fibrin. *Biochemistry. (Mosc)*, 1999; 64: 817–823
- [67] Liao C.P., Syu W. Jr.: Analysis of the baseplate region of phage AR1 that specifically infects *Escherichia coli* O157:H7. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2002; 35: 269–271
- [68] Liu Y., Eisenberg D.: 3D domain swapping: as domains continue to swap. *Protein. Sci.*, 2002; 11: 1285–1299
- [69] Lortat-Jacob H., Chouin E., Cusack S., van Raaij M.J.: Kinetic analysis of adenovirus fiber binding to its receptor reveals an avidity mechanism for trimeric receptor-ligand interactions. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 9009–9015
- [70] Lu M.J., Henning U.: The immunity (imm) gene of *Escherichia coli* bacteriophage T4. *J. Virol.*, 1989; 63: 3472–3478
- [71] Lu M.J., Stierhof Y.D., Henning U.: Location and unusual membrane topology of the immunity protein of the *Escherichia coli* phage T4. *J. Virol.*, 1993; 67: 4905–4913
- [72] Luder A., Mosig G.: Two alternative mechanisms for initiation of DNA replication forks in bacteriophage T4: priming by RNA polymerase and by recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982; 79: 1101–1105
- [73] Makhov A.M., Trus B.L., Conway J.F., Simon M.N., Zurabishvili T.G., Mesyanzhinov V.V., Steven A.C.: The short tail-fiber of bacteriophage T4: molecular structure and a mechanism for its conformational transition. *Virology*, 1993; 194: 117–127
- [74] Marshall P., Sharma M., Hinton D.M.: The bacteriophage T4 transcriptional activator MotA accepts various base-pair changes within its binding sequence. *J. Mol. Biol.*, 1999; 285: 931–944
- [75] Matthews B.W., Remington S.J.: The three dimensional structure of the lysozyme from bacteriophage T4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974; 71: 4178–4182
- [76] Mesyanzhinov V.V., Leiman P.G., Kostyuchenko V.A., Kurochkina L.P., Miroshnikov K.A., Sykilinda N.N., Shneider M.M.: Molecular architecture of bacteriophage T4. *Biochemistry. (Mosc)*, 2004; 11: 1190–1202
- [77] Miller E.S., Heidelberg J.F., Eisen J.A., Nelson W.C., Durkin A.S., Ciecko A., Feldblyum T.V., White O., Paulsen I.T., Nierman W.C., Lee J., Szczypinski B., Fraser C.M.: Complete genome sequence of the broad-host-range vibriophage KVP40: comparative genomics of a T4-related bacteriophage. *J. Bacteriol.*, 2003; 185: 5220–5233
- [78] Miller E.S., Kutter E., Mosig G., Arisaka F., Kunisawa T., Rügger W.: Bacteriophage T4 Genome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2003; 67: 86–156
- [79] Montag D., Hashemolhosseini S., Henning U.: Receptor-recognizing proteins of T-even type bacteriophages. The receptor-recognizing area of proteins 37 of phages T4 Tu1a and Tu1b. *J. Mol. Biol.*, 1990; 216: 327–34
- [80] Montag D., Schwarz H., Henning U.: A component of the side tail fiber of *Escherichia coli* bacteriophage  $\lambda$  can functionally replace the receptor-recognizing part of the long tail fiber protein of the unrelated bacteriophage T4. *J. Bacteriol.*, 1989; 171: 4378–4384
- [81] Moody M.F.: Sheath of bacteriophage T4. III. Contraction mechanism deduced from partially contracted sheaths. *J. Mol. Biol.*, 1973; 80: 613–635
- [82] Mosig G.: Molecular homologous recombination W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology Washington 1994; 54–82
- [83] Mosig G.: Recombination and recombination-dependent DNA replication in bacteriophage T4. *Annu. Rev. Genet.*, 1998; 32: 379–413
- [84] Mosig G., Colowick N.E., Pietz B.C.: Several new bacteriophage T4 genes, mapped by sequencing deletion endpoints between genes 56 (dCTPase) and dda (a DNA-dependent ATPase-helicase) modulate transcription. *Gene*, 1998; 223: 143–155

- [85] Mosig G., Gewin J., Luder A., Colowick N., Vo D.: Two recombination-dependent DNA replication pathways of bacteriophage T4, and their roles in mutagenesis and horizontal gene transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 8306–8311
- [86] Mosig G., Luder A., Ernst A., Canan N.: Bypass of a primase requirement for bacteriophage T4 DNA replication *in vivo* by a recombination enzyme, endonuclease VII. *New Biol.*, 1991; 3: 1195–1205
- [87] Mukai F., Streisinger G., Miller B.: The mechanism of lysis in phage T4-infected cells. *Virology*, 1967; 33: 398–404
- [88] Murzin A.G., Chothia C.: Protein architecture: new superfamilies. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1992; 2: 895–903
- [89] Mutoh N., Furukawa H., Mizushima S.: Role of lipopolysaccharide and outer membrane protein of *Escherichia coli* K-12 in the receptor activity for bacteriophage T4. *J. Bacteriol.*, 1978; 136: 693–699
- [90] Nakagawa H., Arisaka F., Ishii S.: Isolation and characterization of the bacteriophage T4 tail-associated lysozyme. *J. Virol.*, 1985; 54: 460–466
- [91] Olson N.H., Gingery M., Eiserling F.A., Baker T.S.: The structure of isometric capsids of bacteriophage T4. *Virology*, 2001; 279: 385–391
- [92] Ouhammouch M., Adelman K., Harvey S.R., Orsini G., Brody E.N.: Bacteriophage T4 MotA and AsiA proteins suffice to direct *Escherichia coli* RNA polymerase to initiate transcription at T4 middle promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 1451–1455
- [93] Ouhammouch M., Orsini G., Brody E.N.: The *asiA* gene product of bacteriophage T4 is required for middle mode RNA synthesis. *J. Bacteriol.*, 1994; 176: 3956–3965
- [94] Plishker M.F., Chidambaram M., Berget P.B.: Isolation and characterization of precursors in bacteriophage T4 baseplate assembly. II. Purification of the protein products of genes 10 and 11 and the *in vitro* formation of the P(10/11) complex. *J. Mol. Biol.*, 1983; 170: 119–135
- [95] Prehm P., Jann B., Jann K., Schmidt G., Stirm S.: On a bacteriophage T3 and T4 receptor region within the cell wall lipopolysaccharide of *Escherichia coli* B. *J. Mol. Biol.*, 1976; 101: 277–281
- [96] Prehm P., Stirm S., Jann B., Jann K., Boman H.G.: Cell-wall lipopolysaccharide of ampicillin-resistant mutants of *Escherichia coli* K-12. *Eur. J. Biochem.*, 1976; 66: 369–377
- [97] Protein – gp11 baseplate wedge subunit and tail pin [Enterobacteria phage T4]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/5354209> (04.01.2010)
- [98] Protein – gp12 Short tail fibers [Enterobacteria phage T4]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/5354210> (04.01.2010)
- [99] Protein – gp8 baseplate wedge subunit [Enterobacteria phage T4]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/5354312> (04.01.2010)
- [100] Riede I.: Receptor specificity of the short tail fibres (gp12) of T-even type of *Escherichia coli* phages. *Mol. Gen. Genet.*, 1987; 206: 110–115
- [101] Rutberg B., Rutberg L.: Role of superinfecting phage in lysis inhibition with phage T4 in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 1965; 90: 891–894
- [102] Schlegel H.G.: Mikrobiologia ogólna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005
- [103] Schuch R., Nelson D., Fischetti V.A.: A bacteriolytic agent that detects and kills *Bacillus anthracis*. *Nature*, 2002; 418: 884–889
- [104] Shneider M.M., Boudko S.P., Lustig A., Mesyanzhinov V.V.: Properties of bacteriophage T4 baseplate protein encoded by gene 8. *Biochemistry (Mosc)*, 2001; 66: 693–697
- [105] Snustad D.P., Conroy L.M.: Mutants of bacteriophage T4 deficient in the ability to induce nuclear disruption: isolation and genetic characterization. *J. Mol. Biol.*, 1974; 89: 663–673
- [106] Snustad D.P., Parson K.A., Warner H.R., Tutas D.J., Wehner J.M., Koerner J.F.: Mutants of bacteriophage T4 deficient in the ability to induce nuclear disruption: physiological state of the host nucleoid in infected cells. *J. Mol. Biol.*, 1974; 89: 675–687
- [107] Sobolev B.N., Mesyanzhinov V.V.: The *wac* gene product of bacteriophage T4 contains coiled-coil structural patterns. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1991; 8: 953–965
- [108] Stitt B., Hinton D.: Regulation of middle-mode transcription. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 142–160
- [109] Streisinger G., Mukai F., Dreyer W.J., Miller B., Horiuchi S.: Mutations affecting the lysozyme of phage T4. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1964; 26: 25–30
- [110] Synder M., Wood W.B.: Genetic definition of two functional elements in a bacteriophage T4 host-range “cassette”. *Genetics*, 1989; 122: 471–479
- [111] Takeda S., Hoshida K., Arisaka F.: Mapping of functional sites on the primary structure of the tail lysozyme of bacteriophage T4 by mutational analysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998; 1384: 243–252
- [112] Tao Y., Strelkov S.V., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G.: Structure of bacteriophage T4 fibrin: a segmented coiled coil and the role of the C-terminal domain. *Structure*, 1997; 5: 789–798
- [113] Tarahovsky Y.S., Khusainov A.A., Deev A.A., Kim Y.V.: Membrane fusion during infection of *E. coli* cells by phage T4. *FEBS Lett.*, 1991; 289: 19–22
- [114] Tétart F., Repoila F., Monod C., Krisch H.M.: Bacteriophage T4 host range is expanded by duplications of a small domain of the tail fiber adhesin. *J. Mol. Biol.*, 1996; 258: 726–731
- [115] Thomassen E., Gielen G., Schütz M., Schoehn G., Abrahams J.P., Miller S., van Raaij M.J.: The structure of the receptor-binding domain of the bacteriophage T4 short tail fibre reveals a knitted trimeric metal-binding fold. *J. Mol. Biol.*, 2003; 331: 361–373
- [116] Urbauer J.L., Simeonov M.F., Urbauer R.J., Adelman K., Gilmore J.M., Brody E.N.: Solution structure and stability of the anti-sigma factor AsiA: implications for novel functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 1831–1835
- [117] Van Raaij M.J., Schoehn G., Burda M.R., Miller S.: Crystal structure of a heat and protease-stable part of the bacteriophage T4 short tail fibre. *J. Mol. Biol.*, 2001; 314: 1137–1146
- [118] Vyas N.K.: Atomic features of protein-carbohydrate interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1991; 1: 732–740
- [119] Watson J.D.: Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat. New Biol.*, 1972; 239: 197–201
- [120] Watts N.R., Coombs D.H.: Structure of the bacteriophage T4 baseplate as determined by chemical cross-linking. *J. Virol.*, 1990; 64: 143–154
- [121] Wiberg J.S.: Mutants of bacteriophage T4 unable to cause breakdown of host DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966; 55: 614–621
- [122] Williams K.P., Kassavetis G.A., Herendeen D.R., Geiduschek E.P.: Regulation of late-gene expression. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 161–175
- [123] Wilson J.H., Luftig R.B., Wood W.B.: The interaction of bacteriophage T4 tail fiber components with a lipopolysaccharide fraction from *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.*, 1970; 51: 423–434
- [124] Wong K., Geiduschek E.P.: Activator-sigma interaction: a hydrophobic segment mediates the interaction of a sigma family promoter recognition protein with a sliding clamp transcription activator. *J. Mol. Biol.*, 1998; 284: 195–203
- [125] Wood W.B., Edgar R.S., King J., Lielausis I., Henninger M.: Bacteriophage assembly. *Fed. Proc.*, 1968; 27: 1160–1166
- [126] Wood W.B., Eiserling F.A., Crowther R.A.: Long tail fibers: genes, proteins, structure, and assembly. W: *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, red.: Karam J.D. American Society for Microbiology, Washington 1994; 282–290
- [127] Young R.: Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. *Microbiol. Rev.*, 1992; 56: 430–481
- [128] Yu F., Mizushima S.: Roles of lipopolysaccharide and outer membrane protein OmpC of *Escherichia coli* K-12 in the receptor function for bacteriophage T4. *J. Bacteriol.*, 1982; 151: 718–722
- [129] Zhao L., Takeda S., Leiman P.G., Arisaka F.: Stoichiometry and inter-subunit interaction of the wedge initiation complex, gp10-gp11, of bacteriophage T4. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1479: 286–292
- [130] Zorzopulos J., Kozloff L.M.: Identification of T4D bacteriophage gene product 12 as the baseplate zinc metalprotein. *J. Biol. Chem.*, 1978; 253: 5543–5547

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.