

# Rgg-ПОДОБНЫЕ БЕЛКИ-РЕГУЛЯТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ *STREPTOCOCCUS* spp.

А.В. Дмитриев<sup>1,2</sup>, М.С. Шосси<sup>3</sup>, О.В. Калинина<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Университет Южной Дакоты, г. Вермиллион, США

<sup>4</sup> ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова МР РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Способность патогенных и условно-патогенных бактерий выживать и размножаться в различных экологических нишах, успешно адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды, колонизировать разнообразие органы и ткани и вызывать многочисленные заболевания у человека и животных, вплоть до тяжелых инвазивных поражений, обусловлено, в частности, наличием у них особых белков, обеспечивающих регуляцию транскрипции генов. В данном обзоре обобщены имеющиеся в литературе данные об Rgg-семействе (семействе TIGR01716, The Institute for Genomic Research, <http://www.jcvi.org>) белков-регуляторов транскрипции генов у ряда грамположительных бактерий с невысоким G+C составом генома: *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus pyogenes*. Белки этого семейства на N-терминальном конце молекулы содержат область «спираль-поворот-спираль» (helix-turn-helix, НТН), которая связывается с промоторными областями генов и тем самым регулирует их транскрипцию. В работе обсуждены механизмы регуляции транскрипции генов, опосредованной Rgg-подобными белками, и показана значимость определенных аминокислот для проявления ими своих функциональных свойств. Rgg-подобные белки участвуют в регуляции транскрипции генов вирулентности, генов, обеспечивающих различные пути метаболизма, генов компетентности, генов, участвующих в ответе на неблагоприятные условия окружающей среды, генов, обеспечивающих образование биопленок и др. Кроме того, Rgg-подобные белки могут участвовать в реализации «чувства кворума» у бактерий. Rgg-подобные белки регулируют экспрессию не только генов, смежно расположенных с *rgg*, но и генов, расположенных в различных участках генома. Rgg-подобные белки различных бактериальных видов обладают определенной степенью гомологии, а их гены передаются, по-видимому, путем горизонтального переноса. Функциональная активность Rgg-подобных белков часто характеризуется штаммовой специфичностью, что подразумевает комплексный механизм Rgg-опосредованной регуляции транскрипции генов у грамположительных бактерий и вовлеченность этих белков в разветвленную регуляторную сеть. В работе также обсуждена роль Rgg-подобных регуляторов транскрипции в контроле вирулентных свойств грамположительных бактерий, и на примере большинства из них показана функциональная значимость этих белков в процессе взаимодействия бактерий с организмом человека. С учетом данного обстоятельства, Rgg-подобные белки (или их гены или транскрипты) могут расцениваться в качестве мишеней для создания инновационных лечебных препаратов селективного действия против различных бактериальных инфекций.

**Ключевые слова:** стрептококки, Rgg-семейство, белки-регуляторы, транскрипция генов, метаболизм, вирулентность.

---

**Адрес для переписки:**

Дмитриев Александр Валентинович  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,  
ФГБНУ ИЭМ.  
Тел.: 8 (812) 234-68-75. Факс: 8 (812) 234-94-89.  
E-mail: admitriev10@yandex.ru

**Contacts:**

Alexander V. Dmitriev  
194223, Russian Federation, St. Petersburg, acad. Pavlov str., 12,  
Institute of Experimental Medicine.  
Phone: +7 (812) 234-68-75. Fax: +7 (812) 234-94-89.  
E-mail: admitriev10@yandex.ru

**Библиографическое описание:**

Дмитриев А.В., Шосси М.С., Калинина О.В. Rgg-подобные белки-регуляторы транскрипции генов *Streptococcus* spp. // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 4. С. 303–314. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-303-314

**Citation:**

Dmitriev A.V., Chaussee M.S., Kalinina O.V. Rgg-like transcriptional regulators in *Streptococcus* spp. // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 303–314. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-303-314

Данная работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01864а.

© Дмитриев А.В., Шосси М., Калинина О.В., 2015

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-303-314>

**Rgg-LIKE TRANSCRIPTIONAL REGULATORS IN *STREPTOCOCCUS* spp.**Dmitriev A.V.<sup>a,b</sup>, Chaussee M.S.<sup>c</sup>, Kalinina O.V.<sup>d,e</sup><sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation<sup>b</sup> St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation<sup>c</sup> University of South Dakota, Vermillion, USA<sup>d</sup> Almazov Northwest Federal Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation<sup>e</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** An ability of pathogenic bacteria to survive in different ecological niches, to successfully adapt to changing environments, to colonize different organs and tissues, and to cause numerous diseases in human and animals including severe invasive diseases is provided, in particular, by the presence of specific proteins involved in regulation of gene transcription. This review summarizes the current data on the Rgg-family (TIGR01716 family, The Institute for Genomic Research, <http://www.jcvi.org>) of regulatory proteins encoded by some of the low G+C gram positive bacteria such as *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus suis* and *Streptococcus pyogenes*. Proteins of this family has helix-turn-helix (HTH) motif at N-terminus which is able to bind promoter regions of the genes and regulate their transcription. The mechanisms of Rgg-dependent transcriptional regulation and the role of certain amino acids for functioning of Rgg-like proteins are discussed. The Rgg-like regulators have evolved to regulate diverse set of genes associated with virulence, metabolism, stress response, competence, biofilm formation, etc. The Rgg-like regulators are also involved in quorum sensing. Rgg-like proteins regulate not only the genes located adjacently to *rgg*, but also distantly located genes. Rgg-like proteins of different bacterial species have certain sequence similarity, and it is suggested that their genes are horizontally acquired. Rgg-dependent transcriptional regulation varies in a strain- and species-specific manner that supports the hypothesis of the complexity of transcriptional regulation in gram-positive bacteria. The current review also discusses the role of Rgg-like regulators in control of virulent properties of gram-positive bacteria and their interaction with human host. Given the importance of Rgg-like regulators for virulence, these proteins (their genes or transcripts) can be considered as targets for development of the novel selective agents against different bacterial infections.

**Key words:** streptococci, Rgg-family, regulatory proteins, gene transcription, metabolism, virulence.

**Введение**

В течение последних десятилетий пристальное внимание уделяется регуляции транскрипции генов, участвующих в биосинтезе и метаболизме различных субстратов, в ответе на неблагоприятные условия окружающей среды, генов вирулентности и др., у патогенных и условно-патогенных бактерий, в том числе, у грамположительных кокков — *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mutans* и др. [1, 42]. Используя различные механизмы регуляции транскрипции генов, эти бактерии способны выживать и размножаться в различных экологических нишах, успешно адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды, колонизировать разнообразные органы и ткани и вызывать многочисленные заболевания у человека и животных, вплоть до тяжелых инвазивных поражений [23, 51].

Одним из механизмов адаптации, широко распространенным среди бактерий и являющимся критически важным для их выживания в неблагоприятных условиях, является регуляция транскрипции посредством двухкомпонентных регуляторных систем, состоящих из двух белков: гистидинкиназы и ДНК-связывающего белка-регулятора [10].

Гистидинкиназа служит сенсорным белком, в молекуле которого в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды аутофосфорилируется консервативный остаток гистидина. Далее фосфатная группа переносится на ДНК-связывающий белок-регулятор, приводя к его конформационным изменениям, в результате чего он начинает функционировать в качестве регулятора транскрипции генов (активатора или репрессора) за счет связывания с их промоторами через НТН (helix-turn-helix, «спираль-поворот-спираль») домен.

Другой способ регуляции транскрипции обеспечивается регуляторными белками (транскрипционными факторами), которые не нуждаются в сенсорных гистидинкиназах, поскольку содержат 2 домена, один из которых действует как сигнальный сенсор, а другой непосредственно взаимодействует с промоторами генов через НТН домен [10]. Такие регуляторные белки образуют гомодимеры, гомотетрамеры или гомогексамеры и часто функционируют в виде транскрипционных комплексов, включающих малые молекулы и кофакторы.

Семейство TIGR01716 (синонимичное название Rgg-семейства) регуляторов транскрипции представлено рядом белков (The Institute for Genomic Research, <http://www.jcvi.org>), которые обнаружены у представителей грамположи-

ТАБЛИЦА. Rgg-ОРТОЛОГИ У ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ С НЕВЫСОКИМ G+C СОСТАВОМ И Rgg-ПАРАЛОГИ У STREPTOCOCCUS PYOGENES

Организм	Название белка	Гомология с белком Rgg <i>Streptococcus pyogenes</i>	Наличие домена НТН (Protein Blast)	Размер белка (количество аминокислот)	Молекулярный вес, Da (расчитанный)	Регулируемые гены вирулентности, устойчивости, адаптации/свойства	Ссылка
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Rgg/RopB	100%	N-конец	280	33 268	<i>speB, sagA, slo, nga</i> и др., вирулентность	[18, 20, 21, 22]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPD_1952/Rgg	25%	не доказано	283	33 390	<i>trp</i> , вирулентность	[14]
<i>Streptococcus suis</i>	Rgg	20%	N-конец	287	33 480	адгезия, адаптация, гемолитическая активность	[57]
<i>Streptococcus mutans</i>	MutR	24%	N-конец	287	33 711	<i>mutAMTFEG</i> оперон	[45]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sag_1490/RovS	23%	N-конец	282	33,129	<i>fbsA, sodA, suI</i> оперон, вирулентность	[48]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sag_0239	21%	N-конец	286	33 811	нет данных	[48]
<i>Lactococcus lactis</i>	GadR	23%	N-конец	276	32 990	<i>gadBC</i> оперон, устойчивость к действию кислот	[47]
<i>Streptococcus gordonii</i>	RggD	24%	N-конец	289	33 609	нет данных	[53]
<i>Streptococcus gordonii</i>	Rgg	22%	N-конец	297	34 439	<i>gffG</i>	[54]
<i>Streptococcus sanguinis</i>	RggD	23%	N-конец	289	33 429	нет данных	[56]
<i>Streptococcus sanguinis</i>	Rgg	21%	N-конец	293	34 071	нет данных	[56]
<i>Streptococcus oralis</i>	Rgg	21%	N-конец	287	33 462	<i>gffR</i>	[27]
<i>Lactobacillus sakei</i>	LasX	27%	не доказано	285	33 566	<i>lasA-W, lasXY</i>	[46]
<b>Rgg-паралоги</b>							
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Spy_0496/MutR	26%	N-конец	288	33 976	<i>sse, scpA, slo, nga, mif-3, sic</i> , вирулентность	[4, 58]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Spy_0533	25%	N-конец	283	33 206	нет данных	[12]

тельных бактерий с невысоким содержанием G+C в геноме, включая молочно-кислые бактерии и листерии, но при этом не обнаружены у родов *Staphylococcus*, *Bacillus* и грамотрицательных бактерий (табл.).

Белки этого семейства состоят из 276–293 аминокислотных остатков, имеют молекулярный вес в интервале от 33 до 34,4 kDa, и выполняют функции активаторов и/или репрессоров генов. Как и все белки-регуляторы, Rgg-подобные белки имеют НТН домен, расположенный на N-терминальном конце и ответственный за связывание с промоторами и регуляцию экспрессии генов, не только смежно расположенных с *rgg*, но и генов, расположенных в различных участках генома, включая: гены вирулентности; гены, обеспечивающие различные пути метаболизма; гены, участвующие в ответе на неблагоприятные условия окружающей среды; гены, обеспечивающие образование биопленок и др. Кроме того, Rgg-подобные белки могут опосредованно влиять на экспрессию генов, будучи вовлеченными в разветвленную регуляторную сеть. У бактерий, которые содержат Rgg-подобные белки, в геноме часто присутствуют гены белков-паралогов/белков-ортологов, которые также относятся к семейству TIGR01716 (табл.).

### Rgg-подобные белки *Streptococcus gordonii*

Первый обнаруженный белок семейства TIGR01716 получил название Rgg (regulator of glucosyltransferase G gene), поскольку у *S. gordonii* он регулирует транскрипцию гена *gtfG*, кодирующего фермент гликозилтрансферазу (GtfG), который катализирует образование экстрацеллюлярных глюканов, необходимых для адгезии *S. gordonii* к поверхности зубной эмали. Гены *rgg* и *gtfG* смежно расположены, разделяются 63 п.н. и транскрибируются в одном направлении с образованием трех видов транскриптов: *rgg*, *gtfG* и *rgg-gtfG*. Предположительно белок Rgg может связываться с транскриптом *rgg-gtfG* с целью его стабилизации, повышая экспрессию *gtfG* [54]. Инактивация гена *rgg* у *S. gordonii* уменьшает активность гликозилтрансферазы до 3% по сравнению с таковой в исходном штамме. Замена аспартата на гистидин в положении 271 (D271H) на C-терминальном конце белка Rgg существенно повышает аффинность связывания Rgg<sub>271H</sub> с промотором гена *gtfG* по сравнению с Rgg<sub>271D</sub>, однако в то же время белок Rgg<sub>271H</sub> становится не способным активировать транскрипцию *gtfG* [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что кроме НТН домена, ответственного за связывание с промотором, C-терминальный домен Rgg белка также крайне важен для регу-

ляции транскрипции, возможно, для стабилизации молекулы или связывания с малыми молекулами или кофакторами.

Кроме белка Rgg, у *S. gordonii* обнаружены и другие белки этого семейства: IviB, RggB, RggC, RggD [53, 55]. Белок IviB, возможно вовлеченный в процесс выживания *S. gordonii*, был обнаружен во время экспериментов *in vivo* при моделировании эндокардита у кроликов. Белки RggB и RggC аннотированы при анализе полного генома штамма *S. gordonii* Challis [55].

### Rgg-подобные белки *Streptococcus agalactiae*

Среди 107 генов, участвующих в регуляции транскрипции у *S. agalactiae*, в геноме этого микроорганизма присутствуют четыре гена, кодирующие Rgg-подобные белки: Sag\_1490, Sag\_0239, Sag\_2158, Sag\_0048 [29]. Белок Sag\_1490 *S. agalactiae*, обладающий наиболее высокой степенью гомологии с белком Rgg *S. pyogenes*, получил название RovS (regulator of virulence in *S. agalactiae*), так как он влияет на вирулентные свойства *S. agalactiae* при моделировании инфекции на лабораторных мышах [48, 50]. Изогенный *rovS* мутантный штамм *S. agalactiae* характеризуется 35% увеличением степени связывания с фибриногеном и значительным увеличением адгезии к эпителиальным клеткам легких (клеточная линия A549). В то же время, гемолитическая активность этого мутантного штамма ниже в 2 раза, чем активность исходного штамма [48]. Белок RovS связывается с областями ДНК в направлении 5' от оперона *cyl* (синтез гемолизина), а также генов *fbsA* (ген рецептора фибриногена), *gbs0230* (ген возможного регулятора транскрипции) и *sodA* (ген супероксиддисмутазы), увеличивая транскрипцию генов оперона *cyl*, *fbsA*, *gbs0230* и уменьшая транскрипцию *fbsA*. Предполагается, что белок RovS связывается с консервативными A+T богатыми участками ДНК. Однако, принимая во внимание, что содержание A+T в геноме *S. agalactiae* составляет 64,4–64,8% [50], в частности, в межгенных областях, представляется логичным, что RovS функционирует в качестве глобального регулятора транскрипции, и его действие не ограничивается лишь на вышеперечисленные гены. Кроме того, не исключена вероятность, что взаимодействие белка RovS с ДНК является более сложным процессом, чем предсказывается на основании экспериментов gel-shift, и для функционирования RovS необходимы дополнительные кофакторы и/или молекулы; например, короткий гидрофобный пептид, совместное действие которого с RovS значимо для проявления *S. agalactiae* вирулентных свойств [43].

## Rgg-подобные белки *Streptococcus mutans*

Rgg-подобный белок MutR *S. mutans* активирует транскрипцию смежно расположенного с геном *mutR* оперона *mutAMTFEG*, который кодирует ферменты, участвующие в синтезе лантибиотика мутаина, обладающего широким спектром действия в отношении грамположительных бактерий [45]. Синтез мутаина также регулируется сигнальной системой «чувства кворума» LuxS. Инактивация гена *luxS* изменяет уровни транскрипции обоих генов (*mutR* и *mutA*) и увеличивает экспрессию гена *irvA*, кодирующего белок с высокой степенью гомологии со стрептококковыми и лактококковыми фаговыми белками. В свою очередь, белок IrvA репрессирует ген *mutR*, приводя к снижению экспрессии мутаина I [39]. У *S. mutans* есть также гомологи MutR, регулирующие синтез мутаина III [45].

## Rgg-подобный белок *Streptococcus pneumoniae*

Геном штамма *S. pneumoniae* D39 кодирует шесть Rgg-подобных белков-регуляторов транскрипции: SPD\_1952 (синонимичное название Rgg), SPD\_0144, SPD\_0939, SPD\_0999, SPD\_1518 и SPD\_0112 [14]. Транскрипция гена SPD\_1952, кодирующего Rgg, увеличивается в 11 раз в аэробных условиях по сравнению с анаэробным культивированием. При этом *rgg* мутантный штамм в аэробных условиях растет медленнее по сравнению со штаммом «дикого типа» и является более чувствительным к химическим соединениям, способным вызывать окислительный стресс у бактерий; например, активные формы кислорода и паракват (N,N'-диметил-4,4'-дипиридила дихлорид) [14]. Эти фенотипические изменения связаны с Rgg-зависимой регуляцией транскрипции гена *tpx*, кодирующего тиолпероксидазу. В бескапсульном штамме *S. pneumoniae* отсутствие экспрессии гена *rgg* снижает способность микроорганизма к образованию биопленок. При моделировании инфекции на лабораторных мышах, *rgg* мутантный штамм *S. pneumoniae* слабее диссеминирует из легких через кровоток по сравнению со штаммом «дикого типа», доказывая, что белок Rgg играет важную роль в контроле вирулентных свойств у пневмококков [14].

## Rgg-подобные белки *Streptococcus thermophilus*

В штамме *S. thermophilus* CNRZ368 ген *rggC* обнаружен во время экспериментов по скринингу генов, участвующих в обеспечении устойчивос-

ти микроорганизма к действию менадиона — вещества, индуцирующего синтез супероксида [24, 25]. Локус *rggC* имеет две открытые рамки считывания: *rggC<sub>1</sub>* и *rggC<sub>2</sub>*. Открытая рамка считывания *rggC<sub>1</sub>* кодирует белок, имеющий 77% гомологию с C-терминальной областью белка Rgg *S. mutans*, тогда как *rggC<sub>2</sub>* — белок, имеющий 54% гомологию с N-терминальной областью того же белка. Мутантный штамм *S. thermophilus* по *rggC<sub>1</sub>* и мутантный штамм по *rggC<sub>2</sub>* проявляют различную чувствительность к окислительному стрессу: *rggC<sub>1</sub>* мутант является более устойчивым, а *rggC<sub>2</sub>* мутант — менее устойчивым к такому стрессу по сравнению со штаммом «дикого типа» [24, 25], указывая на комплексный механизм Rgg-зависимой регуляции транскрипции у *S. thermophilus*. Другой Rgg-подобный регулятор *S. thermophilus* Ster\_0316 (синонимичное название — ComR), совместно с небольшим гидрофобным пептидом (SHP), оказывают влияние на эффективность природной трансформации *S. thermophilus* и *Streptococcus salivarius* [26].

## Rgg-подобный белок *Streptococcus suis*

На уровне транскрипции, белок-регулятор Rgg влияет на экспрессию 345 генов, которые составляют примерно 15% от общего числа генов *S. suis*, включая гены, вовлеченные в процессы метаболизма углеводов, ДНК-рекомбинации, биосинтеза белков, механизмы бактериальной защиты и др. В штамме *S. suis* 05ZYH33 белок Rgg играет важную роль в адгезии и проявлении гемолитических свойств, его активность также влияет на морфологию клеток *S. suis* и характер роста культуры в жидкой питательной среде. Инактивация гена *rgg* приводит к увеличению адгезии *S. suis* к клеткам Hep-2 и повышению гемолитической активности *in vitro*. В то же время, при моделировании инфекции у поросят, инактивация *rgg* приводит к уменьшению вирулентных свойств *S. suis*. Таким образом, у *S. suis* белок Rgg функционирует в качестве глобального регулятора транскрипции генов и играет важную роль в процессе взаимодействия *S. suis* с организмом хозяина [57].

## Rgg-подобные белки *Streptococcus pyogenes*

Геном *S. pyogenes* кодирует несколько Rgg-подобных белков. У большинства штаммов с охарактеризованной полногеномной последовательностью таких белков четыре: Rgg (синонимичное название — RopB — regulator of proteinase B), Spy\_0533, Spy\_0496 (синонимичное название — MutR) и Spy\_0037. Следует отметить, что белок Rgg *S. pyogenes* менее гомологичен «своим» паралограм MutR и Spy\_0533, чем

Rgg-ортологу LasX генетически более далекого микроорганизма *Lactobacillus sakei* (табл.). Ген глобального белка-регулятора MutR присутствует у всех изученных штаммов, но функциональная активность белка MutR, как и белка Rgg *S. pyogenes* [21], характеризуется штаммовой специфичностью, в частности, в отношении регуляции экспрессии белка ингибитора комплемента Sic, внутриклеточных белков, секретируемых нуклеаз, скорости и характера роста штаммов в жидкой питательной среде и др. [3, 4, 58]. В наиболее изученном штамме SF370 (тип *emm1*) на середине логарифмической фазы роста белок MutR регулирует транскрипцию 155 генов, выполняя роль активатора транскрипции 69 генов и роль репрессора транскрипции 86 генов. На постлогарифмической фазе роста белок MutR репрессирует транскрипцию 14 генов [58]. Инактивация гена *mutR* в штамме SF370 приводит к увеличению способности *S. pyogenes* образовывать биопленки по сравнению с исходным штаммом [58]. У всех изученных штаммов (типы *emm1*, *emm12* и *emm49*), в результате инактивации гена *mutR*, адгезивные свойства *S. pyogenes* к клеткам человеческого эпителия снижаются в 3–8 раз. Мутантные по гену *mutR* штаммы либо погибают, либо существенно хуже выживают в цельной человеческой крови по сравнению с исходными штаммами, а также становятся либо авирулентными, либо их вирулентные свойства в несколько раз снижаются при моделировании стрептококковой инфекции на лабораторных животных [3, 4, 58]. Таким образом, белок MutR играет ключевую роль в контроле вирулентных свойств *S. pyogenes*.

## Строение, свойства и функции белка Rgg

Ген *rgg S. pyogenes*, кодирующий белок Rgg размером 280 аминокислотных остатков с молекулярным весом ~ 33 kDa, локализуется между генами *mf-1* и *spe* и характеризуется высокой гетерогенностью [11, 13, 15, 28, 30, 33, 34, 36, 38, 40, 49]. По сравнению с аллелью *rgg* в штамме NZ131, которая была зарегистрирована первой в базе данных GenBank, в других штаммах обнаружены синонимичные, миссенс- и нонсенс-мутации, некоторые из которых существенно влияют на опосредованную белком Rgg-регуляцию транскрипции генов [5, 12, 15, 34, 36, 44].

Природная нонсенс-мутация в гене *rgg* штамма *S. pyogenes* 5628 привела к синтезу укороченного белка Rgg (170 аминокислотных остатков вместо 280), который не способен активировать экспрессию эритрогенного токсина SpeB, а штамм с таким белком оказался менее вирулентным при внутрибрюшном и внутривенном заражении лабораторных мышей [30].

Высокая гетерогенность аллели *rgg* выявлена в штаммах, явившихся причиной тяжелых инвазивных заболеваний [12, 15]. Большинство мутаций локализовано в С-терминальной области Rgg, и лишь три — в N-терминальном НТН домене [12]. При анализе 171 инвазивного штамма типа *emm3* выявлены 19 вариантов белка Rgg [15]. Ни один из штаммов с аминокислотными заменами M1I, C22Y, G23S, E59V, N66S, I94N, V148M, N151Y, M154I, N184K, C222Y, Y224H, R226Q, C227Y, C227R, G237V, A245T, I252F и F268C не синтезировал SpeB *in vitro*, указывая, что аминокислоты в этих положениях являются функционально значимыми для активации SpeB. В пользу этого свидетельствует тот факт, что глутаминовая кислота в положении 59 (E59) присутствует во всех регуляторных белках Rgg-семейства и, вместе с цистеином в положении 22 (C22) и глицином в положении 23 (G23), входит в состав ДНК-связывающего НТН домена.

Белок Rgg *S. pyogenes* образует гомодимеры, в процесс формирования которых, по-видимому, вовлечен его С-терминальный участок [15, 36]. Для экспрессии функционально активных форм Rgg, способных активировать транскрипцию *speB*, необходимы аргинин в положении 11 (R11), серин в положении 103 (S103) и триптофан в положении 142 (W142) [34, 36]. При этом R11 и W142 являются консервативными для всех регуляторных белков Rgg-семейства. Аминокислотные остатки триптофана часто вовлечены в механизмы белок-белковых взаимодействий, и не исключено, что W142 может участвовать в образовании Rgg-белкового комплекса, необходимого для активации *speB* [36]. Как и аминокислоты C22, G23 и E59, аргинин R11 локализуется в пределах НТН ДНК-связывающего домена и, согласно компьютерному моделированию (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd>), является частью солевого мостика, стабилизирующего НТН структуру.

В штамме MGAS315 (тип *emm3*) природная замена серина на пролин в положении 103 (S103P) привела к неспособности белка Rgg связываться с промотором *speB*, сохраняя, тем не менее, способность связываться с промотором гена *norA*. Из этих данных следует, что замена S103P не влияет на ДНК-связывающую способность белка Rgg, но влияет на его специфичность и/или аффинность. P103 вариант белка Rgg контролирует рост штамма MGAS315 *S. pyogenes* в минимальной питательной среде, содержащей 2% глюкозу в качестве единственного источника энергии [34], а также его вирулентные свойства, активируя их, в отличие от S103 варианта Rgg штамма NZ131 [5, 44].

Сравнительный анализ штаммов *S. pyogenes* «дикого типа» и мутантных штаммов, у кото-

рых ген *rgg* был инактивирован методом инсерционного мутагенеза, выявил многочисленные фенотипические особенности, ассоциированные с функциональной активностью белка Rgg [5, 17–22, 30, 34, 44], в том числе:

1. мутантный штамм стал более устойчив к действию пероксида по сравнению со штаммом «дикого типа» за счет увеличения уровня транскрипции гена алкилгидропероксидредуктазы *ahpCF* и ускорения процесса разложения  $H_2O_2$  [44];
2. у мутантного штамма изменились уровни экспрессии факторов патогенности, таких как: белок M, C5a пептидаза, гемолизина O (SLO) и S (SLS), стрептокиназа, эритрогенный токсин SpeB, секретируемые ДНКазы и др. [17];
3. мутантный штамм стал ферментировать аргинин во время экспоненциальной фазы роста культуры даже в присутствии высоких концентраций глюкозы [18], доказывая существенную роль Rgg в регуляции процессов катаболизма;
4. инактивация гена *rgg* повлияла на частоту индукции профага NZ131.1 [22];
5. мутантный штамм стал более вирулентным по сравнению со штаммом «дикого типа» [5, 44].

Для того, чтобы доказать, что все фенотипические изменения в *rgg* мутантных штаммах явились результатом инактивации именно гена *rgg*, а не результатом полярного эффекта или каких-либо вторичных мутаций в геноме, с использованием технологии комплементации в *rgg* мутантных штаммах *S. pyogenes* экспрессия данного гена была восстановлена под контролем как природного, так и гетерологичного плазмидного промотора. Восстановление экспрессии гена *rgg* на хромосоме под природным промотором восстанавливает фенотипические свойства мутантных штаммов до свойств «родительских» штаммов, например, уровни транскрипции генов, гемолитическую и НАД-гликогидролазную активности, метаболизм аминокислот, уровень спонтанной индукции бактериофага NZ131.1 [2]. В то же время, восстановление экспрессии гена *rgg* под гетерологичным плазмидным промотором, под действием которого уровень транскрипции *rgg* увеличивается в 2 раза по сравнению с природным промотором, не восстанавливает ни одно из фенотипических свойств. Таким образом, двукратное увеличение транскрипции гена *rgg* приводит к неспособности Rgg проявлять свои регуляторные свойства, что свидетельствует о значимости уровня транскрипции гена *rgg* для функциональной активности белка Rgg [2]. Не исключено, что при достижении в бактериальной клетке определенного уровня синтеза

Rgg, эти молекулы начинают формировать неактивные гомодимеры или гетеродимеры с другими Rgg-паралогами.

## Rgg «core»-регулон и Rgg «sub»-регулоны

Белок Rgg *S. pyogenes* экспрессируется как на экспоненциальной фазе роста культуры, так и на постэкспоненциальной, выполняя функции активатора и/или репрессора транскрипции генов, являясь глобальным белком-регулятором и оказывая влияние на многочисленные функциональные категории генов: гены метаболизма, гены вирулентности, регуляторные гены и др. [17–22]. При этом его функциональная активность зависит от фазы роста культуры. На постэкспоненциальной фазе роста белок Rgg связывается с промоторной областью гена *speB*, что приводит к образованию двух сайтов инициации транскрипции в положениях 697 п.н. и 137 п.н. в направлении 5' от старт-кодона *speB*. Исследования с использованием хроматин-иммунопреципитации и микрочипового анализа ДНК выявили, что Rgg дополнительно связывается с 65 сайтами на хромосомной ДНК *S. pyogenes* [7, 8, 34]. При этом 54% сайтов связывания располагаются в некодирующих областях ДНК в направлении 5' от генов, участвующих в вирулентности, метаболизме, репарации ДНК, генов, приобретенных посредством горизонтального переноса и др. Например, в штамме NZ131, на середине логарифмической фазы роста, белок Rgg выполняет функции активатора транскрипции 134 генов и репрессора транскрипции 165 генов, а на постлогарифмической фазе роста — активатора транскрипции 340 генов и репрессора транскрипции 227 генов [22].

Среди всех представителей семейства Rgg-подобных белков, белок Rgg *S. pyogenes* был первым белком-регулятором, функциональные свойства которого изучены с использованием микрочиповой технологии. С этой целью отобраны 4 штамма (тип *emm1* (SF370 и MGAS5005) и тип *emm49* (NZ131 и CS101)) с идентичными последовательностями белка Rgg, состав генома которых отличался в основном за счет ДНК бактериофагов. В результате инактивации гена *rgg* в этих штаммах, выявлены Rgg «core»-регулон, состоящий из гена *speB* и смежно расположенного с ним гена гипотетического белка размером 43 аминокислоты, и штаммоспецифические Rgg «sub»-регулоны, размеры которых варьируют от одного гена (*spy1793*) в штамме MGAS5005 до 704 генов в штамме NZ131 [21, 22]. Последующий анализ штаммов типа *emm3* также выявил значительные различия в количестве генов, регулируемых Rgg [15]. В частности, инактивация гена *rgg* привела к изменению

уровней транскрипции 479 генов в штамме MGAS10870 и 159 генов в штамме MGAS9937. При этом более половины генов, регулируемых Rgg в штамме MGAS9937, регулировались Rgg и в штамме MGAS10870. Определенная зависимость между количеством регулируемых Rgg-регуляторных генов и общим числом генов, регулируемых Rgg, дает основание предположить, что большинство генов, входящих в Rgg «sub»-регулоны, является результатом действия разветвленной регуляторной сети, включающей в себя белок-регулятор Rgg и другие регуляторные молекулы. Например, в штамме NZ131 белок Rgg влияет на транскрипцию регуляторных генов *covRS*, *spy1062* и *spy1106* и др. При этом Rgg «sub»-регулон NZ131 включает в себя гены, ассоциированные с *CovRS*-, *SPy1062*- и *SPy1106*-регулонами. Таким образом, чем больше количество Rgg-зависимых регуляторных генов, тем масштабнее и шире Rgg-регулон, что показано на примере штаммов NZ131, MGAS5005, SF370 и CS101 [21, 22]. Эти данные открывают широкие перспективы для дальнейшего изучения взаимодействия Rgg с другими регуляторными молекулами и понимания механизмов Rgg-зависимой регуляции транскрипции, вовлеченной в регуляторную сеть *S. pyogenes*. Аналогичные данные о существовании «core»-регулона и «sub»-регулонов получены при исследовании глобального белка-регулятора Mga (multiple gene regulator of group A streptococci) *S. pyogenes*, «core»-регулон которого состоит в основном из генов, расположенных недалеко от гена *mga* и участвующих в адаптации *S. pyogenes* к организму хозяина и проявлении вирулентных свойств [31].

Различия в Rgg «sub»-регулонах находят свое отражение на уровнях экспрессии белков, приводя к тому, что мутантные штаммы становятся более или менее вирулентными по сравнению с исходными, доказывая штаммовую специфичность Rgg-зависимой регуляции транскрипции [5, 15, 30, 33, 44].

## Необходимы ли для активности белка Rgg дополнительные молекулы или кофакторы?

Ряд фактов свидетельствуют о том, что опосредованная белком Rgg регуляция транскрипции многочисленных генов не является результатом простого непосредственного взаимодействия белка Rgg с их промоторами, в частности:

1. во время экспоненциальной фазы роста *S. pyogenes*, глюкоза репрессирует экспрессию гена *speB*, но при этом не влияет на транскрипцию гена *rgg* [37]. Результаты

коиммунопреципитации показывают, что во время экспоненциальной фазы роста активации *speB* препятствует взаимодействию Rgg с белком LacD.1 (тагатоза-1,6-бифосфатальдолаза) [35]. Не исключено, что LacD.1 является «чувствительным» к наличию конечных продуктов окисления глюкозы, которые вызывают конформационные изменения в молекуле LacD.1. Это способствует его белок-белковому взаимодействию с Rgg [35]. Истощение глюкозы в питательной среде вызывает высвобождение Rgg из комплекса с LacD.1 и активацию транскрипции *speB*;

2. штаммовая специфичность действия Rgg, находящая свое отражение в вариабельности Rgg «sub»-регулонов [21], предполагает взаимодействие Rgg с различными штаммоспецифическими белками, возможно кодируемыми профаговыми генами;
3. аминокислотные замены в белке Rgg за пределами НТН домена, приводящие к неспособности белка активировать транскрипцию *speB* [34], указывают на то, что С-терминальная область Rgg участвует во взаимодействии с кофакторами и/или другими молекулами;
4. Rgg-подобные белки взаимодействуют с циклоспорином А, образуя комплексные структуры [41];
5. у *S. pyogenes* выявлено непосредственное взаимодействие Rgg-подобных белков с небольшими гидрофобными пептидами (SHP), состоящими из 22–23 аминокислотных остатков, семейство которых недавно обнаружено у стрептококков и энтерококков [6, 16, 32]. В частности, добавление синтетических SHP влияет на способность *S. pyogenes* образовывать биопленки [16].

Все эти данные указывают на комплексный механизм Rgg-опосредованной регуляции транскрипции у *S. pyogenes*. Наиболее логичным представляется функционирование белка Rgg в составе динамического транскрипционного комплекса, характеризующегося штаммовой специфичностью и включающего в себя Rgg, ряд других белков, а также кофакторы или иные молекулы.

## Является ли белок Rgg фрагментом древнего бактериофага?

Гипотеза о том, что ген белка Rgg мог ранее локализоваться на мигрирующем генетическом элементе (бактериофаге), имеет под собой ряд оснований:

1. G+C состав гена *rgg* составляет 32%, что сходно с таковым у профаговых генов



и существенно отличается от G+C состава генов, смежно расположенных с *rgg* (37–39%), и хромосомной ДНК *S. pyogenes* в целом (39%);

2. в геноме *S. pyogenes* присутствуют гены паралога Rgg, что может свидетельствовать о наличии древних сайтов интеграции бактериофагов;
3. белок Rgg имеет гомологию с фаговым регулятором семейства Cro/CI;
4. Rgg непосредственно связывается с участками профаговой ДНК и влияет на транскрипцию профаговых генов [9, 22].

Вполне возможно, что в ходе эволюции Rgg-подобные белки могли включиться в разветвленную регуляторную сеть *S. pyogenes* и начать регулировать не только транскрипцию фаговых генов, но и многих других генов, расположенных в различных участках генома. Таким обра-

зом, все перечисленные данные проливают свет на процесс коэволюции бактерий и бактериофагов и открывают широкие перспективы для дальнейших исследований.

## Заключение

Среди многочисленных фенотипических свойств, контролируемых белками Rgg-семейства, особо следует отметить вирулентные свойства. Учитывая, что Rgg-подобные белки, являясь глобальными белками-регуляторами транскрипции генов, часто играют ключевую роль в реализации вирулентных свойств у некоторых патогенных и условно-патогенных бактерий, Rgg-подобные белки (или их гены или транскрипты) могут расцениваться в качестве мишеней для создания инновационных лечебных препаратов.

## Список литературы/References

1. Дмитриев А.В. Регуляция транскрипции генов у стрептококков групп А и В // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, № 4. С. 256–266. [Dmitriev A.V. Regulation of gene transcription in group A and B streptococci. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2010, vol. 10, no. 4, pp. 256–266. (In Russ.)]
2. Дмитриев А.В., Chaussee M.S. Зависимость свойств *Streptococcus pyogenes* от уровня транскрипции гена *rgg* // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, № 3. С. 114–119. [Dmitriev A.V., Chaussee M.S. Dependence of *Streptococcus pyogenes* properties from the *rgg* gene transcriptional level. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 114–119. (In Russ.)]
3. Дмитриев А.В., Рождественская А.С., Зуткис А.А., Тотолян А.А. Направленная регуляция патогенных свойств стрептококков // Медицинский академический журнал. 2009. Т. 9, № 4. С. 50–58. [Dmitriev A.V., Rozhdestvenskaya A.S., Zutkis A.A., Totolian A.A. Targeted regulation of pathogenic properties in streptococci. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2009, vol. 9, no. 4, pp. 50–58. (In Russ.)]
4. Зуткис А.А., Мильман Б.Л., Дмитриев А.В. Роль гена *mutR* в метаболизме и вирулентности штаммов *Streptococcus pyogenes* генотипа *emm12* // Инфекция и иммунитет. 2014, Т. 4, № 4. С. 339–346. [Zutkis A.A., Milman B.L., Dmitriev A.V. The role of *mutR* gene in metabolism and virulence of *emm12* genotype *Streptococcus pyogenes* strains. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 339–346. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-339-346 (In Russ.)]
5. Рождественская А.С., Дмитриев А.В., Грабовская К.Б., Тотолян А.А. Инактивация гена регулятора транскрипции Rgg изменяет экспрессию секретируемых факторов патогенности и вирулентность *Streptococcus pyogenes* // Медицинский академический журнал. 2008. Т. 8, № 2. С. 21–27. [Rozhdestvenskaya A.S., Dmitriev A.V., Grabovskaya K.B., Totolian A.A. Inactivation of the transcription regulator gene Rgg leads to changes in the expression of secreted pathogenicity factors and the virulence of *Streptococcus*. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*, 2008, vol. 8, no. 2, pp. 21–27. (In Russ.)]
6. Aggarwal C., Jimenez J.C., Nanavati D., Federle M.J. Multiple length peptide-pheromone variants produced by *Streptococcus pyogenes* directly bind Rgg proteins to confer transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.*, 2014, vol. 289, no. 32, pp. 22427–22436. doi: 10.1074/jbc.M114.583989
7. Anbalagan S., Dmitriev A., McShan W.M., Dunman P.M., Chaussee M.S. Growth phase-dependent modulation of Rgg binding specificity in *Streptococcus pyogenes*. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, no. 15, pp. 3961–3971. doi: 10.1128/JB.06709-11
8. Anbalagan S., McShan W.M., Dunman P.M., Chaussee M.S. Identification of Rgg binding sites in the *Streptococcus pyogenes* chromosome. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 193, no. 18, pp. 4933–4942. doi: 10.1128/JB.00429-11
9. Anbalagan S., Chaussee M.S. Transcriptional regulation of a bacteriophage encoded extracellular DNase (Spd-3) by Rgg in *Streptococcus pyogenes*. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4:e61312. doi: 10.1371/journal.pone.0061312
10. Balleza E., López-Bojorquez L.N., Martínez-Antonio A., Resendis-Antonio O., Lozada-Chávez I., Balderas-Martínez Y.I., Encarnación S., Collado-Vides J. Regulation by transcription factors in bacteria: beyond description. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 33, no. 1, pp. 133–151. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00145.x
11. Beres S., Sylva G.L., Barbian K.D., Lei B., Hoff J.S., Mammarella N.D., Liu M.Y., Smoot J.C., Porcella S.F., Parkins L.D., Campbell D.S., Smith T.M., McCormick J.K., Leung D.Y., Schlievert P.M., Musser J.M. Genome sequence of a serotype M3 strain of group A *Streptococcus*: phage-encoded toxins, the high-virulence phenotype, and clone emergence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 15, pp. 10078–10083. doi: 10.1073/pnas.152298499

12. Beres S.B., Carroll R.K., Shea P.R., Sitkiewicz I., Martinez-Gutierrez J.C., Low D.E., McGeer A., Willey B.M., Green K., Tyrrell G.J., Goldman T.D., Feldgarden M., Birren B.W., Fofanov Y., Boos J., Wheaton W.D., Honisch C., Musser J.M. Molecular complexity of successive bacterial epidemics deconvoluted by comparative pathogenomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 9, pp. 4371–4376. doi: 10.1073/pnas.0911295107
13. Beres S.B., Richter E.W., Nagiec M.J., Sumbly P., Porcella S.F., DeLeo F.R., Musser J.M. Molecular genetic anatomy of inter- and intraserotype variation in the human bacterial pathogen group A Streptococcus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 18, pp. 7059–7064. doi: 10.1073/pnas.0510279103
14. Bortoni M.E., Terra V.S., Hinds J., Andrew P.W., Yesilkaya H. The pneumococcal response to oxidative stress includes a role for Rgg. *Microbiology*, 2009, no. 155, pt. 12, pp. 4123–4134. doi: 10.1099/mic.0.028282-0
15. Carroll R., Shelburne S.A. 3<sup>rd</sup>, Olsen R.J., Suber B., Sahasrabhojane P., Kumaraswami M., Beres S.B., Shea P.R., Flores A.R., Musser J.M. Naturally occurring single amino acid replacements in a regulatory protein alter streptococcal gene expression and virulence in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1956–1968. doi: 10.1172/JCI45169
16. Chang J.C., LaSarre B., Jimenez J.C., Aggarwal C., Federle M.J. Two group A streptococcal peptide pheromones act through opposing Rgg regulators to control biofilm development. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 8:e1002190. doi: 10.1371/journal.ppat.1002190
17. Chaussee M.S., Watson R.O., Smoot J.C., Musser J.M. Identification of Rgg-regulated exoproteins of Streptococcus pyogenes. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 2, pp. 822–831. doi: 10.1128/IAI.69.2.822-831.2001
18. Chaussee M.S., Somerville G.A., Reitzer L., Musser J.M. Rgg coordinates virulence factor synthesis and metabolism in Streptococcus pyogenes. *J. Bacteriol.*, 2003, vol. 185, no. 20, pp. 6016–6024. doi: 10.1128/JB.185.20.6016-6024.2003
19. Chaussee M.S., Sylva G.L., Sturdevant D.E., Smoot L.M., Graham M.R., Watson R.O., Musser J.M. Rgg influences the expression of multiple regulatory loci to coregulate virulence factor expression in Streptococcus pyogenes. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 2, pp. 762–770. doi: 10.1128/IAI.70.2.762-770.2002
20. Chaussee M.A., Callegari E.A., Chaussee M.S. Rgg regulates growth phase-dependent expression of proteins associated with secondary metabolism and stress in Streptococcus pyogenes. *J. Bacteriol.*, 2004, vol. 186, no. 21, pp. 7091–7099. doi: 10.1128/JB.186.21.7091-7099.2004
21. Dmitriev A.V., McDowell E.J., Chaussee M.S. Inter- and intraserotypic variation in the Streptococcus pyogenes Rgg regulon. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2008, vol. 284, no. 1, pp. 43–51. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01171.x
22. Dmitriev A.V., McDowell E.J., Kappeler K.V., Chaussee M.A., Rieck L.D., Chaussee M.S. The Rgg regulator of Streptococcus pyogenes influences utilization of nonglucose carbohydrates, prophage induction, and expression of the NAD-glycohydrolase virulence operon. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, no. 20, pp. 7230–7241. doi: 10.1128/JB.00877-06
23. Engleberg N.C., Heath A., Miller A., Rivera C., DiRita V.J. Spontaneous mutations in the CsrRS two-component regulatory system of Streptococcus pyogenes result in enhanced virulence in a murine model of skin and soft tissue infection. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 183, no. 7, pp. 1043–1054. doi: 10.1086/319291
24. Fernandez A., Thibessard A., Borges F., Gintz B., Decaris B., Leblond-Bourget N. Characterization of oxidative stress-resistant mutants of Streptococcus thermophilus CNRZ368. *Arch. Microbiol.*, 2004, vol. 182, no. 5, pp. 364–372. doi: 10.1007/s00203-004-0712-2
25. Fernandez A., Borges F., Gintz B., Decaris B., Leblond-Bourget N. The rggC locus, with a frameshift mutation, is involved in oxidative stress response by Streptococcus thermophilus. *Arch. Microbiol.*, 2006, vol. 186, no. 3, pp. 161–169. doi: 10.1007/s00203-006-0130-8
26. Fontaine L., Boutry C., de Frahan M.H., Delplace B., Fremaux C., Horvath P., Boyaval P., Hols P. A novel pheromone quorum-sensing system controls the development of natural competence in Streptococcus thermophilus and Streptococcus salivarius. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, no. 5, pp. 1444–1454. doi: 10.1128/JB.01251-09
27. Fujiwara T., Hoshino T., Ooshima T., Sobue S., Hamada S. Purification, characterization, and molecular analysis of the gene encoding glucosyltransferase from Streptococcus oralis. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 5, pp. 2475–2483. doi: 10.1128/IAI.68.5.2475-2483.2000
28. Green N.M., Zhang S., Porcella S.F., Nagiec M.J., Barbian K.D., Beres S.B., LeFebvre R.B., Musser J.M. Genome sequence of a serotype M28 strain of group A streptococcus: potential new insights into puerperal sepsis and bacterial disease specificity. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 192, no. 5, pp. 760–770. doi: 10.1086/430618
29. Herbert M.A., Beveridge C.J., McCormick D., Aten E., Jones N., Snyder L.A., Saunders N.J. Genetic islands of Streptococcus agalactiae strains NEM316 and 2603VR and their presence in other Group B streptococcal strains. *BMC Microbiol.*, 2005, 5:31. doi: 10.1186/1471-2180-5-31
30. Hollands A., Aziz R.K., Kansal R., Kotb M., Nizet V., Walker M.J. A naturally occurring mutation in ropB suppresses SpeB expression and reduces MIT1 group A streptococcal systemic virulence. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 12, e4102. doi: 10.1371/journal.pone.0004102
31. Hondorp E.R., McIver K.S. The Mga virulence regulon: infection where the grass is greener. *Mol. Microbiol.*, 2007, vol. 66, no. 5, pp. 1056–1065. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.06006.x
32. Ibrahim M., Nicolas P., Bessières P., Bolotin A., Monnet V., Gardan R. A genome-wide survey of short coding sequences in streptococci. *Microbiology*, 2007, vol. 153, pt. 11, pp. 3631–3644. doi: 10.1099/mic.0.2007/006205-0
33. Ikebe T., Ato M., Matsumura T., Hasegawa H., Sata T., Kobayashi K., Watanabe H. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 4, e1000832. doi: 10.1371/journal.ppat.1000832

34. Kappeler K.V., Anbalagan S., Dmitriev A.V., McDowell E.J., Neely M.N., Chaussee M.S. A naturally occurring Rgg variant in serotype M3 *Streptococcus pyogenes* does not activate speB expression due to altered specificity of DNA binding. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 12, pp. 5411–5417. doi: 10.1128/IAI.00373-09
35. Loughman J.A., Caparon M.G. A novel adaptation of aldolase regulates virulence in *Streptococcus pyogenes*. *Embo J.*, 2006, vol. 25, no. 22, pp. 5414–5422. doi: 10.1038/sj.emboj.7601393
36. Loughman J.A., Caparon M.G. Contribution of invariant residues to the function of Rgg family transcription regulators. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 2, pp. 650–655. doi: 10.1128/JB.01437-06
37. Loughman J.A., Caparon M. Regulation of SpeB in *Streptococcus pyogenes* by pH and NaCl: a model for in vivo gene expression. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, no. 2, pp. 399–408. doi: 10.1128/JB.188.2.399-408.2006
38. Lyon W., Gibson C.M., Caparon M.G. A role for trigger factor and an rgg-like regulator in the transcription, secretion and processing of the cysteine proteinase of *Streptococcus pyogenes*. *EMBO J.*, 1998, vol. 17, no. 21, pp. 6263–6275. doi: 10.1093/emboj/17.21.6263
39. Merritt J., Kreth J., Shi W., Qi F. LuxS controls bacteriocin production in *Streptococcus mutans* through a novel regulatory component. *Mol. Microbiol.*, 2005, vol. 57, no. 4, pp. 960–969. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04733.x
40. Nakagawa I., Kurokawa K., Yamashita A., Nakata M., Tomiyasu Y., Okahashi N., Kawabata S., Yamazaki K., Shiba T., Yasunaga T., Hayashi H., Hattori M., Hamada S. Genome sequence of an M3 strain of *Streptococcus pyogenes* reveals a large-scale genomic rearrangement in invasive strains and new insights into phage evolution. *Genome Res.*, 2003, vol. 13, pp. 1042–1055. doi: 10.1101/gr.1096703
41. Parashar V., Aggarwal C., Federle M.J., Neiditch M.B. Rgg protein structure-function and inhibition by cyclic peptide compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, vol. 112, no. 16, pp. 5177–5182. doi: 10.1073/pnas.1500357112
42. Paterson G.K., Blue C.E., Mitchell T.J. Role of two-component systems in the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Med. Microbiol.*, 2006, vol. 55, pt. 4, pp. 355–363.
43. Pérez-Pascual D., Gaudu P., Fleuchot B., Besset C., Rosinski-Chupin I., Guillot A., Monnet V., Gardan R. RovS and its associated signaling peptide form a cell-to-cell communication system required for *Streptococcus agalactiae* pathogenesis. *MBio*, 2015, vol. 6, no. 1, e02306-14. doi: 10.1128/mBio.02306-14
44. Pulliainen A.T., Hytönen J., Haataja S., Finne J. Deficiency of the Rgg regulator promotes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resistance, AhpCF-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decomposition, and virulence in *Streptococcus pyogenes*. *J. Bacteriol.*, 2008, vol. 190, no. 9, pp. 3225–3235. doi: 10.1128/JB.01843-07
45. Qi F., Chen P., Caufield P.W. Purification of mutacin III from group III *Streptococcus mutans* UA787 and genetic analyses of mutacin III biosynthesis genes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1999, vol. 65, no. 9, pp. 3880–3887.
46. Rawlinson E.L., Nes I.F., Skaugen M. Identification of the DNA-binding site of the Rgg-like regulator LasX within the lactocin S promoter region. *Microbiology*, 2005, vol. 151, pt. 3, pp. 813–823. doi: 10.1099/mic.0.27364-0
47. Sanders J.W., Leenhouts K., Burghoorn J., Brands J.R., Venema G., Kok J. A chloride-inducible acid resistance mechanism in *Lactococcus lactis* and its regulation. *Mol. Microbiol.*, 1998, vol. 27, no. 2, pp. 299–310. doi: 10.1046/j.1365-2958.1998.00676.x
48. Samen U.M., Eikmanns B.J., Reinscheid D.J. The transcriptional regulator RovS controls the attachment of *Streptococcus agalactiae* to human epithelial cells and the expression of virulence genes. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 10, pp. 5625–5635. doi: 10.1128/IAI.00667-06
49. Smoot J., Barbian K.D., Van Gompel J.J., Smoot L.M., Chaussee M.S., Sylva G.L., Sturdevant D.E., Ricklefs S.M., Porcella S.F., Parkins L.D., Beres S.B., Campbell D.S., Smith T.M., Zhang Q., Kapur V., Daly J.A., Veasy L.G., Musser J.M. Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A *Streptococcus* strains associated with acute rheumatic fever outbreaks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 7, pp. 4668–4673. doi: 10.1073/pnas.062526099
50. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M.J., Donati C., Medini D., Ward N.L., Angiuoli S.V., Crabtree J., Jones A.L., Durkin A.S., Deboy R.T., Davidsen T.M., Mora M., Scarselli M., Margarit y Ros. I., Peterson J.D., Hauser C.R., Sundaram J.P., Nelson W.C., Madupu R., Brinkac L.M., Dodson R.J., Rosovitz M.J., Sullivan S.A., Daugherty S.C., Haft D.H., Selengut J., Gwinn M.L., Zhou L., Zafar N., Khouri H., Radune D., Dimitrov G., Watkins K., O'Connor K.J., Smith S., Utterback T.R., White O., Rubens C.E., Grandi G., Madoff L.C., Kasper D.L., Telford J.L., Wessels M.R., Rappuoli R., Fraser C.M. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial “pan-genome”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 39, pp. 13950–13955. doi: 10.1073/pnas.0506758102
51. Vahling C.M., McIver K.S. Identification of residues responsible for the defective virulence gene regulator Mga produced by a natural mutant of *Streptococcus pyogenes*. *J. Bacteriol.*, 2005, vol. 187, no. 17, pp. 5955–5966. doi: 10.1128/JB.187.17.5955-5966.2005
52. Vickerman M.M., Wang M., Baker L.J. An amino acid change near the carboxyl terminus of the *Streptococcus gordonii* regulatory protein Rgg affects its abilities to bind DNA and influence expression of the glucosyltransferase gene gtfG. *Microbiology*, 2003, vol. 149, pt. 2, pp. 399–406. doi: 10.1099/mic.0.25983-0
53. Vickerman M.M., Minick P.E., Mather N.M. Characterization of the *Streptococcus gordonii* chromosomal region immediately downstream of the glucosyltransferase gene. *Microbiology*, 2001, vol. 147, iss. 11, pp. 3061–3070. doi: 10.1099/00221287-147-11-3061
54. Vickerman M.M., Minick P.E. Genetic analysis of the rgg-gtfG junctional region and its role in *Streptococcus gordonii* glucosyltransferase activity. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 4, pp. 1703–1714. doi: 10.1128/IAI.70.4.1703-1714.2002

55. Vickerman M.M., Iobst S., Jesionowski A.M., Gill S.R. Genome-wide transcriptional changes in *Streptococcus gordonii* in response to competence signaling peptide. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 21, pp. 7799–7807. doi: 10.1128/JB.01023-07
56. Xu P., Alves J.M., Kitten T., Brown A., Chen Z., Ozaki L.S., Manque P., Ge X., Serrano M.G., Puiu D., Hendricks S., Wang Y., Chaplin M.D., Akan D., Paik S., Peterson D.L., Macrina F.L., Buck G.A. Genome of the opportunistic pathogen *Streptococcus sanguinis*. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 8, pp. 3166–3175. doi: 10.1128/JB.01808-06
57. Zheng F., Ji H., Cao M., Wang C., Feng Y., Li M., Pan X., Wang J., Qin Y., Hu F., Tang J. Contribution of the Rgg transcription regulator to metabolism and virulence of *Streptococcus suis* serotype 2. *Infect. Immun.*, 2011, vol. 79, no. 3, pp. 1319–1328. doi: 10.1128/IAI.00193-10
58. Zutkis A.A., Anbalagan S., Chaussee M.S., Dmitriev A.V. Inactivation of the Rgg2 transcriptional regulator ablates the virulence of *Streptococcus pyogenes*. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 12, e114784. doi: 10.1371/journal.pone.0114784

---

**Авторы:**

**Дмитриев А.В.**, д.б.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом экологической физиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины; профессор Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), Санкт-Петербург, Россия;  
**Шосси М.С.**, профессор, отдел фундаментальных биомедицинских наук, Стэнфордская школа медицины, Университет Южной Дакоты, г. Вермилион, США;  
**Калинина О.В.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Поступила в редакцию 28.07.2015  
Отправлена на доработку 07.09.2015  
Принята к печати 11.11.2015

**Authors:**

**Dmitriev A.V.**, PhD, MD (Biology), Deputy Director on Science, Head of the Department of Ecological Physiology, Institute of Experimental Medicine; Professor of St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation;  
**Chaussee M.S.**, Professor, Division of Basic Biomedical Sciences, Stanford School of Medicine, University of South Dakota, Vermillion, USA;  
**Kalinina O.V.**, PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov Northwest Federal Medical Research Center; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Received 28.07.2015  
Revision received 07.09.2015  
Accepted 11.11.2015