

Received: 27.06.2017
Accepted: 10.01.2018
Published: 10.05.2018

Cykl życiowy drapieżnej bakterii *Bdellovibrio bacteriovorus**

Life cycle of predatory bacterium *Bdellovibrio bacteriovorus*

Łukasz Makowski¹, Jolanta Zakrzewska-Czerwińska^{1,2}

¹ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

² Uniwersytet Wrocławski, Wydział Biotechnologii

Streszczenie

Bdellovibrio bacteriovorus to niewielka bakteria Gram-ujemna, której cechą charakterystyczną jest pasożytowanie na innych bakteriach Gram-ujemnych, w tym organizmach chorobotwórczych, takich jak *Salmonella* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Helicobacter pylori*. *B. bacteriovorus*, mimo niewielkich rozmiarów, ma stosunkowo duży genom (3,8 Mbp). Na genomie tej bakterii jest zakodowanych wiele proteaz i enzymów hydrolitycznych (około 150), które biorą udział w rozkładzie komórki gospodarza. *B. bacteriovorus* wykazuje dwufazowy cykl życiowy: w fazie ataku, wolno pływająca komórka drapieżnika aktywnie poszukuje swojej ofiary i przedostaje się do jej peryplazmy; w fazie wzrostu *B. bacteriovorus* degradowuje makrocząsteczki komórki gospodarza z użyciem różnych enzymów hydrolitycznych, dostarczając niezbędnych składników do budowy własnych struktur komórkowych i wzrostu w postaci filamentarnej. Po wyczerpaniu się składników odżywczych gospodarza, filamentarna postać *B. bacteriovorus* ulega synchronicznej septacji i powstaje zwykle 3-6 komórek potomnych. Po wykształceniu rzęski, potomne komórki uwalniają się do środowiska w procesie lizy komórki gospodarza. Cykl życiowy *B. bacteriovorus* trwa zwykle 3-4 godziny.

Ze względu na drapieżny cykl życiowy *B. bacteriovorus* prowadzący do lizy komórki gospodarza, bakteria jest postrzegana jako „żywy antybiotyk”, który może być alternatywą dla obecnie stosowanych środków antybakteryjnych.

Słowa kluczowe:

Bdellovibrio bacteriovorus • bdelloplast • drapieżna bakteria • BALO.

Summary

Bdellovibrio bacteriovorus is small (0.2 to 0.5 µm wide and 0.5 to 2.5 µm long) Gram-negative bacterium with the distinguishing feature of killing other Gram-negative bacteria including pathogens such as *Salmonella* Typhimurium, *Pseudomonas aeruginosa* or *Helicobacter pylori*. Considering its small cell size, *B. bacteriovorus* possesses a relatively large genome size (3.8 Mb). The genome encodes a diverse range of hydrolases and proteases (approx. 150) that are involved in killing and digesting the prey.

B. bacteriovorus exhibits a biphasic lifestyle: in the free-living attack phase this highly motile bacterium encounters prey and enters to the cell periplasm; in the growth phase *B. bacteriovorus* degrades the host's macromolecules using different types of hydrolytic enzymes and uses reaction products to form its own cell structures. When the resources of the host cell are exhausted, the elongated filament synchronously septates to form usually three to six *B. bacteriovorus* progeny cells. These progeny cells become motile, and then are released into

*Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, PRELUDIUM 2016/23/N/NZ1/02965.

	the environment through lysis of the remaining dead host cell. This life cycle takes usually 3-4 hours.
	Since <i>B. bacteriovorus</i> kills pathogens, it is seen as a living antibiotic, which may provide an alternative to existing antibacterial agents.
Keywords:	<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> • bdelloplast • predatory bacterium • BALO.
GICID	01.3001.0012.0332
DOI:	10.5604/01.3001.0012.0332
Word count:	5913
Tables:	2
Figures:	3
References:	89

Adresy autorów: mgr Łukasz Makowski, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: lukasz.makowski@iitd.pan.wroc.pl, prof. dr hab. Jolanta Zakrzewska-Czerwińska, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski, ul. Fryderyka Joliot-Curie 14a, 50-383 Wrocław; e-mail: jolanta.zakrzewska@uni.wroc.pl

WPROWADZENIE

Drapieżnictwo jest powszechnym sposobem odżywiania się wielu organizmów, w tym również bakterii. Pierwsze wzmianki o drapieżnym stylu życia tych mikroorganizmów pochodzą z obserwacji bakterii śluzowych (myksobakterii) [7]. W warunkach głodu wydzielają antybiotyki i enzymy hydrolityczne w celu zabicia i rozkładu bakterii znajdujących się w ich pobliżu [88]. Produkty rozkładu „ofiary” są wykorzystywane przez myksobakterie jako składniki odżywcze niezbędne do ich wzrostu i namnażania [8, 74]. Mikroorganizmy te nie są jednak obligatoryjnymi drapieżnikami, gdyż mając dostęp do składników odżywczych nie wymagają obecności innych bakterii.

Innym przykładem mikroorganizmów, które są drapieżnikami i do wzrostu i namnażania potrzebują innych bakterii są bakterie z rodzaju *Bdellovibrio* zwane w skrócie BALO (*Bdellovibrio* and like organisms).

BAKTERIE Z GRUPY BALO

Bakterie z grupy BALO należą do klasy δ -proteobakterii i rodzin: *Bdellovibrionaceae*, *Bacteriovoraceae*, *Peredibacteraceae* i *Halobacteriovoraceae* [32, 39] (tabela 1). Wśród nich można wyróżnić: *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Bdellovibrio exovorus*, *Bacteriovorax stolpii*, *Peredibacter starrii* czy *Halobacteriovorax marinus* (dawniej *Bacteriovorax marinus* [39]), które występują w różnych środowiskach: w glebie, wodzie, a nawet w przewodach pokarmowych zwierząt i ludzi [30]. Cechą wspólną tych drapieżnych, tlenowych bakterii jest ich niewielki rozmiar (0,2-0,5 μ m szerokości i 0,5-2,5 μ m długości) oraz pałeczkowaty kształt. Wykazują unikalny, dwufazowy cykl życiowy, złożony z fazy ataku i wzrostu. Podczas fazy ataku, wolno pływające

bakterie poszukują ofiary, a w fazie wzrostu, wydłużają się i ulegają podziałowi w peryplazmie ofiary. W tej klasie mikroorganizmów na szczególną uwagę, ze względu na istotne różnice w ich cyklu życiowym, zasługują *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Bdellovibrio exovorus* i *Halobacteriovorax marinus*.

Przedstawicielem bakterii z grupy BALO jest *B. bacteriovorus*, odkryta przez Heinza Stolpa i Hansa Petzholda w 1962 r. [76, 77]. W jednym z prowadzonych przez H. Stolpa eksperymentów, który miał na celu izolację z gleby bakteriofagów swoistych dla *Pseudomonas syringae* (patogena roślin), badacz użył filtr o większej niż dotychczas średnicy porów (1,35 μ m). Przez taki filtr mogły przechodzić nie tylko bakteriofagi, ale potencjalnie również większe organizmy. Płytki z wysianym filtratem pozostawiono w inkubatorze na kilka dni. Okazało się, że murawa bakterii *P. syringae* została miejscowo zlizowana, jednak tak długi czas oczekiwania na pojawienie się łysinek wykluczał obecność bakteriofagów. Analiza mikroskopowa wykazała, że przyczyną pojawienia się stref zahamowania wzrostu były małe, bardzo szybko poruszające się bakterie, które powodowały lizę komórek *P. syringae*. Nazwę *Bdellovibrio bacteriovorus* zaproponował Robert E. Buchanan, ze względu na pasożytniczy tryb życia tej bakterii (*bdella* z greckiego „pijawka”) oraz ich wygięty kształt (*vibrio* z łacińskiego „przecinkowiec”) [33].

CHARAKTERYSTYKA GENOMU *B. BACTERIOVORUS*

Sekwencję nukleotydową genomu *B. bacteriovorus* opublikowano w 2004 r. [59]. Bakteria ta mimo niewielkich rozmiarów, ma genom o wielkości około 3,8 Mpz, w którym jest umiejscowionych 3584 otwartych ramek odczytu. Dla porównania, wielkość genomu *E. coli*, której

Tabela 1. Klasyfikacja bakterii z grupy BALO

Rodzina	<i>Bdellovibrionaceae</i>	<i>Bacteriovoraceae</i>		<i>Peredibacteraceae</i>	<i>Halobacteriovoraceae</i>
Gatunek	<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i>	<i>Bdellovibrio exovorus</i>	<i>Bacteriovorax stolpii</i>	<i>Peredibacter starrii</i>	<i>Halobacteriovorax marinus</i>
Bakteria -gospodarz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Caulobacter crescentus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
Występowanie	gleba	ścieki	gleba	gleba	słona woda
Piśmiennictwo	[77]	[38]	[5]	[17]	[39]

komórka ma większy rozmiar i jest gospodarzem *B. bacteriovorus*, wynosi około 4,6 Mpz i zawiera 4464 otwartych ramek odczytu [9] (tabela 2). Chromosom *B. bacteriovorus* występuje w postaci kowalencyjnie zamkniętej cząsteczki. Umownym początkiem jej chromosomu jest gen *dnaA*, kodujący białko DnaA, które inicjuje proces replikacji chromosomu [59]. Region międzygenowy między *dnaA* a drugim w kolejności genem *dnaN* jest miejscem inicjacji replikacji chromosomu *B. bacteriovorus* (*oriC*, origin of chromosomal replication) [49]. Takie umiejscowienie regionu *oriC* jest charakterystyczne dla większości bakterii [56].

Ze względu na mały rozmiar komórki *B. bacteriovorus* jej chromosom musi być efektywnie upakowany, około 1000-krotnie. Nie jest znany mechanizm kondensacji DNA w komórce tej bakterii. Analiza sekwencji chromosomu *B. bacteriovorus* wykazała obecność homologów niektórych białek biorących udział w upakowaniu DNA u *E. coli*, takich jak HU [50], Fis [67] czy Muk B (homolog strukturalny SMC) [4], jednak ich funkcja w komórkach *B. bacteriovorus* nie została eksperymentalnie zweryfikowana. Nie ma natomiast homologów białek IHF [65], H-NS [2] i Lrp [86]. Nie wyklucza to jednak istnienia ich strukturalnych lub funkcjonalnych homologów lub obecności innych białek biorących udział w kondensacji chromosomu, dotychczas niewystępujących u innych bakterii. Tomografia krioelektronowa komórek *B. bacteriovorus* wykazała, że chromosom tej bakterii przyjmuje postać helikalną [10].

Podjednostki kodujące rybosomalny RNA (5S, 16S i 23S) u *B. bacteriovorus* są zorganizowane w dwa operony rRNA [59]. W biosyntezie jej białek bierze udział tylko 36 cząsteczek tRNA [59], to znacznie mniej niż w komórce *E. coli*, w której zidentyfikowano 86 cząsteczek tRNA [9] (tabela 2). *B. bacteriovorus* może syntezować tylko 11 z 20 aminokwasów niezbędnych do biosyntezy białek [59]. Z powodu braku pojedynczych bądź kilku enzymów w szlakach biosyntezy, *B. bacteriovorus* nie może syntezować alaniny, asparaginy, argininy, histydyny, izoleucyny, metioniny, fenyloalaniny, tryptofanu i waliny [59]. Podobna sytuacja występuje również w przypadku katabolizmu aminokwasów. Ze względu na brakujące enzymy w szlakach degradacji, tylko 10 aminokwasów

budujących białka może być rozłożonych [59]. Brak niektórych aminokwasów syntezowanych *de novo* jest kompensowany przez produkty rozkładu białek komórki ofiary. Trawienie komórki gospodarza i wykorzystywanie powstających związków prostych do budowy własnych struktur komórkowych jest przystosowaniem się komórki *B. bacteriovorus* do jej drapieżnego cyklu życiowego, podczas którego dochodzi do wzrostu w peryplazmie innej bakterii.

W genomie *B. bacteriovorus* kodowanych jest 150 proteaz, co stanowi aż 4% wszystkich białek [59]. Dla porównania, komórka *E. coli* koduje tylko 74 proteazy (2% wszystkich białek) [19] (tabela 2). Suma wszystkich genów kodujących enzymy hydrolityczne *B. bacteriovorus* wynosi 293 (8% wszystkich otwartych ramek odczytu) [59]. Tak duża liczba enzymów jest naturalnym przystosowaniem *B. bacteriovorus* do jej drapieżnego cyklu życiowego, który obejmuje hydrolizę peptydoglikanu i inwazję peryplazmy komórki gospodarza, a także degradację zawartości komórki w celu pozyskiwania składników odżywczych.

Geny o nieznannej funkcji stanowią aż 47% otwartych ramek odczytu chromosomu *B. bacteriovorus* (1684 genów) [59]. Można się zatem spodziewać, że wiele z tych genów koduje białka o nieznanym dotąd funkcjach, które działają w nieopisany dotychczas sposób. Ich stopniowe poznawanie może dostarczyć informacji m.in. o nowych sposobach syntezy bądź degradacji aminokwasów oraz kondensacji chromosomu w komórce bakteryjnej, a także wielu innych, nieopisanych jeszcze procesów zachodzących w komórce bakteryjnej. Na przykład, w *E. coli*, najlepiej zbadanej komórce bakteryjnej, tylko 24% genów (1071 otwartych ramek odczytu) nie ma przypisanej funkcji i są opisane w bazach danych jako białka hipotetyczne [34] (tabela 2).

CYKL ŻYCIOWY *B. BACTERIOVORUS*

Cykl życiowy drapieżnej bakterii z rodzaju *Bdellovibrio* został najlepiej poznany na przykładzie *B. bacteriovorus*. Bakteria namnaża się w peryplazmie innych bakterii Gram-ujemnych, ale sporadycznie (w wyniku mutacji w obrębie chromosomu) może wzrastać i dzielić się niezależnie od komórki gospodarza.

Tabela 2 Porównanie najważniejszych cech genomu drapieżnej bakterii *B. bacteriovorus* HD100 i jej gospodarza – *E. coli* K-12

	<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> HD 100*	<i>Escherichia coli</i> K-12**
Wielkość genomu	3 782 950 pz	4 639 675 pz
Rozmiar komórki	0,2-0,5 – 0,5-2,5 µm	0,5-2,0 µm
Otwarte ramki odczytu	3584	4464
%GC	50,7 %	50,8 %
Operony rRNA	2	7
Geny kodujące tRNA	36	86
Geny o nieznannej funkcji	47%	24%
Liczba syntezowanych aminokwasów	11	20
Liczba proteaz	150	74
Białka kondensujące DNA	<i>Bd0711***</i> , <i>Bd2104***</i> , <i>Bd3382***</i>	HU
	---	IHF
	<i>Bd0039***</i>	Fis
	---	H-NS
	---	Lrp
	<i>Bd2620***</i> <i>Bd1158***</i>	Dps Muk B (SMC)

* Piśmiennictwo [59]

** Piśmiennictwo [9]

*** Geny na chromosomie *B. bacteriovorus* kodujące homologi białek; funkcja niepotwierdzona eksperymentalnie.

CYKL ZALEŻNY OD KOMÓRKI GOSPODARZA

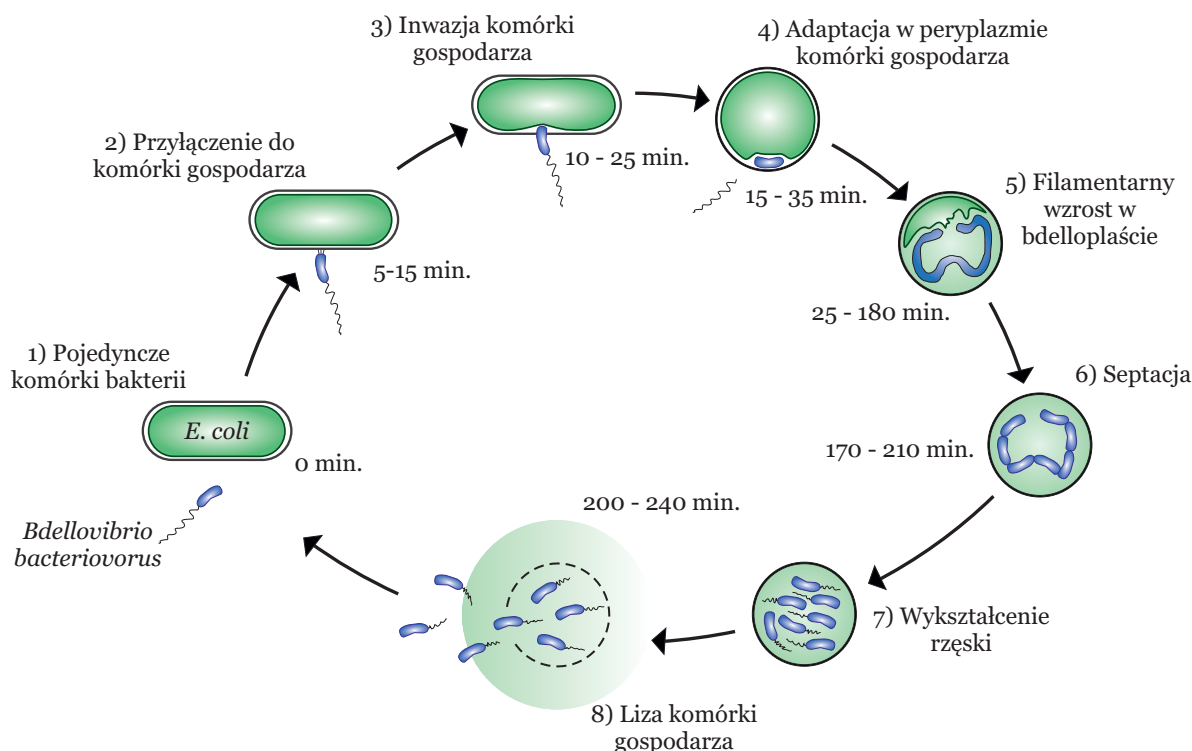
Szczep *B. bacteriovorus* zależny od komórki gospodarza (HD, *host-dependent*) wymaga do rozmnażania obecności innej bakterii Gram-ujemnej [73]. Mogą być to zarówno bakterie chorobotwórcze, jak i niechorobotwórcze. Potwierdzono, że *B. bacteriovorus* może się namnażać w takich patogenach jak *Helicobacter pylori* i *Campylobacter jejuni* [52], *Pseudomonas aeruginosa* [31], *Salmonella* [3] czy *Fusobacterium nucleatum* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (wchodzące w skład mikrobiomu jamy ustnej) [47]. Kompletny cykl życiowy *B. bacteriovorus*, od chwili przyłączenia się do komórki ofiary do uwolnienia komórek potomnych, trwa około 3-4 godzin i jest najlepiej poznany u *E. coli*, jako gospodarza (ryc. 1, 1-8 kolejne etapy cyklu).

POJEDYNCZE KOMÓRKI BAKTERII

Wolno pływająca komórka *B. bacteriovorus* ma pojedynczą rzęskę, dzięki której może się poruszać z prędkością nawet do 160 µm/s, czyli w ciągu 1 s bakteria może pokonać około 100 długości swojej komórki [43]. W poszukiwaniu gospodarza *B. bacteriovorus* wykorzystuje zjawisko chemotaksji. Niewiele jednak wiadomo na temat chemicznej natury bodźca, na który odpowiadają komórki drapieżnika. Wykazano, że *B. bacteriovorus* porusza się w kierunku większego zagęszczenia komórek gospodarza [78] lub dużego stężenia aminokwasów [40]. Najnowsze badania sugerują, że rolę w tym procesie odgrywać może białko MCP2 (methyl-accepting chemotaxis protein 2), które wpływa na białka motoryczne rzęski powodując ukierunkowany ruch komórki [44].

PRZYŁĄCZENIE DO KOMÓRKI GOSPODARZA I INWAZJA

Początkowo komórka drapieżnika przyłącza się do komórki gospodarza w sposób odwracalny [79], po czym dochodzi do nieodwracalnego połączenia obu komórek. Wówczas komórka *B. bacteriovorus*, wykorzystując glikozydazy i peptydazy, tworzy por w ścianie komórkowej i błonie zewnętrznej komórki gospodarza [81], przez który następuje inwazja drapieżnika do peryplazmy atakowanej komórki. *B. bacteriovorus* w swoisty sposób broni się przed degradacją własnej ściany komórkowej. Bakteria wytwarza białko Bd3460 (zawierające 6 motywów ankirynowych, obecnych często w białkach wewnątrzkomórkowych patogenów organizmów eukariotycznych), które łącząc się z endopeptydazami Bd0816 i Bd3459 hamuje ich aktywność [41]. Delecja genu kodującego białko Bd3460 zmienia kształt komórki *B. bacteriovorus* na okrągłą, uniemożliwiając proces inwazji do wnętrza komórki swojej ofiary. Proces wnikania komórki *B. bacteriovorus* do komórki gospodarza zajmuje około 10 min [18], ważną rolę odgrywają pile komórkowe typu IVa zlokalizowane na przeciwnym w stosunku do rzęski biegunie komórki *B. bacteriovorus* [1, 21, 72]. Pilusy te charakteryzują się zmienną długością i stosunkowo dużą elastycznością [14]. Pełnią różnorodne funkcje w komórce bakteryjnej, są odpowiedzialne m.in. za adhezję do komórki gospodarza [13], umożliwienie ruchu drgającego [54] czy pobieranie zewnątrzkomórkowego DNA [13]. Pile typu IVa są niezbędne dla *B. bacteriovorus* w procesie infekcji komórki gospodarza [21, 55], a także przypuszcza się, że są zaangażowane w przejście drapieżnika przez ścianę komórkową do peryplazmy swojej „ofiary”, jednak hipoteza ta wymaga eksperymental-



Ryc. 1. Cykl życiowy *B. bacteriovorus*. Podane czasy są czasami orientacyjnymi. Opis kolejnych etapów znajduje się w tekście

nego zweryfikowania [75]. W odróżnieniu od pilusów, rzęska nie bierze udziału w przechodzeniu do wnętrza komórki ofiary i nie jest do tego procesu wymagana [43].

ADAPTACJA W PERYPLAZMIE KOMÓRKI GOSPODARZA

Po infekcji *B. bacteriovorus* umiejscawia się w peryplazmie komórki gospodarza; rzęska *B. bacteriovorus* przeważnie zostaje odłączona w chwili wejścia do peryplazmy ofiary [43]. Integralność komórki gospodarza zostaje utrzymana przez uszczelnienie poru, przez który nastąpiło wejście.

Na tym etapie procesy życiowe gospodarza są zahamowane, prawdopodobnie w wyniku zaburzenia potencjału błonowego [61]. Drapieżnik modyfikuje strukturę peptydoglikanu komórki gospodarza (przez N-deacetylację) usuwając kwas diaminopimelinowy i dołączając długie łańcuchy kwasów tłuszczowych [81, 82, 83]. Modyfikacja powoduje zmianę kształtu komórki gospodarza z pałeczkowatej (u *E. coli*) na okrągłą. Okrągła komórka gospodarza wraz z komórką drapieżnika w jej peryplazmie nazywana jest bdelloplastem (ryc. 1). Badania sugerują, że endopeptydazy Bd0816 i Bd3459 odgrywają ważną rolę w procesie zmiany kształtu komórki gospodarza [46]. Podwójny mutant delecyjny ($\Delta bd0816\Delta bd3459$) wykazywał dużo mniejszą skuteczność inwazji komórki gospodarza, a także w mniejszym stopniu zmieniał jej kształt w porównaniu do szczepu dzikiego. Zmiana morfologii komórki gospodarza (po adaptacji *B. bacteriovorus* w jej peryplazmie) uniemożliwia innym komór-

kom drapieżnika ponowną infekcję tej samej komórki, choć sporadycznie pojawiają się także infekcje dwoma komórkami *B. bacteriovorus* [25]. W przypadku zaburzenia zdolności *B. bacteriovorus* do zmiany kształtu komórki swojego gospodarza, liczba podwójnych infekcji znacząco wzrasta [46]. Wejście drapieżnika do przestrzeni peryplazmatycznej ofiary kończy fazę ataku.

FILAMENTARNY WZROST W BDELOPLAZMIE

Po przystosowaniu się komórki *B. bacteriovorus* do warunków panujących w peryplazmie gospodarza rozpoczyna się faza wzrostu. W fazie tej, *B. bacteriovorus*, z użyciem zestawu enzymów hydrolitycznych kodowanych na chromosomie [59], degraduje makrocząsteczki komórki gospodarza i wykorzystuje powstające związki proste do budowania własnych struktur komórkowych. Najlepiej zbadanym przykładem degradacji złożonych struktur komórkowych przez *B. bacteriovorus* i włączania je we własne struktury jest rozkład kwasów nukleinowych i asymilacja nukleotydów [28, 53, 62, 63]. Większość związków azotowych potrzebnych do syntezy *de novo* DNA i RNA *B. bacteriovorus* pochodzi z rozkładu komórki ofiary. Nukleotydy budujące DNA drapieżnika pochodzą również z hydrolizy DNA i RNA komórki gospodarza i są pobierane przez komórkę *B. bacteriovorus* w ufosforylowanej postaci, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie poznany [63].

Co ważne, replikacji chromosomu pojedynczej komórki *B. bacteriovorus* nie towarzyszy powstanie przegrody

podziałowej. Komórka wydłuża się tworząc filament, który zawiera nawet do 9 kopii chromosomu [22].

W tej fazie wzrostu ekspresji ulega 479 genów (analiza mikromacierzy i sekwencjonowanie transkryptomu) [35, 42]. Geny te są związane z podstawowymi procesami komórkowymi, tj. replikacją DNA, podziałem komórkowym, biosyntezą białek.

Uważa się, że *B. bacteriovorus* degraduje makrocząsteczki komórki gospodarza wydzielając enzymy hydrolityczne do cytoplazmy ofiary na zasadzie sekrecji [64]. Nieznany pozostaje wciąż mechanizm transportu składników odżywczych do komórki *B. bacteriovorus*. Jeden z proponowanych mechanizmów zakłada dyfuzję prostych jednostek budulcowych (powstałych w wyniku działania hydrolaz) komórki gospodarza do jej peryplazmy, skąd są pobierane przez komórkę drapieżnika. Następstwem tego jest zmniejszanie się objętości cytoplazmy, przy jednoczesnym zwiększeniu objętości peryplazmy, ułatwiając *B. bacteriovorus* jej filamentarny wzrost. Wykazano, że komórka drapieżnika wbudowuje białka typu poryn w błonę cytoplazmatyczną gospodarza [6], co także zdaje się potwierdzać mechanizm transportu składników odżywczych na zasadzie dyfuzji.

SEPTACJA I WYKSZTAŁCENIE RZĘSKI

Po wyczerpaniu się składników odżywczych komórki gospodarza, filamentarna postać *B. bacteriovorus* ulega procesowi synchronicznej septacji tworząc jednocenne komórki potomne [20]. Sygnał molekularny aktywujący proces septacji, jak również jej mechanizm nie zostały dotąd poznane. Segregacja chromosomów do potomnych komórek odbywa się tuż przed podziałem filamentu *B. bacteriovorus*. W genomie tej bakterii znajdują się geny homologów białek zaangażowanych w proces podziału komórkowego (*mreB*, *mbl*, *ftsZ*) i segregacji chromosomu (*parA* i *parB*) [59]. Pojedyncza infekcja komórki *E. coli* powoduje powstanie 2-9 potomnych komórek *B. bacteriovorus* [22]. Liczba powstających komórek potomnych wydaje się skorelowana z wielkością komórki gospodarza, a więc z długością wytworzonej filamentarnej struktury drapieżnika [36]. Potomne komórki *B. bacteriovorus* przed lizą komórki gospodarza zostają zaopatrzone w rzęskę. Komórki nieurzęsione nie są w stanie wywołać lizy komórki swojej ofiary [22].

LIZA KOMÓRKI GOSPODARZA

Po wykształceniu rzęski, potomne komórki *B. bacteriovorus* uwalniają się do środowiska w procesie lizy komórki gospodarza. Potomne komórki *B. bacteriovorus* wydostają się z bdelloplastu tworząc jeden (88%) lub dwa (12%) niewielkie otwory w jego błonie komórkowej [22]. Czas w jakim bdelloplast zostaje zlizowany jest odwrotnie proporcjonalny do liczby komórek potomnych w jego wnętrzu, czyli im większa liczba komórek potomnych, tym krótszy czas potrzebny do ich uwolnienia [22]. Nowo powstałe, uwolnione komórki *B. bacterio-*

vorus są nieznacznie mniejsze od dojrzałych postaci [22]. Przed zaatakowaniem nowej komórki gospodarza muszą osiągnąć odpowiednią wielkość.

CYKL NIEZALEŻNY OD KOMÓRKI GOSPODARZA

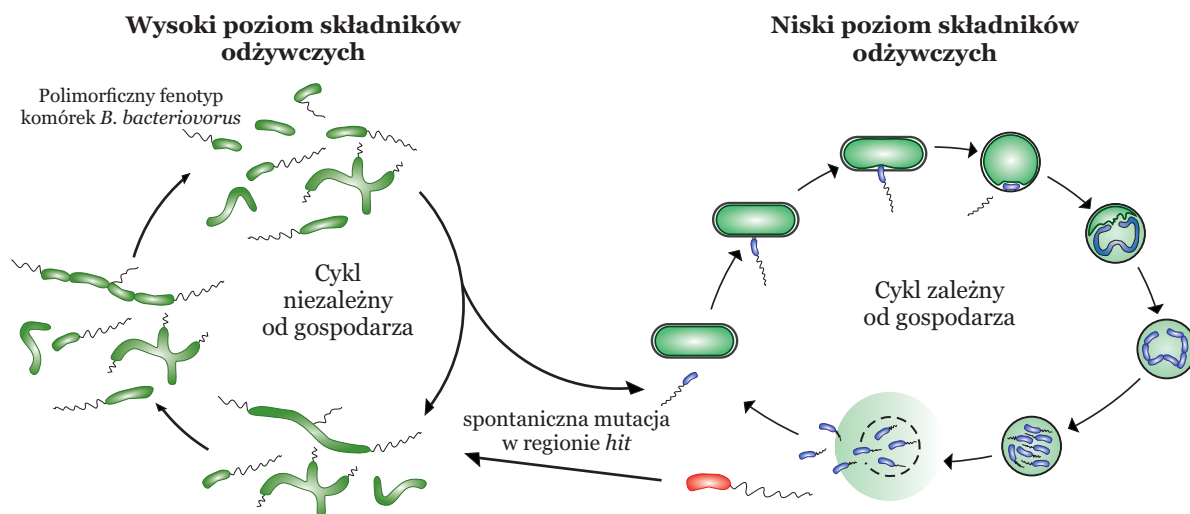
Oprócz proliferacji w komórce gospodarza, *B. bacteriovorus* może się namnażać w hodowli aksenicznej (tzw. szczep niezależny od gospodarza, HI, *host-independent*; ryc. 3) [69, 84]. Szacuje się, że 1 na 10^7 komórek drapieżnika z cyklu zależnego od gospodarza może wejść w cykl niezależny od gospodarza, jeśli w podłożu dostępny jest odpowiedni poziom aminokwasów i kofaktorów [80]. Za przejście komórki *B. bacteriovorus* w tryb wzrostu bez udziału komórki gospodarza jest odpowiedzialna mutacja (delecja jednego lub 42 nukleotydów) w krótkiej otwartej ramce odczytu nazwanej *hit* (*host-interaction locus*) [80]. Region *hit* znajduje się w obrębie genów *bd0108* i *bd0109*. Gen *bd0109* koduje białko zaangażowane w tworzenie pilusów typu IVb, natomiast gen *bd0108* białko o nieznannej funkcji [59]. Obecny model regulacji przejścia między cyklami życia *B. bacteriovorus* (HD i HI) opiera się na hipotezie, że kompleks białek Bd0108 i Bd0109 pełni w tym procesie funkcję regulacyjną [11]. Bd0108 jest białkiem unikalnym, niewykazującym podobieństwa, na poziomie sekwencji aminokwasowych, do żadnej znanej rodziny białek. Natomiast Bd0109 zawiera potencjalną domenę RHS (recombination hot spot) [11]; białka z tą domeną regulują u bakterii m.in. tworzenie pilusów komórkowych [89]. Wykazano, że kompleks tych białek promuje wysunięcie jej pilusów oraz reguluje ich długość [11]. Delecja jednego z genów białek tego kompleksu promuje przejście w cykl niezależny gospodarza [11].

W cyklu życiowym *B. bacteriovorus* niezależnym od komórki gospodarza, podobnie jak w cyklu zależnym od gospodarza, komórka wydłuża się jako filament (ryc. 1), z którego w wyniku septacji powstają komórki potomne (ryc. 2) [29]. Część powstałych komórek ma kształt i rozmiar podobny do komórek z fazy ataku w cyklu zależnym od gospodarza, część ma kształt serpentyny i jest wyraźnie dłuższa. Ten polimorficzny fenotyp komórek wraz z różnym zapotrzebowaniem na składniki odżywcze sprawia, że badania nad tego typu komórkami są trudne do interpretacji [69].

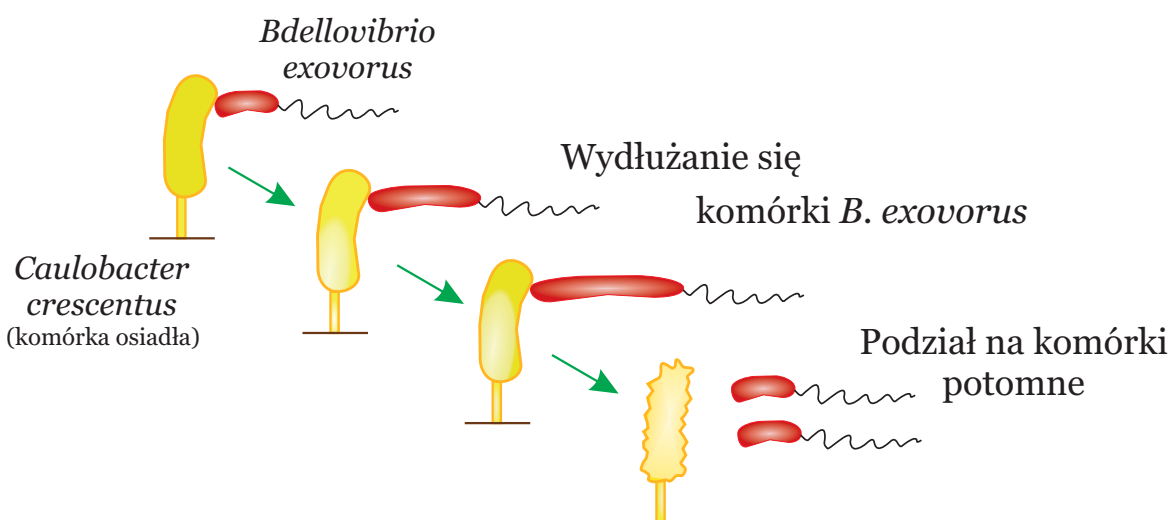
INNI PRZEDSTAWICIELE GRUPY BALO

Oprócz intensywnie badanej i najlepiej opisanej, modelowej bakterii z grupy BALO – *B. bacteriovorus*, na uwagę zasługują również inni przedstawiciele tej grupy: *Halo-bacteriovorax marinus* i *Bdellovibrio exovorus*.

H. marinus (dawniej *Bacteriovorax marinus* [39]) żyje w słonych wodach morskich. Jej gospodarzem jest patogenna bakteria *Vibrio parahaemolyticus* wywołująca zatrucia pokarmowe, m.in. intensywnie odwadniające biegunki [24]. W odróżnieniu od innych bakterii z grupy BALO zamieszkujących wody słodkie, *H. marinus* do wzrostu wymaga ponad 0,5% stężenia chlorku sodu. Charakteryzuje



Ryc. 2. Cykle życiowe *B. bacteriovorus*. Przy odpowiednio wysokim poziomie składników odżywczych 1 na 10^7 komórek drapieżnika z cyklu zależnego od komórek gospodarza ulega spontanicznej mutacji w regionie *hit* i przechodzi w cykl niezależny od komórek gospodarza. W cyklu tym komórki wykazują polimorficzny fenotyp i rosną w postaci biofilmu bakteryjnego



Ryc. 3. Cykl życiowy bakterii *Bdellovibrio exovorus* z osiadłą komórką *Caulobacter crescentus* jako gospodarzem. Opis poszczególnych etapów znajduje się w tekście

się też mniejszą w stosunku do pozostałych przedstawicieli, zawartością par GC, która wynosi około 37% GC [15, 51], w porównaniu do 50% GC pozostałej grupy [68]. Bakterie te są również mniejsze od innych przedstawicieli tej grupy – mają bowiem długość 0,6–1,0 μm [15].

Większość bakterii z grupy BALO rozmnaża się w peryplazmie komórki swojego gospodarza. Wyjątkiem jest *B. exovorus*, która jest epibiontem i rozmnaża się zewnątrzkomórkowo [38]. Jest to mała (0,5 μm szerokości, 0,5–1,4 μm długości), pałeczkowata bakteria, która do wzrostu wymaga osiadłej komórki *Caulobacter crescentus* (ryc. 3) [38, 57]. *B. exovorus* nie wnika do peryplazmy *C. crescentus*, przyczepia się do jej komórki i pozostaje w takiej pozycji aż do podziału na komórki potomne. Wykorzy-

stując system sekrecyjny trawi komórkę gospodarza i z produktów rozkładu buduje własne struktury komórkowe [57]. W chwili wyczerpania się składników odżywczych komórki *C. crescentus*, filament *B. exovorus* ulega podziałowi na dwie komórki potomne zdolne do rozpoczęcia nowego cyklu życiowego (ryc. 4). Ponieważ *B. exovorus* nie namnaża się w peryplazmie osiadłej komórki *C. crescentus*, nie powstaje charakterystyczny dla bakterii z grupy BALO bdelloplast (ryc. 2) [38, 57].

BAKTERIE Z GRUPY BALO A BAKTERIOFAGI

Bakterie z grupy BALO, ze względu na swój cykl życiowy, wykazują pewne podobieństwo do bakteriofagów. Co więcej, wykazano, że wraz z bakteriofagami są zdolne do

atakowania tych samych komórek bakterii w procesie koinfekcji [12]. Molekularne podstawy tego zjawiska nie są jeszcze poznane.

B. bacteriovorus może być również komórką-gospodarzem dla niektórych rodzajów bakteriofagów (tzw. bdellofagi) [27, 85]. Dotyczy to obu typów komórek drapieżnika – namnażających się w cyklu zależnym jak i niezależnym od gospodarza [85]. Co ważne, niektóre bdellofagi do namnażania wymagają zarówno obecności komórek *B. bacteriovorus*, jak i gospodarza, np. *E. coli*. Są to tzw. układy potrójne (three-membered system) [85]. W chwili przyłączenia się bdellofaga do komórki *B. bacteriovorus* traci ona ruchliwość i jest niezdolna do adhezji do komórki *E. coli*. Jednak kiedy bakteriofag infekuje komórkę *B. bacteriovorus* przyłączoną już do komórki gospodarza, penetracja drapieżnika do przestrzeni peryplazmatycznej komórki ofiary nie jest zaburzona. Bdellofagi przekazują swój materiał genetyczny komórkom *Bdellovibrio* tuż przed ich inwazją do komórki *E. coli* [37]. W bdelloplacie zawierającym komórkę *B. bacteriovorus* zainfekowaną bdellofagiem zaburzony jest wzrost i podział komórki drapieżnika. Namnożone fagi lizują komórkę *B. bacteriovorus* uwalniając się do przestrzeni peryplazmatycznej *E. coli* [37]. Tak powstały sferoplast *E. coli* zapada się i odbywa się jego liza, powodując uwolnienie potomnych cząsteczek faga do środowiska [37].

PODSUMOWANIE - POTENCJALNE ZASTOSOWANIE BAKTERII Z GRUPY BALO

B. bacteriovorus, podobnie jak inne bakterie z grupy BALO charakteryzuje się nietypowym cyklem życiowym, prowadzącym do lizy komórki swojego gospodarza. Ze względu na coraz częstsze pojawianie się szczepów bakterii lekoopornych, badania nad mikroorganizmami z grupy BALO przeżywają swoisty renesans. Intensywne badania kolejnych etapów ich cyklu życiowego, szczególnie mechanizmu rozpoznawania i przyłączania się drapieżnika do komórki gospodarza, zbliżają nas do zastosowania bakterii z grupy BALO jako środków przeciwbakteryjnych w przemyśle, weterynarii czy medycynie.

BALO mogą być wykorzystywane w przemyśle spożywczym. Zatrucia pokarmowe spowodowane spożyciem krewetek, są najczęściej wywołane przez bakterie *Vibrio parahaemolyticus*. Drapieżniki z grupy BALO mogą aktywnie walczyć z tymi patogenami rozmnażając się w ich peryplazmie, co kończy się lizą ich komórek i zahamowaniem wzrostu *V. parahaemolyticus* [60]. Podejmowane są też próby wykorzystania BALO do zwalczania zakażeń

Salmonella enterica spp. w pofiletowanej, słodkowodnej rybie – tilapii [48] czy *Pseudomonas tolaasi* zakażającej pieczarki (brązowy nalot na kapeluszu grzyba) [66]. Zaobserwowano, że bakterie *Bdellovibrio* mogą także znacząco obniżyć liczebność wolno rosnących komórek *E. coli* O157:H7 oraz *Salmonella* spp., a także bakterii rosnących w postaci biofilmu, na powierzchniach ze stali nierdzewnej, sugerując ich potencjalne zastosowanie do czyszczenia przyrządów kuchennych w gastronomii [23].

W związku z tym, że bakterie z grupy BALO wykazują szeroki zakres działania na bakterie Gram-ujemne [16], mogą być wykorzystywane w procesie samooczyszczania się wody w przydomowych oczyszczalniach ścieków [45]. Wykazano również, że *B. bacteriovorus* przez działanie na bakterie siarkowe hamuje korozję stali rurociągową [58].

Badania interakcji *B. bacteriovorus* z bakteriami chorobotwórczymi w warunkach *in vivo* są prowadzone (jak na razie) na modelach zwierzęcych. Wykazano, że bakteria ta znacząco zmniejsza liczbę komórek *Salmonella* w jelitach kurcząt po podaniu komórek drapieżnika *per os* [47]. W przypadku *Klebsiella pneumoniae*, po podaniu drogą wziewną, *B. bacteriovorus* attenuuje chorobotwórczą bakterię w szczurzych płucach. Jest również skuteczną w infekcji oczu u bydła [70, 71]. Wykorzystując model rybi (larwy *Danio rerio*) zbadano również wpływ *B. bacteriovorus* na bakterie *Shigella flexneri* powodujące u ludzi czerwone [87]. Procent przeżycia larw rybek zainfekowanych *S. flexneri*, którym podano *B. bacteriovorus* był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej.

Wstępne badania wykazały, że *B. bacteriovorus* są nieszkodliwe dla człowieka [26]. Jak dotąd, nie opisano żadnej choroby, która byłaby związana z jej obecnością. Co więcej, wykazano obecność *B. bacteriovorus* w jelitach zdrowych dzieci [30], jednak podobnych badań nie przeprowadzono w grupie osób dorosłych.

Dotychczasowe wyniki wskazują na potencjalne wykorzystanie w przyszłości *B. bacteriovorus* jako „naturalnego antybiotyku” i środka przeciwbakteryjnego nie tylko w przemyśle, ale również w weterynarii i medycynie.

PODZIĘKOWANIA

Dziękujemy Damianowi Trojanowskiemu i Tomaszowi Łebkowskiemu za krytyczne uwagi podczas przygotowywania manuskryptu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abram D., Davis B.K.: Structural properties and features of parasitic *Bdellovibrio bacteriovorus*. J. Bacteriol., 1970; 104: 948-965
- [2] Arold S.T., Leonard P.G., Parkinson G.N., Ladbury J.E.: H-NS forms a superhelical protein scaffold for DNA condensation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; 107: 15728-15732
- [3] Atterbury R.J., Hobley L., Till R., Lambert C., Capeness M.J., Lerner T.R., Fenton A.K., Barrow P., Sockett R.E.: Effects of orally administered *Bdellovibrio bacteriovorus* on the well-being and *Salmonella* colonization of young chicks. Appl. Environ. Microbiol., 2011; 77: 5794-5803
- [4] Badrinarayanan A., Lesterlin C., Reyes-Lamothé R., Sherratt D.: The *Escherichia coli* SMC complex, MukBEF, shapes nucleoid organization independently of DNA replication. J. Bacteriol., 2012; 194: 4669-4676
- [5] Baer M.L., Ravel J., Chun J., Hill R.T., Williams H.N.: A proposal for the reclassification of *Bdellovibrio stolpii* and *Bdellovibrio starrii* into a new genus, *Bacteriovorax* gen. nov. as *Bacteriovorax stolpii* comb. nov. and *Bacteriovorax starrii* comb. nov., respectively. Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 2000; 50: 219-224
- [6] Barel G., Sirota A., Volpin H., Jurkevitch E.: Fate of predator and prey proteins during growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* on *Escherichia coli* and *Pseudomonas syringae* prey. J. Bacteriol., 2005; 187: 329-335
- [7] Beebe J.M.: Studies on the myxobacteria. 2. The role of myxobacteria as bacterial parasites. Iowa State J. Sci., 1941: 319-337
- [8] Berleman J.E., Chumley T., Cheung P., Kirby J.R.: Rippling is a predatory behavior in *Myxococcus xanthus*. J. Bacteriol., 2006; 188: 5888-5895
- [9] Blattner F.R., Plunkett G., Bloch C.A., Perna N.T., Burland V., Riley M., Collado-Vides J., Glasner J.D., Rode C.K., Mayhew G.F., Gregor J., Davis N.W., Kirkpatrick H.A., Goeden M.A., Rose D.J. i wsp.: The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. Science, 1997; 277: 1453-1462
- [10] Butan C., Hartnell L.M., Fenton A.K., Bliss D., Sockett R.E., Subramaniam S., Milne J.L.: Spiral architecture of the nucleoid in *Bdellovibrio bacteriovorus*. J. Bacteriol., 2011; 193: 1341-1350
- [11] Capeness M.J., Lambert C., Lovering A.L., Till R., Uchida K., Chaudhuri R., Alderwick L.J., Lee D.J., Swarbrick D., Liddell S., Aizawa S., Sockett R.E.: Activity of *Bdellovibrio* *hit* locus proteins, Bd0108 and Bd0109, links type IVa pilus extrusion/retraction status to prey-independent growth signalling. PLoS One, 2013; 8: e79759
- [12] Chen H., Williams H.N.: Sharing of prey: coinfection of a bacterium by a virus and a prokaryotic predator. MBio, 2012; 3: e00051-12
- [13] Craig L., Pique M.E., Tainer J.A.: Type IV pilus structure and bacterial pathogenicity. Nat. Rev. Microbiol., 2004; 2: 363-378
- [14] Craig L., Taylor R.K., Pique M.E., Adair B.D., Arvai A.S., Singh M., Lloyd S.J., Shin D.S., Getzoff E.D., Yeager M., Forest K.T., Tainer J.A.: Type IV pilin structure and assembly: X-Ray and EM analyses of *Vibrio cholerae* toxin-coregulated pilus and *Pseudomonas aeruginosa* PAK pilin. Mol. Cell, 2003; 11: 1139-1150
- [15] Crossman L.C., Chen H., Cerdeño-Tárraga A.M., Brooks K., Quail M.A., Pineiro S.A., Hobley L., Sockett R.E., Bentley S.D., Parkhill J., Williams H.N., Stine O.C.: A small predatory core genome in the divergent marine *Bacteriovorax marinus* SJ and the terrestrial *Bdellovibrio bacteriovorus*. ISME J., 2013; 7: 148-160
- [16] Dashiff A., Junka R.A., Libera M., Kadouri D.E.: Predation of human pathogens by the predatory bacteria *Micavibrio aeruginosavorus* and *Bdellovibrio bacteriovorus*. J. Appl. Microbiol., 2011; 110: 431-444
- [17] Davidov Y., Jurkevitch E.: Diversity and evolution of *Bdellovibrio*-and-like organisms (BALOs), reclassification of *Bacteriovorax starrii* as *Peredibacter starrii* gen. nov., comb. nov., and description of the *Bacteriovorax-Peredibacter* clade as *Bacteriovoracaceae* fam. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 2004; 54: 1439-1452
- [18] Diedrich D.L.: *Bdellovibrios*: recycling, remodelling and relocating components from their prey. Microbiol. Sci., 1988; 5: 100-103
- [19] E. coli Proteases. <https://www.uni-due.de/zmb/members/ehrmann/e-coli-proteases/all-proteases.shtml> (07.04.2017)
- [20] Eksztejn M., Varon M.: Elongation and cell division in *Bdellovibrio bacteriovorus*. Arch. Microbiol., 1977; 114: 175-181
- [21] Evans K.J., Lambert C., Sockett R.E.: Predation by *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100 requires type IV pili. J. Bacteriol., 2007; 189: 4850-4859
- [22] Fenton A.K., Kanna M., Woods R.D., Aizawa S.I., Sockett R.E.: Shadowing the actions of a predator: backlit fluorescent microscopy reveals synchronous nonbinary septation of predatory *Bdellovibrio* inside prey and exit through discrete bdelloplast pores. J. Bacteriol., 2010; 192: 6329-6335
- [23] Fraticamo P.M., Cooke P.H.: Isolation of *Bdellovibrios* that prey on *Escherichia coli* O157:h7 and *Salmonella* species and application for removal of prey from stainless steel surfaces. J. Food Saf., 1996; 16: 161-173
- [24] Fujino T., Sakazaki R., Tamura K.: Designation of the type strain of *Vibrio parahaemolyticus* and description of 200 strains of the species. Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 1974; 24: 447-449
- [25] Gray K.M., Ruby E.G.: Intercellular signalling in the *Bdellovibrio* developmental cycle. W: Microbial Cell-Cell Interactions. red.: M. Dworkin. Washington DC 1991, 333-366
- [26] Gupta S., Tang C., Tran M., Kadouri D.E.: Effect of predatory bacteria on human cell lines. PLoS One, 2016; 11: e0161242
- [27] Hashimoto T., Diedrich D.L., Conti S.F.: Isolation of a bacteriophage for *Bdellovibrio bacteriovorus*. J. Virol., 1970; 5: 97-98
- [28] Hespell R.B., Miozzari G.F., Rittenberg S.C.: Ribonucleic acid destruction and synthesis during intraperiplasmic growth of *Bdellovibrio bacteriovorus*. J. Bacteriol., 1975; 123: 481-491
- [29] Hobley L., Lerner T.R., Williams L.E., Lambert C., Till R., Milner D.S., Basford S.M., Capeness M.J., Fenton A.K., Atterbury R.J., Harris M.A., Sockett R.E.: Genome analysis of a simultaneously predatory and prey-independent, novel *Bdellovibrio bacteriovorus* from the River Tiber, supports *in silico* predictions of both ancient and recent lateral gene transfer from diverse bacteria. BMC Genomics, 2012; 13: 670
- [30] Iebba V., Santangelo F., Totino V., Nicoletti M., Gagliardi A., De Biase R.V., Cucchiara S., Nencioni L., Conte M.P., Schippa S.: Higher prevalence and abundance of *Bdellovibrio bacteriovorus* in the human gut of healthy subjects. PLoS One, 2013; 8: e61608
- [31] Iebba V., Totino V., Santangelo F., Gagliardi A., Ciotoli L., Virga A., Ambrosi C., Pompili M., De Biase R.V., Selan L., Artini M., Pantanella F., Mura F., Passariello C., Nicoletti M. i wsp.: *Bdellovibrio bacteriovorus* directly attacks *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cystic fibrosis isolates. Front. Microbiol., 2014; 5: 280
- [32] Jurkevitch E.: Isolation and classification of *Bdellovibrio* and like organisms. Curr. Protoc. Microbiol., 2006; 00: 7B.1.1-7B. 1.17
- [33] Jurkevitch E.: A brief history of short bacteria: a chronicle of *Bdellovibrio* (and like organisms) research. W: Predatory Prokaryotes: Biology, Ecology and Evolution. red.: E. Jurkevitch. Springer Berlin Heidelberg, 2006, 1-9
- [34] Karp P.D., Keseler I.M., Shearer A., Latendresse M., Krumnacker M., Paley S.M., Paulsen I., Collado-Vides J., Gama-Castro S., Peralta-Gil M., Santos-Zavaleta A., Peñaloza-Spínola M.I., Bonavides-Martinez C., Ingraham J.: Multidimensional annotation of the *Escherichia coli* K-12 genome. Nucleic Acids Res., 2007; 35: 7577-7590
- [35] Karunker I., Rotem O., Dori-Bachash M., Jurkevitch E., Sorek R.: A global transcriptional switch between the attack and growth forms of *Bdellovibrio bacteriovorus*. PLoS One, 2013; 8: e61850

- [36] Kessel M., Shilo M.: Relationship of *Bdellovibrio* elongation and fission to host cell size. *J. Bacteriol.*, 1976; 128: 477-480
- [37] Kessel M., Varon M.: Development of Bdellophage VL-1 in parasitic and saprophytic *Bdellovibrios*. *J. Virol.*, 1973; 12: 1522-1533
- [38] Koval S.F., Hynes S.H., Flannagan R.S., Pasternak Z., Davidov Y., Jurkevitch E.: *Bdellovibrio exovorus* sp. nov., a novel predator of *Caulobacter crescentus*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2013; 63: 146-151
- [39] Koval S.F., Williams H.N., Stine O.C.: Reclassification of *Bacteriovorax marinus* as *Halobacteriovorax marinus* gen. nov., comb. nov. and *Bacteriovorax litoralis* as *Halobacteriovorax litoralis* comb. nov.; description of *Halobacteriovoraceae* fam. nov. in the class *Deltaproteobacteria*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2015; 65: 593-597
- [40] LaMarre A.G., Straley S.C., Conti S.F.: Chemotaxis toward amino acids by *Bdellovibrio bacteriovorus*. *J. Bacteriol.*, 1977; 131: 201-207
- [41] Lambert C., Cadby I.T., Till R., Bui N.K., Lerner T.R., Hughes W.S., Lee D.J., Alderwick L.J., Vollmer W., Sockett R.E., Sockett E.R., Lovering A.L.: Ankyrin-mediated self-protection during cell invasion by the bacterial predator *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Nat. Commun.*, 2015; 6: 8884
- [42] Lambert C., Chang C.Y., Capeness M.J., Sockett R.E.: The first bite - profiling the predatosome in the bacterial pathogen *Bdellovibrio*. *PLoS One*, 2010; 5: e8599
- [43] Lambert C., Evans K.J., Till R., Hobley L., Capeness M., Rendulic S., Schuster S.C., Aizawa S., Sockett R.E.: Characterizing the flagellar filament and the role of motility in bacterial prey-penetration by *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Mol. Microbiol.*, 2006; 60: 274-286
- [44] Lambert C., Smith M.C., Sockett R.E.: A novel assay to monitor predator-prey interactions for *Bdellovibrio bacteriovorus* 109 J reveals a role for methyl-accepting chemotaxis proteins in predation. *Environ. Microbiol.*, 2003; 5: 127-132
- [45] Lambina V.A., Ledova L.A., Churkina L.G.: Importance of *Bdellovibrio* in regulating microbial cenoses and self-purification processes in domestic sewage. *Mikrobiologiya*, 1987; 56: 860-864
- [46] Lerner T.R., Lovering A.L., Bui N.K., Uchida K., Aizawa S., Vollmer W., Sockett R.E.: Specialized peptidoglycan hydrolases sculpt the intra-bacterial niche of predatory *Bdellovibrio* and increase population fitness. *PLoS Pathog.*, 2012; 8: e1002524
- [47] Loozen G., Boon N., Pauwels M., Slomka V., Rodrigues Herrero E., Quirynen M., Teughels W.: Effect of *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100 on multispecies oral communities. *Anaerobe*, 2015; 35, Part A: 45-53
- [48] Lu F., Cai J.: The protective effect of *Bdellovibrio*-and-like organisms (BALO) on tilapia fish filets against *Salmonella enterica* ssp. *enterica* serovar Typhimurium. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2010; 51: 625-631
- [49] Makowski L., Donczew R., Weigel C., Zawilak-Pawlik A., Zakrzewska-Czerwińska J.: Initiation of chromosomal replication in predatory bacterium *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Front. Microbiol.*, 2016; 7: 1898
- [50] Malik M., Bensaid A., Rouviere-Yaniv J., Drlica K.: Histone-like protein HU and bacterial DNA topology: suppression of an HU deficiency by gyrase mutations. *J. Mol. Biol.*, 1996; 256: 66-76
- [51] Marbach A., Varon M., Shilo M.: Properties of marine bdellovibrios. *Microb. Ecol.*, 1975; 2: 284-295
- [52] Markelova N.Y.: Interaction of *Bdellovibrio bacteriovorus* with bacteria *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori*. *Microbiology*, 2010; 79: 777-779
- [53] Matin A., Rittenberg S.C.: Kinetics of deoxyribonucleic acid destruction and synthesis during growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* strain 109D on *Pseudomonas putida* and *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 1972; 111: 664-673
- [54] Mattick J.S.: Type IV pili and twitching motility. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2002; 56: 289-314
- [55] Medina A.A., Shanks R.M., Kadouri D.E.: Development of a novel system for isolating genes involved in predator-prey interactions using host independent derivatives of *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J. *BMC Microbiol.*, 2008; 8: 33
- [56] Ogasawara N., Moriya S., von Meyenburg K., Hansen F.G., Yoshikawa H.: Conservation of genes and their organization in the chromosomal replication origin region of *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli*. *EMBO J.*, 1985; 4: 3345-3350
- [57] Pasternak Z., Njagi M., Shani Y., Chanyi R., Rotem O., Lurie-Weinberger M.N., Koval S., Pietrovski S., Gophna U., Jurkevitch E.: In and out: an analysis of epibiotic vs periplasmic bacterial predators. *ISME J.*, 2014; 8: 625-635
- [58] Qiu L., Mao Y., Gong A., Zhang W., Cao Y., Tong L.: Inhibition effect of *Bdellovibrio bacteriovorus* on the corrosion of X70 pipeline steel induced by sulfate-reducing bacteria. *Anti-Corros. Methods Mater.*, 2016; 63: 269-274
- [59] Rendulic S., Jagtap P., Rosinus A., Eppinger M., Baar C., Lanz C., Keller H., Lambert C., Evans K.J., Goesmann A., Meyer F., Sockett R.E., Schuster S.C.: A predator unmasked: life cycle of *Bdellovibrio bacteriovorus* from a genomic perspective. *Science*, 2004; 303: 689-692
- [60] Richards G.P., Fay J.P., Dickens K.A., Parent M.A., Soroka D.S., Boyd E.F.: Predatory bacteria as natural modulators of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in seawater and oysters. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2012; 78: 7455-7466
- [61] Rittenberg S.C., Shilo M.: Early host damage in the infection cycle of *Bdellovibrio bacteriovorus*. *J. Bacteriol.*, 1970; 102: 149-160
- [62] Rosson R.A., Rittenberg S.C.: Regulated breakdown of *Escherichia coli* deoxyribonucleic acid during intraperiplasmic growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J. *J. Bacteriol.*, 1979; 140: 620-633
- [63] Ruby E.G., McCabe J.B., Barke J.L.: Uptake of intact nucleoside monophosphates by *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J. *J. Bacteriol.*, 1985; 163: 1087-1094
- [64] Saier M.H.Jr.: Protein uptake into *E. coli* during *Bdellovibrio* infection. *FEBS Lett.*, 1994; 337: 14-17
- [65] Sarkar T., Petrov A.S., Vitko J.R., Santai C.T., Harvey S.C., Mukerji I., Hud N.V.: Integration host factor (IHF) dictates the structure of polyamine-DNA condensates: implications for the role of IHF in the compaction of bacterial chromatin. *Biochemistry*, 2009; 48: 667-675
- [66] Saxon E.B., Jackson R.W., Bhumbra S., Smith T., Sockett R.E.: *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100 guards against *Pseudomonas tolaasii* brown-blotch lesions on the surface of post-harvest *Agaricus bisporus* supermarket mushrooms. *BMC Microbiol.*, 2014; 14: 163
- [67] Schneider R., Lurz R., Lüder G., Tolksdorf C., Travers A., Muskheishvili G.: An architectural role of the *Escherichia coli* chromatin protein FIS in organising DNA. *Nucleic Acids Res.*, 2001; 29: 5107-5114
- [68] Seidler R.J., Mandel M., Baptist J.N.: Molecular heterogeneity of the *Bdellovibrios*: evidence of two new species. *J. Bacteriol.*, 1972; 109: 209-217
- [69] Seidler R.J., Starr M.P.: Isolation and characterization of host-independent *Bdellovibrios*. *J. Bacteriol.*, 1969; 100: 769-785
- [70] Shanks R.M., Dava V.R., Romanowski E.G., Brothers K.M., Stella N.A., Godbole D., Kadouri D.E.: An eye to a kill: using predatory bacteria to control gram-negative pathogens associated with ocular infections. *PLoS One*, 2013; 8: e66723
- [71] Shanks R.M., Kadouri D.E.: Predatory prokaryotes wage war against eye infections. *Future Microbiol.*, 2014; 9: 429-432
- [72] Shilo M.: Morphological and physiological aspects of the interaction of *Bdellovibrio* with host bacteria. W: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. red.: W. Arber, W. Braun, F. Cramer, R. Haas, W. Henle, P.H. Hofschneider, N.K. Jerne, P. Koldovsky, H. Koprowski, O. Maaløe, R. Rott, H.G. Schweiger, M. Sela, L. Syruček, P.K. Vogt, E. Wecker. Springer Berlin Heidelberg, 1969, 174-204
- [73] Shilo M., Bruff B.: Lysis of Gram-negative bacteria by host-independent ectoparasitic *Bdellovibrio bacteriovorus* isolates. *Microbiology*, 1965; 40: 317-328

- [74] Singh B.N.: Myxobacteria in soils and composts; their distribution, number and lytic action on bacteria. *Microbiology*, 1947; 1: 1-10
- [75] Sockett R.E.: Predatory lifestyle of *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2009; 63: 523-539
- [76] Stolp H., Petzold H.: Untersuchungen über einen obligat parasitischen Mikroorganismus mit lytischer Aktivität für *Pseudomonas*-Bakterien. *J. Phytopathol.*, 1962; 45: 364-390
- [77] Stolp H., Starr M.P.: *Bdellovibrio bacteriovorus* gen. et sp. n., a predatory, ectoparasitic, and bacteriolytic microorganism. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1963; 29: 217-248
- [78] Straley S.C., Conti S.F.: Chemotaxis by *Bdellovibrio bacteriovorus* toward prey. *J. Bacteriol.*, 1977; 132: 628-640
- [79] Thomashow L.S., Rittenberg S.C.: Waveform analysis and structure of flagella and basal complexes from *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J. *J. Bacteriol.*, 1985; 163: 1038-1046
- [80] Thomashow M.F., Cotter T.W.: *Bdellovibrio* host dependence: the search for signal molecules and genes that regulate the intraperiplasmic growth cycle. *J. Bacteriol.*, 1992; 174: 5767-5771
- [81] Thomashow M.F., Rittenberg S.C.: Intraperiplasmic growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J: solubilization of *Escherichia coli* peptidoglycan. *J. Bacteriol.*, 1978; 135: 998-1007
- [82] Thomashow M.F., Rittenberg S.C.: Intraperiplasmic growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J: N-deacetylation of *Escherichia coli* peptidoglycan amino sugars. *J. Bacteriol.*, 1978; 135: 1008-1014
- [83] Thomashow M.F., Rittenberg S.C.: Intraperiplasmic growth of *Bdellovibrio bacteriovorus* 109J: attachment of long-chain fatty acids to *Escherichia coli* peptidoglycan. *J. Bacteriol.*, 1978; 135: 1015-1023
- [84] Varon M., Dickbuch S., Shilo M.: Isolation of host-dependent and nonparasitic mutants of the facultative parasitic *Bdellovibrio* UKi2. *J. Bacteriol.*, 1974; 119: 635-637
- [85] Varon M., Levisohn R.: Three-membered parasitic system: a bacteriophage, *Bdellovibrio bacteriovorus*, and *Escherichia coli*. *J. Virol.*, 1972; 9: 519-525
- [86] Wang Q., Calvo J.M.: Lrp, a major regulatory protein in *Escherichia coli*, bends DNA and can organize the assembly of a higher-order nucleoprotein structure. *EMBO J.*, 1993; 12: 2495-2501
- [87] Willis A.R., Moore C., Mazon-Moya M., Krokowski S., Lambert C., Till R., Mostowy S., Sockett R.E.: Injections of predatory bacteria work alongside host immune cells to treat *Shigella* infection in zebrafish larvae. *Curr. Biol.*, 2016; 26: 3343-3351
- [88] Xiao Y., Wei X., Ebright R., Wall D.: Antibiotic production by myxobacteria plays a role in predation. *J. Bacteriol.*, 2011; 193: 4626-4633
- [89] Youderian P., Hartzell P.L.: Triple mutants uncover three new genes required for social motility in *Myxococcus xanthus*. *Genetics*, 2007; 177: 557-566

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.