



УДК 578.81+578.85/86

Адаптація бактеріофагів до нового хазяїна під час подолання міжвидового бар'єру

О.М. Андрійчук, Т.А. Компанець, С.М. Петренко

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Проводили дослідження чотирьох ізолятів фагів дикого типу до *Pseudomonas syringae*, виділених із бульб картоплі. Зразки для аналізів відібрані в Київській та Чернігівській областях. Виділені фаги утворюють прозорі негативні колонії та мають різні розміри (2–12 нм). Електроннограма показала, що фаги мають подібну будову, являють собою ізометричні частки з коротким хвостовим відростком. Група досліджуваних фагів належить до родини Podoviridae. Визначили ефективність посіву фагів за умов зміни бактерій-хазяїв із використанням двох штамів фітопатогенних бактерій *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 та *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Із проб, які виявляли літичну активність на перших етапах до *P. savastanoi* pv. *phaseolicola*, не вдалось виділити стабільні ізоляти фагів, оскільки вони втрачали активність після наступних пасажів на бактеріальній культурі. Щоб подолати захисні системи клітини, виділені фаги спочатку пасивували на *P. syringae* pv. *tabaci*, а потім на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola*. Отримані титри порівнювали з числовими значеннями титрів фагів на власній бактерії-хазяїні. Встановили необоротність змін у фагів під час переходу до пасажів фагів на *Pseudomonas* штам 4013. Оцінено характер змін шляхом порівняння ефективності посіву фагів після циклу пасажів на штамів 4013 та 223. Досліджувані фаги після пасивування на штамі 223 адаптували до штамів 4013. Визначили ефективність посіву на *Pseudomonas* штам 223. Зміна ефективності посіву для всього ряду фагів свідчить про наявність захисного бар'єру в бактерій при переході з культури *Pseudomonas* штам 223 на культуру *Pseudomonas* штам 4013. Установили зміни у фагах за впливу бактерії хазяїна, про що свідчить різна ефективність посіву. Перевірка необоротності змін, набутих у процесі пасивування на штамі 4013, показала, що фаги 223/4 та 7591/2 швидко адаптувались до вихідного хазяїна, відновивши початковий титр. Для фага 7591/1 також спостерігається збільшення титру, проте до значень, нижчих за вихідні. Перевірка необоротності змін, набутих під час пасивування на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola*, показала, що три фаги швидко адаптувались до вихідного хазяїна, відновивши початковий титр, на відміну від фага 7591/1. Одним із пояснень у даному випадку може бути послідовна подальша адаптація фагів до бактерії в процесі великого числа репродукційних циклів.

Ключові слова: літична активність; ефективність посіву; пасаж; титр; негативні колонії

Adaptation of bacteriophages to new hosts through overcoming the interspecific barrier

E.N. Andriychuk, T.A. Kompanets, S.M. Petrenko

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Four wild type phage isolates were tested on *P. syringae* isolated from potato tuber samples collected in the Kiev and Cherkasy regions of Ukraine. The isolated phages formed clear plaques and had a virion size of 2 to 12 nm. Electron microscopy showed that the phages were of similar size and structure and consisted of isometric particles with long tails characteristic of the Podoviridae family. The effectiveness of phage culturing on bacteria different from the original host was also studied on two phytopathogenic strains of *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 and *P. syringae* pv. *tabaci* 223. However, no stable isolates could be extracted from *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* as the plages became inactive after a few passages on the bacterial culture. In order to overcome this, the phages were first cultured on *P. syringae* pv. *tabaci* before being transferred to *P. savastanoi* pv. *phaseolicola*. The titers obtained were compared with phage titers from the original host bacteria. Thus, it was determined that the changes occurring in phages after their transfer to the *Pseudomonas* strain 4013 were irreversible. The changes were evaluated by comparing the effectiveness of phage culturing after a cycle of passages on strains 4013 and 223 where the phages were adapted to strain 4013 after being cultured on strain 223. Additionally, the effectiveness of phage culturing on strain 223 was

also determined. The change in the effectiveness of phage culturing for the entire phage range suggests the presence of a defensive system in bacteria when the phages were transferred from strain 223 to strain 4013. The irreversibility of the changes occurring in phages was also tested and it was determined that phages 223/4 and 7591/2 adapt to original hosts and swiftly restore their original titers. Phage 7591/1, however, showed titers that were lower than the ones obtained from the original host culture. The testing of the irreversibility of changes in phages after culturing on *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* was then tested and the results showed that three phage isolates adapted to their original hosts quickly, but not isolate 7591/1. A possible explanation in this case could be a gradual adaptation of the phages to bacteria through a large number of reproductive cycles.

Keywords: lytic activity; effectiveness; passages; titers; clear plaques

Вступ

Бактеріофаги поширені в усіх екосистемах, де присутні бактерії. Еволюційні процеси дозволяють розглядати фаги за впливу природного середовища, де важливий їх титр в екосистемі, щільність відповідних бактеріальних популяцій, а також фізіологічний стан і специфічні властивості мікроорганізмів. Взаємодії у системі популяцій фагів і бактерій в умовах природного середовища мають складний характер. Їх вивчення дає можливість досліджувати динаміку процесу взаємодії та розвитку популяції, її зв'язок із факторами навколишнього середовища, що розширить наші знання про властивості бактеріофагів та їх коеволуцію із мікроорганізмами-хазяями (Davison et al., 2003).

Відношення кількості вірусних частинок (фагів) до кількості бактерій у природі складає в середньому 10 : 1. Отримані дані дають підстави вважати, що бактеріофаги – найчисленніші організми на Землі з популяцією, що перевищує 10^{30} вірусних частинок (Wommack, 2000). Враховуючи таку чисельність, навіть малоймовірні події, спричинені фагами, такі як трансдукція, відбуваються досить часто. Причому сумарна чисельність зумовлена не лише величезною кількістю вірусних частинок, а й досить значним видовим різноманіттям (Ackermann, 1998).

Відмінність природних умов від лабораторних для бактеріофагів полягає ще й у тому, що у природному середовищі за високої концентрації бактерій (частинок на мілілітр) можуть домінувати бактерії, до яких даний фаг не специфічний. Для морської води прибережної смуги розрахована концентрація бактерій, за якої репродукція фага залишається можливою, проте фаги зберігають чисельність своїх популяцій за значно менших концентрацій бактерій-хазяїв (Chibani-Chennoufi et al., 2004).

Для лабораторних фагів установа досить вузька видова специфічність, характерна для великої кількості природних штамів (Hennes et al., 1995). Через це багатьма вченими західного світу була відкинута думка про можливість промислового застосування бактеріофагів як засобу для контролю за чисельністю бактерій і боротьби з ними (Sulakvelidze et al., 2005).

Від початку вивчення бактеріофагів дослідники намагалися застосовувати їх для боротьби з бактеріальними захворюваннями. Проводячи експерименти з монобактеріальними культурами, встановили, що додавання фага до чутливої популяції бактеріальних клітин призводить до зниження щільності популяції на певний час, після чого вона поступово відновлюється за рахунок утворення та збільшення чисельності резистентних штамів, незважаючи на різке зменшення кількості чутливих бактерій. Подібний ефект спостерігається навіть у випадку, коли вірусам вдається подолати захисні механізми бактерій (Harcombe and Bull, 2005).

На відміну від лабораторних експериментів, у природі бактерії практично не існують у монокультурах, а отже, резистентні до фага бактерії стикаються з проблемою міжбактеріальної конкуренції. W.R. Harcombe та J.J. Bull підтвердили припущення, що міжвидова конкуренція між бактеріями суттєво зменшує їх можливість протистояти інфекції за рахунок утворення резистентних штамів (Harcombe and Bull, 2005).

Bohannan and Lenski (2000) вивчали взаємодії літичного фага з бактеріальною популяцією, вплив на ці взаємодії появи у популяції резистентних до фага бактерій, вплив зовнішніх умов на поширення резистентних бактерій, залежності між індивідуальними взаємодіями та динамікою розвитку всієї популяції. Під час взаємодії фагів із бактеріальними клітинами можливі дві головні стратегії поведінки: літична, коли фаг одразу після інфікування вбиває клітину, та лізогенна, за якої фаг на тривалий час може вбудовуватись у геном клітини, не спричиняючи її загибелі.

Мета цієї статті – визначити ефективність посіву фагів за умов зміни бактерій-хазяїв із використанням двох штамів фітопатогенних бактерій *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 та *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Зміна ефективності посіву дозволяє припускати присутність впливу рестрикційно-модифікаційних систем бактерій на фаг.

Матеріал і методи досліджень

Аналізували культури фітопатогенних бактерій, отримані з колекції музею Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, відділ фітопатогенних бактерій (штами *Pseudomonas syringae* pv. *tabaci* 223 та *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013). Фаги виділяли зі зразків картоплі та буряку із симптомами бактеріального захворювання агроценозів Київської та Чернігівської областей. Індикаторною для фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 була бактеріальна культура *Pseudomonas syringae* pv. *tabaci* 223.

Титри фагів визначали у бляшкоутворювальних одиницях на мілілітр (БУО/мл) методом двошарового агару за Грація (Adams, 1961). Чисті лінії бактеріофагів отримували шляхом шестиразового пасивування з використанням методу виколювання окремих негативних колоній. Отримані ізоляти фагів використовували далі для напрацювання їх у препаративних концентраціях і об'ємах (Semhuk et al., 1988).

Морфологію віріонів вивчали методом трансмісійної електронної мікроскопії за допомогою електронного мікроскопа JEOL-1400 (Японія) за інструментального збільшення 40 000 та 60 000. Препарати контрастували 2% водним розчином уранілацетату (Budzanivska, 2009).

Вираховували ефективність посіву фага – відношення його титру за висівання на досліджувану бактеріальну культуру до титру за висівання на культуру, взятую за вихідну. Для підтвердження достовірності отриманих даних проводили титрування у трьох повторях.

Результати та їх обговорення

Досліджували фаги 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 дико-го типу до бактерії *P. syringae* pv. *tabaci* 223, виділеної з коренеплодів цукрового буряку та бульб картоплі. Фітопатогенні бактерії обрані для дослідження за їх інфекційними властивостями (здатністю викликати хвороби на технічних культурах), що мають практичне значення для сільськогосподарської галузі. Фаги 223/4, 7591/1, 7591/2,

7591/3 після пасажів на бактеріях *P. syringae* pv. *tabaci* 223 та *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 утворювали прозорі негативні колонії. Як видно з рисунка 1, фаги після виділення в чисту лінію на обох культурах мали вигляд прозорих колоній без ореола. Колонії мали такий діаметр: для фага 223/4 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223 – 5–8 мм, для фага 7591/1 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223 – 6–8 мм, для фага 7591/2 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223 – 5–7 мм, для фага 7591/1 на культурі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 – 2–6 мм.

Аналіз електронограм показав (рис. 2), що фаги мають подібність за будовою віріонів та розміром. Вони являють собою частинки з ікосаедричною головкою та коротким хвостовим відростком, які належать до родини Podoviridae, C1 морфотипу, порядку Caudovirales.

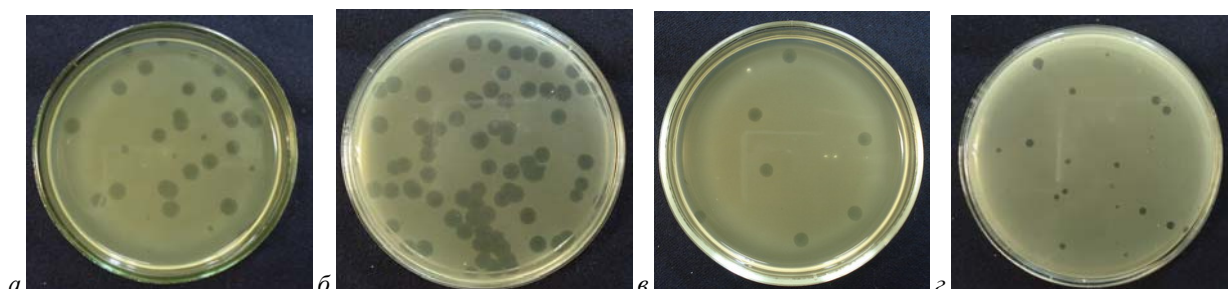


Рис. 1. Морфологія негативних колоній фагів дико-го типу: а – 223/4 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223, б – 7591/1 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223, в – 7591/2 на культурі *P. syringae* pv. *tabaci* 223, г – 7591/1 на культурі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013

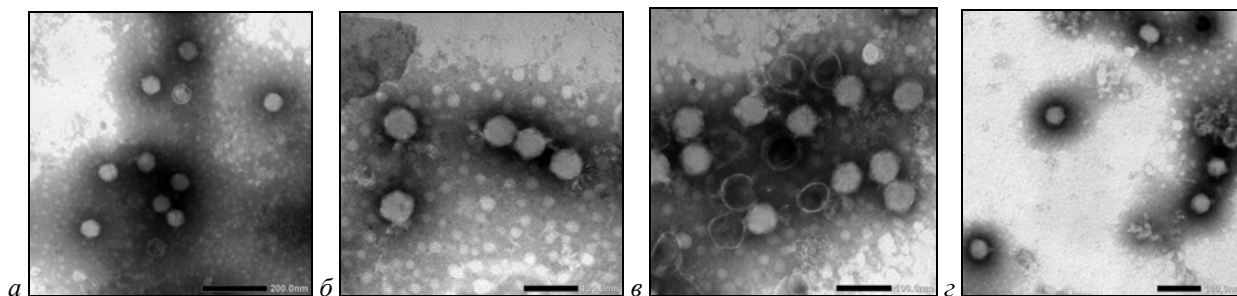


Рис. 2. Електронограма фагів: а – 223/4, б – 7591/1, в – 7591/2, г – 7591/3

Вивчали особливості літичної активності фагів, що пройшли пасажі на *P. syringae* pv. *tabaci* 223 до штаму *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013. У процесі пасажів на культурі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 спостерігалася втрата літичної здатності, яка могла вказувати на наявність у даного штаму рестрикційних систем.

Із проб, які виявляли літичну активність на перших етапах до *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, у жодній не вдалось виявити активність фагів. На перших пасажах виявляли зони лізису, які втрачали свою активність після наступних пасажів (табл. 1).

Порівняння «диких» фагів, виділених із природи, з ізолятами, отриманими після адаптації до певної бактерії, дає можливість виявити модифікації, зумовлені хазяїном, які можуть формуватись унаслідок адаптації. Ці модифікації дозволяють прослідкувати етапи можливої коєволюції вірусів та бактерій у природі.

Окремо проводили аналіз ізолятів фагів після зміни хазяїна та пасивування зі зміною хазяїна. Всі виділені фаги (223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3) після пасажів на штамі *P. syringae* pv. *tabaci* 223 виявляли стабільну літи-

чну активність на штамі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013. Даний факт дуже цікавий. Такі зміни властивостей фагів зумовлені впливом на дикі типи фагів бактерій-хазяїв, на яких проводили пасажі.

Таблиця 1

Зміна літичної активності ізолятів під час проведення пасажів на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013

| Фаг | Наявність літичної активності, пасаж | | | | | |
|--------|--------------------------------------|----|-----|----|---|----|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| 223/4 | + | + | + | – | – | – |
| 7591/1 | + | – | – | – | – | – |
| 7592/2 | + | + | – | – | – | – |
| 7591/3 | + | – | – | – | – | – |

Примітки: «+» – наявність літичної (біологічної) активності, «–» – відсутність літичної (біологічної) активності.

Це впливає з того, що на початку аналізу фаги із родинних проб не пручалися пасивуванню на штамі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, а також із того, що після їх пасажів на культурах *P. syringae* pv. *tabaci* 223 та *P. syringae lachrymans* 7591 фаги почали виявляти та

генетично закріпили ознаку здатності до розмноження на штамі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013.

Така властивість фагів диких типів поширена у природі. У біоценозі, на відміну від лабораторних умов, фаги взаємодіють із мікробними общинами, які складаються з численних різновидів фагів і чутливих бактерій. Це, очевидно, має вплив на структури екосистем. Еволюційні процеси, які відбуваються у природних екосистемах, можуть дозволяти фагам адаптуватись до нових хазяїв (Ashelford et al., 2003).

Літична активність фагів, які після пасажів виявляли властивість стабільно лізувати *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, могла бути пов'язана із процесами рекомбінації та трансдукції між геномами бактерії та фагів.

Аналізували також необоротність змін у фагів за умов переходу до їх пасажів на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013. Характер змін оцінювали шляхом порівняння

ефективності посіву фагів після циклу пасажів на штамі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 та *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Використовували перехресну адаптацію фагів. Фаги 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3, після пасивування на *P. syringae* pv. *tabaci* 223 адаптували до *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013. При цьому визначали (табл. 2) титр фагів на *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Ефективність посіву на *P. syringae* pv. *tabaci* 223 приймали за одиницю. Визначали також титр фагів, що пройшли пасивування на *P. syringae* pv. *tabaci* 223, на культурі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013. Інтерес викликала ефективність посіву фагів після пасивування на *P. syringae* pv. *tabaci* 223 на культурі *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, титр фагів після повернення з культури на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 на вихідну культуру *P. syringae* pv. *tabaci* 223, ефективність посіву після повернення на вихідну культуру *P. syringae* pv. *tabaci* 223.

Таблиця 2

Порівняння середньої ефективності посіву (ЕП) фагів на різних штаммах бактеріальних культур

| Бактеріальна культура | Титри та ЕП фагів після пасажів на <i>P. syringae</i> pv. <i>tabaci</i> 223 та <i>P. savastanoi</i> pv. <i>phaseolicola</i> 4013 | | | | | | | |
|---|--|-------------------|---------------------|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 223/4 | | 7591/1 | | 7591/2 | | 7591/3 | |
| | титри фагів, БУО/мл | ЕП | титри фагів, БУО/мл | ЕП | титри фагів, БУО/мл | ЕП | титри фагів, БУО/мл | ЕП |
| <i>P. syringae</i> pv. <i>tabaci</i> 223 | $7,50 \cdot 10^7$ | – | $7,75 \cdot 10^6$ | – | $5,28 \cdot 10^8$ | – | $7,50 \cdot 10^8$ | – |
| <i>P. savastanoi</i> pv. <i>phaseolicola</i> 4013 | $7,5 \cdot 10^5$ | $1 \cdot 10^{-2}$ | 10^5 | 0,1 | $1,0 \cdot 10^6$ | $1,9 \cdot 10^{-3}$ | $1,0 \cdot 10^5$ | $1,3 \cdot 10^{-4}$ |

Як видно з наведених результатів, спостерігаються зміни біологічної активності фагів. Для фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 змінилась ефективність посіву, що свідчить про можливий вплив на них R-M систем клітини. Найбільша зміна ефективності посіву спостерігалась для фага 7591/3, найменша – для фага 7591/1.

Зміна ефективності посіву для всього ряду фагів свідчить про наявність захисного бар'єру в бактерій під час переходу з культури *P. syringae* pv. *tabaci* 223 на культуру *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 (рис. 4).

Проводили контролі: чи виявлені зміни у фагів після використання як хазяїна *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 є необоротними або тимчасовими? З цією метою фаги 223/4 (4013), 7591/1 (4013), 7591/2 (4013), 7591/3 (4013) повертали шляхом шестиразових пасажів на вихідний штам *P. syringae* pv. *tabaci* 223.

Можна говорити про певну генетичну пам'ять популяції фагів (Abedon, 2003; Gómez et al., 2015). Зміни, зазанані фагами за пасивування на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, не вплинули на швидке відновлення титру під час повернення на вихідну культуру *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Таким чином, отримані результати вказують на ймовірність змін у фагах за впливу бактерії хазяїна, про що свідчить різна ефективність посіву (рис. 3, 4).

Під час переходу з *P. syringae* pv. *tabaci* 223 на культуру *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 ефективність посіву різко знижується, що свідчить про можливу наявність рестрикційно-модифікаційних бар'єрів у останнього штаму. Зміна хазяїна для фага – це здатність адаптації до нового штаму за умов дії на нього систем рестрикційно-модифікації бактерії («host-controlled restriction») (Luria and Human, 1952; Arber and Dussoix, 1962; Harcombe and Bull, 2005).

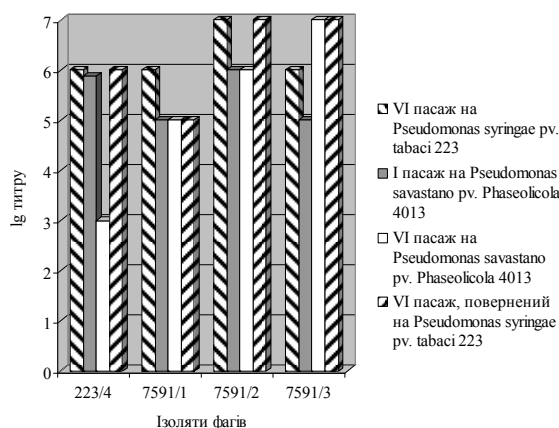


Рис. 3. Порівняння титрів фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3

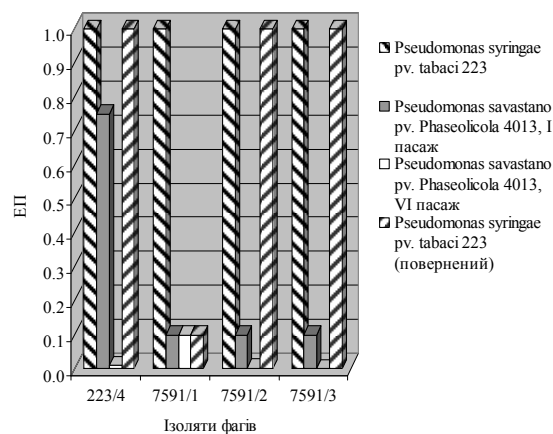


Рис. 4. Ефективність посіву фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 відносно вихідної культури *P. syringae* pv. *tabaci* 223

Перевірка необоротності змін, набутих під час пасивування на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013, показала, що фаги 223/4 та 7591/2 швидко адаптувались до вихідного хазяїна, відновивши початковий титр. Для фагів 7591/1 та 7591/2 також спостерігається збільшення титру, проте до значень нижчих за вихідні.

Актуальність дослідження взаємовідносин «фаг – бактерія» у біоценозах зумовлена регулювальним впливом фагів на чисельність мікрофлори. Дослідження ефективності реплікації фагів фітопатогенних бактерій за умов зміни бактерій-хазяїв дозволяє вивчати як захисні реакції бактерій, так і адаптаційні модифікації фагів (Semchuk and Romashev, 2013).

Бактеріальні віруси залежать від бактерій хазяїна та пов'язані довгою історією коєволюції. У сучасних умовах зростає значення фагів як антагоністів бактерій в екосистемах. Це зумовлює важливість спостережень за динамікою розвитку та виживання фагових популяцій у природі: їх адаптації до зовнішнього середовища, фактору хазяїна, генетичного обміну між членами біоценозу.

Дослідження популяцій фагів і бактеріальних клітин дозволяє прослідкувати еволюцію взаємодії вірусів і бактерій, з'ясувати вплив зміни певних генів на подальший спільний розвиток вірусної та бактеріальної популяцій.

Під час зміни хазяїна у фагів спостерігається розширення спектра літичної активності, пов'язане з рекомбінацією фагів із профагами хазяїна або з наявністю ділянки CRISPR-локусів (Vos et al., 2009).

Висновки

Визначено морфологію та розмір негативних колоній фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 *P. syringae* pv. *tabaci* 223, виділених з агроценозів Київської та Чернігівської областей України. Діаметр колоній – 2–12 мм. Під час зміни хазяїна бактеріофагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3 на штаб *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 знижується ефективність посіву з одиниці до $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-5}$. Титр фагів, адаптованих до *P. syringae* pv. *tabaci* 223, після пасажів на *P. savastanoi* pv. *phaseolicola* 4013 різко зменшився та практично відновився після повернення до вихідної індикаторної культури *P. syringae* pv. *tabaci* 223. Виявлені особливості досліджуваних фагів 223/4, 7591/1, 7591/2, 7591/3, на нашу думку, пов'язані із процесом їх адаптації до різних хазяїв і необхідністю швидко еволюціонувати, що дозволить їм перебувати в екосистемі. Дослідження ефективності реплікації фагів фітопатогенних бактерій за умов зміни бактерій-хазяїв дозволяє вивчати як захисні реакції бактерій, так і адаптаційні модифікації фагів.

Бібліографічні посилання

- Abedon, S.T., 2009. Phage evolution and ecology. *Adv. Appl. Microbiol.* 67, 1–45.
- Ackermann, H.-W., 1998. Tailed bacteriophages: The order caudovirales. *Adv. Virus Res.* 51, 135–201.
- Adams, M., 1961. *Bakteriofagi [Bacteriophage]*. Medgiz, Moscow (in Russian).
- Arber, W., Dussoix, D., 1962. Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*. I. Host controlled modification of bacteriophage lambda. *J. Mol. Biol.* 5, 18–36.
- Ashelford, K.E., Day, M.J., Fry, J.C., 2003. Elevated abundance of bacteriophage infecting bacteria in soil. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 285–289.
- Bohannan, B.J.M., Lenski, R.E., 2000. Linking genetic change to community evolution: Insights from studies of bacteria and bacteriophage. *Ecol. Lett.* 3, 362–377.
- Budzanivska, I.H., 2009. *Diahnostyka virusnykh infektsii [Diagnosis of viral infections]*. Ukrainskiy Fitosotsiologichnyi Tsent, Kyiv (in Ukrainian).
- Chibani-Chennoufi, S., Bruttin, A., Dillmann, M.-L., Brüssow, H., 2004. Phage-host interaction. *An Ecological Perspective Journal of Bacteriology* 186(12), 3677–3686.
- Davison, A.J., Benko, M., Harrach, B., 2003. Genetic content and evolution of adenoviruses. *J. Gen. Virol.* 84, 2895–2908.
- Gómez, P., Bennie, J., Gaston, K.J., Buckling, A., 2015. The impact of resource availability on bacterial resistance to phages in soil. *PLoS ONE* 10(4), 56.
- Harcombe, W.R., Bull, J.J., 2005. Impact of phages on two-species bacterial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 71(9), 5254–5259.
- Hennes, K.P., Suttle, C.A., Chan, A.M., 1995. Fluorescently labeled virus probes show that natural virus populations can control the structure of marine microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3623–3627.
- Luria, S.E., Human, M.L., 1952. A nonhereditary, host-induced variation of bacterial viruses. *J. Bacteriol.* 64(4), 557–569.
- Semchuk, L.I., Romashev, S.A., 2013. *Vliyanie smeny hozjaina na fagi 223-17 i 7591-14 Pseudomonas savastanoi* pv. *tabaci* [Effect of host change on phages 223-17 and 7591-14 *Pseudomonas savastanoi* pv. *tabaci*]. *Mikrobiologichnyi Zhurnal* 75(3), 74–80 (in Russian).
- Semchuk, L.I., Tokarchuk, L.V., Samojlenko, V.I., 1988. *Metody poluchenija, koncentracii i ochistki bakteriofagov, porazhajushih fitopatogennye bakterii roda Pseudomonas* [Methods of obtaining, concentration and purification of bacteriophages infecting phytopathogenic bacteria of the genus *Pseudomonas*]. *Probl. Obshh. Molekul. Biol.* 16, 38–41 (in Russian).
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, G., 2001. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(3), 649–659.
- Vos, M., Birkett, P.J., Birch, E., Griffiths, R.I., Buckling, A., 2009. Local adaptation of bacteriophages to their bacterial hosts in soil. *Science* 325, 833.
- Wommack, K.E., 2000. *Virioplankton: Viruses in aquatic ecosystems*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64, 69–114.

Надійшла до редакції 01.10.2016