

Legarea simultană a proteinelor Rep A, IHF, Dna A, DnaB-Dna C este favorizată de curbarea ADN determinată de legarea IHF (curbeaza dublul helix ADN cu  $150^\circ$  la situsul de atasare), și determină formarea REPLISOMULUI.

Reglarea numărului de copii plasmidiale la pSC101 și, probabil, și la alte plasmide și sisteme similare, nu este produsul unui singur mecanism de reglare, ci este o rezultată a unui set de interacțiuni moleculare (ADN-proteine, ADN-ADN, proteine-proteine), fiecare dintre ele contribuind la replicarea, stabilitatea și partiția eficientă a plasmidului.

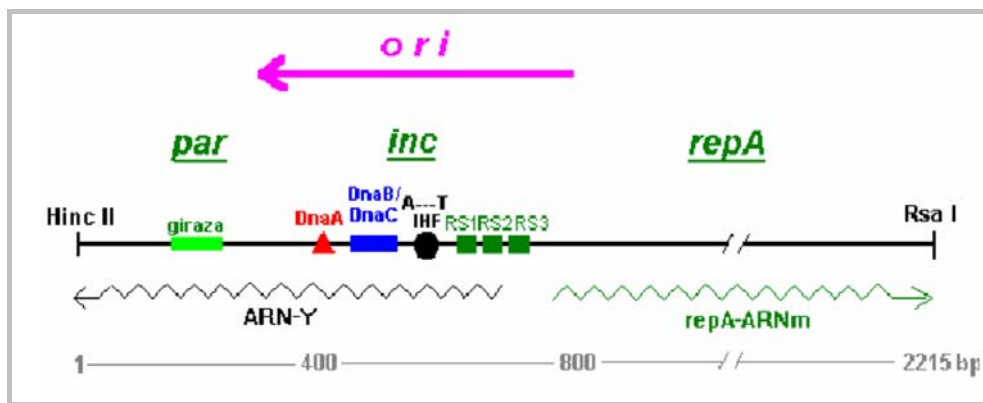


Figura 4.16 Structura regiunii replicative la plasmidul pSC101.

## 4.2 TRANSCRIEREA GENETICĂ

### Principii și definiții

Transcrierea genetică reprezintă procesul de sinteză, catalizată enzimatic, a moleculelor de ARN, ca urmare a citirii informației codificate în molecule ADN. Procesul se desfășoară pe baza legilor de complementaritate chimică dintre cele 2 catene ale unei molecule de acid nucleic dublu catenar și conduce la formarea de legături fosfo-diesterice între ribonucleotide.

Prin transcriere genetică se sintetizează toate tipurile de molecule ARN proprii celulelor, atât la organisme procariote, cât și la eucariote, și anume: ARN mesager (ARNm), ARN ribozomal (ARNr), ARN de transfer (ARNt), ARN heterogen nuclear (ARNhn).

Molecula ARN rezultată prin transcriere, înainte de orice altă procesare, poartă numele de **transcript primar**.

Procesul de transcriere a unei porțiuni din ADN (denumită genă) presupune deci sinteza unei copii a informației genetice, copie care din punct de vedere chimic este o moleculă de acid nucleic monocatenar, și anume ARN.

Transcrierea începe în anumite zone din molecula ADN, zone numite **promotori**. Aceștia au anumite secvențe de nucleotide care îi fac ușor de recunoscut de către ARN polimeraze (enzimele ce sintetizează molecule de ARN). În zona promotorilor dublul helix ADN este desfăcut de către ARN polimeraze, formându-se o așa-numită **buclă de transcriere**. În interiorul acesteia, ARN polimeraza sintetizează o moleculă de ARN, copiind informația genetică de pe una din catenele ADN pe care o folosește ca matrită.

Primul nucleotid de pe catena ADN matrită care este citit și căruia îi corespunde un prim nucleotid în catena ARN, este numerotat convențional cu +1 și denumit **startpoint** (punct de pornire a transcrierii). Următoarele nucleotide din matrită ADN sunt numerotate +2, +3, +4 etc.

Față de poziția nucleotidului +1, se definesc 2 zone în matrită ADN :

- zona amonte (*upstream*), în care nucleotidele sunt numerotate cu semnul minus (-1, -2, -3 etc)

- zona aval (*downstream*), în care nucleotidele sunt numeortate cu semnul plus (+2, +3, +4 etc)

Procesul de transcriere pornit de la promotori continuă până în anumite zone din ADN, cu anumite secvențe, zone denumite **terminatori**. În aceste zone, ADN polimeraza se desprinde de pe molecula de ADN, bucla de transcriere formată în dublul helix ADN se închide, iar transcriptul ARN este eliberat.

O zonă din ADN cuprinsă între un promotor și un terminator poartă numele de **unitate de transcriere**. Din cele 2 catene ale moleculei de ADN, catena care este folosită ca matriță pentru sinteza unui transcript ARN este complementară cu aceasta și este numită **catenă antisens**. Catena nematriță este denumită catenă codificatoare sau **catenă sens**.

Admițând că o genă reprezintă o zonă din ADN (sau mai exact, secvența de nucleotide de pe una din catenele ADN dintr-o anumită zonă) ce codifică un polipeptid (sau o moleculă de ARNr, ARNt, ARNhn), o unitate de transcriere poate include :

- o singură genă, caz în care se numește **transcriere monocistronică**
- sau mai multe gene, caz în care se numește **transcriere policistronică**

Deși există și destule excepții, în general, transcrierea monocistronică este caracteristică organismelor eucariote, iar cea policistronică – procariotelor (Figura 4.16)

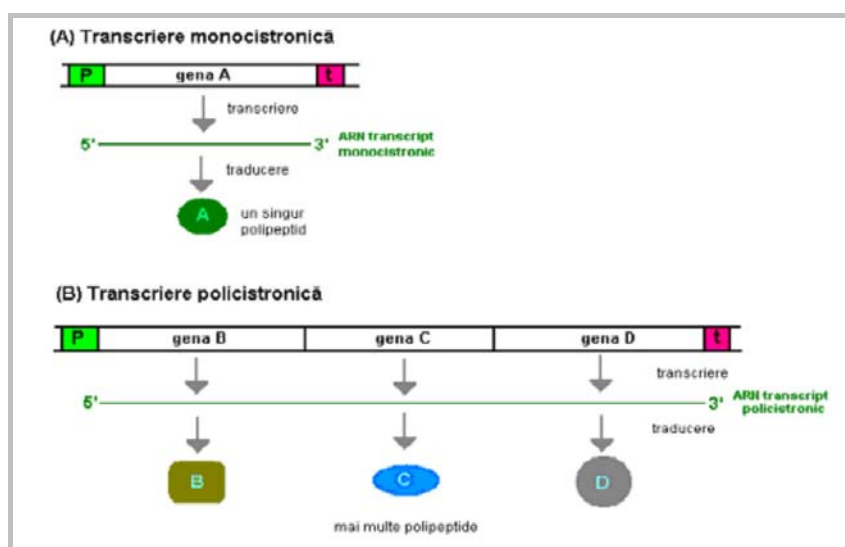


Figura 4.17 Reprezentarea schematizată a unui proces de transcriere monocistronică și, respectiv, policistronică.

## 4.2.2 Enzime

Procesul de transcriere genetică este catalizat de o clasă specială de enzime numite ARN polimeraze.

La organismele procariote există câte o singură specie moleculară de ARN polimerază per celulă, aceasta realizând sinteza tuturor tipurilor de ARN din celulă.

La eucariote, majoritatea celulelor dețin câte 3 specii moleculare de ARN polimeraze, fiecare dintre ele sintetizând anumite specii de ARN.

## 4.2.3 Transcrierea la procariote

### 4.2.3.1 Promotori

Promotorii reprezintă secvențe din structura ADN, aflate în amonte față de o genă, la care se atașează în mod situs-specific (în funcție de secvența de nucleotide) ARN polimeraza.

Un promotor de la procariote prezintă 4 regiuni importante din punct de vedere funcțional :

- o secvență hexamerică (adică formată din 6 perechi de baze) în jurul poziției -35; este denumit generic *hexamerul -35*
- o secvență hexamerică în jurul poziției -10, denumită generic *hexamerul -10*
- o regiune spațioasă între cei 2 hexameri (*ADN spacer*)

- o regiune situată între pozițiile -40 și -60, bogată în A și T, denumită elementul UP (*Upstream* = amonte)

Cei 2 hexameri și elementul UP au secvență de nucleotide înalt conservată, secvențele consensus fiind 5'-TTGACA-3' pentru hexamerul -35 și, respectiv, 5'-TATAAT-3' pentru hexamerul -10 (Figura 4.18).

Cu cât secvențele de nucleotide din cei 2 hexameri sunt mai apropiate de cele de mai sus, cu atât tăria promotorului respectiv este mai mare, adică cu atât ARN polimeraza se va atașa mai strâns și cu atât gena respectivă va fi transcrisă cu o rată mai ridicată.

Cei 2 hexameri din promotori sunt recunoscuți de subunitatea  $\sigma \alpha$  ARN polimerazei, iar la elementul UP se atașează subunitatea  $\alpha$ -CTD a acestei enzime.

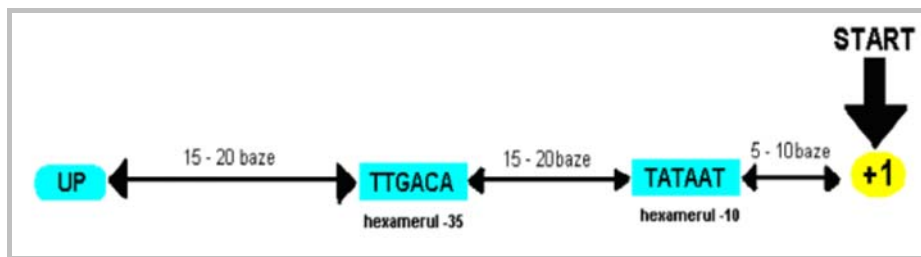


Figura 4.18 Structura promotorilor la procariote.

#### 4.2.3.2 Terminatori

Transcrierea genetică continuă de la promotori până la terminatori. Aceștia reprezintă regiuni din molecula ADN ce prezintă o anumită secvență de nucleotide:

- 2 copii ale unei secvențe poli-GC în repetiție inversă; această regiune prezintă complementaritate intracatenară și determină formarea în transcriptul ARN a unei structuri în ac-de-păr (hairpin) ce împiedică avansarea ARN polimerazei

- o regiune formată din 4 – 10 adenine (ce corespunde pe transcript cu 4 – 10 resturi de uracil) care reprezintă semnalul propriu-zis de terminare a transcrierii

Deși regiunile terminator sunt identificate pe molecula ADN, terminarea transcrierii este de fapt realizată de catena ARN (Figura 4.19).

Până în prezent au fost identificate 2 clase de terminatori la procariote:

- terminatori Rho – independenți : sunt regiuni de tip terminator în care cele 2 secvențe poli-GC prezintă complementaritate intracatenară perfectă, realizând o structură în ac-de-păr stabilă

- terminatori Rho – dependenți : sunt regiuni terminator în care cele 2 poli-GC nu prezintă complementaritate intracatenară perfectă; în acest caz structura în ac-de-păr este stabilizată de către o proteină numită proteina Rho (de la litera grecească Rho -  $\rho$ ) care alunecă pe molecula ARN până la acul-de-păr și îl stabilizează.

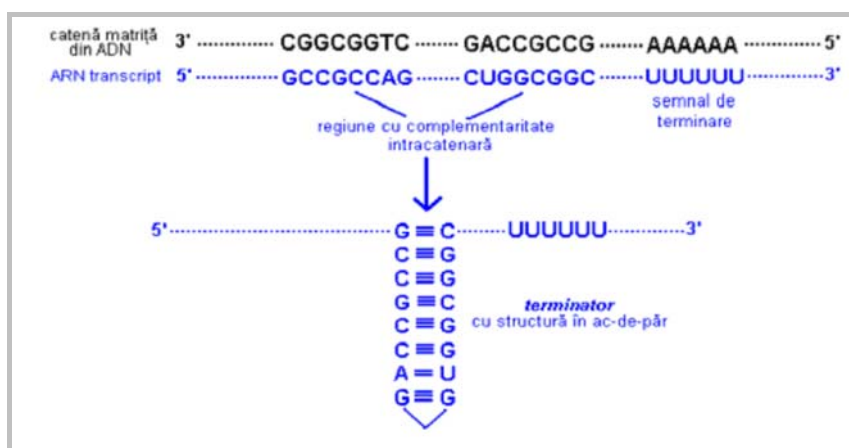


Figura 4.19 Structura terminatorilor la procariote.

#### 4.2.3.3 ARN polimeraza de la procariote

Această enzimă este una dintre cele mai mari proteine din celula bacteriană, având o greutatea de 480 kd, un diametru de aproximativ 100 Angstromi și fiind vizibilă și la microscopul electronic. O celulă de *E.coli* conține în medie 7000 de molecule de ARN polimerază.

Holoenzima este formată din 4 tipuri de subunități:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta'$  și  $\sigma$ . Subunitatea  $\alpha$  este dimerizată, formulă generală a enzimei fiind  $2\alpha - \beta - \beta' - \sigma$ .

**Subunitatea  $\alpha$**  este codificată de gena *rpoA* și este dimerizată. Ea are un prim rol în asamblarea tuturor subunităților enzimei, proces ce se desfășoară în ordinea:  $\alpha \rightarrow 2\alpha \rightarrow 2\alpha-\beta \rightarrow 2\alpha-\beta-\beta' \rightarrow 2\alpha-\beta-\beta'-\sigma$ . Fiecare monomer de  $\alpha$  este format din 3 regiuni:

- $\alpha$ -CTD reprezintă domeniul carboxi-terminal al subunității  $\alpha$  și se atașează direct la ADN, recunoscând secvența UP din structura promotorilor.

- $\alpha$ -NTD reprezintă domeniul amino-terminal al subunității  $\alpha$ ; nu se atașează direct la ADN, ci la subunitatea  $\beta$

- linker polipeptidic ce are o structură flexibilă și face legătura dintre cele 2 domenii terminale

**Subunitatea  $\beta$**  este codificată de gena *rpoB* și realizează formarea propriu-zisă a legăturilor fosfo-diesterice între ribonucleotide, acest proces desfășurându-se întotdeauna în direcție  $5' - 3'$ .

**Subunitatea  $\beta'$**  este codificată de gena *rpoC* și are rol în atașarea inițială, situs-nespecifică a ARN polimerazei la molecula de ADN (Figura 4.20).

#### Subunitatea $\sigma$

Celula procariotă conține mai multe specii moleculare de subunitate  $\sigma$ , fiecare recunoscând anumiți promotori și, deci, transcriind anumite gene. Astfel, în celula de *E.coli*, cele mai des întâlnite specii moleculare de  $\sigma$  sunt:

**$\sigma 70$**  are o g.m. de 70 kd și este codificată de gena *rpoD*; acest  $\sigma$  recunoaște cele 2 secvențe consensus TTGACA și TATAAT, fiind folosit de celula bacteriană în condiții generale de mediu. Ca urmare, marea majoritate a genelor bacteriene sunt transcrise cu ajutorul acestei subunități  $\sigma 70$ .

**$\sigma 60$**  are g.m. 60 kd, este codificată de gena *rpoN* și este folosită de celulă în condiții de privare de azot.

**$\sigma 32$**  are g.m. de 32 kd, este codificată de gena *rpoH* și este folosită de celulă în condiții de șoc termic; cu ajutorul acestei subunități sunt transcrise genele de șoc termic.

**$\sigma 24$**  are g.m. 24 kd, nu este cunoscută gena codificatoare și este folosită de celulă în condiții de șoc termic extrem; se pare că  $\sigma 24$  participă la transcrierea unui set de gene ce determină o moarte celulară programată, o „sinucidere” celulară (asemănătoare proceselor de apoptoză de la celulele eucariote).

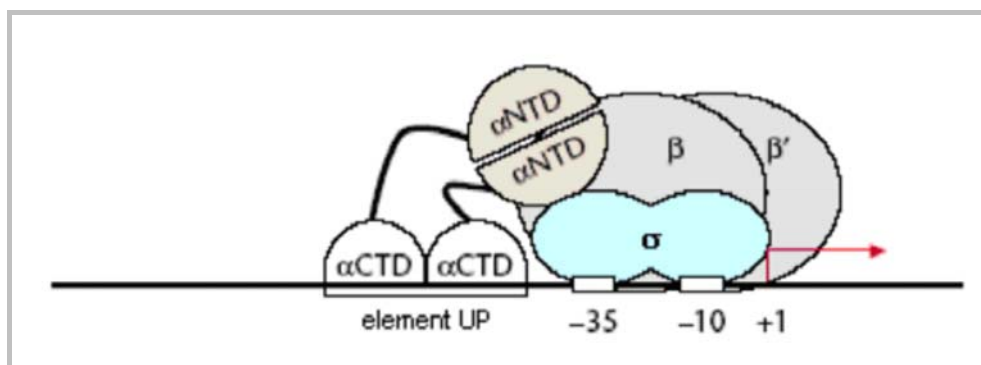


Figura 4.20 Reprezentarea schematică a atașării ARN polimerazei procariote la promotori.

#### 4.2.3.4 Fazele transcrierii genetice la procariote

Ca și alte procese realizate de materialul genetic, transcrierea genetică se desfășoară în 3 etape – inițierea, elongarea și terminarea transcrierii.

##### Inițierea transcrierii

Această etapă începe prin atașarea ARN polimerazei la un promotor, proces ce se desfășoară el însuși în mai multe etape:

a) etapa de *promotor închis I* – ARN polimeraza se atașează la hexamerul -35  
 b) etapa de *promotor închis II* (promotor curbat) – ARN polimeraza se atașează apoi și la hexamerul -10; cei 2 hexameri nu sunt însă orientați steric optim față de situsurile de atașare la ARN polimerază (și anume lla subunitatea  $\sigma$ ); ca urmare, pentru a se atașa la amândoi hexamerii, enzima trebuie să distorsioneze molecula de ADN; deci, promotorul curbat prezintă o tensiune torsională ce va fi eliberată prin deschiderea dublului helix pe o distanță de 10 – 18 pb, ajungându-se astfel în cea de-a treia etapă, cea de

c) etapa de *promotor deschis*; se formează astfel bucla de transcriere care depășește situsul START (nucleotidul +1 al catenei matrice)

Se formează astfel un complex binar: ADN – ARN polimerază. Inițierea transcrierii continuă cu atașarea primului nucleotid, care de obicei la procariote este ATP sau GTP. Complexul devine astfel din binar, ternar: ADN – ARN polimerază – ARN. După sinteza a aproximativ 8-10 ribonucleotide, subunitatea  $\sigma$  se desprinde din complex, considerându-se că acest eveniment încheie etapa de inițiere a transcrierii.

##### Elongarea transcrierii

Această etapă începe după desprinderea subunității  $\sigma$  și este realizată de subunitatea  $\beta$  care formează legături fosfo-diesterice între ribonucleotide. Catena ARN crește în direcția 5' - 3'. Odată cu ARN polimeraza, și bucla de transcriere se deplasează pe molecula de ADN, transcriptul rămânând în hibrid cu matricea ADN doar pe o porțiune de aproximativ 12 nucleotide.

Rata de polimerizare a ARN polimerazei de la *E.coli* este de circa 30 – 40 nucleotide per secundă. Frecvența erorilor de încorporare (a ribonucleotidelor greșit împerecheate cu cele din catena matricea ADN) de către această enzimă este de 1 bază greșită per  $10^4$  baze încorporate. După ce ARN polimeraza a trecut de promotor, o altă enzimă (cu tot cu subunitate  $\sigma$ ) se poate atașa la acesta și poate începe o nouă rundă de transcriere.

##### Terminarea transcrierii

Terminarea transcrierii are loc în momentul în care ARN polimeraza ajunge în regiunea unui terminator. Acul-de-păr format în catena transcriptului (vezi figura 4.18) blochează avansarea enzimei și o determină să staționeze câteva milisecunde; acest timp este însă suficient pentru ca transcriptul să se desprindă din hibridul cu catena ADN matrice (desprinderea este facilitată și de faptul că legăturile dintre poli-A de pe ADN și poli-U din ARN sunt slabe). Bucla de transcriere se închide și astfel procesul este încheiat.

Moleculele de ARN transcript pot evolua fie ca ARN measger, ARN ribozomal, ARN de transfer.

Majoritatea moleculelor de ARNm de la procariote sunt monocistronice și sunt alătuite din 3 regiuni mai importante :

- regiunea **cap** (*leader*), care conține secvența SHINE-DALGARNO (5'-AGGAGG3') ce este complementară cu un hexamer de la capul 3' al moleculelor de ARNr de 16S
- regiunea **codificatoare**, care începe cu codonul start AUG și se termină cu un codon stop
- regiunea **cozii**

## 4.2.4 Transcrierea la eucariote

### 4.2.4.1 ARN polimerazele la eucariote

În sine, procesul de transcriere la organismele eucariote se desfășoară în mod similar cu cel de la procariote. Există totuși o serie de diferențe.

Astfel, în timp ce la procariote există o singură specie moleculară de ARN polimerază per celulă, la eucariote există, în majoritatea cazurilor 3 specii moleculare de asemenea enzime. Cele 3 ARN polimeraze de la eucariote sunt înrudite și structural și funcțional. Cu toate acestea, cele 3 enzime inițiază transcrierea de la promotori diferiți și transcriu gene diferite :

- **ARN polimeraza I** – transcrie în mod special gene ce codifică pentru ARN ribozomal
- **ARN polimeraza II** – transcrie mai ales gene ce codifică ARN mesager
- **ARN polimeraza III** – transcrie mai ales ARN de transfer și o serie de molecule mici de ARN, de exemplu ARN nuclear mic și nucleolar mic

Alte diferențe importante apar și în ceea ce privește factorii de transcriere. Astfel, dacă la procariote inițierea transcrierii necesită doar factorul  $\sigma$ , la eucariote debutul acestui proces necesită mai multe proteine, denumite generic factori de transcriere generali.

În general, structura promotorilor pentru ARN pol I și III este mai simplă decât a promotorilor pentru ARN pol II, deși și aceste 2 enzime necesită factori de transcriere.

### 4.2.4.2 Promotorul la eucariote

Regiunile promotor la eucariote prezintă o zonă „miez” care cuprinde un set minimal de secvențe necesare inițierii transcrierii de către ARN pol II. Un asemenea „miez” de promotor este de obicei format din 40 de nucleotide ce cuprind de multe ori și situsul START (nucleotidul +1) și este format din:

- elementul BRE ce reprezintă elementul de recunoaștere a factorului de transcriere TFIIB (TFIIB Recognition Element)
- cutia TATA la care se atașează factorul TBP (TATA Binding Protein); această proteină reprezintă de fapt o subunitate a factorului de transcriere TFIID
- regiunea Inr (Initiator) la care se atașează factorul TFIID
- regiunea DPE (Downstream Promoter Element = elementul în aval față de promotor) la care se atașează tot TFIID

Cei mai mulți promotori de la eucariote includ doar 2 sau 3 din aceste regiuni (Figura 4.21).

### 4.2.4.3 Complexul de pre-inițiere

Factorii de transcriere necesari ARN polimerazei II au fost notați TFII (*Transcription Factors for RNA polymerase II*).

La eucariote se formează mai întâi un complex preteic de pre-inițiere care se atașează la elementul TATA. Succesiunea de evenimente este următoarea :

- elementul TATA este recunoscut de TFIID; această proteină este un complex cu mai multe subunități, dintre care una (TBP) se va lega la cutia TATA.
- celelalte subunități ale complexului TFIID poartă numele de proteine TAF (TBP Associated Factors = factori asociați cu TBP)
- TBP se leagă la cutia TATA; prin legarea sa la cutia TATA, TBP distorsionează molecula de ADN în acea regiune determinând „recrutarea” și a altor factori de transcriere și a ARN polimerazei

- TFIIA și TFIIB se atașează la promotor
- TFIIF se cuplează cu ARN polimeraza și împreună se atașează la promotor
- TFIIE și TFIIH se atașează și ei la întreg acest complex nucleo-proteic

Ca urmare a atașării acestor proteine, dublul helix se deschide în zona promotorului. Spre deosebire de procariote, la eucariote deschiderea dublului helix necesită energie (furnizată prin hidroliza ATP) iar procesul este mediat de activitatea de tip helicază a factorului TFIIH.

Sinteza catenei ARN poate acum să înceapă.

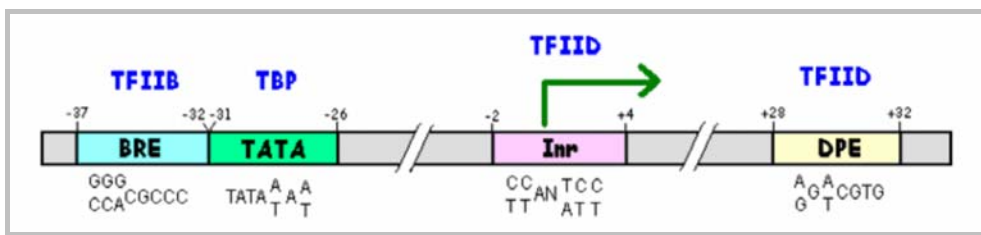


Figura 4.21 Structura unui promotor la eucariote.

Figura 4.22 Factorii generali de transcriere pentru ARN polimeraza II

Factori generali de transcriere	Numărul de subunități
TBP	1
TFIIA	2
TFIIB	1
TFIIE	2
TFIIF	3
TFIIH	9
proteine TAF	11

#### Caseta 4. ....Rolul celorlalte proteine GTF

Proteinele TAF se asociază cu factorul TBP, mediind atașarea acestuia la cutia TATA. TFIIB se pare că mediază legătura dintre complexul TBP-TATA și ARN polimerază. TFIIF modifică conformația sterică a ARN polimerazei facilitând atașarea acesteia la promotor. TFIIE îl aduce pe TFIIH și îi reglează activitatea. TFIIH desface legăturile de hidrogen dintre cele 2 catene ADN, cu formarea buclei de transcriere.

S-a constatat că *in vivo* inițierea transcrierii la eucariote necesită și alte proteine în afară de cele listate mai sus, inclusiv un așa-numit complex mediator, a

#### 4.2.4.4 Factorii de elongare

În această etapă, ARN polimeraza II se desprinde de marea majoritate a factorilor de inițiere. Locul lor este luat de un set de factori de elongare (TFIIS, TEF). Astfel, TFIIS asigură încorporarea corectă a ribonucleotidelor și corectează bazele încorporate greșit (funcție de „proofreading”). Factorul TEF fosforilează anumite reziduuri de serină din structura ARN polimerazei II, fapt ce stimulează etapa de elongare.

Pe de altă parte, în timpul etapei de elongare, ARN polimeraza se asociază cu o serie de proteine necesare pentru procesarea tipurilor de ARN transcript.

- enzime ce adaugă la capul 5' al transcriptului un rest de guanină metilată, ceea ce îi va conferi transcriptului rezistență la enzime de tip nucleaze și se atașează la structura ribozomului
- enzime ce produc poliadenilarea capătului 3': enzime de tip poli-A polimeraze adaugă o coadă de până la 200 de resturi de A la capul 3' al transcriptului; atașarea unei asemenea enzime pare să fie implicată în terminarea transcrierii

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., 2002, *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed., Garland Publishing House, New York.
2. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L., 2002, *Biochemistry*. , W. H. Freeman and Co., New York.
3. Brown T.A., 2002, *Genomes*. 2nd ed., BIOS Scientific Publishers, Ltd, Oxford, UK.
4. Campbell A.M., 1992, Chromosomal insertion sites for phages and plasmids. *Journal of Bacteriology* 174(23):7495-7499.
5. Cohen S.N., 1993, Bacterial plasmids: their extraordinary contribution to molecular genetics. *Gene* 135:67-76.
6. Cooper G.M., 2000, *The Cell - A Molecular Approach*. 2nd ed., Sinauer Associates, Inc., SUA.
7. Cornea C.P., 1998, *Elemente de Inginerie Genetică*, Editura ALL, București.
8. Covic M., Ștefănescu D., Sandovici I., 2004, *Genetică medicală*, Editura Polirom.
9. Dale J.W., 1998, *Molecular Genetics of Bacteria*, 3rd Edition. Anonymous Chichester, UK: John Wiley & Sons.
10. Del Solar G., Giraldo R., Ruiz-Echevarria M.J., Espinosa M., Diaz-Orejaz R., 1998, Replication and control of circular bacterial plasmids. *Microbiol Molec Biol Rev* 62(2):434-464.
11. Embley T.M., Hirt R.P., Williams D.M., 1994, Biodiversity at the molecular level: the domains, kingdoms and phyla of life. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 345(1311):21-33.
12. Espinosa M., del Solar G., Rojo F., Alonso J.C., 1995, Plasmid rolling circle replication and its control. *FEMS Microbiol Lett* 130:111-120.
13. Freifelder D., 1987, *Microbial Genetics*. Jones and Bartlett Publishers. Boston, USA.
14. Gavrilă L., 2003, *Genomica – Un tratat despre genom, de la virusuri la om*, vol.I, vol.II, Ed. Enciel., București.
15. Gilson E., Bachellier S., Perrin S., Perrin D., Grimont P.A.D., Grimont F., Hofnung M., 1990, Palindromic unit highly repetitive DNA sequences exhibit species specificity within *Enterobacteriaceae*. *Researches in Microbiology* 141:1103-1116.
16. Griffiths A.J.F., Miller J.H., Suzuki D.T., Lewontin R.C., Gelbart W.M., 1999, *Introduction to Genetic Analysis*. 7th ed., W. H. Freeman & Co., New York.
17. Hardy K.G., 1988, *Plasmids: A Practical Approach*. IRL Pres. Oxford, UK.
18. Herlea V., 1998 – *Microbiologie generală*, Ed. Univ., București.
19. Hinnebusch H., Barbour A.G., 1992, Linear- and circular-plasmid copy numbers in *Borrelia burgdorferi*. *J.Bact.* 174(16):5251-5257.
20. Hinnebusch J., Tilly K., 1993, Linear plasmids and chromosomes in bacteria. *Molecular Microbiology* 10(5):917-922.
21. Hiraga S., 1992, Chromosome and plasmid partition in *E.coli*. *Annu Rev Biochem* 61:283-306.
22. Lewin B., 1997, *Genes*. 6th ed., Oxford University Press, New York, USA.
23. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J.E., 2000, *Molecular Cell Biology*. 4th ed., W. H. Freeman & Co. Publishing, New York.
24. Manen D., Caro L., 1991, The replication of plasmid pSC101. *Molecular Microbiology* 5(2):233-237.
25. Margulis L., 1992, Biodiversity: molecular biological domains, symbiosis and kingdom origins. *Biosystems* 27(1):39-51.
26. Moller-Jensen J., Gerdes K.J.R., 2000, Plasmid and chromosome segregation in prokaryotes. *Trends in Microbiology* 8(7):313-320.
27. Nester E.W., Evans Roberts C., Nester M., 1995, *Microbiology, A Human Perspective*, WCB Publishers, SUA.
28. Pettijohn D.E., 1988, Histone-like proteins and bacterial chromosome structure. *J Biol Chem* 263(26):12793-6.
29. Prescott L.M., Harlez J.P., Klein D.A., 1996, *Microbiology*. Third Edition, WCB Publishers, SUA.
30. Raicu P., Stoian V., 1991, *Genetica dezvoltării la eucariote*, Editura Academiei Române.
31. Russel P.J., 1994, *Fundamentals of Genetics*, Harper Collins College Publishers, SUA.
32. Sakaguchi K., 1990, Invertrons, a class of structurally and functionally related genetic elements that includes linear DNA plasmids, transposable elements and genomes of adeno-type viruses. *Microbiol Rev* 54(1):66-74.
33. Stoica I., Vassu T., Săsărman E., 2002 – *Biologia și taxonomia moleculară a microorganismelor. Colecția de culturi microbiene*. Ed. Arvin Press.
34. Strachan T., Read A.P., 1999, *Human Molecular Genetics 2*. 2nd ed., BIOS Sci. Publishers, Ltd, Oxford, UK.
35. Summers D.K., 1996, *The Biology of Plasmids*. Anonymous Anonymous Oxford, UK: Blackwell Science Ltd.
36. Sykora P., 1992, Macroevolution of plasmids: a model for plasmid speciation. *J Theor Biol* 159:53-65.
37. Trun N.J., 1998, Architecture of a bacterial chromosome. *ASM News* 64(5):276-283.
38. Vassu T., Stoica I., Cstuaq O., Mușat F., 2001, *Genetica microorganismelor și Inginerie genetică microbiană. Note de curs și Tehnici de laborator*. Editura Petron, București.
39. Watson J.D., Baker T.A., Bell S.P., Gann A., Levine M., Losick R., 2004, *Molecular Biology of the Gene*. Fifth Edition, CSHL Press.
40. Weaver R.F., 1999, *Molecular Biology*, WCB McGraw-Hill Press.
41. Woese C.R., Kandler O., Wheelis M.L., 1990, Towards a natural system of organisms: proposal for the domains *Archaea*, *Bacteria* and *Eucarya*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, pp 4576-4579.
42. Zarnea G., *Tratat de Microbiologie Generală*. vol I (1983), II (1984) și V (1994), Editura Academiei Romane.