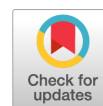


ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ OmpF И OmpC ПОРИНОВ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*, ОЦЕНЕННАЯ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ЛОВУШКИ



И.В. Коньшев^{1,2}, О.Д. Новикова³, О.Ю. Портнягина³, А.А. Бывалов^{1,2}

¹ ФГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар, Россия

² ФБОУ ВО Вятский государственный университет, г. Киров, Россия

³ ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

Резюме. Введение. Исследование особенностей взаимодействия в системе «антиген–антитело» имеет большое значение для разработки новых современных средств диагностики и терапии инфекционных заболеваний. В этой связи большой интерес представляет изучение природы связи, формируемой между бактериальными антигенами и антителами, с использованием современных биофизических методов. Одним из таких современных подходов является метод оптической ловушки, основанный на использовании лазерного пинцета. Значимость поверхностных антигенов в иммунохимической активности бактерий *Yersinia pseudotuberculosis* с использованием данного метода ранее не оценивалась. Целью настоящей работы явилось изучение возможности использования метода оптической ловушки для оценки взаимодействия трансмембранных белков, неспецифических поринов *Y. pseudotuberculosis* OmpF- и OmpC-типа, со специфическими антителами. **Материалы и методы.** Очищенные препараты поринов OmpF и OmpC наносили на полистирольные микросферы ($d = 1$ мкм) посредством пассивной адгезии; факт сенсibilизации микросфер верифицировали методом твердофазного иммуноферментного анализа комплементарных антисывороток, истощенных теми или иными микросферами. Антитела в составе мышинных сывороток сорбировали на поверхности стекла посредством химической сшивки. Определение силы связывания в системе «порины–антитела» производили с помощью лазерной ловушки согласно разработанному ранее алгоритму. **Результаты.** С помощью модельной системы, включающей полистирольные микросферы, сенсibilизированные поринами OmpF и OmpC, и подложку из аминированного стекла, покрытую иммунной или неиммунной сывороткой, были выявлены существенные различия в силе связывания поринов OmpF и OmpC с гомологичными антисыворотками по сравнению с неиммунной, контрольной сывороткой. Средняя сила связи при использовании иммунных сывороток составила 60 пН для микросфер «OmpF» (контроль — 40 пН) и 69 пН для микросфер «OmpC» (контроль — 49 пН). Доля необратимых связываний микросфер обоих типов с соответствующими комплементарными антисыворотками оказалась существенно выше по сравнению с использованием интактной сыворотки. Результаты оценки средней силы взаимодействия, а также преобладание доли необратимых связываний

Адрес для переписки:

Бывалов Андрей Анатольевич
610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, 36, каб. 513а,
Вятский государственный университет.
Тел.: 8 (8332) 64-50-69.
E-mail: byvalov@nextmail.ru

Contacts:

Andrey A. Byvalov
610000, Russian Federation, Kirov, Moskovskaya str., 36,
Vyatka State University.
Phone: +7 (8332) 64-50-69.
E-mail: byvalov@nextmail.ru

Для цитирования:

Коньшев И.В., Новикова О.Д., Портнягина О.Ю., Бывалов А.А.
Имунохимическая активность OmpF и OmpC поринов *Yersinia
pseudotuberculosis*, оцененная методом лазерной ловушки // Инфекция
и иммунитет. 2022. Т. 12, № 6. С. 1163–1168. doi: 10.15789/2220-7619-
IAO-2007

Citation:

Konyshchev I.V., Novikova O.D., Portnyagina O.Yu., Byvalov A.A.
Immunochemical activity of *Yersinia pseudotuberculosis* OmpF and OmpC
porins evaluated by optical trapping // Russian Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 1163–1168.
doi: 10.15789/2220-7619-IAO-2007

Исследования проведены в рамках темы НИР ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН FUUU-2022-0065 (№ 1021051201894-0)

The research was conducted within the framework of the research topic FUUU-2022-0065 (No. 1021051201894-0)
of the Komi Scientific Center of the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences.

микросфер, нагруженных исследуемыми антигенами, с подложками, обработанными иммунными сыворотками, свидетельствует о том, что в сконструированной нами модельной системе специфические взаимодействия вносят значительный вклад в силу межмолекулярного связывания. Предложенный методический подход может быть применен для оценки сил межмолекулярного взаимодействия в аналогичных модельных системах с использованием иных микробных антигенов.

Ключевые слова: порины, *Yersinia pseudotuberculosis*, антигены, антитела, сенсублизация, лазерная ловушка.

IMMUNOCHEMICAL ACTIVITY OF *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* OmpF AND OmpC PORINS EVALUATED BY OPTICAL TRAPPING

Konyshov I.V.^{a,b}, Novikova O.D.^c, Portnyagina O.Yu.^c, Byvalov A.A.^{a,b}

^a Institute of Physiology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation

^b Vyatka State University, Kirov, Russian Federation

^c Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Elyakov of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Study of features for interacting “antigen-antibody” system is of great importance for developing new modern tools for diagnostics and therapy of infectious diseases. In this regard, it is of great interest to study the rupture force between bacterial antigens and antibodies using modern biophysical methods including optical trapping. The importance of surface antigens in the immunochemical activity of *Yersinia pseudotuberculosis* assessed by such method has not been evaluated yet. In this work we examined an opportunity to evaluate the interaction of hydrophobic *Y. pseudotuberculosis* porins OmpF and OmpC with specific antibodies using optical trapping method. *Materials and methods.* Polystyrene microspheres ($d = 1 \mu\text{m}$) were coated by passive adhesion with purified preparations of OmpF and OmpC porins; microsphere sensitization was verified by enzyme immunoassay. Antibodies from mouse sera were adsorbed onto the glass surface by chemical linking. The rupture force in the “porins-antibodies” system was determined using a laser trap according to the previously developed algorithm. *Results.* Using a model system including polystyrene microspheres sensitized with the proteins and aminated glass substrate coated with immune or nonimmune serum, significant differences in binding strength of OmpF and OmpC porins to homologous immune versus nonimmune sera were detected. The average forces of interaction with immune sera was 60 pN for OmpF microspheres (control — 40 pN) and 69 pN for OmpC microspheres (control — 49 pN). The proportion of irreversible substrate binding of the microspheres coated by the antigens to the treated with immune vs. non-immune sera was significantly higher. The results of assessing the average interaction force, as well as the predominance of the proportion of irreversible binding of antigen-coated microspheres with sera-treated substrates, indicates that specific interactions contribute significantly to the force of interaction. The aforementioned method can be used to evaluate the forces of intermolecular interaction in similar model systems using other microbial antigens.

Key words: porins, *Yersinia pseudotuberculosis*, antigens, antibodies, sensitization, laser trap.

Введение

В настоящее время род *Yersinia*, включенный в семейство *Yersiniaceae*, включает 27 видов бактерий, три из которых — *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* и *Y. pestis* — патогенны для человека. Заболевания, вызываемые первыми двумя видами, протекают преимущественно в форме острого энтерита с поражением регионарных лимфоузлов и пейеровых бляшек кишечника. Энтеропатогенные представители рода *Yersinia* широко распространены в природных биотопах (почве, воде, растениях), некоторые из них являются зоонозными и обнаруживаются в организме рыб, земноводных и насекомых. Особенности персистенции иерсиний в условиях окружающей среды и те изменения, которые происходят в их клетках в процессе инфицирования теплокровных животных и человека, изучены недостаточно. Большую роль в этих процессах играют

поверхностные антигены бактерий: липополисахарид и белки наружной мембраны.

Преобладающими (до 10^5 копий на клетку) среди белков наружной мембраны грамотрицательных бактерий являются порины, которые относятся к группе трансмембранных интегральных белков, формирующих в бактериальной мембране бочонкообразную структуру с гидрофильной порой внутри [10]. Остатки гидрофобных аминокислот поринов, обращенные наружу, взаимодействуют с липидами бактериальной мембраны; в свою очередь, гидрофильные остатки обращены в полость канала, что обеспечивает трансмембранный перенос низкомолекулярных гидрофильных органических соединений и солей (нутриентов, антибиотиков, солей желчных кислот).

На примере *Escherichia coli* было показано, что уровень экспрессии генов поринов изменяется в зависимости от температуры, pH среды

и осмолярности среды [4, 9]. Подобными свойствами обладают и клетки психротолерантного микроорганизма *Yersinia pseudotuberculosis*: в окружающей среде и при культивировании в диапазоне температур (от +4 до +10°C) в клеточной стенке данного микроба синтезируется преимущественно порин OmpF. При повышении температуры до +37°C, например в условиях избытка нутриентов внутри теплокровного организма, увеличивается продукция белка OmpC, участвующего в формировании пор меньшего размера. Предполагается, что изменение типа неспецифических поринов в бактериальной мембране и связанное с этим изменение ее проницаемости (или эффективности прохождения нутриентов через наружную мембрану) представляет собой один из механизмов адаптации бактерий к изменению условий окружающей среды [9]. Кроме того, порин OmpC обеспечивает дополнительную защиту иерсиний от действия желчных кислот, способствуя их выживанию в тонком кишечнике [12].

Показано участие поринов грамотрицательных бактерий в процессах адгезии, инвазии и формировании устойчивости к компонентам сыворотки [3, 5, 13]. Сообщается также о вкладе поринов ряда бактерий в образование биопленок [11], об их возможном участии в рецепции бактериофагов [8] и в стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов в процессе развития иммунного ответа [6].

Цель настоящего исследования состояла в определении методом оптической ловушки силовых характеристик взаимодействия молекул неспецифических поринов OmpF и OmpC *Y. pseudotuberculosis* с сыворотками, содержащими гомологичные антитела.

Материалы и методы

В работе использовали штамм *Y. pseudotuberculosis* серотипа 1b (№ 474), полученный из коллекции ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб».

Порины OmpF и OmpC *Y. pseudotuberculosis* получали из микробной массы, выращенной, соответственно, при +6...+8 и +37°C по ранее описанной методике [2]. Степень очистки полученных образцов поринов анализировали с помощью SDS, ПААГ-электрофореза по методу Лэммли [7]. По данным электрофореза, использованные в эксперименте образцы белков представляли собой гомогенные препараты. До использования в эксперименте препараты поринов хранили при температуре 4–6°C в фосфатном буферном растворе (ФБР), pH 7,2–7,4, содержащем 0,1% SDS. Сенсibilизацию микросфер препаратами поринов, а также валидацию факта указанной сенсibilизации проводили по методикам, описанным в работе [1].

Мышиные антисыворотки к поринам получали, как описано в работе [1]. Титры антител в полученных антипоринных сыворотках определяли с помощью метода непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), используя микропланшеты Costar (США). Титры иммунных сывороток к поринам OmpF и OmpC составляли 1:62 400 и 1:124 800 соответственно. Нормальную, интактную сыворотку получали от неиммунных мышей. Непосредственно перед использованием препараты сывороток центрифугировали при 10 000g в течение 20 мин. Все эксперименты с животными были проведены в соответствии с положениями Директивы № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, используемых для научных целей».

Для сенсibilизации подложек сыворотками использовали пластиковые чашки «Fluorodish» (WPI, Германия) со стеклянным дном, которые предварительно подвергали процедуре аминирования. В отдельной емкости смешивали 10 мкл триэтиламина (Реахим, Россия) и 30 мкл 3-аминопропил-триэтоксисилана (APTES) (Sigma Aldrich, США), после чего помещали ее вместе с чашками в эксикатор и выдерживали в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. По окончании процедуры на поверхность чашек наносили последовательно 0,6 мкл EDC (Sigma Aldrich, США), 900 мкл ФБР, 30 мкл 0,46%-ного раствора N-гидроксисукцинимиды (SigmaAldrich, США) и 100 мкл каждой из трех сывороток (в разведении 1:10). Инкубировали чашки в течение ночи при температуре 4–6°C, затем пятикратно промывали деионизованной водой и хранили в закрытом эксикаторе при температуре 4–6°C.

Для оценки сил взаимодействия в модельной системе «микросфера–подложка» использовали лазерный пинцет JPK Nanotracker™ (JPK, Германия) на основе иттрий-гранатового источника инфракрасного излучения ($\lambda = 1064$ нм). Непосредственно перед проведением эксперимента в чашку «Fluorodish», сенсibilизированную одним из трех сывороточных препаратов, приливали 2,5 мл ФБР и 2–4 мкл суспензии микросфер. Тщательно перемешивали содержимое чашки и устанавливали ее на термостатируемую платформу с температурой +37°C. Далее производили калибровку прибора с использованием программы «JPK Calibration Manager» с учетом температуры раствора, диаметра микросфер и вязкости раствора (0,73 сПз). Определенное таким способом среднее значение коэффициента чувствительности квадрантного детектора составило 6,4 мВ/нм, коэффициента жесткости — 0,26 пН/нм.

Методика оценки сил межмолекулярного взаимодействия включала захват микросферы

в фокус лазерной ловушки при мощности лазера 2,0 Вт. После повторной калибровки подвинули микросферу ко дну чашки таким образом, чтобы расстояние между ними составляло 1,0–1,5 мкм. С помощью пьезостолика прецизионно перемещали чашку в направлении неподвижной микросферы с шагом 50 нм до момента их соприкосновения, который фиксировали по трем последовательным скачкам на хронограмме сигнала. Спустя 1 с после остановки запускали процесс отведения пьезостолика в обратном направлении в полуавтоматическом режиме со скоростью около 150 нм/с. Момент разрыва связи детектировали по скачкообразному изменению сигнала на хронограмме.

Первичные данные сохраняли в виде текстовых файлов, которые затем обрабатывали с использованием специализированного программного обеспечения JPK Processing. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ MatLab 7.0 и Statistica 12.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования иммунохимически был подтвержден факт сенсibilизации полистирольных микросфер препаратами поринов. С помощью метода ТИФА были определены средние значения оптической плотности (OP_{492}) растворов в лунках с внесенными «анти-OmpF» и «анти-OmpC» сыворотками, полученными после инкубации с микросферами, сенсibilизированными гомологичными антигенами. Измеренные значения OP_{492} составили соответственно 0,950 и 0,742 против 1,722 и 2,041 единиц OP_{492} , полученных для супернатантов после инкубации микросфер «БСА» с препаратами этих же сывороток. Активность

исходных иммунных «анти-OmpF» и «анти-OmpC» сывороток, взятых в том же разведении, составила в среднем 1,803 и 2,102 единиц OP_{492} соответственно.

На втором этапе исследования методом оптической ловушки были определены средние силы взаимодействия микросфер, обработанных поринами OmpF и OmpC, с соответствующими гомологичными антисыворотками. Их значения оказались близкими и составили соответственно 60 и 69 пН. При использовании подложки, обработанной нормальной мышинной сывороткой, не содержащей антител к указанным белкам, силы взаимодействия составили в среднем 40 и 49 пН соответственно (табл.). Анализ гистограмм распределения сил разрыва для системы «OmpF–анти-OmpF» показал наличие двух выраженных пиков (в области 20–40 и 110–140 пН). Похожая закономерность характерна и для второй пары взаимодействующих молекул: в системе «OmpC–анти-OmpC» первый пик наблюдался в области 20–40 пН, второй — в области 110–150 пН (рис.).

Можно предположить, что высокоамплитудные отрывы соответствуют специфическим взаимодействиям антигена с иммунной сывороткой, а низкоамплитудные отрывы — неспецифическим взаимодействиям, обусловленным, очевидно, физико-химическими особенностями носителей (полистирола микросфер и стеклянной поверхности, обработанной амилирующим агентом — АРТЕS). При использовании подложек, обработанных нормальной мышинной сывороткой, доля низкоамплитудных отрывов (до 40 пН) составила 57 и 48% для микросфер «OmpF» и «OmpC» соответственно. При использовании чашек, покрытых сыворотками к указанным поринам, доля низко-

Таблица. Силы разрыва связей в системе «микросфера–подложка» для различных комбинаций антигенов и сывороток

Table. Rupture force distribution in the “microsphere–glass surface” system for varying antigen-serum combinations

Показатель Parameter	Значение показателя для модельной системы Parameter magnitude in model system			
	OmpF– анти-OmpF OmpF– anti-OmpF	OmpF–нормальная сыворотка OmpF–normal serum	OmpC– анти-OmpC OmpC– anti-OmpC	OmpC–нормальная сыворотка OmpC–normal serum
Fmean, пН	60±41*	40±31*	69±41**	49±39**
Доля необратимых связываний, % Proportion of irreversible bindings, %	39,4	15,3	39,2	17,9
Доля «нулевых» опытов, % Proportion of «zero» bindings, %	17,9	46,8	16,5	41,9
N	471	326	450	375

Примечание. Fmean — среднее значение силы разрываемой связи; *, ** — различия в парах статистически достоверны для $p > 0,99$; под «нулевым» опытом понимается отсутствие скачка сигнала на хронограмме при отведении пьезостолика.

Note. Fmean — mean value of the ruptured bond strength; *, ** — significant pairwise differences for $p > 0,99$; «zero» binding stands for no signal rise upon piezo table removal.

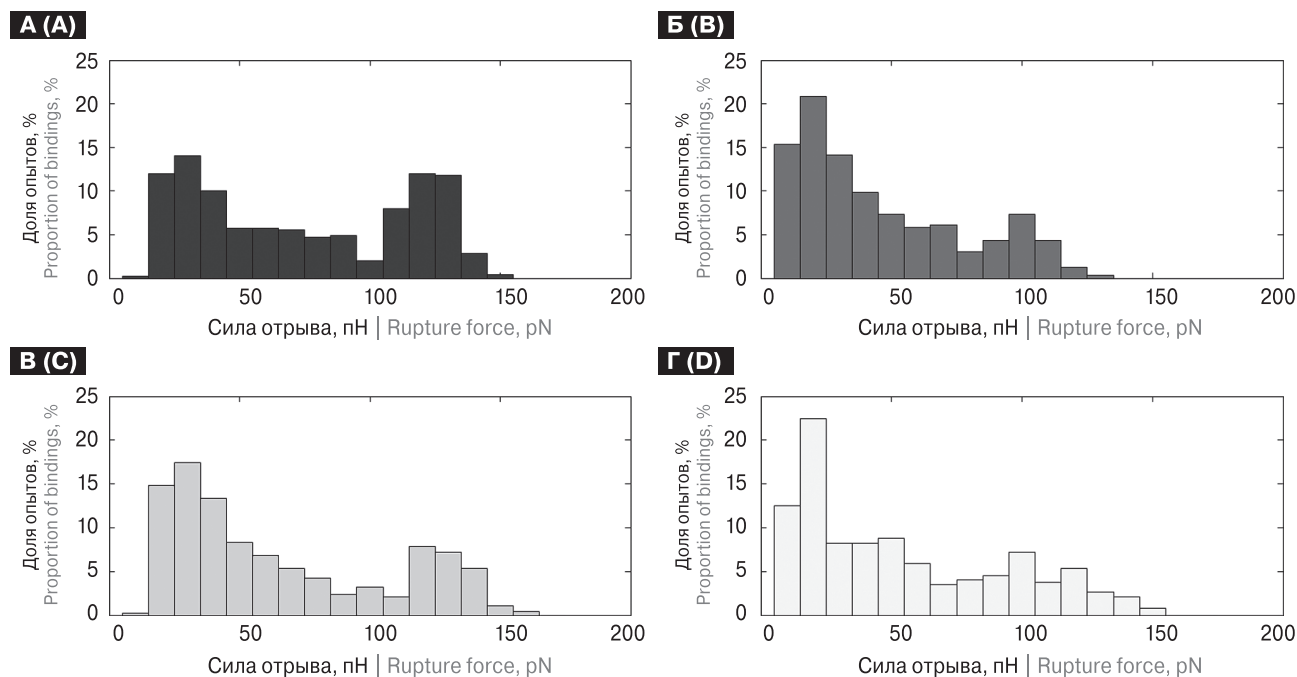


Рисунок. Гистограммы распределения сил разрыва в системе «микросфера–подложка»

Figure. Histograms of rupture force distribution in the “microsphere–glass surface” system

Примечание. А — «OmpF–анти-OmpF», Б — «OmpF–нормальная сыворотка», В — «OmpC–анти-OmpC», Г — «OmpC–нормальная сыворотка».

Note. A — “OmpF–anti-OmpF”, B — “OmpF–normal serum”, C — “OmpC–anti-OmpC”, D — “OmpC–normal serum”.

амплитудных отрывов оказалась существенно ниже — соответственно 30 и 40%. При этом доля необратимых связываний микросфер «OmpF» с комплементарной и контрольной сыворотками составила 39,4 и 15,3%, а для микросфер «OmpC» — 39,2 и 17,9% (табл.).

Как видно из представленных на рисунке данных, связывание исследуемых антигенов с антителами представляет собой сложный процесс, поскольку на всех гистограммах присутствует как низкоамплитудный, так и высокоамплитудный пики. В случае иммунной сыворотки, которая используется в эксперименте в небольшом разведении (1:10), наличие пика в области 20–40 пН может объясняться присутствием сывороточных белков, неспецифически взаимодействующих с БСА, при-

внесенным из блокирующего буфера в состав сенситина на микросферах. Тем не менее преобладание доли необратимых связываний нагруженных исследуемыми антигенами микросфер с подложками, обработанными иммунными сыворотками, свидетельствует о том, что в сконструированной нами модельной системе специфические взаимодействия вносят значительный вклад в силу межмолекулярного связывания (табл.).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что апробированные нами методические подходы, основанные на использовании оптического пинцета, позволяют оценивать силовые характеристики межмолекулярного взаимодействия различных микробных антигенов и антител.

Список литературы/References

1. Бывалов А.А., Конышев И.В., Новикова О.Д., Портнягина О.Ю., Белозеров В.С., Хоменко В.А., Давыдова В.Н. Адгезивность поринов OmpF и OmpC *Yersinia pseudotuberculosis* к макрофагам J774 // Биофизика. 2018. Т. 63, № 5. С. 913–922. [Byvalov A.A., Konyshev I.V., Novikova O.D., Portnyagina O.Yu., Belozеров V.S., Khomenko V.A., Davydova V.N. Adhesiveness of OmpF and OmpC porins from *Yersinia pseudotuberculosis* to macrophages J774. *Biofizika = Biophysics*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 913–922. (In Russ.)]
2. Новикова О.Д., Федорева Л.И., Хоменко В.А., Портнягина О.Ю., Ермак И.М., Лихацкая Г.Н., Мороз С.В., Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. Влияние способа экстракции порообразующего белка из *Yersinia pseudotuberculosis* на его макромолекулярную организацию // Биоорганическая химия. 1993. Т. 19, № 5. С. 536–547. [Novikova O.D., Fedoreeva L.I., Khomenko V.A., Portnyagina O.Y., Ermak I.M., Likhatskaya G.N., Moroz S.V., Solovieva T.F., Ovodov Yu S. Effect of the method of extraction of pore-forming protein from *Yersinia pseudotuberculosis* on its macromolecular organization. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry*, 1993, vol. 19, no. 5, pp. 536–547. (In Russ.)]

3. Achouak W., Heulin T., Pages J.M. Multiple facets of bacterial porins. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2001, vol. 199, pp. 1–7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10642.x
4. Csonka L.N. Physiological and genetic responses of bacteria to osmotic stress. *Microbiol. Rev.*, 1989, vol. 53, pp. 121–147. doi: 10.1128/mr.53.1.121-147.1989
5. Duperthuy M., Binesse J., Le Roux F., Romestand B., Caro A., Got P., Givaudan A., Mazel D., Bachère E., Destoumieux-Garzón D. The major outer membrane protein OmpU of *Vibrio splendidus* contributes to host antimicrobial peptide resistance and is required for virulence in the oyster *Crassostrea gigas*. *Environ. Microbiol.*, 2010, vol. 12, pp. 951–963. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.02138.x
6. Galdiero S., Falanga A., Cantisani M., Tarallo R., Della Pepa M.E., D’Orlando V., Galdiero M. Microbe-host interactions: structure and role of Gram-negative bacterial porins. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2012, vol. 13, pp. 843–854. doi: 10.2174/138920312804871120
7. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 1970, vol. 227, pp. 680–685. doi: 10.1038/227680a0
8. Leon-Velarde C.G., Happonen L., Pajunen M., Leskinen K., Kropinski A.M., Mattinen L., Rajtor M., Zur J., Smith D., Chen S., Nawaz A., Johnson R.P., Odumeru J.A., Griffiths M.W., Skurnik M. Yersinia enterocolitica-specific infection by Bacteriophages TG1 and φR1-RT is dependent on temperature-regulated expression of the phage host receptor OmpF. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2016, vol. 82, pp. 5340–5453. doi: 10.1128/AEM.01594-16
9. Liu X., Ferenci T. An analysis of multifactorial influences on the transcriptional control of OmpF and OmpC porin expression under nutrient limitation. *Microbiology*, 2001, vol. 147, pp. 2981–2989. doi: 10.1099/00221287-147-11-2981
10. Nikaido H. Escherichia coli and Salmonella cellular and molecular biology. Outer membrane. Ed. F.C. Neidhardt. *ASM Press D.C.*, 1996, pp. 29–47.
11. Pompilio A., Scribano D., Sarshar M., Di Bonaventura G., Palamara A.T., Ambrosi C. Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: the *Acinetobacter baumannii* way. *Microorganisms*, 2021, vol. 9: 1353. doi: 10.3390/microorganisms9071353
12. Thanassi D.G., Cheng L.W., Nikaido H. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 1997, vol. 179, pp. 2512–2518. doi: 10.1128/jb.179.8.2512-2518.1997
13. Van Putten J.P., Duensing T.D., Carlson J. Gonococcal invasion of epithelial cells driven by P.IA, a bacterial ion channel with GTP binding properties. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 188, pp. 941–952. doi: 10.1084/jem.188.5.941

Авторы:

Конышев И.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии микроорганизмов ФГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар, Россия; доцент кафедры биотехнологии Институт биологии и биотехнологии ФБОУ ВО Вятский государственный университет, г. Киров, Россия;

Новикова О.Д., д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории молекулярных основ антибактериального иммунитета ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия;

Портнягина О.Ю., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ антибактериального иммунитета ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия;

Бывалов А.А., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник Центра превосходства «Фармацевтическая биотехнология» ФБОУ ВО Вятский государственный университет, г. Киров, Россия; зав. лабораторией физиологии микроорганизмов Института физиологии ФГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар, Россия.

Authors:

Konyshev I.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Microbial Physiology, Institute of Physiology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation; Associate Professor, Department of Biotechnology, Institute of Biology and Biotechnology, Vyatka State University, Kirov, Russian Federation;

Novikova O.D., PhD, MD (Chemistry), Head Researcher, Laboratory of Molecular Basis of Antibacterial Immunity, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Yelyakov of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation;

Portnyagina O.Yu., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Basis of Antibacterial Immunity, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Elyakov of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation;

Byvalov A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Researcher, Center of Excellence «Pharmaceutical Biotechnology», Vyatka State University, Kirov, Russian Federation; Head of the Laboratory of Microbial Physiology, Institute of Physiology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.