

IS-генотипирование штаммов *Yersinia pestis* с помощью полимеразной цепной реакции

А.Л.Трухачев¹, М.Г.Мелоян¹, А.С.Водопьянов¹, О.Н.Подладчикова¹, А.А.Ковалевич¹, С.Ю.Темякова¹, Р.В.Писанов¹, Д.А.Кузнецова¹, В.А.Рыкова¹, Г.Х.Базарова², А.Ю.Югушев², Е.Н.Рождественский², А.К.Носков¹

¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов на Дону, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора, Горно-Алтайск, Республика Алтай, Российская Федерация

Проведен анализ расположения четырех IS-элементов (IS100, IS285, IS1541, IS1661) в геномах штаммов *Yersinia pestis* различных подвигов и биоваров. Результаты анализа расположения IS-элементов позволили определить IS-маркеры в этих штаммах и сконструировать праймеры для их выявления с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тестирование сконструированных праймеров было проведено на 109 штаммах *Y. pestis*. Результаты тестирования показали, что набор из 22 пар праймеров позволяет различать подвиды и биовары штаммов возбудителя чумы, а также отдельные генетические группы внутри биоваров. В результате такого подхода предложен простой и доступный способ внутривидовой генетической дифференциации чумного микроба – IS-генотипирование, основанное на ПЦР-детекции мест внедрения IS-элементов в геномах разных штаммов возбудителя чумы. Этот способ не требует больших материальных затрат и использования высокотехнологичного оборудования.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, IS-генотипирование, генотипирование, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Трухачев А.Л., Мелоян М.Г., Водопьянов А.С., Подладчикова О.Н., Ковалевич А.А., Темякова С.Ю., Писанов Р.В., Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Базарова Г.Х., Югушев А.Ю., Рождественский Е.Н., Носков А.К. IS-генотипирование штаммов *Yersinia pestis* с помощью полимеразной цепной реакции. Бактериология. 2024; 9(1): 72–80. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-72-80

IS-genotyping of *Yersinia pestis* strains using PCR

A.L.Trukhachev¹, M.G.Meloyan¹, A.S.Vodopyanov¹, O.N.Podladchikova¹, A.A.Kovalevich¹, S.Yu.Temyakova¹, R.V.Pisanov¹, D.A.Kuznetsova¹, V.A.Rykova¹, G.Kh.Bazarova², A.Yu.Yugushev², E.N.Rozhdestvensky², A.K.Noskov¹

¹Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

²Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor, Gorno-Altai, Altai Republic, Russian Federation

The article analyzed location of four IS elements (IS100, IS285, IS1541, IS1661) in the genomes of *Yersinia pestis* strains of various subspecies and biovars. The results of the analysis of the location of IS-elements made it possible to identify IS markers in these strains and design primers for their detection by PCR. Testing of the designed primers was carried out using 109 *Y. pestis* strains. The results showed that the set of 22 pairs of primers made it possible to distinguish between subspecies and biovars of the plague causative agent strains, as well as individual genetic groups within biovars. This approach resulted in the development of a simple and convenient method of intraspecies genetic differentiation of the plague microbe – IS-genotyping, based on PCR detection of IS-elements insertion sites in the genomes of different plague pathogen strains. This method does not require large material costs or high-tech equipment.

Key words: *Yersinia pestis*, IS-genotyping, genotyping, PCR

For citation: Trukhachev A.L., Meloyan M.G., Vodopyanov A.S., Podladchikova O.N., Kovalevich A.A., Temyakova S.Yu., Pisanov R.V., Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Bazarova G.Kh., Yugushev A.Yu., Rozhdestvensky E.N., Noskov A.K. IS-genotyping of *Yersinia pestis* strains using PCR. Bacteriology. 2024; 9(1): 72–80. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-72-80

Для корреспонденции:

Трухачев Алексей Леонидович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117

Телефон: (863) 240-2703

E-mail: trukhachev_al@antiplague.ru

Статья поступила 06.10.2023, принята к печати 29.03.2024

For correspondence:

Aleksey L. Trukhachev, MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor

Address: 117/40 M.Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, 117/40 Russian Federation

Телефон: (863) 240-2703

E-mail: trukhachev_al@antiplague.ru

The article was received 06.10.2023, accepted for publication 29.03.2024

Возбудитель чумы (*Yersinia pestis*) является наиболее опасным для человека представителем рода *Yersinia*, поэтому изучение и совершенствование методов его идентификации остается в настоящее время актуальной задачей. При характеристике штаммов этого микроорганизма особое внимание уделяют их генетической дифференциации, которую проводят для более точного определения их таксономического положения, выяснения филогенетических связей, а также получения информации для эпидемиологического анализа. Многочисленные методы генотипирования позволяют относить исследуемые штаммы к какой-либо генетической группе. Наиболее эффективные методы генотипирования основаны на данных секвенирования, что не всегда может быть выполнено оперативно при анализе вновь выделенных штаммов.

Среди разработанных способов генотипирования штаммов *Y. pestis* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) известны и часто применяются такие методы, как анализ инсерционных и делеционных мутаций (INDEL) [1–3] и выявление вариабельных тандемных повторов (MLVA) [4, 5]. На основе INDEL разработаны наборы реагентов, позволяющие проводить идентификацию подвидов и биоваров чумного микроба [6–8]. Более детальные различия штаммов удается выявить с помощью MLVA, который применяется при анализе близкородственных штаммов или штаммов, выделенных в одном очаге [9–11].

Возможность использования мобильных генетических элементов для внутривидовой дифференциации *Y. pestis* была продемонстрирована разными авторами. Первые работы [12, 13] в этом направлении были основаны на выявлении IS-элементов в рестрикционных фрагментах хромосомной ДНК штаммов с помощью ДНК-гибридизации. Применимость этого метода геномной дактилоскопии для внутривидовой генетической дифференциации штаммов *Y. pestis* была подтверждена при анализе большого числа штаммов *Y. pestis* [14, 15]. При этом эффективность дифференциации возрастала с увеличением количества IS-элементов, используемых в качестве зондов. Метод генетической дактилоскопии не нашел широкого применения в практике генетического анализа штаммов возбудителя чумы из-за его сложности и недостаточной воспроизводимости.

Использование ПЦР для выявления точной локализации IS100 в геноме *Y. pestis* и генотипирования различных штаммов *Y. pestis* позволило провести дифференциацию возбудителей чумы и псевдотуберкулеза, а также выявить ряд генетических различий у биоваров *Y. pestis* [16]. Подобный метод IS-генотипирования был применен для выявления филогенетических связей различных штаммов *Y. pestis* [17]. О потенциальной возможности увеличения дискриминирующей способности метода IS-типирования свидетельствуют данные анализа нуклеотидных последовательностей секвенированных штаммов *Y. pestis*. Установлено, что *Y. pestis* содержит как минимум четыре уникальных IS-элемента [18], которые различаются по локализации в геномах разных штаммов. Понимание того, что перестройки генома, индуцированные мобильными генетическими элементами, в большинстве случаев закрепляются и элементы остаются в месте инсерции, дает возможность использовать их нуклеотидные последовательности в качестве генетических IS-

маркеров отдельных групп штаммов. Целью настоящего исследования стало выявление новых IS-маркеров, характерных для разных групп штаммов *Y. pestis*, и оценка возможности их использования для внутривидовой дифференциации возбудителей чумы.

Материалы и методы

Штаммы, использованные в работе

Тестирование разработанных праймеров в ПЦР *in vitro* проводили на 19 штаммах *Y. pestis* различных подвидов и биоваров (в данной работе использована внутривидовая классификация чумного микроба, предложенная в [1]). Из штаммов основного подвида (*Y. pestis* ssp. *pestis*) использовали 6 штаммов *Y. pestis* bv. *Antiqua* (по два из Киргизии, Конго и Алтая); 2 штамма bv. *Mediaevalis* (из Китая) и 2 штамма bv. *Orientalis* (из Мадагаскара и Вьетнама). Штаммы неосновных подвидов были представлены 3 штаммами ssp. *caucasica* (из Азербайджана, Армении, Дагестана), 1 штаммом ssp. *ulegeica* (из Монголии). Биовары центрально-азиатского подвида включали 2 штамма bv. *talassica* (из Киргизии) и по 1 штамму bv. *altaica* (из Алтая), bv. *hissarica* (из Таджикистана), bv. *microtus* (из Китая). Штаммы получены из коллекции живых культур Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора. Используемые в работе штаммы культивировали на плотной и жидкой среде LB и среде Хоттингера (pH 7,2) и проверяли на соответствие паспортным данным по различным дифференциально-диагностическим тестам [19], а также с помощью набора реагентов для внутривидовой дифференциации *Y. pestis* («Синтол», Москва) позволяющего различать штаммы основного и неосновных подвидов.

Методы биоинформационного анализа

Анализ нуклеотидных последовательностей штаммов *Y. pestis* из базы данных NCBI и секвенированных в настоящем исследовании проводили с помощью таких веб-ресурсов, как KEGG (<https://www.kegg.jp>) и BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), а также авторских компьютерных программ, созданных ранее: ContigSearcher [20] и YersiniaPestisAnalyzer [21]. Программа ContigSearcher позволяет в результатах полного или незавершенного (в виде контигов) секвенирования геномной ДНК определять наличие любого гена или нуклеотидной последовательности. Программа YersiniaPestisAnalyzer проводит сравнение геномов *Y. pestis* и заложенных в память программы нуклеотидных последовательностей, характерных для разных групп штаммов возбудителя чумы.

Конструирование олигонуклеотидных праймеров для выявления IS-маркеров проводили на основе анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей разных штаммов с помощью специализированных компьютерных программ Vector NTI9 (Invitrogen) и BLAST. Нуклеотидные последовательности сконструированных праймеров были внесены в базу данных программы YersiniaPestisAnalyzer. Синтез праймеров осуществлен в ЗАО «Евроген» (Москва). Анализ генетических связей и построение дендрограммы проводили при использовании результатов анализа IS-маркеров у разных штаммов с помощью программы SRplot и алгоритма UPGMA (<https://www.bioinformatics.com.cn>).

Подготовка и проведение ПЦР-анализа исследуемых штаммов.

Тестирование разработанных праймеров проводили в ПЦР *in silico* и *in vitro*. Для ПЦР *in silico* из базы данных NCBI были отобраны 90 штаммов *Y. pestis* различных биоваров и подвидов, выделенных в различных очагах чумы в разных странах мира. Для проведения ПЦР *in vitro* использовали 19 штаммов, из которых выделяли ДНК с помощью набора реагентов «Проба НК» («ДНК-технология», Москва) согласно инструкции по применению набора. Условия проведения ПЦР были определены в соответствии со структурой праймеров и величиной ампликона. Продукты амплификации анализировали в 2%-м агарозном геле или 8%-м полиакриламидном геле.

Результаты исследования и обсуждение

Выявление IS-маркеров в различных штаммах *Y. pestis*

На первом этапе работы с помощью интернет-ресурса KEGG в геноме *Y. pestis* CO92 был проведен поиск локусов, содержащих такие инсерционные элементы, как IS100, IS285, IS1541, IS1661. Затем в программе BLAST проводили поиск выявленных локусов у разных штаммов *Y. pestis* из базы данных NCBI, который выявил разнообразие распределения IS-элементов в геномах разных штаммов. В ходе этого исследования обнаружено 70 локусов, которые у отдельных групп штаммов различались по наличию или отсутствию анализируемых IS-элементов. Представителями этих групп стали 9 штаммов *Y. pestis* разных подвидов и биоваров: CO92, Antiqua, Nepal516, Harbin35, Nicholisk41, Microtus 91001, Pestoides F, Pestoides B, Angola. В результате сравнительного анализа этих штаммов *Y. pestis* отобрано 22 локуса, которые использовали в качестве IS-маркеров отдельных групп штаммов. Для выявления каждого из обнаруженных IS-маркеров сконструированы 22 пары праймеров. 14 пар содержали праймеры, один из которых комплементарен последовательности локуса, а другой – последовательности IS-элемента. Для тех групп штаммов, у которых IS-элемент в анализируемом локусе отсутствовал, сконструированы пары праймеров, комплементарных интактному локусу (8 пар). Структура всех использованных в работе 22 пар праймеров и их локализация в геномах разных штаммов *Y. pestis* приведены в табл. 1.

Способность сконструированных праймеров дифференцировать различные группы штаммов *Y. pestis*, относящихся к разным подвидам и биоварам, была подтверждена с помощью ПЦР *in silico* и *in vitro*. ПЦР *in silico* проводили с помощью программ BLAST и ContigSearcher, используя нуклеотидные последовательности 90 штаммов *Y. pestis*, полные геномы которых содержатся в базе данных NCBI. В ПЦР *in vitro* анализировали 19 штаммов *Y. pestis*, имеющихся в нашем распоряжении. Результаты тестирования 22 пар праймеров показали, что они позволяют различать штаммы *Y. pestis* разных подвидов и биоваров, а также дают возможность выделить отдельные генетические группы внутри биоваров основного подвида (*ssp. pestis*). При этом принадлежность штаммов к конкретным генетическим группам, выявленная в ПЦР *in silico* и *in vitro*, совпадала.

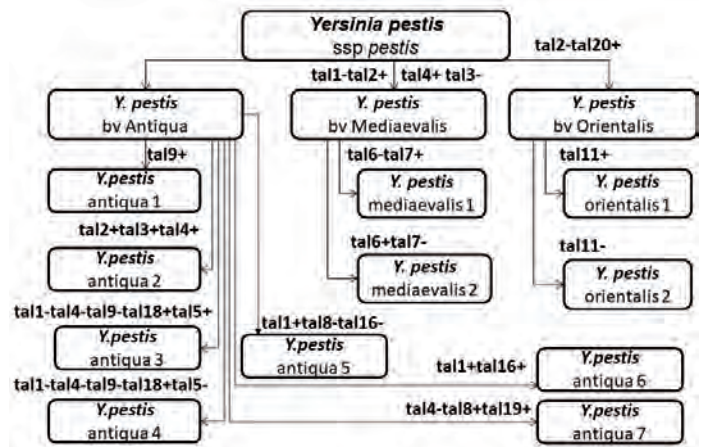


Рис. 1. Генотипы штаммов *Y. pestis* основного подвида, выявленные с помощью IS-маркеров.

Fig. 1. Genotypes of *Y. pestis* strains of the main subspecies, identified using IS markers.

IS-генотипирование штаммов *Y. pestis* основного подвида (*Y. pestis ssp. pestis*). Для генотипирования в ПЦР *in silico* были использованы геномы штаммов основного подвида из базы данных NCBI, которые ранее использовались другими авторами для SNP-анализа [1, 17, 22–24]. Данные этих авторов позволяли сравнить результаты IS- и SNP-генотипирования. Все исследуемые штаммы основного подвида на основании результатов ПЦР с помощью сконструированных праймеров отнесены к 11 генетическим группам (рис. 1).

Как видно на рис. 1, штаммы *Y. pestis* основного подвида биовара Antiqua, в зависимости от результатов ПЦР с различными праймерами, разделяются на 7 групп. Первая группа, названная antiqua 1, дифференцировалась от всех других штаммов с помощью праймеров tal9 и включала африканские штаммы bv. Antiqua, которые в литературе по результатам SNP-анализа отнесены к генотипу 1.ANT [17, 22]. В группу antiqua 2 входили штаммы генотипа 2.ANT [17, 22], которые положительно реагировали с праймерами tal2, tal3 и tal4. Группа штаммов antiqua 3 отличалась от других штаммов отсутствием реакции с праймерами tal1, tal4, tal9, положительной реакции с tal5, tal18 и включала штаммы, которые были отнесены к генотипу 3.ANT [1, 23]. Группа antiqua 4 содержала штаммы, отнесенные к генотипам 4.ANT [1, 23], которые отличались от предыдущей группы отрицательной реакцией с праймерами tal5. Штаммы группы antiqua 5 реагировали с праймерами tal1 и не реагировали с праймерами tal8 и tal16. Надо отметить, что в ходе дальнейших исследований было обнаружено, что штаммы этой группы возможно разделить на 2 типа: штаммы первого типа положительно реагировали с tal22, в то время как штаммы второго типа с этими праймерами не реагировали. Шестая группа, antiqua 6, содержала штаммы, дающие положительную реакцию с праймерами tal1 и tal16 и относящиеся к генотипу 0.ANT2 [1]. Группа antiqua 7, включающая штаммы генотипа 0.ANT3 [1], положительно реагировала с праймерами tal8 и tal19 и отрицательно – с праймерами tal4.

Все штаммы bv. Mediaevalis можно отличить от штаммов других биоваров и подвидов с помощью 4 пар праймеров, которые давали положительную реакцию с tal2, tal4 и отри-

Таблица 1. Структура, локализация в геноме *Y. pestis* и длина ампликона с праймерами, выявляющими IS-маркеры
 Table 1. Structure, localization in the *Y. pestis* genome and length of the amplicon with primers that detect IS markers

N	Нуклеотидная последовательность праймеров / Nucleotide sequence of primers	Генетические локусы, содержащие IS-маркеры / Genetic loci containing IS markers	Ампликон, п.н. / Amplicon, bp
tal1	ATGCTGTTTAATTTCCGCTC TCATCCTTTTGGTATCCCAT	YPDSF_1927 в штамме Pestoides F / in the Pestoides F strain	152
tal2	GTGTTTGGGGAGTGGTCATA GCATCATTTTCAGGCAAGGTA	CH583335 в штамме Antiqua / in the Antiqua strain	337
tal3	AACCCAATTCCTCAGCACAA TCAGACAGAAACGAAAGGCC	YPN_3942 в штамме Nepal516 / in the Nepal516 strain транспозаза IS100 / transposase IS100	205
tal4	GGTACGCCAAGCGATATCTTTATC AGGTTGTTTATTGGCGATCAAGG	YPO2570 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS285 / transposase IS285	269
tal5	ATGAAAATTACAGTGGTCTGTGG TAATGCTGCAGATAAGCGCT	YPA_2059 в штамме Antiqua / in the Antiqua strain	267
tal6	GGGAAATCGGTCAACAGCCT GTGAGCAACTCTCGATCCCGT	YPO2034 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS1541 / transposase IS1541	278
tal7	TTCCAGTCTACGCCTTGTT TCAAACAGGATCACGTCTGG	CH55_705 в штамме Harbin35 / in the Harbin35 strain	233
tal8	GTGAGCAACTCTCGATCCCGT GCTTTGCGAATGACTTTGTGAGA	YPO 0205 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS1541 / transposase IS1541	290
tal9	GCTTTGCGAATGACTTTGTGAGA GCTACTCATTCCCTGCTTGTC	Участок перед геном YPA 3265 в штамме Antiqua / The region in front of the YPA 3265 gene in the Antiqua strain транспозаза IS100 / transposase	334
tal 10	AGCAAGAAAGCTATCGTGCG ACTCATTCCCTGCTTGTC	YPDSF_3590 в штамме Pestoides F / in the Pestoides F strain транспозаза IS100 / transposase	408
tal 11	TCTCCCTGAATCGGTTCCAGTAC AAGCTAATCCTGAGTAAACGGTGG	YPO 0171 в штамме CO92 / in the CO92strain транспозаза IS100 / transposase	145
tal 12	GTCCGTAATCGCGAACAGTT AGCTTTTCAGCTTTGGGTCAG	CH56_3338 в штамме Angola / in the Angola strain CH56_3339 в штамме Angola / in the Angola strain	361
tal 13	GCACGGTTGATCGTCATACG TCTGATTTTCAGGCGTTGGGT	YP1823 в штамме Microtus 91001 / in the Microtus 91001 strain транспозаза IS100 / transposase	305
tal 14	ATATTGGGCGGTTGGTGGAG CTGAGCGAAGTGGTGCCTAT	YP_2529 в штамме Microtus 91001 / in the Microtus 91001 strain YP_2531 в штамме Microtus 91001 / in the Microtus 91001 strain	254
tal 15	GCCCAGATAAAAGCGCAATTT AAGCTAATCCTGAGTAAACGGTGG	CH63_1977 в штамме Nicholisk41 / in the Nicholisk41 strain транспозаза IS100 / transposase IS100	206
tal 16	TTGAACCGAACCTCCAGATC GCTCATCCCAGTCACTTAGTTCT	YPO0995 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS1661 / transposase IS1661	278
tal 17	TGATCGTAGTCACAATTGTGAC AAGCACTGTTACCCGGAATG	YPA1757 в штамме Antiqua / in the Antiqua strain	292
tal 18	TCTTTGAAGCCGTATCCATC ATCGTCGATAAAATGGAATACC	YPO2106 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS285 / transposase IS285	275
tal 19	TGACGAGGTGTAGCCGTGGT GCTACTCATTCCCTGCTTGTC	YPO3541 в штамме CO92 / in the CO92 strain транспозаза IS100 / transposase IS100	185
tal 20	ACATTGACTAAAATAACTACACCGAC GCTACTCATTCCCTGCTTGTC	YPO1014(ppdC) в штамме CO92 / in the CO92strain транспозаза IS100 / transposase IS100	273
tal 21	CAGCATCTTGGCAATAATCAAAGAA AGGTTGTTTATTGGCGATCAAGG	YPO 2104 в штамме CO92 in the CO92 strain транспозаза IS285 / transposase IS285	202
tal 22	GTAGCCGTGGTAGAAGAAAAT TGAGCAGCAAGAAAGCTATC	CH60_204 в штамме Pestoides B / in the Pestoides B strain CH60_204 в штамме Pestoides B / in the Pestoides B strain	338

цательную – с tal1, tal3. С помощью любой из трех пар праймеров (tal6, tal7 и tal15) возможна дифференциация штаммов *Y. pestis* bv. *Mediaevalis* на две генетические подгруппы. Штаммы, положительно реагирующие с tal7, tal15 и отрицательно – с tal6, составляют группу *mediaevalis* 1, а штаммы, положительно реагирующие с tal6 и отрицательно – с tal7, tal15, составляют группу *mediaevalis* 2. Представителями группы *mediaevalis* 1 были такие штаммы, как Nicholisk 41 и Harbin 35, а *mediaevalis* 2 – все остальные штаммы этого биовара.

Штаммы *Y. pestis* bv. *Orientalis* дифференцировались от штаммов других биоваров основного подвида с помощью праймеров tal20, с которыми реагировали положительно, и праймеров tal2, с которыми давали отрицательный результат. Праймеры tal11 позволяли разделять штаммы *Y. pestis* bv. *Orientalis* на две группы: *orientalis* 1 (tal11+) и *orientalis* 2 (tal11-). В первую группу попали штаммы *Y. pestis* CO92, INS, Cadman (SNP-группа 1.ORI1), а во вторую - все другие штаммы *Y. pestis* bv. *Orientalis*, имеющиеся в базе данных NCBI (1.ORI1, 2, 3).

Исследование показало, что с помощью предложенных праймеров можно определять не только биовары исследуемых штаммов *Y. pestis* основного подвида, но и их принадлежность к отдельной генетической группе биовара.

Генотипирование штаммов *Y. pestis* неосновных подвидов. Штаммы неосновных подвидов выявляются при одно-

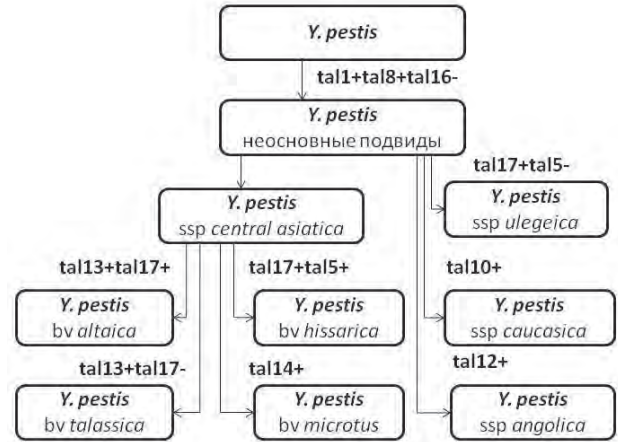


Рис. 2. Выявление генетических групп, соответствующих разным неосновным подвидам и биоварам *Y. pestis*. Классификация подвидов и биоваров *Y. pestis* в соответствии с решением Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации в 2019 г. [1].

Fig. 2. Identification of genetic groups corresponding to different minor subspecies and biovars of *Y. pestis*. Classification of subspecies and biovars of *Y. pestis* in accordance with the decision of the coordinating scientific council for sanitary and epidemiological protection of the territory of the Russian Federation in 2019 [1].

Таблица 2. Результаты ПЦР с праймерами, выявляющими IS-маркеры в штаммах *Y. pestis*
 Table 2. PCR results with primers identifying IS markers in *Y. pestis* strains

Штамм / Strain	IS-генотип / IS genotype	Праймеры / Primers																	
		tal 1	tal 2	tal 3	tal 4	tal 5	tal 6	tal 7	tal 8	tal 9	tal 11	tal 15	tal 16	tal 18	tal 19	tal 20	tal 21	tal 22	
Antiqua	antiqua 1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	
FDAARGOS601	antiqua 1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	
Nairobi	antiqua1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	
MGJZ3	antiqua3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
MGJZ7	antiqua3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
MGJZ12	antiqua4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
I-3223	antiqua4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
CMCC8211	antiqua5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
945	antiqua5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
A-1691	antiqua5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
A-1836	antiqua5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Nepal 516	antiqua2	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	
Harbin35	mediaevalis1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	
Nicholisk 41	mediaevalis1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	
KIM10+	mediaevalis2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	
FDAARGOS603	mediaevalis2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	
CO92	orientalis1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	
EV_NIIEG	orientalis2	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	
Angola	ssp. angolica	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
Pestoides B	bv. altaica	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Pestoides F	ssp. caucasica	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Microtus 91001	ssp. microtus	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
20947	antiqua8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
20948	antiqua8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	

0 – отрицательный результат, 1 – положительный результат. / 0 – negative result, 1 – positive result.

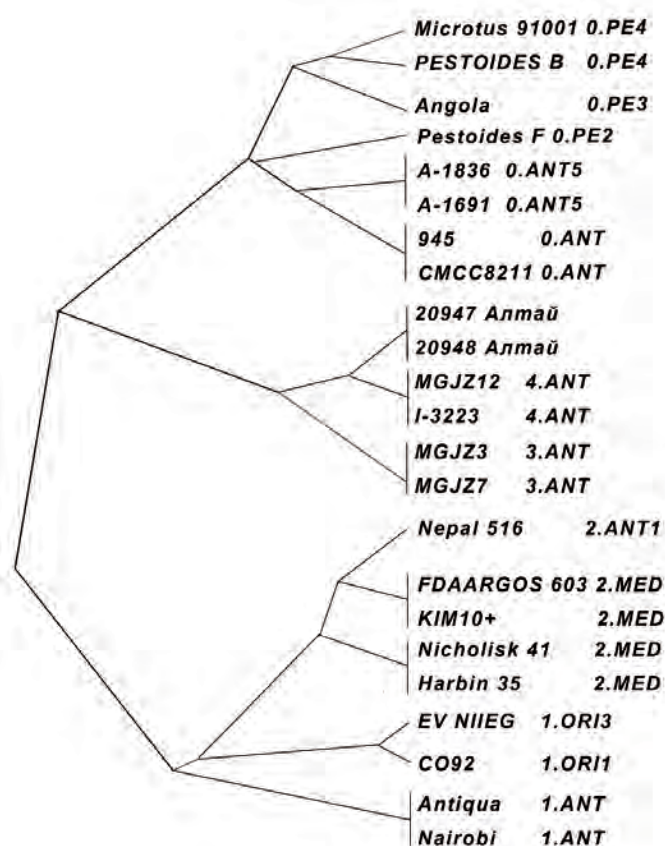


Рис. 3. Дендрограмма, построенная при использовании данных IS-генотипирования с помощью программы SRplot и алгоритма UPGMA.

Fig. 3. Dendrogram constructed using IS genotyping data using the SRplot program and the UPGMA algorithm.

щих проводить генетическую дифференциацию штаммов *Y. pestis* с помощью ПЦР, использованы для анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей секвенированных штаммов чумного микроба с помощью компьютерной программы YersiniaPestisAnalyze» [21]. Помимо содержащихся в программе референтных INDEL-маркеров для идентификации *Y. pestis*, в ее базу данных внесены последовательности праймеров для выявления IS-маркеров, позволяющих расширить возможности программы по определению подвидов и биоваров чумного микроба.

Эффективность программы была продемонстрирована при анализе геномов *Y. pestis* двух новых штаммов, выделенных в 2022 г. в Горно-Алтайском природном очаге чумы (*Y. pestis* 20 947 и *Y. pestis* 20 948). Для сравнения были отобраны 20 штаммов *Y. pestis*, которые принадлежат к различным подвидам и биоварам и полногеномные последовательности которых имеются в базе данных NCBI. Сравнение результатов IS-генотипирования этих штаммов *Y. pestis* показало (табл. 2), что штаммы *Y. pestis* 20 947 и 20 948 давали отрицательные результаты с праймерами tal1, tal4, tal5, tal9 и положительные – с tal18, что указывает на их принадлежность к генетической группе antiqua 4, включающей штаммы генотипа 4.ANT. Однако, в отличие от этих штаммов, *Y. pestis* 20 947 и 20 948 дают положительные результаты с праймерами tal16, что свидетельствует об их принадлежности к отдельной генетической группе, которую обозначили antiqua 8.

Полученные данные IS-генотипирования показали, что штаммы *Y. pestis* 20 947 и 20 948 отличаются от штаммов основного подвида, выделяющихся в Горно-Алтайском природном очаге чумы. Ранее считалось, что в этом очаге, помимо штаммов bv. Altaica неосновного подвида, выделяются штаммы *Y. pestis* основного подвида bv. Antiqua, которые по данным SNP-анализа относятся к генотипу 4.ANT [23]. Наши неопубликованные данные SNP-анализа этих двух штаммов также позволили отнести их к генотипу 4.ANT. Но типирование штаммов с помощью IS-маркеров дифференцирует исследованные штаммы от штаммов генотипа 4.ANT, что подтверждает их принадлежность к отдельной генетической группе.

Сравнительный анализ результатов изучения штаммов *Y. pestis*, полученных с помощью данных IS- и SNP-генотипирования. Анализ данных IS-генотипирования 23 штаммов *Y. pestis*, в т.ч. и штаммов из Горно-Алтайского очага (*Y. pestis* 20 947 и 20 948), с помощью программы SRplot и алгоритма UPGMA позволил построить дендрограмму, представленную на рис. 3.

Полученная с помощью 22 IS-маркеров дендрограмма в целом отражает закономерности, которые были ранее выявлены при SNP-типировании большого числа штаммов *Y. pestis* [24]. Так, в обеих дендрограммах прослеживается разделение штаммов по пяти ветвям дендрограммы (0, 1, 2, 3, 4), каждая из которых включает одинаковые группы штаммов. При этом не было выявлено строгих филогенетических связей между группами, сформированными из исследованных штаммов.

Надо отметить, что SNP-типирование позволяет разделить штаммы на большее количество подгрупп, так как дискриминирующая способность этого метода, основанного на использовании большого числа маркеров, выше, чем у метода IS-генотипирования, однако сравнение результатов, полученных разными методами, свидетельствует о том, что некоторые генетические группы могут быть выявлены с помощью IS-генотипирования, но не SNP-типирования. Так, штаммы CO92 и A1122 попадают в одну группу при SNP-типировании, но разделяются при IS-генотипировании. Анализ дендрограммы (рис. 3) показывает, что два новых штамма из Горно-Алтайского очага входят в один кластер со штаммами генотипов 3.ANT и 4.ANT. При этом в пределах этого кластера они образуют отдельную ветвь, что подтверждает их принадлежность к новой генетической группе штаммов *Y. pestis*.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что IS-генотипирование может служить дополнительным методом, дающим возможность уточнять связи между штаммами чумного микроба, выявленные при SNP-типировании.

Заключение

В результате проведенных исследований выявлены IS-маркеры различных внутривидовых групп *Y. pestis*, сконструированы праймеры для их обнаружения и проведено тестирование праймеров на 109 штаммах чумного микроба с помощью ПЦР *in silico* и *in vitro*. Разработанные праймеры могут использоваться как в ПЦР *in silico* при анализе нуклеотидных последовательностей штаммов, так и в ПЦР *in vitro*

без использования секвенирования штаммов. IS-генотипирование штаммов чумного микроба с помощью ПЦР позволяет не только проводить идентификацию подвидов и биоваров, но и выявлять новые генетические группы внутри биоваров.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the sectorial program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Kutyrev VV, Eroshenko GA, Motin VL, Nosov NY, Krasnov JM, Kukleva LM, et al. Phylogeny and Classification of *Yersinia pestis* Through the Lens of Strains From the Plague Foci of Commonwealth of Independent States. *Front Microbiol.* 2018 May 25;9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106
2. Платонов МЕ, Евсеева ВВ, Ефременко ДВ, Кузнецова ИВ, Чиркова ЕВ, Дентовская СВ, и др. DFR-типирование штаммов *Yersinia pestis* из природных очагов СНГ. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2011;2(108):42-45.
3. Ерошенко ГА, Одинокоев ГН, Куклева ЛМ, Павлова АИ, Краснов ЯМ, Шавина НЮ, и др. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012;3:25-35.
4. Сучков ИЮ, Мишанькин БН, Смоликова ЛМ, Шишияну МВ. Генотипирование *Yersinia pestis*: вариабельность локуса (CAAA)_n у природных штаммов, выделенных на территории бывшего СССР. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2002;4:18-21.
5. Евсеева ВВ, Платонов МЕ, Говорунов ИГ, Ефременко ДВ, Кузнецова ИВ, Дентовская СВ, и др. Сравнительный анализ MLVA25- и MLVA7-типирования по способности определять очаговую принадлежность штаммов *Yersinia pestis* на примере изолятов из Центрально-Кавказского высокогорного очага чумы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2016;1:37-40.
6. Vogler AJ, Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Hall CM, Sahl JW, Nepp CM, et al. Temporal phylogeography of *Yersinia pestis* in Madagascar: Insights into the long-term maintenance of plague. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Sep 5;11(9):e0005887. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005887
7. Куклева ЛМ, Джапарова АК, Оглодин ЕГ, Нарышкина ЕА, Краснов ЯМ, Кузнецов АА, и др. Комплексная характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Сарыджазском и Верхненарынском высокогорных очагах в 2019–2020 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021;2:114-122. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122
8. Ярыгина МБ, Витязева СА, Корзун ВМ, Тунгалаг Х, Цэрэнноров Д, Балахонов СВ. Пространственная MLVA25-генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022;4:110-116. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-110-116
9. Оглодин ЕГ, Одинокоев ГН, Никифоров КА, Куклева ЛМ, Ерошенко ГА. Определение геновариантов штаммов *Yersinia pestis* основного подвида методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентным учетом результатов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014;4:52-55. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-52-55
10. Никифоров КА, Одинокоев ГН, Новичкова ЛА, Ерошенко ГА. Дифференциация штаммов *Yersinia pestis* Алтайско-Гиссарской группы неосновных подвидов методом ПЦР. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015;1:71-74. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-71-74
11. Кисличкина АА, Кадникова ЛА, Платонов МЕ, Майская НВ, Коломбет ЛВ, Соломенцев ВИ, и др. Дифференциация штаммов *Yersinia pestis* основного, неосновного подвидов и других представителей *Yersinia pseudotuberculosis* complex. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2017;35(2):43-48. DOI 10.18821/0208-0613-2017-35-2-43-48
12. Бобров, АГ, Филиппов АА. Распространенность IS285 и IS100 в геномах *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 1997;2:36-40.
13. Huang X-Z, Chu MC, Engelthaler DM, Lindler LE. Genotyping of a homogeneous group of *Yersinia pestis* strains isolated in the United States. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1164-73. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1164-1173.2002
14. Torrea G, Chenal-Francisque V, Leclercq A, Carniel E. Efficient tracing of global isolates of *Yersinia pestis* by restriction fragment length polymorphism analysis using three insertion sequences as probes. *J Clin Microbiol.* 2006 Jun;44(6):2084-92. DOI: 10.1128/JCM.02618-05
15. Leclercq AJ, Torrea G, Chenal-Francisque V, Carniel E. 3 IS-RFLP: a powerful tool for geographical clustering of global isolates of *Yersinia pestis*. *Adv Exp Med Biol.* 2007;603:322-6. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8_29
16. Motin VL, Georgescu AM, Elliott JM, Hu P, Worsham PL, Ott LL, et al. Genetic variability of *Yersinia pestis* isolates as predicted by PCR-based IS100 genotyping and analysis of structural genes encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase (glpD). *J Bacteriol.* 2002 Feb;184(4):1019-27. DOI: 10.1128/jb.184.4.1019-1027.2002
17. Achtman M, Morelli G, Zhu P, Wirth T, Diehl I, Kusecek B, et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Dec 21;101(51):17837-42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101
18. Chain PS, Hu P, Malfatti SA, Radnedge L, Larimer F, Vergez LM, Worsham P, et al. Complete genome sequence of *Yersinia pestis* strains Antiqua and Nepal516: evidence of gene reduction in an emerging pathogen. *J Bacteriol.* 2006 Jun;188(12):4453-63. DOI: 10.1128/JB.00124-06
19. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. Под ред. академика РАМН Онищенко ГГ, академика РАМН Кутырева ВВ. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ЗАО «Шико», 2013.
20. Водопьянов АС, Трухачев АЛ, Подладчикова ОН, Писанов ПВ. ContigSearcher – программа для анализа результатов полногеномного секвенирования, определения наличия последовательностей различных генов в контигах, полученных при секвенировании, выявления INDEL-мутаций. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611348 от 01.02.2018.
21. Трухачев АЛ, Водопьянов АС, Ерошенко ГИ, Подладчикова ОН, Мелоян МГ, Кузнецова ДА, и др. Программа «YersiniaPestisAnalyzer» для анализа результатов полногеномного секвенирования. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2021668184 от 10.11.2021.
22. Achtman M. Evolution, population structure, and phylogeography of genetically monomorphic bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol.* 2008;62:53-70. DOI: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162832
23. Ерошенко ГА, Попов НВ, Краснов ЯМ, Никифоров КА, Кузнецов АА, Матросов АН, и др. Природный мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018;2:49-56. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56
24. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Jan 8;110(2):577-82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110

References

1. Kutyrev VV, Eroshenko GA, Motin VL, Nosov NY, Krasnov JM, Kukleva LM, et al. Phylogeny and Classification of *Yersinia pestis* Through the Lens of Strains From the Plague Foci of Commonwealth of Independent States. *Front Microbiol.* 2018 May 25;9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106
2. Platonov ME, Evseeva VV, Efremenko DV, Kuznetsova IV, Chirkova EV, Dentovskaya SV, et al. DFR-tipirovanie shtammov *Yersinia pestis* iz prirodnykh ochagov SNG. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2011;2(108):42-45. (In Russian).
3. Eroshenko GA, Odinokov GN, Kukleva LM, Pavlova AI, Krasnov YaM, Shavina NYu, et al. Standartnyi algoritm molekulyarnogo tipirovaniya shtammov *Yersinia pestis*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012;3:25-35. (In Russian).
4. Suchkov IYu, Mishan'kin BN, Smolikova LM, Shishiyanu MV. Genotipirovanie *Yersinia pestis*: variabel'nost' lokusa (SAAA)n u prirodnykh shtammov, vydelennykh na territorii byvshego SSSR. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2002;4:18-21. (In Russian).
5. Evseeva VV, Platonov ME, Govorunov IG, Efremenko DV, Kuznetsova IV, Dentovskaya SV, et al. Sravnitel'nyi analiz MLVA25- i MLVA7-tipirovaniya po sposobnosti opredelyat' ochagovuyu prinadlezhnost' shtammov *Yersinia pestis* na primere izolyatov iz Tsentral'no-Kavkazskogo vysokogornogo ochaga chumy. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2016;1:37-40. (In Russian).
6. Vogler AJ, Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Hall CM, Sahl JW, Hepp CM, et al. Temporal phylogeography of *Yersinia pestis* in Madagascar: Insights into the long-term maintenance of plague. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Sep 5;11(9):e0005887. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005887
7. Kukleva LM, Dzharparova AK, Oglodin EG, Naryshkina EA, Krasnov YaM, Kuznetsov AA, et al. Complex Characteristics of *Yersinia pestis* Strains Isolated in the Sarydzhas and Upper-Naryn High-Mountain Foci in 2019–2020. *Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections).* 2021;2:114-122. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122 (In Russian).
8. Yarygina MB, Vityazeva SA, Korzun VM, Tungalag H, Tserennorov D, Balakhonov SV. *Yersinia pestis* ssp. *pestis* Spatial MLVA25 Genotypic Structure in the Transboundary Saylyugem Natural Plague Focus. *Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections).* 2022;4:110-116. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-110-116 (In Russian).
9. Oglodin EG, Odinokov GN, Nikiforov KA, Kukleva LM, Eroshenko GA. Identification of Genovariants of *Yersinia pestis* Strains Belonging to Main Subspecies Using PCR with Hybridization-Fluorescent Registration of Results. *Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections).* 2014;4:52-55. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-52-55 (In Russian).
10. Nikiforov KA, Odinokov GN, Novichkova LA, Eroshenko GA. Differentiation between *Yersinia pestis* Strains of Altaic-Hissar Group of Non-Main Subspecies by Means of PCR. *Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections).* 2015;1:71-74. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-71-74 (In Russian).
11. Kislichkina AA, Kadnikova LA, Platonov ME, Maiskaya NV, Kolombet LV, Solomentsev VI, et al. Differentsiatsiya shtammov *Yersinia pestis* osnovnogo, neosnovnogo podvidov i drugikh predstavitelei *Yersinia pseudotuberculosis* complex. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2017;35(2):43-48. DOI 10.18821/0208-0613-2017-35-2-43-48 (In Russian).
12. Bobrov, AG, Filippov AA. Rasprostranennost' IS285 i IS100 v genomakh *Yersinia pestis* i *Yersinia pseudotuberculosis*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 1997;2:36-40. (In Russian).
13. Huang X-Z, Chu MC, Engelthaler DM, Lindler LE. Genotyping of a homogeneous group of *Yersinia pestis* strains isolated in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(4):1164-73. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1164-1173.2002
14. Torrea G, Chenal-Francisque V, Leclercq A, Carniel E. Efficient tracing of global isolates of *Yersinia pestis* by restriction fragment length polymorphism analysis using three insertion sequences as probes. *J Clin Microbiol.* 2006 Jun;44(6):2084-92. DOI: 10.1128/JCM.02618-05
15. Leclercq AJ, Torrea G, Chenal-Francisque V, Carniel E. 3 IS-RFLP: a powerful tool for geographical clustering of global isolates of *Yersinia pestis*. *Adv Exp Med Biol.* 2007;603:322-6. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8_29
16. Motin VL, Georgescu AM, Elliott JM, Hu P, Worsham PL, Ott LL, et al. Genetic variability of *Yersinia pestis* isolates as predicted by PCR-based IS100 genotyping and analysis of structural genes encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase (glpD). *J Bacteriol.* 2002 Feb;184(4):1019-27. DOI: 10.1128/jb.184.4.1019-1027.2002
17. Achtman M, Morelli G, Zhu P, Wirth T, Diehl I, Kusecek B, et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Dec 21;101(51):17837-42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101
18. Chain PS, Hu P, Malfatti SA, Radnedge L, Larimer F, Vergez LM, Worsham P, et al. Complete genome sequence of *Yersinia pestis* strains Antiqua and Nepal516: evidence of gene reduction in an emerging pathogen. *J Bacteriol.* 2006 Jun;188(12):4453-63. DOI: 10.1128/JB.00124-06
19. Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh boleznei. *Prakticheskoe rukovodstvo.* Pod red. akademika RAMN Onishchenko GG, akademika RAMN Kutyreva VV. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: ZAO «Shiko», 2013. (In Russian).
20. Vodop'yanov AS, Trukhachev AL, Podladchikova ON, Pisanov RV. SontigSearcher – programma dlya analiza rezul'tatov polnogenomnogo sekvenirovaniya, opredeleniya nalichiya posledovatel'nostei razlichnykh genov v kontigakh, poluchennykh pri sekvenirovanii, vyyavleniya INDEL-mutatsii. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2018611348 ot 01.02.2018.* (In Russian).
21. Trukhachev AL, Vodop'yanov AS, Eroshenko GI, Podladchikova ON, Meloyan MG, Kuznetsova DA, et al. Programma «*YersiniaPestisAnalyzer*» dlya analiza rezul'tatov polnogenomnogo sekvenirovaniya. *Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM №2021668184 ot 10.11.2021.* (In Russian).
22. Achtman M. Evolution, population structure, and phylogeography of genetically monomorphic bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol.* 2008;62:53-70. DOI: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162832
23. Eroshenko GA, Popov NV, Krasnov YaM, Nikiforov KA, Kuznetsov AA, Matrosov AN, et al. Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai. *Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections).* 2018;2:49-56. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56 (In Russian).
24. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Jan 8;110(2):577-82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110

Информация о соавторах:

Мелоян Мисак Геворгович, младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Водопьянов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Подладчикова Ольга Николаевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Ковалевич Алексей Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Темякова Светлана Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Писанов Руслан Вячеславович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Кузнецова Дарья Александровна, научный сотрудник лаборатории экспериментально-биологических моделей и биологической безопасности ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Рыкова Виолетта Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Базарова Галина Хамроевна, кандидат медицинских наук, врач-бактериолог высшей квалификационной категории, заведующая бактериологической лабораторией ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Югушев Арчин Юрьевич, врач-бактериолог ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Рождественский Евгений Николаевич, директор ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора.

Носков Алексей Кимович, директор ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Misak G. Meloyan, Junior Researcher of the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Aleksey S. Vodopyanov, MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Olga N. Podladchikova, PhD in Chemical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Alexey A. Kovalevich, Junior Researcher of the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Svetlana Y. Temyakova, Junior Researcher of the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Ruslan V. Pisanov, PhD in Biological Sciences, HEAD of the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Daria A. Kuznetsova, Researcher of the Laboratory of Experimental Biological Models and Biological Safety of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Violetta A. Rykova, PhD in Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Galina Kh. Bazarova, MD, PhD, Bacteriologist, Head of Bacteriological Laboratory of Altai Anti-Plague Station of Rosпотребнадзор

Archin Yu. Yugushev, Bacteriologist of Altai Anti-Plague Station of Rosпотребнадзор

Evgeny N. Rozhdestvensky, Director of Altai Anti-Plague Station of Rosпотребнадзор

Aleksey K. Noskov, Director of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

НОВОСТИ НАУКИ

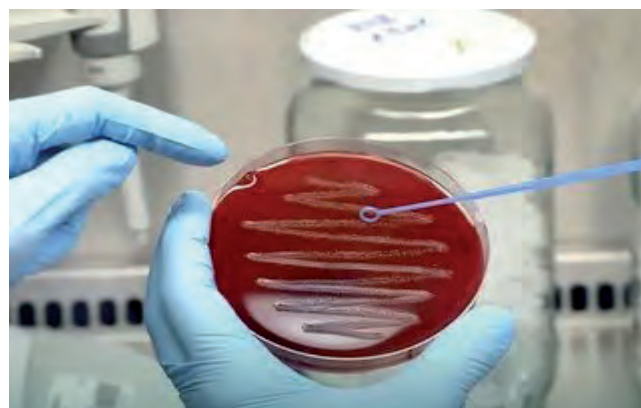
Новый синтетический антибиотик

Группа исследователей разработала упрощенные синтетические версии природной молекулы теиксобактина, которая используется бактериями-продуцентами для уничтожения других бактерий в почве.

Ученые разработали и синтезировали высокоэффективные аналоги теиксобактина, заменив ключевой строительный блок L-алло-эндурацидин на коммерчески доступные недорогие упрощенные строительные блоки, такие как непротеогенные аминокислоты. В результате аналоги стали эффективны против широкого спектра устойчивых бактериальных патогенов, включая бактериальные изоляты от пациентов и бактериальные биопленки.

Это еще один важный шаг в адаптации природной молекулы теиксобактина, чтобы сделать ее пригодной для использования человеком.

Молекулы теиксобактина способны предложить новые варианты лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью и инфекций, связанных с биопленками, что позволит улучшить и спасти жизни людей во всем мире. Эта работа закладывает многообещающую основу для дальнейших исследований и открывает возможности для изучения применения теиксобактина в различных ситуациях, связанных с биопленками, включая инфекции в области хирургии, операций, связанных с имплантатами, и пациентов с мукковисцидозом.



Parmar A, Lakshminarayanan R, Iyer A, Goh ETL, To TY, Yam JKH, et al. Development of teixobactin analogues containing hydrophobic, non-proteogenic amino acids that are highly potent against multidrug-resistant bacteria and biofilms. Eur J Med Chem. 2023 Dec 5;261:115853. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115853