

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.7

УДК 579.61:616-078 + 575.112

Борисенко А.Ю.¹, Джигоев Ю.П.¹, Перетолчина Н.П.¹, Степаненко Л.А.¹, Кузьминова В.А.²,
Кокорина Л.А.¹, Землянская Ю.М.¹, Арефьева Н.А.², Рева О.Н.³, Wang Y.⁴, Qu Z.⁴,
Злобин В.И.¹

Биоинформационный поиск и анализ структур CRISPR/Cas-систем в геноме штамма *Staphylococcus aureus* и оценка профилей фаговых рас, детектируемых через CRISPR-кассету бактерий *

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»
(664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

³ Центр биоинформатики и компьютерной биологии,
Кафедра биохимии, генетики и микробиологии, Университет Претории
(Pretoria 0002, Private Bag X20, Hatfield, 0028, South Africa)

⁴ Кафедра микробиологии, Медицинский университет Харбина
(Harbin 157, Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, China)

Устойчивость к медицинским препаратам среди важных бактериальных патогенов признаётся одной из основных угроз для общественного здравоохранения. Увеличение количества резистентных инфекции остаётся серьёзной проблемой современного здравоохранения. Самыми распространёнными микроорганизмами являются устойчивые к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, устойчивые к ванкомицину энтерококки и метициллин- и ванкомицин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*. Эти резистентности в условно-патогенных бактериях сделали невозможной антимикробную терапию многих инфекций. По этим причинам учёным необходимо разрабатывать новые способы лечения бактериальных инфекций. В выполненной научной работе демонстрируется совершенно новый способ для оценки устойчивости золотистого стафилококка к бактериофагам при помощи биоинформационного алгоритма из поисковых биоинформационных программ. В результате удалось обнаружить и представить гены CRISPR-системы и две CRISPR-кассеты, состоящие из спейсеров, разделённых повторами. В выполненной работе удалось не только обнаружить, но и выяснить тип CRISPR/Cas-системы штамма *S. aureus* (тип IIIA). Обнаруженные последовательности спейсеров в CRISPR-кассетах оказались идентичны протоспейсерам бактериофагов рода *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Streptococcus*, *Vacillus*, *Gordonia*, *Arthrobacter*, *Streptomyces*. Алгоритм программных методов поиска локусов CRISPR/Cas-систем может быть применён на многих других расшифрованных бактериальных геномах с целью возврата бактериофаговой терапии.

Ключевые слова: геном штамма *Staphylococcus aureus*, программные методы биоинформатики, CRISPR/Cas-система, спейсеры, повторы, протоспейсеры, бактериофаги

Для цитирования: Борисенко А.Ю., Джигоев Ю.П., Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Кузьминова В.А., Кокорина Л.А., Землянская Ю.М., Арефьева Н.А., Рева О., Wang Y., Qu Z., Злобин В.И. Биоинформационный поиск и анализ структур CRISPR/Cas-систем в геноме штамма *Staphylococcus aureus* и оценка профилей фаговых рас, детектируемых через CRISPR-кассету бактерий. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 49-53, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.7.

Bioinformation Search and Analysis of Structures of CRISPR/Cas Systems in Phage *Staphylococcus aureus* Genome and Estimation of Profiles of Phage Detected through CRISPR-Cassette Bacteria

Borisenko A.Yu.¹, Dzhigoev Yu.P.¹, Peretolchina N.P.¹, Stepanenko L.A.¹, Kuzminova V.A.²,
Zemlyanskaya Yu.M.¹, Kokorina L.A.¹, Arefieva N.A.², Reva O.N.³, Wang Y.⁴, Qu Z.⁴,
Zlobin V.I.¹

¹ Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State University
(ul. Karla Marksa 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Centre for Bioinformatics and Computational Biology,
Department of Biochemistry, Genetics and Microbiology, University of Pretoria
(Pretoria 0002, Private Bag X20, Hatfield, 0028, South Africa)

⁴ Department of Microbiology, Harbin Medical University
(Harbin 157, Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, China)

The emergence of resistance among the most important bacterial pathogens is generally recognized as one of the major public health problems. The most important of these organisms are penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*,

* Статья опубликована на основании доклада на III Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, октябрь, 2018).

vancomycin-resistant enterococci and methicillin- and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. These antibiotic resistance in common pathogens have made antimicrobial therapy of many infections. Scientists need to look for new ways of treating bacterial infections in the work, using the developed algorithm from the methods of search software in the genomic structure of Staphylococcus aureus subsp. aureus ST228, the CRISPR/Cas locus and the division structures of its CRISPR cassette. The results of the bacteriophage search through the decoded spacer sequences of CRISPR-cassettes of this strain were also obtained using the developed algorithm of the software methods of bioinformatics. It was determined that the CRISPR/Cas system of strain of ST228 of S. aureus was of type IIIA. It is shown that cas-genes are in the immediate vicinity of CRISPR cassettes. The spacer structures in the detected CRISPR cassette are the Staphylococcus, Mycobacterium, Streptococcus, Bacillus, Gordonia, Arthrobacter, Streptomyces. The implementation of the algorithm of program methods for locating CRISPR/Cas-loci can be applied to many other decoded bacterial genomes to return bacteriophage therapy.

Key words: genome of *Staphylococcus aureus*, program methods of bioinformatics, CRISPR/Cas-system, spacers, repeats, protospacers, bacteriophages

For citation: Borisenko A.Yu., Dzhioev Yu.P., Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Kuzminova V.A., Zemlyanskaya Yu.M., Kokorina L.A., Arefieva N.A., Reva O.N., Wang Y., Qu Z., Zlobin V.I. Bioinformation Search and Analysis of Structures of CRISPR/Cas Systems in Phage *Staphylococcus Aureus* Genome and Estimation of Profiles of Phage Detected through CRISPR-Cassette Bacteria. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 49-53, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.7.

За прошлые несколько десятилетий в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве возросло нерациональное использование антибиотиков. Появление резистентных инфекционных бактерий становится важной проблемой, которая приводит к возрождению инфекционных болезней с более тяжёлыми последствиями. Среди наиболее опасных остаются инфекции, вызываемые золотистым стафилококком [3, 9]. Сегодня в медицинской практике тяжёлые и летальные инфекции вызываются ассоциациями бактерий. Данные группы бактерий Американское сообщество по инфекционным болезням (IDSA) охарактеризовало как «ESCAPE» патогены (англ. *escape* – избегать, ускользнуть). В данную группу *Staphylococcus aureus* входит одним из первых [2, 8]. С появлением множественной лекарственной резистентности патогенов к препаратам актуальным становится поиск новых способов защиты и лечения. В практической медицине проявляется заинтересованность в использовании бактериофагов для лечения инфекций с целью уничтожения патогенов [4, 5]. На сегодняшний день доступно моделирование процессов патогенности, изменчивости, адаптации к условиям среды и устойчивости к препаратам у бактерий на генетическом уровне благодаря накопленным базам данных геномов бактерий и компьютерных биоинформационных программ [1]. Благодаря молекулярно-генетическим методам была открыта молекулярная система бактериального «адаптивного иммунитета». Эту систему назвали CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; CRISPR-associated proteins, или малые нуклеотидные повторы, собранные в группы с CRISPR-ассоциированными генами, кодирующими cas-белки) [7]. CRISPR реализует интеграцию в геном бактерий фрагменты ДНК бактериофагов и плазмид (спейсеры), что в будущем придаёт бактериям защиту к данным фагам и плазмидам при повторном заражении [1, 6].

На основании вышеизложенного **целью данной работы** являлась демонстрация биоинформационного программного алгоритма поиска структур CRISPR/Cas-системы в геноме *S. aureus* и оценка возможностей идентифицировать фаговые расы через протоспейсерные последовательности в CRISPR-кассетах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовали геном *Staphylococcus aureus* sub. *aureus* USA300_FPR3757 (№ NC_007793.1 в GenBank) в виде нуклеотидной и аминокислотной последовательностей. Благодаря моделированию в программе Macromolecular System Finder (MacSyF, ver. 1.0.2) реализовали обнаружение CRISPR/Cas-системы. За молекулярные совпадения отвечали дополнительные пакеты обеспечения makeblastDB (ver. 3.0) и HMMER (ver. 2.2.28). Данные пакеты позволили определить функциональные и структурные характеристики cas-генов. Обнаружение кластерных участков (CRISPR-кассет) производили посредством программ: CRISPR RT (<http://www.room220.com/crt/>); CRISPI: CRISPR-interactive database (<http://crispi.genouest.org>); CRISPRsFinder (<http://crispr.u-psud.fr/>); CRISPRDetect: A flexible algorithm to define CRISPR arrays (http://brownlabtools.otago.ac.nz/CRISPRDetect/predict_crispr_array.html).

Посредством биоинформационных алгоритмов BLASTn по молекулярным базам Gen_Bank-Phage использовали программы CRISPRTarget (http://bioanalysis.otago.ac.nz/CRISPRTarget/crispr_analysis.html) и Mycobacteriophage Database (<http://phagesdb.org/blast/>) для детекции бактериофагов и плазмид в обнаруженных спейсерных участках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выяснено, что в анализируемом геноме присутствует CRISPR/Cas-система, относящаяся к типу IIIA. В подтверждение полученного результата удалось обнаружить и визуализировать cas-гены, представленные в таблице 1.

CRISPR-система IIIA типа уничтожает синтезирующиеся фрагменты аминокислот и разрезает чужеродную DNA-мишень за счёт уникальных аминокислотных участков Cas-10, не связанных с распознаванием мишени. Активируемый Cmr-4 и Csm-3, комплексами CMR и CSM, осуществляется гидролиз RNA. В связи с этим важным для генома *S. aureus* остаётся то, что комплекс III-A разрушает DNA и RNA. Вблизи с комплексом cas-генов обнаружены 2 CRISPR-касеты, вбирающие в себя межспейсерные повторы размером до 28 н. о. (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика cas-, csm-генов в геноме штамма *S. aureus* NC_007793.1

Table 1
Structural and functional characteristics of cas-, csm-genes in the genome of *S. aureus* strain NC_007793.1

Sequence ID	Position	System	Protein length (aa)	Score	i-evalue	Profile coverage	Sequence coverage	Begin match	End match
lcl NC_007793.1_prot_WP_001548033.1_806	806	CAS	360	43.5	3.3e-12	0.55	0.53	133	321
lcl NC_007793.1_prot_WP_001062180.1_1686	1686	CAS	448	40	3.8e-11	0.57	0.44	0.44	343
lcl NC_007793.1_prot_WP_001178942.1_2245	2245	CAS	506	25.3	0.0000012	0.54	0.38	0.38	336
lcl NC_007793.1_prot_WP_001548033.1_806	806	CAS	360	43.5	3.3e-12	0.55	0.53	133	321
lcl NC_007793.1_prot_WP_001062180.1_1686	1686	CAS	448	40	3.8e-11	0.57	0.44	0.44	343
lcl NC_007793.1_prot_WP_001178942.1_2245	2245	CAS	506	25.3	0.0000012	0.54	0.38	0.38	336

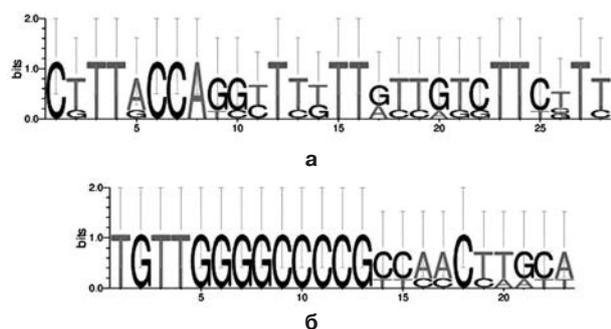


Рис. 1. Консенсусные структуры повторов в геноме штамма *S. aureus* USA300_FPR3757: а – 1 CRISPR-cassette; б – 2 CRISPR-cassette.

Fig. 1. Consensus patterns of repeats in the genome of *S. aureus* strain USA300_FPR3757: а – 1 CRISPR-cassette; б – 2 CRISPR-cassette.

Первая CRISPR-кассета содержит 4 спейсера (позиция в геноме: 128457–128712), вторая кассета содержит 3 спейсерных последовательности (позиция: 2388923–2389116).

В результате биоинформационного анализа последовательностей спейсеров CRISPR-кассет был осуществлён анализ бактериофагов из базы National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), идентичных данным спейсерным последовательностям. Через соответствующие прото-

спейсеры обнаруженных бактериофаговых участков определили их принадлежность к следующим родам: *Mycobacterium phage*, *Streptococcus phage*, *Gordonia phage* (табл. 2).

Используемый программный алгоритм позволяет выявлять CRISPR/Cas-системы в геномах бактерий, осуществлять оценку степени их устойчивости к чужеродным РНК и ДНК бактериофагов и плазмид. Кроме того, удалось выявить спейсерные последовательности в обнаруженных CRISPR-кассетах и определить межспейсерные повторы. Используемые программы позволили выявить и охарактеризовать cas-гены и определить принадлежность CRISPR/Cas-системы бактерии – IIIA тип. Благодаря используемым биоинформационным программам удалось идентифицировать бактериофагов по спейсерам у *S. aureus*. Дальнейший анализ бактериофагов, идентичных спейсерным участкам CRISPR-системы, позволяет оценить степень бактериофаговой устойчивости штамма. Полученная информация о количестве спейсеров и степень их идентичности к протоспейсерам демонстрируют межвидовые генетические взаимодействия. Выявлено, что на анализируемый штамм *S. aureus* USA300_FPR3757, наибольшее генетическое влияние оказывали бактериофаги рода *Mycobacterium*, *Streptococcus*, *Gordonia*. Разработанный алгоритм программных методов поиска локусов

Таблица 2

Структуры спейсеров в CRISPR-кассетах штамма *S. aureus* NC_007793.1 и детектируемые ими бактериофаги

Table 2

Spacer structures in CRISPR cassettes of *S. aureus* strain NC_007793.1 and the bacteriophages detected by them

№	CRISPR-кассета	Совпадение н. о.	Комплементарные бактериофаги	№ GenBank
Spacers 1 CRISPR-кассеты				
1	GCCATCTTCTTGGCAGGCTGTTGCCGTCTT	30	<i>Mycobacterium phage Xavia</i>	MH230879.1
2	ACCAGGCTTGTGCCATCTT	28	<i>Streptomyces phage phiSASD1</i>	NC_014229.1
3	ACCAGGCTTGTGCCGTCTTCTTGGCAGGCTGTTGTTGTCTT	30	<i>Mycobacterium phage Ph8s</i>	MG099947.1
4	GCCAGGCTGTTATTGTCTT	29	<i>Mycobacterium phage ShedlockHolmes</i>	NC_028846.1
Spacers 2 CRISPR-кассеты				
1	CATTATTGTATGCTGACTTTTCGTACCTTCTG	28	<i>Streptomyces phage ToastyFinz</i>	KY676784.1
2	TGCATTGTCTGTAGAATTTCTTTTGAATTCTCTA	32	<i>Gordonia phage Kabluna</i>	MF919510.1
3	CATTATTGAAGCTGACTTTCTGTCTCAGCTTCTG	32	<i>Mycobacterium phage TM4</i>	NC_003387.1

CRISPR/Cas-систем может быть применён на многих других расшифрованных бактериальных геномах. Структуры спейсеров в CRISPR-системах позволяют определять степень устойчивости бактерий к специфичным бактериофагам, что важно для разработки технологии бактериофаговой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 17-415-380005.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Борисенко А.Ю., Джиоев Ю.П., Парамонов А.И., Букин Ю.С., Степаненко Л.А., Колбасеева О.В., Злобин В.И. Использование биоинформационных программных методов для поиска CRISPR/Cas-систем в геномах штаммов *Staphylococcus aureus* // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 133, № 2. – С. 71–74.

Borisenko AYU, Dzhioev YuP, Paramonov AI, Bukin YuS, Stepanenko LA, Zlobin VI. (2015). Using bioinformatics software methods for searching CRISPR/Cas systems in the genomes of *Staphylococcus aureus* strains [Ispol'zovanie bioinformatsionnykh programmnykh metodov dlya poiska CRISPR/Cas-sistem v genomakh shtammov *Staphylococcus aureus*]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 133 (2), 71-74.

2. Борисенко А.Ю., Джиоев Ю.П., Перетолчина Н.П., Злобин В.И., Воскресенская Е.А., Степаненко Л.А., Зелинская Н.Е., Колбасеева О.В., Шмидт Н.В., Малов И.В. Биоинформационные алгоритмы поиска и анализа CRISPR/Cas-систем и фаговых профилей в геноме штамма *Staphylococcus aureus* M1216 // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 27–28.

Borisenko AYU, Dzhioev YuP, Peretolchina NP, Zlobin VI, Voskresenskaya EA, Stepanenko LA, Zelinskaya NE, Kolbaseeva OV, Schmidt NV, Malov IV. (2016). Bioinformatics algorithms for searching and analysis of CRISPR/Cas-systems and phage profiles in the genome of

Staphylococcus aureus strain M1216 [Bioinformatsionnye algoritmy poiska i analiza CRISPR/Cas-sistem i fagovykh profiley v genome shtamma *Staphylococcus aureus* M1216]. *Zhurnal infektologii*, 8 (2), 27-28.

3. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов: концепция параллельного ущерба // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 284–292.

Kozlov RS. (2010). Selection of resistant microorganisms: the concept of parallel damage [Selektsiya rezistentnykh mikroorganizmov: kontseptsiya parallel'nogo ushcherba]. *Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobnaya khimioterapiya*, 12 (4), 284-292.

4. Biswas A, Gagnon JN, Brouns SJ, Fineran PC, Brown CM. (2013). CRISPR Target: Bioinformatic prediction and analysis of crRNA targets. *RNA Biology*, 10 (5), 817-827. DOI: 10.4161/rna.24046

5. Bondy-Denomy J, Garcia B, Strum S, Du M, Rollins MF, Hidalgo-Reyes Y, Wiedenheft B, Maxwell KL, Davidson AR. (2015). Multiple mechanisms for CRISPR-Cas inhibition by anti-CRISPR proteins. *Nature*, 526 (7571), 136-139. DOI: 10.1038/nature15254

6. Choi JY, Kim Y, Ko EA, Park YK, Jheong WH, Ko G, Ko KS. (2012). Acinetobacter species isolates from a range of environments: species survey and observations of antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 74 (2), 177-180. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.023

7. Gasiunas G, Sinkunas T, Siksnys V. (2014). Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity. *Cell Mol Life Sci*, 71 (3), 449-465. DOI:10.1007/s00018-013-1438-6

8. Leon LM, Mendoza SD, Bondy-Denomy J. (2017). How bacteria control the CRISPR-Cas arsenal. *Curr Opin Microbiol*, 20 (3), 87-95. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.005

9. Nosheen S, Ejaz H, Zafar A, Ikram H. (2017). Antibacterial activity of penicillins alone and in combination with different agents against *Staphylococcus aureus*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30 (2), 393-397. PMID:28649062

Сведения об авторах Information about the authors

Борисенко Андрей Юрьевич – аспирант, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 24-30-16; e-mail: 89500720225@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-6094-5864>

Borisenko Andrey Yurievich – Postgraduate, Teaching Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstania, 1, tel. (3952) 24-30-16; e-mail: 89500720225@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-6094-5864>

Джиоев Юрий Павлович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной вирусологии и биотехнологии НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: alanir07@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-5410-5113>

Dzhioev Yuri Pavlovich – Candidate of Biological Sciences, Leading Research Officer, Head of the Laboratory of Molecular Virology and Biotechnology, Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University (e-mail: alanir07@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0001-5410-5113>

Перетолчина Надежда Павловна – аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: nadine1lenz@gmail.com)  <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

Peretolchina Nadezhda Pavlovna – Postgraduate at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Irkutsk State Medical University (e-mail: nadine1lenz@gmail.com)  <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>

Степаненко Лилия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и биотехнологии НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: steplia@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

Stepanenko Lilia Alexandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Molecular Virology and Biotechnology, Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University (e-mail: steplia@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

Кузьмина Валерия Андреевна – студентка 3-го курса кафедры физико-химической биологии биолого-почвенного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; e-mail: ewwwrye@gmail.com)

Kuzmina Valeria Andreevna – 3rd year student at the Department of Physicochemical Biology of the Faculty of Biology and Soil Science, Irkutsk State University (664003, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 1; e-mail: ewwwrye@gmail.com)

Кокорина Любовь Александровна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: l.kokorina@ismu.baikal.ru)

Kokorina Lyubov Alexandrovna – Teaching Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Irkutsk State Medical University (e-mail: l.kokorina@ismu.baikal.ru)

Землянская Юлия Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: yu.zemlyanskaya@ismu.baikal.ru)

Zemlyanskaya Yulia Mikhailovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Irkutsk State Medical University (e-mail: yu.zemlyanskaya@ismu.baikal.ru)

Арефьева Надежда Александровна – студентка 3-го курса кафедры физико-химической биологии биолого-почвенного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (e-mail: arefieva.n4@gmail.com)

Arefieva Nadezhda Alexandrovna – 3rd year student at the Department of Physicochemical Biology of the Faculty of Biology and Soil Science, Irkutsk State University (e-mail: arefieva.n4@gmail.com)

Рева Олег Николаевич – кандидат биологических наук, доцент Центра биоинформатики и компьютерной биологии, кафедра биохимии, генетики и микробиологии, Университет Претории (ЮАР) (Pretoria 0002, Private Bag X20, Hatfield, 0028, South Africa; e-mail: reva@mail.ru)

Reva Oleg Nikolaevich – PhD in Biology, Associate Professor, Centre for Bioinformatics and Computational Biology, Department of Biochemistry, Genetics and Microbiology, University of Pretoria (Pretoria 0002, Private Bag X20, Hatfield, 0028, South Africa; e-mail: reva@mail.ru)

Инчин Ванг – аспирант кафедры микробиологии, Харбинский медицинский университет (Harbin 157, Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, China; e-mail: dino1987@163.com)  <http://orcid.org/0000-0003-3376-6224>

Yingchen Wang – Postgraduate at the Department of Microbiology, School of Public Health, Harbin Medical University (Harbin 157, Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, China; e-mail: dino1987@163.com)  <http://orcid.org/0000-0003-3376-6224>

Чжан Ку – профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Харбинский медицинский университет (e-mail qurainbow@126.com)

Zhangyi Qu – Professor, Director of the Department of Microbiology, School of Public Health, Harbin Medical University (e-mail qurainbow@126.com)

Злобин Владимир Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, директор НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: vizlobin@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0164-5113>

Zlobin Vladimir Igorevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Director of the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University (e-mail: vizlobin@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-0164-5113>