

## РОЛЬ МЕМБРАННЫХ ВЕЗИКУЛ *Serratia grimesii* ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ БАКТЕРИЙ С КЛЕТКАМИ CaCo-2

© 2021 г. Е. С. Божокина<sup>1</sup>, \*, Ю. М. Берсон<sup>2</sup>, \*\*

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

<sup>2</sup>ООО “Гротекс”, Санкт-Петербург, 195279 Россия

\*E-mail: bozhokina@yahoo.com

\*\*E-mail: juletschka.ber@gmail.com

Поступила в редакцию 16.09.2020 г.

После доработки 27.10.2020 г.

Принята к публикации 28.10.2020 г.

Условно-патогенные бактерии *Serratia grimesii* способны проникать в клетки эукариот, однако механизмы их инвазивной активности неизвестны. Ранее мы показали, что *S. grimesii in vitro* секретируют мембранные везикулы, которые проникают в культивируемые клетки эукариот и усиливают инвазию *S. grimesii* в эти клетки (Bozhokina et al., 2020). Поэтому целью настоящей работы является исследование роли мембранных везикул *S. grimesii* в процессе взаимодействия бактерий с клеткой-хозяином. Результаты проведенных экспериментов показали, что воздействие холодового шока или окислительного стресса, вызванного перекисью водорода, увеличивает секрецию мембранных везикул бактериями *S. grimesii*, а выделенные везикулы усиливают инвазию бактерий в клетки CaCo-2. Кроме того, мембранные везикулы *S. grimesii* индуцируют иммунный ответ клеток CaCo-2, а также обладают по отношению к этим клеткам цитотоксической активностью, определяемой по уровню высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы. В присутствии везикул, полученных в условиях стресса, бактерии активнее адгезировали и проникали в клетки CaCo-2. Кроме того, впервые продемонстрировано участие рецептора клеточной поверхности E-кадгерина в инвазии мембранных везикул *S. grimesii* в клетки CaCo-2. Полученные результаты позволяют предположить, что везикуло-опосредованная доставка факторов вирулентности к клеткам эукариот может вносить существенный вклад в патогенез, вызванный инфекцией *S. grimesii*.

**Ключевые слова:** *Serratia grimesii*, мембранные везикулы, гримелизин, бактериальная инвазия

**DOI:** 10.31857/S0041377121010028

Многие грамотрицательные бактерии способны секретировать мембранные везикулы, представляющие собой сферические пузырьки наружной мембраны бактерий размером от 20 до 400 нм, которые содержат биологически активные белки, нуклеиновые кислоты, а также различные бактериальные метаболиты (Brown et al., 2015; Schwachheimer, Kuehn, 2015; Bryant et al., 2017; Toyofuku et al., 2019). Предполагается, что мембранные везикулы бактерий являются ключевыми участниками в межбактериальных взаимодействиях, а также во взаимодействии бактерий с клетками эукариот. Этому способствуют разнообразные роли мембранных везикул, такие как поглощение питательных веществ, перенос генов, образование биопленок, антимикробная защита, доставка токсинов и факторов вирулентности при заражении клетки-хозяина (Kulp, Kuehn, 2010).

**Принятые сокращения:** ИФА – иммуноферментный анализ; ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; LDH – лактатдегидрогеназа.

Бактериальная ДНК, выделенная из везикул, обнаруживается в моче (Yoo et al., 2016; Park et al., 2017), а также в таких стерильных отделах организма, как сердечный миокард (Svennerholm et al., 2017). Это предполагает, что бактериальные везикулы могут проникать в органы, значительно удаленные от места первичного бактериального контакта (Stentz et al., 2018). Показано, что везикулы могут взаимодействовать с различными клетками млекопитающих, включая клетки эпителия кишечника (Bielaszewska et al., 2013; Stentz et al., 2014; O'Donoghue et al., 2017), клетки легочного эпителия (Bauman, Kuehn, 2009), эндотелиальные клетки (Kim et al., 2013) и клетки иммунной системы (Hickey et al., 2015; Deo et al., 2018). Тем не менее, молекулярные механизмы проникновения мембранных везикул, а также дальнейшая судьба их содержимого в цитоплазме эукариотической клетки остаются мало изученными (Margolis, Sadovsky, 2019).

Исторически исследования мембранных везикул были сосредоточены на изучении везикул, продуцируемых патогенными грамотрицательными бактериями, и роли этих структур в транспортировке ток-