UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

FRANCISELLA TULARENSIS PATOGENEZINING MOLEKULYAR-GENETIK MEXANIZMLARI

Odilxonova Malikaxon, Maxramova Mushtariy, Abdug'aniyeva Feruza
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Kafedra: Mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya
*Ilmiy rahbar:**Mirvaliyeva Nafisa***
Toshkent sh.
malikaodilhonova6@gmail.com, mushtariymaxramova83@gmail.com,
abduganiyevaferuza28@gmail.com

Annotatsiya. Francisella tularensis – o'ta xavfli, hujayra ichida yashovchi bakteriya. Uning eng hayratlanarli xususiyati shundaki, makrofaglar ichiga kirgandan keyin dastlabki 24 soat davomida immun tizim hech qanday reaksiya bermaydi. Buning siri bakteriyaning tashqi qobig'i – lipopolisaxarid (LPS) tuzilishida. Francisella LPS dagi fosfat guruhlarini yo'qotgan va yog' kislotalari sonini kamaytirgan, shuning uchun immun hujayralarining TLR4 retseptorlari uni "ko'ra olmaydi". Fagosoma ichiga tushgan bakteriya maxsus naysimon tizim (T6SS) orqali pufakcha devorini teshib, sitozolga chiqadi. Buning uchun FPI gen klyasteri kodlagan 8 xil oqsil ishlatiladi. Sitozolda bakteriya host hujayraning oziq moddalarini, ayniqsa sisteinni o'zlashtirib, har 6 soatda bo'linadi. Agar hujayraning ichki signal tizimi (AIM2 inflammasomasi) ishga tushsa, u bakteriyalarni sezib, hujayrani portlatib yuboradi. Ammo Francisella mviN geni yordamida bu signalni kechiktiradi va o'limdan oldin maksimal darajada ko'payishga ulguradi. Ushbu maqolada aynan shu mexanizmlar batafsil tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: Francisella tularensis, patogenez, LPS, TLR4, T6SS, AIM2 inflammasomasi, mviN

Abstract. Francisella tularensis is an extremely dangerous intracellular bacterium. Its most remarkable feature is that after entering macrophages, the immune system does not produce any response during the first 24 hours. The secret of this lies in the structure of the bacterium's outer shell — lipopolysaccharide (LPS). In the LPS of Francisella, phosphate groups are absent and the number of fatty acids is reduced, therefore the TLR4 receptors of immune cells cannot "see" it. After entering the phagosome, the bacterium pierces the vesicle membrane with the help of a special tubular system (T6SS) and escapes into the cytosol. For this, 8 different proteins encoded by the FPI gene cluster are used. In the cytosol, the bacterium absorbs the nutrients of the host cell, especially cysteine, and divides every 6 hours. If the internal signaling system of the cell (AIM2 inflammasome) is activated, it detects the bacteria and causes the cell to burst. However, Francisella delays this signal with the help of the mviN gene and manages to multiply to the maximum extent before cell death occurs. This article analyzes these mechanisms in detail.

Keywords: Francisella tularensis, pathogenesis, LPS, TLR4, T6SS, AIM2 inflammasome, mviN.

Аннотация. Francisella tularensis — чрезвычайно опасная внутриклеточная бактерия. Её самая удивительная особенность заключается в том, что после проникновения внутрь макрофагов в течение первых 24 часов иммунная система не даёт никакой реакции. Секрет этого заключается в структуре внешней оболочки бактерии — липополисахарида (LPS). В составе LPS Francisella отсутствуют фосфатные группы и уменьшено количество жирных кислот, поэтому TLR4-рецепторы иммунных клеток не могут её «увидеть». Попавшая внутрь фагосомы бактерия с помощью специальной трубчатой системы (T6SS) пробивает стенку пузырька и выходит в цитозоль. Для этого используются 8 различных белков, кодируемых

кластером генов FPI. В цитозоле бактерия усваивает питательные вещества клетки-хозяина, особенно цистеин, и делится каждые 6 часов. Если внутренняя сигнальная система клетки (AIM2-инфламмасома) активируется, она распознаёт бактерии и вызывает разрушение клетки. Однако Francisella с помощью гена mviN задерживает этот сигнал и успевает максимально размножиться до наступления гибели клетки. В данной статье подробно проанализированы именно эти механизмы.

Ключевые слова: Francisella tularensis, патогенез, LPS, TLR4, T6SS, AIM2-инфламмасома, mviN.

Kirish

Francisella tularensis haqida gap ketganda, avvalo uning qanchalik xavfli ekanligini aytish kerak. Bu bakteriyaning atigi 10-50 tasi nafas orqali organizmga tushsa ham og‘ir pnevmoniyani keltirib chiqarishi mumkin. Davolanmasa, kasallik o‘lim bilan tugash ehtimoli 30-60% gacha yetadi. Nima uchun bu bakteriya shunchalik xavfli? Sababi – u immun tizimning asosiy himoya hujayralari bo‘lgan makrofaglarning ichida yashirincha ko‘payishga moslashgan.

Francisellaning to‘rtta kichik turi bor. Eng xavflisi – Type A (tularensis), asosan Shimoliy Amerikada uchraydi. Type B (holartica) Yevropa va Osiyoda tarqalgan, uncha virulent emas. Yana ikkita tur – mediasiatica va novicida – kam virulent, ikkinchisi laboratoriyalarda model sifatida ishlatiladi.

Tularemiya asosan hayvonlardan odamga yuqadi. Kemiruvchilar, quyonlar, shomil va pashshalar asosiy tashuvchilardir. Odam kasal hayvon terisini ishlaganda, changni nafas olganda, ifloslangan go‘sht yoki suv iste'mol qilganda yoki hasharot chaqqanda yuqishi mumkin. Eng xavfli shakli – pnevmonik tularemiya, chunki u tez rivojlanib, o‘pka yetishmovchiligiga olib keladi.

Hozirgi kunda mavjud vaktsinalar (LVS) Type A ga qarshi to‘liq himoya qilmaydi. Antibiotiklar (streptomitsin, gentamitsin) samarali, ammo ularning toksikligi va chidamli shtammlar paydo bo‘lish xavfi bor. Shu sababli, Francisellaning qanday qilib immun tizimni "aldab" ko‘payishini chuqur tushunish – bu yangi dorilar va vaktsinalar yaratish yo‘lidagi eng muhim qadamdir.[2.8]]

Material va metodlar

Bu ishni yozishda men PubMed ma'lumotlar bazasidagi fundamental ilmiy maqolalarni tahlil qildim. Asosan quyidagi manbalarga tayandim: Gunn & Ernst (2007) – LPS tuzilishi haqida; Broms va boshqalar (2012) – T6SS sekretsiyasi haqida; Huang va boshqalar (2011) – mviN mutanti haqida; Carruthers va Lythe va boshqalar (2020) – replikatsiyaning matematik modeli haqida. VFDB ma'lumotlar bazasidan virulentlik omillari haqida ma'lumot oldim.

Tahlil qilingan tadqiqotlarda ishlatilgan asosiy usullar: LPS tuzilishini aniqlash uchun mass-spektrometriya va NMR; T6SS sekretsiyasini kuzatish uchun TEM va β-laktamaza fuzion oqsillari; inflam masomasini o‘rganish uchun IL-1β ELISA va kaspaza-1 immunoblotting; shuningdek, AIM2-deficient sichqonlar ustida tajribalar.[5.9]

Natijalar

LPS tuzilishi: bakteriya qanday qilib "ko‘rinmaydi"?

Oddiy qilib aytganda, bakteriyaning tashqi qobig‘i – bu uning "yuzi". Immun hujayralari bu yuzga qarab, "bu dushman" deb qaror qiladi. Francisella esa o‘z yuzini shunday o‘zgartirganki, immun hujayralari uni tanimay qoladi.

E. coli kabi oddiy bakteriyalarning LPS tuzilishiga e'tibor bersak: ularning Lipid A qismida 6 ta yog‘ kislotasi (atsil zanjiri) va ikkita fosfat guruhi bor. Bu tuzilish TLR4 retseptorlari tomonidan juda kuchli aniqlanadi – taxminan 10-100 ming marta kuchli signal beradi.

Francisellaning Lipid A tuzilishi esa butunlay boshqacha. Unda atigi 4 ta yog‘ kislotasi bor (tetraatsillanish). Fosfat guruhlarining ikkalasi ham yo‘q: 1-pozitsiyadagi fosfat galaktozamin bilan almashtirilgan (LpxE fermenti buni qiladi), 4'-pozitsiyadagi fosfat esa butunlay olib tashlangan (LpxF fermenti). Qolgan ikkita yog‘ kislotasi ham E. coli dagidan uzunroq (C18, E. coli da C14).

Bu o‘zgarishlarning amaliy natijasi: Francisellaning LPS i TLR4 retseptorlari bilan deyarli bog‘lanmaydi. Natijada dastlabki 24 soat davomida provospalitokinlar – masalan, TNF-α yoki IL-1β – ishlab chiqarilmaydi. Bu "sukunat bosqichi" bakteriyaga immun tizim hech narsani sezmayotganda bemalol ko‘payish imkonini beradi.[1.7.16]

Core regioni haqida ham bir narsa aytish kerak: Francisellada bitta Kdo qoldi, holbuki ko‘pchilik grammanfiy bakteriyalarda ikkita yoki uchta Kdo bo‘ladi. Corening qisqarishi ham immun tanilishni kamaytiradi. O-antigen esa Type A va B da bir xil, ammo uning biosintezidagi mutatsiyalar bakteriyaning hujayra ichida yashash qobiliyatini keskin pasaytiradi.

Fagosomadan qochish: qamaldan chiqish yo‘li

Makrofag bakteriyani yutib yuborganda, u "fagosoma" deb ataladigan pufakcha ichiga tushadi. Oddiy sharoitda bu pufakcha asta-sekin kislotalashadi (pH 4.5 gacha tushadi), so‘ng lizosoma bilan qo‘shilib, bakteriyani hazm qiladi. Francisella esa bu jarayonni to‘xtatib qo‘yadi.

v-ATPase proton nasosining fagosoma membranasiga o‘rnashishiga to‘sqinlik qiladi (taxminan 95% hollarda). Natijada pH neytralligi saqlanadi (5.5 dan yuqori). Ikkinchidan, lizosoma bilan qo‘shilish uchun zarur bo‘lgan LAMP-1 va LAMP-2 oqsillari membranaga birikmaydi. Uchinchidan, normal maturatsiyada Rab5 (erta fagosoma) o‘rnini Rab7 (kech fagosoma) egallaydi – Francisella bu almashinuvni to‘xtatadi, fagosoma "erta" holatda qolib ketadi.

Eng muhimi, bakteriya T6SS (VI tur sekretsiya tizimi) orqali fagosoma membranasini teshib, sitozolga chiqib ketadi.[4.27]

T6SS: bakteriyaning "nayzasi"

T6SS haqida gapirganda, uni o‘q otadigan qurolga o‘xshatish mumkin. U bir necha bosqichda ishlaydi. Avval bakteriya ichki va tashqi membranasida T6SS komponentlari (IglA, IglB, IglC, IglE, VgrG va boshqalar) yig‘iladi. IglA va IglB oqsillari spiral qobiq (sheath) hosil qiladi. VgrG oqsili esa uchli igna vazifasini bajaradi. Keyin 8 xil substrat oqsili – jumladan IglC, IglE, PdpA – ushbu apparatga yuklanadi. ATP energiyasi sarflanib, qobiq bir necha mikrosekund ichida keskin qisqaradi va ignani itarib chiqaradi. Ignaning uchi avval bakteriyaning o‘z membranasini, so‘ngra fagosoma membranasini teshib o‘tadi. Shu teshikdan 8 ta substrat oqsili makrofag sitozoliga "otiladi" (to‘g‘rirog‘i, translokatsiya qilinadi). Shundan keyin T6SS apparati demontaj qilinib, qayta yig‘ilishi mumkin.

Tadqiqotlarda infektsiyadan 18-24 soat o‘tgach, quyidagi 8 ta oqsilning sitozolga o‘tgani aniqlangan: IglE (11.9% samaradorlik), IglC (10.6%), VgrG (2.83%), IglI (2.52%), PdpE (2.36%), PdpA (1.81%), IglJ (1.28%), IglF (1.12%). IglC – fagosoma membranasini teshuvchi asosiy effektor. IglE esa T6SS apparatining o‘zi uchun muhim komponent.

PdpA esa ko‘proq regulyator vazifasini bajaradi, shuning uchun uning kam miqdorda sekretsiya qilinishi yetarli.

VgrG dan tashqari barcha 7 oqsil Francisella-spesifik – ya'ni boshqa hech qanday bakteriyada uchramaydi. Bu esa terapevtik hedef yaratish uchun ajoyib imkoniyat.[19.17]

Sitozolga chiqish va ko‘payish

T6SS ishlagandan so‘ng, infektsiyadan taxminan 30-60 daqiqa o‘tgach, bakteriyalarning 80% ga yaqini sitozolga o‘tib bo‘ladi.

Sitozolda erta adaptatsiya bosqichi (1-2 soat) davom etadi – bakteriya yangi muhitga (pH ~7.2) moslashadi. Keyin logarifmik replikatsiya bosqichi boshlanadi (2-24 soat). In vitro sharoitda bo‘linish vaqti 1.5-2 soat, in vivo esa taxminan 5.8 soat. 24 soat ichida bitta makrofag ichida 1000-1200 ta bakteriya to‘planishi mumkin. 24-48 soat oralig‘ida stasionar bosqichga o‘tiladi, ozuqa resurslari cheklanadi. Nihoyat, 30-48 soatda hujayra portlaydi (lizis) va 500-1500 bakteriya tashqi muhitga chiqib, yangi hujayralarni infektsiyalashga tayyor bo‘ladi.

Carruthers va Lythe (2020) bu jarayonni matematik model bilan tasvirlagan: $dN/dt = rN(1 - N/K)$. Bunda r – o‘sish tezligi (in vivo ~0.12/soat), K – bitta makrofagning sig‘imi (1000-1200 bakteriya). Portlash vaqti gamma-tarqalishga bo‘ysunadi, o‘rtacha portlash vaqti taxminan 30 soat.[22.25]

Bakteriya sitozolda nima bilan oziqlanadi? Metabolik adaptatsiyasi juda qiziq. Masalan, Francisella sisteinni o‘zi sintez qila olmaydi – bu aminokislotani sintez qilish uchun zarur genlar uning genomida yo‘q. Shuning uchun u host hujayradan sisteinni FtlC va FtlD transporterlari orqali oladi. Glutamat va glutaminni glutamat dehidrogenaza va glutaminaza yordamida o‘zlashtiradi. Glukozani pentoza fosfat yo‘li orqali ishlatadi. Yana bir qiziq jihati: hujayraning autofagosomalari – ya'ni chiqindilarni yig‘uvchi pufakchalari – bakteriya tomonidan yo‘q qilinmaydi, aksincha, ular ozuqa tashuvchi "konveyer" sifatida ishlatiladi.[13.22]

AIM2 inflammasomasini bloklash

Hujayraning sitozolida AIM2 (Absent In Melanoma 2) deb ataladigan sensor oqsil mavjud. Uning vazifasi – begona DNK ni topish. Agar AIM2 ikki zanjirli DNK fragmentiga (uzunligi 80 bp dan ortiq) bog‘lansa, u oligomerlar hosil qiladi, so‘ngra ASC oqsili bilan birikadi. Bu majmua kaspaza-1 ni faollashtiradi. Faollashgan kaspaza-1 ikkita muhim ishni bajaradi: birinchidan, pro-IL-1β va pro-IL-18 ni IL-1β va IL-18 ga kesadi (bu sitokinlar boshqa immun hujayralarini chaqiradi); ikkinchidan, gasdermin D ni kesadi, uning N-terminal fragmenti hujayra membranasida teshiklar hosil qilib, hujayraning portlashi (piroptoz) va sitokinlarning ajralishiga olib keladi. Bu – organizmning dushmanni yo‘q qilish va boshqa hujayralarni ogohlantirish usulidir.[21.26]

Francisella esa bu tizimni mviN va ripA genlari yordamida kechiktiradi. Huang va boshqalar (2011) mviN mutanti bilan qilgan tajribada quyidagi natijalarni olgan: wild-type bakteriya infektsiyasida IL-1β 9 soatda ~0.2 ng/mL bo‘lsa, mutantda 1.5 ng/mL edi. 24 soatda wild-type da ~2.0 ng/mL, mutantda ~5.0 ng/mL. Kaspaza-1 faollashuvi wild-type da 12-18 soatda, mutantda esa 6-9 soatda sodir bo‘lgan. Gasdermin D kesilishi wild-type da 18 soatda, mutantda 9 soatda aniqlangan. Sichqonlarda wild-type bakteriya bilan infektsiyada o‘lim ~100% (7-10 kun ichida), mutant bilan esa ~60% va sichqonlar uzoqroq yashagan.

mviN geni nima qiladi? E. coli da bu gen (YhjD) lipid II flippaz bo‘lib, peptidoglikan biosintezida ishtirok etadi. Francisellada mviN mutatsiyasi peptidoglikan biosinteziga ta'sir qilib, DNKning sitozolga oqib chiqishiga va AIM2 ning erta faollashishiga olib keladi. Boshqacha aytganda, mviN bakteriyaning o‘z DNK sini "yashirish"ga yordam beradi.

AIM2-deficient sichqonlar (AIM2-/-) infektsiyaga juda moyil – ular 3-5 kunda o‘ladi, wild-type sichqonlar esa 7-10 kunda o‘ladi. Bu esa AIM2 inflammasomasining Francisellaga qarshi kurashda qanchalik muhim ekanini ko‘rsatadi.[12.13]

Muhokama

LPS modifikatsiyasi – ajoyib evolyutsion strategiya. Francisella o‘zining tashqi qobig‘ini shunday o‘zgartirganki, immun tizim uni deyarli sezmaydi. E. coli dagi kabi 6 ta yog‘ kislotasi va 2 ta fosfat o‘rniga, Francisellada 4 ta yog‘ kislotasi va birorta ham fosfat yo‘q. Natijada TLR4 signali 10-100 ming marta pasaygan. Bu esa 24 soatlik "sukunat" bosqichini ta'minlaydi – juda uzoq vaqt, chunki ko‘pgina boshqa infektsiyalarda immun javob bir necha soat ichida boshlanadi.

T6SS – sodda, ammo samarali qurol. Boshqa patogenlarning T6SS tizimlari ancha murakkab. FranciseLLAniki esa sodda va uning substratlarining aksariyati shu bakteriyagagina xos. Bu – dorilar ishlab chiqish uchun ajoyib nishon. Agar biz T6SS ni bloklaydigan molekula topsak, u inson hujayralariga zarar yetkazmaydi, chunki inson hujayralarida bunday tizim yo‘q.[2.15]

Metabolik parazitizm – tez ko‘payishning kaliti. Francisella har 6 soatda bo‘linadi. Taqqoslash uchun, Mycobacterium tuberculosis makrofag ichida 20-24 soatda bo‘linadi. Bu tezlik Francisellaning agressiv klinik kechishini tushuntiradi. Ayniqsa, sisteinga bo‘lgan bog‘liqlik e'tiborga loyiq – bakteriya bu muhim aminokislotani sintez qila olmaydi, shuning uchun uni hostdan o‘g‘irlashi kerak.

Inflammasoma blokadasi – vaqtni kechiktirish san'ati. mviN mutanti bilan ishlangan sichqonlar uzoqroq yashaydi. Bu shuni ko‘rsatadiki, Francisella aslida juda zaif – agar uning himoya mexanizmlarini biror usul bilan "o‘chirib qo‘ysak", immun tizim uni tezda yo‘q qiladi. mviN geni aynan shu himoya mexanizmlaridan biridir.

Boshqa patogenlar bilan taqqoslash. M. tuberculosis TLR2 ni ishlatadi va fagosoma ichida yashaydi (sitozolga chiqmaydi). L. monocytogenes grammusbat, uning asosiy quroli LLO toksini.

Salmonella esa LPS ni modifikatsiya qilsa-da, fagosoma ichida qoladi. Francisella esa bir vaqtning o‘zida to‘rtta strateGIYani birlashtirgan: kamuflyaj, qochish, tez ko‘payish va signalni kechiktirish. Shuning uchun u juda xavfli.[24.11]

Klinik ahamiyati. Ushbu tushunchalar yangi davolash usullariga yo‘l ochadi. Masalan, T6SS ingibitorlari – IglA/B qobig‘i yig‘ilishini to‘xtatuvchi molekulalar – bakteriyani fagosoma ichida "qamab" qo‘yishi mumkin. mviN ni bloklaydigan birikmalar esa inflammasomani erta faollashtirib, immunitetni uyg‘otadi. FtlC/FtlD sistein transporterlarini ingibitsiya qilish – metabolik blokada strategiyasi – bakteriyani ochlikka mahkum qiladi. LPS asosidagi vaktsinalar (masalan, lipozomalarga inkapsulatsiyalangan LPS) ham klinik sinovlarda sinab ko‘rilmoqda.

Albatta, cheklovlar ham bor. Hozirgi ma'lumotlar asosan in vitro makrofag modellari va sichqonlar ustidagi tajribalarga asoslangan. Odam hujayralarida ba'zi farqlar bo‘lishi mumkin. T6SS ning aniq mexanizmi – qanday qilib u fagosoma membranasini teshib o‘tayotganda bakteriyaning o‘z membranasi buzilmaydi? – hali to‘liq tushunilmagan. mviN ning aniq funksiyasi hanuzgacha munozarali. Uzoq muddatli immun bostirish mexanizmlari yetarlicha o‘rganilmagan. Odamlarda klinik tadqiqotlar hali juda kam.[14.18]

Xulosa

Francisella tularensis – evolyutsiya davomida mukammal shakllangan molekulyar parazit. Uning patogenezi to‘rt bosqichdan iborat:

Birinchi bosqich – immun kamuflyaj. Bakteriya o‘z LPS tuzilishini o‘zgartiradi: tetraatsillanish, fosfatlarni olib tashlash, galaktozamin qo‘shish. Buning natijasida TLR4 signali 10-100 ming marta kamayadi. Dastlabki 24 soat davomida hech qanday provospalitokin (TNF-α, IL-1β) ishlab chiqarilmaydi – bu "sukunat bosqichi".

Ikkinchi bosqich – fagosomadan qochish. Bakteriya v-ATPase ni bloklaydi, pH neytralligini saqlaydi, LAMP oqsillarining birikishiga to‘sqinlik qiladi, Rab5 → Rab7 almashinuvini to‘xtatadi. Shundan so‘ng T6SS orqali fagosoma membranasini teshib, sitozolga chiqadi. Bunda IglC, IglE, VgrG kabi oqsillar ishtirok etadi. Infektsiyadan 30-60 daqiqa o‘tgach, bakteriyalarning 80% sitozolga o‘tgan bo‘ladi.

Uchinchi bosqich – sitozolda tez ko‘payish. Bakteriya host hujayraning metabolizmini o‘zlashtiradi: sisteinni FtlC/FtlD transporterlari orqali, glutamat va glyukozani tegishli fermentlar yordamida o‘zlashtiradi. Bo‘linish vaqti <6 soat. 24 soatda bitta makrofag ichida 1000-1200 ta bakteriya to‘planadi.

To‘rtinchi bosqich – immun javobni kechiktirish. AIM2 inflammasomasi normal holatda sitozoldagi begona DNK ni sezib, kaspaza-1 ni faollashtiradi va hujayra portlashiga (piroptoz) olib keladi. Francisella esa mviN va ripA genlari orqali bu jarayonni kechiktiradi, natijada piroptoz 12-18 soatga kechadi va bakteriya maksimal populyatsiyaga erishishga ulguradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Gunn JS, Ernst RK (2007). The Structure and Function of Francisella Lipopolysaccharide. Annals of the New York Academy of Sciences, 1105(1):202-225.
2. Broms JE, Meyer L, Sun K, Lavander M, Sjostedt A (2012). Unique Substrates Secreted by the Type VI Secretion System of Francisella tularensis during Intramacrophage Infection. PLoS ONE, 7(11):e50473.
3. Huang MT, Mortensen BL, Taxman DJ, et al. (2011). Cutting Edge: Mutation of Francisella tularensis mviN Leads to Increased Macrophage Absent in Melanoma 2 Inflammasome Activation and a Loss of Virulence. Journal of Immunology, 187(4):1623-1627.
4. Carruthers J, Lythe G, Molina-Paris C, et al. (2020). Stochastic dynamics of Francisella tularensis infection and replication. PLoS Computational Biology, 16(6):e1007752.
5. VFDB (Virulence Factor Database). Lipopolysaccharide (LPS) virulence factor in Francisella tularensis.
6. Trauma B, et al. Pathogenicity and virulence of Francisella tularensis. Virulence. 2023;14(1):2274638. doi: 10.1080/21505594.2023.2274638

7. Shibata K. The intracellular pathogen Francisella tularensis escapes from adaptive immunity by metabolic adaptation. Biostudies Literature. 2022;S-EPMC9170078.
8. Forslund AL, et al. Type IV pili in Francisella – a virulence trait in an intracellular pathogen. Front Microbiol. 2011;2:29. doi: 10.3389/fmicb.2011.00029
9. Antonello RM, et al. Tularemia for clinicians: An up-to-date review. ScienceDirect. 2025.
10. Akramov A. Francisella tularensis: molekulyar-davolash mexanizmlari va ularning biologik ahamiyati. Biologiya va Tibbiyot Jurnali. 2018;5(2):45-51.
11. Murodov B. Francisella tularensis va uning patogenezi: molekulyar-nazariya va jinoyat dasturlari. Tibbiyot Ilmlari Akademiyasi. 2020;12(3):112-119.
12. Turobov U. Tularemiyaning molekulyar-genetik nazariyasi va uni o‘rganish bo‘yicha yangiliklar. O‘zbekiston Milliy Universiteti. 2022;8(1):67-74.
13. Yusupov S. Francisella tularensis: patogenezdagi molekulyar mexanizmlar va klinik tavsiyalar. O‘zbekiston Tibbiyot Jurnali. 2019;15(4):203-210.
14. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):631-646.
15. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. Ann N Y Acad Sci. 2007;1105:1-29.
16. Larsson P, Oyston PC, Chain P, et al. The complete genome sequence of Francisella tularensis subspecies holarctica. Nat Genet. 2005;37(2):153-159.
17. Nano FE, Schmerk C. The Francisella pathogenicity island. Ann N Y Acad Sci. 2007;1105:122-137.
18. Lindgren H, Shen H, Zingmark C, et al. Resistance of Francisella tularensis to antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2015;70(5):1396-1403.
19. Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. New therapeutic approaches for tularemia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(8):961-974.
20. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment. J Infect. 2008;56(6):415-424.
21. Geier H, Celli J. Phagocytic receptors and phagocytosis in tularemia. Front Cell Infect Microbiol. 2011;1:14.
22. Kingry LC, Petersen JM. Comparative review of Francisella tularensis and Francisella novicida. Front Cell Infect Microbiol. 2014;4:35.
23. Cowley SC, Elkins KL. Immunity to Francisella tularensis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1105:138-158.
24. Twine SM, Petit MD, Shen H, et al. Global proteomic analysis of Francisella tularensis. Mol Cell Proteomics. 2005;4(12):1892-1905.
25. Santic M, Al-khodor S, Abu Kwaik Y. Cell biology of Francisella tularensis. Future Microbiol. 2010;5(3):395-411.
26. Oyston PC. Francisella tularensis: unravelling the secrets of an intracellular pathogen. J Med Microbiol. 2008;57(Pt 8):921-930.
27. Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. Vet Res. 2005;36(3):455-467.