[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

This is a translation into Farsi of an article originally published in English:
Henriquez-Camacho C, Ventosilla P, Minnick MF, Ruiz J, Maguiña C, "Proteins of Bartonella bacilliformis: Candidates for Vaccine Development," *Int J Pept.* 2015 : 702784. doi:10.1155/2015/702784. https://www.hindawi.com/journals/ijpep/2015/702784/

Copyright © 2015 Cesar Henriquez-Camacho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The article was translated by:
Reza Bohloli Khiavi Mr 1, Esmael Nourizadeh Mr 2
1- Ardebil University of Medical Sciences, Meshkin Shahr Health and Treatment Center
2- Ardebil University of Medical Sciences, Meshkin Shahr City Health and Treatment Center

پروتئین های بارتونلا باسیلی فورمیس: کاندیدهایی برای تهیه و توسعه واکسن

● رضا بهلولی خیاوی

کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشکین شهر

meshkinlab@yahoo.com

● اسماعیل نوری زاده

کاردان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشکین شهر

esmailnourizadeh@gmail.com

❑ چکیده

بارتونلا باسیلی فورمیس عامل اتیولوژیک بیماری کاریون یا تب اورویا می باشد. در عفونت با این باکتری یک مدل جالب از اختصاصی بودن میزبان انسانی نشان داده می شود. تفاوت های قابل ملاحظه در یافته های بالینی بیماری کاریون، سازگاری پیچیده این باکتری با میزبان انسانی را ناشی از پایداری بیش از حد آن، باقی ماندن به صورت مخزن برای انتقال از طریق ناقلین و فرار از سیستم ایمنی می دانند. این رویدادها مکانیزم‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی را در بر می گیردکه هم در سلول میزبان و هم در سلول باکتریایی وجود دارند. در این مطالعه مروری، بر پروتئین هایی که در کنش و واکنش بین Bartonella bacilliformis و سلول میزبان دخالت دارند تمرکز شده است. تعدادی از این پروتئین ها می‌توانند به عنوان کاندیدهایی برای تهیه و توسعه واکسن مورد استفاده قرار گیرند.

کلمات کلیدی: بارتونلا باسیلی فورمیس، تب اورویا، بیماری کاریون، کاندیدهای تولید واکسن

❑ ۱- مقدمه

بارتونلا باسیلی فورمیس عضوی از زیر گروه آلفا ۲ از پروتئوباکتری ها بوده و عامل بیماری در بیماران به صورت Carri'on یا تب Oroya می باشد. B. bacilliformis برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ توسط آلبرتو بارتون توصیف شد. پژوهش های متعددی در این مورد انجام شده که مطالعات بالینی و تجربی را نیز شامل می شود. در ۲۵ سال گذشته، مسلما مهم ترین مطالعات در مورد فیزیوپاتولوژی این بیماری انجام شده است. بارتونلوزیس در طول تاریخ در پرو، اکوادور و کلمبیا که جزو مناطق مهم بومی جهان در نظر گرفته می شوند توصیف شده است. تفاوت قابل توجه در تظاهرات بالینی در طول عفونت با B.bacilliformis نشان دهنده یک سازش پیچیده بین میزبان انسانی به علت پایداری بیش از حد باکتری، باقی ماندن به صورت مخزن برای انتقال از طریق ناقلین و فرار از سیستم ایمنی است. رابطه باکتری و میزبان یادآور بسیاری از مکانیسم های بیوشیمیایی و ژنتیکی موجود در پروتئین های باکتری و میزبان می باشد. این بررسی بر روی پروتئین های درگیر در

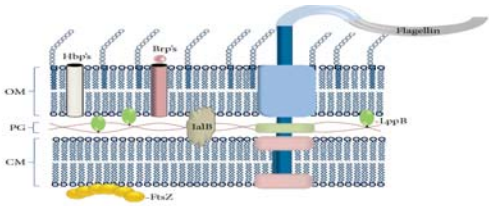
Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

تعامـــل B. bacilliformis با میزبان تاکید دارد. ما فرض می کنیم که پروتئین هـــای خاصی می توانند کاندیدهایی ایده آل از نظرآنتی ژن پروتئینی باشـــند که برای تهیه یک واکسن شیمیایی سنتز می شـــوند تا وقوع فعل و انفعالات بیـــن B.bacilliformis با ســـلول های میزبان را بلوکه نمایند. (شکل ۱).

❑ ۲- پاتوژنز و بیماریزایی باکتری

B. bacilliformis توسط نیش پشه خاکی فلبوتومینه که در دره های رشـــته کوه های بلنـــد آند زندگی می کند به انســـان منتقل می شود. این بیماری اغلب، اما نه همیشه در دو مرحله ظاهر می شـــود. بیمـــاری اولیه یا فاز حاد که تهدید کننده حیات است و توسط یک مرحله سپتیک بدتر شـــده و کم خونی همولیتیک شـــدید مشخصه آن است که ناشـــی از هجوم باکتـــری ها به گلبول های قرمز اســـت که توســـط طحال نابود می شـــوند. این مرحلـــه، به عنوان تب Oroya شناخته شده است و در صورت عدم درمان میزان مرگ و میر بالا است (تا ۸۸٪) و در کودکان شایع تر می باشد. تب، رنگ پریدگی، ضعف عمومی، درد عضلانی، سردرد، یرقان و بزرگی کبد و طحال علائم اصلی تب Oroya هســـتند. در حالات پیشرفته، یک سرکوب سیستم ایمنی گذرا به عنوان یک نتیجه از مرحله ســـپتیک، اتفاق مـــی افتد که منجر به شروع عفونت های فرصت طلب مانند توکسوپلاسموز، سل، سالمونلوز، شیگلا، هیستوپلاسموز، مالاریا و پنوموسیستیس مـــی شـــود. در مرحلـــه مزمـــن ثانویـــه، کـــه بـــه عنوان verruga peruana (زگیل پرو) شناخته شده است ۴ تا ۸ هفته پس از شروع تب Oroya هجوم باکتری ها به سلول های اندوتلیال تولید ضایعات hemangiomatous زگیل مانند در پوســـت و غشـــاهای مخاطی می نماید. طول مدت مرحله انفجاری ۳ تا ۶ ماه اســـت. ضایعات به صورت کوچک (پاپـــول کوچک مایل به قرمز کوچکتـــر از ۳ نانومتر)، مولار (تومورهای ندولر > ۵ میلی متر) و ندول های منتشره زیر جلدی طبقه بندی می شـــوند. در ساکنان مناطق آندمیک، به ویژه دانش آموزان، اغلب فاز انفجاری پیشرفته به عنوان تنها جلوه ای از این بیماری می باشد. انسان ها تنها منبع شناخته شده B. bacilliformis هستند.



شکل ۱: آنتی ژن پروتئین های مختلف ب. باسیلی فورمیس و جایگاه آن ها در سلول:
Brp's= پروتئین ها تکرار بارتونلا، FtsZ = پروتئین تقسیم سلول Hbp's =hemin-binding پروتئین، IalB= invasion-associated locus B پروتئین، LppB= لیپوپروتئین ب، OM= غشای خارجی، PG= پپتیدوگلیکان، CM= غشای سیتوسولیک (فرآیند غشایی)

❑ ۳- پروتئین های کاندید برای توسعه واکسن بارتونلوزیس

Flagellin -۱-۳

B. bacilliformis توســـط تـــاژک لوفوتریـــش خود بســـیار متحرک می باشد، این تاژک زائده ۴۲ کیلو دالتونی بـــوده و از زیر واحد پروتئینی flagellin تشـــکیل یافته و در مقابل پروتئاز و یا تیمار با تریپســـین مقاوم می باشـــد. طبـــق مطالعـــات، B. bacilliformis دارای ۱ تـــا ۱۰ تاژک قطبی به طول ۳ تا ۱۰ میکرومتر می باشـــد. علاوه بر سیســـتم گردش خون، تاژک باکتری را قادر می سازد تا با ســـرعت بالایی حرکت نماید و ممکن است به ورود پاتوژن درداخل گلبول های قرمز نیز کمک نماید. به نظر می رسد تحرک باکتری برای ورود مورد نیاز باشد، چون پس از ورود B.bacilliformis نشانه ای از حرکت باکتری درآزمایش های Mernaugh و Ihler مشاهده نشده است. آنتی سرم ضد تاژک در ارتباط بین B. bacilliformis و سلول های قرمز به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد و دارای اتصال ضعیفی از تحرک های ضعیف مختلف می باشد. این داده ها نشـــان می دهند که تاژک‌ها موجب اتصـــال قوی باکتری به گلبول قرمز می شـــوند و یا ارتباط بین ســـلول‌های میزبان و باکتریایی را افزایش می‌دهند. با

Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

در نظـر گرفتن کاهش قابل توجـه در عفونت گلبول قرمز به دلیل آنتـی بادی‌های ضد flagellin، این پروتئین یک آنتی ژن امیدوار کننده برای اسـتفاده در واکسن زیر واحد قوی خواهد بود.

Brps (Bartonella repeat proteins) -۲-۳

بارتونـلا به انواع مختلفی از سـلول هـای یوکاریوتی از طریـق اتصال به پروتئین های اتوترانسـپورتر ۳ حمله می کنند (TAAs). همه TAA ها از مسیر ترشحی V شکل استفاده می کنند و از یک دمین انتقال دهنده و یک دمین بتا تشکیل شـده اند که برای خارج کردن ترکیبات انتقالی هدف به خارج از غشای سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند. B. bacilliformis دارای سـه ژن کد کننده brp است که قـدرت تکثیر پروتئین های بارتونـلا را دارد(Brps). پروتئیـن هـای Brp بارتونـلا باسـیلی فورمیس دمین های مشـترک و خصوصیات ساختاری مشابه با TAAS نشـان می دهنـد. در حالی که نقـش پروتئین های Brp بارتونلا باسـیلی فورمیس هنوز بررسـی نشـده اسـت و ممکن اسـت در فرآیند های بیولوژیکی مشـابهی از جمله اتوآگلوتیناسـیون، اتصال به سـلول های میزبان، پروتئین های ماتریکس خارج سـلولی (فیبرونکتین و کلاژن)، مهار فاگوسیتوز و القاء پاسخ proangiogenic در سلول های میزبـان به عنوان پروتئین های TAA از بارتونلا باسـیلی فورمیس و بارتونلا کوئینتانا حضور داشته باشند.

IalB (invasion-associated locus B) -۳-۳

محل تهاجمی پروتئین IalB (IalB) (شـکل ۲) در اصل از طریـق غربالگری کتابخانه ژنومـی B. bacilliformis برای سـویه های مهاجـم اوکاریوتیـک E. coli میزبان کشف شـد. IalB دارای اثر قابل توجهی بر افزایش حمله B. bacilliformis بـه گلبول قرمز می باشـد. ممکن اسـت که تغییرات محیطی در حین انتقال باکتری از پشه خاکی به انسان (مانند تغییر در درجه حرارت، در دسترس بـودن آهن و pH) روی بیـان ژن IalB اثر بگذارد. در تحقیقات دیگر، سـطح پروتئین IalB با تغییر در IalB و تغییرات دما یا pH در مرحله رشد در ارتباط بود. بیشترین میزان حضور ialB در بارتونلا باسیلی فورمیس زمانی است که PH اسـیدی برابر ۵ و درجه حرارت رشـد ۲۰ درجه سـانتی‌گراد و یا تغییرات درجه حرارت پایین از ۲۰ تا ۳۰ درجه سانتی گراد باشد.

همانطوری که سطح IalB mRNA یعنی مقدار پروتئین IalB در بارتونلا باسـیلی فورمیس در پاسـخ به pH=8 و یا کاهش سـریع دما به ۳۷ درجه، کاهش یافته اسـت. احتمالا در موقع خونخواری توسـط حشـرات، B. bacilliformis دسـتخوش یک تغییر دمـا از 37°C بـه 20°C می گردد. همزمـان با تغییر حداقل دما، بیـان IalB باکتری زمانی که حشـرات خونخواری بعدی را انجام می‌دهند تنظیم می‌گردد. تغییرات pH همچنین در معده پشه خاکی هم اتفاق می افتد (افزایـش کمتر PH به ۷/۴) که احتمـالا در آن بیان IalB تنظیـم می گردد. وقتی که باکتری از پشـه خاکی ناقل وارد میزبان انسـانی می گردد این رویداد را می توان با یک تغییر سریع در درجه حرارت به ۳۷ °C و افزایش PH به ۷/۴ نشان داد. بیان ژن IalB تحت این شـرایط کمتر تنظیم می گردد ولی از بین نمی رود. بدون شک، دیگر عوامل باکتریایی هم در پایبندی و تهاجم به گلبول قرمز دخیل می باشـند. IalB در قسمت غشای داخلی باسـیلی فورمیس قرار دارد که بعید به نظر می رسد در آن محل با گلبول قرمز در ارتباط بوده باشد. در مقابـل هومولوگ IalB از باتونلا هنسـله در هر دو بخش داخلی و خارجی غشـای باکتری قرار دارد. معلوم نیسـت که این پروتئین ناقل مبدل سـیگنال در حمله گلبول قرمز انسان هست یا نه و مکانیزم عمل ناشناخته مانده است.

Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

FtsZ -۴-۳

پروتئین FtsZ در B. bacilliformis یک پروتئین ~75 کیلو دالتون و هومولوگ ساختاری بارتونلا هنسله و پروتئین دخیل در تقسیم سلولی است. FtsZBb به شدت در انسان ایمنی ایجاد می کند و یکی از دو آنتی ژن عمده می باشد (برای مثال ۷۵ کیلو دالتون و ۶۵ کیلو دالتون پروتئین) که در اوایل بررسی روی این باکتری شناسایی شده اند. علاوه بر این انتهای C در FtsZBb شامل یک ناحیه ۲۵۶ آمینواسیدی است که غیر معمول بوده و در ارتباط با باکتری Rhizobium meliloti پیدا شده است. در نتیجه، FtsZ تقریبا دو برابر بزرگ تر از سایر هومولوگ‌های FtsZ است، شاید به آنتی ژن آن مربوط باشد. جالب توجه است که ژن FtsZ در میان طرح های MLST برای مطالعات کلونالی و ارتباط تکاملی با سویه های باسیلی فورمیس قرار گرفته است.

۳-۵- پروتئین های متفرقه غشای خارجی

چندین نوع پروتئین مختلف در غشای خارج سلولی باسیلی فورمیس شناسایی شده است. Minnick 14 تا پروتئین با دامنه ۱۱/۲ تا ۷۵/۳ کیلو دالتون شناسایی کرده است. سه تا از این پروتئین ها (۳۱/۵، ۴۲ و ۴۵ کیلو دالتون) وقتی در معرض سرم خرگوشی با ایمنی بالا قرار داده شدند خاصیت رسوب زایی ایمنی افزایش یافت. Iwaki-Egawa و Ihler شش پروتئین باسیلی فورمیس که واسطه واکنش بین باکتری و گلبول های قرمز بودند را شناسایی کردند (۱۰۰، ۹۲ ، ۸۴ ، ۴۶ ، ۳۷ و ۱۲ کیلو دالتونی). یک لیپو پروتئین ایمنی زای ۴۳ کیلو دالتونی از باسیلی فورمیس از طریق غربالگری ژنومی DNA کتابخانه ای لامبادا شناسایی گردید. این پروتئین یک هومولوگ از پروتئین های LppB گونه های هموفیلوس و پروتئین NlpD از E. coli است و در نتیجه LppB تعیین شد. لیپوپروتئین LppB به احتمال زیاد شبیه به مسیرهای بیوسنتز لیپوپروتئین باکتریایی دیگر سنتز می‌شود. افزایش ایمنی زایی پروتئین ها نشان می داد که سرم ۵ بیمار در دروه نقاهت از بیماری تب اورویا و وروگا بودند. Buckles و McGinnis Hill نشان دادند که باسیلی فورمیس قادر به باند شدن با چندین پروتئین گلبول قرمز انسانی از جمله زیر واحدهای آلفا و بتا اسپکترین، باند ۳ پروتئین، گیلیکوفورین A و گلیکوفورین B می باشد. باند ۳ یک گلیکوپروتئین بزرگ انتقال دهنده از غشای گلبول قرمز است و ممکن است یکی از گیرنده های گلبول قرمز بارتونلا باسیلی فورمیس باشد. علاوه بر این، پیشنهاد شده است که باند ۳ در حمله پلاسمودیوم به گلبول های قرمز نقش دارد.

۳-۶- پروتئین های Hemin-Binding (Hbp's)

پروتئین های Hemin-Binding بارتونلا باسیلی فورمیس مرتبط با هومولوگ های باکتریوفاژها Pap31، از پروتئین های بارتونلا هنسله و ۵ پروتئین hemin-binding از بارتونلا کوئینتا هستند.

B. bacilliformis دارای سه ژن hbp کدکننده پشت سر هم در روی کروموزوم آن است. علاوه بر این به عنوان یک گیرنده برای همین محسوب می شوند و در ارتباط با فاژ است. جمع آوری داده‌ها از بارتونلا هنسله نشان می دهد که این پروتئین ها نیز ممکن است به عنوان اتصال برای فیبرونکتین، هپارین و سلول های میزبان مانند سلول های اندوتلیال دخیل باشند. پروتیئن های HBP (Pap31) آنتی ژن‌های با بیان بالایی هستند که در محیط کشت بارتونلا باسیلی فورمیس رشد می کنند و ایمونوژنیسیته غالب آن را به عنوان آنتی ژن ایده آل برای استفاده در آزمایش الایزا و ایمونوبلات ها تعیین می کنند. در واقع، استفاده از این آنتی ژن تک پروتئینی در ELISA، وسترن بلات یا روش جریان جانبی منجر به سرعت به تشخیص عفونت B. bacilliformis می شود. تا چه اندازه Hbp's بارتونلا باسیلی فورمیس در انسان سیستم ایمنی را فعال می کند هنوز ناشناخته است. با این حال، همولوگ HbpE از B. Quintana یک آنتی ژن معمولا شناخته شده در سرم بیماران مبتلا به تب خندق می باشد. این مشاهدات نشان می دهد که یک یا چند Hbp پروتئین از بارتونلا باسیلی فورمیس ممکن است فعال کننده سرمی در انسان بوده و در نتیجه برای ساختن واکسن کاندید باشد.

Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

❑ ۴- نتیجه گیری

عفونت B. bacilliformis نشان دهنده یک مدل جالب از اختصاصی بودن میزبان انسانی برای یک باکتری است. در حالی که ما در حال حاضر بیشتر در مورد زیست شناسی باکتری و بیماریزایی بیماری کاریون اطلاعاتی داریم ولی ما هنوز فاقد دانش کافی برای انتخاب کاندیدهای پروتئین خاص برای تولید یک فرمول واکسن هستیم. مطالعات مقایسه ای در مورد ژنومیک و پروتئومیکس زیادی وجود ندارد، به خصوص با توجه به تاثیر قابل توجهی که شیوع بارتونلوزیس برای جمعیت های آسیب پذیر در جنوب آمریکا دارد. بیماری کاریون یکی از بیماری های نوپدید است که ریشه کنی آن با آنتی بیوتیک ها و آفت کش ها امکان پذیر نمی باشد. بنابراین، موثرترین راهکار کنترل بیماری از طریق ساخت و توسعه یک واکسن برای پیشرفت بهداشت عمومی خواهد بود. پیشرفت هایی که در ژنومیکس و پروتئومیکس بارتونلا باسیلی فورمیس به وجود آمده امیدی برای طراحی واکسن قابل قبول در آینده نزدیک خواهد بود.

References

1- Cesar Henriquez-Camacho, Palmira Ventosilla, Michael F.Minnick,Joaquim Ruiz, and CiroMaguiña: Proteins of Bartonella bacilliformis: Candidates for Vaccine Development. International Journal of Peptides:2015.

2- B. Alexander, "A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia," American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 52, no. 4, pp. 354–359, 1995.

3- M. Kosek, R. Lavarello, R. H. Gilman et al., "Natural history of infection with Bartonella bacilliformis in a nonendemic population," Journal of Infectious Diseases, vol. 182, no. 3, pp. 865–872, 2000.

4- M. F. Minnick, B. E. Anderson, A. Lima, J. M. Battisti, P. G. Lawyer, and R. J. Birtles, "Oroya fever and verruga peruana: bartonelloses unique to South America," PLoS Neglected Tropical Diseases, vol. 8, no. 7, Article ID e2919, 2014.

5- D. C. Scherer, I. Deburon-Connors, and M. F. Minnick, "Characterization of Bartonella bacilliformis flagella and effect of antiflagellin antibodies on invasion of human erythrocytes," Infection and Immunity, vol. 61, no. 12, pp. 4962–4971, 1993.

6- J. M. Battisti and M. F. Minnick, "Development of a system for genetic manipulation of Bartonella bacilliformis," Applied and Environmental Microbiology, vol. 65, no. 8, pp. 3441–3448, 1999.

7- T. Riess, S. G. E. Andersson, A. Lupas et al., "Bartonella adhesin a mediates a proangiogenic host cell response," The Journal of Experimental Medicine, vol. 200, no. 10, pp. 1267–1278, 2004.

8- S. J. Mitchell and M. F. Minnick, "Characterization of a two-gene locus from Bartonella bacilliformis associated with the ability to invade human erythrocytes," Infection and Immunity, vol. 63, no. 4, pp. 1552–1562, 1995.

9- S. A. Coleman and M. F. Minnick, "Differential expression of the invasion-associated locus B (ialB) gene of Bartonella bacilliformis in response to environmental cues," Microbial Pathogenesis, vol. 34, no. 4, pp. 179–186, 2003.

10- M. R. Chenoweth, C. E. Greene, D. C. Krause, and F. C. Gherardini, "Predominant outer membrane antigens of Balgonella henselae," Infection and Immunity, vol. 72, no. 6, pp. 3097–3105, 2004.

11- I. Padmalayam, B. Anderson, M. Kron, T. Kelly, and B. Baumstark, "The 75-kilodalton antigen of Bartonella bacilliformis is a structural homolog of the cell division protein FtsZ," Journal of Bacteriology, vol. 179, no. 14, pp. 4545–4552, 1997.

12- M. F. Minnick, "Identification of outer membrane proteins of Bartonella bacilliformis," Infection and Immunity,

Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]

vol. 62, no. 6, pp. 2644–2648, 1994.

13- S. Iwaki-Egawa and G. M. Ihler, "Comparison of the abilities of proteins from Bartonella bacilliformis and Bartonella henselae to deform red cell membranes and to bind to red cell ghost proteins," FEMS Microbiology Letters, vol. 157, no. 1, pp. 207–217, 1997.

14- I. Padmalayam, T. Kelly, B. Baumstark, and R. Massung, "Molecular cloning, sequencing, expression, and characterization of an immunogenic 43-kilodalton lipoprotein of Bartonella bacilliformis that has homology to NlpD/LppB," Infection and Immunity, vol. 68, no. 9, pp. 4972–4979, 2000.

15- E. L. Buckles and E. McGinnis Hill, "Interaction of Bartonella bacilliformis with human erythrocyte membrane proteins," Microbial Pathogenesis, vol. 29, no. 3, pp. 165–174, 2000.

16- H. K. Deng, D. Le Rhun, E. Le Naour, S. Bonnet, and M. Vayssier-Taussat, "Identification of Bartonella Trw host-specific receptor on erythrocytes," PLoS ONE, vol. 7, no. 7, Article ID e41447, 2012.

17- T. J. Bowers, D. Sweger, D. Jue, and B. Anderson, "Isolation, sequencing and expression of the gene encoding a major protein from the backteriophage associated with Bartonella henselae," Gene, vol. 206, no. 1, pp. 49–52, 1998.

18- J. A. Carroll, S. A. Coleman, L. S. Smitherman, and M. F. Minnick, "Hemin-binding surface protein from Bartonella quintana," Infection and Immunity, vol. 68, no. 12, pp. 6750–6757, 2000.

19- S. M. Dabo, A. W. Confer, B. E. Anderson, and S. Gupta, "Bartonella henselae Pap31, an extracellular matrix adhesin, binds the fibronectin repeat III13 module," Infection and Immunity, vol. 74, no. 5, pp. 2513–2521, 2006.

20- A. Taye, H. Chen, K. Duncan et al., "Production of recombinant protein Pap31 and its application for the diagnosis of Bartonella bacilliformis infection," Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1063, pp. 280–285, 2005.

Downloaded from labdiagnosis.ir at 14:57 +0430 on Saturday May 16th 2020

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-20]