

# Адгезины патогенных иерсиний

А.С.Трунякова, А.С.Вагайская, С.В.Дентовская

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,  
Оболенск, Московская область, Российская Федерация

В род *Yersinia* входят 26 видов, три из которых патогенны для человека: *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*, вызывающие иерсиниоз и псевдотуберкулез – инфекции с преимущественно желудочно-кишечной симптоматикой, и *Yersinia pestis* – возбудитель чумы. Патогенные иерсинии экспрессируют белки, опосредующие прикрепление к клеткам-хозяина, способствующие инвазии или уклонению от его иммунной системы, позволяя возбудителям пролиферировать и распространяться внутри макроорганизма. Кроме того, эти виды служат моделями для изучения эволюции факторов патогенности бактерий. Вирулентность патогенных штаммов *Yersinia* зависит от наличия во внешней мембране молекул с адгезивными свойствами. Некоторые из них, такие как белки YadA и Inv энтеропатогенных видов, а также рН 6 антиген *Y. pestis*, были достаточно полно изучены. Однако полногеномное секвенирование выявило множество других адгезинов, присутствующих в данных микроорганизмах, функции которых только начинают исследоваться. В настоящем обзоре кратко суммируются текущие знания об адгезинах иерсиний, их функциях и предполагаемой роли в инфекционном процессе. Особое внимание уделено одному из семейств β-цилиндрических белков внешней мембраны иерсиний, связанных с патогенностью бактерий, а именно белкам-автотранспортерам.

**Ключевые слова:** адгезия, патогенез, фактор патогенности, *Yersinia*

**Для цитирования:** Трунякова А.С., Вагайская А.С., Дентовская С.В. Адгезины патогенных иерсиний. Бактериология. 2020; 5(4): 39–51. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-4-39-51

## Adhesins of pathogenic *Yersinia*

A.S.Trunyakova, A.S.Vagaiskaya, S.V.Dentovskaya

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

The genus *Yersinia* includes 26 species, three of which are pathogenic to humans: *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*, which cause yersiniosis and pseudotuberculosis, infections with mainly gastrointestinal symptoms, and *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. Pathogenic *Yersinia* express proteins that mediate attachment to host cells, facilitate invasion or evasion of the host's immune system, allowing pathogens to proliferate and spread within the host. In addition, these species, and *Y. pestis* serve as models for studying the evolution of pathogenicity factors in bacteria. The virulence of pathogenic *Yersinia* strains depends on the presence of molecules with adhesive properties in their outer membrane. Some of them, such as the YadA and Inv proteins of enteropathogenic species, as well as the pH 6 antigen of *Y. pestis*, have been adequately studied. However, the whole-genome sequencing has revealed many other adhesins present in these microorganisms, which functions are just under investigation. This review briefly summarizes current knowledge about *Yersinia* adhesins, their functions and their putative role in the infectious process. Particular attention is paid to one of the families of β-cylindrical proteins of the outer membrane of *Yersinia*, associated with the pathogenicity of bacteria, namely, autotransporter adhesins.

**Key words:** adhesion, pathogenesis, pathogenic factor, *Yersinia*

**For citation:** Trunyakova A.S., Vagaiskaya A.S., Dentovskaya S.V. Adhesins of pathogenic *Yersinia*. Bacteriology. 2020; 5(4): 39–51. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2020-4-39-51

**Р**од *Yersinia* в настоящее время насчитывает 26 видов, три из которых имеют медицинское значение. *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* вызывают у людей желудочно-кишечные заболевания средней тяжести [1]. Один из них – *Y. pseudotuberculosis* – принято считать прародителем *Yersinia pestis*. Дивергенция видов произошла около

15–20 тыс. лет назад [2]. *Y. pestis* является этиологическим агентом чумы – широко распространенного зоонозного заболевания, одной из самых разрушительных болезней в истории человечества [3].

Патогенность микроорганизмов – сложное явление, реализуемое посредством множества разных механизмов.

### Для корреспонденции:

Трунякова Александра Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии чумы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», ФБУН ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0117  
E-mail: trunyakova@obolensk.org

Статья поступила 23.11.2020 г., принята к печати 25.12.2020 г.

### For correspondence:

Alexandra S. Trunyakova, junior researcher of laboratory for plague microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology

Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0117  
E-mail: trunyakova@obolensk.org

The article was received 23.11.2020, accepted for publication 25.12.2020

Однако существует несколько общих стратегий, используемых патогенами для поддержания жизнеспособности и преодоления защитных барьеров хозяина, в числе которых обеспечение прочной адгезии к его клеткам. Патогенность представителей всех трех видов иерсиний зависит от адгезивных свойств бактерий, а молекулы адгезинов, опосредующие прикрепление к тканям хозяина, являлись предметом исследований в течение нескольких десятилетий. Первыми из обнаруженных адгезинов иерсиний были *Yersinia adhesin A* (YadA) и инвазин (invasin – InvA), идентифицированные еще в 1980-х гг. [4–6]. Доступность полногеномных последовательностей бактерий позволила в последующем выявить ряд новых генов иерсиний, потенциально кодирующих белки с адгезивными свойствами (таблица). В дополнение к этому создание рекомбинантных молекул адгезинов в сочетании с использованием методов структурной биологии привело к лучшему пониманию молекулярных механизмов бактериальной адгезии. В зависимости от структуры, путей сборки и механизмов экспорта адгезины подразделяются на несколько разных классов, большинство из которых представлено у иерсиний [7].

### Белки системы секреции V типа

Белки системы секреции типа V, или автотранспортеры (АТ), составляют самую большую группу секретируемых белков грамотрицательных бактерий, делящуюся на пять классов: Va–Ve [7]. У патогенных иерсиний обнаружили автотранспортные адгезины, относящиеся к типам Va, Vc и Ve (рисунок). Белки типа Va представляют собой классические АТ, состоящие из N-терминального сигнального пептида, варибельного функционального passenger-домена и C-терминального мембранного β-домена. Сигнальный пептид обеспечивает транспорт белка в периплазму, где шапероны иерсиний Skp, SurA и DegP защищают его от протеаз и удерживают в развернутом состоянии до момента доставки до сборочного молекулярного комплекса (β-barrel assembly machinery – BAM-комплекс) наружной мембраны [7]. β-домен белка образует транспортный канал, через который passenger-домен секретируется через наружную мембрану. Белки типа Vc, или тримерные АТ-адгезины (ТАА), по своей структуре аналогичны классическим автотранспортерам, но могут функционировать только в виде тримеров [8]. Passenger-домены ТАА обычно состоят из шарообразного головного домена, за которым следует спиральный стебель. АТ типа Ve, или «обратные АТ», имеют структуру, аналогичную классическим АТ, но порядок их доменов обратный, то есть β-домен является N-терминальным для passenger-домена [9].

Классические АТ, известные под общим названием Yaps (*Yersinia autotransporter proteins*), были обнаружены при анализе геномов возбудителей чумы и псевдотуберкулеза *in silico*. У *Y. pestis* существует 13 открытых рамок считывания, кодирующих предполагаемые функциональные белки АТ (YapA, YapB, YapC, YapF, YapE, YapG, YapH, YapJ, YapK, YapL, YapM, YapN, YapV).

Установлено, что ген *yapA* нефункционален у штаммов *Y. pestis* subsp. *pestis* bv. *orientalis* из-за наличия точечной мутации в сигнальной последовательности [10], но экспрессируется в штамме *Y. pestis* subsp. *pestis* bv. *medievalis* KIM [11]. У штаммов чумного микроба ген *yapB* является псевдогеном из-за усечения транслокаторного домена, однако в хромосоме *Y. pseudotuberculosis* обнаружили два смежных интактных паралога гена *yapB* [10]. Ген *yapN* есть только у штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* bv. *medievalis* KIM [11].

**Автотранспортеры типа Va.** Белок YapC *Y. pestis* обладает высокой степенью гомологии с адгезином TibA энтеротоксигенных *Escherichia coli*. Установлено, что продукт *yapC* может играть важную роль в развитии инфекционного процесса при чуме, опосредуя прикрепление как к мышинным макрофагоподобным клеткам, так и к эпителиоподобным клеткам человека. Кроме того, экспрессия белка YapC чумного микроба на поверхности *E. coli* приводила к появлению аутоагрегации – феномена, связанного с вирулентностью у штаммов иерсиний. Белок YapC также участвует в образовании биопленок [12]. Однако делеция гена *yapC* у штамма *Y. pestis* KIM5 не приводила к снижению адгезии к клеткам RAW264.7 или HEp-2 и утрате способности к аутоагрегации и образованию биопленок, что может быть связано с обнаруженным низким уровнем экспрессии гена *yapC in vitro*.

Белок YapE является единственным белком-автотранспортером, обнаруженным кроме чумного микроба у

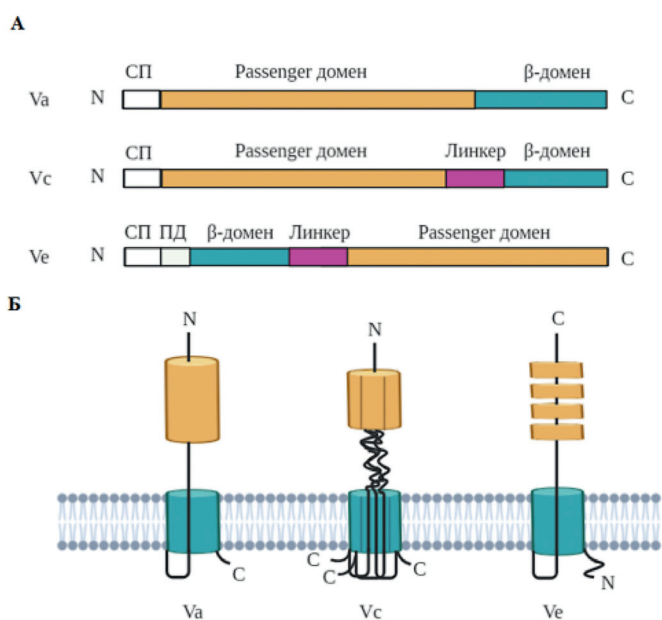


Рисунок. Организация доменов и модели топологии белков системы секреции типа Va, Vc и Ve.

(А) Доменная организация белков АТ типа Va (например, YapE), Vc (например, YadA) и Ve (например, Int, Inv), содержащих на N-конце сигнальный пептид (СП), который облегчает Sec-зависимый транспорт через внутреннюю мембрану. В белках АТ типа Vc СП связан с длинным passenger-доменом, который соединен с C-концевым β-бочкообразным доменом через короткий линкер. В белках АТ типа Ve порядок доменов отличается: СП соединен с периплазматическим доменом (ПД), за ним следует β-бочкообразный домен, который соединен с C-концевым passenger-доменом через линкер.

(Б) Классические АТ-белки типа Va являются мономерными. C-концевой β-бочкообразный домен (голубой) встроен во внешнюю мембрану. N-концевой passenger-домен (желтый) переносится на бактериальную поверхность и остается прикрепленным к β-цилиндру. Системы секреции типа Vc образуют гомотримеры, где каждый мономер вносит вклад в 4 β-цепи с образованием одного тримерного 12-цепочечного β-цилиндра. Система секреции типа Ve включает белки АТ инвертированного типа, такие как Int и Inv. У инвертированных АТ типа Ve β-бочкообразный домен расположен на N-конце и сливается с passenger-доменом на C-конце.

Адгезины патогенных иерсиний

Таблица. Адгезины патогенных для человека <i>Yersinia</i>						
Адгезин	Функция	Наличие у видов <sup>a)</sup>			Ссылки	
		<i>Y. pestis</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Y. enterocolitica</i>		
Автотранспортные адгезины						
Тип Va	YapA	Неизвестна	+ (Q9F292)	x (Q667Z2)	–	[10]
	YapB1	Неизвестна	o	x (Q667Z0)	–	[10]
	YapB2	Неизвестна	–	x (Q667Z1)	–	[10]
	YapC	Аутоагглютинация, связывание с эпителиальными клетками и макрофагами, образование биопленок	+ (Q9F290)	x (Q66DI5)	–	[18]
	YapE	Связывание с эукариотическими клетками, аутоагрегация	+ (Q9F288)	x (Q664E)	x (A1JSQ7)	[14]
	YapF	Частично защищает мышей от гибели при подкожном заражении	+ (Q9F287)	x (Q665R2)	–	[10]
	YapG	Неизвестна	+ (Q9F286)	x (Q665P5)	–	[15]
	YapH	Неизвестна	+ (Q9F285)	x (Q666F5)	–	[10]
	YapJ	Неизвестна	+ (Q0WGA9)	–	–	[10]
	YapK	Неизвестна	+ (Q0WJZ8)	x (Q66FH2)	–	[10]
	YapL	Неизвестна	+ (Q7CJH7)	x (Q668J2)	–	[10]
	YapM	Неизвестна	+ (Q0WIL1)	x (Q667C1)	–	[10]
	YapN	Неизвестна	+ (Q0WID7)	x (A0A0U1QUE7)	–	[10]
	YapV	Взаимодействует с фактором полимеризации актина N-WASP	+ (Q8CZT5)	x (Q666H3)	–	[16]
YapX	Неизвестна	o	x (Q666H2)	–	[17]	
Тип Vc	YadA	Связывание с компонентами внутриклеточного матрикса, эпителиальными клетками, макрофагами и нейтрофилами, опосредует устойчивость к сыворотке и аутоагглютинацию	o	+ (K7ZVF1)	+ (P31489)	[134]
	YadB	Способствует выживанию при внутрикожном пути введения	+ (Q7CHJ4)	+ (Q66CJ1)	–	[43]
	YadC	Способствует выживанию при внутрикожном пути введения	+ (Q7CHJ5)	+ (Q66CJ0)	–	[43]
Тип Ve	InvA	Адгезия и инвазия эпителиальных клеток через $\beta$ -интегрины	o	+ (P11922)	+ (A1JT35)	[46]
	Ifp/InvB	Адгезия и инвазия эпителиальных клеток	o	+ (Q66C38)	x (A0A0H3NUI2)	[57]
	InvC/Iip	Адгезия и инвазия клеток хозяина	+ (Q7CFY4)	+ (A0A0H3AYF9)	–	[55]
	InvD	Неизвестна	–	x (A0A0H3B1G5)	–	[55]
Фимбриальные адгезины						
Шаперон/ашерные фимбрии	Psa/Myf	Связывание с галактозой и фосфатидилхолином, образование биопленок	+ (P31527)	+ (Q56983)	+ (P33408)	[80]
	Caf	Защита от фагоцитоза, связывание с интерлейкином-1 $\beta$	+ (P26949)	–	–	[92]
	y0348–0352	Адгезия к макрофагам	+ (Q7CKZ7)	x (Q66G26)	–	[108]
	y0561–0563	Образование биопленок	+ (Q7CKQ0)	x (Q66FH7)	–	[104]
	y1858–1862	Адгезия к макрофагам	+ (Q7CIW9)	x (Q669U8)	x (A1JM00)	[104]
	y1869–1873	Адгезия к макрофагам	+ (Q7CIW3)	x (Q669W0)	–	[108]
	y2388–2392	Неизвестна	+ (Q9ZC30)	x (Q66B61)	x (A1JTK2)	[104]
	y3478–3480	Неизвестна	+ (Q7CGJ4)	x (Q665Z6)	–	[104]
Пили IV типа	Pil	Неизвестна	–	+	+	[112]
	Fip	Формирование микроколоний	o	x (Q665Z1)	+ (A1JQP1)	[114]
Белки с $\beta$ -цилиндрической (бочкообразной) структурой						
Семейство OmpX	Ail	Адгезия к эпителиальным клеткам и их инвазия, способствует повышению устойчивости к сыворотке	+ (Q0WCZ9)	+ (Q56957)	+ (P16454)	[58]
	OmpX	Неизвестна	+ (Q8D0S1)	x (Q669E5)	x (A1JU26)	[62]
	y2304	Неизвестна	x (Q7CI97)	x (Q66AY4)	–	[62]
	y2446	Неизвестна	x (Q7CI12)	x (Q66BP0)	–	[62]

Семейство омитинов	Pla	Активация плазминогена, инактивация комплемента, адгезия и инвазия эпителиальных клеток	+ (E5GAD2)	–	–	[74]
	Другие адгезины					
	МAM7	Связывание с фибронектином и фосфатидной кислотой	x (Q8D0N9)	+ (A0A0H3B2K4)	x (A1JM37)	[117]
	ПГА	Образование биопленок; продуцируется локусом <i>hmsHRSF</i>	+ (Q56939)	+ (Q66B31)	x (A1JSA3)	[59]
	ЛПС	Связывание с DC-SIGN-рецептором на антигенпрезентирующих клетках	+	+	+	[121]

а) В случае отсутствия информации о наличии гена конкретного адгезина в литературе для поиска в одном или нескольких геномах рассматриваемого вида использовали биоинформационный анализ (BLAST). Для интактных генов включили код доступа UniProt для репрезентативной последовательности (в скобках). В случае фимбриальных адгезинов код доступа относится для ашерного белка. Для пилей IV типа код доступа относится к основной субъединице пилина. Для PGA код доступа предназначен для белка HmsH, а для ЛПС код доступа не включили.  
+ – ген присутствует и экспрессируется;  
x – ген присутствует (статус экспрессии неизвестен);  
o – псевдоген;  
– – ген отсутствует.

*Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* [10]. Часть функционального домена YapE после транслокации остается связанной с внешней мембраной бактерии, другая часть пептида подвергается протеолитическому расщеплению с помощью протеазы OmpT или активатора плазминогена Pla и высвобождается в межклеточное пространство, проявляя адгезивную активность [13]. Инактивация гена *yapE* у штаммов *Y. pestis* снижает колонизацию тканей мутантным штаммом при бубонной чуме. Показана данная роль белка *Y. pestis* в связывании бактерии с клетками млекопитающих и аутоагрегации [14]. Однако YapE *Y. enterocolitica* не обладает аутоагрегационной активностью и не подвергается протеолитическому расщеплению [14]. YapG чумного микроба, так же как и YapE, подвергается протеолитическому расщеплению активатором плазминогена и высвобождается в культуральную среду [10, 13]. Другие АТ локализованы на поверхности *Y. pestis*, что показано с помощью метода доступности протеазам и иммунофлуоресцентной микроскопии [11]. YapG не играет роли в вирулентности штаммов *Y. pestis* ни при бубонной, ни при легочной чуме, и его функции еще предстоит выяснить [15].

Гены *yapK*, *yapJ* и *yapV* чумного микроба являются близкими паралогами. При этом ген *yapV* присутствует у штамма *Y. pestis* KIM, но отсутствует у *Y. pestis* CO92 [16]. Кроме того, в геноме *Y. pseudotuberculosis* обнаружили ген АТ *yapX* – паралог *yapKJV*, который является псевдогеном у всех штаммов *Y. pestis* [17]. Изучение профилей транскрипции генов, кодирующих АТ, показало низкие уровни экспрессии в условиях роста *in vitro*, которые повышаются *in vivo* [18]. Гены *yapJ* и *yapK* подвергаются позитивной регуляции в ходе инфекционного процесса при бубонной и легочной чуме [18], хотя их точные функции еще не ясны [19]. Аминокислотная последовательность белка YapV чумного микроба на 85% подобна последовательности автотранспортера *IcsA Shigella flexneri* [16]. Установлено, что YapV *Y. pestis*, подобно *IcsA* шигелл, способен взаимодействовать с белком N-WASP (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein), участвующим в полимеризации актина. Показано, что белки YapV, YapJ и YapK связываются с молекулами внеклеточного матрикса (extracellular matrix – ECM), а YapV, в меньшей степени, YapK взаимодействуют, кроме того, с клетками альвеолярного эпителия [17].

Ген *yapM*, по-видимому, входит в состав оперона из четырех котранскрибируемых генов, продукты трех из которых предположительно могут участвовать во взаимодействии с глюкозаминогликанами, входящими в состав внеклеточного матрикса [10]. Локализация белка YapM на внешней мембране бактериальной клетки подтверждается его доступностью для экзогенно добавленных протеаз (продемонстрировано при экспрессии в *E. coli* и *Y. pestis*) и антител (продемонстрировано для *Y. pestis*). Установлено, что *yapM* – единственный ген, подвергающийся отрицательной регуляции в условия низкого содержания железа при температурах 26°C и 37°C. Белок YapM – единственный из автотранспортеров, синтез которого не индуцируется в легких в любую временную точку и индуцируется в лимфатических узлах на низком уровне через 48 ч после начала инфекции [10]. Учитывая профиль экспрессии гена *yapM*, можно предположить, что его продукт не играет значимой роли в организме млекопитающего и важен для чумного микроба при колонизации блох, где возбудитель чумы растет при более низких температурах в крови, богатой железом [10].

Следует отметить, что некоторые из генов, предположительно кодирующих белки-автотранспортеры, были идентифицированы в ходе проведения генетических скринингов как кодирующие продукты, потенциально играющие роль в инфицировании организма хозяина или обладающие иммуногенными свойствами [20–23].

Например, установлено, что одним из генов, подвергающихся положительной регуляции в транскриптом чумного микроба при блокообразовании блох *Xenopsylla cheopis*, является ген *yapL Y. pestis*. Однако сконструированный  $\Delta yapL$ -штамм не проявлял дефектов в образовании биопленки *in vitro*, инфицировании и блокообразовании блох и, по-видимому, не является единственным для проявления данного фенотипа чумного микроба [23].

С использованием технологии поиска антигенов, индуцирующихся *in vivo*, выявили гены чумного микроба, подвергающиеся позитивной регуляции при бубонной чуме на модели кроликов [20]. Из обнаруженных авторами 25 генов три относились к автотранспортным белкам системы секреции V типа: YapK (YPO1627), YapG (YPO0587) и YapH (YPO1004). Т.о., данные белки антигенны, и их позитивная регуляция *in vivo* может отражать важность данного типа поверхности и



внеклеточно расположенных молекул для выживания *Y. pestis* в ходе инфицирования организма хозяина. Белки системы секреции V типа высокоиммуногенны и вследствие этого могут индуцировать развитие протективного иммунитета, а также использоваться как серологические маркеры инфицирования чумным микробом.

При поиске антигенов, способных стимулировать протективный T-клеточный ответ, методом реверсивной вакцинологии В. Li et al. [22] обнаружили, что белок-автотранспортер YarpF может частично защитить мышей от гибели при подкожном введении 200 LD<sub>50</sub> вирулентного штамма *Y. pestis*. По мнению авторов, данный белок может быть рекомендован в качестве компонента при конструировании субъединичной вакцины.

Функции некоторых автотранспортных белков, таких как YarpL, YarpH, YarpN, на данный момент не известны.

**Автотранспортеры типа Vc.** YadA, являющийся прототипом ТАА, присутствует у всех трех патогенных для человека видов иерсиний. Однако у *Y. pestis* ген *yadA* из-за делеции одной пары оснований, вызывающей сдвиг рамки считывания, является псевдогеном [24, 25]. YadA – важный фактор патогенности *Y. enterocolitica*, и его делеция приводит к аттенуации штаммов на мышинной модели инфекции [26]. Мутантные штаммы с делецией гена *yadA* проникают через слизистую оболочку кишечника мышей, но не способны персистировать более 2 дней в их организме [27]. Напротив, белок YadA не является необходимым для вирулентности штаммов *Y. pseudotuberculosis*. Введение функциональной копии гена *yadA* в геном штаммов *Y. pestis* вызывает умеренное снижение вирулентности [24]. Ген *yadA* расположен на плазмиде кальцийзависимости pCad (pYV) иерсиний, синтез белка индуцируется при повышении температуры до 37°C [28]. Экспрессия гена *yadA* регулируется температурочувствительным геном *lcrF* [29]. Установлено, что у *Y. pestis* и *E. coli* ген *lcrF* транскрибируется при температурах 26°C и 37°C на сопоставимых уровнях, но трансляция кодируемого белка эффективна только при 37°C [30]. У штаммов *Y. enterocolitica* обнаружили белок VirF, гомологичный LcrF чумного микроба, который также является активатором кодируемых плазмидой pCad генов, в том числе и *yadA*, продукты которых связаны с вирулентностью [31]. Недавнее исследование показало, что экспрессия *yadA* также модулируется регулятором транскрипции OmpR, который репрессирует ген путем непосредственного связывания с его промотором. OmpR-опосредованный контроль экспрессии *yadA* не зависит от механизма терморегуляции, упомянутого выше [32].

Размер белка YadA отличается у разных штаммов и может составлять от 422 до 455 аминокислотных остатков [33]. YadA является многофункциональным белком, который связывается с компонентами внеклеточного матрикса млекопитающих, такими как фибриллярные коллагены типов I, II, III [12, 26, 34], сетепобразующий коллаген типа IV, фибронектин и ламинин. Показано, что для связывания белку YadA необходима тройная спиральная конформация коллагена [35].

YadA обеспечивает адгезию к различным типам клеток, в том числе эпителиальным клеткам, нейтрофилам и макрофагам [36]. Для развития инфекционного процесса иерсинии

должны вступить в плотный контакт с клетками хозяина, который опосредуется путем взаимодействия инвазина InvA и белка YadA с  $\beta$ 1-интегрином. Предполагается, что в случае YadA это происходит путем связывания внеклеточного матрикса [37]. Затем в клетку хозяина вводятся эффекторный белки системы секреции III типа (*Yersinia* outer proteins – Yops), разрушающие ее цитоскелет и предотвращающие фагоцитоз [38, 39]. Размер YadA строго соответствует длине молекулярной иглы системы секреции III типа, и изменение длины одного из них без одновременной изменения длины другого предотвращает проникновение эффекторных белков в клетки хозяина [40]. Белок YadA участвует в автоагрегации бактериальных клеток [41], обеспечивает устойчивость к бактерицидной активности сыворотки, позволяя иерсиниям избегать системы комплемента хозяина, которая является первой линией защиты от микроорганизмов.

Триммерными автотранспортерами, присутствующими у *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*, являются белки YadB и YadC, которые имеют структуру, сходную с YadA [42]. Оба белка характеризуются слабой экспрессией у чумного микроба [42] и, в отличие от YadA, не играют роли в прикреплении к эпителиальным клеткам. Удаление локуса *yadBC* приводит к незначительному снижению способности к инвазии эпителиальных клеток (60% по сравнению со штаммом дикого типа) [42]. Кроме того, белки YadB и YadC на 60% увеличивают поглощение бактерий фагоцитами, подтверждая их роль в инвазии [43]. YadBC, по-видимому, не участвуют в патогенезе легочной чумы, и их роль при бубонной чуме окончательно не определена [44]. Однако гены *yadBC* чумного микроба характеризуются высоким уровнем экспрессии в организме блох [23], хотя и не играют значительной роли в их колонизации [43]. Тем не менее отсутствие этих генов приводит к двух-четырёхкратному снижению жизнеспособности клеток при внутрикожном пути введения *Y. pestis*, что указывает на их участие в выживании бактерии на начальных стадиях инфекции [43]. Кроме того, эти белки снижают уровень хемоаттрактанта CXCL-1, который продуцируется макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками и способствует миграции полиморфно-ядерных лейкоцитов [43].

**Автотранспортеры типа Ve.** Инвазин InvA, в дополнение к YadA, является основным адгезином энтеропатогенных иерсиний. InvA важен для развития первой фазы инфекционного процесса, позволяя бактериальным клеткам прикрепляться и проникать в M-клетки лимфатических фолликулов кишечника. Адгезия и интернализация энтеропатогенных иерсиний в пейеровых бляшках опосредуется InvA за счет связывания с  $\beta$ 1-интегрином, расположенным на апикальной поверхности M-клеток [45]. Этот процесс приводит к перестройкам цитоскелета клетки, где образуются очаговые комплексы адгезии. Затем следует интернализация бактерии и запуск выработки различных цитокинов [46]. Хотя InvA играет значительную роль в связывании и проникновении в клетки [47], его функции могут быть опосредованы белком YadA, хотя процесс будет проходить более медленно [48]. Размер белка InvA у *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* составляет 92 и 103 кДа соответственно.

Регуляция экспрессии белка зависит от различных факторов, среди которых главную роль играют температура и ре-

гулятор транскрипции RovA [49]. У *Y. pseudotuberculosis* синтез инвазина максимально выражен при температуре окружающей среды (25°C), тогда как при 37°C обнаруживаются только небольшие количества белка [4]. Недавно было показано, что экспрессия *invA* повышается во время персистирующей инфекции [50]. Экспрессия гена *invA* также может отличаться у разных штаммов. В частности, продукция InvA ингибируется при температуре 37°C у штаммов *Y. enterocolitica* серотипа O:8 из-за быстрой деградации термочувствительного белка RovA и подавления транскрипции гена *invA* с помощью гистоноподобного белка, структурирующего нуклеоиды [51, 52]. Аналогично, количество синтезируемого белка InvA снижается при температуре 37°C у *Y. enterocolitica* серотипа O:9 [53]. Напротив, InvA эффективно продуцируется штаммом *Y. enterocolitica* O:3 даже при температуре 37°C. Из-за единственной аминокислотной замены пролина на серин (P98S) у штаммов данного серотипа RovA слабо зависит от температуры [54]. Кроме того, вставка элемента IS1667 в промотор *invA* у *Y. enterocolitica* O:3 приводит к конститутивному образованию InvA [54]. Также было доказано, что инвазин *Y. pestis* не продуцируется из-за вставки IS200 в ген *invA* [27].

Установлено, что иерсинии обладают еще несколькими инвазин-подобными АТ, которые также участвуют в адгезии к клеткам хозяина и способствуют колонизации различных тканей млекопитающих. У *Y. pseudotuberculosis* обнаружили три дополнительных автотранспортера: белок семейства интимина (Ilr или InvB), InvC и InvD [55]. Ортолог InvC у *Y. pestis* упоминается как Ilr [56]. Эти белки имеют структурную организацию, сходную с InvA. Белок Ilr присутствует во всех штаммах *Y. pseudotuberculosis* [57]. Интересно, что у всех штаммов *Y. pestis* нуклеотидная последовательность гена *ilr* (intimin/InvA-like protein) нарушена вставкой IS285, за исключением штамма 91001, где он изменен вследствие точечной мутации. Белки Ilr и InvC иерсиний участвуют в адгезии к эпителиальным клеткам человека, мыши и свиньи и опосредуют инвазию [55, 57]. У *Y. pestis* делеция гена *ilr* приводит к снижению адгезии и интернализации штамма к клеткам HEp-2. Кроме того, у мышей, зараженных делеционным *ilr*-мутантом, наблюдали значительное удлинение сроков средней продолжительности жизни и снижение колонизации бактериями печени, почек и легких [57].

### Белки с β-цилиндрической (бочкообразной) структурой

**Адгезин Ail.** Адгезин Ail (Attachment invasion locus) патогенных иерсиний, *Salmonella enterica* и *E. coli* принадлежит к Ail/Lom-семейству белков наружной мембраны [58]. Этот небольшой белок (17,6 кДа), синтез которого кодируется хромосомой, является важным фактором патогенности иерсиний. Многие из его функций, включая резистентность к сыворотке, участие в клеточной адгезии, инвазии и в доставке белков Yop в клетки хозяина, хорошо охарактеризованы [59–61].

У всех трех патогенных для человека иерсиний белок Ail играет важную роль в устойчивости к сыворотке. Причем делеция гена *ail* приводит штаммы *Y. pestis* к почти полной чувствительности к сыворотке крови человека и морской свинки [62, 63]. Однако из-за небольшого размера белка Ail

его активность обычно маскируется O-полисахаридной цепью и олигосахаридом кора липополисахарида (ЛПС) у *Y. enterocolitica* O:3 [64] или O-полисахаридом у *Y. pseudotuberculosis* YPIII [65]. Таким образом, белок Ail проявляет полную биологическую активность только у возбудителя чумы, обладающего R-формой ЛПС (rough – шероховатый), лишенной O-полисахаридной цепи.

У *Y. enterocolitica* и *Y. pestis* Ail опосредует связывание с различными эпителиальными клеточными линиями и белками внеклеточного матрикса [4, 60, 63, 66–68]. По некоторым данным, белок Ail *Y. pseudotuberculosis* не участвует в адгезии и инвазии [65, 69]. Интересно, что аминокислотная последовательность Ail *Y. pestis* практически идентична последовательности у *Y. pseudotuberculosis*, отличаясь только в двух положениях, что позволяет предположить, что эти аминокислотные остатки могут играть важную роль в связывании с компонентами клеток [65]. Кроме того, у *Y. pestis* Ail участвует в аутоагрегации [63].

Экспрессия гена *ail* у *Y. enterocolitica* более выражена при температуре 37°C и пониженном уровне кислорода, чем при более низких температурах [70, 71]. Напротив, у *Y. pestis* данный ген также экспрессируется при температуре 26°C, хотя и на более низких уровнях, чем при 37°C, что, вероятно, отражает адаптацию чумного микроба к другим путям заражения [62, 63]. Кроме того, уровни экспрессии *ail* намного выше у *Y. pestis*, чем у *Y. pseudotuberculosis* [62, 72]. *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* содержат три дополнительных паралога *ail*, гены *y1682*, *y2304* и *y2446*, но их продукты не участвуют в формировании устойчивости к сыворотке [62].

**Активатор плазминогена.** Активатор плазминогена (Pla), входящий в семейство омпинов [73], обладает протеолитической и адгезивной активностью, которые критически важны для прогрессирования бубонной и легочной чумы [74]. Синтез белка Pla кодируется геном, расположенным на плазмиде пестициногенности pPst (также называемой pPCP1 или pPla), которая есть в геноме только у *Y. pestis* [75]. Данная плазида входила в состав генома чумного микроба с давних времен, т.к. ген *pla* обнаружили в древних образцах ДНК из остатков людей бронзового века [1].

Основной функцией активатора плазминогена Pla является расщепление плазминогена с образованием его активной формы – пламина [76, 77]. Пламин – сериновая протеаза, расщепляющая фибриновые сгустки, деградация которых увеличивает скорость распространения чумного микроба в тканях хозяина, а также ингибирует образование иммунных клеток [77]. Кроме того, пламин расщепляет компоненты внеклеточного матрикса, такие как ламинин и фибронектин, и активирует матриксную металлопротеиназу, которая также способствует более быстрому распространению бактерий [77]. Было показано, что Pla способствует миграции бактерий от первичного очага инфекции к лимфатическим узлам при бубонной чуме; во время легочной чумы он необходим для размножения бактерий в дыхательных путях [77, 78]. Активатор плазминогена опосредует адгезию и инвазию макрофагов через рецептор DEC-205, что приводит к распространению *Y. pestis* на мышинной модели инфекции [79, 80]. Другие исследователи, напротив, сообщают, что Pla не способствует миграции бактерий в лимфатические узлы и не вызывает прямого повреждения органов, но обеспечива-

ет размножение чумного микроба и помогает защитить клетки *Y. pestis* от иммунной системы хозяина [81].

Недавние исследования показали защитную роль Fas-лиганда (FasL), деградируемого активатором плазминогена *Y. pestis*, в индукции иммунитета хозяина во время легочной формы инфекций [82]. FasL – это мембранный белок, необходимый для гибели клеток млекопитающих, и он действует как защитная молекула во время бактериальной пневмонии. У мышей, зараженных «диким» штаммом *Y. pestis*, наблюдалось снижение уровня FasL, в отличие от  $\Delta$ pla мутантов. Последнее свидетельствует о том, что деградация FasL изменяет воспалительные реакции хозяина и способствует мультпликации *Y. pestis* в легких [82]. Активатор плазминогена Pla также инактивирует C3 фактора системы комплемента, что приводит к ингибированию опсоно-фагоцитоза [77].

Pla также является адгезином, который способствует инвазии клеток и доставке белков Yop, причем самый сильный эффект продемонстрирован при 37°C и 28°C при нейтральном pH [83, 84]. Pla присутствует при обеих температурах, но при 37°C его количество увеличивается в два раза, активность белка также увеличивается при этой температуре [73, 85, 86]. Pla опосредует прикрепление (и даже приводит к инвазии) эукариотических клеток и связывает компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген типа IV, ламинин и гепарансульфат протеогликан [87–89]. Кроме того, наличие R-формы ЛПС является критическим для протеолитической и адгезивной активности плазминогена [86, 90].

### Фимбриальные адгезины

#### Белки с шаперон/ашерной системой секреции.

Фимбрии и пили – длинные линейные отростки, выступающие от поверхности клетки, сформированные из множества субъединиц. Эти структуры опосредуют адгезию и образование биопленки, участвуют в поглощении ДНК естественно компетентными бактериями, обеспечивают некоторые формы подвижности и конъюгацию. Многие фимбриальные структуры, особенно участвующие в адгезии, собираются по шаперон/ашерному пути секреции (Ш-А) [91]. *Y. pestis* продуцирует два всесторонне охарактеризованные адгезина: рН6 антиген (Psa) и капсульный антиген, или фракция 1 (F1 или Caf1) [80, 92], образующие на клеточной поверхности тонкие нити или капсулоподобную структуру соответственно.

Синтез капсульного антигена Caf1 *Y. pestis* кодируется видоспецифичной плазмидой pFca (также называемой pMT1 или pYT). Несмотря на то, что капсульный антиген не является классическим адгезином, это важный фактор патогенности, который помогает клетке чумного микроба противостоять фагоцитозу и уклоняться от системы врожденного иммунитета путем связывания с провоспалительным цитокином интерлейкином 1 $\beta$  на ранних стадиях инфекции [93, 94]. Белок Caf1 экспрессируется при температуре тела млекопитающего; однако он может также играть роль в передаче возбудителя чумы через укусы блох [95].

В отличие от Caf1, Psa кодируется локусом *psaEFABC* хромосомной локализации, а ортологичные локусы обнаружили как у *Y. pseudotuberculosis*, так и у *Y. enterocolitica* [69, 96]. В последнем случае Psa упоминается как мукоидный фактор Muf. Все субъединицы пилина Psa обладают адге-

зивной активностью, благодаря чему белок является поливалентным адгезином [94].

У *Y. pestis* Psa является важным адгезином, опосредующим прикрепление к клеткам хозяина через  $\beta$ 1-связанные галактозилные остатки в гликофинголипидах [97], и может способствовать доставке эффекторных белков Yop [84, 98]. Вторым рецептором для Psa является фосфатидилхолин эпителиальных клеток альвеол [99]. Кроме того, Psa связывается с липопротеином низкой плотности, взаимодействуя с липидным компонентом мембран [100]. Пилин PsaA *Y. pestis* содержит различные, но смежно расположенные сайты связывания для галактозы и холина [101]. У Muf *Y. enterocolitica* нарушен холин-связывающий мотив, что объясняет отсутствие у данного белка способности агглютинировать эритроциты. Установлено, что опосредованная Psa *Y. pestis* гемагглютинация зависит от связывания фосфохолина [101]. Psa также помогает уклоняться от действия иммунной системы хозяина, возможно, за счет связывания с углеводной частью Fc-фрагмента IgG [102, 103]. Кроме того, Psa способствует образованию биопленки [104]. Известно, что синтез рН6-антиген экспрессируется при низком pH (<6) и температуре 37°C [105], хотя более поздние данные указывают на то, что белок может синтезироваться при температуре 28°C [102]. Синтез рН6-антигена более выражен у штаммов *Y. pestis*, чем у *Y. pseudotuberculosis* [106]. *Y. pestis* совместно экспрессирует *psa* и *caf*, причем в фенотипе штамма доминируют адгезивные свойства первого из них [106]. Интересно, что Psa и Caf1, по-видимому, ингибируют инвазию эпителиальных клеток *Y. pestis* [107].

После окончания проектов по полногеномному секвенированию штаммов чумного микроба обнаружили восемь дополнительных хромосомных локусов, кодирующих предполагаемые белки с шаперон/ашерными системами секреции. Однако у двух из них нарушены гены, кодирующие синтез ашеров, и поэтому они вряд ли являются функциональными [108]. Все шесть интактных локусов при гетерологичной экспрессии в клетках *E. coli* продуцировали пилеподобные структуры, хотя продукт только одного из них, *y0561–0563*, участвовал в адгезии к эпителиальным клеткам и способствовал формированию биопленки при температуре 28°C [104]. Однако делеция этого локуса в штамме *Y. pestis* не оказала заметного влияния на адгезию. Удаление другого локуса, *y1858–1862*, привело к незначительному снижению вирулентности штамма *Y. pestis* при внутривенном заражении мышей и вызвало уменьшение адгезии к макрофагальной клеточной линии, что позволяет предположить, что эта фимбрия может играть роль в уклонении от иммунного ответа хозяина [104]. Более позднее исследование показало, что делеции локусов *y0348–0352* и *y1869–1873* оказывали сходные эффекты на модели интраназальной инфекции у мышей [108].

**Пили IV типа.** Другим классом фимбриальных адгезинов являются пили IV типа, которые представляют собой выдвигающиеся поверхностные придатки, которые придают подвижность некоторым видам бактерий [109]. В отличие от шаперон/ашерных систем, пили IV типа собираются из белкового комплекса, охватывающего как внутреннюю, так и внешнюю мембраны, подобно системам секреции II типа [110]. Существует несколько генетических локусов, кодиру-



ющих синтез пилей IV типа. Установлено, что локус *pil* расположен на «острове патогенности» YAPI у *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, но отсутствует у *Y. pestis* [111]. Многие штаммы *Y. pseudotuberculosis* обладают локусом *pil*, продукты которого при гетерологичной экспрессии в *E. coli* образуют полярно расположенные пучки пилей [112]. Экспрессия *pil* усиливается в условиях повышения температуры и осмолярности, а удаление локуса *pil* приводит к снижению вирулентности штаммов энтерона мышинной модели [112].

Вторым локусом пилей IV типа является *tad* (Tight Adhesion), кодирующий фимбриальный белок с низким молекулярным весом (Flp) [113]. Локус широко распространен у грамотрицательных бактерий и присутствует у всех патогенных иерсиний [114]. Однако у *Y. pestis* он, скорее всего, неактивен из-за делеции основного гена пилина *flp* и мутации со сдвигом рамки считывания в другом гене, кодирующем предполагаемый секретин [115]. У *Y. enterocolitica* пили Flp обнаруживаются только у части клеточной популяции, но, по-видимому, они участвуют в формировании микроколоний при температуре 26°C [114].

### Другие адгезины

Поливалентная молекула адгезии 7 (Multivalent Adhesion Molecule 7 – MAM7), конститутивно экспрессирующийся белок наружной мембраны *Vibrio parahaemolyticus*, состоит из семи повторяющихся доменов и широко распространен у других грамотрицательных бактерий. Установлено, что MAM7 *V. parahaemolyticus*, опосредующий прикрепление к клеткам хозяина, связывается с фибронектином и фосфатидовой кислотой, обладая значительно более высокой аффинностью к последней [116, 117]. Ортологичный ген обнаружили у всех трех патогенных видов иерсиний. Установлено, что белок MAM7 играет роль в вирулентности штаммов *Y. pseudotuberculosis*, т.к. делеционный мутант обладал сниженной способностью к прикреплению к фибробластам и цитотоксичностью, чем штамм дикого типа, а также комплементированный мутантный штамм. Кроме того, при экспрессии белка в клетках *E. coli*, последняя была способна к адгезии к клеткам HeLa и конкурировала с *Y. pseudotuberculosis* за эффективность связывания [117].

Важным этапом жизненного цикла чумного микроба является колонизация преджелудка блохи с образованием окклюзионной биопленки [118]. Этот процесс зависит от продуктов локуса аккумуляции гемина (от англ. hemin storage), оперона *hmsHFRS*, которые активны при температуре 26°C, но не при 37°C [119]. Оперон кодирует синтез и экспорт внеклеточного полисахарида поли-β-1,6-N-ацетил-D-глюкозамина, который образует матрицу биопленки [59]. Способность к образованию биопленки усилена у чумного микроба по сравнению с возбудителем псевдотуберкулеза из-за сдвига рамки считывания, обусловленного внутренним дублированием в гене-репрессоре *rscA* [120].

Кроме того, липополисахарид может действовать как адгезин. Установлено, что олигосахарид кора ЛПС *Y. pestis* взаимодействует с экспрессируемым антиген-презентирующими клетками лектиновым рецептором DC-SIGN (специфичная для дендритных клеток молекула межклеточной адгезии, захватывающая неинтегрин – Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin), из-

вестным еще как CD209 [121]. Это взаимодействие позволяет *Y. pestis* проникать в антиген-презентирующие клетки (дендритные клетки и макрофаги), которые чумной микроб использует для распространения из первичного очага инфекции в лимфатические узлы.

### Заключение

Клеточная оболочка грамотрицательных бактерий является одним из основных барьеров при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами [122–124]. Проницаемость наружной мембраны иерсиний в основном определяют липополисахарид, а также обилие и репертуар общих и специфических поринов с β-бочкообразной структурой, обеспечивающих активный транспорт или диффузию субстратов [125, 126]. Кроме того, наружная мембрана содержит многочисленные белки, которые тесно связаны с патогенностью. Учитывая существующие трудности проведения антибиотикотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами, и появление все большего числа штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, вмешательство в биогенез белков наружной мембраны может быть привлекательной стратегией. Благодаря данному целенаправленному вмешательству грамотрицательные бактерии, возможно, станут более доступны для антибиотиков, и в то же время их патогенность может быть снижена. Однако для этого необходимо иметь точное представление о механизмах биогенеза белков наружной мембраны, а также понимать роль данных факторов патогенности в сложном взаимодействии с хозяином во время инфекции.

Иерсинии представляют собой важный с медицинской точки зрения, повсеместно распространенный и интересный с биологической точки зрения род бактерий. Они широко используются в качестве модельных микроорганизмов для изучения внеклеточной инфекции, доставки эффекторов системы секреции типа III, уклонения от иммунной системы хозяина и адгезии. В течение долгого времени основными адгезинами энтеропатогенных иерсиний считались белки YadA, InvA и, в меньшей степени, Ail. Несмотря на их явно лидирующие позиции в процессе адгезии в последние годы для данных микроорганизмов установили роль в патогенности иерсиний других типов адгезинов: автотранспортеров, фимбрий и т.д. Возбудитель чумы, не продуцирующий ни YadA, ни InvA, содержит альтернативные адгезины, например Psa, и другие белки с потенциально адгезивными свойствами, обнаруженные при проведении проектов по полногеномному секвенированию.

Примечательной особенностью вирулентного фенотипа штаммов *Y. enterocolitica* является доминирование YadA. У большинства других бактериальных патогенов, включая *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*, ни один из адгезинов не оказывает столь глубокого влияния не только на адгезивные свойства бактерий, но и на устойчивость к сыворотке крови и фагоцитозу. Во многих случаях эффекты одного адгезина трудно установить из-за функциональной избыточности молекул адгезии, как это было показано на примере сальмонеллы, для которых описано множество адгезинов, ни один из которых не имеет главного значения для патогенности [127]. Роль белка YadA *Y. enterocolitica*, таким образом, совершенно исключительна.



Основным регулятором вирулентности штаммов иерсиний является температура. При различных температурах поверхностно расположенные молекулы иерсиний различны. Это относится не только к набору экспрессируемых адгезинов, но и к другим поверхностным молекулам, таким как системы секреции Ysa и Ysc типа III, жгутики и ЛПС [128–132]. Хотя некоторые белки, по-видимому, доминируют в адгезивном фенотипе при определенных температурах (в частности, InvA при температуре окружающей среды и YadA при температуре тела млекопитающих у энтеропатогенных иерсиний), несколько адгезинов экспрессируются одновременно при любой заданной температуре, и даже, по-видимому, существует некоторое перекрытие между дифференцированно экспрессируемыми адгезинами. Однако лишь в нескольких исследованиях рассматривалось взаимодействие адгезинов в функциях адгезии и иммунного уклонения [64, 107, 133–137]. Хотя эти исследования и более сложны, они необходимы для полного определения роли адгезинов *in vivo*, остающейся неизвестной несмотря на большое количество экспериментальных данных по отдельным адгезинам. Кроме того, различные адгезины могут играть разную роль в организме разных хозяев, о чем свидетельствует важность белка InvA при инфицировании свиней, являющихся значимым резервуаром для *Y. enterocolitica* O:3 [138]. Таким образом, чтобы получить полное представление о функциях отдельных адгезинов или адгезинов, действующих согласованно, недостаточно изучить только один вид хозяина. *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* способны заражать не только различных млекопитающих, но и насекомых и нематод, а также могут быть найдены свободно живущими в окружающей среде [129, 139–141]. Для *Y. pestis* колонизация блох является важной стадией инфекционного цикла, и изучение этого взаимодействия дало много данных о факторах, необходимых для выживания чумного микроба в их организме, формирования биопленок и передачи патогена новым хозяевам – млекопитающим [142].

В последнее время появились данные, что даже близкородственные адгезины у разных штаммов могут иметь существенно разные функции [65, 143, 144]. Таким образом, не все результаты, полученные для одного адгезина, могут быть применимы к участию в адгезии его ортологов у других штаммов, не говоря уже об ортологах других видов иерсиний. Поэтому при исследованиях было бы интересно провести подобное сравнение для оценки общности полученных результатов. Особенно плодотворным может оказаться сравнение адгезинов «классических» патогенных иерсиний с адгезинами видов, не являющимися патогенными для человека или млекопитающих, такими как *Y. ruckeri* (возбудитель заболевания рыб) и *Y. entomophaga* (возбудитель инфекции у насекомых). Это потенциально может пролить свет на патогенез инфекций, вызываемых обеими группами микроорганизмов и дать представление о механизмах вирулентности штаммов для разных хозяев.

#### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### Financial support

The work was performed of the program Rosпотребнадзор.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

- Rasmussen S, Allentoft ME, Nielsen K, Orlando L, Sikora M, Sjögren KG, et al. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*. 2015 Oct 22;163(3):571-82. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.009
- 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 U S A*. 2004 Dec 21;101(51):17837-42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101
- Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jan;10(1):35-66. DOI: 10.1128/CMR.10.1.35-66.1997
- Isberg RR, Swain A, Falkow S. Analysis of expression and thermoregulation of the *Yersinia pseudotuberculosis* *inv* gene with hybrid proteins. *Infect Immun*. 1988 Aug;56(8):2133-8. DOI: 10.1128/IAI.56.8.2133-2138.1988
- Kapperud G, Namork E, Skurnik M, Nesbakken T. Plasmid-mediated surface fibrillae of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*: relationship to the outer membrane protein YOP1 and possible importance for pathogenesis. *Infect Immun*. 1987 Sep;55(9):2247-54. DOI: 10.1128/IAI.55.9.2247-2254.1987
- Skurnik M. Lack of correlation between the presence of plasmids and fimbriae in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Appl Bacteriol*. 1984 Jun;56(3):355-63. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1984.tb01362.x
- Chauhan N, Wrobel A, Skurnik M, Leo JC. *Yersinia* adhesins: An arsenal for infection. *Proteomics Clin Appl*. 2016 Oct;10(9-10):949-963. DOI: 10.1002/prca.201600012
- Linke D, Riess T, Autenrieth IB, Lupas A, Kempf VA. Trimeric autotransporter adhesins: variable structure, common function. *Trends Microbiol*. 2006 Jun;14(6):264-70. DOI: 10.1016/j.tim.2006.04.005
- Leo JC, Oberhettinger P, Schütz M, Linke D. The inverse autotransporter family: intimin, invasins and related proteins. *Int J Med Microbiol*. 2015 Feb;305(2):276-82. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.12.011
- Lenz JD, Lawrenz MB, Cotter DG, Lane MC, Gonzalez RJ, Palacios M, Miller VL. Expression during host infection and localization of *Yersinia pestis* autotransporter proteins. *J Bacteriol*. 2011 Nov;193(21):5936-49. DOI: 10.1128/JB.05877-11
- Yen YT, Karkal A, Bhattacharya M, Fernandez RC, Stathopoulos C. Identification and characterization of autotransporter proteins of *Yersinia pestis* KIM. *Mol Membr Biol*. 2007 Jan-Feb;24(1):28-40. DOI: 10.1080/09687860600927626
- Flügel A, Schulze-Koops H, Heesemann J, Kühn K, Sorokin L, Burkhardt H, von der Mark K, Emmrich F. Interaction of enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* with complex basement membranes and the extracellular matrix proteins collagen type IV, laminin-1 and -2, and nidogen/entactin. *J Biol Chem*. 1994 Nov 25;269(47):29732-8
- Lawrenz MB, Pennington J, Miller VL. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. *Mol Microbiol*. 2013 Jul;89(2):276-87. DOI: 10.1111/mmi.12273
- Lawrenz MB, Lenz JD, Miller VL. A novel autotransporter adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. *Infect Immun*. 2009 Jan;77(1):317-26. DOI: 10.1128/IAI.01206-08
- Lane MC, Lenz JD, Miller VL. Proteolytic processing of the *Yersinia pestis* YapG autotransporter by the omptin protease Pla and the contribution of YapG to murine plague pathogenesis. *J Med Microbiol*. 2013 Aug;62(Pt 8):1124-1134. DOI: 10.1099/jmm.0.056275-0
- Besingi RN, Chaney JL, Clark PL. An alternative outer membrane secretion mechanism for an autotransporter protein lacking a C-terminal stable core. *Mol Microbiol*. 2013 Dec;90(5):1028-45. DOI: 10.1111/mmi.12414

17. Nair MK, De Masi L, Yue M, Galván EM, Chen H, Wang F, Schifferli DM. Adhesive properties of YapV and paralogous autotransporter proteins of *Yersinia pestis*. *Infect Immun*. 2015 May;83(5):1809-19. DOI: 10.1128/IAI.00094-15
18. Felek S, Lawrenz MB, Krukoni ES. The *Yersinia pestis* autotransporter YapC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. *Microbiology (Reading)*. 2008 Jun;154(Pt 6):1802-1812. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010918-0
19. Lenz JD, Temple BR, Miller VL. Evolution and virulence contributions of the autotransporter proteins YapJ and YapK of *Yersinia pestis* C092 and their homologs in *Y. pseudotuberculosis* IP32953. *Infect Immun*. 2012 Oct;80(10):3693-705. DOI: 10.1128/IAI.00529-12
20. Andrews GP, Vernati G, Ulrich R, Rocke TE, Edwards WH, Adamovicz JJ. Identification of *in vivo*-induced conserved sequences from *Yersinia pestis* during experimental plague infection in the rabbit. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010 Oct;10(8):749-56. DOI: 10.1089/vbz.2009.0179
21. Flashner Y, Mamroud E, Tidhar A, Ber R, Aftalion M, Gur D, et al. Generation of *Yersinia pestis* attenuated strains by signature-tagged mutagenesis in search of novel vaccine candidates. *Infect Immun*. 2004 Feb;72(2):908-15. DOI: 10.1128/iai.72.2.908-915.2004
22. Li B, Zhou L, Guo J, Wang X, Ni B, Ke Y, Zhu Z, Guo Z, Yang R. High-throughput identification of new protective antigens from a *Yersinia pestis* live vaccine by enzyme-linked immunospot assay. *Infect Immun*. 2009 Oct;77(10):4356-61. DOI: 10.1128/IAI.00242-09
23. Vadyvaloo V, Jarrett C, Sturdevant DE, Sebbane F, Hinnebusch BJ. Transit through the flea vector induces a pretransmission innate immunity resistance phenotype in *Yersinia pestis*. *PLoS Pathog*. 2010 Feb 26;6(2):e1000783. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000783
24. Rosqvist R, Skurnik M, Wolf-Watz H. Increased virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* by two independent mutations. *Nature*. 1988 Aug 11;334(6182):522-4. DOI: 10.1038/334522a0
25. Skurnik M, Wolf-Watz H. Analysis of the *yopA* gene encoding the Yop1 virulence determinants of *Yersinia* spp. *Mol Microbiol*. 1989 Apr;3(4):517-29. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1989.tb00198.x
26. Terti R, Skurnik M, Vartio T, Kuusela P. Adhesion protein YadA of *Yersinia* species mediates binding of bacteria to fibronectin. *Infect Immun*. 1992 Jul;60(7):3021-4. DOI: 10.1128/IAI.60.7.3021-3024.1992
27. Simonet M, Riot B, Fortineau N, Berche P. Invasin production by *Yersinia pestis* is abolished by insertion of an IS200-like element within the *inv* gene. *Infect Immun*. 1996 Jan;64(1):375-9. DOI: 10.1128/IAI.64.1.375-379.1996
28. Bölin I, Norlander L, Wolf-Watz H. Temperature-inducible outer membrane protein of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica* is associated with the virulence plasmid. *Infect Immun*. 1982 Aug;37(2):506-12. DOI: 10.1128/IAI.37.2.506-512.1982
29. Skurnik M, Toivanen P. LcrF is the temperature-regulated activator of the *yadA* gene of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Bacteriol*. 1992 Mar;174(6):2047-51. DOI: 10.1128/jb.174.6.2047-2051.1992
30. Hoe NP, Goguen JD. Temperature sensing in *Yersinia pestis*: translation of the LcrF activator protein is thermally regulated. *J Bacteriol*. 1993 Dec;175(24):7901-9. DOI: 10.1128/jb.175.24.7901-7909.1993
31. Michiels T, Vanooteeghem JC, Lambert de Rouvroit C, China B, Gustin A, et al. Analysis of *virC*, an operon involved in the secretion of Yop proteins by *Yersinia enterocolitica*. *J Bacteriol*. 1991 Aug;173(16):4994-5009. doi: 10.1128/jb.173.16.4994-5009.1991
32. Nieckarz M, Raczkowska A, Dębski J, Kistowski M, Dadlez H, Heesemann J, Rossier O, Brzostek K. Impact of *OmpR* on the membrane proteome of *Yersinia enterocolitica* in different environments: repression of major adhesin YadA and heme receptor HemR. *Environ Microbiol*. 2016 Mar;18(3):997-1021. DOI: 10.1111/1462-2920.13165
33. Hoiczek E, Roggenkamp A, Reichenbecher M, Lupas A, Heesemann J. Structure and sequence analysis of *Yersinia* YadA and *Moraxella* UspAs reveal a novel class of adhesins. *EMBO J*. 2000 Nov 15;19(22):5989-99. DOI: 10.1093/emboj/19.22.5989
34. Roggenkamp A, Ackermann N, Jacobi CA, Truelzsch K, Hoffmann H, Heesemann J. Molecular analysis of transport and oligomerization of the *Yersinia enterocolitica* adhesin YadA. *J Bacteriol*. 2003 Jul;185(13):3735-44. DOI: 10.1128/jb.185.13.3735-3744.2003
35. Leo JC, Elovaara H, Brodsky B, Skurnik M, Goldman A. The *Yersinia* adhesin YadA binds to a collagenous triple-helical conformation but without sequence specificity. *Protein Eng Des Sel*. 2008 Aug;21(8):475-84. DOI: 10.1093/protein/gzn025
36. Eisen RJ, Petersen JM, Higgins CL, Wong D, Levy CE, Mead PS, Schriefer ME, Griffith KS, Gage KL, Beard CB. Persistence of *Yersinia pestis* in soil under natural conditions. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):941-3. DOI: 10.3201/eid1406.080029
37. Eitel J, Dersch P. The YadA protein of *Yersinia pseudotuberculosis* mediates high-efficiency uptake into human cells under environmental conditions in which invasion is repressed. *Infect Immun*. 2002 Sep;70(9):4880-91. DOI: 10.1128/iai.70.9.4880-4891.2002
38. Matsumoto H, Young GM. Translocated effectors of *Yersinia*. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Feb;12(1):94-100. DOI: 10.1016/j.mib.2008.12.005
39. Plano GV, Schesser K. The *Yersinia pestis* type III secretion system: expression, assembly and role in the evasion of host defenses. *Immunol Res*. 2013 Dec;57(1-3):237-45. DOI: 10.1007/s12026-013-8454-3
40. Mota LJ, Journet L, Sorg I, Agrain C, Cornelis GR. Bacterial injectisomes: needle length does matter. *Science*. 2005 Feb 25;307(5713):1278. DOI: 10.1126/science.1107679
41. Balligand G, Laroche Y, Cornelis G. Genetic analysis of virulence plasmid from a serogroup 9 *Yersinia enterocolitica* strain: role of outer membrane protein P1 in resistance to human serum and autoagglutination. *Infect Immun*. 1985 Jun;48(3):782-6. DOI: 10.1128/IAI.48.3.782-786.1985
42. Forman S, Wulff CR, Myers-Morales T, Cowan C, Perry RD, Straley SC. *yadBC* of *Yersinia pestis*, a new virulence determinant for bubonic plague. *Infect Immun*. 2008 Feb;76(2):578-87. DOI: 10.1128/IAI.00219-07
43. Uittenbogaard AM, Myers-Morales T, Gorman AA, Welsh E, Wulff C, Hinnebusch BJ, Korhonen TK, Straley SC. Temperature-dependence of *yadBC* phenotypes in *Yersinia pestis*. *Microbiology (Reading)*. 2014 Feb;160(Pt 2):396-405. DOI: 10.1099/mic.0.073205-0
44. Felek S, Krukoni ES. The *Yersinia pestis* Ail protein mediates binding and Yop delivery to host cells required for plague virulence. *Infect Immun*. 2009 Feb;77(2):825-36. DOI: 10.1128/IAI.00913-08
45. Isberg RR, Leong JM. Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasin, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell*. 1990 Mar 9;60(5):861-71. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90099-z
46. Palumbo RN, Wang C. Bacterial invasin: structure, function, and implication for targeted oral gene delivery. *Curr Drug Deliv*. 2006 Jan;3(1):47-53. DOI: 10.2174/156720106775197475
47. Clark MA, Hirst BH, Jepson MA. M-cell surface beta1 integrin expression and invasin-mediated targeting of *Yersinia pseudotuberculosis* to mouse Peyer's patch M cells. *Infect Immun*. 1998 Mar;66(3):1237-43. DOI: 10.1128/IAI.66.3.1237-1243.1998
48. Yang Y, Isberg RR. Cellular internalization in the absence of invasin expression is promoted by the *Yersinia pseudotuberculosis* *yadA* product. *Infect Immun*. 1993 Sep;61(9):3907-13. DOI: 10.1128/IAI.61.9.3907-3913.1993
49. Nagel G, Lahrz A, Dersch P. Environmental control of invasin expression in *Yersinia pseudotuberculosis* is mediated by regulation of *RovA*, a transcriptional activator of the *SlyA/Hor* family. *Mol Microbiol*. 2001 Sep;41(6):1249-69. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02522.x
50. Avican K, Fahlgren A, Huss M, Heroven AK, Beckstette M, Dersch P, Fällman M. Reprogramming of *Yersinia* from virulent to persistent mode revealed by complex *in vivo* RNA-seq analysis. *PLoS Pathog*. 2015 Jan 15;11(1):e1004600. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004600

51. PLOS Pathogens Staff. Correction: Reprogramming of *Yersinia* from virulent to persistent mode revealed by complex in vivo RNA-seq analysis. PLoS Pathog. 2015 Mar 25;11(3):e1004769. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004769. Erratum for: PLoS Pathog. 2015 Jan;11(1):e1004600
52. Quade N, Mendonca C, Herbst K, Heroven AK, Ritter C, Heinz DW, Dersch P. Structural basis for intrinsic thermosensing by the master virulence regulator RovA of *Yersinia*. J Biol Chem. 2012 Oct 19;287(43):35796-803. DOI: 10.1074/jbc.M112.379156
53. Trček J, Fuchs TM, Trülsch K. Analysis of *Yersinia enterocolitica* invasion expression in vitro and in vivo using a novel luxCDABE reporter system. Microbiology (Reading). 2010 Sep;156(Pt 9):2734-2745. DOI: 10.1099/mic.0.038240-0
54. Uliczka F, Pisano F, Schaake J, Stolz T, Rohde M, Fruth A, et al. Unique cell adhesion and invasion properties of *Yersinia enterocolitica* O:3, the most frequent cause of human Yersiniosis. PLoS Pathog. 2011 Jul;7(7):e1002117. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002117
55. Pisano F, Kochut A, Uliczka F, Geyer R, Stolz T, Thiermann T, Rohde M, Dersch P. In vivo-induced InvA-like autotransporters Ifp and InvC of *Yersinia pseudotuberculosis* promote interactions with intestinal epithelial cells and contribute to virulence. Infect Immun. 2012 Mar;80(3):1050-64. DOI: 10.1128/IAI.05715-11
56. Seo KS, Kim JW, Park JY, Viall AK, Minnich SS, Rohde HN, et al. Role of a new intimin/invasin-like protein in *Yersinia pestis* virulence. Infect Immun. 2012 Oct;80(10):3559-69. DOI: 10.1128/IAI.00294-12
57. Strong PC, Hinchliffe SJ, Patrick H, Atkinson S, Champion OL, Wren BW. Identification and characterisation of a novel adhesin Ifp in *Yersinia pseudotuberculosis*. BMC Microbiol. 2011 Apr 28;11:85. DOI: 10.1186/1471-2180-11-85
58. Kolodziejek AM, Hovde CJ, Minnich SA. *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. Front Cell Infect Microbiol. 2012 Aug 6;2:103. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103
59. Bobrov AG, Kirillina O, Forman S, Mack D, Perry RD. Insights into *Yersinia pestis* biofilm development: topology and co-interaction of Hms inner membrane proteins involved in exopolysaccharide production. Environ Microbiol. 2008 Jun;10(6):1419-32. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01554.x
60. Miller VL, Falkow S. Evidence for two genetic loci in *Yersinia enterocolitica* that can promote invasion of epithelial cells. Infect Immun. 1988 May;56(5):1242-8. DOI: 10.1128/IAI.56.5.1242-1248.1988
61. Pierson DE. Mutations affecting lipopolysaccharide enhance ail-mediated entry of *Yersinia enterocolitica* into mammalian cells. J Bacteriol. 1994 Jul;176(13):4043-51. DOI: 10.1128/jb.176.13.4043-4051.1994
62. Bartra SS, Styer KL, O'Bryant DM, Nilles ML, Hinnebusch BJ, Aballay A, Plano GV. Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the Ail outer membrane protein. Infect Immun. 2008 Feb;76(2):612-22. DOI: 10.1128/IAI.01125-07
63. Kolodziejek AM, Sinclair DJ, Seo KS, Schnider DR, Deobald CF, Rohde HN, et al. Phenotypic characterization of OmpX, an Ail homologue of *Yersinia pestis* KIM. Microbiology (Reading). 2007 Sep;153(Pt 9):2941-2951. DOI: 10.1099/mic.0.2006/005694-0
64. Biedzka-Sarek M, Salmenlinna S, Gruber M, Lupas AN, Meri S, Skurnik M. Functional mapping of YadA- and Ail-mediated binding of human factor H to *Yersinia enterocolitica* serotype O:3. Infect Immun. 2008 Nov;76(11):5016-27. DOI: 10.1128/IAI.00314-08
65. Tsang TM, Wiese JS, Felek S, Kronshage M, Krukoni ES. Ail proteins of *Yersinia pestis* and *Y. pseudotuberculosis* have different cell binding and invasion activities. PLoS One. 2013 Dec 27;8(12):e83621. DOI: 10.1371/journal.pone.0083621
66. Bartra SS, Ding Y, Miya Fujimoto L, Ring JG, Jain V, Ram S, Marassi FM, Plano GV. *Yersinia pestis* uses the Ail outer membrane protein to recruit vitronectin. Microbiology (Reading). 2015 Nov;161(11):2174-2183. DOI: 10.1099/mic.0.000179
67. Tsang TM, Felek S, Krukoni ES. Ail binding to fibronectin facilitates *Yersinia pestis* binding to host cells and Yop delivery. Infect Immun. 2010 Aug;78(8):3358-68. DOI: 10.1128/IAI.00238-10
68. Yamashita S, Lukacik P, Barnard TJ, Noinaj N, Felek S, Tsang TM, et al. Structural insights into Ail-mediated adhesion in *Yersinia pestis*. Structure. 2011 Nov 9;19(11):1672-82. DOI: 10.1016/j.str.2011.08.010
69. Yang Y, Merriam JJ, Mueller JP, Isberg RR. The *psa* locus is responsible for thermoinducible binding of *Yersinia pseudotuberculosis* to cultured cells. Infect Immun. 1996 Jul;64(7):2483-9. DOI: 10.1128/IAI.64.7.2483-2489.1996
70. Bliska JB, Falkow S. Bacterial resistance to complement killing mediated by the Ail protein of *Yersinia enterocolitica*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Apr 15;89(8):3561-5. DOI: 10.1073/pnas.89.8.3561
71. Pierson DE, Falkow S. The *ail* gene of *Yersinia enterocolitica* has a role in the ability of the organism to survive serum killing. Infect Immun. 1993 May;61(5):1846-52. DOI: 10.1128/IAI.61.5.1846-1852
72. Pieper R, Huang ST, Robinson JM, Clark DJ, Alami H, Parmar PP, Perry RD, Fleischmann RD, Peterson SN. Temperature and growth phase influence the outer-membrane proteome and the expression of a type VI secretion system in *Yersinia pestis*. Microbiology (Reading). 2009 Feb;155(Pt 2):498-512. DOI: 10.1099/mic.0.022160-0
73. Haiko J, Suomalainen M, Ojala T, Lähteenmäki K, Korhonen TK. Invited review: Breaking barriers – attack on innate immune defences by omptin surface proteases of enterobacterial pathogens. Innate Immun. 2009 Apr;15(2):67-80. DOI: 10.1177/1753425909102559
74. Sebbane F, Jarrett CO, Gardner D, Long D, Hinnebusch BJ. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 4;103(14):5526-30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103
75. Sodeinde OA, Goguen JD. Genetic analysis of the 9.5-kilobase virulence plasmid of *Yersinia pestis*. Infect Immun. 1988 Oct;56(10):2743-8. DOI: 10.1128/IAI.56.10.2743-2748.1988
76. Kukkonen M, Lähteenmäki K, Suomalainen M, Kalkkinen N, Emödy L, Lång H, Korhonen TK. Protein regions important for plasminogen activation and inactivation of alpha2-antiplasmin in the surface protease Pla of *Yersinia pestis*. Mol Microbiol. 2001 Jun;40(5):1097-111. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02451.x
77. Sodeinde OA, Subrahmanyam YV, Stark K, Quan T, Bao Y, Goguen JD. A surface protease and the invasive character of plague. Science. 1992 Nov 6;258(5084):1004-7. DOI: 10.1126/science.1439793
78. Lathem WW, Price PA, Miller VL, Goldman WE. A plasminogen-activating protease specifically controls the development of primary pneumonic plague. Science. 2007 Jan 26;315(5811):509-13. DOI: 10.1126/science.1137195
79. Zhang SS, Park CG, Zhang P, Bartra SS, Plano GV, Klena JD, et al. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. J Biol Chem. 2008 Nov 14;283(46):31511-21. DOI: 10.1074/jbc.M804646200
80. Lindler LE, Tall BD. *Yersinia pestis* pH 6 antigen forms fimbriae and is induced by intracellular association with macrophages. Mol Microbiol. 1993 Apr;8(2):311-24. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb01575.x
81. Guinet F, Avé P, Filali S, Huon C, Savin C, Huerre M, Fiette L, Carniel E. Dissociation of Tissue Destruction and Bacterial Expansion during Bubonic Plague. PLoS Pathog. 2015 Oct 20;11(10):e1005222. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005222
82. Caulfield AJ, Walker ME, Gielda LM, Lathem WW. The Pla protease of *Yersinia pestis* degrades fas ligand to manipulate host cell death and inflammation. Cell Host Microbe. 2014 Apr 9;15(4):424-34. DOI: 10.1016/j.chom.2014.03.005
83. Cowan C, Jones HA, Kaya YH, Perry RD, Straley SC. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasin. Infect Immun. 2000 Aug;68(8):4523-30. DOI: 10.1128/iai.68.8.4523-4530.2000



84. Felek S, Tsang TM, Krukons ES. Three *Yersinia pestis* adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infect Immun*. 2010 Oct;78(10):4134-50. DOI: 10.1128/IAI.00167-10
85. Chromy BA, Choi MW, Murphy GA, Gonzales AD, Corzett CH, Chang BC, et al. Proteomic characterization of *Yersinia pestis* virulence. *J Bacteriol*. 2005 Dec;187(23):8172-80. DOI: 10.1128/JB.187.23.8172-8180.2005
86. Suomalainen M, Lobo LA, Brandenburg K, Lindner B, Virkola R, Knirel YA, et al. Temperature-induced changes in the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis* affect plasminogen activation by the *pla* surface protease. *Infect Immun*. 2010 Jun;78(6):2644-52. DOI: 10.1128/IAI.01329-09
87. Kienle Z, Emödy L, Svanborg C, O'Toole PW. Adhesive properties conferred by the plasminogen activator of *Yersinia pestis*. *J Gen Microbiol*. 1992 Aug;138 Pt 8:1679-87. DOI: 10.1099/00221287-138-8-1679
88. Lähteenmäki K, Virkola R, Sarén A, Emödy L, Korhonen TK. Expression of plasminogen activator *pla* of *Yersinia pestis* enhances bacterial attachment to the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun*. 1998 Dec;66(12):5755-62. DOI: 10.1128/IAI.66.12.5755-5762.1998
89. Lähteenmäki K, Kukkonen M, Korhonen TK. The Pla surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells. *FEBS Lett*. 2001 Aug 24;504(1-2):69-72. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02775-2
90. Kukkonen M, Suomalainen M, Kyllönen P, Lähteenmäki K, Lång H, Virkola R, Helander IM, Holst O, Korhonen TK. Lack of O-antigen is essential for plasminogen activation by *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica*. *Mol Microbiol*. 2004 Jan;51(1):215-25. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03817.x
91. Busch A, Waksman G. Chaperone-usher pathways: diversity and pilus assembly mechanism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Apr 19;367(1592):1112-22. DOI: 10.1098/rstb.2011.0206
92. Galyov EE, Smirnov OYu, Karlish AV, Volkovoy KI, Denesyuk AI, Nazimov IV, et al. Nucleotide sequence of the *Yersinia pestis* gene encoding F1 antigen and the primary structure of the protein. Putative T and B cell epitopes. *FEBS Lett*. 1990 Dec 17;277(1-2):230-2. DOI: 10.1016/0014-5793(90)80852-a
93. Du Y, Rosqvist R, Forsberg A. Role of fraction 1 antigen of *Yersinia pestis* in inhibition of phagocytosis. *Infect Immun*. 2002 Mar;70(3):1453-60. DOI: 10.1128/iai.70.3.1453-1460.2002
94. Zavialov A, Zav'yalova G, Korpela T, Zav'yalov V. FGL chaperone-assembled fimbrial polyadhesins: anti-immune armament of Gram-negative bacterial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2007 Jul;31(4):478-514. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00075.x
95. Sebbane F, Jarrett C, Gardner D, Long D, Hinnebusch BJ. The *Yersinia pestis* caf1M1A1 fimbrial capsule operon promotes transmission by flea bite in a mouse model of bubonic plague. *Infect Immun*. 2009 Mar;77(3):1222-9. DOI: 10.1128/IAI.00950-08
96. Iriarte M, Vanooteghem JC, Delor I, Diaz R, Knutton S, Cornelis GR. The Myf fibrillae of *Yersinia enterocolitica*. *Mol Microbiol*. 1993 Aug;9(3):507-20. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb01712.x
97. Payne D, Tatham D, Williamson ED, Titball RW. The pH 6 antigen of *Yersinia pestis* binds to beta1-linked galactosyl residues in glycosphingolipids. *Infect Immun*. 1998 Sep;66(9):4545-8.
98. Huang XZ, Lindler LE. The pH 6 antigen is an antiphagocytic factor produced by *Yersinia pestis* independent of *Yersinia* outer proteins and capsule antigen. *Infect Immun*. 2004 Dec;72(12):7212-9. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004
99. Galván EM, Chen H, Schifferli DM. The Psa fimbriae of *Yersinia pestis* interact with phosphatidylcholine on alveolar epithelial cells and pulmonary surfactant. *Infect Immun*. 2007 Mar;75(3):1272-9. DOI: 10.1128/IAI.01153-06
100. Makoveichuk E, Cherepanov P, Lundberg S, Forsberg A, Olivecrona G. pH6 antigen of *Yersinia pestis* interacts with plasma lipoproteins and cell membranes. *J Lipid Res*. 2003 Feb;44(2):320-30. DOI: 10.1194/jlr.M200182-JLR200
101. Bao R, Nair MK, Tang WK, Esser L, Sadhukhan A, Holland RL, Xia D, Schifferli DM. Structural basis for the specific recognition of dual receptors by the homopolymeric pH 6 antigen (Psa) fimbriae of *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jan 15;110(3):1065-70. DOI: 10.1073/pnas.1212431110
102. Zav'yalov V, Zavialov A, Zav'yalova G, Korpela T. Adhesive organelles of Gram-negative pathogens assembled with the classical chaperone/usher machinery: structure and function from a clinical standpoint. *FEMS Microbiol Rev*. 2010 May;34(3):317-78. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00201.x
103. Zav'yalov VP, Abramov VM, Cherepanov PG, Spirina GV, Chernovskaya TV, Vasiliev AM, Zav'yalova GA. pH6 antigen (PsaA protein) of *Yersinia pestis*, a novel bacterial Fc-receptor. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996 May;14(1):53-7. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00267.x
104. Felek S, Jeong JJ, Runco LM, Murray S, Thanassi DG, Krukons ES. Contributions of chaperone/usher systems to cell binding, biofilm formation and *Yersinia pestis* virulence. *Microbiology (Reading)*. 2011 Mar;157(Pt 3):805-818. DOI: 10.1099/mic.0.044826-0
105. Price SB, Freeman MD, Yeh KS. Transcriptional analysis of the *Yersinia pestis* pH 6 antigen gene. *J Bacteriol*. 1995 Oct;177(20):5997-6000. DOI: 10.1128/jb.177.20.5997-6000.1995
106. Ansong C, Schrimpe-Rutledge AC, Mitchell HD, Chauhan S, Jones MB, Kim YM, et al. A multi-omic systems approach to elucidating *Yersinia* virulence mechanisms. *Mol Biosyst*. 2013 Jan 27;9(1):44-54. DOI: 10.1039/c2mb25287b
107. Liu F, Chen H, Galván EM, Lasaro MA, Schifferli DM. Effects of Psa and F1 on the adhesive and invasive interactions of *Yersinia pestis* with human respiratory tract epithelial cells. *Infect Immun*. 2006 Oct;74(10):5636-44. DOI: 10.1128/IAI.00612-06
108. Hatkoff M, Runco LM, Pujol C, Jayatilaka I, Furie MB, Bliska JB, Thanassi DG. Roles of chaperone/usher pathways of *Yersinia pestis* in a murine model of plague and adhesion to host cells. *Infect Immun*. 2012 Oct;80(10):3490-500. DOI: 10.1128/IAI.00434-12
109. Berry JL, Pelicic V. Exceptionally widespread nanomachines composed of type IV pilins: the prokaryotic Swiss Army knives. *FEMS Microbiol Rev*. 2015 Jan;39(1):134-54. DOI: 10.1093/femsre/fuu001
110. Nivaskumar M, Francetic O. Type II secretion system: a magic beanstalk or a protein escalator. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Aug;1843(8):1568-77. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.12.020
111. Colly F, Billault A, Mullet C, Simonet M, Marceau M. YAPI, a new *Yersinia pseudotuberculosis* pathogenicity island. *Infect Immun*. 2004 Aug;72(8):4784-90. DOI: 10.1128/IAI.72.8.4784-4790.2004
112. Colly F, Léty MA, Nair S, Escuyer V, Ben Younes A, Simonet M, Marceau M. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect Immun*. 2002 Nov;70(11):6196-205. DOI: 10.1128/iai.70.11.6196-6205.2002
113. Tomich M, Planet PJ, Figurski DH. The tad locus: postcards from the widespread colonization island. *Nat Rev Microbiol*. 2007 May;5(5):363-75. DOI: 10.1038/nrmicro1636
114. Schilling J, Wagner K, Seekircher S, Greune L, Humberg V, Schmidt MA, Heussipp G. Transcriptional activation of the tad type IVb pilus operon by PypB in *Yersinia enterocolitica*. *J Bacteriol*. 2010 Jul;192(14):3809-21. DOI: 10.1128/JB.01672-09
115. Thomson NR, Howard S, Wren BW, Holden MT, Crossman L, Challis GL, et al. The complete genome sequence and comparative genome analysis of the high pathogenicity *Yersinia enterocolitica* strain 8081. *PLoS Genet*. 2006 Dec 15;2(12):e206. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020206
116. Krachler AM, Orth K. Functional characterization of the interaction between bacterial adhesin multivalent adhesion molecule 7 (MAM7) protein and its host cell ligands. *J Biol Chem*. 2011 Nov 11;286(45):38939-47. DOI: 10.1074/jbc.M111.291377
117. Krachler AM, Ham H, Orth K. Outer membrane adhesion factor multivalent adhesion molecule 7 initiates host cell binding during infection by gram-negative pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 12;108(28):11614-9. DOI: 10.1073/pnas.1102360108



118. Hinnebusch BJ, Erickson DL. *Yersinia pestis* biofilm in the flea vector and its role in the transmission of plague. Bacterial biofilms. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008, p. 229-248.
119. Perry RD, Pendrak ML, Schuetze P. Identification and cloning of a hemin storage locus involved in the pigmentation phenotype of *Yersinia pestis*. J Bacteriol. 1990 Oct;172(10):5929-37. DOI: 10.1128/jb.172.10.5929-5937.1990
120. Sun YC, Hinnebusch BJ, Darby C. Experimental evidence for negative selection in the evolution of a *Yersinia pestis* pseudogene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 10;105(23):8097-101. DOI: 10.1073/pnas.0803525105
121. Zhang P, Skurnik M, Zhang SS, Schwartz O, Kalyanasundaram R, Bulgheresi S, et al. Human dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin (CD209) is a receptor for *Yersinia pestis* that promotes phagocytosis by dendritic cells. Infect Immun. 2008 May;76(5):2070-9. DOI: 10.1128/IAI.01246-07
122. Vaara M. Agents that increase the permeability of the outer membrane. Microbiol Rev. 1992 Sep;56(3):395-411
123. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol Mol Biol Rev. 2003 Dec;67(4):593-656. DOI: 10.1128/mmr.67.4.593-656.2003
124. Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. Biochim Biophys Acta. 2009 May;1794(5):808-16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005
125. Delcour AH. Solute uptake through general porins. Front Biosci. 2003 May 1;8:d1055-71. DOI: 10.2741/1132
126. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. Nat Rev Microbiol. 2008 Dec;6(12):893-903. DOI: 10.1038/nrmicro1994
127. Wagner C, Hensel M. Adhesive mechanisms of *Salmonella enterica*. Adv Exp Med Biol. 2011;715:17-34. DOI: 10.1007/978-94-007-0940-9\_2
128. De Rouvoit CL, Sluiter C, Cornelis GR. Role of the transcriptional activator, VirF, and temperature in the expression of the pYV plasmid genes of *Yersinia enterocolitica*. Mol Microbiol. 1992 Feb;6(3):395-409. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb01483.x
129. Walker KA, Maltez VI, Hall JD, Vitko NP, Miller VL. A phenotype at last: essential role for the *Yersinia enterocolitica* Ysa type III secretion system in a *Drosophila melanogaster* S2 cell model. Infect Immun. 2013 Jul;81(7):2478-87. DOI: 10.1128/IAI.01454-12
130. Skurnik M, Bengoechea JA. The biosynthesis and biological role of lipopolysaccharide O-antigens of pathogenic *Yersiniae*. Carbohydr Res. 2003 Nov 14;338(23):2521-9. DOI: 10.1016/s0008-6215(03)00305-7
131. Kapatral V, Minnich SA. Co-ordinate, temperature-sensitive regulation of the three *Yersinia enterocolitica* flagellin genes. Mol Microbiol. 1995 Jul;17(1):49-56. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi\_17010049.x
132. Reibel R, Ernst RK, Gowen BB, Miller SI, Hinnebusch BJ. Variation in lipid A structure in the pathogenic *Yersiniae*. Mol Microbiol. 2004 Jun;52(5):1363-73. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04059.x
133. Deuschle E, Keller B, Siegfried A, Manncke B, Spaeth T, Köberle M, et al. Role of  $\beta$ 1 integrins and bacterial adhesins for Yop injection into leukocytes in *Yersinia enterocolitica* systemic mouse infection. Int J Med Microbiol. 2016 Feb;306(2):77-88. DOI: 10.1016/j.ijmm.2015.12.001
134. Keller B, Mühlenkamp M, Deuschle E, Siegfried A, Mössner S, Schade J, et al. *Yersinia enterocolitica* exploits different pathways to accomplish adhesion and toxin injection into host cells. Cell Microbiol. 2015 Aug;17(8):1179-204. DOI: 10.1111/cmi.12429
135. Weening EH, Cathelyn JS, Kaufman G, Lawrenz MB, Price P, Goldman WE, Miller VL. The dependence of the *Yersinia pestis* capsule on pathogenesis is influenced by the mouse background. Infect Immun. 2011 Feb;79(2):644-52. DOI: 10.1128/IAI.00981-10
136. Paczosa MK, Fisher ML, Maldonado-Arocho FJ, Meccas J. *Yersinia pseudotuberculosis* uses Ail and YadA to circumvent neutrophils by directing Yop translocation during lung infection. Cell Microbiol. 2014 Feb;16(2):247-68. DOI: 10.1111/cmi.12219
137. Maldonado-Arocho FJ, Green C, Fisher ML, Paczosa MK, Meccas J. Adhesins and host serum factors drive Yop translocation by *Yersinia* into professional phagocytes during animal infection. PLoS Pathog. 2013;9(6):e1003415. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003415
138. Schaake J, Drees A, Grüning P, Uliczka F, Pisano F, Thiermann T, et al. Essential role of invasin for colonization and persistence of *Yersinia enterocolitica* in its natural reservoir host, the pig. Infect Immun. 2014 Mar;82(3):960-9. DOI: 10.1128/IAI.01001-13
139. Joshua GW, Atkinson S, Goldstone RJ, Patrick HL, Stabler RA, Purves J, et al. Genome-wide evaluation of the interplay between *Caenorhabditis elegans* and *Yersinia pseudotuberculosis* during in vivo biofilm formation. Infect Immun. 2015 Jan;83(1):17-27. DOI: 10.1128/IAI.00110-14
140. Erickson DL, Waterfield NR, Vadyvaloo V, Long D, Fischer ER, Ffrench-Constant R, Hinnebusch BJ. Acute oral toxicity of *Yersinia pseudotuberculosis* to fleas: implications for the evolution of vector-borne transmission of plague. Cell Microbiol. 2007 Nov;9(11):2658-66. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.00986.x
141. Champion OL, Cooper IAM, James SL, Ford D, Karlyshev A, Wren BW, et al. *Galleria mellonella* as an alternative infection model for *Yersinia pseudotuberculosis*. Microbiology (Reading). 2009 May;155(Pt 5):1516-1522. DOI: 10.1099/mic.0.026823-0
142. Chouikha I, Hinnebusch BJ. *Yersinia*-flea interactions and the evolution of the arthropod-borne transmission route of plague. Curr Opin Microbiol. 2012 Jun;15(3):239-46. DOI: 10.1016/j.mib.2012.02.003
143. Heise T, Dersch P. Identification of a domain in *Yersinia* virulence factor YadA that is crucial for extracellular matrix-specific cell adhesion and uptake. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Feb 28;103(9):3375-80. DOI: 10.1073/pnas.0507749103
144. Dersch P, Isberg RR. An immunoglobulin superfamily-like domain unique to the *Yersinia pseudotuberculosis* invasin protein is required for stimulation of bacterial uptake via integrin receptors. Infect Immun. 2000 May;68(5):2930-8. DOI: 10.1128/iai.68.5.2930-2938.2000

**Информация об авторах:**

Вагайская Анастасия Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии чумы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», ФБУН ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0117  
E-mail: vagaiskaya.anastasiya@gmail.com

Дентовская Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории микробиологии чумы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», ФБУН ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0117  
E-mail: dentovskaya@obolensk.org

**Information about authors:**

Anastasiya S. Vagaiskaya, junior researcher of laboratory for plague microbiology State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology  
Address: SRCAMB 142279 Territory «Quarter A», Obolensk, Serpukhov, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0117  
E-mail: vagaiskaya.anastasiya@gmail.com

Svetlana V. Dentovskaya, MD, PhD, DSc, major researcher of laboratory for plague microbiology State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology  
Address: SRCAMB 142279 Territory «Quarter A», Obolensk, Serpukhov, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0117  
E-mail: dentovskaya@obolensk.org