

# Факторы патогенности *Yersinia pseudotuberculosis*: мишени для аттенуации при создании живых и векторных вакцин

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

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

*Yersinia pseudotuberculosis* – энтеропатогенный представитель рода *Yersinia*, обладает высокой степенью генетического подобия с возбудителем чумы *Yersinia pestis*, но при этом менее патогенен, более стабилен генетически и может быть использован для создания вакцин, в т.ч. доставляемых перорально. В обзоре обобщено современное понимание основных факторов патогенности псевдотуберкулезного микроба. Проанализирован вклад отдельных факторов в патогенез псевдотуберкулеза и чумы. Рассмотрены подходы, перспективные для направленной аттенуации штаммов *Y. pseudotuberculosis* при создании живых и векторных вакцин для специфической профилактики иерсиниозов, бубонной и легочной чумы.

**Ключевые слова:** *Yersinia pseudotuberculosis*, фактор патогенности, молекулярная мишень, чума, иерсиниозы, вакцинопрофилактика

**Для корреспонденции:** Трунякова А.С., Вагайская А.С., Дентовская С.В. Факторы патогенности *Yersinia pseudotuberculosis*: мишени для аттенуации при создании живых и векторных вакцин. Бактериология. 2025; 10(2): 103–107. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-2-103-107

## Pathogenicity factors of *Yersinia pseudotuberculosis*: targets for attenuation in the creation of live and vector vaccines

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

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow region, Russian Federation

*Yersinia pseudotuberculosis* is an enteropathogenic bacteria of the genus *Yersinia*, which has a high degree of genetic similarity with the plague agent – *Yersinia pestis*, but is less pathogenic, more stable genetically and can be used to create vaccines, including those delivered orally. The review summarizes the current understanding of the main pathogenicity factors of *Y. pseudotuberculosis*. The contribution of individual factors to the pathogenesis of pseudotuberculosis and plague is analyzed. Promising approaches for targeted attenuation of *Y. pseudotuberculosis* strains in the creation of live and vector vaccines for the specific prevention of yersiniosis, bubonic and pneumonic plague are considered.

**Key words:** *Yersinia pseudotuberculosis*, pathogenicity factor, molecular target, plague, yersiniosis, vaccine prevention

**For citation:** Trunyakova A.S., Vagaiskaya A.S., Dentovskaya S.V. Pathogenicity factors of *Yersinia pseudotuberculosis*: targets for attenuation in the creation of live and vector vaccines. Bacteriology. 2025; 10(2): 103–107. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-2-103-107

**В**оздействие инфекционных агентов и просто чужеродных антигенов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта стимулирует синтез антител и клеточно-опосредованный иммунный ответ. Оральная доставка антигенов по-прежнему вызывает интерес при создании вакцин против инфекций, особенно передающихся фекально-оральным и аэрогенным путем. Индукция антител IgA обеспечивает специфическую защиту от многих респираторных, кишеч-

ных и генитальных инфекций. Рекомбинантные аттенуированные штаммы сальмонелл (RASV) используют для стимулирования иммунитета либо к данной инфекции, либо к гетерологичным антигенам, доставляемым RASV [1].

Известно, что нуклеотидные последовательности *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* подобны приблизительно на 73%. Помимо этого, все три вида патогенных для человека иерсиний обладают плазми-

### 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, п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24  
Телефон: (4967) 36-0102

Статья поступила 02.04.2025, принята к печати 30.06.2025

### For correspondence:

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

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow region, 142279, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0112

The article was received 02.04.2025, accepted for publication 30.06.2025

дой кальцийзависимости pCad (pCD1/pYV), кодирующей систему секреции типа III (Т3SS) [2]. Два вида (*Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*) имеют более 90% генетической идентичности. Геном *Y. pseudotuberculosis* более стабилен, так как содержит меньше копий IS, и возбудитель псевдотуберкулеза имеет более широкий диапазон хозяев (грызуны, собаки, кошки, крупный рогатый скот, кролики, олени и люди) [3]. Живые аттенуированные рекомбинантные штаммы *Y. pseudotuberculosis* предлагается использовать в качестве оральных вакцин для специфической профилактики инфекций, вызванных патогенными иерсиниями, в т.ч. и *Y. pestis* [4]. Стимуляция адаптивного иммунитета слизистых оболочек ведет к защите от инфекции, начинающейся на поверхности слизистых [5], и, таким образом, потенциально может защитить от легочной чумы.

Для конструирования живых или векторных вакцин в качестве базового носителя обычно используют аттенуированные штаммы. С развитием современных методов стало возможным целенаправленно получать генетически модифицированные штаммы со сниженной вирулентностью, сохранившие высокую иммуногенность.

В настоящем обзоре обобщена информация об основных факторах патогенности псевдотуберкулезного микроба, перспективных для направленной аттенуации штаммов при создании безопасных живых и векторных вакцин для специфической профилактики инфекций, вызываемых иерсиниями.

### Белки Yops

*Y. pseudotuberculosis* использует кодируемую плазмидой вирулентности pYV (~70 т.п.н.) систему секреции III типа (Т3SS) для доставки набора эффекторных белков, называемых Yops (*Yersinia* outer proteins), в клетки хозяина. Данные белки имеют высокую степень сходства последовательностей на уровне ДНК и аминокислот между патогенными представителями *Yersinia* spp. и, следовательно, схожие функции для каждого патогена [6]. Т3SS обнаружены у некоторых других грамотрицательных микроорганизмов, например *Salmonella enterica*, где также играют ключевую роль в патогенезе вызываемых инфекций [7]. Существуют два транслокаторных белка: YopB и YopD, а также семь эффекторных белков: YopJ (YopP в *Y. enterocolitica*), YopM, YopE, YopT, YopH, YpkA (YopO в *Y. enterocolitica*) и YopK (YopQ в *Y. enterocolitica*), вводимых в цитоплазму клеток хозяина, которые изменяют актиновый цитоскелет, ингибируют фагоцитоз, а также вызывают гибель клеток и подавляют провоспалительные реакции [8].

YopB, содержащий два трансмембранных домена, является основным компонентом поры транслокации, в то время как YopD и его гомологи, содержащие только один трансмембранный домен, обычно называются второстепенными транслокаторами. Успех инъекции Yops *Yersinia* для нейтрализации иммунного ответа хозяина зависит от правильно функционирующих YopB и YopD, взаимодействующих в олигомерном мембранном комплексе [9].

YopH – протеинтирозинфосфатаза, играющая ключевую роль в патогенезе инфекций, вызываемых патогенными *Yersinia* [10]. YopE активирует ГТФазную активность RhoA и Rac1, переводя их из активного состояния (связанного с ГТФ) в неактивное (связанное с ГДФ), что препятствует перестройке цитоскелета, необходимой для фагоцитоза [11].

Подобно YopE, YopT инактивирует Rho ГТФазы, но действует как цистеиновая протеаза, расщепляющая их С-концы и предотвращающая мембранное закрепление. Однако делеция *yopT* мало влияет на вирулентность штаммов *Y. pseudotuberculosis*, тогда как удаление *yopE* значительно ее ослабляет [12]. Аналогично, белок YopT оказался необязательным для вирулентности при моделировании чумной инфекции у мышей [13].

YpkA (*Yersinia* protein kinase) содержит два функциональных домена: серин/треониновой киназы (Ser/Thr) и ингибитора диссоциации гуаниновых нуклеотидов (GDI). Последний взаимодействует с Rho ГТФазами, подавляя фагоцитоз.

Помимо подавления фагоцитоза, Yops снижают продукцию цитокинов макрофагами. YopJ необходим *Yersinia* для ингибирования продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – ключевого провоспалительный цитокина секретируемого макрофагами в ответ на инфекцию. Кроме того, YopJ, YopE и YopT совместно подавляют выработку, созревание и секрецию интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Каталитическая активность YopT и YopE также ингибирует образование пор транслоконом Т3SS.

YopJ обладает ацетилтрансферазной активностью, ацетилируя остатки Ser и Thr, критически важные для активации митоген-активируемых киназ (MAP) и ингибитора  $\kappa$ B-киназы  $\beta$ . Это позволяет YopJ подавлять сигнальные пути MAP-киназ и NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный фактор), ингибируя выработку провоспалительных цитокинов. YopJ также необходим *Yersinia* для индукции апоптоза после инфицирования макрофагов. Грамотрицательные бактерии при развитии инфекции могут активировать как провоспалительные сигнальные пути макрофагов, так и апоптоз; например, активация Toll-подобного рецептора 4 может инициировать оба процесса [13]. Причем в зависимости от типа эукариотической клетки в ответ на YopJ происходит активация либо апоптоза, зависящего от каспазы-8, либо пироптоза за счет каспазы-8-зависимой активации каспазы-1 и высвобождение IL-1 $\beta$  [14].

Не известна ферментативная активность YopM, и белок не имеет гомологов за пределами рода *Yersinia*, но играет ключевую роль в снижении активации инфламмосомы. Хотя утрата YopM оказывает лишь незначительное влияние на вирулентность, одновременная делеция *yopM* и *yopJ* приводит к синергическому ослаблению вирулентности патогена, что указывает на их координированное действие [15].

Утрата гена *yopM* снижает вирулентность штаммов *Y. pestis* при подкожном и внутривенном заражении мышей, но не оказывает существенного влияния на легочной модели инфекции. YopM-мутант *Y. pseudotuberculosis*, введенный внутривенно, демонстрирует снижение способности колонизации селезенки и легких по сравнению с штаммом «дикого» типа, тогда как пероральное введение не приводит к утрате штаммом способности приживаться во внутренних органах мышей [15].

Как и YopM, YopK не имеет гомологов за пределами рода *Yersinia*, но играет ключевую роль в патогенезе иерсиниозов и чумы. Делеция гена *yopK* приводит к феномену гипертранслокации – избыточной доставке эффекторных и транслокаторных Yops, что повышает цитотоксичность при инфицировании клеточных культур, однако *in vivo* это ведет к значительной аттенуации мутантного штамма [16].

### Контроль экспрессии T3SS

Белок LcrV (V антиген), кодируемый расположенным на плазмиде pYV геном *lcrV*, изначально был описан как ключевой маркер вирулентности *Y. pestis*. LcrV выполняет несколько функций: регулирует продукцию Yops, участвует в TTSS-зависимой транслокации этих белков в клетки хозяина [17], а также служит для правильной сборки транслокационной поры YopB/YopD, но не является необходимым для вставки транслокаторов в мембраны клеток [18]. После формирования поры YopB/YopD белок LcrV высвобождается в окружающую среду. Кроме того, LcrV обладает иммуномодулирующими свойствами, подавляя выработку TNF- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  и индуцируя IL-10 *in vivo* и *in vitro*. Критическая роль в иммуногенезе определяется тем, что белок LcrV в составе вакцинных препаратов эффективно защищает от различных форм иерсиниозной инфекции, включая чуму [19].

### Система секреции VI типа (T6SS)

T6SS обычно состоит из 13 субъединиц, которые образуют структуру, аналогичную бактериофагу T4, посредством которой бактерии вводят эффекторный белок непосредственно в клетки-мишени. T6SS позволяет бактериям конкурировать с друг с другом либо атаковать простейших или высших эукариот. Показано, что делеция гена *vasK* T6SS ведет к значительному снижению вирулентности штамма *Y. pestis* CO92 на мышинной модели. Мутант с двойной делецией  $\Delta$ уро2720-2733 $\Delta$ hcr3 показал 60%-е снижение вирулентности по сравнению с исходным штаммом *Y. pestis* CO92. Обычно аттенуированные штаммы с делецией генов, кодирующих компоненты T6SS, обладают более низкой цитотоксичностью и внутриклеточной выживаемостью в клетках хозяина *in vitro* по сравнению с исходными штаммами иерсиний. Мутанты *Y. pseudotuberculosis* YPIII, лишённые кластера генов T6SS-4 или гена *yezP*, авирулентны для мышей [20].

### Система двойной транслокации аргинина

Развитие методов секвенирования геномов бактериальных патогенов значительно расширило возможности идентификации детерминант вирулентности и систем секреции [20]. Геномы близкородственных *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* содержат гомологи генов, кодирующих компоненты системы двойной аргининовой транслокации Tat (twin-arginine translocation), функционально аналогичной системе Tat *Escherichia coli* [4].

Путь Tat обеспечивает транспорт свернутых белков через внутреннюю мембрану грамотрицательных бактерий, распознавая их по N-концевому сигнальному пептиду с консенсус-мотивом S/TRRxFLK. M.Lavander et al. показали, что Tat-система необходима для подвижности и устойчивости к кислотному стрессу иерсиний. Делеция гена *tatC* в штамме *Y. pseudotuberculosis* не повлияла на рост *in vitro*, чувствительность к повышению осмолярности или температуры, окислительному стрессу, а также не нарушила секрецию компонентов TTSS. Тем не менее путь секреции Tat играет важную роль в патогенности *Y. pseudotuberculosis*, *tatC*-мутант демонстрировал значительное снижение вирулентности при оральном и внутрибрюшинном заражении мышей, а также нарушение колонизации пейеровых бляшек и селезенки [21].

### Факторы адгезии

Ail (attachment invasion locus) – белок наружной мембраны, принадлежащий к семейству Ail/Lom, обнаруженный у патогенных *Yersinia*, *S. enterica* и *E. coli* [22]. Этот небольшой белок (17,6 кДа), кодируемый геном хромосомной локализации, является важным фактором патогенности *Yersinia*, обеспечивая устойчивость к сыворотке, адгезию, инвазию, а также способствуя доставке Yops в клетки-хозяева [23]. У всех трех патогенных для человека *Yersinia* Ail играет ключевую роль в устойчивости к сыворотке. Делеция *ail* делает *Y. pestis* практически полностью чувствительной к сыворотке человека и морской свинки [22]. Однако его активность может маскироваться O-полисахаридной цепью и олигосахаридами кора, как у *Y. enterocolitica* O:3 [24] или у *Y. pseudotuberculosis* YPIII [25]. Исследование *Y. pseudotuberculosis* IP32953 $\Delta$ ail показало, что белок критически важен для ранней колонизации легких и системного распространения [26].

YadA (Yersinia adhesin) – фактор патогенности *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, кодируемый плазмидой pYV [27]. У *Y. pestis* ген *yadA* присутствует, но не экспрессируется из-за мутации со сдвигом рамки считывания. Хотя белок YadA не является обязательным для вирулентности *Y. pseudotuberculosis*, он выполняет адгезивную и инвазивную функции, усиливая инвазию бактерий в клетки хозяина. YadA связывается с коллагенами, ламинином, фибронектином, а также с подслизистыми структурами кишечника и слизи, способствуя аутоагглютинации и агглютинирует эритроциты морской свинки. Кроме того, он ингибирует классический путь активации комплемента, обеспечивая устойчивость к сыворотке [28].

Антиген рН 6 (PsaA) присутствует у трех патогенных *Yersinia* [29]. Этот поверхностный гомополимер (15 кДа) синтезируется при рН 5,0–6,7 и температуре 35–41°C. По некоторым данным, белок PsaA важен для вирулентности *Y. pestis*, обеспечивая устойчивость к фагоцитозу, адгезию к альвеолярным клеткам легких, а также участвуя в термоиндуцибельной адгезии *Y. pseudotuberculosis* к эпителиальным клеткам Hep-2 и в гемагглютинации [30]. Однако в ряде штаммов *Y. pestis* его утрата не приводит к снижению вирулентности при подкожном заражении [31].

### Инвазины

*Y. pseudotuberculosis* обладает множеством белков, обеспечивающих прочную адгезию к клеткам млекопитающих и успешную колонизацию тканей. Некоторые из них не только связываются с клетками, но и способствуют эффективной интернализации бактерий, что позволяет избегать иммунного ответа и проникать в глубокие ткани [32].

Наиболее полно охарактеризованным адгезином *Y. pseudotuberculosis* является инвазин (InvA), закрепленный на внешней мембране. Данный белок обеспечивает связывание и поглощение бактерий М-клетками, способствуя колонизации пейеровых бляшек, брыжеечных лимфатических узлов, печени и селезенки. InvA способствует прочному связыванию с  $\beta$ 1-интегринами на апикальной поверхности М-клеток, опосредуя начальную транслокацию через энтероциты [32].

Белки Ifr и InvC – автотранспортные белки, подобные InvA, также участвуют во взаимодействии с клетками

кишечника человека, мыши и свиньи. Гены *ifp* и *invC* экспрессируются *Y. pseudotuberculosis* в пейеровых бляшках, но не *in vitro*. В отличие от InvC белок Ifp играет значимую роль в вирулентности штаммов *Y. pseudotuberculosis*. Показано, что Ifp участвует в формировании микроколоний и интернализации в поляризованные энтероциты. Ко-инфекция мышей смесью штаммов *Y. pseudotuberculosis* YPIII («дикий» тип) и YP97 ( $\Delta ifp$ ) ведет к значительному снижению колонизации пейеровых бляшек и брыжеечных лимфатических узлов, а также уменьшению распространения в печень и селезенку. Показано снижение проникновения и/или персистенции штаммов *Y. pseudotuberculosis*, дефектных по Ifp и InvC, в пейеровых бляшках, сопровождающееся увеличением количества профессиональных фагоцитов, особенно нейтрофилов, что подчеркивает роль белков в модулировании взаимодействия с иммунной системой хозяина [32].

### ДНК-аденинметилаза

Инактивация гена *dam*, кодирующего ДНК-аденинметилазу, снижает вирулентность штаммов *S. enterica* serovar *Typhimurium*. Делеция гена *dam* является летальной мутацией для штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII, но его гиперэкспрессия приводит к аттенуации данного штамма [33]. Инактивация гена *dam* приводила к росту LD<sub>50</sub> штамма *Y. pseudotuberculosis* IP32953 $\Delta dam$  для мышей BALB/c при оральном или внутривенном введении в 10<sup>6</sup> раз по сравнению LD<sub>50</sub> штамма дикого типа. Кроме того, мыши BALB/c после введения аттенуированного мутанта были защищены от подкожного заражения штаммом *Y. pestis* GB в дозе 100 LD<sub>50</sub> и внутривенного заражения штаммом *Y. pseudotuberculosis* IP32953 в дозе 300 LD<sub>50</sub> [34].

### Шапероны

Белок SurA (Survival protein A) впервые был идентифицирован как фактор, способствующий выживанию *E. coli* в стационарной фазе роста [35]. Он обладает пептидил-пролил-изомеразной активностью благодаря парвулин-подобному домену белка [36], а его N-концевой домен выполняет функцию шаперона [37]. Установлено, что роль SurA в патогенезе инфекций связана с шаперонной активностью [38]. Делеция гена *surA* вызывает плейотропный эффект в клетках *Y. pseudotuberculosis*, что ведет к аттенуации штамма на мышиной модели инфекции [39]. Это может быть связано с его ролью в биогенезе наружной мембраны, а именно утратой белка Inv – ключевого фактора инвазии [39].

### Заключение

Колонизация, последующее проникновение в эпителиальные слои, а также персистенция и пролиферация бактериальных патогенов в субэпителиальных тканях организма-хозяина требуют проявления специальных наборов факторов патогенности. Кроме того, для выживания и размножения в определенных нишах организма-хозяина бактериям необходимо адаптировать свой метаболизм. В течение жизненного цикла и на различных стадиях инфекции активация тех или иных метаболических функций в процессе адаптации отражает доступность пищевых ресурсов в окружающей среде, межбактериальную конкуренцию за источники

энергии и необходимость подавления бактерицидных реакций организма-хозяина.

В настоящем обзоре мы обсудили используемые к настоящему времени стратегии аттенуации иерсиний. Высокая степень гомологии патогенных *Yersinia* позволяет использовать штаммы *Y. pseudotuberculosis* для формирования перекрестного иммунитета и эффективной защиты как от чумы, так и от иерсиниозов.

Поиски оптимального способа аттенуации при конструировании вакцинных штаммов иерсиний продолжаются. Нокаут выбранного гена-мишени должен не только обеспечивать отсутствие остаточной вирулентности, но и сохранить высокую иммуногенность сконструированного штамма для лабораторных животных, используемых для оценки протективности вакцин. На наш взгляд, наиболее перспективными мишенями для создания иммунопрофилактических препаратов на основе штаммов *Y. pseudotuberculosis* являются Yops, адгезины и инвазины, белки внешней мембраны либо белки, отвечающие за биогенез внешней мембраны иерсиний.

### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора

### Financial support

The work was carried out within the framework of the Sectoral Scientific Program of Rosпотребнадзор

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Литература / References

- Li Y, Wang S, Xin W, Scarpellini G, Shi Z, Gunn B, et al. A *sopB* deletion mutation enhances the immunogenicity and protective efficacy of a heterologous antigen delivered by live attenuated *Salmonella enterica* vaccines. *Infection and immunity*. 2008;76(11):5238-5246. DOI: 10.1128/IAI.00720-08
- Cornelis GR. *Yersinia* type III secretion. *The J of Cell Biology*. 2002;158(3):401-408. DOI: 10.1083/jcb.200205077
- Chain PSG, Carniel E, Larimer FW, Lamerdin J, Stoutland PO, Regala WM, et al. Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(38):13826-13831. DOI: 10.1073/pnas.0404012101
- Derbise A, Cerdà Marín A, Ave P, Blisnick T, Huerre M, Carniel E, et al. An Encapsulated *Yersinia pseudotuberculosis* Is a Highly Efficient Vaccine against Pneumonic Plague. *Small PLC*, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1528. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001528
- Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*. 2005;11(S4):S45-S53. DOI: 10.1038/nm1213
- Trosky JE, Liverman ADB, Orth K. *Yersinia* outer proteins: Yops. *Cell Microbiol*. 2008;10(3):557-565. DOI:10.1111/j.1462-5822.2007.01109.x
- Galán JE, Wolf-Watz H. Protein delivery into eukaryotic cells by type III secretion machines. *Nature*. 2006;444(7119):567-573. DOI: 10.1038/nature05272
- Pha K. *Yersinia* type III effectors perturb host innate immune responses. *WJBC*. 2016;7(1):1. DOI: 10.4331/wjbc.v7.i1.1
- Costa TRD, Amer AAA, Farag SI, Wolf-Watz H, Fällman M, Fahlgren A, et al. Type III secretion translocon assemblies that attenuate *Yersinia* virulence: T3S translocon

- assembly intermediates of *Yersinia*. Cell Microbiol. 2013;15(7):1088-1110. DOI: 10.1111/cmi.12100
10. Cantwell AM, Bubeck SS, Dube PH. YopH inhibits early pro-inflammatory cytokine responses during plague pneumonia. BMC Immunol. 2010;11(1):29. DOI: 10.1186/1471-2172-11-29
11. Aepfelbacher M, Heesemann J. Modulation of Rho GTPases and the actin cytoskeleton by *Yersinia* outer proteins (Yops). Int J Med Microbiol. 2001;291(4):269-276. DOI: 10.1078/1438-4221-00130
12. Viboud GI, Mejia E, Bliska JB. Comparison of YopE and YopT activities in counteracting host signalling responses to *Yersinia pseudotuberculosis* infection. Cell Microbiol. 2006;8(9):1504-1515. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00729.x
13. Palace SG, Proulx MK, Szabady RL, Goguen JD. Gain-of-Function Analysis Reveals Important Virulence Roles for the *Yersinia pestis* Type III Secretion System Effectors YopJ, YopT, and YpK. Roy CR, ed. Infect Immun. 2018;86(9):e00318-18. DOI: 10.1128/IAI.00318-18
14. Orning P, Weng D, Starheim K, Ratner D, Best Z, Lee B, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death. Science. 2018;362(6418):1064-1069. DOI: 10.1126/science.aau2818
15. Schoberle TJ, Chung LK, McPhee JB, Bogin B, Bliska JB. Uncovering an Important Role for YopJ in the Inhibition of Caspase-1 in Activated Macrophages and Promoting *Yersinia pseudotuberculosis* Virulence. Roy CR, ed. Infect Immun. 2016;84(4):1062-1072. DOI: 10.1128/IAI.00843-15
16. Thorslund SE, Ermert D, Fahlgren A, Erttmann SF, Nilsson K, Hosseinzadeh A, et al. Role of YopK in *Yersinia pseudotuberculosis* Resistance against Polymorphonuclear Leukocyte Defense. Infect Immun. 2013;81(1):11-22. DOI: 10.1128/IAI.00650-12
17. Brubaker RR. Interleukin-10 and Inhibition of Innate Immunity to *Yersinia*: Roles of Yops and LcrV (V Antigen). Infect Immun. 2003;71(7):3673-3681. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3673-3681.2003
18. Goure J, Broz P, Attree O, Cornelis GR, Attree I. Protective Anti-V Antibodies Inhibit *Pseudomonas* and *Yersinia* Translocon Assembly within Host Membranes. J Infect Dis. 2005;192(2):218-225. DOI: 10.1086/430932
19. Reithmeier-Rost D, Bierschenk S, Filippova N, Schröder-Braunstein J, Sing A. *Yersinia* V antigen induces both TLR homo- and heterotolerance in an IL-10-involving manner. Cellular Immunology. 2004;231(1-2):63-74. DOI: 10.1016/j.cellimm.2004.12.003
20. Yang X, Pan J, Wang Y, Shen X. Type VI Secretion Systems Present New Insights on Pathogenic *Yersinia*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:260. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00260
21. Lavander M, Forsberg Å, Bröms JE, Ericsson SK. Twin Arginine Translocation in *Yersinia*. Adv Exp Med Biol. Springer New York; 2007;258-267. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8\_23
22. Kolodziejek AM, Hovde CJ, Minnich SA. *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. Front Cell Inf Microbio. 2012;2:103. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103
23. 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. Environmental Microbiology. 2008;10(6):1419-1432. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01554.x
24. 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;76(11):5016-5027. DOI: 10.1128/IAI.00314-08
25. Tsang TM, Wiese JS, Felek S, Kronshage M, Krukons ES. Ail Proteins of *Yersinia pestis* and *Y. pseudotuberculosis* Have Different Cell Binding and Invasion Activities. Neyrolles O, ed. PLoS ONE. 2013;8(12):e83621. DOI: 10.1371/journal.pone.0083621
26. Paczosa MK, Fisher ML, Maldonado-Arocho FJ, Mecsas J. *Yersinia pseudotuberculosis* uses Ail and YadA to circumvent neutrophils by directing Yop translocation during lung infection: *Yersinia* utilizes Ail and YadA to block killing by PMNs. Cell Microbiol. 2014;16(2):247-268. DOI: 10.1111/cmi.12219
27. Mühlenkamp M, Oberhettinger P, Leo JC, Linke D, Schütz MS. *Yersinia* adhesin A (YadA) – Beauty & beast. Int J Med Microbiol. 2015;305(2):252-258. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.12.008.
28. Bliska JB, Brodsky IE, Mecsas J. Role of the *Yersinia pseudotuberculosis* Virulence Plasmid in Pathogen-Phagocyte Interactions in Mesenteric Lymph Nodes. EcoSal Plus. 2021;9(2):eESP-0014-2021. DOI: 10.1128/ecosalplus.ESP-0014-2021
29. Byvalov AA, Konyshev IV. *Yersinia pseudotuberculosis*-derived adhesins. Russian Journal of Infection and Immunity. 2019;9(3-4):437-448. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-437-448
30. Pakharukova N, Roy S, Tuittila M, Rahman MM, Paavilainen S, Ingars AK, et al. Structural basis for Myf and Psa fimbriae-mediated tropism of pathogenic strains of *Yersinia* for host tissues. Molecular Microbiology. 2016;102(4):593-610. DOI: 10.1111/mmi.13481
31. Бахтеева ИВ, Дентовская СВ, Панферцев ЕА, Светоч ТЭ, Кравченко ТБ, Платонов МЕ, и др. Вирулентность для мышей pH6+ и pH6- штаммов *Yersinia pestis*. Проблемы особо опасных инфекций. 2008;1(95):34-36. / Bakhteyeva IV, Dentsovskaya SV, Panfertsev EA, Svetoch TE, Kravchenko TB, Platonov ME, et al. Virulence for mice of pH6+ and pH6- *Yersinia pestis* strains. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2008;1(95):34-36. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-1(95)-34-36 (In Russian).
32. Pisano F, Kochut A, Uliczka F, Geyer R, Stolz T, Thiermann T, et al. *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;80(3):1050-1064. DOI: 10.1128/IAI.05715-11
33. Julio SM, Heithoff DM, Provenzano D, Klose KE, Sinsheimer RL, Low DA, et al. DNA Adenine Methylase Is Essential for Viability and Plays a Role in the Pathogenesis of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Vibrio cholerae*. O'Brien AD, ed. Infect Immun. 2001;69(12):7610-7615. DOI: 10.1128/IAI.69.12.7610-7615.2001
34. Taylor VL, Titball RW, Oyston PCF. Oral immunization with a dam mutant of *Yersinia pseudotuberculosis* protects against plague. Microbiology. 2005;151(6):1919-1926. DOI: 10.1099/mic.0.27959-0
35. Tormo A, Almirón M, Kolter R. surA, an *Escherichia coli* gene essential for survival in stationary phase. J Bacteriol. 1990;172(8):4339-4347. DOI: 10.1128/jb.172.8.4339-4347.1990
36. Rouvière PE, Gross CA. SurA, a periplasmic protein with peptidyl-prolyl isomerase activity, participates in the assembly of outer membrane porins. Genes Dev. 1996;10(24):3170-3182. DOI: 10.1101/gad.10.24.3170
37. Behrens S. The SurA periplasmic PPIase lacking its parvulin domains functions in vivo and has chaperone activity. The EMBO Journal. 2001;20(1):285-294. DOI: 10.1093/emboj/20.1.285
38. Behrens-Kneip S. The role of SurA factor in outer membrane protein transport and virulence. Int J Med Microbiol. 2010;300(7):421-428. DOI: 10.1016/j.ijmm.2010.04.012
39. Obi IR, Francis MS. Demarcating SurA Activities Required for Outer Membrane Targeting of *Yersinia pseudotuberculosis* Adhesins. Infect Immun. 2013;81(7):2296-2308. DOI: 10.1128/IAI.01208-12

#### Информация о соавторах:

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

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

#### Information about co-authors:

Anastasia S. Vagaiskaya, Researcher of laboratory for plague microbiology State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Svetlana V. Dentsovskaya, MD, PhD, DSc, Chief Researcher of laboratory for plague microbiology State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор