

# АДГЕЗИНЫ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

А.А. Бывалов, И.В. Коньшев

*Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН, Вятский государственный университет, г. Киров, Россия*

**Резюме.** В составе клеток *Yersinia pseudotuberculosis* идентифицировано порядка 15 поверхностных компонентов, которые можно отнести к числу бактериальных адгезинов. Это устанавливалось с помощью сочетания, в первую очередь, микробиологических, молекулярно-генетических, иммунохимических, биофизических методов исследования. Адгезины *Y. pseudotuberculosis* различаются по структуре и химическому составу, но преимущественно это белковые молекулы. Они могут обеспечивать адгезию бактерий к телу эукариотической клетки либо непосредственно либо через компоненты внеклеточного матрикса. Для ряда из них установлено участие в выполнении не только адгезивных, но и иных физиологических функций возбудителя в системе «паразит–хозяин». Биосинтез вышеуказанных адгезинов кодируется хромосомной ДНК; исключение составляет белок YadA, кодируемый плазмидой кальцийзависимости rYV, общей для патогенных иерсиний. Оптимальная температура для биосинтеза адгезинов — температура тела теплокровных, лишь инвазин InvA, полноценная, «гладкая» форма липополисахарида (ЛПС) и OmpF продуцируются *Y. pseudotuberculosis* при более низких температурах. Несколько адгезинов (Psa, InvA) могут экспрессироваться при кислых значениях pH, соответствующих внутриклеточному содержанию, — патогенные иерсинии являются факультативными внутриклеточными паразитами. Три патогенных для человека вида иерсиний различаются между собой по способности к продукции тех или иных адгезинов. Адгезия бактерий *Y. pseudotuberculosis* к клеткам или внеклеточным компонентам ткани хозяина на различных стадиях инфекционного процесса определяется совокупным действием нескольких адгезинов, перечень которых зависит от химического состава и физико-химических свойств окружающей микроб среды. Предполагается, что на начальном этапе инфекционного процесса адгезивность *Y. pseudotuberculosis*, являющегося энтеропатогеном, к клеткам слизистой кишечника определяется преимущественно белком InvA и «холодовым» вариантом ЛПС. Именно эти адгезины продуцируются клетками возбудителя при пониженной (менее 30°C) температуре, характерной для внешней среды, откуда они поступают в организм человека. На последующих стадиях патогенеза, после преодоления эпителиального барьера тонкого кишечника, бактерии начинают экспрессировать иные адгезины, способствующие выживанию и распространению возбудителя в организме хозяина, в первую очередь диссеминации в мезентериальные лимфатические узлы и, возможно, в печень и селезенку. При этом качественный и количественный спектр адгезинов, продуцируемых бактериями *Y. pseudotuberculosis*, определяется свойствами окружающей микроб среды макроорганизма (межклеточное пространство, внутриклеточное содержимое тех или иных эукариотических клеток).

**Ключевые слова:** *Yersinia pseudotuberculosis*, адгезины, рецептор, эукариотическая клетка.

## YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS-DERIVED ADHESINS

Byvalov A.A., Konyshov I.V.

*Institute of Physiology of the Komi Science Center, Ural Branch of the RAS, Vyatka State University, Kirov, Russian Federation*

**Abstract.** Around fifteen surface components referred to adhesins have been identified in *Yersinia pseudotuberculosis* combining primarily microbiological, molecular and genetic, as well as immunochemical and biophysical methods. *Y. pseudotuberculosis*-derived adhesins vary in structure and chemical composition but they are mainly presented by protein mol-

---

**Адрес для переписки:**

Бывалов Андрей Анатольевич  
610000, г. Киров, ул. Московская, 36, каб. 513а,  
Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН.  
Тел.: 8 912 701-32-56 (моб.).  
E-mail: byvalov@nextmail.ru

**Contacts:**

Andrey A. Byvalov  
610000, Russian Federation, Kirov, Moskovskaya str., 36, off. 513a,  
Institute of Physiology of the Komi Science Center of the Ural Branch  
of the RAS.  
Phone: +7 912 701-32-56 (mobile).  
E-mail: byvalov@nextmail.ru

**Библиографическое описание:**

Бывалов А.А., Коньшев И.В. Адгезины *Yersinia pseudotuberculosis* //  
Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 437–448.  
doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-437-448

**Citation:**

Byvalov A.A., Konyshov I.V. *Yersinia pseudotuberculosis*-derived adhesins //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019,  
vol. 9, no. 3–4, pp. 437–448. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-437-448

ecules. Some of them were shown to participate not only in adhesive but in other pathogen-related physiological functions in the host-parasite interplay. Adhesins can mediate bacterial adhesion to eukaryotic cell either directly or via the extracellular matrix components. These adhesion molecules are encoded by chromosomal DNA excepting YadA protein which gene is located in the calcium-dependence plasmid pYV common for pathogenic yersiniae. An optimum temperature for adhesin biosynthesis is located close to the body temperature of warm-blooded animals; however, at low temperature only invasin InvA, full-length smooth lipopolysaccharide and porin OmpF are produced in *Y. pseudotuberculosis*. Several adhesins (Psa, InvA) can be expressed at low pH (corresponds to intracellular content), thereby defining pathogenic yersiniae as facultative intracellular parasites. Three human *Yersinia* genus pathogens differ by ability to produce adhesins. *Y. pseudotuberculosis* adherence to host cells or extracellular matrix components is determined by a cumulative adhesion-based activity, which expression depends on chemical composition and physicochemical environmental conditions. It's proposed that at the initial stage of infectious process adherence of *Y. pseudotuberculosis* to intestinal epithelium is mediated by InvA protein and "smooth" LPS form. These adhesins are produced in bacterial cells at low (lower than 30°C) temperature occurring in environment from which a pathogen invades into the host. At later stages of pathogenesis, after penetrating through intestinal epithelium, bacterial cells produce other adhesins, which promote survival and dissemination primarily into the mesenteric lymph nodes and, possibly, liver and spleen. At later stages of pathogenesis, after penetrating through intestinal epithelium, bacterial cells produce other adhesins, which promote survival and dissemination primarily into the mesenteric lymph nodes and, perhaps, liver and spleen. Qualitative and quantitative spectrum of *Y. pseudotuberculosis* adhesins is determined by environmental parameters (intercellular space, intracellular content within the diverse eukaryotic cells).

**Key words:** *Yersinia pseudotuberculosis*, adhesins, receptor, eukaryotic cell.

Род *Yersinia* к настоящему времени включает по меньшей мере 18 видов, три из которых являются патогенными для человека [23]. Один из них, *Y. pestis*, вызывает чуму — тяжелейшее системное заболевание, за последние три пандемии в современной истории человечества унесшее жизни более 200 млн человек. Два других, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, являются возбудителями менее опасных гастроинтестинальных заболеваний. Основными входными воротами для чумного микроба являются кожа при бубонной форме заболевания, вызываемой укусом инфицированной блохи, и слизистая дыхательных путей при первично легочной чуме. Заражение людей энтеропатогенными иерсиниями происходит главным образом алиментарным путем.

## Общие представления об адгезивности бактерий

Первый обязательный шаг, определяющий начало инфекционного процесса, состоит в непосредственном прямом контакте бактерий с эукариотической клеткой. В адгезии бактериальных клеток к поверхности субстрата могут участвовать такие физико-химические силы как взаимодействия Ван дер Ваальса, электростатические, гидрофобные, стерические, водородные связи [10, 64]. Основными свойствами соприкасающихся поверхностей, определяющими саму возможность или силу адгезии, являются их заряд и гидрофобность, причем бактерии с большей гидрофобностью лучше колонизируют гидрофобные материалы [10]. При приближении бактерии к субстрату

между ними начинают действовать разнонаправленные силы притяжения и отталкивания. Превалирование первых над вторыми приводит к адгезии [56]. В целом заряд клеток, как про-, так и эукариотических, отрицателен, однако неравномерность химического состава, а значит и физико-химических свойств соприкасающихся поверхностей определяет различный исход их взаимодействия — от взаимного отталкивания до необратимой адгезии.

Процесс адгезии микробной клетки к клетке эукариотической принято считать двухстадийным (как и в случае адгезии бактерий к неклеточным биотическим и абиотическим поверхностям [10]). На первой стадии происходит неспецифическое и обратимое связывание участков двух мембранных поверхностей, определяемое главным образом гидрофобным взаимодействием [17, 61]. Далее возможна реализация второго этапа взаимодействия — необратимого связывания; со стороны микробной клетки за это ответственны адгезины, со стороны эукариотической клетки — специфические или неспецифические рецепторные структуры или внеклеточные компоненты. От результатов такого межклеточного двухэтапного взаимодействия «паразит–хозяин» во многом зависит развитие и исход инфекционного процесса. Именно на предотвращении первичных стадий указанного взаимодействия — адгезии бактерий к клеткам хозяина — основан разрабатываемый с недавнего времени антиадгезионный подход к профилактике и лечению бактериальных инфекций [16, 61].

Значимость бактериальных адгезинов, как правило, не ограничивается способностью микробов к адгезии к эукариотическим клеткам.

Оснащенность бактерии адгезинами связывают с проявлением таких патогенных свойств, как инвазия, персистенция, выживание в клетках хозяина, биопленкообразование, цитотоксичность, информационный обмен [50]. Разнообразны также структура и химический состав бактериальных адгезинов. Адгезины могут иметь белковую, полисахаридную, липидную и смешанную природу. Они могут быть инкорпорированы в клеточную стенку, выступать за ее пределы в виде пилей, флагелл и др. Связывание адгезинов бактерий может осуществляться непосредственно с мембраной эукариотической клетки либо через компоненты внеклеточного матрикса. Ряд бактериальных адгезинов структурно схож, но характеризуется различной специфичностью. Некоторые бактерии экспрессируют структурно и химически различающиеся адгезины, которые вместе участвуют в процессе адгезии. Идентифицированы рецепторы, имеющие на своей молекуле более одного сайта связывания, которые комплементарны двум и более адгезинам [50, 54].

На основании структурно-функциональных свойств бактериальных адгезинов их подразделяют на несколько классов: адгезины-ауто-транспортеры, фимбриальные адгезины, белки семейства OmpX, омптин-подобные белки и др. [12, 63]. К настоящему времени установлено, что патогенные иерсинии, в том числе и *Y. pseudotuberculosis*, при различных условиях культивирования способны продуцировать многие адгезины из названных групп [12, 39].

## Белковые адгезины-ауто-транспортеры

История изучения адгезинов иерсиний насчитывает более пяти десятилетий. Большинство идентифицированных белков патогенных иерсиний, в том числе и *Y. pseudotuberculosis*, одна из функций которых доказанно или предположительно связана с адгезивностью микроба к структурным компонентам хозяина, относятся к так называемым ауто-транспортерам или системе секреции пятого типа. Эти белки включают трансмембранный (транспортный, хелперный или  $\beta$ -домен) и транслоцируемый (внеклеточный,  $\alpha$ -домен или passenger-домен) участки молекулы. Выделяют пять классов ауто-транспортеров — от Va до Ve [38]. Из их числа бактерии трех патогенных для человека видов *Yersinia* могут экспрессировать ауто-транспортеры типов Va, Vc и Ve [12].

Одним из первых идентифицированных и хорошо охарактеризованных адгезинов наружной мембраны *Y. pseudotuberculosis* (равно как и *Y. enterocolitica*, но не *Y. pestis*) является белок YadA, относящийся к адгезинам типа Vc [45]. Он опосредует адгезию бактерий не только

к эпителиальным клеткам, но и к макрофагам и нейтрофилам [19] путем связывания с такими компонентами внеклеточного матрикса, как коллагены четырех типов, ламинин и, с относительно большей аффинностью, фибронектин [27]. Размер этого адгезина относительно вариабелен, он может включать от 422 до 455 остатков [19]. Биосинтез YadA максимален при температуре 37°C и выше. При благоприятных условиях культивирования поверхность микробной клетки может быть покрыта этим белком практически полностью [28].

YadA — многофункциональный белок наружной мембраны, кодируемый плазмидой кальцийзависимости. Помимо прямого участия в адгезивности бактерий он задействован в аутоагглютинации, инвазии, устойчивости к фагоцитозу, бактерицидному действию сыворотки [39, 45]. YadA, действуя как адгезин, дает возможность бактерии *Y. enterocolitica* прикрепляться к эукариотической клетке и обеспечивать доставку в нее эффекторных белков аппарата системы секреции 3 типа [68]. В отличие от *Y. enterocolitica*, способность к продукции этого белка не влияет на вирулентность *Yersinia pseudotuberculosis* [19].

К числу тримерных адгезинов-ауто-транспортеров типа Vc, помимо YadA, относятся кодируемые хромосомой YadB и YadC, они экспрессируются клетками *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*. Данные о способности клеток *Y. enterocolitica* к продукции этих белков противоречивы [22, 43]. С использованием мутантов по обоим белкам была показана их роль в инвазии эпителиальных клеток (HeLa) и невысокая значимость в адгезии к таким клеткам [22]. Если участие YadB и YadC в вирулентности *Y. pestis* показано [22], то их роль в патогенезе псевдотуберкулеза практически не изучена.

В группу ауто-транспортеров Ve-типа энтеропатогенных иерсиний входят 5 адгезинов — InvA–InvE. Инвазины *Y. pseudotuberculosis* могут экспрессироваться при различных условиях и на разных стадиях инфекционного процесса, обуславливая взаимодействие бактерии с разнообразными субстратами организма хозяина.

Типичная структура инвазинов представлена N-терминальным доменом, ответственным за их связывание с наружной мембраной, с повторяющимися иммуноглобулиноподобными доменами, состав которых довольно вариабелен у различных инвазинов, и C-терминальным доменом (доменом адгезии), отвечающим за специфичность связывания белка с целевыми молекулами хозяина. Несмотря на сходство инвазинов-ауто-транспортеров в общей структуре, они могут существенно различаться по первичной аминокислотной последовательности и выполняемым функциям [59].

Первичная последовательность и структура инвазина InvA, основного фактора адгезии *Y. pseudotuberculosis* на начальных стадиях инфицирования, очень близки таковым интиминов — белков наружной мембраны энтеропатогенных штаммов *E. coli*. Этот адгезин включает пять внеклеточных доменов, два наружных домена формируют интегрин-связывающий модуль [66]. Isberg R.R. и Leong J.M. [32] впервые показали, что рецепторы адгезии эукариотических клеток, связывающие белок инвазин *Y. pseudotuberculosis*, принадлежат к семейству интегринов. После попадания энтеропатогенных иерсиний в желудочно-кишечный тракт инвазин инициирует интернализацию бактерий, главным образом, в М-клетки Пейеровых бляшек тонкого кишечника путем связывания с их  $\beta 1$ -интегринами [14]. Это, в свою очередь, инициирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-8 (IL-8), моноцитарный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), колониестимулирующий фактор гранулоцитарных макрофагов и др. [49].

InvB (или Ifp — Intimin family protein) — недавно идентифицированный адгезин, способный связываться *in vitro* непосредственно с эпителиальными клетками человека Нер-2. Предполагается, что, в отличие от InvA, Ifp экспрессируется в поздней лог-фазе при 37°C, является адгезином поздней стадии инфицирования [65]. Показана значимость InvB в вирулентности *Y. pseudotuberculosis*: инфицирование животных бактериями Ifp-дефицитного штамма, по сравнению с диким штаммом, приводило к значительному снижению колонизации Пейеровых бляшек, мезентериальных лимфатических узлов, печени и селезенки мыши [53].

InvC — белок *Y. pseudotuberculosis*, имеющий, как и InvB, высокую степень гомологии с семейством инвазин/интимин-подобных белков наружной мембраны. В отличие от InvA, InvC не продуцируется клетками *Y. pseudotuberculosis* в условиях *in vitro*. InvC синтезируется на относительно поздних стадиях инфицирования в клетках Пейеровых бляшек. Экспрессия InvC, равно как и InvB, в организме теплокровного хозяина приводит к тесной адгезии бактерий к кишечинальным клеткам человека, свиньи, мыши. Отсутствие белка InvC приводит лишь к незначительному снижению количества invC-мутантов в Пейеровых бляшках, но выраженной активизации в них профессиональных макрофагов, в первую очередь, нейтрофилов [53].

К семейству адгезинов-аутоотранспортеров Ve-типа *Y. pseudotuberculosis* относят белок InvD, значимая продукция которого начинается спустя 2–4 дня после инфицирования макроорга-

низма. Мишенью для этого белка служат Fab-фрагменты IgA/IgG-антител, а также иммуноглобулиновые сегменты рецептора малочисленной популяции В-клеток. Предположительно функции этого белка заключаются в нейтрализации IgA (наиболее многочисленного класса антител в просвете кишечника), играющего важную роль в предотвращении доступа патогенных бактерий к мукозальному барьеру и, далее, колонизации и инвазии. InvD функционально и структурно относят к так называемым «иммуноглобулиновым суперантигенам», результатом связывания которых с Fab-фрагментами антител или рецептором В-клеток могут быть пролиферация В-клеток, активация с последующей индукцией В-клеточного апоптоза, активация системы комплемента, стимуляция высвобождения цитокинов. Вторую группу иммуноглобулинсвязывающих бактериальных белков составляют белки, взаимодействующие с Fc-областью антител или Fc-рецепторами макрофагов, что препятствует распознаванию патогена иммунной системой, повышает устойчивость к действию комплемента [58].

Пятый из числа идентифицированных на данное время адгезинов-аутоотранспортеров Ve-типа — инвазин E (InvE). Этот белок структурно охарактеризован. Аминокислотная последовательность его С-концевого домена адгезии значительно отличается от таковой у других адгезинов-аутоотранспортеров, поэтому структура рецептора для InvE отличается от таковых для InvA *Y. pseudotuberculosis* и интимина *E. coli* и к настоящему времени не идентифицирована. Не выявлена также функциональная значимость этого адгезина для возбудителя псевдотуберкулеза [59].

К секретлируемым белкам патогенных иерсиний типа Va относят классические аутоотранспортеры (Yap), состоящие из N-терминального сигнального пептида, опосредующего транспорт белка в периплазматическое пространство, внеклеточного passenger-домена и C-терминального трансмембранного домена, формирующего транспортный канал, через который passenger секретируется через наружную мембрану [12]. Из числа предположительно или доказанно идентифицированных Va-аутоотранспортеров патогенных иерсиний лишь для нескольких удалось выявить их некоторые физиологические свойства. Так, белок YapC *Y. pestis*, экспрессируемый бактериями непатогенного штамма *E. coli* AAEC185, участвует в адгезии к эпителиальным клеткам человека Нер-2 и мышинным макрофагоподобным клеткам RAW264.7, а также в аутоагглютинации и образовании биопленки [20]. В геноме бактерий *Y. pestis* выявлен ген *yapE*, единственный из чис-

ла генов ауто транспортеров типа Va, общий для всех трех патогенных иерсиний. Показано, что инактивация гена *yapE* в составе бактерий *Y. pestis* ведет к снижению уровня колонизации тканей хозяина; YapE участвует в адгезии бактерий к клеткам линии A549 легких человека, но не Нер-2 [37].

Сравнение геномов нескольких штаммов *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* показало наличие в них гена *yapV*, а также паралогичных генов (или псевдогенов) *yapK*, *yapJ*, *yapX* (последний либо отсутствует в клетках *Y. pestis* либо присутствует в них в виде псевдогена), соответствующих генам классических ауто транспортеров Va-типа. Клетки рекомбинантных вариантов *E. coli*, несущие гены *yapV* и *yapK*, опосредуют адгезию бактерий к альвеолярным эпителиальным клеткам человека линии A549, в отличие от реципиентного варианта, несущего только векторную плазмиду. Кроме того, рекомбинантные штаммы *E. coli*, экспрессирующие белки YapV, YapK, YapJ, равно как и сами эти белки, показали выраженную адгезивность к таким иммобилизованным белкам внеклеточного матрикса, как коллаген нескольких типов, ламинин, фибронектин [46]. Несмотря на наличие в клетках *Y. pseudotuberculosis* генов ряда ауто транспортеров Va-типа, их значимость в физиологии этого возбудителя, в отличие от *Y. pestis*, практически не исследована.

## Белковые фимбриальные адгезины

Выделена группа так называемых фимбриальных адгезинов патогенных иерсиний, которая подразделяется на две подгруппы: фимбрии, формирующиеся с помощью механизма «*chaperone–usher*», и пили 4-го типа [12]. К первой подгруппе принадлежит антиген рН 6 (или Psa), идентифицированный в культурах всех трех патогенных для человека видов иерсиний. Этот белок представляет собой поверхностный гомополимер, состоящий из субъединиц (15 kDa) [7]. Благоприятные условия для биосинтеза Psa — рН = 5,0–6,7 и температура 35–41°C [8]. Выявлены две основные рецепторные структуры для Psa — галактозные остатки гликофинголипидов [51] и фосфатидилхолин на поверхности эукариотических клеток [24]. Psa является существенным фактором патогенности для *Y. pestis*, определяя устойчивость микроба к фагоцитозу макрофагами [30], адгезию к альвеолярным клеткам легких хозяина [48]. Этот белок участвует в термоиндуцибельной адгезии *Y. pseudotuberculosis* к эпителиальным клеткам человека Нер-2 и гемагглютинации [73].

Collyn F. и соавт. с использованием большого количества штаммов *Y. pseudotuberculosis* 1–6 серотипов в составе хромосомной ДНК более 40%

из них удалось идентифицировать локус, ответственный за биосинтез белка Pil, отнесенного к типу пилей IVB типа, способствующих адгезии бактерий к тканям хозяина. Авторы показали, что на транскрипцию этого оперона влияют такие факторы внешней среды, как температура, стадия роста, наличие кислорода, осмолярность. Передача оперона в клетки реципиентного штамма *E. coli* индуцировала способность бактерий формировать пучки филаментов на полюсе бактерии. Делеционная мутация в области данного кластера генов приводила к снижению вирулентности *Y. pseudotuberculosis* для орально инфицированных мышей, что указывает на значимость белка в патогенезе псевдотуберкулеза. Прямых данных об адгезивности белка Pil не обнаружено [15].

## Иные белковые адгезины

Выделено также семейство OmpX-подобных белков-адгезинов, к которому относится кодируемый хромосомой белок Ail, общий для трех патогенных видов иерсиний. Несмотря на относительно малые размеры молекулы (17 kDa) и невысокий уровень экспрессии на поверхности бактерий, функции, выполняемые этим белком в клетках патогенных иерсиний, достаточно многочисленны и более широко изучены на примере бактерий *Y. enterocolitica*. Подобно Inv, Ail участвует в адгезии микроба к эпителиальным клеткам и их инвазии [44]. Наряду с YadA, белок Ail определяет устойчивость микроба к действию сыворотки [11]. В качестве молекул-мишеней для связывания Ail с внеклеточным матриксом служат ламинин, фибронектин и гепарансульфат-протеогликан [71]. Опосредуемое белком Ail, наряду с другими адгезинами иерсиний (Psa, Pla), связывание микроба с внеклеточным матриксом способствует доставке с помощью системы секреции 3 типа эффекторных белков в клетки хозяина. В зависимости от температуры культивирования бактерий вклад каждого из белков в адгезивность патогена меняется [21]. В лабораторных условиях биосинтез Ail *Y. enterocolitica* максимален при температуре 37°C на стационарной стадии роста культуры, но регистрируется и при более низкой температуре в логарифмической фазе роста. При этом устойчивость к действию сыворотки у культур, выращенных при 37°C, на четыре порядка превышает таковую 30-градусных культур [52].

Было показано, что в сопоставимых условиях адгезивная способность Ail *Y. pseudotuberculosis*, экспрессируемого в клетках реципиентного штамма *E. coli*, проявляется, но, в среднем, она оказалась на 40% ниже по сравнению с Ail *Y. pestis* в составе клеток аналогичного реком-

бинанта. Вместе с тем проявление адгезивности клетками *Y. pseudotuberculosis* с собственным белком Ail было малозначимым, что авторы объясняют влиянием молекул ЛПС, имеющих относительно большую длину [67].

В составе наружной мембраны *Y. pseudotuberculosis*, равно как и ряда других грамотрицательных бактерий, выявлены так называемые МАМ-белки (multivalent adhesion molecule), способные потенцировать инвазию микроба в отношении эпителиальных клеток и макрофагов хозяина [35, 41]. Один из них, конститутивно экспрессируемый при температуре 37°C белок МАМ7, участвует в первичном высоко-специфичном взаимодействии бактерии с эукариотическими клетками. Этот белок наружной мембраны с высокой аффинностью связывается с фибронектином и с меньшей — с фосфатидной кислотой мембраны хозяйской клетки. Авторы считают, что индуцируемая МАМ7 адгезия предшествует последующим стадиям взаимодействия, определяемого иными адгезинами, продукция которых усиливается по мере развития инфекции [35, 36].

С помощью метода оптической ловушки получены экспериментальные данные, свидетельствующие о способности порина OmpF, продуцируемого клетками *Y. pseudotuberculosis* при низкой температуре культивирования, связываться с мембраной макрофагов J774. Порин OmpC, экспрессируемый этими бактериями при температуре 37°C, указанным свойством не обладает [3].

Ранее считалось, что роль бактериальных флагелл ограничивается их участием в подвижности микробов. Однако результаты последующих исследований расширили представления о роли этих органелл в физиологии бактерий. Так, на примере ряда патогенов установлено участие флагелл в адгезии к тканям макроорганизма и модуляции иммунитета [57], инвазии в клетки хозяина [25], биопленкообразовании [33]. Значимость флагелл в качестве факторов адгезивности бактерий показана для таких возбудителей как *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* [57]. Как известно, псевдотуберкулезный микроб способен к образованию жгутиков в условиях пониженной температуры [5], однако их роль в адгезии возбудителя к эукариотическим клеткам пока не исследована, хотя и вполне вероятно.

## Небелковые адгезины

Адгезия бактерий к биотическим и абиотическим субстратам определяется адгезинами не только белковой природы. Выявлены небелковые (карбогидратные) адгезины грамположи-

тельных бактерий — гликополимеры клеточной стенки (Cell wall glycopolymers — CWG) [60], секретруемые полисахариды группы (Polysaccharide intercellular adhesion — PIA) [47]. В обзоре [9] рассматриваются структура и функции адгезинов многих грамотрицательных бактерий белковой и углеводной природы. Уже давно предполагалось, что липоолигосахариды/липополисахариды наружной мембраны могут участвовать в адгезии грамотрицательных бактерий к клеткам макроорганизма нескольких типов, в том числе непрофессиональным фагоцитам, включая клетки слизистых [54].

Так, было показано, что коровая область ЛПС является лигандом *Y. pestis*, рецептором для которого, в частности, служит рецептор DC-SIGN или CD209 (DC-specific intercellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin receptor), экспрессируемый антигенпрезентирующими клетками. Взаимодействие этого рецептора, относящегося к семейству маннозных рецепторов [75], с кором ЛПС показано и для других грамотрицательных микробов [34, 74]. Было также установлено влияние на указанное взаимодействие «лиганд–рецептор» химического состава поверхностных структур бактерий. Так, клетки *Y. pestis* K1M, выращенные при температуре 6 либо 26, но не 37°C, инвазируют дендритные клетки человека, так как капсула, образованная F1-антигеном 37-градусных клеток, блокирует взаимодействие микроба с потенциальными рецепторами [74]. Аналогично, исходный шероховатый штамм *Y. pestis*, в отличие от его деривата, экспрессирующего O-боковые цепи *Y. enterocolinica*, способен инвазировать человеческие альвеолярные макрофаги и выживать в них [74]. Для ряда грамотрицательных бактерий, в том числе и *Y. pestis*, показано, что наличие O-боковых цепей липополисахарида (гомологичных или гетерологичных) блокирует взаимодействие возбудителя с дендритными клетками [34, 74, 75]. Вполне вероятно, что один из возможных универсальных механизмов антифагоцитарной активности некоторых грамотрицательных бактерий связан со способностью к экспрессии O-боковых цепей ЛПС, экранлирующих расположенный глубже лиганд [34].

Если роль CD209 в рецепции кора ЛПС *Y. pestis* установлена твердо, то участие этого рецептора во взаимодействии с клетками *Y. pseudotuberculosis* до настоящего времени экспериментально не подтверждено. Так, в параллельно проводившихся исследованиях было показано, что предварительное добавление в среду инкубации клеток HeLa, экспрессирующих CD209, гепарина, моноклональных антител к CD209, маннана, CD209-подобного белка мермаида, которые препятствуют взаимодействию бактерий с рецептором, не приводило к суще-

ственному изменению фагоцитарной активности клеток в отношении *Y. pseudotuberculosis*, но не *Y. pestis*. Кроме того, авторами не была выявлена разница между числом бактерий *Y. pseudotuberculosis*, фагоцитированных клетками HeLa, экспрессирующими и не экспрессирующими рецептор CD209 [74].

Антигенпрезентирующие клетки (дендритные, клетки Лангерганса и некоторые другие) могут нести, помимо DC-SIGN, иммунорецепторы еще по меньшей мере двух типов: DEC-205 (CD205) (этот рецептор мыши отвечает за взаимодействие с активатором плазмидогена *Y. pestis* [76]) и лангерин (CD207). CD207 клеток Лангерганса человека является рецептором наружной области олигосахарида кора *Y. pestis*. Это показано, в частности, путем блокирования взаимодействия бактерий *Y. pestis* с CD207-экспрессирующими клетками очищенными препаратами лангерина, антителами к CD207, препаратом олигосахарида кора. Лангерин-опосредованное связывание клеток Лангерганса с бактериями *Y. pestis* инициирует доставку последних к регионарным лимфатическим узлам, способствует инвазии, диссеминации возбудителя и развитию инфекционного процесса. Аналогичные исследования с бактериями *Y. pseudotuberculosis* Y1 серотипа O:1a, проводившиеся наряду с вариантами *Y. pestis* на основе штамма KIM10, показали практически полное отсутствие воздействия маннана, антител к CD207, очищенного лангерина на фагоцитоз возбудителя псевдотуберкулеза эукариотическими клетками, экспрессирующими Лангерин человека [72].

Оценивая вышеприведенные данные о взаимодействии бактерий *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* с рецепторами CD209 и CD207 клеток человека [72, 74], следует подчеркнуть, что в этих исследованиях авторы выращивали культуру *Y. pseudotuberculosis* только при температуре 26°C, способствующей продукции «холодового» варианта ЛПС. Вполне вероятно, что отсутствие влияния использованных блокаторов связи «лиганд–рецептор» на фагоцитирующую способность эукариотических клеток [72, 74] объясняется стерическим экранированием O-боковыми цепями коровой области липополисахарида *Y. pseudotuberculosis*; у бактерий *Y. pestis*, не экспрессирующих O-антиген, оцениваемое взаимодействие определяется именно кором ЛПС. Для обоснованного заключения об участии (неучастии) CD209 и CD207 в рецепции эукариотическими клетками бактерий *Y. pseudotuberculosis* в области кора ЛПС необходимо проведение дополнительных исследований, в частности, с использованием бактерий, выращенных и при температуре 37°C, при которой продукция O-боковых цепей ингибируется.

Вопрос о том, следует ли отнести липид А ЛПС к числу возможных адгезинов патогенных иерсиний, остается открытым. К настоящему времени для ряда бактерий установлена способность ЛПС в несвязанной с клеткой форме именно в области липида А взаимодействовать с рецепторами эукариотических клеток, как правило, через посредство ЛПС-связывающего белка с CD14 и далее с TLR4/MD2 [6], либо напрямую с TLR4/MD2. Показано, что R-форма ЛПС *E. coli*, лишенного O-боковых цепей, а также выделенный из него липид А намного эффективнее активируют клетки мыши, экспрессирующие сигнальный TLR4/MD2, по сравнению с S-формой ЛПС, не требуя для этого обязательного участия CD14 [31]. Несмотря на то что липид А является наиболее глубоко расположенным компонентом ЛПС, многие грамотрицательные бактерии могут взаимодействовать с объектами внешней среды путем прямого участия липида А. Так, показано, что химический состав липида А ЛПС (степень ацилирования) не только живых, но также и инактивированных формалином клеток *Salmonella enterica* серовар Typhimurium определяет уровень продукции провоспалительных цитокинов клетками U937 человека [42]. Более того, на основе моноклональных антител к липиду А разработана иммунохимическая тест-система, позволяющая с удовлетворительной чувствительностью ( $10^5$  клеток/мл) выявлять бактерии *Escherichia coli* O157 [69]. Вместе с тем многочисленные исследования, направленные на разработку терапевтических средств на основе моноклональных антител к липиду А ряда грамотрицательных бактерий, к настоящему времени не завершились успешными клиническими испытаниями [26]. Будущие исследования должны показать, способны ли сами клетки патогенных иерсиний, а не только выделенный из них препарат ЛПС, связываться с эукариотической клеткой посредством липида А.

Применение иных методических подходов позволило подтвердить значимость ЛПС в адгезивности к эукариотическим клеткам бактерий *Y. pestis* и, кроме того, показать существенную роль ЛПС во взаимодействии с клетками хозяина бактерий *Y. pseudotuberculosis* [1, 2]. В этих исследованиях была использована модельная система, включающая полистироловые микросферы, сенсibilизированные препаратами ЛПС, и иммобилизованные на стекле макрофаги J774; методом силовой спектроскопии с использованием оптической ловушки оценивалась сила связи между сенсibilизированной микросферой и макрофагом. Полученные результаты позволили констатировать участие в связывании с мембраной макрофага коровой области ЛПС

*Y. pestis* вакцинного штамма EV. Было показано также, что определяемая ЛПС адгезивность *Y. pseudotuberculosis* опосредуется главным образом O-боковыми цепями, а не кором.

## Адгезивность *Y. pseudotuberculosis* в патогенезе заболевания

Исходя из представленных выше опубликованных результатов исследований, схему начальных этапов инфекционного процесса, вызываемого *Y. pseudotuberculosis*, можно представить следующим образом. Заражение человека и животных псевдотуберкулезом происходит преимущественно оральным путем с контаминированными возбудителем пищей или водой либо, значительно реже, в результате прямого контакта с инфицированными животными и людьми [70]. Поступившая из внешней среды, температура которой, как правило, составляет (10–30)°С, культура возбудителя имеет фенотип, резко отличающийся от такового культуры, выращенной при температуре ~37°С — температуре тела теплокровных. Инкубация *Y. pseudotuberculosis* при такой пониженной температуре способствует экспрессии лишь небольшого числа адгезинов — компонентов наружной мембраны. Это, главным образом, инвазин InvA, продукция которого максимальна при температуре 25°С и слабощелочных значениях pH, а также «холодовой» тип ЛПС, характеризующийся, в частности, выраженной оснащённостью O-боковыми цепями [62]. Следует подчеркнуть способность энтеропатогенных иерсиний, равно как и ряда непатогенных для человека представителей рода *Yersinia*, к продукции высокополимерных O-боковых цепей [29] и, одновременно, к широким адаптивным возможностям персистенции во внешней среде. Длина O-боковых цепей у энтеробактерий может достигать 30–35 нм и более (длина одной субъединицы O-антигена составляет 1,0–1,3 нм); при этом показано, что с увеличением полимерности O-антигена в целом повышается адгезивность ЛПС к минеральному субстрату — нитриду кремния [64]. Указанные обстоятельства, а также высокая оснащённость поверхности бактерий молекулами ЛПС (он может покрывать до 75% поверхности микробной клетки [40]) позволяют предположить важную роль O-антигена ЛПС для выживания в природе, вполне вероятно, за счет его адгезивности к биотическим и абиотическим объектам внешней среды. После попадания инфекта в желудочно-кишечный тракт и преодоления содержимого желудка часть выживших микробов может адгезировать к эпителиальным клеткам тонкого

кишечника, главным образом, к M-клеткам Пейеровых бляшек [14]. Есть мнение, что адгезия иерсиний к M-клеткам происходит за счет взаимодействия с  $\beta$ 1-интегриновыми рецепторами не только инвазина InvA (напрямую), но и YadA (через фибронектин) [28]. Однако, значимость в указанном взаимодействии YadA (равно как и других адгезинов, продуцируемых при температуре тела теплокровных), если и есть, то, по-видимому, минимальна. Так, Mikula K.M. и соавт. считают, что этот адгезин экспрессируется после преодоления слизистой кишечника [43]. Вышеизложенное позволяет предположить, что в организм человека в естественных условиях *per os* могут попасть бактерии этого возбудителя, экспрессирующие в функционально значимом количестве только два адгезина — InvA и «холодовой» ЛПС. Роль порина OmpF, продуцируемого клетками *Y. pseudotuberculosis* при низких значениях температуры, в адгезии микроба к эукариотическим клеткам, предположительно, относительно мала, учитывая его меньшую удельную адгезивность в модельных экспериментах [3], а также существенно более низкое содержание в наружной мембране по сравнению с ЛПС. Ни малая продолжительность периода прохождения инфекта через верхние отделы пищеварительного тракта до своих входных ворот — эпителия тонкого кишечника, ни соответствующие неблагоприятные внешние условия на этом пути, по-видимому, не позволяют микробным клеткам не только пролиферировать, но и изменять свои поверхностные структуры до фенотипа 37-градусных, «тепловых» культур возбудителя, способных к продукции иных адгезинов. Вышеизложенное позволяет предположить, что из числа известных адгезинов *Y. pseudotuberculosis* InvA и ЛПС (преимущественно за счет O-боковых цепей) способствуют не только персистенции возбудителя во внешней среде, но также и адгезии к клеткам эпителия слизистой тонкого кишечника — входных ворот инфекции в организме теплокровного хозяина. Учитывая то, что с повышением температуры культивирования *Y. pseudotuberculosis* вирулентность бактерий для экспериментальных животных падает [4], а также принимая во внимание показанные адгезивные свойства InvA [14] и «холодового» варианта ЛПС [1], можно говорить о ключевой роли двух названных адгезинов на начальной стадии развития инфекционного процесса.

Интернализованные M-клетками Пейеровых бляшек бактерии в составе вакуоли транспортируются от апикальной к базолатеральной стороне, после чего попадают в подлежащее пространство, где презентуются клеткам иммунной системы — дендритным клеткам,

макрофагам, Т- и В-лимфоцитам [55] — с последующей возможной диссеминацией в мезентериальные лимфатические узлы и, с меньшей вероятностью, в селезенку и печень [18], и дальнейшим развитием процессов пато- и иммуногенеза. Адгезины псевдотуберкулезного микроба способствуют инъекции в клетки иммунной системы эффекторных белков, модулирующих сигнальные системы, которые индуцируют развитие неспецифического иммунного ответа, определяют устойчивость к фагоцитозу, комплемент-опосредованному лизису и др. [13, 43, 59]. В этих процессах принимают участие адгезины *Y. pseudotuberculosis*, продуцируемые *in vivo* как вне-, так и внутриклеточно (в последнем случае и InvA, биосинтез которого происходит

и при 37°C, но при слабокислых значениях pH [43]). Спектр и количественное представительство адгезинов на поверхности клетки возбудителя определяется совокупностью химических и физических характеристик среды, окружающей микроб в организме хозяина. Перечень адгезинов *Y. pseudotuberculosis* растет. Особый интерес к исследованию адгезивности этого возбудителя, как одного из представителей бактерий, вызывающих сапрозоонозные инфекции, придает чрезвычайная пластичность его метаболизма, обеспечивающая адаптацию микроба к экстремально меняющимся условиям обитания.

Статья подготовлена в рамках НИР по госзаданию № 20.6834.2017/БЧ Минобрнауки РФ.

## Список литературы/References

1. Бывалов А.А., Кононенко В.Л., Кобышев И.В. Влияние О-боковых цепей липополисахарида на адгезивность *Yersinia pseudotuberculosis* к макрофагам J774, установленное методом оптической ловушки // Прикладная биохимия и микробиология. 2017. Т. 53, № 2. С. 234–243. [Byvalov A.A., Kononenko V.L., Konyshov I.V. Effect of lipopolysaccharide O-side chains on the adhesiveness of *Yersinia pseudotuberculosis* to J774 macrophages as revealed by optical tweezers. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya = Applied Biochemistry and Microbiology*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 258–266. (In Russ.)]
2. Бывалов А.А., Кононенко В.Л., Кобышев И.В. Исследование взаимодействия липополисахаридов *Yersinia pseudotuberculosis* с мембраной макрофага J774 методом силовой спектроскопии с использованием оптического пинцета // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2018. Т. 35, № 2. С. 115–130. [Byvalov A.A., Kononenko V.L., Konyshov I.V. Single-cell force spectroscopy of interaction of lipopolysaccharides from *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis* with J774 macrophage membrane using optical tweezers. *Biologicheskie membrany: Zhurnal membranoj i kletchoj biologii = Biological Membranes: Membrane and Cell Biology*, 2018, vol. 12, no. 2, pp. 93–106. (In Russ.)]
3. Бывалов А.А., Кобышев И.В., Новикова О.Д., Портнягина О.Ю., Белозеров В.С., Хоменко В.А., Давыдова В.Н. Адгезивность поринов OmpF и OmpC *Yersinia pseudotuberculosis* к макрофагам J774 // Биофизика. 2018. Т. 63, № 5. С. 913–922. [Byvalov A.A., Konyshov I.V., Novikova O.D., Portnyagina O.Yu., Belozеров V.S., Khomenko V.A., Davydova V.N. Adhesiveness of OmpF and OmpC porins from *Yersinia pseudotuberculosis* to macrophages J774. *Biofizika = Biophysics*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 913–922. (In Russ.)]
4. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 256 с. [Somov G.P., Pokrovsky V.I., Besednova N.N., Antonenko F.F. *Pseudotuberculosis*. Moscow: Medicine, 2001. 256 p. (In Russ.)]
5. Чернядьев А.В., Бывалов А.А., Ананченко Б.А., Бушмелева Л.Г., Литвинцев С.Г. Морфологические особенности бактерий *Yersinia pseudotuberculosis*, выращенных при различных температурных условиях // Известия Коми НЦ УрО РАН. 2012. Т. 3, № 11. С. 57–60. [Chernyadyev A.V., Byvalov A.A., Ananchenko B.A., Bushmeleva L.G., Litvinets S.G. Morphological features of bacterium *Yersinia pseudotuberculosis* grown at different temperature conditions. *Izvestiya Komi NTS UrO RAN = Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2012, vol. 3, no. 11, pp. 57–61. (In Russ.)]
6. Artner D., Oblak A., Ittig S., Garate J.A., Horvat S., Arriemerlou C., Hofinger A., Oostenbrink C., Jerala R., Kosma P., Zamyatina A. Conformationally constrained lipid A mimetics for exploration of structural basis of TLR4/MD-2 activation by lipopolysaccharide. *ACS Chem. Biol.*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. 2423–2432. doi: 10.1021/cb4003199
7. Bao R., Nair M.K.M., Tang W.-K., Esser L., Sadhukhan A., Holland R.L., Xia D., Schifferli D.M. Structural basis for the specific recognition of dual receptors by the homopolymeric pH 6 antigen (Psa) fimbriae of *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, no. 3, pp. 1065–1070. doi: 10.1073/pnas.1212431110
8. Ben-Efraim S., Aronson M., Bichowsky-Slomnicki L. New antigenic component of *Pasteurella pestis* formed under specified conditions of pH and temperature. *J. Bacteriol.*, 1961, vol. 81, no. 5, pp. 704–714.
9. Berne C., Ducret A., Hardy G.G., Brun Y.V. Adhesins involved in attachment to abiotic surfaces by Gram-negative bacteria. *Microbiol. Spectr.*, 2015, vol. 3, no. 4, pp. 1–45. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0018-2015
10. Berne C., Ellison C.K., Ducret A., Brun Y.V. Bacterial adhesion at the single-cell level. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, pp. 1–12. doi: 10.1038/s41579-018-0057-5
11. Biedzka-Sarek M., Venho R., Skurnik M. Role of YadA, Ail, and lipopolysaccharide in serum resistance of *Yersinia enterocolitica* serotype O:3. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 4, pp. 2232–2244. doi: 10.1128/IAI.73.4.2232-2244.2005
12. Chauhan N., Wrobel A., Skurnik M., Leo J.C. *Yersinia* adhesins: an arsenal for infection. *Proteomics Clin. Appl.*, 2016, vol. 10, no. 9–10, pp. 949–963. doi: 10.1002/prca.201600012
13. Chung L.K., Bliska J.B. *Yersinia* versus host immunity: how a pathogen evades or triggers a protective response. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2016, vol. 29, pp. 56–62. doi: 10.1016/j.mib.2015.11.001
14. Clark M.A., Hirst B.H., Jepson M.A. M-cell surface beta1 integrin expression and invasin-mediated targeting of *Yersinia pseudotuberculosis* to mouse Peyer's patch M-cells. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 6, pp. 1237–1243.

15. Collyn F., Lety M.-A., Nair S., Escuyer V., Younes A.B., Simonet M., Marceau M. Yersinia pseudotuberculosis harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 11, pp. 6196–6205. doi: 10.1128/IAI.70.11.6196-6205.2002
16. Cozens D., Read R.C. Anti-adhesion methods as novel therapeutics for bacterial infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2012, vol. 10, no. 12, pp. 1457–1468. doi: 10.1586/eri.12.145
17. Doyle R.J. Contribution of the hydrophobic effect to microbial infection. *Microbes Infect.*, 2000, vol. 2, no. 4, pp. 391–400.
18. Dube P. Interaction of Yersinia with the gut: mechanisms of pathogenesis and immune evasion. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 337, pp. 61–91. doi: 10.1007/978-3-642-01846-6\_3
19. El Tahir Y., Skurnik M. Yad A, the multifaceted Yersinia adhesin. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2001, vol. 291, pp. 209–218. doi: 10.1078/1438-4221-00119
20. Felek S., Lawrenz M.B., Krukoni E.S. The Yersinia pestis autotransporter YapC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. *Microbiology*, 2008, vol. 154, pp. 1802–1812. doi: 10.1099/mic.0.2007/010918-0
21. Felek S., Tsang T.M., Krukoni E.S. Three Yersinia pestis adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infect. Immun.*, 2010, vol. 78, no. 10, pp. 4134–4150. doi: 10.1128/IAI.00167-10
22. Forman S., Wulff C.R., Myers-Morales T., Cowan C., Perry R.D., Straley S.C. yadBC of Yersinia pestis, a new virulence determinant for bubonic plague. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 2, pp. 578–587. doi: 10.1128/IAI.00219-07
23. Fredriksson-Ahomaa M., Joutsen S., Laukkanen-Ninios R. Identification of Yersinia at the species and subspecies levels is challenging. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.*, 2018, vol. 5, no. 2, pp. 135–142. doi: 10.1007/s40588-018-0088-8
24. Galván E.M., Chen H., Schifferli D.M. The Psa fimbriae of Yersinia pestis interact with phosphatidylcholine on alveolar epithelial cells and pulmonary surfactant. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, no. 3, pp. 1272–1279. doi: 10.1128/IAI.01153-06
25. Haiko J., Westerlund-Wikström B. The role of the bacterial flagellum in adhesion and virulence. *Biology (Basel)*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. 1242–1267. doi: 10.3390/biology2041242
26. Haji-Ghassemi O., Müller-Loennies S., Rodriguez T., Brade L., Kosma P., Brade H., Evans S.V. Structural basis for antibody recognition of lipid A: insights to polyspecificity toward single-stranded DNA. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 32, pp. 19629–19640. doi: 10.1074/jbc.M115.657874
27. 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. USA*, 2006, vol. 103, no. 9, pp. 3375–3380. doi: 10.1073/pnas.0507749103
28. Hoiczky 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, vol. 19, no. 22, pp. 5989–5999. doi: 10.1093/emboj/19.22.5989
29. Holtz O. Lipopolysaccharides of Yersinia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2003, vol. 529, pp. 219–228. doi: 10.1007/0-306-48416-1\_43
30. Huang X.Z., Lindler L.E. The pH 6 antigen is an antiphagocytic factor produced by Yersinia pestis independent of Yersinia outer proteins and capsule antigen. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 7212–7219. doi: 10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004
31. Huber M., Kalis C., Keck S., Jiang Z., Georgel P., Du X., Shamel L., Sovath S., Mudd S., Beutler B., Galanos C., Freudenberg M.A. R-form LPS, the master key to the activation of TLR4/MD-2-positive cells. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, no. 3, pp. 701–711. doi: 10.1002/eji.200535593
32. Isberg R.R., Leong J.M. Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasins, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell*, 1990, vol. 60, no. 5, pp. 861–871.
33. Kim T.J., Young B.M., Young G.M. Effect of flagellar mutations on Yersinia enterocolitica biofilm formation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2008, vol. 74, no. 17, pp. 5466–5474. doi: 10.1128/AEM.00222-08
34. Klens J., Zhang P., Schwartz O., Hull S., Chen T. The core lipopolysaccharide of Escherichia coli is a ligand for the dendritic-cell-specific intercellular adhesion molecule nonintegrin CD209 receptor. *J. Bacteriol.*, 2005, vol. 187, no. 5, pp. 1710–1715. doi: 10.1128/JB.187.5.1710-1715.2005
35. Krachler A.-M., 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. USA*, 2011, vol. 108, no. 28, pp. 11614–11619. doi: 10.1073/pnas.1102360108
36. Krachler A.-M., Orth K. Functional characterization of the interaction between bacterial adhesion multivalent adhesion molecule 7 (MAM7) protein and its host cell ligands. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 286, no. 45, pp. 38939–38947. doi: 10.1074/jbc.M111.291377
37. Lawrenz M.B., Lenz J.D., Miller V.L. A novel autotransporter adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 1, pp. 317–326. doi: 10.1128/IAI.01206-08
38. Leo J.C., Grin I., Linde D. Type V secretion: mechanism(s) of autotransport through the bacterial outer membrane. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2012, vol. 367, pp. 1088–1101. doi: 10.1098/rstb.2011.0208
39. Leo J.C., Skurnik M. Adhesins of human pathogens from the genus Yersinia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011, vol. 715, pp. 1–15. doi: 10.1007/978-94-007-0940-9\_1
40. Lu Q., Wang J., Faghihnejad A., Zeng H., Liu Y. Understanding the molecular interactions of lipopolysaccharides during E. coli initial adhesion with a surface forces apparatus. *Soft Matter*, 2011, vol. 7, no. 19, pp. 9366–9379. doi: 10.1039/C1SM05554B
41. Mahmoud R.Y., Stones D.H., Li W., Emara M., El-Domany R.A., Wang D., Wang Y., Krachler A.M., Yu J. The multivalent adhesion molecule SSO1327 plays a key role in Shigella sonnei pathogenesis. *Mol. Microbiol.*, 2016, vol. 99, no. 4, pp. 658–673. doi: 10.1111/mmi.13255
42. Matsuura M., Kawasaka K., Kawahara K., Mitsuyama M. Evasion of human innate immunity without antagonizing TLR4 by mutant Salmonella enterica serovar typhimurium having penta-acylated lipid A. *Innate Immun.*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 764–773. doi: 10.1177/1753425912440599
43. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. Yersinia infection tools — characterization of structure and function of adhesins. *Front Cell Infect. Microbiol.*, 2012, vol. 2, pp. 169. doi: 10.3389/fcimb.2012.00169
44. Miller V.L., Falkow S. Evidence for two genetic loci in Yersinia enterocolitica that can promote invasion of epithelial cells. *Infect. Immun.*, 1988, vol. 56, no. 5, pp. 1242–1248.

45. Muhlenkamp M., Oberhettinger P., Leo J.C., Linke D. Yersinia adhesin A (YadA) – beauty & beast. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2015, vol. 305, no. 2, pp. 252–258. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.12.008
46. Nair M.K., De Masi L., Yue M., Galván E.M., Chen H., Wang F., Schifferli D.M. Adhesive properties of YapV and paralogous autotransporter proteins of *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.*, 2015, vol. 83, no. 5, pp. 1809–1819. doi: 10.1128/IAI.00094-15
47. Paharik A.E., Horswill A.R. The Staphylococcal biofilm: adhesins, regulation, and host response. *Microbiol. Spectr.*, 2016, vol. 4, no. 2. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015
48. Pakharukova N., Roy S., Tuittila M., Rahman M.M., Paavilainen S., Ingars A.K., Skaldin M., Lamminmäki U., Härd T., Teneberg S., Zavialov A.V. Structural basis for Myf and Psa fimbriae-mediated tropism of pathogenic strains of *Yersinia* for host tissues. *Mol. Microbiol.*, 2016, vol. 102, no. 4, pp. 593–610. doi: 10.1111/mmi.13481
49. Palumbo R.N., Wang C. Bacterial invasin: structure, function, and implication for targeted oral gene delivery. *Curr. Drug Deliv.*, 2006, vol. 3, no. 1, pp. 47–53. doi: 10.2174/156720106775197475
50. Patel S., Mathivanan N., Goyal A. Bacterial adhesins, the pathogenic weapons to trick host defense arsenal. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, vol. 93, pp. 763–771. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.102
51. Payne D., Tatham D., Williamson E.D., Titball R.W. The pH 6 antigen of *Yersinia pestis* binds to beta1-linked galactosyl residues in glycosphingolipids. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 9, pp. 4545–4548.
52. Pierson D.E., Falkow S. The ail gene of *Yersinia enterocolitica* has a role in the ability of the organism to survive serum killing. *Infect. Immun.*, 1993, vol. 61, no. 5, pp. 1846–1852.
53. Pisano F., Kochut A., Uliczka F., Geyer R., Stolz T., Thiermann T., Rohde M., Dersch P. In vivo-induced InvA-like autotransporters Ipf and InvC of *Yersinia pseudotuberculosis* promote interactions with intestinal epithelial cells and contribute to virulence. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, no. 3, pp. 1050–1064. doi: 10.1128/IAI.05715-11
54. Prokaryotes; vol. 2. Ed. Dworkin M. *New York: Springer*, 2006. 1107 p.
55. Reis R.S., Horn F. Enteropathogenic *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* and *Yersinia*: cellular aspects of host-bacteria interactions in enteric diseases. *Gut Pathog.*, 2010, vol. 2, no. 1: 8. doi: 10.1186/1757-4749-2-8
56. Ren Y., Wang C., Chen Z., Allan E., van der Mei H.C., Busscher H.J. Emergent heterogeneous microenvironments in biofilms: substratum surface heterogeneity and bacterial adhesion force-sensing. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 42, no. 3, pp. 259–272. doi: 10.1093/femsre/fuy001
57. Rossez Y., Wolfson E.B., Holmes A., Gally D.L., Holden N.J. Bacterial flagella: twist and stick, or dodge across the kingdoms. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 1: e1004483. doi: 10.1371/journal.ppat.1004483
58. Sadana P., Geyer R., Pezoldt J., Helmsing S., Huehn J., Hust M., Dersch P., Scrima A. The invasin D protein from *Yersinia pseudotuberculosis* selectively binds the Fab region of host antibodies and affects colonization of the intestine. *J. Biol. Chem.*, 2018, vol. 293, no. 22, pp. 8672–8690. doi: 10.1074/jbc.RA117.001068
59. Sadana P., Mönnich M., Unverzagt C., Scrima A. Structure of the *Y. pseudotuberculosis* adhesin Invasin E. *Protein Sci.*, 2017, vol. 26, no. 6, pp. 1182–1195. doi: 10.1002/pro.3171
60. Schade J., Weidenmaier C. Cell wall glycopolymers of Firmicutes and their role as nonprotein adhesins. *FEBS Letters*, 2016, vol. 590, pp. 3758–3771. doi: 10.1002/1873-3468.12288
61. Shoaf-Sweeney K.D., Hutkins R.W. Adherence, anti-adherence, and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2009, vol. 55, pp. 101–161. doi: 10.1016/S1043-4526(08)00402-6
62. Skurnik M. Molecular genetics, biochemistry and biological role of *Yersinia* lipopolysaccharide. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2003, vol. 529, pp. 187–197. doi: 10.1007/0-306-48416-1\_38
63. Solanki V., Tiwari M., Tiwari V. Host-bacteria interaction and adhesin study for development of therapeutics. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018, vol. 112, pp. 54–64. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.151
64. Strauss J., Burnham N.A., Camesano T.A. Atomic force microscopy study of the role of LPS O-antigen on adhesion of *E. coli*. *J. Mol. Recognit.*, 2009, vol. 22, no. 5, pp. 347–355. doi: 10.1002/jmr.955
65. Strong P.C., Hinchliffe S.J., Patrick H., Atkinson S., Champion O.L., Wren B.W. Identification and characterisation of a novel adhesin Ipf in *Yersinia pseudotuberculosis*. *BMC Microbiol.*, 2011, vol. 11: 85. doi: 10.1186/1471-2180-11-85
66. Tsai J.C., Yen M.R., Castillo R., Leyton D.L., Henderson I.R., Saier M.H. Jr. The bacterial intimins and invasins: a large and novel family of secreted proteins. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 12: e14403. doi: 10.1371/journal.pone.0014403
67. Tsang T.M., Wiese J.S., Felek S., Kronshage M., Krukons E.S. Ail proteins of *Yersinia pestis* and *Y. pseudotuberculosis* have different cell binding and invasion activities. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12: e83621. doi: 10.1371/journal.pone.0083621
68. Visser L.G., Annema A., van Furth R. Role of Yops in inhibition of phagocytosis and killing of opsonized *Yersinia enterocolitica* by human granulocytes. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 7, pp. 2570–2575.
69. Wang J., Katani R., Li L., Hegde N., Roberts E.L., Kapur V., DebRoy C. Rapid detection of *Escherichia coli* O157 and shiga toxins by lateral flow immunoassays. *Toxins (Basel)*, 2016, vol. 8, no. 4: 92. doi: 10.3390/toxins8040092
70. Williamson D.A., Baines S.L., Carter G.P., da Silva A.G., Ren X., Sherwood J., Dufour M., Schultz M.B., French N.P., Seemann T., Stinear T.P., Howden B.P. Genomic insights into a sustained national outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Genome Biol. Evol.*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. 3806–3814. doi: 10.1093/gbe/evw285
71. Yamashita S., Lukacik P., Barnard T.J., Noinaj N., Felek S., Tsang T.M., Krukons E.S., Hinnebusch B.J., Buchanan S.K. Structural insights into Ail-mediated adhesion in *Yersinia pestis*. *Structure*, 2011, vol. 19, no. 11, pp. 1672–1682. doi: 10.1016/j.str.2011.08.010
72. Yang K., Park C.G., Cheong C., Bulgheresi S., Zhang S., Zhang P., He Y., Jiang L., Huang H., Ding H., Wu Y., Wang S., Zhang L., Li A., Xia L., Bartra S.S., Plano G.V., Skurnik M., Klena J.D., Chen T. Host Langerin (CD207) is a receptor for *Yersinia pestis* phagocytosis and promotes dissemination. *Immunol. Cell Biol.*, 2015, vol. 93, no. 9, pp. 815–824. doi: 10.1038/icb.2015.46
73. Yang Y., Merriam J.J., Mueller J.P., Isberg R.R. The psa locus is responsible for thermoinducible binding of *Yersinia pseudotuberculosis* to cultured cells. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, no. 7, pp. 2483–2489.

74. Zhang P., Skurnik M., Zhang S.S., Schwartz O., Kalyanasundaram R., Bulgheresi S., He J.J., Klena J.D., Hinnebusch B.J., Chen T. 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, vol. 76, no. 5, pp. 2070–2079.
75. Zhang P., Snyder S., Feng P., Azadi P., Zhang S., Bulgheresi S., Sanderson K.E., He J., Klena J., Chen T. Role of N-acetylglucosamine within core lipopolysaccharide of several species of gram-negative bacteria in targeting the DC-SIGN (CD209). *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 6, pp. 4002–4011. doi: 10.4049/jimmunol.177.6.4002
76. Zhang S.S., Park C.G., Zhang P., Bartra S.S., Plano G.V., Klena J.D., Skurnik M., Hinnebusch B.J., Chen T. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 46, pp. 31511–31521. doi: 10.1074/jbc.M804646200

---

**Авторы:**

**Бывалов А.А.**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией физиологии микроорганизмов Института физиологии Коми научного центра УрО РАН, Вятский государственный университет, г. Киров, Россия;

**Конышев И.В.**, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории физиологии микроорганизмов Института физиологии Коми НЦ УрО РАН, Вятский государственный университет, г. Киров, Россия.

**Authors:**

**Byvalov A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Microbial Physiology, Institute of Physiology of the Komi Science Center of the Ural Branch of the RAS, Vyatka State University, Kirov, Russian Federation;

**Konyshov I.V.**, PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Microbial Physiology, Institute of Physiology of the Komi Science Center of the Ural Branch of the RAS, Vyatka State University, Kirov, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 17.09.2018  
Отправлена на доработку 26.03.2019  
Принята к печати 09.04.2019

---

Received 17.09.2018  
Revision received 26.03.2019  
Accepted 09.04.2019