

Л.М.Куклева, А.В.Бойко

**АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА – МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ БЕЛОК ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ**

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Активатор плазминогена *Yersinia pestis* – поверхностная протеаза (Pla) кодируется видоспецифической плазмидой pPla. Этот фермент принадлежит к семейству белков омпинов и имеет  $\beta$ -баррельную структуру. Протеаза Pla осуществляет комплексное взаимодействие с системой гомеостаза организма хозяина и является важным фактором вирулентности возбудителя чумы. Представлены литературные данные об участии активатора плазминогена в развитии бубонной и легочной форм чумы. Описано участие R-формы ЛПС в проявлении активности протеазы Pla. Активатор плазминогена непосредственно способствует фибринолизу, активируя плазминоген, инактивируя ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и  $\alpha_2$ -антиплазмин, а также активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI). Прокоагулянтная активность белка Pla обусловлена разрушением ингибитора каскада тканевого фактора (TFPI). Представлены данные о непротеолитических функциях активатора плазминогена.

*Ключевые слова:* возбудитель чумы, активатор плазминогена, патогенность.

*Корреспондирующий автор:* Куклева Любовь Михайловна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

L.M.Kukleva, A.V.Boiko

**Plasminogen Activator – Multifunctional Protein of Plague Pathogen**

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

*Yersinia pestis* plasminogen activator, a surface protease (Pla) is encoded by species-specific plasmid pPla. This enzyme belongs to outer membrane protein family and has a  $\beta$ -barrel structure. Pla protease interacts complexly with homeostasis system of a host-organism and is an important factor of plague agent virulence. Represented are the literature data on the part of plasminogen activator in the development of bubonic and pneumonic plague. Described is the role of R-form lipopolysaccharide in protease Pla activity manifestation. Plasminogen activator directly contributes to fibrinolysis by activating plasminogen and inactivating plasminogen-1 activator inhibitor (PAI-1) and  $\alpha_2$ -anti-plasmin, as well as promoted by thrombin fibrinolysis inhibitor (TAFI). Pro-coagulant Pla protein activity is caused by the destruction of tissue factor pathway inhibitor (TFPI). In addition, given is the information on non-proteolytic functions of plasminogen activator.

*Key words:* plague agent, plasminogen activator, pathogenicity.

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Corresponding author:* Lyubov M. Kukleva, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

*Citation:* Kukleva L.M., Boiko A.V. Plasminogen Activator – Multifunctional Protein of Plague Pathogen. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 3:13–20. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20

Наличие природных очагов чумы практически на всех континентах, ежегодно увеличивающееся число случаев этой болезни, иногда приводящее к крупным вспышкам (Индия, 1994; Мадагаскар, 2011, 2013), появление штаммов *Yersinia pestis*, резистентных к антибиотикам, а также возможность использования возбудителя чумы в террористических целях диктует необходимость изучения факторов патогенности *Y. pestis* для разработки действенных мер профилактики и борьбы с этой болезнью [2, 5, 42, 49, 57].

Наиболее распространенной является бубонная форма чумы, которая развивается после укуса зараженной блохой и при отсутствии лечения приводит к гибели 40–60 % заболевших [32]. Легочная форма чумы возникает либо как осложнение бубонной или септической форм, либо при вдыхании аэрозольных частиц, выделяемых больным легочной чумой. Если лечение не начинают в первые 24 ч после появления симптомов, смерть наступает через 48 ч [13].

Патогенность возбудителя чумы – это полидетерминантный признак. Гены, кодирующие факторы патогенности, расположены как на хромосоме, так и

на плазидах, одна из которых (pCad) является общей с возбудителем псевдотуберкулеза, а две другие (pFra и pPla) видоспецифические и содержатся только у штаммов *Y. pestis*. Плазида pPla (pPst, pPCP) размером 9,5 т.п.р. детерминирует важные факторы вирулентности возбудителя чумы [38].

**Плазида pPla.** Плазида pPla, по-видимому, приобретена возбудителем чумы от *S. typhimurium* в результате горизонтального переноса [23, 40]. В настоящее время известны три функционально различающихся белка, кодируемые генами плазмиды pPla – пестицин, активатор плазминогена и белок иммунитета [39, 40]. Ген *pst* детерминирует синтез бактериоцина пестицина, вызывающего лизис клеточной стенки бактерий-конкурентов за счет гидролиза связи между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмурамовой кислотой в составе липопротейна клеточной стенки – муреина [47]. Возбудитель чумы использует пестицин для подавления клеток, лишенных плазмиды pPst, и противостоит действию собственного пестицина за счет белка иммунитета к нему, кодируемого геном *imm* той же плазмиды [41].

Важнейшим продуктом плазмиды rPla является активатор плазминогена – протеаза Pla. Ген *pla* – один из самых активно экспрессирующихся генов клеток *Y. pestis*, содержащихся в бубоне, а его транскрипцию контролирует сАМР-рецепторный белок [19, 29, 36]. Протеомным анализом установлено, что передача *Y. pestis* от холоднокровных насекомых-переносчиков к теплокровным млекопитающим, связанная с изменением температуры, существенно влияет на экспрессию и активность белка Pla [9].

**Участие активатора плазминогена в патогенезе чумы.** Установлено, что активатор плазминогена участвует в развитии патогенетического процесса при чуме. Однако его значение различается в зависимости от способов внедрения бактерий.

При развитии бубонной чумы в результате укуса зараженной блохой в месте внедрения клеток *Y. pestis*, экспрессирующих активатор плазминогена, формируется обширный бактериальный очаг с небольшим количеством клеток воспаления. Значение Pla для патогенеза бубонной чумы обусловлено его способностью обеспечивать диссеминацию бактерий [49]. Pla обеспечивает разрушение сгустков фибрина, образующихся вокруг начального сайта колонизации тканей [44]. Штаммы, лишенные Pla, быстро блокируются воспалительными клетками инфильтрата, что существенно ограничивает распространение бактерий [41]. Отсутствие Pla ослабляет развитие чумной инфекции при внутри- или подкожном способе заражения: значение LD<sub>50</sub> увеличивается почти в миллион раз [35, 41].

В отличие от бубонной инфекции, при развитии легочной чумы протеаза Pla необязательна для диссеминации бактерий из начального сайта инфекции (в данном случае – легких). После интраназального инфицирования активатор плазминогена обеспечивает интенсивное локальное размножение бактерий в легких. Резкое и быстрое увеличение количества клеток *Y. pestis* в легких приводит к развитию молниеносной пневмонии и отеку легких, тогда как в отсутствие Pla инфекция не развивается в смертельную пневмонию [8, 27].

Таким образом, отмечено существенное различие роли активатора плазминогена для развития различных форм чумы: при бубонной чуме Pla усиливает миграцию бактерий в лимфатические узлы, тогда как при легочной чуме Pla обеспечивает массивное локальное размножение бактерий.

Участия активатора плазминогена Pla в развитии первичной септической формы чумы, когда возбудитель попадает непосредственно в кровяное русло млекопитающих, не отмечено [35, 41].

**Структура Pla.** Активатор плазминогена Pla принадлежит к семейству протеаз наружных мембран, получивших название омптинов (от *omp*tins – outer membrane proteins) и выявленных практически у всех видов энтеробактерий, патогенных для человека [23, 24].

Белок Pla (34,7 кДа) пронизывает наружную

мембрану и состоит из 292 аминокислотных остатков, сформированных в 10 антипараллельных β-полос, которые образуют β-баррельную структуру размером 70 Å [12, 15]. Четвертичная структура белка представлена пятью периплазматическими и пятью внеклеточными петлями, выступающими в межклеточное пространство на расстояние около 40 Å от липидного бислоя наружной мембраны [15] (рис. 1). Каталитический центр протеазы Pla ориентирован внутрь молекулы и сформирован аминокислотными остатками Asp84 и Asp86 (петля 3) и Asp206 и His208 (петля 7) [46].

Существует четыре структурные формы активатора плазминогена. Пре-Pla – незрелая форма белка, который после удаления сигнального пептида образует активную форму – α-Pla (36 кДа). β-Pla (33 кДа) формируются в результате аутопроцессинга α-Pla – гидролиза на С-конце в позиции Lys262 в петле 5 [23, 38, 39]. Форма γ-Pla (31 кДа) является, по-видимому, другой возможной формой пространственной структуры α-Pla, образование которой зависит от наличия участка молекулы Arg138 и R171, способного связывать ЛПС [23, 25, 38, 39].

J. Naiko *et al.* [15, 16] показали, что у штаммов *microtus* в позиции 259 петли L5 молекулы Pla находится изолейцин, тогда как у штаммов основного подвида – треонин. Авторы предполагают, что активатор плазминогена штаммов биовара *microtus* представляет собой предшествующую форму Pla, который эволюционировал в более эффективный активатор плазминогена у штаммов основного подвида возбудителя чумы.

Уникальность активатора плазминогена Pla со-

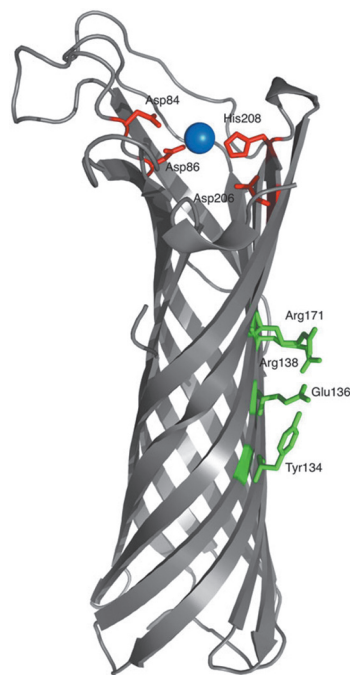


Рис. 1. Структура активатора плазминогена *Y. pestis*. Пять петель (на рисунке – сверху) расположены во внеклеточном пространстве. Каталитические остатки обозначены красным цветом. Молекула воды, необходимая для проявления каталитических функций, выделена синим цветом. Аминокислотные остатки, участвующие в связывании ЛПС, обозначены зеленым цветом [12]

стоит в том, что для проявления его активности необходимо связывание с ЛПС [1, 21, 23, 24, 43]. При этом пространственная близость коротких О-боковых цепей R-формы ЛПС возбудителя чумы и наружных петель молекулы белка Pla создает возможность влияния ЛПС на Pla [24]. Связывание коровой части ЛПС с Pla происходит по аминокислотным остаткам Arg138 и Arg171, что индуцирует конформационные изменения активного сайта, влияет на его стереометрию и модулируют активность активатора плазминогена *Y. pestis* [12, 43, 46]. Замена этих остатков аргинина, особенно R138, снижает энзиматическую активность Pla и количество Pla в клетках [43]. Удаление ЛПС приводит к инактивации Pla. Высокая протеолитическая активность Pla в отсутствие стерических препятствий, создаваемых боковыми цепями О-антигена, является одним из патогенетических преимуществ R-формы ЛПС у *Y. pestis*. С другой стороны, высказано альтернативное предположение, что необходимость ЛПС для проявления активности протеазой Pla обеспечивает отсутствие ферментативной активности активатора плазминогена в бактериальной цитоплазме и функционирование ее только при встраивании во внешнюю мембрану [12].

Температурный сдвиг (от 20–25 до 37 °С), возникающий при передаче бактерий из блох в организм млекопитающего, приводит к изменениям в структуре ЛПС, что, в свою очередь, влияет на функции Pla [20]. Установлено, что активность Pla у клеток, выращенных при 37 °С, значительно выше, чем у бактерий, культивируемых при 20 °С [43]. Поскольку экспрессия Pla при этом практически не изменяется, высказано предположение, что высокая активность Pla в клетках, выращенных при 37 °С, является результатом термозависимых изменений структуры ЛПС [9]. Механизм влияния модификаций структуры ЛПС на конформацию Pla в настоящее время не известен. Биологический смысл состоит в том, что смена хозяев (с блохи на млекопитающее) отражает

огромные различия в патогенном потенциале: в блохах (при 20–25 °С) и на ранних стадиях инфекции в млекопитающем активность Pla низкая и *Y. pestis* подвержен активному воздействию иммунной системы, тогда как при 37 °С наблюдается обратная картина.

В процессе эволюции возбудитель чумы приобрел механизм, позволяющий использовать для своего развития систему гомеостаза организма хозяина (протромбин, фибриноген, плазминоген) [41] (рис. 2). К настоящему времени идентифицирован целый ряд соединений, являющихся субстратами для действия активатора плазминогена *in vitro*, но данные о взаимодействии этих факторов с Pla *in vivo* и их необходимость для вирулентности немногочисленны [22]. Учитывая различные формы проявления чумы, вероятно, что Pla действует на различные субстраты в зависимости от пути передачи инфекции.

**Участие активатора плазминогена в регуляции фибринолиза и коагуляции**

**Активация плазминогена.** Основным субстратом для протеазы Pla является циркулирующий в крови регулятор фибринолиза – плазминоген [3]. Ведущая роль плазминогена в качестве мишени действия протеазы Pla при бубонной чуме подтверждена экспериментами с плазминоген-дефицитными мышами [11]. Pla эффективно активирует плазминоген с образованием его активной формы – плазима, который является мощной сериновой протеазой, способной вызывать деградацию полимерных сгустков фибрина. Активирование плазминогена происходит в результате ферментативного гидролиза полипептидной цепи этой молекулы между аминокислотными остатками Arg<sub>561</sub> и Val<sub>562</sub>. При этом образуются две белковые цепи – тяжелая и легкая, соединенные двумя бисульфидными мостиками [8]. Тяжелая цепь плазима содержит пять крупных белковых доменов, которые обеспечивают присоединение плазима к фибрину, экстраклеточному матриксу и специализированным

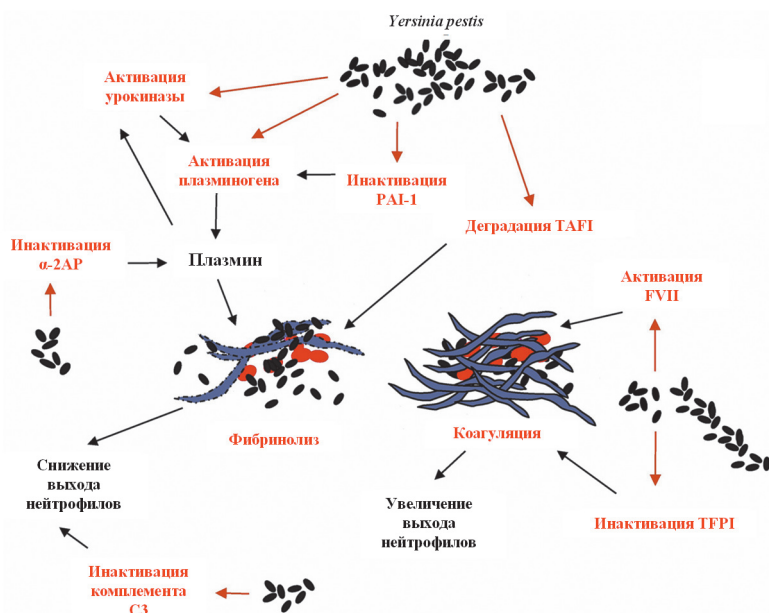


Рис. 2. Участие активатора плазминогена Pla возбудителя чумы в процессах гомеостаза [21]

рецепторам на поверхности клеток млекопитающих. В легкой цепи находится каталитический центр молекулы [26].

Важными физиологическими функциями плазмина, образующегося под действием Pla, являются также протеолитическая активация металлопротеиназ, про-коллагеназ, про-желатиназ и разрушение компонентов базальных мембран и внеклеточного матрикса, участие в активации некоторых гормонов и факторов роста [15, 26, 27, 31].

#### **Инактивирование $\alpha_2$ -антиплазмина ( $\alpha_2$ AP)**

Формирование и активность протеаз в крови строго контролируется. Циркулирующий плазмин быстро инактивируется антипротеазами плазмы крови. Основным ингибитором плазмина в плазме является серпин (сериновых протеаз ингибитор) –  $\alpha_2$ -антиплазмин.  $\alpha_2$ -антиплазмин ингибирует циркулирующий плазмин, специфически и необратимо связываясь с ним и блокируя активный сайт этой молекулы, а также плазмин, связанный с клетками [23]. Штаммы *Y. pestis*, образующие активатор плазминогена, инактивируют  $\alpha_2$ -антиплазмин [23]. Одновременное активирование плазминогена и инактивирование  $\alpha_2$ -антиплазмина способно привести к неконтролируемому протеолизу в сайте инфекции.

**Инактивирование  $\alpha_2$ -макроглобулина.** Установлена способность Pla инактивировать другой ингибитор плазмина –  $\alpha_2$ -макроглобулин, который является гликопротеином, присутствующим в крови позвоночных животных и способным ингибировать большое количество протеаз [23]. Кроме того, установлено участие  $\alpha_2$ -макроглобулина в регуляции транспорта макромолекул и ингибировании некоторых цитокинов. Этот белок образует нековалентный комплекс с плазмином, однако его действие проявляется лишь в отсутствии (или при низкой концентрации)  $\alpha_2$ -антиплазмина [26].

В литературе представлены данные о способности активатора плазминогена Pla воздействовать еще на целый ряд соединений, влияющих на образование плазмина и фибринолиз.

**Инактивация ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1 от англ. Plasminogen Activator Inhibitor-1).** В организме млекопитающих присутствуют эндогенные активаторы плазминогена тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типа, функционирование которых находится под контролем белка PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) [37]. Протеаза Pla способна инактивировать белок PAI-1, гидролизуя его каталитический центр между остатками R346 и M347 [16]. Инактивация PAI-1 приводит к неконтролируемому образованию плазмина и фибринолизу. Кроме того, дефицит PAI-1, возникающий в ответ на внедрение возбудителя, приводит к снижению выхода нейтрофилов из кровяного русла, усиливает размножение и диссеминацию бактерий [34].

**Разрушение ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином.** Одним из способов, с помощью которого Pla может усиливать фибринолиз,

является разрушение ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином – TAFI (от англ. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor). TAFI представляет собой белок плазмы крови, который ингибирует фибринолиз и образование плазмина путем гидролиза С-терминального аминокислотного остатка лизина в фибрине. Это приводит к нарушению образования плазмина и снижению фибринолиза [45]. Pla способен повреждать TAFI вблизи его С-конца, предотвращая активацию этого фермента, а также косвенно воздействовать на TAFI через протеолиз плазмина [45]. Биологическое значение такой активности пока не изучено.

Таким образом, описанное действие активатора плазминогена приводит к усилению фибринолиза и обусловлено разрушением плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, PAI-1 и TAFI. Однако протеаза Pla способна оказывать противоположное воздействие, приводящее к усилению коагуляции.

**Инактивация ингибитора каскадной системы тканевого фактора.** Коагуляционная активность *Y. pestis*, зависящая от экспрессии гена *pla* и проявляющаяся в отношении плазмы кроликов, но не мышей, крыс и людей, описана еще в ранних исследованиях возбудителя чумы [3, 38]. Возможно, что способность к плазмокоагуляции, которая обуславливает образование вокруг бактерий фибринового сгустка, экранирует клеточную стенку бактерий от распознавания ЛПС Toll-like рецепторами 4-го типа [22]. Первым ферментом в цепи коагуляции крови является фактор FVII. Основным эндогенным ингибитором инициации свертывания крови является ингибитор каскадной системы тканевого фактора – TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), действующий в комплексе с фактором коагуляции FX. *Y. pestis* обладает способностью ускорять инициацию коагуляции путем активирования фактора FVII и подавления его ингибитора в плазме крови [50]. Образование сгустков крови блокирует стабильный комплекс основного антикоагулянта TFPI и фактора FXa [50]. TFPI обладает высокой чувствительностью к протеолитическому действию Pla, который гидролизует этот белок между аминокислотными остатками K249 и G250 [50]. Инактивация TFPI происходит при участии R-формы ЛПС [3, 24].

Таким образом, инактивация TFPI усиливает коагуляцию, процесс является противоположным в отношении активации плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, PAI-1 и TAFI, которая приводит к усилению фибринолиза. Для объяснения возможного конфликта T. Yun *et al.* [50] предложили гипотезу, согласно которой подавление TFPI клетками *Y. pestis* на ранней стадии инфекции вызывает активацию системы образования сгустков фибрина для образования локального барьера, защищающего размножающиеся бактерии от распознавания воспалительными клетками хозяина. Высказано предположение, что противоположное воздействие Pla на коагуляцию и фибринолиз определяется изменениями структуры ЛПС во время раз-

вития инфекции.

**Инактивация комплемента.** Человеческий комплемент – это сложная система белков плазмы крови, которая играет важную роль в устойчивости к бактериальной инфекции. Активация комплементарного каскада приводит к опсонизации проникших бактерий, высвобождению хемотаксических белков и, в конечном итоге, к лизису бактериальных мембран. Центральную роль в функционировании комплемента играют гликопротеины C3 и C5. Низкое содержание клеток воспаления в сайте внедрения бактерий, содержащих активатор плазминогена, позволило высказать предположение, что протеаза Pla снижает продукцию хемоаттрактантов [41]. В дальнейшем показано, что активатор плазминогена Pla разрушает белок комплемента C3, который является опсоном и играет ключевую роль в активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути. Разрушение белка C3 подавляет миграцию клеток воспаления в сайт инфекции, может также снижать опсонофагоцитоз бактерий, экспрессирующих Pla, через посредство C3b рецепторов и таким способом обеспечивать устойчивость бактерий к действию бактерицидных компонентов сыворотки [41]. Активатор плазминогена через действие на компонент C3 подавляет образование компонента C5, который участвует в образовании и активации клеток воспаления. Таким образом, действие протеазы Pla нарушает хемотаксис фагоцитирующих клеток крови к месту локализации микроба, приводит к нарушениям их фагоцитарной активности и неспособности системы комплемента формировать цитолитический конечный продукт активации системы комплемента – МАК-комплекс [8]. Все это позволяет *Y. pestis* достаточно эффективно ускользать от защитных сил чувствительного организма.

#### **Участие Pla в инактивации ряда белков макроорганизма и микробной клетки**

**Инактивация аутотранспортных белков.** Ауто-транспортеры – это большое семейство секретируемых белков грамотрицательных бактерий, выполняющих различные функции, в том числе адгезивную, цитотоксическую, а также устойчивость к иммунитету. В клетках *Y. pestis* аутотранспортный белок YарЕ выполняет адгезивные функции и необходим для развития бубонной чумы у мышей. Показано, что активатор плазминогена Pla протеолитически активирует YарЕ, что необходимо для агрегации бактерий, адгезии к клеткам эукариот и, в конечном итоге, для колонизации лимфатических узлов при бубонной чуме [28].

**Инактивация антимикробных катионных белков.** В макроорганизме присутствуют катионные антимикробные белки (СAMPs), способные проникать через бактериальные липидные бислои и вызывать лизис клеток-мишеней [6]. Помимо непосредственного участия в развитии иммунного ответа, СAMPs обладают хемоаттрактантными свойствами, влияя на выход нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в ответ на

внедрение возбудителя. При развитии легочной чумы альвеолярные эпителиальные клетки легочных путей содержат высокие концентрации СAMPs, на которые воздействуют белки воспаления [14]. Установлено, что клетки *Y. pestis* чувствительны к СAMPs из группы кателицидинов [14]. Анализ мутаций в гене *pla* позволил показать, что активатор плазминогена Pla способен к протеолитическому инаktivированию этих кателицидинов [14]. Однако такое инаktivирование происходит только в отсутствие капсульного антигена F1, который либо конформационно влияет на активный сайт Pla, либо стерически ограничивает взаимодействие с катионными белками. Суммируя полученные данные, авторы делают заключение, что Pla может действовать как вирулентный фактор, не только влияя на процессинг плазминогена, но и инаktivирова СAMPs [14].

**Инаktivация эффекторных белков системы секреции III типа.** Эффекторные белки YOPs патогенных иерсиний инъецируются в цитоплазму хозяйской клетки при участии системы секреции III типа, кодируемой плазмидой pCD1. Их кумулятивный эффект ингибирует фагоцитоз, вызывает апоптоз макрофагов, разрушает актиновый цитоскелет и сигнальный путь активации клеток воспаления, подавляет продукцию цитокинов и хемокинов [33].

Данные об участии активатора плазминогена в функционировании системы секреции III типа противоречивы. В экспериментах *in vitro* установлено, что активатор плазминогена Pla вызывает деградацию большинства YOPs, включая YOPs B, C, D, E, F, J, M, но не влияет на LcrV [32, 39]. S.Felek *et al.* [13] установили, что активатор плазминогена Pla (помимо адгезинов Ail и Psa) участвует в транслокации YOPs в клетки хозяина, причем участие каждого из этих адгезинов зависит от условий культивирования бактерий. Показано, что транслокация YOPs, обусловленная Pla, не зависит от его протеазной активности.

#### **Непротеолитические функции Pla**

**Адгезивные свойства Pla.** Процессы адгезии в макроорганизме представляют собой начальный этап развития любой бактериальной инфекции. Для клеток *Y. pestis* способность прикрепляться к экстраклеточному матриксу в месте укуса блохи является ключевым моментом, поскольку это приводит к локализованному протеолизу тканевых барьеров и обеспечивает дальнейшую миграцию возбудителя в организме хозяина [18, 24, 26].

Адгезивная активность активатора плазминогена Pla отделена от его протеолитической активности, что доказано наличием протеолитически неактивных мутантов Pla – Ser<sub>99</sub>→Ala и Asp<sub>206</sub>→Ala, сохранивших способность к адгезии на эпителиальных клеточных линиях человека [26].

В экспериментах *in vitro* показана адгезивная активность, обусловленная Pla, в отношении клеточных линий, полученных из эпителиальных и эндотелиальных тканей, а также искусственного анало-

га базальных мембран (БМ) – препарата Matrigel и препаратам экстраклеточного матрикса (ЭКМ) [26]. Главной мишенью Pla является основной гликопротеин БМ – ламинин и, в меньшей степени, протеогликан [26, 30]. Отмечена слабая активность Pla в отношении человеческого коллагена типов IV, I, VI, клеточного и плазматического фибронектина [26]. На модели альвеолярных макрофагов и дендритных клеток легких установлено, что рецептором для активатора плазминогена является лектиновый рецептор С-типа DEC-205 [51]. Блокирование этого рецептора снижает диссеминацию бактерий после интраназального заражения. Существует предположение, что усиление адгезии, обусловленное активатором плазминогена, может быть косвенным результатом изменения клеточной стенки и освобождением криптических сайтов адгезии, связанных с воздействием Pla на белки системы секреции III типа и ЛПС [30].

**Инвазивная активность Pla *Y. pestis*.** Активатор плазминогена Pla *Y. pestis* является единственным из омптинов, для которого установлены инвазивные свойства. Наличие протеазы Pla ответственно за 90–95 % инвазивности *Y. pestis* для культивируемых клеток человека – HeLa, эндотелиальных клеток ECV304 и HUVECs [25].

Как и в случае адгезивных свойств, способность к инвазии пространственно отделена от протеолитической активности: протеолитически неактивные мутанты Pla – Ser<sub>99</sub>→Ala и Asp<sub>206</sub>→Ala сохраняют способность к инвазии [26].

Ключевая роль Pla в инвазивности подтверждена его способностью придавать инвазивность неинвазивным штаммам кишечной палочки [17]. Проникновение клеток *Y. pestis*, экспрессирующих Pla, приводит к нарушению механизмов сигнальной трансдукции, главным следствием которого является перестройка актинового цитоскелета клеток млекопитающих и изменение клеточной поверхности [4, 10]. В настоящее время биологические механизмы и значение инвазии, обусловленной Pla, остается открытым.

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что активатор плазминогена (Pla) возбудителя чумы является важным фактором вирулентности, участвующим в развитии как бубонной, так и легочной чумы. Протеаза Pla кодируется видоспецифической плазмидой rPSP и принадлежит к семейству поверхностных протеаз – омптинов. В основе действия активатора плазминогена лежит его активная протеолитическая функция в отношении целого ряда субстратов, обеспечивающих систему гомеостаза организма хозяина. Нарушения в процессах гемостаза, вызываемые протеазой Pla, приводят к срыву механизмов как клеточной, так и гуморальной составляющих воспалительного и иммунного ответов. Протеолитическая активность Pla проявляется при наличии R-формы ЛПС. Помимо протеолитической функции, активатор плазминогена Pla участвует в адгезии и инвазии бактерий чумы в организме

хозяина. Действие протеазы Pla на систему комплекса приводит к нарушению ее опсонизирующей, литической и воспалительной функций.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дентовская С.В., Платонов М.Е., Бахтеева И.В., Анисимов А.П. Наличие полной структуры кора липополисахарида необходимо для активации плазминогена возбудителем чумы. *Пробл. особо опасных инф.* 2007; 1(93):49–51.
2. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Анисимова Л.В., Шавина Н.Ю., Виноградова Н.А., Кутырев В.В. Антибиотикоустойчивые штаммы возбудителя чумы и разработка способа их детекции методом полимеразной цепной реакции. *Пробл. особо опасных инф.* 2011; 1(107):53–7.
3. Beesley E., Brubaker R., Janssen W., Surgalla M. Pesticins. III. Expression of coagulase and mechanisms of fibrinolysis. *J. Bacteriol.* 1967; 94(1):19–26.
4. Benedek O., Nagy G., Emody L. Intracellular signalling and cytoskeletal rearrangement involved in *Yersinia pestis* plasminogen activator (Pla) mediated HeLa cell invasion. *Microb. Pathog.* 2004; 37(1):47–54. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.04.001.
5. Bertherat E. Plague in Madagascar: overview of the 2014–2015 epidemic season. WHO. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2015; 90(20):250–2.
6. Bishop J., Finlay B. Friend or foe? Antimicrobial peptides trigger pathogen virulence. *Trends Mol. Med.* 2006; 12(1):3–6. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.11.001.
7. Butler T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89(4):788–93. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0191.
8. Caulfield A., Latham W. Substrates of the plasminogen activator protease of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:253–60. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7\_32.
9. Chromy B., Choi M., Murphy G., Gonzales A., Corzett C., Chang B., Fitch J., McCutchen-Maloney S. Proteomic characterization of *Yersinia pestis* virulence. *J. Bacteriol.* 2005; 187(23):8172–80. DOI: 10.1128/JB.187.23.8172-8180.2005.
10. Cowan C., Jones H., Kaya Y., Perry R., Straley S. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasion. *Infect. Immun.* 2000; 68(8):4523–30. DOI: 10.1128/IAI.68.8.4523-4530.2000.
11. Degen J., Bugge T., Goguen J. Fibrin and fibrinolysis in infection and host defense. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(Suppl 1):24–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02519.x.
12. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–6. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
13. Felek S., Tsang T., Krukony E. Three *Yersinia pestis* adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infect. Immun.* 2010; 78(10):4134–50. DOI: 10.1128/IAI.00167-10.
14. Galvan E., Lasaro M., Schifferli D. Capsular antigen fraction 1 and Pla modulate the susceptibility of *Yersinia pestis* to pulmonary antimicrobial peptides such as cathelicidin. *Infect. Immun.* 2008; 76(4):1456–64. DOI: 10.1128/IAI.01197-07.
15. Haiko J., Suomalainen M., Ojala T., Lahteenmaki K., Korhonen T. Breaking barriers – attack on innate immune defences by omptin surface proteases of enterobacterial pathogens. *Innate Immun.* 2009; 15(2):67–80. DOI: 10.1177/1753425909102559.
16. Haiko J., Laakkonen L., Juuti K., Kalkkinen N., Korhonen T. The omptins of *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica* cleave the reactive center loop of plasminogen activator inhibitor 1. *J. Bacteriol.* 2010; 192(18):4553–61. DOI: 10.1128/JB.00458-10.
17. Hritonenko V., Stathopoulos C. Omptin proteins: an expanding family of outer membrane proteases in Gram-negative Enterobacteriaceae. *Mol. Membr. Biol.* 2007; 24(5–6):395–406. DOI: 10.1080/09687680701443822.
18. Kienle Z., Emödy L., Svanborg C. and O’Toole P. Adhesive properties conferred by the plasminogen activator of *Yersinia pestis*. *J. Gen. Microbiol.* 1992; 138. Pt.8:1679–87.
19. Kim T., Chauhan S., Motin V., Goh E., Igo M., Young G. Direct transcriptional control of the plasminogen activator gene of *Yersinia pestis* by the cyclic AMP receptor protein. *J. Bacteriol.* 2007; 189(24):8890–900. DOI: 10.1128/JB.00972-07.
20. Knirel Y., Lindner B., Vinogradov E., Kocharova N., Senchenkova S., Shaikhutdinova R., Dентовская С., Fursova N., Bakhteva I., Titareva G., Balakhonov S., Holst O., Gremyakova T., Pier G., Anisimov A. Temperature-dependent variations and intraspecies diversity of the structure of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*. *Biochemistry.* 2005; 44(5):1731–43. DOI: 10.1021/

bi048430f.

21. Korhonen T., Haiko J., Leakkonen L., Jarvinen H., Westerlund-Wikstrom B. Fibrinolytic and coagulative activities of *Yersinia pestis*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3(35):1–9. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00035.
22. Korhonen T. Fibrinolytic and procoagulant activities of *Yersinia pestis* and *Salmonella enteric*. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(1):115–20. DOI: 10.1111/jth.12932.
23. Kukkonen M., Lahteenmaki K., Suomalainen M., Kalkkinen N., Emody L., Lang H., Korhonen T. Protein regions important for plasminogen activation and inactivation of alpha2-antiplasmin in the surface protease Pla of *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2001; 40(5):1097–111. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02451.x.
24. Kukkonen M., Korhonen T. The ompT family of enterobacterial surface proteases/adhesins: from housekeeping in *Escherichia coli* to systemic spread of *Yersinia pestis*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2004; 294(1):7–14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.01.003.
25. Kukkonen M., Suomalainen M., Kyllonen P., Lahteenmaki K., Lang H., Virkola R., Helander I., Holst O., Korhonen T. Lack of O-antigen is essential for plasminogen activation by *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51(1):215–25. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03817.x.
26. Lahteenmaki K., Edelman S., Korhonen T. Bacterial metastasis: the host plasminogen system in bacterial invasion. *Trends Microbiol.* 2005; 13(2):79–85. DOI: 10.1016/j.tim.2004.12.003.
27. Latham W., Price P., Miller V., Goldman W. A plasminogen-activating protease specifically controls the development of primary pneumonic plague. *Science.* 2007; 315(5811):509–13. DOI: 10.1126/science.1137195.
28. Lawrenz M., Pennington J., Miller V. Acquisition of ompT reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(2):276–87. DOI: 10.1111/mmi.12273.
29. Liu H., Wang H., Qiu J., Wang X., Guo Z., Qiu Y., Zhou D., Han Y., Du Z., Li C., Song Y., Yang R. Transcriptional profiling of a mice plague model: insights into interaction between *Yersinia pestis* and its host. *J. Basic. Microbiol.* 2009; 49(1):92–9. DOI: 10.1002/jobm.200800027.
30. Lobo L. Adhesive properties of the purified plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006; 262(2):158–62. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00382.x.
31. Myohanen H., Vaheri A. Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61(22):2840–58. DOI: 10.1007/s00018-004-4230-9.
32. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiological agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(1):35–66.
33. Plano G., Schesser K. The *Yersinia pestis* type III secretion system: expression, assembly and role in the evasion of host defenses. *Immunol. Res.* 2013; 57(1–3):237–45. DOI: 10.1007/s12026-013-8454-3.
34. Renckens R., Roelofs J., Bonta P., Florquin S., de Vries C., Levi M., Carmeliet P., van't Veer C., van der Poll T. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram-negative pneumonia. *Blood.* 2007; 109(4):1593–601. DOI: 10.1182/blood-2006-05-025197.
35. Sebbane F., Jarrett C., Gardner D., Long D., Hinnebusch B. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(14):5256–30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Sebbane F., Lemaite N., Sturdevant D., Reibel R., Virtaneva K., Porcella S., Hinnebusch B. Adaptive response of *Yersinia pestis* to extracellular effectors of innate immunity during bubonic plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(31):11766–71. DOI: 10.1073/pnas.0601182103.
37. Schaller J., Gerber S. The plasmin–antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68(5):785–801. DOI: 10.1007/s00018-010-0566-5.
38. Sodeinde O., Goguen J. Genetic analysis of the 9.5-kilobase virulence plasmid of *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 1988; 56(10):2743–8.
39. Sodeinde O., Sample A., Brubaker R., Goguen J. Plasminogen activator/coagulase gene of *Yersinia pestis* is responsible for degradation of plasmid-encoded outer membrane proteins. *Infect. Immun.* 1988; 56(10):2749–52.
40. Sodeinde O., Goguen J. Nucleotide sequence of the plasminogen activator gene of *Yersinia pestis*: relationship to *ompT* of *E. coli* and gene E of *Salmonella typhimurium*. *Infect. Immun.* 1989; 57(5):1517–23.
41. Sodeinde O.A., Subrahmanyam Y.V., Stark K., Quan T., Bao Y., Goguen J.D. A surface protease and the invasive character of plague. *Science.* 1992; 258(5084):1004–7. DOI: 10.1126/science.1439793.
42. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
43. Suomalainen M., Lobo L., Brandenburg K., Lindner B., Virkola R., Knirel Y., Anisimov A., Holst O., Korhonen T. Temperature-induced changes in the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis* affect plasminogen activation by the Pla surface protease. *Infect. Immun.* 2010; 78(6):2644–52. DOI: 10.1128/IAI.01329-09.
44. Titball R., Oyston P. A plague upon fibrin. *Nat. Med.* 2007; 13(3):253–4. DOI: 10.1038/nm0307-253.
45. Valls Seron M., Haiko J., de Groot P., Korhonen T., Meijers J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor is degraded by *Salmonella enterica* and *Yersinia pestis*. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(10):2232–40. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04014.x.
46. Vandeputte-Rutten L., Kramer R., Kroon J., Dekker N., Egmond M., Gros P. Crystal structure of the outer membrane protease OmpT from *Escherichia coli* suggests a novel catalytic site. *EMBO J.* 2001; 20(18):5033–9. DOI: 10.1093/emboj/20.18.5033.
47. Vollmer W., Pilsel H., Hantke K., Hölte J., Braun V. Pesticin displays muramidase activity. *J. Bacteriol.* 1997; 179(5):1580–3.
48. Welch T., Fricke W., McDermott P., White D., Rosso M., Rasko D., Mammel M., Eppinger M., Rosovitz M., Wagner D., Rahalison L., Leclerc J., Hinshaw J., Lindler L., Cebula T., Carniel E., Ravel J. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS One.* 2007; 2(3):e309. DOI: 10.1371/journal.pone.0000309.
49. Welkos S., Friedlander A., Davis K. Studies on the role of plasminogen activator in systemic infection by virulent *Yersinia pestis* strain C092. *Microb. Pathog.* 1997; 23(4):211–23. DOI: 10.1006/mpat.1997.0154.
50. Yun T., Cott J., Tapping R., Slauch J., Morrissey J. Proteolytic inactivation of tissue factor pathway inhibitor by bacterial omptins. *Blood.* 2009; 113(5):1139–48. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157180.
51. Zhang S., Park C., Zhang P., Bartra S., Plano G., Klena J., Skurnik M., Hinnebusch J., Chen T. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(46):31511–21. DOI: 10.1074/jbc.M804646200.

## References

1. Dentovskaya S.V., Platonov M.E., Bakhteyeva I.V., Anisimov A.P. [The presence of the complete lipopolysaccharide core structure is necessary for the activation of *Yersinia pestis* plasminogen]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2007; 1:49–51.
2. Eroshenko G.A., Odinkov G.N., Anisimova L.V., Shavina N.Yu., Vinogradova N.A., Kutuyev V.V. [Antibiotic-resistant strains of plague agent and development of procedure for their detection by PCR method]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2011; 1:53–7.
3. Beesley E., Brubaker R., Janssen W., Surgalla M. Pesticins. III. Expression of coagulase and mechanisms of fibrinolysis. *J. Bacteriol.* 1967; 94(1):19–26.
4. Benedek O., Nagy G., Emody L. Intracellular signalling and cytoskeletal rearrangement involved in *Yersinia pestis* plasminogen activator (Pla) mediated HeLa cell invasion. *Microb. Pathog.* 2004; 37(1):47–54. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.04.001.
5. Bertherat E. Plague in Madagascar: overview of the 2014–2015 epidemic season. *WHO Weekly Epidemiol. Rec.* 2015; 90(20):250–2.
6. Bishop J., Finlay B. Friend or foe? Antimicrobial peptides trigger pathogen virulence. *Trends Mol. Med.* 2006; 12(1):3–6. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.11.001.
7. Butler T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89(4):788–93. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0191.
8. Caulfield A., Latham W. Substrates of the plasminogen activator protease of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:253–60. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7\_32.
9. Chromy B., Choi M., Murphy G., Gonzales A., Corzett C., Chang B., Fitch J., McCutchen-Maloney S. Proteomic characterization of *Yersinia pestis* virulence. *J. Bacteriol.* 2005; 187(23):8172–80. DOI: 10.1128/JB.187.23.8172-8180.2005.
10. Cowan C., Jones H., Kaya Y., Perry R., Straley S. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasion. *Infect. Immun.* 2000; 68(8):4523–30. DOI: 10.1128/IAI.68.8.4523-4530.2000.
11. Degen J., Bugge T., Goguen J. Fibrin and fibrinolysis in infection and host defense. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(Suppl 1):24–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02519.x.
12. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–6. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
13. Felek S., Tsang T., Krukonis E. Three *Yersinia pestis* adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infect. Immun.* 2010; 78(10):4134–50. DOI: 10.1128/IAI.00167-10.
14. Galvan E., Lasaro M., Schifferli D. Capsular antigen fraction I and Pla modulate the susceptibility of *Yersinia pestis* to pulmonary antimicrobial peptides such as cathelicidin. *Infect. Immun.* 2008; 76(4):1456–64. DOI: 10.1128/IAI.01197-07.
15. Haiko J., Suomalainen M., Ojala T., Lahteenmaki K., Korhonen T. Breaking barriers – attack on innate immune defences by ompT surface proteases of enterobacterial pathogens. *Innate Immun.* 2009; 15(2):67–80. DOI: 10.1177/1753425909102559.
16. Haiko J., Laakkonen L., Juuti K., Kalkkinen N., Korhonen T. The omptins of *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica* cleave the reactive center loop of plasminogen activator inhibitor 1. *J. Bacteriol.* 2010; 192(18):4553–61. DOI: 10.1128/JB.00458-10.
17. Hritonenko V., Stathopoulos C. Omptin proteins: an expanding fam-

- ily of outer membrane proteases in Gram-negative Enterobacteriaceae. *Mol. Membr. Biol.* 2007; 24(5-6):395-406. DOI: 10.1080/09687680701443822.
18. Kienle Z., Emödy L., Svanborg C. and O'Toole P. Adhesive properties conferred by the plasminogen activator of *Yersinia pestis*. *J. Gen. Microbiol.* 1992; 138. Pt. 8:1679-87.
19. Kim T., Chauhan S., Motin V., Goh E., Igo M., Young G. Direct transcriptional control of the plasminogen activator gene of *Yersinia pestis* by the cyclic AMP receptor protein. *J. Bacteriol.* 2007; 189(24):8890-900. DOI: 10.1128/JB.00972-07.
20. Knirel Y., Lindner B., Vinogradov E., Kocharova N., Senchenkova S., Shaikhutdinova R., Dentovskaya S., Fursova N., Bakhteeva I., Titareva G., Balakhonov S., Holst O., Gremyakova T., Pier G., Anisimov A. Temperature-dependent variations and intraspecies diversity of the structure of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*. *Biochemistry.* 2005; 44(5):1731-43. DOI: 10.1021/bi048430f.
21. Korhonen T., Haiko J., Leakkonen L., Jarvinen H., Westerlund-Wikstrom B. Fibrinolytic and coagulative activities of *Yersinia pestis*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3(35):1-9. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00035.
22. Korhonen T. Fibrinolytic and procoagulant activities of *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica*. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(1):115-20. DOI: 10.1111/jth.12932.
23. Kukkonen M., Lahteenmaki K., Suomalainen M., Kalkkinen N., Emödy L., Lång H., Korhonen T. Protein regions important for plasminogen activation and inactivation of alpha2-antiplasmin in the surface protease Pla of *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2001; 40(5):1097-111. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02451.x.
24. Kukkonen M., Korhonen T. The omptin family of enterobacterial surface proteases/adhesins: from housekeeping in *Escherichia coli* to systemic spread of *Yersinia pestis*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2004; 294(1):7-14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.01.003.
25. Kukkonen M., Suomalainen M., Kyllonen P., Lähteenmäki K., Lång H., Virkola R., Helander I., Holst O., Korhonen T. Lack of O-antigen is essential for plasminogen activation by *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51(1):215-25. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03817.x.
26. Lahteenmaki K., Edelman S., Korhonen T. Bacterial metastasis: the host plasminogen system in bacterial invasion. *Trends Microbiol.* 2005; 13(2):79-85. DOI: 10.1016/j.tim.2004.12.003.
27. Latham W., Price P., Miller V., Goldman W. A plasminogen-activating protease specifically controls the development of primary pneumonic plague. *Science.* 2007; 315(5811):509-13. DOI: 10.1126/science.1137195.
28. Lawrenz M., Pennington J., Miller V. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(2):276-87. DOI: 10.1111/mmi.12273.
29. Liu H., Wang H., Qiu J., Wang X., Guo Z., Qiu Y., Zhou D., Han Y., Du Z., Li C., Song Y., Yang R. Transcriptional profiling of a mice plague model: insights into interaction between *Yersinia pestis* and its host. *J. Basic. Microbiol.* 2009; 49(1):92-9. DOI: 10.1002/jobm.200800027.
30. Lobo L. Adhesive properties of the purified plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006; 262(2):158-62. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00382.x.
31. Myohanen H., Vaheri A. Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61(22):2840-58. DOI: 10.1007/s00018-004-4230-9.
32. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiological agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(1):35-66.
33. Plano G., Schesser K. The *Yersinia pestis* type III secretion system: expression, assembly and role in the evasion of host defenses. *Immunol. Res.* 2013; 57(1-3):237-45. DOI: 10.1007/s12026-013-8454-3.
34. Renckens R., Roelofs J., Bonta P., Florquin S., de Vries C., Levi M., Carmeliet P., van't Veer C., van der Poll T. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram-negative pneumonia. *Blood.* 2007; 109(4):1593-601. DOI: 10.1182/blood-2006-05-025197.
35. Sebbane F., Jarrett C., Gardner D., Long D., Hinnebusch B. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(14):5526-30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Sebbane F., Lemaite N., Sturdevant D., Rebeil R., Virtaneva K., Porcella S., Hinnebusch B. Adaptive response of *Yersinia pestis* to extracellular effectors of innate immunity during bubonic plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(31):11766-71. DOI: 10.1073/pnas.0601182103.
37. Schaller J., Gerber S. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68(5):785-801. DOI: 10.1007/s00018-010-0566-5.
38. Sodeinde O., Goguen J. Genetic analysis of the 9.5-kilobase virulence plasmid of *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 1988; 56(10):2743-8.
39. Sodeinde O., Sample A., Brubaker R., Goguen J. Plasminogen activator/coagulase gene of *Yersinia pestis* is responsible for degradation of plasmid-encoded outer membrane proteins. *Infect. Immun.* 1988; 56(10):2749-52.
40. Sodeinde O., Goguen J. Nucleotide sequence of the plasminogen activator gene of *Yersinia pestis*: relationship to *ompT* of *E. coli* and gene E of *Salmonella typhimurium*. *Infect. Immun.* 1989; 57(5):1517-23.
41. Sodeinde O.A., Subrahmanyam Y.V., Stark K., Quan T., Bao Y., Goguen J.D. A surface protease and the invasive character of plague. *Science.* 1992; 258(5084):1004-7. DOI: 10.1126/science.1439793.
42. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
43. Suomalainen M., Lobo L., Brandenburg K., Lindner B., Virkola R., Knirel Y., Anisimov A., Holst O., Korhonen T. Temperature-induced changes in the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis* affect plasminogen activation by the Pla surface protease. *Infect. Immun.* 2010; 78(6):2644-52. DOI: 10.1128/IAI.01329-09.
44. Titball R., Oyston P. A plague upon fibrin. *Nat. Med.* 2007; 13(3):253-4. DOI: 10.1038/nm0307-253.
45. Valls Serón M., Haiko J., de Groot P., Korhonen T., Meijers J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor is degraded by *Salmonella enterica* and *Yersinia pestis*. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(10):2232-40. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04014.x.
46. Vandeputte-Rutten L., Kramer R., Kroon J., Dekker N., Egmond M., Gros P. Crystal structure of the outer membrane protease OmpT from *Escherichia coli* suggests a novel catalytic site. *EMBO J.* 2001; 20(18):5033-9. DOI: 10.1093/emboj/20.18.5033.
47. Vollmer W., Pilsel H., Hantke K., Höltje J., Braun V. Pesticin displays muramidase activity. *J. Bacteriol.* 1997; 179(5):1580-3.
48. Welch T., Fricke W., McDermott P., White D., Rosso M., Rasko D., Mammel M., Eppinger M., Rosovitz M., Wagner D., Rahalison L., Leclerc J., Hinshaw J., Lindler L., Cebula T., Carniel E., Ravel J. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS One.* 2007; 2(3):e309. DOI: 10.1371/journal.pone.0000309.
49. Welkos S., Friedlander A., Davis K. Studies on the role of plasminogen activator in systemic infection by virulent *Yersinia pestis* strain C092. *Microb. Pathog.* 1997; 23(4):211-23. DOI: 10.1006/mpat.1997.0154.
50. Yun T., Cott J., Tapping R., Slauch J., Morrissey J. Proteolytic inactivation of tissue factor pathway inhibitor by bacterial omptins. *Blood.* 2009; 113(5):1139-48. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157180.
51. Zhang S., Park C., Zhang P., Bartra S., Plano G., Klena J., Skurnik M., Hinnebusch J., Chen T. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(46):31511-21. DOI: 10.1074/jbc.M804646200.

**Authors:**

Kukleva L.M., Boiko A.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru

**Об авторах:**

Куклева Л.М., Бойко А.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru

Поступила 23.11.15.