

УДК 579.84

В. П. Завьялов

ПОЛИАДГЕЗИНЫ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ КАК ОРУЖИЕ ДЛЯ ЗАХВАТА, НЕЙТРАЛИЗАЦИИ И ДЕЗОРИЕНТАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ХОЗЯИНА

Херсонский государственный университет, г. Херсон
e-mail: vladimir.zavialov@gmail.com

Ключевые слова: патогенные бактерии; полиадгезины; противоиммунное оружие.

Инфекции, вызываемые Грам-отрицательными бактериями (ГОб), представляют серьезную опасность для населения Земли, особенно, для развивающихся стран. Угроза возрастает в связи появлением антибиотико-устойчивых штаммов ГОб и снижением иммунитета у населения. Серьезность этих проблем подтверждается вспышкой в 2011 г. в Германии инфекции, сопровождаемой тяжелым гемолитико-уремическим синдромом и острым гастроэнтеритом, вызванной новым штаммом *Escherichia coli* O104H4, продуцирующим дизентерийный токсин и имеющим множественную лекарственную устойчивость. Зарегистрировано 3842 случая заболевания гемолитико-уремическим синдромом и острым гастроэнтеритом, в том числе 55 смертельных случаев [32]. Разработка новых антибиотиков и вакцин для лечения и профилактики ГОб инфекций является важнейшим условием предотвращения в будущем медицинской и социальной катастрофы. Достижение этой цели требует детальных знаний о структуре и функции главных факторов вирулентности и антигенности ГОб.

Прикрепление ГОб-патогенов к определенным видам клеток хозяина критично для начала инфекции. Оно необходимо для колонизации тканей хозяина и опосредовано адгезинами, экспрессированными на поверхности бактерий. Адгезины взаимодействуют со строго определенными рецепторами клеток хозяина. Фибриллярные адгезины, доминирующие в ГОб, секретируются на поверхность бактерии и собираются с помощью довольно простой и консервативной системы секреции. Она состоит из двух белков. Один из них получил английское название "chaperone", которое переводится как "компаньон", "сопровождающее лицо", а в транскрипции - "шаперон", а второй компонент получил английское название "usher", которое переводится как "швейцар", "привратник", в транскрипции - "ашер" [12, 13, 16, 31, 33, 34, 39, 42, 47, 48, 52, 54]. Анализ структурных исследований, выполненных нами [17, 18, 23–25, 49–52] и другими авторами [1, 2, 9, 33], позволил нам открыть новое семейство фибриллярных адгезинов, представляющих собой полимер одной или двух типов субъединиц, в каждой из которых расположен один

или даже два независимых центра адгезии, специфичных к разным рецепторам клеток хозяина. Мы назвали это семейство органелл "фибрилярными полиадгезинами" или просто "полиадгезинами" [48]. Полиадгезины собираются с помощью т.н. "FGL" семейства периплазматических шаперонов (FGL расшифровывается как FG-long, т.е. шапероны с длинной петлей FG, отвечающей за взаимодействие с субъединицами полиадгезинов) [4, 20, 29, 48, 51]. Полиадгезины выполняют функцию бактериального оружия для захвата, нейтрализации и дезориентации иммунной системы хозяина [47]. Члены семейства полиадгезинов являются мишенями для конструирования вакцин и анти-микробных лекарств, а также широко используются в диагностике тяжелых заболеваний, вызываемых ГОБ патогенами [48, 54].

Наши исследования, открывшие путь к обнаружению семейства полиадгезинов, начались с клонирования и секвенирования генов, ответственных за образование капсулы *Yersinia pestis*, возбудителя одной из самых опасных инфекций, известных человечеству - чумы. Легочная форма чумы до эры антибиотиков вызывала 100% смертность. Пандемии чумы унесли жизни, приблизительно, 200 миллионов человек, т.е. больше, чем войны за всю историю человечества. Капсула *Y. pestis* представляет собой агрегат высокомолекулярных линейных полимеров, состоящих всего из одной субъединицы CafI (капсульная фракция 1 - F1) [47–51, 54]. Образование капсулы кодируется кластером генов *caf*, гены которого, *cafI*, *cafIM*, *cafIA* и *cafIR*, кодируют, соответственно, CafI субъединицу, периплазматический шаперон CafIM, молекулярный ашер CafIA и белок CafIR, регулирующий транскрипцию кластера генов [17, 18, 23–25].

Структура CafI субъединицы капсульного F1 антигена в сравнении с другими субъединицами фибриллярных органелл адгезии

Трехмерная структура CafI субъединицы, комплементированной шапероном. Свободные от шаперонов субъединицы полиадгезинов весьма нестабильны и склонны к образованию агрегатов [51, 53]. Поэтому информация о структуре многих субъединиц фибриллярных органелл адгезии была получена при изучении комплексов шаперон–субъединица [5, 33, 36, 38, 44, 50, 51].

Кристаллическая структура комплексов шаперон–субъединица для пилей I типа FimC–FimH [5] и P пилей PapD–PapK, PapD–PapE и PapD–PapA [36, 38, 44] позволила обнаружить, что субъединицы пилей (пилины), как и шапероны, имеют иммуноглобулино-подобную (Ig) структуру (рис. 1). Однако, C-концевой (G) β -тяж Ig структуры отсутствует. В результате, на поверхности субъединицы образуется глубокая гидрофобная щель (рис. 1 и 2). Шапероны встраивают в эту щель пилинов свой β -тяж G1. Этот процесс назван "комплементацией донируемым тяжем" [5, 36, 38, 44] (рис. 1). В результате, три гидрофобных боковых цепи в консервативном фрагменте G1

вставляются в гидрофобную акцепторную щель и становятся составной частью гидрофобного ядра субъединицы.

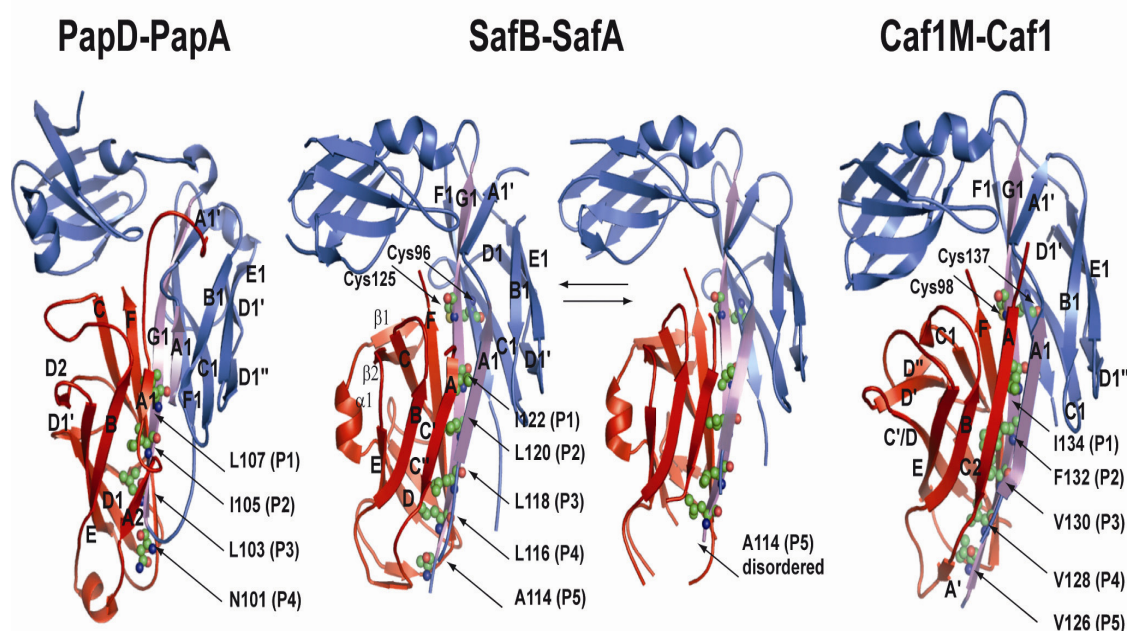


Рис. 1. Ленточное изображение кристаллической структуры PapD–PapA, SafB–SafA и Caf1M–Caf1 комплексов.

Шапероны окрашены голубым цветом, а крайние тяжи G1 и A1 выделены фиолетовым цветом; субъединицы – красные. Два остатка Cys, консервативных для всего FGL семейства шаперонов, изображены шариками и стержнями. Гидрофобные остатки в G1 тяжи шаперонов, которые взаимодействуют с карманами P5–P1 в субъединицах, также изображены шариками и стержнями. Остаток A114 в SafB, который взаимодействует с карманом P5, находится в равновесии между связанным (слева, структура I типа) и несвязанным (справа, структура II типа) состояниями в кармане P5. Структуры нарисованы, основываясь на координатах атомов, опубликованных Remaut *et al.* [33] (номера доступа в PDB 2CO6 and 2CO7), Verger *et al.* [44] (номер доступа в PDB 2UY6) и Zavialov *et al.* [50, 51] (номер доступа в PDB 1P5V). Все рисунки выполнены с помощью программы RYMOLO [11].

Анти-иммунная и провоспалительная активности полиадгезинов

В противоположность пиям-моноадгезинам, у которых только один связывающий домен на верхушке пилей (рис. 3а), каждая фибрилла полиадгезина может (рис. 3б):

- (1) обеспечивать прочное поливалентное пристегивание бактериального патогена к клетке-мишени хозяина;
- (2) агрегировать рецепторы клеток хозяина и запускать передачу сигналов, вызывающих иммуносупрессивные и провоспалительные реакции;
- (3) подтягивать бактерию к клетке хозяина с помощью механизма, похожего на застежку-молнию, чтобы увеличить плотность контакта.

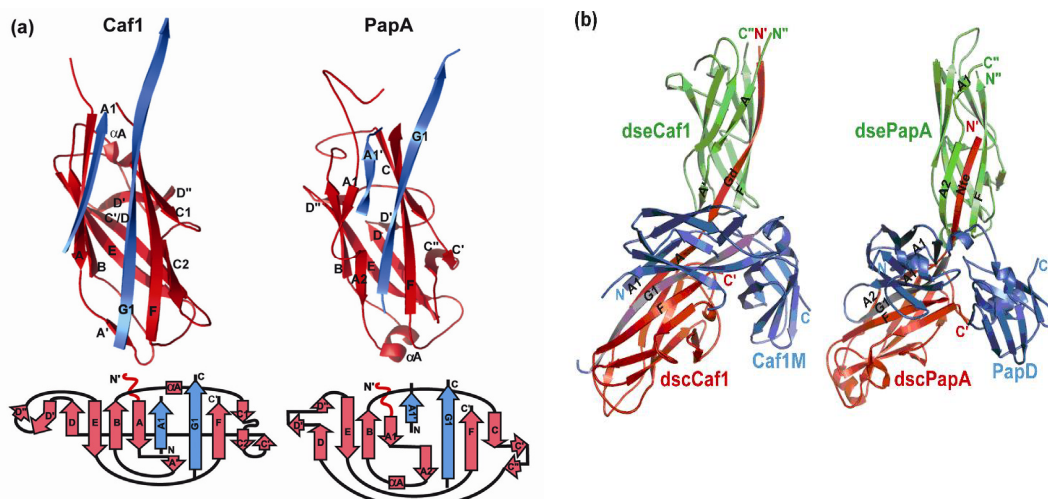


Рис. 2. (а) Сравнение комплементированных шаперонами домена пилей PapA и субъединицы полиадгезина Caf1. Домен пилина PapA и субъединица полиадгезина Caf1 окрашены красным, а донируемые тяжи PapD и Caf1M шаперонов окрашены голубым цветом.

(б) Ленточная диаграмма нативных комплексов PapD–PapA'–PapA'' и Caf1M–Caf1'–Caf1''. Caf1M и PapD шапероны окрашены голубым цветом, а их G1 и A1 β-тяжи выделены фиолетовым цветом. Связанные с шапероном Caf1' и PapA' субъединицы и N-концевой донируемый тяж (Gd или Nte) показаны красным цветом; Caf1'' и PapA'' субъединицы, соответствующие верхушке растущей фибриллы, показаны зеленым цветом. N- и C-концы помечены тем же цветом, что и ленты. Структуры нарисованы, основываясь на координатах атомов, опубликованных Verger *et al.* [44] (номер доступа в PDB 2UY6) and Zavialov *et al.* [50, 51] (номер доступа в PDB 1P5V и 1Z9S).

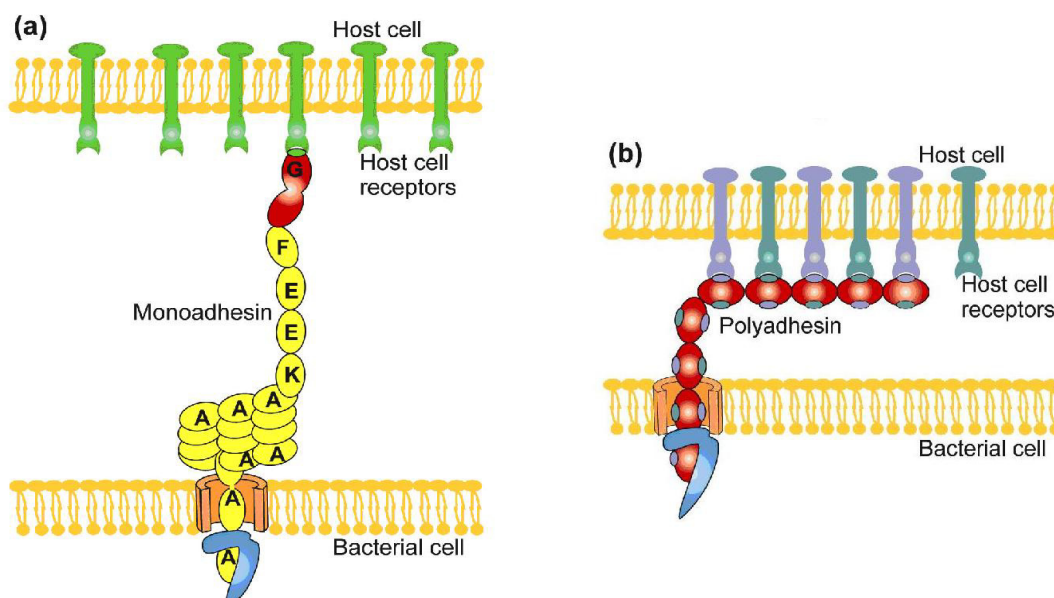


Рис. 3. Схематическая иллюстрация связывания моноадгезивных (а) и полиадгезивных фибриллярных органелл (б) с рецепторами клеток хозяина.

Периплазматические шапероны и ашеры наружной мембраны окрашены в голубой и оранжевый цвет, соответственно. Адгезивные и пилиновые субъединицы окрашены в красный и желтый цвет, соответственно. Рецепторы клеток хозяина для моноадгезинов окрашены зеленым цветом. Два различных типа рецепторов клеток хозяина для полиадгезинов показаны фиолетовым и зелено-голубым цветом.

Плотный контакт между взаимодействующими клетками затрудняет диффузию Ca^{2+} в области контакта и, как следствие, запускает Ca^{2+} -зависимую систему секреции III типа (кодируется pCD1 плазмидой вирулентности), которая приводит в негодность систему защиты клетки хозяина [6, 7, 14, 45]. Это чрезвычайно важно для бактериальной вирулентности. В частности, *Y. pestis* использует систему секреции III типа для порчи клеток с функциями естественного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы), которые представляют собой передовую линию обороны организма хозяина, предотвращая развитие адекватного адаптивного иммунитета и ускоряя смертельный исход чумы [Marketon *et al.*, 2005]. Было обнаружено, что дендритные клетки, инфицированные *Y. pestis*, теряют способность прикрепляться к твердым поверхностям и мигрировать под действием хемокина CCL19 (трансмембранная проба *in vitro*). Оба эффекта зависят от присутствия плазмиды pCD1 и температуры выращивания бактерий перед заражением [43]. Закапывание штамма *Y. pestis*, лишённого плазмиды pCD1, в дыхательные пути мышей сопровождалось процессом эффективного перемещения альвеолярных дендритных клеток в лимфатические узлы средостения. В то же время, закапывание штамма *Y. pestis*, несущего плазмиду, не индуцировало этот процесс. Полученные результаты позволяют предположить, что зависящая от плазмиды вирулентности pCD1 миграция дендритных клеток является важным механизмом, используемым *Y. pestis* для извращения функции дендритных клеток.

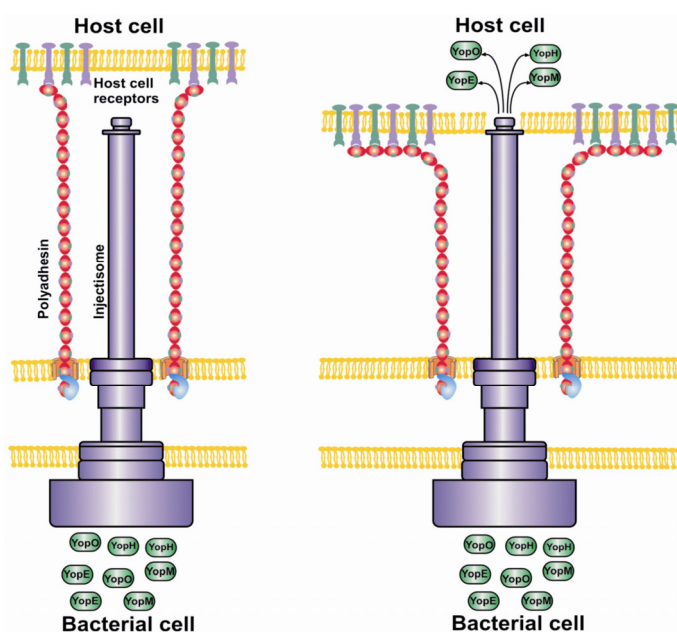


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая возможный механизм взаимодействия полиадгезинов с системой секреции III типа (инъектисома) *Yersinia*. Рисунок основан на данных, опубликованных Cornelis [6] and Felek *et al.* [15].

В. П. Завьялов

Felek *et al.* [15] обнаружили, что адгезины *Y. pestis* облегчают доставку Υ ор в эукариотические клетки и вносят вклад в вирулентность. Ail, активатор плазминогена (Pla) и рН6 антиген (Psa) могут опосредовать транслокацию Υ ор в клетки хозяина. Вклад каждого адгезина в связывание и доставку Υ ор зависел от условий выращивания бактерий. При выращивании при 28°C, рН 7, степень важности адгезинов для связывания с клетками и цитотоксичности была Ail>Pla>Psa. Для *Y. pestis*, выращенной при 37°C, рН 7, вклад Ail и Pla был равным, а роль Psa установить не удалось. При 37°C, рН 6, как Ail, так и Psa вносили вклад в связывание и доставку Υ ор, в то время как вклад Pla был минимальным. Способность Pla усиливать транслокацию Υ ор не зависела от протеазной активности. Из трех одиночных мутантов Δail мутант был наиболее дефектен по уровню вирулентности для мышей. Из трех адгезинов экспрессия *ail* в тканях инфицированных мышей была самой высокой. Делеция *psaA* (кодирует Psa) дополнительно к делеции *ail* приводила к возрастанию LD₅₀ для мышей в 130000 раз по отношению к исходному штамму KIM5. Эти результаты показывают, что Psa является роль адгезином, чей вклад в вирулентность зависит от среды. Экспрессия Psa облегчает секрецию Υ ор, которые вносят решающий вклад в вирулентность *Y. pestis*. Рисунок 4 показывает возможный механизм взаимодействия полиадгезинов и системы секреции III типа (инъектисома).

Фрагменты капсулы F1 *Y. pestis* сливаются в культуральную среду [41], активируют перитонеальные макрофаги *in vitro* и индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-1 и IL-6, вдали от места инфекции, дезориентируя таким образом иммунную систему [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие растет число сообщений об инфекциях, вызванных ГОБ, для которых нет адекватного лечения, а также отсутствуют безопасные и эффективные вакцины [10, 19]. Это возвращение в пре-антибиотиковую эпоху стало реальностью не только для Европы, но и для других частей света. Дальнейшие исследования открытого нами семейства полиадгезинов, которые выполняют функцию бактериального оружия для захвата, нейтрализации и дезориентации иммунной системы хозяина, открывают новые перспективы для конструирования вакцин и анти-микробных лекарств, а также их использования для диагностики тяжелых заболеваний, вызываемых ГОБ патогенами [48, 54].

Благодарности

Исследования были поддержаны международной стипендией акции Марии Кюри Научного исполнительного агентства Европейского правительства (235538) и грантом Академии Финляндии (112900).

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson K.L., Billington J., Pettigrew D., Cota E., Simpson P., Roversi P., Chen H., Urvil P., du Merle L. & Barlow P. An atomic resolution model for assembly, architecture, and function of the Dr adhesins // *Mol Cell*. – 2004a. – Vol. 101. – P. 647–657.
2. Anderson K.L., Cota E., Simpson P., Chen H.A., du Merle L., Le Bouguéne C. & Matthews S. Complete resonance assignments of a ‘donor-strand complemented’ AfaE: the afimbrial adhesin from diffusely adherent *E. coli* // *J Biomol NMR*. – 2004b. – Vol. 29. – P. 409–410.
3. Bork P., Holm L. & Sander C. The immunoglobulin fold: structural classification, sequence patterns and common core // *J Mol Biol*. – Vol. 242. – P. 309–320.
4. Chapman D.A.G., Zavialov A.V., Chernovskaya T.V., Karlyshev A.V., Zav’yalova G.A., Vasiliev A.M., Dudich I.V., Abramov V.M., Zav’yalov V.P., Macintyre S. Structure and functional significance of the FGL sequence of the periplasmic chaperone, Caf1M, of *Yersinia pestis* // *J Bacteriol*. – 1999. – Vol. 181. – P. 2422–2429.
5. Choudhury D., Thompson A., Stojanoff V., Langermann S., Pinkner J., Hultgren S.J. Knight S.D. X-ray structure of the FimC-FimH chaperone–adhesin complex from uropathogenic *Escherichia coli* // *Science*. – 1999. – Vol. 285. – P. 1061–1066.
6. Cornelis G.R. The type III secretion injectisome, a complex nanomachine for intracellular ‘toxin’ delivery / Cornelis G.R. // *Biol Chem*. – 2010. – Vol. 391. – P. 745–751.
7. Cornelis G.R., Wolf-Watz H. The *Yersinia* Yop virulon: a bacterial system for subverting eukaryotic cells // *Mol Microbiol*. – 1999. – Vol. 23. – P. 861–867.
8. Cota E., Chen H.A., Anderson K.L. et al. Letter to the editor: complete resonance assignments of the ‘donor-strand complemented’ AfaD: the afimbrial invasin from diffusely adherent *E. coli* // *J Biomol NMR*. – 2004. – Vol. 29. – P. 411–412.
9. Cota E., Jones C., Simpson P. et al. The solution structure of the invasive tip complex from Afa/Dr fibrils // *Mol Microbiol*. – 2006. – Vol. 62. – P. 356–366.
10. De Jong B., Ekdahl B. The comparative burden of salmonellosis in the European Union member states, associated and candidate countries // *BMC Public Health*. – 2006. – Vol. 6. – P. 4.
11. DeLano W.L. Unraveling hot spots in binding interfaces: progress and challenges // *Curr Opin Struct Biol*. – 2002. – Vol. 12. – P. 14–20.
12. Di Yu. X., Dubnovitsky A., Pudney A.F., Macintyre S., Knight S.D., Zavialov A.V. Allosteric mechanism controls traffic in the chaperone/usher pathway // *Structure*. – 2012a. – Vol. 20. – P. 1861–1871.
13. Di Yu. X., Fooks L.J., Moslehi-Mohebi E., Tischenko V.M., Askarieh G., Knight S.D., Macintyre S., Zavialov A.V. Large is fast, small is tight: determinants of speed and affinity in subunit capture by a periplasmic chaperone // *J Mol Biol*. – 2012b. – Vol. 417. – P. 294–308.
14. Diepold A., Amstutz M., Abel S., Sorg I., Jenal U., Cornelis G.R. Deciphering the assembly of the *Yersinia* type III secretion injectisome // *EMBO J*. – 2010. – Vol. 29. – P. 1928–1940.
15. 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. – P. 4134–4150.
16. Fronzes R., Remaut H., Waksman G. Architectures and biogenesis of non-flagellar protein appendages in Gram-negative bacteria // *EMBO J*. – 2008. – Vol. 27. – P. 2271–2280.
17. Galyov E.E., Smirnov O.Y., Karlyshev A.V., Volkovoy K.I., Denesyuk A.I., Nazimov I.V., Rubtsov K.S., Abramov V.M., Dalvadyanz S.M., Zav’yalov V.P. Nucleotide sequence of the *Yersinia pestis* gene encoding F1 antigen and the primary structure of the protein // *FEBS Lett*. – 1990. – Vol. 277. – P. 230–232.

18. Galyov E.E., Karlyshev A.V., Chernovskaya T.V., Dolgikh D.A., Smirnov O.Y., Volkovoy K.I., Abramov V.M., Zav'yalov V.P. Expression of the envelope antigen F1 of *Yersinia pestis* is mediated by the product of *cafIM* gene having homology with the chaperone PapD of *Escherichia coli* // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol. 286. – P. 79–82.

19. Giske C.G., Monnet D.L., Cars O., Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli // *Antimicrob Agents Ch.* – 2008. – Vol. 52. – P. 813–821.

20. Hung D.L., Knight S.D., Woods R.M., Pinkner J.S., Hultgren S.J. Molecular basis of two subfamilies of immunoglobulin-like chaperones // *EMBO J.* – 1996. – Vol. 15. – P. 3792–3805.

21. Jacob-Dubuisson F., Striker R., Hultgren S.J. Chaperone assisted self-assembly of pili independent of cellular energy // *J Biol Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 12447–12455.

22. Jedrzejczak R., Dauter Z., Dauter M., Piatek R., Zalewska B., Mroz M., Bury K., Nowicki B., Kur J. Structure of DraD invasins from uropathogenic *Escherichia coli*: a dimer with swapped beta-tails // *Acta Crystallogr D.* – 2006. – Vol. 62. – P. 157–164.

23. Karlyshev A.V., Galyov E.E., Abramov V.M., Zav'yalov V.P. *cafIR* gene and its role in the regulation of capsule formation of *Y. pestis* // *FEBS Lett.* – 1992a. – Vol. 305. – P. 37–40.

24. Karlyshev A.V., Galyov E.E., Smirnov O.Y., Guzaev A.P., Abramov V.M., Zav'yalov V.P. A new gene of the *f1* operon of *Y. pestis* involved in the capsule biogenesis // *FEBS Lett.* – 1992b. – Vol. 297. – P. 77–80.

25. Karlyshev A.V., Galyov E.E., Smirnov O.Y., Abramov V.M., Zav'yalov V.P. Structure and regulation of a gene cluster involved in capsule formation of *Y. pestis* // *Biological Membranes: Structure, Biogenesis and Dynamic, NATO-ASI Series.* – Springer-Verlag, New York, NY, 1994. – Vol. H-82 (Op den Kamp JAF, ed). – P. 321–330.

26. Knight S.D., Berglund J., Choudhury D. Bacterial adhesins: structural studies reveal chaperone function and pilus biogenesis // *Curr Opin Chem Biol.* – 2000. – Vol. 4. – P. 653–660.

27. Korotkova N., Cota E., Lebedin Y., Monpouet S., Guignot J., Servin A.L., Matthews S., Moseley S.L. A subfamily of Dr adhesions of *Escherichia coli* bind independently to decay-accelerating factor and the N-domain of carcinoembryonic antigen // *J Biol Chem.* – 2006a. – Vol. 281. – P. 29120–29130.

28. Korotkova N., Le Trong I., Samudrala R., Korotkov K., Van Loy C.P., Bui A.L., Moseley S.L., Stenkamp R.E. Crystal structure and mutational analysis of the DaaE adhesin of *Escherichia coli* // *J Biol Chem.* – 2006b. – Vol. 281. – P. 22367–22377.

29. MacIntyre S., Zyrianova I.M., Chernovskaya T.V., Leonard M., Rudenko E.G., Zav'yalov V.P., Chapman D.A.G. An extended hydrophobic interactive surface of *Yersinia pestis* CafIM chaperone is essential for subunit binding and F1 capsule assembly // *Mol Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 12–25.

30. Pettigrew D., Anderson K.L., Billington J. et al. High resolution studies of the Afa/Dr adhesin DraE and its interaction with chloramphenicol // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 46851–46857.

31. Phan G., Remaut H., Wang T. et al. Crystal structure of the FimD usher bound to its cognate FimC-FimH substrate // *Nature.* – 2011. – Vol. 474. – P. 49–53.

32. Rasko D.A., Webster D.R., Sahl J.W., Bashir A., Boisen N. et al. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 709–717.

33. Remaut H., Rose R.J., Hannan T.J., Hultgren S.J., Radford S.E., Ashcroft A.E., Waksman G. Donor-strand exchange in chaperone-assisted pilus assembly proceeds through a concerted β strand displacement mechanism // *Mol Cell.* – 2006. – Vol. 22. – P. 831–842.

34. Remaut H., Tang C., Henderson N., Pinkner J., Wang T., Hultgren S., Thanassi D., Waksman G., Li H. Fiber formation across the bacterial outer membrane by the chaperone/usher pathway // *Cell*. – 2008. – Vol. 133. – P. 640–652.

35. Roy S.P., Rahman M.M., Yu X.D., Tuittila M., Knight S.D. & Zavialov A.V. Crystal structure of enterotoxigenic *Escherichia coli* colonization factor CS6 reveals a novel type of functional assembly // *Mol Microbiol*. – 2012 [Epub ahead of print].

36. Sauer F.G., Futterer K., Pinkner J.S., Dodson K.W., Hultgren S.J., Waksman G. Structural basis of chaperone function and pilus biogenesis // *Science*. – 1999. – Vol. 285. – P. 1058–1061.

37. Sauer F.G., Barnhart M., Choudhury D., Knight S.D., Waksman G., Hultgren S.J. Chaperone-assisted pilus assembly and bacterial attachment // *Curr Opin Struc Biol*. – 2000. – Vol. 10. – P. 548–556.

38. Sauer F.G., Pinkner J.S., Waksman G. & Hultgren S.J. Chaperone priming of pilus subunits facilitates a topological transition that drives fiber formation // *Cell*. – 2002. – Vol. 111. – P. 543–551.

39. Sauer F.G., Remaut H., Hultgren S.J., Waksman G. Fiber assembly by the chaperone–usher pathway // *Biochim Biophys Acta*. – 2004. – Vol. 1694. – P. 259–267.

40. Sharma R.K., Sodhi A., Batra H.V., Tuteja U. Phosphorylation of p42/44 MAP kinase is required for rF1-induced activation of murine peritoneal macrophages // *Mol Immunol*. – 2012. – Vol. 42. – P. 1385–1392.

41. Soliakov A., Harris J.R., Watkinson A. & Lakey J.H. The structure of *Yersinia pestis* Caf1 polymer in free and adjuvant bound states // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28. – P. 5746–5754.

42. Thanassi D.G., Saulino E.T., Hultgren S.J. The chaperone/usher pathway: a major terminal branch of the general secretory pathway // *Curr Opin Microbiol*. – 1998. – Vol. 1. – P. 223–231.

43. Velan B., Bar-Haim E., Zauberman A., Mamroud E., Shafferman A., Cohen S. Discordance in the effects of *Yersinia pestis* on dendritic cell functions: induction of maturation and paralysis of migration // *Infect Immun*. – 2006. – Vol. 74. – P. 6365–6376.

44. Verger D., Bullitt E., Hultgren S.J., Waksman G. Crystal structure of the P pilus rod subunit PapA // *PLoS Pathogens*. – 2007. – Vol. 3: e73.

45. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis // *Annu Rev Microbiol*. – 2005. – Vol. 59. – P. 69–89.

46. Waksman G., Hultgren S.J. Structural biology of the chaperone–usher pathway of pilus biogenesis // *Nat Rev Microbiol*. – 2009. – Vol. 7. – P. 765–774.

47. Zavialov A.V., Knight S.D. A novel self-capping mechanism controls aggregation of periplasmic chaperone Caf1M // *Mol Microbiol*. – 2007. – Vol. 64. – P. 153–164.

48. Zavialov A., Zav'yalova G., Korpela T. & Zav'yalov V. FGL chaperone-assembled fimbrial polyadhesins: anti-immune armament of Gram-negative bacterial pathogens // *FEMS Microbiol Rev*. – 2007. – Vol. 31. – P. 478–514.

49. Zavialov A.V., Kersley J., Korpela T., Zav'yalov V.P., MacIntyre S. & Knight S.D. Donor strand complementation mechanism in the biogenesis of non-pilus systems // *Mol Microbiol*. – 2002. – Vol. 45. – P. 983–995.

50. Zavialov A.V., Berglund J., Pudney A.F., Fooks L.J., Ibrahim T.M., MacIntyre S., Knight S.D. Structure and biogenesis of the capsular F1 antigen from *Yersinia pestis*: preserved folding energy drives fiber formation // *Cell*. – 2003. – Vol. 113. – P. 587–596.

51. Zavialov A.V., Tischenko V.M., Fooks L.J., Brandsdal B.O., Aquist J., Zav'yalov V.P., MacIntyre S., Knight S.D. Resolving the energy paradox of chaperone-mediated fibre assembly // *Biochem J*. – 2005. – Vol. 389. – P. 685–694.

52. Zav'yalov V.P., Zav'yalova G.A., Denesyuk A.I., Korpela T. Modelling of steric structure of a periplasmic molecular chaperone Caf1M of *Yersinia pestis*, a prototype member of a subfamily with characteristic structural and functional features // FEMS Immunol Med Microbiol. – 1995. – Vol. 11. – P. 19–24.

53. Zav'yalov V.P., Chernovskaya T.V., Chapman D.A.G. et al. Influence of the conserved disulphide bond exposed to the putative binding pocket, on the structure and function of the immunoglobulin-like periplasmic molecular chaperone, Caf1M, of *Yersinia pestis* // Biochem J. – 1997. – Vol. 324. – P. 571–578.

54. Zav'yalov V., Zavialov A., Zav'yalova G. & Korpela T. Adhesive organelles of Gram negative pathogens assembled with the classical chaperone/usher machinery: structure and function from a clinical standpoint // FEMS Microb Rev. – 2010. – Vol. 34. – P. 317–378.

В. П. Завьялов

**ПОЛІАДГЕЗИНИ ПАТОГЕННИХ БАКТЕРІЙ ЯК ЗБРОЯ
ДЛЯ ЗАХОПЛЕННЯ, НЕЙТРАЛІЗАЦІЇ ТА ДЕЗОРІЄНТАЦІЇ
ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХАЗЯЇНА**

Ключові слова: патогенні бактерії; поліадгезини; протиімунна зброя.

Швидке зростання числа стійких до ліків штамів Грам-негативних бактерій (ГНБ) перетворилося на серйозну небезпеку для світової охорони здоров'я. Для колонізації тканин хазяїна патогенні ГНБ використовують поверхневі органели адгезії. Штам *E. coli* O104H4, що викликав у 2011 році в Німеччині спалах гемолітико-уремічного синдрому з 55 смертельними наслідками, використовує агрегативні фімбрії адгезії I типу (AAF/I), які належать до відкритого нами сімейства поліадгезинів. Поліадгезини виконують функцію бактерійної зброї для захоплення, нейтралізації та дезорієнтації імунної системи хазяїна. Багато поліадгезинів, включаючи AAF/I, мають імунопротективні властивості, що робить їх привабливими кандидатами на використання в якості антигенів при створенні вакцин. Раніше наші структурні дослідження дозволили розробити новий підхід до конструювання високо розчинних мономерних субодиниць поліадгезинів. Цей підхід істотно полегшує конструювання потенційних молекулярних вакцин проти важких інфекційних захворювань.

V. P. Zav'yalov

**POLYADHESINS OF PATHOGENIC BACTERIA AS AN ARMAMENT
FOR HIJACKING, NEUTRALIZATION AND MISLEADING
OF HOST IMMUNE SYSTEM**

Keywords: pathogenic bacteria; polyadhesins; anti-immune armament.

The rapid emergence of new and treatment-resistant Gram-negative bacteria (GNB) has become a major threat to public health. The recent outbreak of new Shiga-toxin-producing *E. coli* O104H4 infection in Germany illustrates this problem. To colonize host tissues, most pathogenic GNB express surface adhesive organelles. The German strain uses aggregative adherence fimbriae I (AAF/I) to anchor to the intestinal mucosa and induce inflammation. AAF/I belong to the discovered by us family of fimbrial polyadhesins. Polyadhesins of pathogenic GNB are functioning as an armament for hijacking, neutralization and misleading of host immune system. Many fimbrial polyadhesins, including AAF/I, are immunoprotective, which makes them attractive vaccine candidates. Previously, our structural studies suggested a new approach to construction of highly soluble monomeric subunits of fimbrial polyadhesins. This approach facilitates design of potential molecular vaccines against several infectious diseases.