

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-6-13

УДК 616.98:579.842.23

А.А. Буданова, Т.Н. Щуковская

### Исследования *in silico* на этапах конструирования современных средств иммунопрофилактики чумы (на примере субъединичных вакцин)

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

**Цель** обзора – проанализировать результаты отечественных и зарубежных исследователей по разработке современных препаратов для специфической профилактики чумы и показать возможности применения биоинформационного анализа на этапах конструирования для создания эффективной и безопасной вакцины. Работа по созданию эффективной чумной вакцины нового поколения затруднена ввиду нескольких факторов, связанных прежде всего с наличием у чумного микроба механизмов уклонения от иммунной системы макроорганизма, а также большого числа детерминант патогенности. Благодаря разработке подходов, основанных на исследованиях *in silico*, наблюдается прогрессивное развитие вакцинных технологий, основанных, прежде всего, на применении важнейших иммуногенов чумного микроба (F1 и V-антиген). В качестве актуальных способов применения биоинформационного анализа данных при разработке способов повышения эффективности защиты при вакцинации субъединичными препаратами рассматриваются исследования, направленные на улучшение антигенных характеристик F1 и LcrV, а также работы по биоинформационному поиску и анализу дополнительных перспективных компонентов для включения в состав субъединичных вакцин.

**Ключевые слова:** *Yersinia pestis*, субъединичные вакцины, F1, V-антиген, исследования *in silico*, протективные антигены чумного микроба.

Корреспондирующий автор: Буданова Ангелина Андреевна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Буданова А.А., Щуковская Т.Н. Исследования *in silico* на этапах конструирования современных средств иммунопрофилактики чумы (на примере субъединичных вакцин). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 3:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-6-13  
Поступила 21.10.2021. Принята к публ. 26.10.2021.

A.A. Budanova, T.N. Shchukovskaya

### *In silico* Research at the Stages of Designing Modern Means for Prevention of Plague (by the Example of Subunit Vaccines)

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

**Abstract.** The purpose of this review was to analyze the findings of domestic and foreign researchers on the development of modern drugs for the specific prevention of plague and to illustrate the possibilities of using bioinformatics analysis at the design stages to create an effective and safe vaccine. Work on the creation of an effective new-generation plague vaccine is hampered by several factors associated primarily with the presence of mechanisms of evasion from the immune system of the macroorganism, as well as a large number of pathogenicity determinants in the plague agent. Due to the development of approaches that are based on *in silico* studies, there is a progressive development of vaccine technologies oriented primarily to the use of the most important immunogens of the plague microbe (F1 and V antigen). Studies aimed at improving the antigenic properties of F1 and LcrV, as well as work on bioinformatic search and analysis of additional promising components to be included in the composition of subunit vaccines are considered as topical applications of bioinformatics data analysis in developing the tools for enhancing the effectiveness of protection through vaccination with subunit preparations.

**Key words:** *Yersinia pestis*, subunit vaccines, F1, V-antigen, *in silico* studies, protective antigens of the plague microbe.

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

Corresponding author: Angelina A. Budanova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Budanova A.A., Shchukovskaya T.N. *In silico* Research at the Stages of Designing Modern Means for Prevention of Plague (by the Example of Subunit Vaccines). *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 3:6–13. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-6-13  
Received 21.10.2021. Accepted 26.10.2021.

Budanova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5092-432X>

Shchukovskaya T.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-0895>

Одной из актуальных проблем общественного здравоохранения является защита населения от вновь возникающих, а также возвращающихся инфекций, к которым, в частности, относится чума,

представляющая собой особо опасное природно-очаговое зоонозное заболевание.

В соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилак-

ке инфекционных болезней», *Yersinia pestis* относится к I группе патогенности. Согласно классификации Центра по контролю и предотвращению болезней в США, возбудитель чумы принадлежит к патогенам категории А, что характеризует микроорганизм как наиболее опасный и вероятный агент биотерроризма [1]. Аэрогенный путь заражения *Y. pestis* приводит к развитию легочной формы болезни, для которой характерны высокая летальность и быстрое распространение. Реальным инструментом противостояния инфекции можно считать эффективную вакцину. К сожалению, несмотря на долгую историю существования природных очагов чумы, лицензированная безопасная и эффективная вакцина от этой инфекции отсутствует. На территории Российской Федерации, в Республике Казахстан, Китае уже более полувека применяют вакцину чумную живую. Исторические корни этого препарата связаны с вирулентным штаммом, выделенным в 1926 г. G. Girard и J. Robic на Мадагаскаре [2]. Несмотря на существенные достоинства вакцин на базе ослабленных штаммов чумного микроба, ВОЗ ориентируется на вакцины нового поколения, в основе разработок которых лежат современные методы и технологии [3, 4]. Среди факторов, ограничивающих применение живых противочумных вакцин, указывается, в частности, их высокая реактогенность [5]. Основные требования, предъявляемые ВОЗ к современным вакцинам, можно сформулировать следующим образом: 1) препараты должны содержать только полностью охарактеризованные вещества, для которых установлен механизм действия; 2) эффективно защищать от заражения любым вирулентным штаммом соответствующего микроорганизма; 3) не вызывать токсического воздействия или различных степеней тяжести побочных действий на макроорганизм [6].

Несмотря на то, что список факторов патогенности и кандидатов на их роль постоянно пересматривается [7], число антигенов, обладающих протективными свойствами, невелико [8]. Внедрение в иммунологические исследования новых методов и подходов создает предпосылки для всестороннего исследования компонентов, перспективных в качестве основных составляющих профилактических препаратов нового поколения. Актуальными представляются исследования, нацеленные на поиск новых антигенов чумного микроба, применение которых будет целесообразным при разработке современных вакцин, а также изучение их значимости во взаимодействии патогена с хозяином с позиций структурной биологии. Ключевая роль в данной области исследований отводится методам биоинформационного анализа данных, позволяющим осуществлять исследование *in silico* пространственной структуры белков по их аминокислотным последовательностям.

**Исследования аминокислотных последовательностей иммуогенных антигенов *in silico*.** Существует два основных направления применения инструментов биоинформатики при разработке ди-

зайна вакцин: 1) аннотация геномов патогенных микроорганизмов, аннотация генома хозяина, статистический анализ экспериментов с иммунологическими микрочипами; 2) компьютерный анализ иммунологических проблем, предсказание эпитопов. По мнению D.R. Flower *et al.* [9], один из очевидных и простых способов идентифицировать потенциальные новые антигены – поиск сходства последовательностей, основанный на выравнивании. Обширный теоретический материал в совокупности с экспериментальными данными является основой для создания баз данных по функциональной иммунологии, среди которых особого внимания заслуживают базы данных: AntiJen [10], ранее известная как JenPep [11, 12], и IEDB [13]. AntiJen объединяет обширные данные, большая часть из которых не хранится в других базах данных. Кроме информации о связывании МНС и Т-клеток, AntiJen дополнительно архивирует эпитопы В-клеток, а также включает в себя значительное число количественных параметров: кинетических, термодинамических и функциональных. База данных IEDB значительно более обширна, чем другие эквивалентные системы баз данных, и использует данные 13 специализированных проектов по секвенированию эпитопов. Однако, как и AntiJen, IEDB является неполной базой данных в отношении иммуогенных антигенов. В качестве примеров антиген-ориентированных баз данных можно привести AntigenDB [14], содержащую информацию более чем о 500 антигенах, и VIOLIN [15], содержащую загруженную с PubMed информацию по вакцинам, а также предлагающую различные инструменты для анализа представленных данных. Указанная база данных содержит информацию о 4184 вакцинах, разработанных против 208 патогенных для человека и животных микроорганизмов, а также против 8 заболеваний, в основе которых лежат разного рода аутоиммунные нарушения.

Несмотря на тот факт, что большинство алгоритмов использует выравнивание последовательностей для идентификации антигенов, данный подход не лишен и существенных недостатков, прежде всего связанных с дивергентной и конвергентной эволюцией, объясняющей, в частности, случаи, когда белки, лишенные очевидного сходства последовательностей, могут иметь сходные структуры и биологические свойства [16]. В качестве альтернативного подхода в работе I. Doytchinova *et al.* [17] предложен метод анализа белковых последовательностей, основанный на авто- и кросс-ковариационном преобразовании анализируемых аминокислотных последовательностей в однородные векторы равной длины, разработанном S. Wold *et al.* [18]. Модели распознавания протективных антигенов на базе основных химических свойств аминокислотных последовательностей реализованы на сервере для прогнозирования протективных антигенов и субъединичных вакцин VaxiJen [17]. На указанный сервер возможна загрузка как отдельной аминокислотной последовательности интересую-

ющего белка, так и файла, содержащего информацию о нескольких аминокислотных последовательностях, представленных в формате fasta. На странице результатов для каждого анализируемого белка в долях от единицы указывается вероятность проявления данной последовательности антигенных свойств и информация о статусе антигена («вероятный антиген» и «вероятный неантиген»). Этот инструмент можно применять как отдельно, так и в сочетании с другими инструментами биоинформатики, используемыми в области обратной вакцинологии.

Актуальной задачей в области обратной вакцинологии является поиск и анализ потенциальных аллергенов в связи с тем, что одной из причин возникновения поствакцинальных осложнений различной тяжести является аллергия [19]. В данном направлении исследований интерес представляет программа Allpred, анализирующая пространственную структуру заданной последовательности аминокислот, а также их физико-химические свойства. Для отнесения анализируемого белка к аллергенам используется параметр DF, принимающий значения от 0 до 1. Заключение об отнесении протеина к аллергенам можно сделать на основании значений DF выше определенного порога [20]. Применение программы Allpred позволило провести анализ 3256 белков вакцинного штамма *Y. pestis* и выявить среди них 170 белков со свойствами потенциальных аллергенов, открывая новые перспективы как по направлению конструирования безопасных противочумных вакцин, так и методов оценки их эффективности [19].

**Методы обратной вакцинологии в исследовании эпитопов иммуногенных молекул.** Многие инструменты иммуноинформатики, предназначенные для прогнозирования Т- и В-клеточных иммунных эпитопов, разработаны еще в 1980-х гг. [21], что явилось предпосылкой для создания нового направления в рамках работ по конструированию рационального дизайна вакцинных препаратов – обратной вакцинологии, представляющей собой новую стратегию разработки вакцин, начальным этапом которой является прогнозирование предполагаемых вакцин-кандидатов путем анализа *in silico*.

Впервые обратная вакцинология применена при разработке вакцин против *Neisseria meningitidis* серогруппы В [22]. С применением методов иммуноинформатики стало возможным прогнозирование *in silico* как эпитопов В-, так и Т-клеток, задействованных в формировании адаптивного иммунного ответа. Программное обеспечение, ориентированное на поиск и анализ антигенов, распознаваемых молекулами МНС, включает в себя TEpredict, CTLPred, nHLAPred, ProPred-I, MAPPP, SVMHC, GPS-MBA, PREDIVAC, NetMHC, NetCTL, MHC2 Pred, IEDB, BIMAS, SVMHC, POPI, Epitopemap, iVAX, FREDIMAS, Rankpep; в то время как BCPREDS, BepiPred, BEpro, ABCpred, Vcepred, IgPred и VCEP осуществляют поиск линейных В-клеточных эпи-

топов [23]. Комплексное применение методов биоинформационного анализа при исследовании как анализируемой последовательности, так и особенностей ее структуры позволяет ближе подойти к созданию эффективной и безопасной вакцины, обеспечивающей защиту от широкого спектра штаммов изучаемого патогена. Именно такой подход реализован J.E. Cornick *et al.* при разработке универсальной вакцины-кандидата против *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1 [24]. С применением анализа *in silico* оценена распространенность среди культур *S. pneumoniae* серотипа 1, выделенных на территории 26 стран, семи белков-кандидатов в вакцинные препараты (CbpA, PcpA, PhtD, PspA, SP0148, SP1912, SP2108). Идентифицированы множественные аллельные варианты этих белков, при этом разные аллельные варианты доминировали на разных континентах. Авторы работы пришли к выводу, что последовательности SP0148, SP1912, SP2108 являются высококонсервативными и обнаружены у всех изолятов, что может способствовать созданию универсальной вакцины против пневмококка.

**Сложности конструирования противочумных вакцинных кандидатов и пути их преодоления.** Создание противочумных вакцин нового поколения не представляется возможным без привлечения современных генно-инженерных технологий. Исследования, направленные на разработку средств для специфической профилактики чумы, в настоящее время ведутся по нескольким направлениям, в основе которых лежат работы, связанные как с применением современных методов аттенуации вирулентных штаммов *Y. pestis*, созданием вакцин на основе отдельных иммуногенов чумного микроба или их комплексов (субъединичных вакцин), так и с конструированием векторных противочумных вакцин и ДНК-вакцин. Однако работы по созданию эффективной противочумной вакцины осложняются рядом объективных причин, прежде всего связанных с наличием у чумного микроба большого числа детерминант патогенности, нарушающих развитие адаптивного иммунитета и оказывающих противодействие защитным механизмам макроорганизма [25]. Патоген обладает механизмом подавления процесса активации Т-лимфоцитов, а также демонстрирует способность выживать и реплицироваться внутри макрофагов и нейтрофилов [26].

В 2018 г. ВОЗ сообщила о 17 зарегистрированных кандидатах в противочумные вакцины, находящихся на разных этапах клинических испытаний [27]. Согласно базе данных VIOLIN (<http://www.violinet.org/stat.php>), по состоянию на май 2021 г. общее количество противочумных вакцин, а также кандидатов в вакцинные препараты составляет 29 (включая живую вакцину, полученную на основе аттенуированной культуры *Y. pestis* EV76, а также инактивированную чумную вакцину USP, ранее применявшуюся для вакцинации воинского контингента в период войны во Вьетнаме), из которых 11 относятся к субъ-

единичным вакцинам, 8 – к разрабатываемым живым противочумным вакцинам, 5 – к противочумным вакцинным кандидатам, создаваемым на основе рекомбинантных вирусных векторов, 2 – являются препаратами, созданными на основе убитых или инактивированных клеток возбудителя, 3 препарата представляют собой разрабатываемые ДНК-вакцины. Таким образом, одну из главенствующих позиций занимают кандидатные препараты на основе рекомбинантных антигенов чумного микроба.

Подавляющее большинство субъединичных противочумных вакцин конструируется на основе антигенов F1 и LcrV [27], что делает эти два антигена ключевыми составляющими практически всех разрабатываемых чумных вакцин нового поколения [28]. Актуальность применения данных антигенов в качестве основных иммуногенных компонентов при конструировании химических противочумных вакцин ранее подтверждена в многочисленных работах зарубежных авторов, показавших, что указанные структуры чумного микроба активируют дендритные клетки макроорганизма, способствуя тем самым формированию клеточного противочумного иммунитета [29]. F1 является основным белковым компонентом псевдокапсулы чумного микроба и незаменимым фактором вирулентности, LcrV представляет собой мультифункциональный белок, необходимый для функционирования транспортной системы III типа *Y. pestis* и доставки эффекторных белков в клетки иммунной системы [30]. Наиболее перспективными вакцинными кандидатами в данном направлении являются запатентованные препараты, разработанные правительственными агентствами США, Великобритании и Китая: rF1-V, RypVax и SV1 [30].

Вопреки тому факту, что эффективность препаратов на основе LcrV показана при моделировании как бубонной, так и легочной форм чумы у экспериментальных животных при заражении вирулентными штаммами *Y. pestis* [31], необходимо принимать во внимание обнаруженные в составе V-антигена эпитопы, ассоциированные с иммуносупрессией. В работах R.R. Brubaker *et al.* [32] показано, что LcrV стимулирует иммунные клетки к высвобождению иммуносупрессивного интерлейкина 10 (IL-10) и предотвращает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) или фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), что в конечном итоге может привести к развитию LcrV-нейтрализующих иммунных ответов [33]. Таким образом, с учетом описанных иммуномодулирующих свойств V-антигена, применение вакцин, созданных на основе очищенного или рекомбинантного V-антигена, может вызывать определенные опасения относительно безопасности данных препаратов для людей [34], что указывает на особую значимость исследований, направленных на поиск участков молекулы V-антигена, обладающих пониженными иммуномодулирующими свойствами. В качестве такой молекулы выступает вариант V-антигена rV10, в структуре которого отсутству-

ет последовательность аминокислот с 271 по 300, расположенная на C-конце, что способствует значительному снижению способности индуцировать IL-10 и подавлению синтеза провоспалительных цитокинов [34]. Позднее в экспериментах на мышцах линии BALB/c показана 100 % протективность данного препарата в отношении вирулентного штамма *Y. pestis* CO92, в противоположность полноразмерному препарату rLcrV, обеспечивающему протективный эффект в 70 % случаев [35]. Чуть позднее 100 % эффективность этого препарата в отношении бубонной и легочной форм чумы продемонстрирована на макаках *Сynomolgus*. Вакцина на основе усеченного V-антигена запатентована Чикагским университетом и названа V10 [30].

Одна из проблем при конструировании субъединичных вакцин и анализе их протективного эффекта связана с наличием гипервариабельных областей в структуре LcrV. Так, анализ конформационного сегмента (участка) LcrV, включающего в себя остатки аминокислотных последовательностей с 218 по 233, а также аминокислотного остатка, расположенного в 255-м положении, показал наличие не менее пяти вариантов V-антигена. Опираясь на представленные в работе [36] данные, можно резюмировать, что вакцины на основе V-антигена должны включать несколько вариантов этого антигена, чтобы увеличить эффективность препаратов.

К существенным недостаткам субъединичных вакцин на основе F1 и LcrV можно отнести краткосрочный защитный эффект, основанный на активации гуморального иммунного ответа, что делает необходимым проведение бустерной иммунизации [29, 37]. Длительного протективного эффекта невозможно достичь без активации клеточного звена иммунитета, что, несомненно, требует привлечения современных методов исследования биомолекул, позволяющих предварительно оценить иммуногенность целевого антигена, а также выявить гипотетические B- и T-клеточные эпитопы в его структуре. Полногеномное секвенирование, методы биоинформатики и протеомный анализ данных позволяют идентифицировать антигены *Y. pestis*, способные стимулировать протективный T-клеточный ответ [7], что в дальнейшем должно способствовать подбору оптимальных мишеней универсальной противочумной вакцины нового поколения.

**Применение исследований *in silico* для включения в состав чумных вакцин дополнительных иммуногенных антигенов.** Одним из перспективных направлений в рамках работ по конструированию современных противочумных вакцин является поиск дополнительных защитных антигенов *Y. pestis*, в числе которых рядом авторов указывались как поверхностные структуры, так и эффекторные молекулы [38, 39].

В постгеномный период для поиска, анализа и всестороннего изучения перспективных кандидатов в состав разрабатываемых вакцинных препаратов

нового поколения все чаще применяются современные методы исследования биомолекул. Центральное место отводится методам биоинформационного и протеомного анализа. Иммуноинформационные исследования позволяют провести оценку антигенности, токсичности и аллергенных свойств предсказанных иммунореактивных эпитопов целевых молекул. Однако, несмотря на кажущуюся простоту, экспрессность и универсальность этого подхода, не стоит забывать и о подтверждении данных, полученных *in silico*, результатами экспериментов *in vivo*. Не менее важной задачей в настоящее время является картирование иммунодоминантных эпитопов, ассоциированных с активацией Т-клеточного звена иммунитета как важного компонента противочумного иммунитета. Вопреки тому факту, что F1 и LcrV являются основными компонентами практически всех субъединичных вакцин, данные антигены не являются доминантными антигенами, стимулирующими Т-клеточный иммунитет человека, что указывает на существование других белков, значимых для активации клеточного звена иммунитета [7]. Принимая во внимание сложность бактериальных протеомов, вводятся определенные критерии, позволяющие изучать отдельные интересующие белки или их подмножества, что в итоге существенным образом ограничивает охват исследований. Так, большинство обнаруженных *in silico* эпитопов Т-клеток относятся именно к антигенам F1 и LcrV. Одним из перспективных антигенов чумы, несущим в своем составе Т-клеточный эпитоп, является эффектор YopE [40], С-концевой домен которого (остатки от 100 до 219) обладает активностью GTPаза-активирующего белка (GTPase-activating protein, GAP). Помимо домена GAP, в структуре YopE присутствует сигнальная последовательность (остатки с 1 по 15) и шаперон-связывающий домен (остатки с 23 до 78), содержащий домен мембранной локализации (membrane localization domain, MLD) (аминокислотные остатки 53–79), принимающий участие в связывании с мембранами клеток хозяина транслоцированного YopE [41]. По данным, опубликованным в работе J.S. Lin *et al.*, пептид YopE<sub>69–77</sub> является доминантным антигеном, распознаваемым *Y. pestis*-специфическими CD8 Т-клетками у мышей C57BL/6 [40]. В представленном исследовании мышей дважды интраназально вакцинировали ослабленным штаммом *Y. pestis* D27-pLpxL, полученным путем трансформации штамма *pgm*-дефектного варианта штамма *Y. pestis* KIM – *Y. pestis* D27 (pCD1+, pPCP+, pMT+) плазмидой pLpxL [42] с последующим заражением вирулентным штаммом *Y. pestis* D27 [40]. Установлено, что интраназальная иммунизация YopE<sub>69–77</sub> доминантным Т-клеточным эпитопом CD8 белка *Y. pestis* YopE обеспечивает опосредованную CD8 Т-клетками защиту от легочной формы чумы мышей линии C57BL/6. Показано, что YopE<sub>69–77</sub>-иммунизированные мыши могут выдерживать нагрузку до 200 MLD, а также отмечено, что иммунизированные мыши значительно лучше защи-

щены от интраназального заражения вирулентным штаммом *Y. pestis* CO92 [43].

В 2017 г. в работе A. Zvi *et al.* [44] проведена оценка 1532 отобранных аминокислотных последовательностей на их способность вызывать клеточно-опосредованный иммунный ответ. Указанные пептиды относились к 555 различным белкам. Тщательный анализ топологии представленных белков выявил локализацию предполагаемых СТЛ-эпитопов. Более половины из 555 белков, содержащих предсказанные СТЛ-эпитопы, представлены мембранными белками. Эти данные согласуются с ранее полученными сведениями о гидрофобной природе последовательностей СТЛ-эпитопов [45]. По результатам проведенного анализа INF $\gamma$  ELISpot только 11,6 % пептидов среди представленной выборки продемонстрировали способность вызывать клеточно-опосредованный ответ, что привело к идентификации 178 новых иммуногенных эпитопов СТЛ, что открывает исследователям дальнейшие перспективы по успешной разработке субъединичных противочумных вакцин [44].

Таким образом, применение методов биоинформационного анализа становится одним из актуальных направлений при конструировании возможных кандидатов в вакцинные препараты. Благодаря созданным базам данных, архивирующим информацию о важнейших биохимических, биофизических и иммунологических свойствах огромного пула биологических молекул, методы биоинформационного анализа хорошо зарекомендовали себя на этапе поиска новых иммуногенных мишеней, перспективных в качестве как основных, так и дополнительных компонентов при конструировании противочумных вакцин нового поколения. Проведение анализа *in silico* дает возможность предварительно оценить протективные и иммуногенные свойства целевых компонентов, а также тип иммунного ответа на введение антигена модельным объектам. Однако применение данных методов не отменяет, а лишь дополняет классические методы иммунологии. Подход, основанный на совокупном применении указанных методов исследования, будет способствовать более детальному анализу перспективных антигенов чумного микроба, а также лучшему пониманию особенностей взаимодействия патогена с иммунной системой хозяина, что в конечном итоге должно способствовать созданию эффективной противочумной вакцины нового поколения.

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

#### Список литературы

1. Книрель Ю.А., Федорова В.А., Анисимов А.П. В борьбе за контролем над чумой. Прошлое и настоящее «черного мора». *Вестник Российской академии наук*. 2011; 81(1):33–42.
2. Дентовская С.В., Копылов П.Х., Иванов С.А., Агеев С.А., Анисимов А.П. Молекулярные основы вакцинопрофилактики чумы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; 3:3–12.
3. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Yan Y., Zhou D., Rajerison M., Carniel E., Achtman M., Yang R.,

- Song Y. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.
4. WHO – Plague vaccines workshop April 23 2018 [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague\\_vaccines\\_workshop-23-april-2018-en/](https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018-en/) (дата обращения 20.03.2021).
5. Sun W., Singh A.K. Plague vaccine: recent progress and prospects. *Vaccines*. 2019; 4:11. DOI: 10.1038/s41541-019-0105-9.
6. Семакова А.П., Кудрявцева О.М., Попова Л.Ю., Комиссаров А.В., Микшис Н.И. Стабилизация путем лиофилизации иммуногенных антигенов *Bacillus anthracis* в составе прототипа рекомбинантной вакцины против сибирской язвы. *Биотехнология*. 2017; 33(3):57–65. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-3-57-65.
7. Красильникова Е.А., Трунякова А.С., Вагайская А.С., Светоч Т.Э., Шайхутдинова Р.З., Дентовская С.В. Подбор новых молекулярных мишеней для оптимизации вакцинопрофилактики и терапии чумы. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2):265–82. DOI: 10.15789/2220-7619-SNM-1254.
8. Микшис Н.И., Кутырев В.В. Современное состояние проблемы разработки вакцин для специфической профилактики чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 1:50–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-50-63.
9. Flower D.R., Davies M.N., Doytchinova I.A. Identification of candidate vaccine antigens *in silico*. In: Flower D.R., Perrie Y., editors. *Immunomic Discovery of Adjuvants and Candidate Subunit Vaccines*. New York: Springer; 2013. P. 39–71. DOI: 10.1007/978-1-4614-5070-2\_3.
10. Toseland C.P., Clayton D.J., McSparron H., Hemsley S.L., Blythe M.J., Paine K., Doytchinova I.A., Guan P., Hattotuwa G.A., Flower D.R. AntiJen: a quantitative immunology database integrating functional, thermodynamic, kinetic, biophysical, and cellular data. *Immunome Res.* 2005; 1(1):4. DOI: 10.1186/1745-7580-1-4.
11. McSparron H., Blythe M.J., Zygori C., Doytchinova I.A., Flower D.R. JenPep: a novel computational information resource for immunobiology and vaccinology. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003; 43(4):1276–87. DOI: 10.1021/ci030461e.
12. Blythe M.J., Doytchinova I.A., Flower D.R. JenPep: a database of quantitative functional peptide data for immunology. *Bioinformatics*. 2002; 18(3):434–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/18.3.434.
13. Vita R., Zarebski L., Greenbaum J.A., Emami H., Hoof I., Salimi N., Damle R., Sette A., Peters B. The immune epitope database 2.0. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38:D854–62. DOI: 10.1093/nar/gkp1004.
14. Ansari H.R., Flower D.R., Raghava G.P.S. AntigenDB: an immunoinformatics database of pathogen antigens. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38:D847–53. DOI: 10.1093/nar/gkp830.
15. Xiang Z., Todd T., Ku K.P., Kovacic B.L., Larson C.B., Chen F., Hodges A.P., Tian Y., Olenzek E.A., Zhao B., Colby L.A., Rush H.G., Gilsdorf J.R., Jourdan G.W., He Y. VIOLIN: vaccine investigation and online information network. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36:D923–8. DOI: 10.1093/nar/gkm1039.
16. Petsko G.A., Ringe D. *Protein Structure and Function*. New Science Press; 2004. 195 p.
17. Doytchinova I.A., Flower D.R. VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. *BMC Bioinform.* 2007; 8:4. DOI: 10.1186/1471-2105-8-4.
18. Wold S., Jonsson J., Sjöström M., Sandberg M., Rännar S. DNA and peptide sequences and chemical processes multivariately modeled by principal component analysis and partial least-squares projections to latent structures. *Anal. Chim. Acta.* 1993; 277(2):239–53. DOI: 10.1016/0003-2670(93)80437-P.
19. Сулягин В.В., Ковалёва Г.Г. Белки вакцинного штамма чумного микроба (*Yersinia pestis* EV НИИЭГ) с потенциальными свойствами аллергенов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 4:97–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-97-101.
20. Брагин А.О., Соколов В.С., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Брагина Е.Ю., Матушкин Ю.Г., Иванисенко В.А. Программа AllPred для предсказания аллергенности бактерий и архей. *Молекулярная биология*. 2018; 52(2):326–32. DOI: 10.7868/S0026898418020179.
21. De Groot A.S., Sbai H., Aubin C.S., McMurry J., Martin W. Immuno-informatics: Mining genomes for vaccine components. *Immunol. Cell Biol.* 2002; 80(3):255–69. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2002.01092.x.
22. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., Giuliani M.M., Arico V., Comanducci M., Jennings G.T., Baldi L., Bartolini E., Capocchi B., Galeotti C.L., Luzzi E., Manetti R., Marchetti E., Mora M., Nuti S., Ratti G., Santini L., Savino S., Scarselli M., Storni E., Zuo P., Broecker M., Hundt E., Knapp B., Blair E., Mason T., Tettelin H., Hood D.W., Jeffries A.C., Saunders N.J., Granoff D.M., Venter J.C., Moxon E.R., Grandi G., Rappuoli R. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000; 287:1816–20. DOI: 10.1126/science.287.5459.1816.
23. Ribas-Aparicio R.M., Castelán-Vega J.A., Jiménez-Alberto A., Monterrubio-López G.P., Aparicio-Ozores G. The impact of bioinformatics on vaccine design and development. In: Afrin F., Hemeg H., Ozbak H., editors. *Vaccines*. InTechOpen; 2017. P. 123–45. DOI: 10.5772/intechopen.69273.
24. Cornick J.E., Bishop Ö.T., Yalcin F., Kiran A.M., Kumwenda B., Chaguzo C., Govindpershad S., Ousmane S., Senghore M., Plessis M., Pluschke G., Ebruke C., McGee L., Sigauque B., Collard J.-M., Bentley S.D., Kadioglu A., Antonio M., von Gottberg A., French N., Klugman K.P., Heyderman R.S., Alderson M., Everett D.B. The global distribution and diversity of protein vaccine candidate antigens in the highly virulent *Streptococcus pneumoniae* serotype 1. *Vaccine*. 2017; 35(6):972–80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.037.
25. Bosio C.F., Jarrett C.O., Gardner D., Hinnebusch B.J. Kinetics of innate immune response to *Yersinia pestis* after intradermal infection in a mouse model. *Infect. Immun.* 2012; 80(11):4034–45. DOI: 10.1128/IAI.00606-12.
26. Подладчикова О.Н. Современные представления о молекулярных механизмах патогенеза чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 3:33–40. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-33-40.
27. Копылов П.Х., Анисимов А.П. Современные требования к чумным вакцинам. *Бакteriология*. 2019; 4(4):42–6. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-42-46.
28. Feodorova V.A., Lyapina A.M., Khizhnyakova M.A., Zaitsev S.S., Saltykov Y.V., Motin V.L. *Yersinia pestis* antigen F1 but not LcrV induced humoral and cellular immune responses in humans immunized with live plague vaccine-comparison of immunoinformatic and immunological approaches. *Vaccines*. 2020; 8(4):698. DOI: 10.3390/vaccines8040698.
29. Williamson E.D., Flick-Smith H.C., Waters E., Miller J., Hodgson I., Le Butt C.S., Hill J. Immunogenicity of the rF1+rV vaccine for plague with identification of potential immune correlates. *Microb. Pathog.* 2007; 42(1):11–21. DOI: 10.1016/j.micpath.2006.09.003.
30. Demeure C., Dussurget O., Mas Fiol G., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination and diagnostics. *Microbes Infect.* 2019; 21(5-6):202–12. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.06.007.
31. Cornelius C., Quenee L., Anderson D., Schneewind O. Protective immunity against plague. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:415–24. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8\_38.
32. Brubaker R.R. Interleukin-10 and the inhibition of innate immunity to *Yersinia*: roles of Yops and LcrV (V antigen). *Infect. Immun.* 2003; 71(7):3673–81. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3673-3681.2003.
33. Quenee L.E., Schneewind O. Plague vaccines and the molecular basis of immunity against *Yersinia pestis*. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(12):817–23. DOI: 10.4161/hv.9866.
34. Overheim K.A., Depaolo R.W., DeBord K.L., Morrin E.M., Anderson D.M., Green N.M., Brubaker R.R., Jabri B., Schneewind O. LcrV plague vaccine with altered immunomodulatory properties. *Infect. Immun.* 2005; 73(8):5152–9. DOI: 10.1128/IAI.73.8.5152-5159.2005.
35. DeBord K.L., Anderson D.M., Marketon M.M., Overheim K.A., Depaolo R.W., Ciletti N.A., Jabri B., Schneewind O. Immunogenicity and protective immunity against bubonic plague and pneumonic plague by immunization of mice with the recombinant V10 antigen, a variant of LcrV. *Infect. Immun.* 2006; 74(8):4910–4. DOI: 10.1128/IAI.01860-05.
36. Daniel C., Dewitte A., Poirat S., Marceau M., Simonet M., Marceau L., Descombes G., Bouthillier D., Bennaceur N., Bontemps-Gallo S., Lemaître N., Sebbane F. Polymorphism in the *Yersinia* LcrV antigen enables immune escape from the protection conferred by an LcrV-secreting *Lactococcus lactis* in a *Pseudotuberculosis* mouse model. *Front. Immunol.* 2019; 10:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01830.
37. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019; 20(5):357–70. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0.
38. Li B., Zhou L., Guo J., Wang X., Ni B., Ke Y., Zhu Z., Guo Z., Yang R. High-throughput identification of new protective antigens from a *Yersinia pestis* live vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Infect. Immun.* 2009; 77(10):4356–61. DOI: 10.1128/IAI.00242-09.
39. Erova T.E., Rosenzweig J.A., Sha J., Suarez G., Sierra J.C., Kirtley M.L., van Lier C.J., Telepnev M.V., Motin V.L., Chopra A.K. Evaluation of protective potential of *Yersinia pestis* outer membrane protein antigens as possible candidates for a new-generation recombinant plague vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20(2):227–38. DOI: 10.1128/CVI.00597-12.
40. Lin J.S., Szaba F.M., Kummer L.W., Chromy B.A., Smiley S.T. *Yersinia pestis* YopE contains a dominant CD8 T cell epitope that confers protection in a mouse model of pneumonic plague. *J. Immunol.* 2011; 187(2):897–904. DOI: 10.4049/jimmunol.1100174.

41. Zhang Y., Mena P., Romanov G., Bliska J.B. Effector CD8+ T cells are generated in response to an immunodominant epitope in type III effector YopE during primary *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Infect. Immun.* 2014; 82(7):3033–44. DOI: 10.1128/IAI.01687-14.

42. Szaba F.M., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Lin J.S., Parent M.A., Montminy-Paquette S.W., Lien E., Johnson L.L., Smiley S.T. D27-pLpxL, an avirulent strain of *Yersinia pestis*, primes T cells that protect against pneumonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(10):4295–304. DOI: 10.1128/IAI.00273-09.

43. Szaba F.M., Kummer L.W., Duso D.K., Koroleva E.P., Tumanov A.V., Cooper A.M., Bliska J.B., Smiley S.T., Lin J.S. TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  but not perforin are critical for CD8 T cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5):e1004142. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004142.

44. Zvi A., Rotem S., Zauberman A., Elia U., Aftalion M., Bar-Haim E., Mamroud E., Cohen O. Novel CTL epitopes identified through a *Y. pestis* proteome-wide analysis in the search for vaccine candidates against plague. *Vaccine.* 2017; 35(44):5995–6006. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.092.

45. Chowell D., Krishna S., Becker P.D., Cocita C., Shu J., Tan X., Greenberg P.D., Klavinskis L.S., Blattman J.N., Anderson K.S. TCR contact residue hydrophobicity is a hallmark of immunogenic CD8+ T cell epitopes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015; 112(14):E1754–62. DOI: 10.1073/pnas.1500973112.

## References

- Knirel' Yu.A., Fedorova V.A., Anisimov A.P. [Struggling for control over the plague. The past and present of the Black Death]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Nauk [Herald of the Russian Academy of Sciences]*. 2011; 81(1):33–42.
- Dentovskaya S.V., Kopylov P.Kh., Ivanov S.A., Ageev S.A., Anisimov A.P. [Molecular bases of vaccine-prevention of plague]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2013; (3):3–12.
- Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Yan Y., Zhou D., Rajerison M., Carniel E., Achtman M., Yang R., Song Y. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.
- WHO – Plague vaccines workshop April 23 2018 (Cited 20 March 2021) [Internet]. Available from: [https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague\\_vaccines\\_workshop-23-april-2018/en/](https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/).
- Sun W., Singh A.K. Plague vaccine: recent progress and prospects. *Vaccines.* 2019; 4:11. DOI: 10.1038/s41541-019-0105-9.
- Semakova A.P., Kudryavtseva O.M., Popova P.Yu., Komissarov A.V., Mikshis N.I. [Stabilization by freeze-drying of *Bacillus anthracis* immunogenic antigens as a component of anthrax recombinant vaccine prototype]. *Biotechnologiya [Biotechnology]*. 2017; 33(3):57–65. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-3-57-65.
- Krasil'nikova E.A., Trunyakova A.S., Vagaiskaya A.S., Svetoch T.E., Shaikhutdinova R.Z., Dentovskaya S.V. [A search for new molecular targets for optimizing plague preventive vaccination and therapy]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2021; 11(2):265–82. DOI: 10.15789/2220-7619-SNM-1254.
- Mikshis N.I., Kuttyrev V.V. [Current state of the problem of vaccine development for specific prophylaxis of plague]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (1):50–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-50-63.
- Flower D.R., Davies M.N., Doytchinova I.A. Identification of candidate vaccine antigens *in silico*. In: Flower D.R., Perrie Y., editors. *Immunomic Discovery of Adjuvants and Candidate Subunit Vaccines*. New York: Springer; 2013. P. 39–71. DOI: 10.1007/978-1-4614-5070-2\_3.
- Toseland C.P., Clayton D.J., McSparron H., Hemsley S.L., Blythe M.J., Paine K., Doytchinova I.A., Guan P., Hattotuwaagama C.K., Flower D.R. AntiJen: a quantitative immunology database integrating functional, thermodynamic, kinetic, biophysical, and cellular data. *Immunome Res.* 2005; 1(1):4. DOI: 10.1186/1745-7580-1-4.
- McSparron H., Blythe M.J., Zygori C., Doytchinova I.A., Flower D.R. JenPep: a novel computational information resource for immunobiology and vaccinology. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003; 43(4):1276–87. DOI: 10.1021/ci030461e.
- Blythe M.J., Doytchinova I.A., Flower D.R. JenPep: a database of quantitative functional peptide data for immunology. *Bioinformatics.* 2002; 18(3):434–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/18.3.434.
- Vita R., Zarebski L., Greenbaum J.A., Emami H., Hoof I., Salimi N., Damle R., Sette A., Peters B. The immune epitope database 2.0. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38:D854–62. DOI: 10.1093/nar/gkp1004.
- Ansari H.R., Flower D.R., Raghava G.P.S. AntigenDB: an immunoinformatics database of pathogen antigens. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38:D847–53. DOI: 10.1093/nar/gkp830.
- Xiang Z., Todd T., Ku K.P., Kovacic B.L., Larson C.B., Chen F., Hodges A.P., Tian Y., Olenzek E.A., Zhao B., Colby L.A., Rush H.G., Gilsdorf J.R., Jourdain G.W., He Y. VIOLIN: vaccine investigation and online information network. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36:D923–8. DOI: 10.1093/nar/gkm1039.
- Petsko G.A., Ringe D. *Protein Structure and Function*. New Science Press; 2004. 195 p.
- Doytchinova I.A., Flower D.R. VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. *BMC Bioinform.* 2007; 8:4. DOI: 10.1186/1471-2105-8-4.
- Wold S., Jonsson J., Sjöström M., Sandberg M., Rännar S. DNA and peptide sequences and chemical processes multivariately modeled by principal component analysis and partial least-squares projections to latent structures. *Anal. Chim. Acta.* 1993; 277(2):239–53. DOI: 10.1016/0003-2670(93)80437-P.
- Sutyagin V.V., Kovaleva G.G. [Proteins of the plague microbe vaccine strain (*Yersinia pestis* EV NIEG) with potential allergen properties]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (4):97–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-97-101.
- Bragin A.O., Sokolov V.S., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Yu., Matushkin Yu.G., Ivanisenko V.A. [Prediction of bacterial and archaeal allergenicity with AllPred program]. *Molekulyarnaya Biologiya [Molecular Biology]*. 2018; 52(2):326–32. DOI: 10.7868/S0026898418020179.
- De Groot A.S., Sbai H., Aubin C.S., McMurry J., Martin W. Immunoinformatics: Mining genomes for vaccine components. *Immunol. Cell Biol.* 2002; 80(3):255–69. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2002.01092.x.
- Pizza M., Scarlato V., Masignani V., Giuliani M.M., Aricò B., Comanducci M., Jennings G.T., Baldi L., Bartolini E., Capocchi B., Galeotti C.L., Luzzi E., Manetti R., Marchetti E., Mora M., Nuti S., Ratti G., Santini L., Savino S., Scarselli M., Stormi E., Zuo P., Broecker M., Hundt E., Knapp B., Blair E., Mason T., Tettelin H., Hood D.W., Jeffries A.C., Saunders N.J., Granoff D.M., Venter J.C., Moxon E.R., Grandi G., Rappuoli R. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science.* 2000; 287:1816–20. DOI: 10.1126/science.287.5459.1816.
- Ribas-Aparicio R.M., Castelán-Vega J.A., Jiménez-Alberto A., Monterrubio-López G.P., Aparicio-Ozores G. The impact of bioinformatics on vaccine design and development. In: Afrin F., Hemeg H., Ozbak H., editors. *Vaccines*. InTechOpen; 2017. P. 123–45. DOI: 10.5772/intechopen.69273.
- Cornick J.E., Bishop Ö.T., Yalcin F., Kiran A.M., Kumwenda B., Chaguza C., Göndöperhad S., Ousmane S., Senghore M., Plessis M., Pluschke G., Ebruke C., McGee L., Sigauque B., Collard J.-M., Bentley S.D., Kadioglu A., Antonio M., von Gottberg A., French N., Klugman K.P., Heyderman R.S., Alderson M., Everett D.B. The global distribution and diversity of protein vaccine candidate antigens in the highly virulent *Streptococcus pneumoniae* serotype 1. *Vaccine.* 2017; 35(6):972–80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.037.
- Bosio C.F., Jarrett C.O., Gardner D., Hinnebusch B.J. Kinetics of innate immune response to *Yersinia pestis* after intradermal infection in a mouse model. *Infect. Immun.* 2012; 80(11):4034–45. DOI: 10.1128/IAI.00606-12.
- Podladchikova O.N. [Modern views on molecular mechanisms of plague pathogenesis]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; (3):33–40. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-33-40.
- Kopylov P.Kh., Anisimov A.P. [Modern requirements for plague vaccines]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*. 2019; 4(4):42–6. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-46-46.
- Feodorova V.A., Lyapina A.M., Khizhnyakova M.A., Zaitsev S.S., Saltykov Y.V., Motin V.L. *Yersinia pestis* antigen F1 but not LerV induced humoral and cellular immune responses in humans immunized with live plague vaccine-comparison of immunoinformatic and immunological approaches. *Vaccines.* 2020; 8(4):698. DOI: 10.3390/vaccines8040698.
- Williamson E.D., Flick-Smith H.C., Waters E., Miller J., Hodgson I., Le Butt C.S., Hill J. Immunogenicity of the rF1+rV vaccine for plague with identification of potential immune correlates. *Microb. Pathog.* 2007; 42(1):11–21. DOI: 10.1016/j.micpath.2006.09.003.
- Demeure C., Dussurget O., Mas Fiol G., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination and diagnostics. *Microbes Infect.* 2019; 21(5-6):202–12. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.06.007.
- Cornelius C., Quence L., Anderson D., Schneewind O. Protective immunity against plague. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:415–24. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8\_38.
- Brubaker R.R. Interleukin-10 and the inhibition of innate immunity to *Yersinia*: roles of Yops and LerV (V antigen).

- Infect. Immun.* 2003; 71(7):3673–81. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3673-3681.2003.
33. Quenee L.E., Schneewind O. Plague vaccines and the molecular basis of immunity against *Yersinia pestis*. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(12):817–23. DOI: 10.4161/hv.9866.
34. Overheim K.A., Depaolo R.W., Debord K.L., Morrin E.M., Anderson D.M., Green N.M., Brubaker R.R., Jabri B., Schneewind O. LcrV plague vaccine with altered immunomodulatory properties. *Infect. Immun.* 2005; 73(8):5152–9. DOI: 10.1128/IAI.73.8.5152-5159.2005.
35. DeBord K.L., Anderson D.M., Marketon M.M., Overheim K.A., DePaolo R.W., Ciletti N.A., Jabri B., Schneewind O. Immunogenicity and protective immunity against bubonic plague and pneumonic plague by immunization of mice with the recombinant V10 antigen, a variant of LcrV. *Infect. Immun.* 2006; 74(8):4910–4. DOI: 10.1128/IAI.01860-05.
36. Daniel C., Dewitte A., Poiret S., Marceau M., Simonet M., Marceau L., Descombes G., Boutillier D., Bennaceur N., Bontemps-Gallo S., Lemaître N., Sebbane F. Polymorphism in the *Yersinia* LcrV antigen enables immune escape from the protection conferred by an LcrV-secreting *Lactococcus lactis* in a *Pseudotuberculosis* mouse model. *Front. Immunol.* 2019; 10:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01830.
37. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019; 20(5):357–70. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0.
38. Li B., Zhou L., Guo J., Wang X., Ni B., Ke Y., Zhu Z., Guo Z., Yang R. High-throughput identification of new protective antigens from a *Yersinia pestis* live vaccine by enzyme-linked immunospot assay. *Infect. Immun.* 2009; 77(10): 4356–61. DOI: 10.1128/IAI.00242-09.
39. Erova T.E., Rosenzweig J.A., Sha J., Suarez G., Sierra J.C., Kirtley M.L., van Lier C.J., Telepnev M.V., Motin V.L., Chopra A.K. Evaluation of protective potential of *Yersinia pestis* outer membrane protein antigens as possible candidates for a new-generation recombinant plague vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20(2):227–38. DOI: 10.1128/CVI.00597-12.
40. Lin J.S., Szaba F.M., Kummer L.W., Chromy B.A., Smiley S.T. *Yersinia pestis* YopE contains a dominant CD8 T cell epitope that confers protection in a mouse model of pneumonic plague. *J. Immunol.* 2011; 187(2):897–904. DOI: 10.4049/jimmunol.1100174.
41. Zhang Y., Mena P., Romanov G., Bliska J.B. Effector CD8+ T cells are generated in response to an immunodominant epitope in type III effector YopE during primary *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Infect. Immun.* 2014; 82(7):3033–44. DOI: 10.1128/IAI.01687-14.
42. Szaba F.M., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Lin J.S., Parent M.A., Montminy-Paquette S.W., Lien E., Johnson L.L., Smiley S.T. D27-pLpxL, an avirulent strain of *Yersinia pestis*, primes T cells that protect against pneumonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(10):4295–304. DOI: 10.1128/IAI.00273-09.
43. Szaba F.M., Kummer L.W., Duso D.K., Koroleva E.P., Tumanov A.V., Cooper A.M., Bliska J.B., Smiley S.T., Lin J.S. TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  but not perforin are critical for CD8 T cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5):e1004142. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004142.
44. Zvi A., Rotem S., Zauberman A., Elia U., Aftalion M., Bar-Haim E., Mamroud E., Cohen O. Novel CTL epitopes identified through a *Y. pestis* proteome-wide analysis in the search for vaccine candidates against plague. *Vaccine.* 2017; 35(44):5995–6006. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.092.
45. Chowell D., Krishna S., Becker P.D., Cocita C., Shu J., Tan X., Greenberg P.D., Klavinskis L.S., Blattman J.N., Anderson K.S. TCR contact residue hydrophobicity is a hallmark of immunogenic CD8+ T cell epitopes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015; 112(14):E1754–62. DOI: 10.1073/pnas.1500973112.

**Authors:**

*Budanova A.A., Shchukovskaya T.N.* Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

**Об авторах:**

*Буданова А.А., Щуковская Т.Н.* Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.