

КОНФЕРЕНЦИЯ «ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ»

Russian Journal of
IMMUNOLOGY

Official Journal of Russian Society of Immunology



Volume 9
Supplement 2

2005

Врожденный иммунитет и защита от инфекций

П.Г. Назаров

ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург,

Под врожденным иммунитетом понимают совокупность факторов неспецифической резистентности, обеспечивающих немедленную защиту при внедрении антигена или патогена. Эти факторы являются врожденными, а их защитное действие обеспечивает элиминацию микробов или предотвращение инфекции на тех ранних этапах процесса защиты, когда приобретенный иммунитет еще отсутствует.

В отличие от приобретенного иммунитета, система врожденного иммунитета не различает тонкие структурные детали микробных антигенов, а опознает чужое лишь в общих чертах, выделяя наиболее существенные признаки микробов, отсутствующие у человека. Эти характерные микробные антигены, или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, включают липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамположительных микробов, маннозу (она часто входит в состав микробных гликолипидов и гликопротеинов, но редко встречается в биологических структурах человека), бактериальную ДНК, N-формилметионин, встречающийся в белках бактерий, двунитчатую РНК вирусов, глюканы клеточных стенок грибов. Практически все типы лейкоцитов имеют паттерн-распознающие рецепторы, поэтому реакции врожденного иммунитета против микробов начинаются немедленно. Патоген-ассоциированные паттерны распознаются также целым рядом гуморальных факторов неспецифической резистентности, которые действуют как опсонины и активаторы комплемента. Система врожденного иммунитета включает фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты и макрофаги); клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы, тучные клетки, эозинофилы); натуральные киллеры (NK-клетки); и гуморальные факторы, или молекулы, такие как белки комплемента, белки острой фазы воспаления, цитокины. Считается, что вся система врожденного иммунитета в состоянии распознать около 1000 молекулярных паттернов [15].

Выделяют два класса клеточных паттерн-распознающих рецепторов: 1) рецепторы фагоцитов, активирующие эндоцитоз; они способствуют захвату, поглощению и разрушению микроба; примеры рецепторов этого типа – маннозные рецепторы, связывающие концевые группы маннозы и фукозы в гликопротеинах и гликолипидах микробов, и скавенджер-рецепторы, связывающие ЛПС, пептидогликан, тейхоевые кислоты; и 2) сигнальные рецепторы, активирующие другие внутриклеточные процессы; к рецепторам этого типа относятся toll-подобные рецепторы (или TLR) и мембранная молекула CD14. Связывание микробных веществ с этими рецепторами активирует в иммунокомпетентной клетке синтез и секрецию цитокинов, регулирующих развертывание реакций врожденного и приобретенного иммунитета.

Toll-подобные рецепторы сканируют консервативные структуры патогенов. У человека идентифицировано 10 таких рецепторов. Эти интегральные белки мембраны I типа гомологичны своими внутриклеточным доменами (Toll/IL-1R, или TIR-доменами) рецепторам интерлейкина-1, с которыми они составляют общее суперсемейство. Ниже приведена специфичность десяти TLR человека [5, 19].

TLR1: триациллипопептиды бактерий и микобактерий, растворимые факторы *Neisseria meningitidis*.

TLR2: липопептиды различных патогенов, пептидогликаны грам(-) бактерий, ли-

питейхоевая кислота грам(+) бактерий, липоарабиноманнан микобактерий, гликоинозитолфосфолипиды трипаносом, гликолипиды *Treponema malophilum*, порины *Neisseria*, атипичные ЛПС *Leptospira interrogans* и *Porphyromonas gingivalis*, зимозан грибов.

TLR3: двунитчатая РНК вирусов.

TLR4: ЛПС грам(-) бактерий, вирусы, белок теплового шока HSP60 *Chlamydia pneumoniae*.

TLR5: бактериальный флагеллин.

TLR6: диациллипептиды микоплазм, липотейхоевая кислота грам(+) бактерий, зимозан грибов.

TLR7: однонитчатая РНК вирусов, синтетические вещества.

TLR8: синтетические вещества, однонитчатая РНК вирусов.

TLR9: CpG-содержащая ДНК бактерий и вирусов.

TLR10: специфичность не известна.

TLR11: уропатогенные бактерии.

При взаимодействии TLR с лигандами активируются гены, кодирующие синтез цитокинов и их рецепторов. TLR индуцируют такие процессы врожденного иммунитета, как воспаление, лихорадка и фагоцитоз, благодаря чему обеспечивается немедленный отпор микробной инвазии. TLR участвуют и в приобретенном иммунитете, генерируя сигналы, необходимые для гуморального (продукции антител) и клеточного иммунного ответа (продукции цитотоксических Т-лимфоцитов). Кроме связывания микробных продуктов, TLR участвуют в организации и структурировании среды воспалительного очага; некоторые из TLR взаимодействуют с окружающими эндогенными молекулами: TLR1 связывает HSP70, TLR2 – митохондриальные и ядерные компоненты, высвобождающиеся при цитолизе [18], TLR4 – HSP70, домены фибронектина III типа, олигосахариды гиалуроновой кислоты, полисахаридные фрагменты гепарансульфата, фибриноген. TLR экспрессируются нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, мукозальными эпителиоцитами [9, 11].

В реакциях клеток на ЛПС участвует также мембранная молекула CD14, связывающая ЛПС, но не обладающая сигнальными функциями [2]. В роли ее корецептора выступает TLR-4: он присоединяется к комплексу CD14/ЛПС и транслирует сигнал внутрь клетки [18]. Рецептор CD14 имеется на моноцитах, макрофагах и нейтрофилах. Активация CD14/TLR-4 эндотоксином (или пептидогликаном) ведет к активации транскрипционного фактора NF-κB и контролируемых им внутриклеточных процессов [11]. Мишенями NF-κB служат гены цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, GM-CSF, IFNγ, молекул адгезии ICAM, VCAM, ELAM, острофазовых белков, NO-синтазы, циклооксигеназы-2, антимикробных пептидов β-дефенсина, молекул HLA, регуляторов апоптоза Fas-L, с-тус, р53, циклина D1 и др. [7, 14]. Повышение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNFα и PAF инициирует воспаление и активацию систем комплемента и коагуляции.

Важную роль в защитных реакциях врожденного иммунитета играют гамма-дельта Т-клетки, у которых гены Т-клеточного рецептора (TCR) не претерпевают реаранжировку V, D и C-генных сегментов [4, 20], поэтому гамма-дельта Т-клетки обладают ограниченным набором антигенраспознающих рецепторов и меньшими возможностями в распознавании чужеродных антигенов по сравнению с Т-клетками αβ-типа. V-гены γ- и

δ -цепей этого TCR остаются в так называемой зародышевой конфигурации. Гамма-дельта Т-клеточный рецептор, состоящий из цепей $V\gamma 2/V\delta 2$, распознает множество однотипных, фосфатированных микробных веществ непептидной природы – пренилфосфат, алкилфосфат, тимидинтрифосфат и т.п., а также определенные детерминанты столбнячного токсина, белки теплового шока туберкулезных микобактерий. Рецептор $V\gamma 3/V\delta 1$ -типа распознает другую группу антигенов – неоантигены «клеточного стресса», индуцированные инфекцией или повреждением и т.п. В системе MALT (мукозального иммунитета) гамма-дельта Т-клетки локализируются в Т-зависимых зонах вне фолликулов. При наличии инфекции количество гамма-дельта Т-клеток возрастает. В инфекционном очаге гамма-дельта Т-лимфоциты взаимодействуют с активированными провоспалительными макрофагами, которые появляются во время или после очищения очага от патогена. При этом гамма-дельта Т-клетки активируются, приобретают цитотоксическую активность и убивают стимулировавшие их макрофаги. Эти данные указывают на то, что гамма-дельта Т-лимфоциты участвуют не только в противомикробной защите, но и в разрешении воспалительного процесса и ограничивают хронизацию воспаления [8].

Ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань, или мукозальная иммунная система (MALT-система; от англ. mucosa associated lymphoid tissue) – первая линия защиты от микробной инвазии. Слизистые оболочки содержат практически все типы лейкоцитов, в т. ч. Т- и В-лимфоциты и антигенпредставляющие дендритные клетки. В эпителии слизистых оболочек могут содержаться М-клетки, выполняющие адсорбирующую, транспортную и антигенпрезентирующую функции [12]. MALT является индуктивной областью мукозального иммунитета, здесь происходит знакомство иммунокомпетентных клеток с антигеном и начинается иммунный ответ. Дендритные клетки зародышевого центра фолликула хранят нативный антиген, который стимулирует рост В-клеточных бластов и гипермутацию их иммуноглобулиновых V-генов. При контакте В-клетки с CD4+ Т-хелпером начинается перестройка CH-генов константной части тяжелой цепи иммуноглобулина. Здесь образуются В-лимфоциты, синтезирующие полимерный иммуноглобулин IgA [6]. Первичные лимфоидные фолликулы появляются в MALT на 16-й неделе гестации, а зародышевые центры формируются вскоре после рождения под влиянием тимусзависимых реакций В-лимфоцитов. Во время этих В-клеточных реакций происходит клональная экспансия В-клеток, созревание аффинитета В-клеточного антиген-узнающего рецептора и соматическая гипермутация в генах переменной области иммуноглобулина (Ig V), отбор В-лимфоцитов по степени родства к антигену, созревание В-клеток в В-клетки памяти и плазматические клетки и индукция гена J-цепи, необходимой для сборки IgA [6].

Кроме паттерн-распознающих рецепторов, находящихся на поверхности клеток, в реакциях врожденного иммунитета участвует ряд растворимых факторов, которые также распознают молекулярные паттерны патогенов. Это белки, связывающиеся с клеточными стенками микробов и способствующие активации комплемента и фагоцитозу. К системе врожденного иммунитета относятся следующие молекулярные факторы:

Лизоцим (ацетилмурамидаза) – фермент, разрушающий пептидогликан клеточных стенок бактерий.

Дефенсины – семейство коротких полипептидов, содержащих в своей структуре много положительно заряженных аминокислот. Дефенсины формируют поры в мемб-

ранах бактерий, что вызывает утечку клеточного содержимого и гибель микробов [1].

Лактоферрин и трансферрин – белки, отбирающие у бактерий ионы железа [2].

Цитокины и хемокины, в том числе интерфероны – медиаторы, регулирующие инициацию и течение многих защитных реакций [3].

Важную роль в противомикробной защите, особенно на ранних этапах, до начала антигенспецифических иммунных реакций играют белки семейства пентраксинов. К ним относятся С-реактивный белок (CRP), сывороточный Р-компонент амилоида (SAP). Они опсонизируют бактерии и активируют комплемент, усиливая фагоцитоз. Быстрый синтез пентраксинов в острой фазе воспаления индуцируется в печени провоспалительными цитокинами. CRP широко известен как острофазовый реактант [2]. Описаны новые члены семейства пентраксинов: белок моноцитов и макрофагов человека TSG-14 (PTX3) [13] и нейрональные пентраксины человека NPX1 и NPX2 [16], действующие в синаптической щели.

Маннозосвязывающий лектин (MBL) – синтезируемый печенью белок, который связывает углеводы бактерий, дрожжей, некоторых вирусов и некоторых паразитов и активирует комплемент по лектиновому пути с образованием фрагмента комплемента C3b – молекулы, способствующей прикреплению микробов к фагоцитам. MBL напоминает по структуре C1q, оба белка относят к семейству коллектинов. Подобно С-реактивному белку MBL является опсоином и усиливает поглощение бактерий клетками.

Среди белков, составляющих матрикс соединительной ткани, некоторые обладают прямыми противомикробными свойствами. Межклеточное вещество (матрикс) соединительной ткани является областью, где разворачиваются воспалительные процессы. В создании матрикса участвуют фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Одним из таких белков является фибронектин. Благодаря высокой адгезивности фибронектин опсонизирует патогенные микроорганизмы (*S. aureus*, *Str. pyogenes* (M-), *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), связывает C1q и активирует комплемент по классическому пути [17]. Другим противомикробным белком матрикса является ламинин, который также связывается с бактериями и ускоряет их клиренс [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. СПб.: Наука, 1999, 162 с.
2. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001, 423 с.
3. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление, 2004, 3 (2), 16-22.
4. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Медицина, 1999, 600 с.
5. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nature Rev. Immunol.* 2004, 4, 499-511.
6. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003, 67 (1), 69-76.
7. Saamano J., Hunter C.A. NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15, 414-429.
8. Carding S.R., Egan P.J. The importance of gamma delta T cells in the resolution of pathogen-induced inflammatory immune responses. *Immunol. Rev.*, 2000, 173, 98-108.
9. Fichorova R.N., Cronin A.O., Lien E. et al. Response to *Neisseria gonorrhoeae* by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of toll-like receptor 4-mediated signaling. *J. Immunol.*, 2002, 168, 2424-2432.
10. Giannelli G., Pozzi A., Stetler-Stevenson W.G. et al. Expression of MMP-2-cleaved laminin-5 in breast remodelling stimulated by sex steroids. *Am. J. Pathol.*, 1999, 154, 1193-1201.
11. Hallman M., Ramet M., Ezekowitz R.A. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatr. Res.*, 2001, 50, 315-321.
12. Hiroi T., Iwatani K., Iijima H. et al. Nasal immune system: distinctive Th0 and Th1/Th2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28, 3346-3353.
13. Introna M., Alles V.V., Castellano M. et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood.*, 1996, 87 (5), 1862-1872.
14. Li M. et al. An essential role of the NF- κ B/toll-like receptor (TLR) pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *J. Immunol.*, 2001, 166, 7128-7135.
15. Medzhitov R., Janeway C.A. Decoding the pattern of self and nonself by the innate immune system. *Science.*, 2002, 296, 298-300.
16. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics.*, 1996, 36, 543-545.
17. Sechler J.L., Corbett S.A., Wenk M.B., Schwarzbauer J.E. Modulation of cell-extracellular matrix interactions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, 857, 143-154.
18. Triantafyllou M., Triantafyllou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol.*, 2002, 23, 301-305.
19. Ulevitch R.J. Therapeutics targeting. The innate immune system. *Nature Rev. Immunol.*, 2004, 4, 512-520.
20. Villarrubia N., Leon F., Bootello A. T gamma-delta lymphocytes and their role in hypersensitivity processes in the digestive and respiratory mucosa. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2002, 30 (5), 273-282.