

УДК 612.017.1;577.27  
ББК 28.707.4  
Г20

*Рекомендовано к опубликованию решением Ученого и Учебно-методического советов биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова*

Рецензенты:

член-корреспондент РАН, доктор биологических наук,  
профессор *С.А. Недоспасов*  
доктор медицинских наук, профессор *А.А. Ярилин*  
доктор медицинских наук, профессор *Б.В. Пинегин*

**Гариб Ф.Ю.**

Г20 Взаимодействие патогенов с врожденным иммунитетом. —  
М.: Издательство Московского университета, 2013. — 48 с.  
ISBN 978-5-211-06412-6

В учебно-методическом пособии систематизированы современные научные данные о коэволюционно сформированной изошренной стратегии бактериальных патогенов, целенаправленно воздействующих на все врожденные иммунные реакции хозяина, на основании чего с новых позиций изучаются иммунные процессы и разрабатываются уникальные вакцины и лекарственные препараты.

Пособие предназначено для студентов старших курсов биологических и медицинских вузов, изучивших основы современной иммунологии и микробиологии.

Учебно-методическое пособие подготовлено впервые и является частью спецкурса «Инфекции и иммунитет», прочитанного автором студентам 4 и 5 курсов кафедры иммунологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова в 2010—2012 гг.

*Ключевые слова:* врожденный иммунитет, фагоцитоз, воспаление, рецепторы, комплемент, антимикробные пептиды, апоптоз, аутофагия, презентация, эвазия.

**Garib F.Yu.**

Pathogen Interaction with the Innate Immunity. — Moscow:  
Moscow University Press, 2013. — 48 p.  
ISBN 978-5-211-06412-6

This manual systemizes modern scientific data about co-evolutionarily formed sophisticated strategy of bacterial pathogens intentionally influencing all the congenital immune reactions of the host which gives a basis for investigating the immune processes and elaborating new vaccines and medications.

The book is useful for senior students of biological faculties and medical institutes who have completed the basics of modern immunology and microbiology.

The manual is published for the first time and is a part of a special course *Infections and Immunity* delivered by the author for 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> year students of the Immunology Department of Lomonosov Moscow State University's Faculty of Biology in 2010—2012.

*Key words:* innate immunity, phagocytosis, inflammation, receptors, complement, antimicrobial peptides, apoptosis, autophagia, presentation, evasion.

УДК 612.017.1;577.27  
ББК 28.707.4

ISBN 978-5-211-06412-6

© Ф.Ю. Гариб, 2013

© Издательство Московского университета, 2013

# Содержание

Введение .....	6
<b>1. Алгоритм врожденного иммунного ответа на патогенные бактерии .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Ускользание патогенных бактерий от иммунного распознавания .....</b>	<b>10</b>
2.1. Вариации молекулярных структур на поверхности .....	10
2.2. Антигенные вариации у бактерий .....	12
<b>3. Взаимодействия бактерий с фагоцитами .....</b>	<b>13</b>
3.1. Устойчивость бактерий к киллингу фагоцитами .....	13
3.2. Бактериальные лиганды для ингибирующих рецепторов .....	16
3.3. Секреторные системы у патогенных бактерий .....	17
<b>4. Противодействие антимикробным катионным пептидам ....</b>	<b>23</b>
<b>5. Инактивация комплемента .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Влияние патогенов на воспалительный ответ .....</b>	<b>26</b>
6.1. Механизм подавления синтеза провоспалительных цитокинов ..	27
6.2. Ингибирование опосредованного инфламмасомой процессинга IL-1 $\beta$ .....	29
6.3. Инактивация цитокинов и активация их продукции .....	30
6.4. Усиление воспалительного процесса .....	31
6.5. Управление врожденными сигнальными путями .....	31
<b>7. Манипуляция механизмами клеточной смерти — апоптозом</b> .....	<b>33</b>
<b>8. Аутофагия — роль в иммунной защите и способности эвазии бактерий .....</b>	<b>35</b>
<b>9. Влияние внутриклеточных бактерий на презентацию антигенов .....</b>	<b>37</b>
9.1. Кросс-презентация <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	39
9.2. Кросс-праймаинг <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	41
Заключение .....	43
Рекомендуемая литература .....	47

## Введение

Классическая иммунология демонстрирует потенциальные возможности иммунной системы к распознаванию патогена и формированию адекватного и эффективного иммунного ответа, который завершается санацией от возбудителя болезни и сохранением иммунной памяти. В свою очередь многие патогены способны ускользать от распознавания и «управлять» иммунными процессами. Эволюционное развитие микроорганизмов происходит благодаря беспрецедентно высокой изменчивости и скорости размножения. В связи с этим в последние десятилетия отмечаются активизация известных и появление новых инфекционных возбудителей.

Некоторые патогены получили глобальное распространение. Так, по данным ВОЗ, туберкулезом, вирусными гепатитами, герпес-вирусной и другими инфекциями заражено несколько миллиардов человек. Ежегодно от инфекционных заболеваний погибает около 20 млн человек, преимущественно от диареи, СПИДа, туберкулеза и малярии, что составляет  $\frac{1}{3}$  от всех причин смерти людей. Поэтому появилось понятие «успешные патогены», которые реализуют множество стратегий, позволяющих им преодолевать врожденный и приобретенный иммунный ответ. Очевидно, возможности иммунной системы имеют определенные ограничения по отношению к микроорганизмам с высоким потенциалом инвазивности. Уместно вспомнить, что вирулентность микроорганизмов может быть весьма высокой и приводить к гибели 50–100% заболевших людей, что задокументировано после эпидемий оспы, чумы, холеры и других особо опасных инфекций в предыдущих столетиях.

Интеллектуальные и технические возможности человечества реализовались в создании антибиотиков и вакцин против патогенных микроорганизмов. Широкое использование анти-

биотиков в XX в. позволило сохранить сотни миллионов жизней и подарило надежду на победу над бактериальными инфекциями. Однако у всех патогенов постепенно развивается устойчивость к антибиотикам.

Бесспорным успехом в защите от опасных микроорганизмов является создание и масштабное использование вакцин. Тем не менее к настоящему времени удалось разработать и внедрить вакцины только против 34 возбудителей вирусных и бактериальных инфекций при наличии около 400 инфекционных заболеваний. Попытки создания новых вакцин пока не дают нужных результатов, за редкими исключениями (вакцины против вирусов гепатита В и папилломы).

Очевидно, что проблема борьбы с «успешными» патогенами представляется весьма сложной и становится все более актуальной. В настоящее время мировые научные тенденции направлены на углубленное исследование механизмов взаимодействия патогенов и иммунной системы млекопитающих, что имеет фундаментальное значение для биологии и медицины. Разработка вакцин новых поколений станет одним из важных результатов исследований в этой области. Вместе с тем используемые патогенами механизмы воздействия на иммунные процессы могут служить основой для создания новых препаратов для профилактики и лечения инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний и злокачественных новообразований.

Исходя из этого в предлагаемом учебно-методическом пособии приведены современные научные данные по ключевым механизмам взаимодействия патогенных бактерий с врожденными реакциями иммунитета у человека.

# 1

## Алгоритм врожденного иммунного ответа на патогенные бактерии

Клетки врожденного иммунитета распознают чужеродные структуры патогена, оценивая их потенциальную опасность, развивают эффективные реакции фагоцитоза, воспаления и подготавливают оптимальный адаптивный, т.е. более специфичный иммунный ответ. Проникая в организм человека через эпителиальные покровы тела, патогенные микроорганизмы защищаются от макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и гуморальных факторов врожденного иммунитета.

Врожденные реакции иммунитета развиваются по определенному алгоритму:

1-й этап — распознавание характерных для патогенов структур (паттернов) с помощью клеточных рецепторов врожденного иммунитета и растворимых антимикробных факторов. Происходит также распознавание сигнала опасности от собственных поврежденных молекул и клеточных структур (митохондрий) при стрессе или повреждении тканей хозяина, возникающих под влиянием инфекционного агента;

2-й этап — передача внутриклеточных сигналов от рецепторов к транскрипционным факторам с активацией конкретных генов;

3-й этап — продукция ранних цитокинов (в том числе хемокинов) клетками врожденного иммунитета, запускающих в свою очередь каскады клеточных и гуморальных врожденных иммунных реакций с участием гемопоэтической, иммунной, нервной и эндокринной систем;

4-й этап — формирование локального воспаления в зоне внедрения и размножения патогена;

5-й этап — фагоцитоз патогенных микроорганизмов с участием гуморальных опсонизирующих факторов.

Эффективность врожденного ответа на патоген определяет дальнейшие реакции в иммунной системе.

Вариант 1. Чаще всего врожденный ответ эффективен, т.е. под влиянием воспаления и фагоцитоза патоген удаляется из организма. В этом случае иммунный ответ завершается, происходят процессы репарации.

Вариант 2. Ответ недостаточно эффективен, поскольку инфекционный агент ускользает от факторов врожденного иммунитета, определенным образом воздействует на них и размножается. В этом случае происходит подготовка к развитию более специфичного — адаптивного иммунного ответа.

6-й этап — дендритные клетки и макрофаги, захватившие бактерии, процессируют антигены, образуют их комплексы с молекулами МНС I, II классов и CD1. Антигенсодержащие комплексы презентуются Т- и НКТ-клеткам, что является сигналом к запуску адаптивного иммунного ответа. Важно, что в процессе презентации дендритные клетки ориентируют Т-лимфоциты на реализацию оптимального иммунного ответа — клеточного, гуморального, воспалительного или развивается толерантность;

7-й этап — если внутриклеточные бактерии препятствуют процессингу и презентации, антигенпрезентирующие клетки используют достаточно эффективную «перекрестную» презентацию.

Нужно признать, что все микроорганизмы, обладающие патогенными свойствами, способны достаточно успешно преодолевать факторы врожденного иммунного ответа. В соответствующих разделах приведены ключевые понятия по механизмам воздействия бактериальных патогенов на врожденные иммунные реакции для гарантии их успешного выживания и размножения.

## 2

### Ускользание патогенных бактерий от иммунного распознавания

Особенностью бактериальных патогенов является их способность избегать иммунного ответа. Одна из стратегий направлена на камуфляж собственной поверхности или зараженной ими клетки, чтобы воспрепятствовать распознаванию рецепторами системы врожденного иммунитета.

#### 2.1. Вариации молекулярных структур на поверхности

Сложности при распознавании патогенов рецепторами врожденного иммунитета связаны с маскировкой поверхности бактерий. В частности, для экранирования бактериальной поверхности некоторые патогены синтезируют углеводную капсулу, которая создает препятствие для контакта с рецепторами клеток хозяина.

Так, углеводная капсула используется большинством патогенов, которые размножаются внеклеточно и циркулируют в организме. Например, капсулы пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*) защищают бактерии не только от распознавания врожденными рецепторами, но и от присоединения к патогену антител и комплемента, опсонизации и поглощения фагоцитами, что препятствуют их разрушению. Вместе с тем капсула может быть токсична для фагоцитов. Аналогично действуют бактерии, вызывающие менингит (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli K1*, *Neisseria meningitidis*). У них через поверхность капсулы выступают только пили, которые должны прикрепляться к клеткам хозяина, и их экранирование смысла не имеет.

Среди разных молекул, расположенных на бактериальной поверхности, иммунная система распознает как ключевые липид А в составе липополисахарида (LPS), флагеллин жгутиков и пептидогликан. Они являются характерными и относительно консервативными лигандами, которые распознаются рецепторами врожденного иммунитета (TLR, NOD, RIG и др.) для запуска

иммунной реакции. Поэтому бактериальные патогены стремятся затруднить распознавание именно этих молекул путем их постоянной модификации, благодаря чему патогены ускользают (evasion) от иммунного ответа.

Липополисахариды (LPS) — главный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Наружная часть LPS состоит из высоковариабельных углеводов, которые экспонируются на поверхности бактерий и потому становятся мишенью для комплемента. Однако эти структуры располагаются достаточно далеко от поверхности бактерии. Поэтому мембраноатакующий комплекс комплемента (C5-C9) формируется не в мембране бактерии, а вне ее, что позволяет патогену избежать разрушения.

Важным компонентом LPS является липид А, который, распознается TLR4 как паттерн, в ответ на который индуцируется магистральный сигнальный путь, приводящий к синтезу провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8), с чего собственно и начинается врожденная иммунная реакция. Поэтому эффективным способом ускользания патогенов является модификация липида А для изменения реакции TLR, поскольку сальмонелла имеет двухкомпонентный сенсор PhoP/PhoQ, реагирующий на состав среды, окружающей бактерию в организме хозяина, и регулирует многие гены вирулентности, часть из которых модифицируют структуру липида А. В результате, модифицированные варианты липида А способны в 100 раз (!) слабее активировать TLR4 (который в нормальных условиях индуцирует магистральный сигнальный путь), что существенно снижает силу локального воспалительного ответа. А некоторые микроорганизмы даже синтезируют липид А со структурой, которая неспособна активировать TLR2 (предназначен, в частности для распознавания атипичных вариантов липида А) и TLR4. Другим примером служат патогенные бактерии зубов *Porphyromonas gingivalis*, которые синтезируют множество разновидностей липида А, действующих по-разному на одни и те же TLR2 или TLR4 рецепторы как агонисты (активаторы) или антагонисты (блокаторы), что препятствует развитию оптимального воспалительного ответа.

Другой важной особенностью ответа на бактериальные патогены является распознавание пептидогликанов врожденными

рецепторами NOD1 и NOD2. Это внутриклеточные протеины, направленные на выявление бактерий, проникших в цитоплазму клеток хозяина и находящихся вне фагосомы. Взаимодействие NOD с бактериальным лигандом запускает сигнальные пути и приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, индуцирующего продукцию цитокинов для воспалительного ответа. Бактериальные патогены имеют разнообразные пути не только для создания препятствий их распознаванию рецепторами NOD, но и уклонения от последующего процессирования и презентации пептидогликана, что затрудняет адаптивный ответ. Например, *Listeria monocytogenes*, используя механизмы эвазии, свободно передвигается и размножается в цитозоле макрофагов и других клеток хозяина. Вероятно, приведенные выше механизмы ускользания патогенов могут быть расценены как эволюционно закрепленные факторы патогенности.

## 2.2. Антигенные вариации у бактерий

Известны механизмы антигенных вариаций, которые используют бактериальные патогены для уклонения от иммунного ответа. На поверхности бактерий может появиться множество сходных (но не идентичных) антигенных молекул, которые находятся под контролем независимо переключающихся генов. Как правило, экспрессируется один локус, а множество молчащих генов включаются поочередно. Иначе говоря, антигенная структура поверхностных молекул бактерий может претерпеть значительные вариации в процессе иммунного ответа.

Хорошим примером бактериальной модели, использующей вышеописанные механизмы, являются *Neisseria*, вызывающие менингит (*Neisseria meningitidis*) или гонорею (*Neisseria gonorrhoeae*). Так, на наружной мембране гонококков расположено 10 отличающихся антигенов, названных Ора-белками. Контроль экспрессии каждого из этих белков осуществляется отдельными, независимо переключающимися генами. В период инфекции множество Ора-белков экспрессируются в многочисленных комбинациях. Кроме того, изменения в аминокислотной последовательности белка пилей — пилина — происходят путем ча-

стных генетических рекомбинаций различных аллелей, контролирующих молекулярную структуру пилей. Одновременно в *Neisseria meningitidis* могут изменяться и липоолигосахариды (LOS).

## 3

### Взаимодействия бактерий с фагоцитами

Несмотря на наличие у хозяина многочисленных факторов антимикробной защиты, многие патогены способны выживать даже внутри клеток хозяина. Подобные патогены, среди которых имеются представители бактерий, грибов и вирусов, в ходе эволюции приобрели множество стратегий противодействия системам защиты хозяина. Оказалось, что все этапы фагоцитоза могут модифицироваться инфекционными агентами (табл. 1). Бактерии некоторых видов способны препятствовать процессу их поглощения фагоцитами путем разрушения опсонизирующих антител, компонентов комплемента или нарушать работу системы киллинга и переработки фагоцитированного материала в макрофагах и нейтрофилах. Бактерии приобрели устойчивость к одному или нескольким антимикробным факторам фагоцитов.

#### 3.1. Устойчивость бактерий к киллингу фагоцитами

В процессе захвата бактерий фагоциты образуют фагосому, которая постепенно созревает, формируя условия для киллинга бактерий: кислый рН, синтез токсических радикалов кислорода и азота, антимикробных пептидов, дефицит железа, триптофана и пр. При слиянии с лизосомами на бактерии воздействуют десятки ферментов, направленных на ее разрушение. Таким образом, созревание фагосом является важнейшим механизмом эффективного фагоцитоза, преодоление которого является основной стратегической целью внутриклеточных патогенов (табл. 1).

Для некоторых бактерий характерен метаболизм, направленный на противодействие закислению фагосом или на синтез белков, обладающих устойчивостью к низким значениям рН. Компонент клеточной стенки микобактерий — фосфоинозитид

**Антибактериальные механизмы активированных макрофагов  
и способы эвазии (ускользания) бактерий**

Антибактериальные механизмы активированных макрофагов	Способы эвазии бактерий
Продукция активных токсичных радикалов кислорода (ROI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– прикрепление к макрофагу через ингибирующие рецепторы к комплементу (C3) для подавления респираторного взрыва;</li> <li>– продукция детоксицирующих молекул ROI (супероксиддисмутазы, каталазы);</li> <li>– удаление бактериями ROI (фенольные гликолипиды, сульфатиды, липоарабиноманнаны)</li> </ul>
Продукция активных токсичных радикалов азота (RNI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– подавление созревания фагосомы;</li> <li>– детоксикация большинства радикалов азота</li> </ul>
Киллинг бактерий в фагосомах	<ul style="list-style-type: none"> <li>– переход из фагосомы в цитоплазму клетки</li> </ul>
Защелкивание в фагосоме	<ul style="list-style-type: none"> <li>– предотвращение созревания фагосомы путем воздействия бактериальными компонентами, в частности гликолипидами</li> </ul>
Слияние фагосомы с лизосомой, содержащей литические ферменты	<ul style="list-style-type: none"> <li>– блокирование транслокации лизосом и формирования фаголизосомы;</li> <li>– устойчивость клеточной стенки бактерий к низкому pH и лизосомальным гидролазам</li> </ul>
Продукция дефензинов (катионных пептидов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– снижение отрицательного заряда бактериальной клетки приводит к повышению ее резистентности к вставкам положительно заряженных катионных пептидов в мембрану;</li> <li>– всасывание катионных пептидов из мембраны внутрь бактерии, где они уже неопасны</li> </ul>
Подавление доставки железа в фагосому	<ul style="list-style-type: none"> <li>– микробы доставляют железо в фагосому через сидерофоры</li> </ul>

липоарабиноманнан — отделяется от поверхности живых бактериальных клеток и препятствует повышению  $Ca^{2+}$  в цитозоле, что замедляет процесс фагоцитоза.

Бактерии способны активно разрушать синтезируемые фагоцитами антимикробные пептиды или нейтрализовывать токсичные радикалы кислорода, продуцируя детоксицирующие ферменты (супероксиддисмутазы, каталазы). Кроме того, суще-

ствуют виды бактерий, которые предотвращают генерацию активных форм кислорода и азота, подавляя продукцию соответствующих ферментов, участвующих в их синтезе. Другие виды бактерий компенсируют недостаток железа внутри фагосомы за счет секреции особых железосвязывающих молекул — сидерофоров. Несмотря на то что большинство бактерий используют один или несколько защитных механизмов, только ограниченную группу бактерий можно отнести к «профессиональным» внутриклеточным патогенам. Данные виды способны выживать и даже размножаться внутри фагоцитов, избегая атаки со стороны антимикробных факторов. Так, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila* и *Coxiella burnetii* паразитируют в клетках хозяина благодаря способности блокировать или перепрограммировать созревание фагосом и противостоять микробицидным свойствам фаголизосомы.

Более детально исследованы механизмы иммунного ускользания *M. tuberculosis*. Фагоцитоз микобактерий макрофагами опосредован различными рецепторами. Одним из способов эвазии микобактерий является адсорбция ими на поверхности компонента комплемента C3, через который бактерия присоединяется к комплементсвязывающему рецептору C3 (C3R) фагоцита. Это ингибирующий рецептор, активация которого останавливает созревание фагосомы, содержащей бактериальные клетки. «Недозревшая» фагосома неспособна к киллингу бактерий и образованию фаголизосомы (см. также разд. 5).

Микобактерии, находящиеся внутри фагосом, тормозят их созревание и другим способом. В фагосомах, содержащих микобактерии, обнаружены молекулы Rab5A, которые блокируют передачу сигналов через молекулы фосфатидилинозитол-3-фосфата — PI(3)P. Они синтезируют фосфатазу SapM, которая специфически гидролизует PI(3)P.

Кроме того, обнаружено, что вирулентность *M. tuberculosis* в значительной степени определяется наличием кластера генов *esx-3*, экспрессия которых приводит к подавлению созревания фагосом.

*M. tuberculosis* могут покидать фагосому и нивелировать другие механизмы защиты макрофага.

В процессе клеточного иммунного ответа синтезируется IFN $\gamma$ , который активирует макрофаги, что повышает их способность уничтожать поглощенные микобактерии. Для киллинга выживших в фагосоме микобактерий под влиянием IFN $\gamma$  в цитозоле макрофага формируется аутофагосома — бислойная мембрана, которая захватывает фагосому с микобактериями и сливает ее с лизосомой. Микобактерии разрушаются ферментами лизосомы. Механизм аутофагии включается также при активации Toll-подобных рецепторов, индуцирующих в фагоците синтез проIL-1 $\beta$ , который процессируется инфламмасомой в активный IL-1 $\beta$ . Этот цитокин восстанавливает нарушенный микобактериями процесс созревания фагосомы путем возобновления продукции PI(3)P, важного участника сигнальных путей.

В ответ *M. tuberculosis* секретируют цинк-металлопротеазу ZmpA, которая ингибирует продукцию IL-1 $\beta$  клеткой хозяина, что подавляет синтез PI(3)P и вновь замедляет созревание фагосом.

Таким образом, вероятность внутриклеточного выживания бактерий остается высокой и определяется исходом многоуровневого противостояния патогена и организма хозяина.

### 3.2. Бактериальные лиганды для ингибирующих рецепторов

С целью повышения выживаемости возбудитель кодирует функциональные лиганды для ингибирующих рецепторов фагоцитов. Под их влиянием подавляются эффекторные функции, такие, как фагоцитоз, продукция радикалов кислорода и азота и синтез цитокинов. Например, ингибирующие рецепторы, расположенные на фагоцитах SIRT-1, CD300a, Siglec-5 и Siglec-9, подавляют опосредованный Fc-рецептором кислородный взрыв в фагоцитах. Активация рецепторов SIRP- $\alpha$ , PIR-B, PECAM-1, Siglec-5, PILR $\alpha$  и CD200R приводит к нарушениям TLR-индуцированной секреции цитокинов, PIR-B ингибирует хемотаксис. Нужно отметить, что отдельные рецепторы обладают двойной — ингибирующей и активирующей — функцией. Так, Lu49Q в сочетании с PECAM-1 стимулируют индуцированную миграцию нейтрофилов, а Lu49Q тормозит адгезию нейтрофилов. Сиг-

налы для выживания клеток, получаемые от цитокинов и факторов роста, могут быть супрессированы Siglec-8, Siglec-9, TNFR, Fas- и TRAIL. И наоборот, сигнал от CEACAM1 повышает выживание гранулоцитов и моноцитов. Наконец, торможение Fc-зависимого фагоцитоза осуществляют SIRP- $\alpha$  и Siglec-5.

*Staphylococcus aureus* специфически связывается с PIR-B, который подавляет опосредованный TLR воспалительный ответ. Поэтому у PIR-B-дефицитных макрофагов проявляется сильный провоспалительный ответ.

Лиганды для ингибирующих рецепторов Siglec-5 и Siglec-9 были найдены у бактерий. Так, у *Streptococcus* группы B в клеточной стенке заякорен белок b, который специфически связывается с Siglec-5, что приводит к ослаблению фагоцитоза и окислительного взрыва, уменьшению числа нейтрофильных внеклеточных сетевых ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs), предназначенных для захвата и киллинга бактерий, и снижению синтеза IL-8 в нейтрофилах. На *Moraxella catarrhalis* лигандом к рецептору CEACAM1 служит поверхностный белок A1.

Внутриклеточные молекулы, индуцируемые ингибирующими рецепторами после соединения с бактериальным лигандом, способны отключать сигнальные пути, запускаемые многими рецепторами — FcR, TLR, цитокиновыми, хемокиновыми, интегриновыми и др.

### 3.3. Секреторные системы у патогенных бактерий

Бактериальные патогены секретируют факторы вирулентности в клетки организма хозяина для уклонения бактерий от иммунного ответа. У бактерий (шигеллы, сальмонеллы и др.) различают несколько типов секреторных систем. В частности, с успехом используются весьма необычные третий (T3SS) и четвертый (T4SS) типы секреции, с помощью которых бактерии вводят белковые молекулы и ДНК прямо в клетки хозяина (!). Обе системы имеют широкий репертуар секретируемых эффекторных молекул. Они могут обладать широким спектром действия: быть токсичными для клеток хозяина, обеспечивать продвижение бактерий внутри клеток и в организме (инвазия);

репрограммировать транспорт лизосом для паралича фагоцитарного киллинга; содействовать формированию рецепторов для прикрепления бактерий и др. Секреторный механизм обеспечивает введение бактериальных белков в эукариотическую клетку хозяина. Он обусловлен наличием мембранных структур, подобных шприцу с иглой (рис. 1).

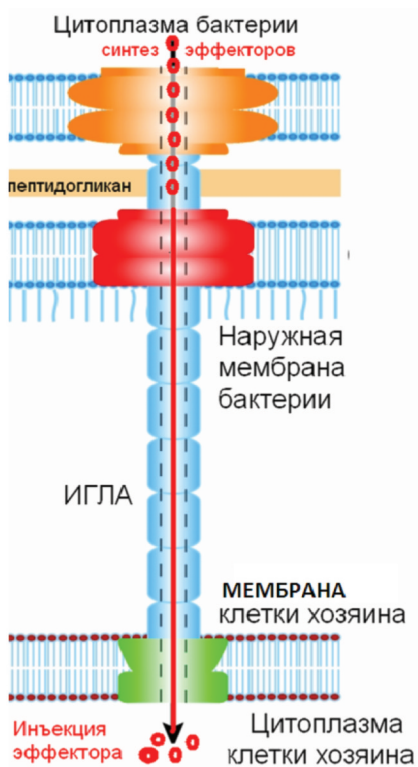


Рис. 1. «Бактериальный шприц» для прямого введения в клетку хозяина вирулентных дисрегулирующих и токсических веществ по механизмам секреции III и IV типов (Т3SS и Т4SS) (Coburn et al., 2007)

Роль «игл» выполняют заостренные на конце специальные пили, имеющие внутренний канал и способные «ввинчиваться» в мембрану клетки-реципиента с последующим трансцитозом

секреторных эффекторных бактериальных молекул. Механизм действия так называемого «бактериального шприца» аналогичен половому процессу конъюгации у прокариот.

Способность к прямому переносу эффекторных молекул в клетки хозяина используется различными бактериальными патогенами для преодоления факторов иммунной защиты. В частности, секреторная система *M. tuberculosis* обеспечивает размножение бактерий внутри макрофагов и проявление их вирулентности. Хорошо изучены несколько белковых эффекторов иерсиний. Многие из них воздействуют на актин, играющий центральную роль в фагоцитозе, который формирует фагосому и содействует ее слиянию с лизосомой. Тирозин-фосфатаза YopH дефосфорилирует ключевые протеины цитоскелета, такие, как FAK, паксиллин и P130CIS, а эффектор YopE инактивирует ключевой регулятор актина. Аналогичный механизм с успехом используют сальмонеллы и другие внутриклеточные бактерии. Как показано на рис. 2, механизм проникновения сальмонеллы в эпителиальную клетку слизистой оболочки хозяина заключается в следующем.

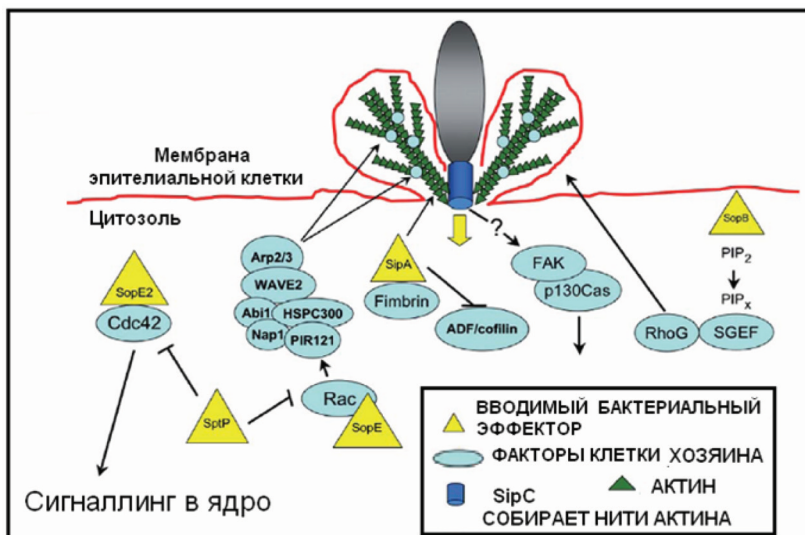


Рис. 2. Механизм проникновения сальмонеллы в эпителиальную клетку слизистой оболочки хозяина (объяснения в тексте) (Ly, Casanova, 2007)

Контакт бактерии с эпителиальной клеткой кишечника хозяина запускает процесс секреции T3SS и впрыскивания в клетку многочисленных эффекторных белков (обозначены желтым цветом). Сначала индуцируется образование в плазматической мембране клетки хозяина транслокона — проводника бактерии (обозначен синим цветом). Компонент проводника SipC собирает нити актина, разрастающиеся в месте контакта бактерии с эпителиальной клеткой. SipA продвигает и стабилизирует нити актина в процессе полимеризации. Преобразование нитей в ветвящиеся филаменты и сети требует выпячивания мембраны, что происходит под влиянием молекул хозяина Agr2/3, которые формируются из Ras, активированных белком сальмонеллы SopE.

SopE2 обеспечивает передачу сигнала в ядро клетки, приводящего к экспрессии провоспалительных цитокинов в кишечнике, что индуцирует диарею и выделение сальмонелл в окружающую среду.

Использование инъекций эффекторных молекул «бактериальным шприцем» позволяет внутриклеточным бактериям реализовать три стратегии: предотвращения гибели внутри фагосомы; блокирования слияния лизосом с фагосомами (чаще всего) и выживания внутри фаголизосомы. Находящиеся в фагосоме шигеллы, листерии и риккетсии секретируют лизины, растворяющие мембрану фагосомы, что позволяет патогенам проникать в цитоплазму, где значительно безопаснее (рис. 3). В частности, таким фактором вирулентности для *L. monocytogenes* является Lysteriolysin-O.

Возбудитель пневмонии *Legionella pneumophila* использует четвертый тип секреции (T4SS) для создания привилегированной ниши внутри клеток путем формирования в клетке хозяина специальной репликативной вакуоли, в которой бактерии беспрепятственно размножаются.

Со стороны фагоцитов эффективным путем санации от внутриклеточных патогенов является продукция реактивных форм кислорода и окиси азота (NO). Индуцибельная синтаза нитрита азота (iNOS) играет центральную роль в воспалении и иммунной регуляции, одновременно используется для продук-

ции NO при киллинге микробов, а также выступает в роли ключевой сигнальной молекулы. Патогены используют несколько путей для ухода от NO-опосредованного киллинга. В частности при интернализации в нефагоцитирующие клетки (эпителий кишечника) сальмонеллы формируют специализированные вакуоли *Salmonella containing vacuole (SCV)*, в которых размножаются.

Гены сальмонелл, отвечающие за факторы вирулентности, занимают 4% генома, расположены в хромосоме и плазмиде в виде островков, названных *Salmonella Pathogenicity Island (SPI)*. В частности, SPI-2 кодирует систему секреции III типа. Индукция экспрессии генов SPI-2 происходит в период пребывания сальмонелл внутри фагосомы макрофага. Их продуктом являются эффекторные молекулы, которые инъецируются в цитозоль макрофага для препятствия формированию фаголизосомы, что способствует выживанию сальмонелл в фагосоме. Бактерии используют также секрецию белков SPI-2, предназначенную для защиты от киллинга, вызванного активными формами азота.

Нужно подчеркнуть, что способность избегать разрушения под влиянием опасных ферментов хозяина — общий механизм эвазии «успешных» внутриклеточных бактериальных патогенов. Причем многие внутриклеточные патогены постоянно находятся во внутриклеточной вакуоли, создавая оптимальную для себя среду, которая отличается от обычных фаголизосом с микробицидным содержанием.

Остаются недостаточно понятыми механизмы, с помощью которых эти патогены препятствуют транспорту и слиянию фагосом с лизосомами, содержащими 50 различных разрушительных для бактерий литических ферментов. Полагают, что для этого внутриклеточные бактериальные патогены секретируют эффекторы в цитозоль хозяина, где они изменяют нормальное движение лизосом в направлении к фагосомам (рис. 3).

Следовательно, внутриклеточные бактерии блокируют созревание фаголизосомы — главного процесса фагоцитарной реакции, что способствует их выживанию и размножению даже внутри макрофага — клетки с мощным киллерным потенциа-

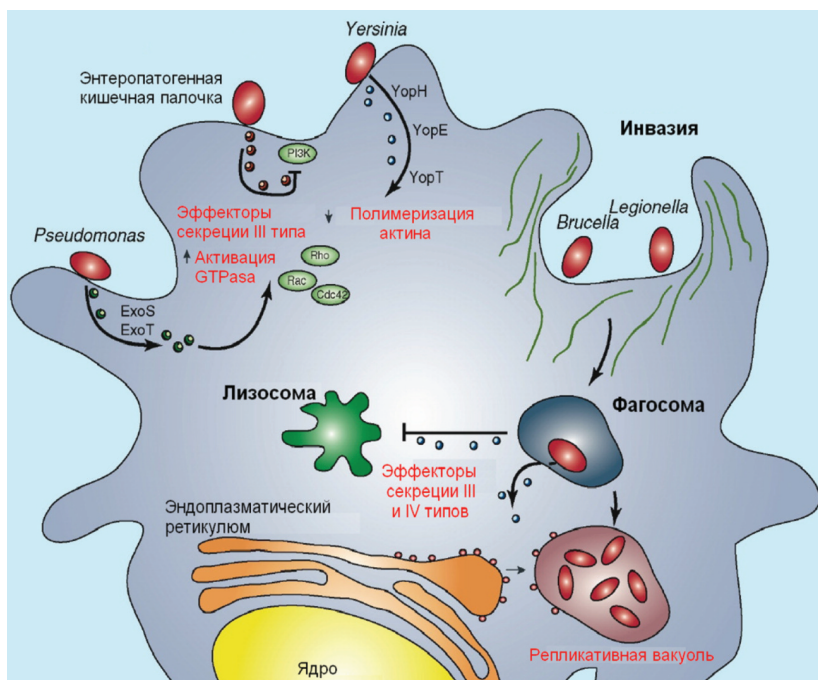


Рис. 3. Модификация фагоцитоза патогенами путем секреции эффекторных протеинов через «бактериальный шприц» (объяснения в тексте) (Coombes et al., 2004)

лом. Кроме того, такой способ выживания бактерий внутри фагосомы препятствует нормальному процессингу и презентации антигенных детерминант Т-клеткам, реализующим адаптивный иммунный ответ (см. соответствующий раздел).

В настоящее время раскрываются новые механизмы трансмембранной секреции бактериями, необходимые для управления функциями эукариотических клеток хозяина. Выявлены детали работы «бактериального шприца», например, обнаружен «электромотор», вращающий «иглы-пили», исследована кристаллическая структура шаперона для молекул, переносимых путем Т3SS, разработаны модели распознавания субстрата и активации системы Т3SS. Вероятно, что детальное изучение содержимого «бактериальных шприцев» позволит разработать оригинальные подходы к элиминации патогенов.

## Противодействие антимикробным катионным пептидам

Малые катионные пептиды, в частности дефензины и кателицидины, являются важным компонентом врожденного гуморального иммунитета. Они обладают выраженной антимикробной активностью, которая проявляется в повреждении мембраны путем вставки катионных пептидов в отрицательно заряженную мембрану бактерий. Различные антимикробные пептиды продуцируются многими клетками, в основном макрофагами, нейтрофилами и расположенными в слизистой оболочке кишечника клетками Панета.

Понятно, что формирование резистентности бактерий к антимикробному действию этих пептидов является важным способом преодоления врожденной защиты хозяина. С этой целью патогены используют следующие механизмы: а) изменяют структуру своей поверхности для препятствия вставкам этих пептидов в мембрану, что снижает вероятность лизиса бактериальной клетки; б) создают транспортные системы, которые всасывают катионные пептиды из мембраны внутрь клетки, где они уже неопасны; г) секретируют протеазы для разрушения этих пептидов на своей поверхности.

*Salmonella sp.* является лучшим примером таких патогенов, поскольку использует все три приведенных выше стратегии. Сальмонеллы модифицируют свои липополисахариды, в частности, липид А, используя различные механизмы, включая деацетилирование, присоединение аминокислот и др. Это снижает отрицательный заряд бактериальной клетки, что повышает ее резистентность к вставкам положительно заряженных катионных пептидов в мембрану. Кроме того, сальмонеллы экспрессируют на своей мембране протеазу PgtE, которая разрушает такие антимикробные пептиды, присоединившиеся к поверхности бактерии.

Сальмонеллы также способны всасывать в цитозоль присоединившиеся к ее поверхности антимикробные пептиды и таким способом нейтрализовать их повреждающее действие на

мембрану. Этот процесс кодируется у сальмонелл специальным локусом *sapA-F*, который опосредует их резистентность к катионным пептидам. Полная координация указанных механизмов резистентности находится под контролем общего двухкомпонентного регулятора — PhoP/PhoQ, который является сенсорным доменом, прямо связывающимся с катионным пептидом и активирующим ряд транскрипционных программ, опосредующих различные механизмы резистентности микроорганизма. Следовательно, для реализации своей вирулентности бактериальные патогены нейтрализуют молекулы врожденного иммунитета — катионные антимикробные пептиды.

## 5

### Инактивация комплемента

Циркулирующие в крови белки системы комплемента формируют три различных каскада антимикробной защиты: классический, альтернативный и лектиновый. Комплемент наряду с антителами содействует опсонизации бактерий для привлечения фагоцитов, их захвата и лизиса, а также обладает провоспалительным и иммунорегуляторным действием.

Изучение способов защиты бактерий от комплементзависимого киллинга только начинается. Большинство механизмов направлено на предотвращение присоединения к бактерии C3, поскольку это ключевой компонент системы, общий для всех путей активации комплемента. Известно, что в результате каскадной активации факторов комплемента формируется комплекс «летального удара», состоящий из компонентов C5-C9, которые разрушают наружную мембрану патогена. Для нейтрализации этого комплекса на поверхности бактерий — капсул или боковых цепей O-антигена — используются различные механизмы: предотвращение активации комплемента путем синтеза протеаз (гингипаин, C5a-пептидаза, эластаза), разрушающих компоненты комплемента; нарушение бактериальными протеазами нормального течения каскада активации комплемента.

Многие бактерии (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Porphyromo-*

*nas*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Salmonella*, *Borrelia*) напрямую инактивируют компоненты сложной системы комплемента. Среди них лидирует *S. aureus*, который эффективно нейтрализует фрагменты комплемента C1q, C3/C3b, C4, C5, конвертазы C3 и C5, рецептор C5aR и мембраноатакующий комплекс C5a-C9.

Было показано также, что конвертация плазминогена в плазмин происходит под воздействием стафилокиназы *S. aureus*, что приводит к разрушению IgG и C3b на поверхности бактерий и блокирует процесс опсонизированного фагоцитоза.

Внеклеточный белок *S. aureus* CHIPS (Chemotaxis inhibitory protein of *S. aureus*, 14 kDa) связывает два главных рецептора для хемотаксиса у нейтрофилов — к C5a компоненту комплемента (C5aR) и к формилпептиду (FPR). Этот белок эффективно блокирует хемотаксис нейтрофилов, что снижает воспалительный ответ.

Избыточная активация системы комплемента может привести к разрушению клеток, что опасно для организма. Контроль над ней реализуется через мембранные и растворимые протеины, которые относятся к семейству регуляторов активации комплемента — RCA. Поэтому RCA является главной мишенью в механизмах бактериальной эвазии. Например, M-протеины стрептококков группы А связывают RCA-протеины для подавления киллинга патогенов комплементом.

Размножающиеся бактерии способны утилизировать регуляторные белки активации комплемента хозяина — RCA (CR1, MCP, DAF, C4BP, FH, FHL-1) для подавления активации комплемента.

Каскады активации комплемента находятся под контролем ингибиторных белков хозяина, что используют бактерии для своей защиты от комплемента. Например, недавно установлено нейтрализующее действие стафилококкового ингибитора комплемента на C3-конвертазу, что снижало фагоцитарную активность и киллинг *S. aureus* нейтрофилами. Таким способом бактериальные продукты блокируют классический и альтернативный пути C3 конвертазы.

Известен механизм нарушения последовательной активации компонентов комплемента путем блокирования бактериями

вставок в мембрану компонентов комплемента C7, C8 или C9. Как описано в разд. 1, формирование мембраноатакующего комплекса (МАК) комплемента происходит на молекулах липополисахарида, расположенных на отдаленном расстоянии от мембраны бактерии, что предотвращает ее лизис.

Для выживания микобактерий им необходимо проникнуть в макрофаги. С этой целью на поверхность микобактерий выносятся специально синтезированный белок, аналогичный компоненту комплемента C4b хозяина, с которым взаимодействует C2b, этот комплекс активирует C3-конвертазу, чтобы к поверхности бактерии присоединился компонент C3b. Через соответствующий рецептор C3R макрофаг распознает и поглощает опсонизированную микобактерию. Благодаря такому механизму в фагосоме, содержащей микобактерию, не индуцируется респираторный взрыв, поскольку рецептор к C3 обладает ингибиторной функцией.

Таким образом, система комплемента стала мишенью для эвазии бактериальных патогенов. Обнаружено много способов ускользания бактерий от разрушения факторами комплемента. Патогенные бактерии способны нейтрализовать основные механизмы антибактериального эффекта комплемента: опсонизированный фагоцитоз, провоспалительное действие, мембранный лизис, хемотаксис, активировать ингибирующий рецептор к C3.

## 6

### **Влияние патогенов на воспалительный ответ**

Воспаление — это важнейший протективный механизм, недостаточность которого увеличивает продолжительность болезни и может привести к смертельному исходу. Хронические гипертрофические состояния являются причиной многочисленных заболеваний, включая астму, аутоиммунные и другие патологии, плохо поддающиеся лечению.

Известно, что в иммунном, в том числе воспалительном процессе, ведущую роль играют цитокины, вовлекающие различные клеточные популяции в эти реакции. Важно понимать, что через

соответствующие рецепторы цитокины оказывают влияние на клетки комплексно, потому ответ клеток, по сути, является результирующим многочисленных сигналов. В связи с этим возникло представление о формировании «цитокиновой сети». Основными индукторами цитокинов являются паттерны (характерные молекулы) патогенных бактерий. Известно порядка 20 классов бактериальных компонентов, способных индуцировать синтез цитокинов: липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, гликолипиды, суперантигены, экзотоксины, олигосахариды, олигопептиды, липопротеины, гликопротеины, адгезины, CpG ДНК, липоарабиноманнаны, фимбрии, фосфолипазы, протеиназы и др. Наиболее активными индукторами цитокинов являются бактериальные эндотоксины — липополисахариды, получившие определение «суперантигенов».

К ранним провоспалительным цитокинам, которые синтезируются через 1–3 часа после активации рецепторов врожденного иммунитета и соответствующих сигнальных путей, относят IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ . После чего продуцируются: рецепторный антагонист IL-1RA; IL-6; IL-8; IL-10. Так формируется локальная цитокиновая сеть, обеспечивающая развитие местной воспалительной реакции против патогена: воздействие на эндотелий сосудов для захвата лейкоцитов из кровотока селектинами, их направленного трафика в зону воспаления (IL-8), активизация фагоцитоза, продукция новых цитокинов, регулирующих активность клеток — участников воспалительного ответа. Цитокины передают сигналы в гипоталамус (IL-6) и костный мозг (гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы — GM-CSF) для их вовлечения в воспалительный процесс.

### **6.1. Механизм подавления синтеза провоспалительных цитокинов**

Способность контролировать воспалительный ответ на уровне цитокинов является доминирующей (и наиболее очевидной) в стратегии выживания патогенных бактерий. Сложной проблемой для исследователей оказалось выяснение механизмов формирования цитокиновой сети при инфекционной патоло-

гии. В настоящее время внимание исследователей сфокусировано на цитокининдуцирующем действии липополисахаридов грамотрицательных и пептидогликанов с липотейхоевыми кислотами грампозитивных бактерий.

Бактерии могут ингибировать синтез конкретных цитокинов (в частности IL-1 $\beta$ ) в макрофагах через систему секреции протеинов III типа посредством «бактериального шприца».

Секретируемые бактериальные эффекторы T3SS, в том числе AvgA, SseL определены как убиквитиназы для молекулы сигнального каскада I $\kappa$ B $\alpha$ , убиквитинирование которой с последующим разрушением в протеасоме приводит к ингибированию транскрипционного фактора NF $\kappa$ B (см. также разд. 6.5, рис. 4). MAPK-путь контролируется бактериальными белками AvgA/YopJ, что ослабляет воспалительные реакции и влияет на процессы апоптоза. OspF действует как фосфатаза, которая дефосфорилирует MAPK, тем самым предотвращая фосфорилирование гистона. В результате подавляются воспаление и апоптоз.

Центральную роль во врожденном иммунитете играет транскрипционный фактор NF $\kappa$ B, регулирующий воспалительный ответ, стимулируя синтез цитокинов, белков острой фазы, адгезионных молекул и др. NF $\kappa$ B вовлечен в защиту от апоптоза. Поэтому этот фактор избран мишенью для патогенов. Так, некоторые кишечные бактериальные патогены активируют NF $\kappa$ B для развития воспалительного процесса в кишечнике с целью распространения в окружающей среде. Однако, иерсинии для выживания и размножения в тканях хозяина подавляют активность NF $\kappa$ B, что направлено на выключение синтеза провоспалительных цитокинов. Непатогенные кишечные бактерии также ингибируют активность NF $\kappa$ B, для того чтобы нормальная кишечная микрофлора не индуцировала нежелательную и даже опасную воспалительную реакцию.

Микобактерии и хламидии имеют дополнительные механизмы для контроля над сигнальной системой цитокинов. В нескольких исследованиях выявлено, что патогенные бактерии подавляют синтез цитокинов. Так, энтеропатогенная кишечная палочка синтезирует токсин лимфостатин, а бруцеллы содержат во внутренней мембране особый протеин — Omp, действующие

как цитокиновый ингибитор. Липоарабиноманнаны микобактерий подавляют продукцию дендритными клетками IL-12, что блокирует формирование T-клеточного ответа, оптимального для защиты от микобактерий.

Иерсинии ингибируют выделение провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ , которые в наибольшей степени защищают хозяина от инфекции. Супрессия синтеза TNF $\alpha$  достигается блокадой транслокации, т.е. переноса NF $\kappa$ B в ядро макрофагов с помощью белка иерсиний YopP/J, инъецированного в клетку «бактериальным шприцем». Для такого воздействия требуется 30–60 мин.

Итак, убедительно показано, что для регуляции воспаления бактерии способны подавлять или стимулировать синтез цитокинов путем прямого контакта с клетками хозяина для инъекции в них специфических пептидов.

## 6.2. Ингибирование опосредованного инфламмасомой процессинга IL-1 $\beta$

Производство ключевого провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  клетками хозяина зависит от активации рецепторов врожденного ответа и сигнальных путей с вовлечением NF $\kappa$ B и AP-1, в частности, приводящих к транскрипции генов, контролирующих синтез биологически неактивного про-IL-1 $\beta$ . На втором этапе NLR запускают процесс сборки инфламмасы с активацией каспазы-1, которая протеолитически трансформирует про-IL-1 $\beta$  в активную форму IL-1 $\beta$ , поступающего в окружающую среду. Патогенные бактерии создали несколько способов инактивации инфламмасы.

*Y. enterocolitica* инъецирует в клетку эффекторный белок YopE и YopT, которые нарушают олигомеризацию каспазы-1. YopK, секретруемая путем T3SS, также блокирует инфламмасому.

Эффекторные молекулы ExoU and ExoS, выделяемые *P. aeruginosa*, блокируют активацию инфламмасы NLRC4.

Ген, контролирующий продукцию цинк-металлопротеиназы *zmp1* у *Mycobacterium tuberculosis*, воздействует на инфламмасому NLRP3.

Pneumolysin из *Streptococcus pneumonia* также блокирует выделение IL-1 $\beta$ , подавляя активность каспазы-1.

Таким образом, инактивация каспазы-1 под влиянием указанных выше белков, секретируемых внутриклеточными бактериями, приводит к ингибции опосредованного инфламма-сомой процессинга неактивного про-IL-1 $\beta$  в активный IL-1 $\beta$  со снижением проявлений воспалительного процесса.

### 6.3. Инактивация цитокинов и активация их продукции

Бактерии секретируют многочисленные протеиназы, которые содействуют их питанию, патогенности, в том числе иммунной эвазии. К примеру, *Pseudomonas aeruginosa* синтезирует две главных протеиназы — щелочную протеиназу и эластазу, которые могут инактивировать IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ . Легионеллы продуцируют металлопротеиназу, которая разрушает IL-2, а также удаляет CD4 с поверхности Т-клеток (!). Многие бактерии разрушают рецептор к IL-6 на моноцитах. Бактерии, вызывающие широко распространенные болезни пародонта, находятся в биопленках полости рта и способны разрушать цитокины IL-1 $\beta$  и IL-6, а также противовоспалительный цитокин — рецепторный антагонист IL-1RA.

К цистеиновым протеиназам, выделенным из *Porphyromonas gingivalis*, относят SpCP, которая обладает двойственной субстратной специфичностью и расщепляет связи, образованные карбоксильными группами остатков Arg, гидрофобных аминокислотных остатков (Val, Leu, Ala, Tyr, Phe) и, кроме того, Pro и Gly. SpCP способна также гидролизовать нативный коллаген. SpCP, возможно, является одним из факторов, обуславливающих вирулентность этих бактерий. Цистеиновые протеиназы из *Porphyromonas gingivalis*, расщепляющие связи Arg и Lys (Arg-gingipains и Lys-gingipains), способны инактивировать TNF $\alpha$ , IL-6, и IL-8. Эти наблюдения свидетельствуют, что бактериальные протеиназы действуют как прямые ингибиторы провоспалительных цитокинов. Парадоксально, но картина усложняется тем, что Lys-gingipain способен также усиливать цитокиновый синтез, а Arg-gingipain стимулировать секрецию IL-6 эпителиальными клетками.

## 6.4. Усиление воспалительного процесса

Интересно, что некоторые патогены не подавляют направленный против них воспалительный процесс, а даже его усиливают. Оказалось, что повышение концентрации клеток в зоне воспаления может обеспечить внутриклеточные патогены новыми репликативными нишами, что истощает общий пул фагоцитов. В связи с этим могут возникнуть тяжелые воспалительные заболевания. Например, шигеллы и сальмонеллы, которые вызывают острое воспаление кишечника, используют секрецию третьего типа для инъекций в клетку хозяина регулирующих субстанций IpaB и SipB соответственно. Они активируют каспазу-1, которая процессирует провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18, индуцирующие провоспалительные сигналы, что обеспечивает патогены новыми клетками, например, макрофагами, необходимыми для их репликации (!). В результате чего клетки врожденной иммунной защиты нейтрализуются.

Таким образом, внутриклеточные патогенные бактерии усиливают приток фагоцитов в зону воспаления, что обеспечивает им более продуктивное размножение и распространение.

## 6.5. Управление врожденными сигнальными путями

Сигнальные пути, ключевые для развития воспалительных реакций, индуцируются рецепторами врожденного иммунитета при взаимодействии с соответствующими лигандами — паттернами, аларминами и др. Каскад сигнальных реакций, идущих от рецепторов врожденного иммунитета к транскрипционному фактору NF $\kappa$ B, включает молекулы TRAF6, TAK1, IKK $\beta$ , I $\kappa$ B $\alpha$ , их фосфорилирование, убиквитинирование, транслокацию, что определяет ответную реакцию клетки (продукцию цитокинов, пролиферацию, дифференцировку и др.). Бактериальные патогены модифицируют сигнальные пути.

Так, *Yersinia sp.* секретируют фактор вирулентности LcrV, который индуцирует сигнал, подобный идущему от CD14 и TLR2, запускающие секрецию иммуносупрессивного цитокина IL-10 (рис. 4).

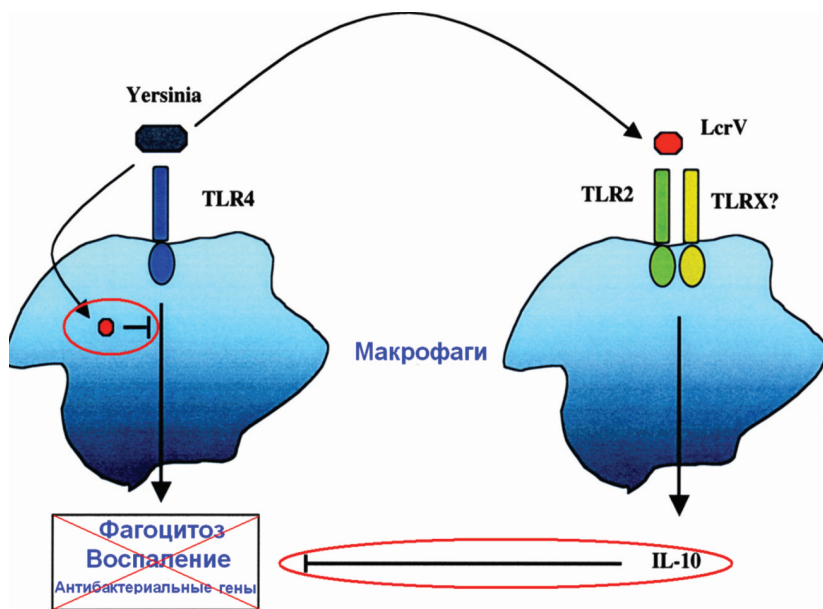


Рис. 4. Блокирование иерсиниями сигнальных путей в макрофагах путем секреции эффекторов для угнетения фагоцитоза и контроля над воспалением. Слева — подавление транскрипции антибактериальных генов, справа — продукция фактора вирулентности LcrV, индуцирующего синтез супрессорного цитокина IL-10 (Kopp, Medzhitov, 2002)

Общей мишенью для секретируемых эффекторов патогенов являются сигнальные пути, идущие через MAP-киназу и транскрипционный фактор NFκB. Например, *Yersinia sp.*, имеет эффектор третьего типа секреции — YopJ (YopP), который является убиквитин-подобной цистеиновой протеазой, повреждающей молекулы сигнальных путей. Такой механизм препятствует продукции провоспалительных цитокинов, что ослабляет воспалительный ответ. YopJ связывается с членами суперсемейства MAPK-киназ, включая МККs и IκB киназы и блокирует их способность активировать указанные воспалительные пути.

Однако имеются примеры патогенов, которые для усиления патогенеза специфически воздействуют на цитокиновые сигнальные пути. Например, протеин A *Staphylococcus aureus* прямо связывается с рецептором к TNFα (TNFR1), расположенным

на эпителии респираторного тракта, который запускает хемокиновый и цитокиновый каскады, что способствует развитию воспаления. *Shigella flexneri* секретирует протеинкиназу OspG, приводящую к деградации комплекса IκB и к активации NFκB, что усиливает воспаление в кишечнике и выброс жидкого кишечного содержимого в окружающую среду для внедрения возбудителя в организм нового хозяина.

## 7

### Манипуляция механизмами клеточной смерти — апоптозом

После бактериального инфицирования клеток контроль над программой клеточной смерти решающим образом влияет на течение и исход инфекционного процесса. Внутриклеточные патогены могут индуцировать или подавлять сигнальные пути клеточной смерти в инфицированных клетках, в зависимости от продолжительности внутриклеточного периода. Многие бактериальные патогены блокируют апоптоз путем повреждения соответствующих сигнальных путей, что является частью стратегии их выживания в клетках, защищенных от апоптоза.

Например, *Salmonella enterica* использует разнообразные стратегии, которые могут предотвращать апоптоз в клетках хозяина или способствовать ему, что является частью реализации их вирулентности при кишечных инфекциях.

Известно, что при апоптозе, в отличие от некроза, не индуцируется воспалительный ответ. Образованные в процессе апоптоза апоптотические тельца бесследно поглощаются макрофагами. Напротив, некротический путь гибели клеток индуцирует выраженный воспалительный ответ на продукты клеточного распада, что в определенных случаях может также использоваться патогенами для притока в зону воспаления «свежих» клеток, обеспечивающих размножающиеся патогены новыми зонами обитания.

С помощью целого ряда факторов сальмонеллы внедряются в эпителиальные клетки кишечника, в которых они персистируют и размножаются. Это опосредуется, главным образом, пу-

тем секреции эффекторов по третьему типу (ТЗСС), которые инъецируются бактериями в эпителиальные клетки — Spi1 и др. Фосфоинозитидфосфатаза SopB/SigD активирует протеинкиназу Akt, способствующую снижению уровня апоптоза и выживанию зараженных сальмонеллами клеток хозяина.

Взаимодействие сальмонелл с макрофагами более сложно, чем с эпителиальными клетками. Так, Spi1-эффекторы, введенные в клетку секреторным способом ТЗСС, могут активировать каспазу-1, которая способствует быстрой клеточной смерти, либо при такой активации каспазы стимулируется функция инфламасомы и усиливаются процессинг и продукция IL-1 $\beta$  и IL-18.

Первоначальное инфицирование организма запускает апоптоз и воспаление для облегчения проникновения в макрофаги, что способствует системному распространению бактерий. На этом этапе облегчается внутриклеточное выживание и размножение патогенов в макрофагах благодаря отсрочке апоптоза. Истощение клеточных резервов служит сигналом сальмонеллам к поиску новых репликативных ниш. Сальмонеллы отменяют процесс блокирования апоптоза в инфицированных клетках. Образовавшиеся при этом апоптотические тельца, содержащие живые сальмонеллы, захватываются интактными макрофагами, что обеспечивает патогенам дальнейшую персистенцию.

Облигатные внутриклеточные бактерии хламидии подавляют апоптоз посредством блокирования выделения митохондриального цитохрома C, подавляя активацию каспазы-3. Они также ингибируют синтез внутриклеточных факторов Bax и Bak и разрушают проапоптотические белки BHL3, Bim/Bod, Puma и Bad. Модуляция внутриклеточной среды и антиапоптотическое действие обеспечиваются белковыми эффекторами третьего типа ТЗСС.

Пейеровы бляшки препятствуют проникновению кишечных патогенов в организм. Патогены вызывают апоптоз многочисленных клеток в пейеровых бляшках, что нарушает их барьерную функцию и способствует распространению инфекции.

Альтернативным механизмом хозяина, направленным против эвазии, является резкое истощение пула собственных макрофагов путем индукции обширного апоптоза макрофагов

внутри инфицированного органа. Таким образом, патогены лишаются клеток, необходимых для размножения.

Интересно отметить, что фагоцитоз инфицированных апоптотических клеток, или субклеточных фрагментов может стать причиной включения бактериальных антигенов в путь кросс-презентации через МНС-1 рестрикцию, когда неинфицированные макрофаги или дендритные клетки поглощают зараженный клеточный детрит и процессируют его (подробнее см. разд. 9).

## 8

### **Аутофагия — роль в иммунной защите и способы эвазии бактерий**

Процесс аутофагии сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки. При аутофагии участок цитоплазмы, содержащий какие-либо органоиды окружается мембранным компартментом и отделяется от остальной цитоплазмы двойной мембраной. Индуцируется процесс аутофагии при появлении в клетке поврежденных органоидов, голодании клетки при дефиците поступления питательных веществ, кислорода или факторов роста. Процесс формирования аутофагосом начинается с самосборки в цитоплазме из бислойных мембран, белков и липидов. Изгибаясь, мембраны окружают часть цитоплазмы вместе с содержащимися в ней веществами или органеллами, а затем замыкаются в вакуоль — аутофагосому. Она изолирует подлежащий уничтожению материал и доставляют его к месту переработки — лизосомам. Аутофагосома сливается с лизосомой с образованием аутофаголизосомы. Под влиянием лизосомальных ферментов происходит расщепление ее содержимого, при этом фрагменты молекул, подлежащие повторному использованию, высвобождаются в цитоплазму. Процесс аутофагии программируется клеткой и служит источником полезных веществ, но может привести клетку к гибели, что по результату сближает аутофагию с апоптозом. Интересно, что обе системы используют в качестве сигналов целый ряд сходных белков. Это означает, что апоптоз и аутофагия действуют со-

вместно и, возможно, их следует рассматривать как составные части одной системы.

Одной из наиболее важных функций аутофагии является ее роль в иммунной защите против внутриклеточных патогенов. Этот способ используют клетки, чтобы избежать заражения гноеродными стрептококками.

Система аутофагии удаляет из клеток целый ряд возбудителей: туберкулеза *M. tuberculosis*; воспаления кишечника *Shigella* и *Salmonella*; гнойно-септических заболеваний *Streptococcus* группы А; туляремии *Francisella tularensis*; паразитарной инвазии *Toxoplasma gondi* и др.

Аутофагия не только удаляет патогенные микроорганизмы, но принимает участие в иммунном ответе. Например, аутофагосомы доставляют избежавшие распознавания патогены и их продукты к TLR. Нередко для предотвращения распознавания со стороны TLR патоген погружается в цитоплазму, поскольку сайт связывания рецептора экспонирован либо наружу, во внеклеточное пространство, либо внутрь эндосомы клетки. Аутофагосома поглощает микроорганизм и его компоненты из цитоплазмы и сливается с эндосомой, в мембране которой присутствуют TLR. Распознавание ими паттернов патогена приводит к индукции синтеза IFN $\gamma$ , который подавляет репликацию патогена. Эта система врожденного иммунитета быстро действует против внутриклеточных бактерий, таких, как *Mycobacterium*, *Shigella*, *Listeria* и др.

Недавно было показано, что некоторые бактерии модифицируют процесс аутофагии для выживания и репликации. *Shigella*, *Listeria* и другие бактерии вызывают лизис аутофагосомы для высвобождения в цитоплазму. Микобактерии туберкулеза предотвращают слияние с лизосомами аутофагосом, в которых они содержатся. Таким образом патогены используют аутофагию для своей защиты.

Патогенные бактерии могут самостоятельно индуцировать образование аутофагосомы. Так, возбудитель пневмонии *Legionella pneumophila* формирует вокруг себя аутофагосому и блокирует ее слияние с лизосомой. Таким образом, аутофагосома теряет способность выполнять функции переносчика патогенного

материала к TLR и служит убежищем для бактерий. Более того, она содержит захваченные из цитоплазмы питательные вещества, необходимые для размножения патогена.

Важными регуляторами активности процесса аутофагии служат IFN $\gamma$  и IL-4. IFN $\gamma$  индуцирует образование аутофагосом вокруг микобактерий, находящихся в цитозоле, а также содействуют их слиянию с лизосомами, что губительно действует на бактерии. Но внутриклеточные бактерии могут блокировать этот процесс, индуцируя синтез IL-4, который ингибирует процесс аутофагии, тем самым способствуя росту микобактерий.

Очевидно, что в процессе эволюции патогенные бактерии приобрели способность управлять процессом аутофагии, предназначенным для защиты организма.

Исследователи полагают, что изучение системы аутофагии открывает новые возможности в способах ее регуляции для лечения инфекционных заболеваний, рака, иммунных расстройств.

## 9

### **Влияние внутриклеточных бактерий на презентацию антигенов**

Процессинг и презентация антигена — важный этап антибактериального иммунного ответа, направленный на включение адаптивных специфических иммунных реакций. Профессиональные антигенпрезентирующие клетки (дендритные, макрофаги, В-клетки и др.) процессируют антигены бактериального происхождения. Презентация пептидных антигенных детерминант осуществляется через MHC II класса наивным CD4<sup>+</sup> Т-хелперам (Th0) и Т-регуляторам (Treg), а также через MHC I класса — наивным CD8<sup>+</sup> киллерным Т-клеткам. Презентация гликолипидных антигенных детерминант происходит через молекулы CD1 для  $\gamma\delta$ T- и NKT-клеток.

Презентация антигена является мишенью для воздействия патогенов.

Патогенные бактерии разработали две основные стратегии для репликации в организме хозяина. Первая стратегия свой-

ственно бактериальным патогенам верхних дыхательных путей, передающихся воздушно-капельным путем. Так, *Corynebacterium diphtheria* (возбудитель дифтерии) и *Bordetella pertussis* (возбудитель коклюша) характеризуются ускоренным размножением с последующей быстрой передачей патогена в организм другого хозяина во избежание воздействия факторов адаптивного иммунного ответа. Для этих микроорганизмов презентация антигена не имеет существенного значения, потому что их стратегия «ударил-убежал» позволяет им быстро размножиться и удалиться из организма хозяина.

Вторая стратегия касается возбудителей, которые часто вызывают длительные хронические инфекции. Поэтому им необходимо уклоняться от презентации и других механизмов развития адаптивного иммунного ответа. Некоторые патогены избирают внутриклеточное обитание: *Mycobacterium tuberculosis* — этиологический агент туберкулеза, *Legionella pneumophila* — возбудитель пневмонии и *Listeria monocytogenes* — возбудитель листериоза. Очевидно, что внутриклеточное обитание защищает патогены от гуморальных факторов иммунитета — антител и, следовательно, для их разрушения решающее значение имеют киллерные Т-лимфоциты. Следовательно, презентация антигена Т-клеткам имеет важное значение как для хозяина, так и для патогена.

Внутриклеточные бактерии обычно выживают в макрофагах внутри фагосом, формируя оптимальные условия для репликации. Как правило, бактерии препятствуют слиянию лизосом с фагосомами, что предохраняет их от разрушения, и как следствие не происходит процессинга и презентации фрагментов бактерий в составе молекул МНС II класса для CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Кроме того, сохраняясь в фагосоме, бактерии не попадают в цитоплазму, где имеются условия для процессинга и презентации антигенных детерминант в составе молекул МНС I класса для CD8<sup>+</sup> Т-клеток и CD1 для  $\gamma\delta$  Т- и NK Т-клеток. Очевидно, что преимущественное выживание бактерий внутри фагосом является эффективной тактикой эвазии патогенов. Установлено также, что процессинг МНС II подавляется под влиянием определенного липопротеина из *M. tuberculosis* (Rv3763) с м.м.19 кДа. Этот липопротеин тормозит индукцию интерфероном (IFN $\gamma$ ) сигнальных путей и экс-

прессию молекул МНС II на поверхности клетки. Совсем недавно был обнаружен другой генный продукт — Rv1411c, который также ухудшает процессинг через МНС II класса.

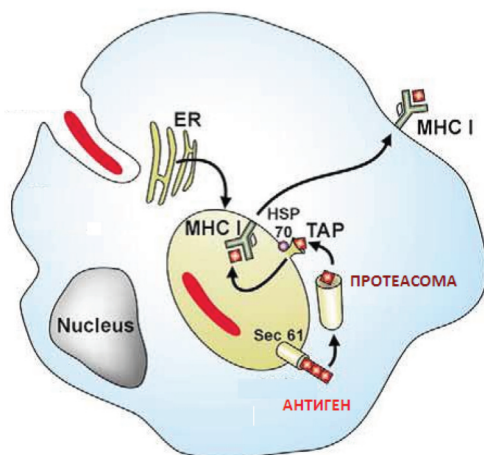
Отмечено, что репликация бактерий в фагосомах часто сопровождается нарушением процессинга МНС II класса, что снижает эффективность клеточного и гуморального иммунного ответа. Тем не менее до недавнего времени оставался неясен механизм формирования Т-клеточного ответа с появлением специфичных для патогенов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов,  $\gamma\delta$  Т- и НК Т-клеток. Это означает, что несмотря на препятствия со стороны патогенов, презентация бактериальных антигенов происходит достаточно эффективно.

Обнаружены новые механизмы презентации внутрифагосомальных бактериальных патогенов микобактерий туберкулеза: кросс-презентация и кросс-прайминг.

### 9.1. Кросс-презентация *Mycobacterium tuberculosis*

Кросс-презентация необходима для регуляции типа ответа Т-клеток на внутриклеточную бактериальную инфекцию. Патогены способны переключать иммунный ответ на неэффективный, когда вместо оптимального клеточного иммунного ответа формируется толерантность или гуморальный ответ. Патоген, поглощенный дендритной клеткой, препятствует ее созреванию, и она осуществляет презентацию, формируя толерантность.

Обычная презентация антигенов бактерий, заключенных в фагосому и разрушенных лизосомальными ферментами, реализуется через молекулы МНС II класса и предназначена для наивных Т-клеток хелперов. Но бактерии, выжившие внутри фагосом, блокируют этот процесс. Тем не менее, несмотря на препятствия со стороны патогена, макрофагу удастся осуществить презентацию внутрифагосомальных антигенов, чтобы развить клеточный (цитотоксический) эффективный для хозяина адаптивный ответ. На рис. 5 описан такой процесс перекрестной — кросс-презентации, когда антигены от фагосомальных бактерий взаимодействуют с молекулами МНС I класса в той же клетке. С этой целью мембрана эндоплазматического



**ИНФИЦИРОВАННЫЙ МАКРОФАГ**

Рис. 5. Кросс-презентация — механизм необычного процессинга и презентации находящихся в фагосоме антигенов бактерий через молекулы МНС I класса для развития цитотоксического — эффективного для хозяина иммунного ответа (объяснение в тексте) (Kaufmann, Schaible, 2005)

ретикулума (ER) встраивается в мембрану фагосомы и участвует в формировании фагоцитарной чаши. Тем самым, механизм процессинга антигенов и презентации для МНС I класса (включая протеасомы, транспортеры пептидных антигенов ТАР и молекулы МНС I) реализуются в непосредственной близости от внутриклеточных бактерий. Это позволяет загрузить антигенный пептид в молекулу МНС I внутри фагосомы (!). Для этого бактериальные белки переносятся в цитоплазму через мембранный переносчик протеина из ER — Sec 61 для последующего процессинга антигенов протеасомами. После выхода из протеасомы пептиды транспортируются обратно в эндоплазматический ретикулум, расположенный внутри фагосомы, с помощью транспортеров антигенных пептидов — ТАР, а затем встраиваются в молекулы МНС I класса и через везикулы аппарата Гольджи переносятся на клеточную мембрану. Таким способом пептидный антиген из фагосомы презентуется на поверхности антигенпрезентирующей клетки для  $CD8^+$  Т-лимфоцитов.

## 9.2. Кросс-прайминг *Mycobacterium tuberculosis*

Кросс-прайминг — также нестандартный процесс презентации фагосомальных бактериальных антигенов пептидной и гликолипидной природы, который осуществляется через молекулы МНС I класса и/или CD1 (рис. 6). Антигены от инфицированных макрофагов переносятся в дендритные клетки (DC). Этот путь предполагает апоптоз инфицированных макрофагов с формированием апоптотических телец, содержащих бактериальные антигены. Апоптотические тельца поглощаются DC и направляются в лизосомы, где антигены процессируются и встраиваются в молекулы МНС I и/или CD1, которые выносятся на клеточную поверхность и презентуются CD8<sup>+</sup> T-,  $\gamma\delta$  T- и NK T-клеткам для формирования цитотоксического клеточного ответа.

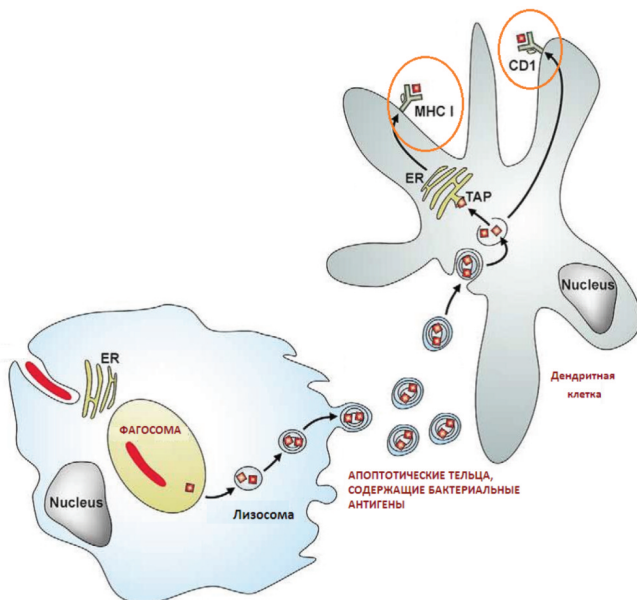


Рис. 6. Кросс-прайминг — механизм переноса фагосомальных антигенов из подвергшихся апоптозу инфицированных макрофагов в дендритные клетки (DC) для их процессинга и презентации в молекулах МНС I и CD1 (Kaufmann, Schaible, 2005)

Кросс-прайминг имеет важное значение по следующим причинам: 1) после заражения сами макрофаги быстро теряют антигенпрезентирующую способность; 2) скрытые в фагосоме микобактерии надежно изолированы от цитоплазмы, что блокирует оптимальный клеточный ответ через презентацию МНС I класса; 3) только дендритные клетки экспрессируют CD1 молекулы, через которые происходит презентация характерных для микобактерий гликолипидных антигенных детерминант цитотоксическим  $\gamma\delta T$ - и NKT-клеткам.

Таким образом, несмотря на то что основные механизмы презентации внутриклеточных патогенов далеки от полного понимания, приведенные примеры иллюстрируют, с одной стороны, влияние бактерий и их продуктов на процессинг своих антигенов как эффективный способ эвазии от адаптивного иммунного ответа и, с другой стороны — гибкость и адекватное реагирование иммунной системы в ответ на эвазию.

## Заключение

Таким образом, воздействие патогенов на организм человека характеризуется использованием многочисленных эффективных механизмов влияния на иммунные реакции. Исходя из этого иммунный процесс следует рассматривать с позиций взаимодействия реакций иммунитета и конкретного патогена.

Возможности молекулярно-генетического анализа позволили установить неизвестные ранее факторы инвазивности, которые позволяют бактериальным патогенам не только уклоняться от распознавания иммунной системой, но содействуют их выживанию в клетках системы врожденного иммунитета. Так, патогены препятствуют фагоцитозу и внутриклеточному киллингу, подавляют или усиливают воспалительный ответ, активируют ингибирующие рецепторы, подавляющие респираторный взрыв в фagosоме, блокируют проведение клеточных сигналов в ядро, влияют на апоптоз и аутофагию с целью выживания и репликации внутри клеток хозяина (табл. 2, рис. 7). Они успешно блокируют процессинг и презентацию своих антигенов. Механизмы взаимодействия патогенных бактерий с врожденной иммунной системой разнообразны и основаны на следующих стратегиях: ускользания, обхода, обрушения, подавления, инактивации, блокирования, модуляции, имитации и активации.

С другой стороны — многоклеточные организмы с высоко развитой иммунной системой в процессе эволюции закрепили в своем геноме различные механизмы противодействия патогенам. Надежность работы иммунной системы определяется не только слаженностью всех ее звеньев, но и высокой степенью дублирования защитных реакций. Примером тому может служить кросс-презентация и кросс-прайминг *Mycobacterium tuberculosis*, которые включаются в случае блокирования патогеном классического пути презентации.

**К механизмам воздействия патогенных бактерий  
на факторы врожденного иммунного ответа**

Цель патогена	Механизм действия
1	2
Модуляция поверхности патогена	– образование капсулы; – белки, закрывающие мембрану; – вариации липида А в липополисахариде; – адгезины и инвазины
Гипервариабельность антигена	– множество изменяющихся белков на поверхности; – пили, мембранные протеины; – вариации липополисахаридов
Ускользание от иммунного разрушения	– предотвращение слияния фагосом с лизосомами; – подавление фагоцитоза
Инактивация комплемента	– протеазы, разрушающие комплемент; – образование капсулы; – формирование мембраноатакующего комплекса (МАС) комплемента на ЛПС, отделенного от мембраны бактерии
Воздействие на TLRs	– изменение лигандов для TLR с целью снижения распознавания; – связывание TLR для ослабления воспаления
Подавление эффекторных функций фагоцитов (фагоцитоз, синтез цитокинов, продукция радикалов кислорода и азота в фагосоме)	– активация ингибирующих рецепторов на фагоцитах (рецептор к С3)
Подавление и усиление воспаления	– активация супрессорных механизмов; – секреция протеаз для разрушения цитокинов; – ингибция инфламмасом для нейтрализации IL-1 $\beta$ ; – ингибция или стимуляция синтеза цитокинов, в том числе интерферонов и хемокинов; – нейтрализация активности комплемента
Секреция модуляторов или токсинов	– инъекция в клетки хозяина эффекторных протеинов; – различные токсины; – протеазы
Блокирование антимикробных малых молекул	– продукция протеаз; – изменение клеточной поверхности для предотвращения вставок в нее антимикробных пептидов;

1	2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– использование насосов для транспорта пептидов из мембраны внутрь клетки;</li> <li>– подавление синтеза антимикробных малых молекул в клетках</li> </ul>
Инактивация или убийство иммунных клеток, в том числе фагоцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>– предотвращение слияния фагосом с лизосомами;</li> <li>– блокирование воспалительных механизмов путем инъекции эффекторных молекул;</li> <li>– репликация внутри и уничтожение иммунных клеток</li> </ul>
Модуляция клеточной смерти: апоптоза и аутофагии	<ul style="list-style-type: none"> <li>– подавление апоптоза;</li> <li>– активация сигнальных путей, приводящих к смерти клетки;</li> <li>– нарушение сигнальных путей, приводящих к апоптозу клетки</li> </ul>
Блокирование реакций адаптивного иммунитета	<ul style="list-style-type: none"> <li>– суперантигены;</li> <li>– протеазы против IgA;</li> <li>– блокирование презентации антигенов</li> </ul>
Блокирование и нарушение взаимодействия внутриклеточных сигнальных путей	<ul style="list-style-type: none"> <li>– подавление сигнального пути воспаления;</li> <li>– деградация молекул сигнального пути при доставке в протеасомы;</li> <li>– изменение программы транскрипции</li> </ul>

Постоянная агрессия факторов вирулентности патогенов «тренирует» иммунную систему и содействуют ее дальнейшему совершенствованию.

Важно, что действия патогенов могут служить превосходным инструментом для более детального исследования функций иммунной системы и позволяют создавать на этой основе принципиально новые подходы к профилактике и лечению широко распространенных заболеваний. Например, недавно обнаруженный механизм подавления созревания фагосомы микобактериями был использован для создания экспериментальной вакцины нового типа, когда гены вирулентности *esx-3*, контролирующие этот процесс, трансфецируются в непатогенные микобактерии *M. smegmatis*. Введение мышам модифицированных микобактерий повышает их резистентность к патогенным штаммам *M. tuberculosis*.

Следовательно, изучение взаимоотношений между иммунной системой и патогенными микроорганизмами расширяет



## Рекомендуемая литература

- Ярилин А.А.* Иммунология: Учебник. М., 2010.
- Bacterial Evasion of Host Immune Responses / Ed. by B. Henderson, P.F. Oyston. Cambridge, 2003.
- Belkaid Y., Tarbell K.* Regulatory T-cells in the Control of Host-Microorganism Interactions // *Ann. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 27. P. 551–589.
- Bowie A.G., Unterholzner L.* Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signaling // *Nature Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. P. 911–922.
- Brodsky I.E., Medzhitov R.* Targeting of immune signalling networks by bacterial pathogens // *Nature Cell. Biol.* 2009. Vol. 11. P. 521–526.
- Coburn B., Sekirov I., Finlay B.B.* Type III secretion systems and disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. October. Vol. 20(4). P. 535–549.
- Coombes B.K., Valdez Y., Finlay B.B.* Evasive Maneuvers by Secreted Bacterial Proteins to Avoid Innate Immune Responses // *Current Biol.* 2004. Vol. 14. P. 856–867.
- Diacovich L., Gorvel J.P.* Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection // *Nature Rev. Microbiol.* 2010. Vol. 8. P. 117–128.
- Evasion and subversion of immune defenses // *Janeways Immunobiology*. 7<sup>th</sup> ed. N.Y.; L., 2008.
- Finlay B.B., McFadden G.* Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and antiviral pathogens // *Cell.* 2006. Vol. 124. P. 767–782.
- Flannagan R.S., Cosio G., Grinstein S.* Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies // *Nature Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7. P. 355–366.
- Hajishengallis G., Lambris J.D.* Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity // *Nature Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11. P. 187–194.
- Kaufmann S.H.E., Collihs H.L., Schaible U.E.* Immune response to intracellular bacteria // *Clinic. Immunology — Principles and Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier, 2008. P. 389–409.
- Kaufmann S.H.E., Schaible U.E.* Antigen presentation and recognition in bacterial infections // *Current Opinion in Immunology*. 2005. Vol. 17. P. 79–87.
- Kopp E., Medzhitov R.* A plague on host defense // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 21, N 196(8). P. 1009–1012.
- Lambris J.D., Ricklin D., Geisbrecht B.V.* Complement evasion by human pathogens // *Nature Rev. Microbiol.* 2008. Vol. 6. P. 132–142.
- Ly K.T., Casanova J.E.* Mechanisms of Salmonella entry into host cells // *Cell. Microbiol.* 2007. Vol. 9(9). P. 2103–2111. P. 427–450.
- Medzhitov R.* The Innate Immune System // *Fundamental Immunol.* / Ed. by W.E. Paul. 6 ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008. P. 427–450.

Pathogen-Derived Immunomodulatory Molecules // Advances in experimental medicine and biology / Ed. by P.G. Fallon. 2009. Vol. 666.

*Sansonetti P.J., Di Santo J., Debugging P.* How bacteria manipulate the immune response // Immunity. 2007. Vol. 26. P. 149–161.

*Stephens D.S., Shafer W.M.* Immune response to extracellular bacteria // Clin. Immunology — Principles and Practice. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier, 2008. P. 377–388.

*Taxman D.J., Max T., Huang H., Jenny P.-Y. Ting.* Inflammasome Inhibition as a Pathogenic Stealth Mechanism // Cell. Host Microbe. 2010. Vol. 8(1). P. 7–11.

The Immune Response to Infection / Ed. by S.H.E. Kaufmann, B.T. Rouse, D.L. Sacks. Washington (DC), 2011.

*Учебное издание*

**ГАРИБ Фируз Юсуфович**

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕНОВ  
С ВРОЖДЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ**

*Редактор Г.Л. Семенова*

*Художественный редактор Г.Д. Колоскова*

*Обложка художника Н.Н. Аникушина*

*Технический редактор Н.И. Матюшина*

*Корректор Г.Л. Семенова*

*Компьютерная верстка К.В. Москалев*

Подписано в печать 28.08.12. Формат 60×88 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Бумага офсет. №1. Гарнитура НьютонС.

Усл.-печ. л. 2,93. Уч.-изд. л. 2,61.

Тираж 500 экз. Изд. № 9714. Заказ № .

Ордена «Знак Почета»

Издательство Московского университета.

125009, Москва, ул. Б. Никитская, 5/7.

Тел.: 629-50-91. Факс: 697-66-71.

939-33-23 (отдел реализации)

E-mail: secretary-msu-press@yandex.ru

Сайт Издательства МГУ: [www.msu.ru/depts/MSUPubl2005](http://www.msu.ru/depts/MSUPubl2005)

Интернет-магазин: <http://msupublishing.ru>

Отпечатано в типографии МГУ

119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 15