

6. Caligiuri M. Human natural killer cells // *Blood*. – 2008. – №112. – P.461-469.
7. Cumashi A., Ushakova N.A. et al. Comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // *Glycobiology*. – 2007. – Vol. 17, No. 5. – P. 541-552.

## **IL-1R/TLR РАСПОЗНАЮЩАЯ СИСТЕМА ЯВЛЯЕТСЯ МИШЕНЬЮ ДЛЯ ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ *YERSINIA PESTIS***

**© Абрамов В.М.\* , Хлебников В.С., Косарев И.В.,  
Василенко Р.Н., Сакулин В.К., Ходякова А.В.,  
Галев Э.Е., Карлышев В.А., Уверский В.Н.**

Институт инженерной иммунологии, Московская область, п. Любучаны

IL-1R/TLR распознающая система имеет первостепенное значение в детекции микробной инфекции и активации естественного иммунитета у человека и животных. В процессе эволюции взаимоотношений «хозяин-паразит» клетки *Yersinia pestis* приобрели факторы вирулентности LcrV, CafI и Pla специфически взаимодействующие с IL-1R/TLR распознающей системой и обеспечивающие ускользание патогена от иммунологического контроля. В данной работе охарактеризованы параметры специфического взаимодействия этих факторов вирулентности с IL-1R/TLR системой иммунокомпетентных клеток человека. Полученные результаты имеют важное значение для конструирования субъединичных и ДНК вакцин нового поколения против иерсиний, патогенных для человека и животных, а также для создания эффективных ингибиторов воспаления.

Врожденный иммунный ответ обусловлен способностью клеток быстро реагировать на вторгшиеся микроорганизмы без необходимости включения антиген – специфического адаптивного иммунитета. Такое реагирование осуществляется клетками организма с помощью совокупности рецепторов (IL-1R, IL-18R и Toll-like R), объединенных в IL-1R/TLR распознающую систему [1]. IL-1R/TLR распознающая система быстро выявляет патоген и включает механизмы, позволяющие контролировать процессы его метаболизма и репликации, блокируя или ограничивая его выживание в организме хозяина. В процессе эволюции взаимоотношений «хозяин-паразит» патогенные микроорганизмы вооружились факторами вирулентности, специфически взаимодействующими с IL-1R/TLR распознающей системой для того, чтобы управлять врожденным иммунитетом и ускользать от иммунологического контроля. *Ypestis* – возбудитель бубонной и легочной чумы унаследовал иммуносупрессивный антиген LcrV от своего эволюционного предка *Ypseudotuberculosis* и воору-

---

\* Руководитель отдела Биохимии иммунитета и биозащиты Института инженерной иммунологии, доктор биологических наук, профессор.

жился видоспецифическими факторами вирулентности – Caf1 и Pla посредством приобретения уникальных плазмид [2].

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы взаимодействия факторов вирулентности Caf1, LcrV и Pla с IL-1R/TLR распознающей системой хозяина, обеспечивающие ускользание *Y.pestis* от иммунологического контроля.

*Методы.* В работе был использован комплекс физико-химических, иммунологических, молекулярно-биологических методов, включая направленный мутагенез, синтез пептидов и радиолигандный анализ.

*Результаты.*

*Взаимодействие димера Caf1 с IL-1 $\beta$  человека.* Методом радиолигандного анализа с использованием меченого димера Caf1 была обнаружена способность этого белка специфически взаимодействовать с IL-1 $\beta$  и формировать прочный комплекс. Специфическое взаимодействие димера Caf1 и IL-1 $\beta$  характеризуется  $K_d = 10^{-11}$  М. Образовавшийся комплекс IL-1 $\beta$ / Caf1 димер способен связываться с рецепторами к IL-1 $\beta$  на поверхности иммунокомпетентных клеток. Однако  $K_d$  комплекса ( $K_d = 10^{-9}$  М) на порядок хуже, чем у свободного IL-1 $\beta$  ( $K_d = 10^{-10}$  М) или свободного димера Caf1 ( $K_d = 10^{-10}$  М) Димер Caf1, подобно IL-1 $\beta$ , проводит внутриклеточный сигнал после взаимодействия с IL-1 $\beta$ RI через адапторный белок MyD88 и активирует киназу IRAK1. Однако комплекс IL-1 $\beta$ / Caf1 димер не активирует киназу IRAK1. Эти результаты раскрывают механизм иммуносупрессии, вызываемой Caf1 димером, который выполняет функции растворимого рецептора – ловушки для IL-1 $\beta$ , являющегося ключевым медиатором индукции иммунного ответа.

*Локализация сайтов на молекуле LcrV, отвечающих за его взаимодействие с TLR2 рецепторами.* Обнаружено специфическое взаимодействие LcrV с TLR2 рецепторами на поверхности моноцитов и макрофагов человека. Установлено, что LcrV имеет два сайта, расположенных в N-концевой и срединной областях молекулы (аминокислотные остатки 32-35 и 203-206, соответственно), отвечающих за взаимодействие с TLR2 рецепторами. N-концевой сайт имеет аминокислотную последовательность LEEL. Срединный сайт включает последовательность DEEI. При взаимодействии с макрофагами или моноцитами LcrV или его фрагменты (LcrV<sub>31-50</sub> и LcrV<sub>68-326</sub>), содержащие сайты LEEL и / или DEEI стимулируют ранний синтез IL-10, вызывая локальную иммуносупрессию.

*Специфическое взаимодействие Pla с DEC-205 (CD205) рецепторами антигенпрезентирующих клеток.* Дендритные клетки выполняют триггерную функцию, обеспечивая переход от естественного иммунитета к приобретенному [3]. Pla *Y.pestis* является фактором адгезии и инвазии [4]. В работе [5] показано, что Pla связывается с DEC-205 (CD205) рецепторами дендритных клеток. Нами изучены параметры этого связывания. Установлено, что специфическое высокоаффинное взаимодействие Pla с DEC-205 (CD205) рецепторами дендритных клеток, макрофагов и моноцитов характеризуется  $K_d = 10^{-14}$  М (табл. 1).

Таблица 1

**Специфическое связывание меченого йод-125 Pla с клетками человека**

Клетки	Константа диссоциации, М
Альвеолярные макрофаги	$(1,3 \pm 0,8) \times 10^{-14}$
Дендритные клетки	$(1,1 \pm 0,5) \times 10^{-14}$
Моноциты	$(2,5 \pm 1,2) \times 10^{-14}$
U937	$(4,2 \pm 1,1) \times 10^{-14}$

**Заключение.** Со времени открытия IL-1R/TLR распознающей системы проблема регуляции естественного иммунитета стала центральной в биологии и медицине. Это связано с разработкой новых методов лечения сердечно-сосудистых, аутоиммунных, опухолевых и инфекционных заболеваний. Обнаруженные нами свойства LcrV, Pla и CafI *Y.pestis* могут быть использованы при конструировании новых субъединичных и ДНК вакцин против иерсиний, патогенных для человека и животных, а также при создании эффективных ингибиторов воспаления.

**Список литературы:**

1. Akira S. Toll-like receptor signaling // J.Biol.Chem. – 2003. – № 278.
2. Achtman M., Zurth K., Morelli C. et. al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – № 96. – P. 14043-14048.
3. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // Nature Rev. Immunol. – 2001. – V. 1. – P. 135-143.
4. Lahteenmaki K., Kukkonen M., Korhonen T. The Pla surface protease / adhesion of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells // FEBS Lett. – 2001. – № 504. – P. 69-72.
5. Shu-sheng Zhang, Chae Gyu Park. Pci Zhang. Mikael Skurnik et al. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD 205) as receptor to promote dissemination // JBC. – 2008. – Vol. 283, № 46. – P. 31511-31521.

## НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ РАЗЛИЧНЫХ ЭПИТЕЛИЕВ

© **Всемирнов К.О.\***, **Горбачев Ю.В.\***,  
**Ляхова Д.С.♥**, **Шубин Л.Б.♦**

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Морфологические критерии дифференциальной диагностики пограничных состояний при раках различных локализаций разноречивы и не

\* Кафедра Патологической анатомии с курсом судебной медицины и правоведения.

♦ Кафедра Патологической анатомии с курсом судебной медицины и правоведения.

♥ Кафедра Патологической анатомии с курсом судебной медицины и правоведения.

▲ Ассистент кафедры Патологической анатомии с курсом судебной медицины и правоведения, кандидат медицинских наук.