

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА И ИХ ЛИГАНДЫ

О.П. Лебедева¹
П.В. Калущкий²
С.П. Пахомов¹
М.И. Чурносов¹
П.А. Карпов¹
Н.И. Самборская³

*¹⁾ Белгородский
государственный
университет*

*²⁾ Курский государственный
медицинский университет*

*³⁾ Перинатальный центр
областной клинической больницы
Святителя Иоасафа, г. Белгород*

e-mail: safonova2@yandex.ru

В обзорной статье рассмотрены локализация и функции образраспознающих рецепторов женских половых путей, их роль в распознавании половых инфекций и индукции иммунного ответа, а также пути регуляции их экспрессии.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, инфекции, передаваемые половым путем, врожденный иммунитет.

Поверхность слизистых респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта отделяет наружную, нестерильную среду, от внутренней, и таким образом представляет собой первую линию защиты женских половых путей. Система врожденного иммунитета слизистых включает в себя механический, химический и клеточный компоненты. Механический компонент представляет собой физический барьер, а также включает в себя такие физиологические функции эпителия, как движения ресничек, десквамацию и секрецию слизи. Химический компонент представлен растворимыми и связанными с клеткой образраспознающими рецепторами, а также антимикробными пептидами. Третий компонент врожденного иммунитета – клеточный, включает в себя эпителиальные клетки, стромальные фибробласты а также лейкоциты [16].

Основной целью системы врожденного иммунитета является быстрая реакция на инфекционный агент с последующим развитием иммунного ответа. В основе активации системы врожденного иммунитета лежит распознавание лигандов образраспознающими рецепторами.

Распознавание микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основано на детекции высококонсервативных структур, свойственных большой группе микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших). Эти структуры, постоянно присутствующие у многих микробных агентов (липополисахариды, флагеллин, нуклеиновые кислоты и др.), в отличие от специфических антигенов, разных для каждого микроорганизма, называются патоген-ассоциированными молекулярными образами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), а распознающие их рецепторы врожденной иммунной системы – образраспознающими рецепторами (pattern-recognition receptors – PRRs). Распознавание микроорганизмов системой врожденного иммунитета является пусковым моментом, обеспечивающим успешную защиту от патогенов [1].

Образраспознающие рецепторы обнаружены на многих клетках иммунной системы, включая эпителиальные клетки, фибробласты, дендроциты и нейтрофилы. Среди нескольких групп образраспознающих рецепторов, найденных у человека, наиболее значимыми являются Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [2, 3].

Как видно из таблицы 1, они способны распознавать консервативные химические структуры, синтезируемые микроорганизмами – бактериями, вирусами, про-



стейшими, а также эндогенные лиганды, образующиеся при повреждении собственных тканей организма, например, белки теплового шока, полисахаридные фрагменты гепаринсульфата, гиалуроновую кислоту, фибриноген, фибронектин и мРНК [16].

Хотя каждый из Толл-подобных рецепторов связывается со своим специфическим лигандом, все они имеют значительное сходство в структуре и механизме действия.

Таблица 1

Толл-подобные рецепторы человека и их лиганды

TLR	Лиганд
TLR 1	триацетилированные липопептиды, модулин (бактерии) Pam3Cys-Ser-(Lys) ₄ (синтетический липопротеин)
TLR2	пептидогликан, липопротеин, липопептиды, атипичные липополисахариды, липотейхоевая кислота, фенол-растворимый модулин, липоарабиноманнан (бактерии) зимозан (грибы) гликолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов Pam3Cys-Ser-(Lys) ₄ (синтетический липопротеин)
TLR3	двухцепочечная РНК (вирусы) мРНК (хозяин) poly I:C (синтетическая двухцепочечная РНК)
TLR4	липополисахариды, липотейхоевая кислота (бактерии) маннан, глюкуроноксилманнан (грибы) белок теплового шока 60, гликоинозитолфосфолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов, F-протеин (вирусы) белки теплового шока 60 и 70, полисахаридные фрагменты гепарина сульфата, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин (хозяин)
TLR5	флагеллин (бактерии)
TLR6	диацетилированные липопептиды, модулин, растворимый туберкулезный фактор (бактерии)
TLR7	одноцепочечная РНК (вирусы) одноцепочечная РНК (хозяин) имидазохиолин (синтетический противовирусный препарат) локсорибин (аналог гуанозина)
TLR8	одноцепочечная РНК (вирус) одноцепочечная РНК (хозяин)
TLR9	неметилированная ДНК (бактерии, простейшие, вирусы) гемозоин (простейшие) комплекс хроматина и иммуноглобулина G (хозяин)
TLR10	неизвестны

Толл-подобные рецепторы, распознающие структуры клеточной стенки бактерий (TLR₁, TLR₂, TLR₄, TLR₅ и TLR₆) [10, 18], экспрессируются преимущественно на поверхности клетки, в то время как TLR₃, 7, 8 и 9, способные связываться с нуклеиновыми кислотами, располагаются внутриклеточно на поверхности эндосом [7, 11].

Связывание TLR с лигандом приводит к выработке цитокинов и антимикробных пептидов, что происходит путем внутриклеточной передачи сигнала двумя возможными путями. Первый путь связан с включением адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), который активирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB, инициирующий в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов. Кроме того, TLR₃ и TLR₄ способны запускать иммунный ответ по MyD88-независимому пути. Он осуществляет-

ся посредством адаптерного белка, индуцирующего интерферон-1 β (Toll/IL-1 domain-containing adaptor inducing interferon-1 β , TRIF), что приводит к фосфорилированию интерферон-регулирующего фактора-3 (IRF-3). Альтернативный путь стимулирует выработку интерферонов I типа и активацию интерферон-индуцируемых генов [1, 5].

TLR1, TLR2 и TLR6. TLR2 по структуре сходен с TLR1 и TLR6. TLR2 формирует гетеродимеры с TLR1 и TLR6 что необходимо для распознавания диацетилованных и триацетилованных липопептидов. Комплекс TLR 1 и TLR 2 распознает различные микробные компоненты, такие, как пептидогликан грамположительных и грамотрицательных бактерий, фенол-растворимый модулин *Staphylococcus aureus* и гликолипиды *Treponema maltophilum*. В женских половых путях TLR2 способен также распознавать пептидогликан *Chlamydia trachomatis*, липополисахарид и фрагменты пептидогликана *Neisseria gonorrhoeae* и фосфолипоманнан *Candida albicans*. TLR2 также вовлечен в распознавание компонентов вирусов простого герпеса I типа и цитомегаловируса. TLR2 в совокупности с TLR6 распознают белки клеточной стенки микоплазмы [6].

Экспрессия TLR1 и TLR6 обнаружена в эпителиальных клетках маточных труб, эндометрии, эндоцервиксе, экзоцервиксе и влагалище. TLR1 экспрессируется также маточными натуральными киллерами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками шейки матки и миометрия. TLR6 экспрессируется маточными натуральными киллерами и стромальными фибробластами влагалища.

Экспрессия TLR2 выявлена в эпителии фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также гладкомышечных клетках шейки матки и влагалища, клетках стромы эндометрия и маточных натуральных киллерах [8].

Экспрессия TLR 2 и TLR 6 значительно увеличивается в секреторную фазу менструального цикла. Фактор некроза опухоли- α способен снижать экспрессию TLR2 гладкомышечными клетками шейки матки [19].

TLR3. Этот рецептор распознает двухцепочечную РНК и рассматривается как основной медиатор противовирусного иммунного ответа. Двухцепочечная РНК при вирусной инфекции может возникать из нескольких источников. Геном вируса может изначально быть в виде двухцепочечной РНК. Однако даже одноцепочечные РНК-вирусы могут содержать дефектные части, состоящие из двух цепей РНК. Внутриклеточная двухцепочечная РНК может образоваться несколькими путями. У вирусов, содержащих одну цепь РНК, образование второй цепи является обязательной стадией репродукции. У ДНК-вирусов комплиментарная мРНК часто синтезируется на концах вирусного генома. Реже встречаются случаи, когда TLR3 активируется мРНК хозяина, которая выделяется из распадающихся клеток организма хозяина.

TLR3 распознают мРНК целого ряда вирусов, попадающих в половые пути женщины – вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, вирус гепатитов В и С, цитомегаловирус, ВИЧ. Кроме того, TLR3 способен распознавать двухцепочечную РНК простейших, например, *Shistosoma mansoni*, что свидетельствует о вовлечении этого рецептора в противовирусный ответ [14].

TLR3 экспрессируется в эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также в стромальных фибробластах влагалища и шейки матки и маточных натуральных киллерах.

TLR3 запускают MyD88-независимый путь передачи сигнала, что приводит к выработке интерферонов и провоспалительных цитокинов через позднюю активацию NF- κ B [17].

TLR4. Лигандом этого рецептора являются липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Кроме того, TLR4 распознает белок теплового шока 60, гликофосфолипиды простейших и белковую оболочку вирусов. В клинических исследованиях показана способность TLR4 связываться с липополисахаридами *Neisseria gonorrhoeae*, липополисахаридами и белками теплового шока *Chlamydia trachomatis*, маннаном *Candida albicans*.



TLR4 экспрессируется в маточных трубах, эндометрии, шейке матки и влагалище, гладкомышечных клетках матки и шейки матки, стромальных клетках эндометрия и маточных натуральных киллерах [12].

TLR5 распознает флагеллин, который является белковым компонентом бактериальных жгутиков. Предполагается, что TLR5 служит сенсором для бактерий, способных проникать через эпителий.

TLR5 экспрессируется в эпителиоцитах маточных труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, эндо- и эктоцервикса, гладкомышечных и эндотелиальных клетках, маточных натуральных киллерах. Флагеллин посредством активации TLR5 индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов [15].

TLR7 и TLR8 распознают собственную и вирусную одноцепочечную РНК (например, ВИЧ). Оба вида рецепторов обнаружены в эпителиоцитах фаллопиевых труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, строме эндометрия. TLR7 экспрессируются также маточными натуральными киллерами, в то время как экспрессия TLR8 этими клетками не выявлена. Имиквимод (агонист TLR7) и CLO75 (агонист TLR8) способны стимулировать продукцию ИЛ-8 в клетках эндометрия, маточных труб и шейки матки [9].

TLR9 распознает метилированную ДНК бактериальных и вирусных геномов. Показано, что TLR9 играет роль в первичном иммунном ответе при генитальном герпесе и цитомегаловирусной инфекции. Экспрессия TLR9 обнаружена в эпителиоцитах фаллопиевых труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, строме эндометрия, но отсутствует в натуральных маточных киллерах [9, 11].

TLR10. Специфический лиганд для TLR10 не найден. Экспрессия этого рецептора выявлена только в эпителии маточных труб и натуральных маточных киллерах [20].

Последние исследования доказали, что экспрессия Толл-подобных рецепторов зависит также от фазы менструального цикла, однако данные исследований противоречивы. Так, Hirata et al. (2007) предполагают, что экспрессия мРНК TLR 2-4 и TLR 9 выше в перименструальный период [13], в то время как Aflatoonian et al. (2007) выявили пиковую экспрессию мРНК TLR 2-6, TLR 9 и TLR10 в секреторную фазу цикла [4].

Таким образом, Толл-подобные рецепторы являются первыми сигнальными молекулами, распознающими лиганды микроорганизмов и координирующими иммунный ответ слизистой оболочки женских половых путей. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят установить роль системы сигнальных рецепторов в поддержании нормальной микрофлоры женских половых путей и восприимчивости к заболеваниям, передающимся половым путем.

Публикация подготовлена в рамках выполнения гранта Президента РФ МК-1564.2010.7

Литература

1. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоинфекционный/ Н.К. Ахматова, Киселевский М.В. // М: Практическая медицина. – 2008. – 255 с.
2. Лебедева, О.П. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция/ О.П. Лебедева, П.В. Калущкий, С.П. Пахомов и др. // Научные Ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2009. – № 12 (67). – С. 25-30.
3. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет/ О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская// М.: Гэотар-медицина, 2007. – 176 с. Медицинское информационное агентство, 2004. – 134с.
4. Aflatoonian, R. Menstrual cycle-dependent changes in TLR in endometrium/ R. Aflatoonian, E. Tuckerman, S.L. Elliott et al. // Human Reprod. – 2007. – 22. – p.586-593.
5. Akira S. Myeloid differentiation factor 88-dependent and independent pathways in toll-like receptor signaling/ S. Akira, K. Hoshino// J Infect Dis., 2003. – Vol. 187 (Suppl 2). – S. 356–363.
6. Akira, S. Toll receptor families: structure and function/ S. Akira// Seminars in Immunology. -2004. -Vol.16(1). – p. 1–2.
7. Diebold S.S., Kashino T., Hemmi H. et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA // Science, 2004. – Vol. 303, № 5663. – 1529-1531.
8. Fazeli, A. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans / A. Fazeli, C. Bruce, D.O. Anumba // Human Reproduction.- 2005. – Vol. 20(5). – p. 1372–1378.

9. Hart, K.M. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract/ K.M. Hart, A.J. Murphy, K.T. Barrett et al. // *Journal of Reproductive Immunology*. 2009. – Vol. 80 (1-2). – p. 33-40.
10. Hayashi, F. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5/ F. Hayashi, Smith K.D., Ozinsky A. et al. // *Nature*, 2001. – Vol. 410, № 6832. – p. 1099-1103.
11. Hemmi, H. A. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA/ Hemmi H. A., Takeuchi O., Kawai T. et al. // *Nature*, 2000. –Vol. 410, № 6813. – p. 740-745.
12. Hirata, T. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium/ T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):548-556
13. Hirata, T. Expression of TLR 2, 3, 4 and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle/ T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota et al. // *J Reprod Immunol*. – 2007. – 74. – p.53-60.
14. Kariko, K. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3/ K. Kariko, H. Ni, J. Capodici, M. Lamphier, D. Weissman // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279(13). – p. 12542-12550.
15. Lin, Z. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium/ Z. Lin , J. Xu, X. Jin, X. Zhang, F. Ge// *American Journal of Reproductive Immunology*.- 2009. – Vol.61 (5). – p. 338-345.
16. Nasu, K. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract / K. Nasu, H. Nahara// *Mediators of Inflammation*. – 2010. – ID 976024. – p. 12.
17. Sen, G.C. Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3. / G.C. Sen, S.N. Sarkar // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2005. – Vol. 16(1). – p. 1-14.
18. Takeuchi, O. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components/ O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai et al.// *Immunity*, 1999. – Vol. 11, №4. – p. 443-451.
19. Watari, M. Lipopolysaccharide induces expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines and the elastin-degrading enzyme, cathepsin S, in human cervical smooth-muscle cells/ M. Watari, H. Watari, I. Nachamkin, J.F. Strauss // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. - 2000. – Vol. 7(3). – p. 190-198.
20. Zhang, D. A Toll-like receptor that prevent infection by uropathogenic bacteria/ D. Zhang, G. Zhang, M.S. Hayden, et al. // *Science*. - 2004. – Vol. 303(5663). – p. 1522-1526.

TOLL-LIKE RECEPTORS OF FEMALE REPRODUCTIVE TRACT AND THEIR LIGANDS

O.P. Lebedeva¹

P.V. Kalutsky²

S.P. Pakhomov¹

M.I. Churnosov¹

P.A. Karpov¹

N.I. Samborskaya³

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Kursk State Medical University*

³⁾ *Perinatal Center of Region Hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

e-mail:safonova2@yandex.ru

In the review localization and functions of pattern-recognition receptors, their role in sexually transmitted infection recognition and immune response induction are presented.

Key words: Toll-like receptors, sexually transmitted infections, innate immunity.