

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

БЕЛКОВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Описаны основные белковые молекулы (стимулятор генов интерферонов, белки адаптеры, белки В-клеточной лимфомы 2, цинк-пальцевой противовирусный белок и другие), механизмы апоптоза, некроптоза, перфорация плазматических мембран киназоподобными белками смешанной линии, рибонуклеиновокислотная нейтрализация, обеспечивающих развитие врожденного иммунитета. Рассмотрены основные механизмы защиты, которые выработали вирусы на этапах эволюции. Приведены особенности развития механизмов апоптоза, аутофагии при новой коронавирусной инфекции, которые связаны с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящей к выраженному повреждению клеток хозяина. Установлено, что сывороточные уровни ряда белков, образующихся при аутофагии, вызванной SARS-CoV-2, могут быть использованы для прогнозирования тяжести болезни. Это белок, ассоциированный с микротрубочками 1A/1B, белок секвестомы 1 и белок клеточной системы аутофагии — беклин-1. Описана многогранная роль интерферонов в ингибировании вирусной инфекции и особенности нарушения активирующих функций интерферонов при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: апоптоз; вирусы; врожденный иммунитет; гены; дезоксирибонуклеиновая кислота; интерферон; каспазы; некроптоз; протеазы; цитокины.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Белковые сигнальные молекулы, влияющие на развитие механизмов врожденного иммунитета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 353–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

PROTEIN SIGNALING MOLECULES AFFECTING THE DEVELOPMENT OF INNATE IMMUNITY MECHANISMS

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, V.N. Tcygan¹

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The principle protein molecules (interferon gene stimulator, adapter proteins, B-cell lymphoma 2 proteins, zinc-finger antiviral protein, and others), mechanisms of apoptosis, necroptosis, perforation of plasma membranes with kinase-like proteins of a mixed line, and ribonucleic acid neutralization, which ensure the development of innate immunity, are described. The main defense mechanisms that viruses have developed at the various stages of evolution are considered. The features of the development of the mechanisms of apoptosis and autophagy in a new coronavirus infection, which are associated with increased secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines, leading to severe damage to host cells, are given. It has been found that serum levels of several proteins formed during autophagy caused by SARS-CoV-2 can be used to predict disease severity. These include a protein associated with microtubules 1A/1B, a protein of sequestoma 1, and a protein of the cellular system of autophagy — beclin-1. The multifaceted role of interferons in the inhibition of viral infection and the features of the violation of the activating functions of interferons in coronavirus infection are described.

Keywords: apoptosis; caspases; cytokines; deoxyribonucleic acid; innate immunity; interferon; genes; proteases; viruses; ribonucleic acid.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tcygan VN. Protein signaling molecules affecting the development of innate immunity mechanisms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):353–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

Received: 09.02.2022

Accepted: 08.03.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все чаще возникают вопросы, почему одни и те же возбудители вирусных инфекций вызываются отличающиеся по выраженности индивидуальные иммунные ответы у людей, которые заканчиваются различными исходами этих инфекций. Основными клеточными факторами, которые управляют исходом вирусных инфекций, являются Т-, В- и NK-лимфоциты. Однако сегодня становится известной огромная роль и других факторов, ранее считавшихся второстепенными и особенно не влияющими, как казалось, на течение и исход вирусных инфекций. Чем больше информации об этих факторах, тем более становится понятной их значительная роль в иммунопатогенезе вирусных инфекций, в полноценной активации клеток с эффекторными функциями, а в ряде ситуаций их дисфункции могут приводить к серьезным осложнениям. Причем эти факторы нельзя отнести к классическим клеточным или гуморальным молекулам врожденного иммунитета, но эффективность функционирования натуральных киллеров (NK), Т-киллеров, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и др. зависит именно от белковых молекул, которые их активируют или супрессируют. Несомненно, что врожденный иммунный ответ имеет решающее значение в противовирусной защите. Он быстро активируется, функционирует в течение от нескольких минут до нескольких часов после заражения. И, в большинстве случаев, не в эпидемический период, является решающим в элиминации вирусных агентов, так как адаптивный иммунный ответ является гораздо более медленным по сравнению с инфекционными циклами большинства вирусов.

Цель исследования — на основании литературных данных обобщить новые данные о роли белковых молекул, сигнальных путей в активации клеток с эффекторными функциями, обеспечивающих развитие механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена научная литература, отражающая роль белковых молекул, сигнальных путей в индукции развития механизмов врожденного противовирусного иммунного ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что существует большое количество рецепторов, относящихся к врожденному иммунитету, участвующих в распознавании универсальных вирусных антигенов. Однако известно и то, что вирусные генные белки могут обходить или модулировать эти детекторы инфекции для поддержания своей жизнедеятельности. Так, геномы вирусов кодируют множество генных

продуктов, которые нарушают процесс их распознавания. Герпесвирусы, папилломавирусы, гепаднавирусы, аденовирусы нарушают функционирование стимулятора генов интерферонов (stimulator of interferon genes — STING), сигнального пути cGAS–STING (циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат — cGAS), обнаруживающего присутствие цитозольной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вирусов и запускающего экспрессию провоспалительных генов, активирующих защитные механизмы или предотвращающих синтез cGAMP [1–3].

Другой важный механизм противовирусной защиты связан с ДНК-зависимым активатором регуляторных факторов интерферонов (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors — DAI), который нарушает репликацию вирусов, активирует взаимодействие с рецепторами серин/треонин-протеинкиназы 1 и 3 (receptor-interacting serine/threonine protein kinases 1 и 3 — RIPK). Олигомеризация RIPK может индуцировать гибель клеток либо каспазозависимым апоптозом, либо некроптозом, либо перфорацией плазматических мембран киназоподобными белками смешанной линии (mixed-lineage kinase-like protein — MLKL), что необходимо для TNF-индуцированного некроптоза. Эти механизмы хотя и приводят к гибели инфицированных клеток макроорганизма, но значительно ослабляют течение вирусных инфекций [4, 5].

Таким образом, инфицированная клетка имеет впечатляющий защитный арсенал, который использует задолго до включения иммунологических противовирусных механизмов. Важнейшим из таких механизмов является апоптоз — нормальный биологический процесс. Каждый день в организме взрослого человека в результате апоптоза погибает от 50 до 70 млрд клеток. Апоптоз — мощная противовирусная защита, приводящая к нарушению целостности клеточных мембран, конденсации хроматина, деградации ДНК. Индукция апоптоза, в отличие от сложных иммунологических механизмов, связанных с транскрипцией и синтезом белка, связана с последовательной активацией цитоплазматических белков. Процесс начинается, когда рецептор клеточной поверхности связывает проапоптотический лиганд (например, TNF- α), это приводит к тримеризации рецептора таким образом, что белки-адаптеры, такие как FAS-ассоциированный с доменом смерти (Fas-associated protein with death domain — FADD), рекрутируются в кластеризованные цитоплазматические домены. Эти белки, в свою очередь, привлекают прокаспазу-8, которая активируется при расщеплении, а затем расщепляет прокаспазу-3 для получения каспазы-3, конечной эффекторной каспазы, общей как для внешних, так и для внутренних путей активации противовирусных механизмов [6].

Одним из основных детекторов запуска митохондриального (внутреннего) пути является белок p53. Его активация индуцирует В-клеточный лимфомоподобный

белок-2 (BAX). Встраивание BAX, других проапоптотических белков в митохондриальную мембрану приводит к ее отеку и перфорации, вызывая утечку митохондриальных молекул (таких как цитохром с). Освобожденный цитохром с связывается с фактором активации апоптотических протеаз (Apoptotic Protease Activating Factor-1 — APAF-1) и каспазой 9, что приводит к образованию апоптосомы, активирующей каспазу-3. Члены семейства белков В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2 — BCL-2) являются главными регуляторами активации или ингибирования внутреннего пути развития апоптоза. Внешний и внутренний пути, индуцирующие апоптоз, могут пересекаться. Так, при активации внешнего пути каспаза-8 расщепляет проапоптотический белок (BH3 Interacting Death Domain — BID), перемещающийся потом в митохондрии и запускающего активацию внутреннего пути. Несмотря на различия, внешний и внутренний пути могут усиливать эффекты друг друга, приводя к закономерному итогу — клеточному стрессу [7].

Вирусные частицы взаимодействуют с клеточными рецепторами, инициирующими апоптоз: рецепторы TNF (TNFR1), лиганда FAS (FASL) (CD95) и AP02/TRAIL (DR4/5). Когда эти рецепторы задействуют свои соответствующие лиганды, цитоплазматические домены образуют каркас для сборки вызывающего смерть сигнального комплекса (DISC). При многих инфекциях клетка-мишень не делится, не образуются ферменты, белки, необходимые для репродукции вируса, поэтому ряд вирусных антигенов (аденовирусные белки E1A и большой Т-антиген обезьяньего вируса 40 и др.) способствуют индукции клеточного цикла и последующему апоптозу [8].

Таким образом, уже на первых этапах инфекции в норме происходит ограничение вирусной репродукции путем апоптоза и возможное последующее элиминирование вирусных частиц клетками мноцитарно-фагоцитарной системы.

Однако в процессе эволюции вирусы выработали защитный механизм, блокирующий инициируемый клетками апоптоз. Так, геномы вирусов кодируют белки, которые модулируют апоптоз. Одним из таких мощных ингибиторов апоптоза является белок p35, кодирующий белок, ингибирующий каспазы и гены ингибиторы апоптоза (Inhibitor of Apoptosis Proteins — IAP). Дальнейшие исследования выявили большое количество закодированных IAP. Аденовирусы, не имеющие кодирующего функционального белка E1B 19-kDa, характеризовались выраженным цитопатическим эффектом. Поэтому вирусы, не способные предотвратить апоптоз, снижали свою репродукцию, а затем элиминировались. Кроме того, отсутствие белка E1B 19-kDa способствовало сверхэкспрессии проапоптотического белка BCL-2. Сравнение аминокислотных последовательностей белков E1B 19-kDa и BCL-2 выявило область гомологии (домен BH), что позволяло белку E1B 19-kDa блокировать проапоптотический белок BAX. Существует и другой механизм, так, 2,7 кб РНК

цитомегаловируса связывает и ингибирует митохондриальный белковый комплекс, вызывающий апоптоз. Как следствие, митохондриальный мембранный потенциал сохраняется, продолжается синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что продлевает жизнеспособность клеток. Такая стратегия особенно эффективна для вирусов с длительными инфекционными циклами. Кроме того, ряд вирусов (поксвирусы) кодируют белки, ингибирующие каспазы-1 и -8 [9–10].

Клеточная гибель может быть вызвана и путем запрограммированного некроза — некроптоза, отличающегося от апоптоза тем, что он независим от каспаз. Некроптоз усиливает локальные воспалительные реакции, что ограничивает репродукцию. Важность этого пути подтверждена экспериментально. Мыши с дефицитом RIPK3 (z-образный белок необходим для некроптоза) отличались высокой восприимчивостью к различным вирусам. RIPK3 является активатором DAI (известен также как ZBP1). Многие вирусы, в том числе вирусы семейства *Herpesviridae*, кодируют белок M45, блокирующий некроптоз. Отсутствие M45 вызывает ускоренный некроптоз клеток и снижает вирусную репликацию. Установлено, что DAI-зависимый некроптоз мышинных клеток, инфицированных цитомегаловирусом, требовал активной транскрипции. Эту функцию выполнял вирусный немедленный белок 3 (IF3), важнейший транскрипционный фактор, необходимый для активации DAI. В этой ситуации именно вирусная РНК, а не вирусная ДНК является лигандом DAI. Некроптоз предоставляет собой важнейший механизм формирования вирусной эволюции и патогенеза. При сравнении штаммов сезонного и пандемического гриппа А установлено, что некроптоз легко выявляется после заражения штаммами сезонного гриппа, но не штаммами пандемического гриппа. Это связано с различиями в сегменте гена гемагглютинаина, влияющими на патогенез и интенсивность клинической симптоматики, протекающей инфекции. Однако неизвестно, каким образом изменения в рецептор-связывающем белке могут влиять на результаты гибели клеток. Надо учитывать и то, что процессы апоптоза и некроптоза могут быть запущены одновременно, и то, что они являются важнейшими механизмами начальных этапов иммунопатогенеза вирусных инфекций, и то, что этим процессам могут быть присущи выраженные индивидуальные отличия [11–12].

Некроптоз инициируется связыванием цитокинов семейства TNF (TNF- α , FAS/CD95, TNF alpha related apoptosis inducing ligand — TRAIL) с мембранными рецепторами, приводящими к активации внутриклеточных киназ семейства — RIP. Кроме того, антигены липополисахаридной природы, вирусные ДНК, интерфероны могут активировать запрограммированные сигнальные пути некроптоза. Взаимодействия TNF- α с профильным рецептором (TNFR1) на поверхности клеточной мембраны способствует контакту TNFR1 с доменом смерти других

адаптеров, что в конечном итоге способствует восстановлению RIPK1. RIPK1 с другими адаптерными белками образует сигнальный комплекс — TNFR1-активирующий сигнальный путь, связанный с ядерным фактором «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — NF- κ B) и каскадом митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase — MAP). Стимуляция TNF способствует образованию белкового комплекса, состоящего из RIP1, RIP3, FADD и прокаспазы-8, зависящего от активности киназы RIP1 и в итоге приводящего к апоптозу. Блокирование апоптоза, например, инактивацией каспазы-8 способствует образованию другого комплекса, состоящего из RIPK1, RIPK3, FADD и MLKL. При перемещении на клеточные мембраны, активированная MLKL деформирует их, вызывая некроптоз [13, 14].

Некроптоз, как триггер провоспалительных реакций со своими особенностями, развивается при инфицировании высокопатогенными коронавирусами. В этом случае имеет место повышенная секреция провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящая к выраженному повреждению клеток хозяина. Экспрессия белка ORF3ab SARS-CoV-2, активация инфламмосомы NLRP3 способствуют развитию некроптоза. Интересно и то, что белок ORF3b в SARS-CoV-2 укорочен до 20 аминокислотных остатков и, вероятно, нефункционален, что свидетельствует об особенностях механизмов, вызывающих некротическую гибель клеток SARS-CoV-2. Апоптоз, индуцированный коронавирусной инфекцией, может происходить кроме клеток дыхательных путей в иммунокомпетентных клетках: макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах и дендритных клетках. Показано, что экспрессия белков S, N, E, M, ORF3a, ORF3b, ORF7a, ORF9b в различных клеточных линиях запускает апоптоз через развернутый белковый ответ в клетке, высвобождение цитохрома c и каспазозависимые механизмы. В настоящее время пока остается неясным, действует ли гибель клеток, вызванная SARS-CoV-2, как тактика уклонения от иммунитета или как стратегия выхода для усиления распространения вируса, или косвенное следствие репликации вируса [15, 16].

Другим защитным механизмом является аутофагия, которая развивается без клеточной гибели. При аутофагии клетки разрушают цитоплазматическое содержимое в специализированных компартментах, которые сливаются с лизосомами. Аутофагия вызывается стрессорами (питательный голод клетки, вирусные инфекции и др.), приводя к изменениям процессов трансляции, которые частично модулируются фактором инициации трансляции эукариот 2a (eukaryotic initiation factor — eIF2a). Фосфорилированный eIF2a может вызывать аутофагию, приводя к поглощению и перевариванию вирусных частиц в лизосомах. Кроме того, при аутофагии ограничивается репликация вируса в результате переноса вирусных нуклеиновых кислот в эндосомальные

компартменты, приводящего к активации механизмов врожденного иммунитета через толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR) и ускоряющего доставку вирусных антигенов молекулам главного комплекса гистосовместимости I и II класса (major histocompatibility complex — MHC) для презентации антигена. Однако при вирусных инфекциях аутофагия может выполнять и провирусные функции. Это происходит при нецитолитическом высвобождении новых вирусных частиц из инфицированных клеток через аутофагосомы. Важнейшим процессом при аутофагии является нарушение проницаемости мембран. Этому могут способствовать активные формы кислорода (АФК), окисляющие мембранные липиды лизосом и изменяющие проницаемость лизосомной мембраны. АФК, разрушая мембраны, способствуют выходу катепсинов, активирующих каспазу 8. В этих процессах также принимают участие сфингозин, фосфолипаза PLA2, Ca⁺⁺-зависимые протеазы, а также белки семейства BCL-2, которые способны образовывать поры как в мембранах митохондрий, так и в лизосомах. Разрушение мембраны лизосом приводит к появлению в цитозоли клетки лизосомальных ферментов, часть которых (катепсины B, K, L, S) могут проявлять свою гидролизующую активность при физиологических значениях pH. Среди их мишеней можно отметить белки — агонист смерти домена, взаимодействующего с BH3 (interacting-domain death agonist — BID), X-сцепленный ингибитор апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis — XIAP), чей гидролиз способствует индукции программируемой клеточной смерти. Ингибиторами процессов разрушения лизосомальных мембран являются белки теплового шока, лизосома-ассоциированные мембранные белки 1 и 2 (lysosomal-associated membrane protein — LAMP-1, 2) [17, 18].

Установлены особенности развития аутофагии при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 индуцирует аутофагию практически сразу, как только вирусные частицы прикрепляются к поверхности клеток-макроорганизма, и продолжается на разных стадиях жизненного цикла вируса. SARS-CoV-2 ингибирует образование аутофагосом с помощью белка негативной цепи (negative strand protein — NSP) — NSP15, белков р3а, р7а и Е. р3а, локализуется в поздних эндосомах и образует дисфункциональный гомотипический комплекс слияния и сортировки белков — HOPS. Вирус SARS-CoV-2 развил уникальный механизм блокирования слияния аутофагосомы и лизосомы путем секвестрации комплекса HOPS. Некоторые коронавирусы (HCoV-OC43, SARS-CoV-2 и MERS-CoV) могут индуцировать образование аутофагосом, которые могут служить нишей для репликации вируса или средством деградации белков и органелл хозяина. Выявлено, что сывороточные уровни аутофагических белков, таких как белок, ассоциированный с микротрубочками 1A/1B (MAP1LC3A/B — LC3), белок секвестомы 1 (SQSTM1)

и белок клеточной системы аутофагии — беклин-1 (BECN1), продукт гена человека BECN1, могут быть использованы в прогнозировании тяжести течения заболевания COVID-19. Так, снижение циркулирующих уровней LC3 (у пациентов любого возраста) и SQSTM1 (у пациентов до 50 лет) связано с развитием среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. В сыворотке инфицированных людей наблюдается значительное повышение уровня BECN1. Более того, уровни BECN1 положительно коррелируют с ключевыми биохимическими параметрами, связанными с инфекцией SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 [19, 20].

Одним из важнейших механизмов ухода вирусов от контроля иммунной системы является низкая иммуногенность динуклеотидов CpG (дезоксигуанозин-фосфат-дезоксигуанозин). CpG, взаимодействуя с TLR9, активирует врожденные иммунные реакции путем секреции провоспалительных цитокинов и дифференцировки «наивных» Т-хелперов в Th1-тип. Кодированные метилтрансферазы метилируют остаток цитозина пар CpG. Дезаминирование впоследствии способствует превращению метилированного цитозина в тиамин, очищая геном от динуклеотидов CpG. Этот механизм объясняет низкую частоту динуклеотидов CpG в геномах ДНК вирусов, которые реплицируются в ядре клетки. В РНК-вирусах низкое представительство CpG связано с цинк-пальцевым противовирусным белком (zinc-finger antiviral protein — ZAP), который специфически связывает богатые динуклеотидами CpG вирусной мРНК, способствуя их деградации. Впоследствии было установлено, что способность ZAP нарушать целостность геномов многих РНК-вирусов (альфа-вирусы, филовирусы), а также геномы ДНК-вирусов. ZAP не обладает ферментативной активностью, но рекрутирует нуклеазы для деградации вирусной РНК. Кроме того, функции ZAP усиливает трехсторонний мотивсодержащий белок 25 (tripartite motif-containing protein 25 — TRIM25), кодируемый геномом TRIM25, регулирует реакции врожденного иммунитета на вирусную инфекцию. Установлена ZAP-резистентность у вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1, вирусов желтой лихорадки, вирусов везикулярного стоматита, полиовирусов, которая формируется в результате удаления CpG из генома РНК-вирусов или же путем кодирования антагонистов ZAP, таких как белок UL4 вируса простого герпеса 1 или белок RTA мышинных гамма-герпесвирусов 68 [21].

Ферменты ZAP семейства цитидиндеаминаз могут непосредственно ингибировать репродукцию вируса. Члены этого семейства (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like — APOBEC) содержат домены цинкового пальца, которые осуществляют дезаминирование цитозин/цитидин в уридин. Семейство содержит, как минимум, 11 белков: APOBEC 1, 2, 3 (A/B/C/D/F/G/H), 4 и активированную дезаминазу (activation-induced deaminase — AID), которая

не действует непосредственно против вирусов, но имеет решающее значение для процесса диверсификации антител, что приводит к соматической гипермутации. Считается, что белки APOBEC3 нацелены непосредственно на геном ДНК-вирусов. Так, APOBEC3G ингибировал ВИЧ 1, впоследствии было установлено, что APOBEC3F и H также ограничивают ретровирусную репликацию. Как правило, белки APOBEC3 находятся в цитоплазме, где они связывают зрелые вирусные РНК. Как только вирус заражает новую клетку-мишень, белки APOBEC3 препятствуют процессу обратной транскрипции и дезаминируют одноцепочечную ДНК. Синтез белков APOBEC3 является конститутивным, но регулируется интерферонами (ИФН) типа 1. Дифференциальная экспрессия ИФН белков APOBEC3 различными типами клеток и тканей способствует специфической нейтрализации конкретных вирусов. Так, APOBEC3G, F и H являются основными ингибиторами лентивирусов приматов. APOBEC3A, B и C не имеют зарегистрированной активности в отношении этих вирусов, но могут ингибировать различные эндогенные ретровирусные элементы. Для APOBEC3A также характерно ингибирование адено-ассоциированного вируса и нацеливание APOBEC3B на вирус гепатита В. Однако необходимо учитывать и тот факт, что многие геномные вирусные продукты нарушают регулирование этих белков ИФН, а также нейтрализуют и снижают их экспрессию [22].

При коронавирусной инфекции имеет место выраженное подавление ИФН типа 1. Установлено, что коронавирусы чувствительны к ИФН. Введение ИФН-β резко (в 5×10^4 раз) снижает количество копий РНК SARS-CoV-2 в клеточной культуре, а ИФН-α снижает репликацию вируса. Несколько белков SARS-CoV-2 противодействуют врожденному иммунному ответу. Белок N ингибирует TRIM25, тем самым ограничивая активацию RIG-1. Активация паттернораспознающих рецепторов ИФН-β транскрипционно индуцируется фосфорилированием и димеризацией. Секретируемые ИФН типа I через путь JAK/STAT активируют интерферон-стимулированные гены (ISG) аутокринным и паракринным образом. Коронавирусы нарушают функционирование этого пути. Белок nsP1 индуцирует деградацию РНК ИФН-β, ORF6 ингибирует транслокацию STAT1 в ядро, а nsP1 ингибирует фосфорилирование STAT1, ингибируя индукцию ISG [23].

Еще одним семейством белков, ингибирующим репликацию вирусов, является аденозиндеаминаза, действующая на РНК (adenosine deaminase acting on RNA — ADAR), существует в двух изоформах. Одна, конститутивная, локализована в ядре клетки, другая индуцируется ИФН типа 1 и присутствует как в ядре клетки, так и в цитоплазме. ADAR-белки могут влиять на исход вирусной инфекции, редактируя вирусную РНК. Поэтому исход вирусных инфекций также зависит и от функционирования систем белков ADAR и APOBEC, а также способности вирусов нейтрализовать их активность [24].

Вирусные ингибиторы могут вмешиваться в процесс репликации генома. Так, стерильный альфа-мотив (sterile alpha motif — SAM) и гистидин-аспартат (HD), содержащие домен дезоксинуклеозид трифосфат трифосфогидролаза (histidine-aspartate and domain-containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolyase — SAMHD1), катализируют гидролиз дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP). Этот процесс ингибирования эффективен в отношении вирусов, которые реплицируются в цитоплазме (ретровирусы, вирус гепатита В и др.) и только в покоящихся клетках, в которых базальные уровни dNTP низкие. Например, ингибирование SAMHD1 лентивирусов приматов проявляется в покоящихся CD4⁺ Т-клетках и макрофагах. Однако, так же как и в отношении других защитных факторов, SAMHD1 может ингибироваться вирусными протениназами или подвергаться протеасомальной деградации вирусным белком — Vpx. Ингибирование транспорта вирусных компонентов в субклеточные компартменты и снижение репродукции вируса осуществляют также белки, обеспечивающие резистентность к миксовирусу (myxovirus resistance — MX). MX-белки принадлежат к семейству гуанозин трифосфатаз (GTPases). Гены MX являются классическими ИФН-индуцируемыми, а белки — мощными ингибиторами размножения вирусов гриппа, как у мышей, так и у человека, хотя их локализация и механизмы ингибирования отличаются [25].

Еще один белок — тетерин, стромальный антиген костного мозга 2 (bone marrow stromal antigen 2 — BST2), кодируемый геном *BST2*, представляет собой мембрано-ассоциируемый белок, обладающий противовирусными свойствами. Он блокирует процесс отпочковывания вирусных частиц из инфицированной клетки. Это происходит с помощью гликозилфосфатидилинозитолового якоря на их С-конце и способствует физическому удержанию вирусных частиц на плазматической мембране. Тетерины связываются с оболочкой многих вирусов, поэтому обладают широкими противовирусными эффектами. Белковые молекулы тетерина являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, так как повышают восприимчивость инфицированных клеток к реакциям антителозависимой клеточной цитотоксичности. Однако вирусные генные продукты, антагонисты тетерина, элиминируют тетерин из участков почкования и подвергают его протеасомальной деградации [26, 27].

Белки трехстороннего мотива (tripartite motif-containing proteins — TRIMs) млекопитающих обладают разнообразным набором профилей противовирусной активности. У людей было выявлено более 80 генов, контролирующих функции этих белков. Первоначально у макаков из белков TRIM был идентифицирован TRIM5α как мощный ингибитор ВИЧ. Белки TRIM5α локализируются в цитоплазме

и обладают достаточно высокой аффинностью к белковым антигенам капсида вирусов. TRIM23 — уникальный член этого семейства. Обладает эффектами RING и GTP, вовлечен в регуляцию аутофагии. TRIM25 — интерферон-индуцированный генный продукт, обладающий многочисленными противовирусными эффектами. Выполняет роль кофактора для противовирусного белка ZAP, является цитоплазматическим сенсором RIG1. Неудивительно, что вирусы секретируют белки, нейтрализующие эффекты TRIM25, в частности NS1 вируса обладает такими свойствами [28–29].

РНК-нейтрализация — механизм последовательного специфического ингибирования экспрессии, который выявлен у растений и совсем недавно у млекопитающих. РНК-нейтрализация является следствием эволюционных процессов у эукариотических клеток для уничтожения чужеродных нуклеиновых кислот. Один из таких механизмов называется РНК-интерференцией (РНКи). РНКи опосредован малыми интерферирующими РНК (siRNA) и микроРНК (miRNA). При попадании одноцепочечного РНК-вируса в чувствительную клетку начинается синтез нити, комплементарной входящему геному, так же образуются промежуточные двухцепочечные РНК. Их короткие фрагменты длиной около 20 нуклеотидов загружаются в РНК-индуцированный комплекс нейтрализации (RNA-induced silencing complex — RISC), в котором один из фрагментов удаляется. Оставшаяся нить может нейтрализовать комплементарные вирусные РНК для последующей деградации или ингибирования трансляции [30].

Итак, рассмотрено достаточно большое количество белковых сигнальных молекул, от которых зависит эффективность функционирования механизмов врожденного иммунитета. Однако вирусы в большинстве случаев эволюционным путем выработали защитные механизмы, снижающие возможности врожденного иммунитета по нейтрализации патогена и элиминированию его частиц из организма. Важным моментом является то, что механизмы и факторы врожденного иммунитета готовы к работе постоянно. Для них не требуется синтез новых белковых молекул, но функционирование многих из них нуждается в дополнительном стимулировании ИФН. ИФН, выделяемые из инфицированных клеток, связываются с рецепторами неинфицированных клеток и предупреждают развитие возможной инфекции. Связывание ИФН с неинфицированными клетками стимулирует активацию белковых молекул, поэтому, если вирус попадает в клетку, противовирусные механизмы уже готовы к его нейтрализации. Также многое зависит от стимулирования ИФН-генов, таких как *Isg15*, от которых зависит итог развития механизмов врожденного иммунитета. Все перечисленное объясняет индивидуальные различия как по исходам вирусных инфекций, так и вакцинопрофилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., Hopfner K.-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol*. 2014. Vol. 14. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
3. Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
4. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J Virol*. 2007. Vol. 81, No. 23. P. 12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
5. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
6. Gitlin L., Barchet W., Gilfillan S., et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103, No. 22. P. 8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry // *J Cell Biol*. 2011. Vol. 195, No. 7. P. 1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
8. Finlay B.B., McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens // *Cells*. 2006. Vol. 124, No. 4. P. 767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
9. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // *Int Rev Immunol*. 2011. Vol. 30, No. 1. P. 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
10. Cullen B.R., Cherry S., tenOever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? // *Cell Host Microbe*. 2013. Vol. 14, No. 4. P. 374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
11. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol*. 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
12. Gay N.J., Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands // *Annu Rev Biochem*. 2007. Vol. 76. P. 141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
13. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol*. 2007. Vol. 7. P. 179–190. DOI: 10.1038/nri2038
14. Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
15. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
16. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Front Cell Dev Biol*. 2018. Vol. 19. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
17. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *J Immunol Res*. 2021. Vol. 2021. ID 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
18. Bowie A.G. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol*. 2008. Vol. 9. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
19. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea M.L. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
20. Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature*. 2017. Vol. 550. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
21. Chahal J.S., Qi J., Flint S.J. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells // *PLoS Pathog*. 2012. Vol. 8, No. 8. ID e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
22. Towers G.J. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A // *Retrovirology*. 2007. Vol. 4. P. 40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
23. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
24. Wu J., Sun L., Chen X., et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
25. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy // *Rev Med Virol*. 2009. Vol. 19, No. 6. P. 359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
26. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5α antiviral protein // *Science*. 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
28. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J*. 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
29. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells // *Science*. 2007. Vol. 315, No. 5817. P. 1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
30. van Gent M., Braem S.G.E., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog*. 2014. Vol. 10, No. 2. ID e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960

REFERENCES

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449:819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner K-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:521–528. DOI: 10.1038/nri3719
3. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
4. Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J Virol*. 2007;81(23):12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
5. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
6. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(22):8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol*. 2011;195(7):1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
8. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cells*. 2006;124(4):767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
9. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
10. Cullen BR, Cherry S, tenOever BR. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe*. 2013;14(4):374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
11. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
12. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
13. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:179–190. DOI: 10.1038/nri2038
14. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy. *Cells*. 2021;10(8):20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
15. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
16. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;19:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
17. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *J Immunol Res*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
18. Bowie AG. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol*. 2008;9:348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
19. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea ML. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
20. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550:124–127. DOI: 10.1038/nature24039
21. Chahal JS, Qi J, Flint SJ. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
22. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology*. 2007;4:40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
23. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
24. Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*. 2013;339(6121):826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
25. Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol*. 2009;19(6):359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
26. Kaiser SM, Malik HS, Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5α antiviral protein. *Science*. 2007;316(5832):1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
28. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, e Sousa CR. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
29. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science*. 2007;315(5817):1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
30. van Gent M, Braem SGE, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960

ОБ АВТОРАХ

*Александр Витальевич Москалев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

AUTHORS INFO

*Alexander V. Moskalev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206