

# РОЛЬ ПЕПТИДОГЛИКАН-РАСПОЗНАЮЩИХ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Д.А. Слонова<sup>1,2</sup>, А.В. Посвятенко<sup>1</sup>, А.В. Кибардин<sup>1</sup>, Г.П. Георгиев<sup>3</sup>, Н.В. Гнучев<sup>3</sup>, С.С. Ларин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> АНО ВПО Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

**Резюме.** В настоящее время число патогенных микроорганизмов, устойчивых или толерантных к антибиотикам, растет. Для борьбы с ними нужно менять класс антибиотиков, или увеличивать их дозу, или разрабатывать новые антимикробные препараты. Одним из возможных решений данной проблемы является использование механизмов врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет характерен для всех многоклеточных. За время совместной эволюции эукариоты выработали несколько способов защиты от микроорганизмов. Главные принципы врожденного иммунитета — распознавание чужеродного и его уничтожение. Распознавание чужеродных агентов происходит с помощью рецепторов, специализированных на узнавании консервативных структур патогенов. Элиминация происходит за счет фагоцитоза и расщепления, например с помощью оксидативного взрыва в фагоцитирующих клетках, системы комплемента или антимикробных пептидов. Основой системы распознавания врожденного иммунитета являются рецепторы опознавания паттернов. Паттернами, в данном случае, называют консервативные структуры, специфичные для больших групп патогенов, к ним относятся, например: липополисахарид, пептидогликан, флагеллин и другие. В связи с разнообразием патогенов существует множество консервативных структур, характерных для этих патогенов и множество рецепторов к ним. Семейство пептидогликан-распознающих белков относится к таким рецепторам. Впервые пептидогликан-распознающие белки были выделены в 1996 г. у тутового шелкопряда и у мыши. Позднее было выяснено, что это семейство консервативно, его представители есть и у насекомых, и у рыб, и у млекопитающих. В этой статье рассмотрены функции пептидогликан-распознающих белков насекомых на примере *Drosophila melanogaster* и млекопитающих. Эти белки экспрессируются в основном в клетках печени (у насекомых в клетках жировой ткани — аналог печени), клетках кишечника и эпидермисе. Многочисленные исследования демонстрируют, что пептидогликан-распознающие белки выполняют разнообразнейшие функции, не всегда сводящиеся к активации иммунитета и уничтожению чужеродных объектов. У насекомых белки данного семейства активируют сигнальные пути, в том числе приводящие к экспрессии антимикробных белков, предотвращают активацию энтероцитов, ограничивают воспаление. Пептидогликан-распознающие белки млекопитающих обладают бактерицидной и бактериостатической активностью, меняя проницаемость бактериальных мембран, запускают процессы самоуничтожения бактерий, связываясь с белками на поверхности бактериальной клеточной стенки. Белки семейства могут индуцировать воспали-

---

**Адрес для переписки:**

Ларин Сергей Сергеевич  
117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1,  
ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии  
имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ.  
Тел.: 8 (495) 287-65-70. Факс: 8 (495) 664-70-90.  
E-mail: sergei\_larin@mail.ru

**Contacts:**

Sergey S. Larin  
117997, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1,  
Dmitry Rogachev National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.  
Phone: +7 (495) 287-65-70. Fax: +7 (495) 664-70-90.  
E-mail: sergei\_larin@mail.ru

**Библиографическое описание:**

Слонова Д.А., Посвятенко А.В., Кибардин А.В., Георгиев Г.П., Гнучев Н.В., Ларин С.С. Роль пептидогликан-распознающих белков в регуляции врожденного иммунного ответа // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 469–476. doi: 10.15789/2220-7619-ARO-1244

**Citation:**

Slonova D.A., Posvyatenko A.V., Kibardin A.V., Georgiev G.P., Gnuchev N.V., Larin S.S. A role of peptidoglycan recognition proteins in regulating innate immune response // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 469–476. doi: 10.15789/2220-7619-ARO-1244

тельный ответ и подавлять его, регулируют микробиоту — являются модераторами иммунного ответа. С учетом эволюционной консервативности этих белков и отсутствия у бактерий механизма ускользания от них, перспективным представляется использование пептидогликан-распознающих белков в комплексном подходе к лечению антибиотикорезистентных и антибиотикотолерантных форм микроорганизмов.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, пептидогликан-распознающие белки, PGRP, PGLYRP, паттерн-ассоциированные рецепторы, *Drosophila melanogaster*, иммунный ответ.

## A ROLE OF PEPTIDOGLYCAN RECOGNITION PROTEINS IN REGULATING INNATE IMMUNE RESPONSE

Slonova D.A.<sup>a,b</sup>, Posvyatenko A.V.<sup>a</sup>, Kibardin A.V.<sup>a</sup>, Georgiev G.P.<sup>c</sup>, Gnuchev N.V.<sup>c</sup>, Larin S.S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Gene Biology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** By now, a whole number of pathogenic antibiotic-resistant or tolerant microorganisms has been progressively increased. Hence, efficient fight against them requires to change the class of antibiotics, increase their dose, or develop new antimicrobial drugs. On the contrary, another option could rely on augmenting innate immunity. During coevolution, eukaryotes have developed several ways for their protection against microorganisms. Innate immunity conserved in all multicellular organisms. The essential principles of innate immunity include recognition of a foreign structures and their subsequent destruction. A set of specific receptors recognize conserved pathogen-derived structures. Elimination occurs due to phagocytosis and cleavage, e.g. via oxidative burst in phagocytic cells, compliment system or antimicrobial peptides. Recognition system in innate immunity is based on the pattern recognition receptors. Due to the pathogen diversity, multiple conserved structures typical to pathogens (e.g. lipopolysaccharide, peptidoglycan, flagellin etc.) are sensed by numerous receptors. The family of peptidoglycan recognition proteins is among such receptors, which were first isolated in 1996 from the silkworm *Bombyx mori* and mice. Later, it was demonstrated that this family is conserved and its members are found in insects, fish and mammals. Here, functions of insect peptidoglycan recognition proteins in *Drosophila melanogaster* as well as mammals are discussed. Such proteins are expressed mainly in liver cells (insects — in adipose tissue cells as analogue of mammalian liver), intestinal cells, and epidermis. Numerous studies demonstrate that peptidoglycan-recognition proteins moderate immune response, and may act as antimicrobial proteins, or to regulate microbiota as well as prevent enterocyte activation and restrict inflammatory response. Due to evolutionary conservatism observed for such proteins and inability for bacteria to evade their protective effects, it seems promising to use peptidoglycan recognition proteins in a combination therapeutic approach against antibiotic-resistant and antibiotic-tolerant forms of microorganisms.

**Key words:** innate immunity, peptidoglycan recognition proteins, PGRP, PGLYRP, pattern-recognition receptors, *Drosophila melanogaster*, immune response.

В процессе эволюции у многоклеточных организмов появилась необходимость создания механизма распознавания «свой—чужой». Изобилие быстро делящихся микроорганизмов в окружающей среде способствовало развитию рецепторов распознавания патоген-ассоциированных паттернов, консервативных структур патогенов. Данные рецепторы лежат в основе функционирования системы врожденного иммунитета. Одним из важных компонентов системы врожденного иммунитета является система распознавания пептидогликанов с использованием пептидогликан-распознающих белков.

### Пептидогликан-распознающие белки

К эволюционно-консервативным рецепторам опознавания паттернов относят семейство пептидогликан-распознающих белков. Пептидогликан входит в состав клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, являясь хорошей мише-

нью для распознавания компонентами системы врожденного иммунитета. Среди членов семейства пептидогликан-распознающих белков присутствуют секретируемые белки, которые, возможно, вовлечены в более сложные механизмы иммунного ответа, чем простое взаимодействие лиганд—рецептор.

### Изучение пептидогликан-распознающих белков семейства PGRP

Белки, распознающие пептидогликан, впервые были обнаружены в гемолимфе тутового шелкопряда в 1996 г. Эти белки связываются с пептидогликаном грамположительных бактерий и активируют профенолоксидазный каскад — противомикробный защитный механизм насекомых [57]. Одновременно было обнаружено наличие сходных белков в клетках млекопитающих [2]. В 1998 г. было показано, что PGRPs высококонсервативны от насекомых

до млекопитающих [24] и могут играть важную роль как в ответе на патоген, так и при формировании и развитии опухолей у мышей [28].

У насекомых описано несколько генов, кодирующих пептидогликан-распознающие белки, например, *Anopheles gambiae*, имеет 9 таких белков, *Drosophila melanogaster* — 20, *Bombyx mori* — 4. В зависимости от размера мРНК транскрипта, эти гены делятся на длинные (L), белки которых могут быть внутриклеточными, внеклеточными или трансмембранными, и короткие (S), белки которых чаще всего внеклеточные [18]. У млекопитающих всего четыре гена, которые кодируют следующие белки: короткий PGRP-S (19–25 kDa), длинный PGRP-L (до 90 kDa) и два промежуточных, PGRP-I $\alpha$  и PGRP-I $\beta$  (40–45 kDa) [44]. Согласно действующей номенклатуре, их называют PGLYRP-1, PGLYRP-2, PGLYRP-3 и PGLYRP-4 соответственно. Пептидогликан-распознающие белки беспозвоночных в настоящее время принято обозначать как PGRP, а позвоночных — PGLYRP [12].

Все пептидогликан-распознающие белки имеют, по крайней мере один домен PGRP, размером примерно 165 аминокислот. Этот домен структурно схож с лизоцимом бактериофага T7 [40]. Некоторые белки (например, белок дрозофилы PGRP-LF и млекопитающих PGLYRP-3 и PGLYRP-4) имеют два домена PGRP, которые гомологичны, но не идентичны. У длинных белков, как правило, один домен PGRP и одна дополнительная уникальная концевая последовательность аминокислот (рис.). Все пептидогликан-распознающие белки, обладающие амидазной активностью, имеют консервативный Zn<sup>2+</sup>-связывающий сайт, который также присутствует у бактериофага. Этот сайт состоит из двух гистидинов, одного тирозина и одного цистеина. У белков, не обладающих амидазной активностью, этот цистеин заменен на серин [15, 38, 52].

## Функции пептидогликан-распознающих белков PGRP

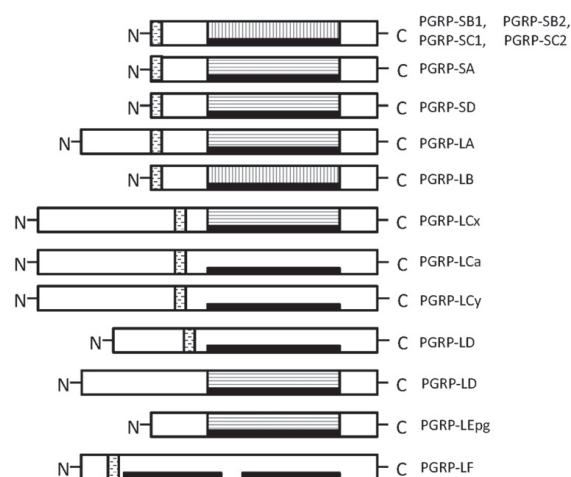
### Функции PGRP у насекомых

Пептидогликан-распознающие белки насекомых вовлечены в сигнальные пути врожденного иммунитета. Рассмотрим их действие на примере белков *Drosophila melanogaster*.

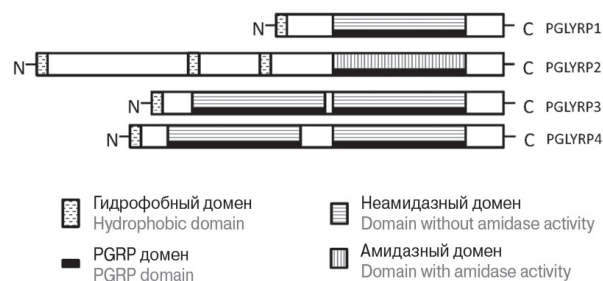
У дрозофил гены PGRP экспрессируются в гемоцитах, клетках жировой ткани (функциональный эквивалент печени млекопитающих), кишечнике и эпидермисе [55]. Экспрессия большинства коротких PGRP белков повышается в ответ на бактериальную инфекцию [55].

Белок PGRP-SA взаимодействует с PGRP-SD и GNBPI (Gram-Negative Bacteria-Binding Protein 1), для активации Toll-сигнального пути (Toll) [6, 16]. В жировой ткани после связывания

Пептидогликан-распознающие белки *Drosophila melanogaster*  
*Drosophila melanogaster* peptidoglycan recognition proteins



Пептидогликан-распознающие белки млекопитающих  
Mammalian peptidoglycan recognition proteins



**Рисунок. Схема доменной структуры пептидогликан-распознающих белков *Drosophila melanogaster* и млекопитающих**

Figure. Domain structure of *Drosophila melanogaster* and mammalian peptidoglycan recognition proteins

белка PGRP-SA с пептидогликаном грамположительных бактерий запускается каскад сериновых протеаз, вследствие чего активируется неактивный лиганд proSpätzle для рецептора Toll [14, 21, 30, 31, 53]. Активация Toll-рецептора инициирует NF- $\kappa$ B-зависимый сигнальный путь и продукцию антимикробных белков, эффективных против грамположительных бактерий и грибов [19].

Пептидогликан грамотрицательных бактерий распознают белки PGRP-LC и PGRP LE, которые активируют иммунодефицитный сигнальный путь (IMD-путь) в жировой ткани. Белок PGRP-LC представляет собой трансмембранный рецептор, связывающийся с пептидогликаном через внеклеточный домен PGRP и с адаптерным белком Imd через внутриклеточный домен [9, 17, 42]. В результате альтернативного сплайсинга получают три изоформы белка (x, y, a). Все они обладают идентичными внутриклеточными и разными внеклеточными доменами с разнообразными особенностями [55]. Сочетание изоформ a и x белка

PGRP-LC формирует рецептор мономерных фрагментов пептидогликана, гомодимеры PGRP-LC $\alpha$  распознают полимеры пептидогликана. Образование неактивного гетеродимера PGRP-LF:PGRP-LC $\alpha$  предотвращает формирование гетеродимера PGRP-LC $\alpha$ :PGRP-LC $\alpha$  и является регулятором сигнального пути IMD по принципу отрицательной обратной связи [5, 7, 22, 36, 54]. Пептидогликан грамотрицательных бактерий распознается также белком PGRP-LE, который существует в двух формах. Полноразмерная изоформа PGRP-LEfl является внутриклеточным рецептором пептидогликана и запускает процесс аутофагии [56], а укороченная форма PGRP-LEpg участвует в PGRP-LC $\alpha$ -опосредованном распознавании пептидогликана на поверхности клетки [23, 56].

Семь пептидогликан-распознающих белков *Drosophila melanogaster* обладают амидазной активностью: PGRP-LB-A, PGRP-LB-B, PGRP-LB-C, PGRP-SB1, PGRP-SB2, PGRP-SC1 и PGRP-SC2. Благодаря своей способности расщеплять пептидогликан, белки PGRP-SC и PGRP-LB поддерживают низкий базовый уровень пептидогликана в кишечнике, не допуская самопроизвольную активацию IMD-пути [8, 41]. Основной функцией секретируемых белков PGRP-LB является предотвращение попадания свободного пептидогликана из кишечника в гемолимфу. Если пептидогликан попадет в гемолимфу, он может вызвать системный иммунный ответ: аутофагию адипоцитов [8]. Таким образом, пептидогликан-распознающие белки контролируют количество пептидогликана в кишечнике и предотвращают активацию энтероцитов *Drosophila melanogaster*.

Некоторые внеклеточные пептидогликан-распознающие белки функционируют в качестве антибактериальных белков, например PGRP-SB, или опсоинов, например PGRP-SC [12, 39, 43]. Пептидогликан-распознающие белки некоторых насекомых гидролизуют или неферментативно нейтрализуют провоспалительные бактериальные пептидогликаны и таким образом ограничивают воспаление [43].

### Функции PGRP у млекопитающих

У млекопитающих всего четыре пептидогликан-распознающих белка: Tag-7 (PGLYRP-1, 19–25 kDa), длинный Tag-L (PGLYRP-2, до 90 kDa) и два промежуточных, PGLYRP-3 (PGRP-I $\alpha$ ) и PGLYRP-4 (PGRP-I $\beta$ , 40–45 kDa) [44]. Белки PGLYRP-1, PGLYRP-3 и PGLYRP-4 формируют гомодимеры, связанные дисульфидными мостиками. Белки PGLYRP-3 и PGLYRP-4 могут образовывать гетеродимеры.

Белок PGLYRP-1 экспрессируется на высоком уровне в костном мозге, полиморфноядерных лейкоцитах и в их предшественниках [1, 24, 28,

34], причем только в секреторных гранулах [48, 49]. Транскрипт присутствует в легких, селезенке, тканях головного мозга [28]. В меньшей степени этот белок секретируется в М-клетках кишечника, эпителиальных клетках и фибробластах.

Белок PGLYRP-2 постоянно экспрессируется в печени, откуда секретируется в кровь. N-ацетилмурамил-L-аланинамидаза и PGLYRP-2 представляют собой один и тот же белок, который кодируется геном *tagL* [52]. Этот белок секретируется в эпителиальных клетках ротовой полости и кишечника. В ответ на бактерии и цитокины наблюдается продукция этого белка также в кератиноцитах, фибробластах и других эпителиальных клетках. У некоторых млекопитающих экспрессируются множественные сплайс-формы белка PGLYRP-2, которые могут осуществлять различные функции [27].

Белок PGLYRP-2 является амидазой, которая гидролизует пептидогликан бактериальной клеточной стенки [15, 52]. Предпочтительными субстратами являются растворимые фрагменты пептидогликана, такие как продукты расщепления пептидогликана лизоцимом или бактериальными пептидогликангидролазами, в то время как интактный кросс-сшитый пептидогликан клеточной стенки является плохим субстратом для PGLYRP-2. Минимальный фрагмент пептидогликана, гидролизующий PGLYRP-2, представляет собой мурамилтрипептид (аналогичный минимальному фрагменту, связывающему PGRP), тогда как мурамилдипептид не гидролизует PGLYRP-2 [52]. Сывороточный белок PGLYRP-2 может обладать активностью, схожей с активностью пептидогликан-распознающих белков насекомых. В тканях PGLYRP-2 участвует в индукции воспалительного ответа, однако этот процесс не зависит от его амидазной активности и способности связываться с пептидогликаном [46].

Белки PGLYRP-3 и PGLYRP-4 избирательно экспрессируются в эпидермисе кожи, волосяных фолликулах, сальных, потовых и слизистых железах, в цилиарном теле глаза и эпителии роговицы, на языке и в плоских эпителиальных клетках пищевода, в желудке, тонком и толстом кишечнике [35, 37]. Бактерии и продукты их жизнедеятельности активируют экспрессию PGLYRP-3 и PGLYRP-4 в кератиноцитах [35], фибробластах [46] и эпителиальных клетках слизистой ротовой полости [50], вероятно, посредством активации Toll-подобного рецептора (TLR) 2, TLR4, NOD1 и NOD2.

У белков PGLYRP-1, PGLYRP-3, PGLYRP-4 и гетеродимера PGLYRP-3:PGLYRP-4 человека описаны бактерицидные или бактериостатические свойства в отношении многих патогенных и непатогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий [35, 48, 49, 51]. Так же

было показано снижение инвазивных свойств внутриклеточных патогенов в результате экспрессии PGLYRP-2 [26]. Белки PGLYRP-1, PGLYRP-3 и PGLYRP-4 других млекопитающих, вероятно, будут иметь сходную активность.

Данные белки можно выделить в новый класс белков, так как их структура, механизм действия и паттерн экспрессии отличаются от известных в настоящее время антимикробных белков млекопитающих [11, 35, 51]. Белки PGLYRP-1, PGLYRP-3, PGLYRP-3:4 и PGLYRP-4 человека представляют собой гликозилированные димеры массой 44, 89, 98 и 115 kDa соответственно [35], в то время как антимикробные пептиды позвоночных имеют массу 3–15 kDa. Белки PGLYRP-1, PGLYRP-3, PGLYRP-4 и гетеродимер PGLYRP-3:PGLYRP-4 человека действуют против многих патогенных и непатогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Для бактерицидной активности они используют двухвалентные катионы и N-гликозилирование, которые обычно не требуются проникающим через мембрану антибактериальным пептидам, таким как дефенсины или магаинины. Также отличается механизм бактерицидной активности: пептидогликан-распознающие белки взаимодействуют с пептидогликаном клеточной стенки бактерии, а антимикробные пептиды меняют проницаемость бактериальных мембран [13].

Известно, что пептидогликан-распознающие белки вызывают гибель бактерии, используя бактериальные двухкомпонентные системы стрессового ответа, такие как CsrR-CssS у *Bacillus subtilis* и CpxA-CpxR у *Escherichia coli* [25]. Эти двухкомпонентные системы состоят из трансмембранного сенсора и цитоплазматического регулятора. Они обнаруживают экстрацитоплазматические неправильно свернутые и агрегированные бактериальные белки, которые образуются при стрессе, выводятся из клетки и разрушаются с помощью протеаз [20, 29].

В случае грамположительных бактерий PGRP связываются с пептидогликаном в клеточных стенках бактерий в местах гидролиза ферментами LytE и LytF, которые у *B. subtilis* разделяют дочерние клетки после деления. В случае грамотрицательных бактерий PGRP связываются равномерно со всей наружной мембраной [25], которая состоит из липополисахарида (LPS) [33, 49] и покрывает тонкий слой пептидогликана. Связывание PGRP с пептидогликаном или LPS, вероятно, индуцирует олигомеризацию PGRP в лентоподобные структуры [32], которые затем детектируются двухкомпонентными системами CsrR-CssS *B. subtilis* или CpxA-CpxR *E. coli* [25].

Активация двухкомпонентных систем не только приводит к удалению неправильно сложенных бактериальных белков, но также

запускает в клетке реакции восстановления и защиты и вызывает деполяризацию мембран и образование токсичных гидроксильных радикалов. Это сопровождается прекращением всех основных внутриклеточных биосинтетических реакций, вероятно, из-за отсутствия генерации энергии через механизмы, зависящие от мембранного потенциала [25, 29]. Если стресс сохраняется или его уровень слишком высок, бактерии умирают. PGRP млекопитающих (и, возможно, другие PGRP) запускают этот механизм защиты/суицида для уничтожения бактерий [25].

Помимо бактерицидных свойств пептидогликан-распознающие белки млекопитающих могут проявлять иммуномодулирующие свойства. Например, белок PGLYRP-3 усиливает фагоцитоз и провоспалительный ответ на пептидогликан в клетках THP-1 [10]. Нокдаун этого белка в линии клеток эпителиальной аденокарциномы толстой кишки CaCo<sub>2</sub> усиливал экспрессию воспалительных цитокинов в ответ на пептидогликан, тогда как избыточная экспрессия белка PGLYRP-3 снижала экспрессию цитокинов [58]. Белок PGLYRP-3 защищает клетки толстой кишки мышей дикого типа от декстран сульфат натрий-зависимого (DSS) воспаления и стабилизирует барьерные функции эпителия кишечника, за счет поддержания нормальной микробиоты и ингибирования индукции IFN $\gamma$  в ответ на повреждение [45]. Несмотря на то что мышинный белок PGLYRP-3 был обнаружен в легких и были обнаружены признаки его влияния на легочные инфекции [35, 37], существенного изменения продукции этого белка при пневмонии, индуцированной *Streptococcus pneumoniae*, у мышей не наблюдалось [47]. Таким образом, возможно, белок PGLYRP-3 выполняет как про-, так и противовоспалительные функции, модулируя иммунный ответ в контексте локального микроокружения каждой конкретной встречи с патогеном.

## Заключение

В заключение можно отметить, что белки семейства PGRP являются важными участниками иммунного ответа не только у насекомых, но и у млекопитающих, в частности, у человека. Специфически взаимодействуя с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, белки семейства PGRP представляют собой систему распознавания и маркирования чужеродных агентов, участвуют в процессах биодеградации пептидогликана и запускают развитие защитных реакций врожденного иммунитета в ответ на присутствие пептидогликана. Таким образом, описанные белки являются важными

участниками системы распознавания «свой–чужой» на ранних этапах взаимодействия патогена и макроорганизма.

Влияние пептидогликан-распознающих белков млекопитающих на внутриклеточные патогены представляет особый интерес в условиях растущего числа патогенов, устойчивых к анти-

биотикам [4]. С учетом эволюционной консервативности данной системы и отсутствия у бактерий механизма ускользания от нее, перспективным представляется использование данного механизма в комплексном подходе к лечению антибиотикорезистентных и антибиотикотолерантных форм [3].

## Список литературы/References

1. Кибардин А.В., Миркина И.И., Закеева И.Р., Баранова Е.В., Георгиев Г.П., Киселев С.Л. Анализ экспрессии белков, кодируемых семейством генов tag7/tagB(PGRP-S,L), в клетках периферической крови человека // Генетика. 2003. Т. 39, № 2. С. 244–249. [Kibardin A.V., Mirkina I.I., Zakeyeva I.R., Baranova E.V., Georgiev G.P., Kiselev S.L. Expression analysis of proteins encoded by genes of the tag7/tagL (PGRP-S, L) family in human peripheral blood cells. *Genetika = Russian Journal of Genetics*, 2003, vol. 39, no. 2, pp. 244–249. (In Russ.)]
2. Кустикова О.С., Киселев С.Л., Бородулина О.Р., Сенин В.М., Афанасьева А.В., Кабишев А.А. Клонирование гена tag7, экспрессирующегося в метастазирующих опухолях мыши // Генетика. 1996. Т. 32, № 5. С. 621–628 [Kustikova O.S., Kiselev S.L., Borodulina O.R., Senin V.M., Afanas'eva A.V., Kabishev A.A. Cloning of the tag7 gene expressed in metastatic mouse tumors. *Genetika = Russian Journal of Genetics*, 1996, vol. 32, no. 5, pp. 621–628. (In Russ.)]
3. Слонова Д.А., Посвятенко А.В., Сысолятина Е.В., Еромолаева С.А., Кибардин А.В., Лысюк Е.Ю., Гапонов А.М., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Влияние пептидогликан-распознающего белка Tag-7/PGLYRP-1 на внутриклеточное выживание *Listeria monocytogenes* // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, Спец. вып. С. 83. [Slonova D.A., Posvyatenko A.V., Sysolyatina E.V., Ermolaeva S.A., Kibardin A.V., Lyssuck E.Y., Gaponov A.M., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Larin S.S. The influence of the peptidoglycan recognition protein Tag-7/PGLYRP-1 on the intracellular survival of *Listeria monocytogenes*. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, vol. 19, special iss., p. 83. (In Russ.)]
4. Тутельян А.В., Гапонов А.М., Писарев В.М., Эльрегистан Г.И. Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 11. С. 103–108. [Tutelyan A.V., Gaponov A.M., Pisarev V.M., Elregistan G.I. Microbial dormancy and prevention of healthcare-associated infections *Terapevticheskiy arkhiv = Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 11, pp. 103–108. (In Russ.)]
5. Basbous N., Coste F., Leone P., Vincentelli R., Royet J., Kellenberger C., Roussel A. The *Drosophila* peptidoglycan-recognition protein LF interacts with peptidoglycan-recognition protein LC to downregulate the Imd pathway. *EMBO Rep.*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 327–333.
6. Bischoff V., Vignal C., Boneca I.G., Michel T., Hoffmann J.A., Royet J. Function of the *drosophila* pattern-recognition receptor PGRP-SD in the detection of Gram-positive bacteria. *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5, no. 11, pp. 1175–1180.
7. Chang C.I., Chelliah Y., Borek D., Mengin-Lecreulx D., Deisenhofer J. Structure of tracheal cytotoxin in complex with a heterodimeric pattern-recognition receptor. *Science*, 2006, vol. 311, no. 5768, pp. 1761–1764.
8. Charroux B., Capo F., Kurz C.L., Peslier S., Chaduli D., Viallat-Lieutaud A., Royet J. Cytosolic and secreted peptidoglycan-degrading enzymes in *drosophila* respectively control local and systemic immune responses to microbiota. *Cell Host Microbe.*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 215–228.
9. Choe K.M., Werner T., Stöven S., Hultmark D., Anderson K.V. Requirement for a peptidoglycan recognition protein (PGRP) in Relish activation and antibacterial immune responses in *Drosophila*. *Science.*, 2002, vol. 296, no. 5566, pp. 359–362.
10. De Marzi M.C., Todone M., Ganem M.B., Wang Q., Mariuzza R.A., Fernández M.M., Malchiodi E.L. Peptidoglycan recognition protein-peptidoglycan complexes increase monocyte/macrophage activation and enhance the inflammatory response. *Immunology*, 2015, vol. 145, no. 3, pp. 429–442. doi: 10.1111/imm.12460
11. Dziarski R., Gupta D. Mammalian PGRPs: novel antibacterial proteins. *Cell Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 7, pp. 1059–1069. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00726.x
12. Dziarski R., Gupta D. The peptidoglycan recognition proteins (PGRPs). *Genome Biol.*, 2006, vol. 7, no. 8, p. 232.
13. Dziarski R., Kashyap D.R., Gupta D. Mammalian peptidoglycan recognition proteins kill bacteria by activating two-component systems and modulate microbiome and inflammation. *Microb. Drug Resist.*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 280–285.
14. Ferrandon D., Imler J.L., Hetru C., Hoffmann J.A. The *Drosophila* systemic immune response: sensing and signalling during bacterial and fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, no. 11, pp. 862–874.
15. Gelius E., Persson C., Karlsson J., Steiner H. A mammalian peptidoglycan recognition protein with N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, vol. 306, no. 4, pp. 988–994.
16. Gobert V., Gottar M., Matskevich A.A., Rutschmann S., Royet J., Belvin M., Hoffmann J.A., Ferrandon D. Dual activation of the *Drosophila* toll pathway by two pattern recognition receptors. *Science*, 2003, vol. 302, no. 5653, pp. 2126–2130.
17. Gottar M., Gobert V., Michel T., Belvin M., Duyk G., Hoffmann J.A., Ferrandon D., Royet J. The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature*, 2002, vol. 416, no. 6881, pp. 640–644.
18. Guan R., Mariuzza R.A. Peptidoglycan recognition proteins of the innate immune system. *Trends Microbiol.*, 2007, vol. 15, no. 3, pp. 127–134.
19. Hoffmann J.A. The immune response of *Drosophila*. *Nature*, 2003, vol. 426, no. 6962, pp. 33–38.
20. Huuyläinen H.L., Bolhuis A., Darmon E., Muukkonen L., Koski P., Vitikainen M., Sarvas M., Prágai Z., Bron S., van Dijk J.M., Kontinen V.P. A novel two-component regulatory system in *Bacillus subtilis* for the survival of severe secretion stress. *Mol. Microbiol.*, 2001, vol. 41, no. 5, pp. 1159–1172. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02576.x

21. Jang I.H., Chosa N., Kim S.H., Nam H.J., Lemaitre B., Ochiai M., Kambris Z., Brun S., Hashimoto C., Ashida M., Brey P.T., Lee W.J. A Spätzle-processing enzyme required for toll signaling activation in *Drosophila* innate immunity. *Dev. Cell*, 2006, vol. 10, no. 1, pp. 45–55.
22. Kaneko T., Goldman W.E., Mellroth P., Steiner H., Fukase K., Kusumoto S., Harley W., Fox A., Golenbock D., Silverman N. Monomeric and polymeric gram-negative peptidoglycan but not purified LPS stimulate the *Drosophila* IMD pathway. *Immunity*, 2004, vol. 20, no. 5, pp. 637–649.
23. Kaneko T., Yano T., Aggarwal K., Lim J.H., Ueda K., Oshima Y., Peach C., Erturk-Hasdemir D., Goldman W.E., Oh B.H., Kurata S., Silverman N. PGRP-LC and PGRP-LE have essential yet distinct functions in the *Drosophila* immune response to monomeric DAP-type peptidoglycan. *Nat. Immunol.*, 2006, vol. 7, no. 7, pp. 715–723.
24. Kang D., Liu G., Lundström A., Gelius E., Steiner H. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, no. 17, pp. 10078–10082.
25. Kashyap D.R., Wang M., Liu L.H., Boons G.J., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins kill bacteria by activating protein-sensing two-component systems. *Nat. Med.*, 2011, vol. 17, no. 6, pp. 676–683.
26. Kibardin A., Karpova T., Sapenko T., Vazquez-Boland J.A., Kiselev S., Ermolaeva S. Mammalian peptidoglycan recognition protein Tag-L inhibits *Listeria monocytogenes* invasion into epithelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006, vol. 46, no. 2, pp. 284–290. doi: 10.1111/j.1574-695X.2005.00038.x
27. Kibardin A.V., Mirkina I.I., Baranova E.V., Zakeyeva I.R., Georgiev G.P., Kiselev S.L. The differentially spliced mouse tagL gene, homolog of tag7/PGRP gene family in mammals and *Drosophila*, can recognize Gram-positive and Gram-negative bacterial cell wall independently of T phage lysozyme homology domain. *J. Mol. Biol.*, 2003, vol. 326, no. 2, pp. 467–474.
28. Kiselev S.L., Kustikova O.S., Korobko E.V., Prokhortchouk E.B., Kabishev A.A., Lukanidin E.M., Georgiev G.P. Molecular cloning and characterization of the mouse tag7 gene encoding a novel cytokine. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, no. 29, pp. 18633–18639.
29. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J., Cottarel G., Collins J.J. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death. *Cell*, 2008, vol. 135, no. 4, pp. 679–690.
30. Lemaitre B., Hoffmann J. The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 25, pp. 697–743. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141615
31. Ligoxygakis P., Pelte N., Hoffmann J.A., Reichhart J.M. Activation of *Drosophila* Toll during fungal infection by a blood serine protease. *Science*, 2002, vol. 297, no. 5578, pp. 114–116.
32. Lim J.H., Kim M.S., Kim H.E., Yano T., Oshima Y., Aggarwal K., Goldman W.E., Silverman N., Kurata S., Oh B.H. Structural basis for preferential recognition of diaminopimelic acid-type peptidoglycan by a subset of peptidoglycan recognition proteins. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, no. 12, pp. 8286–8295.
33. Liu C., Gelius E., Liu G., Steiner H., Dziarski R. Mammalian peptidoglycan recognition protein binds peptidoglycan with high affinity, is expressed in neutrophils, and inhibits bacterial growth. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 32, pp. 24490–24499.
34. Liu C., Xu Z., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: a novel family of four human innate immunity pattern recognition molecules. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 37, pp. 34686–34694.
35. Lu X., Wang M., Qi J., Wang H., Li X., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, no. 9, pp. 5895–5907.
36. Mailliet F., Bischoff V., Vignal C., Hoffmann J., Royet J. The *Drosophila* peptidoglycan recognition protein PGRP-LF blocks PGRP-LC and IMD/JNK pathway activation. *Cell Host Microbe*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. 293–303.
37. Mathur P., Murray B., Crowell T., Gardner H., Allaire N., Hsu Y.M., Thill G., Carulli J.P. Murine peptidoglycan recognition proteins PGLYRP1alpha and PGLYRP1beta are encoded in the epidermal differentiation complex and are expressed in epidermal and hematopoietic tissues. *Genomics*, 2004, vol. 83, no. 6, pp. 1151–1163.
38. Mellroth P., Karlsson J., Steiner H. A scavenger function for a *Drosophila* peptidoglycan recognition protein. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 9, pp. 7059–7064.
39. Mellroth P., Steiner H. PGRP-SB1: an N-acetylmuramoyl L-alanine amidase with antibacterial activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, vol. 350, no. 4, pp. 994–999.
40. Mirkina I.I., Kibardin A.V., Korneeva E.A., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Kiselev S.L. Cloning and study of new mammalian genes containing the region of structural homology with phage lysozyme. *Rus. J. Genetics*, 2000, vol. 36, no. 11, pp. 1492–1500.
41. Neyen C., Runchel C., Schüpfer F., Meier P., Lemaitre B. The regulatory isoform rPGRP-LC induces immune resolution via endosomal degradation of receptors. *Nat. Immunol.*, 2016, vol. 17, no. 10, pp. 1150–1158.
42. Rämets M., Manfruelli P., Pearson A., Mathey-Prevot B., Ezekowitz R.A. Functional genomic analysis of phagocytosis and identification of a *Drosophila* receptor for *E. coli*. *Nature*, 2002, vol. 416, no. 6881, pp. 644–648.
43. Royet J., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: pleiotropic sensors and effectors of antimicrobial defences. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, vol. 5, no. 4, pp. 264–277.
44. Royet J., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: modulators of the microbiome and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 12, pp. 837–851.
45. Saha S., Jing X., Park S.Y., Wang S., Li X., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins protect mice from experimental colitis by promoting normal gut flora and preventing induction of interferon-gamma. *Cell Host Microbe*, 2010, vol. 8, no. 2, pp. 147–162.
46. Saha S., Qi J., Wang S., Wang M., Li X., Kim Y.G., Núñez G., Gupta D., Dziarski R. PGLYRP-2 and Nod2 are both required for peptidoglycan-induced arthritis and local inflammation. *Cell Host Microbe*, 2009, vol. 5, no. 2, pp. 137–150.
47. Shrivastav A., Dabrowski A.N., Conrad C., Baal N., Hackstein H., Plog S., Dietert K., Gruber A.D., N'Guessan P.D., Aly S., Suttorp N., Zahlten J. Peptidoglycan recognition protein 3 does not alter the outcome of pneumococcal pneumonia in mice. *Front Microbiol.*, 2018, vol. 9, no. 103.
48. Tydell C.C., Yount N., Tran D., Yuan J., Selsted M.E. Isolation, characterization, and antimicrobial properties of bovine oligosaccharide-binding protein. A microbicidal granule protein of eosinophils and neutrophils. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 22, pp. 19658–19664.

49. Tydel C.C., Yuan J., Tran P., Selsted M.E. Bovine peptidoglycan recognition protein-S: antimicrobial activity, localization, secretion, and binding properties. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 2, pp. 1154–1162.
50. Uehara A., Sugawara Y., Kurata S., Fujimoto Y., Fukase K., Kusumoto S., Satta Y., Sasano T., Sugawara S., Takada H. Chemically synthesized pathogen-associated molecular patterns increase the expression of peptidoglycan recognition proteins via toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in human oral epithelial cells. *Cell Microbiol.*, 2005, vol. 7, no. 5, pp. 675–686. doi: 10.1111/j.1462-5822.2004.00500.x
51. Wang M., Liu L.H., Wang S., Li X., Lu X., Gupta D., Dziarski R. Human peptidoglycan recognition proteins require zinc to kill both gram-positive and gram-negative bacteria and are synergistic with antibacterial peptides. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 5, pp. 3116–3125.
52. Wang Z.M., Li X., Cocklin R.R., Wang M., Wang M., Fukase K., Inamura S., Kusumoto S., Gupta D., Dziarski R. Human peptidoglycan recognition protein-L is an N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 49, pp. 49044–49052.
53. Weber A.N., Tauszig-Delamasure S., Hoffmann J.A., Lelièvre E., Gascan H., Ray K.P., Morse M.A., Imler J.L., Gay N.J. Binding of the Drosophila cytokine Spätzle to Toll is direct and establishes signaling. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, no. 8, pp. 794–800.
54. Werner T., Borge-Renberg K., Mellroth P., Steiner H., Hultmark D. Functional diversity of the Drosophila PGRP-LC gene cluster in the response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 29, pp. 26319–26322.
55. Werner T., Liu G., Kang D., Ekengren S., Steiner H., Hultmark D. A family of peptidoglycan recognition proteins in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97, no. 25, pp. 13772–13777.
56. Yano T., Mita S., Ohmori H., Oshima Y., Fujimoto Y., Ueda R., Takada H., Goldman W.E., Fukase K., Silverman N., Yoshimori T., Kurata S. Autophagic control of listeria through intracellular innate immune recognition in drosophila. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 908–916.
57. Yoshida H., Kinoshita K., Ashida M. Purification of a peptidoglycan recognition protein from hemolymph of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 271, no. 23, pp. 13854–13860.
58. Zenhom M., Hyder A., Kraus-Stojanovic I., Auinger A., Roeder T., Schrezenmeir J. PPAR $\gamma$ -dependent peptidoglycan recognition protein 3 (PGlyRP3) expression regulates proinflammatory cytokines by microbial and dietary fatty acids. *Immunobiology*, 2011, vol. 216, no. 6, pp. 715–724.

**Авторы:**

**Слонова Д.А.** лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия; аспирантка, АНО ВПО Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия;

**Посвятенко А.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия;

**Кибардин А.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия;

**Георгиев Г.П.**, д.б.н., советник РАН, академик, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генной терапии ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Россия;

**Гнучев Н.В.**, д.б.н., советник РАН, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики рака ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Россия;

**Ларин С.С.**, к.б.н., зам. директора по научной работе Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия.

**Authors:**

**Slonova D.A.**, Investigator, Laboratory of Molecular Immunology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation; PhD Student, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russian Federation;

**Posvyatenko A.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Kibardin A.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Georgiev G.P.**, PhD, MD (Biology), Adviser of RAS, Professor, RAS Full Member, Head Researcher, Laboratory of Gene Therapy, Institute of Gene Biology, Moscow, Russian Federation;

**Gnuchev N.V.**, PhD, MD (Biology), Adviser of RAS, Professor, RAS Corresponding Member, Head Researcher, Laboratory of Immunogenetics of Cancer, Institute of Gene Biology, Moscow, Russian Federation;

**Larin S.S.**, PhD (Biology), Deputy Director for Science, Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.07.2019  
Отправлена на доработку 06.11.2019  
Принята к печати 11.11.2019

Received 04.07.2019  
Revision received 06.11.2019  
Accepted 11.11.2019