

УДК 577.2.616-006

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ КИШЕЧНЫХ $\alpha$ -ДЕФЕНЗИНОВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

© 2012 г. И. Г. Никитина, Ю. А. Букурова, Г. С. Краснов, Е. Н. Гринева,  
В. Л. Карпов, Н. А. Лисицын\*, С. Ф. Берестень

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 11999*

Поступила в редакцию 31.05.2011 г.

Принята к печати 06.06.2011 г.

**В кратком обзоре суммированы данные о структуре кишечных  $\alpha$ -дефензинов, их функциях в системах врожденного и приобретенного иммунитета и о роли  $\alpha$ -дефензинов в развитии заболеваний кишечника.**

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -дефензины, клетки Панета, врожденный иммунитет, воспалительные заболевания кишечника, рак толстой кишки.

**STRUCTURE AND FUNCTION OF ENTERIC ALPHA DEFENSINS IN NORM AND PATHOLOGY, by I. G. Nikitina, Yu. A. Bukurova, G. S. Krasnov, E. N. Grineva, V. L. Karpov, N. A. Lisitsyn\*, S. F. Beresten (Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia; \*e-mail: niklisitsyn@yahoo.com). This review summarizes currently available data on enteric  $\alpha$  defensins structure, their functions in the innate and adaptive immunity systems and the role in development of intestinal illnesses.**

**Keywords:** alpha defensins, Paneth cells, innate immunity, IBD, colon cancer.

Дефензины — это короткие, обогащенные остатками цистеина катионные пептиды, играющие важную роль в защите многоклеточных организмов от бактерий, грибов, вирусов и простейших, на нейтрализацию которых в основном направлено действие врожденного иммунитета. Впервые дефензины обнаружили в 1966 году в нейтрофилах кролика [1]. В дальнейшем было показано, что они продуцируются в большинстве эпителиальных клеток, создающих барьеры для инфекционных агентов. Основная функция дефензинов состоит в разрушении оболочки микроба в результате электростатического взаимодействия аргининовых остатков полипептида с отрицательно заряженными фосфолипидами цитоплазматической мембраны [2, 3]. Принципы узнавания патогенов и возможные эффекторы этого процесса детально не изучены. Однако показано, что важную роль в разрушении оболочки микроорганизмов играет амфифильная структура дефензина, т.е. гидрофобная сердцевина с положительно заряженной наружной частью [3, 4]. Показано, что хотя вирусы не способны стимулировать секрецию дефензинов, тем не менее дефензины нейтрофилов подавляют развитие целого ряда вирусных инфекций [5].

Зрелые дефензины млекопитающих содержат шесть остатков цистеина, расстояние между ко-

торами, а также расположение дисульфидных связей стали основой для их классификации. Дефензины млекопитающих подразделяются на три подсемейства:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\theta$  [6].  $\alpha$ -Дефензины секретируются лейкоцитами и клетками Панета, расположенными в основании крипт тонкого и толстого кишечника [3],  $\beta$ -дефензины продуцируются эпителиальными клетками большинства многоклеточных организмов [7], тогда как  $\theta$ -дефензины секретируются только лейкоцитами и клетками костного мозга низших обезьян [8].  $\alpha$ -Дефензины млекопитающих содержат шесть остатков цистеина (Cys I–VI), образующих внутримолекулярные дисульфидные связи: Cys I–Cys VI, Cys II–Cys IV и Cys III–Cys V (рис. 1). Третичная структура зрелого пептида состоит из трехтяжевого  $\beta$ -складчатого слоя с двумя  $\beta$ -изгибами.

### ГЕНЫ $\alpha$ -ДЕФЕНЗИНОВ ЧЕЛОВЕКА И МЫШИ: СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ

В настоящее время идентифицировано около 50 генов  $\alpha$ -дефензинов приматов, грызунов и лошадей, большинство из которых не охарактеризовано детально. Показано, что эти гены эволюционируют чрезвычайно быстро, а число их копий у различных организмов и даже в отдельных геномах одного вида значительно различается [9].

\* Эл. почта: niklisitsyn@yahoo.com

Шесть генов, обнаруженных в геноме человека, кодируют четыре пептида, продуцируемых нейтрофилами (DEFA1-4, ранее пептиды нейтрофилов человека HNP1-4), и два кишечных дефензина – DEFA5 и 6 (ранее HD5 и 6), секретируемых эпителием тонкой и толстой кишки и в меньшей степени эпителием женских половых органов [10, 11]. В геноме мыши идентифицировано 24 гена, гомологичных генам  $\alpha$ -дефензинов человека (<http://www.informatics.jax.org>), шесть из которых (кишечные  $\alpha$ -дефензины 1–6, ранее криптидины) наиболее подробно изучены за последние годы. В отличие от генома человека, крысы и кролика ДНК мыши не содержит генов, кодирующих  $\alpha$ -дефензины нейтрофилов [12]. Недавно обнаружили, что геном мыши кодирует 11 пептидов с неустановленной функцией, препропоследовательности которых идентичны аминокислотным последовательностям  $\alpha$ -дефензинов, тогда как зрелые пептиды не имеют с ними ничего общего [6].

Гены человека и мыши, кодирующие кишечные  $\alpha$ -дефензины, состоят из двух экзонов [13], тогда как гены, экспрессирующиеся в нейтрофилах, содержат три экзона, два из которых (второй и третий) гомологичны генам кишечных дефензинов. Промоторные области генов содержат эволюционно консервативные *cis*-элементы, поскольку в криптах тонкой кишки трансгенных мышей, несущих ген *DEFA5* человека, экспрессируется функционально активный пептид человека [14]. Анализ гомологичных последовательностей в промоторных областях гена *Defa4* мыши и *DEFA5* человека позволяет предположить, что в этих областях локализованы предполагаемые сайты связывания факторов транскрипции AP-1, Oct1.4 и GCN4 [15].

Количество дефензинов в тонкой кишке мышей изменяется в ходе постнатального развития. В тонком кишечнике мышей, содержащихся в обычных, и в стерильных условиях, уровень дефензинов 1, 3 и 6 постепенно повышается по мере роста животных, тогда как содержание дефензинов 2, 4 и 5 в тощей (но не подвздошной) кишке у обычных мышей резко изменяется в ответ на появление кишечной микрофлоры [16]. У взрослых мышей кишечные  $\alpha$ -дефензины продуцируются на одном уровне на всем протяжении тонкой кишки, за исключением *Defa4*, количество которого в подвздошной кишке выше, чем в двенадцатиперстной [17]. Недавно показали, что синтез и секреция кишечных  $\alpha$ -дефензинов человека значительно (до 10 раз) понижены у коренных жителей тропической Африки [18].

## РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Слизистая оболочка тонкой кишки состоит из выпячиваний (крипт Либеркюна) и пальцеобразных выступов (ворсинок) (рис. 2). Такая структура заметно увеличивает поверхность слизистой оболочки, что необходимо для эффективного поглощения питательных веществ. В углублении каждой крипты находятся клетки Панета, секретирующие  $\alpha$ -дефензины в просвет кишки и прилежащую соединительную ткань (*lamina propria*). Это позволяет регулировать состав кишечной микрофлоры и предотвращать возникновение воспалительных процессов в результате активации систем врожденного и приобретенного иммунитета. Кишечная микрофлора позволяет организму-хозяину извлекать питательные вещества из “бесполезных” компонентов пищи, к которым получают доступ симбиотические микроорганизмы [19].

Постоянное обновление эпителия кишечника (раз в три–пять дней) обусловлено деятельностью мультипотентных стволовых клеток, расположенных над клетками Панета (рис. 2). После асимметричного деления стволовой клетки одна из дочерних клеток дифференцируется в клетку-предшественник, которая дает начало четырем основным типам клеток кишечного эпителия. Три типа клеток (энтероциты, адсорбирующие питательные вещества, бокаловидные клетки, производящие слизь, и энтероэндокринные клетки, секретирующие гормоны в капилляры *lamina propria*) заканчивают дифференцировку в процессе миграции из крипт, тогда как клетки Панета остаются в основании крипты.

Пролиферация и дифференцировка клеток кишечного эпителия кардинально зависят от нормального функционирования сигнальных путей Notch и Wnt [20–22]. Гиперактивация сигнального пути Notch в развивающемся кишечнике мыши приводит к заметному нарушению дифференцировки всех четырех типов клеток кишечного эпителия [23]. В то же время, при подавлении этого сигнального пути происходит снижение уровня пролиферации клеток-предшественников и их преимущественная дифференцировка в бокаловидные клетки [24]. Такой эффект наблюдается у мышей с нокаутом гена *CSL/RBP-3*, кодирующего ключевой фактор транскрипции сигнального пути Notch, а также при введении тамоксифена, блокирующего передачу сигнала Notch в клеточное ядро, в результате подавления активности  $\gamma$ -секретаза.

На начальных этапах дифференцировки клеток-предшественников секреция Wnt стволовыми клетками обеспечивает их поддержание в недифференцированном состоянии. После нескольких делений часть предшественников начинает мигрировать

из крипты, тогда как в оставшихся клетках Wnt инициирует дифференцировку в клетки Панета. Гиперактивация сигнального пути Wnt в результате мутаций гена *Apc* приводит к преимущественной дифференцировке клеток-предшественников в клетки Панета и образованию многочисленных полипов и аденом в тонком и толстом кишечнике мышей линии Min [25, 26]. Ключевое событие в активации сигнального пути Wnt у мышей этой линии — перенос  $\beta$ -катенина из цитоплазмы в ядро и образование его гетеродимеров с двумя главными эффекторами — факторами транскрипции Tcf4 и Spdef. В соответствии с данными, полученными на мышах, наследственные и спорадические мутации в гене *Apc* человека приводят к образованию полипов и аденом толстой кишки по аналогичному механизму. Наконец, инактивация сигнального пути Wnt (в результате кондиционного нокаута гена, кодирующего рецептор Frizzled 5, или нокаута гена, кодирующего фактор транскрипции Spdef) приводит к полному исчезновению клеток Панета из организма взрослых мышей [22, 27].

### ПРОЦЕССИНГ КИШЕЧНЫХ $\alpha$ -ДЕФЕНЗИНОВ

$\alpha$ -Дефензины человека синтезируются в форме неактивного предшественника (препропептида 1–94 а.о.), от которого затем отщепляются сигнальный пептид (1–19 а.о.) и пропептид (20–94 а.о.), в результате чего образуются зрелые пептиды — основной (63–94 а.о.) и минорный (56–94 а.о.) [28]. Препропоследовательность, фланкирующая зрелый пептид, необходима для его транспорта к клеточной поверхности. В организме человека зрелые пептиды (основной и минорный) образуются в результате расщепления пропептида трипсином непосредственно перед секрецией [29], тогда как у мышей процессинг кишечных  $\alpha$ -дефензинов происходит задолго до их секреции вследствие расщепления пропептида матрилизинном (металлопротеазой матрикса 7, Mmp7) [30]. Нокаут гена, кодирующего матрилизин, увеличивает восприимчивость мышей к вводимым орально патогенным бактериям [10, 31], тогда как у трансгенных мышей, активно экспрессирующих человеческий *DEF5*,  $\alpha$ -продефензин человека процессируется матрилизинном, и такие мыши становятся более устойчивыми к бактериальной инфекции [32].

### ФУНКЦИЯ КИШЕЧНЫХ $\alpha$ -ДЕФЕНЗИНОВ В СИСТЕМАХ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Основная функция кишечных  $\alpha$ -дефензинов состоит в регуляции состава кишечной микрофлоры. Главную роль в системе врожденного иммунитета кишечника играют клетки Панета, сек-

ретирующие в муциновый слой слизистой оболочки (и в меньшей степени в просвет кишечника) бактерицидные пептиды и белки, регулирующие состав кишечной микрофлоры:  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины, лизоцим и белок, связывающий бактериальный липополисахарид [33, 34] (рис. 3). Главные продукты секреции клеток Панета человека — кишечные  $\alpha$ -дефензины 5 и 6, роль которых во врожденном иммунитете удалось установить, создав линию трансгенных мышей с повышенной секрецией Defa5. Эти мыши оказались гораздо более устойчивыми к пероральному заражению бактерией *Salmonella typhimurium*, чем контрольные мыши [10].

Основными индукторами секреции кишечных  $\alpha$ -дефензинов служат продукты распада грамположительных и в меньшей степени грамотрицательных бактерий, населяющих кишечник (мурамилдипептид, бактериальный липополисахарид, флагеллин, липотейхоевая кислота, липид А и т.д.). В муциновом слое слизистой оболочки эти вещества опознаются тремя типами рецепторов системы врожденного иммунного ответа, наиболее многочисленные и функционально активные из которых — Toll-подобные рецепторы (TLR, особенно TLR2 и TLR4), локализующихся в клетках Панета и энтероцитах. Сигналы от Toll-подобных рецепторов активируют каскад митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), что приводит к транслокации в ядро двух основных факторов транскрипции, регулирующих иммунный ответ: бинарного комплекса NF- $\kappa$ B и I- $\kappa$ B и белков семейства факторов, передающих сигнал от интерферона (IRF). В результате последующей транскрипции многочисленных генов запускается каскад защитных реакций, который приводит к активации систем врожденного и приобретенного иммунитета, а также систем регуляции воспалительных процессов, заживления ран и ангиогенеза в прилегающих соединительных тканях [13].

Важную роль в защитном каскаде играет массивная секреция кишечных  $\alpha$ -дефензинов, которые не только участвуют в разрушении бактерий, но и играют заметную роль в регуляции воспаления [35–37]. Чтобы подавить каскад защитных реакций, микробы вводят в клетки Панета и энтероциты белки, ингибирующие сигнальные пути, которые обеспечивают обнаружение бактерий, и тем самым “отключают” систему врожденного иммунитета. Часть таких белков ингибирует ключевые факторы транскрипции, вовлеченные в активацию иммунного ответа (в основном NF- $\kappa$ B и AP-1), тогда как другие белки блокируют работу МАРК-каскада, обеспечивающего передачу сигнала от Toll-подобных рецепторов в ядро [38, 39]. Кроме того, некоторые бактерии способны подавлять секрецию кишечных  $\alpha$ -дефензинов и других защитных пептидов и белков клетками Панета с использованием пока не изученных механизмов [40].

Недавно было показано, что кишечные  $\alpha$ -дефензины участвуют в активации воспалительных процессов, связываясь с пока не идентифицированным рецептором, сопряженным с G-белком (G $\alpha$ i), который находится на поверхности макрофагов, Т-лимфоцитов и энтероцитов [41–43]. Передача сигнала от активированного рецептора в ядро этих клеток через MAPK-каскад индуцирует секрецию ряда цитокинов, стимулирующих пролиферацию, рост и дифференцировку клеток адаптивной иммунной системы, а также нескольких хемокинов (преимущественно интерлейкинов 8 и 9), индуцирующих движение клеток к очагу воспаления из прилежащей соединительной ткани [20, 41–43] (рис. 3).

Одновременно со стимуляцией воспалительных процессов кишечные  $\alpha$ -дефензины осуществляют и негативный контроль воспаления с использованием двух механизмов обратной связи. Первый механизм основан на подавлении секреции провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) моноцитами, активированными бактериальным липополисахаридом [44]. Вторым механизмом, обнаруженным при анализе трансгенных мышей, продуцирующих DEFA5 человека, состоит в подавлении пролиферации активированных Т-хелперов (T<sub>H</sub>17), продуцирующих провоспалительный интерлейкин-17 (IL-17) в прилежащей соединительной ткани [19].

### РОЛЬ КИШЕЧНЫХ $\alpha$ -ДЕФЕНЗИНОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Изменения в уровне секреции кишечных  $\alpha$ -дефензинов первоначально обнаружили при воспалительных заболеваниях кишечника (IBD) [45], а позже у больных с диагнозом аденома или аденокарцинома толстой кишки [46]. Воспалительные заболевания кишечника, поражающие 1% населения развитых стран, подразделяются на две основные разновидности: болезнь Крона и язвенный колит. Болезнь Крона развивается при сочетании генетической предрасположенности и мутаций в гене *NOD2*, кодирующем цитоплазматический рецептор бактериального мурамилдипептида [47]. В клетках Панета нормального эпителия кишечника этот рецептор активирует каскад защитных реакций и синтез кишечных  $\alpha$ -дефензинов, как и Toll-подобные рецепторы [48]. На мышинной модели болезни Крона (т.е. у мышей с мутациями в гене *Nod2*, инактивирующими рецептор) показано, что мутантные особи становятся значительно более восприимчивыми к внутривенному, внутрибрюшному и пероральному введению патогенных бактерий [49]. Оказалось, что повышенную восприимчивость к бактериальным инфекциям при болезни Крона, обнаруженную на мышинной модели, в большинстве случаев можно объяснить секрецией меньших количеств функционально активных кишечных  $\alpha$ -де-

фензинов, а в некоторых случаях секрецией неактивного пробелка [10, 50–52].

Вторая главная разновидность IBD – язвенный колит, часто развивается при инфицировании желудочно-кишечного тракта бактерией *Helicobacter pylori*. Эта бактерия вызывает гиперактивацию иммунной системы кишечника, что сопровождается, как это ни странно, повышенной секрецией DEFA5. По-видимому, *H. pylori* способна подавлять активацию каскада защитных реакций (см. предыдущий раздел) [53]. Молекулярные механизмы ингибирования в этом случае еще не изучены.

Хронические бактериальные и вирусные инфекции не только приводят к воспалительным заболеваниям кишечника, но и увеличивают вероятность возникновения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Так показано, что хронический гепатит повышает риск рака печени, инфекция *H. pylori* предрасполагает к развитию рака желудка, а воспалительные заболевания кишечника повышают риск рака толстой кишки [54]. Одна из причин, способствующих возникновению опухолей, в этих случаях, по-видимому, состоит в конститутивном повышении уровня синтеза цитокинов, в частности IL-1 $\beta$ , продуцируемого моноцитами, поскольку у трансгенных мышей с повышенным уровнем секреции этого хемокина рак желудка развивается намного чаще, чем у нормальных мышей [55].

За последние годы показано, что на начальных этапах канцерогенеза клетки аденомы следуют одновременно программам дифференцировки клеток-предшественников и клеток Панета [46, 50], по-видимому, вследствие гиперактивации сигнального пути Wnt. При этом уровень синтеза обоих кишечных  $\alpha$ -дефензинов резко повышается (в среднем в 60 раз) в 70–80% аденом, тогда как среди аденокарцином лишь 18% DEFA5- и DEFA6-положительные [46, 56]. Таким образом, кишечные дефензины, секретлируемые в кровотоке опухолевыми клетками, можно рассматривать в качестве многообещающих маркеров для ранней сывороточной диагностики опухолей толстой кишки.

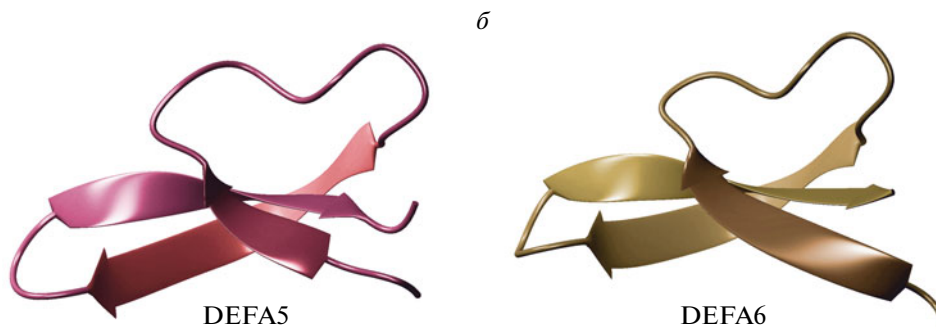
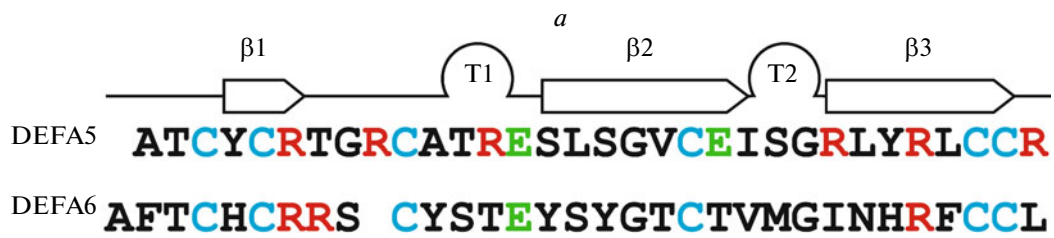
Настоящая работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК 14.740.11.0757) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ 11-04-01023).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

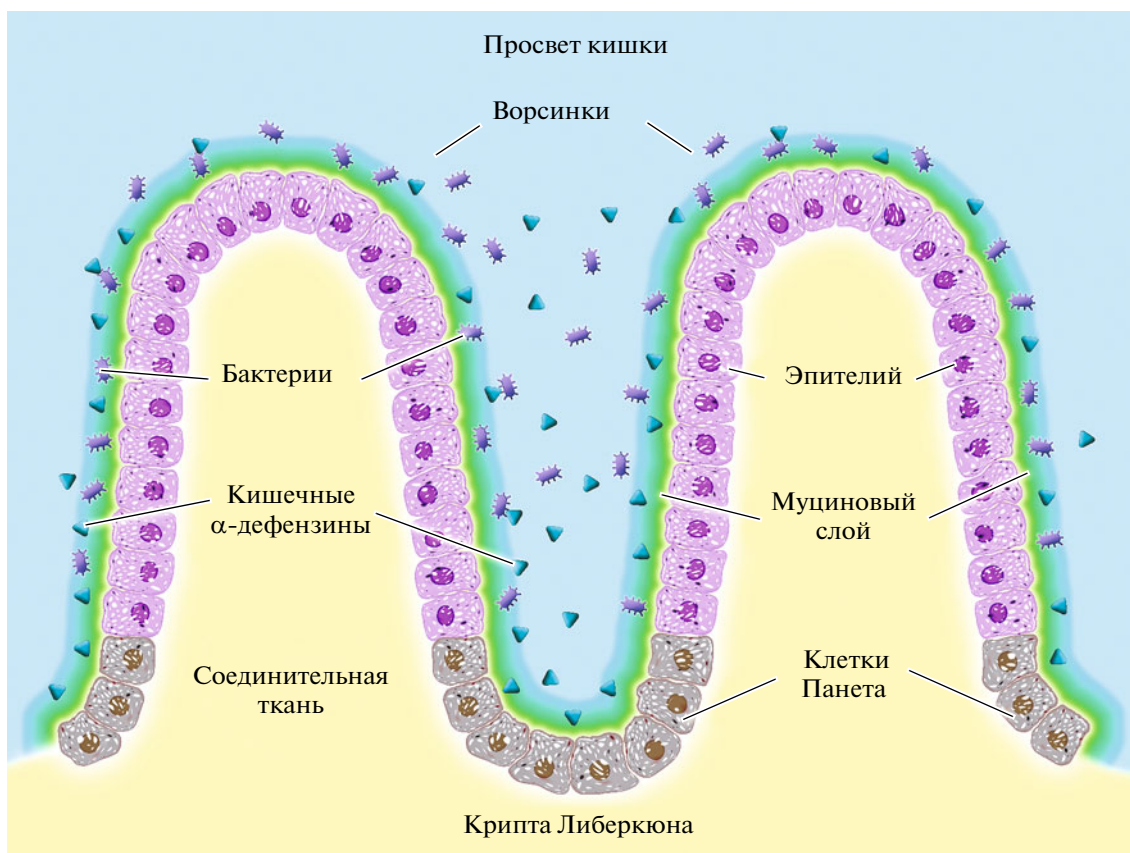
1. Zeya H.I., Spitznagel J.K. 1966. Antimicrobial specificity of leukocyte lysosomal cationic proteins. *Science*. **154**, 1049–1051.
2. Epanand R.M., Vogel H.J. 1999. Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action. *Biochim. Biophys. Acta*. **1462**, 11–28.

3. Salzman N.H., Underwood M.A., Bevins C.L. 2007. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin. Immunol.* **19**, 70–83.
4. Bruhn O., Regenhard P., Michalek M., et al. 2007. A novel horse alpha-defensin: gene transcription, recombinant expression and characterization of the structure and function. *Biochem. J.* **407**, 267–276.
5. Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L., et al. 2000. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat. Immunol.* **1**, 113–118.
6. Amid C., Rehaume L.M., Brown K.L., et al. 2009. Manual annotation and analysis of the defensin gene cluster in the C57BL/6J mouse reference genome. *BMC Genomics.* **10**, 606.
7. Semple C.A., Gautier P., Taylor K., et al. 2006. The changing of the guard: Molecular diversity and rapid evolution of beta-defensins. *Mol. Divers.* **10**, 575–584.
8. Garcia A.E., Osapay G., Tran P.A. 2008. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. *Infect. Immunol.* **76**, 5883–5891.
9. Linzmeier R.M., Ganz T. 2005. Human defensin gene copy number polymorphisms: comprehensive analysis of independent variation in alpha- and beta-defensin regions at 8p22-p23. *Genomics.* **86**, 423–430.
10. Wehkamp J., Stange E.F. 2006. A new look at Crohn's disease: breakdown of the mucosal antibacterial defense. *Ann. NY Acad. Sci.* **1072**, 321–331.
11. Quayle A.J., Porter E.M., Nussbaum A.A., et al. 1998. Gene expression, immunolocalization, and secretion of human defensin-5 in human female reproductive tract. *Am. J. Pathol.* **152**, 1247–1258.
12. Eisenhauer P.B., Lehrer R.I. 1992. Mouse neutrophils lack defensins. *Infect. Immunol.* **60**, 3446–3447.
13. Droin N., Hendra J.B., Ducoroy P., et al. 2009. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J. Proteomics.* **72**, 918–927.
14. Huttner K.M., Selsted M.E., Ouellette A.J. 1994. Structure and diversity of the murine cryptdin gene family. *Genomics.* **19**, 448–453.
15. Ouellette A.J., Darmoul D., Tran D., et al. 1999. Peptide localization and gene structure of cryptdin 4, a differentially expressed mouse paneth cell alpha-defensin. *Infect. Immunol.* **67**, 6643–6651.
16. Inoue R., Tsuruta T., Nojima I., et al. 2008. Postnatal changes in the expression of genes for cryptdins 1–6 and the role of luminal bacteria in cryptdin gene expression in mouse small intestine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **52**, 407–416.
17. Karlsson J., Pütsep K., Chu H., et al. 2008. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract. *BMC Immunol.* **9**, 37.
18. Dhaliwal W., Bajaj-Elliott M., Kelly P. 2003. Intestinal defensin gene expression in human populations. *Mol. Immunol.* **40**, 469–475.
19. Salzman N.H., Hung K., Haribhai D., et al. 2010. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat. Immunol.* **11**, 76–83.
20. Lin P.W., Simon P.O. Jr., Gewirtz A.T., et al. 2004. Paneth cell cryptdins act *in vitro* as apical paracrine regulators of the innate inflammatory response. *J. Biol. Chem.* **279**, 19902–19907.
21. Fre S., Pallavi S.K., Huyghe M., et al. 2009. Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 6309–6314.
22. van Es J.H., Jay P., Gregorieff A., et al. 2005. Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat. Cell Biol.* **7**, 381–386.
23. Fre S., Huyghe M., Mourikis P., et al. 2005. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature.* **435**, 964–968.
24. van Es J.H., van Gijn M.E., Riccio O., et al. 2005. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature.* **435**, 959–963.
25. Andreu P., Colnot S., Godard C., et al. 2005. Crypt-restricted proliferation and commitment to the Paneth cell lineage following Apc loss in the mouse intestine. *Development.* **132**, 1443–1451.
26. Steenwinckel V., Louahed J., Lemaire M.M., et al. 2009. IL-9 promotes IL-13-dependent paneth cell hyperplasia and up-regulation of innate immunity mediators in intestinal mucosa. *J. Immunol.* **182**, 4737–4743.
27. Gregorieff A., Stange D.E., Kujala P., et al. 2009. The ets-domain transcription factor Spdef promotes maturation of goblet and paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology.* **137**, 1333–1345.
28. Bruhn O., Regenhard P., Michalek M., et al. 2007. A novel horse alpha-defensin: gene transcription, recombinant expression and characterization of the structure and function. *Biochem. J.* **407**, 267–276.
29. Ghosh D., Porter E., Shen B., et al. 2002. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat. Immunol.* **3**, 583–590.
30. Elphick D., Liddell S., Mahida Y.R. 2008. Impaired luminal processing of human defensin-5 in Crohn's disease: persistence in a complex with chymotrypsinogen and trypsin. *Am. J. Pathol.* **172**, 702–713.
31. Wilson C.L., Ouellette A.J., Satchell D.P., et al. 1999. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science.* **286**, 113–117.
32. Taggart C.C., Greene C.M., Smith S.G., et al. 2003. Inactivation of human beta-defensins 2 and 3 by elastolytic cathepsins. *J. Immunol.* **171**, 931–937.
33. Wehkamp J., Wang G., Kübler I., et al. 2007. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J. Immunol.* **179**, 3109–3118.
34. Thomson J.M., Hansen R., Berry S.H., et al. 2011. Enteropathic helicobacter in ulcerative colitis: potential pathogenic entities? *PLoS One.* **6**, e17184.
35. Choi Y.J., Im E., Chung H.K., et al. 2010. TRIF mediates Toll-like receptor 5-induced signaling in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* **285**, 37570–37578.
36. Foureau D.M., Mielcarz D.W., Menard L.C., et al. 2010. TLR9-dependent induction of intestinal alpha-defensins by *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* **184**, 7022–7029.

37. Eckmann L. 2004. Innate immunity and mucosal bacterial interactions in the intestine. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **20**, 82–88.
38. Xavier R.J., Podolsky D.K. 2000. Microbiology. How to get along-friendly microbes in a hostile world. *Science.* **289**, 1483–1484.
39. Neish A.S., Gewirtz A.T., Zeng H., et al. 2000. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination. *Science.* **289**, 1560–1563.
40. Salzman N.H., Chou M.M., de Jong H., et al. 2003. Enteric salmonella infection inhibits Paneth cell antimicrobial peptide expression. *Infect. Immunol.* **71**, 1109–1115.
41. Grigat J., Soruri A., Forssmann U., et al. 2007. Chemoattraction of macrophages, T lymphocytes, and mast cells is evolutionarily conserved within the human alpha-defensin family. *J. Immunol.* **179**, 3958–3965.
42. de Leeuw E., Burks S.R., Li X., et al. 2007. Structure-dependent functional properties of human defensin 5. *FEBS Lett.* **581**, 515–520.
43. Ishikawa C., Tanabe H., Maemoto A., et al. 2009. Precursor processing of human defensin-5 is essential to the multiple functions *in vitro* and *in vivo*. *J. Innate Immun.* **2**, 66–76.
44. Shi J., Aono S., Lu W., et al. 2007. A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1beta secretion. *J. Immunol.* **179**, 1245–1253.
45. Hooper L.V., Gordon J.I. 2001. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* **292**, 1115–1118.
46. Joo M., Shahsafaei A., Odze R.D. 2009. Paneth cell differentiation in colonic epithelial neoplasms: evidence for the role of the Apc/beta-catenin/Tcf pathway. *Hum. Pathol.* **40**, 872–880.
47. Elphick D., Liddell S., Mahida Y.R. 2008. Impaired luminal processing of human defensin-5 in Crohn's disease: persistence in a complex with chymotrypsinogen and trypsin. *Am. J. Pathol.* **172**, 702–713.
48. Negroni A., Stronati L., Pierdomenico M., et al. 2009. Activation of NOD2-mediated intestinal pathway in a pediatric population with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 1145–1154.
49. Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y., et al. 2005. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science.* **307**, 731–734.
50. Wehkamp J., Wang G., Kübler I., et al. 2007. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J. Immunol.* **179**, 3109–3118.
51. Simms L.A., Doecke J.D., Walsh M.D., et al. 2008. Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut.* **57**, 903–910.
52. Ramasundara M., Leach S.T., Lemberg D.A., et al. 2009. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **24**, 202–208.
53. Stronati L., Negroni A., Pierdomenico M., et al. 2010. Altered expression of innate immunity genes in different intestinal sites of children with ulcerative colitis. *Digest. Liver Dis.* **42**, 848–853.
54. Quante M., Wang T.C. 2008. Inflammation and stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. *Physiology (Bethesda).* **23**, 350–359.
55. Tu S., Bhagat G., Cui G., et al. 2008. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell.* **14**, 408–419.
56. Radeva M.Y., Jahns F, Wilhelm A., et al. 2010. Defensin alpha 6 (DEFA6) overexpression threshold of over 60 fold can distinguish between adenoma and fully blown adenocarcinoma in individual patients. *BMC Cancer.* **10**, 588.

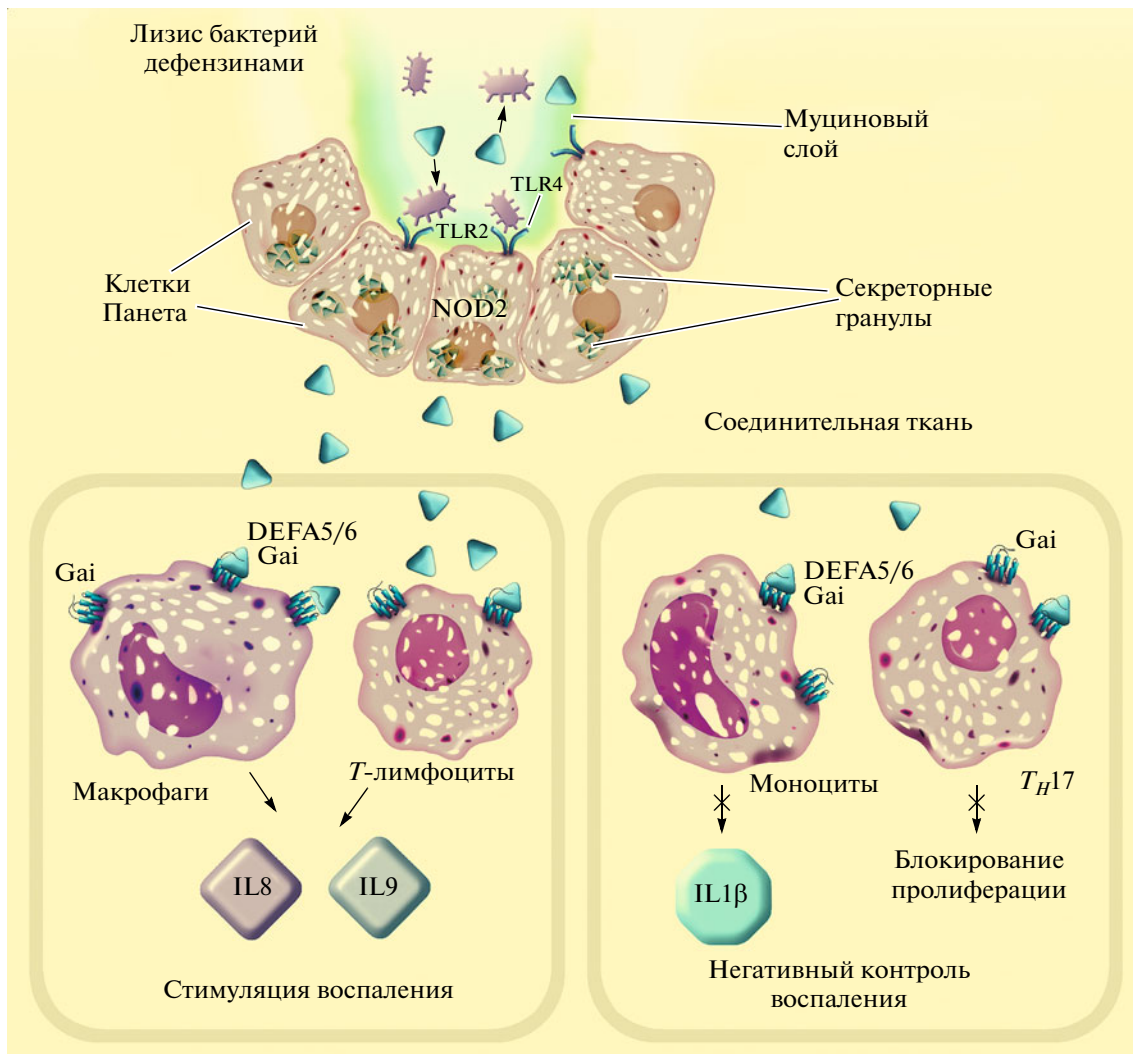


**Рис. 1.** Первичные (а) и пространственные (б) структуры зрелых кишечных  $\alpha$ -дефензинов. Остатки цистеина (выделены синим) образуют три дисульфидных мостика, тогда как остатки глутаминовой кислоты (выделены зеленым) образуют солевые мостики с остатками аргинина (выделены красным).



**Рис. 2.** Схема структуры эпителия тонкого кишечника (мышечные ткани, соединительно-тканые оболочки и элементы вторичных лимфоидных органов не показаны).





**Рис. 3.** Функции клеток Панета в системе врожденного иммунитета. TLR2, TLR4 и NOD2 – основные рецепторы, реагирующие на присутствие бактерий в муциновом слое.