

УДК 612.017.11.014.3:577.2

Сукманський О.І., Сукманський І.О.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРИРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ

В огляді стисло викладені основні сучасні дані про природжений імунітет і його активацію патерн-розпізнавальними рецепторами.

Ключові слова: природжений імунітет, патерн-розпізнавальні рецептори, патогенасоційовані молекулярні патерни

Імунітет є способом захисту організму від шкідливої для нього генетично чужої інформації екзогенного (мікроорганізми, віруси, токсини) та ендогенного (змінені, пухлинні клітини) походження. Він спрямований на підтримку генетичного гомеостазу, структурної і функціональної цілісності та антигенної індивідуальності організму.

Сьогодні всім добре відомий *специфічний* імунітет, який реагує на один конкретний антиген і діє через Т- (*клітинний*) і В-лімфоцити (*гуморальний*). За сучасною термінологією цей імунітет звать **адаптивним** і вважають що він може бути тільки набутим. Адаптивний (специфічний) імунітет властивий лише вищим (хребетним) тваринам, починаючи з кістлявих риб. Розвиток цього імунітету триває повільно (9-14 і більше днів), тому що він потребує проліферації певного клону лімфоїдних клітин, генної активації та синтезу білків. Однак у цей час організм не залишається беззахисним, бо діють механізми природженої неспецифічної резистентності організму. До таких механізмів відносяться нервові й гуморальні захисні реакції, бар'єрні механізми, система репарації нуклеїнових кислот, система захисту і репарації білків (шаперони), цитокіни, природжений (неспецифічний) імунітет та ін. [5,6].

Природжений імунітет (ан. – **innate immunity**) властивий фактично всім живим організмам (вищим і безхребетним тваринам, а також рослинам). Як справедливо пише один з фундаторів сучасного вчення про природжений імунітет S. Akira [9], фактично першовідкривачем природженого імунітету є І.І. Мечников, який показав, що деякі лейкоцити крові можуть поглинати і руйнувати патогенні бактерії (фагоцитоз).

Вирішальним проривом у створенні сучасних уявлень про природжений імунітет стало відкриття у 90-х роках минулого століття важливої ролі Толл-рецепторів дрозофіли (що задіяні в її ембріональному розвитку) в імунному захисті комах [19]. Цим було покладено початок вчення про патерн-розпізнавальні рецептори і їхню роль у активації природженого імунітету [10]. Саме „за відкриття стосовно активації природженого імунітету” Брюсу Бетлеру (B.A.Beutler) і Жюлю Гоффманну (J.A.Hoffmann) 3 жовтня 2011 р. присуджено Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини.

Отже початок сучасного вчення про природжений імунітет можна віднести до 1996 р., коли вперше було показано, що Toll-рецептори *Drosophila melanogaster* відіграють ключову роль у її протигрибковому

захисті [19]. Далі було встановлено, що аналогічні рецептори є також у ссавців (людини) [21]. Вони присутні у всіх вищих і нижчих тварин і навіть у рослин [2]. Ці рецептори назвали Толл-подібними. Пізніше у ссавців було виділено 13 членів родини Толл-подібних рецепторів, а вже на початку цього століття стало ясно, що Толл-подібні рецептори є білками, які відіграють ключову роль у протиінфекційному захисті організму [10].

Природжений імунітет не є суворо специфічним і розрізняє групи патогенних чинників за допомогою **патернів** (шаблонів, зразків), які закодовані у зародкових клітинах. Прикладами таких **патогенасоційованих молекулярних патернів** (ПАМП; ан. **PAMP** – pathogen-associated molecular patterns) є ліпополісахариди грам-негативних бактерій, пептидоглікани грам-позитивних мікроорганізмів, модулін, флагелін, зимозан, двоспіральна вірусна РНК, ДНК, багата на SpolyG-послідовності та ін. Цих молекулярних патернів (структур) нема в організмі хазяїна, але вони властиві певним групам патогенів. Розпізнавання таких патернів (PAMP) здійснюється за допомогою **патерн-розпізнавальних рецепторів** (PPR; ан. **PRR** – pattern-recognition receptors) [1,2,3,15,16,18]. Крім ПАМП ці рецептори розпізнають також ендogenous ліганди, які називають **асоційованими з пошкодженням молекулярними патернами** (ан. – **DAMP** – damage-associated molecular patterns) [15,22], або **асоційованими з небезпекою молекулярними патернами** (ан.- так само - **DAMP** – danger-associated molecular patterns) [3,16]. Вони посиляють сигнали небезпеки, пошкодження тканин і клітинної смерті [3,4,16].

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика природженого і адаптивного імунітету

Природжений імунітет	Адаптивний імунітет
Є природженим; існує до контакту з патогенами.	Завжди є набутиим; виникає після контакту з відповідним патогеном.
Існує у вищих і безхребетних тварин, а також у рослин.	Властивий лише вищим (хребетним) тваринам.
Діє негайно, реакція зразу максимальна.	Між контактом з антигеном і максимальною відповіддю проходить близько 2-х тижнів.
Реакція є неспецифічною – на групи (патерни) патогенів, або ендogenous лігандів.	Реакція є специфічною – на один антиген.
Має клітинний і гуморальний компоненти.	Має клітинний і гуморальний компоненти.
Головні виконавці – лейкоцити мієло-моноцитарного ряду.	Здійснюється лімфоїдною системою, Т- і В-лімфоцитами.
Не має імунологічної пам'яті.	Властива імунологічна пам'ять.

Такими ендogenousними лігандами, що виникають при термічному, хімічному і радіаційному пошкодженні тканин та здатні активувати Толл-подібні та інші ПРР, є білки теплового шоку (шаперони), негістонові білки, кристали сечової кислоти, сурфактантний білок А, фібриноген, компоненти позаклітинного матрикса – фібронектин і глікозаміноглікани (гепаран-сульфат, біглікан, гіалуронова кислота і продукти її деградації) [4,7]. Вони слугують сигналами пошкодження та загибелі власних клітин організму хазяїна.

Сьогодні відомо кілька класів патерн-розпізнавальних рецепторів. Це - **Толл-подібні рецептори** (ан. – **TLR** –Toll-like receptors), **NOD-подібні (NLR** – Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, **RIG-1-подібні (RLR** – Retinoic acid inducible gene I-like receptors), **лектини С-типу (CLR** – C-type lectin receptors) та ін. [3,4,15,17,18,20]. З них найкраще вивчені Толл-подібні рецептори (**ТПР**) [4,11]. Інші ПРР можна поділити на кілька груп: *мембранні білки* – scavenger рецептори і лектини С типу; *секретовані молекули* – компоненти комплементу і гострофазні білки; *цитозольні сенсори* – білки NOD, NALP, NAIP і *цитозольні рецептори вірусних нуклеїнових кислот* – RIG-1, MDA-5 і DAI [4].

За локалізацією ПРР можна поділити на мембранні (трансмембранні), внутрішньоклітинні (цитозольні) та секретовані (розчинні) білки. До мембранних білків відносяться Толл-подібні рецептори (однак деякі ТПР, що розпізнають нуклеїнові кислоти, локалізуються в ендосомальних компартментах) та дві основні групи лектинів С-типу. До цитозольних – NOD- та RIG-I-подібні. Секретовані ПРР представлені компонентами комплементу, гострофазними білками (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд та ін.), сурфактантними білками, ліпідними трансферазами і розчинними лектинами С-типу (колектини) [1,3,4,16].

За функціональними властивостями ПРР слід поділити на сигнальні і несигнальні (зв'язувальні). До сигнальних відносяться Толл-, NOD- та RIG-I-подібні. Несигнальні представлені секреторними та ендоцитозними рецепторами. Секретовані ПРР перелічені вище, а до ендоцитозних відносяться скавенджер-рецептор, рецептор маннози та ін. Основна функція ендоцитозних рецепторів полягає в тому, що вони виконують роль опсонів - зв'язуються з клітинною стінкою мікроорганізмів і полегшують їхнє розпізнавання фагоцитами і компонентами комплементу [3].

На цей час у людини виділена ціла родина ТПР, яка складається з 13 індивідуальних молекул, дев'ять з яких краще охарактеризовані (див. табл.2).

Таблиця 2.

Толл-подібні рецептори (ТПР, TLR) та їхні ліганди –патогенасоційовані молекулярні патерни (PAMP) (за А.Л. Байраковою и др. [2])

TLR	Ліганди (PAMP)	Патогени
-----	----------------	----------

TLR1	Модулін, ліпопептиди	Грампозитивні бактерії
TLR2	Ліпопротеїни, ліпопептиди, пептидоглікани, ліпотейхоєва к-та, зимозан, порини, ліпоарабіноман, гліколіпіди, атипові ЛПС, GPI-зв'язані білки, цитомегаловірус	Грампозитивні бактерії, гриби, мікоплазма, цитомегаловірус, спірохети, паразити, <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Treponema maltophilum</i> , <i>Trypanosoma Cruisi</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Leptospira interrogans</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Listeria</i> , <i>Trypanosoma crusei</i>
TLR3	Двоспиральна вірусна РНК	Віруси
TLR4	ЛПС, білок теплового шоку 70, білок теплового шоку 60 з хламідій, F-протеїн респіраторно-синцитіального вірусу, таксол, білки мікобактерій, фібронектин	Грампозитивні та грамнегативні бактерії, хламідії, респіраторно-синцитіальний вірус, білки теплового шоку
TLR5	Флагелін	Грампозитивні та грамнегативні бактерії, <i>Salmonella</i> та ін.
TLR6	Модулін, розчинний туберкульозний фактор SFT, зовнішній поверхневий білок А ліпопротеїна (<i>Osra-L</i>)	Грампозитивні бактерії
TLR7	Одноланцюгова РНК	Віруси
TLR8	Одноланцюгова РНК	Віруси
TLR9	Неметильована бактеріальна CpGДНК, ДНК герпесвірусів	Бактерії, герпесвіруси

Сумуючи, можна сказати, що ТПР 1, 2, 4, 6 і 10 розпізнають переважно ліпіди, ТПР 5 і 11 – білки, а ТПР 3, 7, 8 – нуклеїнові кислоти [4].

Як уже було сказано, ТПР є, в основному, трансмембранними (типу I). Вони мають екстрацелюлярний домен, що містить мотиви, багаті на лейцин, трансмембранний домен і цитоплазматичний домен, відомий як толл/інтерлейкін-1 рецептор [16].

Носіями Толл-подібних рецепторів (ТПР) є клітини мієло-моноцитарного ряду і, перш за все, лейкоцити периферичної крові, особливо моноцити і нейтрофіли. У вищих тварин ці рецептори присутні також у лімфоцитів. Крім того, ТПР експресуються у дендритних і тучних клітинах, спленоцитах, ендотеліоцитах, гепатоцитах і епітеліальних клітинах шкіри, кишечника, уrogenітального і респіраторного тракту, які виконують бар'єрну функцію, а також у жировій тканині [2,8].

NOD-подібні рецептори (NLR, НПР), як і ТПР, є еволюційно давніми. Вперше вони були виявлені в рослин. У людини родина НПР включає більше 20 членів: NLRA, NLRB (NAIP), NLRC, NLRP та ін. НПР мають три домени: LRR-домен, що містить повтори, багаті на лейцин (leucine-rich repeats), центральний нуклеотид-зв'язуючий домен та N-кінцевий домен, що

забезпечує зв'язок з адаптерними молекулами (див. нижче). Як уже було сказано, НІР є внутрішньоклітинними ПІР. НІР розпізнають мікроорганізми, віруси та ендogenous ліганди, що виникають при термічному, променевому і хімічному пошкодженні клітин. Вони є сенсорами інфекції, природженого і адаптивного імунітету і виконують антимікробні функції [3,14,25]. У виконанні цих функцій вони взаємодіють з іншими ПІР – ТІР, RIG-I-подібними та лектинами С типу [17]. Важливо сказати, що після розпізнавання патогенів або ендogenous лігандів всередині клітини НІР олігомеризуються і утворюють інфламасому –молекулярний комплекс, що активує протеолітичні ферменти і сприяє синтезу прозапальних цитокінів [3,25].

До внутрішньоклітинних ПІР відносяться також RIG-I-подібні (РІР) рецептори. Родина РІР не є численною. Три основні представники РІР – RIG-1 (retinoic acid inducible gene 1), MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene-5) та LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2). Вони розпізнають переважно вірусні РНК і у виконанні цієї функції теж взаємодіють з іншими ПІР [3,16,20,25].

Сьогодні вже переконливо доведено, що Толл-подібні та інші патерн-розпізнавальні рецептори (ПІР) посідають центральні позиції у захисті організму хазяїна від бактеріальних та вірусних інфекцій, у запуску (активації) як природженого так і адаптивного імунітету. Крім того ПІР відіграють важливу роль у відновленні пошкоджених тканин і регенерації. Вони роблять певний внесок і в канцерогенез [1,2,4,7,12,20,24]. При цьому несигнальні (зв'язувальні) рецептори, зв'язуючись із патогеном, безпосередньо пошкоджують чи руйнують його, або запускають фагоцитоз. Це відноситься, зокрема, до розчинних ПІР (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд Р, компоненти комплексу, колектини тощо) [1,3].

Інакше діють сигнальні ПІР- ТІР, РІР та НІР. Короткочасне зв'язування цих ПІР з лігандами (РАМР) не веде до їхнього ендозитозу (фагоцитозу), але викликає передачу сигналів до клітин, які індукують широкий спектр захисних реакцій – від синтезу прозапальних цитокінів та інтерферонів до активації природженого і адаптивного імунітету [1,3,9,16]. Ці захисні реакції обумовлені, зокрема, запуском програми індукції генів, що забезпечують синтез інтерферонів, прозапальних цитокінів і хемокінів[15].

Передача сигналу від ТІР та інших ПІР є складним процесом, у якому беруть участь адаптерні молекули, кінази, транскрипційні фактори, а також білки-інгібітори апоптозу і низка інших чинників, процеси фосфорилування та убіквітування [1,3,4,9,11,13,16,18]. Не вдаючись у деталі, викладемо загальну схему внутрішньоклітинної передачі сигналу ТІР, яку пропонують у новітньому огляді корейські вчені [16]. У цій схемі ми бачимо 4 сходинки сигнального каскаду. Першу представляють адаптерні молекули – MyD88, Mal/TIRAP, TRAM, TRIF, IRAK, TRAF3, TRAF6 та ін. Друга сходинка представлена кіназами: MAPкінази, NEMO, IKK α , IKK β , IKK ϵ , TBK1, RIP-1, RICK. Третю представляють транскрипційні фактори NF- κ B, AP-1 та IRF. Останню сходинку являють ефектори – цитокіни, запальні ферменти,

хемокіни та інтерферони. Схожою є схема дії інших сигнальних ПРР (NOD- та RIG-I-подібних). Слід також мати на увазі, що, крім ендогенних чинників, на шляхи активації і передачі сигналу ПРР впливають також екзогенні речовини, зокрема продукти рослинного походження. Так, встановлено, що деякі флавоноїди, такі як лютеолін, кверцетин, хризин та еріодіктіол інгібують кіназну активність ферменту ТВК1, що веде до зниження активації IRF3 і експресії генів-мішеней, а отже справляє протизапальну дію [16].

Природжений імунітет є системою раннього оповіщення про інстиляцію в організм патогена і відіграє первинну роль як в організації неспецифічних захисних реакцій, так і в індукції специфічного (адаптивного) імунітету [9,22,24]. Разом з тим, активація ПРР не завжди має тільки позитивні наслідки. Порушення регуляції передачі сигналів ПРР, їх надмірна активація, так само, як їх відсутність чи пошкодження можуть зумовлювати розвиток так званих „автозапальних” та інших захворювань. В їх числі хронічні запальні, автоімунні (автоімунний діабет, системний червоний вовчак), імунодефіцитні захворювання, атеросклероз, ожиріння та ін. [1,3,8,15]. Зокрема доведено, що в розвитку первинних імунодефіцитів, поруч з розладами адаптивного, важливу роль відіграють порушення природженого імунітету [23]. Так само, активація ПРР може як гальмувати розвиток пухлин, так і сприяти канцерогенезу [4,7].

О.И. Сукманский, И.О. Сукманский

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЁННОМ ИММУНИТЕТЕ

В обзоре кратко изложены основные современные данные о врождённом иммунитете и его активации паттерн-распознающими рецепторами.

Ключевые слова: врождённый иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы, патогенассоциированные молекулярные паттерны.

O.I. Sukmansky, I.O. Sukmansky

CONTEMPORARY CONCEPTIONS ABOUT INNATE IMMUNITY

The contemporary basic data about innate immunity and its activation by pattern-recognition receptors are briefly presented in this review.

Key words: innate immunity, pattern-recognition receptors, pathogen-associated molecular patterns.

Odessa State Agrarian University, Institute of Stomatology NAMS of Ukraine

Список літератури

1. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Несвижский Ю.В., Кафарская Е.И., Егорова Е.А., Афанасьев М.С., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Куракова А.А. Молекулярные механизмы индукции врожденного иммунитета // Вестник РАМН.- 2009.- № 4.- С.42-49.
2. Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Несвижский Ю.В., Караулов А.В., Кафарская Л.И., Егорова Е.А., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Афанасьев М.С., Рубальский О.В. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма // Вестник РАМН.- 2008.- №1.- С.45-54.
3. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Никонова А.С. Распознающие рецепторы врождённого иммунитета // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол.-2011.- № 1.- С.93-100.
4. Ракофф-Наум С., Меджитов Р. Роль TOLL-подобных рецепторов в репарации тканей и

- канцерогенезе. Обзор // Биохимия.- 2008.- Т.73.- № 5.- С.690-698.
5. Сукманский О.И. Неспецифическая резистентность организма // Матеріали ІІ симпозиуму "Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність." Вісник стоматол.- 2008.- № 4.- С.35-37.
 6. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів // Вісник стоматол.-2005.- № 3.- С.69-74.
 7. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Кисилевский М.В. Двойственная роль Толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология.-2010.-Т.31.- № 1.- С. 52-55.
 8. Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // Пат. физиол. и эксперим. тер.-2010.- № 3.- С.45-51.
 9. Akira S. Innate immunity and adjuvants //Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.- 2011.- V.366.-N 1579.- P.2748-2755.
 10. **Beutler B.** Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling // Nature.- 2004 .- V. 430.- N. 6996.- P.257-263.
 11. Burger-Kentischer A., Abele I.S., Finkelmeier D., Wiesmüller K.H., Rupp S. A new cell-based innate immune receptor assay for the examination of receptor activity, ligand specificity, signalling pathways and the detection of pyrogens // J. Immunol. Methods.- 2010.- V.358.- N 1-2.- P.93-103.
 12. Chtarbanova S., Imler J.L. Microbial sensing by Toll receptors: a historical perspective // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2011.- V.31.- N 8.- P.1734-1738.
 13. Damgaard R.B., Gyrd-Hansen M. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins in regulation of inflammation and innate immunity // Discov. Med.- 2011.- V.11.-N.58.- P.221-231.
 14. Elinav E., Strowig T., Henao-Mejia J., Flavell R.A. Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins // Immunity.- 2011.- V.34.- N 5.- P.665-679.
 15. Hayashi T., Nakamura T., Takaoka A. Pattern recognition receptors // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.- 2011.- V. 34.- N 5.- 329-345.
 16. Jeong E., Lee J.Y. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors // Yonsei Med. J.- 2011.- V.52.- N3.- P. 379-392.
 17. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // Immunity.- 2011.- V.34.- N 5.- P.637-650.
 18. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // Int. Rev. Immunol.- 2011.- V. 30.- N 1.- P. 16-34.
 19. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., **Hoffmann J.A.** The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle*/Toll/*cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // Cell.- 1996.-86.- N 6.- P.973-983.
 20. Loo Y.M., Gale M.,Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors // Immunity.-2011.- V.34.-N 5.- P.680-692.
 21. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature.- 1997.- V.388.- P.394-397.
 22. Nace G., Tvankovich J., Eid R., Tsung A. Dendritic cells and damage-associated molecular patterns: endogenous danger signals linking innate and adaptive immunity // J. Innate Immunity.-2011, Nov. 11 [Pubmed. Epub. ahead of print].
 23. Rosenzweig S.D. , Holland S.M. Recent insights into the pathobiology of innate immune deficiencies // Curr. Allergy Asthma Rep.- 2011.- V.11.-N 5.- P.369-377.
 24. Schenten D., Medzhitov R. The control of adaptive immune responses by the innate immune system // Adv. Immunol.- 2011.- V. 109.- P. 87-124.
 25. Yu M., Levine S.J. Toll-like receptor, RIG-I-like receptors and the NLRP3 inflammasome: key modulators of innate immune responses to double-stranded RNA viruses // Cytokine Growth Factor Rev.- 2011.- V.22.- N 2.-P.63-72.