УДК 612.017.11.014.3:577.2

О.І. Сукманський, І.О. Сукманський

Сучасні уявлення про вроджений імунітет

В огляді стисло викладені основні сучасні дані про вроджений імунітет і його активацію патернрозпізнавальними рецепторами.

Ключові слова: вроджений імунітет, патернрозпізнавальні рецептори, патогенасоційовані молекулярні патерни

Імунітет є засобом 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.

Нині добре відомий специфічний імунітет, який реагує на один конкретний антиген і діє через Т- (клітинний) і В-лімфоцити (гуморальний). За сучасними уявленнями він є адаптивним і може бути тільки набутим. Адаптивний (специфічний) імунітет властивий лише вищим (хребетним) тваринам. Його розвиток триває повільно (9–14 і більше діб), тому що він потребує проліферації певного клону лімфоїдних клітин , генної активації та синтезу білків [1]. Однак у цей час організм не залишається беззахисним, бо діють механізми вродженої 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, вроджений (неспецифічний) імунітет тощо [5, 6].

Вроджений імунітет (від англ. – innate immunity) властивий фактично всім живим організмам (вищим і безхребетним тваринам, а також рослинам). Akira [9] пише, що одним з фундаторів сучасного вчення про нього, фактично першовідкривачем вродженого 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 вроджений імунітет стало відкриття у 90-х роках минулого століття важливої ролі Толл-рецепторів дрозофіли (що задіяні в її ембріональному розвитку) в імунному захисті комахи [19]. Цим було покладено початок учення про патернрозпізнавальні рецептори (ПРР) та їхню роль у активації вродженого 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 та медицини.

Вроджений імунітет, як і адаптивний, є клітинним і гуморальним. Клітинний представлений перш за все лейкоцитами, які виробляють антибактеріальні речовини і виконують фагоцитарну функцію (моноцити, нейтрофіли). Сюди ж слід віднести природні кілери (NK) і дендритні клітини. Гуморальний включає систему комплементу, лізоцим і систему цитокінів (інтерферони, інтерлейкіни, родина фактора некрозу пухлин тощо) [1, 9]. Саме цитокінам належить провідна роль у запуску таких захисних реакцій, як запалення, гострофазна відповідь та гарячка [5, 6]. Тепер ці реакції вважають компонентами вродженого імунітету.

© О.І. Сукманський, І.О. Сукманський

Особливу увагу сьогодні привертають дендритні клітини. Недарма їх відкриття Ральфом Штейнманом (R.M.Steinman) теж відзначене Нобелівською премією 2011 р. Дендритні клітини мають кістково-мозкове походження та поділяються на три субпопуляції: мієлоїдну, плазмоцитоїдну і відкриту нещодавно моноцитоїдзв'язану (monocytoid-related). Вони презентують антигени Т-лімфоцитам і запускають адаптивний імунітет, забезпечують толерантність і попереджують розвиток аутоімунних захворювань[22, 23, 26]. Але дендритні клітини несуть також Толл-подібні рецептори і рецептори до компонентів комплементу, виробляють чимало цитокінів і запускають негайний вроджений імунітет. Тому їх слід розглядати як міст між вродженим і адаптивним імунітетом [23, 26].

Початок сучасного вчення про вроджений імунітет слід віднести до 1996 р., коли було показано, що Толл-рецептори Drosophila melanogaster мають велике значення у її протигрибковому захисті [19]. Далі було встановлено, що аналогічні рецептори є також у ссавців (людини) [21]. Вони наявні у всіх вищих і нижчих тварин і навіть у рослин [2]. Ці рецептори назвали Толл-подібними (ТПР). Пізніше у ссавців було виділено 13 членів їх родини, а вже на початку цього століття стало ясно, що вони є білками, які відіграють ключову роль у протиінфекційному захисті організму [10].

Вроджений 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; від англ. PAMP – pathogen-associated molecular patterns) є ліпополісахариди грамнегативних бактерій, пептидоглікани грампозитивних мікроорганізмів, модулін, флагелін, зимозан, двоспіральна вірусна РНК, ДНК, багата на CpolyG-послідовності тощо. Цих молекулярних патернів (структур) нема в організмі хазяїна, але вони властиві певним групам патогенів. Розпізнавання таких патернів здійснюється за допомогою патернрозпізнавальних рецепторів (ПРР; англ. PRR – pattern-recognition receptors) [1, 2, 3, 15, 16, 18]. Крім ПАМП, ці рецептори розпізнають також ендогенні ліганди, які називають асоційованими з пошкодженням молекулярними патернами (від англ. – DAMP – damage-associated molecular patterns) [15, 22], або асоційованими з небезпекою молекулярними патернами (англ. – так само – DAMP – danger-associated molecular patterns) [3, 16]. Вони посилають сигнали небезпеки, пошкодження тканин і клітинної смерті [3, 4, 16].

Такими ендогенними лігандами, що виникають при термічному, хімічному і радіаційному пошкодженні тканин та здатні активувати Толл- подібні та інші ПРР, є білки

Таблиця 1. Порівняльна характеристика вродженого і адаптивного імунітету

Вроджений імунітет	Адаптивний імунітет
Є вродженим; існує до контакту з патогенами	Завжди є набутим; 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 тиж
Реакція є неспецифічною – на групи (патерни) патогенів, або ендогенних 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

теплового шоку (шаперони), негістонові білки, кристали сечової кислоти, сурфактантний білок А, фібриноген, компоненти позаклітинного матрикса – фібронектин і глікозаміноглікани (гепаран-сульфат, біглікан, гіалуронова кислота та продукти її деградації) [4, 7]. Вони є сигналами пошкодження та загибелі власних клітин організму хазяїна.

Нині відомо кілька класів ПРР. Це – ТПР (від англ. – 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) тощо [3, 4, 15, 17, 18, 20, 27]. З них найкраще вивчені ТПР [4, 11]. Інші ПРР можна поділити на кілька груп: мембранні білки – скавенджер-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 ТПР (однак деякі з них, 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 тощо), 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 манози тощо. Основна функція ендоцитозних рецепторів полягає в тому, що вони відіграють роль опсонінів – 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 (табл. 2). Підсумовуючи, 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, відомий як Толл/інтерлейкін-1-рецептор [16].

Носіями ТПР є клітини мієло-моноцитарного ряду і насамперед, лейкоцити периферичної крові, особливо моноцити і нейтрофіли. У вищих тварин ці рецептори наявні також у лімфоцитів. Крім того, ТПР експресуються у дендритних і тучних клітинах, спленоцитах, ендотеліоцитах, гепатоцитах і епітеліальних клітинах шкіри, кишечника, урогенітального 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 ніж 20 членів: NLRA, NLRB (NAIP), NLRC, NLRP тощо. НПР мають три домени: LRR-домен, що містить повтори, багаті на лейцин (leucine-rich repeats), центральний нуклеотидзв'язувальний домен та N-кінцевий домен, що забезпечує зв'язок з адаптерними молекулами (див. нижче). НПР є внутрішньоклітинними ПРР. Вони розпізнають мікроорганізми, віруси та ендогенні ліганди, що виникають при термічному, променевому і хімічному пошкодженні клітин, є сенсорами інфекції, вродженого і адаптивного імунітету і виконують антимікробні функції [3, 14, 27]. У виконанні цих функцій

вони взаємодіють з іншими ПРР – ТПР, RIG-I-подібними та лектинами С-типу [17]. Важливо наголосити, що після розпізнавання патогенів або ендогенних лігандів всередині клітини НПР олігомеризуються і утворюють інфламасому – молекулярний комплекс, що активує протеолітичні ферменти і сприяє синтезу прозапальних цитокінів [3, 27].

До внутрішньоклітинних ПРР відносяться також RIG-I-подібні (РПР) рецептори. Родина РПР не є численною. Три основні представники РПР – RIG-1 (retinoic acid inducible gene I), 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 ПРР [3, 16, 20, 27].

Нині вже переконливо доведено, що Толл-подібні та інші патернрозпізнавальні рецептори (ПРР) посідають центральні позиції у захисті організму хазяїна від бактеріальних та вірусних інфекцій, у запуску (активації) як вродженого, так і адаптивного імунітету. Крім того, ПРР відіграють важливу роль у відновленні пошкоджених тканин і регенерації. Вони здійснюють певний внесок і в канцерогенез [1, 2, 4, 7, 12, 20, 25]. При цьому несигнальні (зв'язувальні) рецептори, зв'язуючись із патогеном, безпосередньо пошкоджують чи руйнують його, або запускають фагоцитоз. Це відноситься, зокрема, до розчинних ПРР (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд Р, компоненти комплементу, колектини тощо) [1, 3].

Інакше діють сигнальні ПРР- ТПР, РПР та НПР. Короткочасне зв'язування цих ПРР з лігандами (PAMP) не призводить до їхнього ендоцитозу (фагоцитозу), але викликає передачу сигналів до клітин, які індукують широкий спектр захисних реакцій – від синтезу

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

TLR	Ліганди (PAMP)	Патогени
TLR1	Модулін, ліпопептиди	Грампозитивні бактерії
TLR2	Ліпопротеїни, ліпопептиди, пептидоглікани, ліпотейхоєва кислота, зимозан, порини, ліпоарабіноман, гліколіпіди, атипові ліпополісахариди, GPI-зв'язані білки, цитомегаловірус	Грампозитивні бактерії, гриби, мікоплазма, цитомегаловірус, спірохети, паразити, P. aeroginosa, M. tuberculosis, Treponema maltophilum, Trypanosoma Crusi, Neisseria, Leptospira interrogans, Staphylococcus spp., Listeria, Trypanosoma crusei
TLR3	Двоспіральна вірусна РНК	Віруси
TLR4	Ліпополісахариди, 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, Salmonella тощо
TLR6	Модулін, розчинний туберкульозний фактор SFT, зовнішній поверхневий білок А ліпопротеїна (Ospa-L)	Грампозитивні бактерії
TLR7	Одноланцюгова РНК	Віруси
TLR8	Одноланцюгова РНК	Віруси
TLR9	Неметильована бактеріальна CpGДНК, ДНК герпесвірусів	Бактерії, герпесвіруси

прозапальних цитокінів та інтерферонів до активації вродженого і адаптивного імунітету [1, 3, 9, 16]. Ці захисні реакції зумовлені, зокрема, запуском програми індукції генів, що забезпечують синтез інтерферонів, прозапальних цитокінів і хемокінів [15].

Передача сигналу від ТПР та інших ПРР є складним процесом, у якому беруть участь адаптерні молекули, кінази, транскрипційні фактори, а також білки-інгібітори апоптозу і низка інших чинників, процеси фосфорилювання та убіквітування [1, 3, 4, 9, 11, 13, 16, 18]. Не вдаючись у деталі, викладемо загальну схему внутрішньоклітинної передачі сигналу ТПР, 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. Другу – кінази: МАРкінази, NEMO, IKKα, IKKβ, IKKε, TBK1, RIP-I, RICK. Третю – транскрипційні фактори NF-kB, AP-1 та IRF. Останню сходинку займають ефектори – цитокіни, запальні ферменти, хемокіни та інтерферони. Подібною 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, установлено, що такі флавоноїди, як лютеолін, кверцетин, хризин та еріодиктіол інгібують кіназну активність ферменту TBK1, що приходить до зниження активації IRF3 і експресії генів-мішеней, а отже чинить протизапальну дію [16].

Вроджений імунітет є системою раннього сповіщення про попадання 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 „аутозапальних" та інших захворювань. В їх числі хронічні запальні, аутоімунні (аутоімунний діабет, системний червоний вовчак), імунодефіцитні захворювання, атеросклероз, ожиріння тощо [1, 3, 8, 15]. Зокрема доведено, що в розвитку первинних імунодефіцитів, поруч з розладами адаптивного, важливу роль відіграють порушення вродженого імунітету [24]. Так само активація ПРР може як гальмувати розвиток пухлин, так і сприяти канцерогенезу [4,7].

Отже, відкриття ПРР, що розпізнають групи (патерни) патогенів та ендогенні ліганди – сигнали небезпеки і пошкодження клітин, з'ясувало механізми активації вродженого імунітету. Це збільшує наші можливості у підвищенні опірності організму до інфекційних захворювань і відкриває перспективи розробки нових методів їхньої профілактики і лікування.

О.И. Сукманский, И.О. Сукманский

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЁННОМ ИММУНИТЕТЕ

В обзоре кратко изложены основные современные данные о врождённом иммунитете и его активации паттернраспознающими рецепторами.
Ключевые слова: врождённый иммунитет, паттернраспознающие рецепторы, патогенассоциированные молекулярные паттерны.

O.I. Sukmansky, I.O. Sukmansky

CONTEMPORARY CONCEPTIONS ABOUT INNATE IMMUNITY

The current basic data about innate immunity and its activation by patternrecognition receptors are briefly presented in this review.
Key words: innate immunity, patternrecognition receptors, pathogenassociated 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., Гречишникова

О.Г., Куракова А.А. Молекулярные механизмы индукции врожденного иммунитета // Вестн. РАМН. – 2009. – № 4. – С.42–49.
2. Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., АлешкинВ.А., Несвижский Ю.В., Караулов А.В., Кафарская Л.И., Егорова Е.А., Метельская В.А., Гречишникова О.Г., Афанасьев М.С., Рубальский О.В. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма // Там же. – 2008. – №1. – С.45–54.
3. Ковальчук Л.В., Хорева М.В.. Никонова А.С. Распознающие рецепторы врождённого иммунитета // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2011. – № 1. – С.93–100.
4. Ракофф-Наум С., Меджитов Р. Роль TOLL-подобных рецепторов в репарации тканей и канцерогенезе. Обзор // Биохимия. – 2008. – **73**, № 5. – С.690–698.
5. Сукманский О.И. Неспецифическая резистентность организма. – В кн.: Матеріали II симпозіуму "Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність // Вісн. стоматології. – 2008, № 4. – С.35–37.
6. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів // Там само. – 2005, № 3. – С.69–74.
7. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Кисилевский М.В. Двойственная роль Толл-подобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология. – 2010. – **31**, № 1. – С. 52–55.
8. Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2010. – № 3. – С.45–51.
9. Akira S. Innate immunity and adjuvants // Phil. Trans. Roy. Soc. London B. Biol. Sci. – 2011. – **366**, № 1579. – P.2748–2755.
10. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling // Nature. – 2004. – **430**, № 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. – **358**, № 1–2. – P.93–103.
12. Chtarbanova S., Imler J.L. Microbial sensing by Toll receptors: a historical perspective // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – **31**, № 8. – P.1734–1738.
13. Damgaard R.B., Gyrd-Hansen M. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins in regulation of inflammation and innate immunity // Disco Med. – 2011. – **11**. – №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. – **34**, № 5. – P.665–679.
15. Hayashi T., Nakamura T., Takaoka A. Pattern recognition receptors // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. – 2011. – **34**, № 5. – 329–345.
16. Jeong E., Lee J.Y. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors // Yonsei Med. J. – 2011. – **52**, № 3. – P. 379–392.
17. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // Immunity. – 2011. – **34**, № 5. – P.637–650.
18. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // Int. Rev. Immunol. – 2011. – **30**, № 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**, № 6. – P.973–983.
20. Loo Y.M., Gale M.,Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors // Immunity. – 2011. – **34**, № 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. – **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.
23. Pereira M.I., Paiva A. Dendritic cells in cord blood transplantation: a review // Stem Cells Int. – 2011. – Jun. 16.
24. Rosenzweig S.D., Holland S.M. Recent insights into the pathobiology of innate immune deficiencies // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2011. – 11, № 5. – P.369–377.
25. Schenten D., Medzhitov R. The control of adaptive immune responses by the innate immune system // Adv. Immunol. – 2011. – 109. – P. 87–124.
26. Steinman R.M. Decisions about dendritic cells: past, present, and future // Annu. Re Immunol. – 2011: Oct. 13.
27. 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. – 22, № 2. – P.63–72.

Одес. аграр. ун-т;
Ін-т стоматології НАМН України, Одеса
E-mail: sukm007@gmail.com

Матеріал надійшов до редакції 20.12.2011