

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИММУНОГЕННОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова, Е.А. Кожухова, Н.Н. Мурашкин, Н.В. Цыган
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Genetic polymorphism of immunogenic signaling system

V.N. Tzygan, A.M. Ivanov, T.A. Kamilova, E.A. Kojuhova, N.N. Murashkin, N.V. Tsygan
Military Medical Academy by S.M. Kirov, S.Petersburg

Резюме. Функциональные исследования выявили важное значение структурной целостности компонентов внутриклеточной сигнальной трансдукции системы врожденного иммунитета. Идентифицирована молекулярная структура ряда протеинов, участвующих в иммунном сигналинге, что способствует пониманию механизмов функционирования врожденного иммунитета на молекулярном уровне. Полиморфизмы, изменяющие сигнальную трансдукцию в клеточных элементах врожденного иммунитета и влияющие на предрасположенность человека к различным инфекциям, являются еще одним доказательством роли генетического фона хозяина в патофизиологии инфекционных заболеваний или резистентности к ним. В лекции описаны полиморфизмы молекул, вовлеченных в иммуногенный сигналинг, которые ассоциированы с продукцией провоспалительных цитокинов и эффективностью иммунных реакций.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, инфекционные болезни, полиморфизм, сигнальная трансдукция, сигналинг, адапторная молекула, внутриклеточный сигнальный путь.

Общим признаком инфекционных заболеваний является широкая вариабельность устойчивости к инфекции. Например, некоторые из нас остаются резистентными к вирусным инфекциям, несмотря на частые контакты с ними. В значительной степени эта вариабельность обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующих элементы врожденного и адаптивного иммунитета, к которым относятся компоненты сигнальной трансдукции.

Рецепторы системы врожденного иммунитета суперсемейства IL-1R/TLR (IL-1 receptor type / Toll-like receptor), распознающие широкий спектр патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), инициируют иммуногенный внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к индукции генов антимикробной защиты и продукции провоспалительных цитокинов [1]. Эффекты TLR опосредуются сетью молекул внутриклеточного сигналинга, которые передают с клеточной поверхности в ядро сигнал, активирующий гены иммунного ответа. После связывания с лигандом TLR

Abstract. The functional studies underline the importance of maintaining structural integrity of the innate immune components of intracellular signaling. The molecular structures for a number of proteins and protein domains in immune signaling have been determined. These structures have assisted us in understanding innate immunity at the molecular level. A polymorphisms modulating innate immunity signal transduction has recently been shown to influence human susceptibility to many different infections, providing one more indication of the potential of host genetics to reveal physiological pathways and mechanisms that influence resistance to infectious diseases. This lecture describes recently determined structures involved in TLR signaling.

Key words: innate immunity, infectious diseases, polymorphisms, signal transduction, signaling, adaptor molecule, intracellular signaling pathway.

димеризуются, и возникающие при этом конформационные изменения привлекают к цитоплазматической части TLR (TIR-домену) адапторные протеины, содержащие TIR-домен. Формируется сигнальный комплекс (сигналосома), состоящий из цитоплазматической части рецептора и одного из 4 содержащих TIR-домен адапторных протеинов: MyD88, Tirap/Mal, Trif/Ticam и TRAM [25, 32]. Взаимодействие через TIR-домен между рецептором и адаптором является критически важным для TLR-зависимого сигналинга. Название TIR-домена (Toll-interleukin 1 receptor domain) отражает гомологию между цитоплазматическими доменами молекул TLR и IL-1R, которая составляет 20 – 30%. TIR-домен имеет обычно длину 135 – 160 аминокислотных остатков и содержит консервативные сайты. Изменение любого из этих сайтов приводит к значительной редукции активности основных мишеней сигналинга – транскрипционных факторов NFκB (nuclear factor kappa B), AP-1 (activator protein 1) и IRF-3 и 5 (interferon response factor [32]

или IFN regulatory factor [36]) и интенсивности иммунного ответа [34].

Несмотря на высокую эволюционную консервативность от насекомых до человека, показано относительное структурное разнообразие TIR-доменов различных TLR и других сигнальных молекул, значение которого состоит в возможности формирования различных сигнальных комплексов в зависимости от ПАМП. Тот факт, что различные TLR активируют разные группы генов, свидетельствует в пользу гипотезы о том, что каждый TIR-домен взаимодействует с уникальными группами белков. Полиморфизм высококонсервативных сайтов не только рецепторов, но и вспомогательных компонентов сигнальных комплексов влияет на эффективность их взаимодействия и иммунной защиты в целом [25]. Различия в структуре TIR-доменов разных сигнальных молекул отвечают за поддержание специфичности путей сигнальной трансдукции — детерминируют последующие молекулярные взаимодействия. Например, TIR-домены адапторов TIRap/Mal и MyD88 имеют разные электростатические потенциалы и связываются с двумя различными участками TIR-домена рецептора TLR4 [13]. Избирательное использование этих адапторных молекул объясняет различные иммунные ответы, активированные различными лигандами TLR. Мутационный анализ TIR-домена рецептора TLR4 обнаружил по меньшей мере два сигнальных пути [34]. MyD88- и TIRap-зависимые пути сигнальной трансдукции активируют продукцию провоспалительных цитокинов и антител в ответ на связывание TLR с ПАМП [38]. Молекулярные детали этого процесса имеют ключевое значение для иммунной защиты человека и других млекопитающих и оказывают влияние на устойчивость к инфекционным заболеваниям.

В настоящее время имеется крайне мало сведений о полиморфизме сигнальных молекул иммунной системы, однако идентифицирован ряд полиморфных сайтов, влияющих на эффективность иммунных реакций на всех уровнях иммуногенного сигналинга, от рецепторов клеточной поверхности до ядерных транскрипционных факторов.

Универсальный адапторный белок **MyD88** (myeloid differentiation factor 88) передает сигнал с большинства TLR, который генерирует долговременный иммуноглобулиновый ответ на вирусную инфекцию [15]. TIR-домен адаптора MyD88 гомодимеризуется, и эта самоассоциация может быть ингибирована низкомолекулярными искусственными пептидами, которые связывают определенный участок молекулы MyD88 и могут использоваться в фармакотерапии хронического воспаления [27]. Подобная терапия должна сопровождаться средствами защиты от инфекций, так как ингибиторы TIR-домена обладают широ-

ким кругом специфичности по отношению к TLR и их адапторам [25].

Сигналинг с TLR через адапторные белки MyD88 и/или TRIF, вовлеченный в продукцию интерферона- γ (IFN- γ), обязателен при эндотоксическом шоке или полимикробном сепсисе [29]. Дефицит MyD88 приводит к улучшению исхода септического перитонита, так как редуцирует системное гипервоспаление [29, 39]. В то же время делеция MyD88 в клетках кишечного эпителия нарушает контроль бактериальных инфекций, вовлекающий распознавание бактерий этими клетками как ключевой компонент защиты микросреды ЖКТ [2, 4, 26].

В нетранслируемой части (3'-UTR) гена *MYD88* обнаружен полиморфизм rs6853 (A/G) (табл.). Минорный вариант GG этого полиморфизма ассоциирован с недостаточностью клеточного и гуморального иммунного ответа на вакцинацию против вируса кори, в частности с низким уровнем продукции цитокинов и антител ($p = 0,001$), по сравнению с основным вариантом [11].

Другая сигнальная молекула, ассоциированная с TLR4-рецепторным комплексом, — протеин **MD2**. Гетерозиготный генотип TC по SNP rs11466004 (замена серина-157 на пролин) в гене *MD2* ассоциирован со снижением секреции IL-10 по сравнению с основным аллельным вариантом CC (см. табл.) [11]. Обнаружить генотип TT и измерить влияние дозы гена пока не удалось.

Полиморфизмы, обнаруженные в генах *MYD88* и *MD2*, локализованы в интронных (некодирующих) областях генов. Предполагаемый механизм влияния интронных SNP на функцию гена заключается в том, что их присутствие нарушает корректный сплайсинг интронов. Последствия нарушения сплайсинга могут быть следующими: 1) снижение его эффективности, 2) делеция экзонных последовательностей, что приводит к образованию aberrантной или нестабильной мРНК, 3) возникновение новых сайтов сплайсинга, что влияет на продукцию функциональной мРНК [11].

Известно, что треть мировой популяции человека инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, хотя у большинства инфицированных лиц активный туберкулез никогда не развивается. К генам, ассоциированным с развитием легочного туберкулеза, относится ген *TIRAP*, который кодирует адапторный протеин TIRap/Mal (TIR domain-containing adaptor protein)/MyD88-adaptor-like [17]. Микобактерия распознается рецепторами TLR1, -2, -4 и -6 макрофагов и дендритных клеток, которые взаимодействуют с адапторными белками MyD88 и TIRap/Mal и активируют сигнальный каскад, в свою очередь активирующий транскрипционный фактор NF κ B и экспрессию провоспалительных генов. Синонимичный полиморфизм

Таблица

**Полиморфизм молекул
иммуногенного сигналинга**

| Протеин | Генный сайт | SNP* | Фенотип** |
|-----------------|-------------|---------------------|--|
| MyD88 | rs6853 | A/G | IL-10, Ig |
| MD2 | rs11466004 | 85C/T | IL-10, Ig |
| IkK | rs5029748 | C/A | IL-4 |
| | rs3747811 | T/A | IL-10 |
| NFκB | rs1801 | C/G | IL-12p40 |
| | rs230494 | A/G | провоспалительные цитокины |
| | rs230544 | C/T | |
| | rs230547 | C/T | |
| | rs1585213 | G/A | |
| TRAF6 | rs5030419 | C/G | |
| TRIF/ TICAM1 | rs1046673 | 2148C/T | вакциноиндуцирован- ные Ig |
| Tirap/ Mal | rs8177400 | D96N# | цитокины |
| | rs8177374 | S180L# | IL-6 |
| | ? | 558C/T | вакциноиндуцирован- ные Ig |
| | rs8177376 | 2822T/G | |
| Tollip | rs5744034 | 34491T/C | IL-6, TNF-α, вакцино- индуцированные Ig |
| | rs5743894 | 5956A/G | |
| | rs4963060 | 9668A/G*** | |
| IRAK1 | rs1059703 | 6434C/T*** | вакциноиндуцирован- ные Ig |
| IRAK3 | rs3782347 | 48836A/G | |
| IRAK4 | rs4251520 | 13423T/C | IL-1, IL-18 |
| | ? | 877C/T | |
| | ? | 620–621del | провоспалительные цитокины |
| | ? | 34C/T (Arg12Cys) | |
| Jun | rs11688 | 750G/A | IL-6, TNF-α |
| Sp110 | rs3948464 | C/T (Leu425Ser) | провоспалительные цитокины |
| | rs2114592 | T/C | |

* – single nucleotide polymorphism, ** – подавление или снижение продукции; *** – ассоциирован во взаимодействии с другими полиморфизмами, # – полиморфизм белка.

TIRAP C558T ассоциирован с предрасположенностью к различным клиническим формам туберкулеза, причем аллель *558T* сильнее ассоциирован с менингеальным туберкулезом, чем с легочным, а генотип *558TT*, который снижает продукцию IL-6, индуцированную бактериальным липопептидом (лигандом TLR2), встречается только у больных менингеальным туберкулезом [8]. Таким образом, протеин Tirap/Mal влияет на чувствительность к инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, модулируя иммунный ответ, индуцированный связыванием TLR2, что имеет нейрорепатологические последствия

[17]. В норме связывание лиганда с белком Mal и формирование TLR2/Mal-рецепторного комплекса индуцирует деградацию протеина IkB (ингибитора NFκB) и вызывает 4-кратное повышение продукции IL-6. В *Tirap*-дефицитных мышечных фибробластах этот эффект отсутствует, однако трансфекция этих клеток геном «дикого типа» восстанавливает сигналинг и приводит к деградации белка IkB и продукции IL-6. Примечательно, что мутантный вариант белка Mal ингибирует способность нормальной формы Mal активировать NFκB. Это означает, что Mal-зависимый сигналинг нарушен и у гетерозигот [21].

Полиморфизм гена *TIRAP*, кодирующий замену серина-180 на лейцин (S180L) и снижающий эффективность сигнальной трансдукции, стойко ассоциирован с предрасположенностью к инфекционным заболеваниям: к инвазивной пневмококковой болезни у представителей белой расы, к пневмококковой бактериемии, малярии и туберкулезу в популяциях Африки и Азии. Очень малочисленные гомозиготные по мутантному аллелю пациенты высокочувствительны к тем же самым патогенам, по-видимому, вследствие нарушения специфического иммунного сигналинга. Среди лиц с инвазивной пневмококковой болезнью наблюдается избыток гомозигот по мутантному аллелю. Серин-180 локализован в той части молекулы Mal (в непосредственной близости к DD-домену), которая ответственна за контакт с TLR2, адапторным белком MyD88 и сигнальными молекулами «ниже по течению» сигнального каскада. Мутантный адаптор Mal, в отличие от нормального, не способен связываться с TLR2 и MyD88 [21]. Гетерозиготность по замене серина-180 на лейцин проявляет протективное действие по отношению к этим инфекциям в разных популяциях. Авторы объясняют этот феномен тем, что промежуточный уровень активации сигнального каскада оптимален для достижения согласованности целей борьбы с инфекцией и в то же время ограничения воспалительной реакции, которая может сама по себе представлять опасность для макроорганизма [14]. Данная гипотеза согласуется с феноменом «преимущества гетерозиготности», который нередко наблюдается у полиморфизмов иммунных молекул: иммунный ответ у гомозиготных по редкому аллелю индивидов слишком слаб, тогда как у гетерозигот – оптимален [10]. Генетический полиморфизм компонентов TLR-зависимых сигнальных путей создает у гетерозиготных носителей возможность передачи сигнала умеренной силы, который ассоциирован с благоприятным иммунным ответом, предотвращает гипервоспаление, ослабляет патогенетические последствия сепсиса. Изучение этого механизма может сделать адапторные молекулы мишенью новой терапевтической стратегии

против тяжелого сепсиса. Однако протективный эффект гетерозиготности по полиморфизму S180L обнаружен не во всех популяциях. Исследователи из Германии описали повышение риска сепсиса у гомозиготных носителей лейцинового аллеля *Tirap/Mal* [16].

Полиморфизм TIR-домена Mal D96N (замена аспарагина-96 другой аминокислотой) локализован в сайте взаимодействия с протеином MyD88, которое является предпосылкой дальнейшего сигналинга. Эта аминокислотная замена возникает вследствие редкой гипоморфной мутации и нарушает взаимодействие с MyD88, активацию транскрипционного фактора NFκB и цитокиновую продукцию [31].

Адапторный протеин **TRIF/TICAM1** (TIR-domain-containing protein-inducing IFN-β/TIR-domain-containing adaptor molecule 1) участвует в активации MyD88-независимого сигнального пути, противовирусного транскрипционного фактора IRF-3 (IFN regulatory factor 3) рецепторами TLR3 и TLR4 и TLR3/TLR4-зависимой индукции IFN-β. TRIF соединяется с TLR3 непосредственно, а с TLR4 — через четвертую уникальную для этого рецептора адапторную молекулу TRAM (TRIF-related adaptor molecule), что приводит к экспрессии IFN-β и супрессирует репликацию вируса в макрофагах [36]. Полиморфизм *TRIF/TICAM1* rs1046673 (2148C/T) снижает продукцию вакциноспецифических иммуноглобулинов (см. табл.) [11].

Tollip (Toll-interacting protein) — это маленький протеин, который активирует IL-1R-, TLR2- и TLR4-рецепторные комплексы и инициирует реакцию врожденного иммунитета на липополисахариды Грам-негативных бактерий. Кроме того, протеины *TLR4*, *Tollip* и *IRAK1* вовлечены в иммунный ответ на вакцинацию и работают вместе как функционально связанный единый биологический модуль [22]. У мышей дефицит белка *Tollip* супрессирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, индуцированную IL-1β и низкими дозами липополисахарида. В то же время гиперэкспрессия *Tollip* нарушает активацию NFκB [6]. Таким образом, *Tollip* действует как инструмент тонкой настройки и координации оптимального IL-1RI- и TLR4-зависимого сигналинга в ответ на IL-1β и липополисахариды [12].

Анализ иммунного ответа на вакцинацию против коклюша показал, что TLR-зависимая сигнальная трансдукция вовлечена в иммунный ответ посредством кооперации соответствующих генов в функциональной сети. Коклюшный токсин (КТ) является фактором вирулентности возбудителя коклюша — Грам-негативной бактерии *Bordetella pertussis*. Обнаружена ассоциация между титром специфических анти-КТ IgG и полиморфизмами в генах *TOLLIP*, *TIRAP*, *IRAK3*, *IRAK4* и *TICAM1*. Наи-

более сильная ассоциация обнаружена для двух доминантных SNP (rs5744034 и rs5743894) в гене *TOLLIP*. Мультифакторный анализ выявил двух- и трехлокусное взаимодействие между SNP в генах *TOLLIP* (rs4963060) и *IRAK1* (rs1059703) в развитии вакциноиндуцированного иммунитета (см. табл.), которые подчеркивают, что функционально близкие гены вместе формируют сеть межпротеинового взаимодействия. Генетическая изменчивость прямо или косвенно взаимодействующих компонентов этой сети предопределяет эффективность вакцинации [22].

Ассоциация SNP *TIRAP* rs8177376 и *TICAM1* rs1046673 с уровнем вакциноиндуцированной продукции антител объясняется физическим взаимодействием или координированной регуляцией белков *TIRAP* и *TICAM1* с *TOLLIP* и *TLR4* [14]. Протеины *TIRAP* и *TICAM1*, как и MyD88, относятся к TIR-домен-содержащим адапторам, модулирующим TLR4-зависимые сигнальные пути. Это подтверждает, что TLR4 может активировать два различных сигнальных пути [31], которые оба могут быть стимулированы цельноклеточной противокклюшной вакциной [22].

Наличие в молекуле MyD88 N-терминального домена DD (death domain) и COOH-терминального TIR-домена позволяет белку MyD88 связываться с TIR-доменами TLR-рецепторов и DD-доменами серинтреонинкиназ семейства **IRAK** (IL-1R-associated kinases), активировать каскад сигнальной трансдукции, фактор NFκB и продукцию провоспалительных цитокинов [25]. Киназы *IRAK1* и *IRAK4* являются позитивными медиаторами TLR-зависимой сигнальной трансдукции и врожденного иммунитета, а *IRAK3* (*IRAK-M*) — негативным. Индивиды, полностью лишённые функционально активной киназы *IRAK4*, подвержены рецидивирующим пиогенным бактериальным инфекциям [25, 33].

Сплайс-вариант адаптора MyD88 (MyD88s) подавляет IL-1β/липололисахарид-индуцированную активацию NFκB, препятствуя ассоциации MyD88 с *IRAK4*. MyD88s представляет собой короткую форму MyD88, лишённую домена-«посредника» (intermediary domain, ID) длиной 110–157 аминокислот и не способную связывать *IRAK4*. *IRAK4* ассоциируется с полноразмерным MyD88, но не с MyD88s, в отличие от *IRAK1*, не имеющим таких предпочтений. Таким образом, MyD88s действует как негативный регулятор IL-1β/липололисахарид-индуцированной активации NFκB, перекрывая доступ *IRAK4* к ее субстрату. На это указывает также его индуцибельная экспрессия: MyD88s определяется только после продолжительной стимуляции бактериальными продуктами или гиперпродукции провоспалительных цитокинов, наблюдаемой, например, при септиче-

ском шоке. У пациентов, выживших после септического шока, супрессирован ответ моноцитов на липополисахарид. Эта так называемая эндотоксинотолерантность — временное состояние рефрактерности, развивающееся после первоначального, нелетального, контакта с липополисахаридом. По-видимому, MyD88s как негативный регулятор активации сигнального каскада является частью механизма индукции эндотоксинотолерантности [5].

Пациенты с мутацией в киназном домене гена *IRAK4* (877C/T и/или 620–621del) предрасположены к рецидивирующим бактериальным инфекциям вследствие пониженной иммунореактивности на липополисахариды. Мутантная киназа *IRAK4* не способна активировать (фосфорилировать) *IRAK1*, обеспечить сигналинг и инициировать иммунный ответ. Мутации гена *IRAK4* носят доминантно-негативный характер, что свидетельствует о важной роли этих молекул. Мутантная *IRAK4*, лишенная киназной активности, обладает большим сродством к MyD88 и сильнее связывается с ним, чем нормальная полноразмерная *IRAK4*, препятствуя при этом взаимодействию нормальных, киназно-активных, молекул *IRAK4* с MyD88. Индуцированная интерлейкином-1 ассоциация *IRAK1* с IL-1R редуцирована в присутствии мутантной *IRAK4*, лишенной киназной активности. А.Е. Medvedev и соавт. предположили, что миметики такой мутантной *IRAK4* могут использоваться в терапевтических целях для подавления чрезмерного воспаления [29]. Дефицит *IRAK4* приводит к тяжелому нарушению IL-1- и TLR-зависимого сигналинга у человека и мыши, что делает ее потенциальной терапевтической мишенью для ослабления состояния гипервоспаления, лечения септического шока и аутоиммунных заболеваний [24].

У пациента, страдающего рецидивирующими пиогенными бактериальными инфекциями, обнаружена мутация 34C/T (Arg12Cys) в DD-домине киназы *IRAK4*, следствием которой является отсутствие функциональной *IRAK4*, что подтверждается отсутствием фосфорилированной *IRAK1* и продукции цитокинов после стимуляции всех TLR соответствующими лигандами [19].

Киназа *IRAK3* (*IRAK-M*), в отличие от *IRAK1* и *IRAK4*, — негативный регулятор TLR-/IL-1R-зависимого сигналинга и врожденного иммунитета. Цитокиновая продукция и индуцированная бактериальной инфекцией воспалительная реакция после стимуляции TLR/IL-1R усилены в *IRAK3*-негативных макрофагах [23].

Индукцибельный транскрипционный фактор **NFκB** регулирует экспрессию многих генов, контролирующих нормальные и воспалительные реакции врожденного иммунитета. Активация **NFκB** в норме происходит быстро и является пре-

ходящей [28]. Обнаружена ассоциация интронных SNP в гене *REL* (гомолог вирусного онкогена *v-rel* — *reticuloendotheliosis*), кодирующем **NFκB**, и вариабельностью клеточного иммунитета (таблица) [11].

Индукция экспрессии фактора **NFκB** происходит в результате его диссоциации от ингибирующей субъединицы IκB (*inhibitor κB*) [34]. Сигналосома **IκK** (*IκappaB kinase*) — комплекс, который состоит из субъединиц IκK-1 (IκK-α), IκK-2 (IκK-β) и *NEMO/IκK-γ*, регулирует индуцированную иммуногенным сигналом активацию фактора **NFκB**, фосфорилируя протеин IκB, что приводит к его протеосомальной деградации [18]. Мутационное повреждение IκB-киназы ответственно за ряд болезней человека, что открывает возможность терапевтического вмешательства для ингибирования индуцированной воспалением (но не базовой) продукции цитокинов [3]. Ген *NEMO* (**NFκB essential modulator**) кодирует субъединицу IκK-γ сигналосома IκK — ключевого регулятора фактора **NFκB** [18]. Обнаружена ассоциация интронных SNP в гене *NEMO* и вариабельностью клеточного иммунитета (см. табл.) [11].

Протеин **Jun** — компонент транскрипционного фактора AP-1, который является частью TLR/**NFκB**-зависимого сигнального пути и одним из медиаторов продукции провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, а также антител, и играет важную роль в ответе на вирусную инфекцию [20, 35]. Полиморфизм 750G/A в гене *JUN* вовлечен в регуляцию системы врожденного иммунитета и проявляет сильную ассоциацию с тяжелой болезнью, вызванной RSV (*respiratory syncytial virus*), и предрасположенностью к бронхолиту при RSV-инфекции [20].

Протеин Sp110 является компонентом ядерного мультипротеинового комплекса, регулирующего генную транскрипцию. Изменения этой структуры играют важную роль в патогенезе онкологических и инфекционных заболеваний [7]. В гене *SP110* идентифицированы полиморфизмы rs2114592 (T/C) и rs3948464 (C/T), которые ассоциированы с предрасположенностью к этим заболеваниям. Распространенный в популяциях гаплотип C/C ответственный за предрасположенность к туберкулезу ($P = 0,000005$) [38].

Заключение

Активированные рецепторы семейства TLR запускают каскад адапторных и сигнальных молекул, что приводит к индукции врожденного и адаптивного иммунитета. TLR взаимодействуют с адапторными молекулами и передают иммуногенный сигнал эффекторам, транскрипционным факторам и генам-мишеням, которые вместе составляют TLR-зависимый сигнальный путь. Этот

путь функционирует как комплекс, взаимосогласованная система функционально взаимодействующих молекул. Анализ функций различных TLR обнаружил, что клетки системы врожденного иммунитета активируют различные сигнальные пути в зависимости от инфекционного патогена. Гены, кодирующие элементы сигнального пути, также регулируются согласованно. Генетическая вариабельность не только TLR, но и молекул TLR-зависимых сигнальных путей может играть важную роль в распознавании ПАМП и изменять иммунный ответ на инфекцию и вакцинацию. Исследование генетических ассоциаций и взаимодействий сигнальных молекул может по-новому осветить роль TLR-зависимых сигнальных путей в ответе на инфекцию и вакцинацию, так как некоторые иммуногены вакцин идентифицированы как лиганды рецепторов TLR [39]. Модуляция иммунного ответа на противовирусную вакцинацию под влиянием генетического полиморфизма TLR и внутриклеточных компонентов TLR-зависимой сигнальной трансдукции согласуется с тем фактом, что генетическая вариабельность иммунных молекул способствует многообразию и гибкости иммунных реакций.

Чтобы объяснить, как генетические ассоциации и взаимодействия в сигнальных путях влияют на секрецию цитокинов и продукцию антител, предложены две гипотезы, для доказательства которых пока недостаточно эмпирических данных: 1) некоторые генетические факторы придают повышенную устойчивость к широкому кругу инфекций, 2) существует некоторый средний уровень интенсивности иммунного ответа, который является оптимальным. Поскольку мы вошли в новую эру геномного знания и технологического потенциала, появилась надежда, что ассоциативные исследования обнаружат важные генетические компоненты, которые станут мишенями новых лекарств или вакцин. Следует провести всеобъемлющий анализ всех полиморфизмов в геноме человека, влияющих на чувствительность и исход различных инфекций. Результаты такого анализа предоставят важный инструмент для борьбы с заболеваемостью и смертностью, обусловленными инфекционными заболеваниями.

Литература

1. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell*. — 2006. — V. 124. — P. 783–801.
2. Artis, D. The intestinal epithelium: sensors to effectors in nematode infection / D. Artis, R.K. Grencis // *Mucos. Immunol.* — 2008. — V. 1, №4. — P. 252–262.
3. Baima, E.T. Novel insights into the cellular mechanisms of the anti-inflammatory effects of NF- κ B essential modulator (NEMO) binding domain peptides / E.T. Baima [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2010. — V. 285. — P. 13498–13506.
4. Brandl, K. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection / K. Brandl [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — V. 204. — P. 1891–1900.
5. Burns, K. Inhibition of interleukin 1 receptor/Toll-like receptor signaling through the alternatively spliced, short form of MyD88 is due to its failure to recruit IRAK-4 / K. Burns [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2003. — V. 197. — P. 263–268.
6. Burns, K. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor / K. Burns [et al.] // *Nat. Cell Biol.* — 2000. — V. 2, № 6. — P. 346–351.
7. Casanova, J.L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model / J.L. Casanova, L. Abel // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 20. — P. 581–620.
8. Caws, M. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* / M. Caws [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2008. — V. 4, № 3. — P. e1000034.
9. Coban, C. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin / C. Coban [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2005. — V. 201, №1. — P. 19–25.
10. Dean, M. Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease / M. Dean, M. Carrington, S.J. O'Brien // *Annu. Rev. Genom Hum. Ge-net.* — 2002. — V. 3. — P. 263–292.
11. Dhiman, N. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results / N. Dhiman [et al.] // *Vaccine.* — 2008. — V. 26, № 14. — P. 1731–1736.
12. Didierlaurent, A. Tollip regulates proinflammatory responses to interleukin-1 and lipopolysaccharide / A. Didierlaurent [et al.] // *Mol. Cell Biol.* — 2006. — V. 26. — P. 735–742.
13. Dunne, A. Structural complementarity of Toll / interleukin-1 receptor domains in Toll-like receptors and the adaptors Mal and MyD88 / A. Dunne [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 278. — P. 41443–41451.
14. Fellay, J. Host genetics: fine-tuning innate signaling / J. Fellay, D.B. Goldstein // *Curr. Biol.* — 2007. — V. 17, № 13. — P. R516–R518.
15. Guay, H.M. MyD88 is required for the formation of long-term humoral immunity to virus infection / H.M. Guay [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — V. 178, № 8. — P. 5124–5131.
16. Hamann, L. Low frequency of the TIRAP S180L polymorphism in Africa, and its potential role in malaria, sepsis, and leprosy / L. Hamann [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2009. — V. 10. — P. 65.
17. Hawn, T.R. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis / T.R. Hawn [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — V. 194. — P. 1127–1134.
18. Higashimoto, T. Regulation of I(κ)B kinase complex by phosphorylation of (gamma)-binding domain of I(κ)B kinase (beta) by Polo-like kinase 1 / T. Higashimoto [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283, № 51. — P. 35354–35367.
19. Hoarau, C. TLR9 activation induces normal neutrophil responses in a child with IRAK-4 deficiency: involvement of the direct PI3K pathway / C. Hoarau [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — V. 179, № 7. — P. 4754–4765.
20. Janssen, R. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes / R. Janssen [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — P. 826–834.
21. Khor, C.C. A Mal functional variant is associated with

- protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis / C.C. Khor [et al.] // Nat. Genet. — 2007. — V. 39. — P. 523–528.
22. Kimman, T.G. Association of interacting genes in the Toll-like receptor signaling pathway and the antibody response to pertussis vaccination / T.G. Kimman [et al.] // PLoS ONE. — 2008. — V. 3, № 11. — P. e3665.
23. Lammers, K.M. Combined carriage of TLR9-1237C and CD14-260T alleles enhances the risk of developing chronic relapsing pouchitis / K.M. Lammers [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — V. 11, № 46. — P. 7323–7329.
24. Lasker, M.V. Intracellular TLR signaling: a structural perspective on human disease / M.V. Lasker [et al.] // J. Immunol. — 2006. — V. 177, № 1. — P. 11–16.
25. Lebeis, S.L. TLR signaling mediated by MyD88 is required for a protective in-nate immune response by neutrophils to *Citrobacter rodentium* / S.L. Lebeis [et al.] // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 566–577.
26. Loiarro, M. Peptide-mediated interference of TIR domain dimerization in MyD88 inhibits interleukin-1-dependent activation of NF- κ B / M. Loiarro [et al.] // J. Biol. Chem. — 2005. — V. 280. — P. 15809–15814.
27. Madge, L.A. Inhibiting proinflammatory NF- κ B signaling using cell-penetrating NEMO binding domain peptides / L.A. Madge [et al.] // Methods Mol. Biol. — 2009. — V. 512. — P. 209–232.
28. Magnusson, M. Cutting edge: natural DNA repetitive extragenic sequences from Gram-negative pathogens strongly stimulate TLR9 / M. Magnusson [et al.] // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 31–35.
29. Medvedev, A.E. Cutting edge: expression of IL-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) proteins with mutations identified in a patient with recurrent bacterial infections alters normal IRAK-4 interaction with components of the IL-1 receptor complex / A.E. Medvedev [et al.] // J. Immunol. — 2005. — V. 174. — P. 6587–6591.
30. Nagpal, K. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced TLR2/TLR4 signaling / K. Nagpal [et al.] // J. Biol. Chem. — 2009. — V. 284, № 38. — P. 25742–25748.
31. Núñez, M.R. A dimer of the Toll-like receptor 4 cytoplasmic domain provides a specific scaffold for the recruitment of signalling adaptor proteins / M.R. Núñez [et al.] // PLoS One. — 2007. — V. 2, № 8. — P. e788.
32. Picard, C. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency / C. Picard [et al.] // Science. — 2003. — V. 299. — P. 2076–2079.
33. Ronni, T.V. Common interaction surfaces of the Toll-like receptor 4 cytoplasmic domain stimulate multiple nuclear targets / T.V. Ronni [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 2003. — V. 23. — P. 2543–2555.
34. Spolarics, Z. The X-files of inflammation: cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection / Z. Spolarics // Shock. — 2007. — V. 27, № 6. — P. 597–604.
35. Stack, J. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor adaptors and contributes to virulence / J. Stack [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — V. 201. — P. 1007–1018.
36. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // Int. Immunol. — 2005. — V. 17. — P. 1–14.
37. Tosh, K. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa / K. Tosh [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 10364–10368.
38. Weighardt, H. Type I IFN modulates host defense and late hyperinflammation in septic peritonitis / H. Weighardt [et al.] // J. Immunol. — 2006. — V. 177. — P. 5623–5630.
39. Weighardt, H. Role of Toll-like receptor responses for sepsis pathogenesis / H. Weighardt, B. Holzmann // Immunobiology. — 2007. — V. 212, № 9–10. — P. 715–722.
40. West, A.P. Recognition and signaling by toll-like receptors / A.P. West [et al.] // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. — 2006. — V. 22. — P. 409–437.

Авторский коллектив:

Цыган Василий Николаевич — начальник научно-исследовательского отдела Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. +7-911-950-23-50, e-mail: vn-t@mail.ru.

Иванов Андрей Михайлович — начальник отдела нанобиотехнологий НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. +7921-951-64-39, e-mail: iamvma@mail.ru.

Камилова Татьяна Аскарровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований отдела нанобиотехнологий НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н., тел. +7921-637-46-51, e-mail: kamilovaspb@mail.ru.

Кожухова Елена Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., тел. +7-905-221-05-98.

Мурашкин Николай Николаевич — заведующий детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н., тел. +7-918-495-11-22.

Цыган Николай Васильевич — преподаватель кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии, к.м.н., тел. +7-921-928-94-70, e-mail: tn@live.ru.