

Физиология TOLL-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета

Н.М. Бережная, Р.И. Сепиашвили

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, Киев, Украина;

Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Открытие Toll-подобных рецепторов (TLRs) явилось одной из ярких страниц в современной иммунологии и вызвало огромный интерес к их изучению, что обусловлено важнейшей ролью этих рецепторов в формировании врожденного и приобретенного иммунитета [2, 25].

Первая идентификация TLRs была осуществлена на основе их большой гомологии с Toll-белком *Drosophila melanogaster*, который инициирует продукцию антимикробных антител у этих насекомых [13]. К настоящему времени известно 11 членов этих рецепторов у человека и 13 у мышей [6, 29]. TLRs представляют собой эволюционно консервативные белковые структуры [1, 14, 15, 27]. Лигандами для TLRs могут быть прежде всего молекулы многих патогенов – паттернов (PAMP, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), которые распознаются TLRs в структуре микроорганизмов и инициируют врожденный и приобретенный иммунитет. В роли паттернов могут выступать различные молекулы: белков, сахаров, гликопептидов, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, липопептидов и других структур микроорганизмов различных групп, а также такие эндогенные лиганды, как белки теплового шока, мочевины и др. [4, 26].

TLRs экспрессируются, во-первых, практически все-ми клетками системы иммунитета, а, во-вторых, клетками многих органов и тканей, включая нервную [1, 19]. В общей группе TLRs в зависимости от расположения можно выделить три подгруппы: 1) экспрессия на поверхности

клетки; 2) внутриклеточно; 3) поверхностно и внутриклеточно. Большинство TLRs располагаются на поверхности клетки – TLR-1, TLR-2, TLR-5, TLR-6, TLR-10; примером внутриклеточного расположения могут быть TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9; TLR-4, TLR-11, TLR-12 и TLR-13 – экспрессируются как поверхностно, так и внутриклеточно. На основе особенностей экстраклеточных доменов суперсемейство TLRs распределено на две подгруппы: первая имеет иммуноглобулинсодержащий домен, а вторая – домен, обогащенный лектинами (LRR); к первой группе относятся также ИЛ-1R, ИЛ-18R, ST2, SIGIRR [7].

Филогенетический анализ TLRs позволил выделить шесть категорий этих рецепторов, каждая из которых имеет сходные лиганды:

- TLR1/2/6/10 со специфическими лигандами для различных липопротеинов;
- TLR4, лигандом для которого является ЛПС;
- TLR3/7 и
- TLR8/9, лигандами для которых служат РНК и ДНК;
- TLR5 взаимодействует с флагеллином;
- лигандами для TLR11 служат различные протеины [22].

Известно, что TLRs экспрессируют не только все клетки системы иммунитета, но и клетки подавляющего большинства различных органов и систем, включая нервную. По всей вероятности, именно это обстоятельство обеспечивает широкий диапазон регуляторной роли TLRs в под-

держании физиологического гомеостаза не только системы иммунитета, но и других органов и систем. Процесс эволюции надежно закрепил эту способность TLRs, и она особенно ярко проявляется в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, что осуществляется с участием различных механизмов.

Врожденный иммунитет

Первое. В условиях нормы физиологическая регуляция с участием TLRs проявляется, прежде всего, в инициации выделения провоспалительных цитокинов, необходимых для физиологического иммунологического ответа при различных воздействиях, среди которых одно из центральных мест занимают не только традиционные инфекции (различные бактерии, грибы), но и инфекции, вызываемые такими вирусами, как ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), а также недавно идентифицированным вирусом гриппа H1N1 [9, 17].

Второе. Известно, что воспаление непосредственно связано в первую очередь с нейтрофилами, которые, как показано в последнее время, экспрессируют практически все известные TLRs. Это объясняет важную роль TLRs в регуляции активности нейтрофилов: активация TLR-4 ЛПС индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО α , а активация TLR-2 – MCP-1; стимуляция TLR-2, TLR-4 и TLR-9 сопровождается респираторным взрывом и изменением экспрессии молекул адгезии. Отмечается также дифференцированная регуляция нейтрофилов с участием этих рецепторов: TLR-2 защищает клетки от апоптоза, а TLR-4 проявляет себя как важный регулятор выживаемости нейтрофилов [11, 31].

Третье. Влияние TLRs проявляется и в отношении В-лимфоцитов, что сопровождается экспрессией различных костимулирующих молекул, в частности CD40, с последующим контролем TLRs за активацией, пролиферацией, дифференцировкой

и выживаемостью В-лимфоцитов; в этих случаях костимулирующие молекулы могут осуществлять синергическое действие с TLR-2, TLR-4, TLR-9. Этот путь активации В-лимфоцитов сопровождается усилением выброса кальция, фосфорилированием некоторых киназ, усилением эндоцитоза, синтеза иммуноглобулинов и рассматривается как альтернативный путь активации В-лимфоцитов [12].

Четвертое. Трудно переоценить роль TLRs, которые экспрессируются эпителиальными клетками слизистой желудочно-кишечного тракта, в обеспечении и поддержании врожденного иммунитета кишечника, включая ВИЧ-инфекцию [28].

Пятое. Не менее важна роль TLRs и в нормальном функционировании центральной нервной системы, большинство клеток которой экспрессируют TLRs (нейроны, астроциты, глия, эндотелиальные клетки сосудов мозга). Такая распространенность экспрессии TLRs на различных клетках нервной ткани объясняет их активное участие не только в особенностях иммунологического ответа мозга, но и в поддержании его гомеостаза [10].

Приобретенный иммунитет

Первое. Участие TLRs в индукции этой формы иммунологического ответа начинается уже на первых этапах, так как все антигенпрезентирующие клетки экспрессируют высокий уровень TLRs. В этом плане особенной иллюстративностью отличаются дендритные клетки, TLRs которых после взаимодействия со своим лигандом приобретают способность активировать наивные Т-лимфоциты [21]. Активация дендритных клеток происходит преимущественно с участием TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-9. Эффективность участия TLRs в активации антигенпрезентирующих клеток связана не только с индукцией продукции провоспалительных цитокинов, но и с усилением экспрессии различных костимулирующих молекул, необходимых для эф-

фективного процесса распознавания антигена [16]. Кроме того, TLRs осуществляют контроль за созреванием дендритных клеток и их антигенпрезентирующей функцией [20].

Второе. В процесс презентации с участием TLRs активно включаются и макрофаги, а сигналы, которые осуществляются через TLRs, способствуют выделению больших количеств провоспалительных цитокинов и хемокинов; особенно активно секретируются ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ФНО α , а также различные хемокины [18].

Третье. Процесс распознавания может осуществляться и с участием тучных клеток, которые экспрессируют TLR-9. Роль TLR-9 в распознавании тучными клетками особенно выражено проявляется в отношении генетического материала бактерий, грибов, ДНК вирусов. Активация TLR-3 и TLR-4 тучных клеток может приводить к секреции ими таких интерлейкинов, как ИЛ-13 и ИЛ-4 [24].

Четвертое. Основные популяции Т-лимфоцитов – CD4⁺ и CD8⁺ – экспрессируют практически все известные TLRs. Различные антигены в зависимости от условий активируют TLRs, индуцируют соответствующие сигналы, что приводит к стимуляции различных функций этих клеток. Например, экспрессия TLR3 CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитами сопровождается их активацией и это дает им возможность непосредственно включаться в различные формы иммунологического ответа [23].

Пятое. В индукции иммунологического ответа существенную роль играет и способность TLRs функционировать в качестве ко-стимуляторов антигенспецифических Т-лимфоцитов, усиливая их выживаемость и повышая экспрессию различных эффекторных молекул. Получены доказательства того, что гетеродимер TLR-1/2, экспрессируемый цитотоксическими Т-лимфоцитами, усиливает цитотоксическую активность этих клеток [5].

Шестое. В общей популяции Т-лимфоцитов особое место занимают $\gamma\delta$ Т-лим-

фоциты, распознающие рецепторы которых могут действовать в комбинации с TLR-1, TLR-2, TLR-5, TLR-6, что приводит к усилению продукции хемокинов и цитокинов. Весьма существенна роль TLRs в реализации цитотоксического действия, а также регуляции супрессорной активности $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов [30].

Приведенные факты, перечень которых мог бы быть продолжен, достаточно демонстративно показывают, что активация TLRs приводит к широкому спектру влияний как на врожденный, так и приобретенный иммунитет. При этом нельзя не отметить, что некоторые механизмы этих влияний на указанные формы иммунологического ответа имеют определенную идентичность, что особенно проявляется в отношении воспаления, степень выраженности которого при физиологическом ответе и патологии существенно различается. Соответственно это находит отражение и в интенсивности продукции провоспалительных цитокинов, степени активации нейтрофилов, тучных клеток и др.

Бесспорный факт многоплановости влияния TLRs на различные проявления врожденного и приобретенного иммунитета оправдывает постановку вопроса об очевидных перспективах использования влияния на TLRs с терапевтической целью. В этой связи несомненно оправдано развитие нового иммунотерапевтического направления (преимущественно в отношении воздействия на приобретенный иммунитет) на основе использования новых иммуномодуляторов – агонистов и антагонистов TLRs [2, 8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина–Здоровье, 2003. – 227 с.
2. Сепиашвили Р.И. Физиология Toll-подобных рецепторов и их роль в регуляции иммунного ответа. Тез. докл. XX Съезда физиол. об-ва России, 4–8 июня 2007, Москва.
3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология

- естественных киллеров. – М.: Медицина–Здоровье, 2005. – 456 с.
4. Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Щербин Д.Н. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. – Биохимия. – 2010. – **75**(9). – С. 1224–1243.
 5. Asproditis N., Zheng L., Geng D., Velasco-Gonzalez C., Sanchez-Perez L., Davila E. Engagement of Toll-like receptor-2 on cytotoxic T-lymphocytes occurs in vivo and augments antitumor activity // *FASEB J.* – 2008. – **22**(10). – P. 3628–3637.
 6. Barreiro L.B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J.K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J.R., Kidd K.K., Alcans A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J.L., Quintana-Murci L. Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense // *PloS Genet.* – 2009. – **5**(7). – e1000562.
 7. Barton G.M., Kagan J.C. A cee biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization // *Nat.Rev.Immunol.* – 2009. – **9**(8). – P. 535-542.
 8. Basith S., Manavalan B., Lee G., Kim S.G., Choi S. Toll-like receptor modulators: a patent review (2006-2010) // *Exp. Opin Ther PaT.* – 2011. – **21**(6). – P. 927–944.
 9. Engel A., Holt G., Lu H. The pharmacokinetics of Toll-like receptor agonists and the impact on the immune system // *Expert Rev Clin. Pharmacol.* – 2011. – **4**(2). – P. 275–289.
 10. Hanisch U., Johnson T., Kipnis J. Toll-like receptors: roles in neuroprotection // *Trends Neurosci.* – 2008. – **31**(4). – P: 176-182.
 11. Hyang L.T., Paredes C.J., Papoutsakis E.T., Miller W.M. Gene expression analysis illuminates the transcriptional programs underlying the functional activity of ex vivo-expanded granulocytes // *Physiol. Genomics.* – 2007. – **31**(1). – P.114-125.
 12. Jain S., Chodisetti S, Agrewala J.CD40 signaling synergizes with TLR-2 in the BCR independent activation of resting B cells // *PLoS One.* – 2011. – **6**(6). – e20651.
 13. Jeneway C., Medzhitov R. Viral interference with IL-1 and toll signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – **97**(20). – P.10682–10683.
 14. Kuhlicke J., Frick J., Morote-Garsia J., Rosenberger P., Eltzschig H.K. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 coordinates induction of Toll-like receptors TLR2 and TLR6 during hypoxia // *PloS One.* – 2007. – **2**(12). – e1364.
 15. Liang F., Huang N., Wang B., Chen H. Assessment of the role of TLR-4 in shear-stress-induced IL-8 gene transcription activation in vascular endothelial cells by gene mutation and gene transfection technology // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* – 2002. – **19**(4). – P. 667–672.
 16. Lin Q., Li M., Fang D., Fang J., Su S.B. The essential roles of Toll-like receptor signaling pathways in sterile inflammatory diseases // *Int. Immunopharmacol.* – May 18, 2011 [Epub ahead of print].
 17. Lin Y., Chen H., Sun Y., Chen F. Antiviral role of toll-like receptors and cytokines against the new 2009 H1N1 virus infection // *Mol. Biol. Rep.* – May 21, 2011 [Epub ahead of print].
 18. Macedo L., Pinhal-Enfield G., Alshits V., Elson G., Cronstein B.N., Leibovich S.J. Wound healing is impaired in MyD88-deficient mice: a role for MyD88 in the regulation of wound healing by adenosine A2A receptors // *Amer. J. Pathol.* – 2007. – **171**(6). – P. 1774–1788.
 19. Mishra B.B., Gundara U.M., Teale J.M. Expression and distribution of Toll-like receptors 11-13 in the brain during murine neurocysticercosis // *J. Neuroinflammation.* – 2008. – **5**. – P. 53.
 20. Pasare C. Toll-like receptors: balancing host resistance with immune tolerance // *Curr Opin Immunol.* – 2003. – **15**(6). – P. 677–682.
 21. Pasare C., Medzhinov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity // *Microbes Infect.* – 6(15): 1382–1387, 2004.
 22. Roach J., Glusman G., Rowen L., Kaur A., Purcell M.K., Smith K.D., Hood L.E., Aderem A. The evolution of vertebrate Toll-like receptors // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – **102**(27). – P. 9577–9582.
 23. Salem M.L., Diaz-Montero C.M., El-Naggar S.A., Chen Y., Moussa O., Cole D.J. The TLR3 agonists poly (I:C) target CD8+ T cells and augments their antigen-specific responses upon their adoptive transfer into nanve recipient mice // *Vaccine.* – 2009. – **27**(4). – P. 549–557.
 24. Smrz D., Iwaki S., McVicar D.W., Metcalfe D.D., Gilfillan A.M. TLR-mediated signaling pathways circumvent the requirement for DAP12 in mast cells for the induction of inflammatory mediator release // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – **40**(12). – P. 3557–3569.
 25. Takeda K. Toll-like receptor // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* – 2005. – **28**(5). – P. 309–317.
 26. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – **7**(3). – P.179–190.
 27. Wan Y., Xiao H., Affolter J., Kim T.W., Bulek K., Chaudhuri S., Carlson D., Hamilton T., Mazumder B., Stark G.R., Thomas J., Li X. Interleukin-1 receptor-associated kinase 2 is critical for lipopolysaccharide-mediated post-transcriptional control // *J. Biol. Chem.* – 2009. – **284**(16). – P. 10367–10375.
 28. Wang Y, Lechner T. Induction of innate immunity in control of mucosal transmission of HIV // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – Jul 2, 2011 [Epub ahead of print].
 29. Wei T., Gong J., Russle S.C., Jamitzky F., Heckl W.M., Stark R.W. A leucine-rich repeat assembly approach for homology modeling of the human TLR5-10 and mouse TLR11-13 ectodomains // *J. Mol. Model.* – 2011. – **17**(1). – P. 27–36.
 30. Wesch D., Peters C., Oberg H.H., Pietschmann K., Kabelitz D. Modulation of T cell responses by TLR ligands // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. – **68**(14). – P. 2357–2370.
 31. Yoshimura A, Ohishi HM, Aki D, Hanada T. Regulation of TLR signaling and inflammation by SOCS family proteins // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – **5**(3). – P. 422–427.