

2
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УрО РАН



2016

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УрО РАН

© Заморина С.А., Раев М.Б., 2016

УДК:571.27

С.А. Заморина, М.Б. Раев

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ - ПОДЪЕМ ПО ТРЕВОГЕ

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

Toll-подобные рецепторы (TLR), относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов (PAMP) и осуществляют распознавание молекулярных структур патогенов и ряда эндогенных лигандов (DAMP), обеспечивая быструю реакцию клетки. У млекопитающих и человека охарактеризованы 15 TLR, которые расположены на мембране, в эндосомах или в цитоплазме клеток, осуществляющих первую линию защиты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и пр.). После связывания лиганда TLR запускают сигнальный каскад с вовлечением ряда адаптерных белков, что ведет к активации ядерных факторов и последующей продукции цитокинов и прочих молекул, ассоциированных с воспалением. TLR-сигнальный путь контролируется с помощью различных механизмов обратной связи. В целом, биологическая роль и механизмы функционирования TLR до конца не изучены.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, сигнальные каскады, паттерны, адаптерные белки, цитокины

S.A. Zamorina, M.B. Rayev

TOLL-LIKE RECEPTORS – ALARM RISE

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Perm, Russia

Toll-like receptors (TLR), are a family of pattern recognition receptors (PAMP), which carry out detection of pathogens molecular structures and of a number of endogenous ligands (DAMP), providing fast cell reaction. In mammals and human 15 TLR, which are located on the membrane and in the endosomes or in the cytoplasm of cells, carrying the first line of defense (neutrophils, macrophages, dendritic cells, etc.) were characterized. Upon ligand binding TLR trigger signaling cascade involving a number of adapter proteins what leads to the activation of nuclear factors and to the following production of cytokines and other molecules associated with inflammation. TLR-signaling pathway is controlled by different feedback mechanisms. In general, the biological role and mechanisms of TLR function is not fully understood.

Keywords: Toll-like receptors, signaling cascades, patterns, adaptor proteins, cytokines, macrophages

Врожденный иммунитет – это первая линия обороны иммунной системы как в эволюционном плане, так и по времени ответа, который развивается в первые часы и дни после контакта с патогеном. Скорость ответа реализуется за счет вовлечения уже существующих стереотипных механизмов распознавания конкретных молекулярных структур патогенов. Именно распознавание молекулярных структур микробного происхождения является ключевым компонентом иммунного ответа, инициирующим воспаление [1]. Этот ответ опосредуется рецепторами особого семейства, распознающими наиболее общие молекулярные паттерны (PAMP – Pathogen Associated Molecular Patterns) микроорганизмов (вирусов, бактерий, паразитов и т.д.) и получившими название PRR (Pattern Recognition Receptors) [2]. PRR генетически стабильны и не подвержены реаранжировке в процессе онтогенеза. Функционально их можно разделить на две группы: эндоцитозные и сигнальные. Эндоцитозные PRR (маннозные рецепторы и scavenger-рецепторы) в иммунологии известны достаточно давно и обеспечивают процессы фагоцитоза с последующей доставкой патогена внутри фагосомы к лизосомам, обеспечивая начало адаптивного иммунного ответа.

Среди сигнальных PRR наибольшее значение имеют три семейства: TOLL-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR). Последние два семейства включают по 2 представителя PRR (NOD-1 и -2; RIG-1 и MDA-5), локализованных внутриклеточно и формирующих «аларм-механизм» попадания бактериального (NLR) или вирусного (RLR) патогенов внутрь клетки или его «утечки» из фаголизосомы [3].

TLR были первыми идентифицированными PRR [4], и в силу этого факта они являются наиболее изученными (табл. 1). Впервые эти рецепторы описаны у дрозофил, где они, с одной стороны, отвечают за эмбриональное развитие, а с другой – обеспечивают антигрибковый иммунитет. На данный момент у млекопитающих и человека охарактеризованы 15 TLR, которые расположены на мембране, в эндосомах или в цитоплазме клеток, осуществляющих первую линию защиты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки кожных и слизистых покровов) от патогенов.

*«Это удивительно!» (нем.); Название toll-рецептора происходит от восклицания «Das ist ja Toll!» Кристианы Нюсслайн-Фольхард, открывшей роль гена, кодирующего TLR, в эмбриогенезе дрозофилы.

Таблица 1. Экзогенные и эндогенные лиганды TLR

PRR	Локализация	Экзогенные лиганды	Тип патогена	Эндогенные лиганды
TLR 1	Мембрана клетки	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	грам[+], грам[-],	
TLR 2 (с TLR1 и 6)	Мембрана клетки	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные LPS, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	грам[+], грам[-], грибы вирусы	HSP60, HSP70, Gp96, HMGB-1, дефенсины, бигликан, SP-D
TLR 3	Внутриклеточная	Двунитчатая РНК	вирусы	мРНК
TLR 4	Мембрана клетки	LPS грам[-] бактерий, HSP60, полимерные маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмоллизин, оболочечный белок RSV	грам[+], грам[-], вирусы	HSP60, HSP70, Gp96, HMGB-1, гиалуроновая кислота, фибриноген, экстрадомен фибронектина, β 1-дефензин, гепарансульфат, протеин А суфракта, α -А-кристаллин, β -амилоид, OxLDL, XГ
TLR 5	Мембрана клетки	Флагеллин	грам[+]	Не идентифицированы
TLR 6	Мембрана клетки	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	грам[+], грибы	
TLR 7	Внутриклеточная	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы	мРНК, siРНК
TLR 8	Внутриклеточная	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы	siРНК
TLR 9	Внутриклеточная	Неметилированные олигодезоксинуклеотиды CpG ДНК	грам[+], грам[-]	CpG ДНК, комплекс хроматин-IgG, комплекс HMGB-1/ДНК, selfДНК
TLR 10, 12, 13, 14	Мембрана клетки	Неизвестны		Неизвестны
TLR 11	Мембрана клетки	Профилин	<i>T. gondii</i>	Не идентифицированы
TLR 15	Мембрана клетки	Неизвестны	<i>S. typhimurium</i>	Не идентифицированы

Примечание: грам[+]/грам[-] – грам-положительные/отрицательные бактерии.

Как видно из таблицы 1, TLR способны распознавать широкий спектр PAMP практически всех известных групп микроорганизмов. Лигандами TLR, локализованных на цитоплазматической мембране, являются поверхно-

стные структуры микроорганизмов. Рецепторы, локализованные в мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма.

Структурно TLR представляют собой трансмембранные белки первого типа, содержащие лейцин-богатые повторы (LRR) в эктодомене (1), трансмембранный (2) и цитозольные домены (3) (рис.1). Эктодомен узнает микробные паттерны, в то время как цитозольный домен активирует сигнальные пути в цитоплазме клетки.

В зависимости от локализации TLR в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 и TLR11) или в мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) – лизосом, эндосом, аппарата Гольджи (табл. 1). Распознавание лиганда TLR осуществляется эктодоменом, который содержит LRR, содержащие 19-25 копий [6]. Внутриклеточный (цитозольный) домен отвечает за образование гомо- и гетеродимеров между TLR, то есть с аналогичными белками или белками других TLR рецепторов

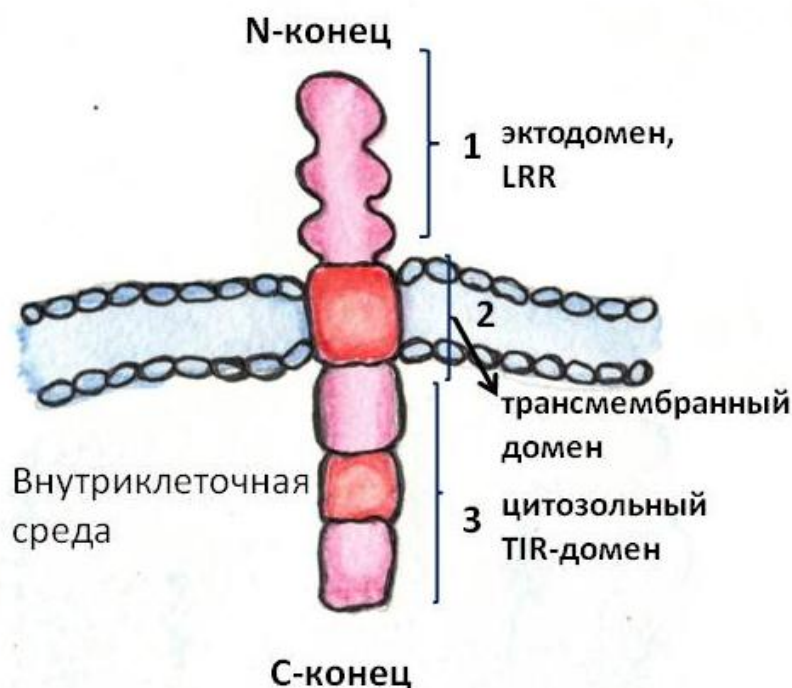


Рис. 1. Строение TLR.

Цитозольный TIR домен гомологичен подобному в IL-1 рецепторе, называемом Toll/IL-1-рецептор (TIR) [7]. Внутриклеточный домен (3) отвечает

также за взаимодействие с адаптерами, содержащими TIR домены, что приводит к активации TLR-сигнальных путей (рис. 1).

Еще 10-15 лет назад вопрос о существовании у PRR (в частности, у TLR) эндогенных лигандов дискутировался. С одной стороны, сама концепция этих рецепторов как распознающих «внешние» агенты не подразумевала их участия во внутренних процессах, а с другой – наличие фактов о взаимодействии PRR с целым рядом эндогенных молекул без логичного объяснения сформировали некий кризис в понимании молекулярной физиологии сигнальных PRR [5]. Однако наличие у PRR эндогенных лигандов вскоре было подтверждено, и была создана концепция о способности этих рецепторов индуцировать асептическое воспаление через распознавание продуктов деградации клеток или внеклеточного матрикса.

Эндогенные лиганды PRR по аналогии с PAMP получили название DAMP (от англ. damage-associated molecular pattern). Сегодня к DAMP относят несколько десятков молекул: белки теплового шока (HSP60, 70, 22, gp96), семейство протеинов S100, белок группы высокой мобильности бокс 1 (high mobility group box-1 – HMGB1), модифицированные липопротеины низкой плотности, пуриновые метаболиты, компоненты внеклеточного матрикса (гиалурон, бигликан, экстрадомен А фибронектина, сурфактантный белок А, гепарансульфат), фибриноген, фрагменты ДНК и мРНК, β -дефензин и т.д. [8]. Довольно интересно, что хорионический гонадотропин (ХГ) тоже может взаимодействовать с TLR4 как с альтернативными рецепторами, являясь, по-видимому, конформационным антагонистом LPS [9, 10]. В основе этого взаимодействия лежит структурное сходство внеклеточных доменов ЛГ/ХГ-рецептора и TLR4-рецептора, основанное на высоком содержании лейцина (LRR). Учитывая, что введение β -субъединицы ХГ в критических состояниях, индуцированных присутствием большого количества LPS, способно останавливать воспалительные реакции [11], ХГ также можно отнести к эндогенным лигандам TLR4.

Биологический смысл активации механизмов врожденного иммунитета эндогенными факторами заключается в том, что иммунная система адекватно реагирует на сигналы иммунной опасности. Это обеспечивает своевременное выведение из организма модифицированных эндогенных молекул и поддержание антигенного гомеостаза. Гиперактивация TLR при действии эндоген-

ных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа, сопровождающегося повреждением тканей, что может являться одним из основных механизмов иммунопатогенеза различных заболеваний [12].

TLR экспрессируются на большинстве клеток организма млекопитающих, однако, для индукции и развития как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа имеют значение TLR, экспрессированные на клетках врожденной иммунной системы: моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, NK-клетки, клетки эпителия слизистых, а также клетки эндотелия кровеносных сосудов. При этом одна клетка может экспрессировать различные по специфичности PRR, что позволяет ей отвечать на разные типы патогенов. В табл. 2 приведены основные типы клеток врожденной и адаптивной иммунной систем, экспрессирующих различные TLR.

Таблица 2. Экспрессия TLR на клетках иммунной системы

PRR	Экспрессия на иммунных клетках
TLR 1	Большинство типов клеток, включая дендритные клетки и В-клетки
TLR 2 (с TLR1 и 6)	Полиморфноядерные лейкоциты, дендритные клетки, моноциты, Т-лимфоциты
TLR 3	Дендритные клетки, NK-клетки, Т-лимфоциты
TLR 4	Макрофаги, моноциты, дендритные клетки, Т-лимфоциты
TLR 5	Моноциты, дендритные клетки, NK-клетки, Т-лимфоциты
TLR 6	Высокая экспрессия на В-клетках и дендритных клетках, низкая экспрессия на моноцитах и NK-клетках
TLR 7	В-клетки, дендритные клетки, моноциты и Т-лимфоциты
TLR 8	Моноциты, дендритные клетки, низкая экспрессия на NK-клетках и Т-лимфоцитах
TLR 9	Дендритные клетки, В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, NK-клетки, микроглия
TLR 10	В-клетки, низкая экспрессия на дендритных клетках

На рисунке 2 представлена общая схема начальных этапов активации неспецифического иммунитета на примере распознавания бактериального ЛПС с участием TLR4. В последние годы выяснилось, что клеточный рецепторный комплекс для LPS состоит из нескольких молекул, при этом основ-

ным компонентом данного комплекса является TLR4 [13].

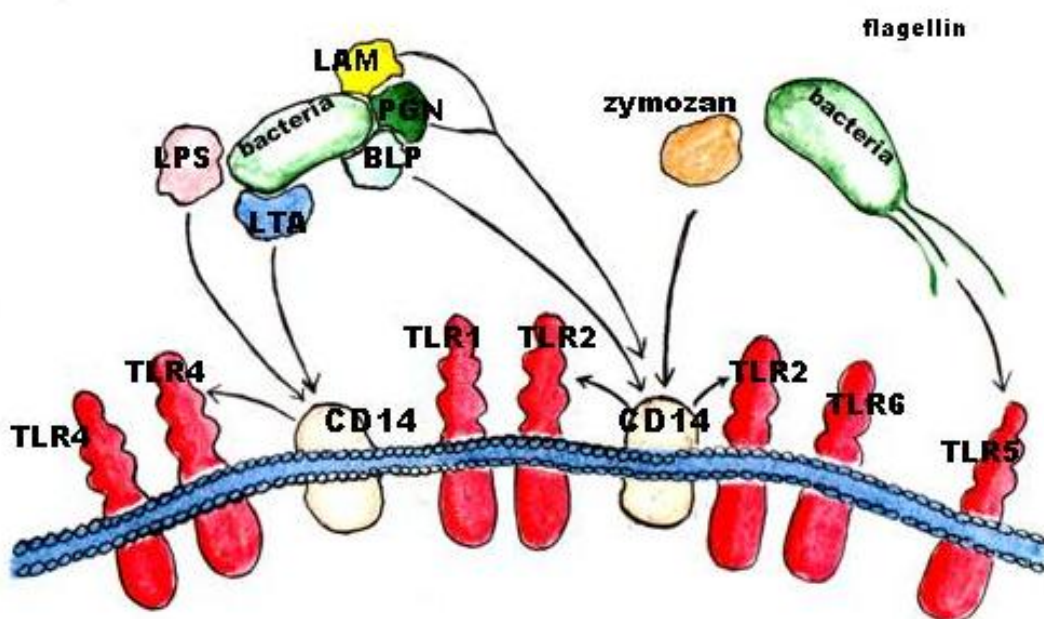


Рис. 2. Начальные этапы активации TLR. Роль CD14.

Внеклеточные домены TLR4 обеспечивают распознавание LPS, в котором принимают участие и другие белки, в частности, мембранная рецепторная молекула CD14. Растворимый LPS в межклеточном пространстве связывается с молекулой LBP, которая, с одной стороны, нейтрализует его активность как эндотоксина, а с другой стороны, важна для распознавания LPS. Комплекс LPS с LBP взаимодействует с клеточными рецепторами CD14 и TLR4 в значительной мере эффективнее. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточных доменов, необходимых для осуществления трансдукции. Роль CD14 заключается в формировании высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR4 после связывания с LPS/LPB. Помимо LPS, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR2 [13].

CD14 существует в двух формах – растворимой и мембраносвязанной. Взаимодействие с растворимой формой CD14 комплекса LPS/LBP обеспечивает его связывание и передачу сывороточным липопротеинам высокой плотности, обеспечивая элиминацию LPS из организма. Взаимодействие с мембраносвязанной формой CD14 комплекса LPS/LBP катализирует связы-

вание LPS с белком MD-2 [14]. В дальнейшем каскаде событий комплекс LPS/MD-2 взаимодействует с TLR4, вызывая его димеризацию и передачу импульса внутриклеточному домену рецептора (рис. 3).

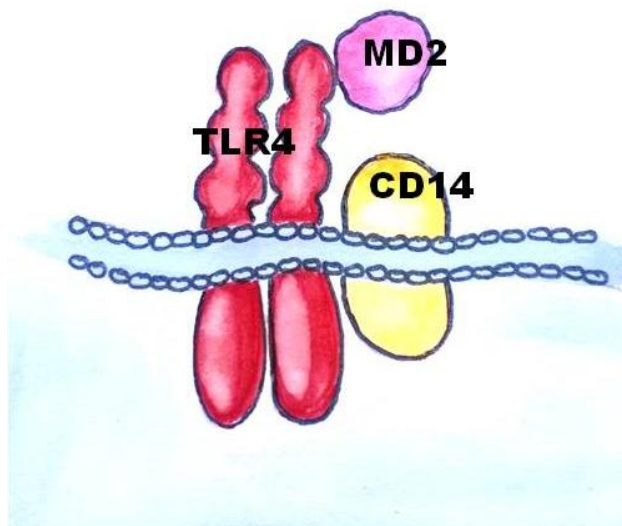


Рис. 3. Комплекс TLR4/CD14/MD2.

Ассоциированный с цитоплазматической мембраной клетки комплекс LPS/TLR4/MD-2, взаимодействует через TIR-домен TLR4 с адаптерным белком MyD88, что вызывает активацию транскрипционного фактора NF-κB. Активация NF-κB запускает экспрессию генов цитокинов, NO-синтазы и генов других молекул, ассоциированных с воспалением. В результате происходит активация всех основных клеточных функций, связанных с фагоцитозом и презентацией антигенов, синтезом NO и свободных форм кислорода, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов. Также происходит активация генов цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов I типа - IL-12, IL-23, IL-27. Это является начальным этапом развития реакций специфического иммунитета, связанных с распознаванием антигенных структур микроорганизмов [13].

Связывание лиганда с TLR инициирует сигнальную трандукцию, берущую начало от цитоплазматических TIR-доменов TLR. Сигнал от TIR-домена через адаптерные белки MyD88, TIRAP, TRIF передается на соответствующие киназы (IKK, TBK, MAPK, p38 и др.), которые дифференциально активируют ядерные факторы транскрипции (NF-κB, CREB и IRF и др.), ответственные за экспрессию различных провоспалительных и антибактериальных белков [15] (рис. 4).

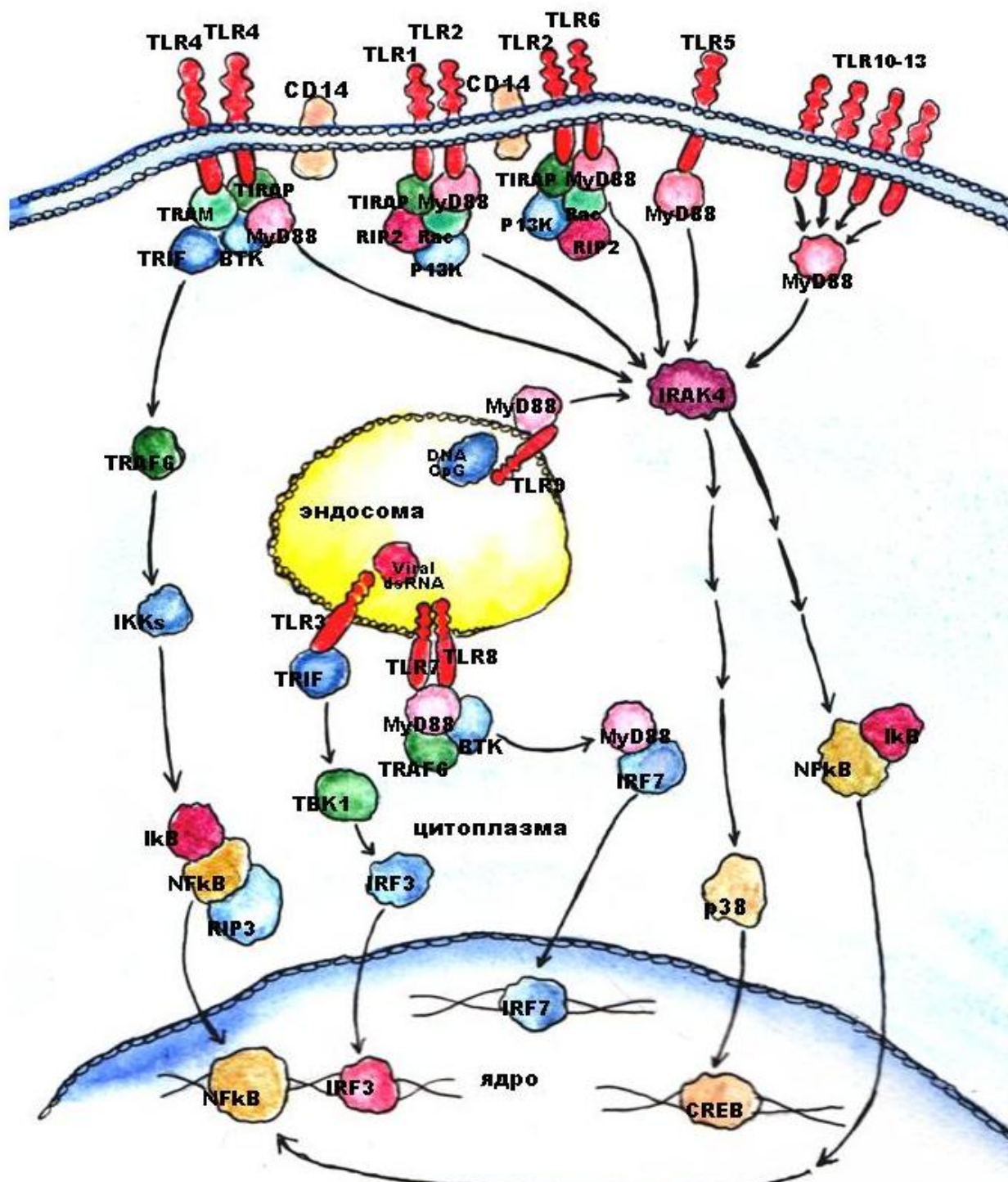


Рис. 4. Общая схема сигнальных путей TLR.

Примечание: CD14 –маркерный белок моноцитов, связывающий LPS; MyD88 – адаптерный белок, коактиватор сигнала с TLR; NF-κB – ядерный фактор κB ; TRAF6 - адаптерный белок, участвующий в индукции NF-κB ;TRIF - адаптерный белок, участвующий в индукции IRF3; IRF-3 – транскрипционный фактор; TIRAP, TRAM, IRAK4, TBK, TRIF, IKK – белки; участвующие в трансдукции с TLR.

Активация того или иного фактора определяется типом TLR, от которого передается сигнал. Так, практически все TLR (TLR2 и его корецепторы –TLR1 и TLR6, а также TLR4–9, TLR10-13), связываясь со своими лигандами, способны активировать NF-κB. Трансдукция сигнала через TLR3, 4, 7–9 приводит к активации другого семейства провоспалительных транскрипционных факторов – IRF [16]. Сигналы, передаваемые через TLR3 или TLR4, ведут к активации IRF3, который регулирует экспрессию IFN-β и считается принципиальным компонентом противовирусного иммунитета [17]. Передача сигналов посредством TLR7–9 ведет к активации IRF5 и IRF7 и экспрессии IFN-α [18], играющего важную роль в противовирусной защите. Сигнализация через TLR2 или TLR5 не ведет к активации факторов семейства IRF [7].

TLR9 взаимодействует с ДНК вирусов и бактерий [неметилирована, содержит повторы CpG]. Интересно, что TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 расположены в эндосомах, что изолирует рецепторы от вероятной активации эндогенными нуклеиновыми кислотами (рис. 4).

После связывания лиганда рецепторы TLR образуют гомодимеры или гетеродимеры [19], и запускают сигнальный каскад к ядру клетки через так называемые MyD88-зависимый и MyD88-независимый пути (рис. 5). MyD88 это цитоплазматический адаптерный белок, участвующий в передаче сигнала всех TLR, кроме TLR3. TLR1-2 и TLR5-13 действуют только через MyD88-зависимый путь. TLR, использующие этот путь, могут активировать транскрипционный фактор AP-1 [20] через MAPK сигнальный путь [19], а также транскрипционные факторы NF-κB [21] или IRF5 [22] через соответствующие киназы. В то же время, TLR4 может реализовать свой сигнал как через MyD88-зависимый, так и MyD88-независимый путь (рис. 5).

MyD88-зависимый путь в TLR4-трансдукции обеспечивается взаимодействием MyD88 с адаптерным белком TIRAP для инициации сигнального каскада, приводящего к активации ядерного фактора NF-κB и активации MAPK сигнального пути [23]. Различают такие MAPK пути как ERK-CREB, JNK-AP1 и p38 пути (рис. 4). В целом, нисходящий каскад сигнальной трансдукции, вызванный активацией TLR, завершается экспрессией множества генов, кодирующих цитокины, хемокины и другие молекулы, ассоциированные с воспалением.

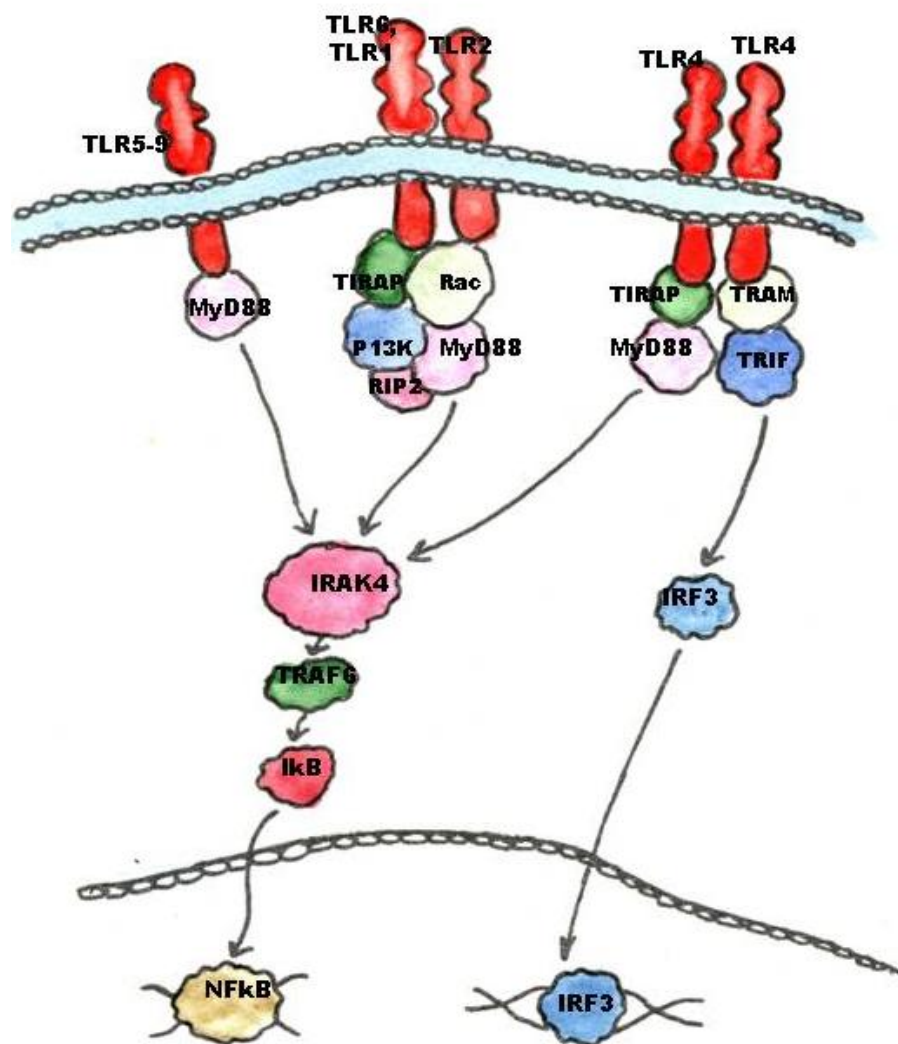


Рис. 5. MyD88-зависимый и MyD88-независимый пути трансдукции сигнала с TLR.

TLR-сигнальный путь контролируется с помощью множества механизмов обратной связи, так как длительная активация PAMP имеет нежелательные для организма в целом последствия [24]. В частности, MyD88-независимый сигнальный путь контролируется другими адаптерными белками (TICAM-1, TICAM-2, TRIF, TRAM). Они активируют транскрипционный фактор IRF3 и последующий синтез IFN- β и хемокина RANTES [19]. Таким образом, между сигналами с разных типов TLR существует как сходства, так и различия. В силу этого факта в последнее время стало актуальным изучение взаимодействия между сигнальными путями TLR [25]. Это имеет особый смысл в контексте изучения различных патологий, когда изменения в актив-

ности одних рецепторов влияют на другие. Такие перекрестные взаимодействия могут происходить как при хроническом воспалении [26], так и при метаболических нарушениях [27].

Однако до сих пор многие моменты в реализации TLR- зависимых сигнальных путей и в развитии последующих эффектов остаются не вполне изученными. В частности, каким образом активация одного и того же TLR в разных клетках приводит к продукции разного набора цитокинов и других воспалительных белков? Почему мембранный TLR4 активирует классические цитокины, а при перемещении в эндосому переключает TLR4 на продукцию IFN- β [28]? Очевидно, существуют неизвестные «игроки» сигнальной трансдукции с участием TLR. Возможно, появление в скором будущем данных, характеризующих транскриптомные и протеомные изменения, которые происходят в ответ на активацию определенных TLR, помогут получить ответ на накопившиеся вопросы [29]. Помимо этого, особый интерес представляет создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на систему PAMP, в частности – TLR. Направленная модуляция этих рецепторов с помощью фармакологических препаратов является относительно новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии и воспалительных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janeway CA, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol.* 1998. 10(5): 349-350.
2. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000. 343(5): 338-344.
3. Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Biol. Chem.* 2007. 282(21): 15315-15318.
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [see comments]. *Nature.* 1997. 388(6640): 394-397.
5. Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестник Росс. Акад. Мед. Наук.* 2011. 1:42-50.
6. Jin M.S., Lee J.O. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity.* 2008. 29(2): 182-91.
7. O'Neill L.A.J., Dinarello C.A. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense *Immunol Today.* 2000. (5):206-9.
8. Lukić I.K., Jelusić-Dražić M., Kovacic N., Grcević D. Damage-associated molecular patterns – emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2009. 8(2): 139-145.
9. Заморина С.А., Ширшев С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в реализации эффектов хорионического гонадотропина человека на функциональную активность моноцитов. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии.* 2013. 30(5-6): 372-379.

10. Ширшев С.В., Заморина С.А. Роль Toll-подобных протеинов в реализации эффектов хорионического гонадотропина на функциональную активность моноцитов. Доклады Академии наук. 2006. 409(5): 699-701.
11. Van den Berg J.W., Dik W.A., van der Zee M. et al. 2011. The β -human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV reduces mortality and inflammation in a murine polymicrobial sepsis model. Crit. Care Med. 1(39): 126-134.
12. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., МIRONШИЧЕНКОВА А.М., ГАНКОВСКИЙ В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье. 2012. 2: 147-153.
13. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных цитокинов. Цитокины и воспаление. 2005. 4(1): 310-318.
14. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогнции патогенассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. Здоровье ребенка. 2012. 5:116-121.
15. Щебляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И. и соавт. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии. Acta naturae. 2010 3(6): 28-37.
16. Liu Q., Ding J.L. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation. Immunol Cell Biol. 2016. doi: 10.1038/icb.2016.18.
17. Perales-Linares R., Navas-Martin S. Toll-like receptor 3 in viral pathogenesis: friend or foe? Immunology. 2013. 140(2):153-67.
18. O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol. 2007. 7(5):353-64.
19. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int. Immunol. 2005. 17: 1-14.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. Nature Publishing Group. 2010. 11(5): 373-384.
21. Zhang F.X., Kirschning C.J., Mancinelli R. et al. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor- κ B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. J. Biol. Chem. 1999. 274(12): 7611-7614.
22. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. Glia. 2010. 58(3): 253-263.
23. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. Int. Rev. Immunol. 2011. 30: 16-34.
24. Konat G.W., Krasowska-zoladek A., Kraszpuski M., Virginia W. Statins enhance toll-like receptor 4-mediated cytokine gene expression in astrocytes: implication of rho proteins in negative feedback regulation. 2008. 9: 603-609.
25. Holm T.H., Draeby D., Owens T. Microglia are required for astroglial Toll-like receptor 4 response and for optimal TLR2 and TLR3 response. Glia. 2012. 60(4): 630-638.
26. Tabas I., Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. Science. 2013. 339(6116): 166-172.
27. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur. Cytokine Netw. 2006. 17: 4-12.
28. Kagan J.C., Su T., Horng T. et al. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta. Nat. Immunol. 2008. 9: 361-368.
29. Полторак А. Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки. Journal of Biomedical Technologies. 2014. 1: 52-57.

Поступила 12.05.2016

(Контактная информация: Заморина Светлана Анатольевна – д.б.н., старший научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, тел./факс 8 (342) 2807794, e-mail: mantissa7@mail.ru;

Раев Михаил Борисович – д.б.н., ведущий научный сотрудник Института экологии

и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, тел./факс 8 (342) 2807794, профессор кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета, 614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: mraev@iegm.ru)

Все рисунки выполнены Замориной С.А.

Список сокращений

BLP – бактериальный липопроtein,
CREB - (cAMP response element-binding protein) - транскрипционный фактор
DAMP - молекулярный паттерн, ассоциированная с повреждениями
IKK - IκB-киназа
IL – интерлейкин
IRAK – (interleukin-1 receptor-associated kinase) - киназа
IRF-3 (Interferon regulatory factor 3) – транскрипционный фактор
LAM - липоарабиноманнан
LLR – лейцин-богатые регионы
LPB – липид-связывающий белок
LPS – липополисахарид клеточной стенки бактерий
LTA – липотейхоевая кислота
MAPK - Mitogen-Activated Protein Kinases митоген-активируемая протеинкиназа
MyD88 – адаптерный белок, коактиватор сигнала с TLR
NFκB – (Nuclear Factor-κB) транскрипционный фактор
NLR – NOD-подобные рецепторы;
PAMP - патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
PGN - пептидогликан
PI3K – (Phosphoinositide 3-kinases) - киназа
PRR – паттерн-распознающий рецептор
Rac – (Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate) – адаптерный белок
RLR – RIG-подобные рецепторы или RIG-I-подобные хеликазы
TBK - (TANK-binding kinase) - киназа
TIRAP – (TIR Domain-containing Adapter Protein) - – адаптерный белок
TLR – Toll-подобный рецептор
TRAF – (Tumour Necrosis Factor-Receptor-Associated Factor) - адаптерный белок
TRAM – (Toll-like receptor 4 adaptor protein) - адаптерный белок
TRIF - адаптерный белок, участвующий в индукции IRF3

LITERATURE

1. Janeway CA, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol.* 1998. 10(5): 349-350.
2. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000. 343(5): 338-344.
3. Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Biol. Chem.* 2007. 282(21): 15315-15318.
4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [see comments]. *Nature.* 1997. 388(6640): 394-397.
5. Kozlov I.G. Signal innate immunity receptors: new molecular target for the diagnosis and therapy of inflammatory disease. *Russ Herald. Acad. Med. Science.* 2011. 1: 42-50.
6. Jin M.S., Lee J.O. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity.* 2008. 29(2): 182-91.
7. O'Neill L.A.J., Dinarello C.A. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunol Today.* 2000. (5): 206-209.

8. Lukić I.K., Jelusić-Dražić M., Kovacic N., Grcević D. Damage-associated molecular patterns – emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2009. 8(2): 139-145.
9. Zamorina S.A., Shirshov S.V. Role of Toll-like receptors in the realization of human chorionic gonadotropin effects on monocytes functional activity. *Biological membranes: Journal of Membrane and Cell Biology*. 2013. 30 (5-6): 372-379.
10. Shirshov S.V., Zamorina S.A. Role of Toll-like proteins in the realization of human chorionic gonadotropin effects on monocytes functional activity. *Doklady Academy of Sciences*. 2006. 409 (5): 699-701.
11. Van den Berg J.W., Dik W.A., van der Zee M. et al. 2011. The β -human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV reduces mortality and inflammation in a murine polymicrobial sepsis model. *Crit. Care Med*. 1(39): 126-134.
12. Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V. et al. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases. *Kursk scientific-practical herald. Man and his health*. 2012. 2: 147-153.
13. Simbirtsev A.S., Gromov A.Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2005. 4(1): 310-318.
14. Abaturov A.E., Volosovets A.P., Yulish E.I. Role of Toll-like receptors in the recognition of pathogen associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. TLR family. *Child Health*. 2012. 5: 116-121.
15. Scheblyakov D.V., Logunov D.Y., Tukhvatulin A.I. et al. Toll-like receptors (TLR) and their significance in tumor progression. *Acta naturae*. 2010. 3(6): 28-37.
16. Liu Q., Ding J.L. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation. *Immunol Cell Biol*. 2016. doi: 10.1038/icb.2016.18.
17. Perales-Linares R., Navas-Martin S. Toll-like receptor 3 in viral pathogenesis: friend or foe? *Immunology*. 2013. 140(2):153-67.
18. O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2007. 7(5):353-64.
19. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol*. 2005. 17: 1-14.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol. Nature Publishing Group*. 2010. 11(5): 373-384.
21. Zhang F.X., Kirschning C.J., Mancinelli R. et al. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor- κ B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *J. Biol. Chem*. 1999. 274(12): 7611-7614.
22. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*. 2010. 58(3): 253-263.
23. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int. Rev. Immunol*. 2011. 30: 16-34.
24. Konat G.W., Krasowska-zoladek A., Kraszpuski M., Virginia W. Statins enhance toll-like receptor 4-mediated cytokine gene expression in astrocytes: implication of rho proteins in negative feedback regulation. 2008. 9: 603-609.
25. Holm T.H., Draeby D., Owens T. Microglia are required for astroglial Toll-like receptor 4 response and for optimal TLR2 and TLR3 response. *Glia*. 2012. 60(4): 630-638.
26. Tabas I., Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013. 339(6116): 166-172.
27. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006. 17: 4-12.
28. Kagan J.C., Su T., Horng T. et al. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta. *Nat. Immunol*. 2008. 9: 361-368.
29. Poltorak A.N. Toll-like receptors as cells paradigm. *Journal of Biomedical Technologies*. 2014. 1: 52-57.

Образец ссылки на статью:

Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы – подъем по тревоге. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2: 15с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SAZ-2016-2.pdf>).