

УДК 616.9-002-007.1:577.171.6:578.76:543.384:612.017.11

АБАТУРОВ А.Е.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

ВОЛОСОВЕЦ А.П.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РОЛЬ RIG-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕКОГНИЦИИ ПАТОГЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ И РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ. Часть 1. СЕМЕЙСТВО RLR

Резюме. В обзоре охарактеризовано молекулярные механизмы в RIG-подобных рецепторах.

Ключевые слова: вирусная инфекция, инфекционный процесс, RIG-подобные рецепторы.

Введение

Семейство RLR

Вирусная РНК была идентифицирована как индуктор развития противовирусного ответа вскоре после открытия IFN. В большинстве исследований, посвященных изучению триггерных свойств РНК вирусных агентов, было установлено, что двуцепочечная РНК (дцРНК) по сравнению с другими формами нуклеиновых кислот (одноцепочечной РНК и ДНК) является значительно более мощным индуктором механизмов интерферонового ответа

ми механизма внутриклеточного распознавания вирусных дцРНК являются RIG-подобные рецепторы (RLR), которые были идентифицированы в 2004 году. Семейство RLR (табл. 1) образуют продукты трех генов — RIG-I, MDA5 и LGP2 [8, 9, 50, 53, 71, 86, 87]. Гены RLR произошли от одного филогенетического прагена (рис. 1) [89].

RLR относятся к суперсемейству DEAD box 3 домена (DDX3) РНК-геликаз, которое у людей состоит более чем из 40 протеиновых представителей, выполняющих разнообразные функции в обслуживании

Таблица 1 Краткая характеристика RIG-подобных рецепторов
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

RIR	Синонимы	Хромосомная локализация гена	Gene ID
RIG-1	DDX58 (3'-UTR 3'-UTR box polypeptide 58) / DKVZP4342C11.11 (DKVZP686N19181) / BLU3599 (3'-UTR-dependent RNA helicase DDX58)	9 (9p12)	23586
MD3-5	DDX3 (interferon inducible double-strand RNA-specific C domain 1) / D33D-H (3'-UTR 3'-UTR-3sp-His) box polypeptide H1 / Геликард / Геликаза с 2 C3D доменами / DDM9 / M9C133047	2 (2q24)	64135
LGP2	DHX58 (D3XH (3'-UTR X-His) box polypeptide 58) / D11L9P2 (D11L9P2eG3TФ-dependent RNA helicase DHX58)	17 (17q21(2))	79132

[7]. ДцРНК являются промежуточным продуктом репликации большинства вирусов, включая и ДНК-содержащие вирусы [23]. Основными компонента-

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

метаболизма РНК [61]. Домен DDX3 содержит девять консервативных последовательностей, в том числе и два особенных мотива Walker A (мотив I) и Walker B (мотив II — Asp-Glu-Ala-Asp — DEAD). Мотив II DEAD и дал название данному семейству. Мотивы

Walker A содержит АТФ-связывающий сайт, который и участвует в АТФ-зависимом раскручивании нитей РНК и ДНК [19]. Sua Myong и соавт. [17] считают, что АТФазная активность лежит в основе способности RLR перемещаться по цепи дцРНК. Основной

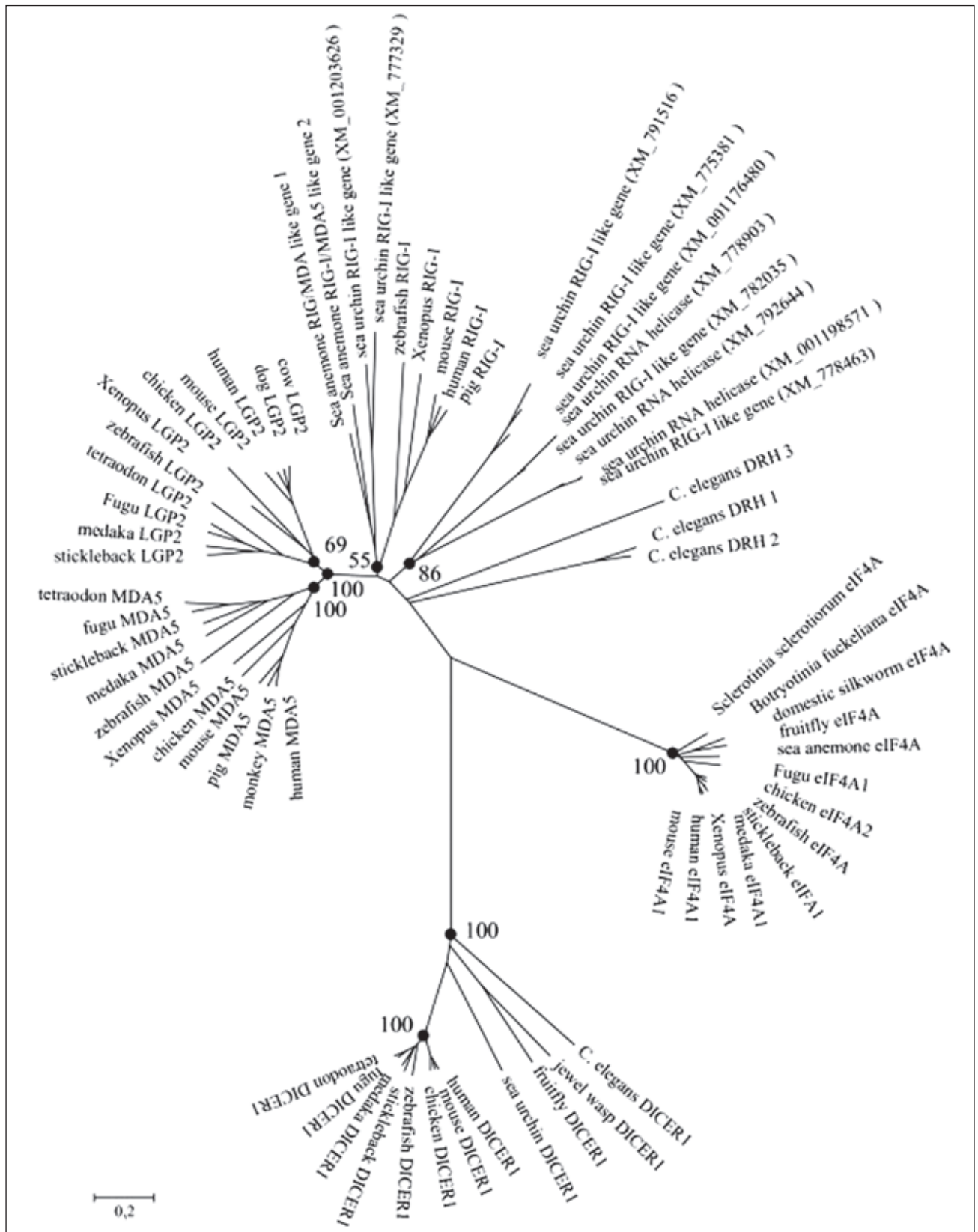


Рисунок 1 Филогенетическое древо DDX3 D/H box РНК геликаз [89]

функцией РНК-геликаз является АТФ- или ГТФ-зависимое расплетение двуспиральных участков РНК. РНК-геликазы участвуют в репликации, трансляции, сплайсинге, РНК-интерференции. В процессе своего функционирования геликазы передвигаются вдоль сахарофосфатного остова нуклеиновых кислот, разрывая водородные связи. Субсемейство DEAD РНК-геликаз, по всей вероятности, обеспечивает формирование пространственной структуры РНК [41].

Внедрение в клетку вирусов сопровождается усилением экспрессии RLR в фибробластах и, в меньшей мере, в DC. Лиганд-дцРНК-индуцированная активация RLR обуславливает продукцию IFN I типа. Мыши с нокаутным геном *RIG-I* погибают в эмбриональном периоде жизни или в первые недели жизни. Основной причиной смерти у них является дегенерация печени [13, 24]. В периферической крови мышей с дефектной ответной экспрессией *RIG-I* на внутриклеточное внедрение вируса отмечается низкий темп прироста уровня концентрации IFN I типа [70, 71].

Показано, что распознавание вирусных дцРНК продуктами генов *RIG-I* и *MDA-5* является основным фактором, определяющим синтез IFN- α , который по силе интерферогенности преобладает над потенцией TLR-зависимого сигнального пути [13, 29, 39, 80].

Общая характеристика молекулярной структуры протеинов RLR семейства

Все представители RLR семейства характеризуются наличием центрального геликазного DEAD box 3 домена (DDX3). У молекул *RIG-I* и *MDA5* N-терминально располагаются два CARD домена, в то время как молекула *LGR2* лишена данных до-

менов. Молекулы *RIG-I* и *LGP2* в C-терминальном конце содержат регуляторный, репрессорный домен с подавленной АТФазной активностью (RD). C-терминальный домен (CTD) *MDA5* структурно близок к RD (рис. 2) [73]. Исследование кристаллической структуры RD позволило установить наличие в ней цинк-связывающего сайта, образованного четырьмя цистеиновыми остатками (Cys⁸¹⁰, Cys⁸¹³, Cys⁸⁶⁴, Cys⁸⁶⁹). Цинк-связывающий сайт идентифицирован и в CTD *MDA5* [68, 73].

Центральный геликазный домен DDX3 молекул RLR семейства состоит из 662 аминокислотных остатков и принимает активное участие в рекогниции и связывании вирусных дцРНК. По мнению H. Oshiumi и соавт. [51], DDX3 может быть первичным сенсором РНК в нестимулируемых клетках. D. Soulat и соавт. [74] продемонстрировали достоверно значимую роль DDX3 не только в активации TBK1, но и в индукции промотора IFN- β . Таким образом, DDX3 принимает участие во внутриклеточном сигнальном пути RLR, индуцируя продукцию IFN I типа [48]. Однако активность DDX3 домена в составе молекул RLR не коррелирует с уровнем продукции интерферона [68].

Тандемные CARD домены *RIG-I*, *MDA5* в активном состоянии молекулы RLR, взаимодействуя с адаптерной молекулой IPS-1, индуцируют возбуждение внутриклеточных сигнальных путей [25].

C-терминальный регуляторный домен ответственен как за прикрепление к дцРНК, так и за ауторепрессию, которая обусловлена его взаимодействием с собственными CARD доменами. Считают, что физическое взаимодействие RLR с дцРНК происходит в области цинк-связывающего сайта (802-925 aa) RD [56, 73].

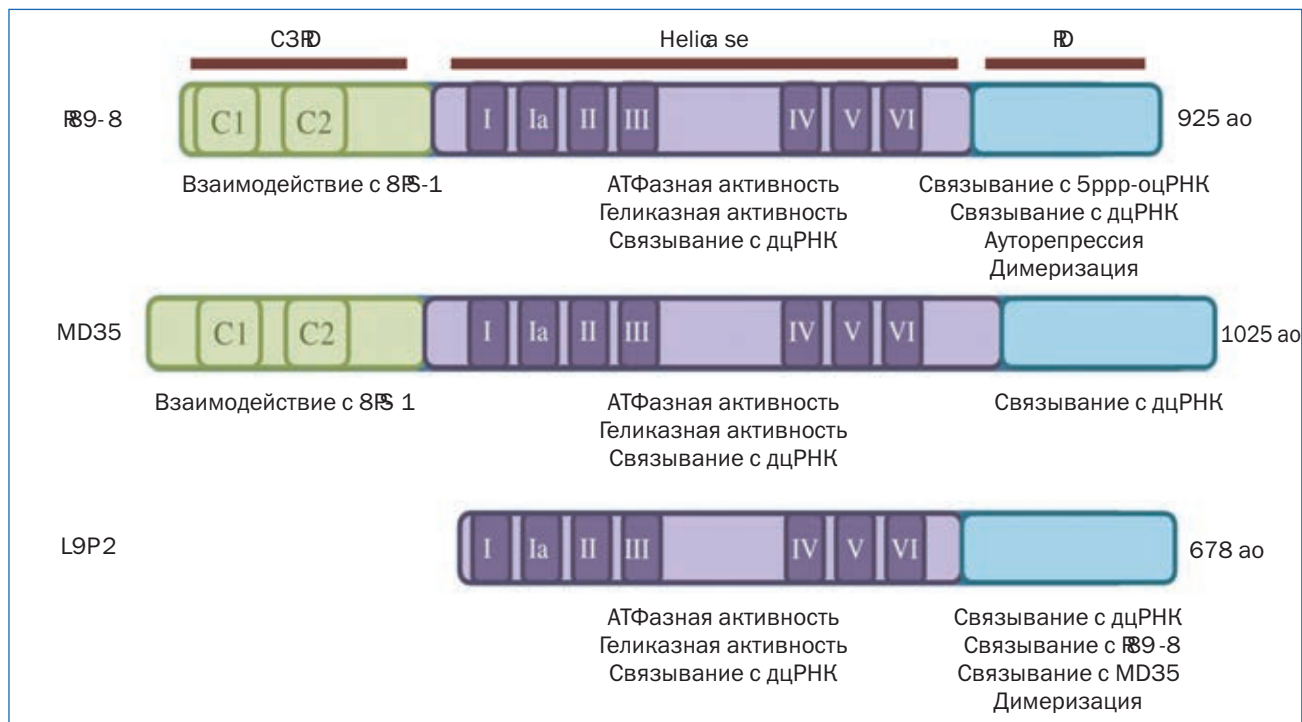


Рисунок 2. Строение молекул *RIG-I*, *MDA5*, *LGP2* и функциональное значение доменов [7]

Примечание: aa — аминокислотные остатки.

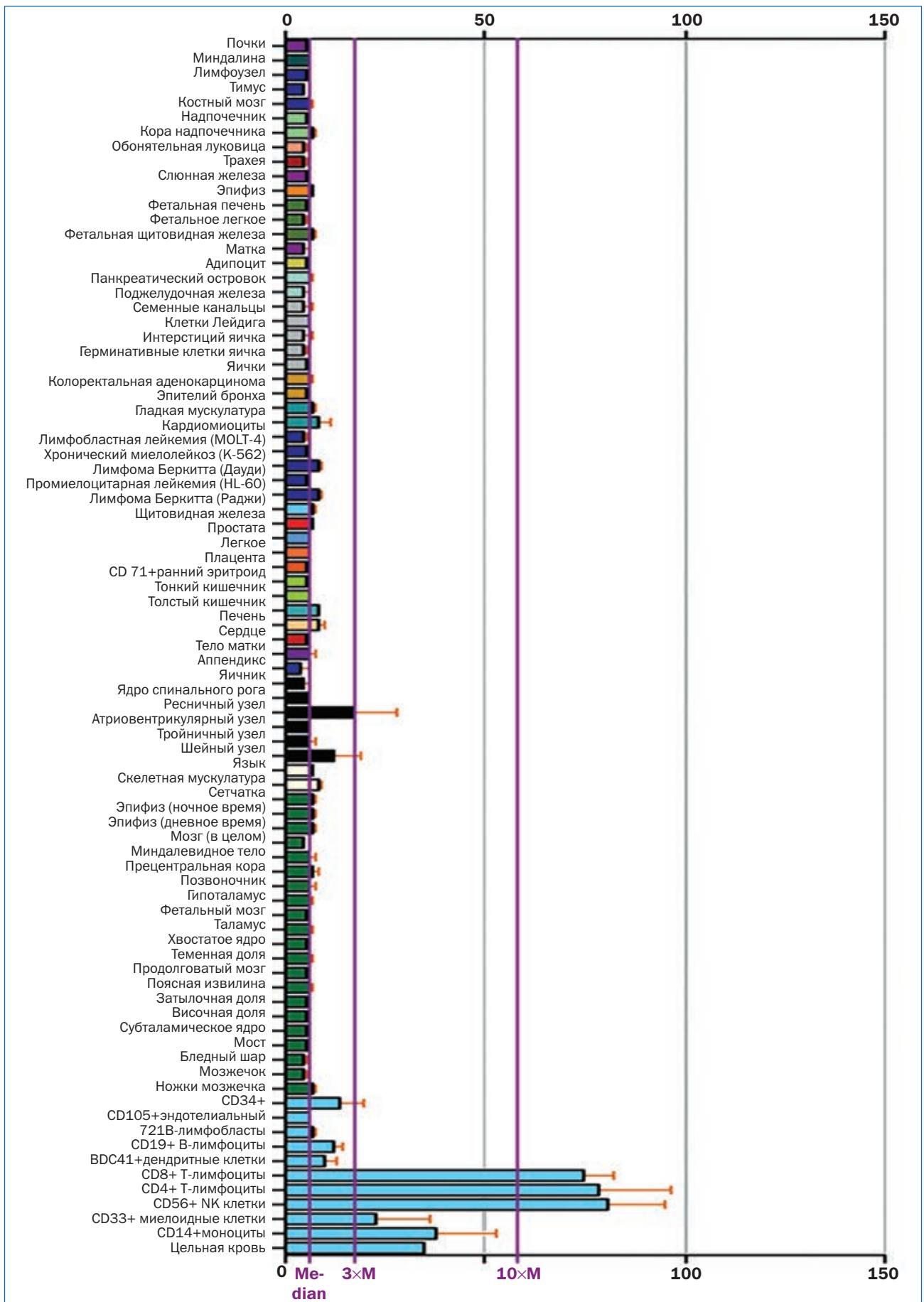


Рисунок 3. Экспрессия протеина RIG-1 (база BioGPS: <http://biogps.gnf.org>)

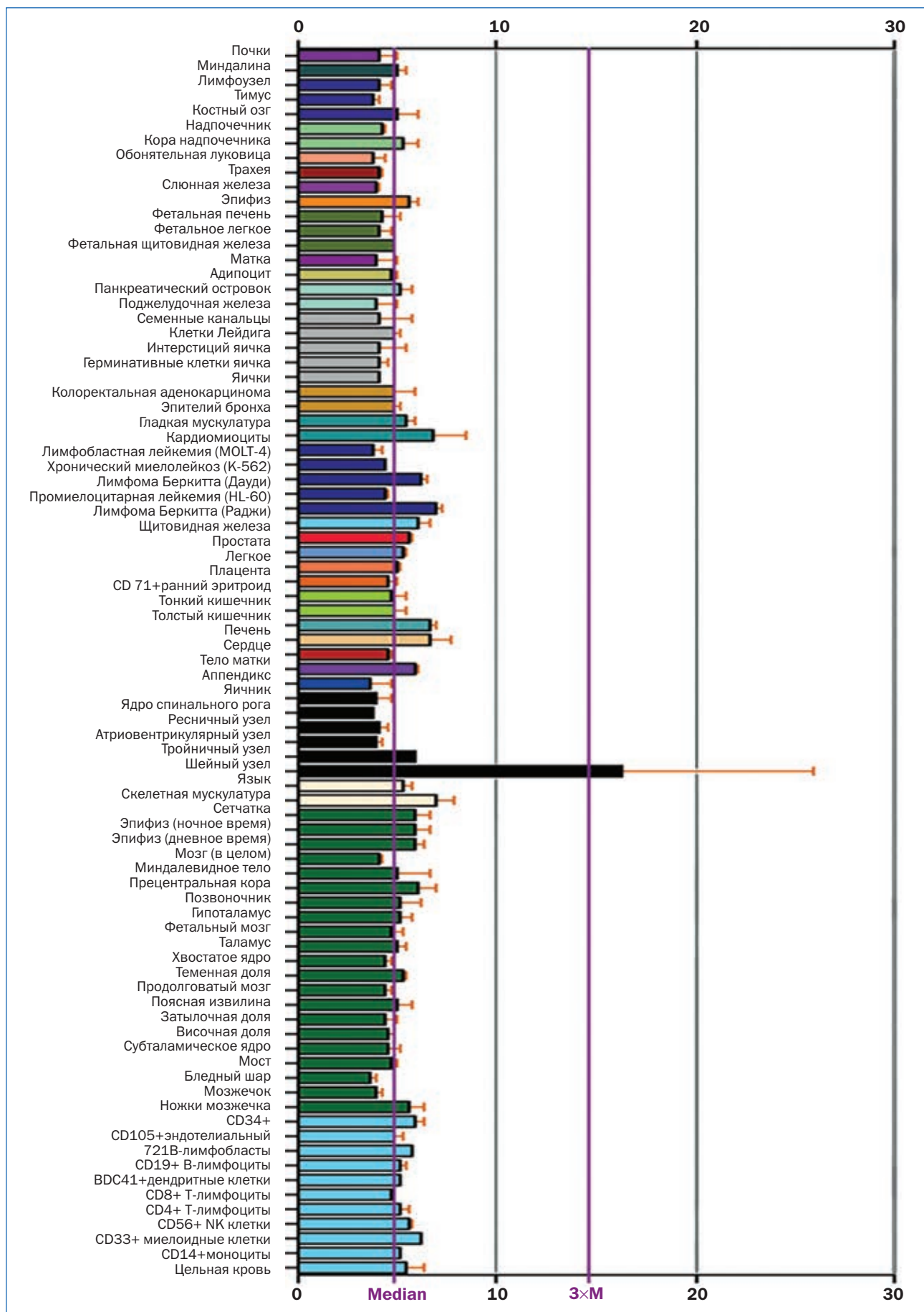


Рисунок 4. Экспрессия протеина MDA5 (база BioGPS: <http://biogps.gnf.org>)

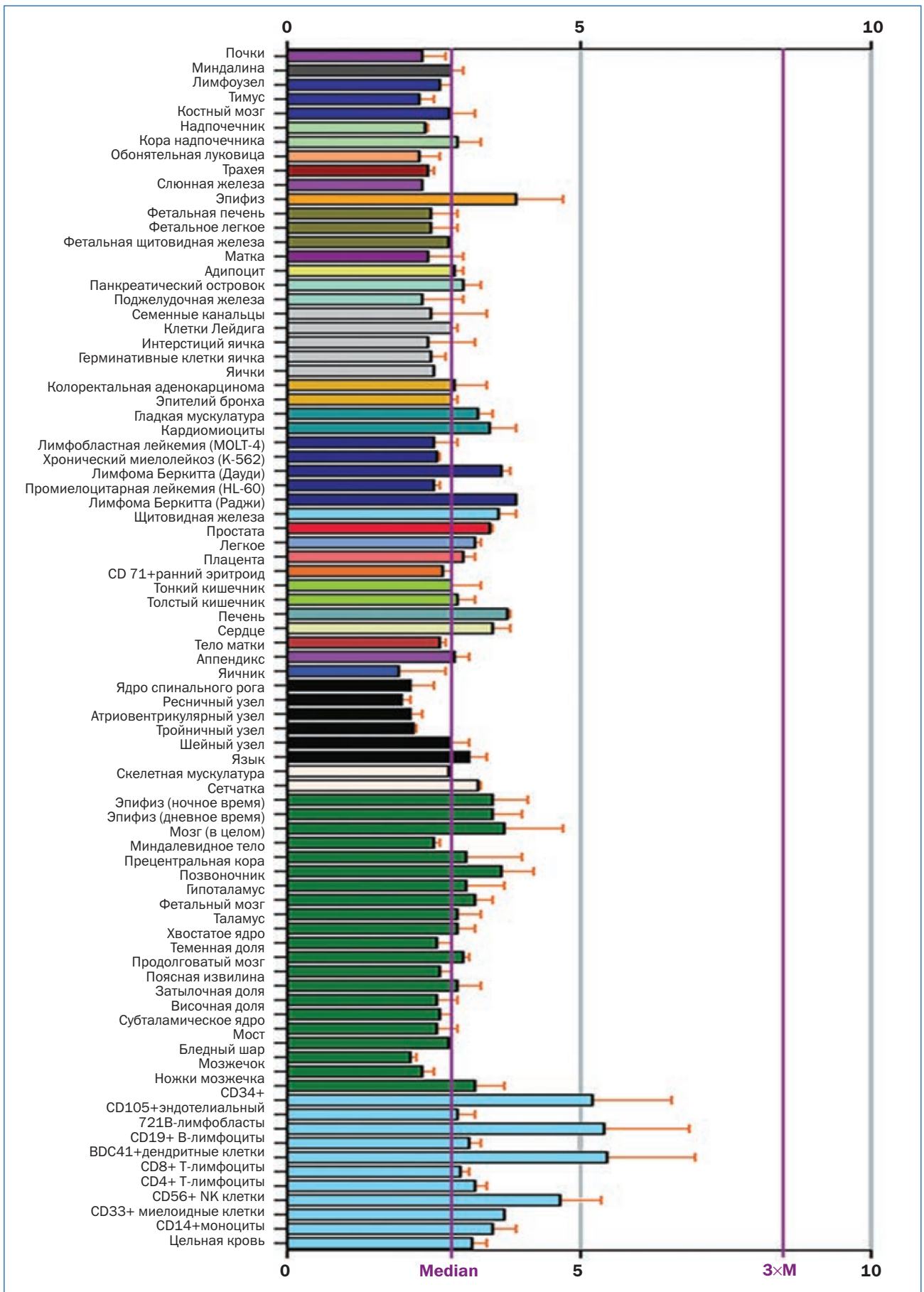


Рисунок 5. Экспрессия протеина LGP2 (база BioGPS: <http://biogps.gnf.org>)

Внутриклеточная локализация и экспрессия RLR

Геликаза RIG-1 локализуется возле внутренней поверхности мембраны неполяризованных клеток и находится в ассоциативной связи с F-актином цитоскелета, а MDA5 в континууме цитоплазмы клетки. Связь RIG-1 с F-актином носит физиологический характер — деполимеризация F-актина приводит к перераспределению RIG-1, активации факторов транскрипции NF-κB, IRF3 и усилению экспрессии гена IFN-β [58]. Особенности экспрессии протеинов RLR в различных тканях представлены в рис. 3–5.

Заключение

Таким образом, протеины RIG-I, MDA5 и LGP2 образуют уникальное протеиновое семейство, наиболее характерной особенностью которого является наличие DEAD box 3 домена (DDX3) с гомоло-

гичным домену РНК-геликаз строением. Домен DDX3 проявляет АТФазную активность и взаимодействует с дцРНК. Молекулы RIG-I и LGP2 в С-терминальном конце содержат регуляторный домен (RD), который участвует в регуляции RIG-I-ассоциированной сигнальной активности и имеет решающее значение в рекогниции субстрата. В N-терминальном регионе молекулы RIG-I и MDA5 содержат по два CARD домена, которых нет у молекулы LGR2, в связи с чем экспрессия LGP2 в клетках не сопровождается противовирусными эффектами. Повсеместная экспрессия протеинов RLR позволяет считать, что данное семейство участвует в противовирусной защите практически всех органов и тканей организма человека.

Список литературы находится в редакции

Получено 06.06.13 □

Абатуров О.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Волосовець О.П.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

РОЛЬ RIG-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ В РЕКОГНІЦІЇ ПАТОГЕН-АСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР ІНФЕКЦІЙНИХ ПАТОГЕННИХ АГЕНТІВ І РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ. ЧАСТИНА 1. СІМЕЙСТВО RLR

Резюме. В огляді охарактеризоване молекулярне сімейство RIG-подібних рецепторів.

Ключові слова: запалення, інфекційний процес, RIG-подібні рецептори.

Abaturov A.Ye.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine»

Volosovets A.P.

National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF RIG-LIKE RECEPTORS IN RECOGNITION OF PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS OF INFECTIOUS PATHOGENS AND IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATION. PART 1. RLR FAMILY

Summary. In the review a molecular family of RIG-like receptors is characterized.

Key words: inflammation, infectious process, RIG-like receptors.