

УДК 616.9-002-007.1:577.213.3:578.76:543.384:612.017.11

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РОЛЬ ДНК-СЕНСОРОВ В РЕКОГНИЦИИ ПАТОГЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ И РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 2. СЕМЕЙСТВО HIN-200 ПРОТЕИНОВ

Резюме. В обзоре охарактеризовано молекулярное семейство HIN-200 протеинов и их значение в развитии инфекционного процесса.

Ключевые слова: воспаление, инфекционный процесс, ДНК-сенсоры.

Семейство HIN-200 протеинов

Teresa Fernandes-Alnemri и соавт. [2, 9] (штат Вирджиния, США) в 2009 году под руководством профессора биохимии и молекулярной биологии Emad S. Alnemri установили, что супрессор опухолевого процесса протеин AIM2 является ответственным за выявление внеядерных цитоплазматических молекул ДНК. Протеин AIM2 относится к белковому семейству HIN-200. Семейство HIN-200 протеинов человека, кроме протеина AIM2, включает в себя структурно подобные белки: интерферон-индуцибельный протеин 16 (IFI16), миелоидный ядерный дифференцирующий антиген (MNDА), протеин номер 1 семейства пирин и HIN доменов (PYHIN1) [6, 16]. Молекулы HIN-200 протеинов в С-конце содержат консервативные последовательности из 200 аминокислотных остатков (HIN-200 домены), несущие в себе повторы олигонуклеотид/олигосахаридсвязывающих сайтов, и в N-конце высокоспирализованный PYD-домен, который принадлежит к группе смертельных доменов, участвующих в процессах апоптоза и воспаления [13, 20].

Характеристика протеинов HIN-200 семейства представлена в табл. 1. HIN-200 протеины играют важную роль в негативной модуляции роста и дифференцировки клеток, а белок AIM2 оказывает и туморсупрессирующее действие [18]. Протеины HIN-200 семейства обладают способностью связываться с ДНК, но взаимодействовать с адаптерной молекулой ACS способен только протеин AIM2. AIM2-нокаутные мыши фенотипически не отли-

чаются от мышей дикой породы. Однако макрофаги AIM2-нокаутных мышей в ответ на воздействие синтетической ДНК поли(dA:dT) не реагируют активацией каспазы-1 [3, 13, 22].

В настоящее время установлено, что IFN-I-индуцибельный протеин AIM2 — единственный представитель белкового семейства HIN-200, который участвует в сигнальном распознавании внеядерно расположенных молекул ДНК [2, 5, 8, 9].

Молекулярная структура протеина AIM2

Протеин AIM2, состоящий из 344 аминокислотных остатков, содержит в С-конце одну последовательность А из 200 аминокислотных остатков, в которой находятся два смежных олигонуклеотид/олигосахаридсвязывающих сайта и N-терминальный PYD-домен [6, 9, 13].

Локализация и экспрессия протеина AIM2

Протеин AIM2 локализуется в цитоплазме клетки [13]. Характеристика экспрессии AIM2 в тканях и клетках представлена на рис. 1.

Лиганды протеина AIM2

Основными лигандами протеина AIM2 являются дцДНК *Vaccinia virus*, *Listeria monocytogenes* и возбу-

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

дителя туляремии *Francisella tularensis* [1, 10, 17, 19, 21]. Протеин AIM2, участвуя в рекогниции дцДНК *Vaccinia virus*, не распознает ДНК аденовирусов. Согласно данным работы Daniel A. Murgue и соавт. [23], выполненной под руководством Jurg Tschopp, в распознавании ДНК аденовирусов участвует NLRP3-инфламасома. Подобная дифференциация участия AIM2 в распознавании ДНК различных вирусов обусловлена особенностями внутриклеточной локализации вирусных агентов. В частности, аденовирусы, взаимодействуя с располагающимися в клатрин-покрытых углублениях поверхностными клеточными рецепторами CAR или CD46 (в зависимости от фенотипа вируса), интернализируются и транслоцируются в эндосомальный континуум. В дальнейшем ДНК аденовирусов транспортируется к порам ядерной мембраны и перемещается в ядро клетки, в связи с чем ДНК аденовирусов находится в изолированном от цитоплазмы клетки состоянии и не взаимодействует с цитозольно расположенными молекулами AIM2. По мнению Emad S. Alnemri [4], протеин AIM2, вероятно, играет далеко не второстепенную роль в развитии воспалительного процесса и при других инфекционных процессах, вызванных ДНК-содержащими вирусами, например вирусом простого герпеса 1.

Распознавание ДНК протеином AIM2

Представитель HIN-200 семейства протеин AIM2 С-терминальным HIN-200 доменом непосредственно связывается с дцДНК, но не оцДНК.

Протеин AIM2 связывается с дцДНК вне зависимости от длины молекулы [11, 12, 24].

Внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с протеином AIM2

Олигомерный AIM2/ДНК комплекс рекрутирует через гомотипические PYD-PYD взаимодействия молекулы протеина ACS/PYCARD, формируя AIM2-инфламасому, что ведет к активации интерлейкинов-1 семейства [4].

Заключение

Цитоплазматически расположенная дцДНК распознается широким спектром сенсоров — DAI, AIM2, ДНК-зависимой РНК-полимеразой III, LRRFIP1, Ku70, DHX9, DHX36, DDX41, cGAS, что приводит к активации различных внутриклеточных сигнальных путей. Цитоплазматический сенсор DAI участвует в рекогниции как В- и Z-форм дцДНК, в результате которой индуцирует продукцию IFN I типа. DAI-ассоциированная активация продукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов опосредована возбуждением факторов транскрипции IRF и NF-κB, AP-1 соответственно. ДНК-сенсоры LRRFIP1, DHX9, DHX36 и Ku70 участвуют преимущественно в распознавании CpG-ДНК и также индуцируют продукцию IFN I типа, возбуждая IRF7, и провоспалительные цитокины, активируя NF-κB. Сенсор Ku70 обуславливает и продукцию IFN III типа, в то время как AIM2/ДНК комплекс — формирование AIM2-инфламасомы, функциониру-

Таблица 1. Краткая характеристика протеинов семейства HIN-200 [14, 15, с дополнениями]

Протеин	Локализация гена	№	Молекулярная масса (kDa)	Индукторы	ДНК-связывание	Субклеточная локализация	Клетки, экспрессирующие данный протеин
<i>Человеческие</i>							
IFI16	1 (1q22)	2	85–95	IFN-α, -γ, витамин D ₃ , РК, ДМС	+	Ядро	Лимфоциты, CD ³⁴⁺ стволовые клетки, моноциты
MNDA	1 (1q21-22)	1	55	IFN-α, ФГА	+	Ядро	Гранулоциты, моноциты
PYHIN1	1 (1q23.1)	1	Шесть изоформ	IFN-α, -γ	+	Ядро	Лейкоциты периферической крови, тимуса, селезенки, лимфоузлов
AIM2	1 (1q22)	1	39	IFN-α, -γ	+	Цитоплазма	Лейкоциты периферической крови, селезенки, тонкого кишечника
<i>Мышиные</i>							
p202	1 (1q21-23)	2	52	IFN-α, -β, -γ, LPS, поли(rI-rC)	+	Цитоплазма/ядро	Селезенка, сердце, мышцы, печень, почки
p203	1 (1q21-23)	1	48	IFN-α	?	Ядро	Неизвестно
p204	1 (1q21-23)	2	72	IFN-α, -β, -γ, LPS, поли(rI-rC)	?	Ядро	Моноциты, мегакариоциты
D3	1 (1q21-23)	1	47	IFN-α, -β, -γ, LPS, поли(rI-rC)	?	Ядро	Моноциты, гранулоциты

Примечания: № — количество HIN-200 доменов; РК — ретиноевая кислота; ДМС — диметилсульфоксид; ФГА — фитогемагглютинин.

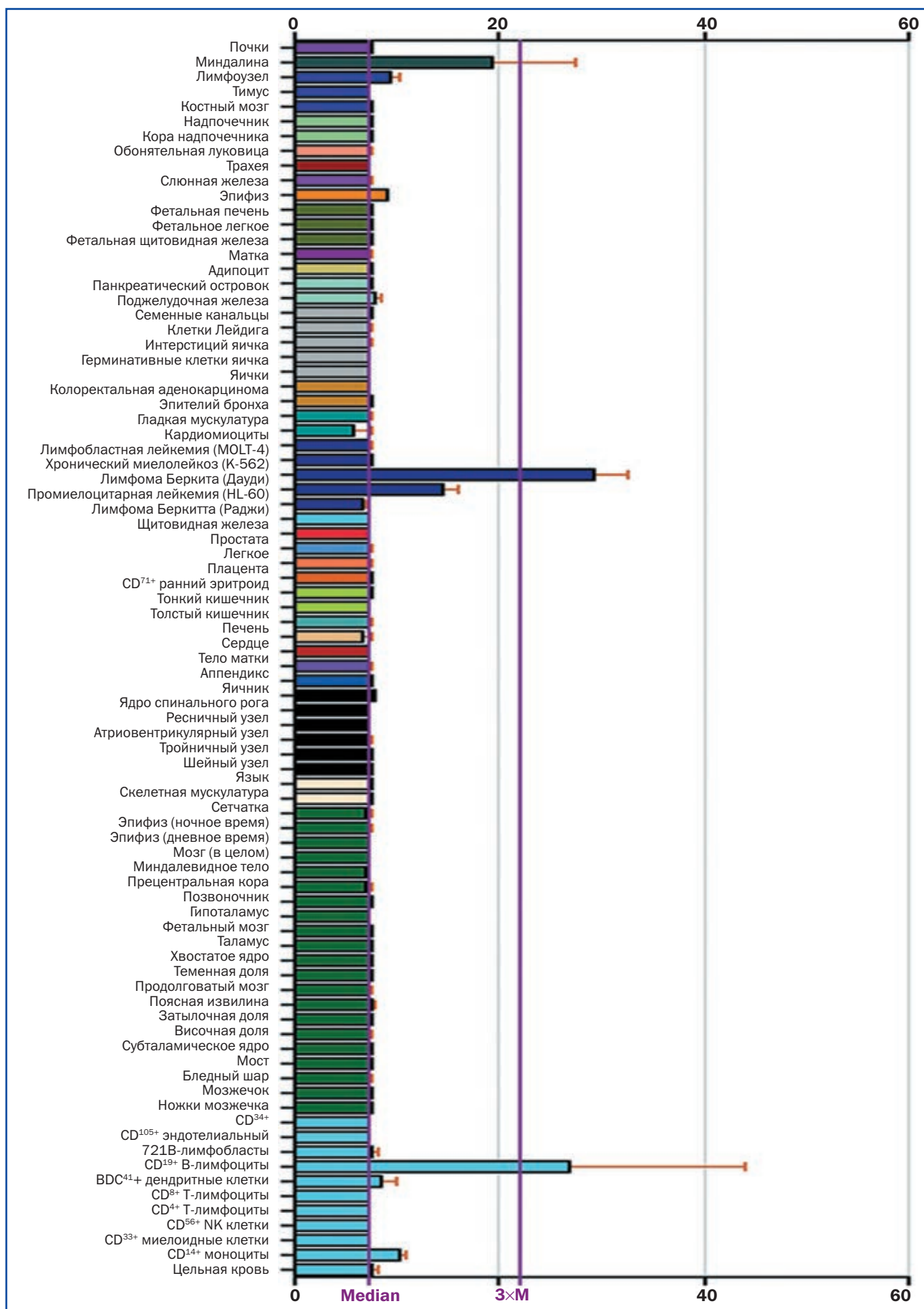


Рисунок 1. Экспрессия протеина AIM2 (база BioGPS: <http://biogps.gnf.org>)

вание которой обеспечивает активацию прокаспазы-1. Каспаза-1 обуславливает протеолиз проIL-1. Образовавшийся IL-1 высвобождается из клетки и вызывает воспалительные эффекты.

Список литературы

1. Absent in melanoma 2 is required for innate immune recognition of *Francisella tularensis* / J.W. Jones, N. Kayagaki, P. Broz, T. Henry, K. Newton, K. O'Rourke, S. Chan, J. Dong, Y. Qu, M. Roose-Girma, V.M. Dixit, D.M. Monack // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107, № 21. — P. 9771-9776.
2. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA / T. Fernandes-Alnemri, J.W. Yu, P. Datta, J. Wu, E.S. Alnemri // *Nature.* — 2009. — Vol. 458, № 7237. — P. 509-513.
3. Albrecht M., Choubey D., Lengauer T. The HIN domain of IFI-200 proteins consists of two OB folds // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 327, № 3. — P. 679-687.
4. Alnemri E.S. Sensing Cytoplasmic Danger Signals by the Inflammasome // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 512-519.
5. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome / T. Bürckstümmer, C. Baumann, S. Bliemel, E. Dixit, G. Dürnberger, H. Jahn, M. Planyavsky, M. Bilban, J. Colinge, K.L. Bennett, G. Superti-Furga // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10, № 3. — P. 266-272.
6. Choubey D., Panchanathan R. Interferon-inducible Irfi200-family genes in systemic lupus erythematosus // *Immunol. Lett.* — 2008. — Vol. 119, № 1-2. — P. 32-41.
7. Choubey D., Walter S., Geng Y., Xin H. Cytoplasmic localization of the interferon-inducible protein that is encoded by the AIM2 (absent in melanoma) gene from the 200-gene family // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 474, № 1. — P. 38-42.
8. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization / W. Sun, Y. Li, L. Chen, H. Chen, F. You, X. Zhou, Y. Zhou, Z. Zhai, D. Chen, Z. Jiang // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106, № 21. — P. 8653-8658.
9. Fernandes-Alnemri T., Yu J.W., Datta P., Wu J., Alnemri E.S. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA // *Nature.* — 2009. — Vol. 458, № 7237. — P. 509-513.
10. Franchi L., Nuñez G. AIM2 joins the gang of microbial sensors // *Cell. Host Microbe.* — 2010. — Vol. 7, № 5. — P. 340-341.
11. Hornung V., Latz E. Intracellular DNA recognition // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 123-130.
12. Innate immune sensing of modified vaccinia virus Ankara (MVA) is mediated by TLR2-TLR6, MDA-5 and the NALP3 inflammasome / J. Delaloye, T. Roger, Q.G. Steiner-Tardivel, D. Le Roy, M. Knaup Reymond, S. Akira, V. Pettrilli, C.E. Gomez, B. Perdiguero,

J. Tschopp, G. Pantaleo, M. Esteban, T. Calandra // *PLoS Pathog.* — 2009. — Vol. 5, № 6. — P. e1000480.

13. Interferon-Inducible p200-Family Proteins as Novel Sensors of Cytoplasmic DNA: Role in Inflammation and Autoimmunity / D. Choubey, X. Duan, E. Dickerson, L. Ponomareva, R. Panchanathan, H. Shen, R. Srivastava // *J. Interfer. Cytokin. Res.* — 2010. — Vol. 30, № 6. — P. 371-380.
14. Interferon-inducible protein IFIalpha 1 functions as a negative regulator of HDM2 / Y. Ding, J.F. Lee, H. Lu, M.H. Lee, D.H. Yan // *Mol. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 1979-1996.
15. Johnstone R.W., Trapani J.A. Transcription and growth regulatory functions of the HIN-200 family of proteins // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 9. — P. 5833-5838.
16. Lenert P. Nucleic acid sensing receptors in systemic lupus erythematosus: development of novel DNA- and/or RNA-like analogues for treating lupus // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 161, № 2. — P. 208-222.
17. *Listeria monocytogenes* triggers AIM2-mediated pyroptosis upon infrequent bacteriolysis in the macrophage cytosol / J.D. Sauer, C.E. Witte, J. Zemansky, B. Hanson, P. Lauer, D.A. Portnoy // *Cell. Host Microbe.* — 2010. — Vol. 7, № 5. — P. 412-419.
18. Luan Y., Lengyel P., Liu C.J. p204, a p200 family protein, as a multifunctional regulator of cell proliferation and differentiation // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2008. — Vol. 19, № 5-6. — P. 357-369.
19. Santic M., Al-Khodori S., Abu Kwaik Y. Cell biology and molecular ecology of *Francisella tularensis* // *Cell. Microbiol.* — 2010. — Vol. 12, № 2. — P. 129-139.
20. Stehlik C., Reed J.C. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200, № 5. — P. 551-558.
21. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis* / T. Fernandes-Alnemri, J.W. Yu, C. Juliana, L. Solorzano, S. Kang, J. Wu, P. Datta, M. McCormick, L. Huang, E. McDermott, L. Eisenlohr, C.P. Landel, E.S. Alnemri // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 5. — P. 385-393.
22. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses / V.A. Rathinam, Z. Jiang, S.N. Waggoner, S. Sharma, L.E. Cole, L. Waggoner, S.K. Vanaja, B.G. Monks, S. Ganesan, E. Latz, V. Hornung, S.N. Vogel, E. Szomolanyi-Tsuda, K.A. Fitzgerald // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 5. — P. 395-402.
23. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response / D.A. Muruve, V. Pettrilli, A.K. Zaiss, L.R. White, S.A. Clark, P.J. Ross, R.J. Rarks, J. Tschopp // *Nature.* — 2008. — Vol. 452, № 7183. — P. 103-107.
24. Vilaysane A., Muruve D. A. The innate immune response to DNA // *Sem. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 208-214.

Получено 29.11.13 □

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І.³

¹ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

РОЛЬ ДНК-СЕНСОРІВ В РЕКОГНІЦІЇ ПАТОГЕН-АСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР ІНФЕКЦІЙНИХ ПАТОГЕННИХ АГЕНТІВ І РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ. ЧАСТИНА 2. СІМЕЙСТВО HIN-200 ПРОТЕЇНІВ

Резюме. В огляді охарактеризоване молекулярне сімейство HIN-200 протеїнів і їх значення в розвитку інфекційного процесу.

Ключові слова: запалення, інфекційний процес, ДНК-сенсори.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I.³

¹SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine»

²National Medical University named after A.A. Bogomoets, Kyiv

³Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Ukraine

THE ROLE OF DNA SENSORS IN RECOGNITION OF PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS OF INFECTIOUS PATHOGENS AND THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION. PART 2. HIN-200 PROTEINS FAMILY

Summary. The survey characterized HIN-200 proteins molecular family and their role in the development of infection.

Key words: inflammation, infectious process, DNA sensors.