

Received: 2008.12.17
Accepted: 2009.01.27
Published: 2009.02.11

Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności

Molecular mechanisms associated with recognition of pathogens by receptors of innate immunity

Sylwia Kędziora¹, Robert Słotwiński^{1,2}

¹ Zakład Immunologii i Żywności Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zespół Badawczo-Leczniczy Chirurgii Transplantacyjnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Streszczenie

Odporność wrodzona jest pierwszą linią obrony przeciw patogenom. Struktury patogenów nazywane PAMPs (wzorce molekularne związane z patogenami) rozpoznawane są przez zewnętrzne i wewnętrzkomórkowe receptory PRRs, spośród których wyodrębniono trzy rodzaje: TLRs, NLRs i RLRs. Poznanie mechanizmów z udziałem PRRs pozwala na lepsze zrozumienie istoty działania odporności wrodzonej i może umożliwić rozwój precyzyjnych metod zapobiegania i leczenia zakażeń na poziomie molekularnym. Niniejsza praca omawia szlaki molekularne uruchamiane w odpowiedzi na patogeny.

Słowa kluczowe:

wrodzona odporność • receptory • wykrywane cząsteczki • wewnętrzkomórkowe szlaki sygnałowe

Summary

Innate immunity is the first line of the defensive mechanisms protecting the host from invading pathogens. Structures of pathogens called PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) are recognized by extra- and intracellular pattern recognition receptors (PRRs), which includes three families of sensors: TLRs, NLRs, and RLRs. Knowledge of the mechanisms involving PRRs makes it possible to understand innate immune activity and the development of precise methods of preventing and treating infection at the molecular level. This article presents the molecular pathways initiated in response to pathogens.

Key words:

innate immunity • receptors • recognized pathogen molecules • intracellular signaling pathways

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=879268>

Word count: 2041

Tables: 2

Figures: 3

References: 31

Adres autorki:

mgr inż. Sylwia Kędziora, Zakład Immunologii i Żywności Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3, 02-106 Warszawa; e-mail: sylwia.kedziora@wum.edu.pl

WSTĘP

W układzie odpornościowym człowieka wyróżnia się dwa typy odpowiedzi immunologicznej – wrodzoną oraz nabytą. Odporność nabyta, swoista odpowiada za eliminację określonych patogenów w późniejszej fazie infekcji, uczestniczy w kształtowaniu pamięci immunologicznej, a biorą w niej udział wyspecjalizowane komórki układu immunologicznego: limfocyty B i T. Odporność wrodzona o charakterze nieswoistym, związana z procesem fagocytozy, wytwarzaniem cytokin, zabijaniem patogenów i komórek nimi zakażonych, jest pierwszą linią obrony organizmu przeciw patogenom, w której uczestniczą m.in. makrofagi, komórki NK i komórki dendrytyczne. Nie jest ona jednakże odpowiedzią całkowicie nieswoistą, jak niegdyś uważano, gdyż dzięki tzw. „receptorom rozpoznającym cząsteczki patogenu” (pattern recognition receptors – PRRs) wykazuje zdolność odróżnienia własnych antygenów od obcych. Wśród PRRs wyróżnia się receptory Toll-podobne (Toll-like receptors, TLRs), NOD-podobne (NOD-like receptors, NLRs) oraz RIG-I-podobne (RIG-I-like receptors, RLRs). Receptory PRRs, występujące na komórkach układu immunologicznego, rozpoznają struktury mikroorganizmów (np. LPS bakterii Gram-ujemnych, peptydoglikan bakterii Gram-dodatnich, bakteryjne DNA i inne) często nazywane wzorami molekularnymi związanymi z większą grupą mikroorganizmów (microbial-associated molecular patterns, MAMPs), bądź ogólniej PAMP (patogen-associated molecular patterns). Cząsteczki PAMPs inicjują molekularne mechanizmy, które prowadzą do aktywacji czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za ekspresję genów mediatorów zapalnych.

Poznanie szlaków z udziałem receptorów wrodzonej odporności (PRRs) pozwala na lepsze zrozumienie istoty działania odporności wrodzonej na poziomie molekularnym. Znajomość kaskady sygnałowej inicjowanej przez PAMPs umożliwia rozwój precyzyjnych i celowanych metod wpływu i regulacji wrodzonej odporności w odpowiedzi na patogeny.

RECEPTORY ROZPOZNAJĄCE CZĄSTECZKI PATOGENU – PRRS (PATTERN RECOGNITION RECEPTORS)

Układ immunologiczny człowieka rozpoznaje patogeny, obce antygeny dzięki tzw. receptorom PRRs (pattern recognition receptors), obecnym na lub w komórkach odporności wrodzonej np. makrofagach i komórkach dendrytycznych, limfocytach T i B, komórkach nabłonkowych układu pokarmowego i oddechowego czy wewnątrz pęcherzyków cytoplazmatycznych [11]. Klasyfikacja rodzin receptorów oparta jest o rodzaj rozpoznawanego patogenu: TLRs rozpoznają bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki, podczas gdy NLRs rozpoznają tylko bakterie, a RLRs wirusy. Wszystkie mają podobne cechy:

- 1) Rozpoznają elementy budowy mikroorganizmów często określane jako wzorce molekularne związane z mikroorganizmami MAMPs bądź ściślej PAMPs. Cząsteczki te są niezbędne do przeżycia mikroorganizmów.
- 2) Zwykle występują konstitutywnie na komórkach układu immunologicznego i rozpoznają PAMPs bez względu na fazę cyklu komórkowego patogenów.
- 3) W przeciwieństwie do receptorów nabytej odporności geny receptorów wrodzonej odporności uzyskane są na drodze ewolucji i kodowane w linii zarodkowej.

PRRs oddziałują wzajemnie inicjując kaskadę mechanizmów molekularnych wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [2].

RECEPTORY TOLL-PODOBNE – TLRs (TOLL-LIKE RECEPTORS)

Receptory Toll po raz pierwszy zidentyfikowano u larw muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*). Wykazano, że ich aktywacja prowadzi do zwiększonego wytwarzania peptydów przeciw drobnoustrojom: dipterycyn i defensyn. Podobne receptory pod względem budowy i działania zidentyfikowano także na komórkach ssaków i nazwano je receptorami Toll-podobnymi [19]. TLRs są obecne na różnych komórkach układu odpornościowego m.in. makrofagach, komórkach dendrytycznych (DCs), limfocytach B, określonych subpopulacjach limfocytów T, a ich liczba zmienia się w odpowiedzi na kontakt z patogenami. Receptory Toll-podobne dzieli się na zewnątrzkomórkowe (TLRs 1, 2, 4, 5, 6) oraz wewnątrzkomórkowe (TLRs 3, 7, 8, 9), spotykane głównie w endosomach [2,13]. TLRs rozpoznają różnego rodzaju struktury patogenów, m.in. peptydoglikan (bakterie Gram-dodatnie), lipopolisacharyd (LPS) (bakterie Gram-ujemne), kwasy nukleinowe. W tabeli 1 zestawiono receptory Toll-podobne wraz z ich połączonymi do tej pory ligandami.

Receptory Toll-podobne na N-końcu mają powtarzające się fragmenty bogate w leucynę odpowiedzialne za rozpoznawanie PAMPs, zaś C-koniec stanowi domena TIR (Toll-interleukin-1 receptor), która inicjuje wewnątrzkomórkowe mechanizmy odpowiedzi na PAMPs, prowadzące do aktywacji czynników transkrypcyjnych NF- κ B (nuclear factor κ B), białka AP-1 (activating protein-1) i IRFs (interferon regulatory factors), a co za tym idzie cytokin zapalnych, IFN typu I i chemokin [16]. Po połączeniu odpowiedniego liganda z TLR, receptor ulega dimeryzacji, a następnie do domeny TIR przyłącza się białko adaptorowe: MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88), TIRAP/Mal (TIR domain-containing adapter protein), TRIF/TICAM1 (TIR domain-containing adapter inducing IFN β) lub TRAM/TICAM2 (Trif-related adapter molecule) [1,28]. Rodzaj przyłączanego białka zależy od receptora TLR oraz od aktywacji czynników transkrypcyjnych: szlaku MyD88-zależnego lub MyD88-niezależnego (ryc. 1).

Szlak MyD88-zależny

Białko MyD88 jest podstawowym białkiem w szlaku sygnałowym inicjowanym przez receptory Toll-podobne [3]. Prawie wszystkie poznane do tej pory TLRs (10 u człowieka, 13 u myszy [19]), z wyłączeniem TLR3, indukują ekspresję genów cytokin zapalnych z wykorzystaniem szlaku MyD88-zależnego. Do domeny TIR receptorów TLR5, 7, 8, 9 i 11 białko MyD88 przyłącza się bezpośrednio, natomiast do TLR1, 2, 4 i 6 niezbędne jest uczestnictwo białka adaptorowego TIRAP [17].

Do centralnego białka sygnałowego – MyD88 – przyłączają się następnie białka: IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) oraz IRAK-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1). Białka IRAK4 i IRAK1 są kolejno fosforylowane, oddysocjują od MyD88, a następnie aktywują białko TRAF6 (TNFR-associated factor 6). TRAF6 działa

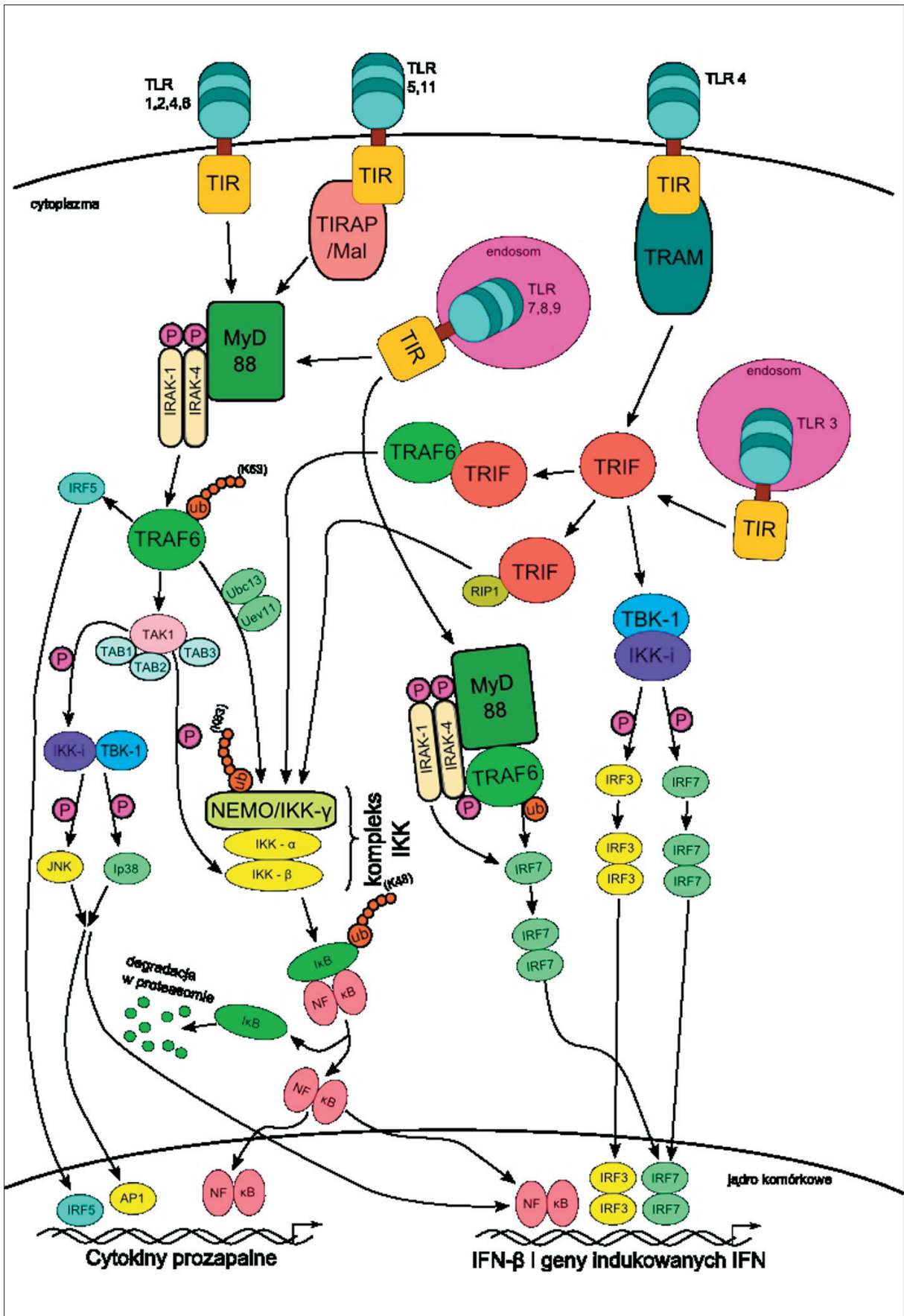
Tabela 1. Ludzkie receptory TLR i ich ligandy [13,16,19]

Receptor TLR	Występowanie	Ligandy (PAMPs)	Pochodzenie liganda
TLR1	zewnątrzkomórkowy	lipopeptydy	bakterie, <i>Mycobacterium</i>
		czynniki rozpuszczalne (lipoproteiny)	<i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2	zewnątrzkomórkowy	bakteryjne lipoproteiny	<i>Treponema, Mycoplasma, Borella</i>
		peptydoglikan, kwas lipotejchojowy	bakterie Gram-dodatnie
		lipoarabinomannan, rozpuszczalny czynnik tuberkulinowy, MALP-2	<i>Mycobacterium</i>
		glikofosfatydyloinozytol	<i>Trypanosoma cruzi</i>
		glikolipidy	<i>Treponema maltophilum</i>
		poryny	<i>Neisseria sp.</i>
		zymosan	grzyby
TLR2/TLR6	zewnątrzkomórkowy	niezwykły lipopolisacharyd	<i>Leptospira interrogans, Porphyromonas gingivalis</i>
		MALP-2	<i>Mycobacterium</i>
		zymosan	grzyby
		rozpuszczalny czynnik tuberkulinowy	<i>Mycobacterium</i>
TLR3	wewnątrzkomórkowy	podwójna nić RNA (dsRNA)	wirusy
		poly(I: C)	syntetyczny
TLR4	zewnątrzkomórkowy	lipopolisacharyd (LPS)	bakterie Gram-ujemne, np. <i>Escherichia coli</i>
		białka fuzyjne RSV	wirusy RSV (respiratory syncytia virus)
		białko szoku cieplnego (HSP60)	człowiek
		białko szoku cieplnego (HSP60, HSP70, Cp96), fibrynogen	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
TLR5	zewnątrzkomórkowy	flagellina	bakterie Gram-ujemne
TLR7	wewnątrzkomórkowy	pojedyncza nić RNA (ssRNA)	wirusowe
TLR8	wewnątrzkomórkowy	pojedyncza nić RNA (ssRNA)	wirusowe
TLR9	wewnątrzkomórkowy	niemetylowane sekwencje CpG DNA	bakteryjne, wirusowe oraz syntetyczne formy CpG
TLR11	zewnątrzkomórkowy	nieznane	uropatogeniczny szczep <i>Escherichia coli</i> (UPECs)
		białko profilinopodobne	<i>Toxoplasma gondii</i>

jak ligaza E3 ubikwityny i formując kompleks z białkami Ubc13 i Uev1A ulega ubikwitynacji oraz ubikwitynuje białko NEMO/IKK γ z kompleksu IKK, w skład którego wchodzi białka IKK- α , IKK- β oraz wspomniane NEMO/IKK γ . Jednocześnie TRAF6 aktywuje białko TAK1 (transforming growth factor- β -activated protein kinase 1), należące do dużej rodziny kinaz MAP3K (MAP kinase kinase kinase), do którego przyłączają się białka TAB1, TAB2 i TAB3 niezbędne do pełnej aktywacji TAK1 [3,17]. TAK1 fosforyluje białko IKK- β z kompleksu IKK, który z kolei ubikwitynuje inhibitor czynnika transkrypcyjnego I κ B (inhibitor of NF- κ B). Inhibitor I κ B po oznakowaniu ubikwityną oddysocjuje od NF- κ B, ulega degradacji w proteasomie, a to uwalnia i uaktywnia czynnik NF- κ B, który przemieszcza się do jądra, gdzie indukuje ekspresję genów dla cytokin zapalnych.

Po aktywacji białko TAK1 fosforyluje także dwie kinazy z rodziny kinaz MAP: MKK3 i MKK6, które następnie fosforylują białka JNK i p38. Białka te odpowiadają za aktywację czynnika transkrypcyjnego AP-1, który indukuje ekspresję genów cytokin prozapalnych (głównie IL-6) [6]. Ekspresja cytokin prozapalnych jest także regulowana poprzez czynnik transkrypcyjny IRF-5, aktywowany przez białko TRAF6 [5,9].

W szlaku MyD88-zależnym indukowane są także geny interferonów typu I. Wewnątrzkomórkowe TLRs (TLR7, 8 i 9) prowadzą do aktywacji czynników NF- κ B, AP-1 oraz IRF7 (interferon regulatory factor), które wędrują do jądra komórkowego, gdzie indukują ekspresję genów IFN- α i IFN- β [16].



Ryc. 1. Szlaki białek sygnałowych aktywowanych przez receptory Toll-podobne (opis w tekście) (wg [2,17] – zmodyfikowano)

Tabela 2. Receptory NLRs z ligandami i funkcją [14,20,31]

NLRs	Nazwa	Inna nazwa	Ligand (PAMP)	Funkcja
NALP	NALP1	DEFCAP; NAC; CARD7; CLR17.1	przerwana struktura ściany komórkowej	aktywacja kaspazy 1 i kaspazy 5
	NALP2	PYPAF2; NBS1; PAN1; CLR19.9	toksyna węglik (Anthrax toxin)	aktywacja kaspazy 1
	NALP3 (Cryopyrin)	PYPAF1; CIAS1; Cryopyrin; CLR1.1	bakteryjne RNA, toksyny i ATP; kwas moczowy	aktywacja kaspazy 1
	NALP4	PYPAF4; PAN2; RNH2; CLR19.5	brak danych	brak danych
	NALP5	PYPAF8; MATER; PAN11; CLR19.8	brak danych	rozwój embrionalny
	NALP6	PYPAF5; PAN3; CLR11.4	brak danych	aktywacja kaspazy 1 i NF-κB
	NALP7	PYPAF3; NOD12; PAN7; CLR19.4	brak danych	inhibicja kaspazy 1
	NALP8	PAN4; NOD16; CLR19.2	brak danych	brak danych
	NALP9	NOD6; PAN12; CLR19.1	brak danych	brak danych
	NALP10	PAN5; NOD8; Pynod; CLR11.1	brak danych	inhibicja kaspazy 1 i NF-κB
	NALP11	PYPAF6; NOD17; PAN10; CLR19.6	brak danych	brak danych
	NALP12	PYPAF7; Monarch1; RNO2; PAN6; CLR19.3	brak danych	inhibicja NF-κB
	NALP13	NOD14; PAN13; CLR19.7	brak danych	brak danych
	NALP14	NOD5; PAN8; CLR11.2	brak danych	brak danych
NOD	NOD1	CARD4; CLR7.1	mDAP	aktywacja NF-κB
	NOD2	CARD15; IBD1; PSORAS1; CLR16.3	MDP	aktywacja NF-κB
	NOD3	CLR16.2	brak danych	brak danych
	NOD4	NOD27; CLR16.1	brak danych	brak danych
	NOD5	NOD9; CLR11.3	brak danych	brak danych
CIITA	CIITA	MHC2TA; C2TA	brak danych	wytwarzanie MHC II
IPAF	IPAF	CARD12; CLAN; CLR2.1	flagellina	aktywacja kaspazy 1
NAIP	NAIP	BIRC1; CLR5.1	brak danych	aktywacja kaspazy 1

Szlak MyD88-niezależny

Aktywacja ekspresji mediatorów zapalnych może się odbywać także z wyłączeniem białka MyD88. Szlak MyD88-niezależny wykorzystuje białko adaptorowe TRIF, aktywowane bezpośrednio przez TLR3, bądź pośrednio przez białko TRAM w przypadku TLR4 [17]. TRIF aktywuje kinazę TBK1/NAK/T2K (TRAF-family-member-associated NF-κB activator (TANK) binding kinase 1), należąca do rodziny indukowanych kinaz IκB (IKK-ι/IKK-ε), które bezpośrednio fosforylują IRF-3 oraz IRF-7 (interferon regulatory factor) [12]. Po ufosforylowaniu IRF-3 i IRF-7 tworzą homodimery i są transportowane do jądra komórkowego, gdzie indukują ekspresję interferonu typu I – IFNβ [8,26].

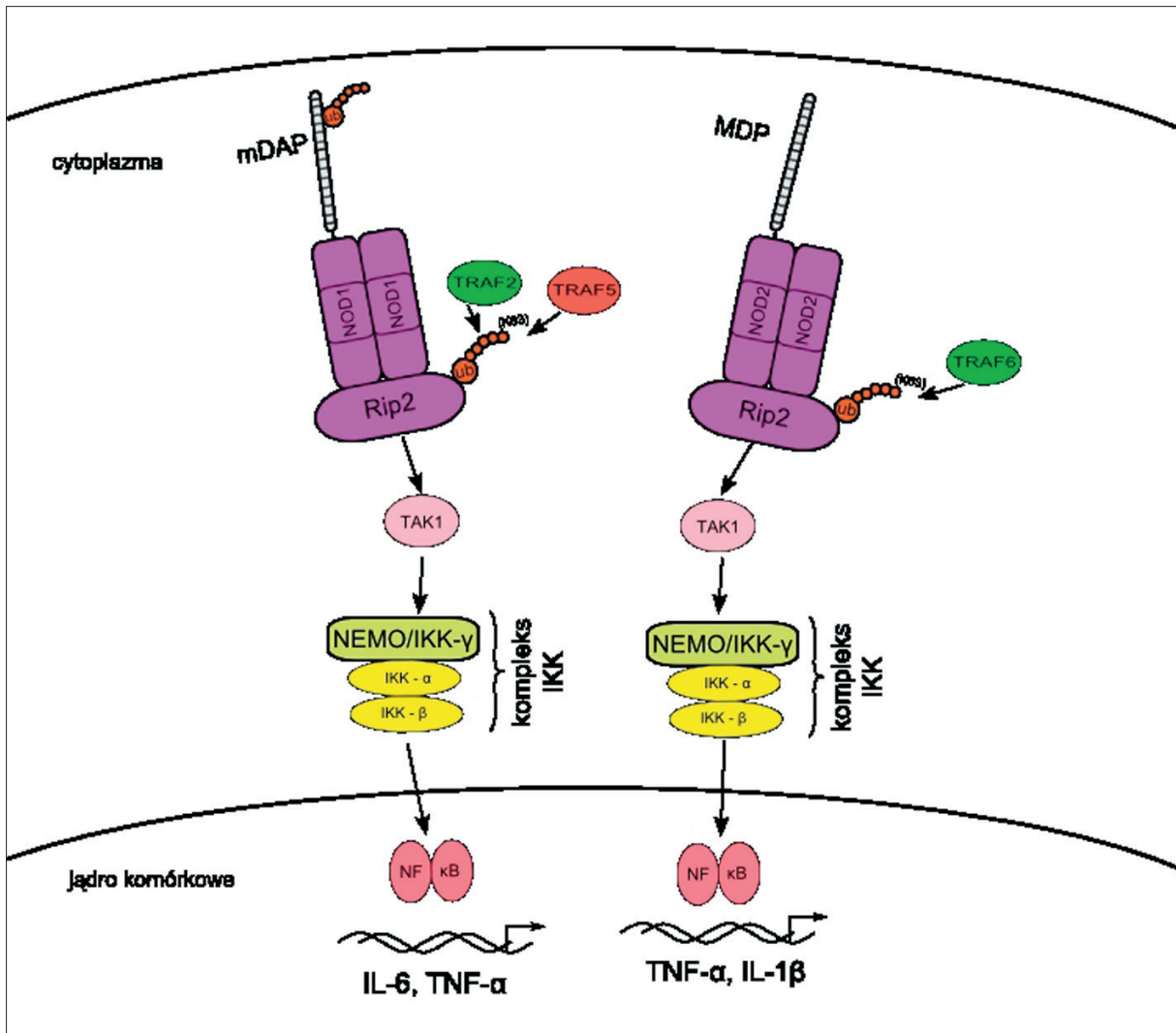
W szlaku z pominięciem MyD88 aktywowany jest także czynnik transkrypcyjny κB. Białko TRIF poprzez C-końcowy fragment może wiązać receptor RIP1 (receptor interacting protein 1) lub poprzez fragment N-końcowy białko TRAF6 [24]. Zarówno droga TRIF-RIP1, jak

i TRIF-TRAF6 powoduje aktywację kompleksu IKK, opisanego wcześniej, co prowadzi do aktywacji NF-κB i ekspresji genów zarówno cytokin zapalnych jak i IFN-β.

RECEPTORY NOD-PODOBNE – NLRs (NOD LIKE RECEPTORS)

Receptory NOD-podobne to duża rodzina wewnątrzkomórkowych PPRs, rozpoznających struktury bakteryjne (dotąd poznano 23 białka z rodziny NLRs u człowieka i przynajmniej 34 u myszy) [27]. Zbudowane są z trzech charakterystycznych rodzajów domen:

- N-końcowej, efektorowej: PYD/NLRP/PAN/NALP/PYPAF (pyrin domain), CARD/NLRC/NOD (caspase-recruitment domain), BIR/NAIP (baculoviral inhibitor repeat) lub transaktywującej, która reguluje wiązanie dalszych białek sygnałowych;
- domeny NBD/NACHT (nucleotide-binding domain), zdolnej do regulowania oligomeryzacji receptora;
- C-końcowej, złożonej z powtórzeń bogatych w leucynę (LRR leucine-rich repeats) [31].



Ryc. 2. Szlaki białek sygnałowych aktywowanych przez receptory NOD1 i NOD2 (opis w tekście) (wg [4] – zmodyfikowano)

Ligandami NLRs są m.in. bakteryjny peptydoglikan, flagellina, bakteryjne RNA czy ATP, a mechanizmy molekularne zainicjowane przez PAMPs prowadzą do aktywacji kaspaz, czynnika transkrypcyjnego κB oraz ekspresji MHC klasy II, które odpowiadają za indukcję cytokin zapalnych (IL-1 i IL-18) [14]. Receptory NOD-podobne wraz z ligandami oraz funkcją zestawiono w tabeli 2.

Wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe białek NOD – NOD1, NOD2

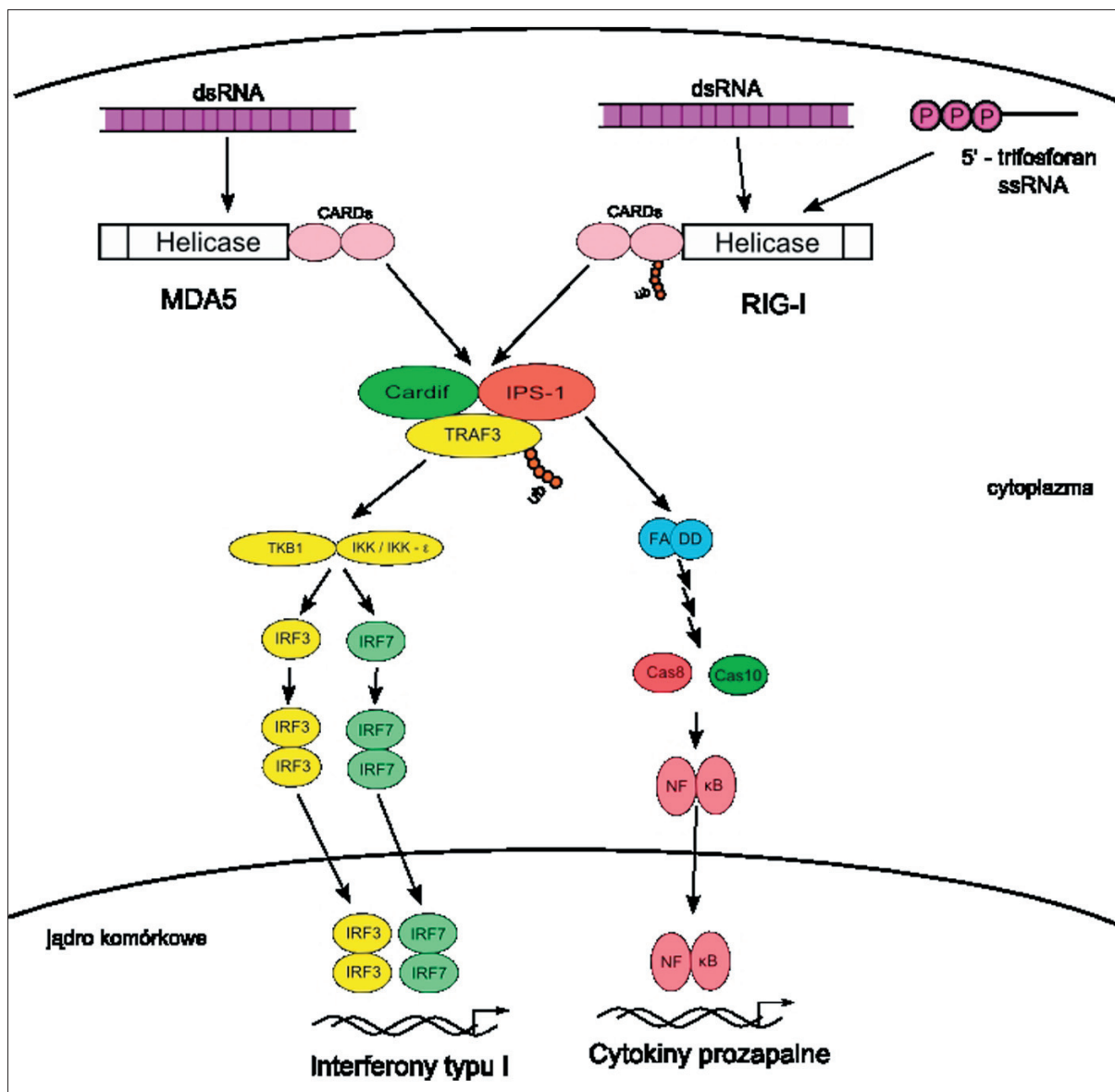
Najbardziej poznaną grupą wśród NLRs są cytosolowe białka NOD1 i NOD2 (nucleotide-binding oligomerization proteins), znane jako aktywatory kaspaz oraz czynnika transkrypcyjnego κB . Wytwarzane są głównie w komórkach układu odpornościowego – NOD1 jest ekspresjonowane po oznakowaniu ubikwityną rozpoznawanego przez niego liganda, natomiast NOD2 występuje tylko w monocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach nabłonka jelita [7,27]. NOD1 rozpoznaje kwas mezo-diami-nopimelinowy (mDAP) z peptydoglikanu (PGN) ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych i nielicznych bakterii Gram-dodatnich (np. *Bacillus* spp.), co w konsekwencji pro-

wadzi do indukcji cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- α [5]. Natomiast ligandem NOD2 jest muramylodipeptyd (MDP) (MurNAc-L-Als-D-isoGln) ze ściany komórkowej zarówno bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, co skutkuje zwiększoną sekrecją TNF- α i IL-1 β [9].

Struktury peptydoglikanu są rozpoznawane przez NOD1 i NOD2 wewnątrzkomórkowo, co jest prawdopodobnie możliwe dzięki:

- procesowi fagocytozy, podczas którego produkty bakteryjne degradowane są w fagosomie przez lizosomalne proteazy,
- bezpośredniej inwazji bakterii do wnętrza komórki (np. *Shigella flexneri*), lub
- działaniu lizosomu zewnątrzkomórkowo i przedostawaniu się fragmentów peptydoglikanu do wnętrza komórki [4].

Nie wiadomo jednak, w jaki sposób fragmenty peptydoglikanu przedostają się do cytosolu przez błonę fagosomu, ani też w jaki sposób NOD1 i NOD2 rozpoznają swoje ligandy. Możliwe, że do aktywacji szlaków sygnałowych niezbędne są inne białka, współpracujące z NODs. Nie wyklucza się kooperacji między PRRs – NODs a TLRs [23].



Ryc. 3. Szlaki białek sygnałowych aktywowanych przez receptory RIG-podobne (opis w tekście) (wg [2, 29] – zmodyfikowano)

Po rozpoznaniu odpowiedniego liganda, NOD1 i NOD2 ulegają oligomeryzacji i przyłączają to samo białko adaptorowe zawierające domenę CARD – Rip2 (znane także jako RICK-Rip-like CARD-containing domain lub CARDIAK-CARD-containing interleukin-1 β -converting enzyme-associated kinase). Związanie białek NODs z białkami adaptorowymi możliwe jest dzięki reakcjom między domenami CARD-CARD. Następnie białko Rip2 zostaje oznakowane ubiquityną (w przypadku NOD1 poprzez białka TRAF2 i TRAF5, zaś NOD2 przez TRAF6), co jest niezbędne do przyłączenia białka TAK1. Podobnie jak w przypadku TLRs, TAK1 powoduje aktywację kompleksu IKK, co skutkuje aktywacją czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, jego przemieszczanie się do jądra komórkowego, gdzie inicjuje ekspresję genów dla cytokin zapalnych [10,27] (ryc. 2).

Poprzez białka NOD1 i NOD2 mogą być aktywowane także kaspaza 1 oraz kinazy: p38, JNK i Erk, powodują-

ce aktywację ekspresji cytokin prozapalnych, jednak mechanizmy molekularne nie zostały jeszcze do końca poznane [10,14].

RECEPTORY RIG-PODOBNE RLRs (RIG-LIKE RECEPTORS)

RLRs to wewnątrzkomórkowe receptory, które rozpoznają podwójną nić wirusowego RNA w komórkach innych niż komórki dendrytyczne (DC) [15]. Przedstawicielami RLRs są białka: RIG-I (retinoic acid inducible gene-1) i MDA5 (melanoma differentiation-associated gene).

Rodzina RLRs wykazuje podobieństwa do antywirusowych TLRs pod względem aktywacji sygnałów (poprzez NF- κ B i IRF3) i indukcji genów interferonów typu I oraz do rodziny NRLs pod względem budowy (zawierają domenę CARD). RLRs są także zbudowane z domeny helikalnej, która odpowiada za rozpoznawanie wirusowego RNA – białko RIG-I rozpoznaje 5'-trifosforan ssRNA i krótkie

fragmenty dsRNA wirusów (*paramyxoviruses*, *influenza virus*, *japanese encephalitis virus*, *West Nile virus*, *dengue virus*), a białko MDA5 regiony poli I:C w dsRNA i krótkie fragmenty dsRNA (*Picomaviruses*, *West Nile virus*, *dengue virus*) [29]. Po rozpoznaniu liganda przez domenę helikalną do domeny CARD (w przypadku RIG-I domena CARD ulega ubikwitynacji) przyłączają się białka adaptorowe IPS-1/MAVS/VISA (IFN- β promotor stimulator/mitochondria anti-viral signalling protein/virus-induced signaling adaptor) i Cardif (CARD adapter inducing IFN- β), do których dołączane jest białko TRAF3 (TNF-receptor-associated factor 3) [25,29]. TRAF3 wykazuje aktywność ligazy E3 ubikwityny i ulega ubikwitynacji, co prowadzi do aktywacji dwóch kinaz: TBK1 (TANK-binding kinase 1) i IKK-i/IKK- ϵ (inducible I κ B kinase), które następnie fosforylują czynniki IRF-3 i IRF-7. Czynniki transkrypcyjne po utworzeniu homodimerów i/lub heterodimerów są transportowane do jądra komórkowego, gdzie aktywują ekspresję interferonów typu I (ryc. 3).

Białko IPS-1 aktywuje nie tylko interferony typu I. Poprzez kaskadę białek FADD (FAS-associated death domain-containing protein), kaspazę 8 i kaspazę 10, aktywowany jest czynnik transkrypcyjny κ B odpowiedzialny za indukcję ekspresji cytokin prozapalnych [29].

POWIĄZANIA MIĘDZY PRRs

Inicjacja odpowiedzi wrodzonej następuje natychmiast po wtargnięciu patogenu do wnętrza organizmu i rozpoznaniu go przez PRRs. Jednak nie odbywa się to wyłącznie jedną z opisanych powyżej dróg. Istnieją ściśle powiąza-

nia między TLRs, NLRs i RLRs, które współpracują ze sobą i uruchamiają odpowiedni mechanizm w zależności od rodzaju patogenu. Struktury bakteryjne rozpoznawane są zarówno przez TLRs (zewnątrz- i wewnątrzkomórkowo), jak i NLRs, zaś wirusy przez TLRs i RLRs. Wielokrotnie stwierdzono kooperację pomiędzy różnymi rodzajami PRRs. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B poprzez kinazowy kompleks IKK odbywa się zarówno drogą zależną od TLRs, jak i NODs. TLRs prowadzą m.in. do sekrecji proIL-1 β . Powstanie aktywnej IL-1 β możliwe jest dzięki kaspazie 1, która z kolei aktywowana jest przez niektóre białka z rodziny NLRs [14,21]. Synergistyczne działania TLRs i NLRs stwierdzono w przypadku stymulacji komórek peptydoglikanem bakteryjnym [22,30]. Wykazano, że NOD1 i NOD2 są wręcz niezbędne do rozpoznania i aktywacji kaskady sygnałowej po stymulacji LPS bakteryjnym receptorem TLR [18]. Niektórzy twierdzą, że NLRs stanowią uzupełnienie dla TLRs i dopiero wspólnie receptory tworzą złożony system interakcji patogen-gospodarz [20]. Podobne synergistyczne działania prawdopodobnie występują także między receptorami rozpoznającymi struktury wirusowe, jednak dokładne ich poznanie wymaga dalszych badań [14].

Poznanie szlaków z udziałem PRRs pozwala na zrozumienie działania odporności wrodzonej na poziomie molekularnym. Jednocześnie otwiera drogę badani wpływu wybranych aktywatorów i inhibitorów poszczególnych białek kaskady sygnałowej na pierwotną odpowiedź przeciw patogenom. Stwarza to możliwość rozwoju wyjątkowo precyzyjnych metod regulacji wrodzonej odporności w odpowiedzi na patogeny.

PIŚMIENICTWO

- [1] Akira S., Takeda K.: Toll-like receptors signaling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 5: 987–995
- [2] Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006; 124: 783–801
- [3] Biswas S.K., Tergaonkar V.: Myeloid differentiation factor 88-independent Toll-like receptor pathway: Sustaining inflammation or promoting tolerance? *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39: 1582–1592
- [4] Carneiro L.A., Travassos L.H., Philpott D.J.: Innate immune recognition of microbes through Nod1 and Nod2: implications for disease. *Microbes Infect.*, 2004; 6: 609–616
- [5] Chamaillard M., Hashimoto M., Horie Y., Masumoto J., Qiu S., Saab L., Ogura Y., Kawasaki A., Fukase K., Kusumoto S., Valvano M.A., Foster S.J., Mak T.W., Nunez G., Inohara N.: An essential role for Nod1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 702–707
- [6] Chen Z.J.: Ubiquitin signaling in the NF- κ B pathway. *Nat. Cell Biol.*, 2005; 7: 758–765
- [7] Delbridge L.M., O’Riordan M.X.: Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007; 19: 10–16
- [8] Fitzgerald K.A., McWhirter S.M., Faia K.L., Rowe D.C., Latz E., Golenbock D.T., Coyle A.J., Liao S.M., Maniatis T.: IKK ϵ and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 491–496
- [9] Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D.J., Sansonetti P.J.: Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 8869–8872
- [10] Girardin S.E., Tournabeze R., Mavris M., Page A.L., Li X., Stark G.R., Bertin J., DiStefano P.S., Yaniv M., Sansonetti P.J., Philpott D.J.: CARD4/Nod1 mediated NF- κ B and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep.*, 2001; 21: 736–724
- [11] Gordon S.: Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*, 2002; 111: 927–930
- [12] Huang Q., Yang J., Lin Y., Walker C., Cheng J., Liu Z.G., Su B.: Differential regulation of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor signaling by MEKK3. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 98–103
- [13] Kaisho T., Akira S.: Toll-like receptor function and signaling. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 979–987
- [14] Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Kim Y.G., Chen G., Park J.H., Franchi L., Vandenabeele P., Nunez G.: Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity*, 2007; 26: 433–443
- [15] Kato H., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Uematsu S., Matsui K., Tsujimura T., Takeda K., Fujita T., Takeuchi O., Akira S.: Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity*, 2005; 23: 19–28
- [16] Kawai T., Akira S.: Pathogen recognition with Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005; 17: 338–344
- [17] Kawai T., Akira S.: TLR signaling. *Cell Death Differ.*, 2006; 13: 816–825
- [18] Kim Y.G., Park J.H., Shaw M.H., Franchi L., Inohara N., Nunez G.: The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 are critical for bacteria recognition and host defense after exposure to Toll-like receptor ligands. *Immunity*, 2008; 28: 246–257
- [19] Majewska M., Szczepanik M.: Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 52–63
- [20] Martinon F., Tschopp J.: NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.*, 2005; 26: 447–454
- [21] Miao E.A., Alpuche-Aranda C.M., Dors M., Clark A.E., Bader M.W., Miller S.I., Aderem A.: Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 569–575

- [22] Natea M.G., Ferwerda G., de Jong D.J., Jansen T., Jacobs L., Kramer M., Naber T.H., Drenth J.P., Girardin S.E., Kullberg B.J., Adema G.J., Van der Meer J.W.: Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6518–6523
- [23] Peyrin-Biroulet L., Vignal C., Dessein R., Simonet M., Desreumaux P., Chamaillard M.: NODs in defence: from vulnerable antimicrobial peptides to chronic inflammation. *Trends Microbiol.*, 2006; 14: 432–438
- [24] Sato S., Sugiyama M., Yamamoto M., Watanabe Y., Kawai T., Takeda K., Akira S.: Toll/Il-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β (TRIF) associated two distinct transcription factors NF- κ B and IFN-regulatory factor-3 in the Toll-like receptor signaling. *J. Immunol.*, 2003; 171: 4304–4310
- [25] Seth R.S., Sun L., Chen Z.J.: Antiviral innate immunity pathways. *Cell Res.*, 2006; 16: 141–147
- [26] Sharma S., tenOever B.R., Grandvaux N., Zhou G.P., Lin R., Hiscott J.: Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. *Science*, 2003; 300: 1148–1151
- [27] Shaw M.H., Reimer T., Kim Y.G., Nunez G.: NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 377–382
- [28] Takeda K., Akira S.: Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.*, 2005; 17: 1–14
- [29] Takeuchi O., Akira S.: MDA5/RIG-I and virus recognition. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 17–22
- [30] Uehara A., Yang S., Fujimoto Y., Fukase K., Kusumoto S., Shibata K., Sugawara S., Takada H.: Muramyl dipeptide and diaminopimelic acid-containing desmuramylpeptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2-monocytic cells in culture. *Cell Microbiol.*, 2005; 7: 53–61
- [31] Ye Z., Ting J.P.: NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 3–9

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.