

УДК 571.27

Шатобалов Я. И.

Студент

Дутченко А. П.

Студентка

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Федерация, г. Кемерово

Shatobalov Ya.I.

Student

Dutchenko A.P.

Student

Kemerovo State Medical University

Russian Federation, Kemerovo

АКТИВАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА LL-37 (АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ КАТЕЛИЦИДИН) ЧЕРЕЗ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ VDR

Аннотация: в данной статье описаны современные данные о механизмах активации гена LL-37 (антибактериального кателицидина) через сигнальный путь VDR. Кателицидин экспрессируется в различных клетках, например, в эпителиальных клетках яичек, кератиноцитах кожи, лейкоцитах, моноцитах, нейтрофилах, а также в Т-, В- и НК-клетках. Молекула кателицидина является многофункциональной. Кателицидин закодирован геном, состоящими из 4 экзонов. У человека он локализован на хромосоме 3p21.31

Ключевые слова: кателицидин, ген LL-37, VDR

ACTIVATION OF EXPRESSION OF THE LL-37 GENE (ANTIBACTERIAL CATHELICIDIN) VIA THE VDR SIGNALING PATHWAY

Resume: *this article describes current data on the mechanisms of activation of the LL-37 gene (antibacterial cathelicidin) via the VDR signaling pathway. Cathelicidin is expressed in various cells, for example, in testicular epithelial cells, skin keratinocytes, leukocytes, monocytes, neutrophils, as well as in T-, B- and NK cells. The cathelicidin molecule is multifunctional. Cathelicidin is encoded by a gene consisting of 4 exons. In humans, it is localized on chromosome 3p21.31*

Keywords: *cathelicidin, LL-37 gene, VDR*

Современные исследования показывают, что дефицит витамина D коррелирует с высокой восприимчивостью к туберкулезу, и выявляют механизм связи, давно замеченной клиницистами [1]. Витамин D – это прогормон (витамин), секостероидная сигнальная молекула смешанного, дистантного и местного действия. Активная дигидроксилированная форма витамина D (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол 1,25 (OH)₂D₃) контролирует ядерный рецептор VDR из суперсемейства гормонов щитовидной железы и ретиноидных рецепторов, от которых зависит экспрессия более 900 пептидов. Стратегия контриммунного ответа патогенов направлена на дезактивацию неспецифического иммунитета из-за блокировки ключевого звена. Витамин-D-зависимые рецепторы (VDR) служат таковыми у высших приматов и человека. VDR – это лигандзависимый фактор транскрипции, дерепрессор для считывания целых ансамблей генов, главным образом в почках, желудочно-кишечном тракте, костях и иммунной системе. Им также снабжены паратироциты, гипофиз, мозг, кожа и опухолевые клоны — в итоге, более 30 типов клеток. Именно через этот рецептор осуществляется вся основа врожденного иммунитета у высших приматов против внутриклеточных паразитов, главным образом, против микобактерий. В последние десять лет были получены доказательства того, что кальцитриол служит прямым индуктором экспрессии гена кателицидина через VDR [2].

Группа ученых во главе с Робертом Л. Модлином описала витамин D-зависимый TLR2/1-ассоциированный внутриклеточный путь для стимуляции образования антимикробных пептидов в моноцитах человека (Toll-подобный рецептор — TLR - вызывает антимикробную активность, которая зависит от VDR). Активация сигнального пути от TLR1 и TLR2 приводит к выработке IL-15, который вызывает индукцию 1 α -гидроксилазы (CYP27b1) и VDR. Возникающая в результате интракринальная система (действует внутри клетки, регулируя внутриклеточные события) обеспечивает синтез 1,25(OH) $_2$ D, который связывается с VDR и становится фактором регуляции транскрипции. Основными ответными реакциям являются индукция синтеза антибактериального кателицидина и β -дефензина 2, при этом также активируется аутофагия. Исследователи выяснили, что выработке антимикробного пептида кателицидина (LL-37), когда гетеродимер TLR1/2 возбуждается липопептидом 19 кДа микобактерии туберкулеза способствует наличие витамина D. Также этот витамин будет индуцировать образование антимикробного пептида при возбуждении TLR4 посредством липополисахаридов грамотрицательных бактерий. [3-4].

Кристиной Эдфельдт и соавторами было обнаружено, что Th1- и Th2- это ассоциированные цитокины, которые по-разному влияют на выработку АМП. IFN-g и IL-4 – это основные цитокины, влияющие на TLR2/1-ассоциированную индукцию экспрессии антимикробных белков кателицидина (LL-37) и HBD-2. Известно, что нормальные макрофаги человека в ответ на стимуляцию IFN-g синтезируют 1,25(OH) $_2$ D, и при достаточной экспрессии VDR идет активация моноцитов и макрофагов. Экспрессию гена 1 α -гидроксилазы CYP27B1 в моноцитах усиливает возбуждение TLR2/1 и IFN-g, что приводит к превращению 25-OH-D $_3$ в активный метаболит 1,25(OH) $_2$ D, который связывается с VDR, индуцирует транскрипцию генов DEFB4A и CAMP, кодирующих кателицидин (LL-37).

IFN-g увеличивает экспрессию кателицидина, а IL-4 снижает ее. Модулируя уровень активности VDR и количество его лиганда, IFN-g увеличивает экспрессию кателицидина, а IL-4 снижает ее [5].

Кальцитриол, образующийся непосредственно в клетках, экспрессирующих CYP27B1, взаимодействует в цитоплазме клетки с обладающим высоким аффинитетом (прочность и сродство соединений) к 1,25(OH)₂D лиганд-связывающему домену фактора транскрипции VDR. Он, в зависимости от определенного типа клетки, может находиться в форме гетеродимеров или гомодимеров. Ядерный рецептор VDR может образовывать гетеродимеры с тремя типами ретиноидных рецепторов — RXRa, RXRb, RXRg. В результате взаимодействия 1,25(OH)₂D с гетеродимером VDR/RXR образуется комплекс 1,25(OH)₂D/VDR/RXR, в связи с чем рекрутируются моторные белки и комплекс 1,25(OH)₂D/VDR/RXR перемещается в цитоплазме по микротрубочкам к ядру клетки с высокой скоростью. 1,25(OH)₂D/VDR/RXR, импортированный в ядро клетки, взаимодействует с регуляторными элементами витамина D (vitamin D response element - VDRE). Взаимодействие комплекса 1,25(OH)₂D/VDR/RXR с положительным VDRE приводит к образованию определенных белков, включая некоторое количество АМР. Промоторы VDRE генов DEF4A и CAMP расположены перед соответствующими сайтами инициации транскрипции. Взаимодействие VDR с промотором VDRE генов DEF4A и CAMP вызывает индукцию синтеза HBD-2 и кателицидина (LL-37) соответственно.

Нагрузка витамином D на больных туберкулезом, даже при нормокальциемии, выявляет такую же типовую аномалию его обмена: системный избыток кальцитриола при его неэффективном действии на VDR [6].

Использованные источники:

1. Gomes A. Genetics of Proteasome Diseases / A. Gomes // Scientifica. – 2013. –P. 1-30.
2. Kisselev A. Why does threonine, and not serine, function as the active site nucleophile in proteasomes? / 3. A. Kisselev, Z. Songyang, A. Goldberg // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – № 275. –P. 14831-14837.
3. Moore B. Advances in and applications of proteasome inhibitors / B. S. Moore,; A. S. Eustaquio, R. P. McGlinchey / Curr Opin Chem Biol. – 2008. –P. 434–440.
4. Shen M. Targeting Tumor Ubiquitin-Proteasome Pathway with Polyphenols for Chemosensitization / M. Shen, C. Hang, Q. Ping Dou // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2012. – № 8. –P. 891–901.
5. Rechsteiner M. Proteasomes, Overview / M. Rechsteiner // Encyclopedia of Biological Chemistry. – 2013. –P. 590–594.
6. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target / J. Adams // Nat. Rev. Cancer. – 2004. –P. 349-360.