

Қазақстан Республикасы Тәуелсіздігінің 30 жылдығына арналған «Сейфуллин оқулары – 17: «Қазіргі аграрлық ғылым: цифрлық трансформация» атты халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференцияға материалдар = Материалы международной научно – теоретической конференции «Сейфуллинские чтения – 17: «Современная аграрная наука: цифровая трансформация», посвященной 30 – летию Независимости Республики Казахстан.- 2021.- Т.1, Ч.1 - С.355-357

ИММУНИТЕТТЕГІ PD-1 ЖӘНЕ ОНЫҢ ЛИГАНДТАРЫ

Әбдісәлі А.Ш.,

Мукантаев Қ.Н.,

Нұр-Сұлтан қ., Ұлттық биотехнология орталығы

T-лимфоциттерінің костимуляциясы ұғымы уақыт өте келе дамып келеді. Кевин Лафферти T-лимфоциттерін активтендірудің екі таңбалы моделін аңғалдық T-лимфоциттерін активтендіру моделі ретінде ұсынды [1]. Осы модельге сәйкес T-лимфоциттері толық активтендіру үшін екі сигналды қажет етеді. Иммундық жауапқа ерекшелік беретін бірінші сигнал антигендік пептид – MHC-кешенінің T-лимфоцит рецепторымен (TLR) өзара әрекеттесуімен қамтамасыз етіледі. Екінші, антигенге тәуелді сигналын T-лимфоциттерінің клондық кеңеюін, цитокин секрециясын және эффекторлық функцияны ынталандыру үшін антигенді жасушаларға (АЖК) жеткізеді. Екінші сигнал болмаған кезде антигенге тән лимфоциттер тиімді реакция жасай алмайды және функционалды түрде белсенді емес немесе анергиялық және антигеннің кейінгі активтенуіне төзімді болады.

PD1 – иммуноглобулиннің суперфамилиясының мембраналық ақуызы, иммундық жасушалардың жасушалық дифференциациясында рөл атқарады. Адамдарда бұл PDCD1 генінің өнімі болып табылады [2]. Оның екі лиганды бар: PD-L1 және PD-L2. PD-1 иммундық жүйенің теріс реттелуінде T-лимфоциттердің активтенуіне жол бермеу арқылы маңызды рөл атқарады, бұл аутоиммунитетті төмендетеді және автотолеранцияны жоғарылатады. PD-1-нің тежегіш әсері лимфа түйіндеріндегі антигенге тән T-лимфоциттердің апоптозын (бағдарламаланған жасушалық өлім) ынталандырудың екі механизмі арқылы жүзеге асырылады, ал реттеуші (рестриктивті) T-лимфоциттердің апоптозы, керісінше, төмендейді.

PD-1 генінің құрылымы. PD-1 – бұл 288 амин қышқылы (aa) типті трансмембраналық ақуыз, бір иммуноглобулин (Ig) суперфамилия доменінен, ~20 aa сабағынан, трансмембрана доменінен және иммунорецептор тирозинге негізделген ингибиторы бар шамамен 95 қалдықтан тұратын жасуша ішілік доменінен, мотив (ITIM), сондай-ақ тирозинге негізделген иммунорецепторлы мотивінен (ITSM) тұрады. PD-1 тышқандардағы 1-хромосомада және адамдардағы 2-хромосомада PDCD1 генімен кодталады. Екі түрде де PDCD1 5 экзоннан тұрады. 1-экзон қысқа сигнал тізбегін, ал 2-

экзон Ig доменін кодтайды. Сабақ пен трансмембраналық домендер цитоплазмалық доменнің басталуын белгілейтін қысқа 12 аа тізбегінің экзоны 3 және экзон 4 кодын құрайды. Экзон 5 құрамында C-терминал жасуша ішіндегі қалдықтар және ұзын 3' UTR бар.

PD-1 спликациясының нұсқалары адамның активтендірілген Т-лимфоциттерінен клонданған [3]. Барлық экзондар адамның Т-жасушаларын анти-CD3 және анти-CD28 әсерінен белсендіргенде айтарлықтай әсер етеді. PD-1ex3 нұсқасы трансмембраналық доменге ие емес және еритін CTLA-4-ке ұқсас мРНҚ-ны кодтайды, бұл аутоиммунитетте маңызды рөл атқарады [4].

PD-1 және оның лигандалары. PD-1 Т-жасушаларында, В-жасушаларында, табиғи өлтіруші Т-жасушаларында, активтендірілген моноциттерде және дендритті жасушаларда (DC) көрсетілуі мүмкін. PD-1 тыныштықтағы Т-жасушаларында көрінбейді, бірақ белсендірілгеннен кейін индукцияланады [5]. PD-1 жасушаларының бетіндегі ақуыздың экспрессиясын стимуляциядан кейін 24 сағат ішінде анықтауға болатындығына қарамастан, Р-1 лигациясының функционалдық әсерлері Т-жасушалары активтенгеннен кейін бірнеше сағат бойы байқалады [6]. Адамның қалыпты реактивті лимфоидтық тінінде PD-1 герминальды орталықпен байланысты Т-жасушаларында көрінеді [7].

PD-1 APC генінде миелоидты CD11c + DC және адам моноциттерінде индуктивті түрде көрсетілген, бірақ оның бұл жасушалардағы қызметі айқын емес. PD-1-ге арналған екі лиганд экспрессия өрнектерімен ерекшеленеді. PD-L1 конституциялық түрде Т және В жасушаларында, тұрақты макрофагтарда, мезенхималық дің жасушаларында және сүйек кемігінің дің жасушаларында болады. PD-L1 экспрессиясы гемопоэтикалық емес жасушалардың кең ауқымында да кездеседі және активациядан кейін бірқатар жасуша типтерінде реттеледі. IRF-1 байланыстыратын учаскелер тышқандарда кездеседі, бірақ олардың маңыздылығы зерттелмеген.

Қорытынды. PD-L өзара әрекеттесулері Т жасушаларын активтендіруде, толеранттілігінде және иммунитетті дамытатын тіндердің зақымдануында маңызды және әртүрлі иммунорегуляциялық рөл атқарады. PD-1 және оның лигандалары тежегіш әсерін қалай көрсетеді? Олардың маңызды функцияларының бірі патогенді эффекторлы Т жасушаларын бақылау болып табылады, бірақ PD-1: PD-L аңғалдық Т жасушалары лимфа түйіндерінде антигенге тап болған кезде ерте активтену оқиғаларын басуы мүмкін. PD-1 және PD-L1 реттеуші Т-жасушаларында да көрінеді және олардың эффекторлы Т-жасушалардың басылуын басқара алады. Соңғы зерттеулер көрсеткендей, PD-L1 және PD-L2 екі бағытты сигнал бере алады, PD-1-ді Т-жасушаларға қосып, PD-L экспрессия жасушаларына сигналдар жібереді. PD-1 мен оның лигандтарының арасындағы екі бағытты өзара әрекеттесу, сонымен қатар В7-1-ді PD-L1 үшін қосымша байланыстырушы серіктес ретінде анықтаумен бірге, осы жолды басқаруға арналған реагенттермен көрінетін қарама-қайшы нәтижелерді түсіндіруге көмектеседі. В7-1: PD-L1 өзара әрекеттесулерінің ашылуы сонымен қатар PD-L1 өзінің тежегіш функцияларын орындайтын қосымша жолдарды ашады.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Lafferty KJ, Cunningham AJ. 1975. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53:27–42
- 2 Blank C., Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion // *Cancer Immunol. Immunother. journal.* – 2007. – May (vol. 56, no. 5). – P. 739–745
- 3 Mamalis, A.; Garcha, M.; Jagdeo, J. Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma. // *Arch Dermatol Res : journal.* – 2014. – March. – doi:10.1007/s00403-014-1457-7. – PMID 24615548.
- 4 Merelli, B.; Massi, D.; Cattaneo, L.; Mandalà, M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. (АНГЛ.) // *Crit Rev Oncol Hematol : journal.* – 2014. – January (vol. 89, no. 1). – P. 140–165. – doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.002. – PMID 24029602.
- 5 Kline, J.; Gajewski, TF. Clinical development of mAbs to block the PD1 pathway as an immunotherapy for cancer. // *Curr Opin Investig Drugs : journal.* – 2010. – December (vol. 11, no. 12). – P. 1354–1359. – PMID 21154117.
- 6 Pauken, K.E., Wherry, E.J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer (2015) *Trends in Immunology*, 36 (4), pp. 265-276.
- 7 Riley, J.L. PD-1 signaling in primary T cells (2009) *Immunological Reviews*, 229 (1), pp. 114-125.