



УДК 579.61;616-002.4;577.25

# РОЛЬ RIG-I-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В АКТИВАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ<sup>1</sup>

© 2023 г. Ю. В. Скворцова\*, #, О. С. Быченко\*, Т. Л. Ажикина\*

\*ФГБУН “Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 19.12.2022 г.

После доработки 24.12.2022 г.

Принята к публикации 25.12.2022 г.

Несмотря на усилия по разработке стратегий борьбы с туберкулезом, это заболевание по-прежнему уносит более миллиона жизней ежегодно. Развитие туберкулезной инфекции можно рассматривать как нарушение баланса между иммунным ответом организма-хозяина и ростом бактерий *Mycobacterium tuberculosis*. Чтобы успешно закрепиться в инфицированном организме, *M. tuberculosis* должна преодолеть механизмы врожденного иммунитета, в том числе те, которые нацелены на распознавание чужеродных нуклеиновых кислот. RIG-I-подобные рецепторы (RLR) – система внутриклеточных рецепторов – сенсоров чужеродной РНК, которая участвует в распознавании вирусов и бактериальных патогенов. Рецепторы RIG-I, MDA5 и LGP2 взаимодействуют напрямую с РНК в клеточной цитоплазме и запускают каскад взаимодействий, приводящий к синтезу интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов. На сегодняшний день доказано, что активация RLR при туберкулезной инфекции – важная составляющая врожденного иммунитета. Продемонстрирована их несомненная роль в активации интерферонов I типа, которая, однако, может носить не только защитный, но и негативный для иммунной системы характер. В обзоре рассматриваются последние данные о функционировании RLR при туберкулезе на примере модельных организмов и человека.

*Ключевые слова:* *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез, врожденный иммунитет, RIG-I-подобные рецепторы (RLR), IFN I типа

DOI: 10.31857/S0132342323040413, EDN: OECZCE

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	360
СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА RLR И СПОСОБ ИХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ .....	361
RLR – СЕНСОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РНК ...	362
СЕМЕЙСТВО ИНТЕРФЕРОНОВ I ТИПА И БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ .....	362
РОЛЬ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ РНК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ХОЗЯИНА .....	365
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	365
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	366

## ВВЕДЕНИЕ

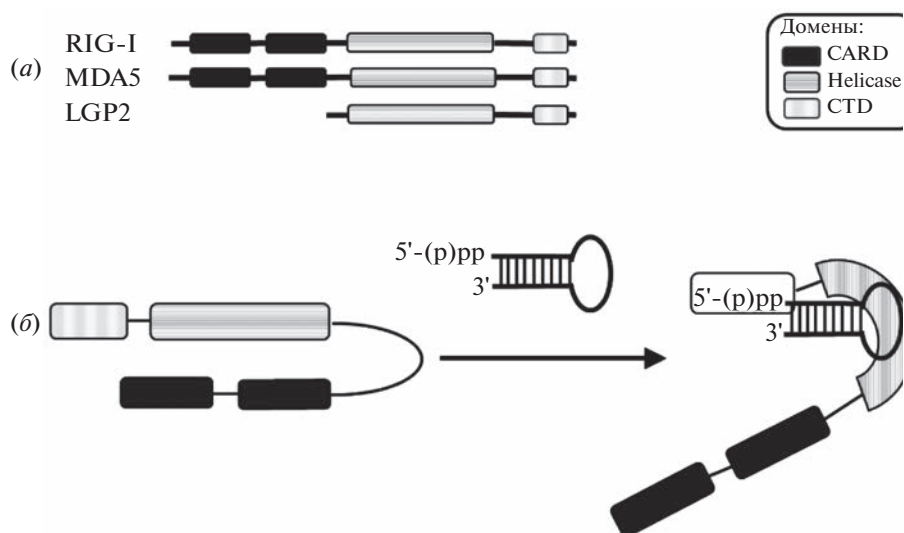
Активация врожденного иммунитета в ответ на бактериальную инфекцию начинается с процесса распознавания специальных микробных структур, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), среди которых секретирующиеся факторы вирулентности, компоненты клеточной стенки, а также бактериальные нуклеиновые кислоты, в последнее время рассматриваемые как важнейшие PAMP [1].

За распознавание патогенной РНК ответственно несколько клеточных систем. Многообразие паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) обеспечивает надежность идентификации патогена и специфичность иммунного ответа. Среди них рецепторы с одним трансмембранным доменом семейства Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) и система цитоплазматических сенсорных факторов, состоящая из белков RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1), MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) и LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2) – семейства RIG-подобных рецепторов

<sup>1</sup> Статья посвящается памяти академика РАН Вадима Тихоновича Иванова.

Сокращения: дцРНК – двухцепочечная РНК; BMDM – костномозговые макрофаги; CARD – домен активации и рекрутирования каспазы; STD – С-концевой домен; IFN – интерферон; MDA5 – белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы; МТб – *Mycobacterium tuberculosis*; RIG-I – ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой; RLR – RIG-I-подобные рецепторы; IFNAR – рецептор IFN-α.

# Автор для связи: (тел.: +7 (495) 330-69-92; эл. почта: ju.skvortsova@gmail.com).



**Рис. 1.** (а) – Доменная организация RLR. Белки RIG-I, MDA5 и LGP2 содержат центральный хеликазный домен и С-концевой домен CTD. N-Концевые тандемные домены CARD, которые имеют решающее значение для нисходящей передачи сигналов, присутствуют только в RIG-I и MDA5; (б) – активация RIG-I. Связывание чужеродной РНК приводит к изменению конформации белка и высвобождению доменов CARD.

(RLR). Оба типа детектирующих систем способны индуцировать продукцию интерферонов (IFN) I типа и провоспалительных цитокинов [2–5]. Также в последние годы появились данные о других системах клеточных сенсоров РНК – семействе NLRs (NOD-like receptor, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) [6, 7] и рецепторах внеклеточных РНК SRas (скэвенджер-рецепторы класса А) [8].

TLR экспрессируются в основном в антиген-презентирующих клетках – в макрофагах и плазматическом дендритных клетках. Эти рецепторы обращены внутрь эндосом, поэтому могут активироваться при деградации патогена в результате эндоцитоза либо фагоцитоза.

RLR представлены практически во всех типах клеток и, в отличие от TLR, узнают РНК не в эндосомах, а непосредственно в цитоплазме. Активированные RLR регулируют активность одного из ключевых белков системы противовирусного ответа MAVS через ряд адаптерных белков (TMEM173, TBK1, TRAF3), что приводит к активации факторов IRF3, IRF7 и стимуляции продукции IFN I типа. Также активированные рецепторы RLR запускают сигнальный путь, приводящий к высвобождению цитохрома *c* из митохондрий и Вах-зависимому апоптозу инфицированной клетки [9]. Изначально белки этих семейств были открыты как участники врожденного иммунитета против вирусной РНК. Позже стало появляться много данных о том, что RLR-сигнальные пути запускаются и при бактериальных инфекциях.

#### СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА RLR И СПОСОБ ИХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

RIG-I и MDA5 имеют схожее расположение доменов и демонстрируют высокую степень гомологии (рис. 1а). Оба рецептора содержат основной РНК-хеликазный домен, обладающий АТПазной активностью, два N-концевых тандемных домена активации и рекрутирования каспазы (CARD) и регуляторный С-концевой домен (CTD). Основной домен содержит два хеликазных домена Hel1, Hel2 и домен вставки в Hel2 (Hel2i). CTD играет решающую роль в распознавании нуклеиновых кислот патогена, в то время как основной домен хеликазы усиливает специфичность лиганда посредством конформационных изменений. Домены CARD принадлежат подклассу белковых мотивов, известных как DExD/H-домены, и взаимодействуют с адаптерными белками для инициирования нижестоящих сигнальных путей, включающих активацию транскрипции IFN-регуляторных факторов 3 и 7 (IRF3, IRF7) и ядерного фактора κВ (NF-κB). RIG-I при отсутствии РНК-лиганда находится в неактивной, закрытой конформации, которая обеспечивается взаимодействием доменов CARD с Hel2i, что блокирует дальнейшую передачу сигналов в отсутствие стимула. При обнаружении лиганда хеликазный домен “оборачивается” вокруг РНК, тем самым “раскрывает” закрытые домены CARD для их связывания с адаптерным белком MAVS, что инициирует последующую передачу сигналов [2] (рис. 1б).

В отличие от RIG-I и MDA5, LGP2 содержит основной РНК-хеликазный домен и CTD, но не

имеет CARD. Хеликазный домен LGP2 также распознает чужеродные молекулы РНК и способен к гидролизу АТФ, но не может инициировать дальнейшую передачу сигналов. CTD обеспечивает специфичность механизма распознавания и связывания РНК. LGP2 служит регулятором сигнального механизма RLRs [10].

RIG-I и MDA5 активируются различными группами патогенов и связываются с разными по свойствам РНК [11, 12]. Кроме того, длина и тип нуклеиновых кислот, а также 5'-фосфорилирование имеют решающее значение для RLR-опосредованной врожденной иммунной сигнализации [13–16].

RIG-I распознает и связывается с одноцепочечной РНК (оцРНК), двуцепочечной (дцРНК) и короткой дцРНК. Специфический сигнал (эпитоп) для RIG-I – трифосфат на “тупом” 5'-конце РНК. Также RIG-I предпочтительнее связывается с короткими РНК длиной ~20 нт [17, 18]. RIG-I связывается с отрицательно заряженным 5'-ppp-фрагментом через щель, присутствующую в CTD-домене, в то время как соседние нуклеотидные фрагменты дцРНК с тупым концом помогают стабилизировать это связывание. Кроме того, RIG-I может обнаруживать РНК, содержащую дифосфатную группу [13, 19]. Связывание 5'-р дцРНК, однако, затруднено из-за образующейся петли в Hel2-домене [20]. Удивительно, но монофосфатные дцРНК обладают более сильным ингибиторным действием на RIG-I, чем лишенные каких-либо фосфатов 5'-ОН дцРНК [20]. Показано, что для распознавания RIG-I и его оптимальной активации в РНК требуются поли-U/UC-специфические мотивы. После связывания РНК RIG-I группируется в димеры, затем в тетрамеры [21, 22].

MDA5 активируется более длинной дцРНК, часто мРНК, у которой отсутствует 2'-O-метилирование и кэп-структура на 5'-конце [23, 24]. MDA5 распознает дцРНК различных размеров (0.5–7.0 т.п.н.) и связывается с ними в неконцевых участках РНК [25–27]. MDA5 активируется короткой дцРНК (длиной ~100 нт) лишь в тех случаях, если она присутствует в больших количествах. Процесс активации MDA5 более длинной молекулой РНК (1–2 т.п.н.) опосредован образованием нитевидных олигомеров в результате совместной сборки хеликазных доменов на молекуле дцРНК [25, 28]. MDA5 узнает фрагменты РНК с монофосфатами на концах, образованные в результате гидролиза РНКзой L [16, 29], что впервые было продемонстрировано в модели инфекции вирусом PIV5 (parainfluenza virus 5) [30].

В процессе распознавания РНК RLR проходят через АТФ-зависимые конформационные изменения, которые инициируют запуск MAVS-опосредованных сигнальных каскадов [31]. MAVS об-

разуется огромные олигомеры путем агрегации, что служит стимулом для активации IRF3 и дальнейшей передачи сигналов в инфицированных клетках [32]. Весь этот процесс приводит к образованию сигнасомы IPS-1, которая запускает активацию киназ TBK1 (TANK-binding kinase 1) и IKKε (IκB kinase ε) [33]. Фосфорилированные формы IRF3 и IRF7 образуют гомо- и гетеродимеры, которые транслоцируются в ядро и впоследствии активируют транскрипцию генов IFN I типа [34] (рис. 2).

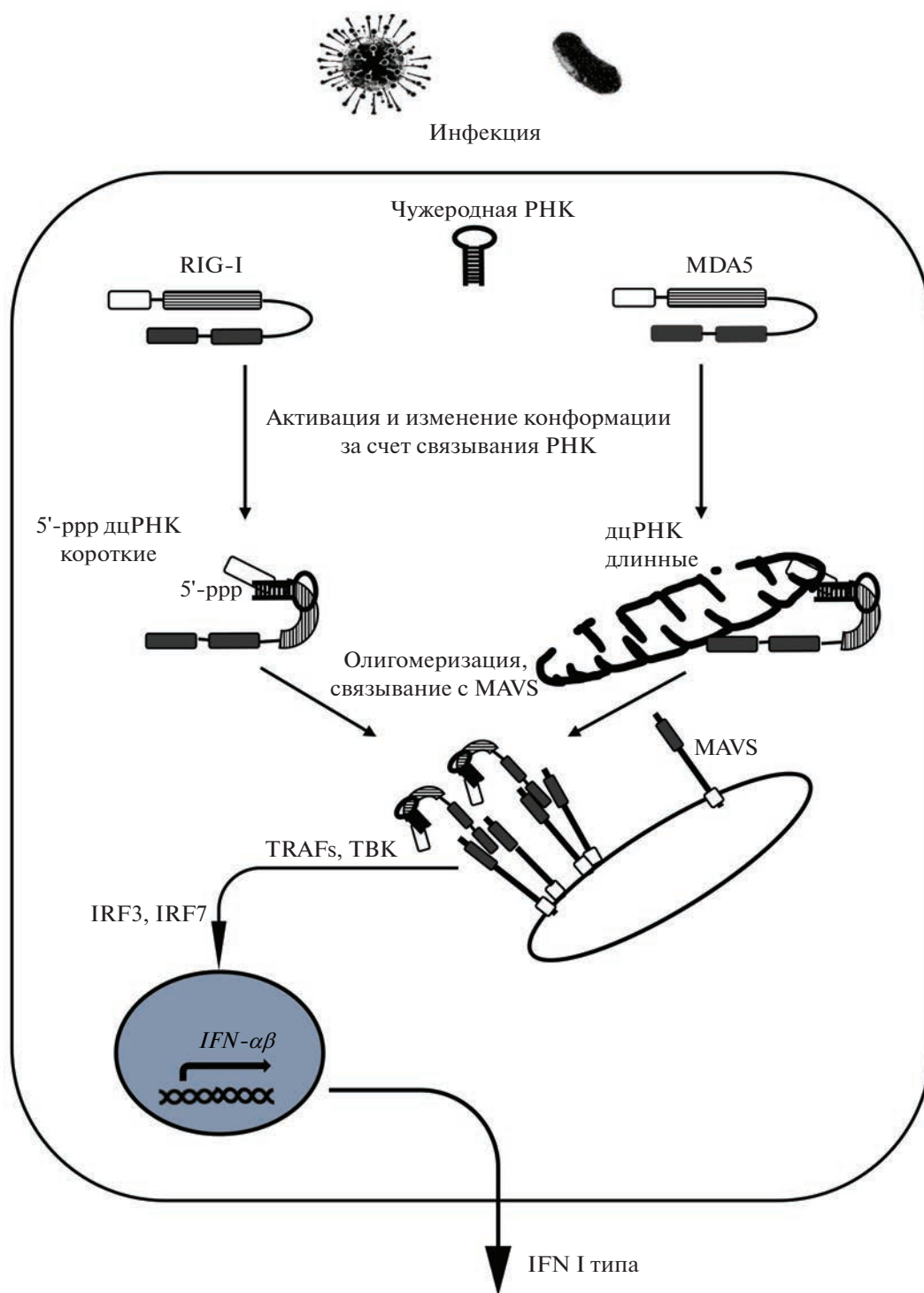
## RLR – СЕНСОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РНК

Активация RLR бактериальной РНК была впервые показана для макрофагов мыши, дифференцированных из клеток костного мозга (BMDM – bone marrow derived macrophage) при инфекции *Legionella pneumophila* [35] и *Listeria monocytogenes* [36], а также при заражении дендритных клеток мыши бактериями *Helicobacter pylori* [37]. Активация продукции IFN I типа при инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) впервые была показана Manzanillo et al. [38], но в этой работе был описан ДНК-индуцированный сигнал. Индукция IFN I типа при туберкулезной инфекции, вызванная патогенной РНК, была показана при инфекции MTb BMDM мыши и клеточной линии макрофагов J774 в работе Andreu et al. [39]. Была доказана активация транскрипции генов рецепторов RIG-I (*Ddx58*), LGP2 (*Dhx58*) и MDA5 (*Ifih1*), а также опосредованных ими транскрипционных факторов NF-κB, IRF7, IRF9, STAT1, STAT2, эффекторов IFN-β и IL-1β. В работе Ranjbar et al. [40] продемонстрировано, что при инфекции MTb макрофагов человека, дифференцированных из мононуклеаров периферической крови (клеточная линия THP-1), бактериальная РНК активирует в цитоплазме RLR/MAVS-сигнал, приводящий к экспрессии IFN I типа.

## СЕМЕЙСТВО ИНТЕРФЕРОНОВ I ТИПА И БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Семейство интерферонов I типа (IFN I типа) – это мультигенное семейство цитокинов, активирующихся в ответ на вирусную и бактериальную инфекцию [41]. Оно включает в себя 14 подтипов IFN-α с 75–100%-ной идентичностью аминокислотной последовательности, IFN-β, имеющей 30%-ную идентичность с консенсусной последовательностью IFN-α, а также менее изученные IFN-ε, IFN-ω и некоторые другие [42]. Если в случае вирусной инфекции эта активация имеет протективный эффект [43], то при бактериальной инфекции эффект может быть не только защитным, но и негативным для иммунной системы.

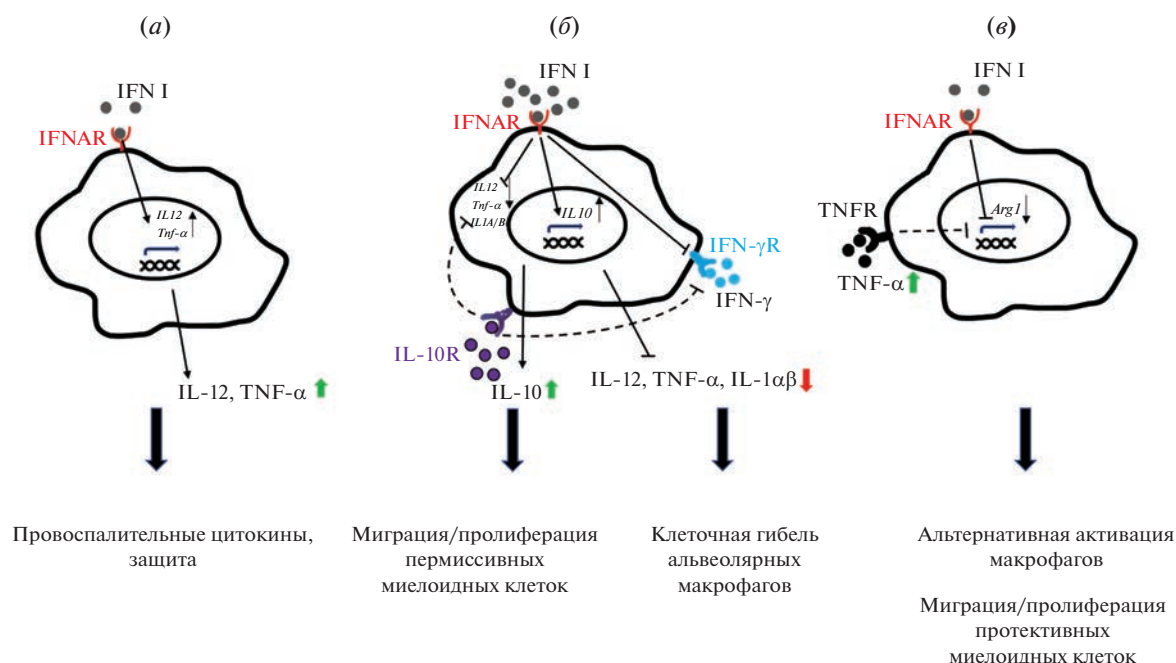
Например, мыши линии IFNAR1<sup>-/-</sup> живут дольше и имеют меньшую бактериальную нагрузку



**Рис. 2.** Сигнальный путь RLR. В результате инфекции в цитоплазме клетки присутствуют чужеродные РНК, которые узнаются белками-сенсорами RIG-I и MDA5. Связывание РНК приводит к изменению конформации и высвобождению доменов CARD, которые взаимодействуют с CARD-доменами митохондриального белка MAVS. Олигомеризация CARD способствует передаче сигнала в ядро, что приводит к транскрипции генов IFN I типа.

ку по сравнению с мышами дикого типа при заражении патогенной *Chlamydia muridarum* [44], аналогичный эффект наблюдался при инфекции

*Listeria monocytogenes* [45]. IFN I типа не ограничивали репликацию в макрофагах *Legionella pneumophila* [46]. При инфекции мышей *Salmonella typhi-*



**Рис. 3.** Влияние экспрессии IFN I типа на инфицированный организм при туберкулезе. (а) – Низкий уровень экспрессии IFN I типа стимулирует выработку защитных цитокинов IL-12 и TNF- $\alpha$ ; (б) – устойчиво высокий уровень экспрессии IFN I типа способствует выработке IL-10 и подавляет выработку защитных цитокинов IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Также IL-10 опосредует петлю обратной связи, способствуя снижению продукции IL-12 и TNF- $\alpha$ , что приводит к подавлению защитных иммунных процессов; (в) – при отсутствии рецептора IFN- $\gamma$ , IFN I типа ингибирует экспрессию Arg1, повышая уровень TNF- $\alpha$  и тем самым регулируя M2-активацию макрофагов. Передача сигналов IFN I типа может также способствовать привлечению, дифференцировке и/или выживанию защитных миелоидных клеток, которые контролируют патологию в месте заражения. Arg1 – аргиназа 1, IFN $\gamma$ R – рецептор IFN- $\gamma$ , IL-10R – рецептор IL-10, TNFR – рецептор TNF- $\alpha$ . Адаптировано по [49].

*murium* индуцировалась экспрессия IFN I типа, что запускало процесс некроптоза в макрофагах и позволяло патогенам уклоняться от иммунного ответа [47].

Роль IFN I типа при туберкулезе также неоднозначна. IFN I типа, особенно IFN- $\beta$ , участвуют в развитии туберкулезной инфекции, что подтверждено во многих работах [48–54].

При этом многочисленны экспериментальные свидетельства пагубного воздействия IFN I типа на ход болезни. При инфекции мышей IFN I типа действуют губительно на макроорганизм, тяжесть этого воздействия зависит от генотипа хозяина [55, 56]. Повышенный уровень IFN I типа вызывается более вирулентными штаммами МТб [57] и связан с большей чувствительностью к инфекции [58]. Анализ транскриптомов клеток крови пациентов с активной фазой туберкулеза показал корреляцию между активацией IFN I типа и тяжестью болезни, а также пониженной чувствительностью к терапии [59, 60]. В другом исследовании показано, что активация интерферонового ответа по I типу предшествует переходу инфекции из латентной в активную стадию и регистрируется уже за 18 месяцев до постановки диагноза [61]. Схожие данные обобщены в обзоре Moreira-Teixeira et al. [49].

Тем не менее описаны факты успешного использования IFN- $\alpha$  в терапии пациентов с активным туберкулезом [62]. Показана роль IFN I типа, особенно IFN- $\beta$ , в элиминации туберкулезной инфекции на мышинных моделях [48]. Zhang et al. показали, что блокирование активации синтеза IFN I типа было эффективным в лечении туберкулеза (на мышинных моделях) на любых стадиях болезни [63]. Показана роль RIG-I, MDA5, MAVS и РНК-зависимой киназы PKR в снижении бактериальной нагрузки при туберкулезе [64]. Некоторые белки, активируемые действием IFN I типа, такие как GBP1, STAT1 и TAP1, могут играть протективную роль при туберкулезе [60].

В настоящий момент высказано следующее представление о роли IFN I типа при туберкулезе [49] (рис. 3): на начальной стадии инфекции или при невысоких уровнях экспрессии IFN I типа активируют синтез IL-12 и TNF- $\alpha$ , что носит протективный характер. Однако устойчиво высокий уровень экспрессии IFN I типа способствует активации синтеза IL-10 и подавляет выработку защитных цитокинов IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . IL-10 опосредует подавляющую петлю обратной связи, способствуя снижению выработки IL-12 и TNF- $\alpha$ . IFN I типа также подавляет чувствитель-

ность миелоидных клеток к IFN- $\gamma$  за счет как IL-10-зависимых, так и независимых механизмов, подавляя IFN- $\gamma$ -зависимые иммунные ответы, защищающие хозяина. Кроме того, IFN I типа могут способствовать гибели клеток в альвеолярных макрофагах и накоплению перmissивных миелоидных клеток в месте инфекции [55].

Таким образом, в зависимости от стадии заболевания, активация RLR бактериальной РНК приводит к модуляции иммунного ответа хозяина, причем может оказывать негативное воздействие на него. Исходя из этого, данные о функционировании RLR при туберкулезной инфекции могут иметь практическое применение, поскольку открывают новые возможные мишени для действия лекарственных препаратов.

### РОЛЬ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ РНК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ХОЗЯИНА

Таким образом, в последние годы стало очевидно, что микобактериальные РНК в цитозоле инфицированных макрофагов активно влияют на иммунный ответ. В 2012 г. впервые было показано, что микобактерии секретируют в цитоплазму макрофагов помимо белков также и нуклеиновые кислоты, а именно низкомолекулярную фрагментированную РНК. Эта РНК воздействует на каспаза-8-зависимый, каспаза-1- и TNF- $\alpha$ -независимые пути апоптоза, тем самым ослабляя антибактериальную защиту. Это первая работа, в которой была показана принципиальная возможность секреции микобактериальной РНК и ее влияния на инфекционный процесс [65]. Вопрос о том, как в цитозоле инфицированных макрофагов появляется микобактериальная РНК, до последнего времени оставался открытым. Sing et al. [66] предположили, что РНК Mtb высвобождается во время активной макрофагальной инфекции, поскольку некоторые транскрипты были обнаружены в экзосомах, высвобождаемых из инфицированных макрофагов мыши.

Cheng и Schorey показали, что РНК появляется в цитозоле только при наличии функциональных систем секреции SecA2 и Esx-1, при этом SecA2 отвечает за выход РНК из бактерии, а ESX-1 – за выход в цитозоль [67]. Известно, что система секреции SecA2 вовлечена в процесс остановки созревания фагосом посредством секреции белков [68]. Каким образом SecA2 осуществляет транспорт РНК через бактериальную клеточную стенку и какова специфичность этого процесса – на настоящий момент неизвестно. Авторы предполагают существование РНК-связывающих белков с шапероноподобными функциями, которые помогают транспортировать бактериальную РНК через аппарат секреции SecA2 [69], и указывают, что секреции ДНК через SecA2 не наблюдалось [67].

В последнее время активно обсуждается роль внеклеточных везикул в передаче иммуностимулирующего сигнала от инфицированных клеток к неинфицированным и иммунным клеткам. Появляются данные, что такие везикулы содержат помимо белковых также нуклеиновые факторы. Cheng et al. показали, что инфицированные Mtb макрофаги высвобождают везикулы, которые содержат патогенную РНК. Представленность этой туберкулезной РНК в везикулах зависит от активности бактериальной системы секреции SecA2. Такие везикулы индуцируют экспрессию IFN I типа в неинфицированных макрофагах путем запуска каскада RIG-I/MAVS/TBK1/IRF3 [70].

Ранее было известно, что инфекция *Listeria monocytogenes* вызывает интерфероновый ответ I типа [71], при этом RIG-I активируется нуклеиновыми кислотами [36]. Позже выяснилось, что при инфекции *L. monocytogenes* РНК патогена секретируется в везикулах, и в основном там представлены некодирующие РНК [72]. Одна из них, *rli32*, инициирует продукцию IFN- $\beta$  и усиливает внутриклеточный рост бактерий [73].

Какие именно РНК выступают лигандами RIG-1 при туберкулезе – неизвестно. Cheng и Schorey показали, что РНК генов *ppe11* и *pol2A* связываются с RIG-1, но не с MDA5-рецептором. Больше информации о РНК-интерактоме рецептора RIG-1 нет.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез по-прежнему остается одной из основных причин смертности вследствие бактериальной инфекции [74]. Эпидемия усугубляется отсутствием эффективной вакцинации и распространением новых штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. Альтернативными традиционным антибактериальным способам лечения становятся терапевтические подходы, направленные на коррекцию иммунного ответа организма-хозяина на инфекцию (host directed therapy). Роль RLR как компонентов системы врожденного иммунитета при туберкулезе активно изучается в последние годы [75]. Хотя еще многие аспекты воздействия на РНК-связывающие рецепторы недостаточно ясны, уже предложены первые кандидаты: так, показано, что для лечения туберкулеза может быть использован препарат нитазоксанид (nitazoxanide), усиливающий сигналы, активирующиеся рецепторами RLR [40].

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-14-00235, <https://rscf.ru/project/22-14-00235/>).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной статьи, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamashiro L.H., Oliveira S.C., Báfica A. // *Microbes Infect.* 2014. V. 16. P. 991–997. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.09.006>
2. Batool M., Kim M.S., Choi S. // *Med. Res. Rev.* 2022. V. 42. P. 399–425. <https://doi.org/10.1002/med.21845>
3. Chattopadhyay S., Sen G.C. // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. V. 34. P. 427–436. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0034>
4. Liu H.M. // *IUBMB Life.* 2021. V. 74. P. 180–189. <https://doi.org/10.1002/iub.2551>
5. Meylan E., Tschopp J., Karin M. // *Nature.* 2006. V. 442. P. 39–44. <https://doi.org/10.1038/nature04946>
6. Martínez I., Oliveros J.C., Cuesta I., de la Barrera J., Ausina V., Casals C., de Lorenzo A., García E., García-Fojeda B., Garmendia J. // *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. P. 276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00276>
7. Platnich J.M., Muruve D.A. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 670. P. 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.02.008>
8. Semple S.L., Vo N.T., Poynter S.J., Li M., Heath D.D., DeWitte-Orr S.J., Dixon B. // *Dev. Comp. Immunol.* 2018. V. 89. P. 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2018.08.010>
9. Mehrbod P., Ande S.R., Alizadeh J., Rahimizadeh S., Shariati A., Malek H., Hashemi M., Glover K.K., Sher A.A., Coombs K.M. // *Virulence.* 2019. V. 10. P. 376–413. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1605803>
10. Bruns A.M., Pollpeter D., Hadizadeh N., Myong S., Marko J.F., Horvath C.M. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 938–946. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.424416>
11. Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K.J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.S., Reis e Sousa C., Matsuura Y., Fujita T., Akira S. // *Nature.* 2006. V. 441. P. 101–105. <https://doi.org/nature04734>
12. Loo Y.M., Fornek J., Crochet N., Bajwa G., Perwitasari O., Martinez-Sobrido L., Akira S., Gill M.A., Garcia-Sastre A., Katze M.G., Gale M., Jr. // *J. Virol.* 2008. V. 82. P. 335–345. <https://doi.org/JVI.01080-07>
13. Goubau D., Schlee M., Deddouche S., Puijssers A.J., Zillinger T., Goldeck M., Schuberth C., Van der Veen A.G., Fujimura T., Rehwinkel J., Iskarpatyoti J.A., Barchet W., Ludwig J., Dermody T.S., Hartmann G., Reis e Sousa C. // *Nature.* 2014. V. 514. P. 372–375. <https://doi.org/10.1038/nature13590>
14. Kowalinski E., Lunardi T., McCarthy A.A., Loubser J., Brunel J., Grigorov B., Gerlier D., Cusack S. // *Cell.* 2011. V. 147. P. 423–435. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.039>
15. Chiu Y.H., Macmillan J.B., Chen Z.J. // *Cell.* 2009. V. 138. P. 576–591. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.015>
16. Malathi K., Dong B., Gale M., Jr., Silverman R.H. // *Nature.* 2007. V. 448. P. 816–819. <https://doi.org/nature06042>
17. Schlee M. // *Immunobiology.* 2013. V. 218. P. 1322–1335. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.007>
18. Züst R., Cervantes-Barragan L., Habjan M., Maier R., Neuman B.W., Ziebuhr J., Szretter K.J., Baker S.C., Barchet W., Diamond M.S., Siddell S.G., Ludwig B., Thiel V. // *Nat. Immunol.* 2011. V. 12. P. 137–143. <https://doi.org/10.1038/ni.1979>
19. Linehan M.M., Dickey T.H., Molinari E.S., Fitzgerald M.E., Potapova O., Iwasaki A., Pyle A.M. // *Sci. Adv.* 2018. V. 4. P. e1701854. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1701854>
20. Ren X., Linehan M.M., Iwasaki A., Pyle A.M. // *Cell Rep.* 2019. V. 26. P. 2019–2027. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.107>
21. Peisley A., Wu B., Yao H., Walz T., Hur S. // *Mol. Cell.* 2013. V. 51. P. 573–583. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.07.024>
22. Peisley A., Wu B., Xu H., Chen Z.J., Hur S. // *Nature.* 2014. V. 509. P. 110–114. <https://doi.org/10.1038/nature13140>
23. Pichlmair A., Schulz O., Tan C.P., Rehwinkel J., Kato H., Takeuchi O., Akira S., Way M., Schiavo G., Reis e Sousa C. // *J. Virol.* 2009. V. 83. P. 10761–10769. <https://doi.org/10.1128/JVI.00770-09>
24. Kato H., Takeuchi O., Mikamo-Satoh E., Hirai R., Kawai T., Matsushita K., Hiiragi A., Dermody T.S., Fujita T., Akira S. // *J. Exp. Med.* 2008. V. 205. P. 1601–1610. <https://doi.org/10.1084/jem.20080091>
25. Berke I.C., Modis Y. // *EMBO J.* 2012. V. 31. P. 1714–1726. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.19>
26. Peisley A., Lin C., Wu B., Orme-Johnson M., Liu M., Walz T., Hur S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 21010–21015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113651108>
27. Wu B., Peisley A., Richards C., Yao H., Zeng X., Lin C., Chu F., Walz T., Hur S. // *Cell.* 2013. V. 152. P. 276–289. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.048>
28. Huang Y.H., Liu X.Y., Du X.X., Jiang Z.F., Su X.D. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012. V. 19. P. 728–730. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2333>
29. Manivannan P., Siddiqui M.A., Malathi K. // *J. Virol.* 2020. V. 94. P. e00205-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00205-20>

30. *Luthra P., Sun D., Silverman R.H., He B.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. P. 2118–2123. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012409108>
31. *Chiang J.J., Davis M.E., Gack M.U.* // Cytokine Growth Factor Rev. 2014. V. 25. P. 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.06.005>
32. *Hou F., Sun L., Zheng H., Skaug B., Jiang Q.X., Chen Z.J.* // Cell. 2011. V. 146. P. 448–461. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.041>
33. *Liu Y., Olagnier D., Lin R.* // Front. Immunol. 2016. V. 7. P. 662. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00662>
34. *Panne D.* // Curr. Opin. Struct. Biol. 2008. V. 18. P. 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2007.12.002>
35. *Monroe K.M., McWhirter S.M., Vance R.E.* // PLoS Pathog. 2009. V. 5. P. e1000665. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000665>
36. *Abdullah Z., Schlee M., Roth S., Mraheil M.A., Barchet W., Bottcher J., Hain T., Geiger S., Hayakawa Y., Fritz J.H., Civril F., Hopfner K.P., Kurts C., Ruland J., Hartmann G., Chakraborty T., Knolle P.A.* // EMBO J. 2012. V. 31. P. 4153–4164. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.274>
37. *Rad R., Ballhorn W., Volland P., Eisenacher K., Mages J., Rad L., Ferstl R., Lang R., Wagner H., Schmid R.M., Bauer S., Prinz C., Kirschning C.J., Krug A.* // Gastroenterology. 2009. V. 136. P. 2247–2257. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.066>
38. *Manzanillo P.S., Shiloh M.U., Portnoy D.A., Cox J.S.* // Cell Host Microbe. 2012. V. 11. P. 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.03.007>
39. *Andreu N., Phelan J., de Sessions P.F., Cliff J.M., Clark T.G., Hibberd M.L.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 42225. <https://doi.org/10.1038/srep42225>
40. *Ranjbar S., Haridas V., Nambu A., Jasenosky L.D., Sadhukhan S., Ebert T.S., Hornung V., Cassell G.H., Falvo J.V., Goldfeld A.E.* // iScience. 2019. V. 22. P. 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.11.001>
41. *Ivashkiv L.B., Donlin L.T.* // Nat. Rev. Immunol. 2014. V. 14. P. 36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>
42. *Hertzog P.J., Williams B.R.* // Cytokine Growth Factor Rev. 2013. V. 24. P. 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.04.002>
43. *Crouse J., Kalinke U., Oxenius A.* // Nat. Rev. Immunol. 2015. V. 15. P. 231–242. <https://doi.org/10.1038/nri3806>
44. *Qiu H., Fan Y., Joyee A.G., Wang S., Han X., Bai H., Jiao L., Van Rooijen N., Yang X.* // J. Immunol. 2008. V. 181. P. 2092–2102. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.2092>
45. *Auerbuch V., Brockstedt D.G., Meyer-Morse N., O'Riordan M., Portnoy D.A.* // J. Exp. Med. 2004. V. 200. P. 527–533. <https://doi.org/10.1084/jem.20040976>
46. *Opitz B., Vinzing M., van Laak V., Schmeck B., Heine G., Gunther S., Preissner R., Slevogt H., N'Guessan P.D., Eitel J., Goldmann T., Flieger A., Suttorp N., Hippenstiel S.* // J. Biol. Chem. 2006. V. 281. P. 36173–36179. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604638200>
47. *Robinson N., McComb S., Mulligan R., Dudani R., Krishnan L., Sad S.* // Nat. Immunol. 2012. V. 13. P. 954–962. <https://doi.org/10.1038/ni.2397>
48. *Kaufmann S.H., Dorhoi A.* // Curr. Opin. Immunol. 2013. V. 25. P. 441–449. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.005>
49. *Moreira-Teixeira L., Mayer-Barber K., Sher A., O'Garra A.* // J. Exp. Med. 2018. V. 215. P. 1273–1285. <https://doi.org/10.1084/jem.20180325>
50. *Manca C., Tsenova L., Freeman S., Barczak A.K., Tovey M., Murray P.J., Barry C., Kaplan G.* // J. Interferon Cytokine Res. 2005. V. 25. P. 694–701. <https://doi.org/10.1089/jir.2005.25.694>
51. *Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D., Amaral E.P., Barber D.L., Gonzales J., Derrick S.C., Shi R., Kumar N.P., Wei W., Yuan X., Zhang G., Cai Y., Babu S., Catalfamo M., Salazar A.M., Via L.E., Barry C.E., 3rd, Sher A.* // Nature. 2014. V. 511. P. 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature13489>
52. *Robinson C.M., Jung J.Y., Nau G.J.* // Cytokine. 2012. V. 60. P. 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.012>
53. *Stanley S.A., Johndrow J.E., Manzanillo P., Cox J.S.* // J. Immunol. 2007. V. 178. P. 3143–3152. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.3143>
54. *Teles R.M., Graeber T.G., Krutzik S.R., Montoya D., Schenk M., Lee D.J., Komisopoulou E., Kelly-Scumpia K., Chun R., Iyer S.S., Sarno E.N., Rea T.H., Hewison M., Adams J.S., Popper S.J., Relman D.A., Stenger S., Bloom B.R., Cheng G., Modlin R.L.* // Science. 2013. V. 339. P. 1448–1453. <https://doi.org/10.1126/science.1233665>
55. *Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G., Weiner J., 3rd, Jorg S., Heinemann E., Oberbeck-Muller D., Knaul J.K., Vogelzang A., Reece S.T., Hahnke K., Mollenkopf H.J., Brinkmann V., Kaufmann S.H.* // Eur. J. Immunol. 2014. V. 44. P. 2380–2393. <https://doi.org/10.1002/eji.201344219>
56. *Moreira-Teixeira L., Stimpson P.J., Stavropoulos E., Hadebe S., Chakravarty P., Ioannou M., Aramburu I.V., Herbert E., Priestnall S.L., Suarez-Bonnet A., Sousa J., Fonseca K.L., Wang Q., Vashakidze S., Rodriguez-Martinez P., Vilaplana C., Saraiva M., Papayannopoulos V., O'Garra A.* // Nat. Commun. 2020. V. 11. P. 5566. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19412-6>
57. *Wiens K.E., Ernst J.D.* // PLoS Pathog. 2016. V. 12. P. e1005809. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005809>
58. *Manca C., Tsenova L., Bergtold A., Freeman S., Tovey M., Musser J.M., Barry C.E., 3rd, Freedman V.H., Kaplan G.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P. 5752–5757. <https://doi.org/10.1073/pnas.091096998>
59. *Berry M.P., Graham C.M., McNab F.W., Xu Z., Bloch S.A., Oni T., Wilkinson K.A., Banichereau R., Skinner J., Wilkinson R.J., Quinn C., Blankenship D., Dhawan R., Cush J.J., Mejias A., Ramilo O., Kon O.M., Pascual V., Banichereau J., Chaussabel D., O'Garra A.* // Nature. 2010. V. 466. P. 973–977. <https://doi.org/10.1038/nature09247>



60. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J., Thompson E., Suliman S., Amon L.M., Mahomed H., Erasmus M., Whatney W., Hussey G.D., Abrahams D., Kafaar F., Hawkrige T., Verver S., Hughes E.J., Ota M., Sutherland J., Howe R., Dockrell H.M., Boom W.H., Thiel B., Ottenhoff T.H.M., Mayanja-Kizza H., Crampin A.C., Downing K., Hatherill M., Valvo J., Shankar S., Parida S.K., Kaufmann S.H.E., Walzl G., Aderem A., Hanekom W.A. // *Lancet*. 2016. V. 387. P. 2312–2322. [https://doi.org/S0140-6736\(15\)01316-1](https://doi.org/S0140-6736(15)01316-1)
61. Scriba T.J., Fiore-Garland A., Penn-Nicholson A., Mulenga H., Kimbung Mbandi S., Borate B., Mendelsohn S.C., Hadley K., Hikuam C., Kaskar M., Musvosvi M., Bilek N., Self S., Sumner T., White R.G., Erasmus M., Jaxa L., Raphela R., Innes C., Brumskine W., Hiemstra A., Malherbe S.T., Hassan-Moosa R., Tameris M., Walzl G., Naidoo K., Churchyard G., Hatherill M. // *Lancet Infect. Dis.* 2021. V. 21. P. 354–365. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30914-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30914-2)
62. Zarogoulidis P., Kioumis I., Papanas N., Manika K., Kontakiotis T., Papagianis A., Zarogoulidis K. // *J. Chemother.* 2012. V. 24. P. 173–177. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000005>
63. Zhang L., Jiang X., Pfau D., Ling Y., Nathan C.F. // *J. Exp. Med.* 2021. V. 218. P. e20200887. <https://doi.org/10.1084/jem.20200887>
64. Ranjbar S., Haridas V., Jasenosky L.D., Falvo J.V., Goldfeld A.E. // *Cell Rep.* 2015. V. 13. P. 874–883. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.048>
65. Obregon-Henao A., Duque-Correa M.A., Rojas M., Garcia L.F., Brennan P.J., Ortiz B.L., Belisle J.T. // *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e29970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029970>
66. Singh P.P., Li L., Schorey J.S. // *Traffic*. 2015. V. 16. P. 555–571. <https://doi.org/10.1111/tra.12278>
67. Cheng Y., Schorey J.S. // *J. Exp. Med.* 2018. V. 215. P. 2919–2935. <https://doi.org/10.1084/jem.20180508>
68. Sullivan J.T., Young E.F., McCann J.R., Braunstein M. // *Infect. Immun.* 2012. V. 80. P. 996–1006. <https://doi.org/10.1128/IAI.05987-11>
69. Miller B.K., Zulauf K.E., Braunstein M. // *Microbiol. Spectr.* 2017. V. 5. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TB2-0013-2016>
70. Cheng Y., Schorey J.S. // *EMBO Rep.* 2019. V. 20. P. e46613. <https://doi.org/10.15252/embr.201846613>
71. O'Connell R.M., Saha S.K., Vaidya S.A., Bruhn K.W., Miranda G.A., Zarnegar B., Perry A.K., Nguyen B.O., Lane T.F., Taniguchi T., Miller J.F., Cheng G. // *J. Exp. Med.* 2004. V. 200. P. 437–445. <https://doi.org/10.1084/jem.20040712>
72. Vdovikova S., Luhr M., Szalai P., Nygard Skalman L., Francis M.K., Lundmark R., Engedal N., Johansson J., Wai S.N. // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017. V. 7. P. 154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00154>
73. Frantz R., Teubner L., Schultze T., La Pietra L., Muller C., Gwozdziński K., Pillich H., Hain T., Weber-Gerlach M., Panagiotidis G.D., Mostafa A., Weber F., Rohde M., Pleschka S., Chakraborty T., Abu Mraheil M. // *mBio*. 2019. V. 10. P. e01223-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01223-19>
74. Harding E. // *Lancet Respir Med.* 2020. V. 8. P. 19. [https://doi.org/S2213-2600\(19\)30418-7](https://doi.org/S2213-2600(19)30418-7)
75. Burkert S., Schumann R.R. // *Vaccines (Basel)*. 2020. V. 8. P. 67. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010067>

## The Role of RIG-I-Like Receptors in the Activation of Innate Immune in Tuberculosis

Y. V. Skvortsova\*, #, O. S. Bychenko\*, and T. L. Azhikina\*

#Phone: +7 (495) 330-69-92; e-mail: ju.skvortsova@gmail.com

\*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

Tuberculosis still claims over a million lives every year. The infection process can be regarded as an imbalance between the immune response and *Mycobacterium tuberculosis* growth. To successfully survive in an infected organism, *M. tuberculosis* must overcome the mechanisms of innate immunity, including those aimed at recognition of pathogen nucleic acids. RIG-I-like receptors (RLRs) is a system of intracellular sensors of foreign RNA, which is involved in the recognition of viruses and bacterial pathogens. RIG-I, MDA5, and LGP2 receptors interact directly with RNA in the cell cytoplasm and trigger a cascade of interactions leading to the synthesis of type I interferons and pro-inflammatory cytokines. To date, it has been proven that RLR activation during tuberculosis is among the most important components of innate immunity. Their role in the activation of type I interferons is undoubted, however, can be not only protective, but also detrimental. The review considers the latest data on the RLRs functioning in *M. tuberculosis* infection.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, innate immunity, RIG-I-like receptors (RLR), type I IFNs