

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИЙ РЕЦЕПТОРАМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

^{1,2}А.Е. Калашников, кандидат биологических наук

³Е.Р. Гостева, доктор сельскохозяйственных наук

¹Н.Ф. Щеголков, кандидат сельскохозяйственных наук

³В.Л. Ялуга, кандидат сельскохозяйственных наук

¹Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела Минсельхоза России, Москва, Россия

²ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова УРО РАН, Архангельск, Россия

³Федеральный аграрный научный центр Юго-Востока, Саратов, Россия

E-mail: ekagosteva@yandex.ru

Ключевые слова: крупный рогатый скот, рецепторы, производственные среды, возбудители, Toll-подобные рецепторы, факторы, иммунитет врожденный, нарушения.

Реферат. В ходе исследований определен перечень молекул, вовлеченных в механизмы врожденного иммунитета крупного рогатого скота и распознавания бактериальных патогенов. Современный перечень молекулярных рецепторов расширился и теперь иммуносенсоры включают: рецепторы TLR, а также недавно определенные NOD-подобные рецепторы (NLR): NOD, NALP, NAIP и IPAF. Молекулы TLR предназначены для передачи сигнала связывания лиганда на поверхности клетки или эндосомы и активации в цитозоле специфичных молекул бактериального происхождения, таких как пептидогликаны, РНК, токсины и флагеллины. Полученные данные о молекулярной структуре рецепторов TLR и NLR указывают на их противовоспалительную роль, опосредованную сигналами через κ B-фактор ядерной транскрипции и активацией в инфламасоме каспазы-1. Показано, что роль в регуляции воспаления иммуносенсоров не-клеточного и внутриклеточного восприятия бактерий синергетична. Мутации в TLR- и NOD-рецепторах связаны с аутоиммунными воспалительными синдромами. В данном обзоре рассмотрены способы организма распознавать внутриклеточные патогены, описана проблема их мимикрии от иммунной системы животных, молекулярные механизмы таких взаимодействий. Рассмотрены также варианты молекулярных взаимодействий рецепторов врожденного иммунитета с пептидогликанами, бактериальной ДНК и токсинами, компартментами клеточных стенок, а также рецепторами бактериального флагеллина. Целью данного исследования был анализ современного понимания генетической и молекулярной структуры иммунного ответа на бактериальные факторы окружающей среды, а также анализ механизмов и особенностей реагирования организма животных.

GENETIC MECHANISMS OF BACTERIA RECOGNITION BY CATTLE INNATE IMMUNITY RECEPTORS

^{1,2}A.E. Kalashnikov, PhD in Biological Sciences

³E.R. Gosteva, Doctor of Agricultural Sciences

¹N.F. Shchegolkov, PhD in Agricultural Sciences

³V.L. Yaluga, PhD in Agricultural Sciences

¹All-Russian Research Institute of Breeding, Ministry of Agriculture of Russia, Moscow, Russia

²N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

³Federal Agrarian Research Center of the South-East, Saratov, Russia

E-mail: ekagosteva@yandex.ru

Keywords: cattle, receptors, production environments, pathogens, Toll-like receptors, factors, innate immunity, disorders.

Abstract. The research identified a list of molecules involved in the mechanisms of innate immunity in cattle and the recognition of bacterial pathogens. The current list of molecular receptors has expanded to include TLR

receptors and the recently defined NOD-like receptors (NLRs): NOD, NALP, NAIP, and IPAF. TLR molecules are designed to transmit a ligand-binding signal on the cell surface or endosome and activate specific molecules of bacterial origin in the cytosol, such as peptidoglycans, RNA, toxins and flagellins. The obtained data on the molecular structure of TLR and NLR receptors indicate their anti-inflammatory role, mediated by signals through nuclear transcription factor κ B and activation of caspase-1 in the inflammasome. It has been shown that the role of immunosensors of extracellular and intracellular perception of bacteria in regulating inflammation is synergistic. Mutations in TLR and NOD receptors are associated with autoimmune inflammatory syndromes. This review examines the body's ways of recognising intracellular pathogens, describes the problem of their mimicry from the animal immune system, and the molecular mechanisms of such interactions. Variants of molecular interactions of innate immune receptors with peptidoglycans, bacterial DNA and toxins, cell wall compartments, and bacterial flagellin receptors are also considered. This study aimed to analyse the current understanding of the genetic and molecular structure of the immune response to bacterial environmental factors and the mechanisms and characteristics of the reaction of the animal body.

Врожденный иммунитет крупного рогатого скота устроен сложным образом. Он отвечает за генетически обусловленную с рождения способность животных распознавать возбудителей и вступать с ними в борьбу. Производственная окружающая среда: площадки выгула и отдыха скота, доильные залы, места кормления и обслуживания скота, покрытия, обводненные участки, пастбища, – является комплексом из неблагоприятных факторов и способствует контакту животных с возбудителями. Для обеспечения благополучной ветеринарной и технологической обстановки на производстве существуют рекомендации ассоциаций коммерческих пород мирового уровня, в которых минимизируют риск инфицирования животных.

Основными рисками являются болезни молочной железы (вымени), нарушение рационов кормления животных, алгоритмов доения, заготовки кормов, ветеринарного обслуживания, а также травмы конечностей, кожных покровов, глаз, легочные инфекции, заболевания пищеварительного тракта, дисбактериоз кишечника, возникающие вследствие нарушения технологического регламента и влияния неблагоприятных факторов производственной среды. Основными группами риска являются молодняк, коровы в отельный и транзитный периоды, животные на сухостое, а также на выпасах на обводненных участках и загрязненных перегонах.

Врожденный иммунитет важен для выживания животных в неблагоприятных условиях производственной среды, в борьбе с микробными инфекциями. Элементы адаптивного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы), а также эффекторы врожденного иммунитета выполняют следующие функции: обнаружение патогенов, реализацию защиты и обучение адаптивной иммунной системы.

Парадигма распознавания врожденным иммунитетом патогенов у млекопитающих предложена более 10 лет назад на основании

генетических экспериментов на дрозофилах [1]: тогда белкам-рецепторам Toll была дана ключевая роль – быть регулятором передачи сигналов иммунитета.

Толл-подобные рецепторы (TLR, toll-like receptors) воспринимают широкий спектр микробных лигандов, таких как липополисахариды (LPS, lipopolysaccharide), флагеллины, молекулярные структуры на поверхности бактериальных клеток, а также молекулярные фрагменты внутри фагосом (вакуолей, образующихся в процессе фагоцитоза, внутри которых находятся субстраты, подлежащие перевариванию) [2, 3]. При этом существуют патогены, например *Mycobacterium tuberculosis*, которые являются внутриклеточными, – они часто находятся в специализированных компартментах клетки и могут своеобразным способом уклоняться от внеклеточной иммунной сигнализации [4].

Целью данного исследования является анализ генетической и молекулярной структуры иммунного ответа на бактериальные факторы окружающей среды, а также анализ механизмов и особенностей реагирования организма животных, разработанные и проанализированные в рамках работ по проектам экосистемы iДНК-ПЛЕМстат МСХ РФ. Нами был проведен анализ последних литературных и молекулярных данных по ряду исследований реакций врожденного иммунитета на бактерии в цитозоле животных и обоснование того, как внутриклеточная идентификация бактерий может влиять на иммунный ответ.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектом исследований являлись научные данные и результаты их статистической обработки по модельным млекопитающим и сельскохозяйственным животным. Работа осуществ-

влялась в ОС Linux Mint 20.3, а также при помощи таких информационных сетей, как SAS, NCBI Taxonomy, KEGG, GO и UNIPROT. При работе использовались методологии классической и популяционной генетики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Распознавание внутриклеточных бактериальных патогенов

Специфическое распознавание обеспечивает иммунный ответ, который у животных приводит к максимальной эффективности защиты при инфекции. В том числе такие процессы требуют наличия в ткани цитотоксических клеток Т-лимфоцитов или иммунного ответа через Т-хелперы типа Th1 [5].

В последние годы выявлено новое большое семейство белков нуклеотидсвязывающих рецепторов, подобных домену олигомеризации (NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), функционально предназначенных для связывания нуклеиновых кислот и несущих домен олигомеризации (NOD, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors).

Эти белки имеют структуру адоменов, подобную семейству цитозольных R-белков, опосредующих устойчивость к фитопатогенам [6, 7]. Высказана гипотеза, что NLR регулируют иммунитет таким образом, что происходит распознавание бактериальных молекул в цитозоле [8]. Идентифицированы цитоплазматические рецепторы, вызывающие противовирусный иммунный ответ через узнавание вирусной дцРНК (двухцепочечной РНК): ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIGI, retinoic acid-inducible gene) и ген 5, связанный с дифференцировкой меланом (MDA-5, melanoma differentiation-associated protein) [9, 10].

Молекулы NLR и TLR узнают множество бактериальных молекул (рис. 1, табл. 1). Каждый член семейства рецепторов содержит область повторов, богатую лейцином (LRR, leucine-rich repeats), NACHT-домен (Pfam номер PF05729), а также сигнальные модули: домен активации и рекрутирования каспазы (CARD, caspase recruitment domain-containing protein), пирин, или бакуловирусный ингибитор повторения апоптоза (BIR, Baculovirus IAP repeat) [11].

Активация молекул NLR стимулирует два сигнальных пути: активации фактора ядерной транскрипции NF-κB, а также инфламмосомы. Молекула NF-κB- это гетеродимерный фактор транскрипции (промежуточный белковый продукт, который затем трансформируется в два фактора), она является ключевым регулятором противовоспалительного ответа и активирует гены, кодирующие цитокины и химические факторы стимуляции [12].

Фактор NF-κB активируется внеклеточным связыванием с TLR микробных лигандов, и, таким образом, механизмы сигнализации NLR и TLR запускаются независимо. Сигналы от обоих путей будут пересекаться, но при этом использовать общие промежуточные соединения, такие как комплекс ингибитора киназы κB (IKK) (рис. 2). Молекулы NLR также активируют каспазу-1 через образование инфламмосом – мультибелковых комплексов, запускаемых различными активаторами (многобелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа) (см. рис. 1) [13].

Самые важные функции каспазы-1 и инфламмосомы заключаются в переваривании молекул предшественников воспалительных цитокинов про-IL1 и про-IL18 в их зрелые и активные формы, а также в том, чтобы вызывать гибель клеток-носителей возбудителя. Передача сигналов через TLR индуцирует экспрессию про-IL1β. При этом происходит дополнительная активация NLR и далее каспазы-1, расщепление зрелых и активных форм IL1β, их секреция [14].

Рецепторы распознавания внутриклеточных паттернов PRR (некий шаблон, образ молекулярной конструкции возбудителя (организма), обладающий заданной биологической функцией для проникновения в клетку, в т.ч. влиянием на защиту, внедрение, проникновение, иммунитет и т.п.) позволяют организму животных выявлять присутствие бактериальных компонентов в цитозоле и активировать противовоспалительную реакцию. При этом NOD1 и NOD2 узнают в цитозоле муропептиды, полученные из пептидогликана, и образуют комплекс с RICK (RIP, receptor-interacting protein, каспазоподобная протеинкиназа апоптоза, также известная как RIP2). Активация RICK приводит к транслокации в ядро NF-κB с целью дальнейшей индукции и транскрипции генов цитокинов.

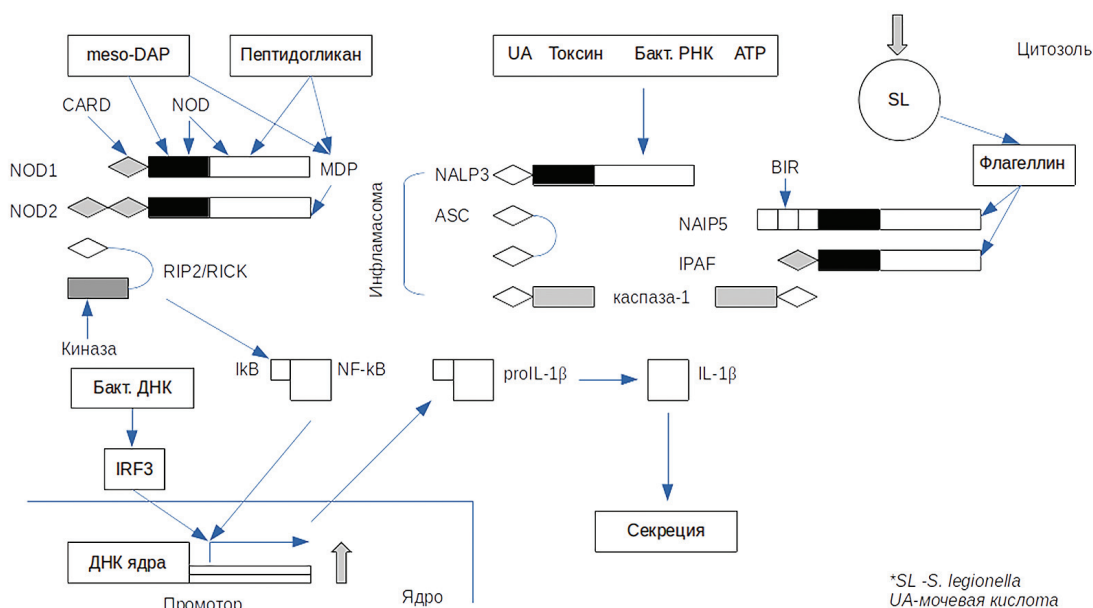


Рис. 1. Внутриклеточные рецепторы стимуляции иммунного ответа во время бактериальной инфекции

Intracellular receptors for stimulating the immune response during bacterial infection

Рецептор NALP3 распознает MDP и бактериальную РНК, эндогенные кристаллы мочевой кислоты, а также высокие концентрации АТР в цитозоле (рецептор NALP1b, реагирующий на летальный токсин возбудителя сибирской язвы, не будет рассмотрен). Активация NALP3 приводит к образованию инфламмосомы, включающей NALP3 – гидрофобный белок, связанный с апоптозом, который содержит домен привлечения каспазы-1, вызывая ее дальнейшее расщепление и активацию. Активная

форма каспазы-1 (caspase-1), в свою очередь, расщепляет предшественник проIL1β до получения его зрелой формы – IL1β, которая затем секретируется из клетки. Рецепторы NAIP5 и IPAF узнают цитозольный флагеллин и также активируют каспазу-1. Цитозольная чужеродная ДНК активирует фактор регуляции транскрипции интерферона-3 (IRF3) и воспринимается в клетке не известным сегодня рецептором (см. рис. 1).

Таблица 1

Внутриклеточные рецепторы ассоциированных с бактериальными патогенами молекулярных паттернов
Intracellular receptors of bacterial pathogen-associated molecular patterns

Семейство рецептора	Наименование	Альтернативное наименование	Лиганд
NOD	NOD1	Card4, CLR7.1	MesoDAP, содержащий муропептиды
	NOD2	Card15, IBD1, PSORAS1, CLR16.3	MDP
NALP	NALP1	Kiaa0926, DEFCAP, NAC, CARD7	Летальный токсин <i>Bacillus anthracis</i>
	NALP3	Криопирин, PYPAF1, CIAS1, CLR1.1	RNA, АТР, мочевые кислоты, MDP
NAIP	NAIP5	BIRC1e	Флагеллин
IPAF	IPAF	Card12, CLAN, CLR2.1	Флагеллин

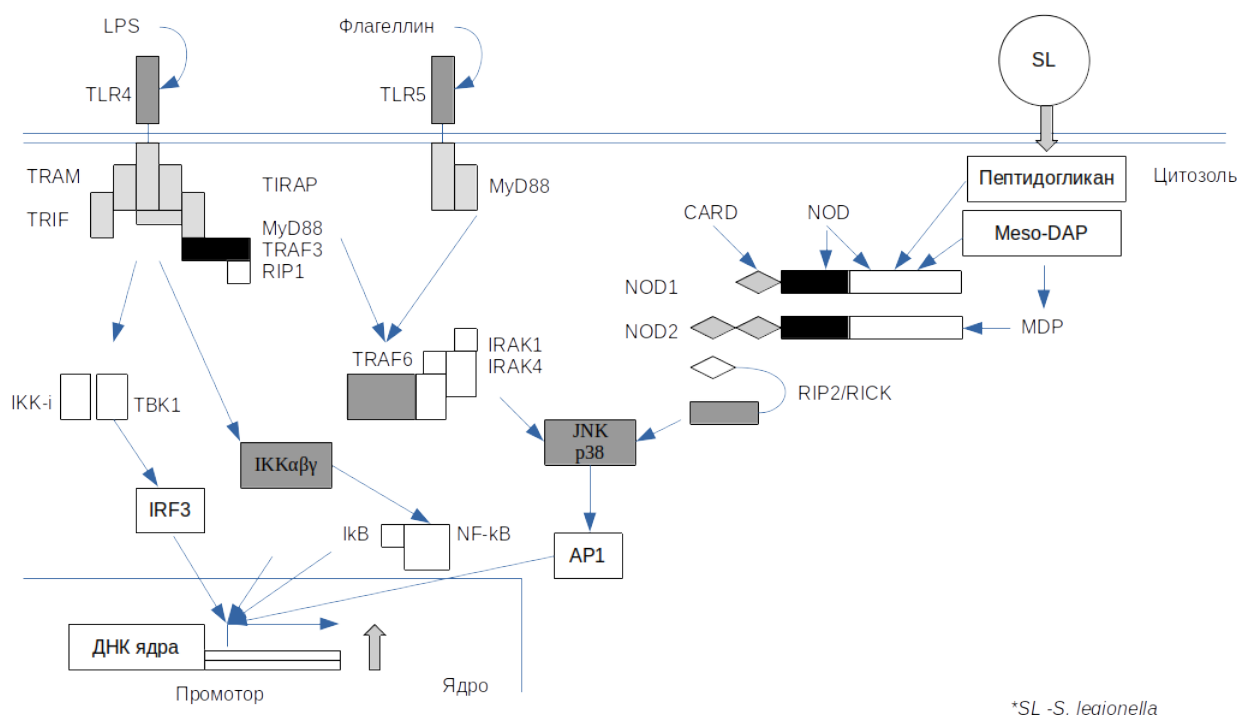


Рис. 2. Связь внеклеточной и внутриклеточной систем передачи сигналов врожденного иммунитета

Relationship between extracellular and intracellular innate immune signalling systems

Связывание лиганда с TLR притягивает в клетки тканей внутриклеточные адаптерные молекулы, которые содержат домен рецептора Toll-интерлейкина-1 (TIR1), а также адаптерный белок (TIRAP) и MyD88. Затем TLR связываются с комплексом сигнальных молекул IRAK4 и IRAK1, активируют TRAF6, что приводит к деградации комплекса IκB, высвобождению фактора NFκB и его перемещению в ядро. Рецептор TLR4 передает сигнал через комплексы TRAF3, TRIF, TRAM и RIP1, активируя TANK-связывающую киназу-1 (TBK1), а после этого – фактор транскрипции IRF3. К активации процесса внутриклеточной идентификации патогенов также приводит вовлечение в иммунную реакцию рецепторов NOD1 и NOD2, и далее происходит передача сигнала через активацию факторов NF-κB, RICK (также известный как RIP2) и комплекс ингибитора киназы IκB (IKK) (см. рис. 2) [15].

2. Взаимодействие рецепторов молекул пептидогликанов NOD1 и NOD2 с молекулами бактерий

Рецепторы NOD1 и NOD2 являются архетипическими членами семейства NLR [8, 16]. Оба белка реагируют на компоненты пептидогликана (PG), полимерной структуры бактерий, образующей у них жесткую клеточную стенку. Рецептор NOD1, который экспрессируется во всех тканях повсеместно, узнает PG-производные мезо-диаминопиме-

линовой кислоты (DAP) – мурамилпептиды, также являющиеся компонентами клеточной стенки у грамотрицательных бактерий [17]. Активность NOD1 инициируется DAP-мурамилтрипептидом [18]. Как минимум, для инициации сигнала NOD необходим мурамилдипептид (MDP), обнаруживаемый как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, который вызывает в моноцитах, макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках кишечника исключительно экспрессию NOD2 [16, 19]. При этом чувствительность лиганда определяют аминокислотные остатки LRR, расположенные на внутренней вогнутой поверхности мотива NOD [17, 20]. После связывания с лигандом NOD1 и NOD2 через активацию факторов NF-κB запускают сигнал через C-jun-N-концевую киназу (JNK), образуя через домены CARD мультибелковые комплексы (см. рис. 1, 2).

Важность NOD в регуляции воспаления подтверждается ассоциациями между мутациями в генах NOD1 и NOD2 и аутовоспалительными заболеваниями [19, 21–23]. Таким образом, данные по инфекции, полученные в клеточных культурах и на модельных животных, подтверждают роль рецепторов NOD в иницировании воспаления посредством индукции экспрессии генов цитокинов. Например, модельные животные –нокаутированные *Nod2^{-/-}* мыши, несущие консервативный аллель *Nod_22939insC*, не

были восприимчивы к внутривенной инфекции *Listeria monocytogenes*, а также они не проявляли спонтанного кишечного воспаления [5, 24].

В модели с человеком консервативный аллель *Nod_3020 ins C* – мутация сдвига рамки считывания – приводила к усечению 33 аминокислот из С-конца белка и обуславливала изменение экспрессии цитокинов NFκB [25]. При этом у гомозиготных мышей-мутантов, которым назначили, чтобы вызвать дисфункцию кишечного барьера, декстрансульфат натрия, наблюдалось усиление воспаления толстой кишки [26]. Мыши с *Nod2*^{-/-} при пероральном приеме *L. monocytogenes* были более восприимчивы к инфицированию из-за снижения экспрессии криптдинов (секретируемых антимикробных пептидов семейства β-дефенсинов) [24]. Таким образом, иммунная функция NOD2, преобладающая в антибактериальном иммунитете, перекрывает кишечный барьер не системно.

3. Взаимодействие рецепторов бактериальной РНК, бактериальных токсинов, пептидогликана, NALP1 и NALP3

Подсемейство рецепторов NLR крупного рогатого скота включает: рецепторы NACHT, LRR и домен PYRIN (NALP). Молекулы NLR имеют структуру, аналогичную рецепторам NOD, но содержат, в дополнение к домену CARD, домен PYRIN (см. рис. 1). Домен NALP специфично связывается с NALP1b, например в ответ на влияние летального токсина сибирской язвы (LeTx, состоит из защитного антигена и летального фактора LF), при этом опосредуется активация каспазы-1 и некроз [27, 28], изменяется восприимчивость макрофагов. При взаимодействии с антигенами фактор Виллебранда типа А или интегрированный домен, содержащий рецепторы токсина сибирской язвы-1 и рецептор токсина антракса-2 (*antraх-2*), при непосредственном участии рецептора NALP1b, обеспечивает перенос LF в цитозоль [29].

Домен NALP3 (известен также как криопирин или CIAS1) реагирует с несколькими лигандами: во-первых, с внутриклеточной бактериальной РНК, MDP, что приводит к образованию NALP3-регулируемых инфламмасом (см. рис. 1). Далее по аналогии с рецепторами NOD, LRR NALP3 определяет активацию MDP в ответ на индукцию секреции IL1β. Если в цитозоль ввести MDP, то это простимулирует созревание проIL1β, но не вызовет секрецию IL1β. Расщепление и секреция IL1 происходят лишь при добавлении LPS, а MDP, таким образом, обеспечивает внеклеточные сигналы через TLR и NLR. Макрофаги с точечной мутацией

в домене NALP3 сверхчувствительны к MDP и выделяют высокий уровень IL1β.

В настоящее время не обнаружено никаких доказательств того, что домен NALP3 в ответ на влияние MDP способствует секреции IL1β [7]. Такое несоответствие может быть вызвано различиями между молекулярной структурой NALP3 или отсутствием в качестве лиганда LPS. При этом пока неизвестно, как бактериальная РНК, типы ее структур, а также соединения имидазохинолина зависимо от NALP3 стимулируют секрецию IL1 и IL1β [30].

Домен NALP3 также реагирует на немикробные триггеры: АТР, кристаллы натриевой соли мочевой кислоты и токсины, внутриклеточные запасы калия, нигерицин или маитотоксин [31, 32], а для эффективной секреции IL1β необходима стимуляция за счет АТР и LPS [33]. При патологических состояниях животных наблюдаются внутриклеточные накопления MDP, высокие концентрации АТР, кристаллы мочевой кислоты, а также потеря внутриклеточного запаса калия. Это рассматривается как сигнал опасности (по вопросу сигналов опасности в клетке будет нами будет проведено отдельное исследование). Следовательно, домен NALP3 способен либо непосредственно реализовать такие структурно не сопоставимые сигналы, либо интегрировать эти сигналы от сильно различающихся путей метаболизма в единую систему сигнализации организма.

4. Рецепторы бактериального флагеллина NAIP5 и IPAФ

Свойства рецептора нейронального белка-5 (NAIP5), ингибирующего апоптоз, уникальны среди NLR тем, что он имеет в качестве эффекторного модуля, в дополнение к доменам NOD и LRR, аминоконцевой набор мотивов BIR [34]. Полиморфизм локуса *Naip5* (*Bircle*), обнаруженный в биологической модели A/J лабораторных мышей, приводит их к повышенной восприимчивости к инфекции грамотрицательным патогеном *Legionella pneumophila* [35–37]. При этом дикий тип рецептора NAIP5 узнает бактериальный флагеллин, инициируется через каспазу-1 и вызывает гибель макрофагов [12, 34, 38].

Рецептор TLR5 обнаруживает внеклеточный флагеллин, передает сигнал через адаптерный белок MyD88. Получается, что активация каспазы-1 происходит одновременно как через NAIP5, так и TLR5-MyD88 – независимым образом, требуя от иммунной системы обеспечения транспорта антигена в цитозоль.

Индукция гибели клеток зависит от системы секреции бактерий IV типа. Предполагается, что система

секреции IV типа является вероятным каналом атаки на клетку, поэтому флагеллин может проникать в цитозоль [12, 34].

На флагеллин *Salmonella enterica serovar typhimurium* (*S. typhimurium*) реагирует домен NAIP5. Это указывает на то, что связывание NAIP5 не происходит, и реагирование для *L. pneumophila* является специфичным [39]. Для связывания с лигандом NAIP5 иммунной системе дополнительно требуется фактор активации протеазы ICE (IPAF) и каспаза-1. В таком случае рост *L. pneumophila* в макрофагах ограничивается, и при этом не нужен IL1 β [12, 15, 21, 32, 34].

В C57BL/6 макрофагах способны активно расти бактерии с дефицитом флагеллина [34, 38]. Это указывает на клеточно-автономную антимикробную функцию NAIP5 и каспазы-1, которая отличается от провоспалительной реакции, опосредованной IL1 β .

В обнаружении флагеллина *S. typhimurium* также участвует рецептор IPAF. Здесь флагеллин, доставляемый в цитозоль, связывается с рецептором и запускает сигнальную сеть иммунной системы, – активирует каспазу-1 через путь сигнализации IPAF, независимо от сигнализации через рецептор TLR5. При этом IPAF-зависимая активация каспазы-1 требует неповрежденной системы секреции III типа, кодируемой через гены патогенности сальмонелл (PE-1) и гены, кодирующие флагеллин [14, 40].

Так как активация с помощью *S. typhimurium* каспазы-1 зависит от систем секреции III и IV типа, то, соответственно, флагеллин и другие бактериальные лиганды могут проникать в цитозоль, например, через системы секреции факторов вирулентности. Сегодня не установлено, являются ли IPAF или NAIP5 для выявления флагеллина в цитозоле основными рецепторами, но ясно, что они могут действовать совокупно [11–12, 27, 35].

Проводятся исследования по выявлению новых цитозольных рецепторов бактерий. Одним из перспективных белков является лектин галектин-3 (LG3, lectin galectin-3), который связывается с молекулами LPS многих видов бактерий и регулирует привлечение в тканях моноцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов [41]. Конкретный вклад LG3 в чувствительность к микробным патогенам неизвестен, определено, что этот белок присутствует в цитозоле, а также секретируется внеклеточно.

Другим кандидатом на роль молекул, распознающих цитозольные паттерны бактерий, является dectin-1, рецептор β -глюкана. Он связывается с грибами и представляет собой класс

рецепторов распознавания паттернов клеточной поверхности [42].

На основании данных о передаче сигналов в ответ на бактериальные лиганды в цитозольном компартменте можно сделать вывод о существовании целого ряда не идентифицированных рецепторов. В этой работе описаны шесть новых белков NLR, которые отвечают за реакцию организма животных на бактериальные лиганды, но известно, что семейство рецепторов NLR человека содержит еще более 30 белков [6], и пока неизвестно, сколько таких молекул будет открыто у крупного рогатого скота, все ли члены семейства NLR воспринимают микробные лиганды как сигналы опасности или это лишь некоторые молекулы, такие как СИТА, регулятор транскрипции генов МНСII. Например, в присутствии ДНК *L. monocytogenes* в цитозоле индуцируется экспрессия IFN α , но при этом рецептор, ответственный за передачу сигнала, не идентифицирован до сих пор [4, 39, 43].

Вирулентный зоонозный патоген *Francisella tularensis* через ассоциированный с апоптозом гидрофобный белок, содержащий домен привлечения каспазы (ASC), запускает образование инфламмосом, при этом используя каспаза-1-зависимый способ попадания в цитозоль клетки (с дальнейшим циклом жизни и размножения в нем). При этом не выявлен какой-либо вероятный рецепторный домен [44].

Показано, что при проникновении бактерий в цитоплазму бактериальная поверхность покрывается убиквитином [45]. На данный момент неясно, какие лиганды или белки запускают процесс убиквитилирования у животных, а также какие молекулы задействованы для этих модификаций, на каком системном уровне и какую функцию выполняет убиквитилирование во врожденном иммунном ответе.

С бактериями (например *M. tuberculosis* и *Streptococcus pyogenes*) в цитозоле клетки организма могут бороться посредством аутофагии, – процесса, при котором цитозольные частицы захватываются клеточными мембранами и отправляются в лизосомы для дальнейшего переваривания [46–48]. Этот процесс запускается при проникновении бактерий в цитозоль в тот момент, когда вакуолярные патогены вызывают повреждение мембраны. При этом в вакуолярную мембрану внедряются специализированные механизмы секреции. Триггер этого процесса также пока еще не известен [49, 50].

ВЫВОДЫ

1. Рецепторы NLR играют важную роль в мониторинге цитозоля млекопитающих, обе-

спечивая узнавание бактериальных патогенов в иммунной системе [2, 51]. Сигнал о лиганде антигена в клетке организма животных передается, усиливается и синергизируется с сигналами от рецепторов клеточной поверхности, таких как TLR. Конечным результатом цитозольной передачи сигналов NLR является запуск провоспалительного ответа через путь активации и секреции цитокинов, NFκB и инфламасомы. При воздействии мутаций в генах системы сигнализации может возникать аутоиммунная реакция [26].

2. Физиологическая роль рецепторов NLR в эффективности воспалительного ответа еще не изучена полностью. Рецепторы NAIP5 и IRAF, по-видимому, важны для узнавания флагеллина *in vitro*, но как это будет наблюдаться на сельскохозяйственных животных, пока не понятно [35, 36, 50]. Дальнейшие исследования, несомненно, прольют свет на то, какие средовые факторы важны, как развивается экспрессия белков иммунитета в клетках в случаях цитозольного поражения, какова избыточность

и специфичность лигандов, как формируется вклад каждого цитозольного рецептора в общую схему врожденного иммунного ответа [42, 51]. Только при таком комплексном подходе к улучшению качества молока и увеличению молочной продуктивности животных и борьба за здоровье коров будет успешной.

Работа поддержана государственным заданием МСХ РФ №2.1.1. «Проведение исследований по разработке способов селекции животных на повышение естественной резистентности в продуктивном периоде и жизнеспособности племенного молодняка при выращивании» по теме «Изучение влияния генных структур крови в детерминации повышенной жизнеспособности крупного рогатого скота и разработка методов их использования в селекции животных на повышение жизнеспособности».

Благодарим доцента, кандидата сельскохозяйственных наук, ведущего научного сотрудника ВНИИплем, заведующего Липецкой лабораторией разведения крупного рогатого скота Н.Ф. Щеголькова за консультации и помощь в написании этой работы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Medzhitov R., Janeway Jr C.A. An ancient system of host defense // *Current opinion in immunology*. – 1998. – Vol. 10, N 1. – P. 12–15. – DOI: 10.1016/s0952-7915(98)80024-1.
2. Генотипная селекция как основа племенной работы / А.Е. Калашников, А.И. Голубков, В.Г. Труфанов и др. // *Вестник КрасГАУ*. – 2021. – № 7 (172). – P. 163–170. – DOI: 10.36718/1819-4036-2021-7-163-170.
3. Kawai T., Akira S. TLR signaling // *Seminars in immunology*. – Academic Press, 2007. – Vol. 19, N 1. – P. 24–32. – DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.004.
4. Innate recognition of bacteria by a macrophage cytosolic surveillance pathway / M. O’Riordan, C.H. Yi, R. Gonzales [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 99, N 21. – P. 13861–13866. – DOI: 10.1073/pnas.202476699.
5. Pamer E.G. Immune responses to *Listeria monocytogenes* // *Nature Reviews Immunology*. – 2004. – Vol. 4, N 10. – P. 812–823. – DOI: 10.1038/nri1461.
6. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease / N. Inohara, M. Chamaillard, C. McDonald, G. Nunez // *Annu. Rev. Biochem.* – 2005. – Vol. 74. – P. 355–383. – DOI: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347.
7. Martinon F., Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens // *Trends in immunology*. – 2005. – Vol. 26, N 8. – P. 447–454. – DOI: 10.1016/j.it.2005.06.004.
8. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides / N. Inohara, Y. Ogura, F.F. Chen [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, N 4. – P. 2551–2554. – DOI: 10.1074/jbc.M009728200.
9. Dostert C., Meylan E., Tschopp J. Intracellular pattern-recognition receptors // *Advanced drug delivery reviews*. – 2008. – Vol. 60, N 7. – P. 830–40. – DOI: 10.1016/j.addr.2007.12.003.
10. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses / H. Kato, O. Takeuchi, S. Sato [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 441, N 7089. – P. 101–105. – DOI: 10.1038/nature04734.
11. Coupling pathogen recognition to innate immunity through glycan-dependent mechanisms / R.C. Davicino, R.J. Elisabe, M.S. Di Genaro, G.A. Rabinovich // *International immunopharmacology*. – 2011. – Vol. 11, N 10. – P. 1457–1463. – DOI: 10.1016/j.intimp.2011.05.002.

12. *Bonizzi G., Karin M.* The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity // *Trends in immunology*. – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 280–288. – DOI: 10.1016/j.it.2004.03.008.
13. *Martinon F., Burns K., Tschopp J.* The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β // *Molecular cell*. – 2002. – Vol. 10, N 2. – P. 417–426. – DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
14. *Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf* / E.A. Miao, C.M. Alpuche-Aranda, M. Dors [et al.] // *Nature immunology*. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 569–575. – DOI: 10.1038/ni1344.
15. *Matzinger P.* The danger model: a renewed sense of self // *Science*. – 2002. – Vol. 296, N 5566. – P. 301–305. – DOI: 10.1126/science.1071059.
16. *Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB* / Y. Ogura, N. Inohara, A. Benito [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, N 7. – P. 4812–4818. – DOI: 10.1074/jbc.M008072200.
17. *Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan* / S.E. Girardin, I.G. Boneca, L.A. Carneiro [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 300 N 5625. – P. 1584–1587. – DOI: 10.1126/science.1084677.
18. *Murine Nod1 but not its human orthologue mediates innate immune detection of tracheal cytoxin* / J.G. Magalhaes, D.J. Philpott, M.A. Nahori [et al.] // *EMBO reports*. – 2005. – Vol. 6, N 12. – P. 1201–1207. – DOI: 10.1038/sj.embor.7400552.
19. *Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection* / S.E. Girardin, I.G. Boneca, J. Viala [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, N 11. – P. 8869–8872. – DOI: 10.1074/jbc.C200651200.
20. *Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition* / T. Tanabe, M. Chamaillard, Y. Ogura [et al.] // *The EMBO journal*. – 2004. – Vol. 23, N. 7. – P. 1587–1597.
21. *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease* / J.P. Hugot, M. Chamaillard, H. Zouali [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 411, N 6837. – P. 599–603. – DOI: 10.1038/35079107.
22. *Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease* / D.P. McGovern, P. Hysi, T. Ahmad [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2005. – Vol. 14, N 10. – P. 1245–1250. – DOI: 10.1093/hmg/ddi135.
23. *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease* / Y. Ogura, D.K. Bonen, N. Inohara [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 411, N 6837. – P. 603–606. – DOI: 10.1038/35079114.
24. *Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract* / K.S. Kobayashi, M. Chamaillard, Y. Ogura [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307, N 5710. – P. 731–734. – DOI: 10.1126/science.1104911.
25. *Eckmann L., Karin M.* NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? // *Immunity*. – 2005. – Vol. 22, N 6. – P. 661–667. – DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.004.
26. *Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing* / S. Maeda, L.C. Hsu, H. Liu [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307, N 5710. – P. 734–738. – DOI: 10.1126/science.1103685.
27. *Boyden E.D., Dietrich W.F.* Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin // *Nature genetics*. – 2006. – Vol. 38, N 2. – P. 240–244. – DOI: 10.1038/ng1724.
28. *Scobie H.M., Young J.A.T.* Interactions between anthrax toxin receptors and protective antigen // *Current opinion in microbiology*. – 2005. – Vol. 8, N 1. – P. 106–112. – DOI: 10.1016/j.mib.2004.12.005.
29. *Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome* / F. Martinon, L. Agostini, E. Meylan, J. Tschopp // *Current Biology*. – 2004. – Vol. 14, N 21. – P. 1929–1934. – DOI: 10.1016/j.cub.2004.10.027.
30. *Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3* / T.D. Kanneganti, N. Ozoren, M. Body-Malapel [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440, N 7081. – P. 233–236. – DOI: 10.1038/nature04517.

31. *Cryopyrin* activates the inflammasome in response to toxins and ATP / S. Mariathasan, D.S. Weiss, K. Newton [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440, N 7081. – P. 228–232. – DOI: 10.1038/nature04515.
32. *Gout-associated* uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome / F. Martinon, V. Pétrilli, A. Mayor [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440, N 7081. – P. 237–241. – DOI: 10.1038/nature04516.
33. *Critical* role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1 / F.S. Sutterwala, Y. Ogura, M. Szczepanik [et al.] // *Immunity*. – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 317–327. – DOI: 10.1016/j.immuni.2006.02.004.
34. *Cytosolic* recognition of flagellin by mouse macrophages restricts *Legionella pneumophila* infection / A.B. Molofsky, B.G. Byrne, N.N. Whitfield [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2006. – Vol. 203, N 4. – P. 1093–1104. – DOI: 10.1084/jem.20051659.
35. *Birc1e* is the gene within the *Lgn1* locus associated with resistance to *Legionella pneumophila* / E. Diez, S.H. Lee, S. Gauthier [et al.] // *Nature genetics*. – 2003. – Vol. 33, N 1. – P. 55–60. – DOI: 10.1038/ng1065.
36. *Naip5* affects host susceptibility to the intracellular pathogen *Legionella pneumophila* / Jr E.K. Wright, S.A. Goodart, J.D. Gowney [et al.] // *Current biology*. – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 27–36. – DOI: 10.1016/s0960-9822(02)01359-3.
37. *The Birc1e* cytosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of *Legionella pneumophila* infection / D.S. Zamboni, K.S. Kobayashi, T. Kohlsdorf [et al.] // *Nature immunology*. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 318–325. – DOI: 10.1038/ni1305.
38. *Flagellin-deficient* *Legionella* mutants evade caspase-1 and *Naip5*-mediated macrophage immunity / T. Ren, D.S. Zamboni, C.R. Roy [et al.] // *PLoS pathogens*. – 2006. – Vol. 2, N 3. – P. e18. – DOI: 10.1371/journal.ppat.0020018.
39. *O’Riordan M., Portnoy D.A.* The host cytosol: front-line or home front? // *Trends in microbiology*. – 2002. – Vol. 10, N 8. – P. 361–364. – DOI: 10.1016/s0966-842x(02)02401-0.
40. *Cytosolic* flagellin requires *Ipaf* for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages / L. Franchi, A. Amer, M. Body-Malapel [et al.] // *Nature immunology*. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 576–582. – DOI: 10.1038/ni1346.
41. *Sato S., Nieminen J.* Seeing strangers or announcing “danger”: galectin-3 in two models of innate immunity // *Glycoconjugate journal*. – 2002. – Vol. 19, N 7. – P. 583–591. – DOI: 10.1023/B:GLYC.0000014089.17121.cc.
42. *Brown G.D., Gordon S.* Immune recognition. A new receptor for beta-glucans // *Nature*. – 2001. – Vol. 413, N 6851. – P. 36–37. – DOI: 10.1038/35092620.
43. *Stetson D.B., Medzhitov R.* Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response // *Immunity*. – 2006. – Vol. 24, N 1. – P. 93–103. – DOI: 10.1016/j.immuni.2005.12.003.
44. *Innate* immunity against *Francisella tularensis* is dependent on the ASC/caspase-1 axis / S. Mariathasan, D.S. Weiss, V.M. Dixit, D.M. Monack // *The Journal of experimental medicine*. – 2005. – Vol. 202, N 8. – P. 1043–1049. – DOI: 10.1084/jem.20050977.
45. *Recognition* of bacteria in the cytosol of mammalian cells by the ubiquitin system / A.J. Perrin, X. Jiang, C.L. Birmingham [et al.] // *Current biology*. – 2004. – Vol. 14, N 9. – P. 806–811. – DOI: 10.1016/j.cub.2004.04.033.
46. *Autophagy* controls *Salmonella* infection in response to damage to the *Salmonella*-containing vacuole / C.L. Birmingham, A.C. Smith, M.A. Bakowski [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Vol. 281, N 16. – P. 11374–11383. – DOI: 10.1074/jbc.M509157200.
47. *Autophagy* defends cells against invading group A *Streptococcus* / I. Nakagawa, A. Amano, N. Mizushima [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 306, N 5698. – P. 1037–1040. – DOI: 10.1126/science.1103966.
48. *Human* IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria / S.B. Singh, A.S. Davis, G.A. Taylor, V. Deretic // *Science*. – 2006. – Vol. 313, N 5792. – P. 1438–1441. – DOI: 10.1126/science.1129577.
49. *Mycobacterium tuberculosis* inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism / V. Deretic, S. Singh, S. Master [et al.] // *Cellular microbiology*. – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. 719–727. – DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00705.x.

50. *Role of the caspase-1 inflammasome in Salmonella typhimurium pathogenesis* / M. Lara-Tejero, F.S. Sutterwala, Y. Ogura [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2006. – Vol. 203, N 6. – P. 1407–1412. – DOI: 10.1084/jem.20060206.
51. *Генетическая изменчивость и функциональные различия толл - подобных рецепторов* / К. Новак, А.Е. Калашников, Л.А. Калашникова и др. // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2021. – № 2. – P. 22–37. – DOI 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.2.22-37.

REFERENCES

1. Medzhitov R., Janeway Jr C.A., An ancient system of host defense, *Current opinion in immunology*, 1998, Vol. 10, No. 1, pp. 12–15, DOI: 10.1016/s0952-7915(98)80024-1.
2. Kalashnikov A.E., Golubkov A.I., Trufanov V.G., Gosteva E.R., Yaluga V.L., Prozherin V.P., *Vestnik KrasGAU*, 2021, No. 7 (172), pp. 163–170, DOI 10.36718/1819-4036-2021-7-163-170. (In Russ.)
3. Kawai T., Akira S., TLR signaling, *Seminars in immunology*, Academic Press, 2007, Vol. 19, No. 1, pp. 24–32, DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.004.
4. O'Riordan M., Yi C.H., Gonzales R., Lee K.D., Portnoy D.A., Innate recognition of bacteria by a macrophage cytosolic surveillance pathway, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, Vol. 99, No. 21, pp. 13861–13866, DOI: 10.1073/pnas.202476699.
5. Pamer E.G., Immune responses to *Listeria monocytogenes*, *Nature Reviews Immunology*, 2004, Vol. 4, No. 10, pp. 812–823, DOI: 10.1038/nri1461.
6. Inohara N., Chamailard M., McDonald C., Nunez G., NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease, *Annu. Rev. Biochem*, 2005, Vol. 74, pp. 355–383, DOI: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347.
7. Martinon F., Tschopp J., NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens, *Trends in immunology*, 2005, Vol. 26, No. 8, pp. 447–454, DOI: 10.1016/j.it.2005.06.004.
8. Inohara N., Ogura Y., Chen F.F., Muto A., Nunez G., Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, Vol. 276, No. 4, pp. 2551–2554, DOI: 10.1074/jbc.M009728200.
9. Dostert C., Meylan E., Tschopp J., Intracellular pattern-recognition receptors, *Advanced drug delivery reviews*, 2008, Vol. 60, No. 7, pp. 830–840, DOI: 10.1016/j.addr.2007.12.003.
10. Kato H., Takeuchi O., Sato S. [et al.], Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses, *Nature*, 2006, Vol. 441, No. 7089, pp. 101–105, DOI: 10.1038/nature04734.
11. Davicino R.C., Elizabe R.J., Di Genaro M.S., Rabinovich G.A., Coupling pathogen recognition to innate immunity through glycan-dependent mechanisms, *International immunopharmacology*, 2011, Vol. 11, No. 10, pp. 1457–1463, DOI: 10.1016/j.intimp.2011.05.002.
12. Bonizzi G., Karin M., The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity, *Trends in immunology*, 2004, Vol. 25, No. 6, pp. 280–288, DOI: 10.1016/j.it.2004.03.008.
13. Martinon F., Burns K., Tschopp J., The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β , *Molecular cell*, 2002, Vol. 10, No. 2, pp. 417–426, DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
14. Miao E.A., Alpuche-Aranda C.M., Dors M. [et al.], Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf, *Nature immunology*, 2006, Vol. 7, No. 6, pp. 569–575, DOI: 10.1038/ni1344.
15. Matzinger P., The danger model: a renewed sense of self, *Science (New York, N.Y.)*, 2002, Vol. 296, No. 5566, pp. 301–305, DOI: 10.1126/science.1071059.
16. Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F., Yamaoka S., Nunez G., Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, Vol. 276, No. 7, pp. 4812–4818, DOI: 10.1074/jbc.M008072200.
17. Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A. [et al.], Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan, *Science*, 2003, Vol. 300, No. 5625, pp. 1584–1587, DOI: 10.1126/science.1084677.
18. Magalhaes J.G., Philpott D.J., Nahori M.A. [et al.], Murine Nod1 but not its human orthologue mediates innate immune detection of tracheal cytotoxin, *EMBO reports*, 2005, Vol. 6, No. 12, pp. 1201–1207, DOI: 10.1038/sj.embor.7400552.

19. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. [et al.], Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection, *Journal of Biological Chemistry*, 2003, Vol. 278, No. 11, pp. 8869–8872, DOI: 10.1074/jbc.C200651200.
20. Tanabe T., Chamaillard M., Ogura Y. [et al.], Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition, *The EMBO journal*, 2004, Vol. 23, No. 7, pp. 1587–1597.
21. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. [et al.], Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease, *Nature*, 2001, Vol. 411, No. 6837, pp. 599–603, DOI: 10.1038/35079107.
22. McGovern D.P., Hysi P., Ahmad T. [et al.], Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease, *Human molecular genetics*, 2005. – Vol. 14, No. 10, pp. 1245–1250, DOI: 10.1093/hmg/ddi135.
23. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. [et al.], A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease, *Nature*, 2001, Vol. 411, No. 6837, pp. 603–606, DOI: 10.1038/35079114.
24. Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y. [et al.], Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract, *Science*, 2005, Vol. 307, No. 5710, pp. 731–734, DOI: 10.1126/science.1104911.
25. Eckmann L., Karin M., NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? *Immunity*, 2005, Vol. 22, No. 6, pp. 661–667, DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.004.
26. Maeda S., Hsu L.C., Liu H. [et al.], Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing, *Science*, 2005, Vol. 307, No. 5710, pp. 734–738, DOI: 10.1126/science.1103685.
27. Boyden E.D., Dietrich W.F., Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin, *Nature genetics*, 2006, Vol. 38, No. 2, pp. 240–244, DOI: 10.1038/ng1724.
28. Scobie H.M., Young J. A.T., Interactions between anthrax toxin receptors and protective antigen, *Current opinion in microbiology*, 2005, Vol. 8, No. 1, pp. 106–112, DOI: 10.1016/j.mib.2004.12.005.
29. Martinon F., Agostini L., Meylan E., Tschopp J., Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome, *Current Biology*, 2004, Vol. 14, No. 21, pp. 1929–1934, DOI: 10.1016/j.cub.2004.10.027.
30. Kanneganti T.D., Ozören N., Body-Malapel M. [et al.], Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3, *Nature*, 2006, Vol. 440, No.7081, pp. 233–236, DOI: 10.1038/nature04517.
31. Mariathasan S., Weiss D.S., Newton K. [et al.], Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP, *Nature*, 2006, Vol. 440, No. 7081, pp. 228–232, DOI: 10.1038/nature04515.
32. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature*, 2006, Vol. 440, No.7081, pp. 237–241, DOI: 10.1038/nature04516.
33. Sutterwala F.S., Ogura Y., Szczepanik M. [et al.], Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1, *Immunity*, 2006, Vol. 24, No. 3, pp. 317–327, DOI: 10.1016/j.immuni.2006.02.004.
34. Molofsky A.B., Byrne B.G., Whitfield N.N. [et al.], Cytosolic recognition of flagellin by mouse macrophages restricts *Legionella pneumophila* infection, *The Journal of experimental medicine*, 2006, Vol. 203, No. 4, pp. 1093–1104, DOI: 10.1084/jem.20051659.
35. Diez E., Lee S.H., Gauthier S. [et al.], Birc1e is the gene within the Lgn1 locus associated with resistance to *Legionella pneumophila*, *Nature genetics*, 2003, Vol. 33, No. 1, pp. 55–60, DOI: 10.1038/ng1065.
36. Wright Jr E.K., Goodart S.A., Growney J.D. [et al.], Naip5 affects host susceptibility to the intracellular pathogen *Legionella pneumophila*, *Current biology*, 2003, Vol. 13, No. 1, pp. 27–36, DOI: 10.1016/s0960-9822(02)01359-3.
37. Zamboni D.S., Kobayashi K.S., Kohlsdorf T. [et al.], The Birc1e cytosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of *Legionella pneumophila* infection, *Nature immunology*, 2006, Vol. 7, No. 3, pp. 318–325, DOI: 10.1038/ni1305.

38. Ren T., Zamboni D.S., Roy C.R., Dietrich W.F., Vance R.E., Flagellin-deficient *Legionella* mutants evade caspase-1-and Naip5-mediated macrophage immunity, *PLoS pathogens*, 2006, Vol. 2, No. 3, pp. e18, DOI: 10.1371/journal.ppat.0020018.
39. O'Riordan M., Portnoy D.A., The host cytosol: front-line or home front? *Trends in microbiology*, 2002, Vol. 10, No. 8, pp. 361–364, DOI: 10.1016/s0966-842x(02)02401-0.
40. Franchi L., Amer A., Body-Malapel M. [et al.] Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages, *Nature immunology*, 2006, Vol. 7, No. 6, pp. 576–582, DOI: 10.1038/ni1346.
41. Sato S., Nieminen J., Seeing strangers or announcing “danger”: galectin-3 in two models of innate immunity, *Glycoconjugate journal*, 2002, Vol. 19, No. 7, pp. 583–591, DOI: 10.1023/B:GLYC.0000014089.17121.cc.
42. Brown G.D., Gordon S., Immune recognition. A new receptor for beta-glucans, *Nature*, 2001, Vol. 413, No. 6851, pp. 36–37, DOI: 10.1038/35092620.
43. Stetson D.B., Medzhitov R., Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response, *Immunity*, 2006, Vol. 24, No. 1, pp. 93–103. – DOI: 10.1016/j.immuni.2005.12.003.
44. Mariathasan S., Weiss D.S., Dixit V.M., Monack D.M., Innate immunity against *Francisella tularensis* is dependent on the ASC/caspase-1 axis, *The Journal of experimental medicine*, 2005, Vol. 202, No. 8, pp. 1043–1049, DOI: 10.1084/jem.20050977.
45. Perrin A.J., Jiang X., Birmingham C.L., So N.S., Brumell J.H., Recognition of bacteria in the cytosol of mammalian cells by the ubiquitin system, *Current biology*, 2004, Vol. 14, No. 9, pp. 806–811, DOI: 10.1016/j.cub.2004.04.033.
46. Birmingham C.L., Smith A.C., Bakowski M.A., Yoshimori T., Brumell J.H., Autophagy controls *Salmonella* infection in response to damage to the *Salmonella*-containing vacuole, *Journal of Biological Chemistry*, 2006, Vol. 281, No. 16, pp. 11374–11383, DOI: 10.1074/jbc.M509157200.
47. Nakagawa I., Amano A., Mizushima N. [et al.], Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*, *Science*, 2004, Vol. 306, No. 5698, pp. 1037–1040, DOI: 10.1126/science.1103966.
48. Singh S.B., Davis A.S., Taylor G.A., Deretic V., Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria, *Science*, 2006, Vol. 313, No. 5792, pp. 1438–1441, DOI: 10.1126/science.1129577.
49. Deretic V., Singh S., Master S., Harris J., Roberts E., Kyei G., Vergne I., Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism, *Cellular microbiology*, 2006, Vol. 8, No. 5, pp. 719–727, DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00705.x.
50. Lara-Tejero M., Sutterwala F.S., Ogura Y. [et al.], Role of the caspase-1 inflammasome in *Salmonella typhimurium* pathogenesis, *The Journal of experimental medicine*, 2006, Vol. 203, No. 6, pp. 1407–1412, DOI: 10.1084/jem.20060206.
51. Novak K., Kalashnikov A.E., Kalashnikova L.A., Geneticheskaya V.L., Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh, 2021, No. 2, pp. 22–37, DOI 10.25687/1996-6733.prodanimbior.2021.2.22. (In Russ.)