

Aysel Gülşan qızı MƏMMƏDOVA
Qərbi Kaspi Universiteti, Təbiət Elmləri Kafedrası
E-mail: kamalovaaysel@gmail.com

AİLƏVİ AĞDƏNİZ ATƏŞİ XƏSTƏLİYİ ZAMANI İLTİHABLAŞMA PROSESİNDƏ İŞ- TİRAK EDƏN İMMUN HÜCEYRƏLƏRDƏ İL-1 β SİQNALININ ÖTÜRÜLMƏ MEXANİZMİ

Xülasə

Ailəvi Ağdəniz Atəşi (AAA) xəstəliyi autosomal ressesiv şəkildə irsi olaraq ötürülən şiddətli qarın və ya döş qəfəsində ağrı, artralgiya, monoartikulyar artrit və məhdud eritematoz dəri səpgiləri ilə təzahür edən, serroz iltihabı ilə təkrarlanan qızdırma epizodları ilə xarakterizə olunan xəstəlikdir. AAA xəstəliyi 16-cı xromosomun qısa qolunda (16p13.3) yerləşən 3505 nukleotidli MEFV geninin biallelik mutasiyası nəticəsində yaranır. Genin əsas funksiyası iltihablaşmanın qarşısını alan 781 amin turşusundan ibarət pirin zülalını ekspressiya etməkdir. Orqanizmin stabil halında iltihablaşma prosesi orqanizmə patogenlər daxil olduğu zaman baş verirsə, AAA xəstəliyi olan şəxslərdə bu proses daim baş verir, yəni xəstəlik zamanı iltihablaşmaya nəzarət mexanizmi pozulur. Xəstəlik zamanı baş verən iltihablaşma prosesinin molekulyar mexanizmi nakaut siçanlar üzərində aparılan təcrübələrlə müəyyənləşdirilmişdir və məlum olmuşdur ki, prosesdə çox sayda siqnal molekulları iştirak edir. Bu məqalədə xəstəlik zamanı baş verən iltihablaşma prosesində iştirak edən İL-1 β siqnalının ötürülmə mexanizmindən bəhs olunur.

Açar sözlər: MEFV, pirin, İL- β , iltihab, sitokin

DOI: <https://doi.org/10.54414/UJSR5483>

Giriş

Orqanizmdə baş verən bütün metabolik proseslərin ciddi struktur təşkili mövcuddur. Lakin hər hansısa kiçik qanunauyğunluğun pozulması bu və ya digər pozuntularla nəticələnir. Bütün avtoinflamuar xəstəliklərdə gen mutasiyaları təbii immun sistemin toxunulmazlığına cavabdeh olan iltihab yolunda pozğunluqla əlaqələndirilir [1]. Ailəvi Ağdəniz Atəşi (AAA) xəstəliyi zamanı da oxşar proses baş verir. AAA xəstəliyi 16-cı xromosomun qısa çiyində olan MEFV geninin mutasiyası nəticəsində düzgün strukturu olmayan pirin zülalının yaranması və bu zülalın öz funksiyasını düzgün icra edə bilməməsi nəticəsində yaranan xəstəlikdir. Zülalın funksiyası iltihablaşmanın qarşısını almaqdır. Lakin AAA xəstəliyi zamanı orqanizmdə iltihaba nəzarət mexanizmi pozulur. Nəticədə, iltihab normal olaraq baş verməməli olduğu hallarda belə baş verir.

Xəstəliyin molekulyar mexanizminin araşdırılması zamanı proses tam aydın olmasa da mexanizm qismən təhmin edilir. Hüceyrə səviyyəsində idarəçilik siqnal mexanizmi əsasında formalaşır. Siqnal yollarında iştirak edən

əksər komponentlər polipeptidlərdir. Prosesdə həm hüceyrə səthi, həm hüceyrə daxili reseptorlar, fermentlər, ionlar iştirak edir. AAA xəstəliyinin siqnal mexanizmində pirin zülalı, sitokinlər, reseptor tirozin kinazlar, adapter zülalları və s. kimi komponentlər iştirak edir.

Qeyd olunduğu kimi MEFV genindəki mutasiyalar pirinin funksiyasının təsirsiz olmasına səbəb olur və bu iltihablaşmaya nəzarət prosesin pozulması üçün ilk başlanğıc sayılır. Pirin bir çox subhüceyrəvi siqnal tənziminə nəzarət edir. Pirin əsasən neytrofillərə, eozinofillərə, monositlərə, dendritik hüceyrələrə, sinovial və peritoneal fibroblastlara (əsasən anadangəlmə immun sistem hüceyrələrində) məxsus zülaldır və Kaspaz-1 aktivasiyasını tənzimləyir [2]. Pirinin quruluşu və funksiyası hələ tam aydınlaşdırılmamış olsa da, onun İL-1 β və digər iltihaba səbəb olan sitokinlərin istehsalına nəzarətdə rolu olduğu aydındır. Sitokinlərin immun reaksiya və iltihabda xüsusilə mühüm rolu var [3, 4, 5, 6]. Öz funksiyalarını hüceyrə səthi sitokin reseptorları vasitəsilə yerinə yetirir. Onlar iltihab və immun re-

aksiyalarda aktiv limfositlər, makrofaqlar, endotel, epitel və birləşdirici toxumalar tərəfindən əmələ gəlir. Onun ifrazı müvəqqətidir. Hüceyrəvi və humoral immun reaksiyaların baş verməsində, iltihablı reaksiyaların stimullaşdırılmasında, hematopoezin tənzimlənməsində, hüceyrələrin çoxalmasına və diferensiasiyasına nəzarət və yaraların sağalma proseslərinin başlamasında mühüm rolları vardır [7]. Fərqli sitokinlər hüceyrədə eyni siqnal yollarını işə sala bilər və ya bir sitokin müxtəlif hüceyrələrdə fərqli siqnal yollarını stimullaşdırır bilər. Hansı prosesə təsir edəcəyi sitokinin təsir etdiyi hüceyrədəxili siqnal yolundan, onun bağlandığı reseptorlardan, reseptorların əlaqəli olduğu alt bölmələrdən və transkripsiya faktorlarından asılı olaraq dəyişir [8].

AAA xəstəliyinin tənzimlənməsində iştirak edən IL-1 β iltihab prosesində çox vacib bir pirogenik sitokindir. Anadangəlmə immun sisteminin qoruyucu hüceyrələri (makrofaqlar və monositlər) IL-1 α və IL-1 β -nin əsas mənbəyidir, lakin epitelial hüceyrələr, endotel hüceyrələri və fibroblastlar da daxil olmaqla bir çox digər hüceyrə növləri də IL-1 α və IL-1 β istehsal edə bilər [9].

ƏSAS MƏTN

IL-1 β siqnalının ötürülməsi

IL-1 reseptoru

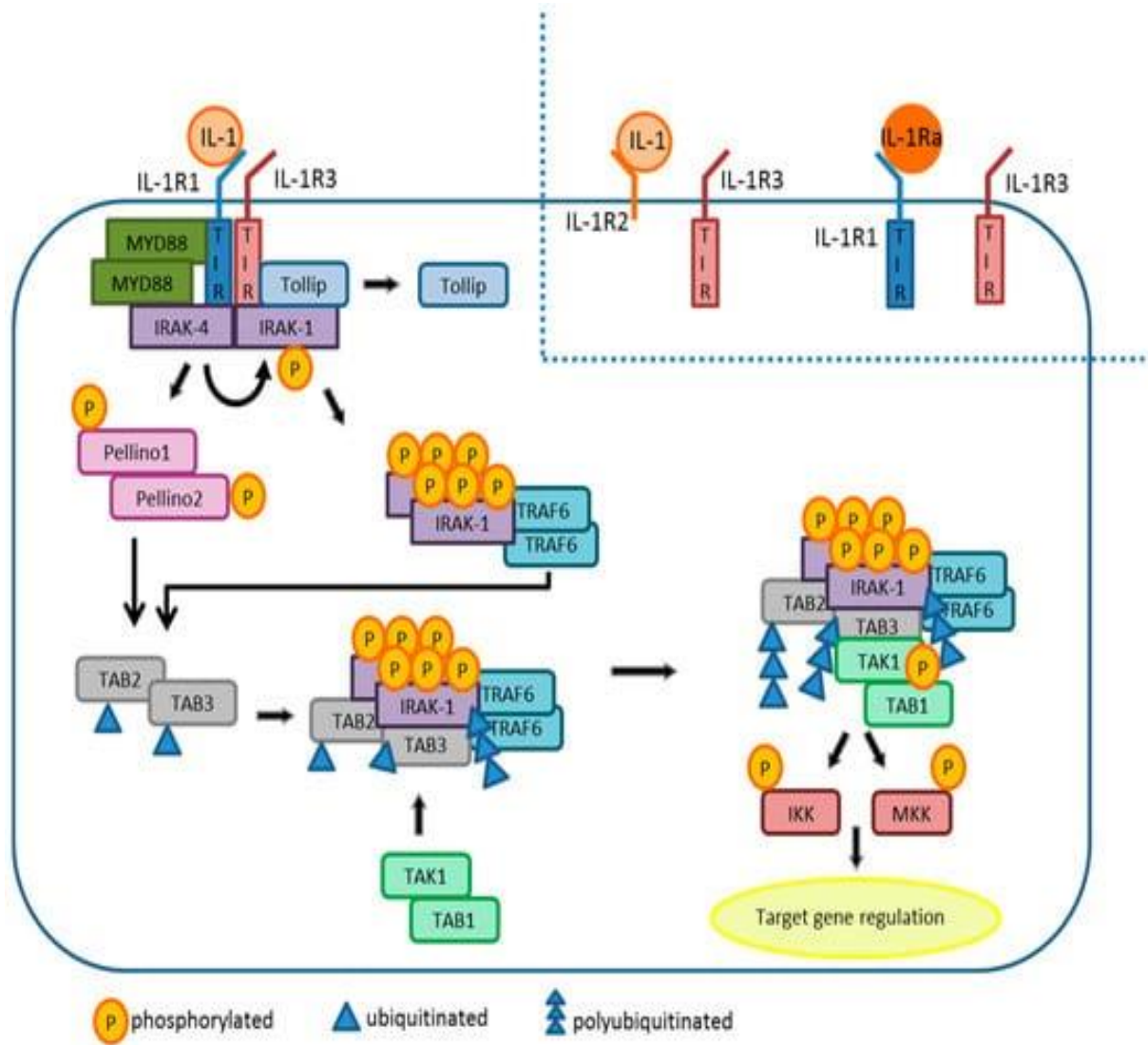
İnterlekin-1 reseptor (IL-1R) ailəsi çox oxşar quruluşa malik 10 üzvdən ibarətdir. Onlar IL-1R2 istisna olmaqla, hüceyrədənkənar immunoqlobulin domenlərindən, həmçinin sitoplazmik Toll/IL-1 reseptor (TIR) domenindən ibarətdir. Bu reseptorlardan yalnız IL-1R1 və IL-1R2 IL-1 α və IL-1 β , eləcə də IL-1Ra reseptor antaqonistini bağlaya bilər [10]. IL-1R2-nin TIR domeninə malik olmadığından, substratın bağlanması zamanı siqnala səbəb ola bilməz [11, 12]. IL-1R2, IL-1 siqnalını başlatmadan IL-1-i bağlamaq qabiliyyətinə görə “aldadıcı reseptor” adlanır [13]. Xüsusilə T hüceyrələri, polimorfonükleer leykositlər, DC, monositlər, makrofaqlar və B hüceyrələri IL-1R1 və IL-1R2-ni ifadə edir [10]. Bundan əlavə, IL-1R1 əksər epitel hüceyrələri tərəfindən ifadə edilir [10]. Siçanlarda IL-1R2 əsasən neytrofillərdə görünür [14, 15].

IL-1 β siqnal kaskadı

IL-1 α və ya IL-1 β agonistlərinin IL-1R1-ə bağlanması reseptorun konformasiya dəyişikliklərinə və IL-1R1/IL-1R3 komplekslərinin

əmələ gəlməsinə səbəb olur [16,17,18] (Şəkil 1). Bu konformasiya dəyişiklikləri IL-1R3-ün TIR sahəsinin IL-1 siqnalını induksiya edən IL-1R1-in TIR sahəsinə yaxınlaşmasına səbəb olur [19]. Alternativ olaraq, IL-1 IL-1R ilə əlaqə qura bilər və bu kompleks sonradan IL-1 siqnalını induksiya etmədən IL-1R3-ə qoşulur [10,20]. Bundan əlavə, reseptor antaqonisti IL-1Ra IL-1R1-ə bağlana bilər və bununla da IL-1R kompleksinin formalaşmasının qarşısını alır [21].

IL-1R kompleksinin əmələ gəlməsi ilə IL-1R1 və IL-1R3-ün iki hüceyrədəxili TIR domenləri TIR domenini ehtiva edən adapter protein MyD88 [22,23,24,25] qəbul edir. Qəbuledici MyD88 zülalları sonrakı siqnallar üçün vacib olan ölüm sahəsinə (DD) təşkil edən oliqomerləri təşkil edir [26]. MyD88-in DD-si IL-1R ilə əlaqəli kinaz (IRAK) ailəsinin zülallarını toplayır. Birincisi, IRAK-4 MyD88-ə, ardınca IRAK-1 və IRAK-2 [27,28], Toll-qarşılıqlı zülal (Tollip) [29], həmçinin Pellino-1 (PELI-1) və Pellino-2 ilə birləşir. PELI-1 və PELI-2 E3-ubiquitin ligazlarıdır [30]. Tolliplə birləşən fosforilləşməmiş IRAK-1 aktiv deyil [31]. IRAK-1 IL-1R kompleksinə bağlandıqda, fosforilləşir və bununla da IRAK-4 aktivliyi vasitəsilə aktivləşir və Tollipdən və IL-1R kompleksindən ayrılır [29,32]. IRAK-1, IRAK-4 tərəfindən aktivləşdirildiyi üçün hiper-autofosforilləşir. Daha sonra, TRAF6 (TNF reseptoru ilə əlaqəli faktor 6) hiperfosforilləşdirilmiş IRAK-1-ə cəlb edilir və ardınca onun E3 ubiquitin ligaz aktivliyi aktivləşir [33]. Eyni zamanda, IRAK-4 PELI-1 və-2-ni fosforlaşdırır və aktivləşdirir [34,35]. TAK1 bağlayan zülal TAB2 və TAB3 aktivləşdirilmiş PELI və ya TRAF6 tərəfindən ubiquitinasiya olunur və TGF β 1 ilə aktivləşdirilmiş kinaz TAK1/TAB1 kompleksini cəlb edir [36]. Bu hadisə TAK1-in autofosforilasiyasına və aktivləşməsinə səbəb olan kompleksin konformasiya dəyişikliyi ilə nəticələnir [37,38]. TAK1, hədəf gen ifadəsini tənzimləyən MKK və ya IKK kompleksi kimi aşağı axın kinazlarını fosforlaşdırır və aktivləşdirir [39]. IRAK-2 IRAK-1-i əvəz edə bilər, lakin o, IRAK-1-in avtofosforilasiya aktivliyindən məhrumdur və buna görə də sürətli deqradasiyaya yönəldilmir [40]. Beləliklə, IRAK-1 IL-1 yolunun daha stabil siqnal komponentidir [10].

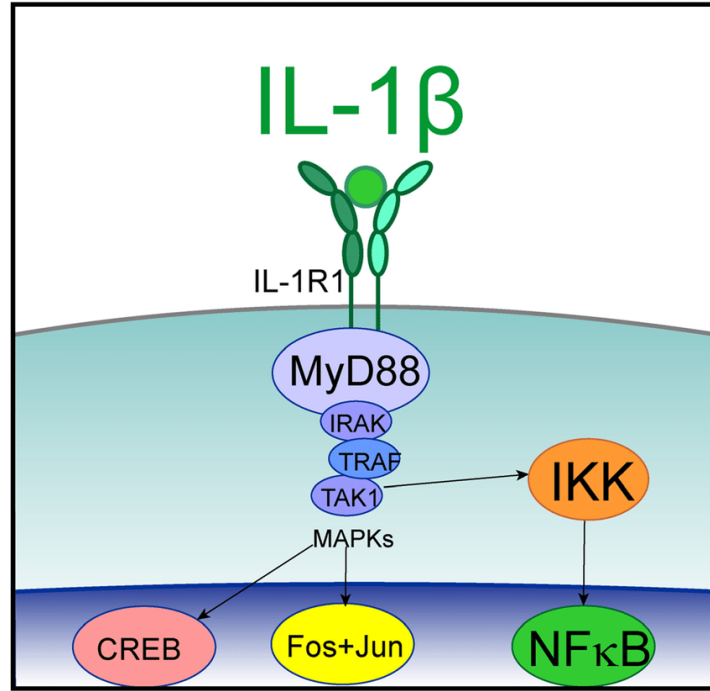


Şəkil 1. Hədəf hüceyrələrdə IL-1 siqnalı. IL-1-in IL1R1/3-ə bağlanması IKK və MKK-nın stimullaşdırılması hesabına hüceyrə aktivləşməsi ilə nəticələnir. IL-1 siqnalı IL-1-in IL1R2/3 aldatma reseptoruna bağlanması və IL-1Ra-nın IL1R1/3-ə rəqabətli bağlanması ilə zəifləyir.

Mənbə: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2155#B90-ijms-19-02155>

Siqnal ötürülməsini qısaca olaraq belə təsvir edilə bilər (Şəkil 2). IL-1 β , IL-1R1 reseptoru vasitəsilə hüceyrə səthinə bağlanaraq və Myd88 və MAPK-nın aktivləşdirilməsini təşviq edərək hüceyrə siqnalını aktivləşdirir, bu da NF- κ B, AP-1 (Fos + Jun) və CREB-nin transkripsiya aktivliyi-

nin artmasına səbəb olur. NF- κ B, ICAM-1 və iltihablı gen ifadəsi daxil olmaqla, yapışma molekullarının tənzimlənməsini, Fos + Jun isə MMP9 kimi matrisi pozan fermentlərin ekspresiyasına səbəb olur. Nəhayət, CREB iltihablı hüceyrələrin sağ qalmasına və iltihablı genlərin ifadəsinə kömək edir.



Şəkil 2. IL-1 β siqnalizasiya.

Mənbə: https://www.researchgate.net/figure/L-1b-signaling-IL-1b-activates-cellular-signaling-by-binding-to-the-cell-surface-IL-1R1_fig4_333662743

AAA xəstəliyi zamanı pirinin ASC adlı adapter zülalı ilə homotipik qarşılıqlı təsiri kaspaza-1-in avtokatalizinə səbəb olur. Pirin mutasiyaları səbəbindən pro-IL-1-in aktiv IL-1-ə çevrilməsi modullaşdırıla bilməz. AAA-də IL-1 β istehsalının həddindən artıq stimullaşdırılması iltihab və qızdırma reaksiyasının artmasına səbəb olur. AAA simptomları, IL-1 β -nin həddindən artıq istehsalı ilə nəticələnən pirinin funksiyalarını pozan mutasiyalar nəticəsində inkişaf edir. Bununla belə, yalnız IL-1 β deyil, həm də aşağı axın sitokin IL-6 AAA-də tutmaların və qızdırmanın inkişafında vacibdir. Kaspaz-1 pro IL-1 β -nin parçalanmasına və bioaktiv IL-1 β -nin sonrakı buraxılmasına cavabdehdir.

Nəticə

Son zamanlarda aparılan tədqiqatlar nəticəsində IL-1 β ifadəsini tənzimləyən parametrlər və patofizioloji şəraitdə IL-1 β -nin çoxşaxəli rolu haqqında çoxlu məlumat toplanmışdır. IL-1 β , kəskin iltihab zamanı leykositlərin infeksiya ocaqlarına infiltrasiyasının zəruri şərti olan immun və endotel hüceyrələrində APC stimullaşdırıcı fəaliyyətini və adezyon reseptorlarının tənzimlənməsini təşviq edir. IL-1 ifadəsini

tənzimləyən komponentlərdə funksional mutasiyalara görə IL-1 β otoinflamatuar xəstəliklərin idarəedicisidir

ƏDƏBİYYAT SIYAHISI:

1. Kastner, D.L., Aksentijevich, I., Goldbach-Mansky, R., 2010. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.*, 9;140 (6):784-90.
2. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3679–3689. [PubMed] [Google Scholar]
3. Suzuki Y, 1999. Genes, cells and cytokines in resistance against development of toxoplasmic encephalitis. *Immunobiology*, 201: 255–271.
4. Viviani B, Bartsaghi S, Corsini E, Galli CL, Marinovich M, 2004. Cytokines role in neurodegenerative events. *Toxicol Lett*, 149: 85-89.
5. Yılmaz O, Önal A, Gökçay F, 2009. Nörodejeneratif süreçlər və ağrıda immunomodulyasyon. *Ayın Kitabı* 108. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir (baskıda).

6. Yilmaz O, Taskiran D, Aydar S, 2004. Cytotoxicity in cytokine stimulated astrocyte cultures: role of IL-6 and nitric oxide. *Neurosci Res Commun*, 34: 2, 82-91.
7. Öztürk c(2001) sitokinler, M.E.Ü. TİP FAKULTESİ DERGİSİ 2(4):523-528
8. Campbell IL, 2005. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Rev*, 48: 2, 166-177
9. Dinarello CA, Sistemli iltihabda IL-1-in bloklanması. *J. Exp. Med.* 201, 1355–1359 (2005).
10. Boraschi, D.; Italiani, P.; Weil, S.; Martin, M.U. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol. Rev.* 2018, 281, 197–232. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. McMahan, C.J. Slack, J.L.; Mosley, B.; Cosman, D.; Lupton, S.D.; Brunton, L.L.; Grubin, C.E.; Wignall, J.M.; Jenkins, N.A.; Brannan, C.I.; et al. A novel IL-1 receptor, cloned from B-cells by mammalian expression, is expressed in many cell-types. *EMBO J.* 1991, 10, 2821–2832. [Google Scholar] [PubMed]
12. Colotta, F.; Dower, S.K.; Sims, J.E.; Mantovani, A. The type ii ‘decoy’ receptor: A novel regulatory pathway for interleukin 1. *Immunol. Today* 1994, 15, 562–566. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Colotta, F.; Re, F.; Muzio, M.; Bertini, R.; Polentarutti, N.; Sironi, M.; Giri, J.G.; Dower, S.K.; Sims, J.E.; Mantovani, A. Interleukin-1 type-II receptor—A decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993, 261, 472–475. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Martin, P.; Palmer, G.; Vigne, S.; Lamacchia, C.; Rodriguez, E.; Talabot-Ayer, D.; Rose-John, S.; Chalaris, A.; Gabay, C. Mouse neutrophils express the decoy type 2 interleukin-1 receptor (IL-1R2) constitutively and in acute inflammatory conditions. *J. Leukoc. Biol.* 2013, 94, 791–802. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
15. Shimizu, K.; Nakajima, A.; Sudo, K.; Liu, Y.; Mizoroki, A.; Ikarashi, T.; Horai, R.; Kakuta, S.; Watanabe, T.; Iwakura, Y. IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages. *J. Immunol.* 2015, 194, 3156–3168. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
16. Lingel, A.; Weiss, T.M.; Niebuhr, M.; Pan, B.; Appleton, B.A.; Wiesmann, C.; Bazan, J.F.; Fairbrother, W.J. Structure of il-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RACP receptors-insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure* 2009, 17, 1398–1410. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Vigers, G.P.; Anderson, L.J.; Caffes, P.; Brandhuber, B.J. Crystal structure of the type-i interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. *Nature* 1997, 386, 190–194. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Schreuder, H.; Tardif, C.; Trump-Kallmeyer, S.; Soffientini, A.; Sarubbi, E.; Akeson, A.; Bowlin, T.; Yanofsky, S.; Barrett, R.W. A new cytokine-receptor binding mode revealed by the crystal structure of the IL-1 receptor with an antagonist. *Nature* 1997, 386, 194–200. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Korherr, C.; Hofmeister, R.; Wesche, H.; Falk, W. A critical role for interleukin-1 receptor accessory protein in interleukin-1 signaling. *Eur. J. Immunol.* 1997, 27, 262–267. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. Lang, D.; Knop, J.; Wesche, H.; Raffetse-der, U.; Kurrle, R.; Boraschi, D.; Martin, M.U. The type ii IL-1 receptor interacts with the IL-1 receptor accessory protein: A novel mechanism of regulation of IL-1 responsiveness. *J. Immunol.* 1998, 161, 6871–6877. [Google Scholar] [PubMed]
21. Greenfeder, S.A.; Nunes, P.; Kwee, L.; Labow, M.; Chizzonite, R.A.; Ju, G. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 13757–13765. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. Muzio, M.; Ni, J.; Feng, P.; Dixit, V.M. IRAK (pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science* 1997, 278, 1612–1615. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Wesche, H.; Henzel, W.J.; Shillinglaw, W.; Li, S.; Cao, Z.D. MyD88: An adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex. *Immunity* 1997, 7, 837–847. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Medzhitov, R.; Preston-Hurlburt, P.; Kopp, E.; Stadlen, A.; Chen, C.Q.; Ghosh, S.; Janeway, C.A. MyD88 is an adaptor protein in the

- htoll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol. Cell* 1998, 2, 253–258. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Burns, K.; Martinon, F.; Esslinger, C.; Pahl, H.; Schneider, P.; Bodmer, J.L.; Di Marco, F.; French, L.; Tschopp, J. MyD88, an adapter protein involved in interleukin-1 signaling. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 12203–12209. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Ferrao, R.; Wu, H. Helical assembly in the death domain (DD) superfamily. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2012, 22, 241–247. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
27. Motshwene, P.G.; Moncrieffe, M.C.; Grossmann, J.G.; Kao, C.; Ayaluru, M.; Sandercock, A.M.; Robinson, C.V.; Latz, E.; Gay, N.J. An oligomeric signaling platform formed by the toll-like receptor signal transducers MyD88 and IRAK-4. *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 25404–25411. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
28. Dossang, A.C.G.; Motshwene, P.G.; Yang, Y.; Symmons, M.F.; Bryant, C.E.; Borman, S.; George, J.; Weber, A.N.R.; Gay, N.J. The N-terminal loop of IRAK-4 death domain regulates ordered assembly of the myddosome signalling scaffold. *Sci. Rep.* 2016, 6. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
29. Burns, K.; Clatworthy, J.; Martin, L.; Martinon, F.; Plumpton, C.; Maschera, B.; Lewis, A.; Ray, K.; Tschopp, J.; Volpe, F. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links irak to the IL-1 receptor. *Nat. Cell Biol.* 2000, 2, 346–351. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Moynagh, P.N. The roles of pellino e3 ubiquitin ligases in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014, 14, 122–131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Li, S.; Strelow, A.; Fontana, E.J.; Wesche, H. Irak-4: A novel member of the irak family with the properties of an irak-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 5567–5572. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Kollwe, C.; Mackensen, A.C.; Neumann, D.; Knop, J.; Cao, P.; Li, S.U.; Wesche, H.; Martin, M.U. Sequential autophosphorylation steps in the interleukin-1 receptor-associated kinase-1 regulate its availability as an adapter in interleukin-1 signaling. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 5227–5236. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33. Baud, V.; Liu, Z.G.; Bennett, B.; Suzuki, N.; Xia, Y.; Karin, M. Signaling by proinflammatory cytokines: Oligomerization of TRAF2 and TRAF6 is sufficient for JNK and IKK activation and target gene induction via an amino-terminal effector domain. *Genes Dev.* 1999, 13, 1297–1308. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Ordureau, A.; Smith, H.; Windheim, M.; Peggie, M.; Carrick, E.; Morrice, N.; Cohen, P. The IRAK-catalysed activation of the E3 ligase function of pellino isoforms induces the Lys63-linked polyubiquitination of IRAK1. *Biochem. J.* 2008, 409, 43–52. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
35. Smith, H.; Peggie, M.; Campbell, D.G.; Vandermoere, F.; Carrick, E.; Cohen, P. Identification of the phosphorylation sites on the E3 ubiquitin ligase pellino that are critical for activation by IRAK1 and IRAK4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 4584–4590. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
36. Strickson, S.; Emmerich, C.H.; Goh, E.T.H.; Zhang, J.; Kellsall, I.R.; Macartney, T.; Hastie, C.J.; Knebel, A.; Peggie, M.; Marchesi, F.; et al. Roles of the TRAF6 and pellino E3 ligases in MyD88 and RANK1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E3481–E3489. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
37. Shim, J.H.; Xiao, C.C.; Paschal, A.E.; Bailey, S.T.; Rao, P.; Hayden, M.S.; Lee, K.Y.; Bussey, C.; Steckel, M.; Tanaka, N.; et al. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo. *Genes Dev.* 2005, 19, 2668–2681. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
38. Sato, S.; Sanjo, H.; Takeda, K.; Ninomiya-Tsuji, J.; Yamamoto, M.; Kawai, T.; Matsumoto, K.; Takeuchi, O.; Akira, S. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 1087–1095. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Hirata, Y.; Takahashi, M.; Morishita, T.; Noguchi, T.; Matsuzawa, A. Post-translational modifications of the TAK1-TAB complex. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 205. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
40. Pauls, E.; Nanda, S.K.; Smith, H.; Toth, R.; Arthur, J.S.C.; Cohen, P. Two phases of inflammatory mediator production defined by the study

of IRAK2 and IRAK1 knock-in mice. *J. Immunol.* 2013, 191, 2717–2730. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Айсель Гюльшан кызы МАММАДОВА

МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА IL-1В В КЛЕТКАХ ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СЕМЕЙНОМ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОМ ЛИХОРАДКИ

Резюме

Семейная средиземноморская лихорадка — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодическими приступами лихорадки с серозным воспалением, проявляющимися сильными болями в животе или груди, артралгией, моноартикулярным артритом и ограниченной эритематозной сыпью на коже. ССЛ вызывается биалельной мутацией 3505-нуклеотидного гена MEFV, расположенного на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3). Основная функция гена - экспрессия 781 аминокислотного белка пирин, который предотвращает воспаление. В стабильном состоянии организма воспалительный процесс возникает при попадании патогенов в организм, но у людей с ССЛ этот процесс происходит постоянно, то есть механизм контроля воспаления нарушается во время болезни. Молекулярный механизм воспалительного процесса, возникающего во время болезни, был определен в ходе экспериментов на нокаутных мышах, и было обнаружено, что в нем участвует большое количество сигнальных молекул. В данной статье рассматривается механизм сигнальной трансдукции IL-1 β , участвующий в воспалительном процессе во время болезни.

Ключевые слова: MEFV, пирин, IL- β , воспаление, цитокин.

Aysel Gulshan MAMMADOVA

MECHANISM OF IL-1 β SIGNAL TRANSDUCTION IN IMMUNE CELLS INVOLVED IN THE INFLAMMATION PROCESS DURING FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DISEASE

Summary

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent episodes of fever with serous inflammation, characterized by severe abdominal or chest pain, arthralgia, monoarticular arthritis, and a limited erythematous skin rash. It is caused by a biallelic mutation of the 3505-nucleotide MEFV gene located on the short arm of the chromosome (16p13.3). The main function of the gene is to express a pyrin protein consisting of 781 amino acids that prevents inflammation. If the inflammatory process occurs when pathogens enter the body in a stable state, in people with AAA disease this process occurs constantly, that is, the inflammation control mechanism is disturbed during the disease. The molecular mechanism of the inflammatory process that occurs during the disease was determined by experiments on knockout mice, and it was found that a large number of signaling molecules are involved in the process. In this article, we will discuss the mechanism of IL-1 β signal transduction, which is involved in the inflammatory process that occurs during the disease.

Key words: MEFV, pyrin, IL- β , inflammation, cytokine

Daxil olub: 12.07.2024