

МЕЛАТОНИН КАК ИНДУКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК Th17: НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Куклина Е.М.¹, Сурсякова Н.В.², Данченко И.Ю.³,
Глебездина Н.С.¹, Байдина Т.В.³

¹ «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

² ГАУЗ «Пермский краевой госпиталь ветеранов войн», г. Пермь, Россия

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Резюме. Клетки иммунной системы чувствительны к действию мелатонина, и наиболее очевидной мишенью действия гормона является Т-хелперная субпопуляция Th17: помимо двух высокоаффинных мембранных рецепторов для мелатонина, MT1 и MT2, эти клетки экспрессируют ядерный рецептор, ROR α . В ряду вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигналов от мелатониновых рецепторов, особый интерес в настоящее время вызывают белки семейства сиртуинов. Известно, что в неопухолевых клетках сиртуин 1 (SIRT1) не только усиливает экспрессию в ответ на действие мелатонина, но и участвует в реализации мелатониновых эффектов, на что указывают данные ингибиторного анализа с использованием специфического блокатора SIRT1 или соответствующих siRNA/shRNA. Это относится к регуляции циркадных осцилляторов, а также к противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим эффектам мелатонина. Дальнейшие механизмы активности SIRT1 в клетке включают транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов за счет деацетилирования гистонов и негистоновых белков, и очевидной мишенью SIRT1 является транскрипционный фактор ROR α – именно этот фактор опосредует классический мелатонин/SIRT1-зависимый контроль транскрипции ключевых циркадных регуляторов, гены которых имеют в промоторе ROR-связывающие последовательности. Эти данные поднимают вопрос о функциях SIRT1 в других клетках, экспрессирующих ROR α , в частности в Т-хелперах Th17, для которых он является одним из двух ключевых дифференцировочных факторов, наряду с ROR γ t. И если для ROR α такая связь пока остается гипотетической, для ROR γ t она убедительно продемонстрирована.

Адрес для переписки:

Куклина Елена Михайловна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-84-31.
E-mail: ibis_07@mail.ru

Address for correspondence:

Elena M. Kuklina
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (342) 280-84-31.
E-mail: ibis_07@mail.ru

Образец цитирования:

Е.М. Куклина, Н.В. Сурсякова, И.Ю. Данченко,
Н.С. Глебездина, Т.В. Байдина «Мелатонин как
индуктор дифференцировки клеток Th17: новые
механизмы» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 4. С. 769–774.
doi: 10.46235/1028-7221-16851-MAA

© Куклина Е.М. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.M. Kuklina, N.V. Sursyakova, I.Yu. Danchenko,
N.S. Glebezina, T.V. Baidina “Melatonin as an inducer
of Th17 cell differentiation: new mechanisms”, *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024,
Vol. 27, no. 4, pp. 769–774.
doi: 10.46235/1028-7221-16851-MAA

© Kuklina E.M. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16851-MAA

на в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*: показано, что SIRT1 напрямую связывается с ROR γ t и стимулирует развитие клеток Th17, а блокада сиртуина подавляет дифференцировку этих клеток в норме и препятствует развитию Th17-ассоциированной патологии у мышей. Суммируя эти данные, можно с уверенностью прогнозировать существование нового механизма регуляции Т-хелперной популяции Th17 мелатонином, через активацию сиртуина SIRT1, и этот механизм необходимо учитывать при интерпретации данных по иммунорегуляторной активности мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, ROR α , ROR γ t, Т-хелперы, Th17, Treg, сиртуины

MELATONIN AS AN INDUCER OF Th17 CELL DIFFERENTIATION: NEW MECHANISMS

Kuklina E.M.^a, Sursyakova N.V.^b, Danchenko I.Yu.^c, Glebezdina N.S.^a, Baidina T.V.^c

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

^b Perm Regional Hospital for War Veterans, Perm, Russian Federation

^c E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Abstract. Cells of the immune system are sensitive to the action of melatonin, and the most obvious target of the hormone is the Th17 T helper subset: in addition to two high-affinity membrane receptors for melatonin, MT1 and MT2, these cells express a nuclear receptor, ROR α . Among the secondary messengers involved in the transmission of signals from melatonin receptors, proteins of the sirtuin family are currently of particular interest. It is known that in non-tumor cells, sirtuin 1 (SIRT1) not only increases its expression in response to melatonin, but is also involved in the implementation of melatonin effects, as indicated by inhibitory assays using a specific SIRT1 blocker or corresponding siRNA/shRNA. This relates to the regulation of circadian oscillators, as well as the anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic effects of melatonin. Further mechanisms of SIRT1 activity in the cell include transcriptional and posttranscriptional regulation of gene expression through deacetylation of histones and non-histone proteins, and the apparent target of SIRT1 is the transcription factor ROR α . It is this factor that mediates classical melatonin/SIRT1-dependent transcriptional control of key circadian regulators, the genes of which have ROR-binding sequences in their promoters. These data raise questions about the functions of SIRT1 in other cells expressing ROR α , in particular in Th17 T helper cells, for which it is one of two key differentiation factors, along with ROR γ t. And if for ROR α such a connection still remains hypothetical, for ROR γ t it has been convincingly demonstrated in studies both *in vivo* and *in vitro*: it has been shown that SIRT1 directly binds to ROR γ t and stimulates the development of Th17 cells, and blockade of sirtuin suppresses the differentiation of these cells in normal and prevents the development of Th17-associated pathology in mice. Summarizing these data, we can confidently predict the existence of a new mechanism for the regulation of the T helper Th17 population by melatonin, through the activation of sirtuin SIRT1, and this mechanism must be taken into account when interpreting data on the immunoregulatory activity of melatonin.

Keywords: melatonin, ROR α , ROR γ t, T-helpers, Th17, Tregs, sirtuins

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-25-00331.

Введение

Мелатонин – это гормон, секретируемый преимущественно эпифизом и регулирующий ши-

рокий спектр биологических реакций организма, в том числе иммунных. Клетки иммунной системы чувствительны к действию мелатонина, и наиболее очевидной мишенью действия гормона является Т-хелперная субпопуляция Th17: помимо двух высокоаффинных мембранных мела-

тониновых рецепторов, MT1 и MT2, эти клетки экспрессируют ядерный рецептор для мелатонина, ROR α [4, 10], который одновременно служит одним из двух основных факторов дифференцировки Th17 [11]. Вторичные мессенджеры, участвующие в передаче сигналов от мелатониновых рецепторов, активно изучаются, и особый интерес в исследованиях мелатонина в настоящее время вызывают белки семейства сиртуинов, получившие название от аббревиатуры SIR (Silent Information Regulator) и вовлеченные в регуляцию метаболических и ростовых путей организма. Прежде всего это относится к первому члену семейства, SIRT1.

Материалы и методы

Поиск литературы о SIRT1-зависимых эффектах мелатонина в Т-лимфоцитах и нелимфоидных клетках проводился в базе данных PubMed с использованием соответствующих ключевых слов, без ограничения по языку и дате публикации.

Результаты и обсуждение

SIRT1 представляет собой NAD⁺-зависимую протеиндеацетилазу, которая играет решающую роль в циркадной регуляции, клеточном цикле, репликативном старении, воспалении и многих других процессах. В целом ряде работ показано, что мелатонин участвует в синтезе SIRT1 в норме и при патологии, а при экзогенном введении усиливает его экспрессию в нейронах гиппокампа [3] и клетках микроглии [9], в пораженных тканях легких [8], почек [1], в кардиомиоцитах [13]. Более того, SIRT1 участвует в реализации мелатониновых эффектов, на что указывают данные ингибиторного анализа с использованием специфического блокатора SIRT1 или соответствующих siRNA/shRNA. Прежде всего это относится к мелатонин-зависимой регуляции циркадных осцилляторов — как центральных, так и в периферических [3]. Наряду с этим, есть многочисленные свидетельства участия SIRT1 в эффектах мелатонина, не связанных с циркадной регуляцией, в частности противовоспалительных. Так, у животных с хронической обструктивной болезнью легких, индуцированной ЛПС, мелатонин подавлял воспаление в дыхательных путях за счет SIRT1-зависимого ингибирования экспрессии инфламмосомы NLRP3 в тканях легких и уровня IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже, что под-

тверждалось частичной отменой мелатониновых эффектов специфическим ингибитором сиртуина EX527 [8]. Тот же ингибитор блокировал мелатонин-зависимое снижение уровня TNF α и IL-1 β в модели острого повреждения почек вследствие тяжелых ожогов у крыс [1], кардиопротективное действие мелатонина, включая его антиоксидантные и антиапоптотические эффекты в кардиомиоцитах, при сердечной ишемии/реперфузии у крыс [13] или в ЛПС-стимулированных клетках микроглии [9].

Механизмы мелатонин/сиртуин-зависимой сигнализации только начинают изучаться. Известно, что SIRT1 участвует в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством деацетилирования гистонов и негистоновых белков. В частности, его мишенями являются такие факторы, как p53, FoxO и NF- κ B [1,14]. Еще одной очевидной мишенью SIRT1 является транскрипционный фактор ROR α — ядерный орфанный рецептор, родственный рецепторам ретиноевой кислоты, член суперсемейства стероид/тиреоидных рецепторов. Он имеет тесную связь с циркадной системой: с одной стороны, ROR α сам подвержен циркадной регуляции через E-box; с другой стороны, он контролирует транскрипцию ключевых циркадных регуляторов Bmal1 и Clock, гены которых имеют в промоторе ROR-связывающие последовательности (RORE). Механизм заключается в деацетилировании PGC-1 α (коактиватор поли-ADP-рибозополимеразы- γ -1 α) сиртуином SIRT1. Деацетилированная форма PGC-1 α связывается с ROR α , промотируя активацию последовательностей RORE в контрольных областях генов Bmal1 и Clock [2, 6]. В связи с этим возникает вопрос о функциях SIRT1 в других клетках, экспрессирующих ROR α , в частности в Т-хелперах Th17, для которых ROR α является одним из двух ключевых дифференцировочных факторов, наряду с ROR γ t. И если для ROR α эта связь пока гипотетическая, то для ROR γ t она убедительно продемонстрирована в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Показано, в частности, что у животных с SIRT1^{-/-} CD4Т-лимфоцитами дифференцировка клеток Th17 снижена, при неизменной экспрессии ROR γ t, как и у интактных животных на фоне специфического ингибитора сиртуина Ex-527, что свидетельствует об участии SIRT1 в промотировании такой дифференцировки [5]. Продемонстрировано прямое связывание SIRT1 с С-терминальным районом ROR γ t (aa 304-495) и

деацетилирование трех остатков лизина в ДНК-связывающем домене ROR γ t — как в тимоцитах, так и в клетках Th17. Более того, подтверждена роль деацетилирования в ROR γ t-зависимой транскрипции. Известно, что ROR γ t оказывает противоположные транскрипционные эффекты на два ключевых гена в клетках Th17: он активирует промотор IL-17 и подавляет промотор IL-2, причем оба эффекта ROR γ t имеют решающее значение для клеток Th17, поскольку IL-2 является негативным регулятором дифференцировки клеток Th17. Авторами показано, что деацетилированный ROR γ t является наиболее эффективной формой как для стимулирования транскрипции IL-17, так и для подавления транскрипции IL-2 [5]. И наконец, продемонстрировано участие SIRT1 в Th17-ассоциированной патологии — экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ), мышинной модели рассеянного склероза, который развивается в ответ на иммунизацию пептидом миелин-олигодендроцитарного гликопротеина: лимфоцитарная инфильтрация ЦНС и демиелинизация были существенно ниже у Sirt1^{-/-} мышей, а также у нативных животных на фоне ингибитора сиртуина Ex-527 [5]. В то же время есть целый ряд работ, демонстрирующих негативную роль SIRT1 в дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) — клеток, которые развиваются из общего с Th17 предшественника и обладают противоположными, противовоспалительными свойствами [7, 12]. Таким образом, SIRT1 регулирует баланс Th17/Treg, что должно вносить вклад в

развитие Th17-ассоциированных заболеваний, в первую очередь, аутоиммунных.

Таким образом, SIRT1 регулирует баланс Th17/Treg, что должно вносить вклад в развитие Th17-ассоциированных заболеваний, в первую очередь, аутоиммунных.

Заключение

Подведем итоги. С одной стороны, на сегодняшний день имеется немало данных, подтверждающих мелатонин-зависимую активацию экспрессии сиртуина SIRT1 в разных типах клеток за пределами иммунной системы, а также участие транскрипционного фактора ROR α в опосредовании мелатонин/SIRT1-сигнала в регуляции циркадных осцилляторов. С другой стороны, убедительно показана экспрессия SIRT1 в иммунных клетках, в том числе в клетках Th17, и его участие в активации транскрипционной активности ROR γ t — ключевого дифференцировочного фактора Th17. Суммируя эти данные, можно с уверенностью прогнозировать существование нового механизма регуляции Т-хелперной популяции Th17 мелатонином, через активацию сиртуина SIRT1 — возможно, сиртуин участвует в передаче сигнала от мембранных мелатониновых рецепторов (MT1/MT2) ядерному (ROR α), в дополнение к прямому связыванию, и этот механизм необходимо учитывать при интерпретации данных по иммунорегуляторной активности мелатонина.

Список литературы / References

1. Bai X.Z., He T., Gao J.X., Liu Y., Liu J.Q., Han S.C., Li Y., Shi J.H., Han J.T., Tao K., Xie S.T., Wang H.T., Hu D.H. Melatonin prevents acute kidney injury in severely burned rats via the activation of SIRT1. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 32199. doi: 10.1038/srep32199.
2. Chang H.C., Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*, 2013, Vol. 153, pp. 1448-1460.
3. Chang H.M., Wu U.I., Lan C.T. Melatonin preserves longevity protein (sirtuin 1) expression in the hippocampus of total sleep-deprived rats. *J. Pineal. Res.*, 2009, Vol. 47, no. 3, pp. 211-220.
4. Lardone P.J., Guerrero J.M., Fernández-Santos J.M., Rubio A., Martin-Lacave I., Carrillo-Vico A. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor. *J. Pineal. Res.*, 2011, Vol. 51, no. 4, pp. 454-462.
5. Lim H.W., Kang S.G., Ryu J.K., Schilling B., Fei M., Lee I.S., Kehasse A., Shirakawa K., Yokoyama M., Schnölzer M., Kasler H.G., Kwon H.S., Gibson B.W., Sato H., Akassoglou K., Xiao C., Littman D.R., Ott M., Verdin E. SIRT1 deacetylates ROR γ t and enhances Th17 cell generation. *J. Exp. Med.*, 2015, Vol. 212, no. 5, pp. 607-617.
6. Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J.D. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 2007, Vol. 447, no. 7143, pp. 477-481.

7. van Loosdregt J., Vercoulen Y., Guichelaar T., Gent Y.Y., Beekman J.M., van Beekum O., Brenkman A.B., Hijnen D.J., Mutis T., Kalkhoven E., Prakken B.J., Coffers P.J. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 5, pp. 965-974.
8. Peng Z., Zhang W., Qiao J., He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, Vol. 62, pp. 23-28.
9. Shah S.A., Khan M., Jo M.H., Jo M.G., Amin F.U., Kim M.O. Melatonin stimulates the SIRT1/Nrf2 signaling pathway counteracting lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress to rescue postnatal rat brain. *CNS Neurosci. Ther.*, 2017, Vol. 23, no. 1, pp. 33-44.
10. Wiesenberg I., Missbach M., Kahlen J.P., Schröder M., Carlberg C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res.*, 1995, Vol. 23, pp. 327-333.
11. Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R., Akimzhanov A., Kang H.S., Chung Y., Ma L., Shah B., Panopoulos A.D., Schluns K.S., Watowich S.S., Tian Q., Jetten A.M., Dong C. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity*, 2008, Vol. 28, pp. 29-39.
12. Yang X., Lun Y., Jiang H., Liu X., Duan Z., Xin S., Zhang J. SIRT1-regulated abnormal acetylation of FOXP3 induces regulatory T-cell function defect in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*, 2018, Vol. 28, no. 2, pp. 246-256.
13. Yu L., Sun Y., Cheng L., Jin Z., Yang Y., Zhai M., Pei H., Wang X., Zhang H., Meng Q., Zhang Y., Yu S., Duan W. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: Role of SIRT1. *J. Pineal. Res.*, 2014, Vol. 57, no. 2, pp. 228-238.
14. Zhao L., An R., Yang Y., Yang X., Liu H., Yue L., Li X., Lin Y., Reiter R.J., Qu Y. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via attenuating inflammation, apoptosis, and oxidative stress: The role of SIRT1 signaling. *J. Pineal. Res.*, 2015, Vol. 59, no. 2, pp. 230-239.

Авторы:

Куклина Е.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Сурякова Н.В. — к.м.н., врач-невролог ГАУЗ «Пермский краевой госпиталь ветеранов войн», г. Пермь, Россия

Данченко И.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Authors:

Kuklina E.M., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Suryakova N.V., PhD (Medicine), Neurologist, Perm Regional Hospital for War Veterans, Perm, Russian Federation

Danchenko I.Yu., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Neurology and Medical Genetics, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Глебездина Н.С. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Байдина Т.В. — д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Glebezina N.S., PhD (Biology), Junior Research Associate, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Baidina T.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Neurology and Medical Genetics, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 25.04.2024

Received 01.04.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 25.04.2024