

Интерфероны первого типа — индукция и механизмы противовирусного действия

А. Н. ВАСИЛЬЕВ¹, В. В. МАЛИНОВСКАЯ², В. В. ПАРФЕНОВ², Е. В. ДМИТРИЕВА²

¹ Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП, Москва,

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Type 1 Interferons: Induction and Mechanisms of Antiviral Action

A. N. VASILYEV¹, V. V. MALINOVSKAYA², V. V. PARFENOV², E. V. DMITRIEVA²

¹ Institute of Preclinical and Clinical Investigation of Drugs, Moscow

² N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Интерферон (ИФН) был открыт более 50 лет назад Айзексом и Линденманном, посвятившими свои многолетние исследования вирусной интерференции [1]. Они сообщили о том, что клетки хорионаллантоисной оболочки куриных эмбрионов, зараженные вирусом гриппа, продуцируют секретрируемый фактор, который придает ранее не инфицированным клеткам состояние невосприимчивости к вирусной инфекции. Важно, что клетки становились резистентными как к гомологичному, так и к гетерологичным вирусам. Авторы назвали открытый ими фактор ИФН, предполагая, что именно он лежит в основе явления вирусной интерференции. Затем был осуществлен синтез ИФН в культуральной среде человеческих лейкоцитов, инфицированных вирусом; этот ИФН после некоторой очистки использовали в первых клинических испытаниях [2]. Однако использовавшийся препарат представлял собой белковую фракцию, в которой ИФН составлял менее 1%, и было не вполне ясно, какое действие этого препарата было обусловлено собственно ИФН, а какое — контаминирующими препарат белками. Только в 1978 году благодаря новым методам разделения белков — высокоэффективной жидкостной хроматографии с прямой и обратной фазой — были получены очищенные интерфероны α и β в количествах, достаточных для химических, биологических и иммунологических исследований [3–5].

В дальнейшем, по мере разработки технологии рекомбинантных ДНК, несколько групп исследователей получили разные подтипы рекомбинантного человеческого ИФН- α [6–8] и ИФН- β [6, 9–11] в гораздо больших количествах, чем дают лейкоциты или другие клетки, инфицированные вирусом.

ИФН представляют собой семейство цитокинов с широким спектром биологической активности [12]. В зависимости от выполняемых функций типов клеток-продуцентов и типов рецепторов ИФН разделяют на три группы: ИФН I типа, или вирусные ИФН, включающие ИФН- α и ИФН- β , а также ИФН- ω , - ϵ , - κ ; ИФН II типа, или иммунные ИФН, к которым относят ИФН- γ ; и ИФН III типа, которые раньше именовали как интерфероноподобные белки, к ним относят ИФН λ_{1-3} [13] (таблица). Основная функция ИФН I и III типа — противовирусная активность, а ИФН II типа — иммунорегуляторная. У человека описано 13 подтипов ИФН- α , основными продуцентами являются плазматоцитодендритные клетки [14], кроме того, его синтезируют макрофаги. ИФН- β продуцируется фибробластами, макрофагами, эпителиальными клетками. ИФН I типа быстро индуцируются в ответ на вирусную инфекцию при взаимодействии компонентов вируса, таких как гликопротеины оболочки или двуспиральная РНК, с патоген-распознающими рецепторами на поверхности или в цитоплазме клетки. ИФН II типа выделяются в ответ на митогенную или антигенную стимуляцию лимфоцитов при участии интерлейкинов IL-2, IL-12, IL-18, IFN- β и костимулирующих рецепторов на поверхности клеток. Если синтезировать ИФН- α/β способны в культуре практически все типы инфицированных вирусом клеток, то ИФН- γ синтезируют только клетки иммунной системы: натуральные киллеры, CD4 Th1-клетки и CD8-цитотоксические Т-лимфоциты [15]. Далее речь пойдет о механизмах индукции и противовирусного действия ИФН I типа.

Индукция синтеза интерферонов I типа

Для элиминации вирусной инфекции организму необходимо хорошо координированное взаимодействие систем врожденного и приобретенно-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 123182 Москва, Щукинская ул., 6. ИДКЭЛС

Биологические свойства интерферонов человека

	ИФН I типа (ИФН-α и ИФН-β)	ИФН II типа (ИФН-γ)	ИФН III типа (ИФН-λ_1, ИФН-λ_2, ИФН-λ_3)
Основные клетки-продуценты	Плазматоидные дендритные клетки Эпителиальные клетки Фибробласты Макрофаги	Натуральные киллеры (NK-клетки) NKT-клетки $\lambda\delta$ -Т-клетки Интерферон-продуци- рующие киллерные дендритные клетки (IKDC) Цитотоксические Т-клетки (CD8+) Th1-клетки (CD4+)	Дендритные клетки Эпителиальные клетки
Индукторы	Вирусная РНК СрG вирусной ДНК Гликопротеины оболочки вируса	Широкий спектр вирусных и бактериальных антигенов Интерлейкины (IL): IL-2, IL-12, IL-18	Вирусная РНК СрG вирусной ДНК Гликопротеины оболочки вируса
Основная функция	Подавляет репликацию вирусов, вызывая экспрессию противови- русных белков Mx, OAS, PKR и др. Повышает экспрессию молекул ГКГ I класса Усиливает функцию антигенпредставляющих клеток Усиливает активность натуральных киллеров вызывает индукцию Th1-ответа индуцирует апоптоз	Подавляет репликацию вирусов Повышает экспрессию молекул ГКГ I и II классов Вызывает экспрессию MIG (CXCL-9), IP-10 (CXCL-10), RANTES (CCL5) Оказывает антипроли- феративное действие Усиливает активность макрофагов Обеспечивает развитие Th1-ответа	Подавляет репликацию вирусов
Молекулярный вес (кДа)	ИФН- α : от 16 до 27 ИФН- β : от 28 до 35	От 20 до 25 (в зависимости от степени гликозилирования)	ИФН- λ_1 : от 20 до 33 ИФН- λ_2 и ИФН- λ_3 : 22
Рецептор	IFNAR-1 и IFNAR-2	IFNGR-1 (2 цепи) и IFNGR-2 (2 цепи)	IFN λ R1, IL-10R2

го иммунитета: необходимо подавить репликацию вируса, распространение вирусной инфекции и персистенцию вирусов в клетках организма.

Первыми в борьбу с вирусной инфекцией включаются клетки врождённого иммунитета — нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры (Natural killer) и дендритные клетки (Dendritic cells). С их участием развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся секрецией ряда растворимых медиаторов, факторов роста, цитокинов и хемокинов. Развитие реакций врождённого иммунитета, прежде всего, связано с распознаванием клетками патогена, причём распознаваться должны молекулярные структуры, характерные только для микроорганизмов, отсутствующие у высших организмов. Речь идет о так называемых PAMP (pathogen-associated molecular patterns), консервативных структурах, экспрессируемых широким спектром инфекционных агентов. Распознается не столько особенная структура, сколько молекулярный «образ» патогена, как например липополисахарид (ЛПС) — основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, или двуспиральная вирусная РНК — типичный промежуточный продукт репликации вирусов. Такая стратегия распознавания патогенов, с одной сто-

роны, помогает организму предотвратить ускользание мутировавших микробов от иммунного ответа, и с другой — позволяет ограниченному числу рецепторов распознавать огромное многообразие связанных с патогенами молекулярных структур. Группу патоген-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors) системы врождённого иммунитета образуют структурно различающиеся рецепторы разных белковых семейств: циркулирующие в плазме гуморальные белки, рецепторы эндоцитоза на поверхности клеток и сигнальные рецепторы, расположенные как на поверхности клеток, так и в цитоплазме [16]. На клетках врождённого иммунитета имеется целый ряд сигнальных рецепторов: Toll-like рецепторы (TLR), маннозные рецепторы, scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики), Fc-рецепторы иммуноглобулинов, трансмембранные серпентиновые рецепторы TM7 и др. Наиболее универсальной является группа TLR, поскольку обладает способностью распознавать все типы патогенов: бактериальные и вирусные PAMP, а также грибов, паразитов и простейших. Кроме того, если стимуляция scavenger-рецепторов или рецепторов TM7 на фагоцитах приводит к активации реакции фагоцитоза в этих клетках, и процесс ограничивается

реакцией одной отдельной клетки на воздействие патогена (микробицидный тип активации мононуклеарных фагоцитов), то активация TLR приводит к так называемому альтернативному типу активации фагоцитов, который характеризуется синтезом и секрецией большого спектра цитокинов, хемокинов, способствует созреванию дендритных клеток и стимулирует их антигенпрезентирующие свойства, что приводит к вовлечению в процесс элиминации инфекции клеток приобретенного иммунного ответа. Профиль цитокинов, продуцируемых клетками врожденного иммунитета, направляет дифференцировку наивных Т-хелперов в четырех направлениях: в сторону Т-хелперов 1 типа (Th1), Т-хелперов 2 типа (Th2), регуляторных Т-клеток (FOXP₃) и Т-хелперов 17, и, таким образом, опосредует развитие иммунного ответа с преобладанием того или иного типа ответов. Так, продукция IL-12 и TNF- α макрофагами и миелоидными дендритными клетками является определяющим фактором в развитии Th1-опосредованного иммунного ответа, способствующего элиминации вирус-инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами.

На сегодняшний день у млекопитающих охарактеризовано 13 членов семейства Toll-подобных рецепторов, названных из-за гомологии с противомикробными Toll-белками плодовой мушки дрозофилы. Они представляют собой трансмембранные рецепторы первого типа, состоящие из внеклеточного домена с большим количеством повторяющихся лейциновых остатков на N-конце, и цитоплазматического домена, гомологичного цитоплазматическому домену рецептора ИЛ-1 (IL-1R), называемого TIR-доменом (Toll/IL-1 receptor). TIR-домен ответственен за инициацию внутриклеточного сигнального пути. Каждый из описанных TLR реализует свой тип ответа в зависимости от различных комбинаций TIR-домена с адаптерными белками (MyD88, TIRAP/MAL, TRIF и TRAM) [17]. При связывании внутриклеточного домена TIR большинства TLR (за исключением TLR3) с цитозольным белком MyD88 происходит дополнительное присоединение двух IL-1-рецептор-связанных киназ IRAK-1 и IRAK-4 и адаптерного белка TRAF6. Далее следует сложный каскад межбелковых взаимодействий, который ведет к активации ядерного транскрипционного фактора NF- κ B. NF- κ B представляет собой хорошо изученный активатор транскрипции генов ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12, хемокинов. Этот сигнальный путь, так называемый MyD88-зависимый путь реализации сигнала, является общим при связывании рецепторов семейства TLR с лигандами. Некоторые члены семейства TLR, специализирующиеся на распознавании вирусов, в частности, TLR3, имеют уникальный

путь передачи сигнала, приводящий к индукции ИФН I типа. Для связывания с лигандом и передачи сигнала TLR3 взаимодействует с CD14 и молекулой c-Src [18–21]. Активация TLR3 посредством адаптерного белка TRIF приводит к индукции транскрипции интерферон-регулирующего фактора IRF3, который транслируется в ядро и индуцирует экспрессию ИФН- β [22, 23].

Центральную роль в распознавании вирусной инфекции играют плазматоцитодендритные клетки, их называют «профессиональными» интерферон-продуцирующими клетками. При этом именно рецепторы семейства TLR являются основными рецепторами вирусных антигенов, ответственными за инициацию продукции плазматоцитодендритными клетками ИФН I типа [24]. Плазматоцитодендритные клетки у человека экспрессируют высокие уровни TLR7 и TLR9, передача сигнала осуществляется через MyD88 и приводит к индукции IRF7, что приводит к индукции ИФН- α [25, 26]. Миелоидные дендритные клетки экспрессируют главным образом TLR3, TLR8 и низкие уровни TLR2 и TLR4, производя после активации значительные количества IL-12. Рецепторы TLR2 и TLR4 распознают компоненты оболочки вирусов на поверхностной мембране клеток, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются на мембране эндосом, при этом TLR3 распознают двуспиральную РНК вирусов, TLR7 и TLR8 распознают односпиральную РНК вирусов, а TLR9 — метилированные CpG мотивы вирусной ДНК (у позвоночных CpG мотивы ДНК сильно метилированы по цитозину и встречаются значительно реже).

Мембранные рецепторы TLR2 и TLR4 экспрессируются на моноцитах/макрофагах, дендритных клетках и гранулоцитах. Для этих клеток также характерна экспрессия CD14. При этом CD14 функционирует как патоген-распознающий рецептор, однако, ввиду отсутствия трансмембранного и цитоплазматического доменов, при передаче сигнала он нуждается в корецепторах. Их роль выполняют TLR2 и TLR4.

TLR4 в комплексе с CD14 и другим поверхностным белком MD-2 отвечает за распознавание липополисахарида (ЛПС) бактерий. Представление ЛПС рецептору TLR4 осуществляется комплексом ЛПС-LBP (ЛПС-связывающий белок)-CD14. TLR4 распознает не только компоненты бактерий, но и вирусные белки, как например фьюжн-белок респираторного синцитиального вируса [27]. При связывании TLR4 с лигандом наряду с опосредованной MyD88 активацией синтеза провоспалительных цитокинов запускается второй сигнальный путь, в котором задействована адаптерная молекула TRAM, выполняющая роль связующего звена между TLR4 и TRIF [28]. Недавние исследования показали, что фос-

форилирование TRAM протеинкиназой PKC ϵ приводит к активации IRF3 и индукции ИФН [29]. Таким образом, TLR4 реализует передачу активационного сигнала двумя путями.

TLR2 распознает широкий спектр лигандов: грамположительные бактерии, микобактерии, микоплазмы, грибы. TLR2 в комплексе с CD14 является основным рецептором на поверхности фагоцитов для цитомегаловируса [30] и вируса простого герпеса I типа [31]. Связывание TLR2 с лигандами приводит к индукции NF- κ B через MyD88-зависимый путь реализации сигнала.

Помимо плазмцитоподобных дендритных клеток в продукции ИФН I типа участвуют и так называемые «непрофессиональные» интерферон-продуцирующие клетки, в частности, фибробласты. В них индукция синтеза ИФН осуществляется иным, независимым от TLR способом, через рецепторы недавно открытого семейства RLH (Retinoid acid-inducible gene I (RIG-I)-like RNA helicases) [32]. Выяснение функции RLH и путей передачи сигнала через них является одной из наиболее актуальных тем современной иммунологии. RLH представлены во всех типах клеток непосредственно в цитоплазме, где они обнаруживают двуспиральную РНК (которая отсутствует в неинфицированной клетке) или 5-трифосфат-РНК, нехарактерную для человека.

Таким образом, существуют 2 типа рецепторов для распознавания вирусов, ответственных за индукцию ИФН I типа: Toll-like рецепторы (TLR) и RIG-I-like хеликазы (RLH).

Механизмы противовирусного действия интерферонов I типа

Система интерферона состоит из клеток, которые синтезируют ИФН в ответ на вирусную инфекцию, и клеток, которые в ответ на действие ИФН приобретают состояние невосприимчивости к вирусной инфекции [33–35]. Вирусы, поражающие клетки млекопитающих, являются индукторами ИФН и чувствительны к противовирусному действию ИФН, хотя некоторые вирусы выделяют вещества, противодействующие ИФН [36, 37]. ИФН обладают аутокринным и паракринным действием. ИФН оказывают свое действие через трансмембранные рецепторы. ИФН- α и - β имеют общий рецептор, состоящий из двух субъединиц, IFNAR-1 и IFNAR-2 [38, 39]. Действие ИФН, заключающееся в активации транскрипции генов ряда клеточных белков, реализуется посредством системы межбелковых взаимодействий JAK-STAT, получившей название по основным действующим лицам: находящимися в неактивной форме в цитоплазме факторам транскрипции Stat (signal transducer and activator of transcription), которые активиру-

ются при фосфорилировании тирозин-киназами семейства Janus (JAK) [40, 41]. Сигнальный путь инициируется при связывании ИФН α/β с субъединицами рецептора на поверхности клетки. В результате конформационных изменений внутриклеточного домена рецептора активируются киназы Jak-1 и Tyk-2, они вызывают фосфорилирование и димеризацию белков Stat-1 и Stat-2, а затем их последующую транслокацию с IRF-9 в ядро [37]. Комплекс из этих трёх белков, известный как ISGF-3 (IFN-stimulated gene factor 3), активирует транскрипцию генов, индуцируемых интерфероном — генов, у которых в промотерном участке имеется энхансерный элемент ISRE (IFN-stimulated response element). Наряду с белками STAT белки семейства IRF являются важнейшими факторами, регулирующими транскрипцию индуцируемых интерфероном генов. Семейство регуляторов транскрипции IRF (IFN-regulatory factor, ИФН-регулирующий фактор) насчитывает 9 членов, от IRF-1 до IRF-9 [42]. IRF-9 был впервые открыт в составе тримера ISGF-3. IRF-1 связывается непосредственно с энхансером ISRE. IRF-3 конститутивно экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей, он активируется при взаимодействии двуспиральной РНК вируса с рецепторами TLR3 (см. предыдущий раздел), что приводит к индукции транскрипции ИФН- α и β и индуцируемых ИФН белков. Помимо IRF-3 в регуляции синтеза ИФН важную роль играет IRF-7. Кроме того, в литературе появляются сведения о том, что при активации рецепторов к ИФН помимо активации системы JAK/STAT происходит запуск так называемых альтернативных сигнальных путей, что может служить объяснением наличия у ИФН различных типов биологического действия [43, 44].

Противовирусное действие ИФН I типа на уровне отдельной инфицированной клетки обеспечивается двумя путями: ИФН подавляют репликацию вирусов благодаря индукции транскрипции генов ряда противовирусных белков и/или индуцируют апоптоз инфицированной клетки, запуская ряд сигнальных путей апоптоза. ИФН подавляет репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов как в культуре клеток, так и *in vivo*, ингибируя синтез вирусных полипептидов — первый этап цикла размножения большинства вирусов. ИФН индуцирует синтез следующих противовирусных белков: протеинкиназы PKR, 2',5'-олигоаденилатсинтетазы (OAS) и РНКазы L, РНК-специфичной аденозиндеаминазы (ADAR) и белков семейства Mx. Механизмы действия противовирусных белков, индуцируемых ИФН, подробно изложены в обзоре С. Е. Samuel [37]. Протеинкиназа PKR ингибирует инициацию процесса трансляции вирусной

РНК посредством фосфорилирования фактора инициации синтеза белка eIF-2 α . PKR находится главным образом в цитоплазме и активируется двуспиральной РНК. Ферменты OAS и эндонуклеаза РНКазы L опосредуют деградацию вирусной РНК. Фермент OAS катализирует синтез олигонуклеотидов под общей аббревиатурой 2-5A (2',5'-олигоаденилатов). Связывание 2-5A с неактивной мономерной РНКазой L приводит к ее гомодимеризации и активации. РНКазы L конститутивно обнаруживаются в большинстве типов клеток, а действие ИФН α/β увеличивает ее активность в некоторых типах клеток. РНК-специфичная аденозиндезаминаза ADAR1 вызывает постранскрипционные модификации РНК, в частности дезаминирование аденозина с образованием инозина. Таким образом, изменяется последовательность нуклеотидов в РНК, что в свою очередь изменяет функциональную активность вирусной РНК, а также пре-мРНК инфицированной клетки. Процессам транскрипции вирусной РНК предшествует проникновение нуклеокапсида вируса в ядро инфицированной клетки. Индуцируемые ИФН белки семейства Мх, обладающие ГТФазной активностью, располагаются главным образом в цитоплазме клетки. Они распознают рибонуклеопротеиновый комплекс вируса, нарушают транспорт нуклеокапсида вируса в ядро, тем самым предотвращая синтез вирусной РНК.

Активность ферментов PKR, OAS и ADAR в инфицированной вирусом клетке непосредственно зависит от наличия двуспиральной РНК, которую ферменты используют или в качестве активатора, или в качестве субстрата. Помимо деструкции вирусов действие ферментов вызывает соответствующие изменения и в инфицированной клетке, нарушая процессы трансляции и оказывая посттрансляционные изменения в РНК.

Наряду с индукцией синтеза противовирусных белков ИФН активирует апоптоз инфицированных вирусом клеток. Этот путь является одним из механизмов противоинфекционной защиты организма, поскольку своевременная деструкция инфицированных клеток может значительно уменьшить размножение вируса и распро-

странение инфекции. ИФН вызывают апоптоз инфицированной клетки благодаря индукции транскрипции генов белков-медиаторов апоптоза: лиганда внутриклеточного домена смерти (death domen) TRAIL, проапоптотических белков Bak и Bax, протеинкиназы PKR, которая индуцирует апоптоз с помощью FADD (FAS-associated death domen protein)-опосредованной активации каспазы-8 [45], интерферон-регулирующих факторов IRF и гена промиелоцитарной лейкемии PML [46].

Помимо того, что ИФН I типа оказывают противовирусное действие на уровне отдельной клетки, эти белки обеспечивают иммунный ответ на вирусную инфекцию на уровне всего организма: они стимулируют созревание дендритных клеток, индуцируют экспрессию ими антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I типа и костимулирующих молекул, в частности CD80, CD86 и CD40 [47], способствующих представлению вирусных антигенов дендритными клетками Т-лимфоцитам, что приводит к индукции вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Известно, что для активации Т-клеток при представлении антигена ГКГ помимо стимуляции Т-клеточного рецептора необходимо наличие на антигенпрезентирующей клетке костимулирующих молекул, которые взаимодействуют с рецепторами CD28 и CTLA-4 на Т-клетках. При отсутствии костимуляции Т-лимфоцит, получивший стимулирующий сигнал через Т-клеточный рецептор, становится анергичным или подвергается апоптозу. Таким образом, ИФН I типа стимулируют развитие приобретённого иммунного ответа на вирусную инфекцию.

ИФН- α и - β индуцируют экспрессию Т-клетками ИФН- γ [44, 48], вместе с которым они определяют дифференцировку и профиль Т-хелперов в сторону Th1-ответа, усиливают цитотоксические свойства натуральных киллеров и образование антител В-лимфоцитами, что в конечном итоге приводит к элиминации вируса и защите организма от инфекции [49, 50].

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что ИФН I типа играют решающую роль в иницировании и координировании успешного ответа организма на вирусную инфекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R. Soc Lond B Biol Sci 1957; 147: 258—267
2. Cantell K., Hirvonen S., Kauppinen H. L., Myllylä G. Production of interferon in human leukocytes from normal donors with the use of Sendai virus. Methods Enzymol. 1981; 78: 29—38
3. Friesen H. J., Stein S., Evinger M. et al. Purification and molecular characterization of human fibroblast interferon. Arch Biochem Biophys 1981; 206: 432—450
4. Rubinstein M., Rubinstein S., Familetty P. C. et al. Human leukocyte interferon purified to homogeneity. Science 1978; 202: 1289—1290.
5. Stein S., Kenny C., Friesen H. J. et al. NH2-Terminal amino acid sequence of human fibroblast interferon. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 5716—5719.
6. Maeda S., McCandliss R., Gross M. et al. Construction and identification of bacterial plasmids containing nucleotide sequence for human leukocyte interferon. Ibid; 7010—7013.
7. Nagata S., Taira H., Hall A. et al. Synthesis in *E.coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. Nature 1980; 284: 316—320.
8. Goeddel D. V., Yelverton E., Ullrich A. et al. Human leukocyte interferon produced by *E.coli* is biologically active. Ibid; 287: 411—416.
9. Derynck R., Content J., DeClercq E. Isolation and structure of human fibroblast interferon gene. Ibid; 285: 542—547.
10. Houghton M., Stewart A. G., Doel S. M. et al. The amino-terminal sequence of human fibroblast interferon as deduced from reverse transcripts obtained using synthetic oligonucleotide primers. Nucleic Acids Res 1980; 8: 1913—1931.

11. *Taniguchi T., Ohno S., Fujii-Kuriyama Y. et al.* The nucleotide sequence of human fibroblast interferon cDNA. *Gene*; 1980; 10: 11—15.
12. *Biron C. A., Sen G. C.* Interferons and other cytokines, p. 321—351 // In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, M. Martin, B. Roizman and S. E. Straus (ed.) *Fields virology*. 2001. 4th ed. Lippincott-Raven; Philadelphia, Pa.
13. *Pestka S.* The Interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn. *Journ of Biol Chem* 2007; 282: 28: 20047—20051.
14. *Foster G. R., Germain C., Jones M. et al.* Human T cells elicit IFN- α secretion from dendritic cells following cell to cell interactions. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3228—3235.
15. *Bach E. A., Agreer M., Schreiber R. D.* The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signalling. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 563—591.
16. *Malmgaard L.* Induction and regulation of IFNs during viral infection. *J Interferon and Cytokine Res* 2004; 24: 8: 439—454.
17. *Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.* Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783—801.
18. *Matsumoto M., Funami K., Tanabe M. et al.* Subcellular localization of toll-like receptor 3 in human dendritic cells. *J Immunol* 2003; 171: 3154—3162.
19. *Choe J., Kelker M. S., Wilson I. A.* Crystal structure of human toll-like receptor 3 (TLR3) ectodomain. *Science* 2005; 309: 581—585.
20. *Yamamoto M., Sato S., Hemmi H. et al.* Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signalling pathway. *Science* 2003; 301: 640—643.
21. *Hoebe K., Du X., Georgel P. et al.* Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature* 2003; 424: 743—748.
22. *Hemmi H., Takeuchi O., Sato S. et al.* The roles of two IkappaB kinase-related kinases in lipopolysaccharides and double stranded RNA signalling and viral infection. *J Exp Med* 2004; 199: 1641—1650.
23. *Perry A. K., Chow E. K., Goodnough J. B.* Differential requirement for TANK-binding kinase-1 in type I interferon responses to toll-like receptor activation and viral infection. *J Exp Med* 2004; 199: 1651—1658.
24. *Uematsu S., Akira S.* Toll-like receptors and type I interferons. *J of Biol Chem* 2006; 282: 21: 15319—15323.
25. *Takeda K., Akira S.* Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1—14.
26. *Honda K., Taniguchi T.* IRFs: master regulators of signalling by toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 644—658.
27. *Kurt-Jones E. A., Popova L., Kwinn L. et al.* Pattern-recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398—401.
28. *Rassa J. C., Meyers J. L., Zhang Y. et al.* Murine retroviruses activate B cells via interaction with toll-like receptor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2281—2286.
29. *McGettrick A. F., Brint E. K., Palsson-McDermott E. M. et al.* Trif-related adapter molecule is phosphorylated by PKC ϵ during toll-like receptor 4 signalling. *Ibid* 2006; 103: 9196—9201.
30. *Compton T., Kurt-Jones E. A., Boehme K. W. et al.* Human cytomegalovirus activates inflammatory cytokine responses via CD14 and toll-like receptor 2. *J of Virol* 2003; 77: 8: 4588—4596.
31. *Kurt-Jones E. A., Chan M., Zhou S. et al.* Herpes simplex virus 1 interaction with toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *PNAS* 2004; 101: 5: 1315—1320.
32. *Meylan E., Tschopp J.* Toll-like receptors and RNA helicases: two parallel ways to trigger antiviral responses. *Molecular Cell* 2006; 22: 561—569.
33. *Pestka S., Langer J. A., Zoon K. C., Samuel C. E.* Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 317—332.
34. *Samuel C. E.* Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology* 1991; 183: 1—11.
35. *Stark G. R., Kerr J. M., Williams B. R. et al.* How cells respond to interferons. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 227—264.
36. *Knipe D. M., Samuel C. E., Palese P.* Virus-host cell interactions, p. 133—170 // In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, M. Martin, B. Roizman and S. E. Straus (ed.) *Fields virology*, 2001. 4th ed. Lippincott-Raven; Philadelphia, Pa.
37. *Samuel C. E.* Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 4: 778—809.
38. *Mogensen K. E., Lewerenz M., Reboul J. et al.* The type I interferon receptor: structure, function and evolution of a family business. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 1069—1098.
39. *Deweerd N. A., Shamith A., Samarajiwa, P. J. Hertzog.* Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. *J Biol Chem* 2007; 282: 28: 20053—20057.
40. *Heim M. H.* The Jak-STAT pathway: cytokine signalling from the receptor to the nucleus. *J Receptor Signal Transduction Res* 1999; 9: 75—120.
41. *Shindler C., Levy D. E., Decker T.* JAK-STAT signalling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007; 282: 28: 20059—20063.
42. *Ozato K., Taylor P., Kubota T.* The interferons regulatory factor family in host defense: mechanism of action. *Ibid*; 20065—20069.
43. *Platanias L. C.* Mechanisms of type-I and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 375—386.
44. *Gil M. P., Bohn E., O'Guin A. K. et al.* Biologic consequences of STAT-1-independent IFN-signalling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6680—6685.
45. *Gil J., Alcamí J., Esteban M.* Induction of apoptosis by double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR involves the α subunit of eucariotic translation initiation factor 2 and NF- κ B. *Mol Cell Biol* 19: 4653—4663.
46. *Barber G. N.* Host defence, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ* 2001; 8: 2: 113—126.
47. *Le Bon A., Schiavoni G., D'Agostino G. et al.* Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells *in vivo*. *Immunity* 2001; 14: 461—70.
48. *Biron C. A.* Role of early cytokines, including α and β interferons (IFN α/β), in innate and adaptive immune responses to viral infections. *Semin Immunol* 1998; 5: 383—390.
49. *Pien G. C., Nguyen B., Malmgaard L. et al.* A unique mechanism for innate cytokine promotion of T cell responses to viral infections. *J Immunol* 2002; 169: 5827—5837.
50. *Garcia-Sastre A., Biron C. A.* Type I intreférons and the virus-host relationship: a lesson in détente. *Science* 2006; 312: 879—882.