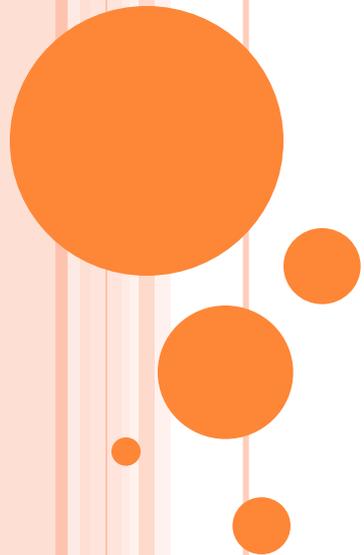


СЕМЕЙСТВО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 (IL-1)

Выполнила:
студентка 3 курса 301ЛО



ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕЙСТВА ИНТЕРЛЕЙКИНА -1 (IL-1)

- Термином интерлейкин-1 (IL-1) обозначают одновременно два белка — *IL-1 α* и *IL-1 β* – практически идентичной молекулярной массы. Эти белки имеют 26% гомологии в аминокислотной последовательности и являются продуктами двух разных генов, расположенных у человека на второй хромосоме. Несмотря на существенные различия в механизмах процессинга и секреции, обе формы IL-1 связываются с одним и тем же рецептором и обладают практически одинаковым спектром биологической активности. Различия в биологической роли этих двух цитокинов обусловлены только особенностями продукции данных пептидов клетками.



- IL-1 α существует, в основном, как мембранная форма и секретируется клетками в окружающую среду лишь в очень незначительных количествах. Этот полипептид выполняет функции медиатора местных реакций воспаления и иммунитета. IL-1 β очень активно секретируется различными клетками при воспалении, а также при инициации ответа систем иммунореактивности на потенциально опасные микроорганизмы. Этот цитокин реализует свою активность как местно, так и на системном уровне, и его системные эффекты, особенно в высоких концентрациях, имеют большое значение в патогенезе различных процессов.

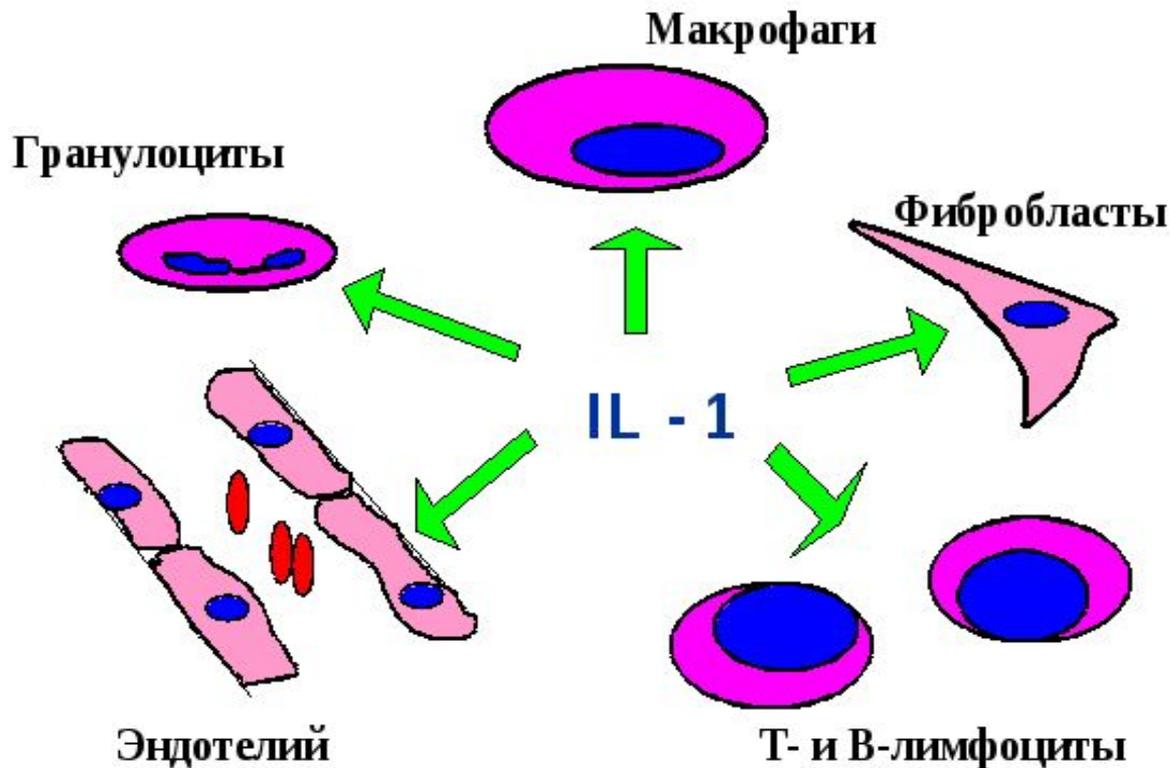
Третий член семейства IL-1 – это полипептид такого же размера, как два уже описанных цитокина, и также имеющий высокую степень гомологии как с IL-1 α , так и с IL-1 β . Данный пептид связывается с рецепторами для IL-1, но не вызывает в клетке-мишени процесса ее активации, а только блокирует клеточный рецептор. Этот пептид классифицируют как «рецепторный антагонист «IL-1» (*IL-1Ra*). Таким образом, три белка с высокой степенью гомологии, но с разными биологическими свойствами, объединены в семейство IL-1.



ПРОДУКЦИЯ IL- 1

- Основными *клетками-продуцентами IL-1* являются *моноциты и макрофаги*, а также имеющие с макрофагами общее происхождение клетки нескольких морфологических типов - *купферовские клетки печени, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии.*
- В продукции IL-1 принимают участие до 90% моноцитов периферической крови человека и до 60% тканевых макрофагов. Продуцировать IL-1 могут также *стромальные клетки костного мозга, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, кератиноциты, клетки эндотелия, нейтрофилы.*





Начало продукции IL-1 в зоне первичного контакта клеток-продуцентов с микроорганизмами - в области повреждения (местно), в ткани регионарных лимфоузлов и других лимфоидных образований **обеспечивает активацию местных защитных реакций в воспалительном очаге**. Далее за счет конститутивной экспрессии своих рецепторов IL-1 очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании воспалительной реакции, включая фибробласты, эндотелиоциты, резидентные макрофаги и все типы лейкоцитов крови



ФЕРМЕНТ IL- 1 КОНВЕРТАЗА (КАСПАЗА-1)

- В настоящее время открыт фермент IL- 1 конвертаза, превращающий как предшественник IL-1 β , так и предшественник IL-18 в зрелые биологически активные секреторные формы с ММ около 18 кДа. IL-1-конвертаза или каспаза-1, является сериновой протеазой и представляет собой гетеродимер, состоящий из двух различных полипептичных цепей с ММ 10 и 20 кДа. Данный фермент обнаружен в макрофагах и макрофагоподобных клетках.



РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ IL-1 В И IL-18

Биологически неактивная молекула предшественника сначала накапливается в цитозоле, а затем перемещается в специализированные лизосомы, где находится неактивная форма IL-1 – конвертазы (каспазы-1) – прокаспазы-1. Далее происходит активация прокаспазы-1 с образованием биологически активного фермента под влиянием нескольких цитоплазматических белков, формирующих так называемую инфламасому. Прежде всего, это внутриклеточные цитоплазматические белки, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и относящиеся к группе внутриклеточных паттерн-распознающих рецепторов, цитоплазматических NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptors, NLR, известных также под названием CATERPILLER proteins). В их число входят цитоплазматические белки NOD1, иначе называемый также CARD4 по своему главному функциональному домену, и NOD2 (другое название CARD15), цитоплазматические белки из группы NALP и некоторые другие. В данном случае LRR представляет собой участок взаимодействия с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами.

Внутриклеточные NLR, как мембранные Toll-like receptors (TLR) взаимодействуют с молекулярными структурами микроорганизмов, что приводит к активации двух принципиально важных путей внутриклеточного сигналинга:

активация транскрипционного фактора NFκB, его транслокация в ядро и запуск экспрессии генов цитокинов семейства IL-1 и других провоспалительных цитокинов;

активация внутриклеточных белков, входящих в состав инфламасомы, приводящая к образованию биологически активной каспазы-1.



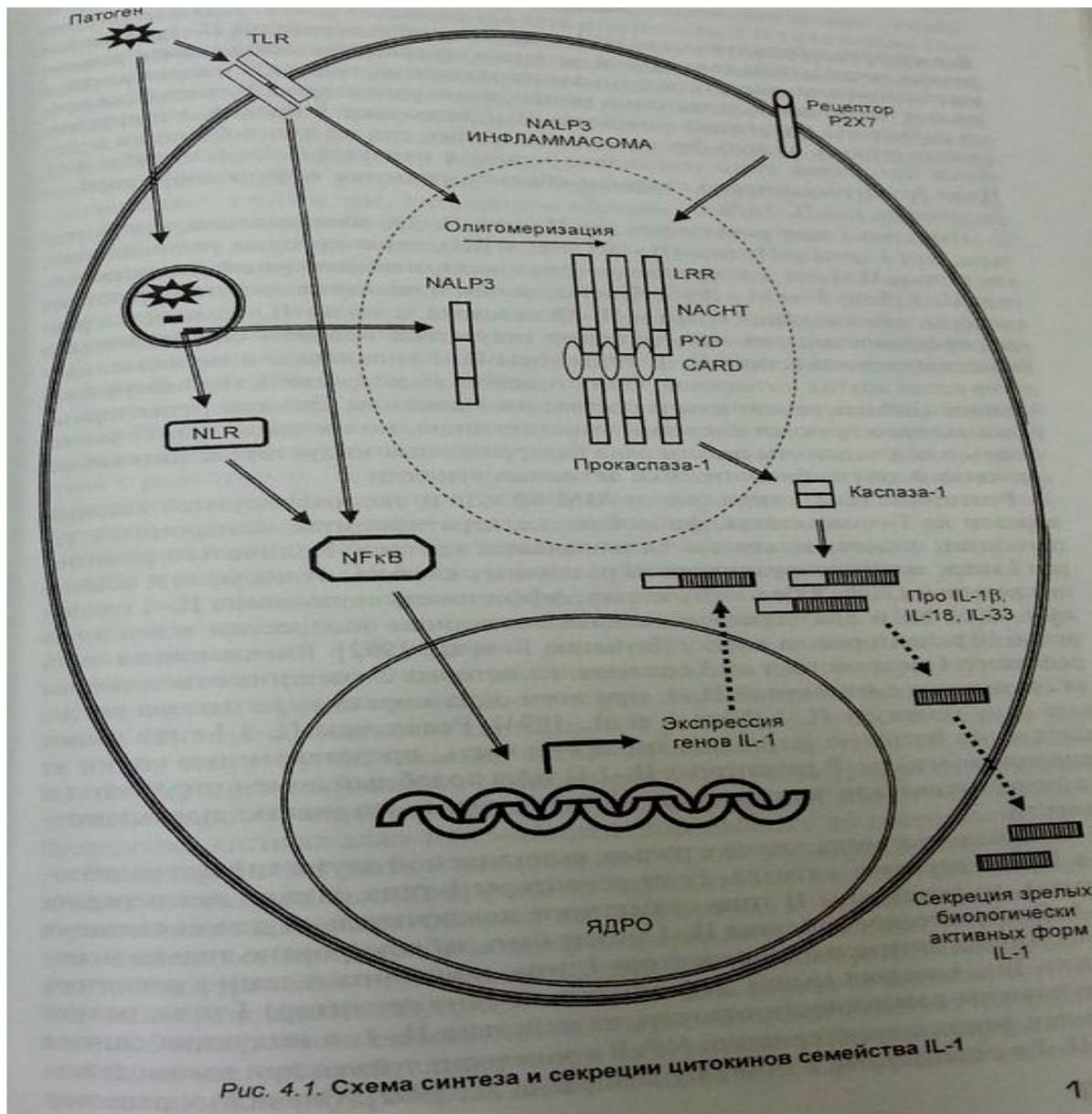
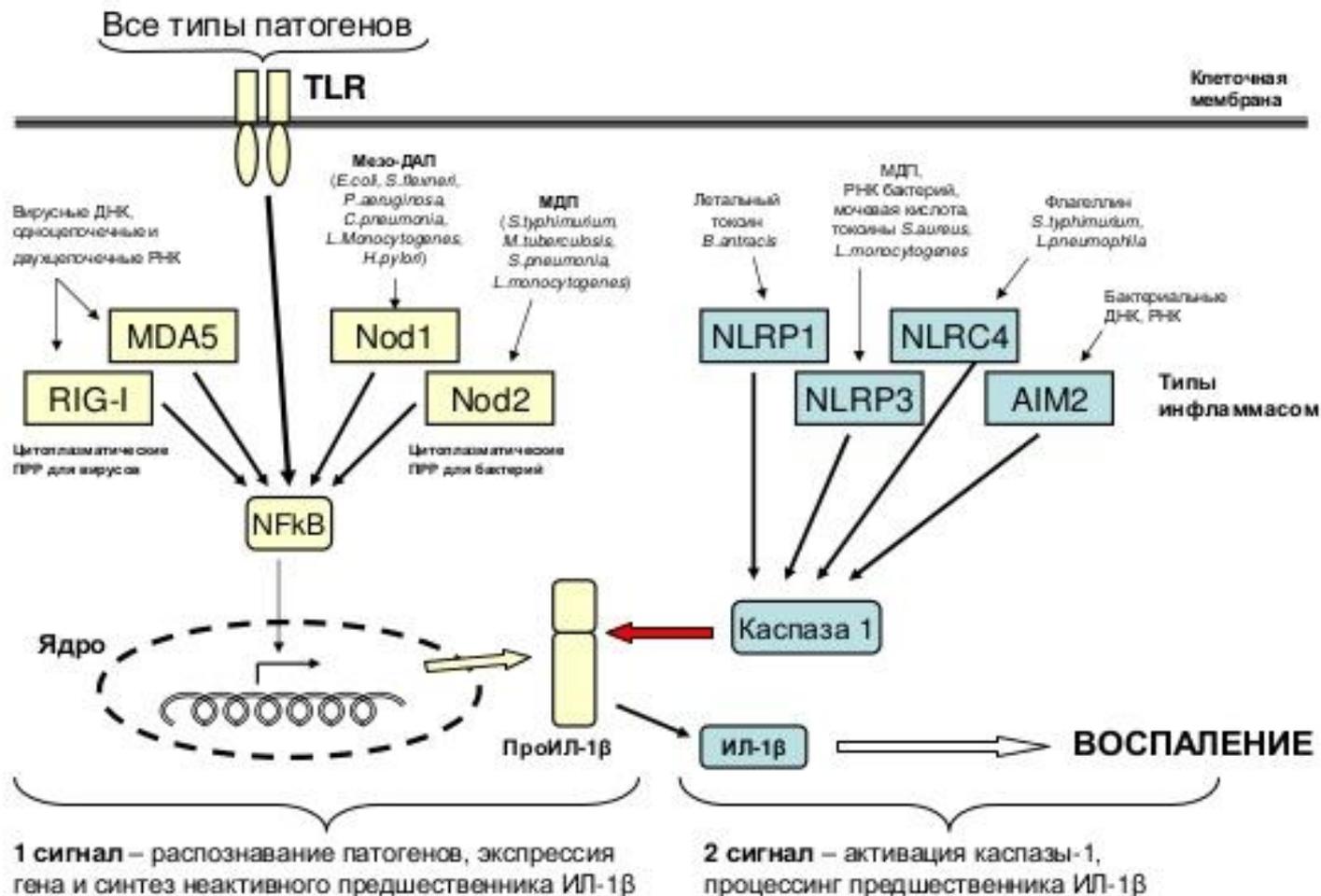


Рис. 4.1. Схема синтеза и секреции цитокинов семейства IL-1



Схема активации синтеза и процессинга ИЛ-1 бета



КЛЕТКИ - МИШЕНИ IL-1

- Мишенями IL-1 потенциально могут быть любые клетки организма. В наибольшей степени его действие затрагивает эндотелиальные клетки, все виды лейкоцитов, клетки хрящевой и костной тканей, синовиальные и эпителиальные клетки, многие разновидности нервных клеток.



РЕЦЕПТОРЫ IL- 1

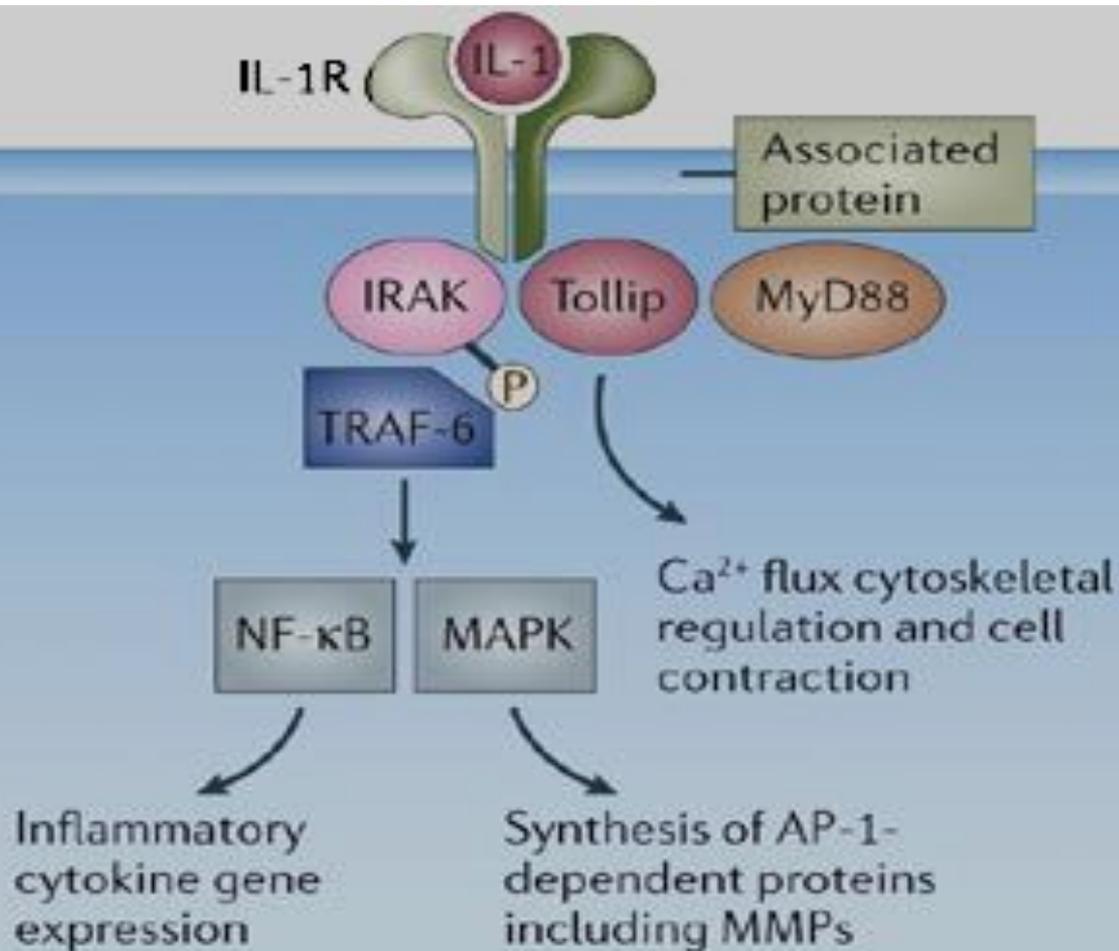
- Известны три типа рецепторов IL-1 — *рецепторы IL 1 I и II типов, а так же акцессорный белок рецептора IL-1.*
- Рецепторы IL-1 уникальны и не имеют аналогов среди рецепторов к другим цитокинам. Эти рецепторы относятся к белкам семейства иммуноглобулиноподобных белков, экспрессируются клетками конститутивно, но их число может увеличиваться под влиянием целого ряда бактериальных индукторов, цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ.



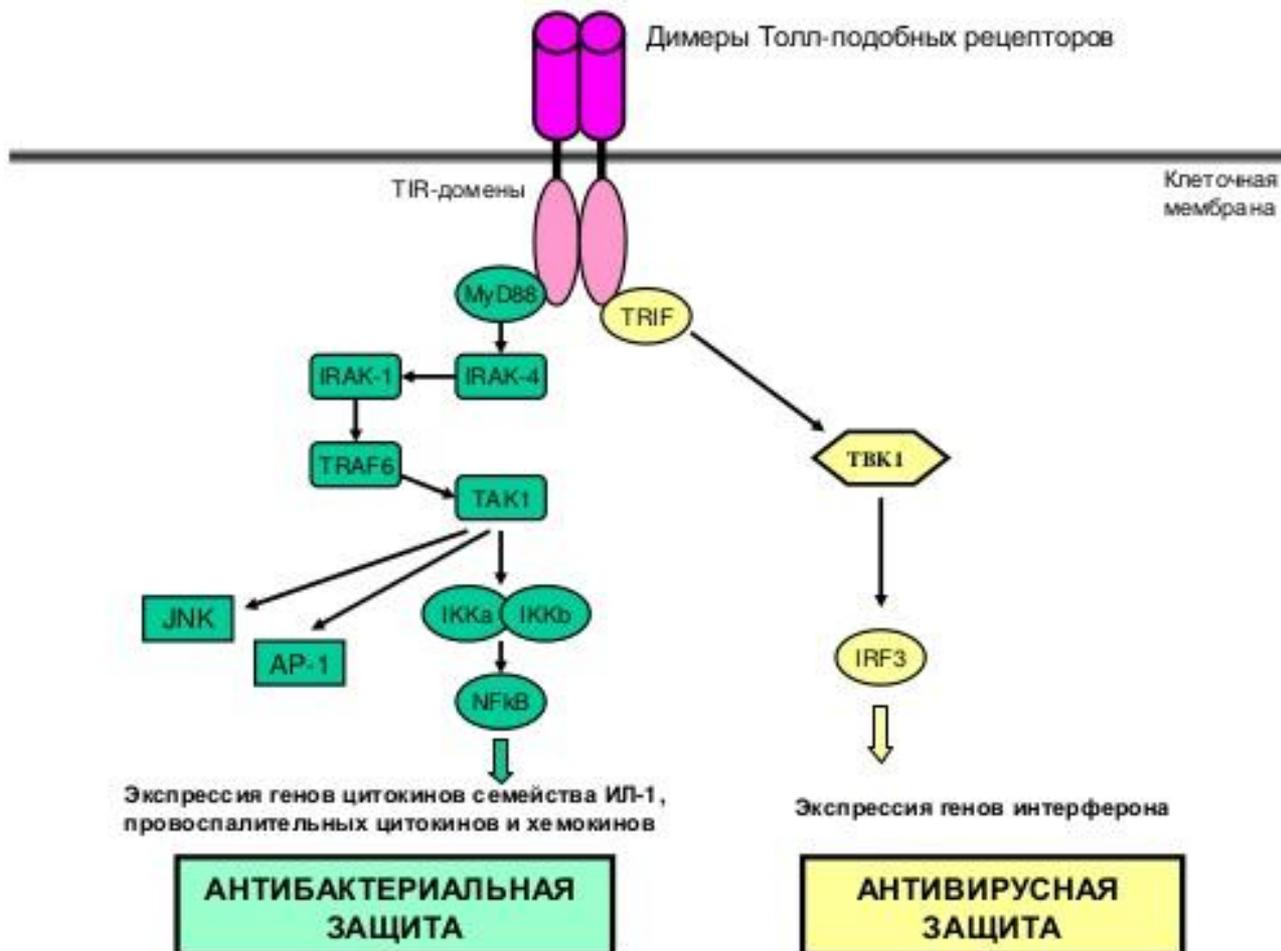
- Рецепторы I типа служат исключительно для передачи активационного сигнала цитокина. Они экспрессируются, главным образом, на ***T-лимфоцитах, фибробластах, кератиноцитах, хондроцитах, гепатоцитах, эндотелиальных и синовиальных клетках.*** Количество рецепторов I типа очень мало и обычно не превышает 200—300 на одну клетку (для передачи сигнала достаточно экспрессии около 10 рецепторов на клетку).
- Рецепторы II типа существуют исключительно для иммобилизации IL-1, в процессе которой они осуществляют блокаду биологических эффектов, связанных с гиперпродукцией IL-1. Эти рецепторы экспрессируются, в основном, на ***B-лимфоцитах, макрофагах и клетках костного мозга.***
- Рецепторы III типа представлены, главным образом, в виде растворимой формы, причем их концентрация увеличивается ***в сыворотке крови, моче и синовиальной жидкости*** при тяжелых воспалительных заболеваниях, а также при тех состояниях, при которых повышен уровень и самого IL-1.



После связывания IL-1 с рецептором в клетках наблюдается каскад событий, связанных с активацией различных внутриклеточных систем. В первую очередь димеризация внутриклеточных доменов приводит к рекрутированию адаптерной молекулы MyD88, нужной для привлечения киназ семейства IRAK. Первой активируется киназа IRAK4, а затем IRAK1, которая, в свою очередь, взаимодействует с внутриклеточным фактором TRAF6, активирующим ферменты семейства MAP-киназ: TAK1, затем JNK. Далее происходит активация киназ IKK- α и IKK- β , приводящая к фосфорилированию и деградации ингибиторного белка I κ B с освобождением димера NF κ B и его транслокацией в ядро. NF κ B связывается с промотерными участками целого ряда генов молекул, активирующих и регулирующих развитие воспалительной реакции, включая гены цитокинов

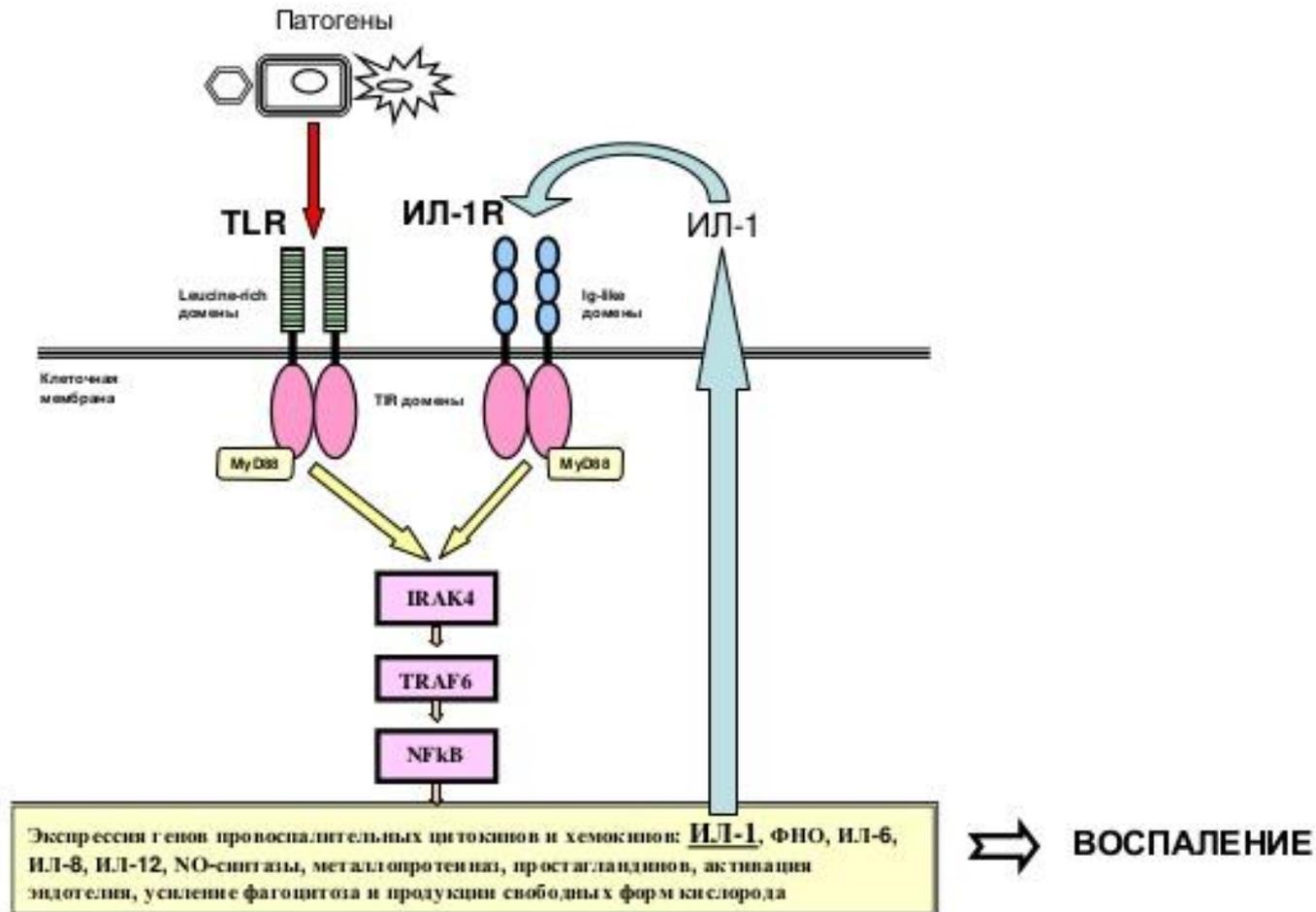


Сигнальные пути Толл-подобных рецепторов



Симбирцев А.С., IV Всероссийская школа по клинической иммунологии, 2013г.

Взаимосвязь Толл-подобных рецепторов и рецепторов ИЛ-1



ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА IL-1 И TCR

- Внутриклеточные части TCR и рецепторов IL-1 имеют поразительное сходство также и в пространственной организации, формируя одинаковые домены, названные TIR (Toll-IL-1 Receptor) доменами. Далее выяснилось, что оба типа рецепторов используют одинаковые внутриклеточные сигнальные пути для активации воспалительной реакции.



Вслед за взаимодействием TLR со специфическим лигандом, например LPS, запускается программа передачи, внутриклеточного сигнала активации, который полностью повторяется при передаче сигнала от рецептора IL-1, благодаря наличию одинаковых TIR-доменов

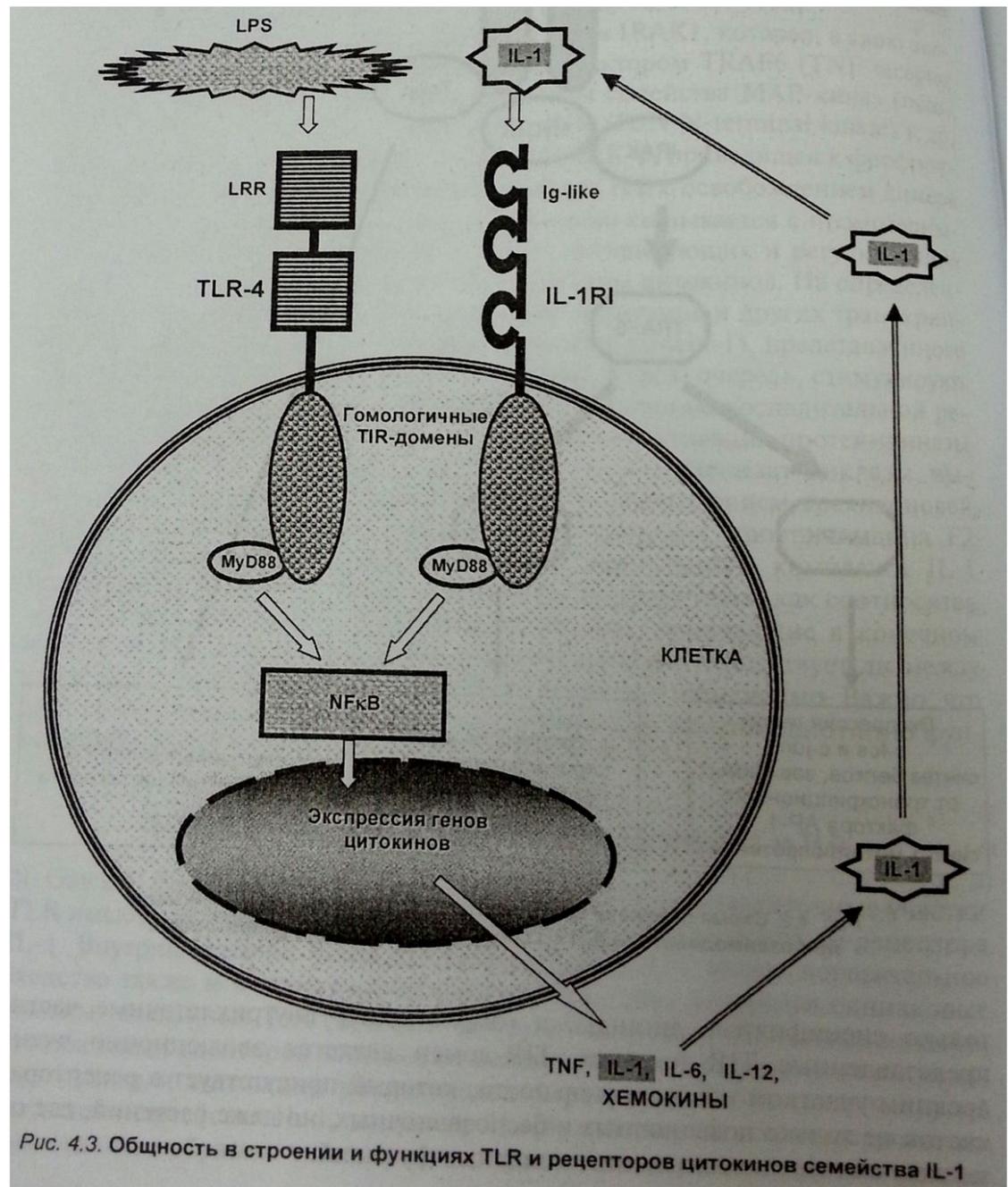
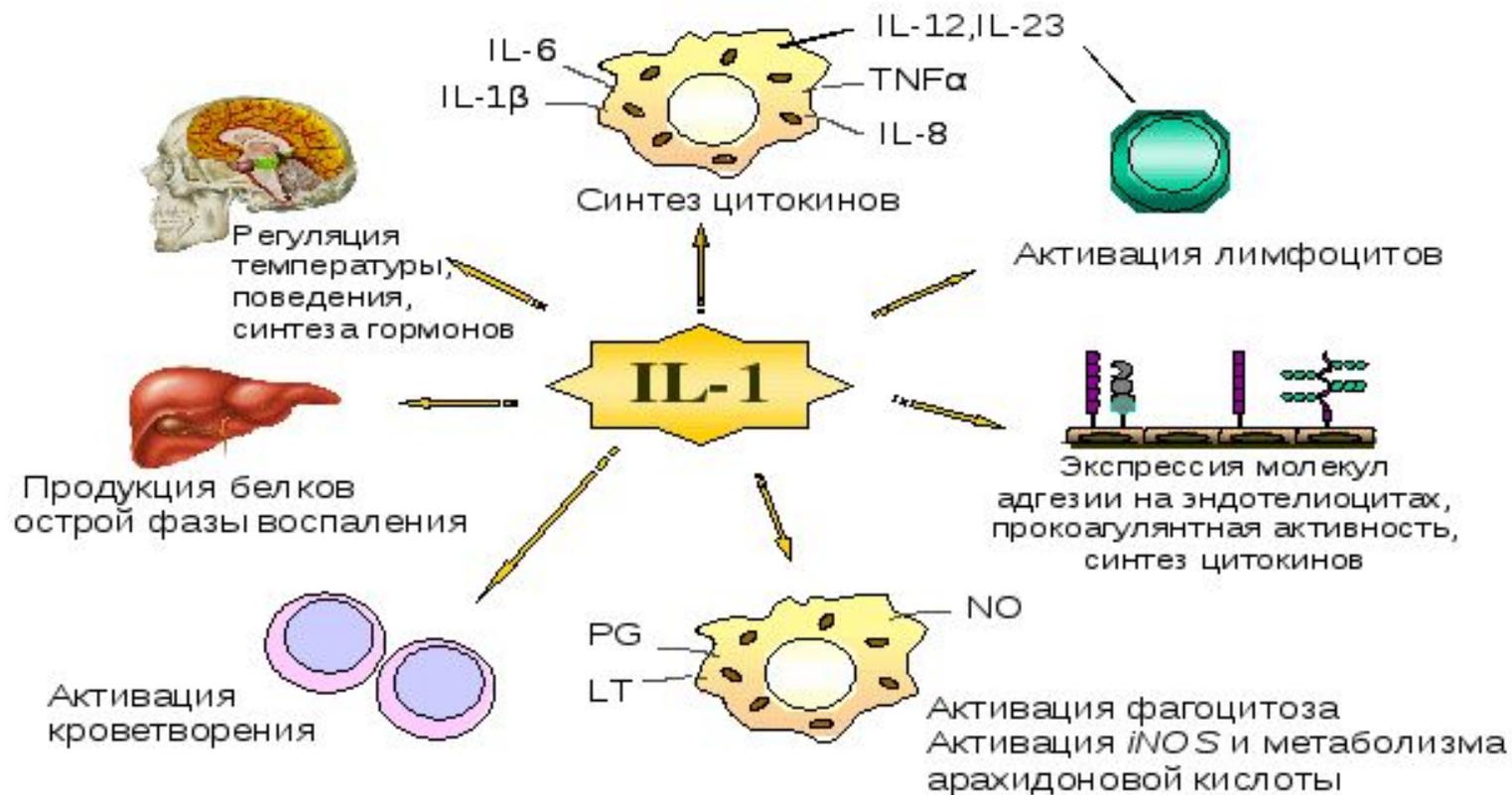


Рис. 4.3. Общность в строении и функциях TLR и рецепторов цитокинов семейства IL-1

- ▣ **Важнейшее свойство IL-1 — это его способность стимулировать пролиферацию преактивированных антигеном зрелых T-лимфоцитов.** Причем IL-1 может усиливать пролиферацию обоих типов T-хелперных клонов. Однако сам по себе IL-1 не является ростовым фактором T-лимфоцитов и не способен поддерживать длительную пролиферацию T-клеток в культуре. Его действие заключается в индукции специфических ростовых факторов, в первую очередь IL-2 и IL-4, и усилении экспрессии клетками рецепторов этих цитокинов.
- ▣ **IL-1 способен активировать синтез целого ряда других цитокинов, прежде всего IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , TNF β , IFN γ .** Кроме того, IL-1 может индуцировать собственный синтез и экспрессию рецепторов для IL-2. Многие эффекты в процессе воспалительной реакции, такие как индукция лихорадки, стимуляция гемопоэза, участие в неспецифической противомикробной защите IL-1 как цитокин реализует в синергизме с TNF α и IL-6.





Интерлейкин-1 (IL-1) — один из ключевых медиаторов защитных реакций организма, существенный компонент цитокиновой регуляции всего процесса активации



- Таким образом, можно утверждать, что *интерлейкин-1 (IL-1)* является одним из *ключевых медиаторов защитных реакций организма, который регулирует процессы пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеток иммунной и гемопоэтической систем.*



