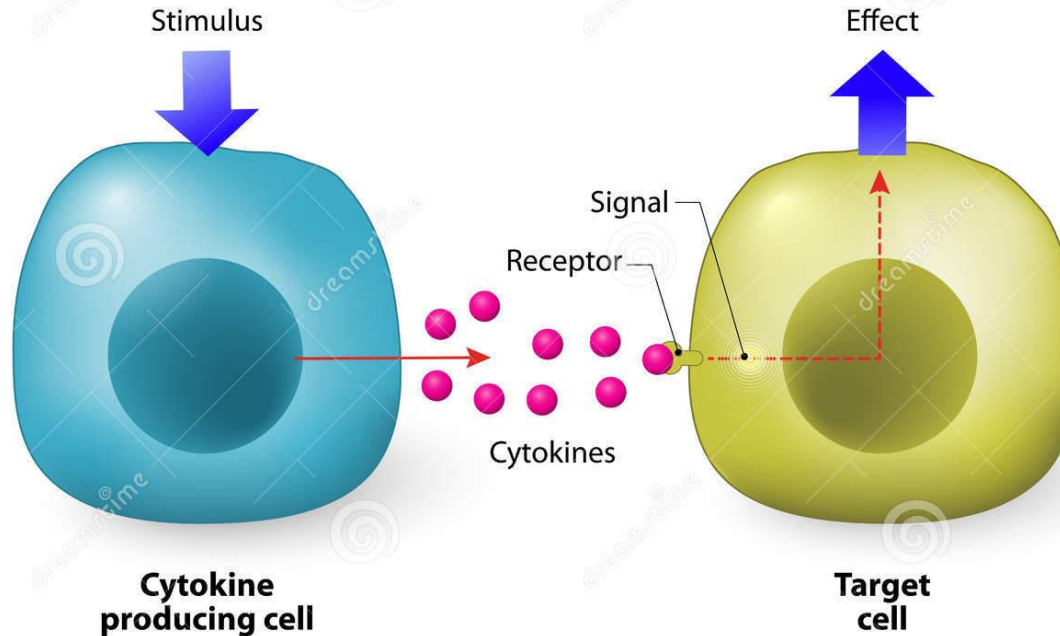


Интерлейкины семейства интерлейкина-1

Петр Нимирицкий,
аспирант каф. Биохимии ФФМ МГУ

ЦИТОКИНЫ



Отличия от гормонов:

- Пикомолярные функциональные концентрации
- Резкая индуктивная модуляция концентрации (1000x)
- Клеточная продукция
- Плеiotропность, зачастую наличие как ауто-, так и пара- и даже
эндокринного действия одновременно

Интерлейкины

Интерлейкины = цитокины, связывающие лейкоциты

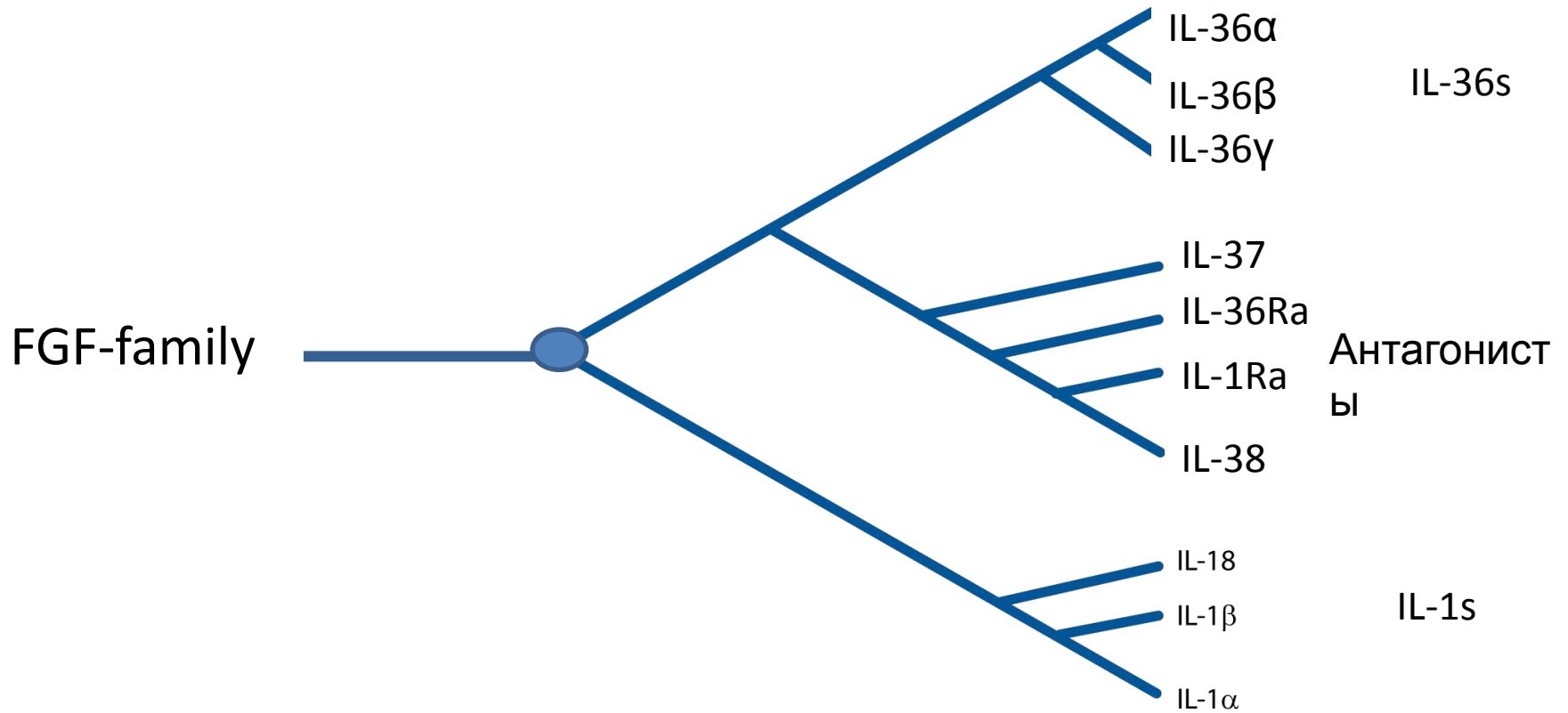
(первоначально)
 Большая часть интерлейкинов передает взаимодействия м/д
 лимфоцитами в

Ходе антигенного
 иммунитета

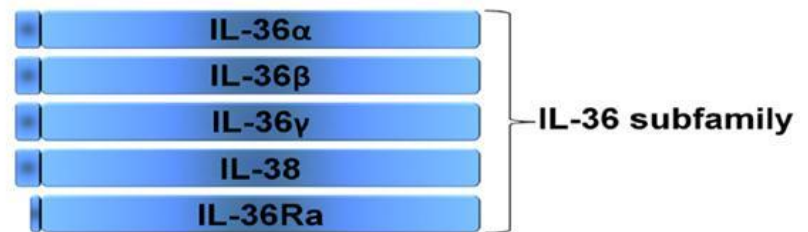
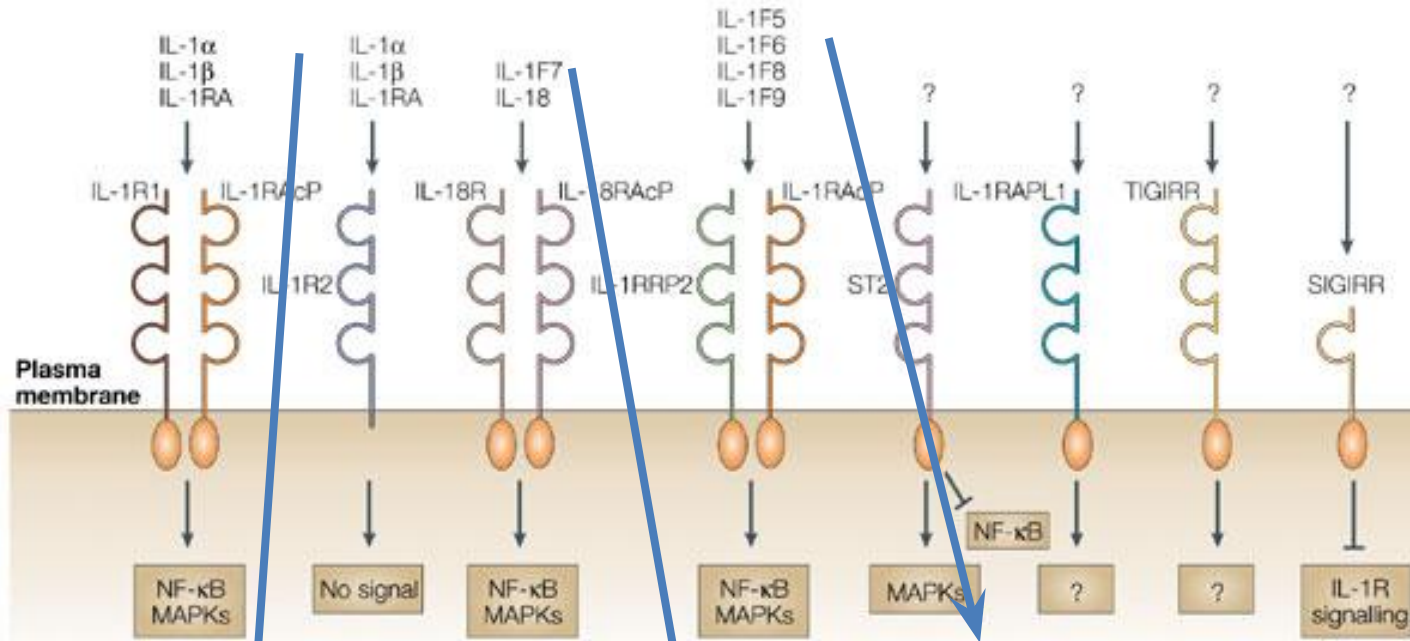
IL	Major source	Major effects
IL-1	Macrophages	Stimulation of T cells and antigen-presenting cells. B-cell growth and antibody production. Promotes hematopoiesis (blood cell formation).
IL-2	Activated T cells	Proliferation of activated T cells.
IL-3	T lymphocytes	Growth of blood cell precursors.
IL-4	T cells and mast cells	B-cell proliferation. IgE production.
IL-5	T cells and mast cells	Eosinophil growth.
IL-6	Activated T cells	Synergistic effects with IL-1 or TNF α .
IL-7	thymus and bone marrow stromal cells	Development of T cell and B cell precursors.
IL-8	Macrophages	Chemoattracts neutrophils.
IL-9	Activated T cells	Promotes growth of T cells and mast cells.
IL-10	Activated T cells, B cells and monocytes	Inhibits inflammatory and immune responses.
IL-11	Stromal cells	Synergistic effects on hematopoiesis.
IL-12	Macrophages B cells	Promotes T _H 1 cells while suppressing T _H 2 functions
IL-13	T _H 2 cells	Similar to IL-4 effects
IL-15	Epithelial cells and monocytes	Similar to IL-2 effects.
IL-16	CD8 T cells	Chemoattracts CD4 T cells.
IL-17	Activated memory T cells	Promotes T cell proliferation.
IL-18	Macrophages	Induces IFN γ production.

Главные исключения – IL-6 и
 IL-1F

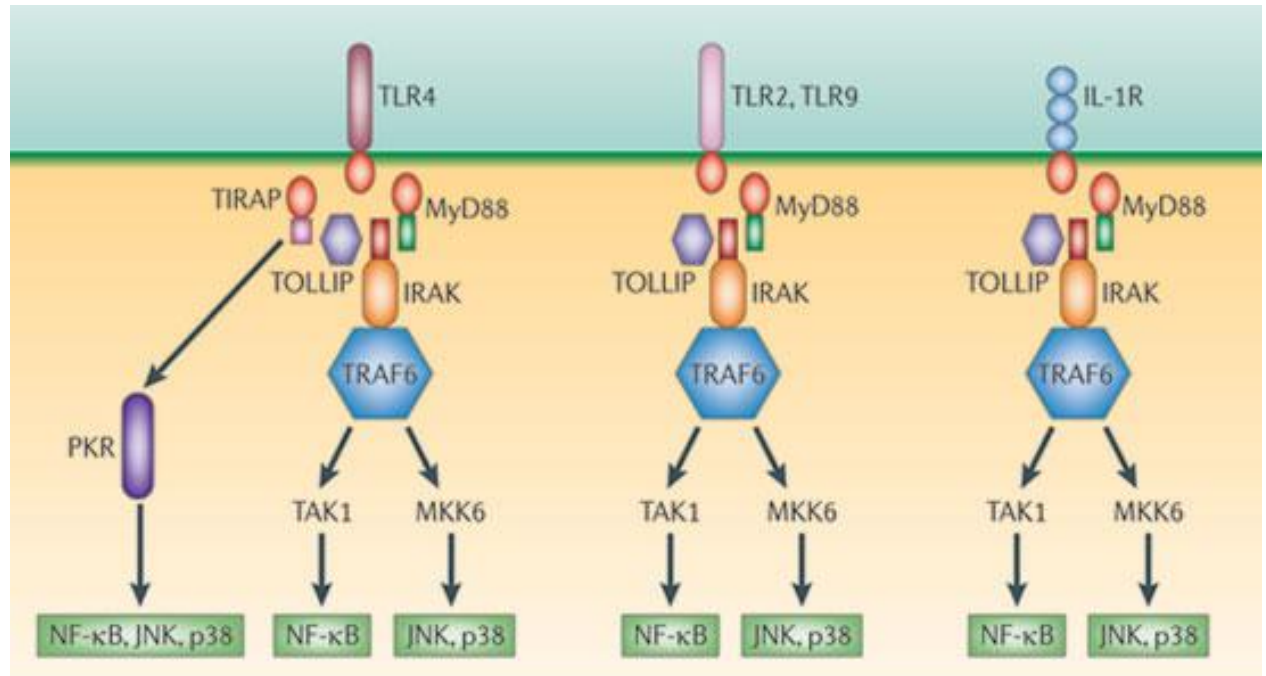
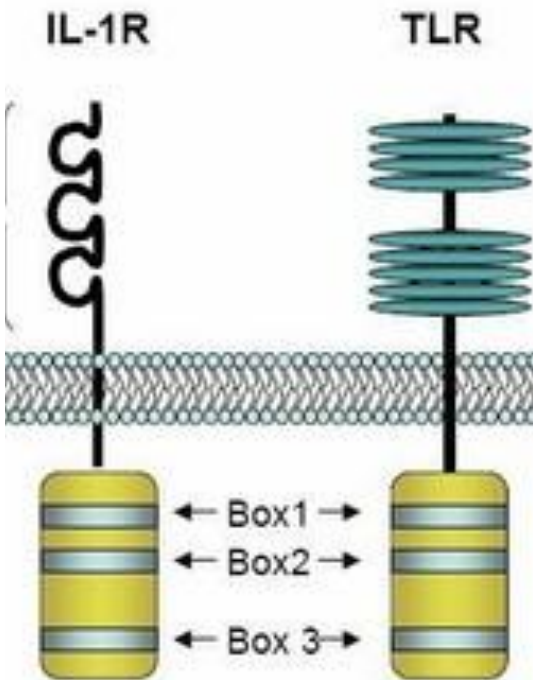
Семейство интерлейкина-1



Рецепторы IL-1F



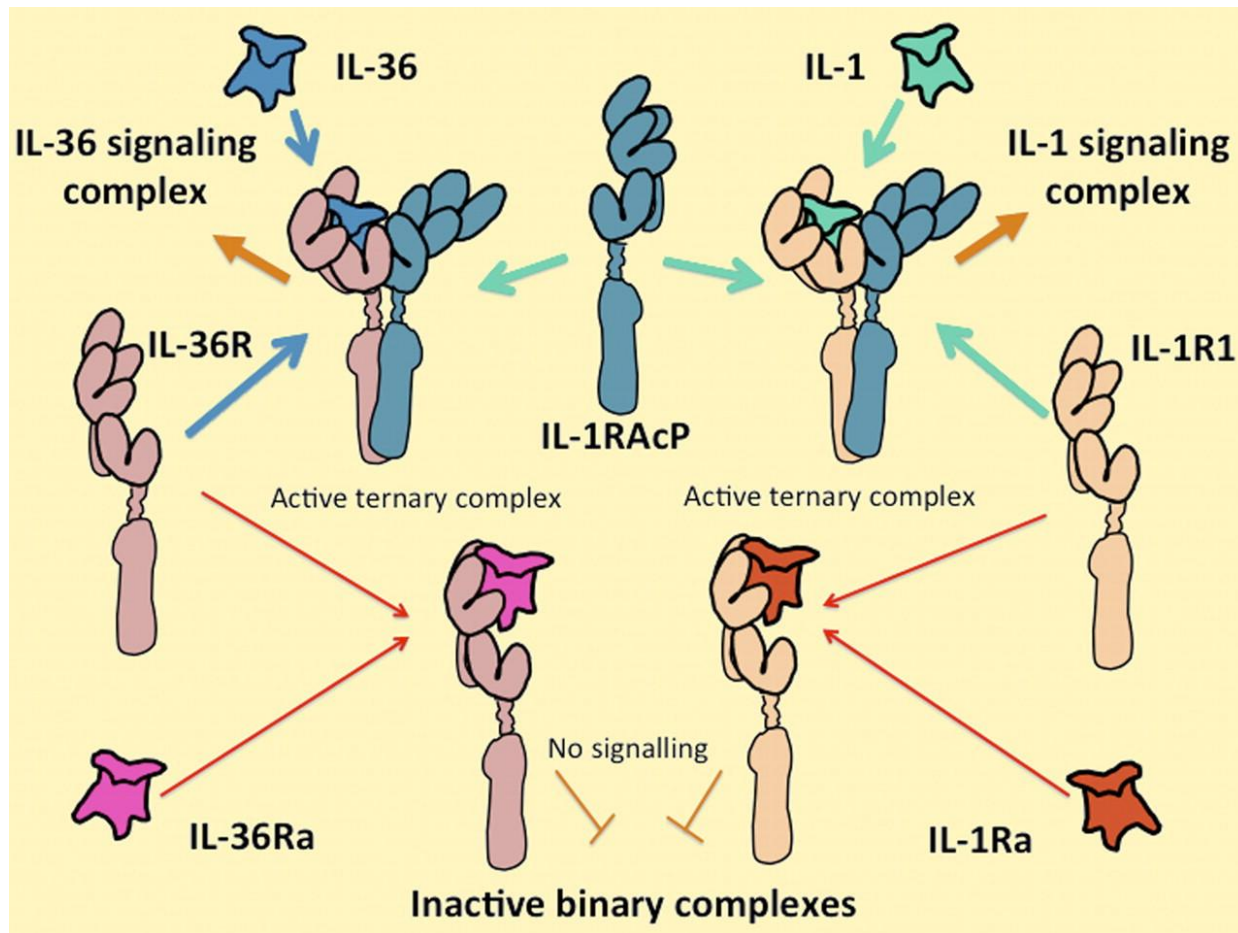
TIR-домен



Nature Reviews | Immunology

- ⇒ Дублирование эффектов внеклеточных RAMPs, аларминовая функция
- ⇒ Возможность амплификации сигнала локального воспаления и его генерализация

Важная особенность – наличие специфических рецепторных антагонистов



⇒ Возможность не только наращивать, амплифицировать сигнал, но и погасить его

⇒ Регуляция врожденного иммунитета, воспаления и т.п.

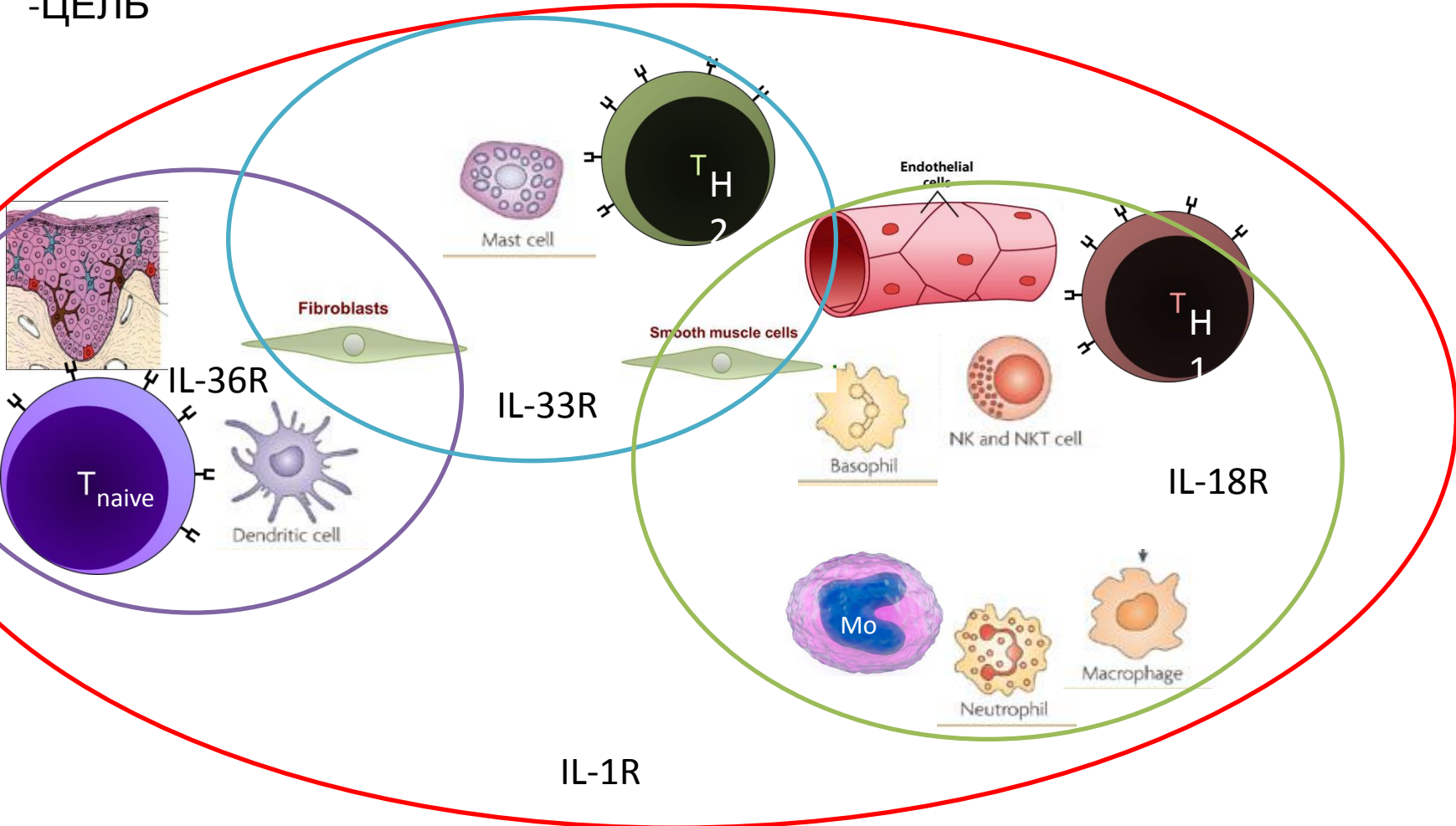
Общее действие IL-1F

- Продукция провоспалительных цитокинов и активация экспрессии их рецепторов
 - Активация COX-2, iNOS
 - ΔCAMs
 - ↑/Δ провоспалительные цитокины
 - ↑APPs, ↑MMPs
- => ВОСПАЛЕНИЕ

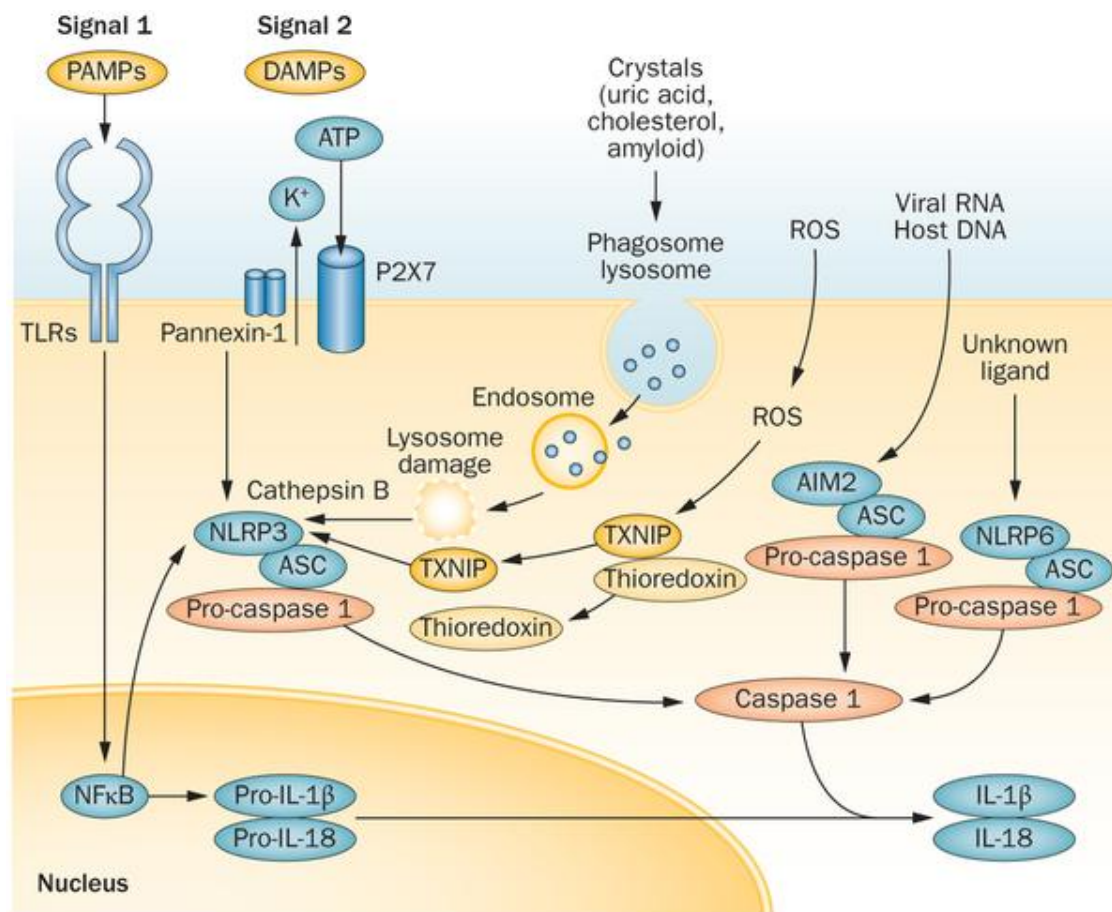
Специфичность действия представителей различных субсемейств IL-1

Каким же образом различаются функционально разные субсемейства IL-1F?

- ИСТОЧНИК
- ЦЕЛЬ



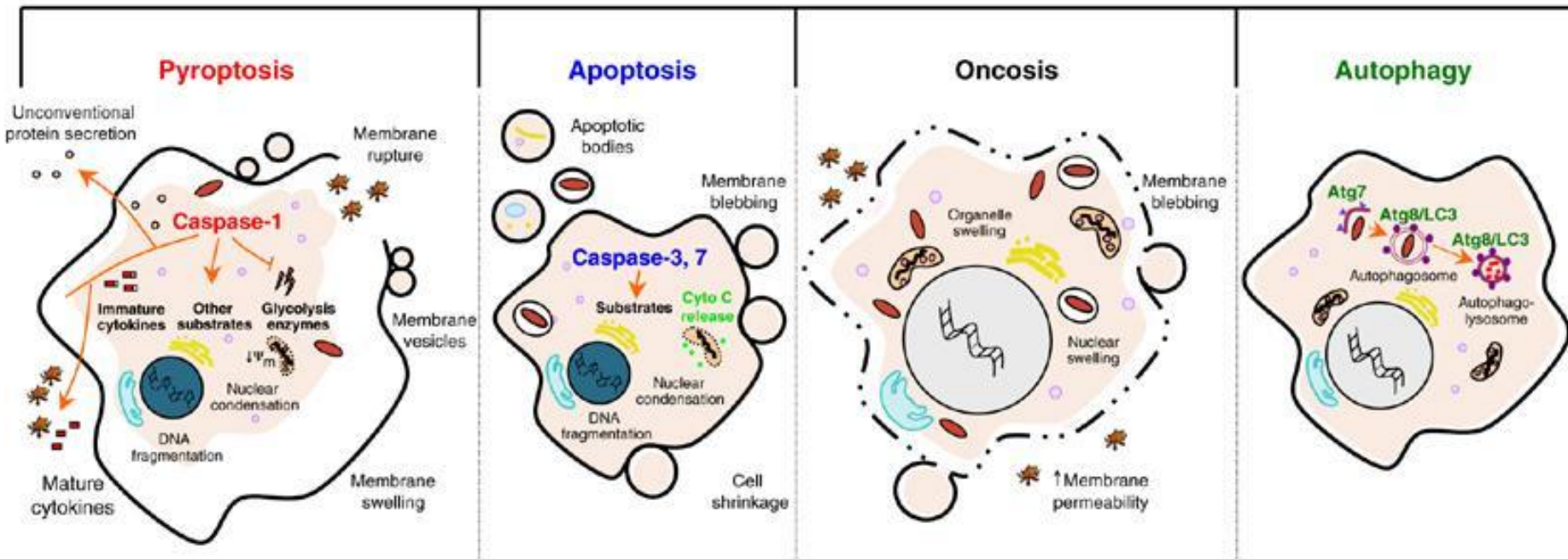
Активация и секреция IL-1Fs

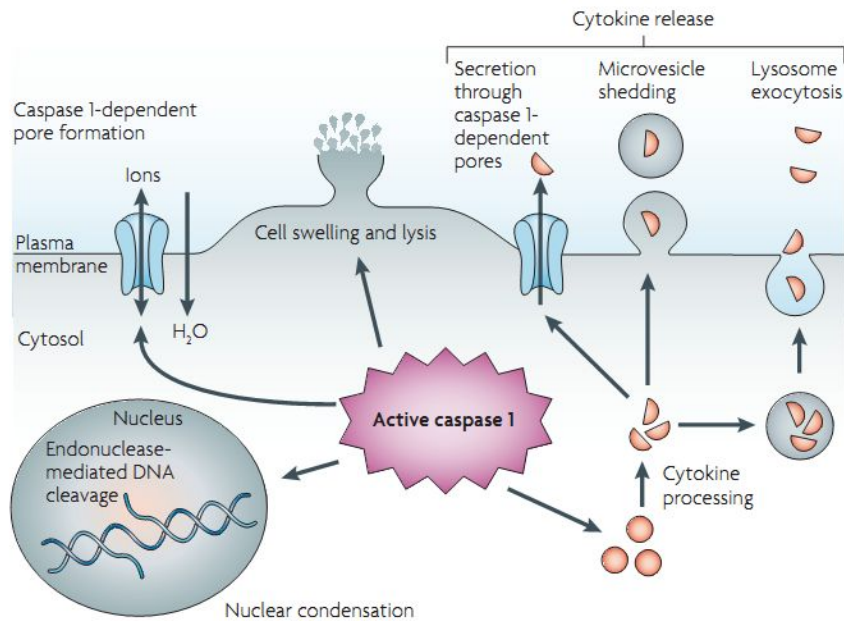
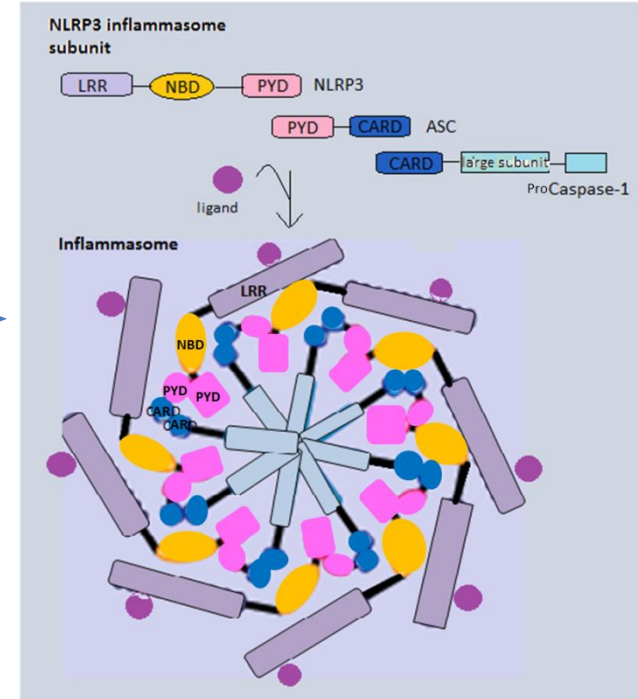
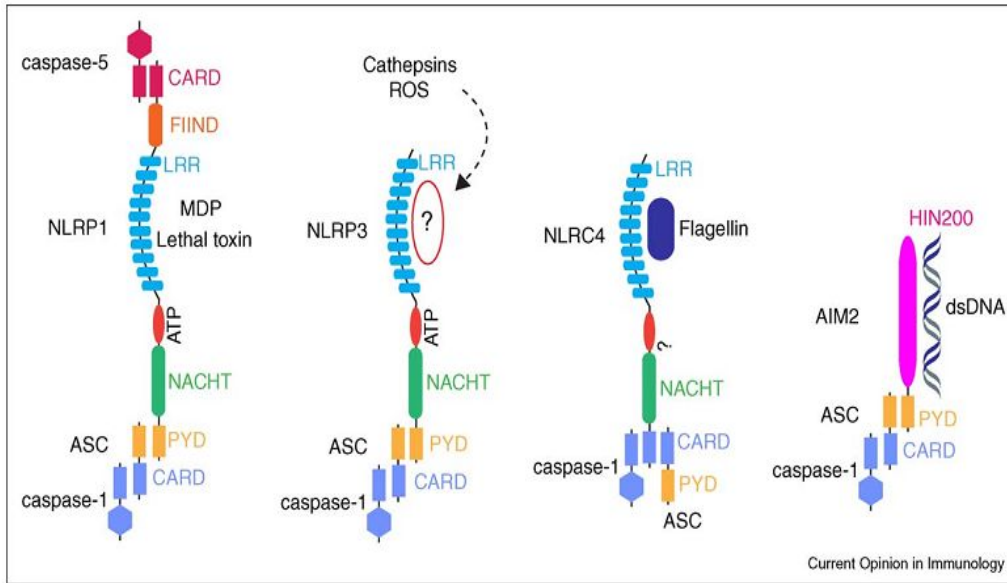


Nature Reviews | **Gastroenterology & Hepatology**

- Продукция в виде неактивного предшественника
- Отсутствие сигналов для канонической секреции

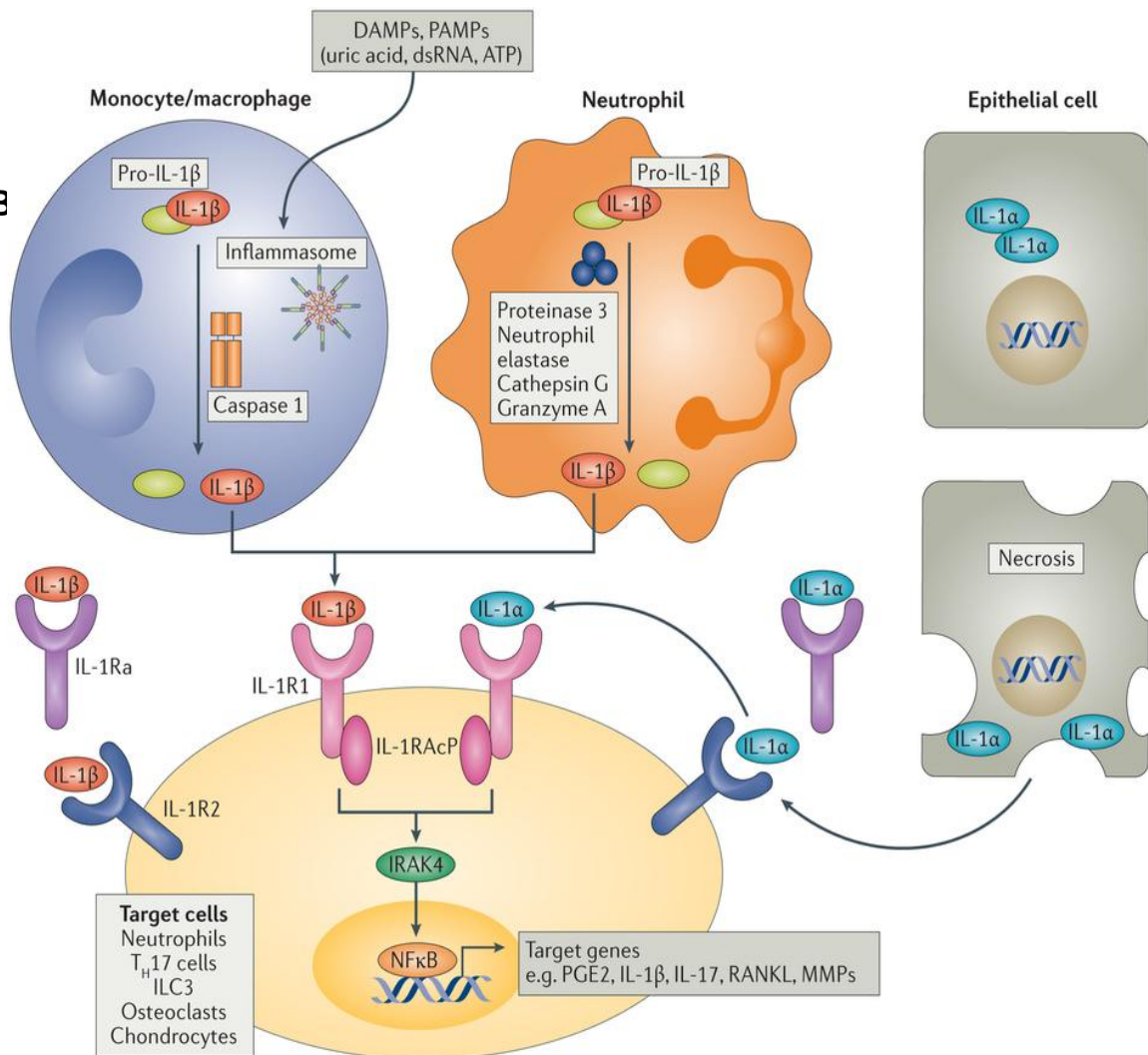
Пироптоз – разновидность клеточной смерти





IL-1 α

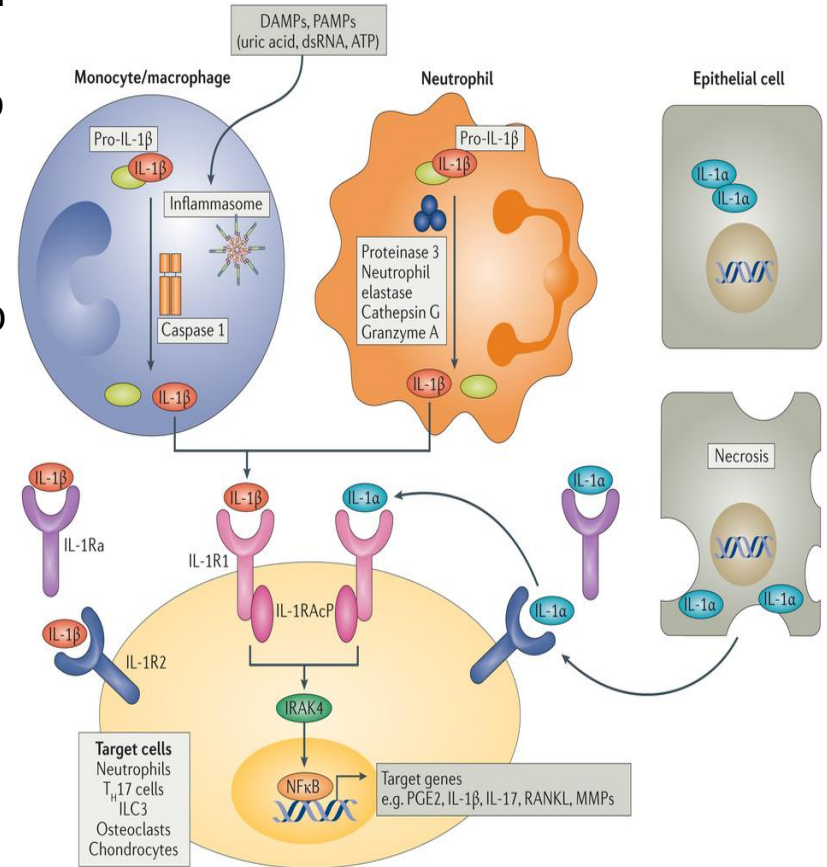
- Единственный активен в нерасщепленной форме
 - Конститутивная продукция в эпителиальных и мезенхимных клетках, единственный среди агонистов. Индуцибельная продукция в миелоидных клетках
 - Имеется NLS, показана функция как TF
 - Имеется особая мембрансвязанная форма
- => Является алармином – сигналом тревоги о клеточном повреждении, регулятором локального ответа



Позволяет запустить иммунный ответ при клеточном повреждении даже в отсутствие патогена

IL-1 β

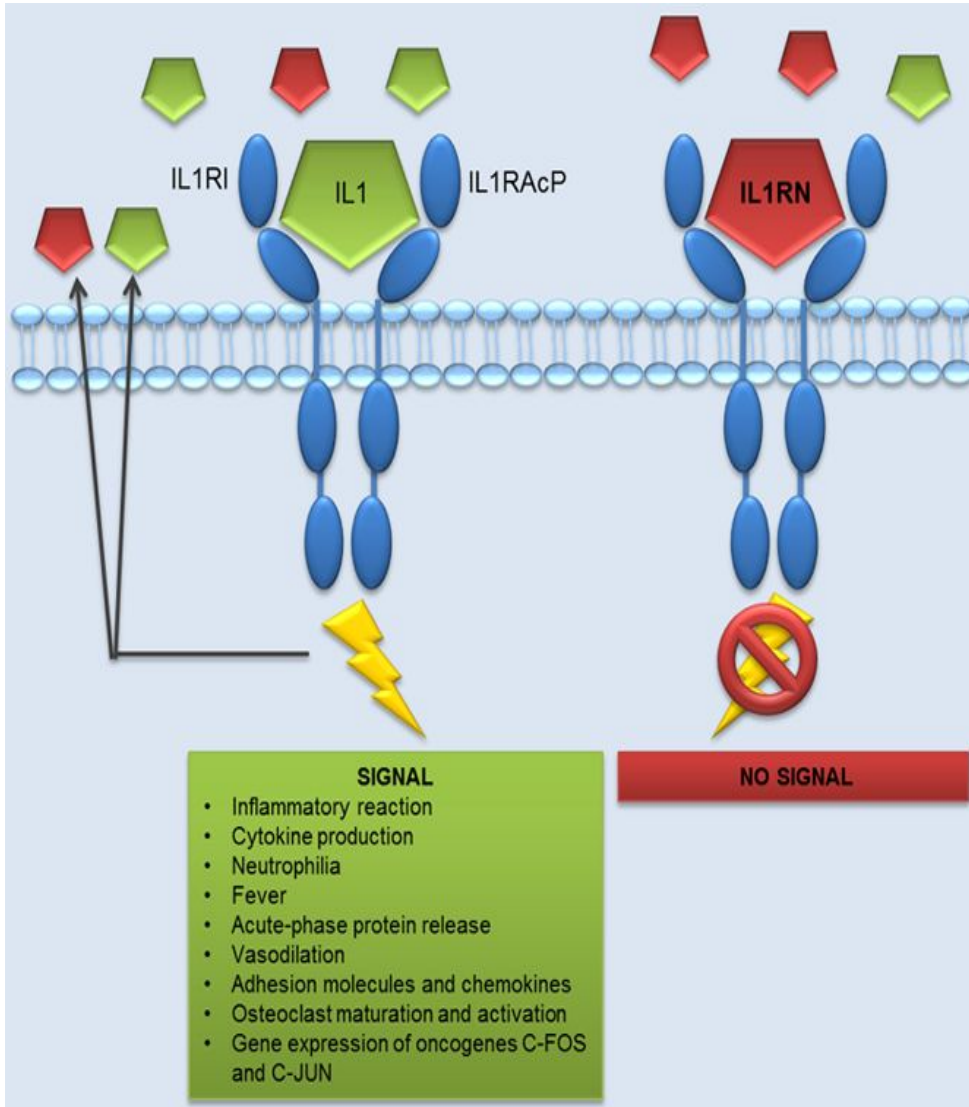
- Низкая конститутивная продукция миелоидными клетками
- Очень высокая индуцибельность практически во всех клетках. Основной источник – активированные Мф и Нф
- Рецептор имеется почти на всех клетках, особенно его много на активированных Мф и Нф
- Мощное провоспалительное действие на локальном уровне, более 50 разнообразных функций на различные типы клеток и органы
- Опосредует отек и инфильтрацию
- Стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани, выживание нейронов, активирует гемопоэз, воздействуя на клетки стволовых ниш
- Способен действовать системно, вызывая лихорадку, резорбцию костной ткани, переключение аппетита и настроения, индуцировать APPs.
- Вовлечен в гормональную регуляцию, повышает АКТГ, кортикостерон
- Воздействие на β -клетки приводит к их апоптозу



Nature Reviews | Rheumatology

Позволяет вывести сигнал тревоги на системный уровень без диссеминации патогена

IL-1Ra



- Единственный не требует протеолиза для активации, способен к секреции
- Высокий уровень продукции без дополнительной индукции
- В результате индукции, в том числе провоспалительными цитокинами повышается продукция

С нарушениями регуляции IL-1 vs IL-1Ra связаны:

септические лихорадки,
ревматоидный

Артрит, фиброз легких, семейная
средиземноморская лихорадка,
болезнь

Стиппа, синдром Макл-Уэллса,
диабет

2 типа

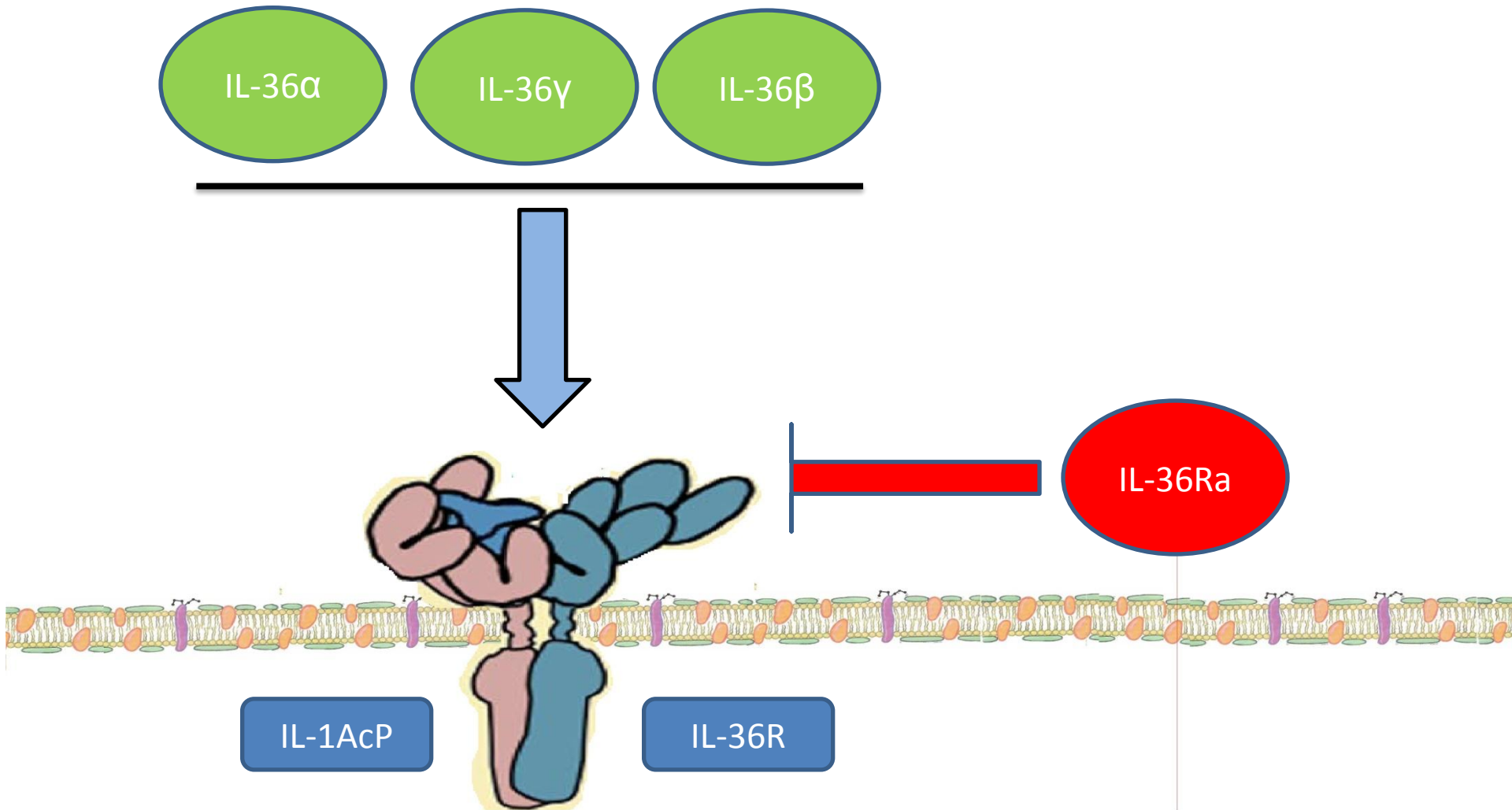
**Позволяет контролировать
провоспалительные
сигналы**

IL-18

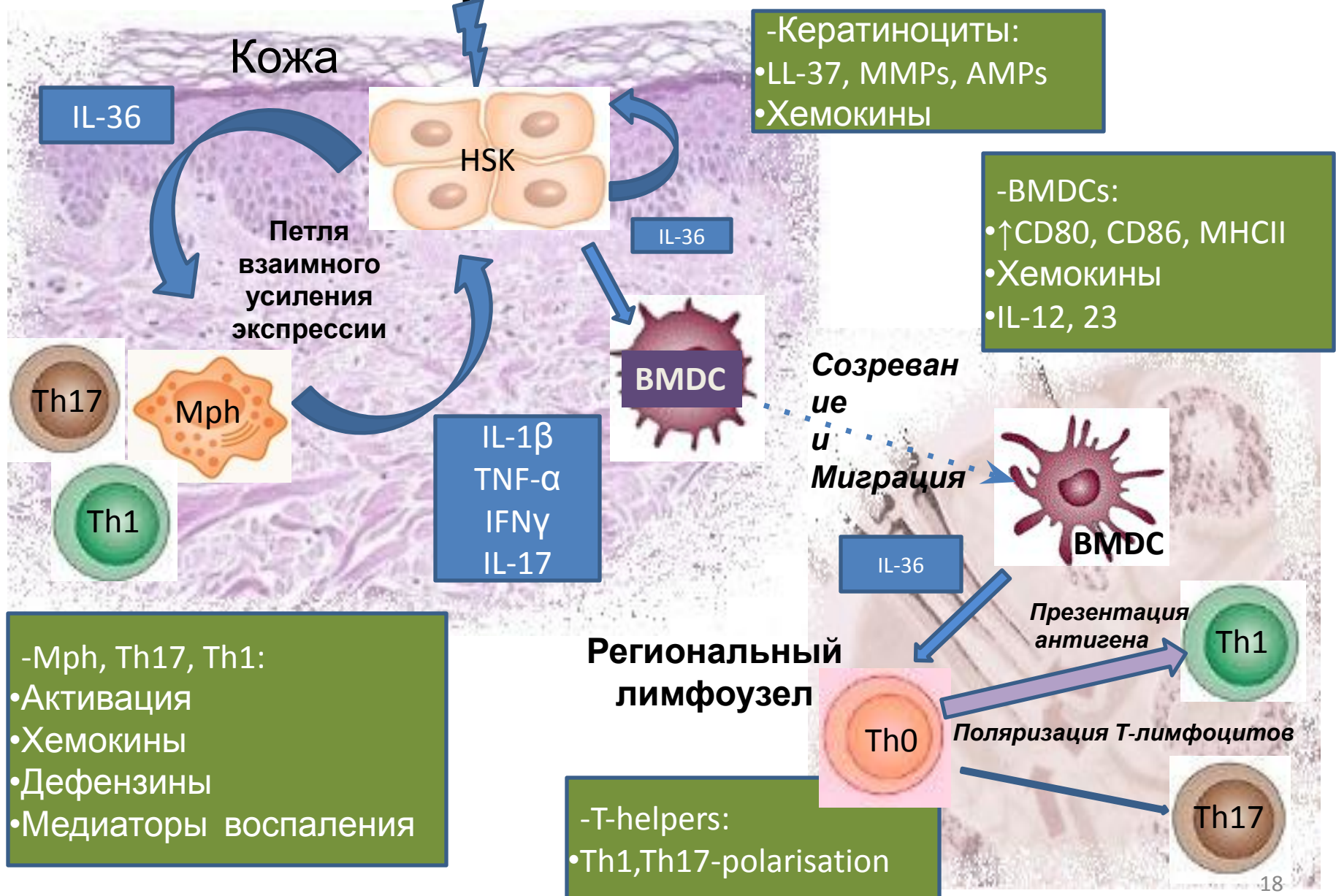
- Основной источник – эпителиальные клетки, основная мишень – Th2, NK-клетки.
- Индуцирует синтез IFN γ
- В остальном очень сходен с IL-1

С повышением уровня IL-18 связаны СКВ, синдром активации Мф

Interleukin-36

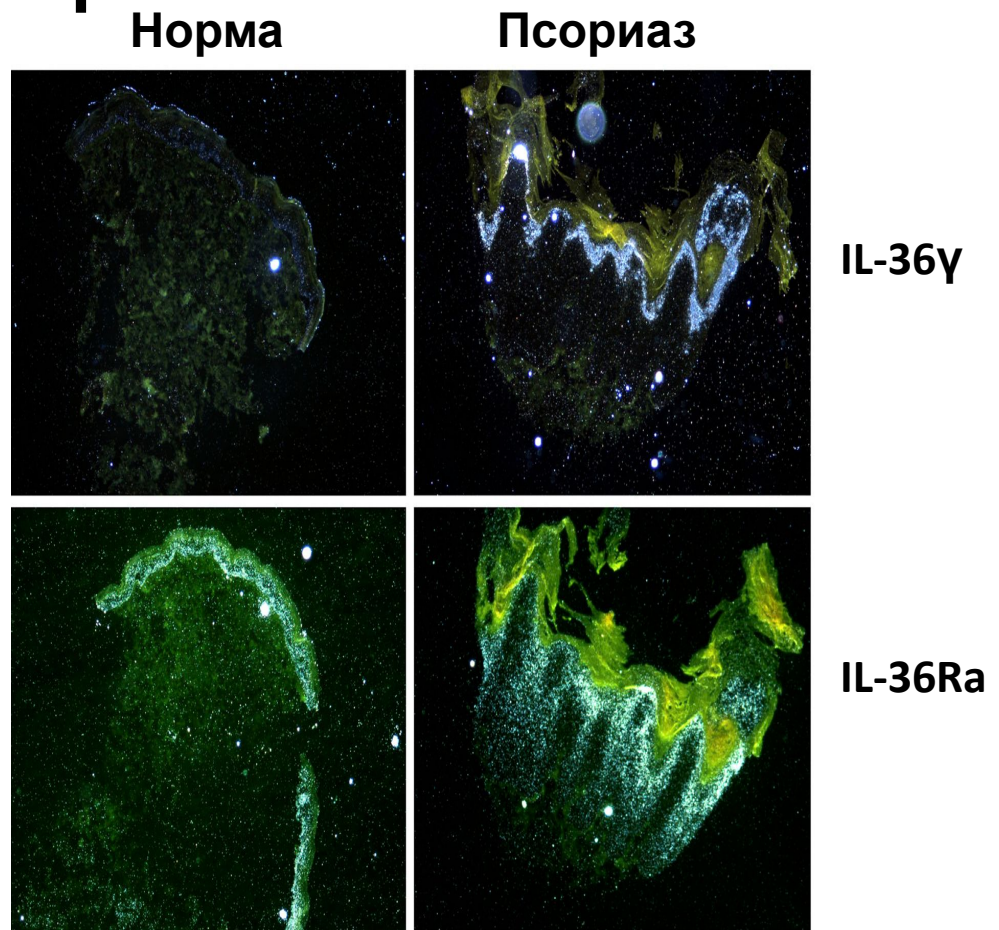
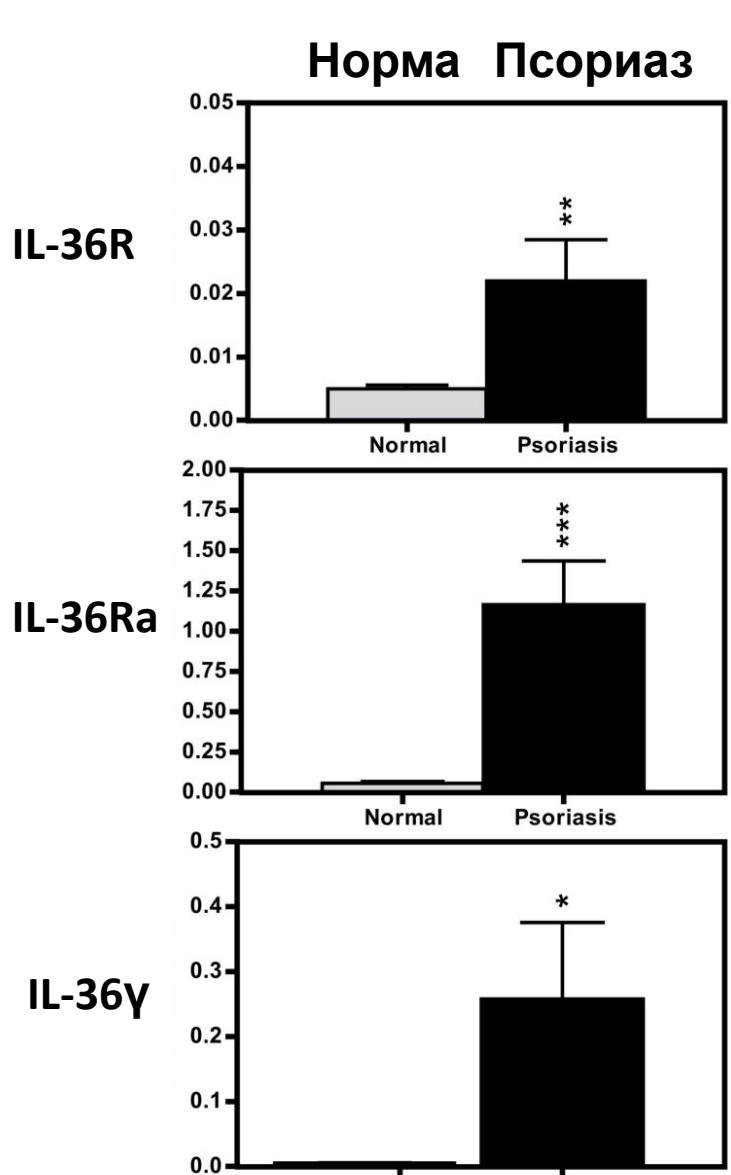


Роль IL-36 γ в протекании процессов иммунитета в покровных эпителиях



IL-36 γ и хронические воспаления кожи.

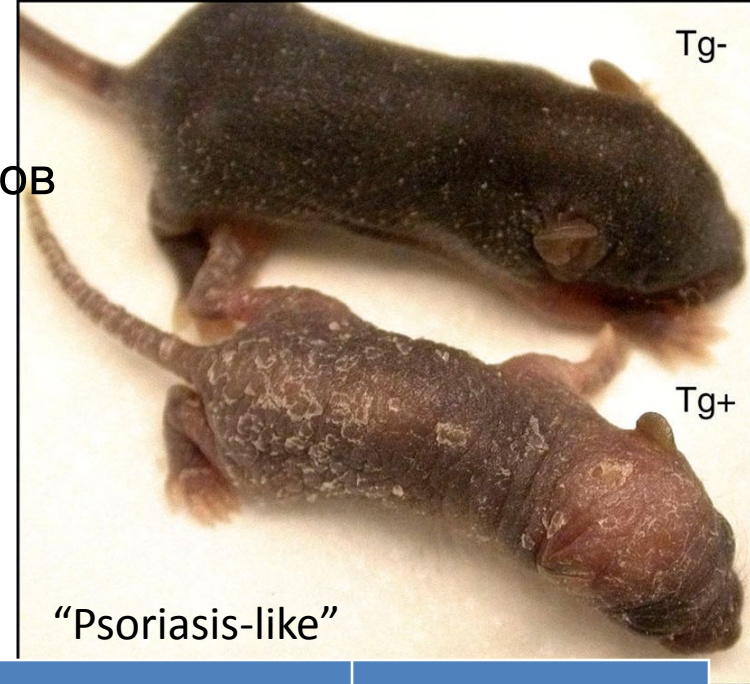
Псориаз.



по Blumberg H. et al, 2007

Блумберга.

- Нарушение дифференцировки кератиноцитов
- Инфильтрация кожи
- Экспрессия противомикробных пептидов кератиноцитами



скрещивания
IL-36A^{tg+} (трансген)х :

<i>IL-36R⁻</i>	<i>IL-1R⁻</i>	<i>TNF'R⁻</i>	<i>IL-36Rα⁻</i>	<i>RAG-2⁻</i>
Normal phenotype	"Psoriasis-like"	"Psoriasis-like"	GPP -like	"Psoriasis-like"
*До встречи с патогеном	↓ Inflammation	↓ Infiltration	↑ Inflammation ↑ Infiltration	T-cell Infiltration
IL36 необходим для проявления псориаза	IL1 не критичен для проявления псориаза	TNFα не критичен для проявления псориаза	Критичен. Выжил 1 из 109	Не критично (неожиданно)

Варианты блокады IL-36γ-опосредованных путей

