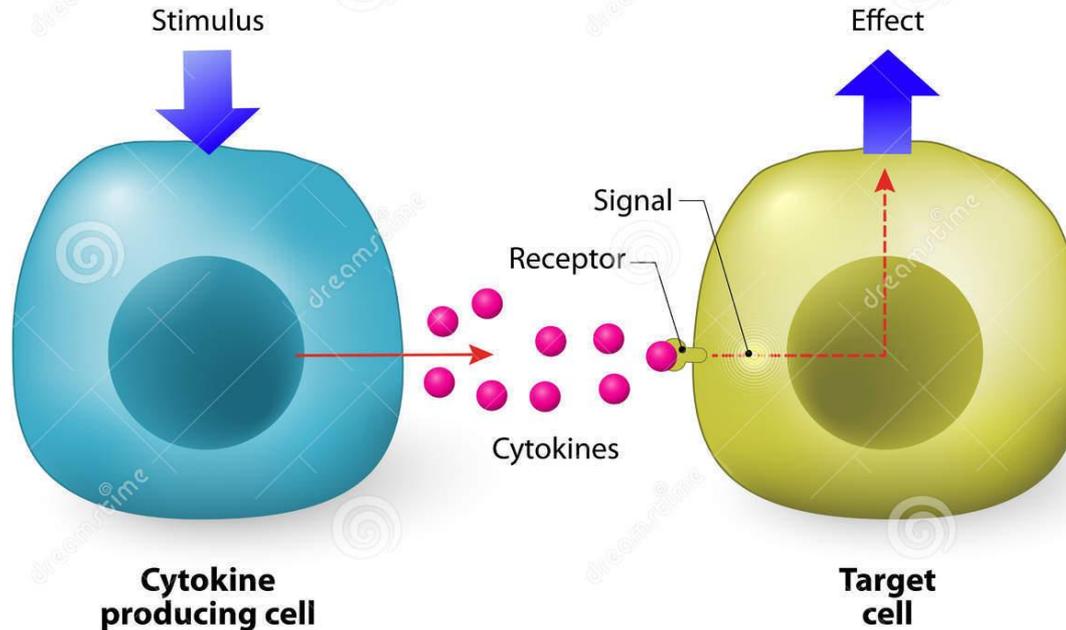


# Интерлейкины семейства интерлейкина-1

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

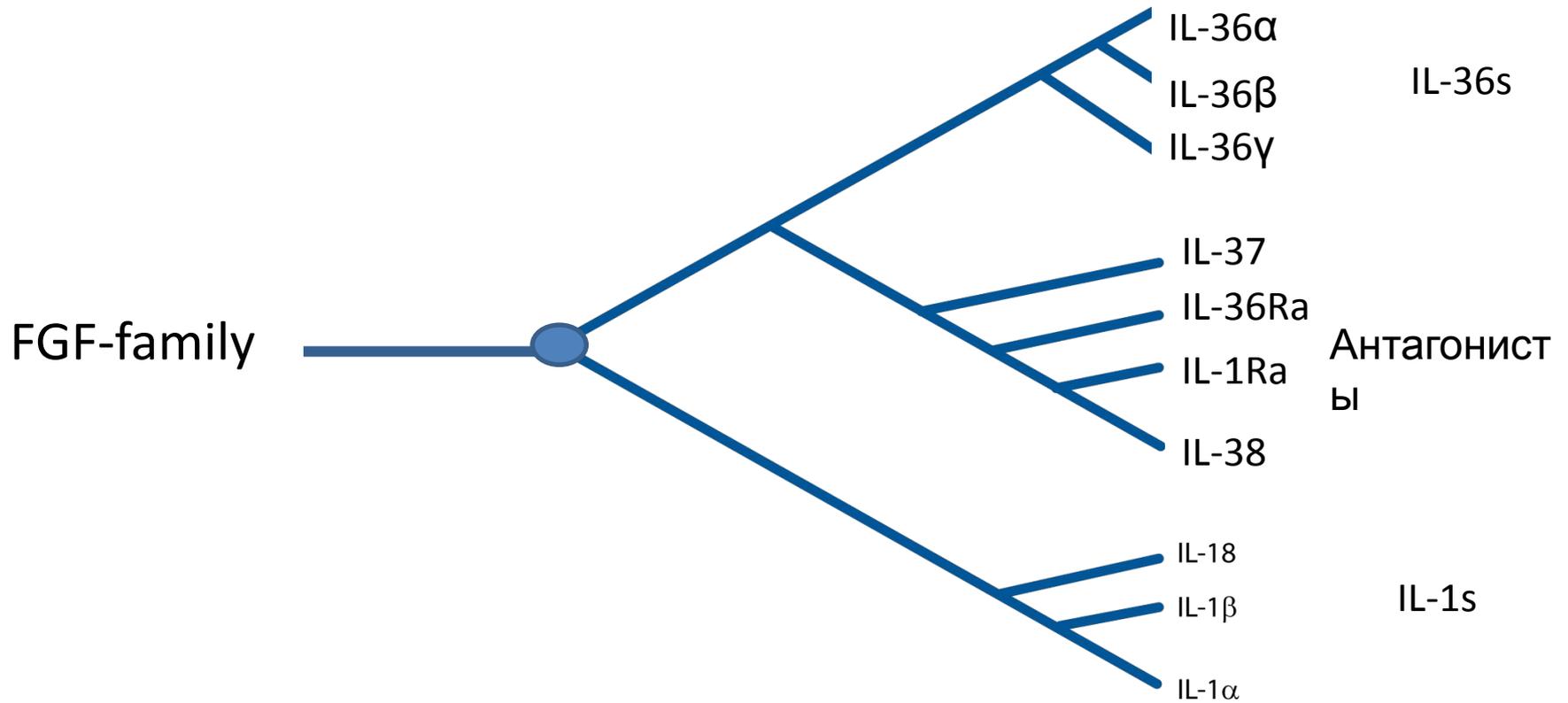
(первоначально)  
Большая часть интерлейкинов передает взаимодействия м/д лимфоцитами в

Ходе антигенного иммунитета

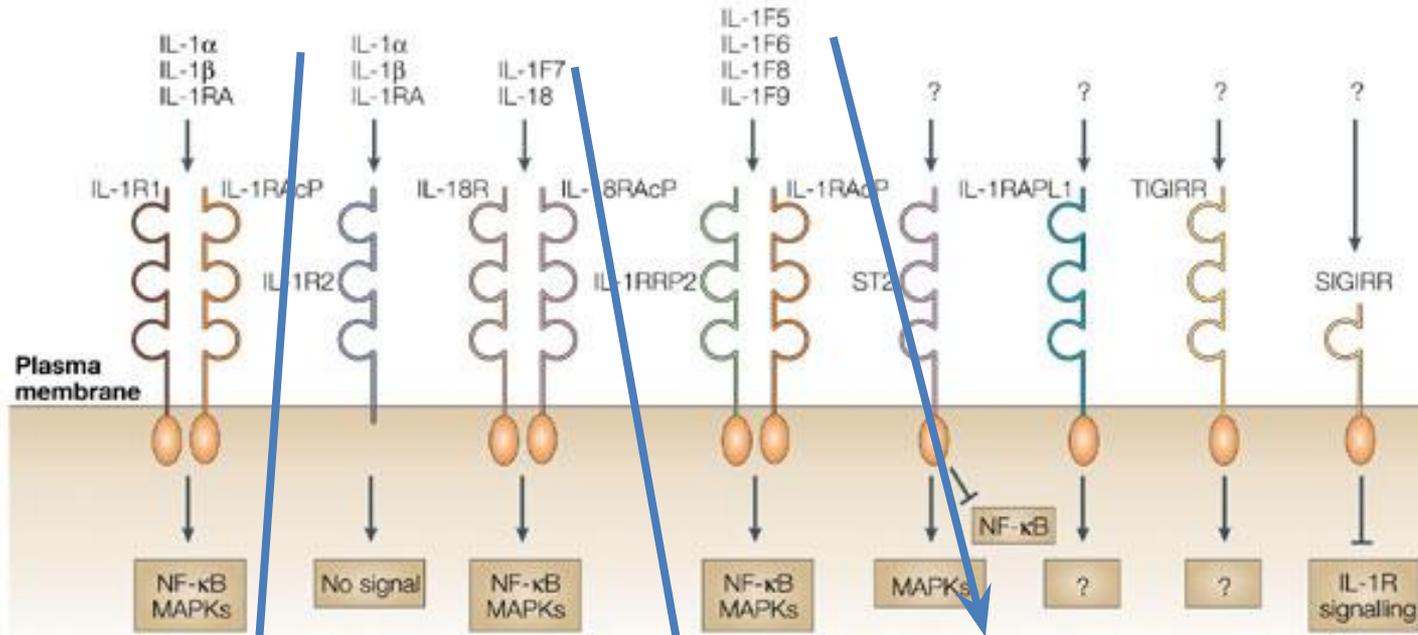
IL	Major source	Major effects
IL-1	Macrophages	Stimulation of T cells and antigen-presenting cells. B-cell growth and antibody production. Promotes hematopoiesis (blood cell formation).
IL-2	Activated T cells	Proliferation of activated T cells.
IL-3	T lymphocytes	Growth of blood cell precursors.
IL-4	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 $\alpha$ .
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 <sub>H</sub> 1 cells while suppressing T <sub>H</sub> 2 functions
IL-13	T <sub>H</sub> 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 $\gamma$ production.

Главные исключения – IL-6 и IL-1F

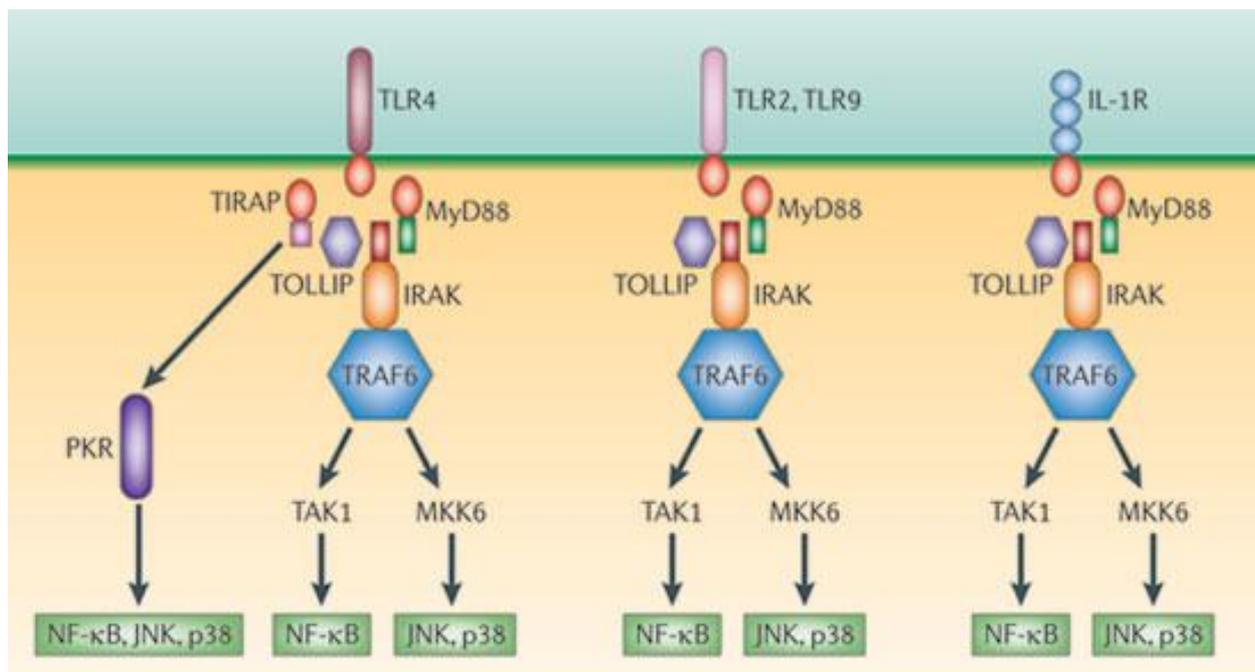
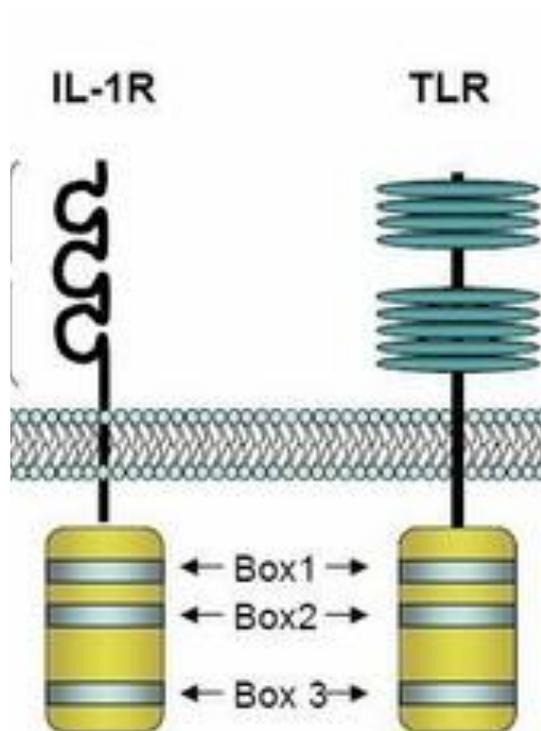
# Семейство интерлейкина-1



# Рецепторы IL-1F



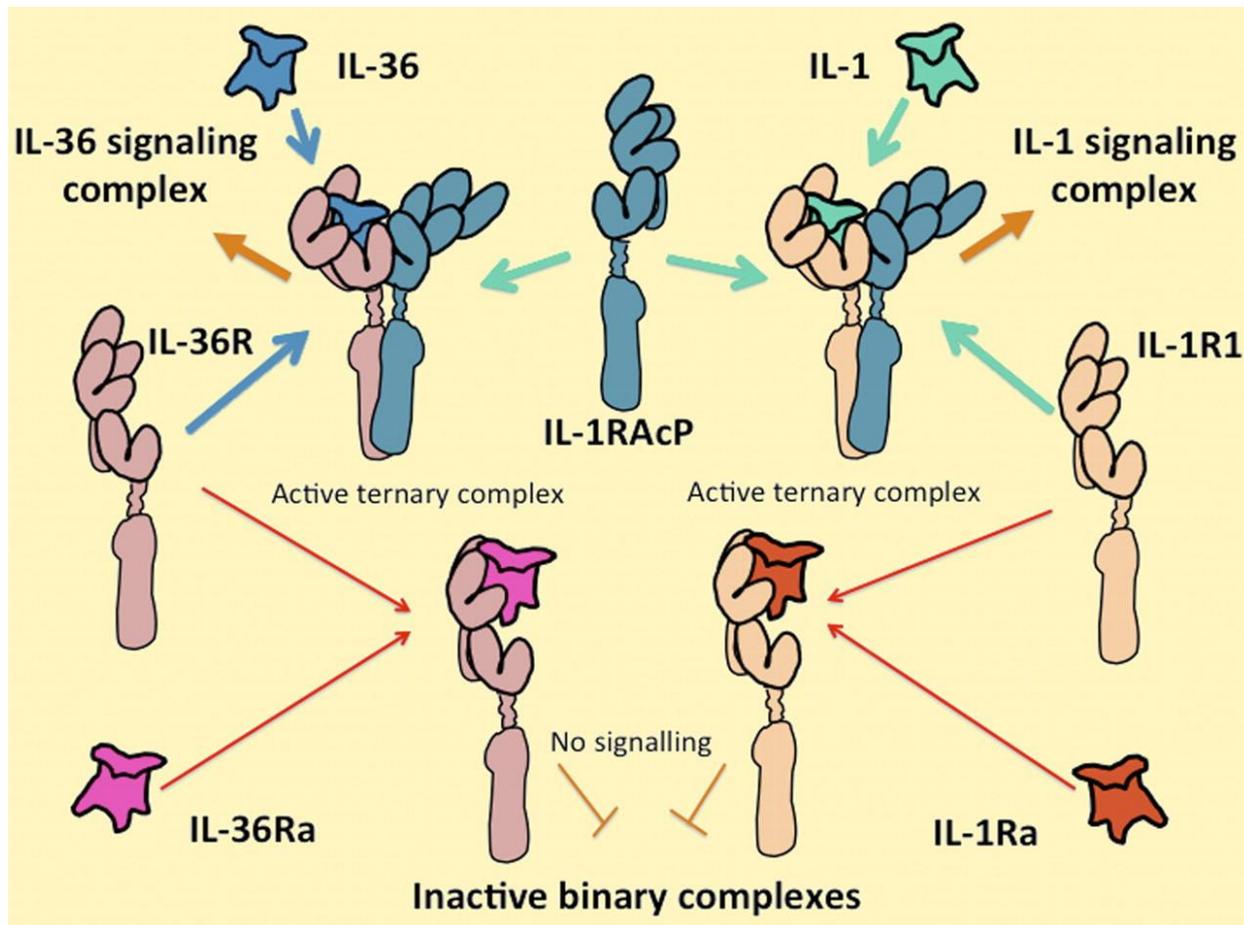
# TIR-домен



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.

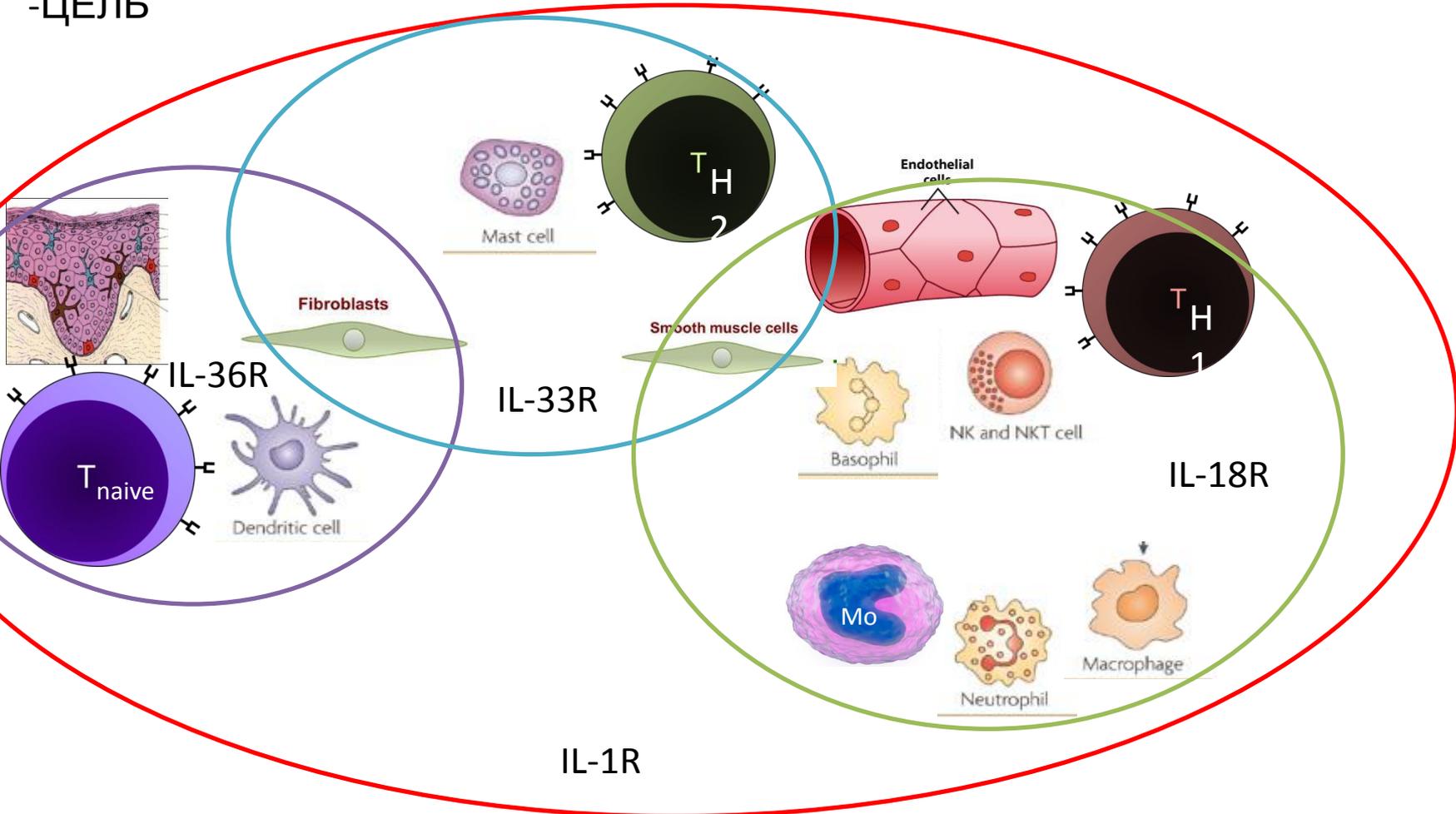
# Общее действие IL-1F

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

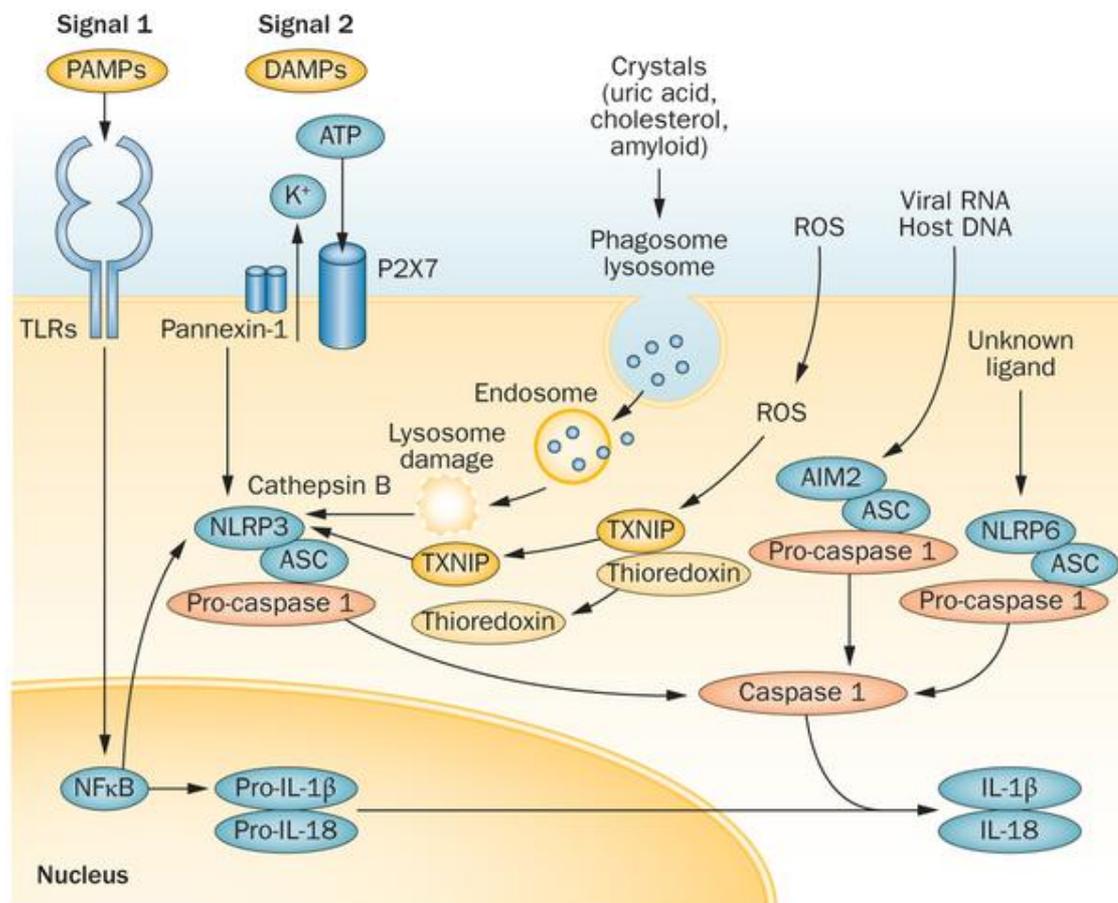
# Специфичность действия представителей различных субсемейств IL-1

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

- ИСТОЧНИК
- ЦЕЛЬ



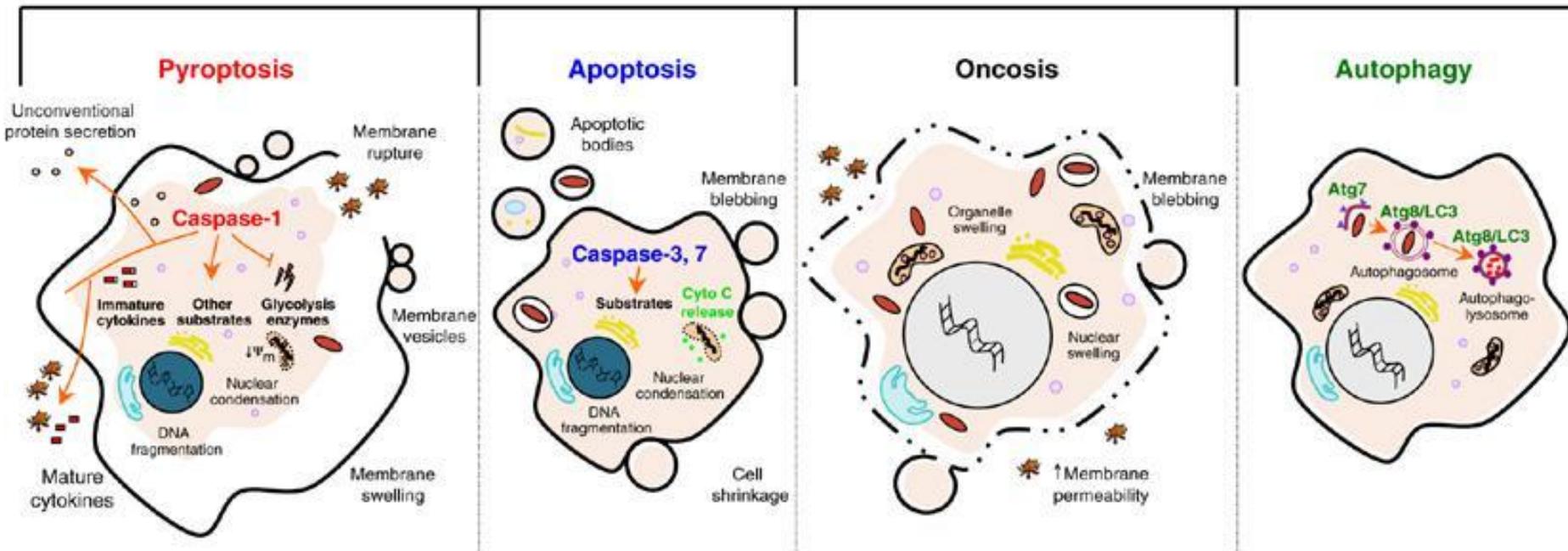
# Активация и секреция IL-1Fs

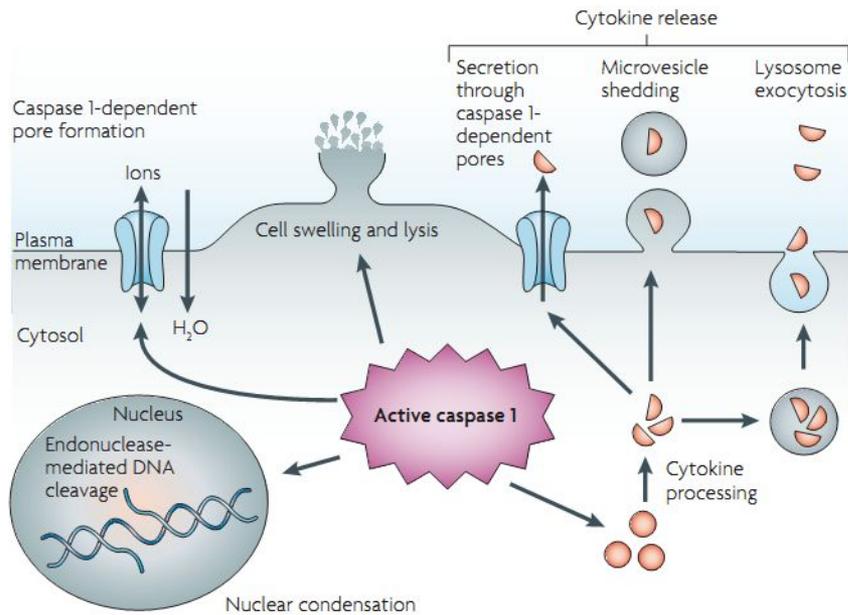
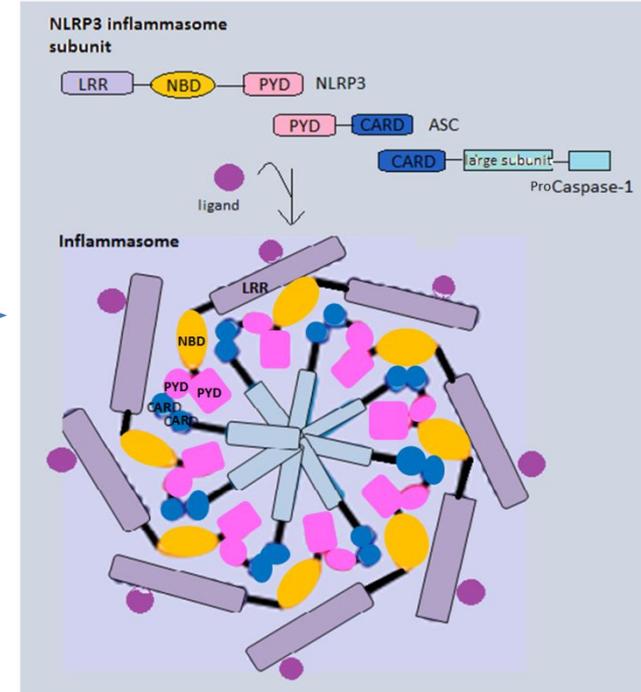
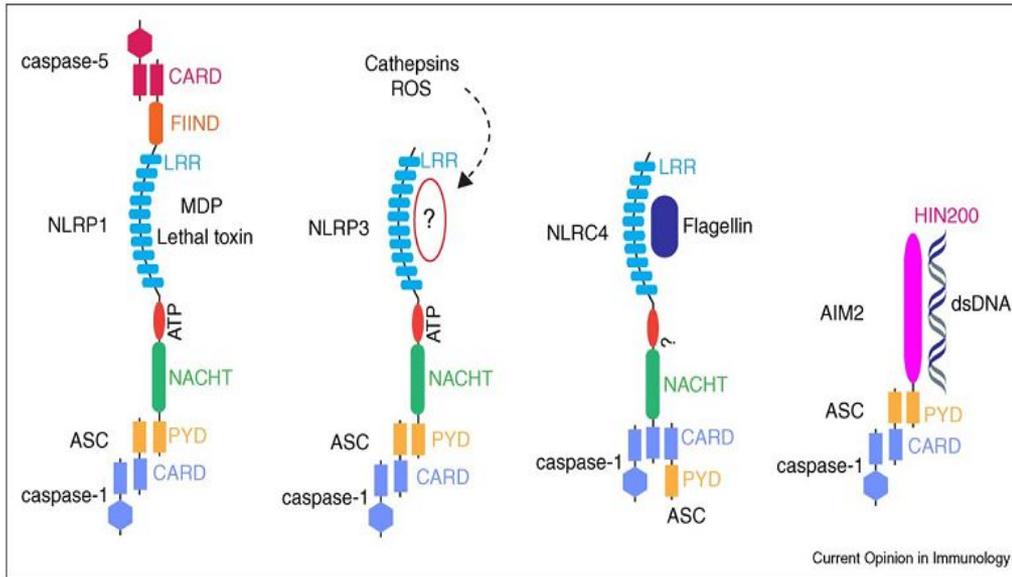


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

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

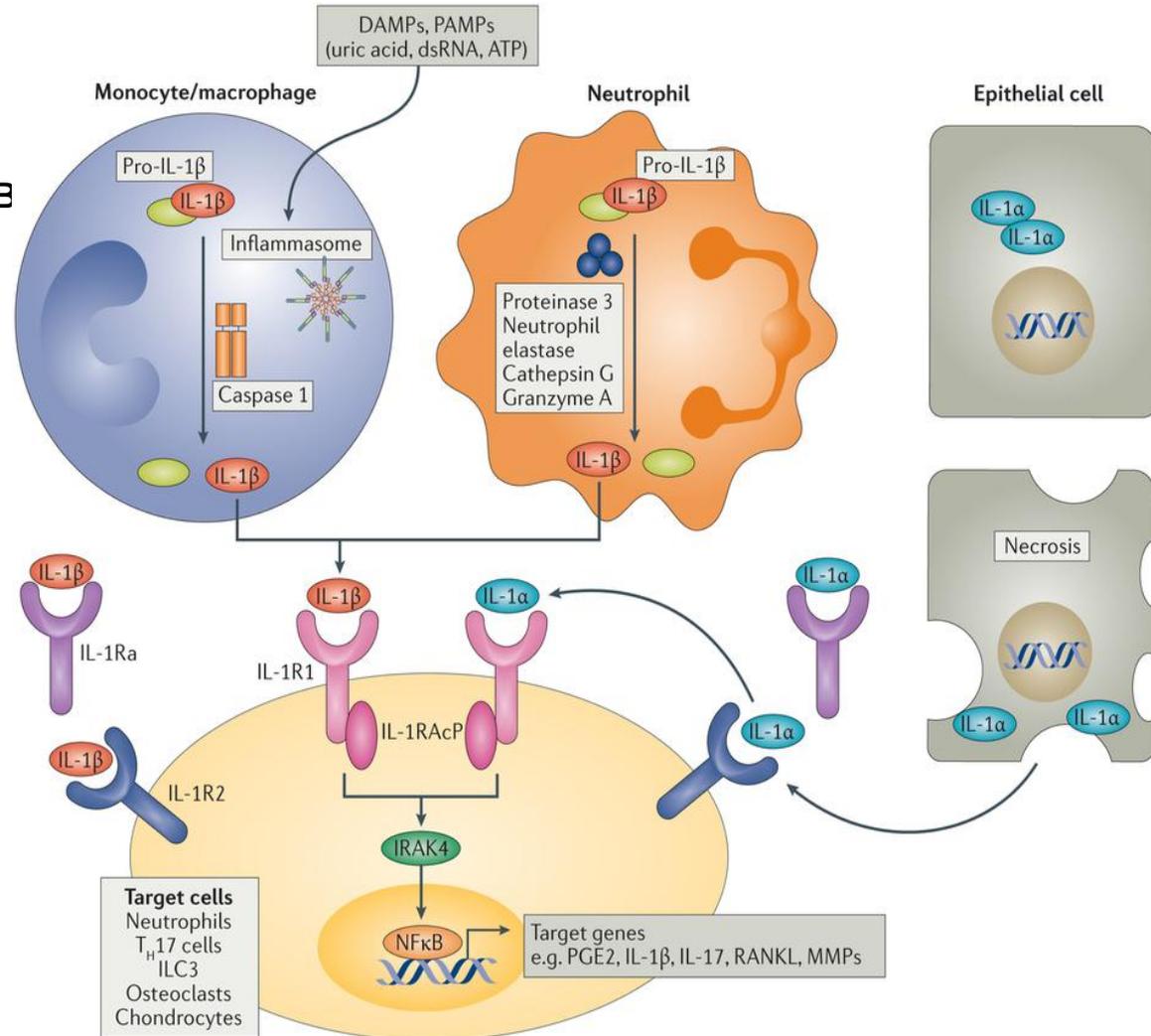
# Пироптоз – разновидность клеточной смерти





# IL-1 $\alpha$

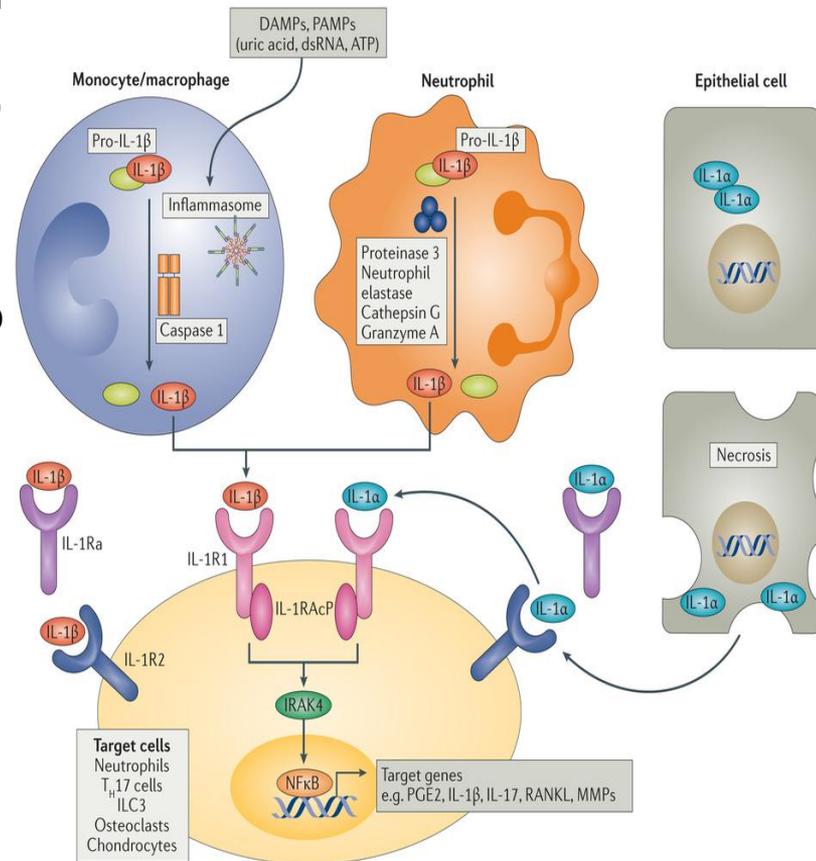
- Единственный активен в нерасщепленной форме
  - Конститутивная продукция в эпителиальных и мезенхимных клетках, единственный среди агонистов. Индуцибельная продукция в миелоидных клетках
  - Имеется NLS, показана функция как TF
  - Имеется особая мембрансвязанная форма
- => Является алармином – сигналом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



**Позволяет запустить иммунный ответ при клеточном повреждении даже в отсутствие патогена**

# IL-1 $\beta$

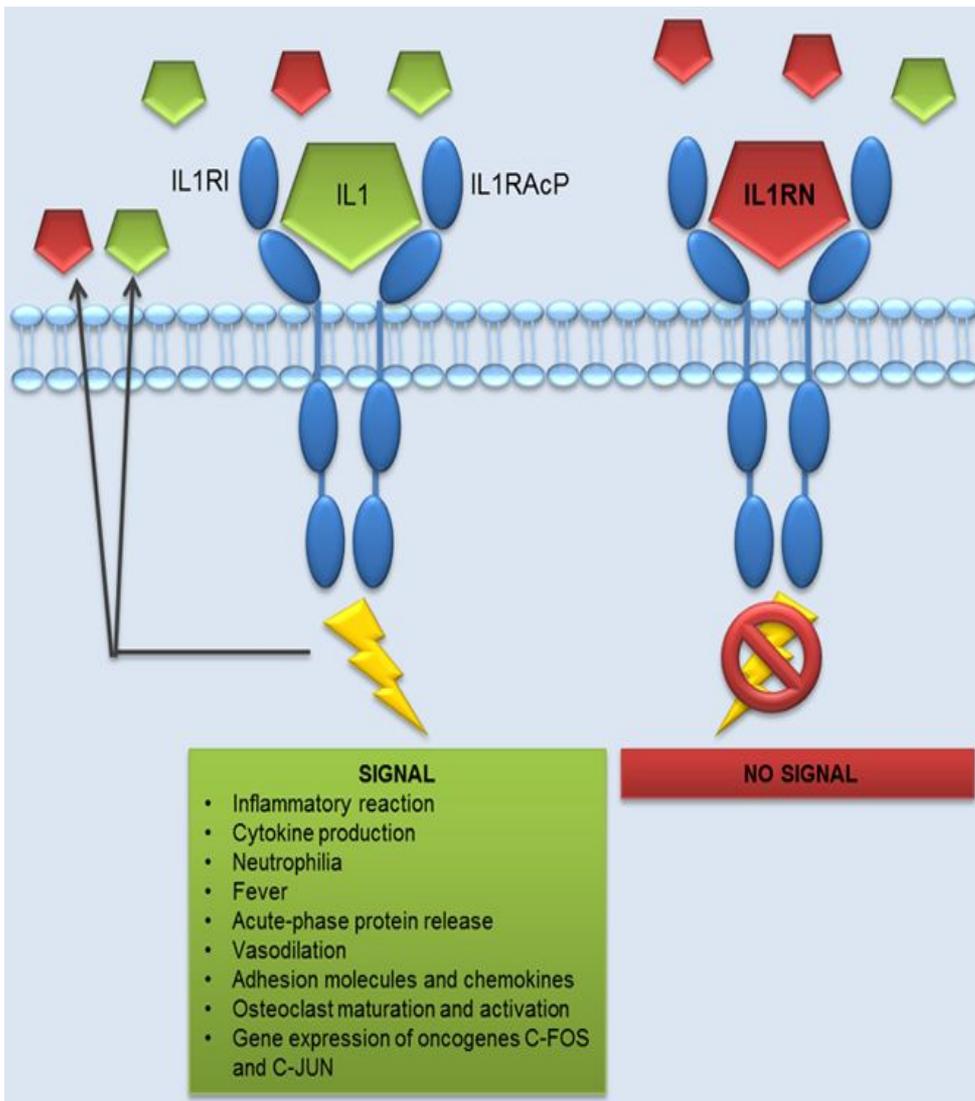
- Низкая конститутивная продукция миелоидными клетками
- Очень высокая индуцибельность практически во всех клетках. Основной источник – активированные Мф и Нф
- Рецептор имеется почти на всех клетках, особенно его много на активированных Мф и Нф
- Мощное провоспалительное действие на локальном уровне, 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  $\beta$ -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

Стиппла, синдром Макл-Уэллса, диабет

2 типа

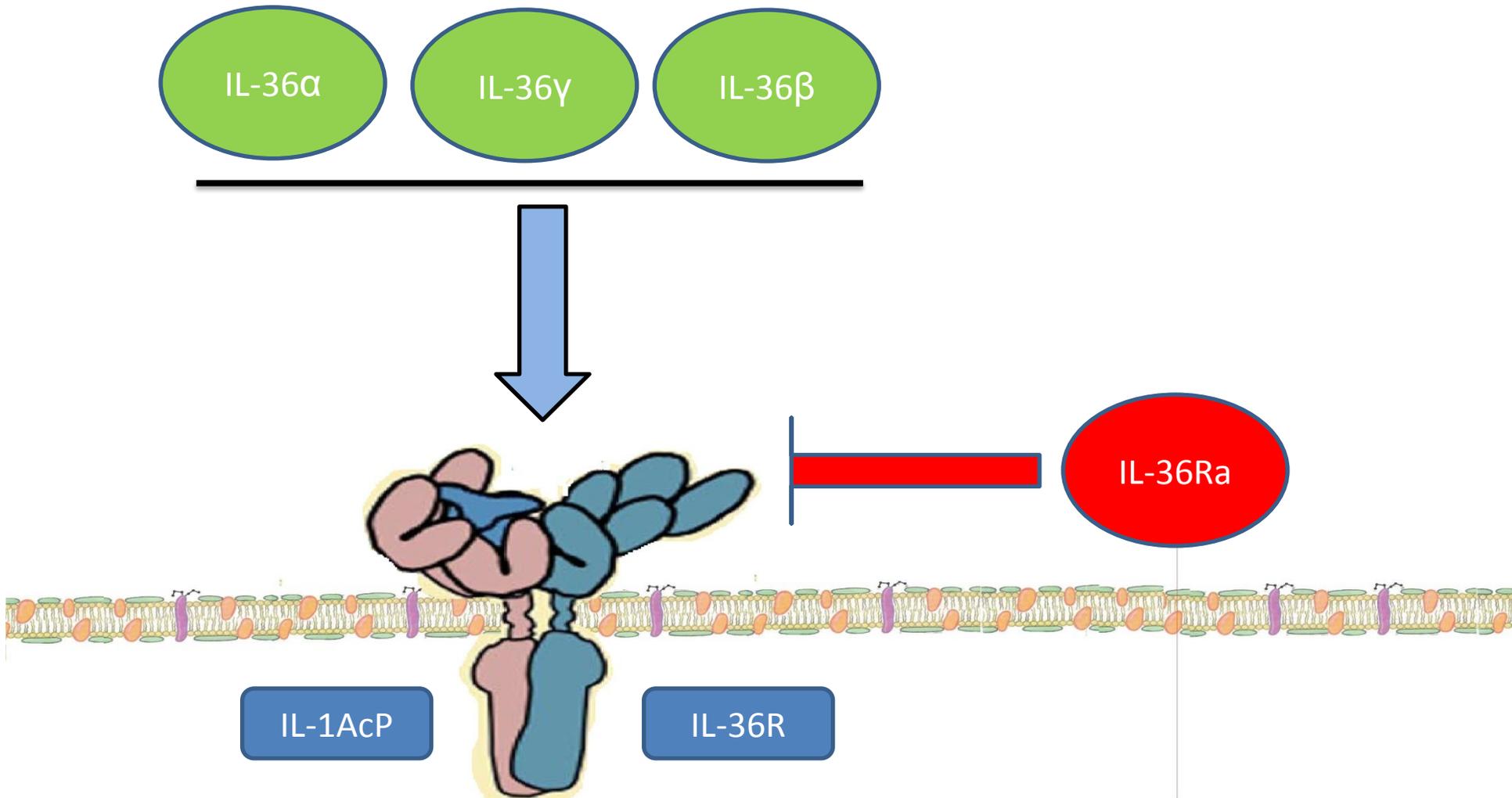
**Позволяет контролировать провоспалительные сигналы**

# IL-18

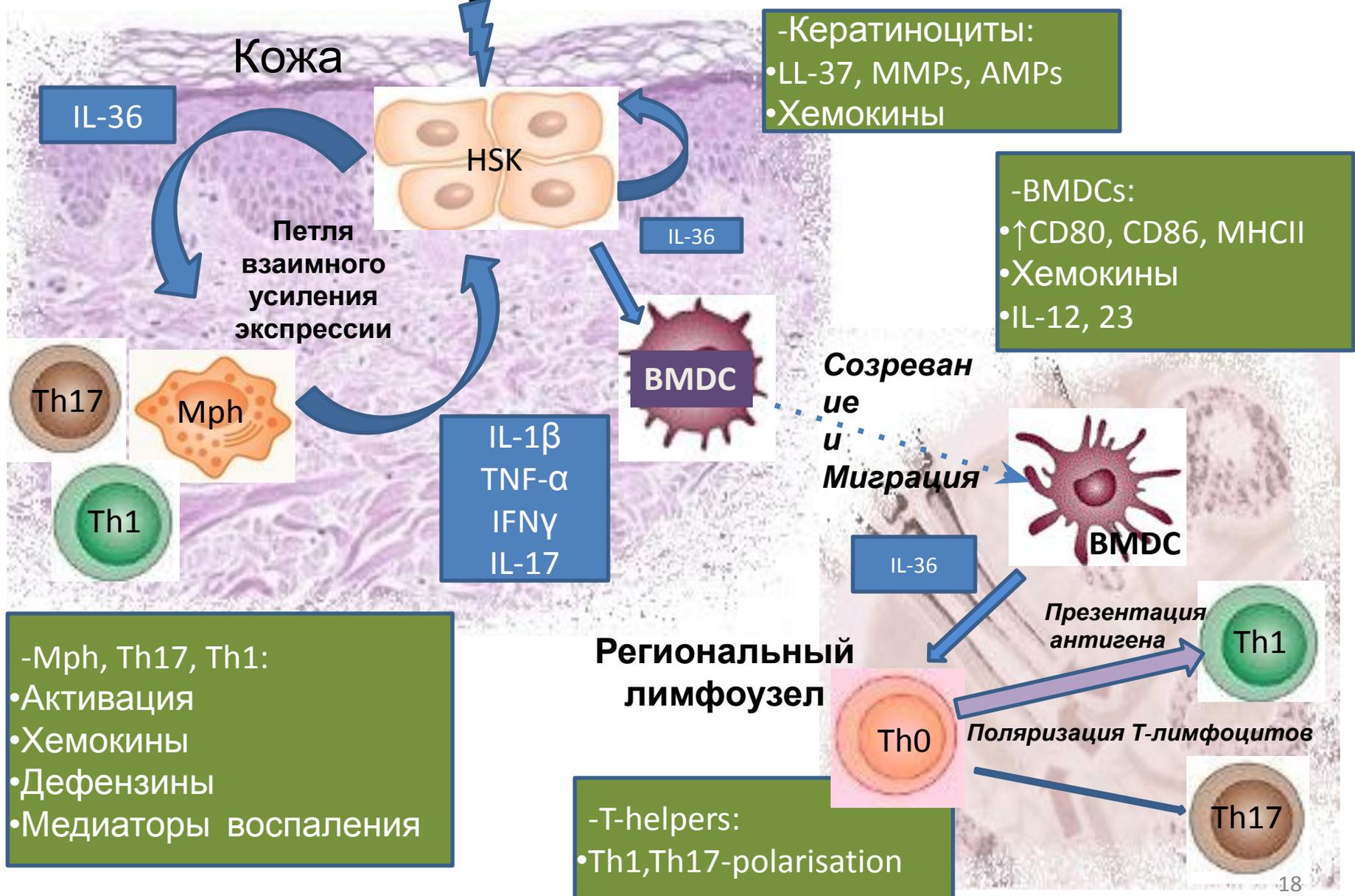
- Основной источник – эпителиальные клетки, основная мишень – Th2, NK-клетки.
- Индуцирует синтез IFN $\gamma$
- В остальном очень сходен с IL-1

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

# Interleukin-36

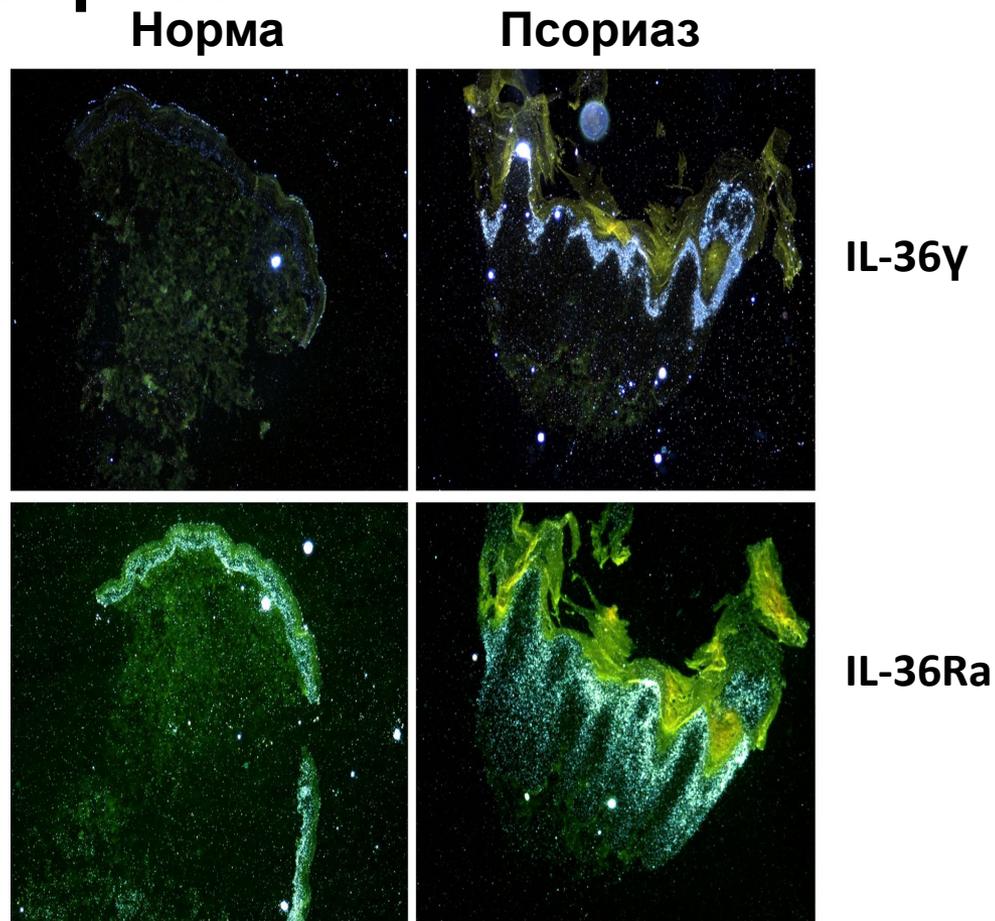
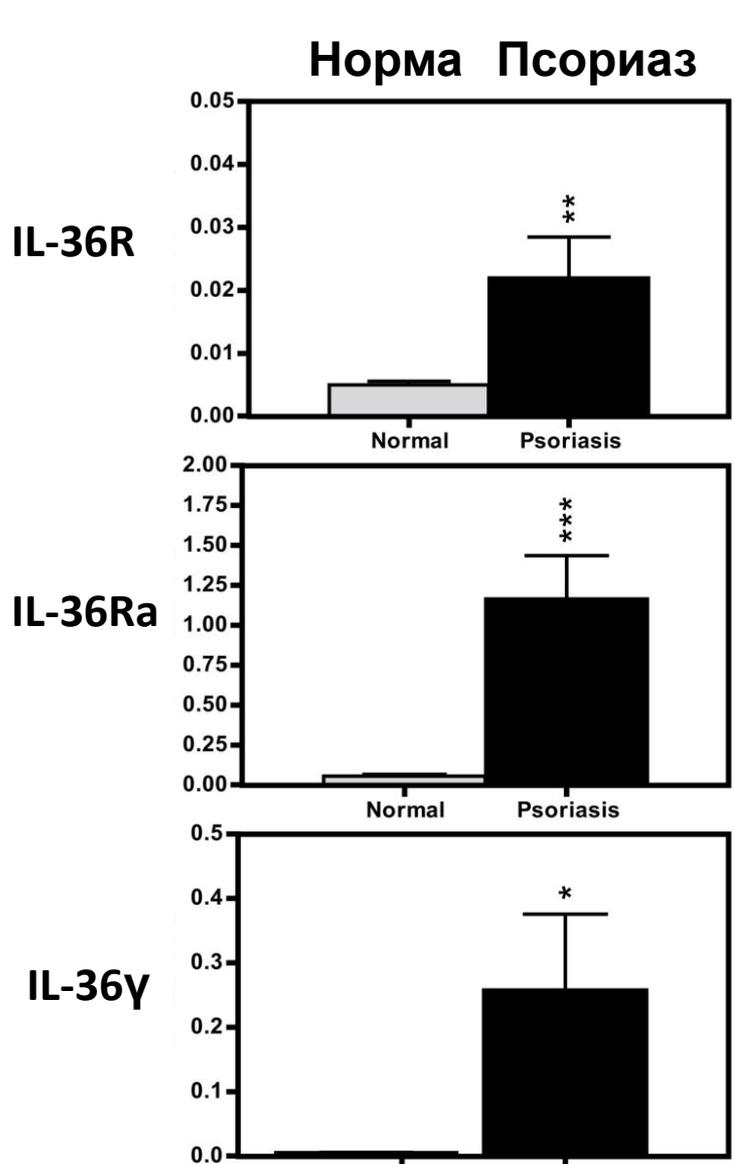


# Роль IL-36 $\gamma$ в протекании процессов иммунитета в покровных эпителиях



# IL-36 $\gamma$ и хронические воспаления кожи.

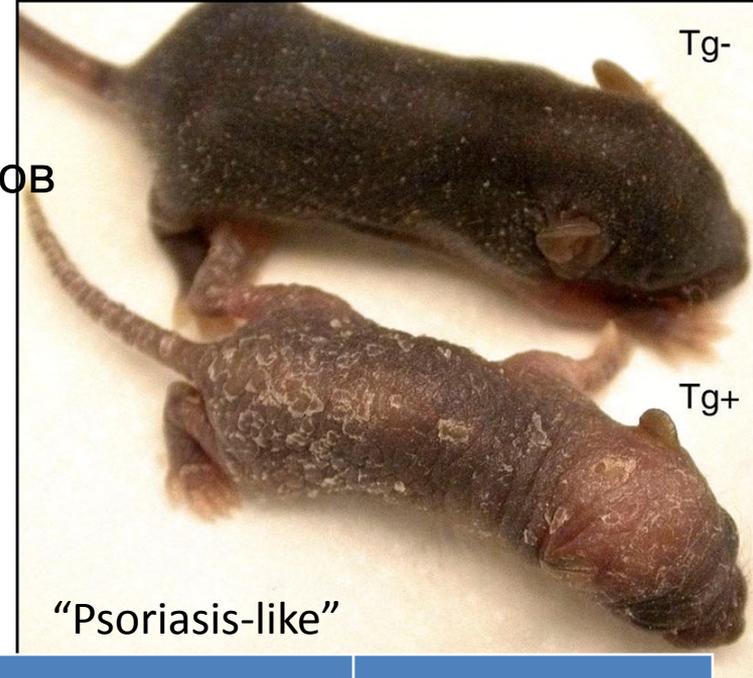
## Псориаз.



по Blumberg H. et al, 2007

# Блумберга.

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



скрещивания  
*IL-36A<sup>tg+</sup>* (трансген)х ..... :

<i>IL-36R<sup>-</sup></i>	<i>IL-1R<sup>-</sup></i>	<i>TNF'R<sup>-</sup></i>	<i>IL-36Rα<sup>-</sup></i>	<i>RAG-2<sup>-</sup></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	<b>Критичен. Выжил 1 из 109</b>	<b>Не критично (неожиданно)</b>

# Варианты блокады IL-36γ-опосредованных путей

