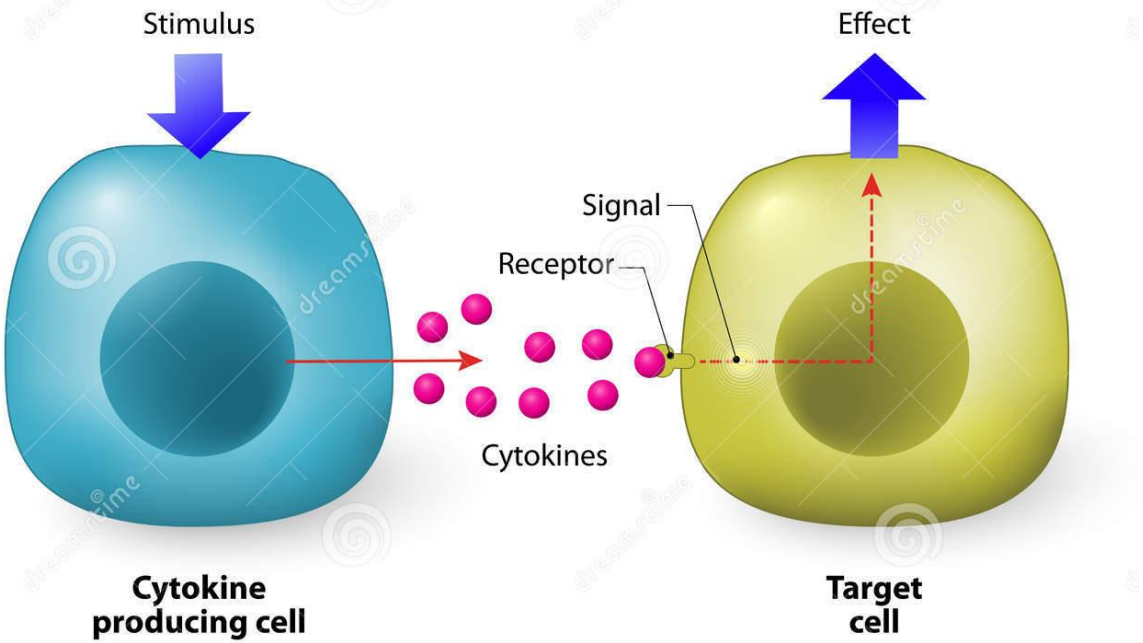
Интерлейкины семейства интерлейкина-1

Петр Нимирицкий,
аспирант каф. Биохимии ФФМ МГУ

Цитокины



Отличия от гормонов:
-Пикомолярные функциональные концентрации
-Резкая индуктивная модуляции концентрации (1000x)
-Клеточная продукция
-Плеойтропность, зачастую наличие как ауто-, так и пара- и даже
эндокринного действия одновременно

Интерлейкины

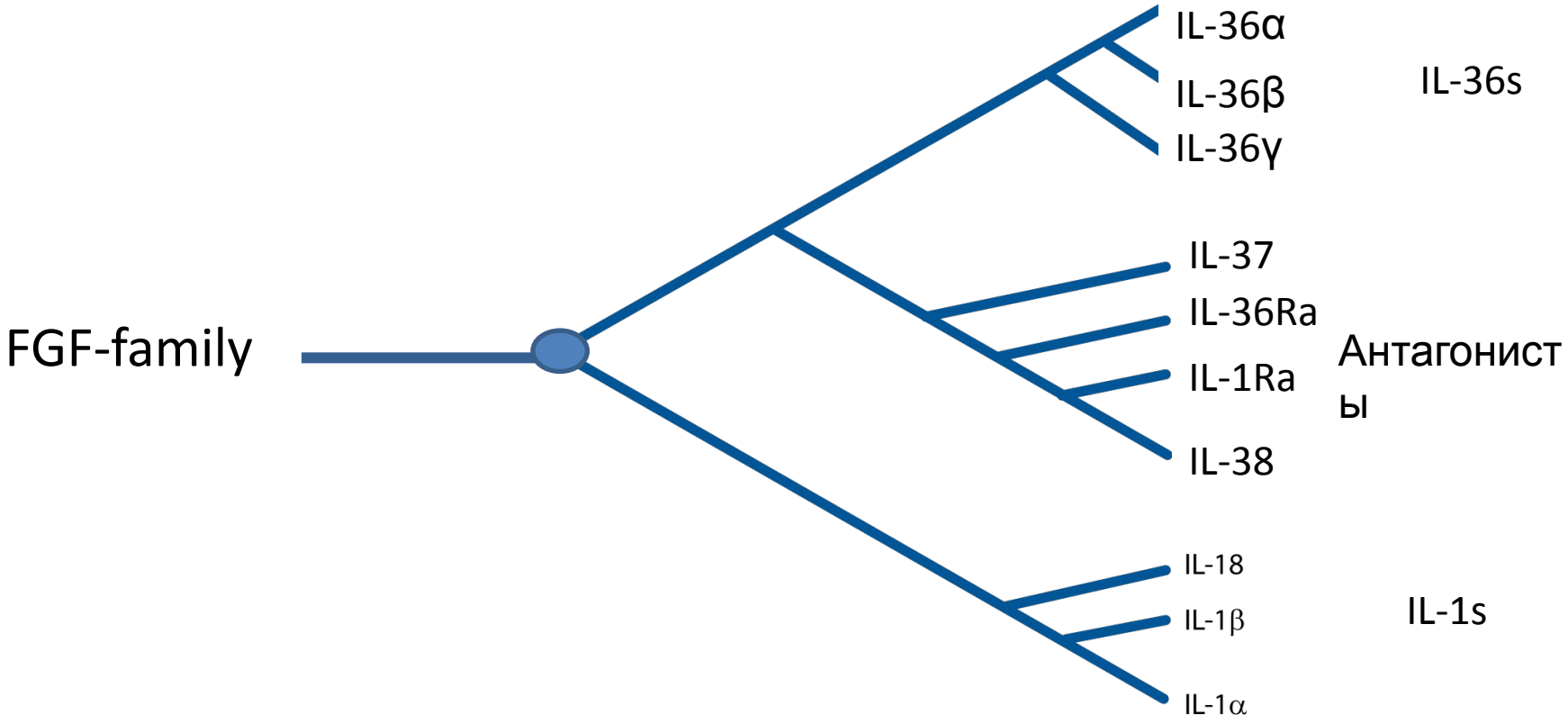
Интерлейкины = цитокины, связывающие лейкоциты (первоначально)

Большая часть интерлейкинов передает взаимодействия м/д лимфоцитами в Ходе антиге иммунитета

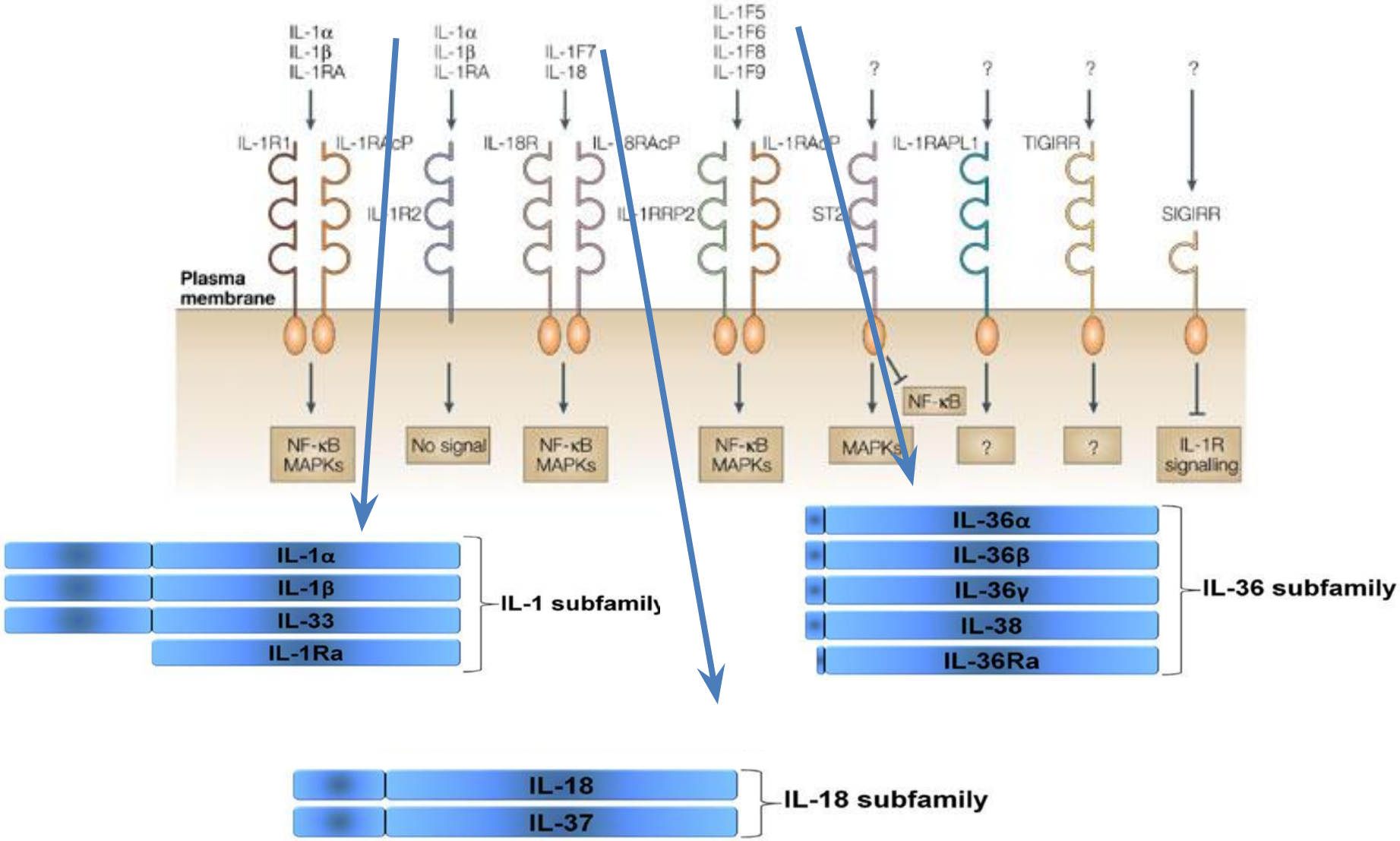
IL	Major source	Major effects
IL-1	Macrophages	Stimulation of T cells and antigen-presenting cells. B-cell growth and antibody production. Promotes hematopoiesis (blood cell formation).
IL-2	Activated T cells	Proliferation of activated T cells.
IL-3	T lymphocytes	Growth of blood cell precursors.
IL-4	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 TNFα.
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_H1 cells while suppressing T_H2 functions
IL-13	T_H2 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 IFNγ production.

Главные исключения – IL-6 и IL-1F

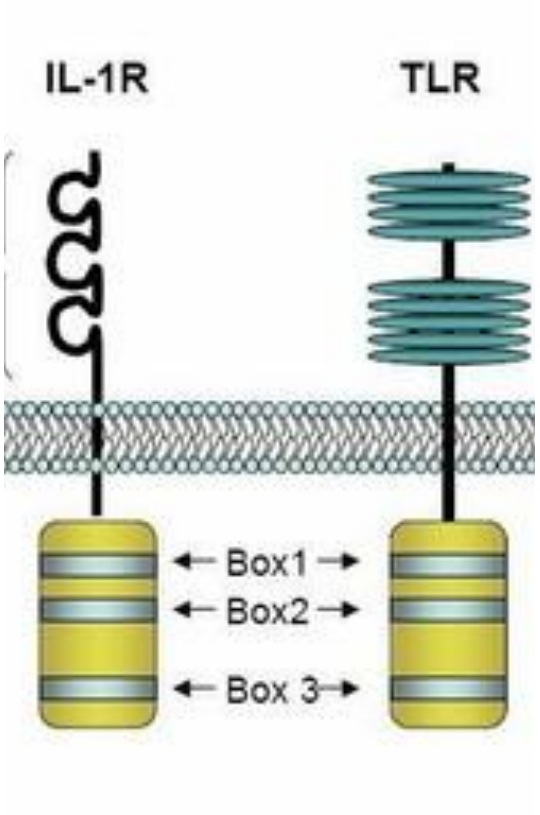
Семейство интерлейкина-1

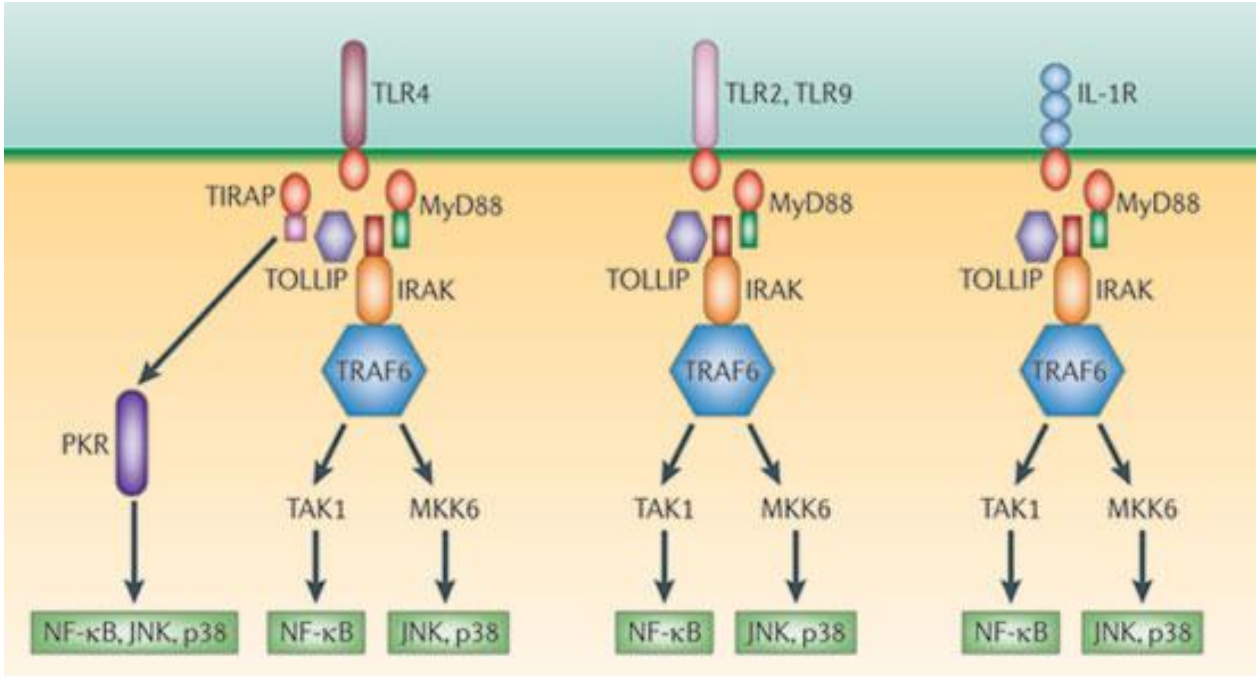


Рецепторы IL-1F



TIR-домен

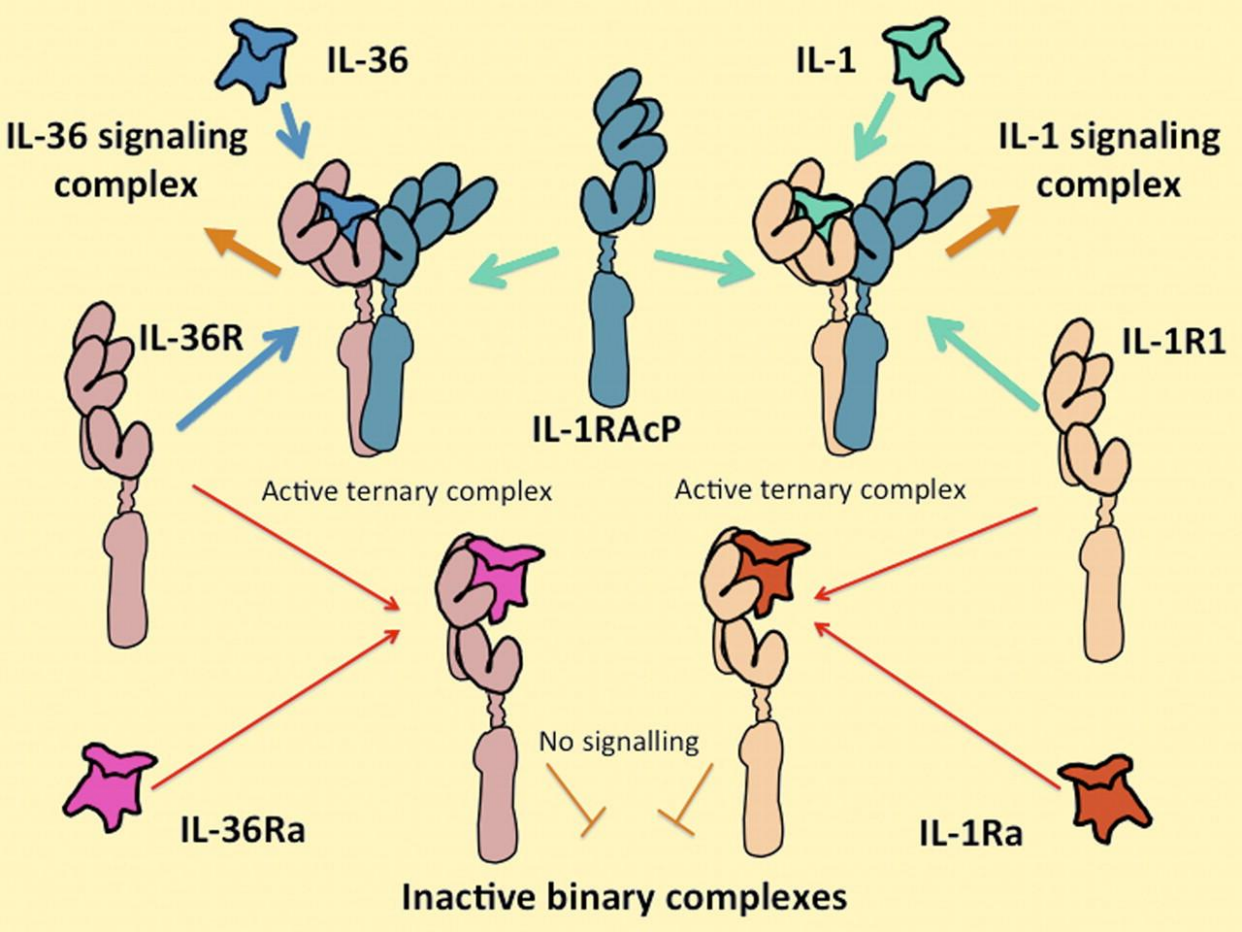




⇒ Дублирование эффектов внеклеточных PAMPs, аларминовая функция

⇒ 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

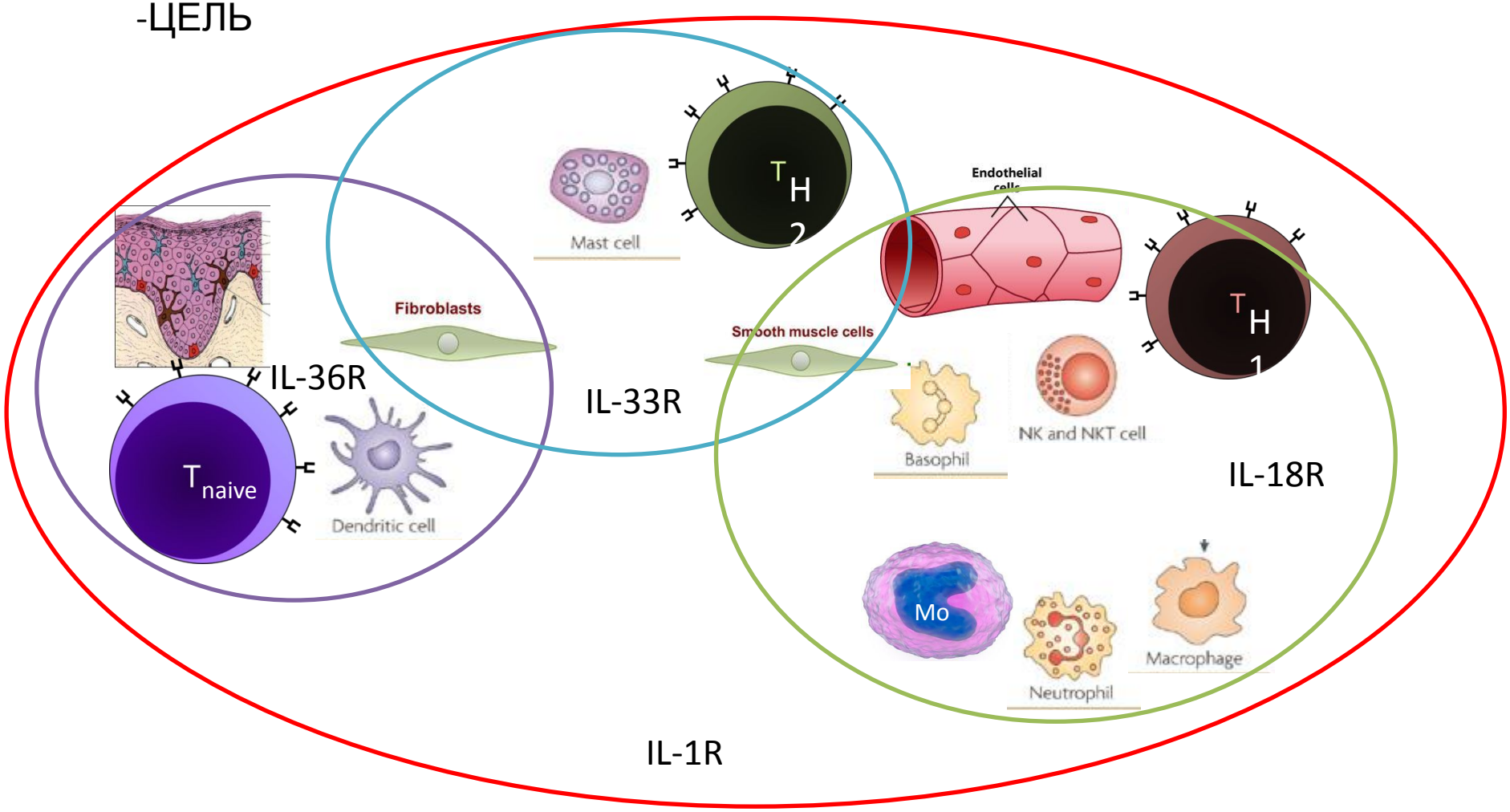
=> ВОСПАЛЕНИЕ

Специфичность действия представителей различных субсемейств IL-1

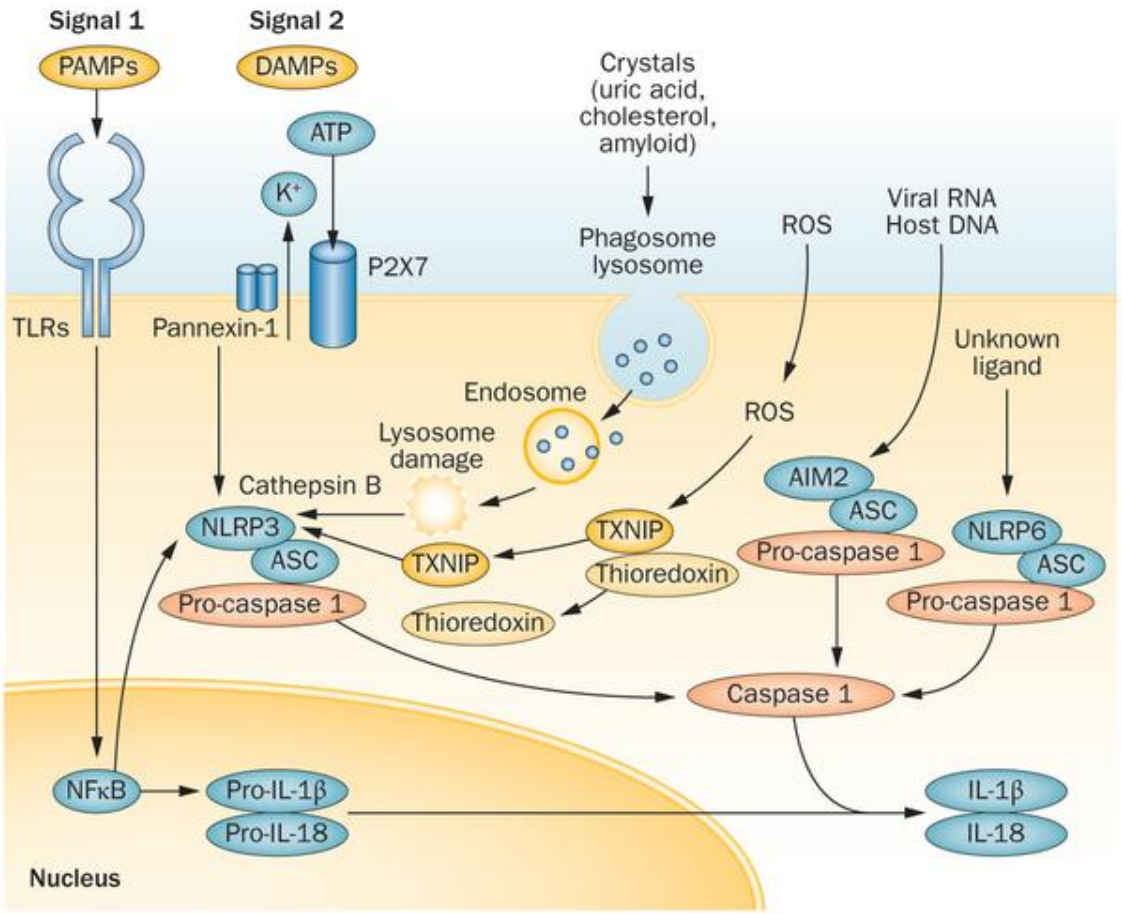
Каким же образом различаются функционально разные субсемейства IL-1F?

-ИСТОЧНИК

-ЦЕЛЬ



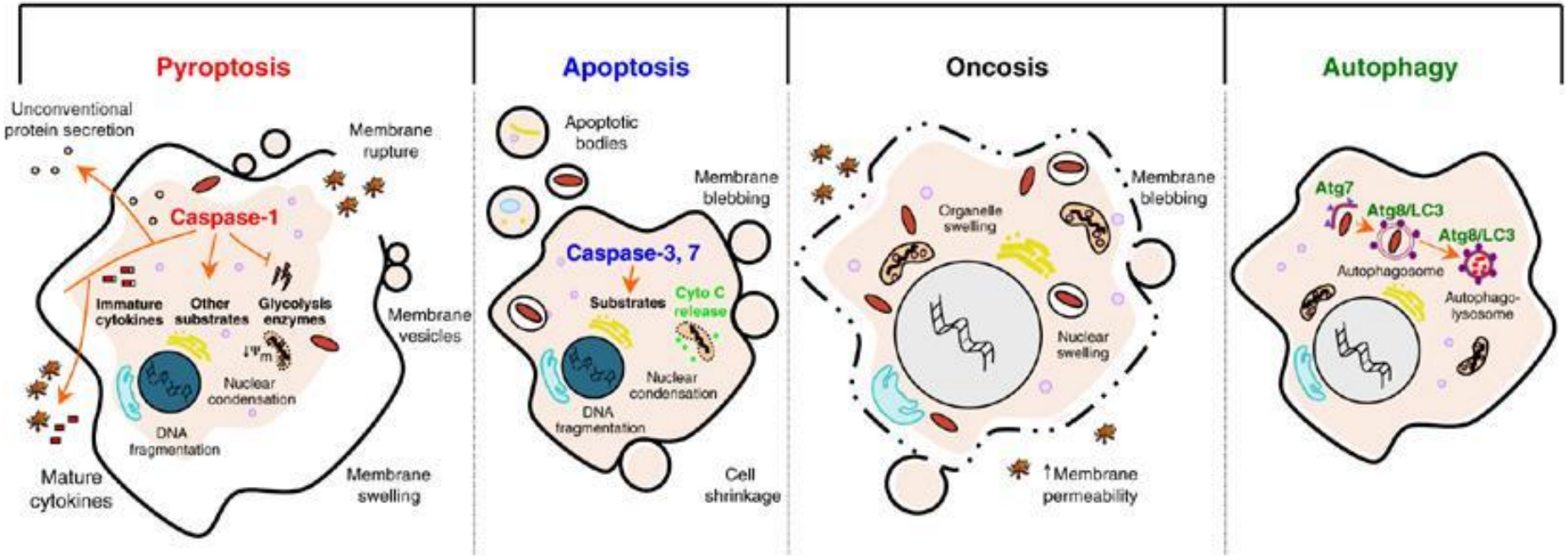
Активация и секреция IL-1Fs

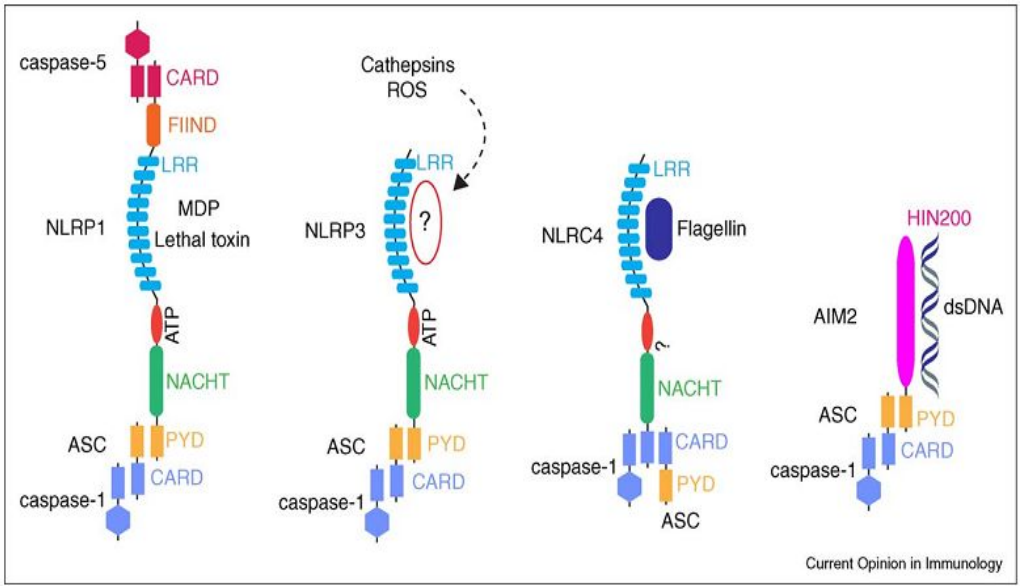


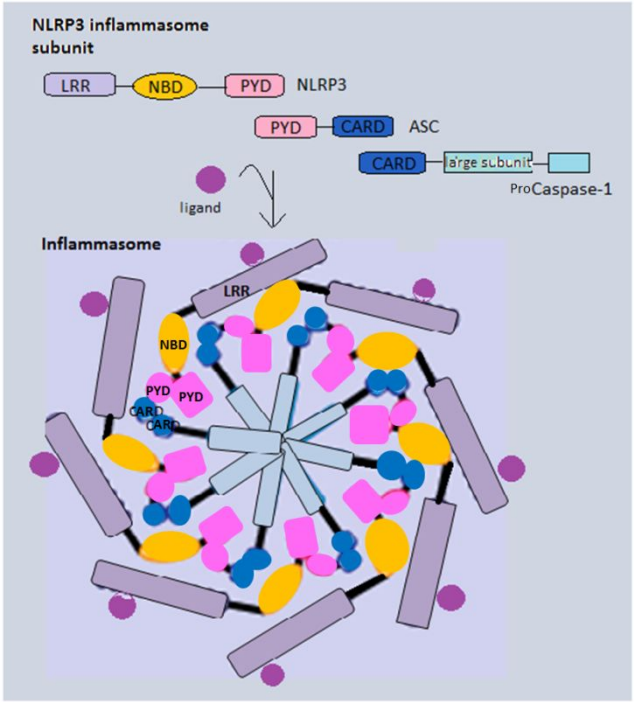
Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

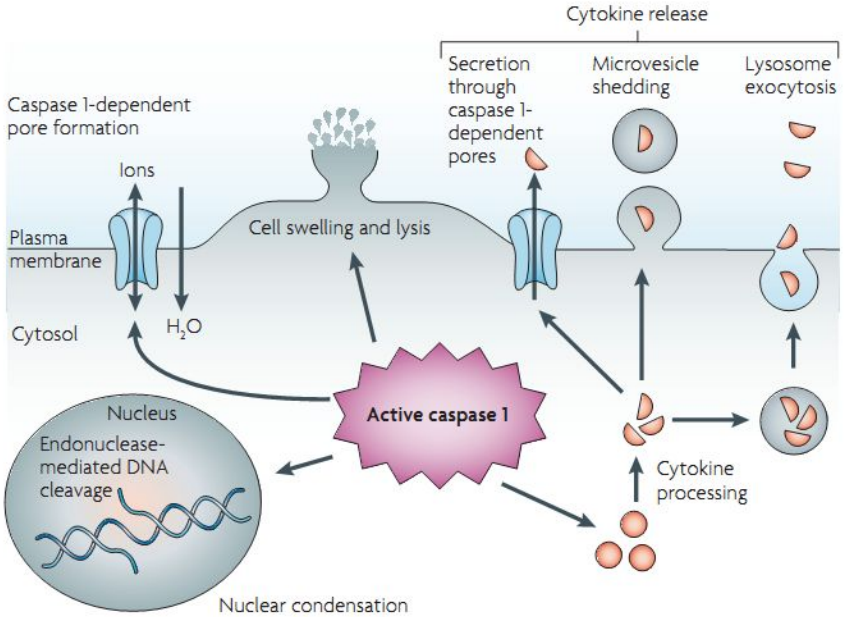
-Продукция в виде неактивного предшественника
-Отсутствие сигналов для канонической секреции

Пироптоз – разновидность клеточной смерти




caspase-5
CARD
FIIND
LRR
NLRP1
MDP
Lethal toxin
ATP
NACHT
ASC
PYD
CARD
caspase-1
Cathepsins
ROS
LRR
NLRP3
?
ATP
NACHT
ASC
PYD
CARD
caspase-1
LRR
NLRC4
Flagellin
?
NACHT
CARD
caspase-1
PYD
ASC
HIN200
AIM2
dsDNA
ASC
PYD
CARD
caspase-1
Current Opinion in Immunology

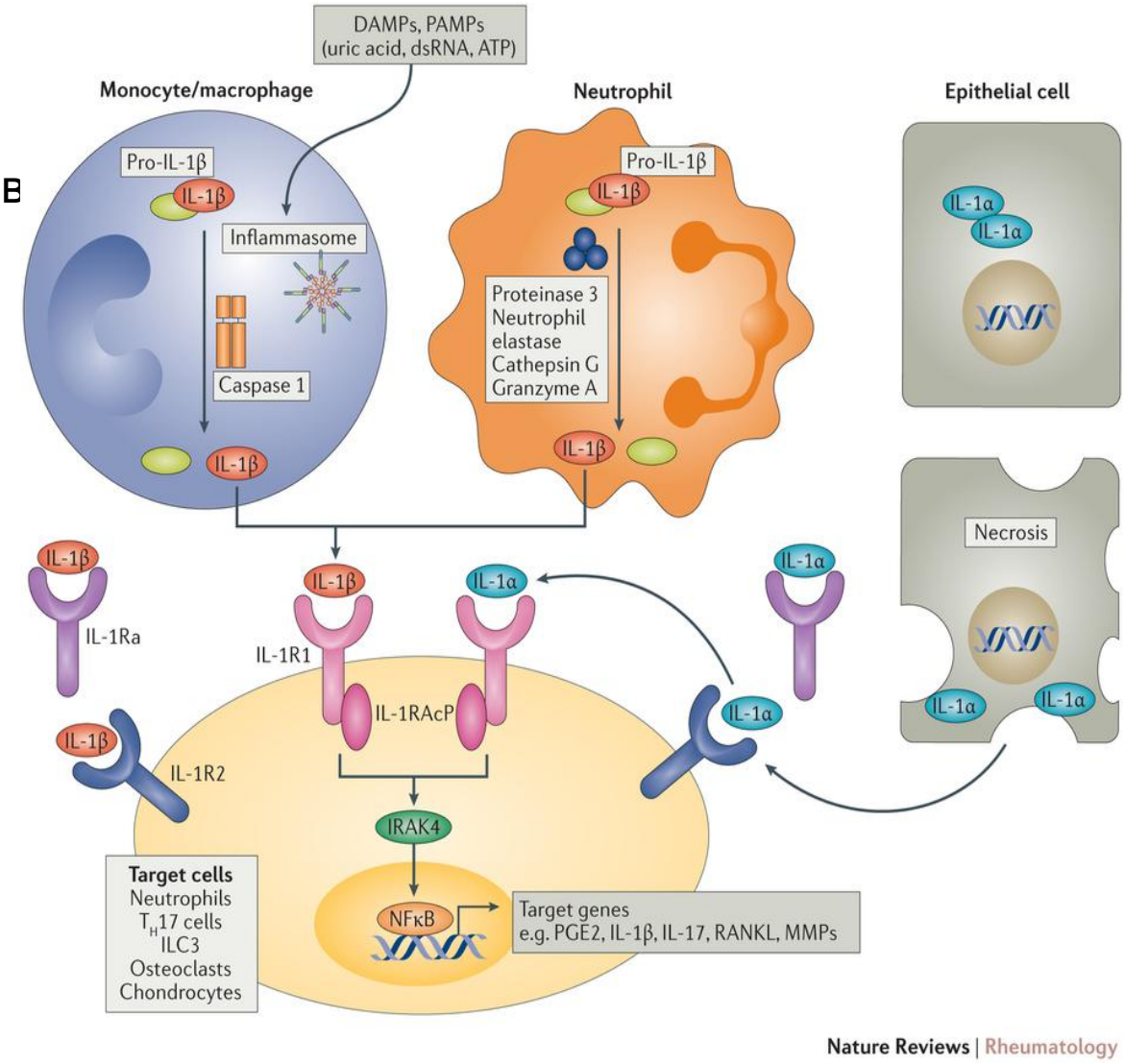

NLRP3 inflammasome subunit
LRR
NBD
PYD
NLRP3
PYD
CARD
ASC
CARD
large subunit
ProCaspase-1
ligand
Inflammasome
LRR
NBD
PYD
PYD
CARD
CARD


Cytokine release
Secretion through caspase 1-dependent pores
Microvesicle shedding
Lysosome exocytosis
Caspase 1-dependent pore formation
Ions
Plasma membrane
Cell swelling and lysis
Cytosol
H_2O
Active caspase 1
Nucleus
Endonuclease-mediated DNA cleavage
Nuclear condensation
Cytokine processing

IL-1α

- Единственный активен в нерасщепленной форме
- Конститутивная продукция в эпителиальных и мезенхимных клетках, единтсвенный 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

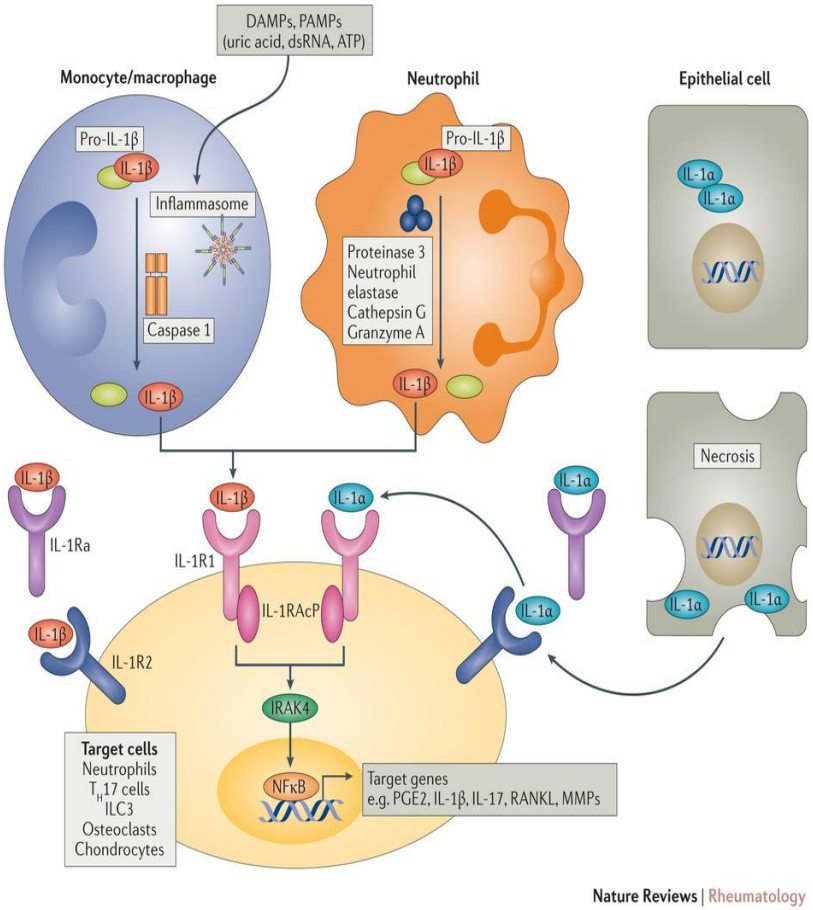


Позволяет запустить иммунный ответ при клеточном повреждении

даже в отсутстиве патогена

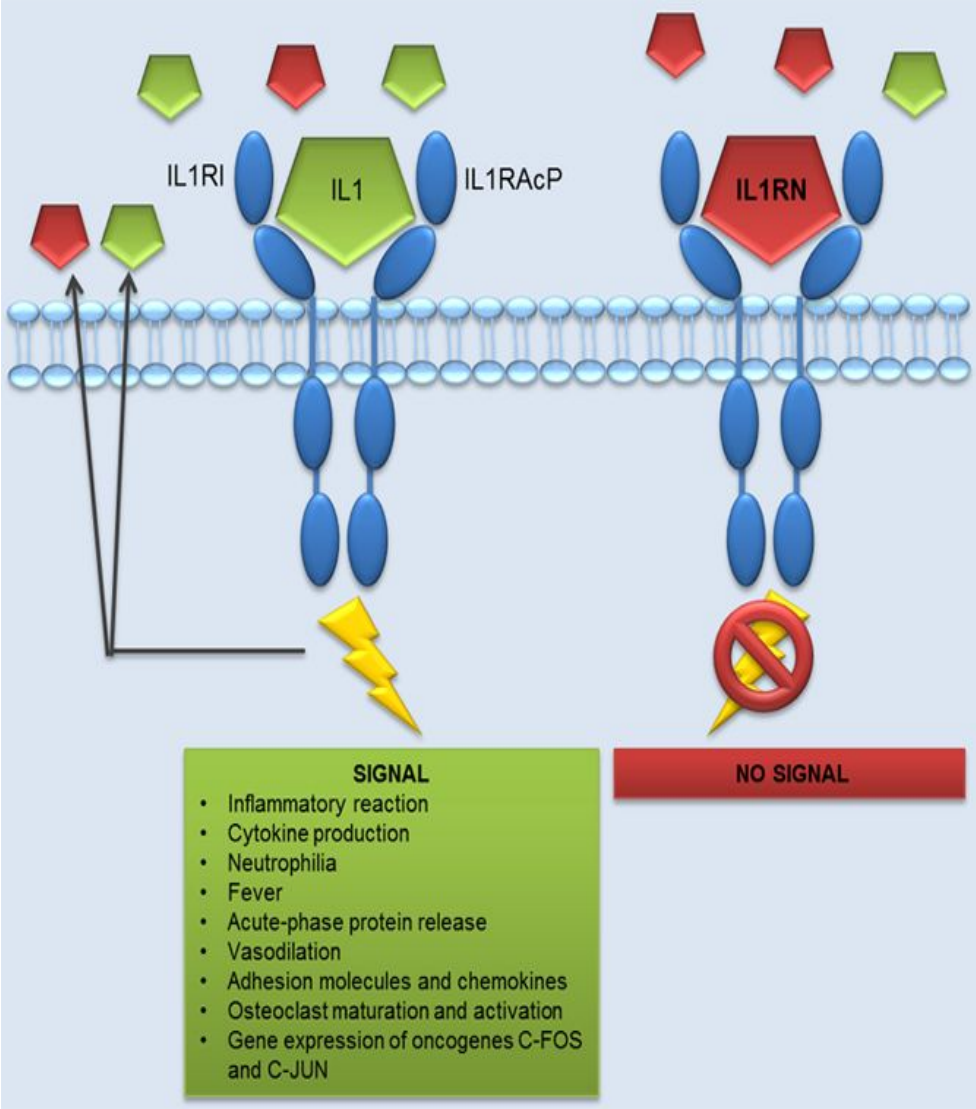
IL-1β

- Низкая конститутивная продукция миелоидными клетками
- Очень высокая индуцибельность проктически 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



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
Стилла, синдром Макл-Уэллса, диабет
2 типа

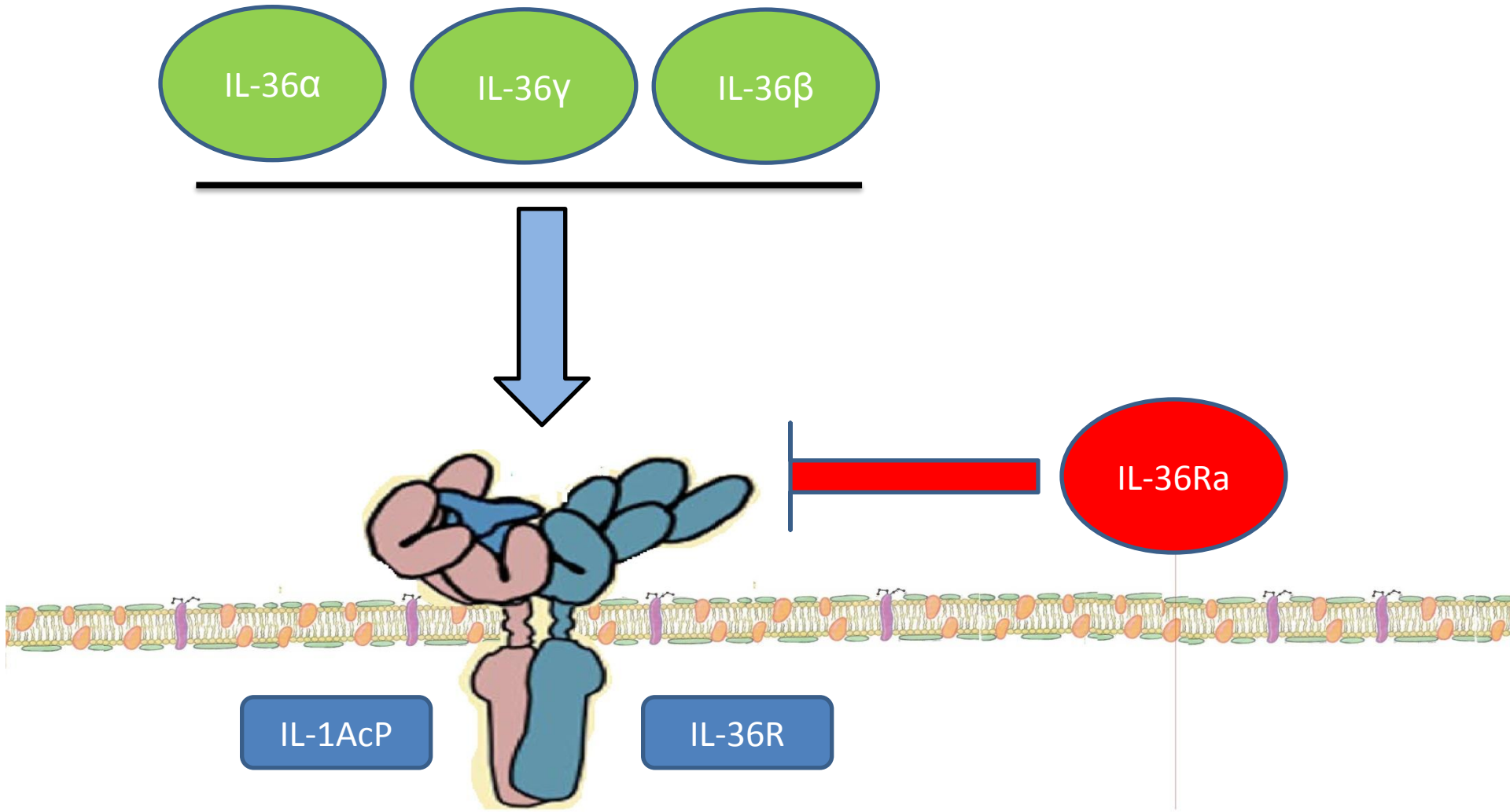
Позволяет контролировать провоспалительные сигналы

IL-18

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

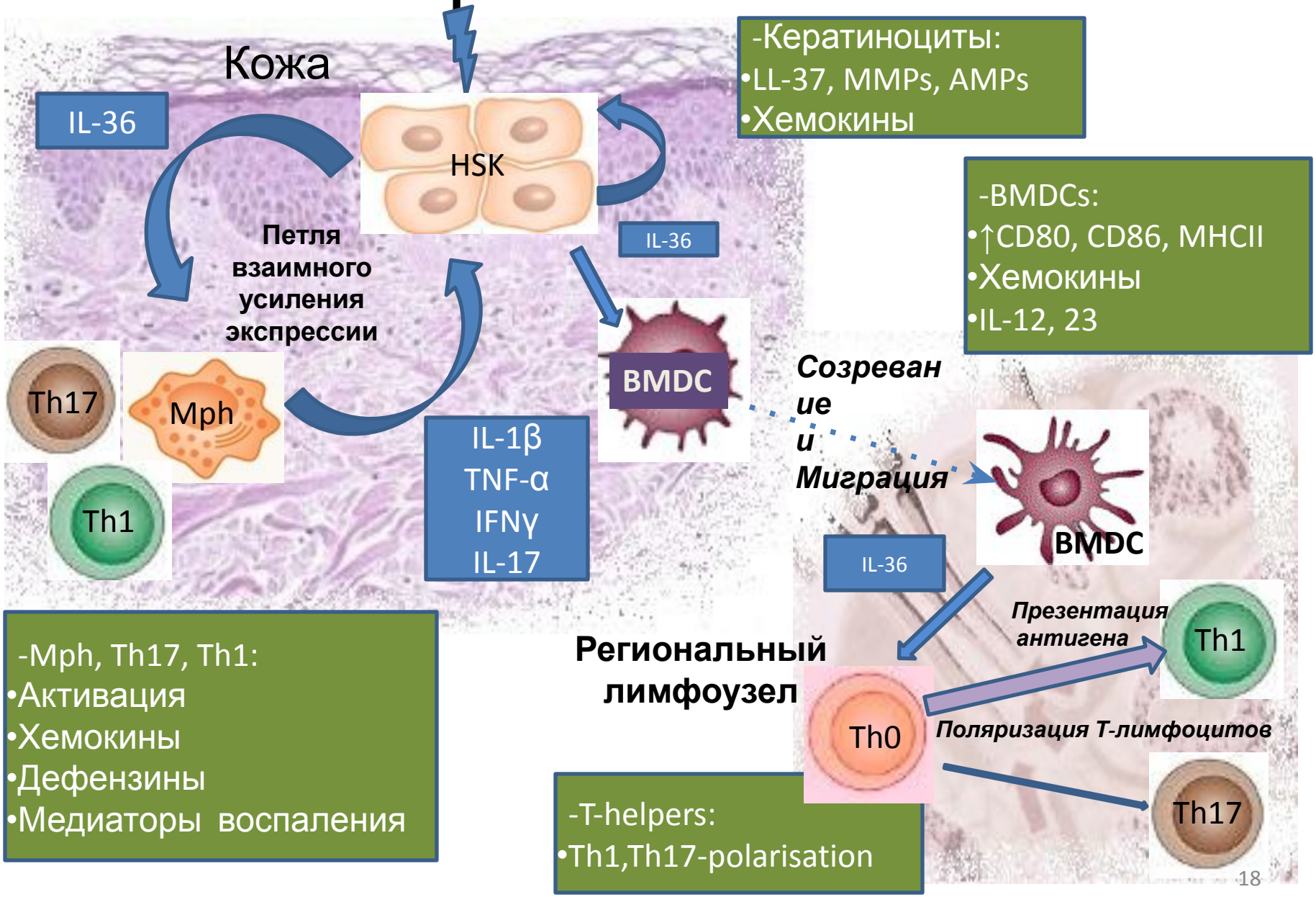
С повышением уровня IL-18 связаны СКВ, синдром активации Мф

Interleukin-36

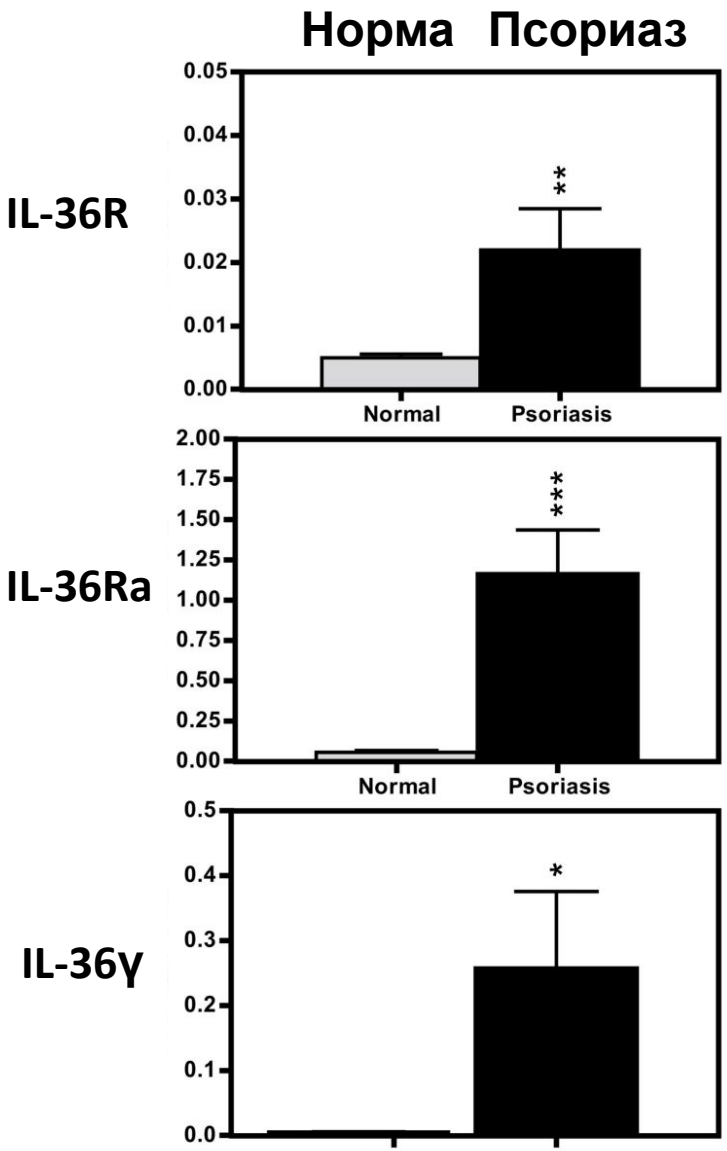


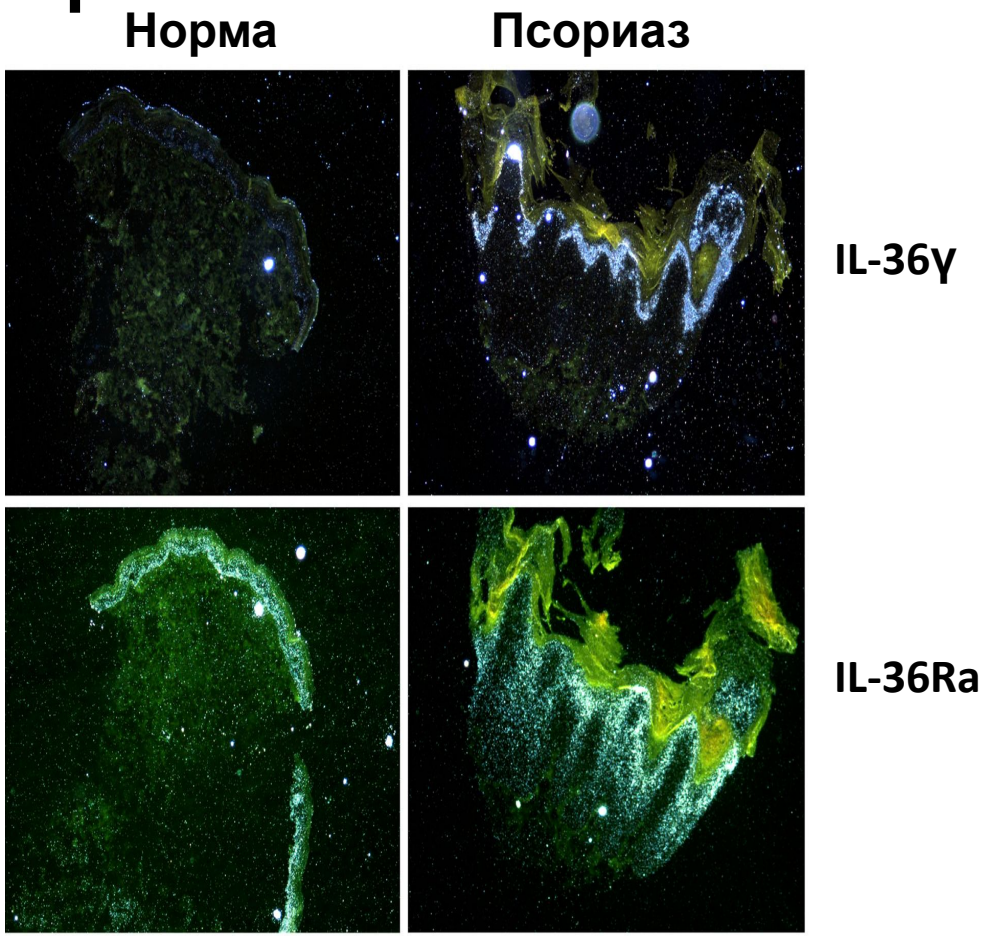
По Casadio R. et al. 2001

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



IL-36γ и хронические воспаления кожи. Псориаз.

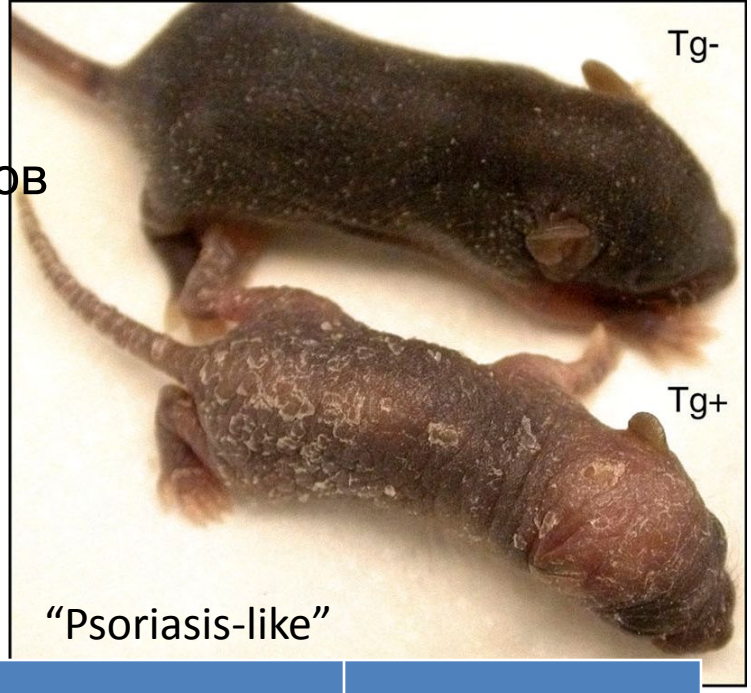




по Blumberg H. et al, 2007

Мышиная модель Блумберга.

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

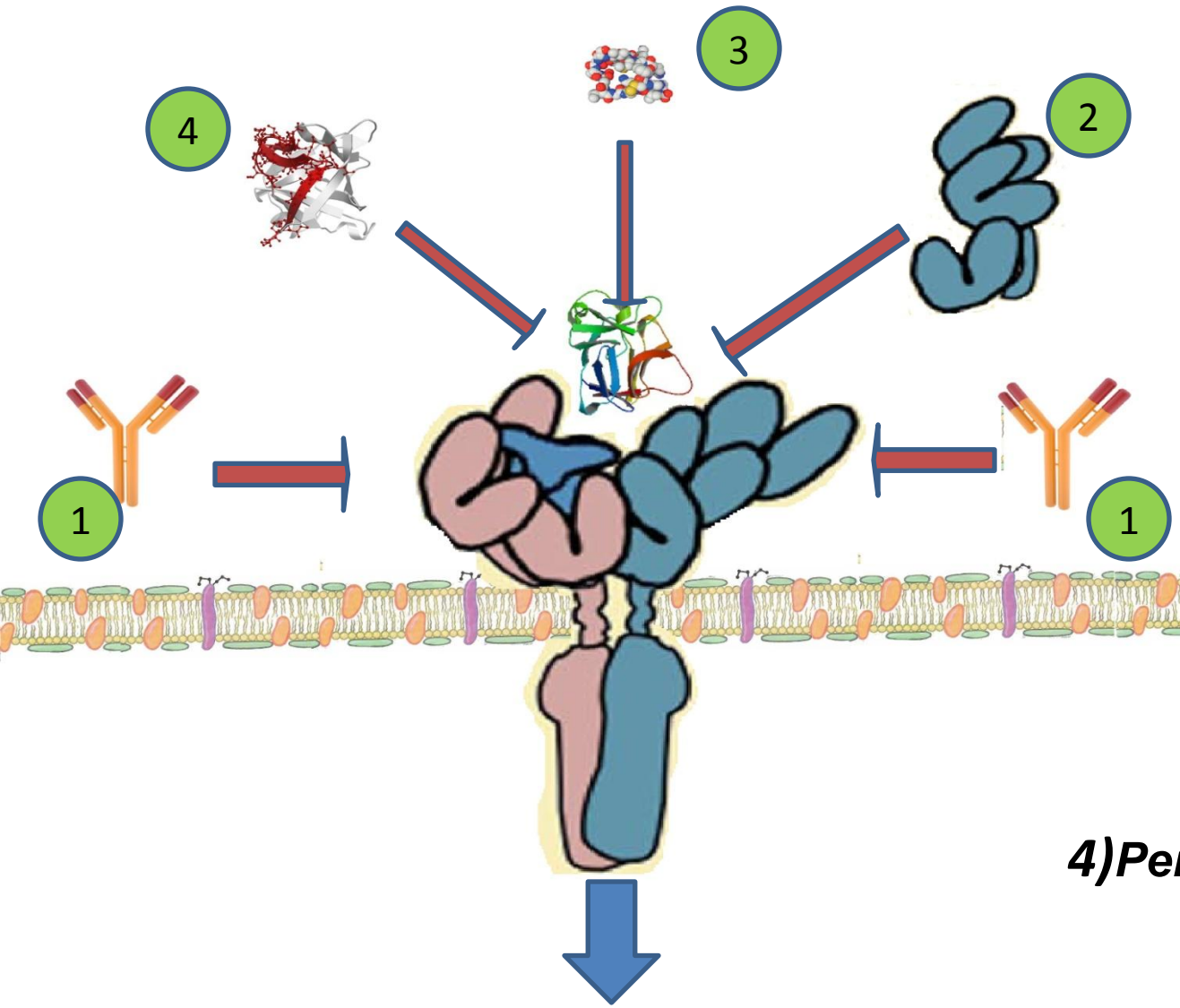


скрещивания

IL-36A^{tg+} (трансген)x …… :

IL-36R^{-}	*IL-1R*$^{-}$	*TNF’R*$^{-}$	*IL-36Rα*$^{-}$	*RAG-2*$^{-}$
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



1)Моноклональные антитела против рецепторных единиц

2)Рецептор-ловушка

3)Синтетические пептиды

4)Рекомбинантный IL-36Ra

Внутриклеточная трансдукция