Рецептори системи вродженого імунітету

Механізми розпізнавання “чужого” системою вродженого імунітету

Порівняння системи вродженого і набутого імунітетів

Вроджений імунітет	Набутий імунітет
• без lag-періоду	є lag-період
• неспецифічний	антиген-специфічний
• нема пам'яті	формує пам'ять

Що розпізнає система вродженого імунітету?

- PAMPs – **Pathogen Associated Molecular Patterns** – Асоційовані з патогенами молекулярні зразки
- DAMPs – **Damage Associated Molecular Patterns** – Асоційовані з пошкодженням молекулярні зразки

Як вона розпізнає ці форми?

- За допомогою рецепторів PRRs
- PRRs – **Pattern Recognition Receptors**

– рецептори, що розпізнають за шаблоном (зразок-розпізнавальні рецептори)

Pathogen Associated Molecular Patterns:

- Клітинні стінки мікроорганізмів
- Вірусні капсиди
- Біополімери клітинних стінок – пептидоглікан, ЛПС, ТК тощо
- Джгутики
- Дволанцюгова РНК (вірусна)
- Прокаріотичні паттерни глікозилювання білків
- N-форміл метіонін
- Інше (дуже багато))))

Damage Associated Molecular Patterns:

- Білки теплового шоку
- Білки хроматину, наприклад, HMGB1(high-mobility group box 1)
- Білок S100
- АТФ
- Гепарин сульфат
- ДНК і РНК

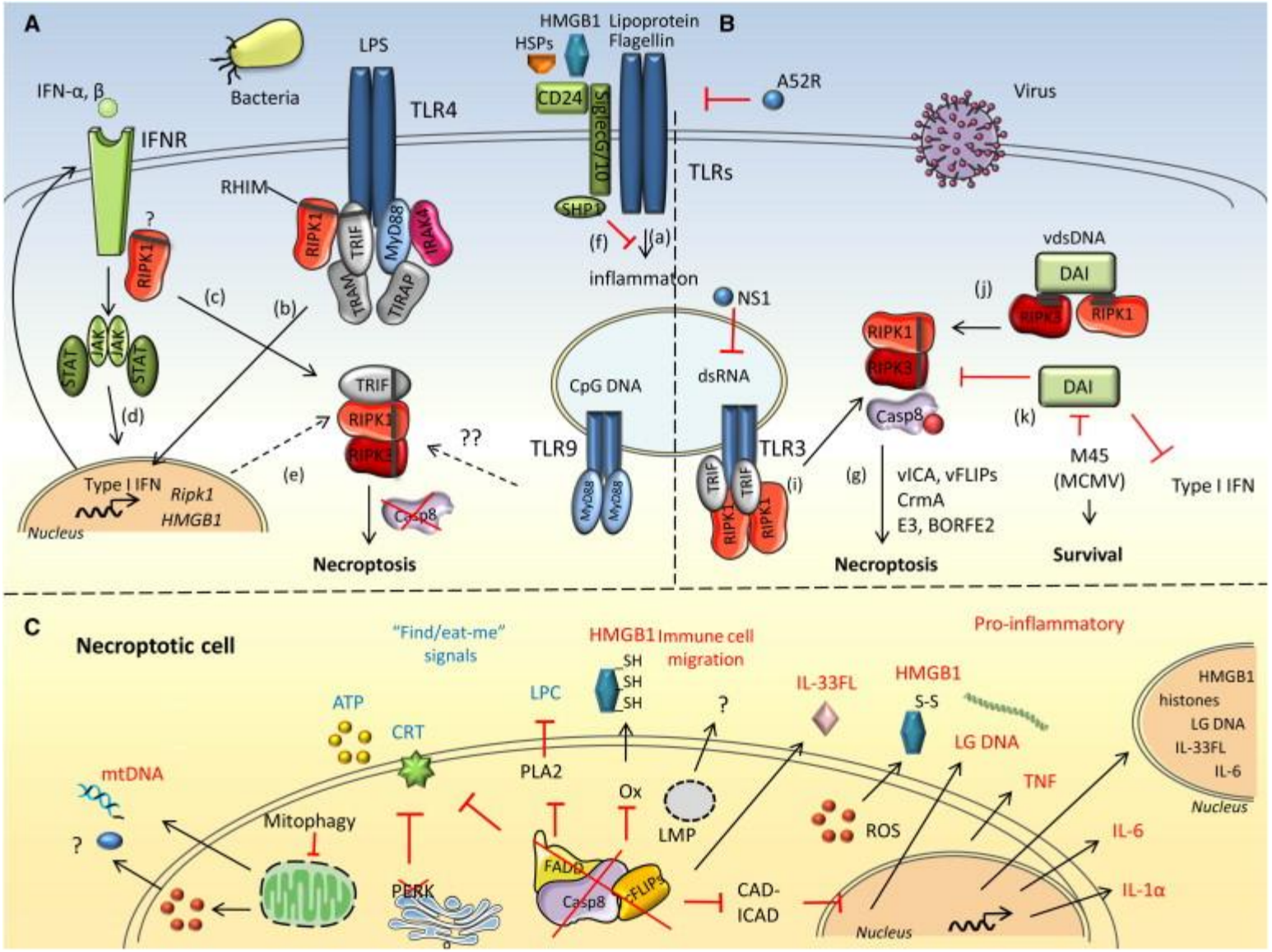
Immunity
Review

Necroptosis: The Release of Damage-Associated Molecular Patterns and Its Physiological Relevance

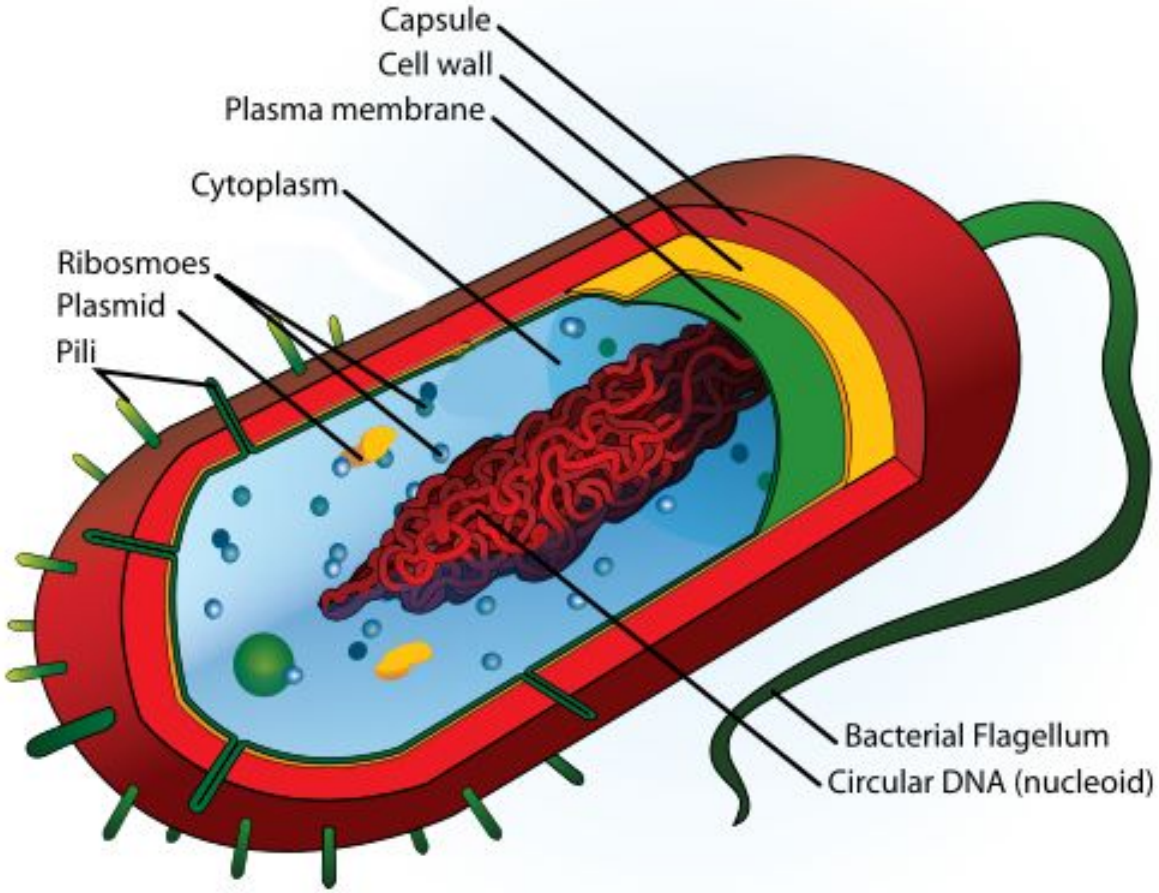
Agnieszka Kaczmarek,[1,2] Peter Vandenabeele,[1,2,3,*] and Dmitri V. Krysko[1,2,3]
[1]Molecular Signaling and Cell Death Unit, Department for Molecular Biomedical Research, VIB, 9052 Ghent, Belgium
[2]Department of Biomedical Molecular Biology, Ghent University, 9052 Ghent, Belgium
[3]These authors contributed equally to this work and are co-senior authors
*Correspondence: peter.vandenabeele@dmbr.vib-ugent.be
http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.02.003

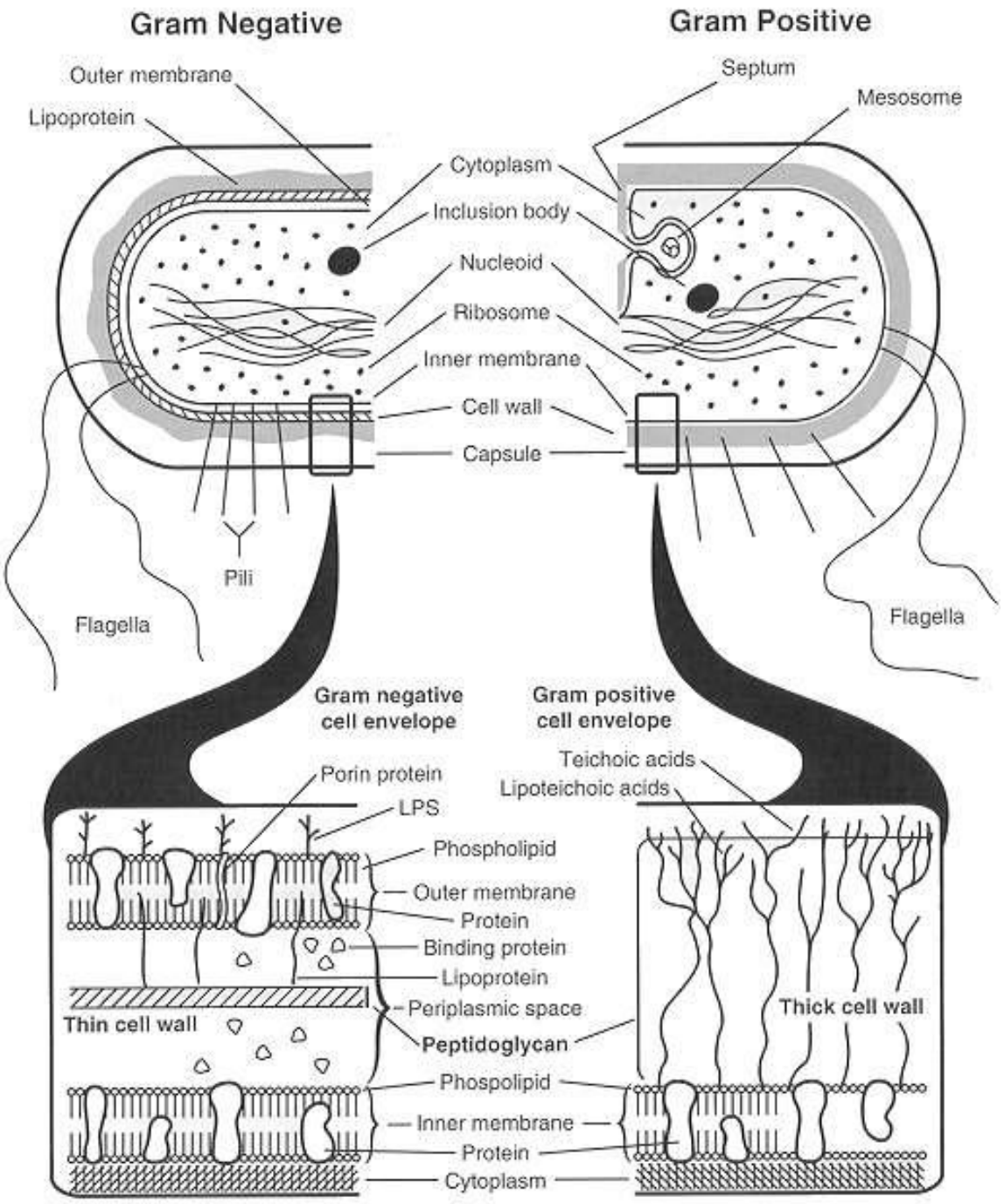
Regulated necrosis, termed necroptosis, is negatively regulated by caspase-8 and is dependent on the kinase activity of RIPK1 and RIPK3. Necroptosis leads to rapid plasma membrane permeabilization and to the release of cell contents and exposure of damage-associated molecular patterns (DAMPs). We are only beginning to identify the necroptotic DAMPs, their modifications, and their potential role in the regulation of inflammation. In this review, we discuss the physiological relevance of necroptosis and its role in the modulation of inflammation. For example, during viral infection, RIPK3-mediated necroptosis acts as a backup mechanism to clear pathogens. Necroptosis is also involved in apparently immunologically silent maintenance of T cell homeostasis. In contrast, the induction of necroptosis in skin, intestine, systemic inflammatory response syndrome, and ischemia reperfusion injury provoke a strong inflammatory response, which might be triggered by emission of DAMPs from necroptotic cells, showing the detrimental side of necroptosis.

Некроптоз – запрограмований некроз?

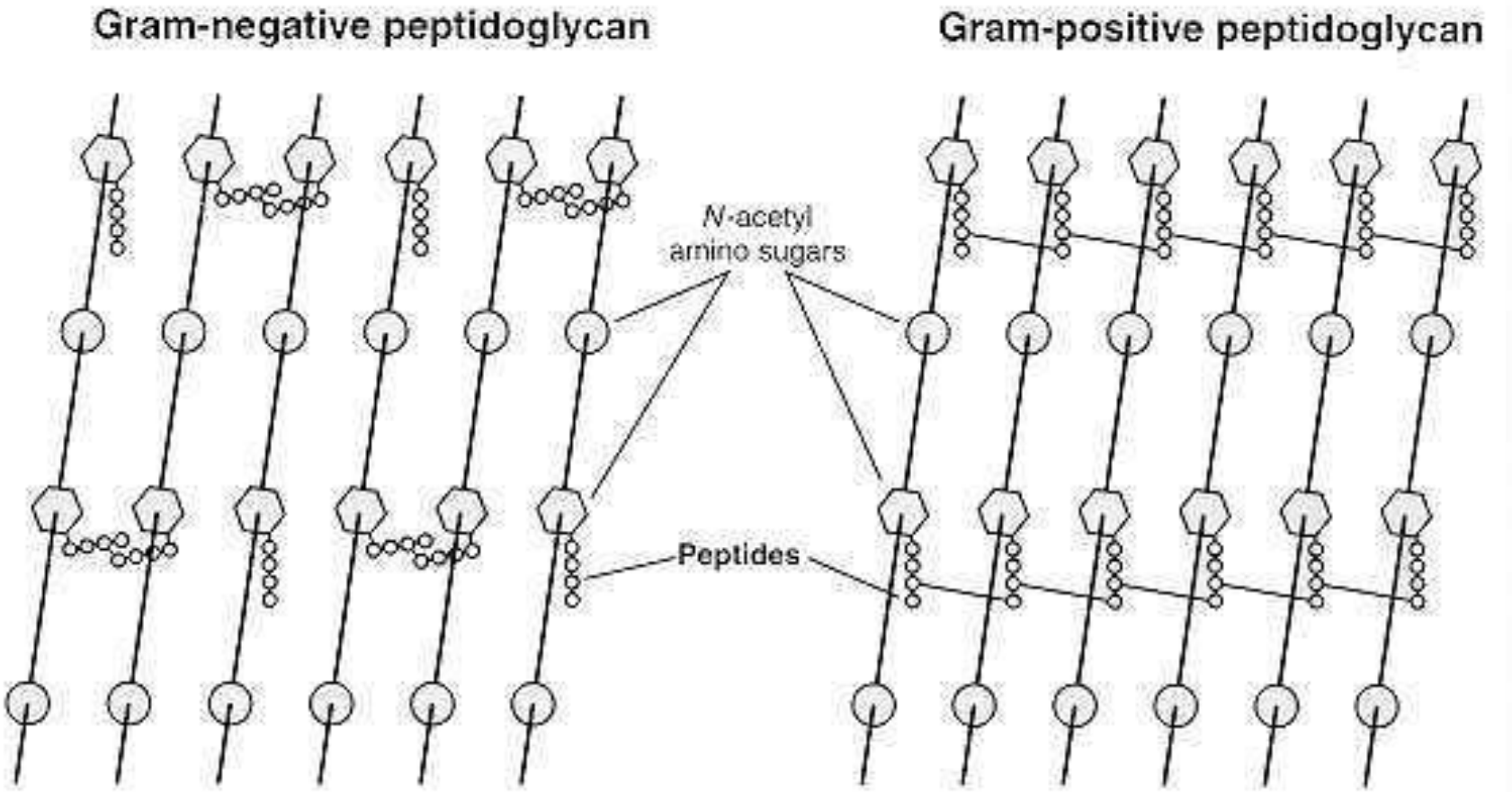


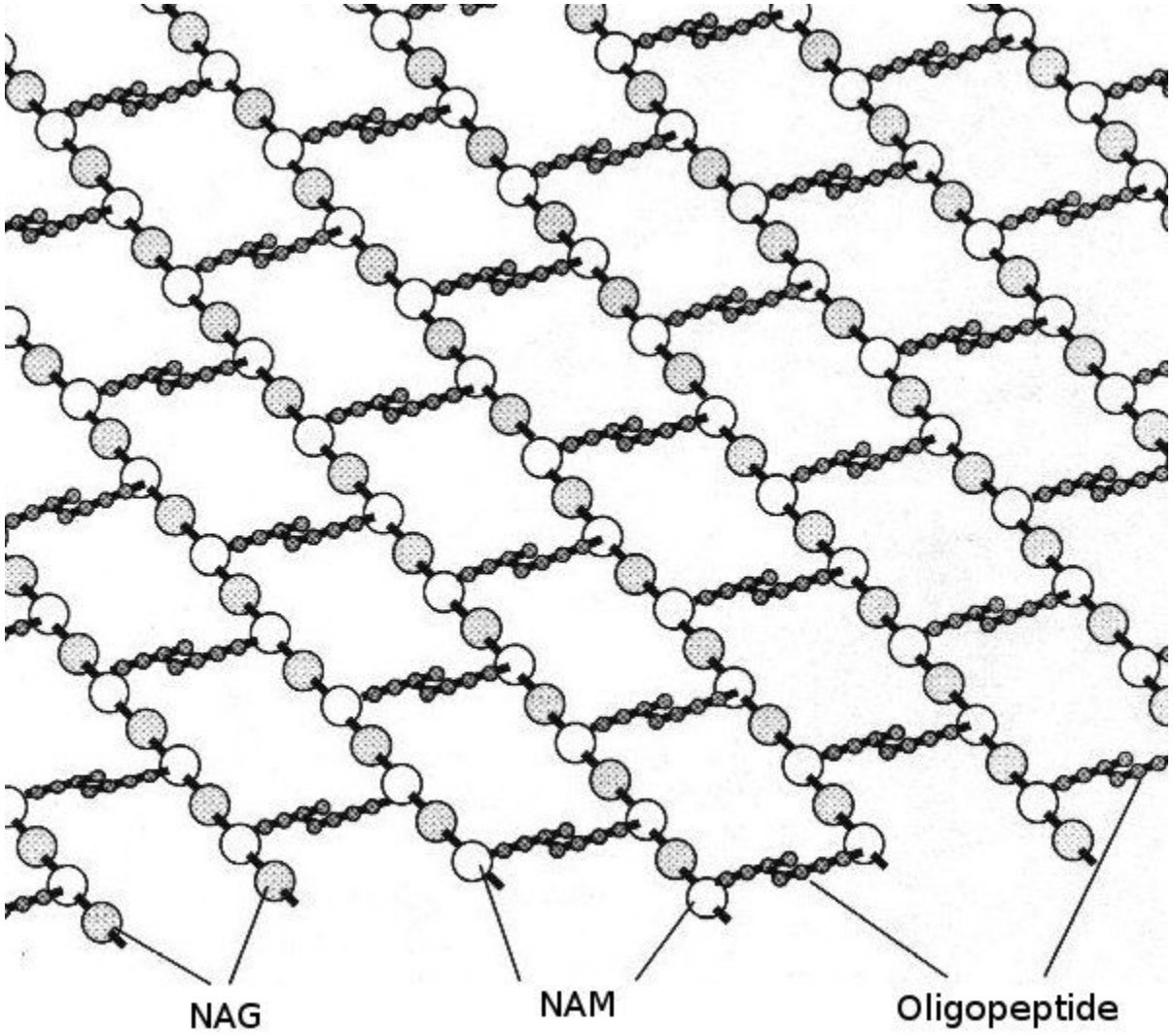
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313000587

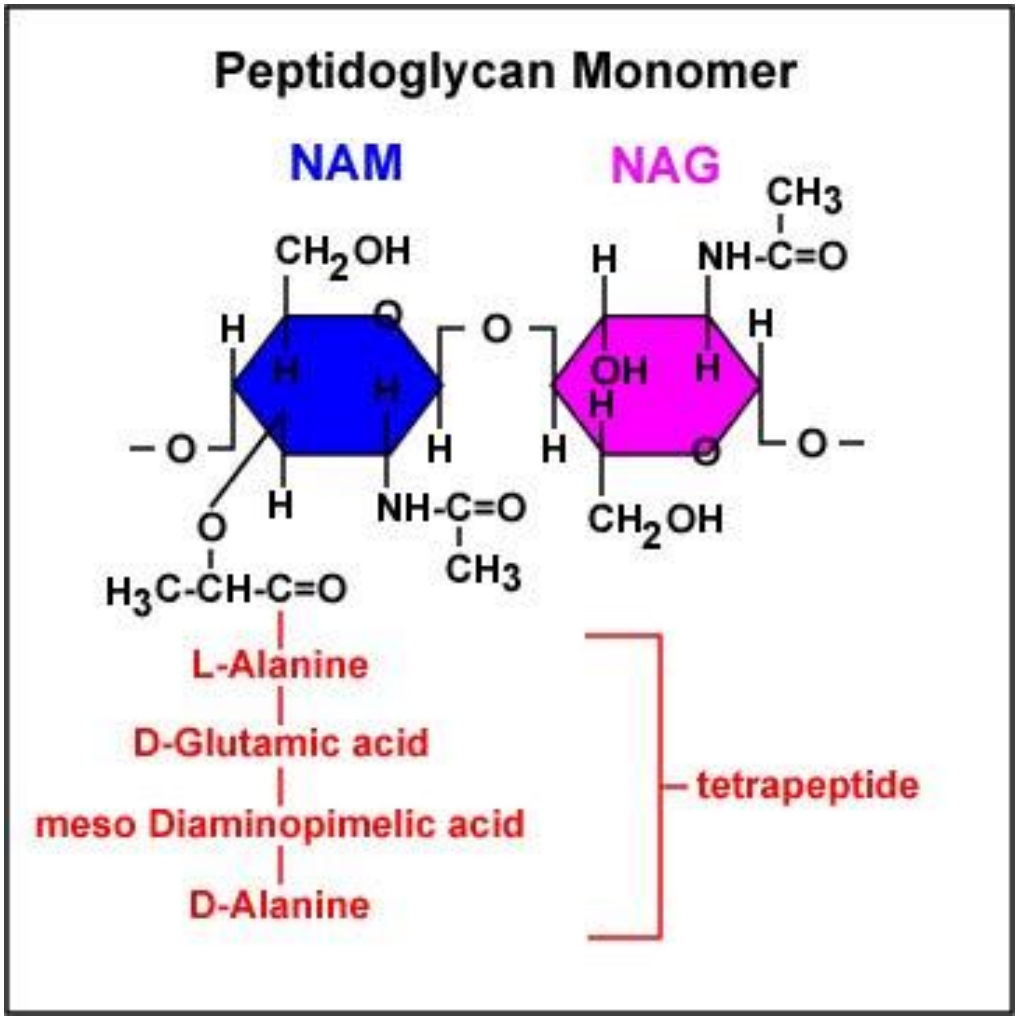

Capsule
Cell wall
Plasma membrane
Cytoplasm
Ribosmoes
Plasmid
Pili
Bacterial Flagellum
Circular DNA (nucleoid)


Gram Negative
Gram Positive
Outer membrane
Lipoprotein
Septum
Mesosome
Cytoplasm
Inclusion body
Nucleoid
Ribosome
Inner membrane
Cell wall
Capsule
Pili
Flagella
Flagella
Gram negative cell envelope
Gram positive cell envelope
Porin protein
LPS
Teichoic acids
Lipoteichoic acids
Phospholipid
Outer membrane
Protein
Binding protein
Lipoprotein
Periplasmic space
Thin cell wall
Peptidoglycan
Thick cell wall
Phospolipid
Inner membrane
Protein
Cytoplasm

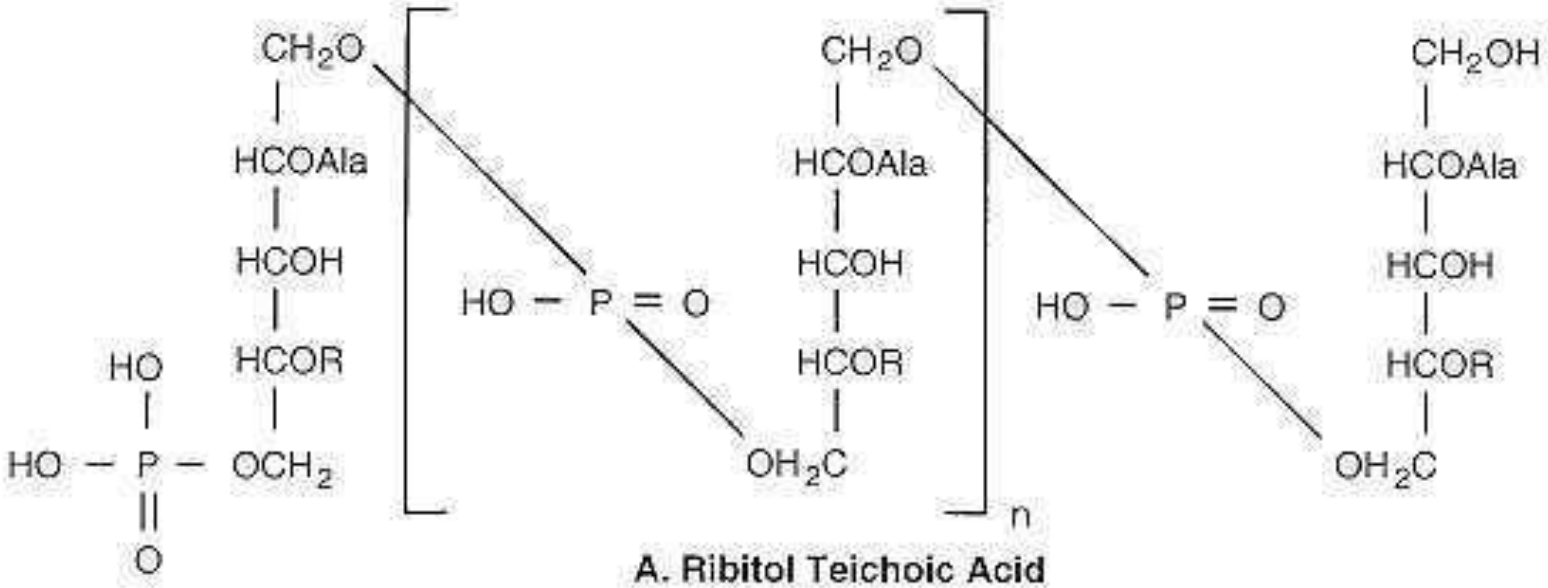
Пептидоглікани



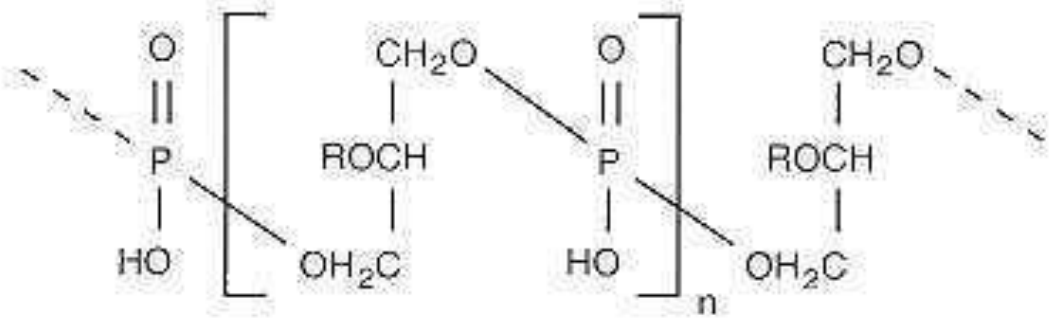

NAG
NAM
Oligopeptide


Peptidoglycan Monomer
NAM
NAG
L-Alanine
D-Glutamic acid
meso Diaminopimelic acid
D-Alanine
tetrapeptide

Тейхоєві та ліпотейхоєві кислоти

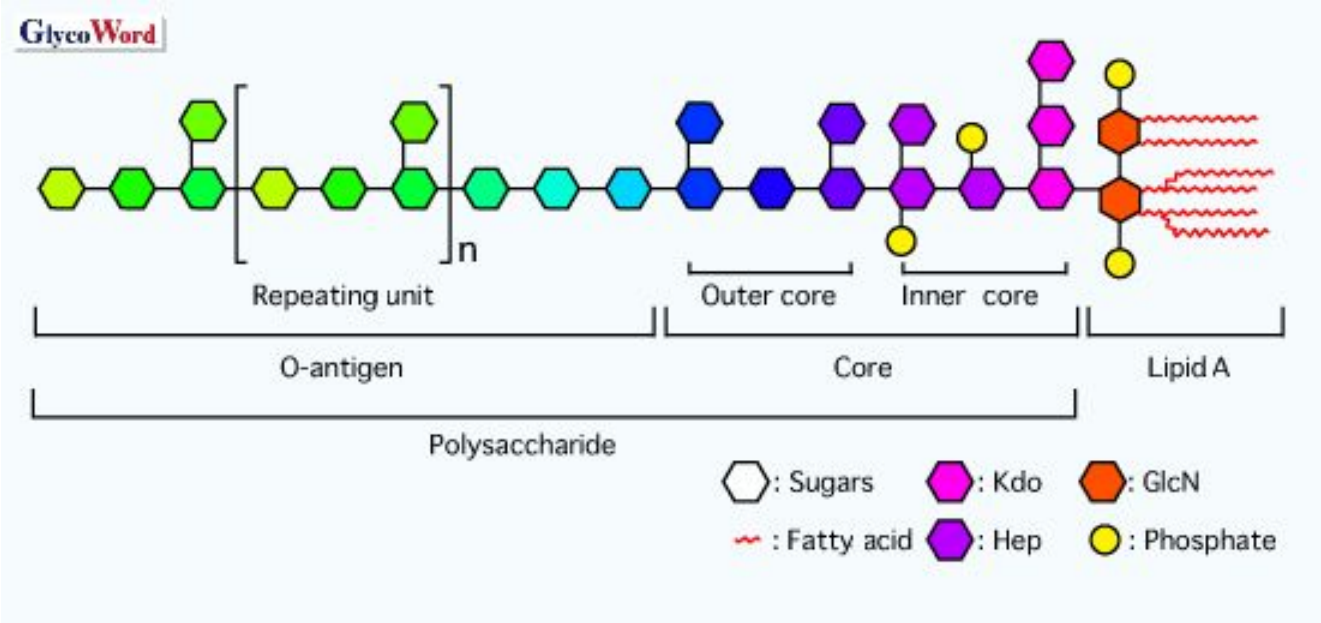


A. Ribitol Teichoic Acid

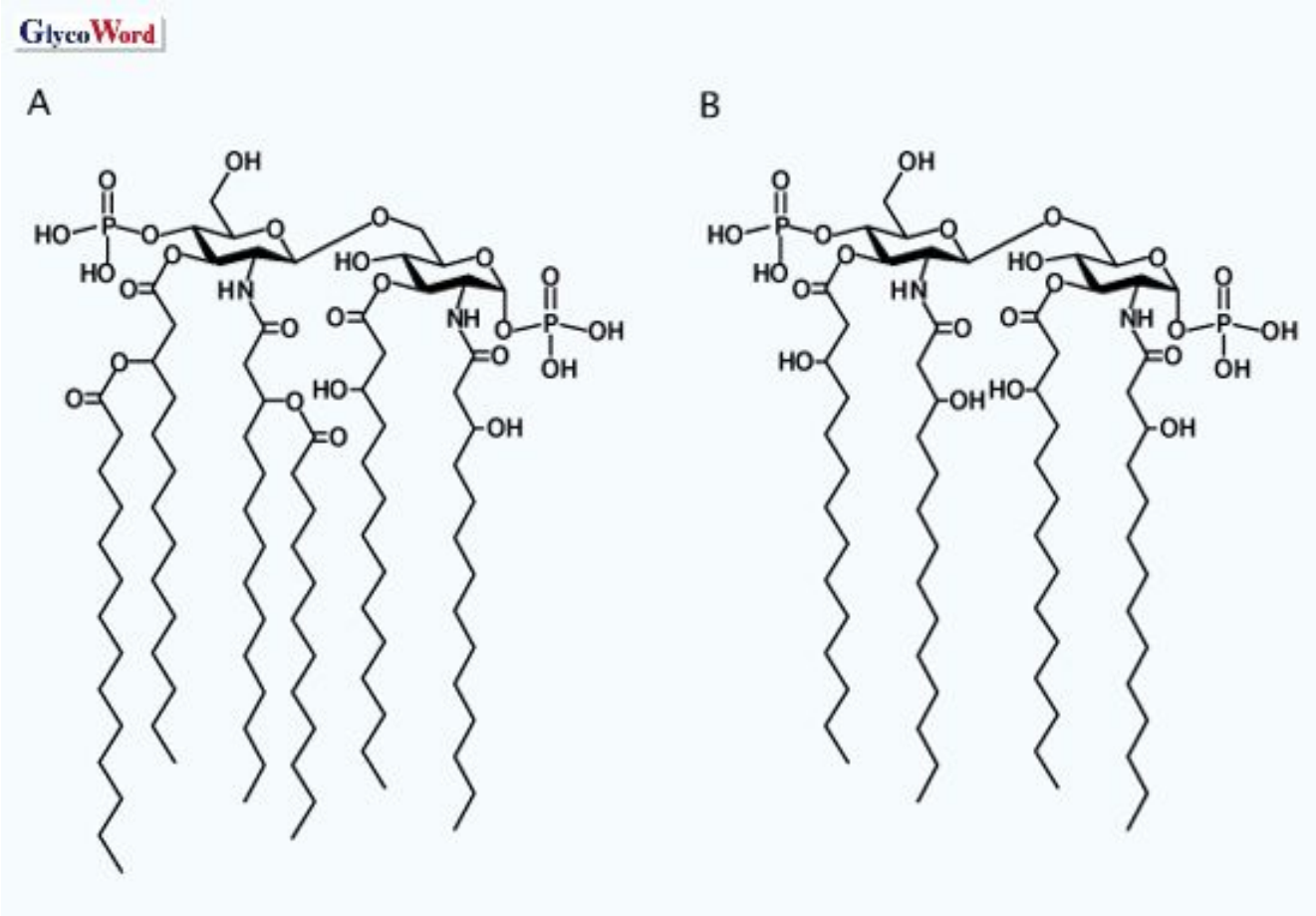


B. Glycerol Teichoic Acid

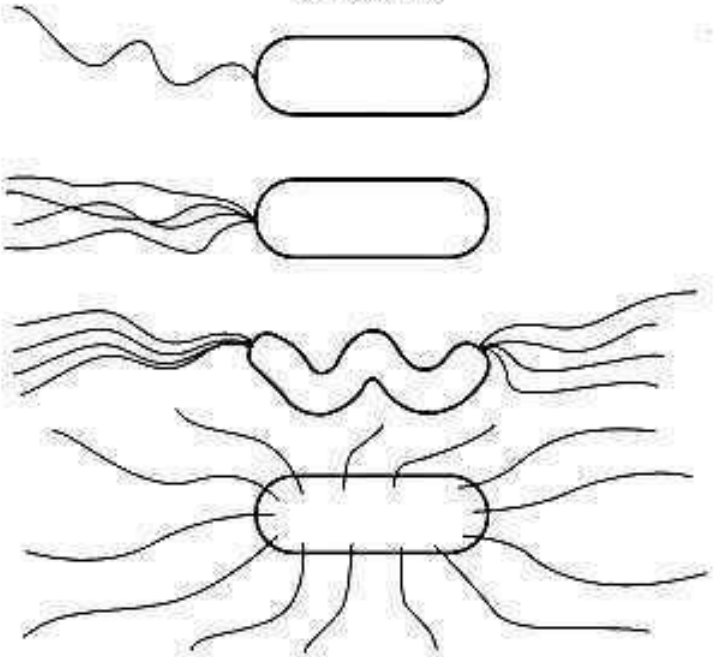
Ліпополісахариди



Ліпополісахариди



Джгутики (флагелли)



Structure	Flagella Type	Example
	Monotrichous	*Vibrio cholerae*
	Lophotrichous	*Bartonella bacilliformis*
	Amphitrichous	*Spirillum serpens*
	Peritrichous	*Escherichia coli*

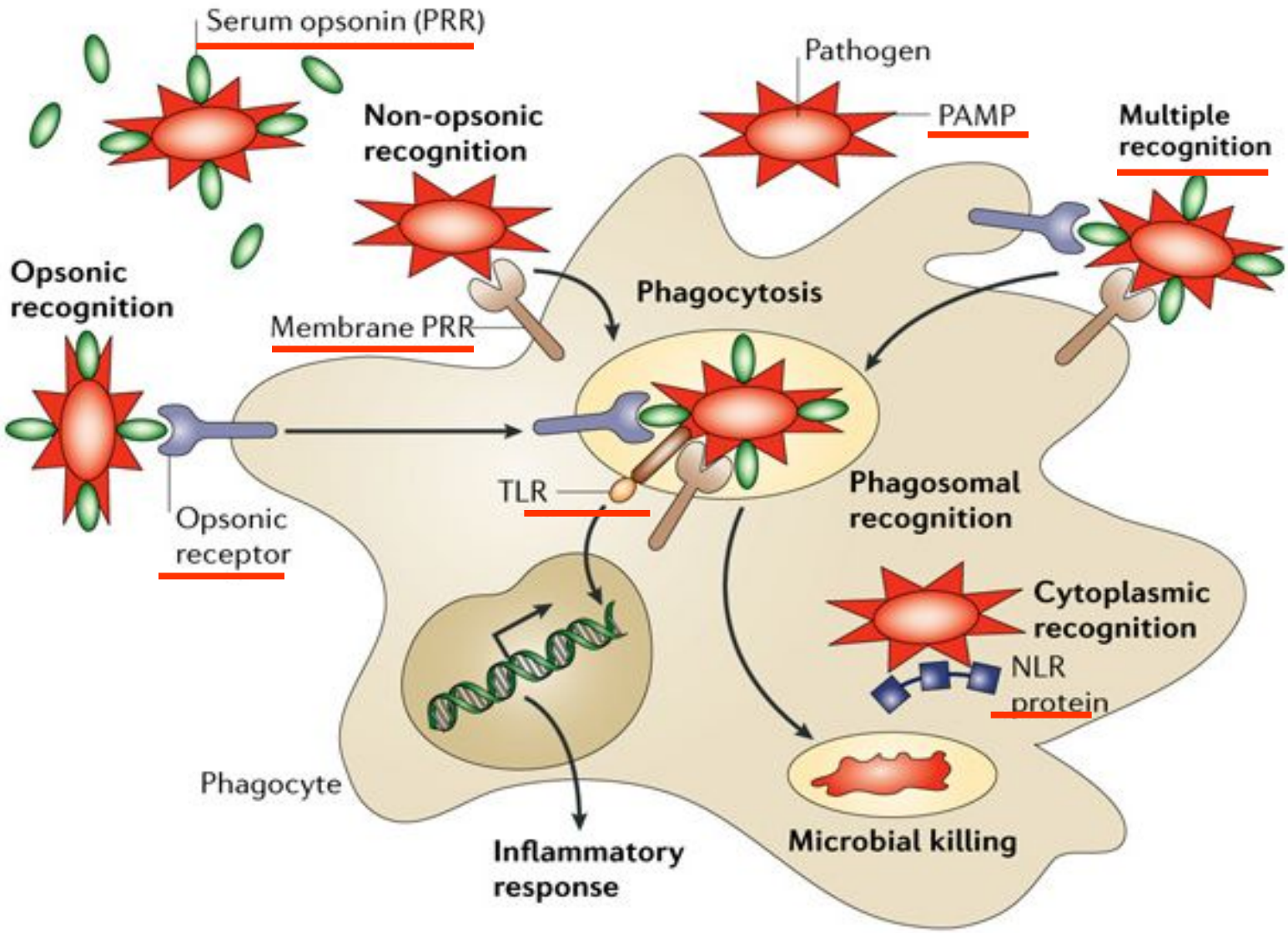
PRR-рецептори бувають:

- Мембранні
- Розчинні (секреторні)
- Цитоплазматичні :))))

PRR types and localization (за Вікі)

- 1 Membrane-bound PRRs
- 1.1 Receptor kinases
- 1.2 Toll-like receptors (TLR)
- 1.3 C-type lectin Receptors (CLR)
- 1.3.1 Group I CLRs: The mannose receptors
- 1.3.2 Group II CLRs: asialoglycoprotein receptor family
- 2 Cytoplasmic PRRs
- 2.1 NOD-like receptors (NLR)
- 2.2 RIG-I-like receptors (RLR)
- 2.3 Plant PRRs
- 3 Secreted PRRs

http://en.wikipedia.org/wiki/Pattern_recognition_receptor



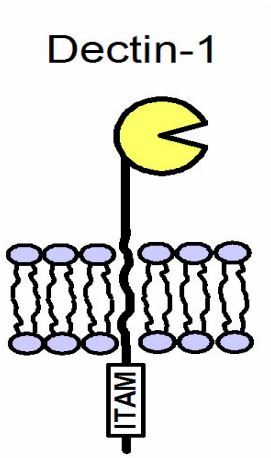
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

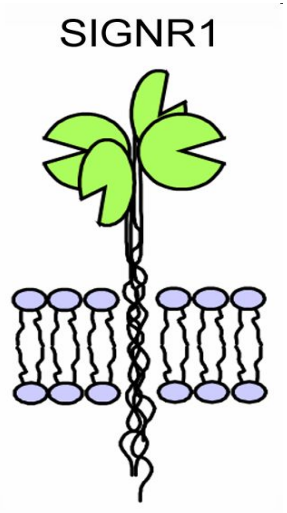
Мембранні PRR-рецептори:

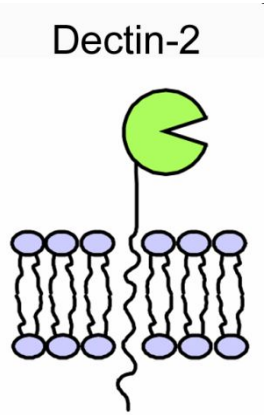
- Лектинові рецептори
- Toll-like рецептори
- Scavenger-рецептори
- Інші…

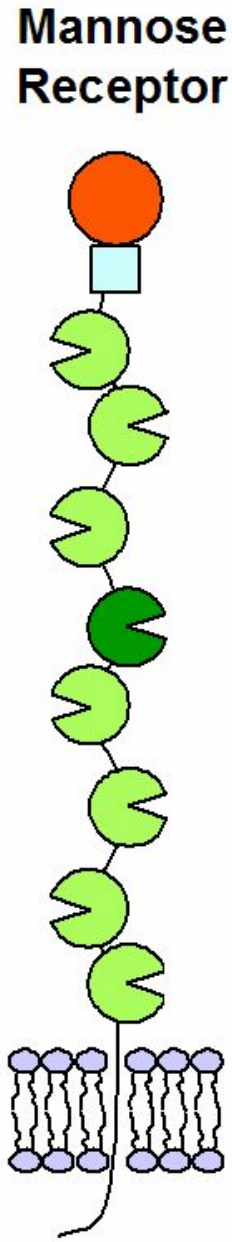
*Допомагають фагоцитам та іншим клітинам ІС розпізнавати патоген. Індукують фагоцитоз або синтез медіаторів запалення.

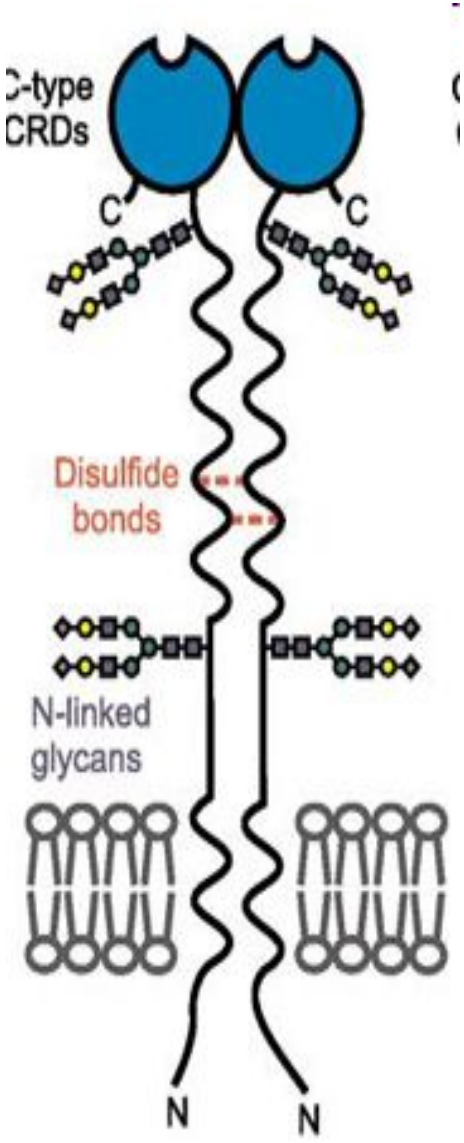
Лектинові рецептори макрофагів







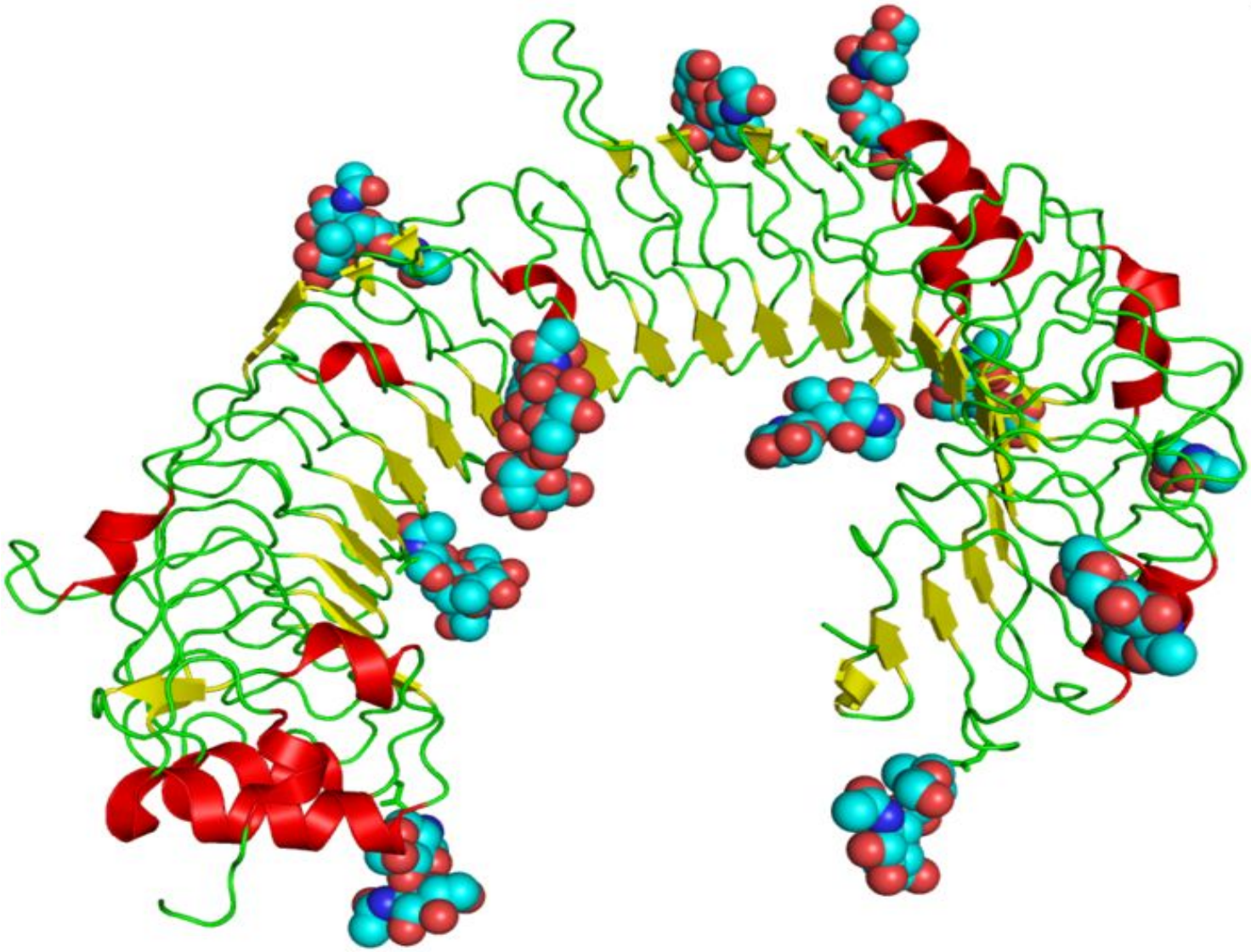



C-type
CRDs
C
C
Disulfide
bonds
N-linked
glycans
N
N

Toll-like рецептори

Christiane Nüsslein-Volhard, 1942 р.н.

Катерпіллер - гусінь

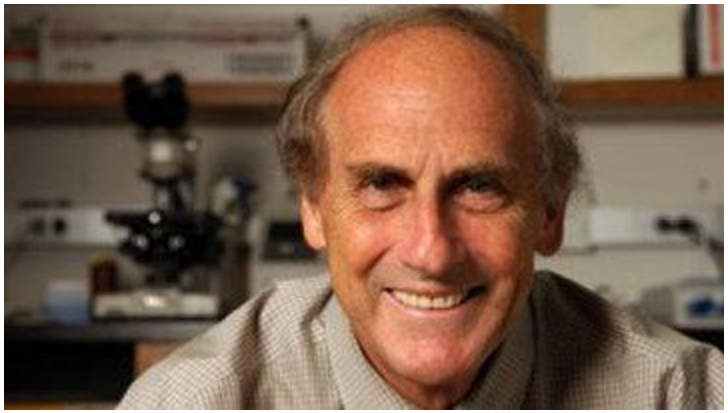


Брюс Бётлер

201 1

Жюль Альфо́нс Хо́ффман

«За дослідження активації вродженого імунітету»

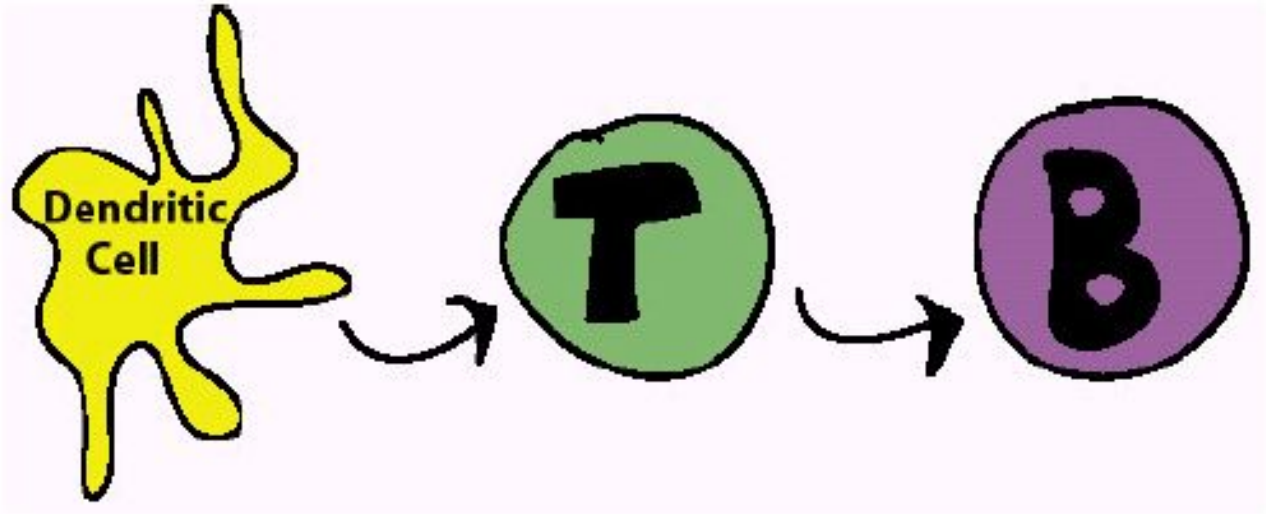


2011

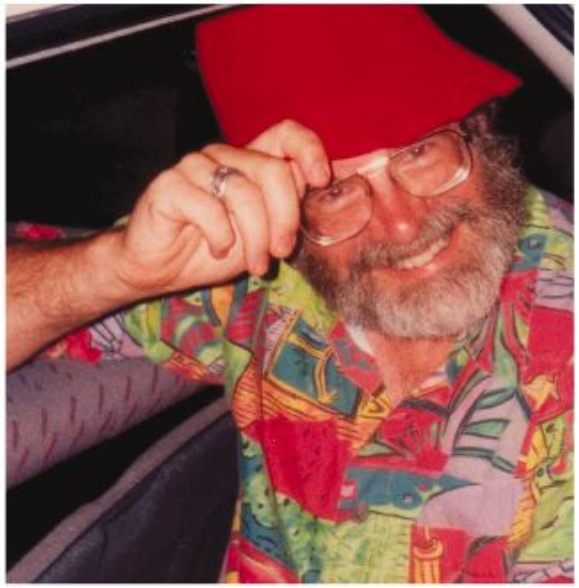
Ральф Ма́рвин Шта́йнман

«За відкриття дендритних клітин і вивчення їх значення для набутого імунітету»

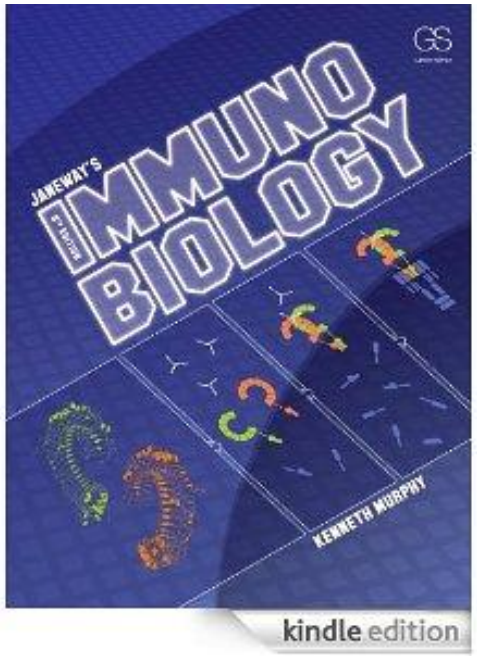
Logic of the RAG immune response



Charlie Janeway і Руслан Меджитов

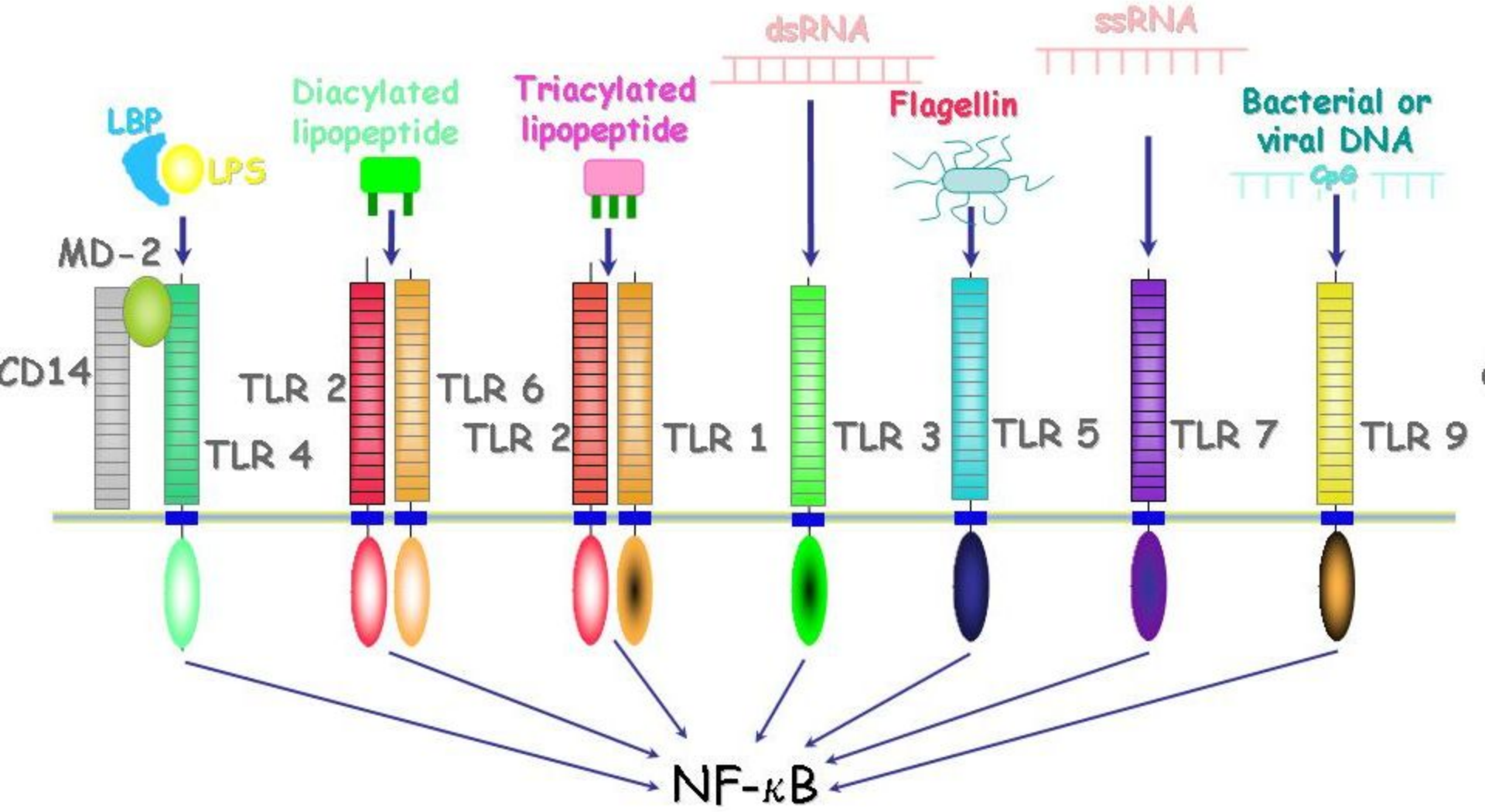


Immunobiology, 2001



Janeway's Immunobiology, 2012

Activation of TLRs by microbial molecules

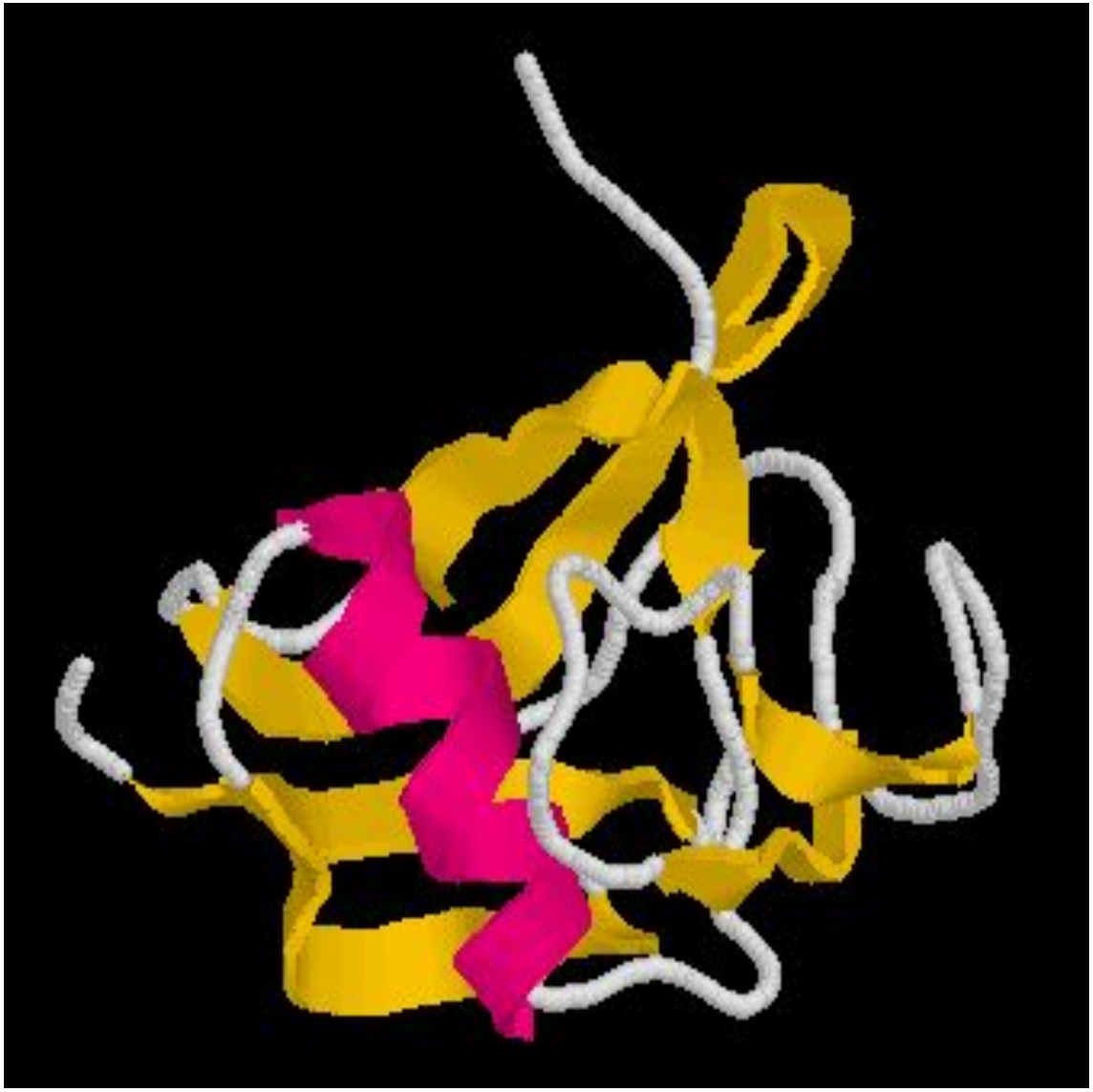


PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
Lipoproteins of $Gram^+$ bacteria Yeast cell wall components	TLR-2 (Toll-like receptor 2)	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
Double stranded RNA	TLR-3	Production of interferon (antiviral)
LPS (lipopolysaccharide of Gram$^-$ bacteria	TLR-4	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines
Flagellin (bacterial flagella)	TLR-5	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

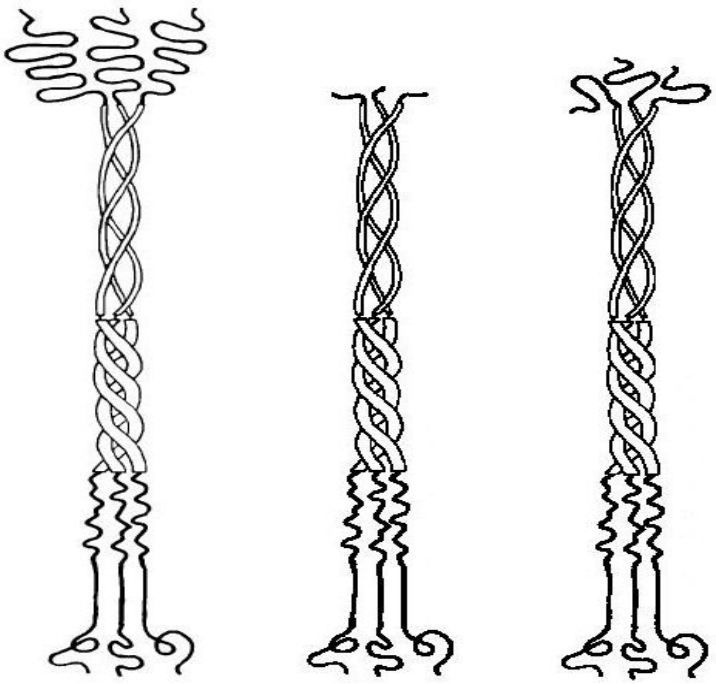
PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
U-rich single stranded viral RNA	TLR-7	Production of interferon (antiviral)
CpG containing DNA	TLR-9	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

Scavenger рецептори



- Характерний домен Scavenger рецептора M2bp

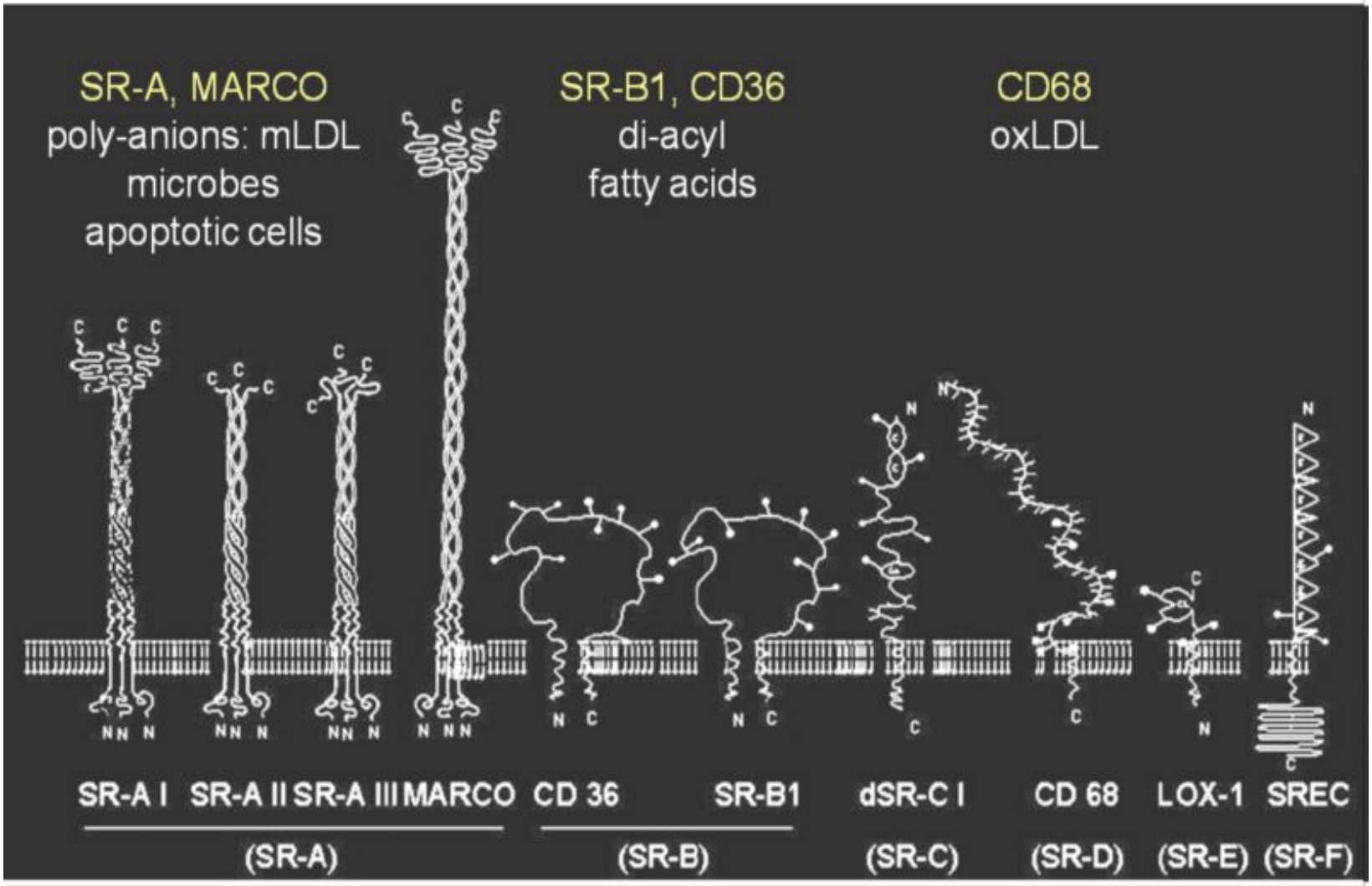
Scavenger рецептори



The class A macrophage scavenger receptor

Scavenger receptor family

adhesion and endocytosis



Ліганди для scavenger-рецепторів

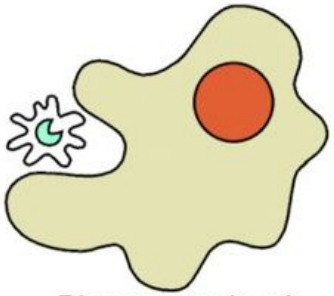
- Acetylated LDL
- Oxidised LDL
- Maleylated LDL
- Advanced glycation end-product (AGE) proteins
- Dextran Sulphate
- Poly I
- Lipopolysaccharide
- Lipoteichoic acid

Table 1
SR-A ligands

Ligand	Non-ligand
Oxidized Low Density Lipoprotein (LDL)	Native LDL
Acetylated LDL	
Oxidized High Density Lipoprotein (HDL)	Native HDL
Maleylated bovine serum albumin (BSA)	BSA
Malondialdehyde BSA	
Fucoidan	Heparin
Dextran Sulfate	Chondroitan Sulfate
Polyguanylic acid (poly G)	Polycytidylic acid (poly C)
Polyinosinic acid (poly I)	Polyadenylic acid (poly A)
Crocidolite asbestos	
Silica	
Lipopolysaccharide (LPS)	
Lipoteichoic acid (LTA)	
Gram negative bacteria	
Gram positive bacteria	
Apoptotic cells	

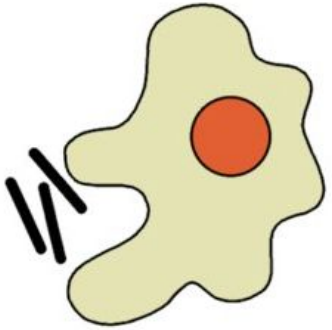
Receptor recognition or nonrecognition has been shown for these molecules, either through direct binding studies or the inhibition of modified lipoprotein endocytosis.

Macrophage - host cell interactions

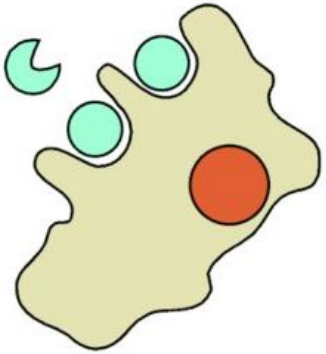


Phagocytosis of apoptotic cells

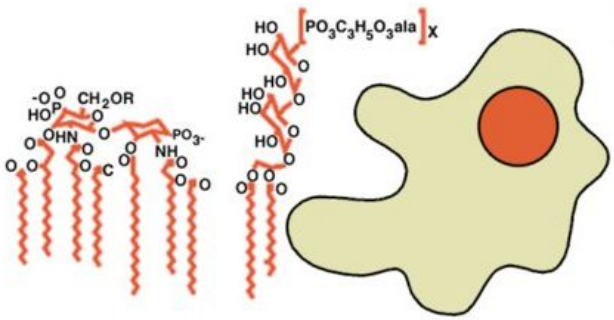
Macrophage adhesion to substratum



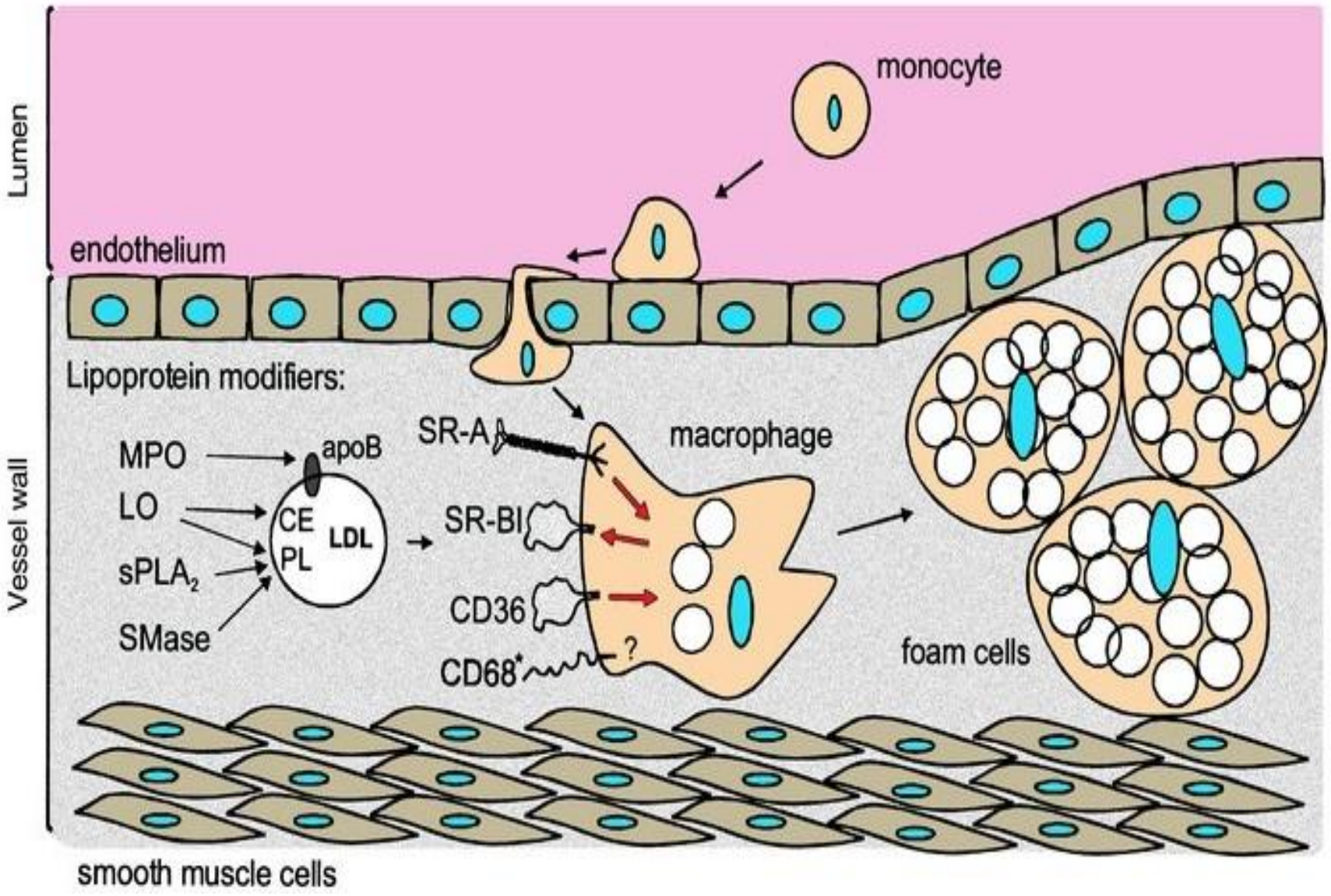
Phagocytosis of microbes

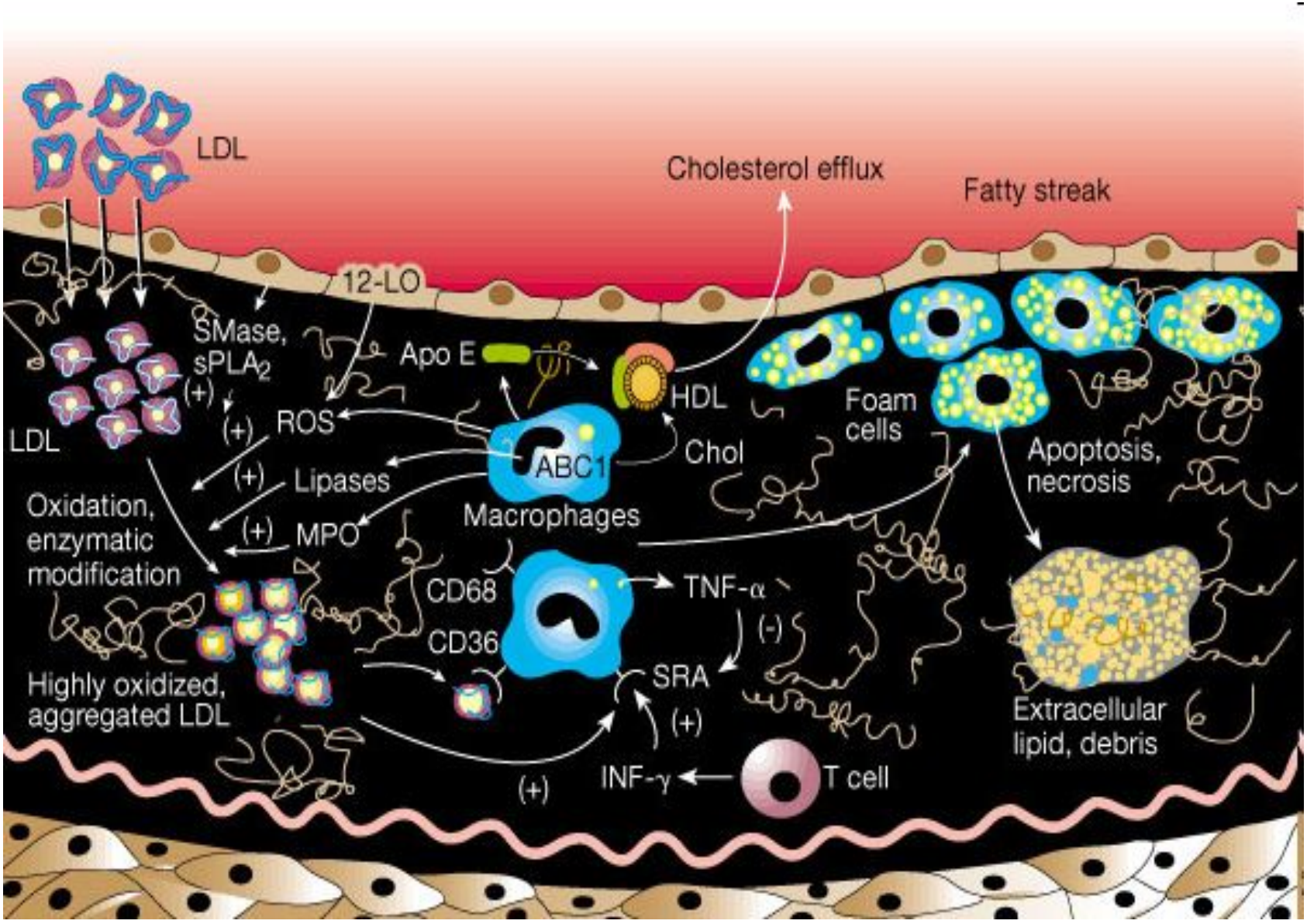


Endocytosis of modified lipoproteins and ligands



Clearance and detoxification of micrboial products


Lumen
monocyte
endothelium
Vessel wall
Lipoprotein modifiers:
MPO
LO
sPLA2
SMase
apoB
CE
PL
LDL
SR-A
SR-BI
CD36
CD68*
?
macrophage
foam cells
smooth muscle cells


LDL
Cholesterol efflux
Fatty streak
12-LO
SMase,
sPLA2
(+)
Apo E
HDL
Foam
cells
LDL
(+)
ROS
ABC1
Chol
Apoptosis,
necrosis
(+)
Lipases
Oxidation,
enzymatic
modification
(+)
MPO
Macrophages
CD68
TNF-α
(-)
CD36
SRA
Highly oxidized,
aggregated LDL
(+)
Extracellular
lipid, debris
(+)
INF-γ
T cell

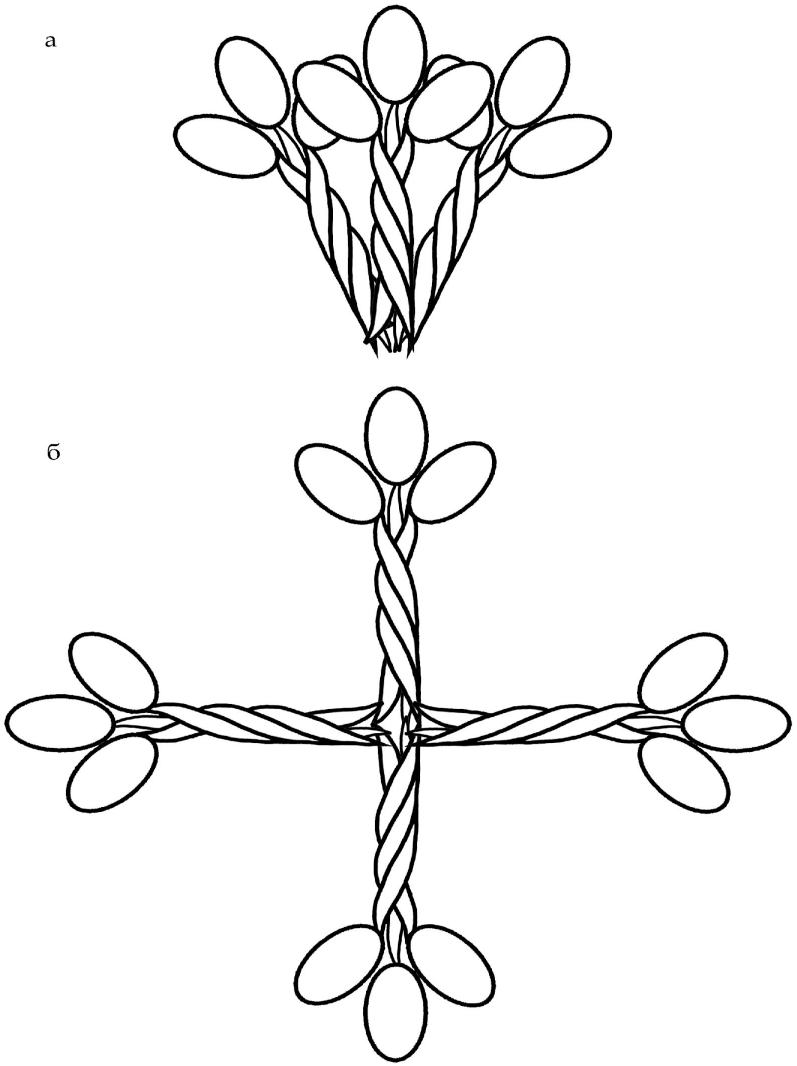
Секреторні PRR-рецептори:

- Колектинові рецептори
- Фіколінові рецептори
- Пентраксини
- Інші…

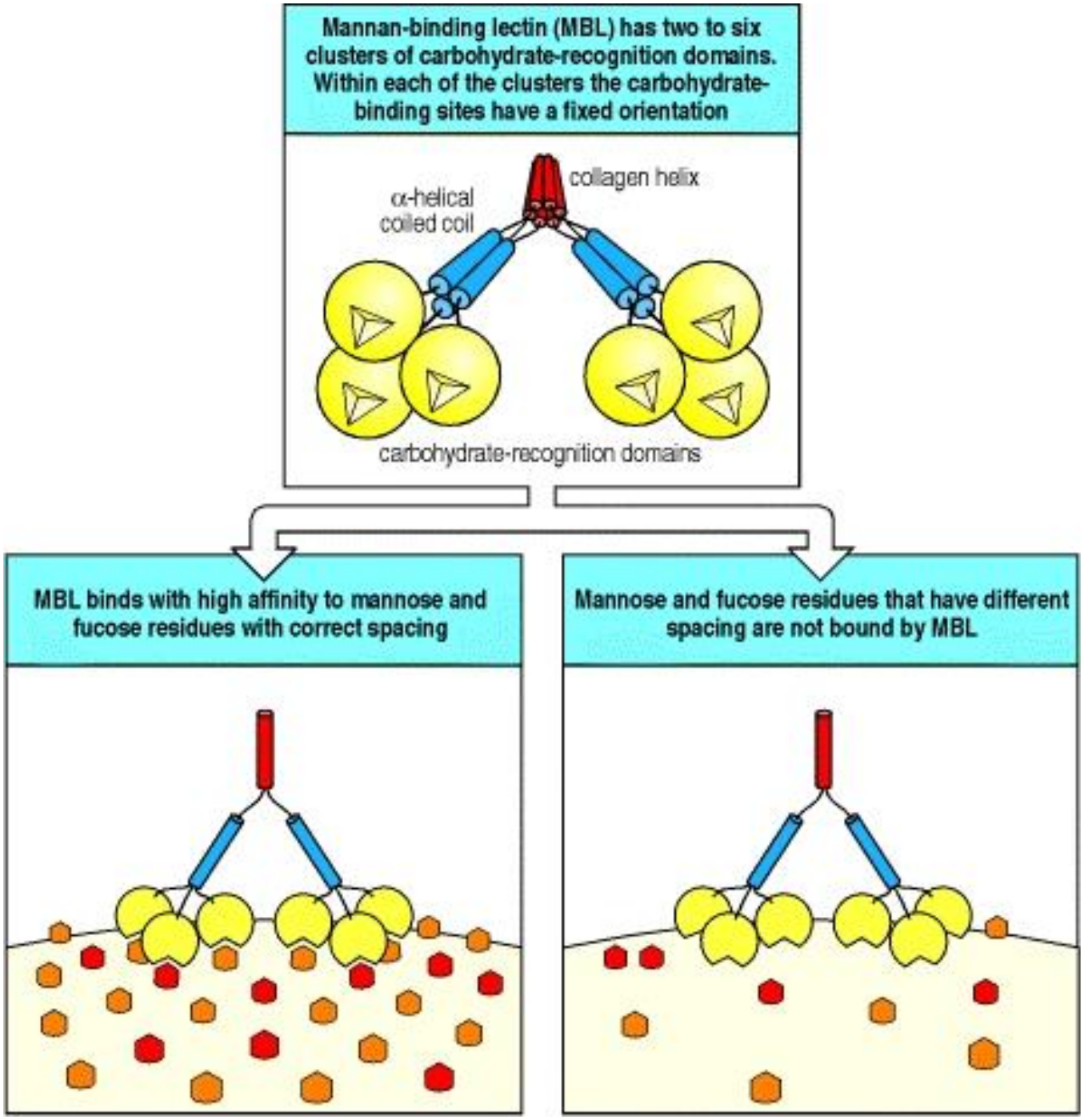
- *Опсонізують (мітять) патогенів, активують фагоцитоз і систему комплементу. Нейтралізують інфекційних агентів

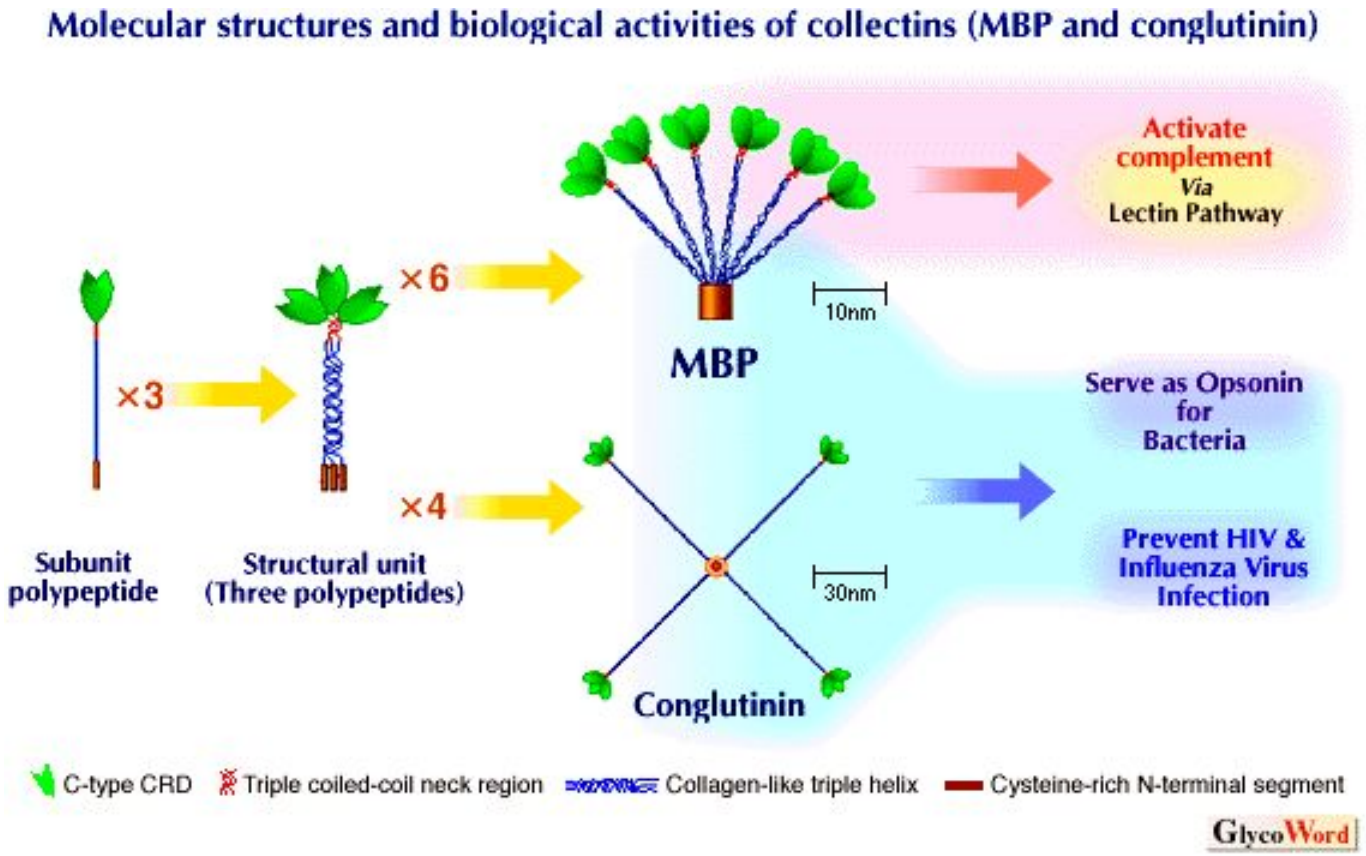
Структура окремої субодиниці колектинів

Субодинична будова різних представників колектинів:



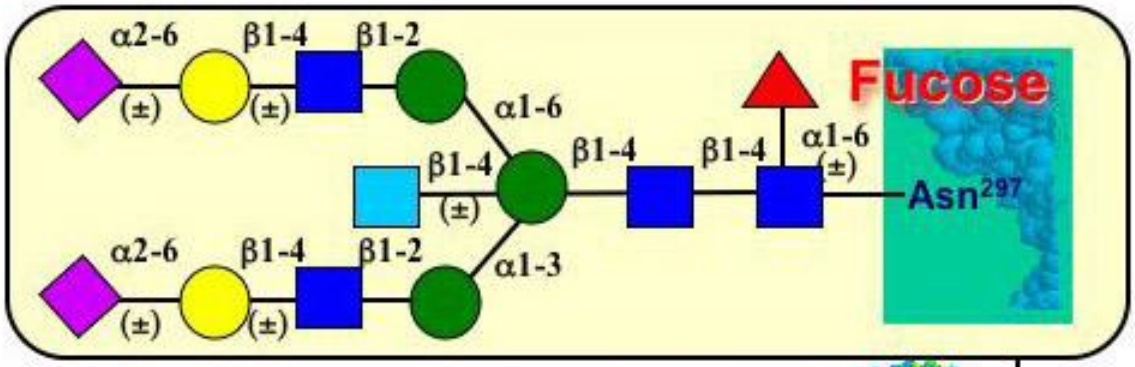
- А - сироватковий білок, що зв’язує маннозу (MBP);
- б - сурфактант легень SP-D.

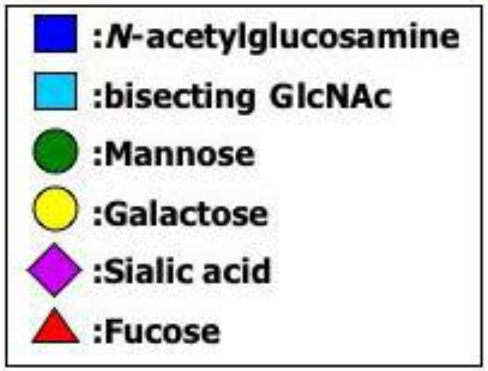

Mannan-binding lectin (MBL) has two to six clusters of carbohydrate-recognition domains. Within each of the clusters the carbohydrate-binding sites have a fixed orientation
collagen helix
α-helical coiled coil
carbohydrate-recognition domains
MBL binds with high affinity to mannose and fucose residues with correct spacing
Mannose and fucose residues that have different spacing are not bound by MBL

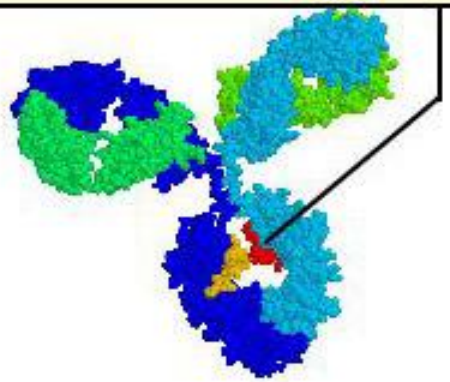


http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/lectin/LEA06E.html

complex-type *N*-linked oligosaccharides

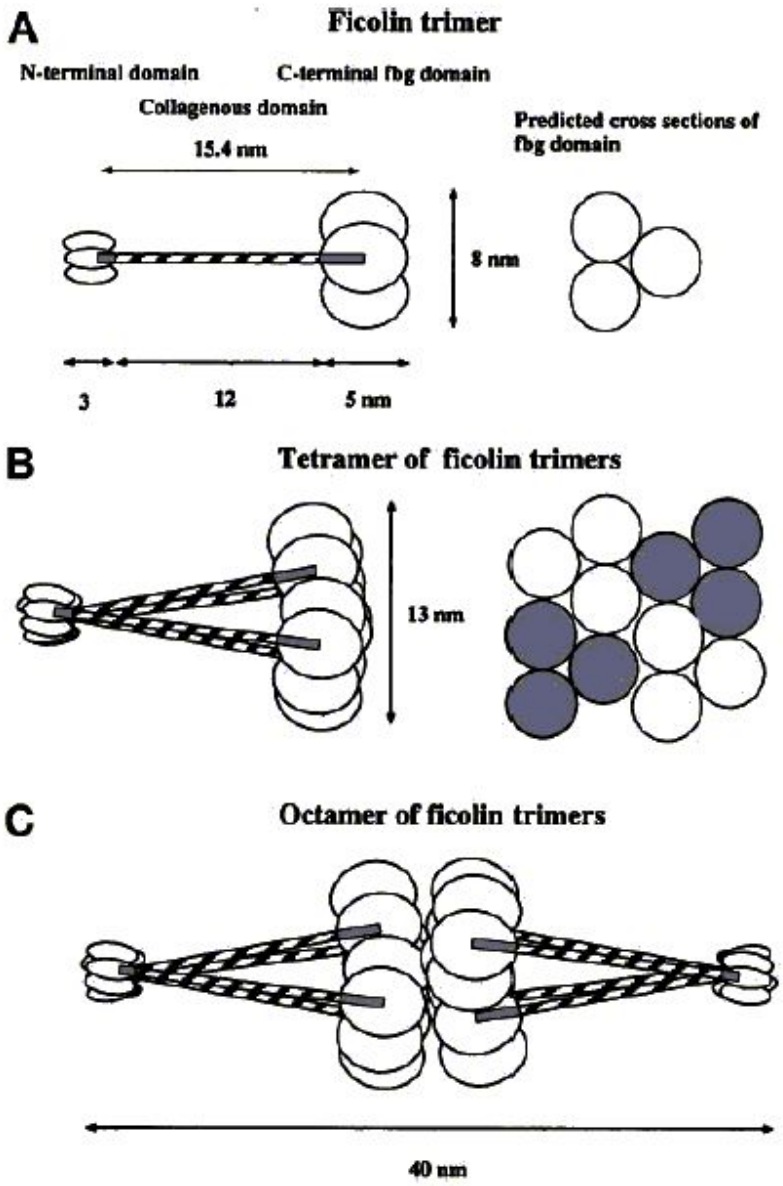






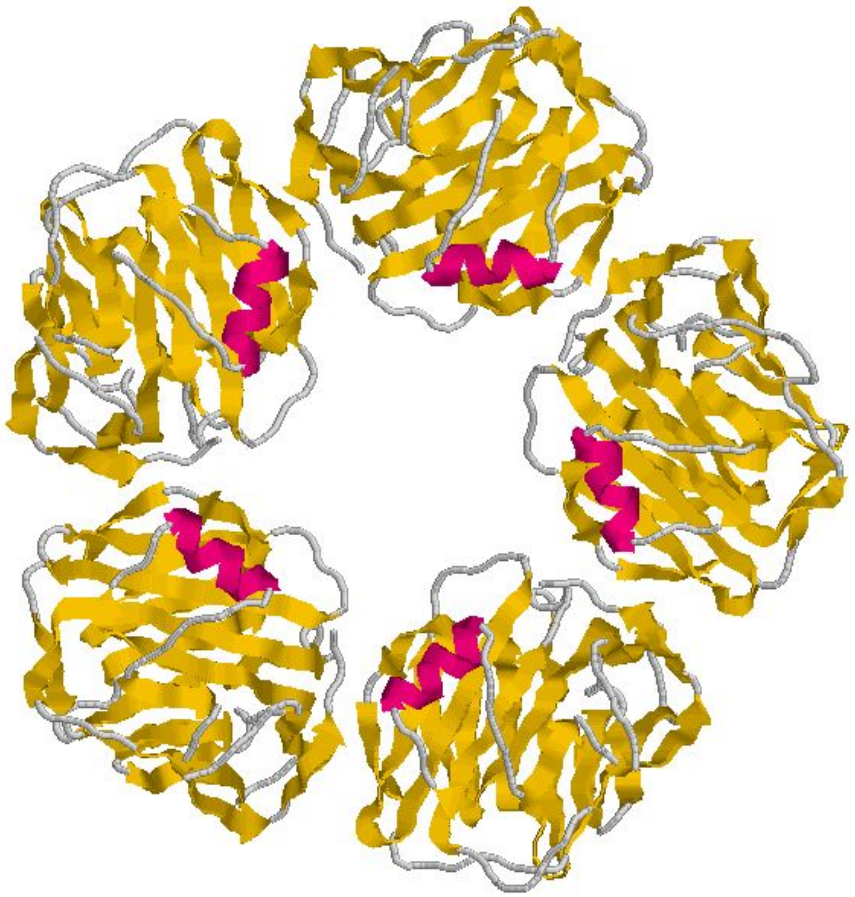
GlycoWord

Фіколінові рецептори



- Схема будови фіколінів

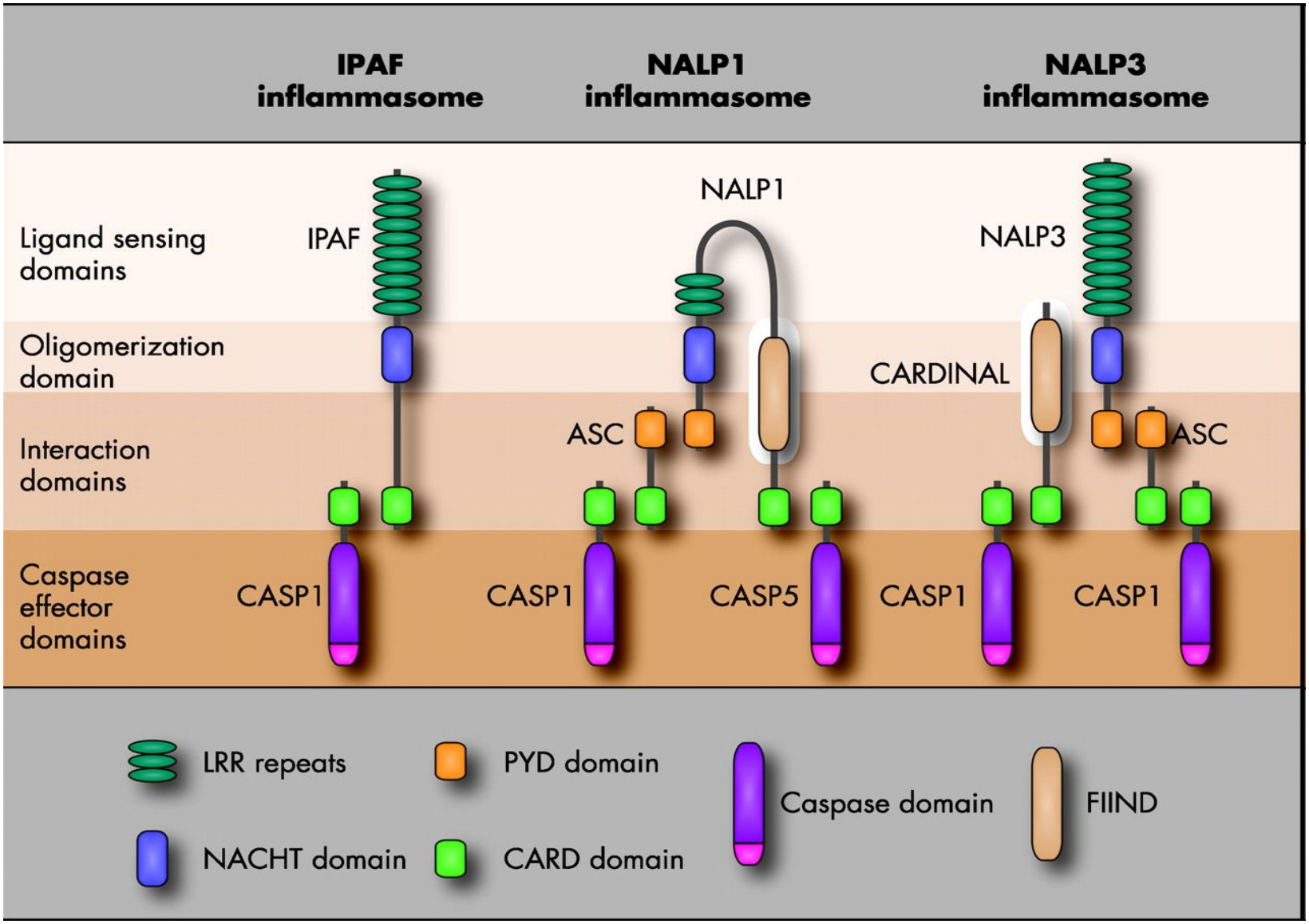
Структура пентраксинів на прикладі С-реактивного білка

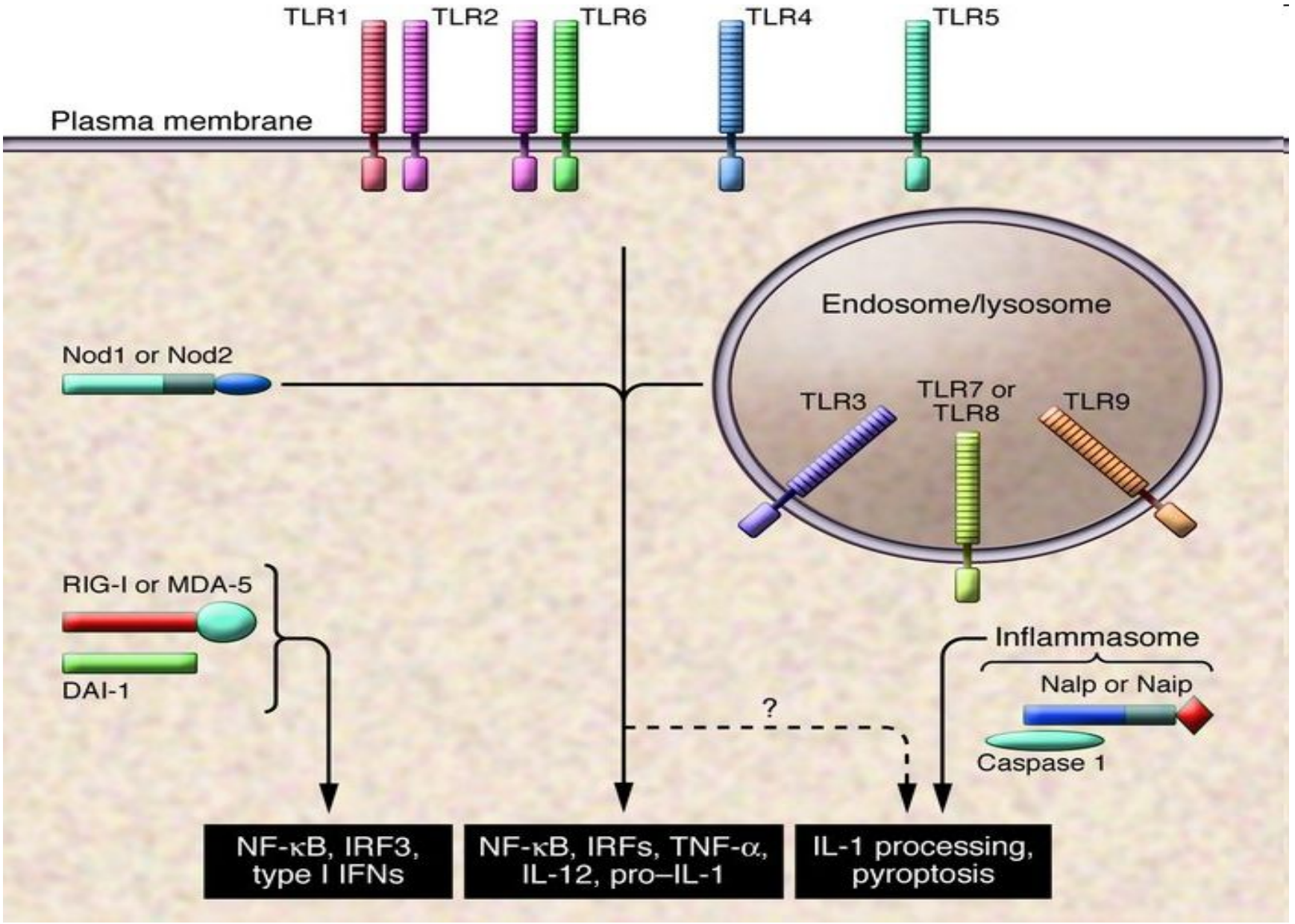


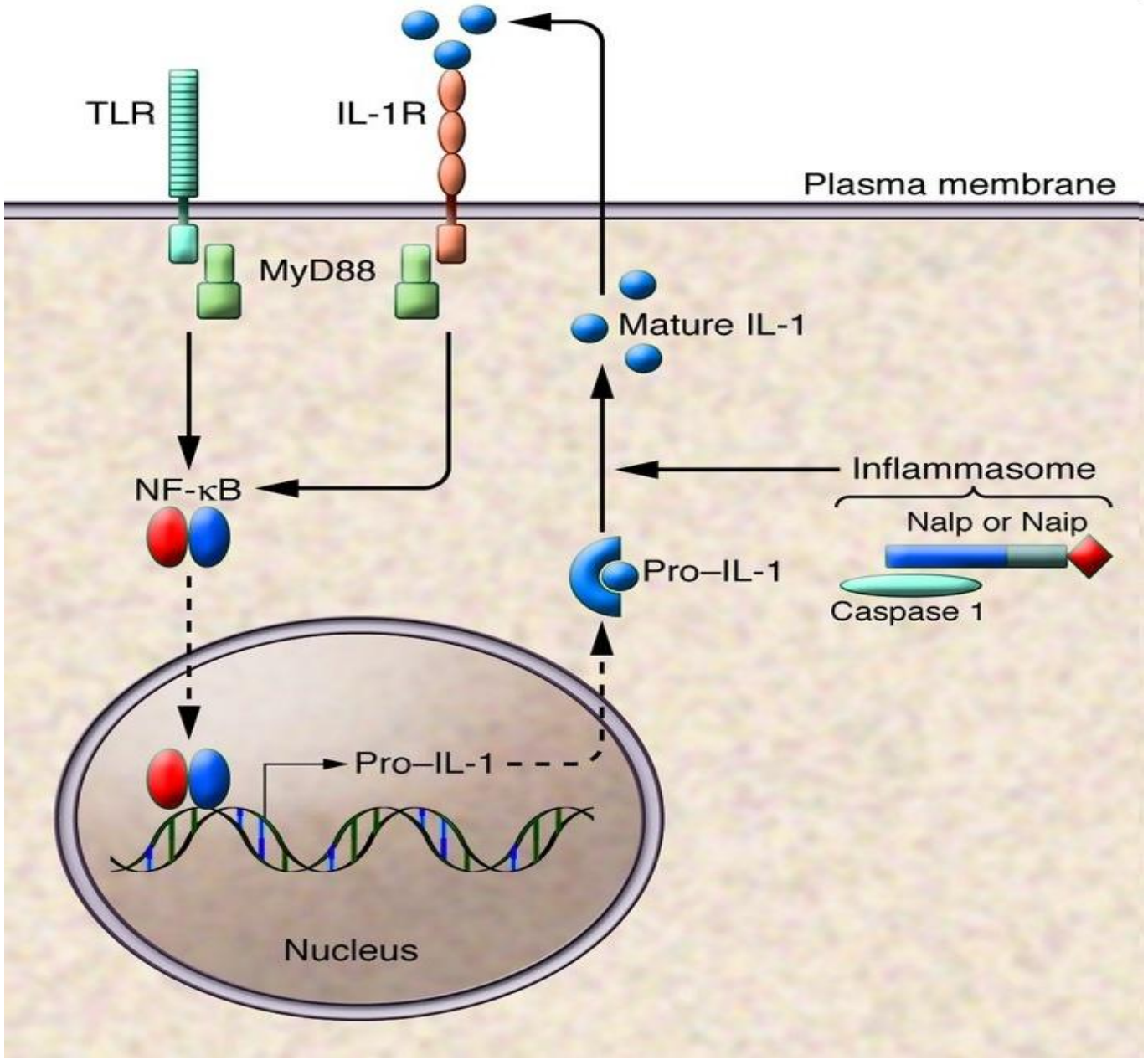
Цитоплазматичні PRR-рецептори:

- NOD-like рецептори
- РНК-хеликази
- Деякі Toll-like рецептори (???)
- Інші…

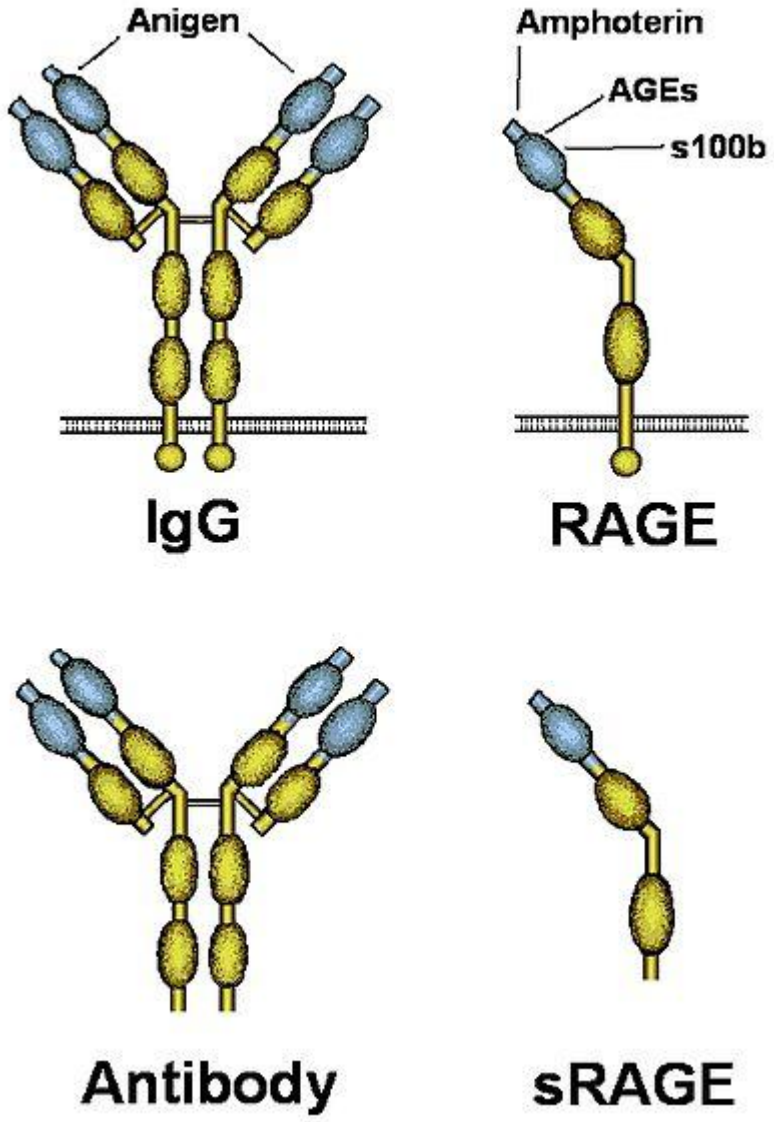
- *Розпізнають патогенів, що опинилися в середині клітин. Активують системи захисту клітин


IPAF inflammasome
NALP1 inflammasome
NALP3 inflammasome
Ligand sensing domains
Oligomerization domain
Interaction domains
Caspase effector domains
IPAF
CASP1
NALP1
ASC
CASP1
CASP5
NALP3
CARDINAL
ASC
CASP1
CASP1
LRR repeats
NACHT domain
PYD domain
CARD domain
Caspase domain
FIIND


TLR1
TLR2
TLR6
TLR4
TLR5
Plasma membrane
Endosome/lysosome
Nod1 or Nod2
TLR3
TLR7 or TLR8
TLR9
RIG-I or MDA-5
DAI-1
Inflammasome
Nalp or Naip
Caspase 1
?
NF-κB, IRF3, type I IFNs
NF-κB, IRFs, TNF-α, IL-12, pro–IL-1
IL-1 processing, pyroptosis


TLR
IL-1R
Plasma membrane
MyD88
Mature IL-1
NF-κB
Inflammasome
Nalp or Naip
Pro–IL-1
Caspase 1
Pro–IL-1
Nucleus

- PRR-рецептори можна поділити за функцією на сигнальні і ефекторні
- Сигнальні – розпізнають патоген і активують клітини
- Ефекторні – самі протидіють патогену – активують фагоцитоз, комплемент, нейтралізують патогенів



Розчинна та мембранна форма рецептора RAGE та імуноглобуліну

http://en.wikipedia.org/wiki/File:IgG-RAGE.jpg

- Саме PRR-рецептори на клітинах імунної системи (в першу чергу, на Дендритних клітинах), визначають “*бути чи не бути*” імунній відповіді

Table 1. Necrotic DAMPs, PAMPs, and Their Receptors

Receptor	Adaptor	PAMPs	DAMPs
TLRs			
TLR2	Myd88	Lipoprotein	HMGB1, HSPs
TLR3 (endosomal)	TRIF	Viral, bacterial DNA	Ribonucleoproteins, mRNA
TLR4	Myd88/TRIF	LPS	HMGB1, HMGN1, HSPs Hyaluronan Biglycan Heparin sulfate
TLR6	Myd88	Diacyl lipoprotein	U1 snRNP
TLR7 (endosomal)	Myd88	Viral/bacterial ssRNA	U1 snRNP
TLR9 (endosomal)	Myd88	Viral/bacterial DNA	mtDNA HMGB1
RNA or DNA sensors			
RIG-I	MAVS	dsRNA	dsRNA
DAI	TBK1	dsDNA	dsDNA
DAMPs or alarmins-specific receptors			
CD14/CD40/ CD91	TLR4 cofactor/ TRAF6		HSPs/GP96
CD24	Siglec		HMGB1 HSPs
RAGE	Myd88		HMGB1 S100B
DNGR-1			F-actin
P2Y P2X			ATP
IL1R1	Myd88		IL1α
ST2L/ IL1RAcP	Myd88		IL33

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313000587

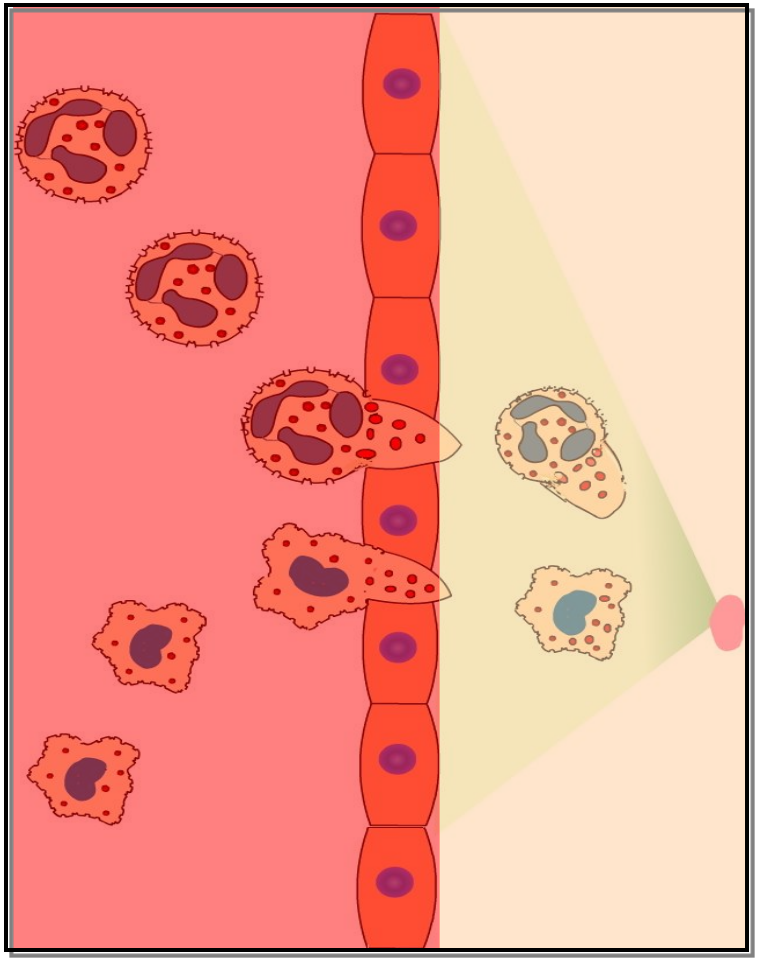
толерантність

імунна відповідь

рецептори

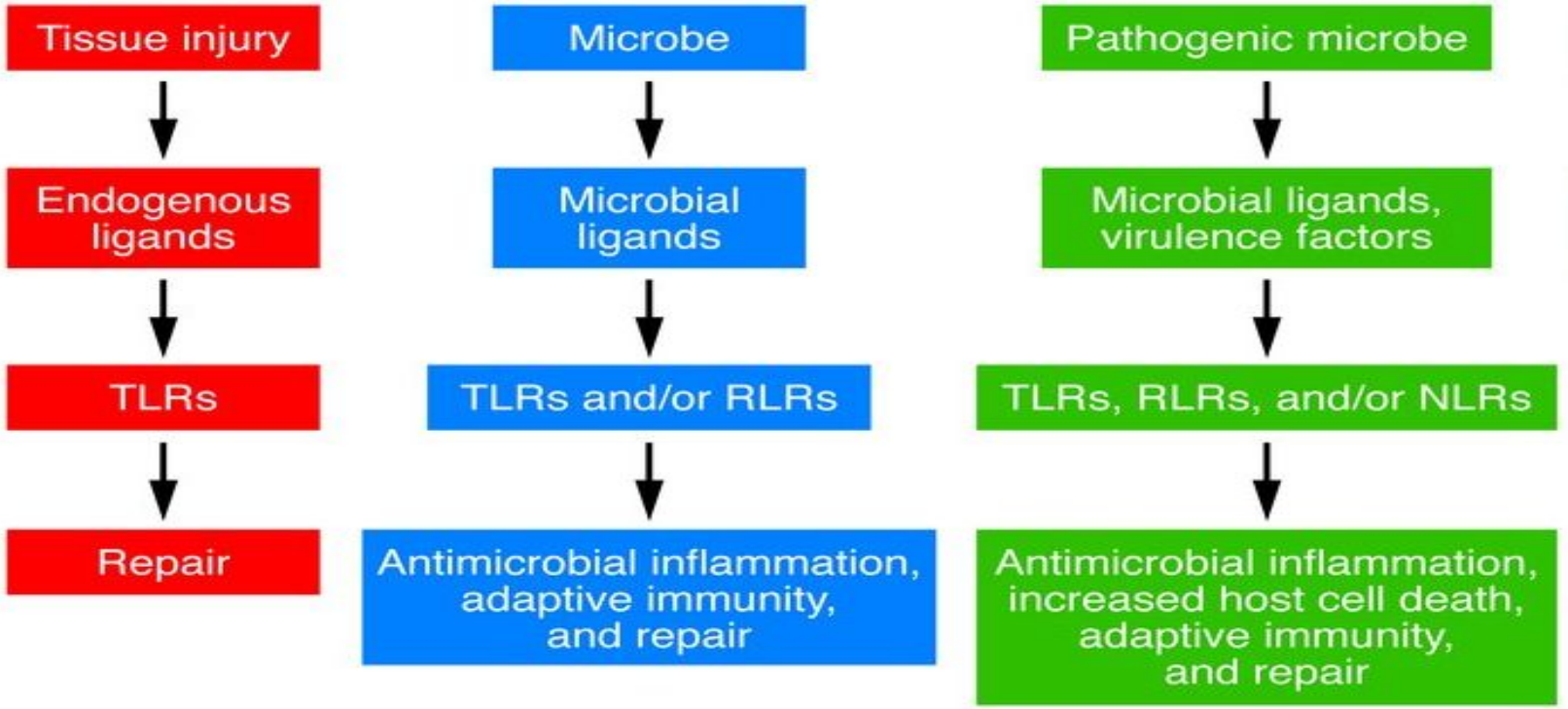
Дендритна клітина

Сигнали, що можуть індукувати імунну відповідь

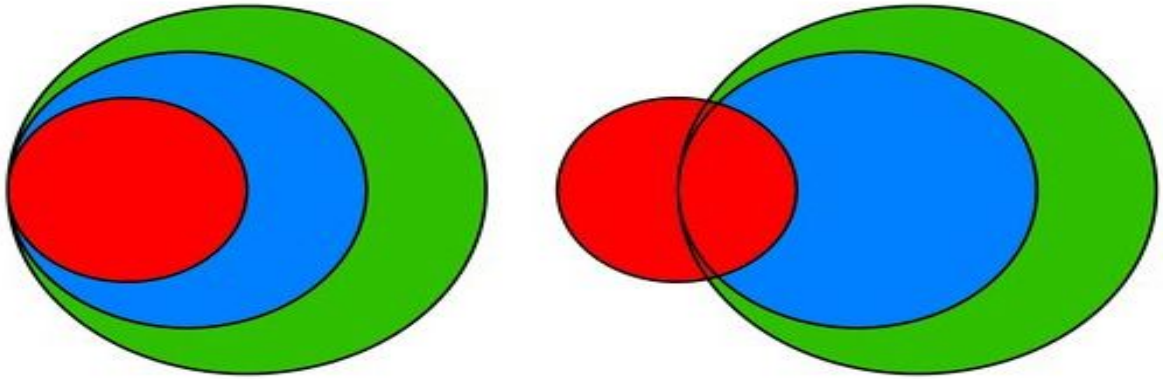


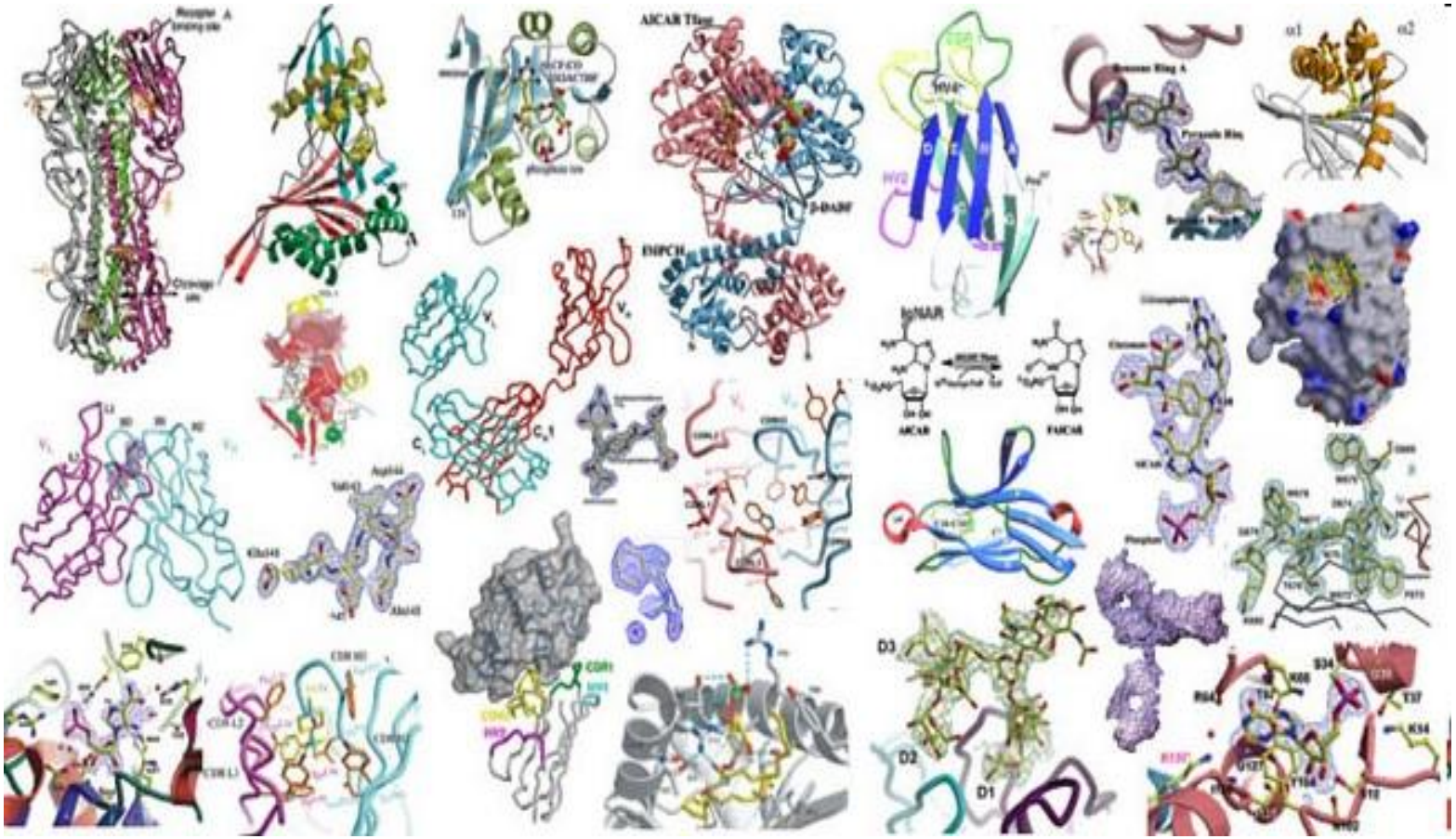
- The SOS Signals
  - –N-formyl methionine-containing peptides
  - –Clotting system peptides
  - –Complement products
  - –Cytokines released by tissue macrophages

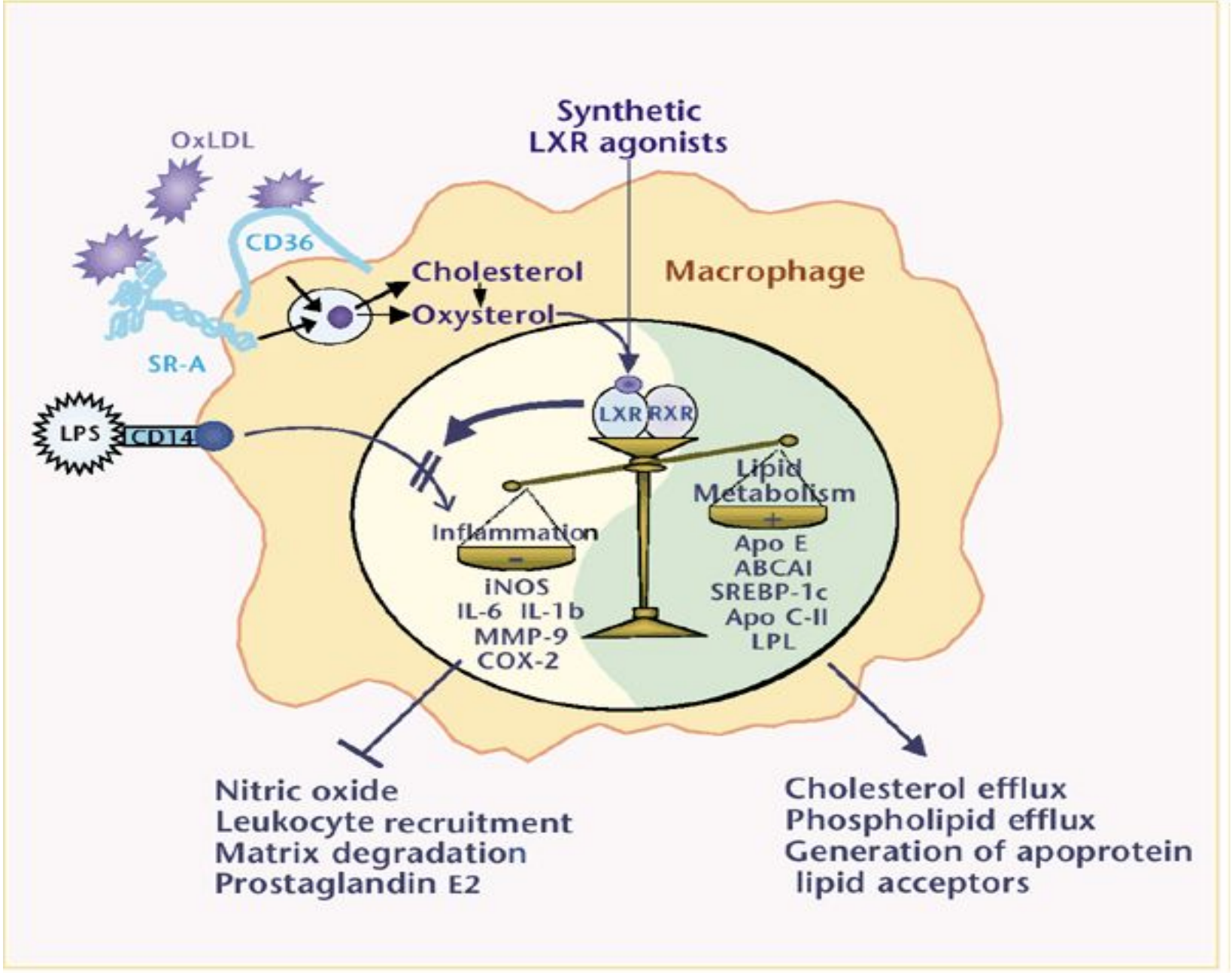
i


Tissue injury
Endogenous ligands
TLRs
Repair
Microbe
Microbial ligands
TLRs and/or RLRs
Antimicrobial inflammation, adaptive immunity, and repair
Pathogenic microbe
Microbial ligands, virulence factors
TLRs, RLRs, and/or NLRs
Antimicrobial inflammation, increased host cell death, adaptive immunity, and repair

ii






Synthetic
LXR agonists
OxLDL
CD36
Cholesterol
Oxysterol
Macrophage
SR-A
LPS
CD14
LXR
RXR
Lipid
Metabolism
+
Apo E
ABCAI
SREBP-1c
Apo C-II
LPL
Inflammation
−
iNOS
IL-6 IL-1b
MMP-9
COX-2
Nitric oxide
Leukocyte recruitment
Matrix degradation
Prostaglandin E2
Cholesterol efflux
Phospholipid efflux
Generation of apoprotein
lipid acceptors