

The background of the slide is a microscopic image of numerous cells. Each cell has a bright, glowing cyan nucleus and a purple, textured cytoplasm. The cells are arranged in a somewhat regular pattern, filling the entire frame.

РЕЦЕПТОРЫ ЦИТОКИНОВ

Студентки 4 курса, 482
группы

Дариенко Кристины
Кафедра Иммунологии

Цитокины

- Цитокины – это группа полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций.

Виды цитокинов

- Интерфероны (IFN)
 - Колонiestимулирующие факторы (CSF)
 - Хемокины(хемотаксические цитокины)
 - Трансформирующие ростовые факторы
 - Фактор некроза опухолей
 - Интерлейкины
- и другие эндогенные медиаторы.

Рецепторы цитокинов

- Рецепторы цитокинов могут быть разделены на несколько групп. В основе классификации - сходство аминокислотной последовательности внутри группы и особенности организации внеклеточных доменов.

Классификация рецепторов

Название классов рецепторов	Число внеклеточных доменов	Особенности строения	Цитокины
Класс I – Гемопоэтиновые рецепторы	2 - 7	Наличие 4 цистеинов и последовательности аминокислот Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS)	ИЛ-2,3,4,5,6,7,9, EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF, пролактин, гормон роста
Класс II – Семейство рецепторов интерферона	1 - 2	Наличие 4 цистеинов	IFN, ИЛ-10
Класс III - Семейство рецепторов фактора некроза опухолей	1	Три рецептора объединены в гомотример для взаимодействия с тримером ФНО	Цитокины семейства ФНО
Класс IV - Семейство рецепторов интерлейкина-1	3	Внутриклеточная часть рецептора имеет сходство в строении и механизмах передачи сигнала с Toll рецепторами	ИЛ-1, ИЛ-18
Суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов	5	Общность строения с рецепторами иммунной системы	M-CSF, c-kit, flt-3, EGF, PDGF
Рецепторы хемокинов	Нет	Полипептидная цепь рецептора 7 раз пересекает клеточную мембрану	Хемокины
Другие рецепторы цитокинов	1	Различные типы рецепторов	ИЛ-2, ИЛ-15, TGFβ

Рецепторы семейства интерферонов I типа

- ▣ К IFN I типа относят IFN- α , - β , - ω , - κ (каппа) и - λ . Несмотря на различие в их строении, все IFN I типа используют общий рецептор IFNAR.
- ▣ IFNAR экспрессируется на большинстве клеток организма, в т.ч. на фибробластах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках.

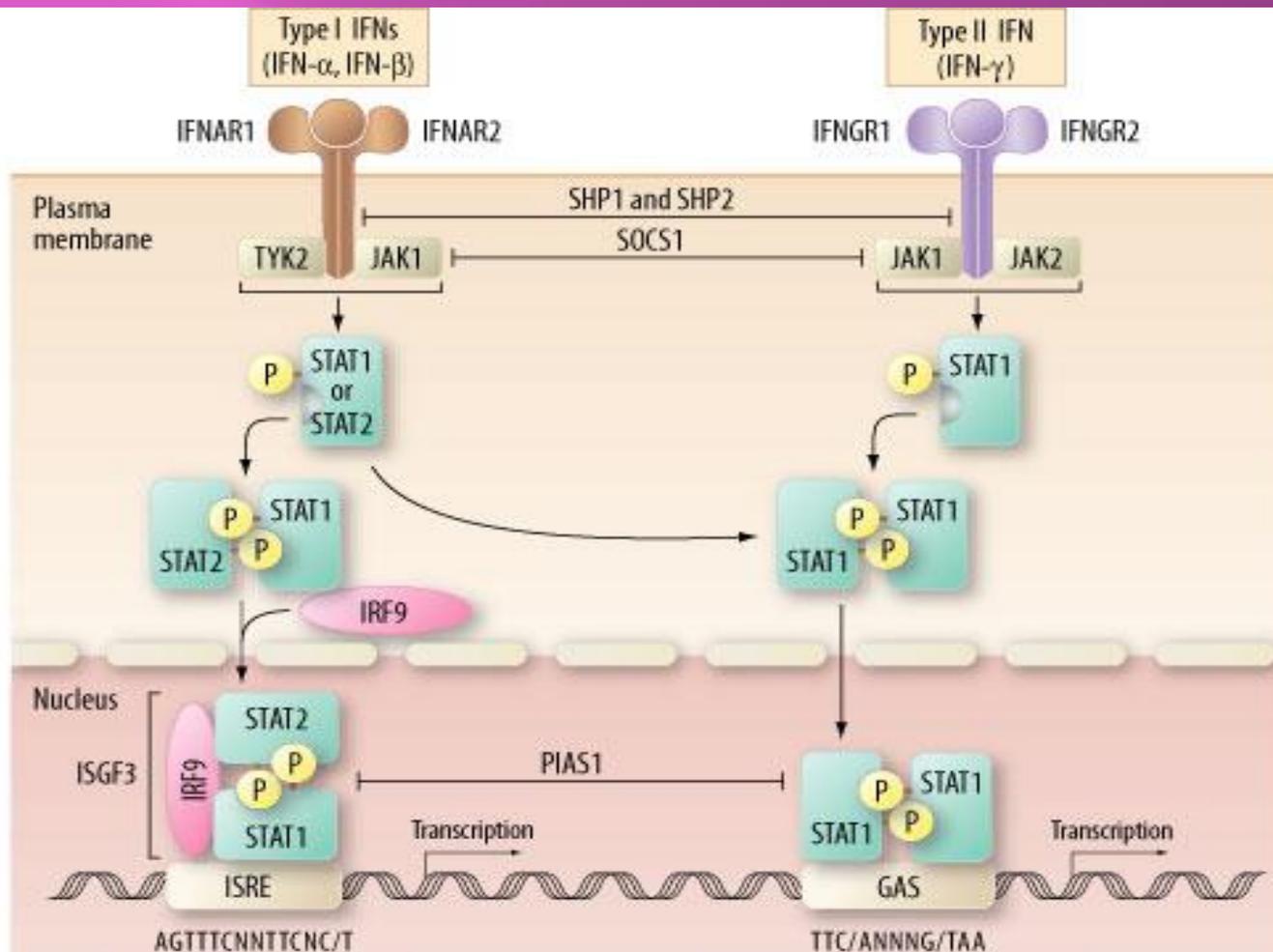
Рецептор IFNAR

Рецептор IFN- α/β (IFNAR) – гетеродимер, состоящий из 2-х субъединиц:

- Цепи $\beta 1$ (IFNAR1)
- Цепи $\beta 2$ (IFNAR2)- может иметь короткую цитоплазматическую область или длинную

С IFNAR1 связана Тук, а с IFNAR2 связана Як.

Як и Тук- Janus-киназа и тирозин-киназа.



- IRF3 and IRF7 expression
- Dendritic cell activation
- T-cell survival
- NK-cell activation
- Chemokine expression
- Lymph-node retention
- Antiproliferative and antiviral effects

- IRF1 expression
- MHC class I and class II pathway upregulation
- Chemokine expression
- Co-stimulation
- T_{reg}-cell inhibition
- Th1-cell differentiation
- CTL activation and differentiation
- Antiproliferative effects

Сигналинг IFNAR

- Фосфорилирование Jak → активированные Jak фосфорилируют множество тирозинов в цитоплазматической части рецепторов → к этим фосфотирозинам присоединяются молекулы белков STAT → SH2 домен STAT-белка связывается с фосфотирозином рецептора и фосфорилируется → фосфорилированные STAT диссоциируют от рецептора → за счет взаимодействия SH-2 доменов у одних молекул STAT с фосфотирозин-содержащими последовательностями других молекул STAT образуются гомо- и гетеродимеры → димеры проникают в ядро → индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином

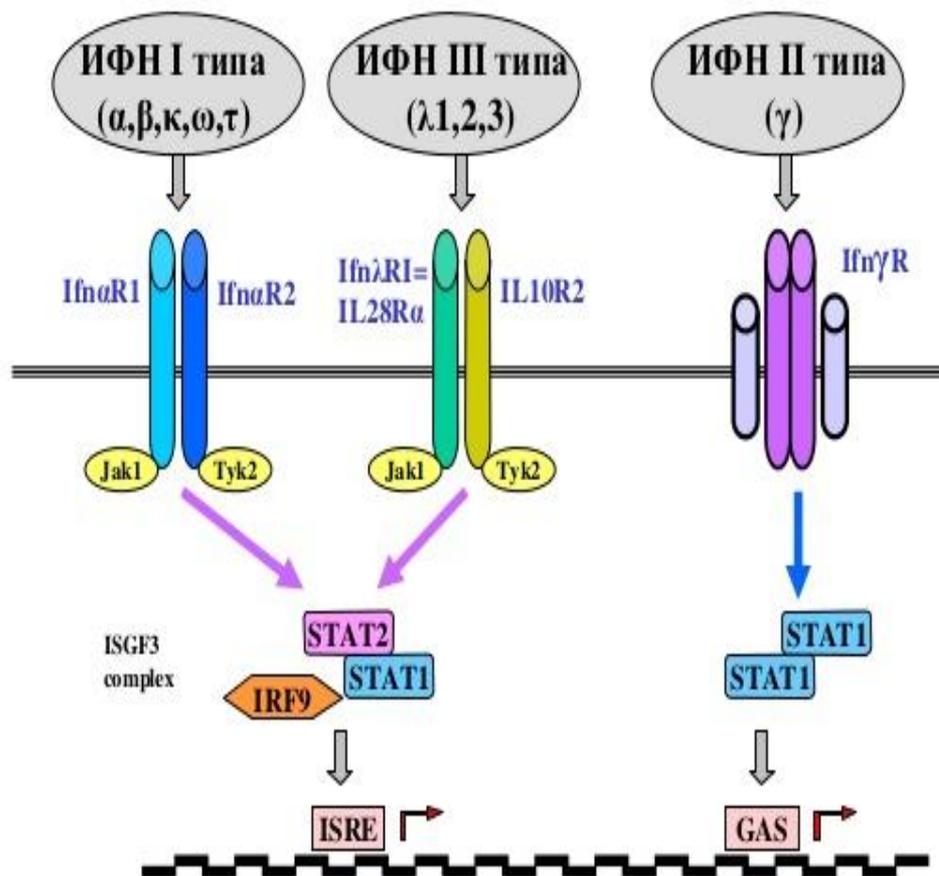
Рецептор IFN- γ

Высокоаффинные рецепторы к IFN- γ имеют Т и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эндотелиальные и гладкомышечные клетки.

Рецептор IFN- γ состоит из 4-х субъединиц, связанных с Jak.

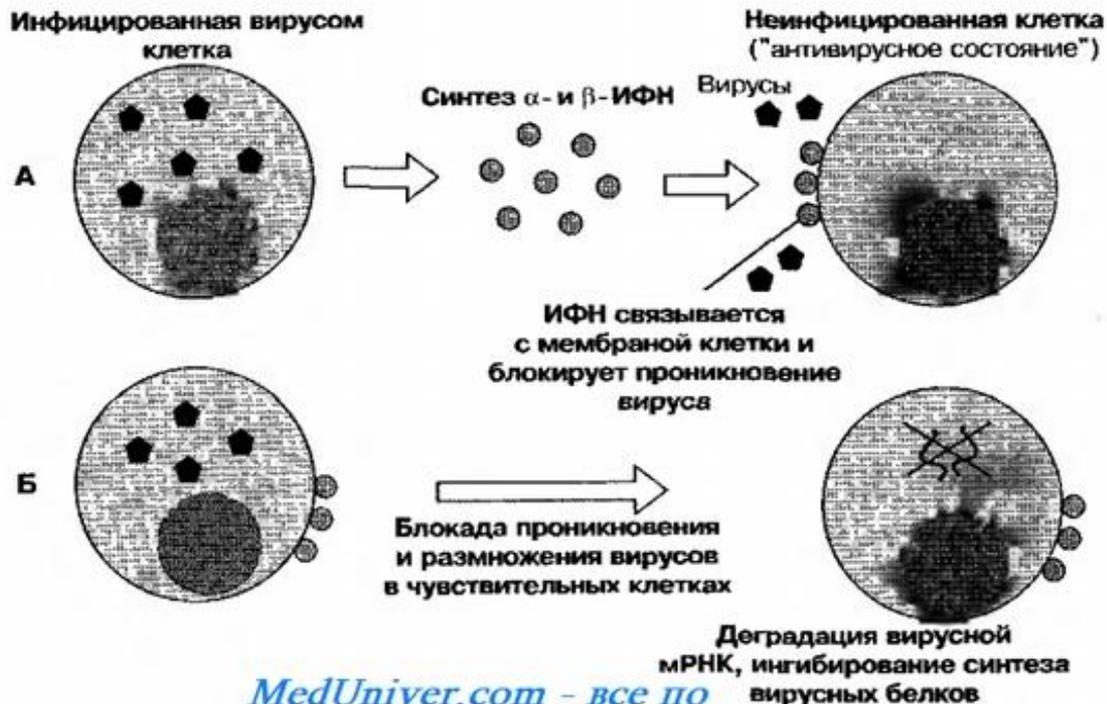
Вызывает димеризацию двух STAT1 белков, в отличие от IFNAR.

ИНТЕРФЕРОНЫ



Биологическое действие IFN I типа

IFN I типа активирует гены, некоторые из которых кодируют образование продуктов с прямым противовирусным действием — протеинкиназы и 2'5'-олигоденилатсинтетазы



MedUniver.com - все по

медицине

ИФН индуцирует:



Механизмы активации STAT

STAT белки - это семейство факторов транскрипции эукариот, которые участвуют в передаче сигнала от большого числа цитокинов и факторов роста. Наиболее значимые виды: STAT1, STAT2, STAT3.

Механизмы активации (зависят от экспозиции фосфорилированного тирозина в цитоплазматическом участке IFNAR2):

- ▣ STAT1 – в позиции Tyr 701
- ▣ STAT2 – Tyr 689
- ▣ STAT3 – Tyr 705.

Рецепторы CSF

- CSF (колониестимулирующие факторы) участвуют в регуляции деления и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и клеток - предшественников лейкоцитов крови; стимулирует образование моноцитов и нейтрофилов. Относятся:
 - Фактор стволовых клеток
 - CSF для нейтрофильных гранулоцитов
 - CSF для моноцитов

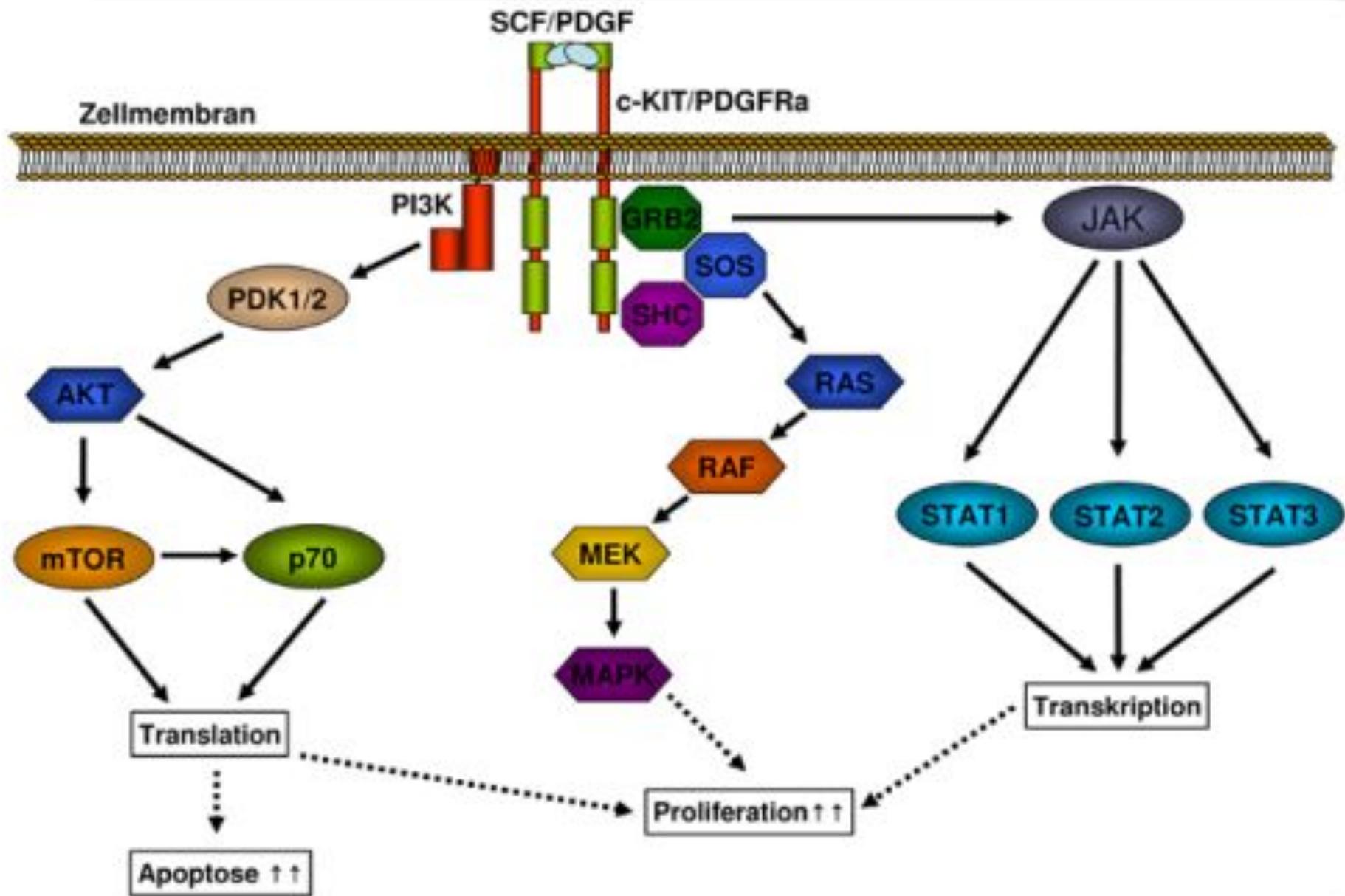
Рецептор SCF (CD 117)

- Рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR), или белковая тирозинкиназа **Kit** (CD117) —рецепторная тирозинкиназа III типа, продукт гена KIT.
- CD117 является цитокиновым рецептором, экспрессирован на поверхности гематопозитических стволовых клеток и других клеток.
- CD117 рецептором для стволового фактора роста, т.н. лиганда "с-kit".
- Ген KIT расположен на 4 хромосоме.
- 2 изоформы (по наличию 4-х аминокислот во внеклеточной части R).

Сигналинг CD117

SCF связывается с CD117 □ димеризация и аутофосфорилирование CD117 □ фосфорилированный рецептор взаимодействует с различными белками:

- фосфолипазами
- PI3-киназой
- MAP-киназой (МАРК)
- Jak.



МАРК-сигнальный путь

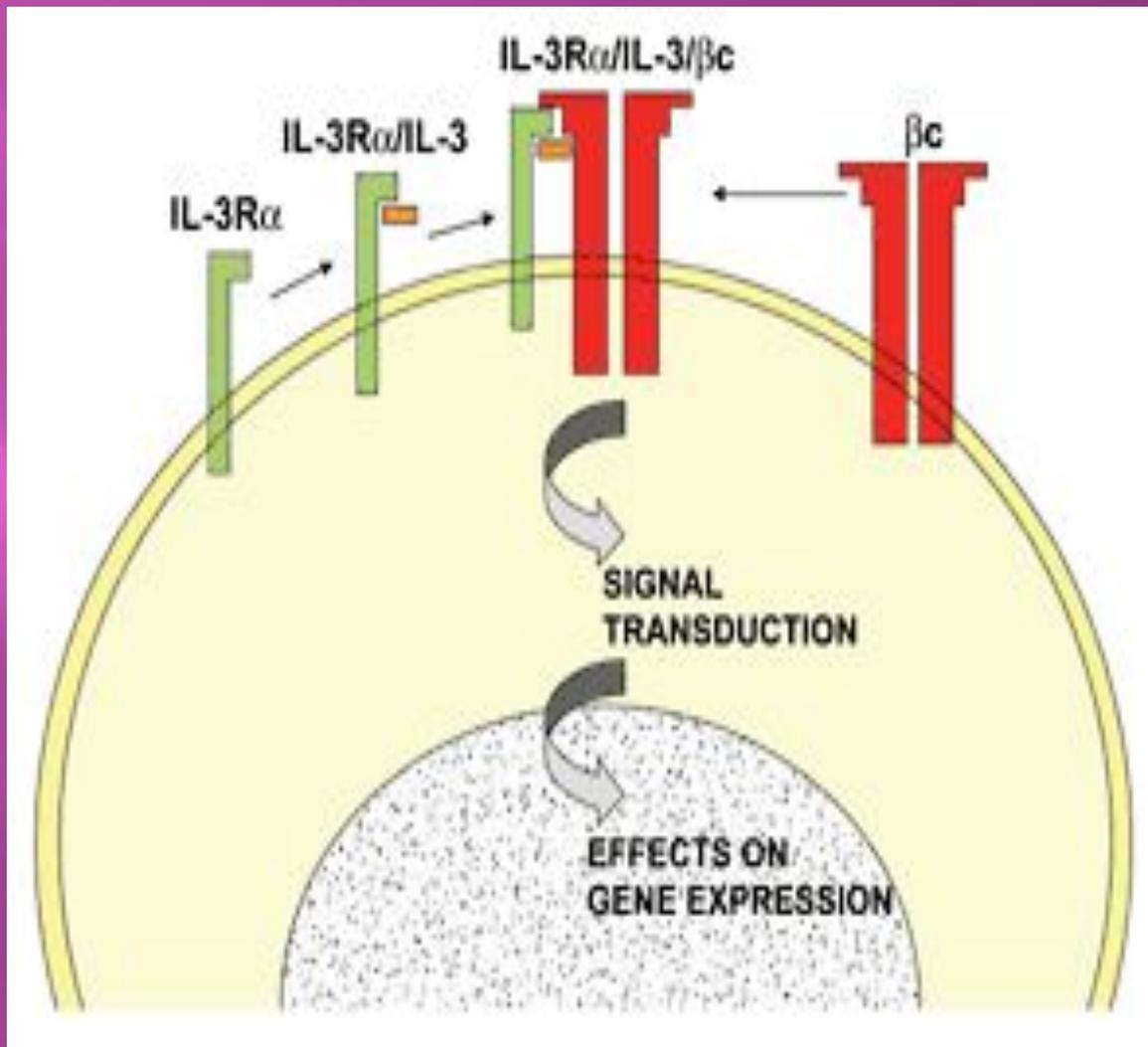
- Связывание SCF с CD117 □ фосфорилирование CD117 □ белок GRB2 своим SH2-доменом связывается с остатками фосфорилированного тирозина □ белок GRB2 своим SH3-доменом связывается с SOS (гуанин-нуклеотид заменяющим фактором) □ активированный гуанин-нуклеотид заменяющий фактор отщепляет ГДФ от белка Ras □ Ras далее может связать ГТФ и активироваться □ активный Ras активирует RAF-киназу (серин-треониновой специфичности) □ RAF-киназа фосфорилирует и активирует MEK (серин-треониновую киназу) □ MEK фосфорилирует и активирует МАРК.

Рецептор интерлейкина 3 (IL-3R)

- Интерлейкин 3 — полипептидный цитокин, относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов.
- Играет роль в гематопозе путём контолирования образования, дифференциации и функции двух популяций лейкоцитов: гранулоцитов и моноцитов-макрофагов. Кроме этого, интерлейкин 3 индуцирует тучные клетки, эритроидные клетки, эозинофилы и мегакариоциты.
- IL-3R экспрессируются на гемопозетических клетках и на зрелых моноцитах, базофилах, эозинофилах.

IL-3R состоит из 2-х субъединиц:

α и β . Свободная α -субъединица связывает IL-3, но проводить сигнал внутрь клетки не может, т. к. её цитоплазматическая часть слишком мала. Цитоплазматический часть β -субъединицы длинная и может проводить сигнал. Свободная β -субъединица может ассоциироваться с IL-3, связанным с α -субъединицей.

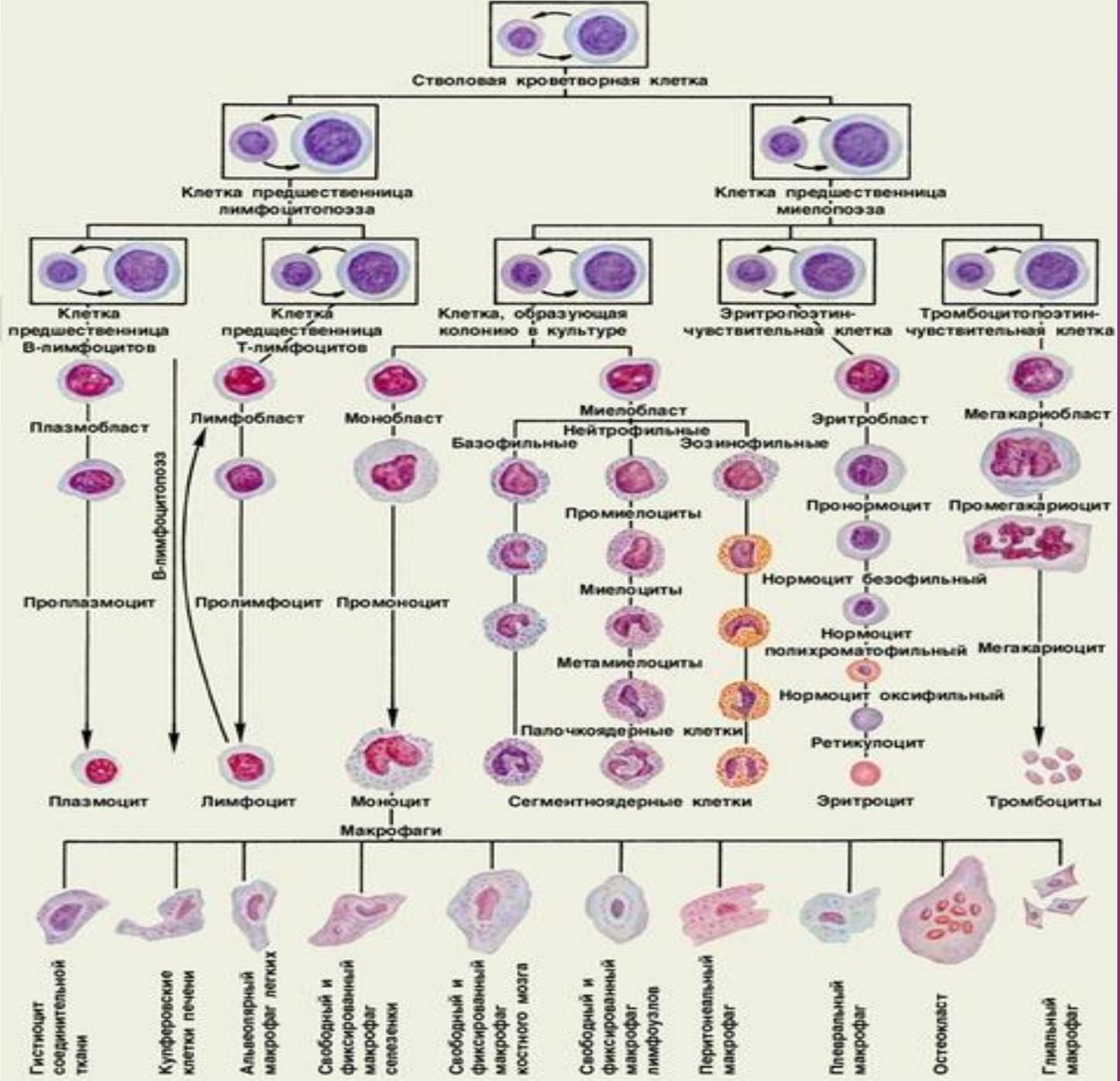


Сигналинг IL-3R

- Передача сигнала через β -субъединицу рецептора происходит с участием Jak5 □ активация STAT5 □ взаимодействие с GAS-элементами □ синтез IFN- γ .

Рецепторы гранулоцитарного-КСФ (G-CSF)

- G-КСФ стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздних клеток-предшественников в нейтрофилы.
- Рецепторы экспрессируются на клетках миеломоноцитарного ростка кроветворения от миелобластов до зрелых нейтрофилов.
- Ген рецептора G-CSF расположен на 1 хромосоме.
- Рецептор представляет собой 1 полипептидную цепь.



Гистиоцит соединительной ткани

Купферовские клетки печени

Альвеолярный макрофаг легких

Свободный и фиксированный макрофаг селезенки

Свободный и фиксированный макрофаг костного мозга

Свободный и фиксированный макрофаг лимфоузлов

Перитонеальный макрофаг

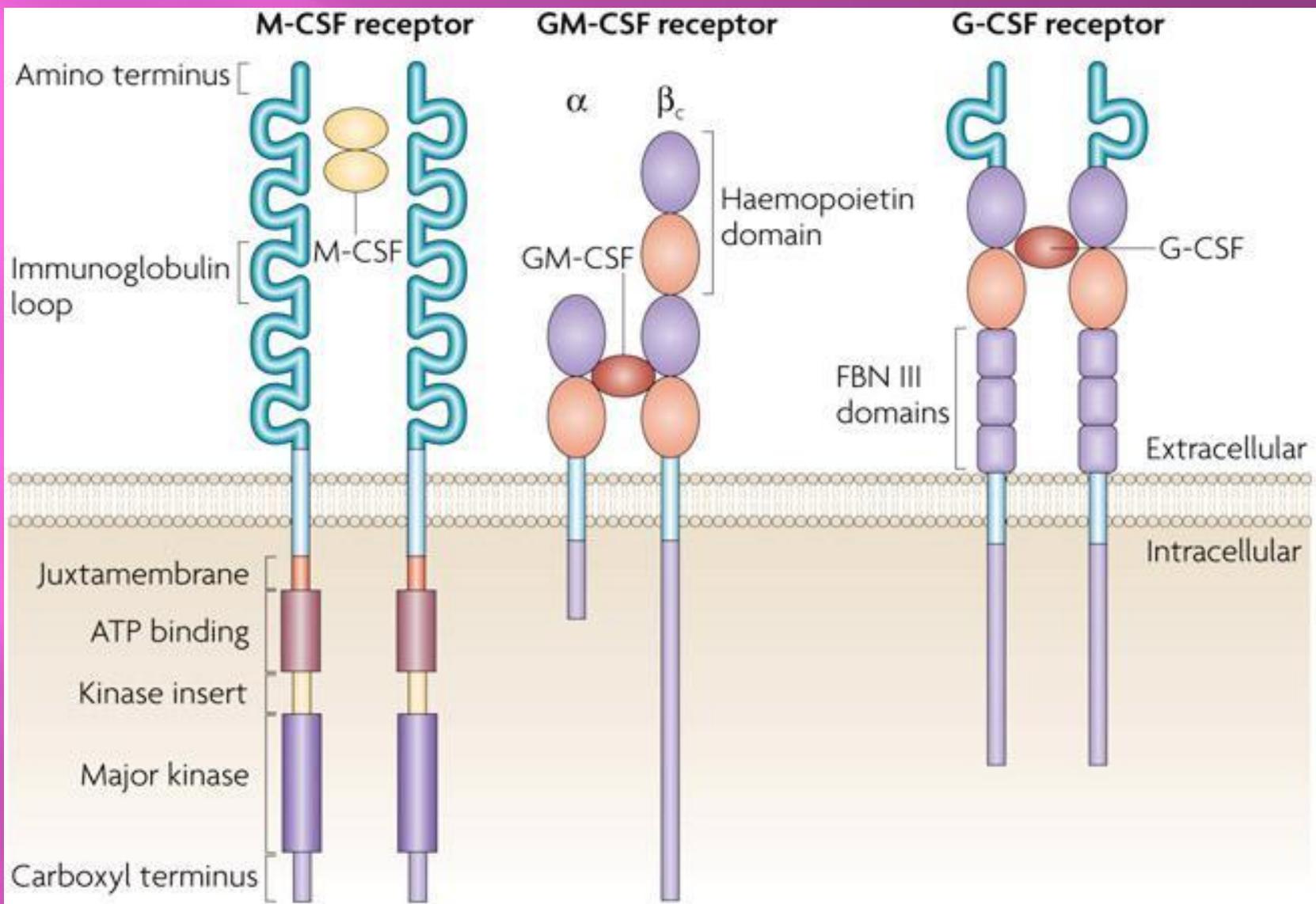
Плевральный макрофаг

Остеокласт

Глиальный макрофаг

Рецепторы макрофагального-КСФ (M-CSF)

- M-CSF стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток моноцитарного ростка кроветворения
- Рецепторы M-CSF экспрессируются на всех клетках моноцитарного ряда, гладкомышечных и трофобластах
- Рецептор M-CSF – член семейства тирозин-киназ, интегральный белок, гомодимер
- Внеклеточная часть состоит из 5 иммуноглобулиноподобных участков, а внутриклеточная часть - тирозин-киназный домен.



Сигналинг M-CSF

- Каждый из мономеров взаимодействует с первыми 3-мя иммуноглобулиновыми доменами
 - димеризация рецептора
 - фосфорилирование тирозиновых остатков
 - передача сигнала к ядру клетки

Рецепторы гранулоцитарно-макрофагального-КСФ (GM-CSF)

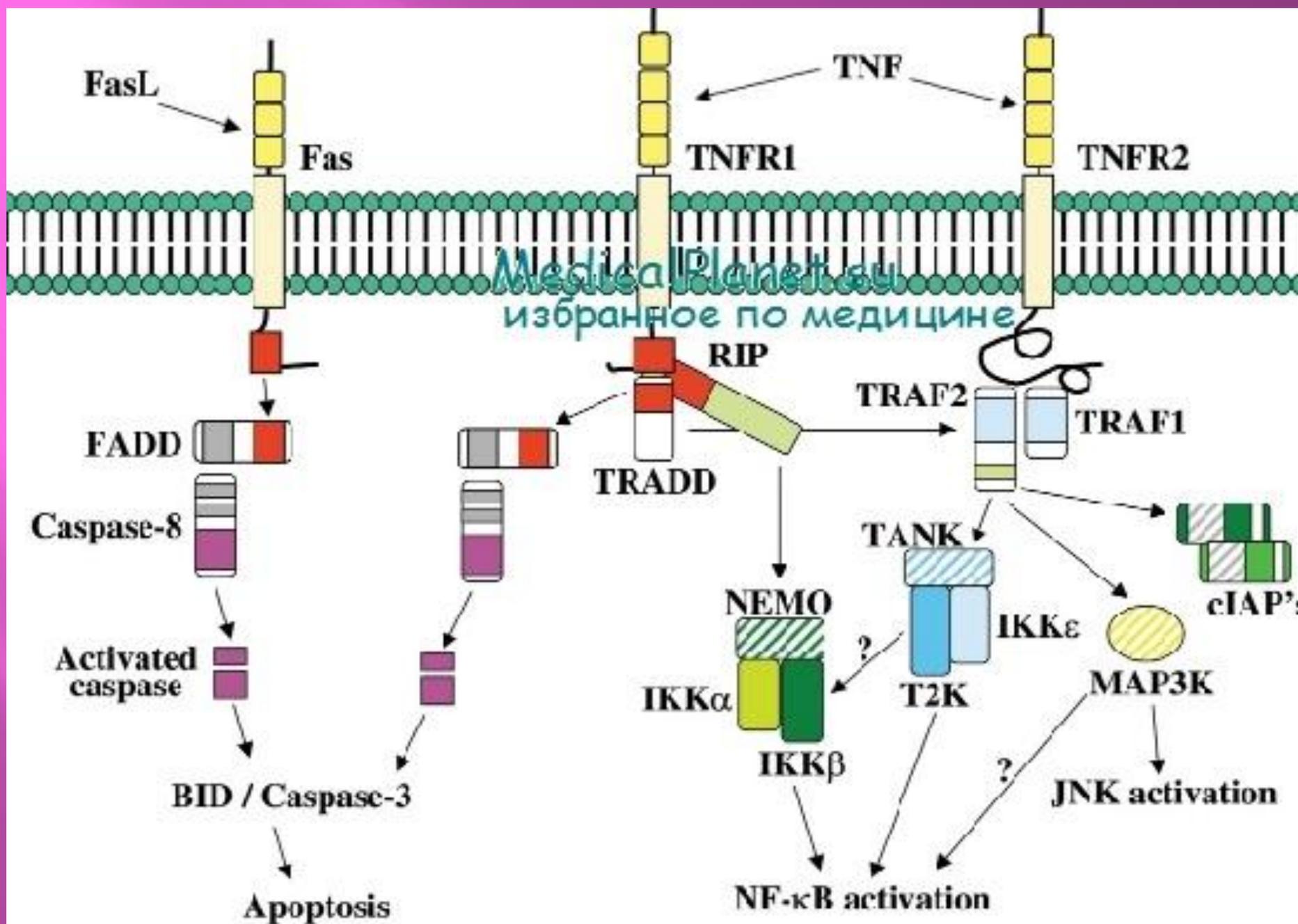
- GM-CSF регулируют созревание клеток миелоцитарного ростка кроветворения.
- Рецептор GM-CSF состоит из 2-х субъединиц: α и β , первая из которых низкоаффинна и не способна проводить сигнал. При ассоциации α -субъединицы, связанной с GM-CSF, и β -субъединицы, способной проводить сигнал, происходит передача сигнала.
- Ген α -субъединицы лежит в X-хромосоме, а β -субъединицы в 22-й хромосоме.

Сигналинг GM-CSF

- Передача сигнала через β -субъединицу рецептора □ происходит фосфорилирование Jak5 □ активация STAT5 □ взаимодействие с GAS-элементами □ синтез IFN- γ .
- Также могут активироваться PI3-киназа и MAP-киназа (MAPK).

Рецептор фактора некроза опухоли(TNF)

- TNF - внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами.
- Рецепторы 2-х типов- TNFR1 и TNFR2 ; оба трансмембранные гликопротеины, имеют 40 аминокислот, богатых остатками цистеина.
- TNFR1 экспрессируется на всех клетках, TNFR2 - на эндотелиальных и гемопоэтических клетках.
- У TNFR1 есть фрагменты “домены смерти”-TRADD (TNFR-associated death domaine) и FADD.



MedicalPlanet.ru
 избранное по медицине

Сигналинг TNFR

- Механизм клеточного цитолиза (цитоклинового) TNFR заключается в связывании с гомотримером TNFR 3-х молекул TNF → активация TRADD и FADD → активация каспазы 8 → активация каспазы 3, которая мигрирует в ядро → разрыв ДНК → апоптоз.

Рецепторы интерлейкина-1 (IL-1)

- IL- группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами (по этой причине было выбрано окончание «-лейкин»), мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками.
- Рецепторы IL-1 включают 9 белков, кодируемых разными генами, но самые распространенные – рецепторы для IL-1 α/β
- IL-1 α/β делят на IL-1 I и II типов.

Рецепторы IL-1 I типа

- IL-1I типа экспрессируются на Т-лимфоцитах, фибробластах, хондроцитах, гепатоцитах, эндотелиальных и синовиальных клетках.
- Внеклеточная часть имеет 3 домена, 2 из которых связывают IL.
- Цитоплазматическая часть большая, осуществляет передачу сигнала.

Рецепторы IL-1 II типа

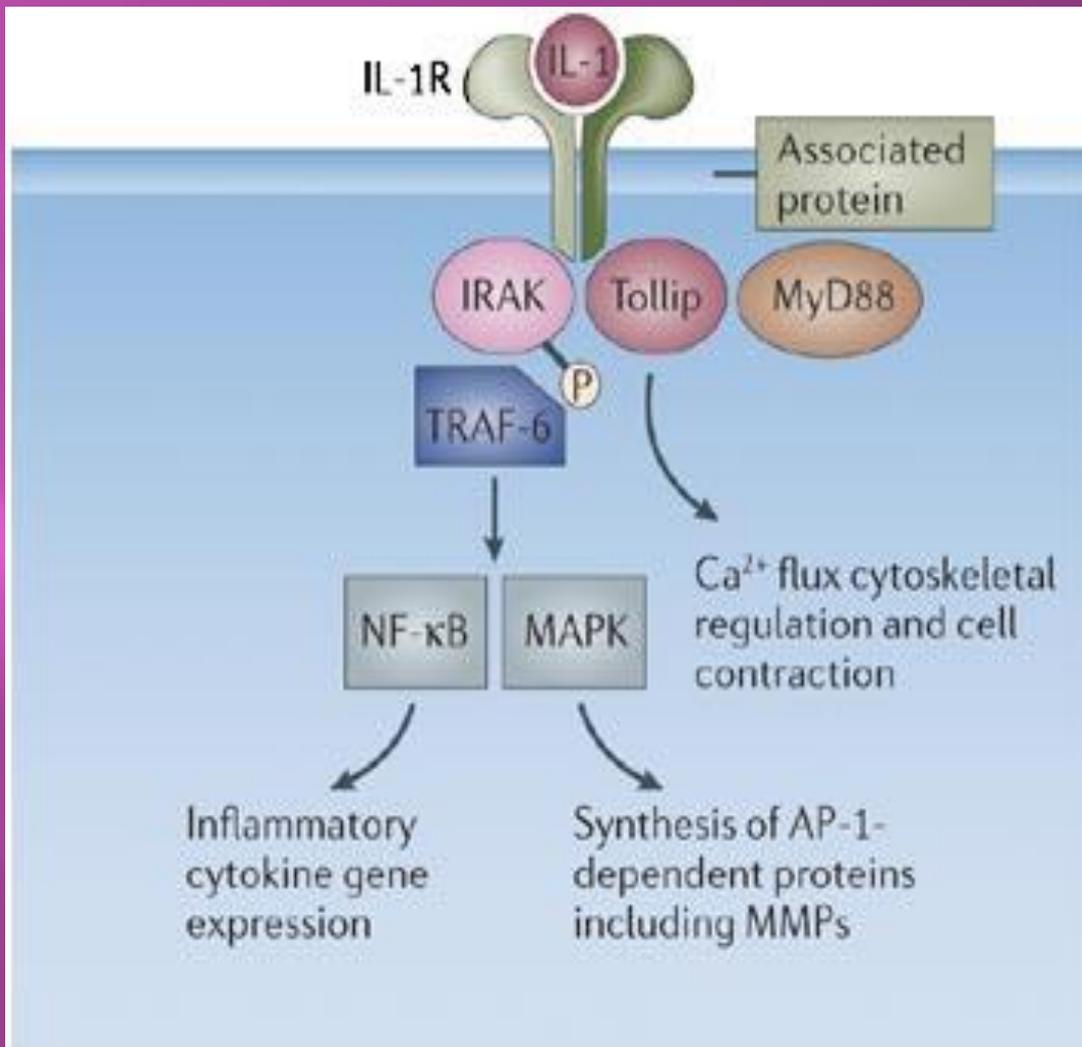
- IL-1II типа экспрессируются на В-лимфоцитах, макрофагах, лейкоцитах, клетках костного мозга.
- Внеклеточная часть имеет 3 домена, 2 из которых связывают IL. Эти домены на 28% гомологичны тем же доменам IL-1I типа.
- Цитоплазматическая часть очень маленькая, не осуществляет передачу сигнала

Сигналинг IL-1R

IRAK (IL-1 receptor associated kinase) – Ser/Thr-киназа;

TRAF (TNF receptor associated factor 6);

MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene (88))- цитозольный адаптерный белок, участвует в передаче сигнала от Toll-like рецепторов.



Хемокины

- Это семейство небольших цитокинов, способных вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток.
- Одна группа хемокинов (например, интерлейкин 8) является провоспалительными цитокинами и стимулирует миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа функционирует в нормальном гомеостазе и контролирует миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития нормальных тканей организма.

Рецепторы хемокинов

- Рецепторы хемокинов являются трансмембранными белками, относящихся к обширной группе т.н. рецепторов, сопряженных с G белком (серпентиновые рецепторы, GPCR).
- 2 типа рецепторов: CXCR1 (связывает только IL-8) и CXCR2 (гомология 77%)
- Имеют 7 трансмембранных доменов и проводят сигнал с участием G-белков.
- Во 2 домене Thr-X-Pro , между 2 и 3 – Asp-Arg-Tyr.

Diversity of GPCRs, G proteins and their Signaling Pathways

Biogenic amines

Noradrenaline, dopamine, 5-HT, histamine, acetylcholine

Amino acids and ions

Glutamate, Ca^{2+} , GABA

Lipids

LPA, PAF, prostaglandins, leukotrienes, anandamine, S1P

Peptides and proteins

Angiotensin, bradykinin, thrombin, bombesin, FSH, LH, TSH, endorphins

Others

Light, odorants, pheromones, nucleotides, opiates, cannabinoids, endorphins

