

УДК 616.-9-002: 577.175.1

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И.³¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СЕМЕЙСТВА 1 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ. 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СЕМЕЙСТВА 1

Резюме. В обзоре дана общая характеристика интерлейкинового семейства 1.

Ключевые слова: воспаление, интерлейкиновое семейство 1, инфекционный процесс.

Общая характеристика интерлейкинового семейства 1

В 1984 г. было показано, что IL-1 определяет возникновение острой фазы ответа на инфекционные агенты и инициирует развитие воспаления [9]. В настоящее время суперсемейство IL-1 включает в себя 11 белков, которые характеризуются гомологичными аминокислотными последовательностями молекулярной структуры (табл. 1) [7, 10, 14, 19]. Наиболее изученными представителями семейства IL-1 являются IL-1F1 (IL-1 α), IL-1F2 (IL-1 β), IL-1F4 (IL-18), IL-1F11 (IL-33) и естественный антагонист рецепторной цепи IL-1R1 — IL-1F3(IL-1Ra) [11, 20, 24]. Основная функция цитокинов IL-1-семейства — это управление воспалительной реакцией в ответ на повреждение ткани PAMP или DAMP [8, 20].

В последнее время интерлейкиновое семейство пополнилось IL-36, который имеет несколько изоформ (L-36 α , IL-36 β , IL-36 γ), продуцируется множеством различных типов клеток, активирует MAPK и NF- κ B пути и играет значительную роль в развитии воспаления [14, 15].

Возбуждение образраспознающих рецепторов PAMP инфекционных агентов, а также влияние TNF- α , IFN- α , IFN- β и IL-1F2/IL-1 β индуцирует продукцию интерлейкинов семейства 1. Большинство представителей семейства IL-1 продуцируются в неактивной форме и кумулируются в цитоплазматическом пространстве клетки продуцента. Биологическую активность они приобретают после обработки каспазой-1 [2, 5]. Однако существуют и инфламмасомо-независимые пути активации про-

форм интерлейкинов семейства 1. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G [6]. Исключением являются IL-1F1 (IL-1 α), который расщепляется исключительно кальпаином, и IL-1F11/IL-33, который расщепляется каспазой-1 и кальпаином [4].

Зрелые интерлейкины семейства 1 индуцируют экспрессию IL-1-таргетных генов через взаимодействие с трансмембранными рецепторами суперсемейства IL-1R/TLR, которое в настоящее время включает по меньшей мере 10 представителей (табл. 2) [3, 23, 24]. Экстрацеллюлярная область всех рецепторов IL-1R содержит три Ig-like домена, исключение составляет подтип IL-1R SIGIRR (single immunoglobulin and toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain), который содержит только один Ig-like домен [15, 21, 22]. Интрацеллюлярная область рецептора всех IL-1R, за исключением IL-1R2, гомологична TLR [16, 18].

Особенности функционирования членов интерлейкинов семейства 1 представлены на рис. 1.

Выводы

Молекулы представителей интерлейкинового семейства характеризуются гомологичностью последовательностей, подобием трехмерной структу-

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ры и способностью связывания с определенными рецепторами. Молекулярные представители интерлейкинового семейства 1, индуцируя экспрессию множества эффекторных провоспалительных протеинов — цитокинов, хемокинов, синтаз моноок-

сида азота, металлопротеиназ экстрацеллюлярного матрикса — играют ключевую роль в регуляции воспалительного процесса в ответ на повреждение ткани PAMP инфекционных агентов или DAMP собственного организма.

Таблица 1. Семейство IL-1 [7, 23]

Цитокин	Систематическое название	Синонимы	Хромосомная локализация гена	Ко-рецептор	Иммунные функции
IL-1 α	IL-1F1	IL-1 лейкоцит-активирующий фактор (LAF); OTTHUMP00000203692; гематопоэтин-1 α	2 (2q14)	IL-1RAcP	Агонист IL-1R1 с провоспалительным действием, но главным образом действует как внутриклеточный транскрипционный регулятор
IL-1 β	IL-1F2	IL-1 лейкоцит-активирующий фактор (LAF); OTTHUMP00000203693; OTTHUMP00000203694; OTTHUMP00000203695; катаболин	2 (2q14)	IL-1RAcP	Синергист TNF- α , активирует воспалительную реакцию по Th1 типу, индуцирует продукцию молекул адгезии, цитокинов, хемокинов, острофазовых белков
IL-1Ra (IL1RN)	IL-1F3	OTTHUMP00000203730; антагонист рецептора 1; интрацеллюлярный рецептор IL-1	2 (2q14.1)		Антагонист IL-1RI, предотвращает передачу IL-1-зависимых сигналов
IL-18	IL-1F4	IFN- γ индуцирующий фактор (IGIF), IL-1 γ ; ибоктадекин; MGC12320	11 (11q22.2-q22.3)	IL-18Rb	Индуктирует IFN- γ продукцию Т-лимфоцитами и NK-клетками, синергист IL-12 в активации Th1 ответа
IL-36Ra	IL-1F5	IL-1Hu1, FIL1 δ , IL-1L1, IL-1 δ , IL-1H3, IL-1RP3; MGC29840	2 (2q14)		Возможный антагонист рецептора IL-1Rrp2, ингибитор дифференцировки адипоцитов и индуктор инсулинорезистентности
IL-36 α	IL-1F6	FIL1 ϵ ; MGC129552, MGC129553	2 (2q12-q14.1)	IL-1RAcP	Агонист рецептора IL-1Rrp2. Индуцирует продукцию IL-6, IL-8 эпителиальными клетками
IL-37	IL-1F7	FIL1 ζ , IL-1H4, IL-1RP1, IL-1H1	2 (2q12-q14.1)	Неизвестно	Взаимодействует с IL-18-связывающим белком, обладает противовоспалительным действием
IL-36 β	IL-1F8	FIL1 η , IL-1H2; MGC126880, MGC126882	2	IL-1RAcP	Агонист рецептора IL-1Rrp2. Индуцирует продукцию IL-6, IL-8 эпителиальными клетками. Регулирует продукцию IL-6 и IL-8 хондроцитами и синовиальными фибробластами
IL-36 γ	IL-1F9	IL-1H1, IL-1RP2, IL-1 ϵ ; UNQ2456/PRO5737	2 (2q12-q21)	IL-1RAcP	Агонист рецептора IL-1Rrp2. Индуцирует продукцию IL-6, IL-8 эпителиальными клетками
IL-38	IL-1F10	IL-1Hu2, FKSG75; IL1-theta; MGC119831; MGC119832; MGC119833; FIL1-thet	2 (2q13)	Неизвестно	Связывает солютабный IL-1RI
IL-33	IL-1F11	DVS27; NF-HEV; NFEHEV; C9orf26; DKFZp586H0523; RP11-575C20.2	9 (9p24.1)	IL-1RAcP	Агонист ST2-рецептора. Индуцирует экспрессию Th2 цитокинов. Интрацеллюлярный регулятор транскрипции эндотелиоцитов

Таблица 2. Рецепторы интерлейкинов семейства 1 [3, 12, 17]

Название	Синонимы	Лиганды	Хромосомная локализация гена
IL-1R1	IL-1 RI; MGC:3310; RNF85	IL-1F1/IL-1 α , IL-1F2/IL-1 β , IL-1F3/IL-1Ra	2 (2q12)
IL-1R2	IL-1 RII; CD121b; IL1RB; MGC47725	IL-1F1/IL-1 α , IL-1F2/IL-1 β , IL-1F3/IL-1Ra	2 (2q12)
IL-1R3 (IL1RAP)	IL-1 RAcP	Сигнальный компонент	3 (3q28)
IL-1R4 (IL1RL1)	ST-2; T1; DER4; Fit-1; MGC32623	IL-1F11/IL-33	2 (2q12)
IL-1R5 (IL18R1)	IL-18 Ra; IL-1Rrp	IL-1F4(IL-18), IL-1F7	2 (2q12)
IL-1R6	IL-1 Rrp2; IL-1RL2	IL-1F9 и F5	2
IL-1R7	IL-18 Rb; AcPL	Сигнальный компонент	2
IL-1R8 (IL-1RAPL1)	TIGIRR-2; MRX10; MRX21; MRX34; OPHN4	?	X (Xp22.1-p21.3)
IL-1R9 (IL-1RAPL2)	TIGIRR-1	?	X (Xq22)
SIGIRR		?	11 (11p15.5)

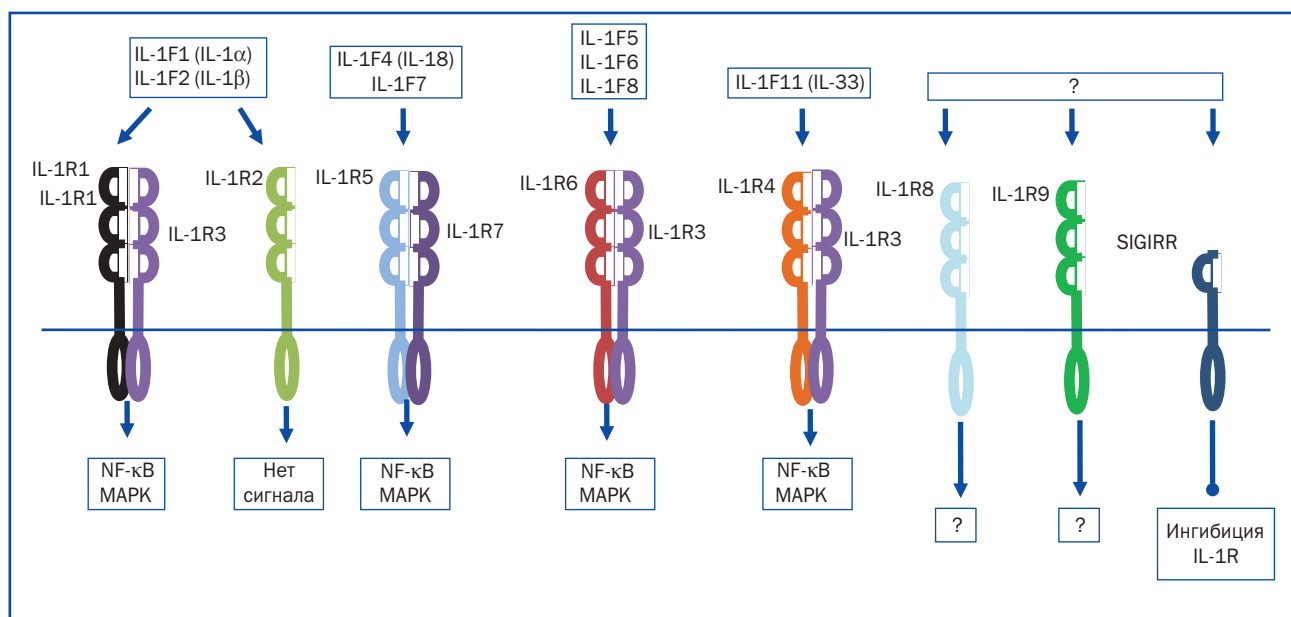


Рисунок 1. Функционирование интерлейкинов семейства 1 [1 (модификация)]

Список литературы

- Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. Interleukin-1 and neuronal injury // *Nature Reviews Immunology*. — 2005. — Vol. 5, № 8. — P. 629-640.
- Allantaz F., Chaussabel D., Banchereau J., Pascual V. Microarray-based identification of novel biomarkers in IL-1-mediated diseases // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19, № 6. — P. 623-632.
- Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family // *Vitam. Horm.* — 2006. — Vol. 74. — P. 229-254.
- Cayrol C., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2009. — Vol. 106, № 22. — P. 9021-9026. doi: 10.1073/pnas.0812690106.
- Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member / H. Lin, A.S. Ho, D. Haley-Vicente, J. Zhang, J. Bernal-Fussell, A.M. Pace, D. Hansen, K. Schweighofer, N.K. Mize, J.E. Ford // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, № 23. — P. 20597-20602.
- Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages / M.G. Netea, C.A. Nold-Petry, M.F. Nold, L.A. Joosten, B. Opitz, J.H. van der Meer, F.L. van de Veerdonk, G. Ferwerda, B. Heinhuis, I. Devesa, C.J. Funk, R.J. Mason, B.J. Kullberg, A. Rubartelli, J.W. van der Meer, C.A. Dinarello // *Blood*. — 2009. — Vol. 113, № 10. — P. 2324-2335. doi: 10.1182/blood-2008-03-146720
- Dinarello C.A. IL-1: Discoveries, controversies and future directions // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 595-653. doi: 10.1002/eji.201040319.
- Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family // *Annu. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 519-550. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612.
- Dinarello C.A. Interleukin-1 // *Rev. Infect. Dis.* — 1984. — Vol. 6, № 1. — P. 51-95.

10. Dunn E., Sims J.E., Nicklin M.J., O'Neill L.A. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family // *Trends Immunol.* — 2001. — Vol. 22, № 10. — P. 533-536.
11. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 6, № 4. — P. 232-241. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4
12. IL-33 and IL-33 Receptors in Host Defense and Diseases / K. Oboki, T. Ohno, N. Kajiwara, H. Saito, S. Nakae // *Allergol. Int.* — 2010. — Vol. 59, № 2. — P. 1-18. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0186.
13. IL-36 a new member of the IL-1 family cytokines / D. Tripodi, F. Conti, M. Rosati, G. Maccauro, A. Saggini, E. Cianchetti, D. Angelucci, M. Fulcheri, S. Tetè V., Salini A. Caraffa, P. Antinolfi, E. Toniato, M.L. Castellani, P. Conti, T.C. Theoharides // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2012. — Vol. 2, № 1. — P. 7-14. PMID: 22475093
14. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF- κ B and MAPKs / J.E. Towne, K.E. Garka, B.R. Renshaw, G.D. Virca, J.E. Sims // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 14. — P. 13677-13688.
15. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity / J.E. Towne, B.R. Renshaw, J. Douangpanya, B.P. Lipsky, M. Shen, C.A. Gabel, J.E. Sims // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 49. — P. 42594-42602. doi: 10.1074/jbc.M111.267922.
16. Loiarro M., Ruggiero V., Sette C. Targeting TLR/IL-1R signalling in human diseases // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010. — Article ID 674363. 12 p. doi: 10.1155/2010/674363
17. O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress // *Immunol. Rev.* — 2008. — Vol. 226. — P. 10-18. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00701.x
18. O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor / Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense // *Sci. STKE.* — 2000. — Vol. 2000, № 44. — RE1.
19. Pizarro T.T., Cominelli F., Cloning IL-1 and the birth of a new era in cytokine biology // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 9. — P. 5411-5412.
20. Sahoo M., Ceballos-Olvera I., del Barrio L., Re F. Role of the inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in bacterial infections // *Scientific. World Journal.* — 2011. — Vol. 11. — P. 2037-2050. doi: 10.1100/2011/212680
21. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 89-102. doi: 10.1038/nri2691
22. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2 / R. Debets, J.C. Timans, B. Homey, S. Zurawski, T.R. Sana, S. Lo, J. Wagner, G. Edwards, T. Clifford, S. Menon, J.F. Bazan, R.A. Kastelein // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, № 3. — P. 1440-1446.
23. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) Pathway // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol. 3, № 105. — C. 1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1
24. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol. 3, № 105. — C. 2. doi: 10.1126/scisignal.3105cm2

Получено 14.01.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І.³¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

УЧАСТЬ ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО СІМЕЙСТВА 1 У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ. 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО СІМЕЙСТВА 1

Резюме. В огляді наведена загальна характеристика інтерлейкінового сімейства 1.

Ключові слова: запалення, інтерлейкінове сімейство 1, інфекційний процес.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I.³¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine»²National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv³Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

INVOLVEMENT OF INTERLEUKIN 1 FAMILY IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY RESPONSE IN THE INFECTIOUS PROCESS. 1. GENERAL DESCRIPTION OF INTERLEUKIN 1 FAMILY

Summary. The general characteristics of interleukin 1 family is given in the review.

Key words: inflammation, interleukin 1 family, infectious process.