

TLC(Toll-like receptor) NLR (NOD-like receptor)

Зарипова Линара Ильгизовна

339 группа

TLR-рецепторы

- ▶ TLR по выполняемым в организме функциям относят к семейству PRR, которые опосредуют специфическое распознавание эволюционно консервативных структур патогенов (PAMP - pathogen associated molecular patterns). Связываясь с PAMP, tLr активируют систему врожденного иммунитета и во многом определяют развитие адаптивного иммунитета
- ▶ Главная особенность TLR, отличающая их от рецепторов приобретенного иммунитета (Т и В клеточные рецепторы), состоит в их способности распознавать не уникальные эпитопы, а эволюционно консервативные патогенассоциированные молекулярные структуры (PAMP), широко представленные у всех классов микроорганизмов и вирусов независимо от их патогенности.

- ▶ TLR экспрессируются в большинстве типов клеток организма человека, включая негемопозитические эпителиальные и эндотелиальные клетки. Количество одновременно экспрессируемых TLR и их сочетание специфичны для каждого типа клеток, а больше всего TLR в клетках гемопозитического происхождения, таких, как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки
- ▶ В настоящий момент у млекопитающих идентифицировано 13 различных TLR, у человека - 10 и 12 у мышей.

- ▶ По своей структурной организации TLR относятся к семейству рецепторов IL1 (IL1r). TLR- это трансмембранные белки, которые экспрессируются на поверхности клетки и в субклеточных компартментах (таких, как эндосомы).
- ▶ В результате TLR, распознающие паттерны на поверхности бактерий, грибов, простейших, а также продукты жизнедеятельности микроорганизмов (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-11), локализованы на внешней клеточной мембране.
- ▶ Внутри клетки (в эндосомах/лизосомах) расположены TLR, распознающие нуклеиновые кислоты (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9), при этом их паттернраспознающая часть направлена внутрь гранулы.
- ▶ Важно отметить, что TLR-4 может присутствовать не только на наружной мембране, но и в эндолизосомах.

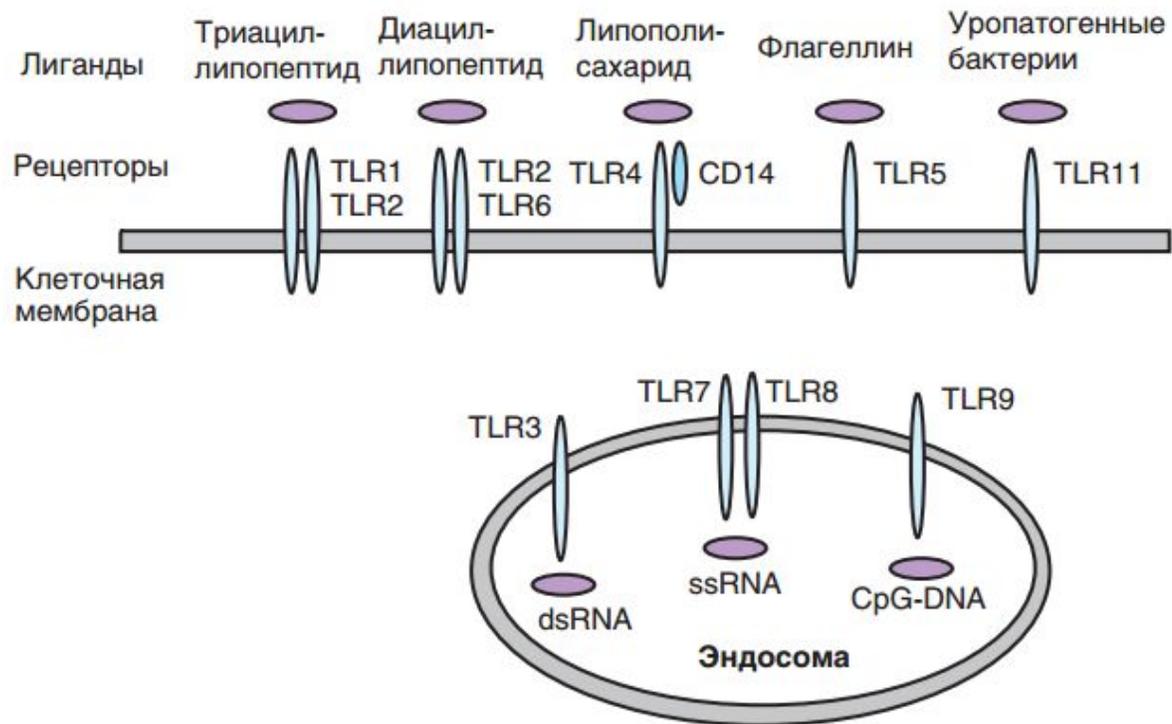


Рис. 2.11. Схема, отражающая специфичность и локализацию Toll-подобных рецепторов человека. Важно обратить внимание на два типа локализации Толл-рецепторов — на поверхности клетки и в цитоплазматических гранулах (эндосомах); подробности см. в тексте

- ▶ TLR – трансмембранные гликопротеины I типа (т.е. с NH₂-концом, направленным наружу клетки). Их молекулярная масса составляет 90-115 кДа.
- ▶ *Внеклеточная часть* молекул TLR образована доменом, содержащим 19-25 повторяющихся последовательностей – богатых лейцином повторов – LRR (от Leucine-rich repeats). Этот внеклеточный домен TLR называют **LRR-доменом**.
- ▶ *Цитоплазматическая (С-концевая)* часть рецептора представлена **TIR-доменом** (Toll/IL-1 receptor and resistance domain), ответственным за взаимодействие с адаптерными молекулами сигнальных путей. TIR-домен состоит из центрального β-слоя (образован 5 β-цепями), окруженного 5 α-спиралями. Между LRR- и TIR-доменами расположен короткий трансмембранный участок, отвечающий за выбор типа мембраны (клеточная или лизосомальная) и встраивание в нее.

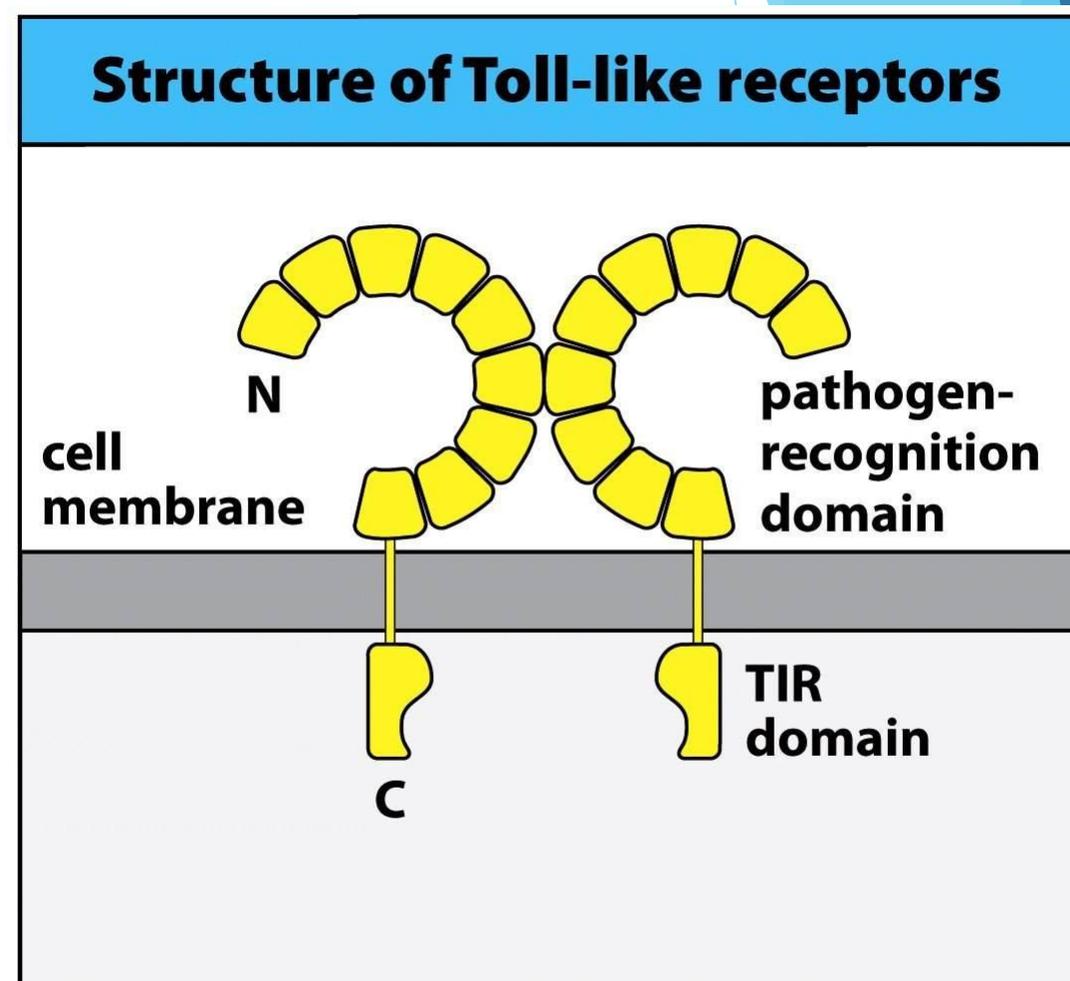


Figure 2.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

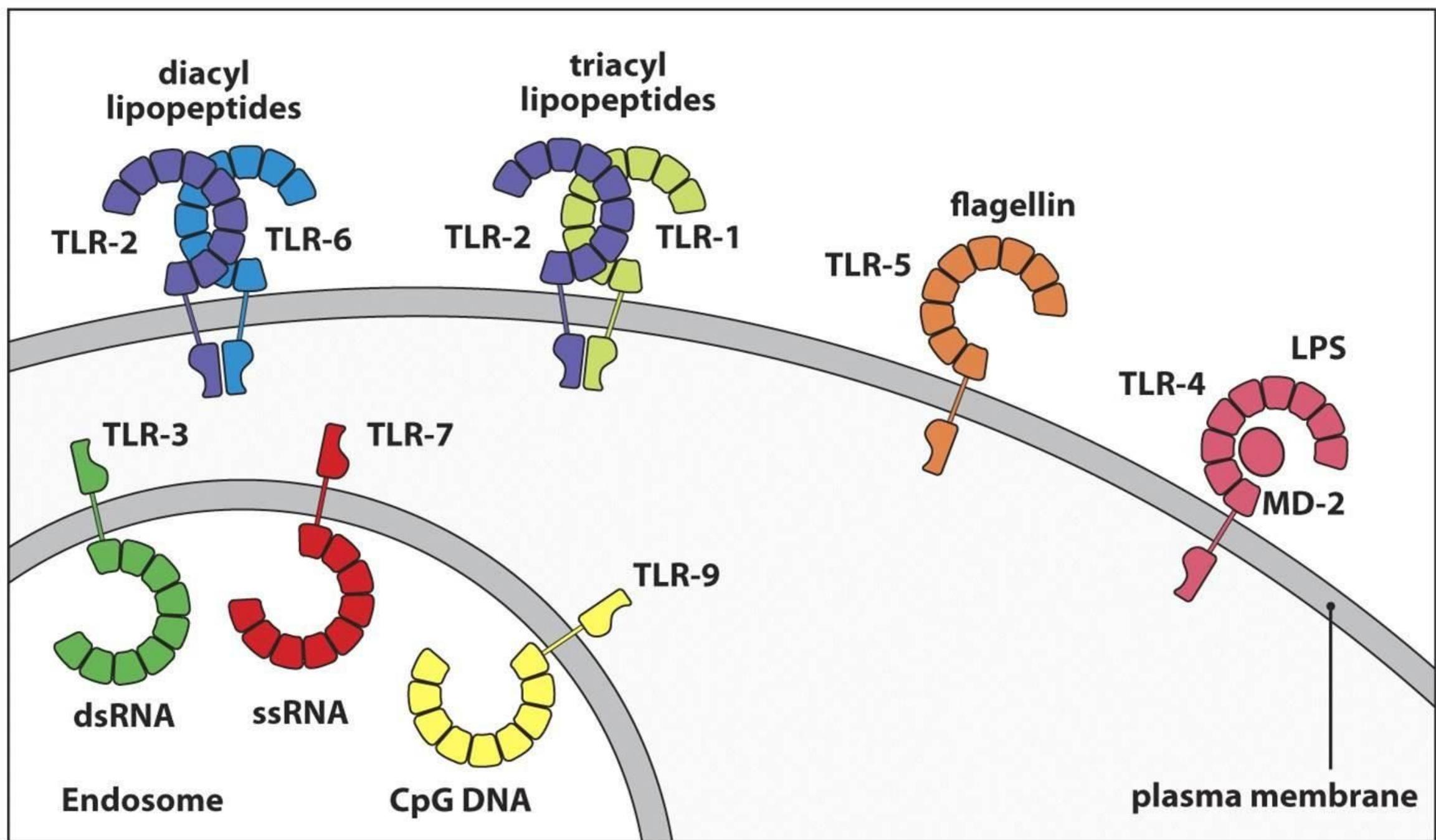
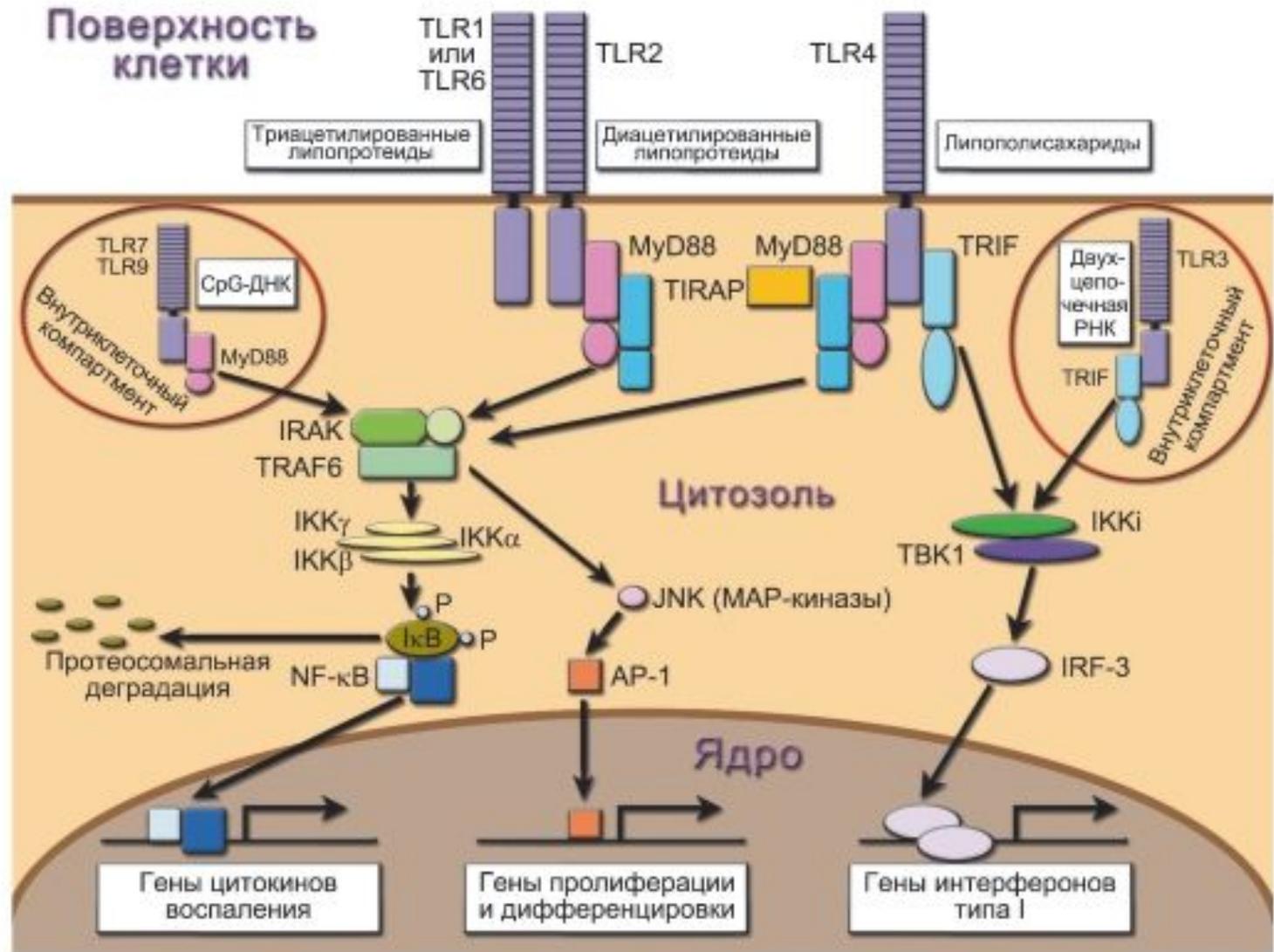


Figure 3.10 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Связывание лиганда с TLR инициирует каскад сигналов, берущих начало от цитоплазматических TIR-доменов TLR.

Сигнал от TIR-домена через адаптерные молекулы MyD88 (myeloid differentiation factor 88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адаптеры), TICAM1 (TRIF), TICAM2 (TIR-containing adapter molecule) передается на соответствующие киназы (TAK, IKK, TBK, MAPK, JNKs, p38, ERK, Akt и др.), которые дифференциально активируют факторы транскрипции (NF- κ B, AP-1 и IRF), ответственные за экспрессию различных провоспалительных и антимикробных факторов. При этом все TLR, кроме TLR3, передают сигнал на киназы, используя MyD88. TLR3 передает сигнал через TICAM1, а TLR4 и через MyD88, и через TICAM1.



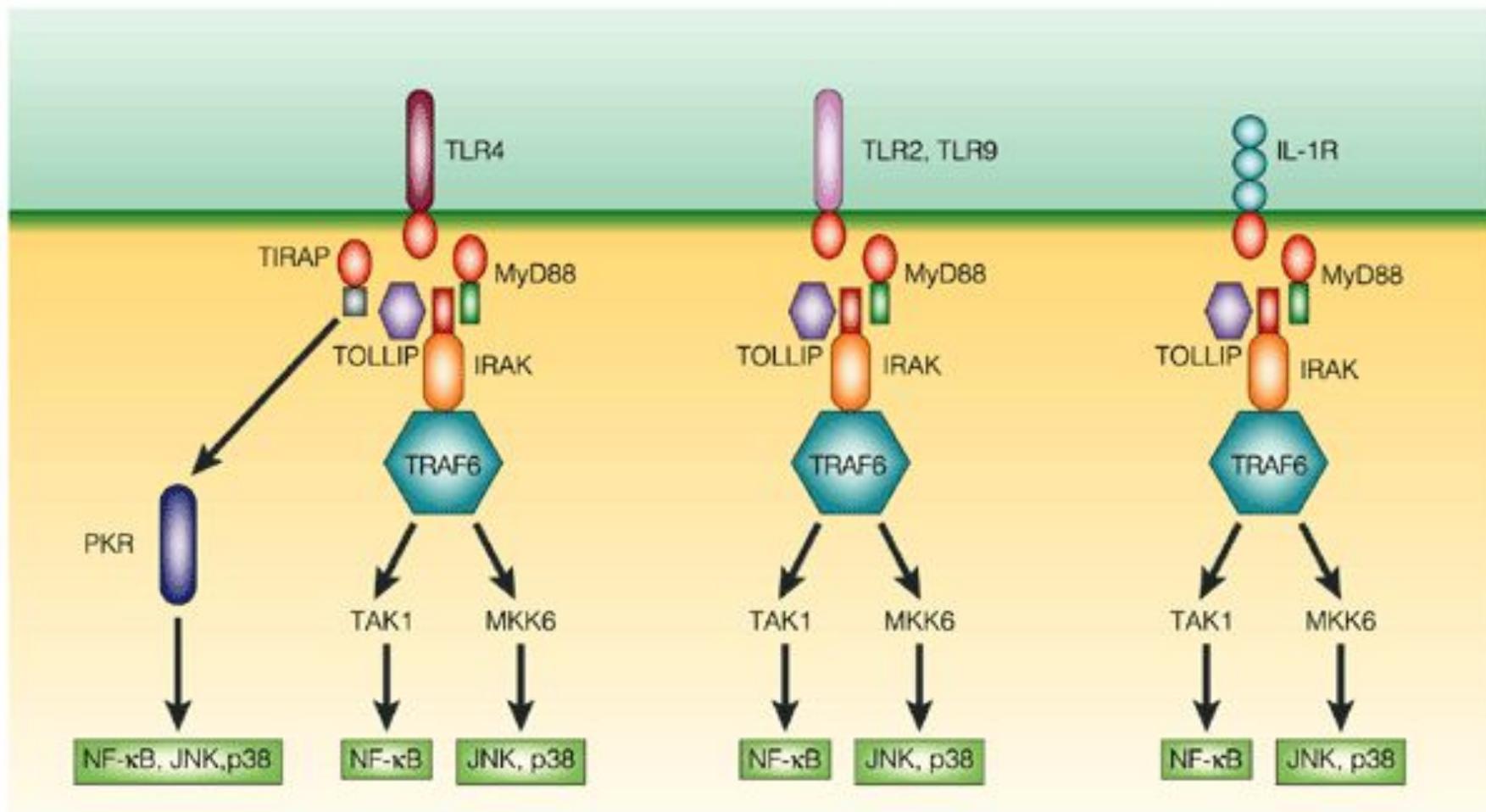


Рис. 1. Толл-подобные рецепторы и их лиганды.

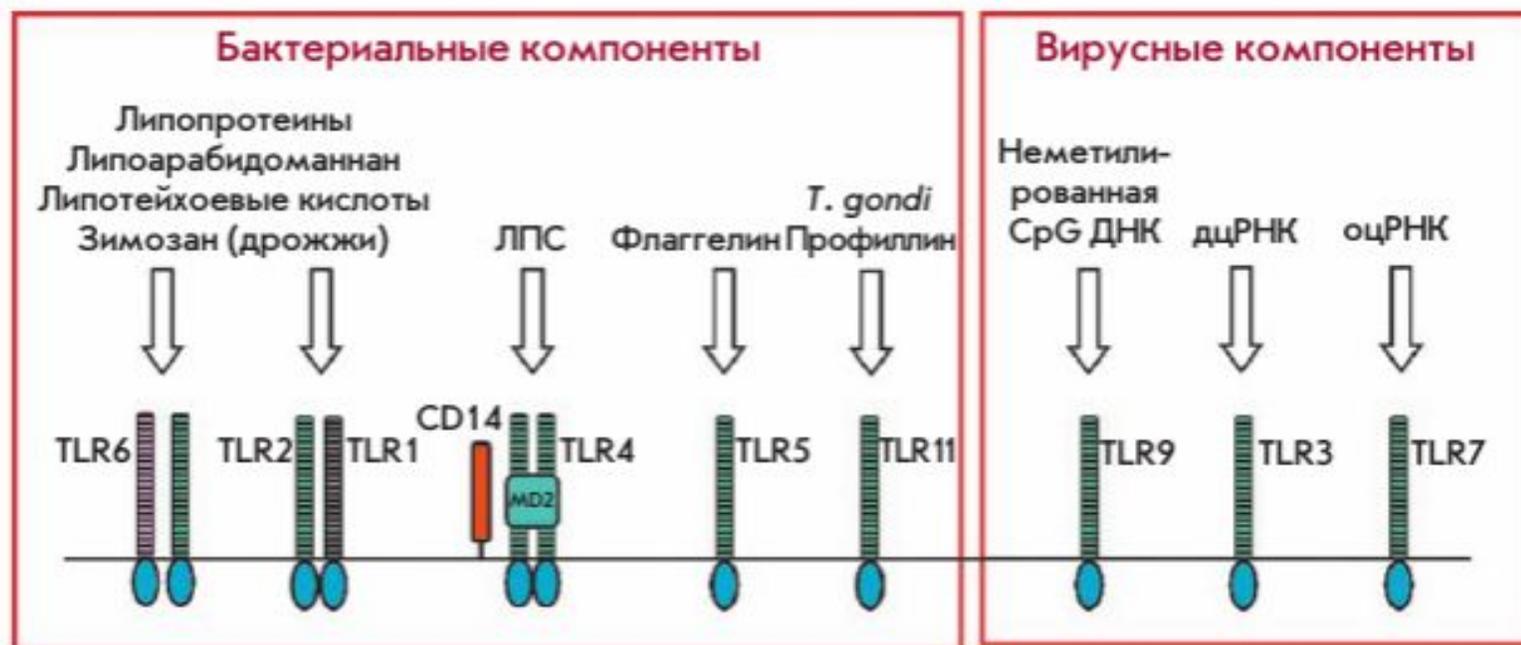


Таблица 2.9. Характеристика толл-подобных рецепторов человека

Рецептор	Экзогенные лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны)	Патогены	Эндогенные лиганды
Мембранные			
TLR-2, TLR-1	Триацил-липopeптиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан, порин	Грамположи- тельные бактерии, грибы, микобак- терии, спирохеты, трипаносомы, нейссерии, леп- тоспиры, дрожжи, цитомегаловирус	Белки теплового шока (Hsp70, Hsp96), липопротеины, обра- зы опасности (DAMP)
TLR-1, TLR-6	Диацил-липopeптиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан	Грамположи- тельные бактерии, микоплазма	Образы опасности (DAMP)
TLR-4	Липополисахарид, липо- тейхоевая кислота, таксол, флаволипид, F-белок рес- пираторно-синцитиаль- ного вируса, фимбрии 1-го и Р-типа	Грамотрицатель- ные бактерии, хламидии, флаво- бактерии, респи- раторно-синцити- альный вирус	Белки теплового шока (Hsp60, Hsp70), β -дефензины, гиалуронан HMGB-1, фибронектин
TLR-5	Флагеллин	Сальмонеллы, жгу- тиковые бактерии	Не описаны
TLR-11	Профилин	Уропатогенная кишечная палочка	Не описаны

Окончание табл. 2.9

Рецептор	Экзогенные лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны)	Патогены	Эндогенные лиганды
Внутриклеточные			
TLR-3	Двухспиральная РНК, поли(I:C)	Вирусы	Ауто-РНК
TLR-7	Односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов (имидазохинолины), локсорибин, бромиримин	Вирусы	Ауто-РНК, рибонуклеопротеины
TLR-8	Односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов	Вирусы	Ауто-РНК, рибонуклеопротеины, рибонуклеопротеинсодержащие иммунокомплексы
TLR-9	ДНК микроорганизмов и синтетические олигодезоксинуклеотиды, содержащие неметилированные CpG-тандемы	Бактерии, вирусы	Ауто-ДНК, хроматин и хроматинсодержащие иммунокомплексы HMGB-1

Белки NLR

- Сигнальный рецептор, располагается внутри клетки и распознает PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) в цитоплазме.
- Принадлежат к семейству белков NOD, содержащих последовательности для связывания ядерных факторов и повторы, богатые лейцином.

Структура

Белки Nod состоят из трех типов доменов:

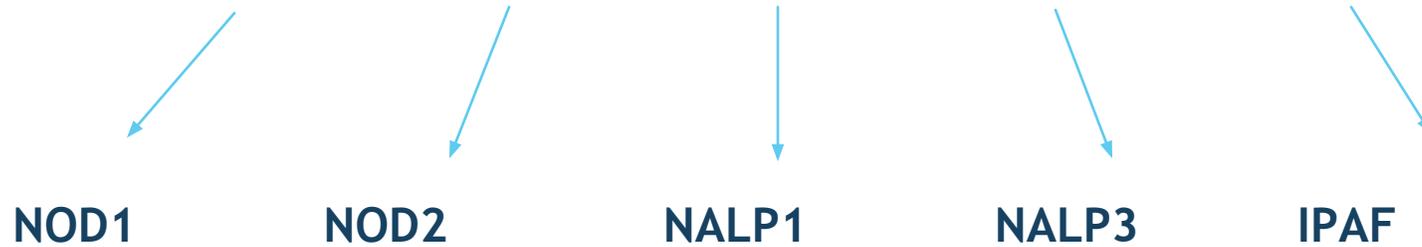
1. **N-концевого CARD-домена** - N-концевой домен активации и связывания каспаз (CARD), который отвечает за передачу активационного сигнала о распознавании бактериальных компонентов
2. **Центральный NOD-домен (NACHT*)**, содержащий участок связывания ядерных факторов, ответственный за олигомеризацию молекулы
3. **C-концевой повтор**, богатый лейцином.

Цетральный и C-концевой домены обеспечивают распознавание элементов пептидогликана.



*NACHT так назван, так как он есть в белках: **N**aip, **A**raf, **C**iita, **H**et-e, **T**p-i

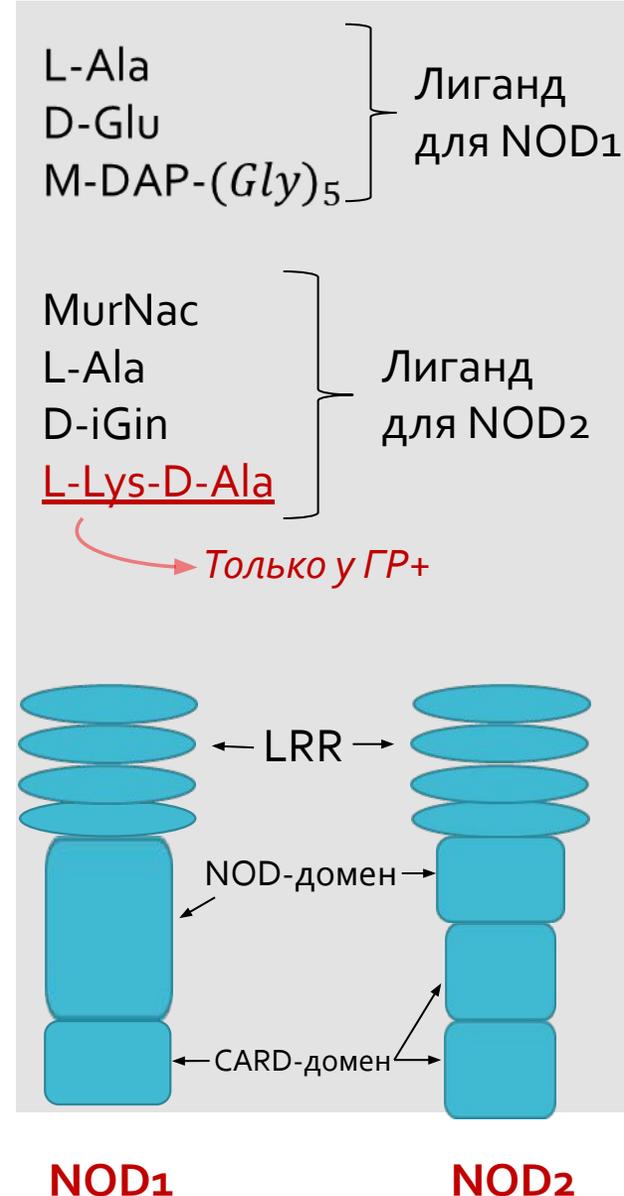
Цитоплазматические паттерн-распознающие рецепторы



Функции

- Рецепторы этой группы обладают сродством к пептидогликанам клеточной стенки микроорганизмов!
- Участвуют в распознавании бактерий-внутриклеточных паразитов и их продуктов и синтезируют цитокины через собственные сигнальные механизмы (не связанные с TLR).
- **Nod1**- бактериальные пептидогликаны- распознает в основном грамотрицательные бактерии за счет связывания мономера пептидогликана N-ацетилглюкозамин-N-ацетилмурамовая кислота + трипептид с диаминопимелиновой кислотой.
- **Nod2**- мурамилдипептид - способен распознавать пептидогликан из грамотрицательных (*E. coli* и *Shigella flexneri*) и грамположительных (*B. subtilis* и *S. aureus*) микробов. Этот белок связывает минимальный фрагмент пептидогликана — N-ацетилмурамовая кислота-L-аланил-D-изоглутамин.
- Рецепторы **NALP** и **IPAF** участвуют в формировании инфламмосомы (это семейство цитоплазматических мультибелковых комплексов, состоящих из NLR-белка), в которой активируется каспаза 1.

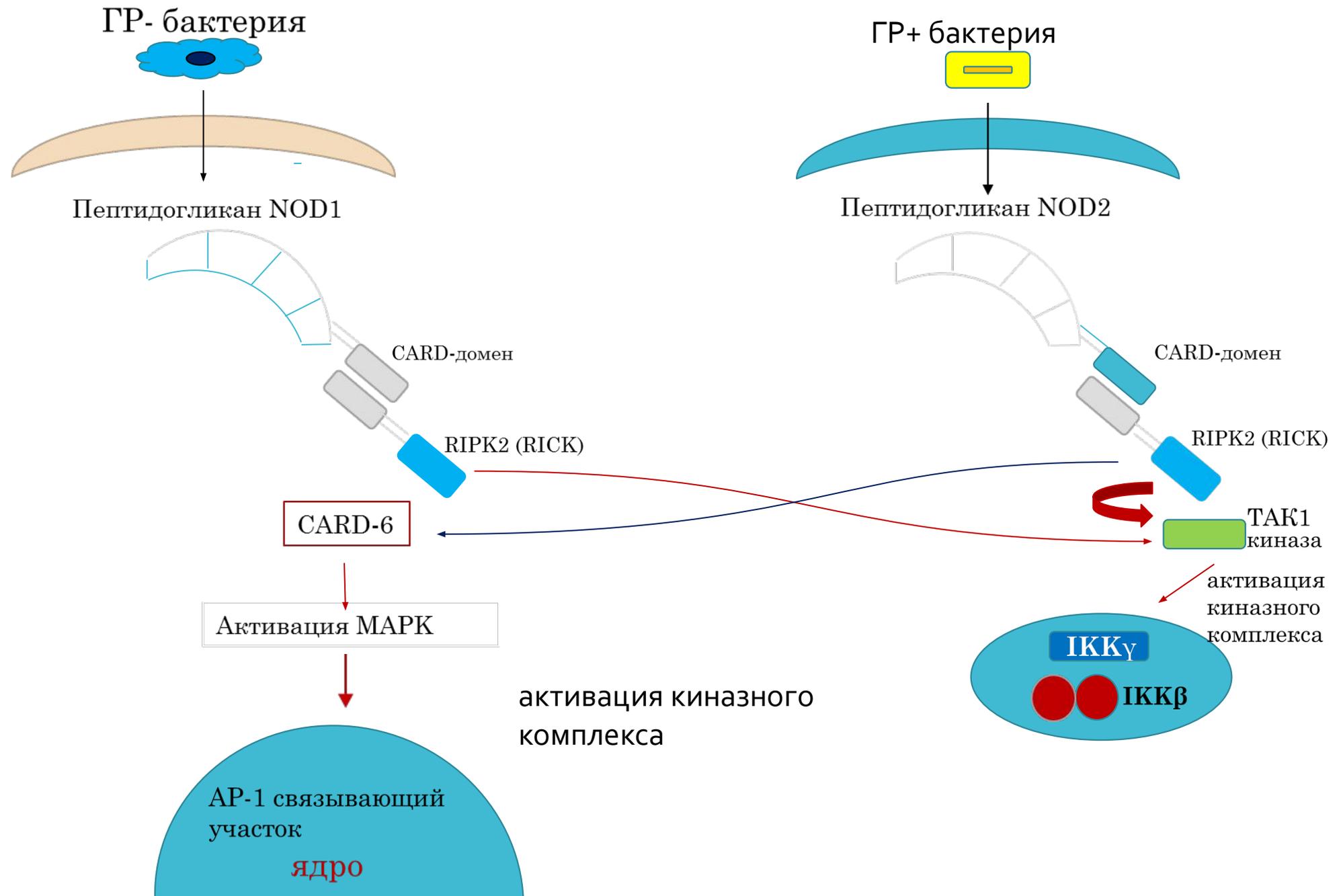
Пептидогликан - источник лигандов для NLR



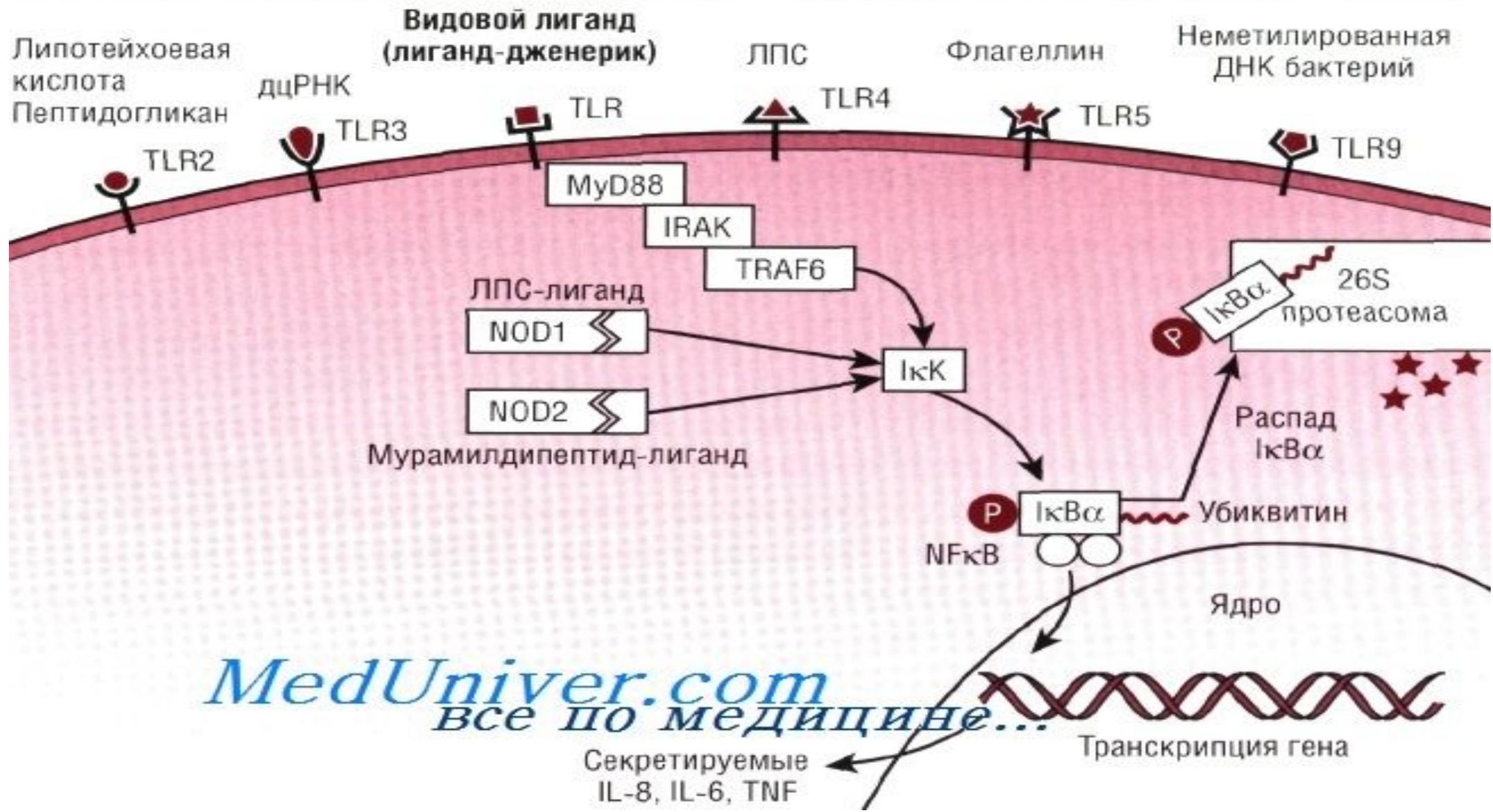
- ▶ Активация NLR имеет место, когда патогены или их структурные составляющие оказываются внутри клетки.
- ▶ Передача сигнала о связывании пептидогликана происходит через CARD-домен, однако для этого требуется его предварительная олигомеризация с участием домена NOD.
- ▶ Пептидогликаны являются источниками лигандов NLR — NLR распознают пептидогликаны, поступившие в цитозоль после фагоцитоза и расщепления микроорганизмов, т.е. NOD $\frac{1}{2}$ распознают муранилдипептиды, вещества образовавшиеся после гидролиза пептидогликана (он входит в состав клеточной стенки всех бактерий)
- ▶ Некоторые типы рецепторов осуществляют свои функции через взаимодействие с другими белками либо отвечают на различные PAMPs и DAMPs посредством формирования инфламмасом.
- ▶ **Инфламмасомы** - это семейство цитоплазматических мультибелковых комплексов, состоящих из *NLR-белка*, *белка-адаптора ASC* и *прокаспазы 1 (procaspase-1)*.

Эти белковые образования индуцируют активацию каспазы 1 (caspase-1). Затем активированная каспаза 1 осуществляет процессинг проформ цитокинов в их биоактивные формы - IL-1 β , IL-18 и IL-33.

На основании входящих в состав комплексов NLR-белков инфламмасомы подразделяются на несколько типов: NLRP3 (NALP3), NLRP1 (NALP1) и NLRC4 (IPAF)



Сигнальные системы TLR, NOD, активирующие NFκB



MedUniver.com
Все по медицине...