

План

Введение

- 1) Общие сведения
- 2) Классификация цитокинов
- 3) Рецепторы цитокинов
- 4) Цитокины и регуляция иммунного ответа
- 5) Заключение
- 6) Литература

Введение

Цитокины – одна из важнейших частей иммунной системы. Иммунной системе необходима система оповещения от клеток организма, как крик о помощи. Это, пожалуй, лучшее определение цитокинов. Когда клетка повреждена или поражена патогенным организмом, макрофаги и поврежденные клетки выделяют цитокины. Сюда входят такие факторы, как интерлейкин, интерферон и фактор некроза опухоли-альфа. Последний также доказывает, что разрушение опухолевой ткани контролируется иммунной системой. Когда цитокины выделяются, они призывают особые иммунные клетки, например, лейкоциты и Т- и В-клетки.

Цитокины также дают сигнал о какой-то конкретной цели, которую данные клетки должны выполнить. Цитокины и антитела абсолютно различны, так как антитела – это то, что связано с антигенами, они позволяют иммунной системе идентифицировать вторжение инородных организмов. Таким образом, можно провести аналогию: цитокины являются главным сигналом тревоги для захватчиков, а антитела – разведчиками. Процесс анализа цитокинов называется определением цитокинов.

Общие сведения

Цитокины (cytokines) [греч. kytos — сосуд, здесь — клетка и kineo — двигаю, побуждаю] — большая и разнообразная группа небольших по размерам (молекулярная масса от 8 до 80 кДа) медиаторов белковой природы — молекул-посредников («белков связи»), участвующих в межклеточной передаче сигналов преимущественно в иммунной системе.

К цитокинам относят фактор некроза опухоли, интерфероны, ряд интерлейкинов и др. Цитокины, которые синтезируются лимфоцитами и являются регуляторами пролиферации и дифференцировки, в частности гематопоэтических клеток и клеток иммунной системы, называют лимфокинами.

Все клетки иммунной системы имеют определенные функции и работают в четко согласованном взаимодействии, которое обеспечивается специальными биологически активными веществами - цитокинами - регуляторами иммунных реакций. Цитокины - это специфические белки, с помощью которых разнообразные клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.

Набор и количества цитокинов, действующих на рецепторы клеточной поверхности, - "цитокиновая среда" - представляют собой матрицу взаимодействующих и часто меняющихся сигналов. Эти сигналы носят сложный характер из-за большого разнообразия цитокиновых рецепторов и из-за того, что каждый из цитокинов может активировать или подавлять несколько процессов, включая свой собственный синтез и синтез других цитокинов, а также образование и появление на поверхности клеток цитокиновых рецепторов.

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток или с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий. При изучении дифференцировки иммунокомпетентных и гематопоэтических клеток, а также механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих иммунный ответ, и была открыта большая и разнообразная группа растворимых медиаторов белковой природы - молекул-посредников ("белков связи"), участвующих в межклеточной передаче сигналов - цитокинов .

Гормоны обычно исключают из этой категории на основании эндокринного (а не паракринного или аутокринного) характера их действия. (см. Цитокины: механизмы проведения гормонального сигнала). Вместе с гормонами и нейромедиаторами они составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез и регенерация тканей.

В положительной и отрицательной регуляции иммунного ответа им принадлежит центральная роль. К настоящему времени у человека обнаружено и изучено в той или иной степени, как уже упоминалось выше, более ста цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых. Для некоторых получены генно-инженерные аналоги. Цитокины действуют через активацию рецепторов цитокинов.

Классификация цитокинов

Основные группы цитокинов: Интерфероны, Интерлейкины, Фактор некроза опухолей, Колонистимулирующие факторы, Ростовые факторы. В зависимости от типа клеток, продуцирующих цитокины, их делят на монокины (ИЛ-1, ФНО), синтезируемые моноцитами, макрофагами, и лимфокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.), синтезируемые лимфоцитами.

Биосинтез и механизм действия цитокинов.

Цитокины синтезируются клетками-продуцентами после их взаимодействия со стимуляторами. Молекулы стимуляторов связываются с мембранными рецепторами клетки, вызывая тем самым ее активацию (изменение биохимических процессов, экспрессию определенных генов, в том числе и кодирующих цитокины), биосинтез и секрецию определенного спектра цитокинов. Биологические эффекты цитокинов весьма разнообразны.

Интерфероны[^]

В ответ на адсорбцию на мембране клеток-мишеней-вирусных частиц или их стимуляцию вирусной нуклеиновой кислотой, а также другими стимуляторами интерферон-а секретируется моноклеарными клетками (моноцитами и лимфоцитами).

Особую роль в этом играют Т-хелперы первого типа (Тп1). Поскольку интерфероны проявляют неспецифическую противовирусную активность, то они являются наиболее важным элементом естественного иммунитета организма. Интерфероны, продуцируемые инфицированными клетками (обычно ИНФ- Р), индуцируют состояние противовирусной резистентности окружающих клеток и организма в целом. Основное противовирусное действие интерферонов заключается в ингибировании трансляции вирусной мРНК.

Интерферон связывается с соответствующим рецептором на мембране клеток мишеней. Это связывание вызывает дерепрессию нескольких генов, которые детерминируют вирусные ингибиторные белки, которые блокируют трансляцию вирусной мРНК, но не мРНК клетки хозяина. Противовирусные эффекты интерферонов а и Рг очень близки.

Он синтезируется в процессе иммунного ответа в результате антигенспецифического распознавания и активации соответствующих клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа. Данная субпопуляция Т-хелперов является наиболее важным элементом клеточного иммунного ответа и отвечает за реализацию реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот механизм формирования специфической резистентности особенно важен для защиты организма от внутриклеточных патогенов, таких как микобактерии, листерии и, безусловно, вирусы, у - интерферон способен стимулировать противомикробную активность макрофагов и естественных киллеров.

Рецепторы цитокинов

Цитокины — гидрофильные сигнальные вещества, действие которых опосредовано специфическими рецепторами на внешней стороне плазматической мембраны (см. рис. 373). Связывание цитокинов с рецептором (1) приводит через ряд промежуточных стадий (2-5) к активации транскрипции определенных генов (6).

Сами цитокиновые рецепторы не обладают тирозинкиназной активностью (за немногими исключениями). После связывания с цитокином (1) молекулы рецептора ассоциируют, образуя гомодимеры. Кроме того, они могут образовывать гетеродимеры за счет ассоциации с белками-переносчиками сигнала [БПС (STR)] или стимулировать димеризацию самих БПС (2).

Цитокиновые рецепторы класса I могут агрегировать с тремя типами БПС: белками GP130, βс или γс. Эти вспомогательные белки сами не способны связывать цитокины, но они осуществляют передачу сигнала на тирозинкиназы (3). Одинаковые спектры биологической активности многих цитокинов объясняются тем, различные цитокин-рецепторные комплексы могут активировать одни и те же БПС.

В качестве примера передачи сигнала от цитокинов на схеме показано, как рецептор ИЛ-6 (IL-6) после связывания с лигандом (1) стимулирует димеризацию GP130 (2). Димер мембранного белка GP130 связывает и активирует цитоплазматическую тирозинкиназу ЯК-семейства (Янус-киназы, имеющие два активных центра) (3).

Янус-киназы фосфорилируют цитокиновые рецепторы, БПС и различные цитоплазматические белки, которые осуществляют дальнейшую передачу сигнала; они также фосфорилируют факторы транскрипции — переносчики сигнала и активаторы транскрипции [ПСАТ (STAT, от англ. signal transducers and activators of transcription)]. Эти белки относятся к семейству БПС, имеющих в структуре SH2-домен, узнающий остатки фосфотирозина (см. с. 372). Поэтому они обладают свойством ассоциировать с фосфорилированным цитокиновым рецептором. Если затем происходит фосфорилирование молекулы ПСАТ (4), фактор переходит в активную форму и образует димер (5). После транслокации в ядро димер в качестве фактора транскрипции связывается с промотором (см. с. 240) иницируемого гена и индуцирует его транскрипцию (6).

Некоторые цитокиновые рецепторы могут за счет протеолиза утрачивать экстрацеллюлярный лигандсвязывающий домен (на схеме не приведен). Домен поступает в кровь, где конкурирует за связывание с цитокином, что снижает концентрацию цитокина в крови.

Цитокины и регуляция иммунного ответа

В ответ на вирусную, бактериальную или паразитарную инфекцию клетки иммунной системы вырабатывают цитокины — сигнальные молекулы, активирующие различные защитные механизмы. Цитокины представляют собой полипептиды с сильной и разносторонней активностью, которые служат медиаторами межклеточных взаимодействий и обладают системным действием.

Цитокины играют важную роль во многих биологических процессах, в том числе в инфекциях, воспалении, иммунных реакциях, кроветворении. Цитокины вырабатываются макрофагами, моноцитами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. На сегодняшний день выделяют следующие группы цитокинов: интерфероны, интерлейкины (ИЛ), факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста (например, эпидермальный фактор роста) и колониестимулирующие факторы.

Цитокины играют важную роль в иммунном ответе, а их избыточная продукция (например, ИЛ-1 при ревматоидном артрите и ФНОα при сепсисе) может приводить к повреждению тканей и системной патологии. Поэтому подавление синтеза или активности некоторых цитокинов может изменить течение воспалительного процесса. Появление очищенных рекомбинантных цитокинов и их антагонистов дало толчок к многочисленным клиническим испытаниям в этом направлении.

Эту лекцию будет посвящена рассмотрению конкретных примеров участия цитокинов в активации Т-лимфоцитов и регуляции иммунного ответа.

Т лимфоциты, делятся на два главных подтипа: Т-хелперы (Тх) и Т-киллеры, или цитотоксические Т лимфоциты (ЦТЛ). Тх имеют своей мембране корецептор CD4, что является их специфическим маркером, узнают антиген в комплексе с МЧС II и выполняют регуляторную роль в иммунном ответе: активируют В лимфоциты для дифференцировки в плазматические клетки и секреции антител и, соответственно, предшественников ЦТЛ для выполнения цитотоксического действия.

ЦТЛ имеют корецептор CD8, узнают антиген в комплексе с МЧС I и при наличии сигнала от Тх выполняют цитотоксическую эффекторную функцию - уничтожают инфицированные клетки. Соответственно, активация Тх и ЦТЛ требует различных активационных сигналов и приводит к различным метаболическим событиям.

Интерфероны синтезируются большинством (если не всеми) позвоночными в ответ на вирусную инфекцию. Помимо участия в противовирусном иммунитете интерфероны обладают противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Интерфероны представляют собой гликопротеиды и делятся на три большие группы: α, β и γ. Интерфероны α и β сходны по структуре и связываются с одним и тем же рецептором, а интерферон γ отличается от них по структуре и имеет свои собственные рецепторы.

Интерферон α — это собирательное название для целой группы белков, которых уже известно не менее 15; синтез этих белков индуцируют вирусы, бактерии и опухолевые клетки. Интерферон α синтезируется в основном макрофагами и В-лимфоцитами. Синтез интерферона β происходит в фибробластах, макрофагах и эпителиальных клетках и запускается вирусами и другими чужеродными нуклеиновыми кислотами. Интерферон γ вырабатывается преимущественно Т-лимфоцитами в ответ на антигены и митогены; по-видимому, он оказывает скорее иммуномодулирующее, чем противовирусное действие. Этот интерферон сильнее, чем другие интерфероны, подавляет внутриклеточно паразитирующих бактерий (например, некоторых риккетсий, листерий) и простейших.

Заключение

Важная особенность цитокинов, отличающая их от других биологических молекул, заключается в том, что они не производятся "в запас", не депонируются, не циркулируют долго по кровеносной системе, а производятся "по требованию", живут короткое время и оказывают местное воздействие на ближайшие клетки-мишени.

Цитокины вместе с продуцирующими их клетками образуют «микроэндокринную систему», которая обеспечивает взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем. Можно сказать, что с помощью цитокинов клетки иммунной системы общаются друг с другом и с остальными клетками организма, передавая от цитокин-продуцирующих клеток команды на изменение состояния клеток-мишеней. И с этой точки зрения цитокины можно назвать для иммунной системы «цитотрансмиттерами», «цитомедиаторами» или «цитомодуляторами» по аналогии с нейротрансмиттерами, нейромедиаторами и нейромодуляторами нервной системы.

Литература

<http://medicalplanet.su/>

<http://doctor-test.ru/>

<http://humbio.ru/>

<http://yanko.lib.ru/>