

# ЦИТОКИНЫ

д.м.н., проф. Грицук А.  
И.

# Цитокины

Группа пептидов с *ауто*- или *паракринной* активностью, выделяемых клетками млекопитающих.

# Гистогормоны – аукоиды

*Гормоноподобные в-ва, отличие от гормонов:*

- ❑ вырабатываются неэндокринными клетками
- ❑ распространяются не кровью, а диффузией в межклеточном пространстве;
- ❑ аутокринные и паракринные эффекты, иногда одновременно оба эффекта (*Pg и NO*)
- ❑ интракринное действие на «свою» клетку, без выделения во внешнюю среду
- ❑ спектр их действия гораздо шире чем у гормонов, *(ИЛ-1 и ФНО)*, стимулируют пролиферацию фибробластов и пролонгируют медленную фазу сна.

# Функции цитокинов

- ❑ Развитие и гомеостаз иммунной системы
- ❑ Контроль гемопоэза
- ❑ Регуляция неспецифических защитных реакций (воспаление, гемостаз)
- ❑ Регуляция роста, дифференцировки, продолжительности жизни клетки и др.
- ❑ Регуляция апоптоза
- ❑ Регуляция АД и др. функций

# Виды цитокинов

- **ИЛ** – интерлейкины
- **ЛК** – лимфокины
- **МК** – монокины
- **ХК** – хемокины
- **ФНО** – факторы некроза опухолей (**TNF**)
- **ИФ** – интерфероны
- **Мц** – малые цитокины
- **КСФ** – колонийстимулирующие факторы  
– регуляторы гемопоэза
- и многие др.

# ИЛ – интерлейкины (1-13)

- **ИЛ-1** макрофагов ( моноцитов) - семейство пептидов с Мм 17,5 kD активируют эндотелиоциты при воспалении, Т-хелперы при гуморальной иммунной реакции **ФНО** усиливает многие эффекты **ИЛ-1**
- **ИЛ-2** в ходе гуморальной иммунной реакции аутокринно вызывает бласт-трансформацию Т-хелперов или образование ими **ИЛ-4** и **ИЛ-5**
- **ИЛ-4** стимулирует бласт-трансформацию В-клеток;
- **ИЛ-5** стимулирует биосинтез **IgM** в плазмоцитах, образующихся из В клеток
- .....
- **ИЛ-13** ингибирует продукцию провоспалит цитокинов, синергист **ИЛ-2** в регуляции продукции **ИФ**

# ИФ - интерфероны

- **ИФ** - небольшие сигнальные белки, выделяются клетками, зараженных вирусами.
- Действуя на клетки – продуценты и соседние клетки (*особенно если на их поверхности есть вирусные РНК*), ИФ блокируют *б/с белка*, усиливая распад мРНК или тормозя трансляцию.
- Т.о. защищают клетки от образования **новых вирусных частиц**.

# Малые цитокины – МЦ

Пептидные цепи **МЦ** относительно короткие.  
**ИЛ-8** образуется при воспалении,  
активированными эндотелиоцитами и сам  
активирует нейтрофилы.

# Факторы роста – ФР

**ФР** - белки, стимулирующие (ингибирующие )  
деление и развитие определенных клеток:

**ЭФР** - эпидермальный фактор роста

**НФР** - фактор роста нейронов

**ФРФ** - фактор роста фибробластов

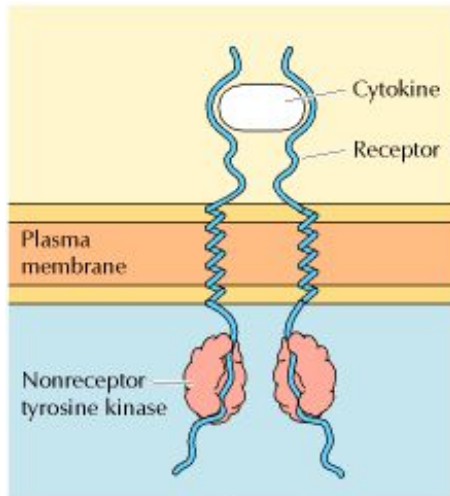
**ФРТ** - фактор роста тромбоцитов



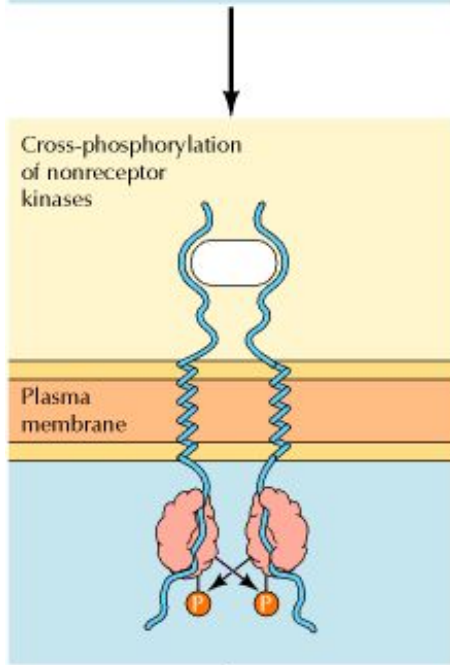
# Рецепторы цитокинов

- Расположены на цитоплазматической мембране
- Обладают тирозинкиназной активностью (подобно инсулиновым)
- Обладают аутофосфорилирующей активностью (янус-рецепторы)

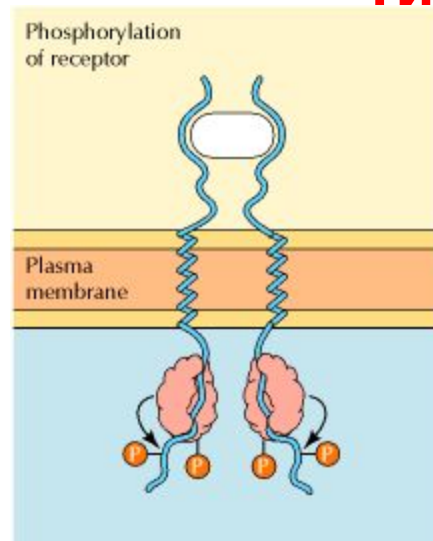
# Передача цитокинового сигнала ч/з рецепторы



Связывание цитокина с R ведет к его димеризации и активации **тирозинкиназы**, связанной с R вызывающей кросс-фосфорилирование.



Активированная **тирозинкиназа** фосфорилирует остатки **ТИР** рецептора, создавая **сфотирозин-связанные сайты** для downstream сигнальных молекул.



# Резюме

- Классификация и номенклатура цитокинов сложилась исторически. Четкой границы между эффектами цитокинов и факторов роста нет. Условными являются термины интерлейкины и малые цитокины.
- Все рассматриваемые цитокины являются по химической структуре пептидами или белками.
- Как истинные гормоны белковой природы не способны диффундировать через плазмолемму.
- Каждый цитокин имеет специфические рецепторы на поверхности клеток-мишеней.

# Представители интерлейкинов

- ИЛ-1 ( $\alpha$  и  $\beta$ -формы)-эндогенный пироген, образуются:
  - а) активированными макрофагами (моноцитами)
  - б) интактными кератиноцитами и нек. др. эпители. кл.
- Оба рецептора (*p80 - 80 kDa* и *p68- 68 kDa*) - **Ig-подобные белки**, находятся на эндотелиоцитах, лимфоцитах, макрофагах, кератиноцитах
- Их действие:
  - а) участвуют в воспалении, иммунных реакциях:
  - б) повышение температуры
  - в) многочисленные др. эффекты, в том числе регуляция сна.

# ФНО ( $\alpha$ и $\beta$ -формы) фактор некроза опухолей (TNF)

Источником яв-ся активированные макрофаги (моноциты) и Т-клетки  
Рецепторы 2-х типов-56 *kDa* и 75 *kDa*  
действие:

- а) усиление многих действий ИЛ-1, в том числе воспаления
- б) инициации апоптоза в опухолевых клетках
- в) участие в развитии шока при сепсисе

# ИЛ-4

Источником являются:

- а) стимулированные Т-хелперы определенной субпопуляции (Th2)
- б) тучные клетки и базофилы

Рецепторы-14 *kDa* на разных клетках: от 4000 до 20 000 молекул на клетку

действие:

- а) бласттрансформация активированных В и Т клеток
- в) торможение выработки цитокинов воспаления – ИЛ 1 и ФНО.

## ИЛ -6

Источником являются стимулированные  
Т-хелперы

рецептор- 80 *kDa* и белок трансмиттер-130  
*kDa*

действие:

Стимуляция продукции Ig плазмочитами

# Факторы роста

ЭФР ФР (в моче- урогастрон)

Источники: а) слюнные железы;

б) экзо и эндокринные железы

в) в крови, моче, секретах

Рецепторы: а) 170 *kDa*. Внутренний домен- тирозинкиназа

г) Сод. в эмбриональных тканях и пролиферирующих отделах эпителия

д) стимуляция деления эмбриональных тканей и эпителия

е) при гиперэкспрессии гена рецептора ЭФР возможны нейрогенные опухоли



# Тромбоцитарный фактор роста

Источником ТцФР являются: а) гранулы тромбоцитов; б) макрофаги; в) эндотелиоциты

Рецепторы-Гликопротеин 185 *kDa*

Внешний домен- похож на Ig, внутренний – тирозинкиназа

Действие-стимуляция делений фибробластов при регенерации, фиброзе легких, атеросклерозе, миелофиброзе

# Фактор роста нейронов

ФРН в небольших количествах образуется всеми клетками человека

Рецепторы: а) в хромосоме 17 - 90 *kDa*

б) больше всего в холинергических нейронах, развивающегося головного мозга

Действие: а) стимуляция развития нервной ткани (особенно холинергических нейронов)

б) возможно влияние на мужскую половую систему

# Инсулиноподобные ФР I и II. Факторы роста или соматомедины C и A

- а) широко распространены во многих тканях:
- б) в крови содержание в 1000 раз больше инсулина;
- в) СТГ стимулирует синтез ИПФР  
Рецепторы похожи на рец. Инсулина  
Действие: а) стимуляция делений и дифференцировки клеток в эмбриогенезе  
б) инсулиноподобные эффекты

- Цитокины — группа гормоноподобных белков и пептидов — которые синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток. Разнообразные биологические функции цитокинов подразделяются на три группы: они управляют развитием и гомеостазом иммунной системы, осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови (системой гемопоеза) и принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление. Вообще цитокины принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом (см. рис. [383](#)).

- На сегодня открыто множество цитокинов, в этом разделе перечислены лишь групповые названия. Цитокины включают *интерлейкины* [ИЛ (IL)], *лимфокины*, *монокины*, *хемокины*, *интерфероны* [Иф (IFN)], *колонийстимулирующие факторы* [КСФ (CSF)].
- В то время как структурная гомология среди цитокинов — явление редкое, по биологическим свойствам цитокины очень близки. От *гормонов* (см. рис. [359](#)) цитокины отличаются лишь частично: они продуцируются не железами внутренней секреции, а различными типами клеток; кроме того, они контролируют гораздо более широкий спектр клеток-мишеней по сравнению с гормонами.

- **. 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 (STP)] или стимулировать димеризацию самих БПС (2). Цитокиновые рецепторы класса I могут агрегировать с тремя типами БПС: белками GP130,  $\beta c$  или  $\gamma c$ . 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.

## передача сигнала от цитокинов :

- 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 белки цитоплазмы, которые передают сигнал дальше; 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

- Поэтому они обладают свойством ассоциировать с фосфорилированным цитокиновым рецептором. Если затем происходит фосфорилирование молекулы PCAT (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.



- В совокупности цитокины образуют регуляторную сеть (каскад цитокинов) с многофункциональным действием. Взаимное перекрывание между цитокинами приводят к тому, что в действии многих из них наблюдается *синергизм*, а некоторые цитокины являются *антагонистами*. Часто в организме можно наблюдать весь *каскад цитокинов* со сложной обратной СВЯЗЬЮ