

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті
иммунология және аллергология кафедрасы

СӨЖ

Тақырыбы: Цитокиндер

Орындаған: Конысбаева А.У

3-026 топ

Тексерген: Қожанова Р.Т

Қарағанды: 2016

ЖОСПАР

Кіріспе

Негізгі бөлім

Итерлейкіндер

Интерфеорндар

Хемокиндер

Қорытынды

Пайдаланылған әдебиеттер

КІРІСПЕ

Цитокиндер - түрлі антигендерге қарсы иммундық жауапта және арнайы емес қорғаныста орын алатын иммунды жүйенің жасушаларының арасындағы кең және күрделі ара – қатынастарды қамтамасыз ететін иммунды жүйенің белсендірілген жасушаларының нәруызды емес полипептидті өнімдері болып табылатын медиаторлар. Цитокиндер ХХ- ғасырдың 30-жылдары жануарлардың бір вируспен жұқтыруы, оларды басқа вирустардың әсерінен сақтайтыны анықталды. Бұл ағза құбылысын вирустық интерференция деп атады.

Цитокиндердің негізгі биологиялық белсенділігі- иммунды жауапты барлық даму сатыларында реттеу: функциональді белсенді иммунокомпонентті клеткалардың пролиферациясы мен дифференцировкасы, антигенді өңдеу және макрофагтардың бетінде иммуногенді түрде ұсыну, антиген сезімтал лимфоциттердің пролиферациясы, иммуноглобулиндер продуценттеріне дейін В- клеткалардың дифференцировкасы, бір изотоптан басқасына иммуноглобулиндер синтезін ауыстыру, цитотоксикалық Т-клеткалардың ізашаларының эффекторларға дейін пісіп жетілуін қамтамасыз ету, макрофагтардың цитотоксикалық әсерін индукциялау. Кейбір цитокиндер қабыну реакциясына және ісік клеткаларының элиминациясында айқындала түсетін жедел фазалы жауапқа белсенді түрде қатысады.

Цитокиндерді бірнеше топқа бөледі

1. Интерлейкиндер
2. Интерферондар
3. Ісік некроздаушы факторлар
4. Колониястимулдаушы факторлар
5. Хемокиндер

Интерлейкиндер

Интерлейкиндер иммунды жүйенің бір бөлігі болып табылады. Иммунитет жүйесі жасушаларының дифференцировкасы мен әсері, сонымен қатар реттеуші молекул-цитокиндерінің жасушаларымен өндірілген цитокиндер интерлейкин деген атауға ие болды. Микробтар мен басқа антигендермен белсендірілу кезінде лейкоцит түрінде шығарылады.

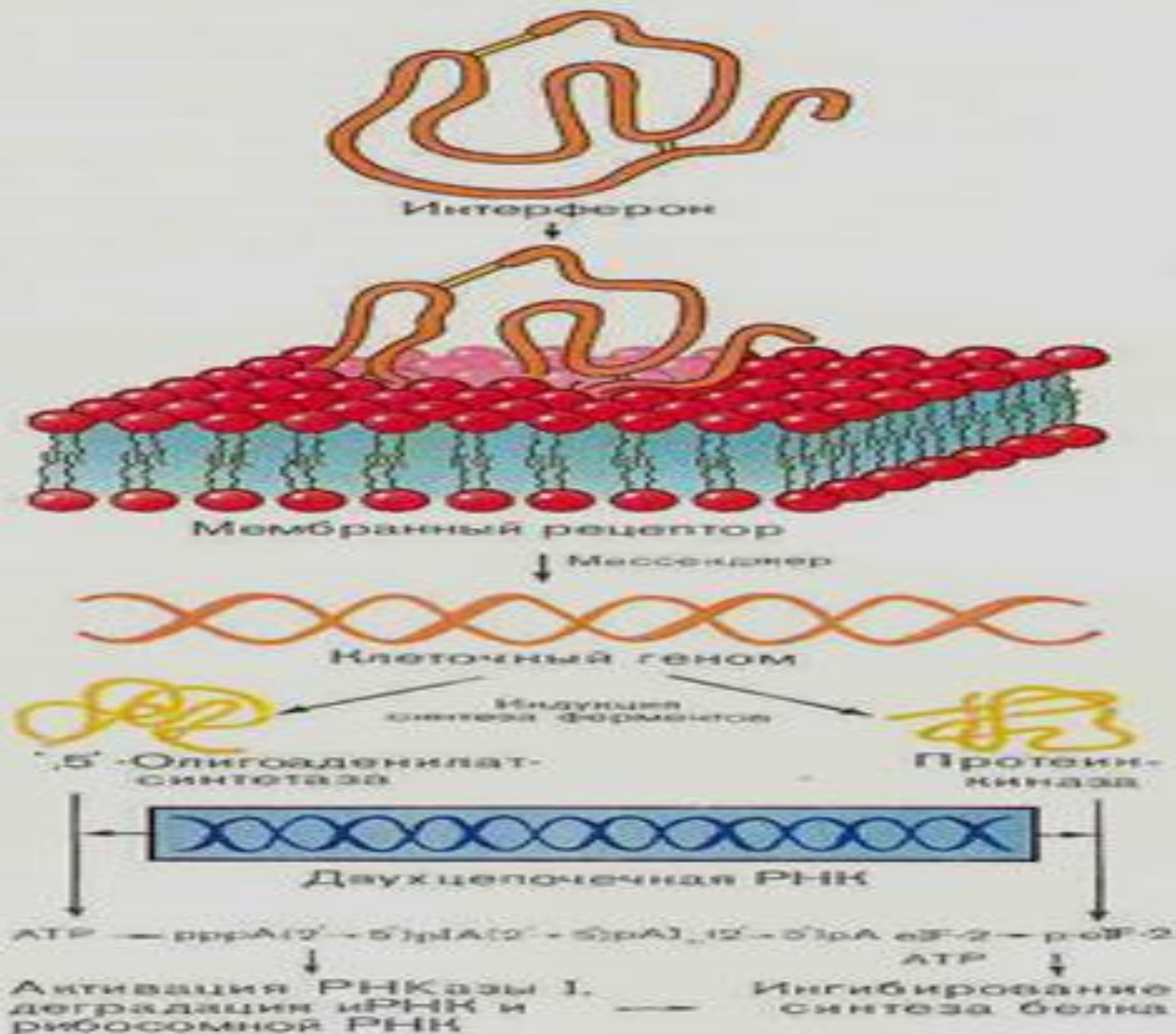
Интерферондар

Интерферондар (ИФН) – вирустық жұқпаларға және басқа да ынталандыруларға жауап ретінде жасушалардан өндірілетін гликопротеиндер. Вирустың басқа жасушалардағы репродукциясын тежейді және иммундық жүйе жасушаларының өзара әрекетіне қатысады. Интерферондардың екі серологиялық тобын ажыратады: I типі – ИФН- α және ИФН- β , II типі – ИФН- γ . I типті интерферондар вирусқа қарсы және ісікке қарсы әсерін көрсетсе, ал II типті интерферондар спецификалық иммундық жауапты және бейспецификалық резистенттілікті реттеп отырады.

ИФН- α және ИФН- β құрылысы мен жасуша-продуценті бойынша ерекшеленсе де, әсер ету механизмдері бірдей. Қалыпты жағдайда ИФН α – моноклеарлы фагоциттермен (осыдан бір атауы – “лейкоцитарлық ИФН”), ал ИФН- β фибробласттармен (“фибробласттық ИФН”) өндіріледі. Микробтардың әсерінен олар көптеген жасушалардан бөлінеді. ИЛ-1-дің пирогенді әсерінен және дене қызуының жоғарлауына байланысты жасушааралық сұйықтықтардың рН-ының төмендеуі ИФН-дың өндірілуін күшейтеді. I типті ИФН-дың қорғаныштық әсері құрамында интерферондары бар жасушалардан өндірілетін олигодезинатсинтетазаның әсерінен РНК немесе ДНК репликациясының тежелуі нәтижесінде іске асырылады.

I типті ИФН-дар сау жасушалармен байланысып, оларды вирустардан қорғайды. I типті ИФН-ң вирустарға қарсы әсер етуі аминқышқылдардың, мысалы, триптофанның өндірілуіне кедергі жасау арқылы оның жасушалық пролиферациясын тежеу мүмкіндігімен байланысты. Бұл механизм, сондай-ақ кейбір ісіктердің бағдарламаланған жасуша өлімін индукциялау қабілеті I типті ИФН-дың ісікке қарсы әсерінің негізінде жатыр. Сонымен қатар, I типті ИФН-дар ТЖ-дің нысана-жасушаларға, соның ішінде трансформацияланған жасушаларға глизиттік әсерін күшейтеді, МНС I антигендерінің экспрессиясын индукциялайды және керісінше сол бір МНС II антигендерінің қалыптасуын тежейді.

ИФН- γ (иммундық ИФН) Т-лимфоциттер мен ТЖ-мен өндіріледі. Т- және В-лимфоциттердің, моноцит/макрофагтар және нейтрофилдердің белсенділігін ынталандырады. МНС I, МНС II молекуласының экспрессиясын күшейтеді. Th0-дің Th1-ге саралануын ынталандырады. Иммундық ИФН өзінің антагонисті ИЛ-4-пен бірге Th1/Th2 тепе-теңдігін ұстап тұрады. Оған қоса, бірқатар барлық қалыпты, сондай-ақ кейбір трансформацияланған және инфекцияланған жасушалардың апоптозын реттейді. Осылайша, ол белсендірілген макрофагтардың, кератиноциттердің, гепатоциттердің, сүйек кемігі жасушаларының, эндотелиоциттердің апоптозын индукциялайды және шеткері моноциттер мен герпес-жұқтырған нейрондардың апоптозын тежейді.



Клетка рецепторларымен байланысқан интерферон белгілі гендер транскрипция инициациясы арқылы екі ферменттің синтезін қамтиді - 2',5'-олигоаденилатсинтетазаның және протеинкиназаның. Екі түзілген ферменттер екі тізбекті РНҚ қатысуымен активтенеді, осындай РНҚ көптеген вирустардың репликация өнімдері болып келеді немесе олардың вириондарында кездеседі. Бірінші фермент клетканың рибонуклеаза I активтендіретін 2',5'-олигоаденилатты (АТР-дан) синтездейді; екінші фермент IF2 трансляцияның инициация факторын фосфорилдейді. Осындай процестердің ақырғы нәтижесі нәруыздар биосинтезін тежеу және жұқтырылған клеткада вирустың көбейюі, және оны лизиске ұшырату. Дәлелденген, интерферондардың альтернативті әсер ету механизмдері анықталған (тРНҚ инактивациясы, метилирлену процесіне кірісу және т.б.)

Рекомбинантты интерферонды бөліп алу технологиясы омикробный.около 30 прротеинов, благодаря которым и реализуются основные эффекты интерферонов, а именно: противовирусный, прот

Лейкоцитарлы интерферонның гені *E.coli* рВR322 плазмидалық векторына ендіріледі (сур.34). Плазмида құрамында бір ізді қатар репликациясын инициирлейтін промоторы - *ori* нүктесі бар; интерферон молекуласы синтезінің аяқталуын реттейтін терминациялық кодоны бар.

Цитокиннің вирусқа қарсы және ісікке қарсы активтілігін күшейту үшін бірден бірнеше интерферон (альфа1, альфа2 және т.б.) синтезін қадағалайтын гендерді тасымалдайтын плазмидалық векторлар өнделген. Гибридті интерферондар клеткада 2'-5'-олигоизoadенилатсинтетаза түзілуін индуцирлейді. Осы фермент 2'-5'-байланысты олигонуклеотидтер синтезіне қатысады, ал олар вирустық мРНҚ ыдырататын латентті клеткалық эндорибонуклеазаны активтендіреді. Кейбір гибридті интерферондар экспериментте адамның түрлі өспе клеткалар дақылында қарқынды антипролиферативті активтілігін көрсетеді, иммунитетті коррекциялайтын қабілеті бар.

E.coli рекомбинантты штамы дақылдануында интерферон синтезіне жауапты гендер экспрессияланады; трансформацияланған интерферон гендерінде интрондар жоқ; алынған рекомбинантты интерферон биологиялық тұрғыдан активті. Дақылдық сұйықтықта интерферон концентрациясы 5 мг/л жетеді. Интерферон өндіруші ретінде эукариотты микроорганизмдерді - *Saccharomyces cerevisiae* қолдануы перспективті. Осы өндірішулердің өндірістік жағдайда ферментациялау технологиясы толығымен өндірілген, жеңіл сепарацияланады, грам теріс бактериялар секілді улы және пирогенді қасиеттері жоқ; процессинг туындатады, яғни сигнальды пептидті кесіп ала алады; өзіндік инициация және терминация сайттары бар.

Рекомбинантты интерферон препараттары (реаферон-ЕС, интераль және т.б.) ең алдымен жіті және созылмалы вирустық гепатиттерде, герпесте, тымауда және т.б. тағайындалынады. Цитомегаловирустық инфекцияларда, әртүрлі бактериялық инфекцияларда (нәрестелердің іріңді-сепсистік асқынулары, хирургиялық ауруларда, хламидиозда және т.б.) интерферондар қолдануы тиімді. Интерферон онкологиялық аурулардың кешенді терапиясы құрамына кіреді.

Клиникалық практикада интерферонның монопрепараттарымен қоса комбинирленген түрлері де қолданылады: виферон (С және Е витаминдерімен), кипферон (М, А, G иммуноглобулиндерімен) және т.б.

Ісік некроз факторлары – цитотоксикалық белсенді цитокиндер. Өсу факторлары – жасушаның пролиферация, жіктелу және қозғалысын реттелуіне қатналатын қосылыстар.

Ісік некроздаушы факторлар немесе ІНФ- α ; лимфотоксиндер, немесе ІНФ- β деп ажыратылады. ІНФ - α макрофагтармен, сонымен қатар мес жасушалармен және лимфоциттермен өндіріледі. Ол уытты шок пен кахексияның (ескі атауы –кахектин) дамуына әкеледі, жедел фазалық нәруыздарды индукциялап, ангиогенезді ынталандырады. Апоптозды индукциялауы мүмкін. Бірқатар ісіктердің гемморагиялық некрозын тудыруы мүмкін. ІНФ- β Т- және В-лимфоциттерден өндіріледі және әсері ІНФ- α ұқсас.

Цитокиндердің ерекшеліктеріне жататындар:

- Бір цитокин жасушалардың бірнеше түрімен өндіріле алады;
- Бір жасуша бірнеше цитокинді өндіреді;
- Бір цитокин бірнеше түрлі жасушаларға әсер ете алады;
- Әр түрлі цитокиндер белгілі бір жасушаның белгілі бір қызметін шақырады.

Цитокиндерді өндіретін жасушаларды
Зтопқа бөлуге болады. Олардың әр
қайсысы қоздырғыштарымен және
белсендіру әсерлерге жауап беру
түрімен, сонымен қатар, тек өздері
өндіретін цитокиндермен және оларды
қамтамасыз ететін үрдістермен бір-
бірімен ажырайды

Қалыпты жағдайда стромалық жасушалар цитокиндерді аз мөлшерде өндіреді. Зақымдау және патогендік факторлар болмаса цитокиндердің өнімі қан түзу жасушаларымен тікелей әсерлесу нәтижесінде қоздырылатын сияқты. Бактериялық өнімдер цитокиндердің синтезін белсенді түрде күшейтеді. Қан түзу ағзаларымен шектелмей, сонымен қатар, агрессия ошақтарының барлығында қан түзудің экстрамедулярлық ошақтарының қалыптасуы байқалады. Осындай белсенділік қоздырылған терінің және шырышты қабаттардың эпителиалдық жасушаларында да байқалады. Миелоидтық-моноцитарлық жасушаларының цитокиндерді (монокиндерді) өндіруі, көбінесе, бактериалдық өнімдердің әсерінен болады. Сонымен қатар оны метаболиттер, цитокиндердің өздері, пептидтік факторлар, ролиэлектролиттер, қоршаған жасушаларымен әсерлесу, адгезия мен фагоцитоз процестері қоздыра алады. Моноциттер мен макрофагтардың цитокиндерінің гендері 1 сағаттың ішінде белсенеді, нәтижесінде цитокиндер тез арада ортада пайда болады. Аталған жасушалардың цитокиндерінің ішінде қабынудың дамуына қатысатын факторлар басым кездеседі. Оларды монокиндер деп атайды.

Лимфоциттер цитокиндердің (лимфокиндердің) продуценттерінің үшінші тобын құрайды. Лимфоциттердің барлық түрлері цитокиндерді өндіре алса да, CD4-хелпер жасушалары олардың «мамандалған» өндіроушісі болып табылады. Қоздырылмаған лимфоциттер гуморалдық факторларды өндірмейді. Жасушалардың қоздырылуы антиген байланыстырушы рецепторлары мен корецепторлардың әрекеттесуінің нәтижесінде басталады. Лимфокиндердің алғашқысы — ИЛ-2-Т-жасушаларының цитоплазмасында стимуляциядан кейін 2 сағатта пайда болады, ал басқа лимфокиндер белгілі тәртіп бойынша кейінірек пайда бола бастайды: ИЛ-4-4 сағаттан кейін, ИЛ-10-6сағаттан кейін, ИЛ-9-24 сағаттан кейін. Әр цитокиннің өнімінің ең жоғары деңгейі әр уақытта байқалады: ИЛ-2-12сағаттан кейін, ИЛ-4пен ИЛ5-48сағаттан кейін, ИЛ-9 бен IFN-γ-72 сағаттан кейін.

Бұл тәртіп Т-хелперлердің пісіп жетілу үрдістерінің көрсеткіші болып келеді. «Аңқау» CD4- жасушалары стимуляцияға жауап ретінде тек қана ИЛ-2-ні өндіреді, содан кейін, Тх0ге айналып, бірқатар цитокиндерді аз мөлшерде бөле бастайды. Жалғасқан (немесе қайталама) қоздыру нәтижесінде Тх0 Тх1 мен Тх2 болып бөлініп, мембраналық фенотиптері бойынша айырмашылықтары болмаса да, әр қайсысы өзіне ғана тән цитокиндердің спектрін өндіреді

Колониястимулдаушы факторлар (КСФ) –сүйек кемігіндегі бағаналы жасушалар мен қан жасушаларының ізашарларының бөлінуін, саралануын реттеуші цитокиндер. Сонымен қатар, олар сүйек кемігінен тыс кейбір жасушалардың саралануы мен функциялық белсенділігін ынталандыра алады.

- Гранулоцитарлық КСФ (Г-КСФ) көбіне макрофагтармен, сонымен қатар фибробласттармен өндіріледі. Бағаналы жасушалардың бөлінуін және саралануын белсендендіреді, нейтрофилдер мен эозинофилдердің белсенділігін күшейтеді.

- Макрофагалды КСФ (М-КСФ) моноциттермен, аз мөлшерде эндотелиалды жасушалармен және фибробласттармен өндіріледі. Сүйек кемігіндегі макрофагтардың ізашарларының пролиферациясын белсендендіреді.

- Гранулоцитарлы-макрофагалды КСФ (ГМ-КСФ) макрофагтармен және Т-лимфоциттермен, сонымен қатар фибробласттармен және эндотелиоциттермен өндіріледі. Гранулоциттердің ізашарлары мен макрофагтардың бөлінуін және саралануын белсендіреді, макрофагтар мен гранулоциттерді, Т-жасушалардың пролиферациясын белсендендіреді. Қан өндіретін ізашарлардың антигентаныстырушы дендритті жасушаларғасаралануын ынталандыруға қатысады.

Хемокиндер –жасушалар хемотаксисіне жауапты төменмолекулалық цитокиндер (шамамен 40-MIP, MCP, RANTES, ИЛ-8 және т.б.), (қабыну ошағына лимфоциттер мен лейкоциттерді тартады). Лейкоциттердің қозғалғыштығын реттейді.