



# Цитокины

**В.В. Леонов**

**Ханты-Мансийская государственная медицинская академия**

**Кафедра биологии с курсом микробиологии**

# Что такое цитокины?

- Секретируемые *(не только)* полипептиды, участвующие в передаче сигналов между клетками.
- Действуют локально (паракринно или аутокринно), во многом аналогичны гормонам (действующим дистально).
- Могут продуцироваться многими видами клеток, в т.ч. после иммунного распознавания.
- Участвуют в регуляции гемопоэза, воспаления и всех ветвей иммунитета.

# Сигналы, индуцируемые цитокинами

- Пролиферация, дифференцировка, активация, выживание – в значительной степени, через каскады, приводящие к активации транскрипционных факторов через транскрипцию генов.
- Программируемая клеточная гибель (апоптоз, некроз, некроптоз, аутофагия), в т.ч. при отсутствии сигналов выживания, – через специальные сигнальные каскады.
- Миграция – через специальные сигнальные каскады.

(Цитокинов намного больше, чем каскадов!)

# Отличия цитокинов от гормонов

1. Гормоны, как правило, продуцируются специализированными железами, и действуют *дистально* – на клетки-мишени, экспрессирующие соответствующие клеточные рецепторы.
2. Цитокины *могут действовать дистально, но чаще действуют локально* – паракринно или аутокринно (в т.ч. - в синапсе взаимодействующих клеток, часто находясь в несекретируемой, мембранно-связанной форме).
3. По принципам передачи внутриклеточного сигнала некоторые гормоны (гормон роста, эритропоэтин и др.) ничем не отличаются от цитокинов соответствующих семейств.

## Отличия цитокинов от гормонов

4. В отличие от гормональных рецепторов, рецепторы большинства цитокинов экспрессируются на многих видах клеток – это объясняет плейотропность эффектов.
5. Концентрация гормонов в кровотоке *в норме гораздо выше*, чем для типичных цитокинов. А системная продукция цитокинов часто сопряжена с патологией.

1879 г термин «Цитокин», Швейцария г. Интерлакен

# Классификация цитокинов

1. По структуре
2. По функциям
  - гемопоэтические (CSF-G, M и др.)
  - провоспалительные (ИЛ-1,6 ФНО-α и др.)
  - противовоспалительные (ИЛ-10, ТФР-β и др.)
  - медиаторы воспаления (ИЛ-5, ИФН-γ)
  - иммунорегуляторные (ИЛ-2,4,12,15, ИФН-α)
  - хемокины (СС, СХС, С, СХ<sub>3</sub>С)

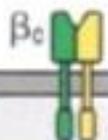
## Классификация цитокинов и хемокинов: по типу рецептора и передаваемого сигнала

- EGF, PDGF, VEGF, M-CSF, SCF – «встроенные» тирозиновые киназы → MAPK каскады.
- TGF-beta (1-3) – димер димеров, «встроенные» серин-треониновые киназы → SMAD-coSMAD транскр.факторы
- Гемопозитины (кроме M-CSF, SCF) и большинство интерлейкинов (кроме IL1, 8, 17, 18) → JAK-STAT.
- Интерфероны и IL10 → JAK-STAT
- Семейство IL1 (IL1 $\alpha$ , $\beta$ , IL1RA, IL18, IL33) – адаптерные молекулы MyD88 (как в TLR), TRAF, IRAK → NF $\kappa$ B (класс.)
- Семейство TNF (2 подсемейства) адаптерные молекулы TRAF, RIP → NF $\kappa$ B (классический и альтернативный)  
+ сигнал инструктивного апоптоза через FADD, TRADD, каспазы 8/10.
- Хемокины - 7-трансмембранные домены, G-белки.

## Families of cytokine receptors involved in innate immunity



IL-1 family receptors



Receptors for GM-CSF and other cytokines



Receptors for IL-6 and other cytokines



Receptors for IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$



TNF family receptors



Receptors for chemokines and fMLP

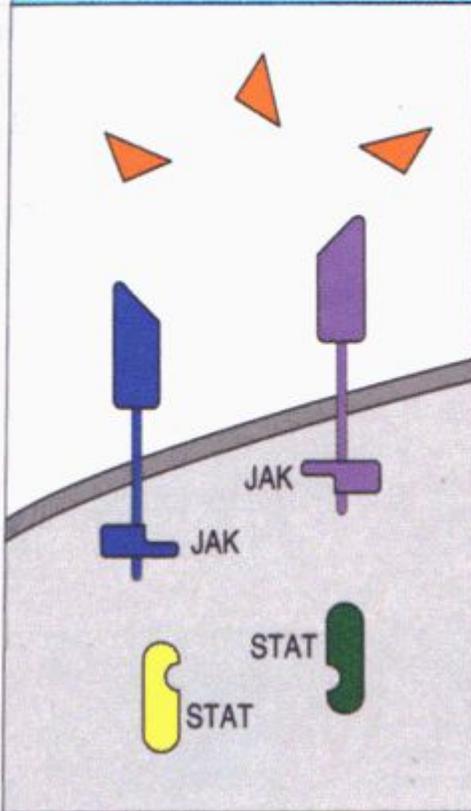
## Рецепторы цитокинов



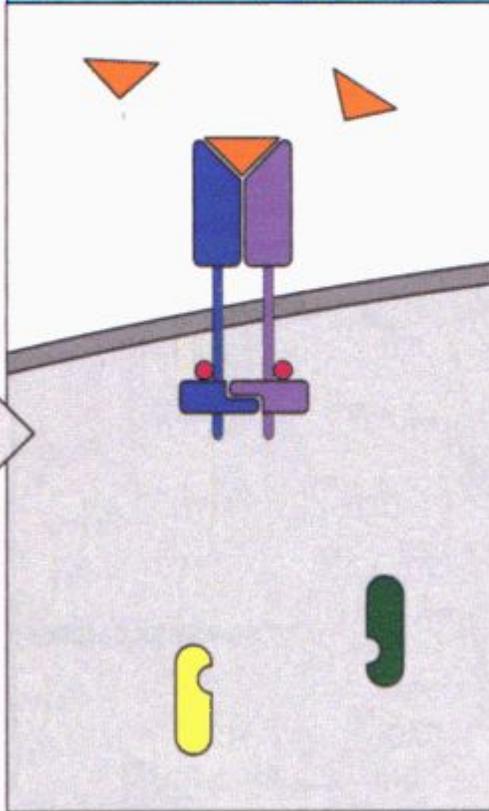
# Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins												
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common $\gamma$ chain	Common $\beta$ chain	Common gp130	Common IL12R $\beta$	Epo family	PDGF family	TGF- $\beta$ family	IL-17 family	7 TM
IL-1 $\alpha$	IFN- $\alpha$	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- $\beta$ (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 $\beta$	IFN- $\beta$	LT $\alpha$	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs	BMPs		CC
IL-18	IFN- $\gamma$	LT $\beta$	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM			Fit-3L			
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)			SCF			
		LIGHT	OX40L									
		TWEAK	GITRL									
Chemokines												
CC												
IFN $\alpha$ family												
IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 1	IFN- $\alpha$ 2	IFN- $\alpha$ 4	IFN- $\alpha$ 11	MIP-1 $\alpha$	MIP-1 $\beta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	HCC-1	HCC-4	SCYA26
IFN- $\alpha$ 13	IFN- $\alpha$ A	IFN- $\alpha$ B2	IFN- $\alpha$ C	IFN- $\alpha$ D	PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2	MCP-2
IFN- $\alpha$ F	IFN- $\alpha$ I	IFN- $\alpha$ J1	IFN- $\alpha$ K	IFN- $\alpha$ WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 $\alpha$	MIP-3 $\beta$	TECK	MDC	MDC
IL-10 family					CXC							
IL-19	IL-20	IL-22			IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4		
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN $\lambda$ )			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRK		

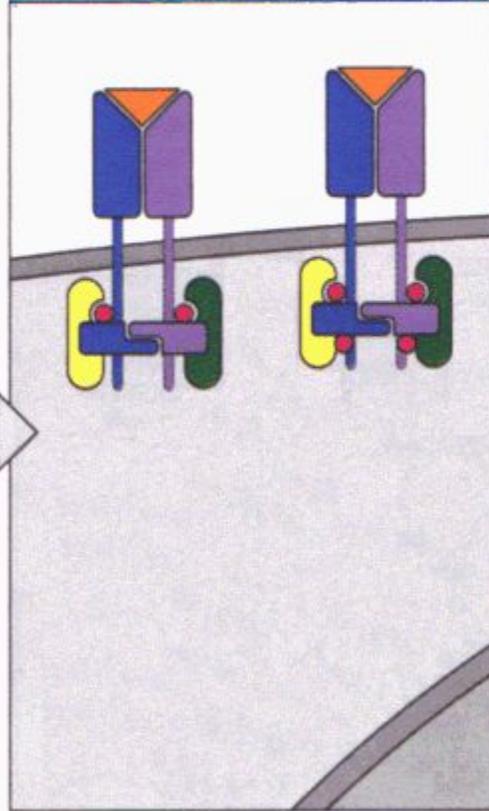
Cytokine receptors consist of at least two chains, the cytoplasmic domains of which bind Janus kinases (JAKs)



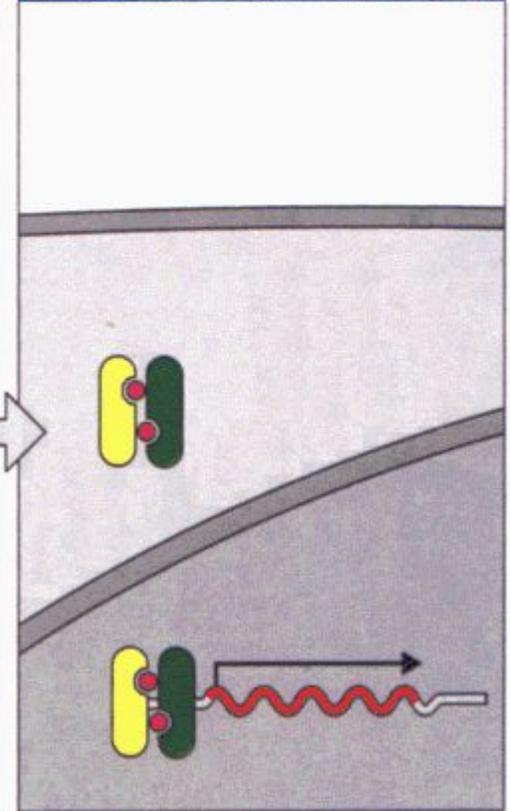
Cytokine binding dimerizes the receptor, bringing together the cytoplasmic JAKs, which activate each other and phosphorylate the receptor



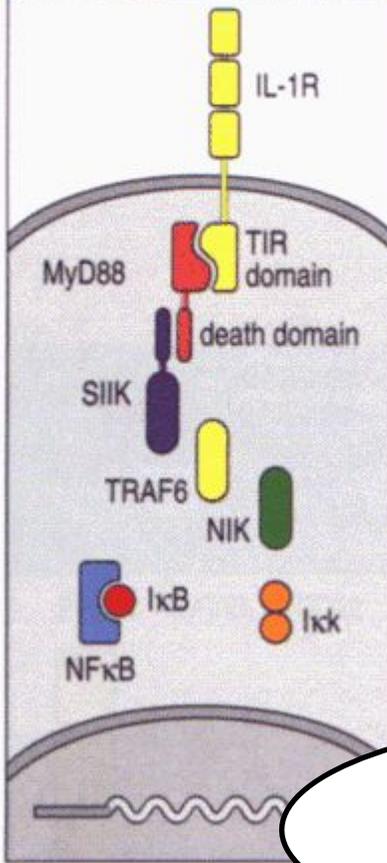
Transcription factors (STATs) bind to the phosphorylated receptors, and are in turn phosphorylated by the activated JAKs



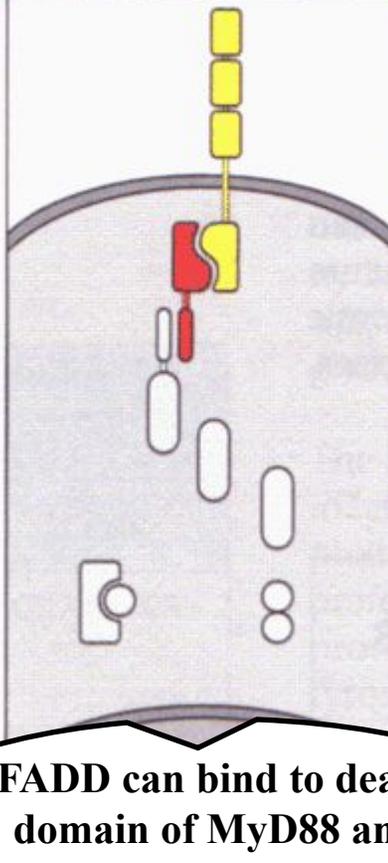
Phosphorylated STATs form dimers that translocate into the nucleus to initiate new gene transcription



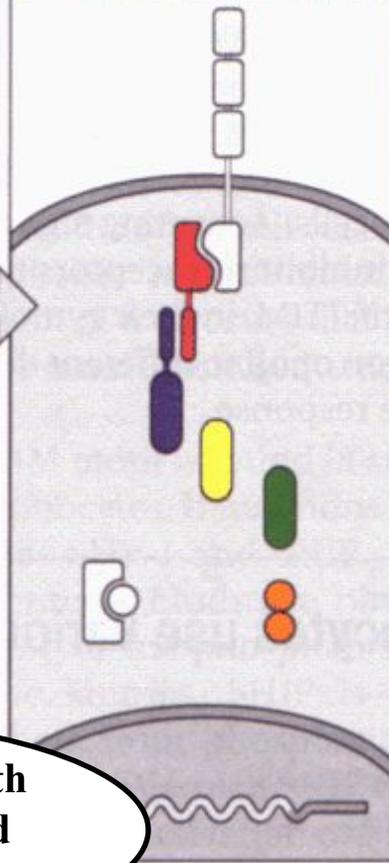
The components of the IL-1R signaling pathway



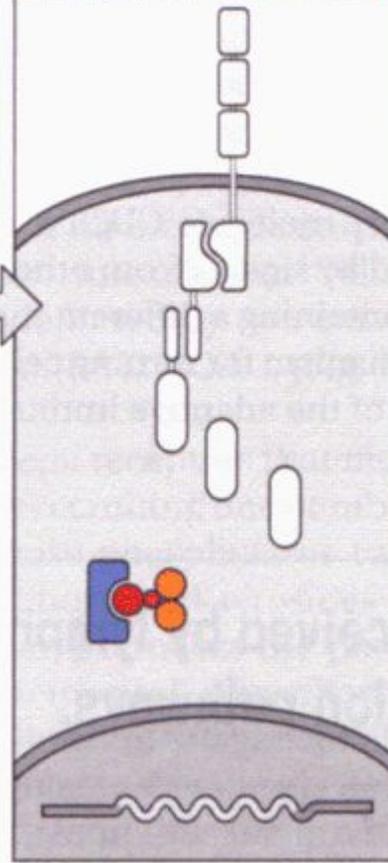
The IL-1 receptor binds the adaptor protein MyD88



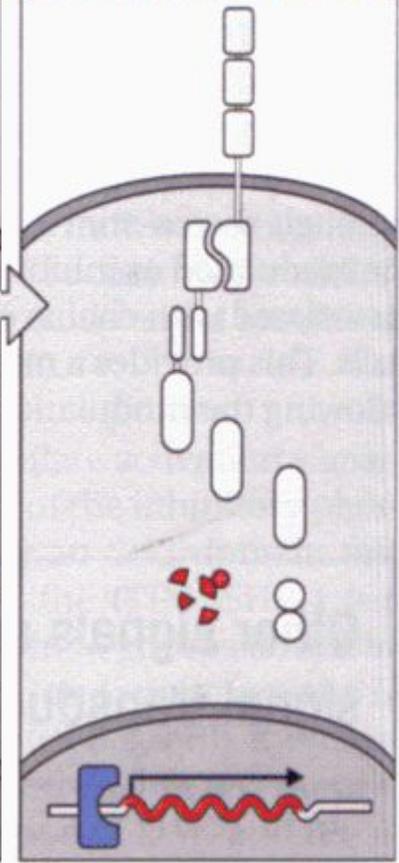
MyD88 binds and activates SIKK, which initiates a cascade of TRAF6 and the kinases NIK, and Iκκ



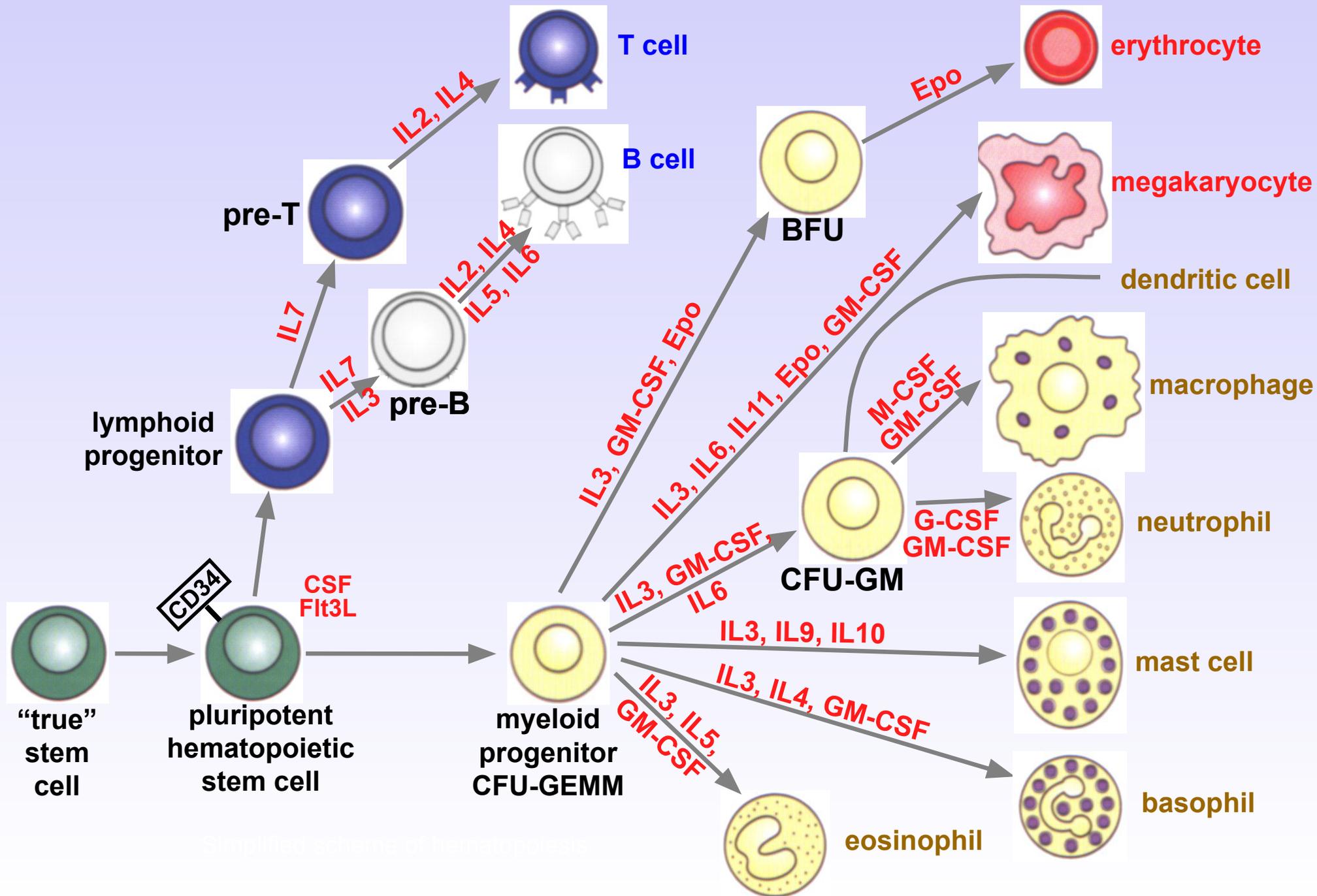
Iκκ phosphorylates IκB



Phosphorylated IκB is degraded, releasing NFκB to migrate into the nucleus and activate gene transcription



FADD can bind to death domain of MyD88 and induce apoptotic cascade

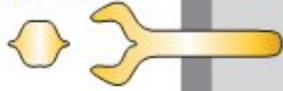


Simplified scheme of hematopoiesis

# Провоспалительные цитокины

Цитокины и их рецепторы

TNF $\alpha$

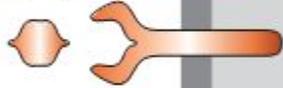


1- $\kappa$ B  
NF- $\kappa$ B

1- $\kappa$ B (распад- $\kappa$ B)

NF- $\kappa$ B

IL-1



NF-IL6

NF-IL6

P

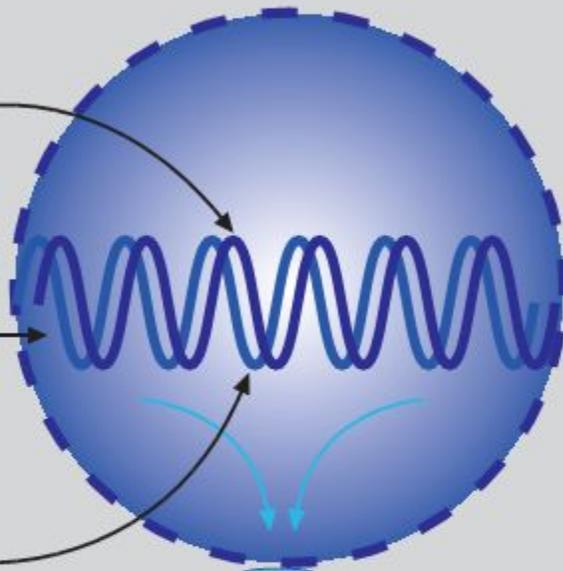
P

IL-6



STAT

Цитоплазма



Синтез и секреция белков острой фазы



# Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins												
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common $\gamma$ chain	Common $\beta$ chain	Common gp130	Common IL12R $\beta$	Epo family	PDGF family	TGF- $\beta$ family	IL-17 family	7 TM
IL-1 $\alpha$	IFN- $\alpha$	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- $\beta$ (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 $\beta$	IFN- $\beta$	LT $\alpha$	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs	BMPs		CC
IL-18	IFN- $\gamma$	LT $\beta$	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM			Fit-3L			
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)			SCF			
		LIGHT	OX40L									
		TWEAK	GITRL									
Chemokines												
CC												
IFN $\alpha$ family												
IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 1	IFN- $\alpha$ 2	IFN- $\alpha$ 4	IFN- $\alpha$ 11	MIP-1 $\alpha$	MIP-1 $\beta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	HCC-1	HCC-4	SCYA26	
IFN- $\alpha$ 13	IFN- $\alpha$ A	IFN- $\alpha$ B2	IFN- $\alpha$ C	IFN- $\alpha$ D	PARC	Eot1,2	I-309	6CKine	RANTES	MCP-1	MCP-2	
IFN- $\alpha$ F	IFN- $\alpha$ I	IFN- $\alpha$ J1	IFN- $\alpha$ K	IFN- $\alpha$ WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 $\alpha$	MIP-3 $\beta$	TECK	MDC	
CXC												
IL-10 family												
IL-19	IL-20	IL-22										
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN $\lambda$ )	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4				
			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK				

## Семейство IL-1

- IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$  и IL18, IL-33.
- Плейотропные цитокины.
- Рецепторы передают сигнал как TLR.

## IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$

- IL1 $\alpha$  – мономер, 159 аа.
- IL1 $\beta$  – мономер, 153 аа.
- МН/Мф, ДК, НК-клетки, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки.
- Действует на эндотелиальные клетки, гепатоциты, гипоталамус
- Индукция воспалительных сосудистых реакций, секреция БОФ, лихорадка

## IL-18

- IL18 – мономер, 157 аа.
- Мф, ДК, эпителиальные клетки.
- Действует на  $T_H1$ , НК-клетки, В-лимфоциты.
- Активация клеточного иммунного ответа, индуктор синтеза  $IFN\gamma$  Т-лимфоцитами и НК-клетками, стимулятор ангиогенеза

# Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins												
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common $\gamma$ chain	Common $\beta$ chain	Common gp130	Common IL12R $\beta$	Epo family	PDGF family	TGF- $\beta$ family	IL-17 family	7 TM
IL-1 $\alpha$	IFN- $\alpha$	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- $\beta$ (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 $\beta$	IFN- $\beta$	LT $\alpha$	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs	BMPs		CC
IL-18	IFN- $\gamma$	LT $\beta$	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM			Fit-3L			
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)			SCF			
		LIGHT	OX40L									
		TWEAK	GITRL									
Chemokines												
CC												
IFN $\alpha$ family												
IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 1	IFN- $\alpha$ 2	IFN- $\alpha$ 4	IFN- $\alpha$ 11	MIP-1 $\alpha$	MIP-1 $\beta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	HCC-1	HCC-4	SCYA26
IFN- $\alpha$ 13	IFN- $\alpha$ A	IFN- $\alpha$ B2	IFN- $\alpha$ C	IFN- $\alpha$ D	PARC	Eot1,2	I-309	6CKine	RANTES	MCP-1	MCP-2	MCP-2
IFN- $\alpha$ F	IFN- $\alpha$ I	IFN- $\alpha$ J1	IFN- $\alpha$ K	IFN- $\alpha$ WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 $\alpha$	MIP-3 $\beta$	TECK	MDC	MDC
CXC												
IL-10 family												
IL-19	IL-20	IL-22										
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN $\lambda$ )	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4				
			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK				

# Семейство IL-6

- IL-6, 11, 12, 31, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) and OSM (Oncostatin M).

# IL-6

- Мф, эндотелиальные клетки и многие другие
- Действуют на гепатоциты, В-лимфоциты, плазмоциты,  $T_H$  и моноциты.
- Индукция синтеза БОФ, дифференцировка и выживание В-клеток, активация и дифференцировка в  $T_H$  17-клетки Т-лимфоцитов, регуляция гемопоэза, патогенез аутоиммунных заболеваний.

# Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins												
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common $\gamma$ chain	Common $\beta$ chain	Common gp130	Common IL12R $\beta$	Epo family	PDGF family	TGF- $\beta$ family	IL-17 family	7 TM
IL-1 $\alpha$	IFN- $\alpha$	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- $\beta$ (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 $\beta$	IFN- $\beta$	LT $\alpha$	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs	BMPs		CC
IL-18	IFN- $\gamma$	LT $\beta$	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM			Fit-3L			
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)			SCF			
		LIGHT	OX40L									
		TWEAK	GITRL									
Chemokines												
CC												
IFN $\alpha$ family												
IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 1	IFN- $\alpha$ 2	IFN- $\alpha$ 4	IFN- $\alpha$ 11	MIP-1 $\alpha$	MIP-1 $\beta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	MIP-1 $\delta$	HCC-1	HCC-4	SCYA26
IFN- $\alpha$ 13	IFN- $\alpha$ A	IFN- $\alpha$ B2	IFN- $\alpha$ C	IFN- $\alpha$ D	PARC	Eot1,2	I-309	6CKine	RANTES	MCP-1	MCP-2	MCP-2
IFN- $\alpha$ F	IFN- $\alpha$ I	IFN- $\alpha$ J1	IFN- $\alpha$ K	IFN- $\alpha$ WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 $\alpha$	MIP-3 $\beta$	TECK	MDC	MDC
CXC												
IL-10 family												
IL-19	IL-20	IL-22										
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN $\lambda$ )	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4				
			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK				

## ФНО- $\alpha$

- МН/Мф, НК-клетки, Т<sub>H</sub>1-клетки.
- Действуют на сосудистую систему, Нф и многие другие клетки.
- Вызывают кахексию, воспаление, индукция синтеза БОФ, активируют Нф, противоопухолевая активность, апоптоз многих клеток.

# Апоптоз

От греч. *apoptosis* – отделение, удаление

J. Kerr, A. Wyllie и A. Currie, 1972 г.

Это медленное физиологическое отмирание инфицированных («отживших») клеток.

При апоптозе не нарушается целостность мембран, клетка не лизируется.

## Виды:

1. «Инструктивный» (внешний)
2. Митохондриальный (внутренний)

Апоптоз инициируется цитокинами,  $T_K$ , НК, Fas-2 белками и протекает без признаков воспаления

# Цитокины – индукторы «инструктивного апоптоза»

1. FAS-L (Аро-1L) действует через FAS (Аро-1, CD95).
2. TRAIL (Аро-2L) действует через DR4, DR5.
3. TL1a действует через DR3.
4. TNF действует через TNFR1 (p55, CD120a).

Все эти рецепторы содержат в своей внутриклеточной части особый модуль для гомотипических белок-белковых взаимодействий: «домен смерти».

# Механизм «включения» апоптоза

Взаимодействие TCR+CD3 с МНС I  
на поверхности клетки-мишени



Включение в геноме T<sub>к</sub> механизма транскрипции гена,  
детерминирующего синтез Fas-лиганда



Экспрессия Fas-лиганда на поверхности T<sub>к</sub>



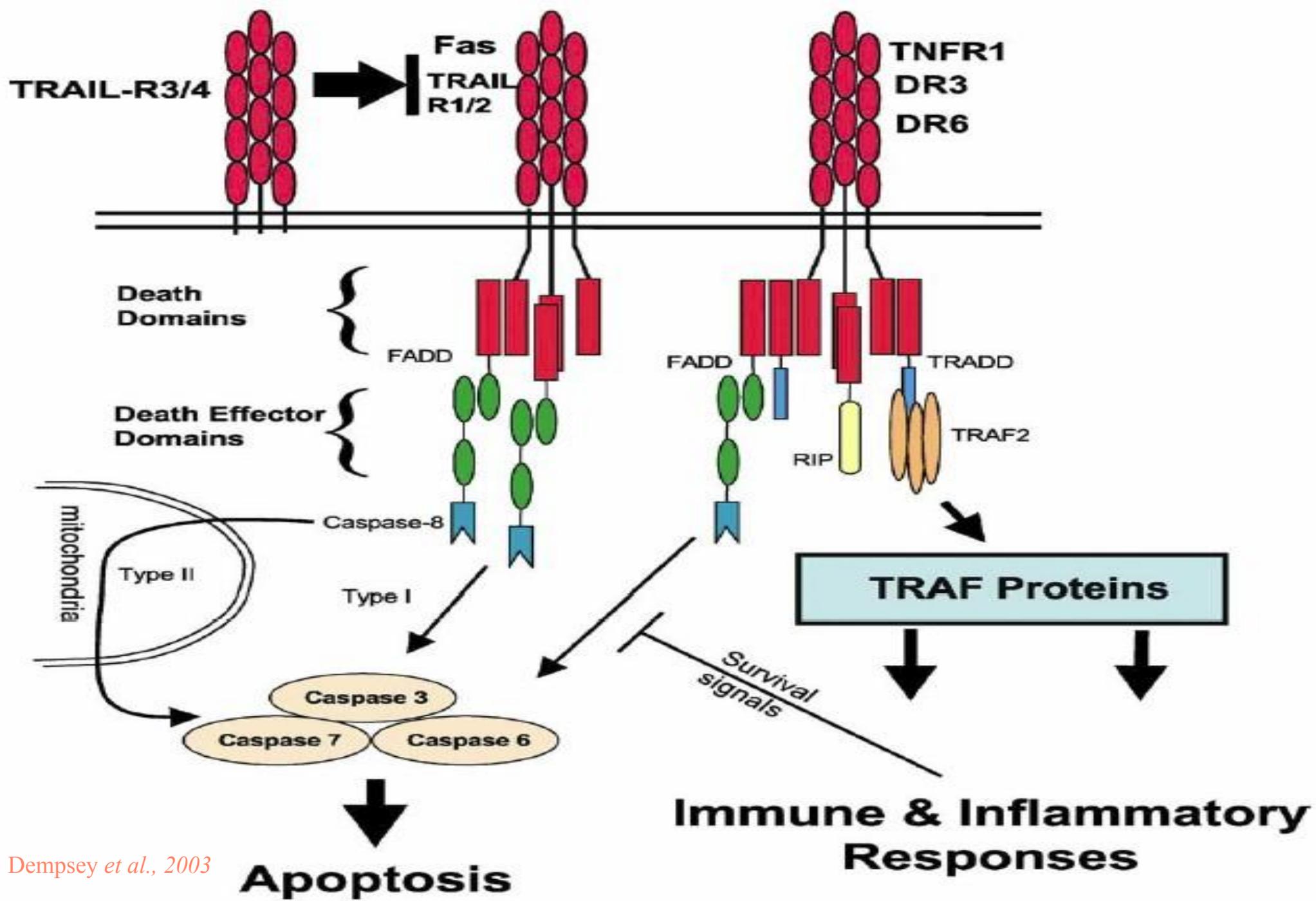
Взаимодействие Fas-лиганда с Fas-белком (рецептор для  
Fas-лиганда) на поверхности клетки-мишени



Активация Fas-белка



включения механизма программированной гибели  
(АПОПТОЗА) клетки-мишени

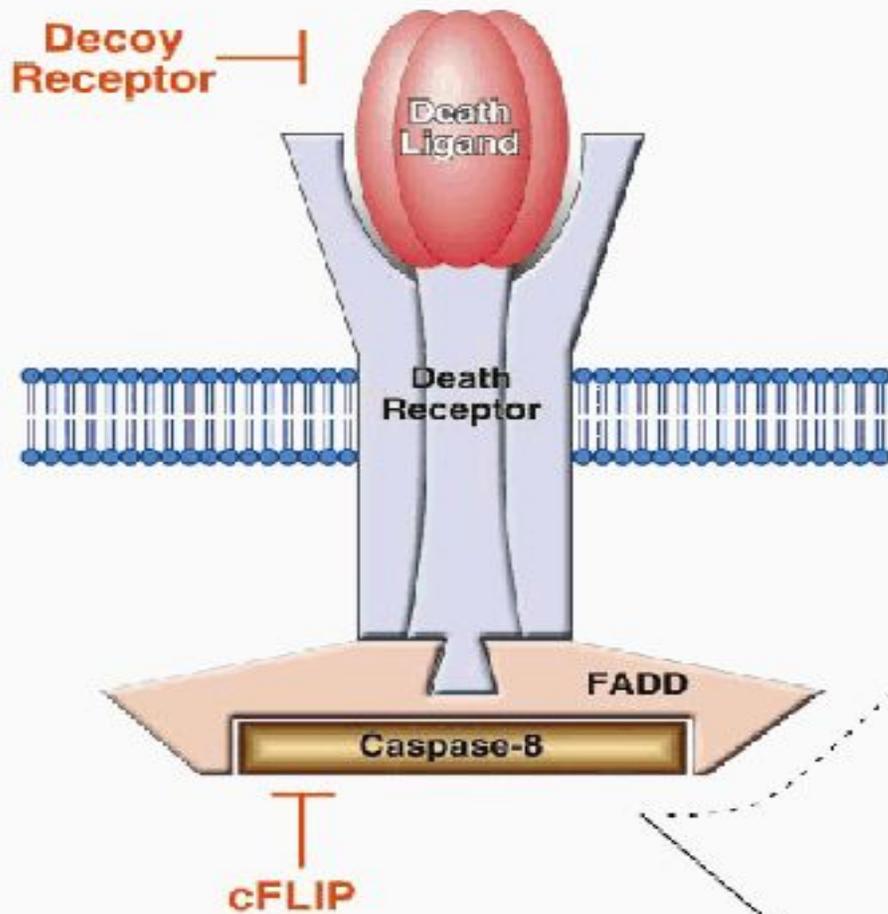


# Белки Bcl-2 – индукторы и регуляторы «внутреннего апоптоза»

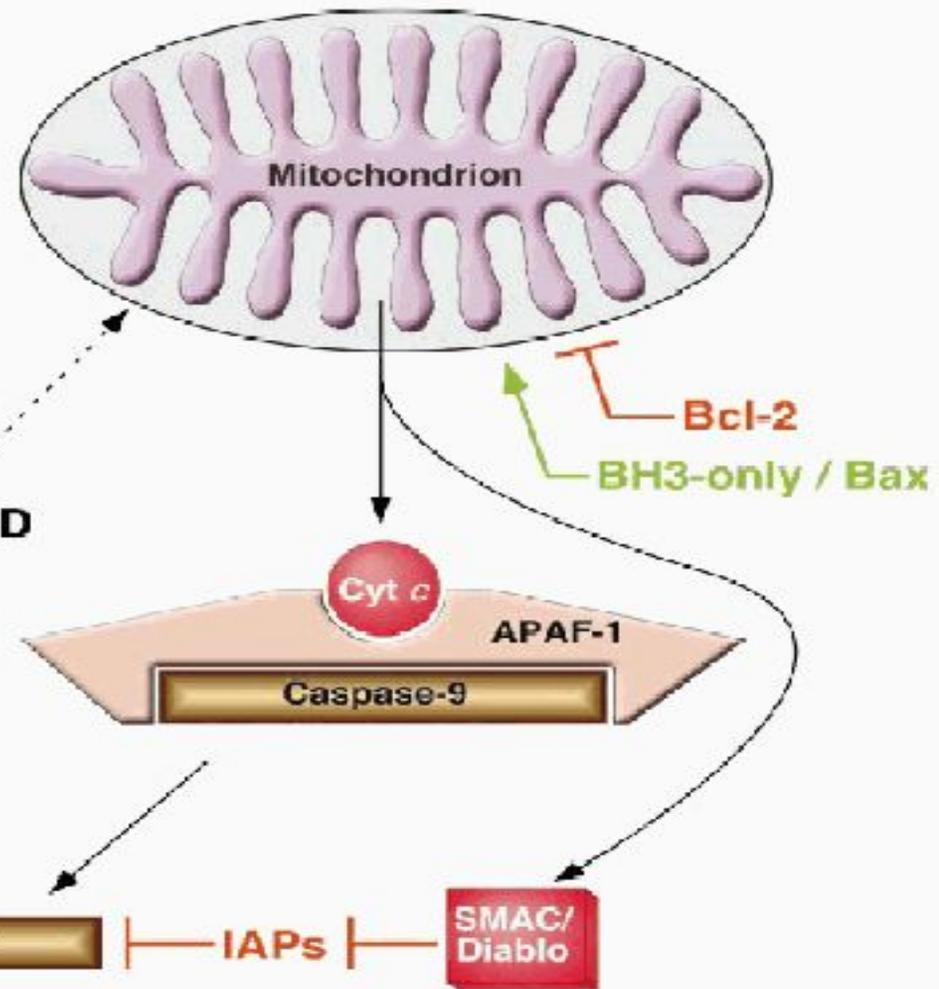
1. Bax и BH<sub>3</sub>.

2. Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w.

## Extrinsic



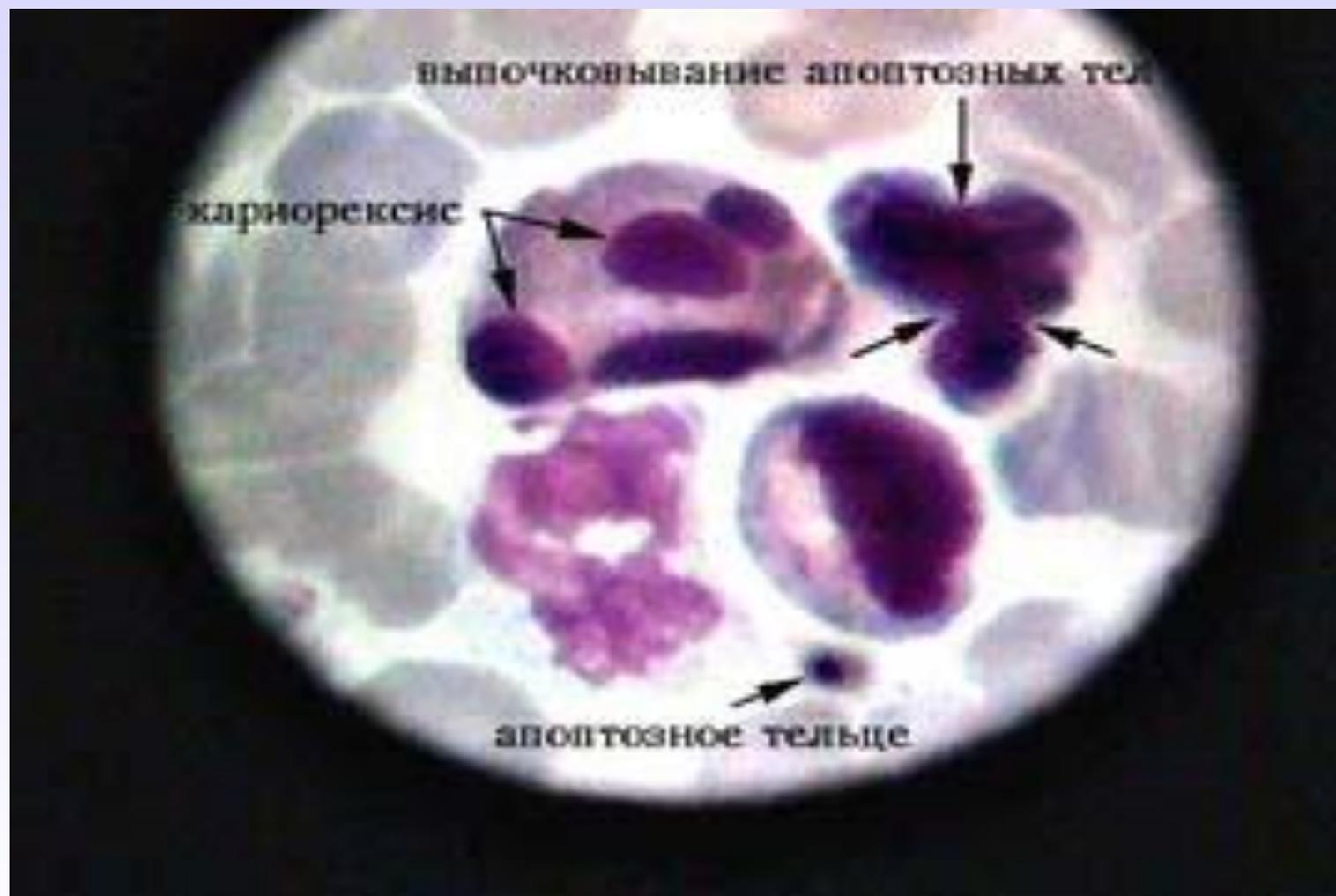
## Intrinsic



Substrate Cleavage

Apoptosis

# Механизм «включения» апоптоза



# Интерфероны (ИФН)

**Интерференция** – тип взаимодействия между двумя вирусами, при котором наблюдается подавление репродукции одного вируса другим в клетках, зараженных двумя вирусами (1957 г , Л. Айзекс и Дж. Линдеман)

## **Индукторы ИФН:**

1. Специфические (вирусы)
2. Неспецифические (бактерии, грибы)

# Интерфероны

## Классификация:

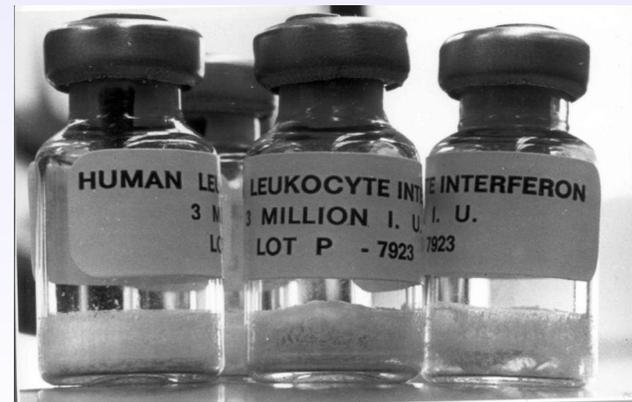
1.  $\alpha$ -ИФН (лейкоцитарный)
2.  $\beta$ -ИФН (фибробластный)
3.  $\gamma$ -ИФН (иммунный)
4.  $\tau, \varepsilon$ -ИФН (трофобластный)
5.  $\lambda$ -ИФН
6.  $\kappa$ -ИФН

Выделяют много подтипов

*Эффекты:*

противовирусный  
противоопухолевый

иммуностимулирующий  
слабый противовирусный



# Интерфероны

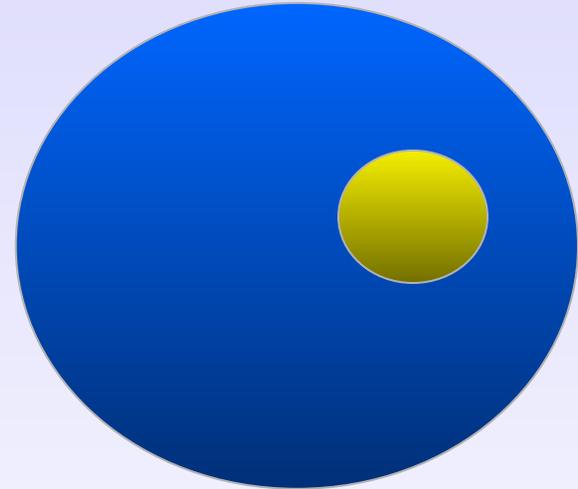
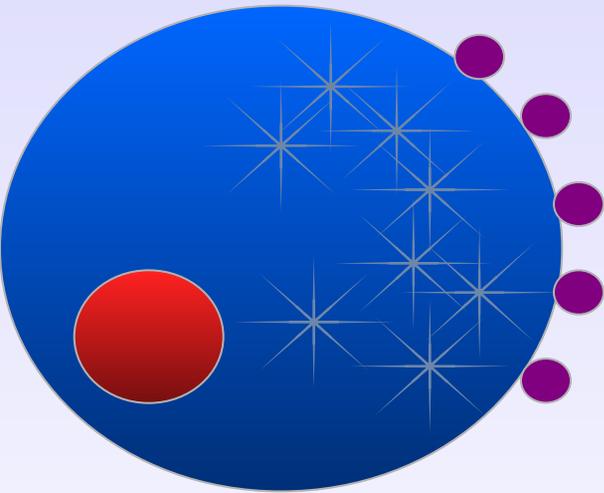
## Механизм действия:



ИФН непосредственно на вирус вне клетки не действует

# Интерфероны

Механизм действия на неинфицированную клетку:



1. Инфицированная клетка вырабатывает ИФН
2. ИФН присоединяются к мембране неинфицированной клетки
3. Вирус не может проникнуть в защищенную ИФН клетку

# Интерфероны

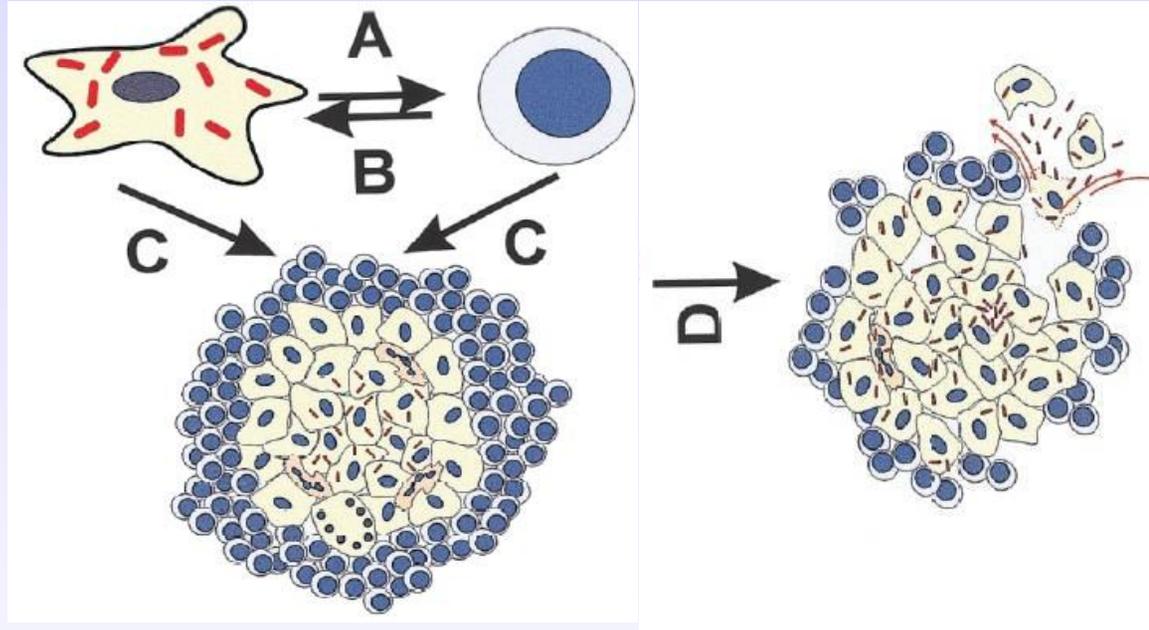
## Биологические свойства:

1. Универсальность
2. Тканевая специфичность
3. Отсутствие токсического эффекта
4. Высокая эффективность действия
5. Противобактериальное действие (грам+)
6. Иммуномодулирующее действие

# Клиническое использование цитокинов

1. Большинство цитокинов токсично!!!
2. Гемопоэтины: эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).
4. Интерфероны I типа
5. Другие цитокины

# Одна из физиологических функций ФНО – защита от бактерий (в т.ч. от *M. tuberculosis*) через образование гранул

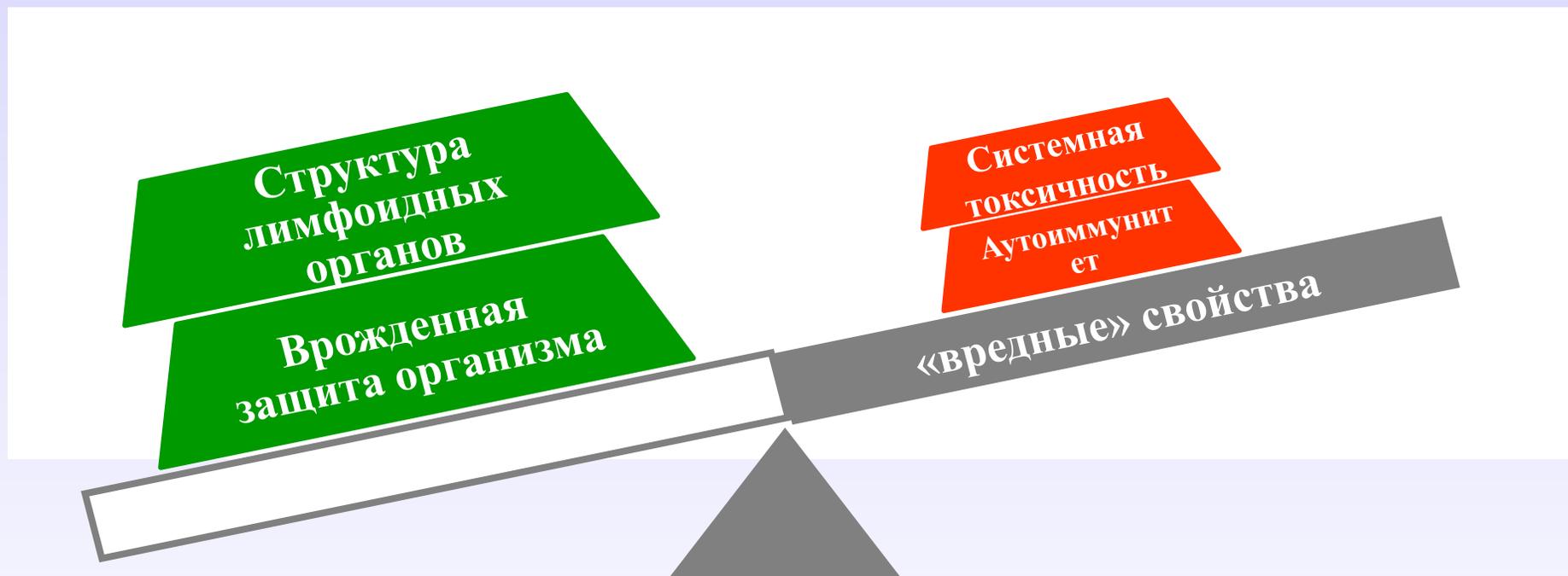


## Блокировка ФНО: лекарства\*

Лекарство	Структура	Болезни
Ремикейд/ infliximab	Химерные моноклональные антитела против ФНО человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, псориаз
Энбрел/ etanercept	Димер растворимого рецептора p75 ФНО, «сфьюженного» с IgG человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева
Хумира/ adalimumab	Полностью гуманизованные моноклональные антитела против ФНО	Ревматоидный артрит болезнь Бехтерева, болезнь Крона

\*Примерная стоимость курса лечения в Европе – 15 тыс. Евро в год

# Баланс «полезных» и «вредных» свойств ФНО



**Что произойдет при системном блокировании ФНО у больных (препараты Infliximab, Etanercept)?**  
**- Инфекции (ТБ), лимфомы**

## Анаферон детский - новый российский иммуномодулятор с противовирусной активностью

Анаферон детский, содержащий сверхмалые дозы антител к гамма интерферону, относится к новой перспективной группе противовирусных средств-иммуномодуляторов, индукторов интерферона



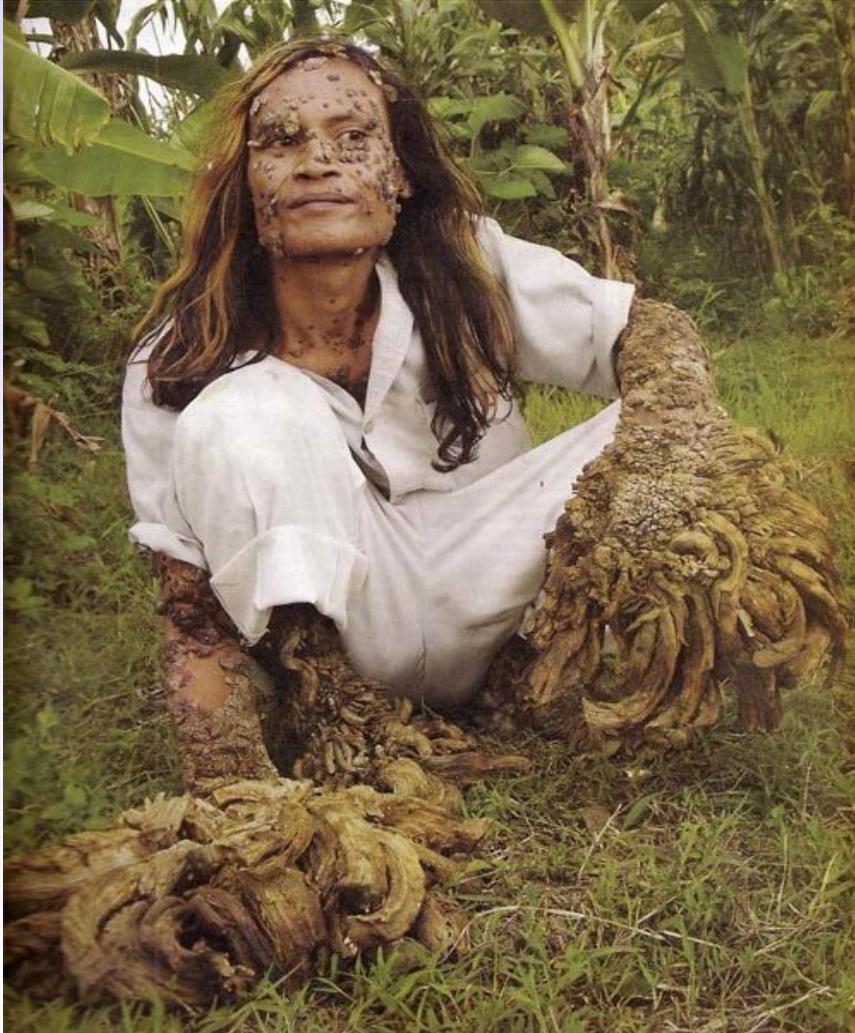
Клинические исследования показали эффективность Анаферона детского в лечении гриппа и других ОРВИ у детей от 6 месяцев до 14 лет, в том числе при смешанной вирусно-бактериальной инфекции. Применение Анаферона детского ускоряет процесс выздоровления и препятствует развитию вторичного иммунодефицита после перенесенной вирусной инфекции.

В основе действия Анаферона детского лежит его способность модулировать показатели интерферонового статуса, повышать индуцированную выработку лейкоцитами периферической крови функционально активных ИФН-альфа/бета и ИФН-гамма.

В связи с высокой эффективностью и безопасностью Анаферон детский может быть рекомендован в качестве средства базисной терапии гриппа и других ОРВИ у детей.

При применении Анаферона детского с профилактической целью отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 2,3-3,0 раза по сравнению с группой контроля. У заболевших детей ОРВИ протекала без осложнений, преимущественно в легкой форме.

# Человек – дерево



**Индонезийский рыбак Деде Косвар (Dede Koswara), который получил прозвище “человек-дерево” (tree man) или “человек-корень” (root man).**

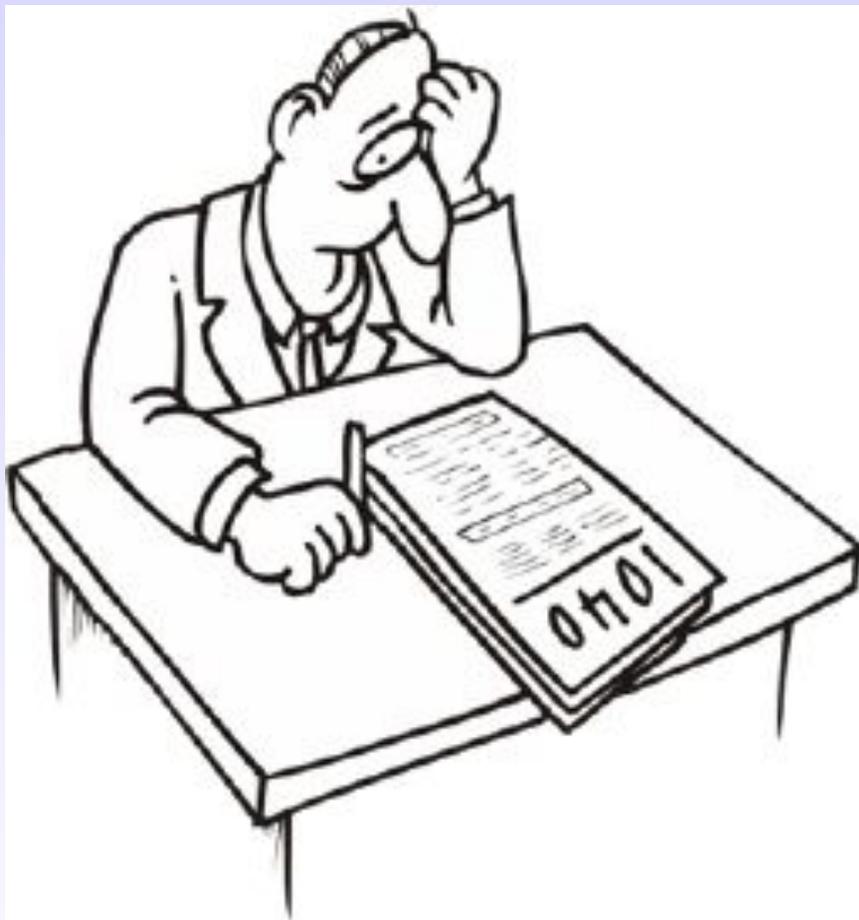
# Человек – дерево



**Случай этого редкого заболевания зарегистрирован и в России!!!!**

**Господи, ну за ЧТО мне все это!!!**

*Студент, изучающий иммунологию*



**Ваня, почему, когда я слушаю про это –  
у меня потом 2 дня болит голова!!!**

**Спасибо за внимание!**

**В презентации использованы материалы лекций проф. С.А. Недоспасова (Институт Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта РАН Институт Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ ) и проф. А.А. Ярилина (кафедра иммунологии МГУ им. М.В. Ломоносова)**