

CYTOKINES AND CELL
TO CELL CONTACTS
IN HOST DEFENSE
RESPONSES
TO INFECTION

I. S. FREIDLIN

This paper describes the principal mechanisms of the functioning of the immune system. The differences between "macrophages", and T-cells and B-cells are shown, which helps to understand how the cells and molecules protect human organisms from bacterial and viral infections. The immune cells communicate by releasing chemical messengers called cytokines. The paper explains the action of these molecules.

В статье идет речь о клетках нашего организма, обеспечивающих защиту от бактерий и вирусов. Описаны специальные молекулы-цитокины, передающие информацию от клетки к клетке, объяснена разница между макрофагами, Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, рассмотрен механизм действия гамма-интерферона и других цитокинов.

© Фрейдлин И.С., 1996

ЦИТОКИНЫ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ В ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

И. С. ФРЕЙДЛИН

Санкт-Петербургский медицинский университет
им. академика И.П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В процессе эволюции живых существ возникли многоклеточные организмы. По мере усложнения их строения происходила специализация функций разных клеток и состоящих из них органов: пищеварения, дыхания и других. На определенном этапе эволюции в многоклеточном организме появились клетки, призванные защищать организм от микробов-паразитов. Постепенно сформировалась особая система органов и клеток, обеспечивающих защиту (иммунитет) организма от микробов-паразитов, которая получила название иммунной системы. Клетки, входящие в состав иммунной системы, были названы иммунокомпетентными.

Все эти клетки происходят из единой родоначальной стволовой клетки костного мозга, которая дает начало разным линиям клеток: гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и других (рис. 1). Т-лимфоциты для окончательного созревания перемещаются из костного мозга в тимус, а оттуда расселяются в селезенку и лимфоузлы, проходя через кровоток и лимфоток. В-лимфоциты, так же как гранулоциты и моноциты, проходят созревание в костном мозге, откуда зрелые клетки выходят в кровяное русло. В-лимфоциты также могут покидать кровяное русло, оседая в селезенке и лимфоузлах, и превращаться в плазматические клетки. Моноциты, выходя из кровеносных сосудов, попадают в разные органы и ткани, превращаются в тканевые макрофаги. Гранулоциты проходят свой жизненный цикл внутри сосудов, циркулируя в крови, а покидают сосудистое русло только в случае особой необходимости, то есть непосредственной угрозы вторжения и распространения по организму микробов-паразитов. Такая угроза возникает, например, при ранении, когда нарушается целостность защитного барьера кожи или слизистой оболочки. Рана служит входными воротами для микробов-паразитов. Проникновение микробов через входные ворота, их размножение в тканях организма служат сигналом мобилизации защитных клеток на борьбу с микробами [1].

Каким образом защитные клетки, циркулирующие в крови или осевшие в органах и тканях

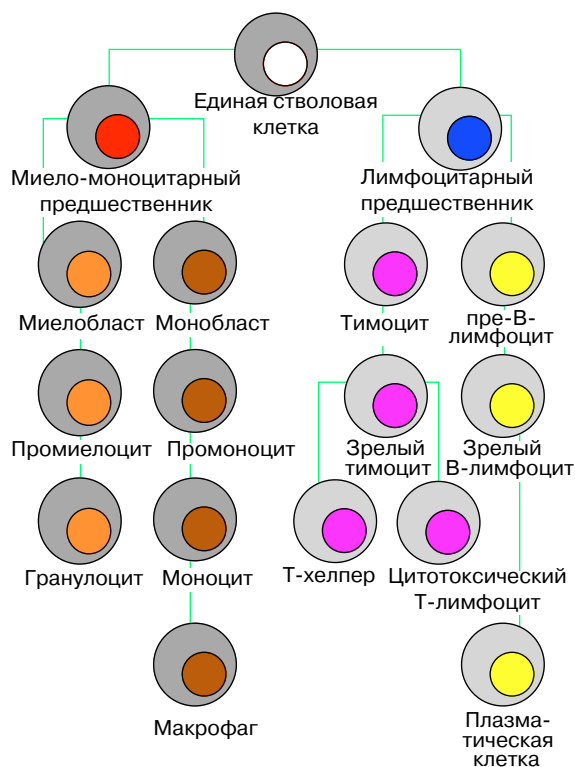


Рис. 1. Схема происхождения иммунокомпетентных клеток из единой стволовой клетки костного мозга.

Стволовая клетка костного мозга дает начало разным росткам кроветворения, включая миелоидную дифференцировку и созревание лимфоцитов. Гранулоциты и моноциты имеют раннего общего предшественника, который может дать начало миелопоэзу (продукции гранулоцитов) или моноцитопоэзу (продукции моноцитов, макрофагов). Из общего раннего предшественника происходят Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

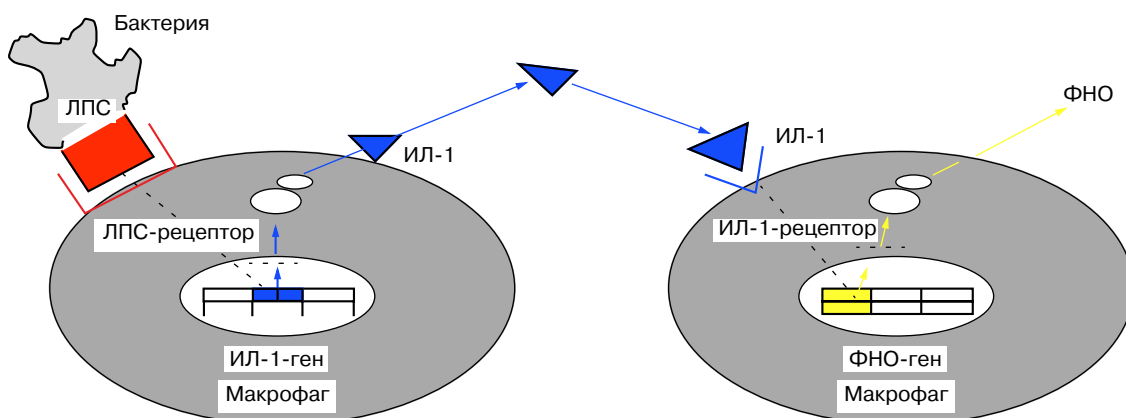


Рис. 2. Продукция и рецепция цитокинов.

На поверхности бактерии-паразита имеется сигнальная молекула (ЛПС), которая распознается специальным рецептором на поверхности макрофага. От рецептора идет сигнал активации гена, ответственного за синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1), начинается синтез этой молекулы и ее секреция. Другой макрофаг несет рецептор для ИЛ-1, через который идет сигнал к его гену, ответственному за синтез фактора некроза опухолей (ФНО), и запускается синтез и секреция этого цитокина.

иммунной системы, отдаленных от входных ворот, получают и воспринимают сигнал опасности микробной агрессии? Как обеспечивается строгая последовательность включения отдельных типов клеток в борьбу с инфекцией? Откуда узнает иммунная система, какие именно защитные механизмы следует использовать при данной инфекции?

Чтобы найти ответы на эти вопросы, нам придется познакомиться с семейством молекул, получивших название цитокины. Название отражает основное назначение этих молекул, которые являются переносчиками, передатчиками сигналов от клетки к клетке (по латыни клетка называется *cytos*). В геноме клетки имеются специальные гены, ответственные за синтез определенных цитокинов. До поры до времени эти гены молчат, ничем не проявляя своего присутствия. Однако стоит только клетке распознать внедрение в организм микробов-паразитов, гены цитокинов переходят в активное состояние. С этих генов считывается информация о структуре соответствующих молекул, идет белковый синтез, и готовые молекулы цитокинов начинают выделяться (секретироваться) клеткой в окружающую среду [2]. Для восприятия и распознавания различных сигналов, в том числе от внедрившихся микробов-паразитов, клетки несут на своей поверхности специальные сложно устроенные молекулы-рецепторы. Для каждого цитокина существует свой особый рецептор, к которому молекула цитокина подходит, как ключ к замку. Как только ключ-цитокин входит в скважину предназначенного для него замка-рецептора, с поверхности клетки к ядру передается соответствующий сигнал включения определенных генов в этой клетке: информация передана, воспринята и реализуется (рис. 2).

Цитокины, являясь своеобразным межклеточным языком, позволяют клеткам общаться,

взаимодействовать, объединяя свои усилия в борьбе с микробами-паразитами. На внедрение и размножение микробов организм отвечает мобилизацией защитных клеток и продукцией защитных молекул — иммунным ответом. Чтобы иммунный ответ состоялся, оказался достаточно эффективным, выполнил свои защитные функции и был своевременно выключен за ненадобностью, необходимы четкие межклеточные взаимодействия, которые обеспечиваются цитокинами. Попробуем проследить, как складываются такие межклеточные взаимодействия.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ

Макрофаги называют клетками-мусорщиками из-за их способности захватывать, поглощать, убивать и переваривать все, с чем они соприкасаются. Часть макрофагов ведет оседлый образ жизни, найдя себе место в селезенке, в одном из лимфоузлов, в печени, в легких или даже в костях. Другие ведут блуждающий образ жизни, ползая по серозным оболочкам и передвигаясь внутри рыхлой соединительной ткани. Все они происходят из моноцитов крови, а те, в свою очередь, из промоноцитов костного мозга, которые постепенно созревают из более ранних клеток-предшественников. У макрофагов есть обратная связь с этими клетками-предшественниками: зрелый макрофаг может продуцировать специальные цитокины — ростовые факторы, которые с кровью поступают в костный мозг и усиливают процессы деления и созревания клеток-предшественников. При инфекции, когда многие макрофаги

погибают в борьбе с микробами, им на смену приходят новые молодые макрофаги, ускоренно созревающие в костном мозге (рис. 3).

На поверхности макрофагов находятся разные молекулы, часть из которых может служить рецепторами других молекул. Внедрившиеся в организм микробы-паразиты вырабатывают и выделяют свои молекулы — токсины. Распознавание таких молекул соответствующими рецепторами на поверхности макрофагов заставляет их двигаться в заданном направлении — в очаг инфекции, к месту максимальной концентрации этих молекул. В очаге инфекции начинается главная работа “мусорщиков”: захват (фагоцитоз) микробов, попытка убить их во внутриклеточных вакуолях и переварить, то есть самим очиститься от микробов и способствовать очистке всего организма от микробов. Действие микробных токсинов на соответствующие рецепторы служит сигналом активации многих генов в геноме клеток макрофагов. При этом активируется продукция цитокинов — молекул, которые служат для связи макрофагов с другими клетками и со всем организмом. Работая в очаге инфекции, макрофаги нарабатывают и выделяют молекулы интерлейкина-1, которые с током крови попадают в мозг и действуют на центр терморегуляции. В результате у больного повышается температура тела. Повышение температуры тела — один из механизмов защиты, так как большинство микробов-паразитов медленнее размножаются при повышенной температуре, а защитные клетки при такой температуре более активны. Те же молекулы интерлейкина-1 действуют

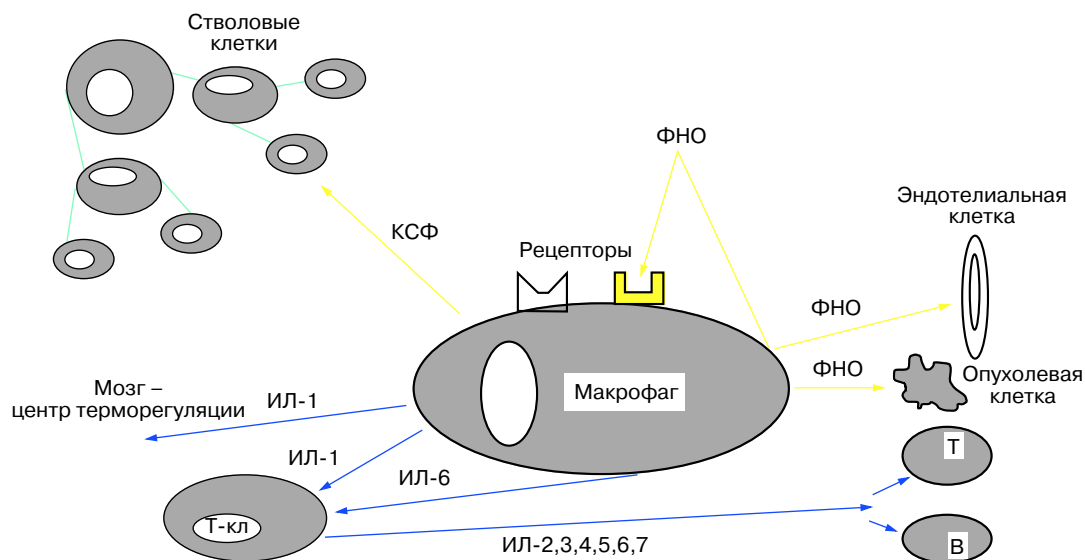


Рис. 3. Макрофаг – продуцент цитокинов.

Макрофаг продуцирует и секретирует разные цитокины: колониестимулирующий фактор (КСФ); интерлейкины (ИЛ-1 и ИЛ-6), вызывающие лихорадку и активирующие Т-лимфоциты, индуцирующие синтез и секрецию Т-лимфоцитами следующей серии интерлейкинов (ИЛ-2,3,4,5,6,7), которые активируют Т- и В-лимфоциты; фактор некроза опухолей (ФНО), разрушающий опухолевые клетки, влияющий на эндотелиальные клетки и на сами макрофаги.

через свои рецепторы на лимфоциты, передавая им сигнал активации. Это важно в тех случаях, когда одним макрофагам не справиться с инфекцией, и возникает необходимость включения иммунного ответа в целом. Продукт жизнедеятельности макрофагов интерлейкин-1 способен запустить каскад продукции других цитокинов, получивших соответственно названия: интерлейкины-2,3,4,5,6,7 и т.д., которые находят соответствующие рецепторы на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и других клетках, передавая им сигналы активации отдельных функций (рис. 3).

Среди продуктов, нарабатываемых макрофагами в очаге инфекции, есть особые молекулы, получившие название фактор некроза опухолей (ФНО). Название связано с цитотоксичностью этих молекул, то есть с их способностью убивать клетки-мишени, в том числе опухолевые клетки, гибель которых расценивалась как некроз. Рецепторы для этого фактора обнаружены на поверхности всех ядерных клеток организма. С этим связана его способность вмешиваться в самые разные процессы. ФНО имеет непосредственное отношение к мобилизации клеток в очаг инфекции. Попадая в кровяное русло, эти молекулы действуют через свои рецепторы на эндотелиальные клетки внутренней оболочки сосудов. В эндотелиальных клетках активируются гены, ответственные за синтез специальных “липких” молекул, которые обеспечивают прилипание к сосудистой стенке циркулирующих в крови гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Прилипание к эндотелию для клетки – первый шаг выхода из сосуда и мобилизации в очаг инфекции. Таким образом, ФНО помогает самим макрофагам, способствуя увеличению армии макрофагов в очаге инфекции. У самих макрофагов имеются рецепторы для ФНО, через которые он может активировать макрофаги,

посылая с поверхности этих клеток сигналы к ядру, после чего включаются разные гены, нужные для организации ответа на заражение (рис. 3).

Судите сами, правильно ли после этого называть макрофаги клетками-мусорщиками, при таком разнообразии продуцируемых ими молекул. По-видимому, названия “клетки-диспетчеры” или “сигнальные клетки” были бы уместнее, так как продукты активности макрофагов запускают и контролируют иммунный ответ и работу других участвующих в нем клеток [3, 4].

РОЛЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Хотя иммунный ответ запускает макрофаг, и Т-лимфоцитам не обойтись без сигнала активации, который макрофаг посылает к Т-лимфоцитам через молекулу интерлейкина-1, только лимфоциты имеют специальные рецепторы для распознавания чужеродных молекул, получивших название “антигены”, и только лимфоциты обеспечивают иммунный ответ. Одновременно два сигнала активации идут с поверхности Т-лимфоцитов к ядру: от антиген-распознающего рецептора и от рецептора, связавшего интерлейкин-1. Под действием этого двойного сигнала в геноме Т-лимфоцитов активируются гены как самого интерлейкина-2, так и гены рецепторов, специфичных для интерлейкина-2. После этого продукт Т-лимфоцитов интерлейкин-2 начинает воздействовать на клетки, в которых он и был синтезирован: в этих клетках активируется процесс деления и за счет этого усиливаются функции всей популяции Т-лимфоцитов, участвующих в специфическом иммунном ответе на данный антиген (рис. 4).

Характер иммунного ответа зависит от присутствия определенных цитокинов в микроокружении Т-лимфоцитов в момент распознавания антигена и

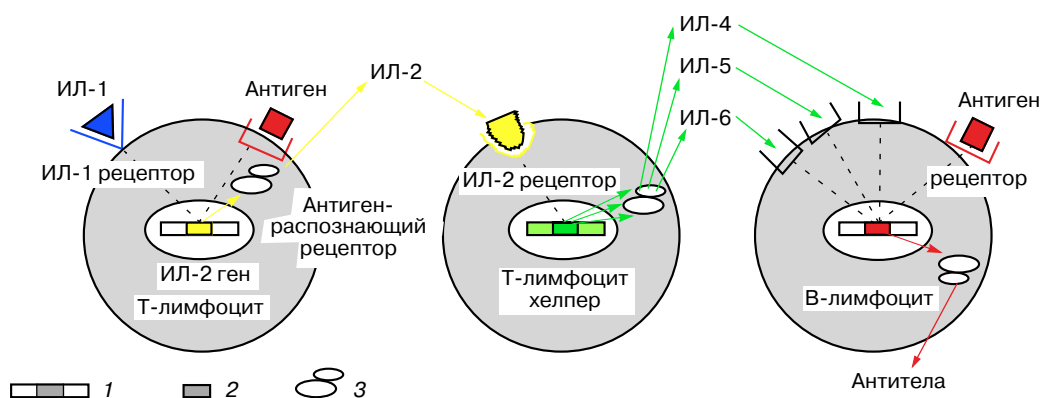


Рис. 4. Взаимодействие Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Получив два сигнала активации: от макрофага интерлейкин 1 (ИЛ-1) и от распознавания антигена, Т-лимфоциты начинают синтезировать и секретировать свой цитокин – интерлейкин-2 (ИЛ-2), который распознается их же рецепторами и служит сигналом продукции следующей серии интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6). Под влиянием этих интерлейкинов и второго сигнала активации от распознавания антигена В-лимфоциты превращаются в антитела-продуктенты. 1 – геном клетки, 2 – активированные гены, 3 – рибосомы.

активации. Если в этот момент в окружающей среде преобладает интерлейкин-4, клетки Т-лимфоцитов превращаются в активированных Т-хелперов (помощников) и начинают синтезировать тот же интерлейкин-4, а также интерлейкины-5,6,7,10. Эти интерлейкины активируют через соответствующие рецепторы деление В-лимфоцитов, их созревание в плазматические клетки и начинающийся синтез специфических для данного антигена антител – иммуноглобулинов. Это объясняет, почему в данном случае Т-лимфоциты выступают в роли Т-хелперов, то есть помощников В-лимфоцитов в их основном деле – наработке запаса защитных молекул – антител (рис. 4).

Нередко в момент контакта с антигеном в окружении Т-лимфоцитов преобладает другой цитокин – гамма-интерферон. Молекулы интерферона принято дополнительно обозначать буквами греческого алфавита (альфа, бета и гамма) в зависимости от клеток продуцентов (лейкоциты, фибробласты, лимфоциты). Если гамма-интерферон превалирует, то активация идет по другому пути: Т-лимфоциты начинают продуцировать еще большие количества гамма-интерферона, а также молекулы фактора некроза опухолей и другие цитокины, участвующие в клеточном иммунном ответе – в иммунном воспалении. В последнем случае Т-лимфоциты выступают в качестве помощника макрофагов, так как их продукт (гамма-интерферон) призван активировать функции макрофагов в борьбе с микробами-паразитами. Название “интерферон” происходит от глагола “интерферировать”, то есть вступать в противоречие, в борьбу. В данном случае гамма-интерферон не сам борется с микробами, а повышает антимикробную активность макрофагов. В клеточном иммунном ответе основную роль играют активированные макрофаги и Т-лимфоциты. Среди Т-лимфоцитов существует разновидность цитотоксических Т-клеток, которые называют еще Т-киллерами (убийцами) за способность убивать другие клетки, в том числе клетки, зараженные вирусами и другими микробами.

Но и этим не исчерпываются возможные функции Т-лимфоцита. Т-лимфоциты держат весь иммунный ответ под контролем, не допуская чрезмерной активации отдельных иммунокомпетентных клеток, которая чревата осложнениями. Инструментами такого контроля служат цитокины, способные не только активировать (усиливать), но и подавлять (ингибировать) функции других клеток. Так, интерлейкин-4, активатор В-лимфоцитов, ответственных за синтез антител, является ингибитором клеточного иммунного ответа, подавляет синтез гамма-интерферона. Гамма-интерферон, со своей стороны являясь активатором макрофагов, стимулирующим продукцию всех воспалительных цитокинов (интерлейкины-1,6 и фактор некроза опухолей), в то же время способен ингибировать продукцию интерлейкина-4 и зависящие от этого

цитокина процессы биосинтеза антител. Некоторые продукты Т-лимфоцитов, например, интерлейкин-10, выполняют сугубо ингибиторные функции. Так, интерлейкин-10 способен затормозить синтез всех воспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-1, фактора некроза опухолей, гамма-интерферона и даже свой собственный синтез. В связи с этим, в противоположность воспалительным цитокинам, он получил название противовоспалительного [2].

Между Т-лимфоцитами и макрофагами существует двусторонняя связь, в динамике развития иммунного ответа протекают цитокиновые диалоги. Первые получают от макрофагов сигнал активации в виде молекулы интерлейкина-1, для восприятия которого имеют на поверхности соответствующие рецепторы. От рецепторов идет сигнал активации генов Т-лимфоцитов, заведующих синтезом интерлейкина-2 и гамма-интерферона. Рецепторы Т-лимфоцитов распознают интерлейкин-2, а после того, как последний садится на рецептор, от него поступает сигнал дальнейшей активации синтезов в клетках Т-лимфоцитов и начала деления клетки. Что касается гамма-интерферона, то эти молекулы направляются в виде ответного послания макрофагу, на поверхности которого эту молекулу ждут соответствующие рецепторы. Гамма-интерферон не зря называется макрофаг-активирующим фактором. Связавшись со своим рецептором на внешней поверхности клетки макрофага, он посылает к ядру этой клетки сигналы активации нескольких десятков генов, в том числе гена, ответственного за синтез интерлейкина-1. В результате Т-лимфоциты получают от активированного макрофага новую порцию активирующих их молекул интерлейкина-1 (рис. 5).

КАК ОРГАНИЗМ ЗАЩИЩАЕТСЯ ОТ БАКТЕРИЙ

Место проникновения бактерий в организм, как мы уже знаем, называется входными воротами инфекции. Прямо во входных воротах на борьбу с бактериями поднимаются фагоцитирующие клетки – гранулоциты и макрофаги. Первый сигнал мобилизации эти клетки получают от самих бактерий-агрессоров в виде молекул их токсинов. Одновременно с фагоцитозом бактерий макрофаги начинают синтезировать и выделять воспалительные цитокины – интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и другие. Под влиянием цитокинов усиливается прилипание циркулирующих лейкоцитов к эндотелию сосудов, их выход из сосудов и мобилизация в очаг инфекции. Те же цитокины усиливают антибактериальную активность фагоцитов. Если фагоцитирующие клетки не справляются с очищением очага инфекции от бактерий, интерлейкин-1 выполняет роль межклеточного сигнала, вовлекающего в процесс активации Т-лимфоциты и включающего механизмы специфического иммунного ответа [1].

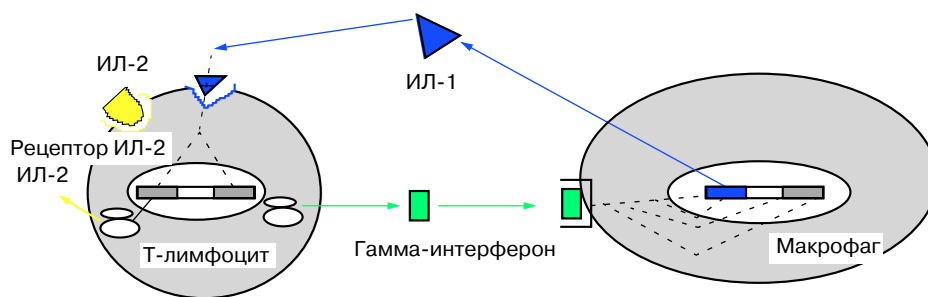


Рис. 5. Взаимодействие Т-лимфоцита и макрофага – цитокиновый диалог.

Для лимфоцита сигналом активации служит молекула интерлейкина-1 (ИЛ-1), которую синтезирует и секретирует макрофаг. Активированный Т-лимфоцит начинает продуцировать интерлейкин-2 (ИЛ-2) для собственной дальнейшей активации и гамма-интерферон – активатор макрофагов. Условные обозначения, как на рис. 4.

Активированные Т-лимфоциты пополняют ресурсы воспалительных цитокинов, синтезируя гамма-интерферон, активирующий макрофаги. Существенную помощь фагоцитирующим клеткам в борьбе с бактериями оказывают продукты В-лимфоцитов – специфические антитела-иммуноглобулины. Взаимодействуя с антигенами бактерий, антитела как бы подготавливают бактерии в пищу фагоцитам, делают их более удобоваримыми. Кроме того, специфические антитела против бактериальных токсинов расправляются с последними самостоятельно: токсин, связавшийся со своими специфическими антителами, утрачивает токсичность и больше не представляет опасности для организма. Особая разновидность образующихся при специфическом иммунном ответе антител, способных выходить на поверхность слизистых оболочек, обеспечивает местную защиту слизистых оболочек, не допускает внедрения бактерий через эти входные ворота, мешает бактериям прикрепиться к эпителиальным клеткам.

КАК ОРГАНИЗМ ЗАЩИЩАЕТСЯ ОТ ВИРУСОВ

Такие же специфические антитела на поверхности слизистых оболочек защищают организм и от внедрения вирусов, если они направлены против антигенов вирусов. Встречаясь с вирусом в крови или межклеточных пространствах, специфические антитела способны обезвредить этот вирус. Однако особенность вируса как паразита состоит в том, что он предпочитает внутриклеточный паразитизм, то есть жизнь и размножение исключительно внутри клеток хозяина и за счет клеток хозяина. Как в таких условиях бороться против вируса-паразита? Остается два пути: или атаковать и убивать зараженные вирусами клетки вместе с вирусами, или каким-то образом воспрепятствовать внутриклеточному размножению вирусов, если не удалось помешать внедрению вирусов во входных воротах. По первому пути идут разные типы цитотоксических клеток-киллеров, защищающие организм от вирусов. Распознав на поверхности зараженной

клетки чужеродные антигены, клетки-киллеры впрыскивают в такую клетку-мишень содержимое своих цитоплазматических гранул, куда входит фактор некроза опухолей, протеолитические и липолитические ферменты и другие молекулы, повреждающие клетку-мишень. Результатом атаки киллера, как правило, является гибель клетки-мишени вместе с внутриклеточными паразитами. Правда, гибель и разрушение собственных клеток организма не безразлична для его жизнедеятельности. При некоторых вирусных инфекциях такого рода защитные реакции приносят больше вреда, чем пользы [1].

Другой механизм защиты против вирусов – молекулярный. Ответственные за противовирусную защиту молекулы получили название “интерфероны”, которое отражает их способность интерферировать, то есть противодействовать процессам биосинтеза вирусных частиц в клетке хозяина. Интерферон синтезируется клеткой-продуцентом в ответ на заражение вирусом. Клетка-продуцент выделяет (секретирует) молекулы интерферона, которые соединяются с соответствующими рецепторами на поверхности клеток, зараженных вирусом. Как в любом другом случае, взаимодействие цитокина (в данном случае интерферона) со своим специфическим рецептором влечет за собой передачу внутриклеточного сигнала к ядру клетки. В клетке включаются гены, ответственные за синтез белков и ферментов, препятствующих самовоспроизведению вируса в этой клетке. Таким образом, интерферон блокирует биосинтез вирусных частиц в зараженной клетке. Это позволяет использовать препараты интерферона в качестве лечебных при вирусных инфекциях [1].

Клеточные и молекулярные механизмы при защите от вирусов, как и при защите от бактерий, работают согласованно, приходя на помощь друг другу. Молекулы интерферонов, кроме противовирусного действия, оказывают влияние на функции защитных клеток. Гамма-интерферон, как уже было сказано выше, является активатором макрофагов.

Активированные гамма-интерфероном макрофаги могут пополнить армию клеток-киллеров, но только при участии специфических противовирусных антител, которые образуют своеобразные мостики между макрофагами и зараженными клетками-мишенями. Специфический ответ на вирусные антигены неизбежно вовлекает популяцию Т-клеток-помощников, которые в ответ на активацию начинают усиленно синтезировать и секретировать интерлейкин-2. А этот цитокин известен своей способностью резко активизировать клетки-киллеры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так работает круговая порука клеток и молекул, защищающих наш организм от бактерий и вирусов. Среди защитных клеток и молекул немало дублеров, способных выполнять одни и те же функции. Клетки, связанные друг с другом посредством цитокинов, образуют своеобразную сеть, которая служит для многоканальной передачи сигналов от клетки к клетке, обеспечивает восприятие этих сигналов и соответствующий ответ. Информация от клетки к клетке передается в виде молекулы цитокина. Восприятие такой информации гарантируется наличием на поверхности клетки соответствующего

рецептора, от которого сигнал передается к ядру клетки и реализуется за счет включения определенных генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ройт А.* Основы иммунологии (пер. с англ.). М.: Мир, 1991. 328 с.
2. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А.* Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992. 256 с.
3. *Фрейдлин И.С.* Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984. 272 с.
4. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 340 с.

* * *

Ирина Соломоновна Фрейдлин, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова, руководитель отдела иммунологии НИИ экспериментальной медицины РАМН, автор более 200 научных работ, соавтор двух учебников. Область научных интересов: фундаментальная и прикладная иммунология.