

МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ СВЯЗАНЫ С ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СОСТОЯНИЕМ И ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ГЕНОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО И ИММУННОГО ИНТЕРФЕРОНОВ

Соколова Т.М.¹, Федорова Н.Е.¹, Меджидова М.Г.¹,
Терехов С.М.², Урываев Л.В.¹, Куш А.А.¹

¹ Лаборатория энзимологии и лаборатория клеточной инженерии ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

² Медико-генетический центр РАМН, Москва

Резюме. Выявлена прямая связь динамики развития инфекционного процесса и уровня клеточной резистентности к ЦМВ с высокой транскрипционной активностью генов IFN α и индукцией транскрипции гена IFN γ в диплоидных фибробластах человека. Показано, что регуляция транскрипции мРНК IFN α позитивно ассоциирована с синтезом клеточной ДНК. В то же время активность генов IFN β и IFN γ в 3-х исследованных линиях фибробластов человека находится на низком уровне и не повышается в фазе синтеза ДНК. Уровни транскрипции генов IFN α в диплоидных фибробластах человека (ФЛЭЧ 110044), синхронизированных в состоянии покоя (G_0) или в фазе синтеза ДНК (S), существенно отличаются: в делящихся клетках уровни экспрессии генов IFN α в 100 раз выше, чем в покоящихся. Форма развития ЦМВ-инфекции в покоящихся фибробластах характеризуется как продуктивная или острая. Наоборот, в активно пролиферирующих клетках наблюдается задержка вирусных синтезов и отсрочка клеточной гибели. Остановка репликации ЦМВ в какой-то мере моделирует состояние латентной инфекции и ассоциирована с высокой транскрипционной активностью генов IFN α . В резистентной к ЦМВ линии фибробластов кожи взрослого человека (ФКЧ-1608) исходные и индуцируемые уровни транскрипции мРНК IFN α в 10 раз выше, чем в высокочувствительной линии фибробластов легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ-977). Кроме того, в клетках, резистентных к вирусу, на раннем сроке инфекции происходит кратковременная индукция транскрипции мРНК IFN γ , которая отсутствует в высокочувствительных клетках. На поздних сроках инфекции (24-48 ч) в чувствительных клетках (ФЛЭЧ 977 и 110044) ЦМВ частично подавляет транскрипцию мРНК IFN α . Механизмы клеточной резистентности и контроля развития ЦМВ-инфекции в диплоидных фибробластах человека преимущественно связаны с генной активностью IFN α и индукцией IFN γ . Участие генов IFN β в защите диплоидных фибробластов человека от ЦМВ не обнаружено.

Адрес для переписки:

Соколова Татьяна Михайловна
123098, Москва, ул. Гамалеи, 16,
ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН,
Лаборатория энзимологии.
Тел.: (499) 190-30-58.
Факс: (499) 190-28-67.
E-mail: tmsokolovavir@mail.ru

Ключевые слова: фибробласты человека, транскрипция мРНК интерферонов, цитомегаловирусная инфекция.

Sokolova T.M., Fedorova N.E., Medjidova M.G., Terekhov S.M., Uryvaev L.V., Kushch A.A.

MECHANISMS OF CELL RESISTANCE TO CYTOMEGALOVIRUS ARE CONNECTED WITH CELL PROLIFERATION STATE AND TRANSCRIPTION ACTIVITY OF LEUKOCYTE AND IMMUNE INTERFERON GENES

Abstract. Cytomegalovirus (CMV) infection in diploid human fibroblasts (HF) and levels of cell resistance to this virus were shown to be in direct correlation with high α -interferon (IFN α) gene activity and induction of IFN γ gene transcription. Regulation of IFN α mRNA transcription was revealed to be positively associated with cellular DNA synthesis. At the same time, activities of IFN β and IFN γ genes were at the constantly low level and were not induced in DNA-synthetic phase (S-phase) of the cells. Levels of IFN α mRNA synthesis are quite different for G₀- vs S-phase-synchronized HF110044 cell cultures: appropriate values for dividing cells (S-phase) proved to be 100-fold higher than in resting state (G₀). The mode of CMV infection in resting HF-cell could be considered either as acute, or a productive one. On the contrary, proliferating cells exhibited lagging viral syntheses and delayed cell death. Arrest of CMV replication may be, to some extent, comparable with latent infectious state, being associated with high production of IFN α . Both basal and induced levels of IFN α mRNA in CMV-resistant adult human skin fibroblast cells (HSF-1608) were 10-fold higher than in human embryo lung cell line (HELFL-977), which is highly sensitive to CMV. Moreover, a short-time induction of IFN γ genes was observed in resistant cells, whereas no such effect was noticed in highly sensitive cells. CMV reproduction in sensitive cell lines (HELFL-977 and HELFL-110044) partially inhibits IFN α mRNA transcription at the later stages of infection (24 to 48 hours). Thus, cellular resistance and control of CMV infection in diploid fibroblasts are associated predominantly with high transcription of IFN α gene, and with temporal induction of IFN γ gene. We did not reveal any participation of IFN β genes in protection of human diploid fibroblasts from CMV. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 4-5, pp 457-466)