

УДК 612.017.1

# Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии

В.Т. Ивашкин

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

## Basic concepts and statements of fundamental immunology

V.T. Ivashkin

**Цель обзора.** Млекопитающие обладают сложными механизмами защиты против экзогенных патогенов и внутренней опасности (злокачественный рост). Стратегия защиты базируется на наличии двух этапов защиты: неспецифического (иннатный иммунитет) и специфического (адаптивный иммунитет). В обзоре представлены основные понятия, касающиеся иннатных и адаптивных иммунных реакций и их взаимодействия.

**Современное состояние вопроса.** «Рабочими» компонентами неспецифической (иннатной) иммунной системы служат макрофаги, моноциты, дендритные клетки, природные киллерные клетки и нейтрофилы, которые распознают единые (консервативные) молекулы патогенов и молекулы, экспрессируемые собственными клетками в случаях их инфицирования или опухолевого перерождения. Клетки иммунной системы после контакта с «молекулами опасности» секретируют хемокины, которые направляют клетки воспаления в очаг поражения, и опасность ликвидируется объединенными действиями фагоцитарных клеток, цитотоксических клеток, цитокинов, белков острой фазы и комплемента.

Инструментами адаптивной иммунной системы служат Т- и В-лимфоциты. Т-клетки экспрессируют клонотипичные антигенные рецепторы, которые распознают пептидные фрагменты белковых антигенов, презентруемых молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) презентрующих клеток (дендритные клетки, макрофаги). Активация наивных Т-клеток происходит после получения сигнала от их антигенных рецепторов (сигнал 1), а также сигнала опасности от костимуляторных рецепторов (сигнал 2). Активация представляет собой дифференциацию в эффекторные клетки, способные в дальнейшем выполнять свои функции уже только в ответ на сигнал 1.

Адаптивные иммунные ответы на сигналы опасности (инфекционные или опухолевые) приобрета-

**The aim of review.** Mammals have complex mechanisms of protection against exogenous pathogens and internal threats (malignant proliferation). Strategy of protection is based on the presence of two stages of defense: nonspecific (innate immunodefense) and specific (adaptable immunodefense). In the review the basic concepts of innate and adaptable immune responses and their interaction are presented.

**State-of-the art.** «Operational» components of nonspecific (innate) immune system include macrophages, monocytes, dendritic cells, natural killer cells and neutrophils which distinguish uniform (conservative) molecules of pathogens and molecules expressed by cells of the host in case of infection or neoplastic transformation. Cells of immune system after exposure to “threat molecules” produce chemokines which recruit inflammatory cells to the focus of damage, and danger is liquidated by joint actions of phagocytic cells, cytotoxic cells, cytokines, proteins of acute phase and complement.

T- and B- lymphocytes acts as instruments of adaptable immune system. T-cells express clonotypical antigenic receptors which distinguish peptide fragments of protein antigens, presenting by molecules of the main histocompatibility complex (MHC) presenting cells (dendritic cells, macrophages). Activation of naive T- cells comes upon after reception of signal from their antigenic receptors (signal 1), and signal of danger from costimulatory receptors (signal 2). Activation represents differentiation in effector cells, further capable to carry out the functions in response only to signal 1.

Adaptable immune responses to signals of danger (infectious or neoplastic) get either inflammatory nature with involvement of cytotoxic T- cells, Th1-cells and natural killer cells, or antibody-producing nature with participation of Th2-and B-cells. Antibodies neutralize toxins and viruses, opsonize pathogens for phagocytosis and activate complement.

Differentiation of cells in towards Th1/Th2, effector functions of adaptable immune system and termination

ют или характер воспаления с участием цитотоксических Т-клеток, Th1-клеток и природных киллерных клеток, или антителопродуцирующий характер с участием Th2- и В-клеток. Антитела нейтрализуют токсины и вирусы, опсонизируют патогены для фагоцитоза и активируют комплемент.

Дифференциация клеток в направлении Th1/Th2, эффекторная функция адаптивной иммунной системы и терминация адаптивных иммунных ответов контролируются цитокинами, продуцируемыми Т-клетками и клетками иннатной иммунной системы.

**Заключение.** Неспецифическая (иннатная) и специфическая (адаптивная) иммунные системы взаимодействуют друг с другом и регулируют одна другую. Дендритные клетки и макрофаги занимают центральное место в иммунных ответах обеих систем. Т- и В-клетки служат участниками преимущественно адаптивных иммунных ответов, хотя некоторые типы Т-клеток несут функции неспецифических ответов.

**Ключевые слова:** иннатный (неспецифический) иммунитет, адаптивный (специфический) иммунитет, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки.

**М**лекопитающие обладают сложными и эффективными механизмами защиты против как экзогенных патогенов (вирусы, бактерии, грибы, паразиты), так и жизнеугрожающих эндогенных нарушений целостности организма (злокачественная трансформация). Эти механизмы включают примордиальные реакции «узнавай и разрушай» (неспецифический, иннатный, иммунитет; innate immunity), а также сложные реакции распознавания и селективного уничтожения, которые обладают исключительной специфичностью, многоуровневой регуляцией и памятью (специфический, адаптивный, иммунитет; adaptive immunity).

### Неспецифический (иннатный) иммунитет

В самом общем виде неспецифические иммунные механизмы построены на узнавании молекулярных блоков, присущих патогенным микроорганизмам. Эти «патогенные блоки» распознаются молекулярными комплексами макроорганизма, которые или прямо взаимодействуют с патогеном, или инициируют реакции, осуществляющие такое взаимодействие. Неспецифический иммунитет служит для защиты хозяина, не имевшего предшествующего взаимодействия с инфекционным агентом, т. е. до того, как появляется возможность для формирования специфического (адаптивного) иммунитета. Неспецифический иммунитет действует так же, как механизм предупреждения или механизм тревоги, который активирует компоненты специфического иммунитета на

of adaptable immune responses are controlled by cytokines produced by T-cells and cells of innate immune system.

**Conclusion.** Nonspecific (innate) and specific (adaptable) immune systems interreact with each other and adjust each other. Dendritic cells and macrophages play the central role in immune responses of both systems. T-and B-cells participate mostly in adaptable immune responses though types of T-cells have of non-specific response functions.

**Key words:** innate (nonspecific) immunodefence, adaptable (specific) immunodefence, macrophages, dendritic cells, T-cells, B-cells.

самой ранней стадии инфекционного воздействия. Примерами эффекторов неспецифического иммунитета служат: дефензины — простые пептиды, обнаруженные в коже и слизистых оболочках, атакующие бактерии, грибы и вирусы; макрофаги — поглощающие и убивающие микробов, система комплемента — реагирующая на микробы без их предварительной экспозиции.

Ответ на липополисахариды (LPS) — молекулы, присущие исключительно грамотрицательным бактериям, наиболее нагляден в понимании действия неспецифического иммунитета. Даже исчезающе малые концентрации LPS обнаруживаются связывающими белками, CD14 и толл-подобным рецептором 4 (toll-like receptor 4) — рис. 1. Взаимодействие LPS с этими компонентами неспецифической иммунной системы «заставляет» макрофаги посредством активатора транскрипции NFκB синтезировать и секретировать цитокины (инициируют воспаление) и ферменты (увеличивают клиренс микробов). Эти начальные реакции служат средством не только ограничения влияния инфекции, но и инициации специфического, или адаптивного, иммунного ответа.

Неспецифический иммунитет — наиболее древний и консервативный механизм защиты от патогенов. Его принципиальные компоненты сохранены на всем пути эволюции живых существ от *Drosophila* до человека. Примордиальный защитный комплекс охватывает клетки, способные уничтожать «внешних агрессоров», такие как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки (DC), и субпопуляцию лимфоцитов — природных киллеров (NK). В этом участвует система

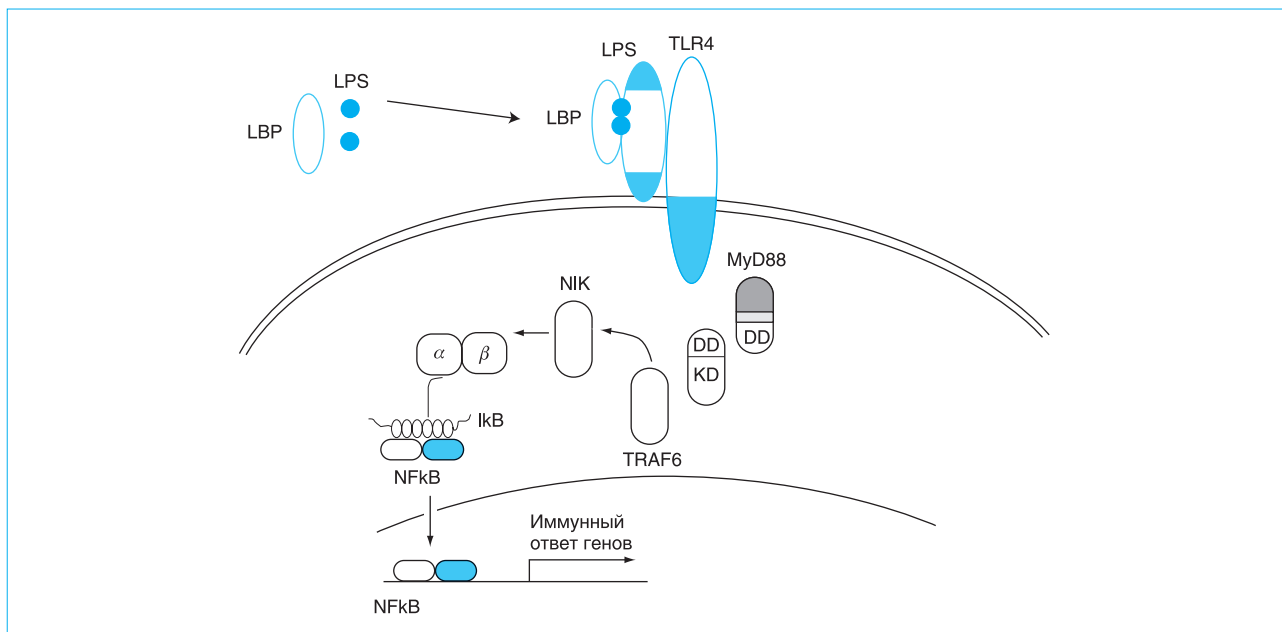


Рис. 1. Консервативный механизм неспецифического (иннатного) иммунитета. Комплекс, включающий липопротеин-связывающий протеин (LBP) + липополисахариды (LPS) + связывающий протеин CD14, связывается с толл-подобным рецептором 4 (TLR4). Далее происходит последовательное взаимодействие ряда цитоплазматических белков, включающих: киназу MyD88; киназу, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 (IRAK); фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF $\alpha$  (TRAF6); киназу, индуцирующую ядерный фактор транскрипции (NIK); киназу ингибитора  $\kappa$ B (IKK); ингибитор  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) и ядерный фактор  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B). Ядерный фактор транскрипции в ядро и индуцирует транскрипцию генов иммунного ответа. Другие сокращения: DD – домен смерти; KD – киназный домен

жесткого распознавания компонентов микроорганизмов, к которым относятся липополисахариды, липопротейны, гликолипиды, флагеллин, бактериальная ДНК, и эндогенных лигандов (белки теплового шока, высвобождаемые при повреждении или некрозе клеток организма хозяина) – см. рис. 1.

Появление в «окрестности» иммунных клеток липополисахаридов, липопротейнов, гликолипидов, флагеллина, бактериальной ДНК и белков теплового шока приводит к активации моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и DC. Результатом такой активации служит направленное разрушение активирующего микроорганизма, инфицированной или опухолевой клетки фагоцитами или высвобождение цитотоксических агентов (рис. 2).

Второй тип системы распознавания в неспецифической иммунной системе представлен набором активируемых рецепторов на NK-клетках, которые «измеряют» изменения в клетках хозяина, означающие опасность, например инфекцию или опухолевую трансформацию. Такие «природные цитотоксические рецепторы» включают NKG2D и NKp46: первый из этих рецепторов распознает стресс-индуцируемую молекулу MICA, концентрация которой возрастает в опухолях и инфицированных вирусом клетках, второй – идентифицирует вирусный гемагглютинин. Лиганд-рецепторное взаимодействие указанных молекул сопровождается уничтожением NK-клет-

ками инфицированных или опухолевых клеток в организме хозяина. NK-клетки экспрессируют также стимулирующие и ингибирующие рецепторы (киллерный иммуноглобулинподобный рецептор – KIR и CD94), которые детектируют изменения в содержании молекул класса I главного комплекса гистосовместимости (MHC), которые возникают в периоды количественно измененного синтеза белка, например, при опухолевой трансформации или вирусной инфекции (рис. 3).

### Воспалительная реакция

Воспаление в самом общем понимании представляет собой мобилизацию и эффекторную активацию компонентов неспецифической иммунной системы в ответ на сигналы «опасности». Воспаление инициируется совокупностью полипептидных химических мессенжеров, продуцируемых активированными клетками неспецифической иммунной системы, а также патоген-инфицированными и опухолевыми клетками. Такие химические мессенжеры включают хемокины и цитокины, которые быстро диффундируют из тканей в циркуляторное русло. Хемокины охватывают такие молекулы, как MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$  (макрофагальные воспалительные протеины  $\alpha$  и  $\beta$ ), интерлейкин-8 и RANTES (regulated on activation, normal, T-cell expressed, and secreted); последний участвует в регуляции миграции

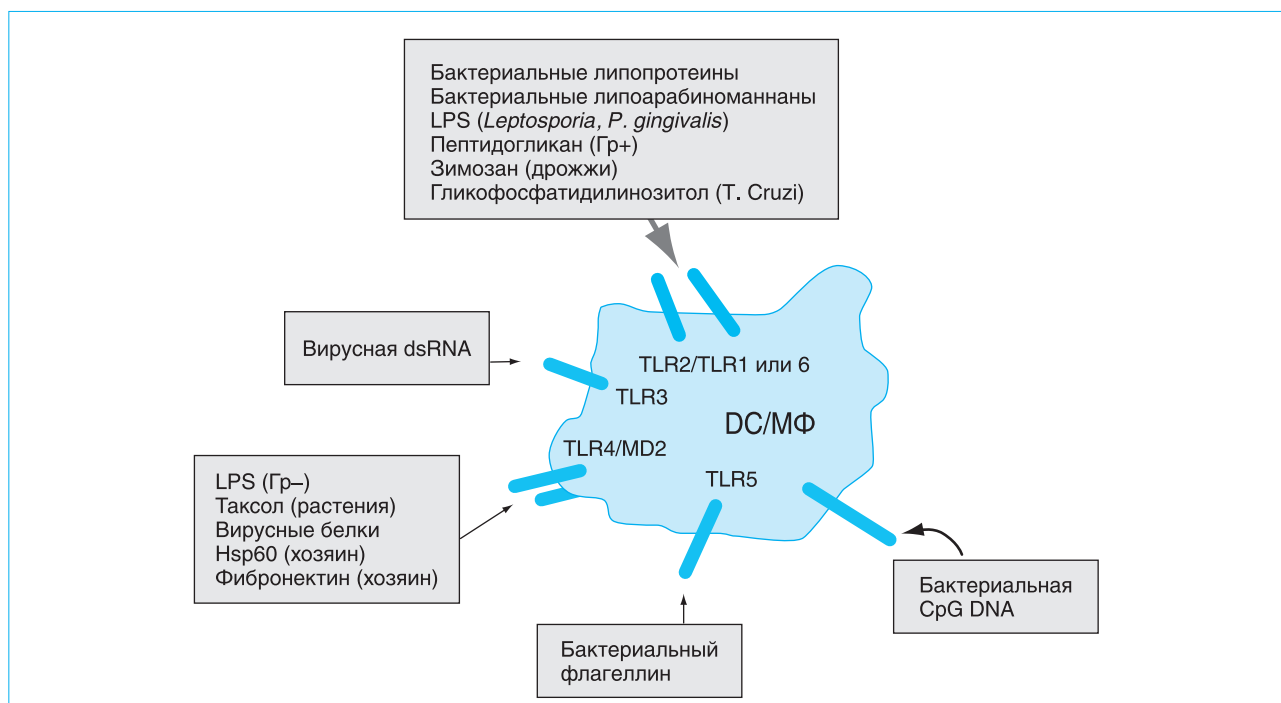


Рис. 2. Распознавание опасности иммунной системой. Консервативные патоген-ассоциированные молекулы благодаря изменениям, вызываемым ими на поверхности клеток, распознаются дендритными клетками (DC) или макрофагами (МФ). Толл-подобные рецепторы (TLR) дендритных клеток и макрофагов распознают вирусные и бактериальные компоненты, а также молекулы, высвобождаемые клетками хозяина в результате стресса (белки теплового шока, Hsp60; фибронектин)

Т-лимфоцитов. Провоспалительные цитокины включают гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), тумор некротизирующий фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 и интерфероны IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ .

Основная функция хемокинов и цитокинов состоит в привлечении дополнительных клеток воспаления из других областей организма. Хемокины направляют моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, несущие необходимые хемокиновые рецепторы, к месту нахождения инфекционно-

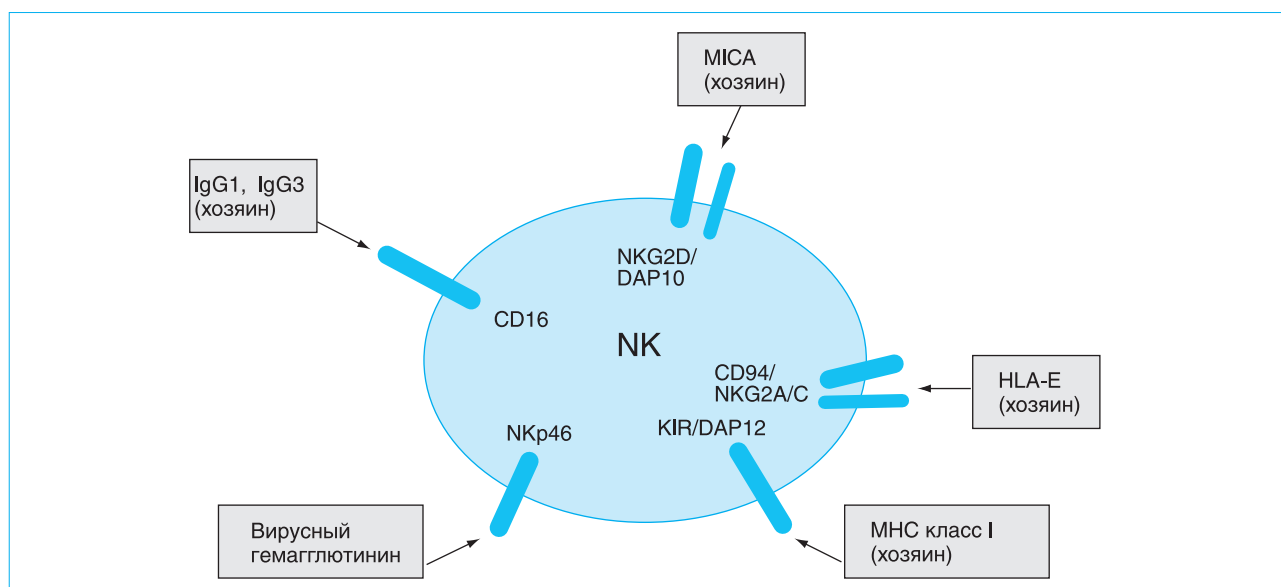


Рис. 3. Распознавание опасности иммунной системой. Цитотоксические рецепторы на природных киллерных (NK) клетках распознают: вирусные продукты; изменения в экспрессии молекул I класса главного комплекса гистосовместимости, означающие опасность; Fc фрагменты антител IgG1 и IgG3; стресс-индуцируемую молекулу MICA. Другие сокращения: KIR – киллерный иммуноглобулинподобный рецептор

го очага или метастазов. Цитокины активируют синтез и высвобождение растворимых антимикробных агентов, таких как комплемент и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок и манноза-связывающий лектин). Цитокины также стимулируют рост, дифференцировку и активность эффекторных клеток неспецифической иммунной системы. Нейтрофилы и макрофаги (инфильтрирующие ткани моноциты) интернализуют и элиминируют бактерии посредством фагоцитоза. НК-клетки непосредственно уничтожают инфицированные вирусом и опухолевые клетки посредством индукции апоптоза. Белки острой фазы и комплемент связываются с микроорганизмами и тем самым превращают последние в мишени для разрушения и фагоцитоза. Интерфероны нарушают репликацию вирусов.

Все указанные эффекторные функции осуществляются до тех пор, пока стимулирующая патогенная структура не подвергается разрушению и удалению, после чего противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), индуцируют прекращение неспецифических иммунных ответов и активацию репарации ткани и ремоделирование энзимов и белков. В тех случаях, когда названные иммунные эффекторные функции оказываются недостаточными или несостоятельными, наблюдается продолжение воспалительной реакции, принимающей хроническое течение и вызывающей повреждение тканей, рубцевание или фиброз, что отчетливо видно на примере деструкции суставов при ревматоидном артрите или фиброзе и циррозе при хроническом гепатите.

Неспецифические иммунные реакции осуществляются в пределах секунд после детекции опасности. Они являют собой регулярные взаимодействия у здорового индивидуума в объеме всего организма, однако их интенсивность наиболее высока в местах быстрой смены клеток (высокая вероятность мутаций) или в органах, постоянно подвергающихся воздействию чужеродных антигенов (желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, матка). Однако в реальной жизни практически невозможно определить, с какой частотой происходят эти взаимодействия неспецифической иммунной системы и какие органы и ткани служат местами, наиболее подверженными воспалительным реакциям.

### Специфический (адаптивный) иммунитет

Микроорганизмы, попадающие в кровь или в любой орган «стерильного» организма, встречаются с тесно интегрированными клеточными и гуморальными системами иммунитета. Клеточный иммунитет, инструментами которого служат Т-лимфоциты, макрофаги и природ-

ные киллерные клетки, прежде всего направлен на отыскание и уничтожение внутриклеточно локализованных патогенов. Клеточные иммунные механизмы обеспечивают защиту организма от всех классов инфекционных агентов, включая большинство вирусов, многие бактерии (например, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Listeria*, *Salmonella*, *Mycobacterium*), паразитов (например, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*).

Реакция иммунной защиты начинается с активации Т-лимфоцитов макрофагами и В-лимфоцитами, которые представляют рецепторам Т-клеток инородные антигены одновременно с антигеном собственного главного комплекса гистосовместимости. Активированные Т-клетки в целях уничтожения инфекции могут действовать в нескольких направлениях. Цитотоксические Т-клетки могут прямо атаковать и лизировать клетки хозяина, экспрессирующие на своей поверхности инородные антигены. Хелперные Т-клетки стимулируют пролиферацию В-клеток и продукцию иммуноглобулинов. В- и Т-клетки сообщаются друг с другом посредством множества сигналов; часто такие сообщения осуществляются одновременно несколькими сигналами. В частности, сочетанная стимуляция лигандом CD40-CD40 усиливает ответы В-клеток, а сочетанная стимуляция посредством B7-CD28 необходима для активации CD4+ хелперных клеток.

Т-клетки вырабатывают цитокины (например, интерфероны), которые непосредственно угнетают рост патогенов или стимулируют их элиминацию макрофагами и цитотоксическими клетками. Цитокины усиливают также иммунитет макроорганизма посредством стимуляции воспалительного ответа (лихорадка, продукция сывороточных компонентов острой фазы, лейкоцитоз). Цитокины не всегда манифестируют свои эффекты только благоприятным для организма ответом; они могут индуцировать возникновение синдромов септического и токсического шока.

Ретикулоэндотелиальная система охватывает фагоцитарные клетки, происходящие из моноцитов и локализованные в печени (клетки Купфера), легких (альвеолярные макрофаги), селезенке и почках (мезангиальные клетки), мозге (микроглия) и лимфатических узлах. Функция макрофагов состоит в элиминации микроорганизмов из системы циркуляции. Тканевые макрофаги и полиморфные лейкоциты способны уничтожить микроорганизмы без других вспомогательных механизмов, однако их эффективность существенно возрастает после предварительной опсонизации (от греческого: «подготовить для еды») патогенов компонентами системы комплемента, такими как C3b, и/или антителами.

Внеклеточные патогены, включая большинство инкапсулированных бактерий (окруженных сложным полисахаридным слоем), нейтрализуют-

ся гуморальной иммунной системой, включающей антитела, каскад комплемента и фагоцитарные клетки. Антитела (иммуноглобулины) представляют собой сложные гликопротеиды, продуцирующиеся зрелыми лимфоцитами, циркулирующие в жидких средах организма и секретируемые слизистыми оболочками. Антитела избирательно распознают и связывают инородные антигены. Наиболее впечатляющей особенностью иммунной системы выступает ее способность генерировать невероятное разнообразие антител, направленных на узнавание фактически любого чужеродного антигена. Помимо исключительной специфичности по отношению к антигенам, антитела различаются структурно и функционально: IgG преобладают в системе циркуляции и сохраняются много лет после встречи с антигеном; IgM наиболее рано формируют специфический ответ на инфекции; секреторные IgA обеспечивают иммунитет поверхностей слизистых оболочек, а мономерные IgA циркулируют в крови; IgE участвуют в патогенезе аллергических и паразитарных заболеваний. Антитела могут непосредственно нарушать функцию внедрившегося микроорганизма, нейтрализовать секретируемые токсины и ферменты, облегчать удаление антигенов (инвазивных патогенов) фагоцитарными клетками.

Имуноглобулины участвуют в клеточно-опосредованном иммунитете благодаря реализации антителозависимых клеточных цитотоксических функций определенными Т-лимфоцитами. Антитела также способствуют отложению компонентов комплемента на поверхности патогена.

Система комплемента представляет группу сывороточных протеинов, действующих как кооперативный, саморегулирующийся каскад ферментов, способных оседать на поверхности инвазивных микроорганизмов — и в ряде случаев разрушать. Некоторые из этих поверхностно осаждающихся протеинов (например, С3b) могут действовать как опсонины при разрушении микробов фагоцитами. Конечные компоненты системы комплемента (С7, С8 и С9) могут непосредственно уничтожать некоторые инвазивные бактерии (в частности, *Neisseria*) посредством образования комплексов с мембранами бактерий и нарушения целостности бактериальной мембраны, что приводит к бактериолизису. Другие компоненты комплемента, например С5а, действуют как хемоаттрактанты по отношению к полиморфно-клеточным нейтрофилам.

Активация комплемента и образование его депозитов осуществляются одним из двух механизмов или обоими: классический путь включает первичную активацию иммунными клетками, а альтернативный путь — активацию посредством микробных компонентов, нередко без участия антител. Полиморфно-клеточные лейкоциты несут на себе рецепторы как для антител, так

и для С3b, что позволяет как антителам, так и комплементу совместно осуществлять элиминацию инфекционных агентов. Полиморфно-ядерные нейтрофилы — короткоживущие лейкоциты, поглощающие и уничтожающие инвазивные бактерии — первыми прибывают в места воспаления «по зову» хемоаттрактантов, таких как С5а. Нейтрофилы накапливаются в месте воспаления благодаря адгезии с клеточными адгезионными молекулами, экспрессируемыми эндотелиальными клетками. Эти клеточные адгезионные молекулы представляют собой рецепторы эндотелиальных клеток или селектины (CD62, ELAM-1); их экспрессия индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как TNF $\alpha$  и IL-1. Связывание этих селективных молекул со специфическими рецепторами полиморфно-ядерных лейкоцитов заканчивается прикреплением нейтрофилов к сосудистому эндотелию. Далее цитокины усиливают синтез и экспрессию эндотелиальными клетками межклеточных адгезионных молекул класса I (ICAM I); последние связываются с  $\beta_2$ -интегринами на поверхности полиморфно-ядерных лейкоцитов и облегчают тем самым их диапедез в экстравазальный компартмент, где они потенцируют воспаление посредством других молекул, в частности конечных продуктов каскада арахидоновой кислоты.

Возвращаясь к более частным вопросам специфического иммунитета, следует напомнить, что если микроорганизм или опухоль преодолевают защитные механизмы неспецифического иммунитета за счет экспрессии надпорогового уровня антигенов, то воспаление не разрешается и происходит инициация специфической иммунной системы. При этом первый и решающий шаг состоит в активации Т-лимфоцитов. Наивные, не контактировавшие с антигенами, Т-клетки циркулируют между кровью и периферической лимфоидной тканью как малые неактивные клетки с конденсированным хроматином, небольшим числом органелл и минимальной метаболической и транскрипционной активностью. Они остаются в таком неактивном состоянии до их встречи с инфекционным агентом или другим сигналом опасности, что обычно происходит в лимфоидной ткани. Узнавание бактериального антигена или сигнала опасности сопровождается пролиферацией и дифференцировкой малых лимфоцитов в эффекторные лимфоциты, способные отвечать на инфекцию или опухолевую опасность.

Наивные Т-клетки могут активироваться только «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками (APC, antigen-presenting cells), способными захватывать, процессировать и экспонировать антиген на их клеточной поверхности. Функции антигенпрезентирующих клеток выполняют дендритные клетки, макрофаги и В-клетки; при этом DC способны также транспортировать

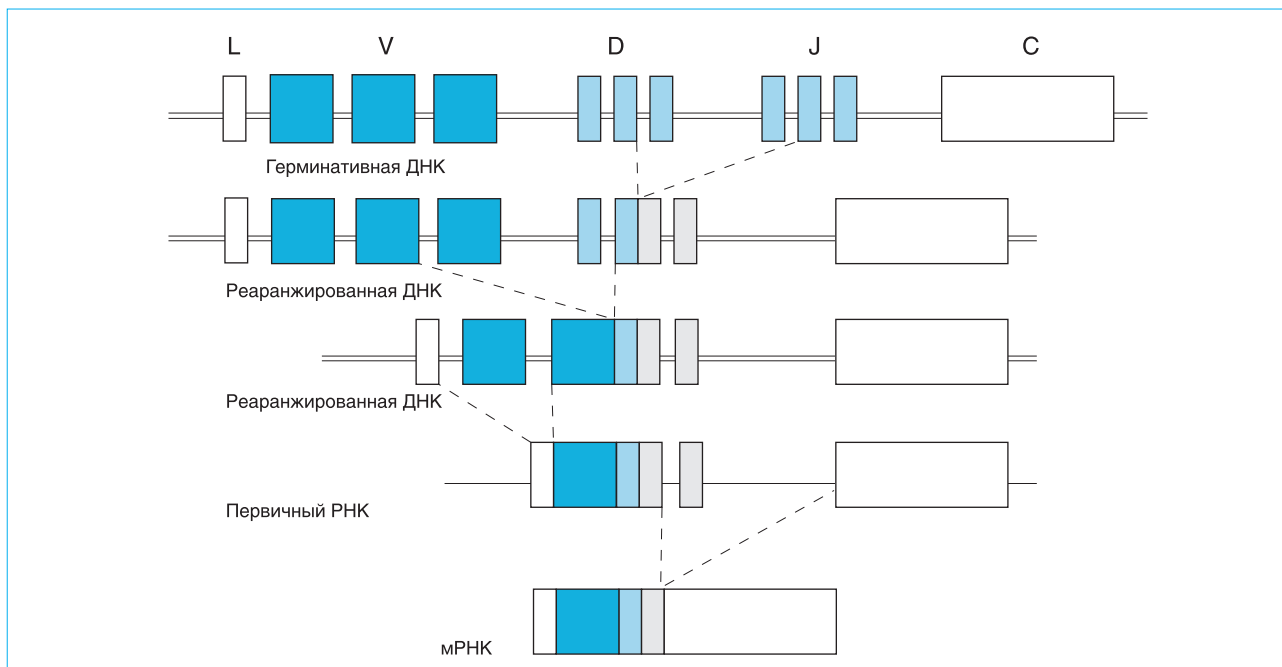


Рис. 4. Создание разнообразия антигенных рецепторов в Т- и В-клетках  
 Геномная (клоновая) ДНК, кодирующая антигенные рецепторы Т-клеток (TCR) и антигенные рецепторы В-клеток (иммуноглобулины; Ig), состоит из множества генных сегментов, кодирующих переменную (V), диверсификационную (D), соединительную (J) и константную (C) части этих молекул. Легкие цепи Ig и  $\alpha$ -цепи TCR не содержат генные D-сегменты. В период созревания Т- или В-клетки соматические рекомбинации приводят к соединению D- и J-генных сегментов и удалению промежуточных участков ДНК (штриховые линии). Вслед за этим происходит соединение V- и DJ-генных сегментов. Сплайсинг первичного транскрипта RNA сопровождается соединением VDJ-сегмента с генным сегментом C и ведущей последовательностью Z. Варибельное соединение генных сегментов, краевое добавление нуклеотидов при соединении генных сегментов, соматические гипермутации и варьирующее спаривание  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей TCR или тяжелых и легких цепей Ig приводят к дальнейшему разнообразию этих рецепторов

антигены в разные регионы лимфоидных тканей, насыщенных Т-клетками. APC разрушают пептидные связи белковых антигенов и превращают их в короткие пептиды; последние экспонируются на поверхности APC в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Молекулы МНС характеризуются выраженным полиморфизмом, что позволяет представлять пептиды-антигены в очень широком диапазоне. Т-клетки распознают комплекс «антиген—молекула МНС» посредством высокоспецифических клонотипичных Т-клеточных рецепторов (TCR). В период развития Т-клетки создается огромное разнообразие специфических TCR путем реаранжировки множества клональных генных сегментов, которые кодируют различные части молекул МНС (варибельную, диверсификационную, соединительную и константную). За этим следуют варибельное добавление нуклеотидов и гипермутация генов антигенных рецепторов в положениях, которые создают дополнительное разнообразие в антигенраспознающих участках этих молекул.

Таким образом, Т-клетки экспонируют крайнее разнообразие в антигенном распознавании. Эта способность достигает  $10^{16}$  возможных специфических

TCR, что обеспечивает иммунную систему бесконечно большим набором антигенспецифических эффекторных клеток (рис. 4). Однако это число существенно уменьшается за счет элиминации Т-клеток, чьи TCR не способны распознать молекулы собственного МНС (положительная селекция) или чьи TCR потенциально аутореактивны (отрицательная селекция). Процессы положительной и отрицательной селекции происходят в тимусе в период созревания Т-клеток.

Разные классы Т-клеток узнают внутриклеточно и внеклеточно локализующиеся антигены. Пептиды, получаемые из эндогенно синтезируемых антигенов, такие как аутопептиды или вирусные пептиды (в инфицированных клетках), «нагружаются» молекулами I класса МНС в эндоплазматическом ретикулуме и представляются на клеточной поверхности CD8+ Т-лимфоцитам; последние в типичных случаях уничтожают инфицированные или опухолевые клетки посредством индукции апоптоза (Fas- или гранзимопосредованного) и секреции IFN- $\gamma$ , который нарушает репликацию вирусов. Пептиды, получаемые из экстрацеллюлярных антигенов, которые интернализируются APC, «нагружаются» молекулами класса II МНС и представляются CD4+ Т-клеткам,

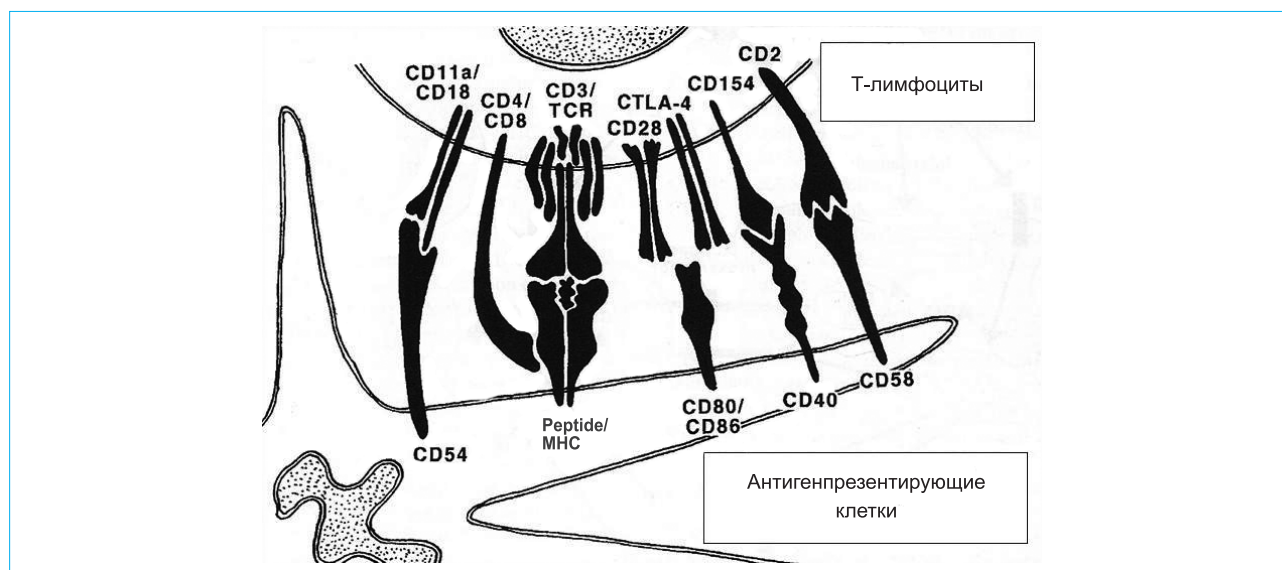


Рис. 5. Активация наивных Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками

Молекулярные взаимодействия, которые опосредуют активацию Т-лимфоцитов антигенпредставляющими клетками (АРС). Распознавание антигенов опосредуется взаимодействием рецептора Т-клетки (TCR) и корецептора CD4 или CD8 с парой пептид/главный комплекс гистосовместимости (МНС) на поверхности АРС. Костимуляция активности Т-клетки обычно сопряжена с контактом молекулы CD28 Т-клетки с молекулой CD80 (B7-1) или CD86 на мембране АРС. Лиганд-рецепторное взаимодействие между ТCR и АРС сопровождается суперэкспрессией на Т-клетке молекулы CD154, которая связывается с молекулой CD40 на АРС, результатом чего служит повышение экспрессии молекул CD80 и CD86. Неспецифические контакты между адгезионными молекулами CD54 (внутриклеточная адгезионная молекула-1, или ICAM-1) со стороны АРС и молекулами CD11a/CD18 (лимфоцитарный функциональный антиген-1, или LFA-1) Т-клетки и между молекулой CD58 (LFA-3) со стороны АРС и молекулой CD2 Т-клетки усиливают физическую связь между двумя клетками. Активация Т-клетки ведет к суперэкспрессии цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), который конкурирует с CD28 за связь с CD80 и CD86 и понижает уровень активации Т-клетки. Антигенспецифические взаимодействия с антигенпредставляющими клетками, у которых не экспонированы костимуляторные или адгезионные молекулы, сопровождаются анэргической инактивацией наивных Т-клеток, тогда как уже активированные эффекторные Т-клетки не нуждаются в костимуляции для их активации

которые, в свою очередь, активируют другие клетки специфического иммунного ответа.

Связывания Т-клеточных рецепторов с комплексами пептид/молекула МНС недостаточно для активации наивных Т-клеток без дополнительных сигналов. Более того, такое «чистое» взаимодействие вызывает инактивацию Т-клеток — процесс, известный как анергия, суть которого состоит в защите организма от нежелательного иммунного ответа против безвредных собственных антигенов. Полная активация наивных Т-клеток требует одновременного взаимодействия определенного набора дополнительных молекул Т-клеток с соответствующими (корреспондируемыми) костимуляторными молекулами антигенпредставляющих клеток, и такое взаимодействие индуцируется сигналами опасности, подавляемыми неспецифической иммунной системой. Семейство молекул В7 (CD80, CD86 и В7-гомолог) на АРС передает костимулирующие сигналы на Т-клетки посредством CD28 и индуцибельных костимулируемых рецепторов (ICOS). Дополнительно CD40 на АРС взаимодействует со своим лигандом на Т-клетке, CD154, что усиливает экспрессию В7. Последующие неспецифиче-

ские взаимодействия между адгезионными молекулами, локализованными на АРС и Т-клетке, сопровождаются усилением связи между этими двумя клетками (рис. 5).

При контакте TCR с парой пептид/МНС, продолжающемся больше порогового времени, наивная Т-клетка активируется и претерпевает клональную пролиферацию и дифференциацию в эффекторные клетки. Полная активация наивных Т-клеток длится 4–5 дней и сопровождается изменением набора поверхностных адгезионных молекул, которые направляют эффекторные Т-клетки из лимфоидных тканей на периферию в места локализации инфекции или опухолевой опасности. Эффекторные Т-клетки могут теперь отвечать различными способами на те же самые комплексы пептид/МНС самостоятельно без необходимости быть стимулированными.

### Эффекторные функции специфической иммунной системы

Дифференциация наивных Т-клеток в функциональные эффекторные клетки контролируется сигналами из неспецифической иммунной

системы (см. рис. 5). Секреция IL-12 и IL-18 макрофагами и дендритными клетками, IFN- $\gamma$  – NK-клетками способствует дифференцировке наивных клеток в CD8+ цитотоксические Т-клетки и CD4+ Т-хелперные клетки (Th1). IL-4 и IL-6 способствуют программированию дифференцировки Т-клеток в направлении CD4+ Th2-клеток. Появление Th1-клеток индуцируется, как правило, вирусами и внутриклеточными бактериями, тогда как содержание Th2-клеток возрастает под влиянием аллергенов и паразитарных (гельминты) патогенов. Th1-клетки секретируют IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$  и активируют макрофаги, но одновременно выполняют хелперную функцию в отношении продукции В-клетками комплементфиксирующих и вируснейтрализующих антител IgG2a изотипа. Напротив, Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13 и рассматриваются как истинные хелперные клетки, обеспечивающие дифференциацию В-клеток путем программирования их функции на основе секретируемых ими иммуноглобулинов – IgE, IgA, IgG1. Третья популяция CD4+ Т-клеток, обладающих регуляторными функциями, относится к Th3 или Т-регуляторным 1 (Tr1) клеткам; эти клетки секретируют IL-10 и TGF- $\beta$ . Они угнетают ответы Th1-клеток и участвуют в поддержании иммунологической толерантности на поверхности слизистых оболочек.

Антитела, аналогично TCR, кодируются наборами реаранжирующихся генных сегментов и это создает им такое же бесконечное разнообразие и специфичность по отношению к антигенам, какими обладают TCR (см. рис. 4). Антитела, секретируемые в растворимой форме, могут нейтрализовать токсины и вирусы, опсонизировать патогены для их последующего фагоцитоза макрофагами и цитотоксического воздействия NK-клетками, регулировать высвобождение гистамина тучными клетками и базофилами.

Антитела участвуют также в активации комплемента при лизисе бактерий. Антитела клеточных поверхностей, экспрессируемые В-клетками, могут специфически связывать растворимые антитела, что сопровождается интернализацией последних и представлением Т-клеткам. Специфические иммунные ответы оканчиваются посредством сигналов, подаваемых противовоспалительными цитокинами, такими как TGF- $\beta$  и IL-10, которые секретируются APC и антигенспецифичными Т-клетками (Tr1 и Th2). Эти цитокины уменьшают выраженность воспалительных реакций и в конечном счете способствуют их окончанию и инициируют восстановление тканей. Окончание обоих (Т-клеточного и В-клеточного) иммунных ответов сопряжено с появлением антигенспецифических Т- и В-ответов клеток памяти, которые могут быть быстро реактивированы при появлении тех же самых антигенов.

## Взаимодействие неспецифической и специфической иммунной систем

До недавнего времени неспецифический и специфический иммунитет рассматривались как две независимые, взаимоисключающие системы. Однако теперь становится очевидным, что неспецифическая и специфическая иммунные системы находятся в постоянном диалоге, взаимно регулируя одна другую. Макрофаги и дендритные клетки неспецифического иммунного ответа выступают как APC по отношению к Т-клеткам при инициации адаптивных иммунных ответов. Селективная дифференциация наивных Т-клеток в Th1-, Th2- или Th3/Tr1-клетки контролируется сигналами из клеток неспецифической иммунной системы, таких как DC и макрофаги (рис. 6). Незрелые DC интернализуют антигены в тканях и мигрируют к лимфатическим узлам, где они действуют как антигенпрезентирующие клетки (APC) и участвуют в активации Т-клеток. Имеются доказательства того, что DC способны регулировать созревание Т-клеток в направлении различающихся Т-клеточных субтипов. Природа антигена влияет на набор цитокинов, секретируемых DC, и эти цитокины определяют, в свою очередь, тип Т-клеток, в направлении которых пойдет дифференциация наивных предшественников. IL-12 и IL-18, секретируемые дендритными клетками, стимулируют индукцию Th1-клеток, тогда как IL-10 дендритных клеток стимулирует генерирование Tr1/Th3. Незрелые DC под влиянием антигенных стимулов могут дифференцироваться в одну из двух взаимоингибирующих субпопуляций, DC1- и DC2-клетки, которые обеспечивают ответы в направлении Th1 и Th2 соответственно. NK-клетки также могут регулировать дифференциацию наивных Т-клеток в направлении Th1 или Th2 путем избирательной продукции IFN- $\gamma$  или IL-5.

Многие клетки специфической иммунной системы участвуют в распознавании антигенов и обеспечении эффекторных механизмов, характерных для иннатной иммунной системы. Различные субпопуляции Т-клеток распознают небелковые антигены, для которых не характерна антигенная изменчивость и которые, следовательно, относительно консервативны по сравнению с другими классами патогенов. Природные киллерные Т-клетки (NKT) экспонируют Т-клеточные рецепторы, которые распознают гликолипидные антигены, представляемые неклассическими антигенпрезентирующими молекулами CD1.

Особый тип клеток –  $\gamma\delta$  Т-клетки – могут непосредственно распознавать малые метаболитические молекулы (пирофосфаты, тимидиновые метаболиты, алкиламины, гликопротеины) и стресс-индуцируемые протеины (неклассические молекулы I класса МНС и белки теплового шока)

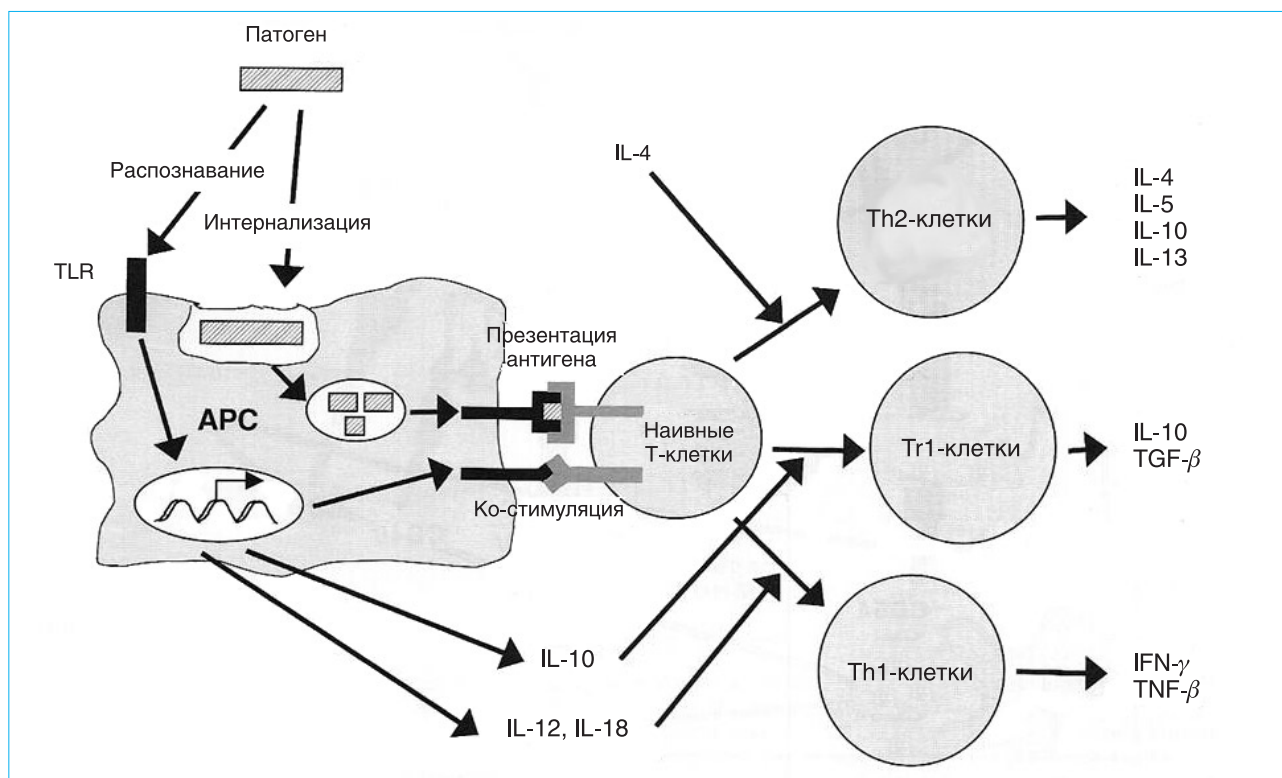


Рис. 6. Активация и регуляция наивных CD4+ Т-клеток. Патогены, интернализованные антигенпредставляющими клетками (АРС) в результате фагоцитоза, эндоцитоза или рецепторопосредованного эндоцитоза процессируются до пептидов в АРС и представляются наивным Т-клеткам с комплексом гистосовместимости (МНС). Толл-подобные рецепторы (TLR) после узнавания патогенных молекул сигнализируют о необходимости продукции цитокинов, таких как IL-10, IL-12 и IL-18, и экспрессии ко-стимуляторных молекул на поверхности АРС-клеток. Представление антигена в сочетании с ко-стимуляцией ведет к активации наивных Т-клеток, и в этом процессе цитокины, продуцируемые клетками АРС, «инструктируют» наивные Т-клетки в отношении их дифференциации в Т-хелперы 1 (Th1) или Т-регуляторы 1 (Tr1). IL-4, поступающий из других источников, направляет дифференциацию наивных Т-клеток в Т-хелперы 2 (Th2)

без ограничений, накладываемых МНС;  $\gamma\delta$  Т-клетки могут также распознавать гликопротеидные антигены, презентруемые молекулами CD1. Помимо активации, NK Т-клетки и  $\gamma\delta$  Т-клетки могут быстро уничтожать опухолевые клетки и регулировать дифференциацию Th1/Th2-клеток посредством избирательной секреции IFN- $\gamma$  или IL-4. NK-клетки помогают также наводить мост между неспецифической и специфической иммунной системами посредством демонстрации неспецифической киллерной активности, избирательной секреции цитокинов, которые участ-

вуют в программировании Th1- и Th2-клеточных ответов, а также их способности привлекать опсонизирующие антитела для специфического распознавания антигенов.

Типичный иммунный ответ на патогенный или злокачественный сигнал не может быть исключительно неспецифическим или специфическим. Наоборот, необходима комбинация неспецифических (иннатных) и специфических (адаптивных) механизмов для согласованного ответа организма при встрече с большинством угрожающих антигенных воздействий.

#### Список литературы

1. Aderem A., Ulevitch R.J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 782–787.
2. Lenner L.L. NK cell receptors // Ann. Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16. – P. 359–393.
3. Moretta A., Bottino C., Vitale M. et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity // Ann. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 197–224.
4. O'Farrelly C., Doherty D.G. Basic immunological terms and concepts: a short primer of fundamental immunology // Liver immunology / Eds. Gershwin M.E., Vierling J.M., Manns M.P. – Hanly & Belfus, Inc., 2003. – P. 1–13.
5. Palucka K., Banchereau J. Linking innate and adaptive immunity // Nature Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 868–870.