

VIRAL INFECTIONS ARE CONTROLLED BY CELLS-KILLERS

I. S. FREIDLIN

Current views on the effector mechanisms of protective immunity against viruses are presented. The role of natural killers and cytotoxic T-lymphocytes in clearing viral infection is discussed.

Рассмотрены современные представления о механизмах противовирусного иммунитета, о роли клеток-киллеров, способных избирательно убивать зараженные вирусами клетки, чтобы предохранить от заражения другие клетки.

© Фрейдлин И.С., 1997

ОТ ВИРУСОВ НАС ЗАЩИЩАЮТ КЛЕТКИ-УБИЙЦЫ

И. С. ФРЕЙДЛИН

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

Эта вирусная инфекция известна всем с детства: при простуде на губах или крыльях носа появляются болезненные пузырьки, потом пузырьки лопаются и превращаются в болячку, покрытую корочкой; если ее не трогать, она сама постепенно отваливается. Но в следующий раз при очередной простуде пузырьки снова высыпают на том же месте. Это значит, что вирус (вирус простого герпеса) остается в организме в скрытом виде. Способность вируса длительно сохраняться в организме называется персистенцией. Такая вирусная инфекция, при которой возбудитель пребывает в организме длительное время в скрытой форме и лишь иногда проявляет свое присутствие, называется латентной. Попробуем проанализировать причины такого поведения вируса и возможную роль иммунной системы в защите от вируса.

Защита от вирусов для иммунной системы — более сложная задача по сравнению с защитой от бактерий [1]. Вирусы являются облигатно (обязательно) внутриклеточными паразитами. Проникнув внутрь клетки организма-хозяина, вирус безнаказанно хозяйничает там: в клетке начинается репликация вирусной нуклеиновой кислоты, идет синтез вирусных белков, происходит сборка новых вирионов. Все эти события происходят внутри клетки, за счет клетки и под прикрытием клеточной оболочки, через которую в клетку не могут проникнуть какие-либо защитные молекулы (например, антитела). А результатом становятся повреждение клетки, выход нового поколения вирусов, которые тут же проникают в соседние клетки, и все события вирусной инфекции воспроизводятся вновь.

Иммунной системе ничего не остается, как только убить клетку, зараженную вирусом. Для этого в организме существуют специализированные клетки-киллеры (убийцы). Главная их задача — распознать клетки, зараженные вирусом, чтобы случайно не убить здоровую нормальную клетку. Одна разновидность убивающих клеток получила название *естественные киллеры*, чем подчеркивается присущая им от природы (естественная) готовность убивать клетки, зараженные любыми вирусами. После первой встречи организма с каким-либо вирусом в организме накапливаются киллеры со специфическим родством к клеткам, зараженным именно данным конкретным вирусом. Такие киллеры из числа Т-лимфоцитов получили название *цитотоксические*

Т-лимфоциты (ЦТЛ). Кроме того, клетки-убийцы используют для распознавания клеток-мишеней, зараженных вирусами, образовавшиеся в организме специфические антитела против вирусных антигенов. В таком случае говорят об антителозависимой клеточной цитотоксичности [2, 4].

Когда попавший в организм вирус размножается в клетках эпителия кожи или слизистых оболочек, он вызывает интенсивный и эффективный иммунный ответ. В эпителиальных клетках антигены вируса (образовавшиеся при распаде его белков короткие пептиды) объединяются с собственными антигенами организма, так называемыми *антигенами главного комплекса гистосовместимости первого класса – ГКГ1*. Такие комплексы представляются (презентируются) на поверхности эпителиальных клеток для распознавания специальными рецепторами специализированных ЦТЛ, у которых имеются специфические рецепторы для распознавания комплексов вирусных антигенов с молекулами ГКГ1, представленных на мембранах зараженных вирусами клеток-мишеней (рис. 1). Прежде всего клетка-убийца, в роли которой выступает ЦТЛ, с помощью специальных *липких* (адгезионных) молекул очень прочно прикрепляется к клетке-мишени. Содержащиеся в цитоплазме ЦТЛ гранулы поляризуются, то есть все концентрируются непосредственно в точке контакта ЦТЛ с клеткой-мишенью. Именно в этой точке начинается секреция ЦТЛ повреждающих молекул (см. рис. 1). Первыми выбрасываются так называемые *перфорины*, которые полимеризуются и формируют поры (перфорации) в мембране клетки-мишени. Через эти поры в клетку устремляется вода, что может привести к ее осмоти-

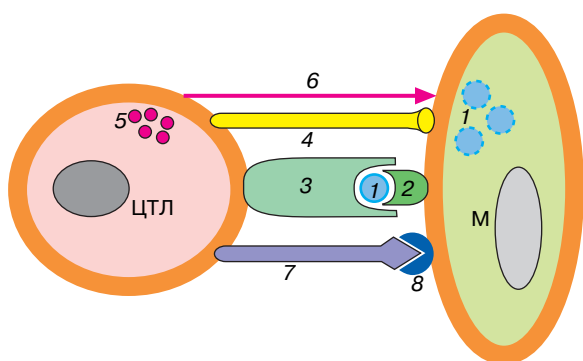


Рис. 1. Действие клетки-убийцы – цитотоксического лимфоцита на зараженную вирусом клетку-мишень: 1 – вирусный антиген; 2 – антиген главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (ГКГ1); 3 – антигенраспознающий рецептор цитотоксического Т-лимфоцита (ЦТЛ); 4 – адгезионная молекула ЦТЛ; 5 – поляризация гранул ЦТЛ, содержащих цитотоксины и цитокины; 6 – секреция цитотоксинов и цитокинов ЦТЛ; 7 – мембраноассоциированная форма ФНО; 8 – рецептор для ФНО на клетке-мишени (М)

ческому шоку (рис. 2, а). Кроме того, формирование пор облегчает последующее проникновение в клетку-мишень других продуктов ЦТЛ: грензимов и цитокинов. Грензимы – это протеолитические ферменты, которые участвуют в разрушении компонентов клетки-мишени. Интересно, что сами ЦТЛ относительно устойчивы к действию секретируемых ими разрушающих молекул типа перфоринов и грензимов. Благодаря поляризации выброса таких молекул в точке контакта, обусловленного распознаванием специфического вирусного антигена, ЦТЛ убивают избирательно только зараженные данным вирусом клетки, не затрагивая соседние незараженные клетки [4, 5].

Особую роль в реализации цитотоксических эффектов ЦТЛ играют продуцируемые и секретируемые ими цитокины: интерферон-гамма (ИФН-гамма) и фактор некроза опухолей (ФНО). Цитокины действуют на специфические рецепторы, экспрессированные на мембранах клеток-мишеней [3]. ИФН-гамма, как и другие интерфероны, может индуцировать в клетке-мишени синтез белков, препятствующих репликации и транскрипции нуклеиновых кислот вируса. Название “интерферон” и

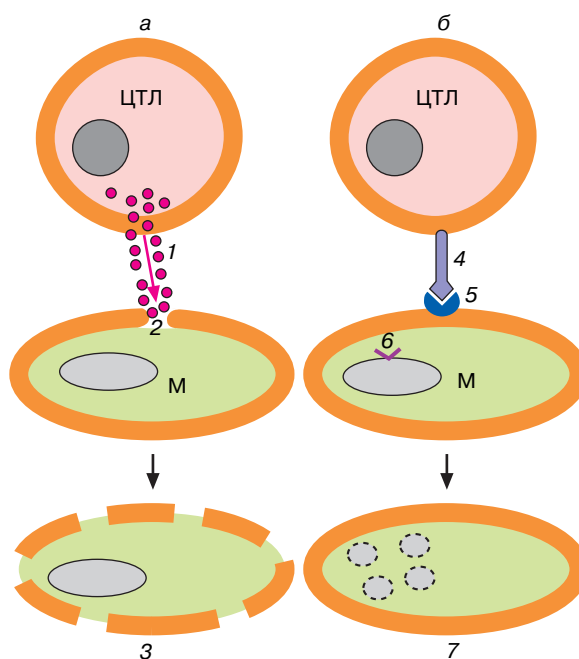


Рис. 2. Гибель клетки-мишени, зараженной вирусом, двумя путями: а – лизис (некроза) и б – апоптоза. 1 – секреция повреждающих молекул: перфорины, грензимы; 2 – образование пор в мембране клетки-мишени; 3 – гибель клетки путем лизиса (некроза); 4 – мембраноассоциированная форма ФНО; 5 – рецептор ФНО на мембране клетки-мишени; 6 – индукция гена апоптоза в геноме клетки-мишени; 7 – гибель клетки путем апоптоза

происходит от способности этой молекулы интерферировать с вирусной инфекцией, то есть мешать репродукции вирусов. Но ИФН-гамма обладает еще дополнительной способностью усиливать экспрессию молекул ГКГ1 на мембране клетки-мишени. В результате у зараженной вирусом клетки-мишени резко возрастает шанс быть распознанной и убитой соответствующим по специфичности киллером-ЦТЛ [2, 4].

Цитокины, как правило, секретируются клетками-киллерами, но иногда эти молекулы остаются связанными с мембраной синтезировавшей их клетки. При этом они сохраняют способность соединяться со специфическими для них рецепторами на мембранах клеток-мишеней (см. рис. 1).

Связывание ФНО со своим специфическим рецептором на клетке-мишени служит для клетки-мишени сигналом включения различных, до того «молчавших» генов. Среди этих генов индуцируется и ген апоптоза (рис. 2, б). Апоптоз — это генетически запрограммированная активная гибель клетки, проявляющаяся первоначальной фрагментацией ядра [7]. В данном случае зараженная вирусом клетка-мишень отвечает апоптозом (самоубийством) на сигнал, поступивший от рецептора ФНО. Избирательность действия обеспечивается за счет первоначального связывания ЦТЛ с зараженной клеткой-мишенью через специфический антигенраспознающий рецептор. Только после этого мембраноассоциированная форма молекулы ФНО на поверхности ЦТЛ «нащупывает» свой рецептор на поверхности клетки-мишени и связывается с ним [4].

Все описанные события ведут к гибели зараженных вирусом простого герпеса эпителиальных клеток, вместе с которыми гибнут и вирусы. Обломки погибших клеток захватываются и перевариваются стекающимися к месту инфекции лейкоцитами. Воспалительная реакция заканчивается очищением поля боя от трупов погибших клеток и восстановлением (регенерацией) исходной структуры ткани: болячка отваливается. Однако небольшая часть выживших вирусов укрывается внутри нервных клеток — чувствительных нейронов, в которые они проникают по отросткам (аксонам) и распространяются вплоть до тройничного нервного ганглия, где «отсиживают», ничем себя не проявляя, до следующего благоприятного случая. Нейроны существенно отличаются от эпителиальных клеток по многим свойствам. В нейронах вирусы простого герпеса не находят подходящих условий для размножения. Вирусная инфекция в этих клетках протекает как латентная. Вирусная нуклеиновая кисло-

та сохраняется, очень медленно реплицируется, синтезируются немногие вирусные белки, и поэтому вирусных пептидов не хватает для презентации клеток на мембране. Кроме того, нейроны несут на своих мембранах очень мало молекул ГКГ1, необходимых для презентации вирусных антигенов клеткам ЦТЛ. При таком низком уровне экспрессии антигенов ГКГ1 резко снижен риск того, что клетка будет атакована ЦТЛ. Это создает определенные преимущества для нейронов, которые, как известно, не могут регенерировать. Вместе с тем нейроны представляют собой безопасное убежище для неактивных (персистирующих) вирусов. Персистирующий вирус простого герпеса может быть реактивирован под влиянием каких-либо неблагоприятных воздействий на организм: переохлаждения, переутомления, голодания, заражения другой инфекцией. В этом случае вирус проделывает обратный путь по аксону чувствительного нейрона и вновь проникает в эпителиальные клетки, на страже которых стоят, как мы уже знаем, клетки-киллеры, убивающие избирательно зараженные вирусами эпителиальные клетки ради того, чтобы защитить остальные клетки нашего организма от вирусов [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противoinфекционной защите организма // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 7. С. 19–25.
2. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992.
4. Janeway Ch.A., Travers P. Immunobiology. L.: Curr. Biol. Ltd., 1994.
5. Abbas A., Lichtman A., Pober J. Cellular and Molecular Immunology. N.Y.: Saunders Co, 1991.
6. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 5. С. 4–10.
7. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клеток // Там же. № 6. С. 20–24.

* * *

Ирина Соломоновна Фрейдлин, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, руководитель отдела иммунологии НИИ экспериментальной медицины РАМН. Область научных интересов — фундаментальная и прикладная иммунология. Автор более 200 научных работ, в том числе пяти монографий, соавтор двух учебников.