

HOW IMMUNE MECHANISMS OPERATE

V. G. GALAKTIONOV

The short characteristic of immune mechanisms, including the structure of immunoglobulins, the properties of T- and B-systems of immunity, the cells' interaction, the interthymic differentiation of lymphocytes is presented.

Представлено краткое описание функционирования иммунной системы: строение иммуноглобулинов, характерные особенности T- и B-систем иммунитета, взаимодействие иммунокомпетентных клеток, основной процесс внутритимусной дифференцировки.

КАК РАБОТАЕТ ИММУННАЯ СИСТЕМА

В. Г. ГАЛАКТИОНОВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Проникшие в организм чужеродные антигены¹ (бактерии, вирусы, трансплантационные антигены) провоцируют образование строго специфических антител² или формируют соответствующий клон лимфоцитов (см. [4]). В основе столь очевидной феноменологии лежат сложные, открытые лишь в последние 15–20 лет процессы. Трудность их расшифровки состояла главным образом в необходимости понять, за счет каких конкретных механизмов соблюдается строгая специфичность иммунного ответа.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ (АНТИТЕЛА)

У млекопитающих, включая человека, известны пять классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Каждый класс обладает своими структурными и биологическими свойствами (табл. 1).

Имуноглобулиновая молекула имеет участок (V-область), который взаимодействует с антигеном, и участок (C-область), связанный с физиологической активностью. Подобные особенности определяют функциональный дуализм иммуноглобулинов. Так, например, IgM и IgG могут обладать одной и той же специфичностью, но при этом физиологические возможности у них разные (см. табл. 1). Кроме того, отличающиеся по специфичности молекулы одного и того же класса (одна для антигена А, другая для антигена В) характеризуются общими физиологическими свойствами.

Имуноглобулины всех классов построены по общему плану. Это можно проиллюстрировать на примере молекулярной организации IgG (рис. 1). Он имеет две тяжелые полипептидные (H) цепи с молекулярной массой около 50 000 дальтон и две легкие (L) цепи с молекулярной массой около 23 000 дальтон, которые объединены в четырехцепочечную молекулу посредством ковалентных дисульфидных связей (–S–S–). Каждая цепь содержит переменную область (V_L и V_H для L- и H-цепей соответственно)³, от которых зависит специфичность

¹ Антигены – чужеродные для данного организма вещества, способные вызвать иммунный ответ.

² Антитела – белки сыворотки крови, специфически нейтрализующие антиген, вызвавший их образование.

³ Переменная область – участок полипептидной цепи иммуноглобулинов, который в зависимости от специфичности антител имеет разную последовательность аминокислот.

Таблица 1. Основные физико-химические и биологические характеристики иммуноглобулинов человека

Свойство	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Обозначение: Н-цепи L-цепи	μ К или λ	γ К или λ	α К или λ	δ К или λ	ϵ К или λ
Молекулярная формула	$(\mu_2\kappa_2)_5$	$(\gamma_2\kappa_2)$	$(\alpha_2\kappa_2)_n$	$(\delta_2\kappa_2)$	$(\epsilon_2\kappa_2)$
Количество доменов Н-цепи	5	4	4	4	5
Молекулярная масса (кД)	900	160	170	185	185
Содержание углеводов, %	11,8	2,9	7,5	1,3	1,2
Концентрация в сыворотке, мг/мл	0,9	13,1	1,6	0,12	0,33
Наличие J-цепи	+	-	+	-	-
Фиксация комплемента	+	+	-	-	-
Транспорт через плаценту	-	+	-	-	-
Адгезия на макрофагах	-	+	-	-	-
лимфоцитах	-	+	-	-	+
нейтрофилах	-	+	+	-	-
моноцитах	-	+	-	-	-
тучных клетках	-	+	-	-	+

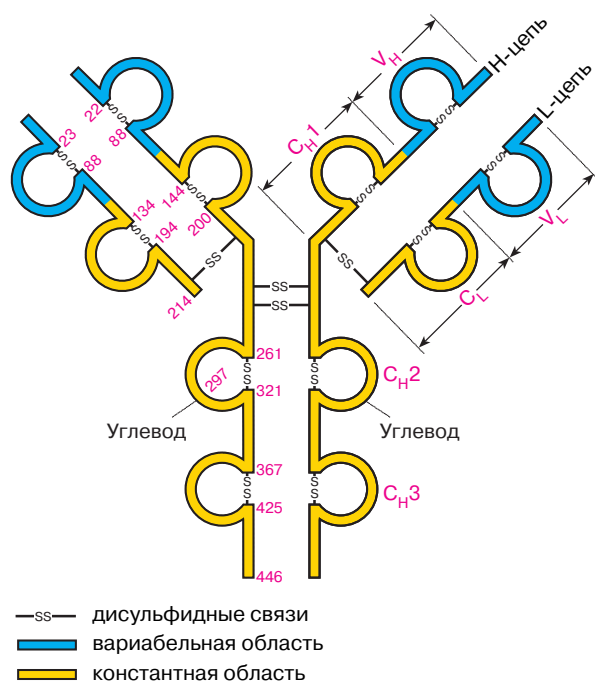


Рис. 1. Строение IgG. Молекула построена из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых (Н-цепей) и двух легких (L-цепей), объединенных в единую структуру дисульфидными связями (—s—s—). Каждая цепь содержит переменную область (V_H и V_L для Н- и L-цепи соответственно) и константную (С), разделяющуюся на гомологичные участки: C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} . L-цепь имеет один константный участок (C_L). Цифры указывают на порядковые аминокислотные остатки в цепи. Отмечено место присоединения углеводов к цепи

иммуноглобулинов как антител, и константную (С), разделяющуюся на гомологичные участки: C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} . L-цепь имеет один константный участок. Каждый участок представляет собой домен (замкнутую, складчатую, глобулярную структуру), имеющий внутрицепевую —s—s— связь. Из всех иммуноглобулинов наиболее сложно организован IgM. Если IgG представляет собой одну субъединицу, то IgM включает пять таких субъединиц, каждая из которых объединена с соседними дисульфидными связями (—s—s—) и J-цепью.

Размах варибельности иммуноглобулинов очень велик и не встречается ни у одного из изученных к настоящему времени белков. Так, V-домены тяжелой цепи одного класса отличаются друг от друга по 10–50 аминокислотным остаткам. Перед иммунологами со времен П. Эрлиха всегда стоял вопрос: с какими конкретно биологическими процессами связана столь широкая изменчивость (а следовательно, и специфичность) иммуноглобулинов? Почему один участок иммуноглобулиновой молекулы крайне лабилен и меняется от белка к белку, а другой столь стабилен? В 1959 году известный австралийский ученый М. Бернет связал изменчивость иммуноглобулинов с процессом соматических мутаций в генах, контролирующих синтез этих белков. В основе такого построения лежал известный факт высокой пролиферативной активности лимфоцитов — обладателей работающих иммуноглобулиновых генов. В результате постоянного деления лимфоидных клеток, связанного с удвоением генов, происходит ошибка считывания информации с одного иммуноглобулинового гена на другой (ошибка в репликации ДНК).

В 1965 году американские исследователи У. Дрейер и Дж. Беннет выдвинули гипотезу, согласно которой за образование специфических иммуноглобулинов ответственны два гена: один — за синтез V-области, другой — за синтез С-области. Гипотеза “два гена — одна полипептидная цепь” выглядела еретичной, поскольку в то время существовало твердое убеждение, что один ген обеспечивает синтез только одного белка. Тем не менее смелое предположение американцев нашло в настоящее время полное подтверждение (с некоторыми дополнениями). Оказалось, что клетка имеет значительный набор V-генов (более 500 для V-области тяжелой цепи и более 100 для V-области легкой цепи) и только по одному гену для каждого класса, подкласса или типа. В процессе созревания лимфоцита происходит рекомбинация генетического материала так, что один из сотен V-генов образует единый информационный комплекс с С-геном в виде созревшей матричной РНК. Этот процесс рекомбинации, собственно, и лежит в основе вариабельности (а следовательно, и специфичности) антител.

КЛЕТКИ, ТКАНИ И ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Ни И. Мечников, ни П. Эрлих не знали, какие клетки производят антитела. Предположение И. Мечникова о том, что ими могут быть фагоциты, оказалось ошибочным. Только в 1948 году шведская исследовательница Фагреус, анализируя клеточный состав селезенки иммунизированных кроликов, пришла к заключению, что антителопродуцентами являются плазмочиты — потомки лимфоцитов. Позднее иммунологи разных стран: Кунс, Носсал, Эрне, Нордин (1950—1963 годы), разработав методы определения антител непосредственно в клетке, окончательно подтвердили заключение шведской исследовательницы.

В результате пионерских исследований Миллера (1962 год) по удалению тимуса у новорожденных мышей и одновременного изучения роли сумки Фабрициуса у птиц (лимфоидного органа в клоаке) и костного мозга у млекопитающих стало понятным значение этих органов в формировании иммунного ответа. Клетки, прошедшие определенные этапы развития в тимусе, ответственны в основном за обеспечение клеточного типа реагирования¹ (отторжение трансплантата, разрушение трансформированных вирусом клеток, уничтожение опухолевых клеток) и регуляцию иммуногенеза. В то же время клетки костного мозга и сумки Фабрициуса являются источниками В-лимфоцитов — предшественников антителопродуцентов. Так, постепенно от первых экспериментальных фактов по мере накоп-

¹ Клеточный тип реагирования — лизис чужеродных клеток, осуществляемый специфическими клоонами лимфоцитов, посредством их прямого контакта с чужеродным клеточным материалом.

ления материала иммунологи подошли к пониманию того, что иммунный ответ осуществляется двумя системами — Т- и В-системами — иммунитета. Первая обеспечивает клеточную форму защиты, вторая — гуморальную.

Каждая из систем имеет свой центральный орган, характерные клетки, специфические эффекторные и регуляторные молекулы. В состав Т-системы входят тимус как центральный орган системы, различные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-киллеры/супрессоры, Т-хелперы/индукторы), антигенраспознающие рецепторы клеточной поверхности (ТКР — Т-клеточные рецепторы) и группа регуляторных молекул. В-система состоит из костного мозга, В-лимфоцитов и их потомков — плазмочитов, различных классов иммуноглобулинов в качестве эффекторных молекул (антител).

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика Т- и В-лимфоцитов. Данные таблицы демонстрируют неперекрывающиеся свойства этих двух клеточных популяций.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК

В результате проникновения антигена в организм и его концентрации в лимфоидной ткани развиваются события, приводящие к накоплению в крови специфических к данному антигену антител. При первичном ответе процесс накопления антител характеризуется тремя этапами: *латентной фазой* — интервалом времени между проникновением антигена в организм и появлением первых выявляемых антител в сыворотке; *фазой роста* — быстрым увеличением количества антител в сыворотке до максимальных величин и заключительной *фазой снижения* — затухания ответа вплоть до практически полного исчезновения антител.

В зависимости от структурных особенностей и дозы антигена, способа его проникновения в организм, индивидуальных и видовых особенностей самого организма продолжительность различных фаз варьирует. Так, латентная фаза для бактерифага ф174 (очень сильного иммуногена) составляет приблизительно 20 ч, для чужеродных эритроцитов — около 3 дней, для белковых антигенов — 5—7 дней. Время достижения максимума антител также варьирует: для чужеродных эритроцитов это время составляет 4—5 дней, для белковых антигенов — 9—14 дней. При повторной иммунизации антитела накапливаются в сыворотке крови значительно быстрее и в большем количестве за счет образовавшихся клеток памяти от первичной иммунизации. Первая встреча с антигеном характеризуется более ранней продукцией антител IgM-класса; IgG-антитела появляются позднее. Повторный контакт с тем же антигеном приводит к преимущественному накоплению антител IgG.

Таблица 2. Сравнение свойств Т- и В-клеток у мышей

Характеристика	В-клетки	Т-клетки
Дифференцировка	Под влиянием костного мозга у млекопитающих и сумки Фабрициуса у птиц (истощение В-клеток при неонатальной бурсэктомии)	Под влиянием тимуса (истощение Т-клеток у неонатально тимэктомированных мышей и мышей с аплазией тимуса)
Антигены клеточной дифференцировки: Thy-1 CD 4,8	– –	+ + (разная экспрессия на различных субпопуляциях Т-клеток), CD 4,8 – незрелые Т-клетки, CD 4 – Т-хелперы, CD 8 – Т-киллеры
Рецепторы к антигену	Ig в большом количестве на поверхности клетки	Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (ТКР)
Приблизительная частота (% в органе)		
кровь	15	85
лимфатические узлы	15	85
грудной проток	10	90
селезенка	65	35
костный мозг	<15	<3
тимус	<3	>97
Продолжительность жизни	В основном короткоживущие, но имеются и долгоживущие	Сосуществование коротко- и долгоживущих
Функции		
продукция антител	Секреция	Регуляторные функции: позитивная (хелперная функция, ответ на специфический носитель) и негативная (супрессорная)
гиперчувствительность замедленного типа	Роль неизвестна	Эффекторные клетки
отторжение трансплантата и опухоли	Продукция блокирующих и цитотоксических антител	Эффекторные, цитотоксические клетки
толерантность	Поздняя и преходящая	Ранняя и долговременная

Вопрос о том, за счет каких клеточных механизмов развивается гуморальный иммунный ответ, получил решение в середине 60–70-х годов. Стало очевидным, что В-клетка – предшественница антителопродуцирующего плазмацита – не может реализовать свой потенциал до тех пор, пока не получит помощь со стороны одной из субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-хелперов (Т-помощников). Стимулом к разработке проблемы клеточной кооперации стали достаточно простые, но удивительно наглядные опыты американских исследователей Клэмана и сотрудников, проведенные в 1966 году. Было показано, что полноценное образование антител требует по крайней мере двух типов клеток: В- и Т-лимфоцитов. Введение облученным мышам, лишенным собственных иммунологически активных лимфоцитов, только клеток костного мозга (источника В-клеток) или только клеток тимуса (источника Т-клеток) не обеспечивает развития иммунного ответа к модельному антигену (эритроцитам барана). В то же время одновременная инъекция этих клеток приводит к ярко выраженной продукции антител.

Эти первые опыты явились стимулом к более широкому исследованию. В результате стали известны основные участники, включающиеся в процесс антителопродукции. Их три: В-клетки, Т-клетки и макрофаги. Функция каждого типа клеток в гуморальном ответе предопределена. В упрощенной, но не единственной форме клеточные отношения выглядят следующим образом. Проникший в организм антиген (например, бактериальный или вирусный) захватывается макрофагом. После внутриклеточной переработки фрагменты антигена выводятся на клеточную поверхность в иммуногенной, доступной для В- и Т-клеток форме. В-клетки распознают антиген на поверхности макрофага с помощью своих антигенраспознающих рецепторов (поверхностных IgM) и тем самым подготавливают себя к продукции антител. Одна из субпопуляций Т-клеток – Т-хелперы (Т-помощники) также распознают этот антиген и становятся способными к оказанию помощи В-клеткам для полноценного развития последних в антителопродуценты (рис. 3).

Кооперация необходима и при формировании клеточного иммунного ответа. Так, например, при

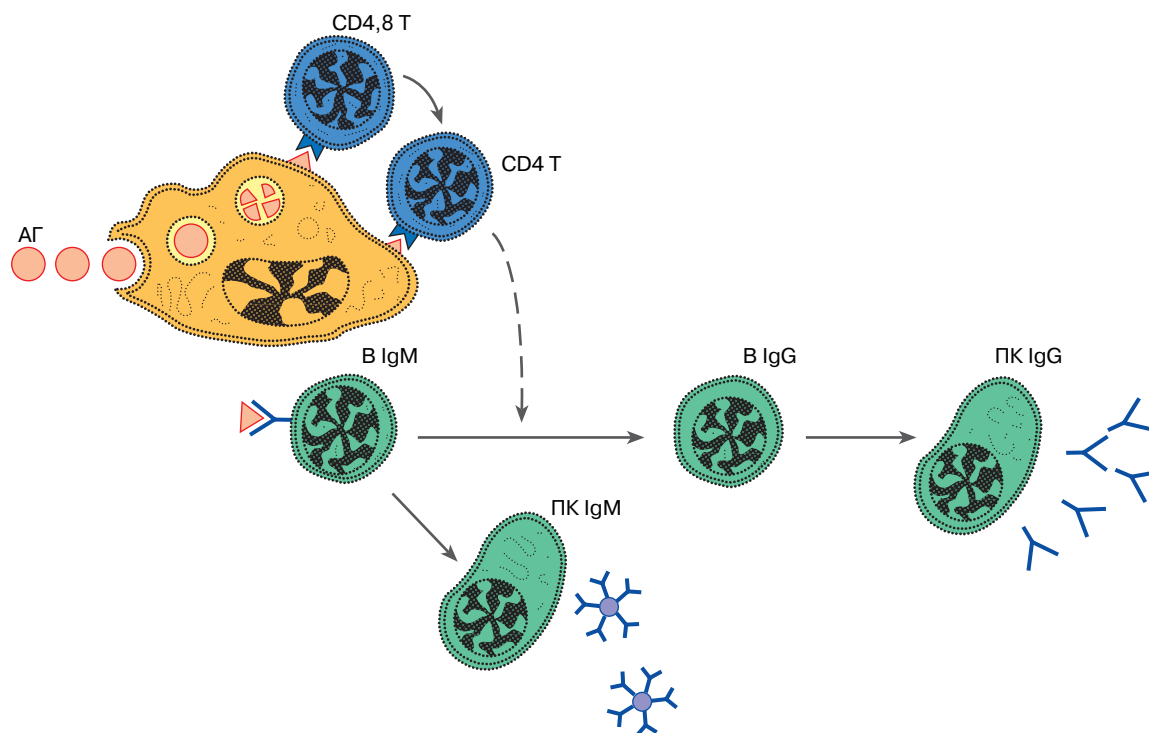


Рис. 2. Схема клеточного взаимодействия при развитии гуморального иммунного ответа. Захваченный макрофагами антиген выводится на клеточную поверхность в иммуногенной форме. В реакцию распознавания антигена вступают “ранние” Т-хелперы с фенотипом CD4,8, которые способствуют созреванию “поздних” Т-хелперов, помогающих антителопродукции. Помощь CD4 Т необходима для переключения синтеза IgM на синтез IgG. АГ – антиген, CD4,8 Т – “ранние” Т-хелперы, CD4 Т – “поздние” Т-хелперы, В – В-клетки, ПК – плазматические клетки

развитии ответа к трансплантату в ближайшем к месту трансплантации лимфатическом узле наблюдаются следующие формы межклеточных отношений: взаимодействие предшественника Т-киллеров с Т-хелперами, предшественника Т-киллеров с Т-хелперами и макрофагами, В-лимфоцита с макрофагами и Т-хелперами и др. (рис. 4).

Выяснение молекулярных механизмов взаимодействия шло по двум направлениям. Первое из них – это изучение группы веществ, принимающих участие в клеточной кооперации. Второе связано с анализом клеточных поверхностных структур (в основном антигенраспознающих рецепторов), обеспечивающих специфическое распознавание и контактное взаимодействие. В результате разносторонних усилий за последние 10–15 лет изучены интимные механизмы межклеточных отношений.

Молекулярные факторы взаимодействия – цитокины, секретируемые вступившими в кооперативные отношения клетками, необходимы для полноценного функционального созревания как эффекторных, так и регуляторных клеток. Всего описано около 20 таких цитокинов. Для некоторых из них получены генно-инженерные аналоги. Разрабатываются вопросы их клинического применения.

Крайне интересным оказался вопрос о способах распознавания антигена Т- и В-клетками. Если распознавание антигена В-клетками осуществляется в прямом однозначном взаимодействии антигена с поверхностным иммуноглобулиновым рецептором, представляющим собой мономерную форму IgM (sIgM), то распознавание чужеродного антигена Т-клетками усложнено вступлением в этот процесс антигенов гистосовместимости.

Давно установлено, что антигены гистосовместимости являются главными виновниками развития иммунной реакции отторжения трансплантированных органов или тканей. Известны два класса таких антигенов: антигены I и антигены II. Их отличают не только структурные особенности, но и функциональное предназначение. Основное из них – представление чужеродного антигена в иммуногенной форме. Захваченный фагоцитирующей клеткой чужеродный антиген после внутриклеточной переработки экспрессируется на клеточной поверхности в комплексе с антигенами гистосовместимости. Если комплекс включает антигены I класса, то он распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами), если же в комплекс входят антигены II класса, то в реакцию распознавания вступают

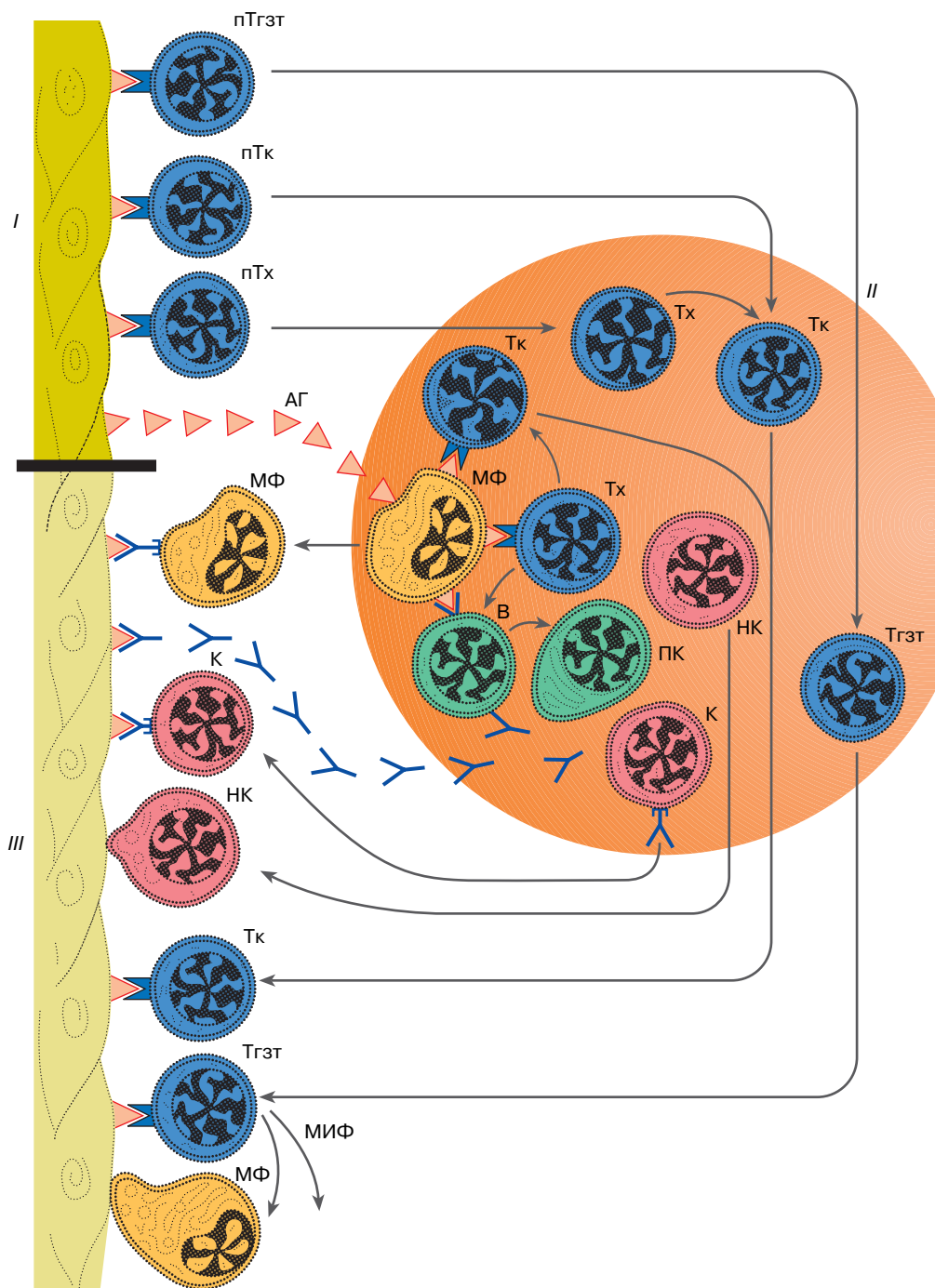


Рис. 3. Схема клеточных и молекулярных механизмов отторжения трансплантата. Реакция трансплантационного иммунитета включает три этапа: распознавание чужеродных антигенов (АГ) трансплантата (I), созревание и накопление эффекторов трансплантационной реакции в периферической, ближайшей к трансплантату лимфоидной ткани (II) и разрушение трансплантата (III). пТгзт – предшественники Т-клеток, обеспечивающих гиперчувствительность замедленного типа – местную воспалительную реакцию, развивающуюся после повторного введения антигена в кожу, пТк – предшественники Т-киллеров, пТх – предшественники Т-хелперов, АГ – антиген, МФ – макрофаг, К – К-клетка, НК – нормальный (естественный) киллер, МИФ – фактор, подавляющий миграцию макрофагов, У – антитела

Т-хелперы. Иначе в отличие от антигенраспознающих рецепторов В-клеток аналогичные рецепторы Т-клеток осуществляют двойное распознавание — чужеродного антигена и собственного антигена гистосовместимости.

Возникает вопрос: где и как формируется способность Т-киллеров и Т-хелперов к распознаванию своих собственных антигенов? В самое последнее время установлено, что этим местом является тимус. Мигрирующие из костного мозга в тимус незрелые предшественники Т-клеток после некоторого времени пребывания в нем начинают экспрессиро-

вать Т-клеточные, антигенраспознающие рецепторы самой разнообразной специфичности. Однако подавляющее большинство попавших в тимус клеток гибнет в самом органе, так и не выйдя в циркуляцию. Остаются жизнеспособными только те тимоциты, чьи антигенраспознающие рецепторы оказались способными взаимодействовать с антигенами гистосовместимости, обильно представленными на эпителиальных и фагоцитирующих клетках тимуса. При распознавании антигенов I класса развитие тимоцитов направлено в сторону формирования Т-киллеров, приобретающих маркер дифференцировки

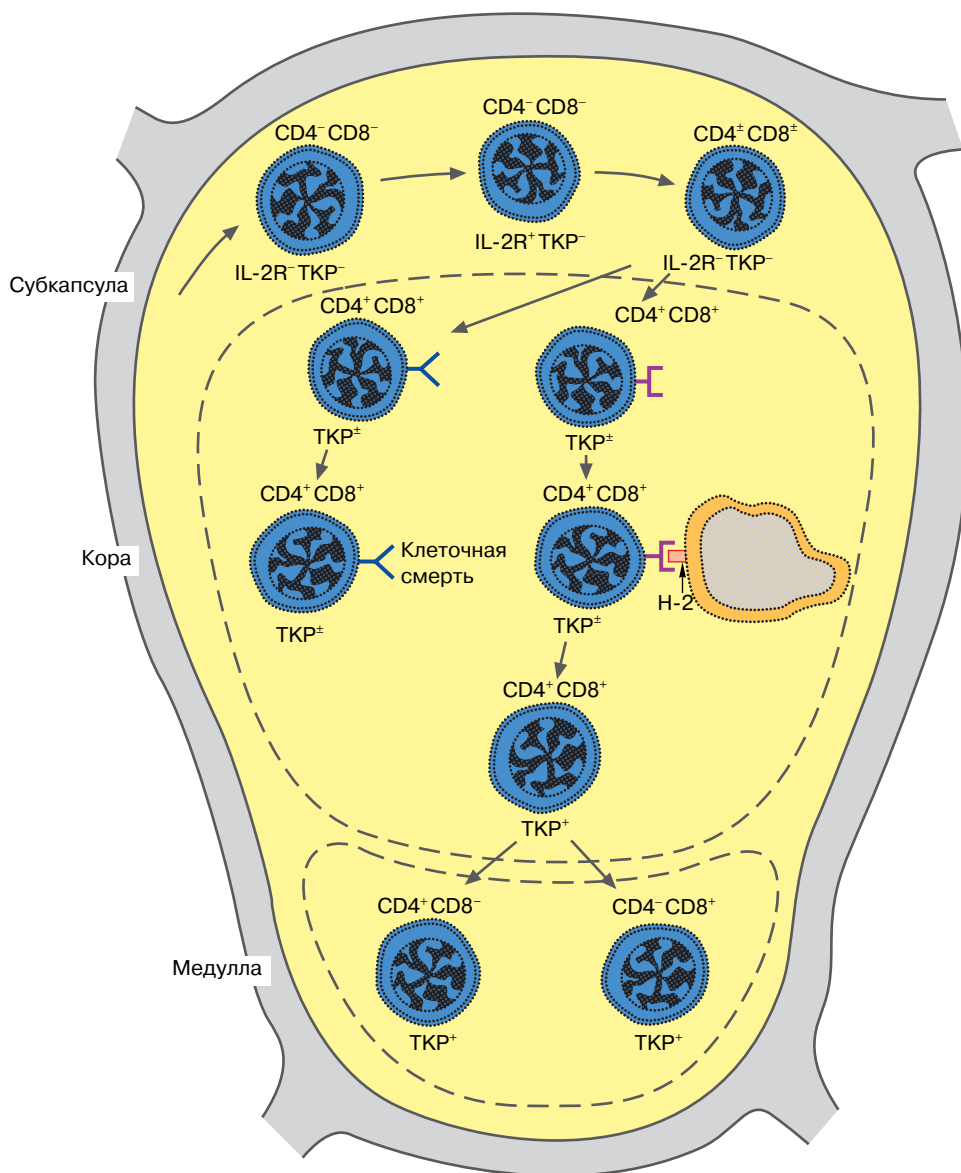


Рис. 4. Схема внутритимусной дифференцировки Т-клеток. CD4 — маркер Т-хелперов, CD8 — маркер Т-киллеров, ТКР — Т-клеточный (антигенраспознающий) рецептор, H-2 — антигены гистосовместимости у мышей, IL-2R рецептор к интерлейкину-2

CD8. Распознавание антигенов II класса обеспечивает становление Т-хелперов с соответствующим маркером CD4. Таким образом, в определении судьбы тимоцитов антигены гистосовместимости выступают и как факторы селекции, определяя становление клонов Т-клеток, способных распознавать собственные антигены, и как факторы дифференцировки, от которых зависит формирование функционально самостоятельных субпопуляций. Упрощенная картина внутритимусной дифференцировки и способов взаимодействия Т-клеток с антигенным комплексом представлена на рис. 4.

Таким образом, иммунный ответ – это комплексный процесс, включающий переработку и представление антигена в иммуногенной форме на поверхности фагоцитирующих клеток, распознавание сформированного иммуногена Т- и В-клетками посредством их антигенраспознающих рецепторов, взаимодействие различных типов клеток, вступивших в иммунное реагирование, внутриклеточный синтез и секреция антител и переключение продукции одного класса иммуноглобулинов (IgM) на другой (IgG, IgA). Как результат перечисленных событий – нейтрализация и уничтожение чужеродного антигена. Эта цепочка иммунологических процессов вскрыта в последние несколько лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассказали об основном, но отнюдь не единственном в процессе иммунного реагирования. За скобками изложения остались проблема повышения сродства антител к антигену по мере развития иммунного ответа, данные по организации генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, явления толерантности и повышенной реактивности. Полезные сведения читатель может почерпнуть из статьи Г.И. Абелева [4].

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунология / Под ред. Н. Пола. М.: Мир, 1987.
2. *Ройт А.* Основы иммунологии. М.: Мир, 1991.
3. *Галактионов В.Г.* Графические модели в иммунологии. М.: Медицина, 1986.
4. *Абелев Г.И.* Основы иммунитета // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 5.

* * *

Вадим Геллиевич Галактионов, доктор биологических наук, профессор, сотрудник Института биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова. Область научных интересов – генетика и эволюция иммунитета. Автор более 120 статей и трех монографий.