

УДК 577.083.3

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИММУНОЛОГИЯ – НА СТЫКЕ ВЕКОВ, НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

© 2011 г. С. А. Недоспасов^{1, 2*}

¹Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, 119991

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991

Поступила в редакцию и принята к печати 02.09.2010 г.

Этот специальный выпуск журнала “Молекулярная биология” посвящен актуальным проблемам молекулярной иммунологии, вирусологии и смежных наук: молекулярной генетики, биохимии и клеточной биологии. Вниманию читателей предлагается ряд обзоров, а также оригинальные экспериментальные работы. Этот номер подготовлен в очень сжатые сроки и, разумеется, никак не может претендовать на охват всех направлений современной науки.

ИСТОРИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Во второй половине XX века произошли две революции в иммунологии. Во-первых, это революция в изучении клеточных и молекулярных механизмов адаптивного иммунитета; во-вторых – это открытие механизмов врожденного иммунитета и переосмысление его значения [1]. Можно считать, что на стыке XX и XXI веков возникла новая—*молекулярная*—иммунология, естественным образом вобравшая в себя не только достижения предыдущих исследований и теорий, но в значительной мере сместившая акценты с одних явлений и механизмов на другие. Этот период ренессанса продолжается и сейчас и, скорее всего, он продлится еще не один десяток лет. Современное понимание взаимодействий разных ветвей иммунитета – кроме его чисто теоретического значения – поможет развитию новых иммунологических подходов к борьбе с различными болезнями как человека и животных, так и растений. Напомним, что современной наукой не решены проблемы защиты человечества от вирусных и бактериальных инфекций, вызывающих СПИД, малярию и туберкулез.

Как известно, приобретенный иммунитет имеется только у очень небольшой доли всех живых организмов, но поскольку он есть у человека, то ему традиционно и отводилась главная роль в изучении иммунологии, в чем легко убедиться, полистав современный учебник по иммунологии. С другой стороны, можно отметить, что теории врожденного иммунитета, несмотря на разработку некоторых их аспектов основоположниками иммунологии еще 100 лет назад (таких например, как теория фагоцитоза И.И. Мечникова), применительно к человеку, долгое время находились на правах Золушки.

Врожденный и приобретенный иммунитет различаются по принципам распознавания и типам рецепторов, которые вовлечены в такое распознавание. О рецепторах врожденного иммунитета животных и растений речь пойдет в нескольких обзорах этого номера журнала. О приобретенном (или адаптивном) иммунитете имеет смысл сказать несколько слов в этой вводной главе, поскольку дальше эти проблемы обсуждаться не будут.

Итак, все виды, у которых найден приобретенный иммунитет, – от челюстных позвоночных и выше – обладают способностью соматически генерировать огромное разнообразие рецепторов (как на В-, так и на Т-лимфоцитах). Закодировать все эти специфичности в геноме “обычным способом”, по принципу “один ген – один рецептор”, было бы невозможно, хотя в геноме имеется значительный репертуар генных сегментов, из которых по кусочкам будут собраны иммунные рецепторы. У млекопитающих уникальными ферментами, активирующими рекомбинацию и обеспечивающими перестройку иммуноглобулиновых генов, являются компоненты рекомбинационного комплекса, RAG-1 и RAG-2 (Recombination Activating Genes), открытые в лаборатории Д. Балтимора (Baltimore) [2]. Предполагается, что гены RAG были приобретены предшественником челюстных позвоночных путем горизонтального переноса от какого-то древнего патогена, вирусного или бактериального. У круглоротых и птиц иммунные рецепторы разной специфичности образуются в результате генной конверсии. Фундаментальный аспект этих способов возникновения рецепторов заключается в том, что каждый из них имеет случайную специфичность (включая и те рецепторы, которые не могут быть использованы и будут отброшены), а нужные для организма специфичности могут затем быть отобраны в ходе процес-

* Эл. почта: sergei.nedospasov@googlemail.com

сов селекции в онтогенезе. Система адаптивного иммунитета основана на белковых клеточных рецепторах, в состав которых включены иммуноглобулиновые домены, имеющиеся как на В-, так и на Т-клетках. Исключение составляют круглоротые, у которых распознающие домены содержат лейцин-богатые повторы и отдаленно напоминают распознающие блоки некоторых рецепторов врожденного иммунитета [3]. Повторим, что гены, кодирующие эти рецепторы, существуют в геноме как отдельные сегменты, которые объединяются по некоторым правилам либо в ходе рекомбинации, либо с помощью генной конверсии.

Таким образом, В-клеточные рецепторы (растворимой формой которых являются всем известные антитела) и Т-клеточные рецепторы, следуя собственным правилам узнавания (“антиген–антитело” для рецепторов В-клеток, “чужое в контексте своего” – для рецепторов Т-клеток), могут распознать практически любую молекулярную структуру.

Врожденное же иммунное распознавание, которое есть у всех организмов, и у животных, и у растений, полностью основано на рецепторах (сенсорах), которые запрограммированы в геноме по принципу “один ген – один рецептор”, так что соответствующие гены уже не могут претерпеть изменений в онтогенезе за счет рекомбинаций. Очевидно, что количество таких рецепторов ограничено, т.к. организм “может выделить” на обеспечение врожденного иммунного распознавания только ограниченное число генов. Поэтому рецепторы, которые участвуют во врожденном иммунном распознавании, эволюционировали с таким “расчетом”, чтобы оказаться специфичными к микробным мишеням (“паттернам”), которые инвариантны и консервативны во всем классе микробов. Пригодная для врожденного распознавания химическая структура, очевидно, должна отсутствовать в клетках организма-хозяина, причем наиболее естественные молекулы для распознавания – компоненты клеточной стенки бактерий. Врожденное распознавание вирусов, которые используют биосинтетический аппарат клетки-хозяина, менее тривиально, и некоторые механизмы этого процесса стали известны в самое последнее время.

Принцип распознавания консервативных молекулярных структур (или молекулярных “паттернов”) и составляет принцип паттерн-расознавания (Pattern Recognition Principle), предложенный Ч. Дженоуэем (Janeway) [4]. Это один из самых универсальных и самых важных принципов распознавания “чужого” врожденной иммунной системой. Рецепторы, распознающие такие молекулярные паттерны, в англоязычной литературе называют Pattern Recognition Receptors (PRR).

Еще один принцип распознавания “отсутствия своего” (отсутствия “молекулярного пароля”) используется в механизме функционирования НК-клеток [5], а также в альтернативном пути активации комплемента – в двух компонентах врожденной защиты организма, которые в этом выпуске журнала более подробно не рассматриваются.

В настоящее время из рецепторов врожденного иммунитета наиболее хорошо изучены Toll-рецепторы, которые первоначально открыты не в иммунологическом контексте, а в контексте биологии развития плодовой мушки [6]. Ж. Хоффманн (Hoffmann) и его коллеги [7] в Страсбурге в середине 90-х годов прошлого века экспериментально показали, что этот рецептор участвует в защите только от одного вида инфекций – грибковых. Спустя короткое время гены рецепторов, похожих на Toll, были обнаружены и проклонированы у человека [8] и получили общее название TLR – Toll-Like Receptors, (Toll-подобные рецепторы). Позднее выяснилось, что таких рецепторов у млекопитающих около десяти, причем, в отличие от дрозофилы, эти рецепторы участвуют в распознавании и защите не только от грибковых, но также от вирусных и бактериальных инфекций [9]. Например, TLR4 распознает липополисахарид грамотрицательных бактерий – уникальный компонент клеточной стенки, характерный именно для этого класса бактерий [10]. Последнее обстоятельство было установлено путем комбинации генетических и биохимических подходов. Интересно, что иммунная система дрозофилы, “подарившая” нам Toll-рецепторы, не взаимодействует с липополисахаридом и распознает грамотрицательные бактерии с помощью механизма, которого нет у млекопитающих [11].

Еще один раздел современной молекулярной иммунологии, который заслуживает комментариев в этой вводной главе, имеет отношение к цитокинам. Цитокины – составная часть молекулярных механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Эти белковые молекулы продуцируются всеми клетками иммунной системы, причем не только гематопозитического, но и стромального происхождения. Цитокины могут действовать на те же или на другие клетки через высокоаффинные рецепторы, запуская каскады внутриклеточной сигнализации, которые могут приводить к активации или репрессии клеточных функций, к запуску дифференцировки или апоптоза и т.д. Цитокины могут действовать дистально и системно (как это делают гормоны, причем рецепторы цитокинов структурно родственны некоторым классам рецепторов белковых гормонов), но могут действовать местно и аутокринно и даже только на те клетки, которые находятся в непосредственном контакте с клеткой-про-

дуцентом. Многие цитокины объединены в семейства и передают сходный внутриклеточный сигнал через родственные рецепторы. Зачем организму нужна такая избыточность, вырожденность? Скорее всего, это связано с необходимостью раздельной регуляции сходных по функции генов и сигнальных каскадов в разных видах клеток иммунной системы или в разных физиологических ситуациях.

Важные аспекты молекулярных механизмов иммунорегуляции и на уровне клеток, и на уровне организма связаны с транскрипционными программами, запускаемыми цитокинами в клетках-мишенях, а также с механизмами регуляции экспрессии генов цитокинов, в том числе, как следствие активации иммунных рецепторов.

Функции конкретных цитокинов рассматриваются в нескольких статьях этого номера. В частности, актуальной проблемой является регуляция цитокинов на уровне транскрипции, так как именно эта регуляция обеспечивается иммунными рецепторами, в частности, рецепторами врожденного иммунитета.

Со времен первой экспериментальной вакцинации против оспы более 200 (!) лет назад экспериментальная и клиническая иммунология часто сталкивается с вирусными инфекциями. Многие яркие открытия в иммунологии, например, приведшие к Нобелевской премии 1996 г. П. Догерти (Doherty) и Р. Цинкернагеля (Zinkernagel), связаны с иммунитетом против вирусов [12]. Парадоксально, что ученым сначала удалось расшифровать гораздо более сложные механизмы распознавания вирусов клетками адаптивного иммунитета — для этого “пришлось” открыть Т-клеточные рецепторы, понять главную функцию молекул МНС и установить механизмы процессинга и правила представления вирусных пептидов Т-клеточному рецептору. Хотя про важнейшую роль интерферонов в противовирусном иммунном ответе было известно давно, только в самые последние годы установлено, как именно происходит активация экспрессии интерферонов первого типа. И оказалось, что главными регуляторами являются механизмы именно врожденного, а не адаптивного иммунитета.

В этом выпуске собраны 15 статей и обзоров, охватывающие широкий по тематике спектр актуальных проблем молекулярной иммунологии и вирусологии. На стыке этих дисциплин находится современная наука о механизмах противовирусного иммунитета и о стратегиях вирусов, используемых при “ускользании” от защитных механизмов хозяина (обзоры Друцкой и соавт. [13] и Щелкунова [14]. Обзоры Гук и Купраша [15] и Шебзухова и Купраша [16] посвящены регуляции экспрессии и физиоло-

гическим функциям цитокинов — медиаторов врожденного и адаптивного иммунитета и защитных систем организма. Механизмы врожденной защиты у растений рассмотрены в обзоре Вахрушевой и Недоспасова [17]. Молекулярно-клеточные аспекты физиологии возбудителей ВИЧ и гепатита С посвящены обзоры Николенко и соавт. [18] и Смирновой с соавт. [19]. Иммуногенетике экспериментального туберкулеза и возможной роли цитокинов посвящена статья Коротецкой и соавт. [20]. Хотя общие вопросы биоинженерии антител были подробно обсуждены в недавнем обзоре Деева и Лебеденко [21], несколько интересных проблем иммунобиотехнологии рассмотрены Тиллибом [22] в обзоре данных о необычных природных однодоменных антителах, а также в статье Вихровой и соавт. [23], посвященной фаговому дисплею и идентификации антител против цитокинов у нормальных доноров, и в статье Захаровой и соавт. [24] — проблеме экспрессии каталитических антител. Механизмы регуляции программы клеточной смерти в клетках иммунной системы рассмотрены в работе Лаврик [25], а функции новых “родственников” белка p53, также имеющих отношение к клеточной гибели, — в статье Вильгельма и соавт. [26]. Практическим приложениям вирусных систем посвящен обзор Белжеларской [27]. Наконец, интересные аспекты молекулярной биологии бактериального вируса рассмотрены в обзоре Четверина [28].

Надеюсь, что этот специальный выпуск журнала будет интересен и полезен читателям нашего журнала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janeway C.A., Medzhitov R. 2002. Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol.* **20**, 197–216.
2. Schatz D.G., Oettinger M.A., Baltimore D. 1989. The V(D)J recombination activating gene, RAG-1. *Cell.* **59**, 1035–1048.
3. Cooper M.D., Alder M.N. 2006. The evolution of adaptive immune systems. *Cell.* **124**, 815–822.
4. Janeway C.A. 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **54**, Pt 1, 1–13.
5. Kärre K. 2008. Natural killer cell recognition of missing self. *Nat. Immunol.* **9**, 477–480.
6. Anderson K.V., Bokla L., Nüsslein-Volhard C. 1985. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell.* **42**, 791–798.
7. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. 1996. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* **86**, 973–983.
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. 1997. A human homologue of the *Drosophila* Toll pro-

- tein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. **388**, 394–397.
9. Kawai T., Akira S. 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* **11**, 373–84.
 10. Poltorak A., He X., Smirnova I., Liu M.Y., Van Huffel C., Du X., Birdwell D., Alejos E., Silva M., Galanos C., Freudenberg M., Ricciardi-Castagnoli P., Layton B., Beutler B. 1998. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. **282**, 2085–2088.
 11. Ferrandon D., Imler J.L., Hetru C., Hoffmann J.A. 2007. The Drosophila systemic immune response: sensing and signalling during bacterial and fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 862–874.
 12. Zinkernagel R.M., Doherty P. C. 1977. The concept that surveillance of self is mediated via the same set of genes that determines recognition of allogenic cells. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **41**, 505–510.
 13. Друцкая М.С., Белоусов П.В., Недоспасов С.А. 2011. Врожденное распознавание вирусов. *Молекуляр. биология*. **45**, 7–19.
 14. Щелкунов С.Н. 2011. Преодоление поксвирусами защитных систем организмов млекопитающих. *Молекуляр. биология*. **45**, 30–43.
 15. Гук К.Д., Купраш Д.В. 2011. Интерлейкин-11, член семейства IL-6-подобных цитокинов. *Молекуляр. биология*. **45**, 44–55.
 16. Шебзухов Ю.В., Купраш Д.В. 2011. Регуляция транскрипции генов локуса TNF/LT в клетках иммунной системы. *Молекуляр. биология*. **45**, 56–67.
 17. Вахрушева О.А., Недоспасов С.А. 2011. Система врожденного иммунитета у растений. *Молекуляр. биология*. **45**, 20–29.
 18. Николенко Г.Н., Котелкин А.Т., Орешкова С.Ф., Ильичев А.А. 2011. Механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. *Молекуляр. биология*. **45**, 108–126.
 19. Смирнова О.А., Иванов А.В., Иванова О.Н., Валув-Эллистон В.Т., Кочетков С.Н. 2011. Клеточные системы защиты от окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума: принципы регуляции и влияние вируса гепатита С. *Молекуляр. биология*. **45**, 127–141.
 20. Коротецкая М.В., Капина М.А., Авербах М.М., Евстифеев В.В., Апт А.С., Логунова Н.Н. 2011. Локализация локуса, участвующего в контроле туберкулезной инфекции, в проксимальной части комплекса H2 мыши. *Молекуляр. биология*. **45**, 68–76.
 21. Деев С.М., Лебеденко Е.Н. 2009. Современные технологии создания синтетических антител для клинического применения. *Acta naturae*. **1**, 32–50.
 22. Тиллиб С.В. 2011. “Верблюжья наноантитела” – эффективный инструмент для исследований, диагностики и терапии. *Молекуляр. биология*. **45**, 77–85.
 23. Вихрова М.А., Морозова В.В., Хлусевич Я.А., Тикунова Н.В. 2011. Комбинаторные библиотеки фаговых антител: использование для анализа генных сегментов, кодирующих вариабельные домены аутоантител к фактору некроза опухолей. *Молекуляр. биология*. **45**, 96–107.
 24. Захаров А.В., Смирнов И.В., Серебрякова М.В., Дронина М.А., Казначеева А.В., Куркова И.Н., Белогуров А.А., Фрибуле А., Пономаренко Н.А., Габибов А.Г., Бобик Т.В. 2011. Экспрессия каталитических антител в эукариотических системах. *Молекуляр. биология*. **45**, 86–95.
 25. Лаврик И.Н. 2011. Регуляция апоптоза, индуцируемого через рецептор CD95/FAS и другие “рецепторы смерти”. *Молекуляр. биология*. **45**, 173–179.
 26. Вильгельм А.Э., Зайка А.И., Прасолов В. С. 2011. Координированное взаимодействие мультифункциональных членов семейства r53 влияет на важнейшие процессы в многоклеточных организмах. *Молекуляр. биология*. **45**, 180–197.
 27. Белжеларская С.Н. 2011. Бакуловирусные системы экспрессии рекомбинантных белков в клетках насекомых и млекопитающих. *Молекуляр. биология*. **45**, 142–159.
 28. Четверин А.Б. 2011. Парадоксы репликации РНК бактериального вируса. *Молекуляр. биология*. **45**, 160–172.