

СУПЕРАНТИГЕНЫ – ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ИЛИ СТИМУЛЯТОРЫ ИММУНИТЕТА

Пронин А.В.

ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва, Россия

Термин «суперантиген» (САГ) появился в иммунологии задолго до открытия самих САГ. В 70-х годах XX века под САГ подразумевали антиген, который после переработки макрофагами образовывал комплекс с РНК и в результате увеличивал свою иммуногенность. Интерес к САГ вспыхнул с новой силой в конце 80-х гг, когда САГ стали называть нечто другое.

В общем виде САГ можно определить как белок, способный без предварительного процессинга активировать в фемтомолярных концентрациях большое число клонов лимфоцитов за счет связывания с не-полиморфными участками молекул МНС класса II и переменными участками определенных (специфичных для каждого САГ) β -цепей Т-клеточного рецептора (ТКР), лежащими в стороне от активного центра этих молекул.

Основные признаки САГ, следовательно, сводятся к следующему:

1. Высокая стимулирующая активность. САГ активируют пролиферацию клеток в очень низких (нано- и фемтомолярных концентрациях), причем в пролиферацию вступает, как минимум, каждая 20-я или даже каждая 3-я клетка, тогда как обычный антиген активирует каждую тысячную или каждую миллионную клетку. В этом САГ похожи на митогены – очень широкую группу веществ, служащих основным источником для пополнения семейства САГ.

2. Для того чтобы очередной митоген вошел в семейство САГ, он должен напрямую связываться с молекулами МНС II. САГ не требует, в отличие от обычного антигена, процессинга. Если обычный белковый антиген разрезается на пептиды длиной 8-9 аминокислот и только потом представляется Т-клеткам в комплексе с молекулами МНС, то САГ представляется целиком. Это правило, однако, не абсо-

лютно, так как некоторые вирусные САГ частично процессируются [2].

3. После процессинга обычные антигены экспрессируются на поверхности антигенпредставляющей клетки (АПК) в комплексе с молекулами МНС. САГ взаимодействуют с участком, лежащим в стороне от антигенсвязывающей бороздки переменного домена одной или двух цепей молекулы МНС, с β_1 - и/или α_1 -доменами [27].

4. То же самое относится и к Т-клеточному рецептору (ТКР). САГ не взаимодействует с антигенсвязывающей бороздкой ТКР, а реагирует с определенными $V\beta$ -областями, т.е. с продуктом определенных $V\beta$ -генов. Для каждого САГ известен свой набор $V\beta$ -генов, с продуктами которых он взаимодействует. Однако, пептидный антиген, находящийся в активном центре молекулы МНС, может не только влиять на взаимодействие САГ-МНС, но и прямо реагировать с САГ [27].

Имеется небольшое число сообщений о том, что и для $V\gamma$ -генов существует такая же закономерность. Так, $\gamma\delta$ -Т-клетки макака резус и коров реагируют на SEA (в последнем случае в присутствии экзогенного IL-2). Отдельно нужно остановиться на В-клеточных САГ, подробное рассмотрение которых не входит в цели настоящей статьи. В-клеточные САГ, как и классические САГ, реагируют с переменными доменами легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов в стороне от активного центра. К ним сейчас относят белок *A. S. aureus*, белок gp120 ВИЧ-1, стафилококковые энтеротоксины А и D, и белок *L. Peptostreptococcus magnus* [17, 30].

Таким образом, классические САГ обладают бивалентностью и способны связывать молекулы МНС II и ТКР через участки, непосредственно не принимающие участие во взаимодействии с обычными антигенами. Когда эта модель была в 1988 году предложена В. Fleischer, редакция J. of Immunology отвергла ее, и только через год аналогичная модель была опубликована С. А. Janeway и, почти одновременно, Ph. Marrack и J. Kappler [2].

Какие же молекулы сегодня входят в «семейство» САГ? (Табл.1) Прежде всего, это энтеротоксины

Адрес для переписки:

Пронин Александр Васильевич,
123098, Москва, ул. Гамалеи, д.18,
НИИЭМ им. Гамалеи.
Тел.: (095) 190-57-41, факс 190-58-51.
E-mail: proninalex@mail.infotel.ru

S. aureus и гомологичные им эритрогенные токсины пиогенного стрептококка [15]. Кроме того, доказана суперантигенность белка *M. arthritidis*, токсина синдрома токсического шока (TSST-1), и продукта открытой рамки считывания длинного концевой повтора вирусов опухоли молочной железы мыши (MMTV). Ген САГ у MMTV расположен сразу же за геном env. Эти САГ были раньше известны как антигены MIs, стимулирующие ответ в смешанной культуре лимфоцитов [2, 7].

Более противоречивые сведения существуют об эксфолиатинах стафилококка и белке М стрептококка. Их активность, по некоторым сведениям, связана с загрязнением препарата другими токсинами [2].

Не подтвердились данные о существовании суперантигенных свойств у энтеротоксина *Cl. perfringens*, *Y. enterocolitica*. и *Ps. aeruginosa*, хотя митогенными свойствами компоненты этих микроорганизмов обладают. В то же время три белка *Y. pseudotuberculosis*, очевидно, относятся к САГ [16].

Очень много было гипотез относительно наличия САГ у ВИЧ. Большинство из них были основаны на данных о преимущественной активации или делеции клонов Т-лимфоцитов с определенными V β -генами. Единственное прямое доказательство

суперантигенности было получено со сливным белком р24, имеющим небольшой фрагмент р36, хотя есть данные о суперантигенной активности белка Nef [2].

Имеются сообщения о суперантигенных свойствах и других вирусов из 3 семейств – ретровирусов, рабдовирусов и герпесвирусов. Это комплекс вирусов мышинного СПИДа, цитомегаловирус, пенящий вирус человека. Сообщения об обнаружении САГ у герпесвируса беличьих обезьян, вируса Эпштейна-Барр и вируса лейкоза мыши окончательно не подтверждены [18].

Интересны данные об обнаружении у человека последовательностей гомологичных MMTV. Часть этих дефектных эндогенных ретровирусов обладает суперантигенной активностью (в частности, HERV-K18) [22].

Структурные свойства лучше всего изучены у стафилококковых и стрептококковых САГ [11, 12, 27]. Несмотря на довольно широкие вариации в их первичной последовательности (степень гомологии между различными САГ варьирует от 10 до 90%) по своей третичной структуре САГ очень похожи. Молекула состоит из 2 доменов, соединенных в центре α -спиралями. Со стороны N-конца за первой α -спиралью расположен N-концевой бочкообразный домен, построенный из консервативных β -тяжей, об-

Табл. 1. «СЕМЕЙСТВО» СУПЕРАНТИГЕНОВ

1. <i>Staphylococcus aureus</i>		Энтеротоксины (SE) A, B, C ₁ -C ₃ , D, E, G, Q
		Токсин синдрома токсического шока (TSST-1)
		Эксфолиативные (эпидермолитические) токсины A и B
2. <i>Streptococcus pyogenes</i>		Пирогенные (эритрогенные) экзотоксины (SPE) A-D, F-J, L, M
		Митогенные экзотоксины (SMEZ, SMEZ-2)
		Белок М (?)
		Стрептококковый САГ (SSA)
		Митоген-2 (SPM-2)
3. <i>Mycoplasma arthritidis</i>		MAM
4. Вирусы опухоли молочной железы мыши (MMTV)		orf 3'-LTR
<i>Clostridium perfringens</i>		Энтеротоксин (?)
<i>Yersinia enterocolitica</i>		(?)
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>		Белки 14,5 кД – YPMa, YPMb, YPMc
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Экзотоксин A (?)
<i>Micobacterium tuberculosis</i>		(?)
Ретро- вирусы	ВИЧ-1	gp160, p24+p36 (?)
	Пенящий вирус человека	Белок Bel3 (?)
	Эндогенные ретровирусы человека	HERV-K18
	Вирус лейкоза мыши	pr60gag (?)
	LP-BM5	(?)
Рабдо- вирусы	Вирус бешенства	Нуклеокапсид
Герпес- вирусы	<i>Herpesvirus saimiri</i>	Ранний белок IE14/Vsag (?)
	Гамма <i>Herpesvirus 68</i>	(?)
	Вирус Эпштейна-Барр	(?)
	Цитомегаловирус	
Кишечная нематода <i>Heligmosomoides polygirus</i>		Гомогенат (?)
Крапива двудомная (<i>Urtica dioica</i>)		агглютини

разующих выпуклую внешнюю поверхность. N-домен структурно гомологичен олигосахарид/олигонуклеотид-связывающей складке (OB-fold), имеющейся у термолабильных энтеротоксинов, таких как холерный или коклюшный. С-концевой домен состоит из 5 тяжей, образующих β -лист, оборачивающийся вокруг центральной α -спирали. Несколько иную структуру (так называемую структуру «рулетки») имеют САГ *Y. pseudotuberculosis*, напоминающие капсидные белки вирусов [16].

Консервативная структура САГ позволяет различным образом осуществлять взаимодействие с МНС и ТКР. Большинство САГ имеет 1 участок связывания с МНС, локализованный на N-концевом домене. Напротив ряд САГ (SME-Z, SPE-H) реагируют с МНС через С-концевой домен, как правило, через ион Zn^{2+} . Третья группа САГ (SEA) имеет оба сайта и обеспечивает перекрестное связывание 2-х молекул МНС на АПК с последующей подачей сигнала активации. Наконец, САГ четвертой группы (SED, SPE-C) образуют гомодимеры и также способны реагировать с 2-мя молекулами МНС. За димеризацию отвечает С-концевой домен и ион Zn^{2+} , а взаимодействие с МНС осуществляют в этом случае

С-домены. Димеризация может блокировать взаимодействие с ТКР. В этом случае САГ активируют только АПК. С ТКР практически все САГ реагируют через участок, расположенный в интерфейсе между N- и С-концевыми доменами. По особенностям взаимодействия с молекулами МНС можно выделить 4 группы САГ: 1) САГ, реагирующие с менее полиморфной α -цепью (SEB), 2) с β -цепью (SEH), 3) с двумя β -цепями (SPE-C) или 4) с α - и β -цепью (SED) на двух молекулах МНС. Для активации САГ должен связаться с <0,3% молекул МНС. В противном случае вместо активации индуцируется апоптоз [25].

В таблице 2 представлены данные о том, с какими цепями МНС реагируют отдельные САГ и какие ТКР они связывают. Для каждого САГ характерен свой, иногда довольно большой набор V β генов.

Что же вызывают САГ после попадания их в организм взрослого животного? Проявления могут быть самыми разнообразными: от дерматоза (атопического дерматита) до импетиго (острого воспаления кожи с образованием гнойничков). Большинство клинических проявлений воздействия САГ приведены в таблице 3. Они в той или иной степени характеризуются рядом общих свойств. Во-первых,

Табл. 2. БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИАЛЬНЫХ САГ [27]

САГ	Мол. масса (кД)	Микро-организм	Кристаллическая структура	Сайт связывания Zn^{2+}	Связь с МНС II α/β -цепью	ТКР (человек)
SEA	27.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	С-конец	+/+	V β 1, 5.3, 6.3-4, 7.3-4, 9, 16, 21.3, 22, 23
SEB	28.4	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	V β 1, 3.2, 6.4, 15
SEC1	27.5	<i>S. aureus</i>	–	Щель	+/-	V β 3.2, 6.4, 6.9, 15
SEC2	27.6	<i>S. aureus</i>	+	Щель	+/-	V β 12, 13, 14, 15, 17, 20
SEC3	27.6	<i>S. aureus</i>	+	Щель	+/-	V β 5
SED	26.9	<i>S. aureus</i>	+	С-конец, щель	+/+	V β 1, 5.3, 6.9, 7.4, 8, 12
SEE	26.8	<i>S. aureus</i>	–	С-конец	+/+	V β 5, 6.3-4, 8
SEG	27.0	<i>S. aureus</i>	–	–	+/-	V β 13.6, 14
SHE	25.1	<i>S. aureus</i>	+	С-конец	-/+	V α 10
SEI	24.9	<i>S. aureus</i>	–	?	?/+	V β 1, 5, 5.3, 23
SEJ	31.2	<i>S. aureus</i>	–	?	?/+	?
SEK	30.0	<i>S. aureus</i>	–	С-конец?	?/+	V β 5.1, 5.2, 6.7
SEL	26.8	<i>S. aureus</i>	–	?	?/+	V β 5, 7, 22
SEM	24.8	<i>S. aureus</i>	–	?	?/+	V β 18, 21.3
TSST-1	21.9	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	V β 2, 8
SPE-A	26.0	<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	Щель	+/-	V β 2, 12.2, 14, 15
SPE-C	24.4	<i>S. pyogenes</i>	+	С-конец	?/+	V β 2, 3.2, 12.5, 15
SPE-G	24.6	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец	-/+	V β 2, 4, 6.9, 9, 12.3
SPE-H	23.6	<i>S. pyogenes</i>	+	С-конец	-/+	V β 2, 7.3, 9, 23
SPE-I	26.0	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец?	-/+	V β 5.3, 6.9, 9, 18, 22
SPE-J	24.6	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец?	-/+	V β 2, 8
SPE-L	27.4	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец	-/+	V β 1.1
SPE-M	26.2	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец	-/+	V β 1.1
SSA	28.0	<i>S. pyogenes</i>	+	–	+/-	V β 1, 3, 15, 17, 19
SMEZ	24.3	<i>S. pyogenes</i>	–	С-конец	-/+	V β 2, 4, 7.3, 8
SMEZ-2	24.1	<i>S. pyogenes</i>	+	С-конец	-/+	V β 4, 8

это токсические проявления, крайним примером которых служит синдром токсического шока, который протекает у животных менее остро, а у человека часто заканчивается летально. Во-вторых, это аутоиммунный компонент. В-третьих, различные кожные проявления. В-четвертых, основным признаком заболеваний, связанных с САГ, является так называемое смещение Т-клеточного репертуара, т.е. увеличение численности одних Т-клонов и снижение числа других. Наконец, в-пятых, - это снижение числа $CD4^+$ Т-клеток и увеличение числа $CD8^+$ Т-клеток.

Этиологическая роль САГ в развитии большинства перечисленных в таблице 3 заболеваний окончательно не доказана, поскольку всегда очень трудно отделить действие токсина от действия САГ [10]. Единственное, в чем нет сомнений – это развитие под действием САГ синдрома токсического шока. Кроме того, экспериментально доказано, что САГ способны индуцировать образование аутоантител, в частности ревматоидного фактора. Поэтому не исключено, что развитие атопического дерматита, васкулита Кавасаки определяют САГ. Есть предположение, что и синдром внезапной детской смерти обусловлен воздействием САГ.

Все перечисленное вытекает из особенностей воздействия САГ на иммунную систему. Наблюдаемые эффекты во многом зависят от дозы САГ, от того, на какой стадии онтогенеза он проникает в организм и от генетической чувствительности животного к нему. Если САГ попадает в чувствительный взрослый организм, можно выделить 6 фаз взаимодействия САГ с иммунокомпетентными клетка-

ми. Первая фаза, начинающаяся сразу после введения САГ в организм, характеризуется его узнаванием и активацией клеток. Данные о механизмах активации еще довольно противоречивы. Известно, что практически сразу наблюдается утрата клетками L-селектина, основного хоминг-рецептора лимфоцитов, и экспрессия лиганда E-селектина (отсюда тропизм к коже). Один из первых этапов стимуляции лимфоцитов – активация киназ Src, в частности Lck. Имеются данные о том, что Lck не только не усиливает, но и блокирует процесс активации под действием САГ [14]. Тем не менее, фосфорилирование ζ -цепи Т-рецепторного комплекса и рекрутирование киназы ZAP-70 по некоторым данным все же происходит, равно как и все последующие события, включая активацию LAT, фосфолипазы C и гидролиз поверхностных фосфолипидов, хотя по другим данным после воздействия САГ такой гидролиз не инициируется и киназа ZAP-70 не активируется [23, 24]. Однако эти данные несколько не согласуются с указаниями о повышении активности протеинкиназы C под воздействием САГ и последующей активации NF κ B.

Еще один важный этап активации – мобилизация ионов Ca^{2+} также наблюдается после воздействия САГ и указывает, что гидролиз фосфатидилинозитола все же происходит, так как продукт этого гидролиза – инозитолтрифосфат принимает непосредственное участие в мобилизации Ca^{2+} [21]. Далее наблюдается активация транскрипционного фактора NFAT. Путь, связанный с активацией малых G-белков (в частности, Ras), каскада митогенактивированных протеинкиназ и, в конечном итоге,

Табл. 3. РОЛЬ СУПЕРАНТИГЕНОВ В ПАТОЛОГИИ

Инфекционный агент	Суперантиген	Возможное заболевание
<i>Staphylococcus aureus</i>	• Энтеротоксины • Эксфолиативный токсин • Токсин синдрома токсического шока	• Токсический шок • Пищевые отравления • Болезнь Кавасаки • Импетиго • Дерматозы • Ревматоидный фактор
<i>Streptococcus pyogenes</i>	• Эритрогенные токсины • Белок M	• Токсический шок • Скарлатина • Острая ревматическая лихорадка • Гломерулонефрит
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	MAM	• Токсический шок • Артрит
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	YPM	• Токсический шок
ВИЧ	gp160 (?)	• СПИД
Стафилококк (?), Стрептококк (?), <i>Cl. perfringens</i> (?)	?	• Синдром внезапной детской смерти
?	?	• Глютеновая болезнь • Синдром Шогрена • Множественный склероз • Ревматоидный артрит

транскрипционного фактора AP-1 (комплекс Fos и Jun) также задействован при воздействии САГ на Т-клетки [29]. По-видимому, все же механизм активации клетки под воздействием САГ на молекулярном уровне мало чем отличается от активации под действием обычного антигена или митогена.

Через 2-4 часа после введения САГ развивается фаза гиперактивации со стимуляцией STAT1, STAT3, последующей секрецией цитокинов, экспрессией рецепторов IL-2 и трансферрина [28]. При этом повышается чувствительность к САГ при повторном контакте с ним в условиях *in vitro*. После повторного контакта *in vivo* ответ на САГ полностью блокируется [9]. Именно в этот период развивается синдром токсического шока, связанный с продукцией IL-2, TNF α , IL-6 и IFN γ . САГ могут активировать и Th1, и Th2. Преимущественная активация того или иного типа хелперов определяется не только структурой САГ, но и его дозой (более низкие индуцирует Th2), а также типом АПК (В-клетки способствуют активации Th2, моноциты – активации Th1) [13].

За фазой гиперактивности следует первая волна анергии через 8-24 часа. Частично клетки подвергаются апоптозу и число Т-клеток, реагирующих на САГ, снижается на 50%. Частично Т-лимфоциты переходят в состояние ареактивности, сохраняя при этом возможность отвечать на IL-2. Экзогенный IL-2 отменяет состояние анергии. В состоянии анергии нарушено фосфорилирование ζ -цепи ТКР, рекрутирование ZAP-70, активация Ras и MAP-киназ. В индукции анергии важную роль играет CTLA-4 [31]. Кроме того, на этом этапе продуцируется IL-10, подавляющий активность АПК.

Через 1 сутки после введения САГ начинается стадия восстановления и пролиферации оставшихся в живых клеток, сопровождающаяся индукцией супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов и NK. Отвечающие на САГ клетки активно размножаются и начинают занимать доминирующее положение. Эта фаза продолжается 2-е суток, затем следует вторая волна апоптоза с преимущественной гибелью CD4⁺ Т-клеток. Оставшиеся клетки отвечают на IL-2 и способны лизировать АПК, экспрессирующие МНС класса II.

Восстановительный период после однократного введения САГ может продолжаться до 14 суток, но и позднее можно зарегистрировать всплески активности. В результате у животных резко снижается число клеток с определенными V β -рецепторами [2].

Несколько иная картина наблюдается после того, как САГ попадает в организм чувствительного животного в период эмбриогенеза. При этом общая иммунореактивность организма практически не нарушена, но развивается толерантность к САГ за счет делеции тех клонов Т-клеток, которые на него реагируют. У таких животных повышена резистент-

ность к токсическому шоку. Интересные изменения возникает при инфекции, вызванной MMTV. Эндогенные ретровирусы исходно вызывают делецию определенных клонов Т-клеток, тем самым повышая резистентность к инфицированию тем же вирусом. У животных, которые не отвечают на САГ, последствия могут быть более драматичные, со снижением общей иммунореактивности, а при инфекции, вызванной MMTV, - с повышением вероятности развития аденокарциномы молочной железы [2].

Похожие изменения могут вызывать и бактериальные САГ. Один из них – это САГ, продуцируемый *M. arthritidis* (МАМ), который с начала 80-х годов исследовался в НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи [1, 5]. МАМ представляет собой термолабильный белок с М.м. 22-27 кДа, чувствительный к трипсину. Он реагирует с I-E молекулами и активирует V β 6⁺ и V β 8⁺ Т-клетки, индуцируя продукцию IL-1, IL-2, IL-6 и экспрессию рецепторов IL-2. Интересной его особенностью является способность подавлять антигенспецифический ответ Т-хелперов, специфичных к ФИТЦ и индуцировать специфичные к МАМ супрессорные клетки.

Как сейчас становится очевидным, эти свойства связаны со структурными особенностями МАМ [32]. Он состоит из 2 α -спиральных доменов. N-концевой домен взаимодействует с АГ-презентирующим доменом МНС. Две молекулы МАМ образуют ассиметричный димер: С-концевой домен одной молекулы МАМ взаимодействует с N- и С-доменами второй молекулы МАМ. Димер перекрестно сшивает две молекулы МНС через N-домены. При этом во взаимодействии участвует и пептид, расположенный в антигенсвязывающей бороздке молекулы МНС, причем МАМ контактирует с пептидом так же, как и ТКР – с центральной частью пептида. Другие САГ, которые также могут взаимодействовать с пептидом – TSST-1 и СПЕС, SEN – связываются либо с его С-концом, либо с N-концом. МАМ же полностью отделяет пептид от Т-клеток и, по-видимому, образование мостиков возможно только с димерами МАМ. При этом образуется, по-видимому, комплекс 2ТКР2МАМ2МНС.

При введении *M. arthritidis* беременным самкам мышей C57Bl/6, не отвечающим на МАМ, и гибридам F₁(СВАхC57Bl/6), реагирующим на этот САГ, было показано, что если у неответающих мышей опытная и контрольная группа достоверно не отличаются по тому, как развивается потомство, то у отвечающих животных наблюдается достоверное отставание в росте. Эти изменения сопровождаются сдвигами в иммунной системе. У отвечающих животных при сохранении общей иммунореактивности по ответу на сторонний антиген или на неспецифические стимулы (КонА и ЛПС) полностью отсутствовал ответ на МАМ. У неответающих мышей, напротив, снижается общая реактивность лимфоцитов [6, 8].

У чувствительных к МАМ животных ответ на него частично восстанавливался в присутствии интактных сингенных АПК, а клетки опытных животных подавляли реакцию интактных сингенных Т-клеток на МАМ и имели фенотип $CD4^+CD25^-$. Такие супрессоры отсутствовали в селезенке неответчающих животных. Напротив их клетки обладали хелперными свойствами.

Еще одно существенное отличие отвечающих и неответчающих мышей было выявлено в сингенных СКЛ. Лимфоциты интактных неответчающих животных реагировали на стимуляторы от потомства зараженных мышей как на аллогенные клетки, хотя в реципрокной системе ответ отсутствовал. Напротив, у отвечающих мышей реакция была в обоих направлениях, т.е. контрольные и опытные спленоциты распознавали друг друга как чужеродные.

Все это позволяет сделать вывод о том, что у потомства отвечающих животных в результате внутриутробной инфекции развивается иммунологическая толерантность к МАМ, по крайней мере частично поддерживаемая супрессорами.

Похожие изменения были выявлены совершенно в другой экспериментальной системе – на модели медленной гриппозной инфекции (МГИ), разработанной В.А.Зуевым [3, 4, 6]. Суть ее состоит в том, что мышью C57Bl/6 заражают во второй половине беременности вирусом гриппа типа А (штамм WSN). При этом рождается потомство, часть из которого отстает в росте и живет не более 1 месяца. У таких карликов полностью отсутствует ответ на вирус гриппа и индуцируются ЦТЛ, лизирующие сингенные интактные клетки. Кроме того, клетки мышью с МГИ и клетки сингенных интактных животных распознают друг друга в СКЛ как чужеродные.

У мышью с МГИ выявлены 2 типа супрессорных клеток: вирусспецифические с фенотипом $Thy-1^+CD4^+CD8^+$ и неспецифические, которые были чувствительны к каррагинану и ингибировали продукцию IL-1, не действуя на продукцию IL-2. Последние по своим свойствам напоминали естественные децидуальные супрессорные клетки. Интересно, что у мышью СВА аналогичные изменения не выявлены и тяжелая патология развивалась редко. Учитывая, что вирус гриппа обладает митогенными свойствами, способен реагировать с I-E молекулами и после введения мышам активирует $V\beta 12^+$ Т-клетки, можно предположить, что изменения в иммунной системе, возникающие при 2 исследованных внутриутробных инфекциях, вызваны сходными причинами.

Положительную или отрицательную роль играет такая перестройка? Возникает вопрос, почему в процессе эволюции и у бактерий, и у вирусов, и даже у гельминтов возникли функционально одинаковые структуры и почему макроорганизм сохраняет способность на них реагировать? Одна из гипотез, пред-

ложенных Ch. Jeneway, предполагает, что микробы просто «украли» у хозяина гены, ответственные за активацию, и превратили их в токсины [2]. Но не исключено, что причина в ином. В определенном смысле можно говорить, что САГ – это продукт «сожителства» хозяина и патогена. Гиперактивация Т-клеток может привести к развитию шока, но она одновременно обеспечивает и достаточно быстрый вывод патогенов из организма. Развивающаяся вслед за этим иммунодепрессия как раз и способствует блокированию шокового состояния, но благоприятствует персистенции патогена. То же самое происходит и при развитии иммунологической толерантности. ММТВ того же типа, что и эндогенные вирусы, вызвавшие толерантность, не способны инфицировать мышью, так как у них отсутствуют Т-хелперы, обеспечивающие активацию В-клеток, служащих резервуаром вируса. Таким образом, ответ на САГ в раннем онтогенезе как бы защищает от последующего инфицирования, но это необычная защита, связанная с созданием не иммунитета, а иммунологической толерантности. Аналогичная картина, по-видимому, развивается и при инфицировании вирусом Эпштейна-Барр.

Активирующиеся в результате воздействия САГ ЦТЛ лизируют макрофаги и тем самым обеспечивают распространение бактерий, не способных к внутриклеточному паразитизму, но одновременно такие ЦТЛ связываются через САГ с опухолевыми клетками и лизируют их. Наконец, подтверждением того, что САГ нужны и хозяину, и патогену служит такая закономерность: САГ лучше активируют клетки тех хозяев, у которых живут продуцирующие их микроорганизмы. И только при серьезном нарушении иммунорегуляции, как в случае МГИ, развивается опасная для жизни патология. По существу САГ можно рассматривать как фактор отбора, обеспечивающий сосуществование микро- и макроорганизма.

Все перечисленное позволяет исследовать САГ не только как фактор патогенности, но и попытаться использовать их в практической медицине, в частности, при лечении аутоиммунных заболеваний. Имеется, как минимум 3 экспериментальных доказательства, что САГ могут играть благоприятную роль при аутоиммунных расстройствах. Так, у крыс и мышью развитие аллергического энцефаломиелита (модель системной красной волчанки) связано с активацией $V\beta 8.2^+$ Т-клеток. Предварительное введение SEE, приводящее к делеции этих клеток, делало животных резистентными к заболеванию. Таким же образом, развитие SLE у генетически склонных к нему мышью MLR/lpr и развитие диабета у генетически предрасположенных к нему NOD-мышью предотвращалось введением САГ [2].

Второй путь использования САГ связан с онкологией. Поскольку САГ прямо активируют ЦТЛ и

НК и образуют мостик между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой, то это свойство позволяет использовать САГ для лизиса опухолевых клеток. Там, где на поверхности опухоли присутствуют молекулы МНС II, лизис осуществляется напрямую (как в случае переходноклеточной карциномы) [26]. В других случаях были получены рекомбинантные сливные белки, состоящие из САГ и Fab-фрагментов антител к опухолевым антигенам клеток опухоли яичника человека. Результат был аналогичным – существенно увеличивалась продолжительность жизни опухоленосителей, вплоть до полного выздоровления. Наконец, трансфекция SEA в клетки гепатоклеточной карциномы приводила к тому, что опухолевые клетки не приживались у чувствительных мышей [20].

Еще одно возможное направление связано с данными о том, что САГ усиливает ответ на те антигены, которые находятся в данный момент в активном центре ТКР, т.е. он служит как бы клеем, укрепляющим связь между АПК и Т-клеткой. Таким образом, можно индуцировать ответ на слабые иммуногены. Уже показана возможность такой индукции при использовании как Т-зависимых (БСА, gp120), так и Т-независимых антигенов II типа (пневмококковый полисахарид) [29]. Есть данные о том, что пептидные антигены могут защищать Т-клетки от апоптоза, индуцированного САГ.

Использование САГ в трансплантологии может быть связано с их способностью подавлять отторжение аллотрансплантата [19]. И, наконец, самый интригующий путь использования САГ связан с уже упоминавшимися данными о ММТВ. Не исключено, что искусственное удаление клеток, служащих резервуаром для ретровирусов может обеспечить резистентность к вызываемым ими заболеваниям.

Таким образом, САГ оказывают фундаментальное воздействие на иммунную систему и их уникальные иммунобиологические свойства могут в дальнейшем определить сферу использования этих биомолекул не только для чисто научных, но и для клинических целей.

Список литературы

1. Горина Л.Г., Пронин А.В. Частичная очистка и свойства митогенного фактора *Mycoplasma arthritidis* // Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. - 1985. - №10. - С.63-66.
2. Езепчук Ю.В., Пронин А.В. Иммунобиологические свойства суперантигенов // Вестник РАМН. - 2000. - №1. - С.38-45.
3. Мирчинк Е.П., Пронин А.В., Зуев В.А., Деева А.В. Роль супрессорных клеток при врожденной гриппозной инфекции // Вопр. вирусол. - 1988. - №6. - С.659-661.
4. Пронин А.В., Мирчинк Е.П., Зуев В.А., Деева А.В. Супрессоры интерлейкина-1, не действующие на продукцию интерлейкина-2 при гриппозной инфекции у мышей // Иммунология. - 1989. - №1. - С.29-32.
5. Пронин А.В., Горина Л.Г. Неспецифические митогенные факторы микоплазм: иммунобиологические свойства // Вестник АМН СССР. - 1991. - №6. - С.30-34.
6. Пронин А.В., Деева А.В., Зуев В.А., Мирчинк Е.П., Раковская И.В., Ялфимова Е.Ю. Иммунологические последствия врожденных инфекций // Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. - 1997. - №4. - С.105-108.
7. Ялфимова Е.Ю., Пронин А.В. Суперантигены и их роль в патологии // Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. - 1999. - №3. - С.98-104.
8. Ялфимова Е.Ю., Деева А.В., Пронин А.В., Раковская И.В. Влияние суперантигена *Mycoplasma arthritidis* на иммуногенез при трансплацентарном инфицировании // Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. - 1999. - №4. - С.60-62.
9. Arad G., Levy R., Kaempfer R. Superantigen concomitantly induces Th1 cytokine genes and the ability to shut off their expression on re-exposure to superantigen // Immunol. Lett. - 2002. - Vol.82. - N1-2. - P.75-78.
10. Azuma K., Koike K., Kobayashi T., Mochizuki T., Mashiko K., Yamamoto Y. Detection of circulating superantigens in an intensive care unit population // Int. J. Infect. Dis. - 2004. - Vol.8. - N5. - P.292-298.
11. Baker M.D., Acharya K.R. Superantigens: structure-function relationships // Int. J. Med. Microbiol. - 2004. - Vol.293. - N7-8. - P.529-537.
12. Baker H.M., Proft T., Webb P.D., Arcus V.L., Fraser J.D., Baker E.N. Crystallographic and Mutational Data Show That the Streptococcal Pyrogenic Exotoxin J Can Use a Common Binding Surface for T-cell Receptor Binding and Dimerization // J. Biol. Chem. - 2004. - Vol. 279. - N.37. - P.38571-38576.
13. Brandt K., van der Bosch J., Fliegert R., Gehring S. TSST-1 induces Th1 or Th2 differentiation in naive CD4+ T cells in a dose- and APC-dependent manner // Scand. J. Immunol. - 2002. - Vol.56. - N 6. - P.572-579.
14. Criado G., Madrenas J. Superantigen Stimulation Reveals the Contribution of Lck to Negative Regulation of T Cell Activation // J. Immunology. - 2004. - Vol.172. - P.222-230.
15. Cunningham M.W. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections // Clin. Microbiol. Reviews. - 2000. - Vol. 13. - N 3. - P. 470-511.
16. Donadini R., Liew C.W., Kwan A.H., Mackay J.P., Fields B.A. Crystal and solution structures of a superantigen from *Yersinia pseudotuberculosis* reveal a jelly-roll fold // Structure (Camb). - 2004. - Vol.12. - N 1. - P.145-156.

17. Goodyear C.S., Silverman G.J. B cell superantigens: a microbe's answer to innate-like B cells and natural antibodies // Springer Semin. Immunopathol. - 2005. - Vol.26. - N4. - P.463-484.
18. Huber B.T., Hsu P.-N., Sutkowski N. Virus-Encoded Superantigens // Microbiol. Reviews. - 1996. - Vol.60. - N 3. - P. 473-482.
19. Jie Y., Pan Z., Chen Y., Wei Y., Zhang W., Xu L., Wu Y., Peng H. SEB combined with IL-1ra could prolong the survival of the rat allografts in high-risk corneal transplantation // Transplant Proc. - 2004. - Vol.36. - N10. - P.3267-3271.
20. Li Z.S., Yang X.W., Chen Z., Dong H.L., Ye J., Qu P., Lu S.Y., Zhang X.M., Sui Y.F. In Vivo Tumor Co-Transfection with Superantigen and CD80 Induces Systemic Immunity without Tolerance and Prolongs Survival in Mice with Hepatocellular Carcinoma // Cancer Biol. Ther. - 2004. - Vol.3. - N7. - P. 660-666.
21. Luxembourg A., Grey H. Strong induction of tyrosine phosphorylation, intracellular calcium, nuclear transcription factors and interferon gamma, but weak induction of IL-2 in naive T cells stimulated by bacterial superantigen // Cell. Immunol. - 2002. - Vol.219. - N1. - P.28-37.
22. Meylan F., De Smedt M., Leclercq G., Plum J., Leupin O., Marguerat S., Conrad B. Negative thymocyte selection to HERV-K18 superantigens in humans // Blood. - 2005. - Vol.105. - P.4377-4382.
23. Morgan M.M., Labno C.M., Van Seventer G.A., Denny M.F., Straus D.B., Burkhardt J.K. Superantigen-Induced T Cell:B Cell Conjugation Is Mediated by LFA-1 and Requires Signaling Through Lck, But Not ZAP-70 // The Journal of Immunology. - 2001. - Vol.167. - P.5708-5718.
24. Niedergang F., Dautry-Varsat A., Alcover A. Co-operative Activation of TCRs by Enterotoxin Superantigens // J. Immunolog. - 1998. - Vol.161. - P.6054-6058.
25. Papageorgiou A.C., Baker M.D., McLeod J.D., Goda S.K., Manzotti C.N., Sansom D.M., Tranter H.S., Acharya K. R. Identification of a Secondary Zinc-binding Site in Staphylococcal Enterotoxin C2 // J. Biol. Chem. - 2004. - Vol.279. - N.2. - P.1297-1303.
26. Perabo F.G., Willert P.L., Wirger A, Schmidt D.H., Wardelmann E., Sitzia M., von Ruecker A., Mueller S.C. Preclinical evaluation of superantigen (staphylococcal enterotoxin B) in the intravesical immunotherapy of superficial bladder cancer // Int J Cancer. - 2005 - Vol. 115. - N4. - P.591-598.
27. Petersson K., Forsberg G., Walse B. Interplay between superantigens and immunoreceptors // Scand. J. Immunol. - 2004. - Vol.59. - N4. - P.345-355.
28. Plaza R., Vidal S., Rodriguez-Sanchez J.L., Juarez C. Implication of STAT1 and STAT3 transcription factors in the response to superantigens // Cytokine. - 2004. - Vol.25. - N1. - P.1-10.
29. Torres B.A., Perrin G.Q., Mujtaba M.G., Subramaniam P.S., Anderson A.K., Johnson H.M. Superantigen enhancement of specific immunity: antibody production and signaling pathways // J. Immunol. - 2002. - Vol.169. - N6. - P.2907-2914.
30. Viau M., Cholley B., Bjorck L., Zouali M. Downmodulation of the antigen receptor by a superantigen for human B cells // Immunol. Lett. - 2004. - Vol.92. - N1-2. - P.91-96.
31. Xu G.L., Zhu X.H., Guo B, Wu Y.Z. Involvement of CTLA-4 in T-cell anergy induced by staphylococcal enterotoxin A in vitro // Mol. Immunol. - 2004. - Vol.41. - N1. - P.1-8.
32. Zhao Y., Li Z., Drozd S.J., Guo Y., Mourad W., Li H. Crystal structure of Mycoplasma arthritidis mitogen complexed with HLA-DR1 reveals a novel superantigen fold and a dimerized superantigen-MHC complex // Structure (Camb). - 2004. - Vol.12. - N2. - P.277-288.

поступила в редакцию 23.05.2005

принята к печати 15.09.2005