

抗病毒免疫研究

A·S·索罗维耶娃

远东呼吸生理与病理科学中心哈巴罗夫斯克分院妇幼保护研究所 俄罗斯 哈巴罗夫斯克 680022

【摘要】：本文从分子细胞水平讨论抗病毒免疫的形成原理。抗病毒免疫通过细胞间相互作用（白细胞介素）受体和细胞间相互作用（白细胞介素）对感染过程的活动形成适当的反应。本文介绍了抗病毒免疫形成的核心细胞机制，主要与病毒的细胞内作用有关，这是由特异性细胞毒性 T 淋巴细胞、T 效应子和巨噬细胞的功能活性所保证的。详细讨论了体液抗病毒免疫应答机制的主要阶段和细胞外病毒离子抗体的参与形式。考虑到病毒感染病原体的变化，分析人类抵抗力和适应性免疫复合物的作用，我们应该更好地了解病毒与人体相互作用的方式、免疫系统抵御病毒攻击的特点以及抗病毒免疫的形成。

【关键词】：抗病毒免疫；体液和细胞免疫反应；非特异性耐药因素；免疫细胞；白细胞介素

1 引言

免疫（拉丁语）。Immunitas 是一种保护身体免受感染性和非感染性抗原以及具有抗原特性的物质的保护。尽管病毒基因组具有遗传多样性和可变性，但它将几个单元编码为数十种具有免疫原性的简单和复杂蛋白质^[20]。在抗击人类病毒攻击的过程中，涉及到一系列非特异性耐药性和适应性免疫因子。这确保了在分子和细胞水平上形成抗病毒免疫，并充分发挥感染过程的活性^[9]。

体液（干扰素、白细胞介素、趋化因子、补体系统、天然抗体）和细胞（细胞因子受体、自然杀伤细胞 NK、巨噬细胞、树突状细胞）的非特异性保护因子参与消除病毒抗原（超抗原蛋白和糖蛋白、超抗原、内质网蛋白、核苷酸）^[4,12]。病毒进入人体的第一个障碍是皮肤和粘膜。其保护作用是 IGA 分泌物与病毒相互作用，通过阻断其受体阻止病毒粘附到上皮细胞。

2 研究过程

γ 干扰素（IFN- γ ）作为抗病毒免疫的主要因子之一，可以阻止病毒在靶细胞中的积聚。IFN- γ 以不同的方式影响不同的病毒^[2,7]。抗病毒活性的关键机制是 RNA 依赖性蛋白激酶的参与，它导致病毒 mRNA 翻译受阻，并通过 Bcl-2 和 caspase 依赖机制启动细胞凋亡。第二种抗病毒机制涉及一种酶 2,5-寡核苷酸合成酶，它激活潜伏的 RNA 核心酶并导致病毒 RNA 的破坏。第三种机制涉及 MH 蛋白，它抑制 RNA 病毒的转录，但对 DNA 病毒的影响较弱。干扰素生物学作用的间接效应是激活组织相容性主要复合物（MHC I 类和 II 类）的体细胞和免疫相容性细胞的表达，从而刺激抗原识别^[7]。IFN- γ 也称为巨噬细胞激活剂：当它与巨噬细胞外表面的受体相互作用时，它向细胞核发送几十个基因的激活信号，包括那些负责 IL-1 合成的基因。结果，T 淋巴细胞从活化的巨噬细胞

中获得了一种新的活化分子 IL-1。IFN- γ 激活的巨噬细胞具有抗病毒抗性：这些细胞的细胞内病毒因子使病毒无法复制；显示抗体依赖性细胞毒性；其他细胞因子和补体蛋白的产物具有抗病毒特性^[13,16]。

自然杀伤细胞可以破坏病毒感染的细胞，这些细胞失去 MHC 主要抗原，变得“奇怪”。研究发现，在病毒感染的早期，患者外周血中 NK 细胞的含量显著增加。NK 细胞的非特异性抗病毒作用是通过释放带有穿孔的颗粒和细胞质中的颗粒来实现的，这些颗粒与感染病毒的靶细胞相互作用并死亡^[21]。NK 细胞参与抗体依赖性细胞毒性的机制，并通过对抗体敏感的 Fc 受体固定在靶细胞上^[5,11]。迟发型超敏 T 效应器在抗病毒免疫中起着重要作用。它用 NLA 抗原（主要是 II 类抗原）识别病毒抗原，并释放细胞免疫递质：淋巴毒素，导致受感染的靶细胞和调节器死亡，激活巨噬细胞，增强受病毒感染的活细胞和腐烂细胞的吞噬功能^[2]。

适应性抗病毒免疫通过体液和细胞机制实现。其目的是中和和释放病毒及其抗原，并清除病毒感染的细胞。最初，抗原通过抗原呈递细胞（APC）或血流从炎症源进入局部淋巴器官。树突状细胞在病毒感染中具有较强的抗原表达能力，而朗格汉斯细胞在单纯疱疹和逆转录病毒感染中具有较强的抗原表达能力^[19]。抗病毒免疫始于在淋巴结相关区域向 Th0 细胞呈递由病毒抗原片段和 NLA II 类基因产物组成的复合物的阶段。就辅助性 T 细胞而言，抗原特异性受体和 CD4 标记物参与辅助性细胞的 IA 蛋白（NLA II 类基因）的识别和相互作用^[18]。为了激活 T-helpers，IL-1 膜或游离形式必须与相应的 T-helpers 受体相互作用。经过多次分裂后，Th0 复合物分为两个种群：Th2 细胞诱导体液免疫反应，Th1 细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）激活的重要组成部分^[14]。

体液免疫反应可分为两个阶段：诱导和产生。在诱导阶

段, B 淋巴细胞可以处理和表达 MNS II 类分子组成的 t-整合蛋白抗原, 作为特异性 APK 的一部分。在检测到抗原后, t 细胞因子 (IL-3、IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10) 开始产生, 以促进 B 淋巴细胞转化为抗体。在体液免疫应答的产生阶段, 产生有效的质粒细胞。当抗原和非特异性 T 细胞获得特异性刺激时, 它们只产生一种特异性抗体^[19]。该细胞的寿命为 4-7 天, 然后发生凋亡。

病毒感染产生的抗体具有广泛的抗病毒活性首先, 它是一种保护功能, 主要与它们对细胞外病毒离子的中和活性有关。在某些病毒感染 (如 Arbo、肠道病毒、鼻病毒) 的情况下, 由于这些病毒的细胞致病特性, 抗体可以在靶细胞死亡后中和病毒。只有当病毒破坏一个细胞并传播到另一个细胞时, 病毒介导的抗体才能直接作用于病毒。在其他情况下 (腺病毒感染、疱疹), 抗体主要是病毒免疫反应的见证, 不会阻碍病毒的长期持久性。通过凝集病毒颗粒, 抗体诱导病毒粒子表面蛋白的构象变化, 阻止其与细胞受体的相互作用, 并阻止病毒离子 (脱蛋白、松果酶) 进入细胞。在感染过程的后期, 补体和抗白痴抗体结合形成的复合物 (病毒颗粒+抗体) 使吞噬过程更容易与随后的病原体溶酶体结合^[11]。

抗体的另一种参与形式是, 通过免疫溶酶体感染病毒的细胞以互补性和非互补性细胞毒性的形式出现。补体依赖性细胞毒性是通过在感染的补体细胞表面添加抗原抗体复合物来实现的。该复合物被进一步激活, 形成膜吸收复合物, 导致靶细胞死亡。如果抗体的作用不足, 可以通过与靶细胞、O 淋巴细胞、多形核白细胞和巨噬细胞的 Fc 受体结合来增强细胞毒性。抗体通过将抗体片段 (FAB) 穿透细胞来保护病毒复制的细胞内阶段, 防止病毒复制的重要阶段, 并防止病毒聚集和离开细胞^[2]。

抗体在病毒感染中的负面作用是由于它们参与细胞和组织的免疫依赖性损伤、免疫复合物的形成、补体系统的过度激活、噬菌体中受体病毒离子的传染性维持以及它们的长期存活。当抗体浓度不足时, 或者当抗体浓度不足时, 或者当抗体可以保护病毒免受细胞蛋白水解酶的影响时, 病毒复制可以增强, 这有助于维持病毒的活力^[7]。

当病毒 (如疱疹病毒和巨细胞病毒) 在不接触循环抗体的情况下通过细胞质桥从细胞转移到细胞时, 细胞机制在免疫形成中起主要作用, 主要与特异性 TTL、t 效应子和巨噬细胞的作用有关。在免疫应答的第一阶段, APK 中捕获的抗原被处理并以免疫原的形式输出到细胞表面。下一步是将抗原复合物与一类 t-特异性杀伤性 MNS 分子结合, 为 TL 引入带有阻断剂 (CD8) 分子的抗原复合物^[18]。激活的细胞因子释

放的细胞因子是激活 T 细胞的另一个信号: IL-1、IL-6、TNF (肿瘤坏死因子)^[10]。这些炎性细胞因子具有广泛的功能: 促进 T 淋巴细胞的增殖和分化, 主要是辅助性 T 细胞 (Th0、Th1 和 Th2); 刺激肝细胞产生急性期蛋白; 增强吞噬功能; 激活内皮细胞等^[7]。活化的巨噬细胞 T 淋巴细胞 (Th0) 在 IL-2 的参与下分化为 1 型 T 细胞。IL-2 由巨噬细胞产生, 以阻止 Th0 细胞转移到 Th2 淋巴细胞。Th0 细胞分化由在细胞内激酶反应早期激活的 NK 细胞产生的干扰素决定。特异性 Th1 淋巴细胞的克隆通过两种信号激活单核吞噬系统。第一个信号是 IFN- γ , 由 Th1 淋巴细胞分泌, 并通过特定受体发挥作用。第二个信号来自 TNF 的膜或分泌形式^[2,14]。

细胞因子 IL-2、IFN- γ 、TNF 和 IL-15 的产生促进了 Th1 细胞克隆 (CD8+T 细胞) 的形成。它由粘附分子 CD28 和 B7 组成。E. 直接将靶细胞与成熟淋巴细胞膜上特定受体的结合位点接触, 破坏靶细胞。描述了病毒感染细胞的死亡机制^[17,21]。首先, t-killers 分泌穿孔蛋白破坏靶细胞膜, 水进入形成孔隙并促进渗透溶酶的破坏。下一个致死机制是通过形成的开口进入细胞, 激活细胞内蛋白酶 (caspas) 级联和核心酶以启动凋亡, 并将一定数量的颗粒 (丝氨酸蛋白酶) 穿透细胞。细胞凋亡始于 Fas (CD95+) 死亡受体的激活, 细胞在 4-6 小时内死亡。第三种机制是 TNF 介导的, TNF 由 TTL 产生, TTL 反应缓慢, 在 18-24 小时内完成。CTL 在器官中的短暂停留以及在血液和淋巴中的持续循环证明, 当外来分子和细胞入侵时, 它们及时有效地参与免疫应答是合理的。

抗病毒免疫的持续时间是完全不同的。例如, 水痘、麻疹、腮腺炎、风疹和其他感染具有持久的免疫力和罕见的复发性疾病。在某些情况下, 病毒会发生轻微变化, 以避免抗体中和和其他特定的免疫防御机制, 导致免疫不稳定^[4]。例如, 流感可导致表面抗原病毒蛋白的永久漂移和循环菌株的变化^[3]。病毒通过干扰 T 细胞识别来抑制 MNS 分子的策略导致了病毒的可持续发展。在 HIV 感染中, 基因水平的变化 (突变) 是可能的, 因为病毒肽与 MNS I 类分子结合并触发 T 细胞的反应, 从而破坏 T 细胞的功能并保留病毒的新致病体。如果免疫系统的功能受损, 病毒可能会从免疫因子的作用下溜走^[9]。该病毒直接感染免疫系统的细胞, 可在其中繁殖, 破坏免疫能力强的细胞, 产生致病作用。HIV 不仅影响 T 细胞和巨噬细胞, 还影响 B 细胞, 导致免疫防御能力急剧下降, 甚至完全消失^[6]。巨细胞病毒、水痘病毒、传染性单核细胞增多症病毒和森林脑炎病毒刺激 T 抑制系统^[7]。疱疹感染期间 T 淋巴细胞活性急剧下降^[8]。在缺乏参与合成调节的化学因子受体的情况下, 减少 NK 和特异性 CD8+T 细胞的最佳数量将导致免疫抑制, 并可能导致急性感染转化为慢性感染。

因此,巨噬细胞病毒的失效将抑制巨噬细胞的抗原表达功能,并暂停进一步的免疫应答;疱疹病毒感染B淋巴细胞可导致其多克隆激活,感染细胞数量急剧增加。此外,病毒可以抑制淋巴细胞的形成,从而干扰免疫系统的正常功能。在免疫因素(at、TTL、巨噬细胞)的影响下,自身感染细胞的强烈分解导致自身免疫系统无法识别的抗原暴露,从而可能导致自身免疫疾病的发展。病毒材料和抗体(如果是过量病毒抗原)形成的免疫复合物及其在血管细胞表面的沉积通常

有助于免疫复合物病理学的形成^[11]。

3 结论

虽然近年来对抗病毒免疫机制进行了深入的研究,但对乙型肝炎、丙型肝炎、甲型流感等疾病或更少的疾病(疱疹6-8、庚型肝炎、埃博拉出血热等)进行了许多研究,但许多方面尚未最终解决。当然,这突出了研究新病毒策略的任务。在病毒感染和病原体修饰的背景下分析其功能,应该更好地了解免疫系统的活动以及病毒与人体相互作用的方式。

参考文献:

- [1] Vorob'ev A.A., Bykov A.S., editors. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003 (in russian).
- [2] Belotskiy S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow: BINOM; 2008 (in russian).
- [3] Donina S. A., Naykhin A.N., Petukhova G.D., Barantseva I.B., Chirkova T.V., Grigor'eva E.P., Rekstin A.R., Rudenko L.G. Meditsinskaya immunologiya 2006; 8(1):31-36.
- [4] Zheleznikova G.F. Meditsinskaya immunologiya 2006; 8(5-6):597-614.
- [5] Zaretskaya Yu.M., Lednev Yu.A. Gematologiya i transfuziologiya 2008; 1:28-32.
- [6] Ketlinskiy S. A. Meditsinskaya immunologiya 2012; 14(3):183-188.
- [7] Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for physicians. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in russian).
- [8] Lutsenko M.T., Solov'eva A.S. Fundamental'nye issledovaniya 2010; 2:68-74.
- [9] Seliverstova M.S., Lebedeva O.P., Tarasova T.K. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 12:542-545.
- [10] Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal 2009; 2:42-44.
- [11] Behnen M., Leschczyk C., Möller S., Batel T., Klinger M., Solbach W., Laskay T. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIb and Mac-1. J. Immunol. 2014; 193(4):1954-1965.
- [12] Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. Virol. J. 2005; 3(2):59-89.
- [13] Horner H., Frank C., Dechant C., Repp R., Glennie M., Herrmann M., Stockmeyer B. Intimate cell conjugate formation and exchange of membrane lipids precede apoptosis induction in target cells during antibody-dependent, granulocyte-mediated cytotoxicity. J. Immunol. 2007; 179(1):337-345.
- [14] Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R. L., Itano A., Pape K.A. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. Annu. Rev. Immunol. 2001; 19:23-45.
- [15] Lecocq M., Detry B., Guisset A., Pilette C. FcαRI Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN-γ of Human Monocytes and Dendritic Cells. J. Immunol. 2013; 190(5):2362-2371.
- [16] Melchjorsen J., Sirén J., Julkunen I., Paludan S.R., Matikainen S. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3. J. Gen. Virol. 2006; 87(Pt.5):1099-1108.
- [17] Spaeny-Dekking E.H.A., Hanna W.L., Wolbink A.M., Wever P.C., Kummer A.J., Swaak A.J.G., Middeldorp J.M., Huisman H.G.,

- Froelich C.J., Hack C.E. Extra- cellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1998; 160(7):3610-3616.
- [18] Smyth L.A., Hervouet C., Hayday T., Becker P.D., Ellis R., Lechler R.I., Lombardi G., Klavinskis L.S. Acquisition of MHC: peptide complexes by dendritic cells contributes to the generation of antiviral CD8+ T cell immunity in vivo. *J. Immunol.* 2012; 189(5):2274-2282.
- [19] Uto T., Wang X., Sato K., Haraguchi M., Akagi T., Akashi M., Baba M. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ -glutamic acid) nanoparticles induces antigenspecific humoral and cellular immunity. *J. Immunol.* 2007; 178(5):2979-2986.
- [20] Weidt G., Utermöhlen O., Zerrahn J., Reimann J., Deppert W., Lehmann-Grube F. CD8+ T lymphocyte-mediated antiviral immunity in mice as a result of injection of recombinant viral proteins. *J. Immunol.* 1994; 153(6):2554-2561.
- [21] Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2015; 194(2):491-497.