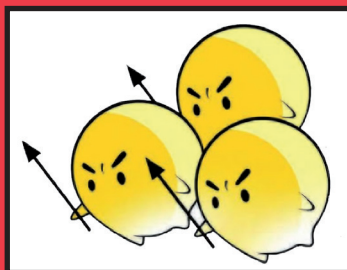


ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ МАНГА



ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ – МОЛОДАЯ НАУКА, ИМЕЮЩАЯ ОТНОШЕНИЕ ОДНОВРЕМЕННО И К МЕДИЦИНЕ, И К БИОЛОГИИ. ИЗ ЭТОЙ МАНГИ ВЫ УЗНАЕТЕ, ОТКУДА БЕРЕТСЯ ИММУНИТЕТ, ЗАЧЕМ НУЖНЫ ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И КЛЕТКИ-КИЛЛЕРЫ И КАК НОКАУТИРОВАТЬ ГЕН. ЛИМФОЦИТЫ, ОКАЗЫВАЕТСЯ, ПОХОЖИ НА ПОЛИЦЕЙСКИХ – ОНИ НЕ ЗАХОДЯТ В ДОМ, ПОКА НИЧЕГО НЕ СЛУЧИТСЯ, А ТОЛЬКО ПАТРУЛИРУЮТ ЕГО СНАРУЖИ! А СИНУС – ЭТО НЕ ТОЛЬКО МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ, НО И ВАЖНАЯ ЧАСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

ИЗДАНИЕ БУДЕТ ПОЛЕЗНО ВСЕМ ЧИТАТЕЛЯМ, КТО ХОЧЕТ ПОВЫСИТЬ СВОЙ ИММУНИТЕТ, СЛЕДУЯ ДОСТИЖЕНИЯМ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ.

Интернет-магазин: www.dmkpress.com

Книга – почтой: orders@aliens-kniga.ru

Оптовая продажа: КТК "Галактика"
(499)782-3889. books@aliens-kniga.ru

ДМК
ИЗДАТЕЛЬСТВО
www.dmk.ru

ISBN 978-5-97060-691-9



9 785970 606919 >

ЗАНИМАТЕЛЬНАЯ

МАНГА

ИММУНОЛОГИЯ

Кавамото Хироси
Сиодзаки Синобу

ЗАНИМАТЕЛЬНАЯ МАНГА
ИММУНОЛОГИЯ



Кавамото Хироси
Сиодзаки Синобу
Becom Co., Ltd.



ДМК
ИЗДАТЕЛЬСТВО

OH
Ohmsha

Занимательная иммунология

Манга

マンガでわかる

免疫学

河本宏 / 著 しおざき忍 / 作画 ビーコムプラス / 制作



ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ МАНГА

ЗАНИМАТЕЛЬНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Кавамото Хироси (автор)
Сиодзаки Синобу (художник)

Перевод Несина А. И.

Научный редактор Сергеев Ю. О.



УДК 57
ББК 28
К12

Кавамото Хироси

К12 Занимательная иммунология / Кавамото Хироси (автор), Сиодзаки Синобу (худож.); пер. А. И. Несина; науч. ред. Ю. О. Сергеев. – М.: ДМК Пресс, 2019. – 272 с.: ил. – (Серия «Образовательная манга»).

ISBN 978-5-97060-691-9

Иммунология – молодая наука, которая имеет отношение одновременно и к медицине, и к биологии. Из этой манги вы узнаете, откуда берется иммунитет, зачем нужны тучные клетки и клетки-киллеры и как нокаутировать ген. Лимфоциты, оказывается, похожи на полицейских – они не заходят в дом, пока ничего не случится, а только патрулируют его снаружи. Синус – это не только математическая функция, но и важная часть головного мозга.

Издание будет полезно всем, кто интересуется биологией, медициной и тонкими настройками человеческого организма.

УДК 57
ББК 28

Original Japanese edition
Manga de waku *men'ekigaku* (Manga Guide: Immunology)
By Hiroshi Kawamoto (Author), Shinobu Shiozaki (Illustrator) and
Office sawa, Ltd. (Producer)
Published by Ohmsha, Ltd
Russian language edition copyright © 2019 by DMK Press

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, ксерокопирование или иные средства копирования или сохранения информации, без письменного разрешения издательства.

Книга «Занимательная иммунология» Кавамото Хироси и Сиодзаки Синобу подготовлена и издана по договору с Ohmsha Ltd.

ISBN 978-4-274-05009-1 (яп.) Copyright © 2014 by Hiroshi Kawamoto, and Becom Co., Ltd.
ISBN 978-5-97060-691-9 (рус.) © Перевод, оформление, издание, ДМК Пресс, 2019

ПРЕДИСЛОВИЕ

О чем вы думаете, когда слышите слово «иммунология»?

Возможно, у многих в голове сразу возникает образ «медицина» или такие образы, как «инфекционные заболевания, вакцины, аллергии, больницы». Конечно, у данной науки есть и подобные аспекты, но в этой книге я хочу показать, что иммунология очень интересна как «биология».

Иммунитет – это механизм защиты организма от болезнетворных организмов – патогенов. В процессе иммунного ответа появляются различные клетки, они плодятся, перемещаются, обмениваются информацией, и в целом складывается удивительно великолепная работа.

Комиксы манга – это культура, которой Япония может гордиться. Серия книг издательства Ohmsha «Занимательная наука в комиксах» посвящена различным областям науки, таким как математика, физика, химия, биология и др. Думаю, что именно в этой серии удастся донести суть сложных дисциплин простыми словами на простых примерах. Когда ко мне за советом о возможности публикации книги по иммунологии в этой серии обратилось издательство Весом Со., я подумал: «Это отличная возможность привить интерес к иммунологии многим людям».

Тем не менее иммунология считается «особенно сложной» областью фундаментальной медицины и биологии. Трудность ее заключается в том, что существует много терминов и концепций, уникальных для иммунологии, таких как «антигенная специфичность» и «аутоотолерантность». Я много думал о том, как достичь понимания большинства читателей.

Быстрый способ упростить понимание – снизить уровень сложности подаваемой информации.

Однако если понизить этот уровень, основные положения иммунологии будут утрачены. Думаю, что в этой книге я смог благодаря формату манги донести идеи ясным и понятным образом, не понижая уровень сложности информации. Кроме того, надеюсь, что я смог донести новые идеи и исследования в этой области.

К тому же мне самому нравится рисовать комиксы, и сначала, когда я впервые услышал об идее создания этой книги, на мгновение я безрассудно подумал: «Хочу, чтобы комикс рисовал тоже я». Однако вскоре я услышал о плане передать создание комикса Сиодзаки Синобу и тут же отказался от попыток рисовать сам, раз уж рисование комикса будет в надежных руках такого специалиста. Многие комиксы серии «Занимательная наука в комиксах» опираются на любовную линию, но работы Сиодзаки отличаются более тонким вкусом, тяготеют к современности и более спокойны, мне это очень импонирует.

Что касается написания сценария, есть разные способы, среди которых возможно написать только научную часть, а саму сюжетную линию и создание героев манги оставить на откуп редактора или художника. Однако поскольку это интересный опыт для меня, я решил сам утвердить персонажей и самостоятельно написать сценарий. Конечно, в ходе этой работы я неоднократно советовался с Симада Эйджи и

Цугэ Томохико из Весом Со., а после сдачи сценария на этапе его редактирования и на этапе создания комикса господином Сиодзаки я вносил разные изменения, с тем чтобы точнее передать замысел. Например, персонажи – клетки, духи-хранители лаборатории – это идея редакторов. Мне пришлось много раз встречаться с редакторами Симада и Цуге, но каждый раз это была приятная встреча, и мы обменивались мнениями о манге.

В сюжетной линии этой книги отсутствует классический «романтический сценарий», характерный для данной серии книг, вместо этого появляется множество различных персонажей. Я не брал никого конкретного в пример при создании персонажей, они являются смесью различных качеств как меня, так и нескольких моих знакомых. Сиродзаки смог прекрасно передать суть этих персонажей в своих рисунках.

Кроме того, мы сделали атмосферу лаборатории реалистичной, вполне соответствующей реальной жизни. Хотя довольно часто лекции по иммунологии проводятся на медицинском факультете, существует также множество лабораторий, специализирующихся на иммунологии, и на факультетах биологических наук. Сюжет строится на том, что двум студентам 4-го курса предстоит провести выпускные исследования и защитить их результаты перед большим количеством слушателей.

Эта книга в основном предназначена для студентов и аспирантов таких факультетов, как медицинский, стоматологический и фармацевтический, естественных, агрономических и технических наук. Более того, я думаю, что она может быть использована в качестве материала для обновления знаний о текущих достижениях науки и для ученых-иммунологов. Между тем в последнее время учебные пособия старших классов средней школы были серьезно пересмотрены, и в курсе «основ биологической науки» большое внимание стало уделяться иммунологии. Поэтому для учителей мы рекомендуем перед началом преподавания ознакомиться с данной книгой и получить правильное понимание механизмов иммунитета. Не только учителя, но и ученики старших классов, я думаю, могут использовать эту книгу в качестве пособия, если будут достаточно усердны и внимательны.

Многие помогали мне в создании данной книги уже с момента появления первых набросков. Особую благодарность хочу выразить преподавателю Кацура Есимото (почетный профессор Киотского университета), преподавателю Масуда Кёко (Киотский университет) и преподавателю Итои Манами (Университет интегративной медицины Мэйдзи), которые неоднократно перечитывали книгу полностью, начиная со стадии сценария и заканчивая завершающими версиями, и помогали полезными советами. Я также глубоко признателен профессору Такахама Йосуге (Токусимский университет), который дал мне ценные советы на этапе утверждения названия. Кроме того, было много различных комментариев и советов от аспирантов и секретарей моей лаборатории, чему я очень благодарен.

Я искренне надеюсь, что эта книга будет полезна для популяризации иммунологии.

*Кавамото Хироси.
Июнь 2014 г.*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Пролог	1
--------------	---

1

ГЛАВА

Клетки, обеспечивающие иммунные реакции (иммунный ответ)	5
---	----------

1.1. Что же такое иммунитет?	10
1.2. Лейкоциты – иммунные клетки	15
1.3. Три системы, защищающие организм	17

Повторение	19
------------------	----

❖ Места, где создаются иммунные клетки; места, где они работают	19
---	----

2

ГЛАВА

Базовые принципы системы приобретенного иммунитета ..	21
--	-----------

2.1. Отличие врожденного и приобретенного иммунитетов	22
2.2. Пять свойств приобретенного иммунитета	32
2.3. Система распознавания через антитела и рецепторы	38
Подведем итог	43
Определения	44

Повторение	45
------------------	----

❖ Работа антител	45
------------------------	----

❖ Антиген и эпитоп	46
--------------------------	----

❖ Клонально-селекционная теория Бернета	46
---	----

3

ГЛАВА

Распознавание болезнетворных организмов врожденным иммунитетом	47
---	-----------

3.1. Реакция врожденного иммунитета	48
3.2. Организация врожденного иммунитета	52
3.3. Механизм, атакующий болезнетворные организмы	55
3.4. Система распознавания болезнетворного организма и подачи сигнала тревоги	60

3.5. Связующее звено между врожденным и приобретенным иммунитетом	64
Повторение	74
❖ О системе комплемента	74
❖ Интерферон	75
❖ У беспозвоночных животных только врожденный иммунитет	75
❖ Система приобретенного иммунитета у мног.	76

4

ГЛАВА

Механизм реакции антиген-антитело	77
--	-----------

4.1. Участники иммунной реакции	78
4.2. Совместная работа клеток	81
4.3. Система, запускающая производство антител, специфичных для конкретного патогена	85
4.4. Механизм клеточного иммунитета	89
Подведем итог	92
Повторение	93
❖ О молекулах МНС первого и второго классов	93
❖ Т-лимфоциты и В-лимфоциты могут взаимодействовать, даже если они видят разные части болезнетворного организма	96
❖ Роль цитокинов и костимулирующих молекул	97

5

ГЛАВА

Формирование иммунологической разнородности, а также становление ауто толерантности	99
--	-----------

5.1. Антигенные рецепторы очень разнообразны	103
5.2. Разнородность и ауто толерантность	107
5.3. Негативный отбор: ауто толерантность, которая возникает в процессе появления клеток	109
5.4. Позитивный отбор: система выбора работающих клеток	114
5.5. Ауто толерантность, возникающая на периферии	118
Подведем итог	127
Повторение	128
❖ Структура Т-клеточных рецепторов и перегруппировка генов	128
❖ Строение молекулы антитела и рекомбинация генов	129
❖ Способ передачи стимула для рецептора Т-лимфоцитов	130
❖ Разделение на Т-хелперов и Т-киллеров в вилочковой железе	130
❖ Путь от гемопоэтических стволовых клеток к Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам	131
❖ Натуральные киллеры (NK-клетки)	132

6

ГЛАВА

Система, функционирующая до начала производства антител	135
--	------------

6.1. Поток лимфатической жидкости	138
6.2. Расположение лимфоузлов, селезенки и пейеровой бляшки	140

6.3. Рециркуляция лимфоцитов	143
6.4. Строение лимфоузла	144
6.5. Смена класса.....	146
6.6. Созревание аффинности - улучшение качества антител	148

Повторение	150
❖ Механизм иммунной памяти	150
❖ Механизм миграции лимфоцитов	151
❖ Механизм созревания аффинности.....	153
❖ Строение селезенки.....	157
❖ Функции каждого класса иммуноглобулина и их распространение в организме	157
❖ Система переключения классов	158
❖ Антитела, получаемые без помощи Т-клеток	159

7

ГЛАВА

Инфекционные заболевания и специализация иммунных клеток

161

7.1. Виды инфекционных заболеваний	165
7.2. Специализация Т-хелперов	171

Повторение	182
❖ Цитокины определяют тип клеток	182
❖ Недавно обнаруженные естественные лимфоциты	184
❖ Восприимчивость к инфекции	185
❖ $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и натуральные киллеры Т-клетки (NKT)	188
❖ Вакцины	189
❖ Иммуитет кишечника	189

8

ГЛАВА

Иммуитет против рака

191

8.1. Что такое рак?	194
8.2. Иммуитет не борется с раковыми клетками	196
8.3. Возникает иммунная реакция против рака, но она подавляется.....	198

Повторение	203
❖ Иммуитет способен убивать раковые клетки.....	203
❖ Другие методы лечения иммунными клетками	205

Аллергии и аутоиммунные заболевания 207

9.1. Что такое аллергия?	211
9.2. Механизм начала аллергии.....	216
9.3. Что такое аутоиммунное заболевание?.....	220
9.4. Механизм возникновения аутоиммунных заболеваний	223
9.5. Типы аутоиммунных заболеваний.....	225
Повторение	229
❖ Классический метод классификации аллергии	229
❖ Верна ли гипотеза о гигиене?.....	230
❖ Анафилаксия	230
❖ Лечение аллергии.....	231
❖ Другие аутоиммунные заболевания	231
❖ Лечение аутоиммунных заболеваний	232
❖ Воспалительные заболевания, не считающиеся аутоиммунными.....	232
❖ Корреляция между аутоиммунным заболеванием и типом HLA.....	232

**Трансплантология, регенеративная медицина
и иммунитет 233**

10.1. Основной принцип трансплантационного иммунитета.....	235
10.2. Трансплантированные Т-лимфоциты атакуют реципиента	238
10.3. Минорные антигены	239
10.4. Что такое регенеративная медицина?	240
10.5. Появление iPS-клеток	242
10.6. Идея банка iPS-клеток основана на правилах трансплантации	245
Повторение	248
❖ Краткое описание иммунного ответа на трансплантацию	248
❖ Проблемы индуцированных плюрипотентных стволовых клеток	248
❖ Применение метода клеток iPS для иммунотерапии рака.....	249
Эпилог	251
Особый указатель: клетки, появившиеся на страницах данной книги	255
Алфавитный указатель	257

ПРОЛОГ

Университет
Дзёхоку

КУМИ, ЧТО ТЫ
В ИТОГЕ РЕШИЛА
ДЕЛАТЬ? РАБОТУ
БУДЕШЬ ИСКАТЬ?

Миэдзи Тадахито

Кафедра биологии факультета
естественных наук, 3-й курс

ДА, В ИТОГЕ РЕШИЛА
ПОПРОБОВАТЬ
ИСКАТЬ РАБОТУ.
ЕСЛИ ПОЛУЧИТСЯ, ТО
В ЖУРНАЛИСТИКЕ!

А ТЫ-ТО РЕШИЛ
ОСТАТЬСЯ В
УНИВЕРСИТЕТЕ?

Судзунами Куми

Кафедра биологии факультета
естественных наук, 3-й курс

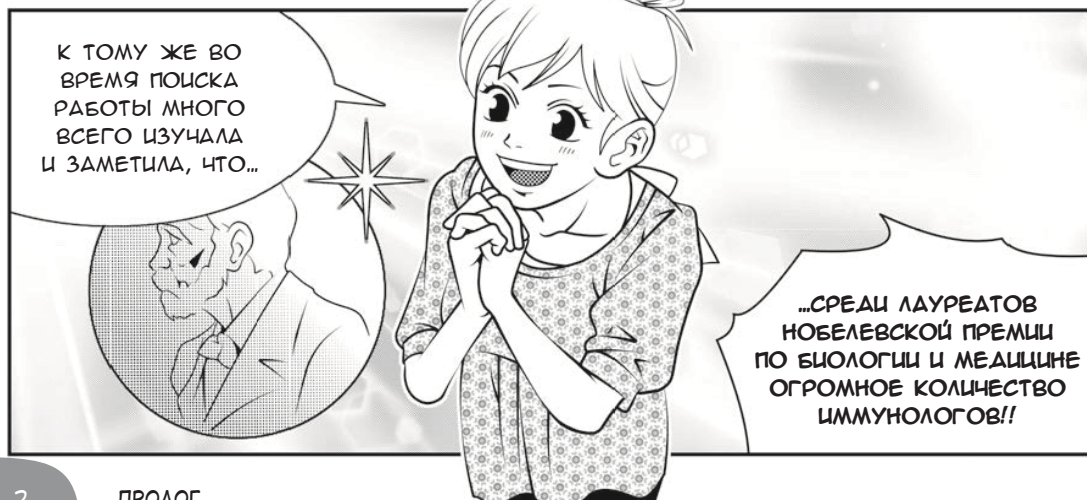
ДА, Я
СОБИРАЮСЬ
ОСТАТЬСЯ.

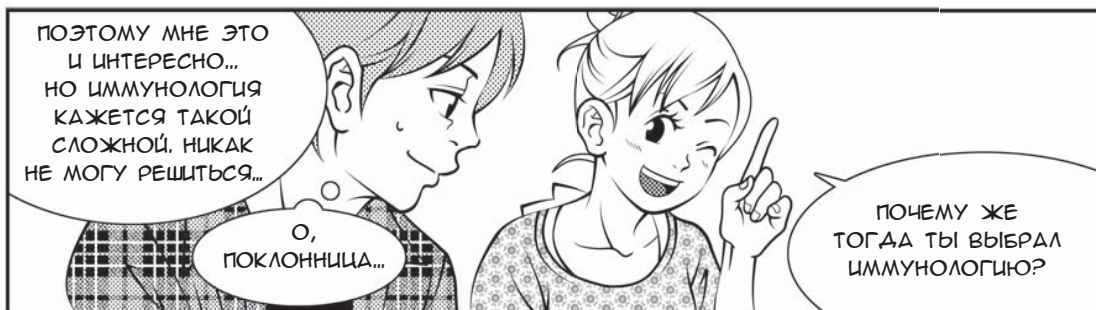
ДУМАЮ СДАВАТЬ
ЭКЗАМЕН ДЛЯ
ПОСТУПЛЕНИЯ
В МАГИСТРАТУРУ.

ДА, И
В КАКУЮ ЖЕ
ЛАБОРАТОРИЮ
ТЫ ПОЙДЕШЬ?

ДОЛГО ДУМАЛ
И РЕШИЛ
ОСТАНОВИТЬСЯ
НА ИММУНОЛОГИИ.

НИЧЕГО СЕБЕ!
ЗНАЧИТ, ТЫ БУДЕШЬ
В ЛАБОРАТОРИИ
ПРЕПОДАВАТЕЛЯ
ТАКАХАРА?







ГЛАВА

1

**КЛЕТКИ,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ
ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ
(ИММУННЫЙ ОТВЕТ)**

БЛАГОДАРЯ ВАМ
МЫ НЕ ПОРТИМСЯ



Лекция 1

Февраль — — — Оба студента поступили на кафедру иммунологии и пришли познакомиться с преподавателем.



НЕ ОПРАВДАЙВАЙТЕСЬ!!!

ТОКУИ СЭЙКО (32)
Лектор по дисциплинам,
связанным с биологической
защитой

**НЕ НУЖНЫ МНЕ ВАШИ ОТГОВОРКИ!
ТОЛЬКО ПУСТАЯ ТРАТА ВРЕМЕНИ!**

НЕ ОПРАВДАЙВАЙТЕСЬ!!!

ТОКУИ СЭЙКО (32)
Лектор по дисциплинам,
связанным с биологической
защитой

**НЕ НУЖНЫ МНЕ
ВАШИ ОТГОВОРКИ!
ТОЛЬКО ПУСТАЯ
ТРАТА ВРЕМЕНИ!**

Токуи Сэйко (32)

Лектор по дисциплинам,
связанным с биологической
защитой

НЕ ОПРАВДАЙВАЙ-
ТЕСЬ!!!

НЕ НУЖНЫ МНЕ
ВАШИ ОТГОВОРКИ!
ТОЛЬКО ПУСТАЯ
ТРАТА ВРЕМЕНИ!

о-----ой!

НЕ ОПРАВДАЙВАЙТЕСЬ!!!

**НЕ НУЖНЫ МНЕ ВАШИ ОТГОВОРКИ!
ТОЛЬКО ПУСТАЯ ТРАТА ВРЕМЕНИ!**

Токуи Сэйко (32)
Лектор по дисциплинам,
связанным с биологической
защитой

О—————Ой

НАДЕЮСЬ, ВЫ ПОНИМАЕТЕ, ЧТО СОПРОВОЖДЕНИЕ СТУДЕНТОВ - НЕ НАША ПРЯМАЯ ОБЯЗАННОСТЬ И МЫ НЕ ОБЯЗАНЫ ВАС ПРИВЕЧАТЬ?! ХОТЯ ЕСТЬ И ЛАБОРАТОРИИ, КОТОРЫЕ ОТКРОВЕННО ОБУЧАЮТ СПУСТЯ РУКАВА.

Э-Э! САМА ОТ СВОИХ СЛОВ ОТКАЗЫВАЕТСЯ.

НАДЕЮСЬ, ВЫ ПОНИМАЕТЕ, ЧТО СОПРОВОЖДЕНИЕ СТУДЕНТОВ - НЕ НАША ПРЯМАЯ ОБЯЗАННОСТЬ И МЫ НЕ ОБЯЗАНЫ ВАС ПРИВЕЧАТЬ?!

ХОТЯ ЕСТЬ И ЛАБОРАТОРИИ, КОТОРЫЕ ОТКРОВЕННО ОБУЧАЮТ СПУСТЯ РУКАВА.

Э-Э! САМА ОТ СВОИХ СЛОВ ОТКАЗЫВАЕТСЯ.

....ОДНАКО

NO HE БЕСПОКОЙ-
 ТЕСЬ, У НАС ВСЕ
 НЕ ТАК. ОБУЧЕНИЕ —
 ЭТО ДОЛГ СОТРУД-
 НИКА УНИВЕРСИТЕТА.

МЫ ХОРОШО ОТНОСИМ-
 СЯ НЕ ТОЛЬКО К ТЕМ,
 КТО СОБИРАЕТСЯ ПО-
 СТУПАТЬ В МАГИСТРА-
 ТУРУ, НО И К ТЕМ,
 КТО ХОЧЕТ
 РАБОТАТЬ.

ХИ-ХИ

МЫ ВСЕГДА
 РАДЫ ПРИВЕТСТВОВА-
 ВАТЬ ВСЕХ, У КОГО
 ЕСТЬ ИНТЕРЕС К
 ИММУНОЛОГИИ, И
 СТУДЕНТОВ, И КОГО
 УДОДНО.

NO HE БЕСПОКОЙ-
 ТЕСЬ, У НАС ВСЕ
 НЕ ТАК. ОБУЧЕНИЕ -
 ЭТО ДОЛГ СОТРУД-
 НИКА УНИВЕРСИТЕТА.

МЫ ХОРОШО ОТНОСИМ-
 СЯ НЕ ТОЛЬКО К ТЕМ,
 КТО СОБИРАЕТСЯ ПО-
 СТУПАТЬ В МАГИСТРА-
 ТУРУ, НО И К ТЕМ,
 КТО ХОЧЕТ
 РАБОТАТЬ.

ХИ-ХИ

МЫ ВСЕГДА
 РАДЫ ПРИВЕТСТВОВА-
 ВАТЬ ВСЕХ, У КОГО
 ЕСТЬ ИНТЕРЕС К
 ИММУНОЛОГИИ, И
 СТУДЕНТОВ, И КОГО
 УДОДНО.

NO HE БЕСПОКОЙ-
 ТЕСЬ, У НАС ВСЕ
 НЕ ТАК. ОБУЧЕНИЕ -
 ЭТО ДОЛГ СОТРУД-
 НИКА УНИВЕРСИТЕТА.

МЫ ХОРОШО ОТНОСИМ-
 СЯ НЕ ТОЛЬКО К ТЕМ,
 КТО СОБИРАЕТСЯ ПО-
 СТУПАТЬ В МАГИСТРА-
 ТУРУ, НО И К ТЕМ,
 КТО ХОЧЕТ
 РАБОТАТЬ.

ХИ-ХИ

МЫ ВСЕГДА
 РАДЫ ПРИВЕТСТВОВА-
 ВАТЬ ВСЕХ, У КОГО
 ЕСТЬ ИНТЕРЕС К
 ИММУНОЛОГИИ, И
 СТУДЕНТОВ, И КОГО
 УДОДНО.

NO HE БЕСПОКОЙ-
 ТЕСЬ, У НАС ВСЕ
 НЕ ТАК. ОБУЧЕНИЕ –
 ЭТО ДОЛГ СОТРУД-
 НИКА УНИВЕРСИТЕТА.

МЫ ХОРОШО ОТНОСИМ-
 СЯ НЕ ТОЛЬКО К ТЕМ,
 КТО СОБИРАЕТСЯ ПО-
 СТУПАТЬ В МАГИСТРА-
 ТУРУ, НО И К ТЕМ,
 КТО ХОЧЕТ
 РАБОТАТЬ.

ХИ-ХИ

МЫ ВСЕГДА
 РАДЫ ПРИВЕТСТВОВА-
 ВАТЬ ВСЕХ, У КОГО
 ЕСТЬ ИНТЕРЕС К
 ИММУНОЛОГИИ, И
 СТУДЕНТОВ, И КОГО
 УДОДНО.

ДАЖЕ
С УЛЫБКОЙ...
СТРАШНОВАТО...

НО ЕСТЬ
ОДНО
УСЛОВИЕ.

ДАЖЕ
С УЛЫБКОЙ...
СТРАШНОВАТО...

НО ЕСТЬ
ОДНО
УСЛОВИЕ.



ЭТО УСЛОВИЕ -
ОСОЗНАВАТЬ ТО,
ЧТО ИССЛЕДУЕШЬ.



ОСОЗНА-
ВАТЬ?

ВЫГЛЯДИТ ТАК,
КАК БУДТО ЭТО
ОЧЕВИДНО.



ОДНАКО ПРАКТИЧЕСКИ ВСЯ
МОЛОДЕЖЬ - НЕ ТОЛЬКО
СТУДЕНТЫ БАКАЛАВРИАТА,
НО И МАГИСТРАТУРЫ -
ИМЕЕТ СВОЙСТВО
ПРОВОДИТЬ ОПЫТЫ,
НЕ ВАУМЫВА-
ЯСЬ.

ВКЛАДЫВАТЬ
ЗНАНИЯ
В БАЛБЕСОВ,
КОТОРЫЕ ЭТОГО
НЕ ПОНИМАЮТ, -
ПУСТАЯ ТРАТА
ВРЕМЕНИ!

Я ХОТЕЛА БЫ,
ЧТОБЫ ОПЫТЫ
ПРОВОДИЛИСЬ НЕ
БЕЗДУМНО, А С ПОЛНЫМ
ПОНИМАНИЕМ
ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БАЗЫ
И СУТИ ОПЫТА.



ДРУГИМИ СЛОВАМИ,
ЕСЛИ ХОТИТЕ
ПРОВОДИТЬ
ИССЛЕДОВАНИЕ
В НАШЕЙ ЛАБОРАТОРИИ,
ВАМ НЕОБХОДИМО
ОСОЗНАТЬ ПОЛНУЮ
КАРТИНУ.

ВЫ СПРАВИТЕСЬ?



1.1. ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ИММУНИТЕТ?

ИТАК, ТЕМА
ВАШЕГО
ИССЛЕДОВАНИЯ...

МИЗДЗИ ВЫ ПОРУЧИМ
ПРОВОДИТЬ ОПЫТЫ О
СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ,
У КОТОРЫХ НЕДОСТАЕТ
ОПРЕДЕЛЕННОГО ГЕНА,
ПРОИЗВОДИТЬ
АНТИТЕЛА.

А СУДУНАМИ ВЫ ДАДИМ
МЫШЬ, КОТОРАЯ ОТЛИЧАЕТСЯ
ОТСУТСТВИЕМ ДРУГОГО ГЕНА...

НЕОБХОДИМО БУДЕТ ПРИ ПО-
МОЩИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ОБ-
РАЗЦОВ ВЫЯСНИТЬ, ОБЛАДАЕТ
ЛИ ТАКАЯ МЫШЬ СПОСОБНОСТЬЮ
К ДЕЛЕНИЮ КРОВЕТВОРНЫХ
КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ
В ЛИМФОУЗЛАХ.

ВСЕ ОПЫТЫ ВЫ
БУДЕТЕ ПРОВОДИТЬ
СОВМЕСТНО, НО
ВЫПУСКНУЮ РАБОТУ
ПИСАТЬ ДОЛЖЕН
КАЖДЫЙ САМ.

КАК-ТО ВСЕ РЕ-
ШЕНИЯ ПРИНИМА-
ЮТСЯ БЕЗ НАШЕ-
ГО УЧАСТИЯ...

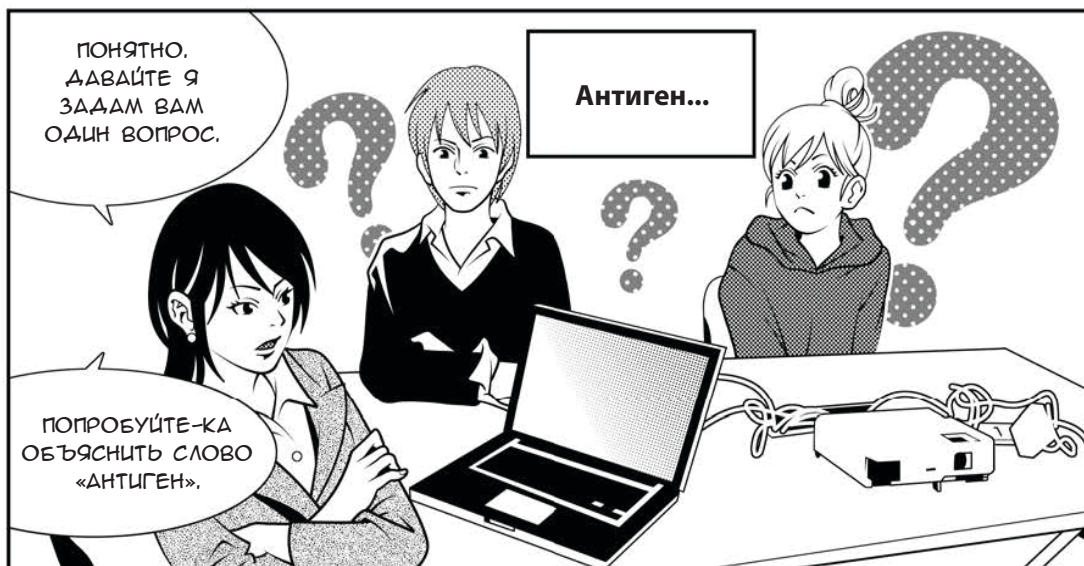
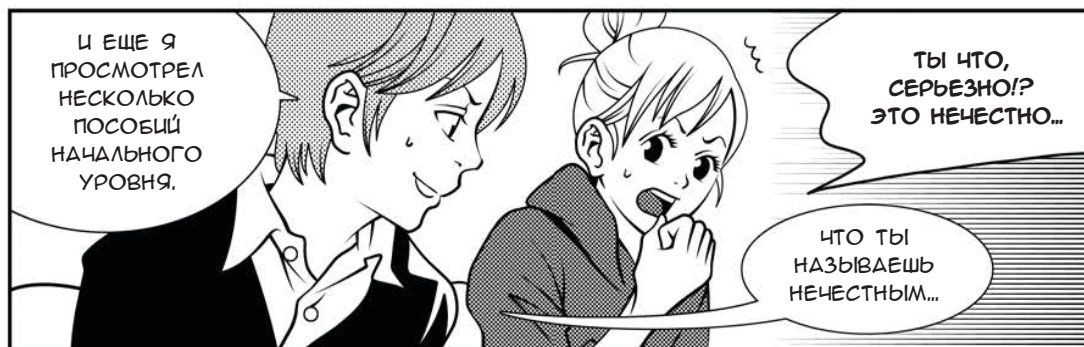
ОГО!!!!!!

КСТАТИ, ВЫ
ХОТЬ НЕМНОГО
ЗНАКОМЫ С
ИММУНОЛОГИЕЙ?

ПОВЕРХНОСТНО...
В СТАРШИХ КЛАССАХ
НА УРОКАХ БИОЛО-
ГИИ И НА ЛЕКЦИЯХ ПО
ОБЩЕМУ РАЗВИТИЮ
НЕМНОГО КАСАЛИСЬ
ТЕМЫ.

ПОСЛЕ ЭТОГО
БРАЛ СПЕЦКУРС
ПРОФЕССОРА
ТАКАХАРА.

И У МЕНЯ
ПРИМЕРНО
ТАК ЖЕ.





«АНТИГЕН» – ОДНО
ИЗ САМЫХ БАЗОВЫХ
ПОНЯТИЙ ИММУНОЛОГИИ,
И ЕСЛИ ЕГО ХОРОШЕНЬКО
НЕ ПОНЯТЬ, ТО И
ОСТАЛЬНОЕ ОБЪЯСНИТЬ
СТАНОВИТСЯ
НЕВОЗМОЖНО.

К ТОМУ ЖЕ ПОЧТИ
НЕТ ХОРОШО
НАПИСАННЫХ КНИГ.



НУ,
У СУДЗУНАМИ
ПОНЯТНО,
ПОЧЕМУ 30,
А У МЕНЯ-ТО
ПОЧЕМУ 60?

Ой-ой...
Что ты болтаешь...



ЭТО Я ОБЪЯСНЮ
ПОТОМ
(см. стр. 44).



НО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО, ЗАП-
НУТЬСЯ НА САМЫХ БАЗОВЫХ
ВЕЩАХ...
МОЯ УВЕРЕННОСТЬ В СЕБЕ
ТАЕТ НА ГЛАЗАХ.

Ох

Эй,
НЕ РАССТРАИВАЙСЯ.
Я НЕ ХОТЕЛА ВАС
ПУГАТЬ.



ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ
НА САМОМ ДЕЛЕ НЕ
ТАКИЕ УЖ И СЛОЖНЫЕ,
НО МНОГИЕ КНИГИ,
КОТОРЫЕ СЕЙЧАС
СУЩЕСТВУЮТ...



К ТОМУ ЖЕ
КАЖДЫЙ ДЕНЬ
ПРОВОДЯТСЯ
НОВЫЕ ИССЛЕ-
ДОВАНИЯ...

И МНЕНИЕ НА
СЧЕТ ИММУНОЛОГИИ
МЕНЯЕТСЯ. ПОЭТОМУ
МОЖНО СКАЗАТЬ, ЧТО
ПОНИМАНИЕ СФОРМИ-
РОВАТЬ ТРУДНО.

В ОБЩЕМ, МАЛО
КНИГ, КОТОРЫЕ
ДОСТАТОЧНО ХОРОШО
ОСВЕЩАЮТ ОСНОВЫ, НО
И СПЕЦИАЛЬНАЯ ЛИТЕ-
РАТУРА НЕ ПОЗВОЛЯЕТ
ПОНЯТЬ САМЫЕ ВАЖНЫЕ
МОМЕНТЫ, ПОСКОЛЬКУ
ИНФОРМАЦИИ В НЕЙ
СЛИШКОМ МНОГО.



ТО ЕСТЬ ЕСЛИ СЛУ-
ШАТЬ ВАШИ ЛЕКЦИИ,
ТО МОЖНО СФОРМИ-
РОВАТЬ ПРАВИЛЬНОЕ
ПОНИМАНИЕ!

НУ,
МОЖНО СКАЗАТЬ
И ТАК.

ДАВАЙТЕ УЖЕ СКОРЕЕ
НАЧНЕМ НАШУ ПЕРВУЮ
ЛЕКЦИЮ.

ВООБЩЕ, ЧТО ДЕЛАЕТ
ИММУНИТЕТ,
КАК ВЫ ДУМАЕТЕ?

Я ДУМАЮ, ЧТО ОН
ЗАЩИЩАЕТ ОРГАНИЗМ
ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Я-Я

ТАК И ЕСТЬ!
ЕСЛИ ИММУНИТЕТ
НЕ БУДЕТ РАБО-
ТАТЬ, ОРГАНИЗМ
ПОГИБНЕТ ЗА ОЧЕНЬ
КОРОТКИЙ ПРОМЕ-
ЖУТОК ВРЕМЕНИ.

ЕСЛИ СЫРОЕ МЯСО
ОСТАВИТЬ В КОМНА-
ТЕ, ТО ЧЕРЕЗ ДЕНЬ
ОНО НАЧНЕТ ГНИТЬ,
ОТ ТОГО ЧТО БАКТЕ-
РИИ И ПЛЕСЕНЬ РАЗ-
МНОЖАТСЯ, ТАК?

ВПЕРЕД!

ДРУГИМИ СЛОВАМИ,
МИКРООРГАНИЗМЫ
ПОСТОЯННО,
ИЗО ДНЯ В ДЕНЬ,
АТАКУЮТ НАШЕ
ТЕЛО.

МЫ ЭТО НЕ
ОСОЗНАЕМ
В ПОВСЕДНЕВНОЙ
ЖИЗНИ, А ОНИ ВСЕ
ПРОДОЛЖАЮТ
СРАЖАТЬСЯ...

ИММУННЫЕ
РЕАКЦИИ МОЖНО
РАЗДЕЛИТЬ
НА 2 ТИПА.



ПЕРВЫЙ ТИП - ЭТО
РЕАКЦИЯ, КОТОРАЯ
ВОЗНИКАЕТ СРАЗУ ЖЕ,
ПРИ ПЕРВОМ ЗАРАЖЕНИИ.

ЕГО НАЗЫВАЮТ
ВРОЖДЕННЫМ
ИММУНИТЕТОМ,
ПОСКОЛЬКУ ОН
СУЩЕСТВУЕТ С РОЖДЕНИЯ.

РЕАКЦИЯ ВРОЖДЕННОГО
ИММУНИТЕТА БЫСТРАЯ,
НО ДОСТАТОЧНО
СЛАБАЯ.

Два типа биологических защитных реакций

Врожденный иммунитет	Каждый раз действует одинаково	Левое предсердие
Приобретенный иммунитет	Во время повторного заражения действие более сильно	Медленные, но сильные

ВТОРОЙ ТИП - ЭТО
РЕАКЦИЯ, КОТОРАЯ
УСИЛИВАЕТСЯ ПРИ
ПОВТОРНОМ ЗАРАЖЕНИИ.

ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ЭТОЙ РЕАКЦИИ ТРЕБУЕТ-
СЯ НЕСКОЛЬКО ДНЕЙ.
ЭТО ДОСТАТОЧНО ДОЛ-
ГО, НО САМА РЕАКЦИЯ
ОЧЕНЬ СИЛЬНАЯ.



ЭТОТ ТИП
РЕАКЦИЙ НАЗЫВАЮТ
ПРИБОРЕТЕННЫМ
ИММУНИТЕТОМ*, ПОСКОЛЬКУ
ОН ПОЯВЛЯЕТСЯ ПОСЛЕ
ПЕРЕНОСЕНИЯ ЗАРАЖЕНИЯ.

* Также называют адаптивным иммунитетом.

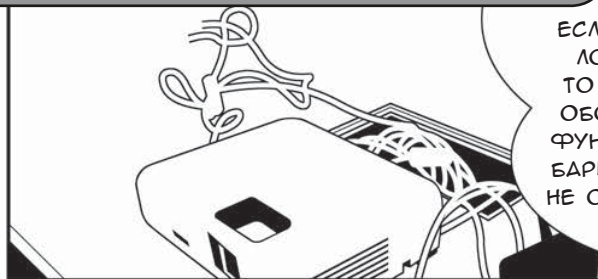
ТАКИМ ОБРАЗОМ, ИММУН-
НЫЕ РЕАКЦИИ МОЖНО
РАЗДЕЛИТЬ НА ДВЕ БОЛЬ-
ШЕЕ ГРУППЫ - ВРОЖДЕН-
НЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ
ИММУНИТЕТ, ВЕРНО?



ДАА, ВСЕ ТАК.
НУ КАК,
МОИ ЛЕКЦИИ
ОЧЕНЬ ПОНЯТНЫЕ,
НЕ ТАК ЛИ?

КХЕ-КХЕ

1.2. ЛЕЙКОЦИТЫ - ИММУННЫЕ КЛЕТКИ



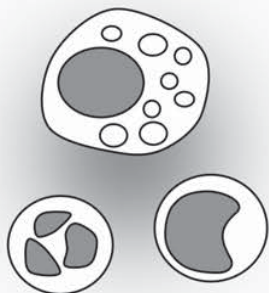
ЕСЛИ ГОВОРИТЬ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ, ТО КОЖА И СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ВЫПОЛНЯЮТ ФУНКЦИЮ ФИЗИЧЕСКОГО БАРЬЕРА, НО ОБЫЧНО ИХ НЕ ОТНОСЯТ К ИММУННОЙ СИСТЕМЕ.

ОДНАКО В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ СОДЕРЖАТСЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

ЭТО ОДНА ИЗ ФУНКЦИЙ ИММУНИТЕТА.

ИТАК, ПРИ ПОЛУЧЕНИИ РАНЫ БАРЬЕР ПРОПАДАЕТ, И БОЛЕЗНЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ ПРОНИКАЮТ ВНУТРЬ ОРГАНИЗМА... И ТОГДА ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ВЫХОДЯТ НА СЦЕНУ.

КЛЕТКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНИТЕТА, НАЗЫВАЮТ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ.



МОЖНО ГОВОРИТЬ, ЧТО ТЕРМИН «ИММУННЫЕ КЛЕТКИ» ПРАКТИЧЕСКИ РАВНОЦЕНЕН ТЕРМИНУ «ЛЕЙКОЦИТЫ».

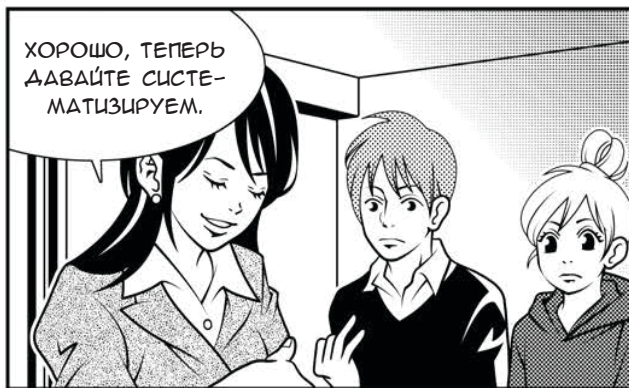
Я ЕЩЕ С НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЫ ЗНАЮ, ЧТО ЛЕЙКОЦИТЫ ПОМОГАЮТ БОРОТЬСЯ С БАКТЕРИЯМИ.

АА-АА, ЭТО ОБЫЧНОЕ ЗНАНИЕ.

А ТЕПЕРЬ СКАЖИТЕ, НА КАКИЕ ВИДЫ МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ ЛЕЙКОЦИТЫ?



ТАК...
НЕЙТРОФИЛЫ,
МОНОЦИТЫ,
ЛИМФОЦИТЫ
И ДРУГИЕ...

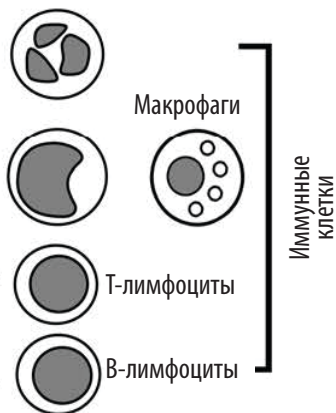
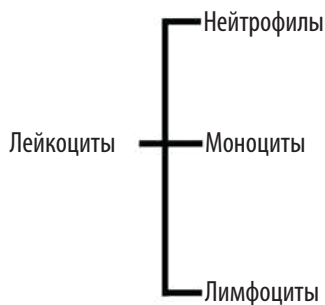
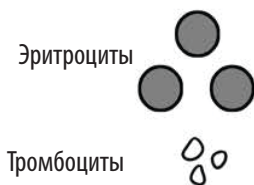


ХОРОШО, ТЕПЕРЬ
ДАВАЙТЕ СИСТЕ-
МАТИЗИРУЕМ.

КРОВЯНЫЕ КЛЕТКИ
ДЕЛЯТСЯ НА ЭРИТРОЦИТЫ,
ТРОМБОЦИТЫ И ЛЕЙКОЦИТЫ.

ЭРИТРОЦИТЫ
ТРАНСПОРТИРУЮТ
КИСЛОРОД, А ФУНКЦИЯ
ТРОМБОЦИТОВ –
ОСТАНАВЛИВАТЬ
КРОВОТОЧЕНИЕ.

ТОГДА
ФУНКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ –
УЧАСТИЕ В ОБЕСПЕЧЕНИИ
ИММУНИТЕТА.



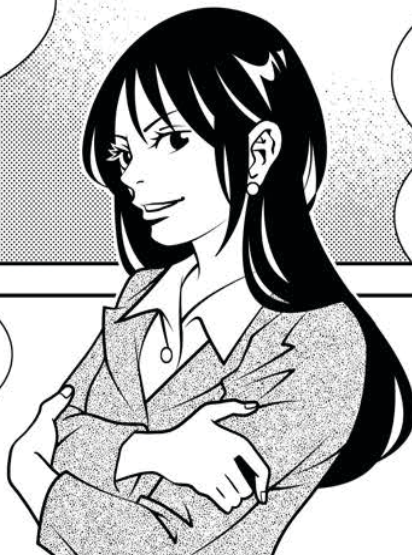
ЛЕЙКОЦИТЫ
ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ
НА НЕЙТРОФИЛЫ,
МОНОЦИТЫ, ЛИМФОЦИТЫ
И ДРУГИЕ.

МОНОЦИТЫ
НАПРАВЛЯЮТСЯ
В ТКАНИ И СТАНОВЯТСЯ
МАКРОФАГАМИ.

ЛИМФОЦИТЫ
ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ
НА Т-ЛИМФОЦИТЫ
И В-ЛИМФОЦИТЫ.

ЕСТЬ И ДРУГИЕ ВИДЫ
ЛЕЙКОЦИТОВ.

НО ИХ МОЖНО
НЕ ЗАПОМИНАТЬ.



1.3. ТРИ СИСТЕМЫ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ ОРГАНИЗМ

1. «Съедают» болезнетворные организмы
2. «Убивают» инфицированные клетки
3. Атакуют при помощи «антител»



ФУНКЦИИ ИММУНИТЕТА МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА ТРИ БОЛЬШИЕ ГРУППЫ: «ПОЕДАНИЕ БОЛЕЗНЕТОРНЫХ ОРГАНИЗМОВ», «УБИЙСТВО ИНФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК» И «АТАКА ПРИ ПОМОЩИ АНТИТЕЛ».

ПЕРВАЯ ФУНКЦИЯ - «ПОЕДАНИЕ» - ЭТО РАБОТА НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ.

Макрофаги



ЭТИ КЛЕТКИ НАЗЫВАЮТ ФАГОЦИТАМИ. А САМО ДЕЙСТВИЕ ПО ПОЕДАНИЮ - ФАГОЦИТОЗОМ.

Нейтрофилы



ОНИ ПОГЛОЩАЮТ БОЛЕЗНЕТОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ И ПЕРЕВАРИВАЮТ ИХ. ОСОБЕННО РАЗВИТ ПРОЦЕСС ФАГОЦИТОЗА У НЕЙТРОФИЛОВ - ОНИ МОГУТ СЪЕСТЬ СТОЛЬКО, ЧТО ИХ СОБСТВЕННАЯ МЕМБРАНА ПОЧТИ РАЗРЫВАЕТСЯ.

НАСКОЛЬКО Я ПОНИМАЮ, МЕРТВЫЕ ТЕЛА НЕЙТРОФИЛОВ И ОБРАЗУЮТ ТАК НАЗЫВАЕМЫЙ ГНОЙ.



ВТОРАЯ ФУНКЦИЯ - «УБИЙСТВО» - В ОСНОВНОМ ВЫПОЛНЯЕТСЯ Т-ЛИМФОЦИТАМИ.

БАЦ-БАЦ-БАЦ

Т-киллеры



Инфицированные клетки



ОНИ НАХОДЯТ ИНФИЦИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ И УБИВАЮТ ИХ. ЭТО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ИНФЕКЦИЯ НЕ РАСПРОСТРАНЯЛАСЬ ДАЛЬШЕ.



ТРЕТЬЯ ФУНКЦИЯ - ДЕЙСТВЕННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ УБИЙСТВА: ЭТО АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ПРОДУЦИРУЮТСЯ В-ЛИМФОЦИТАМИ.

В-лимфоциты



Антитела



Болезнетворные организмы

ЭТИ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ВЫДЕЛЯЮТ В-ЛИМФОЦИТЫ, ОБЕЗВРЕЖИВАЮТ БОЛЕЗНЕТОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ (ПАТОГЕНЫ).

**РАЗ-
ДВА-
ТРИ**



ВСЕ ТРИ ФУНКЦИИ ИМЕЮТ СВОИ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ...

ЭТО ОЧЕНЬ УПРОЩЕННОЕ
ОБЪЯСНЕНИЕ ТРЕХ
ФУНКЦИЙ.

ОЧЕНЬ ВАЖНО
УКРЕПИТЬ ПОНИМАНИЕ
ОСНОВ И ИЗУЧАТЬ
ВСЕ ПО ПОРЯДКУ.

① Съедают болезнетворные бактерии	Макрофаги Нейтрофилы	Врожденный иммунитет
② Убивают инфицированные клетки	T-киллеры	Приобретенный иммунитет
③ Продуцируют антитела	B-лимфоциты	

ИТАК, ДАВАЙТЕ ПОПРОБУ-
ЕМ РАЗДЕЛИТЬ ЭТИ ТРИ
КАТЕГОРИИ НА ВРОЖДЕН-
НЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ
ИММУНИТЕТ.

ФАГОЦИТЫ ОТ-
НОСЯТСЯ К ВРОЖДЕН-
НОМУ ИММУНИТЕТУ,
ТОГДА КАК T-ЛИМФОЦИТЫ
И B-ЛИМФОЦИТЫ - К ПРИ-
ОБРЕТЕННОМУ.

Система разделения труда



Фагоциты



T-киллеры



B-лимфоциты

Работают сразу

Требуется немного
времени

ТО ЕСТЬ СИСТЕМА,
КОТОРАЯ ПОЗВОЛЯЕТ
СЪЕДАТЬ ИСТОЧНИК
БОЛЕЗНИ, РАБОТАЕТ СРАЗУ
ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ, А НА
ТО, ЧТОБЫ T-ЛИМФОЦИТЫ
И B-ЛИМФОЦИТЫ НАЧАЛИ
РАБОТАТЬ, ТРЕБУЕТСЯ
ВРЕМЯ.

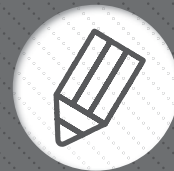
НО ПОЧЕМУ ЭТО
ТРЕБУЕТ ВРЕМЕНИ?

РАЗВЕ НЕЛЬЗЯ
СДЕЛАТЬ ТАК, ЧТО-
БЫ И T-ЛИМФОЦИ-
ТЫ, И B-ЛИМФОЦИТЫ
СРАЗУ ЖЕ НАЧИНАЛИ
РАБОТАТЬ ПРИ
ПЕРВОМ ЗАРАЖЕ-
НИИ?

ПОЧЕМУ НА ЭТО УХО-
ДИТ ВРЕМЯ? ХОРОШИЙ
ВОПРОС!

В ЭТОМ И ЕСТЬ
СУТЬ ПРИОБРЕ-
ТЕННОГО ИММУ-
НИТЕТА.

ДАВАЙТЕ
ДЕТАЛЬНО
РАССМОТРИМ ЭТО
НА СЛЕДУЮЩЕЙ
ЛЕКЦИИ.



❖ Места, где создаются иммунные клетки; места, где они работают

Органы, около которых наблюдается скопление иммунных клеток, – это костный мозг, вилочковая железа, лимфоузлы и селезенка. Костный мозг – это мозг, который располагается внутри костей, находящихся в организме. Вилочковая железа – это орган, который находится над сердечной мышцей, в период полового созревания он достигает веса 30–40 граммов, а затем уменьшается в весе. Лимфоузлы в большом количестве сконцентрированы в областях затылка, под мышками и в паховой области (рис. 1.1). Обычно они имеют размер рисового зернышка, но во время заражения вздуваются до размера соевого боба. Селезенка находится с левой стороны брюшной полости и по размерам чуть меньше сжатого кулака.

Теперь давайте рассмотрим, где образуются иммунные клетки. Как было уже рассказано в комиксе, иммунные клетки входят в состав клеток крови. А все кровяные клетки образуются из гемопоэтических стволовых клеток. Процесс, при котором образуются и клетки-предшественницы, не имеющие особых характерных отличий, и клетки, которые имеют яркие особенности, называется процессом деления (рис. 1.2).

Гемопоэтические стволовые клетки находятся в костном мозге, и в нем образуются все кровяные клетки, за исключением Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, в свою очередь, образуются в органе, который называется вилочковой железой, или тимусом. Можно утверждать, что вилочковая железа существует только лишь для того, чтобы производить Т-лимфоциты.

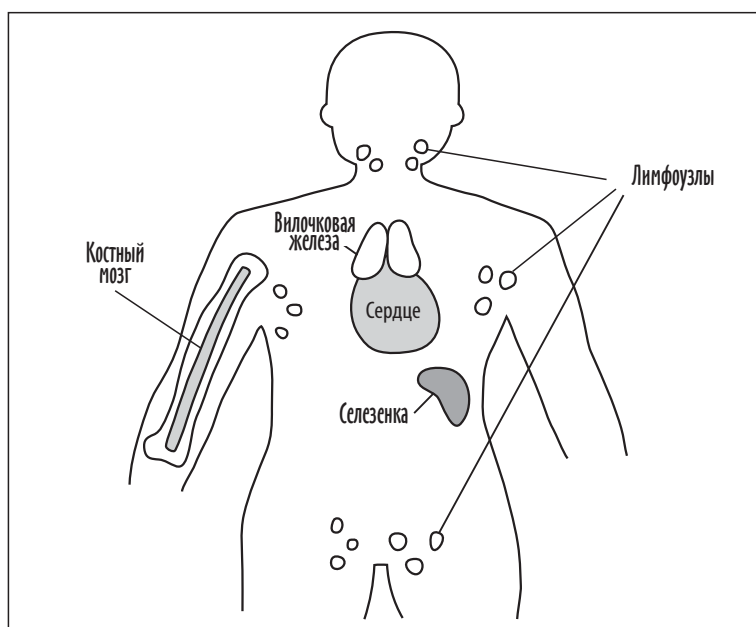


Рис. 1.1. Зоны, где наблюдается скопление иммунных клеток

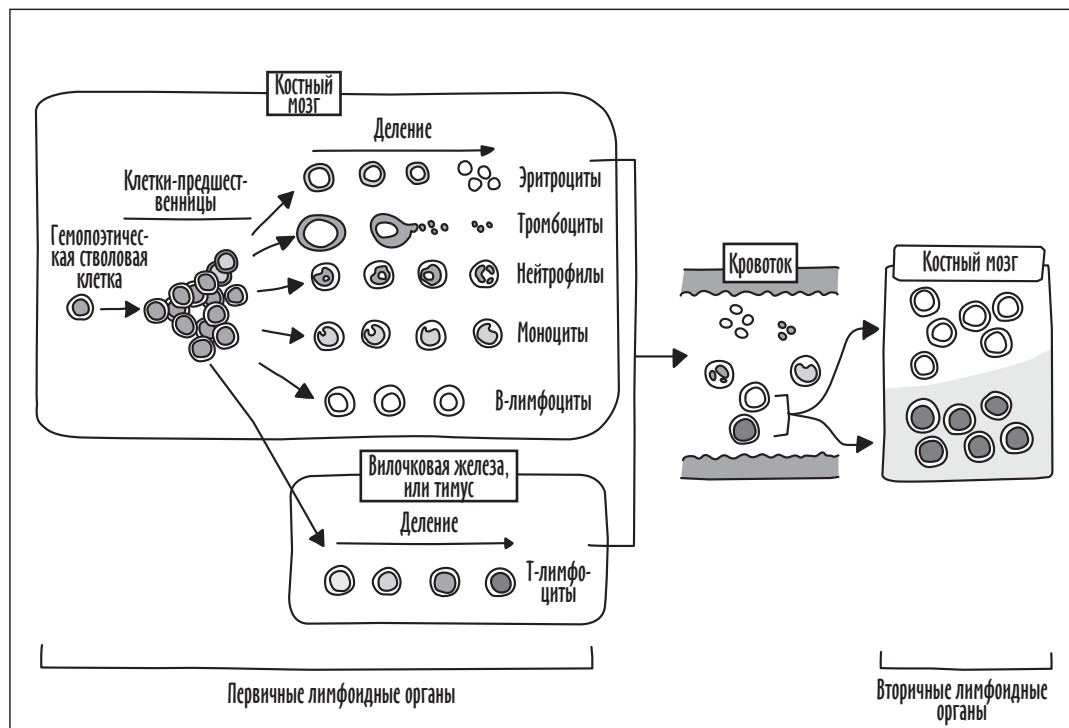


Рис. 1.2. Место формирования иммунных клеток

В-лимфоциты и Т-лимфоциты проходят процесс созревания в костном мозге и вилочковой железе соответственно, после этого попадают в кровоток. Однако это вовсе не значит, что они в этом состоянии сразу же готовы выполнять функцию иммунных клеток. Они отшлифовывают свое мастерство в местах возникновения иммунной реакции и затем делятся на полезные клетки. Такие места возникновения реакции – это лимфоузлы и селезенка. В-лимфоциты и Т-лимфоциты встречаются в лимфоузлах и селезенке и там совместно создают иммунную реакцию.

Места, где лимфоциты впервые делятся (дифференцируются), такие как костный мозг и вилочковая железа, называют первичными лимфоидными органами.

А места, где они делятся дальше и начинается иммунная реакция, называются вторичными лимфоидными органами (рис. 1.2).

Наименование ткани	Часть тела
Первичные лимфоидные органы	Костный мозг Вилочковая железа
Вторичные лимфоидные органы	Лимфоузлы Селезенка

ГЛАВА

2

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ,
МЫ ТУТ ЗАНИМАЕМСЯ
ВЕЛИКИМ ДЕЛОМ



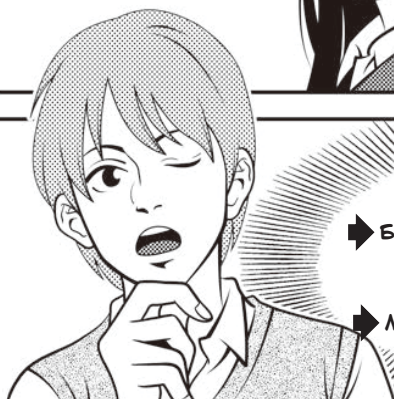
Лекция 2

Март — Изучение основ устройства иммунной системы.

2.1. ОТЛИЧИЕ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТОВ



ЭМ...
МЫ ГОВОРИЛИ О ТОМ, ЧТО ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ НАЧИНАЕТ ДЕЙСТВОВАТЬ СРАЗУ, А НА РЕАКЦИЮ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА ТРЕБУЕТСЯ НЕКОТОРОЕ ВРЕМЯ.



ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ
➔ БЫСТРЫЙ, НО СЛАБЫЙ
ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ
➔ МЕДЛЕННЫЙ, НО Сильный





О, УЧИТЕЛЬ
ТАКАХАРА!

КАК ХОРОШО, ЧТО
МЫ ВСТРЕТИЛИСЬ. Я
ТУТ ПРИВЕЗ СУВЕНИР
ИЗ КОМАНДИРОВКИ.



ДЕРЖИ. ЭТО
РИСУНОК
МОЗГОМЭ*.

2 сорт
Косичикура
5 кг



КСТАТИ,
ЭТО КТО?
УЧЕНИКИ?

ААА...
АА, СТУДЕНТЫ-
ДИПЛОМНИКИ МИЗАЗИ
И СУДЗУНАМИ.



УХ...
ТЯЖЕЛО
БЫЛО ЕГО
ДОТАЩИТЬ
ОТТУДА.

НЕ
СОМНЕВАЮСЬ!
Кто в качестве
сувенира рис возит...



ЭТО ПРОФЕССОР
ТАКАХАРА.

Такахара Тадасу
(52 года)
Профессор кафедры
биологической
защиты

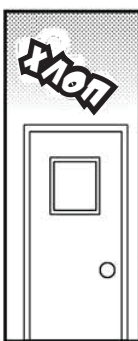
ПРОШУ ЛЮБИТЬ
И ЖАЛОВАТЬ.

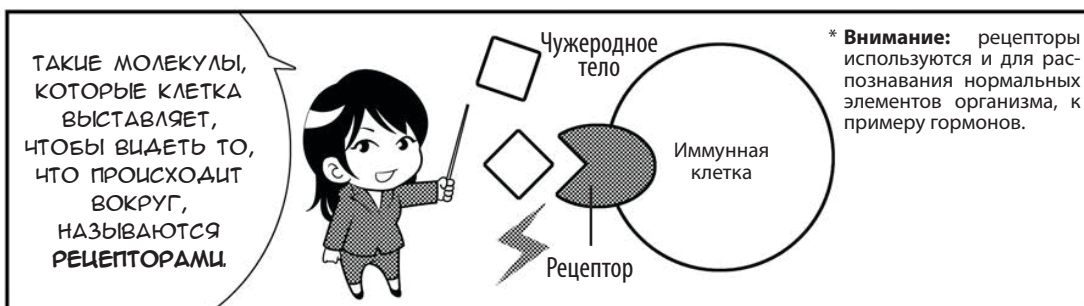
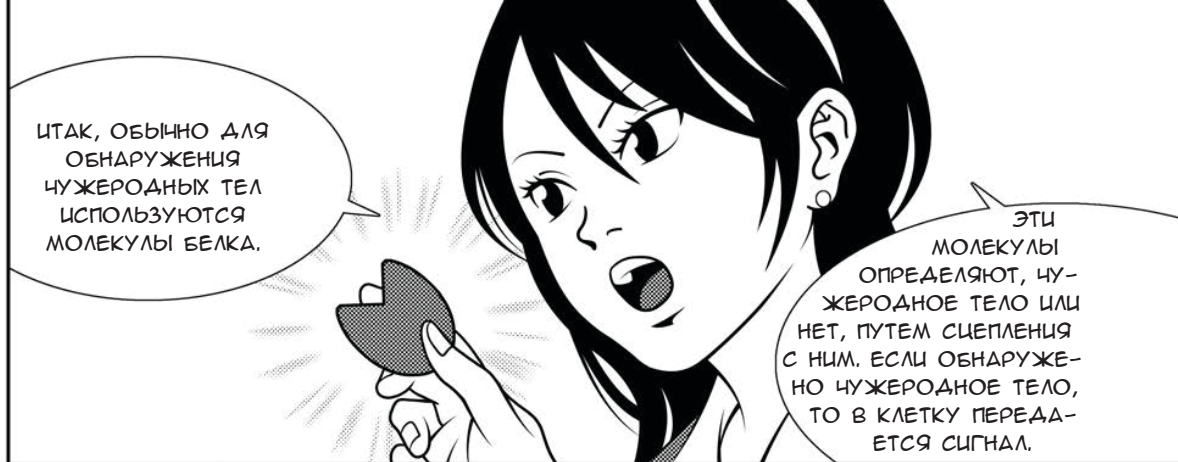


ПРИЯТНО
ПОЗНАКОМИТЬСЯ!

Поклон

* Мозгомэ – это специфический вид
маркетинга, при котором на упа-
ковке с рисом печатаются изобра-
жения девушек или персонажей
из аниме. – Прим. перев.



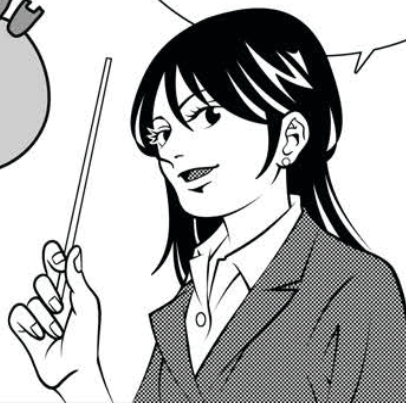


Клетки врожденного иммунитета



Все клетки имеют комплект рецепторов, которые образуют слабое соединение с различными видами возбудителей болезни.

ИТАК, ОБЫЧНО ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ ТЕЛ ИСПОЛЗУЮТСЯ МОЛЕКУЛЫ БЕЛКА.



ИТАК, ОБЫЧНО ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ ТЕЛ ИСПОЛЗУЮТСЯ МОЛЕКУЛЫ БЕЛКА.



Микроб А



ПОСКОЛЬКУ КАЖДАЯ КЛЕТКА ВЫПУСКАЕТ РЕЦЕПТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ УВЦАЕТЬ МИКРОБ, В СЛУЧАЕ ЗАРАЖЕНИЯ ВСЕ КЛЕТКИ МОГУТ ОТРЕАГИРОВАТЬ СООТВЕТСТВУЮЩИМ ОБРАЗОМ.



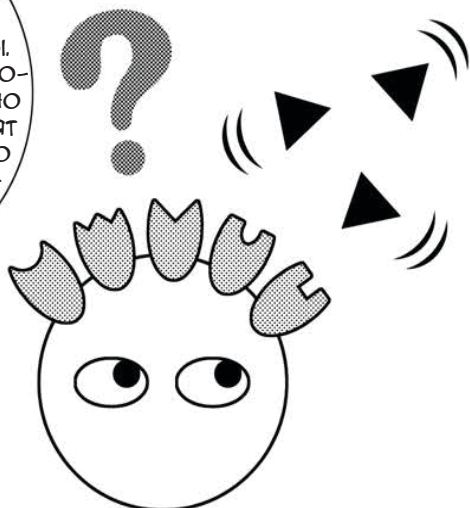
Например, если происходит заражение микробом А, работает рецептор, который сцепляется с элементами любых микробов.

Реакция быстрая, но слабая

А, ВОТ ПОЧЕМУ ОНИ БЫСТРЫЕ...

ЭТО ПРОСТО И ТОЧНО.

ОДНАКО У ЭТОГО ЕСТЬ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ. ПОСКОЛЬКУ РЕЦЕПТОРЫ ЛИШЬ ДОВОЛЬНО ГРУБО ПРОИЗВОДЯТ РАСПОЗНАВАНИЕ, ТО ЧАСТО ПРОИГРЫВАЮТ В БОЮ. ДА И РЕАКЦИЯ У НИХ СЛАБАЯ.

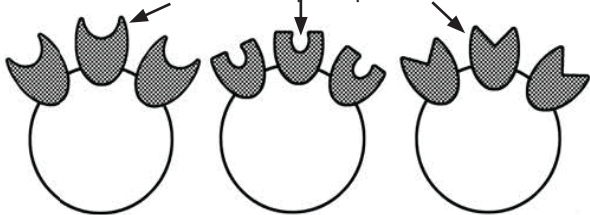


ИТАК, ДАЛЕЕ РАССМОТРИМ СИСТЕМУ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА. В СЛУЧАЕ С СИСТЕМОЙ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА КЛЕТКА ВЫЯВЛЯЕТ ТОЛЬКО РЕЦЕПТОРЫ ОДНОГО ВИДА.

ВИДЫ РЕЦЕПТОРОВ (ФОРМА) ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ КЛЕТКИ К КЛЕТКЕ.

Клетки, формирующие приобретенный иммунитет

Рецепторы, крепко соединяющиеся с определенными элементами болезнетворных организмов

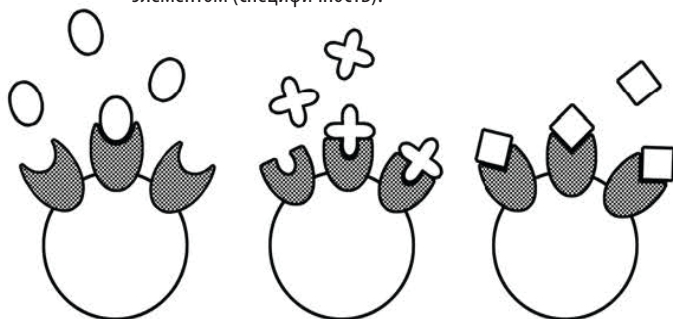


У КАЖДОЙ КЛЕТКИ ТОЛЬКО ОДИН ВИД РЕЦЕПТОРОВ, ВЕРНО?



ИМЕННО ТАК.

Каждая клетка соединяется только с определенным элементом (специфичность).



ЯВЛЕНИЕ, ПРИ КОТОРОМ КАЖДАЯ КЛЕТКА МОЖЕТ ОЧЕНЬ КРЕПКО СЯСНУТЬСЯ ТОЛЬКО С ОПРЕДЕЛЕННЫМ ЭЛЕМЕНТОМ, НАЗЫВАЕТСЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ. ЭТО САМОЕ ВАЖНОЕ ПОНЯТИЕ В ИММУНОЛОГИИ.



ОРГАНИЗМ ПОДГОТАВЛИВАЕТ НЕСКОЛЬКО МИЛЛИОНОВ ТАКИХ КЛЕТОК, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ.

НЕСКОЛЬКО МИЛЛИОНОВ!

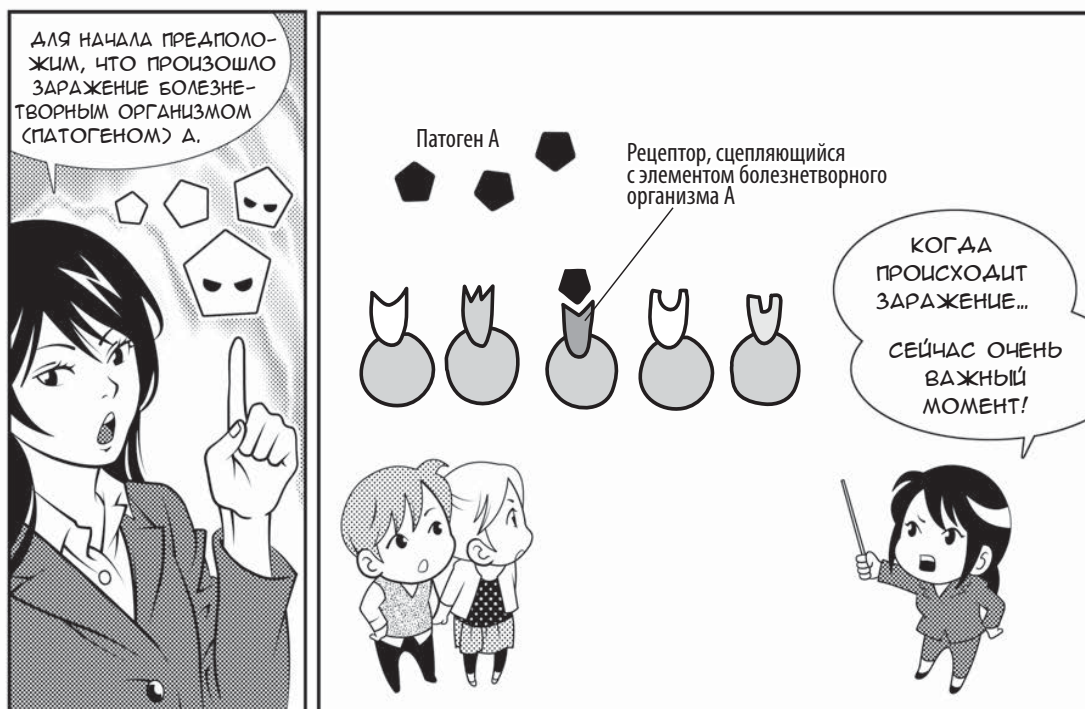
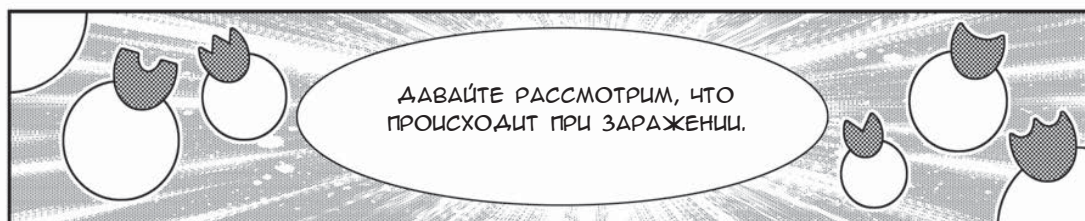


КАК МНОГО!

АА, ОГРОМНОЕ КОЛИЧЕСТВО. ЭТО ЗАБЕЛГОВРЕМЕННАЯ ПОДГОТОВКА КО ВСЕМ СУЩЕСТВУЮЩИМ БОЛЕЗНЕТОРНЫМ ОРГАНИЗМАМ.



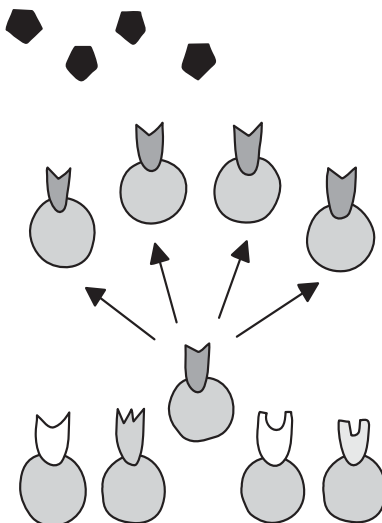
ЭТО ЯВЛЕНИЕ НАЗЫВАЕТСЯ РАЗНОРОДНОСТЬЮ. ЭТО ТОЖЕ ОДНО ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПОНЯТИЙ.





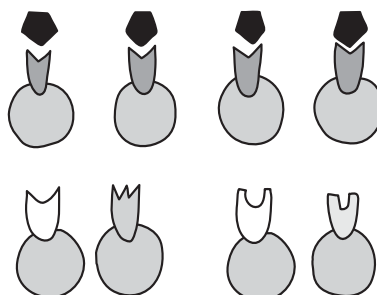
В СЛУЧАЕ ЗАРАЖЕНИЯ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ВИДЕТЬ ПАТОГЕН А, МНОГОКРАТНО УВЕЛИЧИВАЮТСЯ В ЧИСЛЕ.

Происходит прирост
клеток, обладающих
специфичными
рецепторами



ЗАТЕМ ЭТО МНОЖЕСТВО КЛЕТК ОТЕЫВАЕТ АТАКУ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ОРГАНИЗМОВ. ЭТО БАЗОВАЯ СТРУКТУРА СИСТЕМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА.

Болезнетвор-
ный организм
уничтожается



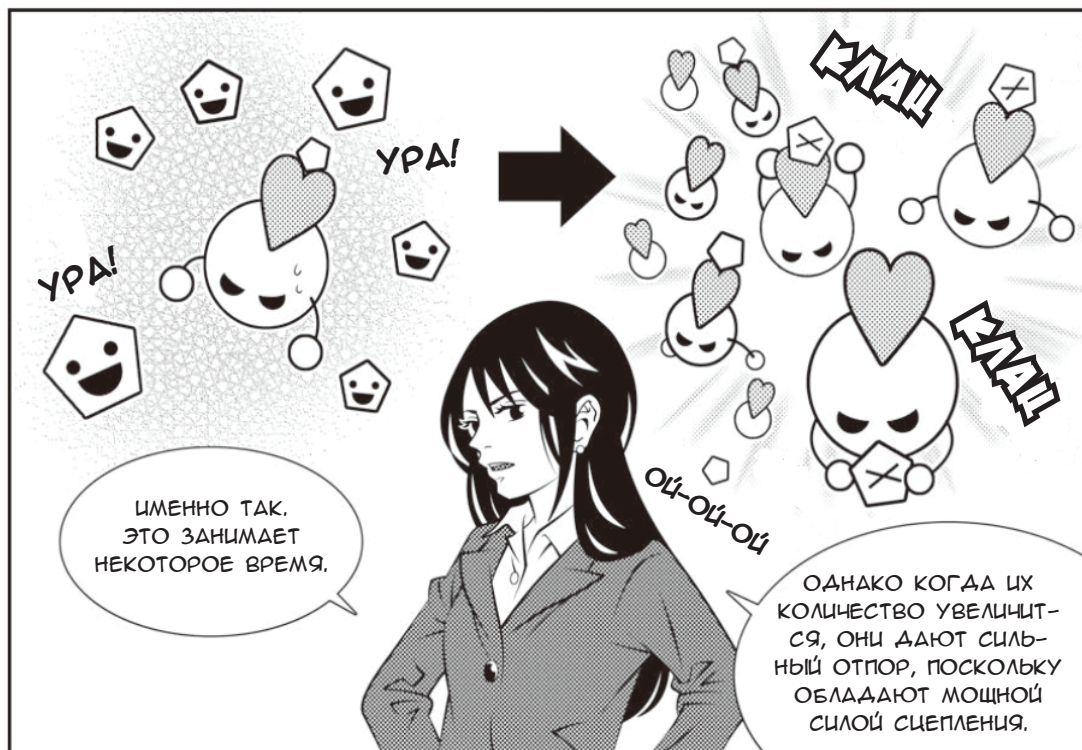
Реакция медленная, но сильная



ВОТ ТЕПЕРЬ ПОНЯТНО...



ВОТ ПОЧЕМУ ТРЕБУЕТСЯ НЕКОТОРОЕ ВРЕМЯ...



ТАК, ТЕПЕРЬ, КОГДА МЫ РАЗОБРАЛИСЬ С СИСТЕМОЙ СТРОЕНИЯ, ДАВАЙТЕ Я ВАМ РАЗЪЯСНЮ НЕСКОЛЬКО ТЕРМИНОВ. МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ СТАНОВЯТСЯ ОБЪЕКТОМ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА, НАЗЫВАЮТ АНТИГЕНАМИ. А ТЕРМИН СПЕЦИФИЧНОСТЬ, О КОТОРОМ МЫ ГОВОРИЛИ РАНЕЕ, ЧАСТО УПОТРЕБЛЯЕТСЯ В СОЧЕТАНИИ СО СЛОВОМ «АНТИГЕН», ТЕМ САМЫМ ОБРАЗУЯ ТЕРМИН «АНТИГЕННАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ».

А РЕЦЕПТОР, ПРОТИВОСТОЯЩИЙ АНТИГЕНУ, НАЗЫВАЕТСЯ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ. РЕЦЕПТОРЫ ПРОДУЦИРУЮТ Т-ЛИМФОЦИТЫ И В-ЛИМФОЦИТЫ.



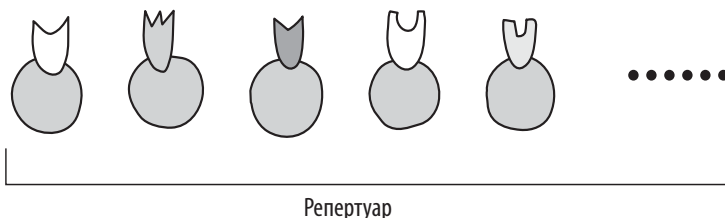
А РАЗДРАЖИТЕЛИ И РЕЦЕПТОРЫ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НЕ НАЗЫВАЮТ АНТИГЕНАМИ И АНТИГЕННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ?



ХОРОШИЙ ВОПРОС. ДЕЙСТВИТЕЛЬНО, ЭТО ТЕЛА, АТАКУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОК, КОТОРЫЕ ИМ ПРОТИВОСТОЯТ, НО В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ТАКИЕ ТЕРМИНЫ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ (см. стр. 44).



ВЫ ПОМНИТЕ ПРО ФЕНОМЕН РАЗНОРОДНОСТИ, ПРИ КОТОРОМ СУЩЕСТВУЕТ НЕСКОЛЬКО МИЛЛИОНОВ КЛЕТОК С ОПРЕДЕЛЕННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ? ЭТОТ НАБОР КЛЕТОК НАЗЫВАЕТСЯ «РЕПЕРТУАРОМ».



А У МЕНЯ БОЛЬШОЙ РЕПЕРТУАР В КАРАОКЕ.



ДАВАЙТЕ ОЗНАКОМИМСЯ ЕЩЕ С ОДНИМ ТЕРМИНОМ – КЛОН.



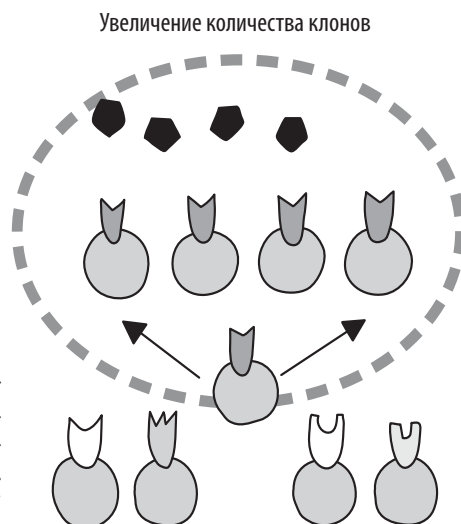
МЕНЯ ПРОИГНОРИРОВАЛИ...



ЭТО ТОТ САМЫЙ КЛОН, КАК КЛОН ЧЕЛОВЕКА?



ДА-ДА. КЛОНАМИ НАЗЫВАЮТ КЛЕТКИ, ПОЛУЧИВШИЕСЯ ИЗ ОДНОЙ ПУТЕМ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА. ПРИРОСТ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК В МОМЕНТ ЗАРАЖЕНИЯ НАЗЫВАЮТ «УВЕЛИЧЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВА КЛОНОВ».



2.2. ПЯТЬ СВОЙСТВ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

АНТИГЕННАЯ СПЕЦИ

СКРИП

СУЩЕСТВУЮТ 5 КЛЮЧЕВЫХ СЛОВ, ОТРАЖАЮЩИХ СУТЬ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА. ДО НАСТОЯЩЕГО МОМЕНТА МЫ РАССМОТРЕЛИ 3 ИЗ НИХ.

ТЕПЕРЬ ДАВАЙТЕ ПОДУМАЕМ ОБ ОСТАВШИХСЯ КЛЮЧЕВЫХ СЛОВАХ.

- ① Антигенная специфичность;
- ② разнообразность;
- ③ увеличение количества клонов.

ТОЛЬКО ЧТО Я РАССКАЗЫВАЛА О МНОЖЕСТВЕННОСТИ, ЭТОТ ТЕРМИН НЕ ВЫЗЫВАЕТ У ВАС НИКАКИХ СОМНЕНИЙ, ЕСЛИ ХОРОШЕНЬКО ПОДУМАТЬ?

МММ?
МНОЖЕСТВЕННОСТЬ... СУЩЕСТВУЕТ НЕСКОЛЬКО МИЛЛИОНОВ РЕЦЕПТОРОВ...

ОНИ ЗАРАНЕЕ ПОДГОТОВЛЕННЫ К СУЩЕСТВУЮЩИМ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ ПАТОГЕНАМ (БОЛЕЗНЕТВОРНЫМ ОРГАНИЗМАМ)...

ПОНЯЛА!



ВОТ ОНО ЧТО!

Я НЕ ТОТ,
КТО ТЕБЕ
НУЖЕН!!

ТЫ ХОЧЕШЬ СКАЗАТЬ,
ЧТО МОГУТ ПО-
ЯВИТЬСЯ РЕЦЕПТОРЫ,
КОТОРЫЕ РЕАГИРУ-
ЮТ НА СОБСТВЕННЫЕ
КОМПОНЕНТЫ!

PPPP...

прямо
с языка
шня!

!!



АА, ИМЕННО ТАК!
СВОЙСТВО ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ НЕ РЕАГИРО-
ВАТЬ НА САМУ СЕБЯ
НАЗЫВАЕТСЯ АУТОТО-
ЛЕРАНТНОСТЬЮ.



И ДЕЙСТВИТЕЛЬНО,
ЭТО
ПОРАЗИТЕЛЬНО.

КАК ПОЯВЛЯЮТСЯ
ТАКИЕ ГРУППЫ
КЛЕТОК?



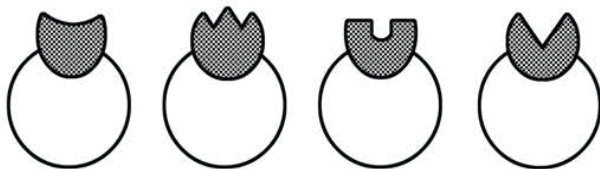
МОЛОДЕЦ,
СУАЗУНАМИ.
ВОТ ТАК, РАС-
СУЖАЯ И ЗА-
ДУМЫВАЯСЬ О
СУТИ, МОЖНО
ЛУЧШЕ ПОНЯТЬ
ИЗУЧАЕМЫЙ
ПРЕДМЕТ И
ПОЧУВСТВОВАТЬ ИНТЕРЕС
К НЕМУ.

А КОТЕ-
ЛОК-ТО
ВАРИТ!

ВЕРНЕМСЯ
К ТОМУ, КАК ЖЕ
ПОЯВЛЯЮТСЯ
КЛЕТКИ.

АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ

ЗДЕСЬ ВАЖНО ПОНИ-
МАТЬ, ЧТО ПРОИСХОДИТ
В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ
ИММУННЫХ КЛЕТОК.



Первым делом случайным образом соз-
даются рецепторы, обладающие разной
специфичностью.

ОЗНАКОМЬТЕСЬ СО СХЕМОЙ.
СНАЧАЛА СЛУЧАЙНЫМ ОБРАЗОМ
СОЗДАЮТСЯ КЛЕТКИ, ОБЛАДАЮ-
ЩИЕ РАЗНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ.



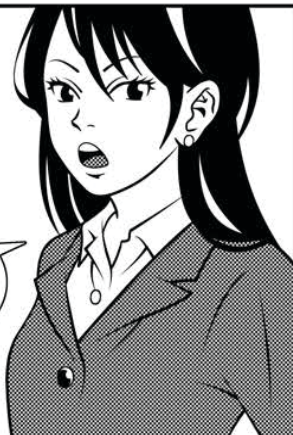
СРЕДИ НИХ
ОБРАЗУЮТСЯ И КЛЕТКИ,
КОТОРЫЕ РЕАГИРУЮТ
НА СОБСТВЕННЫЕ
КОМПОНЕНТЫ.

ДЛЯ ТАКИХ КЛЕТОК
СОБСТВЕННЫЕ
КОМПОНЕНТЫ
РАБОТАЮТ КАК
АНТИГЕНЫ.

ВОТ КАК, ТО
ЕСТЬ АНТИГЕ-
НАМИ МОГУТ
ВЫСТУПАТЬ НЕ
ТОЛЬКО БО-
ЛЕЗНЕТВОРНЫЕ
ОРГАНИЗМЫ.

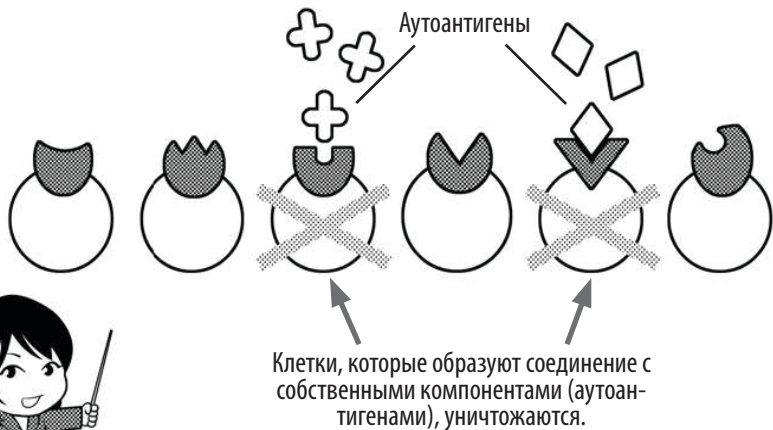
ИМЕННО. ЭТО
ОЧЕНЬ ВАЖНОЕ
ПОЛОЖЕНИЕ.

АНТИГЕНЫ,
ОБРАЗОВАННЫЕ ОТ
СОБСТВЕННЫХ КОМ-
ПОНЕНТОВ, НАЗЫВАЮТ
СОБСТВЕННЫМИ АНТИ-
ГЕНАМИ (АУТОАНТИГЕ-
НАМИ).



СУЩЕСТВУЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ УНИЧТОЖИТЬ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ РЕАГИРУЮТ НА АУТОАНТИГЕНЫ, СРАЗУ ЖЕ ПОСЛЕ СОЗДАНИЯ.

КАК ЭТО ПРОИСХОДИТ? КЛЕТКИ СТАЛКИВАЮТСЯ С СОБСТВЕННЫМИ КОМПОНЕНТАМИ, И ТЕ, КОТОРЫЕ ВСТУПАЮТ В РЕАКЦИЮ, УНИЧТОЖАЮТСЯ.



ПОНЯТНО! ТАКИМ ОБРАЗОМ ФОРМИРУЮТСЯ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ МОГУТ РЕАГИРОВАТЬ НА ВСЕ, НО НЕ РЕАГИРОВАТЬ НА СЕБЯ САМИХ.

ИСЧЕЗЛИ!!



ПРИНЦИП В ЦЕЛОМ ПОНЯТЕН.

А ГДЕ И КАК ЭТО ПРОИСХОДИТ?

НЕ СТОИТ ТАК СПЕШИТЬ. НА ДАННЫЙ МОМЕНТ ВАЖНО ДЛЯ НАЧАЛА ПОНЯТЬ БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ.

БОЛЕЕ ПОДРОБНО МЫ ПОГОВОРИМ ОБ ЭТОМ ЧУТЬ ПОЗЖЕ (см. стр. 109).



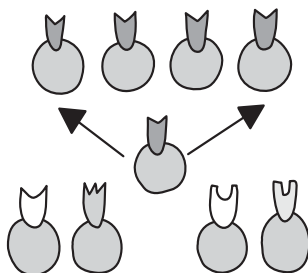


ИТАК, СЛЕДУЮЩЕЕ ВАЖНОЕ ПОНЯТИЕ - «ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ». ЭТО ФЕНОМЕН, ПРИ КОТОРОМ ПОСЛЕ ПЕРВОГО СЛУЧАЯ ЗАРАЖЕНИЯ ИНФЕКЦИЕЙ ПОВТОРНОГО ЗАРАЖЕНИЯ НЕ ПРОИСХОДИТ. СО СТОРОНЫ ЭТО ВЫГЛЯДИТ ТАК, БУАТО ИММУНИТЕТ «ПОМНИТ» О ЗАРАЖЕНИИ, ПОЭТОМУ ТЕРМИН И ЗВУЧИТ КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ.

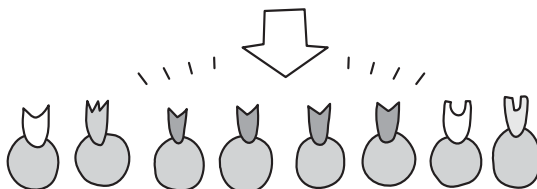
ДРУГИМИ СЛОВАМИ, «ЗАПОМИНАНИЕ» - ЭТО СУЩЕСТВЕННОЕ СВОЙСТВО ИММУНИТЕТА.

Как устроена иммунологическая память

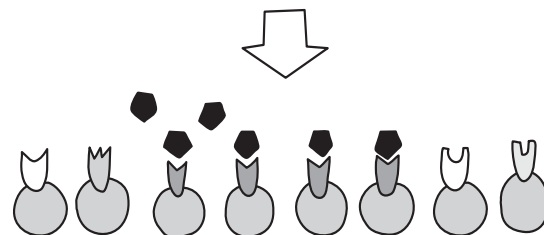
Во время первого заражения происходит увеличение количества клонов, которые уничтожают болезнетворные организмы



Все образовавшиеся клоны остаются



При повторном заражении реакция происходит быстро



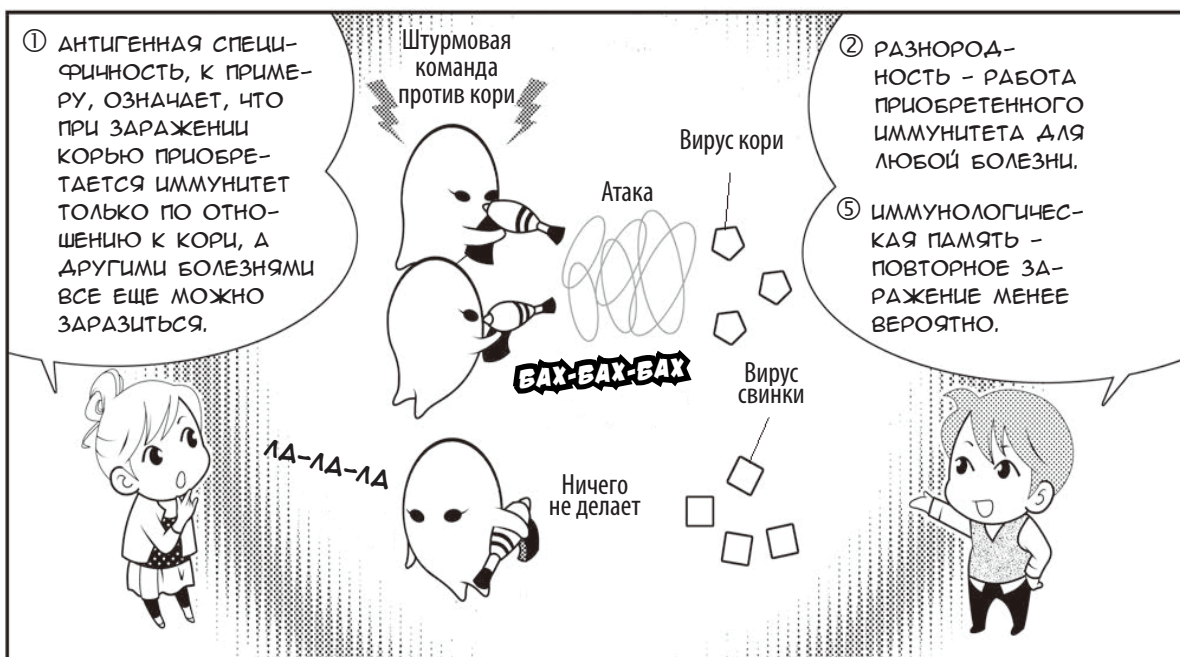
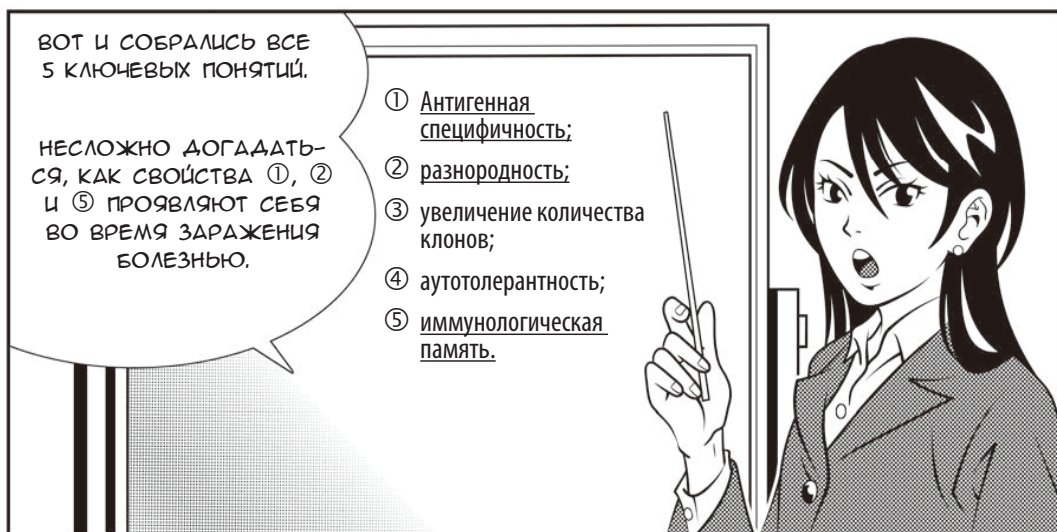
МЕНЯ ПРОИГНОРИРОВАЛИ...



ЭТО ТОТ САМЫЙ КЛОН, КАК
КЛОН ЧЕЛОВЕКА?



ВЫ ПОНЯЛИ, ЧТО
ЭТО ПРОДОЛЖЕНИЕ
СХЕМЫ
НА СТРАНИЦЕ 29?



2.3. СИСТЕМА РАСПОЗНАВАНИЯ ЧЕРЕЗ АНТИТЕЛА И РЕЦЕПТОРЫ

НАДЕЮСЬ, ДО ЭТОГО МОМЕНТА
БЫЛО ВСЕ ПОЯТНО.
ДАВАЙТЕ ТЕПЕРЬ РАССМОТРИМ,
КАК АНТИГЕН-РАСПОЗНАЮЩИЕ
РЕЦЕПТОРЫ СОЕДИНЯЮТСЯ
С АНТИГЕНАМИ.

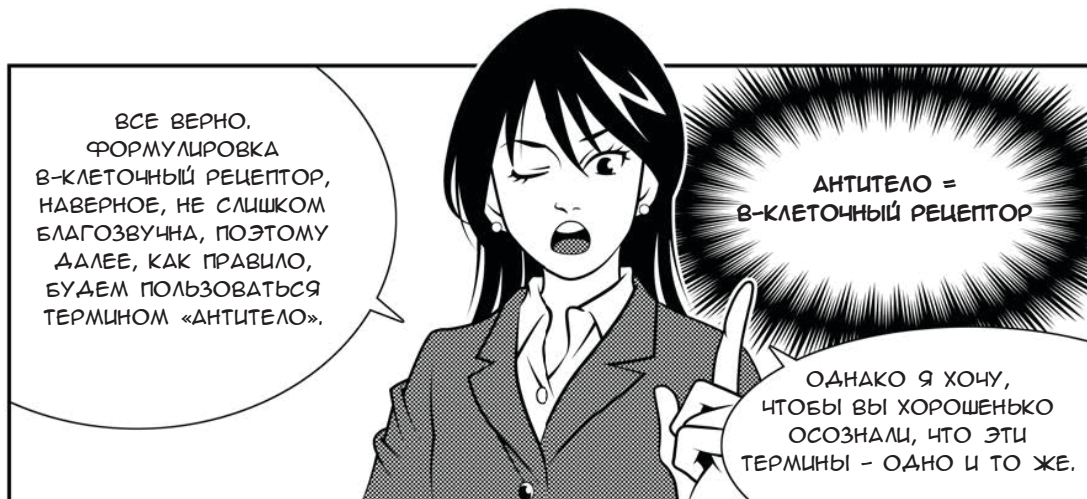
ДЛЯ НАЧАЛА, В-КЛЕ-
ТОЧНЫМ РЕЦЕПТОРОМ
НАЗЫВАЮТ РЕЦЕПТОР,
КОТОРЫМ ОБЛАДАЮТ
В-ЛИМФОЦИТЫ.

В-ЛИМФОЦИТЫ ЖЕ
ВЫРАБАТЫВАЮТ
АНТИТЕЛА?
ОНИ ЕЩЕ
ОБЛАДАЮТ И
РЕЦЕПТОРАМИ...



ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ,
ЭТО ОДНО И ТО ЖЕ.
АНТИТЕЛО - ЭТО
РЕЦЕПТОР,
ПРОИЗВЕДЕННЫЙ
В-ЛИМФОЦИТОМ.

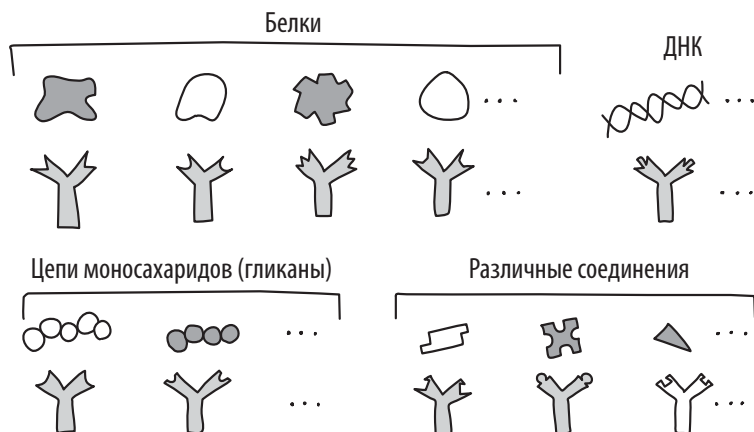
ТО ЕСТЬ АНТИТЕЛА
СНАЧАЛА
ВЫПОЛНЯЮТ
ФУНКЦИЮ
В-КЛЕТОЧНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ!?





ЕСЛИ ГОВОРИТЬ В ОБЩИХ ЧЕРТАХ, ТО ЭТО МОЛЕКУЛА БОЛЬШЕ ОПРЕДЕЛЕННОГО РАЗМЕРА, КОТОРАЯ СЦЕПЛЯЕТСЯ С ЛЮБЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ, ИМЕЮЩИМИ ОПРЕДЕЛЕННУЮ ФОРМУ.

Объекты, с которыми сцепляются антитела

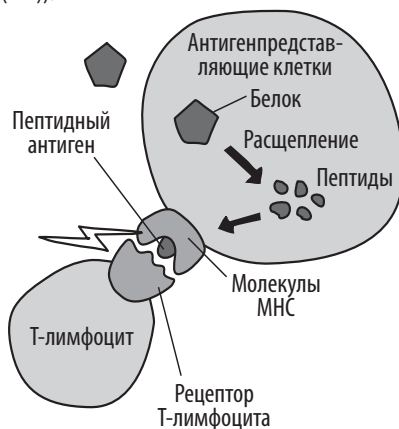


НАВЕРНОЕ, ВАМ УЖЕ НАДОЕЛО ЭТО СЛУШАТЬ, НО ЕЩЕ РАЗ НАПОМНЮ: ОДНА МОЛЕКУЛА АНТИТЕЛА МОЖЕТ ПРИКРЕПИТЬСЯ ТОЛЬКО К ОДНОМУ ЭЛЕМЕНТУ. СРЕДИ МИЛЛИОНОВ ЕСТЬ И ТЕ, КОТОРЫЕ СЦЕПЛЯЮТСЯ С БЕЛКАМИ, А ЕСТЬ И ТЕ, КОТОРЫЕ СЦЕПЛЯЮТСЯ С ЦЕПЯМИ МОНОСАХАРИДОВ.

ДАЛЕЕ РАССМОТРИМ РЕЦЕПТОРЫ Т-ЛИМФОЦИТОВ. ЭТИ РЕЦЕПТОРЫ НЕСКОЛЬКО ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ АНТИТЕЛ. ПОСМОТРИТЕ ВНИМАТЕЛЬНО НА СХЕМУ.



Рецепторы Т-лимфоцитов распознают комплекс из антигена и молекулы МНС (молекула главного комплекса гистосовместимости (ГКГ)).





ТАК ОНИ СИЛЬНО
ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ
АНТИТЕЛ. СУЩЕСТВУ-
ЮТ КЛЕТКИ, КОТО-
РЫЕ ПРОДУЦИРУЮТ
МОЛЕКУЛЫ, И НА НИХ
УЖЕ ПОМЕЩЕН АН-
ТИГЕН.

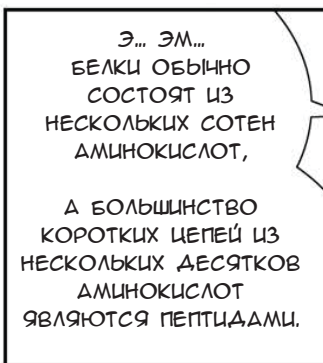


ДАА, ЭТО ТАК.
ТАКИМ ОБРАЗОМ,
АНТИГЕН РАСПО-
ЗНАЕТСЯ, КОГДА
ОН НАХОДИТСЯ НА
ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ
И ЛЕЖИТ НА МОЛЕ-
КУЛЕ МНС.

И ПЕПТИДЫ ПРИОБ-
РЕТАЮТ АНТИГЕННЫЕ
СВОЙСТВА.



СУДЯ-
НАМИ, ПО-
ПРОБУЮ ОБЪ-
ЯСНИТЬ, ЧТО
ТАКОЕ ПЕПТИД.



Э... ЭМ...
БЕЛКИ ОБЫЧНО
СОСТОЯТ ИЗ
НЕСКОЛЬКИХ СОТЕН
АМИНОКИСЛОТ,

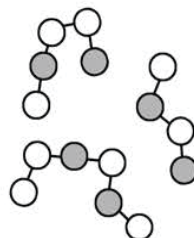
А БОЛЬШИНСТВО
КОРОТКИХ ЦЕПЕЙ ИЗ
НЕСКОЛЬКИХ ДЕСЯТКОВ
АМИНОКИСЛОТ
ЯВЛЯЮТСЯ ПЕПТИДАМИ.



Белок

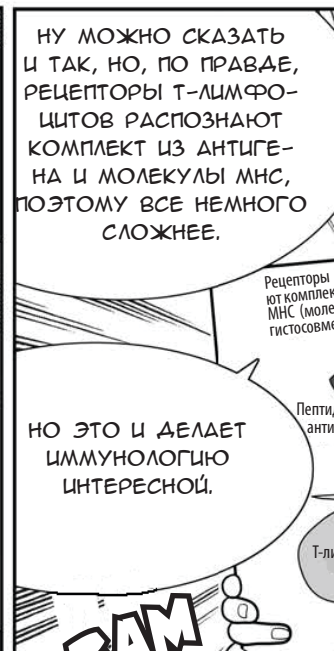


Пептид



ХОРОШО.

ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО
РЕЦЕПТОР Т-ЛИМ-
ФОЦИТА СОЕДИ-
НЯЕТСЯ С ПЕПТИ-
ДОМ, ТАК?

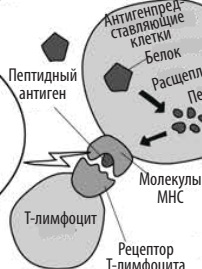


НУ МОЖНО СКАЗАТЬ
И ТАК, НО, ПО ПРАВДЕ,
РЕЦЕПТОРЫ Т-ЛИМФО-
ЦИТОВ РАСПОЗНАЮТ
КОМПЛЕКТ ИЗ АНТИГЕ-
НА И МОЛЕКУЛЫ МНС,
ПОЭТОМУ ВСЕ НЕМНОГО
СЛОЖНЕЕ.

НО ЭТО И ДЕЛАЕТ
ИММУНОЛОГИЮ
ИНТЕРЕСНОЙ.

ВАМ

Рецепторы Т-лимфоцитов распознают комплекс из антигена и молекулы МНС (молекула главного комплекса гистосовместимости (ГКГ)).



ДЛЯ НАЧАЛА
НАДО ЗАРУБИТЬ
НА СВОЕМ НОСУ
ЭТУ СХЕМУ!



ШУР-ШУР...

ШУР-ШУР...

ОХ УЖ ЭТИ
НОВЕНЬКИЕ...
У СУДЗУНАМИ
ВООБЩЕ ГЛУПАЯ
ФИЗИОНОМИЯ,
ПАРЕНЬ, КАЖЕТСЯ,
НЕМНОГО ПОЛУЧШЕ.



Клетка 1
Т-лимфоцит

ЭТО ИММУННЫЕ КЛЕТКИ, ДУХИ-ХРА-
НИТЕЛИ ЛАБОРАТОРИИ.
ВСЕ, КТО ОТНОСИТСЯ К ДАННОЙ ЛА-
БОРАТОРИИ, - И СТУДЕНТЫ, И ПРЕПО-
ДАВАТЕЛЬСКИЙ СОСТАВ - НАХОДЯТ-
СЯ ПОД ИХ ПРИСМОТРОМ.

ОНИ ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОР-
ГАНИЗМЫ (ЭТО ОЧЕВИД-
НО) И ОЧЕНЬ РАЗБОРЧИВЫ
В СВОИХ ПРЕДПОЧТЕНИЯХ.
ГОВОРЯТ, ЧТО ТЕ ИССЛЕ-
ДОВАТЕЛИ, КОТОРЫЕ ПО-
НРАВИЛИСЬ ИМ, НЕ МОГУТ
СБЕЖАТЬ ИЗ ЭТОЙ ЛАБО-
РАТОРИИ (?) ----



Клетка 3
Фагоцит
(Макрофаг)

ПОХОЖЕ НА
ТО, НО ВСЕ
ЕЩЕ ВПЕРЕДИ.

СЕСТРИЦА
ТОКУИ ВСЕ
ОЧЕНЬ ПОНЯТ-
НО ОБЪЯС-
НЯЕТ.

Клетка 2
В-лимфоцит



Я ДУМАЮ, ЕЙ
ЕЩЕ ЕСТЬ КУДА
СТРЕМИТЬСЯ.

ПОЭТОМУ Я СЕЙЧАС ВАМ,
ЧИТАТЕЛИ, ОСВЕЖУ ВСЕ
В ПАМЯТИ, СЛУШАЙТЕ
С БЛАГОДАРНОСТЬЮ!

ТЫ ТОЖЕ ДАВАЙ
ПОМОГАЙ,
В-ЛИМФОЦИТ.



ОХ УЖ, ТЫ, КАК
ВСЕГДА, ИЗОБРАЖАЕШЬ
ГЛАВНОГО.

Система приобретенного иммунитета

Сначала производится множество клеток, обладающих свойством антигенной специфичности. Это называется разнородностью.

Среди этих клеток устраняются те клетки, которые обладают рецепторами, реагирующими на собственные клетки.

Далее в ходе иммунной реакции происходит увеличение количества клеток, которые могут отреагировать на болезнетворные организмы, попавшие в организм. Это увеличение количества клонов.

Все полученные клоны остаются.

Поэтому во время второй инфекции реакция происходит быстро. Этот феномен называется иммунологической памятью.

Разнородность — создается множество рецепторов без какой-либо системы, в произвольном порядке

Удаляются аутореактивные клетки

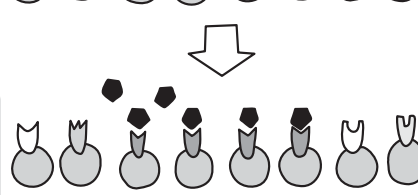
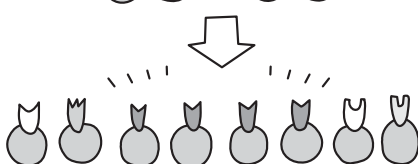
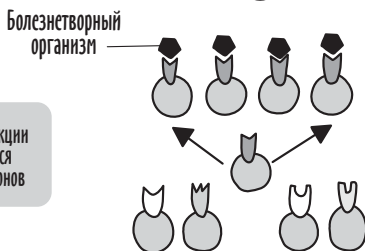
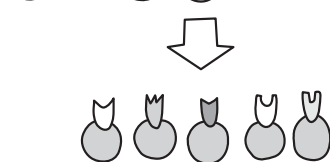
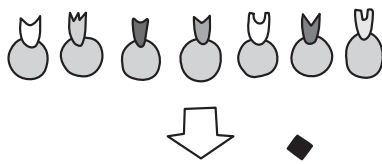
Приобретается аутоотолерантность

Во время инфекции увеличивается количество клонов

Полученные клоны остаются

Во время повторной инфекции действуют быстро (иммунная память)

Слушайте стих:
Сегодня переел,
Уснув, по пустому полю
Брожу всю ночь.



То, что один вид рецепторов может соединяться только с одним видом антигенов, называется антигенной специфичностью.

Таким образом, оставшиеся клетки вырабатывают свойство аутоотолерантности.

Первичная инфекция находится на последнем издыхании.

О! Он заговорил!

К...Какой глубокий стих!

Определение антигена



По отношению к системе приобретенного иммунитета используются термины «антиген» и «антигенный рецептор», а как следует называть раздражители и рецепторы применительно к системе врожденного иммунитета?



Раздражители и рецепторы в системе врожденного иммунитета называются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами¹ и паттерн-распознающими рецепторами² соответственно. В форме молекулы существует определенный «паттерн», характерный для группы болезнетворных организмов. Это механизм его распознавания.

Различие в системе распознавания врожденного и приобретенного иммунитетов



Понятно. Определение, которое Сузунами дала антигену, «болезнетворные организмы или чужеродные тела, которые воздействуют на иммунную систему», получило 30 баллов, потому что оно включает патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, не так ли?



Это одна из причин. Другая причина в том, что не только «болезнетворные организмы и чужеродные тела» являются антигенами. Мы же с вами рассматривали аутоантигены, не так ли?



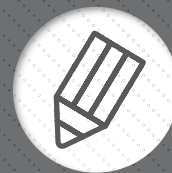
А, вот как... ну да. Поэтому мое определение: «Молекула, с которой связывается антитело» — получило 60 баллов, поскольку оно не включало в себя Т-клеточный рецептор, верно? Например, определение антигена как «молекулы, которая является объектом для распознавания антителами или Т-клеточными рецепторами», может получить 100 баллов.



Ммм... по большому счету, можно дать 100 очков. Однако если будут обнаружены системы с аналогичными механизмами, отличные от антител и Т-клеточных рецепторов, то теоретически, согласно этому определению, их также придется называть «антигеном» и «антигенным рецептором». Фактически такие системы уже обнаружены у других организмов, таких как миноги (см. стр. 76), поэтому только антител и Т-клеточных рецепторов в определении недостаточно. Более точным будет называть антиген «молекулой, которая должна распознаваться рецептором системы приобретенного иммунитета, обладающим свойством распознаемости».

¹ Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны.

² Патоген-распознающие рецепторы.



❖ Работа антител

Функции антител делятся на следующие три большие группы (рис. 2.1).

- ① Прикрепляются к функциональным частям вирусов и токсинов и лишают их активности.
- ② Подготовка болезнетворных организмов для облегчения процесса фагоцитоза такими фагоцитами, как макрофаги и нейтрофилы. Антитела, участвующие в этом процессе, называются опсонинами, а эффект называется опсонизацией.
- ③ Активация системы комплемента*. К патогенам, к которым прикрепилась молекулы антител, один за другим подходят комплементы и тем самым активируются. Активированные комплементы убивают болезнетворный организм, проделывая отверстия в его клеточной стенке.

* Группа молекул, входящих в состав крови, которая принимает участие в биологической защите организма. Подробнее см. стр. 74.

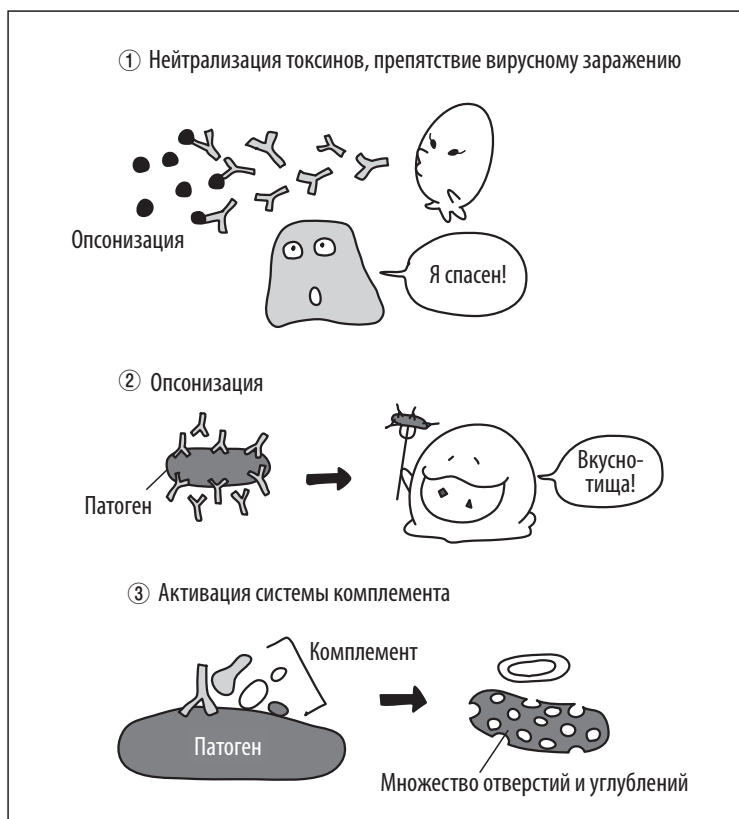


Рис. 2.1. Работа антител

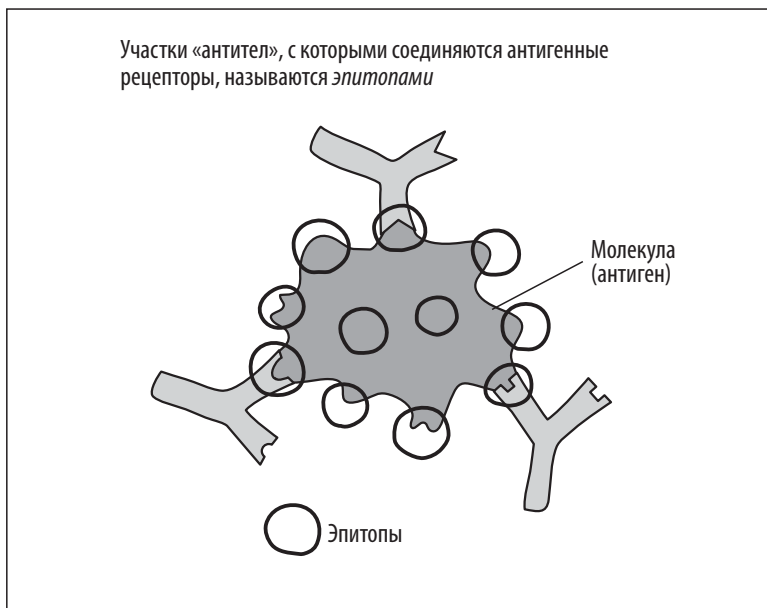


Рис. 2.2. Схематичное изображение эпитопа

❖ Антиген и эпитоп

Когда говорят «антитело», обычно подразумевают молекулы определенного типа. Но фактически только очень малый участок таких молекул может образовать специфическое соединение с антигенными рецепторами. Давайте рассмотрим антитела, например. Молекула белка обычно образуется путем соединения нескольких сотен аминокислот, но антитело распознает только участок размером по большей мере 10 аминокислот. Такой «фрагмент, определяющий антигенность», называется эпитопом (антигенной детерминантой) (рис. 2.2).

❖ Клонально-селекционная теория Бернета

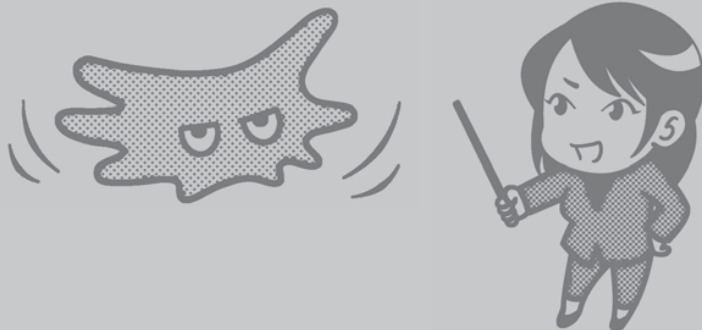
В начале XX века уже были известны такие явления, как разнородность иммунных реакций, аутоотолерантность, иммунная память и др. В то время многие исследователи разрабатывали свои теории для объяснения этих явлений. Одна из них – «клонально-селекционная теория», предложенная Фрэнком Макфарлейном Бернеттом (Австралия) в 1957 году. В этой теории уже присутствовали идеи «у одной клетки один тип молекулы», «формирование разнородного репертуара», «уничтожение аутореактивных клеток» и «увеличение количества антигенспецифических клонов путем их столкновения с антигеном», которые включены в данное пособие. Последующее развитие иммунологии показало, что эта теория была правильной.

ГЛАВА

3

РАСПОЗНАВАНИЕ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ОРГАНИЗМОВ ВРОЖДЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ

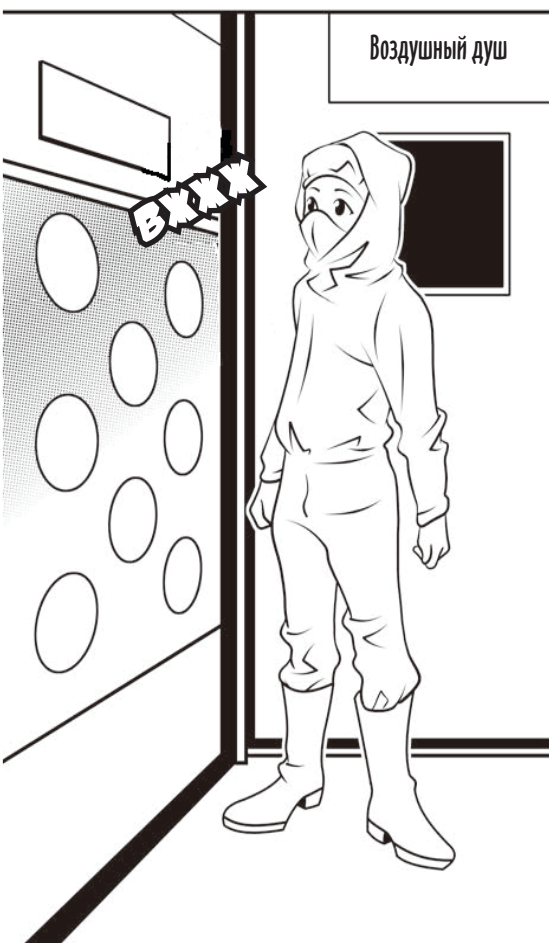
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ
ЗАПУСКАЕТ РАБОТУ
ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА



Лекция 3

Апрель — Студенты перешли на 4-й курс, и, наконец, началось проведение опытов.

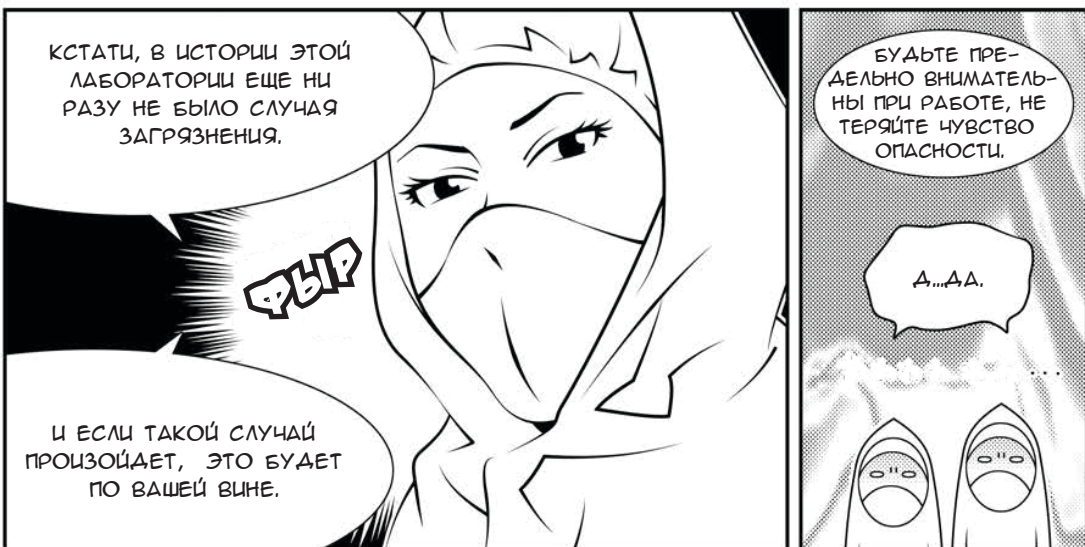
3.1. РЕАКЦИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

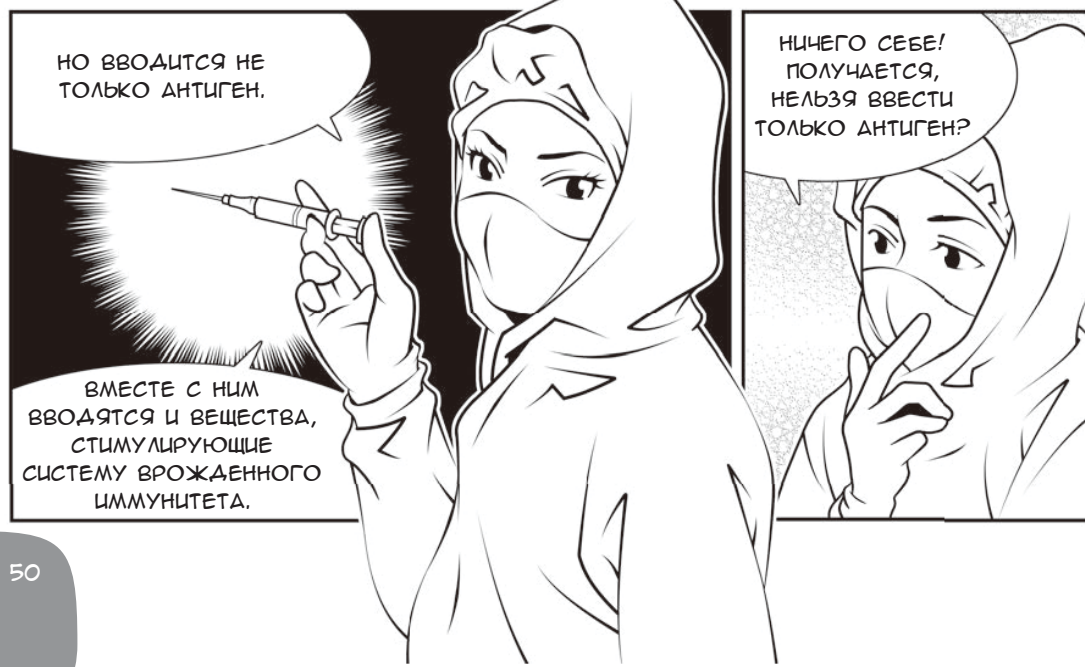
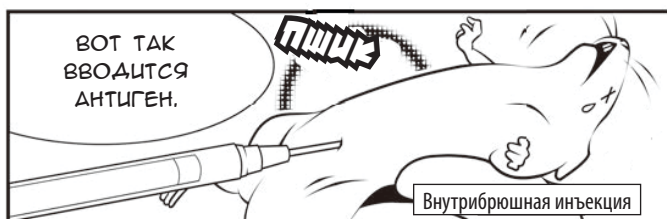
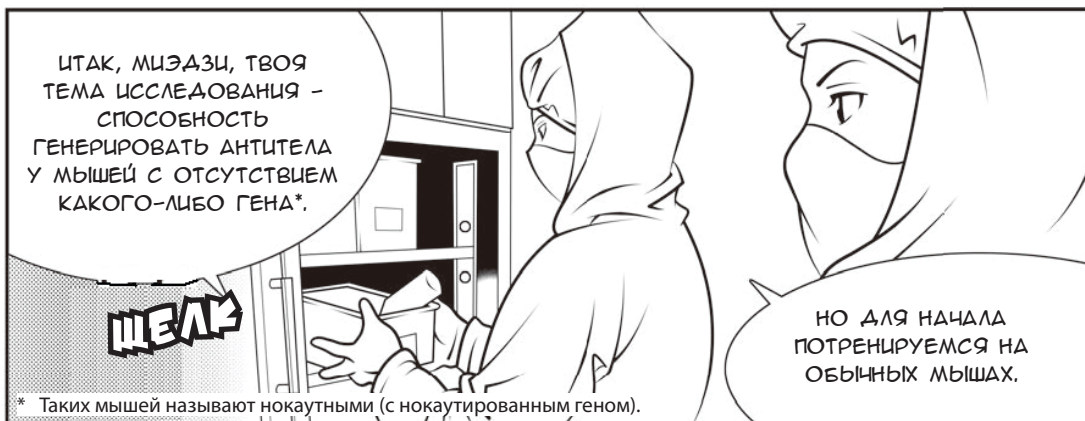


ЭТА ЛАБОРАТОРИЯ ДОЛЖНА БЫТЬ ЗАЩИЩЕНА ОТ ИСТОЧНИКОВ БОЛЕЗНИ И ПАТОГЕННЫХ ОРГАНИЗМОВ. ТАКАЯ СТЕПЕНЬ ЗАЩИТЫ НАЗЫВАЕТСЯ SPF¹.

¹ SPF — свободный от патогенной флоры.

ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕ ЛАБОРАТОРИИ, ЗАНИМАЮЩИЕСЯ РАЗВЕДЕНИЕМ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ, ИМЕЮТ СТЕПЕНЬ ЗАЩИТЫ SPF. ПОЭТОМУ МОЖНО СКАЗАТЬ, ЧТО ТАКИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ — ОБЫЧНОЕ ДЕЛО.







3.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА



НО ВЕДЬ ОНИ ВНОСЯТ
БОЛЬШОЙ ВКЛАД
В РАЗВИТИЕ НАУКИ.

ПФУУ

НЕ ХОЧУ НИЧЕГО
СЛЫШАТЬ! ЗНАЮ
ТОЛЬКО, ЧТО МЫ
ВСТРЯЛИ В ТАКУЮ
ЗАМУДРЕННУЮ ШТУКУ,
КАК ИММУНОЛОГИЯ.



ХРУМ,
ХРУМ

СЕЙЧАС.



ТЫАЫШ

НЕ ГОВОРИ
С НАБЫТЫМ РТОМ!
ПРЯМ КАК СВИНТУС.



БАЦ

ААА...
Я ВСЕ, ПОНЯЛ,
ПОНЯЛ.

СЛОЖНО ПОНЯТЬ, О ЧЕМ
ТЫ БОЛТАЕШЬ. ПОСМОТРИ
НА ЭТУ СХЕМУ: СЛЕВА -
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ,
СПРАВА - ПРИОБРЕТЕННЫЙ.

НУ, В ЭТОТ РАЗ Я
ХОЧУ ПОБОЛТАТЬ О
СВЯЗИ ВРОЖДЕННОГО
И ПРИОБРЕТЕННОГО
ИММУНИТЕТОВ, О ЧЕМ
НАЧИНАЛА ГОВОРИТЬ
СЕСТРИЧКА ТОКУИ.

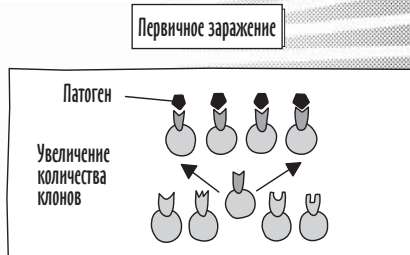


Организация приобретенного иммунитета



СОЕДИНЕНИЕ ПРО-
ИСХОДИТ ВО ВРЕМЯ
ПЕРВОГО ЗАРАЖЕ-
НИЯ, ОТСЮДА -
СЮДА!

В ЭТОТ РАЗ ИЗУЧИМ
РЕАКЦИЮ ВРОЖДЕН-
НОГО ИММУНИТЕТА В
ЦЕЛОМ И СКОНЦЕНТ-
РИРУЕМСЯ НА ЭТОЙ
ТОЧКЕ СОЕДИНЕНИЯ.



ВЗБОДАРИТЕСЬ
И СЛЕДУЙТЕ
ЗА МНОЙ!

ВПЕРЕД!

ОП!

ДЛЯ ТОГО ЧТОБЫ ПО-
НЯТЬ ОБЩУЮ СТРУКТУРУ
ВРОЖДЕННОГО ИММУ-
НИТЕТА, Я ИЗОБРАЗИЛА
РЕАКЦИИ ВРОЖДЕННОГО
ИММУНИТЕТА В СХЕ-
МАТИЧНОМ ВИДЕ.

ЕЛЕ УШЕ!

КАК ВЫ ВИДИТЕ, МОЖНО
ОСУЩЕСТВИТЬ ДЕЛЕНИЕ НА
СИСТЕМЫ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ ОТ
ПЕРВИЧНОГО НАПАДЕНИЯ,
А ТАКЖЕ НА СИСТЕМЫ,
КОТОРЫЕ РАСПОЗНАЮТ
И ДАЮТ СИГНАЛ ТРЕ-
ВОГИ.

Работа врожденного иммунитета

**А. Система, которая защищает
от прямого нападения.**

**В. Система, которая распознает
и дает сигнал тревоги.**

ОТЛИЧАЮТ
ТРИ СИСТЕ-
МЫ ПРЯМОГО
НАПАДЕНИЯ:

**А. Система, которая защища-
ет от прямого нападения.**

1. Атака противомикробны-
ми молекулами.
2. Фагоцитоз патогенов.
3. Убийство инфицированных
клеток.

ЧТО?
РАЗВЕ УБИЙСТВО
КЛЕТОК - ЭТО НЕ
ФУНКЦИЯ Т-КИЛЛЕРОВ
ИЗ СИСТЕМЫ
ПРИБОРЕННОГО
ИММУНИТЕТА...



ПО ПРАВДЕ ГОВО-
РЯ, И В СИСТЕМЕ
ВРОЖДЕННОГО
ИММУНИТЕТА ЕСТЬ
СВОИ КЛЕТКИ-УБИЙ-
ЦЫ, НО О НИХ МЫ
ПОВОРОМ ПОЗДА-
НЕЕ.

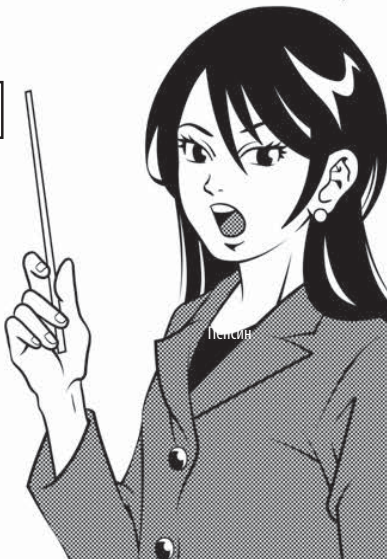
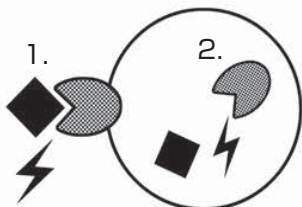
ХИ-ХИ

ИТАК, ДАЛЕЕ ИДЕТ
ПУНКТ «В» - СИСТЕМА,
КОТОРАЯ РАСПОЗНАЕТ И
ПОДАЕТ СИГНАЛ ТРЕВО-
ГИ. ЭТО СЛЕДУЮЩИЕ
ДВЕ КАТЕГОРИИ.

ЯСНО... КАК
МНОГО ВСЕГО,
ОКАЗЫВАЕТСЯ.

**В. Система, которая распознает и дает
сигнал тревоги.**

1. Поверхностные (мембранные)
рецепторы.
2. Внутриклеточные
(цитоплазматические) рецепторы.



3.3. МЕХАНИЗМ, АТАКУЮЩИЙ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ

ТЕПЕРЬ ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ ИХ ПО ПОРЯДКУ, ПРЕДСТАВИВ, ЧТО ОБРАЗОВАЛАСЬ РАНА И ЧЕРЕЗ НЕЕ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ ПРОНИКЛИ В КОЖНЫЙ ПОКРОВ.

СНАЧАЛА РАБОТАЮТ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ АТАКОВАТЬ НАПРЯМУЮ. ТАКИЕ МОЛЕКУЛЫ - ЭТО ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ, ЛИЗОЦИМЫ И КОМПЛЕМЕНТ.

Противомикробные пептиды
Лизоцимы
Лектины
Комплемент и пр.

1. Атака противомикробными молекулами

ВПЕРЕД!

Атака

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ - ЭТО МАЛЕНЬКИЕ МОЛЕКУЛЫ БЕЛКА, НО ОНИ УДИВИТЕЛЬНО СИЛЬНЫЕ И МОГУТ СОЕДИНЯТЬСЯ С БОЛЕЗНЕТВОРНЫМ ОРГАНИЗМОМ И НАНОСИТЬ ЕМУ СМЕРТОНОСНЫЕ РАНЫ.

Патоген

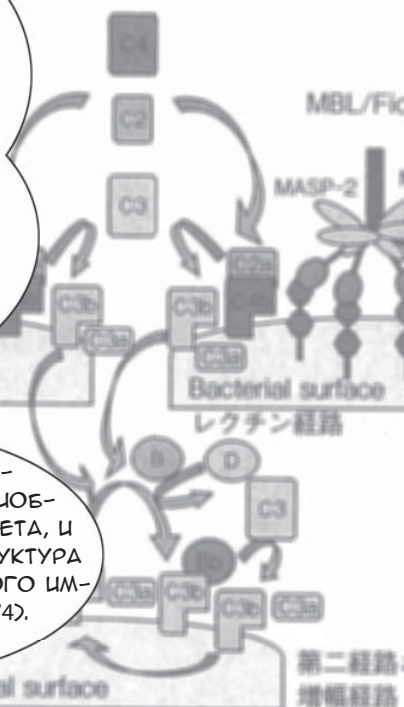
КСТАТИ, ВЫ ПОМНИТЕ, ЧТО ТАКОЕ КОМПЛЕМЕНТ?

ЭТО ЖЕ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ ДЕЙСТВУЮТ СОВМЕСТНО С АНТИТЕЛАМИ И ОТКРЫВАЮТ ОТВЕРСТИЯ В БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ОРГАНИЗМАХ.

ВЕРНО. В ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ ОГРОМНОЕ КОЛИЧЕСТВО МОЛЕКУЛ.

МОЖНО ТОЛЬКО ОБ ЭТОМ НАПИСАТЬ ЦЕЛУЮ КНИГУ - НАСТОЛЬКО ПОСЛОЖНАЯ ЭТА СИСТЕМА.

ОН РАБОТАЕТ И СОВМЕСТНО С АНТИТЕЛАМИ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА, И КАК ОТДЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (см. стр. 74).



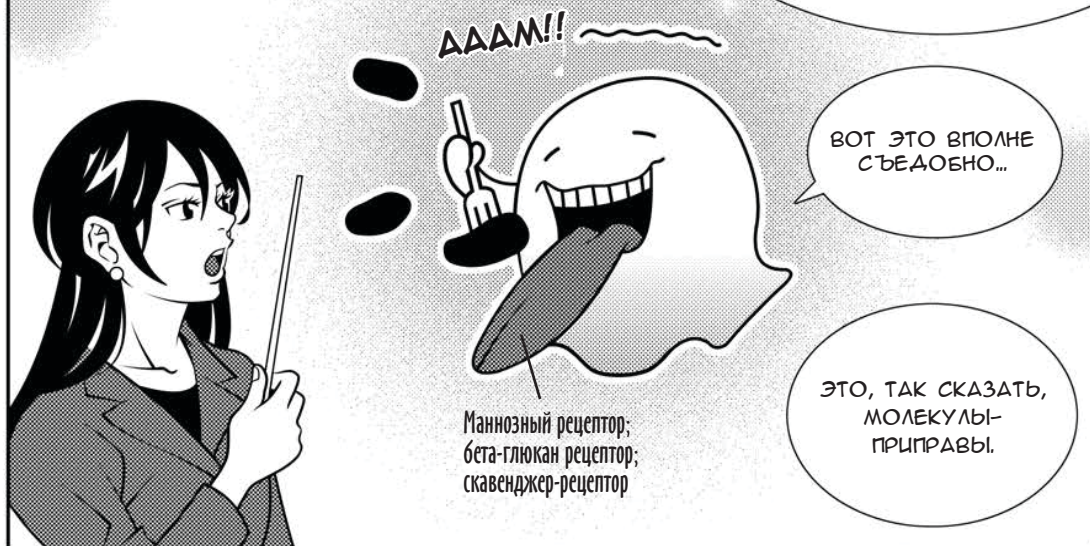
2. Фагоцитоз патогенов

ДАЛЕЕ РАССМОТРИМ
ФАГОЦИТОЗ ПАТОГЕНОВ.
ФАГОЦИТЫ СЪЕДАЮТ
ТО, ЧТО ПРИКРЕПИЛОСЬ
К ФАГОЦИТОЗНЫМ
РЕЦЕПТОРАМ.

ОНИ ВЫПУСКАЮТ
РАЗЛИЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
ФАГОЦИТОВ.

НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО ЗАПОМИНАТЬ
ВСЕ ИЗ НИХ. ДЛЯ ПРИМЕРА
ПРИВЕДУ СЛЕДУЮЩИЕ:

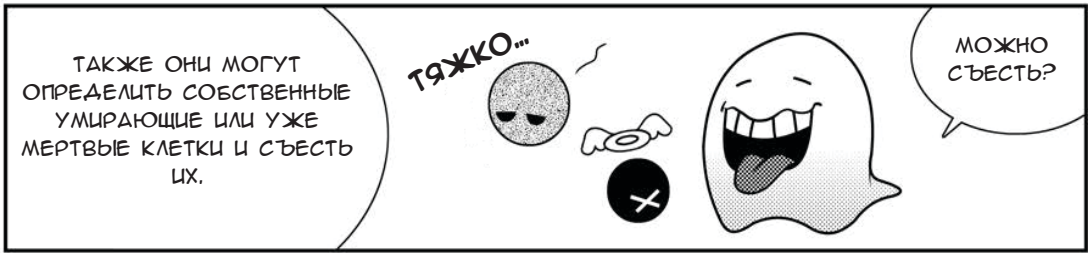
2.1. Рецепторы, используемые для фагоцитоза (молекулы, проверяющие вкус)

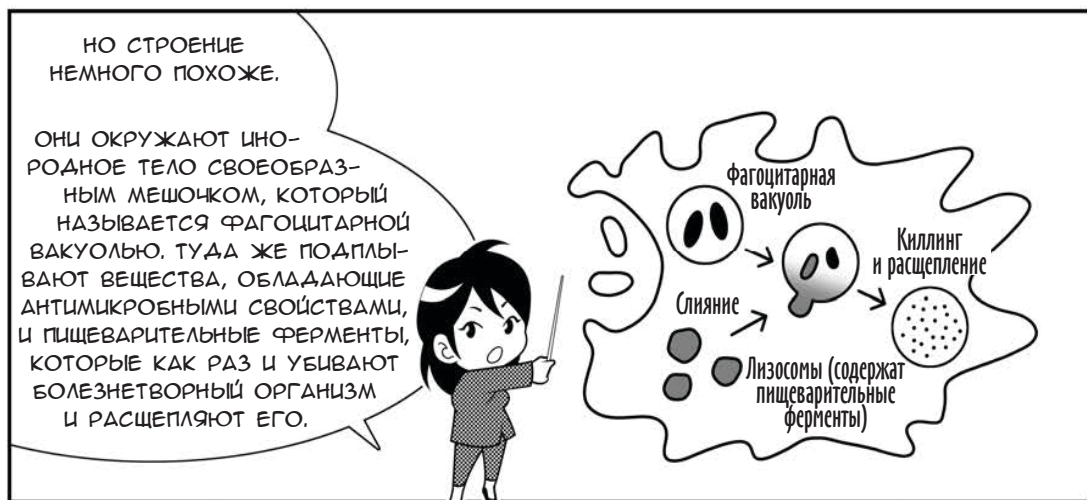


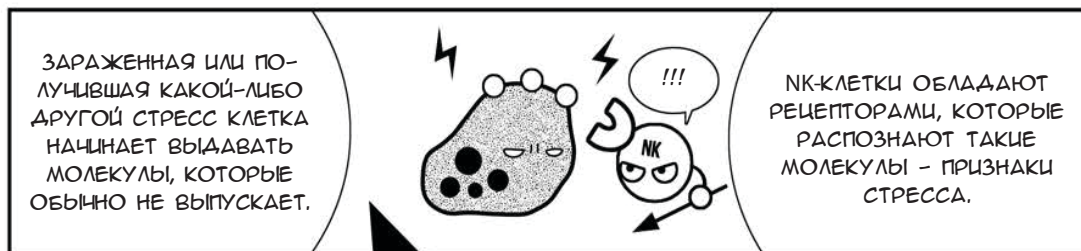
ТО ЕСТЬ ФАГОЦИТЫ НЕ
СЪЕДАЮТ ВСЕ, К ЧЕМУ
ПРИКОСНУЛИСЬ.

КОНЕЧНО, НЕЛЬЗЯ ВЕДЬ,
ЧТОБЫ ОНИ СЪЕДАЛИ ВСЕ
ВПЛОТЬ ДО СОБСТВЕННЫХ
ЗАОРОВЫХ КЛЕТОК...
ОНИ ОПРЕДЕЛЯЮТ, МОЖНО
ЛИ ЭТО ЕСТЬ, И ЛИШЬ ПОСЛЕ
ЭТОГО СЪЕДАЮТ.

ОНИ МОГУТ РАСПОЗ-
НАТЬ ВЕЛИКОЕ МНО-
ЖЕСТВО ИНОРОДНЫХ
ТЕЛ!







3.4. СИСТЕМА РАСПОЗНАВАНИЯ БОЛЕЗНЕТВОРНОГО ОРГАНИЗМА И ПОДАЧИ СИГНАЛА ТРЕВОГИ

Поверхностные клеточные рецепторы



ЗДЕСЬ МЫ РАССМОТРИМ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ РАБОТАЮТ КАК СЕНСОРНЫЕ ДАТЧИКИ. ПРЕЖДЕ ВСЕГО ЭТО РЕЦЕПТОРЫ, КОТОРЫЕ ВЫХОДЯТ НА ПОВЕРХНОСТЬ КЛЕТКИ. ИХ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ ВЫПУСКАЮТ ФАГОЦИТАРНЫЕ КЛЕТКИ. РЕЦЕПТОРЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ЭТОЙ КАТЕГОРИИ, МОГУТ РАСПОЗНАВАТЬ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ И ДАВАТЬ СИЛЬНЫЕ ИМПУЛЬСЫ, ПОЭТОМУ ФАГОЦИТАРНЫЕ КЛЕТКИ СТАНОВЯТСЯ ОЧЕНЬ ДЕЯТЕЛЬНОЙМИ. СВОЙСТВО КЛЕТОК СТАНОВИТЬСЯ ДЕЯТЕЛЬНОЙМИ НАЗЫВАЕТСЯ АКТИВАЦИЕЙ. СЛЕДУЕТ ЗАПОМНИТЬ ЭТОТ ТЕРМИН.



Мембранные рецепторы фагоцитов



АКТИВИРОВАННЫЕ ФАГОЦИТЫ НЕ ТОЛЬКО АКТИВИРУЮТ САМИ СЕБЯ, НО ТАКЖЕ ВЫДЕЛЯЮТ ВЕЩЕСТВА, НАЗЫВАЕМЫЕ ЦИТОКИНАМИ, КОТОРЫЕ ПЕРЕДАЮТ СИГНАЛ ТРЕВОГИ ВОКРУГ. ЦИТОКИН – ЭТО ОБЩИЙ ТЕРМИН ДЛЯ ГОРМОНОВ И ПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ЗАПУСКАЮТ РАБОТУ ОТ КЛЕТКИ К КЛЕТКЕ, ОТАДАВАЯ ПРИКАЗЫ ОКРУЖАЮЩИМ КЛЕТКАМ, ТАКИЕ КАК «ДЕЛИТЬСЯ», «НАРАЩИВАТЬ КОЛИЧЕСТВО» ИЛИ «РАБОТАТЬ»



КАКИЕ МОЛЕКУЛЫ МОГУТ ЯВЛЯТЬСЯ ВНЕШНИМИ КЛЕТОЧНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ?



ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ 1990-Х ГОДОВ БЫЛИ ОДНА ЗА ДРУГОЙ ОТКРЫТЫ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ ОБНАРУЖИВАЮТ ПАТОГЕННЫЕ ОРГАНИЗМЫ. ТИПЫЧНЫМ ПРИМЕРОМ ЯВЛЯЕТСЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫЙ РЕЦЕПТОР (TOLL-LIKE RECEPTOR, TLR).



УЧИТЕЛЬ, ЭТО ЖЕ МОЛЕКУЛА, КОТОРУЮ ОБНАРУЖИЛИ УЧЕНЫЕ, ПОЛУЧИВШИЕ В 2011 ГОДУ НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ ПО БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ? ИЗ ДВУХ ТЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЗА КОТОРЫЕ ПРИСУДИЛИ ПРЕМИЮ, ОДНА БЫЛА ИМЕННО ОБ ЭТИХ РЕЦЕПТОРАХ. В ЭТОЙ ОБЛАСТИ ТАКЖЕ ВНЕС ЗНАЧИМЫЙ ВКЛАД ПРОФЕССОР АКИРА СИДЗУО ИЗ ЯПОНИИ.



О, АА ТЫ НЕПЛОХО ОСВЕДОМЛЕНА.



НУ, ВООБЩЕ-ТО, Я СТРЕМЛЮСЬ СТАТЬ ЖУРНАЛИСТОМ.



ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В ОСНОВНОМ ОБРАЗУЮТСЯ У ФАГОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК. СУЩЕСТВУЕТ ОКОЛО 10 ТИПОВ. КАК ПОКАЗАНО НА РИС. 3.1, ЕСТЬ ОПРЕДЕЛЕННОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ ТРУДА, И ОНИ ОБНАРУЖИВАЮТ РАЗЛИЧНЫЕ БАКТЕРИИ И ВИРУСЫ. ЧТОБЫ ПОНЯТЬ ИММУНОЛОГИЮ, НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО ЗАПОМИНАТЬ, КАКОЙ ИЗ РЕЦЕПТОРОВ ЗА ЧТО ОТВЕЧАЕТ. НЕПЛОХО ЗАПОМНИТЬ, ЧТО TLR4 (ТОЛЛ-ПОДОБНЫЙ РЕЦЕПТОР 4) РАСПОЗНАЕТ ЭЛЕМЕНТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, КОТОРЫЕ НАЗЫВАЮТСЯ LPS (ЛИПОСАХАРИДЫ).

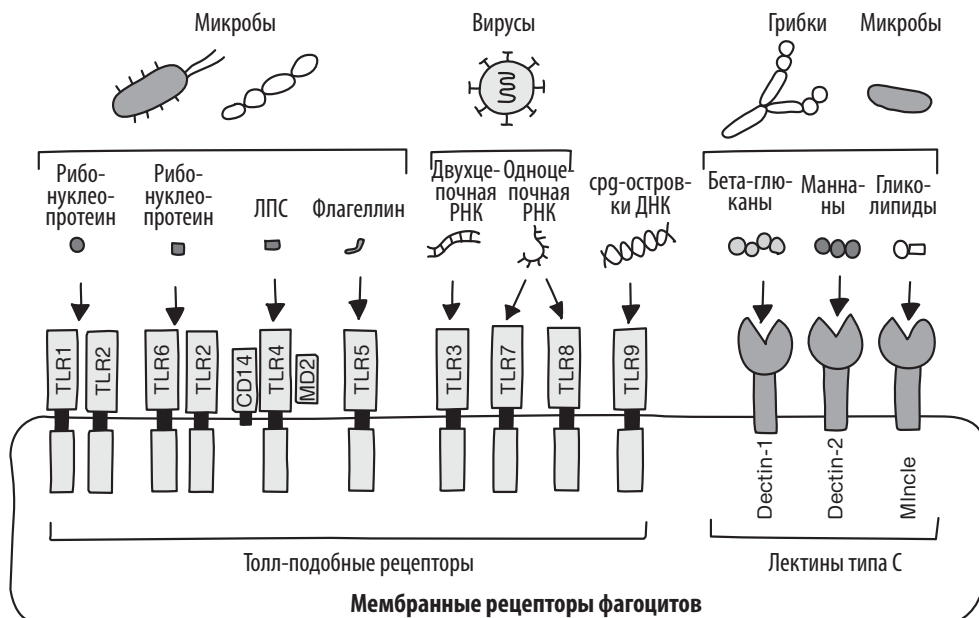


Рис. 3.1. Поверхность клеток, распознающая элементы патогенных организмов



КРОМЕ ЭТОГО, ИЗВЕСТНО НЕСКОЛЬКО ВИДОВ РЕЦЕПТОРОВ, КОТОРЫЕ НАЗЫВАЮТ ЛЕКТИНАМИ, ОНИ В ОСНОВНОМ РАСПОЗНАЮТ ГРИБКИ.



ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО ОНИ ЗАЦЕПЛЯЮТ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ ТОЛЛ-ПОДОБНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ, ЛЕКТИНАМИ И ПРОЧИМ, А ПОТОМ И СЪЕДАЮТ ИХ?



ЧАСТО ВОЗНИКАЕТ ТАКОЕ ОШИБОЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ, НО ЭТО НЕ ТАК. ОНИ НЕ ВЫНОСЯТ РЕШЕНИЕ, НУЖНО ЭТО ЕСТЬ ИЛИ НЕТ. ИХ РОЛЬ – ЭТО ОБНАРУЖИТЬ И ПОДАТЬ СИГНАЛ ТРЕВОГИ.

Внутриклеточные рецепторы



ИТАК, НАПОСЛЕДОК ПЕРЕИДЕМ К ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ РЕЦЕПТОРАМ. ИХ ПРОИЗВОДЯТ МНОГИЕ КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА. КОГДА В КЛЕТКУ ПОПАДАЮТ БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ И ДРУГИЕ ПАТОГЕНЫ, В ЦИТОПЛАЗМУ ПОПАДАЮТ МОЛЕКУЛЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ПРОДУКТОМ ТАКИХ ПАТОГЕНОВ. РЕЦЕПТОРЫ ЭТО ОБНАРУЖИВАЮТ.



ЭТО СРОДНИ СЕНСОРУ, КОТОРЫЙ РАСПОЗНАЕТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВОРОВ В ДОМ?



Внутренние рецепторы клеток организма



ДА, ТАК ОНО И ЕСТЬ. СРЕДИ НИХ ЕСТЬ Nod-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (NOD-like receptor, NLR), Rig-I-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (RIG-I-like receptor, RLR) И ДРУГИЕ (рис. 3.2). МОЛЕКУЛЫ СЕМЕЙСТВА NOD-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОСНОВНОМ ДЕЙСТВУЮТ КАК ДАТЧИКИ КОМПОНЕНТОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, У МЛЕКОПИТАЮЩИХ ИЗВЕСТНО БОЛЕЕ 20 ИХ ТИПОВ. БЛАГОДАРЯ РАЗНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ ОНИ СПОСОБНЫ ОБНАРУЖИВАТЬ РАЗНЫЕ ПАТОГЕНЫ. КРОМЕ ТОГО, ЭТИ МОЛЕКУЛЫ МОГУТ ОБРАЗОВЫВАТЬ СЛОЖНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ТАКИЕ КАК СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И ИНФЛАМАСОМЫ (inflammasome). МОЛЕКУЛЫ СЕМЕЙСТВА Rig-I-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ СЛУЖАТ В КАЧЕСТВЕ ДАТЧИКОВ ОБНАРУЖЕНИЯ ВИРУСНОЙ РНК И ДНК В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТКИ.

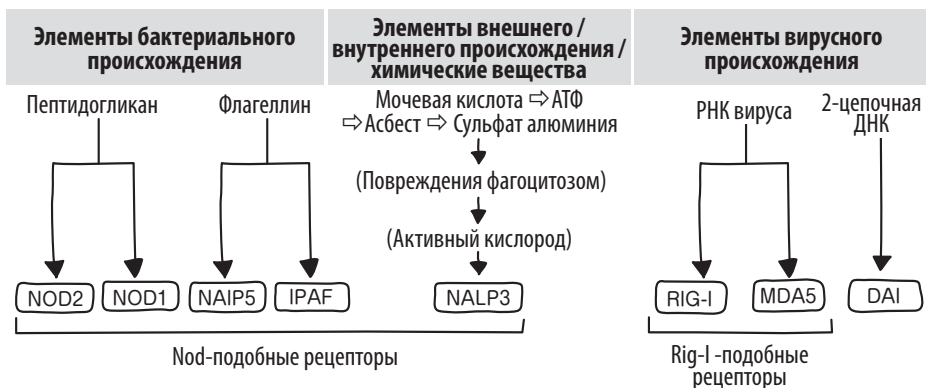


Рис. 3.2. Распознавание элементов болезнетворных организмов внутриклеточными рецепторами



НИЧЕГО СЕБЕ, КАК МНОГО ВИДОВ!

Обнаружение сигналов опасности, которые подают собственные клетки



ЕСТЬ ЕЩЕ ОДНО ВАЖНОЕ ЯВЛЕНИЕ. НЕКОТОРЫЕ ИЗ ЭТИХ РЕЦЕПТОРОВ, КОТОРЫЕ РАСПОЗНАЮТ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ, ИСПОЛЗУЮТСЯ И ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОТКЛОНЕНИЙ, ПРОИСХОДЯЩИХ В СОБСТВЕННЫХ КЛЕТКАХ.



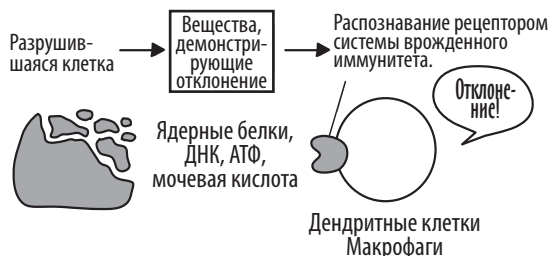
ОТКЛОНЕНИЯ... КАКИЕ, НАПРИМЕР?



КОГДА КЛЕТКА УМИРАЕТ ИЛИ ПРОИСХОДИТ РАЗРЫВ ТКАНИ, ИЗ ЦИТОПЛАЗМЫ ВЫСВОБОЖДАЮТСЯ РАЗЛИЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ. НАПРИМЕР, ЯДЕРНЫЕ БЕЛКИ (К ПРИМЕРУ, HMGВ1), ДНК, АТФ (АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ), МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ПРОЧЕЕ. ЭТИ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В СОВОКУПНОСТИ НАЗЫВАЮТСЯ ДИСТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ ПАТТЕРНАМИ*.



СУЩЕСТВУЮТ ЛИ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ТАКИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАТТЕРНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ?



**Обнаружение аномальной ситуации
врожденным рецептором иммунной системы**



СРЕДИ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ЛЕКТИНОВ ЕСТЬ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ ПО СОВМЕСТИТЕЛЬСТВУ ВЫПОЛНЯЮТ ЭТУ ФУНКЦИЮ. НЕКОТОРЫЕ ИЗ NOD-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ МОЛЕКУЛАМИ, КОТОРЫЕ СПЕЦИАЛИЗИРУЮТСЯ НА ОБНАРУЖЕНИИ СИГНАЛОВ О ПОВРЕЖДЕНИЯХ, ТАКИЕ КАК МОЛЕКУЛА NALP3. NALP3 НЕ ТОЛЬКО ВОСПРИНИМАЕТ СВЯЗАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЛЕКУЛЫ, ТАКИЕ КАК МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И АТФ, НО ТАКЖЕ И ЭЛЕМЕНТЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ТАКИЕ КАК КРЕМНИЕВАЯ КИСЛОТА И АСБЕСТ.



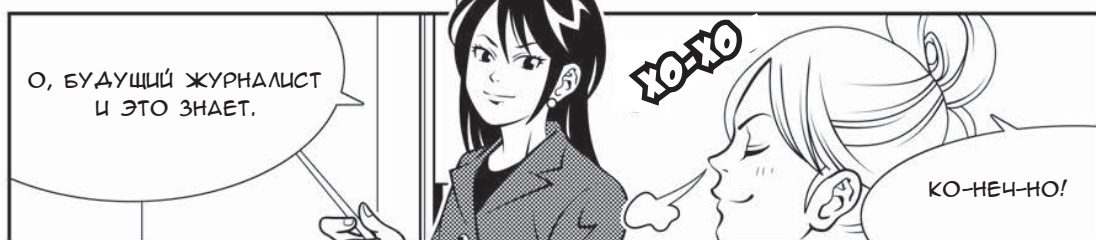
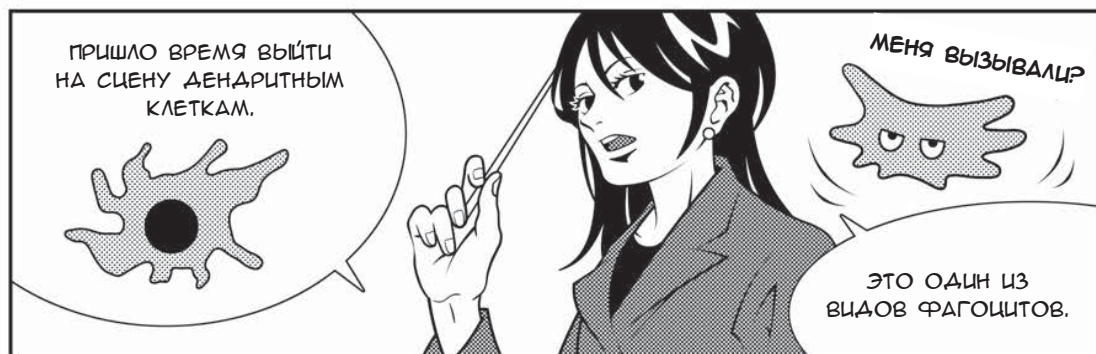
ПОЧЕМУ ОДНА МОЛЕКУЛА МОЖЕТ ОБНАРУЖИТЬ ТАК МНОГО РАЗНОГО?



В СЛУЧАЕ С NALP3 СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ЭТИ МОЛЕКУЛЫ НЕ РАСПОЗНАЮТ ЭТИ ЭЛЕМЕНТЫ НЕПОСРЕДСТВЕННО, А РЕАГИРУЮТ НА СТРЕСС, КОТОРЫЙ ИСПЫТЫВАЮТ ФАГОЦИТЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ФАГОЦИТОЗА ЭТИХ ЭЛЕМЕНТОВ. НЕЗАВИСИМО ОТ ТОГО, КАКИМ ОБРАЗОМ БЫЛО ОБНАРУЖЕНО ОТКЛОНЕНИЕ, ПОДАЕТСЯ СИГНАЛ ТРЕВОГИ. В ЧАСТНОСТИ, ПРОИСХОДИТ ВЫБРОС РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ.

* Молекулярные структуры, связанные с повреждением (DAMP).

3.5. СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ ВРОЖДЕННЫМ И ПРИОБРЕТЕННЫМ ИММУНИТЕТАМИ



ДА УЖ, ДО-
ВОЛЬНО ПРИ-
ЧУДЛИВАЯ У НИХ
ФОРМА.

ЧТО?

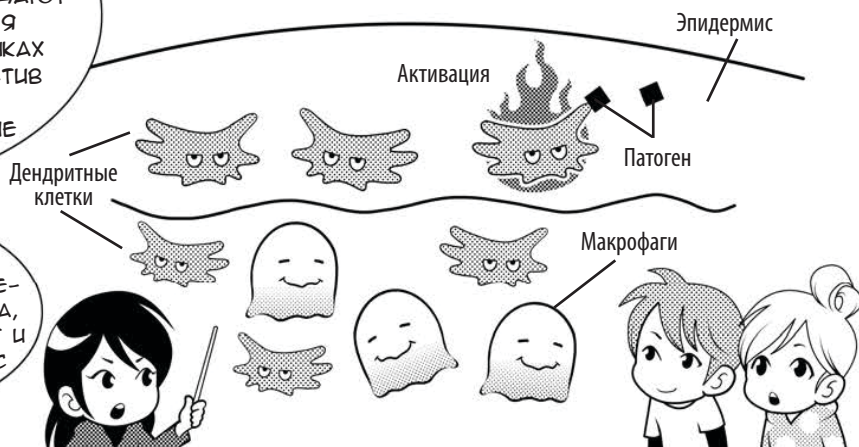
ДЕЙСТВИТЕЛЬНО.
НО НЕ СТОИТ СУ-
ДИТЬ ПО ВНЕШНЕМУ
ВИДУ. ЭТИ КЛЕТКИ
НЕСУТ НАСТОЛЬКО
ВАЖНУЮ МИССИЮ,
ЧТО ДАЖЕ СТАЛИ
ПРЕДМЕТОМ ДЛЯ
ПОЛУЧЕНИЯ НОБЕ-
ЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ.

Я ОБЪЯСНЮ
ЭТО НА
СХЕМЕ.

ВНАЧАЛЕ ДЕНДРИТНЫЕ
КЛЕТКИ ТАК ЖЕ, КАК
И МАКРОФАГИ, ВЫЖИДАЮТ
УДОБНОГО СЛУЧАЯ
В СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ
И ЭПИДЕРМИСЕ, ВЫПУСТИВ
ПРИ ЭТОМ РАЗНЫЕ
ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ
РЕЦЕПТОРЫ.

КОГДА
ПРОИСХОДИТ ПРО-
НИКНОВЕНИЕ БОЛЕЗНЕ-
ТВОРНОГО ОРГАНИЗМА,
ОНИ ЕГО РАСПОЗНАЮТ И
ЗАПУСКАЮТ ПРОЦЕСС
АКТИВАЦИИ.

Дендритные клетки находятся в полной готовности
в эпидермисе и слизистых оболочках.

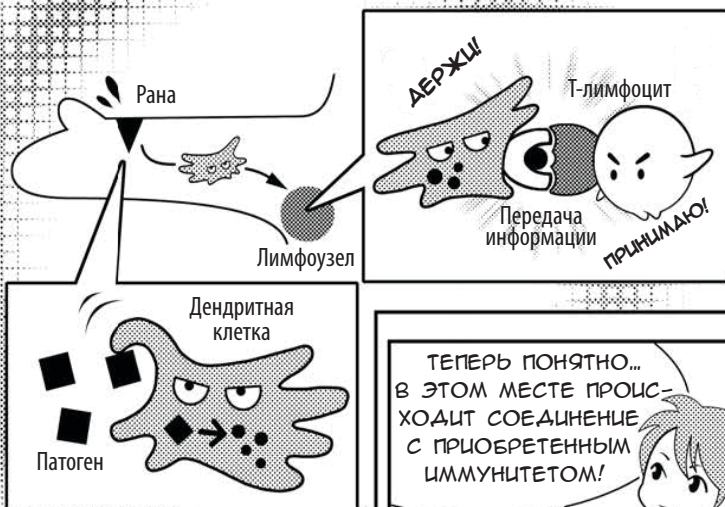


ДАЛЕЕ АКТИВИРОВАННЫЕ
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ПО
ЛИМФОТОКУ ДОСТИГАЮТ
ЛИМФОУЗЛА.

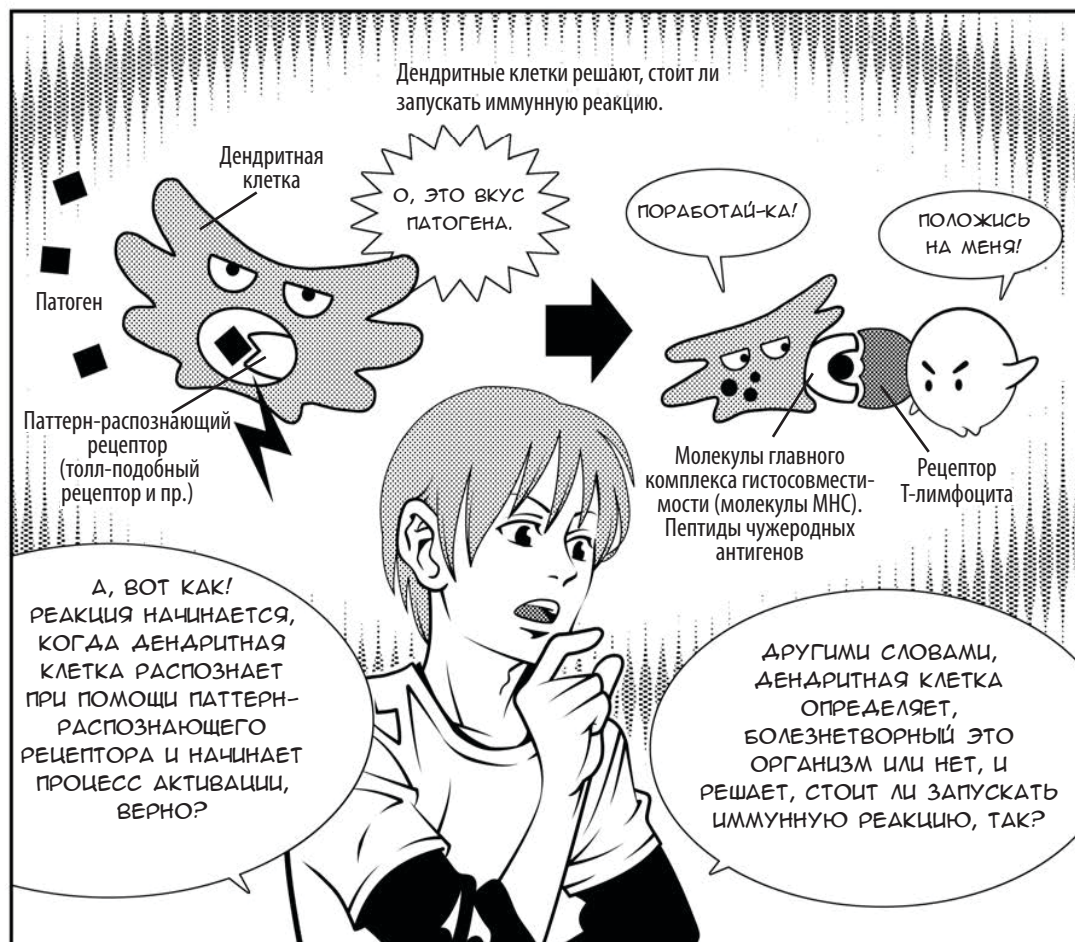
ОЧЕНЬ
ВАЖНО!!!

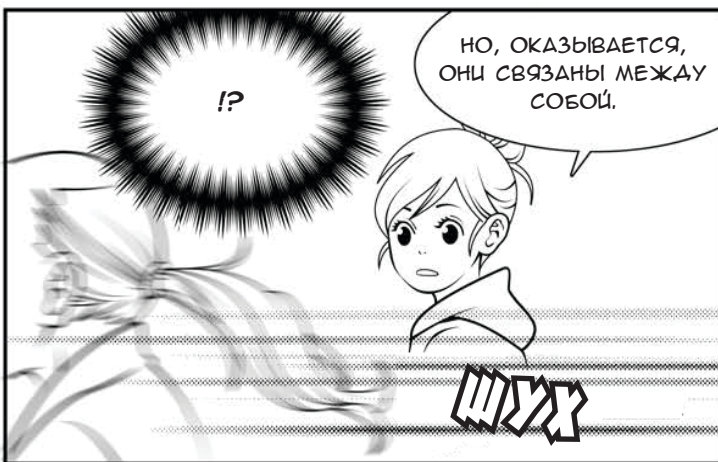
ДАЛЕЕ
ОНА ПРОИЗВОДИТ
ПРЕЗЕНТАЦИЮ АНТИГЕНА
ПАТОГЕННОГО МИКРООРГА-
НИЗМА Т-ЛИМФОЦИТУ. ПОСЛЕ
ЭТОГО ЗАПУСКАЕТСЯ АНТИ-
ГЕН-СПЕЦИФИЧНАЯ ИММУННАЯ
РЕАКЦИЯ.

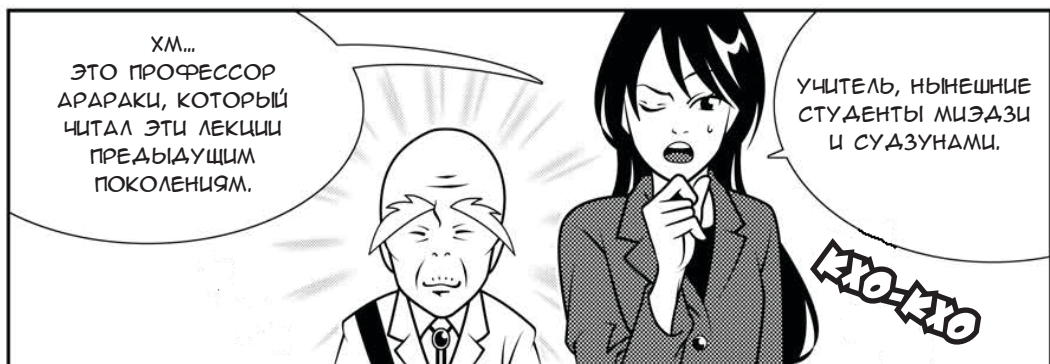
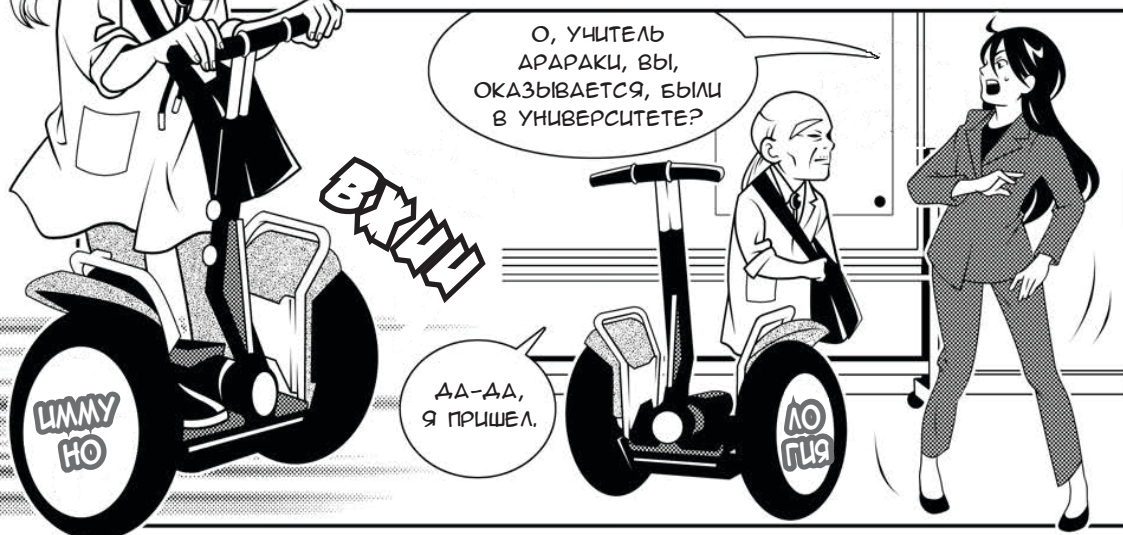
Дендритная клетка осуществляет миграцию
в лимфоузел, после того как произошёл про-
цесс фагоцитоза болезнетворного организма.

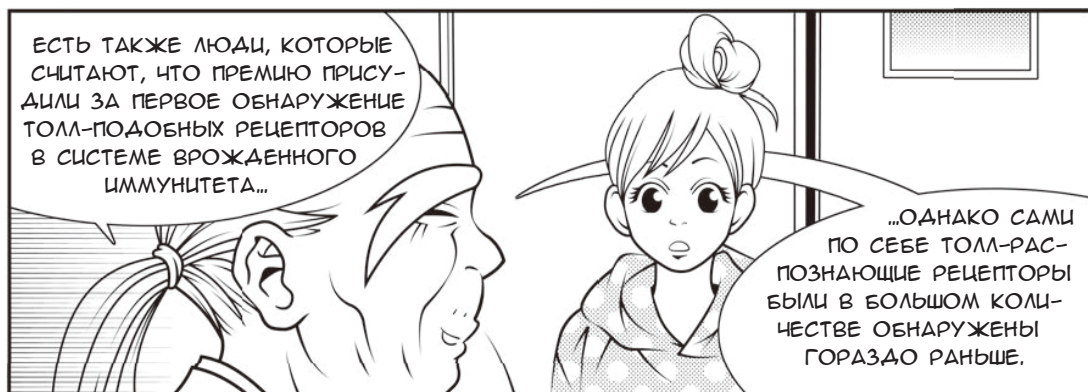
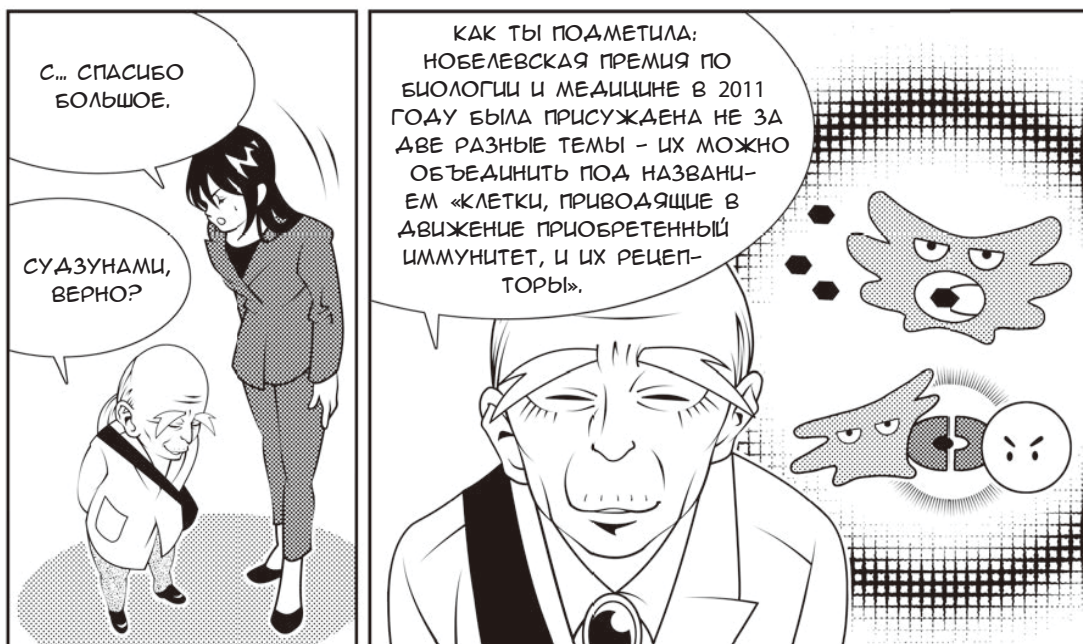


ТЕПЕРЬ ПОНЯТНО...
В ЭТОМ МЕСТЕ ПРОИ-
СХОДИТ СОЕДИНЕНИЕ
С ПРИОБРЕТЕННЫМ
ИММУНИТЕТОМ!









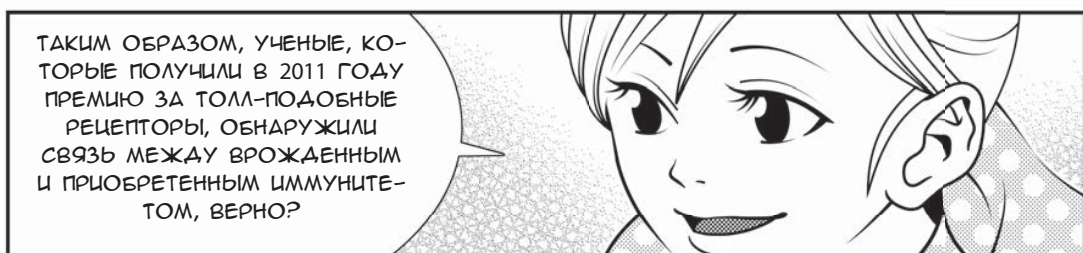


ПРАВДА?
Я ДУМАЛА, ЭТО
БЫЛО ПЕРВОЕ
ОБНАРУЖЕНИЕ...



ЛЕКТИН И ДРУГИЕ
РЕЦЕПТОРЫ ФАГОЦИ-
ТОВ БЫЛИ ИЗВЕСТНЫ
ЗАДОЛГО ДО ПРИ-
СУЖДЕНИЯ ПРЕМИИ.

А ОТКРЫТИЕ ТОЛЛ-
ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ПОЛУЧИЛО НОБЕЛЕВСКУЮ
ПРЕМИЮ ПОТОМУ, ЧТО
ПРИВЕЛО К ОБНАРУЖЕНИЮ
СВЯЗИ С ПРИОБРЕТЕННЫМ
ИММУНИТЕТОМ.



ТАКИМ ОБРАЗОМ, УЧЕНЫЕ, КО-
ТОРЫЕ ПОЛУЧИЛИ В 2011 ГОДУ
ПРЕМИЮ ЗА ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ
РЕЦЕПТОРЫ, ОБНАРУЖИЛИ
СВЯЗЬ МЕЖДУ ВРОЖДЕННЫМ
И ПРИОБРЕТЕННЫМ ИММУНИТЕ-
ТОМ, ВЕРНО?



МММ...
ЭТО ТОЖЕ НЕ СОВСЕМ ВЕРНО.
ВСЕ ИММУНОЛОГИ ИЗДАВНА ЗНАЛИ
О ТОМ, ЧТО НУЖЕН АДЪЮВАНТ,
ЧТОБЫ ПРОБУДИТЬ АНТИТЕЛА.

УЧЕНЫЕ, ПОЛУЧИВШЕ
ПРЕМИЮ ЗА ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ
РЕЦЕПТОРЫ, МОЖНО СКАЗАТЬ,
ИДЕНТИФИЦИРОВАЛИ МОЛЕКУЛЫ,
СУЩЕСТВОВАНИЕ КОТОРЫХ БЫЛО
ПРЕДСКАЗАНО РАНЕЕ.



ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ, БЫЛ
ТАКОЙ ЧЕЛОВЕК, КОТОРОГО
ЗВАЛИ ЧАРЛИ...

ОН ЗАДОЛГО ДО ЭТОГО
ПРЕДСКАЗАЛ ТЕОРЕТИЧЕСКИМ
ПУТЕМ СУЩЕСТВОВАНИЕ ПАТТЕРН-
РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ.
А ТАКЖЕ ПЕРВЫМ ОТКРЫЛ
ТОМ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, НО...

Чарльз Джейнуэй
(1943–2003, США)

ВОТ КАК? НО ОН
ВЕДЬ НЕ СТАЛ
ЛАУРЕАТОМ?

ПОТОМУ ЧТО
УЖЕ БЫЛ НА
ТОМ СВЕТЕ...

ЕСЛИ Б ОН БЫЛ ЖИВ,
ТО БЕЗ СОМНЕНИЯ,
ПОЛУЧИЛ БЫ ЕЕ...

УЧИТЕЛЬ...

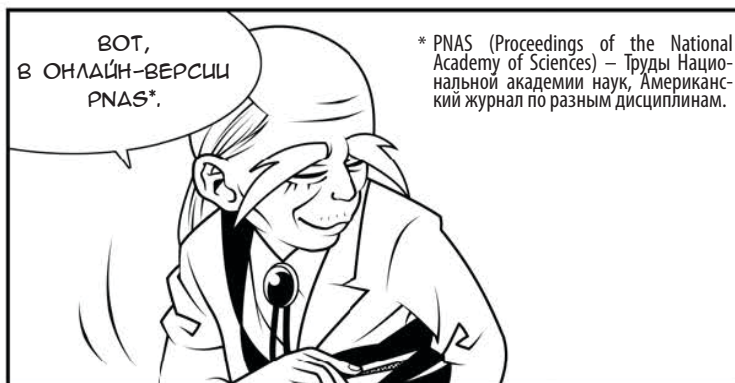
НЕДАВНО ПО-
ЯВИЛАСЬ СТАТЬЯ,
ПОХОЖАЯ НА ТЕМУ
ТВОЕГО ИССЛЕДО-
ВАНИЯ, ТЫ ВЦЕЛА?

ЧТО-О?!
В КАКОМ
ЖУРНАЛЕ?

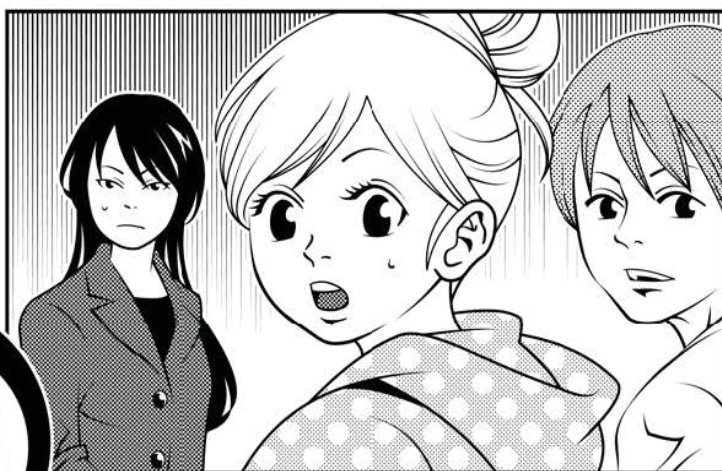
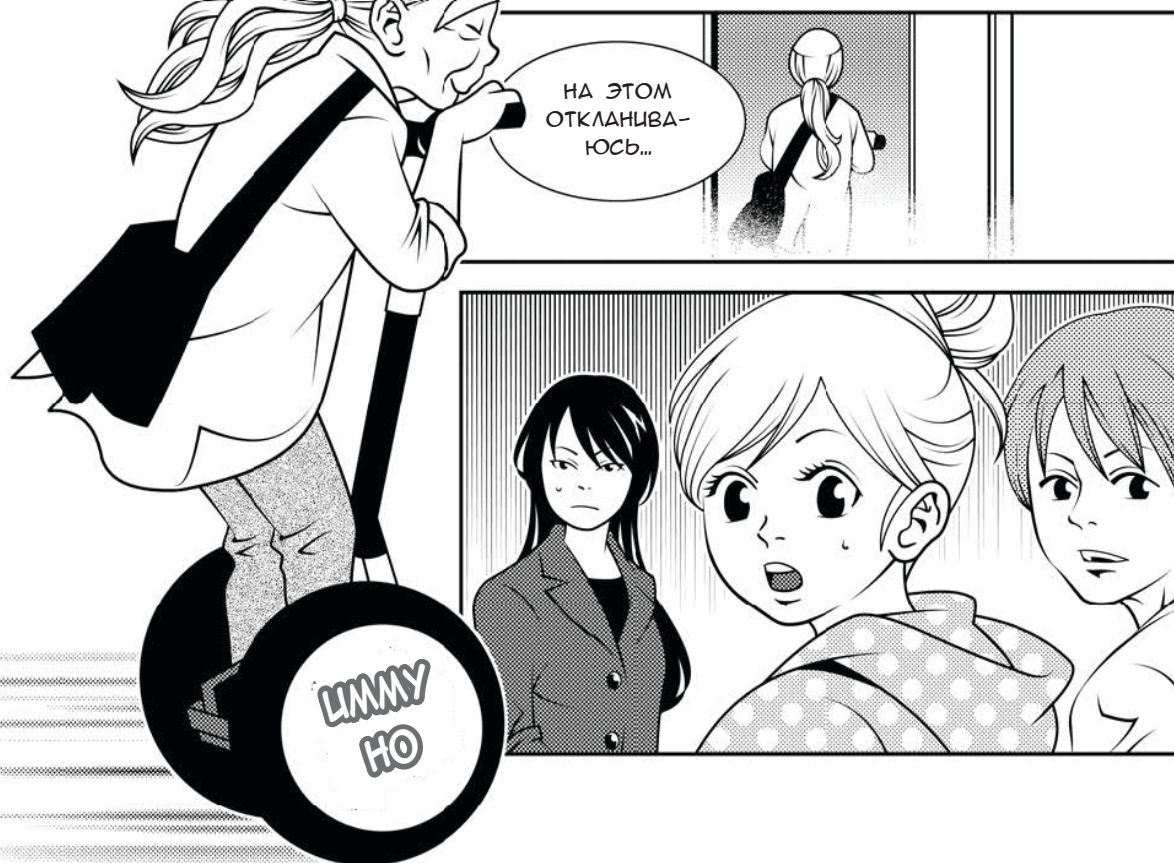
КСТАТИ,
ТОКУ.

А...
АА?!

УХ
УХ

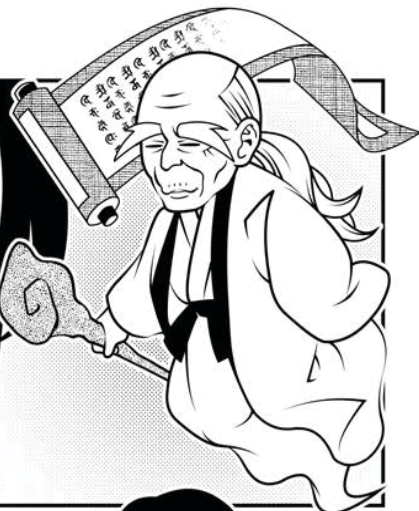


* PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences) – Труды Национальной академии наук, Американский журнал по разным дисциплинам.



ИЗ-ЗА ТАКОГО ОБЛИКА НЕКОТОРЫЕ НАЗЫВАЮТ ЕГО ДАОСКИМ ОТШЕЛЬНИКОМ ОТ ИММУНОЛОГИИ, НО НЕ ПОХОЖЕ, ЧТОБЫ ОН ПЫТАЛСЯ ОДНИМ ТУМАНОМ.

У НЕГО ВСЕ ЕЩЕ ЕСТЬ ЛАБОРАТОРИЯ В КАКОМ-ТО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ, КОТОРУЮ ОН СОДЕРЖИТ НА ПОЖЕРТВОВАНИЯ ОТ ПРОВОДИМЫХ ЛЕКЦИЙ, К ТОМУ ЖЕ ОН ИМЕЕТ СВОЙ СОБСТВЕННЫЙ БИЗНЕС, ГДЕ АКТИВНО ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ.



ОБЫЧНО, КОНЕЧНО, ОН НЕ ЧИТАЕТ «ТРУДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК».

НО ДАЖЕ ПРОФЕССОР ТАКАХАРА ИСПЫТЫВАЕТ ПЕРЕД НИМ НЕКОТОРЫЙ ТРЕПЕТ.

ТЫ ЧИТАЛ ЭТО?
А ЭТО?...
А ЭТО?



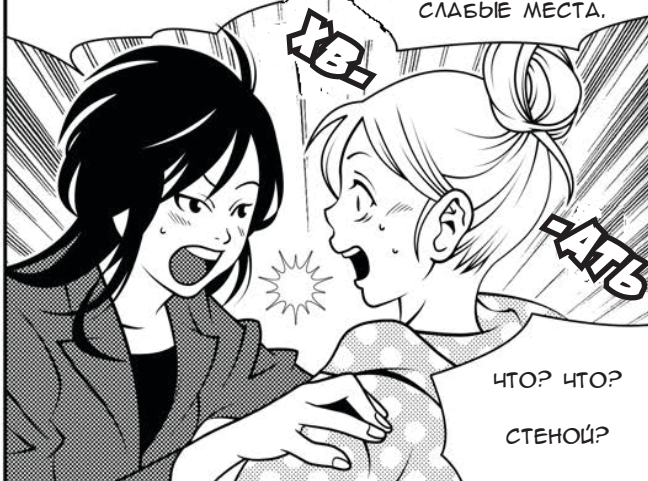
С НИМ МОЖНО ПОСПОРИТЬ НА НАУЧНЫЕ ТЕМЫ, И ЗА ЭТО НАДО БЫТЬ БЛАГОДАРНЫМ, НО...



КАКАЯ-ТО ПРИЯТНАЯ ДУРА ОТ НЕГО ИСХОДИТ... ХОТЕЛОСЬ БЫ ЕЩЕ ПОСЛУШАТЬ ЕГО РАССКАЗЫ...

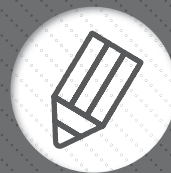
ЭТО ЗАМЕЧАТЕЛЬНО!
В СЛЕДУЮЩИЙ РАЗ
ТЫ, СЯЗУНАМИ,
БУДЕШЬ СТЕНОЙ!

ОДНАКО УЧИТЕЛЬ ПОЯВЛЯЕТСЯ И ИСЧЕЗАЕТ НЕОЖИДААННО, ПОЭТОМУ НЕЛЬЗЯ ПОКАЗЫВАТЬ СВОИ СЛАБЫЕ МЕСТА.



ЧТО? ЧТО?
СТЕНОЙ?





❖ 0 системе комплемента

Комплемент играет важную роль в иммунном ответе. Молекулы, участвующие в системе реакций комплемента, в совокупности называются *комплементом*. Известны сложные пути реакции с участием многих молекул, но здесь мы рассмотрим их очень упрощенно (рис. 3.3).

Для реакции комплемента важно, чтобы на поверхности мишени, такой как безвредный организм, образовалась молекула, называемая C3-конвертазой. Для того чтобы это произошло, есть три пути. Первый – это путь, который начинается с соединения антител с безвредными организмами. С точки зрения эволюции, этот путь более поздний, соответствует «классическому пути». Второй – лектиновый путь, который начинается с присоединения молекул лектина, распознающих посторонние объекты. Маннозосвязывающий лектин (MBL) или фиколин связывается с паттернами олигосахаридов на патогенных организмах. Третий путь называется «альтернативным» и начинается с соединения C3b, полученного из C3 в сыворотке крови, с патогеном напрямую.

Теперь рассмотрим, что произойдет в результате такого связывания. Существует три вида работы системы. Во-первых, сама молекула комплемента, которая прикрепляется, действует как опсонин, который способствует фагоцитозу фагоцитарными клетками. С этой целью фагоцитарные клетки выпускают рецепторы комплемента. Второй вид работы системы заключается в том, чтобы одну за другой вызвать другие молекулы комплемента и запустить цепную реакцию, с тем чтобы в конечном итоге проделать отверстия и повредить мембрану патогена. Третий вид работы – это стимулирование воспалительной реакции путем улучшения сосудистой проницаемости и активации тучных клеток, посредством фрагментов молекул комплемента, которые образовались в ходе цепной реакции.

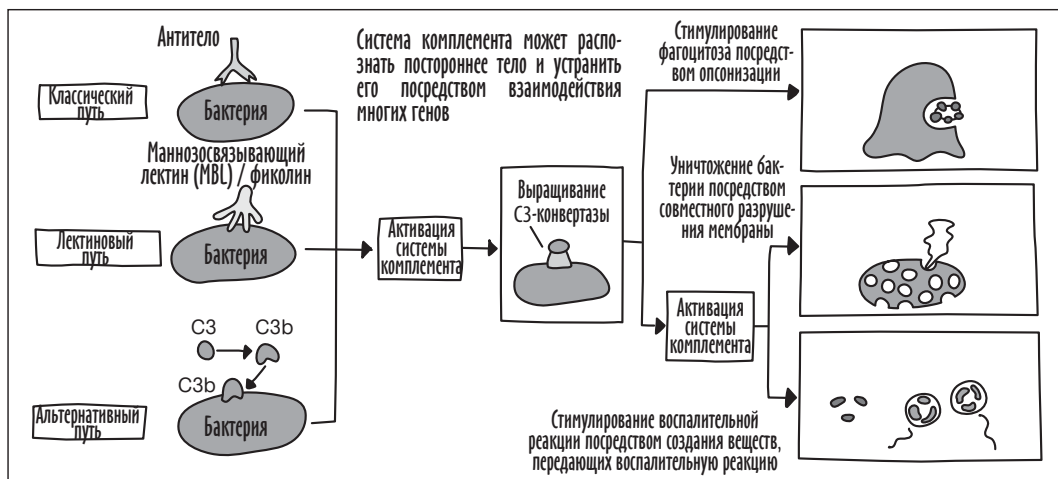


Рис. 3.3. Пути реакции системы комплемента и ее работа

❖ Интерферон

Интерферон (IFN) представляет собой тип цитокина, ключевую молекулу противовирусных реакций. У позвоночных он занимает важную позицию и является ключом к процессам врожденного и приобретенного иммунитета. Различные клетки в организме, включая фагоцитарные клетки и эпителиальные клетки, производят интерферон. Он действует на различные клетки, чтобы индуцировать экспрессию молекул, которые ингибируют репликацию вируса, такие как индуцирование активации различных иммунных клеток. Кроме того, действуя на инфицированные вирусом клетки, продвижение антигенпредставляющей способности облегчает уничтожение Т-киллеров.

Активированные фагоциты продуцируют IFN α , фибробласты и эпителиальные клетки продуцируют IFN β , а IFN α и IFN β вместе называются IFN типа I. Т-клетки и NK-клетки продуцируют IFN γ . IFN γ классифицируется как IFN типа II. И тип I, и тип II проявляют противовирусное действие, но тип II имеет функцию активирования системы иммунитета более эффективно и эффективен для фагоцитарных клеток, Th1-клеток (см. стр. 172), В-клеток.

❖ У беспозвоночных животных только врожденный иммунитет

Только позвоночные имеют приобретенную иммунную систему, а количество их видов составляет лишь несколько процентов от всего животного мира. Большинство беспозвоночных имеет только врожденную иммунную систему (рис. 3.4).

Механизм врожденной иммунной системы беспозвоночных в основном такой же, как и механизм, изученный нами до настоящего момента. Бактерицидное действие достигается антимикробными пептидами, лизоцимом и пр. и наблюдается в широких кругах животного мира – от насекомых до человека. Эти антимикробные молекулы в большом количестве содержатся в слизи, выделяемой на поверхность тела, и в кишечном тракте. С-реактивный белок также широко применяется. Лектины тоже можно наблюдать часто, они способствуют агглютинации патогенов непосредственно или фагоцитоза фагоцитарными клетками.

Иглокожие и хордовые обладают развитой системой комплемента. Широко распространены в животном мире и такие механизмы системы распознавания, как толл-подобные рецепторы и лектины типа C. Однако RIG-I подобные рецепторы, интерферон и пр. никогда не встречаются у беспозвоночных.

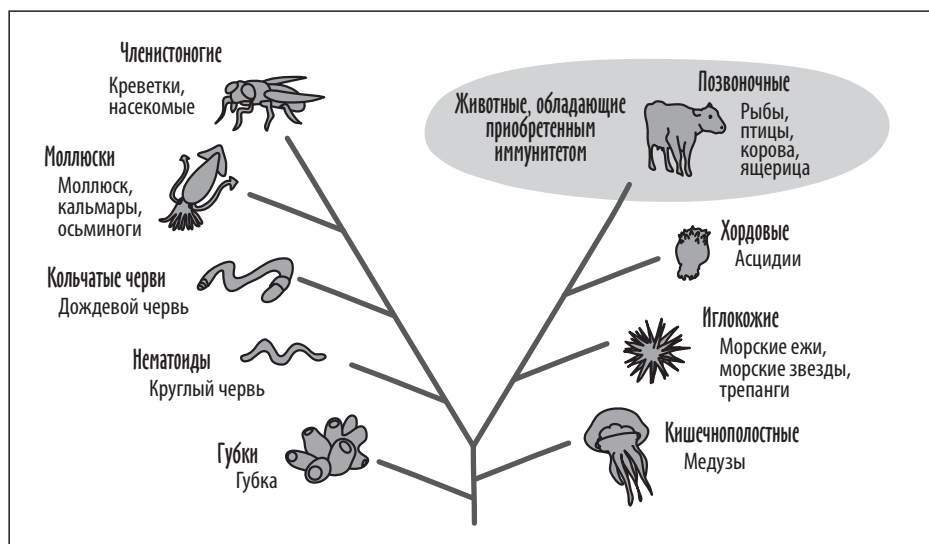


Рис. 3.4. Древовидная диаграмма иммунной системы

❖ Система приобретенного иммунитета у миног

Миноги и другие рыбы, которые относятся к бесчелюстным, являются самым низким классом позвоночных, и считается, что у них нет приобретенной иммунной системы, поскольку у них нет генов Т-клеточных рецепторов и антител. Однако в 2004 году было выявлено, что у них есть собственная приобретенная иммунная система, что очень удивило исследователей. Молекула, называемая **варибельным лимфоцитарным рецептором (VLR)**, действует как рецептор антигена (рис. 3.5). Гены VLR создают разнообразие, в отличие от рецепторов Т-клеток и генов антител. Совсем недавно также было обнаружено, что среди клеток, которые производят VLR, существуют клетки, которые похожи на Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

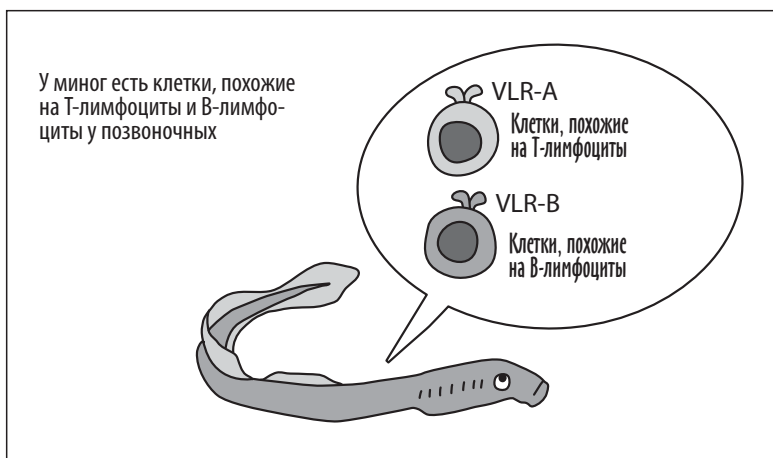


Рис. 3.5. Уникальная система приобретенного иммунитета у миног

ГЛАВА

4

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО

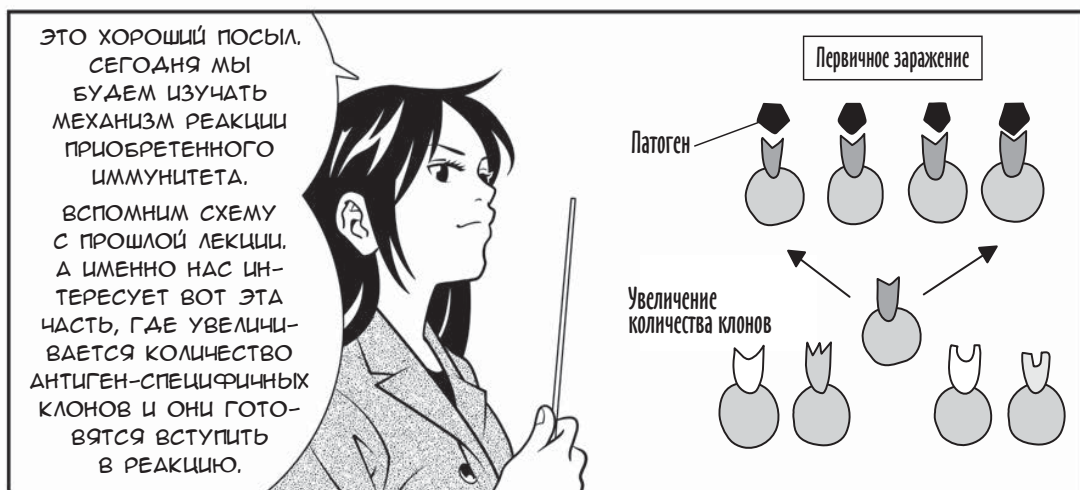
ЗАЕСЬ НАС ЖДЕТ
КУЛЬМИНАЦИЯ



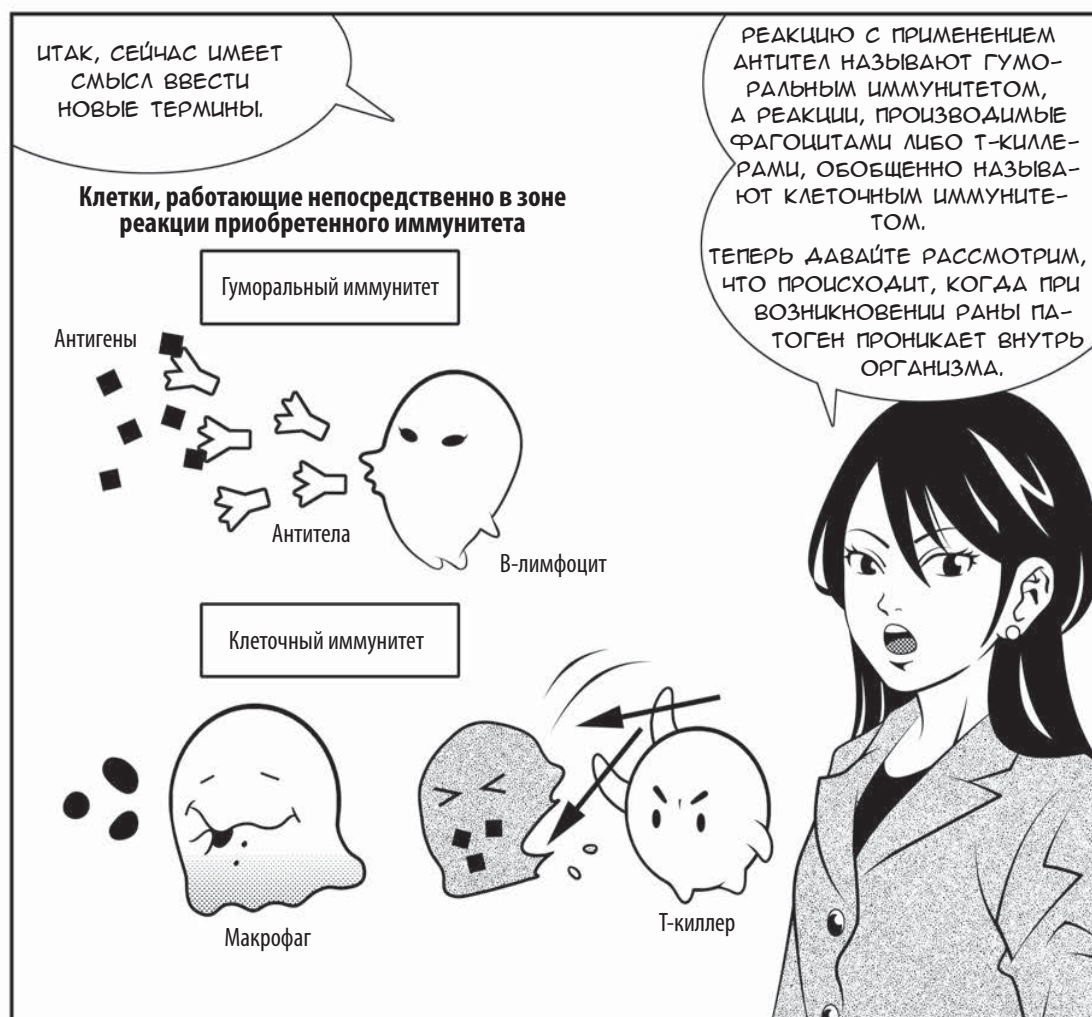
Лекция 4

Июнь — Студенты перешли к сути курса лекций.

4.1. УЧАСТНИКИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ







Ч.2. СОВМЕСТНАЯ РАБОТА КЛЕТОК

я - ПОМОЩНИК!



Клетка Т-хелпера

ТААААМ

ЕГО НАЗЫВАЮТ ХЕЛПЕРОМ (от англ. «помощник») НЕ ПРОСТО ТАК - ЕГО РАБОТА - ПОДДЕРЖИВАТЬ МОРАЛЬНЫЙ ДУХ ИММУННЫХ КЛЕТОК.

ИТАК, ЗДЕСЬ ПОЯВЛЯЕТСЯ НОВОЕ ЛИЦО - Т-ХЕЛПЕР - НУЖНАЯ ДЛЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА КЛЕТКА.

Макрофаг

ВОТ И СОБРАЛИСЬ ВСЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛИЦА. МИЗАЗИ, ТЫ МОЖЕШЬ ОБЪЯСНИТЬ, КАК ОНИ СВЯЗАНЫ ДРУГ С ДРУГОМ?

Дендритная клетка

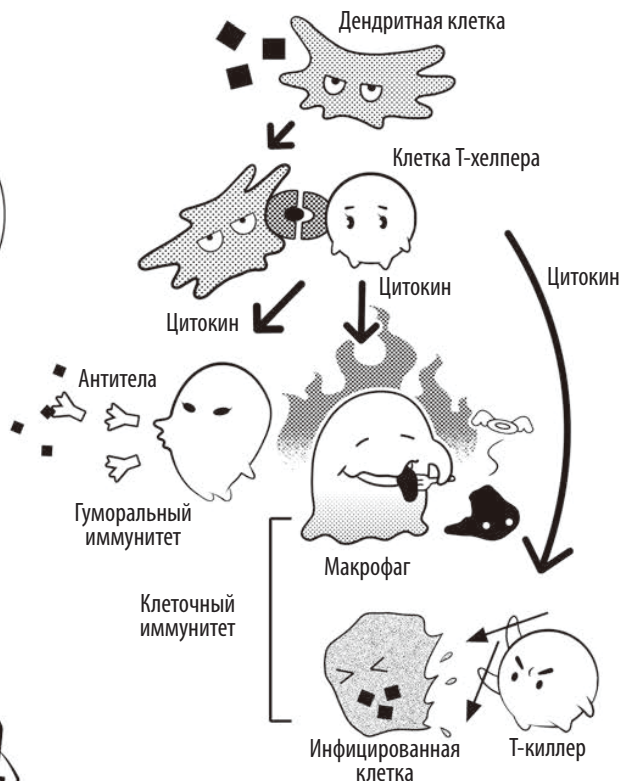
В-лимфоцит

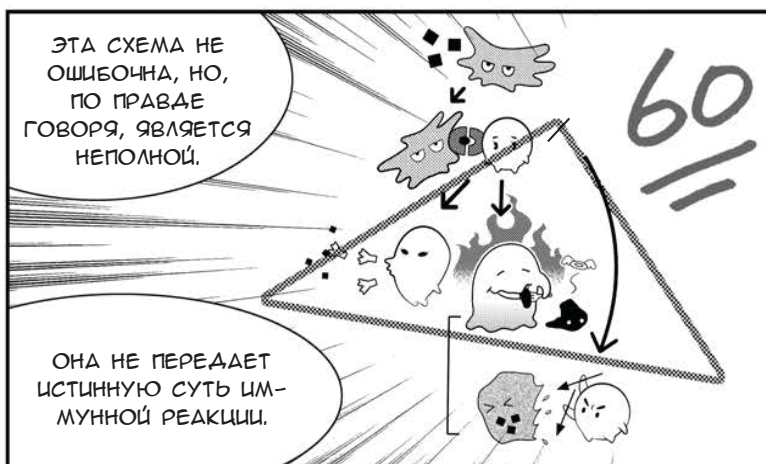
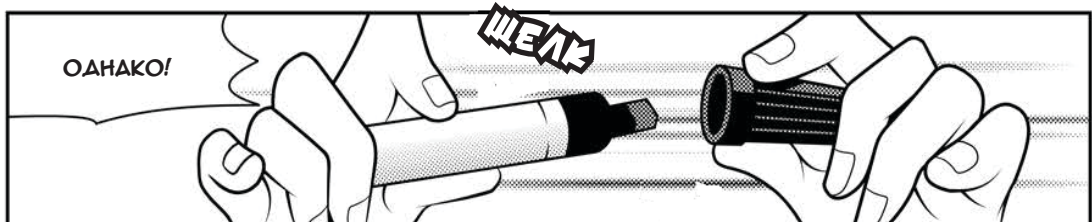
Т-киллер

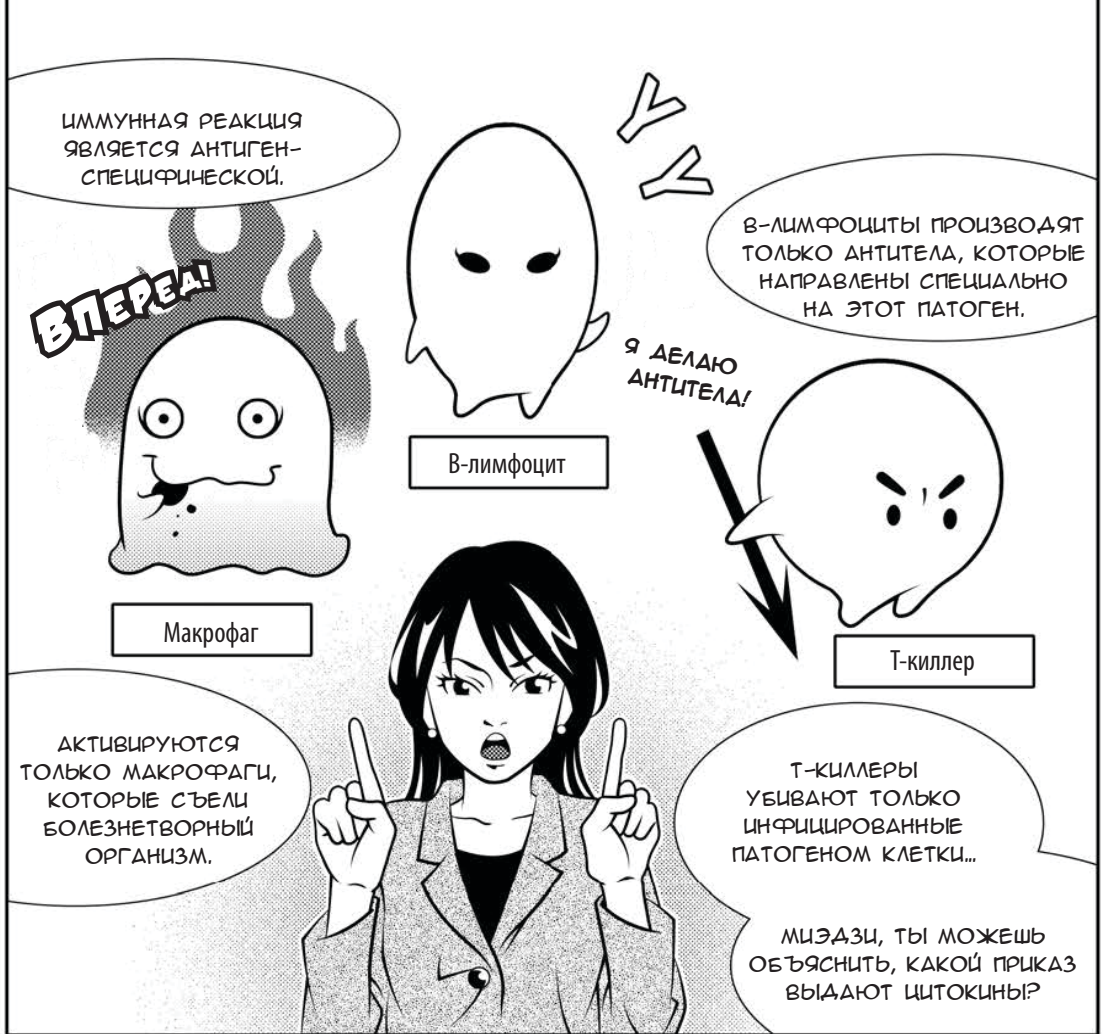
Т-хелпер

НАСКОЛЬКО Я УЗНАЛ ИЗ ДОМАШНИХ ЗАНЯТИЙ, В ОБЩИХ ЧЕРТАХ СХЕМА ДОЛЖНА ВЫГЛЯДЕТЬ ПРИМЕРНО ТАК.

КЛЕТКИ Т-ХЕЛПЕРОВ ВЫДАЮТ УКАЗАНИЯ, ВЫПУСКАЯ ЦИТОКИНЫ, НАСКОЛЬКО Я ПОМНЮ. НО ВОТ КАК НАЗЫВАЮТСЯ ЭТИ ЦИТОКИНЫ, Я ЗАБЫЛ...



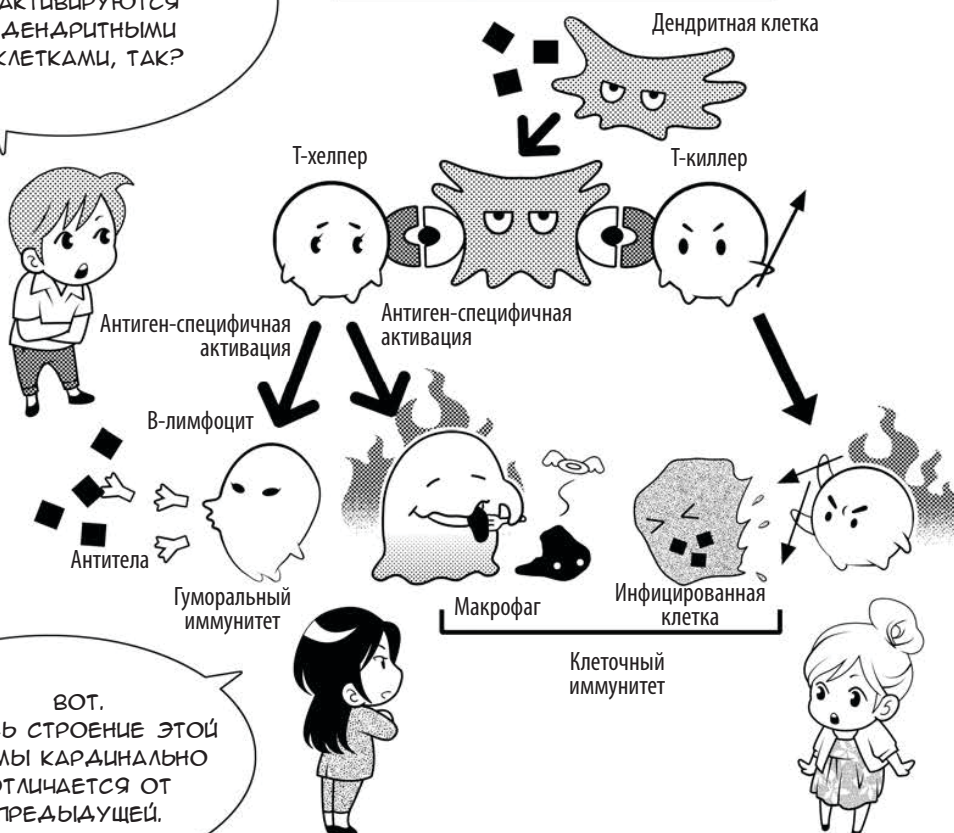




НЕТ, ЭТО НЕ ТАК УЖ
И СЛОЖНО.
НО ДЛЯ НАЧАЛА
ИСПРАВИМ
НАРИСОВАННУЮ
МИЭДЗИ СХЕМУ.

Упрощенная схема реакции
приобретенного иммунитета

ЧТО?
Т-КИЛЛЕРЫ
АКТИВИРУЮТСЯ
ДЕНДРИТНЫМИ
КЛЕТКАМИ, ТАК?



ВОТ.
ЗДЕСЬ СТРОЕНИЕ ЭТОЙ
СХЕМЫ КАРАЦИНАЛЬНО
ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ
ПРЕДЫДУЩЕЙ.

УЧИТЕЛЬ, В ЭТОЙ СХЕМЕ
ВМЕСТО СЛОВА «ЦИТОКИНЫ»
НАПИСАНО «АНТИГЕН-
СПЕЦИФИЧНАЯ АКТИВАЦИЯ»,
И МНЕ НЕ ОЧЕНЬ ПОНЯТНО,
ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ.

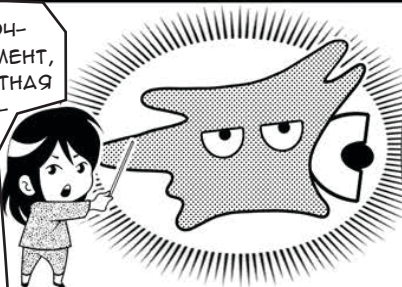
МММ..., НАВЕРНОЕ, ЭТА
СХЕМА СЛИШКОМ УПРО-
ЩЕННАЯ, НО ДЛЯ НАЧАЛА
ЕЕ СЛЕДУЕТ ХОРОШЕНЬ-
КО УСВОИТЬ, ПОСЛЕ
ЧЕГО МОЖНО ПЕРЕЙТИ
К СЛЕДУЮЩЕМУ.

ПОНЯТНО!

4.3. СИСТЕМА, ЗАПУСКАЮЩАЯ ПРОИЗВОДСТВО АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ ДЛЯ КОНКРЕТНОГО ПАТОГЕНА

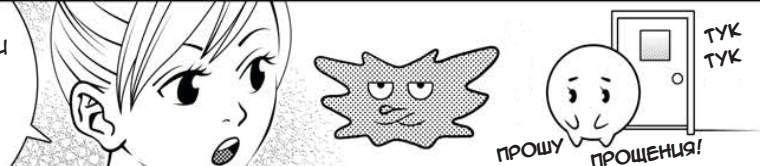
ИТАК, РАССМОТРИМ ОЧЕРЕДНОСТЬ ПОДРОБНЕЕ.

НАЧАЛЬНОЙ ТОЧКОЙ БУДЕТ МОМЕНТ, КОГДА ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА ПРОИЗВОДИТ ПРЕЗЕНТАЦИЮ АНТИГЕНА, ПРОИСХОДЯЩЕГО ОТ БОЛЕЗНЕТВОРНОГО ОРГАНИЗМА.



ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА ВХОДИТ В ЛИМФОУЗЕЛ И ОСТАНАВЛИВАЕТСЯ В ОПРЕДЕЛЕННОМ МЕСТЕ. ТУДА ОДИН ЗА ДРУГИМ ПРИХОДЯТ Т-ХЕЛПЕРЫ И ПРОВЕРЯЮТ, ПОДХОДИТ ЛИ ИХ Т-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР (ТСR) К МОЛЕКУЛЕ МНС С ПЕПТИДОМ, КОТОРЫЕ ВЫПУСКАЕТ ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА.

ВРОДЕ КАК Т-КЛЕТКИ ПРИХОДЯТ НА ПРОСЛУШИВАНИЕ?



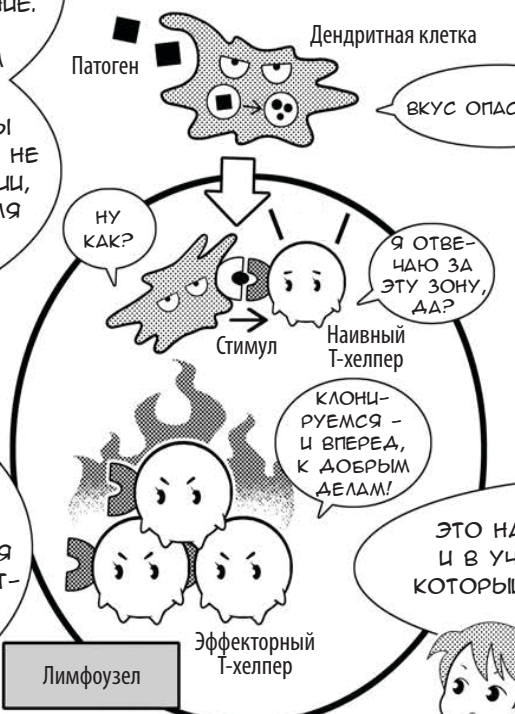
ПРОШУ ПРОЩЕНИЯ!

ПРИМЕРНО ТАК, И ОЧЕНЬ МАЛЕНЬКОЕ КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК Т-ХЕЛПЕРОВ МОЖЕТ ОСУЩЕСТВИТЬ ТАКОЕ СОЕДИНЕНИЕ. Т-ХЕЛПЕРЫ, КОТОРЫМ ЭТО УДАЛОСЬ, ПОЛУЧАЮТ СТИМУЛ И НАЧИНАЮТ АКТИВИРОВАТЬСЯ.

ТАКЖЕ ИСПОЛЬЗУЮТ ТЕРМИНЫ «НАИВНЫЕ КЛЕТКИ» ДЛЯ КЛЕТОК, НЕ ПРОШЕДШИХ ПРОЦЕСС АКТИВАЦИИ, И «ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ» ДЛЯ УЖЕ АКТИВИРОВАННЫХ.

ТАКЖЕ ЗАЕСЬ ПРОИСХОДИТ КЛОНИРОВАНИЕ - ЯВЛЕНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К ФЕНОМЕНУ «УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА КЛОНОВ». ПОСЛЕ КЛОНИРОВАНИЯ КЛЕТКИ НАЧИНАЮТ ИСКАТЬ ПАРТНЕРОВ, КОТОРЫМ ТРЕБУЕТСЯ ПОМОЩЬ.

Дендритные клетки активируют Т-хелперов



Патоген

Дендритная клетка

ВКУС ОПАСНОСТИ!

НУ КАК?

СТИМУЛ

НАИВНЫЙ Т-ХЕЛПЕР

Я ОТВЕЧАЮ ЗА ЭТУ ЗОНУ, АА?

КЛОНИРУЕМСЯ - И ВПЕРЕД, К ДОБРЫМ ДЕЛАМ!

ЭФФЕКТОРНЫЙ Т-ХЕЛПЕР

ЛИМФОУЗЕЛ

ПЕРИФЕРИЙНЫЕ ТКАНИ

ЭТО НАПИСАНО И В УЧЕБНИКЕ, КОТОРЫЙ Я ЧИТАЛ.

ДЛЯ НАЧАЛА ПОГОВОРИМ
О В-ЛИМФОЦИТАХ.

ПРИ- ВЕТ!

В-ЛИМФОЦИТ ВЫВОДИТ
НА ПОВЕРХНОСТЬ
МОЛЕКУЛУ АНТИТЕЛА
В КАЧЕСТВЕ СВОЕГО
РЕЦЕПТОРА.
ТЕПЕРЬ ПРЕДСТАВИМ,
ЧТО ЕСТЬ В-ЛИМФОЦИТ,
КОТОРЫЙ ВЫВЕЛ РЕЦЕПТОР,
ИМЕЮЩИЙ ВОЗМОЖНОСТЬ
СОЕДИНЯТЬСЯ С
АНТИГЕНАМИ ПАТОГЕННОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ.

КОГДА ЭТА КЛЕТКА
ВСТРЕЧАЕТ ФРАГМЕНТ
ПАТОГЕННОГО ОРГАНИЗМА,
ЭТОТ АНТИГЕН СОЕДИНЯЕТСЯ
РЕЦЕПТОРОМ В-ЛИМФОЦИТА.

В ЭТОТ МОМЕНТ
АКТИВАЦИИ НЕ
ПРОИСХОДИТ?

ЗАКУСОЧКА...

ОНИ НЕМНОГО АКТИВИРУЮТСЯ,
НО НЕДОСТАТОЧНО ДЛЯ ТОГО,
ЧТОБЫ ПРОИЗВОДИТЬ АНТИГЕНЫ.
ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ, БЫВАЮТ
И ПРЕЦЕДЕНТЫ,

КОГДА КЛЕТКА ПОЛУ-
ЧАЕТ СИЛЬНЫЙ ИМПУЛЬС
ПРИ СОЕДИНЕНИИ СО СПЕ-
ЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНОМ И
НАЧИНАЕТ ДАЖЕ ПРОИЗВО-
ДИТЬ АНТИТЕЛА (стр. 159),
НО В ДАННОМ СЛУЧАЕ ПРИ-
НИМАТЬ ЭТО ВО ВНИМА-
НИЕ НЕ СТОИТ.

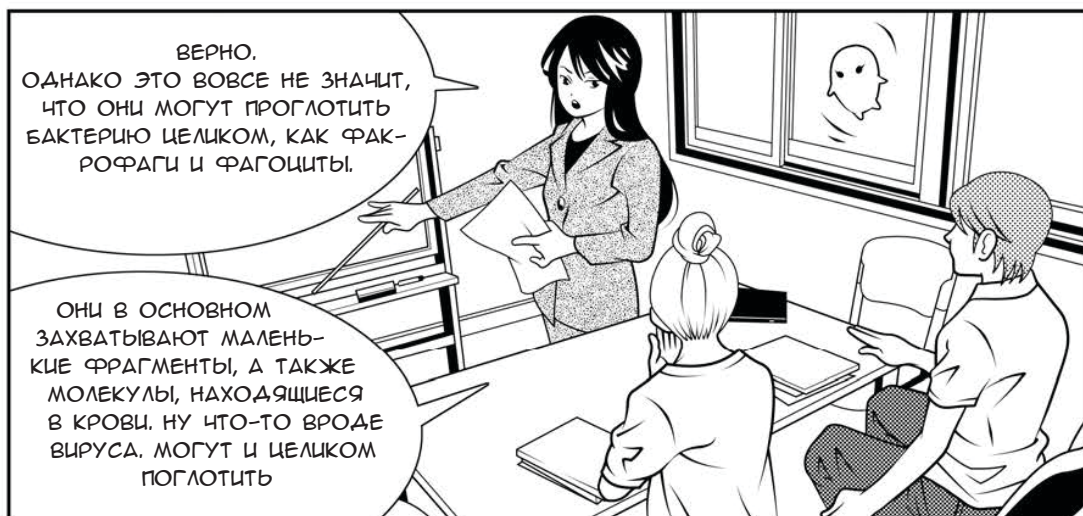
ИТАК, АНТИГЕН СОЕДИНИЛСЯ
С РЕЦЕПТОРОМ В-ЛИМФОЦИТА.
СЕЙЧАС ОЧЕНЬ ВАЖНЫЙ
МОМЕНТ!

В-лимфоцит поглощает антиген,
приклеившийся к рецептору В-лимфоцита
(антигену)

Антиген
патогенного
происхождения

ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ,
В-ЛИМФОЦИТ ПОГЛОЩАЕТ
АНТИГЕН.

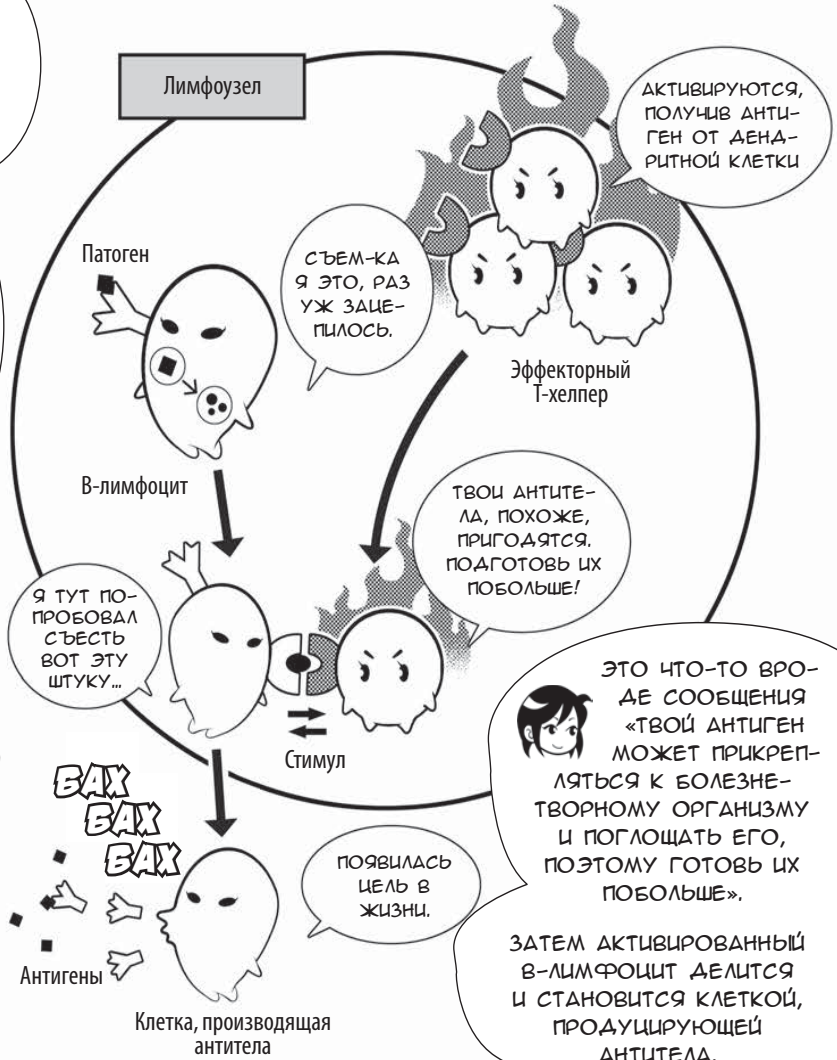
СЪЕМ-КА Я
ЭТО, РАЗ УЖ
ПРИЦЕПИЛОСЬ.



Активация В-лимфоцитов Т-хелперами посредством антигенов

ТОГДА ОНИ ВСТРЕЧАЮТСЯ С АКТИВИРОВАННЫМИ ТЕМ ЖЕ БОЛЕЗНЕТВОРНЫМ ОРГАНИЗМОМ Т-ХЕЛПЕРАМИ. ЕСЛИ СМОТРЕТЬ НА ПРОЦЕСС ГЛАЗАМИ Т-ХЕЛПЕРА, ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО ОН ВСТРЕЧАЕТ В-ЛИМФОЦИТ, КОТОРЫЙ ДЕРЖИТ ТАКОЙ ЖЕ АНТИГЕН, КАК И ДЕНАРИТНАЯ КЛЕТКА, КОТОРАЯ УЧАСТВОВАЛА В АКТИВАЦИИ.

СНАЧАЛА ИМПУЛЬС ПРОХОДИТ В СТОРОНУ Т-ЛИМФОЦИТА. ЗАТЕМ Т-ЛИМФОЦИТ ОТПРАВЛЯЕТ ИМПУЛЬС В-ЛИМФОЦИТУ В ОТВЕТ.

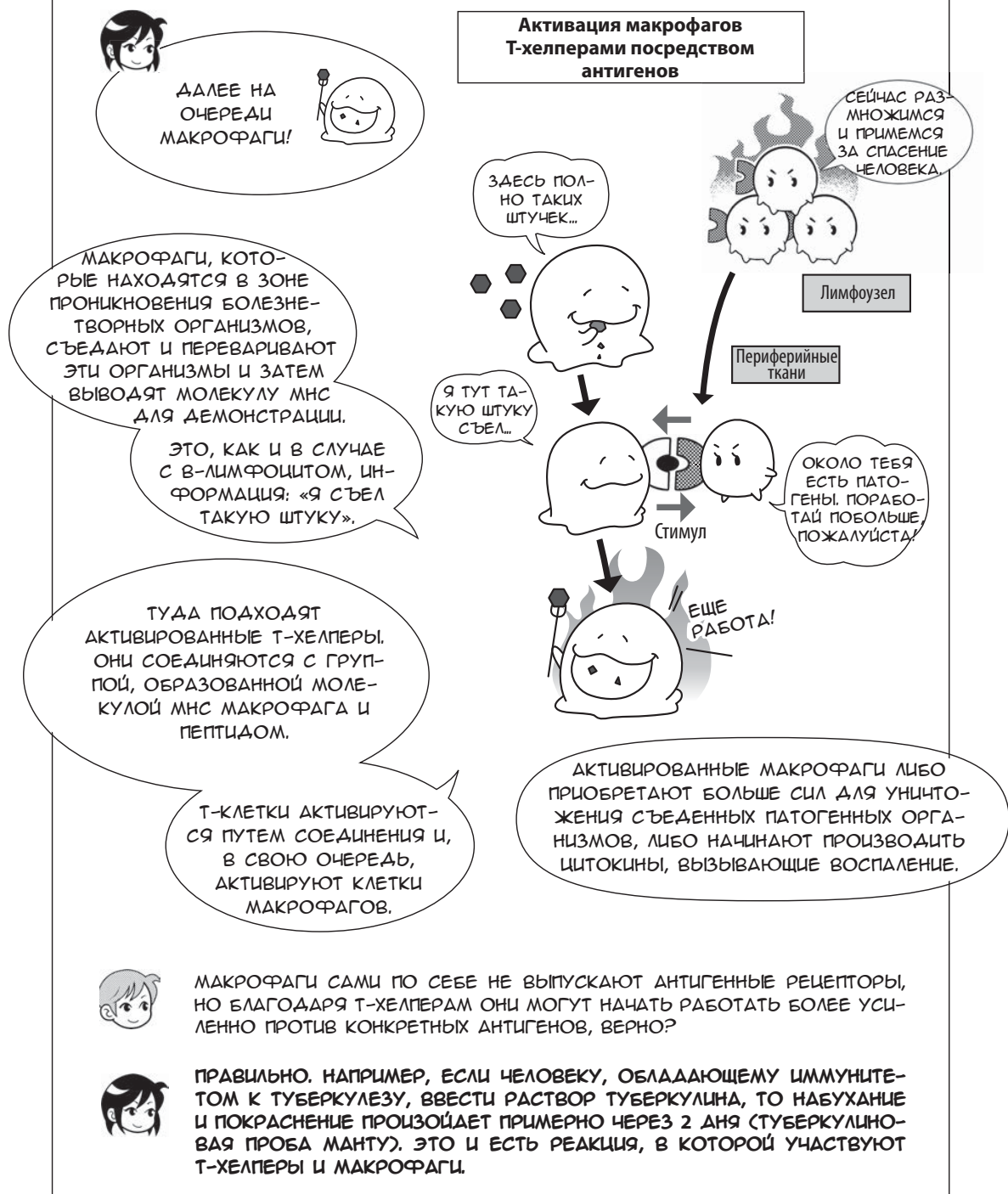


ПОНЯТНО. БЛАГОДАРА ЭТОМУ ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО МОЖНО ИЗГОТАВЛИВАТЬ ТОЛЬКО СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ДАННЫХ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ОРГАНИЗМОВ АНТИГЕНЫ...

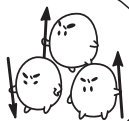
УДИВИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА! ТАКИЕ ВЕЩИ ПРОИСХОДЯТ, ЧТО ПРОСТО ДИВУ ДАЕШЬСЯ!

ВОТ-ВОТ, НАСТОЛЬКО ХОРОШО ПОСТРОЕНА СИСТЕМА, ЧТО НЕ ПЕРЕСТАЕШЬ УДИВЛЯТЬСЯ.

4.4. МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

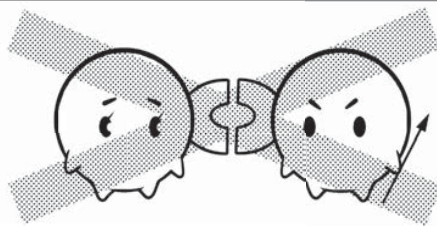


И НАПОСЛЕДОК -
КЛЕТКИ
Т-КИЛЛЕРЫ!



ВО МНОГИХ ИЗДАНИЯХ ДО НА-
СТОЯЩЕГО МОМЕНТА ПОМЕЩЕНЫ
СХЕМЫ, ИЗОБРАЖАЮЩИЕ ТО, КАК
КЛЕТКА Т-ХЕЛПЕРА ПЕРЕДАЕТ СТИ-
МУЛ КЛЕТКЕ Т-КИЛЛЕРА
НО, ПО ПРАВДЕ, ЭТО НЕ СООТ-
ВЕТСТВУЕТ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

Т-ХЕЛПЕРЫ
И Т-КИЛЛЕРЫ НЕ
МОГУТ ОБМЕНИВАТЬСЯ
ИНФОРМАЦИЕЙ ОБ
АНТИГЕНАХ.

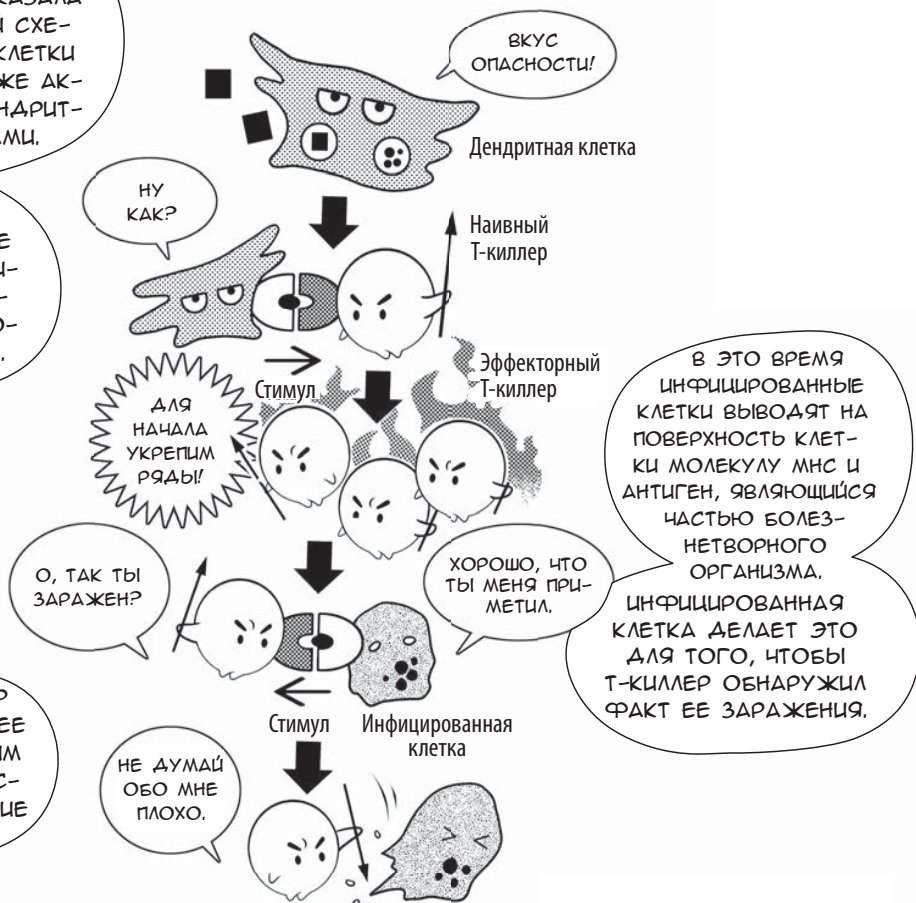


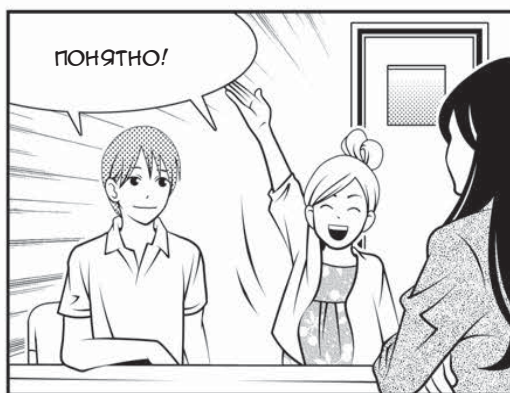
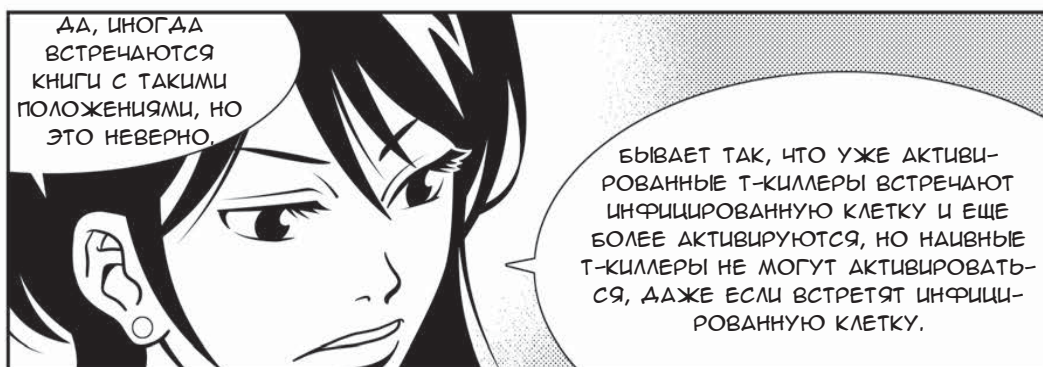
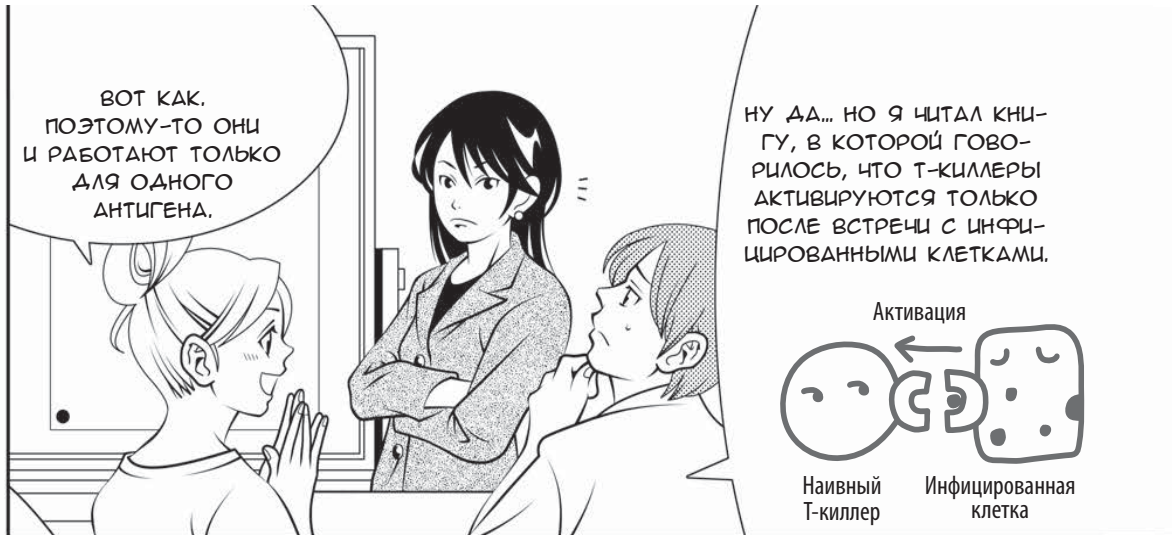
КАК Я РАНЕЕ ПОКАЗАЛА
НА УПРОЩЕННОЙ СХЕ-
МЕ (см. стр. 84), КЛЕТКИ
Т-КИЛЛЕРОВ ТАКЖЕ АКТИ-
ВИРУЮТСЯ ДЕНДРИТ-
НЫМИ КЛЕТКАМИ.

ПОСЛЕ ЭТОГО
АКТИВИРОВАННЫЕ
Т-КИЛЛЕРЫ КЛОНИ-
РУЮТСЯ И НАЧИ-
НАЮТ ПАТРУЛИРОВАТЬ ОРГАНИЗМ.

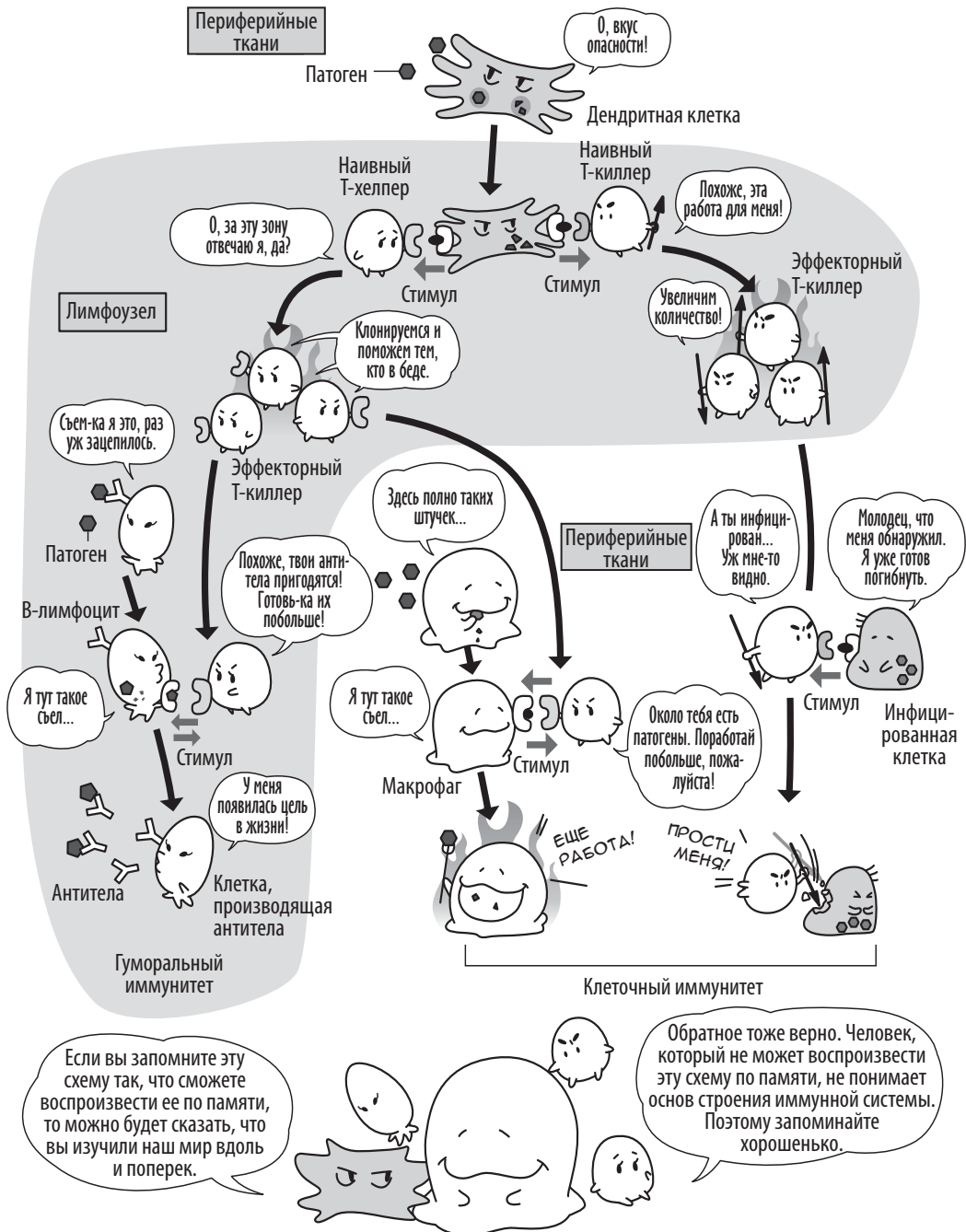
ДАЛЕЕ Т-КИЛЛЕР
ОБНАРУЖИВАЕТ ЕЕ
И УБИВАЕТ. ТАКИМ
ОБРАЗОМ ПРОИС-
ХОДИТ УСТРАНЕНИЕ
ПАТОГЕНА.

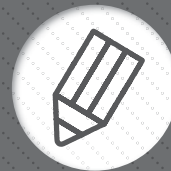
**Т-киллеры наносят смертельные раны
инфицированным клеткам по принципу
антигенной специфичности**





Структура антиген-специфичной иммунной реакции





❖ 0 молекулах МНС первого и второго классов

1) Два вида молекул МНС

Как упоминалось выше, презентация антигена Т-клеткам производится, когда он помещен на молекулу МНС. На страницах комикса мы называли их просто молекулами МНС, но здесь мы их рассмотрим несколько подробнее. Это очень важно для понимания иммунологии, поэтому советую читать внимательно.

Итак, молекулы МНС подразделяются на два больших класса. Молекулы первого класса и молекулы второго класса. Механизмы, ведущие к проведению презентации антигена, сильно отличаются у двух данных типов молекул. Давайте сначала рассмотрим два разных образа действия (рис. 4.1).

2) Молекулы первого класса представляют антигены изнутри цитоплазмы клетки

На молекулах первого класса располагаются пептидные антигены, полученные путем разрушения белков, находящихся в цитоплазме. Обычно это пептиды, полученные из собственных белков, но когда вирус или подобный патоген проникает в цитоплазму, могут также выводиться на поверхность и пептиды из этих белков. Таким образом, первый класс молекул МНС служит в качестве молекулярного устройства для посылы Т-клеткам сообщения «Я заражен XXX».

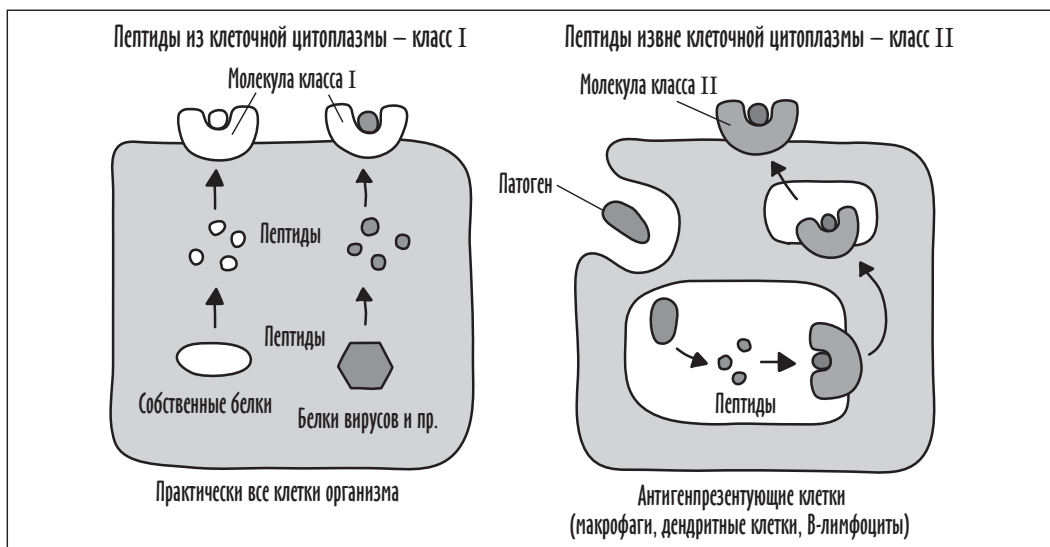


Рис. 4.1. Два типа молекул МНС

Почти все клетки, за исключением эритроцитов, выпускают на поверхность молекулы первого класса. В этом смысле все клетки представляют собой антигенпрезентирующие клетки, но этот термин применяется при упоминании клеток, выпускающих молекулы МНС второго класса.

- 3) Молекулы второго класса осуществляют презентацию фагоцитированных антигенов. На молекулах второго класса размещается пептид, полученный из болезнетворных организмов посредством фагоцитоза. Белки патогенного происхождения разлагаются в фагоцитарных вакуолях на пептиды. Таким образом, второй класс молекул МНС служит в качестве молекулярного устройства для посылы Т-клеткам сообщения «Я съел ХХХ».
- В принципе, только фагоцитарные клетки, такие как макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты, демонстрируют молекулы второго типа. Однако поскольку фагоцитарные клетки также питаются отмирающими клетками, подобными себе, то чаще всего наверху молекулы второго класса можно наблюдать пептиды, происходящие из собственных белков.
- 4) В дендритных клетках фагоцитированный антиген также может размещаться на молекулах первого класса.

Здесь довольно запутанная история. В дендритных клетках также работает механизм, который выводит поглощенный антиген на молекулу первого класса. Такой «вывод-поглощенный антиген на молекулу первого класса» называется кросс-презентацией (рис. 4.2). Этот механизм используется, когда дендритные клетки осуществляют презентацию антигена Т-киллерам.

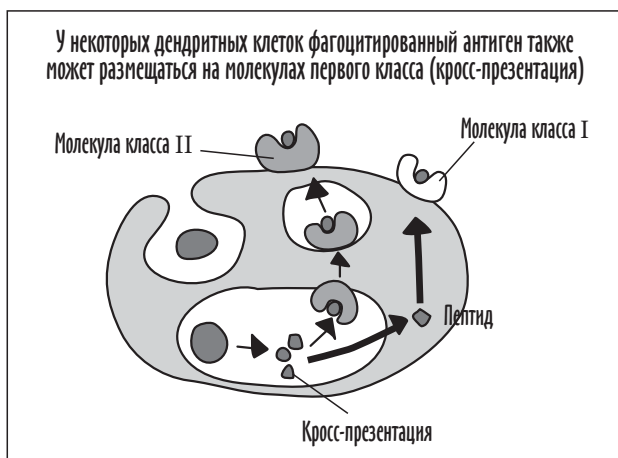


Рис. 4.2. Устройство системы кросс-презентации

- ⑤ Т-хелперы распознают комбинацию <молекула второго класса + пептид>.
- Теперь, когда вы изучили механизм презентации антигена первого и второго классов, давайте наложим его на ранее изученную основную схему иммунной реакции и посмотрим, в каких точках этот механизм работает (рис. 4.3).

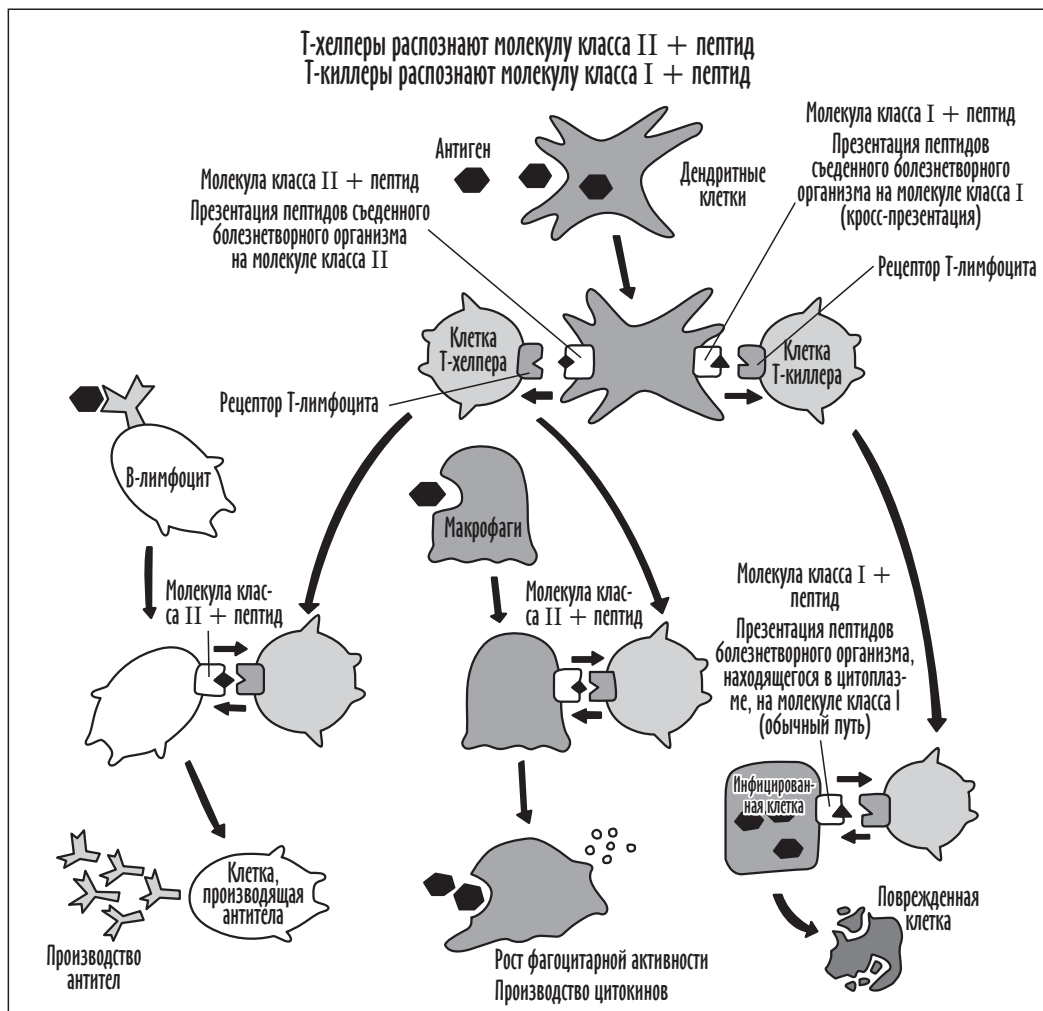


Рис. 4.3. Система презентации антигена через молекулы I и II классов

Дендритные клетки принимают патогены и деградируют в фагосе. Полученный пептидный антиген помещен в молекулу класса *n* и представлен на поверхности клетки. Ключи-помощники, которые могут распознать это, активируются и работают.

В-клетки также действуют как фагоцитарные клетки. Они связывают и захватывают антигены, полученные из рецепторов В-клеток, которые они представляют, разлагают и представляют пептидный антиген на молекуле класса: *n*. При столкновении хелперных Т-клеток, активированных с тем же антигеном, хелперные Т-клетки реактивируются <классом: + пептид> на В-клетках и, в свою очередь, активируют В-клетки. Таким образом образуются специфические антитела, которые могут связывать патогены.

То же самое происходит и с макрофагами. Макрофаги, фагоцитированные патогенами, присутствующими антигеном в молекуле 1-го класса, активируются специфическими хелперными Т-клетками. В результате возникает явление, что воспаление происходит только на месте антигена.

6) Т-киллеры распознают <класс I + пептид>.

Как упоминалось выше, когда Т-клетка-убийца убивает зараженную клетку, она отличает мишень в виде <пептида класса I +>. Давайте подумаем, когда эта Т-клетка-убийца сначала активируется дендритными клетками. В это время набор <пептидов класса I +> должен использоваться как убийство. Поэтому нам нужен механизм кросс-презентации.

7) Т-хелперы помогают Т-киллерам.

Т-хелперы также выполняют функцию помощи Т-киллерам (рис. 4.4). Считается, что это осуществляется косвенным образом через посредничество дендритных клеток. Фактически, когда дендритные клетки, активированные после фагоцитоза болезнетворного организма, стимулируют Т-хелперов, в действительности дендритные клетки в ответ также получают стимуляцию и активируются еще больше. Таким образом, считается, что Т-киллеры, которые столкнутся с этими же дендритными клетками, будут активированы в большей степени. Благодаря этому механизму Т-киллеры и Т-хелперы могут совместно действовать против одного и того же болезнетворного организма. Однако поскольку патогены имеют много разных антигенных молекул, в этом случае, даже если они реагируют на один и тот же болезнетворный организм, вовсе не обязательно, что они реагируют на один и тот же антиген.

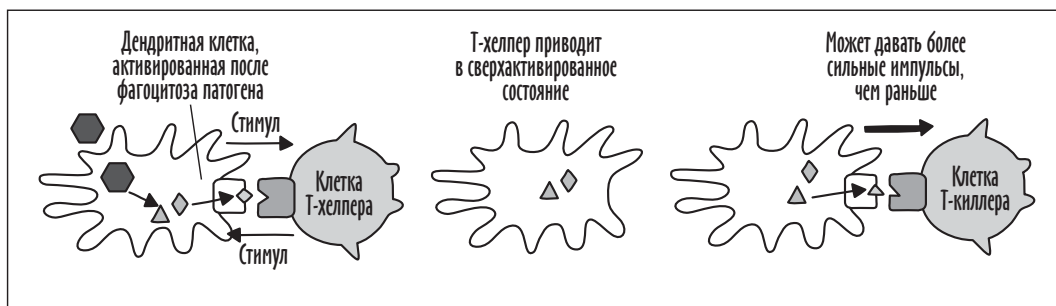


Рис. 4.4. Механизм осуществления помощи Т-киллерам Т-хелперами

❖ Т-лимфоциты и В-лимфоциты могут взаимодействовать, даже если они видят разные части болезнетворного организма

Если вы хорошенько осознали принципы, изученные до настоящего момента, то вы легко поймете, что выражение «даже если эпитоп антигена, который является мишенью антител В-лимфоцита, не совпадает с эпитопом антигена, презентуемым Т-лимфоцитом, они могут совместно бороться с патогенным организмом» является верным. Действительно, если проводить иммунизацию сложными веществами, состоящими из белка, происходящего от другого организма, и простой молекулы, которая при этом не является белком, то производятся антитела именно к этой простой молекуле. Давайте подумаем о том, почему так происходит.

На рис. 4.5 в качестве простой молекулы выступает X, а Р в качестве белка, происходящего от другого организма. В-лимфоциты, которые продуцируют антитела против X, поглощают это соединение путем фагоцитоза и презентуют пептидный антиген, происходящий от белка Р, на молекулах МНС II класса. Активированные Т-хелперы, являющиеся антигенспецифическими по отношению к пептиду, происходящему от Р, в свою очередь, активируют этот В-лимфоцит специфическим образом. Затем В-лимфоциты продуцируют антитела против X. Таким образом, антитела могут быть получены, даже если антиген не белкового происхождения. В такой косвенной системе производства антител непротеиновый антиген X называют *гаптен*¹, а белок Р – переносчиком².

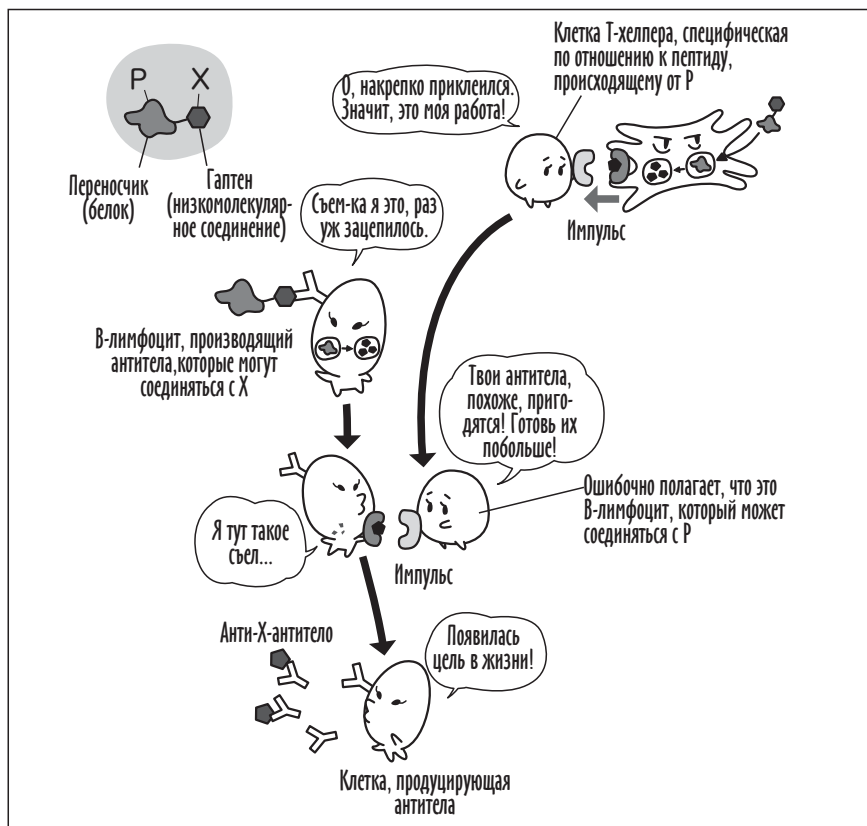


Рис. 4.5. Взаимодействие Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов

❖ Роль цитокинов и костимулирующих молекул

Еще один момент, требующий дополнительного объяснения. Ранее мы описывали только, что дендритные клетки активируют Т-лимфоциты лишь стимуляцией рецептора антигена, путем соединения рецептора антигена и комплекса молекулы МНС с пептидом, но на самом деле, помимо этого, существуют растворимые молекулы, называемые цитокинами, которые играют вспомогательную роль для активации других клеток, обеспечивая прямое взаимодействие между клетками через молекулы, находящиеся на поверхности мембраны.

¹ Небелковые вещества, которые в одиночку не способны стимулировать производство антител, но могут стать антигенами, если они связаны с белками.

² Молекула, которая при соединении с гаптенем обладает косвенным эффектом создания антител против гаптена.

Более того, когда Т-хелперы активируют макрофаги и В-лимфоциты, костимулирующие молекулы и цитокины выступают в качестве главных героев (рис. 4.6). Также считается, что цитокины, высвобождаемые Т-лимфоцитами, активируют не только клетки, с которыми произошло соединение, но и соседние клетки «антиген-неспецифическим образом». Такая активация при помощи костимулирующих молекул и цитокинов очень важна.

Однако, поскольку в этой главе мы сосредоточились на более важном феномене «антиген-специфического стимулирования», в самом комиксе об этом упомянуто не было.

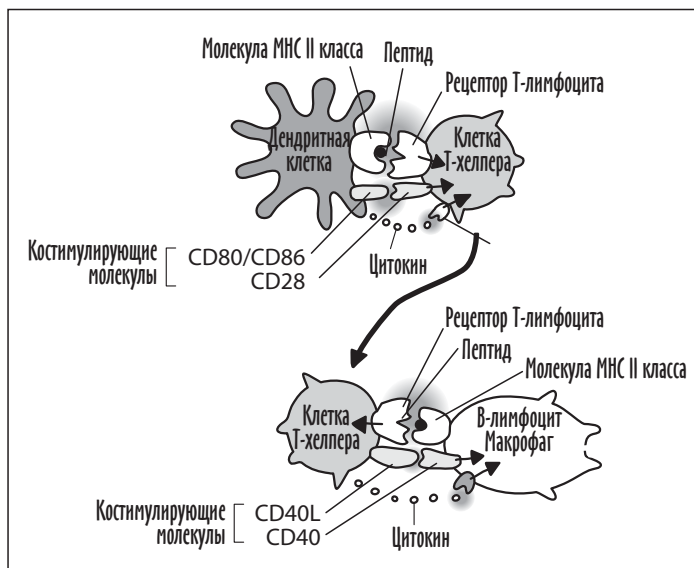


Рис. 4.6. Костимулирующие молекулы и цитокины

Для справки: цитокины, которые являются типичными для механизмов, изученных в этой главе, показаны на рис. 4.7. «IL» является аббревиатурой для интерлейкина (interleukin), например IL-4 читается как «ай-эл фо». IL-2, принадлежащий Т-киллерам, замыкается на этой клетке, это означает, что она секретирует средство собственной стимуляции.

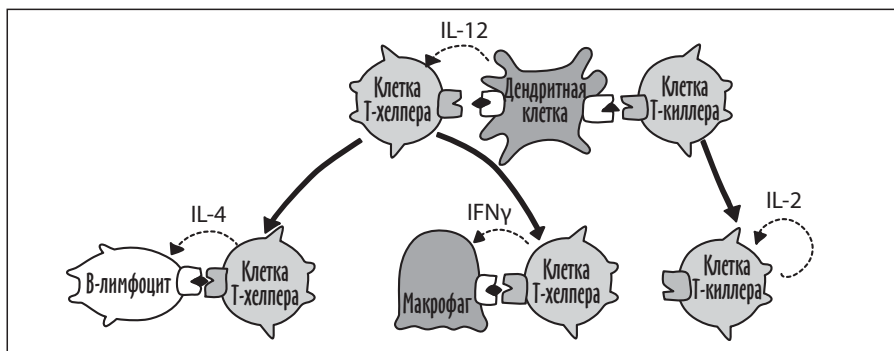


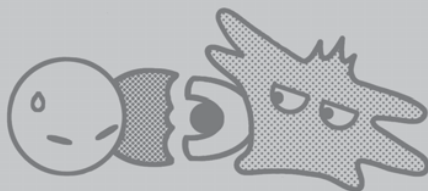
Рис. 4.7. Основные цитокины в системе приобретенного иммунитета

ГЛАВА

5

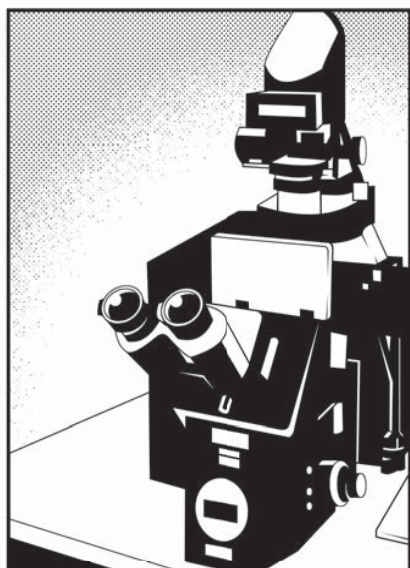
**ФОРМИРОВАНИЕ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РАЗНОРОДНОСТИ,
А ТАКЖЕ СТАНОВЛЕНИЕ
АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ**

ПОСКОРЕЕ ИЗБАВИТЬСЯ
ОТ ОПАСНЫХ ГОСТЕЙ



Лекция 5

Июль ——— Лекция в лаборатории профессора Такахары.





Я СЛЫШАЛ, ЧТО
Т-ЛИМФОЦИТЫ СЛОЖНО
КУЛЬТИВИРОВАТЬ...

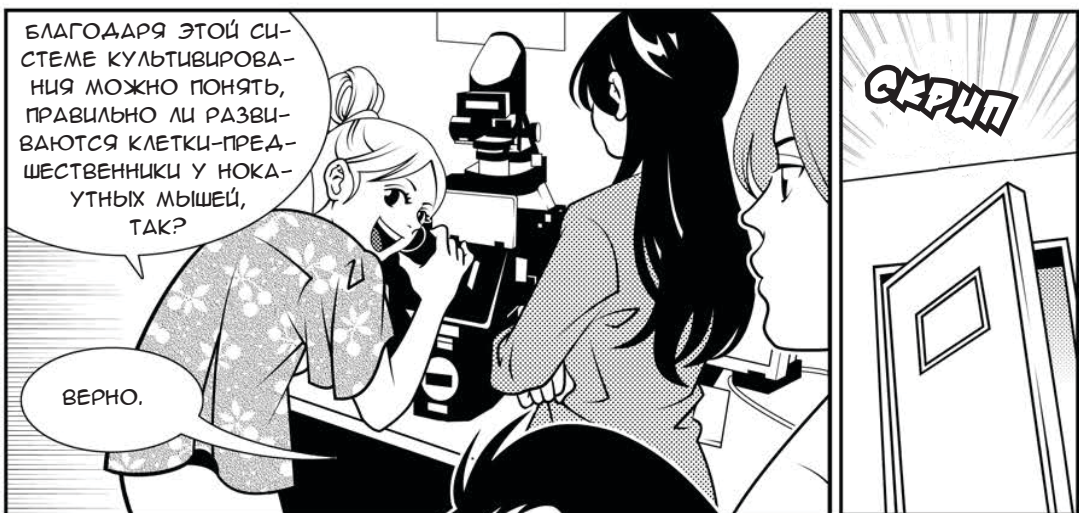


ЭТО ПОТОМУ, ЧТО СО-
ВСЕМ ДО НЕДАВНЕГО
ВРЕМЕНИ ТРЕБОВАЛОСЬ
ВЫРАЩИВАТЬ ВСЮ ТКАНЬ
ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
СЕЙЧАС ПОЯВИЛАСЬ ВОЗ-
МОЖНОСТЬ ПРОВОДИТЬ
СОВМЕСТНУЮ КУЛЬТИ-
ВАЦИЮ С УЧАСТИЕМ
КЛЕТОК-ФИДЕРОВ*.



Клетка-фидер (питающая клетка)

* Клетки другого вида, которые поддерживают деление и размножение клеток в культуре.



БЛАГОДАРЯ ЭТОЙ СИ-
СТЕМЕ КУЛЬТИВИРОВА-
НИЯ МОЖНО ПОНЯТЬ,
ПРАВИЛЬНО ЛИ РАЗВИ-
ВАЮТСЯ КЛЕТКИ-ПРЕД-
ШЕСТВЕННИКИ У НОКА-
УТНЫХ МЫШЕЙ,
ТАК?

ВЕРНО.

СКРИП



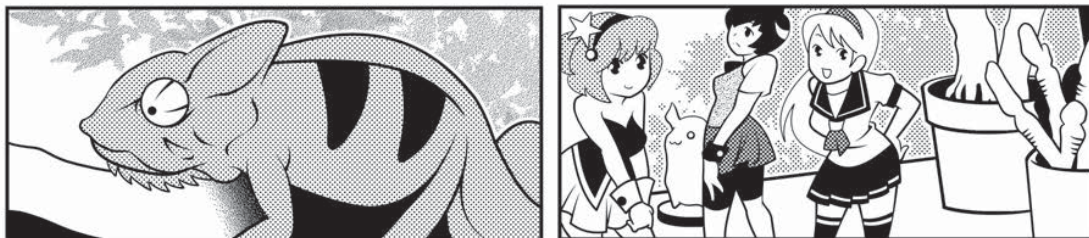
О, ВЫ ВСЕ ЗАЕСЬ.

ТАДАМ!

УЖАС!



5.1. АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ОЧЕНЬ РАЗНООБРАЗНЫ



* Цитата из анимационного фильма «Навиская из Долины ветров». – Прим. перев.

ИТАК, ДАВАЙТЕ ПЕРЕЙДЕМ К ЛЕКЦИИ. ПРОШЛЫЙ РАЗ ВЫ ИЗУЧАЛИ УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КЛОНОВ, ВЕРНО?

ЕСЛИ СМОТРЕТЬ НА СХЕМУ, КОТОРУЮ ВСЕГДА ИСПОЛЬЗУЕТ ТОКУЦИ, ТО МЫ НАХОДИМСЯ В ЭТОЙ ЕЕ ЧАСТИ.



СЕГОДНЯ БУДЕМ РАССМАТРИВАТЬ СВОЙСТВА РАЗНОРОДНОСТИ И АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ.

РАЗНОРОДНОСТЬ И АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ - ЭТО САМЫЕ ЧТО НИ НА ЕСТЬ КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА СИСТЕМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА.

Строение системы приобретенного иммунитета

Процесс деления

Разнородность

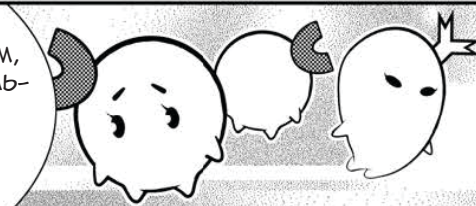


Стабильное состояние

Первое заражение

Повторное заражение

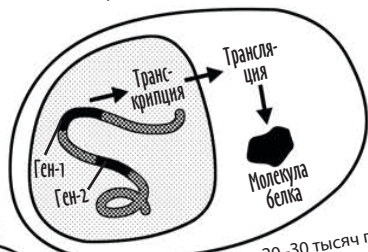
ДЛЯ НАЧАЛА РАССМОТРИМ, КАК ОБРАЗУЮТСЯ НЕСКОЛЬКО МИЛЛИОНОВ РАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ.



МОЛЕКУЛЫ БЕЛКА ПРОИЗВОДЯТСЯ НА ОСНОВЕ СТРОЕНИЯ ГЕНОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЯДРЕ. ОБЫЧНО ИЗ ОДНОГО ГЕНА МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ТОЛЬКО ОДИН ВИД МОЛЕКУЛ БЕЛКА.

С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, У ЧЕЛОВЕКА ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ГЕНОВ СОСТАВЛЯЕТ ПОРЯДКА 20-30 ТЫСЯЧ. ПОЭТОМУ ВОЗНИКАЕТ ВОПРОС: КАК ПОЛУЧАЕТСЯ БЕСКОНЕЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ДРУГ ОТ ДРУГА МОЛЕКУЛ БЕЛКА?

Из одного гена получается одна молекула белка



Но у человека всего 20-30 тысяч генов

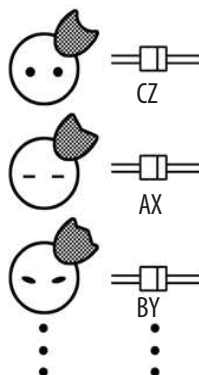
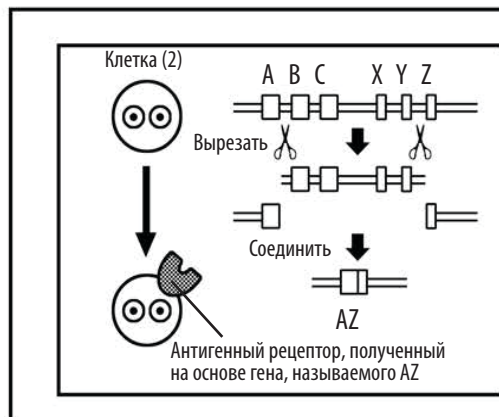
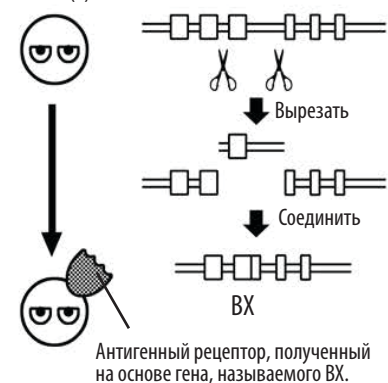
Пытается изобразить человека

(личная собственность профессора Такахары)





Клетка (1)



В ДРУГИХ КЛЕТКАХ ПРОИСХОДИТ РАЗРЕЗАНИЕ И СКЛЕИВАНИЕ ДРУГОГО СОЕДИНЕНИЯ, И ПОЛУЧАЕТСЯ ДРУГАЯ МОЛЕКУЛА РЕЦЕПТОРА.



БЛАГОДАРЯ РАЗНЫМ КОМБИНАЦИЯМ ГЕНОВ ДОСТИГАЕТСЯ РАЗНОРОДНОСТЬ, АА?



НУ, НЕ ТОЛЬКО БЛАГОДАРЯ
КОМБИНАЦИИ ГЕНОВ.
ВО ВРЕМЯ СОЕДИНЕНИЯ
ДОБАВЛЯЮТСЯ ИЛИ
ИСКЛЮЧАЮТСЯ ДРУГИЕ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
(ЦЕПОЧКИ).



КАК УДИВИТЕЛЬНО, ЧТО
ПРОИСХОДИТ РАЗРЕЗА-
НИЕ И СКЛЕИВАНИЕ ДНК.



ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЭТО МОЖНО
СЧИТАТЬ УДИВИТЕЛЬНЫМ.
ТОНЭГАВА СУДЗУМИ*
В 1970-Х ГОДАХ ДОКАЗАЛ
ЭТО СВОЙСТВО.

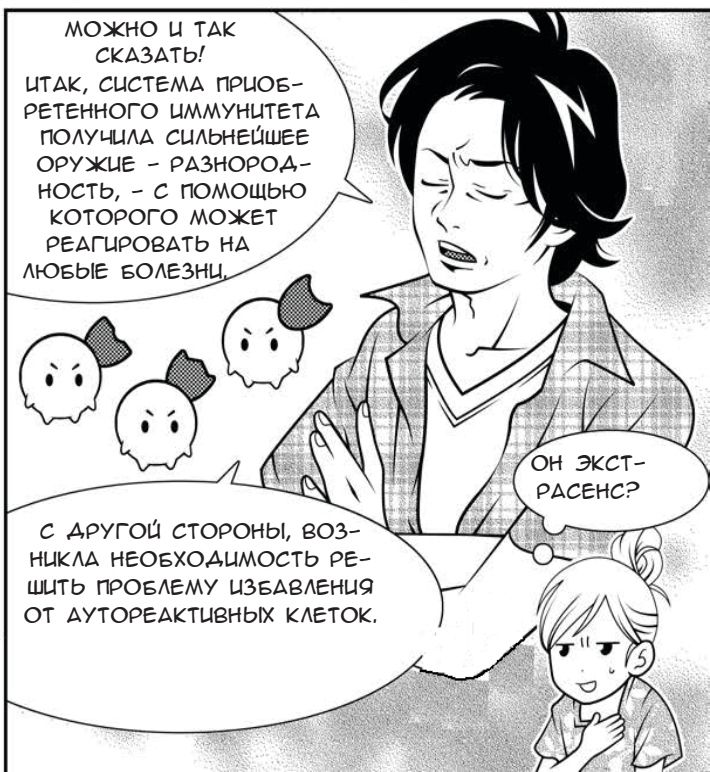
ДО ТЕХ ПОР СЧИТА-
ЛОСЬ, ЧТО КЛЕТОЧНЫЙ
ГЕНОМ** НЕ ПОДВЕР-
ЖЕН ИЗМЕНЕНИЯМ.

ТО, ЧТО ОДНА КЛЕТКА
МОЖЕТ ПЕРЕСТРОИТЬ
СВОЙ ГЕНОМ И ОБЛА-
ДАТЬ СОБСТВЕННЫМИ
ГЕНАМИ, СЧИТАЛОСЬ
НАРУШЕНИЕМ РАСПО-
РЯДКА, АБСУРАНЫМ
И НЕВЕРОЯТНЫМ.

* Лауреат Нобелевской премии по
биологии и медицине 1987 года.

** Вся генетическая инфор-
мация, которая хранится в
качестве клеточной ДНК.

5.2. РАЗНОРОДНОСТЬ И АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ



КАК ЭТО МОЖНО
ОСУЩЕСТВИТЬ...

ЗЫРК



Я СЛЫШАЛА, ЧТО КЛЕТКИ,
КОТОРЫЕ ИМЕЮТ РЕЦЕПТОРЫ,
РЕАГИРУЮЩИЕ НА
СОБСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ,
УСТРАНЯЮТСЯ В
ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ!

ЧТО?

А-А-А... ПРЯЧЬ, ПРЯЧЬ СКОРЕЕ...



О, ТЫ ТОЖЕ
СООБРАЖАЕШЬ.
ВСЕ ВЕРНО!
ЭТО САМЫЕ ОСНОВЫ.



НО, ПО
ПРАВДЕ ГО-
ВОРЯ, ПРОЦЕСС
НЕ ЗАВЕРШАЕТ-
СЯ ТОЛЬКО НА
ЭТОМ.

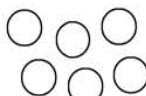
ДОВОЛЬНО МНОГО
АУТОРЕАКТИВНЫХ
КЛЕТОК ВЫХОДИТ
НА ПЕРИФЕРИЮ.

ПОЭТОМУ ЕСТЬ
МЕХАНИЗМ, КОТО-
РЫЙ НА ПЕРИФЕ-
РИИ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ
КОНТРОЛЬ НАД
АУТОРЕАКТИВНЫ-
МИ КЛЕТКАМИ.

Центральная и периферическая толерантности

Центральная толерантность

Аутореактивные
клетки



Уничтожение
аутореактивных
клеток



Аутореактивные клетки
остаются в живых



Периферическая толерантность

Аутореактивные
клетки



Уничтожение
аутореактивных
клеток



ТОЛЕРАНТНОСТЬ, КО-
ТОРАЯ ВЫРАБАТЫВАЕТ-
СЯ В ПРОЦЕССЕ СОЗДА-
НИЯ КЛЕТОК, НАЗЫВАЕТСЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТ-
НОСТЬЮ, А ТА, ЧТО ВЫ-
РАБАТЫВАЕТСЯ НА ПЕРИ-
ФЕРИИ, НАЗЫВАЕТСЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ.



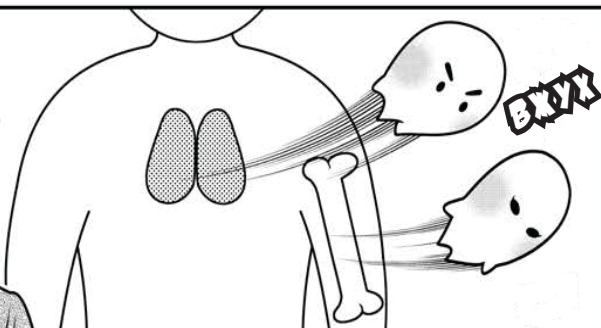
5.3. НЕГАТИВНЫЙ ОТБОР: АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ, КОТОРАЯ ВОЗНИКАЕТ В ПРОЦЕССЕ ПОЯВЛЕНИЯ КЛЕТОК



НАЧНЕМ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ
ТОЛЕРАНТНОСТИ
И РАССМОТРИМ, ГДЕ
И КАК ИМЕННО ОНА
ПРОЯВЛЯЕТСЯ.

ВЫ ВЕДЬ ЗНАЕТЕ, КО-
НЕЧНО, ГДЕ И КАК ОБРА-
ЗУЮТСЯ Т-ЛИМФОЦИТЫ
И В-ЛИМФОЦИТЫ?

ЭМ...
МЫ ИЗУЧАЛИ, ЧТО
Т-ЛИМФОЦИТЫ ПРОИЗ-
ВОДЯТСЯ В ВИЛОЧКОВОЙ
ЖЕЛЕЗЕ И В-ЛИМ-
ФОЦИТЫ В КОСТНОМ
МОЗГЕ.



ХОРОШО.
НАЧНЕМ РАССКАЗ
С Т-ЛИМФОЦИТОВ.

ВИЛОЧКОВАЯ
ЖЕЛЕЗА УСТРОЕНА
ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТО
КЛЕТКИ КОРТИКАЛЬНОГО
СЛОЯ ИМЕЮТ ЯЧЕЙСТУЮ
СТРУКТУРУ, КАК ГУБКА,
А МЕЖДУ НИМИ ПЛОТНО
НАБИТЫ ЕЩЕ НЕЗРЕЛЫЕ
Т-ЛИМФОЦИТЫ, КОТОРЫЕ
ЕЩЕ НАХОДЯТСЯ
В ПРОЦЕССЕ
ДЕЛЕНИЯ.

Тимоцит
(основа для образо-
вания Т-лимфоцита)

Эпителиаль-
ные клетки
кортикального
слоя

Кровеносный
сосуд

Эпителиаль-
ные клетки
мозгового
слоя

Мозговое
вещество

Кортикальный
слой

Кровеносный
сосуд

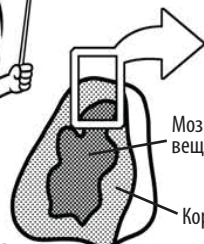
КАК ПЛОТНО
НАБИТО...

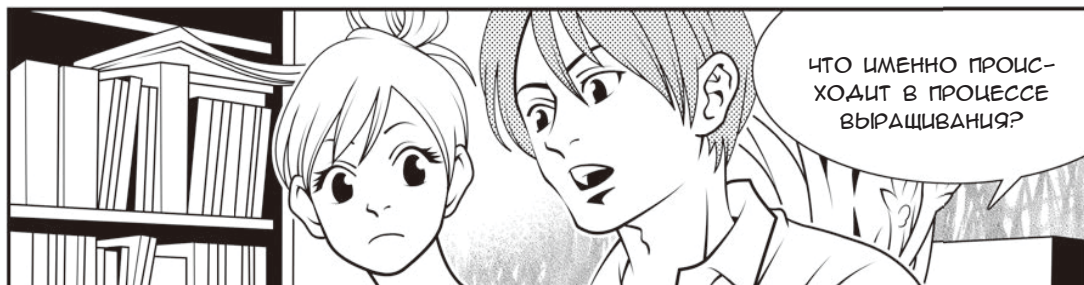
НО ПРИ ЭТОМ
ЕСТЬ ПОТОК...

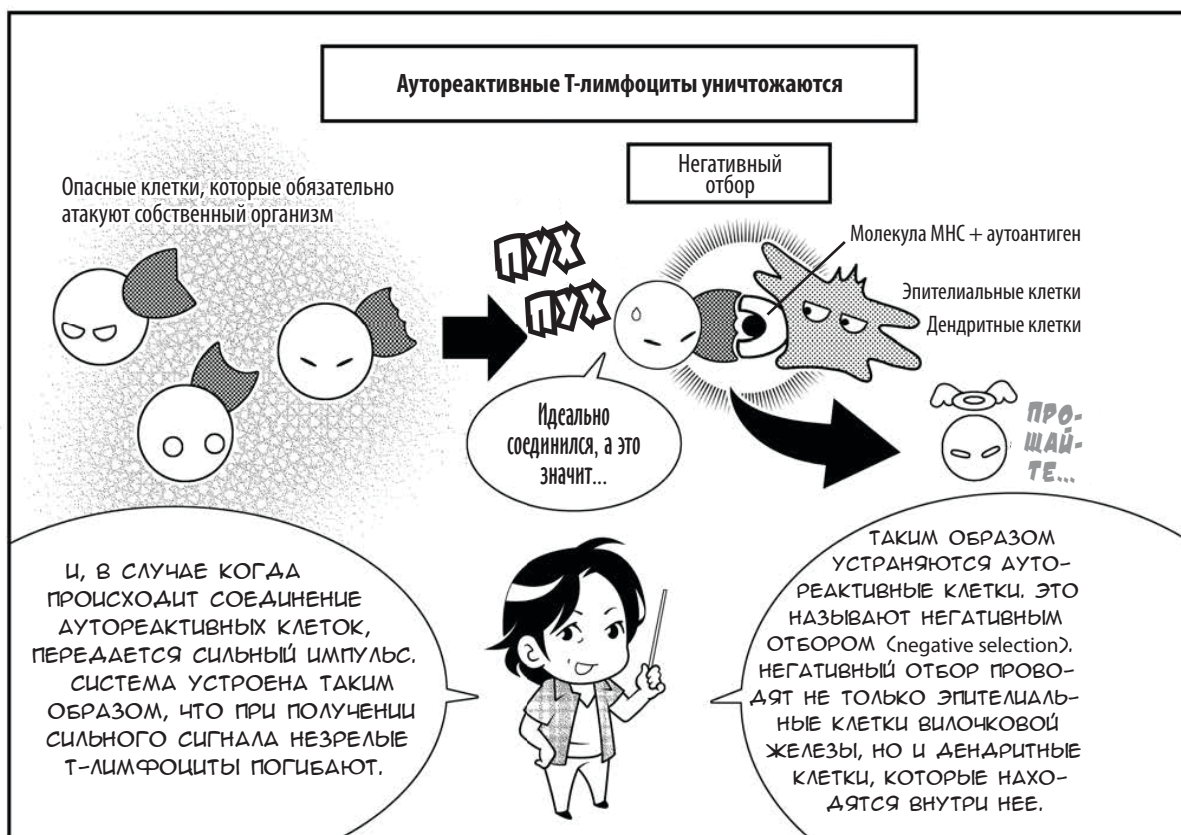
ТАМ ОНИ ПРОХОДЯТ
МЕЖДУ ЭПИТЕЛИ-
АЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ
И ВЫРАЩИВАЮТСЯ С ИХ
ПОМОЩЬЮ.



Вилочковая
железа









ЭТО ВСЕ ПОТОМУ,
ЧТО ЭТО Я ВАМ
ОБЪЯСНЯЮ!!

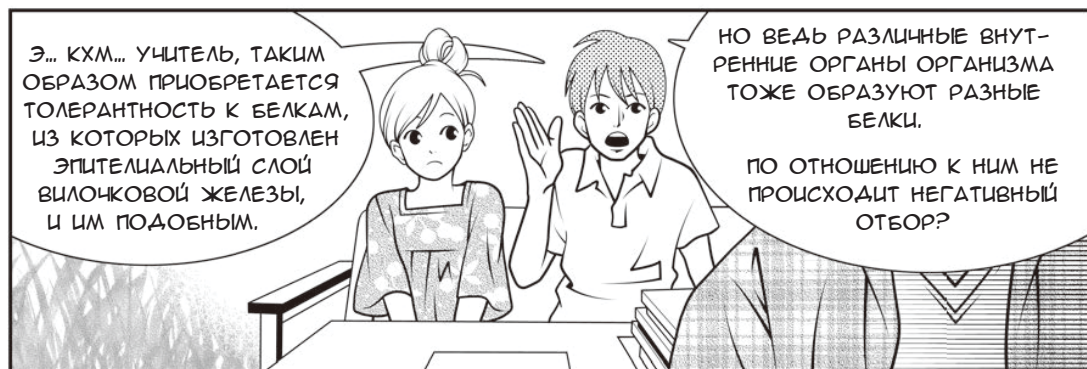
Я
МО-
ЛО-
ДЕЦ

ТОЛЬКО ВЫ, ПРО-
ФЕССОР ТАКАХАРА,
МОЖЕТЕ ТАК!!



...КАЖЕТСЯ, Я НАЧИ-
НАЮ ПОНИМАТЬ, ЧТО
ЖЕ ТАК РАЗДРАЖА-
ЕТ УЧИТЕЛЯ ТОКУИ В
НЕМ...

С КУМИ-ТЯН, ПРАВ-
ДА, ОНИ, ПОХОЖЕ,
НА ОДНОЙ ВОЛНЕ.



Э... КХМ... УЧИТЕЛЬ, ТАКИМ
ОБРАЗОМ ПРИОБРЕТАЕТСЯ
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К БЕЛКАМ,
ИЗ КОТОРЫХ ИЗГОТОВЛЕН
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ СЛОЙ
ВЫЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
И ИМ ПОДОБНЫМ.

НО ВЕДЬ РАЗЛИЧНЫЕ ВНУТ-
РЕННИЕ ОРГАНЫ ОРГАНИЗМА
ТОЖЕ ОБРАЗУЮТ РАЗНЫЕ
БЕЛКИ.

ПО ОТНОШЕНИЮ К НИМ НЕ
ПРОИСХОДИТ НЕГАТИВНЫЙ
ОТБОР?



Эй, ты!!

ЭТО ОЧЕНЬ
ХОРОШИЙ ВОПРОС!!

ЭТО НАПОМИ-
НАЕТ О НЕСКОЛЬКИХ
СПОСОБАХ ПОДГОТОВКИ
К ЭКЗАМЕНУ! РАНЬШЕ Я
ЗАНИМАЛАСЬ ЛИШЬ ЗУБРЕЖ-
КОЙ, А ТЕПЕРЬ БОЛЬШЕ
УДЕЛЯЮ ВНИМАНИЯ ОС-
МЫСЛЕНИЮ КАЖДО-
ГО УРОКА.

-НО!

А...
АА...

Ой!

ПО ПРАВДЕ ГОВОРЯ,
КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО
СЛОЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕ-
СТВА, НАХОДЯЩЕГОСЯ ВНУ-
ТРИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ВЫПУСКАЮТ БЕЛКИ, СООТ-
ВЕТСТВУЮЩИЕ РАЗЛИЧ-
НЫМ ОРГАНАМ.

Клетки эпителиального слоя мозгового вещества (медуллярные эпителиальные клетки) вилочковой железы производят белки различных органов тела

ПО ОТНОШЕНИЮ
К ТАКИМ БЕЛКАМ
ПРОИСХОДИТ НЕГА-
ТИВНЫЙ ОТБОР.



Клетки эпителиального слоя мозгового вещества (медуллярные эпителиальные клетки) вилочковой железы, которые презентуют антигены, специфические для ткани

ТАКИМ ОБРА-
ЗОМ, КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ
ВЫХОДЯТ ИЗ ВИЛОЧКОВОЙ
ЖЕЛЕЗЫ, ЯВЛЯЮТСЯ АУТО-
ЛЕРАНТНЫМИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ
ОРГАНОВ. ДЛЯ ТОГО ЧТОБЫ
ВЫДАВАТЬ РАЗЛИЧНЫЕ БЕЛКИ,
РАБОТАЕТ МОЛЕКУЛА, НАЗЫ-
ВАЕМАЯ AIRE.

**Весь организм проецируется
в мозговое вещество тимуса**



Корковое
вещество

Мозговое
вещество

ПОНЯТНО...
ПОХОЖЕ, БУДО
РАЗЛИЧНЫЕ ТКАНИ ТЕЛА
ПРОЕЦИРУЮТСЯ В
МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО
ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

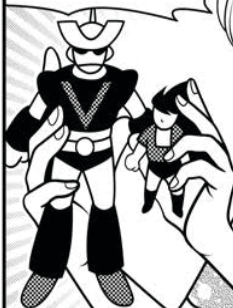
Я ЭТО
УЖЕ
УЧИЛ
РАНЬШЕ.



АА-АА, ИМЕННО
ТАКОЕ ОЩУЩЕНИЕ.



ПРЯМО КАК
ПРЫЖОК В КАБИНУ
ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ
ТРАНСФОРМЕРОМ.



5.4. ПОЗИТИВНЫЙ ОТБОР: СИСТЕМА ВЫБОРА РАБОТАЮЩИХ КЛЕТОК

КАК БЫ ТАМ НИ БЫЛО,
ТЕМА НЕГАТИВНОГО
ОТБОРА ДОВОЛЬНО
ПРОСТА ДЛЯ ПОНИМАНИЯ.



ВО ВСЕ НЕ ЗНАЧИТ,
ЧТО Т-КЛЕТОЧНЫЙ
РЕЦЕПТОР МОЖЕТ
ПРИНИМАТЬ КАКУЮ
УГОДНО ФОРМУ.

ПОСКОЛЬКУ ОН ДОЛ-
ЖЕН РАСПОЗНАВАТЬ
КОМБИНАЦИЮ ИЗ ПЕПТИ-
ДА И МОЛЕКУЛЫ МНС,
СУЩЕСТВУЕТ ОГРАНИЧЕ-
НИЕ, ЧТО ОН ДОЛЖЕН
БЫТЬ СПОСОБЕН СОЕ-
ДИНИТЬСЯ С МОЛЕ-
КУЛОЙ МНС.

**Т-лимфоциты, получившие
умеренный стимул, устраняются путем
положительного отбора**

Клетки, которые могут при-
годиться для распознава-
ния посторонних объектов

ПО ЭТОЙ ПРИЧИНЕ
ВЫБИРАЮТСЯ Т-КЛЕ-
ТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ,
КОТОРЫЕ МОГУТ УМЕ-
РЕННО СОЕДИНЯТЬСЯ
С КОМБИНАЦИЕЙ АУТО-
АНТИГЕНА И МОЛЕКУ-
ЛОЙ МНС.

ДАННЫЙ ПРОЦЕСС
НАЗЫВАЕТСЯ
ПОЗИТИВНЫМ ОТБОРОМ
(positive selection).

Импульс как раз
такой, как надо.

Позитивный
отбор

Эпителиаль-
ные клетки
корковой части
вилочковой
железы

Молекула МНС + аутоантигенный пептид

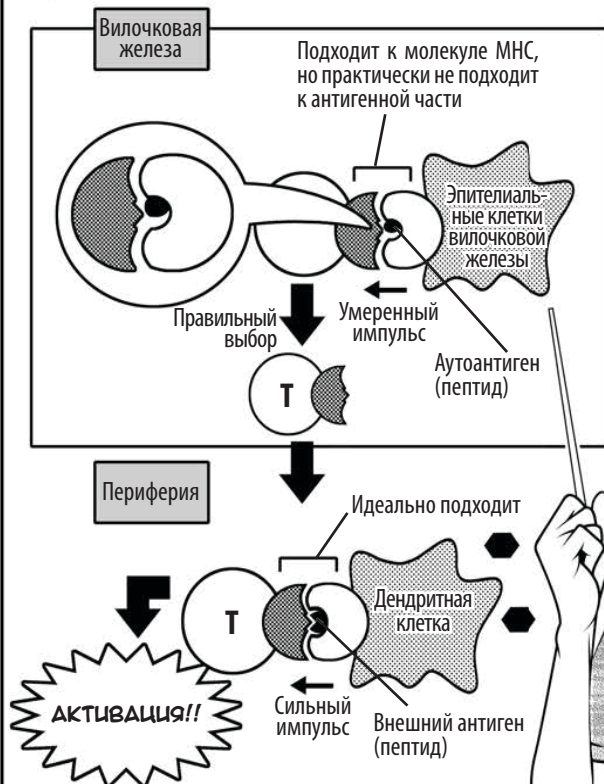


ВОТ ЭТО И ЕСТЬ САМОЕ СЛОЖНОЕ.

РАССМОТРИМ, НАПРИМЕР, Т-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР, КОТОРЫЙ ПОДХОДИТ К МОЛЕКУЛЕ МНС, НО НЕ ИДЕАЛЬНО ПОДХОДИТ К АНТИГЕННОЙ ЧАСТИ.



Система работы на периферии Т-лимфоцитов, получивших умеренный стимул в вилочковой железе



В ЭТОМ СЛУЧАЕ ОН НЕ МОЖЕТ ОБРАЗОВАТЬ Сильное Соединение, но может образовать Соединение СРЕДНЕЙ ПРОЧНОСТИ.

ТАКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ВЕРОЯТНО, НА ПЕРИФЕРИИ СМОГУТ СОЕДИНЯТЬСЯ С КОМБИНАЦИЕЙ МОЛЕКУЛЫ МНС И ЧУЖЕРОДНЫМ АНТИГЕНОМ И ОСУЩЕСТВЛЯТЬ СВОЮ РАБОТУ.

ПОЭТОМУ ВЫБИРАЮТСЯ ИМЕННО ТАКИЕ КЛЕТКИ, ПОЛУЧАЮЩИЕ УМЕРЕННЫЙ СИГНАЛ.

ТАКОЕ ЯВЛЕНИЕ, КОГДА РЕЦЕПТОР МОЖЕТ РАБОТАТЬ ТОЛЬКО С ОПРЕДЕЛЕННОЙ МОЛЕКУЛОЙ МНС, НАЗЫВАЕТСЯ РЕСТРИКЦИЕЙ ПО АНТИГЕНАМ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (МНС-РЕСТРИКЦИЕЙ).

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО, ПОЗИТИВНЫЙ ОТБОР НЕМНОГО СЛОЖНОВАТ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ.

КЛЕТКИ С СИЛЬНОЙ АУТОРЕАКТИВНОЙ РЕАКЦИЕЙ УСТРАНЯЮТСЯ В ХОДЕ НЕГАТИВНОГО ОТБОРА, А КЛЕТКИ С УМЕРЕННОЙ АУТОРЕАКТИВНОЙ РЕАКЦИЕЙ ВЫЖИВАЮТ ПРИ ПОЗИТИВНОМ ОТБОРЕ, ТАК?



ИМЕННО ТАК.

А ЧТО ПРОИСХОДИТ С
Т-ЛИМФОЦИТАМИ, РЕЦЕПТОРЫ
КОТОРЫХ НИ С ЧЕМ НЕ
СОЕДИНЯЮТСЯ?

Клетки, к которым не проходит
стимул, уничтожаются

Бесполезные
клетки

Молекула МНС +
аутоантиген

Эпителиальные клет-
ки корковой части
вилочковой железы

Совсем не подходит...
Попробую-ка еще раз
перестроить...

СМЕРТЬ
ИЗ-ЗА
ПРЕНЕБРЕ-
ЖЕНИЯ

Пока я это
делал, время
закончилось...

ТАКИЕ КЛЕТКИ
ПОГИБАЮТ,
ПОСКОЛЬКУ НЕ МОГУТ
ПРИНЯТЬ ИМПУЛЬС.

ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ
СМЕРТЬЮ ИЗ-ЗА
ПРЕНЕБРЕЖЕНИЯ
(death by neglect).

К-КАКАЯ ГРУСТНАЯ
СМЕРТЬ...

НЕ НРАВИТСЯ МНЕ
ТАКАЯ СМЕРТЬ.

УНЫ...

НУ, ЕСЛИ ПЕРЕНО-
СИТЬ НА ЛЮДЕЙ,
ТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО
ПОЛУЧАЕТСЯ СЛИШ-
КОМ ГРУСТНО.

В ИТОГЕ ИЗ ВИЛОЧ-
КОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ВЫХОДЯТ ТОЛЬКО
ПРИМЕРНО 5% ВСЕХ
КЛЕТОК.

Я СКОРО
ВЕРНУСЬ...

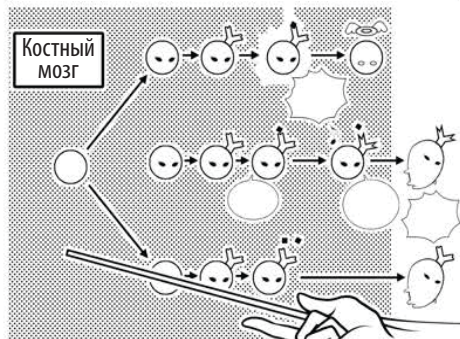
ЭТО ВО ВСЕ НЕ
ЗНАЧИТ, ЧТО ОНИ
СРАЗУ ПОГИБАЮТ.
ОНИ МОГУТ НЕ-
СКОЛЬКО РАЗ ПРО-
ИЗВЕСТИ ПЕРЕКОМ-
ПОНОВКУ ГЕНОВ.

ЭТО СТРОГИЙ
ОТБОР, НО ЕСЛИ
ЕГО НЕ ПРОВОДИТЬ,
ТО НЕВОЗМОЖНО СО-
ЗДАТЬ ХОРОШО РАБО-
ТАЮЩУЮ СИСТЕМУ.



ДЛЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ТОЖЕ СУЩЕСТВУЕТ НЕГАТИВНЫЙ ОТБОР?

Негативный отбор В-лимфоцитов и перестроение рецепторов



АА, ТОЖЕ СУЩЕСТВУЕТ! В-ЛИМФОЦИТЫ ОБРАЗУЮТСЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ, ПОМНИТЕ?

МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛ СНАЧАЛА ПОЯВЛЯЮТСЯ НА ПОВЕРХНОСТИ В-ЛИМФОЦИТОВ В КАЧЕСТВЕ РЕЦЕПТОРА.



ЕСЛИ НА ЭТОЙ СТАДИИ ОН НЕ ПРИКРЕПЛЯЕТСЯ К ОКРУЖАЮЩЕМУ ВЕЩЕСТВУ, ТО ЭКЗАМЕН СЧИТАЕТСЯ ПРОЙДЕННЫМ...

КОГДА ОНИ ПРИКРЕПЛЯЮТСЯ К СОБСТВЕННЫМ КОМПОНЕНТАМ, ИМ ПЕРЕДАЕТСЯ СИГНАЛ, И ОНИ ПОГИБАЮТ.

Ой-ой, как крепко приклепилось.

ЭТО НЕГАТИВНЫЙ ОТБОР, КОТОРЫЙ ПРОИСХОДИТ С В-ЛИМФОЦИТАМИ.

ОДНАКО В-ЛИМФОЦИТЫ НЕ ПОПАДАЮТ ПОД ФЕНОМЕН ПОЗИТИВНОГО ОТБОРА.



В СЛУЧАЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ ЕСТЬ ОГРАНИЧЕНИЕ, ЧТО ОНИ ТАКЖЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СПОСОБНЫ СОЕДИНЯТЬСЯ С МОЛЕКУЛАМИ МНС, НО В СЛУЧАЕ В-ЛИМФОЦИТОВ ТАКОГО ОГРАНИЧЕНИЯ НЕТ.

НО В ПРОЦЕССЕ ОТБОРА ЕСТЬ ФЕНОМЕН, НАБЛЮДАЮЩИЙСЯ ТОЛЬКО У В-ЛИМФОЦИТОВ.



В-ЛИМФОЦИТЫ УМИРАЮТ, ЕСЛИ ОНИ ПОЛУЧАЮТ СИЛЬНЫЙ СИГНАЛ. А В СЛУЧАЕ, ЕСЛИ СИГНАЛ ПРИ СОЕДИНЕНИИ С АНТИГЕНОМ СЛАБЫЙ, У В-ЛИМФОЦИТА ПОЯВЛЯЕТСЯ ШАНС ПОВТОРИТЬ ПЕРЕГРУППИРОВКУ ГЕНОВ ЕЩЕ РАЗ.

Чуть-чуть приклепается...

Перестроение рецептора

Переделал, теперь не приклепывается.

Я прошел курс в костном мозге!

ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ ПЕРЕСТРОЕНИЕ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРА.

5.5. АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ, ВОЗНИКАЮЩАЯ НА ПЕРИФЕРИИ

ИТАК, ЗАКОНЧИМ РАССКАЗ ОБ ОТРИЦАТЕЛЬНОМ ОТБОРЕ, ПРОИСХОДЯЩЕМ В ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К Т-ЛИМФОЦИТАМ, ПОСРЕДСТВОМ ПРЕЗЕНТАЦИИ АНТИГЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ.

НЕСМОТРЯ НА ЭТО, ПО ПРАВЕ ГОВОРЯ, ДОСТАТОЧНО МНОГО УПУСКАЮТ.

КАЖЕТСЯ, ЧТО НЕГАТИВНЫЙ ОТБОР - ЭТО ТАКАЯ ЗАМЕЧАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА, НО И В НЕЙ ЕСТЬ ПРОБЕЛЫ...

ЕСЛИ РАССУЖДАТЬ ТЕОРЕТИЧЕСКИ, ТО ПОХОЖЕ, ЧТО ТРУДНО УСТРАНИТЬ АУТОРЕАКТИВНЫЕ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ УЖЕ ПОПАЛИ НА ПЕРИФЕРИЮ...

НИЧЕГО НЕ БЫВАЕТ СОВЕРШЕННЫМ.

ПОЭТОМУ НА ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПАХ ТОЖЕ ОРГАНИЗОВАНЫ СИСТЕМЫ С МЕРАМИ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Где тут антигены?!

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО. ВЕДЬ ЛИМФОЦИТЫ НА ПЕРИФЕРИИ ДОЛЖНЫ РЕАГИРОВАТЬ, КОГДА ОНИ СТОЛКИВАЮТСЯ С АНТИГЕНАМИ.

Я нашел антиген! Убью!

Ой-ой! Не ошибись!

ДАВАЙТЕ Я ВАМ ОБЪЯСНЮ, КАК ЭТА СИСТЕМА РАБОТАЕТ.



ВЫ ЖЕ УЖЕ ЗНАЕТЕ,
ЧТО «ДЕНДРИТНЫЕ
КЛЕТКИ АКТИВИРУЮТСЯ
ТОЛЬКО ТОГДА, КОГДА
СЪЕДАЮТ БОЛЕЗНЕ-
ТВОРНЫЙ ОРГАНИЗМ»
(см. стр. 60).



ДА, НО КАК
ЭТА ИСТОРИЯ
СВЯЗАНА С АУТО-
РЕАКТИВНОСТЬЮ,
КОТОРАЯ ВОЗНИ-
КАЕТ НА ПЕРИФЕ-
РИИ?



**Схема механизма подавления
иммунной системы по отношению
к аутоантигенам**

Патоген
Дендритная
клетка

Активация
Т-лимфоцитов!

Аутоантиген

Сдерживание
Т-лимфоцитов!

ДОВОЛЬНО
КРЕПКО
СВЯЗАНА.

ГРУБО ГО-
ВОРЯ, ВСЕ
ПРОИСХОДИТ
ПРИМЕРНО
ТАК.

ОНИ АКТИВИРУ-
ЮТ Т-ЛИМФОЦИ-
ТЫ НА БОРЬБУ С
БОЛЕЗНЕТВОРНЫМИ
ОРГАНИЗМАМИ, А ПО
ОТНОШЕНИЮ К АУТО-
АНТИГЕНАМ ВЫПОЛ-
НЯЮТ СДЕРЖИВАЮ-
ЩУЮ РОЛЬ.



ПОНЯТНО!
И ЗАЕСЬ ТОЖЕ
ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА -
КЛЮЧЕВОЙ ПЕРСОНАЖ.

ВО ВСЕ НЕ ТАК...

ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ ОРГАНИЗАЦИЮ БОЛЕЕ ДЕТАЛЬНО.



ДЕНАРИТНЫЕ КЛЕТКИ АКТИВИРУЮТСЯ, КОГДА ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЙ РЕЦЕПТОР РЕАГИРУЕТ НА БОЛЕЗНЕТВОРНЫЙ ОРГАНИЗМ.

Обнаружение болезнетворных организмов запускает действие приобретенного иммунитета

Т-лимфоцит, способный реагировать на посторонние вещества



Это вкус патогена!

За работу!

Есть реакция Т-клеточного рецептора

О! Есть контакт! За работу!

За работу!!

ВУИИИ

Патоген

Паттерн-распознающий рецептор (толл-подобный рецептор)

Пептидный антиген внешнего происхождения

Повторный стимул есть
Цитокины есть



АКТИВИРОВАННЫЕ ДЕНАРИТНЫЕ КЛЕТКИ НЕ ТОЛЬКО ПРОВОДЯТ ПРЕЗЕНТАЦИЮ АНТИГЕНА, НО И ВЫДЕЛЯЮТ ДРУГИЕ СТИМУЛИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ (см. стр. 97). ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ – ЭТО КОСТИМУЛИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, ЦИТОКИНЫ И ПРОЧЕЕ.



Т-ЛИМФОЦИТЫ АКТИВИРУЮТСЯ КАК ПУТЕМ ПОЛУЧЕНИЯ СТИМУЛА ОТ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА, ТАК И ОТ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ СТИМУЛОВ.

ЭТО МЫ УЖЕ КАК-ТО ИЗУЧАЛИ, ВСЕ ПОНЯТНО.

ДА-ДА, НА САМОМ ДЕЛЕ ВАЖНО СЛЕДУЮЩЕЕ.

ЭТО КАК ШВЕДСКИЙ СТОЛ...

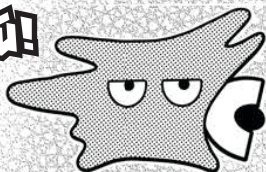


С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, ДЕНАРИТНЫЕ КЛЕТКИ ОБЫЧНО СЪЕДАЮТ СОБСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ И ПРОВОДЯТ ПРЕЗЕНТАЦИЮ АНТИГЕНА.

ОДНАКО В ЭТО ВРЕМЯ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ НЕ РАБОТАЮТ И ДЕНАРИТНАЯ КЛЕТКА НЕ АКТИВИРУЕТСЯ.

ДРУГИМИ СЛОВАМИ,
ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА, КО-
ТОРАЯ ВЫВОДИТ НА ПО-
ВЕРХНОСТЬ АУТОАНТИГЕН,
НАХОДИТСЯ В НЕАКТИВИ-
РОВАННОМ СОСТОЯНИИ.

оу!



ПОЭТОМУ ЗАЧАСТУЮ
Т-ЛИМФОЦИТЫ,
РЕАГИРУЮЩИЕ НА
АУТОАНТИГЕНЫ,

ДЛЯ
МЕНЯ
ЕСТЬ
ПЕПТИД



МММ...

ЧТО ПРОИСХО-
ДИТ В ЭТОТ
МОМЕНТ?

ПРИНИМАЮТ
ПРЕЗЕНТАЦИЮ
АНТИГЕНА ОТ ТАКОЙ
НЕАКТИВИРОВАННОЙ
ДЕНДРИТНОЙ КЛЕТКИ.

ПО ПРАВЕДЕ ГОВОРЯ,
ПРОИСХОДЯТ БОЛЕЕ
ЯВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ.



Т-ЛИМФОЦИТЫ
ТЕРЯЮТ СВОИ СИЛЫ!

ПОСКОЛЬКУ ДЕНДРИТ-
НАЯ КЛЕТКА НЕ АКТИВИ-
РОВАНА, ТО С Т-ЛИМ-
ФОЦИТАМИ, НАВЕРНОЕ,
НИЧЕГО НЕ ПРОИСХО-
ДИТ?



ДАЖЕ ОТ НЕАК-
ТИВИРОВАННОЙ
ДЕНДРИТНОЙ
КЛЕТКИ ПОСТУПА-
ЕТ ИМПУЛЬС ЧЕРЕЗ
Т-КЛЕТОЧНЫЙ РЕ-
ЦЕПТОР.

Аутоантиген



Совсем
безвкусное...

Тебе не следует
работать.

Есть реакция
Т-клеточного
рецептора

Аутореактивный
Т-лимфоцит

Какой-то
половинчатый
импульс. Ни туда
и ни сюда.

Если мне
говорят не
работать...

Пептид
аутоантигена

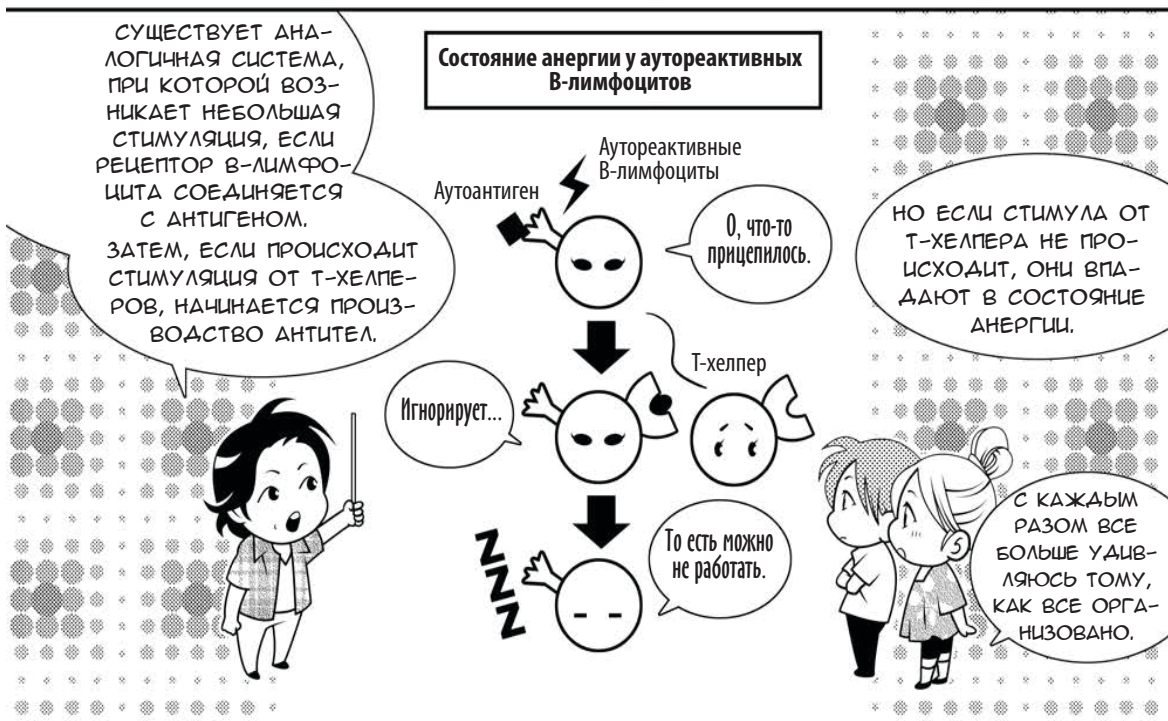
Повторного стимула нет
Цитокинов нет

Приходят в состояние
анергии (состояние
паралича)



ОДНАКО, КРОМЕ
ЭТОГО, ДОПОЛНИ-
ТЕЛЬНОГО СТИМУЛИ-
РОВАНИЯ НЕ ПРОИС-
ХОДИТ.

Т-ЛИМФОЦИТЫ УСТРОЕ-
НЫ ТАК, ЧТО ОНИ ОСЛА-
БЕВАЮТ, ЕСЛИ ПОЛУЧАЮТ
СТИМУЛ ТОЛЬКО ОТ Т-КЛЕ-
ТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА.



В АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ...

...НА ПЕРИФЕРИИ, ЕСТЬ ЕЩЕ ОДНА ВАЖНАЯ СИСТЕМА.

ЧТО? ВРОДЕ И ДО ЭТОГО БЫЛО ДОСТАТОЧНО...

ДОЛЖНЫ БЫТЬ МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ.

СРЕДИ Т-ЛИМФОЦИТОВ СУЩЕСТВУЮТ КЛЕТКИ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИЕСЯ НА ПОДАВЛЕНИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ.

О, КЛЕТКИ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ПОДАВЛЕНИЕ. Я СЛЫШАЛ ОБ ЭТОМ! КАЖЕТСЯ, ОНИ НАЗЫВАЮТСЯ Т-КЛЕТКИ-СУПРЕССОРЫ...

ДАЖЕ СЕЙЧАС ДО СИХ ПОР ПОПАДАЮТСЯ КНИГИ, ГДЕ УПОТРЕБЛЯЮТСЯ ТАКИЕ ВЫРАЖЕНИЯ.

АГА...

УЖЕ В 80-Х ГОДАХ СТАЛО ПОНЯТНО, ЧТО КЛЕТОК, КОТОРЫЕ МОЖНО ОПИСАТЬ ТАКИМ ТЕРМИНОМ, НЕ СУЩЕСТВУЕТ.

СЕЙЧАС МЫ НАЧНЕМ ИЗУЧАТЬ КЛЕТКИ, НАЗЫВАЕМЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ.

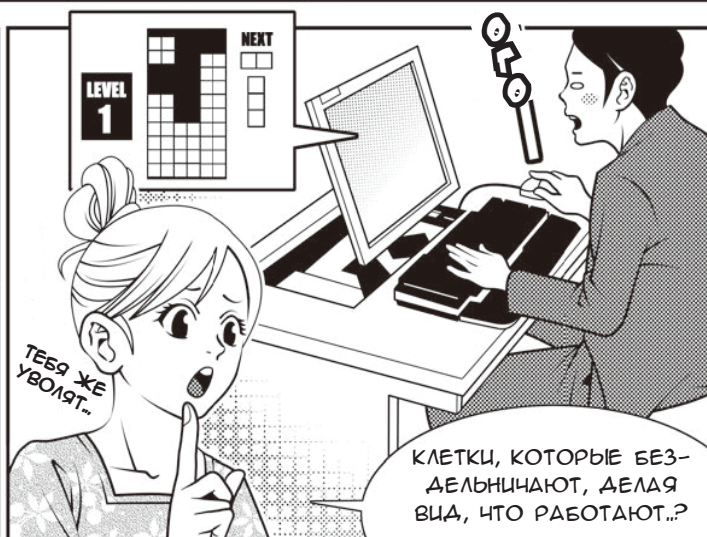
ЭТО КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ БЫЛИ ОБНАРУЖЕНЫ ПРОФЕССОРОМ САКАГУТИ СИМОН.

НА САМОМ ДЕЛЕ ДУМАЮ, ЧТО ЛУЧШЕ БЫ НАЗЫВАТЬ ИХ НЕ РЕГУЛЯТОРНЫМИ (ТО ЕСТЬ КОНТРОЛИРУЮЩИМИ), А СУПРЕССОРНЫМИ (ПОДАВЛЯЮЩИМИ), ПОТОМУ ЧТО ОНИ РАБОТАЮТ КАК РАЗ НА ПОДАВЛЕНИЕ.

Регуляторный
Т-лимфоцит

ОДНАКО ОДНА ИЗ ПРИЧИН, ПО КОТОРОЙ ИХ ВСЕ-ТАКИ НАЗЫВАЮТ РЕГУЛЯТОРНЫМИ, СОСТОИТ В ТОМ, ЧТОБЫ ИСКЛЮЧИТЬ ПУТАНИЦУ С Т-ЛИМФОЦИТАМИ-СУПРЕССОРАМИ.

Я ЗНАЛ ВСЕ ЭТИ СЛОВА, НО ОНИ КАК-ТО ПУТАЛИСЬ.





АА-АА,
ЧАСТИЦЫ, КОТОРЫЕ ОЧЕНЬ
ПОХОЖИ НА АКТИВИРОВАН-
НЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ, ВЫХО-
ДЯТ НА ПОВЕРХНОСТЬ И
ВСТУПАЮТ В ЭФФЕКТИВ-
НУЮ РЕАКЦИЮ С ДЕНД-
РИТНЫМИ КЛЕТКАМИ.

А САМИ НИЧЕГО
НЕ ДЕЛАЮТ.

ТАКИХ КЛЕТОК МНОГО.
ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ
ОБСТОЯТЕЛЬСТВА, ПРИ
КОТОРЫХ ОНИ СОЕДИ-
НЯЮТСЯ С ДЕНДРИТ-
НЫМИ КЛЕТКАМИ.

Система контроля посредством регуляторных Т-лимфоцитов

- Монополизация костимулирующих молекул, которые выпускают на поверхность дендритные клетки
- Устранение цитокинов, которые выпускают дендритные клетки и Т-лимфоциты



ЕСЛИ ТАК ПРОИСХО-
ДИТ, ТО НАИВНЫЕ
Т-ЛИМФОЦИТЫ ТЕРЯ-
ЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ
ВСТУПИТЬ В РЕАК-
ЦИЮ.

Похоже, у тебя
есть желание пора-
ботать. Вперед!

Предоставь это
мне!!

Т-лимфоцит

Для меня места
не осталось...

Регуляторные
Т-лимфоциты



ОНИ НЕ ТОЛЬКО
ОККУПИРУЮТ
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ,
НО И НЕЙТРАЛИЗУЮТ
МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ
ВЫПУСКАЮТ
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ
ДЛЯ АКТИВАЦИИ
Т-ЛИМФОЦИТОВ.



А сам ничего
не делает



Хоть и сказал,
ни-че-го делать
не буду.



ИЗ-ЗА ЭТОГО ДЕНД-
РИТНЫЕ КЛЕТКИ ПЕ-
РЕСТАЮТ НОРМАЛЬ-
НО РАБОТАТЬ.

ДЕЛАЮТ
ВИА, ЧТО
РАБОТАЮТ...

ЧАСТО БЫВАЮТ
ТАКИЕ БЕСПО-
ЛЕЗНЫЕ ЛЮДИ...

ВОТ!
ИМЕННО
ТАК!!

АА, ТАКИЕ ДУРАКИ, КОТО-
РЫЕ СЛЕТАЮТСЯ И СКУ-
ПАЮТ ТОЛЬКО ИЗДЕЛИЯ С
ОГРАНИЧЕННЫМ ТИРАЖОМ,
ХОТЯ САМИ НЕ ОЧЕНЬ-ТО
ИМИ ИНТЕРЕСУЮТСЯ!

ИЗ-ЗА НИХ ТАКИЕ НАСТОЯ-
ЩИЕ ФАНАТЫ, КАК Я, НЕ
МОГУТ КУПИТЬ. ЭТО НЕ-
СПРАВЕДЛИВО!!

О!..
Я ПОНИМАЮ...
КАК Я ВАС
ПОНИМАЮ...

БАЦ

ПЕРЕСТАНЬТЕ ВСЕ
ПЕРЕВОДИТЬ НА
СВОЕ ХОББИ!!

ИТАК,
НА КАКОЙ АНТИГЕН
ОНИ РЕАГИРУЮТ!?

НАЛОЕЛИ!

Ой-Ой...

Аутоотолерантность

Аутореактивные
Т-лимфоциты

Аутоантиген

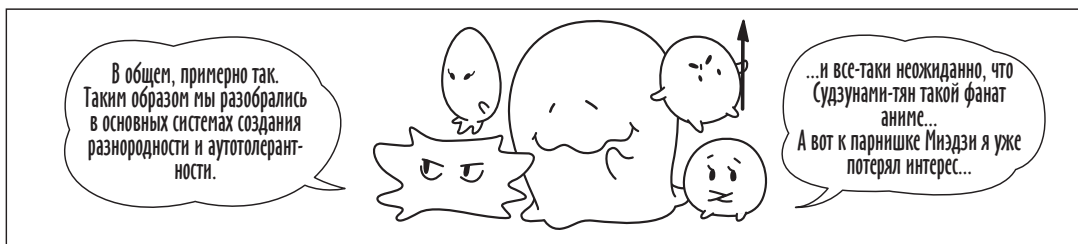
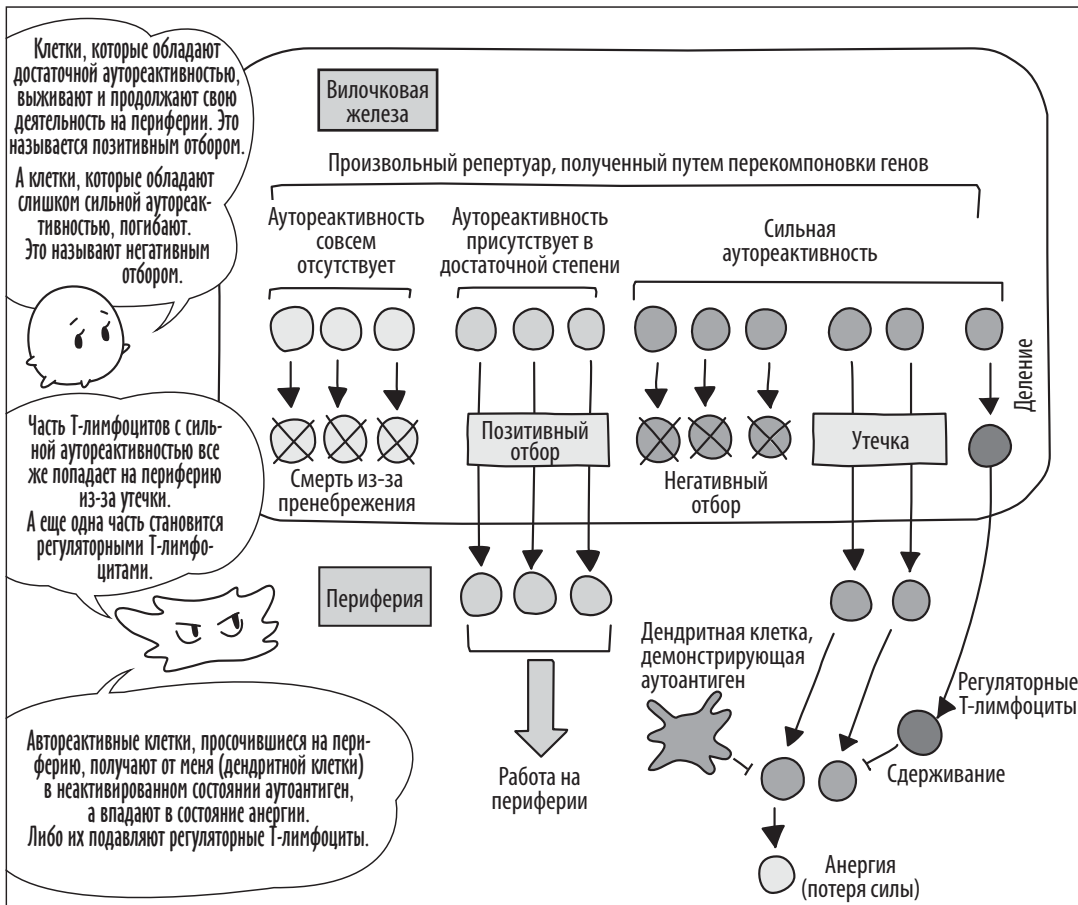
Э... ЭМ-КХМ... МНОГИЕ ИЗ РЕ-
ГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ
ЯВЛЯЮТСЯ АУТОРЕАКТИВНЫМИ
Т-КЛЕТКАМИ. ПОЭТОМУ ОНИ ВЫ-
РАБАТЫВАЮТ ТАКОЕ АУТОТОЛЕ-
РАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ, КОТОРОЕ
ПОЗВОЛЯЕТ ИМ ПОБЕДИТЬ В СО-
РЕВНОВАНИИ С ДРУГИМИ АУТОРЕ-
АКТИВНЫМИ КЛЕТКАМИ.

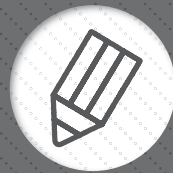
КРОМЕ ТОЙ СИСТЕ-
МЫ, КОТОРУЮ Я
ПРЕДСТАВИЛ ВАМ, СУ-
ЩЕСТВУЮТ И ДРУГИЕ,
КОТОРЫЕ ПРОИЗВОДЯТ
ОГРАНИЧИВАЮЩЕ
ИММУННУЮ РЕАКЦИЮ
ВЕЩЕСТВА IL-10,
TGG- β , И ПРОЧЕЕ.

КРОМЕ ТОГО, СЧИТА-
ЕТСЯ, ЧТО РЕГУЛЯТОР-
НЫЕ КЛЕТКИ ЕСТЬ НЕ
ТОЛЬКО СРЕДИ Т-ЛИМ-
ФОЦИТОВ, НО И СРЕДИ
ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК И
В-ЛИМФОЦИТОВ.

НЕ СЛИШ-
КОМ ЛИ ОН
СЕРЬЕЗНЫЙ
БОТАНИК?

ПОДВЕДЕМ ИТОГ





❖ Структура Т-клеточных рецепторов и перегруппировка генов

Нет необходимости понимать структуру гена рецептора антигена, чтобы понять иммунологию. Однако если вы изучаете иммунологию как науку о жизни, я думаю, что есть много читателей, которые хотят больше узнать о драматическом явлении перестройки генов. По этой причине мы более подробно рассмотрим генетические перегруппировки с использованием рецепторов Т-клеток.

Т-клеточный рецептор бывает $\alpha\beta$ Т-клеточным рецептором, состоящим из α -цепи и β -цепи (рис. 5.1) и $\gamma\delta$ Т-клеточным рецептором, состоящим из γ -цепи и δ -цепи соответственно. Два типа Т-лимфоцитов, продуцирующих эти Т-клеточные рецепторы, называют $\alpha\beta$ Т-лимфоцитами и $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами, и их свойства существенно различаются. В этой книге до настоящего момента мы рассматривали $\alpha\beta$ Т-лимфоциты. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты будут описаны ниже (см. стр. 188).

Существует четыре типа генов Т-клеточного рецептора: α -цепь, β -цепь, γ -цепь и δ -цепь. На рис. 5.2 показана структура β -цепи TCR (Т-клеточного рецептора). К генам β -цепи относится около 30 генов, называемых генами V, 2 гена D, 12 генов J и 2 гена C.

Рекомбинация генов происходит в генах V, D и J. В первую очередь один из генов D и один из генов J объединяются путем перестройки генов и становятся «DJ», далее вследствие рекомбинации генов V и DJ объединяются и образуют «VDJ» (рис. 5.2). Белки Rag1 и Rag2 играют важную роль в разрыве и склеивании цепи.

Даже путем простого расчета становится понятно, что рекомбинация VDJ дает несколько сотен комбинаций. Кроме того, в ходе разных рекомбинаций в место разреза вставляются или удаляются различные основания, поэтому в итоге получается гораздо больше разнообразия. Структурный ген, полученный путем рекомбинации VDJ, копируется в мРНК, а затем посредством сплайсинга (разрезание и склеивание мессенджера РНК) соединяется с геном C и образует мРНК, называемую VDJC, которая затем транслируется в молекулу β -цепи. Часть VDJ является вариательной областью, а часть C называется константной областью. В случае с α -цепью часть, соответствующая D, отсутствует, но множественность достигается практически таким же образом. $\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор, который состоит из комбинации двух цепей, образует, согласно вычислениям, 10^{15} (десять в пятнадцатой степени – миллиард) разновидностей.

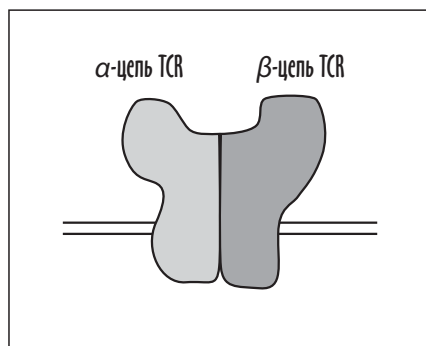


Рис. 5.1. $\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор

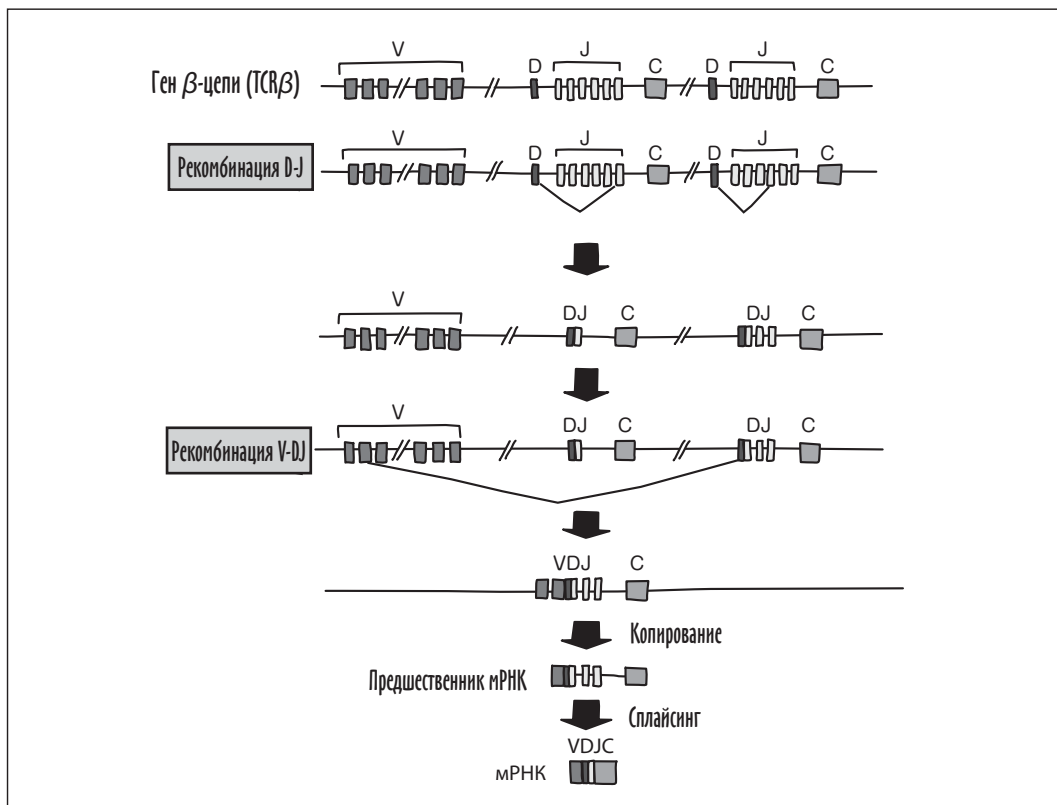


Рис. 5.2. Рекомбинация гена β -цепи (TCR β)

❖ Строение молекулы антитела и рекомбинация генов

Несмотря на то что рецептор В-клеток называют «В-клеточным рецептором», когда он находится на поверхности В-клеток, и «антителом», когда его выпускает клетка, официальным названием молекулы является «иммуноглобулин» (Immunoglobulin: Ig), название гена тоже «ген иммуноглобулина».

Антитела состоят из двух крупных молекул, называемых тяжелыми цепями, и двух молекул, называемых легкими цепями (рис. 5.3).

Существует два типа легких цепей, цепь κ и цепь λ .

Гены тяжелой и легкой цепей делятся на многие фрагменты, разрезаются и составляются благодаря механизму рекомбинации генов, аналогично рецепторам Т-лимфоцитов.

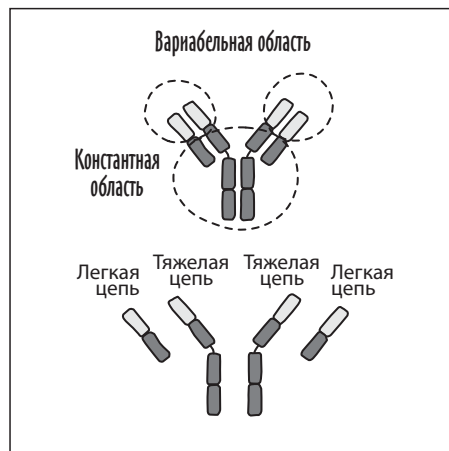


Рис. 5.3. Строение молекулы антитела

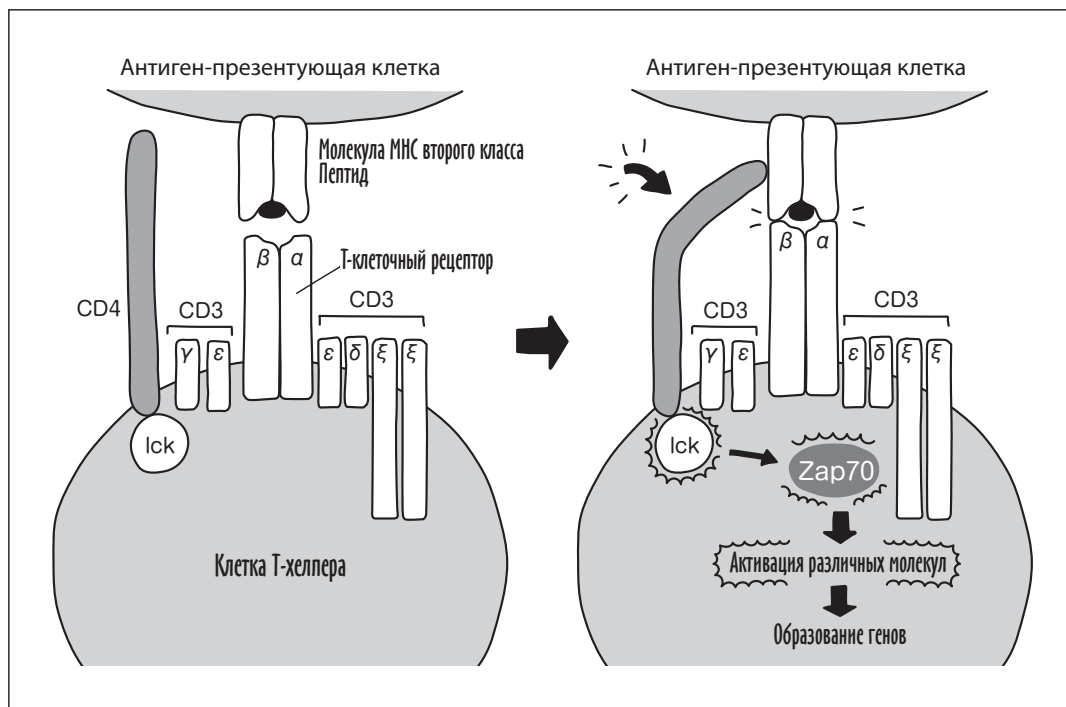


Рис. 5.4. Передача сигнала посредством Т-клеточных рецепторов

❖ Способ передачи стимула для рецептора Т-лимфоцитов

Т-клеточные рецепторы вместе с группой молекул, называемых CD3, сформировали комплекс Т-клеточного рецептора. Кроме того, хелперные Т-клетки экспрессируют CD4 и киллерные Т-клетки экспрессируют молекулу CD8. CD4 и CD8 упоминаются как сорецептор (субрецепторы), он играет важную роль. CD4 связывает класс II, а CD8 связывается с молекулой первого класса.

Рассмотрим, как сигнал поступает к Т-хелперам (рис. 5.4). Сначала происходит контакт комплекса молекула МНС-пептид и Т-клеточного рецептора. Посредством этого молекула CD4 соединяется со стороной молекулы второго класса. Этот контакт активирует молекулу Lck, которая была прикреплена к корневой части CD4. Это становится отправной точкой, и происходит активация зоны внутри молекулы CD3, называемой Zap70, а вслед за ними активируются и следующие молекулы. Есть много иных молекул, участвующих во внутриклеточной трансдукции сигнала, но ключевыми все же являются Lck и Zap 70.

❖ Разделение на Т-хелперов и Т-киллеров в вилочковой железе

В комиксе рассказывалось о положительном и отрицательном отборе. В вилочковой железе же происходит еще одно важное событие. Это разделение на Т-хелперов и Т-киллеров. Незрелые тимоциты, имеющие рецептор Т-лимфоцитов, проходят позитивный отбор/негативный отбор посредством взаимодействия с эпителиальными клетками вилочковой железы, и в это же время определяется, станет клетка Т-хелпером или Т-киллером. Клетки вилочковой железы, которые имеют Т-клеточные рецепторы, обладающие способностью

связываться с молекулами МНС второго класса, становятся Т-хелперами, а те, которые имеют Т-клеточные рецепторы, обладающие способностью связываться с молекулами МНС первого класса, становятся Т-киллерами (рис. 5.5).

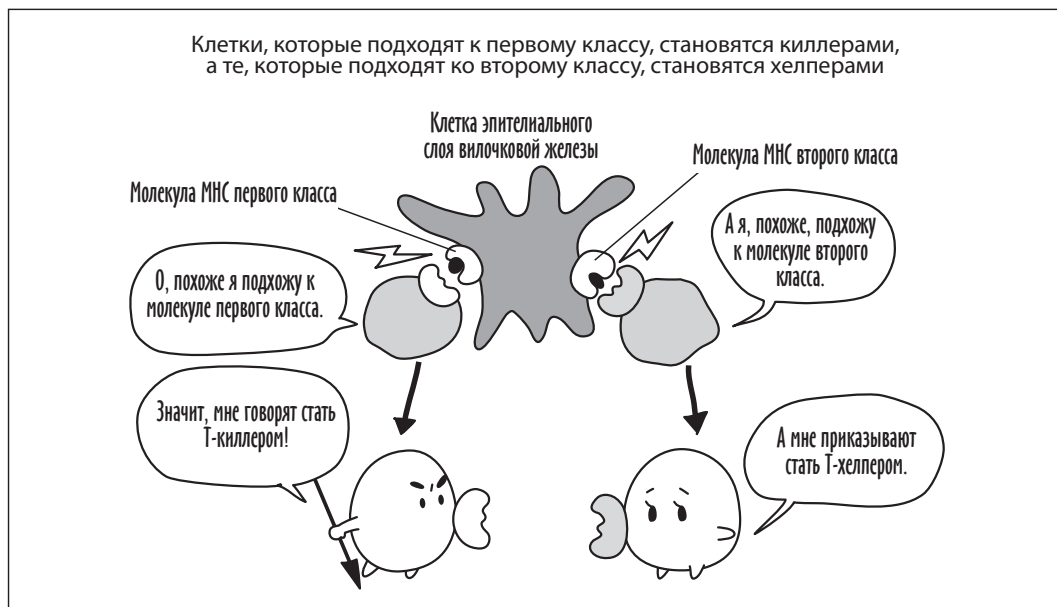


Рис. 5.5. Разветвление Т-хелперов и Т-киллеров

❖ Путь от гемопоэтических стволовых клеток к Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам

Фагоциты, В-лимфоциты создаются в костном мозге. Т-лимфоциты, в свою очередь, создаются в тимусе. Обе эти иммунные клетки созданы из гемопоэтических стволовых клеток. Гематопоэтические стволовые клетки находятся в костном мозге и, помимо создания иммунных клеток, участвуют в создании эритроцитов и тромбоцитов.

Долгое время существовала теория о процессе создания этих клеток. Это модель, которая делит клетки-предшественники на те, которые создают эритроциты, тромбоциты и фагоцитарные клетки, и клетки-предшественники, которые участвуют в создании только Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Однако в последнее время стало очевидно, что эта простая классическая модель неверна. Так, например, обнаружены клетки-предшественники, которые хоть и не могут создавать эритроциты, но создают лейкоциты (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, фагоциты), и клетки-предшественники, которые участвуют в создании Т-лимфоцитов и фагоцитов.

На основе этих данных была предложена модель, согласно которой способность создавать фагоцитарные клетки существует в каждом из путей создания эритроцитов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Эта модель называется базовой миелоидной моделью (рис. 5.6).

«Миелоидный» означает «относящийся к костному мозгу», это общее название клеток фагоцитарной линии.

❖ Натуральные киллеры (НК-клетки)

- 1) НК-клетки представляют собой лимфоциты врожденной иммунной системы

В этот момент на сцене снова появляется важный герой. Это натуральный киллер (НК-клетка) (стр. 58). В отличие от Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, натуральные киллеры не выводят на поверхность антигенные рецепторы, поэтому их относят к врожденной иммунной системе. С точки зрения морфологии они являются лимфоцитами, и обычно их рассматривают как один из видов лимфоцитов.

Натуральные киллеры также являются «клетками, которые убивают клетки», как и Т-киллеры. Они распознают молекулу, которую презентует зараженная клетка или клетка опухоли, и убивают их.

В этой главе мы изучали механизм предотвращения реагирования Т-лимфоцитов на собственные клетки, но клетки натуральных киллеров также имеют уникальный механизм. Это ингибирующий рецептор. Этот рецептор распознает молекулы МНС первого класса. Почти все клетки организма выводят на поверхность молекулы первого класса. Клетка не будет убита, даже если выводит на поверхность молекулу, являющуюся признаком инфекции или иного стресса, при условии что одновременно с этой молекулой выводится молекула первого класса, при контакте с которой в клетку натурального киллера поступает ингибирующий сигнал (рис. 5.7). Кроме того, в отличие от рецепторов Т-лимфоцитов, ингибирующие рецепторы натуральных киллеров распознают ту часть молекул первого класса, на которой нет пептида.

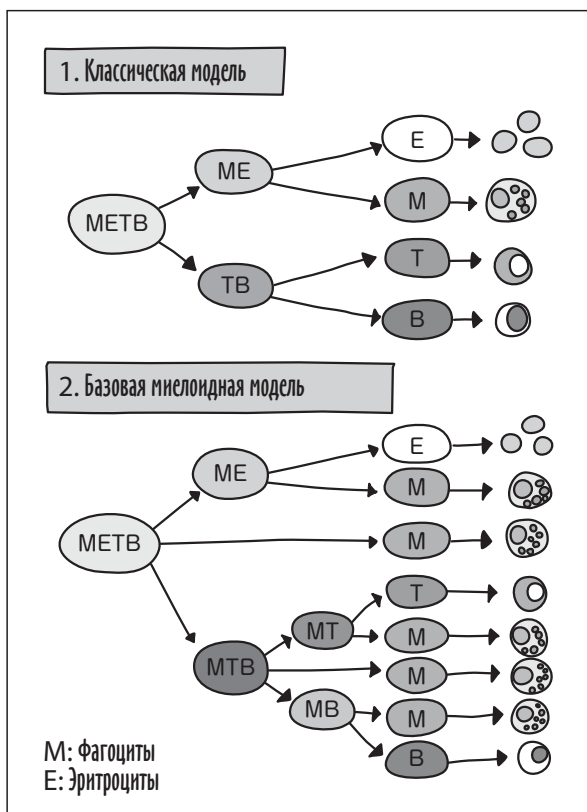


Рис. 5.6. Новая и старая модели кроветворения

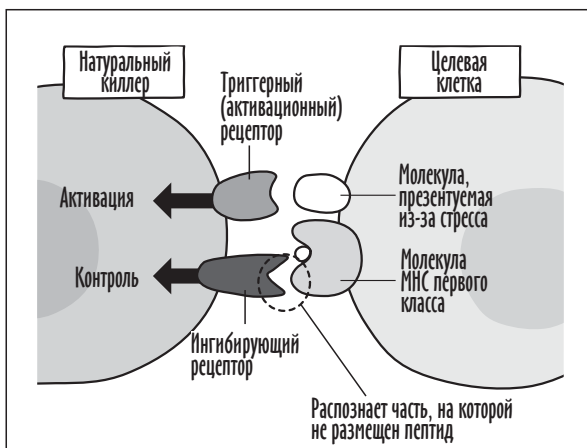


Рис. 5.7. Натуральные киллеры не убивают клетки, которые выводят на поверхность молекулу МНС первого класса

2) Совместная игра Т-киллеров и натуральных киллеров

Механизм функционирования натуральных киллеров легко понять, если рассматривать их совместно с Т-киллерами. Как мы уже изучали, Т-киллеры распознают комбинацию из молекул первого класса и пептидных антигенов болезнетворных организмов, находят и убивают инфицированные клетки. Однако некоторые вирусы и бактерии пытаются уклониться от Т-киллеров очень умным образом. Они мешают клетке выпустить молекулу первого класса. Когда инфицированные клетки прекращают выводить на поверхность молекулы первого класса, они больше не могут быть убиты Т-киллерами.

Именно тогда приходит черед натуральных киллеров. Когда натуральные киллеры сталкиваются с клетками, которые не выводят на поверхность молекулы первого класса, они активируются, поскольку не получают ингибирующих сигналов (рис. 5.8). Таким образом, они обнаруживают и убивают клетки, сбежавшие от Т-киллеров.

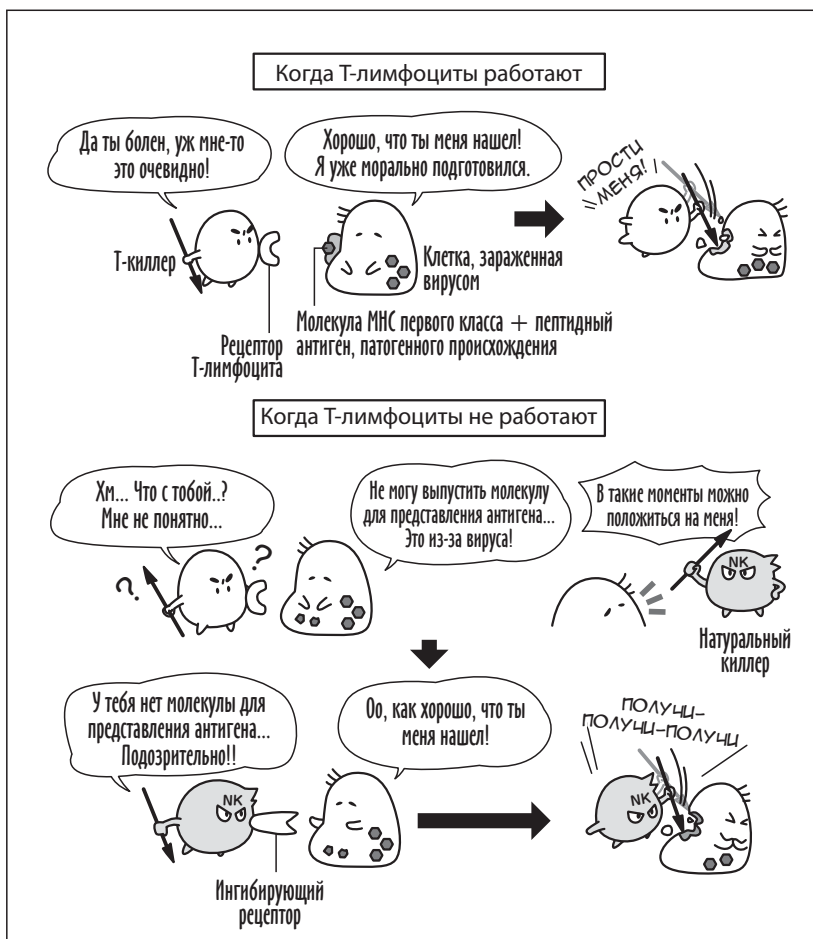


Рис. 5.8. Взаимосвязь между Т-киллерами и натуральными киллерами

3) Метод уничтожения клеток

У Т-киллеров и натуральных киллеров один и тот же метод убийства. Основной механизм заключается в том, что молекулы, называемые гранзимами, попадают в цитоплазму через отверстие, образованное в клеточной мембране молекулой, называемой перфорином (каналообразующим белком), и клетка приводится в состояние апоптоза* (рис. 5.9). Кроме того, выводя на поверхность молекулу, называемую FASL (лигандом FasL), они могут стимулировать рецептор FAS и убивать клетку.

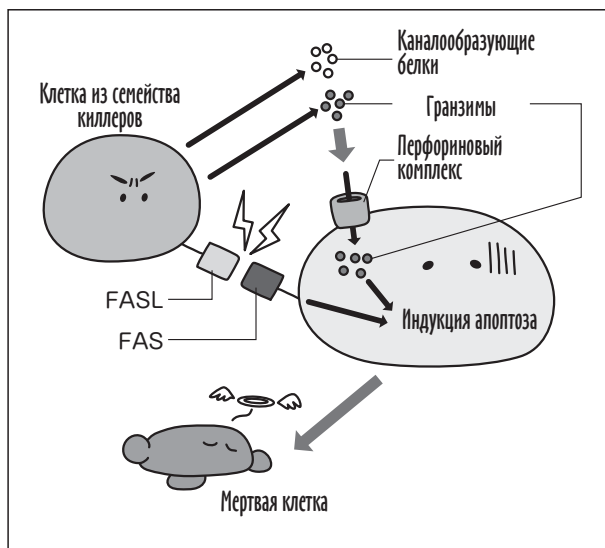


Рис. 5.9. Способ убийства клеток киллерами

* Регулируемый процесс программируемой клеточной гибели.

ГЛАВА

6

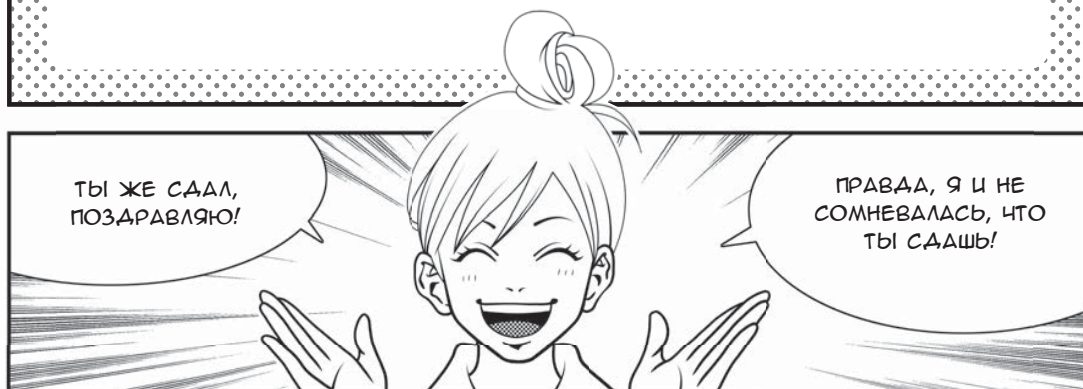
**СИСТЕМА,
ФУНКЦИОНИРУЮЩАЯ
ДО НАЧАЛА ПРОИЗВОДСТВА
АНТИТЕЛ**

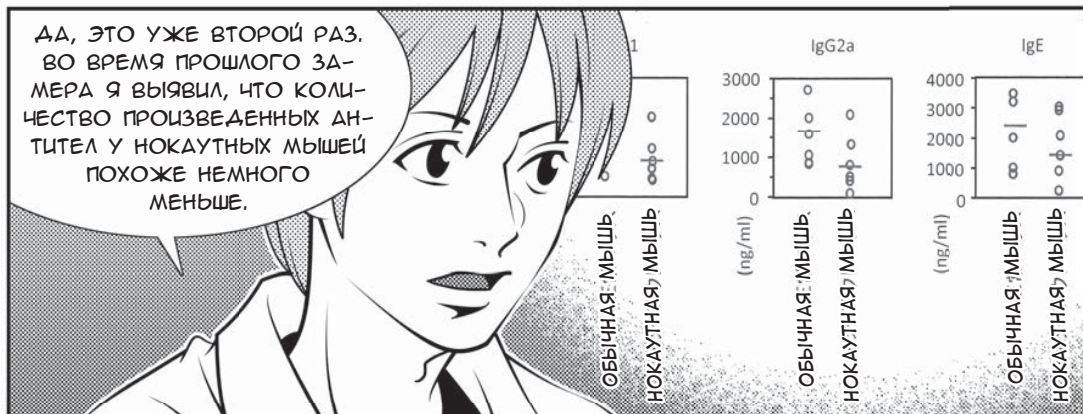
ПАТРУЛИРОВАНИЕ
И ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА



Лекция 6

Август ——— Миэдзи сдал экзамен в магистратуру.





6.1. ПОТОК ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ



ЗДЕСЬ ХРАНЯТСЯ
МАКЕТЫ, КОТОРЫЕ НАШ
УНИВЕРСИТЕТ ИСПОЛЬЗУЕТ
ДЛЯ ПРОСВЕТИТЕЛЬСКИХ
ЛЕКЦИЙ.



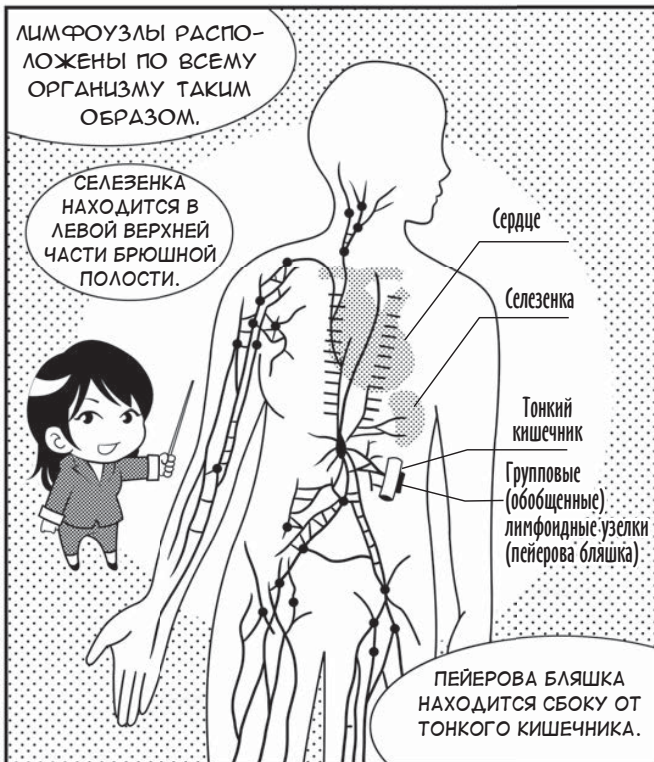
ЕСТЬ И МАКЕТ,
ОТНОСЯЩИЙСЯ К
ИММУННОЙ СИСТЕМЕ.
БУДУ ОБЪЯСНЯТЬ НА
ЕГО ПРИМЕРЕ.

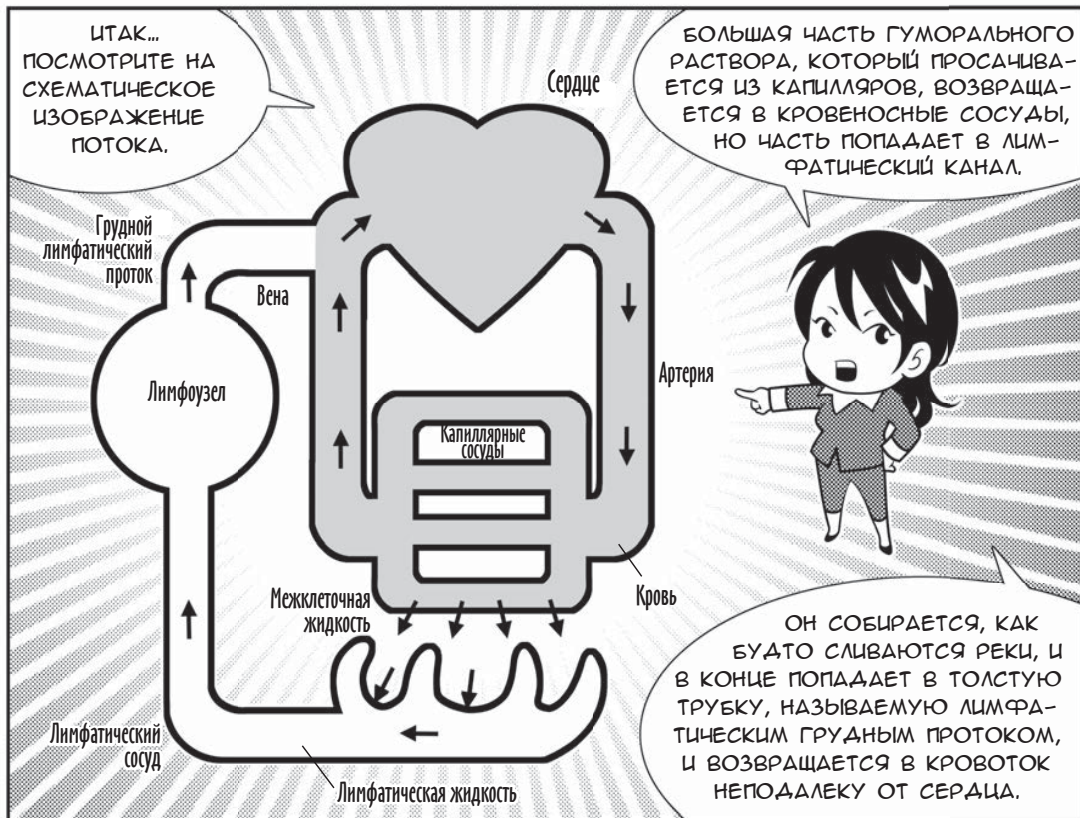
СНАЧАЛА ПОГОВОРИМ
О ЦИРКУЛЯЦИИ
ЛИМФЫ И КРОВИ В
ОРГАНИЗМЕ.



ЛИМФУЗЛЫ РАСПО-
ЛОЖЕНЫ ПО ВСЕМУ
ОРГАНИЗМУ ТАКИМ
ОБРАЗОМ.

СЕЛЕЗЕНКА
НАХОДИТСЯ В
ЛЕВОЙ ВЕРХНЕЙ
ЧАСТИ БРЮШНОЙ
ПОЛОСТИ.





В КАТЕГОРИЮ
ВТОРИЧНЫХ ЛИМ-
ФОЦДНЫХ ОРГАНОВ
ВХОДИЛИ НЕ ТОЛЬКО
ЛИМФОУЗЛЫ, НО И
СЕЛЕЗЕНКА, НА-
СКОЛЬКО Я ПОМНЮ.

СЕЛЕЗЕНКА СОВСЕМ
В ДРУГОМ МЕСТЕ...
ОНА НАХОДИТСЯ
ВНУТРИ КРОВОТОКА.

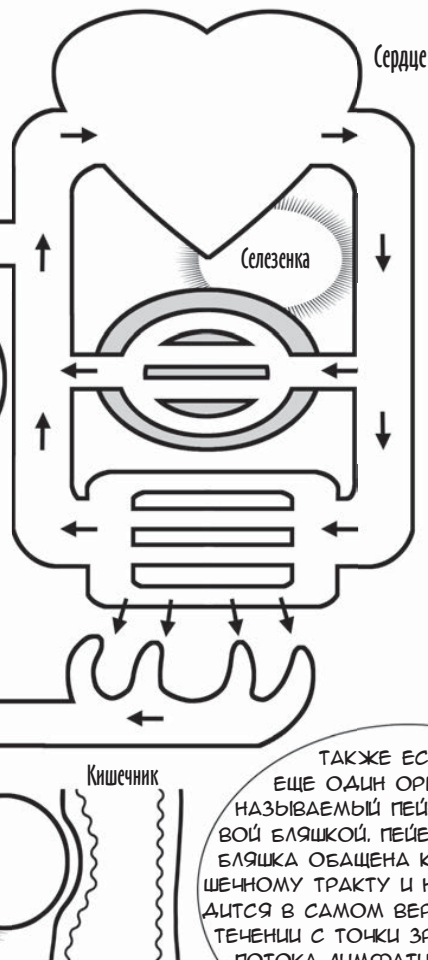
А В КАКОЙ ЗОНЕ
ЭТОГО ПОТОКА
НАХОДИТСЯ СЕ-
ЛЕЗЕНКА?



Лимфоузел

Лимфоузел

ПЕЙЕРОВА
БЛЯШКА



ТАКЖЕ ЕСТЬ
ЕЩЕ ОДИН ОРГАН,
НАЗЫВАЕМЫЙ ПЕЙЕРО-
ВОЙ БЛЯШКОЙ. ПЕЙЕРОВА
БЛЯШКА ОБАЩЕНА К КИ-
ШЕЧНОМУ ТРАКТУ И НАХО-
ДИТСЯ В САМОМ ВЕРХНЕМ
ТЕЧЕНИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
ПОТОКА ЛИМФАТИЧЕС-
КОЙ ЖИДКОСТИ.

6.2. РАСПОЛОЖЕНИЕ ЛИМФОУЗЛОВ, СЕЛЕЗЕНКИ И ПЕЙЕРОВОЙ БЛЯШКИ

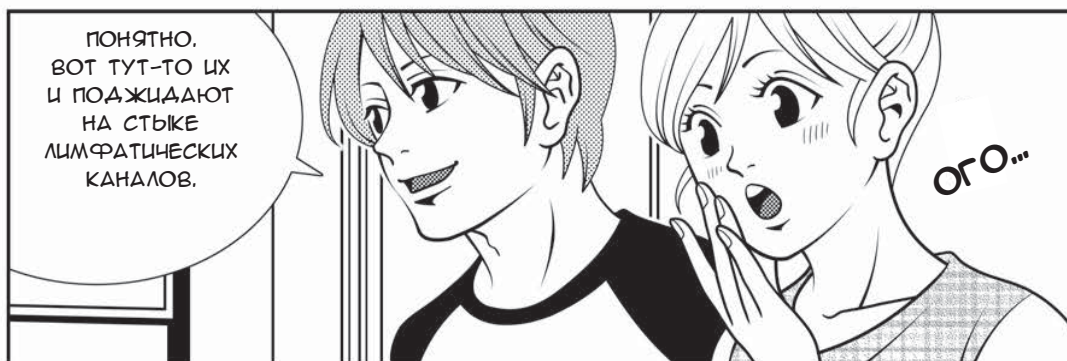
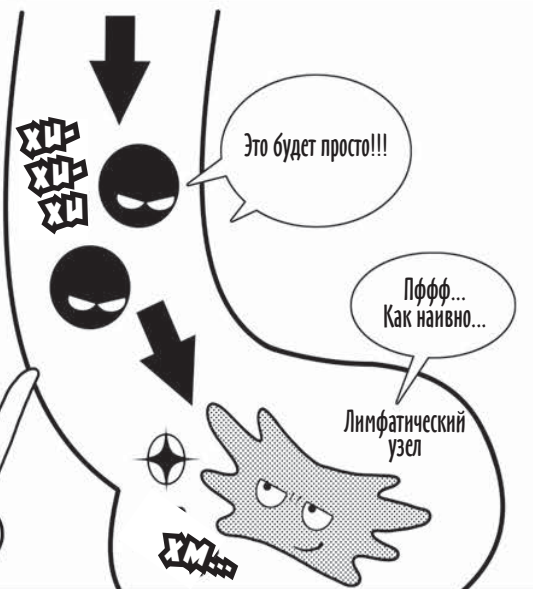
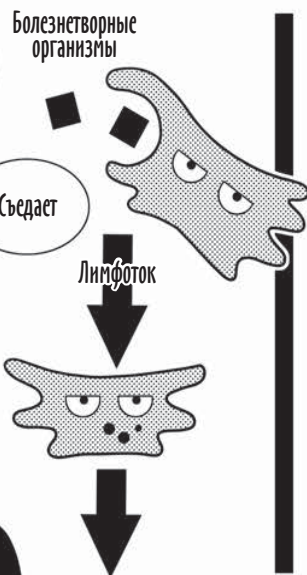
ТЕПЕРЬ, КОГДА МЫ РАЗО-
БРАЛИ ПОНЯТИЯ КРОВОТОКА
И ПОТОКА ГУМОРАЛЬНОЙ
ЖИДКОСТИ, ДАВАЙТЕ РАС-
СМОТРИМ РОЛЬ ВТОРИЧНЫХ
ЛИМФОЦДНЫХ ТКАНЕЙ.

ЭТО ВЕДЬ МЕСТО,
ГДЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ
ДРУГ С ДРУГОМ
ИММУННЫЕ КЛЕТКИ.

ЭТО ВЕРНО, НО
ОНИ ИГРАЮТ ЕЩЕ
ОДНУ ВАЖНУЮ РОЛЬ.
ЭТО РАБОТА В КАЧЕСТ-
ВЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ
ФИЛЬТРАЦИИ АНТИГЕ-
НОВ.



МЫ УЖЕ ИЗУЧАЛИ, ЧТО ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ СЪЕДАЮТ БОЛЕЗНЕТВОРНЫЙ ОРГАНИЗМ И НАПРАВЛЯЮТСЯ В ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ, С ТЕМ ЧТОБЫ СООБЩИТЬ ИНФОРМАЦИЮ (стр. 65).



ВЕРНО.
НО БЫВАЕТ И ТАК,
ЧТО БОЛЕЗНЕТВОРНЫЕ
ОРГАНИЗМЫ,
ПРОНИКНУВШИЕ ЧЕРЕЗ
РАНУ, ПОПАДАЮТ В
КРОВЬ.

ТАКИЕ АНТИГЕНЫ
ПОПАДАЮТ
В СЕЛЕЗЕНКУ.

КАК ЖЕ ХОРОШО ВСЕ
УСТРОЕНО!
ЛИМФАТИЧЕСКИЕ
УЗЛЫ И СЕЛЕЗЕНКА
ПОДЖИДАЮТ
ВРАГОВ - КАЖДЫЙ
НА СВОЕМ ПУТИ.

Антигены,
происходящие
от болезнетворных
организмов

Селезенка

Межклеточная
жидкость

Лимфоузел

Лимфа

Пейерова
бляшка

НУ А ЧТО НА-
СЧЕТ ПЕЙЕРО-
ВОЙ БЛЯШКИ?

ЭТО ПОТОМУ, ЧТО
В КИШЕЧНИКЕ ПОЛНО
БАКТЕРИЙ.

ПЕЙЕРОВА БЛЯШКА
ЕЖЕДНЕВНО
НАХОДИТСЯ В ТЕСНОМ
КОНТАКТЕ С КИШЕЧНЫМ
ТРАКТОМ ДЛЯ ЗАХВАТА
БАКТЕРИЙ.

6.3. РЕЦИРКУЛЯЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

ТЕПЕРЬ
ПЕРЕЙДЕМ К
ПУТИ, ПО КОТО-
РОму ПРОХОДЯТ
ЛИМФОЦИТЫ.

ЧТО? РАЗВЕ ОН
НЕ СОВПАДАЕТ
С ЛИМФОТОКОМ?

НИЧЕГО СЕБЕ!
КАК ЖЕ ОНИ
ТОГДА СО-
БИРАЮТСЯ В
ЛИМФОУЗЛАХ?

МНОГИЕ ТАК
ДУМАЮТ, НО ЭТО
НЕ СООТВЕТСТВУЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ.

КОГДА ПРОИСХОДИТ ВОСПА-
ЛЕНИЕ, ЛИМФОЦИТЫ ТАКЖЕ
ВЫХОДЯТ ИЗ КРОВЕНОС-
НЫХ СОСУДОВ В ТКАНИ, НО
ОБЫЧНО ЭТОГО ПРАКТИЧЕС-
КИ НЕ СЛУЧАЕТСЯ.

ОНИ ВЫХОДЯТ ИЗ
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ
В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ.

В ВЕНОЗНОЙ ЧАСТИ КРОВЕ-
НОСНОГО СОСУДА
СУЩЕСТВУЕТ СПЕЦИА-
ЛЬНАЯ ВЕНА, НАЗЫВАЕ-
МАЯ НАРУЖНОЙ ЭНДО-
ТЕЛИАЛЬНОЙ ВЕНУЛОЙ,
КОТОРАЯ ПРОТЕКАЕТ
ЧЕРЕЗ ЛИМФАТИЧЕС-
КИЙ УЗЕЛ.

Посткапил-
лярная венола
(наружная
эндотелиаль-
ная венола)

Грудной
лимфатический
проток

Лимфоузел

Сердце

Вена

Лимфоузел

Артерия

Межклеточная
жидкость

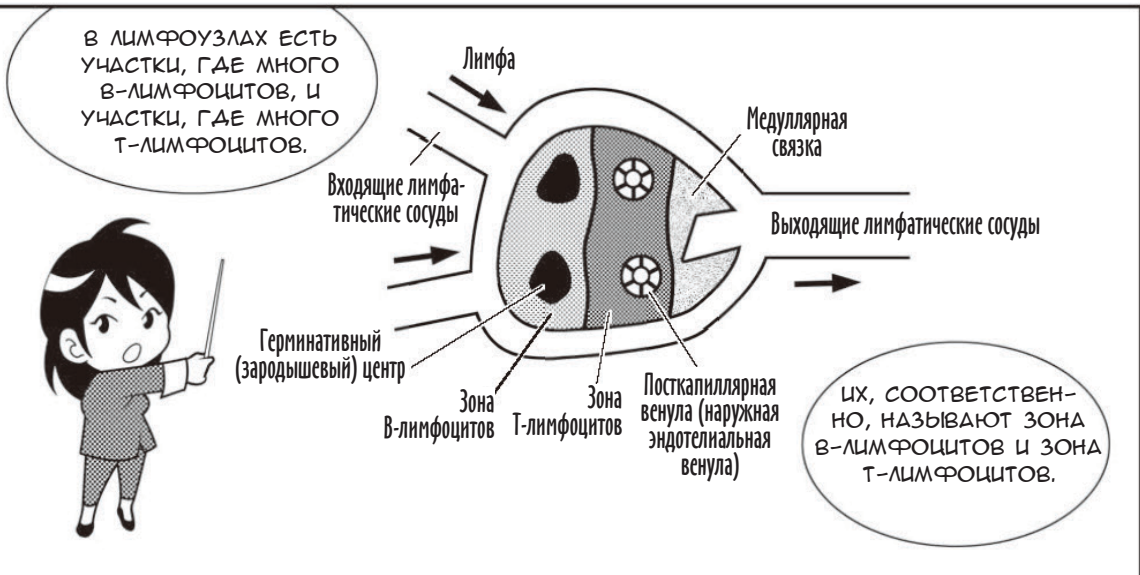
Лимфатический
сосуд

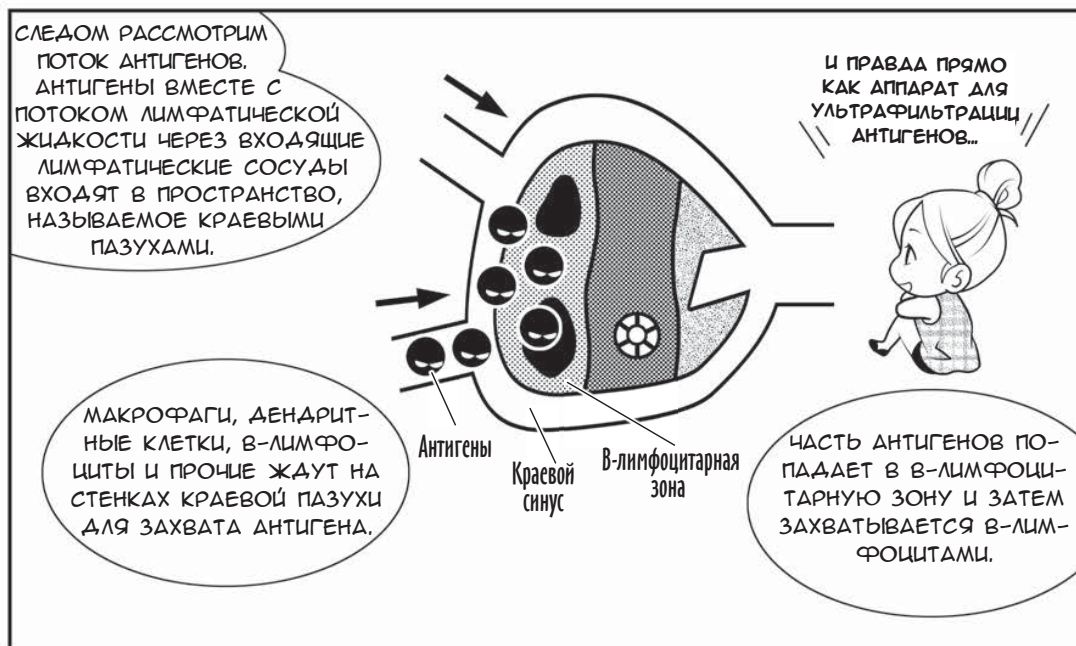
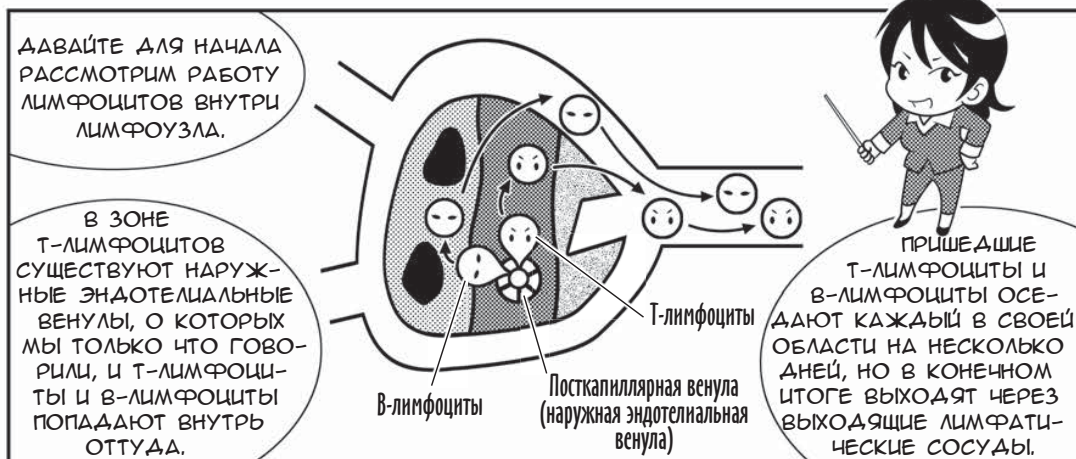
А ДРУГИЕ ЛЕЙКО-
ЦИТЫ, ТАКИЕ КАК
НЕЙТРОФИЛЫ ИЛИ
МОНОЦИТЫ, ПРО-
ХОДЯТ ТАКОЙ ЖЕ
МАРШРУТ?

КОГ-
ДА ПРОИСХОДИТ
ВОСПАЛЕНИЕ, НЕЙТРОФИ-
ЛЫ И МОНОЦИТЫ ВЫХО-
ДЯТ В ТКАНИ ИЗ КРОВЕ-
НОСНЫХ СОСУДОВ, НО
ОБЫЧНО ДАЖЕ НЕ ПОПА-
ДАЮТ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ
УЗЛЫ И ТОЛЬКО ЦИРКУЛИ-
РУЮТ В КРОВОТОКЕ.



6.4. СТРОЕНИЕ ЛИМФОУЗЛА

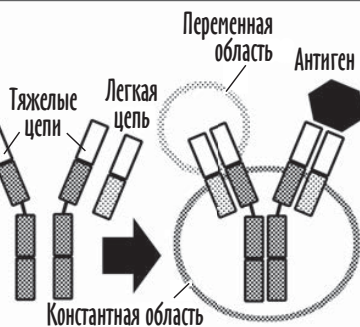




6.5. СМЕНА КЛАССА

ДАВАЙТЕ ПОДРОБНЕЕ РАССМОТРИМ ПРОЦЕСС, ПРИВОДЯЩИЙ К ОБРАЗОВАНИЮ АНТИТЕЛ В ЭТОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ.

НАЧНЕМ С КОНСТРУКЦИИ МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛА. ОНА НАПОМИНАЕТ БУКВУ Y И КОНЧКАМИ СОЕДИНЯЕТСЯ С АНТИГЕНАМИ, ПОМНИТЕ?

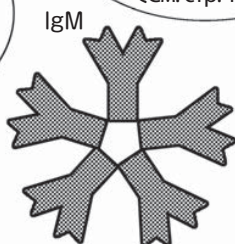


МОЛЕКУЛА АНТИТЕЛА ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ Y-ОБРАЗНУЮ ФОРМУ, СОСТОЯЩУЮ ИЗ ЧЕТЫРЕХ МОЛЕКУЛ (ДВУХ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ И ДВУХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ). ОСНОВАНИЕ НАЗЫВАЕТСЯ КОНСТАНТНОЙ ОБЛАСТЬЮ, А КОНЧКИ - ПЕРЕМЕННЫМИ ОБЛАСТЯМИ.

Ig - ЭТО СОКРАЩЕНИЕ ОТ ИММУНОГЛОБУЛИНА, КАЖЕТСЯ? (См. стр. 129).

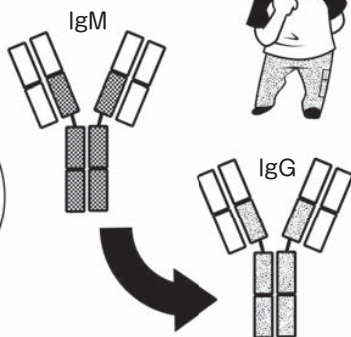
СРЕДИ АНТИТЕЛ СУЩЕСТВУЮТ МОЛЕКУЛЫ С РАЗНЫМИ СВОЙСТВАМИ, ТАКЕ КАК IgM, IgG, IgA, IgE.

КАЖДАЯ ИЗ НИХ НАЗЫВАЕТСЯ КЛАССОМ. ЗДЕСЬ МЫ ПОГОВОРИМ О IgM И IgG.



В IgM ПЯТЬ Y-ОБРАЗНЫХ МОЛЕКУЛ АНТИТЕЛА, СКРЕПЛЕННЫХ ДРУГ С ДРУГОМ ОСНОВАНИЯМИ. IgG ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ТОЛЬКО ОДНУ МОЛЕКУЛУ АНТИТЕЛА.

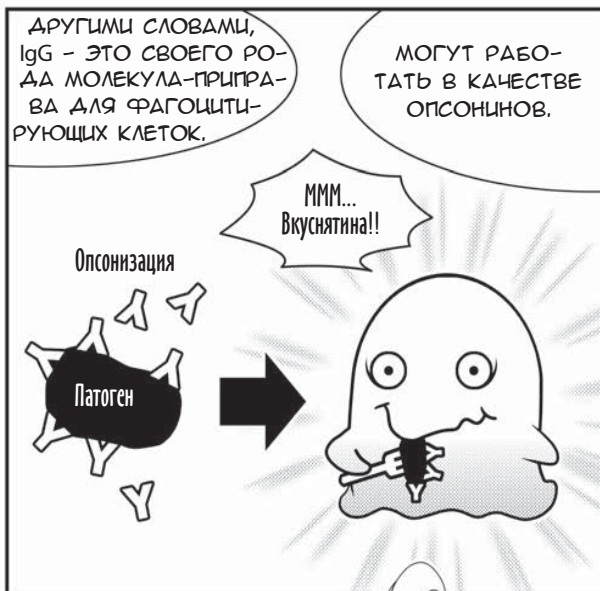
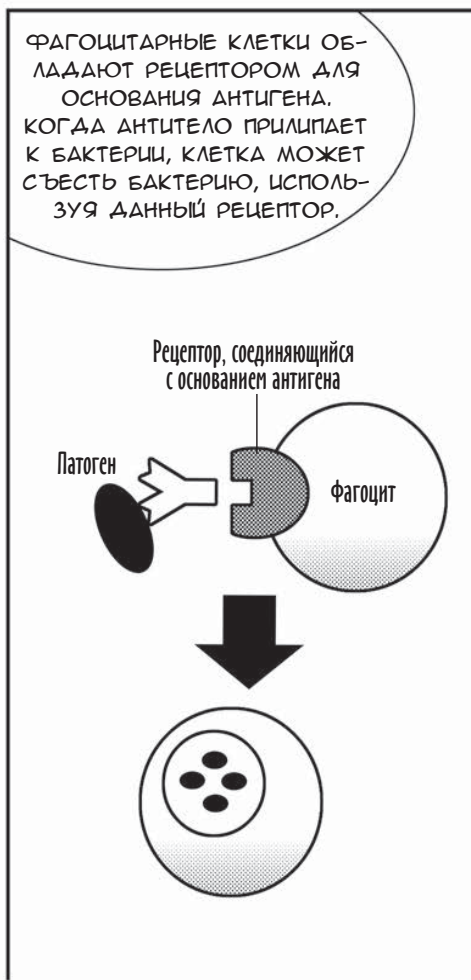
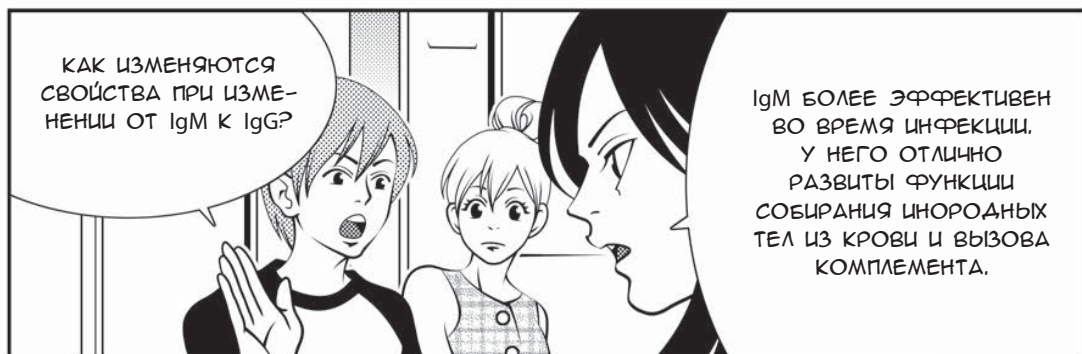
ЭТИ РАЗЛИЧНЫЕ АНТИТЕЛА СОЗДАЮТСЯ ПУТЕМ ЗАМЕНЫ КОНСТАНТНОЙ ОБЛАСТИ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ БЕЗ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ. ИСПОЛЬЗУЯ АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ЧАСТЬ АНТИТЕЛА, КАК ОНА ЕСТЬ, И ЗАМЕНЯЯ ЛИШЬ ОСНОВАНИЕ, МОЖНО ДОБИТЬСЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЕЕ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ЦЕЛЕЙ.



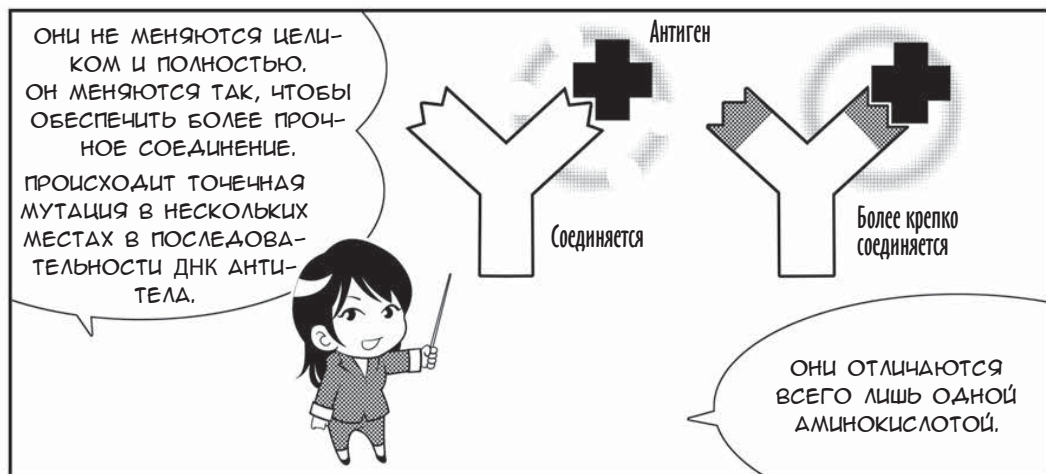
Смена класса

СНАЧАЛА ПРОИСХОДИТ ФОРМИРОВАНИЕ IgM, А ЗАТЕМ ОН МЕНЯЕТСЯ НА IgG.

ЗАМЕНУ МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛА НА ОТЛИЧНЫЙ ОТ ТЕКУЩЕГО КЛАССА НАЗЫВАЮТ СМЕНОЙ (ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕМ) КЛАССА.



6.6. СОЗРЕВАНИЕ АФФИННОСТИ – УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА АНТИТЕЛ



СТРУКТУРНО ЭТО ЛИШЬ НЕБОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, НО СПОСОБНОСТЬ СОЕДИНЯТЬСЯ С АНТИГЕНАМИ ЗАМЕТНО УВЕЛИЧИВАЕТСЯ.

ЭТА МУТАЦИЯ ГЕНА НАЗЫВАЕТСЯ СОМАТИЧЕСКОЙ СВЕРХМУТАЦИЕЙ.

УВЕЛИЧЕНИЕ СИЛЫ СОЕДИНЕНИЯ АНТИТЕЛА В РЕЗУЛЬТАТЕ ТАКОЙ МУТАЦИИ НАЗЫВАЕТСЯ СОЗРЕВАНИЕМ АФФИННОСТИ.

ЭТО ОЧЕНЬ ВАЖНЫЙ ПРОЦЕСС ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ХОРОШИХ АНТИТЕЛ.

КЛАТ!

Соматическая сверхмутация
(somatic hypermutation)



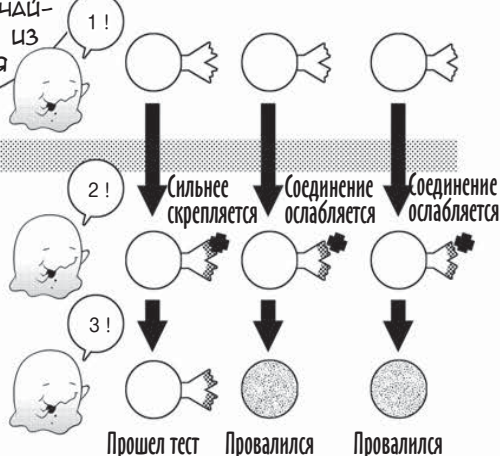
Созревание аффинности
(affinity maturation)

КАК ОНИ УДАЧНО ПРОИЗВОДЯТ ТАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ЧТОБЫ СИЛА СОЕДИНЕНИЯ УВЕЛИЧИВАЛАСЬ?



ФАКТИЧЕСКИ СУЩЕСТВУЕТ ФЕНОМЕН, ПРИ КОТОРОМ МУТАЦИИ ВОЗНИКАЮТ СЛУЧАЙНЫМ ОБРАЗОМ, И ИЗ НИХ ВЫБИРАЮТСЯ ХОРОШИЕ.

Гипермутация клеток организма



МУТАЦИОННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ И ОТБОР... ТЫ ПРЯМО ВЫРОС В МОИХ ГЛАЗАХ!



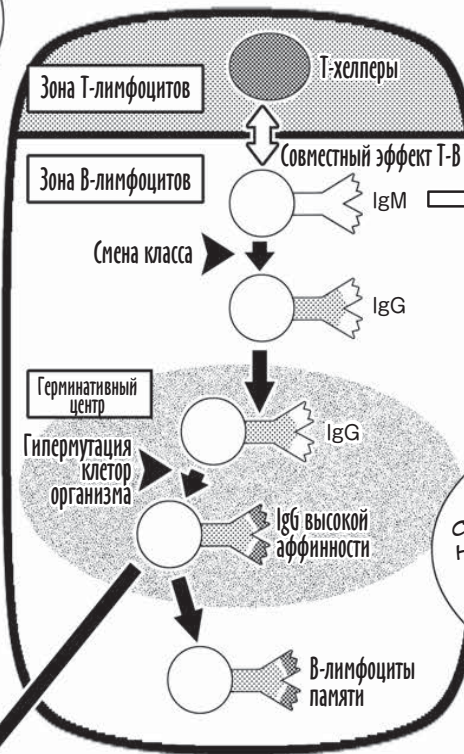
О... ВАУ!

ТО, ЧТО МЫ СЕЙЧАС ИЗУЧИЛИ, ПРОИСХОДИТ В ЗОНЕ В-ЛИМФОЦИТОВ?



В ОБЩЕМ, ЕСЛИ ПОДВОДИТЬ ИТОГ, ТО ПОЛУЧАЕТСЯ СЛЕДУЮЩЕЕ.

В-ЛИМФОЦИТЫ СНАЧАЛА ПОЛУЧАЮТ СТИМУЛ НА ГРАНИЦЕ МЕЖДУ ЗОНОЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ЗОНОЙ В-ЛИМФОЦИТОВ. НЕКОТОРЫЕ ИЗ НИХ ПРОДОЛЖАЮТ ПРОИЗВОДИТЬ АНТИТЕЛА IgM. ОСТАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДЯТ СМЕНУ КЛАССА НА IgG.

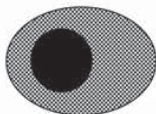


Клетка, производящая антитела



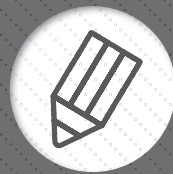
ЗАТЕМ ОНИ ВХОДЯТ В ГЕРМИНАТИВНЫЙ ЦЕНТР, ГДЕ ПРОИСХОДИТ СОЗРЕВАНИЕ АФФИННОСТИ. ЗАТЕМ ВЫХОДЯТ И СТАНОВЯТСЯ КЛЕТКАМИ, ПРОИЗВОДЯЩИМИ ВЫСОКОАФФИННЫЕ АНТИТЕЛА IgG.

Клетка, производящая антитела



IgG

С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, НЕКОТОРЫЕ ИЗ В-ЛИМФОЦИТОВ, КОТОРЫЕ ПРОИЗВОДЯТ ВЫСОКОАФФИННЫЙ IgG, ЗАТАИВАЮТСЯ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ В КАЧЕСТВЕ В-ЛИМФОЦИТОВ ПАМЯТИ.



❖ Механизм иммунной памяти



Итак, давайте теперь поговорим об иммунной памяти. На предыдущей странице мы говорили, что некоторые клетки остаются в лимфатических узлах и других местах в качестве клеток памяти. Клетки, производящие антитела, продолжают их вырабатывать в течение нескольких месяцев или около того, но постепенно они исчезают. Даже после этого клетки памяти остаются.

Давайте рассмотрим, как происходит процесс выработки IgM и IgG в реальности. Как показано на рис. 6.1, во время первой инфекции сначала происходит выработка IgM. Постепенно он превращается в IgG. А во время второй инфекции с самого начала IgG сразу начинает вырабатываться в больших количествах. Именно поэтому во второй раз инфекция протекает гораздо легче.



Я слышала, что в эксперименте, который проводил Миэдзи, сначала возникали антитела IgM, а лишь затем антитела IgG. Вот как на самом деле все устроено, оказывается!



На рис. 6.2 основное внимание уделяется формированию клеток памяти. Когда происходит инфицирование каким-либо болезнетворным организмом, активируются Т-лимфоциты и В-лимфоциты, которые могут выдать специфичную для этого возбудителя реакцию, затем они делятся, и после этого возникает иммунная реакция. Как я упоминала ранее, клетки, которые еще не встречались с антигеном, называются наивными клетками, а фактически действующие клетки называются эффекторными клетками (стр. 85). Эффекторные В-лимфоциты – это клетки, производящие антитела. Некоторые из клеток, получившиеся в ходе деления, остаются в качестве клеток памяти, даже после того, как первая реакция завершилась успешно. Сейчас я говорила только о В-лимфоцитах, но и у Т-киллеров, и у Т-хелперов существуют клетки памяти.



Реакция проходит быстро, поскольку количество клеток памяти большое?



Так-то оно так, но, по правде говоря, дело не только в этом. Клетки памяти также обладают свойством быстро превращаться в эффекторные клетки.



Сколько лет может сохраняться иммунная память?

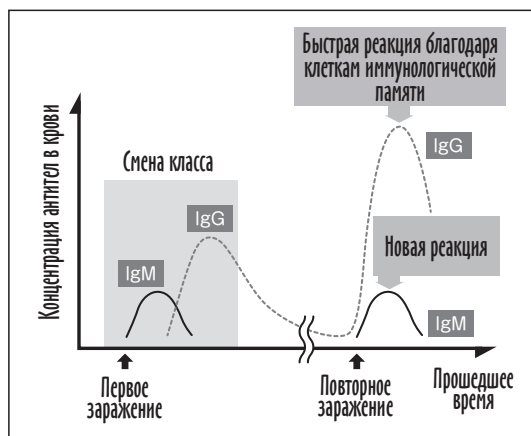


Рис. 6.1. Процесс производства иммуноглобулинов класса IgM и IgG

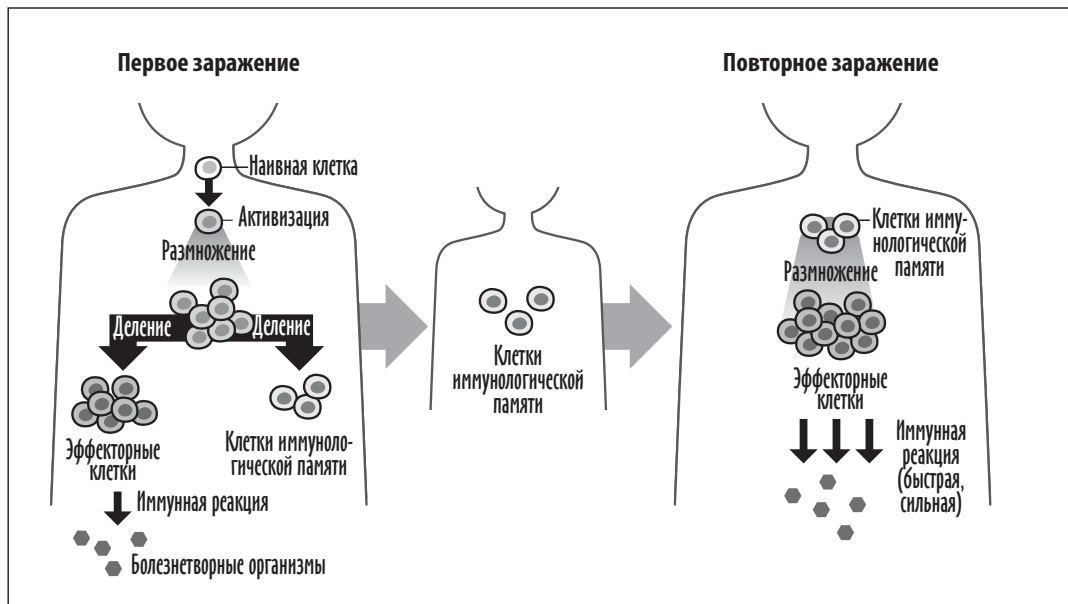


Рис. 6.2. Строение иммунной памяти



Пока нет точных данных, сколько лет может сохраняться это свойство, если этими клетками совсем не пользуются. Похоже, что минимальное время жизни измеряется несколькими годами. Но есть и данные о сохранении этой функции в течение нескольких десятилетий.

❖ Механизм миграции лимфоцитов



И все-таки, как лимфоциты достигают требуемого места?



В большинстве случаев это связано с веществом под названием хемокины. Хемокины являются своего рода одним из видов цитокинов и представляют собой молекулы, которые в первую очередь ответственны за миграцию клеток.

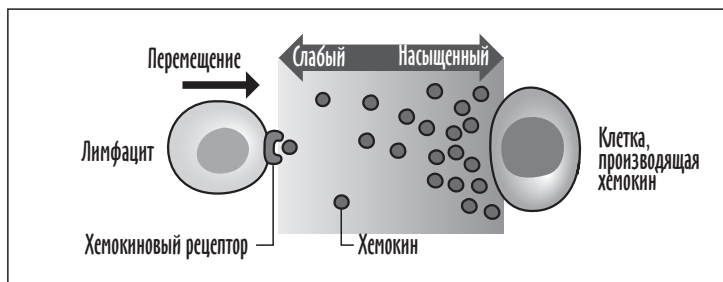


Рис. 6.3. Перемещение клеток в зависимости от увеличения насыщенности хемокином

Иммунные клетки имеют хемокиновые рецепторы, при этом известно более 50 видов хемокинов и около 20 видов рецепторов. Клетка выпускает определенный вид хемокина, а клетки, которые должны туда последовать, выпускают соответствующий рецептор. Они двигаются в сторону более высокой концентрации. Таким образом, каждый действует по заданному сценарию (см. рис. 6.3).



Прямо как животные приножируются, прежде чем напасть на жертву.



Клетки также похожи на живые существа. Кстати, хотя и лимфоциты, и нейтрофилы изображаются круглыми, при движении они ползут так (рис. 6.4).



С клетками, которые перемещаются внутри ткани, все понятно, но как находят место, куда необходимо пройти, клетки, двигающиеся по кровеносным сосудам?



Это очень хороший вопрос. По сути, хемокины также играют определенную роль в обозначении этих мест. Кроме того, молекулы интегрина, выводимые на поверхность иммунными клетками, также участвуют в локализации. Существует много типов интегринов, и они прилипают к молекулам, таким как фибронектин, которые закрепляются на эндотелиальной части кровеносного сосуда (рис. 6.5). Существует много видов интегринов и молекул-партнеров. Например, клетки выпускают интегрины определенного типа, а эндотелиальная сторона выводит на поверхность определенные молекулы, которые легко соединяются с интегрином, тем самым обозначают место назначения. Затем, после сцепления с интегрином, они получают сигнал хемокина и входят.



Ммм, как-то сложновато.



Сложно, если запоминать название каждой молекулы, но для понимания основного принципа достаточно сказать, что происходит работа хемокинов и интегринов.



О, как хорошо!

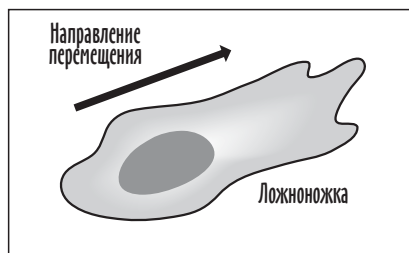


Рис. 6.4. Перемещение иммунных клеток

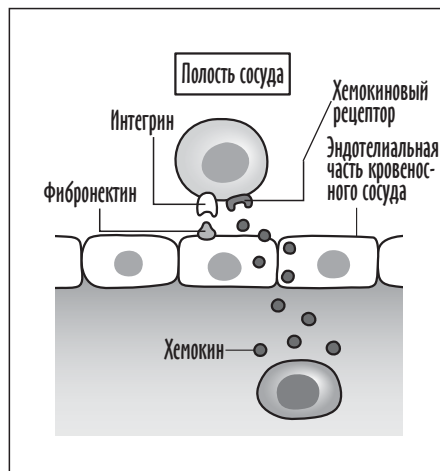


Рис. 6.5. Механизм миграции лимфоцитов

❖ Механизм созревания аффинности



Я хотел бы знать, как работает механизм, который определяет, какие из клеток производят антитела хорошего качества.



Это хорошее стремление. Давайте посмотрим на рис. 6.6, на нем изображено то, что происходит в лимфатических узлах, когда возникает заражение. Для начала поговорим о стороне Т-лимфоцитов. Патогены захватываются дендритными клетками в месте заражения (①). Дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы и взаимодействуют с хелперными Т-клетками (②). Вспомогательная Т-клетка активируется и начинает искать помощника, чтобы помочь.

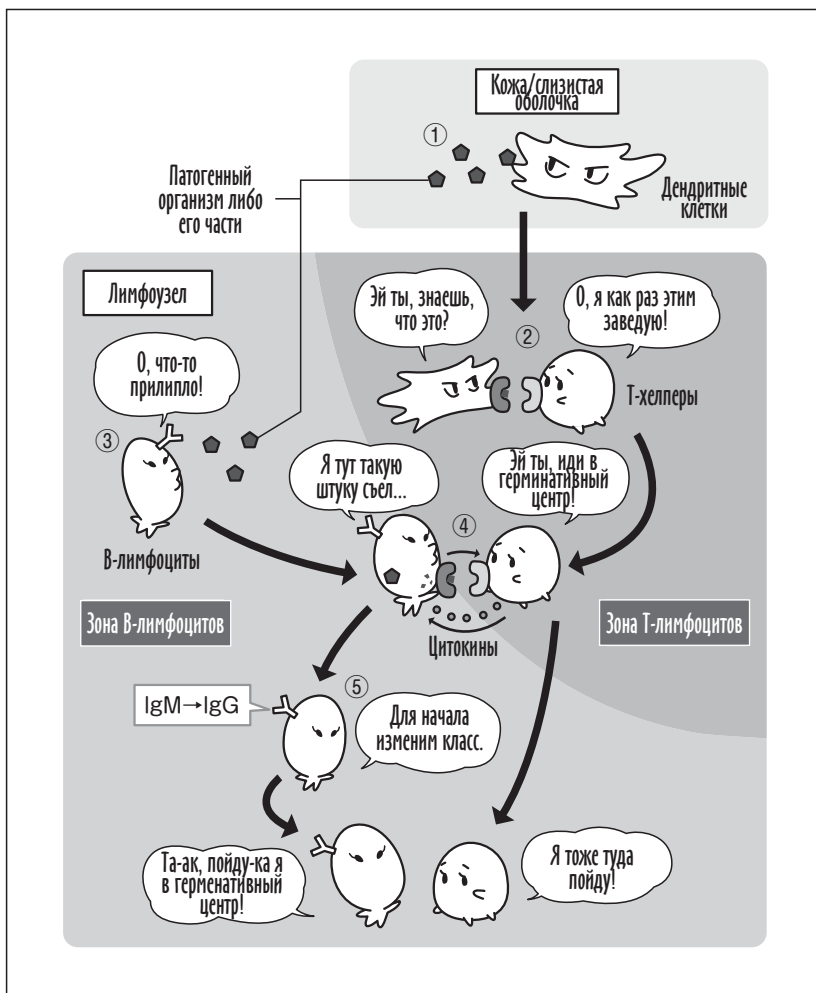


Рис. 6.6. После того как Т-хелпер и В-лимфоцит встречаются, они вместе отправляются в герминативный центр



Да, это то мы изучали ранее.



Далее история с точки зрения В-лимфоцита. Сами болезнетворные организмы и некоторые их фрагменты поступают в лимфатические узлы и захватываются В-лимфоцитами, которые производят молекулы антител, специфичные для этого антигена (③). В-лимфоциты, которые произвели захват антигена, встречаются с Т-лимфоцитами на границе между зоной Т-лимфоцитов и зоной В-лимфоцитов (область Т-В границы) и активируются (④). Активированные В-лимфоциты возвращаются в зону В-лимфоцитов. Это тоже понятно?



Да, это мы тоже изучали ранее. В это время активируются клетки Т-хелперов, и они сразу же начинают создавать антитела.



Верно. Ну, с этого момента события очень драматичны. Прежде всего происходит переключение класса (⑤). После этого они направляются в герминативный центр. С другой стороны, Т-хелперы, которые активировали В-лимфоциты, также направляются в герминативный центр.



Что-то, это прямо как RPG! Я вся в предвкушении того, что будет дальше.



Продолжение на рис. 6.7. Т-хелперы, которые попали в герминативный центр, становятся специальными Т-хелперами, которые называются фолликулярными Т-хелперами (Tfh-клетками) (⑥).

И наконец, кульминация – созревание аффинности. В-лимфоциты, попадающие в герминативный центр, встречаются с фолликулярными дендритными клетками (⑦). Эта клетка играет роль закрепления появившегося антигена на поверхности клетки. После того как В-лимфоцит снова захватит антиген, он проводит презентацию фолликулярному Т-хелперу и повторно активируется (⑧). После этого В-лимфоциты начинают интенсивно размножаться (⑨). При этом происходит соматическая гипермутация генов антител (⑩). До этого момента все понятно?



Антигены должным образом подготавливаются в зародышевом центре. Фолликулярные дендритные клетки – это родственники дендритных клеток, которые упоминались ранее?



Это так называется, потому что форма похожа на дерево, подобное этой картине, но оно не является членом клеток крови. Это своего рода мезенхимные клетки.



Фолликулярные Т-хелперы отличаются от Т-хелперов, которых мы изучали до сих пор?



Ранее мы обобщенно говорили, что и активацию фагоцитов, и активацию В-лимфоцитов производят Т-хелперы, но на самом деле их несколько типов (подробнее см. стр. 171). Специализированная группа для активации В-лимфоцитов называется фолликулярными Т-хелперами.

Зона В-лимфоцитов

Фолликулярная дендритная клетка

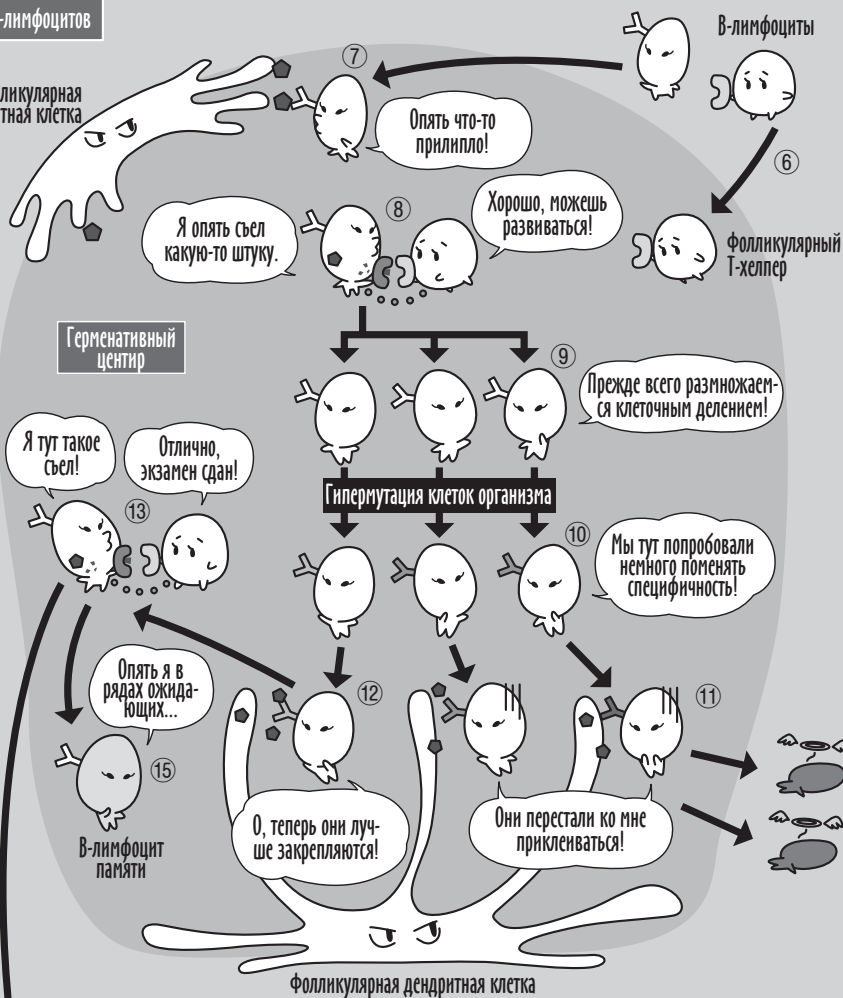


Рис. 6.7. Механизм созревания аффинности антител



Итак, при соматической гипермутации получаются некоторые клетки с увеличенной силой соединения с антигеном, а есть те, которые обладают сниженной способностью, поскольку мутация происходит случайным образом. В-лимфоциты, которые имеют сниженную способность к соединению, не могут захватить антигены и обречены умереть, поскольку не могут получить помощь от Т-хелперов (11). С другой стороны, В-лимфоциты с повышенной силой связывания могут сильнее захватывать антиген (12). Поэтому, повторю еще раз, они обладают способностью представить антигены Т-хелперам и получить их одобрение в ответ (13). Клетки, которые получили одобрение, делятся и начинают производить антитела (14). Некоторые клетки остаются в качестве клеток памяти (15).

Ну как, вы поняли процесс эволюции клеток для производства хороших антител?



Действительно, это потрясающе! Когда лимфатический узел опухал, я всегда думала, что это только удручает, потому что это больно, и удивительно, что в нем происходит такая важная деятельность!



Ага, удивительно. И как только была создана такая замечательная система...

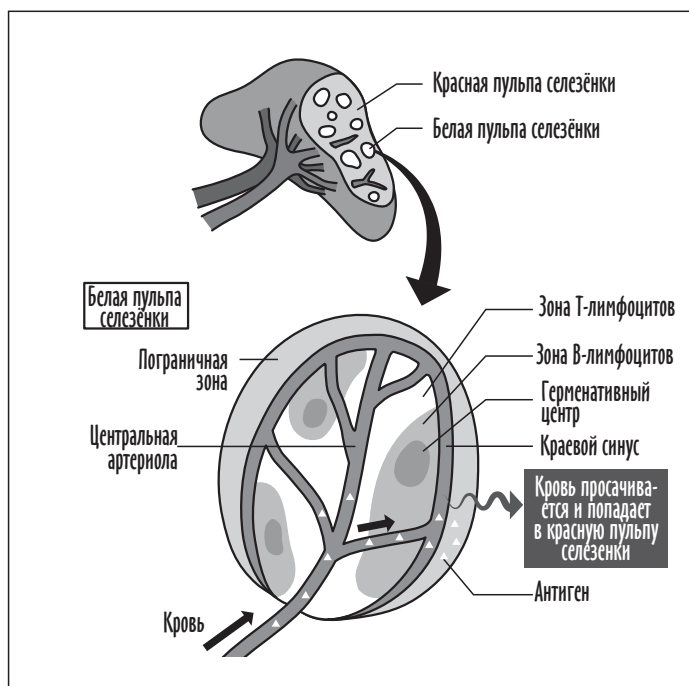


Рис. 6.8. Строение белой пульпы селезенки

❖ Строение селезенки

Селезенка является вторичным лимфоидным органом и в то же время выполняет функцию уничтожения старых эритроцитов. Часть, в которой проводится уничтожение эритроцитов, называется красной пульпой селезенки, а лимфоидная ткань, называемая белой пульпой, расположена в ней в виде островков (рис. 6.8).

Центральная артериола проходит через белую пульпу селезенки, зона Т-лимфоцитов окружает эту артерию, а на внешней стороне находится зона В-лимфоцитов. Вены, расположенные на периферии, образуют краевые пазухи. Вокруг них есть область, образованная макрофагами и В-лимфоцитами, называемая пограничной зоной.

Антигены попадают из краевой пазухи в лимфоидную ткань. В то время пока они перемещаются, некоторые из них захватываются макрофагами и В-лимфоцитами, выстилающими стенки краевых пазух.

С другой стороны, как лимфоциты, так и дендритные клетки попадают в белую пульпу селезенки и пограничную зону из краевых пазух и возвращаются в кровотоки через краевые пазухи. Таким образом, путь поступления антигена и лимфоцитов сильно отличается от лимфатических узлов. Но то, что происходит в зоне Т-лимфоцитов, зоне В-лимфоцитов, герминативном центре, существенно не отличается от лимфатического узла.

❖ Функции каждого класса иммуноглобулина и их распространение в организме

Давайте здесь поговорим о функциях каждого класса иммуноглобулина, упоминаемых в главе 5 и этой главе, и его распространении в организме. Для этого рассмотрим рис. 6.9.

Поскольку IgM является многомерным, он имеет тенденцию при связывании с антигеном образовывать большой комплекс антигенного антитела, поэтому он легко вступает в реакцию агглютинации.

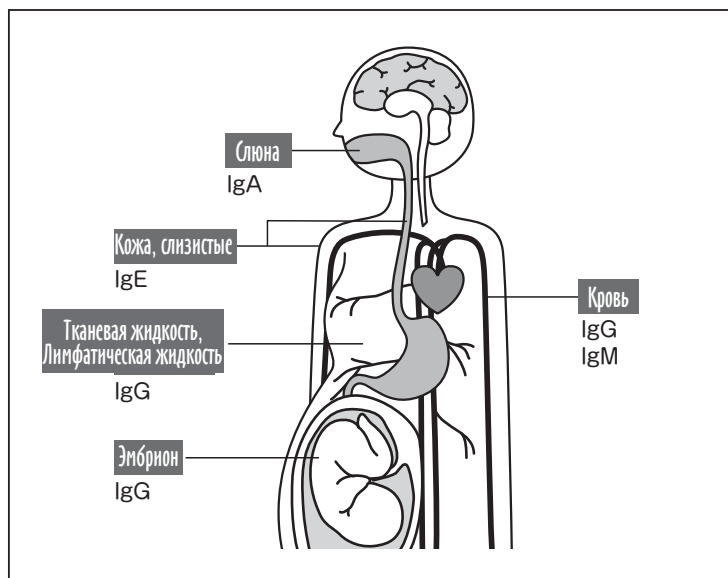


Рис. 6.9. Разделение иммуноглобулина по классам

Он также часто вступает в реакцию с комплементом. Иммуноглобулин циркулирует в кровотоке и практически не проникает в тканевые жидкости.

IgG хорошо проникает во внутритканевые жидкости посредством активной транспортировки сосудистыми эндотелиальными клетками. Кроме того, поскольку он может проходить через плаценту, он также циркулирует в крови и тканях плода.

IgA может течь в крови как мономер, но многие образуют димер и секретируются в слизь в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (см. стр. 189). В эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта существует механизм, который активно секретирует димерные молекулы IgA и отправляет их по кишечному каналу.

Хотя IgE образуется в крайне малом количестве, он играет важную роль в аллергических реакциях (см. стр. 217). IgE действует как рецептор, который распознает антигены на поверхности мастоцитов (тучных клеток), работает в тканях, расположенных непосредственно под кожей и слизистыми оболочками.

Кроме того, существует IgD, но его функции еще недостаточно изучены.

❖ Система переключения классов

Это постоянная область тяжелой цепи, переключаемая коммутатором класса. Антитело изначально представляет собой IgM-тип, но оно превращается в IgG, IgA, IgE и т. д. Замена константной области происходит путем перегруппировки генов. Однако используется механизм, отличный от перегруппировки генов при образовании разнообразия рецепторов антигена.

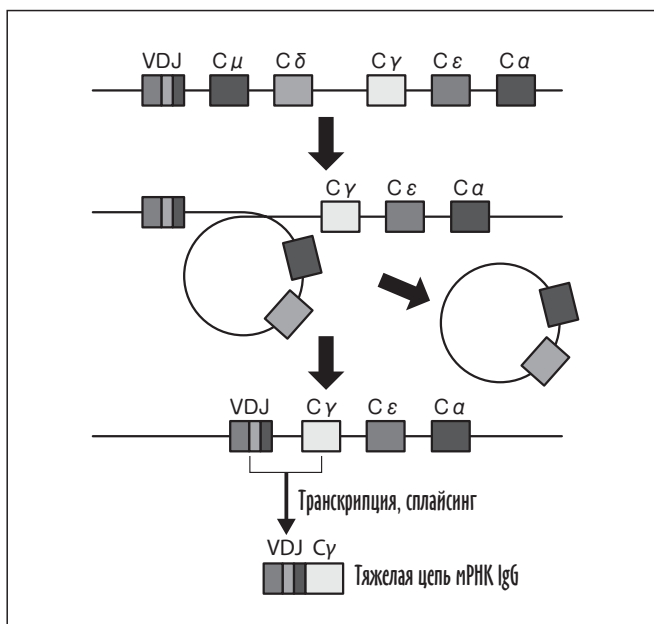


Рис. 6.10. Система переключения классов

Когда происходит переключение класса с IgM на IgG, средняя часть вырезается, и приближается предназначенный для IgG ген (C γ), относящийся к константной области, как показано на рис. 6.10. Этот механизм открыт профессором Хондзё в 1978 году.

Группа профессора Хондзё в 2000 году обнаружила молекулу AID, которая является ключом к механизму переключения классов. Эта AID важна не только для переключения классов, но и для соматической гипермутации (см. стр. 148).

Однако, несмотря на то что клетки, производящие IgM, могут также производить IgD, это не считается генетической модификацией. Константные области IgM и IgD считаются одной и той же мРНК, а затем мРНК подвергается сплайсингу в разных зонах.

❖ Антитела, получаемые без помощи Т-клеток

До этого мы изучали, что В-клетки нуждаются в помощи Т-клеток для создания антител, но на самом деле есть исключения. Антитела, направленные против углеводных цепей бактерий и сложных белков, могут быть получены без помощи Т-клеток. Поскольку эти молекулы содержат повторяющиеся последовательности, то при соединении с рецепторами В-лимфоцитов эти рецепторы собираются (концентрируются) в одном месте и сигнал проходит эффективно. В результате даже без какой-либо помощи Т-лимфоцитов он может пройти процесс деления вплоть до клетки, производящей антитела. Однако не происходит переключения классов и созревания аффинности. Таким образом, единственным полученным антителом является тип IgM (рис. 6.11).

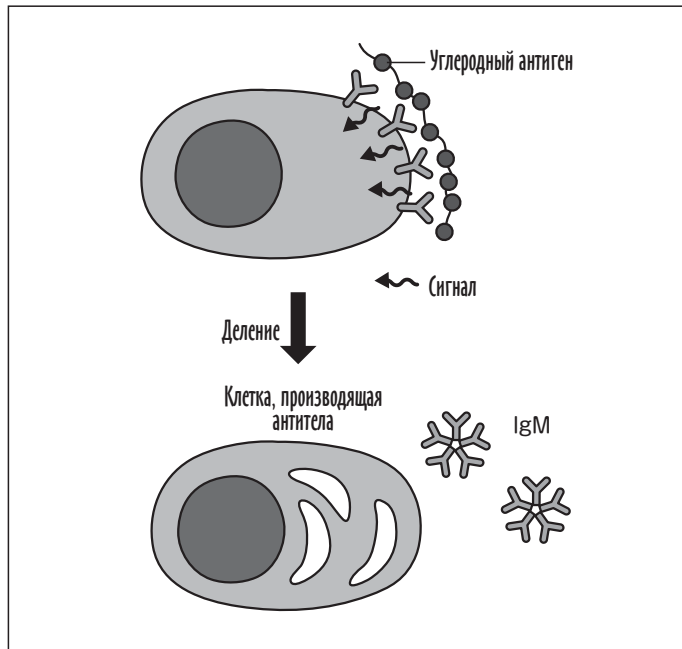


Рис. 6.11. Производство антител, независимое от Т-лимфоцитов

Таблица 6.1. Взаимосвязь группы крови с антигенами и антителами

Группа крови	Появление антигенов	Антитела типа IgM в плазме крови
Первая группа (тип O)	Эритроциты 	 Анти-А антитела  Анти-В антитела
Вторая группа (тип A)	 Антиген A	 Анти-В антитела
Третья группа (тип B)	 Антиген B	 Анти-А антитела
Четвертая группа (тип AB)	 Антиген A Антиген B	Отсутствуют

Среди таких антител типа IgM много тех, которые выглядят так, будто были созданы без встречи с антигенами, поэтому их называют природными антителами.

Примером природных антител являются антитела по группе крови. Группы крови – это первая группа (тип O), вторая группа (тип A), третья группа (тип B) и четвертая группа (тип AB). Группа определяется типом углеводных цепей, которые дают название эритроцитам. Согласно табл. 6.1, эритроциты людей со второй группой крови производят антигены A, с третьей группой крови – антигены B, с четвертой группой крови – антигены A и B. Первая группа антиантигенов не производит.

У людей с первой группой крови в плазме содержатся анти-А антитела и анти-В антитела. У людей второй группы – анти-В антитела, у третьей группы – анти-А антитела, а у четвертой группы таких антител нет.

Таким образом, у человека, у которого нет антигена, производятся антитела против этого «отсутствующего антигена». Для того чтобы произвести антитела, В-лимфоциты должны где-нибудь получить стимул. Считается, что, вероятно, антитела создаются против кишечных бактерий, но точно это неизвестно. Однако у людей с антигенами из-за негативного отбора (см. стр. 117) антитела против антигенов не образуются.

ГЛАВА 7

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

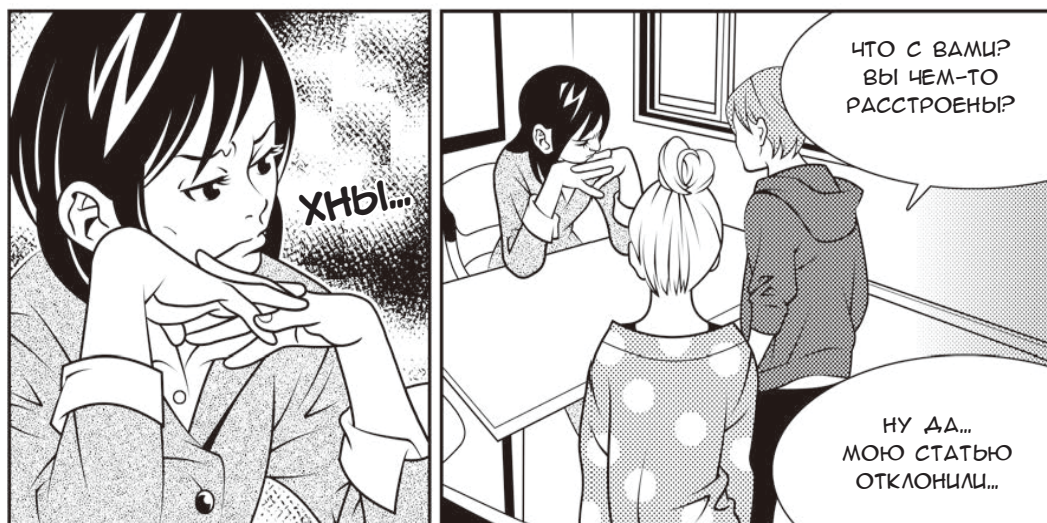
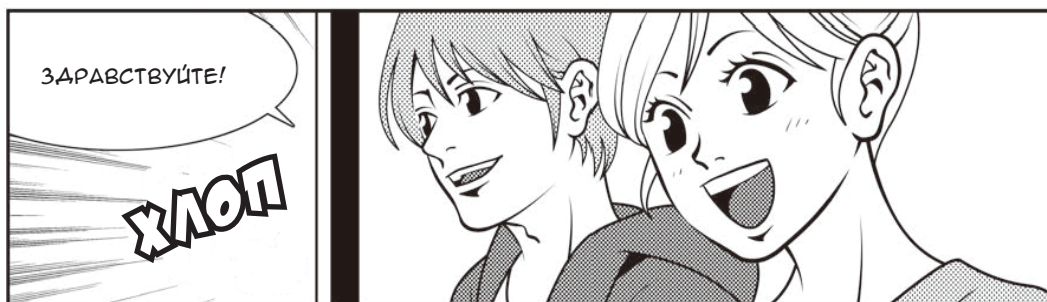
НАПАДАЙ, Я ГОТОВ!



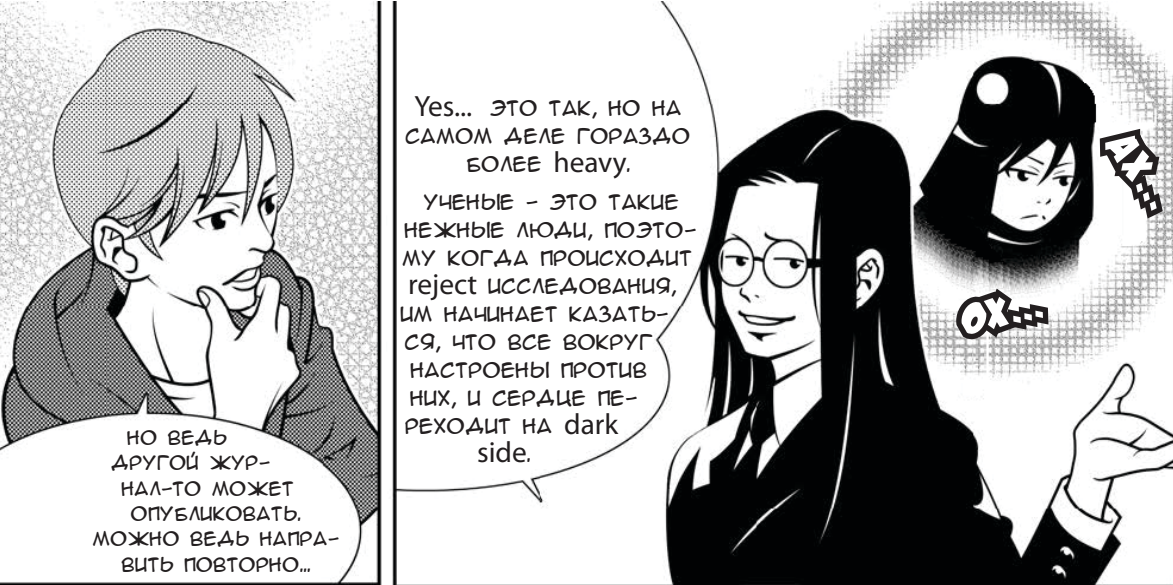
Лекция 7

Сентябрь ——— Статья преподавателя Токуи была отклонена*...

* Не принята к публикации в научный журнал.







Yes... ЭТО ТАК, НО НА САМОМ ДЕЛЕ ГОРАЗДО БОЛЕЕ heavy.

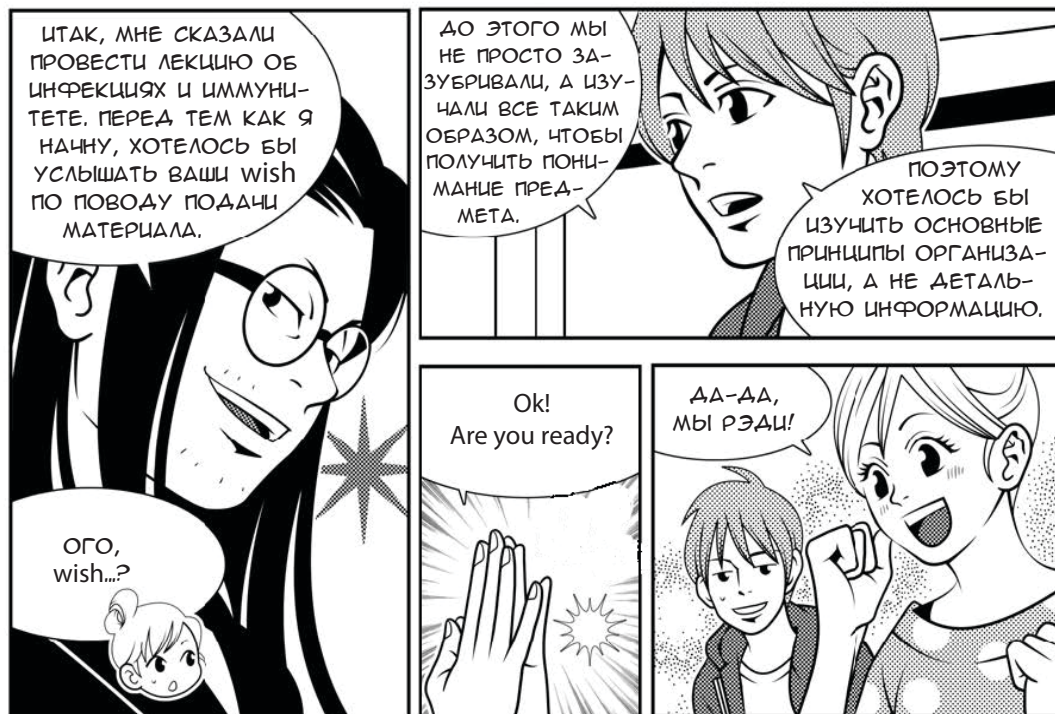
УЧЕННЫЕ - ЭТО ТАКИЕ НЕЖНЫЕ ЛЮДИ, ПОЭТОМУ КОГДА ПРОИСХОДИТ reject ИССЛЕДОВАНИЯ, ИМ НАЧИНАЕТ КАЗАТЬСЯ, ЧТО ВСЕ ВОКРУГ НАСТРОЕНЫ ПРОТИВ НИХ, И СЕРДЦЕ ПЕРЕХОДИТ НА dark side.

НО ВЕДЬ ДРУГОЙ ЖУРНАЛ-ТО МОЖЕТ ОПУБЛИКОВАТЬ. МОЖНО ВЕДЬ НАПРАВЛЯТЬ ПОВТОРНО...



А ВАС ЭТО НЕ КАСАЕТСЯ?

ЭТО БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА ДЛЯ ЛАБОРАТОРИИ, ПОЭТОМУ Я НЕ МОГУ ЧУВСТВОВАТЬ СЕБЯ ХОРОШО ПО ЭТОМУ ПОВОДУ. НО ПОСКОЛЬКУ Я ПРАКТИЧЕСКИ НЕ ПРИНИМАЛ УЧАСТИЯ В ЭТОЙ РАБОТЕ, ТО И damage ДЛЯ МЕНЯ МИНИМАЛЕН.



ИТАК, МНЕ СКАЗАЛИ ПРОВЕСТИ ЛЕКЦИЮ ОБ ИНФЕКЦИЯХ И ИММУНИТЕТЕ. ПЕРЕД ТЕМ КАК Я НАЧНУ, ХОТЕЛОСЬ БЫ УСЛЫШАТЬ ВАШИ wish ПО ПОВОДУ ПОДАЧИ МАТЕРИАЛА.

ДО ЭТОГО МЫ НЕ ПРОСТО ЗАБУЕРИВАЛИ, А ИЗУЧАЛИ ВСЕ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТОБЫ ПОЛУЧИТЬ ПОНИМАНИЕ ПРЕДМЕТА.

ПОЭТОМУ ХОТЕЛОСЬ БЫ ИЗУЧИТЬ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ, А НЕ ДЕТАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ.

ОГО, wish...?

Ok!
Are you ready?

АА-АА,
МЫ РЭДИ!

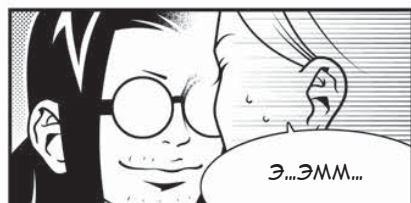
7.1. ВИДЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



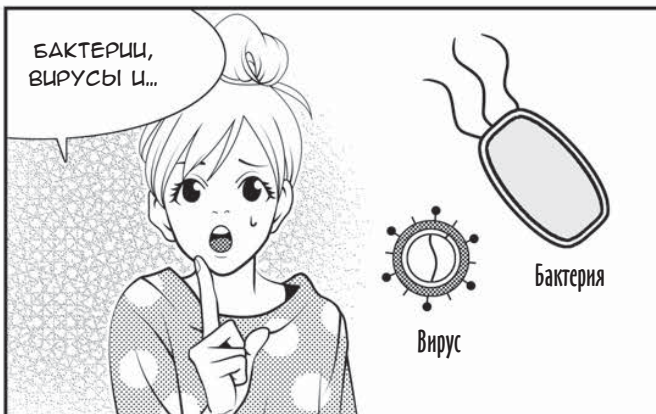
ИТАК, ДАВАЙТЕ ПОПРОБУЕМ РАЗДЕЛИТЬ ВЦАЫ ИНФЕКЦИЙ НА БОЛЬШИЕ ГРУППЫ. ПОПРОБУЙТЕ НАЗВАТЬ ИХ ВЦАЫ.



НАЧЕМ С ТЕБЯ.



Э...ЭММ...



БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ И...

Бактерия

Вирус



ГРЕКИ.

ПЕРЕ-ХВАТИЛ...

опять

Грибок

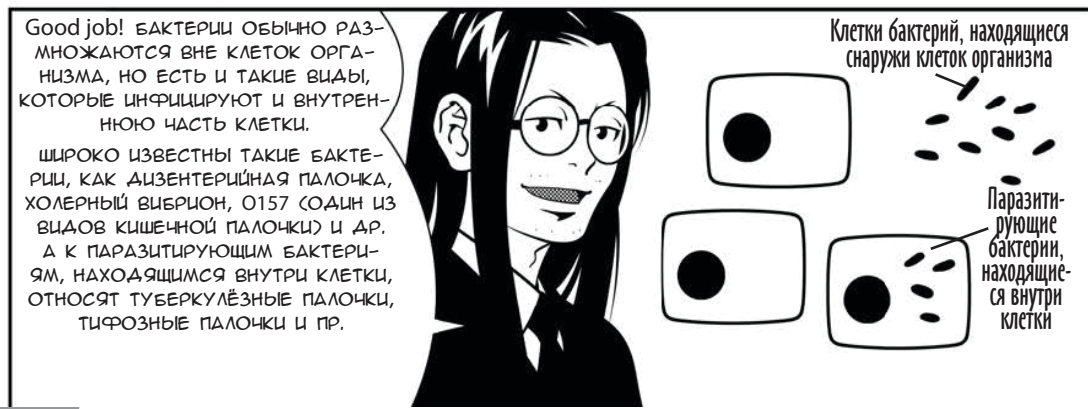


Ок.
ЕСТЬ ЕЩЕ ОДНА
ОЧЕНЬ ВАЖНАЯ
КАТЕГОРИЯ.



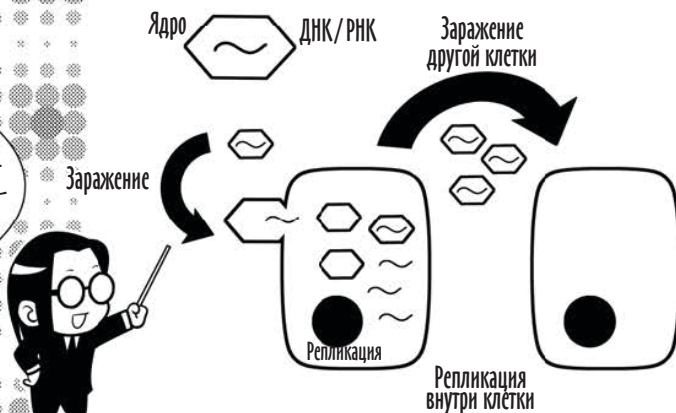
ЭТО ПАРАЗИТЫ,
ТАК?

ОУ, КАК
ПРОТИВ-
НО!



ДАЛЕЕ НАС ЖДУТ
ВИРУСЫ. ОНИ СОСТОЯТ
ТОЛЬКО ЛИШЬ ИЗ ГЕНЕ-
ТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ,
НАЗЫВАЕМОЙ ДНК ИЛИ
РНК, А ТАКЖЕ ИЗ СТРУКТУ-
РЫ, ЯВЛЯЮЩЕЙСЯ ОБОЛОЧ-
КОЙ. ПОЭТОМУ САМОСТОЯ-
ТЕЛЬНО РАЗМНОЖИТЬСЯ
ОНИ НЕ МОГУТ.

КОГДА ПРОИСХОДИТ
ЗАРАЖЕНИЕ КЛЕТКИ, ЗА
НИМ СЛЕДУЕТ РЕПЛИКА-
ЦИЯ ВНУТРИ КЛЕТКИ.



ЭТО СУЩЕСТВО НАХОДИТСЯ ГДЕ-
ТО НА ГРАНИЦЕ МЕЖАУ ЖИВЫМ
И НЕЖИВЫМ ОБЪЕКТОМ, И САМО
ИХ СУЩЕСТВОВАНИЕ - САМАЯ
НАСТОЯЩАЯ МИСТИКА!

БОЛЕЗНИ, КОТОРЫЕ ВОЗНИ-
КАЮТ ИЗ-ЗА ВИРУСОВ, - ЭТО
ГРИПП, КОРЬ, СПИД И ДРУГИЕ...



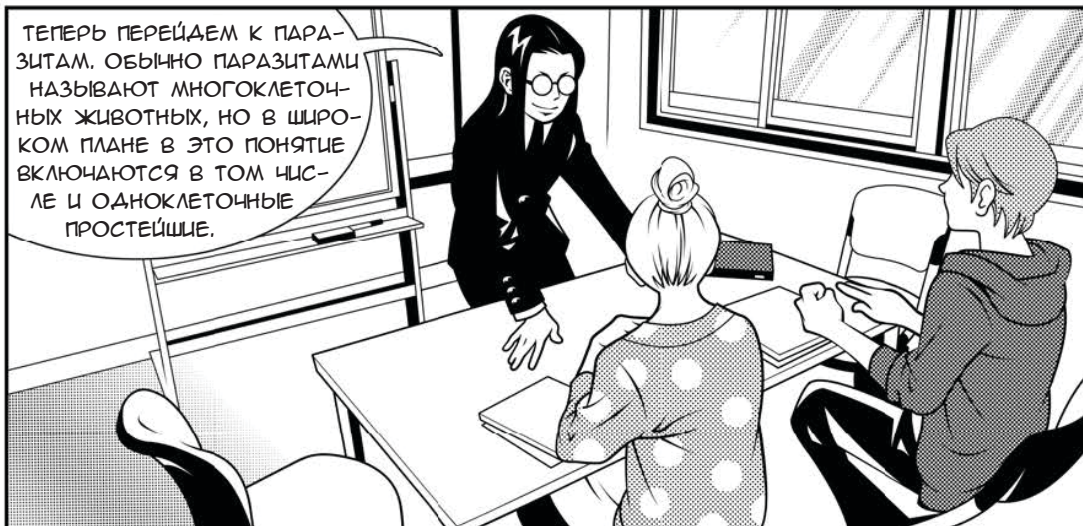
ДАЛЕЕ ПЕРЕЙДЕМ К ГРИБКАМ.
ИХ ТАКЖЕ НАЗЫВАЮТ «ПЛЕ-
СЕНЬЮ». ГРИБКИ ОТНОСЯТСЯ К
ЭУКАРИОТАМ, МНОГИЕ ИЗ НИХ
МНОГОКЛЕТОЧНЫЕ, НО БЫВАЮТ
ТАКЖЕ И ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ
ВИДЫ.



ЕСЛИ ПРИВОДИТЬ ПРИМЕРЫ
ПАТОГЕННЫХ ОРГАНИЗМОВ
СРЕДИ ГРИБКОВ, ТО ЭТО
БУДУТ ГРИБОК СТРИГУЩЕ-
ГО ЛИШАЯ (СТРИХОФИТИЯ)
И КАНДИДА.



ТЕПЕРЬ ПЕРЕЙДЕМ К ПАРА-
ЗИТАМ. ОБЫЧНО ПАРАЗИТАМИ
НАЗЫВАЮТ МНОГОКЛЕТОЧ-
НЫХ ЖИВОТНЫХ, НО В ШИРО-
КОМ ПЛАНЕ В ЭТО ПОНЯТИЕ
ВКЛЮЧАЮТСЯ В ТОМ ЧИС-
ЛЕ И ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ
ПРОСТЕЙШИЕ.



ПАРАЗИТЫ, КОТОРЫЕ ЖИВУТ В КИШЕЧНИКЕ, ОБИТАЮТ «ВНЕ ОРГАНИЗМА», НО ЕСТЬ И МНОЖЕСТВО ТАКИХ, КОТОРЫЕ ПАРАЗИТИРУЮТ ВНУТРИ.

НАПРИМЕР, ВЗРОСЛАЯ ОСОБЬ АСКАРИДЫ ОБИТАЕТ В КИШЕЧНИКЕ, А В СТАДИИ ЛИЧИНКИ ОНА ПРОЕДАЕТ СТЕНКУ КИШЕЧНИКА И ПРОНИКАЕТ ВНУТРИ ОРГАНИЗМА.

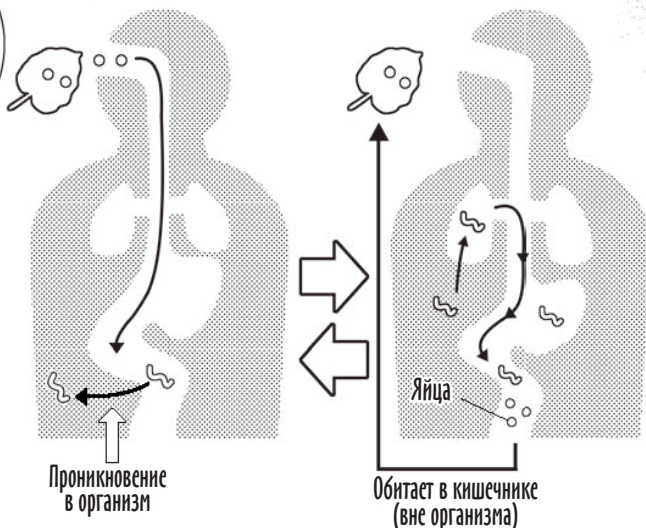
ЗАТЕМ ЧЕРЕЗ ЛЕГКИЕ ВОЗВРАЩАЕТСЯ В КИШЕЧНИК.



Жизнеописание круглого кишечного червя (аскариды)

Стадия личинки

Стадия взрослой особи



ОГО! ПРЯМО КАК ИНОПЛАНЕТЯНИН... КАКОЕ-ТО НЕПРИЯТНОЕ ОЩУЩЕНИЕ.



ОН, ИНОПЛАНЕТЯНИН! КАКОЙ great'овый comment! КАКОЙ СУЩЕСТВЕННЫЙ ФАКТОР НАДО УЧИТЫВАТЬ ДЛЯ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ НА ЭТИ ИНФЕКЦИИ?

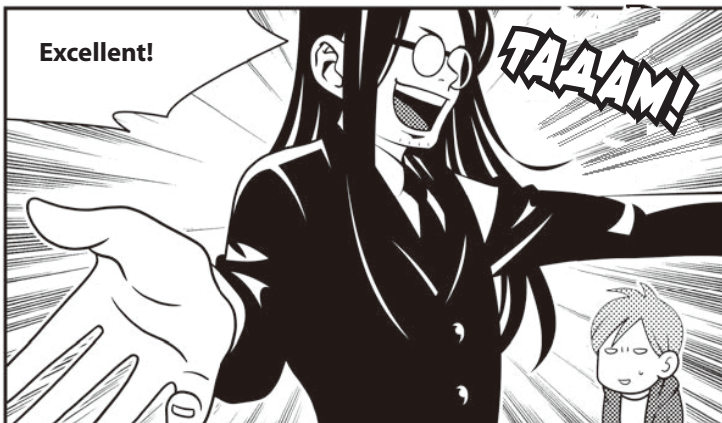


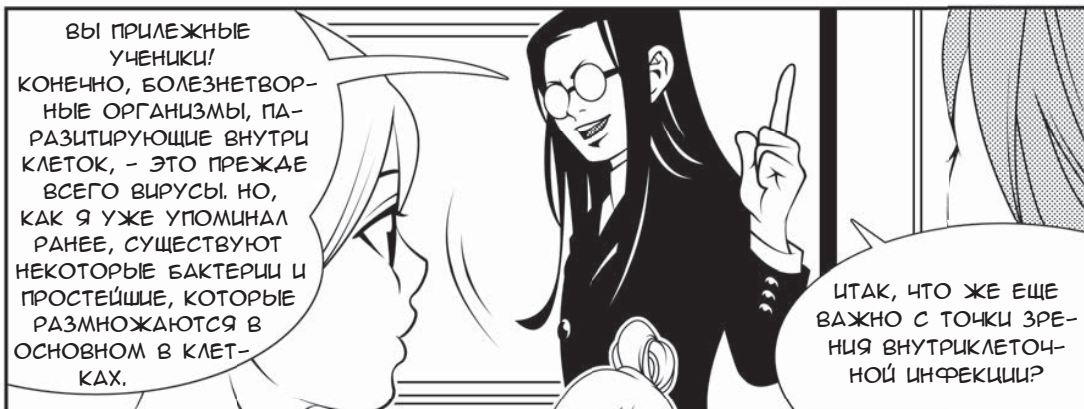
ПРОИСХОДИТ ИНФИЦИРОВАНИЕ ВНУТРЕННЕЙ ЧАСТИ КЛЕТОК ИЛИ НЕТ.



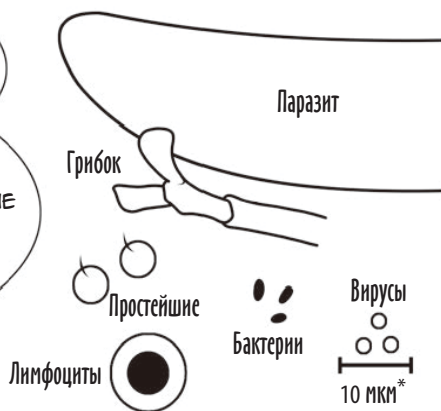
Excellent!

ТАДАМ!





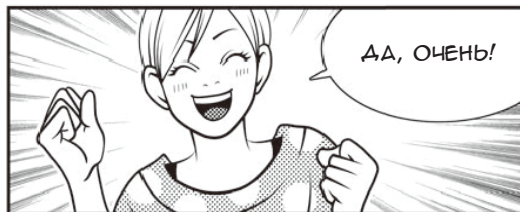
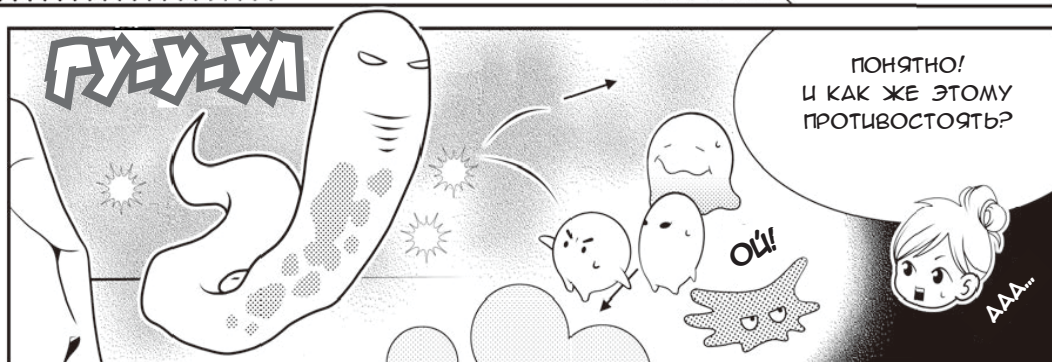
ПАРАЗИТЫ - ЭТО
ОСОБЫЙ ВИД
ИНФЕКЦИОННОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ.
ОТ БОЛЬШИНСТА
МЕТОДОВ БОРЬБЫ,
ТАКИХ КАК ПОЕДАНИЕ
ФАГОЦИТАМИ ИЛИ
НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ПРИ
ПОМОЩИ АНТИТЕЛ,
МАЛО ПОЛЬЗЫ.



* 0,001 мм.



ПОЭТОМУ
ТРЕБУЮТСЯ ДРУГИЕ
МЕТОДЫ БОРЬБЫ.

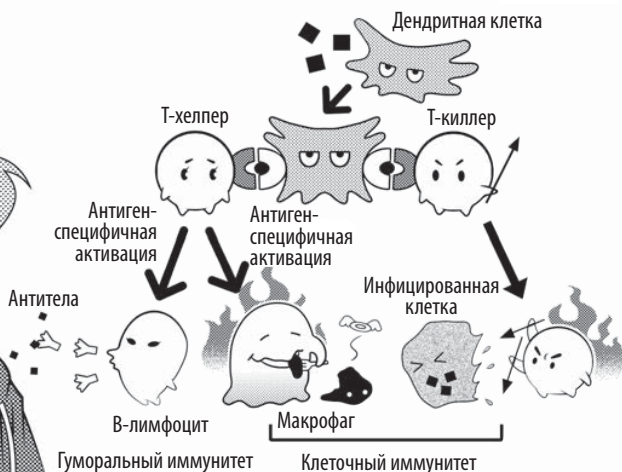


7.2. СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ Т-ХЕЛПЕРОВ

ВЫ УЖЕ ИЗУЧАЛИ
РАЗЛИЧИЯ
КЛЕТОЧНОГО
И ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТОВ?

ДА.
К КЛЕТОЧНОМУ ИММУНИ-
ТЕТУ ОТНОСЯТ Т-КИЛЛЕ-
РОВ, КОТОРЫЕ УБИВА-
ЮТ ИНФИЦИРОВАННЫЕ
КЛЕТКИ, И Т-ХЕЛПЕРОВ,
КОТОРЫЕ АКТИВИРУЮТ
МАКРОФАГИ.

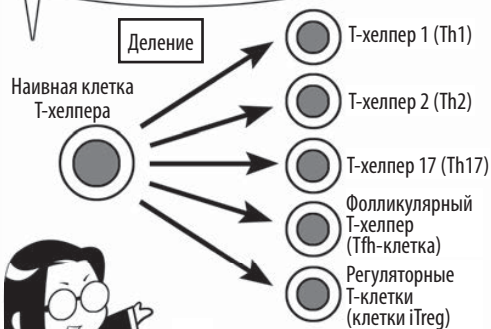
В ГУМОРАЛЬНОМ ИМ-
МУНИТЕТЕ Т-ХЕЛПЕРЫ
СТИМУЛИРУЮТ ПРО-
ИЗВОДСТВО АНТИТЕЛ
В-ЛИМФОЦИТАМИ.



Great!
ИТАК, СЕГОДНЯ МЫ
БОЛЕЕ ПОДРОБНО РАС-
СМОТРИМ РОЛЬ КЛЕТОК
Т-ХЕЛПЕРОВ В НЕМ.

ДО СИХ ПОР МЫ ИСПОЛЬ-
ЗОВАЛИ ОБЩЕЕ НАЗВАНИЕ
«Т-ХЕЛПЕР», НО НА САМОМ
ДЕЛЕ СУЩЕСТВУЕТ НЕСКОЛЬ-
КО ТИПОВ ТАКИХ КЛЕТОК. ОНИ
ОТЛИЧАЮТСЯ ДРУГ ОТ ДРУ-
ГА ТИПАМИ ИНФЕКЦИЙ, ПРО-
ТИВ КОТОРЫХ НАПРАВЛЕНА ИХ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ИЗ НАИВНОГО
Т-ХЕЛПЕРА ПОЛУЧАЮТСЯ РАЗНЫЕ
ВИДЫ Т-ХЕЛПЕРНЫХ КЛЕТОК.



ого!

ОГО.
КАК ИХ
МНОГО.

АА, ВИДОВ
ДЕЙСТВИТЕЛЬНО
МНОГО-
ВАТО....

ПОСКОЛЬКУ
ТЕМА СПЕЦИА-
ЛИЗАЦИИ И РАЗ-
ДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ
ЦЕНТРАЛЬНАЯ В
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ, ТО
ПРИДЕТСЯ ПРИЛОЖИТЬ
УСИЛИЯ И РАССМОТ-
РЕТЬ ВСЕ ПО ПО-
РЯДКУ.

ВО-ПЕРВЫХ, МЫ РАССМОТ-
РИМ КЛЕТКИ, СВЯЗАННЫЕ С
ТАК НАЗЫВАЕМЫМ КЛЕТОЧНЫМ
ИММУНИТЕТОМ. ОСНОВНЫЕ ЕГО
ФУНКЦИИ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В
ТОМ, ЧТО Т-КИЛЛЕРЫ УБИВАЮТ
ИНФИЦИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ,
А Т-ХЕЛПЕРЫ АКТИВИРУ-
ЮТ ФАГОЦИТЫ.

ЧТО?
ОПЯТЬ Я?!

ПРОТИВ КАКОЙ
ИНФЕКЦИИ РАБОТАЮТ
Т-КИЛЛЕРЫ?
НАЧНЕМ С ТЕБЯ.

НУ, ЭТО
БОЛЕЗНЕТВОР-
НЫЕ ОРГАНИЗМЫ,
КОТОРЫЕ ПОРАЖАЮТ
ВНУТРЕННЮЮ ЧАСТЬ
КЛЕТКИ. НАПРИМЕР,
БАКТЕРИИ И ВИРУ-
СЫ, ПАРАЗИТИРУЮ-
ЩИЕ ВНУТРИ КЛЕТКИ...

Т-киллер



Натуральный
киллер



Бактерии и вирусы,
паразитирующие
внутри клетки



МЫ ИЗУ-
ЧАЛИ, ЧТО НАТУРАЛЬНЫЕ
КИЛЛЕРЫ ТОЖЕ МОГУТ НА-
ХОДИТЬ КЛЕТКИ ИНФЕКЦИИ
И УБИВАТЬ ИХ (СМ. СТ. 132).

Perfect!
ВЫ ПРАВИЛЬНО
ВСЕ ПОНИМАЕТЕ.

ДАЛЕЕ РАССМОТ-
РИМ КЛЕТОЧНЫЙ ИМ-
МУНИТЕТ, СОЗДАВАЕМЫЙ
ПОСРЕДСТВОМ МАКРОФА-
ГОВ. ПРИ ЭТОМ СЛЕДУЕТ
ПОМНИТЬ, ЧТО МАКРОФАГИ
СЪЕДАЮТ ЛЮБОЙ ПАТОГЕН-
НЫЙ ОРГАНИЗМ, ЕСЛИ ЕГО
РАЗМЕР НЕ ОЧЕНЬ БОЛЬШОЙ,
СООТВЕТСТВЕННО, МОГУТ
БОРОТЬСЯ С РАЗНЫМИ
ПРОТИВНИКАМИ.

Т-хелпер 1 (Th1)



Макрофаги



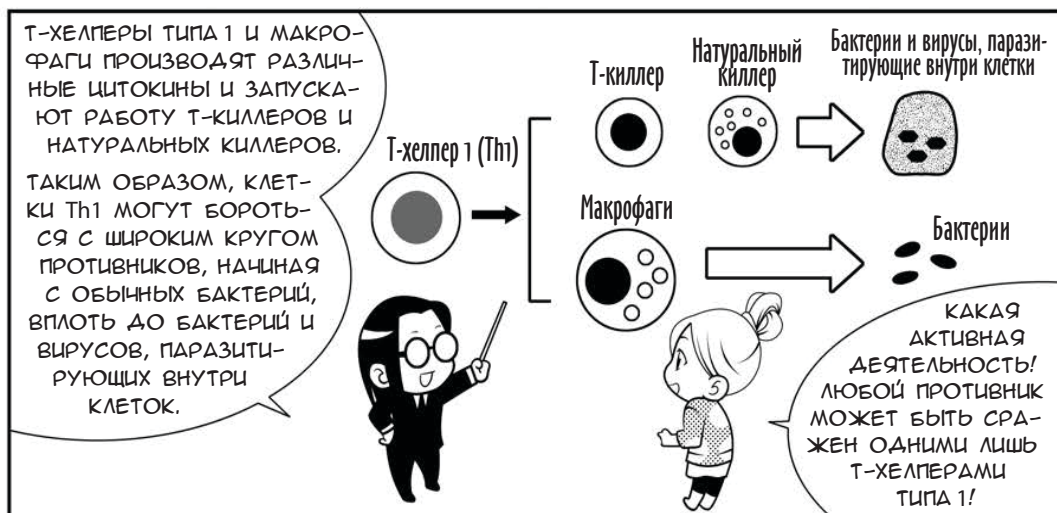
Бактерии



КЛЕТКИ, ЗАПУСКАЮЩИЕ
РАБОТУ МАКРОФАГОВ,
НАЗЫВАЮТСЯ Т-ХЕЛПЕ-
РАМИ 1 (Th1).



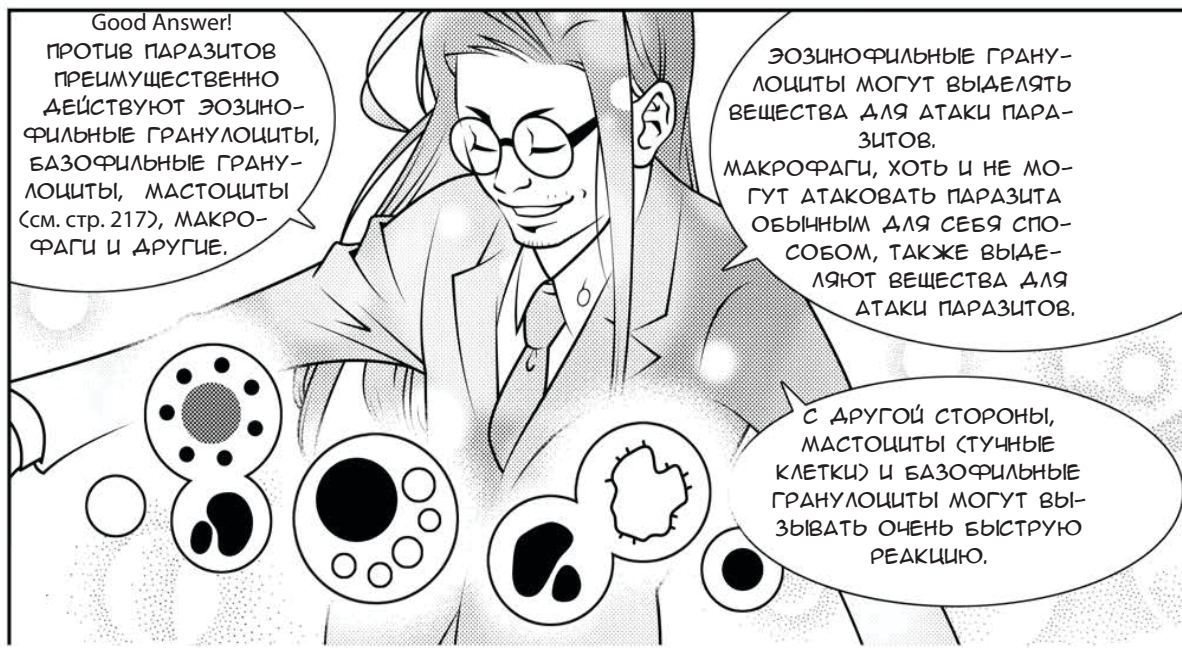
КЛЕТКИ Th1 РАБОТАЮТ ТОЛЬКО ДЛЯ МАКРОФАГОВ?



No, No!
ЭТО НЕ ТАК.
КОГДА ДЕЛО ДОХОДИТ ДО ПРОТИВНИКОВ-ПАРАЗИТОВ, Т-ХЕЛПЕРЫ 1 ОКАЗЫВАЮТСЯ БЕЗУБЫМЫ, И НЕОБХОДИМО ПОДКЛЮЧАТЬ ДРУГУЮ СТРАТЕГИЮ.



ЭТО ОТ ТОГО, ЧТО РАЗМЕР ОТЛИЧАЕТСЯ?

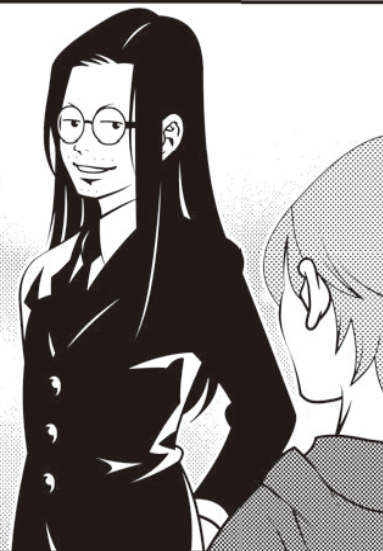


ВСПОМНИТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, РЕАКЦИЮ, К ПРИМЕРУ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА ПЫЛЬЦУ, КОГДА ПОЯВЛЯЮТСЯ ТАК НАЗЫВАЕМЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ БЫСТРОЙ РЕАКЦИЕЙ, ТАКОЙ КАК ВНЕЗАПНЫЙ ОТЕК, ОБРАЗОВАНИЕ СЛИЗИ, ЗУД И Т. Д.



ПРО АЛЛЕРГИЮ ПОГОВОРИМ КАК-НИБУДЬ В ДРУГОЙ РАЗ. А СЕЙЧАС ПОКА РАССМОТРИМ СМЫСЛ И СОДЕРЖАНИЕ РЕАКЦИИ.

ПОНИМАЕТЕ, ЗАЧЕМ ПРОИСХОДИТ ТАКАЯ БЫСТРАЯ РЕАКЦИЯ?



ВОТ КАК. ЭТО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ СМЫТЬ ПАРАЗИТОВ ИЛИ СБРОСИТЬ ИХ!



Yes! ДЛЯ СЛУЧАЕВ, КОГДА ЧТО-ТО БОЛЬШОЕ ПЫТАЕТСЯ ОСУЩЕСТВИТЬ ВТОРЖЕНИЕ, ТАКАЯ РЕАКЦИЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА.



ВАЖНОЙ ЧАСТЬЮ ЭТОЙ ЛЕКЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ТО, ЧТО «ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ ПАРАЗИТА СИЛЬНО ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ОТВЕТА НА ДРУГИЕ БОЛЕЗНЕВЫЕ ОРГАНИЗМЫ».

Т-ХЕЛПЕРЫ, КОТОРЫЕ ИНДУЦИРУЮТ «РУКОВОДСТВО» РЕАКЦИИ НА ТАКИЕ ПАРАЗИТЫ, – ЭТО КЛЕТКИ Th2.



Т-хелпер 2 (Th2)



- Прямая атака посредством эозинофильных гранулоцитов и макрофагов;
- зуд (расчесывать);
- выделение слизи (вымывать).



В КНИГЕ, КОТОРУЮ Я ПРОЧИТАЛ НЕКОТОРОЕ ВРЕМЯ НАЗАД, НАПИСАНО, ЧТО КЛЕТКИ Th1 ОТНОСЯТСЯ К КЛЕТОЧНОМУ ИММУНИТЕТУ, А Th2 К ГУМОРАЛЬНОМУ ИММУНИТЕТУ...



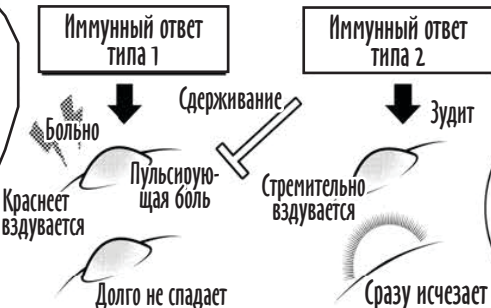
БЫВАЕТ, ЧТО ТАКОЕ ПИШУТ, НО ЛУЧШЕ НЕ ДУМАТЬ, ЧТО «КЛЕТКИ Th2 ЯВЛЯЮТСЯ ГУМОРАЛЬНЫМ ИММУНИТЕТОМ».

ЭТИ ДВА ТИПА РЕАКЦИИ ШИРОКО ИСПОЛЗУЮТСЯ ДЛЯ УДОБНОГО РАЗДЕЛЕНИЯ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ НА «РЕАКЦИЮ НА БАКТЕРИИ/ВИРУС» И «РЕАКЦИЮ НА ПАРАЗИТОВ».



ЭТИ ДВЕ РЕАКЦИИ НАЗЫВАЮТСЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ТИПА 1 И ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ТИПА 2 ВСЛЕД ЗА НАЗВАНИЯМИ Т-ХЕЛПЕРОВ ТИПА 1 И Т-ХЕЛПЕРОВ ТИПА 2.

ПРИ РЕАКЦИИ ТИПА 1 МЕСТО РАЗДРАЖЕНИЯ КРАСНЕЕТ И НАБУХАЕТ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВРЕМЕНИ, ПРИ ЭТОМ ЧУВСТВУЕТСЯ ТЕПЛО И БОЛЬ, И ЭТО СТАНОВИТСЯ ТИПИЧНЫМ «ВОСПАЛЕНИЕМ».



И НАОБОРОТ, ПРИ РЕАКЦИИ ТИПА 2 ВОЗНИКАЕТ СКОРОТЕЧНОЕ НАБУХАНИЕ, ОБРАЗОВАНИЕ СЛИЗИ И ПОДОБНЫЕ СИМПТОМЫ, НО В ТО ЖЕ ВРЕМЯ ПРОИСХОДИТ ПОДАВЛЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ТИПА 1.

НЕСМОТРЯ НА ТО ЧТО ТИП2 - ЭТО ТАКЖЕ ИММУННЫЙ ОТВЕТ, ОН РАБОТАЕТ В НАПРАВЛЕНИИ ПОДАВЛЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ?



ГОВОРЯТСЯ, ЧТО ПРОИСХОДИТ «ПОДАВЛЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ», ПОТОМУ ЧТО ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ ДАННОГО ТИПА ИДЕАЛЬНО ПОДАВЛЯЮТСЯ ТИПИЧНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

ХРМ! ХРМ!

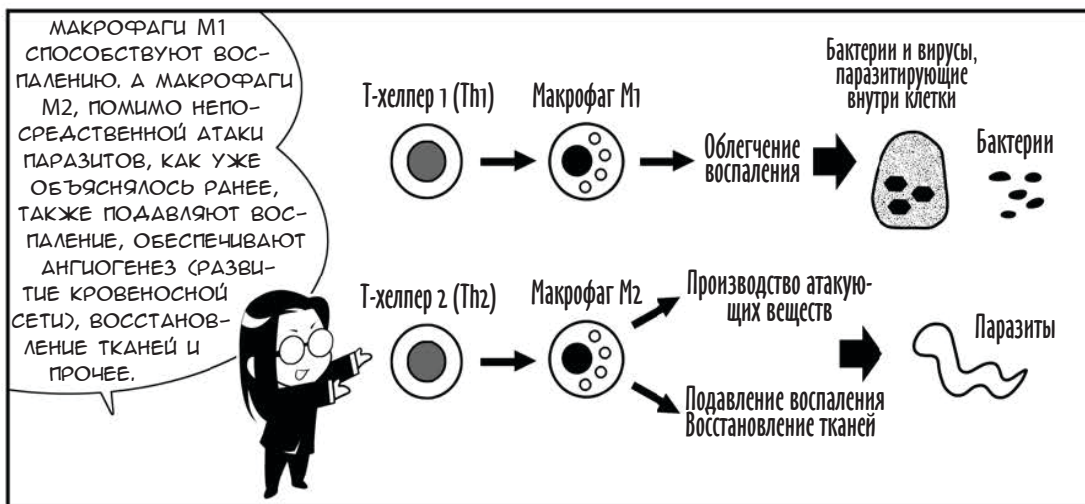
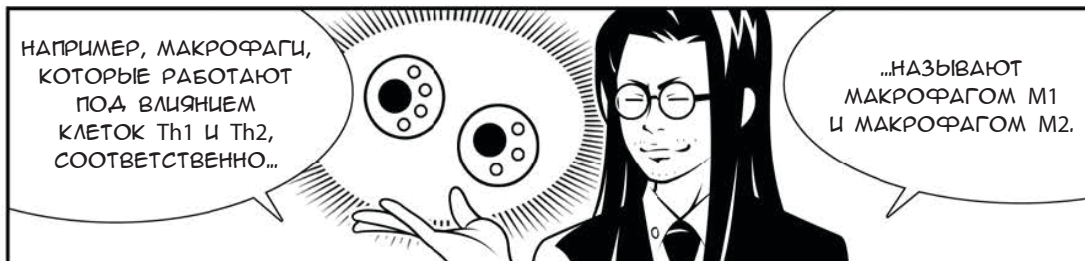
КРОМЕ ТОГО, ПОСКОЛЬКУ ПАРАЗИТЫ РАЗРУШАЮТ ТКАНЬ, ВОЗНИКАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНИ. ПОЭТОМУ В ИММУННОЙ РЕАКЦИИ ПО ВТОРОМУ ТИПУ НАБЛЮДАЮТСЯ ФУНКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНИ.

ПОНЯТНО!



ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ПАРАЗИТАРНОЙ ИНФЕКЦИИ НЕ ОЧЕНЬ ЭФФЕКТИВНО ВЫЗВАТЬ ВОСПАЛЕНИЕ ОБЫЧНОГО ТИПА, КОТОРОЕ ПОМОГАЕТ В СЛУЧАЕ БАКТЕРИЙ.





ЭТО ПОТОМУ, ЧТО
Т-ХЕЛПЕР 17 (Th17)
ПРОИЗВОДИТ ЦИТОКИ-
НЫ, КОТОРЫЕ НАЗЫВА-
ЮТСЯ IL-17.

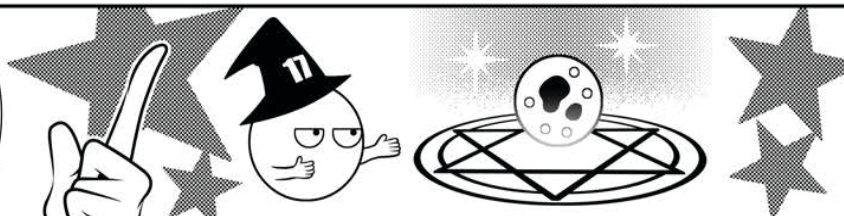
КЛЕТКИ Т-ХЕЛПЕРОВ 17
(Th17) БЫЛИ
ОБНАРУЖЕНЫ В 2000-Х
ГОДАХ.

IL-17, ПРОИЗВОДИМЫЙ КЛЕТКА-
МИ Th17, В ОСНОВНОМ ВОЗ-
ДЕЙСТВУЕТ НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ
КЛЕТКИ ОРГАНОВ, ЭНДОТЕЛИ-
АЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СОСУДОВ И
ФИБРОБЛАСТЫ.

ЭТИ КЛЕТКИ, В СВОЮ ОЧЕ-
РЕДЬ, ПРОИЗВОДЯТ РАЗ-
ЛИЧНЫЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬ-
НЫЕ ЦИТОКИНЫ.



ПОЭТОМУ УДОБНЕЕ
ВСЕГО ЗАПОМНИТЬ,
ЧТО Т-ХЕЛПЕР 17 - ЭТО
«КЛЕТКА, ВЫЗЫВАЮЩАЯ
НЕЙТРОФИЛЫ».



КСТАТИ, НЕЙТРОФИЛЫ -
ЭТО ЖЕ ПРЕДСТАВИ-
ТЕЛИ БЕЛЫХ КРОВЯНЫХ
КЛЕТОК, НО СЕГОДНЯ
ПРО НИХ НИЧЕГО НЕ
ГОВОРИТСЯ...

ТЕПЕРЬ ПЕРЕИДЕМ К
КЛЕТКЕ Т-ХЕЛПЕРА, У
КОТОРОЙ ЦВЕТ ВОЛОС-
КОВ НЕМНОГО ОТЛИЧАЕТ-
СЯ. ЭТО ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ
Т-ХЕЛПЕР, ЧАСТО УПОТРЕБ-
ЛЯЕТСЯ СОКРАЩЕННОЕ НА-
ЗВАНИЕ «КЛЕТКА Tfh».

ХОТЯ ДРУГИЕ Т-ХЕЛПЕ-
РЫ ПРОХОДЯТ АКТИВАЦИЮ
В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ, А
ЗАТЕМ ВЫХОДЯТ НА ПЕРИФЕ-
РИЮ, ЭТА КЛЕТКА ОСТАЕТСЯ В
ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ.
ВЫ УЖЕ ИЗУЧАЛИ ТАКИЕ
КЛЕТКИ?

ДА, МЫ ЭТО
ПРОХОДИЛИ!
(См. стр. 154.)

ЭТО КЛЕТКА, КОТОРАЯ НАХОДИТСЯ В ГЕРМИНАТИВНОМ ЦЕНТРЕ И ИНДУЦИРУЕТ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ КЛАССОВ И СОЗРЕВАНИЕ АФФИННОСТИ.

Герминативный центр

Я опять съел какую-то штуку.

Хорошо, продолжай!

В-лимфоциты

Фолликулярный Т-хелпер



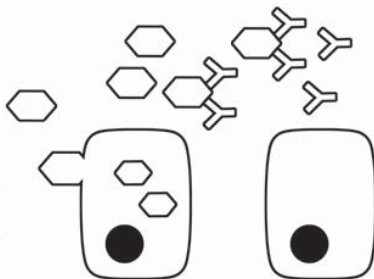
Oh! Perfect!

ВЫ ПРЕКРАСНО РАБОТАЕТЕ, РЕБЯТА! ИТАК, АНТИТЕЛА, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЭФФЕКТИВНЫ ПРОТИВ ШИРОКОГО КРУГА РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ. ОСОБЕННО ОНИ ЭФФЕКТИВНЫ ПРОТИВ ВИРУСОВ.

НО ВЕДЬ ВИРУСЫ ЖЕ ПОРАЖАЮТ ВНУТРЕННЮЮ ЧАСТЬ КЛЕТКИ...? А АНТИТЕЛА ПРИ ЭТОМ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВНУТРЬ КЛЕТКИ?

АНТИТЕЛА НЕ МОГУТ ПОПАСТЬ ВНУТРЬ КЛЕТКИ.

ОДНАКО КОГДА ВИРУС ЗАРАЖАЕТ КЛЕТКУ, ОН ПЫТАЕТСЯ ВЫБРАТЬСЯ ИЗ НЕЕ И ИНФИЦИРОВАТЬ ДРУГИЕ КЛЕТКИ.



В ЭТОТ МОМЕНТ АНТИТЕЛА ПРИКРЕПЛЯЮТСЯ К ВИРУСАМ И ЛИШАЮТ ИХ СПОСОБНОСТИ РАБОТАТЬ.

Oh!
I see!!

НИЧЕГО
СЕБЕ...

ИТАК, ЕЩЕ ОДНОЙ ИЗ КЛЕТОК, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ИЗ НАИВНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ, ЯВЛЯЕТСЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ Т-КЛЕТКА, КОТОРАЯ ОБЫЧНО ОТНОСИТСЯ К Т-ХЕЛПЕРАМ, НО ИМЕЕТ РЯД ОТЛИЧИЙ. ТАКИЕ КЛЕТКИ СОКРАЩЕННО НАЗЫВАЮТ КЛЕТКАМИ iTreg.

i = induced
(индуцированные)

Также их называют клетками rTreg, от слова peripheral (периферийный).

О, ЭТО ЖЕ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ МЫ ПРОХОДИЛИ В ТЕМЕ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ (см. стр. 123).

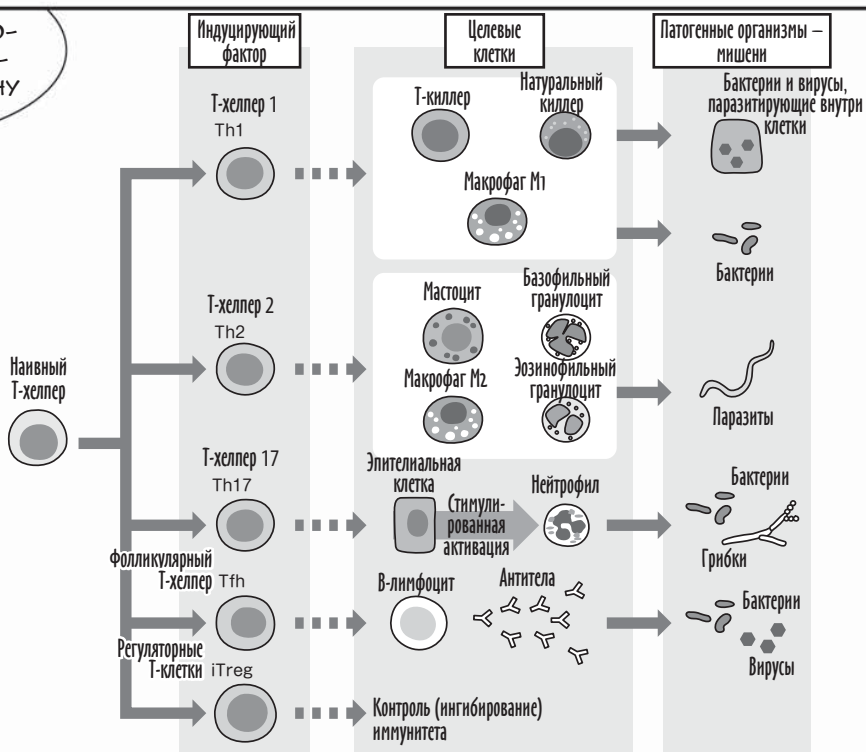
КАЖЕТСЯ, ОНИ ПРОИЗВОДЯТСЯ В ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ...

Yes. ОСНОВНЫЕ СИЛЫ ПРОИСХОДЯТ ИЗ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ, И ЧТОБЫ ИХ ОТЛИЧАТЬ ОТ ФОРМИРУЕМЫХ НА ПЕРИФЕРИИ КЛЕТОК iTreg, ИХ НАЗЫВАЮТ КЛЕТКАМИ nTreg (ЕСТЕСТВЕННЫМИ РЕГУЛЯТОРНЫМИ Т-КЛЕТКАМИ).

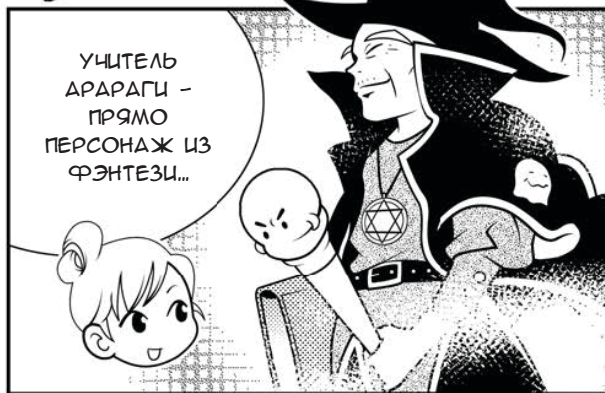
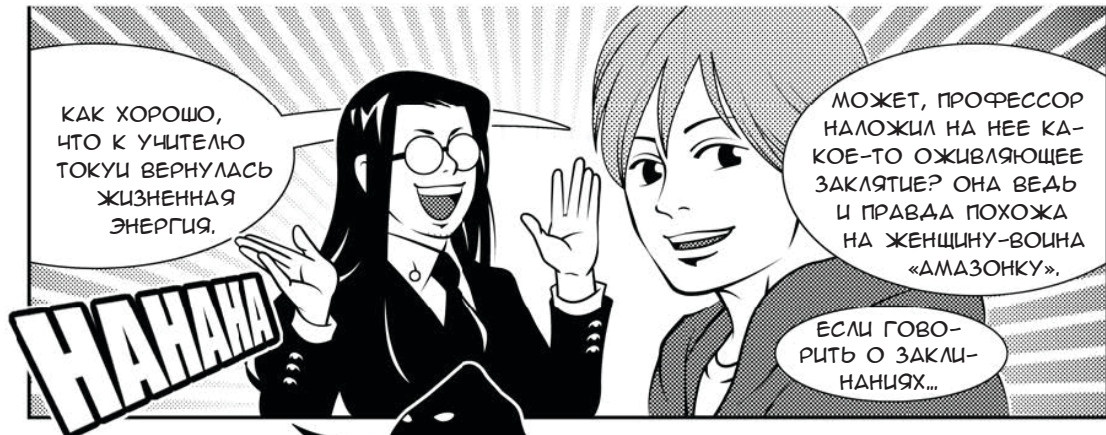
n = natural
(естественный)

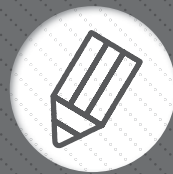
Также их называют клетками tTreg, от слова thymic (вилочковая железа).

ДАВАЙТЕ ПОПРОБУЕМ ОБЪЕДИНИТЬ ВСЕ В ОДНУ СХЕМУ.









❖ Цитокины определяют тип клеток



Учитель, у меня вопрос. Как клетки, которые сначала все являются наивными Т-хелперами, впоследствии становятся разными клетками?



Good question! В основном направление деления клеток определяют цитокины, выделяемые дендритными клетками, когда Т-хелперы контактируют с ними. И Т-хелперы, в свою очередь, производят разные цитокины в зависимости от типа клеток. Давайте рассмотрим эти варианты по очереди (рис. 7.1). Начнем с клеток Т-хелперов 1. Я думаю, что вы изучали клеточный иммунитет с учителем Токуи, так вот эта клетка – его главный герой. Цитокины вы тоже изучали?



Ммм, насколько я помню, дендритные клетки выделяют IL-12, а Т-хелперы производят IFN γ и тем самым активируют макрофаги.



ОК. Это основная форма взаимодействия. IFN γ также срабатывает и для самих клеток, выпустивших его, и для Т-киллеров. Другим важным цитокином, производимым Т-хелперами 1, является IL-2. Он также активирует Т-киллеров. Давайте перейдем к Т-хелперам 2. Для создания Т-хелперов 2 работает цитокин IL-4. Когда образуется Т-хелпер 2, он производит IL-4 и IL-5, тем самым воздействует на эозинофильные и базофильные гранулоциты, а также на мастоциты (тучные клетки).



Итак, следующие на очереди – клетки Т-хелпера 17. Основными цитокинами, которые руководят Т-хелперами 17, являются IL-6 и TGF- β . Когда появляются Т-хелперы 17, они производят IL-17. А далее процесс идет так, как мы только что говорили.

Теперь давайте перескочим через один пункт и рассмотрим, как производятся индуцированные регуляторные Т-клетки (клетки iTreg). Их можно рассматривать в сочетании с Т-хелперами 17. Когда срабатывают оба параметра – как TGF- β , так и IL-6, производятся клетки Т-хелперы 17, а если работают только TGF- β , то производятся индуцированные регуляторные Т-клетки.



Понятно, судьба того, будет поощряться или подавляться иммунный ответ, зависит от наличия или отсутствия IL-6, правильно?



Верно.

Наконец, фолликулярные Т-хелперы (Tfh-клетки). Для получения фолликулярных Т-хелперов важно наличие IL-6 и IL-21. Сформированные Tfh-клетки производят IL-21 и управляют увеличением количества В-лимфоцитов. От типа цитокинов, выпускаемых Tfh-клетками, зависит также и класс, на который будет произведено переключение В-лимфоцитов. Знаете ли вы, какие классы молекул антител существуют?



Насколько я помню, происходит переключение класса молекулы IgM, и она становится IgG или IgA, IgE и пр.



Правильно, управление переключением класса на IgG, IgA и IgE осуществляется соответственно IFN γ , TGF- β и IL-4.



У-уу. Это слишком сложно. Я такое никогда не запомню.

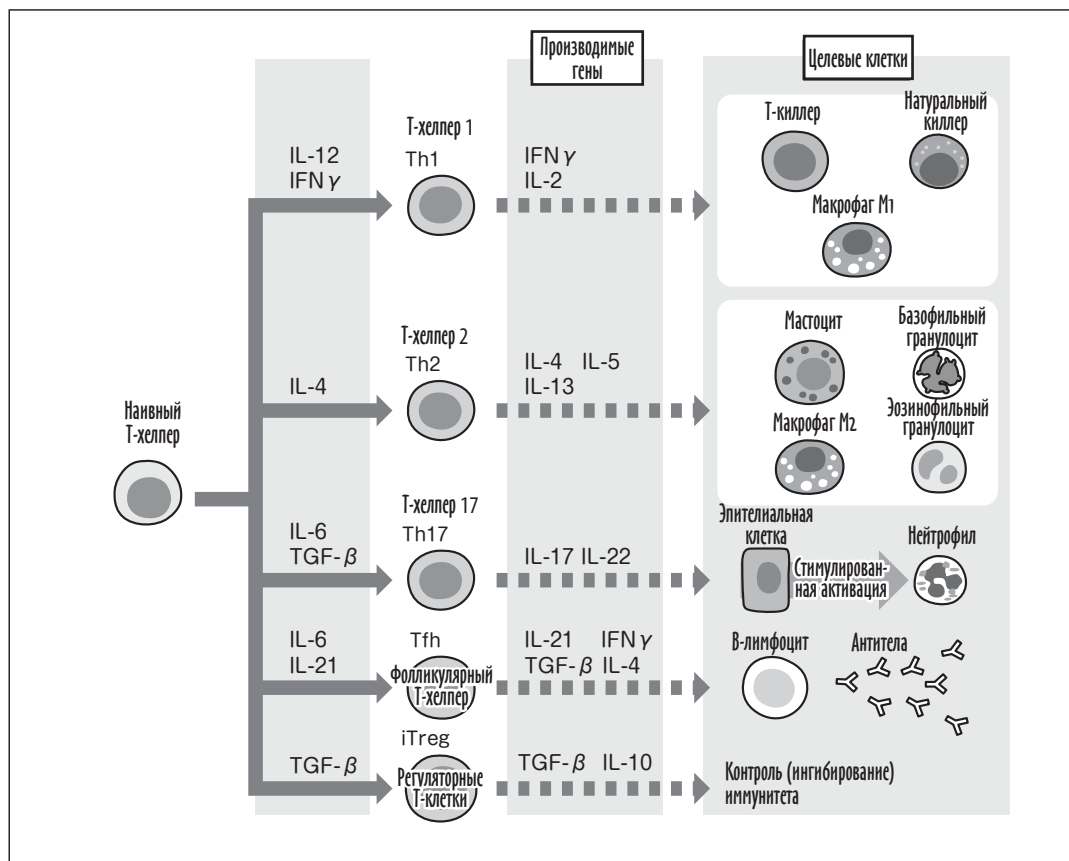


Рис. 7.1. Деление клеток наивных Т-хелперов и производимые гены



Ну, не обязательно все запоминать. Вам нужно помнить то, что связано с Т-хелперами 1 и Т-хелперами 2.



Если смотреть с этой стороны, то получается, что много случаев, когда клетки активируют, подбадривают и поощряют самих себя.



Действительно, это важный момент. В основном эти главные цитокины способствуют делению самих клеток, которые их производят, и создают помехи для деления других типов клеток. В целом благодаря этому деление клеток начинает протекать стабильно. Иногда механизм, посредством которого клетки выпускают цитокины и контролируют друг друга, называется цитокиновой сетью.

В изучение цитокинов внесли большой вклад японские исследователи. Особенно важны исследования профессора Кисимото Тадамицу и профессора Хирано Тосию, которые открыли IL-6 и вывели его на уровень клинического применения.

❖ Недавно обнаруженные естественные лимфоциты



Давайте коснемся краешка новой темы. Если говорить о лимфоцитах, относящихся к системе врожденного иммунитета, типичным представителем будут НК-клетки (см. стр. 58, 132). Помимо них, в 1990-х годах были обнаружены клетки, индуцирующие лимфоидную ткань (lymphoid tissue inducer: Lti), которые также принимают участие в образовании лимфатических узлов. Хотя в течение длительного времени были известны только 2 вида, после обнаружения клеток, называемых естественными хелперами (NH), в 2010 году один за другим начали открываться новые виды.



Ничего себе, до сих пор происходит обнаружение новых клеток? Я не знал об этом.



В иммунологии все еще чрезвычайно много неисследованных областей! Для упорядочения ведется разделение на врожденные лимфоидные клетки первого типа (ILC1), второго типа – ILC2 и третьего типа – ILC3 (рис. 7.2), подобно делению Т-хелперов. Поскольку натуральные киллеры производят IFN γ , как и Т-хелперы 1, их можно отнести к типу 1. NH-клетки относятся к ILC2, а клетки, индуцирующие лимфоидную ткань, относятся к ILC3.



Клетки, которые имеют отношение к Т-хелперам 17, относятся к группе, называемой ILC3, а не ILC17?



Это немного странно, но более естественно называть типы по порядку: тип 1, тип 2 и тип 3.



Работают ли NH-клетки под руководством Т-хелперов 2, как и макрофаги M2?



Good question! Они могут работать и под руководством Т-хелперов 2, но обычно они работают очень самостоятельно. Например, они реагируют непосредственно на специальные цитокины, испускаемые эпителиальными клетками, поврежденными паразитарной инфекцией, и вызывают реакцию типа 2.

Врождённые лимфоидные клетки (ILC)			Патогенные организмы – мишени	Соответствующие подмножества Т-хелперов
Вид	Репрезентативная клеточная опухоль	Основные производимые цитокины		
Врожденные лимфоидные клетки типа 1 	Натуральный киллер	IFN γ	Внутриклеточные паразиты (бактерии, вирусы)	Th1 
Врожденные лимфоидные клетки типа 2 	НН-клетки	IL-12	Паразиты	Th2 
Врожденные лимфоидные клетки типа 3 	Клетки, индуцирующие лимфоидную ткань (LTi)	IL-17 IL-22	Бактерии, грибки	Th17 

Рис. 7.2. Виды врождённых лимфоидных клеток

❖ Восприимчивость к инфекции



Учитель, могу я задать вам один вопрос? Есть люди, которые часто заболевают простудой, а есть те, у кого часто расстраивается живот. Почему возникает такое различие?



Ок, это несложный вопрос, но он важен для понимания иммунитета.

Если рассматривать крупные факторы, влияющие на это, то они будут следующие: ① сила барьерной функции слизистой оболочки и кожи, ② количество и правильное функционирование иммунных клеток, ③ отличие в силе приобретенного иммунитета и ④ множество форм молекул МНС.

Давайте рассмотрим каждый из факторов, посмотрев на рис. 7.3. Начнем с ① «сила барьерной функции слизистой оболочки и кожи». Если слизистая оболочка пересыхает, например, то ее барьерная функция падает. Поэтому те, чьи слизистые оболочки имеют свойство легко пересушиваться, обычно легко простужаются. Теперь перейдем к пункту ② «количество и правильное функционирование иммунных клеток». Например, у пожилых людей число иммунных клеток уменьшается, а иммунитет ослабляется. Даже у молодых людей наличие стресса сильно влияет на количество и правильное функционирование иммунных клеток.



Часто говорят, что в условиях стресса проще подхватить простуду. Но какой же механизм тут работает?



Это легко понять, если представить, что животное встретило своего естественного врага. Симпатическая нервная система начинает доминировать, адреналин и стероидный гормон высвобождаются из надпочечников. Из-за работы симпатических нервов и адреналина происходит учащение сердечного ритма и повышение кровяного давления, боевые способности увеличиваются. С другой стороны, стероиды сильно подавляют иммунитет в целом. Поскольку битва с хищником – не лучшее время вызывать воспалительную реакцию, иммунный ответ в состоянии борьбы подавляется.



Понятно, в этом действительно есть логика.



У людей в ситуации повышенного беспокойства происходит то же самое. Когда это состояние становится хроническим, иммунитет постоянно подавляется. Помимо стресса, существуют и другие факторы, влияющие на количество и функциональность иммунных клеток. Например, с возрастом количество Т-лимфоцитов, производимых в тимусе, резко уменьшается, и соответственно снижается сила иммунитета. Кроме того, если питание неполноценное, количество иммунных клеток и их функциональность будут снижаться. Все питательные вещества важны, но особенно вовлечены в формирование иммунитета различные витамины и цинк.



Есть какие-нибудь продукты питания, которые повышают иммунокомпетентность?



Многие говорят об этом, но таких продуктов нет. Как раз наоборот, важно сбалансированно питаться.

Далее перейдем к пункту ③ «отличие в силе приобретенного иммунитета». С каждой новой инфекцией иммунитет приобретает устойчивость по отношению к ней. Люди, которые перенесли различные инфекционные заболевания, более устойчивы, чем те, кто их не переносил. Это вполне естественно с точки зрения смысла существования иммунитета. Конечно, для некоторых инфекционных заболеваний возможно получить иммунитет путем вакцинации.

И последний пункт: ④ «множество форм молекул МНС». Это немного сложнее.

На самом деле молекулы МНС, используемые для представления антигенов Т-лимфоцитам, сильно отличаются от человека к человеку.

Молекула человеческого МНС называется HLA (человеческий лейкоцитарный антиген, human leukocyte antigen). Существует три типа, соответствующих классу I: HLA-A, HLA-B и HLA-C, – и три типа, соответствующих классу II: HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ (см. рис. 7.4). Если рассматривать человечество в целом, то существуют сотни видов молекул для каждого типа. Таким образом, никогда не бывает полного соответствия при сравнении с другим человеком. Вот почему трансплантируемые органы плохо приживаются.

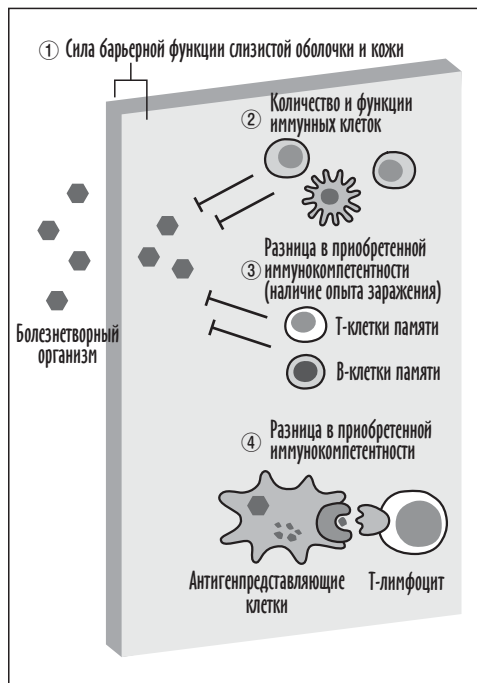


Рис. 7.3. Четыре фактора, определяющие иммунокомпетентность



Почему молекулы HLA так сильно отличаются у разных людей? Это для того, чтобы отторгать ткани других людей?



Это не так. Необходимость отторгать чужие органы не была выработана в ходе эволюционного процесса.

Это средство борьбы с инфекционными заболеваниями. Предположим, что все люди имеют одну и ту же молекулу HLA. Если возникнет патогенная инфекция, при которой фрагмент молекулы патогена не сможет крепко соединиться с молекулой HLA, не сможет возникнуть и иммунный ответ, поэтому человечество вымрет. Однако если есть люди с другой молекулой HLA, которая успешно соединяется с частицей патогена, они могут выжить. Люди, обладающие большим разнообразием молекул HLA, как вид имеют больше преимуществ перед лицом инфекционных заболеваний. Таким образом, в процессе эволюции молекулы HLA стали полиморфными (рис. 7.5).



Понятно, это означает, что возникает разница между людьми, которые с большей или с меньшей вероятностью заразятся некоторыми патогенами из-за отличных друг от друга молекул HLA.

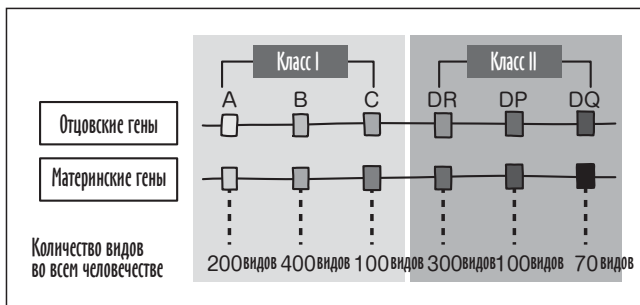


Рис. 7.4. Ген HLA человека

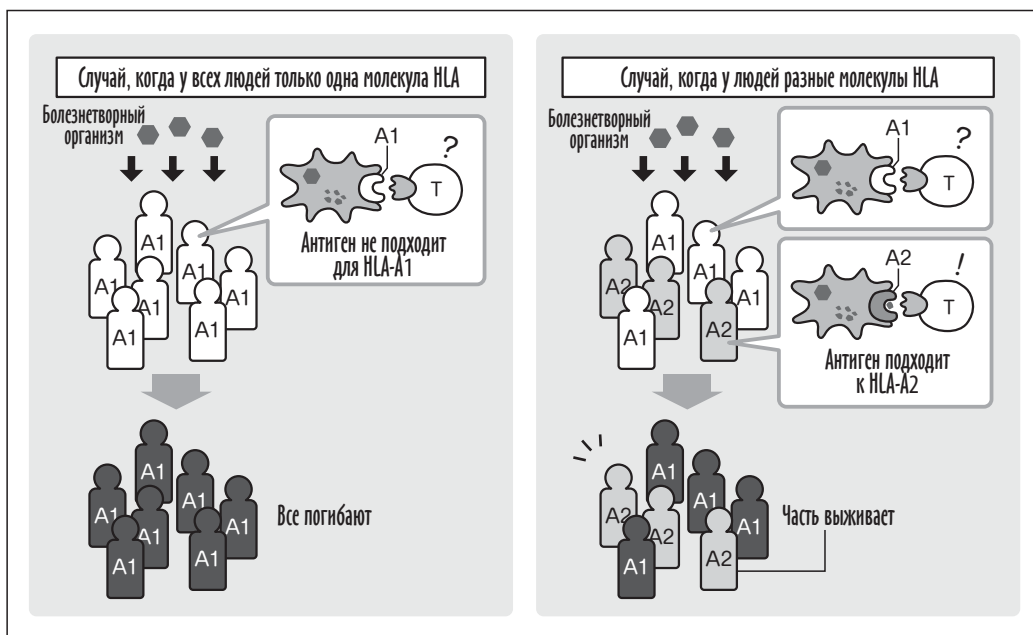


Рис. 7.5. Разнообразие HLA способствует выживанию видов

❖ $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и натуральные киллеры Т-клетки (NKT)

До этого момента мы узнали, что Т-лимфоциты делятся на Т-хелперов, Т-киллеров и регуляторные Т-лимфоциты, а в этой главе появилось деление Т-хелперов на Т-хелперы 1 (Th1), клетки Т-хелперов 2 (Th2), клетки Т-хелперов 17 (Th17) и фолликулярные Т-хелперы (Tfh-клетки).

В этом разделе мы впервые представим клетки $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов (читается гамма-дельта ти) и NKT (читается эн кэй ти) клетки. Т-лимфоциты по различию в типе Т-клеточных рецепторов, которые они выпускают, разделяются на 2 большие группы: $\alpha\beta$ Т-лимфоциты (читается альфа-бета ти) и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. NKT-клетки (натуральные киллеры Т-клетки) являются подвидом $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов (рис. 7.6).



Рис. 7.6. Виды Т-лимфоцитов

Натуральные киллеры Т-клетки и

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты являются основными клетками, которые отвечают за уничтожение других клеток (киллерные Т-лимфоциты). Т-киллеры распознают пептидные антигены, расположенные на молекулах MHC класса I, тогда как NKT-клетки распознают гликолипидные антигены на молекулах CD1d. Они реагируют не только на гликолипидные антигены, полученные из патогена, но и активируются при контакте с гликолипидными антигенами организма. Они не только убивают клетки, но и выполняют функцию Т-хелперов, выпуская большое количество цитокинов. Они не только участвуют в системе биологической защиты, но и работают на подавление иммунитета.

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты непосредственно распознают малые молекулы, такие как фосфолипиды и пирогосфат (рис. 7.7). Считается, что много таких клеток находится под слизистой оболочкой кишечника. Обнаружив специфические вещества, выделяемые инфицированными клетками и опухолевыми клетками, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты убивают их.

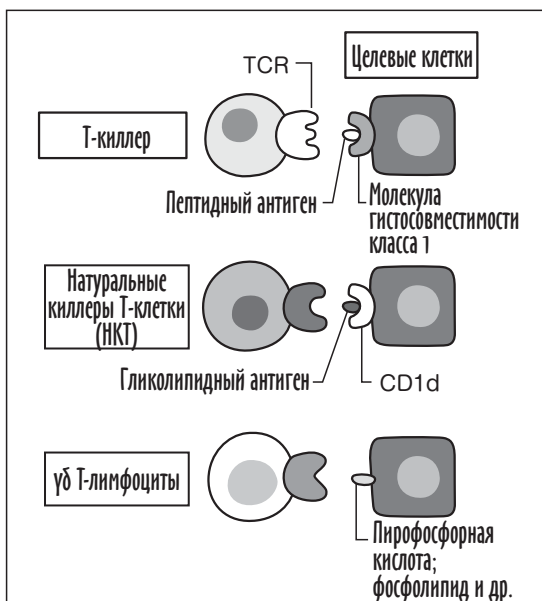


Рис. 7.7. Различия антигенов, распознаваемых Т-лимфоцитами

❖ Вакцины

Вакцины – это великое изобретение человечества. Благодаря вакцине вирус оспы, который был страшной угрозой человечеству, удалось стереть с лица земли (хотя он остается в американских и российских лабораториях).

Вакцины бывают аттенуированными, которые содержат живые, ослабленные болезнетворные организмы, и инактивированными, в которых используются мертвые болезнетворные организмы. Аттенуированные вакцины также называют живыми вакцинами. Хотя аттенуированные вакцины работают лучше, инактивированные вакцины более безопасны.

Однако это не значит, что вакцины могут работать для любого инфекционного заболевания. Например, они практически неэффективны против паразитов и грибов. Кроме того, несмотря на то что они обычно эффективны против вирусов, трудно сделать вакцину для тех вирусов, которые не подвергаются самостоятельному излечению, таких как вирус СПИДа, к примеру.

❖ Иммуитет кишечника

1) Наступление и оборона на поверхности слизистой оболочки

Кишечный тракт постоянно находится в контакте с большим количеством бактерий и гораздо более восприимчив к инфекции, чем кожа. Поэтому, в отличие от кожи, многие лимфоциты находятся на поверхности слизистой оболочки. В кишечном тракте существует орган, называемый пейеровой бляшкой (см. стр. 140), напоминающий лимфатический узел. Пейерова бляшка примыкает к поверхности слизистой оболочки и постоянно захватывает антигены через клетку, называемую М-клеткой (рис. 7.8).

Среди эпителиальных клеток кишечника, как бы вклиниваясь между ними, существуют лимфоциты, называемые межэпителиальными лимфоцитами кишечника. Это в основном клетки $\gamma\delta$ Т и CD8 – особый тип положительных тимоцитов. Считается, что эти клетки лечат эпителиальные клетки, которые были повреждены инфекцией. Под эпителием находятся Т-хелперы, дендритные клетки, антителообразующие клетки типа IgA и прочие. Считается, что IgA секретируется в кишечник через эпителий, прилипает к болезнетворному организму и препятствует проникновению его в слизистые оболочки.

2) Индукция иммунной толерантности к пище, поступающей через рот

Белок представляет собой молекулу, образованную путем соединения аминокислот, подобных цепям, и он абсорбируется в кишечном тракте после разложения на аминокислоты. Однако существует немного таких молекул, которые попадают в организм в состоянии недостаточного разложения. Пища в основном является посторонним веществом, поэтому она не становится антигеном, когда разлагается на аминокислоты, но существует вероятность того, что возникнет иммунная реакция, если разложение будет недостаточным. Поэтому, чтобы предотвратить иммунную реакцию на пищевые продукты, существует мощный механизм, способный вызывать иммунную толерантность к «употребленному в качестве пищи белку». По сути, считается, что происходит работа механизма анаергии, описанного на стр. 121. Когда антиген появляется вместе с сигналом опасности, происходит иммунная реакция, а в случае, если появляется только антиген, клетки приводятся в состояние анаергии. Кроме того, считается, что в этом процессе задействованы и регуляторные Т-лимфоциты.

3) Резидентная бактериальная флора и иммунитет

Ранее было известно, что бактерии, которые постоянно находятся в кишечнике в большом количестве, не только присваивают себе питательные вещества, но также помогают пищеварению и играют важную роль в метаболизме. Недавно было открыто, что эти резидентные бактерии контролируют патогенные бактерии, а также иммунную систему. Например, бифидобактерии подавляют энтеропатогенную кишечную палочку (*Escherichia coli*) путем образования уксусной кислоты. Бактерии, называемые бактероиды фрагилис (*Bacteroides fragilis*), производят специфические полисахариды и подавляют иммунную реакцию кишечника тракта. В случае если эта бактерия отсутствует, патогенные бактерии вызывают энтерит. Кроме того, сегментоядерные нитчатые бактерии умеренно стимулируют клетки Т-хелперов 17, удерживая эти клетки в боевом состоянии.

Известно, что из-за вестернизации диеты растет количество кишечных заболеваний, таких как язвенный колит и болезнь Крона. С другой стороны, интерес к здоровью кишечника в последнее время увеличился, а продукты питания и пищевые добавки, содержащие различные штаммы йогурта и олигосахаридов, хорошо продаются из-за того, что они увеличивают количество хороших бактерий. Продукты, включая хорошие бактерии, такие как молочнокислые бактерии и бифидобактерии, называются пробиотиками, а те продукты, которые не содержат бактерий, но обладают эффектом увеличения количества хороших бактерий, называются пребиотиками. Однако, даже не полагаясь на такие продукты, можно обеспечить здоровье кишечника, поскольку традиционная японская еда содержит много пищевых волокон, которые и являются пребиотиками, поэтому если вы регулярно употребляете японскую пищу, этого обычно достаточно.

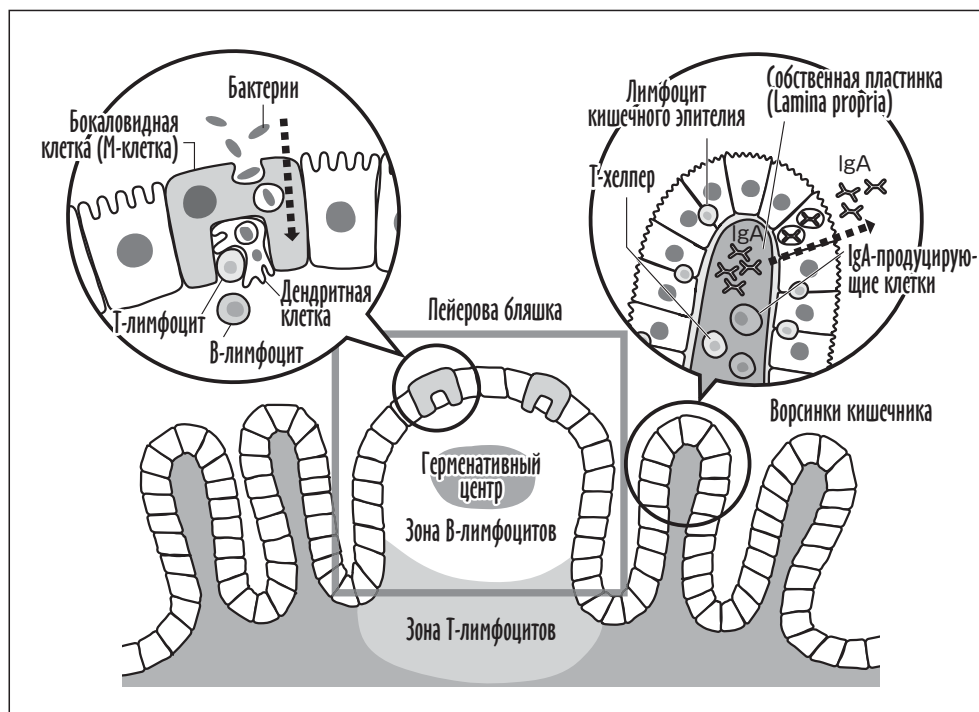


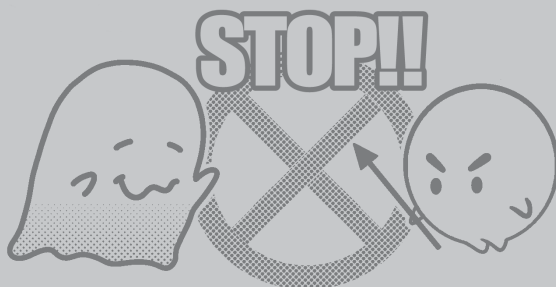
Рис. 7.8. Разрез слизистой оболочки кишечника

ГЛАВА

8

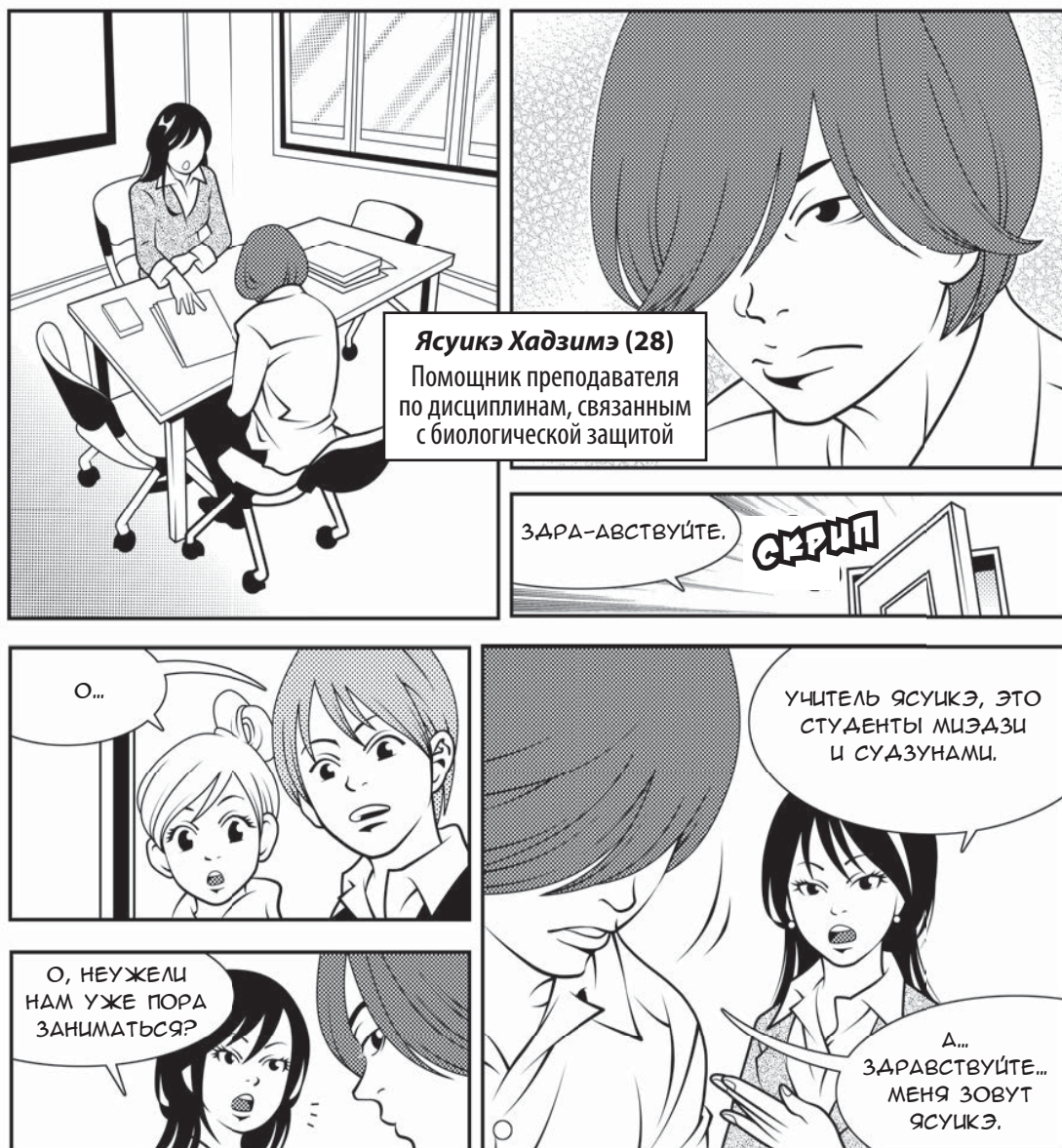
ИММУНИТЕТ ПРОТИВ РАКА

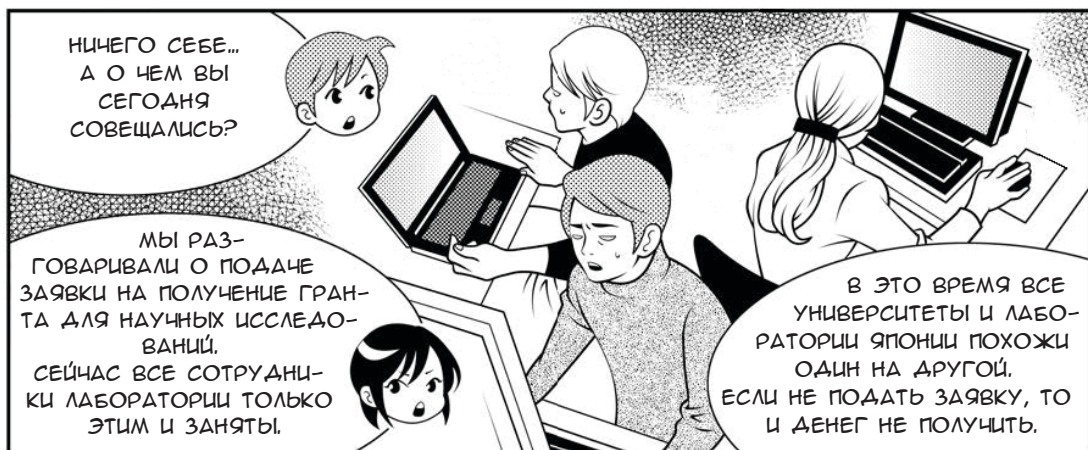
МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ
СРАБАТЫВАЕТ ПРОТИВ НАС?



Лекция 8

Октябрь ——— Изменилось понимание о лечении рака.





8.1. ЧТО ТАКОЕ РАК?

ИТАК, СЕГОДНЯ РАЗГОВОР
ПОЙДЕТ О ПРОТИВООПУ-
ХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ.
БУДЕТ СЛОЖНОВАТО.

СЛУШАЙТЕ ОЧЕНЬ
ВНИМАТЕЛЬНО!

РАЗВЕ МЫ БУДЕМ ГО-
ВОРИТЬ НЕ ПРО ТО, КАК
ПРОИСХОДИТ ИММУННЫЙ
ОТВЕТ НА РАКОВЫЕ
КЛЕТКИ?

РАКОВЫЕ КЛЕТКИ - ЭТО
СОБСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ ОР-
ГАНИЗМА. ПОЭТОМУ ВОЗ-
НИКАЕТ ВОПРОС, ДЕЙСТВИ-
ТЕЛЬНО ЛИ ПРОИСХОДИТ
ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ.

ДАВАЙТЕ СНАЧАЛА
ОСТАНОВИМСЯ НА
ТОМ, ЧТО ТАКОЕ
РАКОВЫЕ КЛЕТКИ.

КЛЕТКИ РАКА - ЭТО
КАКИЕ КЛЕТКИ?

ЭЭЭ...
Э-ММ....

Я ДУМАЮ,
ЧТО ЭТО КЛЕТКИ,
КОТОРЫЕ БЕСКОНТ-
РОЛЬНО В ЛЮБОМ
МЕСТЕ ДЕЛЯТСЯ.

ТКАНЬ СОСТО-
ИТ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ
КЛЕТОК, ЧТОБЫ
ВИДЕТЬ ОКРУЖАЮ-
ЩУЮ ИХ СРЕДУ, КЛЕТКИ
ИСПОЛЬЗУЮТ РЕЦЕПТОР-
НЫЕ МОЛЕКУЛЫ.

И СОБЛЮДА-
ЕТСЯ ПРАВИЛО,
ПРИ КОТОРОМ
ЕСЛИ ОКРУЖЕНИЕ
ВОКРУГ КЛЕТКИ
УЖЕ ЗАПОЛНЕНО, ТО
КЛЕТКИ БОЛЬШЕ НЕ
ДЕЛЯТСЯ.

ДА.
В ПРИНЦИПЕ,
ЭТО ПРАВИЛЬ-
НЫЙ ОТВЕТ.

ОЧЕНЬ ВАЖНО
СЛОВО «БЕС-
КОНТРОЛЬНО» И
«В ЛЮБОМ МЕСТЕ».

ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ, ЧТО ПРОИСХОДИТ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ МОЛЕКУЛЫ, КОТОРАЯ РАБОТАЕТ СИГНАЛОМ ДЛЯ ДЕЛЕНИЯ.



ЕСЛИ ЭТО ТАКАЯ МУТАЦИЯ, КОТОРАЯ НАСТОЙЧИВО АКТИВИРУЕТ ГЕН, СИГНАЛ К РОСТУ НЕВОЗМОЖНО ОСТАНОВИТЬ.

В ДРУГОМ ВАРИАНТЕ АНОМАЛИЯ ВОЗНИКАЕТ В ГЕНЕ СИГНАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ, СДЕРЖИВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ, И ОНА ПЕРЕСТАЕТ ФУНКЦИОНИРОВАТЬ ПРАВИЛЬНО, ПОЭТОМУ ЧРЕЗМЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОСТАНОВЛЕНО.



И ТОГДА НАЧИНАЕТСЯ РАК...

НЕТ, ПРОСТОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА КЛЕТОК БЕЗ ОГЛЯДКИ НА ОКРУЖЕНИЕ - ЭТО ЕЩЕ НЕ РАК. ЭТО МОЖНО ВЫЛЕЧИТЬ, ПРОСТО ВЫРЕЗАВ УЧАСТОК.



ООО...

НА ЭТОМ ЭТАПЕ ОПУХОЛИ ЯВЛЯЮТСЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ.

У ТАКИХ КЛЕТОК В ДАЛЬНЕЙШЕМ МОЖЕТ ПРОДОЛЖИТЬСЯ МУТАЦИЯ ГЕНОВ, И ОНИ МОГУТ НАЧАТЬ ПРОНИКНОВЕНИЕ В ОКРУЖАЮЩИЕ ТКАНИ ЛИБО МИГРИРОВАТЬ В ОТДАЛЕННОЕ МЕСТО.

ПРОНИКНОВЕНИЕ НАЗЫВАЮТ ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ, А МИГРАЦИЮ НА ДРУГОЕ МЕСТО - МЕТАСТАЗОМ.

А ТЕПЕРЬ МЫ ЗДЕСЬ ПОЖИВЕМ...



ОПУХОЛЬ, КОТОРАЯ СТАЛА ИНВАЗИВНОЙ ИЛИ ОБРАЗОВАЛА МЕТАСТАЗЫ, И ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ТАК НАЗЫВАЕМЫЙ «РАК», ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННУЮ ОПУХОЛЬ.

МЕТАСТАЗЫ... КАКОЕ СТРАШНОЕ СЛОВО...



8.2. ИММУНИТЕТ НЕ БОРЕТСЯ С РАКОВЫМИ КЛЕТКАМИ

ИТАК, МЫ ПОЛУЧИЛИ БАЗОВЫЕ ЗНАНИЯ О РАКЕ, ДАВАЙТЕ ПЕРЕЙДЕМ К ОСНОВНОЙ ТЕМЕ. ЗНАЕТЕ ЛИ ВЫ, КАК ИММУНИТЕТ ДЕЙСТВУЕТ НА РАК?

ЭММ...
О РАКЕ И ИММУНИТЕТЕ ЧАСТО ГОВОРЯТ НА ТЕЛЕВИДЕНИИ, ТАК ЧТО Я КОЕ-ЧТО ЗНАЮ.

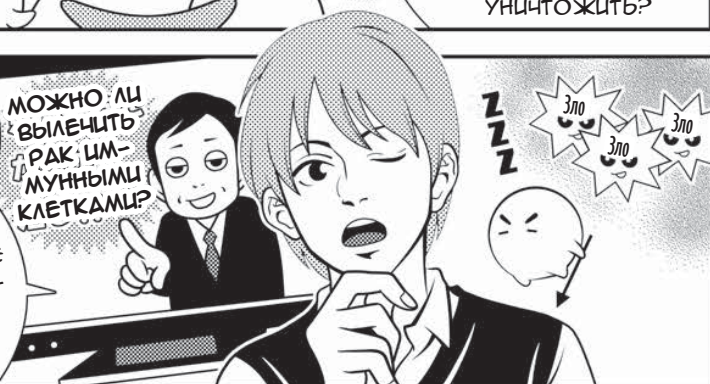


КАЖДЫЙ ДЕНЬ ПОЯВЛЯЕТСЯ МНОГО НОВЫХ РАКОВЫХ КЛЕТОК, НО ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ЖЕ ПОМОГАЮТ ОРГАНИЗМУ ИХ УНИЧТОЖИТЬ?

И У МЕНЯ АНАЛОГИЧНОЕ ПОНИМАНИЕ. Я ДУМАЮ, ЧТО ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ МЕХАНИЗМОМ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА.

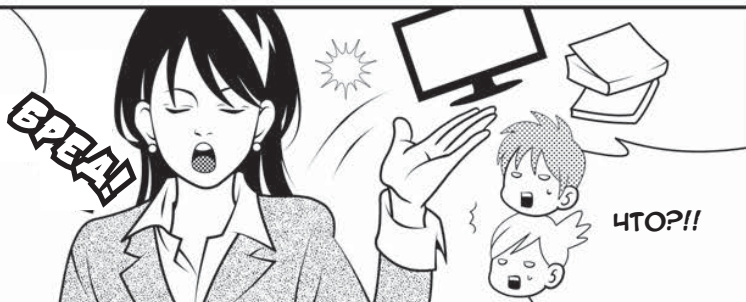
Я ЧИТАЛ, ЧТО КОГДА ЧЕЛОВЕК СТАРЕЕТ, ТО ВЕРОЯТНЕЕ ЗАБОЛЕТЬ РАКОМ, ПОСКОЛЬКУ ИЗ-ЗА СТРЕССА И ПРОЧЕГО ИММУННАЯ СИСТЕМА ОСЛАБЕВАЕТ.

МОЖНО ЛИ ВЫЛЕЧИТЬ РАК ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ?



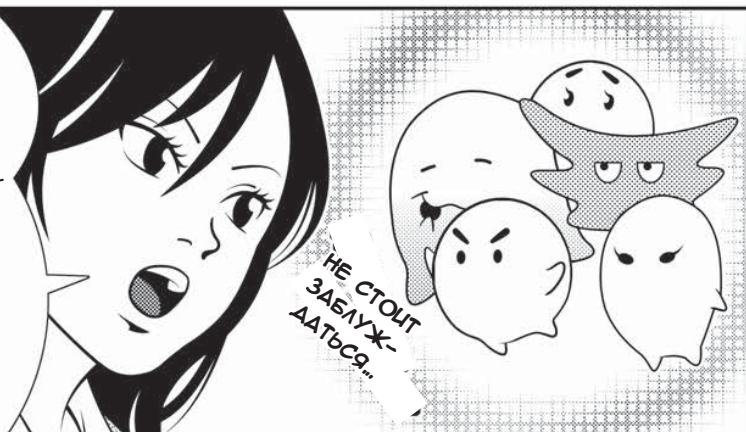
ПОЧЕМУ-ТО ХОДЯТ ТАКИЕ ТЕОРИИ, НО ОНИ ОШИБОЧНЫ.

BREAK!



НИЧЕГО ПОДОБНОГО, МНОЖЕСТВО РАКОВЫХ КЛЕТОК НЕ ВОЗНИКАЕТ КАЖДЫЙ ДЕНЬ!

ЕДВА ЛИ СЛУЧИЛОСЬ, ЧТОБЫ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ИММУННАЯ СИСТЕМА ЕГО УНИЧТОЖИЛА.

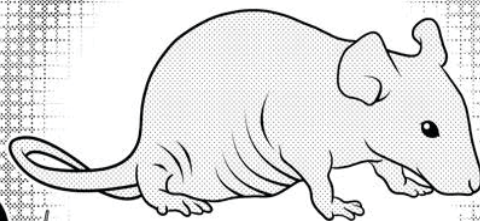


ЭТО УЗНАЛИ
СОВСЕМ
НЕДАВНО?

НЕТ, ЭТО БЫЛО
ИЗВЕСТНО ЕЩЕ В
1970-Х ГОДАХ.

СУЩЕСТВУЮТ МЫШИ БЕЗ ВИЛОЧ-
КОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАЗЫВАЕМЫЕ
ГОЛЫМИ МЫШАМИ. ПОСКОЛЬКУ
У НИХ НЕТ ТИМУСА, ТО У НИХ
ПРАКТИЧЕСКИ НЕТ Т-ЛИМФОЦИТОВ.

ТАК НАЗЫВАЕМАЯ АДАПТИВ-
НАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА
У НИХ ПОЧТИ НЕ РАБОТАЕТ.
В ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭТОМУ
ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ РАКОВЫЕ
КЛЕТКИ ВЫЖИВАЮТ, ЕСЛИ ИХ
ПЕРЕСАДИТЬ ИМ.



У ЭТИХ ГОЛЫХ МЫ-
ШЕЙ ЧАСТО ИЗМЕРЯ-
ЛАСЬ ЧАСТОТА КАНЦЕ-
РОГЕНЕЗА.
НО У НИХ НЕ БЫЛО НИКА-
КОЙ РАЗНИЦЫ С ОБЫЧНЫ-
МИ МЫШАМИ.

О, ВОТ ОНО
КАК!

ЕСЛИ ЭТО ТАК, ТО
ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО МЕ-
ХАНИЗМ ИММУНОЛОГИ-
ЧЕСКОГО НАДЗОРА НЕ
ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ
РАК...

НУ, ПОЧЕМУ ТОГ-
ДА РАЗГУЛИВА-
ЮТ ОШИБОЧНЫЕ
ТЕОРИИ?

МЕХАНИЗМ ИММУНОЛО-
ГИЧЕСКОГО НАДЗОРА БЫЛ
ПРЕДЛОЖЕН ВЕЛИКИМ УЧЕНЫМ
ПО ИМЕНИ БЕРНЕТ, КОТОРЫЙ
СОЗДАЛ ТЕОРИЮ ВЫБОРА
КЛОНОВ, И, ВОЗМОЖНО,
ЕГО ВЛИЯНИЕ ВСЕ ЕЩЕ
РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ НА
ЭТОТ ТЕРМИН.

И ВООООЩЕ, С ТОЧКИ
ЗРЕНИЯ ЧУВСТВ, ПРОЩЕ
ДУМАТЬ, ЧТО ИММУ-
НИТЕТ УБИВАЕТ РАК.
И МНОГИЕ ДУМАЮТ ТАК
ПОТОМУ, ЧТО ПРОСТО
ХОТЯТ ТАК ДУМАТЬ.

КРОМЕ ТОГО, НЕЛЬЗЯ СКА-
ЗАТЬ, ЧТО ОТСУТСТВУЮТ
НАУЧНЫЕ РАБОТЫ¹, КОТОРЫЕ
ПОДТВЕРЖДАЮТ СУЩЕСТ-
ВОВАНИЕ МЕХАНИЗМА
ИММУНОЛОГИЧЕСКО-
ГО НАДЗОРА. НО ИХ
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ОЧЕНЬ
СЛАБЫ, ПО СРАВНЕНИЮ С
ЯСНОСТЬЮ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА
ГОЛЫХ МЫШАХ.

KXM...



ФРАЗЫ ВРОДЕ
«НА ОСНОВЕ ЭКСПЕ-
РИМЕНТА, ПРОВЕДЕННОГО
В ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ,
НАМ КАЖЕТСЯ, ЧТО МЕХАНИЗМ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
СУЩЕСТВУЕТ» САМИ ПО СЕБЕ НЕ
ДОКАЗЫВАЮТ СУЩЕСТВОВАНИЯ
ТАКОГО МЕХАНИЗМА. СКОРЕЕ НА-
ОБОРОТ, СТАТЬЯ, ОТРИЦАЮЩАЯ
ЕГО СУЩЕСТВОВАНИЕ², ГОРАЗДО
БОЛЕЕ УБЕДИТЕЛЬНА.

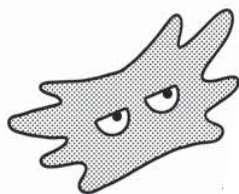
НЕСМОТРЯ НА ЭТО,
НЕЛЬЗЯ УТВЕРЖДАТЬ,
ЧТО МЕХАНИЗМ ИММУНО-
ЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
СОВСЕМ НЕ РАБОТАЕТ,
ПОТОМУ ЧТО ЕСТЬ НЕ-
КОТОРЫЕ ВИДЫ РАКА
С ВЫСОКОЙ АНТИГЕН-
НОСТЬЮ...

НО В ТО ЖЕ ВРЕМЯ НЕ БЫ-
ВАЕТ ТАКИХ СЛУЧАЕВ: «ЕЖЕ-
ДНЕВНО ПОЯВЛЯЕТСЯ МНОГО
РАКОВЫХ КЛЕТОК, И ОНИ
УНИЧТОЖАЮТСЯ ОДНА
ЗА ДРУГОЙ».

8.3. ВОЗНИКАЕТ ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ ПРОТИВ РАКА, НО ОНА ПОДАВЛЯЕТСЯ

ЗНАЧИТ ЛИ ЭТО, ЧТО
ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРИ
ПОМОЩИ ИММУНИТЕТА
НЕВОЗМОЖНО, РАЗ
ИММУНИТЕТ ПРОТИВ
РАКА БЕСПОМОЩЕН?

ЭТО НЕ ТАК.
НА САМОМ ДЕЛЕ ИММУНИТЕТ
НЕ МОЖЕТ ИЗБАВИТЬСЯ ОТ
РАКА, НО ОН ВПОЛНЕ СПО-
СОБЕН АТАКОВАТЬ ТОЛЬКО
РАКОВЫЕ КЛЕТКИ.

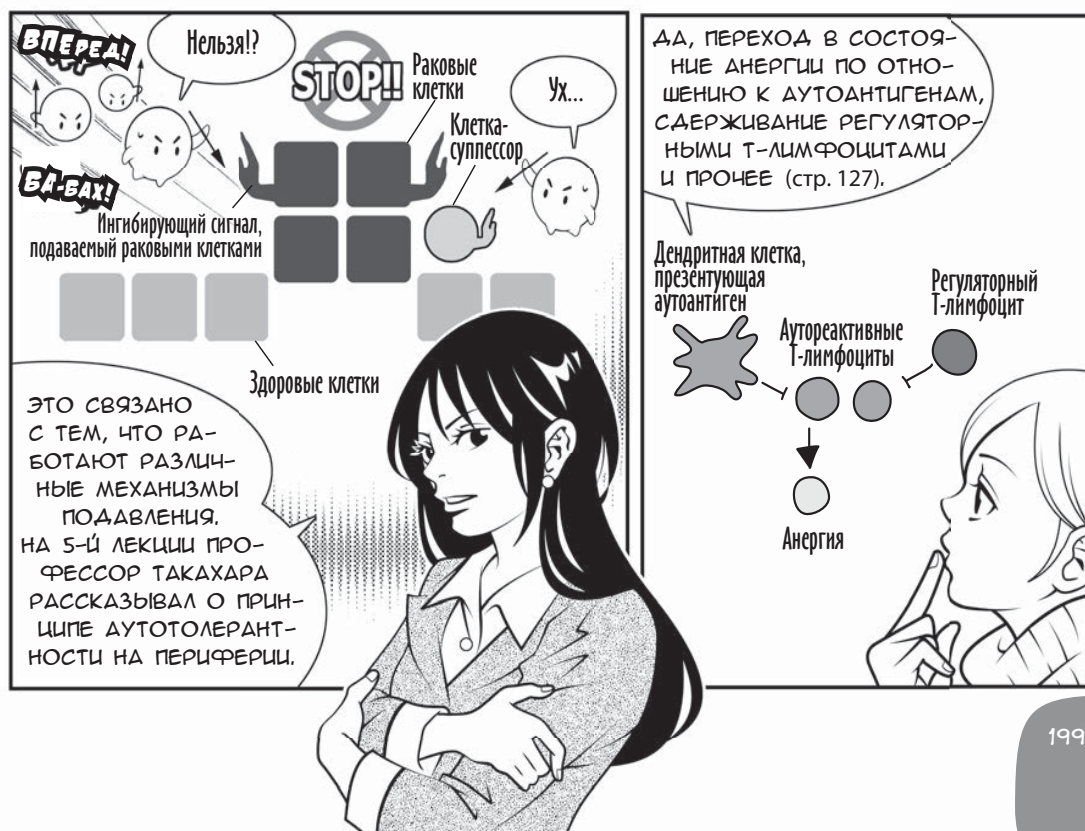
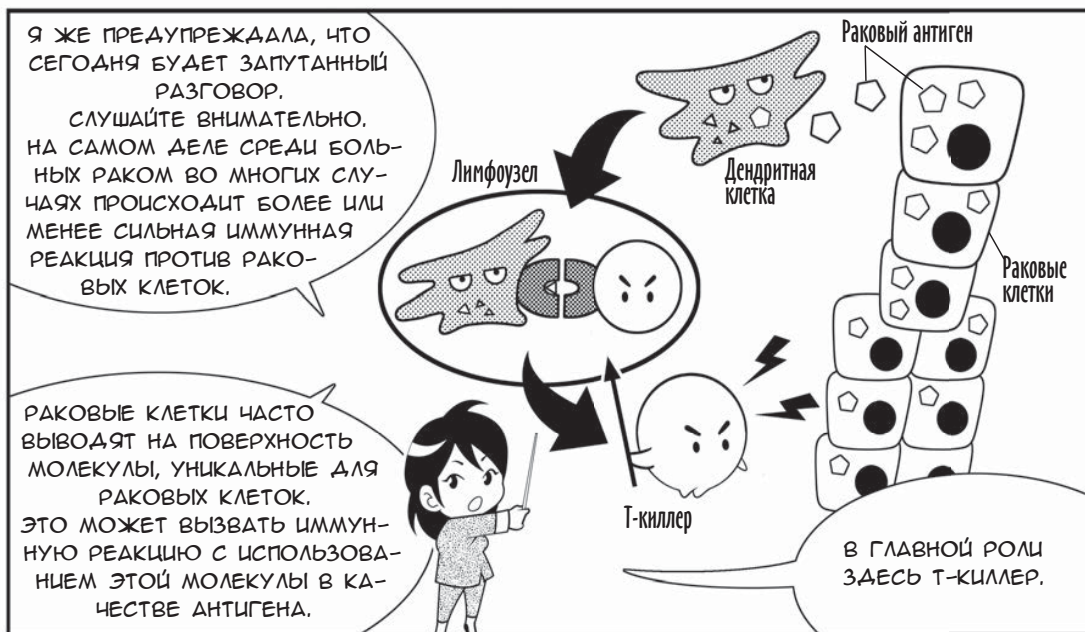


ЭТО ВО ВСЕ
НЕ ЗНАЧИТ,
ЧТО МЫ
БЕСПОМОЩ-
НЫЕ...

ЭЭ...
ЧТО ЖЕ ЭТО
ОЗНАЧАЕТ?

* 1. Nature 410:1107, 2001. Nature 450:903, 2007

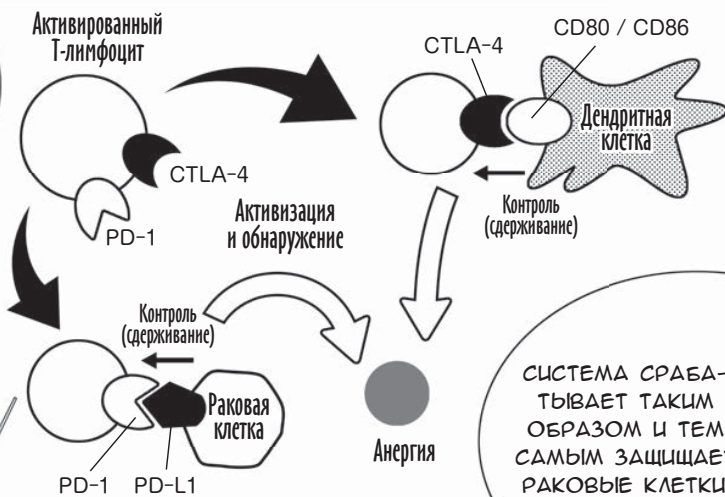
* 2. Nature 437:141, 2005. Int J Cancer 131:1499, 2012



ВЕРНО.
ТАКОЙ МЕХАНИЗМ РАБО-
ТАЕТ И ДЛЯ АНТИГЕНОВ
РАКА.
КРОМЕ ТОГО, СУЩЕСТ-
ВУЕТ ТАКЖЕ МЕХАНИЗМ
ПЕРЕВОДА АКТИВИРОВ-
АННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ
В СОСТОЯНИЕ АНЕРГИИ.



АКТИВИРОВАННЫЕ
Т-ЛИМФОЦИТЫ НАЧИНА-
ЮТ ВЫПУСКАТЬ НА ПО-
ВЕРХНОСТЬ СУПРЕССИВ-
НЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ТАКИЕ
КАК CTLA-4 И PD-1.
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТ-
КИ И САМИ РАКОВЫЕ
КЛЕТКИ ВЫПУСКАЮТ
МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ
СТИМУЛИРУЮТ
ЭТИ РЕЦЕПТО-
РЫ.



СИСТЕМА СРАБА-
ТЫВАЕТ ТАКИМ
ОБРАЗОМ И ТЕМ
САМЫМ ЗАЩИЩАЕТ
РАКОВЫЕ КЛЕТКИ.

ПОНЯТНО...
ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СОБСТВЕН-
НОГО ОРГАНИЗМА ОБО-
РАЧИВАЮТСЯ ПРОТИВ
НЕГО.

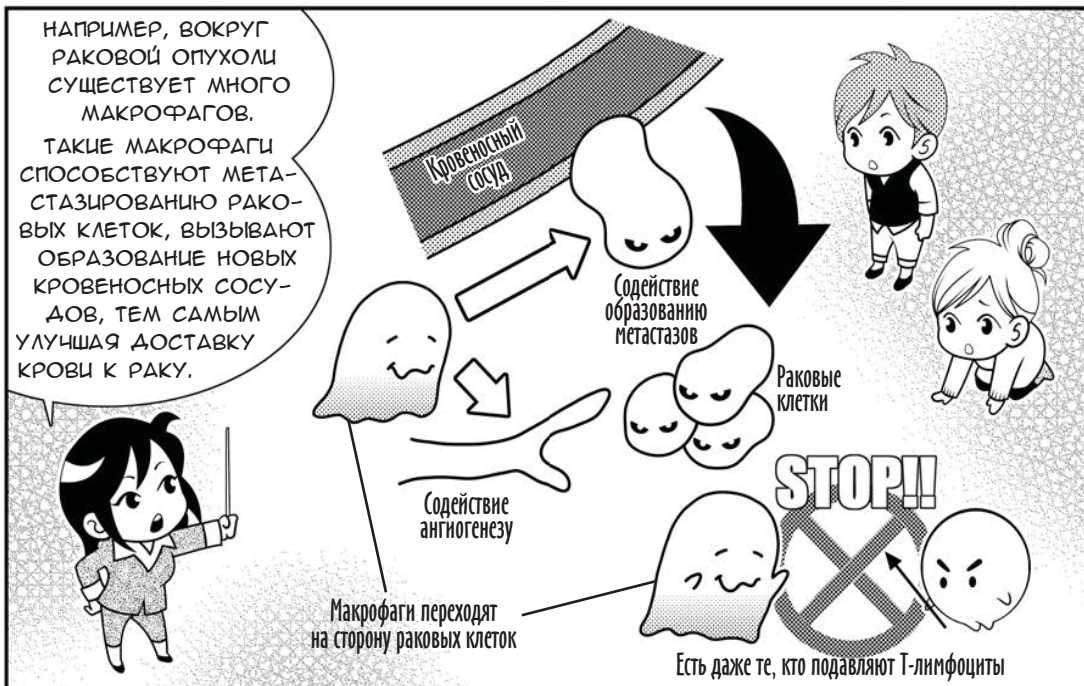


ИММУННАЯ СИСТЕМА НЕ
ТОЛЬКО БЕСПОМОЩНА
ПРОТИВ РАКА, НО ТАКЖЕ
СПОСОБСТВУЕТ ЕГО РАЗ-
ВИТИЮ.

ДАВНО ИЗВЕСТНО, ЧТО
РАК ЛЕГЧЕ РАЗВИВАЕТСЯ
В МЕСТАХ ХРОНИЧЕСКОГО
ВОСПАЛЕНИЯ.



ЕСТЬ ДАЖЕ
НЕКОТОРЫЕ ИММУННЫЕ
КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ ПЕРЕХО-
ДЯТ НА СТОРОНУ РАКОВЫХ
КЛЕТОК.



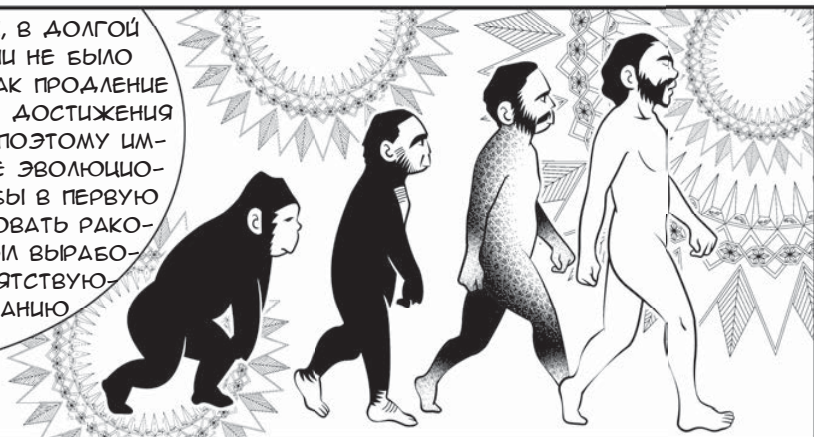
СКАЗАТЬ, ДЛЯ ЧЕГО
СУЩЕСТВУЕТ ТАКОЙ
МЕХАНИЗМ, ВЫ
МОЖЕТЕ, ПОДУМАВ ОБ
ЭВОЛЮЦИИ.

ЭВОЛЮЦИЯ - ЭТО
ВЫГОДНЫЙ СПОСОБ
СОХРАНЕНИЯ ВИДА ДЛЯ
ВЫЖИВАНИЯ.



ТАКИМ ОБРАЗОМ,
СУЩЕСТВУЕТ МЕХАНИЗМ,
КОТОРЫЙ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ
ЗАБОЛЕТЬ РАКОМ В МОЛО-
ДОМ ВОЗРАСТЕ.
ВМЕСТО ТОГО ЧТОБЫ ПО-
ЛАГАТЬСЯ НА ИММУНИТЕТ,
РАБОТАЮТ МЕХАНИЗМЫ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕНОВ
И МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ
СМЕРТИ. ПОЭТОМУ СЛУЧАИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ В
МОЛОДОСТИ РЕДКИ.

С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, В ДОЛГОЙ
ИСТОРИИ ЭВОЛЮЦИИ НЕ БЫЛО
ТАКОЙ ПРОБЛЕМЫ, КАК ПРОДЛЕНИЕ
СРОКА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ
СТАРОСТИ. ИМЕННО ПОЭТОМУ ИМ-
МУННАЯ СИСТЕМА НЕ ЭВОЛЮЦИО-
НИРОВАЛА ТАК, ЧТОБЫ В ПЕРВУЮ
ОЧЕРЕДЬ ЛИКВИДИРОВАТЬ РАКО-
ВЫЕ КЛЕТКИ, И НЕ БЫЛ ВЫРАБО-
ТАН МЕХАНИЗМ, ПРЕПЯТСТВУЮ-
ЩИЙ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ПРЕДАТЕЛЯМИ.

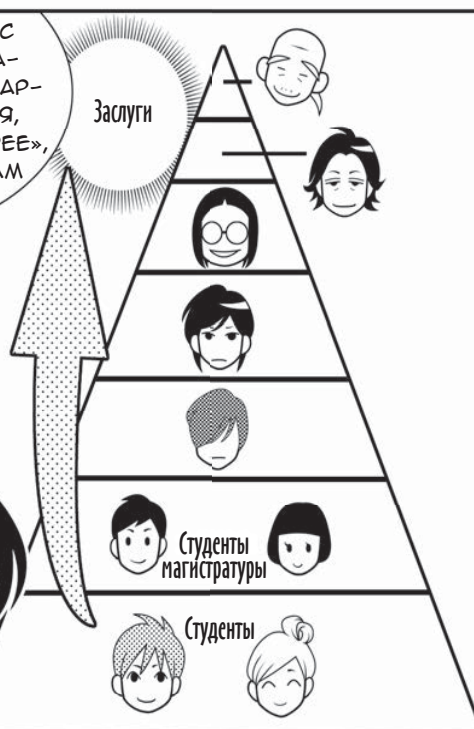


ПОНИМАЮ.
ПРЕСТАРЕЛЫЕ ЖИ-
ВОТНЫЕ НЕ БЫЛИ
ПОЛЕЗНЫ ДЛЯ СО-
ХРАНЕНИЯ ВИДОВ...

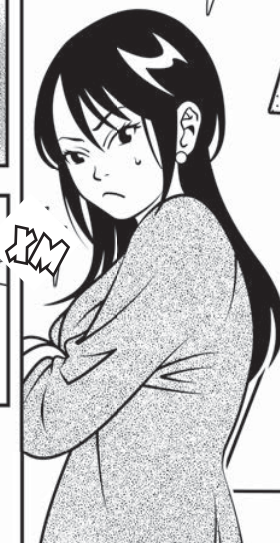


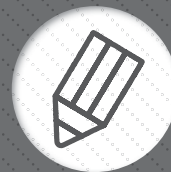
НУ А В СЛУЧАЕ С
ЛЮДЬМИ ВСЕ НА-
ОБОРОТ - ЧЕМ СТАР-
ШЕ СТАНОВИШЬСЯ,
ТЕМ ЛУЧШЕ, «МУДРЕЕ»,
ВОПРОТИВ ЗАКОНАМ
ПРИРОДЫ.

Заслуги



С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
ЭВОЛЮЦИИ ТАК
И ЕСТЬ.





❖ Иммуитет способен убивать раковые клетки



Хотя он подавляется различными механизмами сдерживания, тот факт, что в конечном итоге возникают иммунные реакции, заключается в том, что есть и победители. Поэтому я подвел итоги текущего режима лечения (рис. 8.1).



В любом случае, лучше же, если они будут антиген-специфическими?

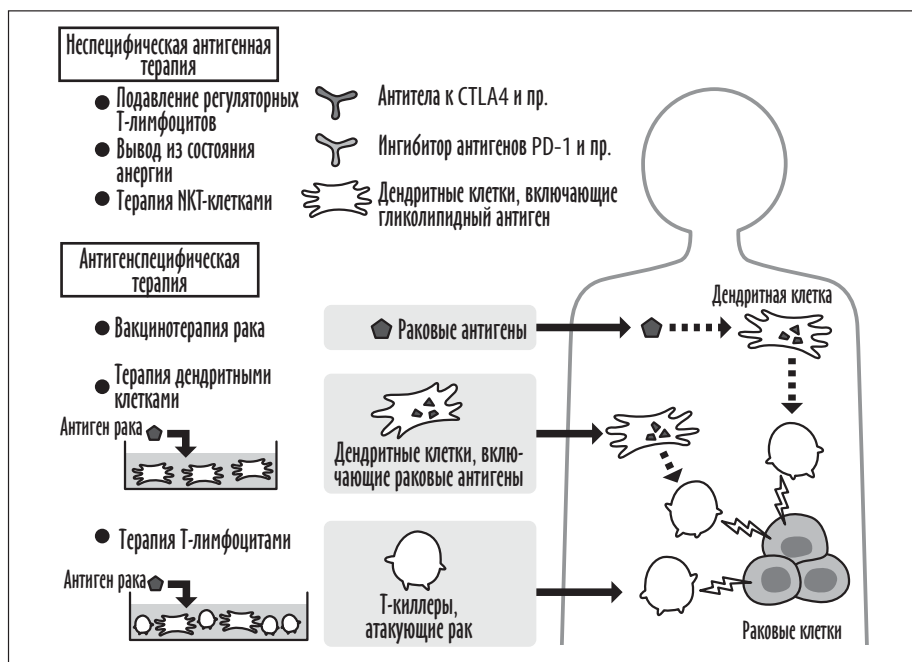


Рис. 8.1. Типы иммунотерапии рака



Это хороший вопрос. В принципе, утверждение верно. Однако и у неспецифических методов есть свои достоинства. Поскольку один и тот же метод может быть использован против различных видов рака, неспецифические методы могут быть хороши в качестве адъювантной терапии в рамках антигенспецифического лечения. Фактически используются, например, антитела, которые препятствуют действию ингибирующих механизмов, о которых мы говорили только что. К примеру, было доказано, что антитела к CTLA-4 и PD-1 воздействуют на некоторые виды рака. Кстати, вы помните клетки под названием НКТ-клетки?



Это Т-лимфоциты, которые распознают гликолипид как антиген (см. стр. 188).



Правильно, у тебя хорошая память! Когда гликолипид вводят в качестве антигена, иммунная система пациента активируется, и наблюдается эффект подавления роста раковых клеток. Идут вперед клинические испытания терапии рака с использованием этого метода. Однако при этом методе не происходит распознавание антигенов рака, поэтому этот метод является неспецифическим.

Хотя существует несколько методов антиген-специфической активации, в основном можно сказать, что все они являются методами активации Т-киллерных клеток. Например, способ иммунизации раковым антигеном. В последнее время широко используется только пептидная часть антигена. Это называется пептидной вакциной против рака.



Это хорошо помогает?



Как правило, эффект наблюдается в лучшем случае на уровне от 20 до 30%, что достаточно для замедления развития рака.



Ммм, это кажется бесполезным.



Верно, поэтому в настоящее время практически нет методов, которые применяются в качестве стандартной медицинской помощи. Однако, несмотря на некоторую радикальность методов, есть такие, которые дают выдающиеся результаты.

Группа Стивена Розенберга в Соединенных Штатах работает с иммунотерапией для злокачественной меланомы* с 1980-х годов.

Примерно 40% пациентов с метастатической злокачественной меланомой выживают в течение длительного времени, после облучения всего тела, с последующим возвратом иммунных клеток.



Ничего себе, так хорошо помогает!



Тем не менее это сложное лечение, поэтому его невозможно сделать где угодно.

Важно то, что если Т-киллеры серьезно настроены, они могут уничтожить даже рак, который активно создает метастазы.

* Рак, возникающий из меланоцитов кожи.



Понятно, терапия путем переноса Т-лимфоцитов хорошо работает, если ее качественно провести.



Сначала, когда я услышала, что механизм иммунного наблюдения рака не существует, я подумала, что иммунитет никуда не годится, но, дослушав до конца, я поняла, что в итоге-то иммунитет вполне работоспособен! Прямо вырос в моих глазах!



Попробуйте представить. Существуют методы лечения рака хирургическим путем, лучевым путем, химиотерапией и прочие, но даже эти методы лечения имеют лишь небольшой эффект продления жизни, если рак начинает давать метастазы. Однако при иммунотерапии даже такие пациенты могут быть спасены.

Как мы только что узнали, иммунотерапия рака сейчас находится в ситуации, когда освещена лишь часть дороги в будущее. Надо еще приложить много усилий!



Я все время думал, что иммунотерапия рака довольно сомнительна и не вызывает доверия, поэтому общее впечатление от этого метода было негативным, но сейчас я пересмотрел свои взгляды.



Да-да, необходимо мыслить и четко различать сомнительные методы лечения и надлежащее медицинское обслуживание.

❖ Другие методы лечения иммунными клетками

Расскажу о других методах проводимого лечения.

1) Способ введения гена TCR

В адаптивной иммунной клеточной терапии клетки, которые будут использоваться для трансплантации, в основном собираются из раковой ткани пациента.

Однако в зависимости от пациента может оказаться невозможным получить достаточное количество.

С этой целью был принят метод, в котором ген TCR, специфичный для ракового антигена, вводится в неспецифические Т-лимфоциты периферической кровяной системы пациента, благодаря чему Т-лимфоцитам передается свойство специфичности по отношению к раковой опухоли.

2) Терапия с применением химерных антигенных рецепторов

Осуществляется также метод, при котором происходит замена части антигена TCR, отвечающей за распознавание, на ту же часть молекулы антитела.

На самом деле эта комбинация молекулы антитела и молекулы CD3, которая играет роль в передаче сигнала в комплексе TCR, и называется терапией с применением химерных антигенных рецепторов (CAR – Chimeric Antigen Receptor).

Часть антитела соединяется с антигеном, и при таком соединении передается сигнал тем же путем, как и в случае с TCR, после чего Т-лимфоциты активируются и убивают раковые клетки (рис. 8.2).

В этом случае мишень ограничивается молекулами, находящимися на поверхности клетки.

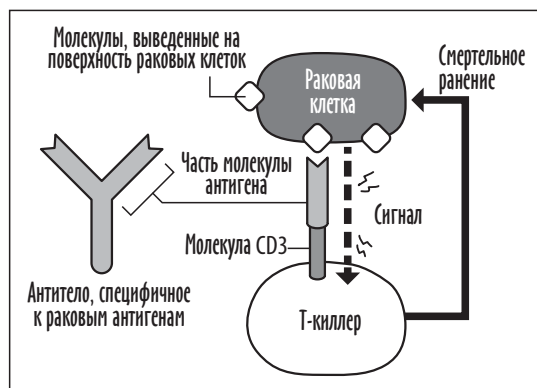


Рис. 8.2. Терапия химерных антигенных рецепторов

Оба метода показали хорошие результаты в ходе клинических испытаний, и около половины клинических испытаний адаптивной иммунотерапии, проводимых в мире, относится к методу введения специфического TCR, или к терапии с применением химерных антигенных рецепторов (метод CAR).

3) Лечение рака антителами

До этого момента мы обсуждали методы активации иммунитета при помощи антител к молекулам, подавляющим иммунитет. С другой стороны, в терапии при помощи антител к раку зачастую напрямую используются антитела к молекулам, находящимся непосредственно на поверхности раковых клеток. Клетки, с которыми соединяются антитела, погибают под атаками фагоцитарных клеток, натуральных киллеров, комплемента и пр.

Однако многие из молекул-мишеней не являются антигенами рака. Например, против В-клеточной лимфомы уже давно широко используются антитела к молекуле CD20. Здоровые В-лимфоциты также производят CD20, и при введении анти-CD20 антител многие здоровые В-лимфоциты тоже погибают. В дополнение к этому также применяются антитела, которые ингибируют рецепторы фактора роста, и антитела, которые ингибируют молекулы, способствующие развитию неоваскуляризации.

Хотя нельзя сказать, что при этом методе не используются функции иммунитета, поскольку происходит применение «антител», но на самом деле используется только функция прямого связывания и ингибирования молекулы-мишени. То есть действие данного метода равносильно молекулярно-таргетному препарату. Поэтому он не может быть включен в «иммунотерапию рака» в узком ее понимании.

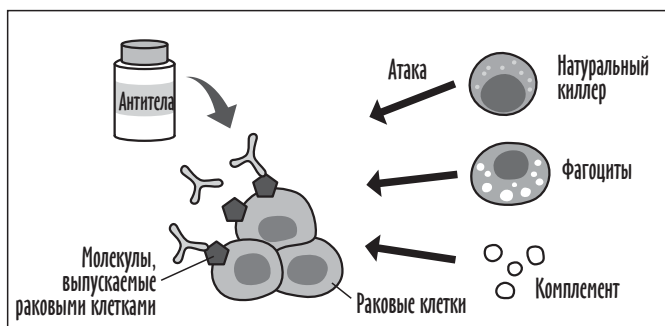


Рис. 8.3. Лечение рака при помощи антител

ГЛАВА

9

АЛЛЕРГИИ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПОДНИМАЮТ ШУМИХУ
ПО КАЖДОМУ ПОВОДУ...



Лекция 9

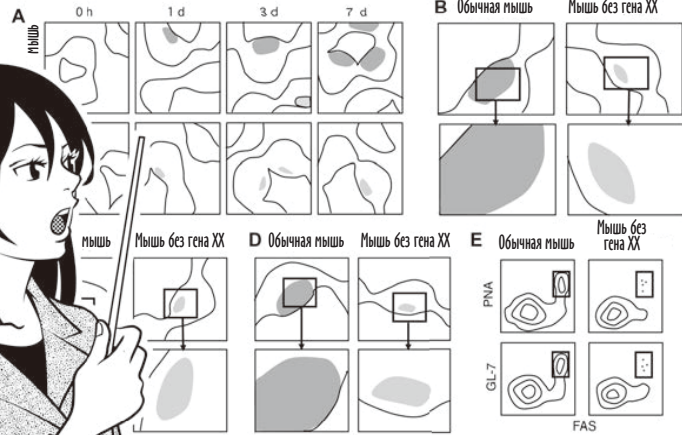
Ноябрь — Приближалось время защиты диплома...



Сравнение посредством иммуногистохимического окрашивания селезенки

И НАЗВАНИЕ «СРАВНЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ОКРАШИВАНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ» НИКУДА НЕ ГОДИТСЯ. НУЖНО СДЕЛАТЬ ТЕМОЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ТО, ЧТО БЫЛО ОБНАРУЖЕНО, НАПРИМЕР «НАРУШЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕРМЕНАТИВНОГО ЦЕНТРА, НАБЛЮДАЕМОЕ У МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГЕНА XX».

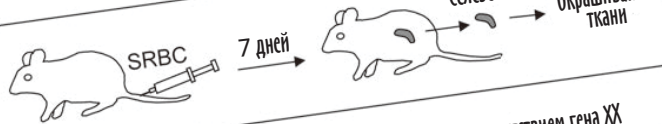
КРОМЕ ТОГО, НА СЛАЙДАХ ВАЖНО ПРОСТО И ПОНЯТНО ОТОБРАЗИТЬ ТОТ ЭКСПЕРИМЕНТ, КОТОРЫЙ БЫЛ ПРОВЕДЕН. К ТОМУ ЖЕ ПОЛУЧИЛОСЬ СЛИШКОМ МНОГО ИЗОБРАЖЕНИЙ.



ЕСЛИ ИСПРАВИТЬ, ТО ПОЛУЧИТСЯ ПРИМЕРНО ВОТ ТАК.

КАКИ
КАКИ

Нарушение формирования герменативного центра, наблюдаемое у мышей с дефицитом гена XX



Обычная мышь

Мышь с отсутствием гена XX

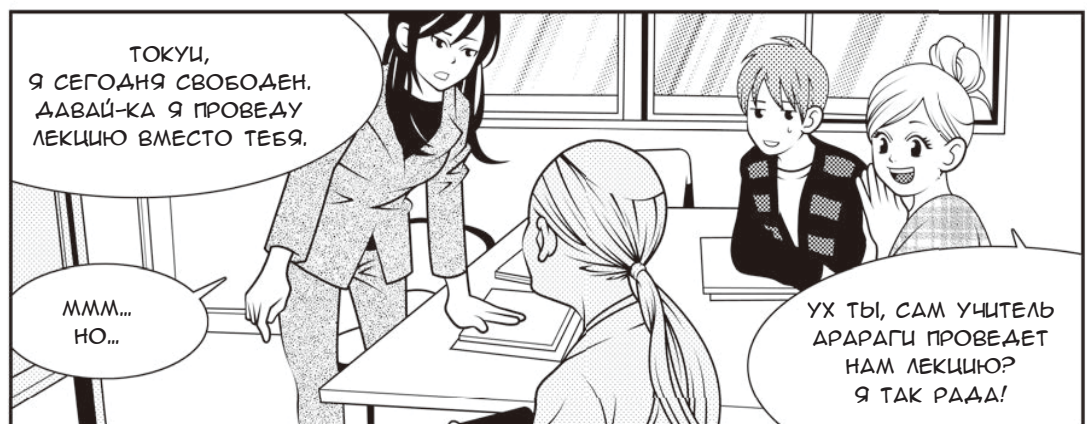
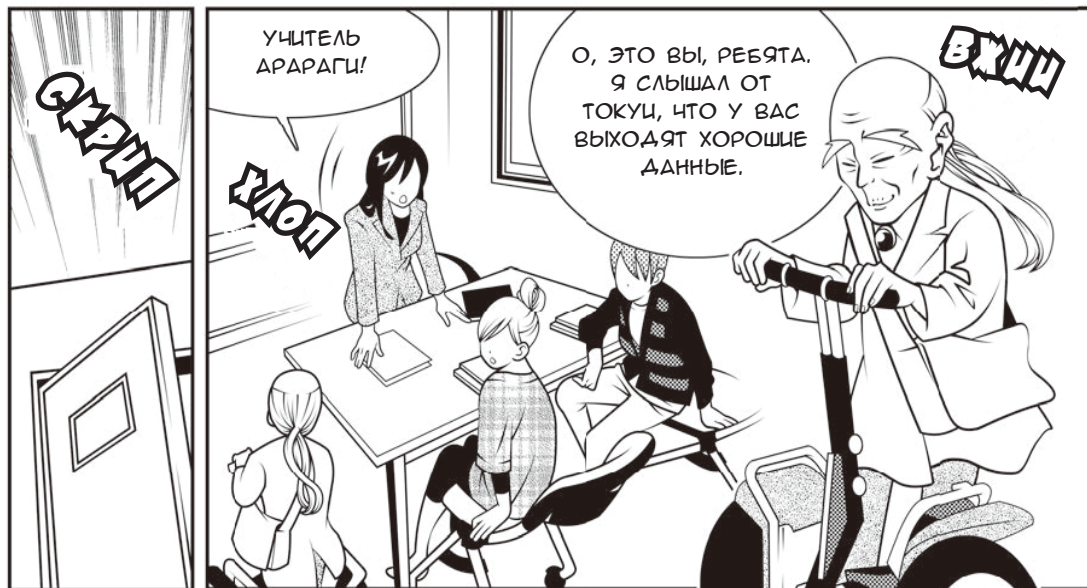
ПОНЯТНО!
Я ВСЕ
ИСПРАВЛЮ.

НИЧЕГО СЕБЕ...
ДАЖЕ В ТВОЕЙ
РАБОТЕ СТОЛЬКО
ИСПРАВЛЕНИЙ...

ЕСЛИ В ЧЕРНОВОМ
ВАРИАНТЕ ТРЕБУЮТ-
СЯ ЛИШЬ ТАКИЕ ИС-
ПРАВЛЕНИЯ, ТО ОНА
ВСЕГДА ХОРОША!

УРА

Я ТОЖЕ
ОЧЕНЬ
ПОСТАРАЮСЬ.



9.1. ЧТО ТАКОЕ АЛЛЕРГИЯ?

АЛЛЕРГИИ - ЭТО
МОЯ ОБЛАСТЬ ИС-
СЛЕДОВАНИЙ.
БУДЕТ ЛУЧШЕ, ЕСЛИ
Я ПРОВЕДУ ЛЕКЦИЮ
ВМЕСТО ТЕБЯ.

ХМ...



С-СПАСИБО ВАМ
ЗА ПОМОЩЬ.



В ПРИНЦИПЕ, ОН ДОВОЛЬНО БЛАГОДУШНЫЙ ЧЕЛОВЕК, НО ВСЕ-ТАКИ НЕ ЗАБЫВАЙТЕ, ЧТО ПЕРЕД ВАМИ ВЕЛИКИЙ УЧИТЕЛЬ. БУДЬТЕ ОСТОРОЖНЫ, ЧТОБЫ НЕ ИСПОРТИТЬ ЕГО НАСТРОЕНИЕ.

ХВА-ТЬ

ОСОБЕННО ТЫ,
СУАЗУНАМИ!

ХО-РО-ШО!

allergy
[ælərdʒi]

ИТАК, СЕГОДНЯ МЫ
БУДЕМ ИЗУЧАТЬ
АЛЛЕРГИИ И
АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ.

НАЧНЕМ С ТОГО,
ЧТО АЛЛЕРГИЯ
ПО-АНГЛИЙСКИ
ПРОИЗНОСИТСЯ КАК
«АРАДЗИ»*.

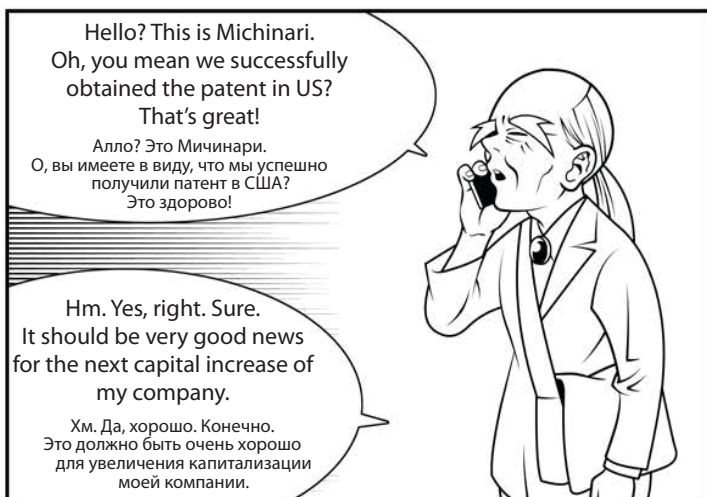
«АРАДЗИ»!
КСТАТИ, ОТ СТАРШЕ-
КУРСНИКОВ СЛЫШАЛА, ЧТО
ВАС НАЗЫВАЮТ НЕ ТОЛЬКО
МУДРЕЦОМ-ОТШЕЛЬ-
НИКОМ ИММУНОЛОГИ,
НО И «АРАДЗИЙ»-СТА-
РИЧКОМ.

АРАДЗИЙ-
СТАРИЧОК

А-А-А...

ЗА... ЗАМОЛЧИ...!

* «Арадзи» – это попытка передать английские звуки японскими буквами. – Прим. перев.



* Куми-тян – по имени с уменьшительно-ласкательным суффиксом. – Прим. перев.





РАЗНИЦА МЕЖДУ АЛЛЕРГИЕЙ И АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ... ЭЭЭ, ЭЭЭ... ЭММ... ЭТО...



Я ДУМАЮ, ЧТО АЛЛЕРГИЯ – ЭТО РЕАКЦИЯ, КОТОРАЯ ПРОТЕКАЕТ ПРОТИВ ПОСТОРОННИХ ВЕЩЕСТВ, А АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ИММУННУЮ РЕАКЦИЮ, КОТОРАЯ ПРОТЕКАЕТ ПРОТИВ СОБСТВЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ.



ПРАВИЛЬНО. ТЫ ХОРОШО СПРАВЛЯЕШЬСЯ. ВООБЩЕ-ТО, ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА СОБСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВОЗНИКАТЬ НЕ ДОЛЖЕН, ПОЭТОМУ ЕСЛИ ПРОИСХОДИТ ДАЖЕ НЕЗНАЧИТЕЛЬНАЯ АУТОИММУННАЯ РЕАКЦИЯ, ЭТО СЧИТАЕТСЯ ОТКЛОНЕНИЕМ ОТ НОРМЫ.

С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, АЛЛЕРГИЯ ВОЗНИКАЕТ ПО ОТНОШЕНИЮ К ПОСТОРОННИМ ВЕЩЕСТВАМ. ТО ЕСТЬ ЭТО ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ, КОТОРАЯ ДОЛЖНА ПРОИСХОДИТЬ. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОНА «ЧРЕЗМЕРНОЙ», НЕЛЬЗЯ ОПРЕДЕЛИТЬ ТОЧНО, ПОТОМУ ЧТО ЭТО ЗАВИСИТ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ.

Разница между аллергией и аутоиммунным заболеванием

И то, и другое – это болезни из-за слишком сильной работы иммунитета

Аллергия

► Реакция на посторонние вещества

Аутоиммунитет

► Реакция на собственные компоненты



ЧТО ОЗНАЧАЕТ СЛОВО «ВОСПРИЯТИЕ»?



ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ РЕАКЦИЯ АЛЛЕРГИЕЙ ИЛИ НЕТ, ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ТЕМ, ВОЗНИКАЕТ ЛИ «ЧРЕЗМЕРНОЕ» РАЗДРАЖЕНИЕ НА ТО, ЧТО КАЖЕТСЯ «БЕЗВРЕДНЫМ ПО СВОЕЙ ПРИРОДЕ». НАПРИМЕР, ЕСЛИ ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ ВОЗНИКАЕТ НА СВЕЖИЕ ПРОДУКТЫ, ЛЕКАРСТВА И ПРОЧЕЕ, ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ АЛЛЕРГИЕЙ.

ПЫЛЬЦА И ПЫЛЬ ТОЖЕ ИЗНАЧАЛЬНО БЕЗВРЕДНЫ, И ЕСЛИ В КАЧЕСТВЕ РЕАКЦИИ НА НИХ ВОЗНИКАЕТ НАСМОРК ИЛИ ЧИХАНЬЕ, ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ АЛЛЕРГИЕЙ.

ОДНАКО ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПРИПУХЛОСТИ И ЗУДА ПРИ УКУСЕ КОМАРА НА САМОМ ДЕЛЕ ЯВЛЯЕТСЯ РЕАКЦИЕЙ ТОГО ЖЕ МЕХАНИЗМА, НО ЭТО НЕ НАЗЫВАЕТСЯ АЛЛЕРГИЕЙ, ВЕРНО?

СЛЮНА КОМАРОВ НЕ ТОКСИЧНА, И ТАКУЮ РЕАКЦИЮ НА НЕЕ МОЖНО НАЗВАТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ, ОДНАКО МНОГИЕ ЛЮДИ НЕ СЧИТАЮТ СЛЮНУ КОМАРА «БЕЗВРЕДНОЙ ПО СВОЕЙ ПРИРОДЕ», ТАК ЧТО НЕ СЧИТАЮТ ЭТО ЧРЕЗМЕРНОЙ РЕАКЦИЕЙ. ПОЭТОМУ АЛЛЕРГИЕЙ ЭТО НЕ НАЗЫВАЕТСЯ.



НУ ДА, ДЕИСТВТЕЛЬНО.



КАК ИНТЕРЕСНО!



СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ПЧЕЛИНЫЙ ЯД ВРЕДЕН, НО КОГДА ЧЕЛОВЕК, УЖАЛЕННЫЙ ПЧЕЛОЙ, УМИРАЕТ, ЭТО СЧИТАЕТСЯ АЛЛЕРГИЕЙ, ПОТОМУ ЧТО ЭТО ЧРЕЗМЕРНАЯ РЕАКЦИЯ НА РАЗДРАЖЕНИЕ.

ЕСЛИ СЛЕДОВАТЬ ЭТОЙ ЛИНЦИИ, ТО ЧРЕЗМЕРНУЮ РЕАКЦИЮ НА ЛЮБЫЕ ЧНОРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА, В ТОМ ЧИСЛЕ ПАТОГЕННЫЕ ОРГАНИЗМЫ, МОЖНО НАЗВАТЬ АЛЛЕРГИЕЙ. ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ, СЕПТИЦЕМИЯ И ДРУГИЕ - ЭТО СМЕРТЕЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННЫЕ ЧРЕЗМЕРНОЙ РАБОТОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИЗВАНЫ ЗАЩИЩАТЬ ОРГАНИЗМ, ПОЭТОМУ ВЫЗВАННАЯ ИМИ СМЕРТЬ, ОЧЕВИДНО, ЯВЛЯЕТСЯ ЧРЕЗМЕРНОЙ РЕАКЦИЕЙ, НО ПРИ ЭТОМ ОПЯТЬ ЖЕ АЛЛЕРГИЕЙ ЭТИ СЛУЧАИ НЕ НАЗЫВАЮТ.



ПОНЯТНО. Я ДУМАЛ, ЧТО ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУННЫХ ЯВЛЕНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ СОВЕРШЕННЫМ, НО ЕСТЬ МОМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ОЧЕНЬ РАЗМЫТЫ.



АЛЛЕРГИЯ - ЭТО «ЧРЕЗМЕРНАЯ ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ» ПРОТИВ «ЧНОРОДНОГО ТЕЛА, КОТОРОЕ ИЗНАЧАЛЬНО ЯВЛЯЕТСЯ БЕЗОБИДНЫМ», ВЕРНО?

Аллергия – это

«Изначальная безвредность» определяется восприятием, поэтому и «чрезмерность реакции» также зависит от восприятия

В ответ на пыльцу и пыль появляются выделения из носа

▶ Аллергия

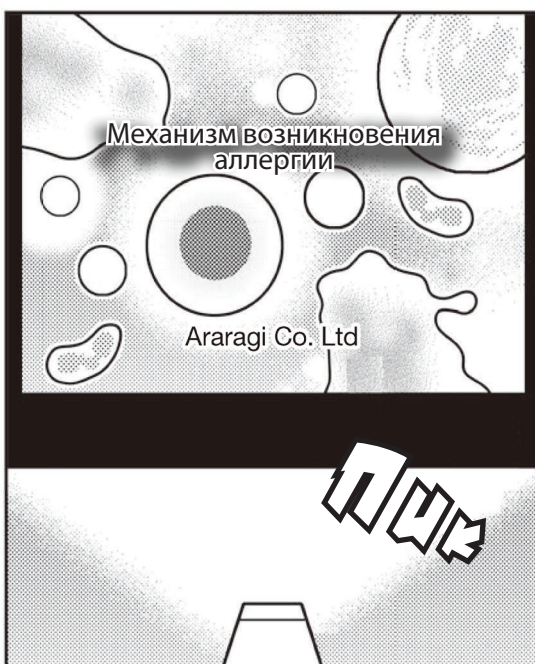
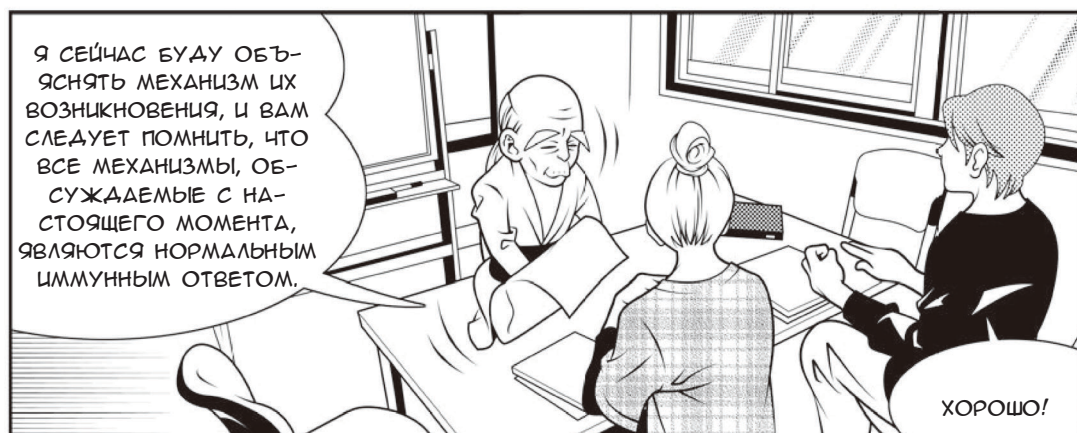
Распухает укус комара

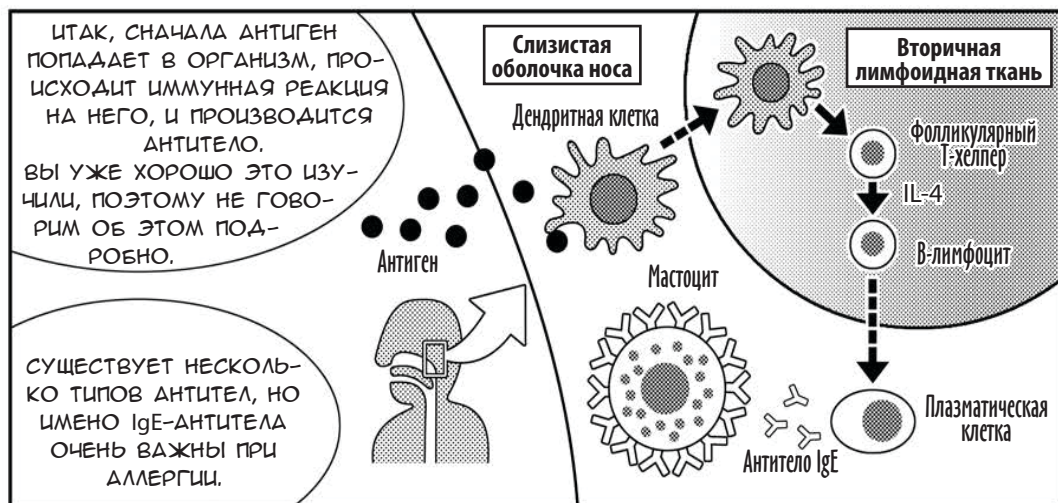
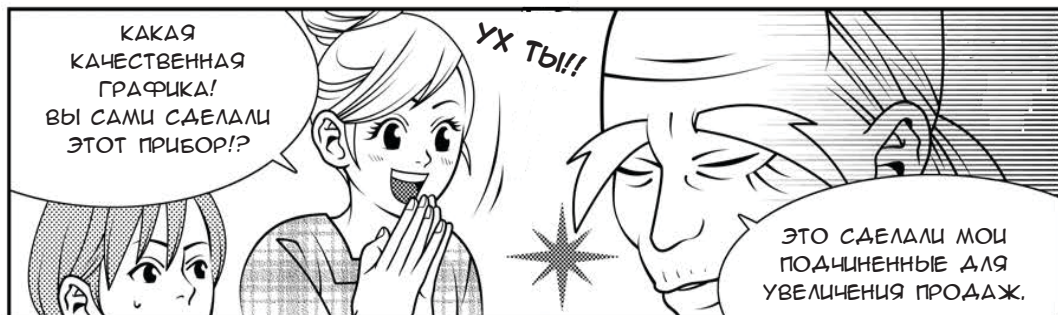
▶ Это не называют аллергией



Вот такое дело.

9.2. МЕХАНИЗМ НАЧАЛА АЛЛЕРГИИ





* Ученый, который внес большой вклад в открытие иммуноглобулина (IgE) и исследование механизма развития аллергии.



ХОТЯ IgE ПРО-
ИЗВОДИТСЯ
В-ЛИМФОЦИТАМИ,
В-ЛИМФОЦИТЫ НЕ
ВЫВОДЯТ ЕГО НА
ПОВЕРХНОСТЬ...

ВОТ-ВОТ...

ХОРОШЕЕ НАБЛЮ-
ДЕНИЕ. МАСТОЦИТЫ
ВЫВОДЯТ НА ПО-
ВЕРХНОСТЬ МОЛЕКУЛЫ,
КОТОРЫЕ СОЕДИНЯ-
ЮТСЯ С КОРНЕВОЙ
ЧАСТЬЮ МОЛЕКУ-
ЛЫ IgE.

ВЫПУЩЕННЫЙ
В-ЛИМФОЦИ-
ТАМИ IgE БУДЕТ
ПРИЛИПАТЬ К ЭТИМ
МОЛЕКУЛАМ. ТАКИМ
ОБРАЗОМ, ОН БУ-
ДЕТ РАБОТАТЬ В
КАЧЕСТВЕ РЕЦЕП-
ТОРА ТУЧНЫХ
КЛЕТОК.

Мастоцит

Антитело IgE

FcεRI

Мастоцит

ПОЛУЧАЕТСЯ,
ОНИ БЕРУТ РЕ-
ЦЕПТОРЫ ВЗАИ-
МЫ...
КАКОЙ ИНТЕРЕС-
НЫЙ МЕХАНИЗМ.

МАСТОЦИТЫ ПОЯВ-
ЛЯЛИСЬ В ТЕМЕ ПРО-
ИММУННЫЙ ОТВЕТ
ТИПА 2 НА ЛЕКЦИИ
УЧИТЕЛЯ СОНОМА-
ЦУ (стр. 174)!

Иммунная реакция
второго типа

Внезапно распухает

Сразу проходит

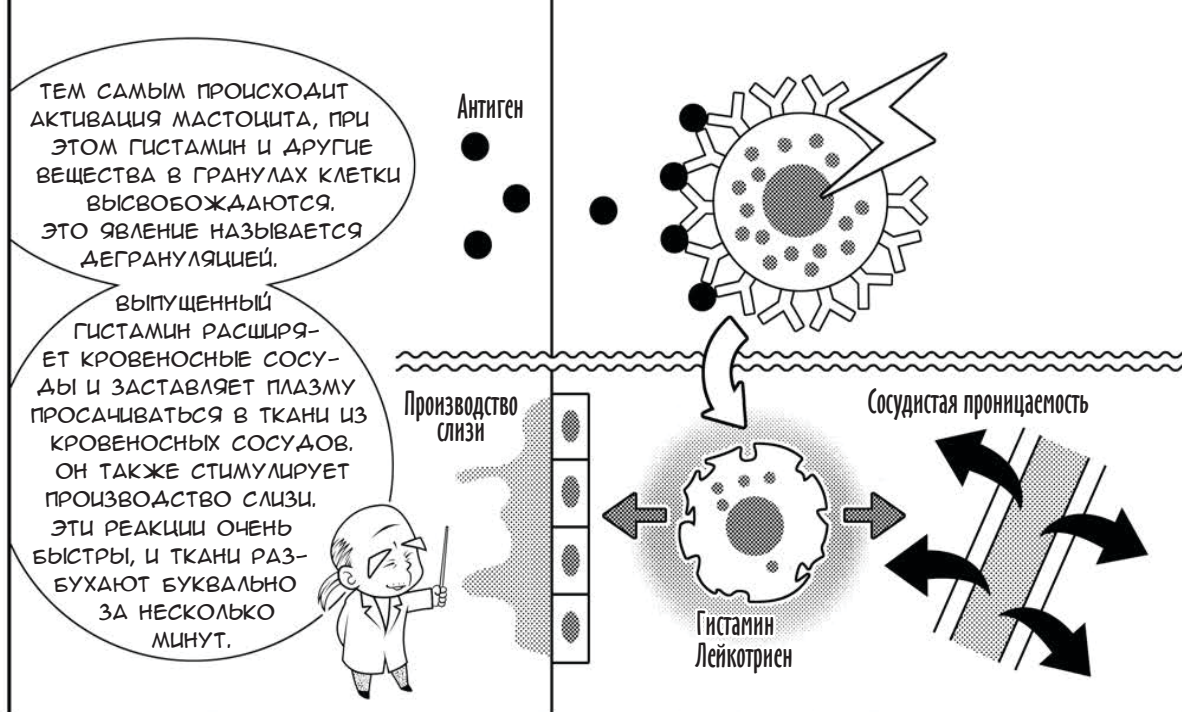
Болят

О, КАКАЯ ХОРОШАЯ
ПАМЯТЬ.
ТУЧНАЯ КЛЕТКА ПРЕДСТАВ-
ЛЯЕТ СОБОЙ КЛЕТКУ, КО-
ТОРАЯ СОДЕЖИТ МНОГО
ВАКУОЛЕЙ, НАЗЫВАЕМЫХ
КЛЕТОЧНЫМИ ГРАНУ-
ЛАМИ. ПРЕДСТА-
ВЬТЕ, ЧТО СНОВА
ПОЯВЛЯЮТСЯ
АНТИГЕНЫ.

Антиген

Мастоцит

Антиген





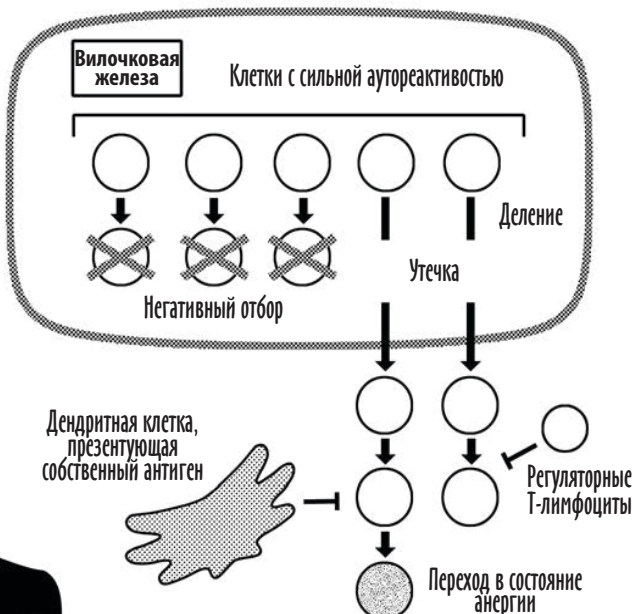
9.3. ЧТО ТАКОЕ АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ?



ФУХ-ФУХ,
ДА ВЫ ЗАБЕВНАЯ
МАЛЕНЬКАЯ ЛЕДИ.

ВЕРНЕЕ БУДЕТ СКАЗАТЬ, ЧТО
ВОЗНИКАЕТ АУТОИММУННАЯ
РЕАКЦИЯ, ПРИ КОТОРОЙ ИМ-
МУНИТЕ СРАБАТЫВАЕТ ПРОТИВ
СОБСТВЕННОГО ОРГАНИЗМА,
ТО ЕСТЬ «АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ
ТЕРПИТ КРАХ».
КАКОЙ МЕХАНИЗМ БЫЛ У
АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ?

Э-ММ.
АУТОРЕАКТИВНЫЕ
Т-ЛИМФОЦИТЫ
УСТРАНЯЮТСЯ ПРИ
ПОМОЩИ НЕГАТИВНОГО
ОТБОРА В ВИЛОЧКОВОЙ
ЖЕЛЕЗЕ, НА ПЕРИФЕРИИ
ВВОДЯТСЯ В
СОСТОЯНИЕ АНЕРГИИ
И ПОДАВЛЯЮТСЯ
РЕГУЛЯТОРНЫМИ
Т-ЛИМФОЦИТАМИ.



ВЕРНО.
ТЫ ХОРОШО
ПОМНИШЬ.

ПРИЧИНА В ТОМ, ЧТО
ЭТИ МЕХАНИЗМЫ
РАБОТАЮТ НЕПРА-
ВИЛЬНО...?

МММ...
ДЕЙСТВИТЕЛЬНО,
СУЩЕСТВУЮТ ОПРЕДЕ-
ЛЕННЫЕ АУТОИММУН-
НЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ
КОТОРЫХ ЭТИ МЕХА-
НИЗМЫ НЕ РАБОТАЮТ
ПРАВИЛЬНО.

ПОСКОЛЬКУ ТАК
ПРОЩЕ ДЛЯ ПОНИ-
МАНИЯ, ЕСТЬ ДАЖЕ
КНИГИ, В КОТОРЫХ АУТО-
ИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ КАК
«АНОМАЛИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНО-
ГО ОТБОРА» ИЛИ «ОТКЛО-
НЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ
Т-ЛИМФОЦИТОВ»... ОДНАКО!

ОДНАКО?



НЕПРАВИЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ ПРОИСХОДИТ В ОСНОВНОМ ИЗ-ЗА АНОМАЛИИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГЕНОВ, ПОЭТОМУ ЭТО НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. НО ЭТО ЛИШЬ НЕБОЛЬШАЯ ЧАСТЬ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

- Устранение аутореактивных клеток (негативный отбор);
- приведение в парализованное состояние (анергия);
- подавление регуляторными Т-лимфоцитами.



Аутоиммунные заболевания, возникающие при нарушении этих функций, редки

В ТАКОМ ПОНИМАНИИ НЕ ДОСТИЧЬ СУЩНОСТИ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.



НО ВЕДЬ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРОИСХОДЯТ ИЗ-ЗА НАРУШЕНИЙ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ. РАЗВЕ ЭТО НЕ ЗНАЧИТ, ЧТО МЕХАНИЗМ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ НЕ ФУНКЦИОНИРУЕТ?



ДАЖЕ ЕСЛИ ЭТОТ МЕХАНИЗМ РАБОТАЕТ НОРМАЛЬНО, ВСЕ РАВНО МОГУТ ВОЗНИКАТЬ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ.

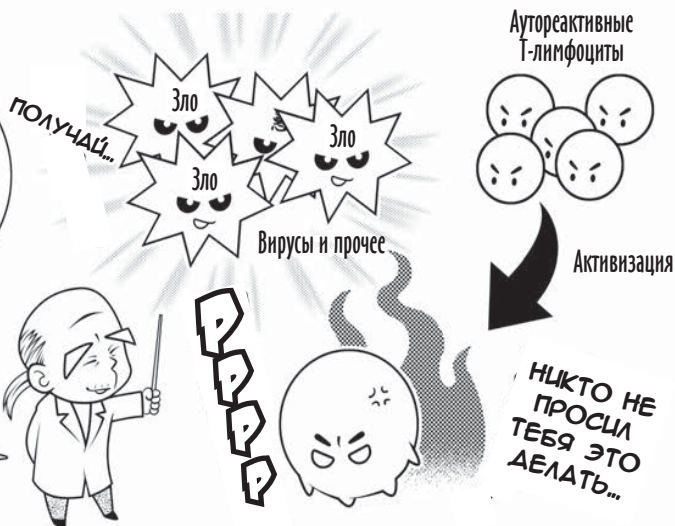
ЭТО ПОХОЖЕ НА СТРУКТУРНЫЙ НЕДОСТАТОК В СИСТЕМЕ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА.



Я ДУМАЛ, ЧТО СИСТЕМА ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА - ХОРОШО ОРГАНИЗОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ, НО В НЕМ ПРОИСХОДЯТ ОШИБКИ.

ДУМАЮ, ВЫ ЭТО УЖЕ ПРОХОДИЛИ С УЧИТЕЛЕМ ТАКАХАРА (стр. 124), ЧТО АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ОРГАНИЗМЕ МНОГО. КОГДА НИЧЕГО НЕ ПРОИСХОДИТ, ТАКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ СИДЯТ ТИХОНЕЧКО.

КОГДА ПРОИСХОДИТ ЗАРАЖЕНИЕ, ЭТО ВЫЗЫВАЕТ ОШИБОЧНУЮ АКТИВАЦИЮ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ.



ПОСКОЛЬКУ В-ЛИМФОЦИТЫ НАХОДЯТСЯ ПОД УПРАВЛЕНИЕМ Т-ЛИМФОЦИТОВ, УДАЛЕНИЕ АУТОРЕАКТИВНЫХ КЛЕТОК СОТВЕТСТВЕННО СНИЖАЕТСЯ. СРЕДИ ЭТИХ КЛЕТОК ЕСТЬ И В-ЛИМФОЦИТЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРОИЗВОДИТЬ АУТОАНТИТЕЛА.

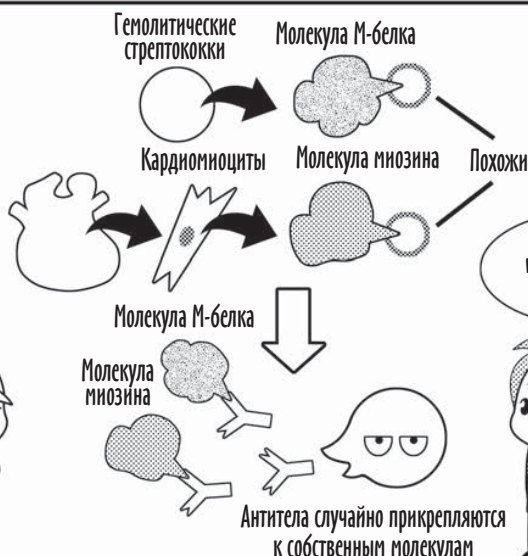
КОГДА ПОЯВЛЯЮТСЯ АКТИВИРОВАННЫЕ АУТОРЕАКТИВНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ, ЛЕГКО ПОЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДЯЩИЕ АУТОАНТИТЕЛА В-ЛИМФОЦИТЫ И ПРОЧИЕ КЛЕТКИ.

9.4. МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КАК АКТИВИРУЮТСЯ АУТОРЕАКТИВНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ И В-ЛИМФОЦИТЫ?

ПРОСТЫМ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ПРИМЕРОМ ЯВЛЯЕТСЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ. НЕКОТОРЫЕ ИЗ АНТИГЕНОВ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ОРГАНИЗМОВ БЫВАЮТ ОЧЕНЬ БЛИЗКИ К СОБСТВЕННЫМ КОМПОНЕНТАМ ОРГАНИЗМА.

ИЗ-ЗА ЭТОГО АНТИТЕЛО, КОТОРОЕ ДОЛЖНО БЫЛО ДЕЙСТВОВАТЬ ПРОТИВ ПАТОГЕНА, НАПАДАЕТ НА СОБСТВЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ ОРГАНИЗМА.



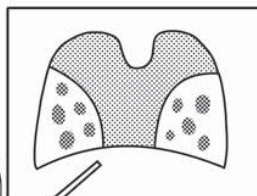
ПОНЯТНО.



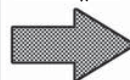
В КАЧЕСТВЕ ИММУННОГО ОТВЕТА МЕХАНИЗМ РАБОТАЕТ ХОРОШО, НО ПРОИСХОДИТ АУТОИММУННАЯ РЕАКЦИЯ.

НА САМОМ ДЕЛЕ ИЗВЕСТНЫ ПРИМЕРЫ, КОГДА МИОКАРДИТ ВОЗНИКАЕТ ПОСЛЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ.

Тонзиллит из-за гемолитических стрептококков

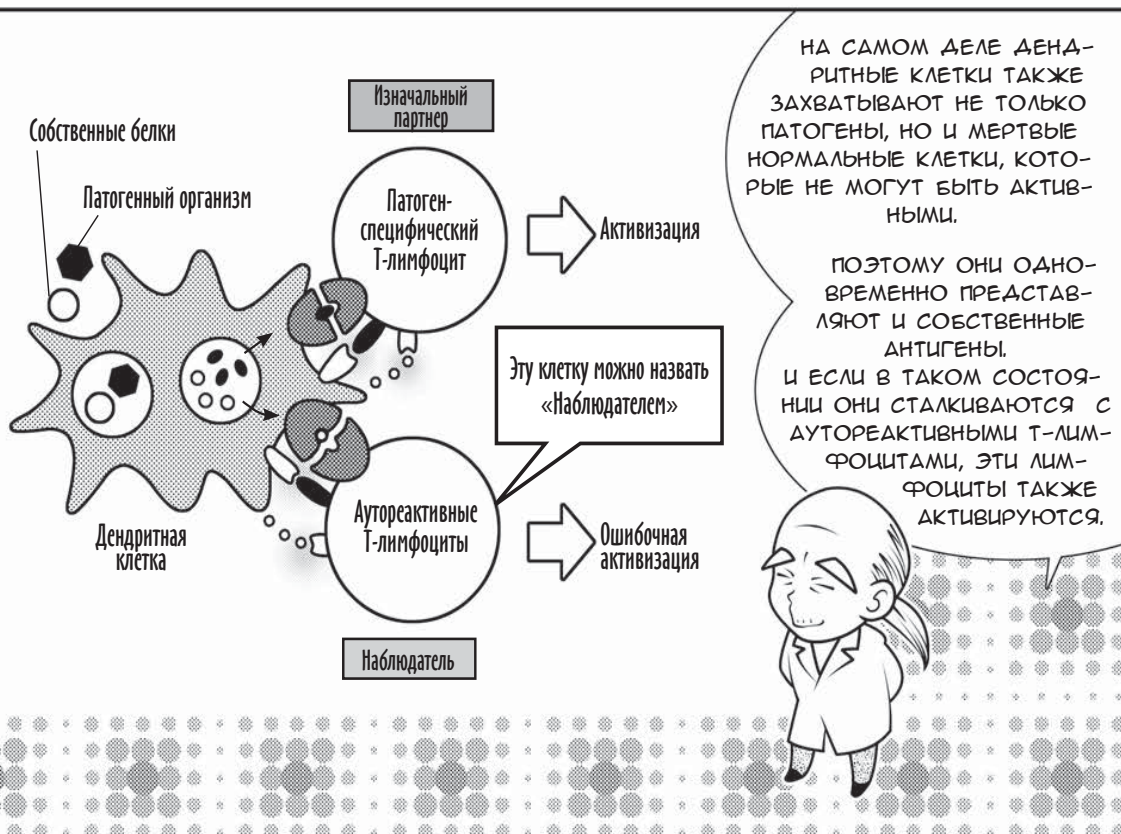
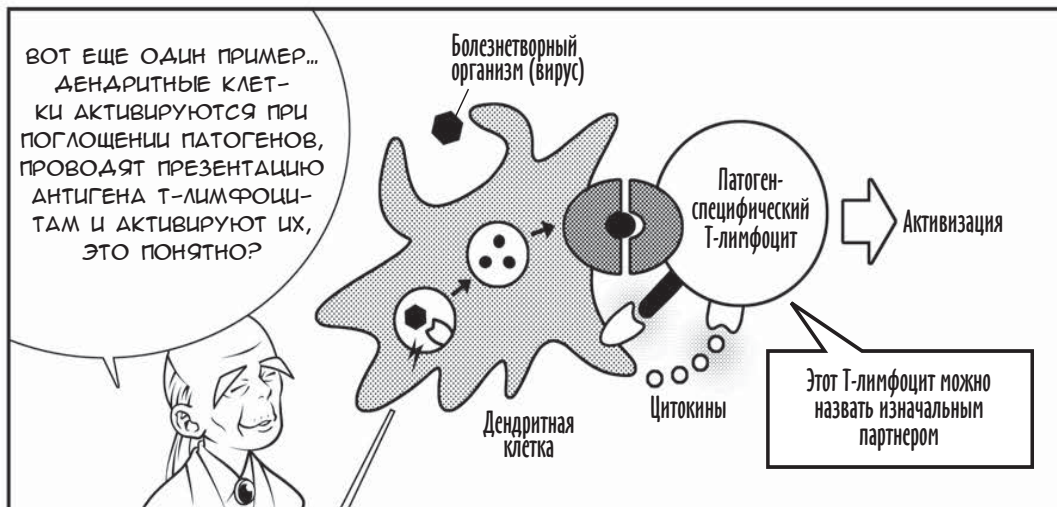


Инфекция
1–3 недели



Миокардит

АНТИГЕН ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО СТРЕПТОКОККА ПОДОБЕН ЧАСТИ МИОЗИНОВОГО БЕЛКА МИОКАРДИАЛЬНЫХ КЛЕТОК.



9.5. ТИПЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ТЕПЕРЬ ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ РЕАЛЬНО ВОЗНИКАЮЩИЕ БОЛЕЗНИ ПО ОДНОЙ.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕЛЯТСЯ НА ТЕ, КОТОРЫЕ МОГУТ ВСТРЕЧАТЬСЯ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ (СИСТЕМНЫЕ), И ТЕ, КОТОРЫЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ ТОЛЬКО В ОПРЕДЕЛЕННЫХ ОРГАНАХ (ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ).

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЫЗЫВАЮТСЯ ИММУННЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА АНТИГЕНЫ В РАЗЛИЧНЫХ МЕСТАХ ОРГАНИЗМА.

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧАСТО ПОРАЖАЮТ ТОЛЬКО ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ОРГАНЫ ИЛИ ДАЖЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ ОРГАНОВ. ПОЧТИ ВСЕ ОРГАНЫ МОГУТ ПОДВЕРГНУТЬСЯ АТАКЕ. НИЖЕ НАПИСАНЫ ХАРАКТЕРНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ КАЖДОГО ТИПА ЗАБОЛЕВАНИЙ (рис. 9.1).

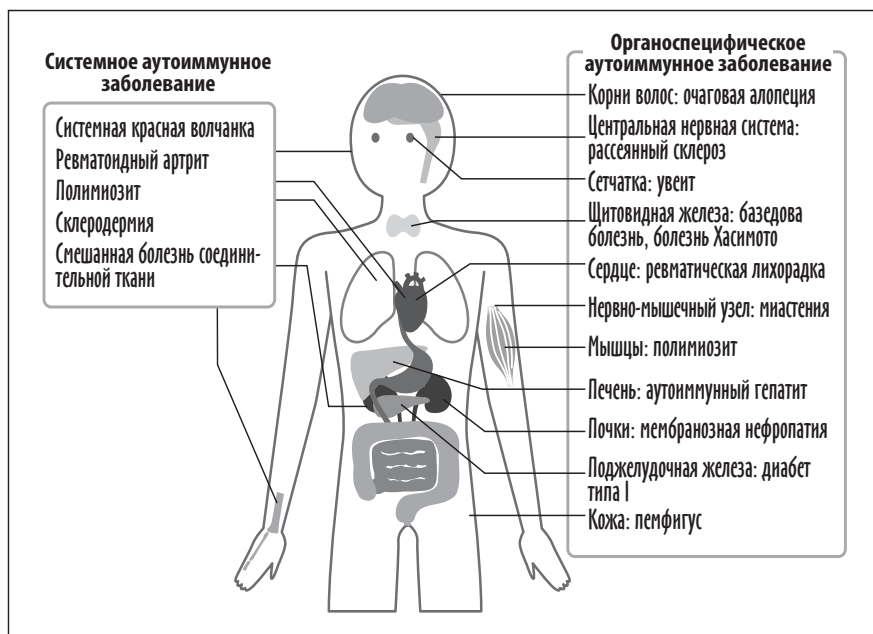


Рис. 9.1. Типичные аутоиммунные заболевания



НИЧЕГО СЕБЕ, ЭТО МОЖЕТ СЛУЧИТЬСЯ ВО МНОГИХ ОРГАНАХ!



ИТАК, ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ НЕКОТОРЫЕ ТИПИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ, SLE) – ЭТО ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ СИСТЕМНОЕ АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ.

ЧАСТО ВОЗНИКАЕТ У ЖЕНЩИН, ОСОБЕННО В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ, ПРИ ЭТОМ ЧЕРЕЗКО НА ЛИЦЕ ПОЯВЛЯЕТСЯ ЭРИТЕМА В ФОРМЕ БАБОЧКИ. ТАКЖЕ ХАРАКТЕРНЫ И ДРУГИЕ СИМПТОМЫ, ТАКИЕ КАК ЛИХОРАДКА, МЫШЕЧНАЯ БОЛЬ, АРТРИТ, ПНЕВМОНИЯ, НЕФРИТ И ПРОЧЕЕ.

СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ДАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ОБУСЛОВЛЕНО ОБРАЗОВАНИЕМ АНТИТЕЛ ПРОТИВ КОМПОНЕНТОВ ЯДРА КЛЕТКИ. НАПРИМЕР, ПОЯВЛЯЮТСЯ АНТИЯДЕРНЫЕ АНТИТЕЛА И АНТИТЕЛА К ДНК.



ЕСЛИ ПОЯВЯТСЯ АНТИТЕЛА К ДНК, ВСЕ КЛЕТКИ ЖЕ БУДУТ АТАКОВАНЫ!



НЕТ-НЕТ, АНТИТЕЛО ТОЛЬКО ПРИЛИПАЕТ К ПОВЕРХНОСТНОЙ МОЛЕКУЛЕ, ОНО НЕ ВХОДИТ В КЛЕТКУ, ПОЭТОМУ ОНО НЕПОСРЕДСТВЕННО НЕ ПОВРЕЖДАЕТ КЛЕТКУ. ДНК ТАКЖЕ ВЫХОДИТ НАРУЖУ, ТОЛЬКО КОГДА КЛЕТКА ПОГИБНЕТ, ПОЭТОМУ ЕСЛИ ЕСТЬ АНТИТЕЛА К ДНК, ДНК И АНТИТЕЛО БУДУТ СКЛЕИВАТЬСЯ ВМЕСТЕ, И БОЛЬШАЯ МАССА МОЛЕКУЛ, НАЗЫВАЕМЫХ КОМПЛЕКСОМ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО, БУДЕТ ЦИРКУЛИРОВАТЬ В КРОВИ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ. СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ЭТО И ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ.



ТАКИМ ОБРАЗОМ, ИММУНИТЕТ НАПРЯМУЮ НЕ ТРАВМИРУЕТ ТКАНИ, ВЕРНО?



ПРАВИЛЬНО. НУ, ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ ПРИМЕР И ДЛЯ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

НАЧНЕМ С ШИРОКО ИЗВЕСТНОЙ БАЗЕДОВОЙ БОЛЕЗНИ. ТАКЖЕ НАЗЫВАЕМОЙ БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА, ИЛИ ГИПЕРТИРЕОЗОМ. ЭТО ЗАБОЛЕВАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА. АНТИТЕЛА ОБЫЧНО ИНГИБИРУЮТ ФУНКЦИЮ МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ, НО ЧИНОГАА ОБРАЗУЮТСЯ ТАКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫМ ПЕРЕДАЕТСЯ СТИМУЛ. КАК ТОЛЬКО ТАКИЕ АНТИТЕЛА ВОЗНИКАЮТ, ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ПРОДОЛЖАЕТ СТИМУЛИРОВАТЬСЯ, ПРИ ЭТОМ ГОРМОН ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕКРЕТИРУЕТСЯ ЧРЕЗМЕРНО.

ПОСКОЛЬКУ ГОРМОН ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИМЕЕТ ФУНКЦИЮ АКТИВИЗАЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПОВЫШАЕТСЯ, УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ ПОТОООТДЕЛЕНИЯ, И ЧЕЛОВЕК ХУДЕЕТ.



ПРОСТО ОТ ТОГО, ЧТО ОБРАЗОВАЛОСЬ АНТИТЕЛО, ПОЯВЛЯЮТСЯ ТАКИЕ СИМПТОМЫ...



ЭТО ПОТОМУ, ЧТО БОЛЬШИНСТВО ГОРМОНОВ ПОВЫШАЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ. ГОРМОН ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОГДА-ТО ИСПОЛЬЗОВАЛСЯ КАК ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ПОХУДАНИЯ. ЭТО, БЕЗУСЛОВНО, ИМЕЕТ ДРАМАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.



ЕСТЬ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ПОХУДАНИЯ, КОТОРЫЕ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО РАБОТАЮТ! СЕЙЧАС ИХ НЕЛЬЗЯ ЗАПОЛУЧИТЬ?



ТЕПЕРЬ ЭТО ЗАПРЕЩЕНО, НО, ПОХОЖЕ, ЕСТЬ ПОДОЗРИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА, В СОСТАВ КОТОРЫХ ЭТИ ВЕЩЕСТВА ВХОДЯТ.

СУАДУНАМИ, ВЫ, ПОХОЖЕ, ПРОЯВЛЯЕТЕ К ЭТОМУ ИНТЕРЕС, НО НИКОГДА НЕ СЛЕДУЕТ ПИТЬ ТАКИЕ ЛЕКАРСТВА, ТАК КАК ЭТО ОПАСНО.



ИЗВИНИТЕ, Я ПРОСТО ПОДУМАЛА, ЧТО МОЖНО БЫЛО БЫ ЕСТЬ СЛАДОСТИ, НЕ БЕСПОКОЯСЬ... Я БУДУ ОСТОРОЖНА.



НЕМНОГО ОТКЛОНИМСЯ ОТ ТЕМЫ И ПЕРЕИДЕМ К ТАКОМУ ЗАБОЛЕВАНИЮ, КАК МИАСТЕНИЯ. ПРИ ЭТОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ОБРАЗУЮТСЯ АНТИТЕЛА К АЦЕТИЛХОЛИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ. ИЗ-ЗА ЭТОГО СТАНОВИТСЯ НЕВОЗМОЖНО ПОСЫЛАТЬ СИГНАЛЫ МЫШЦАМ. НАБЛЮДАЕТСЯ ОПУЩЕНИЕ ВЕКА, НАРУШЕНИЕ ПОХОАКИ И ПРОЧИЕ СИМПТОМЫ.



ЧАСТО ЛИ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЫЗВАНЫ АУТОАНТИТЕЛАМИ?



ЭТО ЗАЧАСТУЮ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ПОСКОЛЬКУ ВО МНОГИХ СЛУЧАЯХ ВОЗНИКАЮТ УНИКАЛЬНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА. ОДНАКО В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ НЕ СОВСЕМ ПОНЯТНО, ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ЭТО ВЫЗЫВАЕТ БОЛЕЗНЬ ИЛИ АНТИТЕЛА ПОЯВЛЯЮТСЯ УЖЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ БОЛЕЗНИ.

И В ЗАВЕРШЕНИЕ ХОЧУ ОБЪЯСНИТЬ НЕКОТОРЫЕ ТЕРМИНЫ.

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧИОГДА НАЗЫВАЮТ «КОЛЛАГЕНОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ» ИЛИ «ДИФФУЗНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ». РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ СХОЖИ С ЭТИМ ЗНАЧЕНИЕМ, НО ОНИ МОГУТ ВКЛЮЧАТЬ В СЕБЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ, КОТОРЫЕ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ АУТОИММУННЫМИ, ТАКИЕ КАК ПОДАГРА И ОСТЕОАРТРИТ.



О, ЭТО ПРОСТО ДЛЯ ПОНИМАНИЯ!

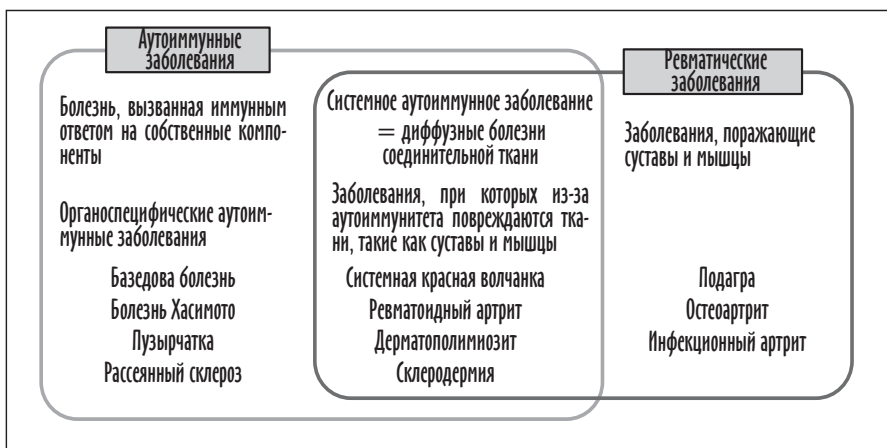


Рис. 9.2. Связь между аутоиммунным заболеванием и ревматическим заболеванием



ИТАК, КАК ВАМ
МОЯ ЛЕКЦИЯ?
ВСЕ ПОНЯТНО
БЫЛО?



АА!
СПАСИБО БОЛЬШОЕ!



СЕГОДНЯ Я ПОЛУЧИЛ
ПАТЕНТ И СМОГ ПОГОВОРИТЬ С ВАМИ, ЭТО БЫЛ
ХОРОШИЙ ДЕНЬ. ДУМАЮ,
ТЕПЕРЬ МОЖНО ВЫПИТЬ
ХОРОШЕЕ САКЕ.



О, УЧИТЕЛЬ АРАД-
ЗИИ, КАКОЙ АЛКО-
ГОЛЬ ВЫ БОЛЬШЕ
ВСЕГО ЛЮБИТЕ? КО-
НЕЧНО, ЯПОНСКОЕ
САКЕ?



МММ...
Я ПЬЮ ВСЕ, НО НА
ПЕРВОМ МЕСТЕ ВСЕ
ЖЕ ИМЕННО ЯПОНСКОЕ
САКЕ.



ХОРОШО ВЫПИТЬ КИНА-
ЗЁЮ В ОХЛАЖДЕННОМ
ВИДЕ.
НО ВОТ ОТ ПОДОГРЕТОГО
ГУСТОГО САКЕ, ПРОИЗ-
ВЕДЕННОГО В КИМОТО,
ПРОСТО НЕ ОТОРВАТЬ-
СЯ.



НИЧЕГО СЕБЕ! ПОСЛЕДНЕЕ
ВРЕМЯ Я ТОЖЕ НАЧАЛА
ПОНИМАТЬ ВКУС АЛКОГОЛЯ,
СДЕЛАННОГО В КИМОТО,
ТАК ЧТО ЖДУ ВАШИХ РЕ-
КОМЕНДАЦИЙ В СЛЕДУЮ-
ЩИЙ РАЗ!

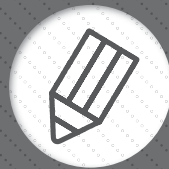


ФУХ-ФУХ, ЧТО
НАМ СЛЕДУЮЩИЙ
РАЗ? НЕ ПОЙТИ
ЛИ НАМ ПРЯМО
СЕЙЧАС. Я ТЕБЯ
ПРИГЛАШАЮ.

АА, С
РАДОСТЬЮ!



КАЖЕТСЯ, ЧТО ВСЕ
В ИТОГЕ ПОПАДАЮТ
ПОД ЧАРЫ
КУМИ-ТЯН...



❖ Классический метод классификации аллергии

Исторически сложилось так, что часто используются методы классификации аллергии, как в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Типы аллергии

Аллергия I типа	Это немедленная реакция, происходящая в течение нескольких минут под руководством IgE-антител, также называется немедленной гиперчувствительностью
Аллергия II типа	Возникает из-за того, что IgG-антитела выступают в качестве аутоантител и соединяются с антигенами аутологических клеток. Из-за такого соединения ткани повреждаются
Аллергия III типа	Иммунный комплекс, состоящий из антигена, антитела и комплемента, достигает ткани по кровотоку. Иммунный комплекс стимулирует иммунную систему и вызывает воспаление. В результате ткани повреждаются
Аллергия IV типа	Происходит при клеточном иммунном ответе Т-лимфоцитами

Хотя мы это уже упоминали, большинство патологий, которые считаются аллергией, является реакцией через IgE-антитела, поэтому они относятся к типу I. С другой стороны, лекарственные аллергии вызывают различные реакции и могут относиться к любому из типов с I по IV. Кроме того, контактный дерматит, например реакция на попадание лака или аллергия на металл, является реакцией типа IV.

Ранее все чрезмерные иммунные реакции назывались аллергией, поэтому аутоиммунные заболевания также относились к аллергии, и вышеупомянутое деление распространялось и на аутоиммунные заболевания. Например, к аллергии II типа относились аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия, болезнь Хасимото, очаговая алопеция, к аллергии III типа – аллергическая системная красная волчанка (СКВ), острый гломерулонефрит, ревматоидный артрит и прочие, а к аллергии IV типа – синдром Гийена-Барре.

Однако в настоящее время аутоиммунные заболевания практически никогда не называют аллергией. Тогда получается, что аллергических заболеваний, которые попадают в категории II, III, IV, практически нет. По этой причине классический метод классификации не очень полезен в качестве метода классификации аллергии. Кроме того, считается, что с точки зрения современной иммунологии этот метод классификации не слишком-то помогает пониманию даже феномена самого иммунитета.

❖ Верна ли гипотеза о гигиене?

1) Гипотеза о гигиене – всего лишь гипотеза

Широко известно, что пациентов с аллергией обычно много в развитых странах. Одна из теорий, которая объясняет этот феномен, – это гипотеза о гигиене. Основное положение этой теории в том, что «при воспитании в грязных условиях ребенок меньше подвержен возникновению аллергии, а при воспитании в чистоте легче подвергнуться аллергической реакции». Была распространена теория, согласно которой механизм этого явления был следующий: «в развитых странах вероятность столкнуться с бактериальной инфекцией в раннем детстве значительно уменьшилась, поэтому Т-хелперы 1 ослабевают, а Т-хелперы 2 становятся доминирующими, из-за чего возникает аллергия». Это легко понять на эмоциональном уровне, поэтому мнение широко распространилось. Однако это всего лишь «гипотеза», выдвинутая в ходе эпидемиологического обследования, и, по правде говоря, среди эпидемиологических обследований на самом деле также существует немало опровержений этой теории. Механизм действия также не доказан научно.

2) Явление можно объяснить с помощью других механизмов

Повышенный уровень аллергии в развитых странах можно объяснить без гипотезы о гигиене. Считается, что барьерная функция кожи ухудшается, что повышает вероятность возникновения атопического дерматита (рис. 9.3). Из-за применения кондиционера или чрезмерно частого применения мыла и прочих моющих средств при мытье щеки, шеи и руки ребенка могут быть повреждены. Через раздраженную кожу попадают антигены, например микроскопические клещи, против которых формируется IgE, и этот механизм запускает развитие аллергии.

Считается, что и пищевая аллергия на самом деле вызывается поступлением антигена через кожу. Например, яйца и молоко попадают на кожу, вызывая иммунную реакцию. Механизм толерантности срабатывает при глотании через рот (см. стр.189). Если кожа ребенка раздражена, то необходимо предотвратить попадание на нее пищевых продуктов.

Аллергии, которые часто развиваются после взросления, такие как сенная лихорадка, объясняются тем, что количество антигена в организме постепенно увеличивается.



Рис. 9.3. Снижение барьерной функции кожи

❖ Анафилаксия

Когда аллергические реакции происходят по всему организму, это называется анафилаксией.

При этом возникают затруднения дыхания из-за сокращения трахеи и отеков дыхательных путей. Кроме того, также происходит снижение артериального давления (анафилактический шок), и это опасное заболевание, которое приводит к быстрому летальному исходу, если не оказать врачебную помощь (рис. 9.4).

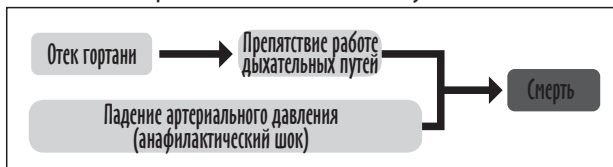


Рис. 9.4. Анафилаксия – это состояние, угрожающее жизни

❖ Лечение аллергии

Многие аллергические заболевания вылечиваются при введении иммунодепрессантов, таких как стероиды. С другой стороны, если антиген определен, существует также способ лечения специфическим антигеном. Один из способов лечения – это избегание контакта с антигеном, но также есть и способы вызвать иммунную толерантность, напротив, подвергая себя воздействию этих антигенов. Например, против пищевой аллергии существует метод, называемый *экспресс-терапия индукции специфичной пероральной толерантности*. Благодаря увеличению потребления пищи, содержащей антиген, в условиях госпитализации большинство симптомов исчезает через 10 дней.

❖ Другие аутоиммунные заболевания

В этой главе мы говорили о системной красной волчанке (СКВ), базедовой болезни (болезнь Грейвса), миастении, теперь поговорим о некоторых других болезнях.

1) Ревматоидный артрит

Основными симптомами являются патологические изменения сустава, но также могут наблюдаться общие симптомы, такие как лихорадка, пневмония, перикардит. В суставе аномально увеличивается количество синовиальных клеток, покрывающих поверхность эпифиза поверхности сустава, и суставы разрушаются (рис. 9.5).

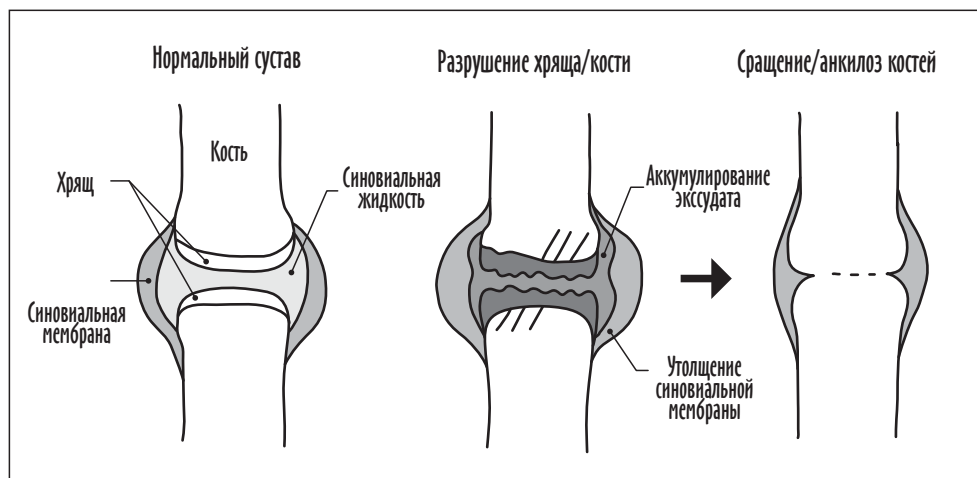


Рис. 9.5. Изменения костей при ревматоидном артрите

2) Болезнь Хасимото (хронический тиреоидит)

Хроническое воспаление происходит в щитовидной железе. Главное действие – клеточный иммунный ответ на щитовидную железу. Это вызывает гипотиреоз, общее недомогание, отек и пр.

3) Диабет первого типа

Инсулин-продуцирующие клетки поджелудочной железы разрушаются из-за аутоиммунной реакции, что приводит к диабету. Поскольку инсулин вообще не производится, его следует восполнять инъекцией инсулина. Поэтому данную болезнь также называют инсулинозависимым сахарным диабетом. Считается аутоиммунным заболеванием, возникающим из-за гуморального иммунитета, аутоантитела к инсулин-продуцирующим клеткам хорошо диагностируются.

4) Очаговая алопеция

Часто возникает у молодых людей. Волосы выпадают на участке диаметром в несколько сантиметров. Хотя это нередко бывает спровоцировано стрессом, на самом деле это аутоиммунное заболевание, направленное против корня волос как патологическое состояние. Обычно излечивается естественным образом.

❖ Лечение аутоиммунных заболеваний

Случаи аутоиммунных заболеваний также излечиваются при введении иммунодепрессантов, таких как стероиды. Кроме того, для ревматоидного артрита уже применяется препарат антитела, который подавляет воспалительные цитокины, и получены замечательные результаты. Тем не менее эти методы лечения обычно контролируют иммунитет, поэтому есть и побочные эффекты. В будущем ожидается разработка антигенспецифических методов лечения, таких как подавление только реакции на специфические антигены или удаление только лимфоцитов, которые являются причиной болезни.

❖ Воспалительные заболевания, не считающиеся аутоиммунными

Саркоидоз – это заболевание, при котором в легких, сердце и мышцах могут образовываться воспалительные узлы, называемые грануляционной тканью. Болезнь Крона, язвенный колит – это заболевания, которые вызывают воспаление в малом и большом кишечнике и образуют язву. Хотя это болезни, которые главным образом представляют собой воспаление тканей, они обычно не считаются аутоиммунными заболеваниями. Это связано с тем, что эти болезни не являются ответами на собственные антигены, но, вероятно, являются чрезмерными реакциями на некоторые чужеродные антигены.

❖ Корреляция между аутоиммунным заболеванием и типом HLA

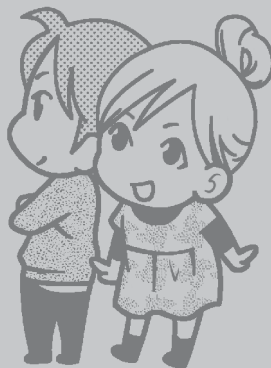
Мы говорили о том, что причина сильных отличий типа HLA в зависимости от человека состоит в том, что эта особенность была приобретена в ходе эволюции, чтобы противодействовать заражению (см. стр. 187). Также мы обсуждали, что из-за этого возникает различие в восприимчивости к заражению определенными патогенами. Известно также, что люди с определенным типом HLA имеют тенденцию подвергаться определенным типам аутоиммунного заболевания*. Считается, что это связано с тем, что некоторые аутоантигены могут легко быть представлены конкретным молекулам HLA.

* Например, человек, у которого есть молекула, называемая HLA-B 27, имеет тенденцию заболеть анкилозирующим спондилитом.

ГЛАВА 10

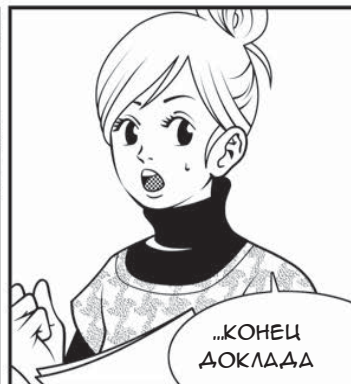
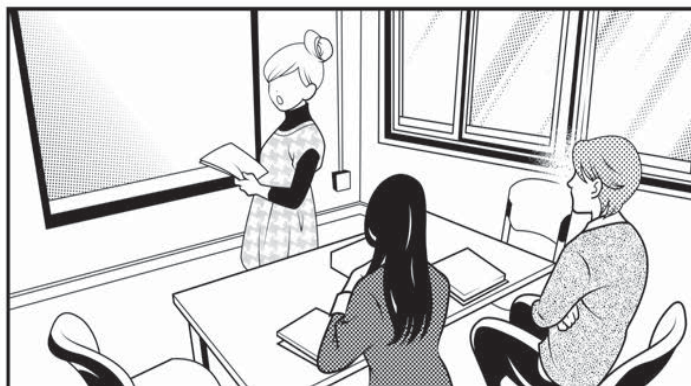
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ, РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ИММУНИТЕТ

ДАВАЙТЕ ЗАСТАВИМ
ИММУНИТЕТ ТОЖЕ
РЕГЕНЕРИРОВАТЬ



Лекция 10

Декабрь — Иммунология также важна в области регенеративной медицины...



ХОРОШО, ТЫ УЖЕ МОЖЕШЬ
ГОВОРИТЬ, ОТОРВАВ
ВЗГЛЯД ОТ ТЕКСТА, НО ВСЕ
РАВНО ЗВУЧИТ ТАК, БУДТО
ТЫ ЧИТАЕШЬ С ЛИСТА.
НУЖНО ЗАПОМНИТЬ
ТЕКСТ, ПОТОМ ПЕРЕВА-
РИТЬ ЕГО, ДАТЬ ЕМУ
СОЗРЕТЬ В ГОЛОВЕ И
НАЧАТЬ ГОВОРИТЬ, ПРО-
ПУСКАЯ ЧЕРЕЗ СЕБЯ.



А ТАКЖЕ НЕ
СТОИТ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ЛАЗЕРНОЙ УКАЗКИ
ВРАЩАТЬ ЕЁ.



НА СЛЕДУЮЩЕЙ
НЕДЕЛЕ ВАС ЖДЕТ
ЗАЩИТА. ВЕРОЯТНО,
БУДУТ ПРИСУТСТВО-
ВАТЬ ПРЕДСТАВИТЕ-
ЛИ ИНСТИТУТА. ПО
КРАЙНЕЙ МЕРЕ, ВСЕ
СОТРУДНИКИ И
АСПИРАНТЫ НАШЕЙ
КАФЕДРЫ БУ-
ДУТ.

ПОП



ОХ...
Я ТАК
ВОЛНУЮСЬ

ИТАК, СЕГОДНЯ
ПОСЛЕДНЯЯ ЛЕК-
ЦИЯ. ПОЗВОЛИМ
СЕБЕ НЕМНОГО
ПОМЕЧАТЬ О
БУДУЩЕМ.



НАЧ-
НЕМ РАЗГОВ-
ОР О ТРАНС-
ПЛАНТОЛОГИИ И
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
МЕДИЦИНЕ.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА...
ОЧЕНЬ ИНТЕРЕСНО, С
НЕТЕРПЕНИЕМ ЖДУ!

10.1. ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

ИТАК, НАЧНЕМ РАЗ-
ГОВОР С ПОНЯТИЯ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ.

ЕСЛИ
ГОВОРИТЬ О ТРАНС-
ПЛАНТАЦИИ, ТО ТРАНС-
ПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, СЕРЦА,
ПЕЧЕНИ, КОСТНОГО МОЗГА И
ДРУГИХ ОРГАНОВ - ЭТО ДО-
ВОЛЬНО ОБЫЧНАЯ ПРАКТИКА.
ЧАЩЕ ВСЕГО ПЕРЕСАДКА
ПРОИЗВОДИТСЯ ОТ ПАЦИ-
ЕНТА, У КОТОРОГО БЫЛА
УСТАНОВЛЕНА СМЕРТЬ ГО-
ЛОВНОГО МОЗГА, НО МО-
ЖЕТ ПЕРЕСАЖИВАТЬСЯ И
ИЗ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА.



Я ДУМАЮ, ЧТО УЧИТЕЛЬ
СОНОМАЦУ ВАМ УЖЕ
РАССКАЗЫВАЛ ОБ ЭТОМ,
НО НАПОМНЮ, ЧТО ГЛАВ-
НАЯ ПРИЧИНА ОТТОРЖЕНИЯ
ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ТКАНЕЙ
ДРУГИХ ЛЮДЕЙ ЗАКЛЮ-
ЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО
МОЛЕКУЛЫ МНС СИЛЬ-
НО РАЗЛИЧАЮТСЯ.
(стр. 186).

ВЫ ИЗУЧАЛИ, ПО КА-
КОЙ ПРИЧИНЕ МО-
ЛЕКУЛЫ МНС ОБЛА-
ДАЮТ СВОЙСТВОМ
ПОЛИМОРФИЗМА?

ПОЛИМОРФИЗМ СУ-
ЩЕСТВУЕТ, НЕ ЧТОБЫ
ОТТОРГАТЬ ТРАНС-
ПЛАНТАТЫ, А ЧТОБЫ
БОРОТЬСЯ С ИНФЕК-
ЦИЯМИ.

Я ДУМАЮ,
ЧТО ЭТО ДОЛЖ-
НО БЫЛО РАСШИРИТЬ
ДИАПАЗОН РЕАГИРО-
ВАНИЯ, ЧТОБЫ ТКАНИ
НЕ ОТМЫРАЛИ ИЗ-ЗА
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБО-
ЛЕВАНИЙ.



НИЧЕГО СЕБЕ, КАК ХОРОШО ТЫ РАЗОБРАЛСЯ.

КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ ПРОИЗВОДЯТ МОЛЕКУЛЫ МНС, ОТЛИЧНЫЕ ОТ СОБСТВЕННЫХ, ДЛЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ПОСТОРОННИЕ ВЕЩЕСТВА. ЭТО ОЗНАЧАЕТ, ЧТО ДЛЯ ЧУЖДОРОДНЫХ ТЕЛ СРАБАТЫВАЕТ РЕАКЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА. В ЧАСТНОСТИ, АКТИВИРУЮТСЯ Т-КИЛЛЕРЫ, И ПРОИЗВОДЯТСЯ АНТИТЕЛА.



ДАВАЙТЕ ТЕПЕРЬ ИЗУЧИМ ПРИНЦИПЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА. В СЛУЧАЕ С МЫШАМИ СУЩЕСТВУЕТ 5 ГЕНОВ МОЛЕКУЛЫ МНС, ТАК ЖЕ, КАК И У ДРУГИХ ГЕНОВ, ЕСТЬ ПО 2 НАБОРА МАТЕРИНСКИХ И ОТЦОВСКИХ.

ДАВАЙТЕ РАССМОТРИМ НА ПРИМЕРЕ МЫШИ (А/А) С ДВУМЯ НАБОРАМИ «А» И МЫШИ (В/В) С ДВУМЯ НАБОРАМИ «В». У МЫШОНКА, РОДИВШЕГОСЯ ОТ ЭТИХ МЫШЕЙ, БУДЕТ ОДИН НАБОР «А» И ОДИН НАБОР «В», ТАКИМ ОБРАЗОМ ОН СТАНЕТ (А/В) (рис. 10.1).



ТЕПЕРЬ ПРЕДСТАВИМ, ЧТО ПРОИЗОЙДЕТ ПЕРЕСАДКА КОЖИ МЕЖДУ ЭТИМИ ТРЕМЯ МЫШАМИ.

СТОРОНУ, ПРЕДОСТАВЛЯЮЩУЮ ТРАНСПЛАНТАТ, НАЗЫВАЮТ ДОНОРОМ, А ПРИНИМАЮЩУЮ СТОРОНУ – РЕЦИПИЕНТОМ. ТКАНИ И КЛЕТКИ, ПОДВЕРГАЮЩИЕСЯ ПЕРЕСАДКЕ, НАЗЫВАЮТ ТРАНСПЛАНТАТАМИ. РЕЦИПИЕНТ ТАКЖЕ МОЖЕТ УПОМИНАТЬСЯ КАК ХОЗЯИН (рис. 10.2).

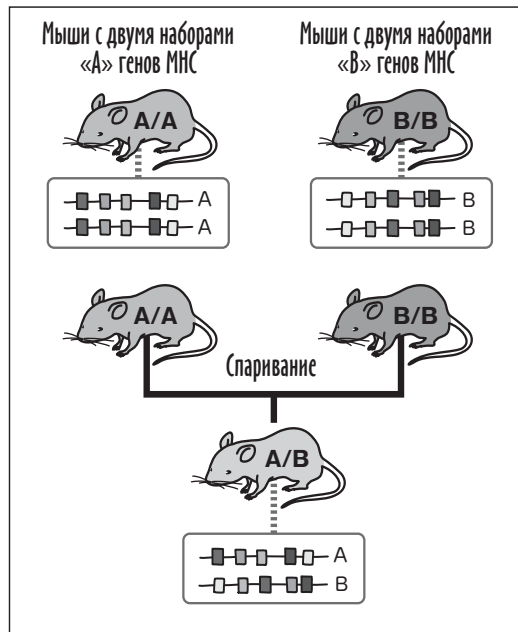


Рис. 10.1. Комбинация генов МНС



ПРИ ПЕРЕСАДКЕ С «А/А» НА «А/А» ТРАНСПЛАНТАТ ПРИЖИВАЕТСЯ. НАДЕЮСЬ, ЭТО ПОНЯТНО (рис. 10.3).

ПРИ ПЕРЕСАДКЕ С «А/А» НА «В/В» ОН ОТТОРГАЕТСЯ. ЭТО ТАКЖЕ БУДЕТ ЛЕГКО ПОНЯТЬ, АДУМАЮ.

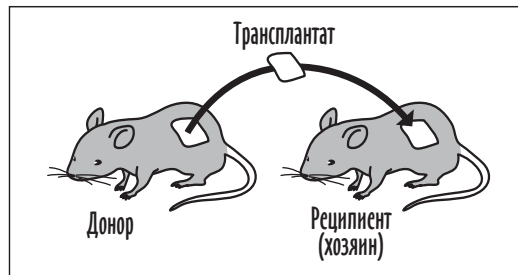


Рис. 10.2. Донор и реципиент в трансплантации



АА, ЭТО ЕСТЕСТВЕННО.



ИТАК, ЧТО ЖЕ БУДЕТ, ЕСЛИ ОСУЩЕСТВИТЬ ПЕРЕСАДКУ ОТ «А/А» К «А/В»? С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕЦИПИЕНТА - МЫШИ «А/В», ПОСКОЛЬКУ ТРАНСПЛАНТАТ «А/А» СООТВЕТСТВУЕТ СОБСТВЕННОМУ КОМПОНЕНТУ «А», ТО ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ НЕ ВОЗНИКАЕТ И ТРАНСПЛАНТАТ ПРИЖИВАЕТСЯ.



ПОНЯТНО, ЭТО ВПОЛНЕ ЛОГИЧНО.



ТЕПЕРЬ ПОДУМАЕМ, ЧТО БУДЕТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ «А/В» К «А/А». С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕЦИПИЕНТА - МЫШИ «А/А», ПОСКОЛЬКУ ТРАНСПЛАНТАТ «А/В» ВЫДАЕТ ОТСУТСТВУЮЩИЙ В ОРГАНИЗМЕ КОМПОНЕНТ «В», ТО ВОЗНИКАЕТ ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ И ТРАНСПЛАНТАТ ОТТОРГАЕТСЯ.



ЭТО ТОЖЕ ПОНЯТНО.



ЭТО ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА. ИНОГДА ЕГО НАЗЫВАЮТ ЗАКОНОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (рис. 10.3).



Я УЖЕ ПРИГOTOВИЛАСЬ ВНИМАТЕЛЬНО СЛУШАТЬ СЛОЖНУЮ ТЕОРИЮ, НО БЫЛО ДОВОЛЬНО ПРОСТО.

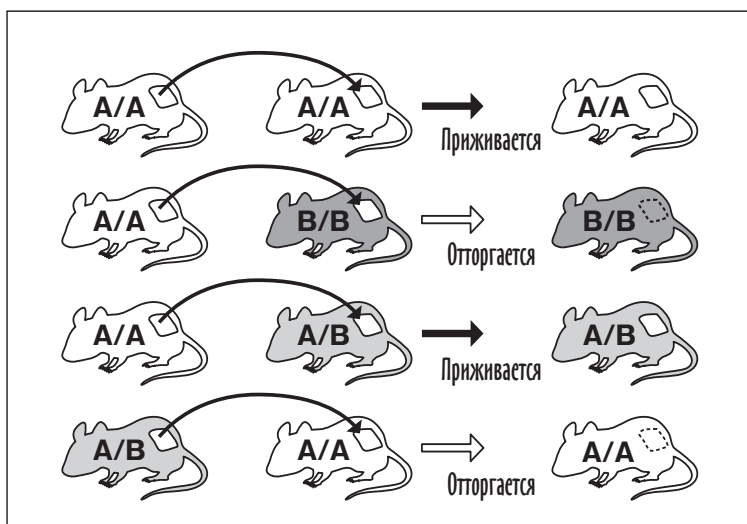


Рис. 10.3. Законы трансплантации

10.2. ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ АТАКУЮТ РЕЦИПИЕНТА



ПОЗВОЛЬТЕ МНЕ ПРЕДСТАВИТЬ ОДИН КЛЮЧЕВОЙ ФЕНОМЕН ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ.

КОГДА Т-ЛИМФОЦИТЫ МЫШИ «А/А» ТРАНСПЛАНТИРУЮТСЯ МЫШИ «А/В», СЛУЧАЕТСЯ СТРАШНОЕ. Т-ЛИМФОЦИТЫ ТИПА «А/А» НЕ ОТТОРГАЮТСЯ ОРГАНИЗМОМ МЫШИ «А/В». С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, ДЛЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ ТИПА «А/А» КОМПОНЕНТ «В» МЫШИ «А/В» ЯВЛЯЕТСЯ «ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ». ТАКИМ ОБРАЗОМ, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ НАЧИНАЮТ АТАКОВАТЬ ТКАНИ ХОЗЯИНА, ЧТО ВРЕМЕНАМИ ПРИВОДИТ К ГИБЕЛИ РЕЦИПИЕНТА (рис. 10.4). ТАКОЕ СОСТОЯНИЕ НАЗЫВАЕТСЯ РЕАКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА ПРОТИВ ХОЗЯИНА (РТПХ, graft versus host disease, GVHD).

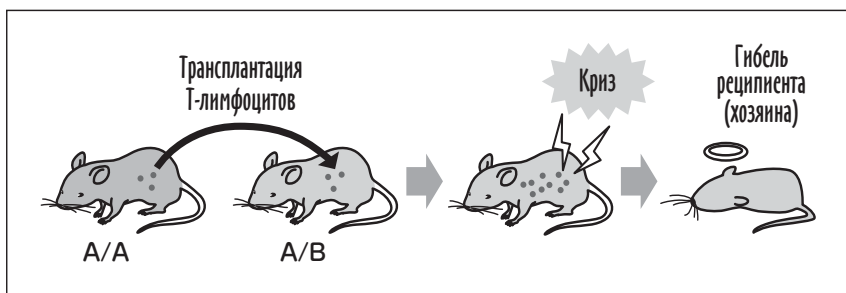


Рис. 10.4. Возникновение реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)



ПОНЯТНО, ДОНОРСКИЕ КЛЕТКИ АТАКУЮТ РЕЦИПИЕНТА.



ПРОИСХОДИТ ЯВЛЕНИЕ, ОБРАТНОЕ ОТТОРЖЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАТА!



ВЕРНО. РАНЕЕ ВОЗНИКАЛ ПРИМЕРНО ОДИН СЛУЧАЙ НА ТЫСЯЧУ, КОГДА ЧЕРЕЗ НЕКОЛЬКО ДНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ТЕЛО РАЗДУВАЛОСЬ, СТАНОВИЛОСЬ КРАСНЫМ И ОПУХШИМ, А ЗАТЕМ НАСТУПАЛА СМЕРТЬ.

ПОЗЖЕ ВЫЯСНИЛОСЬ, ЧТО ЭТО РАБОТА Т-ЛИМФОЦИТОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПЕРЕЛИВАЕМОЙ КРОВИ. ТАКИЕ СЛУЧАИ ПРОИСХОДИЛИ, КОГДА ПЕРЕЛИВАЛИ КРОВЬ ОТ «А/А» К «А/В», КАК БЫЛО РАССМОТРЕНО РАНЬШЕ.

ПОЭТОМУ В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ УСТАНОВЛЕНО, ЧТО КРОВЬ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ, ДОЛЖНА ПРОХОДИТЬ ПРОЦЕДУРУ ОБЛУЧЕНИЯ, С ТЕМ ЧТОБЫ УБИТЬ Т-ЛИМФОЦИТЫ.

10.3. МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ



ИТАК, ОБЫЧНО ИМЕННО МОЛЕКУЛА МНС ВЫЗЫВАЕТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ. У ЛЮДЕЙ ЭТО HLA (ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ АНТИГЕН) (см. стр. 186).



ОЗНАЧАЕТ ЛИ ЭТО, ЧТО ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ТОЛЬКО ТОГДА, КОГДА HLA СОВПАДАЮТ?



НЕТ НИЧЕГО ЛУЧШЕ, ЧЕМ ИДЕАЛЬНОЕ СОВПАДЕНИЕ HLA, НО НАЙТИ ДОНОРА СЛОЖНО, ПОЭТОМУ ВАШЕ УТВЕРЖДЕНИЕ НЕЛЬЗЯ СЧИТАТЬ ВЕРНЫМ.

ДАЖЕ ЕСЛИ HLA НЕ СОВПАДАЕТ, НО ПРИНИМАЕТСЯ ИММУНОДЕПРЕССАНТ, ТО ПОЧКИ, СЕРДЦЕ, ПЕЧЕНЬ И ПРОЧИЕ ОРГАНЫ ХОРОШО ПРИЖИВАЮТСЯ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, НА САМОМ ДЕЛЕ ЧАСТО ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРОВОДИТСЯ, ДАЖЕ ЕСЛИ HLA НЕ СОВПАДАЮТ.

А ВОТ В СЛУЧАЕ КОГДА HLA ИДЕАЛЬНО СОВПАДАЮТ, МЫ СЧИТАЕМ, ЧТО ОРГАНЫ ПРИЖИВУТСЯ БЕЗ ПРОБЛЕМ, НО ЭТО НЕ ТАК.



НИЧЕГО СЕБЕ, ПОЧЕМУ ЖЕ?



ПОМИМО МОЛЕКУЛ HLA, СУЩЕСТВУЕТ ДОВОЛЬНО МНОГО МОЛЕКУЛ С РАЗЛИЧНЫМИ АМИНОКИСЛОТНЫМИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМИ, ОТЛИЧАЮЩИМИСЯ ОТ ЧЕЛОВЕКА К ЧЕЛОВЕКУ. ОНИ СТАНОВЯТСЯ МИШЕНЬЮ ДЛЯ ИММУННЫХ АТАК В КАЧЕСТВЕ ИНОРОДНЫХ АНТИГЕНОВ. ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ МИНОРНЫМ АНТИГЕНОМ (ИЛИ, ЕСЛИ ГОВОРИТЬ ПРАВИЛЬНО, МИНОРНЫМ АНТИГЕНОМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ).

В СЛУЧАЕ ОДНОЯЙЦЕВЫХ БЛИЗНЕЦОВ МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ ТОЖЕ СОВПАДАЮТ, ПОЭТОМУ ПРОБЛЕМ НЕ ВОЗНИКАЕТ СОВСЕМ. ОДНАКО ДАЖЕ ЕСЛИ HLA ИДЕАЛЬНО СОВПАДАЮТ, В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ РАНО ИЛИ ПОЗДНО ПРОИСХОДИТ ОТТОРЖЕНИЕ ЧУЖОГО ОРГАНА. ПОЭТОМУ НЕОБХОДИМО ПРОДОЛЖАТЬ ПРИНИМАТЬ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА.



ИЗВЕСТЕН ЛИ ИСТИННЫЙ ВИД МИНОРНОГО АНТИГЕНА?



РАЗЛИЧНЫЕ БЕЛКОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ МОГУТ СТАТЬ АНТИГЕНАМИ. НА ДАННЫЙ МОМЕНТ ЭТО ДОПОЛНИТЕЛЬНО НЕИЗВЕСТНО, ПОСКОЛЬКУ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕ ПРОИЗВОДИТСЯ АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК ВСЕХ ГЕНОВ. ДАЖЕ ЕСЛИ ПРИ ТАКОМ АНАЛИЗЕ БУДЕТ ОБНАРУЖЕНО НЕСКОЛЬКО НЕСОВПАДАЮЩИХ ГЕНОВ, БУДЕТ НЕПРОСТО ПОНЯТЬ, КАКИЕ ИЗ НИХ РАБОТАЮТ КАК АНТИГЕНЫ.

10.4. ЧТО ТАКОЕ РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА?

ИТАК, ТЕПЕРЬ РЕЧЬ ПОЙДЕТ О РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ. ДО НАСТОЯЩЕГО МОМЕНТА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ ОПИРАЛОСЬ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АНАЛОГИЧНЫХ ТКАНЕЙ ДРУГИХ ЛЮДЕЙ...

ОДНАКО В СЛУЧАЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ФОРМЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕВОЗМОЖНО ИЗБЕЖАТЬ ТАКИХ ТРУДНОСТЕЙ, КАК ОТСУТСТВИЕ НУЖНЫХ ОРГАНОВ И ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ВЫБОРЕ ПОСТАВЩИКОВ.



ВОТ ТОГДА-ТО И СТАНОВИТСЯ НУЖНА РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА - ЭТО МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ, ПРИ КОТОРОМ ПРОИСХОДИТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОТЕРЯННЫХ ИЗ-ЗА ТРАВМ ИЛИ БОЛЕЗНЕЙ ТКАНЕЙ ПУТЕМ ИХ РЕГЕНЕРАЦИИ.



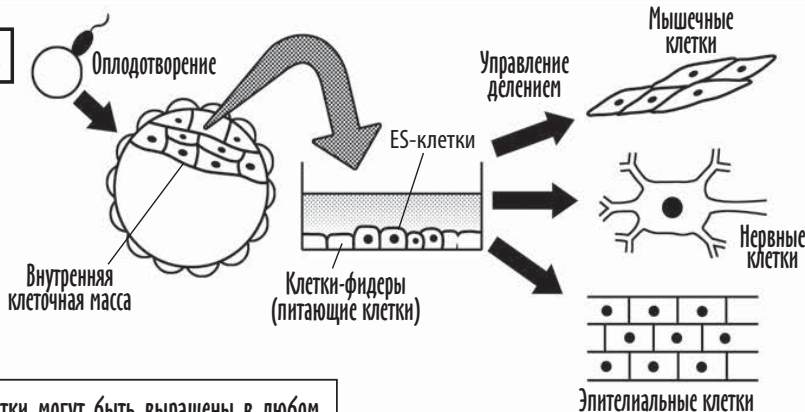
ИСКУССТВЕННО СОЗДААННЫЕ ПРОТЕЗЫ СУСТАВОВ И ПР. ТАКЖЕ МОГУТ БЫТЬ ОТНЕСЕНЫ К РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ, НО В ЦЕЛОМ ЭТО НАЗВАНИЕ ОТНОСИТСЯ ИМЕННО К ЛЕЧЕНИЮ, ПРИ КОТОРОМ ПРОИСХОДИТ РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ.

ES-КЛЕТКИ

ПЕРВОЕ, НА ЧТО ОБРАТИЛИ ВНИМАНИЕ В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ, - ЭТО ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТЕВЛОВЫЕ КЛЕТКИ (ES-клетки, embryonic stem cells).

Способ создания ES-клеток

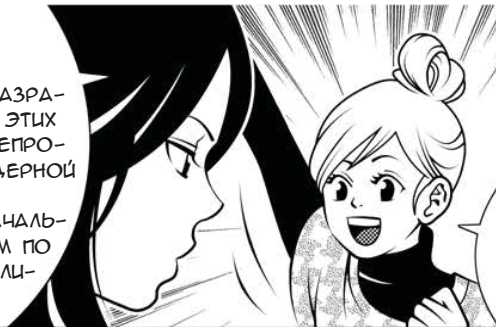
Когда в оплодотворенной яйцеклетке в ходе развития образуются бластоциты, их извлекают и культивируют. Полученные из них клетки называют ES-клетками.



Сами по себе ES-клетки могут быть выращены в любом количестве при соблюдении определенных условий культивирования. При изменении условий культивирования могут быть выращены различные типы клеток организма. Такие клетки называются плюрипотентными стволовыми клетками (pluripotent stem cells).

Однако в случае ES-клеток возникали иммунологические проблемы. Трудно получить тот же тип HLA, что и у пациента. Была также и этическая проблема использования оплодотворенных яйцеклеток.

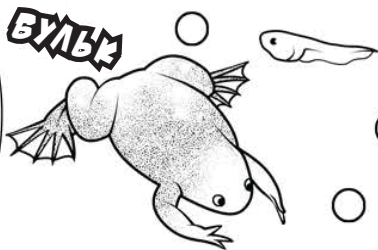
ИТАК, ПЕРВОЕ, ЧТО БЫЛО РАЗРАБОТАНО ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ЭТИХ ПРОБЛЕМ, - ЭТО МЕТОД РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ПУТЕМ ЯДЕРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ. ЭТОТ МЕТОД БЫЛ ПЕРВОНАЧАЛЬНО РАЗРАБОТАН ЧЕЛОВЕКОМ ПО ИМЕНИ ДЖОН ГЕРДОН В ВЕЛШКОБРИТАНИИ В 1962 ГОДУ.



О, Я ЗНАЮ О НЕМ! ОН ПОЛУЧИЛ НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ В 2012 ГОДУ, ВЕРНО?

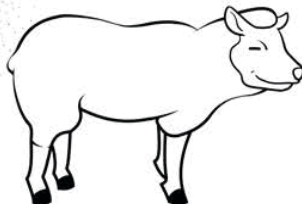
ВЕРНО. В ХОДЕ СВОЕГО ПЕРВОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ОН ПОЛУЧИЛ ЯДРА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ГОЛОВАСТИКА И ПЕРЕМЕСТИЛ ИХ В НЕОПЛОДОТВОРЕННЫЕ ЯЙЦА.

БУЛЬК



ПОСЛЕ ЭТОГО ЯЙЦА НАЧАЛИ РАЗВИВАТЬСЯ, И ПОЯВИЛАСЬ ЛЯГУШКА. ДАННОЕ ОТКРЫТИЕ ПРОИЗОШЛО ОТНОСИТЕЛЬНО ДАВНО - В 1962 ГОДУ.

ОДНАКО ДЛЯ УСПЕШНОГО ОПЫТА С МЛЕКОПИТАЮЩИМИ ПОТРЕБОВАЛОСЬ ГОРАЗДО БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ. В 1997 ГОДУ ПУТЕМ ПЕРЕСАДКИ ЯДРА БЫЛА СОЗДАНА ОВЕЧКА ДОЛЛИ.



КСТАТИ, ЖИВОТНЫХ, СОЗДАННЫХ МЕТОДОМ ПЕРЕСАДКИ ЯДРА, НАЗЫВАЮТ КЛОНАМИ.

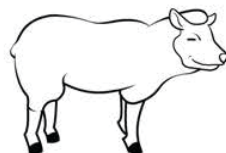
ЭТА ТЕХНОЛОГИЯ ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ КОПИИ САМОГО СЕБЯ ПРИВЛЕКЛА ВНИМАНИЕ ВСЕГО МИРА.

ВРАЧИ РАДОВАЛИСЬ, ЧТО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННОЙ МЕТОДИКИ ЕС-КЛЕТКИ МОГУТ БЫТЬ ПОЛУЧЕНЫ ИЗ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТА.

Клетки организма (соматические клетки)



Пересадка ядра



МОЖНО ЗАМЕНИТЬ ЯДРО НЕОПЛОДОТВОРЕННОЙ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ЯДРОМ СОМАТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ И ПРОДОЛЖАТЬ ЕЕ РАЗВИТИЕ, С ТЕМ ЧТОБЫ ИЗВЛЕЧЬ ЕС-КЛЕТКИ ИЗ БЛАСТОЦИСТОВ.



ПОНЯТНО!

ОДНАКО СУЩЕСТВУЮТ И ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ. РЕЧЬ ИДЕТ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЯЙЦЕКЛЕТОК.

В 2005 ГОДУ ЕЩЕ БОЛЕЕ УСУГУБИЛО СИТУАЦИЮ СООБЩЕНИЕ О ТОМ, ЧТО ПУТЕМ ЯДЕРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ES-КЛЕТКИ, НО ПОЗЖЕ БЫЛО ОБНАРУЖЕНО, ЧТО ДАННЫЕ ОТЧЕТА БЫЛИ СФАБРИКОВАНЫ.

ПО ЭТОЙ ПРИЧИНЕ РАЗВИТИЕ ДАННОЙ ОБЛАСТИ ЗАСТОПОРИЛОСЬ.

10.5. ПОЯВЛЕНИЕ IPS-КЛЕТОК

В ОРГАНИЗМЕ ЕСТЬ СОТНИ ТИПОВ КЛЕТОК. ВСЕ ГЕНЫ ОДИНАКОВЫ, НО ОНИ СОЗДАЮТ КЛЕТКИ С СОВЕРШЕННО РАЗНЫМИ ФУНКЦИЯМИ. ВЫ НЕ ДУМАЕТЕ, ЧТО ЭТО СТРАННО?

В ОКОНЧАТЕЛЬНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КЛЕТКЕ ЧЕТКО ОПРЕДЕЛЕНО, КАКИЕ ГЕНЫ ЭКСПРЕССИРОВАНЫ, А КАКИЕ - НЕТ, И ПОЭТОМУ ОНА НЕ МОЖЕТ СТАТЬ ДРУГОЙ КЛЕТКОЙ.



ОДНАКО...

ДАВАЙТЕ ПОДУМАЕМ О ЗНАЧЕНИИ ЯДЕРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ. ПУТЕМ ПЕРЕНОСА ЯДЕР В НЕОПЛОДОТВОРЕННЫЕ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ЯДРО СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК СТАЛО ЯДРОМ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК.

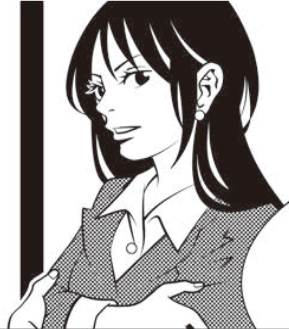
МОЖНО СКАЗАТЬ, ЧТО СОСТОЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЯДРЕ ПЕРЕПИСЫВАЕТСЯ НА СОСТОЯНИЕ ОПОЛОДОВОТВОРЕННОЙ ЯЙЦЕКЛЕТКИ.

ЭТО НАЗЫВАЕТСЯ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕМ.

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ (ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ)
reprogramming

ПРИ НЕКОТОРЫХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ ИСПОЛЗУЮТ ТЕРМИН ПЕРЕПИСЫВАНИЕ.

ЕСЛИ ПОСМОТРЕТЬ НА ЭТО С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, ТО МОЖНО СКАЗАТЬ, ЧТО В ЦИТОПЛАЗМЕ ЯЙЦЕКЛЕТОК И ОПОЛОДОТВОРЕННЫХ ЯЙЦЕКЛЕТОК СУЩЕСТВУЮТ ФАКТОРЫ ДЛЯ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ.



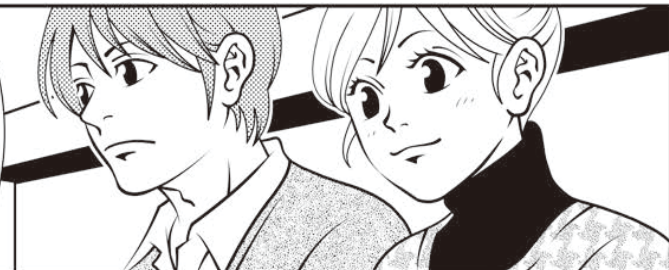
ЕСЛИ ОТКРЫТЬ ЭТИ ФАКТОРЫ, ТО СТАНЕТ ВОЗМОЖНО РЕПРОГРАММИРОВАТЬ СОМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ.

ПОЭТОМУ МНОГИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛИ ИСКАЛИ ТАКИЕ ФАКТОРЫ. И СРЕДИ НИХ БЫЛ ПРОФЕССОР ЯМАНАКА СИНЪЯ, КОТОРЫЙ РАНЬШЕ ДРУГИХ ОБНАРУЖИЛ ЭТИ ФАКТОРЫ.



ОН ИХ ОБНАРУЖИЛ!

В 2006 ГОДУ ГРУППА ПРЕПОДАВАТЕЛЯ ЯМАНАКА, КОТОРЫЙ ТОГДА БЫЛ ПРОФЕССОРОМ ИНСТИТУТА РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ КИОТСКОГО УНИВЕРСИТЕТА, СООБЩИЛА, ЧТО ЕЙ УДАЛОСЬ СОЗДАТЬ КЛЕТКИ IPS.



В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕДАЧИ ЧЕТЫРЕХ ФАКТОРОВ (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc – ФАКТОРЫ ЯМАНАКА) ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КЛЕТКАМ МЫШЕЙ БЫЛИ СФОРМИРОВАНЫ КЛЕТКИ, ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ES-КЛЕТКАМ.



Клетки организма

«Коктейль Яманаки»
4 фактора
[Oct3/4
Sox2
Klf4
c-Myc]

Репрограммирование
(перепрограммирование)



Управление делением



Мышечные клетки



Нервные клетки



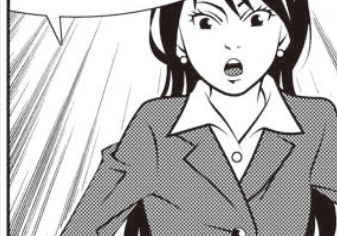
Эпителиальные клетки

В 2007 ГОДУ УВЕНЧАЛИСЬ УСПЕХОМ И ЭКСПЕРИМЕНТЫ С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ.



ВСЕГО ЧЕТЫРЕ ФАКТОРА...!

ЭТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ПОТРЯСАЮЩЕ. ЭТО ОТКРЫТИЕ ВОЗРОДИЛО ДЕЛАТЬ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПОСЛУЖИЛО ИМПУЛЬСОМ ДЛЯ БОЛЕЕ АКТИВНОГО ПРОГРЕССА В ИССЛЕДОВАНИЯХ.





ИЗ КЛЕТОК IPS МОЖНО СОЗДАТЬ ЛЮБУЮ ТКАНЬ, ВЕРНО?



НУ, ОНИ ОБЛАДАЮТ СПОСОБНОСТЬЮ ДЕЛИТЬСЯ И ПРЕВРАЩАТЬСЯ ВО ВСЕ ВИДЫ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА, ТАК ЧТО ТЕОРЕТИЧЕСКИ ЭТО ВОЗМОЖНО. ОДНАКО ЕСЛИ ГОВОРИТЬ О ТЕХНИКЕ УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛЕНИЕМ КЛЕТОК ВНЕ ОРГАНИЗМА, ОНА ВСЕ ЕЩЕ ОЧЕНЬ ОГРАНИЧЕНА.

ТЕМ БОЛЕЕ ЧТО СОЗДАНИЕ ОРГАНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ СТРУКТУРОЙ, ИЗ IPS-КЛЕТОК – ЭТО ДЕЛО БУДУЩЕГО. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ ПОХОЖЕ, ЧТО КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЛИ «ЛИСТОВ» ИЗ НИХ БУДЕТ ВОЗМОЖНО УЖЕ ДОСТАТОЧНО СКОРО. НАПРИМЕР, ХОРОШО ПРОАВАНУЛИСЬ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК, КЛЕТОК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ, МЫОКАРДА, КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СЕКРЕТИРУЮЩИХ ИНСУЛИН, ХРЯЩЕЙ, ГЕПАТОЦИТОВ И ПР.



ЕСТЬ НАДЕЖДА!



IPS-КЛЕТКИ МОГУТ ПРИМЕНЯТЬСЯ И НЕ ТОЛЬКО КАК МАТЕРИАЛ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. НАПРИМЕР, КАРАЦИОМИОЦИТЫ ПОЛУЧАЮТ ИЗ IPS-КЛЕТОК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ИЛИ ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ (рис. 10.5).



О, ОНИ УЖЕ ИГРАЮТ ТАКУЮ ВАЖНУЮ РОЛЬ!

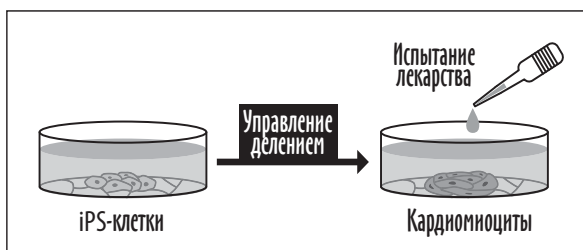


Рис. 10.5. Разработка нового лекарственного препарата с использованием iPS-клеток



ЕСТЬ И ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ! ЭТО ИССЛЕДОВАНИЯ, МОДЕЛИРУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ. СНАЧАЛА IPS-КЛЕТКИ ПОЛУЧАЮТ ОТ ПАЦИЕНТА, А ЗАТЕМ ИЗ КЛЕТОК IPS СОЗДАЮТ ТКАНИ И ВОСПРОИЗВОДАЮТ СОСТОЯНИЕ БОЛЕЗНИ.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПРОЧЕЕ ПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ УСПЕШНО ВОСПРОИЗВОДАЮТСЯ ТАКИМ МЕТОДОМ.

ДАННЫЙ МЕТОД ПОЛЕЗЕН ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

10.6. ИДЕЯ БАНКА IPS-КЛЕТОК ОСНОВАНА НА ПРАВИЛАХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ



ПОСКОЛЬКУ СТАЛО ВОЗМОЖНЫМ СОЗДАВАТЬ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТЕВЛОВЫЕ КЛЕТКИ ИЗ СОБСТВЕННЫХ КЛЕТОК, МОЖНО БЫТЬ СПОКОЙНЫМ НАСЧЕТ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ, ДА?



РЕАЛЬНОСТЬ НЕ НАСТОЛЬКО РАДУЖНА.

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МЕДИЦИНЫ НЕВОЗМОЖНО СОЗДАТЬ IPS-КЛЕТКИ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА.



ПОЧЕМУ ЖЕ?



НАПРИМЕР, ПРИ ЛЕЧЕНИИ, ТРЕБУЮЩЕМ СРОЧНОСТИ, ТАКОМ КАК ОЖОГ И ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА, НЕДОСТАТОЧНО ВРЕМЕНИ, ЧТОБЫ ПОДГОТОВИТЬ IPS-КЛЕТКИ САМОГО ПАЦИЕНТА. ТАКЖЕ СУЩЕСТВУЕТ ВОПРОС ЗАТРАТ. ЕСЛИ ДЕЛАТЬ СОБСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА, МЕДИЦИНСКИЕ РАСХОДЫ НЕИМОВЕРНО ВОЗРАСТУТ, И ЭТО СТАНЕТ СЕРЬЕЗНОЙ ПРОБЛЕМОЙ.



И ЧТО ЖЕ ТОГДА ДЕЛАТЬ?



СЕЙЧАС ПРОДОЛЖАЕТСЯ РАЗГОВОР О ЗАБЛАГОВРЕМЕННОЙ ПОДГОТОВКЕ IPS-КЛЕТОК РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ НЛА, С ПОСЛЕДУЮЩИМ ФОРМИРОВАНИЕМ БАНКОВ.



ПОГОДИТЕ. ТИП НЛА ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ЧЕЛОВЕКА К ЧЕЛОВЕКУ.

СОВПАДЕНИЯ БЫВАЮТ С ОДНИМ НА ТЫСЯЧУ, А ТО И НА ДЕСЯТКИ ТЫСЯЧ? БУДЕТ ПОДГОТОВЛЕНО ТАК МНОГО ВИДОВ?



ДА, ЭТО ХОРОШЕЕ ЗАМЕЧАНИЕ.

ВСПОМНИТЕ ЗАКОН ТРАНСПЛАНТАЦИИ. ТРАНСПЛАНТАТ ОТ «А/А» ПРИЖИВАЛСЯ У «А/В», ТАК?

ИЗ КЛЕТОК ЛЮДЕЙ С ОДИНАКОВЫМ НАБОРОМ РАЗНОИМЕННЫХ ГЕНОВ СОЗДАЮТ IPS-КЛЕТКИ. ТОГДА ИХ МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ И ДЛЯ ТЕХ ПАЦИЕНТОВ, У КОГО НАБОР СОСТОИТ ИЗ ОДИНОИМЕННЫХ ГЕНОВ.



ПОНЯТНО. ДЕЙСТВИТЕЛЬНО, ЭТО ТАК.

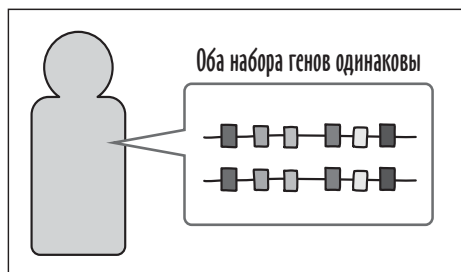


Рис. 10.6. Гомогенный гаплотип HLA



КСТАТИ, НАБОР ИЗ ОДИНАКОВЫХ ГЕНОВ НАЗЫВАЕТСЯ ГАПЛОТИПОМ. К ТОМУ ЖЕ СОВПАДЕНИЕ ОБОИХ ГЕНОВ НАЗЫВАЕТСЯ ГОМОГЕННОСТЬЮ. ПОЭТОМУ ДЛЯ ОДИНАКОВЫХ ГЕНОВ ТАКЖЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ФОРМУЛИРОВКА «ГОМОГЕННЫЙ ГАПЛОТИП HLA» (рис. 10.6).

В СЛУЧАЕ С ЯПОНЦАМИ, ЕСЛИ ПОДГОТОВИТЬ ОКОЛО 140 ВИДОВ iPS-КЛЕТОК ТАКОГО ТИПА, ЭТО ПОКРОЕТ 80% ПОТРЕБНОСТИ.

ПОСКОЛЬКУ КОЛИЧЕСТВО НЕ ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ И ДО БАНКА НЕ ДО-ТЯГИВАЕТ, ТО ПРОФЕССОР ЯМАНАКА НАЗЫВАЕТ ЕГО iPS-СТОКОМ.



ПОНЯТНО, ЭТО ХОРОШАЯ ИДЕЯ!



НО ВЕДЬ ПРЕИМУЩЕСТВО iPS-КЛЕТОК ЗАКЛЮЧАЛОСЬ В ТОМ, ЧТО ОНИ ПОЛУЧАЮТСЯ ИЗ СОБСТВЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. А В ИТОГЕ ПОЛУЧАЕТСЯ, ЧТО ЭТО ВСЕ РАВНО КЛЕТКИ ДРУГОГО ЧЕЛОВЕКА, НЕ ТАК ЛИ? ДАЖЕ ЕСЛИ HLA СОВПАДАЕТ, МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ НЕ СОВПАДУТ, РАЗВЕ НЕ БУДУТ ТАКИЕ КЛЕТКИ ОТТОРГНУТЫ?



ПРАВИЛЬНО. ВОЗМОЖНО, ПОТРЕБУЕТСЯ ПРОДОЛЖАТЬ УПОТРЕБЛЯТЬ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ. ОДНАКО ЕСТЬ ВЕРОЯТНОСТЬ, ЧТО В СКОРОМ ВРЕМЕНИ БУДЕТ РАЗРАБОТАН ЛУЧШИЙ МЕТОД ИММУНОСУПРЕССИИ.

В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ НАСТУПАЕТ ЭРА iPS-КЛЕТОК, И ИММУНОЛОГИЯ СТАНОВИТСЯ ВСЕ БОЛЕЕ ВАЖНОЙ НАУКОЙ.



ИММУНОЛОГИЯ ВАЖНА В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ НАУКИ, ОКАЗЫВАЕТСЯ!

НА ЭТОМ И
ЗАКОНЧИЛИСЬ ВСЕ
НАШИ ЛЕКЦИИ!

ТАК-КУН* БУДЕТ ПРО-
ДОЛЖАТЬ ЗДЕСЬ ИС-
СЛЕДОВАНИЯ.
А ВОТ ДЛЯ МЕНЯ ЭТО
ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ПО-
СЛЕДНЯЯ ЛЕКЦИЯ...

* Уменьшительно-ласкательное от полного
имени Тадабито. – Прим. перев.

ВЫ ХОРОШО
ПОТУДИЛИСЬ!

ВСЕ, ЧТО ИМЕЕТ НАЧАЛО,
ИМЕЕТ И КОНЕЦ.
СУДУНАМИ, ТЫ ПОСЛЕ
ОКОНЧАНИЯ УНИВЕРСИ-
ТЕТА БУДЕШЬ СТРОИТЬ
КАРЬЕРУ НАУЧНОГО
ЖУРНАЛИСТА, ВЕРНО?

ЕСЛИ БУДУТ
ВОПРОСЫ КАСАЕ-
МО ИММУНОЛОГИИ,
МОЖЕШЬ ПРИХОДИТЬ
В ЛАБОРАТОРИЮ В
ЛЮБОЕ ВРЕМЯ.

ТЫ ВРОДЕ СМОГЛА
НАЙТИ ОБЩИЙ ЯЗЫК И С
НАШИМИ ПОМЕШАННЫМИ
НА ИММУНОЛОГИИ МУЖ-
ЧИНАМИ.

ДА!
ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРИДУ,
И НЕ РАЗ!

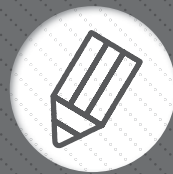
ТАК, НА СЛЕДУЮЩЕЙ НЕ-
ДЕЛЕ БУДЕТ ЗАЩИТА.
БУДУ ПРИСУТСТВОВА-
ТЬ Я, ВСЕ СОТРУДНИ-
КИ КАФЕДРЫ И ВСЕ
АСПИРАНТЫ.

ЭХ...
ЭТО ВСЕ ЕЩЕ
ЖДЕТ НАС.

ОЙ...
КАК ЖЕ Я
ВОЛНУЮСЬ...

НЕ ГОВОРИ ТАК.
А ТО ДАЖЕ
Я НАЧИНАЮ
ВОЛНОВАТЬСЯ.

ВОЛНЕНИЕ – ЭТО
НЕ СТРАШНО.
ЖЕЛАЮ
УДАЧИ!



❖ Краткое описание иммунного ответа на трансплантацию

Давайте рассмотрим, почему происходит отторжение, если МНС не совпадает. Естественно, что иммунная система отвергает молекулы белка, которые не существуют в собственном организме. Работает основной механизм иммунной реакции. Белок МНС поглощается дендритными клетками, после чего проводится его презентация Т-лимфоцитам в виде пептидных цепей, и Т-лимфоциты, способные к реакции, активируются. В иммунологии других людей, относящихся к тому же виду, обозначают термином «алло-», эта реакция называется непрямым распознаванием аллогенных антигенов молекулы МНС. Таким образом, сначала работает клеточный иммунитет, а в дальнейшем система начинает задействовать и гуморальный иммунитет.

Однако существует и другой тип иммунной реакции. При такой реакции Т-лимфоциты реципиента активируются непосредственно при контакте с молекулами МНС, которые появляются на поверхности клеток трансплантата и являются отличными от тех молекул, что выпускают собственные клетки реципиента. Считается, что приблизительно 10% Т-лимфоцитов демонстрируют способность к этой реакции. Эта реакция называется прямым распознаванием аллогенных антигенов молекулы МНС. Такие Т-лимфоциты называются аллореактивными Т-лимфоцитами (рис. 10.7). Эта реакция протекает довольно быстро и активно.

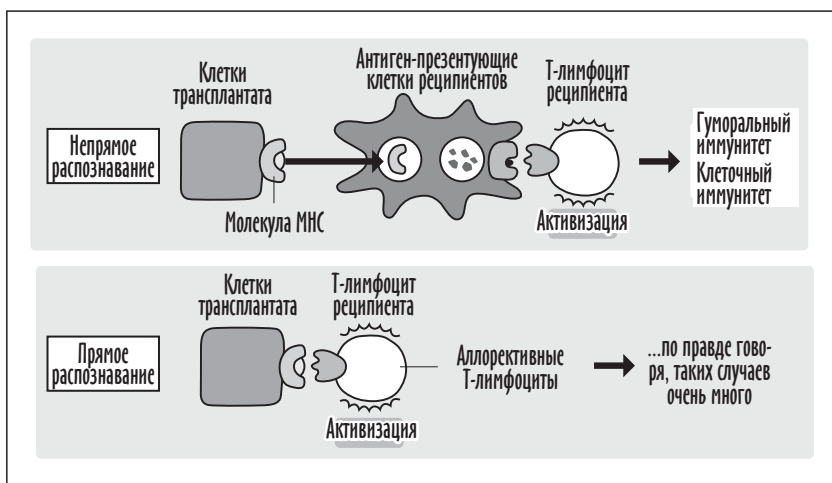


Рис. 10.7. Непрямое распознавание и прямое распознавание аллогенных антигенов молекулы МНС

❖ Проблемы индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Исследования iPS-клеток открыли огромный потенциал для будущего регенеративной медицины, но проблемы тоже существуют. Во-первых, сами клетки iPS обладают свойствами, сходными с раком, и необходимо следить за тем, чтобы iPS-клетки не оставались в индуцированных тканях.

Во-вторых, хотя проблема, характерная для ES-клеток, в которых применялись оплодотворенные яйцеклетки, была разрешена, по-прежнему существуют иные этические проблемы. Например, при получении ткани из iPS-клеток иногда можно создать структуру, которая напоминает эмбрионидное тело (которое с некоторых точек зрения обладает признаками жизни). Кроме того, ведутся исследования по индукции дифференцировки сперматозоидов и яйцеклеток из клеток iPS, и при использовании этой технологии становится возможно производство спермы из женских клеток.

❖ Применение метода клеток iPS для иммунотерапии рака

Итак, давайте рассмотрим исследование, на котором сейчас сосредоточена лаборатория автора книги.

1) Ограничения существующей в настоящее время иммунотерапии

Прошу вспомнить тему главы 8 о противоопухолевом иммунитете. У больных раком Т-киллеры активируются и увеличиваются в количестве. Однако многие из этих клеток входят в состояние анергии. Иммунотерапия рака в настоящее время использует методы стимулирования немногих оставшихся активированными Т-киллеров при помощи вакцинации, либо стимуляции размножения этих клеток вне организма с последующим их возвратом путем инъекций. Такие усиленные Т-киллеры обладают некоторым эффектом, но продолжительность жизни активированных Т-лимфоцитов в основном коротка, поэтому противоопухолевый эффект сохраняется на недолгое время (рис. 10.8).

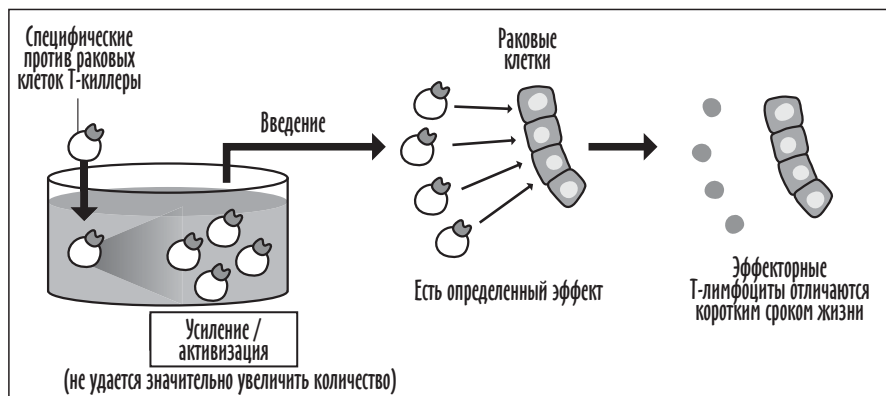


Рис. 10.8. Существующая в настоящее время терапия иммунными клетками (эффективная, но имеющая ограничения)

2) Применение клеток iPS: создание iPS-клеток из лимфоцитов!

Поэтому возникла идея применения технологии создания клеток iPS. Сначала необходимо получить Т-киллеры, антиген-специфичные по отношению к раку, а затем создать iPS-клетки. Как мы изучали в главе 5, гены Т-клеточных рецепторов образуются путем рекомбинации. Следовательно, гены рекомбинированного Т-клеточного рецептора будут наследоваться в этих iPS-клетках.

После того как из этих iPS-клеток снова получают Т-киллеры, все они обладают Т-клеточными рецепторами, которые могут распознавать один и тот же антиген рака. Другими словами, все созданные Т-лимфоциты становятся Т-лимфоцитами, которые могут атаковать рак. Более того, становится возможным создать сколько угодно молодых и жизнеспособных клеток.

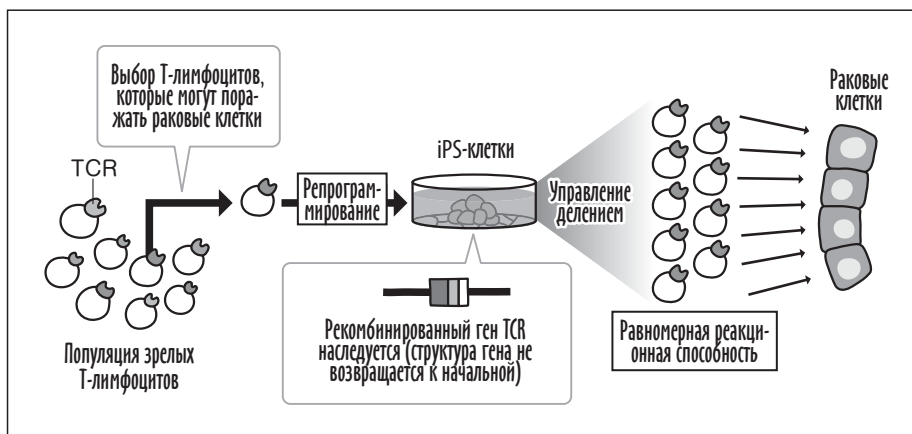


Рис. 10.9. Концептуальная схема выращивания Т-лимфоцитов, специфичных к антигену рака, по технологии клеток iPS

3) Успешная амплификация Т-лимфоцитов, специфичных к антигену рака конкретного человека

Моя исследовательская группа в 2013 году успешно выпустила клетки iPS из Т-киллеров, которые могут реагировать на антигены рака человека, а также преуспела в создании большого количества Т-киллеров, которые могут реагировать на один и тот же антиген рака, из этих iPS-клеток (рис. 10.10). Мы считаем, что развитие этих исследований приведет к открытию инновационного лекарства от рака.

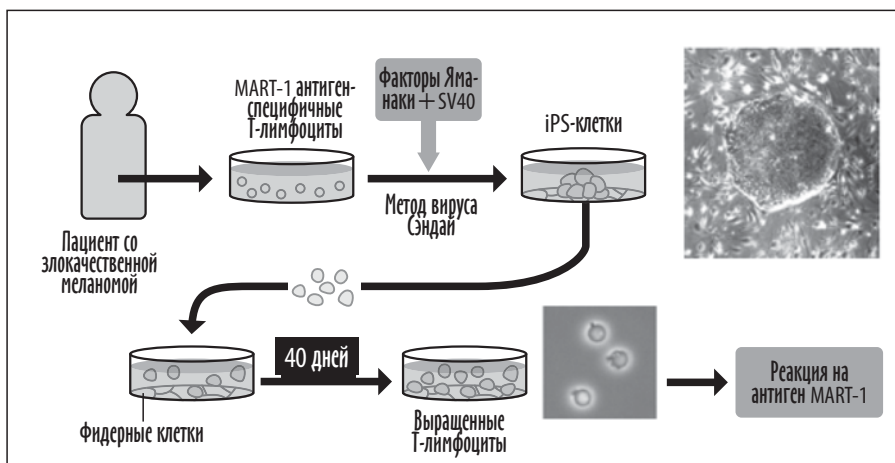
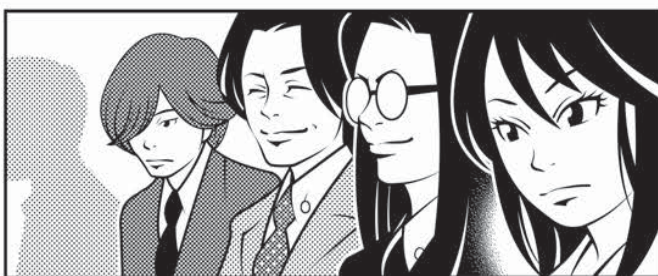
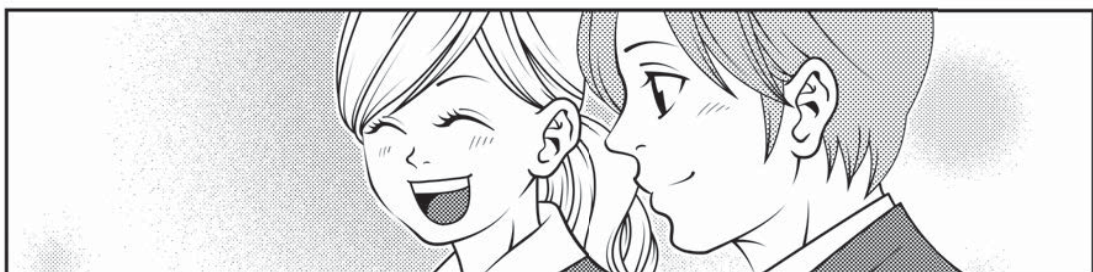
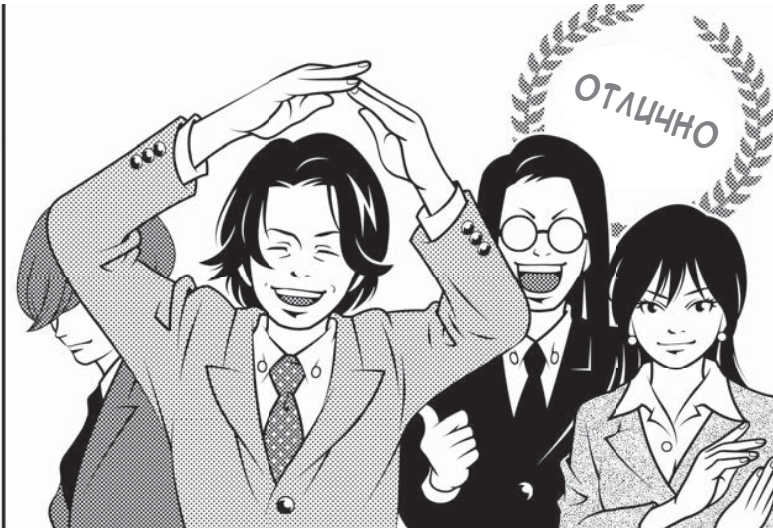
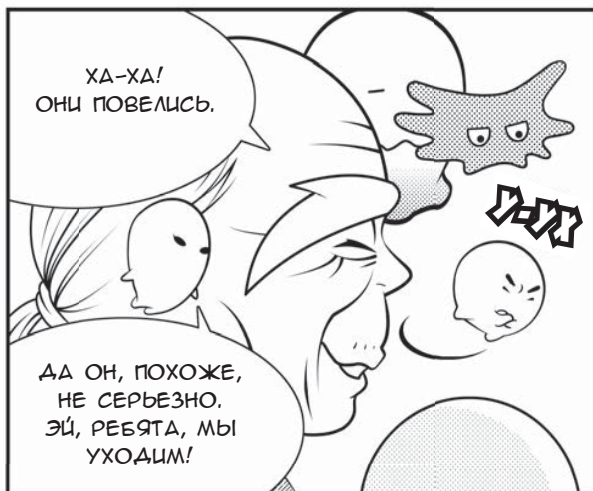


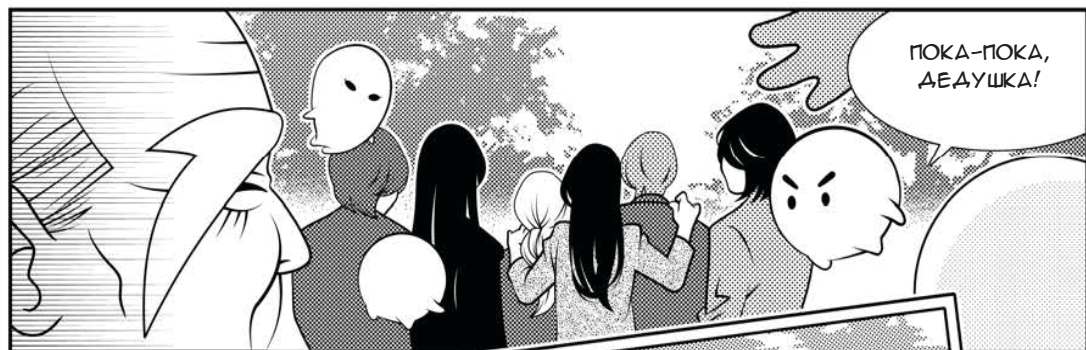
Рис. 10.10. Процесс получения клеток iPS из Т-лимфоцитов, реагирующих на раковые антигены, и создания Т-киллеров (Cell Stem Cell, 12: 31, 2013)

ЭПИЛОГ









КОНЕЦ

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Эти клетки развиваются в тимусе из клеток-предшественниц, поступивших в тимус из костного мозга. Затем они попадают в кровь и дифференцируются на различные клетки, указанные ниже. Они играют различные роли в иммунной системе — клетки, которые убивают клетки, зараженные патогенами или бактериями, содействуют работе фагоцитов и В-клеток.



Устранение аутореактивных Т-лимфоцитов — негативный отбор	111
Т-лимфоциты, которые получили стимул достаточной силы, устраняются путем позитивного отбора	114
Устранение Т-лимфоцитов, не реагирующих на стимулирование — смерть из-за пренебрежения	116
Приведение в состояние анергии в стабильном состоянии (нейтрализация Т-лимфоцитов)	121



Т-киллеры	
Убивают инфицированные клетки	17
Клеточный иммунитет	80
Т-киллеры убивают инфицированные клетки по антиген-специфическому принципу	90
Разветвление Т-хелперов и Т-киллеров	131
Сотрудничество между Т-киллерами и НК-клетками	133
Метод убийства клеток клетками киллерной группы	134
«Почему не работают как механизм иммунного наблюдения?»	199



Т-хелперы	
Активация В-лимфоцитов, которые приняли антигены от Т-хелперов	88
Активация макрофагов при помощи антигенов Т-хелперов	89
Разветвление Т-хелперов и Т-киллеров	131
Механизм созревания аффинности антител	155
Разделение труда Т-хелперов	171



Регуляторные Т-лимфоциты	
«Чтобы избежать путаницы с Т-клетками-супрессорами, их называют регуляторными»	123
Механизм контроля регуляторными Т-лимфоцитами	125

НК-КЛЕТКИ

Производятся в костном мозге и выходят в кровь. Убивают инфицированные клетки и раковые клетки.



НК-клетки	
Клетки, которые убивают клетки	58
Сотрудничество между Т-киллерами и НК-клетками	133
Метод убийства клеток клетками киллерной группы	134
Недавно обнаруженные врожденные лимфоидные клетки	184

В-ЛИМФОЦИТЫ

Созревают в костном мозге и попадают в кровь. Стимулируются Т-клетками и производят антитела. Антитела нейтрализуют патогены, токсины и т. п.



В-лимфоциты

Атака с помощью антител.....	17
Выпущенный В-клеточный рецептор становится антителом	38
Гуморальный иммунитет	80
В-клетки захватывают антиген, соединенный с В-клеточным рецептором (антителом)	86
Переход аутореактивных В-лимфоцитов в состояние анергии	122
Механизм созревания аффинности антител	155

ФАГОЦИТЫ

Клетки, поджидающие в коже или слизистой оболочке, поедающие и переваривающие инородные тела и мертвые клетки организма. Дендритные клетки играют важную роль в презентации антигенов Т-лимфоцитам после фагоцитоза. Нейтрофилы (стр. 16) также относятся к фагоцитарным клеткам.



Макрофаги

Съедают патогены	17
Фагоцитарные рецепторы (молекулы, определяющие вкус)	56
Молекулы, которые способствуют фагоцитозу (молекулы-приправы)	57
Клеточный иммунитет	80
Макрофаги переходят на сторону рака.....	201



Дендритные клетки

Дендритные клетки поджидают в эпителии и слизистых оболочках.....	65
Дендритные клетки мигрируют в лимфатический узел после обнаружения безвредных организмов	65
Дендритные клетки определяют, нужно ли запускать реакцию иммунного ответа ...	66
Дендритные клетки активируют Т-хелперов	85
Руководство приобретенным иммунитетом при обнаружении патогена.....	120
Механизм созревания аффинности	153

ДРУГИЕ КЛЕТКИ (СОБСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ)

стр. 58, 59, 80



стр. 217, 218



стр. 195, 201



стр. 111, 114, 116



АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

#

$\alpha\beta$ T-клетки 128, 188
 $\alpha\beta$ T-клеточный рецептор 128
 $\gamma\delta$ T-клетки 128, 188
 $\gamma\delta$ T-клеточный рецептор 128
 β -цепь TCR 128

A

AID 159

B

B-лимфоциты 16
B-клеточный рецептор 38

C

C3-конвертаза 74
CAR 205
CD1d 188
CD20 206
CD3 130, 205
CD4 130
CD8 130
CD80 98, 200
CD86 98, 200
с-Мус 243
CTLA-4 200
C-реактивный белок 57

E

ES-клетки 240

F

FAS 134
FASL 134
Fc ϵ RI 218

H

HLA 186, 239
HLA-A 186
HLA-B 186
HLA-C 186
HLA-DP 186
HLA-DQ 186
HLA-DR 186

I

IFN 75
IFN α 75
IFN β 75
IFN γ 75, 182
Ig 126
IgA 146
IgE 146
IgG 146
IgM 146
IL-10 126
IL-12 182
IL-17 177
IL-2 182
IL-21 183
IL-4 182
IL-6 182
ILC1 184
ILC2 184
ILC3 184
iPS-клетки 243
iTreg-клетки 179

K

Klf4 243

L

LPS 61
Lti 184

M

MHC-рестрикция 115

N

NALP3 63
NK-клетка 58, 132
NKT-клетка 188
NLR 62
NOD-подобный рецептор 62
nTreg-клетка 179

O

Ost3/4 243

P

PD-1 200

PD-L1 200

R

Rag1 128

Rag2 128

Rig-I-подобные рецепторы (RLR) 62

S

SLE 225

Sox2 243

SPF 48

T

Tfh-клетка 177

TGF- β 126, 182

Th17-клетка 176

Th1-клетка 172

Th2-клетка 174

TLR 60

TLR4 61

V

VLR 76

VLR-A 76

VLR-B 76

Z

Zap70 130

A

адаптивная иммунная клеточная терапия 204

адаптивный иммунитет 14

адъювант 51

Акира Сидзуо 60

аллергическая реакция первого типа 229

аллергическая реакция второго типа 29

аллергическая реакция третьего типа 229

аллергическая реакция четвертого типа 229

аллергия 211, 214, 216

аллогенный антиген молекулы MHC 248

аллореактивный Т-лимфоцит 248

анафилактическая реакция 230

анафилактический шок 230

анергия 121

антиген 11, 30, 44

антиген-антитело 226

антигенная специфичность 30, 37

антигенспецифичная активация 84

антигенспецифическая терапия 203

антигенпрезентирующие клетки 94

антигенный рецептор 30

антитело 17, 39, 45

антитела к ДНК 226

апоптоз 134

атопический дерматит 216

аутоантиген 34

аутоиммунное заболевание 211, 214

аутоотолерантность 33, 104

аффинность 148

B

базедова болезнь 226

базовая миелоидная модель 132

бактерии 165

банк iPS-клеток 245

белая пульпа селезенки 157

болезнь Грейвса 226

болезнь Крона 232

болезнь Хасимото 231

бронхиальная астма 216

B

вакцина 189

вариабельная область 146

вариабельный лимфоцитарный рецептор (VLR) 76

вилочковая железа 19

вирус 165

внутриклеточный рецептор 54

врожденные лимфоидные клетки первого типа 184

врожденный иммунитет 14, 22, 52

вторичные лимфоидные органы 20

входящие лимфатические сосуды 144

выходящие лимфатические сосуды 144

G

гаплотип 246

гаптен 97

гемолитические стрептококки 223

гемопэтические стволовые клетки 19, 131

герминативный (зародышевый) центр 149

гипотеза о гигиене 230

гипертериоз 226

голые мыши 197

гомогенный гаплотип HLA 246

гормон щитовидной железы 226

гранзимы 134

грибки 165
гуморальный иммунитет 80

А

ДАМП 63
деление 19
дендритные клетки 64
Джон Гердон 241
дистресс-ассоциированные молекулярные
паттерны 63
Долли 241
донор 236
древовидная диаграмма иммунной системы 75

З

закон трансплантации 237
злокачественная меланома 204
злокачественная опухоль 195
зона В-лимфоцитов 144
зона Т-лимфоцитов 144

И

иммунитет 13
иммунитет кишечника 189
иммунная память 36, 37, 150
иммунная реакция первого типа 175
иммунная реакция второго типа 175
иммунные клетки 16
иммуноглобулин 129, 157
иммунодепрессанты 231
ингибирование молекулы-мишени 223
индуктор лимфоидной ткани
индуцированная регуляторная Т-клетка 179
интегрин 152
интерферон 75
Исидзака Кимисигэ 217

К

Кисимото Тадамицу 184
классическая модель 132
классический путь 74
клетки памяти 150
клетки-предшественницы 19
клетки-фидеры 101
клетки, индуцирующие лимфоидную ткань 184
клетка, производящая антитела 88
клеточный иммунитет 80
клон 31
клонально-селективная теория 46

клонированные животные 241
«Коктейль Яманака» 243
коллагеновые заболевания 227
комплемент 45, 55, 74
константная область 146
костный мозг 19
краевой синус 45
красная пульпа селезенки 157
кросс-презентация 94

Л

лектин 57
лектиновый путь 74
лейкоциты 16
лигандом FasL 134
лизосим 55
лимфа 138
лимфоцит 16, 143
лимфатический узел 19, 138
липосахариды 61

М

М-клетка 189
макрофаг 16
макрофаг М1 176
макрофаг М2 176
маннозосвязывающий лектин 74
мастоцит 173, 217
медуллярные эпителиальные клетки вилочковой
железы 113
мембранные рецепторы 54
метод введения специфического ТCR 206
механизм иммунного наблюдения 196
миастения 226, 227
минорные антигены 239
минорный антиген гистосовместимости 239
миозин 223
мозговое вещество тимуса 113
молекулы второго класса 93
молекулы первого класса 93
молекула МНС 40, 93
моноциты 16

Н

наивные клетки 85, 150
наивные Т-хелперы 171
наружная эндотелиальная вена 143
натуральные клетки 58, 132
негативный отбор 111
неспецифическая антигенная терапия 203

нейтрофил 16
нокаутная мышь 137
носитель 97

О

опсонин 45, 57, 147
опсонизация 45
органоспецифические аутоиммунные
заболевания 225
остеоартрит 227
очаговая алопеция 232

П

паразиты 165, 170
патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
(ПАМП) 44
паттерн-распознающий рецептор (ПРР) 44
первичный лимфоидный орган 20
перегруппировка генов 128
перестроение рецептора 117
периферическая толерантность 108
перфорин 134
пейерова бляшка 140, 189
пептид 41
пептидный антиген 93
пептидная вакцина против рака 204
питающие клетки 101
пищевая аллергия 216
плюрипотентные стволовые клетки 240
подагра 227
позитивный отбор 114
пребиотики 190
приобретенный иммунитет 14, 22, 43
природные антитела 160
прокариоты 166
противомикробные пептиды 55

Р

Ральф Стайнман 64
раковая клетка 194
реакция трансплантат против хозяина (ТПХ) 238
ревматические болезни 227
ревматоидный артрит 231
регенеративная медицина 240
регуляторные Т-лимфоциты 123
репертуар 31
репрограммирование 242
рецептор 25
рецепторы комплемента 74
реципиент 236

С

Сакагути Симон 123
саркоидоз 232
сахарный диабет первого типа 232
селезенка 19
системная красная волчанка 225
системные аутоиммунные заболевания 225
система комплемента 45
смена классов 146, 158
созревание аффинности 148
соматическая сверхмутация 148
со-рецептор 130
специфичность 27
сплайсинг 128
способ введения гена TCR 205
стероиды 231
суб-рецептор 130

Т

Т-киллер 17
Т-клетка супрессор 123
Т-клеточный рецептор 40
Т-лимфоцит 16
Т-хелперы 81
тимоциты 109
толл-подобный рецептор 60
Тонэгава Сусуму 106
трансплантат 236
трансплантационный иммунитет 236
тромбоцит 16
тяжелые цепи 146

У

увеличение количества клонов 31

Ф

фагоцитарная вакуоль 95
фагоцитарные рецепторы 56
фагоциты 17
феномен разнородности 27, 37, 104
фибронектин 152
фиколин 74
фолликулярные дендритные клетки 154
фолликулярный Т-хелпер 154, 177
фрагмент, определяющий антигенность 46
Фрэнк Макфарлейн Бернетт 46

Х

хемокин 151

химерный антигенный рецептор 205

Хирано Тосио 184

хозяин 236

Хондзё Тасуку 159

Ц

центральная толерантность 108

цитокины 60, 98

цитокиновая сеть 184

Ч

Чарльз Джейнуэй 71

человеческий лейкоцитарный антиген 186, 239

Э

экспресс-терапия индукции специфичной
пероральной толерантности 231

эмбриональные стволовые клетки 240

эпитоп 46

эпителиальные клетки мозгового слоя 109

эпителиальные клетки кортикального слоя 109

эритроциты 16

эукариоты 166

эфекторные клетки 85, 150

Я

Яманака Синъя 243

язвенный колит 232

Книги издательства «ДМК Пресс» можно заказать в торгово-издательском холдинге «Планета Альянс» наложенным платежом, выслав открытку или письмо по почтовому адресу: **115487, г. Москва, 2-й Нагатинский пр-д, д. 6А.**

При оформлении заказа следует указать адрес (полностью), по которому должны быть высланы книги; фамилию, имя и отчество получателя. Желательно также указать свой телефон и электронный адрес.

Эти книги вы можете заказать и в интернет-магазине: **www.aliants-kniga.ru.**

Оптовые закупки: тел. +7(499) 782-38-89

Электронный адрес: **books@aliants-kniga.ru.**

Кавамото Хироси (автор), Сиодзаки Синобу (художник)

Занимательная иммунология Манга

Главный редактор *Мовчан Д. А.*
dmkpress@gmail.com

Научный редактор *Сергеев Ю. О.*
Перевод *Несина А. И.*
Корректор *Синяева Г. И.*
Верстка *Паранская Н. В.*
Дизайн обложки *Мовчан А. Г.*

Формат 70×90¹/₁₆.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 21.93.

Тираж 500 экз.

Веб-сайт издательства: www.dmkpress.com

