

Позитивная селекция

Обучение в вузе строгого режима ступенчатое. Тимус разделен на две зоны: первый и второй курс (физически это строма и паренхима — разные отделы органа).

На первом курсе тимоциты должны пройти отбор на две специализации: Т-хелпера или Т-киллера. Т-киллер (убийца) будет вооружен рецептором CD8, который определяет комплекс МНС-1. Тот самый, с помощью которого гражданские выставляют на обыск образцы своей жизнедеятельности. Задача Т-киллера — шмонать документы клеток собственного организма. И если вы, исходя из названия «киллер», уже начали что-то подозревать — правильно делаете. Нерадивым гражданским от встречи с Т-киллером может не поздоровиться.

Т-хелпер (помощник) будет иметь на себе рецептор CD4, распознающий комплекс МНС-2. То есть он будет сотрудничать с военными. А именно: с клетками врожденного иммунитета. Т-хелпер призван копаться в образцах мусора, представленных фагоцитами, и выискивать в них следы нелегалов. В отличие от Т-киллера, Т-хелпер никого не убивает — его задачи важнее и масштабнее. Но не будем забегать вперед.

Юные тимоциты на первом курсе конструируют оба рецептора, то есть каждый из них готов стать либо киллером, либо хелпером. Но их рецепторы сначала должны пройти проверку качества. Очевидно, что Т-лимфоцит с «кривым» рецептором распознавания комплекса будет некомпетентным — он просто этот комплекс не найдет и не сможет выполнять возложенные функции.

Проверка качества проходит весьма любопытно: тимоцитам, которые сконструировали оба типа рецептора, дают возможность взаимодействовать с персоналом тимуса. Действие простое: студенты только и делают, что обнимаются с другими: и гражданскими, и военными. При этом они стараются распознать своими рецепторами их комплексы МНС. Если распознавание происходит успешно — тимоцит получает положительный сигнал. Если оба его рецептора негожие и не могут нащупать комплексы, то малыш не получает необходимых «поощряющих к выживанию» рукопожатий и, почувствовав себя одиноким и никому не нужным, запускает программу апоптоза.

Да, жаль. Но в мире, в котором одна ошибка может стоить жизни всего общества, некомпетентные сотрудники никому не нужны. Се ля ви.

Тимоциты, которые удачно поздоровались со множеством клеток, становятся либо хелперами, либо киллерами — выбор зависит, от какого из двух типов рецепторов они получили больше сигналов (рис. 74). Если тимоцит чаще пожимал руку военному с МНС-2 комплексом, он становится хелпером, если ему достались в основном обнимашки с гражданским МНС-1, принимайте будущего киллера.

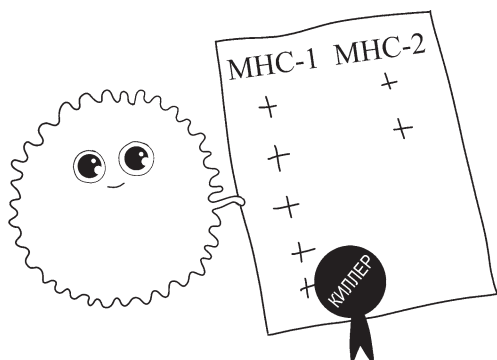


Рис. 74. «С кем поведешься, от того и наберешься» — по такому принципу тимоциты получают свою будущую Т-специализацию

Такой процесс отбора и специализации имеет свое название: позитивная селекция. Позитивная — значит положительная, а селекция — отбор. Почему позитивная? Потому что если поздоровался — то собрал плюсики и выжил. Если бы выживали те, кто НЕ поздоровался, то была бы негативная селекция. Логика такая.

Ну а после позитивной селекции выжившим юным хелперам и киллерам грозит еще более сложное испытание: они переходят на второй курс (в этом месте должен звучать демонический хохот).

Негативная селекция

Паренхима, где проходят обучение второкурсники, дополнительно отделяется слоем клеток-охранников, создавая дополнительный барьер на вход-выход. Охрану удваивают потому, что в паренхиме тимуса будут происходить крайне опасные для организма процессы.

На втором этапе обучения лимфоцитам предстоит конструирование их главного рецептора, в честь которого они, собственно, и получили название. Т-рецептор необходим клеткам, чтобы суметь определить вражеский антиген*. А так как клетки понятия не имеют, каким будет этот вражеский антиген (враги ведь постоянно мутируют!), — они должны быть готовы к любому варианту. А варианты стремятся к бесконечности...

И как тут быть? Объять бесконечность.

ДЛЯ ШИБКО ЛЮБОЗНАТЕЛЬНЫХ

Т-лимфоцит — вершина эволюции клеточного иммунитета. Механизм сборки Т-рецептора есть только у позвоночных. Считается, что эти преимущества впервые получили примитивные рыбы около 500 миллионов лет назад, когда в результате ретровирусной инфекции внедрились гены, кодирующие особые белки (рекомбиназы), ответственные за рекомбинацию (рандомную сборку) генов. То есть способность собирать Т-рецептор нашим предкам «подарили» вирусы. Да, опять паразиты. Как говорится, нет худа без добра.

Процесс конструирования Т-рецептора тимоцитом прост и одновременно сложен, как все гениальное. Это что-то вроде генерации случайного текста. Лимфоциты для создания Т-рецептора берут текст собственной ДНК, режут его на кусочки и склеивают обратно, но только в хаотичном порядке. При этом часть слов может и вовсе выброситься. На основе полученного фрагмента текста собирается белковая молекула: она и есть рабочая часть будущего Т-рецептора. В результате такой игры в комбинаторику получается примерно десять триллионов теоретически возможных вариантов рецепторов. Не бесконечность, но тоже ого-го.

Исходя из случайности процесса, Т-рецептор получается у каждого тимоцита не только индивидуальным, но и уникальным. У кого-то, условно, сложится «мамамылараму», у кого-то «рамумамамыла» или вообще «амумыламлара» (рис. 75).

* Этимологию термина «антиген» разберем немного позже, в данном случае это отрезок белковой молекулы, который выставляется на проверку.



Рис. 75. Тимокит собирает комбинацию для своего Т-рецептора

Но просто собрать «мамарамумыла» — это только половина дела. Следующая задача: проверить эту комбинацию на отсутствие совпадения со своими белками — то есть с теми последовательностями аминокислот, которые использует сам организм. Ведь если Т-клеточный рецептор отреагирует на свои белки, то иммунная армия начнет войну против собственных мирных жителей! И тогда уже никому несдобровать — ошибка может стоить жизни всему организму.

И тут возникает следующая сложность: как провести проверку Т-рецептора на отсутствие совпадения со своими, если клетки разных органов производят очень разные белки, с очень разными последовательностями текста, а органы эти разбросаны по всему государству? Например, белок инсулин производят клетки поджелудочной и больше никакие, иризин — клетки скелетных мышц, остеокальцин — костные клетки. Получается, чтобы познакомиться со всеми последовательностями белков собственного организма, нужно устроить кругосветное турне по всему телу? Но лимфоцитов выпускать из вуза строгого режима еще рано — среди них полно тех, кто может прицепиться к своим.

Для решения этой невыполнимой задачи в паренхиме тимуса имеются особые клетки-учителя, обязанностью которых является создание и показ всех возможных образцов белковых молекул, которые производятся в самых разных органах. То есть «педагоги» презентуют на

комплексах МНС-1 и МНС-2 образцы кератина кожи, инсулина клеток поджелудочной железы, гемоглобина эритроцитов и т. д. — они как будто справочные или живые музеи образцов. И эта способность производить буквально все белки, которые только можно, — невероятное свойство работников тимуса, которого нет ни у каких других клеток! Благодаря этому тимоциты могут сверить свои Т-рецепторы на профпригодность, даже не выходя из тимуса.

Чем же тут отличается негативная селекция от позитивной? На первом курсе задачей Т-лимфоцитов было соединиться с комплексом МНС и опознать его (те, кто смог «поздороваться», заработали плюсики и выжили). На втором курсе все с точностью наоборот — нужно получить не плюсы, а минусы. Если Т-рецептор студента совпадет с образцом, который представлен справочным «педагогом» тимуса, этот студент будет незамедлительно отчислен, читай — уничтожен (рис. 76). А у кого рецепторы НЕ совпадут — те выживут. Это и есть отрицательная селекция. Благодаря ей из Тимуса в норме не выходят работники паспортного контроля, которые могут устроить охоту на своих и запустить аутоиммунную агрессию.

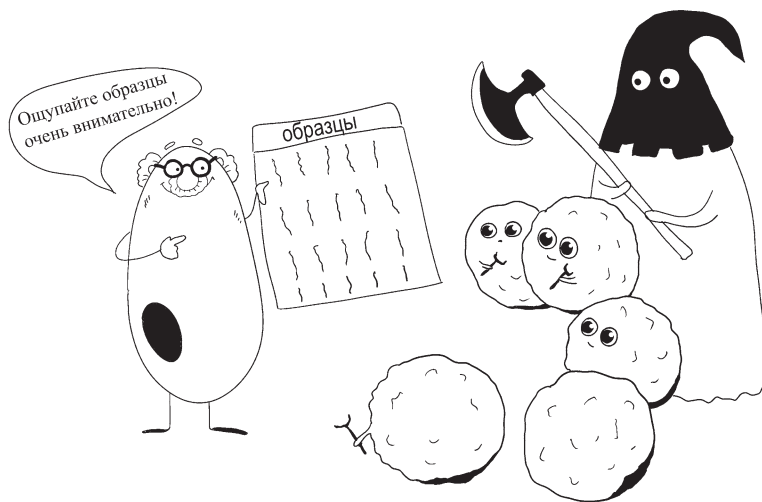


Рис. 76. Отрицательная селекция в действии: тимоциты, у которых рецепторы совпали с образцами, не выживут

Ну, а вход и выход из тимуса, как вы теперь понимаете, находятся под удвоенной охраной именно для того, чтобы не улизнули тимоциты с непроверенными Т-рецепторами.

Такое «обучение» заслуженно можно назвать варварским: по итогу позитивной и негативной селекций из тимуса выходит всего 2–5 % студентов. А остальные... остальные, скажем так: расформировываются. На запчасти [15].

Наивный Т-лимфоцит

Бравые выпускники тимуса изначально являются неактивированными клетками, потому что еще никогда не контактировали с чужеродным антигеном (они в тимусе только своих изучили). Называются такие клетки очень мило — наивные Т-лимфоциты (рис. 77).

Задачей каждого наивного Т-лимфоцита по выходу из тимуса будет всю жизнь искать подходящий к его Т-рецептору фрагмент. Если у него получилось «мамарамумила», то он, грубо говоря, будет искать МНС-комплекс, на котором будет представлен такой же антиген. И да: он может за всю жизнь не найти ничего похожего. Возможно, такая последовательность аминокислот не используется никем из живых существ, а может, не используется теми, кто лезет в организм на ПМЖ.

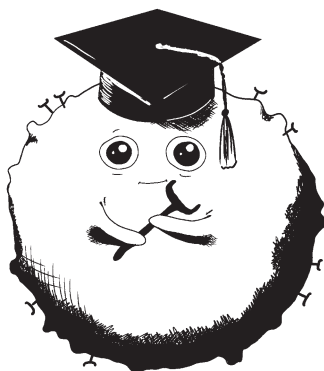


Рис. 77. На рисунке Т-лимфоцит держит один Т-рецептор, на самом деле после конструирования клетка производит десятки тысяч копий рецептора и размещает их на своей поверхности

И этот лимфоцит, как вы понимаете, пройдет мимо «рамумамамыла». Эта последовательность уже с его Т-рецептором не совпадает.

Т-хелперы, которые работают с военными, обыскивают как сидячих участковых (дендритные клетки), так и дежурных тканевых макрофагов. Тканевые макрофаги и сами, обвешавшись объедками, регулярно таскаются на паспортный контроль в ближайший штаб чистой воды (рис. 78).

Т-киллеры тоже не сидят сложа руки: они методично шмонают мирных жителей — просят предъявить документы или несанкционированные товары (рис. 79). Клетки послушно выставляют образцы из своих мастерских на «ощупывание».

Если в гражданина проник вирус и захватил его оборудование, то в образцах появятся отрезки белков домовника и выдадут его. А если сам гражданин встал на скользкую дорожку мутаций, тогда в нормальные образцы закрадутся ошибки (рис. 80).

Если сродство с персональным Т-рецептором не обнаружено, Т-лимфоцит переезжает в другой лимфатический узел. Таким образом ребята круглосуточно циркулируют по всему организму в поисках своего смысла жизни — персонального антигена.

Большая часть потрясающего разнообразия Т-рецепторов и, соответственно, Т-лимфоцитов никогда в жизни не понадобится. Однако именно это разнообразие является залогом того, что для каждой новой инфекции или опухоли найдется подходящий работник паспортного контроля.

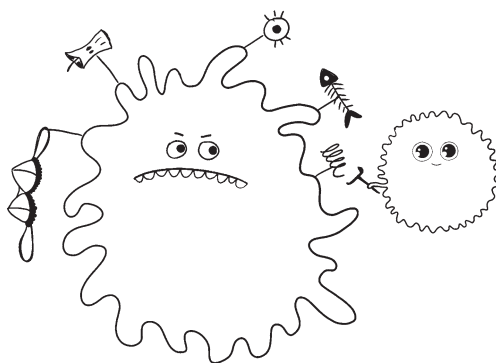


Рис. 78. Помогите Т-лимфоциту разобраться, что притащил на презентацию макрофаг

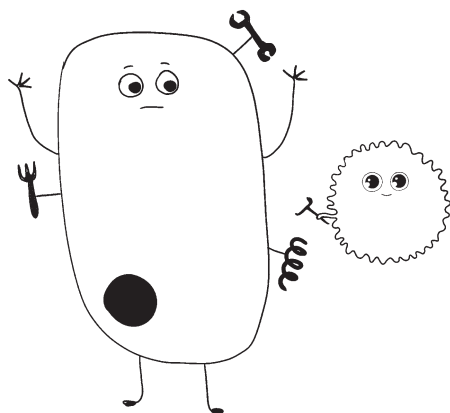


Рис. 79. Т-киллер за работой: ощупывает клетку — ищет, нет ли дефектных образцов

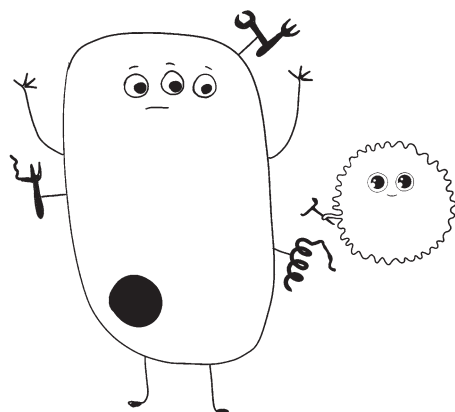


Рис. 80. Мутантная клетка выставляет образцы с ошибками

Штаб «Чистой воды»

Как уже было упомянуто, любой лимфатический узел — это штаб лимфоцитов. А функция лимфатической системы — дренаж и фильтрация засорившейся межклеточной жидкости с целью возврата ее

в кровеносную систему. Далее немного подробнее о том, как происходит этот важный процесс очистки.

Кровь, помимо форменных элементов (клеток и их производных), состоит из жидкости, которая называется плазма. В плазме растворены соли, белки, глюкоза, жирные кислоты, гормоны и сигнальные молекулы — все, что необходимо для жизнедеятельности или обмена информацией.

В капиллярах, где скорость движения кровотока сильно замедляется, плазма просачивается в ткани, насыщая их необходимыми продуктами. Вышедшая плазма медленно циркулирует в межклеточном пространстве, омывая клетки и соединительнотканые постройки. С помощью этой насыщенной жидкости граждане-клетки (даже те, которые находятся вдали от капилляров) получают все необходимое для жизнедеятельности. С плазмой приходят утренние газеты, приказы начальства, продукты питания, стройматериалы, ингредиенты для химии. Постепенно отдавая полезные вещества клеткам, межтканевая жидкость собирает отходы их жизнедеятельности (клетки выливают помой на улицу прямо из окон, как в Средневековье), а после все это добро собирается в ливневки — впитывается в лимфатические капилляры. Капилляры лимфатической системы, в отличие от кровеносных, слепозамкнутые (то есть у них есть окончания) и обладают сетчатой пористой структурой, похожей на губку: губка отлично впитывает жидкость. Насыщенная продуктами распада и жизнедеятельности межклеточная жидкость, впитавшаяся в лимфатические капилляры, называется лимфой.

Плазма крови практически стерильна, а лимфа полна всякой дряни. Это все необходимо отфильтровать, потому что далее лимфа должна вернуться обратно в кровоток, чтобы снова стать плазмой. Идеально чистая! Получается такой цикл: плазма — межклеточная жидкость — лимфа — плазма.

Фильтрация лимфы происходит в лимфатических узлах. В каждый такой узел обычно входит несколько приносящих лимфу труб, а выходит всего одна уносящая. И далее схема повторяется несколько раз, то есть жидкость проходит через множество лимфатических узлов-фильтров, прежде чем вернуться в кровь.

Сам лимфатический узел разделен на отделы. В веществе с пористой структурой (которое называется мозговым) обитают полчища дендритных макрофагов, которые, расправив свои густые сети псевдоподий, ловят мусор. Да, и тут клетки используются в качестве живого фильтра, как в селезенке (биотехнологии во всей своей красе!). Дендритные фильтраторы задерживают и процеживают мусор, а Т-хелперы, которые вертятся поблизости, только и успевают, что шмонать их комплексы МНС-2 на наличие антигенов. А тут еще и местные уборщики сползаются со всего района в лимфатический узел на презентацию: для проверки тканевых макрофагов есть отдельные зоны. В общем, в лимфатических узлах постоянно толпа и очереди.

ДЛЯ ШИБКО ЛЮБОЗНАТЕЛЬНЫХ

Множество лимфоцитов локализуется в лимфатических узлах, но они также обитают в специализированных лимфоидных тканях, таких как селезенка, подслизистые области желудочно-кишечного тракта и костный мозг. Лимфоидная ткань распределяется в организме так, чтобы предупредить распространение микроорганизмов или токсинов — больше всего лимфоидной ткани в тех местах организма, которые имеют повышенный контакт с чужими антигенами.

В общем, работы у наивных Т-лимфоцитов — хоть отбавляй. Круглосуточно обыскивай МНС-комплексы тысяч клеток, а потом переезжай в другой район и начинай заново. А ведь многие наивные крохи так и не найдут свой антиген за всю жизнь. Но что будет, если найдут?

Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит)

Если звезды сойдутся и Т-лимфоцит обнаружит подходящую своему рецептору комбинацию, он сразу перейдет из фазы наивности в фазу активности. Дальнейшие протоколы действий у Т-киллера и Т-хелпера различаются.

Наивный Т-киллер по сути является убийцей, который заранее имеет при себе фоторобот будущей жертвы. Если он встретит подходящий под его фоторобот объект, то немедленно активируется в свою боевую форму (рис. 81). Собственно, в заказного убийцу.

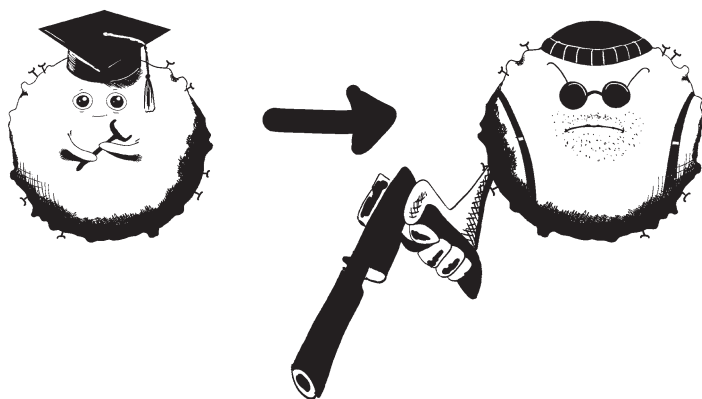


Рис. 81. Наивный Т-киллер «опознал» искомый объект — процесс его активации запущен

Задачей активированного киллера будет без шума и пыли уничтожить нерадивого гражданина, который подошел под его фото. Но сам наемник не справится: ликвидировать одного мутанта (или одну зараженную клетку) мало — их уже может быть сотни и тысячи! Целый мафиозный клан. Потому активированный убийца в первую очередь начинает активно делиться, создавая бригаду собственных копий. И каждый клон будет нести на себе копию его Т-рецептора, тот самый фоторобот, с помощью которого он будет различать свою цель. Задачей бригады убийц будет очистка организма от опасного гражданина и его «потомков». Они не успокоятся, пока не отыщут и не ликвидируют всех.

Т-киллер — безжалостный, но аккуратный убийца. Определив при помощи Т-рецептора, что перед ним его жертва, он вставляет в ее оболочку специальные белки перфорины, которые делают в провинившемся гражданине аккуратную дырочку (рис. 82). Через это отверстие Т-киллер впрыскивает гранзим и гранулизин: вещества, которые включают в клетке механизм самоуничтожения — уже знакомый нам апоптоз. Такой вот аккуратный выстрел с глушителем. Это еще один «насильный» вариант запуска программируемого суицида: провинившаяся клетка, не в силах сопротивляться, послушно пишет завещание и распадается на части, апоптотические тельца подбегают товарищи макрофаги. Чистая работа.

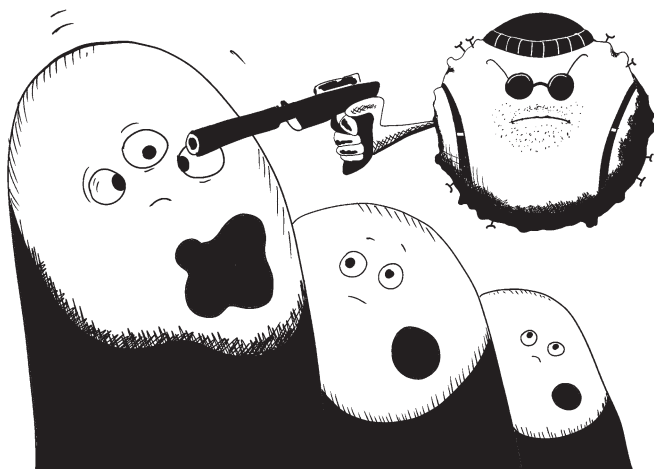


Рис. 82. Т-киллер обнаружил мутантную клетку

Но есть у такой ладной системы большой-большой косяк. А что, если клетка схитрит и перестанет выставлять на осмотр образцы своих белков? Не подумали об этом? А клетки иногда так делают. Без комплексов МНС-1 они буквально становятся невидимками и ускользают от надзора проверяющих документы Т-киллеров.

Как тут быть? В таком случае на подмогу приходят парни из отдела врожденного иммунитета, о которых мы еще не вспоминали. Да, в консервативном отделе тоже служат свои киллеры! Только если Т-киллер — это заказной убийца, тонко работающий по фото жертвы, то киллер из отдела врожденного иммунитета — это убийца прирожденный и, если он активируется, тупо мочит всех подозрительных граждан без разбору.

Клетка, кстати, так и называется: Natural killer. Что можно перевести как «естественный убийца».

Натуральный киллер

Подразделение врожденного иммунитета не так уж и слепо к зараженным или мутантным клеткам. В войсках ВИ несет свою службу

натуральный киллер. Натуральный — это его официальное название. Ну и призвание тоже.

Задача натурального киллера, как и Т-киллера, — выявлять зараженные или мутантные клетки. Но определять, где свой, где чужой, натуральный киллер не обучен. Он делает это гораздо более древним, грубым, но вполне себе действенным образом. Для натурального киллера поводом пробуровать в клетке дырку и наградить ее апоптозом служат не комплексы МНС-1, а... их отсутствие. Простенько и со вкусом.

Ну, к примеру... В клетке, которую оккупировал вирус, нарушается метаболизм. Что вполне логично — она зомби, ее фабрику по производству белков захватил другой организм и штампует на ее станках своих матрешек. Естественно количество белков, которые клетка производит сама для себя, уменьшается. Не забывайте, что комплекс МНС тоже состоит из белковых молекул, которые нужно постоянно обновлять — значит, и количество антигенпрезентирующих комплексов у зараженной клетки тоже может заметно поредеть. Банально по причине того, что фабричные станки гопстопнули.

Опухолевые клетки также в некоторых случаях уходят от надзора Т-лимфоцитов путем уменьшения комплексов МНС-1. Конечно, не намеренно: у них просто могут произойти мутации в генах, которые отвечают за процесс презентации. Например, белки самих комплексов станут настолько кривыми, что их никто не сможет распознать. А то, что клетки не смогли распознать, для них не существует.

Все это сбивает с толку образованного Т-киллера и делает его слепым. Но с натуральным киллером такой фокус не проходит, потому как тот работает от противного: его задача постоянно ощупывать клетки специальными рецепторами KIR именно на предмет «густоты» комплексов МНС-1. Если натуральный киллер находит их в достаточном количестве — это его успокаивает и погружает в благодушное неактивное состояние. Но как только МНС-1 редет и киллер перестает получать достаточное количество «успокаивающих» сигналов, он тут же выходит из себя.

Активированный (разозлившись?) натуральный киллер образует с подозрительной клеткой контакт. Образно — берет гражданина за воротник, снимает с предохранителя пушку и приставляет ствол к носу.

А еще он заодно делает выброс интерферона гамма, что является прямым приказом увеличить количество комплексов МНС. Возможно, таким образом киллер дает гражданам шанс исправиться: если вдруг произошла какая-то ошибка и клетка просто зазевалась, в ответ на интерферон она должна законопослушно увеличить количество комплексов. Тогда натуральный киллер отстанет от нее и передаст на рассмотрение профессионалам. Ну а если нет... Се ля ви.

! Также интерферон гамма, выброшенный натуральным киллером, дает приказ фагоцитам увеличить количество образцов съеденного — чтобы уж наверняка не пропустить ничего подозрительного.

Напомню, что в подразделение Воинов Адаптивного Иммуитета натуральный киллер попал случайно! Он не из отдела умников, а тусуется с полуграмотными макрофагами и гранулоцитами. Он университетов не кончал.

Т-хелпер

Т-хелперы — наиболее многочисленные Т-лимфоциты, они обычно составляют более 75 % всех Т-клеток. Не удивительно, что их так много, потому что без работы Т-хелперов остальная иммунная система остается парализованной. Наглядным примером является ВИЧ, который уничтожает Т-хелперов (об этом — в разделе «Игра в прятки. Персистенция» в главе 4). Выпадение звена этих крайне важных защитников оставляет организм уязвимым ко множеству инфекционных заболеваний, несмотря на наличие всех остальных типов войск. Чем же Т-хелперы так важны?

Представим, наш знакомый дворник макрофаг М2 много чего сегодня сожрал, украсил себя объедками и устало приполз на мусорную презентацию в лимфатический узел. Т-хелпер внимательно ощупает все вывешенные на нем антигены. Если его уникальный Т-рецептор не совпадает ни с каким из представленных к обыску фрагментов, сотрудник таможни с улыбкой скажет: «Все в порядке, товарищ фагоцит, проходите» — и направится к следующему, а этим макрофагом займется другой Т-хелпер.

Если же совпадение вдруг будет обнаружено, после активации Т-хелпер, так же как Т-киллер, начнет усиленно делиться и произведет маленькую армию себя самого. Но, как уже было сказано, эти клетки никого убивать не будут. Т-хелперы являются своеобразными «кураторами» иммунного ответа и синтезируют множество сигнальных молекул — лимфокинов, которые отдают приказы и переводят иммунные войска в состояние боевой готовности в зависимости от типа инфекции (рис. 83).

Молекулярные сигналы Т-хелпера могут активировать процессы воспаления, созвать иммунные клетки, переквалифицировать дворников М2 в боевую форму и даже передать информацию стволовым клеткам в костный мозг. Стволовые клетки, в свою очередь, отреагируют на сигналы активированных Т-хелперов и произведут новые клоны иммунных защитников. Причем именно тех типов, в которых, по мнению Т-хелперов, в данный момент нуждается организм.

Все это очень важные задачи.

Но главная и основная цель активированных Т-хелперов все же не в этом. А в том, чтобы **наладить посредничество** отдела Адаптивного Иммуитета с отделом Врожденного Иммуитета: подключить и натравить армию фагоцитов и гранулоцитов на обнаруженного врага. Но как это сделать, если все тамошние бойцы слепы к обнаруженному антигену?



Рис. 83. Т-хелпер приказывает иммунным войскам прийти в состояние боевой готовности

Антитело

Эффектное название, правда? Антитело. Как антиматерия. Все слышали, все знают, что антитела играют важную роль в иммунитете, но откуда они, эти антитела, берутся, как работают — понимают немногие. Ну, для того мы, собственно, здесь: чтобы разобраться.

Антитело — это не клетка, не живой организм. Это сложный белок Y-образной формы, похожий слегка на рогатку (рис. 84). Основа (ручка) этой молекулярной рогатки бывает всего пяти типов (это очень важно, постарайтесь не потерять из виду). А вот «рожки» — всегда уникальны и их может быть бесконечное количество вариаций. Концы рожек «заточены» под определенную молекулярную последовательность, как и Т-рецептор Т-лимфоцита. И эти «рожки» способны к этой молекулярной последовательности прикрепиться.

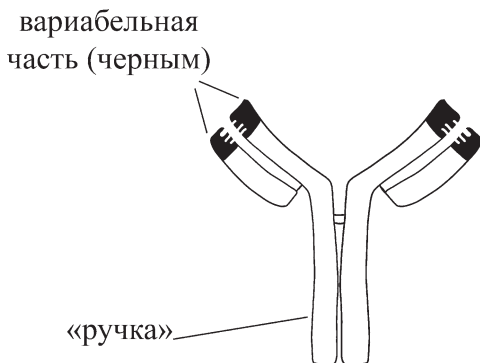


Рис. 84. Схематичное изображение антитела

И что? И все.

Вы ждете, что антитело еще что-то сделает? Ну, там, каким-то образом пришибет обладателя злосчастной комбинации — вируса или бактерию? Не-а. Максимум, что антитела могут в этом плане, так это обезвредить вражину, залепив ему жизненно важные структуры (рис. 85).

Такая тактика, конечно, тоже используется, но главная цель антител все же не в этом. А в чем?