

МАРИЯ КОНДРАТОВА



НЕВИДИМЫЙ СТРАЖ

Как иммунитет защищает нас
от внешних и внутренних угроз

АНО
АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

Мария Кондратова

**Невидимый страж. Как
иммунитет защищает нас от
внешних и внутренних угроз**

«Альпина Диджитал»

2022

Кондратова М.

Невидимый страж. Как иммунитет защищает нас от внешних и внутренних угроз / М. Кондратова — «Альпина Диджитал», 2022

ISBN 978-5-00-139799-1

Многим людям, приступавшим к изучению иммунологии, эта наука показалась запутанной и скучной, но только не автору этой книги – молекулярному биологу Марии Кондратовой, которая берется показать, что на самом деле эта область знаний увлекательна и непредсказуема, как хорошее полицейское кино: с погонями, взрывами и поиском преступников. Используя образы и метафоры самого динамичного жанра, но не жертвуя при этом научной точностью, автор превращает рассказ о защитных силах нашего организма в захватывающий экшен. «В предыдущей главе было сказано, что апоптоз является примером естественной запрограммированной гибели клетки и регулируется внутренними сигналами о ее старении. Однако в определенных случаях он запускается не только внутренними, но и внешними сигналами. Такую клеточную смерть уже трудно назвать добровольной. Скорее, она похожа на ситуацию, когда честные полицейские предлагают товарищу, запятнавшему себя предательством, «очистить ряды» самым радикальным способом – пустив себе пулю в лоб. В Уголовном кодексе это называется доведением до самоубийства, в клеточном мире – рецептор-зависимым сигнальным путем апоптоза». Награды и премии Вошла в длинный список XV сезона премии Дмитрия Зимина (внесен в реестр иностранных агентов) «Просветитель». Из книги Марии Кондратовой читатель узнает о том, как устроен иммунитет и почему он может быть не только защитником, но и опасным врагом, разрушающим организм, и познакомится с передовыми медицинскими технологиями (лекарствами и вакцинами), с помощью которых современная наука борется с ковидом, раком, СПИДом и другими опасными заболеваниями. «До сих пор мы говорили лишь об одной роли цитокинов – их участии в активации иммунных клеток и иммунного ответа. Но в войне

с микробами, как и в любой другой, важно не только быстро начать, но и вовремя остановиться. Иммуниет необходимо не только активировать, но и обузывать. Впрочем, это же относится практически ко всем биологическим функциям, ведь наше тело стремится поддерживать гомеостаз – постоянство своей внутренней среды». «Коммерческие перспективы гибридной технологии были очевидны с самого начала, и Жоржу Кёлеру и Сезару Мильштейну предлагали ее запатентовать. Ученые, вероятно, стали бы богаче Билла Гейтса, если бы приняли это предложение... Однако они опубликовали результаты своих исследований в общедоступном научном журнале и тем самым предоставили свободный доступ к ним всем желающим. И никогда не пожалели о своем решении... Прекрасная, практически рождественская история о научном бескорыстии и идеализме». «Своей «двуликостью» иммуниет напоминает римского бога Януса, охранявшего дома от непрошенных гостей. Уверена, что, если бы древним римлянам была известна концепция иммуниета, именно Януса назначили бы покровителем защитных сил организма. У римского Януса суровое и гордое лицо патриция. Но если бы изобразить его доверили мне, то я придала бы Янусу черты двух основоположников клеточной и молекулярной иммунологии – Ильи Ильича Мечникова и Пауля Эрлиха, чьи имена навечно соединены в истории науки Нобелевской премией за 1908 год». Для кого Для всех, кто хочет разобраться с тем, как устроена и работает защитная система нашего организма. Для школьников, студентов, медицинских работников и широкого круга любознательных читателей.

ISBN 978-5-00-139799-1

© Кондратова М., 2022

© Альпина Диджитал, 2022

Содержание

Предисловие	9
ЧАСТЬ 1	12
Глава 1	12
Глава 2	16
Глава 3	19
Глава 4	23
Глава 5	25
Конец ознакомительного фрагмента.	28

Мария Кондратова

Невидимый страж.

Как иммунитет защищает нас от внешних и внутренних угроз

Издательство и автор благодарят проект «Биомолекула» за помощь в подготовке издания.

Научный редактор *Аполлинурия Боголюбова*, канд. биол. наук

Редактор *Анна Щелкунова*

Иллюстрации *Олега Добровольского*

Художественное оформление и макет *Андрея Бондаренко*

Издатель *П. Подкосов*

Руководитель проекта *А. Шувалова*

Ассистент редакции *М. Короченская*

Корректоры *Н. Витько*, *Е. Сметанникова*

Компьютерная верстка *А. Ларионов*

Арт-директор *Ю. Буга*

Фото автора на обложке *В. Богатов*

Все права защищены. Данная электронная книга предназначена исключительно для частного использования в личных (некоммерческих) целях. Электронная книга, ее части, фрагменты и элементы, включая текст, изображения и иное, не подлежат копированию и любому другому использованию без разрешения правообладателя. В частности, запрещено такое использование, в результате которого электронная книга, ее часть, фрагмент или элемент станут доступными ограниченному или неопределенному кругу лиц, в том числе посредством сети интернет, независимо от того, будет предоставляться доступ за плату или безвозмездно.

Копирование, воспроизведение и иное использование электронной книги, ее частей, фрагментов и элементов, выходящее за пределы частного использования в личных (некоммерческих) целях, без согласия правообладателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

© Кондратова М., 2022

© Добровольский О., иллюстрации, 2022

© Бондаренко А., художественное оформление, макет, 2022

© ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

* * *

МАРИЯ КОНДРАТОВА

НЕВИДИМЫЙ СТРАЖ



Как иммунитет защищает нас
от внешних и внутренних угроз

АНО

АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

МОСКВА

2022



Предисловие

Очень страшное кино

Если поискать соответствие между науками и популярными жанрами кино, то иммунология – это, конечно, кино полицейское: с погонями, взрывами, перехватами злоумышленников и прочим весельем. Даже развитие иммунного ответа идет по голливудским сценарным лекалам: все начинается с того, что одинокий детектив увязывается за подозрительным незнакомцем, а заканчивается тем, что сотни полицейских блокируют квартал на земле и с воздуха и спецназ разносит логово злодеев. Замените патрульных на макрофагов, а спецназ на Т-киллеров, и общая схема иммунного ответа готова. Именно этот экшен и делает иммунологию такой увлекательной наукой для тех, кто ею занимается.

К сожалению, не могу сказать того же о тех, кто ее изучает. Большинство студентов биологических и медицинских вузов вспоминают курс иммунологии как кошмар: бесконечные списки клеточных маркеров, таблицы цитокинов, основные пути рекомбинации генов Т-клеточного рецептора... Огромный объем очень важной, но крайне плохо структурированной информации. Популярные книги по иммунологии читаются, конечно, легче, чем университетские учебники, но из них сложно составить общее представление о защитных силах нашего организма. Увлекательные, но разрозненные рассказы о научных поисках разных ученых плохо складываются в целостную картину иммунологической науки как таковой. На то есть объективные причины. Иммунологические истории, как мы увидим дальше, склонны множиться, петлять и причудливо пересекаться, подобно сюжетным линиям в романе романов, описанном Борхесом в новелле «Сад расходящихся тропок». Их не так-то просто уложить в линейную структуру традиционной книги, возможно, тут уместнее был бы гипертекст интернет-портала. Такие иммунологические порталы для специалистов и впрямь существуют, и они очень полезны, если нужно быстро получить справку по какому-то узкоспециальному вопросу, но совершенно не годятся для первого знакомства с предметом.

Чтобы написать книгу, доступную любому человеку, знакомому с биологией в объеме курса средней школы, и одновременно не слишком далеко уклониться от научной точности, мне была нужна путеводная нить... образ... прием... Метафора «полицейское кино» показала идеальной отправной точкой. Мы будем анализировать иммунную систему в терминах триллера, детектива, боевика. Где-то сходство будет полным, где-то – более или менее притянутым за уши, но я надеюсь, что подобный образный ряд сохранит в вашем сознании общее представление об иммунитете даже после того, как вы забудете названия основных типов клеток и ключевых биомолекул. Любимые боевики всегда запоминаются лучше нелюбимых учебников.

В этом месте введения по традиции следовало бы начать объяснять читателю, чем именно важна и интересна наука, о которой я собираюсь рассказать. Я этого делать не стану. Последние два года (книга пишется в 2021-м) мы только и делаем, что говорим об иммунитете. Словосочетание «цитокиновый шторм», известное прежде не каждому специалисту, не сходит со страниц популярных изданий. Глянцевые журналы публикуют статьи о разнице между гуморальным и клеточным иммунитетом, а виртуальные споры сторонников и противников вакцинации переросли в уличные беспорядки. Эпидемия коронавирусной инфекции заставила думать и говорить об иммунитете даже тех, кто до сих пор не уверен, сколько букв «м» в этом слове. У меня нет цели побудить людей еще сильнее интересоваться этой темой. Сильнее – просто некуда. Сделать так, чтобы среди тех, кто говорит об иммунитете, стало хоть немного больше людей, которые понимают, о чем говорят, – вот единственная цель этого труда.

Как было сказано выше, основная сложность в рассказе об иммунной системе состоит в ее нелинейности. Описание механизмов функционирования дыхательной системы легко ложится в линейное повествование: вдох – газообмен в легких – насыщение гемоглобина кислородом – транспортировка кислорода с током артериальной крови – газообмен в тканях – обратная транспортировка углекислого газа с током венозной крови в легкие – выдох. Описать иммунные реакции столь же строго и последовательно не получится. По ходу повествования нам придется повторяться, забегать вперед и возвращаться назад. Так что штампы из плохих детективных романов: «как мы узнаем дальше» и «не будем забегать вперед» – будут нашими спутниками на протяжении всей книги. Мы начнем с простой – схематичной – картинки и постепенно будем наполнять ее деталями и нюансами. Начнем с правил, но часто будем вспоминать, что биология – наука исключений.

Полицейский боевик – жанровое кино, для него характерен определенный набор персонажей: хороший коп, друг хорошего копа, сволочь-начальник, полицейский-предатель и так далее – всего позиций 10–12. Однако, используя этот довольно ограниченный список героев, сценаристы и режиссеры каждый год снимают десятки новых фильмов, почти не повторяясь. Мы увидим, что сходным образом поступает и наш организм, используя один и тот же ограниченный набор иммунных клеток в различных вариантах иммунного ответа.



Рис. 1. Главные герои нашей полицейской истории

В первой части книги мы познакомимся с главными героями и антигероями нашего полицейского кино, а во второй рассмотрим, насколько разные сценарии иммунного ответа способны разыгрывать эти персонажи в зависимости от задач, стоящих перед организмом.

Мотор... Камера... Начали!

ЧАСТЬ 1

«ГЕРОИ» И «ЗЛОДЕИ»

Глава 1

ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВЕЗДЕ И НИГДЕ

Теплые ромовые бабы извлечь из форм, остудить и окупить в сироп минут на 5–10, затем выложить на решетку и дать ему стечь.

Рецепт

Даже самый динамичный фильм требует введения: пока идут основные титры, зритель может не только открыть коробку с попкорном, но и понять, кто главный герой, где он находится и в чем его проблема. Так и мы, прежде чем начать углубляться в детали сюжета, совершим небольшой обзор иммунной системы «с высоты птичьего полета». У всякой науки, и у иммунологии тоже, есть свой язык, не всегда понятный непосвященным. Нам придется с ним познакомиться, если мы хотим разобраться с тем, как устроена защитная система нашего организма.

В основе представлений о человеческом организме лежат понятия «орган» и «система органов». Даже весьма далекий от биологии человек знает о существовании пищеварительной и дыхательной систем и может назвать основные органы: сердце, легкие, желудок, головной мозг и другие. Органы состоят из тканей, а ткани из клеток, но популярная физиология так глубоко обычно не копает. На клеточном уровне работу нашего организма изучают, как правило, специалисты – медики и биологи. Однако нам, для того чтобы понять природу иммунитета, придется говорить об отдельных клетках и даже молекулах.

Эта необходимость порождает проблему: как соблюсти баланс между точностью и понятностью? Научно-популярные книги рассчитаны на широкий круг читателей: от любознательных школьников до докторов наук, от людей, едва помнящих школьный курс биологии, до тех, кто посвятил десятки лет изучению науки о живом. Подробный рассказ о том, как устроена живая клетка и чем ДНК отличается от РНК, будет неинтересен последним, а отказавшись от такого разъяснения, мы оставим в недоумении первых. В этой книге я попыталась найти баланс между такими крайностями. Вся базовая биология, лежащая в основе иммунологии, вынесена в приложение, которое идет после основного текста. Если по ходу чтения книги вы обнаружите, что забыли, как устроена клетка, чем митоз отличается от мейоза, а лиганды от рецепторов и что такое третичная структура белка, – вы всегда можете обратиться к этому вспомогательному разделу (или даже начать чтение книги с него). Что до основного текста, который начинается буквально со следующего абзаца, то в нем мы сразу возьмем быка за рога, как нас к тому обязывает выбранный жанр. Принято? Поехали!

За защиту нашего организма от вторжения нежелательных «гостей» отвечают клетки иммунной системы – лейкоциты. Многообразие видов и функций этих клеток обеспечивает разнообразие и гибкость иммунного ответа. Границы между органами очевидны. Домохозяйка, разделяющая кролика или курицу, легко отличит печенку от легких, почки от желудка, но нет такого места в организме, про которое можно было бы сказать: здесь находится иммунитет. Иммунная система «пропитывает» все наше тело подобно тому, как сироп пропитывает ромовую бабу. Лейкоциты присутствуют везде: в коже, стенках кишечника, легких. Они путешествуют с током крови, но имеют и собственную транспортную сеть – лимфатические сосуды.

Можно сказать, что иммунная система диффузна и как бы растворена во всех других системах органов и тканях. Это логично, ведь ее основная задача – защита организма. Беда всегда приходит откуда не ждали, и иммунные клетки подобны бдительным патрульным из голливудских фильмов, которые по сто раз на дню проезжают по одной и той же тихой улице, чтобы на сто первый засечь на ней злоумышленника, взламывающего дверь ювелирного магазина.

Что же в таком случае представляют собой органы иммунной системы, которые мы смутно помним по картинкам в школьном учебнике? Если говорить образно, то это роддома, школы и университеты иммунных клеток. Представьте себе «Полицейскую академию», в которую новобранцев зачисляют буквально с рождения. Сначала все они отправляются в общие полицейские ясли, где с веселым гуканьем грызут погремушки, похожие на разноцветные наручники. Потом идут в садик, позже – в школу: «ботаники» отправляются в класс криминалистики, а физически развитые готовятся стать бойцами спецназа... Я думаю, вы сами можете продолжить эту метафору.

Защита организма – непростая задача, и прежде, чем иммунные клетки начнут выполнять свои функции, они должны созреть в специальных условиях. Деятельность органов иммунной системы очень важна, но лишена той драмы и азарта, которые присущи клеточному иммунитету. По этой причине мы не будем уделять им большого внимания в дальнейшем, но в этой главе скажем, пожалуй, несколько слов. В конце концов, и в полицейской истории между взрывами и погонями находится несколько минут, чтобы рассказать о детстве и юности главного героя. Так что поговорим немного и мы о детстве и юности лейкоцитов, прежде чем полностью погрузиться в их взрослую и профессиональную жизнь.

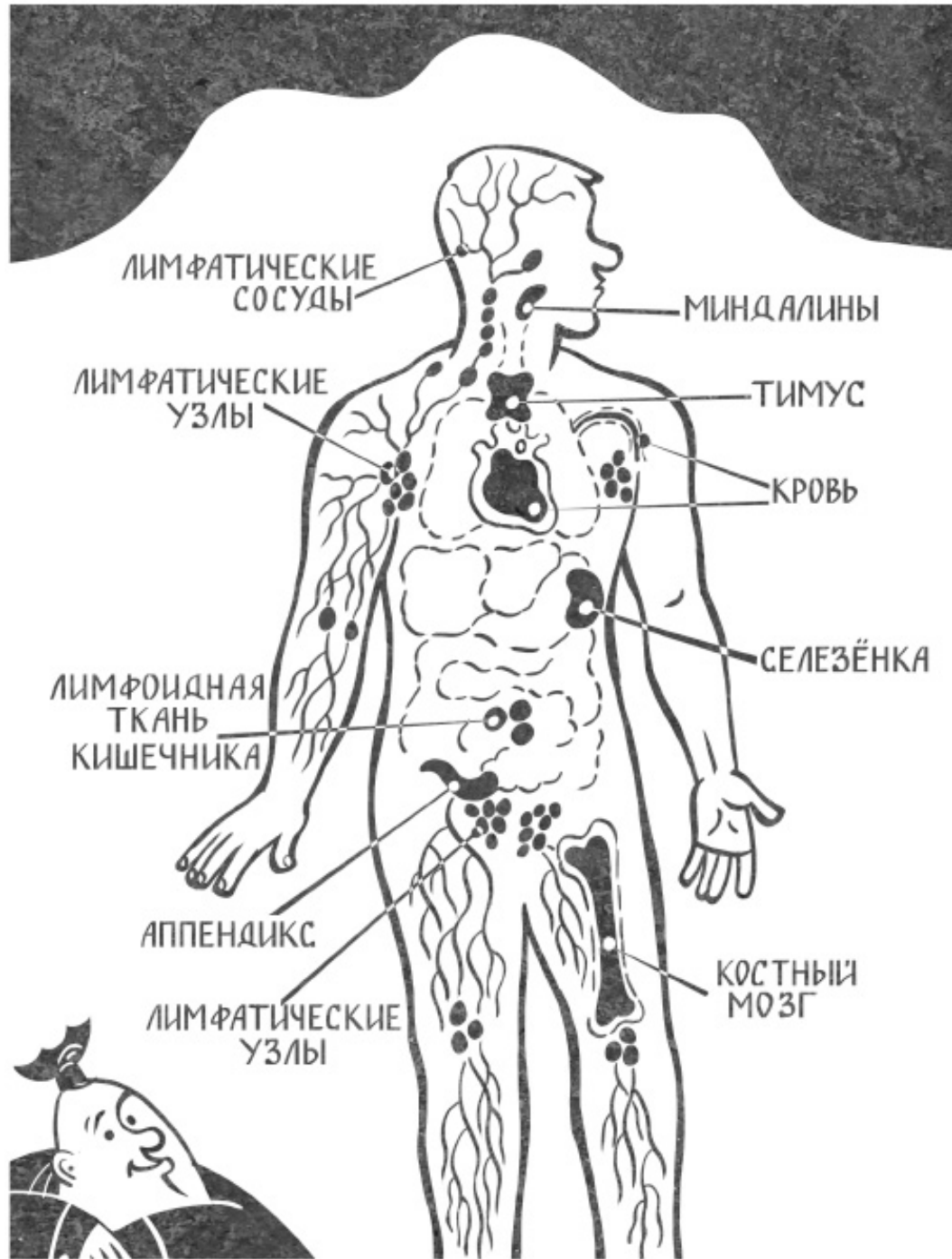


Рис. 2. Органы иммунной системы человека

Главным органом иммунной системы у человека является костный мозг. Именно в нем из клеток-предшественников формируются клетки иммунной системы. Костный мозг также главный орган кроветворения: основные клетки крови – эритроциты, благодаря которым она имеет красный цвет, – приходится клеткам иммунитета кем-то вроде троюродных племянников. Лейкоциты бесцветны. Эту разницу легко увидеть даже в самый простой микроскоп, и именно она легла в основу первой классификации клеток крови: их разделили на красные и белые кровяные тельца. Костный мозг выполняет много важных функций. Он не только служит роддомом и яслями для новорожденных иммунных клеток, но также дает пристанище

лимфоцитам-ветеранам – так называемым клеткам памяти, которые обеспечивают повторный иммунный ответ.

Другим важным органом иммунной системы является тимус – академия для Т-лимфоцитов. О его роли мы подробнее поговорим в главе, посвященной созреванию этого типа клеток. Костный мозг и тимус ввиду их важности для формирования иммунитета называют первичными органами иммунной системы; все остальные, о которых речь пойдет ниже, являются вторичными органами.

Важную роль в поддержании иммунитета играют селезенка и аппендикс. Да-да, тот самый червеобразный отросток, воспаление которого называется аппендицитом. Еще 30 лет назад он считался бесполезным рудиментом и именно в качестве такового описывался в школьных учебниках. В 1950-е годы в США аппендикс даже профилактически удаляли новорожденным, чтобы избежать проблем во взрослом возрасте. К счастью, эту практику быстро прекратили, ведь после его удаления у детей нарушалось пищеварение, они медленнее росли и чаще болели. Эта история показывает, как опасно торопиться с выводами, объявляя что-то в организме неважным или бесполезным¹.

Однако основными вторичными органами иммунной системы и главным местом работы многих разновидностей иммунных клеток являются лимфатические узлы. Вместе с соединяющими их лимфатическими сосудами они формируют вторую транспортную систему (первая – кровеносная), по которой иммунные клетки могут быстро перемещаться в самые разные точки нашего организма. На этих путях и развилках мы еще не раз окажемся, ведь какой же экшен без старой доброй погони?

¹ Строго говоря, органом иммунной системы является не сам аппендикс, а скопления иммунной (лимфоидной) ткани в его стенках. Аналогичные скопления иммунных клеток в стенках кишечника (Пейеровы бляшки) также относятся к вторичным лимфоидным органам и играют важную роль в настройке иммунной системы.

Глава 2

ТРИ КИТА – ВЕЧНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ

Иные утверждают, что исстари подорою земли служили четыре кита, что один из них умер и смерть его была причиной всемирного потопа и других переворотов во вселенной; когда же умрут и остальные три, в то время наступит кончина мира.

А. Н. Афанасьев. Древо жизни

Определение иммунитета как системы биологических структур и процессов организма, обеспечивающей его защиту, должно вызвать вопросы у внимательного читателя. Разве большинство систем нашего организма нацелено не на то же? Глаза позволяют нам увидеть опасность, мозг – проанализировать ее, ноги – убежать или же, напротив, броситься в бой. Все части нашего организма так или иначе подчинены решению задачи выживания и, стало быть, защиты. Почему же иммунитет занимает среди них особое место?

Внешние враги, угрожающие нашему существованию, различаются таким важным параметром, как размер. Одни из них видимы, и в этом случае сознание и инстинкты помогают нам с ними бороться. Против других – невидимых, микроскопических – они бессильны. Тогда защиту обеспечивает иммунная система.

Русская литература веками пытается ответить на вопросы «кто виноват?» и «что делать?». Есть свои вечные вопросы и в иммунологии. Со времен Пастера мы, конечно, сильно продвинулись в их изучении, но было бы преждевременно утверждать, что полностью разобрались в том, как устроена и работает иммунная система. Каждый год приносит новые открытия, уточняющие и углубляющие наши знания.

В основе иммунного ответа лежат три действия, которые на русском языке можно обозначить эффективной аббревиатурой РВУ: распознавание, взаимодействие, уничтожение.

Первый вопрос: как распознать врага? Вспомните картинку из учебника биологии: амеба наткнется на одноклеточную водоросль или бактерию, обхватывает ее своими ложноножками, поглощает и принимается переваривать. Это фагоцитоз – древнейший способ питания и одновременно самозащиты. Запомните этот термин, он нам еще пригодится. Встретил чужого – съешь его, пока он не съел тебя. Простое и действенное правило, если речь идет об одноклеточных животных. Однако ситуация сильно усложняется, когда чужой проникает в многоклеточный организм, особенно такой сложный, как человеческий. В теле человека около 200 типов клеток различной формы и химического состава, а атакуют его миллионы вирусов, бактерий, грибов, паразитических червей. Как иммунные клетки отличают своего от чужого, как понимают, кого атаковать? Хорошо амебе: для нее враг – любая клетка, на которую она может наткнуться. Но фагоциты, защищающие тело человека, должны уметь отличать не только своих от чужих, но и больные, в том числе раковые, клетки от здоровых. Это очень непростая задача, и к ее решению иммунная система подходит чрезвычайно изобретательно.

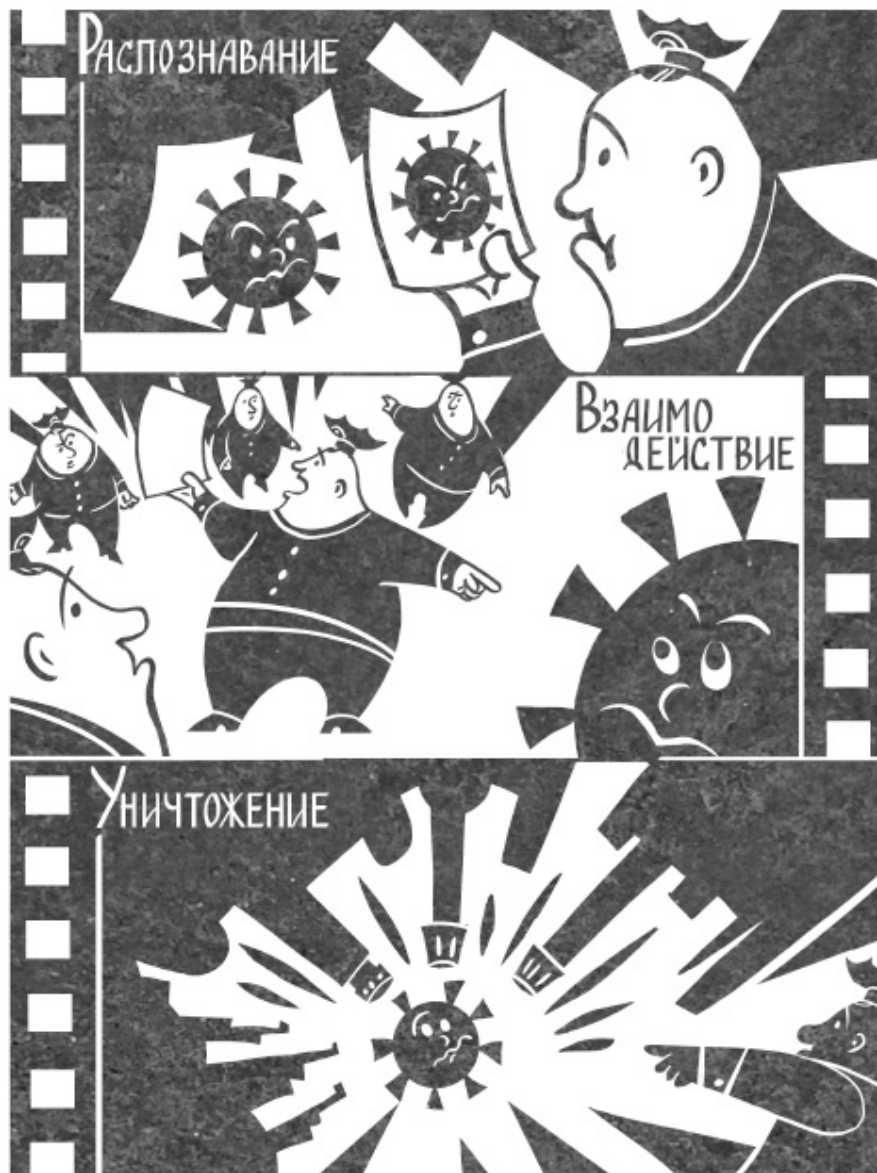


Рис. 3. Ключевые задачи иммунных клеток: распознавание, взаимодействие, уничтожение

Чужеродные молекулы, вызывающие ответ иммунной системы, называются антигенами – запомните этот термин, он регулярно будет встречаться в книге. Возможно, у вас возникнет ассоциация с генами и генетикой, однако она ошибочна. Термин расшифровывается как «порождающий антитела». Оба слова (и «ген», и «антиген») восходят к одному и тому же греческому слову *génos*, означающему «рождение, порождение», но общего у терминов «ген» и «антиген» не больше, чем у слов «генератор» и «гендер».

Второй вопрос: как наладить эффективное взаимодействие иммунных клеток? Один в поле не воин, и, чтобы справиться с тысячами бактерий и сотнями тысяч вирусных частиц, нужны сотни и тысячи иммунных клеток. Вспомним нашу метафору: патрульные полицейские, столкнувшись с бандой, по рации вызывают подкрепление. Иммунные клетки действуют так же. Вот только раций у них нет. Какие сигналы указывают лейкоцитам, что надо переместиться в пораженный орган?

Полицейские по-разному ведут себя с группой воришек и с бандой вооруженных грабителей. Иммунные клетки также по-разному реагируют на различные типы вторжения (подробнее мы поговорим об этом в главе, посвященной разновидностям иммунного ответа). Каким образом достигается подобное единодушие?

Третий вопрос: как выбрать средства, подходящие для уничтожения конкретного противника? Сила разрушения должна быть соразмерна опасности, которую представляет враг. Чтобы обезвредить отряд террористов, приходится применять тяжелое оружие. Но никто не будет использовать гранатометы и огнеметы для борьбы с уличной преступностью – разрушения в этом случае будут несоизмеримы с ущербом, который причиняют городу карманники и хулиганы. В арсенале иммунных клеток, как мы увидим дальше, имеются самые разнообразные средства защиты и нападения. Однако в отличие от полиции иммунная система, как правило, пленных не берет. Все ее орудия нацелены на уничтожение врага, поэтому осмотрительность в их применении жизненно важна для организма. Аутоиммунные заболевания, которым посвящена отдельная глава, – страшный пример тех разрушений, которые может причинить телу потерявший ориентиры иммунитет.

Ответы на вечные вопросы иммунологии – как распознать? как взаимодействовать? как уничтожить? – мы будем искать на протяжении всей книги.

Глава 3

ИММУНИТЕТ – ДВУЛИКИЙ ЯНУС

– Дело в том, Саша, – сказал Роман, обращаясь ко мне, – что у нас идеальный директор. Он один в двух лицах. Есть А-Янус Полуэктович и У-Янус Полуэктович. У-Янус – это крупный ученый международного класса. Что же касается А-Януса, то это довольно обыкновенный администратор.

– Близнецы? – осторожно спросил я.

– Да нет, это один и тот же человек. Только он один в двух лицах.

А. Н. и Б. Н. Стругацкие. Понедельник начинается в субботу

В полиции работают специалисты разного профиля: следователи, криминалисты, кибер-эксперты. В иммунной системе также действует несколько типов лейкоцитов. Их можно разделить на две большие группы: клетки миелоидного происхождения и клетки лимфоидного происхождения.

Для простоты будем называть их М-клетки и Л-клетки.

М-клетки и Л-клетки происходят от одних и тех же стволовых клеток, но разделение этих двух клеточных линий происходит очень рано, еще в яслях, роль которых играет костный мозг. К клеткам миелоидного происхождения относятся макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. К клеткам лимфоидного происхождения относятся В-лимфоциты, Т-лимфоциты и естественные киллеры. Отношения между всеми этими клетками можно изобразить в виде своеобразного родословного древа. Но не стоит даже пытаться заучить все названия прямо сейчас – они запомнятся сами собой позднее, когда мы поближе познакомимся с этими клетками и их ролью в нашей полицейской истории.

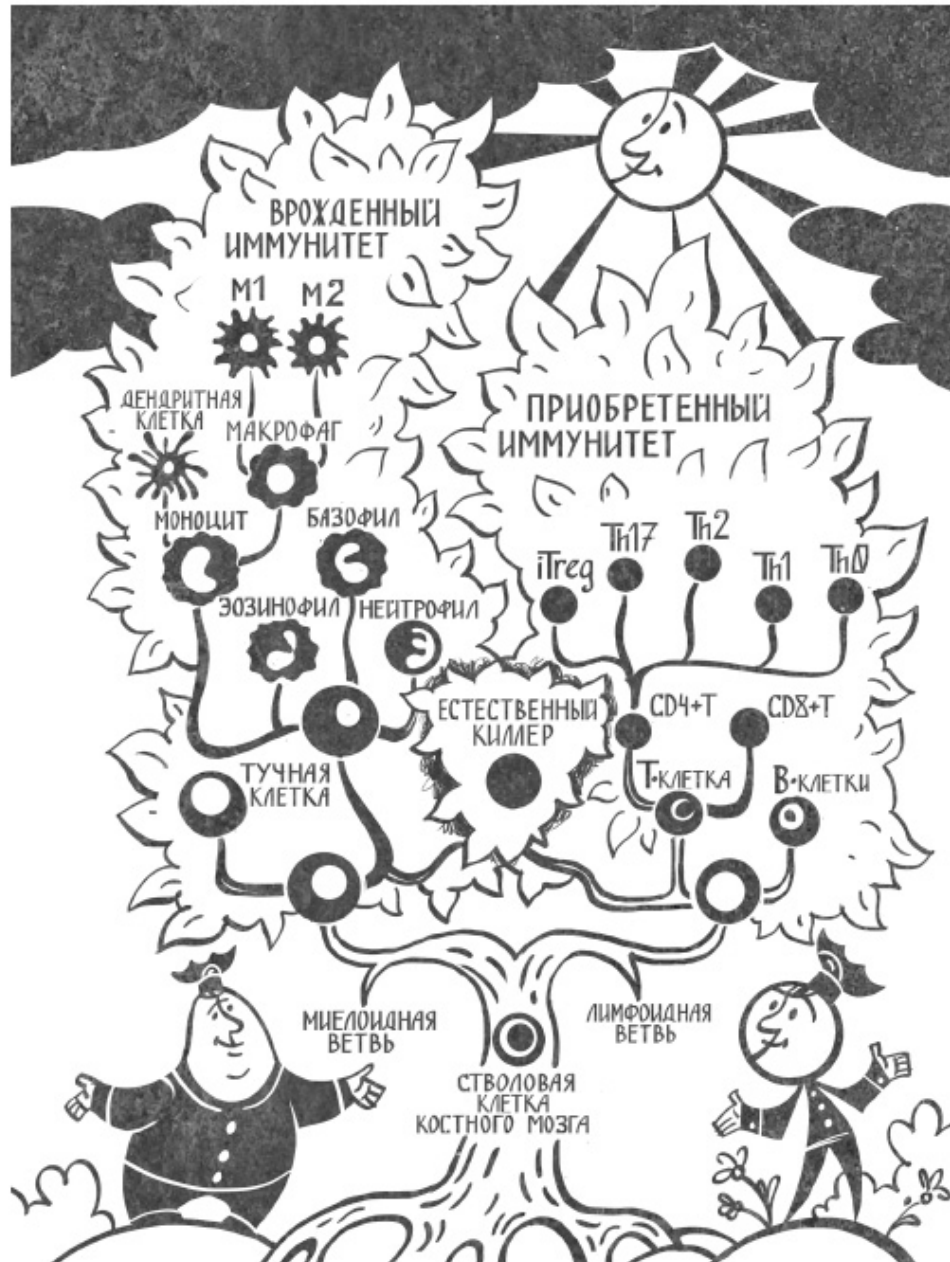


Рис. 4. Родословное древо иммунных клеток. Миелоидная (М) и лимфоидная (Л) ветви этого древа примерно соответствуют границам двух типов иммунного ответа – врожденного и приобретенного

М-клетки подобны заслуженным полицейским-универсалам, работающим по старинке; Л-клетки – молодые эксперты, блестяще решающие узкоспециальные задачи, но за их границами беспомощные, как любой обыватель. Возрастные метафоры здесь не случайны: в эволюционном смысле М-клетки древнее Л-клеток. Миелоидные клетки обеспечивают базовый, врожденный иммунитет, который в том или ином виде присущ всем многоклеточным животным. Лимфоидные клетки отвечают за более тонкие и специфические защитные реакции, получившие название приобретенного, или адаптивного, иммунитета. Однако как молодому амбициозному детективу редко удастся добиться успеха без помощи пусть немного старор-

модного, но опытного и знающего жизнь коллеги, так и Л-клетки нуждаются в М-клетках для выполнения своих функций.

Внимательный читатель наверняка заметил, что на рисунке ветви родословного древа между зонами Л и М пересекаются. В этой части располагаются лимфоидные клетки врожденного иммунитета ILC (Innate lymphoid cells). Самые известные из них – естественные киллеры. Сочетая свойства М- и Л-клеток, лимфоидные клетки врожденного иммунитета находятся на границе двух типов иммунного ответа – врожденного и приобретенного.

Заживление ран, реакции воспаления – это самые известные проявления врожденного иммунитета, которым человек обладает с первого дня своего появления на свет. Устойчивость организма к возбудителям многих (хотя и не всех) заболеваний при повторной встрече с ними и защитный эффект вакцин обусловлены системой приобретенного иммунитета.

Своей «двуликостью» иммунитет напоминает римского бога Януса, охранявшего дома от непрошенных гостей. Уверена, что, если бы древним римлянам была известна концепция иммунитета, именно Янус стал бы покровителем защитных сил организма. У римского бога суровое и гордое лицо патриция. Но лично я придала бы ему черты двух основоположников клеточной и молекулярной иммунологии – Ильи Ильича Мечникова и Пауля Эрлиха, чьи имена навечно соединены в истории науки Нобелевской премией за 1908 год.

Оба этих ученых были настоящими универсалами, какие редко встречаются в современной науке, ставшей полем деятельности узких специалистов. Мечников много занимался инфекционными заболеваниями и теорией старения. В конце XIX века он основал в Одессе первую в Российской империи бактериологическую станцию для борьбы с инфекционными заболеваниями (здание на улице Льва Толстого сохранилось до наших дней). Эрлих помимо иммунологии занимался изучением злокачественных опухолей и способов лечения инфекционных заболеваний с помощью химических веществ. Именно в его лаборатории был изобретен сальварсан – первое эффективное лекарство против сифилиса, бывшего тогда страшной, неизлечимой болезнью. Однако в историю иммунологии Мечников и Эрлих вошли прежде всего как ученые, описавшие две стороны защитной системы нашего организма. Илья Мечников открыл фагоцитоз – важнейший из инструментов врожденного иммунного ответа, Пауль Эрлих заложил основы представлений о взаимодействии антигенов и антител, которые необходимы для реализации адаптивного иммунитета. О работах Эрлиха подробнее будет рассказано в главе, посвященной антителам, мы же пока остановимся на открытиях, сделанных нашим соотечественником.

Мечников начал свои исследования с детского вопроса: куда исчезают занозы? Каждому из нас случалось загнать под кожу острую щепку. Иногда ее удается вытащить, но частенько она так и остается под кожей. Это место болит несколько дней, а потом заноза словно растворяется и перестает беспокоить. Мечников решил в деталях изучить процесс избавления организма от инородного тела. Но как наблюдать за происходящим, если кожа не прозрачна? Ученый понимал, что защитные силы организма необходимо изучать непосредственно в живом объекте, мертвые ткани для этого не годятся. Он предположил, что подобные защитные механизмы существуют не только у человека, но и у других, более простых животных.

Первым объектом его исследования стали личинки морских звезд, похожие на крошечные стеклянные игрушки. Мечников осторожно втыкал в них шипы розы, а потом в микроскоп следил за тем, что происходит в ране. Уже через несколько минут после повреждения вокруг деревянного остря, словно привлеченные каким-то сигналом, начинали собираться подвижные клетки, похожие на амёб. Они облепляли кусочек дерева, и если он был не слишком большим, то спустя несколько часов от него не оставалось и следа – рана заживала. Так Мечников показал, что в организме животных есть клетки, пожирающие чужеродные частицы. Процесс захвата и переваривания таких частиц он назвал фагоцитозом (от *греч.* φαγῆν – пожирать и κύτος – клетка), а сами клетки – фагоцитами.

Это открытие было интересным и важным само по себе, но Мечников предвидел, что значение его может далеко выходить за пределы «прикладного занозоведения». Как врача и ученого его беспокоила проблема инфекционных заболеваний. До открытия антибиотиков оставалось еще несколько десятилетий, и медицина пока мало чем могла помочь больным. За примерами можно было далеко не ходить: первая жена ученого умерла от туберкулеза совсем молодой женщиной. Мечников был в таком отчаянии, что пытался покончить с собой. К счастью для человечества, эта попытка не увенчалась успехом.

Инфекционные заболевания – туберкулез, холера, дифтерия – несли страдания и смерть. Однако Мечников-врач знал, что даже во время самых лютых эпидемий некоторые люди болели легко или не заболели вовсе. Возможно, открытые им клетки-защитники способны уничтожать не только кусочки дерева, но и микробов? Но как это выяснить? Тут на помощь ученому пришел другой микроскопический обитатель наших водоемов – прозрачный рачок дафния. Он хорошо известен аквариумистам, которые часто разводят дафний на корм рыбам. Эти крохотные ракообразные часто страдают от грибковых инфекций – микозов. Прорастая внутри тела дафнии из спор, грибок убивает животное. Но обязателен ли подобный исход? Видимо, нет, иначе все дафнии давно вымерли бы. Мечников поставил виртуозный эксперимент: он заражал здоровых рачков спорами грибов, а затем под микроскопом наблюдал за тем, что происходит у них в теле. Ученый увидел, что, как и в случае с занозами, споры тут же оказывались атакованными клетками-фагоцитами. Дальнейший ход событий зависел от численности тех и других. Если спор было мало, то фагоциты справлялись с ними, и дафнии не заболели. Если же спор было слишком много, то фагоцитов оказывалось недостаточно, чтобы противостоять инфекции, споры проросли, и рачок погибал. Так была впервые показана роль клеток врожденного иммунитета в защите многоклеточных организмов.

Сегодня мы точно знаем, что именно врожденный иммунитет является первичной защитной системой нашего организма. В том или ином виде он существует у всех многоклеточных животных. Система же приобретенного иммунитета появляется только у позвоночных и является своего рода эволюционной надстройкой над более древними защитными механизмами. Как мы увидим дальше, лимфоциты (Л-клетки) нуждаются в помощи миелоидных клеток и адаптивный иммунитет мало на что способен при повреждении врожденного.

Впрочем, в развитии науки присутствует своя логика, не обязательно совпадающая с логикой эволюционной. Так уж получилось, что на протяжении почти всего XX века открытия Мечникова оставались в тени открытий Эрлиха и его последователей, изучавших адаптивный, то есть приобретенный, иммунитет. Лишь в 2011 году, спустя более чем 100 лет, результаты исследований механизмов врожденного иммунитета вновь привлекли внимание Нобелевского комитета. (Для сравнения: к этому времени было вручено уже по меньшей мере десятков Нобелевских премий за открытия в области иммунитета приобретенного.)

Однако мы в этой книге будем следовать именно биологической, эволюционной логике. Мы начнем наш разговор об иммунитете с рассмотрения наиболее древних механизмов защиты и попытаемся понять, как именно клетки-фагоциты решают три главные иммунологические задачи: распознавание, взаимодействие, уничтожение.

Глава 4

СКАНДАЛЬНЫЙ НОБЕЛЬ

*Никогда не скрывал, что академическая наука – клубок друзей
и серпентарий единомышленников!
Из бурной дискуссии в интернете*

Осень 2011 года в научном сообществе выдалась жаркой, даже можно сказать – скандальной. Едва только Нобелевский комитет объявил имена лауреатов по физиологии и медицине, как в кругах ученых-иммунологов началось настоящее брожение. Нет, важности самого открытия и заслуг Брюса Бётлера и Жюля Офмана² никто не отрицал, но в дискуссиях постоянно упоминались имена других исследователей, внесших не менее важный вклад в изучение механизмов врожденного иммунитета. Чаще других называли Чарльза Джейнуэя и Руслана Меджитова. Дошло до того, что группа ученых опубликовала в престижнейшем научном журнале *Nature* статью о допущенной несправедливости. Голоса в защиту Джейнуэя и Меджитова подняли не какие-то озлобленные неудачники, а самые видные специалисты в области иммунологии. Одним из них был Джеймс Эллисон, который сам несколько лет спустя получил Нобелевскую премию за открытие нового типа иммунотерапии злокачественных опухолей (подробнее о его работе мы поговорим в главе, посвященной раку).

Нобелевский комитет, однако, своего решения не изменил, и Руслан Меджитов (Джейнуэй к тому времени уже умер) Нобелевскую премию так и не получил. Но он узнал, как высоко ценят его собратья-ученые и что они готовы сражаться за признание его заслуг – а это, возможно, даже важнее, чем премия. Такая солидарность в ревнивом мире академической науки встречается редко.

Так что же нового удалось узнать ученым за 100 лет, прошедших после открытия Мечникова, и кто из них на самом деле заслуживал Нобелевскую премию? Я постараюсь ответить на первый вопрос, а что до ответа на второй – решайте сами.

Как было сказано выше, в начале и середине XX века все внимание иммунологов было сосредоточено на клетках приобретенного иммунитета – лимфоцитах. Но постепенно ученые стали догадываться, что адаптивный иммунный ответ совсем не так самодостаточен, как им казалось раньше. Более того, подавляющее количество многоклеточных животных (в том числе, например, такая многочисленная группа, как насекомые) не имеет его вовсе, однако при этом они как-то справляются с инфекциями. Врожденный иммунитет оказался важнее, чем о нем думали. Перед учеными со всей очевидностью встал один из ключевых вопросов иммунологии: каким образом клетки человека, синтезирующие максимум 20–30 тысяч белков, способны распознавать миллионы антигенов вирусов и бактерий?

Для адаптивного иммунитета ответ на этот вопрос был уже известен: распознавание множества вариантов чужеродных молекул связано с генетически обусловленными перестройками в антигенраспознающих рецепторах Т- и В-клеток. Высокая вариабельность генов этих рецепторов и хитроумные перестройки генного локуса позволяют лимфоцитам синтезировать миллионы разнообразных рецепторов, способных распознавать миллионы чужеродных белков. Ничего похожего в клетках врожденного иммунитета не наблюдается, да и созревание миелоидных клеток идет совсем по другому пути, чем созревание лимфоцитов. А между тем рецепторы клеток врожденного иммунитета, как и любые белки, должны быть закодированы генети-

² Третьим исследователем, получившим премию в 2011 году, был американский биолог Ральф Стайнман, открывший дендритные клетки. Эта разновидность клеток адаптивного иммунитета играет такую важную роль в настройке иммунного ответа, что ей будет посвящена отдельная глава.

чески. Но как закодировать распознавание миллионов разных микроорганизмов, которые еще и постоянно изменяются? На это нашего генома просто не хватит!

Между тем фагоциты определенно реагировали на присутствие чужеродных молекул. Так, было известно, что некоторые компоненты микробов, например липополисахарид (ЛПС) из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, активируют макрофаги, индуцируя секрецию воспалительных цитокинов, и стимулируют деление В-клеток. Но как?

Эта проблема не давала покоя иммунологу Чарльзу Джейнуэю. В 1989 году он опубликовал статью, в которой раскритиковал современную науку за то, что она направляет все внимание на частности, уклоняясь от действительно фундаментальных вопросов, и предложил собственную теорию врожденного иммунного ответа. Согласно теории Джейнуэя, клетки врожденного иммунитета реагируют на общие сигналы о присутствии чужого – он назвал их образами или паттернами патогенности. В этом их отличие от клеток адаптивного иммунитета, нацеленных на распознавание всего одного или нескольких очень похожих антигенов.

Что имеется в виду? Покинем ненадолго сложный микромир и попытаемся понять идею Джейнуэя, используя бытовую аналогию. Предположим, вы выстраиваете систему безопасности вокруг дома, стоящего в густом лесу. Из леса могут прийти волки и медведи, и вы хотите, чтобы система отпугивала их громкими звуками и световыми вспышками. При этом вам совершенно не хочется просыпаться всякий раз, когда в огород проберется мышь или заяц. Стало быть, систему нужно правильно настроить, и тут возможны два подхода. Можно, установив множество скрытых камер, научить систему распознавать конкретных животных и реагировать только в том случае, если в поле зрения камеры появится волк или медведь. Так реагирует адаптивная система, распознавая конкретные молекулы антигенов. Но можно поступить иначе и настроить систему так, чтобы она срабатывала на любой объект размером больше зайца. Второй подход гораздо легче реализовать, хотя у него есть свои издержки: время от времени система будет пугать безобидных косуль или соседа, который решил заглянуть к вам на огонек. Именно так – приблизительно – работает врожденный иммунитет.

Возьмем уже упоминавшийся выше ЛПС. В человеческом организме данная молекула не синтезируется, зато ее производит огромное количество бактерий. Если клетка врожденного иммунитета может распознавать это вещество, то она способна распознать множество болезнетворных бактерий. Ей нет необходимости иметь миллионы рецепторов для миллионов разных молекул, которые могут синтезировать все эти бактерии. Достаточно одного-единственного – распознающего ключевую для всех этих микроорганизмов молекулу. Вот такие молекулы, по мысли Джейнуэя, и были теми самыми образами патогенности, которые распознавались клетками врожденного иммунитета. А поскольку каждый такой образ характерен сразу для целой группы патогенов (в случае с ЛПС это все грамотрицательные бактерии³), то в конечном счете и рецепторов к ним требуется не так уж много. Не миллионы, а всего лишь десятки.

Коллеги приняли гипотезу Джейнуэя благожелательно, но без восторга. Генетическая инженерия и молекулярная биология в то время делали еще только первые шаги, возможности их были ограничены. Как найти потенциальные рецепторы к паттернам патогенности среди тысяч белков, которые присутствуют на поверхности иммунных клеток? Ответа на этот вопрос у Джейнуэя не было, и несколько лет его гипотеза оставалась лишь смелой, но ничем не подтвержденной догадкой.

³ Датский ученый-бактериолог Ганс Кристиан Йоахим Грам (1853–1938) занимался систематизацией бактериальных инфекций. Он нашел вещество, которое бактерии одного класса окрашивало в розовый цвет, а другого – нет. В честь ученого те, что окрашивались, названы грамположительными, а те, что оставались бесцветными, – грамотрицательными.

Глава 5

РЕЦЕПТОРЫ, ПОДОБНЫЕ TOLL

Das war ja toll! (Вот это класс!)

Кристиана Нюсляйн-Фольхард

В то время как в США Джейнуэй ломал голову над загадками врожденного иммунного ответа, за океаном, в Европе, немецкая исследовательница Кристиана Нюсляйн-Фольхард изучала различные мутации у плодовой мушки дрозофилы – избранного объекта генетиков еще с начала XX века. В 1985 году среди личинок-мутантов она обнаружила нескольких с недоразвитым брюшком. Кристиана отреагировала на открытие, эмоционально воскликнув: «Das war ja toll!» Именно этим словом «toll» (классный, удивительный) был позднее назван ген, мутация в котором так странно нарушала развитие личинки. В 1995 году Кристиана Нюсляйн-Фольхард была награждена Нобелевской премией за открытие генетических механизмов контроля эмбриогенеза.

Где иммунитет, а где эмбриогенез? Но в организме редкий ген и редкий белок выполняют всего лишь одну функцию. Молекулярная жизнь клетки полна неочевидных, но важных связей и взаимодействий. Вскоре выяснилось, что ген Toll важен не только для эмбрионального развития мушек. Оказалось, что он играет важную роль и в жизни взрослых насекомых. В 1996 году французский исследователь Жюль Офман опубликовал статью, в которой говорилось о том, что сигнальный путь толл-рецептора необходим для защиты дрозофилы от грибковых инфекций. Мушки, имевшие мутации в этом гене, погибали от грибка, в то время как обычные мухи были к нему практически нечувствительны.

Это неожиданное открытие оказалось той последней подсказкой, которую так долго ждал Руслан Меджитов. Молодой ученый прочитал статью Джейнуэя, еще будучи аспирантом МГУ, и идея существования паттернов патогенности настолько захватила его, что он поставил себе цель попасть в лабораторию своего кумира. Когда появилась статья Офмана, Меджитов уже несколько лет работал с Джейнуэем, изучая последовательности генов и кодируемых ими белков, чтобы вычислить первый рецептор врожденного иммунного ответа в геноме человека. Здесь мы сделаем небольшое отступление и поговорим о методах биоинформатики, помогающих ученым предсказывать свойства малоизученных белков и генов, которые их кодируют.

Одним из важнейших событий в биологии XX века стало открытие генетического кода – системы правил, по которым последовательность нуклеотидов в ДНК (гене) определяет последовательность аминокислотных остатков в кодируемом ею белке. Другим важным событием было осознание того, что последовательность аминокислотных остатков в белке определяет его структуру, а структура, в свою очередь, определяет функцию.

СТРОЕНИЕ АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГЕМОГЛОБИНА

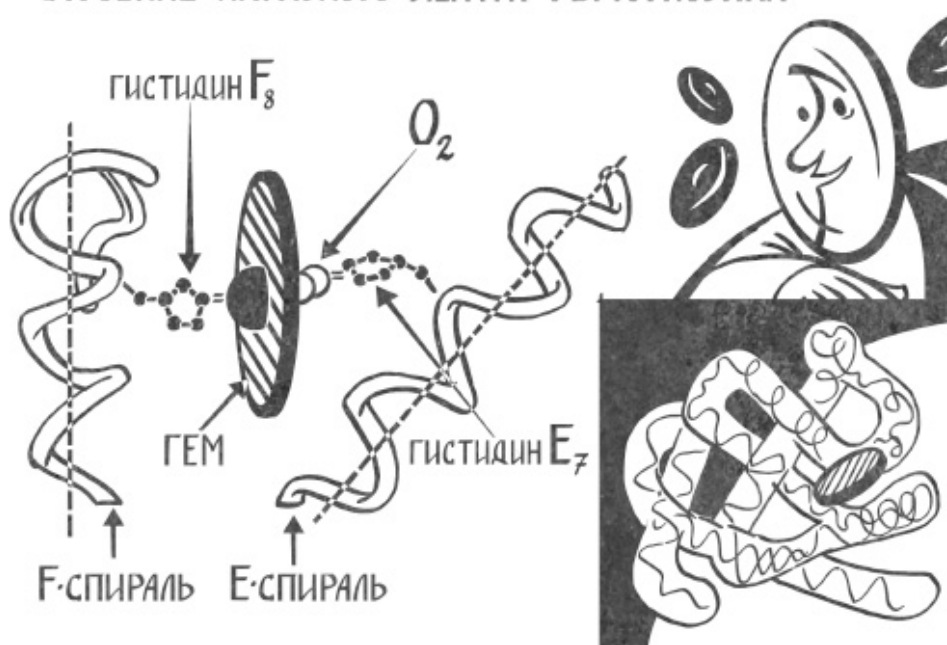


Рис. 5. Связь между структурой и функцией белка на примере гемоглобина. Расположение остатков гистидина в активном центре белка позволяет ему связывать молекулу гема, отвечающую за перенос кислорода

Классическим примером системы «последовательность – структура – функция» является белок гемоглобин, связывающий молекулы кислорода и углекислого газа и осуществляющий их транспорт в нашем организме. Эта функция гемоглобина определяется несколькими остатками аминокислоты гистидина, которые формируют так называемый активный центр белка. Если заменить один из этих гистидинов на остаток какой-то другой аминокислоты, такая молекула не сможет эффективно связывать кислород. Почему именно гистидин? В его состав входит поляризованный атом азота, способный удерживать гем – сложную небелковую молекулу, содержащую атом железа, собственно и связывающий кислород. Однако важен не только химический состав, но и взаимное расположение в пространстве. Остатки гистидина должны находиться на определенном расстоянии друг от друга и под определенными углами. Правильное взаимное расположение обеспечивается стабильностью укладки основных строительных блоков данного белка, которые носят название альфа-спиралей. В свою очередь, эти структуры формируются благодаря чередованию разных типов аминокислот: гидрофильных – любящих воду и гидрофобных – боящихся воды. Таким образом, зная лишь последовательность аминокислот в гемоглобине, мы можем уже довольно много сказать об этом белке. Также вышесказанное позволяет предположить, что гены, обладающие сходными последовательностями, часто кодируют белки с похожими структурами и функциями. Это теоретическое допущение на сегодняшний день имеет множество прямых экспериментальных подтверждений.

Почему это так важно? Дело в том, что прямое определение функции белка и его пространственной структуры продолжает оставаться весьма непростой задачей даже в наши дни. По оценкам ученых, в геноме человека содержится порядка 20 000 генов, кодирующих белки. Но более или менее мы понимаем функции лишь 5000 из них. Что же говорить тогда о миллионах генов, кодирующих белки разных бактерий?

Однако в 1990-х годах определение последовательности генов стало довольно рутинной операцией. Многие тысячи их были уже собраны в первые базы данных – прообразы гигантских биоинформатических хранилищ нашего времени. Специальные программы позволяли сравнивать последовательности генов между собой и находить сходные. Узнав об открытии Офмана, Руслан Меджитов решил искать иголку в стоге сена – проверить, а нет ли среди уже известных человеческих генов похожего на Toll дрозофилы. Конечно, человека и дрозофилу разделяет огромная эволюционная дистанция, но ученые уже знали, что определенные белки, например гистоны, связывающие ДНК в ядре, очень консервативны во всех живых организмах. Возможно, белки иммунной системы также сходны у всех многоклеточных? Во всяком случае, смысл в этих поисках был.

Кто ищет, тот всегда найдет? В науке – отнюдь. Но Меджитову повезло. Он обнаружил в базе данных ДНК последовательность, кодирующую белок, который имел сходство с толл-рецептором дрозофилы. Теперь этот белок известен как толл-подобный рецептор 4 (TLR4). Сходство последовательностей позволяло предположить, что этот белок играет важную роль в защите организма, но само по себе доказательством не являлось. В конце концов, за миллионы лет эволюции, лежащих между человеком и дрозофилой, он мог приобрести другие функции. Чтобы доказать, что этот ген и впрямь вовлечен в иммунный ответ, был необходим эксперимент. На основе исходного гена TLR4 Руслан Меджитов сконструировал искусственный ген, кодирующий мутантный рецептор, который постоянно находится в активном состоянии (природный лиганд, активирующий TLR4, тогда еще не был известен). Мутантный TLR4 поместили в клетки, используя методы генной инженерии, и затем проверили, как отличается активность этих клеток от активности клеток, не подвергшихся генетической трансформации. Оказалось, что гиперактивация сигнальных путей, зависимых от TLR4-рецептора, ведет к усилению производства костимулирующей молекулы B7 и воспалительных цитокинов, необходимых для активации Т-лимфоцитов. Эксперименты Меджитова доказали существование у позвоночных паттерн-распознающих рецепторов, активация которых приводит к инициации адаптивного иммунного ответа. Основное положение теории Джейнуэя было подтверждено. Позже Брюс Бётлер с коллегами показали, что именно рецептор TLR4 связывает липополисахарид клеточных стенок грамотрицательных бактерий.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.