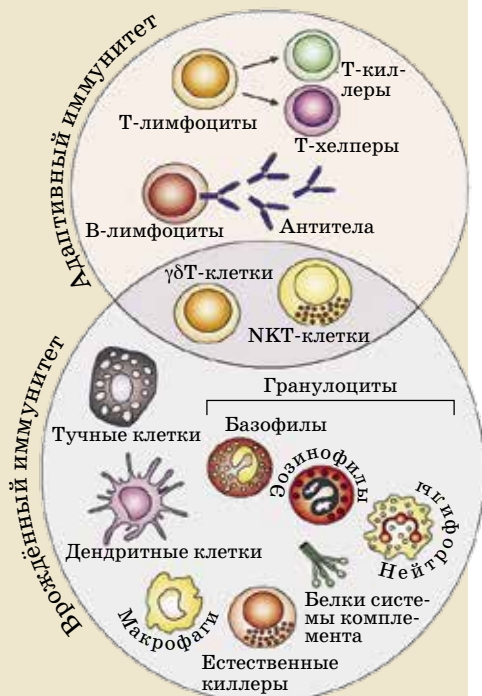


Марина Молчанова



Сусуму Тонегава
(род. 06.09.1939)

Фото: wikimedia.org, User9131986



Упрощенная схема
иммунной системы

Рисунок из статьи G. Dranoff, 2004 г.

С первых дней жизни каждый из нас окружён опасностями. Тысячи бактерий, вирусов, микроскопических грибов, одноклеточных паразитов стремятся проникнуть в наш организм, вызвать инфекцию и натворить много бед.

К счастью, у нас есть сложно устроенная армия для защиты от всех этих врагов – иммунная система. Причём важно, что она способна различать пришельцев поимённо и бороться с каждым отдельно. В самом деле: мы знаем, что прививка против кори не предохраняет от ангины, а человек, переболевший ковидом, остаётся уязвимым перед гриппом – да чего уж, даже и перед другими вариантами коронавируса...

На разных этапах с разными возбудителями инфекций сражаются разные бойцы. Немыслимо описать все детали в одной статье, но для нашего разговора важно вот что: часть работы выполняют сами клетки (и тогда мы говорим о *клеточном иммунитете*), а часть – особые белки, которые производятся другими клетками (*гуморальный иммунитет*). Существование этих белков было открыто ещё в конце XIX века Эмилем Берингом и Паулем Эрлихом, а называют их *антителами*. Многие из вас наверняка слышали это название, а кому-то из ваших знакомых, может быть, даже делали анализ на антитела, чтобы узнать, чем человек болел или болеет. Есть и более длинное название для этих белков – иммуноглобулины.

Когда в организм попадает какой-то чужак, иммунная система начинает вырабатывать антитела именно против него. То есть вырабатывать белки, которые будут связываться именно с этим чужаком (точнее, с каким-то его фрагментом, который называют *антигеном*) и пометить его для дальнейшего уничтожения. Например, вы могли слышать про спайк-белок коронавируса – важный антиген... Кстати, не обязательно даже, чтобы чужак был именно бактерией или вирусом – для иммунного ответа достаточно, чтобы в организм попал просто посторонний белок или даже его кусочки, который может служить антигеном.

ТАКИЕ РАЗНЫЕ ЗАЩИТНИКИ

ВЕЛИКИЕ УМЫ

Однако здесь сразу возникает парадокс, который долгое время смущал биологов. Итак, иммунная система способна различать многие миллионы антигенов и вырабатывать антитела против каждого. Каждое антитело – белок. Каждый белок должен кодироваться в ДНК своим геном – так учит молекулярная биология. Но генов в человеческой ДНК всего около 20 тысяч, и занимаются они далеко не только иммунитетом. Откуда же может взяться нужное количество разных антител?

Этот парадокс сумел разрешить японский (а также американский и швейцарский) учёный Сусуму Тонегава. Кстати, интересно, что в этом решении используется несложная математика – а именно, комбинаторика.

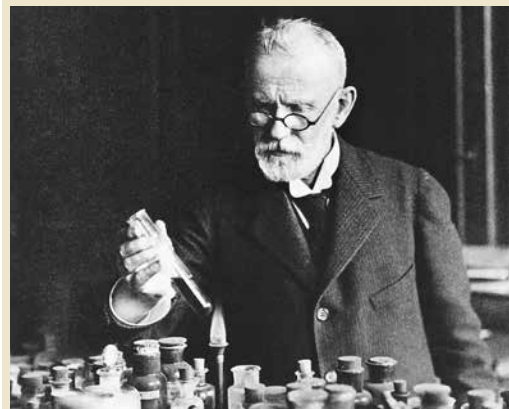
А теперь, прежде чем читать дальше, подумайте, как бы вы сами решили проблему. Вдруг вы о чём-то догадаетесь?

* * *

Сусуму Тонегава родился в 1939 году в семье инженера. Он закончил школу в столичном Токио и поступил в университет в Киото – другой, древней столице Японии. Там его первоначальный интерес к химии сменился интересом к молодой, бурно развивавшейся науке – молекулярной биологии. В то время открытия в этой области следовали одно за другим – непаханое поле для энтузиастов.

Но увы, в Японии тогда было не так много лабораторий, в которых можно было заниматься молекулярной биологией. Тонегава попал в одну из них, но уже через два месяца его руководитель, профессор Итару Ватанабе, вызвал к себе способного юношу и предложил ему поехать дальше учиться в США: там более высокий уровень, и, мол, если вы не против обучения за рубежом, то можно похлопотать... И вскоре молодой Тонегава оказался в США, в Калифорнийском университете города Сан-Диего.

Этот университет образовался по тем временам сравнительно недавно, но в нём уже было немало крупных учёных, включая и лауреатов Нобелевской



Пауль Эрлих (1854 – 1915)



Эмиль Беринг (1854 – 1917)



Университет Киото

Фото:
wikimedia.org, Moja-commonswiki



Ренато Дульбекко
(1914–2012)

премии – как настоящих, так и будущих. И Тонегав подал в одну из, быть может, лучших лабораторий в мире. Там он изучал *бактериофаги* – особые вирусы, которые заражают бактерии. Это было интересно, но Тонегав, по его собственным словам, понимал, что изучение «простых» организмов уже не так перспективно. Возможно, самое главное в этой области уже сделано. То ли дело многоклеточные организмы – такие, как мы с вами. Но эта задача гораздо сложнее – хватит ли имеющихся знаний и ресурсов? И чем стоит заняться в первую очередь?

Вопрос для Тонегавы решился неожиданно, и это история про то, как не было бы счастья, да несчастье помогло. Из-за визовых проблем он должен был уехать из США на два года. Куда податься на это время? И тут его коллега и начальник лаборатории Ренато Дульбекко (к слову, тоже будущий нобелевский лауреат), в то время путешествовавший по Европе, предложил поехать в Швейцарию, в новый Базельский институт иммунологии. Правда, раньше Тонегав не занимался иммунологией – ну так, может быть, пора?

Как позже признавал сам Тонегав, первый год работы в новой области дался ему непросто. Но потом он искренне заинтересовался иммунологией и особенно проблемой разнообразия антител, о которой мы выше уже рассказали. Вместе со своими сотрудниками в Базельском институте он приступил к работе. И много лет спустя вспоминал: «Исследования двигались с потрясающей скоростью с 1974 по 1981 год, мы работали изо всех сил и получали массу удовольствия».

А мы расскажем о том, что же получилось в результате.

* * *

Чтобы понять открытие Тонегавы, сначала представим себе, как выглядят молекулы белков-иммуноглобу-



Джеральд Эдельман
(1929–2014)



Родни Портер (1917–1985)

ТАКИЕ РАЗНЫЕ ЗАЩИТНИКИ

ВЕЛИКИЕ УМЫ

линов – в 60-х годах XX века их строение выяснили (и опять-таки получили за это Нобелевскую премию) Джеральд Эдельман и Родни Портер.

На схематических рисунках эта молекула похожа по форме на английскую букву Y или на рогатку. А если взглянуть подробнее, мы видим, что эта Y «нарисована» двойными линиями и состоит из четырёх соединенных белковых цепей. Две длинные (образующие «ножку») нарисованы тёмно-синим, две короткие – голубым. При этом молекула симметрична: длинные цепи слева и справа одинаковы, короткие тоже. А участки, которые узнают антиген, находятся на «верхних» концах буквы Y, и вот они-то и должны быть наиболее разнообразными. Итак, откуда же взять столько генов, чтобы обеспечить достаточное разнообразие этих участков?

Тонегаве с сотрудниками удалось показать удивительную вещь. Гены иммуноглобулинов отличаются от обычных генов. Они не присутствуют во всех клетках нашего организма в готовом виде, а вместо этого каждый раз по-разному пересобираются из кусков! И в результате этого процесса в организме образуются клетки (В-лимфоциты), потенциально способные производить многие миллионы разных антител – и тех, которые спасали человечество в прошлом, и тех, которые потребуются лишь в будущем для атаки на совершенно новые антигены, и тех, которые вообще никогда не понадобятся.

Представьте себе, что мы собираем цепочку из трёх звеньев. Вариантов первого звена, скажем, 50, вариантов второго звена – 10, вариантов третьего – 30. Всего получается, что разных звеньев не так и много: $50 + 10 + 30 = 90$. Вполне поместятся в небольшую коробочку. А вариантов цепочек (вот и комбинаторика!) будет $50 \cdot 10 \cdot 30 = 15\,000$ – уже вполне солидное число! А если цепочек не одна, а две (короткая и длинная), то вариантов ещё больше.

Именно такой процесс и происходит при сборке генов антител. Его назвали *V(D)J-рекомбинацией*. Бук-

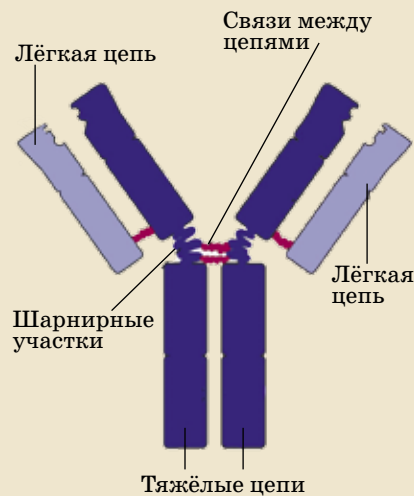
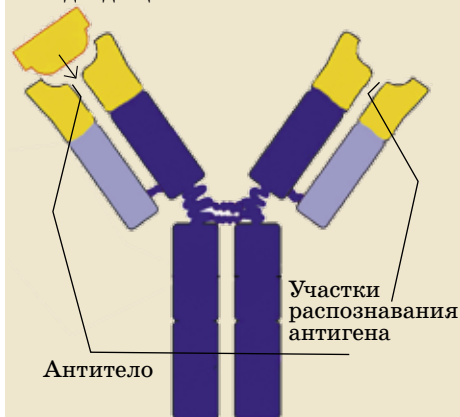


Схема молекулы иммуноглобулина

Варианты возможных антигенов

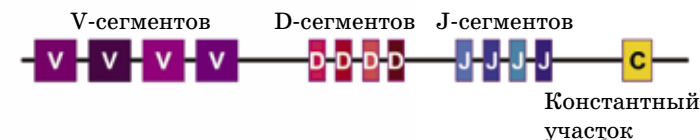


Антиген связывается с подходящим антителом



Под каждый антиген подбираются свои антитела

Возможные варианты



Удаляется часть D- и J-сегментов



Происходит DJ-рекомбинация



Удаляется часть V- и D-сегментов



Происходит рекомбинация V-сегментов и DJ-сегментов



Цепь также содержит константный участок

Схема рекомбинации для тяжёлых цепей

вы здесь выбраны в соответствии с английскими словами: *V* – variable (переменная), *D* – diversity (разнообразие), *J* – joining (присоединение).

А сам процесс изображен на рисунке. В ДНК последовательно записано несколько вариантов кусочков (сегментов) *V*, несколько вариантов *D* и несколько вариантов *J*. При образовании каждой новой клетки, производящей антитела, каким-то способом выбираются конкретные кусочки. Для тяжёлой цепи – один *V*-сегмент, один *D*-сегмент и один *J*-сегмент, для лёгкой происходит только выбор *V* и *J*. А те участки ДНК, которые находятся между ними, выбрасываются.*

Попробуем подсчитать, какое разнообразие антител можно обеспечить таким образом. При сборке тяжёлых цепей происходит выбор из примерно 65 *V*-сегментов, около 27 *D*-сегментов и 6 *J*-сегментов. Всего вариантов $65 \cdot 27 \cdot 6 = 10\,530$. Есть два вида лёгких цепей (различия между ними нам сейчас неважны): для одних есть примерно 30 *V*-сегментов и 4 *J*-сегмента (то есть $30 \cdot 4 = 120$ вариантов), для других – около 40 *V*-сегментов и 5 *J*-сегментов (то есть $40 \cdot 5 = 200$ вариантов). Всего получаем 320 разных лёгких цепей. А значит, $10\,530 \cdot 320 = 3\,369\,600$ разных антител, то есть чуть меньше трёх с половиной миллионов.

Уже хорошо. Но всё-таки недостаточно. Оказывается, эта схема не учитывает ещё один источник разнообразия. Присоединение сегментов друг к другу тоже происходит не строго одинаковым образом: малень-

* Кстати, сходная история с клеточным иммунитетом. «Узнающие» белки (рецепторы) на поверхностях иммунных клеток тоже формируются при помощи V(D)J-рекомбинации.

ТАКИЕ РАЗНЫЕ ЗАЩИТНИКИ

ВЕЛИКИЕ УМЫ

кие кусочки ДНК могут при этом выпадать или прибавляться. Из-за этого возможных антител (и видов клеток, способных их производить) становится ещё на несколько порядков больше. Этого запаса уже хватит. А дальше при попадании антигена в организм активизируются и начинают размножаться именно те клетки, которые способны производить нужные антитела.

И, наконец, существует ещё один замечательный механизм. Правда, изучил его уже не Тонегава, а другие учёные, но сказать о нём всё равно стоит. Речь идет о тонкой настройке, «доводке» антител на более поздних стадиях иммунного ответа.

Дело в том, что на тех концах молекулы иммуноглобулина, которые вовлечены в узнавание антигена, есть участки, которые постоянно изменяются. Потому что в ДНК, соответствующей этим участкам, особенно часто возникают «ошибки» (мутации) – в миллион раз чаще нормы! И каждое антитело присутствует в организме во многих чуть-чуть разных вариантах. Иногда бывает так, что после очередной «ошибки» антитело стало хуже связываться с антигеном. Иногда – не хуже и не лучше. А иногда – гораздо лучше! В результате клетки, которые производят самые лучшие антитела, получают сигнал размножаться и продолжать их производить, а клетки, которые производят антитела похуже, – сами понимаете...

Таким образом, внутри каждого из нас постоянно происходит естественный отбор. Всё по Дарвину.

* * *

За своё открытие профессор Тонегава в 1987 году получил Нобелевскую премию. В последние десятилетия он много занимался нейробиологией и был директором Пиковеровского института проблем обучения и памяти в американском университетском городе Кембридже (не путать с английским Кембриджем!).

А иммунология – по-прежнему бурно развивающаяся наука, и в ней до сих пор происходят замечательные открытия.



Университетская библиотека
в Сан-Диего

Фото: unsplash.com, Edgar Cedillo



Институт иммунологии
в Базеле
(ныне расформирован)

Фото: F. Hoffman-La Roche



Пиковеровский институт проблем
обучения и памяти (MIT, Кем-
бридж, Массачусетс, США)