

Immuunrakkude energeetika



Aivaarium.eu
Keemiku püüdlus inimest mõista
Näidisraamat projekti tutvustamiseks



Sisukord

3 – Eessõna

4 – Inimese organism

5 – Rakud

6 – Immuunsüsteem

7 – Lümfotsüüdid

8 – Naiivsed lümfotsüüdid

11 – Efektor lümfotsüüdid

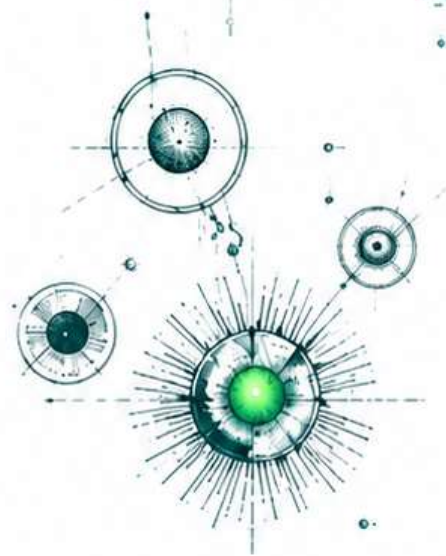
14 – Mälurakud

15 – Laboratoorne analüüs

17 – Lõppsõna

Eessõna

"Immuunrakkude energmeetika" on tasuta lühiraamat, tutvustav näidis suuremast kavandatavast raamatust. Siin vaadatakse **lümfootsüütide** näitel kuidas organismi tasandi kogemus, rakkude käitumine, metaboolsed omadused ja tänapäevased analüütilised meetodid omavahel kokku saavad. Selle eesmärk on anda aimu raamatu sisust, stiilist ja visuaalidest ning koguda **tagasisidet** enne projektiga jätkamist.



Projekti põhieesmärk on väljastada raamat "**Inimese bioloogiline energia**". Teos põhineb ülikooli algusaastatele mõeldud õppematerjalil, mille eesmärk on anda teemast eesti keelne terviklik ülevaade. Seetõttu käsitletakse seda koolkondade üleselt, füüsika ja biokeemia tasandinst organismi tasandini. Osa teemasid kaetakse sügavalt, osa mainitakse vaid pindmiselt, et koolkond siduda tervikpildiga. Kõiki avanevaid kõrvalharusid ei püüta lõpuni sulgeda: mõnes kohas jääb teema teadlikult pooleliolevaks märkeks või visandiks.



Ehkki sisu põhineb tänapäevasel haridus- ja teaduskirjandusel, on materjal tänapäevaseid võimalusi tagasihoidmata kasutades fantaasiarohkelt illustreeritud. Katse sihtgruppi tuvastada on andnud tunnuslause: "Keemiku püüdlus inimest mõista".

Projektiga saab tutvuda: aivaarium.eu/õpperaamat

Projekti saab toetada: <https://www.patreon.com/cw/Aivaarium>
- *Hooandja? Kontrolli staatust koduhehelt.*

Autoriga saab ühendust

- info@aivaarium.eu
- sotsiaalmeedias (Aivaarium)

Inimese organism

Inimesest voolab pidevalt läbi energiat. Me kulutame seda iga hingetõmbe, südametukse, mõtte ja liigutusega. Me saame seda taastada toitu **süües** ja **hingates**.

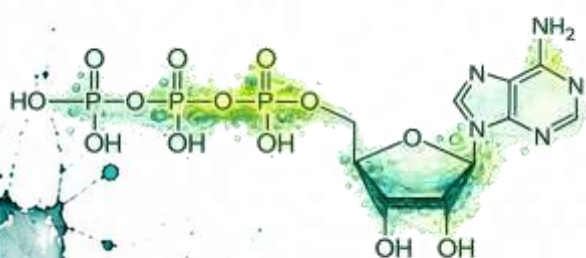
Toidus on erinevaid aineid. Energia ehk kaloreid seisukohast loevad kõige rohkem süsivesikud (suhkrud), rasvad ja valgud. Me sööme, seedime ja salvestame neid õigel hetkel kasutamiseks.

Selleks, et toitainetest energiat kätte saada, peame me neid põletama. Selleks on vajalik ka hapnik. Hingama peame me pidevalt, et meid elus hoidev leek ei kustuks.

Veri kannab nii toitained kui hapniku täpselt sinna kus me energiat vajame, näiteks kindlad **lihased**; ja alles seal toimub põlemine (oksüdeerimine).

Nagu tavalise põlemisega, tekivad süsihappegaas ja vesi. Inimeses ei eraldu aga energia soojuse ja valgusena, vaid seda hoitakse lõpliku kasutamiseni rakkudes kohapeal biokeemilise energiavormina. Seda teeb meil energiamolekul, **adenosiintrifosfaat** (ATP). Just seda vormi kasutab meie keha kõigeks, mis energiat vajab.

Ja seda on palju!



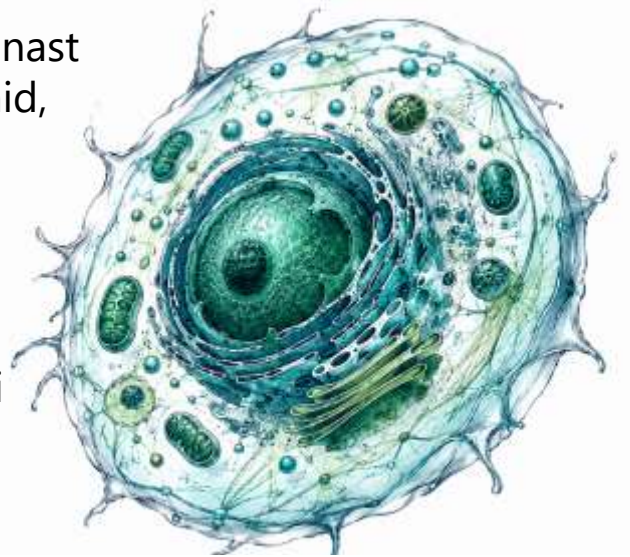
Rakud

Keha ei ole üks ühtlane tükk, vaid koosneb paljudest väikestest **kambritest** ehk rakkudest. Kusjuures ka nemad on kõik individuaalsed, terviklikud, elavad süsteemid. See tähendab, et eelmisel lehel kirjeldatud reeglid kehtivad tegelikult ka rakkudele, ehkki väiksemas mõõtkavas.

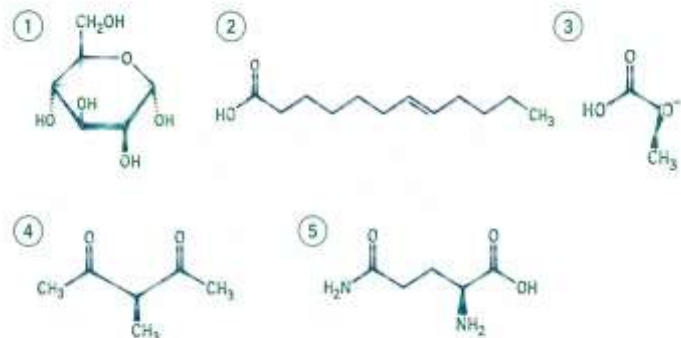
Iga rakk peab end ümbritsevast keskkonnast saama vajalikke materjale, energiat ja ka signaale. Kui ta ei saa toitaineid või hapnikku, ta sureb (*samamoodi nagu inimene või loom*).

Iga rakk on seinaga (rakumembraan) keskkonnast eraldatud. Raku sees asuvad tema mehhanismid, kusjuures raku "organeid" nimetatakse organellideks.

Milleks energia kulub? Igal rakk hoiab end ise aktiivselt korras. Lisaks on neil väga erinevad individuaalsed ülesanded, mida nad organismi jaoks täidavad (*sarnanedes inimesele, kes end peseb, võimleb ja erialasele tööle läheb*).



Sarnaselt inimestele on rakkudel eluetapid. Nad paljunevad, kasvavad, õpivad ja töötavad. Vastavalt oludele võivad nad olla aktiivsed või puhkavad. Nad elavad meie sees terviklikud elud, kusuures enamik rakke elab palju vähem kui organism ise.



Inimene on korraga üks suur organism ja samas ka paljude väikeste elusate süsteemide kooslus.

Enamik rakke saab suure osa oma energiast **(1) glükoosist** või **(2) rasvhapetest**. Glükoos on kiiremini kasutatav ja sobib hästi olukordadesse, kus energiat kulub palju või hapnikku pole. Rasvhapped on aeglasem, kuid praktikas lõppematu energiavaru, mis sobib kestva töö jaoks. Samas ei piirdu raku toidulaud ainult nende kahega. Mõned rakud oskavad kasutada **(3) piimhapet**, **(4) ketokehasid** või aminohappeid, näiteks **(5) glutamiini**. Need valikud sõltuvad raku tüübist, olukorrast ja sellest, mida ümbrus parasjagu pakub. Kõik peale glükoosi sõltuvad täielikult pidevast hapnikuvarust..

Immuunsüsteem

Enamik inimesi teavad, et immuunsüsteem on meie sees olev elav süsteem, mille ülesanne meid kaista. Parim kaitse on rünnak, seega hävitab see ennekõike meie organismi sattunud võõrad eluvormid.

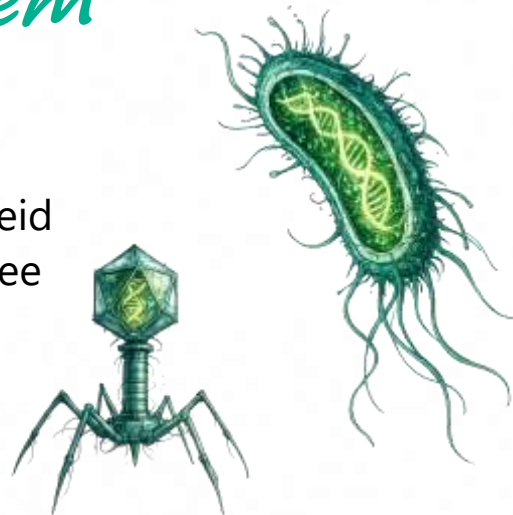
Sinna alla käivad nakkustekitajad nagu **bakterid**, seened ja **viirused**. Sinna käivad ka meie sees tekkinud **kasvajarakud**, mis on meie organismist võõrdunud. Halvemal juhul võib immuunsüsteem meie enda keha mõne osa (autoimmuunsus) või siirdatud organi võõraks lugeda ja seda tõrjuda.

Immunoloogid teavad, et meil on:

(1) Mittespetsiifiline immuunsus ehk resistentsus. See seisund määrab meie igapäevase **vastupanuvõime** või vastuvõtlikkuse nakkustele.

(2) Omandatud ehk adaptiivne immuunsus. Selle teke vajab mõni nädal põdemist, kuid keha õpib selgeks tol hetkel kehas oleva haigustekitaja, võimaldab selle vastu suunata tugevamaid kaitsevahendeid ja säilitab immuunmälu, suutes tulevikus koheselt reageerida.

Ka immuunsüsteemis on võtmeks erinevad sellele süsteemile pühendunud rakud, **immuunrakud**. Igal immuunrakul on oma roll, näiteks **bakterite söömine** ehk fagotsütoos. Sellest lähtuvalt on neil kõigil ka iseloomulik lahendus info, aine ja energia vahetamiseks keskkonnaga.





Lümfotsüüdid

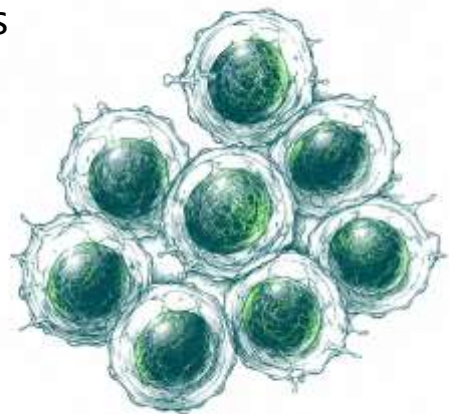


Lümfotsüüdid on ühed paljudest erinevatest immuunrakkudest. Nad vahendavad immuunmälu. Ühe organismi sees on iga lümfotsüüdi geenid tegelikult erinevad. Erinevus seisneb selles, et iga lümfotsüüt sünnib võimega vaid ühte kindlat keemilist mustrit ära tunda. See on nende **antigeen**. Kuna lümfotsüüte on miljoneid erinevaid, suudab meie organism ära tunda miljoneid erinevaid mustreid. Lümfotsüütidel on ainulaadne ja huvitav elutsükel. Vaatame seda.

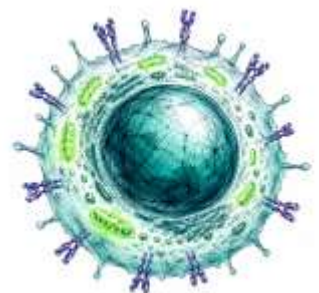
(1) Naiivsed lümfotsüüdid voolavad mööda organismi ja **ootavad** päeva, mil nad kohtuvad just selle ühe objektiga, mille ära tundmine nende elu mõte on. Nende isikliku antigeeni. Kui seda ainet meile verre ei satu, jäävadki nad inimese elu lõpuni lihtsalt ringlema või hukuvad.



(2) Efektor rakud. Kui lümfotsüüt kohtab kehas endaga sobivat antigeeni ja kui samal ajal annab keha põletikuga signaali, siis lümfotsüüt aktiveerub. Ta hakkab **paljunema**. Tekib just selliste rakkude kogum (**kloon**), kus kõik rakud tunnevad ära selle sama antigeeni. Pärast jagunemist asuvad lümfotsüüdid süsteemsele rünnakule.



(3) Mälurakud. Osad lümfotsüüdid õpivad haigustekitaja selgeks ja kolivad luuüdisse seda meeles pidama. Nad võtavad surematusega kokku sobiva metaboolse fenotüübi, et võimalikult kaua **säilida**. Uue kokkupuute korral reageerivad nad kiiremini kui naiivsed lümfotsüüdid.



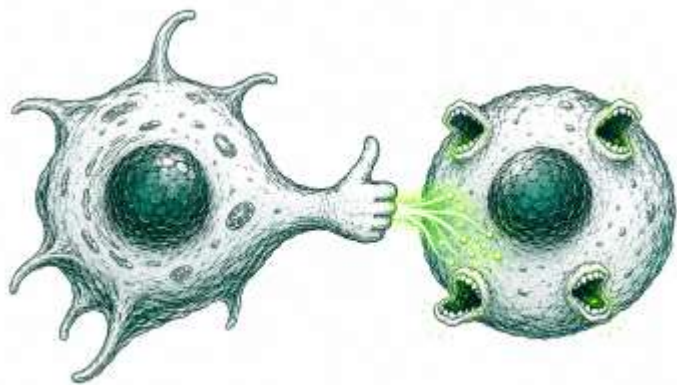
Lümfotsüüdid rändamas

Kordame lümfotsüütide elutsüklit kuid seekord jälgime nende energiakorraldust ja selle muutuseid.

Naiivne lümfotsüüt peab end korras hoidma ja säilitama.

Selline rakk on reageerimisvalmis, kuid ei kasuta väga palju energiat. Ta toitub veresuhkrust ehk glükoosist. Jaotame selle hetkel kolmeks sammuks.

(1) Kuna **glükoos** rakumembraani ei läbi, sõltub selle rakku sisse pääsemine sellest, kui palju transportereid (väravaid, *glükoosile spetsialiseerunud "suid"*) membraanis on. Kuulsaim on insuliinist sõltuv GLUT4 transporter,



mille kaudu saame pärast söömist suure hulga suhkrut kiiresti rakkudesse viia, kuid see on vaid lihase ja rasva rakkudel. Immuunrakkudel on oluline **GLUT1 transporter**. See leidub enamikul rakkudel ja tagab rakule pideva stabiilse glükoosi tarbimise, mis on vajalik raku "korras hoidmiseks".

Huvitaval kombel vajavad meie rakud elus püsimiseks **pidevat toetavat signaali** teistelt rakkudelt.

Ilma selleta sulgeb rakk oma "suu" (kaovad GLUT1 transporterid) ja (sarnaselt depressioonis või anoreksiaga inimesele) **nälgib** surnuks.

Vaatamata toitaine ja hapniku olemasolule.



(2) Rakku sisenev **glükoos** lagundatakse **piimhappeks**. Piimhappekäärimine ehk anaeroobne ainevahetus annab rakule energiat (ühe glükoosi molekuli kohta 2 ATP-d) ilma, et hapnikku kasutama peaks.



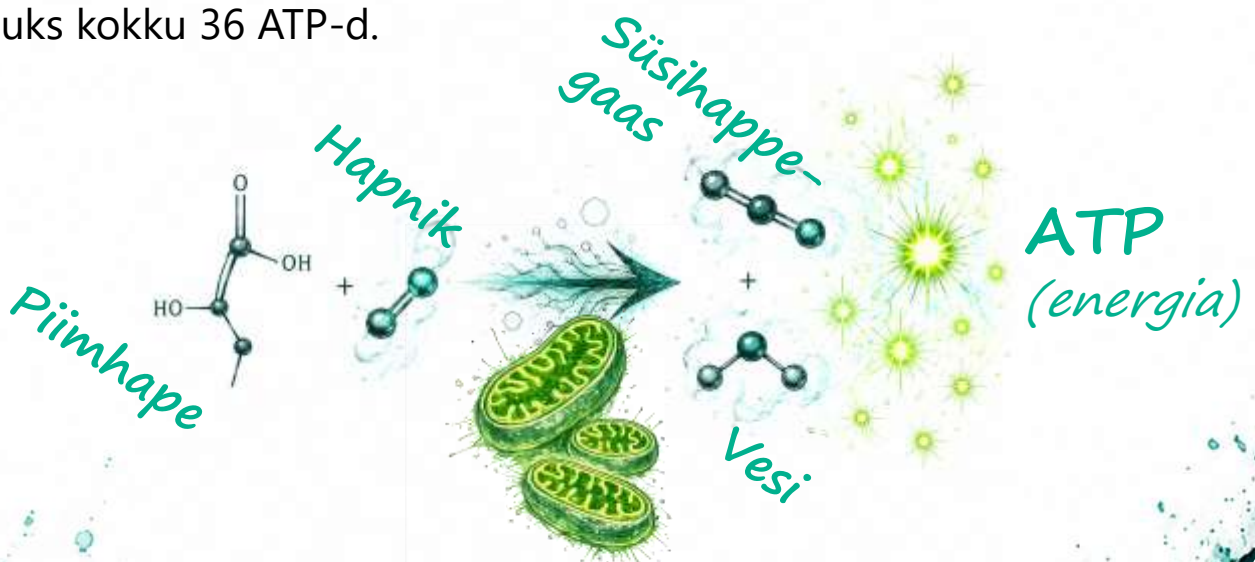
Mitokondrid: raku kopsud?

(3) Piimhapet ei saadeta rakust välja verre (nagu mäest üles jooksva sportlase lihasest), vaid põletatakse lõpuni lümfotsüüdi enda **mitokondrites**. See on **rakuhingamine** ja vajab **hapnikku**.

Kui keskkonnas (*veres*) hapnikku on, läbib see (*erinevalt toitainetest*) vabalt bioloogilisi membrane ja jõuab vabalt mitokondritesse.



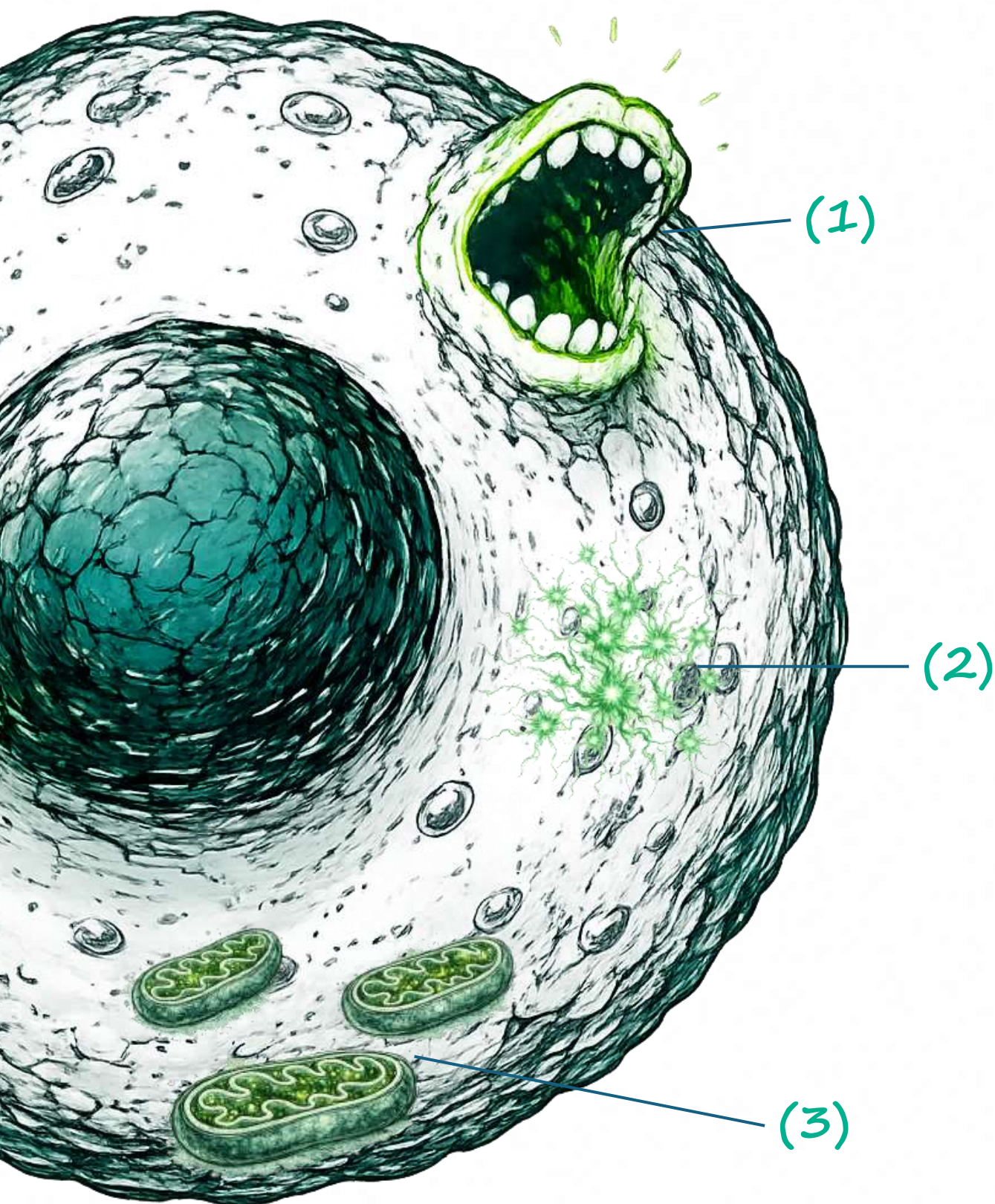
Rakuhingamine annab meile **enamiku energiast**: ühest glükoosi molekulist saame lõpuks kokku 36 ATP-d.



(1) Rakku siseneb glükoos läbi GLUT4 transporterite, mis seda söövad.

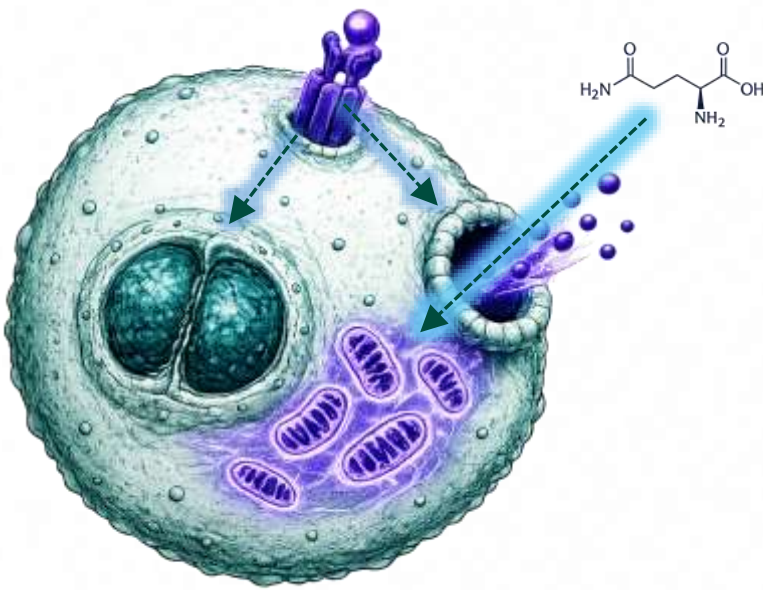
(2) Glükolüüsi käigus saadakse natuke energiat ja piimhapet.

(3) Piimhappe hingatakse mitokondrites hapniku abil süsihappegaasiks ja veeks, saades palju energiat.

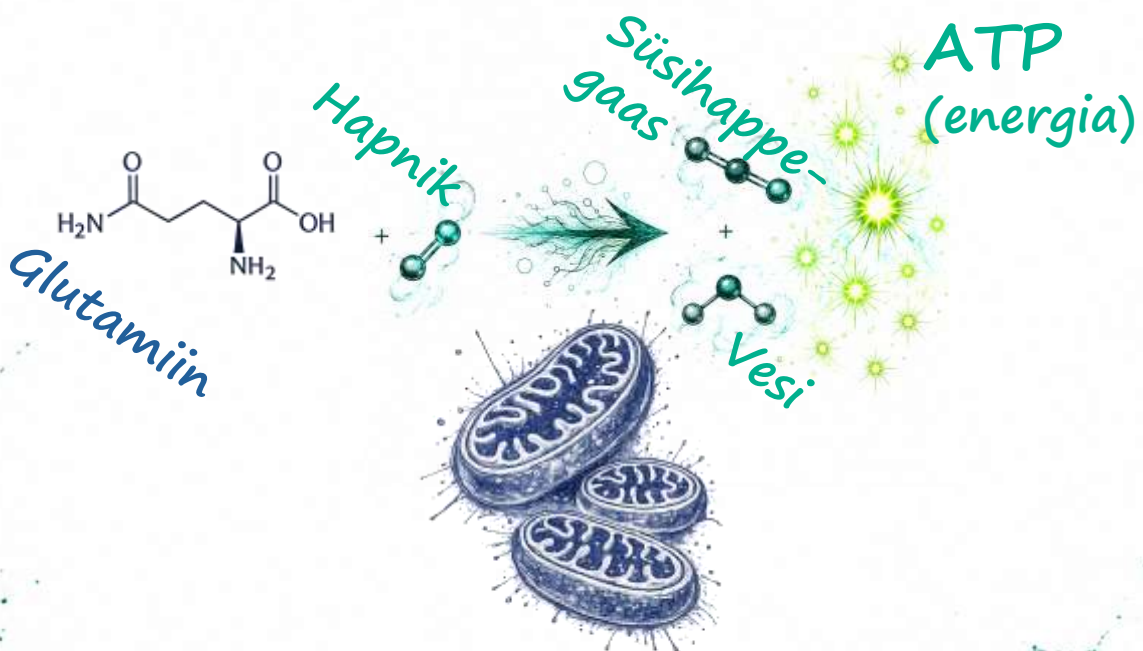


Lümfotsüüdid töös

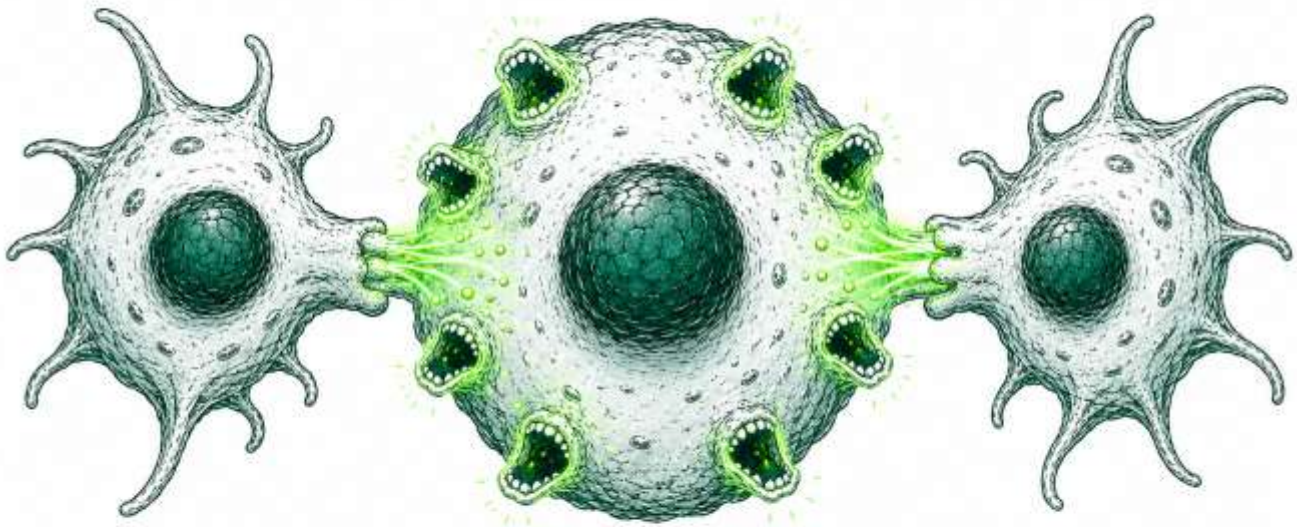
Efektor lümfotsüüt tekib siis, kui naiivne lümfotsüüt kohtab enda **antigeeni**. See **seostub** see tema pinnal oleva **retseptori** külge. Rakk teab, et tema on nüüd valitud. Ta aktiveerib. Retseptori seondumise peale **lülitatakse** sisse raku jagunemise ja diferentseerumise programmid.



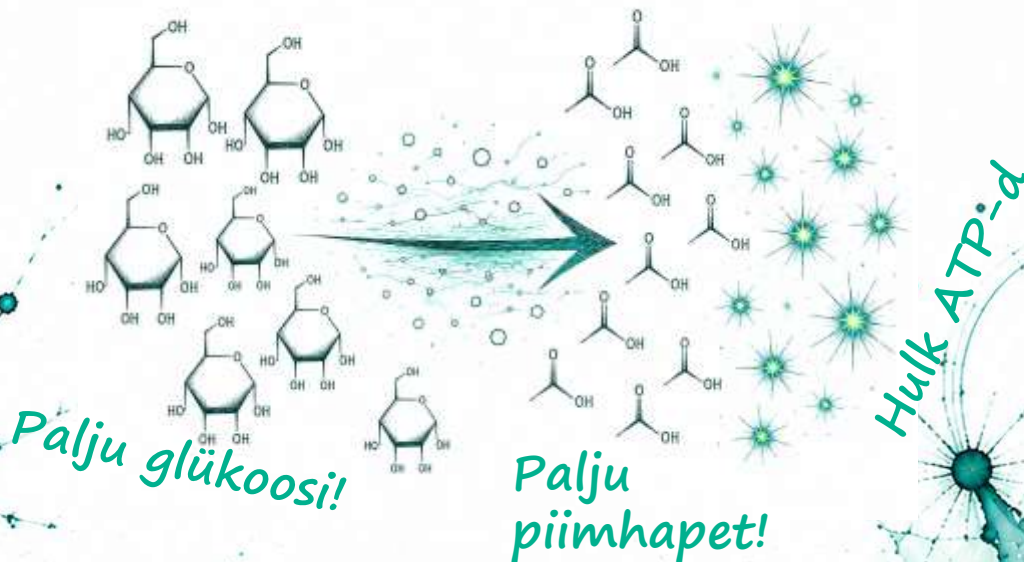
Sama signaali peale hakkab rakk toitainena sisse võtma ka **glutamiini**, mis annab jagunemiseks lämmastikku ja mille tüvi **mitokondrites** energiaks hingatakse.



Jagunev rakk hakkab vajama palju rohkem ehitusmaterjali, glükoosi. Kui antigeeniga seostumine vaid lülitas sisse jagunemise ja diferentseerumise programmid, siis eraldi sõltumatu **(ko)stimulatsioon** ("toetav signaal" $\times 10$) – mis lähtub põletikusignaalidest - mitmekordistab **GLUT1 transporterite** hulga ja glükoosi sissevoolu. Glükoosi tase rakus tõuseb oluliselt, toetades raku jagunemise programme energia- ja ehitusmaterjalina.



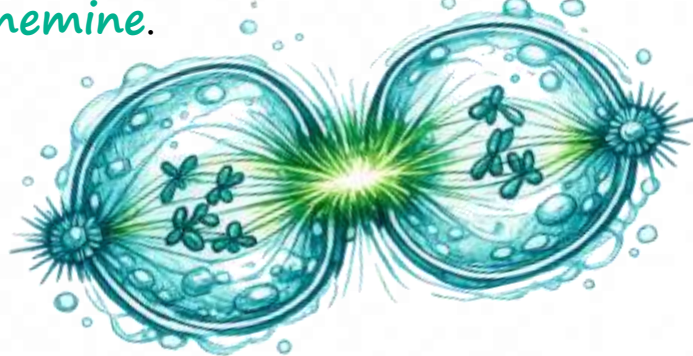
Sellises olekus (Warburgi metabolism), aktiivselt jagunevad rakud tavaliselt ei hinga piimhapet lõpuni, vaid kasutavad **piimhapet ehitusmaterjalina** uute vajalike ainete jaoks. Energiat saadakse ainult 2 ATP glükoosi kohta. Tänu glükoosi taseme tõusule ja glutamiini kaudu ATP tootmisele on sellisel rakul piisavalt energiat, et edukalt jaguneda.



Immuunvastuse tekkeks peab sobiva mustriga lümfotsüüdil aktiveeruma korraga **kaks signaali**: antigeeni äratundmine ja kostimulatsioon.

See on oluline. Kui lümfotsüüt üritab aktiveeruda kuid ei saa tol hetkel vajalikku kostimulatsiooni, võib ta hoopis hävida. See eemaldab meie organismist selliseid lümfotsüüte, mis tunnevad ära mustrid, mis leiduvad meie terves kehas.

Kui need kaks signaali siiski korraga saadakse, on rakul nii signaal kui ressursid olemas ja toimub edukas **jagunemine**.



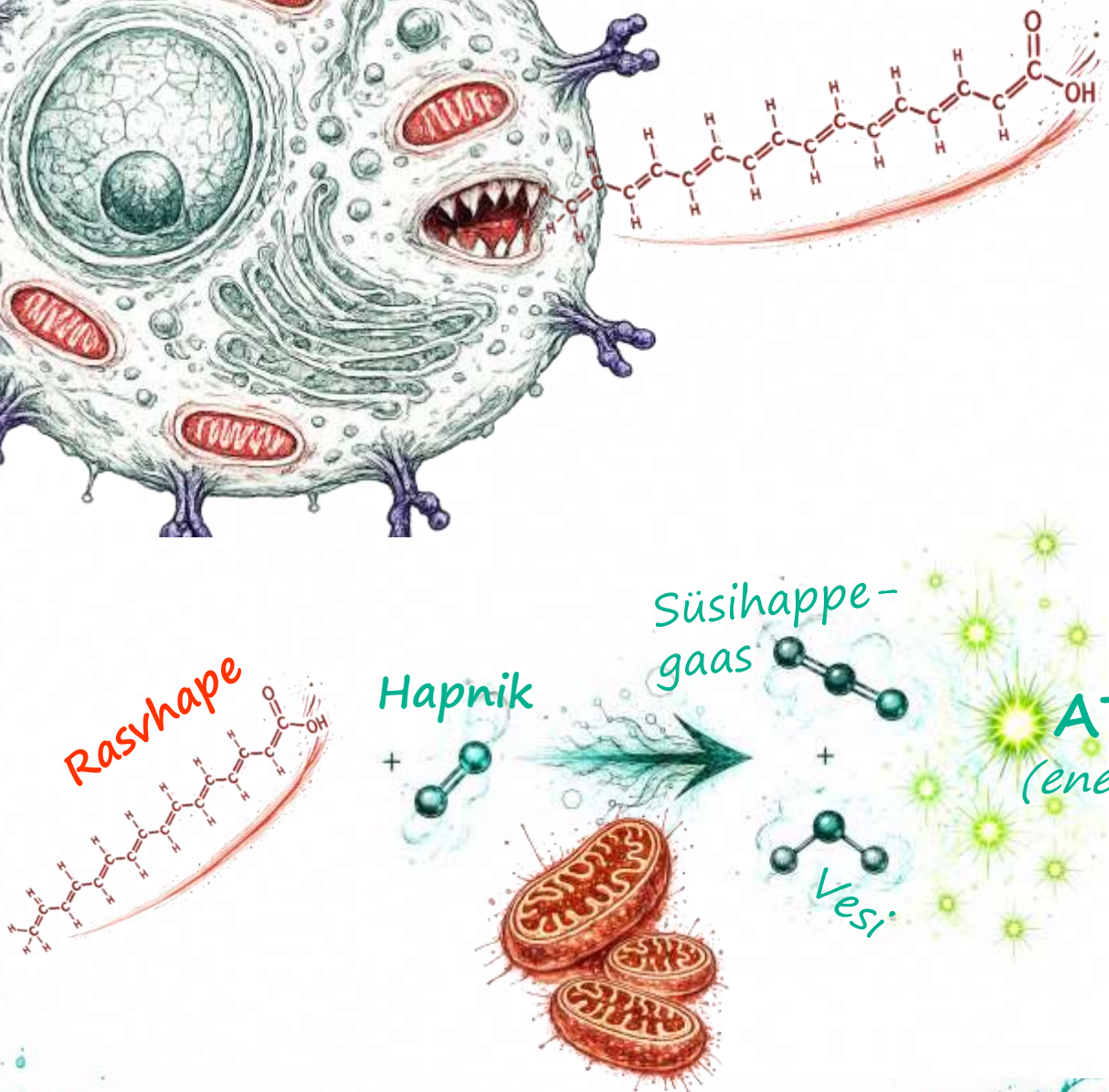
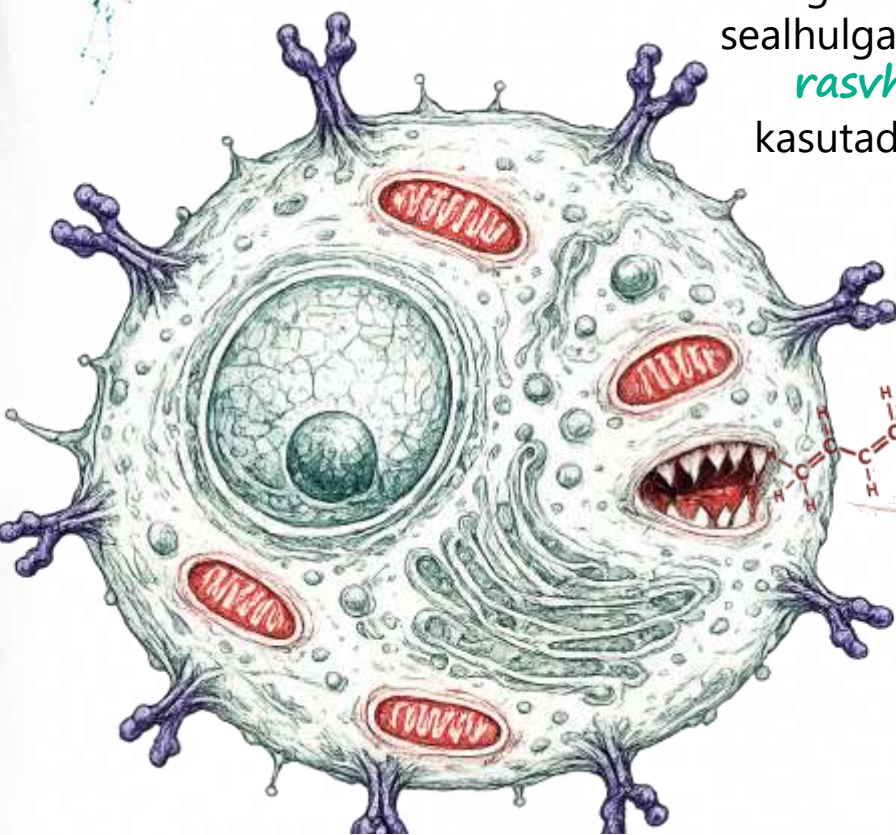
Immuunvastuse tekkeks on peab valitud geeniga lümfotsüüdist tekkima mitte ainult üks kloon, vaid nende populatsioon (*mida nimetatakse ikkagi "rakkude klooniks"*). Seetõttu võtabki immuunvastuse tekkimine aega. Valmis kloon lülitab end ümber, valmistudes süsteemseks rünnakuks (rakkude diferentseerumine)



Lümfotsüüdid mälus

Mälurakud. Osad lümfotsüüdid kolivad luuüdisse ja võtavad võimalikult suurematusega kokku sobiva metaboolse fenotüübi. Nad on pikaviharakud ehk need, kes vaikselt koopas ootavad ja järgmine kord selle mustriга kokkupuutel ise põletikuolukorra kuulutavad ning ründama hakkavad.

Kui jagunemiseks muutuvad rakud glükolüütiliseks, siis pika elueaga rakud, sealhulgas ka mälurakud, tarbivad peamiselt **rasvhappeid**, mis põletatakse hapnikku kasutades mitokondrites süsihappegaasiks ja veeks.



Laboratoorne analüüs

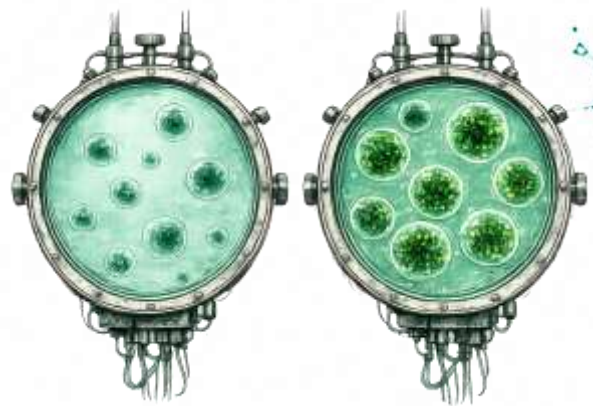
Rakke, kudesid ja mitokondreid saab uurida laboris. Üks võimalus rakkude energaetika uurimiseks on nende hingamise kiiruse mõõtmine.

Laboris mõõdetakse bioloogilise materjale tihti masinatega ehk analüsaatoritega. Rakkude, mitokondrite või kudede hingamiskiirust saab mõõta **oksügraafiga**.



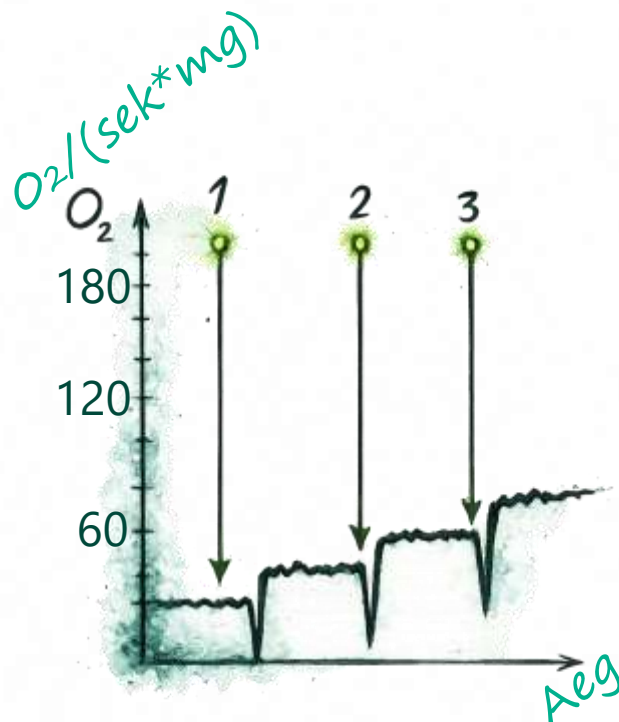
See sisaldab **kambreid**, mis täidetakse elutegevust võimaldava vedelikuga. Sel lastakse algul hapnikust küllastuda, seejärel lisatakse uuritav materjal ja kamber suletakse. Rakud hakkavad suletud kambris olevat piiratud hulka hapnikku ära hingama. Hapniku taseme languse kiiruse järgi võib arvutada hingamise kiiruse.

Ja veel huvitavam – kambrisse saab süstida erinevaid aineid, mille peale koed oma energiaetilisest olekut muudavad. Seeläbi saab hinnata nii rakkude reageerimist kindlatele signaalidele kui nende üldist energiaetilisest võimekust.



Näiteks mõõdeti lümfotsüütide hingamiskiirust sellise analüsaatori peal aastal 2014, kui taheti uurida, kas veres leiduvates lümfotsüütides kajastuvad mitokondri häired.

- (1) – Lisati rakke
- (2) – Lisati toitaineid
- (3) – Lisati ADP, mis hingamise maksimaalselt käivitab



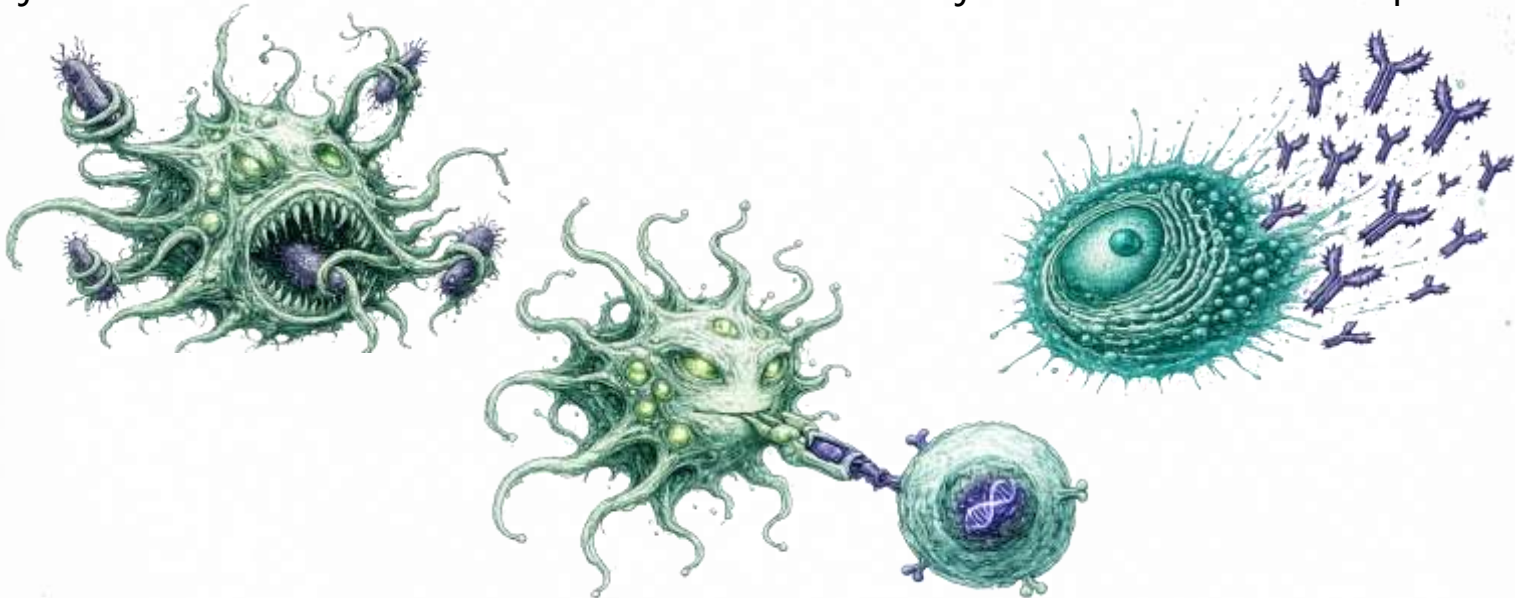
Analüsaator mõõdab hingamiskiirust. Selle mõõteühikuks on pikomooli (*molekulide hulk*) hapnikku ühes sekundis, ühe milligrammi valgu kohta. Programm näitab hingamiskiirust reaajas. Tekkivast graafikust on lihtne võrrelda hingamiskiirust erinevates olekutes.

Antud juhul on näha kontrollgrupina kasutatud tervete rakkude hingamisvõime, mis katse tingimustes oli $\sim 60 \text{ pmol } O_2/(\text{s} \cdot \text{mg})$. Uurimuses leiti edasi, et veres ringlevates lümfotsüütides oli tõepoolest umbes poole väiksem hingamiskiirus.

* Pecina, P. et al. (2014). *Noninvasive diagnostics of mitochondrial disorders in isolated lymphocytes with high resolution respirometry*. **BBA Clinical**, 2, 62-71.

Lõppsõna

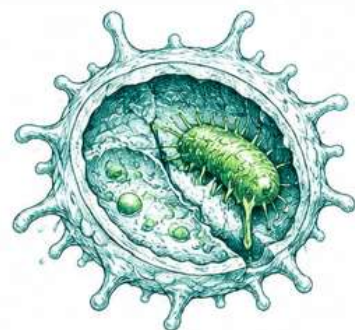
Immunsüsteem on väga kompleksne! Juba sissejuhatus immunoloogiasse õpetab, et tavaliselt esitlevad lümfotsüütidele antigeene spetsiaalsed **antigeeni esitlevad rakud**, meie immuunsüsteemi sensorid. Lümfotsüüt on erinevaid – mõned võimendavad teisi ründesüsteeme, mõned hoiavad tolereerivat mälu meie enda keha kohta, mõned toodavad verre **antikehasid** ja mõned määravad meie enda nakatunud või kahjustunud rakke enesetapule.



Lisaks on palju teisi kaitse-/ründerakke, mida lümfotsüüdid mõjutavad. Ka mitte-immuunrakud ja isegi organid reageerivad põletikule ja võtavad võitlusest osa. Organismi tasandil on meie nahk ise antibakteriaalne, kokkupuute korral tekib meil reaktsioonina palavik ja käitumuslikult on meil alateadlik instinkt nakkusallikatest eemale hoida. Terviklik immuunsüsteem on kompleksne ja vajab organismi tasemel lähenemist.

Oleks põhjendamatult üleolev eeldada, et mõne süsteemi täpselt tundma õppimine annab tervikliku arusaamise inimese immuunsusest.

Erinevaid huvitavaid energeetilisi lahendusi on veel palju. Näiteks kasutavad osad rakud hapnikku, kuid mitte hingamiseks vaid **bakterite põletamiseks**. Glutamaat pole vajalik vaid rakkude paljunemiseks, vaid ka antibakteriaalse mõju suurendamiseks.



Rääkimata kõigist ülejäänud rakkudest, kudetest, organitest, organsüsteemidest ja organismi enda olekutest, millel on enda energeetiline iseloom.

TCR

signal 1
recognition

costimulation
signal 2

GLUT1

GLYCOLYSIS

Usalda oma
hämmastavat keha,
söö mitmekülgselt
ja hinga rahulikult.

OXPHOS
ATP

Aivaarium.eu