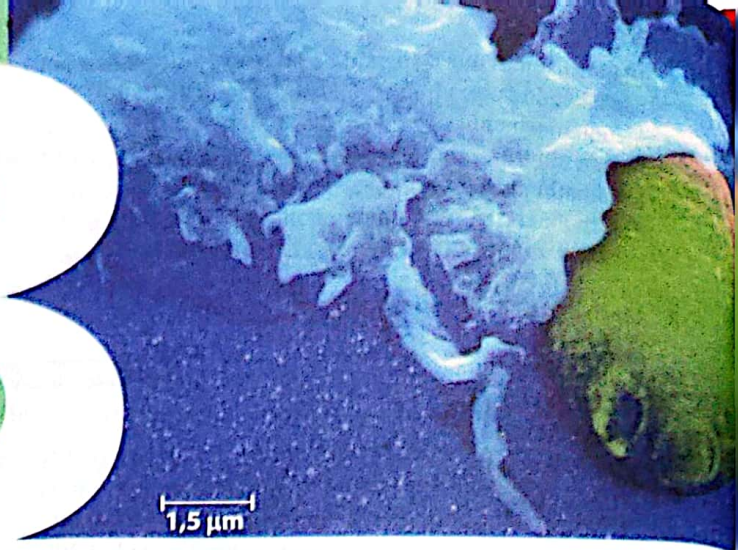


43

Hệ miễn dịch



▲ Hình 43.1 Các tế bào miễn dịch của động vật làm thế nào nhận diện được các tế bào lạ?

CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

- 43.1 Trong miễn dịch bẩm sinh, nhận diện và đáp ứng dựa trên các đặc điểm chung của các mầm bệnh
- 43.2 Trong miễn dịch thu được, các thụ thể tế bào lymphocyte cho phép nhận diện đặc hiệu mầm bệnh
- 43.3 Miễn dịch thu được bảo vệ chống lại sự nhiễm trùng của các tế bào và dịch cơ thể
- 43.4 Phá vỡ chức năng hệ miễn dịch có thể gây hoặc làm trầm trọng bệnh

TỔNG QUAN

Thăm dò, nhận diện và đáp ứng

Các động vật thường xuyên bị tấn công bởi các mầm bệnh, các tác nhân nhiễm trùng gây bệnh. Đối với một mầm bệnh, cơ thể động vật là một môi trường sống gần như lý tưởng, nó cung cấp nguồn dinh dưỡng có sẵn, một môi trường được bảo vệ cho sự phát triển và sinh sản, và phương tiện di chuyển tới các vật chủ và môi trường mới. Tóm được cơ hội này, các mầm bệnh – hầu hết các virus, vi khuẩn, sinh vật đơn bào và nấm – gây nhiễm cho nhiều động vật gồm cả con người. Để đáp ứng, các động vật chống lại theo nhiều cách. Các tế bào miễn dịch được phân nhiệm du hành trong các dịch thể của hầu hết động vật để tìm kiếm và huỷ hoại các tế bào lạ. Ví dụ, như trên hình ảnh dưới kính hiển vi điện tử ở Hình 43.1, một tế bào miễn dịch gọi là đại thực bào (màu xanh dương) cuộn lấy một tế bào nấm (xanh lá cây). Các đáp ứng khác nữa với nhiễm trùng có thể có nhiều dạng, gồm các protein đục lỗ trên màng vi khuẩn hoặc ngăn cản virus xâm nhập các tế bào cơ thể. Các đáp ứng này và các hình thức bảo vệ khác tạo nên một **hệ thống miễn dịch** giúp động vật tránh hoặc hạn chế các nhiễm trùng.

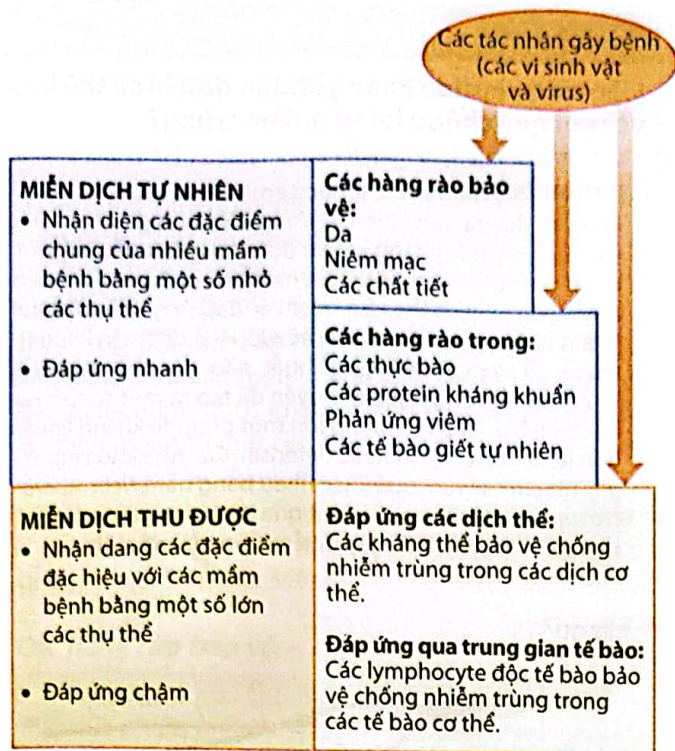
Bảo vệ cơ bản nhất của động vật chống lại các mầm bệnh là một hàng rào. Phần ngoài, như da hoặc vỏ, cản trở đáng kể sự xâm nhập của các vi khuẩn hiện diện trên cơ thể. Tuy nhiên, không thể bịt kín toàn bộ bề mặt cơ

thể, vì trao đổi khí, dinh dưỡng và sinh sản đều mở ra môi trường. Ngoài ra, còn các hàng rào bảo vệ khác nữa, như các chất tiết hoá học bẫy hoặc giết các vi khuẩn, chúng bảo vệ đường vào và đường ra của cơ thể.

Nếu một mầm bệnh phá vỡ các hàng rào bảo vệ và đi vào cơ thể động vật, thì vấn đề là làm sao chống lại được sự tấn công của mầm bệnh trong trường hợp đó. Nằm trong các mô và dịch cơ thể, tác nhân gây bệnh không còn là kẻ ngoài cuộc nữa. Để chống lại các mầm bệnh ở bên trong cơ thể, hệ thống miễn dịch của động vật buộc phải phát hiện các phân tử và tế bào lạ. Nói cách khác, hệ thống miễn dịch buộc phải tiến hành nhận diện để phân biệt giữa mình và không phải mình.

Trong xác định các mầm bệnh, các hệ thống miễn dịch của động vật sử dụng các thụ thể gắn đặc hiệu với các phân tử từ các tế bào lạ hoặc các virus. Có hai chiến lược cho việc nhận diện phân tử như vậy, mỗi cách tạo cơ sở cho một hệ thống miễn dịch riêng. Một hệ thống bảo vệ là **miễn dịch bẩm sinh** (tự nhiên) thấy ở mọi động vật. Các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh được hoạt hoá ngay khi nhiễm trùng và có đáp ứng giống nhau, bất kể các mầm bệnh đã được gặp trước hay chưa. Miễn dịch bẩm sinh bao gồm các hàng rào bảo vệ (ví dụ, da) cũng như các hình thức bảo vệ chống lại các mầm bệnh sau khi chúng vào cơ thể (ví dụ, xem Hình 43.1). Sự hoạt hoá của nhiều hoạt động bảo vệ trong cơ thể phụ thuộc vào việc nhận diện các mầm bệnh. Các tế bào miễn dịch tự nhiên tạo ra một nhóm nhỏ định sẵn các protein thụ thể để hoàn thành nhiệm vụ này. Mỗi thụ thể gắn với một phân tử hoặc cấu trúc vốn không có ở cơ thể động vật nhưng lại phổ biến với nhiều loài vi khuẩn. Theo cách này, các hệ thống miễn dịch tự nhiên phát hiện được nhiều loại mầm bệnh.

Hệ thống bảo vệ thứ hai thấy ở các động vật có xương sống, là **miễn dịch thu được** (miễn dịch tập nhiễm), cũng được gọi là **miễn dịch thích ứng**. Các đáp ứng miễn dịch thu được (thích ứng) được hoạt hoá sau khi các hoạt động bảo vệ của miễn dịch tự nhiên có hiệu lực và phát triển chậm hơn. Tên gọi **thu được** phản ánh thực tế là đáp ứng miễn dịch này được tăng cường do tiếp xúc trước đây



▲ **Hình 43.2** Khái quát về miễn dịch động vật. Các đáp ứng miễn dịch ở động vật có thể được chia thành miễn dịch tự nhiên và thu được. Một số thành phần của miễn dịch tự nhiên góp phần làm hoạt hoá hệ thống bảo vệ của miễn dịch thu được.

với mầm bệnh gây nhiễm. Các ví dụ về đáp ứng thu được bao gồm sự tổng hợp các protein gây bất hoạt độc tố vi khuẩn và giết các tế bào của cơ thể bị nhiễm virus. Các động vật có miễn dịch thu được tạo ra một kho lớn các thụ thể. Mỗi thụ thể miễn dịch thu được nhận diện một đặc điểm đặc trưng chỉ trên một phần nhất định của một phân tử nhất định ở một vi khuẩn nhất định. Như vậy, hệ thống miễn dịch thu được phát hiện các mầm bệnh với tính đặc hiệu ghê gớm.

Hình 43.2 khái quát về các đặc điểm cơ bản của các hệ thống miễn dịch tự nhiên và thu được. Trong chương này bạn sẽ nghiên cứu mỗi hệ thống miễn dịch làm thế nào để bảo vệ động vật khỏi bệnh tật. Bạn cũng sẽ tìm hiểu các mầm bệnh làm thế nào có thể tránh khỏi hoặc vượt qua được hệ thống miễn dịch và những khiếm khuyết trong hệ thống miễn dịch có thể gây nguy hại cho sức khoẻ động vật.

KHÁI NIỆM 43.1

Trong miễn dịch tự nhiên, nhận diện và đáp ứng dựa trên các đặc điểm chung của các mầm bệnh

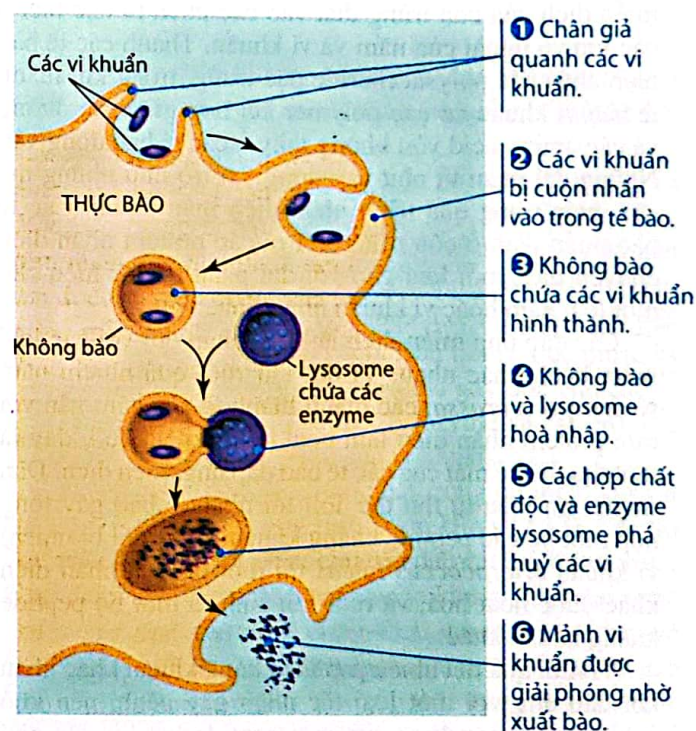
Các hệ thống miễn dịch tự nhiên thấy ở mọi động vật (cũng như ở thực vật). Khi tìm hiểu về miễn dịch tự nhiên, chúng ta sẽ bắt đầu với các động vật không xương sống, chúng đẩy lùi và chống lại nhiễm trùng chỉ với hệ

thống miễn dịch này. Chúng ta sẽ trở lại với các động vật có xương sống, ở chúng miễn dịch tự nhiên đóng vai trò cả bảo vệ tức thời chống lại nhiễm trùng và cũng là nền tảng cho miễn dịch thu được.

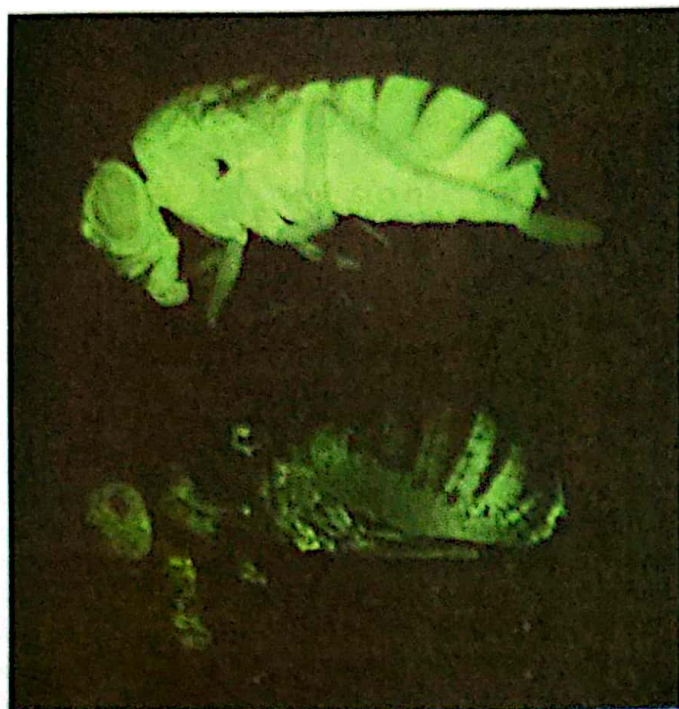
MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN CỦA ĐỘNG VẬT KHÔNG XƯƠNG SỐNG

Thành công lớn của các côn trùng trên cạn và các sinh vật thủy sinh trong môi trường có rất nhiều các loại vi sinh vật làm nổi bật lên hiệu quả của hệ thống miễn dịch tự nhiên. Trong mỗi môi trường này, các côn trùng dựa vào bộ xương ngoài như hàng rào đầu tiên bảo vệ chống lại nhiễm trùng. Được cấu tạo phần lớn từ polysaccharide chitin, bộ xương ngoài tạo ra hàng rào bảo vệ hữu hiệu chống lại hầu hết các mầm bệnh. Hàng rào chitin cũng có trong ruột côn trùng, nó ngăn nhiễm trùng do các vi khuẩn ăn vào cùng thức ăn. **Lysozyme** là một enzyme tiêu hoá thành tế bào vi khuẩn, và điều kiện pH thấp làm tăng cường khả năng bảo vệ cho hệ thống tiêu hoá của côn trùng.

Bất kỳ mầm bệnh nào phá vỡ các hàng rào bảo vệ của côn trùng đều đối mặt với một số hoạt động bảo vệ bên trong. Các tế bào miễn dịch được gọi là các huyết bào (*hemocyte*) lưu hành trong huyết tương, tương đương với máu của côn trùng. Một số huyết bào thực hiện hoạt động bảo vệ tế bào được gọi là **thực bào**, đó là sự tiêu hoá vi khuẩn và các chất lạ khác (**Hình 43.3**). Các huyết bào khác kích thích sinh ra các chất để giết các vi sinh vật và giúp tẩy các ký sinh trùng đa bào. Đụng độ với các mầm bệnh trong huyết tương cũng làm các huyết bào và một số tế bào khác tiết ra các *peptide kháng sinh*. Các peptide



▲ **Hình 43.3** Sự thực bào. Sơ đồ này mô tả các sự kiện trong việc tiêu hoá và phá huỷ một vi sinh vật bởi một tế bào thực bào điển hình.



▲ **Hình 43.4** Một đống ruồi quả phát quang xanh lá cây do cảm ứng. Những con ruồi quả này được tạo ra bằng công nghệ gene biểu hiện gene protein phát huỳnh quang xanh lá cây (GFP) khi hoạt hoá đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Con ruồi quả ở trên bị tiêm vi khuẩn; con ruồi ở dưới đã bị chích nhưng không bị gây nhiễm. Chỉ có con ruồi bị gây nhiễm mới hoạt hoá các gene peptide kháng khuẩn, làm bộc lộ GFP và phát ra màu xanh lá cây nhạt dưới ánh sáng huỳnh quang.

kháng khuẩn lưu hành trong toàn bộ cơ thể của côn trùng (**Hình 43.4**) gây bất hoạt, giết nấm hoặc vi khuẩn bằng cách phá màng tế bào của chúng.

Trong việc nhận diện các tế bào lạ, các tế bào đáp ứng miễn dịch của côn trùng dựa vào các phân tử đặc biệt ở các lớp vỏ ngoài của nấm và vi khuẩn. Thành các tế bào nấm chứa các polysaccharide đặc trưng, trong khi thành tế bào vi khuẩn có các polymer kết hợp giữa các đường và các amino acid vốn không thấy ở các tế bào động vật. Những đại phân tử như vậy đóng vai trò như những thẻ căn cước trong quá trình nhận diện mầm bệnh. Các tế bào miễn dịch ở côn trùng tiết ra các protein nhận diện chuyên biệt, mỗi loại gắn với đại phân tử đặc hiệu cho một loại nấm hoặc vi khuẩn nhất định.

Các đáp ứng miễn dịch là khác nhau đối với các loại mầm bệnh khác nhau. Ví dụ, khi ruồi quả nhiễm nấm *Neurospora crassa*, các mảnh thành tế bào nấm gắn với một protein nhận diện làm hoạt hoá protein Toll, đây là một thụ thể bề mặt của các tế bào đáp ứng miễn dịch. Dẫn truyền tín hiệu từ thụ thể Toll tới nhân tế bào gây tổng hợp một bộ các peptide kháng khuẩn. Nếu ruồi bị nhiễm vi khuẩn *Micrococcus luteus* thì một protein nhận diện khác được hoạt hoá, và ruồi sản sinh ra một bộ peptide kháng khuẩn khác.

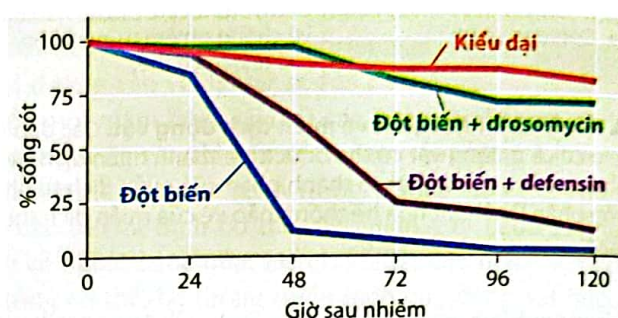
Vì ruồi quả tiết nhiều peptide kháng khuẩn khác nhau khi đáp ứng với một loại tác nhân gây bệnh, nên khó nghiên cứu hoạt động của một peptide bất kỳ. Để giải quyết vấn đề này, Bruno Lemaître và cộng sự ở Pháp đã sử dụng các kỹ thuật di truyền hiện đại để tái lập trình hệ thống miễn dịch của ruồi quả (**Hình 43.5**). Họ thấy là sự

▼ Hình 43.5 Tìm hiểu

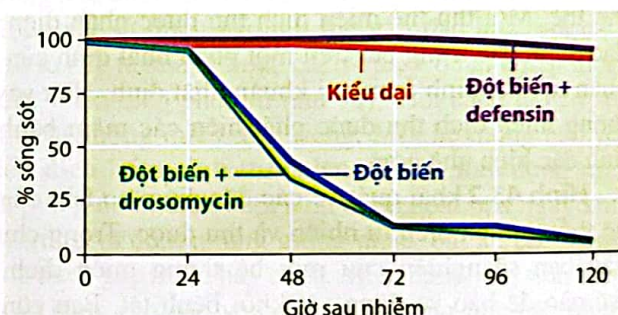
Liệu một peptide kháng khuẩn đơn lẻ có thể bảo vệ ruồi quả chống lại sự nhiễm trùng?

THÍ NGHIỆM Năm 2002, Bruno Lemaître và các cộng sự ở Pháp đã đưa ra một chiến lược mới để đánh giá chức năng của một peptide kháng khuẩn đơn lẻ. Họ bắt đầu với một dòng ruồi quả đột biến có các mầm bệnh được nhận diện nhưng tín hiệu có thể kích hoạt các đáp ứng miễn dịch tự nhiên đã bị chặn. Kết quả là các ruồi quả đột biến không tạo ra bất kỳ peptide kháng khuẩn nào. Các nhà nghiên cứu sau đó bằng công nghệ di truyền đã tạo ra một số ruồi quả đột biến biểu hiện số lượng lớn một peptide kháng khuẩn đơn lẻ, là drosomycin hoặc defensin. Các nhà khoa học đã gây nhiễm các ruồi quả khác nhau bằng nấm *Neurospora crassa* và theo dõi sự sống sót qua thời gian năm ngày. Họ lặp lại quy trình để gây nhiễm trùng bằng vi khuẩn *Micrococcus luteus*.

KẾT QUẢ



Ruồi quả sống sót sau nhiễm nấm *N. crassa*



Ruồi quả sống sót sau nhiễm khuẩn *M. luteus*

KẾT LUẬN Mỗi peptide trong hai peptide kháng khuẩn tạo ra một đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Hơn nữa, các peptide khác nhau đã bảo vệ chống lại các mầm bệnh khác nhau. Drosomycin có hiệu quả chống lại *N. crassa* và defensin có hiệu quả chống *M. luteus*.

NGUỒN P. Tzou, J. Reichhart, and B. Lemaître, Constitutive expression of a single antimicrobial peptide can restore wild-type resistance to infection in immunodeficient *Drosophila* mutants, *Proceedings of the National Academy of Science, USA* 99:2152 (2002).

ĐIỀU GÌ NẾU? Thậm chí nếu một peptide kháng khuẩn cụ thể cho thấy không có tác dụng hữu ích trong một thực nghiệm như vậy, tại sao nó vẫn có thể có lợi cho ruồi quả?

tổng hợp của một peptide kháng khuẩn đơn lẻ trong cơ thể ruồi quả có thể tạo ra một đáp ứng miễn dịch bảo vệ đặc hiệu và hiệu quả chống lại một mầm bệnh.

Miễn dịch tự nhiên của động vật có xương sống

Ở các động vật có xương sống, các hoạt động bảo vệ của miễn dịch tự nhiên cũng tồn tại với hệ thống miễn dịch thu được được tiến hoá muộn hơn. Chúng ta sẽ tập trung vào các động vật có vú vì phần lớn các phát hiện gần đây đề cập tới miễn dịch bẩm sinh ở động vật có xương sống đều đi từ các nghiên cứu trên chuột nhắt và người. Đầu tiên chúng ta sẽ khái quát về các hoạt động bảo vệ tự nhiên tương tự như các hàng rào ở các động vật không xương sống: Các hàng rào bảo vệ, sự thực bào và các peptide kháng khuẩn. Sau đó chúng ta sẽ nghiên cứu hai khía cạnh đặc biệt của miễn dịch tự nhiên ở động vật có xương sống: Đáp ứng viêm và các tế bào giết tự nhiên.

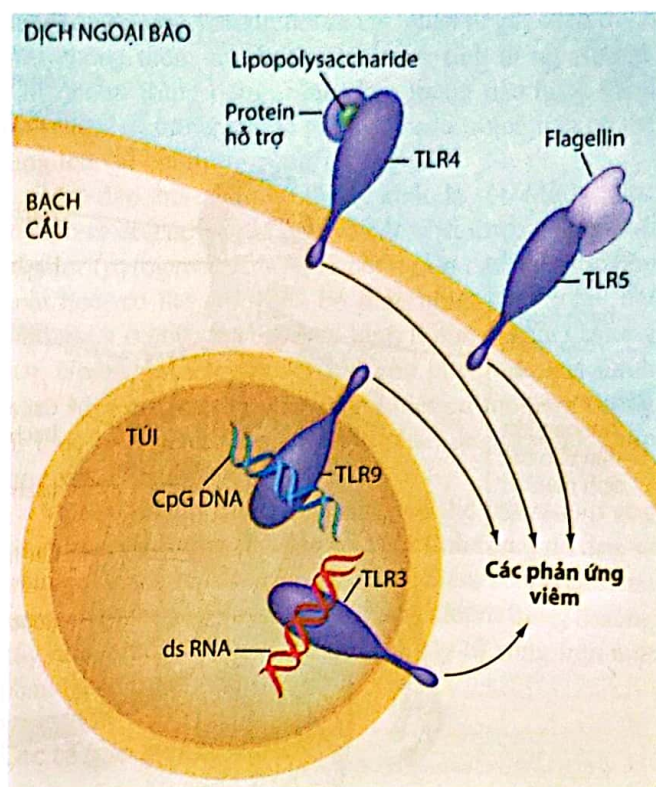
Các hàng rào bảo vệ

Ở động vật có vú, các mô biểu mô ngăn chặn sự xâm nhập của nhiều mầm bệnh. Các hàng rào bảo vệ bao gồm không chỉ có da mà còn cả các niêm mạc lót các ống tiêu hoá, hô hấp, tiết niệu và sinh sản. Các tế bào niêm định của niêm mạc sinh ra *dịch nhầy*, một dịch nhầy làm tăng cường bảo vệ bằng cách bẫy các vi sinh vật và các phân tử khác. Trong khí quản, các tế bào biểu mô có lông chuyển đẩy dịch nhầy và các vi sinh vật đã bị bắt đi lên, giúp ngăn nhiễm trùng phổi. Nước bọt, nước mắt và các chất tiết dạng dịch nhầy phủ nhiều loại biểu mô tiếp xúc tạo ra hoạt động tẩy rửa cũng gây ức chế sự xâm nhập của các vi sinh vật.

Ngoài vai trò vật lý trong ức chế sự xâm nhập của vi sinh vật, các chất tiết tạo ra một môi trường bất lợi cho nhiều vi sinh vật. Lysozyme trong nước bọt, các dịch nhầy và nước mắt phá huỷ các vi khuẩn mẫn cảm khi chúng đi vào đường hô hấp trên hoặc ở quanh mắt. Các vi khuẩn trong thức ăn hoặc nước uống và các vi khuẩn trong dịch nhầy bị nuốt vào đều chắc chắn gặp môi trường của dạ dày nên phần lớn bị tiêu diệt trước khi chúng có thể đi xuống ruột. Tương tự, các chất tiết từ các tuyến tiết nhờn (da) và các tuyến mồ hôi tạo cho da người có độ pH từ 3 đến 5, đủ acid để ngăn ngừa sự phát triển của nhiều vi sinh vật.

Miễn dịch bẩm sinh ở mức tế bào

Các mầm bệnh vào trong cơ thể bị phát hiện bởi các tế bào bạch cầu thực bào (các bạch cầu). Các tế bào này nhận diện các vi khuẩn bằng các thụ thể giống với thụ thể Toll của côn trùng. Mỗi **thụ thể giống Toll**, hay **TLR** (Toll-like receptor), nhận diện các phân đoạn của các phân tử đặc trưng cho một nhóm mầm bệnh (**Hình 43.6**). Ví dụ, TLR4, nằm trên màng tế bào miễn dịch nhận diện lipopolysaccharide, đó là một loại phân tử trên bề mặt của nhiều vi khuẩn. Tương tự, TLR3 ở mặt trong của các túi được hình thành do nhập bào, là bộ phận nhận biết ra RNA kép, một dạng acid nucleic đặc trưng cho những virus nhất định. Trong mỗi trường hợp, đại phân



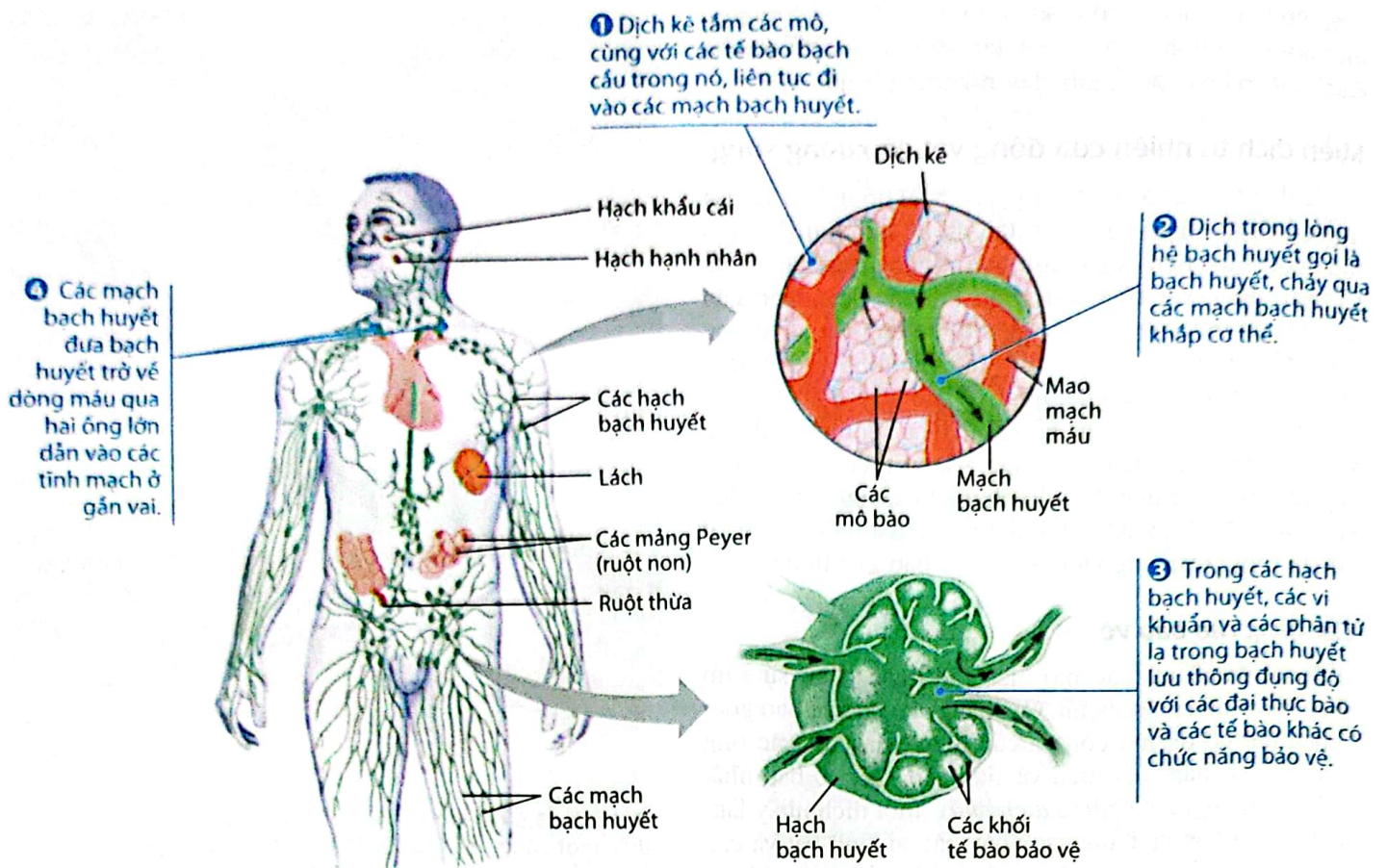
▲ **Hình 43.6 Tín hiệu TLR.** Mỗi thụ thể giống Toll (TLR) nhận diện một dạng phân tử đặc trưng một nhóm mầm bệnh. Lipopolysaccharide, flagellin, CpG DNA (DNA chứa các trình tự CG không được methyl hoá) và các RNA mạch kép thấy ở các vi sinh vật hoặc virus, nhưng không có ở các tế bào động vật. Cùng với các yếu tố nhận diện và đáp ứng khác, protein TLR kích hoạt các hoạt động miễn dịch bảo vệ tự nhiên nội bào.

? Một số protein TLR trên bề mặt tế bào, trong khi một số khác ở trong các túi. Gợi ý một ích lợi có thể của việc phân bố này.

tử được nhận diện thường không có ở cơ thể động vật có xương sống và là một thành phần cơ bản của một nhóm vi khuẩn.

Như ở côn trùng, sự nhận diện bởi một TLR gây ra một loạt các hoạt động bảo vệ nội bào, mà bắt đầu bằng thực bào. Tế bào bạch cầu nhận diện và nuốt các vi khuẩn xâm nhập, giam chúng lại trong không bào. Không bào sau đó hoà nhập với một lysosome (xem Hình 43.3) phá huỷ các vi khuẩn theo hai cách. Đầu tiên, oxide nitric và các khí khác sinh ra trong lysosome gây độc cho các vi khuẩn đã bị nuốt vào. Thứ hai, lysozyme và các enzyme khác phân giải các bộ phận của vi khuẩn.

Tế bào thực bào có nhiều nhất trong cơ thể động vật có vú là **bạch cầu trung tính** (xem Hình 42.17). Các tín hiệu từ các mô bị viêm nhiễm hấp dẫn các bạch cầu trung tính, chúng nuốt và phá huỷ các vi khuẩn. Các **đại thực bào**, như giới thiệu trên Hình 43.1, tạo ra một sự bảo vệ bằng thực bào thậm chí còn hiệu quả hơn. Một số tế bào thực bào lớn này chu du khắp cơ thể, trong khi những tế bào khác cư trú lâu dài ở nhiều cơ quan và mô. Các đại thực bào ở lách, hạch bạch huyết và các mô khác của hệ bạch huyết có nhiệm vụ chống lại các mầm bệnh. Các vi khuẩn trong máu bị bắt giữ trong lách, trong khi đó các vi



▲ Hình 43.7 Hệ bạch huyết người. Hệ thống bạch huyết gồm các mạch bạch huyết, bạch huyết đi qua đó, và các cấu trúc khác bẫy các phân tử và các hạt "lạ". Các cấu trúc này gồm hạch bạch huyết, hạch nhân, các hạch bạch huyết, lách, các mảng Peyer và ruột thừa. Bước 1-4 đánh dấu dòng chảy của bạch huyết.

khuẩn ở dịch mô đổ vào bạch huyết và bị giữ ở các hạch bạch huyết. Ở mỗi vị trí, chúng đều gặp các đại thực bào tại chỗ. **Hình 43.7** khái quát về hệ thống bạch huyết và vai trò của nó trong việc bảo vệ cơ thể.

Hai loại tế bào thực bào khác – bạch cầu ưa acid (eosinophil) và các tế bào chia nhánh (dendritic) – có vai trò hạn chế hơn trong miễn dịch bẩm sinh. Các **bạch cầu ưa acid** có hoạt động thực bào thấp nhưng lại quan trọng trong việc bảo vệ chống lại các sinh vật xâm nhập như giun ký sinh. Ngoài việc nuốt các ký sinh trùng như vậy, các bạch cầu ưa acid tự chúng có nhiệm vụ chống lại ký sinh trùng và sau đó tiết ra các enzyme phân huỷ gây tổn thương đối tượng xâm nhập. Các **tế bào chia nhánh** định cư ở các mô tiếp xúc với môi trường. Chúng chủ yếu kích thích phát triển miễn dịch thu được để chống lại các vi khuẩn chúng gặp, chức năng này chúng ta sẽ tìm hiểu sau trong chương này.

Các peptide và protein kháng khuẩn

Nhận diện mầm bệnh ở các động vật có vú làm sản sinh và giải phóng nhiều loại peptide và protein để tấn công các vi khuẩn hoặc cản trở sự sinh sản của chúng. Một số phân tử bảo vệ này có chức năng giống như các peptide kháng khuẩn của côn trùng, gây tổn thương nhiều loại

mầm bệnh bằng cách phá vỡ sự toàn vẹn của màng tế bào. Những phân tử khác, gồm các protein và các protein bổ thể, là độc nhất vô nhị cho hệ miễn dịch ở động vật có xương sống.

Interferon là các protein miễn dịch bẩm sinh chống lại nhiễm virus. Các tế bào cơ thể bị nhiễm virus tiết ra các interferon gây cảm ứng các tế bào không bị nhiễm lân cận sinh ra các chất gây ức chế sự sinh sản của virus. Bằng cách này, các interferon hạn chế sự lan truyền của các virus từ tế bào qua tế bào trong cơ thể, giúp khống chế các loại virus như cảm lạnh và virus cúm. Một số tế bào bạch cầu tiết ra một loại interferon khác giúp hoạt hoá các đại thực bào làm tăng cường khả năng thực bào của chúng. Các công ty dược ngày nay sản xuất hàng loạt interferon bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA để điều trị những bệnh nhiễm virus nhất định, như viêm gan C.

Hệ thống bổ thể gồm khoảng 30 protein trong huyết tương cùng hoạt động để chống nhiễm trùng. Các protein này lưu hành trong trạng thái bất hoạt và được hoạt hoá bởi các chất trên bề mặt của nhiều vi khuẩn. Sự hoạt hoá gây ra một dòng thác các phản ứng hoá sinh làm tan (vỡ) các tế bào xâm nhập. Hệ thống bổ thể cũng có chức năng trong viêm, chủ đề kế tiếp của chúng ta, cũng như trong miễn dịch thu được sẽ được bàn luận sau trong chương này.

Các đáp ứng viêm

Sưng và đau báo động cho bạn về một tổn thương dưới da chính là kết quả của một **đáp ứng viêm** tại chỗ, đó là những thay đổi do các phân tử được giải phóng khi bị thương hoặc nhiễm trùng. Một phân tử báo hiệu viêm quan trọng là **histamine**, được dự trữ trong các **dưỡng bào** (tế bào mast), đó là các tế bào mô liên kết dự trữ các hoá chất tiết ra ngoài dưới dạng hạt. **Hình 43.8** tóm tắt lại tiến trình của các sự kiện trong viêm tại chỗ, bắt đầu với nhiễm trùng từ một vết thương. Histamine được giải phóng bởi các dưỡng bào tại mô tổn thương làm các mạch máu lân cận giãn ra và làm tăng tính thấm. Các đại thực bào hoạt hoá và các tế bào khác giải phóng các phân tử báo hiệu khác làm tăng thêm dòng máu tới vị trí tổn thương. Tăng cung cấp máu tại chỗ gây nóng đỏ đặc trưng của viêm (từ chữ Latin *inflamme*, lửa). Các mao mạch phóng lên rỉ dịch vào các mô xung quanh, làm sưng lên.

Trong khi viêm, các chu kỳ tín hiệu và đáp ứng thay đổi trong vị trí viêm nhiễm. Dòng máu tới vị trí tổn thương tăng lên giúp phân phát các protein kháng khuẩn. Các protein bổ thể hoạt hoá tăng cường giải phóng thêm histamine và giúp hấp dẫn các thực bào. Các tế bào nội mô xung quanh tiết ra các phân tử báo hiệu gây hấp dẫn các bạch cầu trung tính và đại thực bào. Nhờ tăng tính thấm của mạch máu tới các mô tổn thương, các tế bào này thực hiện thêm sự thực bào và bất hoạt các vi khuẩn. Kết quả là tích **mủ**, loại dịch có nhiều tế bào bạch cầu, xác vi khuẩn và mảnh vỡ tế bào.

Một tổn thương nhỏ gây viêm tại chỗ, nhưng tổn thương mô hoặc nhiễm khuẩn nghiêm trọng có thể gây ra một đáp ứng hệ thống (qua toàn bộ cơ thể) – như tăng sinh tế bào bạch cầu. Các tế bào ở mô bị nhiễm trùng

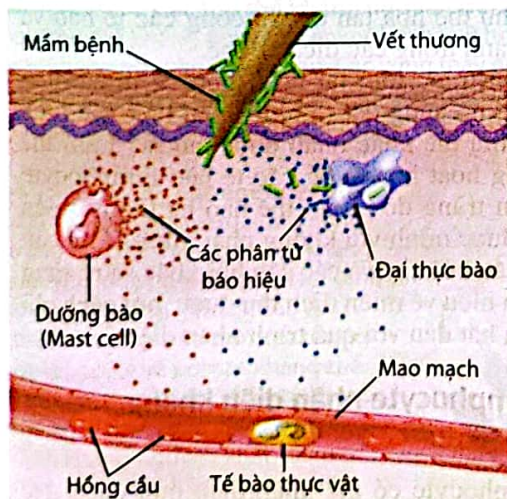
hoặc tổn thương thường tiết ra các phân tử gây kích thích giải phóng thêm các bạch cầu trung tính từ tuỷ xương. Khi nhiễm trùng nặng, như viêm màng não hoặc viêm ruột thừa, số lượng các tế bào bạch cầu trong máu có thể tăng lên vài lần trong vòng vài tiếng.

Một đáp ứng viêm hệ thống khác là sốt. Một số độc tố sinh ra do các mầm bệnh và các chất được gọi là **chất gây sốt** (pyrogene) được giải phóng do các đại thực bào hoạt hoá, có thể chỉnh lại bộ điều nhiệt của cơ thể đặt thân nhiệt ở nhiệt độ cao hơn bình thường (xem Chương 40). Những lợi ích của sốt vẫn còn là vấn đề gây tranh luận. Một giả thiết là tăng thân nhiệt có thể tăng cường sự thực bào và nhờ tăng tốc các phản ứng hoá học giúp tăng sửa chữa mô.

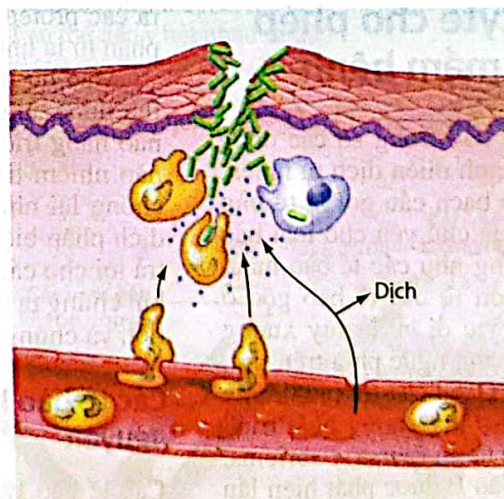
Một số nhiễm trùng nhất định có thể tạo ra đáp ứng viêm hệ thống rộng rãi, dẫn tới một tình trạng đe dọa sự sống gọi là **sốc nhiễm trùng**. Với đặc điểm sốt rất cao, lưu lượng máu thấp và huyết áp thấp, sốc nhiễm trùng thường xảy ra ở người rất già và rất trẻ. Nó gây tử vong trên một phần ba số trường hợp.

Các tế bào giết tự nhiên

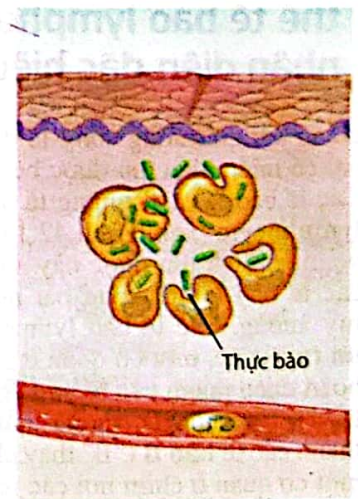
Tế bào giết tự nhiên (natural killer cell-NK) giúp nhận diện và loại trừ các tế bào bệnh nhất định ở động vật có xương sống. Ngoại trừ hồng cầu, tất cả các tế bào trong cơ thể thường có trên bề mặt của chúng một protein gọi là phân tử MHC lớp I (chúng ta sẽ nói nhiều về phân tử này ngay sau đây). Sau khi nhiễm virus hoặc chuyển thành trạng thái ung thư, các tế bào đôi khi ngừng tổng hợp protein này. Các tế bào NK chu du trong cơ thể và gắn vào những tế bào ốm yếu đó và giải phóng ra các chất hoá học gây chết tế bào làm ức chế sự lan truyền của virus hoặc ung thư.



1 Các đại thực bào và các dưỡng bào hoạt hoá tại vị trí tổn thương giải phóng các phân tử báo hiệu, chúng tác động lên các mao mạch lân cận.



2 Các mao mạch giãn rộng và tăng tính thấm, cho dịch có các peptide kháng khuẩn đi vào mô. Các phân tử báo hiệu do các tế bào miễn dịch giải phóng lại hấp dẫn thêm tế bào thực bào.



3 Các tế bào thực bào tiêu hoá các mầm bệnh và mảnh vỡ tế bào tại chỗ và hàn gắn mô.

▲ **Hình 43.8** Các sự kiện chính trong một đáp ứng chống viêm tại chỗ.

Các mầm bệnh xâm nhập hệ thống miễn dịch tự nhiên

Những đặc điểm thích nghi đã được tiến hoá ở một số mầm bệnh cho phép chúng tránh khỏi sự phá huỷ bởi các tế bào thực bào. Ví dụ, vỏ ngoài bao quanh những vi khuẩn nhất định dấu đi các polysaccharide của thành tế bào làm ngăn cản sự nhận diện. Một loại vi khuẩn như vậy, *Streptococcus pneumoniae*, đã giúp phát hiện ra DNA là vật chất mang thông tin di truyền (xem Hình 16.2). Trong số các vi khuẩn không tránh được sự nhận diện, một số kháng lại được sự phân giải bằng enzyme bên trong các lysosome sau khi chúng bị thực bào. Một ví dụ là vi khuẩn gây bệnh lao. Không bị phá huỷ trong các tế bào vật chủ, những vi khuẩn như vậy phát triển và sinh sôi, chúng đã che dấu hữu hiệu khỏi các bảo vệ miễn dịch tự nhiên của cơ thể. Các cơ chế này và những cơ chế khác ngăn cản hệ thống miễn dịch tự nhiên tiêu diệt chúng làm cho các loại vi khuẩn có các cơ chế đó trở thành nguy cơ gây bệnh lớn: bệnh lao giết trên triệu người mỗi năm trên thế giới.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 43.1

1. Đây là ưu điểm và nhược điểm của việc dùng hàng rào vật lý chống nhiễm trùng?
2. Mặc dù mũ thường được coi đơn giản là dấu hiệu của nhiễm trùng, nó cũng là một chỉ thị cho thấy hệ miễn dịch đang hoạt động. Giải thích.
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Nếu một vi khuẩn phát triển tối ưu ở pH thấp, điều này có thể ảnh hưởng như thế nào tới khả năng tác động của nó như một mầm bệnh trên người? Giải thích.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 43.2

Trong miễn dịch thu được, các thụ thể tế bào lymphocyte cho phép nhận diện đặc hiệu mầm bệnh

Động vật có xương sống là độc đáo trong số các động vật có miễn dịch thu được bên cạnh miễn dịch tự nhiên. Các tế bào B và T, những tế bào bạch cầu gọi là **tế bào lymphocyte** (xem Hình 42.17), là chủ yếu cho loại bảo vệ miễn dịch thu được này. Giống như các tế bào máu, các tế bào lymphocyte bắt nguồn từ các tế bào gốc ở tủy xương. Các tế bào lymphocyte di cư từ tủy xương tới **tuyến ức**, một cơ quan ở khoang ngực phía trên tim, hoàn thiện thành các **tế bào T** ("T" tắt cho thymus). Các tế bào lymphocyte trưởng thành ở tủy xương phát triển thành các **tế bào B** ("B" thay cho từ túi (bursa) Fabricius, một cơ quan ở chim nơi các tế bào B được phát hiện lần đầu tiên. Nhưng bạn có thể nghĩ "B" thay cho tủy xương (bone marrow), nơi các tế bào B trưởng thành ở phần lớn động vật có xương sống.)

Các tế bào B và T nhận diện và bất hoạt các tế bào và phân tử lạ. Cả hai loại tế bào cũng góp phần cho *trí nhớ miễn dịch*, một đáp ứng tăng cường khi bắt gặp một phân tử lạ đã gặp trước đây. Trí nhớ miễn dịch có thể tồn tại

những thập niên, đảm trách việc bảo vệ chúng ta chống lại đậu mùa và nhiều bệnh khác qua nhiễm trùng trước đây hoặc tiêm chủng. Sự tồn tại của nó có từ thời Thucydides Hy Lạp tiền sử gần 2400 năm trước: Ông đã lưu ý rằng những người hồi phục từ trận dịch có thể chăm sóc an toàn cho những người ốm yếu và đang hấp hối, "với cùng một người không bao giờ bị tấn công hai lần – ít nhất không bao giờ là chết từ."

Mặc dù các tế bào B và T hoạt động chỉ trong hệ thống miễn dịch thu được, song miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được không độc lập với nhau. Khi mới nhiễm trùng, các phân tử báo hiệu từ các tế bào thực bào thực hiện các đáp ứng miễn dịch tự nhiên hoạt hoá các tế bào lymphocyte, tạo ra giai đoạn cho đáp ứng thu được phát triển chậm. Ví dụ, khi các đại thực bào và tế bào chia nhánh tiêu hoá các vi khuẩn, các tế bào thực bào này tiết ra các **cytokine**, là các protein giúp tuyển dụng và hoạt hoá các tế bào lymphocyte. Các đại thực bào và tế bào chia nhánh cũng có vai trò trực tiếp trong nhận diện mầm bệnh của các tế bào B và T, như bạn sẽ thấy sau.

Miễn dịch thu được: Khái quát

Những vấn đề cơ sở về miễn dịch thu được có thể tóm tắt bằng những câu sau. Mỗi tế bào B hoặc T có nhiều protein thụ thể bề mặt, mỗi thụ thể có thể gắn với một phân tử lạ nào đó. Các protein thụ thể trên một tế bào lymphocyte đều giống nhau, nhưng có hàng triệu tế bào lymphocyte trong cơ thể khác biệt nhau về các thụ thể nhận biết các phân tử lạ. Khi một động vật bị nhiễm trùng, các tế bào B và T với các thụ thể có thể nhận diện vi khuẩn được hoạt hoá để làm nhiệm vụ nhất định trong đáp ứng miễn dịch. Trong quá trình hoạt hoá, các tế bào B và T tương tác với các mảnh vi khuẩn trình diện trên bề mặt tế bào. Các tế bào lymphocyte hoạt hoá qua phân chia tế bào tạo ra một nhóm tế bào con cháu dự phòng bên cạnh để chống lại cùng loại vi khuẩn có thể nhiễm vào vật chủ trong tương lai. Một số tế bào T giúp hoạt hoá các tế bào lymphocyte khác. Trong khi đó một số tế bào T khác lại phát hiện và diệt các tế bào chủ bị nhiễm. Các tế bào B chuyên hoá tiết ra các protein thụ thể hoà tan để tấn công các tế bào và phân tử lạ lưu hành trong các dịch cơ thể.

Mặc dù đoạn trước tóm tắt ngắn gọn về miễn dịch thu được, nhưng nó cũng đặt ra nhiều câu hỏi: Làm thế nào hàng triệu thụ thể khác nhau được tạo ra? Làm thế nào nhiễm trùng hoạt hoá đúng các tế bào lymphocyte chống lại nhiễm trùng đó? Làm thế nào hệ thống miễn dịch phân biệt được mình với không phải mình? Các câu trả lời cho các câu hỏi này và các câu hỏi khác sẽ rõ ràng khi chúng ta tìm hiểu về miễn dịch thu được một cách chi tiết, và chúng ta bắt đầu với quá trình nhận diện.

Các tế bào lymphocyte nhận diện kháng nguyên

Các tế bào lymphocyte có thể nhận diện một cách đặc hiệu bất kỳ phân tử lạ nào được gọi là một **kháng nguyên** và gây ra đáp ứng miễn dịch. Hầu hết các kháng nguyên là các đại phân tử, là các protein hoặc polysaccharide. Một số kháng nguyên, như các độc tố do các vi khuẩn tiết ra, giải phóng vào trong dịch ngoại bào. Nhiều kháng nguyên khác nhô ra từ bề mặt của mầm bệnh hoặc các tế bào lạ khác.

Các tế bào B và T nhận diện các kháng nguyên sử dụng các thụ thể đặc hiệu kháng nguyên gắn trong màng tế bào (**Hình 43.9**). Một tế bào B hoặc T đơn lẻ có khoảng 100.000 thụ thể kháng nguyên trên bề mặt. Đôi khi các tế bào B trở thành các *tương bào* tiết ra các thụ thể kháng nguyên dạng hoà tan. Protein tiết này được gọi là kháng thể, hay globulin miễn dịch (Ig).

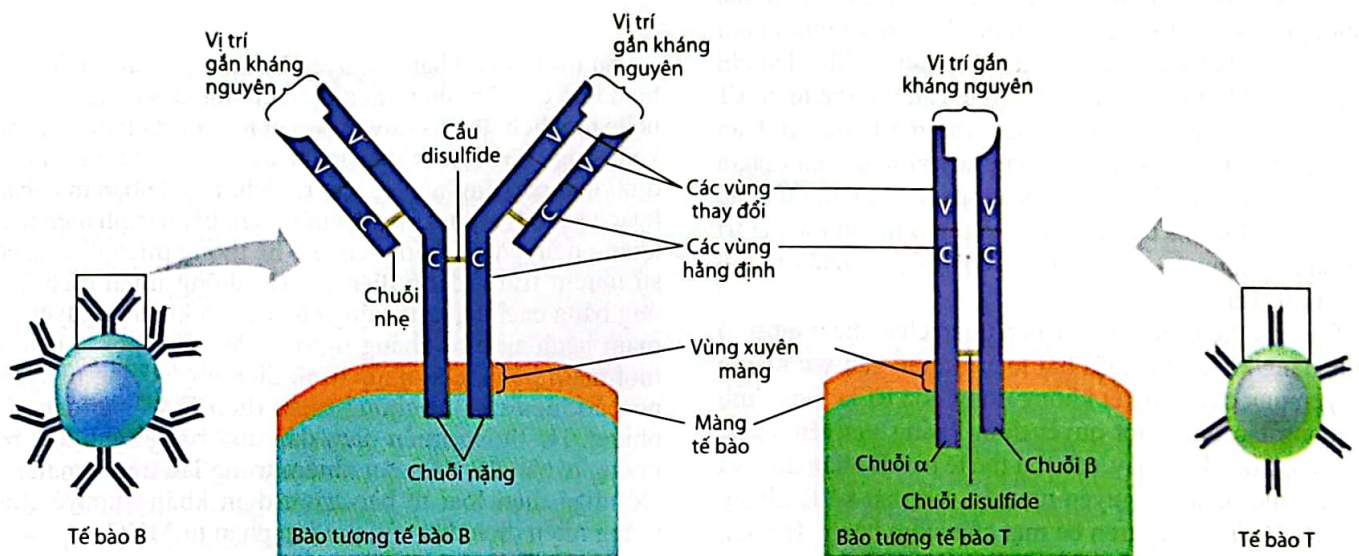
Các thụ thể kháng nguyên và kháng thể nhận diện một phần nhỏ có thể tiếp cận của một kháng nguyên gọi là **epitope**, hay *quyết định kháng nguyên*. Một kháng nguyên đơn lẻ thường có một vài quyết định kháng nguyên, mỗi một quyết định kháng nguyên có khả năng gây ra một đáp ứng từ một tế bào lymphocyte nhận diện quyết định kháng nguyên đó (**Hình 43.10**).

Tất cả thụ thể kháng nguyên trên một tế bào lymphocyte đều y hệt nhau; do vậy, chúng nhận diện cùng loại quyết

định kháng nguyên. Mỗi thụ thể của tế bào lymphocyte biểu hiện *tính đặc hiệu* với một quyết định kháng nguyên cụ thể. Do đó, mỗi tế bào lymphocyte bảo vệ chống lại bất kỳ mầm bệnh nào sinh ra các phân tử chứa quyết định kháng nguyên đó.

Các thụ thể kháng nguyên của các tế bào B và T

Mỗi thụ thể tế bào B với một kháng nguyên là một phân tử có hình chữ Y gồm bốn chuỗi polypeptide: hai **chuỗi nặng** y hệt nhau và hai **chuỗi nhẹ** y hệt nhau, với các cầu disulfide nối các chuỗi với nhau (**Hình 43.9a**). Một vùng xuyên màng gắn một đầu của mỗi chuỗi nặng gắn thụ thể trong màng tế bào. Một vùng đuôi ngắn ở đầu tận của chuỗi nặng nhô vào trong bào tương.

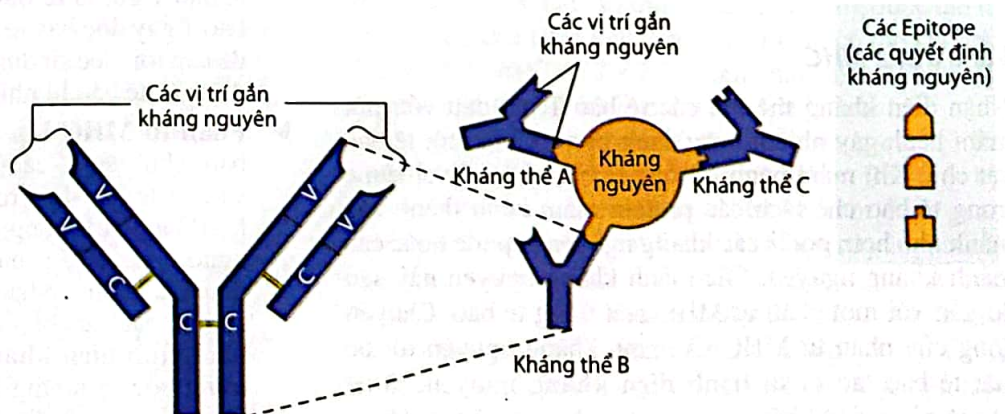


(a) Thụ thể tế bào B gồm hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ giống nhau nối bởi các cầu disulfide.

(b) Thụ thể tế bào T gồm một chuỗi α và một chuỗi β nối bởi một cầu disulfide.

▲ Hình 43.9 Các thụ thể kháng nguyên trên các tế bào lymphocyte. Tất cả các thụ thể kháng nguyên trên một tế bào B hoặc T cụ thể đều y hệt nhau và gắn các kháng nguyên y hệt nhau. Các vùng thay đổi (V) của các thụ thể có sự thay đổi nhiều giữa các tế bào. Điều này giải thích cho tính đặc hiệu gắn khác nhau của các tế bào lymphocyte; vùng hằng định (C) thay đổi ít hoặc không.

▲ Hình 43.10 Các epitope (quyết định kháng nguyên). Chỉ những vùng nhỏ đặc hiệu trên các kháng nguyên, được gọi là các quyết định kháng nguyên, gắn bởi các thụ thể kháng nguyên trên các tế bào lymphocyte và bởi các kháng thể. Trong ví dụ này, ba phân tử kháng thể khác nhau gắn với các quyết định kháng nguyên khác nhau trên cùng phân tử kháng nguyên lớn. Chú ý rằng các quyết định kháng nguyên và các vị trí gắn kháng nguyên thường là bất thường về hình dạng, như minh hoạ cho phân tử kháng thể phía hình trái, nhưng thường ở dạng đơn giản hoá, đối xứng, như minh hoạ cho các kháng thể phía hình phải.



Mỗi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có một *vùng hằng định* (C), nơi các chuỗi amino acid thay đổi ít giữa các thụ thể trên các tế bào B khác nhau. Vùng C gồm vùng đuôi phía bào tương và vùng xuyên màng của chuỗi nặng và tất cả các cầu disulfide. Giữa hai đầu mút của hình Y, mỗi chuỗi nhẹ và nặng có một *vùng thay đổi* (V), gọi vậy vì chuỗi amino acid của nó thay đổi nhiều giữa các tế bào B. Như vậy, các phần của vùng V chuỗi nặng và vùng V chuỗi nhẹ tạo thành một ví trí gần bất đối xứng với một kháng nguyên. Như minh hoạ trên hình 43.9a, mỗi thụ thể tế bào B có hai vị trí gắn kháng nguyên giống nhau.

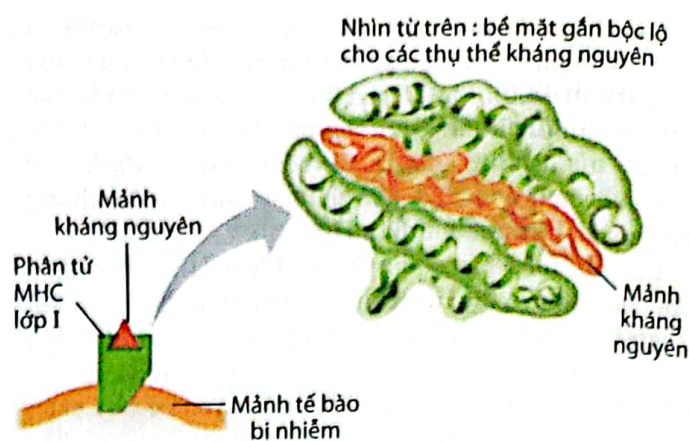
Các kháng thể có cấu trúc nhìn chúng giống nhau như các thụ thể tế bào B, ngoại trừ là chúng thiếu vùng xuyên màng và đuôi trong bào tương (xem Hình 43.9 và 43.10). Như vậy, các kháng thể được tiết ra hơn là gắn với màng, một sự khác biệt liên quan với các chức năng khác biệt sẽ được chúng ta bàn luận sau.

Mỗi **thụ thể tế bào T** với một kháng nguyên gồm hai chuỗi polypeptide khác nhau, một *chuỗi α* và một *chuỗi β* , được nối bằng một cầu disulfid (Hình 43.9b). Dù chỉ có hai chứ không phải là bốn chuỗi, các thụ thể tế bào T có nhiều đặc điểm chung với các thụ thể tế bào B. Gân gốc của thụ thể tế bào T là vùng xuyên màng gắn phân tử trong màng tế bào. Ở đầu mút ngoài của phân tử, các vùng thay đổi (V) của chuỗi α và β tạo thành một vị trí gắn kháng nguyên đơn lẻ. Phần còn lại của phân tử tạo thành các vùng hằng định (C).

Các thụ thể tế bào B và T liên quan chặt chẽ nhưng có chức năng khác nhau. Cả hai loại thụ thể gắn với kháng nguyên qua các liên kết không đồng hoá trị làm ổn định sự tương tác giữa một quyết định kháng nguyên và bề mặt gắn. Theo kiểu này, các thụ thể tế bào B nhận diện và gắn với một kháng nguyên nguyên vẹn, bất kể là kháng nguyên đó tự do hay trên bề mặt của mầm bệnh. Trái lại, các thụ thể tế bào T gắn chỉ với các mảnh kháng nguyên *được trình diện* trên bề mặt của các tế bào vật chủ. Mỗi gene trong một nhóm gọi là **phức bộ hoà hợp tổ chức chính** (major histocompatibility complex, MHC) tạo ra một protein tế bào vật chủ có thể trình diện một mảnh kháng nguyên cho các thụ thể tế bào T theo cách này. Sự tương tác đồng thời của một mảnh kháng nguyên, một phân tử MHC và một thụ thể tế bào T là sự kiện trung tâm trong miễn dịch thu được và là chủ đề kế tiếp của chúng ta.

Vai trò của MHC

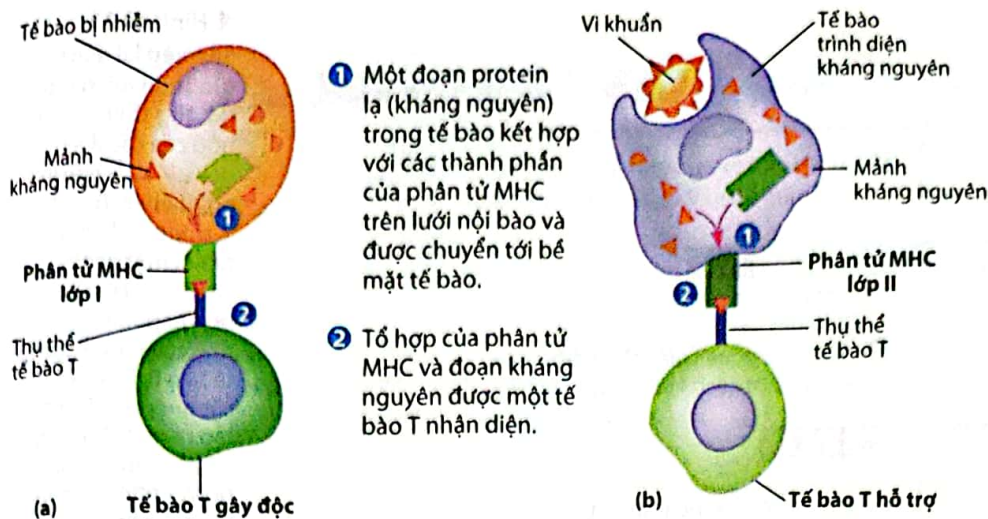
Nhận diện kháng thể bởi các tế bào T bắt đầu với một mầm bệnh gây nhiễm hoặc đang bị nuốt bởi một tế bào vật chủ. Khi mầm bệnh ở trong tế bào chủ, các enzyme trong tế bào chẻ tách các protein mầm bệnh thành các mảnh nhỏ hơn, gọi là các kháng nguyên peptide hoặc các mảnh kháng nguyên. Các mảnh kháng nguyên này sau đó gắn với một phân tử MHC bên trong tế bào. Chuyển động của phân tử MHC và mảnh kháng nguyên tới bề mặt tế bào tạo ra sự **trình diện kháng nguyên**, là sự bộc lộ của mảnh kháng nguyên trên bề mặt tế bào (Hình 43.11). Nếu một tế bào trình diện kháng nguyên gặp một tế bào T, các thụ thể trên tế bào T có thể gắn với mảnh kháng nguyên đó.



▲ **Hình 43.11 Sự trình diện kháng nguyên bởi phân tử MHC.** Phân tử MHC lớp I bộc lộ từ màng tế bào phô bày một mảnh kháng nguyên cho thụ thể kháng nguyên của tế bào lymphocyte. Bề mặt mở rộng của MHC gắn và trình diện một mảnh kháng nguyên.

Sự trình diện kháng nguyên bởi các protein MHC gây hoạt hoá các đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên hoặc tạo đích để phá huỷ tế bào bị nhiễm trình diện mảnh kháng nguyên. Loại tế bào trình diện kháng nguyên quyết định loại đáp ứng nào sẽ xảy ra. Khi một tế bào thực bào hoặc tế bào lymphocyte đã nuốt mầm bệnh trình diện một kháng nguyên, nó báo hiệu cho hệ thống miễn dịch là có sự nhiễm trùng đang diễn ra. Hệ thống miễn dịch đáp ứng bằng cách tăng đáp ứng của nó với kháng nguyên và mầm bệnh sinh ra kháng nguyên đó. Khi một tế bào bị một mầm bệnh xâm nhập trình diện một kháng nguyên, nó báo hiệu cho hệ thống miễn dịch là tế bào đang bị nhiễm. Hệ thống miễn dịch đáp ứng bằng cách loại bỏ những tế bào đó, để ngăn nhiễm trùng lan tràn hơn nữa. Để nhận diện loại tế bào trình diện kháng nguyên, hệ thống miễn dịch dựa vào hai lớp phân tử MHC:

- ▶ **Phân tử MHC lớp I** thấy trên các tế bào cơ thể (trừ các ngoại lệ trên các tế bào không nhân như hồng cầu). Các phân tử MHC lớp I gắn với các mảnh peptide của kháng nguyên lạ được tổng hợp trong tế bào. Bất kỳ tế bào cơ thể nào bị nhiễm hoặc trở thành ung thư đều có thể tổng hợp ra các kháng nguyên lạ và trình diện các mảnh kháng nguyên bởi các phân tử MHC lớp I (Hình 43.12a). Các phân tử MHC lớp I trình diện các mảnh kháng nguyên được nhận diện bởi một phân nhóm các tế bào T gọi là **tế bào T gây độc tế bào** (gọi tắt là tế bào T gây độc hay tế bào T độc). Thuật ngữ *độc tế bào* đề cập tới việc sử dụng các sản phẩm của gene độc để diệt các tế bào bị nhiễm.
- ▶ **Phân tử MHC lớp II** được tạo thành bởi một số tế bào, chủ yếu là các tế bào chia nhánh, đại thực bào và các tế bào B. Trong các tế bào này, các phân tử MHC lớp II thường gắn với mảnh kháng nguyên có nguồn gốc từ các chất liệu lạ đã được nội bào hoá qua thực bào và nhập bào (Hình 43.12b). Các tế bào chia nhánh, đại thực bào và các tế bào B được gọi là **các tế bào trình diện kháng nguyên** vì vai trò của chúng trong việc bộc lộ những kháng nguyên nội hoá như vậy. Các tế bào trình diện kháng nguyên bộc lộ các kháng nguyên để nhận diện bởi các tế bào T gây độc và **tế bào T hỗ trợ**, đó là một nhóm các tế bào T giúp đỡ cả các tế bào B và tế bào T gây độc tế bào.



◀ Hình 43.12 Tương tác của các tế bào T với các tế bào trình diện kháng nguyên. (a) Các phân tử MHC lớp I trình diện các mảnh kháng nguyên cho các tế bào T gây độc. (b) Các phân tử MHC lớp II bộc lộ các mảnh kháng nguyên cho cả tế bào T gây độc và tế bào T hỗ trợ, như ở đây. Trong cả (a) và (b), thụ thể tế bào T gắn với một phức hợp mảnh kháng nguyên-phân tử MHC. Các phân tử MHC lớp I được tạo ra bởi các tế bào có nhân, còn các phân tử MHC lớp II được tạo chủ yếu bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (đại thực bào, tế bào chia nhánh và tế bào B).

Phát triển của tế bào lymphocyte

Bây giờ bạn biết rằng làm thế nào các tế bào lymphocyte nhận diện các kháng nguyên, ta hãy xem xét ba đặc điểm chính của hệ thống miễn dịch thu được. Thứ nhất, sự đa dạng của các thụ thể đảm bảo rằng các mầm bệnh thậm chí chưa bao giờ gặp trước đây cũng sẽ bị nhận diện là vật lạ. Thứ hai, khả năng này để nhận diện một số rất lớn các phân tử lạ cùng tồn tại với việc không có phản ứng chống lại các phân tử cấu thành các mô và tế bào của chính động vật. Thứ ba, đáp ứng với một kháng nguyên đã gặp trước đây mạnh hơn và nhanh hơn so với đáp ứng ban đầu – một đặc điểm gọi là trí nhớ miễn dịch.

Ba sự kiện này trong đời sống của tế bào lymphocyte tạo ra cơ sở cho tính đa dạng của thụ thể, không phản ứng tự thân và trí nhớ miễn dịch. Hai sự kiện đầu diễn ra khi tế bào lymphocyte trưởng thành. Sự kiện thứ ba quan trọng xảy ra khi một tế bào lymphocyte trưởng thành gặp và gắn với một kháng nguyên đặc hiệu. Chúng ta hãy xem xét ba sự kiện này theo trình tự diễn ra của chúng.

Hình thành tính đa dạng của tế bào lymphocyte bằng sắp xếp lại gene

Những khác biệt trong chuỗi amino acid của vùng thay đổi giải thích cho tính đặc hiệu của các thụ thể kháng nguyên trên các tế bào lymphocyte. Nhớ lại rằng một tế bào B hay T đơn lẻ bộc lộ khoảng 100.000 thụ thể kháng nguyên và tất cả đều giống nhau. Nếu chúng ta chọn lọc ngẫu nhiên bất kỳ hai tế bào B hay T nào đó, gần như chắc chắn rằng chúng sẽ có thụ thể khác nhau. Các vùng thay đổi ở đầu mút của một thụ thể kháng nguyên nhất định có thể khác biệt trong trình tự amino acid của chúng giữa các tế bào. Vì các vùng thay đổi tạo thành vị trí gắn kháng nguyên, một trình tự amino acid cụ thể tạo ra tính đặc hiệu cho một quyết định kháng nguyên nhất định.

Mỗi người có trên 1 triệu tế bào B và 10 triệu tế bào T khác nhau, mỗi tế bào có một tính đặc hiệu gắn kháng nguyên nhất định. Tuy nhiên chỉ có khoảng 20.500 gene mã hoá protein trong bộ gene người. Như vậy, làm sao

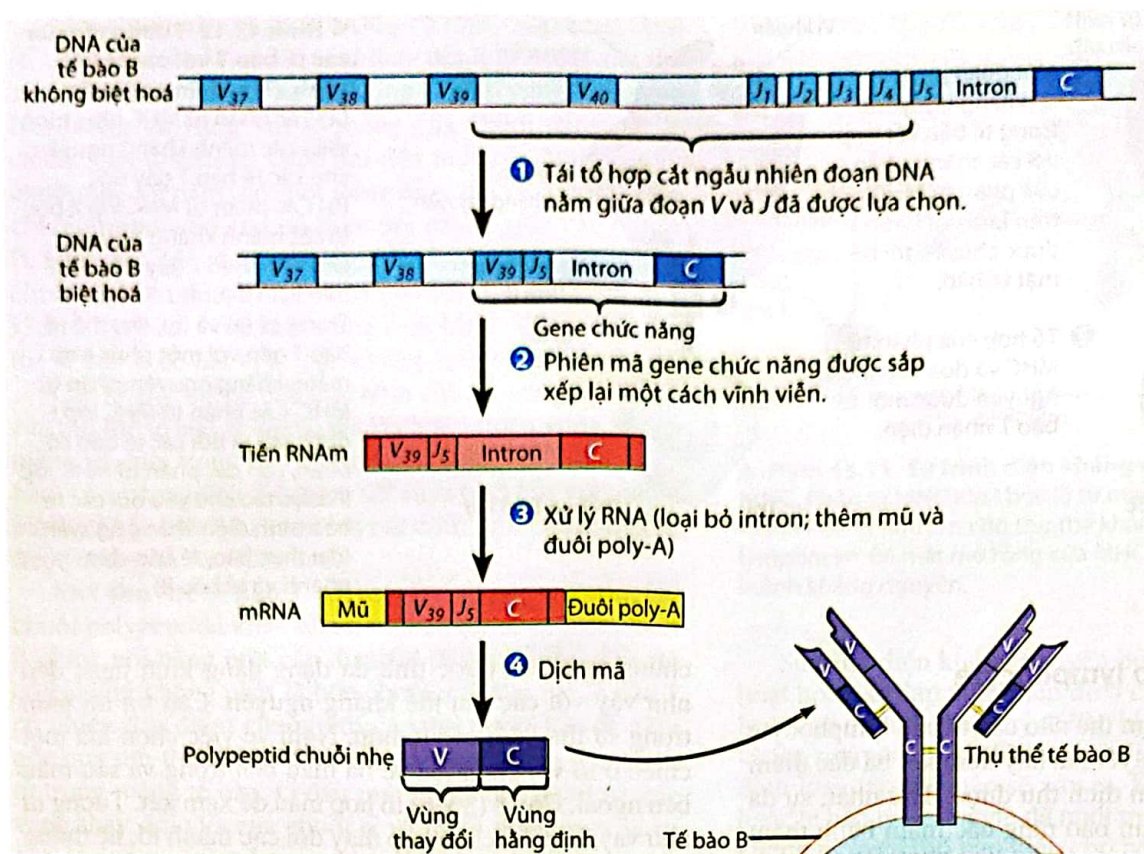
chúng ta tạo ra được tính đa dạng đáng kinh ngạc đến như vậy với các thụ thể kháng nguyên. Câu trả lời nằm trong sự thay đổi các tổ hợp. Nghĩ về việc chọn lựa một chiếc ô tô với chọn lựa về ba màu bên trong và sáu màu bên ngoài. Có 18 (3×6) tổ hợp màu để xem xét. Tương tự như vậy, bằng cách tổ hợp thay đổi các thành tố, hệ thống miễn dịch lắp ráp nhiều thụ thể khác nhau từ một bộ sưu tập các bộ phận ít hơn nhiều.

Để hiểu về nguồn gốc của tính đa dạng thụ thể, chúng ta hãy xem xét một gene globulin miễn dịch (Ig) mã hoá cho chuỗi nhẹ của các kháng thể tiết (các globulin miễn dịch) và các thụ thể trên màng tế bào B. Mặc dù chúng ta sẽ phân tích chỉ một gene chuỗi nhẹ đơn lẻ, tất cả các gene thụ thể kháng nguyên tế bào B và T đều trải qua sự biến đổi tương tự.

Khả năng tạo ra tính đa dạng nằm trong cấu trúc của gene Ig chuỗi nhẹ. Một chuỗi nhẹ của thụ thể được mã hoá bởi ba đoạn gene: đoạn thay đổi (V), đoạn liên hợp (J) và đoạn hằng định (C). Các đoạn V và J cùng mã hoá cho vùng thay đổi của chuỗi thụ thể, trong khi đoạn C mã hoá cho toàn bộ vùng hằng định. Giải trình tự DNA cho thấy là gene chuỗi nhẹ có một đoạn C đơn lẻ, 40 đoạn V khác nhau và 5 đoạn J khác nhau. Những bản sao thay thế của các đoạn V và J được sắp xếp trong gene theo trình tự nối tiếp (**Hình 43.13**). Vì một gene chức năng được tạo từ một bản sao của từng loại đoạn, các mảnh có thể kết hợp lại bằng 200 ($40 V \times 5 J \times 1 C$) cách khác nhau. (Số lượng các gene chuỗi nặng khác nhau còn lớn hơn.)

Lắp ghép một gene chuỗi nhẹ chức năng cần có tái tổ hợp DNA. Sự phát triển sớm trong tế bào B là một bộ enzyme được gọi là recombinase liên kết một đoạn gene V với một đoạn gene J. Sự kiện tái tổ hợp này loại bỏ đi đoạn dài của DNA giữa các đoạn, tạo thành một exon đơn là một phần của V và J. Vì chỉ có một đoạn intron giữa các đoạn J và C của DNA, nên không cần sắp xếp lại DNA thêm nữa. Thay vào đó, các đoạn J và C sẽ được liên hợp lại sau khi phiên mã bằng cách cắt nối RNA xen kẽ (xem Hình 17.10 để khái quát lại về cách cắt nối RNA).

Recombinase tác động một cách ngẫu nhiên, liên kết bất kỳ một trong số 40 đoạn gene V với một trong số 5 đoạn



Hình 43.13
Sắp xếp lại gene globulin miễn dịch (kháng thể). Sự liên hợp của các đoạn gene V và J chọn lựa ngẫu nhiên (V₃₉ và J₅ trong ví dụ này) tạo ra một gene chức năng mã hoá polypeptide chuỗi nhẹ của một thụ thể tế bào B. Phiên mã, cắt ghép, và dịch mã tạo ra một chuỗi nhẹ để kết hợp với một polypeptide sinh ra từ một gene chuỗi nặng được sắp xếp lại một cách độc lập để tạo thành một thụ thể chức năng. Các tế bào B (và T) trưởng thành là ngoại lệ với luật chung là tất cả các tế bào cơ thể phải có DNA giống nhau.

gene J. Các gene chuỗi nặng trải qua sự sắp xếp lại tương tự. Tuy nhiên, ở bất kỳ một tế bào nào cũng chỉ có một gene chuỗi nhẹ và một gene chuỗi nặng được sắp xếp lại. Thêm nữa, sự sắp xếp lại là vĩnh viễn và sẽ truyền lại cho các tế bào hậu duệ khi các tế bào lymphocyte phân chia.

Sau khi cả gene chuỗi nhẹ và chuỗi nặng đã sắp xếp lại, các thụ thể kháng nguyên có thể được tổng hợp. Các gene đã sắp xếp được phiên mã và các bản sao mã được tiến hành dịch mã. Sau dịch mã, chuỗi nhẹ và chuỗi nặng lắp ghép cùng, tạo thành một thụ thể kháng nguyên (xem Hình 43.13). Mỗi cặp chuỗi nhẹ và nặng được sắp xếp lại ngẫu nhiên tạo ra một bề mặt gắn kháng nguyên khác nhau. Với toàn bộ quần thể tế bào B trong cơ thể một người, số lượng các tổ hợp như vậy được tính là $1,65 \times 10^6$. Hơn nữa, các đột biến sinh ra trong lúc tái tổ hợp VJ tạo thêm những biến thể, làm cho số lượng tính đặc hiệu gắn kháng nguyên còn lớn hơn nữa.

Nguồn gốc của tự dung nạp

Vì các gene thụ thể kháng nguyên được sắp xếp lại ngẫu nhiên, một số tế bào lymphocyte chưa trưởng thành sinh ra các thụ thể đặc hiệu cho các kháng nguyên đặc hiệu trên các phân tử của chính cơ thể. Nếu các tế bào lymphocyte phản ứng tự thân này đã không bị loại trừ hoặc bất hoạt, hệ thống miễn dịch không thể phân biệt được giữa mình và không phải mình và có thể tấn công các protein, tế bào và mô của cơ thể. Thay vào đó, khi các tế bào lymphocyte trưởng thành ở tuỷ xương hoặc tuyến ức, các thụ thể kháng nguyên của nó được kiểm tra về tính phản ứng tự thân. Các tế bào lymphocyte với các thụ thể đặc hiệu cho các phân tử của chính cơ thể thường bị chết theo chương trình hoặc bị đưa về trạng thái mất chức năng, và chỉ để

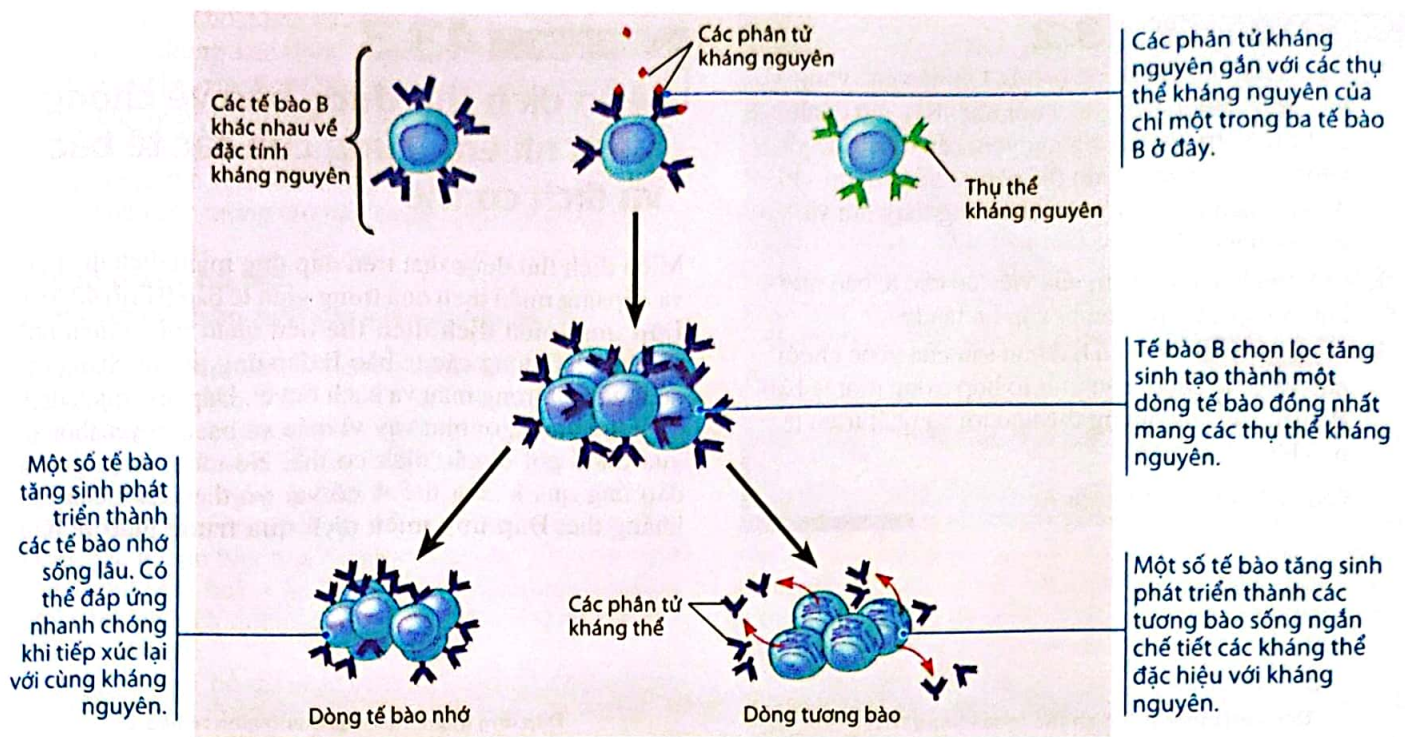
lại các tế bào phản ứng với các phân tử lạ. Vì cơ thể vốn thường không có các tế bào lymphocyte trưởng thành có thể phản ứng chống lại các thành phần của chính mình, nên hệ miễn dịch được cho là có sự *tự dung nạp*. Khi bạn đọc phần sau sẽ thấy sai sót trong tự dung nạp có thể dẫn tới các bệnh tự miễn, như xơ cứng lan toả.

Khuếch đại các tế bào lymphocyte bằng chọn lọc dòng

Vì cơ thể có rất nhiều các thụ thể kháng nguyên, chỉ có một phần nhỏ là đặc hiệu cho các quyết định kháng nguyên trên một kháng nguyên cụ thể. Như vậy, rất hiếm có một kháng nguyên gặp phải một tế bào lymphocyte có một thụ thể đặc hiệu cho kháng nguyên đó. Vậy, làm sao đáp ứng miễn dịch thu được có thể hiệu quả như vậy? Câu trả lời nằm trong những thay đổi về số lượng tế bào và hoạt động gây ra bởi việc gắn kháng nguyên với tế bào lymphocyte.

Gắn một thụ thể kháng nguyên với kháng nguyên đặc hiệu của nó khởi phát các sự kiện làm hoạt hoá tế bào lymphocyte. Các tế bào B và T hoạt hoá khuếch đại đáp ứng bằng cách phân chia nhiều lần, tạo thành hai dòng: các tế bào đáp ứng và các tế bào nhớ. Các **tế bào đáp ứng** có đời sống ngắn, chúng tấn công kháng nguyên và bất kỳ mầm bệnh nào sản sinh ra kháng nguyên. Các **tế bào nhớ** sống lâu nhưng số lượng ít, chúng mang các thụ thể đặc hiệu cho kháng nguyên.

Sự tăng sinh của tế bào lymphocyte thành một dòng tế bào trong đáp ứng với gắn kháng nguyên được gọi là **chọn lọc dòng (Hình 43.14)**. Khái niệm này là nền tảng để hiểu về miễn dịch thu được và đáng để nhấn mạnh lại: sự trình diện của một kháng nguyên cho các thụ thể đặc



▲ **Hình 43.14 Chọn lọc dòng các tế bào B.** Trong đáp ứng với kháng nguyên đặc hiệu của nó và các tín hiệu tế bào miễn dịch, một tế bào B phân chia và tạo thành một dòng tế bào. Một số tế bào này trở thành các tế bào B nhớ; số khác trở thành các tương bào tiết kháng thể. Các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên trải qua một quá trình tương tự, tạo ra các tế bào T nhớ và tế bào T đáp ứng. Các tế bào lymphocyte với tính đặc hiệu kháng nguyên khác nhau (biểu hiện trong hình này bằng hình dạng và màu sắc khác nhau của các thụ thể) không đáp ứng.

hiệu trên một tế bào lymphocyte dẫn tới các vòng lặp phân chia tế bào. Kết quả là tạo ra một dòng tập hợp hàng nghìn tế bào, tất cả đều đặc hiệu với kháng nguyên đó.

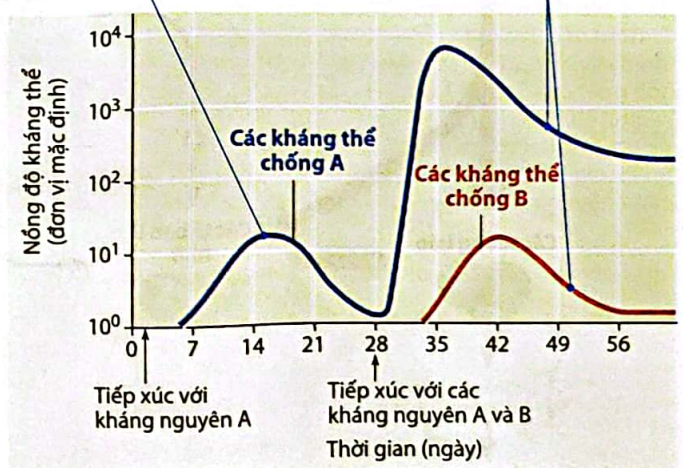
Tiếp xúc trước đây với một kháng nguyên làm thay đổi tốc độ, cường độ và thời gian của đáp ứng miễn dịch. Sản sinh các tế bào đáp ứng từ một dòng tế bào lymphocyte trong tiếp xúc lần đầu với một kháng nguyên gọi là **đáp ứng miễn dịch nguyên phát**. Đáp ứng miễn dịch nguyên phát đạt đỉnh vào khoảng 7 tới 10 ngày sau tiếp xúc đầu tiên. Trong thời gian này các tế bào B chọn lọc sản xuất ra các tế bào B đáp ứng tiết kháng thể, được gọi là các **tương bào**, và các tế bào T chọn lọc được hoạt hoá thành các dạng tế bào đáp ứng của chúng gồm các tế bào hỗ trợ và tế bào gây độc. Nếu một cá thể tiếp xúc lại với cùng kháng nguyên, đáp ứng sẽ nhanh hơn (thường đạt đỉnh chỉ trong 2 tới 7 ngày sau tiếp xúc), cường độ lớn hơn và kéo dài hơn. Đây là **đáp ứng miễn dịch thứ phát**. Đo nồng độ kháng thể trong huyết thanh qua thời gian cho thấy rõ sự khác biệt giữa các đáp ứng miễn dịch nguyên phát và thứ phát (**Hình 43.15**).

Đáp ứng miễn dịch thứ phát dựa vào kho dự trữ các tế bào T và B nhớ được sinh ra sau tiếp xúc lần đầu với một kháng thể. Vì các tế bào này sống lâu, chúng tạo cơ sở cho trí nhớ miễn dịch có thể tồn tại qua nhiều thập niên. Nếu và khi một kháng nguyên bị bắt gặp lại, các tế bào nhớ đặc hiệu cho kháng nguyên đó cho phép hình thành nhanh các dòng tế bào đáp ứng và như vậy đã tăng cường sự bảo vệ miễn dịch.

Mặc dù các quá trình nhận diện kháng nguyên, chọn lọc dòng và trí nhớ miễn dịch là tương tự giữa tế bào B và T, song hai loại tế bào lymphocyte này chống nhiễm trùng theo các cách khác nhau và trong các môi trường khác nhau, chúng ta sẽ tìm hiểu tiếp theo.

Đáp ứng miễn dịch nguyên phát với kháng nguyên A sinh ra các kháng thể chống A

Đáp ứng miễn dịch thứ phát với kháng nguyên A sinh ra các kháng thể chống A.
Đáp ứng miễn dịch nguyên phát với kháng nguyên B sinh ra kháng thể chống B.



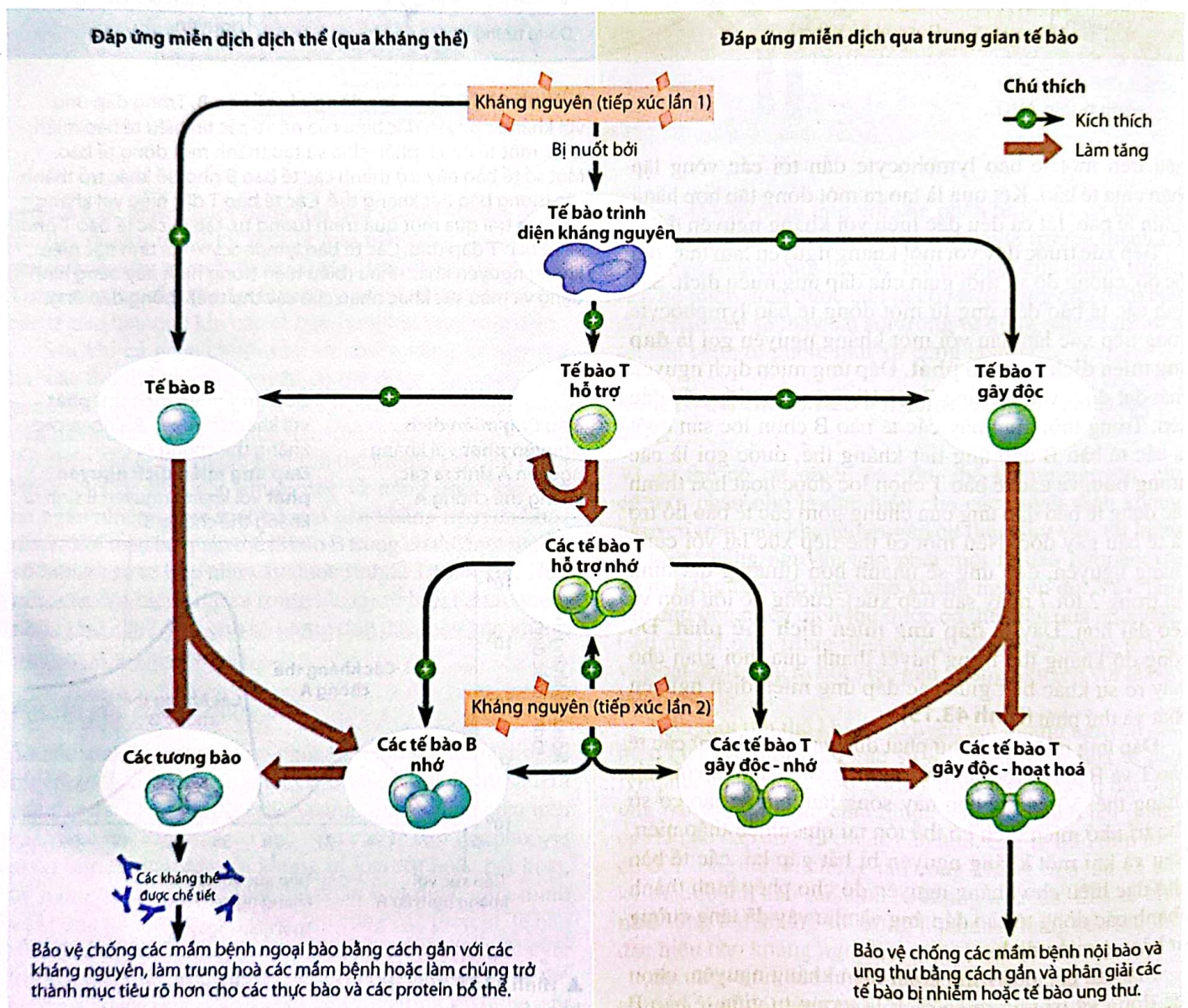
▲ **Hình 43.15 Tính đặc hiệu của trí nhớ miễn dịch.** Các tế bào sống lâu được sinh ra trong đáp ứng nguyên phát với kháng nguyên A làm tăng đáp ứng thứ phát với cùng kháng nguyên, nhưng không ảnh hưởng tới đáp ứng nguyên phát với kháng nguyên B.

1. Phác hoạ một thụ thể tế bào B. Ghi tên các vùng V và C của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Bây giờ đánh dấu các vị trí gắn kháng nguyên, cầu disulfide và vùng xuyên màng. Làm thế nào các đặc điểm sắp đặt này liên quan tới vị trí của vùng thay đổi và vùng hằng định?
2. Giải thích hai ưu điểm của việc có các tế bào nhớ khi một kháng nguyên bị gặp lại lần hai.
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Nếu cả hai bản sao của gene chuỗi nhẹ và gene chuỗi nặng tái tổ hợp trong một tế bào B, điều này ảnh hưởng thế nào tới sự phát triển tế bào B?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

Miễn dịch thu được bảo vệ chống lại sự nhiễm trùng của các tế bào và dịch cơ thể

Miễn dịch thu được dựa trên đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (**Hình 43.16**). **Đáp ứng miễn dịch dịch thể** liên quan tới sự hoạt hoá và chọn lọc dòng các tế bào B đáp ứng tiết ra kháng thể để lưu hành trong máu và bạch huyết. Đáp ứng miễn dịch dịch thể được gọi như vậy vì máu và bạch huyết thời xa xưa được gọi là các dịch cơ thể. Nó cũng được gọi là đáp ứng qua kháng thể vì có vai trò then chốt của các kháng thể. **Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào**



▲ **Hình 43.16** Khái quát về đáp ứng miễn dịch thu được.

? Các mũi tên đen hoặc nâu đại diện cho đáp ứng nguyên phát hoặc thứ phát.

liên quan với sự hoạt hoá và chọn lọc dòng của các tế bào T gây độc, chúng xác định và phá huỷ các tế bào đích. Tập hợp thứ ba của các tế bào lymphocyte là các tế bào T hỗ trợ, chúng trợ giúp cả hai đáp ứng. Khi chúng ta kiểm tra về các tương tác tế bào trong đáp ứng miễn dịch thu được, bạn có thể xem xét tới sơ đồ trong Hình 43.16 để rõ làm thế nào các tương tác này cùng hoạt động.

Các tế bào T hỗ trợ:

Đáp ứng với hầu hết các kháng nguyên

Hoạt hoá do tiếp xúc với các tế bào trình diện kháng nguyên, các tế bào T hỗ trợ có vai trò trung tâm trong tăng cường các đáp ứng miễn dịch dịch thể và qua trung gian tế bào. Tế bào T hỗ trợ tăng sinh sau tương tác với các mảnh kháng nguyên được bọc lộ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (thường là các tế bào chia nhánh). Dòng các tế bào biệt hoá thành các tế bào T hỗ trợ và tế bào T nhớ hoạt hoá. Các tế bào T hỗ trợ hoạt hoá tiết ra các cytokine kích thích sự hoạt hoá của các tế bào B và T gây độc lân cận.

Một tế bào T hỗ trợ và tế bào trình diện kháng nguyên bọc lộ quyết định kháng nguyên đặc hiệu của nó có sự tương tác phức tạp (Hình 43.17). Các thụ thể tế bào T trên bề mặt của tế bào T hỗ trợ gắn với mảnh kháng nguyên được giữ bởi một phân tử MHC lớp II trên tế bào trình diện kháng nguyên. Đồng thời, một protein gọi là CD4 thấy trên bề mặt của hầu hết các tế bào T hỗ trợ, gắn với phân tử MHC lớp II. CD4 giúp giữ liên kết tế bào T hỗ trợ và tế bào trình diện kháng nguyên. Khi hai tế bào tương tác, các tín hiệu ở dạng các cytokine được trao đổi theo hai chiều. Ví dụ, các cytokine tiết ra từ tế bào chia nhánh tác động trong tổ hợp với kháng nguyên để kích thích tế bào T hỗ trợ, làm nó sản sinh ra một bộ cytokine của chính nó. Kết quả thu được là sự hoạt hoá của các tế bào T hỗ trợ.

Ba loại tế bào trình diện kháng nguyên chính – tế bào chia nhánh, đại thực bào và các tế bào B – tương tác với tế bào T hỗ trợ theo các cách khác nhau. Các tế bào chia nhánh đặc biệt quan trọng trong kích hoạt đáp ứng miễn

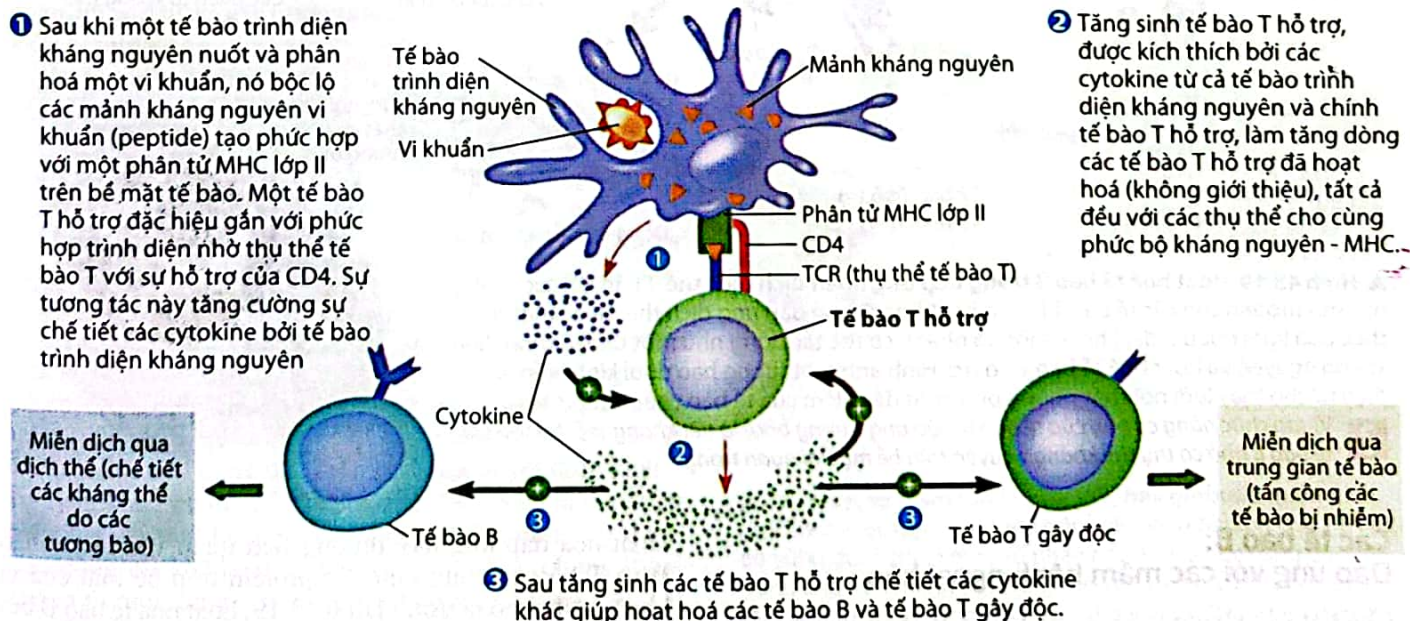
dịch nguyên phát. Chúng đóng vai những lính canh ở biểu bì và các mô khác thường xuyên tiếp xúc với các kháng nguyên lạ. Sau khi tế bào chia nhánh bắt giữ các kháng nguyên, chúng di chuyển từ vị trí nhiễm trùng tới các mô bạch huyết. Ở đó chúng trình diện các kháng nguyên thông qua các phân tử MHC lớp II tới các tế bào T hỗ trợ (xem Hình 43.17). Các đại thực bào có vai trò then chốt trong khởi phát đáp ứng miễn dịch thứ phát bằng cách trình diện các kháng nguyên tới các tế bào T nhớ, còn đáp ứng miễn dịch dịch thể dựa chủ yếu vào các tế bào B để trình diện các kháng nguyên tới các tế bào T hỗ trợ.

Các tế bào T gây độc:

Đáp ứng với các tế bào bị nhiễm

Các tế bào T gây độc là các tế bào đáp ứng trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Để trở nên hoạt hoá, chúng cần các phân tử báo hiệu từ các tế bào T hỗ trợ cũng như sự tương tác với một tế bào trình diện kháng nguyên. Khi đã hoạt hoá, chúng có thể loại trừ các tế bào cơ thể bị ung thư và các tế bào bị nhiễm virus hoặc các mầm bệnh nội bào khác. Các đoạn protein không tự thân được tổng hợp trong những tế bào đích như vậy liên kết với các phân tử MHC lớp I và được bọc lộ trên bề mặt tế bào, nơi đó chúng có thể bị nhận diện bởi các tế bào T gây độc (Hình 43.18). Một protein bề mặt gọi là CD8, thấy trên hầu hết các tế bào T gây độc, làm tăng cường sự tương tác giữa một tế bào đích và tế bào T gây độc. Gắn CD8 với một phân tử MHC lớp I giúp giữ liên hệ giữa hai tế bào trong khi tế bào T gây độc được hoạt hoá. Như vậy, vai trò của các phân tử MHC lớp II và CD8 là tương tự như các vai trò của các phân tử MHC lớp I và CD4.

Sự phá huỷ trúng đích của tế bào bị nhiễm bởi tế bào T gây độc liên quan tới sự chế tiết các protein gây vỡ và chết tế bào (xem Hình 43.18). Chết của tế bào gây nhiễm không chỉ làm mất đi nơi để mầm bệnh sinh sản mà còn đưa nó tới cho các kháng thể lưu hành, chúng đánh dấu để loại bỏ đi. Sau khi phá huỷ tế bào bị nhiễm, tế bào T gây độc có thể di chuyển và diệt các tế bào bị nhiễm khác có cùng mầm bệnh.

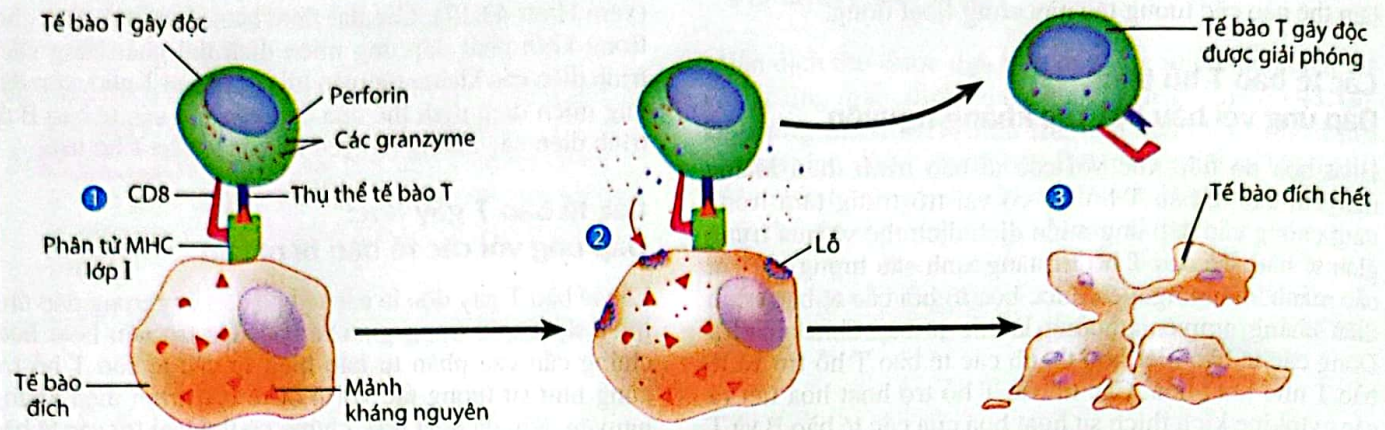


▲ Hình 43.17 Vai trò trung tâm của các tế bào T hỗ trợ trong đáp ứng miễn dịch dịch thể và qua trung gian tế bào.

1 Một tế bào T gây độc được hoạt hoá gắn với một phức hợp kháng nguyên - MHC trên một tế bào đích qua thụ thể tế bào T với sự hỗ trợ của protein CD8.

2 Tế bào T giải phóng các phân tử protein, chúng tạo thành các lỗ trên màng tế bào đích và các granzyme phân cắt các protein. Các granzyme chuyển vào tế bào đích nhờ quá trình nhập bào.

3 Các granzyme khởi phát quá trình chết theo chương trình tế bào đích gây vỡ nhân và bào tương và cuối cùng là chết tế bào. Tế bào T gây độc được giải phóng có thể tấn công các tế bào đích khác.

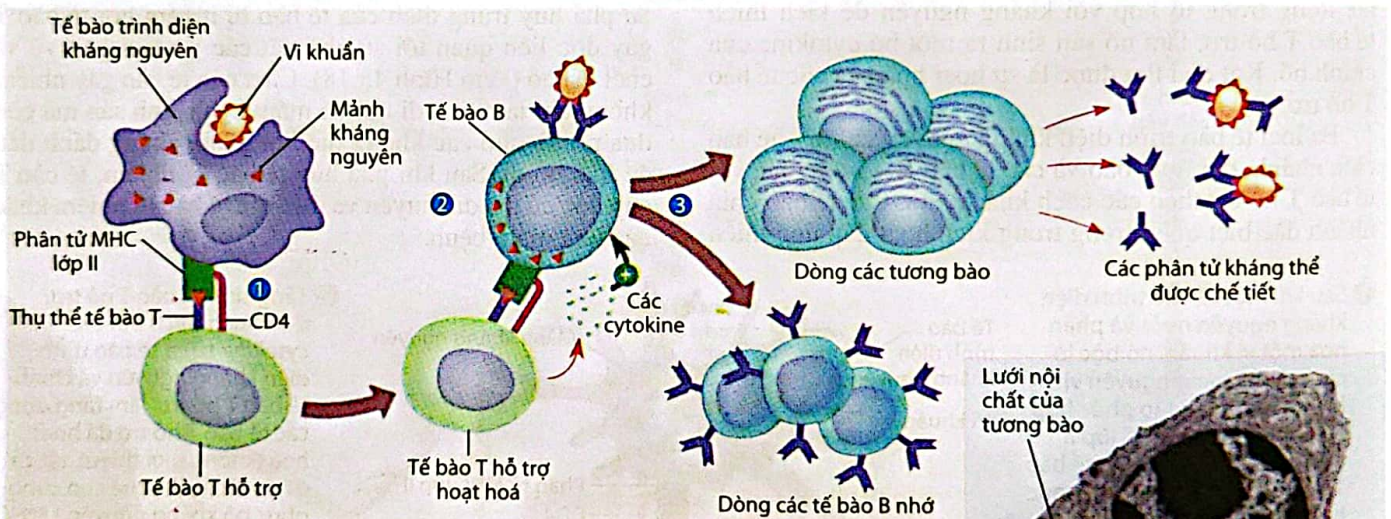


▲ **Hình 43.18 Hoạt động giết của các tế bào T gây độc.** Một tế bào T gây độc hoạt hoá giải phóng các phân tử để tạo các lỗ trong màng tế bào đích và các enzyme phân cắt các protein, làm tăng chết tế bào.

1 Sau khi một tế bào trình diện kháng nguyên nuốt và phân hoá một vi khuẩn, nó bộc lộ một mảnh kháng nguyên (peptide) tạo phức hệ với một phân tử MHC lớp II. Một tế bào T hỗ trợ nhận diện phức hệ được hoạt hoá với hỗ trợ của các cytokine tiết từ tế bào trình diện kháng nguyên, tạo thành một dòng tế bào T hỗ trợ hoạt hoá.

2 Một tế bào B có các thụ thể cho cùng peptide đồng hoá kháng nguyên và trình diện nó trên bề mặt tế bào trong một phức hệ với một protein MHC lớp II. Một tế bào T hỗ trợ đã hoạt hoá mang các thụ thể đặc hiệu cho mảnh kháng nguyên đã trình diện gắn với tế bào B. Sự tương tác này, với sự hỗ trợ của các cytokine từ tế bào T làm hoạt hoá tế bào B.

3 Tế bào B hoạt hoá tăng sinh và biệt hoá thành các tương bào chế tiết kháng thể và tế bào T nhớ. Các kháng thể được tiết là đặc hiệu cho cùng kháng nguyên vi khuẩn đã khởi phát sự đáp ứng.



▲ **Hình 43.19 Hoạt hoá tế bào B trong đáp ứng miễn dịch dịch thể.** Phần lớn các kháng nguyên protein cần các tế bào T hỗ trợ hoạt hoá để tạo đáp ứng dịch thể. Hoặc một đại thực bào (giới thiệu ở đây) hoặc một bộ nhánh có thể tác động như một tế bào trình diện kháng nguyên và hoạt hoá tế bào T hỗ trợ. Hình ảnh một tương bào dưới kính hiển vi điện tử cho thấy lưới nội chất phong phú, một đặc điểm của tế bào chế xuất protein.

? Vì sao chức năng cơ bản của tế bào B hiệu ứng (tương bào) là tiết kháng thể, tại sao các tế bào B nhớ có thụ thể kháng nguyên trên bề mặt lại quan trọng?

Các tế bào B: Đáp ứng với các mầm bệnh ngoại bào

Chế tiết các kháng thể bởi các tế bào B chọn lọc dòng là tiêu chuẩn của đáp ứng miễn dịch dịch thể (**Hình 43.19**).

Hoạt hoá đáp ứng này thường liên quan với các tế bào B và T hỗ trợ, cũng như các protein trên bề mặt của vi khuẩn. Như mô tả trong Hình 43.19, hoạt hoá tế bào B bởi một kháng nguyên được trợ giúp bởi các cytokine được tiết ra từ các tế bào T hỗ trợ gặp phải cùng kháng nguyên.

Được kích thích bởi cả kháng nguyên và các cytokine, tế bào B tăng sinh và biệt hoá thành một dòng tương bào tiết kháng thể và một dòng tế bào B nhớ.

Con đường để xử lý kháng nguyên và bộc lộ ở các tế bào B khác với ở các tế bào trình diện kháng nguyên khác. Một đại thực bào hoặc tế bào chia nhánh có thể trình diện các mảnh từ nhiều kháng nguyên protein, trái lại một tế bào B trình diện chỉ với kháng nguyên mà nó gắn đặc hiệu. Khi một kháng nguyên gắn lần đầu với các thụ thể trên bề mặt của một tế bào B, tế bào này lấy vào một số phân tử lạ bởi quá trình nhập bào điều hoà qua thụ thể (xem Hình 7.20). Sau đó tế bào B trình diện một phức hợp đoạn kháng nguyên-MHC tới một tế bào T hỗ trợ. Việc này đạt đến sự liên hệ tế bào-tế bào trực tiếp thường quan trọng cho sự hoạt hoá tế bào B (xem bước 2 trong Hình 43.19).

Hoạt hoá tế bào B đưa tới một đáp ứng dịch thể mạnh mẽ: một tế bào B hoạt hoá phát triển thành một dòng hàng nghìn tương bào, mỗi tương bào tiết ra khoảng 2.000 phân tử kháng thể mỗi giây của đời sống tế bào từ 4 tới 5 ngày. Hơn nữa, phần lớn kháng nguyên được nhận diện bởi các tế bào B đều có nhiều quyết định kháng nguyên. Tiếp xúc với một kháng nguyên đơn lẻ thường hoạt hoá nhiều tế bào B, với các dòng tương bào khác nhau được định hướng chống lại các quyết định kháng nguyên khác nhau trên kháng nguyên chung.

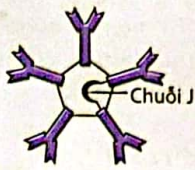
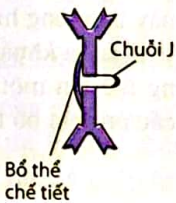
Đối với các kháng nguyên, gồm cả các polysaccharide, tiếp xúc với nhiều thụ thể trên một tế bào đơn lẻ, một đáp ứng tế bào B có thể xảy ra mà không có sự tham gia của các cytokine hoặc các tế bào T hỗ trợ. Mặc dù những đáp ứng như vậy không tạo ra các tế bào B nhớ, chúng vẫn có vai trò quan trọng trong bảo vệ chống lại nhiều loại vi khuẩn.

Các lớp kháng thể

Đối với một tế bào B cụ thể, các kháng thể được tạo ra khác với thụ thể tế bào B chỉ ở vùng hằng định (C) của chuỗi nặng. Ở vùng xuyên màng và đuôi phía bào tương, chuỗi nặng chứa các trình tự xác định kháng thể được phân bố ở đầu và làm thế nào nó điều hoà việc loại bỏ kháng nguyên.

Năm loại chính của các vùng C chuỗi nặng xác định năm lớp kháng thể chính. **Hình 43.20** tổng hợp về cấu trúc và chức năng của các lớp kháng thể này. Những thay đổi trong gene chuỗi nặng làm chuyển đổi các tế bào B từ sản xuất một lớp kháng thể này sang lớp khác xảy ra chỉ trong đáp ứng với sự kích thích của kháng nguyên và được sử dụng với các tín hiệu điều hoà đặc hiệu từ các tế bào T.

Tính đặc hiệu kháng thể và kết hợp kháng nguyên-kháng thể thường xuyên trong nghiên cứu thực nghiệm và chẩn đoán lâm sàng. Một số công cụ kháng thể là *đa dòng*: chúng là các sản phẩm của nhiều dòng tế bào B khác nhau, mỗi dòng đặc hiệu cho một quyết định kháng nguyên khác nhau. Các kháng thể được sản sinh sau sự tiếp xúc với một kháng thể vi khuẩn là đa dòng. Trái lại, các công cụ kháng thể khác là *đơn dòng*: chúng được tạo ra từ một dòng đơn lẻ các tế bào B qua nuôi cấy. Tất cả các **kháng thể đơn dòng** được tạo ra nhờ nuôi cấy như vậy đều giống nhau và đặc hiệu cho cùng quyết định

Lớp globulin miễn dịch (kháng thể)	Phân bố	Chức năng
IgM (pentamer) 	Lớp Ig đầu tiên được tạo ra sau tiếp xúc sơ khởi với kháng nguyên; sau đó nồng độ của nó trong máu giảm đi.	Tăng cường sự trung hoà và liên kết chéo của các kháng nguyên; rất hiệu quả trong hoạt hoá hệ thống bổ thể (xem Hình 43.21).
IgG (monomer) 	Nhiều nhất trong máu; cũng có trong các dịch mô	Tăng cường quá trình opsonin hoá, trung hoà và liên hệ chéo của các kháng nguyên; ít có hiệu quả trong việc hoạt hoá hệ thống bổ thể so với IgM (xem Hình 43.21) Chỉ có lớp Ig đi qua nhau thai tạo miễn dịch thụ động cho thai nhi
IgA (dimer) 	Có trong các chất tiết như nước mắt, nước bọt niêm dịch và sữa	Cung cấp sự bảo vệ tại chỗ bởi các niêm mạc nhờ sự liên kết chéo và trung hoà các kháng nguyên (xem Hình 43.21) Có trong sữa miễn dịch thụ động cho thai nhi
IgE (monomer) 	Có trong máu với nồng độ thấp	Kích hoạt sự giải phóng histamine và các chất hoá học khác từ các dưỡng bào và bạch cầu ưa base, gây ra các phản ứng dị ứng (xem Hình 43.23)
IgD (monomer) 	Chủ yếu trên bề mặt của các tế bào B chưa tiếp xúc với các kháng nguyên	Hoạt động như thụ thể kháng nguyên trong sự tăng sinh và biệt hoá kích hoạt do các kháng nguyên của các tế bào B (chọn lọc dòng)

▲ **Hình 43.20 Năm lớp kháng thể, hay globulin miễn dịch (Ig).** Tất cả các lớp kháng thể gồm các phân tử hình chữ Y trong đó vùng đuôi quyết định sự phân bố và các chức năng đặc trưng cho từng lớp. Các kháng thể IgM và IgA có chuỗi J (không liên quan tới đoạn gene J) giúp giữ các dưới đơn vị liên kết với nhau. Vì một kháng thể IgA được tiết qua màng nhầy, nó cần có một thành phần chế tiết bảo vệ nó khỏi bị enzyme phân cắt.

kháng nguyên trên một kháng nguyên. Các kháng thể đơn dòng đặc biệt hữu dụng để đánh dấu các phân tử đặc hiệu. Ví dụ, các bộ kit chẩn đoán thai tại nhà sử dụng các kháng thể đơn dòng để phát hiện hormone HCG (human chorionic gonadotropin). Vì HCG được sản sinh ngay khi phôi bám vào tử cung (xem Chương 46), nên sự có mặt của hormone này trong nước tiểu phụ nữ là một chỉ thị đáng tin cậy cho một giai đoạn rất sớm của thai kỳ.

Vai trò của các kháng thể trong miễn dịch

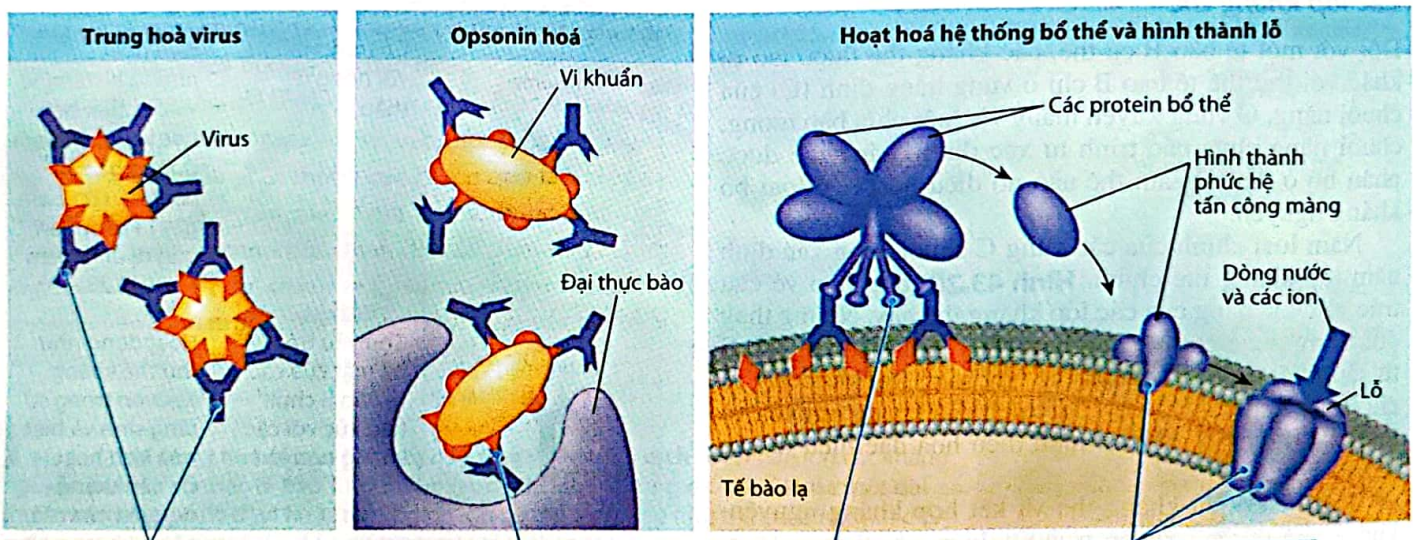
Gắn các kháng thể với kháng nguyên có thể cản trở chức năng của mầm bệnh theo nhiều cách, một số cách được sơ đồ hoá trên **Hình 43.21**. Một cách đơn giản nhất, là *trung hoà*, các kháng thể gắn với các protein bề mặt của một virus hay vi khuẩn, nhờ vậy ngăn chặn khả năng của mầm bệnh gây nhiễm cho tế bào vật chủ. Tương tự, đôi khi các kháng thể gắn và trung hoà các độc tố giải phóng trong các dịch cơ thể. Trong một quá trình gọi là *opsonin hoá*, các kháng thể gắn với các kháng nguyên trình diện một cấu trúc đã được nhận diện cho các đại thực bào và do vậy làm tăng sự thực bào. Vì mỗi kháng thể có hai vị trí gắn kháng nguyên nên các kháng thể có thể tạo thuận lợi cho thực bào bằng cách gắn với các tế bào vi khuẩn, các hạt virus hoặc các kháng nguyên thành các khối kết tập.

Các kháng thể đôi khi hoạt động cùng với các protein của hệ thống bổ thể để thải loại các mầm bệnh. (Tên gọi *bổ thể* phản ánh thực tế là các protein này làm tăng hiệu quả tấn công do kháng thể điều khiển lên các vi khuẩn). Gắn các phức hợp kháng nguyên-kháng thể lên một vi khuẩn hoặc tế bào lạ với một trong số các protein bổ thể

gây ra một dòng thác, trong đó mỗi protein của hệ thống bổ thể lại hoạt hoá chất kế tiếp. Cuối cùng, các protein bổ thể hoạt hoá tạo ra một *phức hợp tấn công màng* tạo ra một lỗ trên màng của tế bào lạ. Các ion và nước chui vào trong tế bào, làm nó phồng lên và vỡ ra (xem Hình 43.21, bên phải). Dù được hoạt hoá như một phần của miễn dịch thu được hay tự nhiên, thì dòng thác hoạt động protein bổ thể này đều gây tiêu các vi khuẩn và tạo ra các yếu tố gây đáp ứng viêm hoặc kích thích sự thực bào.

Khi các kháng thể tạo thuận lợi cho sự thực bào (xem Hình 43.21, giữa), chúng cũng giúp điều chỉnh đáp ứng miễn dịch dịch thể. Nhờ rằng thực bào cho phép các đại thực bào và các tế bào chia nhánh trình diện các kháng nguyên và kích thích các tế bào T hỗ trợ, đến lượt chúng lại kích thích tiếp chính các tế bào B có các kháng thể góp phần cho thực bào. Sự điều hoà ngược dương tính này giữa các hệ thống miễn dịch tự nhiên và thu được góp phần điều hoà đáp ứng chống lại sự nhiễm trùng một cách hiệu quả.

Mặc dù các kháng thể là nền tảng của đáp ứng trong các dịch cơ thể, chúng cũng có một cơ chế gây chết cho các tế bào cơ thể bị nhiễm. Khi một virus sử dụng một bộ máy tổng hợp của tế bào để tạo ra protein virus, các sản phẩm virus này có thể xuất hiện trên bề mặt tế bào. Nếu các kháng thể đặc hiệu cho các quyết định kháng nguyên trên các protein virus được bộc lộ này thì sự có mặt của kháng thể đã gắn kết tại bề mặt tế bào có thể tuyển dụng một tế bào giết tự nhiên. Tế bào giết tự nhiên sau đó có thể giải phóng các protein làm tế bào bị nhiễm chết theo chương trình.



Các kháng thể gắn với các kháng nguyên trên bề mặt của virus làm trung hoà nó bằng cách ngăn chặn khả năng gắn với một tế bào chủ.

Gắn các kháng thể với các kháng nguyên trên bề mặt của các vi khuẩn làm tăng sự thực bào bởi các đại thực bào.

Gắn các kháng thể với các kháng nguyên trên bề mặt của một tế bào lạ làm hoạt hoá hệ thống bổ thể.

Tiếp sau sự hoạt hoá của hệ thống bổ thể, phức hợp tấn công màng tạo thành các lỗ trên màng tế bào lạ cho nước và các ion ào vào. Tế bào phồng lên và cuối cùng là tiêu huỷ.

▲ **Hình 43.21** Các cơ chế thải loại kháng nguyên qua kháng thể. Sự kết hợp các kháng thể với kháng nguyên, phân tử lạ và các kháng nguyên hoà tan gây bất hoạt hoặc phá huỷ mầm bệnh.

Tạo miễn dịch chủ động và thụ động

Bàn luận của chúng ta về miễn dịch thụ được cho tới đây đã tập trung về các bảo vệ khởi phát khi một vi khuẩn cụ thể nhiễm vào cơ thể. Trong đáp ứng với sự nhiễm trùng, các dòng tế bào nhớ hình thành, tạo ra **miễn dịch chủ động**. Trái lại, một loại miễn dịch riêng sinh ra khi các kháng thể IgG của một phụ nữ mang thai đi qua nhau vào thai nhi. Các kháng thể được truyền này được chuẩn bị để tức thời giúp phá huỷ bất kỳ mầm bệnh nào đặc hiệu với chúng. Sự bảo vệ này được gọi là **miễn dịch thụ động** vì các kháng thể được người mẹ cung cấp, bảo vệ chống lại các vi khuẩn mà chưa bao giờ nhiễm vào trẻ sơ sinh. Vì miễn dịch thụ động không liên quan tới các tế bào B và T của người nhận, nó tồn tại khi các kháng thể được truyền còn tồn tại (vài tuần tới vài tháng). Tuy nhiên, các kháng thể IgA trong sữa mẹ vẫn được truyền từ mẹ sang ấu nhi (**Hình 43.22**). Các kháng thể này cung cấp thêm sự bảo vệ chống lại nhiễm trùng trong khi hệ thống miễn dịch của trẻ sơ sinh phát triển.

Cả miễn dịch chủ động và thụ động đều có thể được tạo ra một cách nhân tạo. Miễn dịch chủ động có thể phát triển bằng cách đưa các kháng nguyên vào trong cơ thể qua việc **gây miễn dịch** mà thường gọi là **tiêm chủng**. Virus gây bệnh đậu bò, một loại bệnh nhẹ thường thấy ở bò, được sử dụng trên hai thế kỷ trước như một loại vaccine đầu tiên (từ tiếng Latin *vacca*, bò). Tiêm chủng bằng đậu bò rất có giá trị vì nó làm tăng đáp ứng miễn dịch với virus đậu mùa vốn rất giống với virus đậu bò nhưng nguy hiểm hơn nhiều. Ngày nay, nhiều nguồn kháng nguyên được sử dụng để chế tạo các vaccine, bao gồm các độc tố vi khuẩn bất hoạt, các vi khuẩn chết, các bộ phận của vi khuẩn, các vi khuẩn đã làm yếu thường không gây bệnh, và thậm chí các gene mã hoá các protein vi khuẩn. Vì tất cả các tác nhân này đều tạo ra đáp ứng miễn dịch nguyên phát và trí nhớ miễn dịch nên một sự gặp gỡ với mầm bệnh đã dùng để tạo vaccine sẽ gây ra một đáp ứng miễn dịch thứ phát mạnh và nhanh chóng.

Các chương trình tiêm chủng đã thành công chống lại nhiều bệnh nhiễm trùng vốn đã từng giết hại, gây tàn phế rất nhiều người. Chiến dịch tiêm chủng toàn cầu đã diệt trừ được bệnh đậu mùa vào cuối những năm 1970. Ở các nước công nghiệp, tạo miễn dịch chủ động thường quy cho trẻ sơ sinh và thiếu nhi đã giảm đáng kể tỷ lệ mắc những căn bệnh tàn phá, như bại liệt, sởi và ho gà. Đáng tiếc là không phải tất cả các mầm bệnh đều kiểm soát được bằng cách tiêm chủng. Hơn nữa, một số vaccine không có sẵn ở những vùng nghèo đói trên thế giới. Thậm chí ở các nước phát triển, sơ xuất của cha mẹ trong tiêm chủng cho trẻ với các vaccine sẵn có dẫn tới bùng phát những căn bệnh nghiêm trọng vốn dĩ hoàn toàn có thể ngăn ngừa. Ví dụ, giảm tỷ lệ tiêm chủng dưới thời Liên bang Xô-viết trước đây dẫn tới bùng phát bệnh bạch hầu trong suốt giai đoạn giữa những năm 1990 làm chết hơn 5.000 người.

Trong tạo miễn dịch thụ động nhân tạo, các kháng thể từ động vật miễn dịch được tiêm cho động vật chưa được miễn dịch. Ví dụ, người bị rắn độc cắn đôi khi được điều



◀ **Hình 43.22** Tạo miễn dịch thụ động cho trẻ sơ sinh diễn ra trong thời kỳ bú mẹ.

trị bằng huyết thanh kháng nọc rắn, là loại huyết thanh từ cừu hoặc ngựa đã được miễn dịch với nọc của một hoặc một số loại rắn độc. Khi tiêm ngay sau bị rắn cắn, các kháng thể trong huyết thanh kháng nọc rắn có thể trung hoà các độc tố trong nọc rắn trước khi các độc tố gây huỷ hoại rộng rãi.

Thải loại miễn dịch

Giống như các mầm bệnh, các tế bào từ một người khác có thể bị nhận diện và tấn công bởi các bảo vệ miễn dịch. Ví dụ, da ghép từ một người cho một người không đồng nhất về di truyền thì sẽ thấy khoẻ mạnh trong khoảng một tuần, nhưng sau đó mảnh da ghép sẽ bị huỷ hoại (thải) bởi đáp ứng miễn dịch của người nhận. (Vẫn còn một số băn khoăn tại sao một phụ nữ có thai lại không thải loại cái thai của cô vốn là mô không phải tự thân.) Lưu ý rằng phản ứng thù địch với một mảnh ghép của mô hoặc toàn cơ quan của người khác, hoặc truyền máu không tương thích là phản ứng không mong đợi của một hệ miễn dịch khoẻ mạnh được tiếp xúc với các kháng nguyên lạ.

Nhóm máu

Để tránh các phản ứng miễn dịch có hại khi truyền máu người, phải lưu ý đến nhóm máu ABO. Như bàn luận trong Chương 14, hồng cầu được xác định là nhóm A nếu chúng có các phân tử kháng nguyên A trên bề mặt. Tương tự như vậy, kháng nguyên B thấy trên hồng cầu B; cả kháng nguyên A và B trên hồng cầu AB; và không có kháng nguyên trên hồng cầu O (xem Hình 14.11).

Để hiểu nhóm máu ABO ảnh hưởng tới truyền máu ra sao, chúng ta hãy xem xét đáp ứng miễn dịch của một người có nhóm máu A. Các vi khuẩn nhất định có trong máu có các quyết định kháng nguyên rất giống với các kháng nguyên nhóm máu A và B. Bằng cách đáp ứng với quyết định kháng nguyên tương tự như kháng nguyên B, người có nhóm máu A tạo ra các kháng thể có thể phản

ứng với kháng nguyên B. Không có kháng thể nào được tạo ra để chống lại quyết định kháng nguyên vì khuẩn tương tự như kháng nguyên A, do các tế bào lymphocyte phản ứng với các kháng nguyên tự thân đã bị bất hoạt hoặc thải loại trong quá trình phát triển. Nếu người có nhóm máu A nhận máu nhóm B, các kháng thể chống B của người đó gây phản ứng truyền máu nguy hiểm tức thời. Hồng cầu được truyền vào sẽ bị vỡ, gây ứ đọng, sốt, sốc và suy thận. Với cùng cách như vậy, các kháng thể chống A trong máu người cho nhóm B có thể chống lại hồng cầu nhóm A của người nhận.

Mô và ghép cơ quan

Trong ghép mô và cơ quan hoặc mảnh ghép, các phân tử MHC kích thích đáp ứng miễn dịch gây thải ghép. Mỗi loài động vật có rất nhiều allele cho mỗi gene MHC lớp I và lớp II, cho phép sự trình diện các mảnh kháng nguyên khác biệt về hình dạng và chức năng. Sự đa dạng của các phân tử MHC gần như đảm bảo rằng không có hai người, ngoại trừ sinh đôi giống nhau, sẽ có bộ gene giống nhau. Như vậy, ở phần lớn những người nhận mảnh ghép, một số phân tử MHC trên mô người cho là lạ đối với người nhận. Để giảm thiểu sự thải ghép, các thầy thuốc cố gắng sử dụng mô người cho có các phân tử MHC phù hợp với người nhận càng gần càng tốt. Thêm vào đó, người nhận dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, những thuốc này có thể làm người nhận dễ bị nhiễm trùng hơn trong quá trình điều trị.

Trong ghép tuỷ giữa các cá thể, vấn đề thải loại lại ngược lại: mô người cho có thể thải mô cơ thể người nhận. Ghép tuỷ xương được áp dụng để điều trị bệnh bạch cầu và các ung thư khác, và các bệnh về máu (huyết cầu). Trước khi tiếp nhận tuỷ ghép, người nhận thường được điều trị bằng phóng xạ để loại trừ các tế bào tuỷ xương của người đó, như vậy là phá bỏ đi nguồn của các tế bào bất thường. Cách điều trị này phá huỷ hữu hiệu hệ miễn dịch của người nhận, làm cơ hội thải loại mảnh ghép ít đi. Tuy nhiên, các tế bào lymphocyte trong tuỷ người cho có thể phản ứng chống lại người nhận. *Phản ứng mảnh ghép chống cơ thể chủ* được hạn chế nếu các phân tử MHC của người cho và người nhận phù hợp tốt. Các chương trình người tặng tuỷ xương liên tục tìm kiếm những người tự nguyện, vì có sự khác biệt rất lớn giữa các phân tử MHC nên việc tạo ra một kho người cho đa dạng là cần thiết.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

43.3

1. Nếu một đứa trẻ sinh ra không có tuyến ức, các tế bào và chức năng nào sẽ thiếu hụt? Giải thích.
2. Xử lý các kháng thể với một protease đặc hiệu cắt đi một nửa chuỗi nặng, và giải phóng hai cánh của phân tử hình chữ Y. Làm thế nào các kháng thể tiếp tục hoạt động?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Giả sử là một người nuôi rắn bị cắn bởi một loài rắn độc nào đó được điều trị bằng huyết thanh kháng nọc rắn. Tại sao việc điều trị cho lần bị cắn thứ hai có thể khác đi?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM

43.4

Phá vỡ chức năng hệ miễn dịch có thể gây hoặc làm trầm trọng bệnh

Mặc dù miễn dịch thu được tạo ra sự bảo vệ đáng kể chống lại nhiều mầm bệnh, nhưng nó không phải thật an toàn. Trong phần cuối của chương, trước tiên chúng ta xem xét các trục trặc nảy sinh khi hệ thống miễn dịch thu được bị ngăn chặn hoặc điều hoà sai lệch. Sau đó chúng ta sẽ trở lại với một số thích nghi tiến hoá của các mầm bệnh gây giảm hiệu lực của các đáp ứng miễn dịch ở vật chủ.

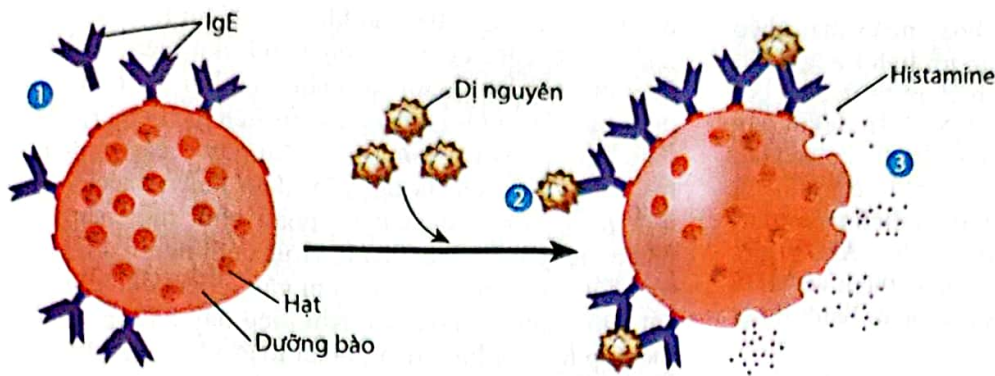
Các đáp ứng miễn dịch quá mẫn, tự miễn và thiếu hụt

Sự tương tác có điều hoà chặt chẽ giữa các tế bào lymphocyte, tế bào cơ thể và các chất lạ tạo ra một đáp ứng miễn dịch bảo vệ tuyệt vời chống lại nhiều mầm bệnh. Khi các bệnh dị ứng, tự miễn, hoặc thiếu hụt miễn dịch phá vỡ cân bằng tinh tế này thì hậu quả thường là nặng nề và đôi khi là đe dọa sự sống.

Dị ứng

Dị ứng là các đáp ứng quá mức (quá mẫn) đối với các kháng nguyên nhất định được gọi là các **dị ứng nguyên**. Các dị ứng phổ biến nhất liên quan với các kháng thể IgE (xem Hình 43.20). Ví dụ như sốt rôm, xảy ra khi các tương bào tiết ra các kháng thể IgE đặc hiệu với các kháng nguyên trên bề mặt của các hạt bụi phấn hoa (**Hình 43.23**). Một số kháng thể này gắn phần gốc với các dưỡng bào trong mô liên kết. Sau đó, khi các hạt phấn hoa lại đi vào cơ thể, chúng gắn với các vị trí gắn kháng nguyên của IgE trên bề mặt của các dưỡng bào. Sự tương tác với các hạt phấn lớn liên kết chéo với các phân tử IgE cận kề làm cảm ứng các dưỡng bào giải phóng histamine và các tác nhân gây viêm khác từ các hạt (túi tiết), quá trình này được gọi là sự **mất hạt**. Lưu ý rằng histamine gây giãn và tăng tính thấm của các mạch máu nhỏ. Những thay đổi của mạch máu như vậy gây ra các triệu chứng dị ứng điển hình: hắt hơi, sổ mũi, chảy nước mắt và co thắt các cơ trơn gây khó thở. Các thuốc kháng histamine làm giảm các triệu chứng dị ứng (và viêm) bằng cách không chế các thụ thể với histamine.

Một đáp ứng dị ứng cấp tính đôi khi đưa tới **sốc phản vệ**, một phản ứng toàn thân nguy cấp có thể xảy ra trong vòng vài giây sau khi tiếp xúc với một dị ứng nguyên. Sốc phản vệ phát triển khi có sự mất hạt rộng rãi của dưỡng bào gây dẫn tức thời các mạch máu ngoại vi làm tụt huyết áp. Tử vong có thể xảy ra trong vòng vài phút. Các đáp ứng dị ứng với nọc ong hoặc penicillin có thể gây sốc phản vệ ở những người dị ứng quá mức với những chất này. Tương tự như vậy, những người rất dị ứng với lạc, cá, hoặc các thực phẩm khác có thể tử vong do ăn chỉ một lượng nhỏ các dị ứng nguyên đó. Những người quá mẫn



1 Các kháng thể IgE sinh ra trong đáp ứng khi tiếp xúc sơ khởi với một dị nguyên gắn vào các thụ thể trên các dưỡng bào.

2 Lần tiếp xúc tiếp theo với cùng dị nguyên, các phân tử IgE gắn vào một dưỡng bào nhận diện và gắn với dị ứng nguyên.

3 Sự mất hạt của các tế bào được kích phát bởi liên kết chéo của các phân tử IgE kề, làm giải phóng histamine và các chất khác gây ra các triệu chứng dị ứng.

▲ Hình 43.23 Các tế bào phì, IgE và đáp ứng dị ứng.

nặng nên luôn mang theo máy ống tiêm đựng hormone epinephrin, chất có tác dụng chống đáp ứng dị ứng này.

Các bệnh tự miễn

Ở một số người, hệ thống miễn dịch lại chống lại những phân tử nhất định của chính cơ thể, gây ra **bệnh tự miễn**. Sự mất khả năng tự dung nạp này có thể ở nhiều dạng. Trong *bệnh lupus ban đỏ hệ thống*, thường gọi là *bệnh lupus*, hệ thống miễn dịch sinh ra các kháng thể chống lại các histone và DNA được giải phóng do sự phân huỷ bình thường của các tế bào cơ thể. Các kháng thể phản ứng tự thân này làm da nổi ban, sốt, viêm khớp, và rối loạn chức năng thận. Một bệnh tự miễn do kháng thể khác, *viêm khớp dạng thấp*, gây tổn thương và viêm đau của sụn và xương ở các khớp (Hình 43.24). Trong bệnh tiểu đường Type 1, các tế bào sản xuất insulin của tụy là đích của các tế bào T gây độc tế bào tự miễn. Bệnh lý thần kinh mạn tính phổ biến nhất ở các nước phát triển là một bệnh tự miễn – bệnh *xơ cứng lan toả*. Trong bệnh này, các tế bào T thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương phá huỷ bao myelin bao quanh các bộ phận của nhiều neuron (xem Hình 48.12).



▲ Hình 43.24 Hình X quang bàn tay biến dạng do viêm khớp dạng thấp.

Giới, di truyền và môi trường đều ảnh hưởng lên tính cảm nhiễm với các bệnh tự miễn. Ví dụ, các thành viên của một số gia đình cho thấy có tính mắc cảm cao với một số bệnh tự miễn nhất định. Thêm vào đó, nhiều bệnh tự miễn xuất hiện ở nữ giới nhiều hơn so với ở nam giới. Phụ nữ mắc *xơ cứng lan toả* cao gấp hai tới ba lần so với nam giới, và phát triển *lupus* cao hơn ở nam tới chín lần. Đã có một tiến bộ đáng kể trong lĩnh vực

bệnh lý tự miễn. Ví dụ, hiện nay chúng ta biết rằng các tế bào T điều hoà bình thường giúp ngăn ngừa sự tấn công của các tế bào lymphocyte phản ứng tự thân mà vẫn còn hoạt động ở người trưởng thành. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều điều phải nghiên cứu về các căn bệnh nguy hiểm này.

Lao động quá sức, căng thẳng và hệ thống miễn dịch

Nhiều dạng lao động quá sức và căng thẳng (stress) ảnh hưởng tới chức năng hệ miễn dịch. Ví dụ, chúng ta hãy xem xét tính cảm nhiễm với cảm lạnh thông thường và

những nhiễm trùng khác của đường hô hấp trên. Luyện tập vừa phải cải thiện chức năng hệ thống miễn dịch và giảm đáng kể nguy cơ nhiễm các bệnh này. Trái lại, luyện tập hoặc lao động tới mức kiệt sức dẫn tới nhiễm trùng thường xuyên hơn và các triệu chứng nặng nề hơn. Các nghiên cứu trên các vận động viên chạy marathon ủng hộ cho kết luận rằng cường độ tập luyện là biến số quan trọng. Những vận động viên chạy đó bị ốm ít hơn so với các đồng nghiệp tĩnh tại hơn trong quá trình tập luyện, có thời gian tập luyện vừa phải, nhưng lại ốm nhiều hơn trong giai đoạn ngay sau cuộc đua mệt mỏi. Tương tự, những căng thẳng tâm lý cho thấy có sự phá vỡ sự điều hoà miễn dịch bằng cách thay đổi tương tác của các hệ thống hormone, thần kinh và miễn dịch.

Các bệnh thiếu hụt miễn dịch

Một bệnh trong đó khả năng của hệ thống miễn dịch chống lại các mầm bệnh bị thiếu hụt hoặc không có được gọi là **thiếu hụt miễn dịch**. *Thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh* do khiếm khuyết di truyền hoặc phát triển trong hệ miễn dịch. *Thiếu hụt miễn dịch mắc phải* phát triển muộn sau khi tiếp xúc với các tác nhân hoá học hoặc sinh học. Bất kể nguyên nhân và bản chất của nó, một thiếu hụt miễn dịch có thể dẫn tới nhiễm trùng thường xuyên và tái phát và tăng tính cảm nhiễm với những ung thư nhất định.

Các thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh do khiếm khuyết khi phát triển các tế bào miễn dịch hoặc khiếm khuyết trong sản sinh các protein đặc hiệu, như các kháng thể hoặc protein của hệ thống bổ thể. Tùy thuộc vào sự thiếu hụt di truyền đặc hiệu, các hoạt động bảo vệ tự nhiên hoặc thu được – hoặc cả hai – có thể bị giảm sút. Trong thiếu hụt miễn dịch phối hợp nặng nề (severe combined immunodeficiency, SCID), các tế bào lymphocyte chức năng thường ít hoặc không có. Thiếu đáp ứng miễn dịch thu được, các bệnh nhân SCID dễ cảm nhiễm với các nhiễm trùng tái phát, như viêm phổi và viêm màng não, là bệnh có thể gây tử vong ở trẻ nhỏ. Các phương pháp điều trị gồm cả cấy ghép tủy xương và tế bào gốc.

Tiếp xúc với các tác nhân nhất định có thể gây thiếu hụt miễn dịch phát triển sau này trong đời. Các thuốc sử

dùng để chống các bệnh tự miễn hoặc ngăn thải ghép ức chế hệ thống miễn dịch cũng dẫn tới tình trạng thiếu hụt miễn dịch. Hệ thống miễn dịch cũng bị ức chế bởi những ung thư nhất định, đặc biệt là bệnh Hodgkin gây tổn thương hệ bạch huyết. Thiếu hụt miễn dịch mắc phải gồm từ các trạng thái tạm thời nảy sinh do căng thẳng sinh lý cho tới **hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải** (acquired immunodeficiency syndrome), hay AIDS, gây ra bởi một loại virus. Chúng ta sẽ bàn luận thêm về AIDS trong phần tiếp theo tập trung vào các mầm bệnh thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch thu được.

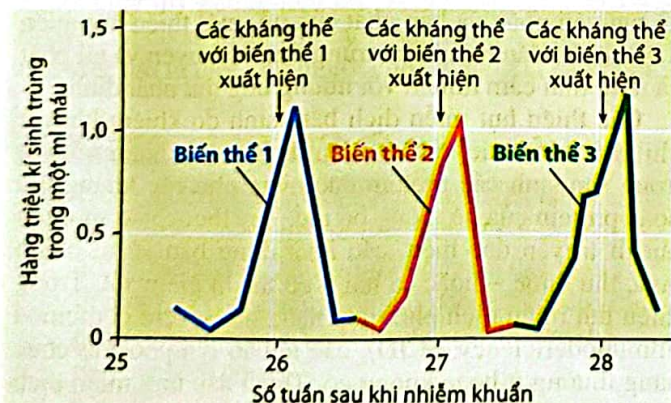
Các mầm bệnh trốn tránh hệ thống miễn dịch thu được

Cùng với việc hệ thống miễn dịch chống lại các mầm bệnh đã được tiến hoá ở động vật thì các cơ chế cản trở các đáp ứng miễn dịch cũng được tiến hoá ở các mầm bệnh. Sử dụng các mầm bệnh ở người làm ví dụ, chúng ta sẽ xem xét một số cơ chế phổ biến về sự biến đổi kháng nguyên, thời kỳ tiềm tàng, và tấn công trực tiếp lên hệ thống miễn dịch.

Biến đổi kháng nguyên

Một cơ chế để trốn tránh các hàng rào bảo vệ của cơ thể ở mầm bệnh là sự thay đổi cách nó xuất hiện trước hệ thống miễn dịch. Trí nhớ miễn dịch là một bản ghi các quyết định kháng nguyên lạ mà động vật đã gặp. Nếu mầm bệnh đã bộc lộ các quyết định kháng nguyên đó lại không bộc lộ các quyết định kháng nguyên như vậy nữa, nó có thể tái nhiễm hoặc ở lại trong vật chủ và không gây đáp ứng miễn dịch nhanh và mạnh bởi các tế bào nhớ nữa. Những thay đổi như vậy trong bộc lộ quyết định kháng nguyên, được gọi là **biến đổi kháng nguyên**, là những hiện tượng thông thường đối với một số virus và ký sinh trùng. Ký sinh trùng gây bệnh ngủ (trypanosomiasis) là một ví dụ. Bằng cách định kỳ chuyển đổi một cách ngẫu nhiên giữa cả 1.000 phiên bản khác nhau của protein thấy trên toàn bề mặt của nó, mầm bệnh này có thể tồn tại trong cơ thể nhưng không gặp phải đáp ứng miễn dịch thu được hữu hiệu (**Hình 43.25**).

Biến đổi kháng nguyên là lý do chính làm virus cúm vẫn là một vấn đề sức khoẻ cộng đồng lớn. Khi nó nhân



▲ **Hình 43.25** Biến đổi kháng nguyên ở ký sinh trùng gây bệnh ngủ. Các mẫu máu lấy từ một bệnh nhân trong nhiễm trùng mạn tính bệnh ngủ cho thấy sự thay đổi chu kỳ trong protein phủ bề mặt của ký sinh trùng. Nhiễm trùng trở thành mạn tính vì sự thay đổi hàng tuần này cho phép ký sinh trùng tránh được đáp ứng miễn dịch thu được.

bản trong một chủ thể sau khi lây nhiễm từ một chủ thể khác, virus cúm người lại phát sinh đột biến. Vì bất kỳ thay đổi nào làm giảm sự nhận diện bởi hệ thống miễn dịch cũng là một lợi thế, nên virus liên tục tích lũy những thay đổi như vậy. Những biến đổi này ở các protein bề mặt của virus cúm là nguyên nhân khiến vaccine cúm mới phải được sản xuất và phân phối mỗi năm. Tuy nhiên, nguy hiểm hơn nữa là virus cúm người đôi khi có trao đổi gene với các virus cúm gây nhiễm cho các động vật nuôi, như lợn hoặc gà. Khi điều này xảy ra, cúm có thể tiếp tục với hình dạng hoàn toàn khác mà không có tế bào nhớ nào ở người hoàn toàn nhận ra dòng virus mới này. Hiện tượng như vậy đã làm bùng phát đại dịch cúm năm 1918-1919 giết trên nửa triệu người ở Mỹ. Toàn thế giới có trên 20 triệu người chết, và con số đó còn lớn hơn số chết trong đại chiến thế giới I. Ngày nay, dạng virus cúm chim có độc lực cao vẫn là một nguy cơ gây một đại dịch khác (xem Chương 54).

Giai đoạn tiềm tàng

Một số virus ở trong vật chủ nhưng không hoạt hoá các bảo vệ miễn dịch khi chúng dừng sản sinh ra các sản phẩm virus vốn là đích tấn công của các tế bào lymphocyte. Trong trạng thái phần lớn là bất hoạt này được gọi là **giai đoạn tiềm tàng** thì thường không có phần tử virus tự do. Thay vào đó, bộ gene của virus ở trong nhân của các tế bào bị nhiễm, hoặc ở dạng phân tử DNA nhỏ tách biệt hoặc như một bản sao tích hợp vào bộ gene vật chủ. Thời kỳ tiềm tàng thường tiếp tục cho tới khi xuất hiện các điều kiện thích hợp cho sự lan truyền của virus hoặc không thích hợp cho sự sinh tồn của vật chủ. Những hoàn cảnh như vậy kích hoạt sự tổng hợp và giải phóng các phần tử có thể lây nhiễm cho các vật chủ mới.

Virus herpes đơn hình tự củng cố trong các neuron cảm giác ở người cho ta một ví dụ điển hình về thời kỳ tiềm tàng. Virus type 1 phần lớn gây herpes miệng, còn virus type 2 lại gây herpes sinh dục. Vì các neuron cảm giác tổng hợp tương đối ít phân tử MHC lớp I nên các tế bào bị nhiễm không thể trình diện các kháng nguyên virus một cách có hiệu quả cho các tế bào lymphocyte lưu hành. Các kích thích như sốt, căng thẳng cảm xúc, hoặc kinh nguyệt làm tái hoạt hoá virus làm nhiễm trùng các biểu mô xung quanh. Hoạt hoá virus type 1 có thể gây phỏng rộp quanh miệng vốn được gọi một cách không chính xác là đau "lạnh". Virus type 2 thường không biểu hiện triệu chứng. Nhiễm virus type 2, thường lây truyền qua đường tình dục, là nguy cơ lớn với những đứa trẻ có mẹ bị nhiễm và có thể làm tăng sự lây truyền của HIV, loại virus gây AIDS.

Tấn công hệ miễn dịch: HIV

Virus gây thiếu hụt miễn dịch người (HIV) là mầm bệnh gây AIDS, vừa trốn tránh vừa tấn công đáp ứng miễn dịch thu được. Khi đã vào trong cơ thể, HIV nhiễm vào các tế bào T hỗ trợ với hiệu năng cao. Để gây nhiễm các tế bào này, virus gắn đặc hiệu với các phân tử CD4 của tế bào. Tuy nhiên, HIV cũng gây nhiễm một số loại tế bào có mức CD4 thấp, gồm các đại thực bào và tế bào não. Trong tế bào, bộ gene RNA của HIV được phiên mã ngược, và

DNA sản phẩm được tích hợp vào trong hệ gene của tế bào chủ. Ở dạng này, bộ gene virus có thể điều khiển việc sản sinh các phần tử virus mới (xem Hình 19.8).

Mặc dù cơ thể phản ứng với HIV bằng một đáp ứng miễn dịch dữ dội đủ để loại bỏ phần lớn sự nhiễm virus, nhưng một số HIV vẫn trốn tránh được một cách hiệu quả. Một lý do khiến HIV tiếp tục tồn tại là sự thay đổi kháng nguyên. Virus đột biến với tốc độ cao trong quá trình nhân bản. Các protein thay đổi trên bề mặt của một số virus đột biến ngăn cản sự nhận diện và loại trừ của hệ thống miễn dịch. Những virus như vậy sống sót, tăng sinh, và đột biến thêm. Như vậy, virus tiến hoá trong cơ thể. Sự hiện diện liên tục của HIV cũng được hỗ trợ bởi giai đoạn tiềm tàng. Khi DNA virus tích hợp vào nhiễm sắc thể của một tế bào bị nhiễm nhưng không sinh ra các protein hoặc các phần tử virus mới, nó được che chắn khỏi sự kiểm soát của hệ miễn dịch. DNA virus bất hoạt hay tiềm tàng này cũng được bảo vệ khỏi các tác nhân kháng virus hiện được sử dụng chống HIV vì chúng tấn công chỉ các virus đang nhân bản tích cực.

Qua thời gian, HIV không được điều trị thì chúng không những chỉ tránh đáp ứng miễn dịch thu được mà còn loại bỏ nó (Hình 43.26). Sự sinh sản của virus gây hại và giết chết tế bào dẫn tới mất các tế bào T, làm giảm cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Kết quả làm tăng sự mẫn cảm với các loại nhiễm trùng và ung thư mà bình thường một hệ miễn dịch khoẻ mạnh đa phần có thể đánh bại. Ví dụ, *Pneumocystis carinii* là loại nấm phổ biến không gây bệnh ở người khoẻ nhưng có thể gây bệnh viêm phổi nặng ở những người bị AIDS. Tương tự, u Kaposi sarcom do virus herpes gây ung thư ở các bệnh nhân AIDS là cực kỳ hiếm gặp ở những người không nhiễm HIV. Những bệnh cơ hội như vậy, cũng như các tổn thương thần kinh và tổn thương cơ thể như vậy là nguyên nhân tử vong chủ yếu ở các bệnh nhân AIDS.

Hiện nay, nhiễm HIV không thể điều trị được, mặc dù một số thuốc nhất định có thể làm chậm sự sinh sản của HIV và tiến trình dẫn tới AIDS. Những đột biến xảy ra ở mỗi lần sinh sản của virus có thể tạo ra các chủng HIV kháng thuốc. Tác động của sự kháng thuốc chống virus

như vậy giảm đi khi sử dụng phối hợp các loại thuốc; các virus kháng mới với một thuốc có thể bị đánh bại bởi một thuốc khác. Nhưng sự xuất hiện của các chủng kháng với đa thuốc làm giảm hiệu quả của các "hỗn hợp" đa thuốc ở một số bệnh nhân. Các đột biến thường xuyên ở các gene kháng nguyên bề mặt HIV cũng có thể cản trở những nỗ lực phát triển một vaccine hiệu quả. Trên thế giới, dịch AIDS tiếp tục phát triển. Năm 2006, trên 2,5 triệu người chết vì AIDS, và bệnh này đang là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở châu Phi.

Lây truyền của HIV đòi hỏi phải có sự truyền các phần tử virus hoặc các tế bào bị nhiễm từ người qua người qua các dịch cơ thể như tinh dịch hoặc máu. Tình dục không bảo vệ (đó là không dùng bao cao su) và lây truyền qua kim tiêm nhiễm HIV (thường là trong số những người sử dụng thuốc tiêm tĩnh mạch) chiếm hầu hết các trường hợp nhiễm HIV. Virus có thể vào cơ thể qua niêm mạc âm đạo, âm hộ, dương vật hoặc trực tràng trong giao hợp hoặc qua miệng khi quan hệ tình dục bằng miệng. Mức độ chắc chắn lây truyền tăng lên do các yếu tố có thể gây tổn thương các niêm mạc này, đặc biệt là truyền nhiễm qua đường tình dục gây loét hoặc viêm. Những người bị nhiễm HIV truyền bệnh dễ dàng nhất trong vài tuần đầu sau nhiễm, trước khi họ bộc lộ các kháng thể đặc hiệu với HIV có thể phát hiện được khi kiểm tra máu.

Ung thư và miễn dịch

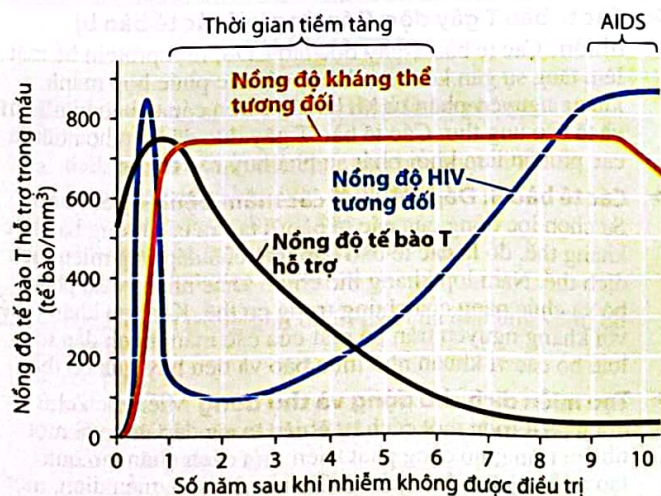
Mối quan hệ giữa đáp ứng miễn dịch và ung thư vẫn mới chỉ hiểu được một phần. Người ta biết rõ rằng tấn suất của một số ung thư nhất định tăng lên khi đáp ứng miễn dịch giảm đi. Sự quan sát này đưa đến gợi ý rằng hệ thống miễn dịch bình thường tấn công các tế bào của cơ thể bị ung thư. Tuy nhiên, còn có cách giải thích khác nữa. Suy giảm đáp ứng miễn dịch làm cơ thể phơi nhiễm với các loại nhiễm trùng, nó gây ra các đáp ứng viêm. Viêm hiện nay được biết là một tình trạng góp phần phát triển nhiều loại ung thư. Bởi vậy, có thể hệ thống miễn dịch không chống lại ung thư một cách có hiệu quả, và do vậy sự suy giảm của nó làm gia tăng ung thư do hậu quả của tăng viêm. Xác định làm thế nào ung thư và miễn dịch lại liên quan với nhau và liệu tạo miễn dịch thụ động và chủ động có thể áp dụng để chống lại ung thư hay không vẫn là những địa hạt nghiên cứu sôi động.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

43.4

1. Trong bệnh nhược cơ, các kháng thể gắn và chặn các thụ thể acetylcholine ở các synap thần kinh-cơ, làm ngăn cản co cơ. Bệnh này được phân loại đúng nhất là một bệnh thiếu hụt miễn dịch, bệnh tự miễn, hay phản ứng dị ứng? Giải thích.
2. Những người bị virus herpes type 1 thường bị đau loét miệng khi họ bị cảm lạnh hoặc nhiễm trùng tương tự. Vị trí này có lợi cho virus như thế nào?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Thiếu hụt đại thực bào ảnh hưởng ra sao tới các hoạt động bảo vệ bẩm sinh và thu được của một người?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.



▲ Hình 43.26 Tiến triển bệnh ở người nhiễm HIV không được điều trị.

TÓM TẮT CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

KHÁI NIỆM 43.1

Trong miễn dịch tự nhiên, nhân diện và đáp ứng dựa trên các đặc điểm chung của các mầm bệnh (tr. 931-936)

- ▶ **Miễn dịch tự nhiên của động vật không xương sống**
Các động vật không xương sống được bảo vệ bởi các hàng rào hoá học và vật lý cũng như các bảo vệ bởi tế bào. Ở côn trùng, các vi sinh vật vượt qua được các hàng rào bảo vệ bị tiêu diệt bởi các tế bào trong huyết tương (hemolymph) và chúng cũng giải phóng các peptide kháng khuẩn. Sự hoạt hoá các đáp ứng miễn dịch tự nhiên với một lớp mầm bệnh dựa vào các protein nhận diện.
- ▶ **Miễn dịch tự nhiên của động vật có xương sống** Da và các niêm mạc nguyên vẹn tạo nên các hàng rào chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật. Dịch nhầy do các tế bào niêm mạc tiết ra, độ pH thấp của da và dạ dày, sự phân giải bởi lysozyme cũng làm ngăn chặn các mầm bệnh. Các vi sinh vật vượt qua được các hàng rào bảo vệ sẽ bị tiêu hoá bởi các tế bào thực bào, những tế bào này kích hoạt đáp ứng chống viêm. Các protein bổ thể, interferon và các protein kháng khuẩn khác cũng hoạt động chống lại các vi sinh vật. Trong viêm tại chỗ, histamine và các hoá chất khác được giải phóng từ các tế bào tổn thương làm tăng những thay đổi ở các mạch máu giúp cho dịch, nhiều tế bào thực bào và các protein kháng khuẩn đi vào mô. Các tế bào giết tự nhiên (NK) có thể gây chết các tế bào bị nhiễm virus.
- ▶ **Các mầm bệnh xâm nhập hệ thống miễn dịch tự nhiên** Vô ngoại của một số vi khuẩn ngăn cản sự nhận diện. Một số vi khuẩn chống chịu được sự phân huỷ bên trong các lysosome.

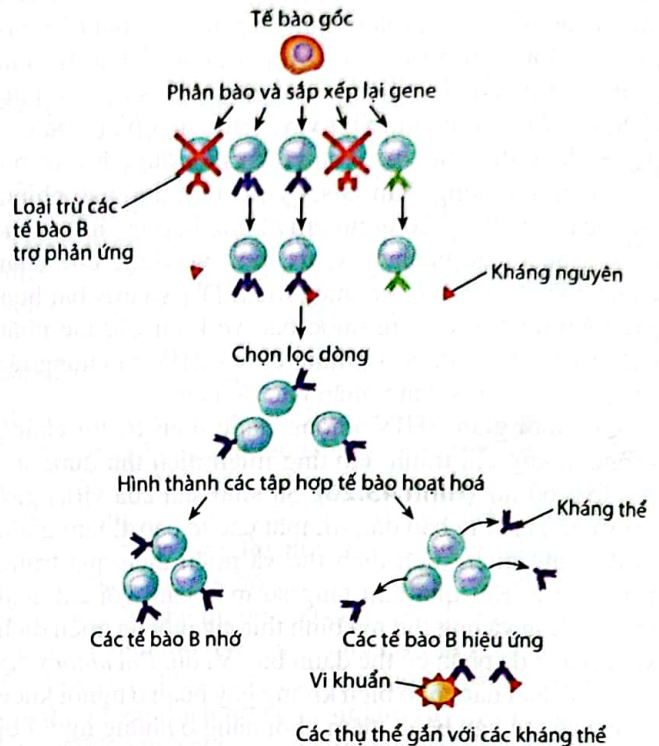
KHÁI NIỆM 43.2

Trong miễn dịch thu được, các thụ thể tế bào lymphocyte cho phép nhận diện đặc hiệu mầm bệnh (tr. 936-942)

- ▶ Miễn dịch thu được dựa vào các tế bào lymphocyte bắt nguồn từ các tế bào gốc ở tủy xương và hoàn thiện sự trưởng thành chúng ở tủy xương (tế bào B) hoặc ở tuyến ức (tế bào T).
- ▶ **Miễn dịch thu được: Khái quát** Các tế bào lymphocyte có các thụ thể bề mặt với các phân tử lạ. Tất cả các protein thụ thể trên một tế bào lymphocyte đơn lẻ đều y hệt nhau, nhưng có hàng triệu tế bào lymphocyte trong cơ thể khác biệt về các thụ thể nhận biết các phân tử lạ. Tùy thuộc vào loại nhiễm trùng, các tế bào B và T đặc hiệu với các vi sinh vật sẽ được hoạt hoá. Một số tế bào T hỗ trợ các tế bào lymphocyte khác; các tế bào khác diệt các tế bào chủ bị nhiễm. Các tế bào B sản sinh các protein thụ thể hoà tan gây ức chế các phân tử và các tế bào lạ. Một số tế bào lymphocyte hoạt hoá bảo vệ chống lại những nhiễm trùng trong tương lai bởi cùng vi sinh vật.
- ▶ **Các tế bào lymphocyte nhận diện kháng nguyên** Các vùng thay đổi của thụ thể gắn với những vùng nhỏ của một kháng nguyên (quyết định kháng nguyên). Các tế bào B nhận diện các quyết định kháng nguyên ở các kháng nguyên toàn vẹn. Các tế bào T nhận diện các quyết định kháng nguyên ở các mảnh kháng nguyên nhỏ (các peptide) tạo phức hợp với các protein bề mặt được gọi là các phân tử hoà hợp tổ chức chính (MHC). Các phân tử MHC lớp I, nằm trên các tế bào có nhân, bọc lộ các mảnh kháng nguyên cho các tế bào T gây độc. Các phân tử MHC

lớp II, chỉ có ở các tế bào chia nhánh, đại thực bào và tế bào B (các tế bào trình diện kháng nguyên), bọc lộ các mảnh kháng nguyên cho các tế bào T hỗ trợ và T gây độc.

▶ **Phát triển của tế bào lymphocyte**



KHÁI NIỆM 43.3

Miễn dịch thu được bảo vệ chống lại sự nhiễm trùng của các tế bào và dịch cơ thể (tr. 942-948)

- ▶ Nhiễm trùng các dịch cơ thể và nhiễm trùng các tế bào cơ thể gây ra đáp ứng dịch thể và đáp ứng qua trung gian tế bào.
- ▶ **Các tế bào T hỗ trợ: Đáp ứng với hầu hết các kháng nguyên** Các tế bào T hỗ trợ tạo CD4, một protein bề mặt làm tăng sự gắn kết của chúng với các phức hợp mảnh kháng nguyên-phân tử MHC lớp II trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Các tế bào T hỗ trợ hoạt hoá tiết ra các cytokine khác nhau gây kích thích các tế bào lymphocyte khác.
- ▶ **Các tế bào T gây độc: Đáp ứng với các tế bào bị nhiễm** Các tế bào T gây độc tạo CD8, một protein bề mặt làm tăng sự gắn kết của chúng với các phức hợp mảnh kháng nguyên-phân tử MHC lớp I trên các tế bào bị nhiễm và tế bào ung thư. Các tế bào T gây độc đã hoạt hoá tiết ra các protein làm khởi phát sự phá huỷ các tế bào đích.
- ▶ **Các tế bào B: Đáp ứng với các mầm bệnh ngoại bào** Sự chọn lọc dòng của các tế bào B tạo ra các tương bào tiết kháng thể, đó là các tế bào đáp ứng của đáp ứng miễn dịch dịch thể. Năm lớp kháng thể chính khác nhau về sự phân bố và chức năng của chúng trong cơ thể. Kết hợp kháng thể với kháng nguyên trên bề mặt của các mầm bệnh dẫn tới loại bỏ các vi khuẩn nhờ thực bào và tiêu huỷ qua bổ thể.
- ▶ **Tạo miễn dịch chủ động và thụ động** Miễn dịch chủ động phát triển một cách tự nhiên trong đáp ứng với một nhiễm trùng; nó cũng phát triển một cách nhân tạo qua tạo miễn dịch (tiêm chủng). Trong việc tạo miễn dịch, một dạng không gây bệnh của vi khuẩn hoặc các bộ phận của vi khuẩn gây ra một đáp ứng miễn dịch và trí nhớ miễn dịch cho vi khuẩn đó. Miễn dịch thụ động tạo ra sự bảo vệ tức

thời ngắn hạn, được tạo ra một cách tự nhiên khi IgG từ mẹ đi qua nhau sang thai hoặc khi IgA truyền từ mẹ sang trẻ sơ sinh qua sữa. Nó cũng có thể được truyền nhân tạo bằng cách tiêm các kháng thể vào một người không có miễn dịch.

- **Thải loại miễn dịch** Các kháng nguyên nhất định trên hồng cầu quyết định một người có nhóm máu là A, B, AB hay O. Vì các kháng thể với các kháng nguyên nhóm máu không tự thân có sẵn trong cơ thể, nên truyền máu không phù hợp gây ra huỷ hoại các tế bào được truyền. Các phân tử MHC đảm trách việc kích thích thải loại các mảnh ghép mô và cơ quan ghép. Cơ hội cấy ghép thành công tăng lên nếu các nhóm MHC mô của người cho và người nhận phù hợp và nếu có sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch cho người nhận. Các tế bào lymphocyte ở các mảnh ghép tủy xương có thể gây phản ứng mảnh ghép chống cơ thể tức chủ ở người nhận.

KHÁI NIỆM 43.4

Phá vỡ chức năng hệ miễn dịch có thể gây hoặc làm trầm trọng bệnh (tr. 948-951)

- **Các đáp ứng miễn dịch quá mẫn, tự miễn và thiếu hụt** Trong các dị ứng tại chỗ, IgE gắn với các thụ thể trên các dưỡng bào làm các tế bào này giải phóng histamine và các chất điều tiết khác gây thay đổi vận mạch và các triệu chứng dị ứng. Mất tự dung nạp có thể gây các bệnh tự miễn, như xơ cứng lan toả. Thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh do di truyền hoặc khiếm khuyết bẩm sinh gây cản trở các hoạt động bảo vệ tự nhiên, dịch thể và qua trung gian tế bào. AIDS là chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải gây ra bởi virus gây thiếu hụt miễn dịch người (HIV).
- **Các mầm bệnh trốn tránh hệ thống miễn dịch thu được** Các mầm bệnh dùng cách biến đổi kháng nguyên, giai đoạn tiềm tàng, và tấn công trực tiếp lên hệ miễn dịch để cản trở các đáp ứng miễn dịch. Nhiễm HIV phá huỷ các tế bào T hỗ trợ, làm bệnh nhân dễ nhiễm bệnh do thiếu hụt miễn dịch dịch thể và qua trung gian tế bào.
- **Ung thư và miễn dịch** Mặc dù các ung thư phổ biến hơn so với các thiếu hụt miễn dịch, người ta vẫn chưa rõ ràng liệu điều này có phản ánh đáp ứng miễn dịch suy giảm hoặc tăng nhiễm trùng góp phần làm phát triển ung thư qua viêm hay không.

KIỂM TRA KIẾN THỨC CỦA BẠN

TỰ KIỂM TRA

- Điều nào trong số này *không* phải là bộ phận của miễn dịch ở côn trùng?
 - hoạt hoá enzyme các chất hoá học diệt vi khuẩn
 - hoạt hoá các tế bào giết tự nhiên
 - thực bào bởi các huyết bào
 - sản sinh các peptide kháng khuẩn
 - một bộ xương ngoài bảo vệ
- Các đặc điểm trong giai đoạn đầu của đáp ứng viêm tại chỗ là gì?
 - sốc phản vệ
 - sốt
 - tấn công bởi các tế bào T gây độc
 - giải phóng histamine
 - tiêu huỷ các vi khuẩn qua kháng thể và bổ thể

- Một quyết định kháng nguyên liên kết với phần nào của kháng thể?
 - vị trí gắn kháng thể
 - vùng hằng định của chuỗi nặng
 - vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kết hợp
 - vùng hằng định của chuỗi nhẹ
 - đuôi kháng thể
- Điều nào sau đây là *không* đúng về các tế bào T hỗ trợ?
 - Chúng có chức năng trong các đáp ứng dịch thể và qua trung gian tế bào.
 - Chúng được hoạt hoá bởi các đoạn polysaccharide.
 - Chúng mang các phân tử CD4.
 - Chúng bị nhiễm bởi HIV.
 - Khi bị hoạt hoá, chúng tiết ra các cytokine.
- Câu nào mô tả đúng nhất sự khác biệt trong đáp ứng của các tế bào B đáp ứng (tương bào) và các tế bào T gây độc?
 - Các tế bào B tạo miễn dịch chủ động; các tế bào T gây độc tạo miễn dịch thụ động.
 - Các tế bào B giết trực tiếp các virus; các tế bào T giết các tế bào bị nhiễm.
 - Các tế bào B tiết ra kháng thể chống lại virus; các tế bào T gây độc giết các tế bào bị nhiễm virus.
 - Các tế bào B thực hiện đáp ứng qua trung gian tế bào; các tế bào T gây độc thực hiện đáp ứng dịch thể.
 - Các tế bào B đáp ứng lần đầu tiên khi vật xâm nhập hiện diện; các tế bào T gây độc đáp ứng ở những lần sau.
- Điều nào sau đây gây miễn dịch lâu dài?
 - truyền các kháng thể người mẹ sang thai nhi đang phát triển
 - đáp ứng viêm với một tổn thương
 - tiêm huyết thanh từ những người miễn dịch với bệnh dại
 - sử dụng vaccine thủy đậu
 - truyền các kháng thể người mẹ sang một nữ nhi
- Các đích của HIV gồm tất cả các thứ sau đây ngoại trừ
 - dại thực bào.
 - các tế bào T gây độc.
 - các tế bào T hỗ trợ.
 - các tế bào mang CD4.
 - các tế bào não.
- HÃY VẼ** Xem xét một protein hình bút chì với hai quyết định kháng nguyên, Y ("đầu tẩy") và Z ("đầu viết"). Chúng được nhận diện lần lượt bởi các kháng thể A1 và A2. Vẽ và ghi tên bức tranh cho thấy các kháng thể liên kết các protein thành một phức hợp có thể gây nhập bào bởi một đại thực bào.

Đáp án cho câu hỏi trắc nghiệm có trong Phụ lục A.

LIÊN HỆ VỚI TIẾN HOÁ

- Mô tả một cơ chế bảo vệ ở động vật không xương sống và thảo luận làm thế nào một sự thích nghi tiến hoá như thế vẫn còn lại ở các động vật có xương sống.

TÌM HIỂU KHOA HỌC

- Để xét nghiệm lao ở các bệnh nhân AIDS, tại sao bạn không tiêm kháng nguyên vi khuẩn tinh khiết và đánh giá dấu hiệu phản ứng của hệ thống miễn dịch vài ngày sau đó?