**ПЕРФОРИН**

**Терапевтическая липосакция**

Жировые клетки даны нам смолоду в строго определённом количестве. Во взрослом организме их количество не увеличивается. Имеющиеся жировые клетки могут наполняться жиром до внушительных размеров. Когда мы худеем, жир покидает жировые клетки. Но сами клетки остаются и всегда готовы опять наполниться жиром. Поэтому, даже если мы похудеем, масса тела может легко вернуться. Для эффективного похудения нужно активировать в организме специальные механизмы уничтожения жировых клеток. У нас для этого существуют белки перфорины. К числу наиболее перспективных направлений, где могут быть успешно реализованы принципиально новые подходы к решению основных проблем лечения ожирения, в настоящее время относят иммунотерапию. Прорывным подходом в иммунотерапии ожирения стало применение белка теплового шока БТШ-70. В результате применения БТШ-70 воникает иммуноцитохимическая реакция – увеличивается содержание перфорина в крови.

Перфоринами называют цитотоксические белки, которые содержатся в гранулах NK-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (клеток – «киллеров»). Недавние исследования английских и австралийских учёных подтвердили гипотезу о том, что перфорины уничтожают жировые и дефектные (в том числе раковые) клетки в организме.

В человеческом организме перфорины закодированы геном PRF-1. Молекулы перфорина вырабатываются лимфоцитами, в том числе, под действием БТШ-70. Они проникают в цитоплазматические мембраны клеток-мишеней, соединяются друг с другом и разрушают жировые и дефектные (больные) клетки.

Первые исследования, которые позволили сделать вывод о том, что иммунная система способна «проделывать отверстия» в клетках – мишенях были сделаны лауреатом Нобелевской премии учёным Жюлем Борде около 110 лет назад. Однако пришлось ждать достижений структурной молекулярной биологии, чтобы увидеть, как это происходит.

В результате исследований было установлено, что перфорины являются мощным оружием иммунной системы, при помощи которого она справляется с огромным количеством жировых и дефектных клеток, образующихся в организме в течение жизни. Профессор Джеймс Виссток назвал перфорины «оружием организма, используемым для очищения». Этот белок осуществляет функцию, «просверливая» отверстия в жировых клетках и клетках, которые были захвачены вирусами или переродились в раковые. В отверстия попадают токсичные протеолитические ферменты и вызывают гибель жировых и повреждленных клеток. Жировые клетки не восстанавливаются. После похудения вес не возвращается.

Структура перфорина была установлена путём объединения данных об отделной молекуле белка, визуализированнойф на синхротроне. Другое интересное открытие группы учёных состоит в том, что оснвоные составляющие молекул перфорина очень похожи на токсины бактерий. Наи основнии открытия был сделан вывод о том, что подобная структура молекулы существует около 2 миллиардов лет.

Е Если перфорины не выполняют работу должным образом, организм не может бороться с больными, разжиревшими, заражёнными и мутировавшими клетками.

Молекула зрелого перфорина состоит из двух доменов: регуляторного кальций-связывающего С2-домена и домена, встраивания в мембрану жировой или дефектной клетки, гомологичного комплимента С9. Свободный кальций, взаимодействуя с С2-доменом переводит перфорины в активную конформацию. Согласно классической модели, выведенной из опытов на искусственных фосфолипидных мембранах, в присутствии ионов кальция молекулы перфорина с помощью С9-гомологичного домена встраивается в поверхностную мембрану жировой клетки, где мультимеризуются и образуют каналы диаметром 5-20 А0, через которые в цитозоль клетки-мишени проникают ферменты, запускающие процесс гибели жировой клетки. Кроме того, через образовавшиеся поры жировая или дефектная клетка теряет ионы, что ведёт к осмотическому лизису клетки.

Обычно о клетках иммунной системы говорят как о солдатах, воюющих с вирусами и бактериями. Но они также могут вести атаку войну против клеток жировой ткани. Исследователи обнаружили связь между дефицитом определённого типа иммунных клеток и развитием ожирения и комплекса нарушений обмена веществ под названием «метаболический синдром».

О существовании взаимосвязи между ожирением воспалительными процессами в жировой ткани известно давно. Но так как жировые клетки могут сами по себе производить воспалительные молекулы, было трудно понять, воспалительные процессы в данном случае – это побочный эффект увеличения веса или первична гиперреактивность иммунной системы, вследствие которой развивается воспаление, а уже оно повинно в повышении веса.

Учёные из института Вейцмана в Израиле опубликовали работу, в которой показали, что при ожирении первичен дефект иммунной системы. Обнаружили они это явление довольно случайно, изучая аутоиммунные заболевания. Гипотеза состояла в том, что в развитии аутоиммунных заболеваний может быть важен дефицит одного из типа клеток иммунной системы – дендритных клеток, содержащих перфорины.

Белок перфорин способен вызывать образование пор в цитоплазматической мембране жировых клеток, в результате чего запускаются перфорин-зависимый механизм апоптоза и клетка гибнет. Соответственно дендритные клетки, содержащие перфорины, могут уничтожать жировые и «неправильные» клетки собственного организма по пути апоптоза.

Методами генной инженерии учёные создали мышей, у которых дендритные клетки, содержащие перфорин, не функционировали. Обнаружилось, что мыши набрали вес, и у них развился метаболический синдром – сложный комплекс нарушений-факторов риска развития заболеваний сердечнососудистой системы. Характеризуется артериальной гипертензией увеличением массы висцерального жира (жира, расположенного вокруг внутренних органов), инсулинорезистентностью (снижением чувствительности тканей к инсулину) и гиперинсулинемией (повышенной концентрацией инсулина в крови). Всё это, в свою очередь, вызывает многообразие нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена.

При снижении перфорина, помимо повышения веса, наблюдается высокий уровень холестерина, признаки резистентности к инсулину и молекулярные маркеры в крови, ассоциированные с сердечными заболеваниями и высоким артериальным давлением.

Роль перфорин-содержащих дендритных клеток состоит в контроле над определёнными популяциями Т-клеток, то есть, они по апоптотическому механизму убивают подмножества аутореактивных Т-лимфоцитов, способных принимать «своего» за «врага». Если этот тормоз отсутствует, не уничтоженные аутореактивные Т-клетки вызывают воспаления в жировой ткани, что приводит в конечном итоге к изменению метаболизма и увеличению веса. В одном из экспериментов мышам, у которых не развились признаки метаболического синдрома, вводили специфические антитела с целью уничтожения «лишних» Т-клеток. И у таких мышей отсутствие дендритных клеток, содержащих перфорины, уже не вызывало ожирения и развития метаболического синдрома.

Учёные установили, что у мышей, лишенных перфорина во всех клетках иммунной системы и «посаженных» на высокожировую диету, развивался диабет. У человека процессы идут таким же образом, как у мыши. Эти исследования привели к созданию препарата – индуктора перфорина «Сово-Сова».

Таким образом, иммунная система организма способна излечить ожирение.

Исследования показали взаимосвязь избыточного веса с пониженным количеством лимфоцитов ILC2s. Эти иммунные клетки способны перерабатывать жировую ткань, стимулируя процессы метаболизма и сжигания лишних калорий, таким образом, предотвращая развитие лишнего веса и связанного с ним диабета. Соответственно повышение уровня перфорина в крови, может эффективно бороться с ожирением, вплоть до полного избавления от этой распространённой проблемы.