Иммунология

- Иммунология (от лат. *immunis* - освобожденный, избавленный) - медико-биологическая наука,
- Изучает:
- реакции организма на чужеродные структуры (антигены),
- механизмы этих реакций, их проявления,
- течение и исход реакций на АГ в норме и патологии,
- разрабатывает методы исследования и лечения, основанные на этих реакциях.

Направления иммунологии (общая и частная)

- **Общая иммунология** изучает клеточные и молекулярные основы иммунных реакций, их регуляцию, генетический контроль, а также роль иммунных механизмов в процессах индивидуального развития (в онтогенезе).

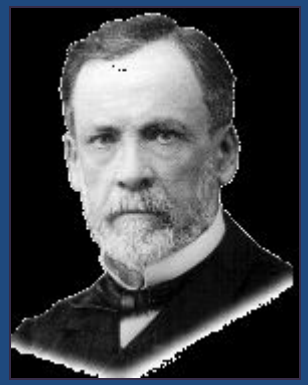
Направления иммунологии

- **Частная иммунология** носит прикладной характер;
- основные направления: иммунопатология (аллергология, иммунология аутоиммунных заболеваний, ИД), молекулярная иммунология, иммунология эмбриогенеза, трансплантационная иммунология, инфекционная иммунология, иммунохимия, имуногистохимия, иммуноморфология…

История развития иммунологии как науки

- 1000лет до н.э.-первые опыты вакцинации
- 1701-1796г.г. – попытки вакцинации против оспы закончились открытием Э. Дженнером вакцины коровьей оспы.

Луи Пастер



- В **1881 г.** Пастер проводит публичный эксперимент по прививке 27 овцам сибиреязвенной вакцины,
- в **1885 г.** успешно испытывает вакцину от бешенства на мальчике, укушенном бешеной собакой.

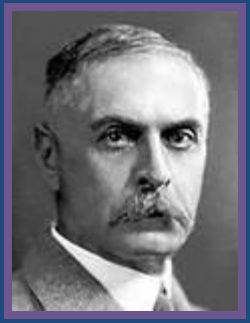
Разработка антитоксинов

- В **1890 г.** немецкий врач Эмиль фон Беринг немецкий врач Эмиль фон Беринг совместно с Сибасабуро Китасато немецкий врач Эмиль фон Беринг совместно с Сибасабуро Китасато показал, что в крови людей, переболевших дифтерией немецкий врач Эмиль фон Беринг совместно с Сибасабуро Китасато показал, что в крови людей, переболевших дифтерией или столбняком образуются

Основы иммунитета

- В **1883 г.** русский биолог – иммунолог Илья Мечников сделал первое сообщение по фагоцитарной теории иммунитета на съезде врачей естествоиспытателей в Одессе.
- В **1891 г.** выходит статья немецкого фармаколога Пауля Эрлиха, в которой он термином "антитело" обозначает противомикробные вещества крови.

Группы крови



- В **1900 г.** австрийский врач – иммунолог Карл Ландштейнер австрийский врач – иммунолог Карл Ландштейнер открыл группы крови человека, за что в 1930 г. был удостоен Нобелевской премии.

Иммуноглобулины

- В течение **40х -60х гг.** были открыты классы и изотипы иммуноглобулинов, а в **1962 г.** Родни Портер предложил модель структуры молекул иммуноглобулинов, которая оказалась универсальной для иммуноглобулинов всех изотипов и совершенно верной и по сегодняшний день наших знаний.

HLA-система

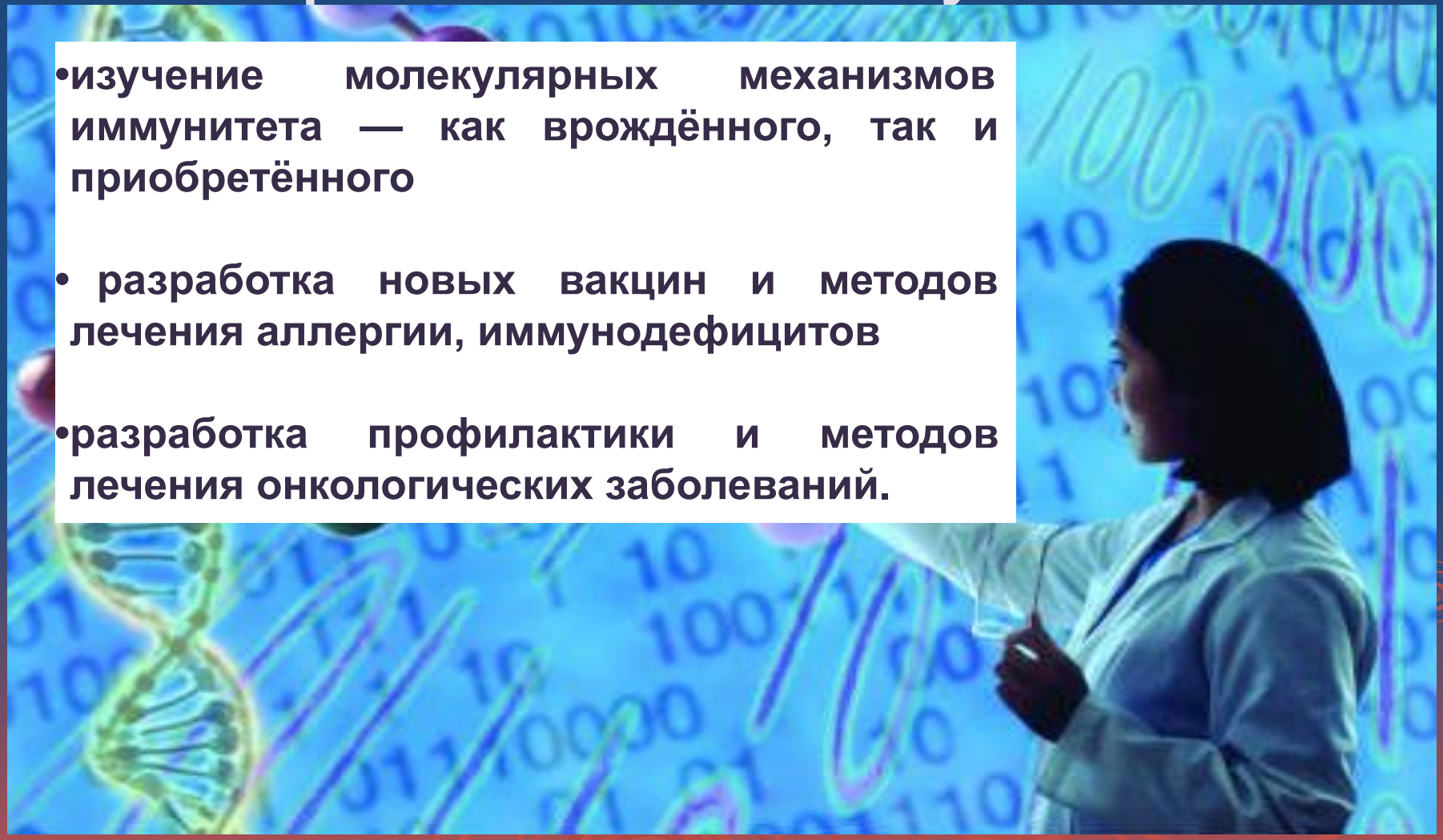
- **В середине XX в.** команда во главе с американским генетиком и иммунологом Джорджем Снеллом команда во главе с американским генетиком и иммунологом Джорджем Снеллом проводила опыты с мышами, которые привели к открытию главного комплекса гистосовместимости и законов трансплантации, за что Д. Снелл получил Нобелевскую премию в**1980 г.**

Активация клеток врожденного иммунитета

- В **2011 г.** Нобелевскую премию в области физиологии и медицины получил французский иммунолог Жюль Хоффманн за работу «по исследованию активации врожденного иммунитета».

Основные задачи современной иммунологии

- изучение молекулярных механизмов иммунитета — как врождённого, так и приобретённого
- разработка новых вакцин и методов лечения аллергии, иммунодефицитов
- разработка профилактики и методов лечения онкологических заболеваний.



Неспецифические факторы резистентности

Видовой иммунитет

(врожденный иммунитет, естественный иммунитет)

Особенности видового иммунитета

- Отсутствие специфичности в зависимости от вида антигена
- Наличие как индуцированной, так и неиндуцированной защиты
- Отсутствие памяти от первичного контакта с антигеном

Классификация

Механические барьеры

Гуморальные факторы

Клеточные факторы

Кожные покровы
Слизистые покровы,
Кислотность желудочного сока

Комплемент
Иммуноцитокины
Гуморальные антимикробные вещества

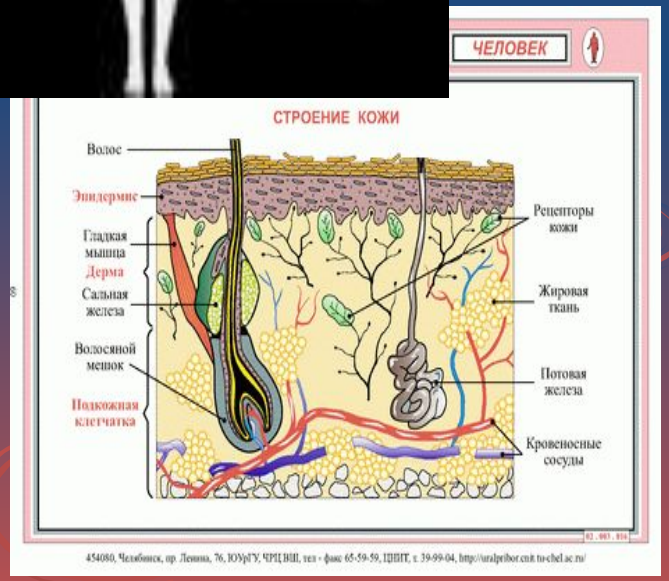
Фагоциты
NK клетки
NKT клетки

Нормальная микрофлора

Анатомо-физиологические барьеры

КОЖА:

- Механический фактор
- Химический фактор (5.5 pH + желчные пигменты, мочевина, катионные белки, молочная кислота)

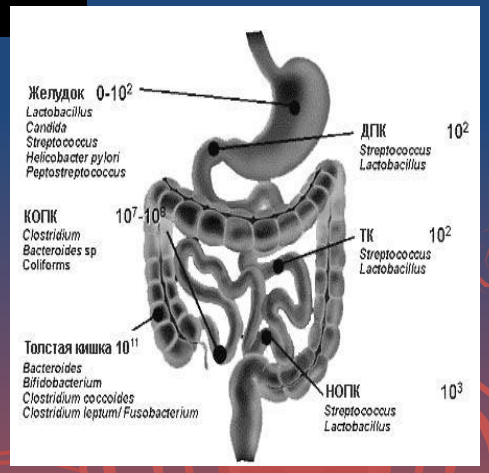


Анатомо-физиологические барьеры

- СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ:
- Механический фактор (трудность адгезии, реснитчатый эпителий)
- Содержание в секрете слизистых лизоцима, катионных белков

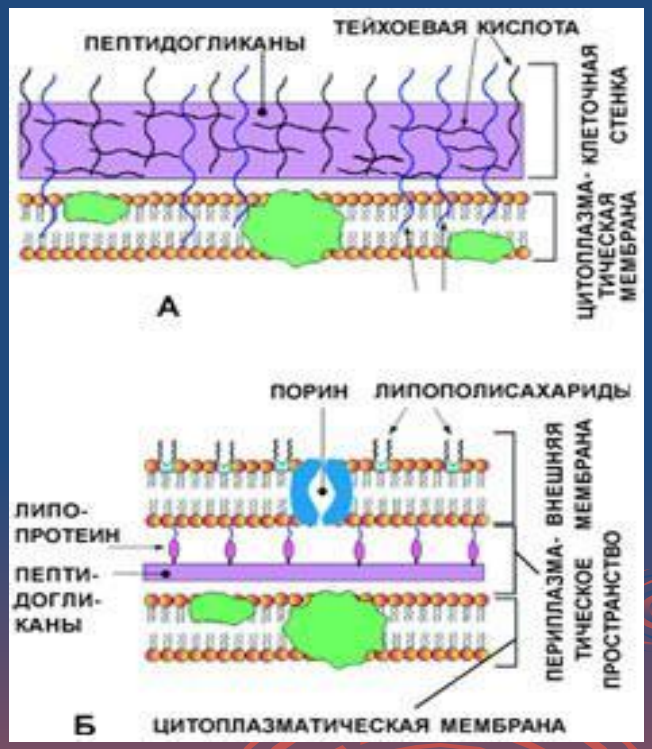
Анатомо-физиологические барьеры

- Кислотность желудочного сока



Гуморальные антимикробные вещества

- Лизоцим – разрушает связь между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмурамовой кислотой



Гуморальные антимикробные вещества

- **β-лизины** – катионные белки (продуценты –тромбоциты), увеличивают проницаемость поверхностных структур бактерий
- Белки острой фазы (синтезируются в печени)

СРБ – С-реактивный белок

СМЛ-связывющий маннозу лектин

Гуморальные антимикробные вещества

- **Спермин, спермидин** – антибактериальные белки спермы, подавляющие рост Г+ микрофлоры
- **Лактоферрин-** антибактериальный белок молока (рост Г+ микрофлоры)
- **Лактенин** –подавляет рост стрептококков

Гуморальные антимикробные вещества

- **<u>Система белков</u>** альтернативного пути активации комплемента (B,D,P), активизируется в присутствии Mg.

Система комплемента (20 белков, 4% белков крови)

- Complementum –дополнение (П.Эрлих)
- Алексин – alexo – защищаю

<u>Система комплемента</u>

Структурно-функциональные белки C1-C9 (характеристика)

Регуляторные Белки
Фактор H
Фактор I
Фактор S

Факторы альтернативного пути активации комплемента
Факторы B,D,P

Функции системы комплемента

- 1.Перфорация мембраны чужеродной клетки
- 2.Опсонизация микроорганизмов

↓

Увеличение активности фагоцитоза

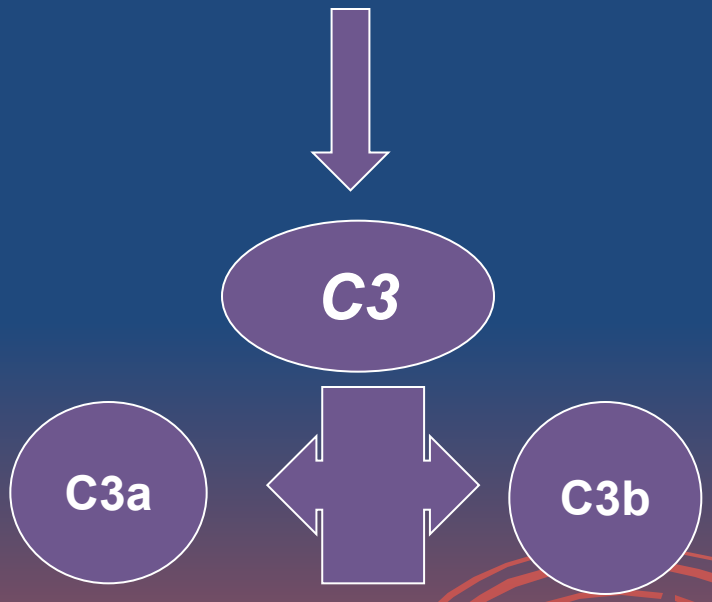
- **3.Инициация сосудистой реакции воспаления**

Альтернативный путь активации

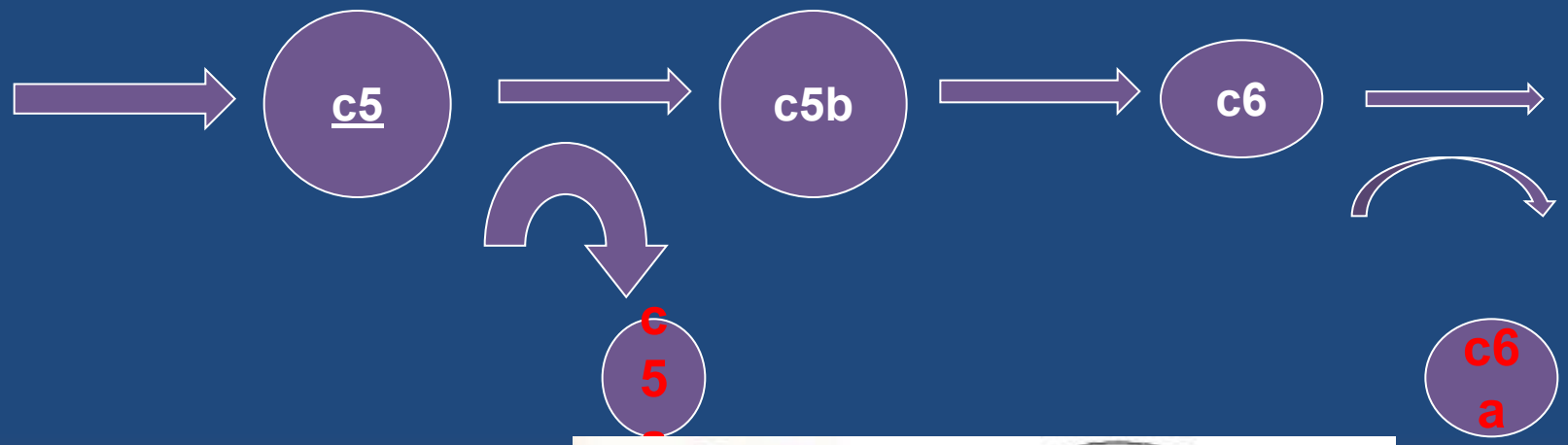
Особенности:

- Быстрый путь активации
- Активатор – сам патоген (ЛПС)
- Участие в активации белков системы альтернативного пути активации и Mg^{2+}

- ЛПС + фактор B,D + Mg^{2+}



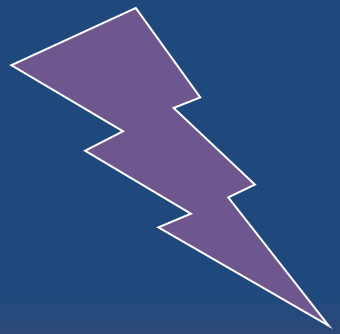
Альтернативный путь активации



Результат альтернативного пути активации

- Образование МАК

(состоящего из с5-с9 компонентов)



ЛИЗИС КЛЕТКИ

комплекс антиген-антитело

липополисахарид поверхности патогена

1. C1* C4 C2*

2. C3 B* D*

ранние компоненты

классический путь

альтернативный путь

C3 / C5-конвертаза 3.4.21.43/47

активируются при связывании C1q с АТ

коллагеноподобные волокна

C1r* и C1s*

аффинность к F_C-домену антител

C1q

3. Компонент C_1 комплемента

C3

C3a C4a C5a

C3b

C3

C3a

C3b

C3/C5-конвертаза

H_2O

H_2N-белок

белок

реакционно-способная тиолсложноэфирная группа

бактериальная мембрана

4. Реакционноспособная тиолсложноэфирная группа

C5b C6 C7 C8 C9

поздние компоненты

C6 C7 C8 C9

C5b

бактериальная мембрана

мембраноатакующий комплекс

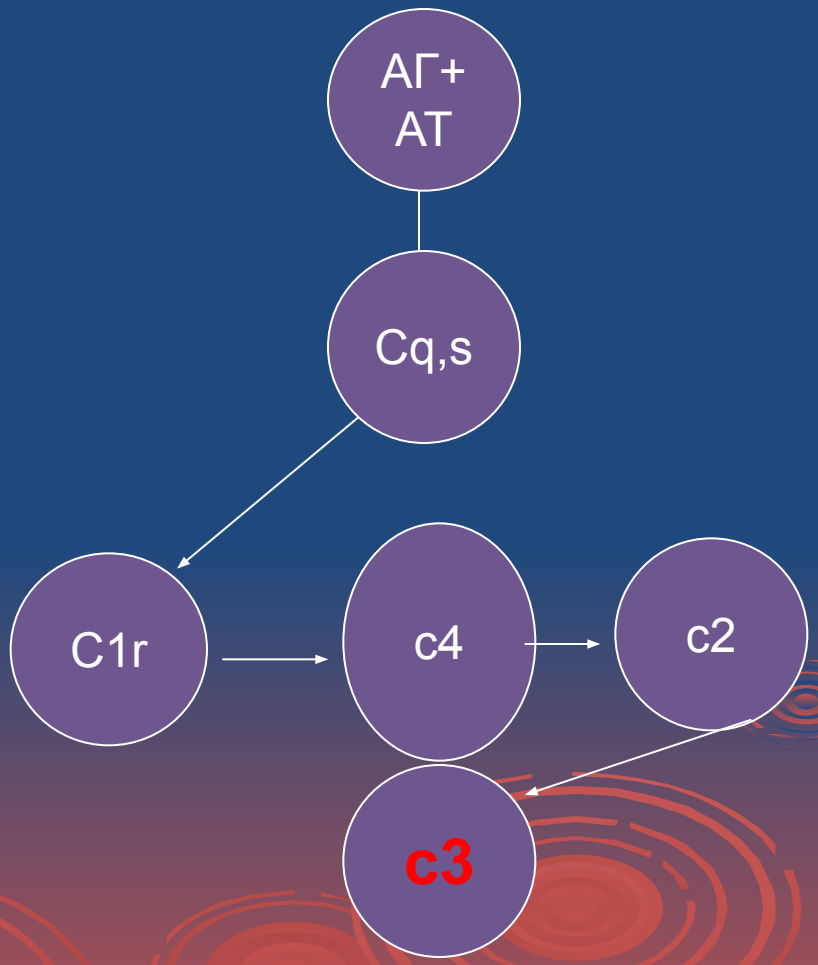
5. Сборка мембраноатакующего комплекса

А. Активация комплемента

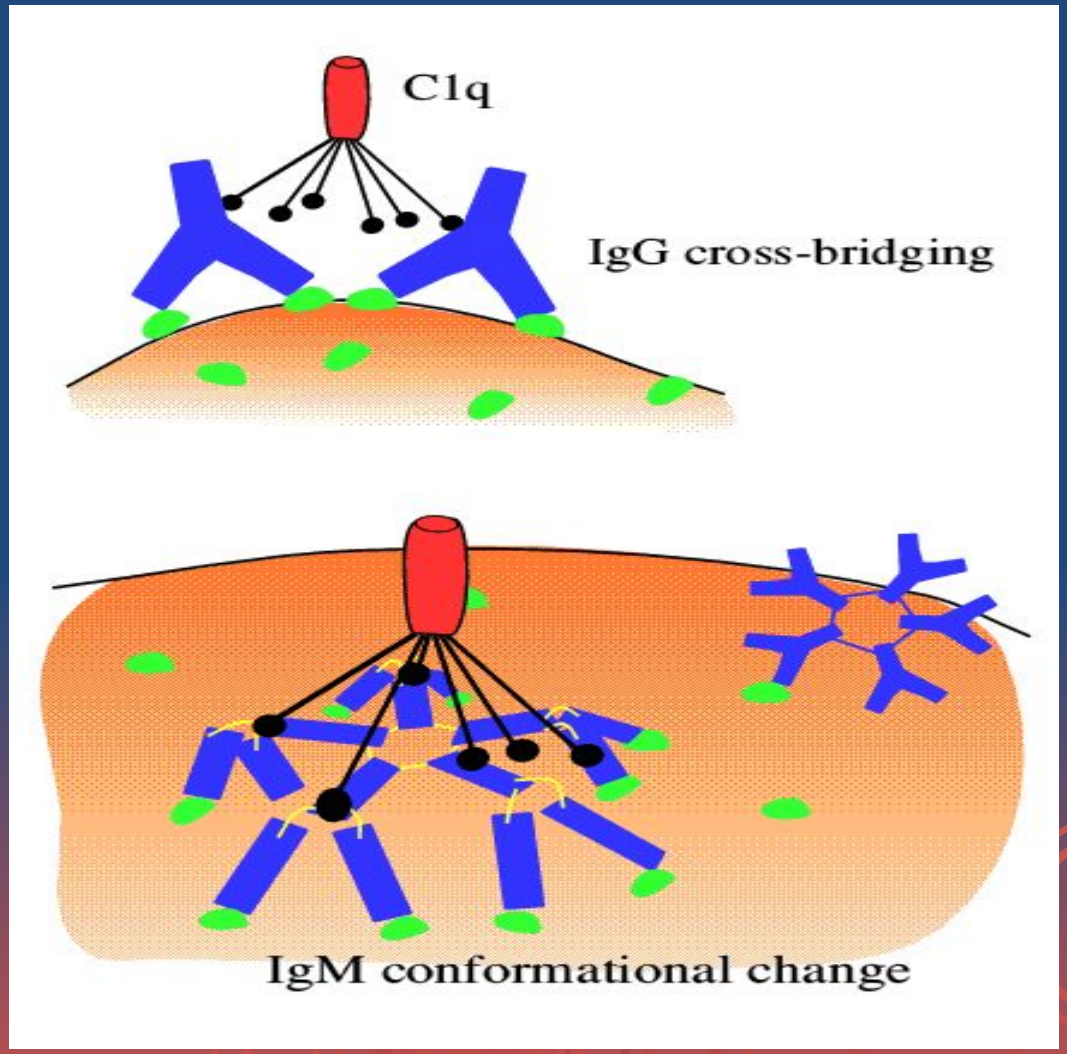
Классический путь активации

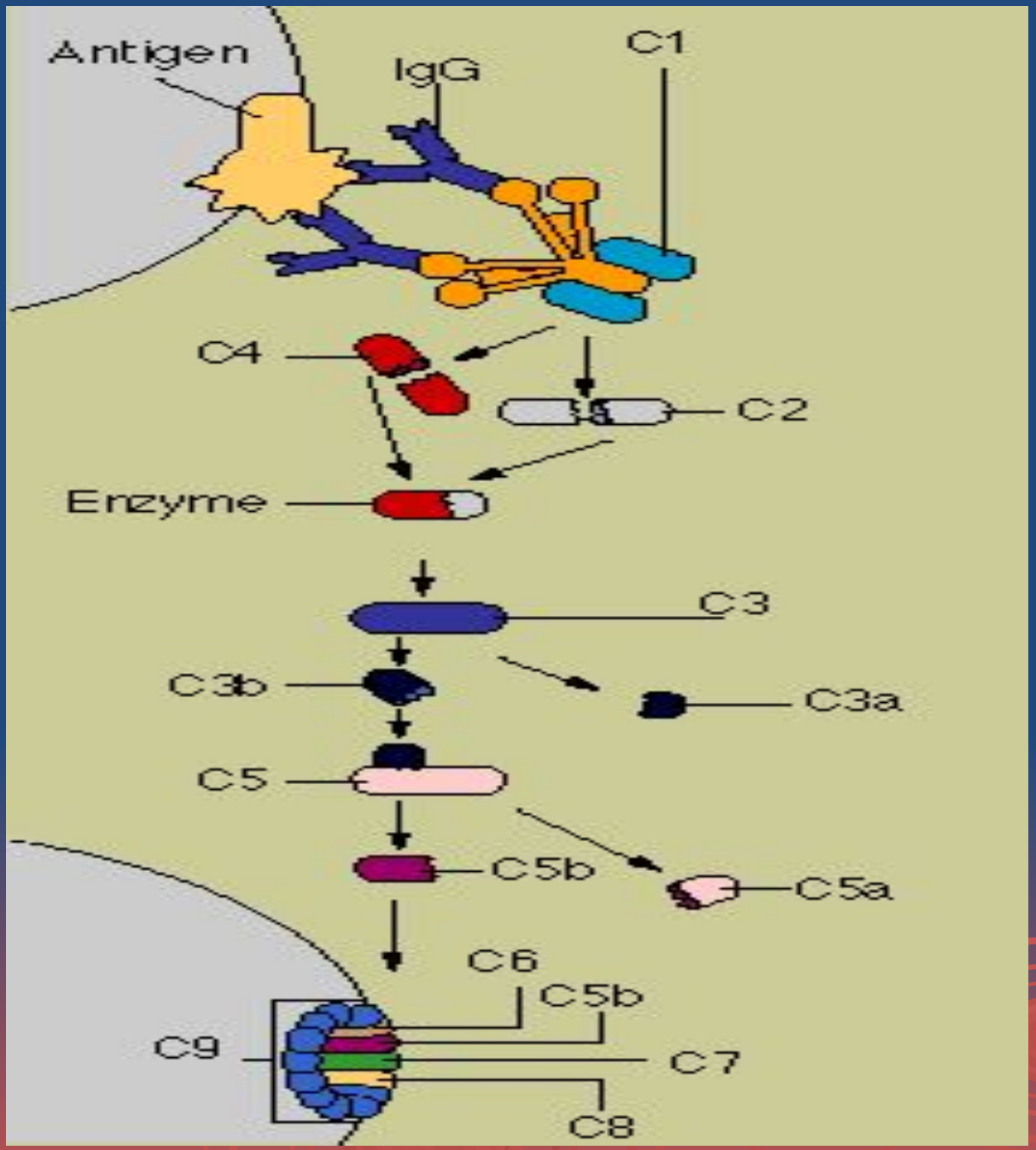
Особенности:

- Активатор – комплекс АГ+АТ (IgG или IgM)
- **Компонент С1** комплекс, состот из трех различных компонентов С1q, С1r и С1s (3).
- При связывании нескольких С1q с антителами активируется *серин-протеиназа* С1r, с которой начинается протеолитический каскад классического пути.



Связывание c1q с IgG и IgM




Antigen
IgG
C1
C4
C2
Enzyme
C3
C3b
C3a
C5
C5b
C5a
C6
C5b
C9
C7
C8

комплекс антиген-антитело

липополисахарид поверхности патогена

1. C1* C4 C2*

2. C3 B* D*

ранние компоненты

классический путь

альтернативный путь

C3 / C5-конвертаза 3.4.21.43/47

активируются при связывании C1q с АТ

коллагеноподобные волокна

C1r* и C1s*

аффинность к F_C-домену антител

C1q

3. Компонент C_1 комплемента

C3

C3a C4a C5a

C3b

C3

C3a

C3b

C3/C5-конвертаза

H_2O

H_2N-белок

белок

реакционно-способная тиолсложноэфирная группа

бактериальная мембрана

4. Реакционноспособная тиолсложноэфирная группа

C5b C6 C7 C8 C9

поздние компоненты

C6 C7 C8 C9

C5b

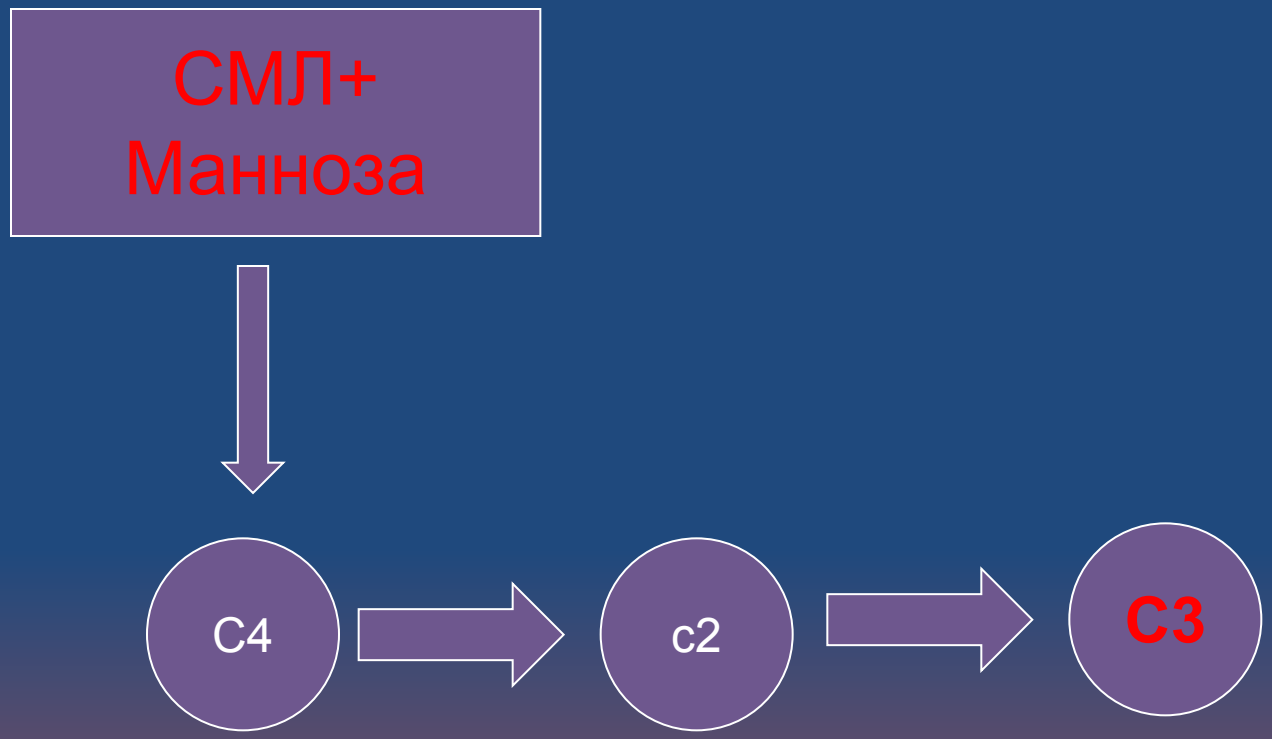
бактериальная мембрана

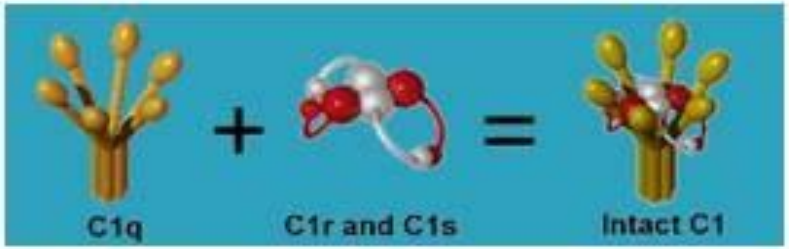
мембраноатакующий комплекс

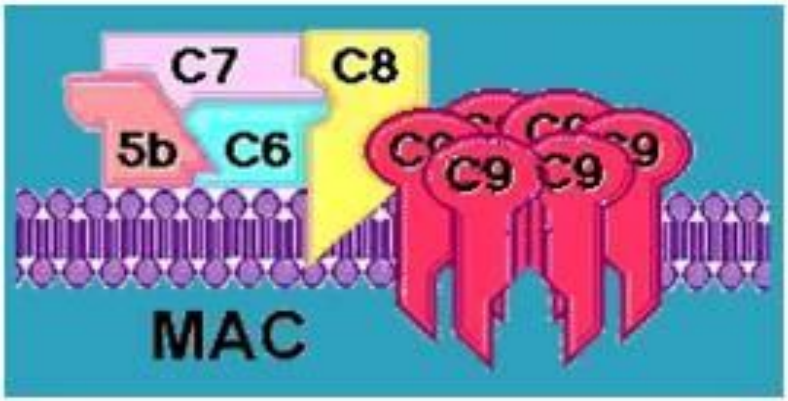
5. Сборка мембраноатакующего комплекса

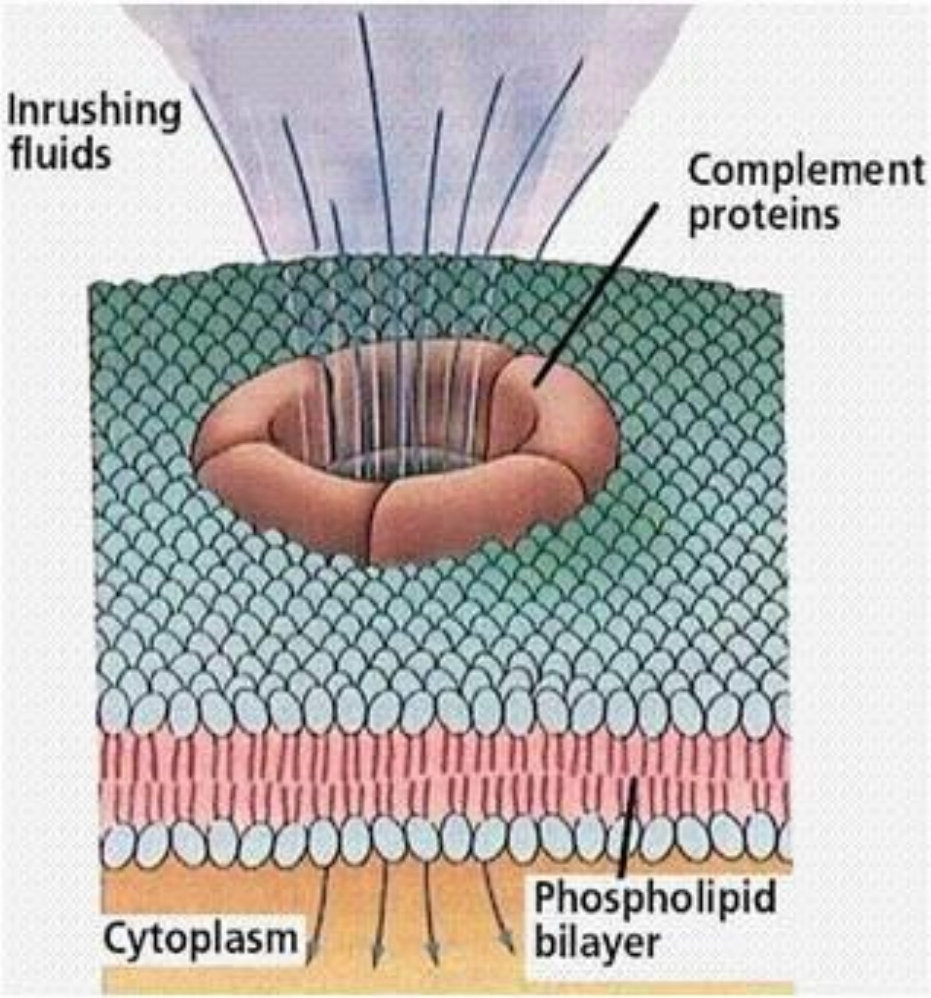
А. Активация комплемента

Лектиновый путь активации




C1q
C1r and C1s
Intact C1


C7
C8
5b
C6
C9
C9
C9
MAC

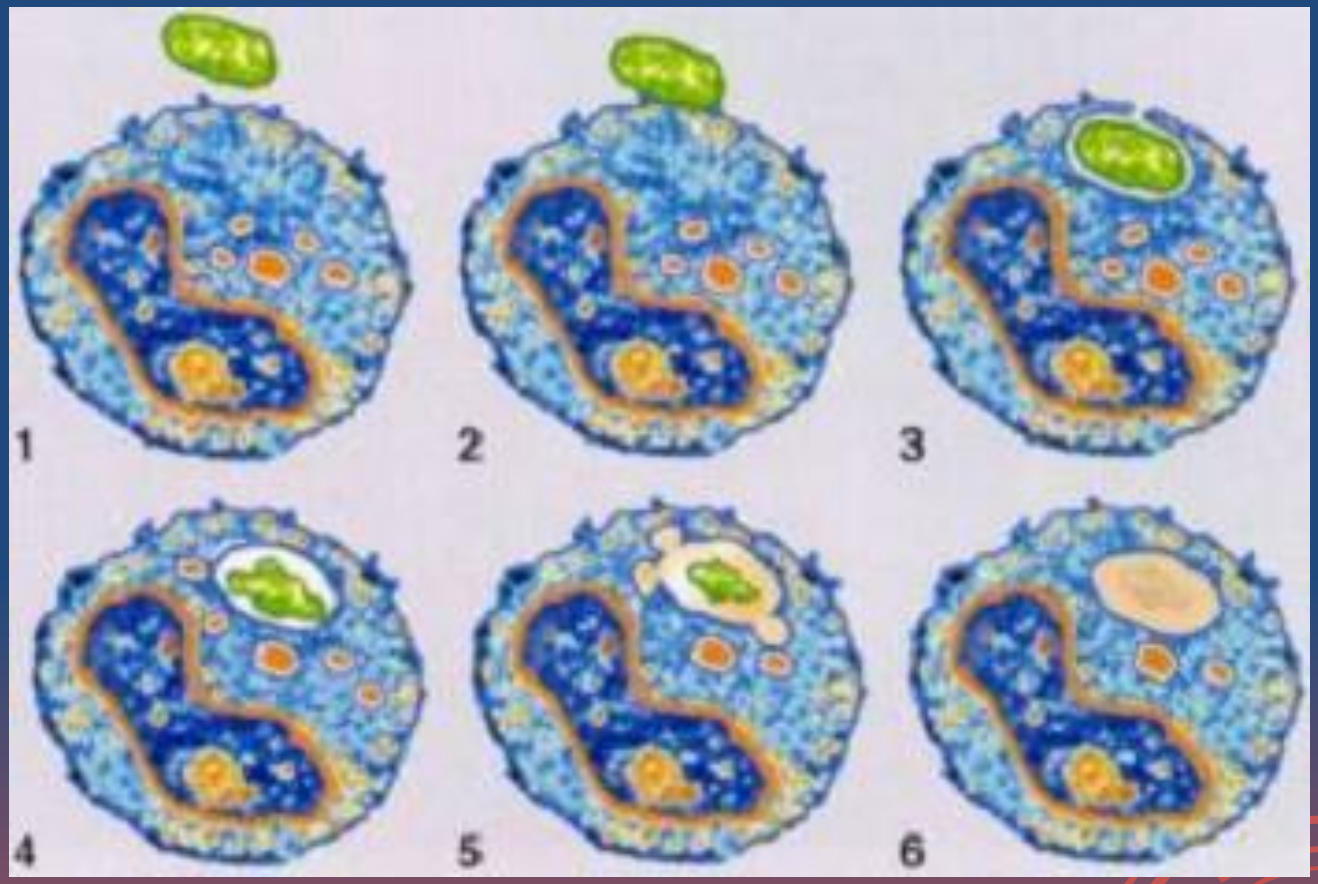

Inrushing fluids
Complement proteins
Cytoplasm
Phospholipid bilayer

Клеточные факторы неспецифической защиты

Функции фагоцитов

- Лизис фагоцитируемых объектов
- Процессинг и представление АГ
- Секреторная функция: продуцирует более 60 медиторов

Стадии фагоцитоза



Механизмы фагоцитоза

- **<u>Кислородзависимый</u>** АФК и АФА

(свободные радикалы):

O_1

$O_2^{\cdot -}$

$OH^{\cdot}$

H_2O_2

NO

Механизмы фагоцитоза

- **<u>Кислороднезависимые механизмы:</u>**

лизосомальные ферменты,

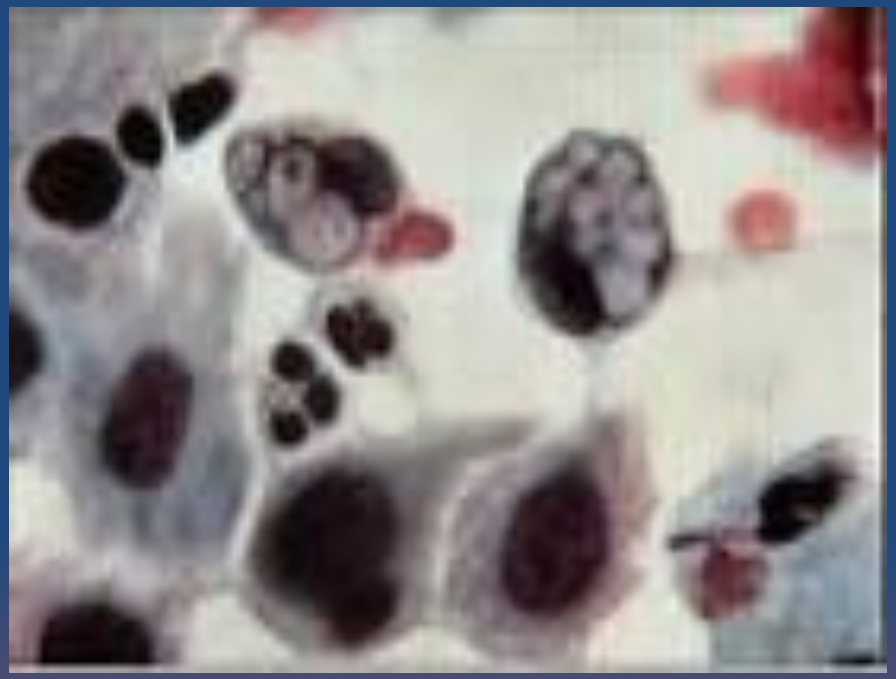
катионные белки

гидролазы

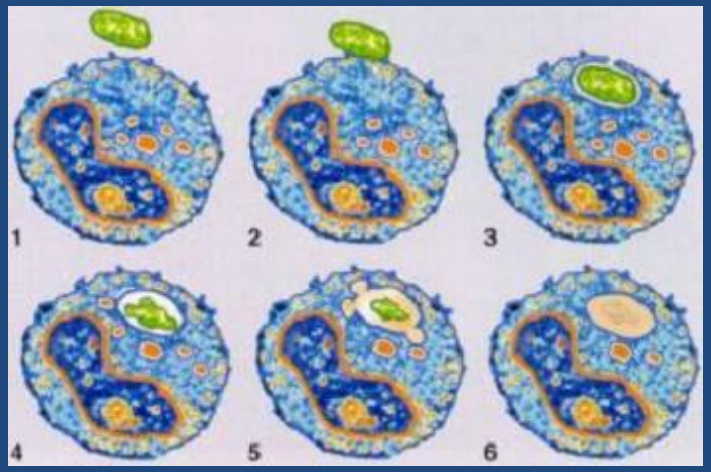
кислые протеазы

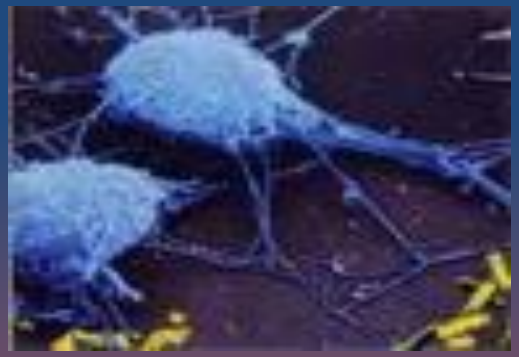
лизоцим

Незавершенный фагоцитоз



Фагоциты


1
2
3
4
5
6



Все фагоциты! Все фагоциты! На помощь! На помощь! На помощь!

Nature killers (NK-клетки)

- 15% всех мононуклеаров крови
- В тканях – в печени, красной пульпе селезенки, слизистых оболочках
- Лишены АГ-распознающих рецепторов
- Не имеют иммунологической памяти

NK

- Функции:
- 1. цитотоксическая –

перфорин-гранзимовый механизм лизиса

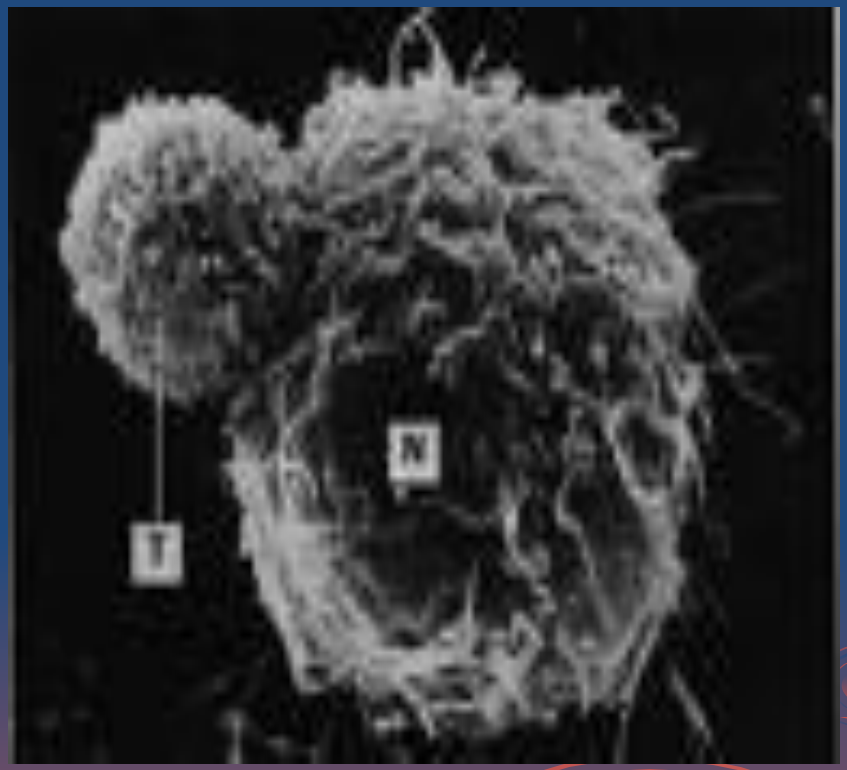
Образование в мишенях пор

Инициация апоптоза клетки-мишени

NK

- **Функции:**

Продукция цитокинов – ИФН, ФНО, колониестимулирующих факторов



NKT-клетки

- представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, экспрессирующих как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены.

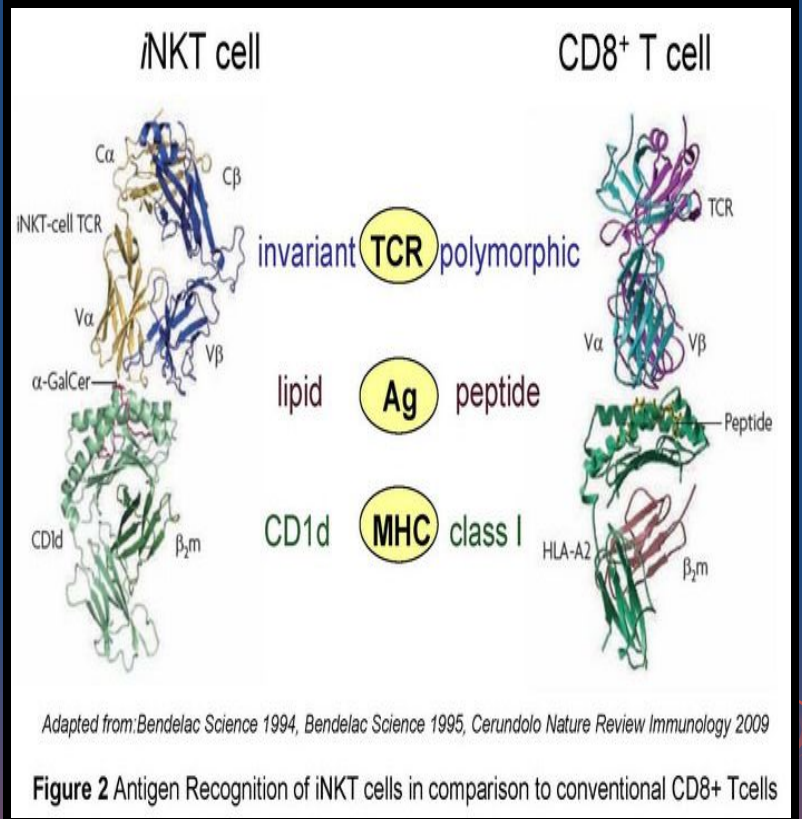


Figure 2 Antigen Recognition of iNKT cells in comparison to conventional CD8+ Tcells

NKT-клетки служат важнейшими регуляторами иммунного ответа, способствуя защите организма

- от возникновения, роста и метастазирования опухолей,
- от внутриклеточных инфекций различной природы,
- от развития аутоиммунных заболеваний.

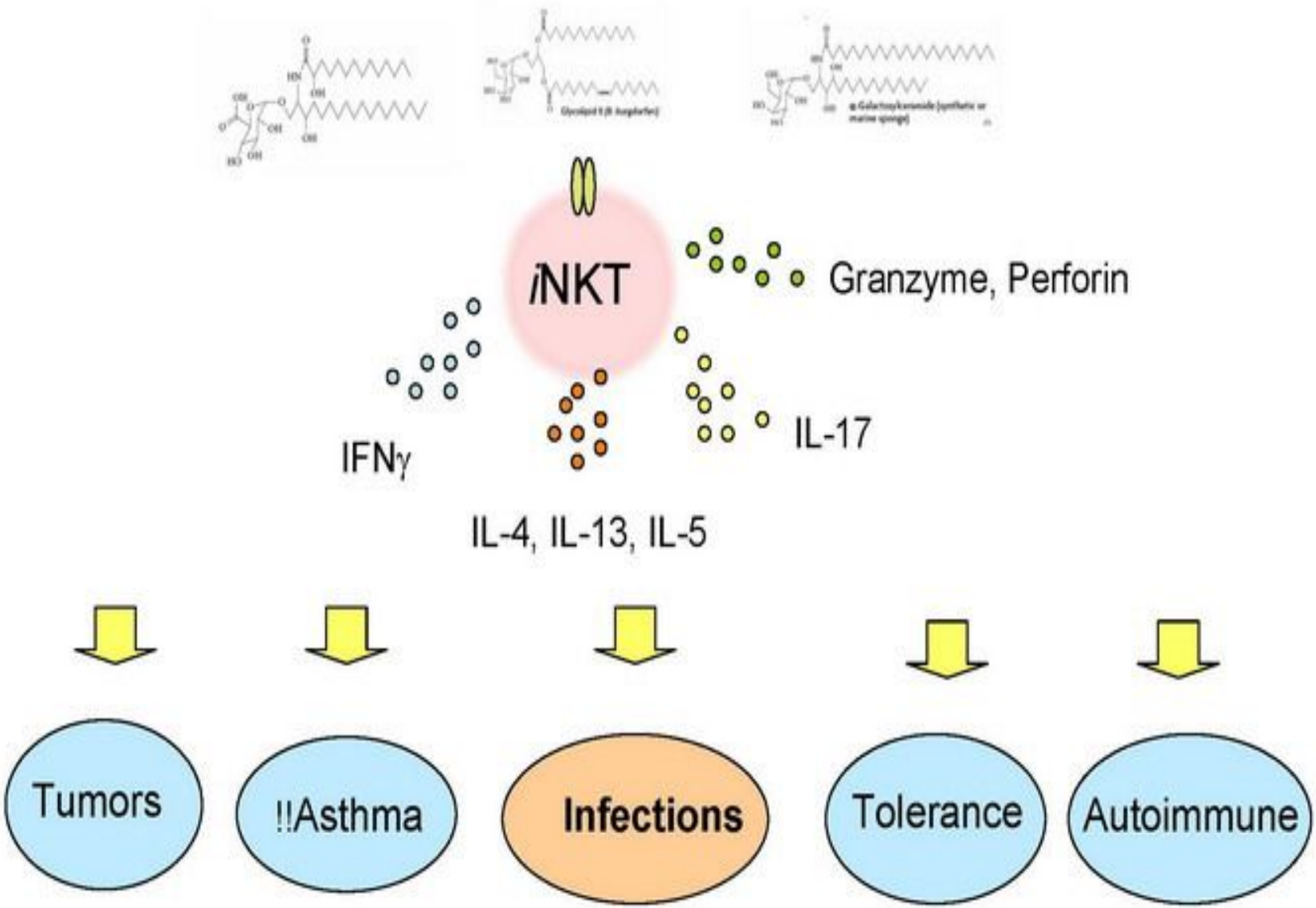


Figure 1 *i*NKT Cell Function and Implication in Diseases

Паттерн-распознающие рецепторы

- Паттерн-распознающие рецепторы передают сигнал о присутствии патогенов в организме.

Паттерн-распознающие рецепторы

- Эти рецепторы генетически закодированы и должны узнавать жизненно важные для микробов молекулы, которые не могут быть изменены в результате одной мутации.

- Сложные углеводы клеточной стенки или липопротеины – основные лиганды.

Функция паттерн-рецепторов

- Узнают определенные высококонсервативные молекулярные структуры (паттерны) (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)), находящиеся в составе клеток патогенных организмов

Пять семейств паттерн-распознающих рецепторов:

- Toll-подобные рецепторы
- лектиновые рецепторы С-типа,
- RIG-подобные рецепторы,
- NOD-подобные рецепторы.

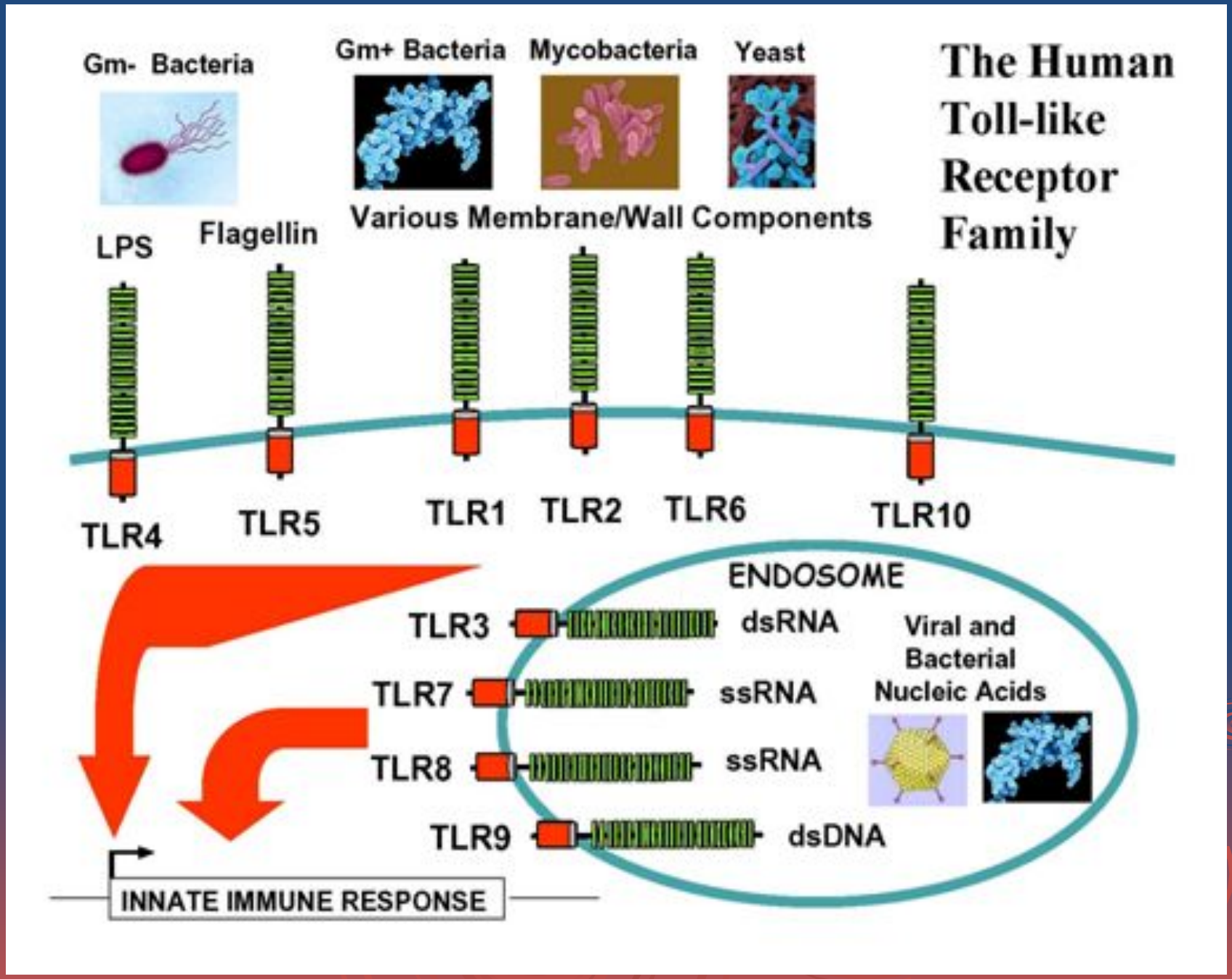
К чему приводит связывание с паттерн-рецептором?

- усиление фагоцитоза,
- секреция антибактериальных пептидов,
- процессинг и презентация антигена дендритными клетками,
- Развитие иммунной реакции

Toll-рецепторы

- Название Толл рецептора происходит от восклицания «Das ist ja Toll!» («Это удивительно!») Кристианы Нюсслайн-Фольхард, открывшей роль гена, кодирующего Толл рецептор, в эмбриогенезе дрозофилы. Немецкое слово Toll означает «прекрасно, удивительно».

- Известно 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатурами от *TLR1* до *TLR13*
- *У человека TLR1-10*


The Human Toll-like Receptor Family
Gm- Bacteria
Gm+ Bacteria
Mycobacteria
Yeast
Various Membrane/Wall Components
LPS
Flagellin
TLR4
TLR5
TLR1
TLR2
TLR6
TLR10
ENDOSOME
TLR3
dsRNA
TLR7
ssRNA
TLR8
ssRNA
TLR9
dsDNA
Viral and Bacterial Nucleic Acids
INNATE IMMUNE RESPONSE

NOD-рецепторы

- Расположены в цитоплазме
- Лиганды NOD-рецепторов составные части клеточной стенки бактерий