



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

ИММУНИТЕТ: СТРАТЕГИЯ ОБОРОНЫ

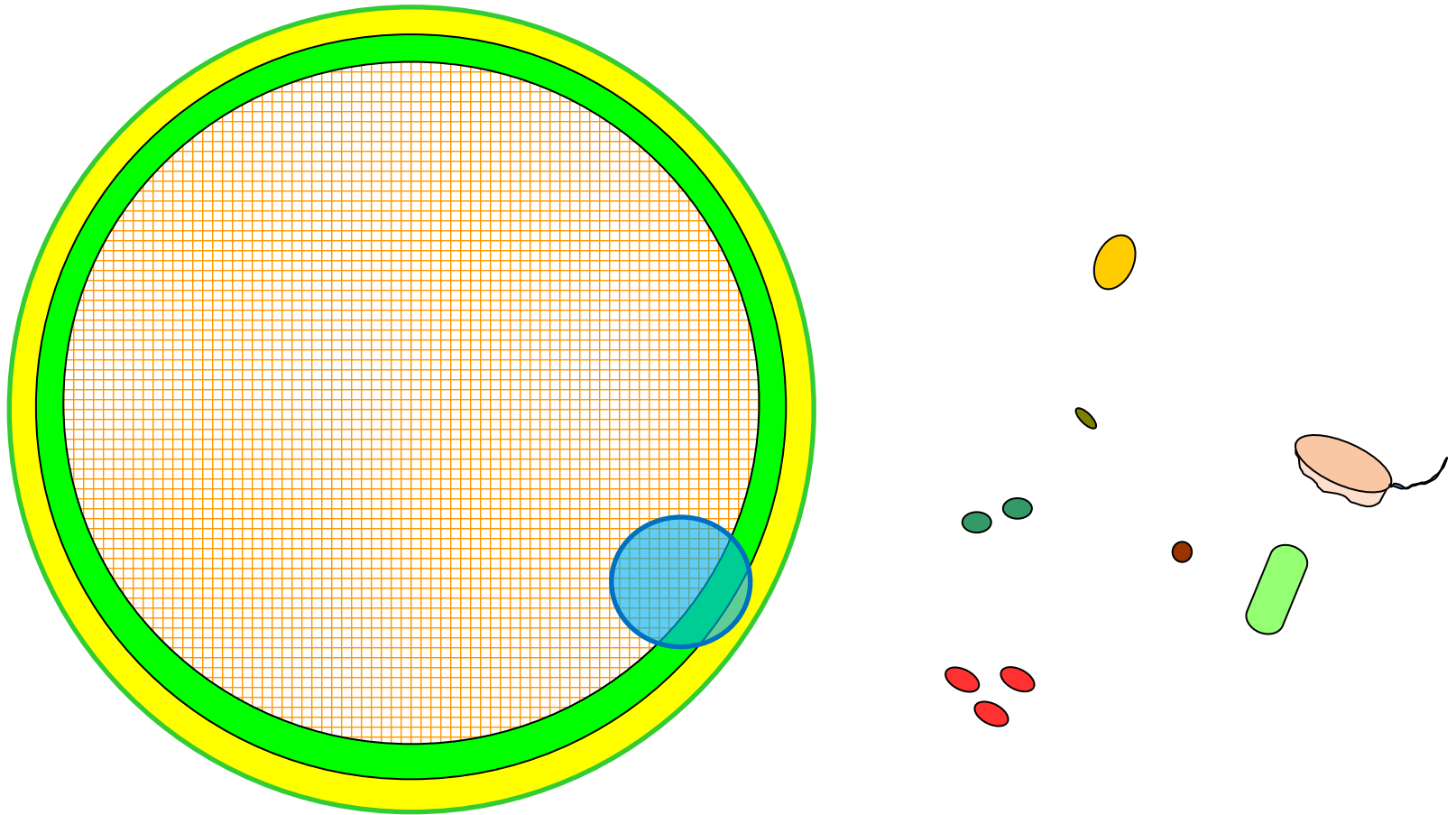
Р.Г. ВАСИЛОВ

Москва, 2020

ПЛАН ЛЕКЦИИ

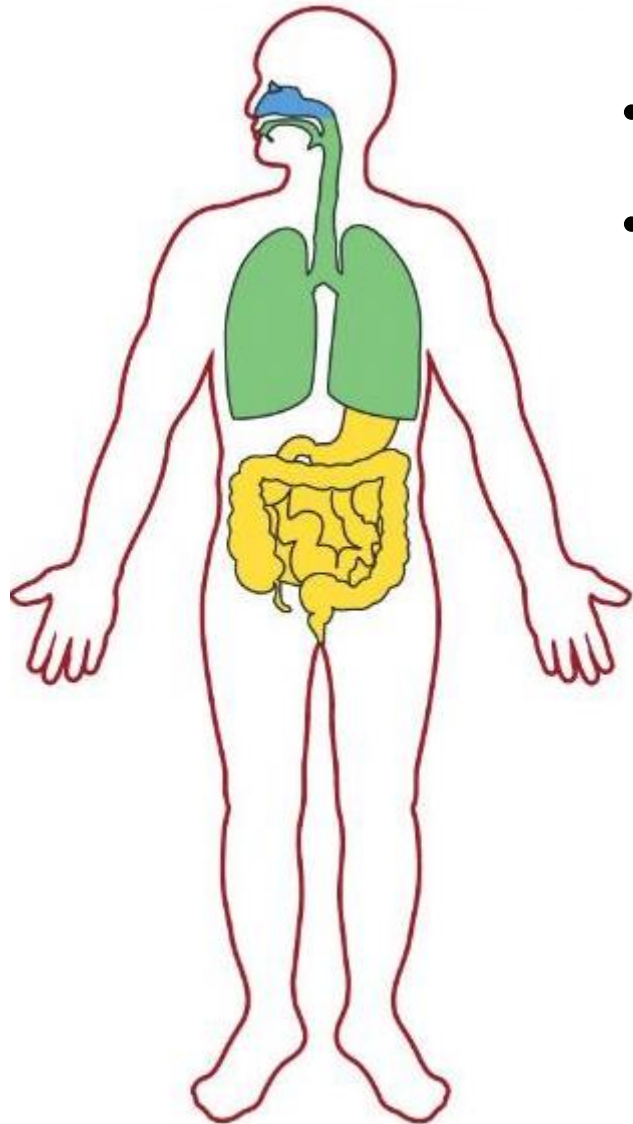
1. Введение в иммунологию
2. Иммунологическое распознавание
3. Практические направления иммунологии
4. Исследования иммунитета в НИЦ «Курчатовский институт»

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПРИ ВТОРЖЕНИИ ИНФЕКЦИИ



**Защита многоклеточного существа в мире микробов,
простейших и вирусов**

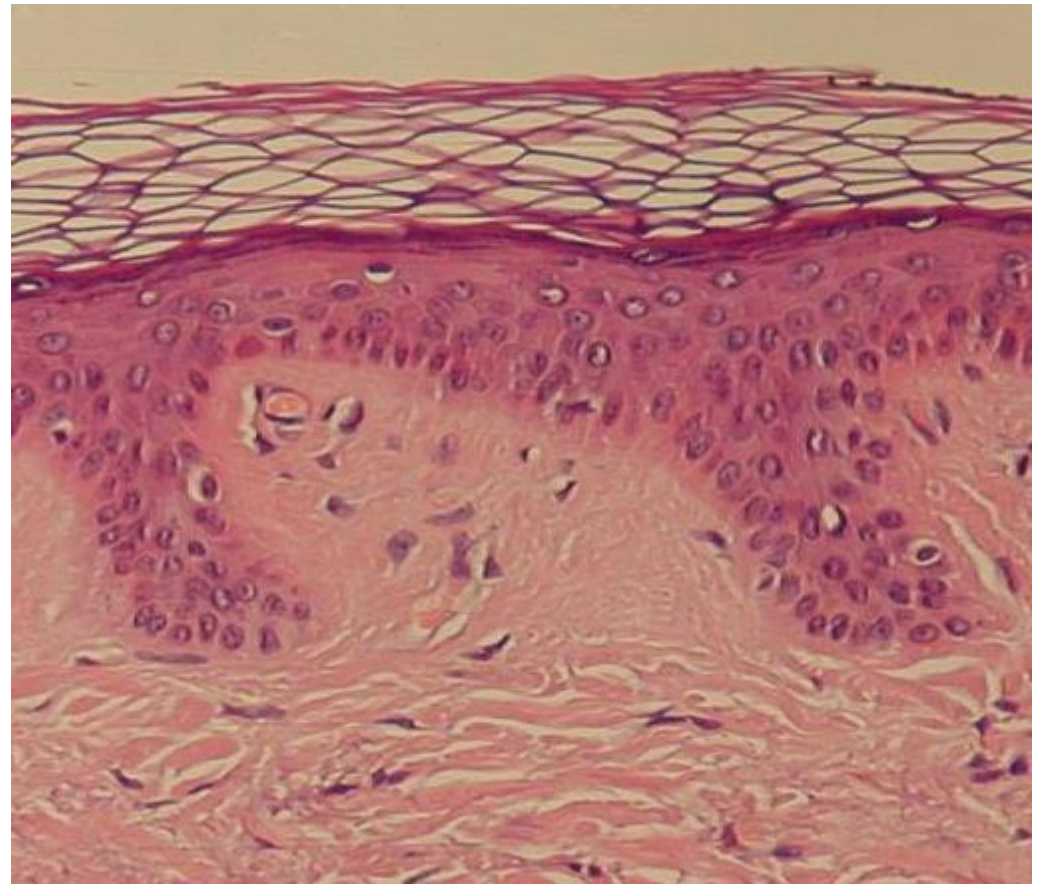
ВНЕШНИЕ И ВНУТРЕННИЕ ГРАНИЦЫ ТЕЛА



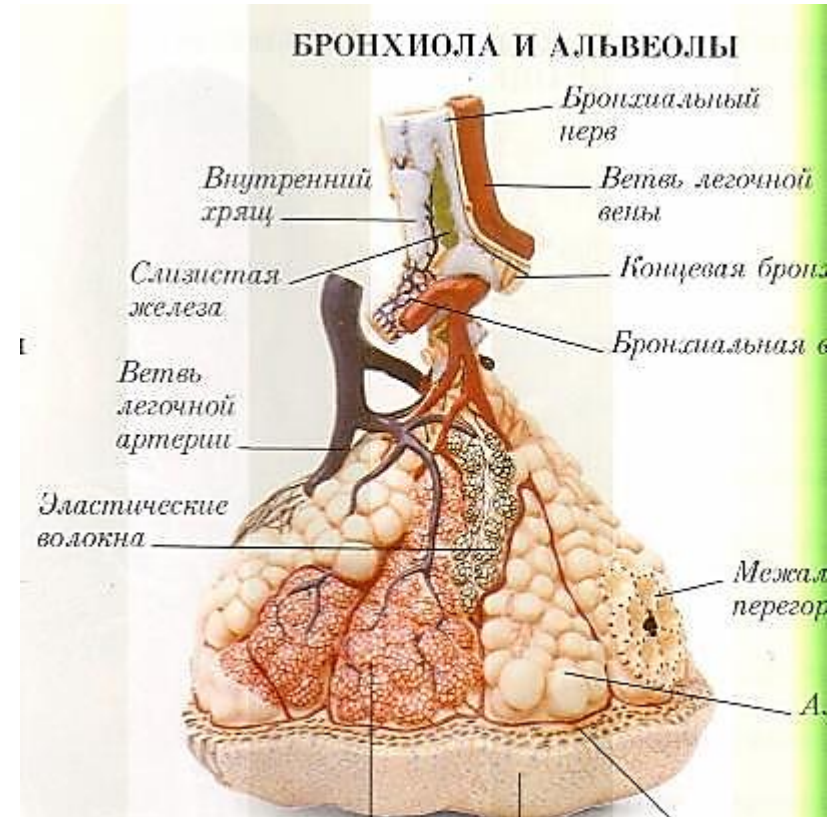
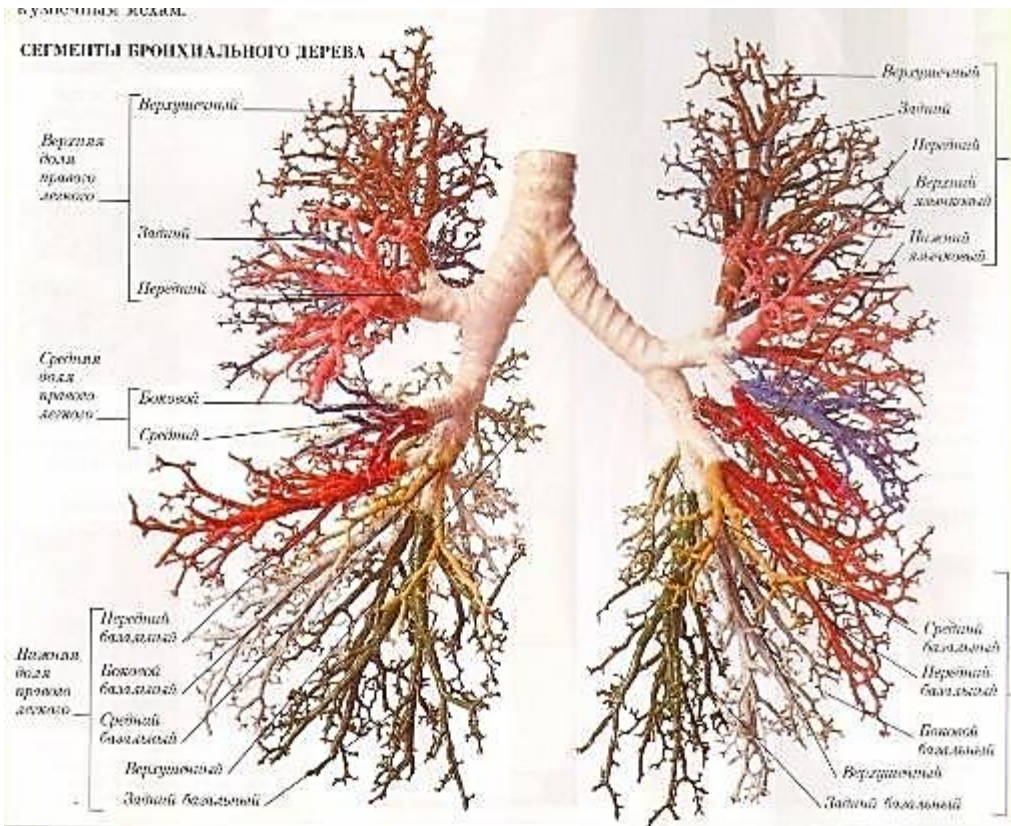
- Поверхность кожи ~ 1,5-2 кв м
- Дыхательная граница ~ 120-140 кв м
- Граница желудочно-кишечного тракта ~ 250-400 кв м. Это самая большая наша граница с внешним миром. К тому же, она густо заселена микроорганизмами.

ВНЕШНЯЯ ГРАНИЦА ТЕЛА – КОЖА

Из всех наших границ с внешним миром самая толстая – это кожа.
Эпидермис состоит из ~5-10 слоев клеток (~ 100 мкм)



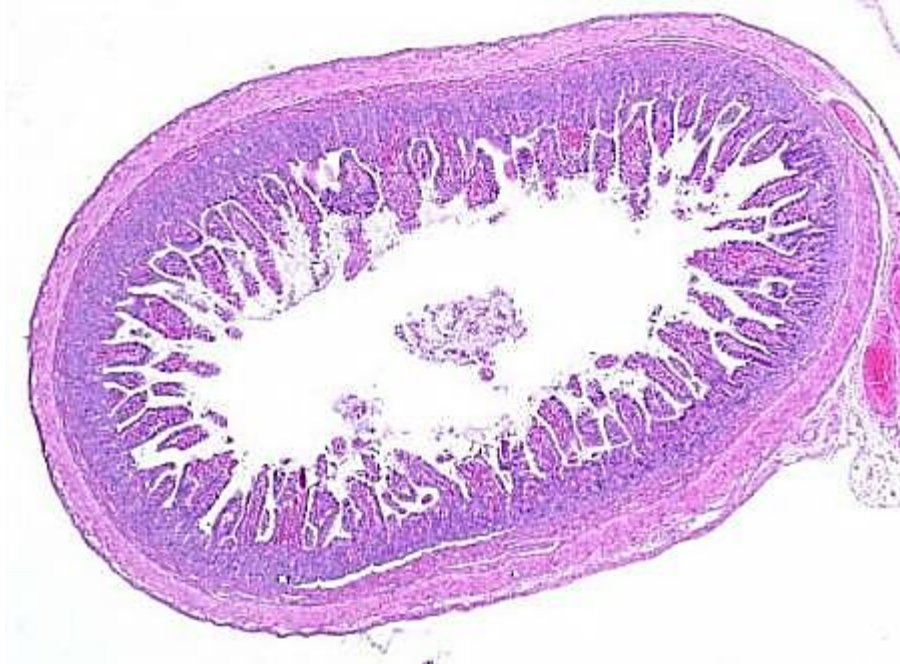
ДЫХАТЕЛЬНАЯ ГРАНИЦА – БРОНХИОЛЫ И АЛЬВЕОЛЫ



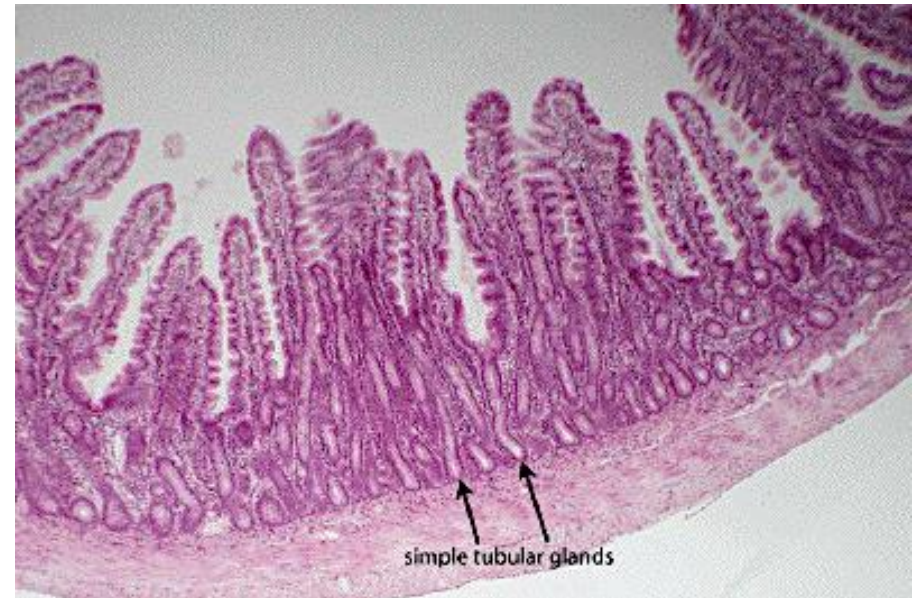
700 000 000 пузырьков (альвеол) диаметром 300 мкм

$$S_{\text{сферы}} = \pi D^2$$

ГРАНИЦА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



Поперечный срез кишки



Ворсинки ~ 100 мкм диаметром

Складки и ворсинки увеличивают поверхность кишечника, на которой происходит всасывание питательных веществ

ИММУНИТЕТ

```
graph TD; A[ИММУНИТЕТ] --> B[Элиминация живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности (антигены)]; B --> C[Экзогенные антигены]; B --> D[Эндогенные антигены]; C --> E[Микроорганизмы: бактерии, грибы, простейшие, вирусы]; D --> F[Клетки, модифицированные вирусами, ксенобиотиками, старением, опухолевые клетки и др.]
```

Элиминация живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности (антигены)

**Экзогенные
антигены**

**Микроорганизмы:
бактерии, грибы,
простейшие, вирусы**

**Эндогенные
антигены**

**Клетки,
модифицированные
вирусами, ксенобиотиками,
старением, опухолевые
клетки и др.**

1

РАСПОЗНАНИЕ ЧУЖЕРОДНОГО АНТИГЕНА

2

ЭЛИМИНАЦИЯ АНТИГЕНА ИЗ ОРГАНИЗМА

3

ЗАПОМИНАНИЕ КОНТАКТА ОРГАНИЗМА С АНТИГЕНОМ

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ИММУНОЛОГИИ: НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ 1908 Г.



ПАУЛЬ ЭРЛИХ
(1854–1915)

За гуморальную теорию
иммунитета



ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ
(1845–1916)

За клеточную теорию
иммунитета

НОБЕЛЕВСКИЕ ПРЕМИИ ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ЗА ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ

Год	Ученые	Формулировка
1901	Е. von Behring (Германия)	За работы по серотерапии и ее использование в борьбе против дифтерии
1905	R. Koch (Германия)	За исследования и открытия в области туберкулеза
1908	И.И. Мечников (Россия), P. Ehrlich (Германия)	За создание теорий иммунитета
1913	C. Richet (Франция)	За открытие и изучение анафилактики
1919	J. Bordet (Бельгия)	За открытие компонента
1930	K. Landsteiner (Австрия)	За открытие групп крови человека
1951	M. Theiler (ЮАР)	За создание вакцины против желтой лихорадки
1960	F. Burnet (Австралия), P. Medawar (Великобритания)	За исследование приобретенной иммунологической толерантности
1972	R. Porter (Великобритания), G. Edelman (США)	За установление химического строения антител
1980	B. Benacerraf (США), J. Dausset (Франция), G. Snell (США)	За открытие поверхностных структур клеток, регулирующих иммунологические реакции

НОБЕЛЕВСКИЕ ПРЕМИИ ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ЗА ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ *(продолжение)*

Год	Ученые	Формулировка
1984	N. Jerne (Великобритания), C. Milstein (Великобритания), G. Koehler (Германия)	За разработку теории идиотипической сети; за разработку технологии гибридом
1987	S. Tonegava (Япония)	За открытие генетических механизмов генерации разнообразия антигенраспознающих рецепторов
1996	R. Zinkernagel (Швейцария), P. Doherty (США)	За открытие механизмов распознавания антигенов Т-клетками с участием молекул МНС

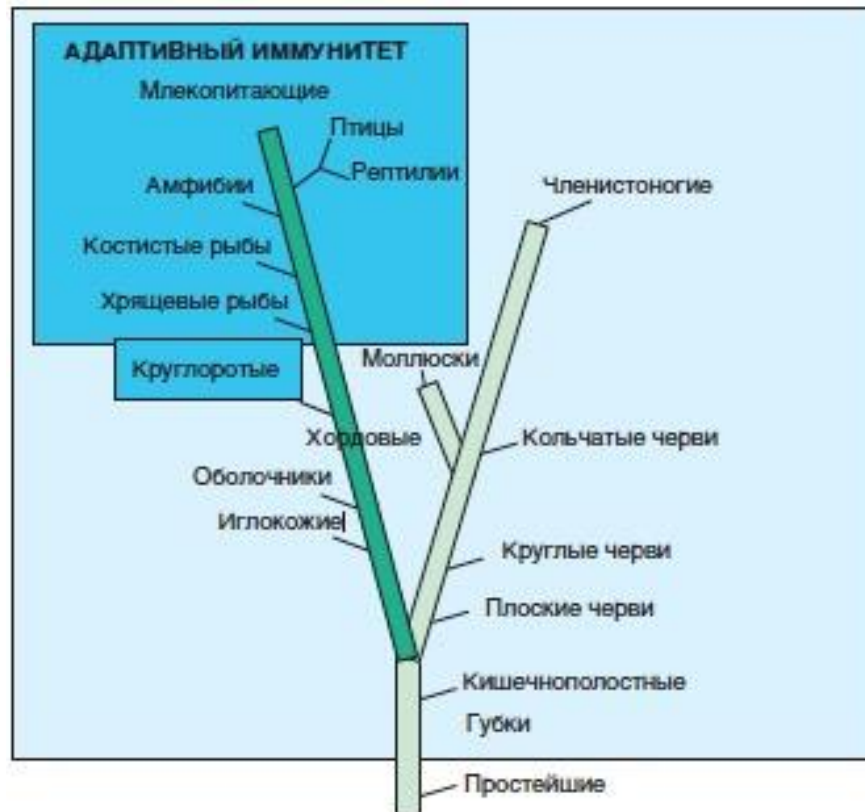
ВИДЫ ИММУНИТЕТА

```
graph TD; A[ВИДЫ ИММУНИТЕТА] --> B[Врожденный]; A --> C[Приобретенный (адаптивный)];
```

Врожденный

**Приобретенный
(адаптивный)**

ФИЛОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

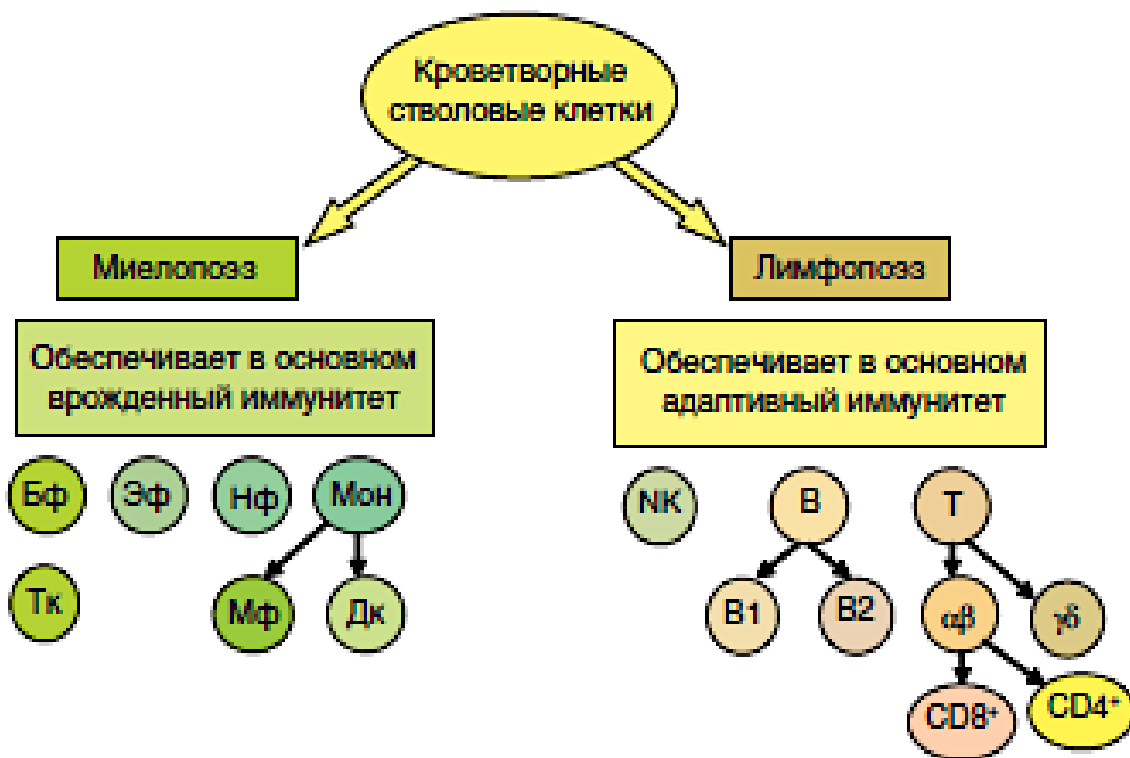


На упрощенном филогенетическом древе отмечены зоны действия врожденного и адаптивного иммунитета

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

ОСНОВНЫЕ ВЕТВИ ГЕМОПОЭЗА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА



Бф - базофилы;

Эф - эозинофилы;

Нф - нейтрофилы;

Мон - моноциты;

Тк - тучные клетки;

Мф - макрофаги;

Дк - дендритные клетки;

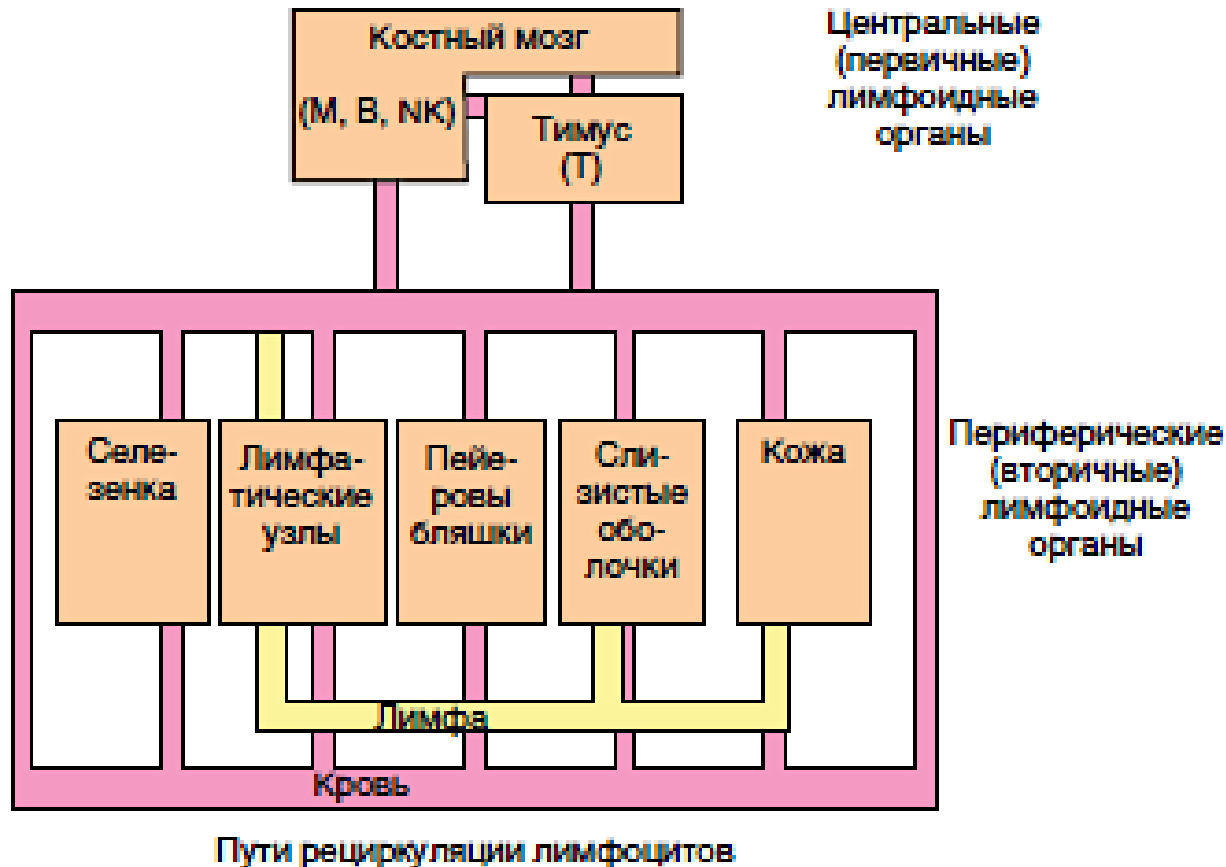
НК - НК-клетки (естественные киллеры);

В (В1, В2) - В- (В1-, В2-) лимфоциты; **Т** - Т-лимфоциты;

αβ, γδ - Т-клетки, несущие антигенные рецепторы TCR, содержащие α- и β-цепи или γ- и δ-цепи;

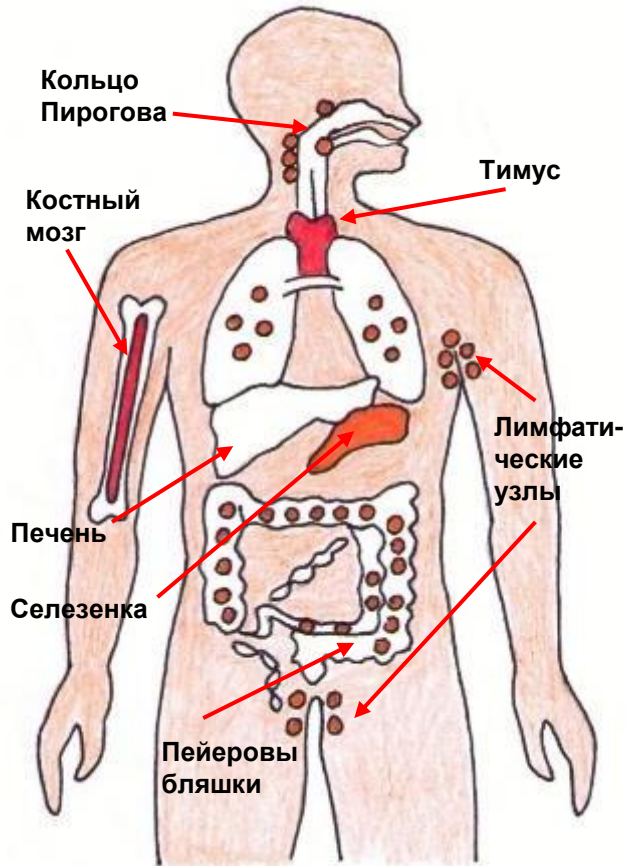
CD4+ и CD8+ - Т-клетки, экспрессирующие указанные молекулы (корцепторы)

СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ



В прямоугольниках указаны обозначения органов. Между ними - пути циркуляции клеток: кровь и лимфа

ОРГАНЫ И ТКАНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



Центральные органы:

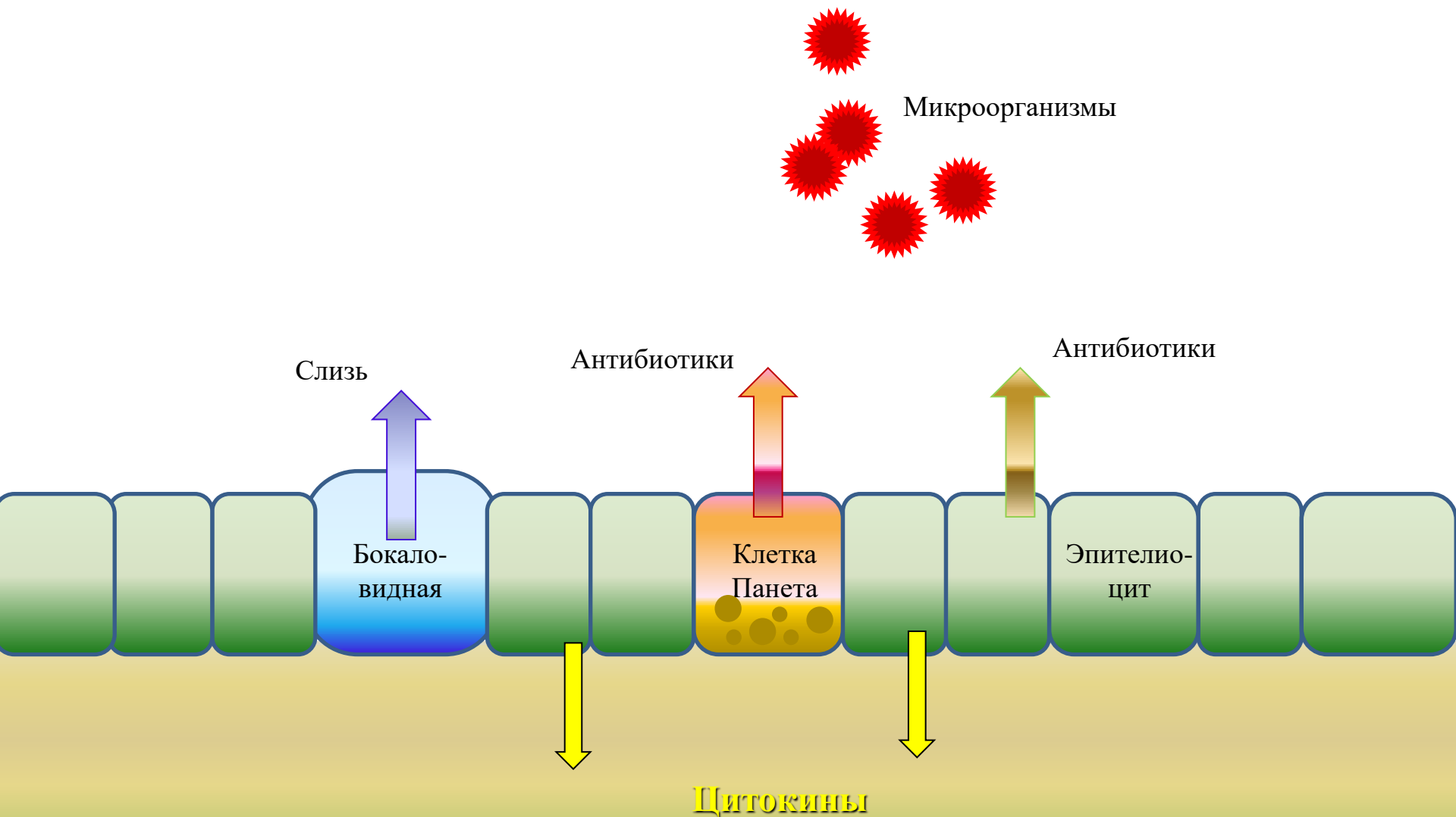
- КОСТНЫЙ МОЗГ
- вилочковая железа (тимус)
- сумка Фабрициуса у птиц

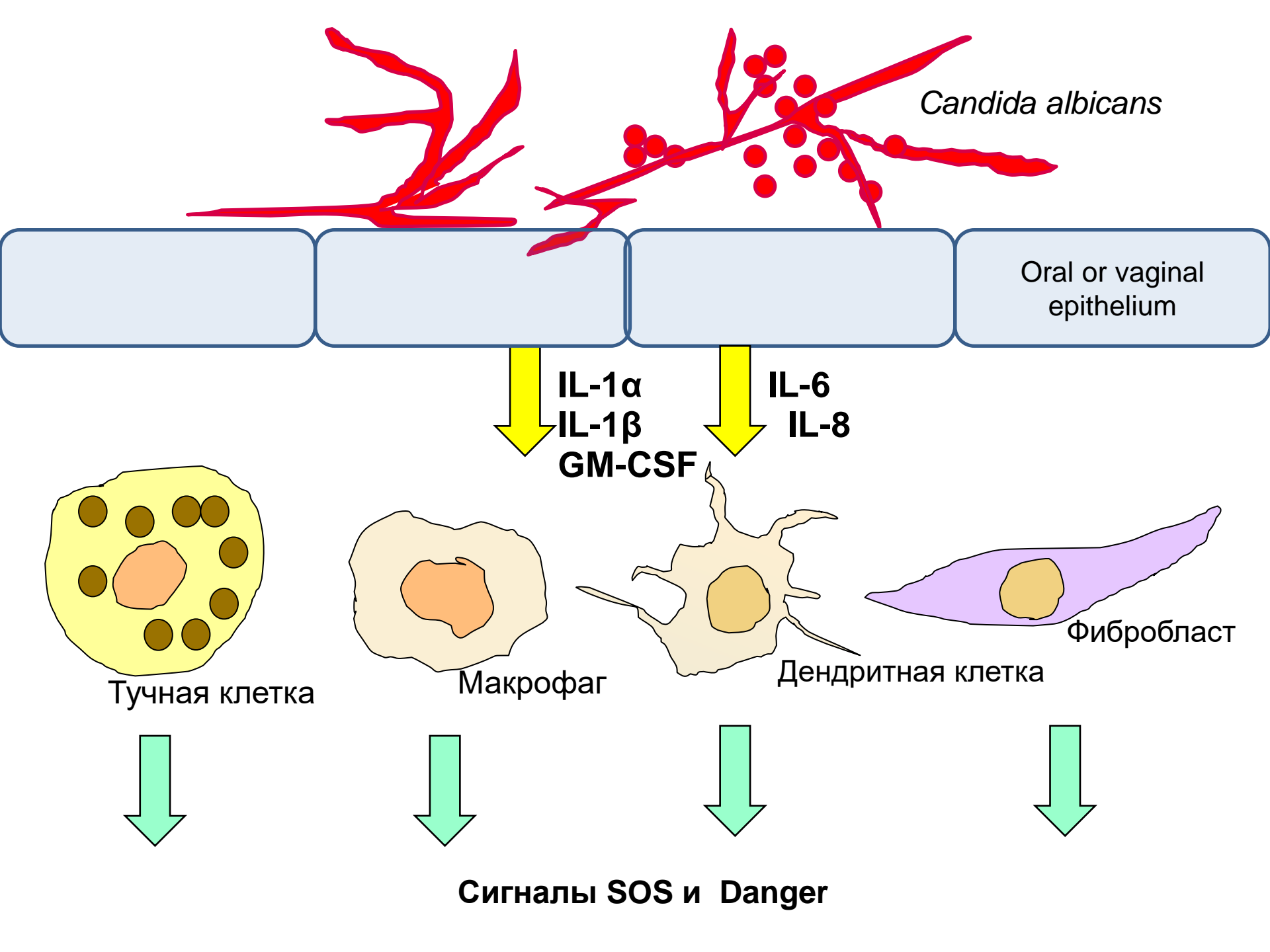
Периферические лимфоидные органы:

- селезенка
- лимфатические узлы
- неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек и кож
- печень
- периферическая кровь

ПЕРВАЯ РЕАКЦИЯ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

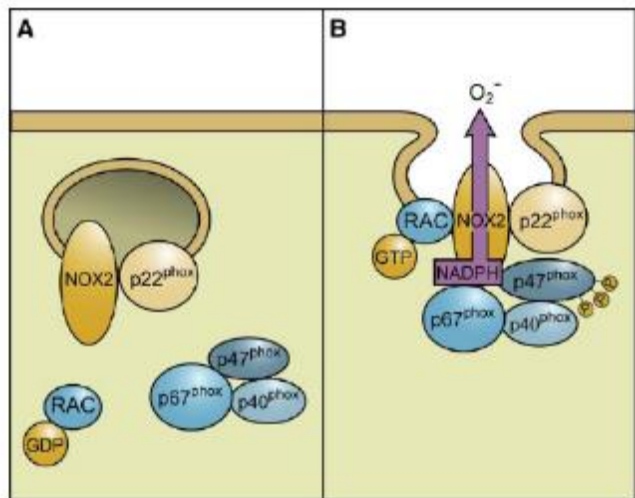
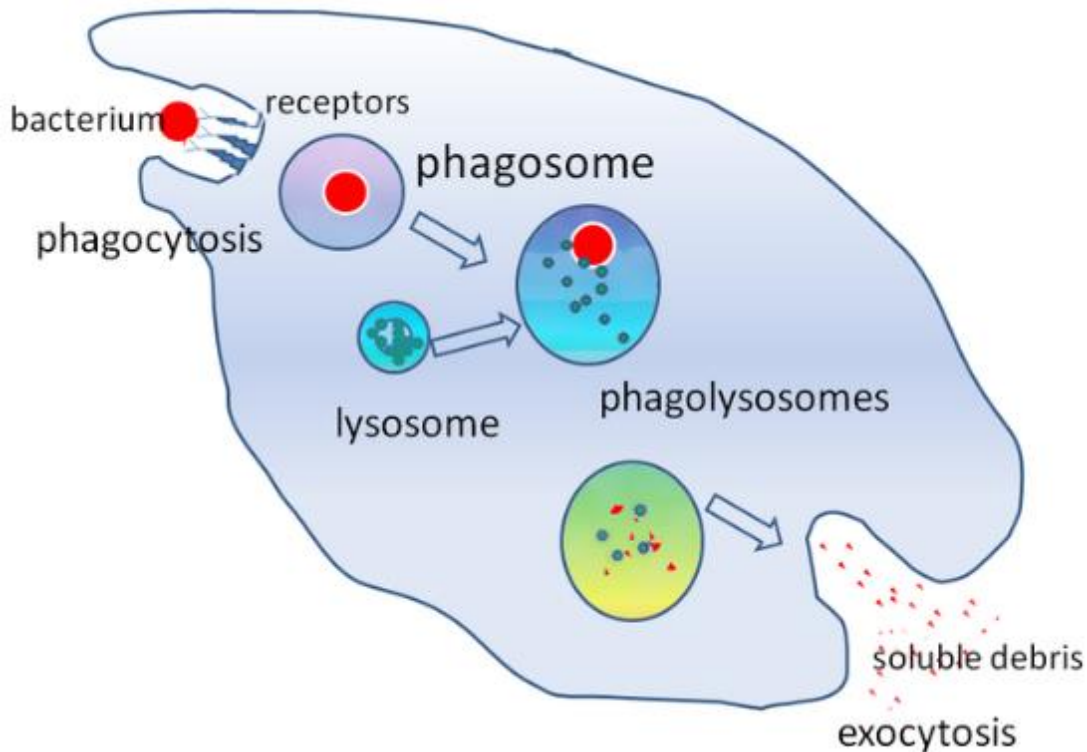
секреция слизи и антибиотиков в зоне контакта с инфекцией





Важно убить поглощенного врага.

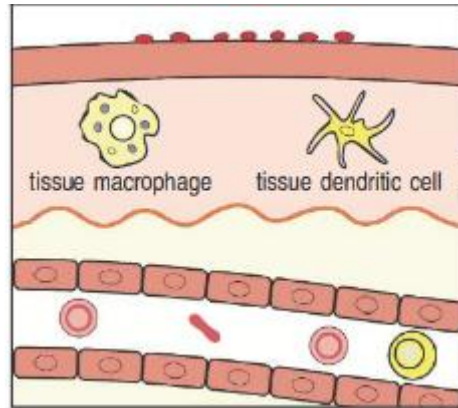
Для этого достаточно слить с фагосомой содержимое специальных гранул, то есть впрыснуть в фагосому ядовитые вещества



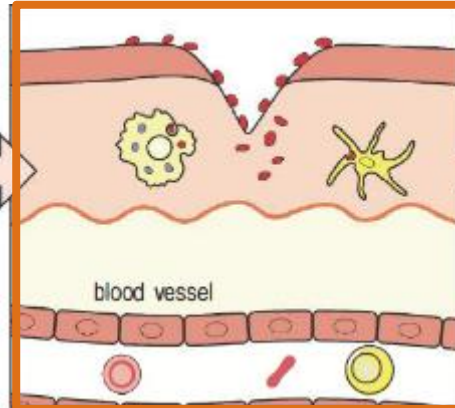
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ. КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ



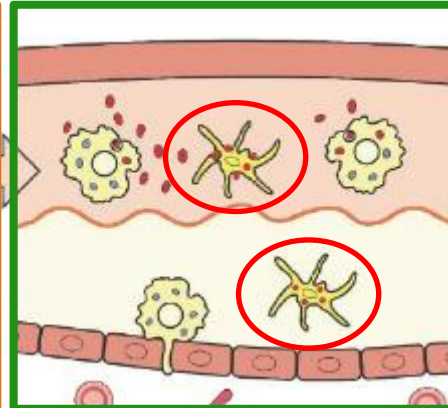
ФАЗЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА



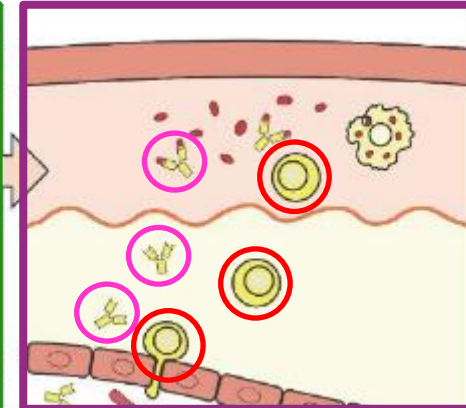
Барьерная ткань:
нормальная микрофлора,
неповрежденный эпителий



Нарушение границы:
антимикробные пептиды,
комплемент, фагоциты



Локальное воспаление:
комплемент, цитокины,
хемокины, макрофаги,
нейтрофилы. Активация
дендритных клеток.



Активация макрофагов Т-клетками.
Цитотоксические Т-клетки.
Нейтрализация инфекции антителами.

Скорость:

Продолжительность:

Клетки:

Минуты

Часы

Нейтрофилы

Часы

Дни

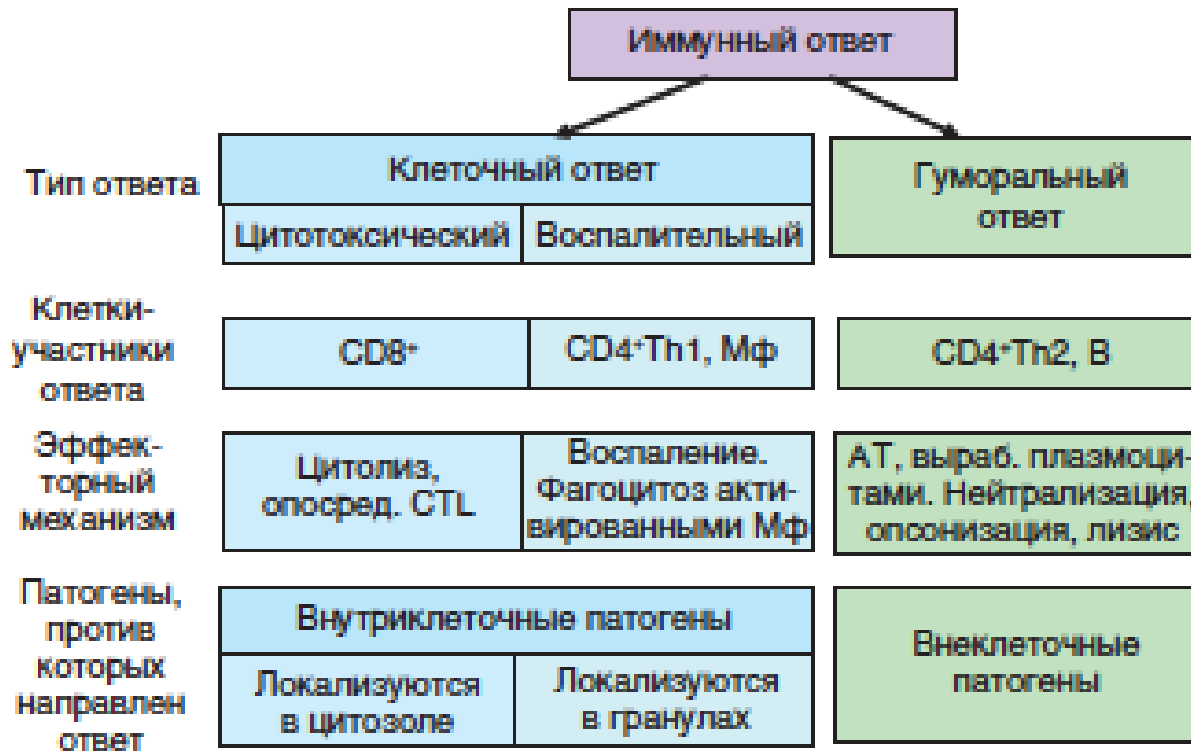
Моноциты

Дни

Недели

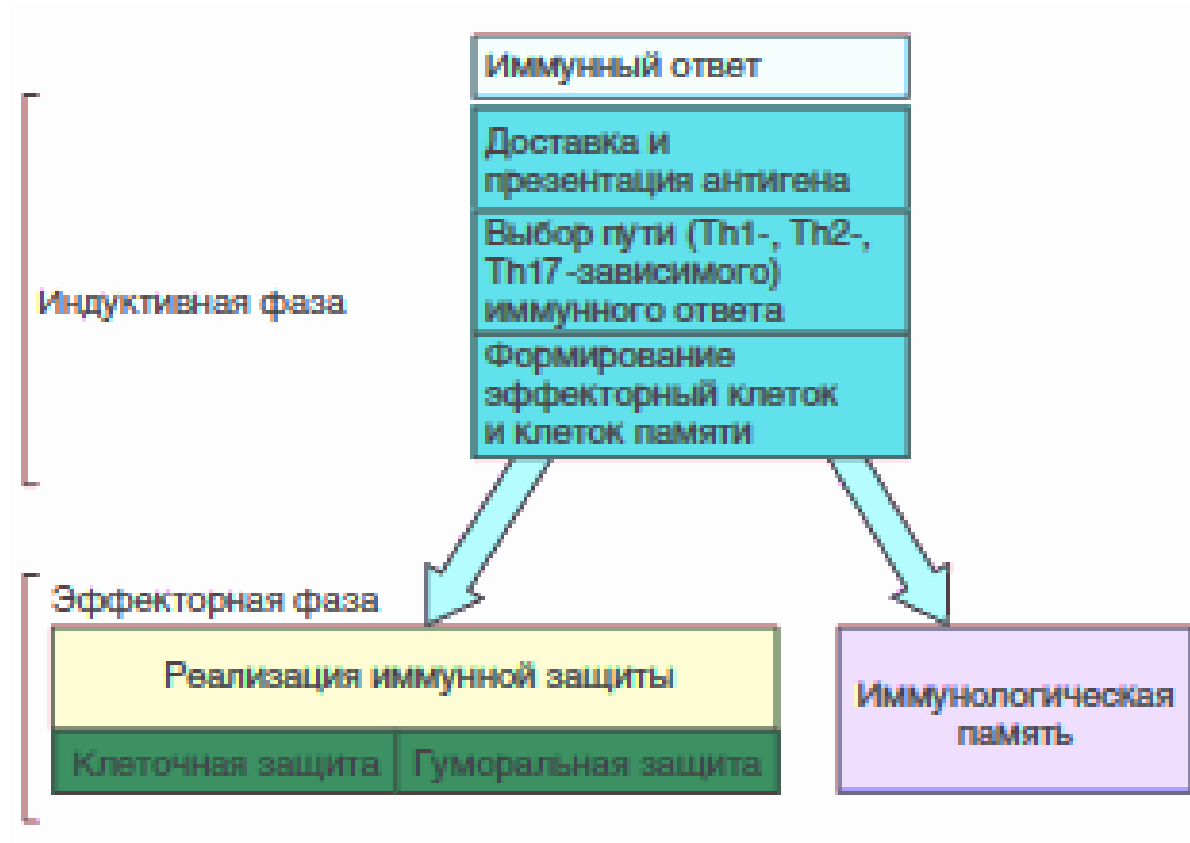
Лимфоциты

ТИПЫ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА



Типы иммунного ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и механизмы)

ОСНОВНЫЕ СОБЫТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

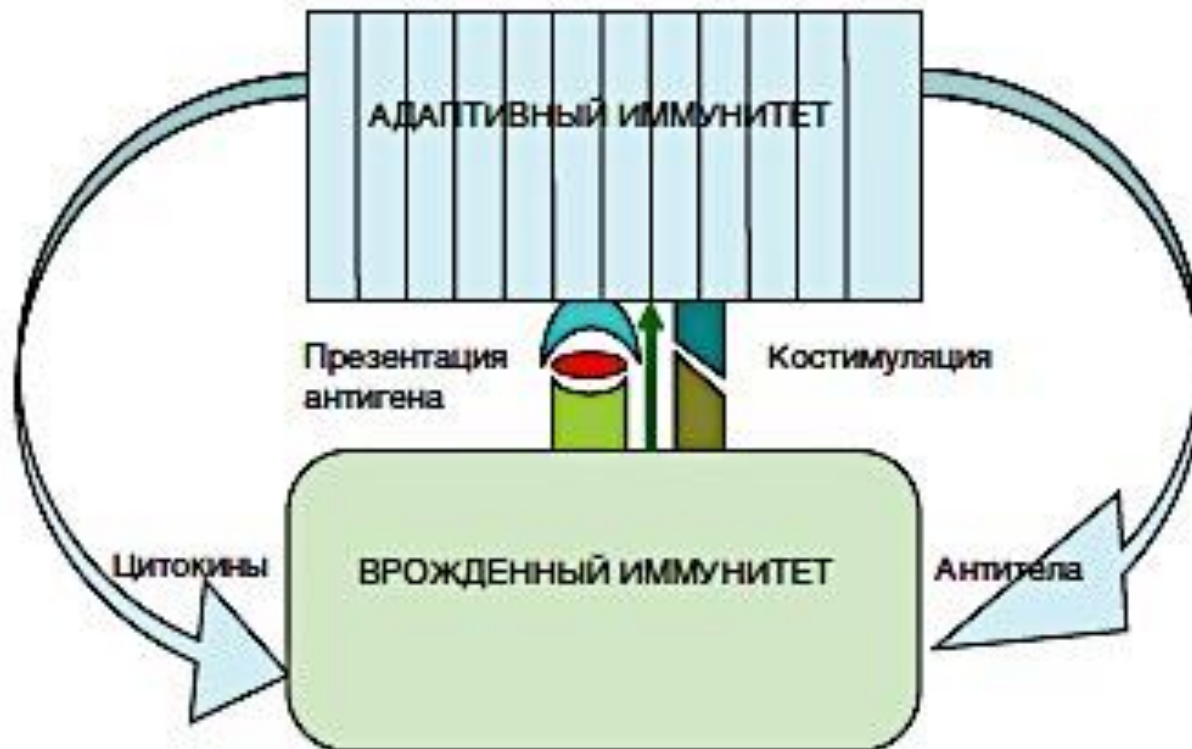


СТРАТЕГИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ



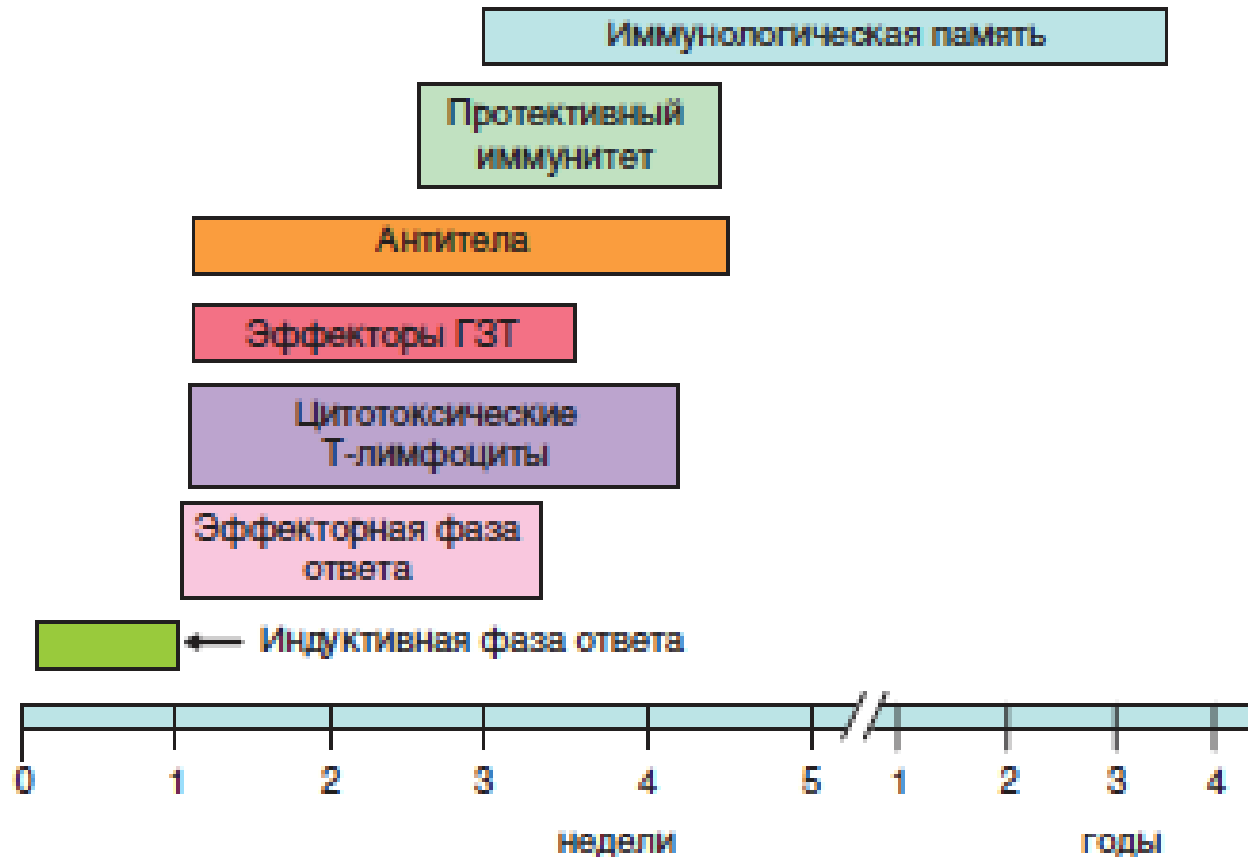
Стратегия иммунной защиты зависит от локализации патогена

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА



Врожденный иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию, необходимые для запуска адаптивного иммунитета. В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врожденного иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность

ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ПРОЯВЛЕНИЙ АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ИНФЕКЦИИ

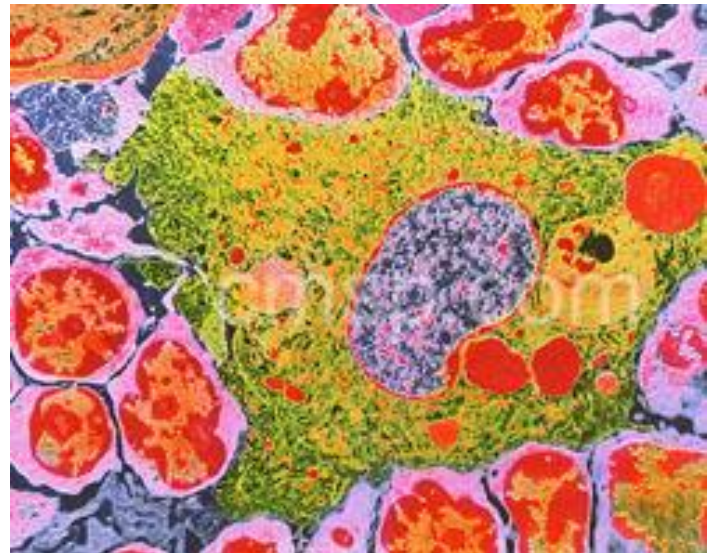


По оси абсцисс отмечены сроки после введения патогена

МАРКЕРЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

CLUSTER OF DIFFERENTIATION (CD) – это показатель дифференцировки, маркер, определяющий особенности клеток иммунной системы и обладающий антигенными свойствами.

В настоящее время идентифицировано более 350 CD-антигенов



ЦИТОКИНЫ

ЦИТОКИНЫ (от греческих корней *cyto* – клетка, *kinos* – движение) – это молекулы, секретируемые клетками во внеклеточную среду с целью воздействовать на другие клетки или на себя же, подать сигнал к запуску тех или иных процессов в клетках-мишенях (интерлейкины, факторы роста, ФНО, КСФ, интерфероны).

ЦИТОКИНЫ – молекулярный язык межклеточного общения

В настоящее время идентифицировано более 100 цитокинов.

К 150-летию Периодического закона

Таблица основных цитокинов

(классификация по типу рецептора)



Hematopoietins												
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common γ chain	Common β chain	Common gp130	Common IL12R β	Epo family	PDGF family	TGF- β family	IL-17 family	7 TM
IL-1 α	IFN-α	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- β (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 β	IFN- β	LT α	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs			BMPs
IL-18	IFN- γ	LT β	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM		Fit-3L				
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)		SCF				
		LIGHT	OX40L									
		TWEAK	GITRL									
Chemokines												
CC												
IFN α family												
IFN- α	IFN- α 1	IFN- α 2	IFN- α 4	IFN- α 11	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MIP-1 ϵ	HCC-1	HCC-4	SCYA26	
IFN- α 13	IFN- α A	IFN- α B2	IFN- α C	IFN- α D	PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2	
IFN- α F	IFN- α I	IFN- α J1	IFN- α K	IFN- α WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 α	MIP-3 β	TECK	MDC	
CXC												
IL-10 family												
IL-19	IL-20	IL-22										
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN λ)	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4				
			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK				

ВЫВОДЫ К ПЕРВОЙ ЧАСТИ

1. Иммунная система состоит из врожденной и адаптивной частей, тесно взаимодействующих между собой. Она **многокомпонентна**: представлена лимфоидными органами, иммунокомпетентными клетками и медиаторами, но функционально выступает как единая саморегулируемая система.
2. Компоненты иммунной системы в ответ на внедрение антигена **реализуют иммунный ответ** по гуморальному и клеточному типу, а также развитие иммунологической памяти и толерантности.
3. Компоненты иммунной системы **многократно дублируют** ее функции.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ – ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ИММУНОЛОГИИ

- **Системы врожденного и адаптивного иммунитета принципиально по-разному решают проблему распознавания «чужого»**

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

Характеристика	Групповое (паттерновое)	Индивидуальное (антигенное)
Объект распознавания	Консервативные молекулярные структуры — образы патогенности	Антигенные эпитопы (в составе свободных молекул или встроенные в молекулы МНС)
Дискриминация «свое—чужое»	Совершенная, сложилась в филогенезе	Несовершенная, формируется в онтогенезе
Потребность в костимуляции	Нет	Есть
Время реализации эффекта	Немедленно	Требует времени (адаптивный иммунный ответ)
Связь с различными формами иммунитета	Связано с врожденным иммунитетом	Связано с адаптивным иммунитетом
Формирование генов рецепторов	Детерминированы генетически	Формируются в процессе дифференцировки клеток
Клетки, несущие рецепторы	Любые ядерные клетки (преимущественно миелоидные)	Только В- и Т-лимфоциты
Распределение на клетках	Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы	Клональное
Рецепторы	TLR, NLR, CLR, RIG, DAI, Scavenger-рецепторы, растворимые рецепторы	BCR (на В-клетках), TCR- $\gamma\delta$, (на $\gamma\delta$ Т-клетках), TCR- $\alpha\beta$ (на $\alpha\beta$ Т-клетках)

ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- **Рецепторы врожденного иммунитета напрямую узнают инвариантные «микробные паттерны»**
- **По характерным химическим группам рецепторы врожденного иммунитета могут распознавать целые классы микроорганизмов**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТТЕРНРАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ

Типы и виды рецепторов	Лиганды	Функции
Мембранные		
Толл-подобные рецепторы (TLR 1–11)	Образы патогенности (PAMP)	Активация клеток врожденного иммунитета
C-лектины	Углеводные остатки	Интернализация
Scavenger-рецепторы («мусорщики»)	Липопротеины, липополисахарид, липотейхоевая кислота, апоптотические клетки	Интернализация
Интегрины	Рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов, белки межклеточного матрикса	Адгезия, подвижность
Внутриклеточные		
NOD-подобные (NLR)	Пептидогликаны	Активация клеток врожденного иммунитета
RIG-подобные (RLR)	РНК	То же
DAI	ДНК	То же
Растворимые (секретируемые)		
Пентраксины	PAMP, иммуноглобулины, компонент комплемента C1q, полиэлектролиты, белки межклеточного матрикса, гепарин, гистоны	Активация комплемента, хемотаксис
Коллектины	Fc-Ig, углеводные остатки	Активация комплемента
Компоненты системы комплемента	Белки и полисахариды	Опсонизация, цитолиз, хемотаксис и т.д.
Фиколины	TGF- β , мембранные белки, полисахариды	Опсонизация

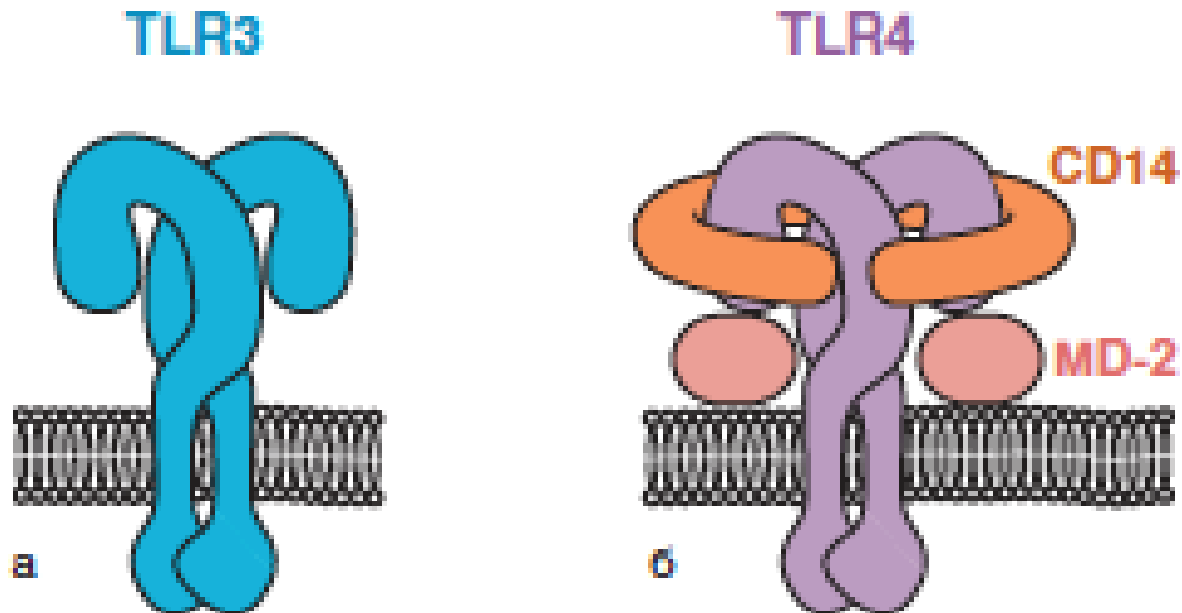
ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЧЕЛОВЕКА

Рецептор	Экзогенные лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны)	Патогены	Эндогенные лиганды
Мембранные			
TLR-2, TLR-1	Триацил-липopeптиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан, порин	Грамположи- тельные бактерии, грибы, микобак- терии, спирохеты, трипаносомы, нейссерии, леп- тоспиры, дрожжи, цитомегаловирус	Белки теплового шока (Hsp70, Hsp96), липопротеины, обра- зы опасности (DAMP)
TLR-1, TLR-6	Диацил-липopeптиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан	Грамположи- тельные бактерии, микоплазма	Образы опасности (DAMP)
TLR-4	Липополисахарид, липо- тейхоевая кислота, таксол, флаволипид, F-белок рес- пираторно-синцитиаль- ного вируса, фимбрин I-го и R-типа	Грамотрицатель- ные бактерии, хламидии, флаво- бактерии, респи- раторно-синцити- альный вирус	Белки теплового шока (Hsp60, Hsp70), β -дефензины, гиалуронан HMGB-1, фибронектин
TLR-5	Флагеллин	Сальмонеллы, жгу- тиковые бактерии	Не описаны
TLR-11	Профилин	Уропатогенная кишечная палочка	Не описаны

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЧЕЛОВЕКА (продолжение)

Рецептор	Экзогенные лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны)	Патогены	Эндогенные лиганды
Внутриклеточные			
TLR-3	Двухспиральная РНК, поли(I:C)	Вирусы	Ауто-РНК
TLR-7	Односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов (имидазохинолины), локсорибин, бромиримин	Вирусы	Ауто-РНК, рибону клеопротейны
TLR-8	Односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов	Вирусы	Ауто-РНК, рибону клеопротейны, рибонуклеопротеинсодержащие иммунокомплексы
TLR-9	ДНК микроорганизмов и синтетические олигонуклеотиды, содержащие неметилированные CpG-тандемы	Бактерии, вирусы	Ауто-ДНК, хроматин и хроматинсодержащие иммунокомплексы HMGB-1

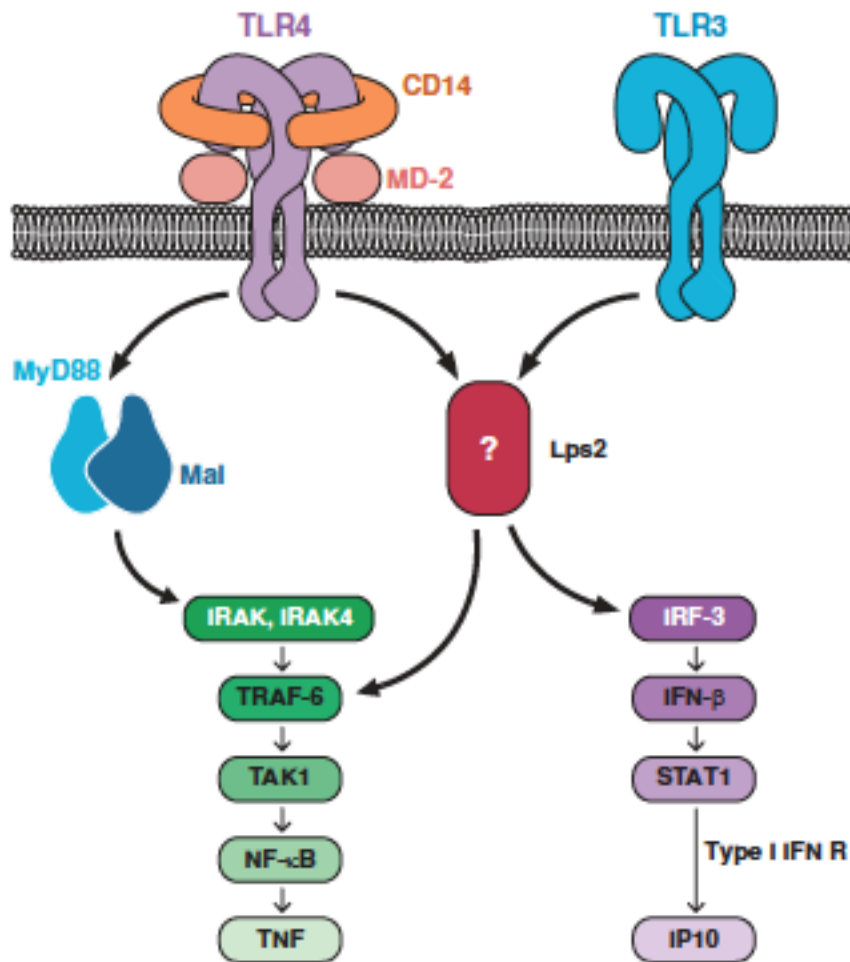
СХЕМА СТРОЕНИЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ



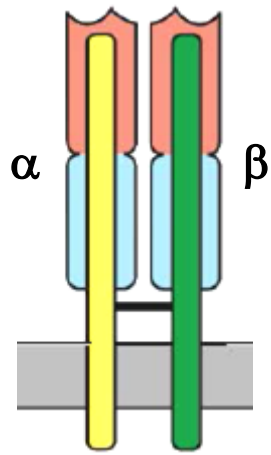
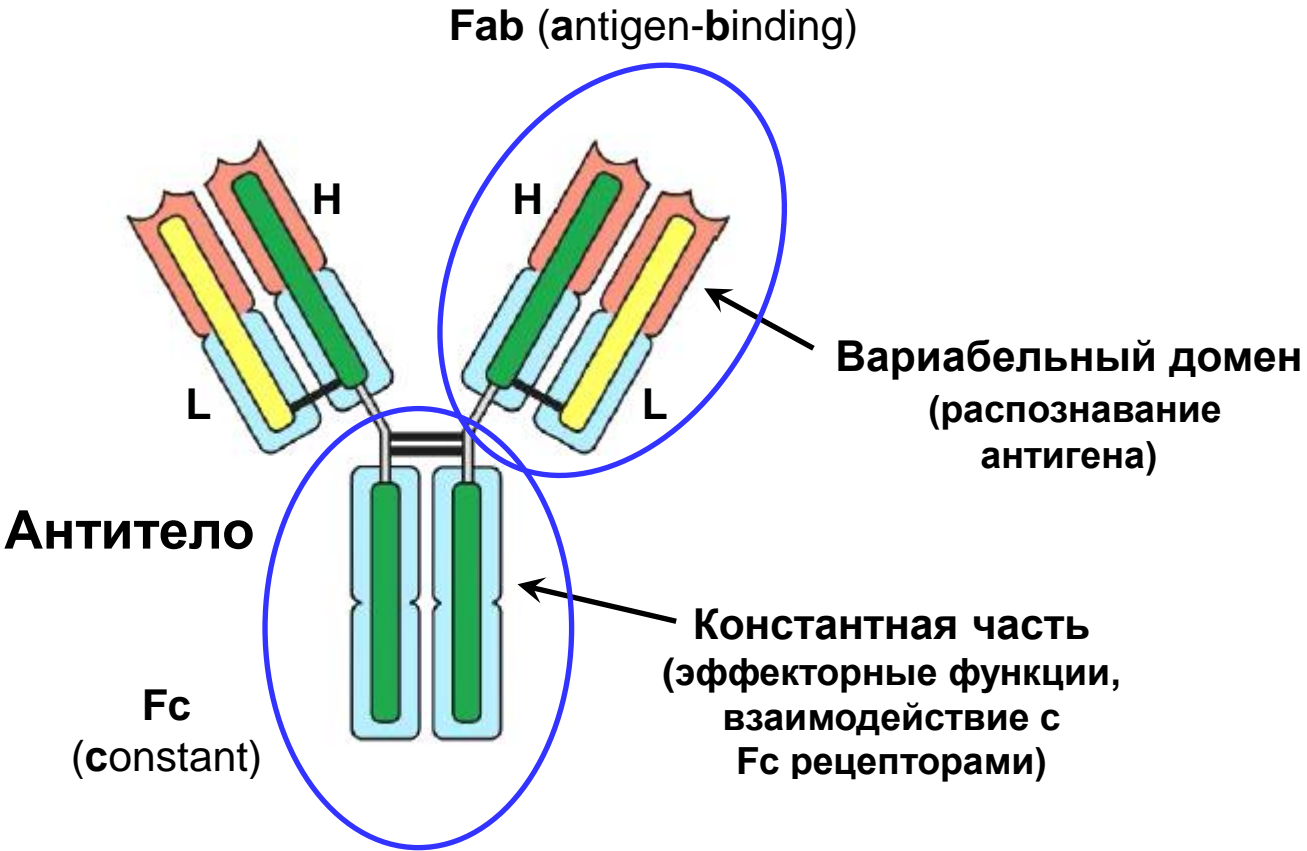
а) — гомодимерный вариант без дополнительных полипептидных цепей (TLR-3);

б) — мультимолекулярный комплекс, включающий, помимо гомодимера, другие сывороточные и мембранные белки (TLR-4)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЗАПУСКАЕМЫХ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ ЛИГАНДОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ



АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ ЛИМФОЦИТОВ



Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR)

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ АНТИГЕНА НА В-(BCR) И Т-(TCR) ЛИМФОЦИТАХ

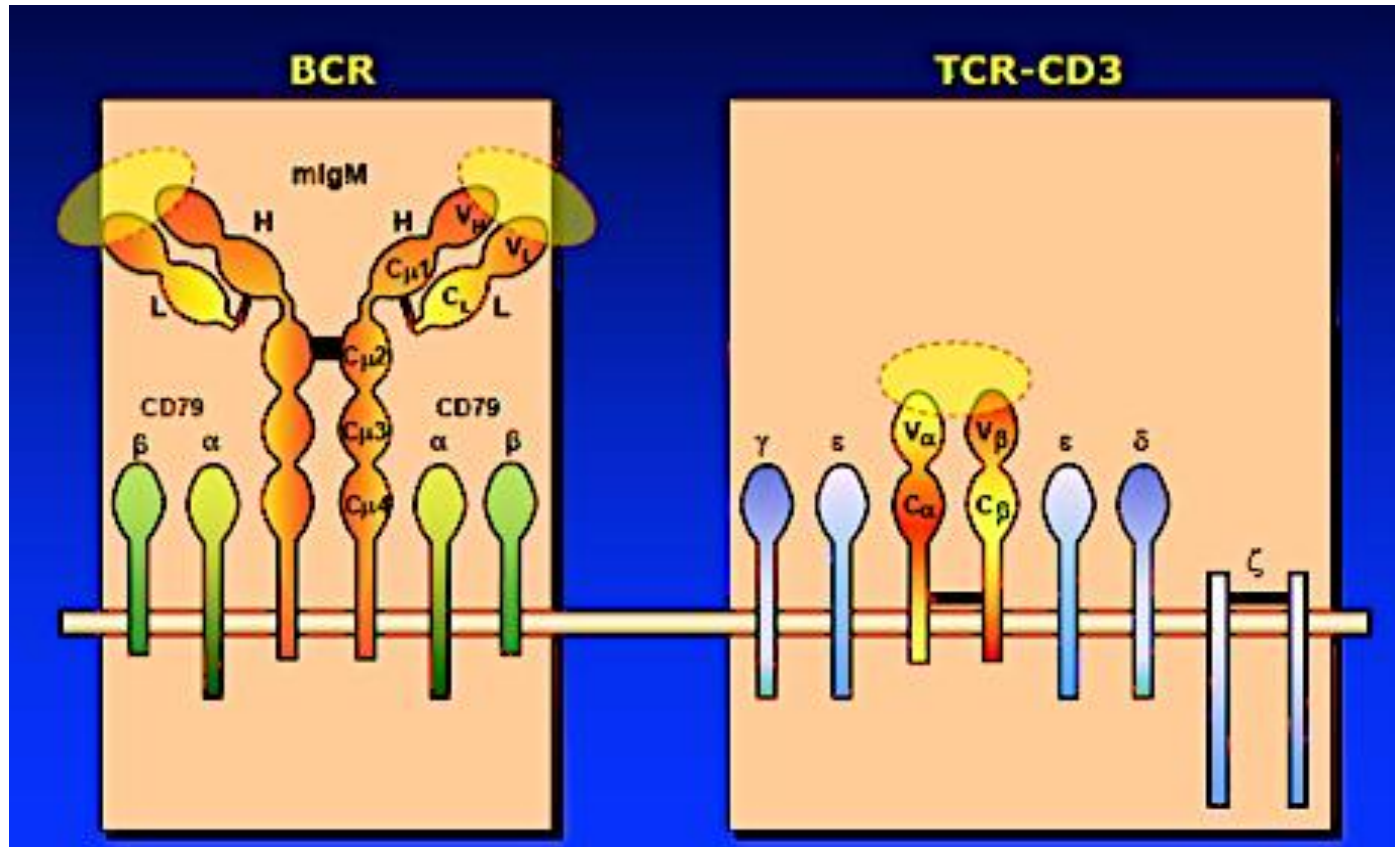
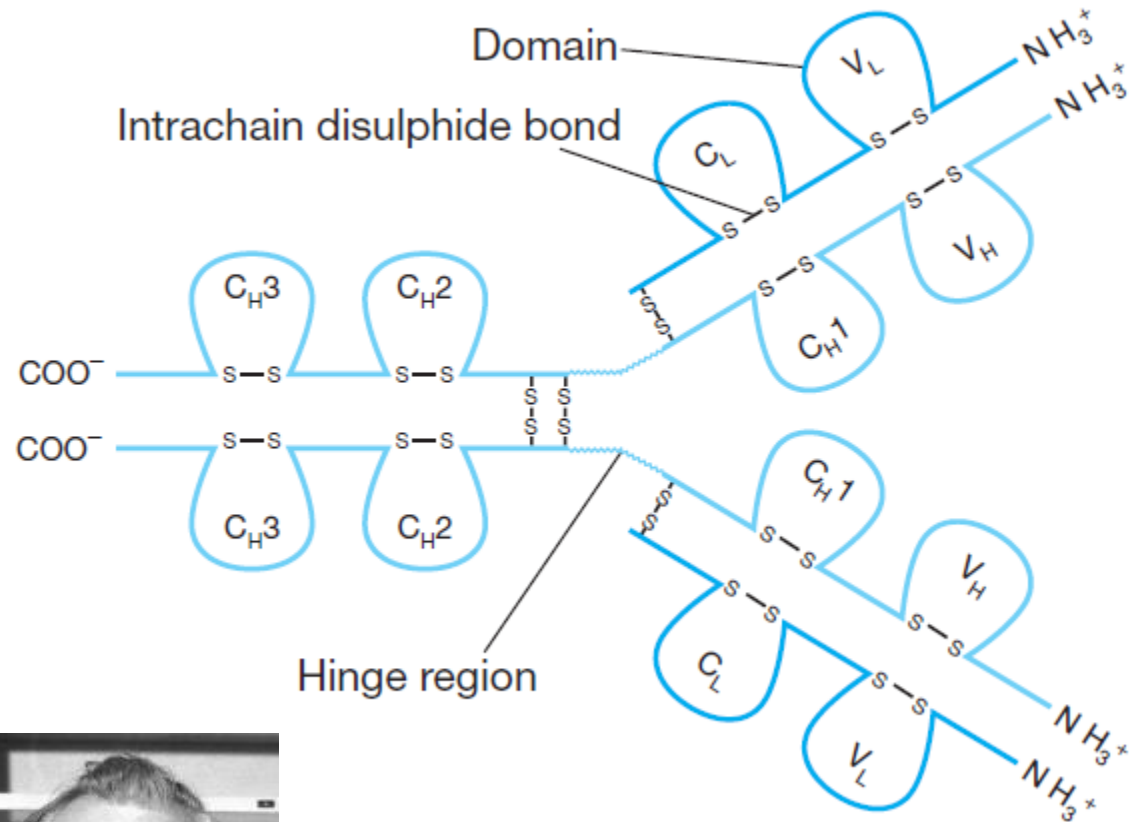


СХЕМА СТРОЕНИЯ АНТИТЕЛА



Gerald M. Edelman

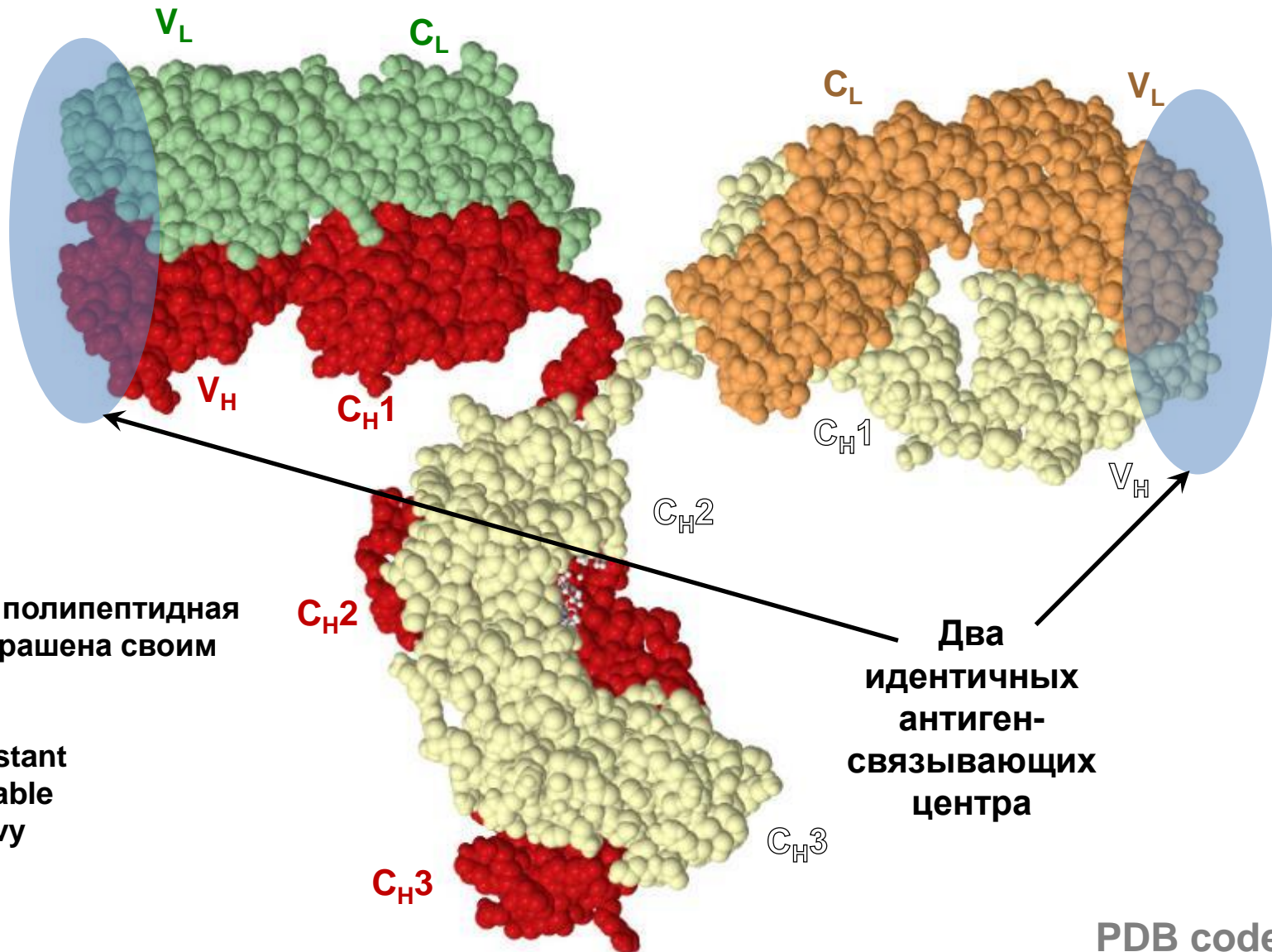


Rodney R. Porter

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1972

"for their discoveries concerning the chemical structure of antibodies"

3D СТРУКТУРА АНТИТЕЛА



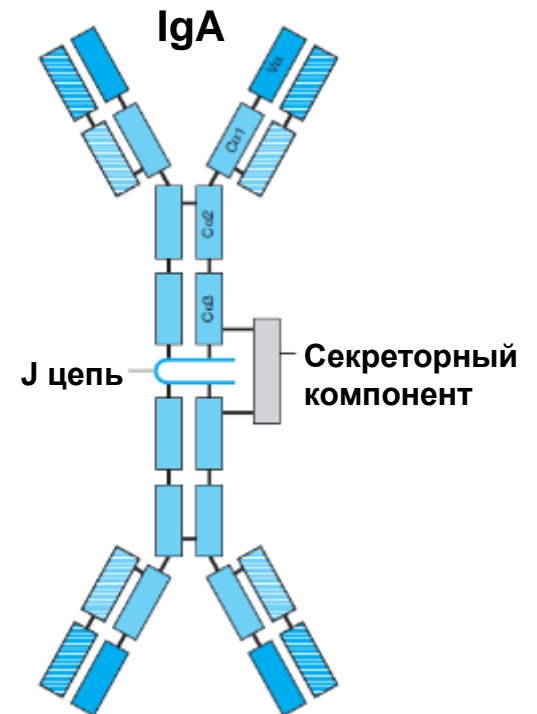
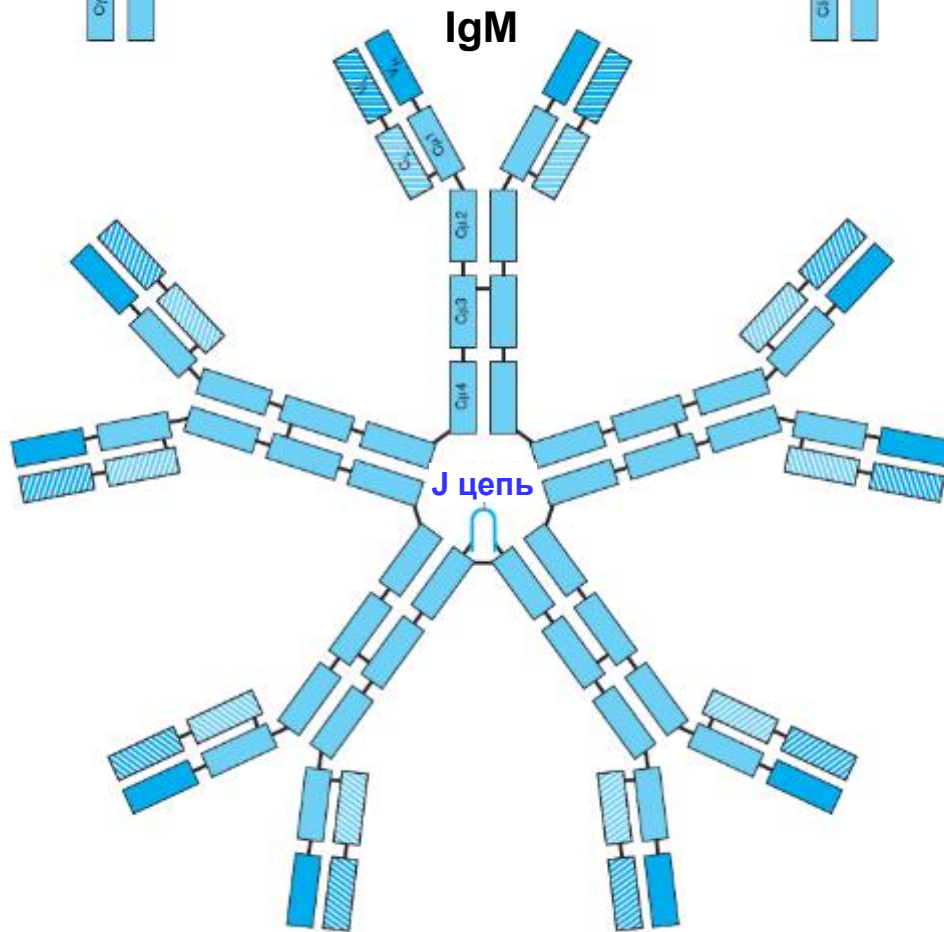
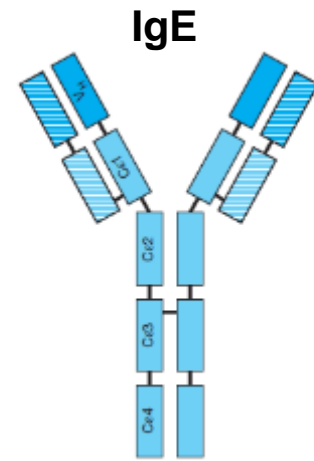
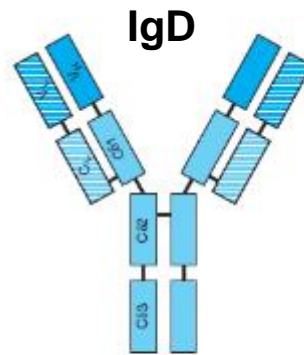
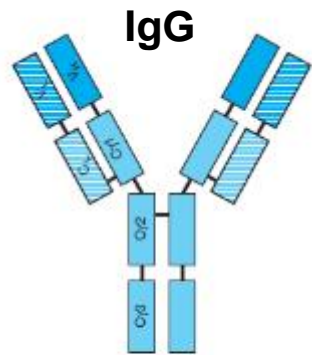
Каждая полипептидная цепь окрашена своим цветом

C = constant
V = variable
H = heavy
L = light

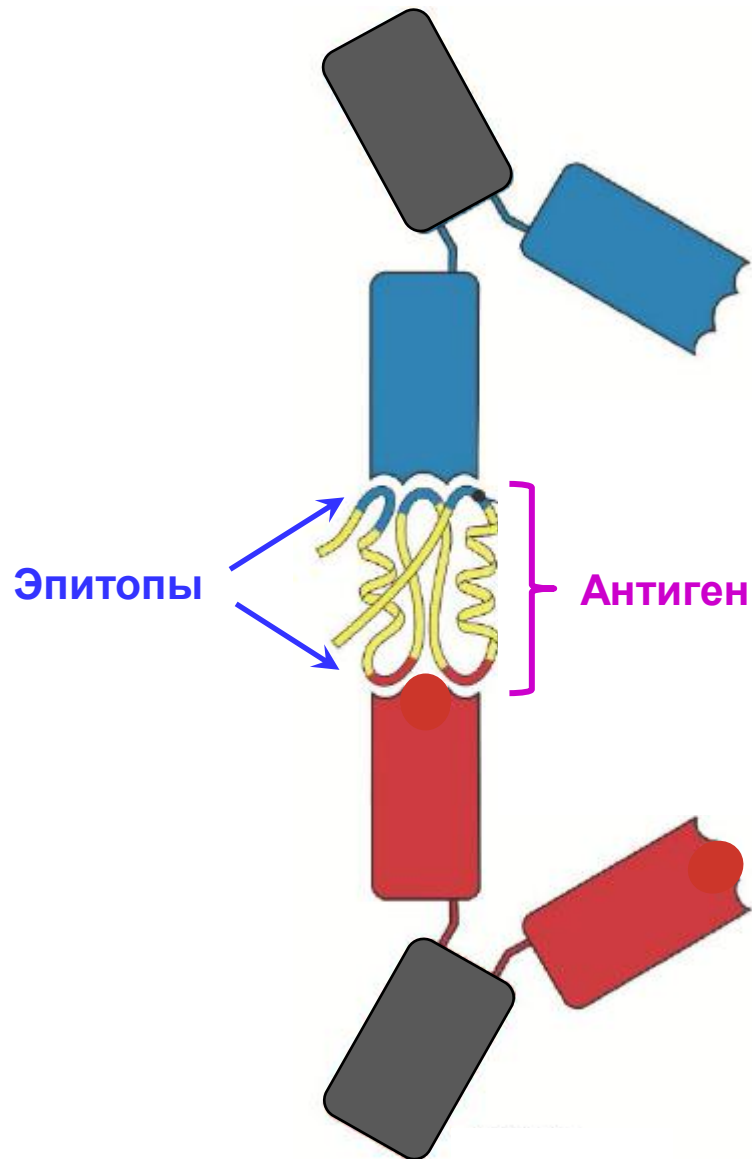
Два идентичных антиген-связывающих центра

PDB code: 1IGT

КЛАССЫ АНТИТЕЛ



РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНОВ АНТИТЕЛАМИ



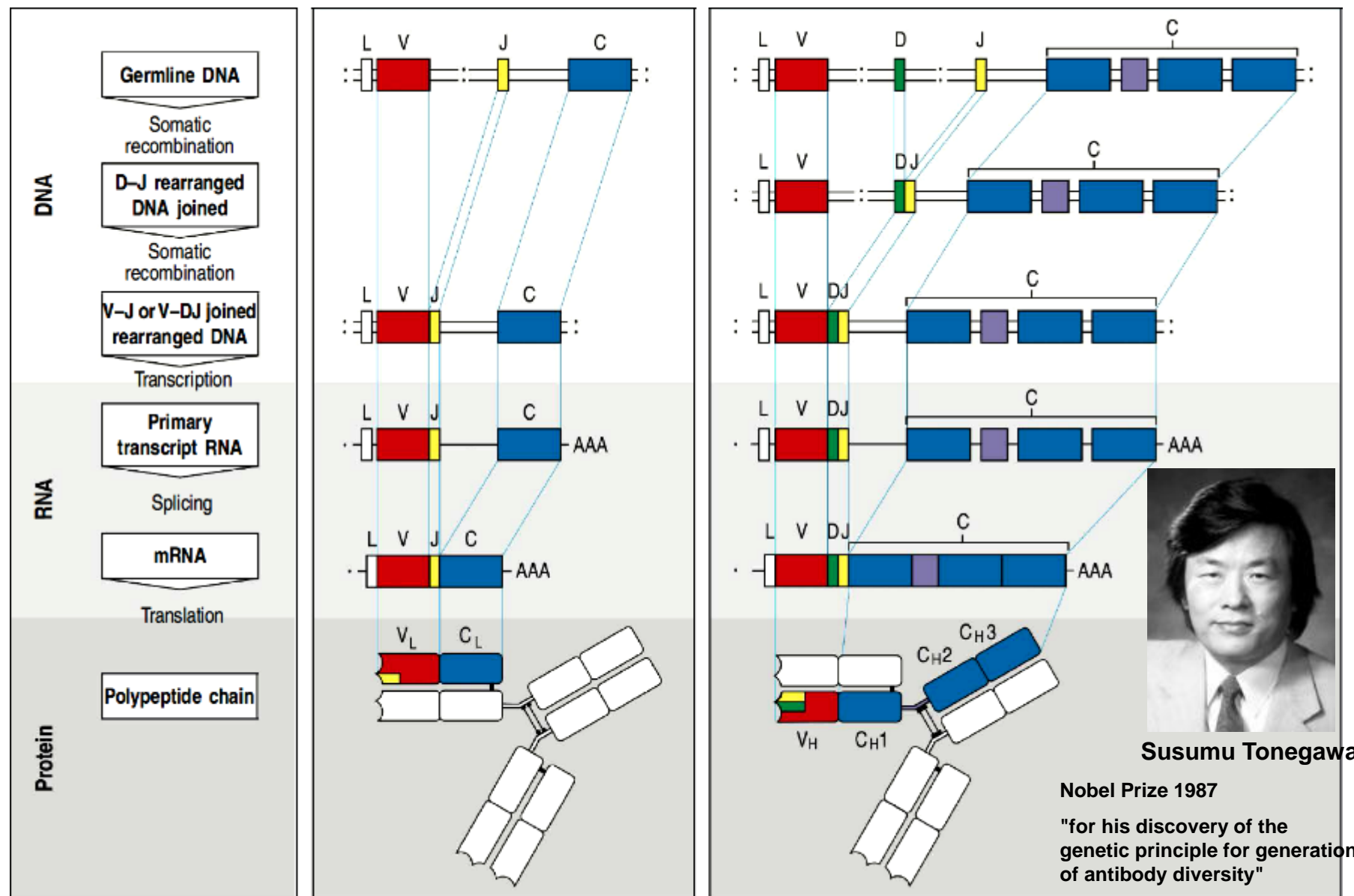
- **АНТИГЕН (antibody generator)** - вещество, способное вызывать образование антител

- **ЭПИТОП** - участок антигена, непосредственно контактирующий с антителом. В случае антигенов белковой природы, В-клеточные эпитопы часто бывают конформационными, т.е. состоят из несмежных участков полипептидной цепи и разрушаются при денатурации белка.

ПЕРЕСТРОЙКА ГЕНОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА И МЫШИ

Легкая цепь

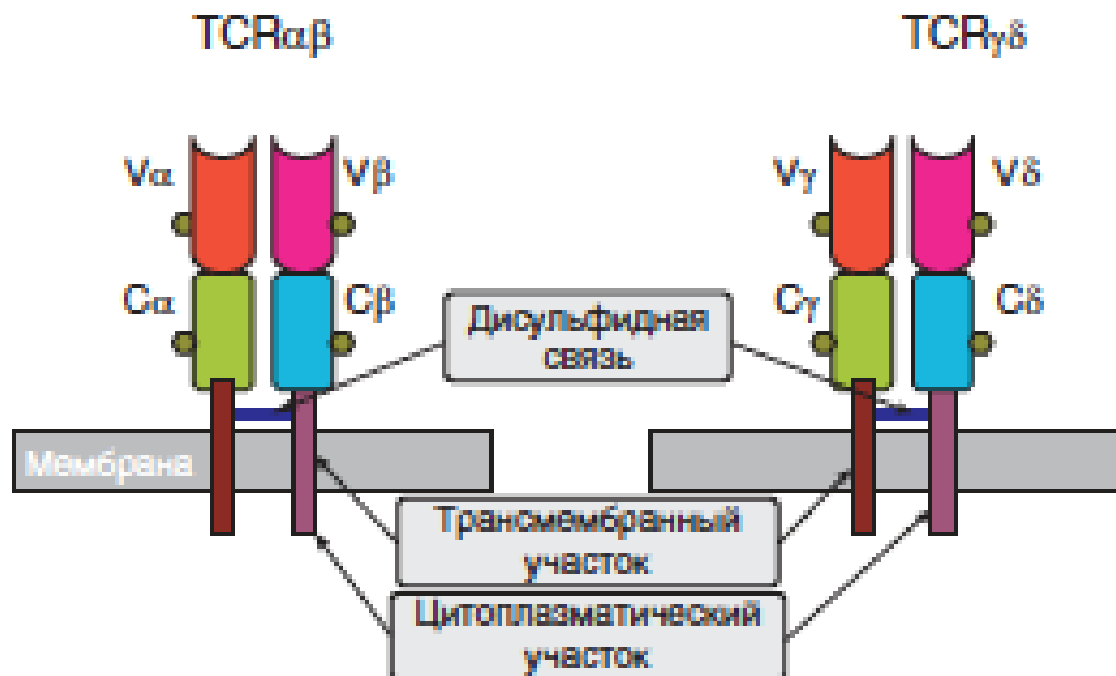
Тяжелая цепь



Susumu Tonegawa

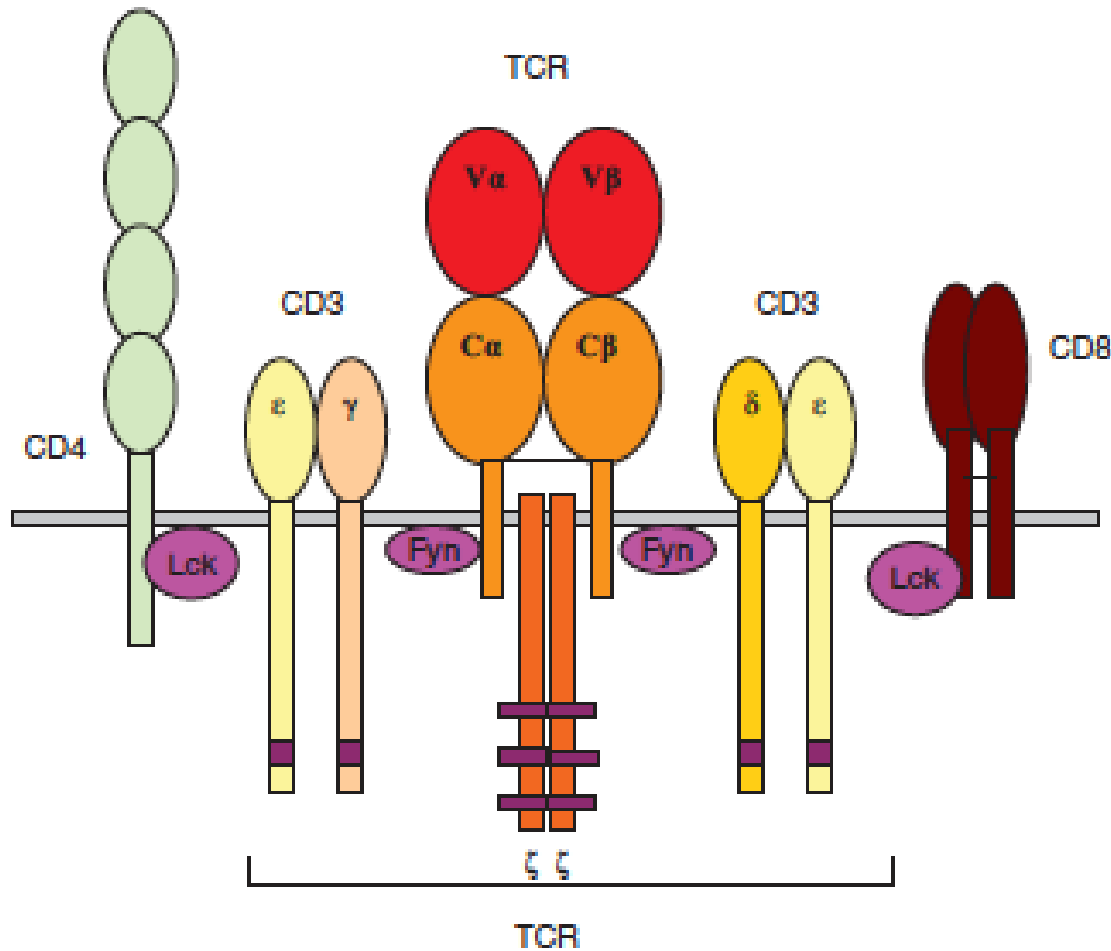
Nobel Prize 1987
 "for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"

СТРОЕНИЕ АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИХ ДИМЕРОВ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ



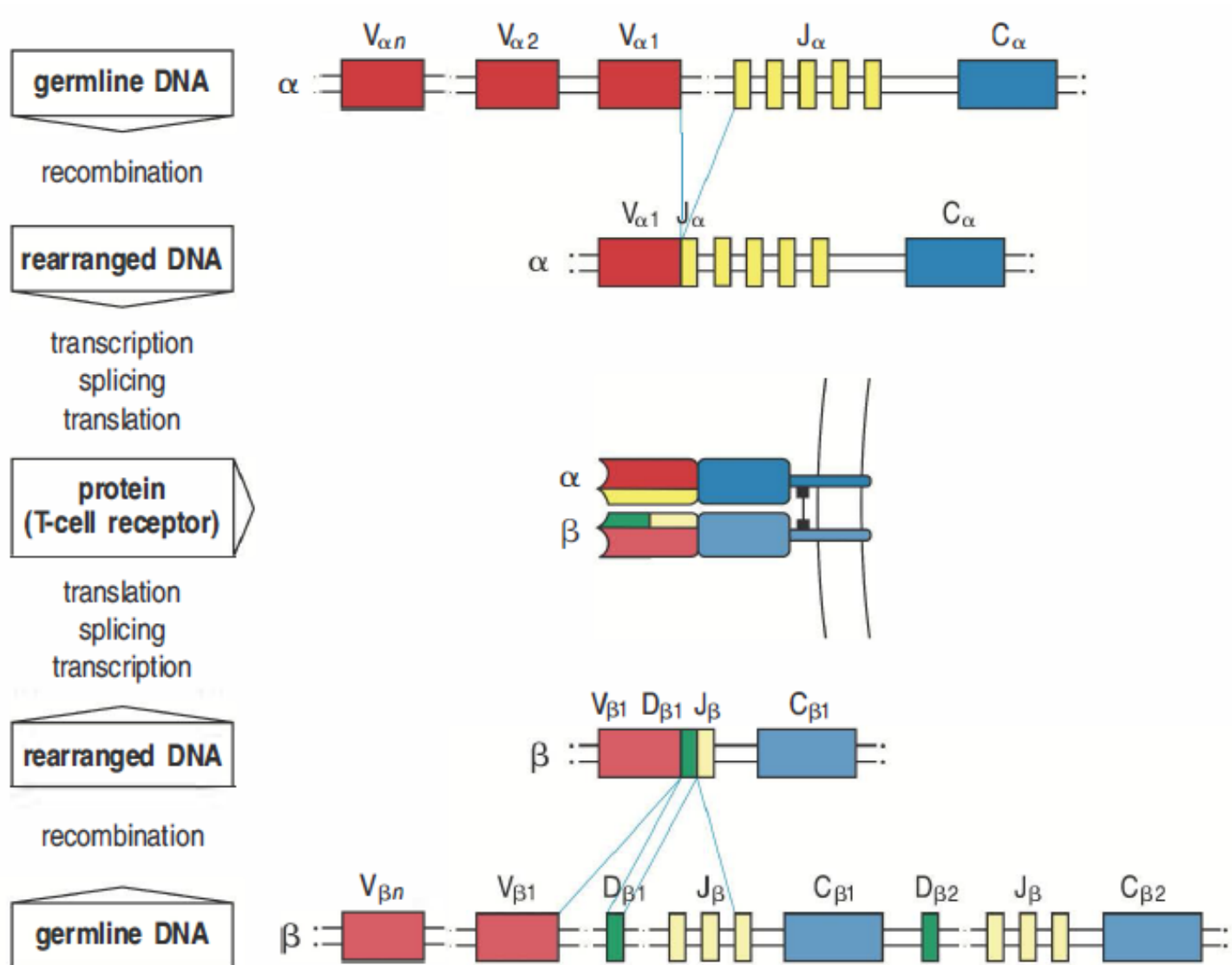
Цепь	α -цепь	β -цепь		γ -цепь	δ -цепь
Мол. масса, кДа	40–60	40–50		40–60	40–50

СХЕМА Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА И СВЯЗАННЫХ С НИМ МОЛЕКУЛ



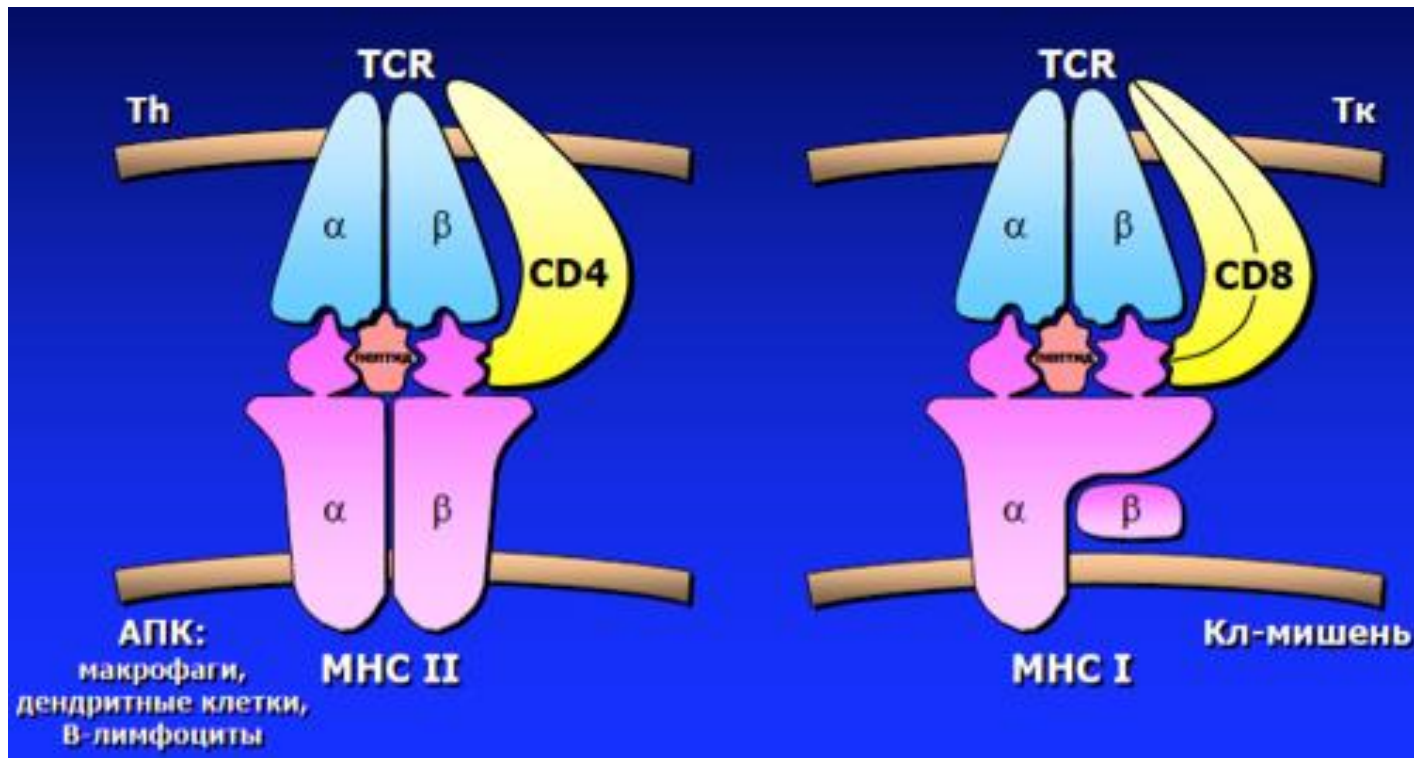
- В рецепторный комплекс Т-лимфоцитов входят:
 - антигенраспознающий димер, (в данном случае — $\alpha\beta$);
 - трансмембранные полипептидные цепи, образующие комплекс CD3,
 - ζ -димер и связанные с рецептором внутриклеточные тирозинкиназы (киназы окрашены фиолетовым).
- Фиолетовые полосы в цитоплазматической части цепи — ITAM

СХЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ГЕНОВ α И β Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА



РАСПОЗНАВАНИЕ КОМПЛЕКСА АНТИГЕННОГО ПЕПТИДА С МОЛЕКУЛАМИ МНС I и II КЛАССА РЕЦЕПТОРОМ И КОРЕЦЕПТОРОМ Т-ЛИМФОЦИТА

- Особенность рецепторов адаптивного иммунитета: рецепторы Т-клеток распознают «чужое в контексте своего»



Открытие МНС. Нобелевская премия 1980 г.



Жан Доссе

Открыл первый антиген
гистосовместимости
человека (HLA)



Джордж Снелл

Открыл антигены
гистосовместимости у
мышы (комплекс H-2)

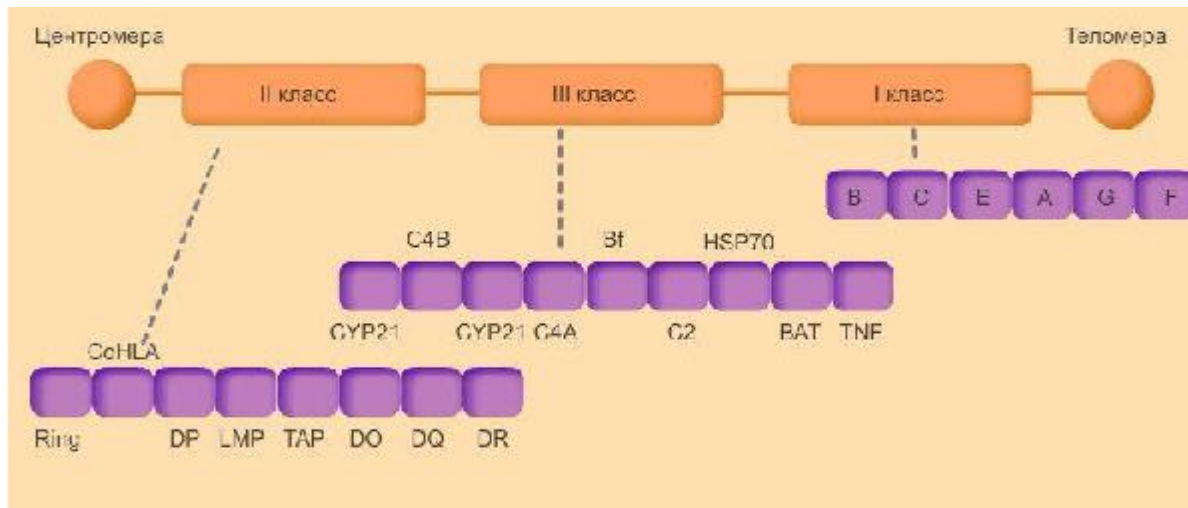


Барух Бенацераф

Открыл гены иммунного
ответа (I γ -гены)

- Комплекс HLA локализован в коротком плече хромосомы 6 человека
- Локус HLA значителен по размеру и составляет примерно 4×10^6 пар нуклеотидов, что соизмеримо с целым геномом бактерии *Escherihia Coli*

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ЛОКУСОВ HLA



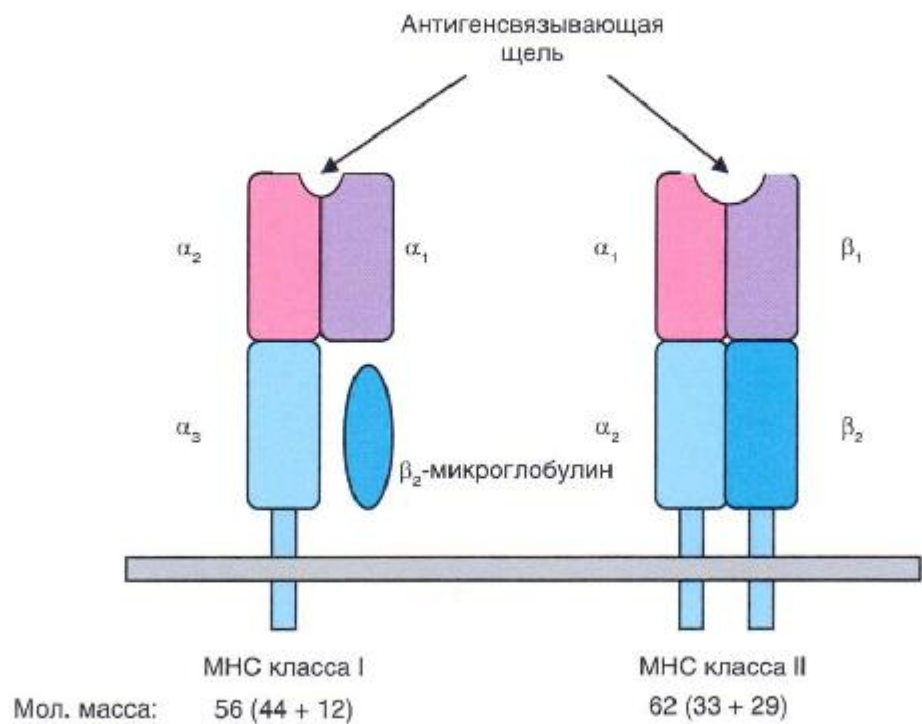
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA

	Генетический локус	Количество вариантов
Класс I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
	HLA-E	9
	HLA-F	21
	HLA-G	23
Класс II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125
	DOA	12
	DOB	9
	DMA	4
	DMB	7
	TAP1	6
	TAP2	4
	Общее количество	2488

АССОЦИАЦИЯ С НЕКОТОРЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Болезнь	Связанный аллель	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B27	90
Синдром Гудпасчура	DR2	16
Чувствительность к глютену	DR3	12
Наследственный гемохроматоз	A3	93
	B14	23
	A3/B14	90
Сахарный диабет типа 1	DR4/DR3	20
Рассеянный склероз	DR2	5
Злокачественная миастения	DR3	10
Болезнь Рейтера	B27	37
Ревматоидный артрит	DR4	10
Системная красная волчанка	DR3	5

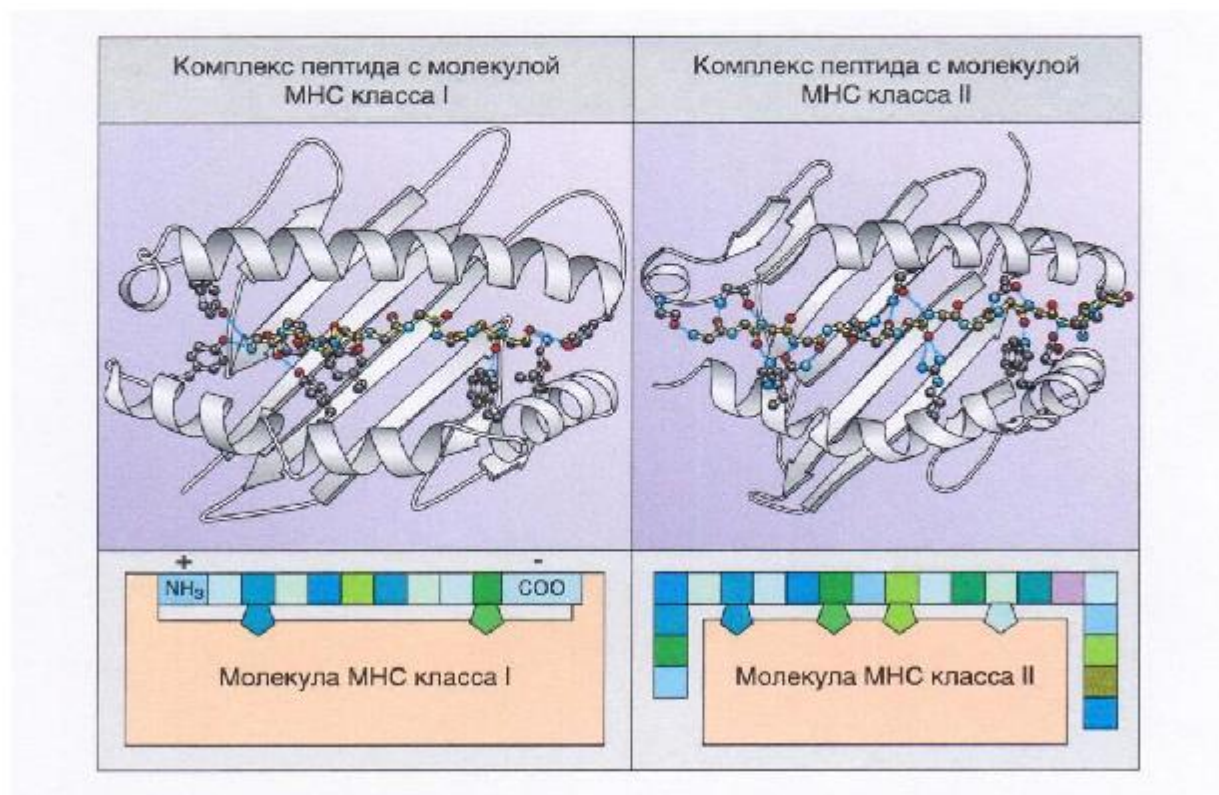
СХЕМА СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ НЛА



АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ БОРОЗДА МОЛЕКУЛ HLA I и HLA II

- Имеет дно и стенки.
- Дно — плоский участок, выстланный β -слоистой (N-концевой) частью доменов полипептидной цепи.
- Стенки сформированы C-концевыми α -спирализированными участками доменов.
- В молекулах HLA-I вся эта структура образована непрерывной полипептидной цепью $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -доменов единой α -цепи
- В молекулах HLA-II пептидсвязывающая полость образована доменами двух разных цепей ($\alpha 1$ - и $\beta 1$ -доменами соответствующих цепей), примыкающих друг к другу в области β -структурированного дна желобка.

АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ БОРОЗДА МОЛЕКУЛ HLA I и HLA II



АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ БОРОЗДА МОЛЕКУЛ HLA I и HLA II КЛАССОВ

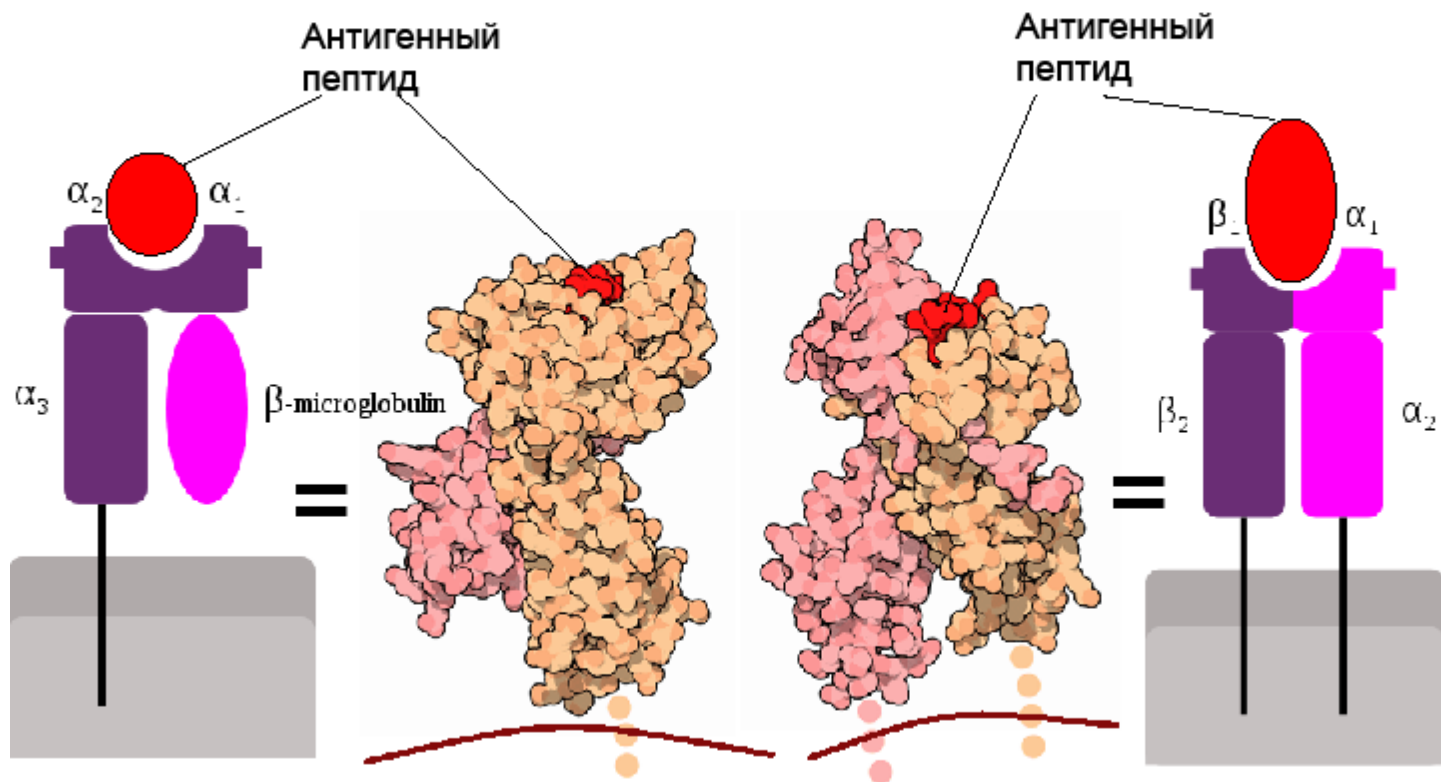
HLA I класса

- Образована доменами α_1 и α_2
- Закрытая («вмятина»)
- Вмещает пептид размером 8-10 а.о.
- Встраиваемый пептид имеет **эндогенное** происхождение
- Число «якорных» остатков - 2

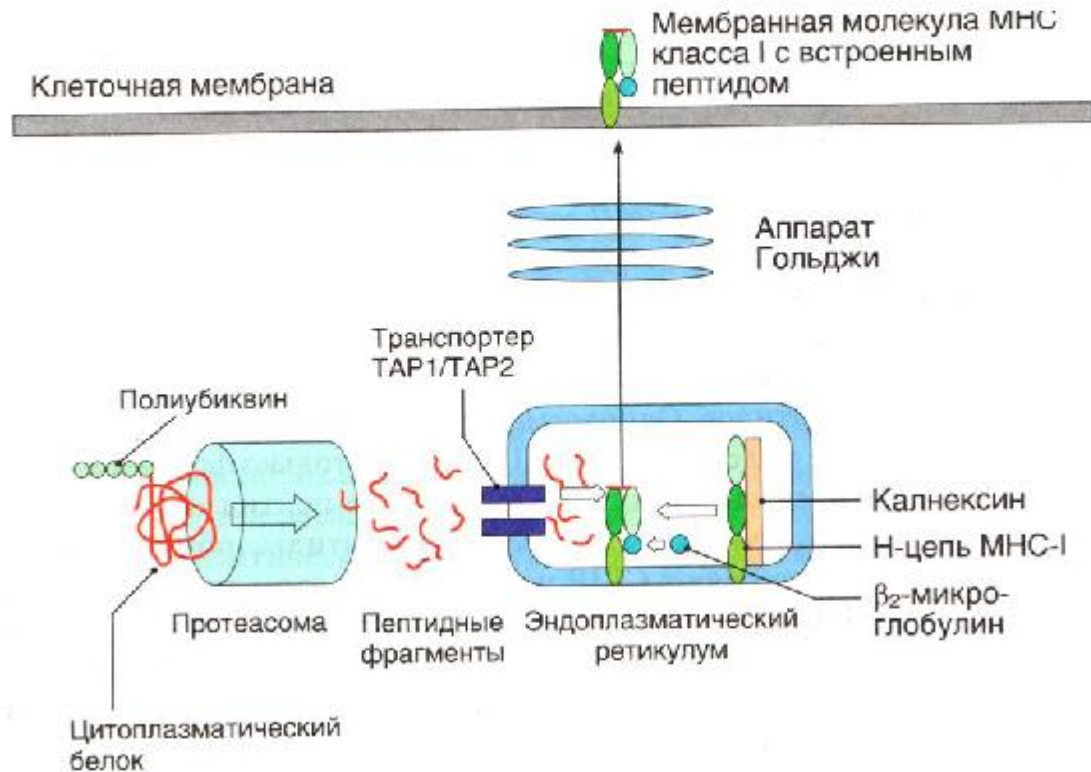
HLA II класса

- Образована доменами α_1 и β_1
- Открытая («канавка»)
- Вмещает пептид размером 12-25 а.о.
- Встраиваемый пептид имеет **экзогенное** происхождение
- Число «якорных» остатков до 4

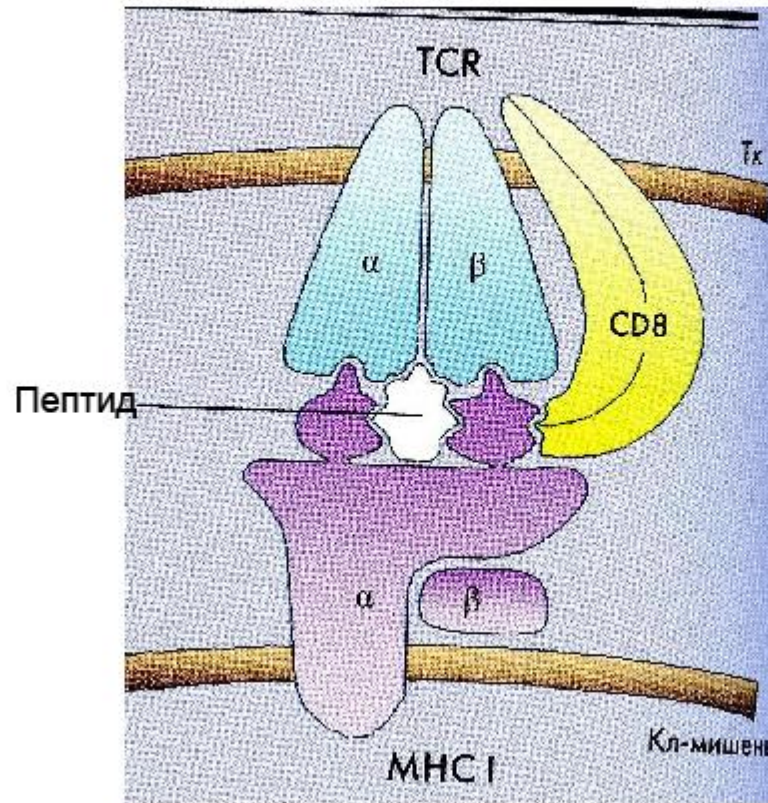
АНТИГЕННЫЙ ПЕПТИД НА МОЛЕКУЛАХ НЛА



ПРОЦЕССИНГ АГ ДЛЯ НСА I



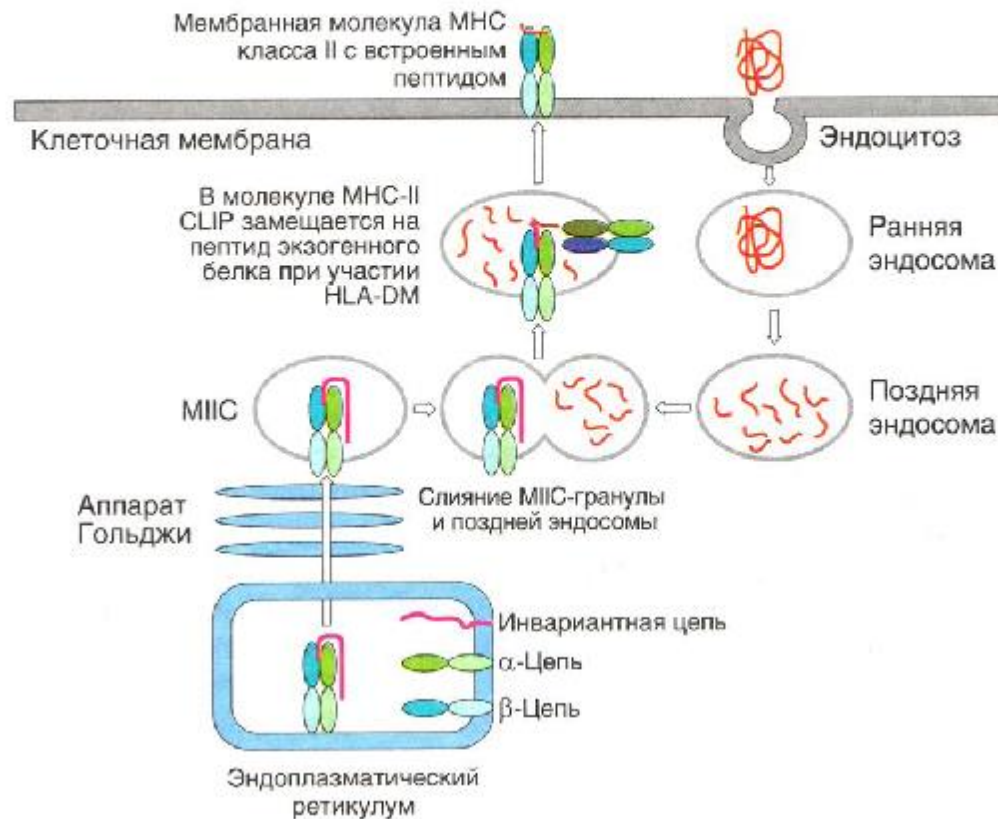
ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА МОЛЕКУЛОЙ МНС I



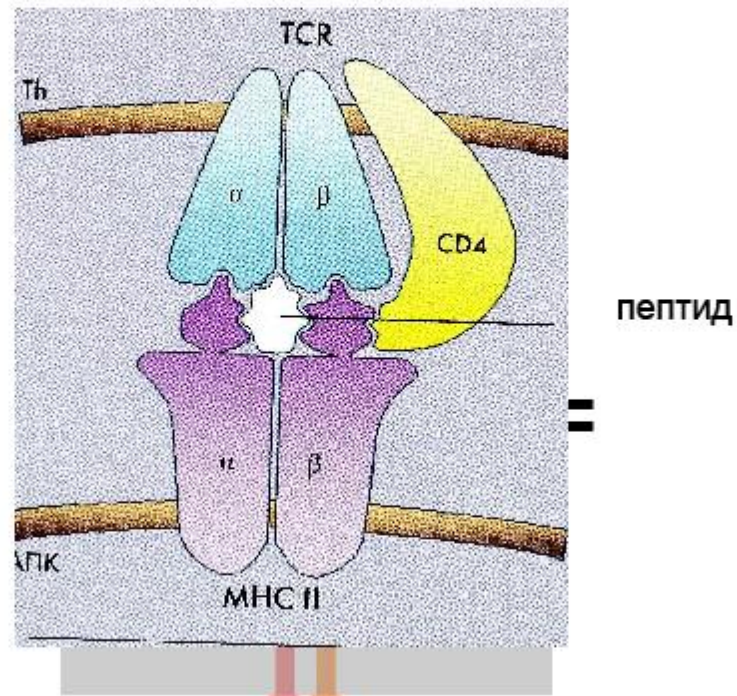
Tk – T-киллер

TCR – T-клеточный рецептор

ПРОЦЕССИНГ АГ ДЛЯ HLA II



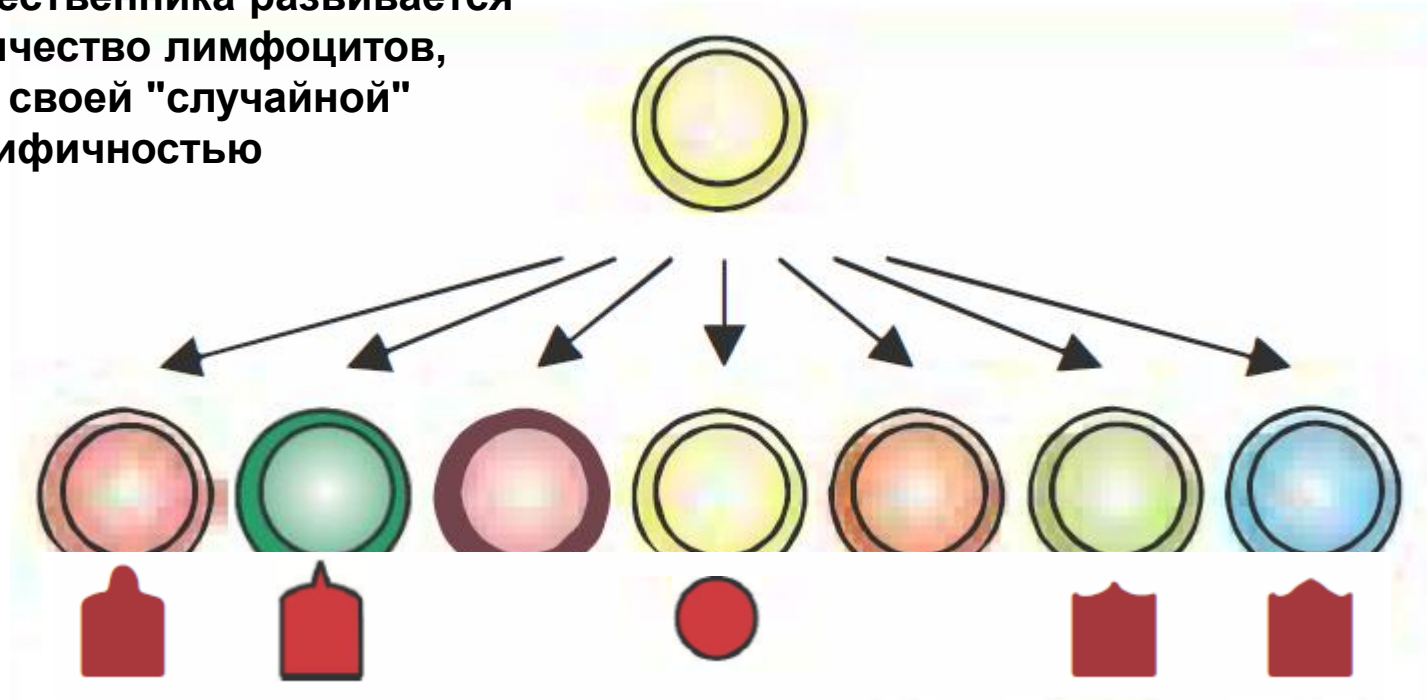
ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА МОЛЕКУЛОЙ МНС II



Th – T-хелпер, АПК – антигенпрезентирующая клетка, TCR – T-клеточный рецептор

КЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Из клетки-предшественника развивается большое количество лимфоцитов, каждый - со своей "случайной" специфичностью



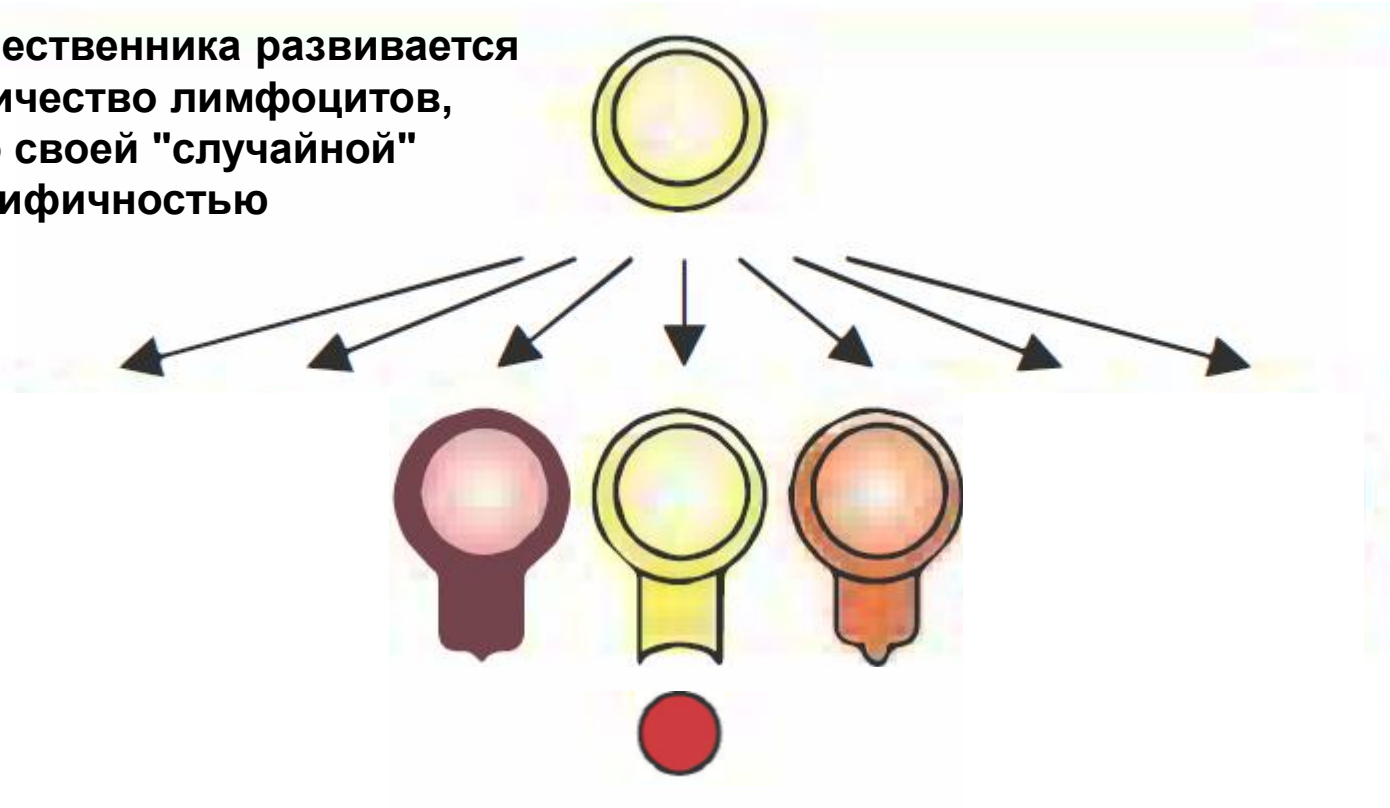
Схематическое изображение клетки (характерный размер - 10 мкм)

Схематическое изображение пары лиганд-рецептор (характерный размер - 20 нм)

КЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Из клетки-предшественника развивается
большое количество лимфоцитов,
каждый - со своей "случайной"
специфичностью

Аутореактивные
лимфоциты
удаляются в
процессе
клональной
селекции

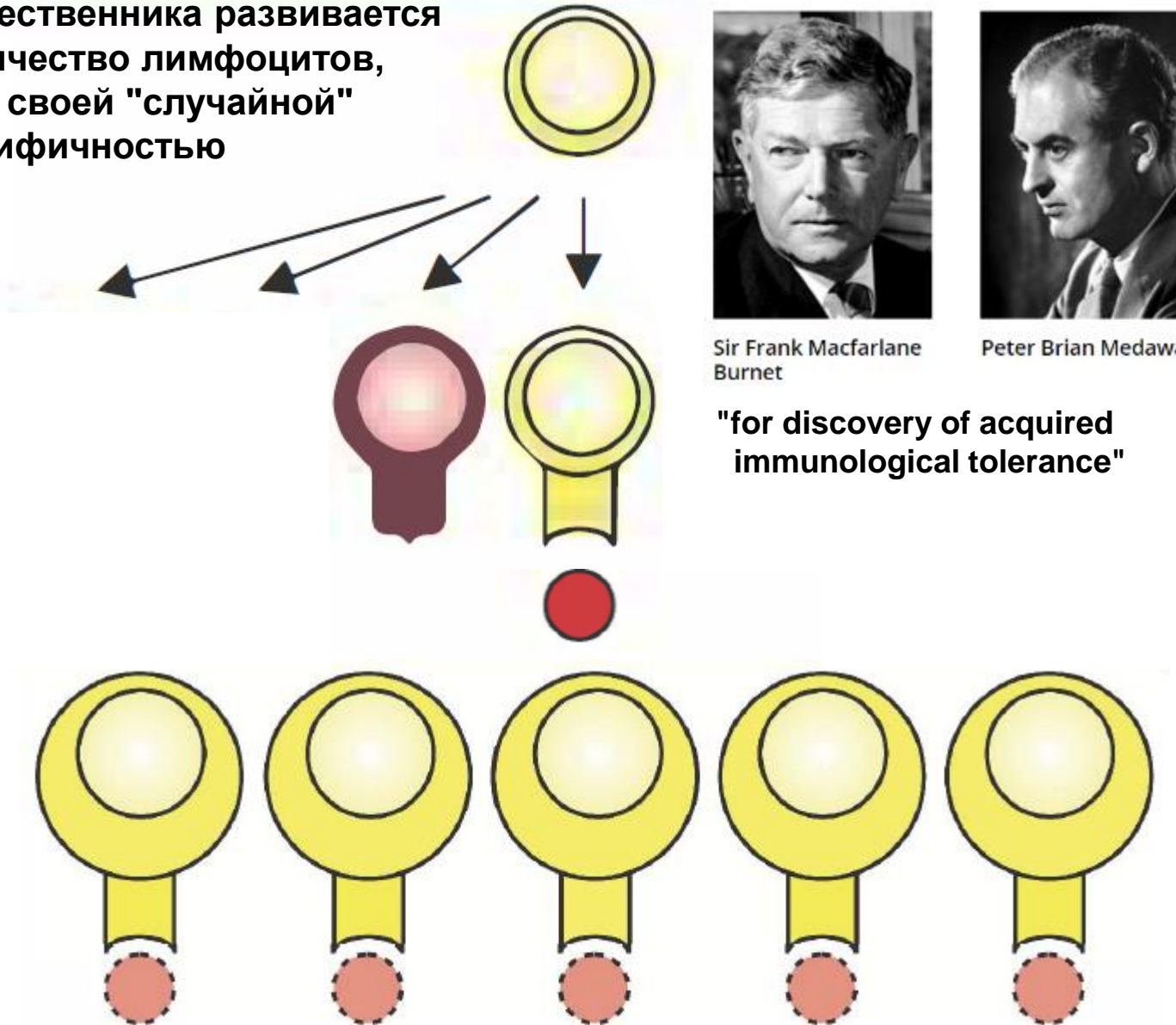


КЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Из клетки-предшественника развивается большое количество лимфоцитов, каждый - со своей "случайной" специфичностью

Аутореактивные лимфоциты удаляются в процессе клональной селекции

Лимфоциты, специфичные к чужеродным антигенам, активируются, пролиферируют и дифференцируются



The Nobel Prize in
Physiology or Medicine
1960



Sir Frank Macfarlane
Burnet



Peter Brian Medawar

"for discovery of acquired
immunological tolerance"

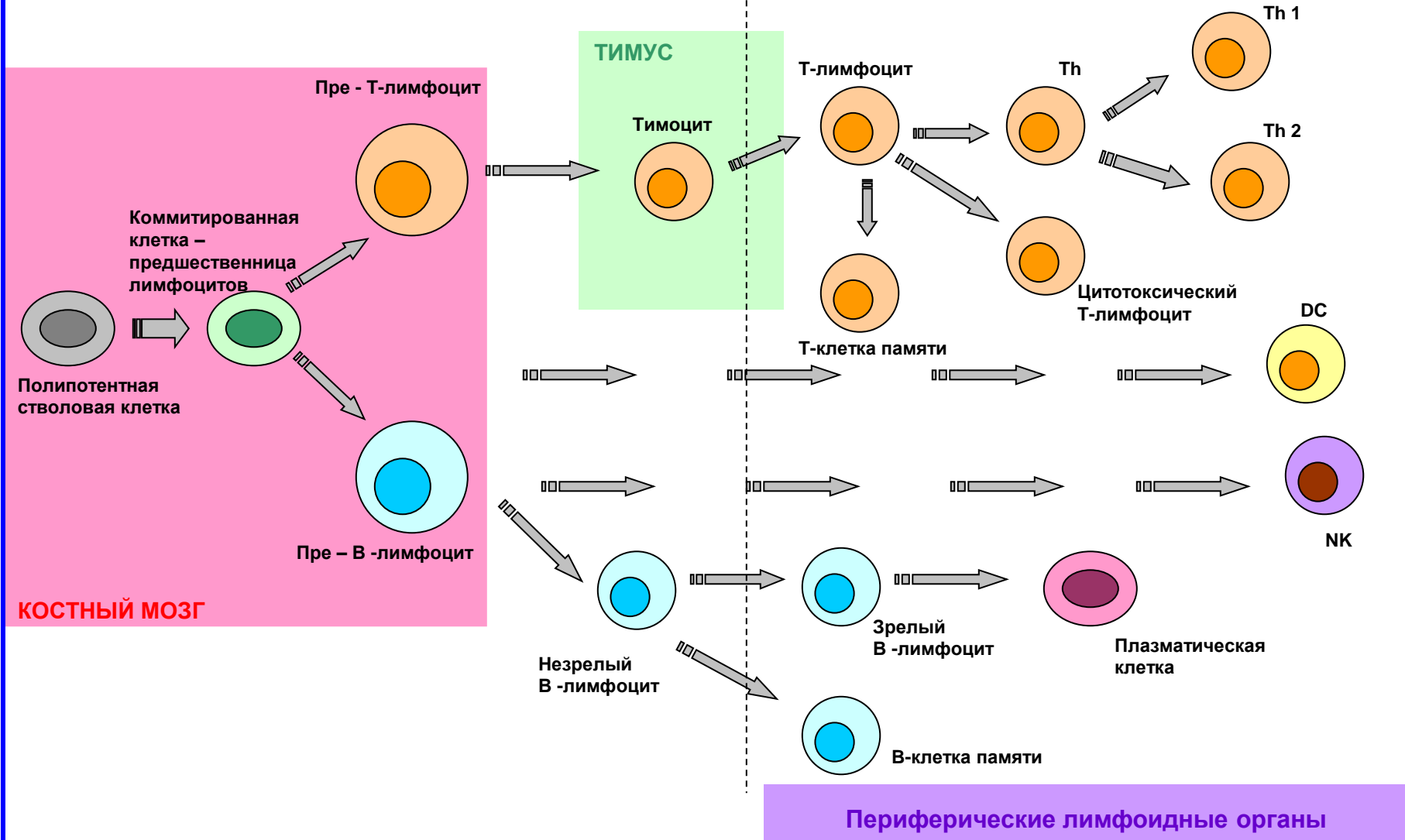
Созревание и дифференцировка различных лимфоцитов из полипотентной клетки-предшественницы костного мозга.

ЛИМФОПОЭЗ

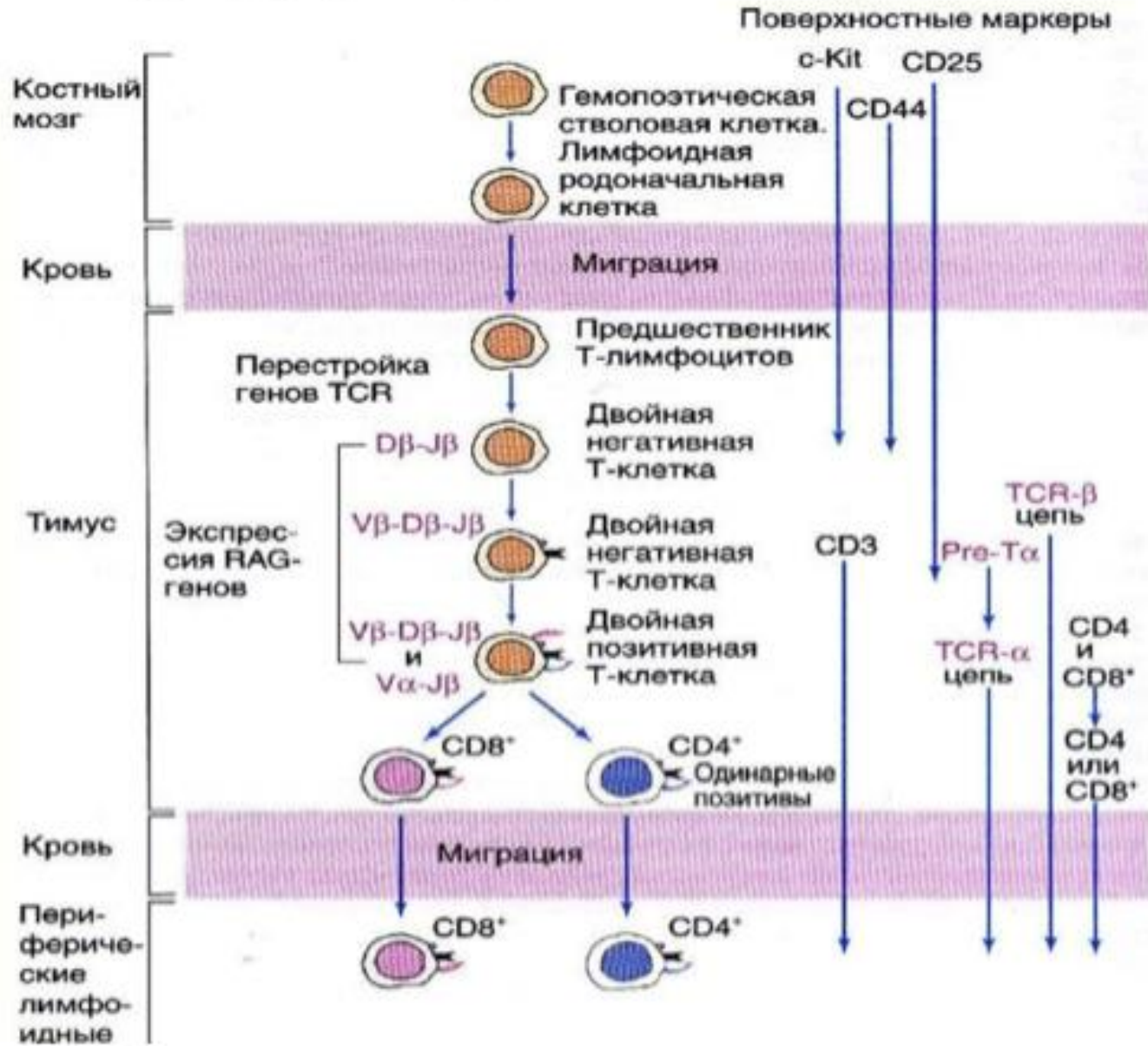
Антигеннезависимая дифференцировка лимфоцитов

ИММУНОГЕНЭЗ

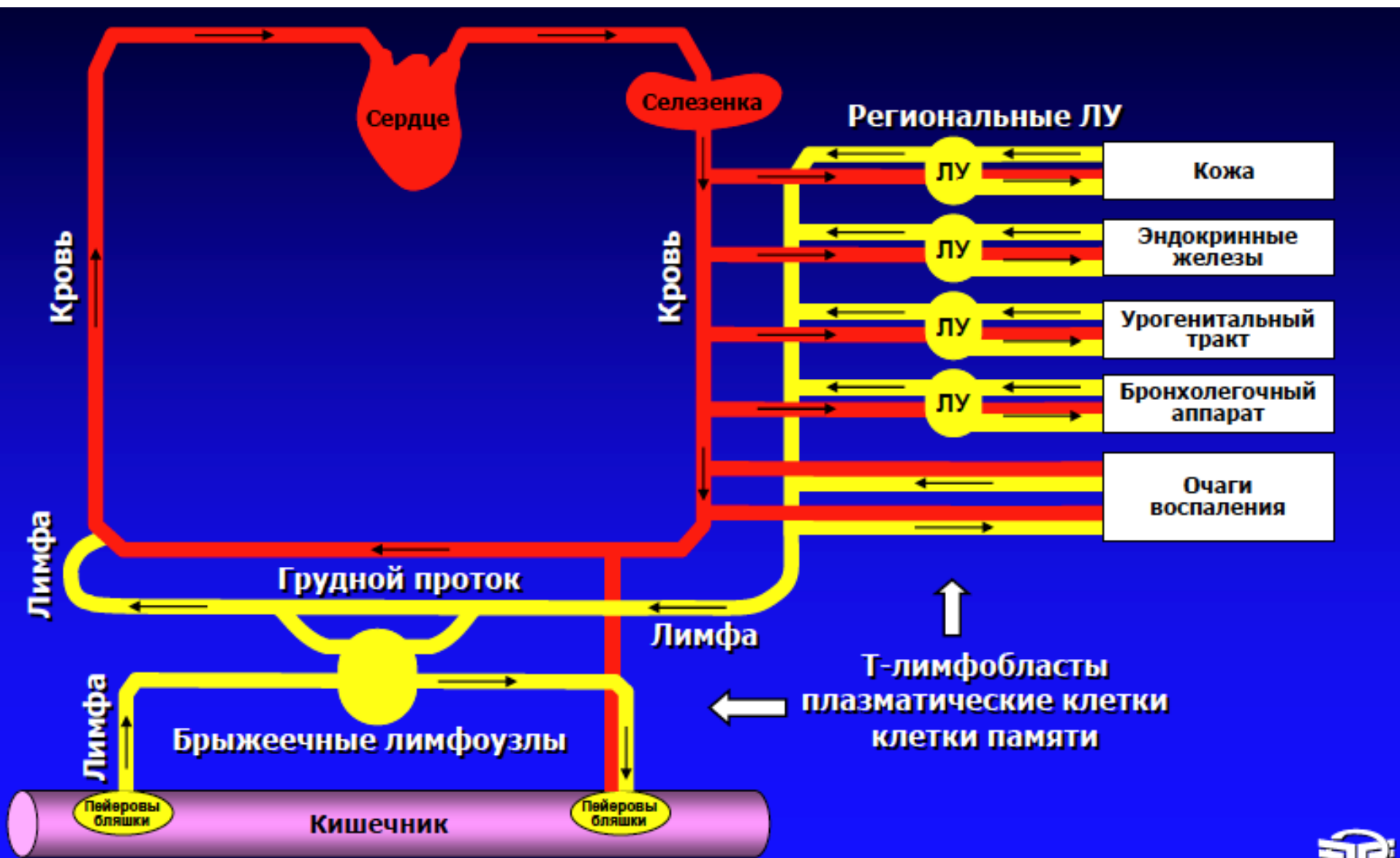
Антигензависимая дифференцировка лимфоцитов



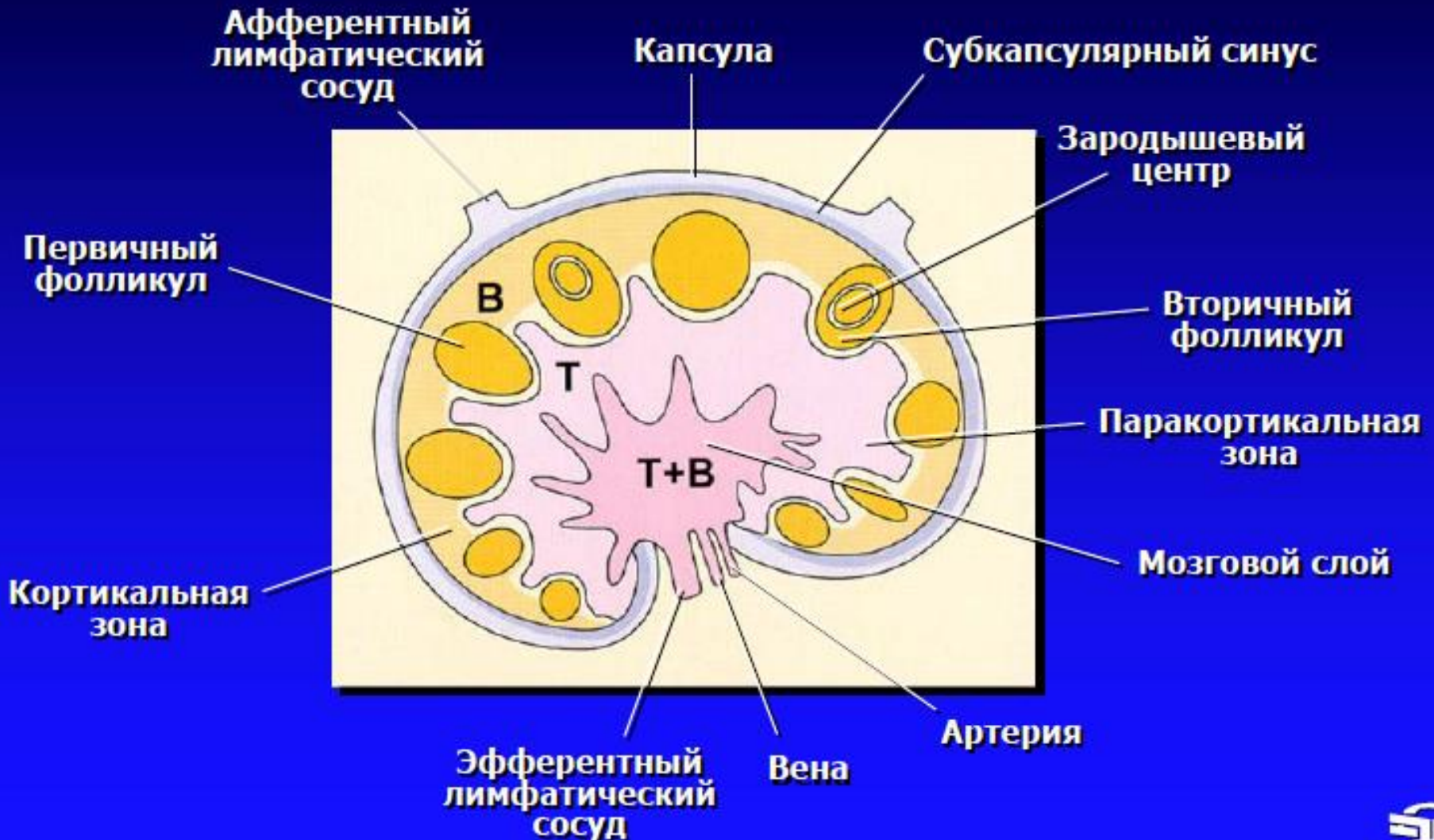
ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ЛИМФОЦИТОВ



ПУТИ РЕЦИРКУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

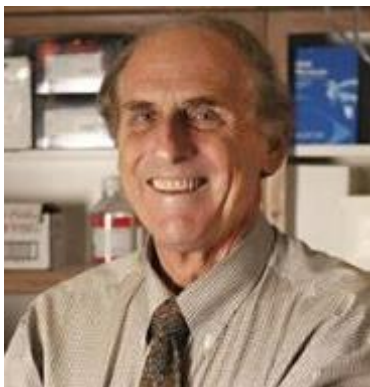
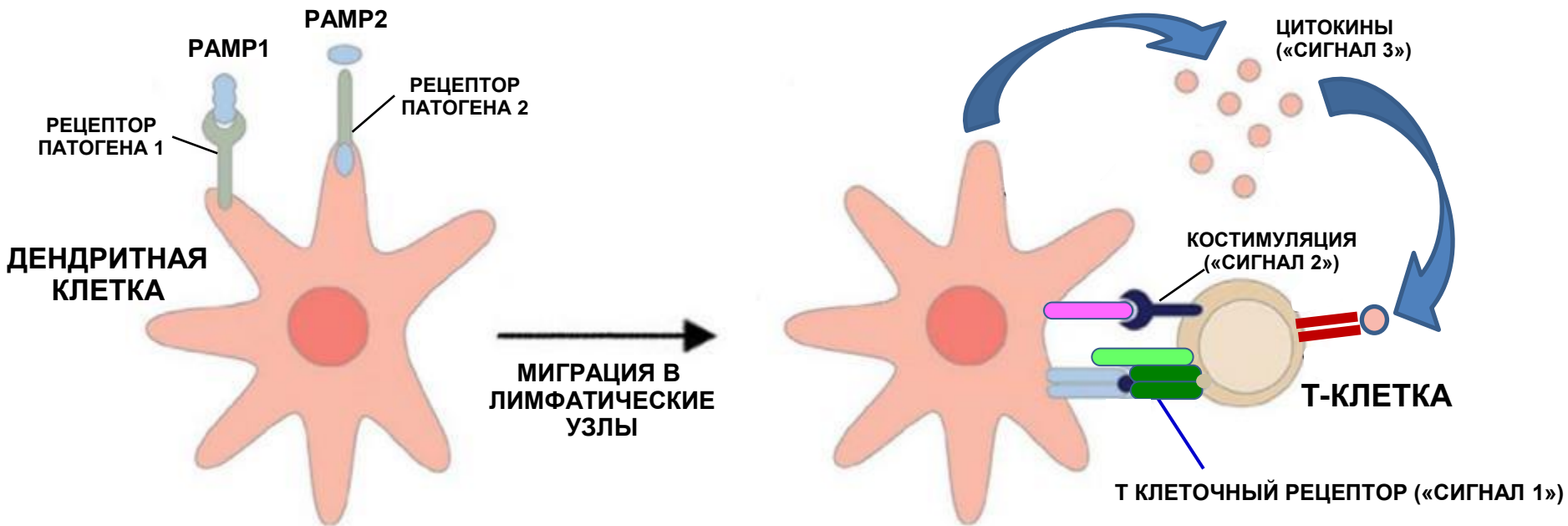


РАСПРЕДЕЛЕНИЕ Т- и В-ЛИМФОЦИТОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ



КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО, СВЯЗЫВАЮЩЕЕ ВРОЖДЕННЫЙ ОТВЕТ НА ПАТОГЕН С АДАПТИВНЫМ: ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА

Дендритная клетка приносит сигнал с периферии в лимфатический узел



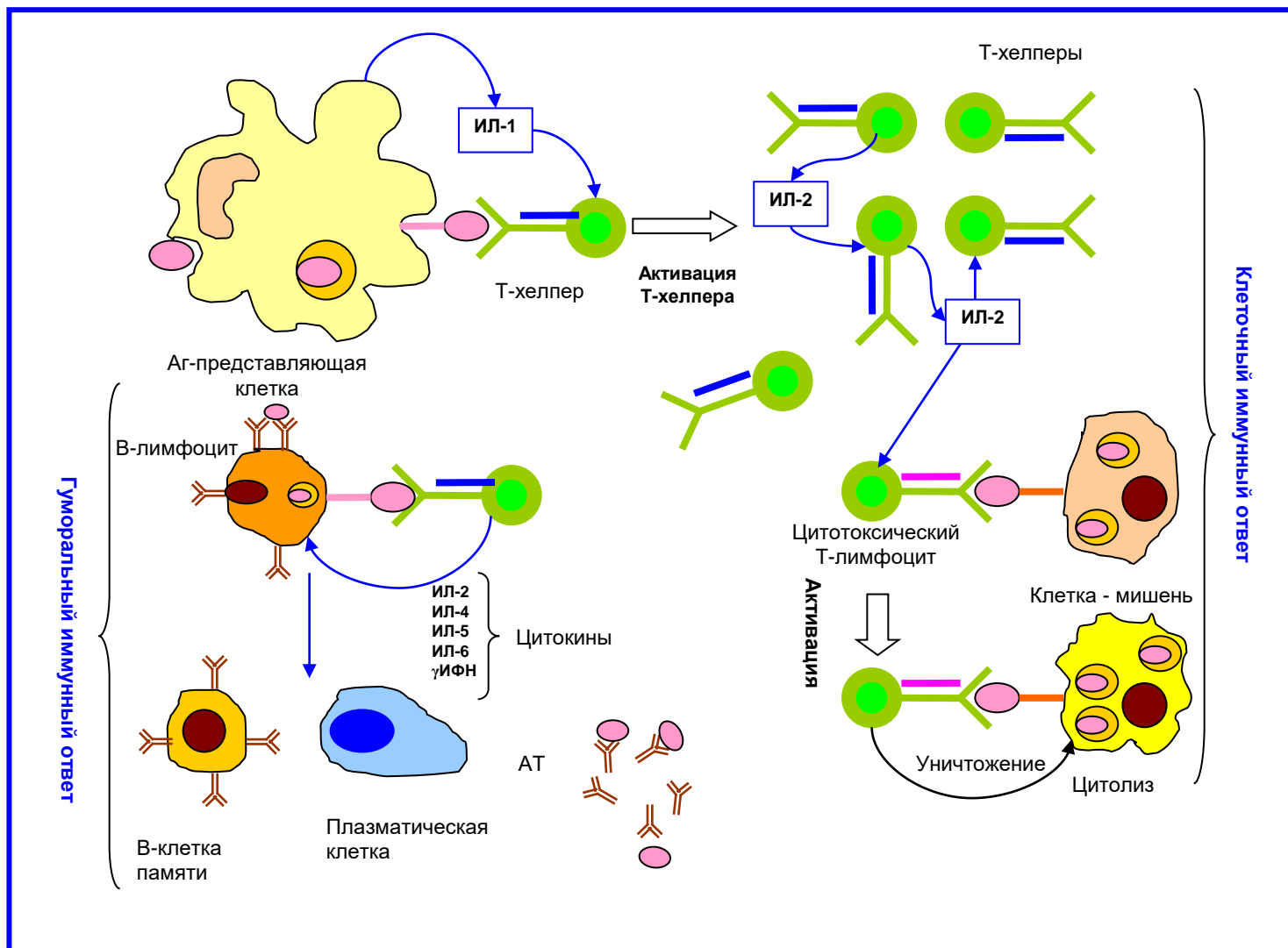
Ralph M. Steinman

(1943—2011)

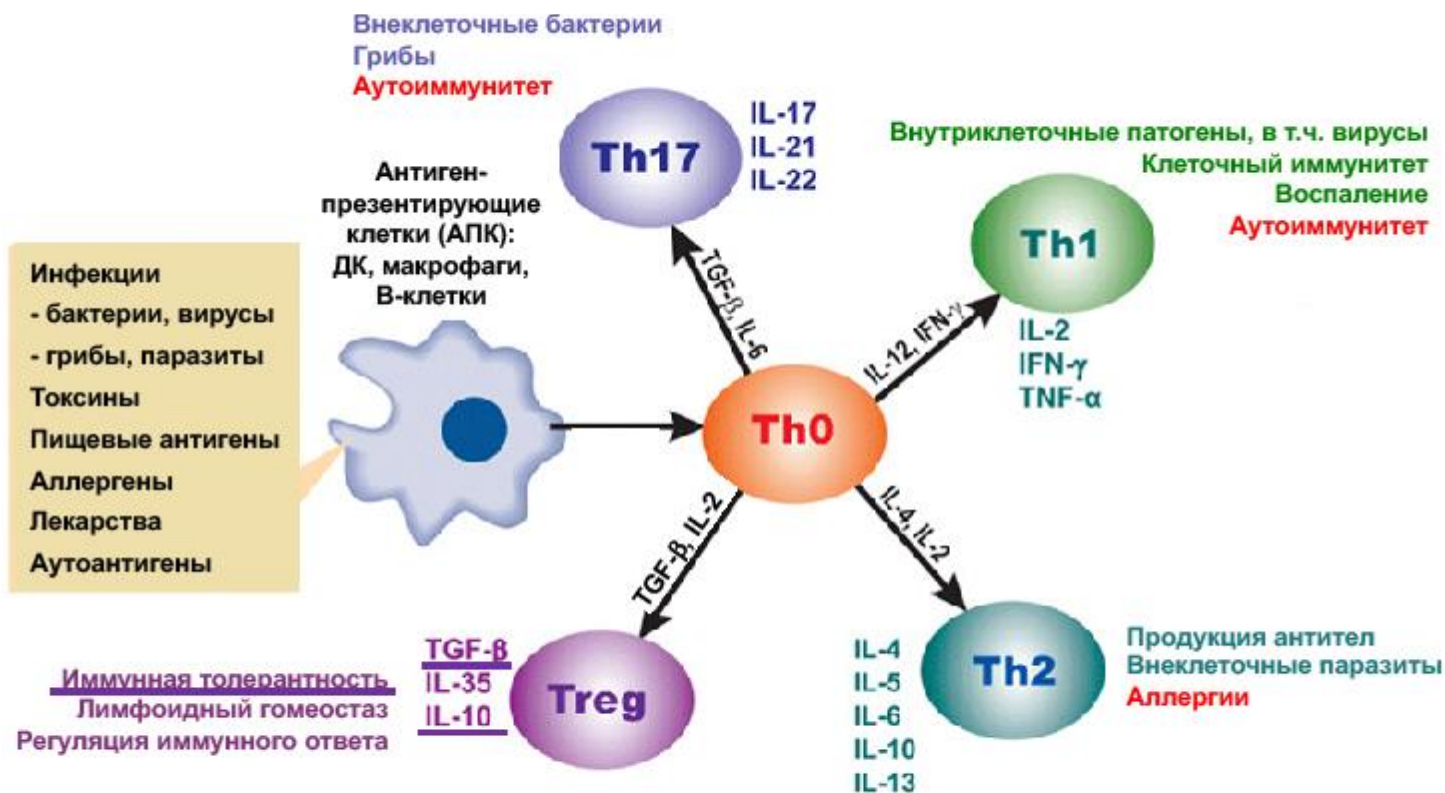
2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine

"for his discovery of the dendritic cell
and its role in adaptive immunity"

Межклеточная кооперация иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА CD4+ T-ХЕЛПЕРОВ



Цветным текстом обозначены основные защитные и патологические функции каждой субпопуляции Т-хелперов, и цитокины, которые они производят. Черным цветом указаны цитокины, необходимые для дифференцировки в соответствующий тип Т-хелперов. Их производят АПК, активированными соответствующими стимулами.

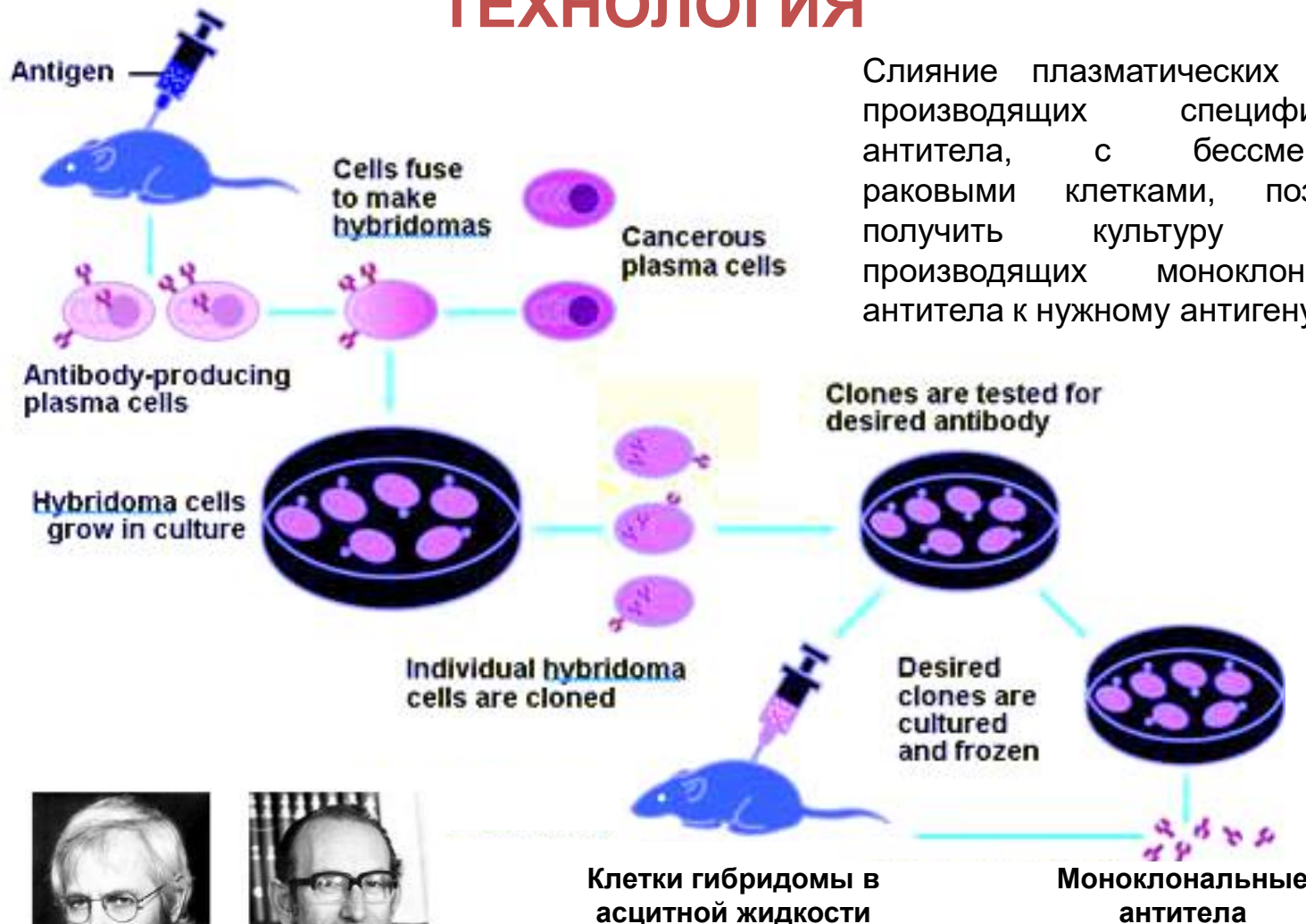
ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИИ

- 1. Защита от инфекционных заболеваний**
- 2. Защита от рака**
- 3. Иммунодефицитные состояния**
- 4. Аутоиммунитет**
- 5. Аллергия**

ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИИ

- 1. Иммунодиагностика**
- 2. Иммунотерапия**
- 3. Иммунопрофилактика**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ: ГИБРИДОМНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ



Слияние плазматических клеток, производящих специфические антитела, с бессмертными раковыми клетками, позволяет получить культуру клеток, производящих моноклональные антитела к нужному антигену



Niels Jerne



Georges Köhler

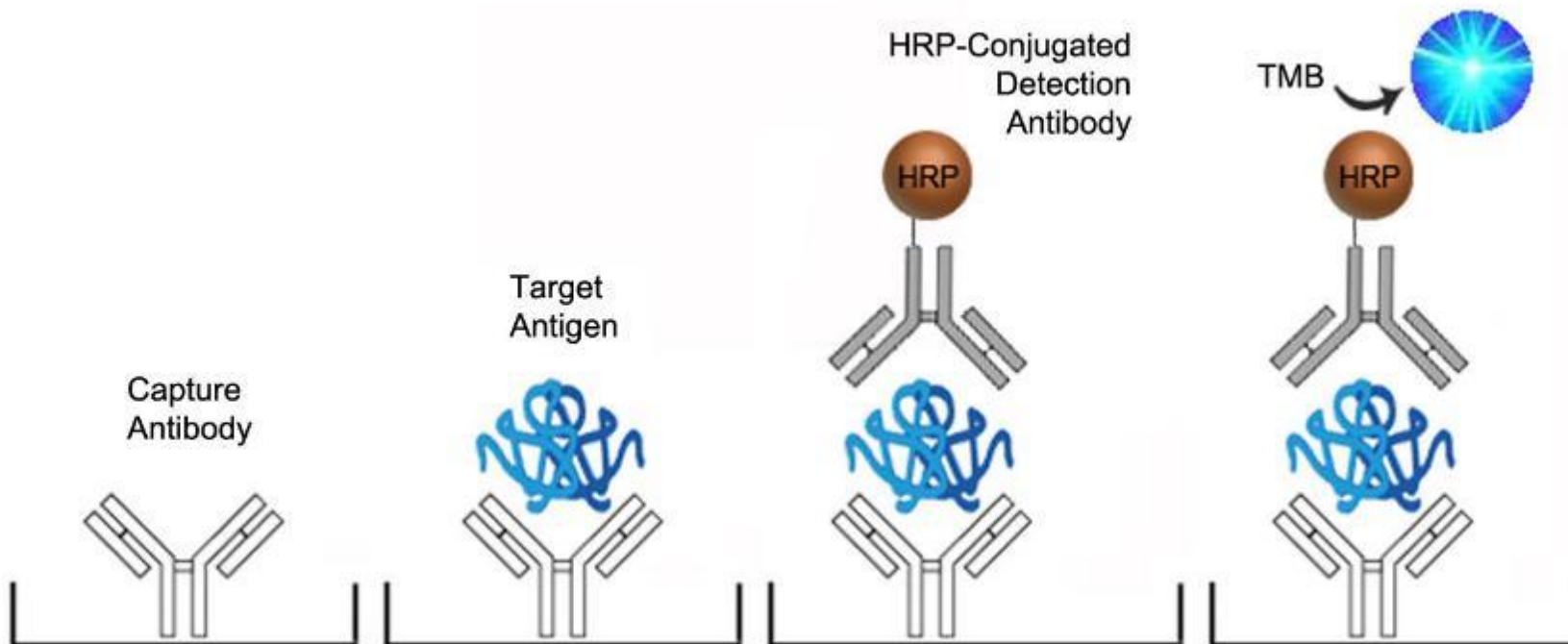


César Milstein

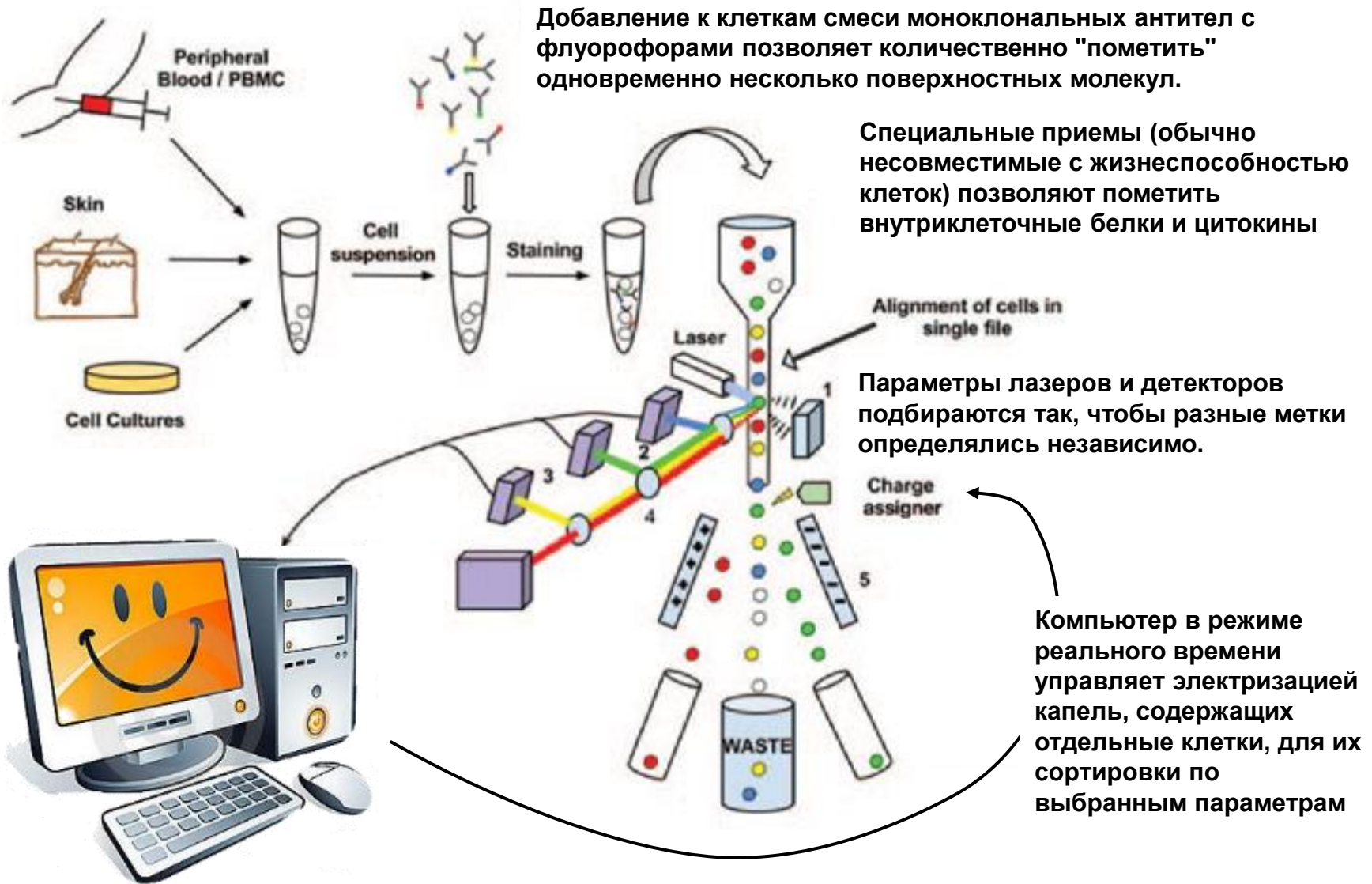
Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

"for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies".

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ (ИФА, ELISA)



ПРОТОЧНАЯ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИЯ И СОРТИРОВКА КЛЕТОК (FACS – fluorescence activated cell sorting)



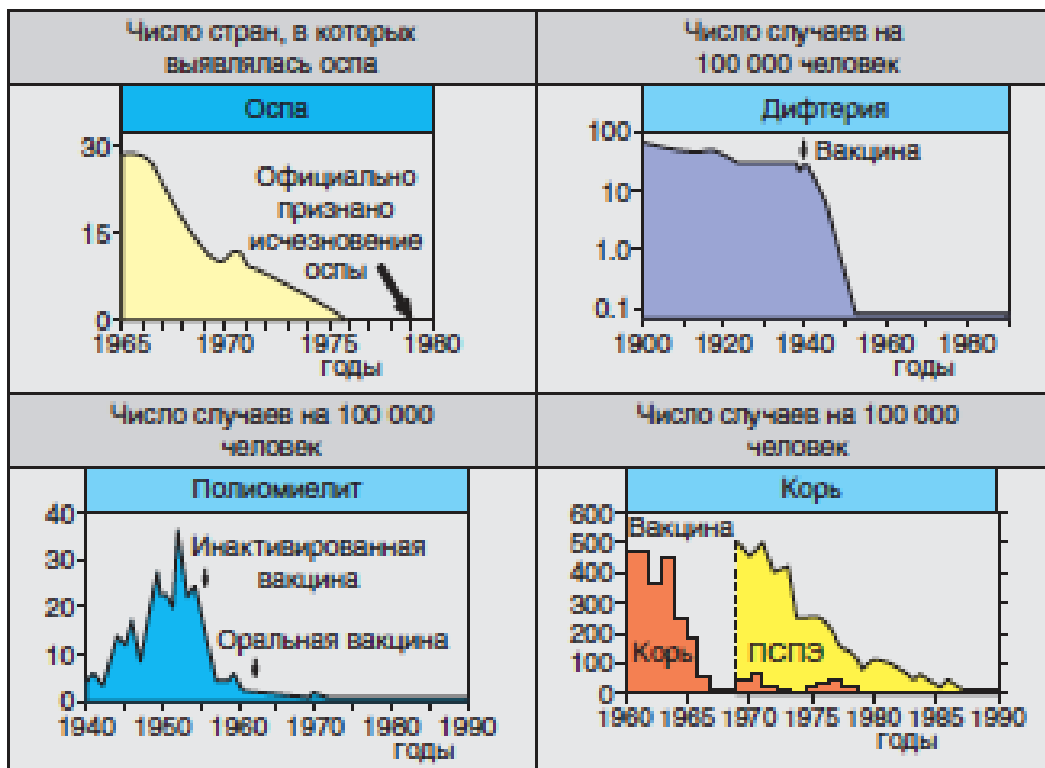
Добавление к клеткам смеси моноклональных антител с флуорофорами позволяет количественно "пометить" одновременно несколько поверхностных молекул.

Специальные приемы (обычно несовместимые с жизнеспособностью клеток) позволяют пометить внутриклеточные белки и цитокины

Параметры лазеров и детекторов подбираются так, чтобы разные метки определялись независимо.

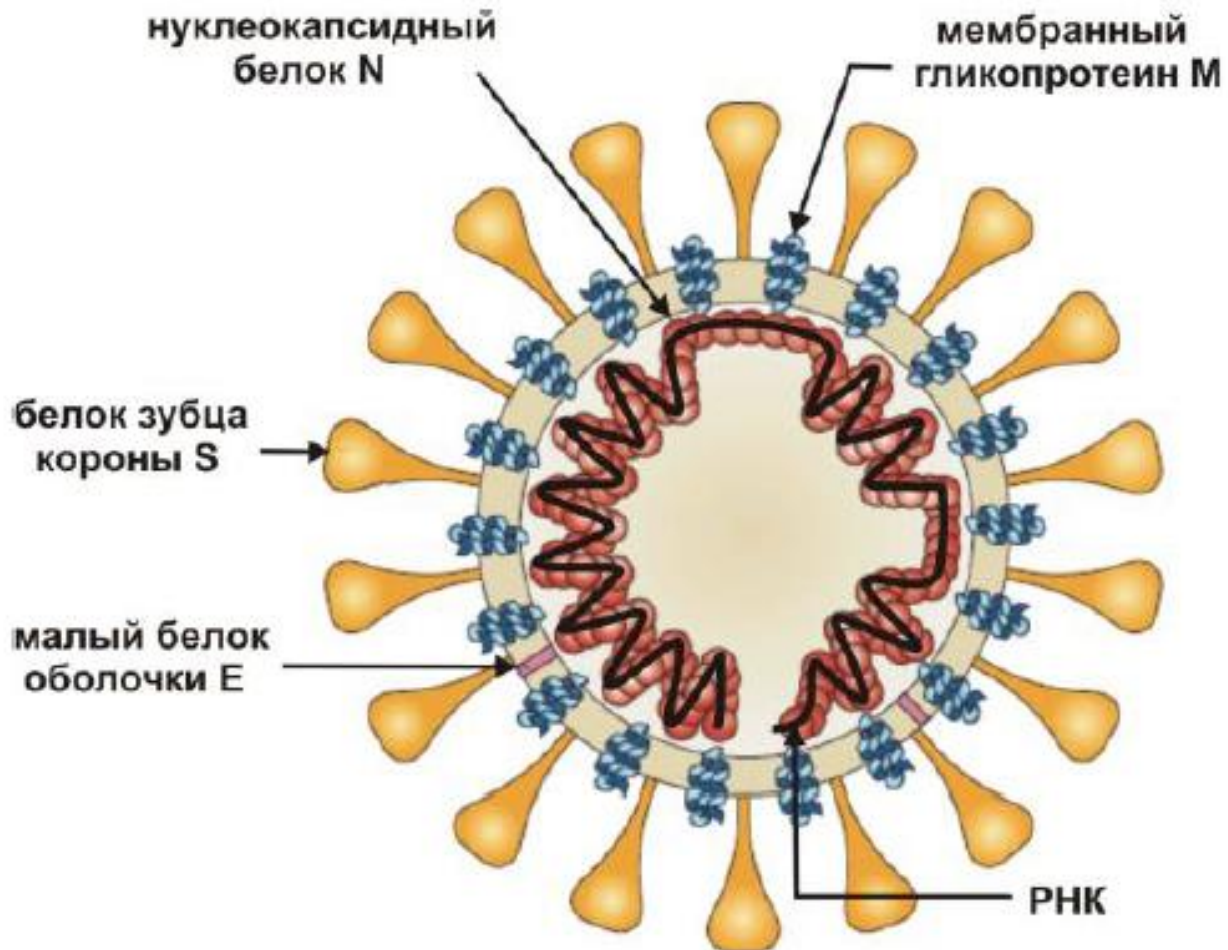
Компьютер в режиме реального времени управляет электризацией каплей, содержащих отдельные клетки, для их сортировки по выбранным параметрам

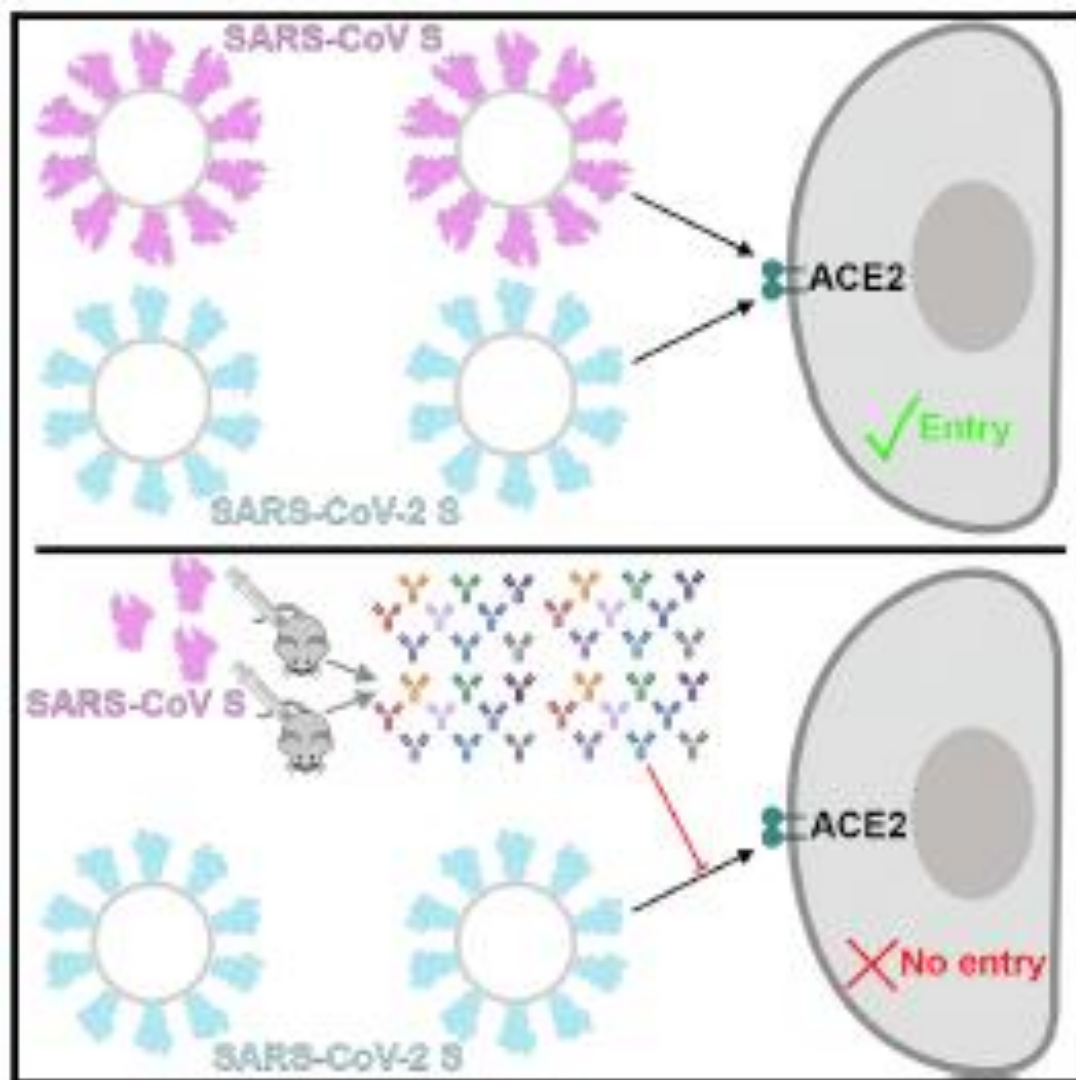
ПОСЛЕДСТВИЯ УСПЕШНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ОСПЫ, ПОЛИОМИЕЛИТА И КОРЬ



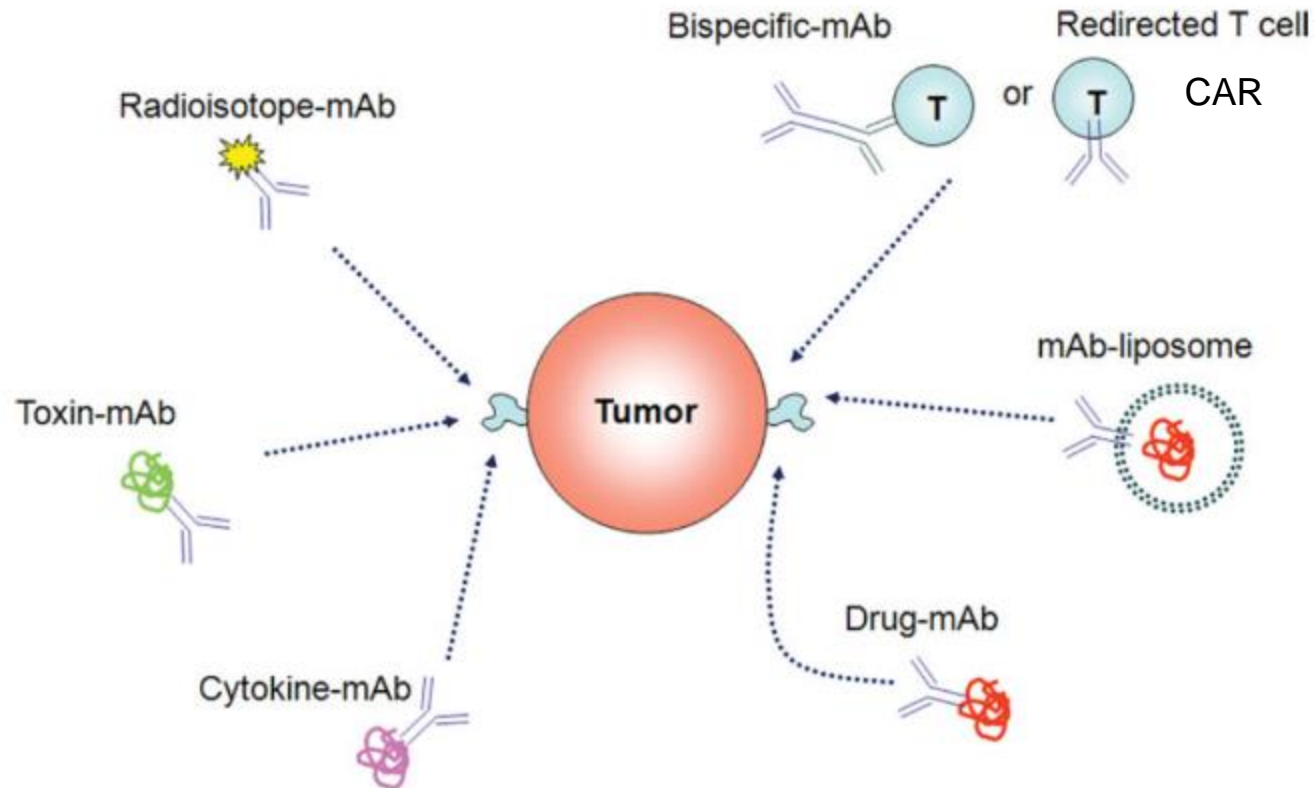
- Внедрение адекватных методов вакцинации приводит к резкому снижению как случаев заболеваний, непосредственно вызываемой патогеном, так и осложнений от этих заболеваний (ПСПЭ — подострый склерозирующий панэнцефалит)

СХЕМАТИЧНОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ БЕТАКОРОНАВИРУСА



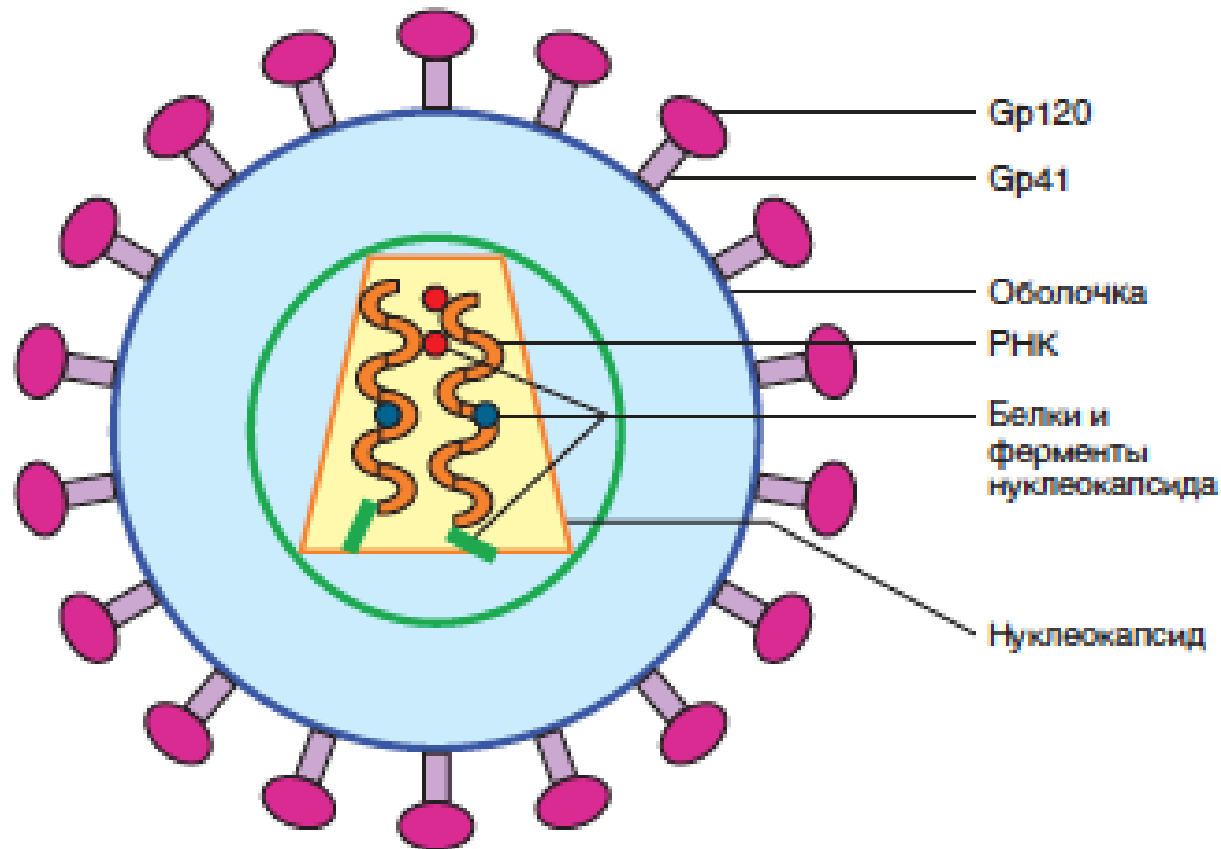


ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА



- цитотоксические агенты (в т.ч. классические), адъюванты
- наночастицы (в т.ч. содержащие классические лекарства)
- Т-лимфоциты (в т.ч. CAR)

СХЕМА СТРОЕНИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1 (ВИЧ-1)



Нерешенные проблемы иммунологии ВИЧ:

- Поражает центральное звено адаптивного иммунитета – CD4+ Т клетки (хелперы)
- Высокоизменчив, так как его главный фермент – обратная транскриптаза – делает ошибки при синтезе
- Встраивается в геном клетки хозяина

Главные достижения:

- Высокоэффективная лекарственная терапия
- Получение нейтрализующих антител широкой специфичности (а с ними возможна серотерапия)

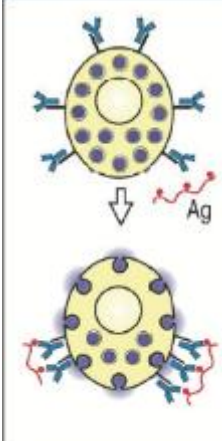
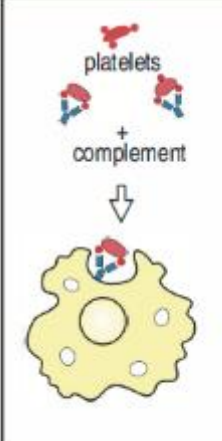
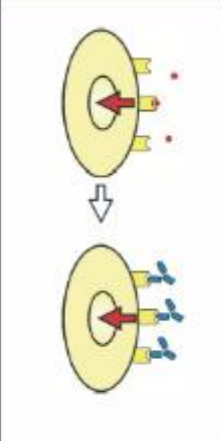
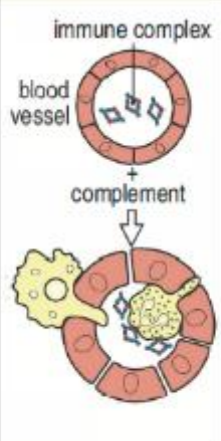
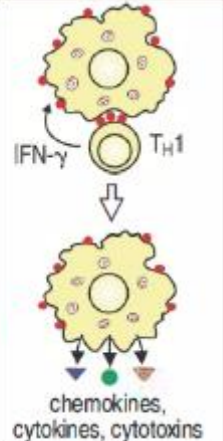
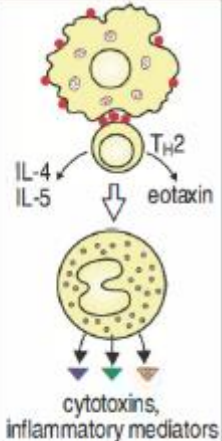
АУТОИММУНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь	Связанный аллель	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B27	90
Синдром Гудпасчура	DR2	16
Чувствительность к глютену	DR3	12
Наследственный гемохроматоз	A3	93
	B14	23
	A3/B14	90
Сахарный диабет типа 1	DR4/DR3	20
Рассеянный склероз	DR2	5
Злокачественная миастения	DR3	10
Болезнь Рейтера	B27	37
Ревматоидный артрит	DR4	10
Системная красная волчанка	DR3	5

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ)

(по классификациям 1947 и 1963 г.)

Гиперчувствительность немедленного типа

	I тип анафилактический	II тип цитотоксический	III тип иммунокомплексный	IV тип гиперчувствительность замедленного типа			
Компонент иммунитета	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL	
Антиген	Растворимый	Компонент матрикса Клеточный рецептор	Растворимый	Растворимый	Растворимый	Мембранный	
Механизм действия	Активация тучных клеток	Активация комплемента	Антитело влияет на передачу сигнала	Комплемент, фагоциты	Активация макрофагов	Продукция IgE, активация эозинофилов	Модификация мембранных белков, цитотоксичность
							
Примеры	Сенная лихорадка, пищевые аллергии, аллергия на укусы насекомых	Лекарственная анемия, тромбопения	Хроническая крапивница	Феномен Артюса-Сахарова	Реакция Манту	Хроническая астма	Контактный дерматит (урошиол), аллергия на тяжелые металлы

Важно отличать реакции иммунологической гиперчувствительности от псевдоаллергических реакций

ПОЛЬЗА И ВРЕД АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- **Аллергические реакции - важный компонент защиты:**

"Гипотеза охранной системы": большинство аллергических реакций направлены на удаление раздражающего агента (выделение жидкостей, чихание, кашель), т.е. могут иметь непосредственный защитный эффект. Неприятные ощущения также могут указывать на местоположение паразита и стимулировать его механическое удаление (вычесывание, выкусывание), или стимулировать смену места проживания.

- **Аллергии - побочный эффект улучшения качества жизни:**

"Гигиеническая гипотеза": в цивилизованных странах уровень инфекционной нагрузки существенно снижен. В частности, мало инфекций, вызывающих сильные Th1 ответы, в результате Т-клеточный баланс сдвинут в сторону Th2 и продукции антител, в частности, IgE.

"Вакцинная гипотеза": массовые вакцинации, которые специально разрабатываются так, чтобы стимулировать продукцию антител, еще сдвигают баланс Т-хелперов в сторону Th2.

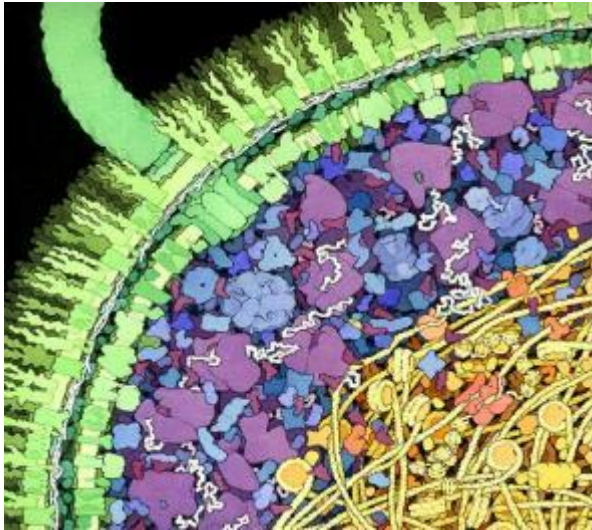
"Экологическая гипотеза": мы контактируем с большим количеством природных химических соединений и лекарств, некоторые из которых оказываются аллергенами и при повторном воздействии "сенситизируют" иммунную систему.

ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНИТЕТА В НИЦ «КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

- 1. Исследования молекул иммунитета с помощью методов структурной биологии**
- 2. Биоинженерия лекарственных средств**
- 3. Исследования в области нейроиммунологии**

Бактериальная клетка *Escherichia coli*

Ресурсы аппарата трансляции



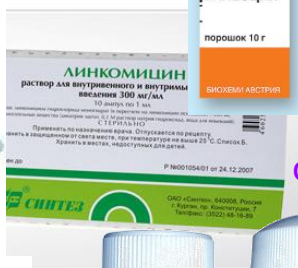
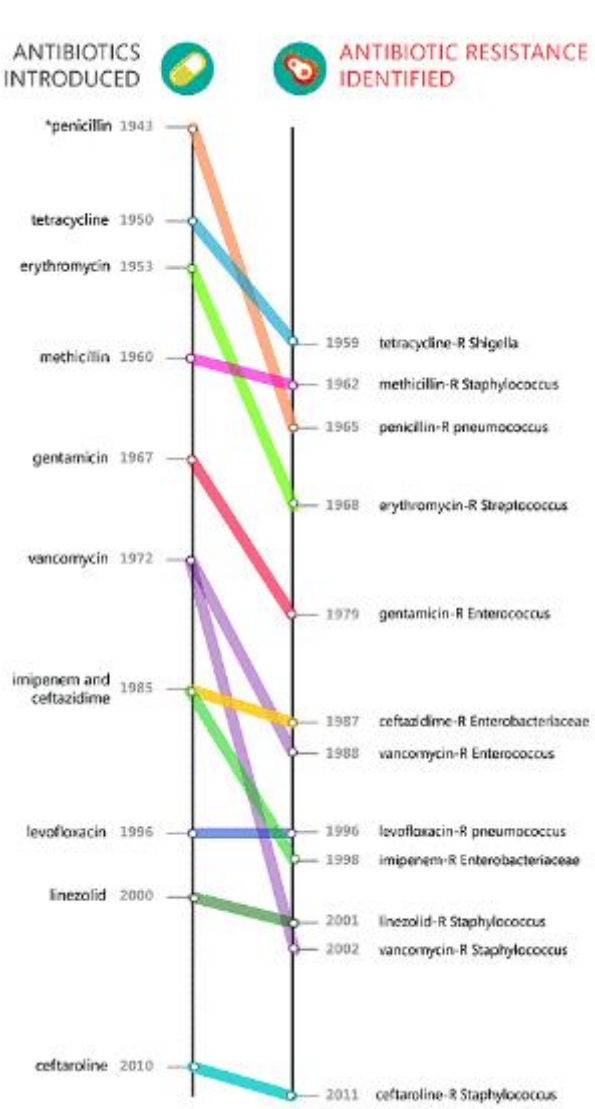
The purpose of life is for ribosomes
to make more ribosomes.

Harry Noller

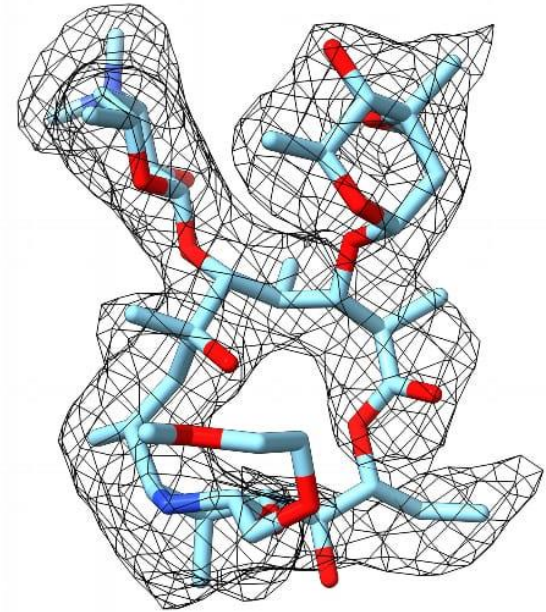
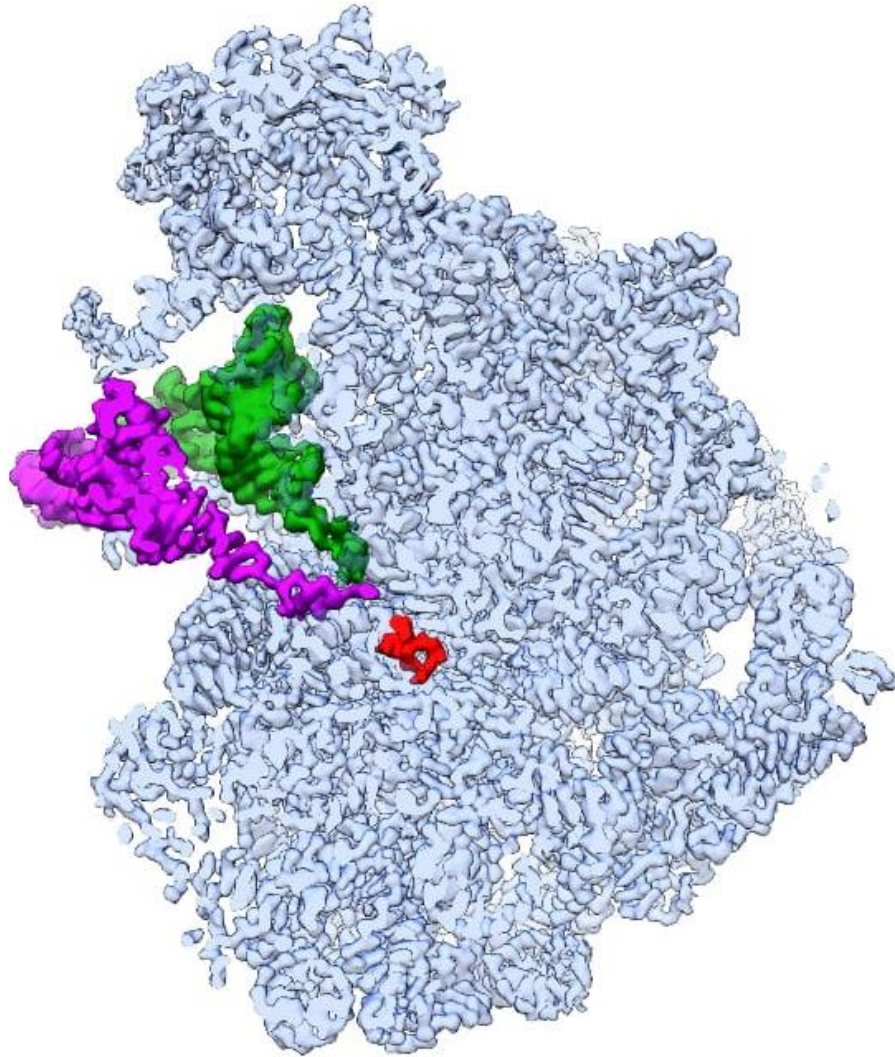
200 nm

- Рибосомы составляют 25% сухой массы *E. coli*
- 10.000 -100.000 рибосом в клетке, ~10 μM (*E. coli*)
- Рибосомальные белки составляют 30% всех белков клетки
- рРНК составляют 70% от всех синтезируемых РНК
- ~50% затрачиваемой энергии расходуется на синтез белка

Рибосома – мишень для 50% используемых в терапии антибиотиков



Изучение связывания антибиотика диритромицина с рибосомальным комплексом методом крио-ЭМ



High resolution cryoEM structure allows for an unambiguous fitting of the small molecules.

Важнейшие достижения: Прикладные работы

ПРОДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА В ДРОЖЖАХ *S.CEREVISIAE*

Особенности системы:

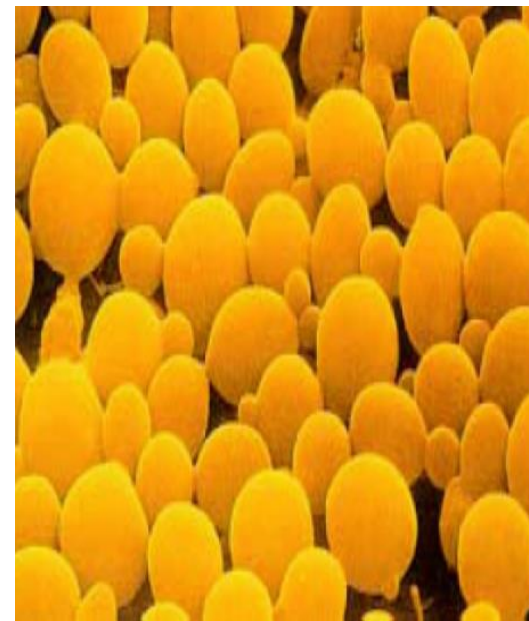
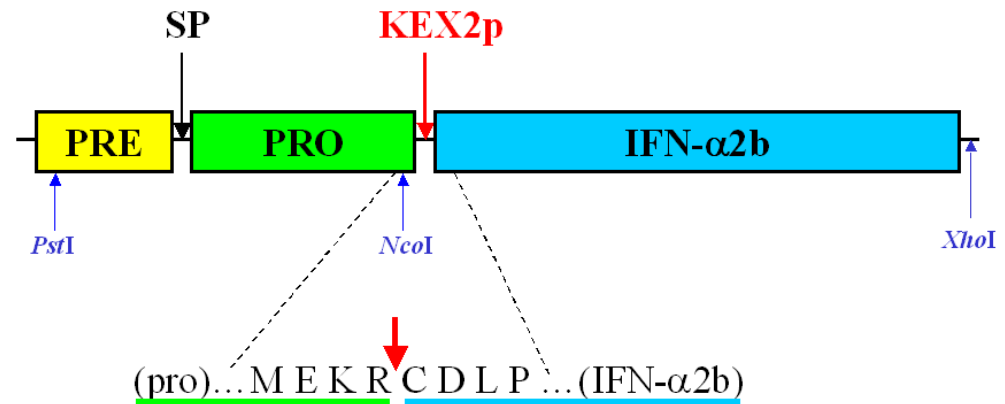
Свыше 15 копий гена INF

Сильный промотор pGal

Повышенный уровень протеазы процессинга (KEX)

Инактивация гена, контролирующего протеолиз

Уровень накопления INF в КЖ – свыше 1000 мг/л



Важнейшие достижения: Прикладные работы

НОВЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ БЕЛКОВ ПАУТИНЫ



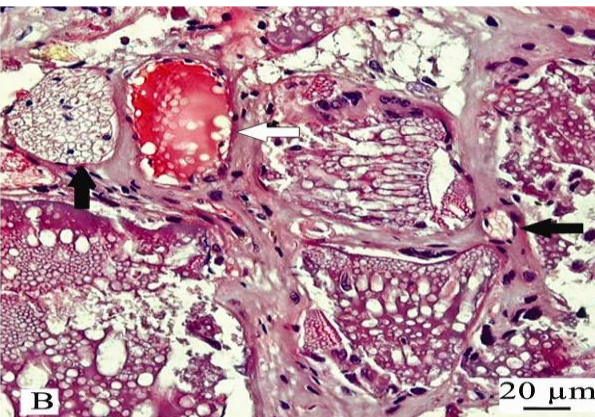
Гены из паука

Рекомбинантные дрожжи

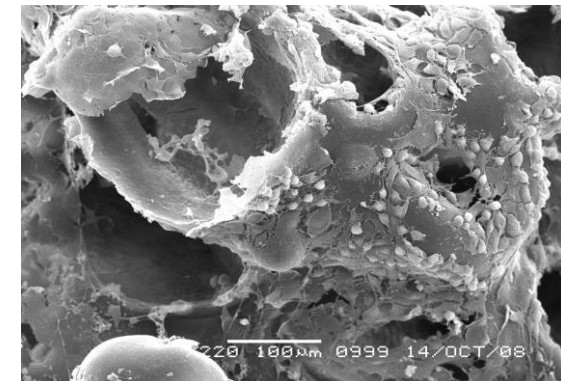
Ферментация

Выделение

Нити паутины из рекомбинантных дрожжей

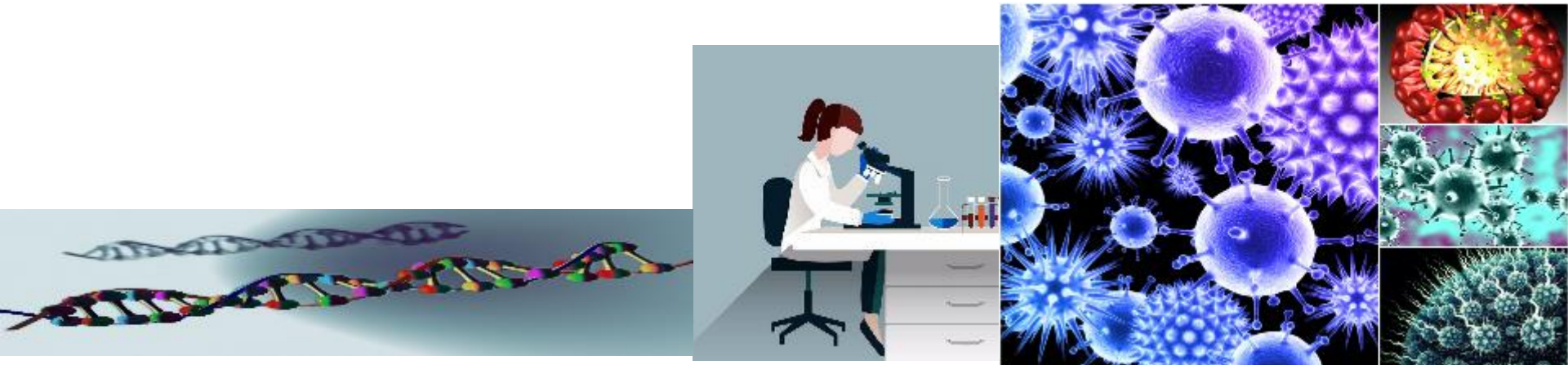


Плетение нитей
Формирование матриц



ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ НЕЙРОИММУНОЛОГИИ

- ❖ Разработка новой стратегии ранней диагностики, профилактики и поиска мишеней персонализированной терапии заболеваний мозга с когнитивными расстройствами на основе изучения нейроиммунологических и генетических факторов развития когнитивного снижения.
- ❖ Поиск иммунологических и генетических факторов риска и механизмов патогенеза шизофрении для разработки новых подходов к диагностике, прогнозу и комплексной персонализированной терапии заболевания.
- ❖ Разработка новой формы каротиноида астаксантина и изучение его эффектов на параметры иммунитета и воспаления с целью создания средства для комплексной терапии ранних стадий болезни Альцгеймера и профилактики когнитивных расстройств.



В лекции использованы материалы из следующих источников:

1. А.А. Ярилин. Иммунология, 2010

<http://kingmed.info/media/book/1/155.pdf>

2. Р.М. Хаитов. Молекулярная физиология иммунной системы и точки ее прикладного приложения, 2013

<https://studylib.ru/doc/2672452/molekulyarnaya-fiziologiya-immunnoj-sistemy>

3. С.А. Недоспасов, Д.В. Купраш. Курс лекций «Иммунология» биологического факультета МГУ. 2019

<http://immunology.bio.msu.ru/about/review/courses/mol-immunology/>