

Тема: *Чинники активації імунної системи. Поняття антигену. Класифікація і властивості антигенів.*

- 1. Еволюція концепції активації імунної системи. Модель “self-nonself discrimination”.**
- 2. *Danger*- модель активації імунної системи.**
- 3. Загальна характеристика та класифікація антигенів.**

Що приводить в дію
імунну систему?

Імунна система має ефекторні механізми з потужним деструктивним (руйнівним) потенціалом, призначені для біодеструкції і видалення субстанцій, які порушують гомеостаз внутрішнього середовища.



Для уникнення поширення деструктивної дії на власні структури організму чинники імунної реактивності повинні мати здатність чітко **розпізнавати** мішені деструктивної дії ("чуже"), **відрізняючи** її від власних структур ("своє").

Теорія № 1: *self-nonsel* discrimination model

Вперше сформульована Ілєю Мечниковим і Паулем Ерліхом

Основний постулат: упродовж неонатального періоду в імунній системі проходить процес “ознайомлення” з антигенами власного організму (*self*), проти яких вона не має розвивати імунну реакцію, і закладається “репертуар” клітин, котрі будуть розпізнавати чужорідні субстанції (*nonself*).

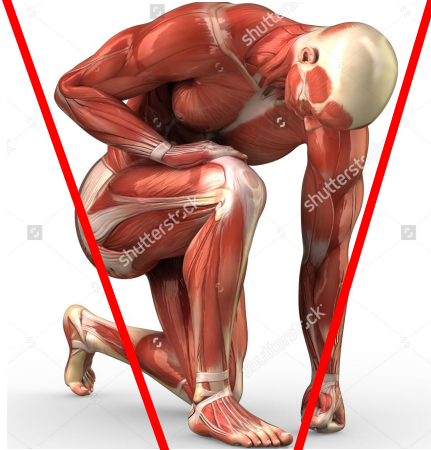
Експериментальне підтвердження цього постулату отримали Медавар (алогенне відторгнення, 1945-1949), Бернет (клональна теорія, 1950-1957), Ледерберг (1959), Перлман (1963), Лаферті (1969-1974).

Що означає термін "своє" з точки зору імунології?



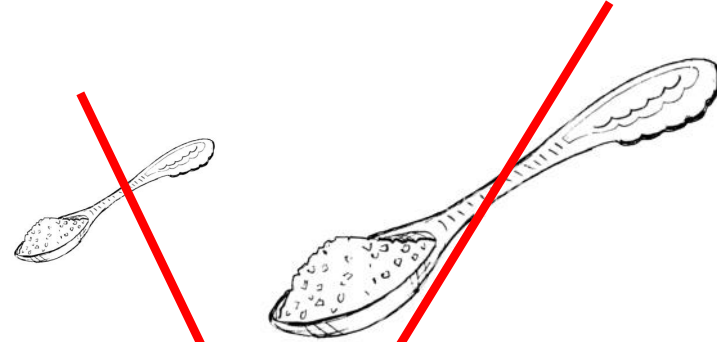
Все, що кодується геномом...

А як же мікробіом?



Все, що знаходиться під шкірою (+ мікробіота)

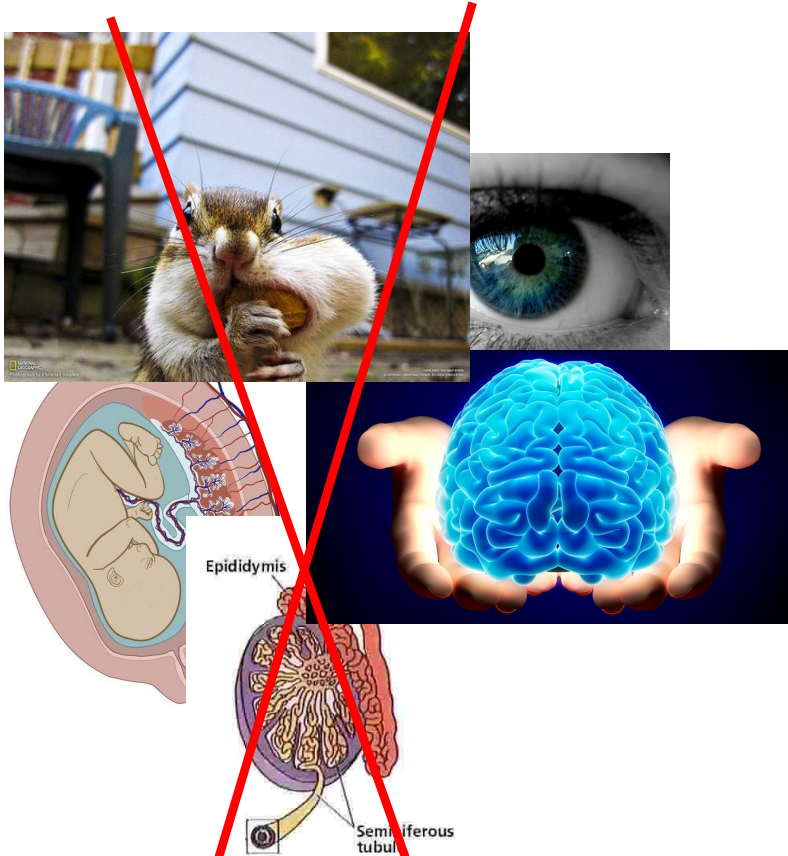
А як же їжа?



Тілесні білки, та їх похідні, що знаходяться в організмі у певній референтній концентрації...

А як же зародок?

Що означає термін "своє" з точки зору імунології?

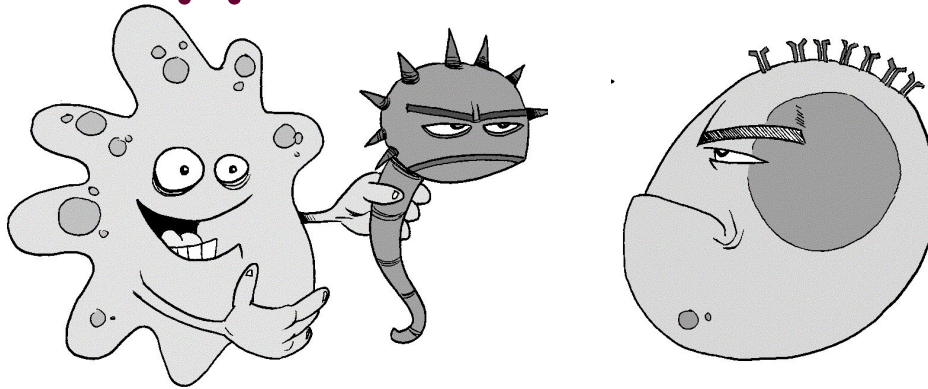


А як же аутоімунітет і протипухлинна резистентність?

Усі субстанції організму, крім розташованих у привілейованих ділянках...

**Введення в дію різних
клітин імунної
системи потребує
різних стимулів**

Частина клітин імунної системи
здатна безпосередньо розпізнавати
антиген (макрофаги, нейтрофіли,
дендритні клітини, В-лімфоцити),
інша частина розпізнає лише
комплекс молекул гістосумісності з
фрагментом антигену

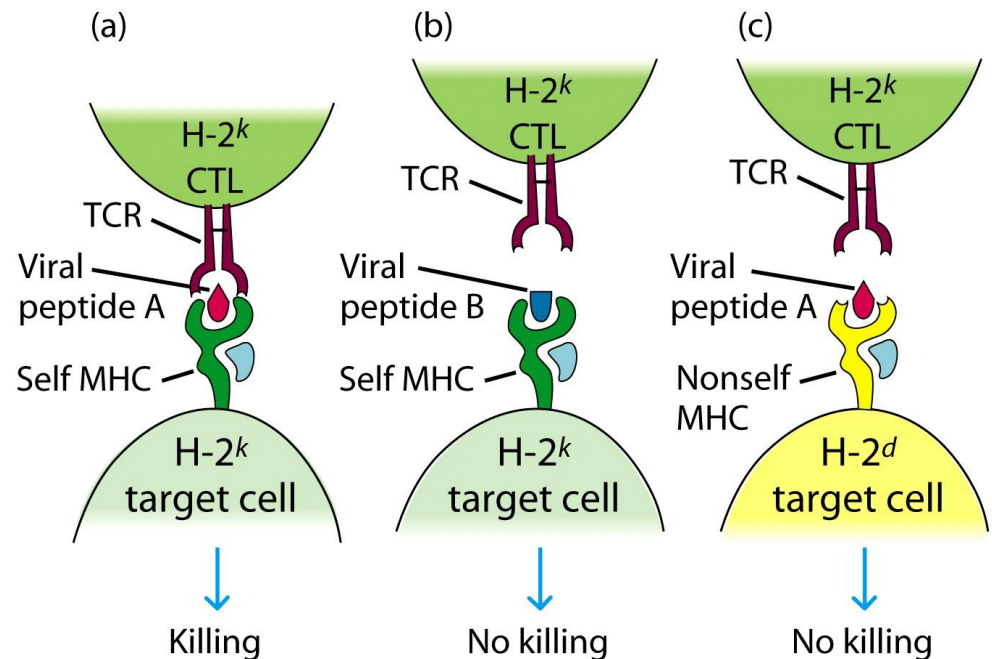
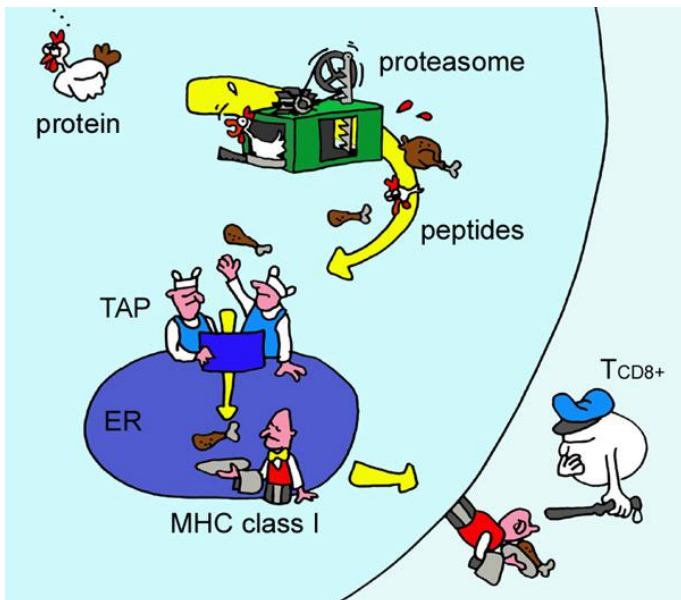


антиген-
презентувальна
клітина

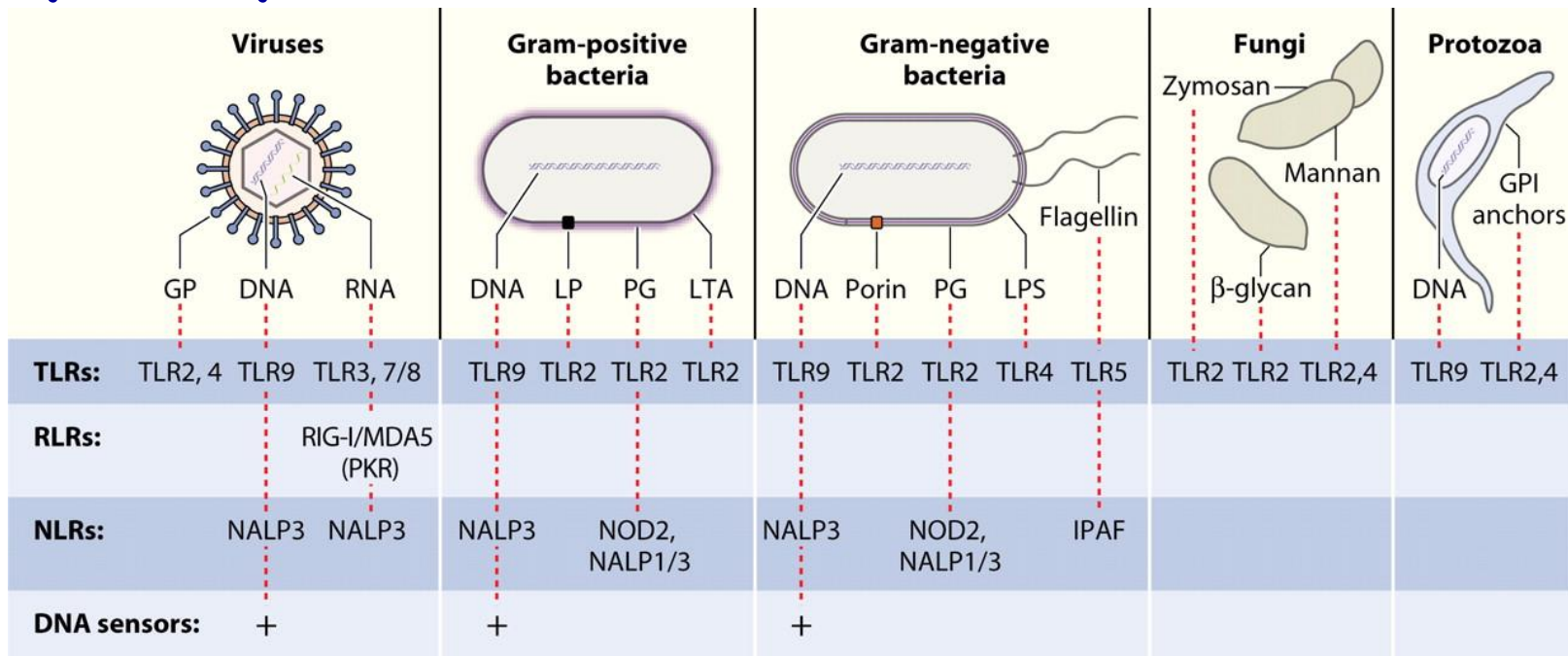
антиген

Т-лімфоцит

Peter Gorer et al. and George D. Snell (1965) вперше описали молекули гістосумісності I та II класів, як унікальні молекули "тканинного паспорту" кожного окремо взятого індивіда. K.J. Lafferty and A.J. Cunningham вперше звернули увагу на те, що MHC є "маркерами свого" для імунної системи кожного організму (1977)



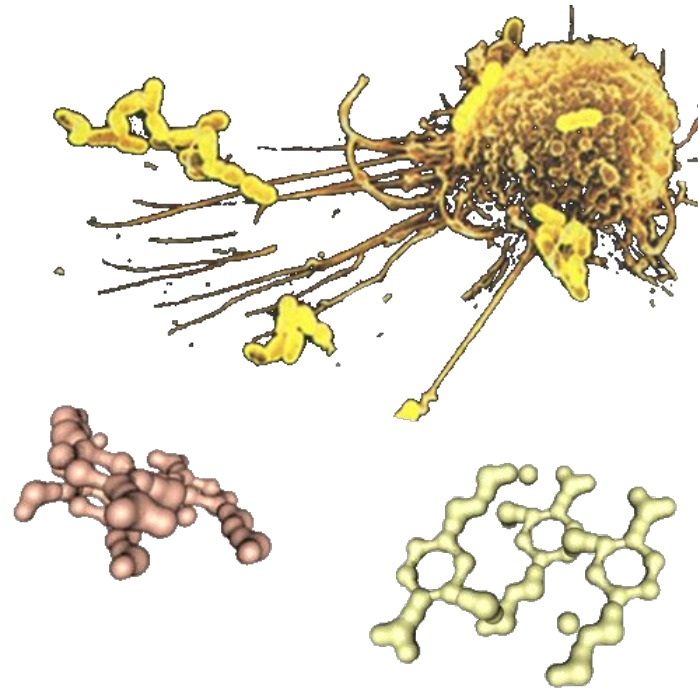
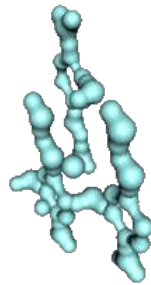
Medzhitov and Janeway, 1989 вперше вводять термін Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) для характеристики консервативних "nonself" субстанцій, здатних активувати імунну відповідь. Таким чином уперше наголошується увага на важливості для ініціювання імунної відповіді клітин вродженого імунітету.



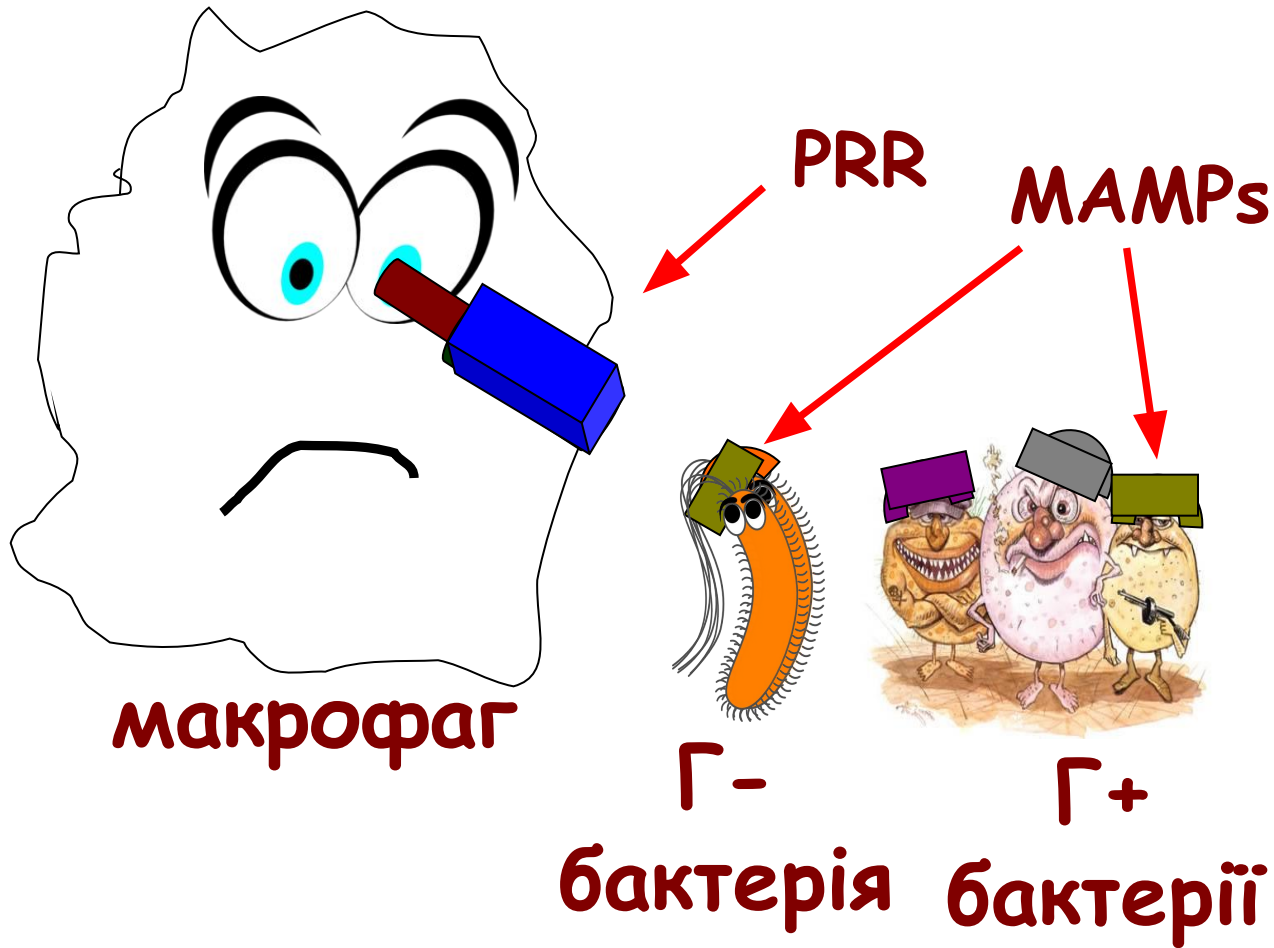
Зважаючи на те, що хазяї і паразити еволюціонували одночасно (коеволюція) засоби вродженої імунної реактивності формувалися в умовах еволюційного тиску: відбиралися для закріплення в геномі ті розпізнавальні структури, які розпізнають найбільш типові (консервативні) структури (шаблони або патерни - pattern) паразитів



Патоген-асоційовані молекулярні патерни (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) - групи молекул, характерні (убіквітарні, консервативні) для патогенів (вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, паразитів), які відсутні в організмі хазяїна. Оскільки ці молекули присутні й у складі симбіотичної мікробіоти, вони отримали більш загальну назву мікробо-асоційованих молекулярних патернів (Microbial-Associated Molecular Patterns, MAMPs).



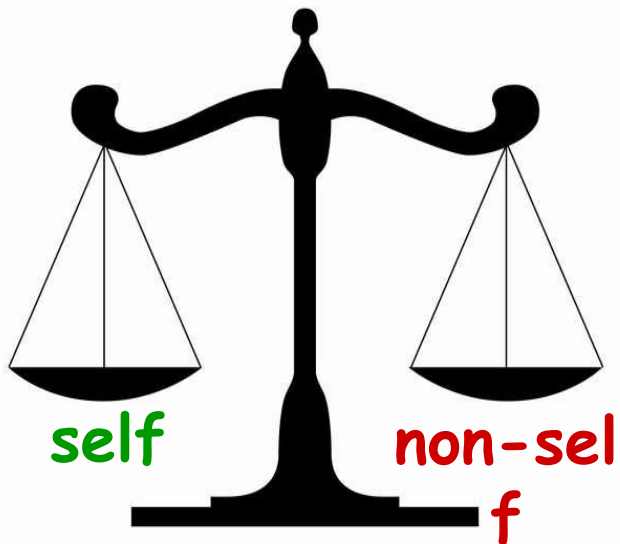
Мікробо-асоційовані молекулярні патерни розпізнаються патерн-розпізнавальними рецепторними структурами (PRR). Розпізнавання MAMPs - основа розпізнавання у вродженому імунітеті



Теорія № 2:

Уперше сформульована Polly Matzinger (1994) **danger model** активації імунної відповіді. Ключовий постулат:

"... the 'foreignness' of a pathogen is not the important feature that triggers a response, and 'selfness' is no guarantee of tolerance"



Immune
system



Immune
system

Що важливіше?

Активацію імунної відповіді згідно **danger model** викликають субстанції, шкідливі для організму:

self-nonsel vs safe-danger

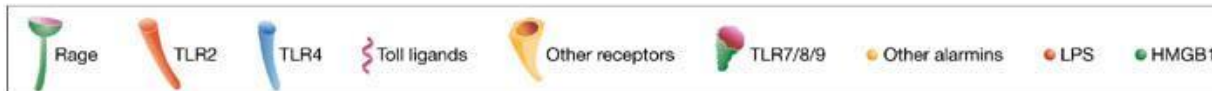
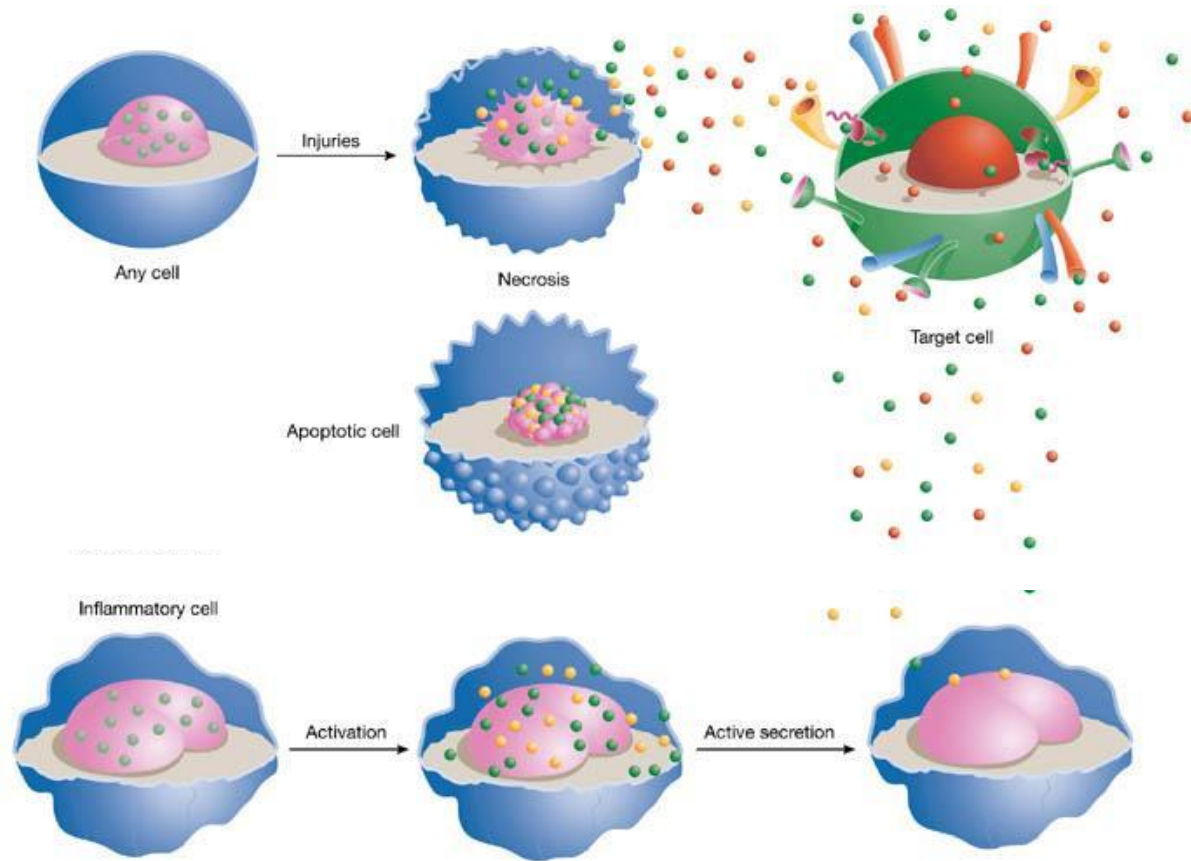
	СВОЄ	чуже
нешкідливе	Власні клітини і молекули	Симбіотична мікробіота
шкідливе	Трансформовані клітини	Інфекційні агенти

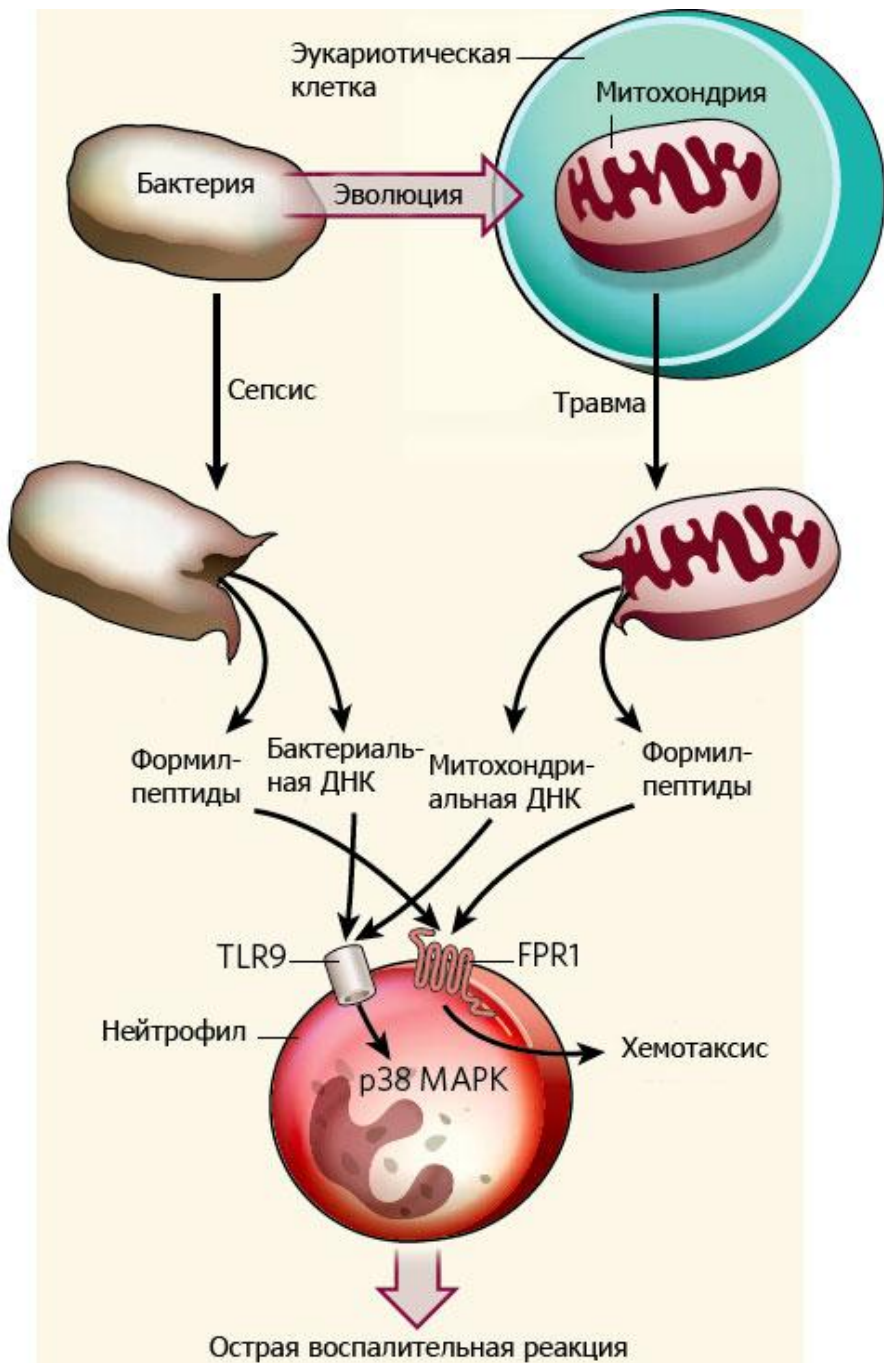
Імунна відповідь

Активацію імунної відповіді відповідно до **danger model** викликають молекулярні патерни, асоційовані з небезпекою

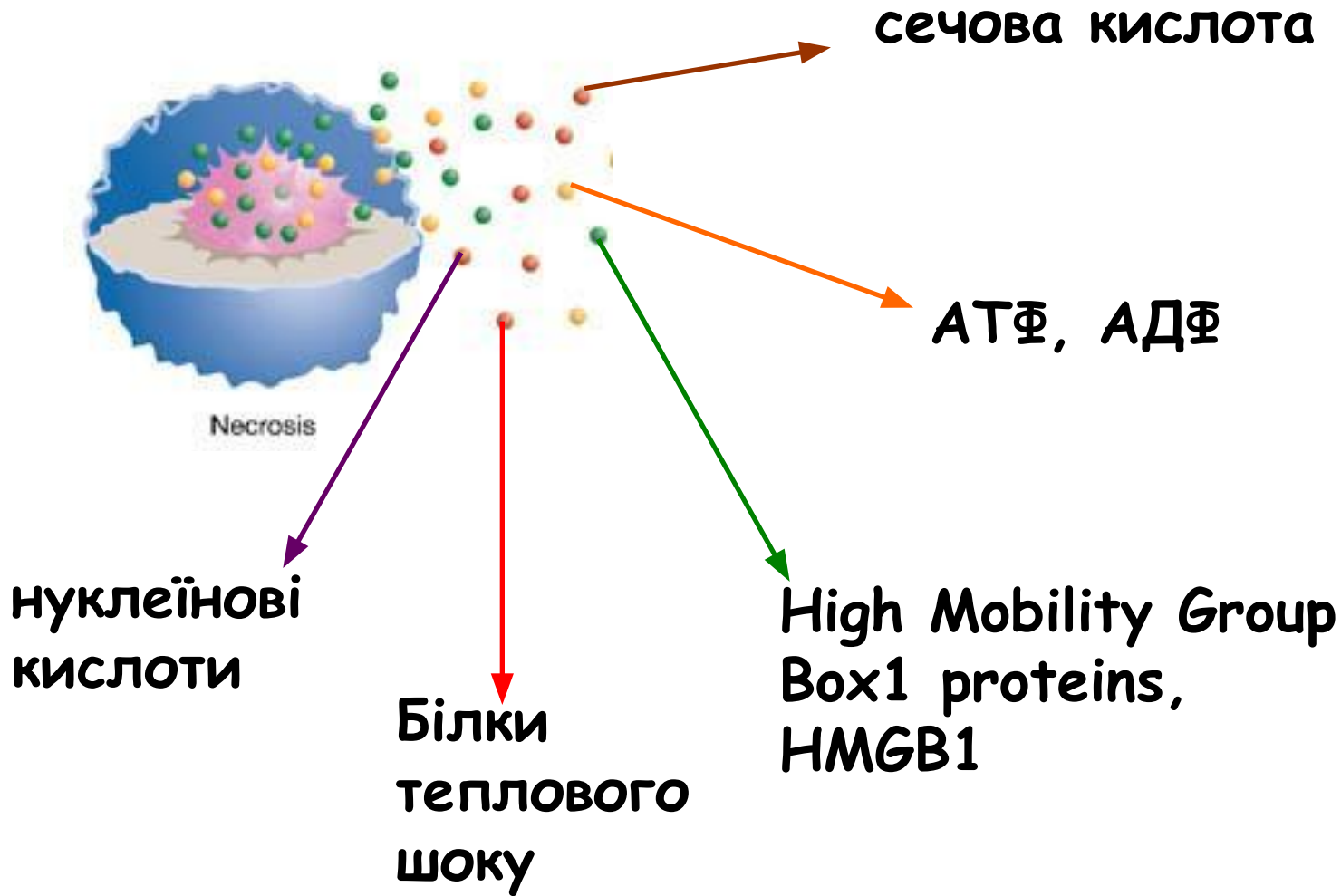
(**Danger-Associated-Molecular-Patterns, DAMPs**). Згідно Р. Matzinger - це ендогенні молекулярні структури, котрі в нормі перебувають всередині клітини і "приховані" від імунної системи, вивільнюються в результаті непрограмованої загибелі клітини або ушкодження тканини.

Зважаючи на те, що DAMPs вивільнюються в результаті пошкодження клітини, назву було змінено на **Damage-Associated-Molecular-Patterns**





Мітохондрії - джерело DAMPs



Приклади DAMPs

microbes expressing
molecular signatures

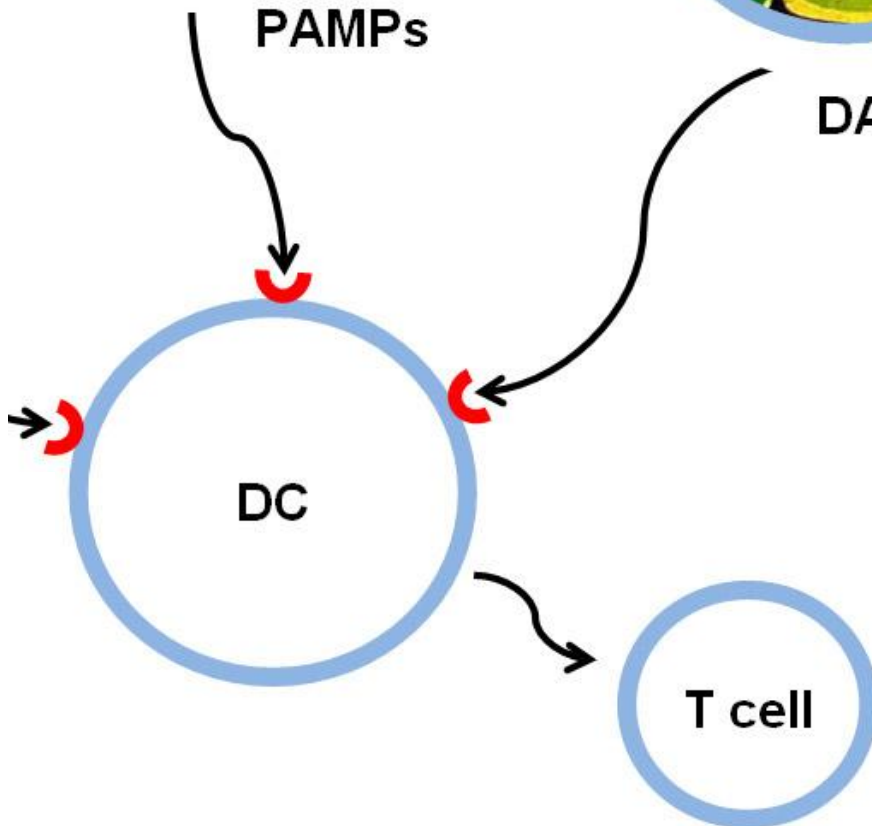


damaged tissues
releasing "alarmins"



PAMPs

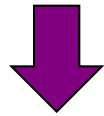
DAMPs



Усі молекулярні
сигнали небезпеки
об'єднано в єдину
категорію **алармінів**
з поділом на
екзогенні та
ендогенні.
PAMPs і DAMPs
розпізнаються
одними й тими ж
патерн-
розпізнавальними
рецепторами
(ТТРР).

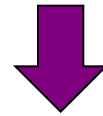
Згідно Paul M. Gallo and Stefania Galucci (2013) сигнали небезпеки (*danger signals*) – молекули або фізико-хімічні явища, котрі здатні активувати клітини вродженого імунітету і таким чином ініціювати імунну реакцію.

Сигнали небезпеки



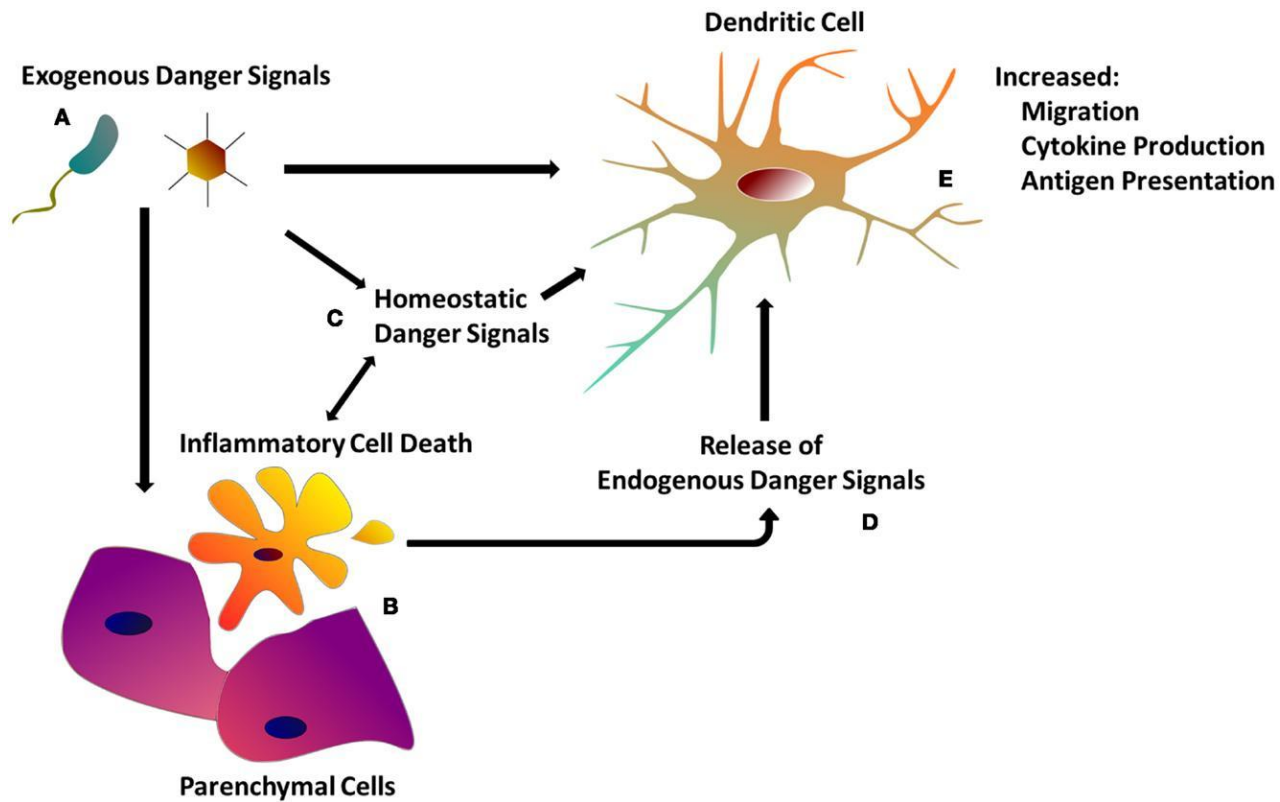
**Класичні
(молекулярні)**

PAMPs
DAMPs

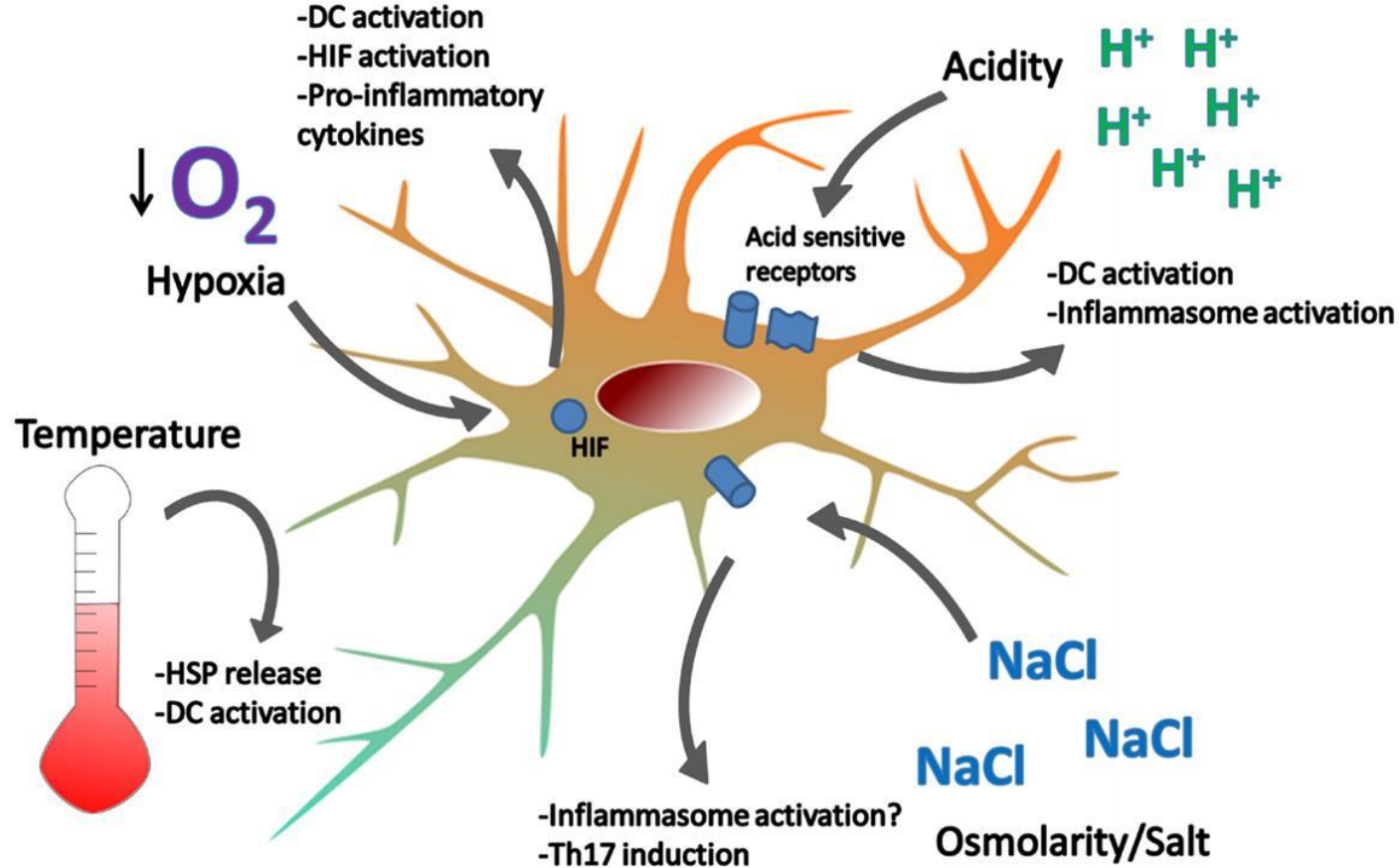


**Гомеостатичні (порушення
тканинного гомеостазу)**

Підвищена кислотність
Гіпоксія
Зміна осмолярності
Зміна температури



Загальна схема активації клітин вродженого імунітету
 (A) екзогенними сигналами небезпеки (PAMPs);
 (B, D) ендогенними DAMPs, які утворюються в результаті стресового впливу на клітини; (C) гомеостатичними пертурбаціями; (E) об'єднана дія усіх зазначених чинників викликає ініціювання імунної реакції.

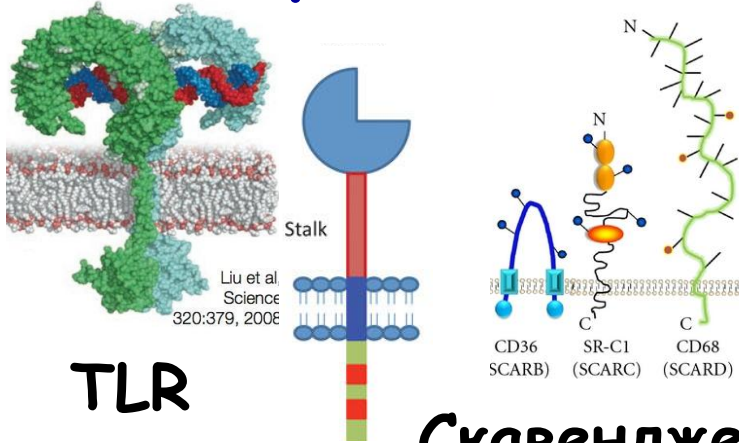


Механізми дії гомеостатичних сигналів небезпеки.

Підвищення температури викликає виділення DAMPs – білків теплового шоку; гіпоксія спричиняє активацію HIF з наступною прозапальною активацією клітин через NF- κ B signaling, а також посилює експресію TLR; кислотність сприймається іонними каналами і протон-чутливими G-білоквмісними рецепторами; гіпотонічність також сприймається іонними каналами і аквапоринами.

DAMPs розпізнаються патерн-розпізнавальними рецепторними структурами

мембранними

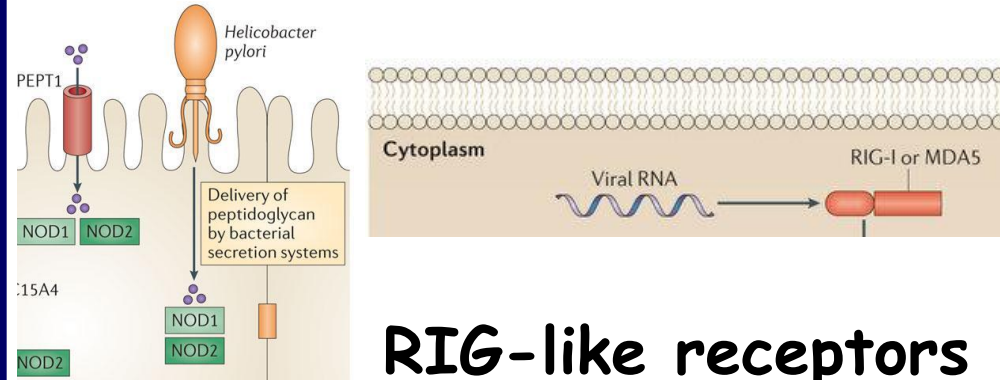


TLR

С-лектини

Скавенджер
-рецептори

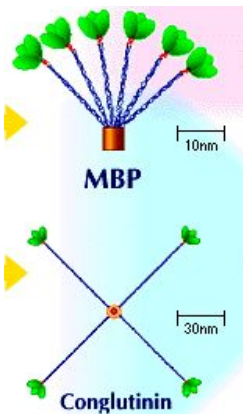
внутрішньоклітинними



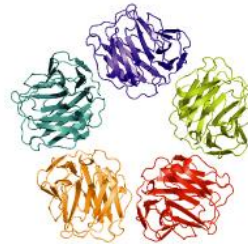
NOD-like
receptors

RIG-like receptors

секретованими

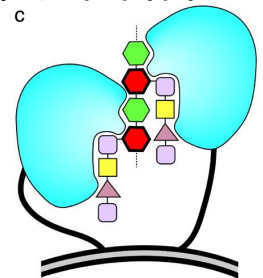


Колектини



Пентраксини

Пептидоглікан
-зв'язувальний
білок



Розпізнавання DAMPs патерн-розпізнавальними рецепторними структурами спричиняє активацію клітинних і гуморальних чинників вродженого імунітету:

- Активацію каскаду комплемента;
- Розвиток запального процесу;
- Активацію ефektorних клітинних реакцій, спрямованих на видалення інфекційного чинника;
- Стимуляцію репаративних процесів у тканинах;
- Ініціювання реакцій адаптивного імунітету.

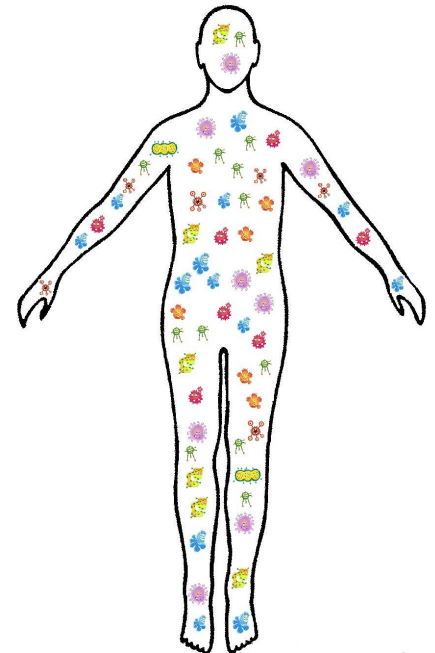
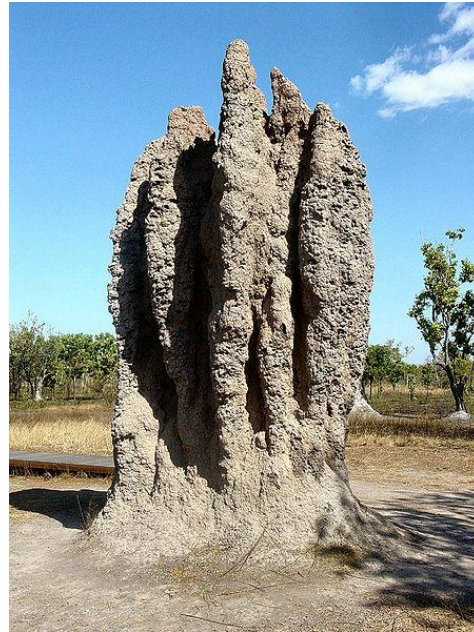
Розпізнавання MAMPs патерн-розпізнавальними рецепторними структурами залежно від джерела цих молекул і особливостей експресії TLR спричиняє:

- Активацію каскаду комплемента;
- Розвиток запального процесу;
- Активацію ефektorних клітинних реакцій, спрямованих на видалення інфекційного чинника;
- Розвиток окремих компартментів імунної системи;
- Диференціювання регуляторних клітин;
- Ініціювання реакцій адаптивного імунітету.

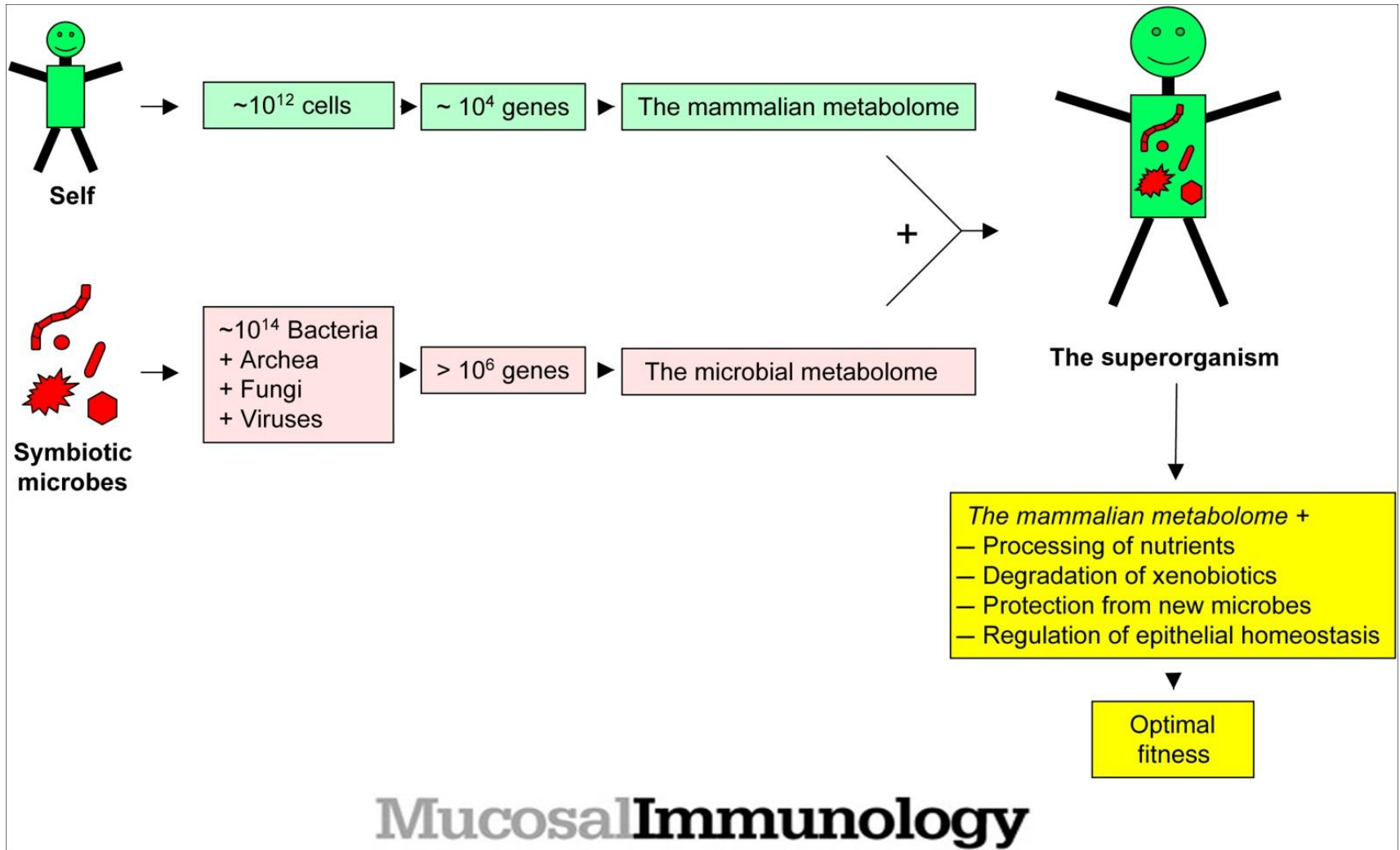
Теорія суперорганізму

Організм – жива система, здатна до автономного метаболізму і відтворення.

Суперорганізм (розподілений розум) – система вищого ступеню складності, що складається з безлічі організмів і здатна до колективної узгодженої діяльності.



Організм людини - екосистема: власні клітини + мікробіота + віробіота + паразитобіота (?)



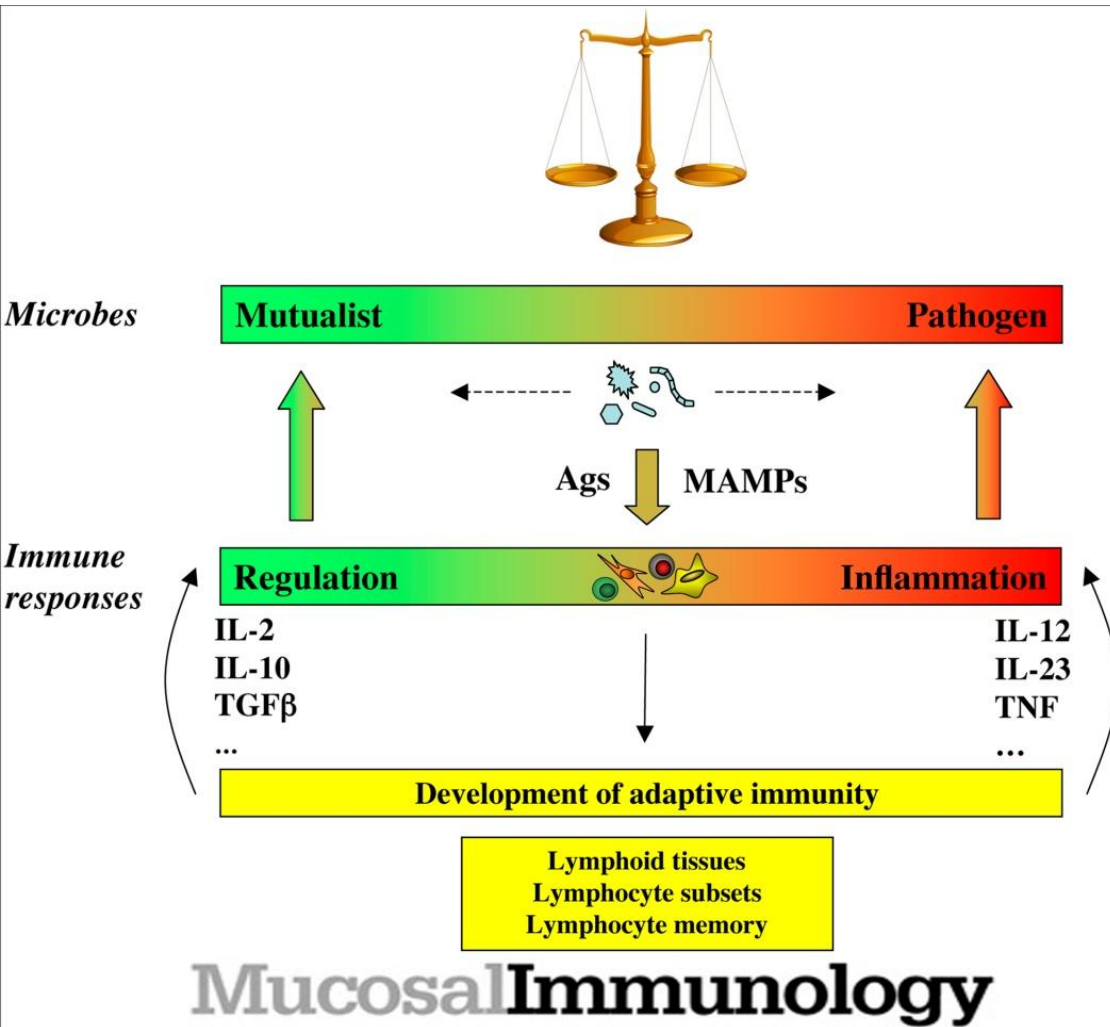
Симбіоз – “сумісне життя несхожих організмів”

Коменсалізм – “співтрапеца”.

Мутуалізм – взаємовигідне співіснування двох організмів.

Паразитизм – взаємовідносини організмів, у яких один організм виживає за рахунок іншого.

Імунний гомеостаз у суперорганізмі – це підтримання динамічної рівноваги між імунною системою і симбіотичними мікроорганізмами



Послаблення імунної реактивності супроводжується розвитком опортуністичних інфекцій.

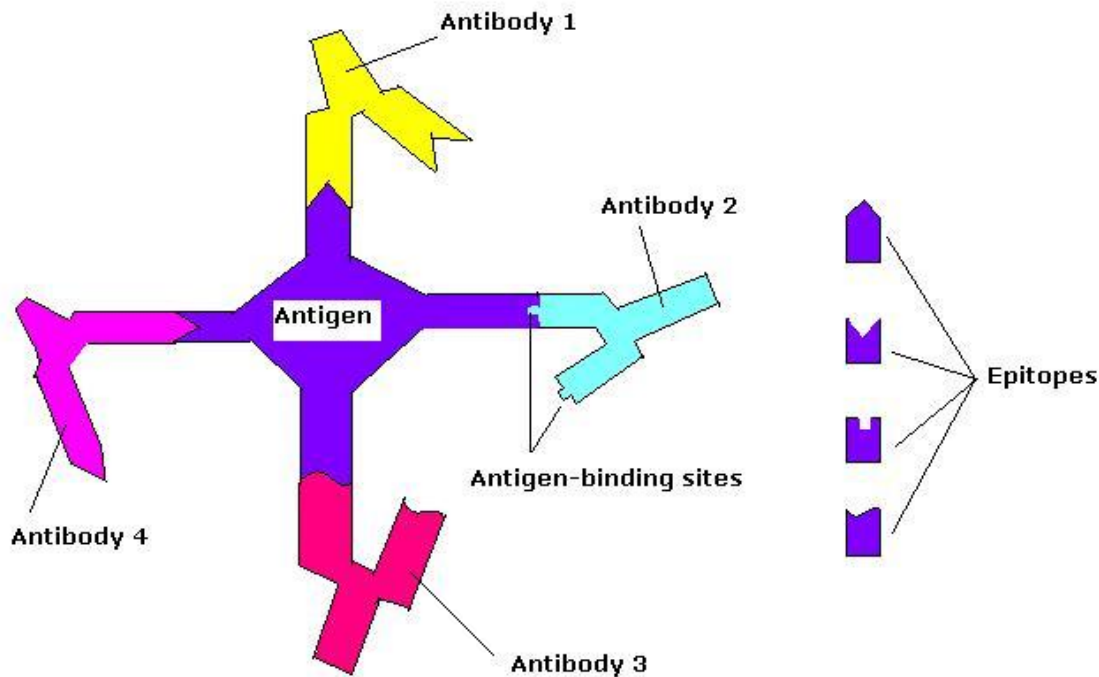
Гіперреакція імунної системи супроводжується розвитком дисбіозів і супутньої патології.

Антиген - субстанція, здатна зв'язуватися з антигенрозпізнавальними (антигенспецифічними) структурами імунної системи (рецепторами клітин адаптивного (специфічного) імунітету, антитілами).

Етимологія терміну "антиген": терміном "антиген" спочатку позначали субстанцію, здатну викликати утворення антитіл (**ant**ibody **gen**eration).

**Різні розпізнавальні структури
адаптивного (специфічного)
імунітету по-різному
взаємодіють з антигеном.**

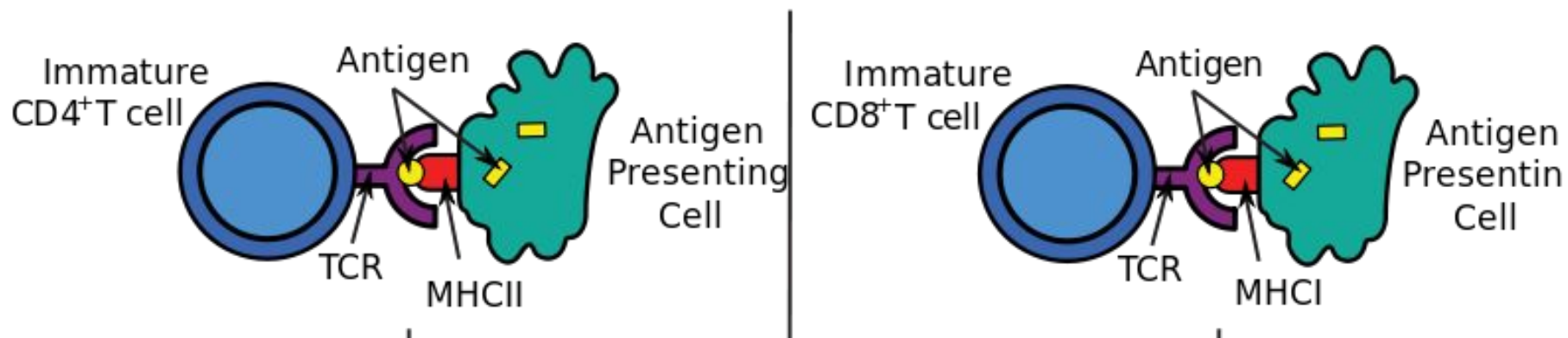
Антигензв'язувальний рецептор В-клітини і розчинне антитіло взаємодіють з **антигенною детермінантою (епітопом) нативного антигену**



Нативний антиген - антиген, не процесований антиген-презентувальною клітиною.

Епітоп (антигенна детермінанта) - функціональна група або залишок на поверхні антигену, з яким взаємодіють антиген-зв'язувальні структури В-лімфоцитів.

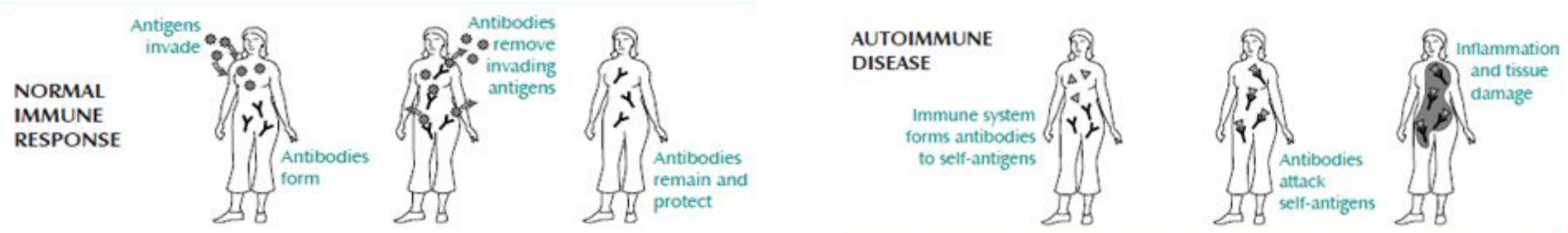
Антигензв'язувальні рецептори Т-клітин
взаємодіють з комплексом пептидний
фрагмент антигену: молекула головного
комплексу гістосумісності (Major
Histocompatibility Complex, MHC)



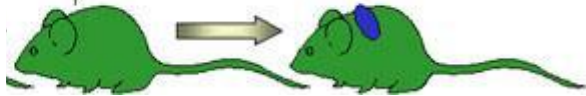
Поділ антигенів за ступенем чужорідності

Екзогенні

Ендогенні (аутоантигени)



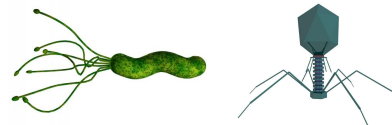
сингенні



алогенні

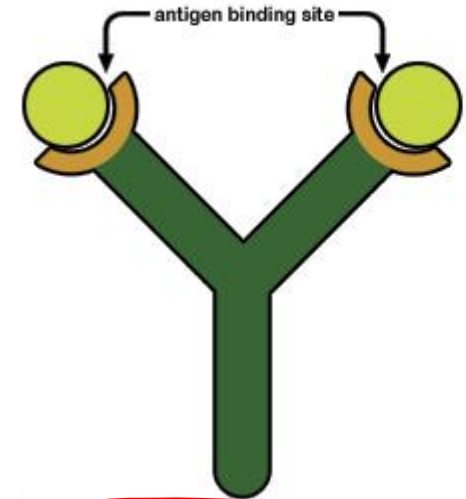


ксеногенні



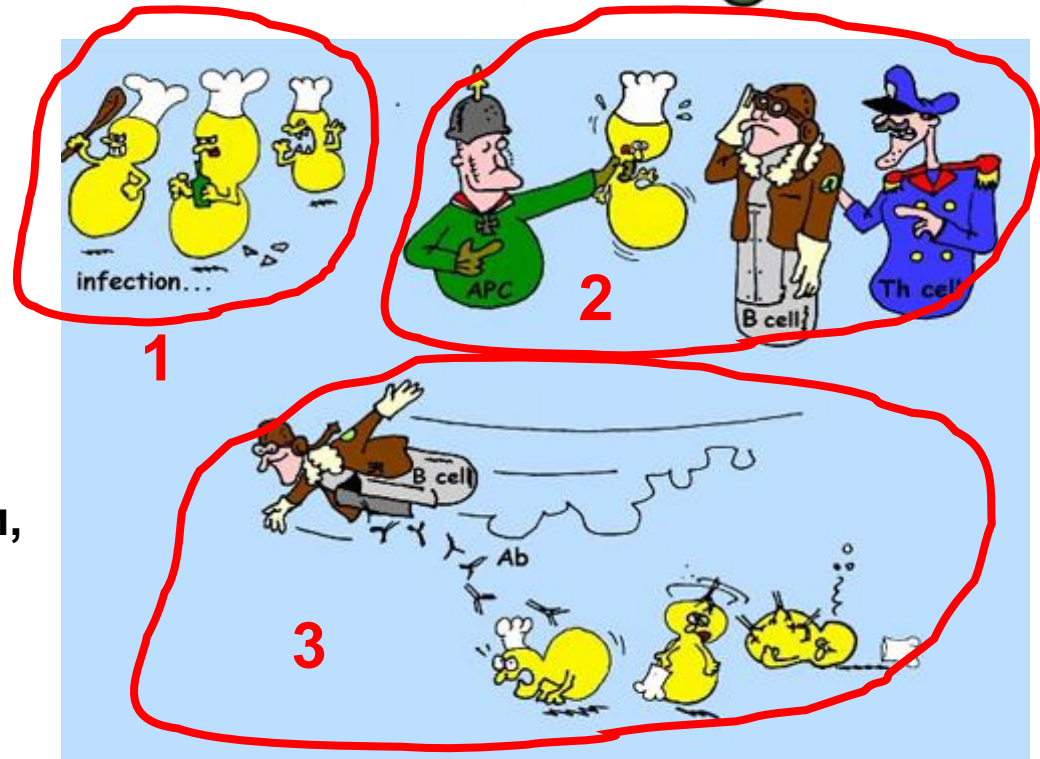
Основні властивості антигенів

Антигенність (серологічна активність) – здатність зв'язуватися з антигенрозпізнавальними структурами в імунній системі (антитіла, рецептори лейкоцитів)



Імуногенність – здатність активувати імунну відповідь:

- 1 – потрапляння чужорідного антигену в організм;
- 2 - розпізнавання його антигенпрезентувальними клітинами вартовими (макрофаги, дендритні клітини) і презентація Т- і В-лімфоцитам;
- 3 – розвиток імунної відповіді



Поділ антигенів за здатністю активувати імунну відповідь

Повний антиген, імуноген - антиген, здатний активувати імунну відповідь.

Неповний антиген, гаптен - антиген, не здатний активувати імунну відповідь самостійно, але набуває такої здатності при кон'югації з носієм.

