

Физические и физиологические барьеры

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	β -defensins Lamellar bodies Cathelicidin	α -defensins (cryptdins) RegIII (lecticidins) Cathelicidin	α -defensins Cathelicidin	Histatins β -defensins
Microbiological	Normal microbiota			

Конституциональный иммунитет – врожденная невосприимчивость к различным патогенам

Врожденный иммунитет - распознавание эволюционно консервативных молекул патогенных микроорганизмов

Клеточный - реализуется через Тoll-подобные рецепторы макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток)

Гуморальный (интерфероны, дефензины, белки комплемента, медиаторы воспаления, цитокины, белки системы свертывания крови)

Приобретенный (адаптивный иммунитет)

**- распознавание чужеродных для данного
-организма молекул клональными
антигенспецифическими рецепторами лимфоцитов**

**Клеточный - реализуется через
антигенспецифические рецепторы
Т-лимфоцитов**

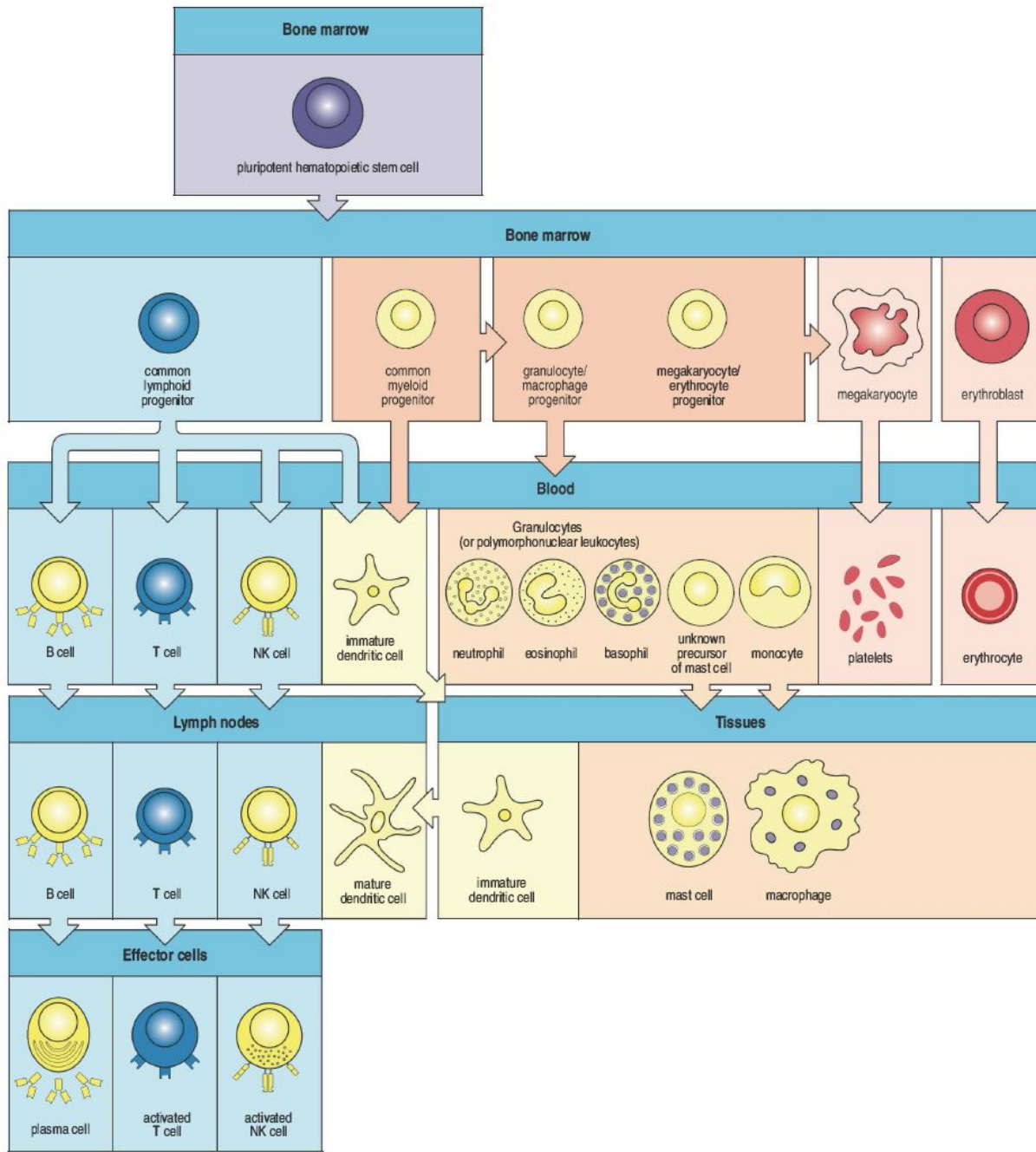
**Гуморальный – реализуется через
растворимые продукты В-лимфоцитов
(антитела)**

Иммунитет - от *immunitas* - освобождение от чего-либо, неприкосновенность - реакция нейтрализации и уничтожения чужеродных веществ, с которыми вступает в контакт организм

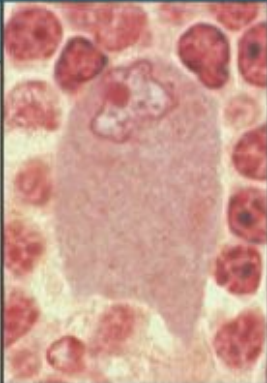
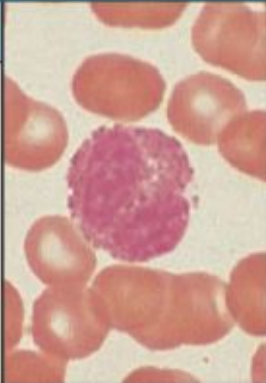
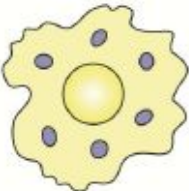


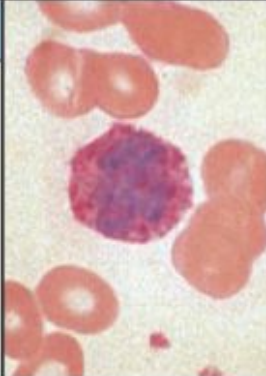



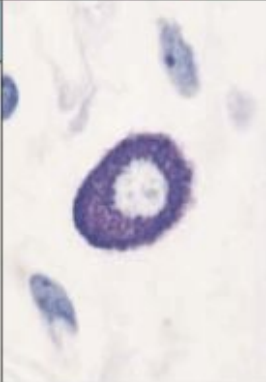

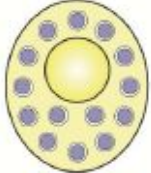
Основные признаки адаптивного иммунитета:

- 1) Способность отличать «свое» от «чужого» - в ее основе лежат клональная организация и селекция репертуара иммунокомпетентных клеток.**
- 2) Специфичность обусловлена уникальной структурой рецепторов каждого отдельного клеточного клона, вовлеченного в иммунный ответ.**
- 3) Иммунологическая память - способность ускоренно и усиленно реагировать при вторичной встрече с чужеродным материалом.**

Клеточные элементы крови, включая клетки иммунной системы



Миелоидные клетки во врожденном и адаптивном иммунитете

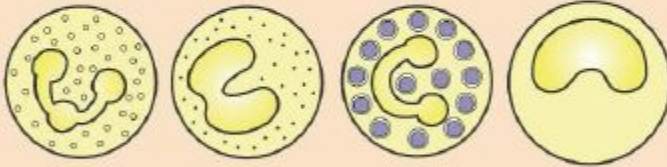
Cell		Activated function	Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation	Eosinophil		Killing of antibody-coated parasites
					
Dendritic cell		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation	Basophil		Promotion of allergic responses and augmentation of anti-parasitic immunity
					
Neutrophil		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms	Mast cell		Release of granules containing histamine and active agents
					

Dendritic cells form the bridge between innate and adaptive immune responses

Innate immunity

Adaptive immunity

Granulocytes
(or polymorphonuclear leukocytes)

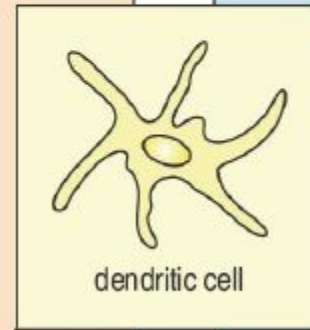


neutrophil

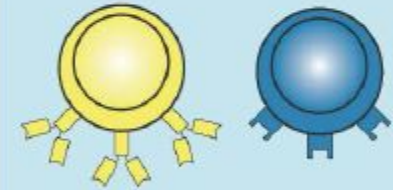
eosinophil

basophil

monocyte



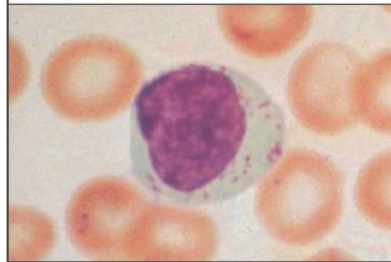
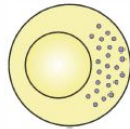
dendritic cell



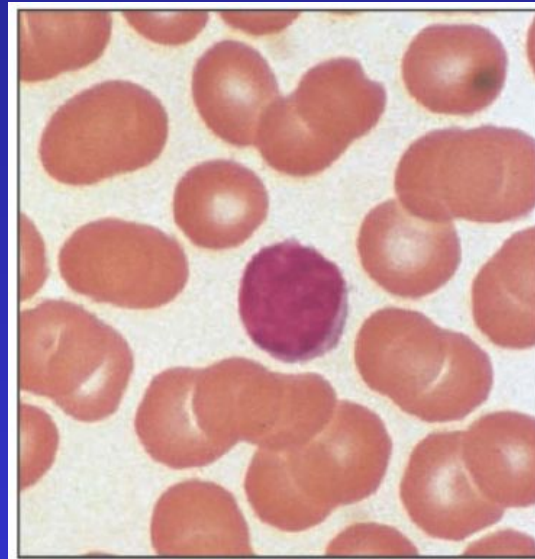
B cell

T cell

Natural killer (NK) cell



Releases lytic granules that kill some virus-infected cells



Антигены.

Трансплантационный иммунитет. Законы трансплантации.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС, HLA, H-2).

Аллогенное распознавание.

Процессинг и презентация антигенов.

МНС-рестрикция.

Суперантигены.

Антигены - структурно чужеродные для данного организма вещества, способные вызывать иммунный ответ.

Наиболее важные характеристики:

1) чужеродность (чем выше филогенетическая удаленность антигена, от отвечающего организма, тем сильнее иммуногенность)

2) молекулярная масса (иммунный ответ легче развивается на высокомолекулярные антигены и их комплексы)

3) химические особенности (простые полимеры, например поли-L-лизин, неиммуногенны, тогда как сополимеры нескольких аминокислот вызывают иммунный ответ)

АНТИГЕНЫ

**Т-зависимые, т. е. зависимые от Т-лимфоцитов
(большинство белковых антигенов)**

**Т-независимые (полисахариды и др. полимеры
со структурой, содержащей повторы)**

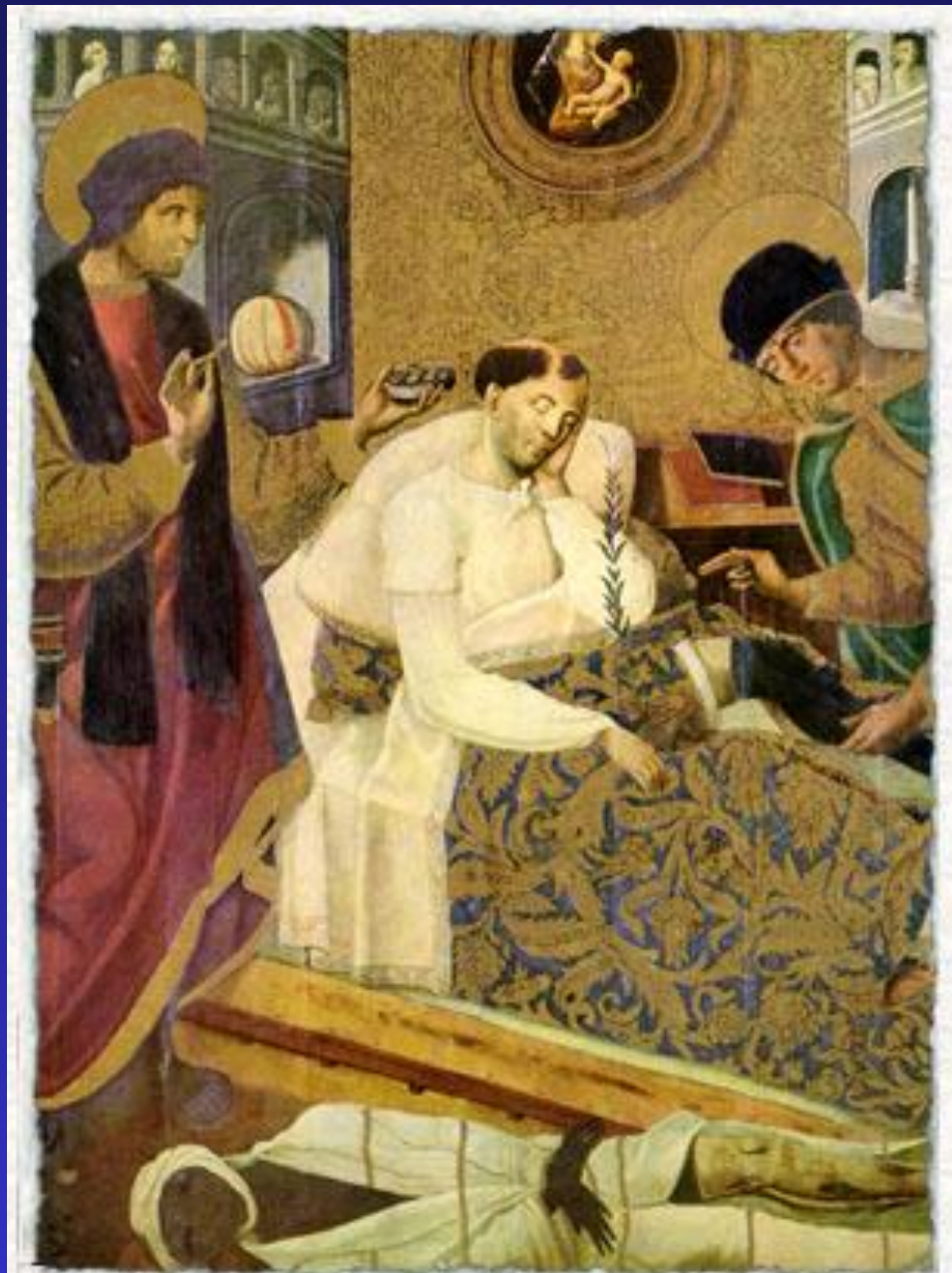
Ксеноантигены - антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на уровне вида (ксеногенная трансплантация, ксенотрансплантат)

Аллоантигены - антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на внутривидовом (индивидуальном) уровне (аллогенная трансплантация, аллотрансплантат)

Аутоантигены - антигены собственных клеток организма (аутологичная трансплантация, ауотрансплантат, аутохтонный трансплантат)

Сингенный трансплантат (изотрансплантат) - трансплантат от генетически идентичного животного того же вида

Трансплантация - «ортотопическая», когда орган или ткань помещают на место отсутствующего или удаленного такого же органа или ткани и «гетеротопическая» - пересадка на несвойственное им место



Начало 16 в. Фернандо дель Ринкон (ум. 1517): Св. Косма и Дамьян пересаживают ногу больному. 1,88 x 1,55. Мадрид, Прадо. Лассань, с. 86.

1901-1903 г. - Карл Йенсен - приживление карциномы легкого в колонии белых мышей, поддерживаемой близкородственным скрещиванием, и отторжение ее у диких. Сделал вывод о зависимости от «расы» животных.

1908 - Лео Лёб - успешные пересадки спонтанной опухоли у «японских вальсирующих» мышей

1909 - Эрнст Тайзер - первый генетический эксперимент по исследованию закономерностей наследования выживания опухолевого трансплантата. Показано, что расщепление в F_2 отличается от менделевского и что способность к росту у постороннего хозяина определяется примерно 15-ю генами.

1922 - первые опыты на чистых инбредных линиях мышей - трансплантаты фрагментов селезенки выживают у малой части животных поколения F_2 , полученных скрещиванием двух инбредных линий.

H-2:

1937-1954 - Горер и Микульска - генетическая изоляция комплекса H-2 методом выведения конгенных резистентных линий

1947-1976 - Джордж Снелл - выведено 192 линии мышей, из которых 104 отличались по генам H-2, а 88 - несли другие отличия

1968-1973 - Игорь Егоров и Александр Ведерников - локусы K и D разделены генетической рекомбинацией. Возникли представления о структуре H-2, наиболее близкие к современным

1986 - Ян Клейн - обнаружен локус L, тесно сцепленный с D

Не H-2:

1964 - Райф и Аллен - Thy1 - гистогенетический маркер Т-лимфоцитов

1968 - Кантор и Бойзе - Ly2,3 (CD8) - корецептор CTL

АЛЛОАНТИГЕНЫ

```
graph LR; A[АЛЛОАНТИГЕНЫ] --> B[Главные - кодируются МНС, способность вызывать отторжение наследуется доминантно, распознаются Т-лимфоцитами напрямую, вызывают интенсивный аллогенный ответ и отторжение трансплантата]; A --> C[Минорные - кодируются не МНС, как другие обычные антигены распознаются в комплексе с молекулами МНС, вызывают слабый ответ и хроническое отторжение трансплантата];
```

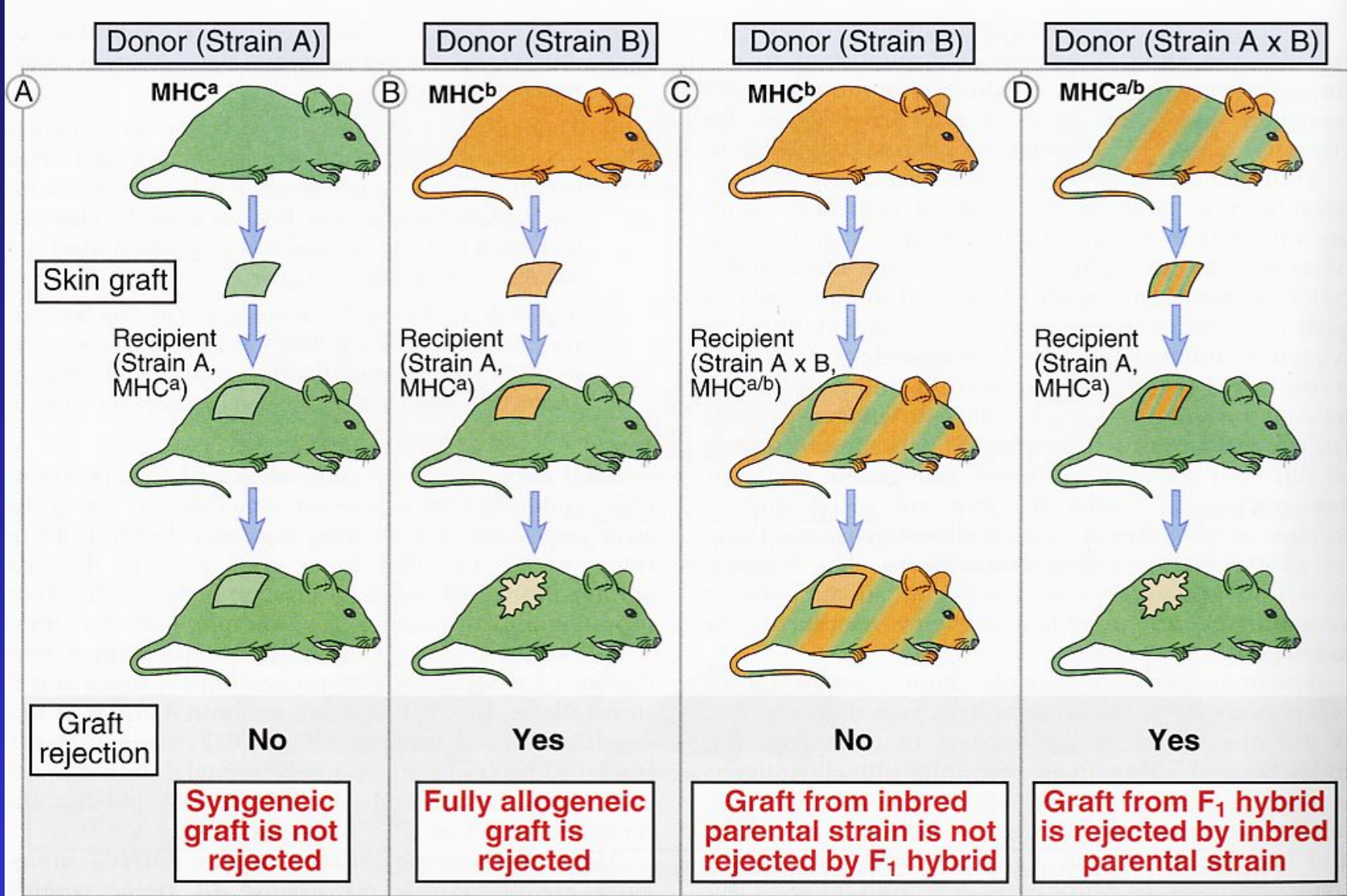
Главные - кодируются МНС, способность вызывать отторжение наследуется доминантно, распознаются Т-лимфоцитами напрямую, вызывают интенсивный аллогенный ответ и отторжение трансплантата

Минорные - кодируются не МНС, как другие обычные антигены распознаются в комплексе с молекулами МНС, вызывают слабый ответ и хроническое отторжение трансплантата

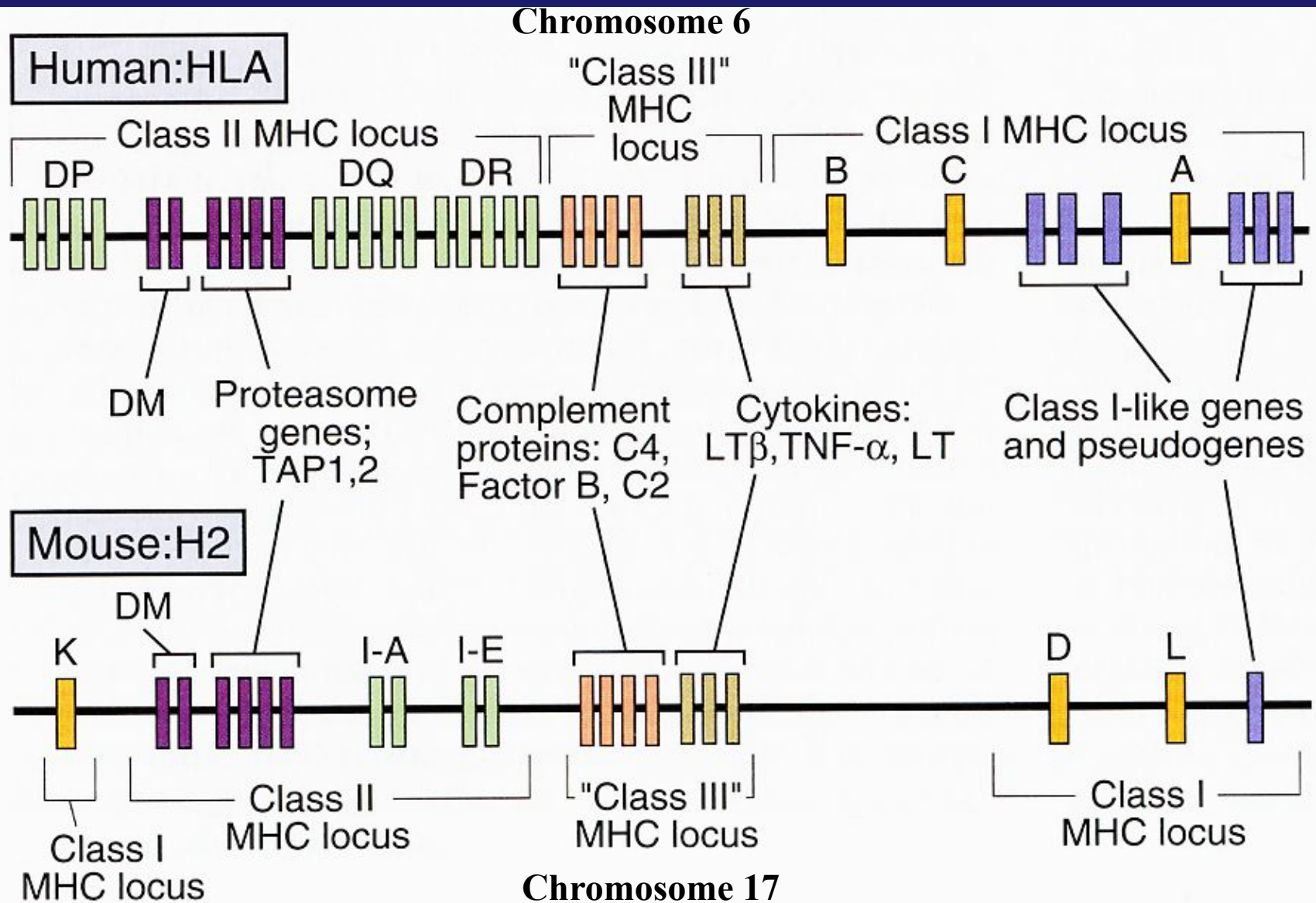
Сходство и отличия МНС-рестриктированного распознавания и распознавания аллогенных молекул МНС

	Обычные антигены	Минорные антигены гистосовместимости	Аллогенные молекулы МНС
МНС-рестрикция ответа	+	+	-
% реагирующих Т-клеток	~0,1%	~0,1%	1-10%
Интенсивность ответа	низкая	низкая	высокая
Реакция в первичной смешанной культуре лимфоцитов	-	+	+
Необходимость предварительной иммунизации, чтобы «увидеть» ответ	Да	Нет	Нет

Законы трансплантации



Схематические карты локусов МНС мыши и человека



Формирование аллельного разнообразия генов МНС

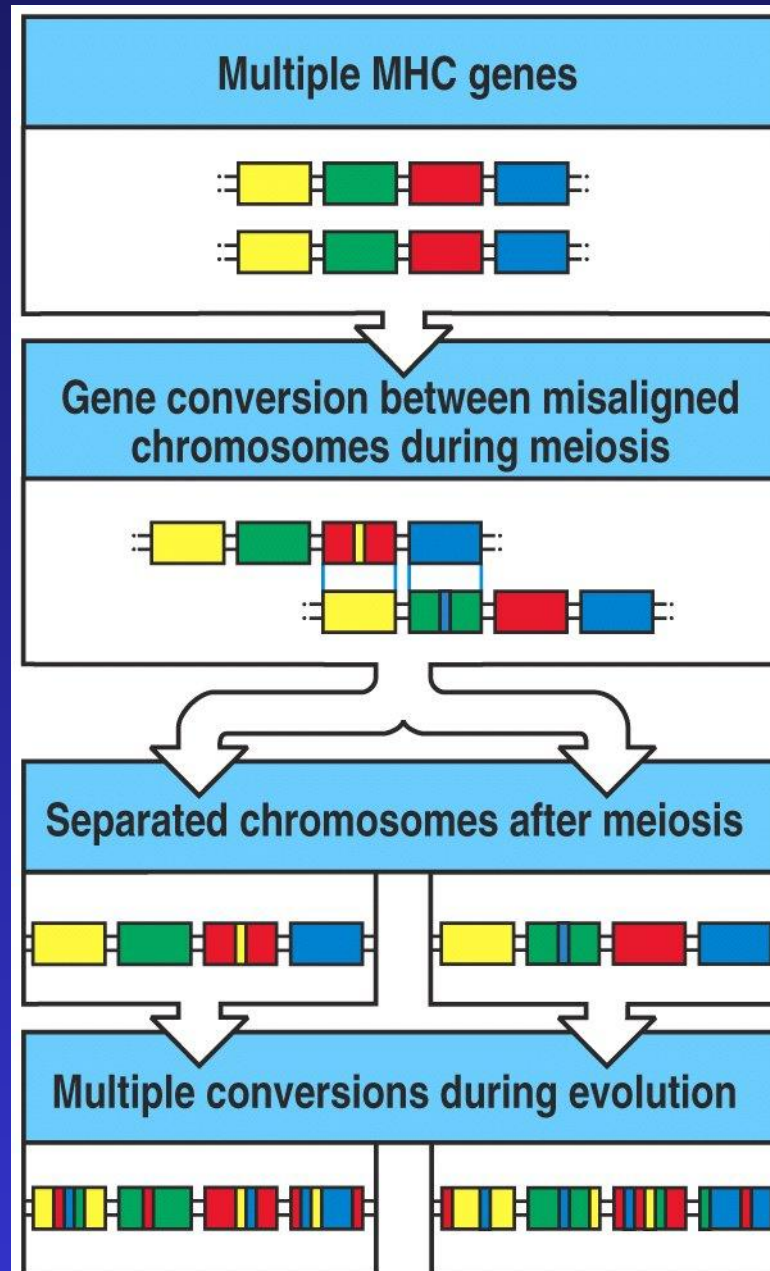


Figure 5-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Роль молекул МНС

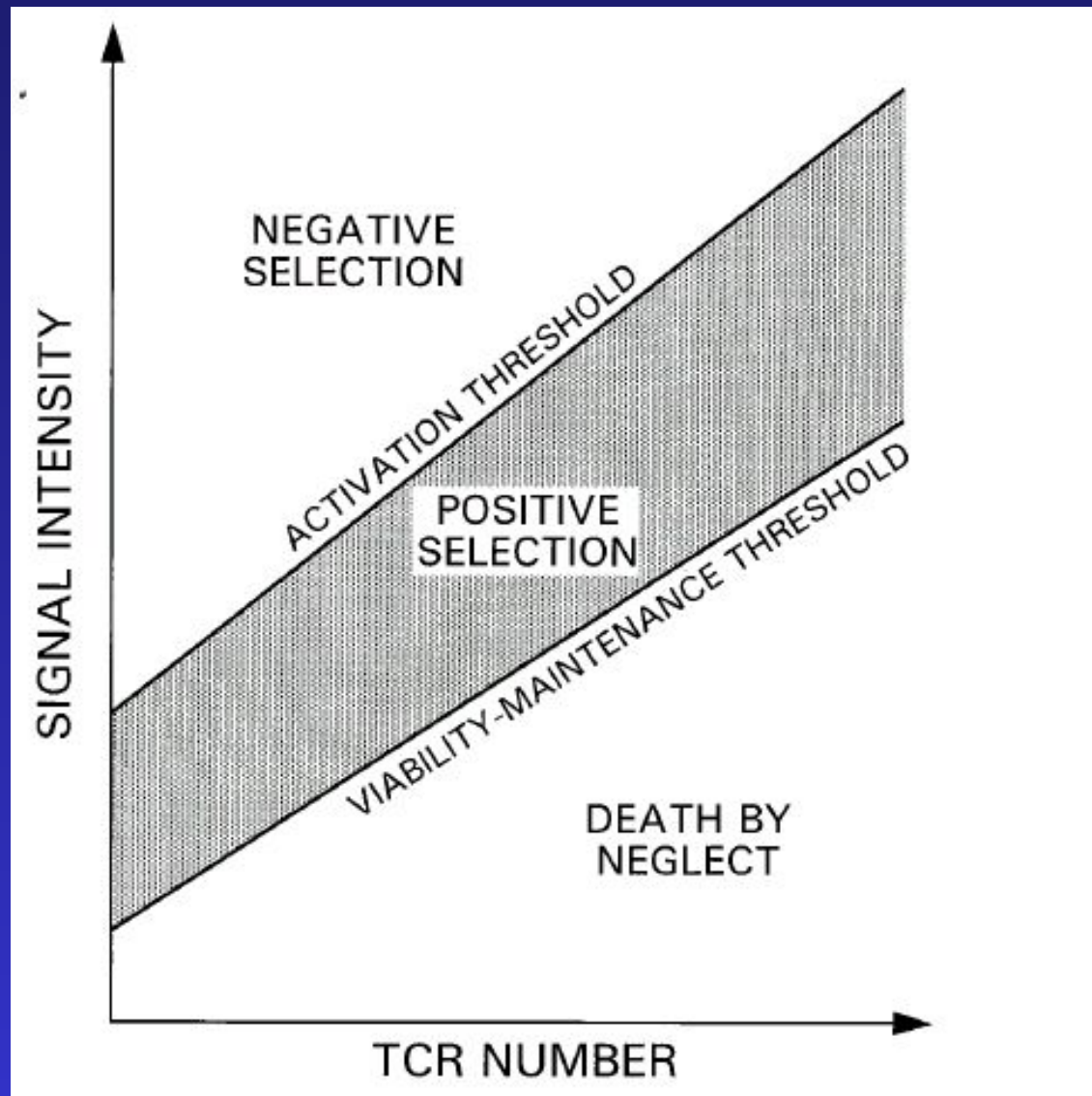
в трансплантационном иммунитете:

1) Взаимодействие с собственными молекулами МНС необходимо для развития Т-лимфоцитов в тимусе. В ходе этого взаимодействия формируется репертуар Т-лимфоцитов, способный различать «свое» и «чужое».

2) В трансплантационном иммунитете они сами по себе являются сильными трансплантационными антигенами, вызывающими интенсивный иммунный ответ. Наиболее сильный иммунный ответ развивается при аллельных различиях донора и реципиента по молекулам МНС класса I + МНС класса II. Развивается острое отторжение трансплантата.

3) В иммунных ответах на обычные чужеродные антигены и минорные антигены гистосовместимости они выполняют функцию презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам. При различиях по минорным антигенам гистосовместимости развивается хроническое отторжение трансплантата.

Зависимость выживания Т-лимфоцитов от интенсивности сигнала, получаемого в ходе развития внутри тимуса



Различия между молекулами МНС классов I и II

	МНС класса I	МНС класса II
В структуре	тяжелая цепь+ β_2 -микроглобулин + пептид	трансмембранные альфа-цепь+ бета-цепь
В пути презентации антигенных пептидов	пептиды внутриклеточных белков	пептиды экзогенных белков
В размере связываемых пептидов	6 - 9 а. о.	15 - 20 а. о.
В экспрессии на различных типах клеток	почти на всех типах клеток	АРС, эпителий тимуса
В распознавании Т-лимфоцитами	CD8 ⁺	CD4 ⁺

Специфичность субпопуляций Т-клеток в MLR как следствие коммитирования (детерминации) путей их развития в тимусе

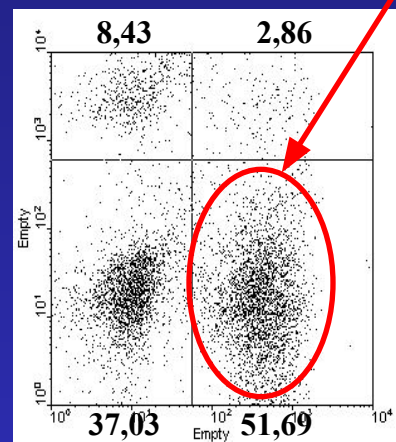
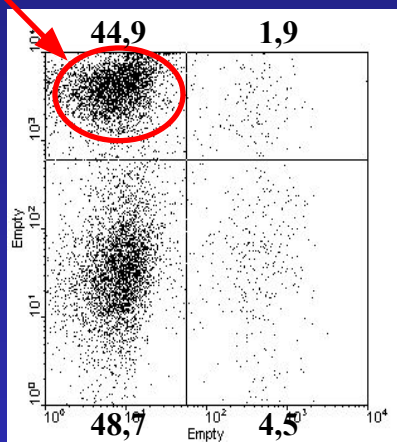
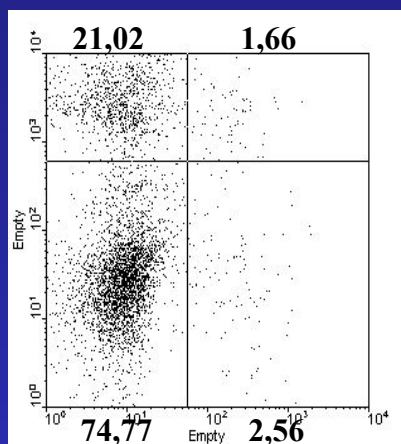
Т-лимфоциты CD4⁺ распознают аллогенные молекулы МНС класса II

Т-лимфоциты CD8⁺ распознают аллогенные молекулы МНС класса I

Контроль

C57BL/6-анти-bm12

C57BL/6-анти-bm1



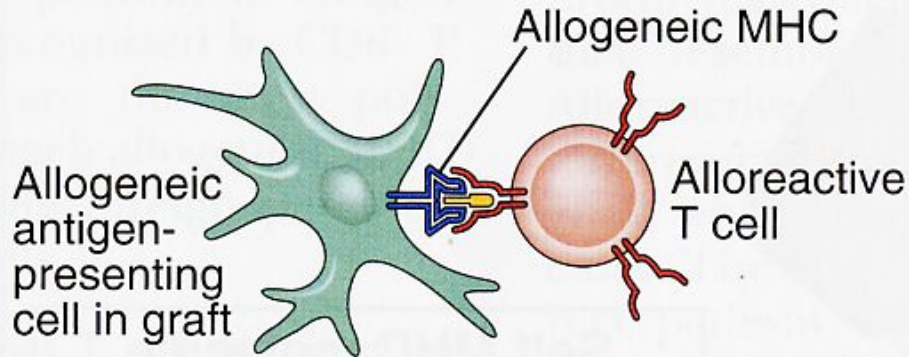
Анти-CD8-FITC

Мутант bm12 содержит аминокислотные замены в позициях 67, 70 и 71 β-цепи молекулы МНС класса II A^b

Мутант bm1 содержит аминокислотные замены в позициях 152, 155 и 156 молекулы МНС класса I H-2K^b

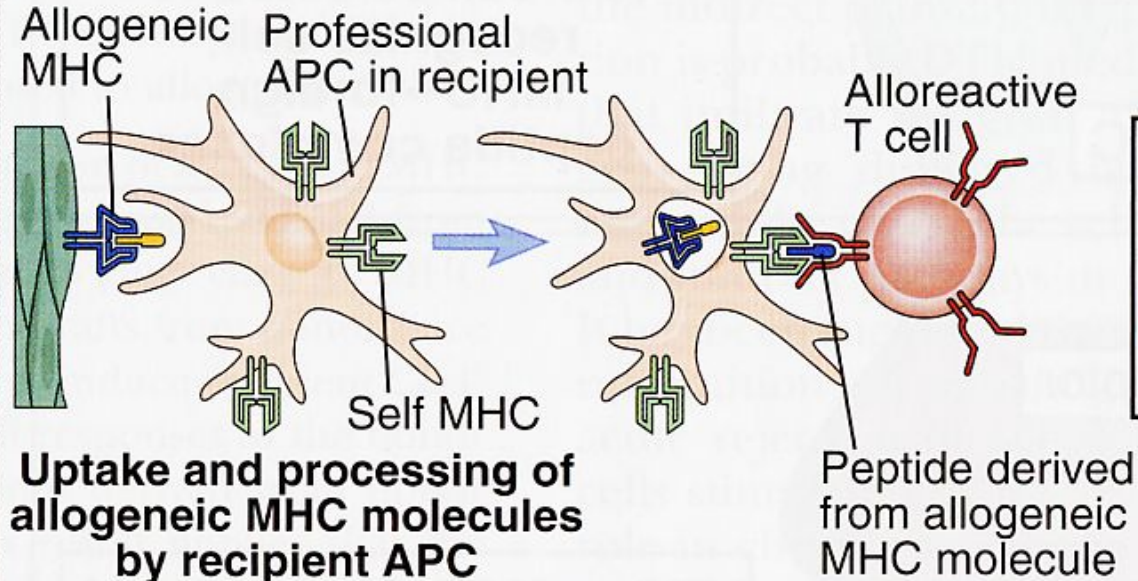
Прямое и не прямое аллогенное распознавание

A Direct allorecognition



T cell recognizes unprocessed allogeneic MHC molecule on graft APC

B Indirect alloantigen presentation



Presentation of processed peptide of allogeneic MHC molecule bound to self MHC molecule

Взаимодействие пептидов с молекулами МНС

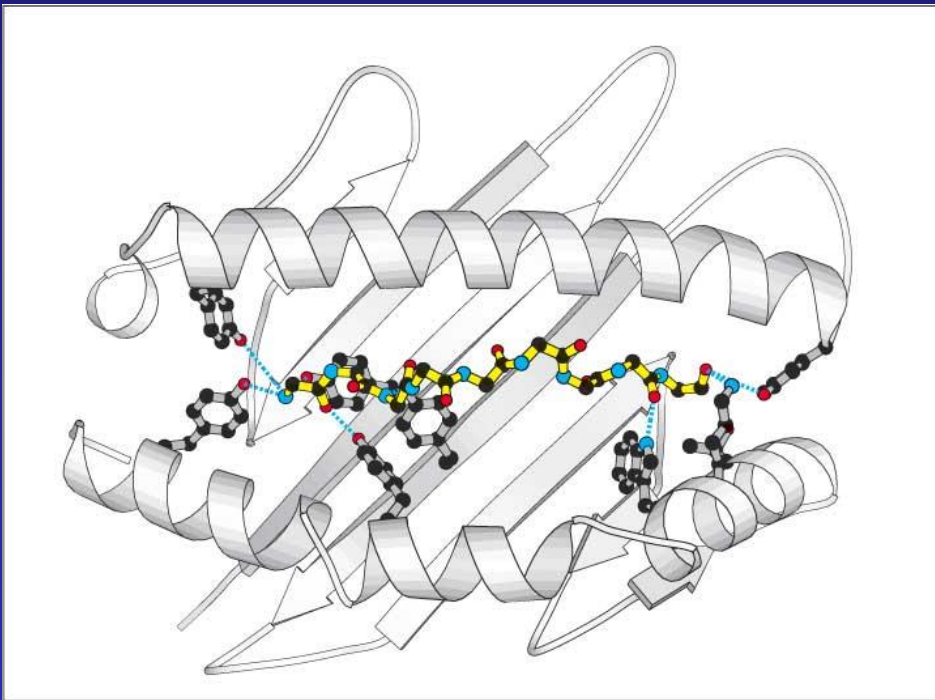


Fig 3.23 © 2001 Garland Science



H ³ N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ³ N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ³ N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ³ N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

Fig 3.24 © 2001 Garland Science

Пептиды связываются с молекулами МНС через якорные аминокислотные остатки, находящиеся на их концах и образующие структурные мотивы.

Варибельные остатки в структуре молекул МНС

Взаимодействие TCR с комплексом МНС/пептид

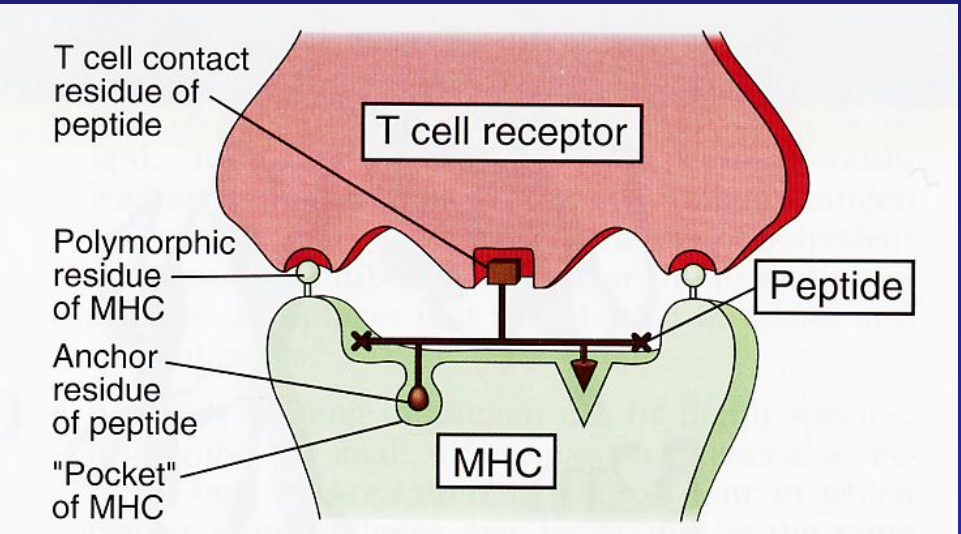
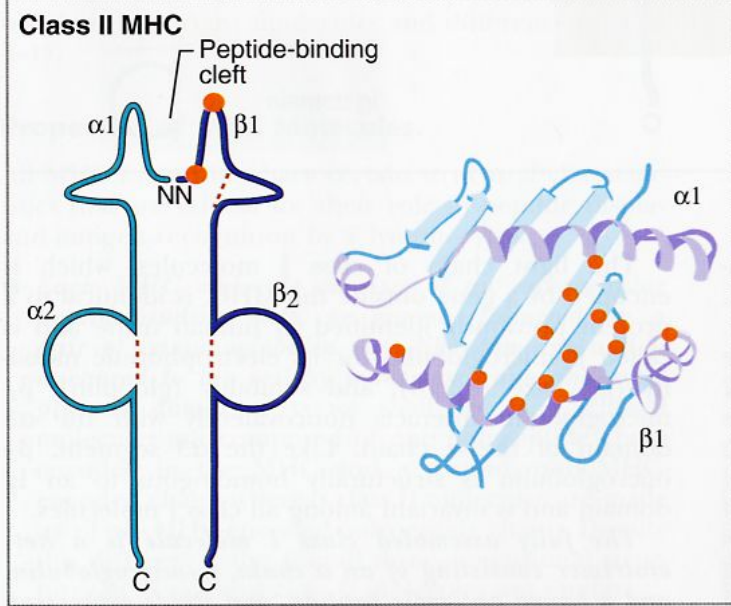
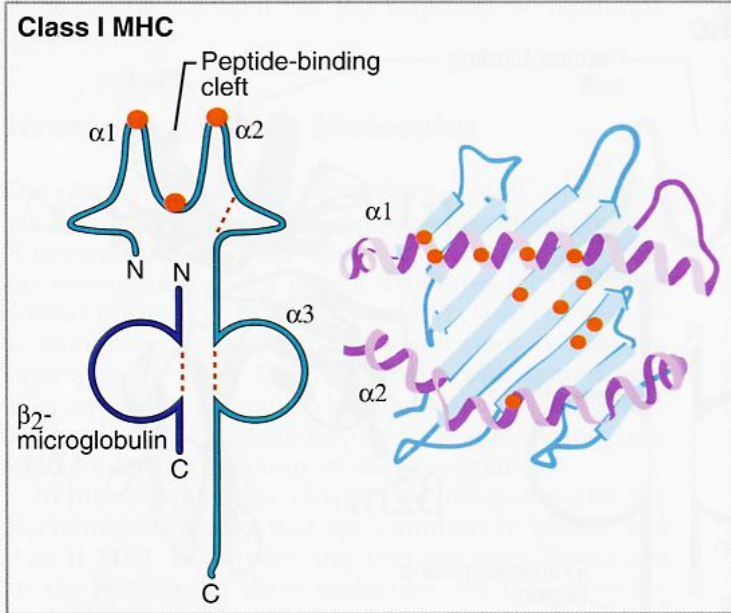


Figure 4-1 T cell recognition of a peptide-MHC complex.

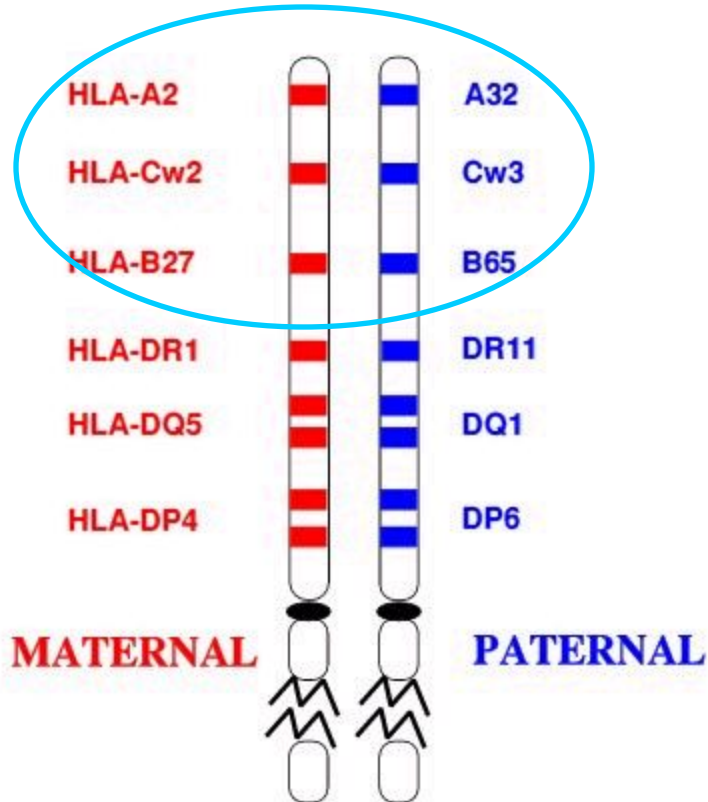
This schematic illustration shows an MHC molecule binding and displaying a peptide and a T cell receptor recognizing two polymorphic residues of the MHC molecule and one residue of the peptide. Details of the interactions among peptides, MHC molecules, and T cell receptors are described in Chapters 4, 5, and 6.

Abbas A., Lichtman A, 2003



Аллельная гетерогенность молекул МНС и различия в структуре связываемых ими пептидов

Most Humans are heterozygous at the MHC

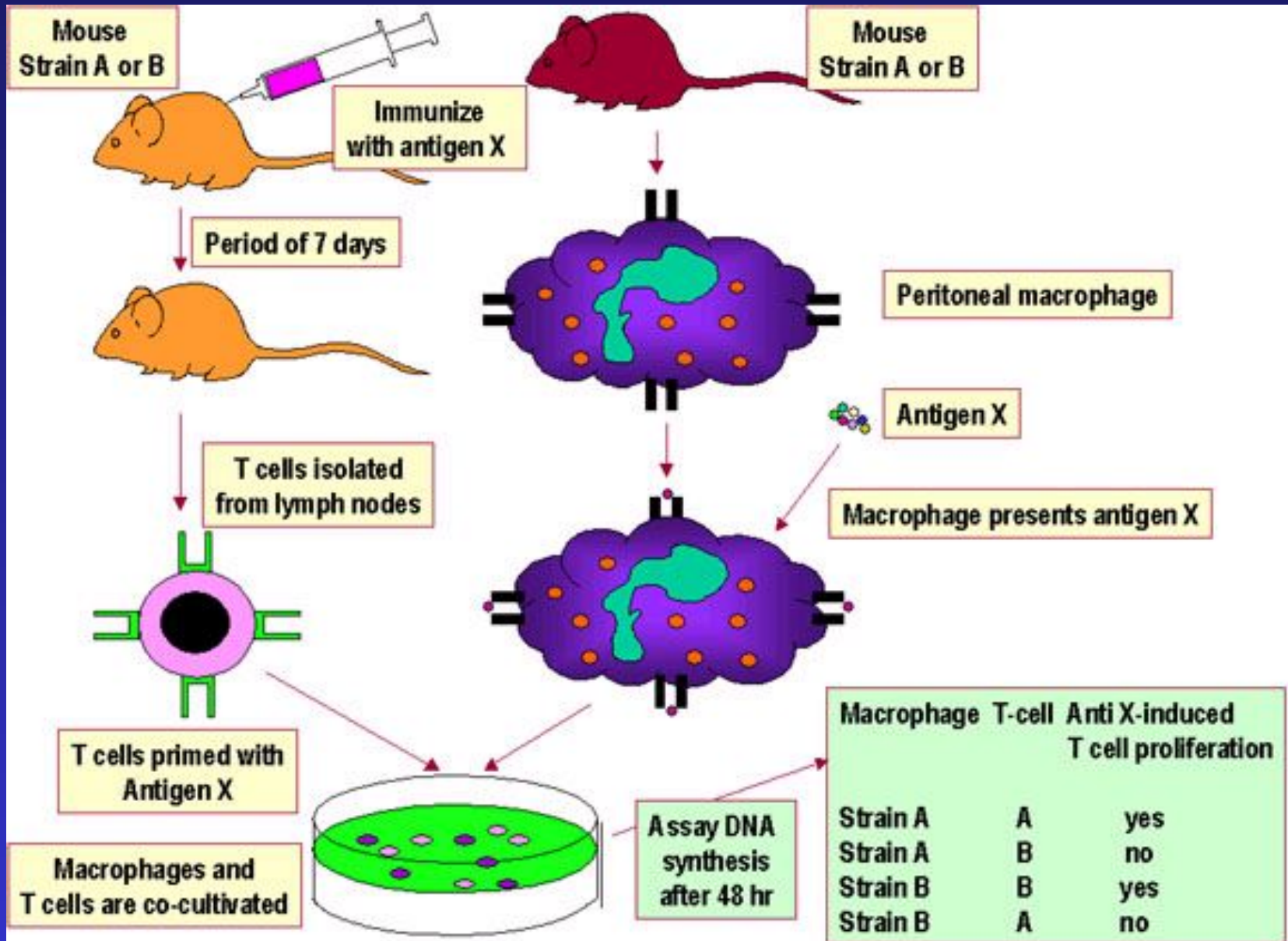


MHC CLASS I MOLECULES HAVE ALLELE-SPECIFIC BINDING MOTIFS

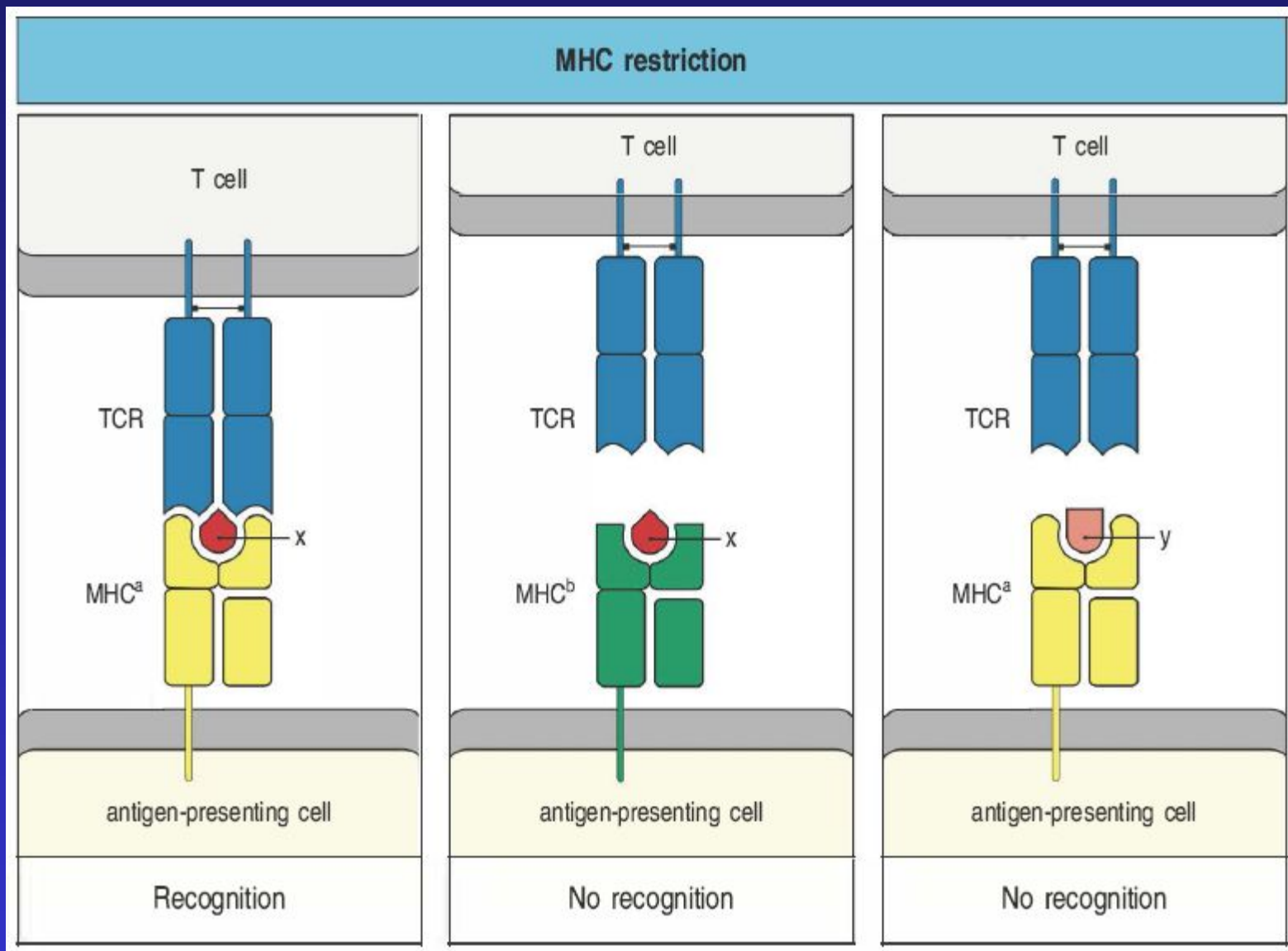
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
H-2Kd		Y							L/I
H-2Kk		E							I
H-2Kb					F/Y				L
H-2Db					N				M
HLA-A*0201		I							V

Разные аллельные формы молекул МНС связываются с разными пептидами одного и того же белка

MHC-рестрикция



Найдите ошибку на этой картинке



Суперантигены

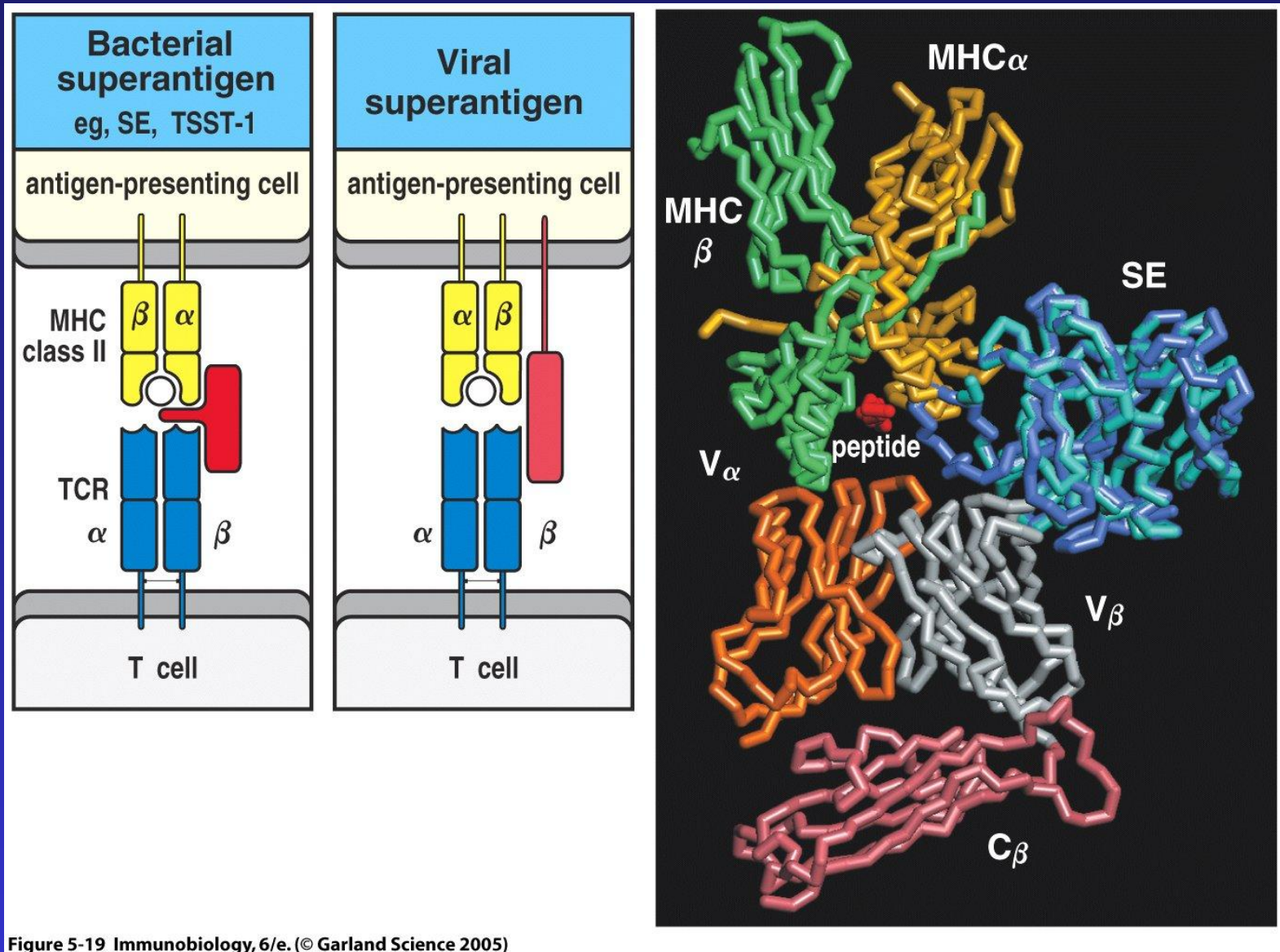


Figure 5-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

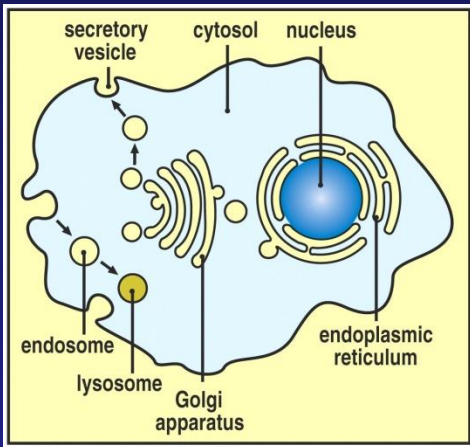
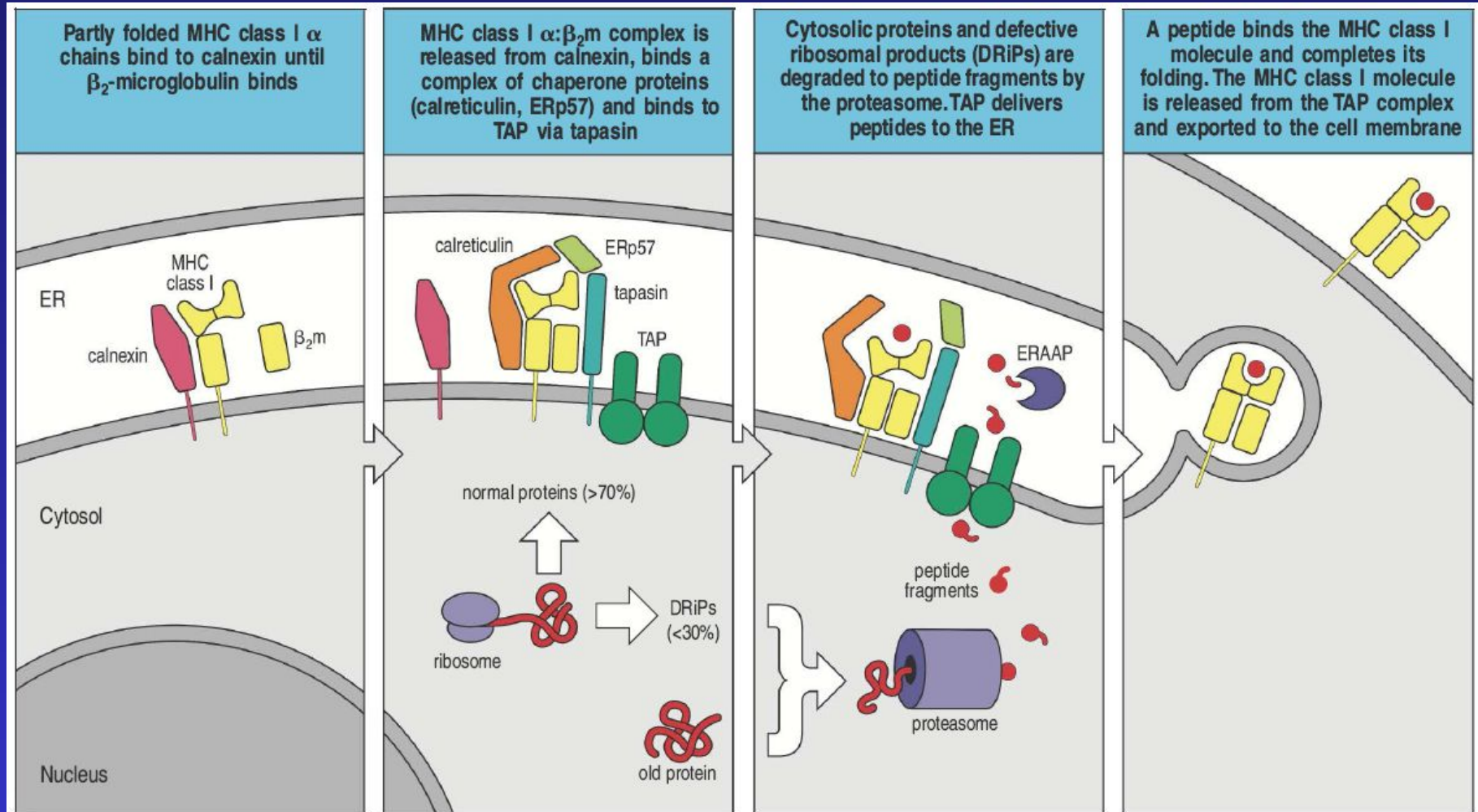


Figure 5-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

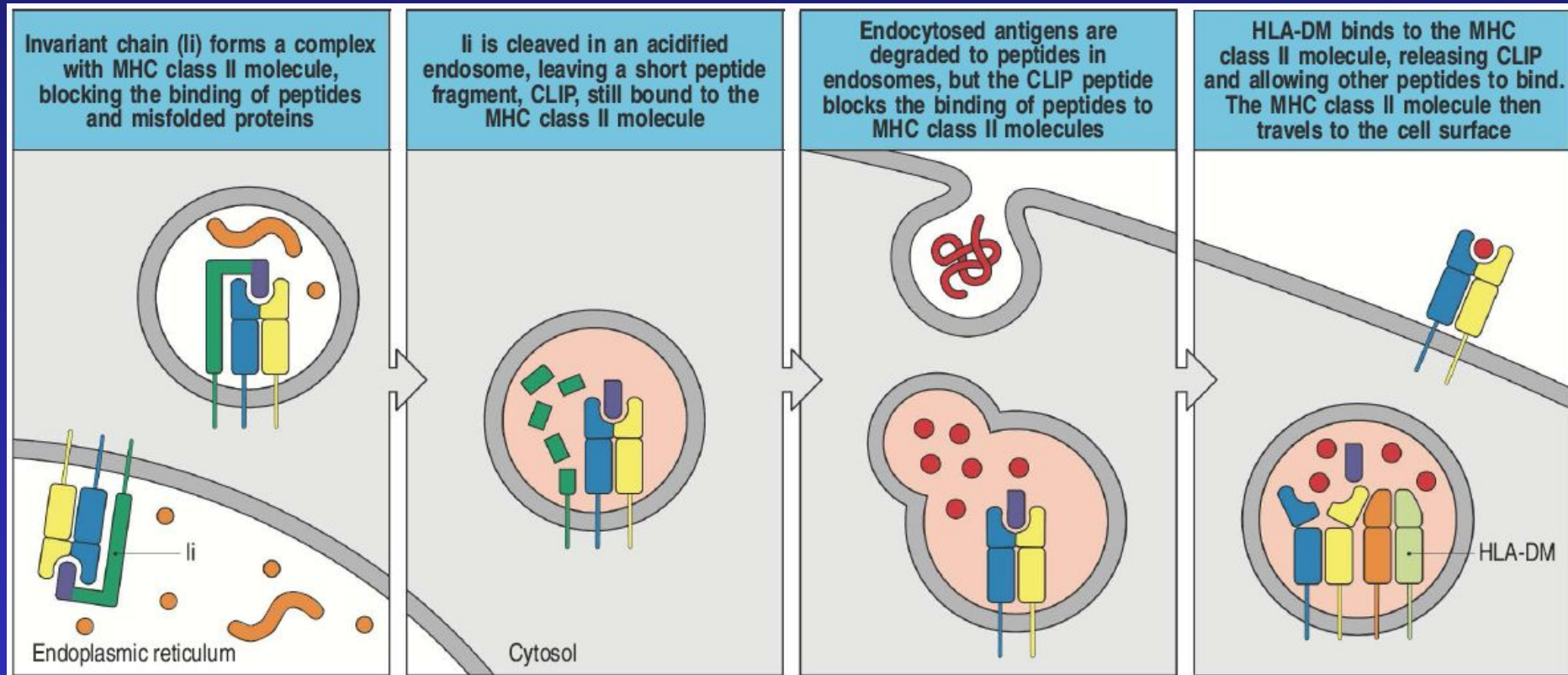
	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	<p>any cell</p>	<p>macrophage</p>	<p>B cell</p>
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells	CD4 T cells	CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Figure 5-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

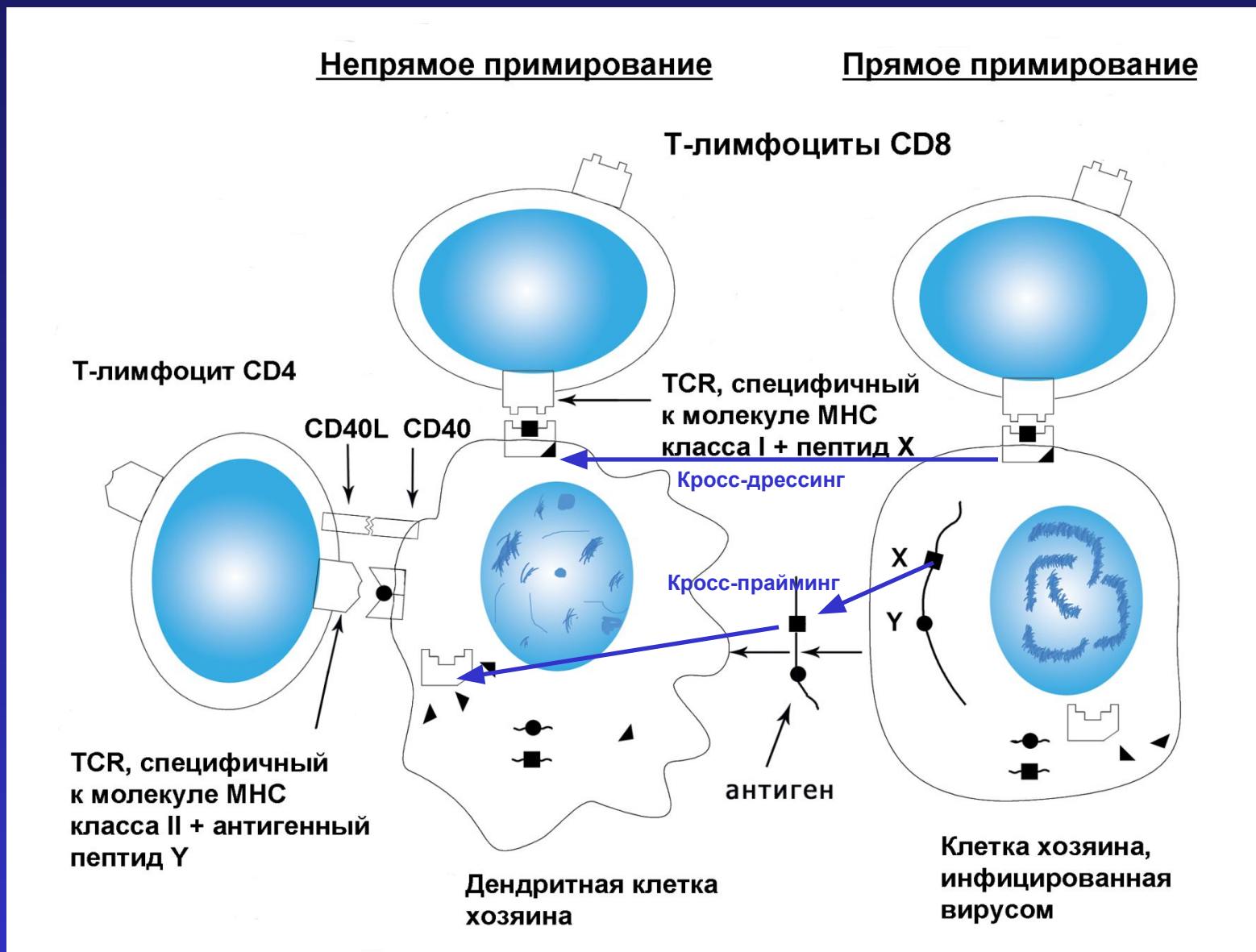
Процессинг и презентация антигенов молекулами МНС класса I



Процессинг и презентация антигенов молекулами МНС класса II



Механизмы распознавания антигенов вирусов и сингенных опухолей



Непрямое примирование зависит от активации дендритной клетки, экспрессии CD80 и IL-12.
Прямое примирование зависит от стимуляции лигандами семейства TNFR.