



Генетика иммунитета

Медицинская генетика. Генетика иммунитета

БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА (экзамен)

П/п	Оценочное средство	СТОИМОСТЬ (Балл)	ИТОГО
1	Посещение лекций	1	$8+4 \times 1 = 12 \text{ б}$
2	Посещение семинаров	1	$8+4 \times 1 = 12 \text{ б}$
3	Ответы на контрольные вопросы	1 - 2	$8+4 \times 2 = 28 \text{ б}$
4	Доклад/ реферат	15	$15 \times 1 = 15 \text{ б}$
5	Тесты	20	$20 \times 2 = 40 \text{ б}$
ИТОГО			107 баллов
Бонусы (реплики, решение проблемных заданий)		1 - 2	

90 - 107 баллов – ОТЛИЧНО

70 - 89 баллов – ХОРОШО

51 - 69 баллов – УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО

менее 51 баллов – НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО

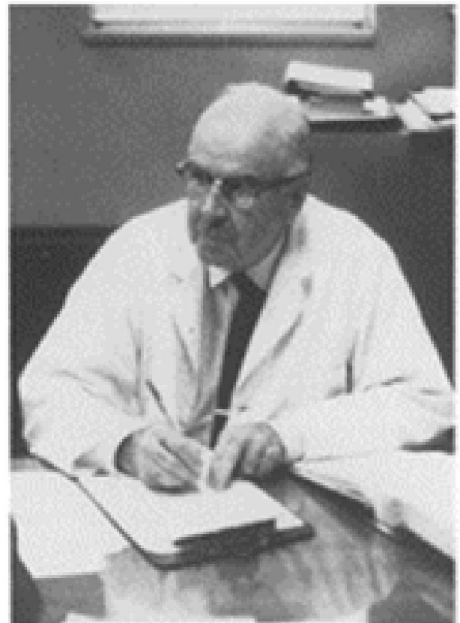


ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Лекция 1

Рекомендуемая литература

1. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 528 с.
2. Литвин, С. Иммуногенетика человека: Основные принципы и клиническое значение. В 2 т. Т.1. / Литвин С., Спаркс Р., Уинн Г. - М. : Мир, 1994. - 496 с.
3. Литвин, С. Иммуногенетика человека: Основные принципы и клиническое значение. В 2 т. Т.2. / Литвин С., Спаркс Р., Уинн Г. - М. : Мир, 1994. - 368 с.
4. Лекции-презентации по дисциплине «Медицинская генетика. Генетика иммунитета» и рекомендации для подготовки к занятиям. Сайт кафедры генетики (genetics.kemsu.ru) Раздел учебно-методические материалы
5. Аудио лекция (части 1 - 3):
http://www.morphology.dp.ua/_mp3/immunity1.php



M. R. Irwin (1897–1987)
Pioneer in Immunogenetics

термин «Иммуногенетика»
предложили в 1936 г.
Малькольм Роберт Ирвин (M. R. Irwin)
и
Л. Дж. Коул (L.J. Cole)

IRWIN, M.R. and COLE, L.J. (1936)
Immunogenetic studies of species and of species
hybrids in doves, and the separation of
species-specific substances in the backcross. J. Exp.
Zool. 73: 85-108

Определение термина

Имуногенетика – раздел иммунологии, изучающий генетические основы становления и развития иммунных реакций

Предмет иммуногенетики

**Генетика
гистосовместимости**

Зародилась в 1930-е годы.

**Основные вопросы
охватывают структуру и
функции молекул МНС**

**Геномная организация
иммуноглобулинов и
Т-клеточных рецепторов**

Зародилась в 1960-е годы.

**Рассматривает вопросы
генетического контроля
формирования Ig и TCR**

**Генетика
аллоантигенов**

Основы заложены в 1910 году.

**Рассматривает вопросы
формирования и наследования
тканевых аллоантигенов**

Методы иммуногенетики

Иммуногенетика, комплексная научная дисциплина, сочетающая методы:

- **иммунологии**
- **молекулярной биологии**
- **генетики**
- **микробиологии**
- **химии**

Разделы иммуногенетики

**Молекулярная
иммуногенетика**

Изучает механизмы гуморального иммунитета. Подразделяется на генетику антигенов и генетику иммуноглобулинов.

**Клеточная
иммуногенетика**

Изучает механизмы клеточных взаимодействий при развитии иммунного ответа. Охватывает генетику МНС и TCR.



История науки

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 1

Предыстория вопроса

Эмиль Беринг
Emil A. von Behring
(1854-1917), Германия
премия 1902 г.
*за открытие
антитоксинов,
впоследствии антител*



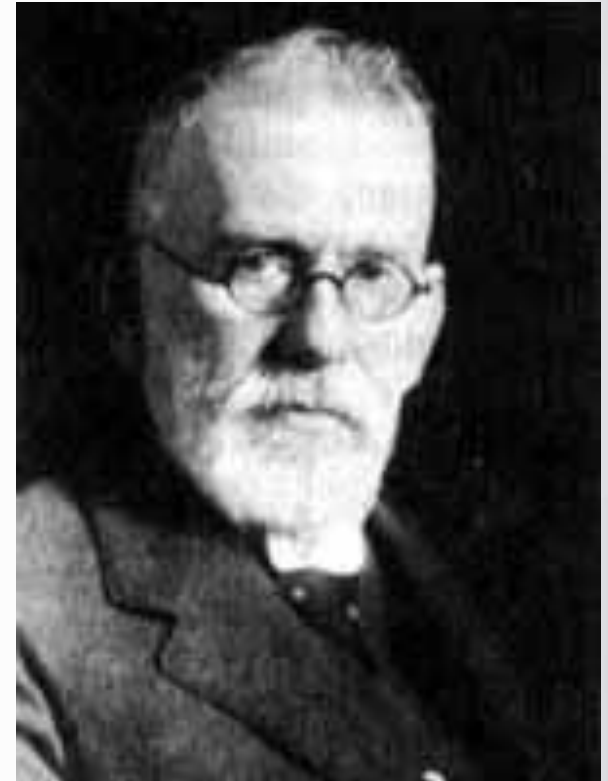
Предыстория вопроса



Роберт Кох
Robert Koch (1843-1910),
Германия
премия 1905 г.
за исследования
туберкулеза

Предыстория вопроса

Пауль Эрлих
Paul Ehrlich (1854—1915),
Германия
премия 1908 г.
(совместно с И.И.
Мечниковым)
*за гуморальную теорию
иммунитета*



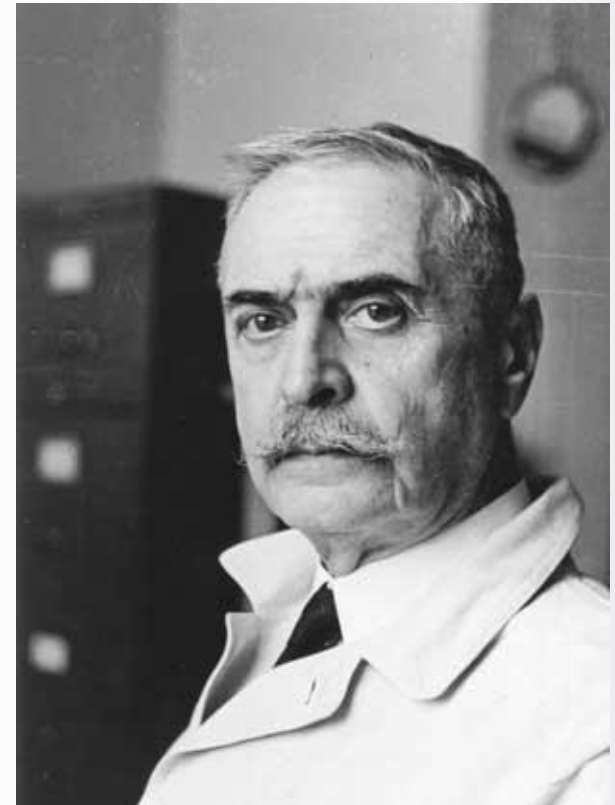
Предыстория вопроса

Илья Ильич Мечников
(1845—1916, Россия)
премия 1908 г.
*за открытие защитной
роли фагоцитоза и
клеточную теорию
иммунитета*



Предыстория вопроса

Карл Ландштейнер Karl Landsteiner (1868-1943),
Австрия
премия 1930 г.
за открытие групп крови и фундаментальную книгу “The Specificity of Serologic Reactions”



Предыстория вопроса



Фрэнк Бернет
F. Macfarlane Burnet
(1899-1985), Австралия

Питер Медавар
Peter B. Medawar
(1915-1987), Великобритания

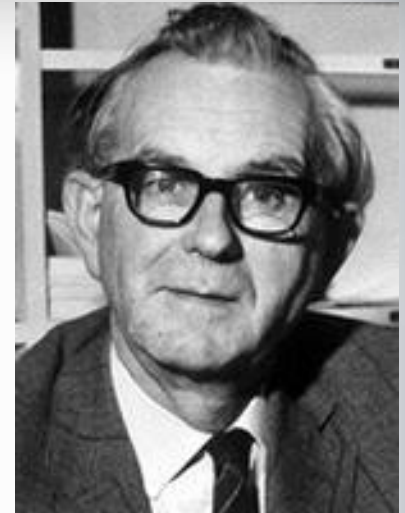
премия 1960 г.
*за исследования по
искусственной индукции
иммунологической
толерантности*



Предыстория вопроса

Родни Портер
Rodney R. Porter
(1917-1985),
Великобритания

Джеральд Эдельман
Gerald M. Edelman
(1929), США
премия 1972 г.
*за установление
химической структуры
антител*



Предыстория вопроса

Бару Бенацераф
Baraj Venacerraf (1920), США,
Жан Доссе
Jcan Dausset (1916), Франция
и Джордж Д. Снелл
George D. Snell (1903-1996),
США

премия 1980 г.

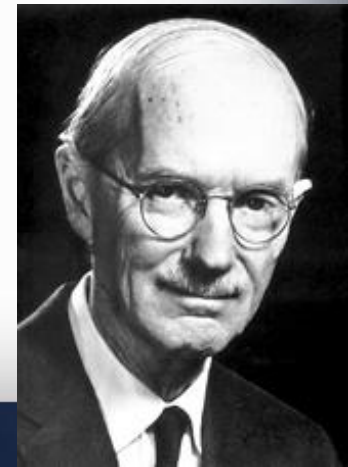
за открытие генов и
структур поверхности
клеток главного комплекса
гистосовместимости

*Бару
Бенацераф*



Жан Доссе

*Джордж
Снелл*



Предыстория вопроса

Нильс Йерне
Niels K. Jerne (1912—1994),
Великобритания
премия 1984 г.

*за разработку теории
идиотипических сетей*

Йерне разработал метод
количественного подсчета
антителообразующих клеток.
Сформулировал основную идею
иммунологии – идею клональности
лимфоцитов, следовательно,
клональности любого иммунного
ответа.



Предыстория вопроса

Сузуму Тонегава
Susumi Tonegawa (1939),
Япония
премия 1987 г.
*за работы по
молекулярной биологии
генов
иммуноглобулинов,
обеспечивающих
огромное разнообразие
антигенсвязывающих
участков молекул
антител*



Предыстория вопроса

Питер Доэрти
Peter Doherty (1940), США
и
Рольф Цинкернагель
Rolf Zinkernagel (1944),
Швейцария
премия 1996 г.
*за открытие двойного
распознавания в
иммунологии —
природной функции
молекул главного
комплекса
гистосовместимости*



Предыстория вопроса

Стенли Прусинер
Stenly Prusiner, США

премия 1997 г.

*за открытие прионов –
возбудителей инфекций нового
типа*

К прионным инфекциям относят возбудителей губчатого энцефалита – бешенства коров, заразного и для человека, “всколыхнувшего” Европу в 1996-1997 гг. Первые публикации С. Прусинера на эту тему были сделаны в 1982 г.





Иммунитет. Основные положения

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 1

Иммунная система – функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных компонентов, обеспечивающих защиту организма от экзогенных и эндогенных антигенов

Иммунный ответ (способ реагирования иммунной системы) – комплексная стадийная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию

ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПО УРОВНЯМ ОРГАНИЗАЦИИ

Уровень	Примеры
Системный	Иммунная
Органый	Лимфоидные органы (тимус, костный мозг, лимфоузлы, селезенка и др.)
Тканевой	Лимфоидная ткань
Клеточный	Лимфоциты, макрофаги, лейкоциты, тромбоциты и др.
Молекулярный	Антитела, комплемент, цитокины, лизоцим и др.
Субмолекуляр.	Гены Ig, TCR, MHC и др.

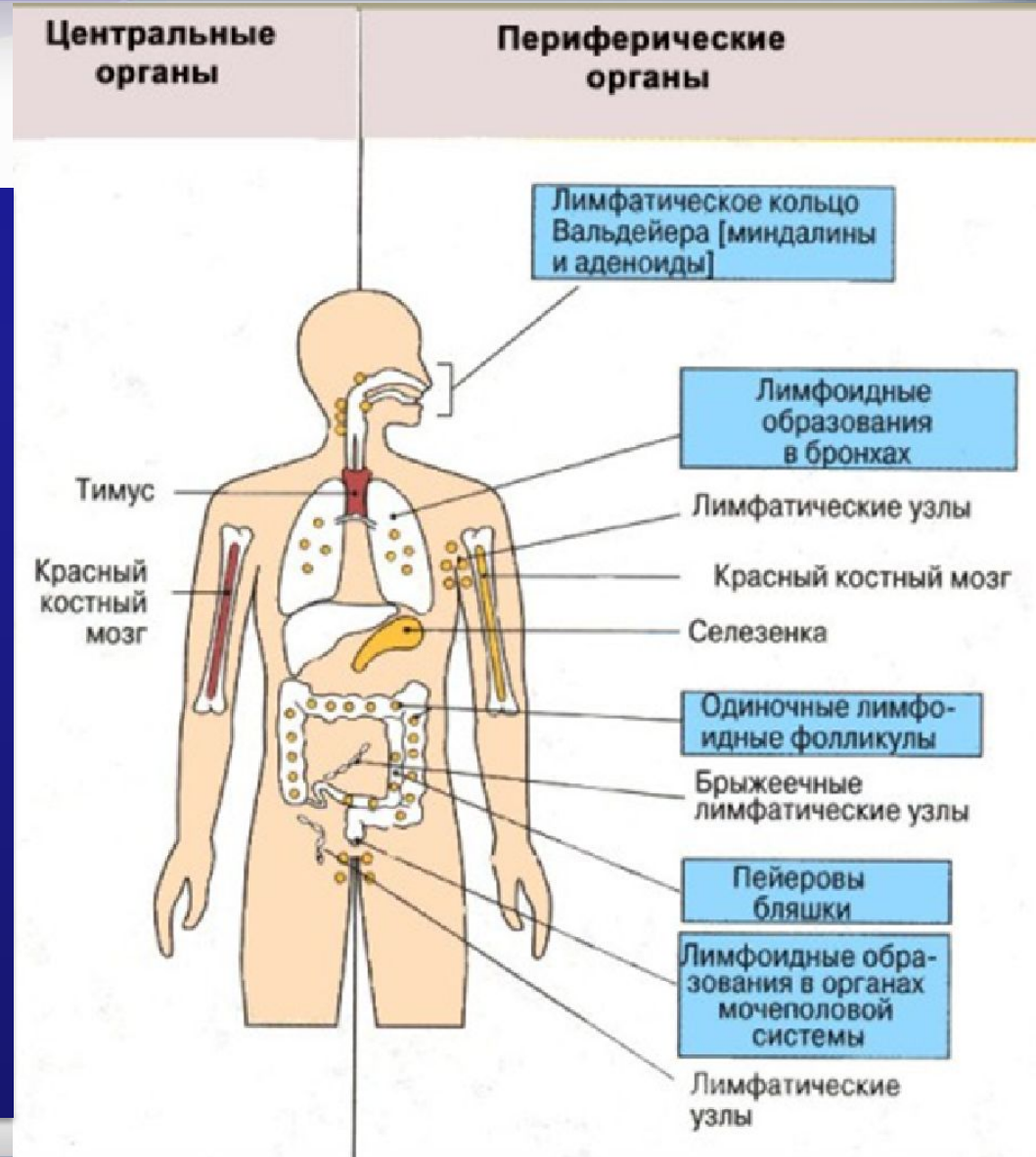
Лимфоидные органы

Красный костный мозг

источник всех типов
клеток крови,
дифференцировка
В-лимфоцитов

Тимус дифференцировка
Т-лимфоцитов

Миндалины, лимфоузлы,
селезенка и др. –
контроль областей
внедрения АГ

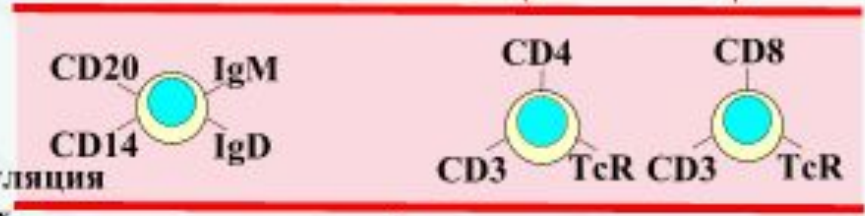
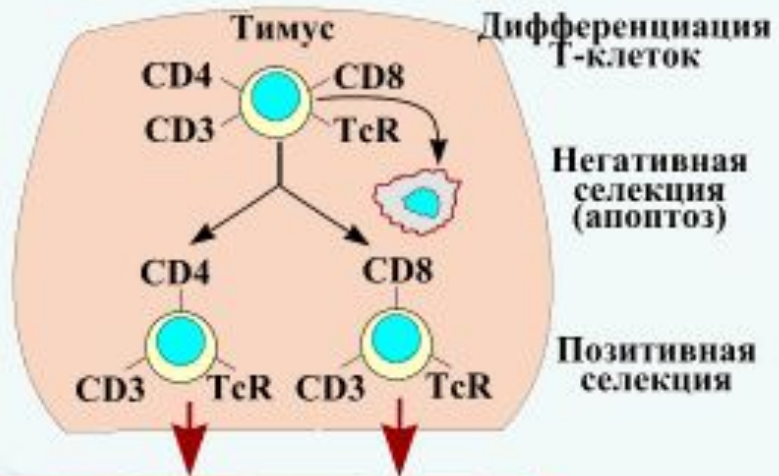


Гемопоэтическая стволовая клетка



- Моноцит
- Макрофаг (МФ)
- Нейтрофил
- Эозинофил
- Базофил
- Тучная клетка











Созревание В-лимфоцитов



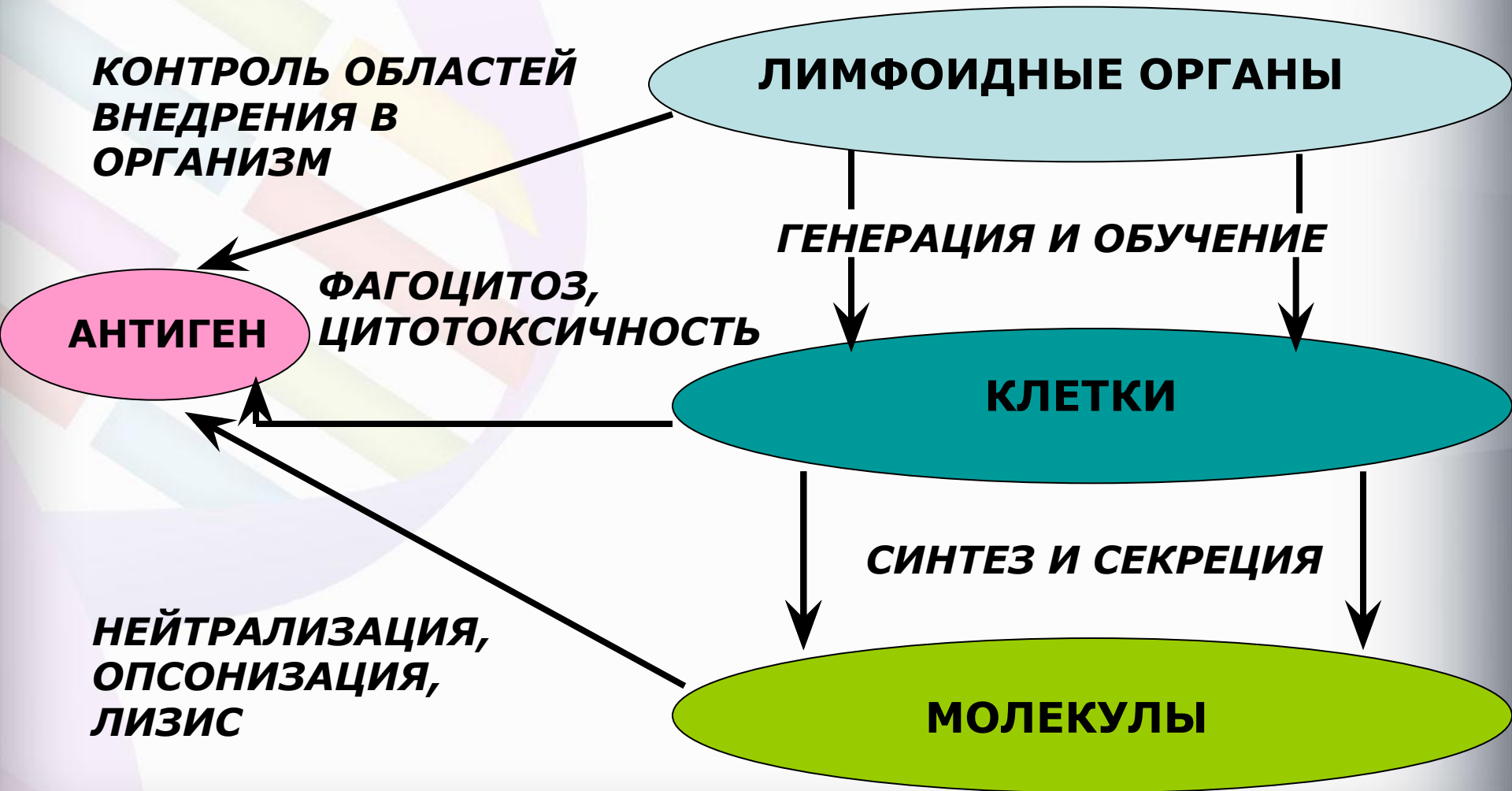
Вторичные лимфоидные органы и ткани (лимфатические узлы, селезенка, кожа и др.)



Клетки и молекулы

клетки	лейкоциты									другие
	лимфоциты			фагоциты			вспомогательные клетки			
	В-клетка	Т-клетка	БГЛ	Мононукл. фагоцит	Нейтрофил	Эозинофил	Базофил	Тучная клетка	Тромбоцит	
										
молекулы	Антитела			Комплемент			Медиаторы воспаления			ИФ, цитокины

Организация иммунной системы





Формы иммунитета

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 1

Врожденный

видовой, базируется на филогенетически «древних» биологических реакциях

Приобретенный

адаптивный, использует эволюционно «новые» биологические механизмы

Узконаправлен

Предназначен для уничтожения патогенов

Универсален

Предназначен для уничтожения любых чужеродных структур

Неспецифичен

Распознает общие для патогенов структуры

Высокоспецифичен

Распознает «свое-чужое»

Отсутствует

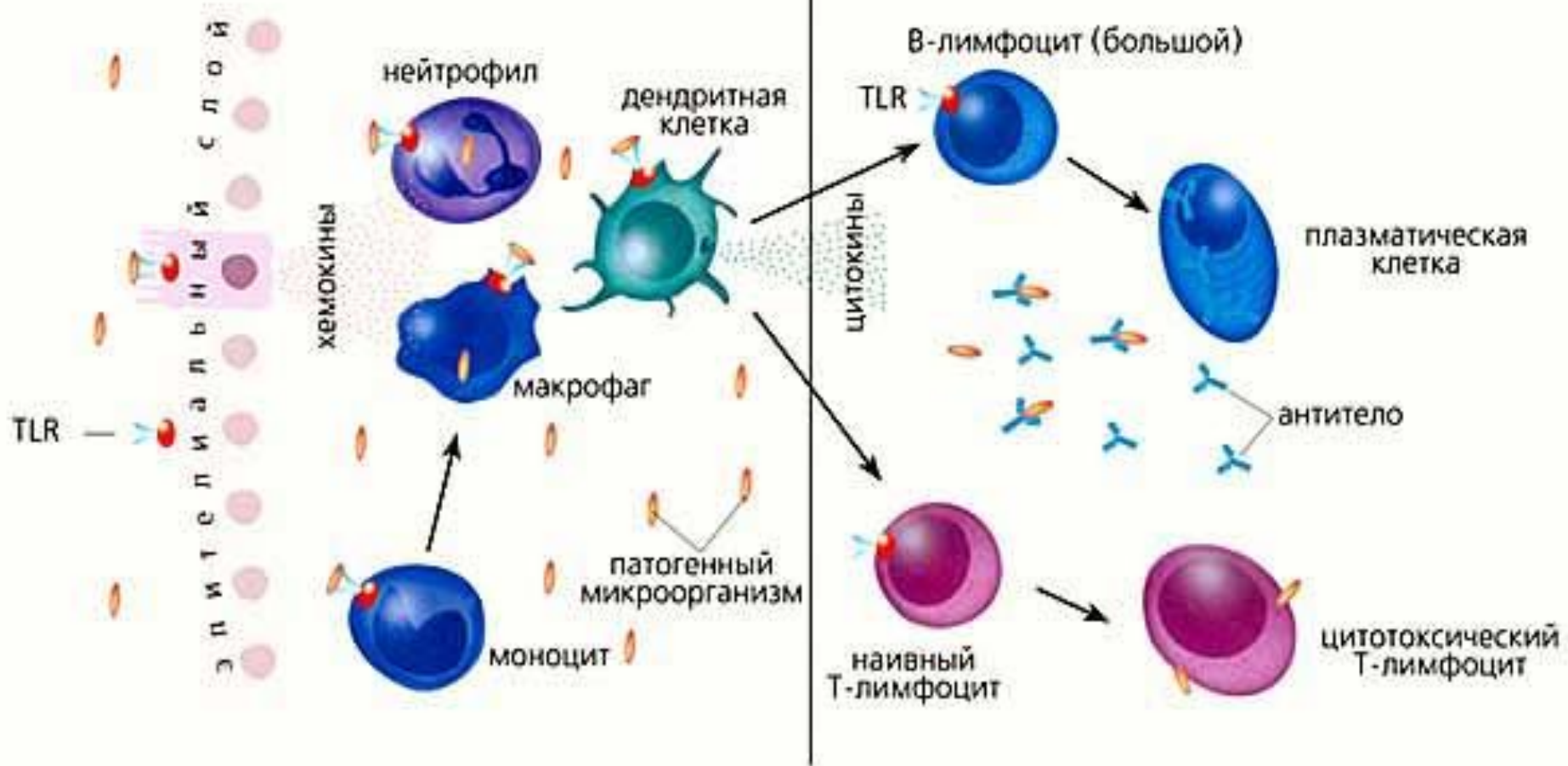
«иммунологическая память»

Имеется

«иммунологическая память»

врожденный иммунитет

адаптивный иммунитет



Виды иммунного ответа

по механизмам

гуморальный
клеточный

по направленности

антибактериальный, антитоксический,
противовирусный, противопаразитарный,
противоопухолевый

по контакту с АГ

первичный
вторичный

по охвату организма

местный
системный

Первичный

память отсутствует

Формируется при **первом контакте** с антигеном

Фаза распознавания антигена **длительная**

Время нейтрализации антигена **от суток...**

Вторичный

память имеется

Формируется при **повторном контакте** с антигеном

Фаза распознавания антигена **короткая**

Время нейтрализации антигена **от часов...**

HUMORAL IMMUNITY



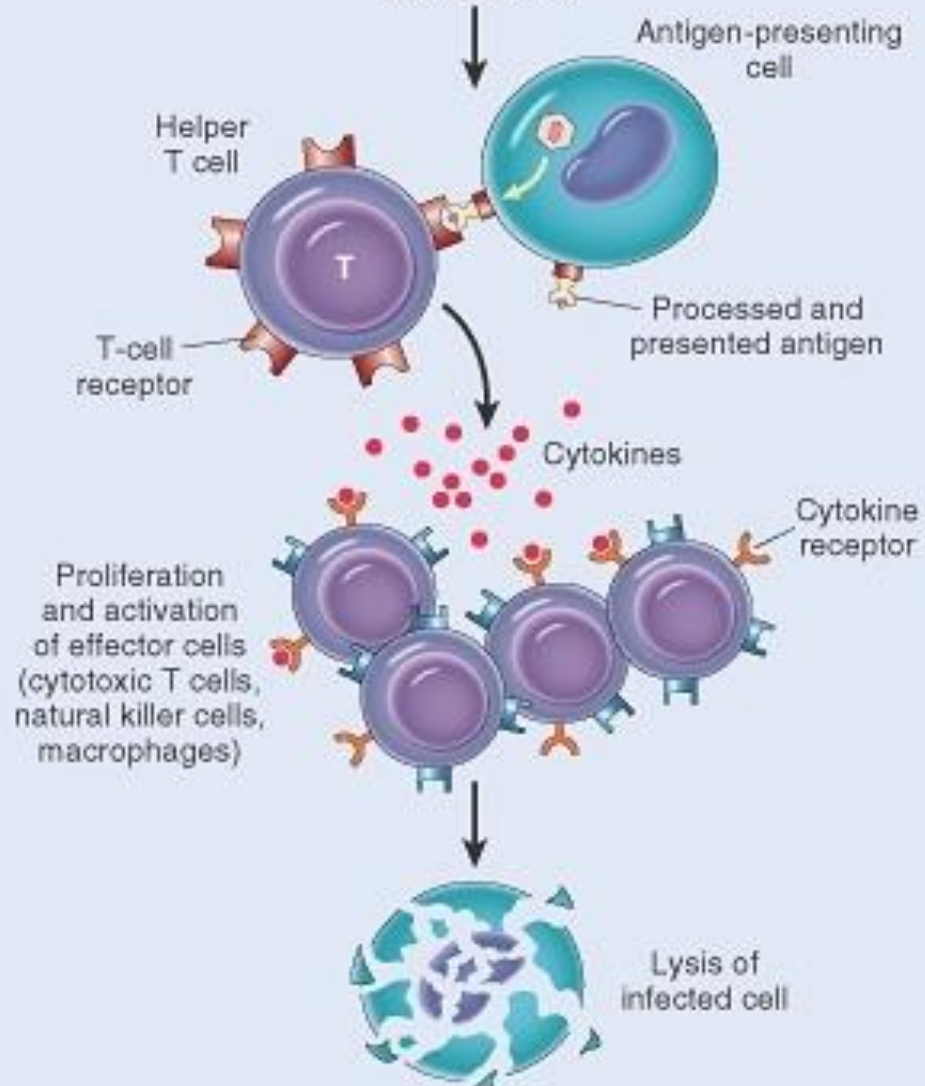
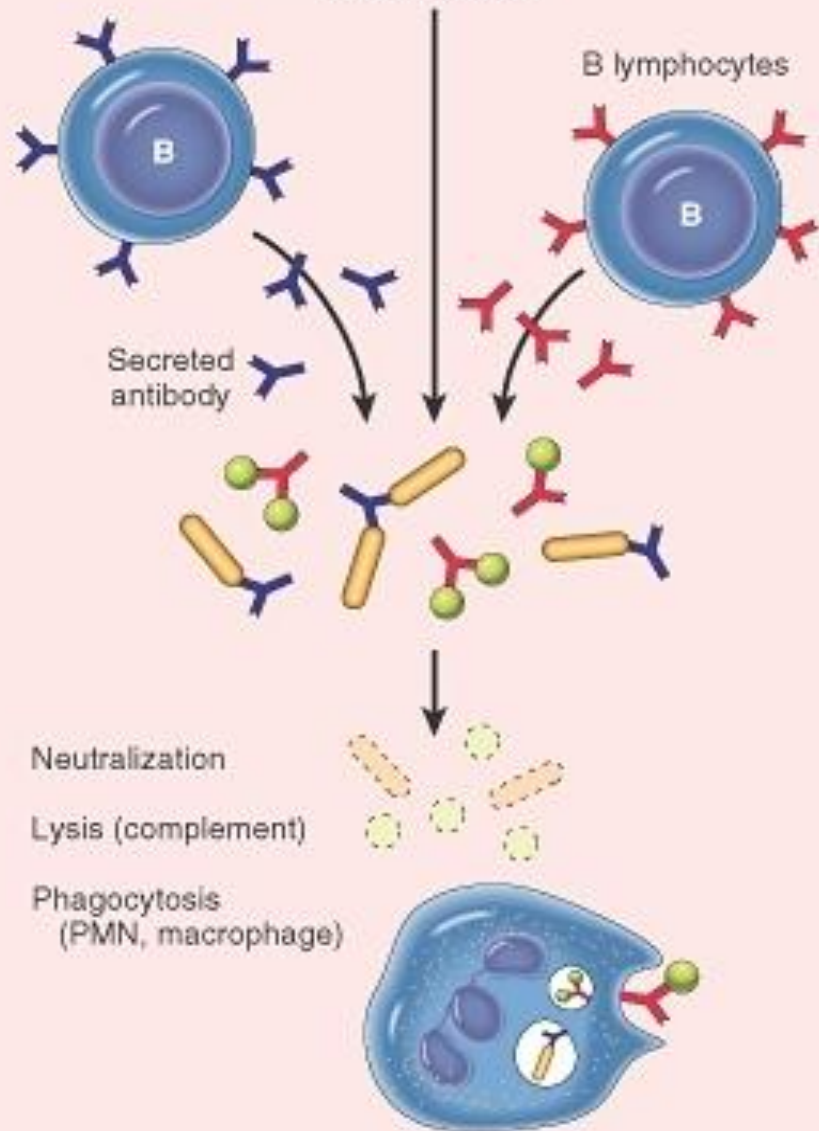
Extracellular microbes
(e.g., bacteria)

DomMedika.com –
ординаторская врача

CELLULAR IMMUNITY



Intracellular microbes
(e.g., viruses)

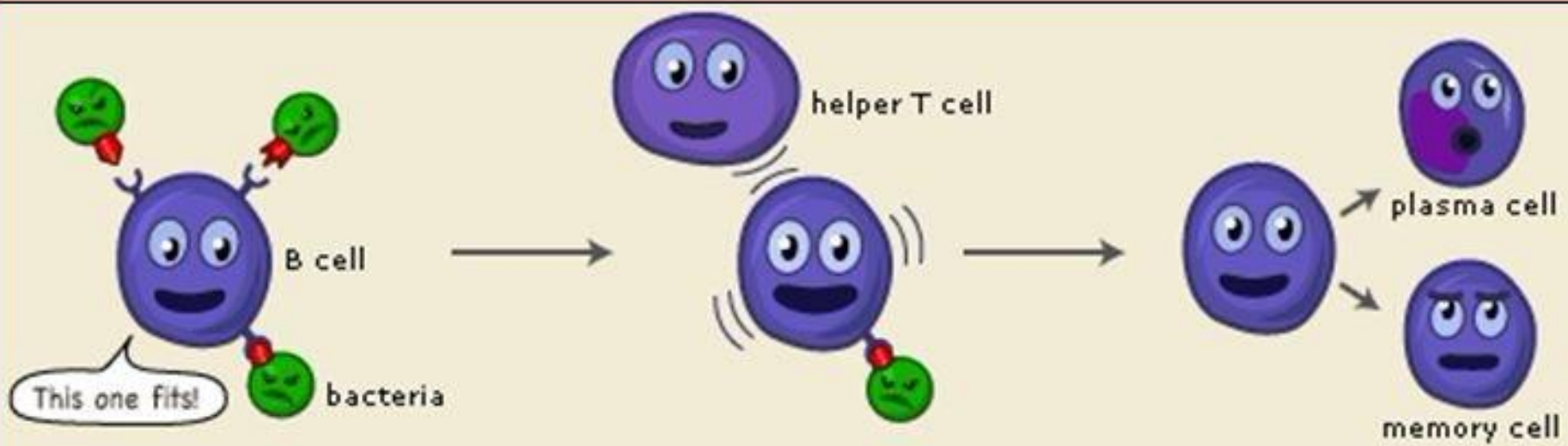


Иммунный ответ: гуморальный

Кооперативная реакция иммунной системы индуцированная антигеном

- АГ взаимодействует с В-лимфоцитами и подвергается переработке АПК.
- В- и Т-клеточные эпитопы антигена стимулируют В- и Т-лимфоциты к избирательной пролиферации и дифференциации.

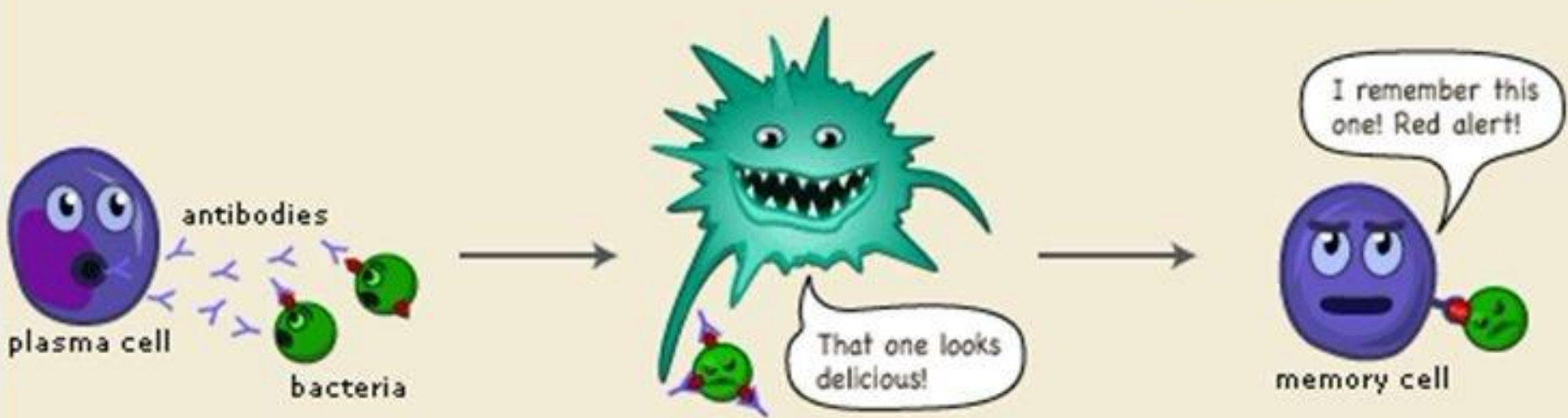
В результате: образуются плазматические клетки, происходит биосинтез специфических АТ, формируются В-клетки памяти.



1. The B cell finds an antigen which matches its receptors.

2. It waits until it is activated by a helper T cell.

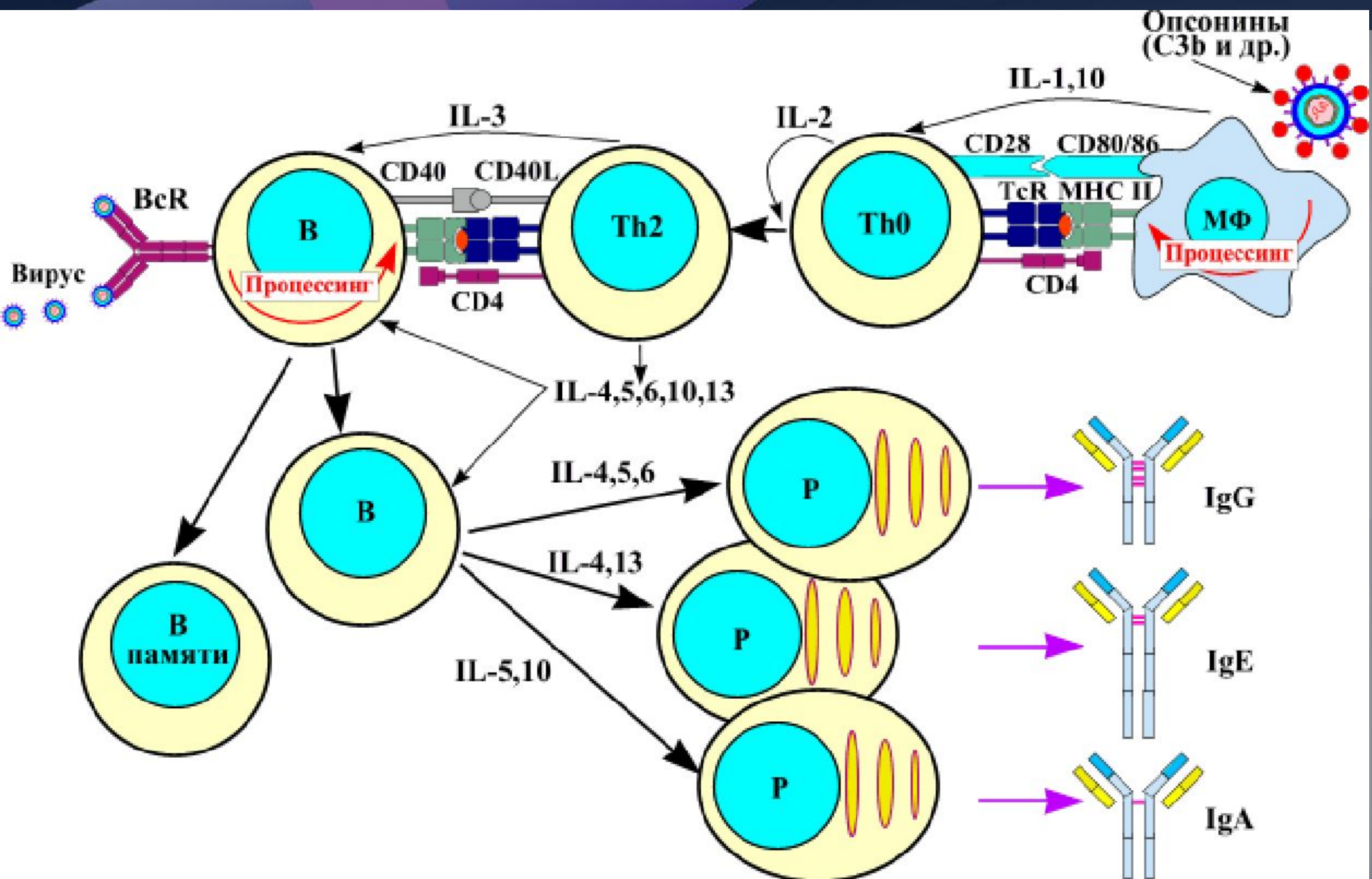
3. Then the B cell divides to produce plasma and memory cells.



4. Plasma cells produce antibodies that attach to the current type of invader.

5. "Eater cells," prefer intruders marked with antibodies, and "eat" loads of them.

6. If the same intruder invades again, memory cells help the immune system to activate much faster.



Иммунный ответ: клеточный

Кооперативная реакция иммунной системы, индуцированная АГ. Реализуется Т-системой иммунитета.

- АГ подвергается процессингу АПК.
- Пептиды (Т-клеточные эпитопы) в комплексе с молекулами II класса презентирются Т-лф.

В результате: образуются эффекторные (Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ), регуляторные (Т-хелперы, Т-супрессоры) Т-лимфоциты и Т-клетки памяти. Эффекторные механизмы направлены на элиминацию антигена.

Antigen Presentation

dendritic cell

3. The phagocyte presents the antigen to a helper T cell



1. A phagocyte "eats" a bacteria.



2. Parts of the bacteria (antigen) goes to the surface of the phagocyte

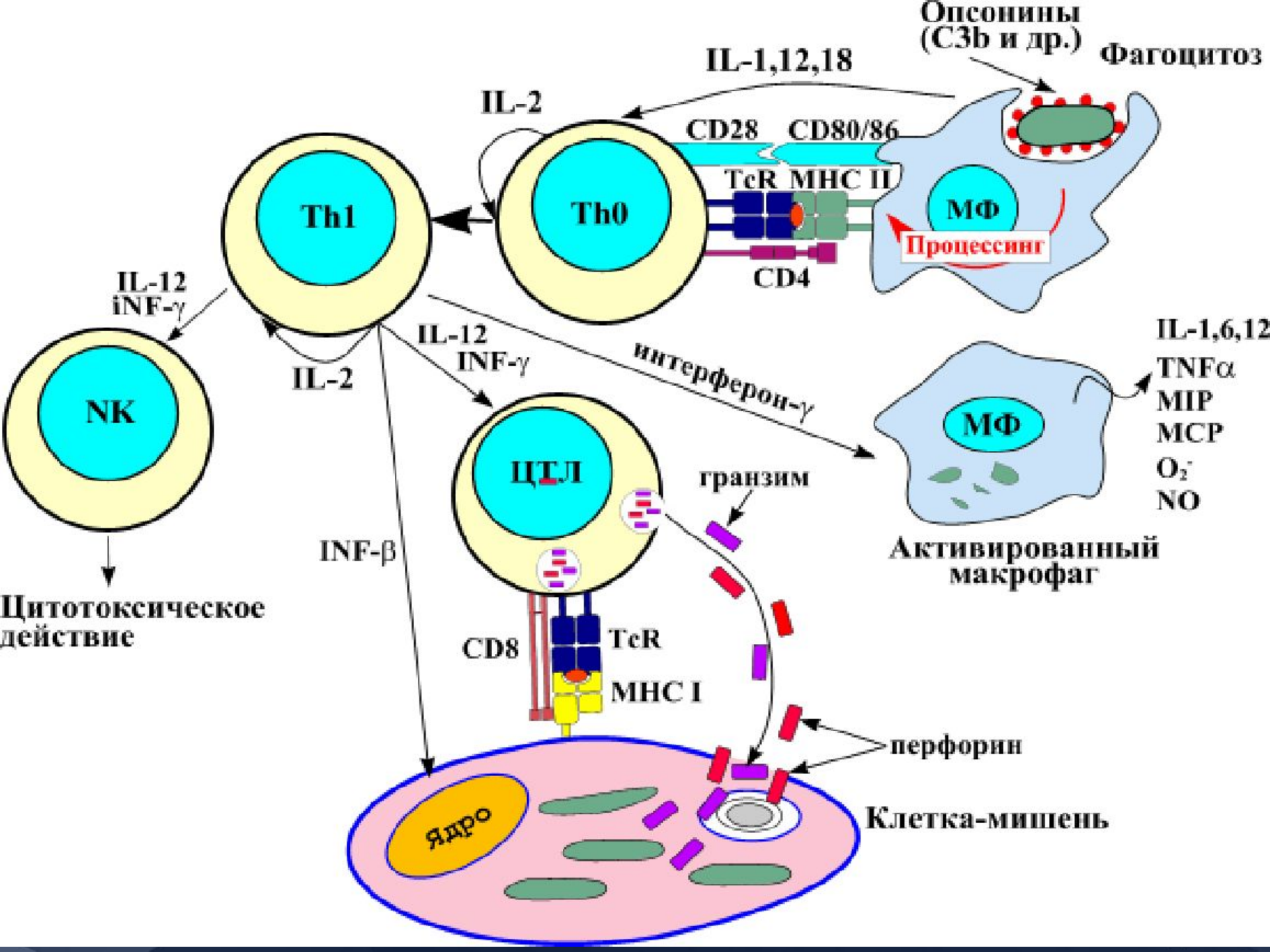


helper T cell



activated helper T cell

4. The helper T cell is activated.



Способность иммунной системы распознавать «СВОЕ – ЧУЖОЕ» и давать дифференцированный ответ, обеспечивается тремя основными классами иммунологически значимых молекул.

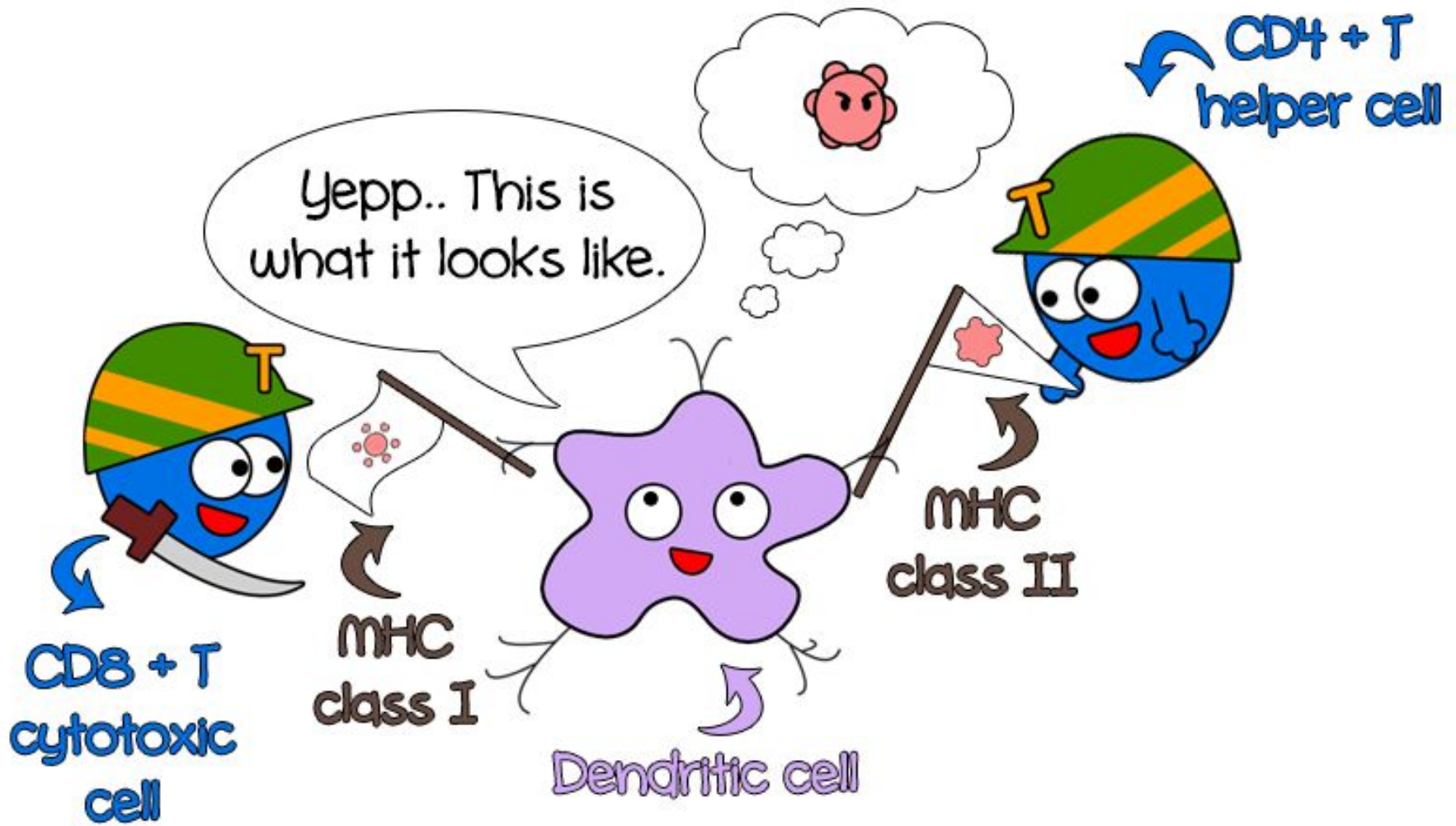
ТИПЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

Антигенраспознающие рецепторы

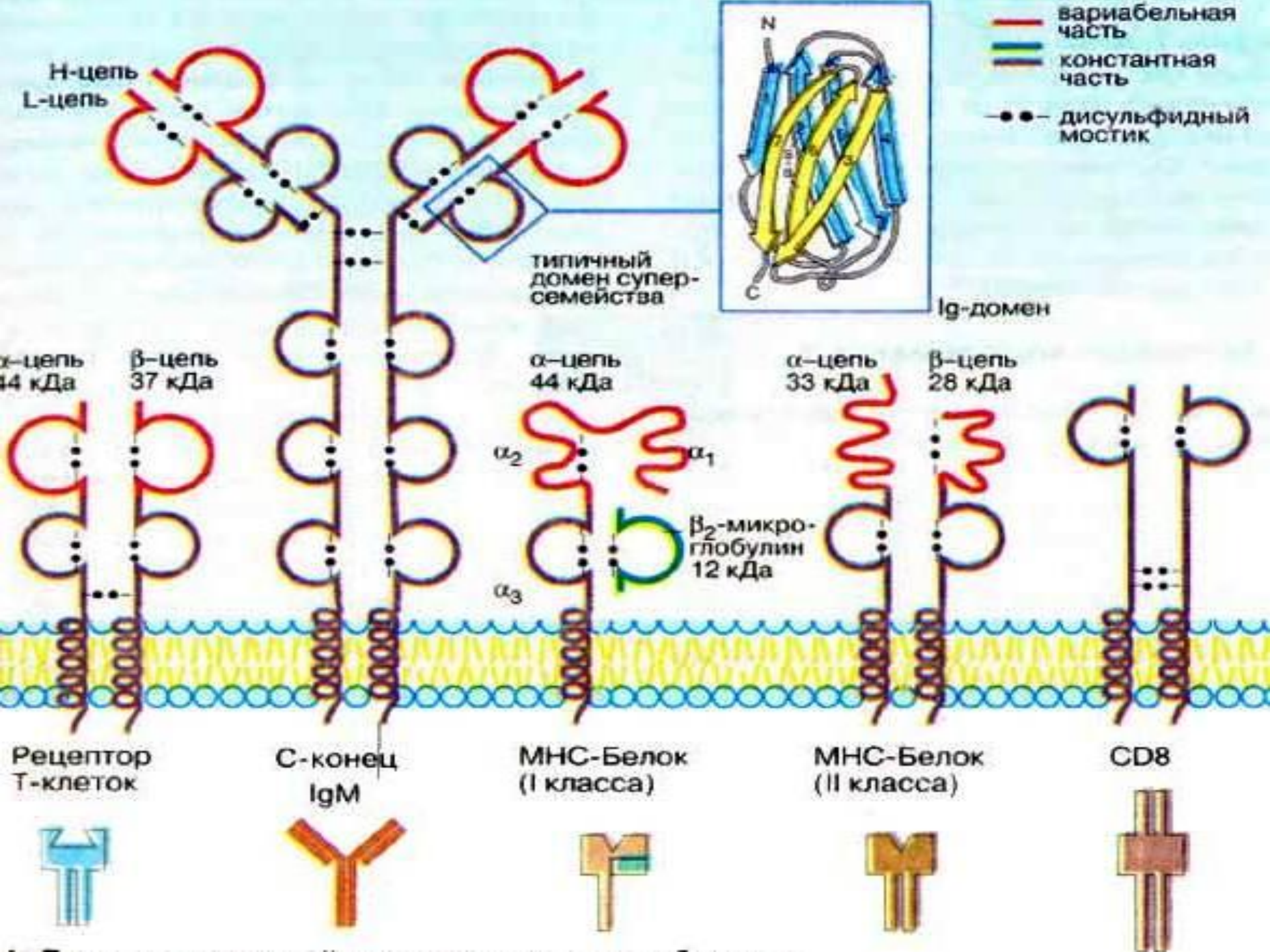
1. Т- лимфоцитов

2. В- лимфоцитов


3. Антиген-представляющие рецепторы МНС



Antigen presentation by Immense Immunology Insight



- 1. Иммунная система организована по принципу единой сети.** *Способна к возбуждению (иммунному ответу), обучению, запоминанию (иммунная память) и торможению (иммунологическая толерантность).*
- 2. Специфичность реагирования иммунной системы определяется:** *генетической детерминированностью, ауторегуляторной способностью и кооперацией иммунокомпетентных клеток.*



Генетика иммунных реакций

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 1

Основные положения

- Иммуниет человека контролируется **2190** генами, состоящими из 166 миллионов нуклеотидных пар. Это **6%** от всего генома.
- **633** гена являются неактивными, то есть кодируемые ими белки никогда не синтезируются в клетках иммунной системы.
- Дефекты **130** генов могут провоцировать развитие нарушений иммунитета.

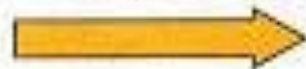
Основные положения

- Функционирование иммунной системы основано на **перестройках генетического материала** в локусах, заключающих в себе последовательности генов.
- В процессе дифференцировки В- и Т-лимфоцитов на уровне их геномной ДНК имеет место **перенос последовательностей нуклеотидов, кодирующих полипептидные цепи иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.**



ДНК

транскрипция



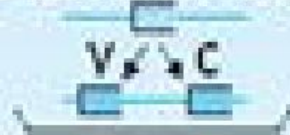
РНК

трансляция



БЕЛОК

Primordial cell-surface receptor



Somatic recombination in lymphocytes

V D J C

Thy-1
Poly-Ig-receptor

H κ λ
Immunoglobulins
CD8
T-cell receptors
α β γ δ

MHC
Class IIa β₂m
Class IIb
Class I

