

ІМУНОЛОГІЯ

ВСТУП

- д.б.н. Колибо Денис Володимирович

- Що свідчить на користь існування імунітету?

Ми не одні!!!

- Оточуюче середовище нестерильне
- Навкруги багато мікробів
- На всіх покриттях живуть мікроорганізми
- В клітинах можуть жити віруси
- В кишечнику – гельмінти
- Що робити???



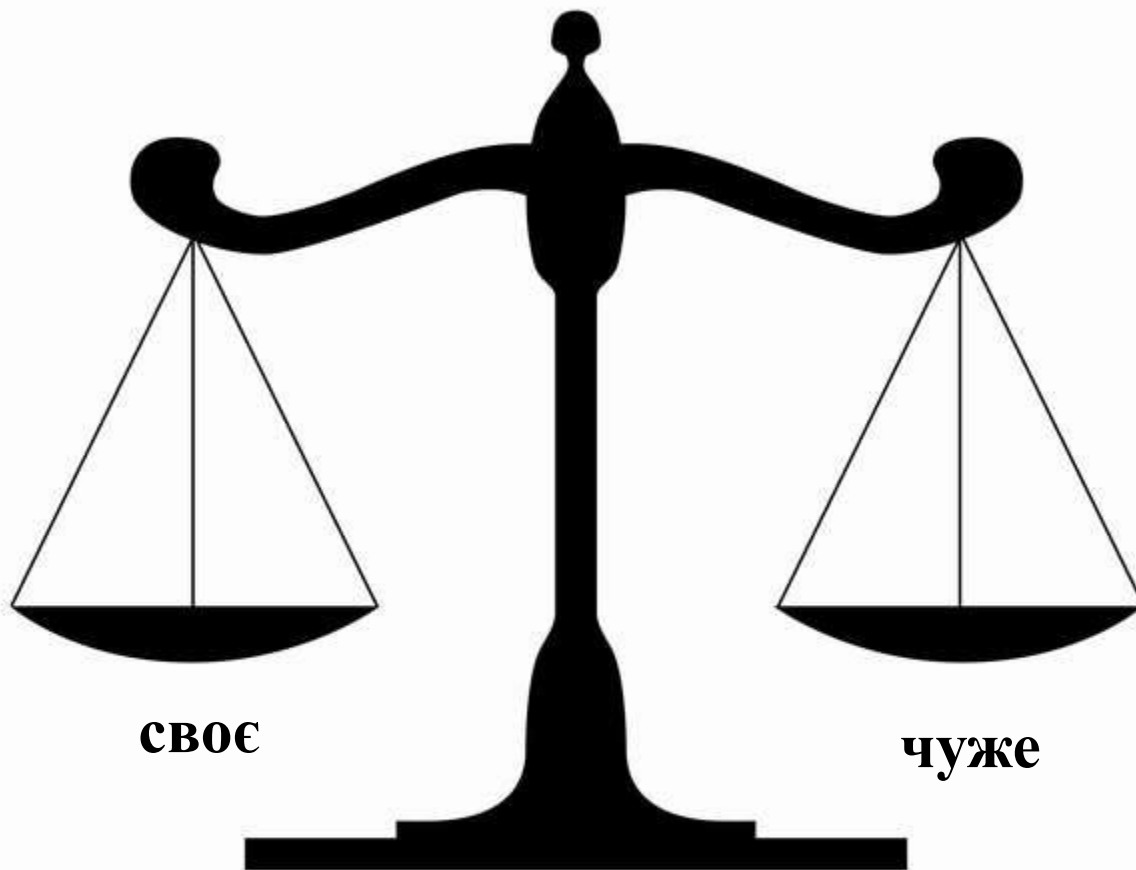
Імунітет – недоторканість
(*Immunitas* – лат. недоторканість)

Біологічний імунітет –
недоторканість до хвороб

- Імунітет — це сукупність захисних механізмів, які забезпечують несприйнятливість організму до інфекційних агентів та чужорідних шкідливих речовин

• **Імунологія** — наука про імунітет, що вивчає біологічні механізми **самозахисту** живих організмів від хвороботворних агентів зовнішнього та внутрішнього походження.

• Предметом вивчення імунології є **імунна система** – спеціалізована система органів, тканин та клітин, що виконують функцію самозахисту організму



СВОЄ

чуже

імунітет

Молекули, які розпізнає імунна система, називають *антигенами*

Антигени бувають:

- чужорідні – антигени збудників, нормальної мікрофлори, вакцини, ліки, пилок, компоненти їжі тощо
- власні (аутоантигени) – компоненти власних клітин та позаклітинного матриксу, розчинні макромолекули плазми тощо

В нормі імунна система розвиває імунну відповідь на чужорідні антигени і толерантна до своїх

Як імунна система знаходить “чуже”?

- За відсутністю «свого»
- За наявністю «чужого»

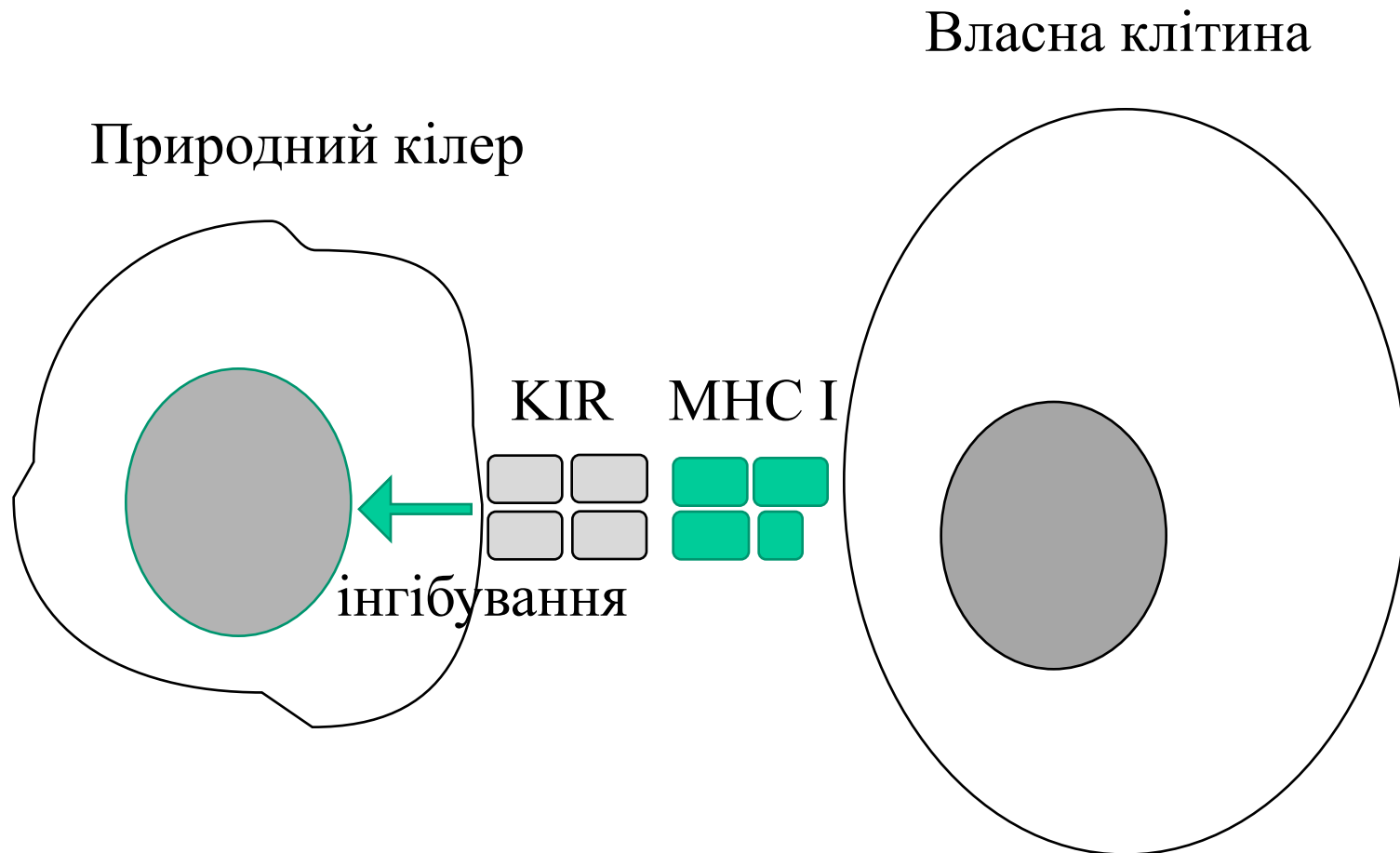
Як імунна система відчуває наявність “свого” і відсутність “чужого”?

- За допомогою рецепторів!!!
- Рецептори імунної системи – це спеціалізовані біомолекули, як правило, глікопротеїнової природи, що зв'язуються з певними чужорідними структурами і мітять їх для подальшого знешкодження і виведення з організму.
- Деякі рецептори, навпаки, зв'язуються зі своїми молекулами і мітять їх як «своє», тобто «попереджають» руйнуванню структур, що їх містять.

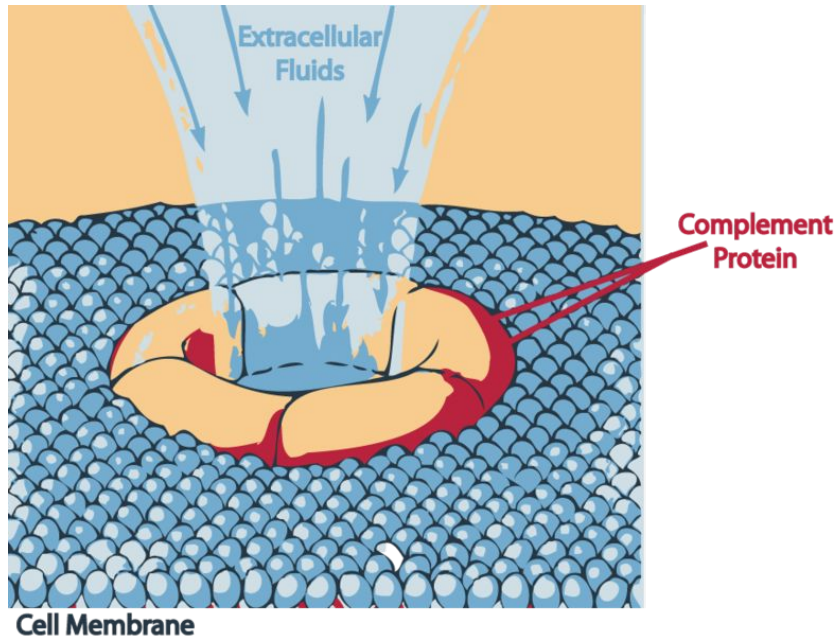
Як імунна система відчуває наявність “свого”?

- Деякі фактори природного імунітету розпізнають саме власні структури, що є маркерами своїх клітин. Таке розпізнавання гальмує імунні реакції.
- Наприклад, всі клітини організму вищих тварин експресують молекули гістосумісності I-го класу (МНС I). Наявність таких структур на клітинах є сигналом для гальмування активності природних кілерів.
- Природні кілери на поверхні експресують інгібувальний рецептор рецептор *KIR* – *killer inhibitory receptor*, який зв'язується зі своїми молекулами МНС I і перешкоджає руйнуванню клітин, що їх містять.

Схема інгібування активності природних кілерів



Розпізнавання системою комплементу чужих клітин за відсутністю «свого» на мембрані



- Система комплементу – це система білків плазми крові, яка активується на поверхні чужорідних клітин, наслідком чого є клітинний лізис
- Активація системи комплементу на поверхні власних клітин пригнічується власними білками (which include CD35, CD46, CD55 and CD59 в залежності від типу клітин)

«Чуже» може бути розпізнано *специфічно і неспецифічно*

- **Специфічно** – чуже розпізнається за допомогою рецепторів, що розпізнають кожну можливу чужорідну ознаку за принципом “ключ до замку” (різноманітність таких рецепторів сягає *мільйони*)
- **Неспецифічно** - за допомогою рецепторів, що розпізнають чужорідні ознаки, що є спільними для більшості патогенів, за принципом “однієї відмички для всіх подібних замків”
- або за відсутністю ознак “свого” на “чужому”

Рецептори імунної системи:

Специфічні:

- Антитіла – можуть бути розчинні та зв'язані з мембранами клітин
- Рецептори Т-лімфоцитів – завжди зв'язані з мембранами клітин

Неспецифічні (полі-специфічні):

- PRR – pattern recognition receptors (рецептори, що розпізнають за “зразком”)

Дві “руки” імунної системи

- Система вродженого імунітету

(Innate immunity):

- 1) неспецифічна система імунітету,
- 2) невелика різноманітність рецепторів,
- 3) перша ланка захисту, швидке реагування,
- 4) не здатність “запам'ятовувати” антиген

- Система адаптивного імунітету

(Adaptive immunity):

- 1) специфічна система імунітету,
- 2) велика різноманітність рецепторів,
- 3) друга ланка захисту,
- 4) здатність формувати імунну пам'ять

Two arms to the human immune system



Innate: born with it



Adaptive

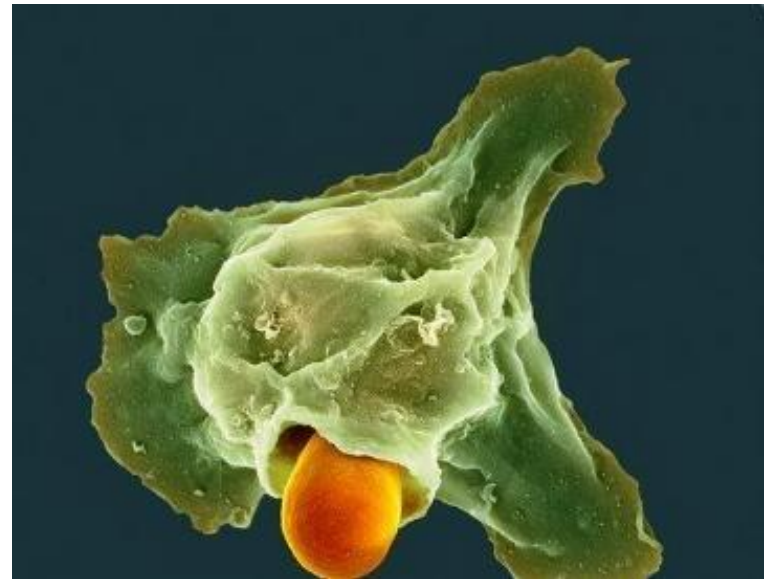
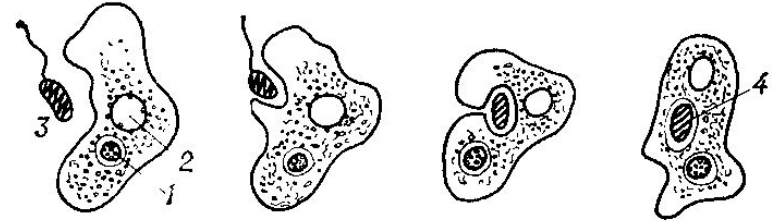
- Specific
- Acquired
- RAG dependent



Ілля Ілліч Мечников
(1845–1916)



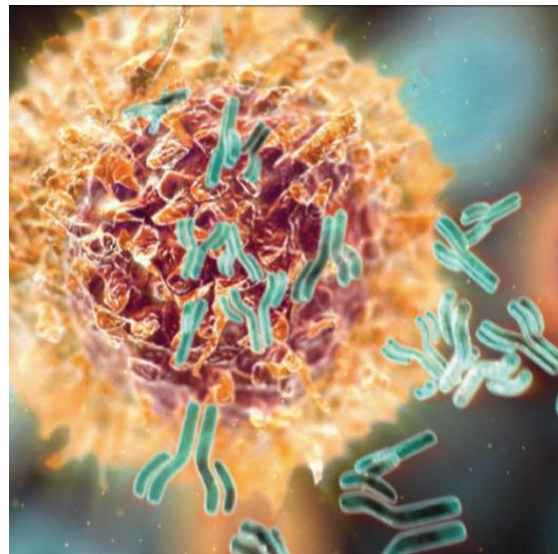
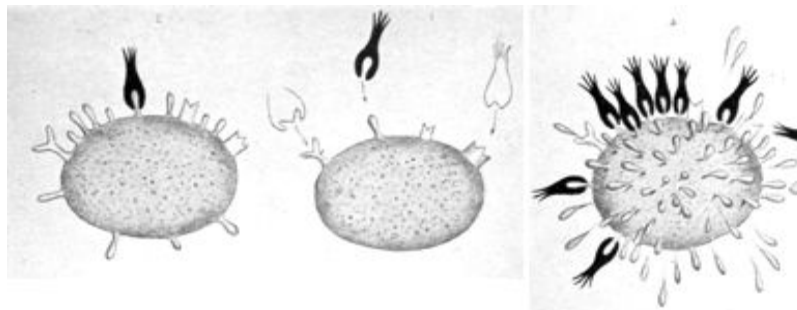
Фагоцитоз



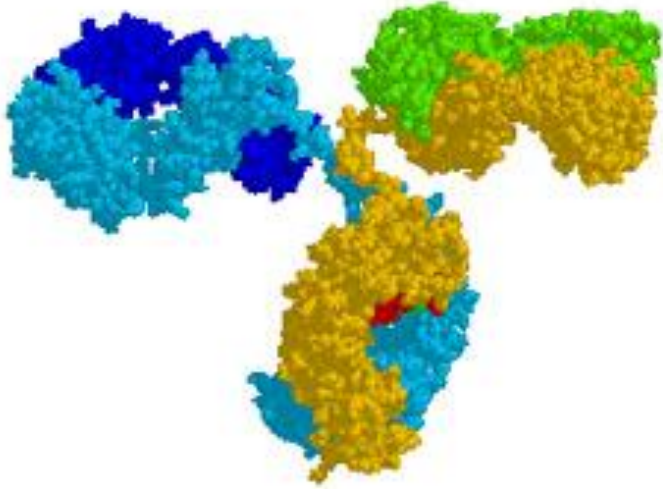
Пауль Ерліх
(1854-1915)



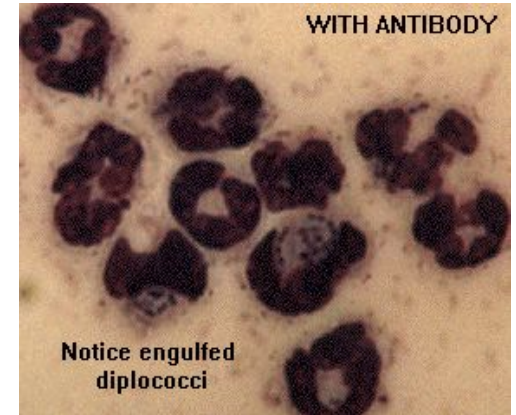
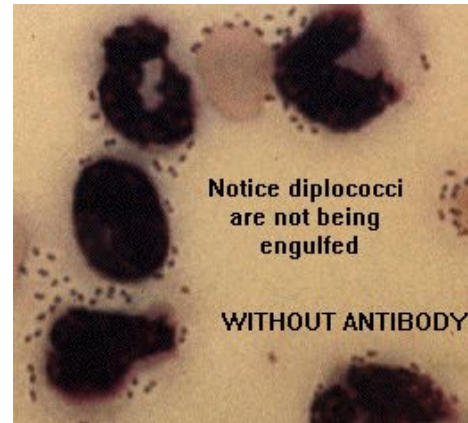
АНТИТОКСИН



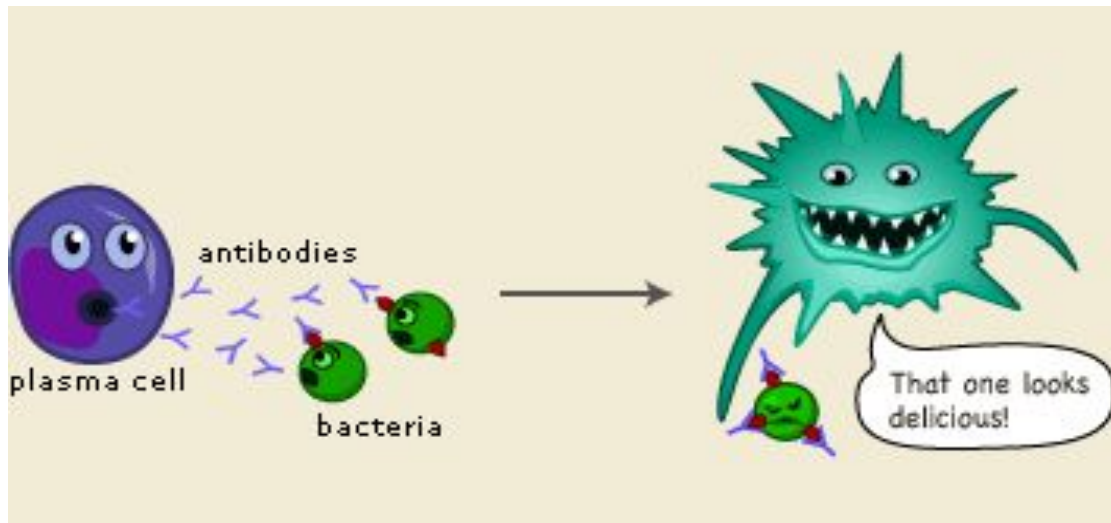
АНТИТОКСИНИ = АНТИТІЛА



АНТИТІЛА ПІДСИЛЮЮТЬ ФАГОЦИТОЗ



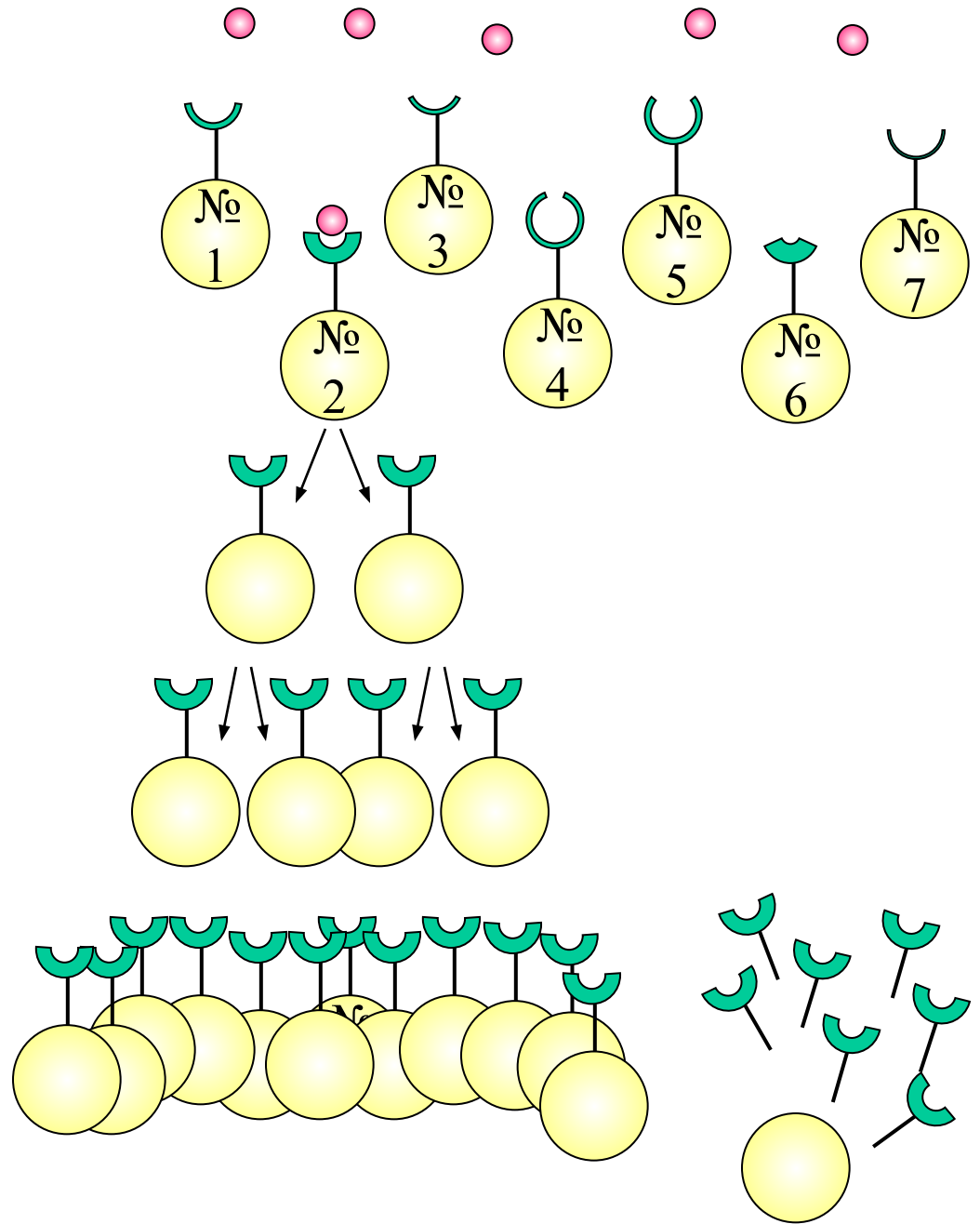
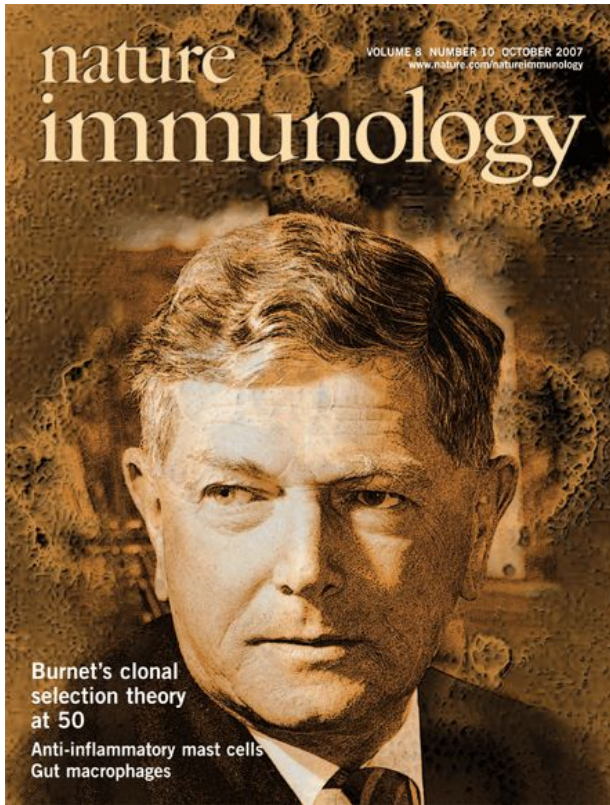
<http://www.medschool.lsuhs.edu/microbiology/DMIP/opson.htm>



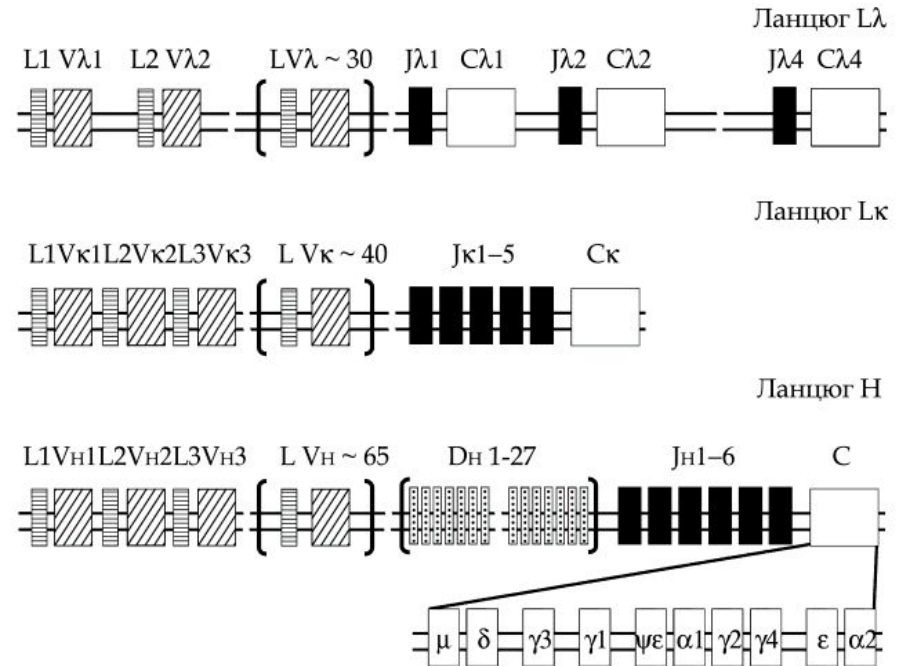
http://nobelprize.org/educational_games/medicine/immunity/immune-detail.html



Нобелівська премія (1908 р) за створення теорії імунітету

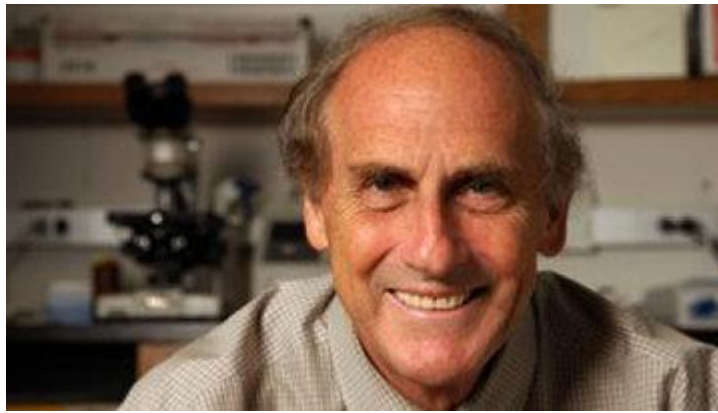


Сусуму Тонегава (1939 р.н.)



Нобелівська премія (1987 р) за
відкриття генетичних механізмів
утворення різноманітності антитіл

2011



Ральф Марвін Штайнман



Брюс Бётлер



Жюль Альфонс Хофман

«За дослідження активації вродженого імунітету»

Why study innate immunity?

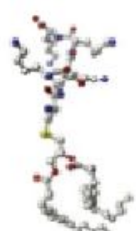




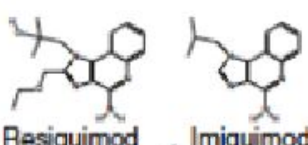
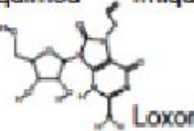
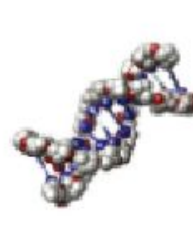


=

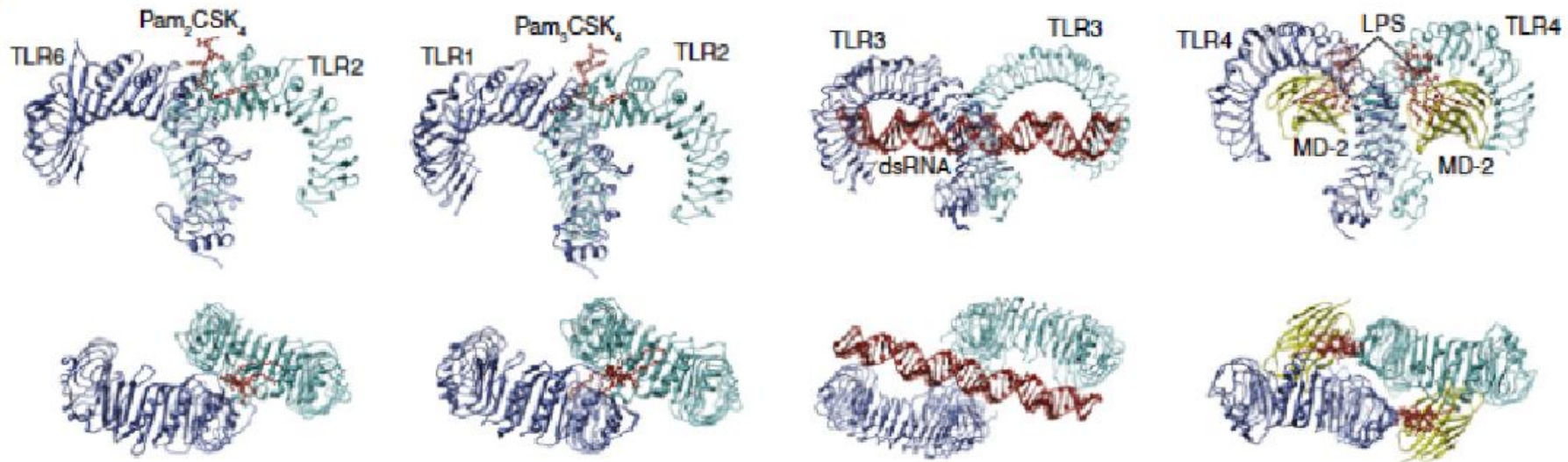


TLRs encode diverse MAMP recognition elements

A

Receptor	TLR2/1 or 2/6	TLR3	TLR4	TLR5	TLR7	TLR9
Ligands	Lipopeptides	Poly I:C, dsRNA	LPS	Flagellin	ssRNA, resiquimod, imiquimod, loxoribine	Unmethylated DNA, CpG-DNA
Source	Gram-positive bacteria, fungi	Viruses	Gram-negative bacteria	Bacterial flagellum	Viruses	Bacteria
Examples	 Pam ₂ CSK ₄	 dsRNA	 LPS	 Flagellin	 ssRNA  Resiquimod Imiquimod  Loxoribine	 CpG-DNA

B



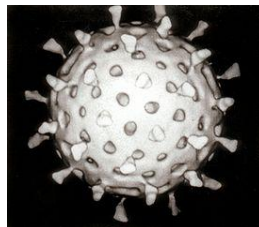
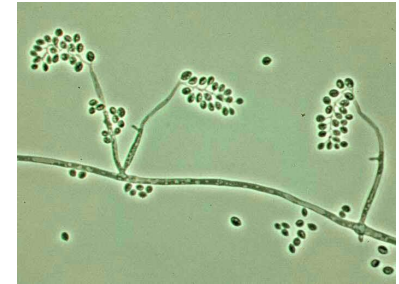
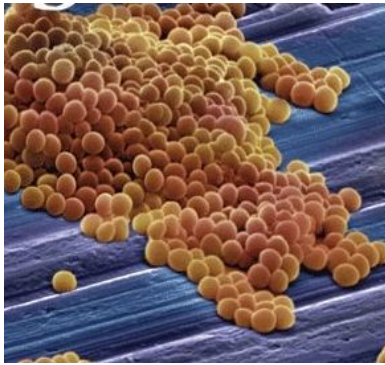
Природний і набутий імунітет

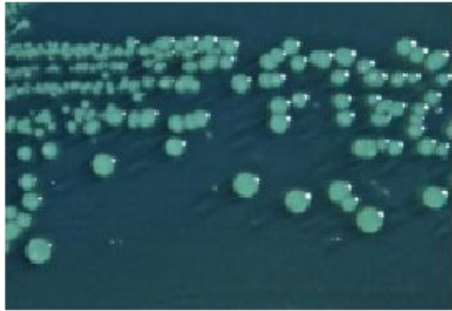
	Природний імунітет	Набутий імунітет
Клітинна ланка	Макрофаги, НК, гранулоцити	В- і Т-лімфоцити
Гуморальна ланка	PRR	Антитіла,

Хто такі патогени та що в них спільного?

PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns – молекулярні структури, які характерні для цілої низки патогенів, і розпізнаються рецепторами природного захисту.

Можливі патогени чи симбіонти: бактерії, членистоногі, гриби, рослини, віруси, гельмінти, найпростіші

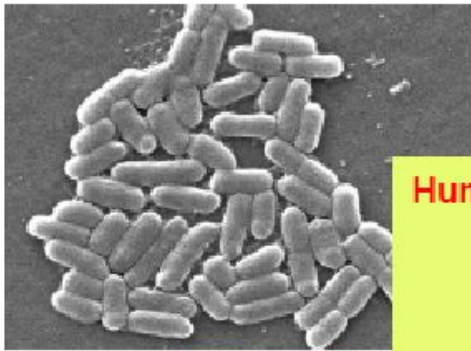
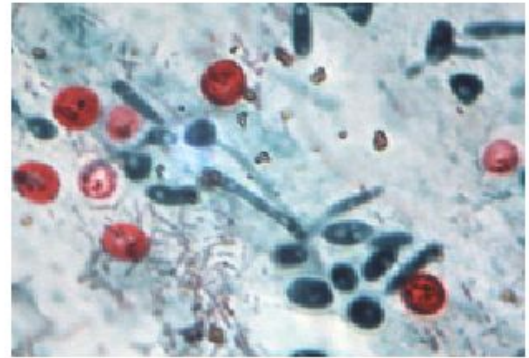
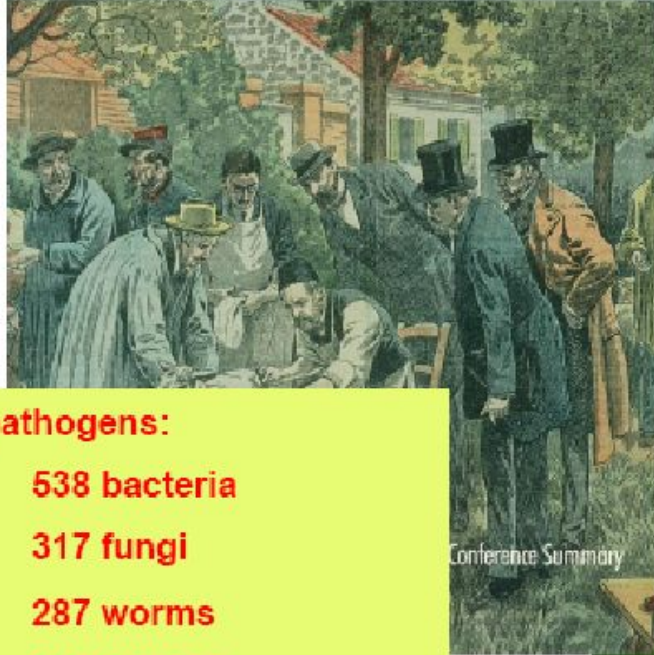




EMERGING INFECTIOUS DISEASES

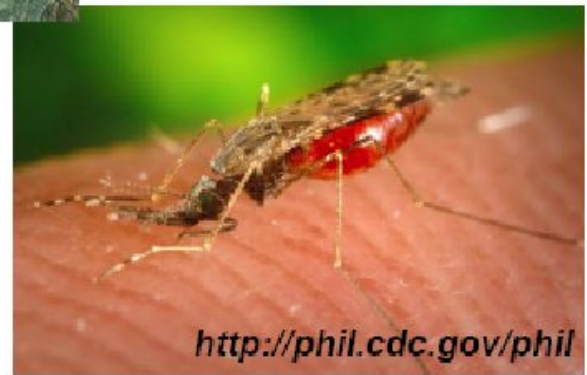
EID
Online
www.cdc.gov/eid

A Peer-Reviewed Journal Tracking and Analyzing Disease Trends Vol. 8, No. 2, February 2002



Human pathogens:

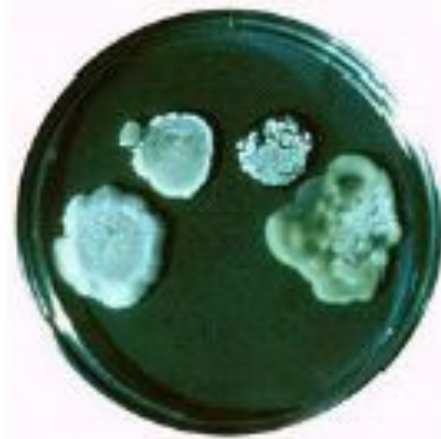
- 538 bacteria**
- 317 fungi**
- 287 worms**
- 208 viruses**
- 57 parasitic protozoa**



Цікаво:)

- Неспецифічна імунна система впізнає чуже навіть за формою, тобто “розуміє” геометрію надмолекулярних структур, притаманних чужому, наприклад, вірусних капсидів
- І робить вона це також за допомогою рецепторів

Our surfaces are protected by antimicrobial compounds and have a native flora



**bacteria from
hand**



sneeze bugs

<http://www.ces.uga.edu/pubcd/B693.htm>

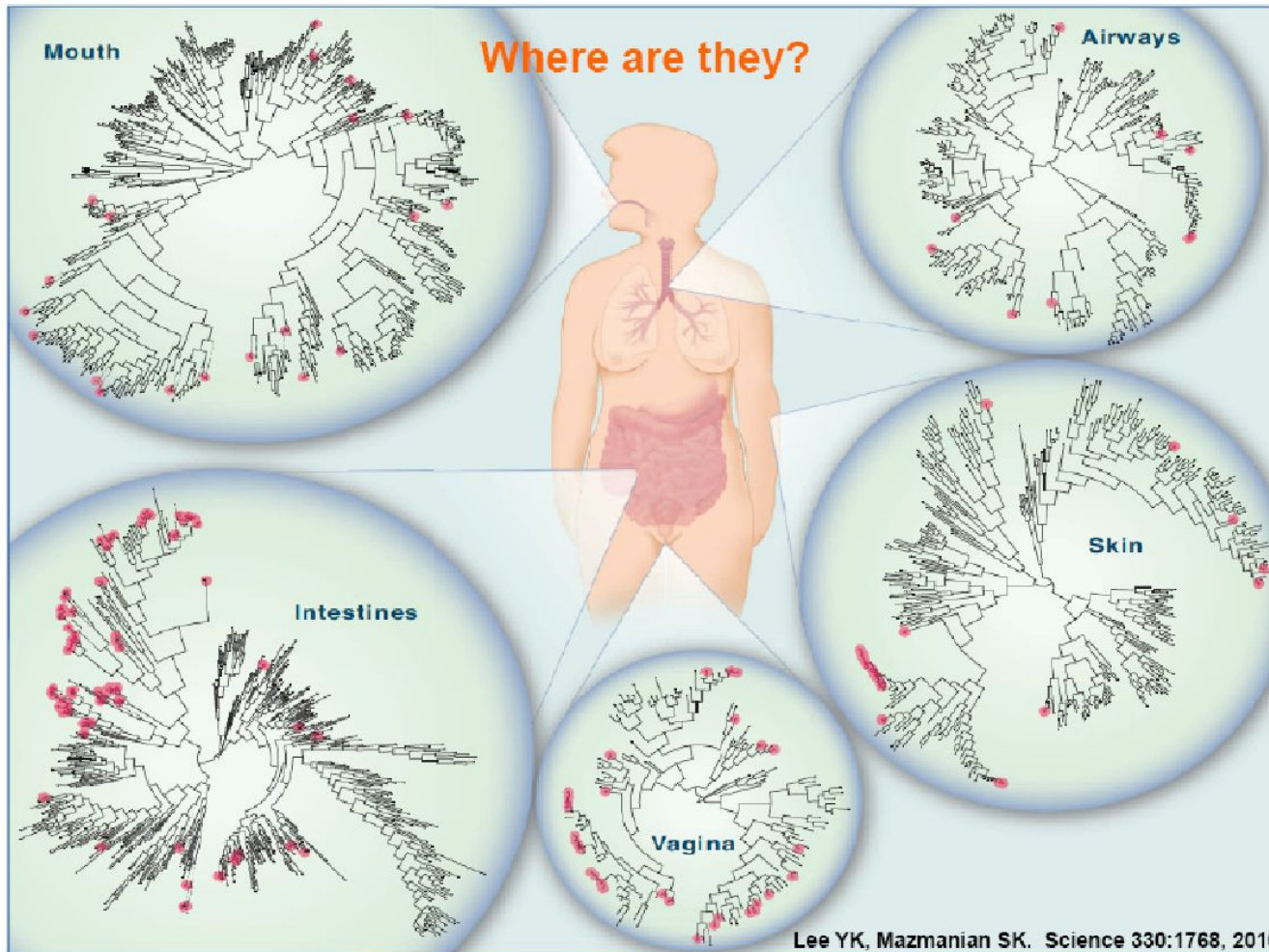
СИМБІОЗ

Співіснування організмів називають *симбіозом*.

Симбіоз буває:

- добрий – мутуалізм - наприклад, співіснування з нормальною мікрофлорою,
- і поганий – паразитизм - наприклад, співіснування з інфекційними агентами
- Як відрізнити – хто добрий, хто поганий?

Нормобіом людини



10 trillion human cells...

Plus 100 trillion bacterial cells...

For every HUMAN gene in your body, there are 360 microbial genes.

“Своє” і “Чуже”

- Головний вибір – хто є свій
- Як цей вибір робить імунна система? – головне питання імунології
- Можлива відповідь “Хто не робить шкоди – той є свій, хто робить шкоду – той чужий!”



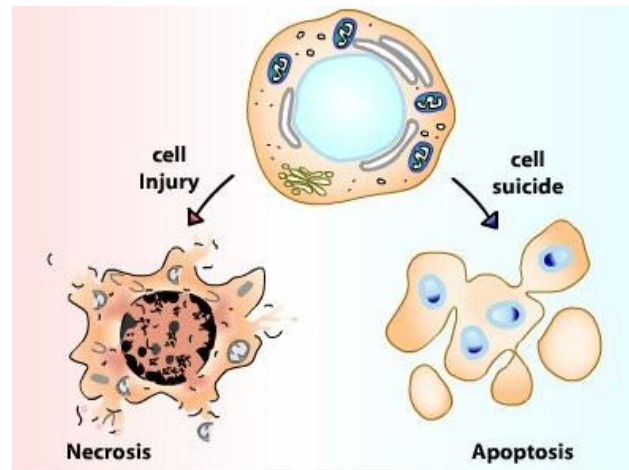
нешкідливе

шкідливе

імунітет

Як імунна система відрізняє “шкідливе” і “нешкідливе”?

- За наявністю ознак клітинної загибелі (некрозу)

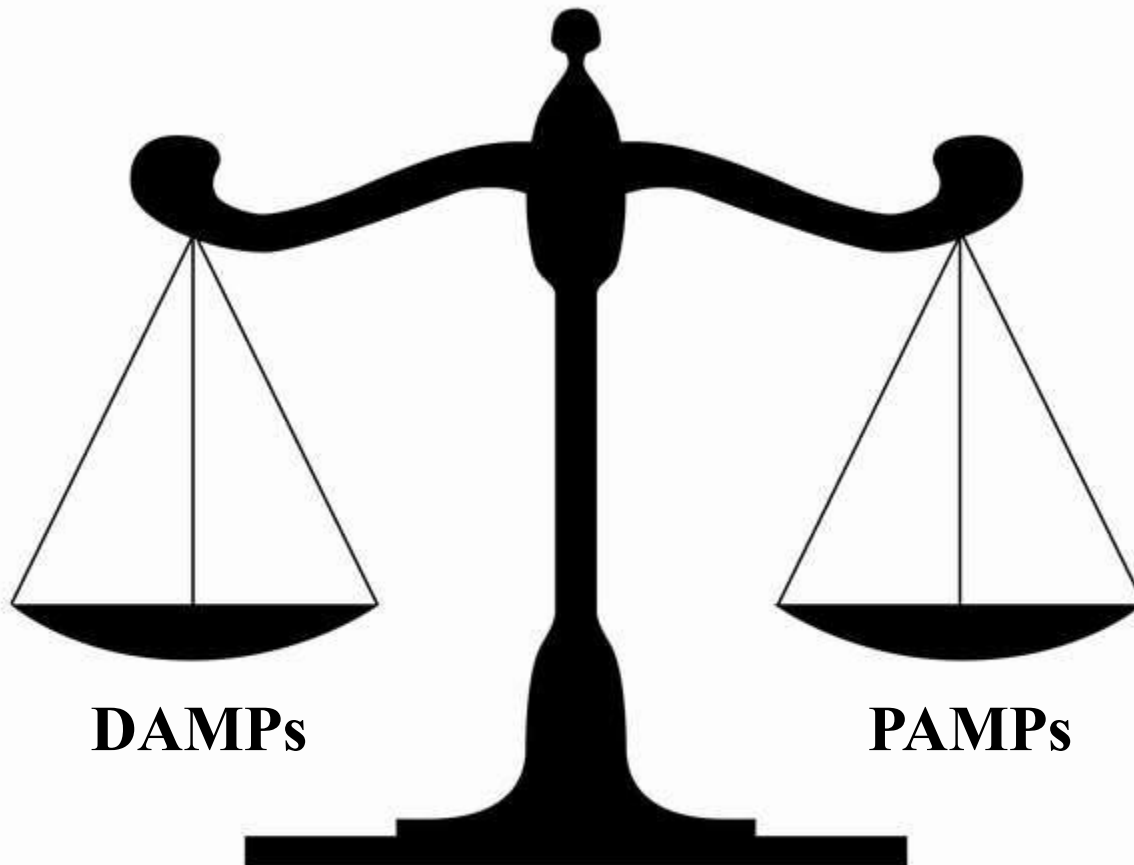


CELL DEATH:
NECROSIS VS. APOPTOSIS

З некротичних клітин звільняються в позаклітинний простір речовини, яких в нормі там не повинно бути, наприклад, актин, гістони, ДНК, тощо. Ці речовини називають аларміни.

Які спільні ознаки загибелі клітин?

DAMPs - danger-associated molecular pattern molecules –
цитозольні і ядерні молекули, що індукують реакції
запалення



DAMPs

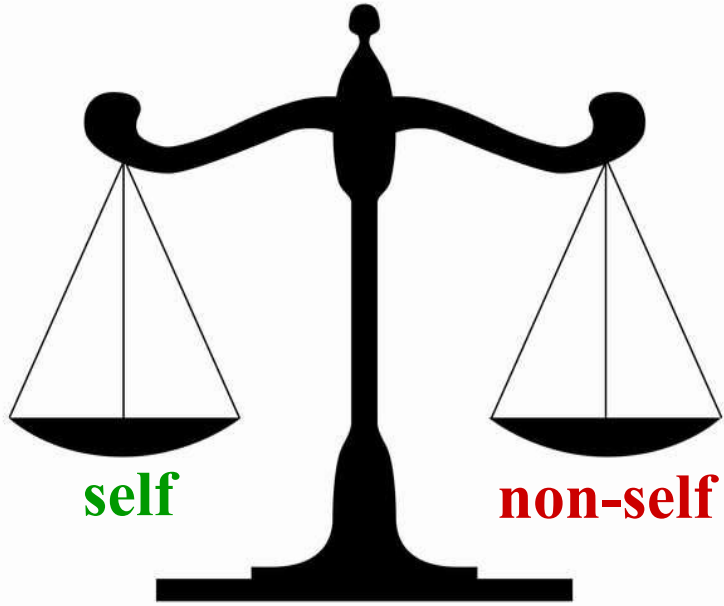
PAMPs

Що важливіше?

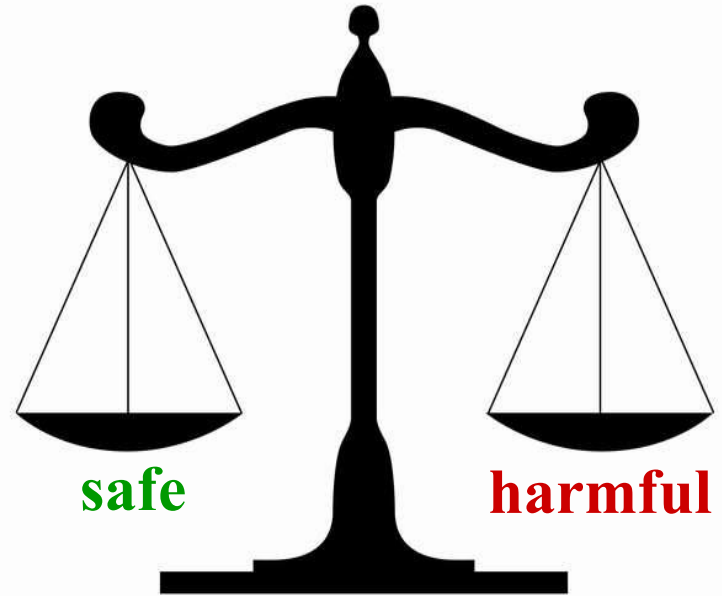
Своє-чуже або шкідливе-нешкідливе

	СВОЄ	чуже
нешкідливе	Власні клітини і молекули	Нормальна мікрофлора
шкідливе	Трансформовані клітини	Інфекційні агенти, ТОКСИНИ

Імунна відповідь



**Immune
system**



**Immune
system**

Що важливіше?

Імунна система забезпечує:

- Ліквідацію інфекційних агентів з організму
- Ліквідацію вражених клітин організму
- Відновлення вражених тканин
- Знешкодження токсинів біологічного і штучного походження
- Підтримання “добрих” взаємовідносин з нормальною мікрофлорою

Імунна система відрізняє “своє” і “чуже”, тобто підтримує *гомеостаз* антигенного складу внутрішнього середовища організму