

МФК МГУ

Здоровье и тайны иммунитета
vk.com/msu_immunology

Антитела – высокоточное оружие иммунной системы

Лимфоциты - "бойцы" системы приобретенного иммунитета.

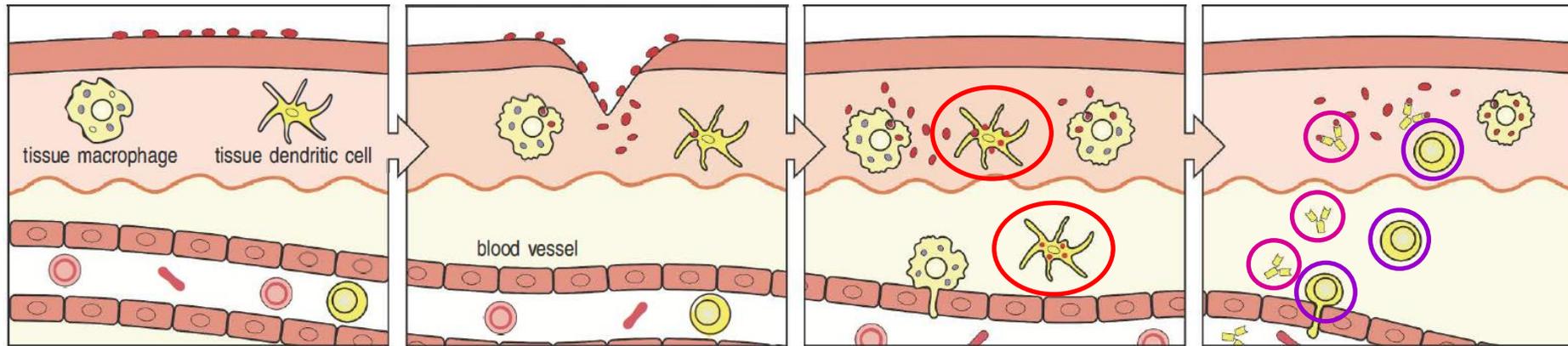
Дмитрий Владимирович Купраш
Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН
Кафедра иммунологии биофака МГУ

kuprash@gmail.com

Контрольные вопросы

- 3.1. Отличительные черты приобретенного иммунитета.
- 3.2. Как связаны количество генов в геноме и необходимость клональной селекции лимфоцитов.
- 3.3. Развитие и отбор наивных лимфоцитов в первичных лимфоидных органах.
- 3.4. Вторичные лимфоидные органы и чем там заняты лимфоциты.
- 3.5. Презентация внутриклеточных белков на МНСI, фрагментов патогенов на МНСII.
- 3.6. Отличительные черты Т-хелперов и Т-киллеров.
- 3.7. Что такое антигенный эпитоп? С какими участками молекулы иммуноглобулина он взаимодействует?
- 3.8. Основные механизмы действия антител.
- 3.9. Клетки, обеспечивающие долговременную защиту и иммунологическую память.

Фазы воспалительного ответа



Барьерная ткань:
нормальная микрофлора,
неповрежденный
эпителий

Нарушение границы:
антимикробные пептиды,
комплеммент, фагоциты

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

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

(в реальности,
антитела в 500 раз
меньше размером,
на этом рисунке их
вовсе не должно
быть видно)

Скорость:

Минуты

Часы

Дни

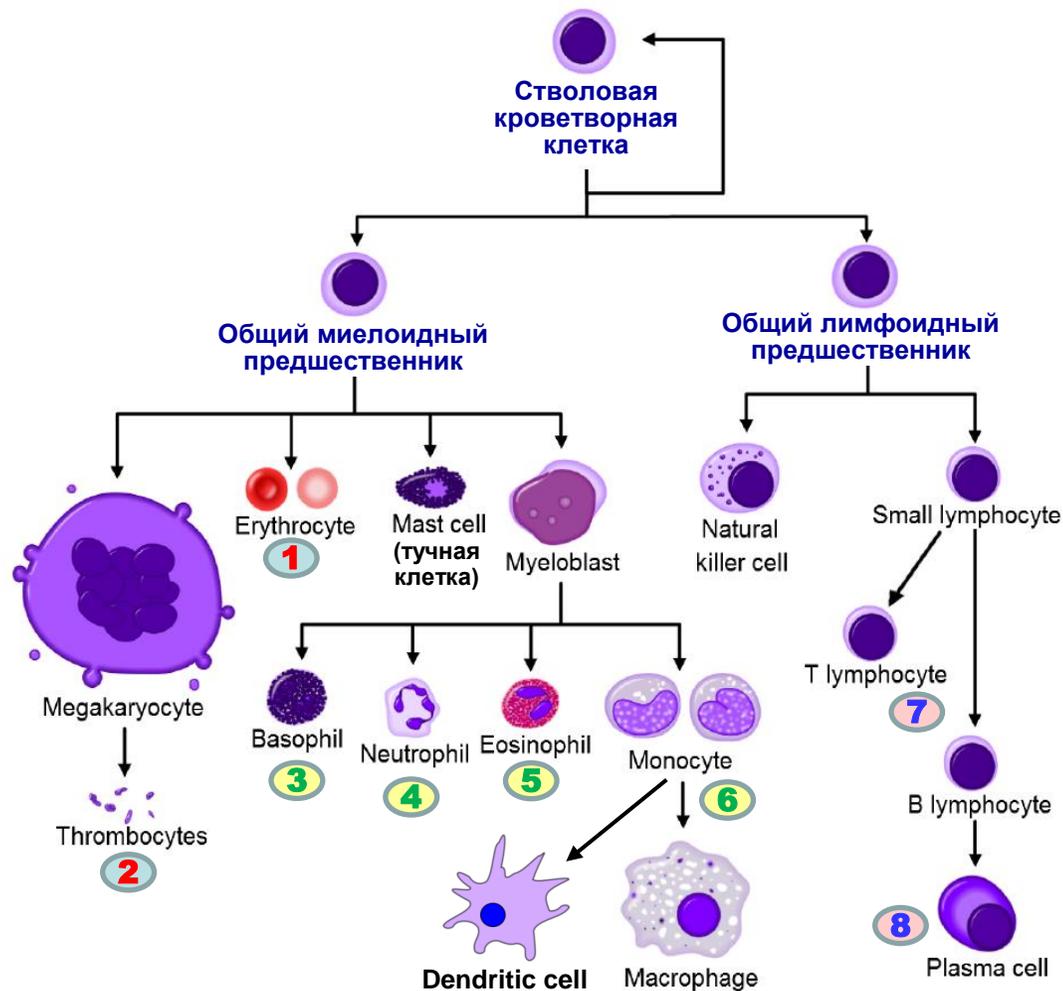
Продолжительность:

Часы

Дни

Недели

Иммунная система основана на иерархии постоянно обновляемых популяций специализированных клеток

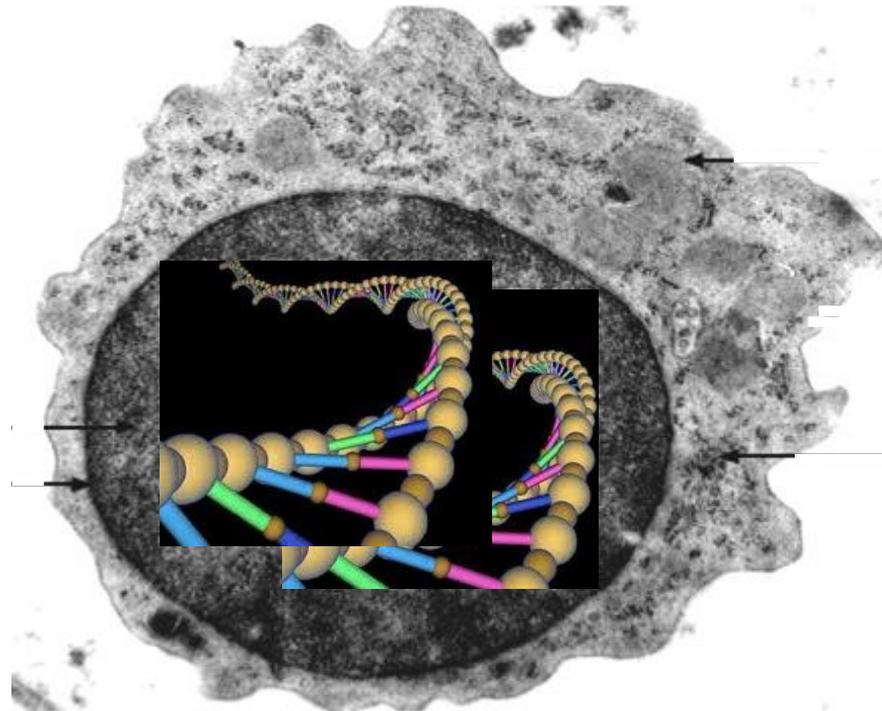


АНАЛИЗ КРОВИ № _____
 "... " _____ дата взятия биоматериала

Фамилия, И., О. _____ Возраст _____
 Участок _____ Медицинская карта № _____

		Результат	Норма
Гемоглобин	М		130,0-160,0 г/л
	Ж		120,0-140,0 г/л
Эритроциты	М	5 млрд в 1 мл	4,0-5,0*10 ¹² /л
	Ж		3,9-4,7*10 ¹² /л
Цветовой показатель			0,85-1,05
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците			30-35 пг
Гематокрит	М		40-48%
	Ж		36-42%
Ретикулоциты			5-12%
Тромбоциты		2	180,0-320,0*10 ⁹ /л
Лейкоциты			4,0-9,0*10 ⁹ /л
Н	Миелоциты		-
	Метамиелоциты		-
е	Палочкоядерные		1-6%
	Сегментоядерные	>50% ядерных клеток	47-72%
й	Эозинофилы	5	0,5-5%
	Базофилы	3	0-1%
т	Лимфоциты	7	19-37%
	Моноциты	6	3-11%
р	Плазматические клетки	8	-
	Скорость (реакция) оседания эритроцитов	М	2-10 мм/час
	Ж		2-15 мм/час

Иммунная система основана на иерархии постоянно обновляемых популяций специализированных клеток

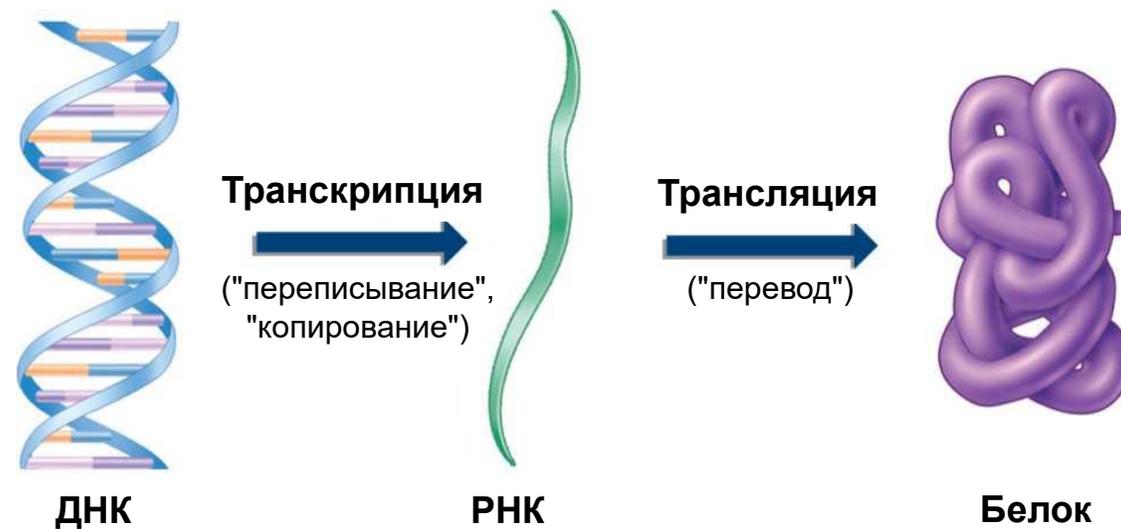


Каждая клетка несет в себе полный комплект наследственной информации данного вида – геном. Геном построен из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и представляет собой «дистрибутив», содержащего длинный (3 гигабайта) одномерный текст со встроенной функцией двойного «зеркалирования» (вторая цепь ДНК представляет собой копию первой, в клетке содержатся две копии генома).

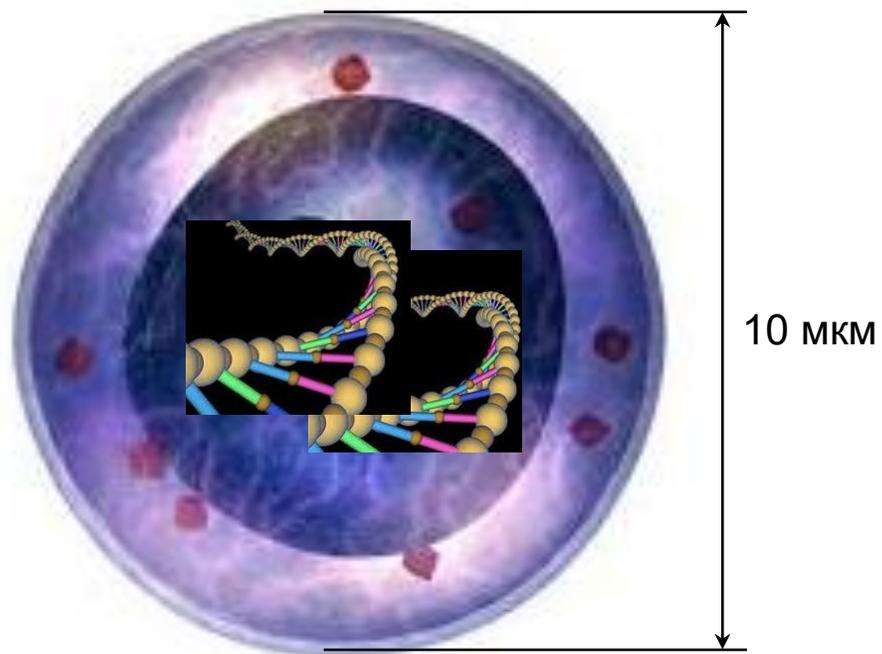
Алфавит ДНК состоит из 4 букв (**Т** - дезоксиТимидин, **С** – дезоксиЦитидин, **Г** - дезоксиГуанин, **А** - дезоксиАденозин), основная задача ДНК – сохранять наследственную информацию в неприкосновенности. При каждом делении клетка должна синтезировать полную копию всего генома, поэтому его размер не может неограниченно увеличиваться.

Диаметр двойной спирали ДНК – 2 нанометра. Длина ДНК, содержащейся в одной клетке (если все хромосомы вытянуть и выстроить друг за другом) – около 2 метров.

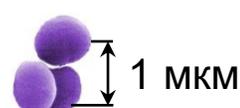
Геном состоит из генов – участков ДНК, кодирующих белки. Кодирование основано на 3-х-буквенном вырожденном алфавите ($4 \times 4 \times 4 = 64$ комбинациям нуклеотидов соответствует 20 аминокислот) – это называется «трансляция». В качестве промежуточного носителя информации синтезируется («транскрибируется») рибонуклеиновая кислота (РНК) – временная копия гена, пригодная для трансляции. Наличие в клетке РНК данного гена является показателем его активности. Весь набор активных генов (и соответствующих им РНК) - «транскриптом» - отражает специализацию и функциональное состояние клетки.



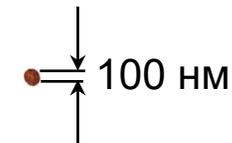
На геном можно смотреть как на «поваренную книгу», содержащую гены - рецепты белков. Количество этих рецептов не превышает 30 тысяч – «на всё про всё», включая структуру, ферменты, регуляцию, передачу сигнала и т.д. Самые большие семейства одноподобных генов – гены рецепторов запаха и сигнальных ферментов киназ (по несколько сотен штук каждое). Однако втиснуть в геном готовые рецепты для всех специфических иммунных структур – нереально. Лимфоцитам приходится нарушать **центральную догму молекулярной биологии**: из всего нескольких генов (правда, весьма больших и сложно устроенных) получать миллионы различных белковых продуктов.



Лимфоцит



Бактерия



Вирус

Клетки иммунной системы намного крупнее большинства своих оппонентов. Внешняя клеточная мембрана представляет собой весьма прочную структуру, она надежно изолирует внутреннюю среду клетки и «без приказа» не пропускает практически ничего - даже воду. Поэтому для передачи наружу или внутрь любых сигналов клетке необходимы специализированные, находящиеся в мембране белки – рецепторы. Каждый такой рецептор кодируется своим геном. Управляя активностью гена, клетка контролирует появление на своей мембране соответствующего рецептора. Сигналом, активирующим рецептор, является связывание с ним лиганда - чаще всего (но не обязательно) другого белка, синтезируемого какой-то другой клеткой.

Масштаб происходящих при иммунном ответе клеточных и молекулярных событий существенно отличается от того, что обычно изображают на схемах.

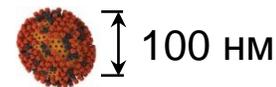
Что есть на поверхности лимфоцита :

- рецепторы антигена (что распознать)
- рецепторы цитокинов и молекул костимуляции (разобраться в окружающей обстановке)
- рецепторы хемокинов (куда ползти)
- молекулы адгезии (к чему прилипнуть)

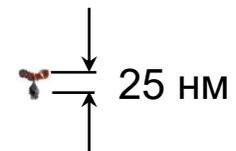
Лимфоцит
10 мкм



Бактерия
(стафилококк)



Вирус
(грипп)



Белок
(антитело)

Свойства приобретенного иммунитета

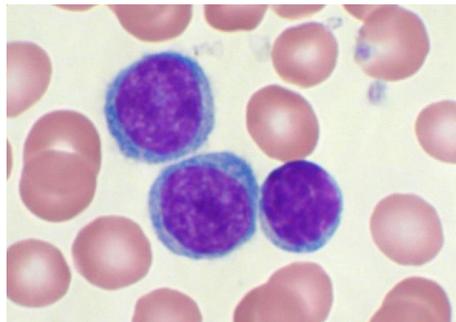
Приобретенный = адаптивный = специфический иммунитет включается при наличии в организме достаточного количества чужеродного «агента» и одновременной активации врожденного иммунитета (это означает, что агент был распознан как чужой, однако с его удалением врожденный иммунитет не справился).

Свойства приобретенного иммунитета:

- высокая специфичность
- способность к полному удалению патогена
- иммунологическая память

Такой иммунитет является приобретенным еще и в том смысле, что мы не рождаемся с ним: адаптивный иммунитет новорожденных очень слаб, для созревания ему требуется несколько месяцев.

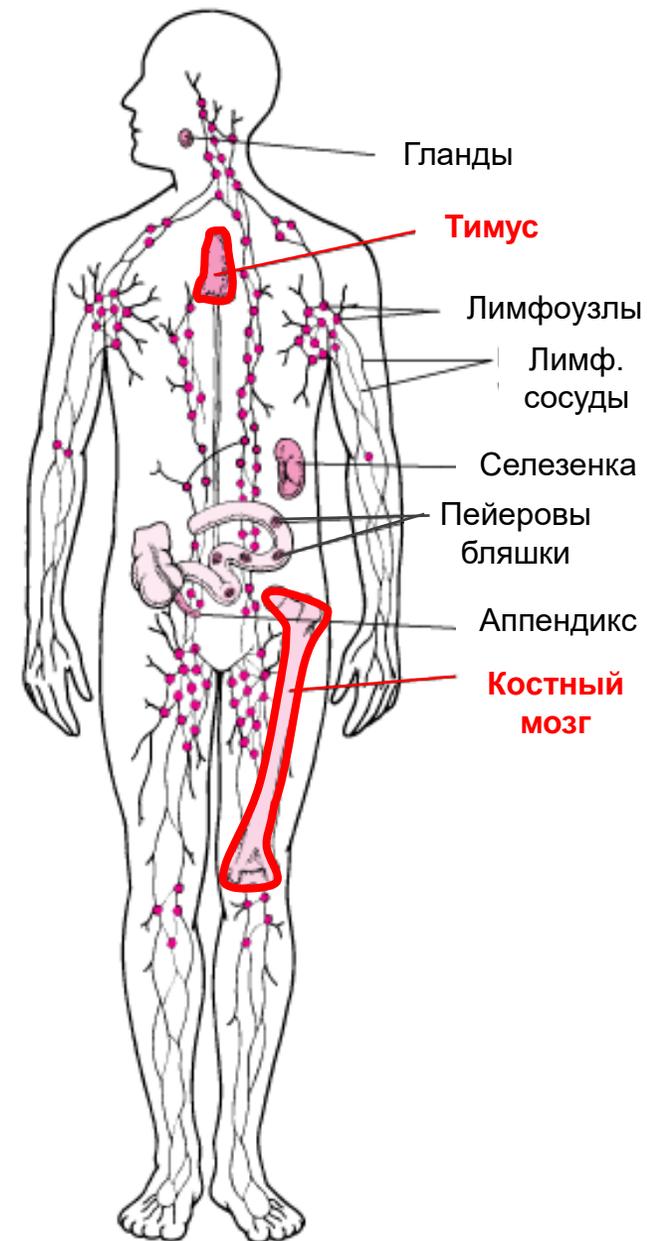
Адаптивный иммунитет с точки зрения охраны правопорядка



Развитие (= деление и дифференцировка, т.е. решение, "кем стать") иммунных клеток начинается в костном мозге. Предшественники Т-лимфоцитов мигрируют в **тимус** (θυμός = "душа, страсть, гнев, отвага") и развиваются там (отсюда "Т").

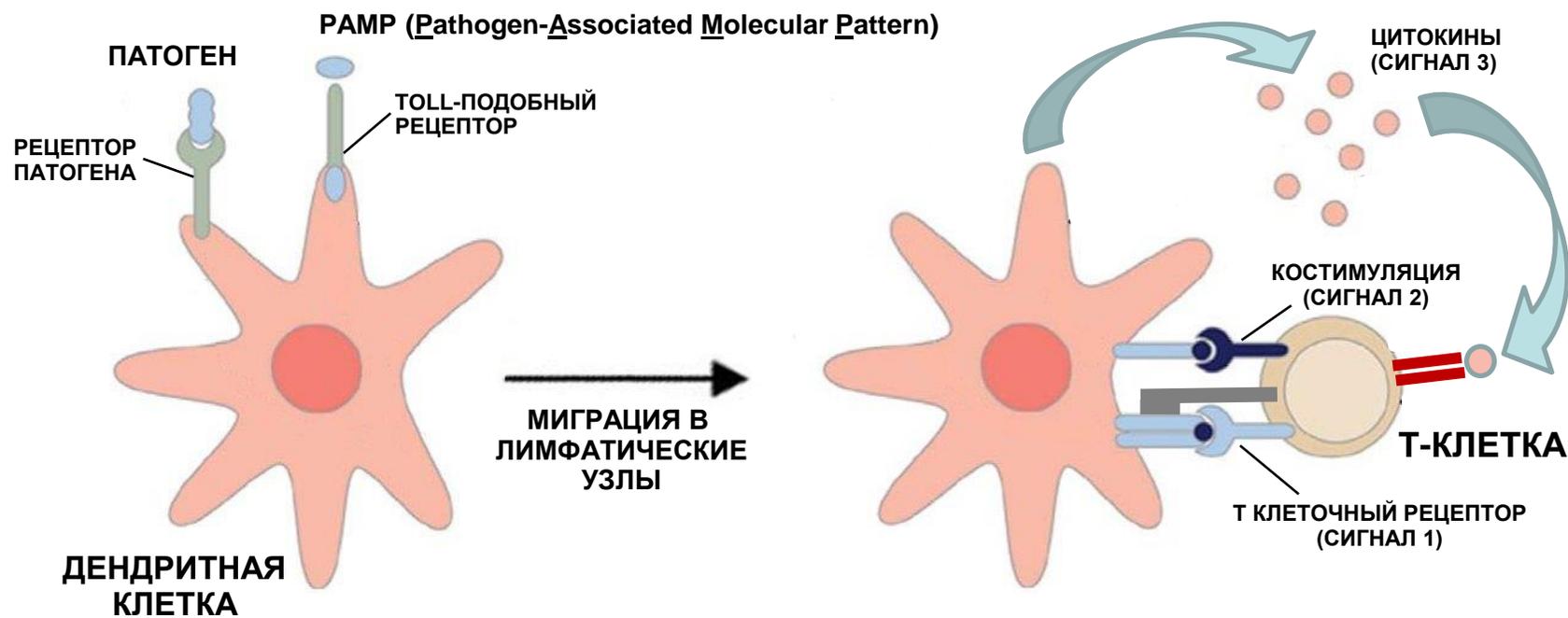
В-лимфоциты млекопитающих все свое развитие проходят в **костном мозге** (bone marrow), а у птиц - в Фабрицевой сумке ("bursa", отсюда "В").

Костный мозг и тимус - **первичные лимфоидные органы**, "полицейская академия" для специализированных иммунных клеток. Их покидают **наивные** лимфоциты, снабженные "фотороботом" возможного преступника.



Лимфатическая система

Ключевое звено, связывающее врожденный ответ на патоген с адаптивным: **ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА**.
Приносит сигнал с периферии в лимфатический узел



Другие профессиональные антиген-презентирующие клетки: макрофаги, В-лимфоциты

Клональная селекция лимфоцитов

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



Клональная селекция лимфоцитов

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

Аутореактивные лимфоциты удаляются в процессе клональной селекции

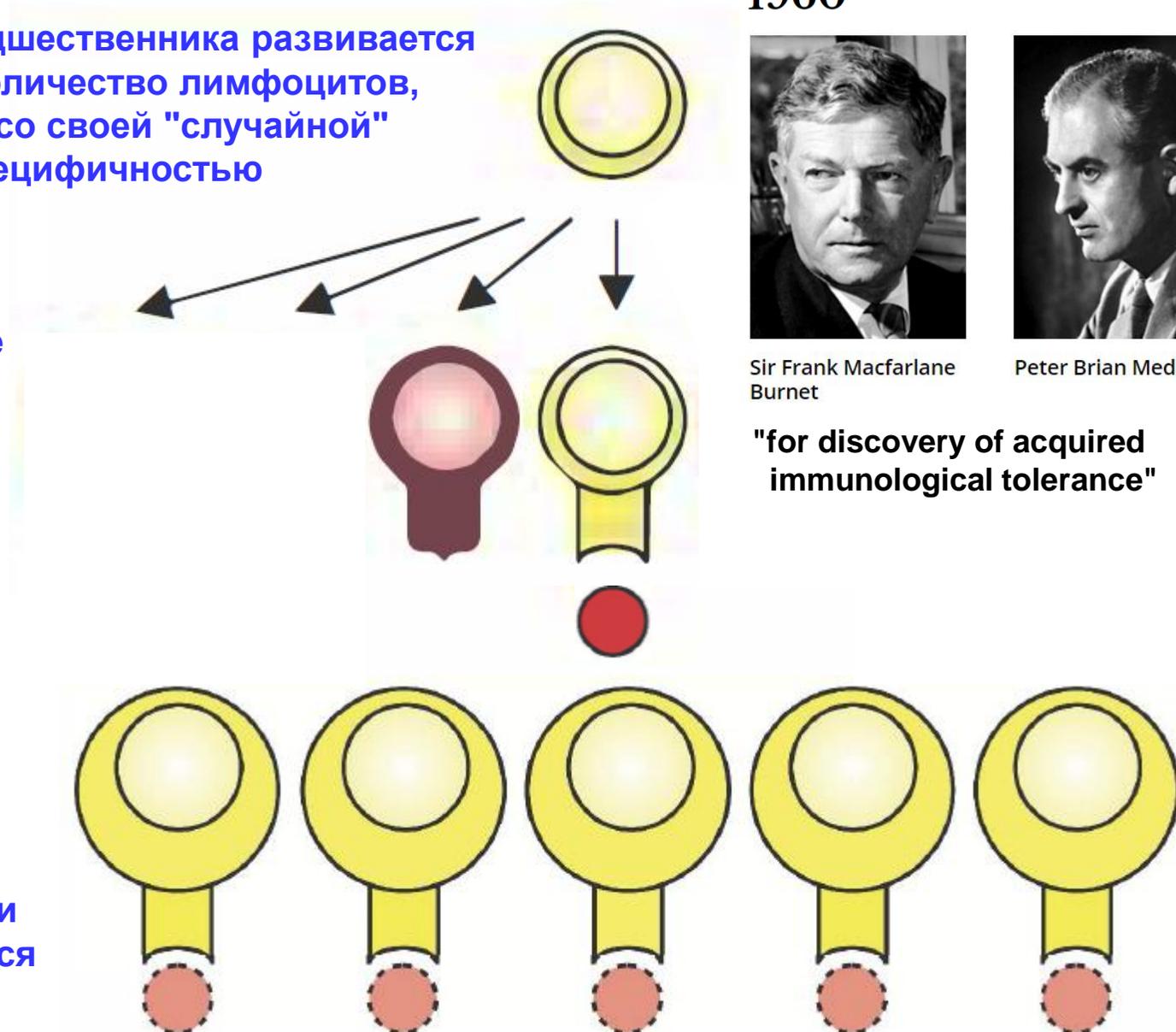


Клональная селекция лимфоцитов

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

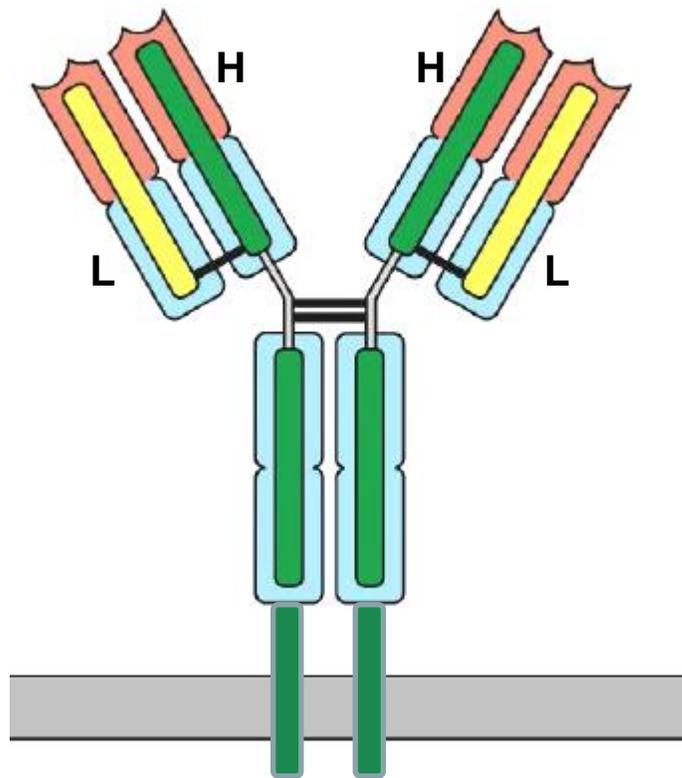
"for discovery of acquired
immunological tolerance"

В-клеточный ответ на Т-независимый антиген (белок М стрептококков группы А)

Immune System - Fighting Infection by Clonal Selection

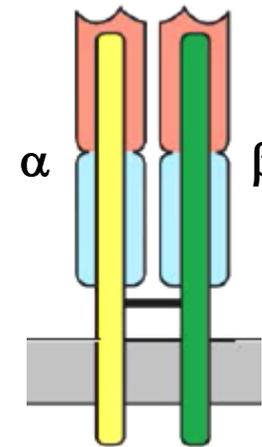
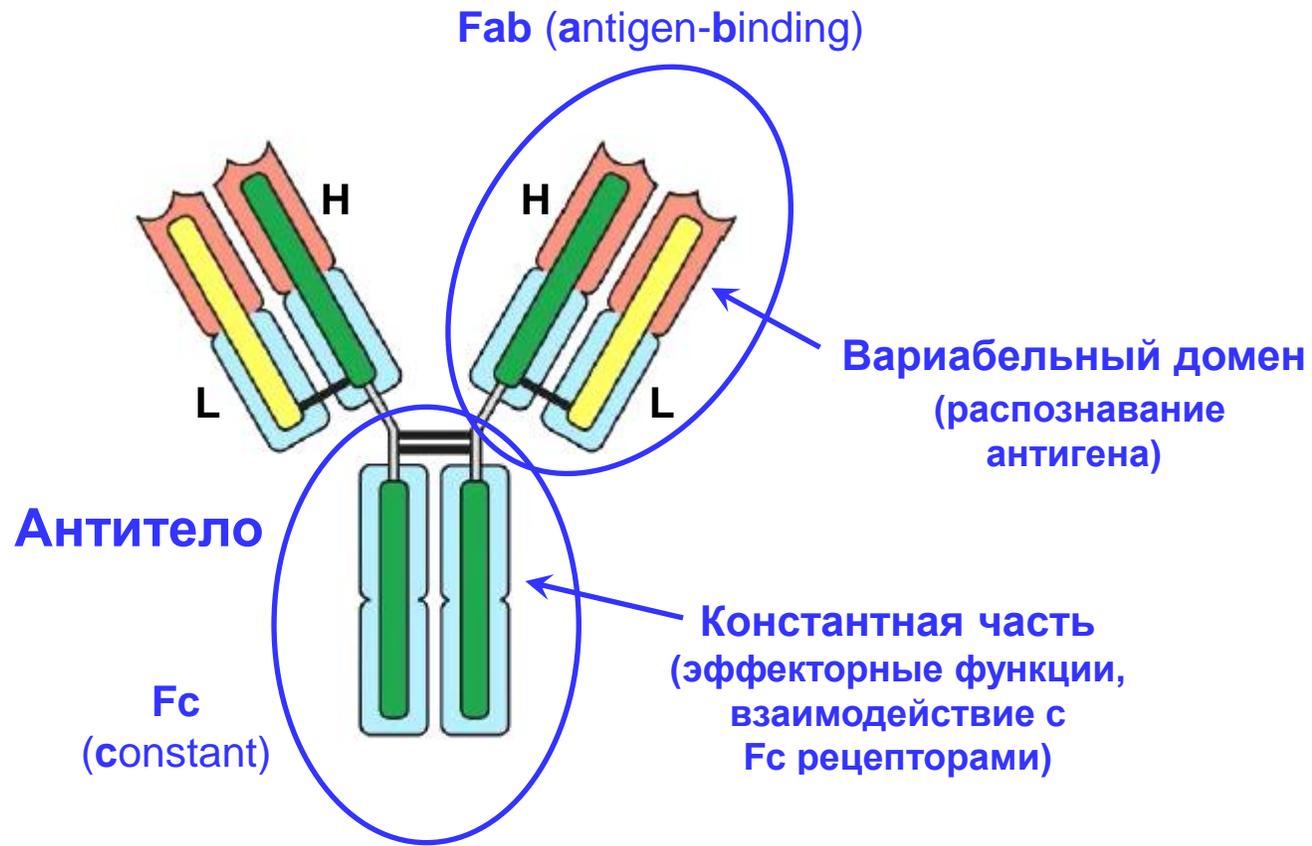
<https://www.youtube.com/watch?v=HUSDvSknlgl>

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов



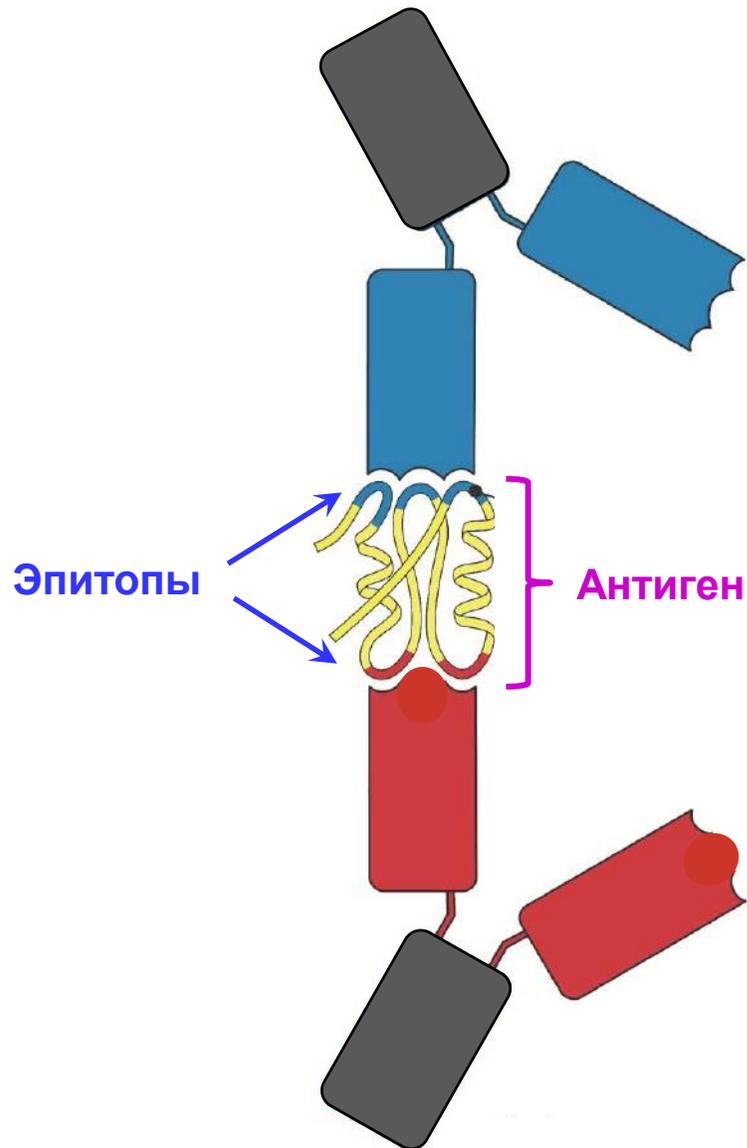
В-клеточный рецептор
(B-cell receptor, BCR)

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов



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

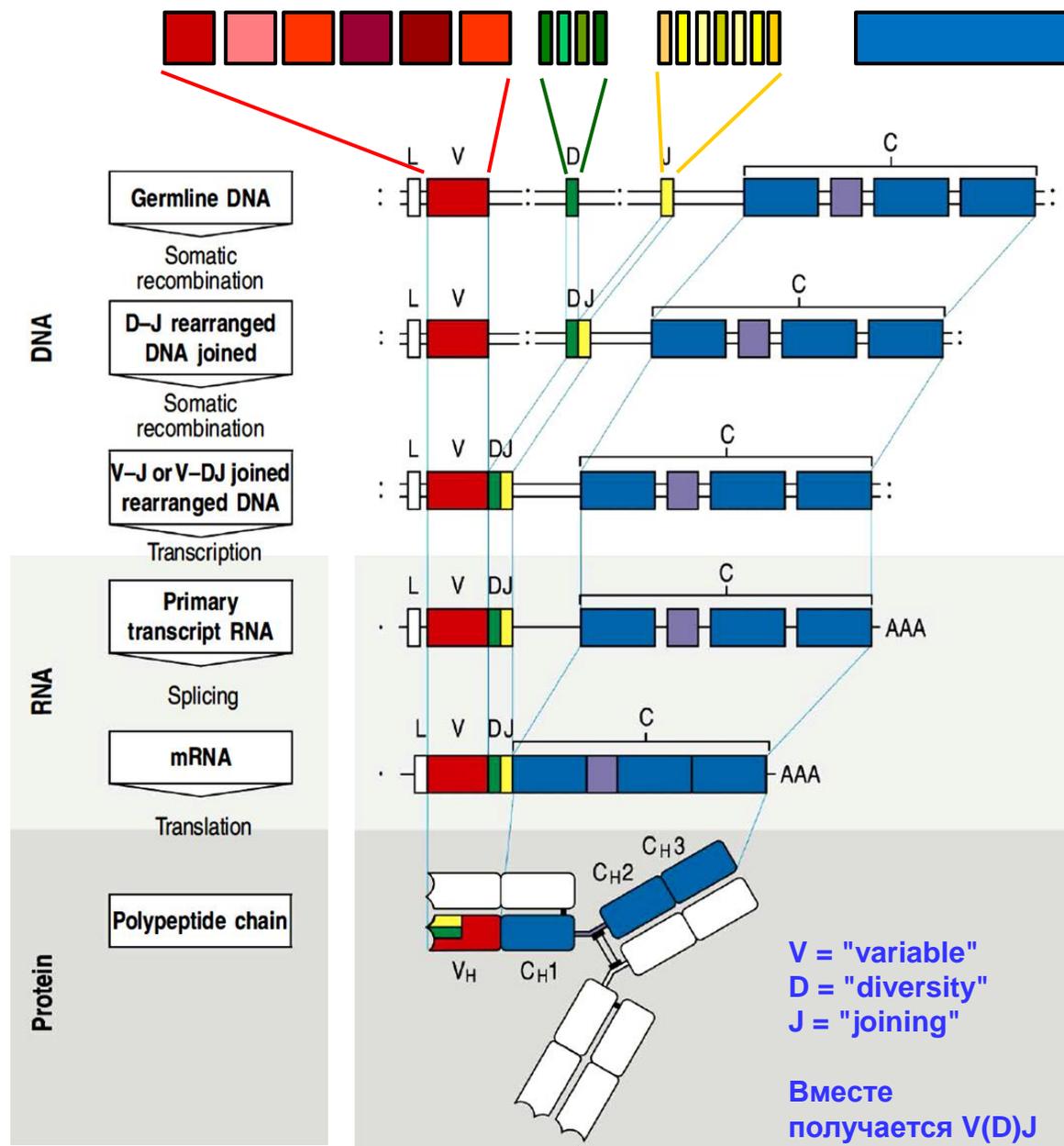
Распознавание антигенов антителами



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.

Упрощенная схема перестройки генов иммуноглобулинов



Подготовка случайных "фотороботов" ("репертуар рецепторов")



И так далее...

BCR



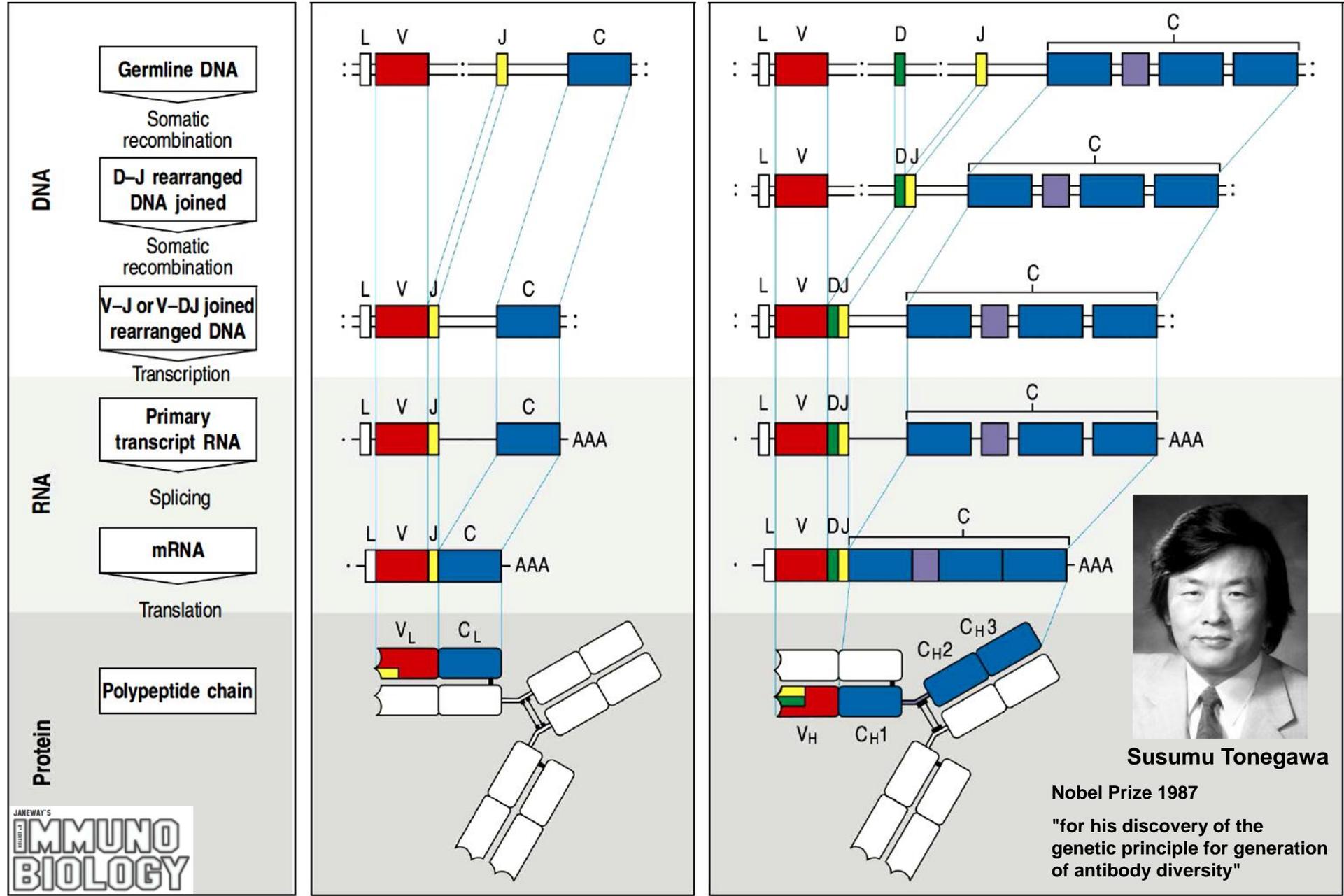
Антиген



Упрощенная схема перестройки генов иммуноглобулинов

Легкая цепь

Тяжелая цепь

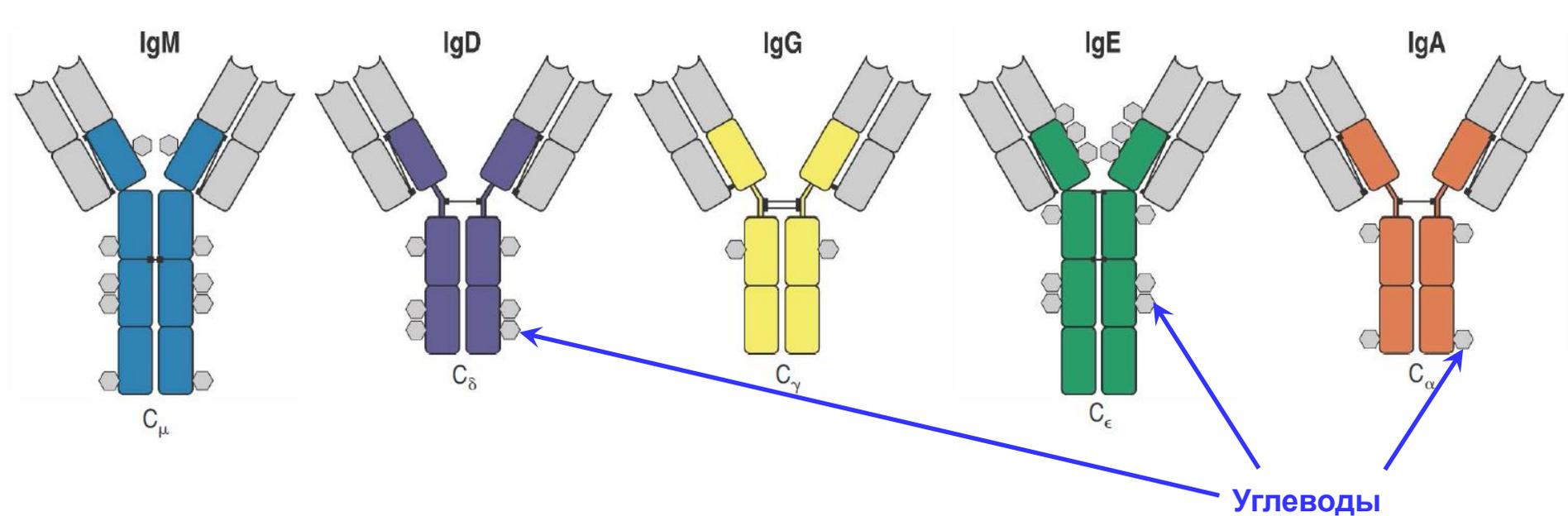


Susumu Tonegawa

Nobel Prize 1987

"for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"

Классы антител мыши и человека



Свойства иммуноглобулинов определяются их константной частью:

IgG - основные иммуноглобулины крови. Долгосрочный иммунитет, нейтрализация токсинов, проникновение через плаценту, активация комплемента, активация фагоцитов. Имеется 4 подкласса.

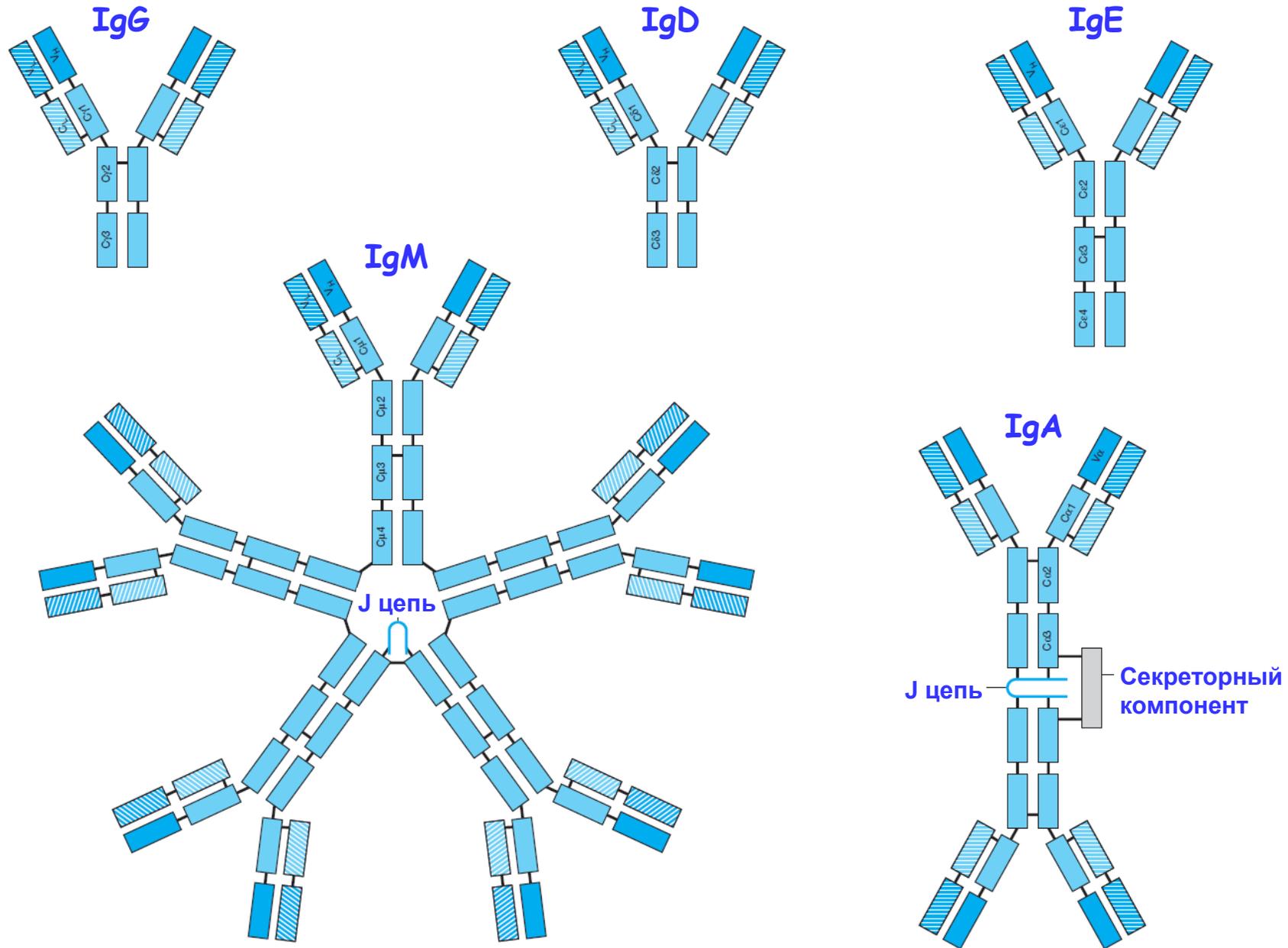
IgM - первая линия защиты, эти антитела активированный В-лимфоцит производит первыми

IgA - секретируемое антитело. Защита на слизистых поверхностях.

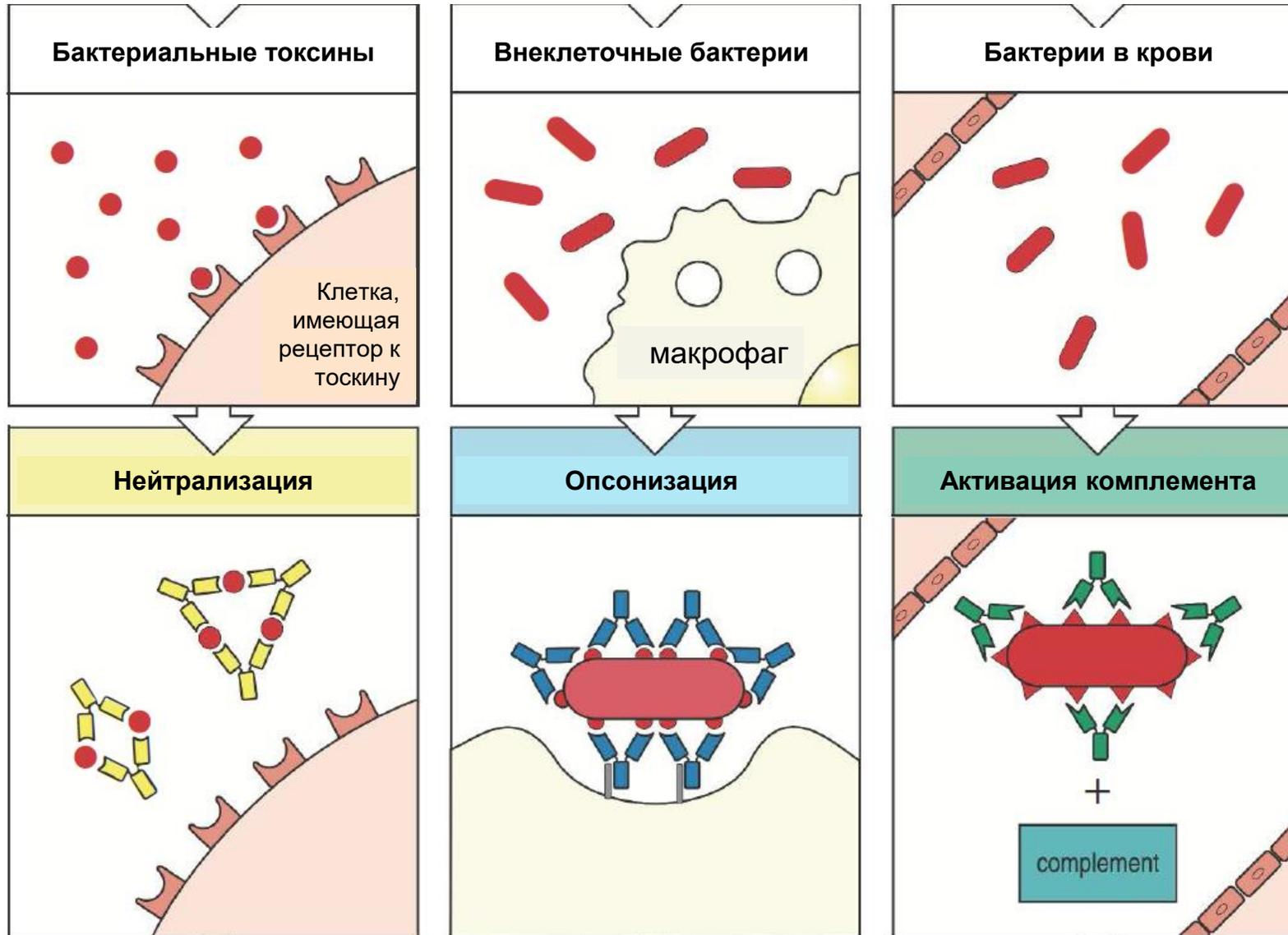
IgE - нейтрализация паразитов. Аллергические реакции.

IgD - регуляторный иммуноглобулин. Присутствует на наивных В-лимфоцитах, необходим для правильной активации В-клеток в герминальных центрах лимфоузлов.

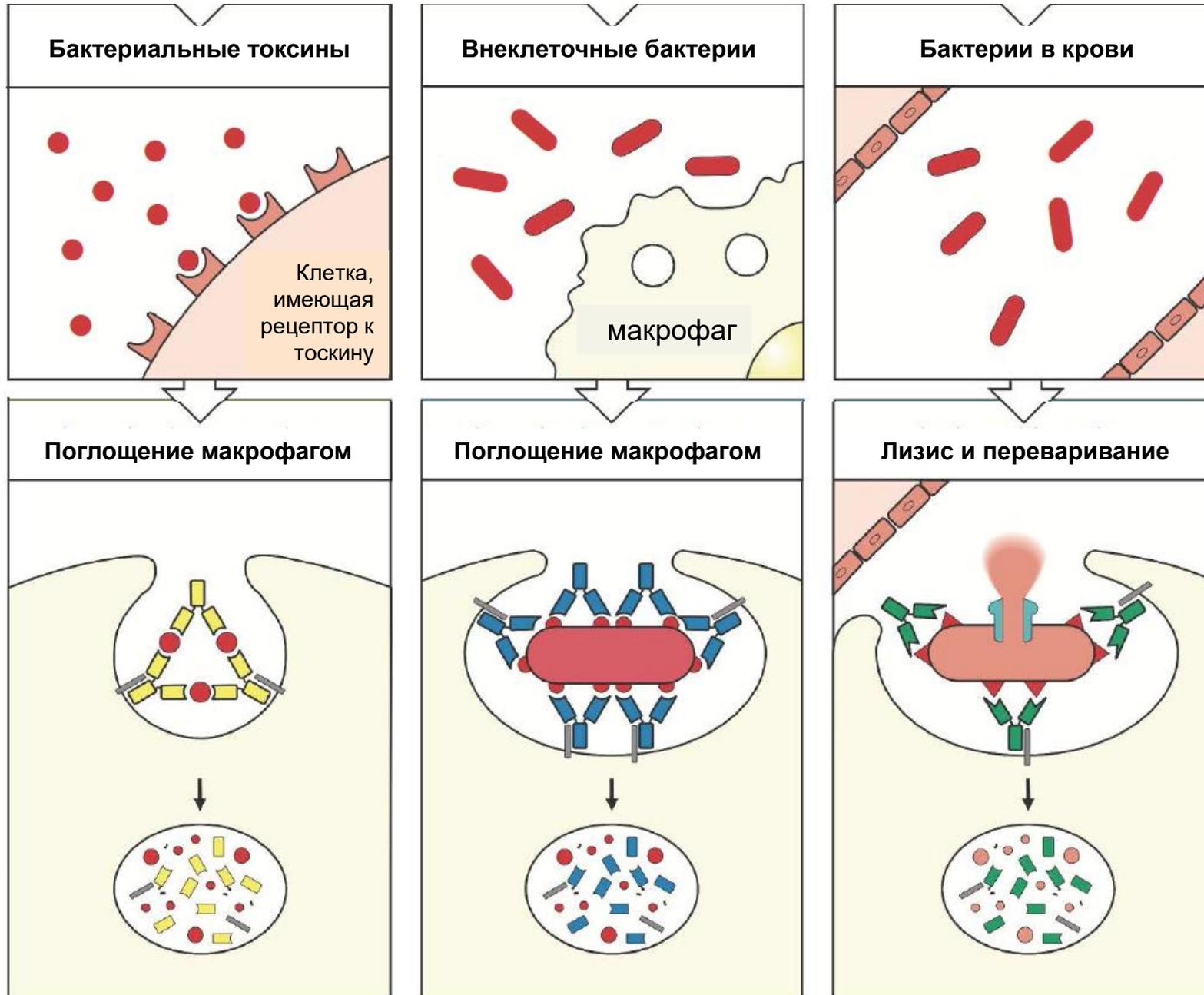
Классы антител мыши и человека



Участие антител в иммунной защите

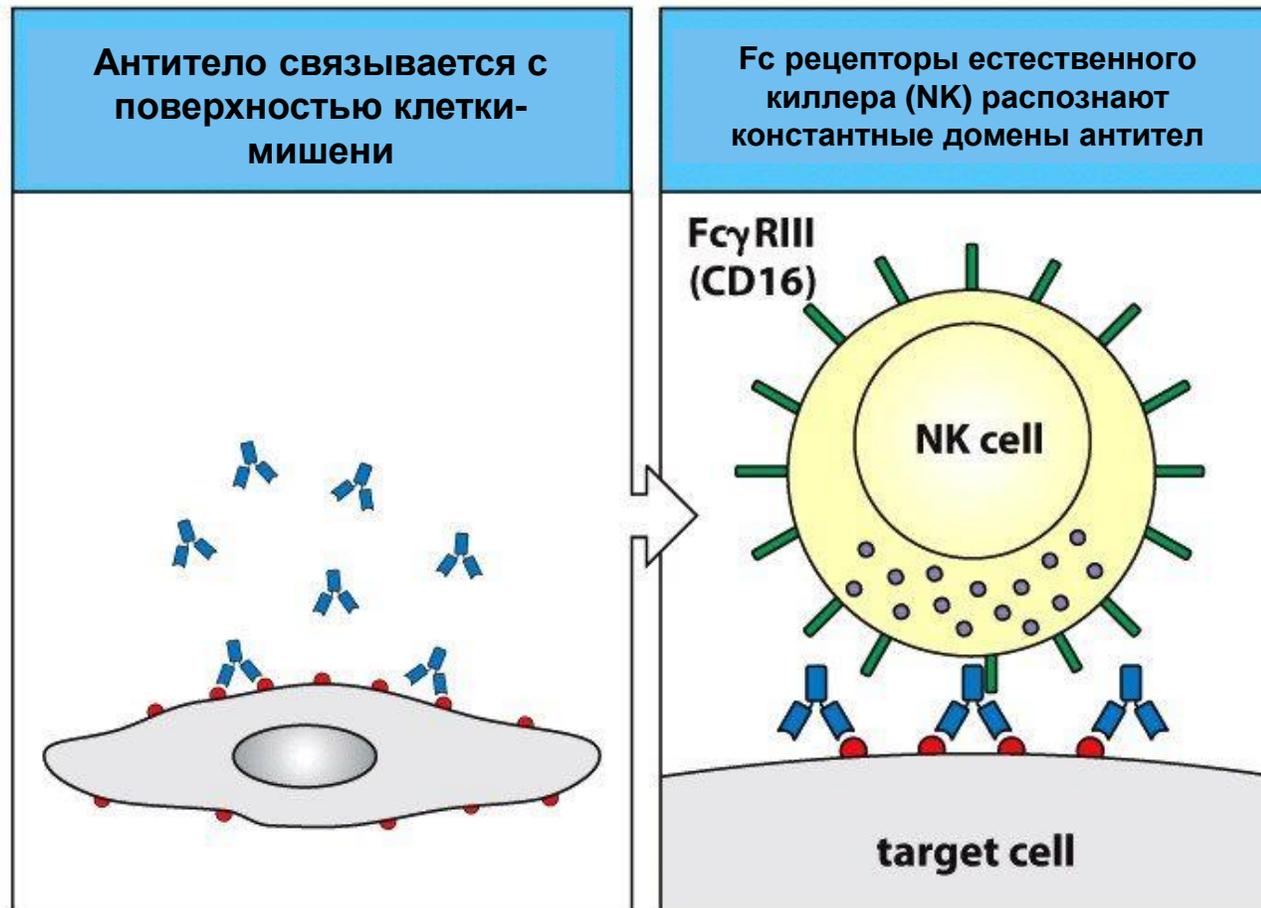


Участие антител в иммунной защите



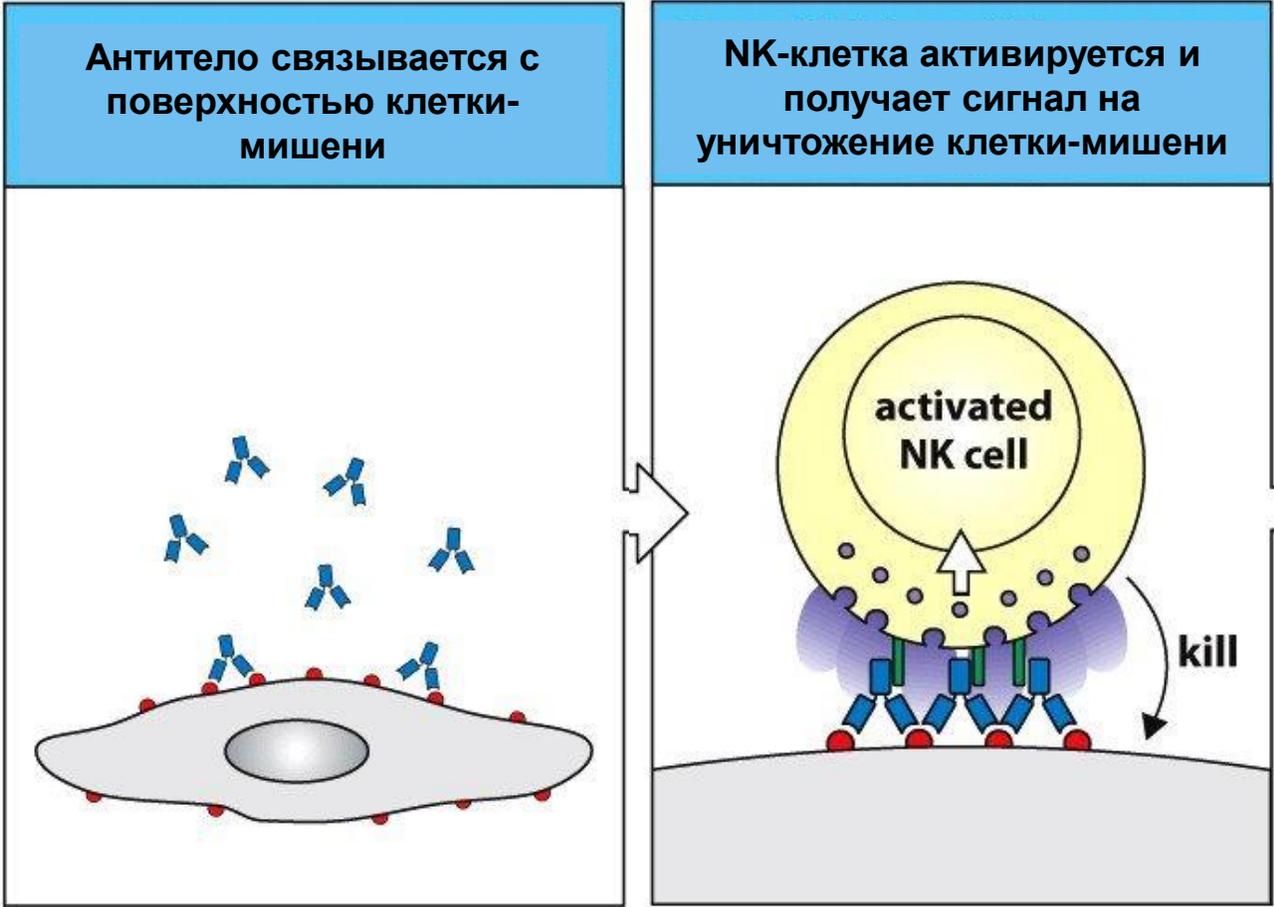
Участие антител в иммунной защите

антитело-зависимая клеточная цитотоксичности (ADCC)

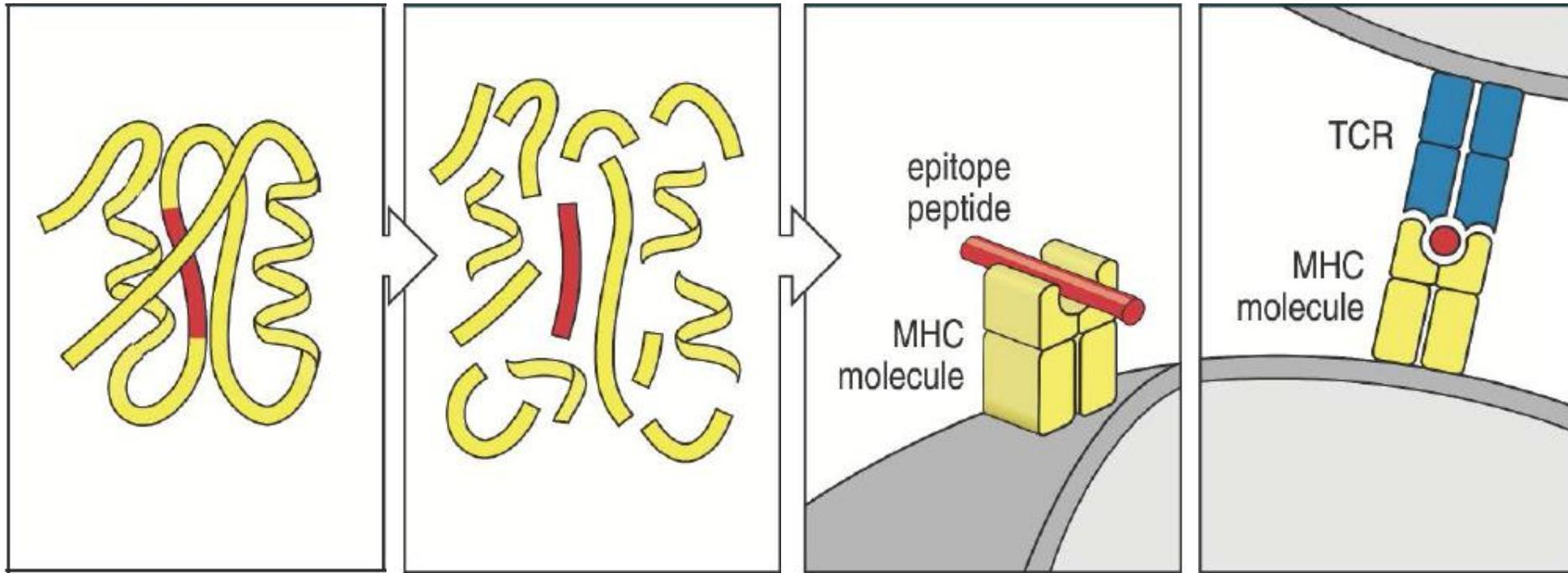


Участие антител в иммунной защите

антитело-зависимая клеточная цитотоксичности (ADCC)



Распознавание антигенов Т-клетками



$\alpha\beta$ Т-клетки узнают линейные пептидные эпитопы, которые могут находиться в любой части молекулы белка, не обязательно на поверхности.

Антигенный пептид образуется в ходе протеолитического расщепления молекулы белка.

Пептид представляется на поверхности клетки в комплексе с молекулой МНС ("major histocompatibility complex"), произносится "эм-эйч-си". У человека эти молекулы также называются HLA ("human leukocyte antigen"), произносится "эйч-эл-эй").

Именно такой комплекс и является лигандом для Т-клеточного рецептора ($\alpha\beta$ TCR).



Peter C. Doherty

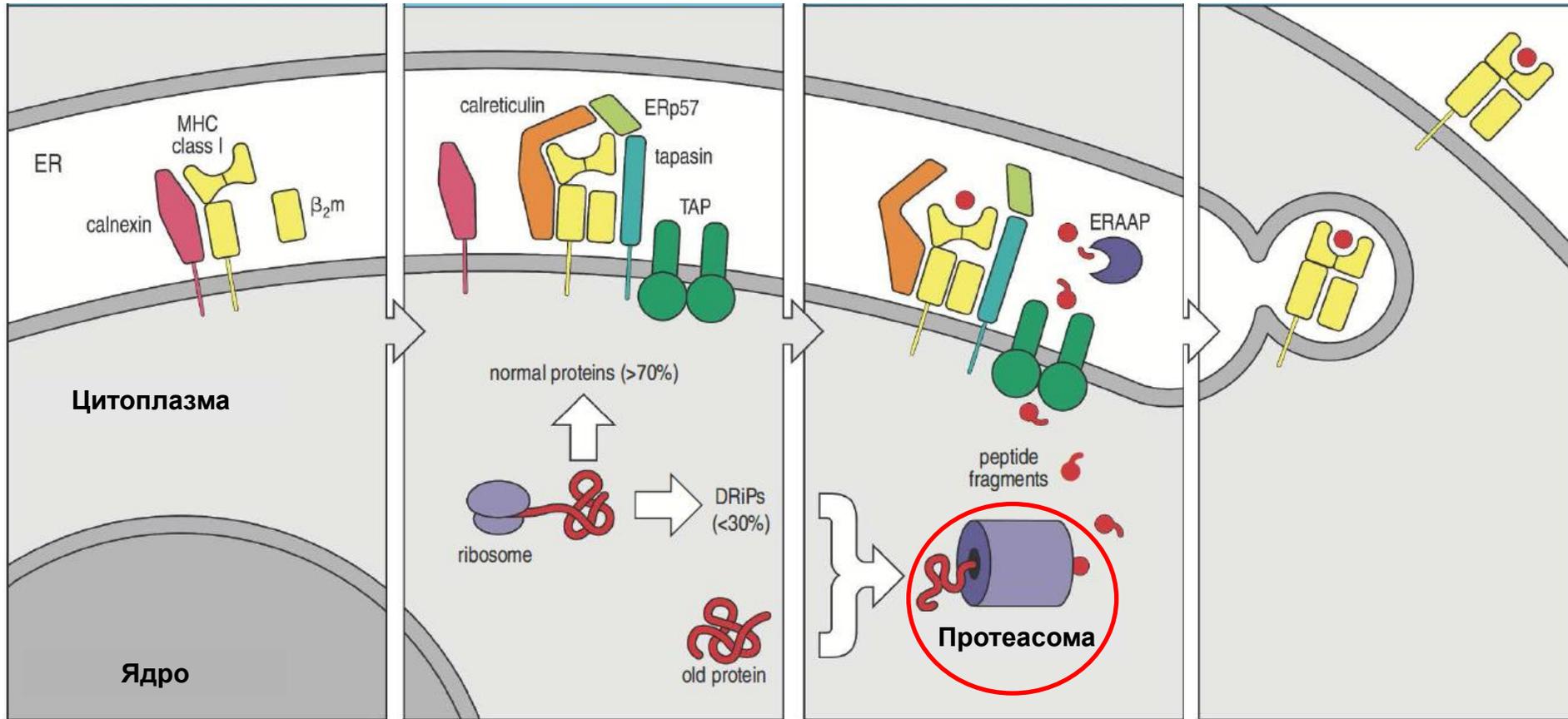


Rolf M. Zinkernagel

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996

"for their discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defence"

МНСI презентация ("витрина")



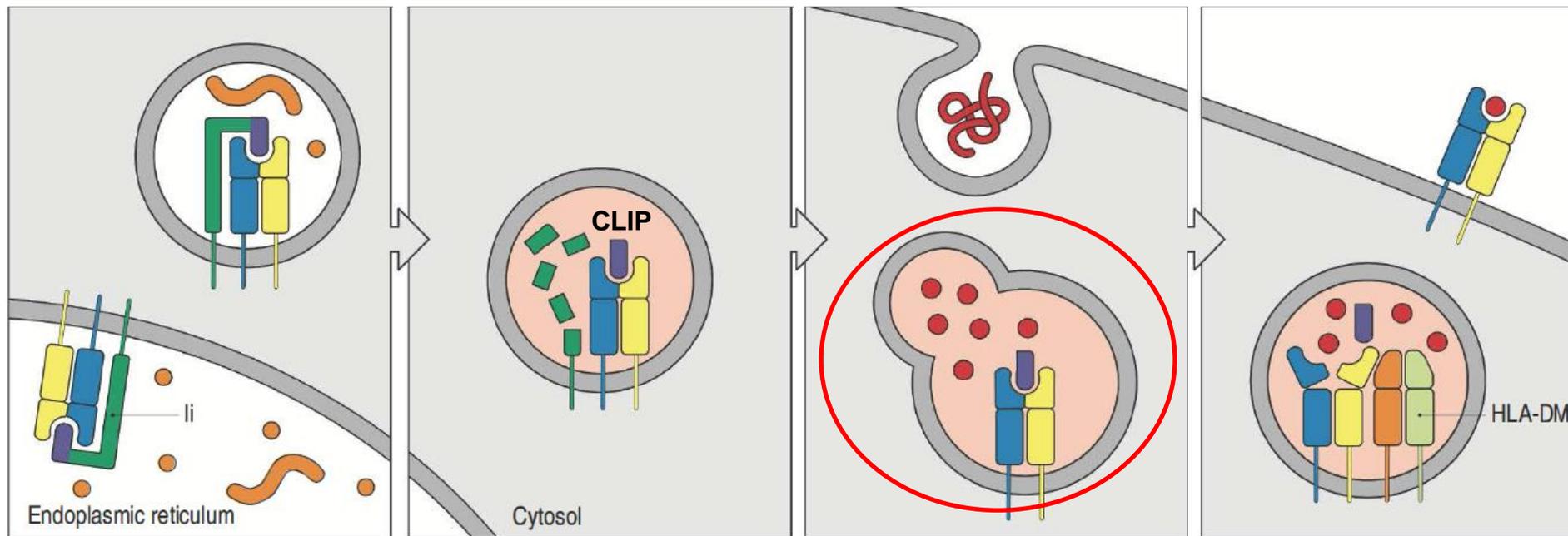
Сборка молекулы МНСI из α -цепи и β_2 -микроглобулина осуществляется в эндоплазматической сети (ЭПС) с участием специализированных белков-помощников - шаперонов.

Предсобранный молекула МНСI связывается с белками ТАР (transporters associated with antigen processing). Ненужные цитоплазматические белки и продукты неудачной трансляции (defective ribosomal products, DRiPs) направляются для деградации в протеасому.

Пептиды транспортируются в ЭПС при помощи белков-транспортеров ТАР.

Пептиды связываются с МНСI и представляются на внешней мембране путем экзоцитоза.

МНСII презентация ("магазин конфиската")



Инвариантная цепь (Ii) связывается с МНСII, блокируя связывание эндогенных пептидов.

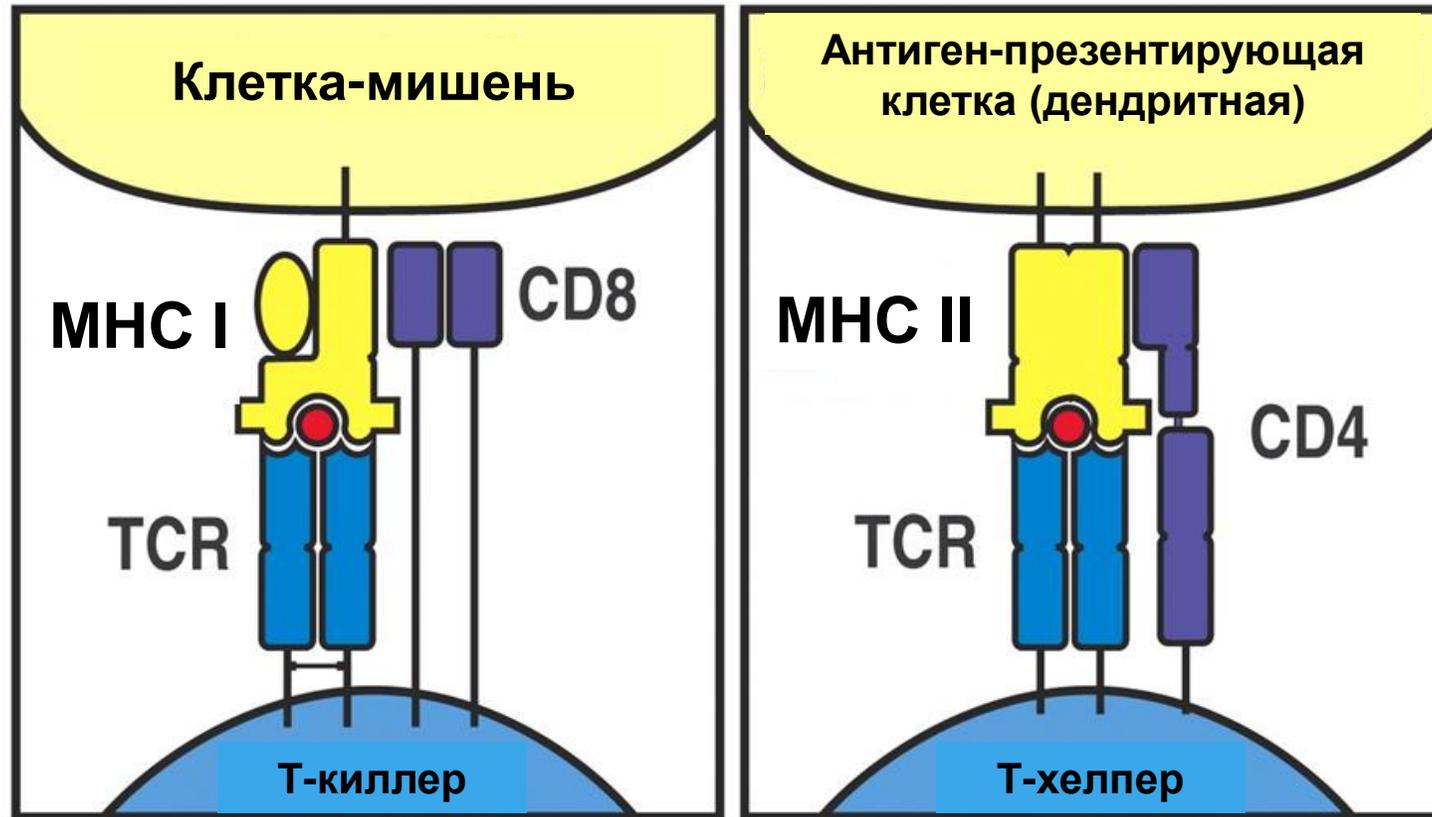
В кислой эндосоме инвариантная цепь расщепляется, оставляя в комплексе с МНСII короткий пептид CLIP (class 2-associated invariant chain peptide).

Антигены, попавшие в эндосому снаружи, деградируют до пептидов.

Молекула HLA-DM связывается с МНСII, изменяя ее конформацию и освобождая от CLIP.

Экзогенные пептиды связываются с МНСII и отправляются на поверхность путем экзоцитоза.

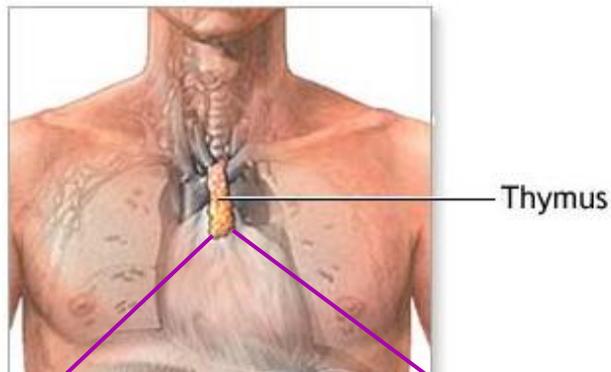
Ко-рецепторы Т-лимфоцитов, CD4 и CD8, связываются с МНС разных классов



Цитотоксические Т-клетки несут на поверхности ко-рецептор CD8, который обеспечивает узнавание антигенов в комплексе с MHC I на поверхности клеток-мишеней

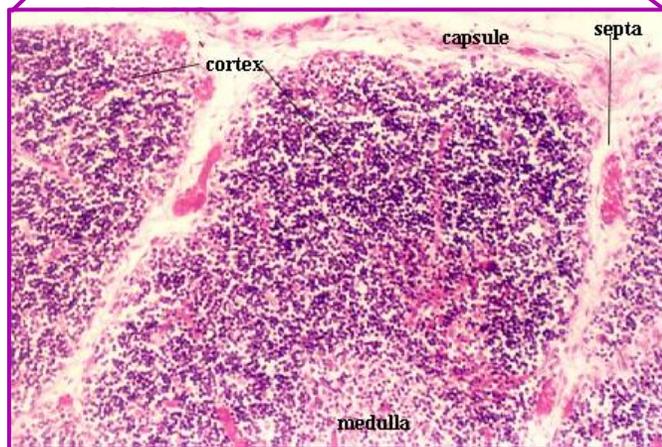
Т-хелперы, экспрессирующие ко-рецептор CD4, узнают антигены в комплексе с MHC II на поверхности антиген-презентирующих клеток

Тимус - "полицейская академия" Т-лимфоцитов



Клетки - ранние предшественники Т-лимфоцитов - мигрируют в тимус из костного мозга. Находящаяся в тимусе незрелая Т-клетка - тимоцит - перемещается внутри органа, постоянно взаимодействуя с тимусной стромой - "выстилающими" тимус эпителиальными клетками и АПК. Взаимодействие со стромой обеспечивает сигналы, необходимые для созревания и клональной селекции. Более 95% тимоцитов погибает, не пройдя какую-либо из стадий отбора.

Самые стойкие и достойные отправляются на патрулирование.



Позитивная селекция

TCR вообще не подходит к MHC!



Такой курсант для нас бесполезен

Негативная селекция

Распознавание
собственного
антигена!



А такой курсант
для нас опасен