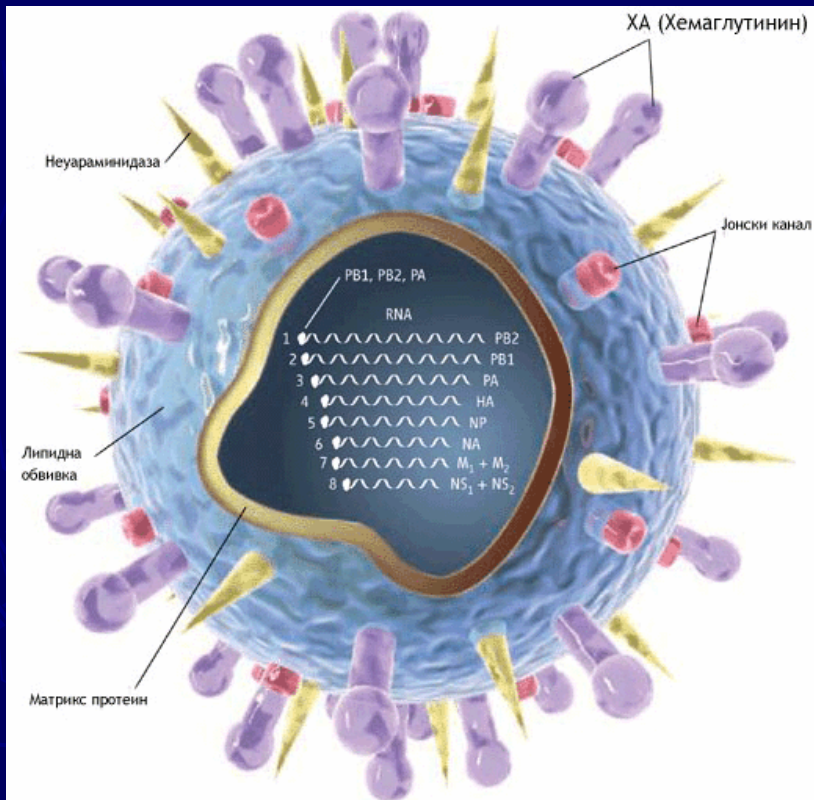


Образ патогена. Патоген должен быть разрушен!



профессор В.А. Ляшенко
ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН,
Москва



EMIL ADOLF VON BEHRING

1901 Nobel Laureate in Medicine

for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria

АНТИТОКСИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Беринг



Дифтерийный
анатоксин

АНТИСЫВОРОТКА



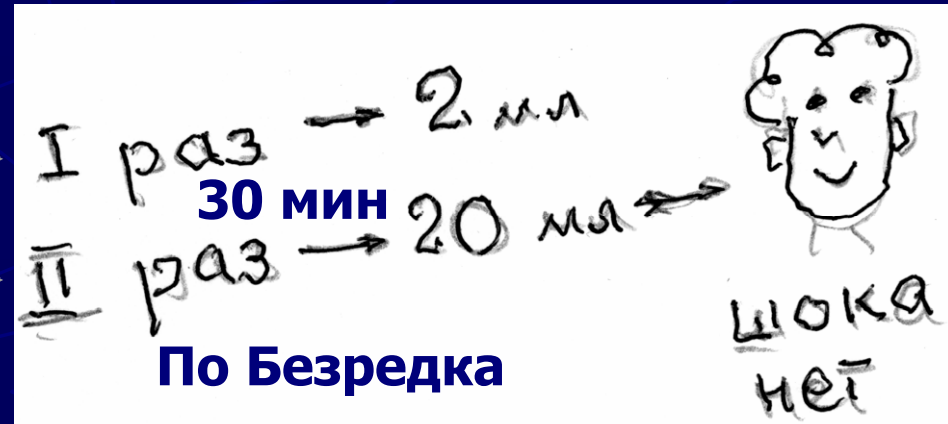
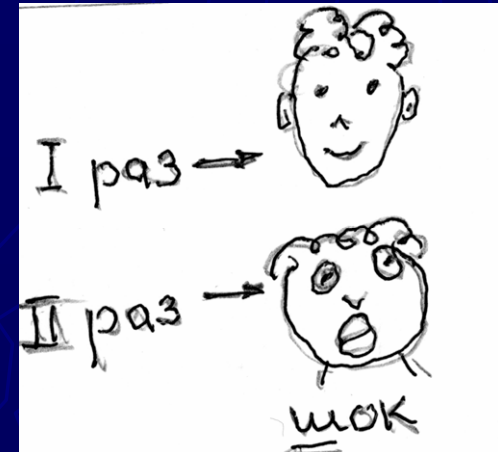
CHARLES ROBERT RICHEL

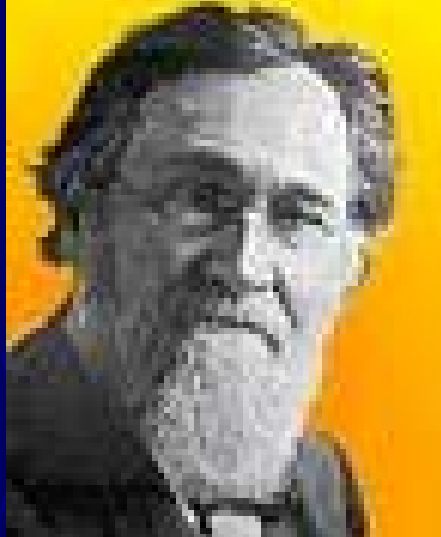
1913 Nobel Laureate in Medicine

in recognition of his work on anaphylaxis

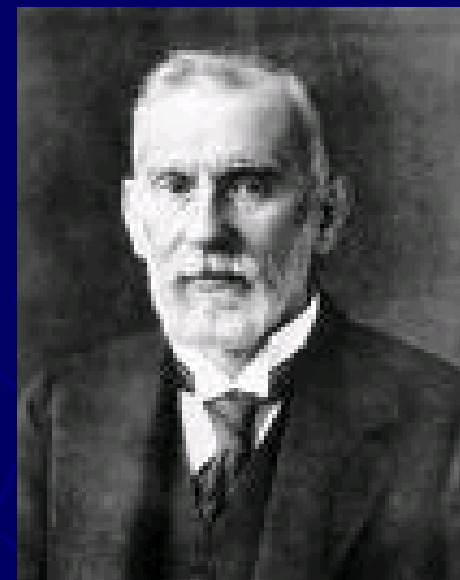


Сыворотка





PAUL EHRLICH



1908 Nobel Laureates in Medicine
in recognition of their work on immunity.

ILYA ILYICH MECHNIKOV

ПЕРВЫЕ ТЕОРИИ ИММУНИТЕТА

Мечников

патоген

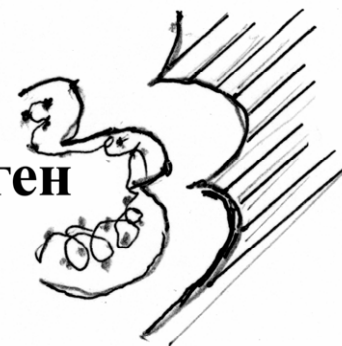


фагоцит

Клеточная

Эрлих

патоген



организм

Синтез блокирующих структур (далее антител)



KARL LANDSTEINER

1930 Nobel Laureate in Medicine
for his discovery of human blood groups

ПЕРВЫЕ ТЕОРИИ СТРОЕНИЯ ПАТОГЕНОВ (АНТИГЕНОВ)

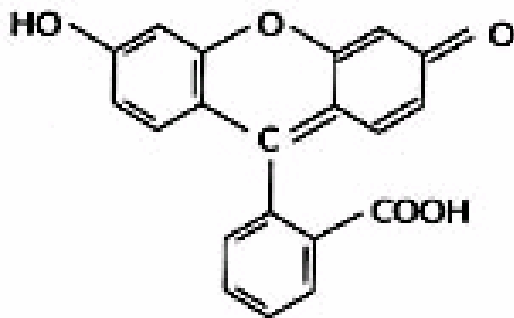
Ландштейнер

флуоресцеин

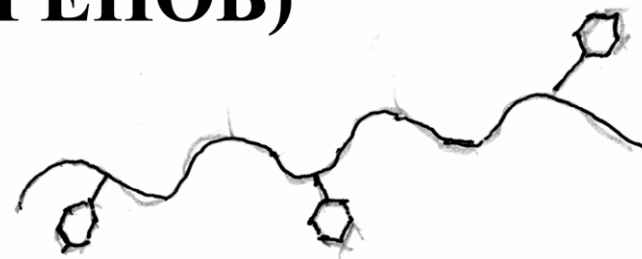
гаптен



гипотеза "рука-перчатка"



активный центр
антитела

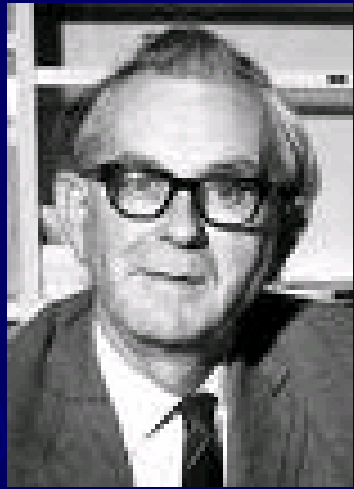


синтетические антигены
(носитель + гаптен)

природные антигены



детерминанта



RODNEY R. PORTER

1972 Nobel Laureates in Medicine
*for their discoveries concerning the
 chemical structure of antibodies*



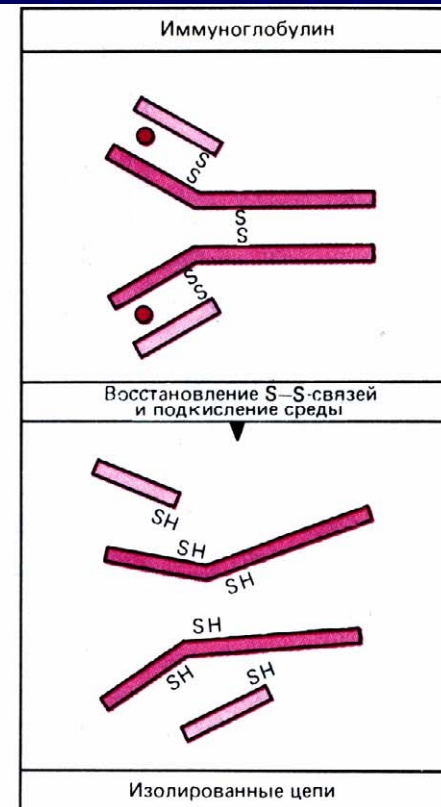
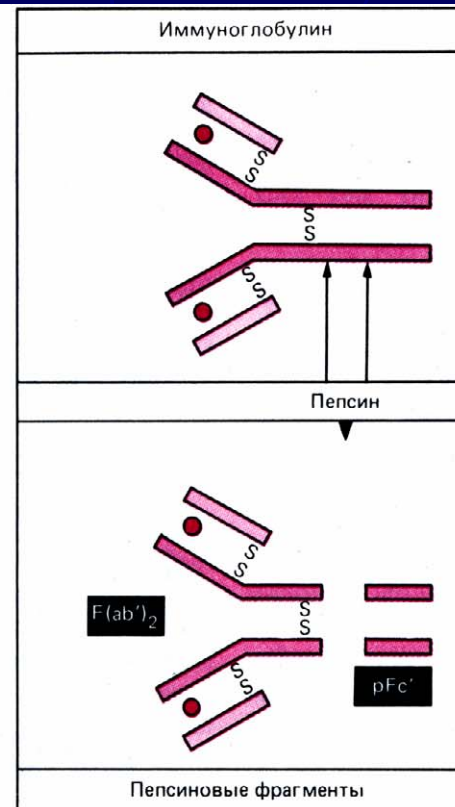
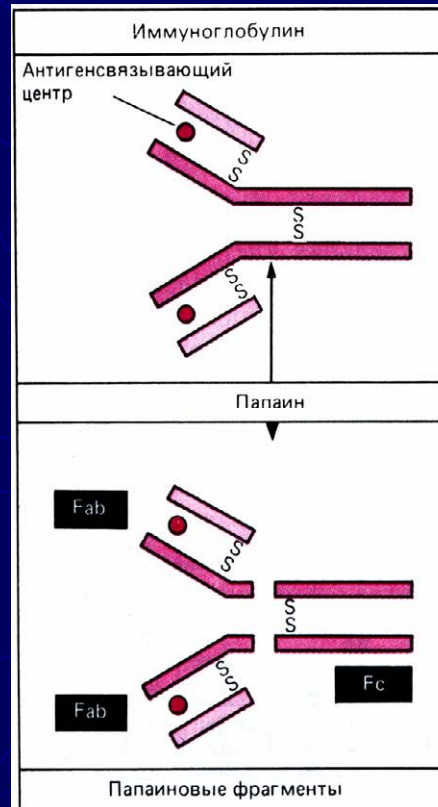
GERALD M. EDELMAN

Типы антител по
 тяжелой цепи

IgD
 IgM
 (пентамер)
 IgA
 (димер)

IgG
 (память)

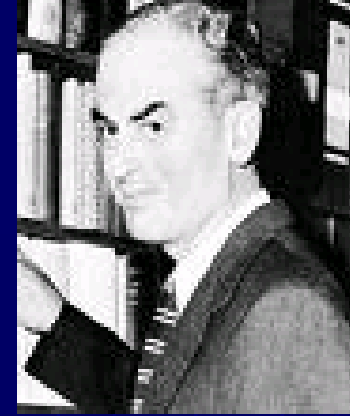
IgE (аллергия)





SIR FRANK MACFARLANE BURNET

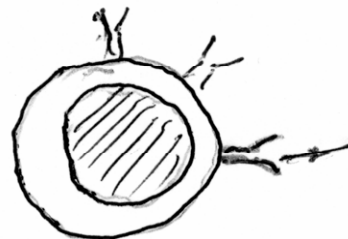
1960 Nobel Laureates in Medicine
for discovery of acquired immunological tolerance



SIR PETER BRIAN MEDAWAR

1960
Бернет и
Медавар - I

теория клонов антителобразующих
клеток

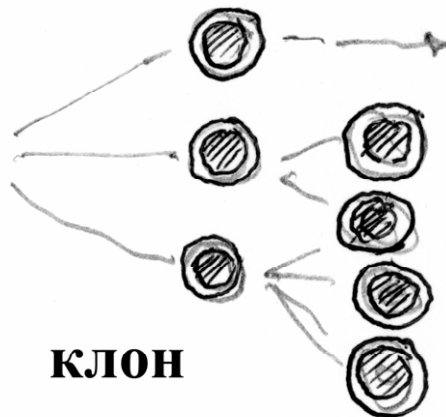


γ — глобулиновый рецептор
— аналог антитела

В-лимфоцит



+ антиген

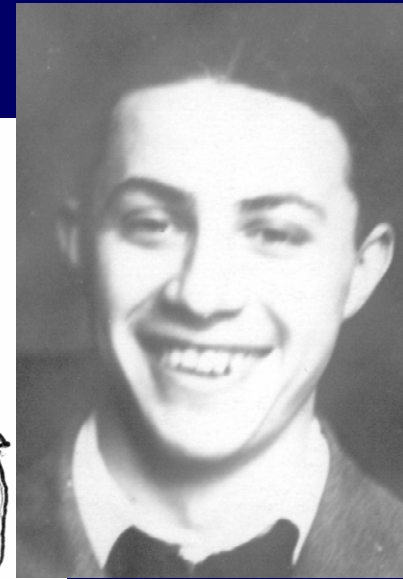


КЛОН

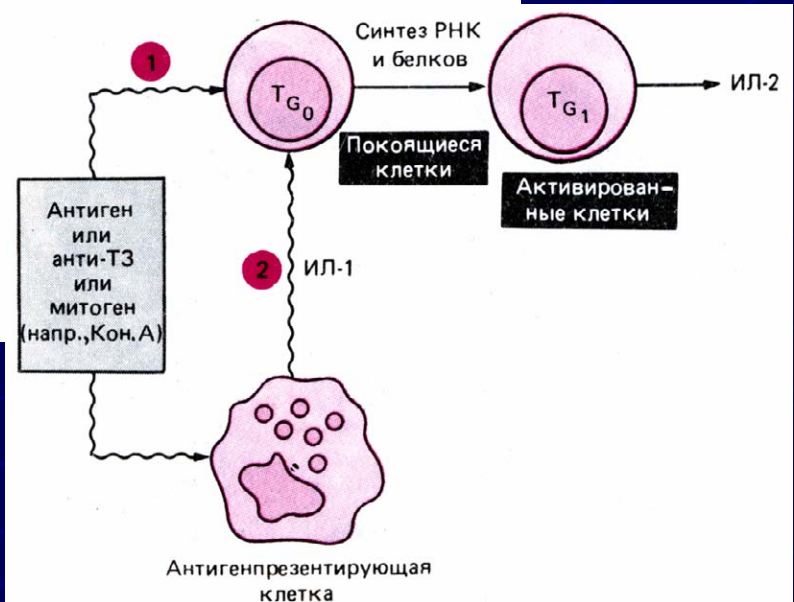


плазматические клетки
(синтез антитела)

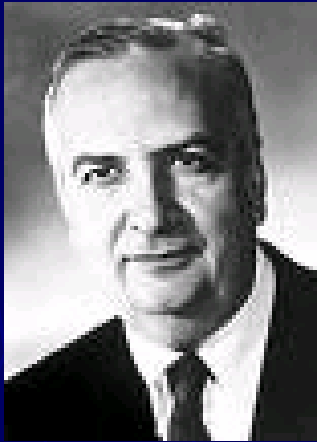
клетки памяти
(о данном антигене)
- живут долго



Т-клетки
⇓
дифференцировка
в тимусе

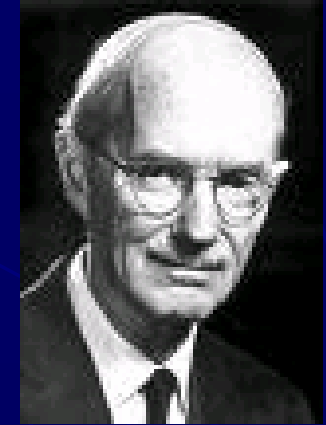


BARUJ BENACERRAF



JEAN DAUSSET

GEORGE D. SNELL



1980 Nobel Laureates in Medicine
for their discoveries concerning genetically determined structures on the cell surface that regulate immunological reactions

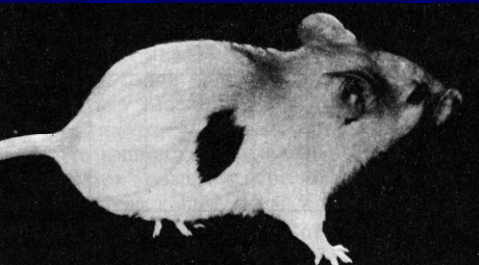


МНС (у человека – HLA) – главный комплекс гистосовместимости

Гены комплекса обладают огромным полиморфизмом

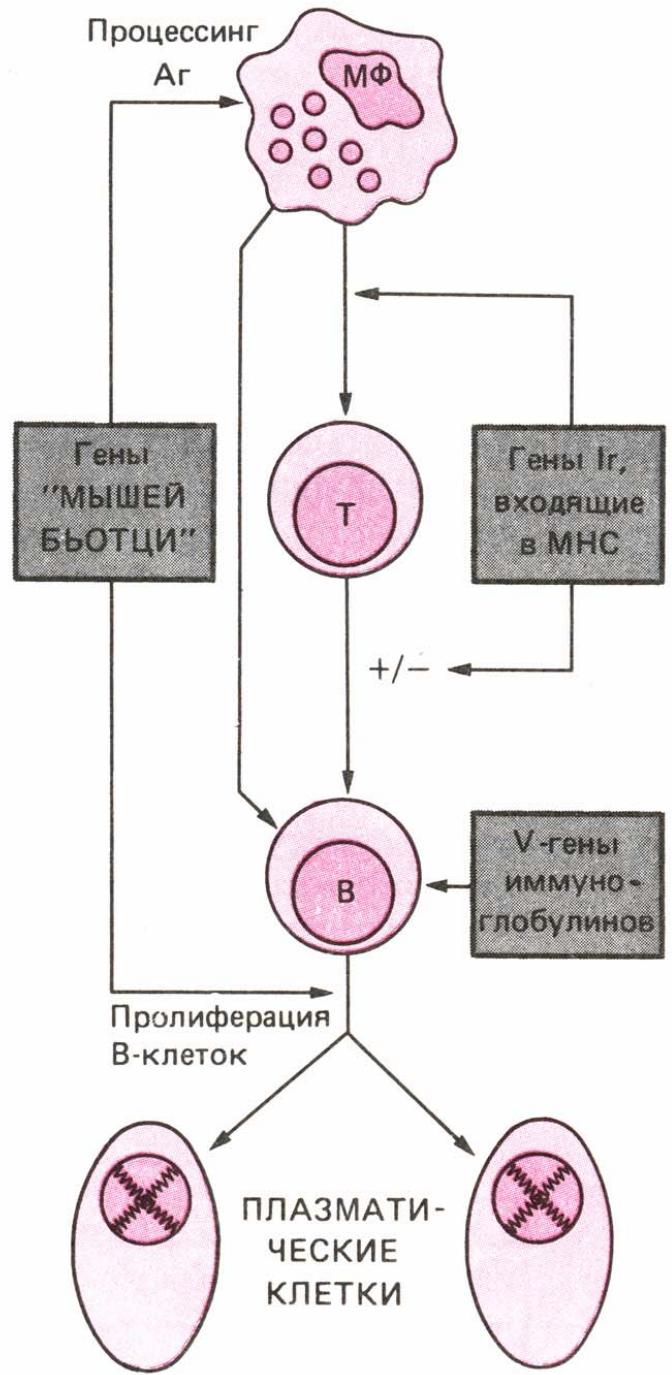
Задача 1 – сохранение единства внутренней среды
(распознавание чужаков Т-киллерами)

Задача 2 – обеспечение взаимодействия различных клеток в иммуногенезе



Взаимопомощь клеток в иммуногенезе

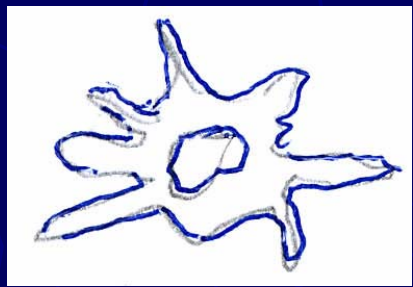
Формирование зрелого Т-лимфоцита в тимусе



T-гастарбайтер – контакт с МНС



Эпителий (МНС)



Дендритные Клетки (МНС)



на выход



наивный Т-лимфоцит

1. Признание своим
2. Обучение (индукция рецепторов)
3. Признание безвредности

Кто не таков – **АПОПТОЗ X**

Клетка памяти



+ антиген

NIELS K. JERNE



CÉSAR MILSTEIN

GEORGES J.F. KÖHLER

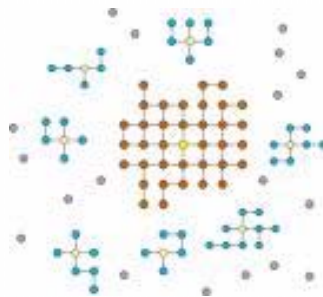
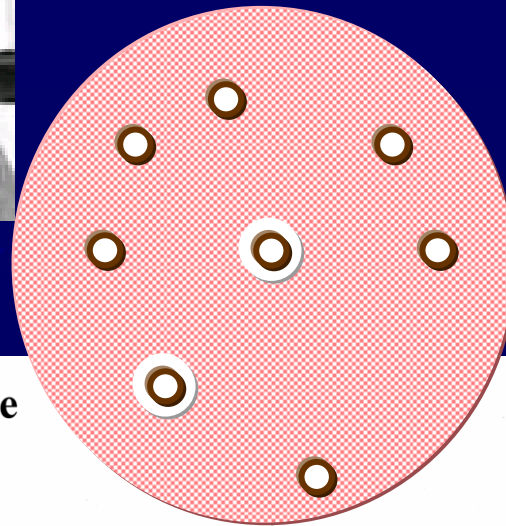


Метод Иерне
На чашке Петри

1984 Nobel Laureates in Medicine

for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies

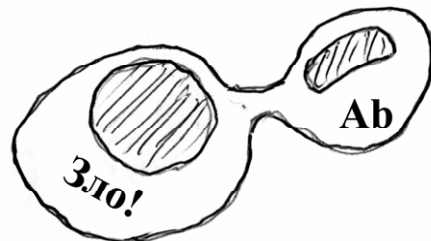
Иерне
1984



В-лимфоцит

спец. глобулин-
патоген второго
уровня

глобулиновый
рецептор



Зло!

Ab

$\times n$



МОНОКЛОН.
АНТИТЕЛО



**SUSUMU
TONEGAWA**

**1987 Nobel
Laureate
in Medicine**

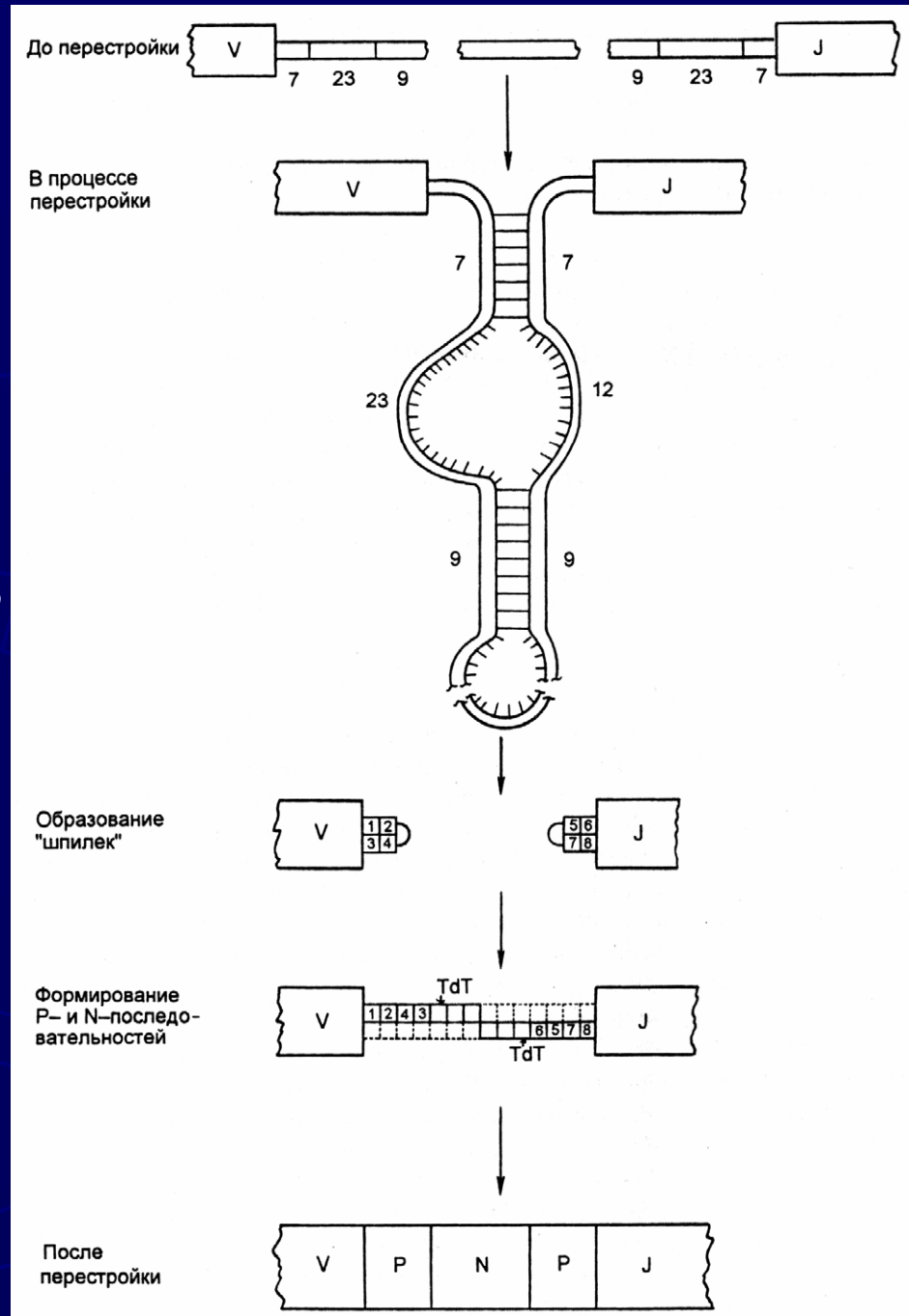
*for his discovery of
the genetic principle
for generation
of antibody diversity*

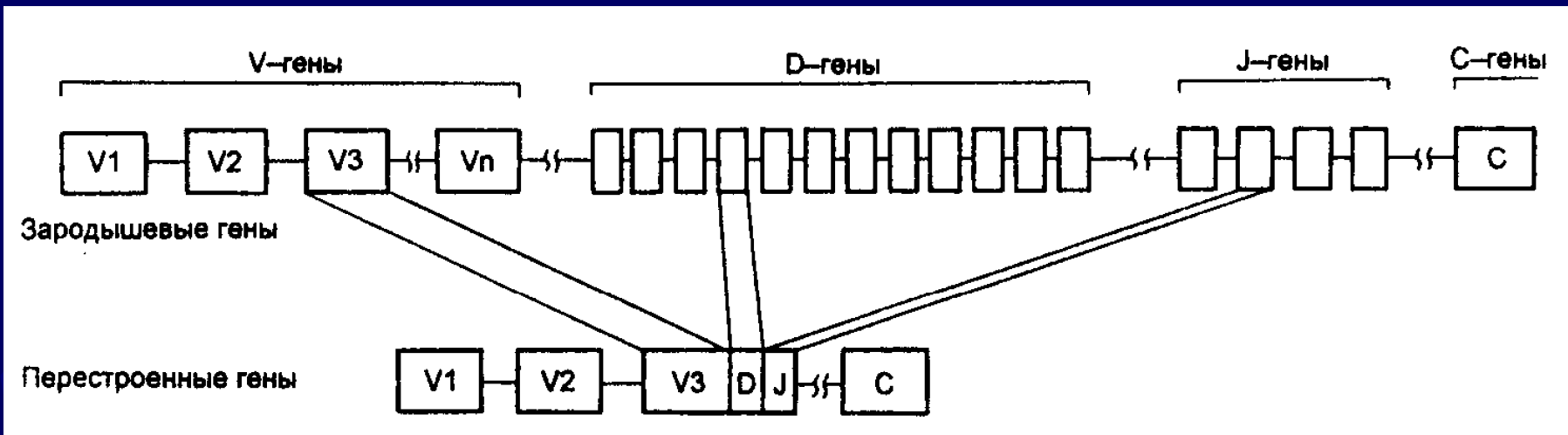
**Разнообразие специфичности
антител**

НО:
Основа распознавания антигенов —
V ген.

Исходно в организме ~ 100 типов.

10⁶ вариантов специфичности!





В наибольшей степени это разнообразие обусловлено процессом перестройки V-генов на определенном этапе развития лимфоцитов: когда происходит **удаление** части генетического материала, случайная **стыковка** сохранившихся фрагментов, **достройка** новых фрагментов ДНК (соматическая мутация).

Получается $\sim 24 \cdot 10^6$ вариантов для В-лимфоцитов и $24 \cdot 10^6$ вариантов для Т.

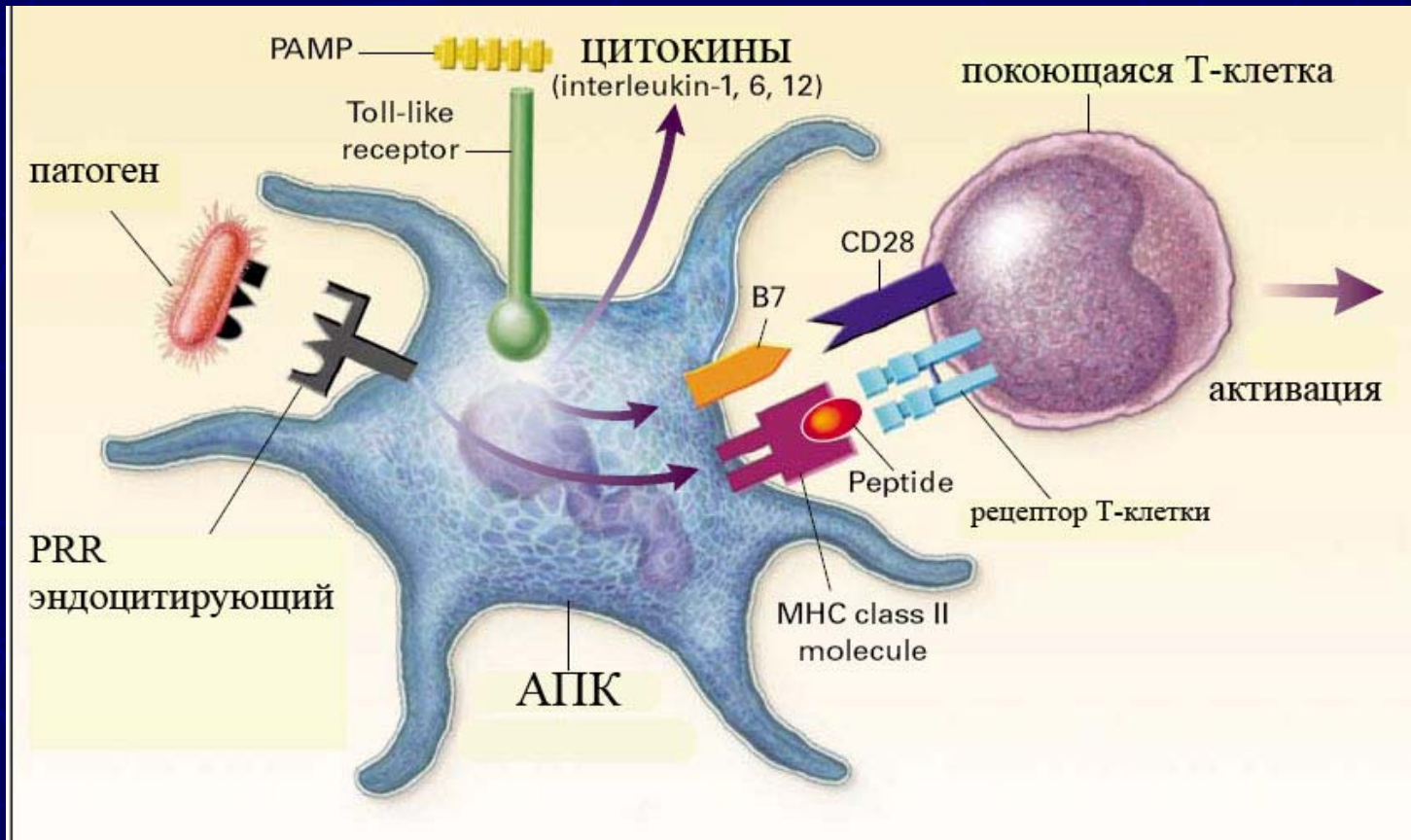


PETER C. DOHERTY

1996 Nobel Laureate in Medicine
for discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defence



ROLF M. ZINKERNAGEL



Новое в иммунологии:

- образ Патогена ;
- угроза разрушения как
-стимул иммуногенеза
- «толл-лайк» рецепторы –
инструмент распознавания
образа Патогена



Общие положения гипотезы «Угрозы разрушения»

- ▶ Сигналы «Угрозы разрушения» реализуются рецепторами врожденного иммунитета, которые представлены на многих типах клеток, включая эпителий, эндотелий, Т- и В- лимфоциты
- ▶ Основной ответ на «Угрозу разрушения» реализуется АПК – дендритными клетками, макрофагами, В-лимфоцитами. *Характер ответа на «Угрозу разрушения» со стороны АПК определяет ход и результаты иммуногенеза.*
- ▶ Сигнал «Угрозы разрушения» может быть как экзогенным, так и эндогенным, в противоположность теории "self-non self" (свой-чужой)

TLRs – сигнальные рецепторы АПК

(толл-лайк рецепторы → )

- ▶ *Обнаружено 10 типов TLR у человека, 13 – у мышей (многие совпадают)*

Структура генов TLR достаточно хорошо изучена

TLRs полипотентны, но различаются по специфичности:

TLR2 чаще различают Грам-положительные микробы,

TLR4 – Грам-отрицательные.

TLRs способны оказывать влияние на ход инфекций, а

также –

не инфекционных патологических состояний.

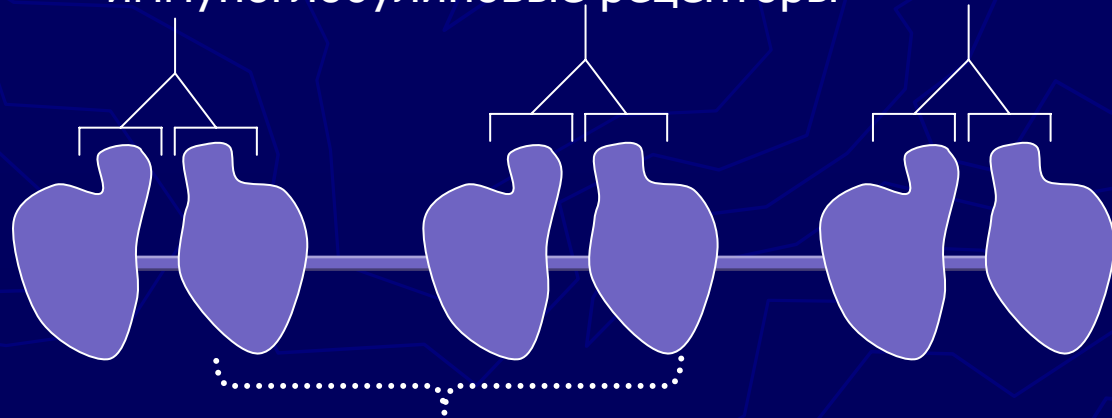
«Угроза разрушения» реализуется в распознавании «образа патогена»

«Образ патогена» - это высококонсервативная структура, характерная для целой группы микроорганизмов, распознаваемая "pattern recognition receptors" – PRR.

PRR могут распознавать несколько различных образов патогенов, что не сопровождается образованием клонов.

ЛПС

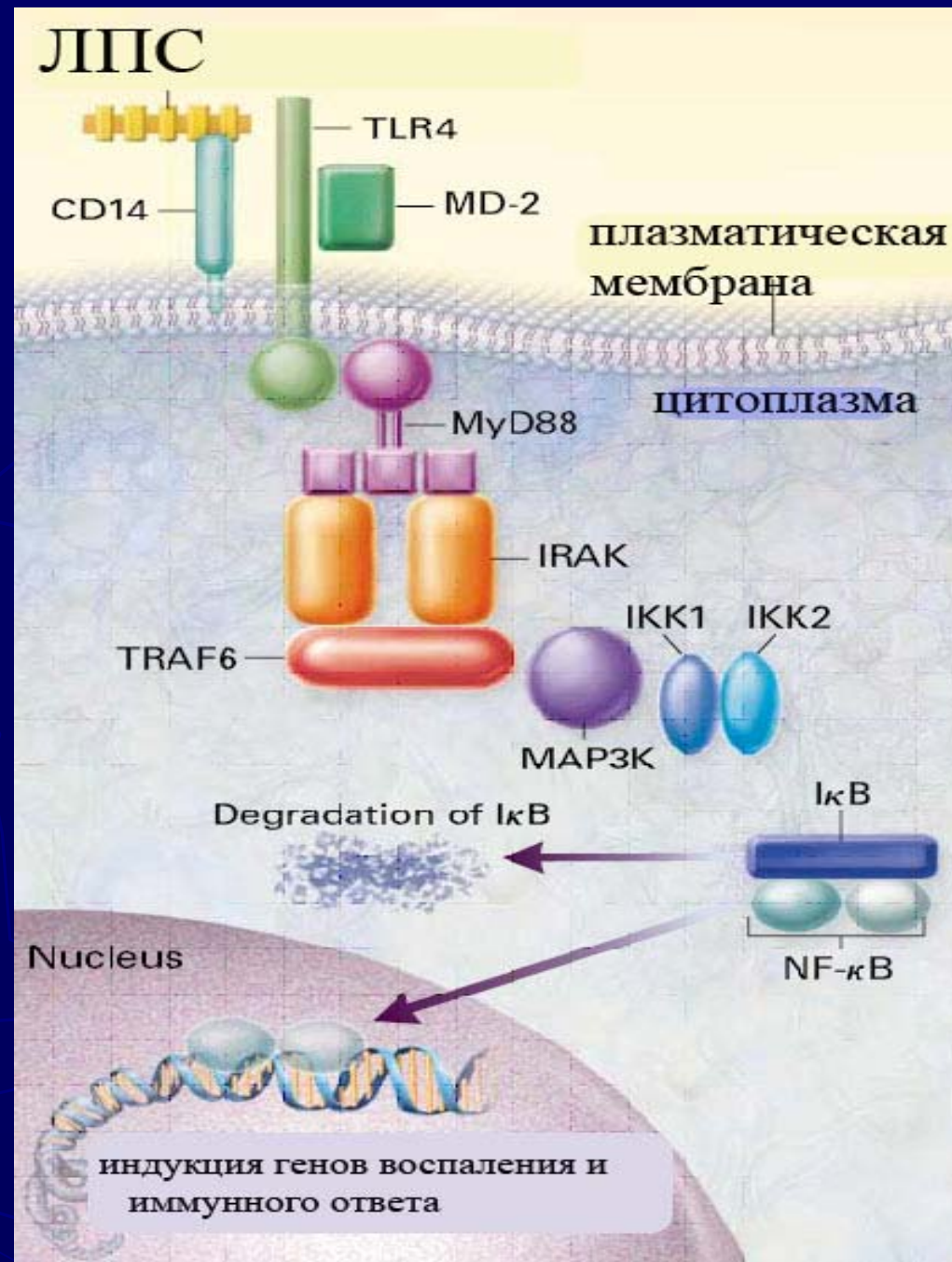
иммуноглобулиновые рецепторы



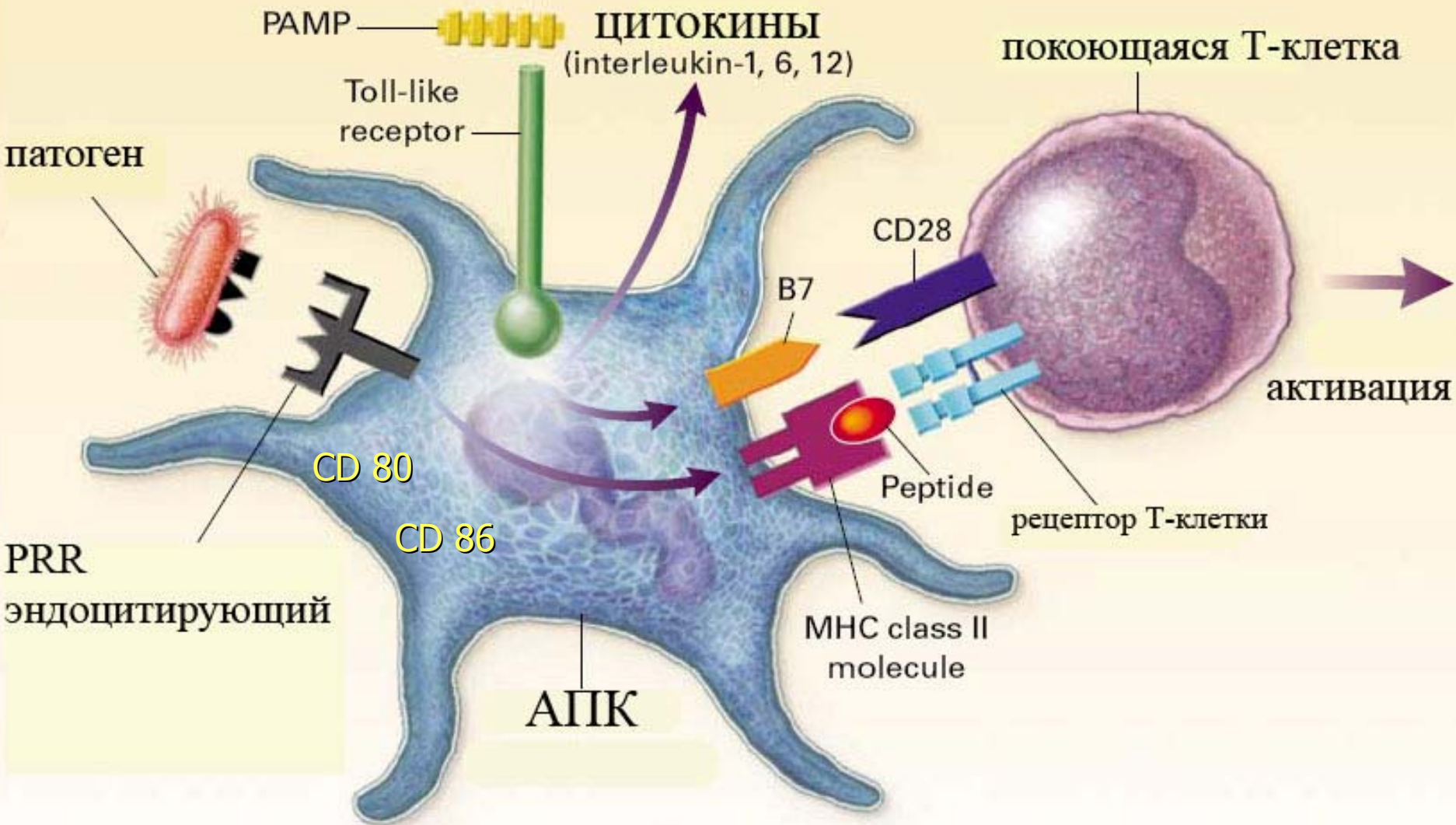
распознавание «образа патогена» рецепторами PRR

Как работает сигнальный Toll-like рецептор

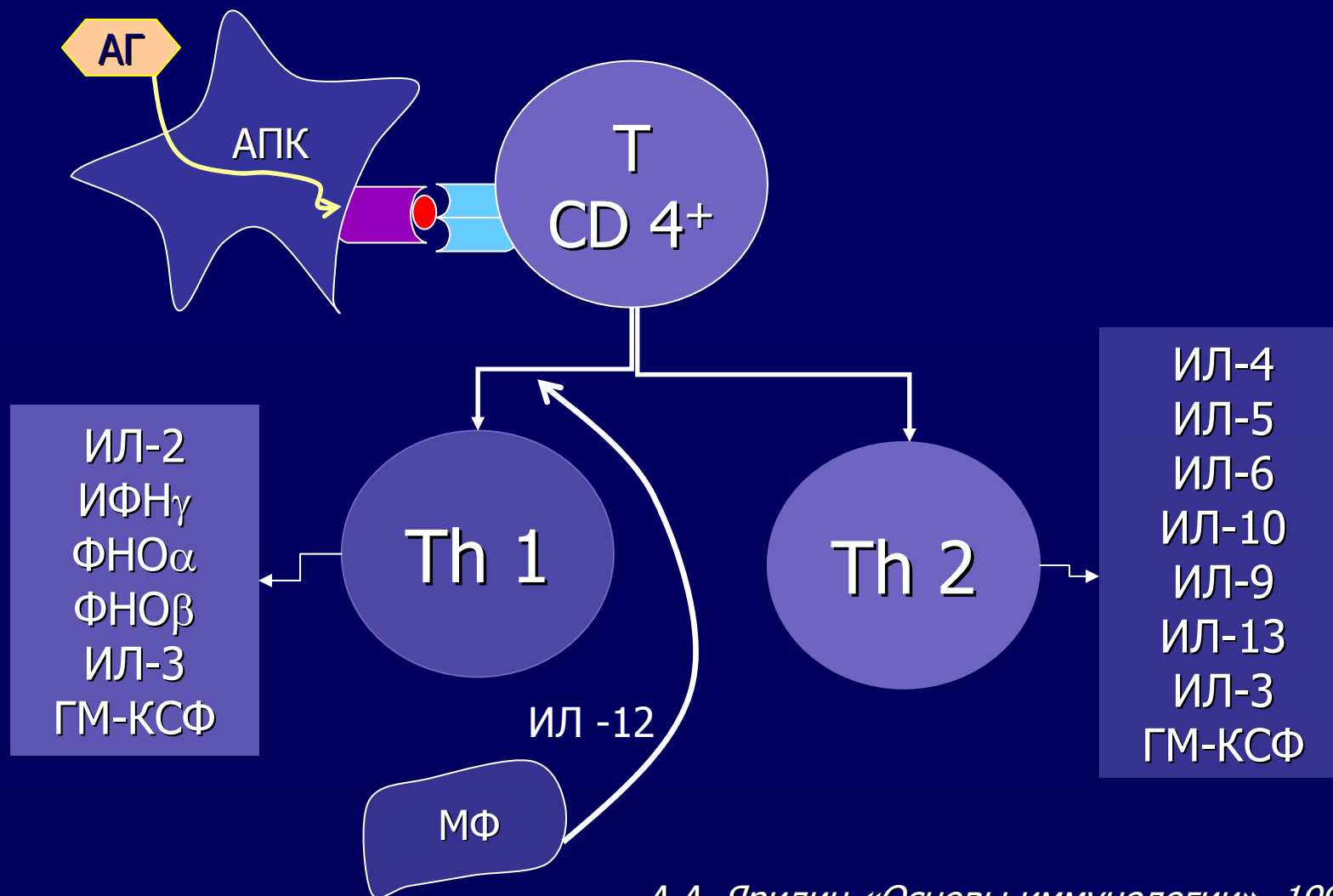
Условием распознавания ЛПС является комплексирование ЛПС с CD 14, а также соединение TLR4 с белком MD-2



Связь врожденного и адаптивного иммунитета через действие PRRs АПК



Опосредованное действие АПК через цитокины, синтезируемые Т-лимфоцитами



Эндогенные факторы, воспринимаемые толл-лайн рецепторами



- ▶ активированный комплемент
- ▶ продукты разрушения клеток матрикса
фибриноген
- ▶ белок А сурфактанта
- ▶ белок теплового шока
- ▶ нейротоксин эозинофилов и т.д



Понятие «опасности»

*зависит от генерализованного ответа на патоген (Chen К.
2007)*

Отягощение течения заболеваний в связи с высокой активностью TLR

- ▶ 1. В области ишемии или инфаркта миокарда
- 2. Поражения сосудов, включая атеросклероз
- 3. Различные поражения ЦНС, включая инсульт
- 4. Гепатит С – возникновение воспалительных очагов



В эксперименте:

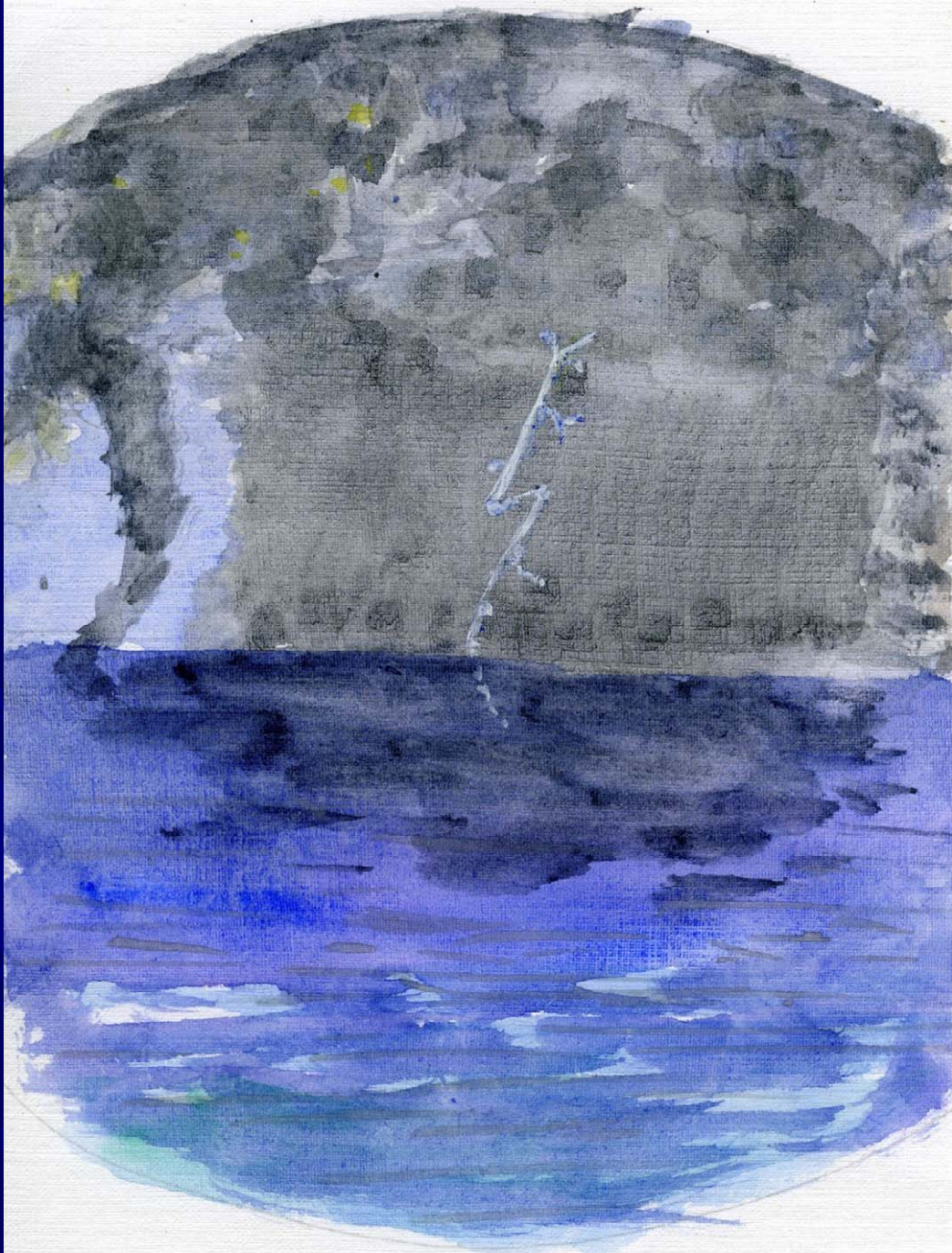
**Энтерит мышей, вызванный декстран-сульфатом, отягощается внесением *E. coli*, но только у мышей TLR4 +/+.
у мышей TLR4 -/- эффект отсутствует – не срабатывает ЛПС!**

Участие TLRs в развитии аллергии и аутоиммунных процессов

Активированный TLR	Возможный результат активации
TLR 4	Поражение почек по типу красной волчанки (Liu B, 2006)
TLR 7	Антитела против ДНК, РНК, нуклеопротеинов (Bergland R, 2006)
TLR 9	Распознавание аутологичной ДНК (Lamfier VS, 2006)
TLR 2	Иммунный ответ на «некротические» ткани (Li M, 2001)
TLR 2	Способствует развитию бронхиальной астмы у человека. (Phipps S., 2007)

Перспективы использования гипотезы «Угрозы разрушения»

- ▶ Создание противоопухолевых вакцин на основе активированных ДК
- ▶ Создание новых адъювантов на основе исследования их воздействия на АПК
- ▶ Использование подавления активации ДК в трансплантологии
- ▶ Развитие направления «распознавания своего»



SOS! Патоген, пожирающий
души!

Он, с несомненностью,
будет разрушен.

Иммунология, стоя на страже,
Души спасет и порадует даже.

Но с горизонта на нас
неизменно
Образ другого глядит
патогена....

Слава ученым! Особый почет
Тем, кто в натуре в науке
сечет!

Тем, кто науке как солнышку
рады....
Им и признание, им и награды.