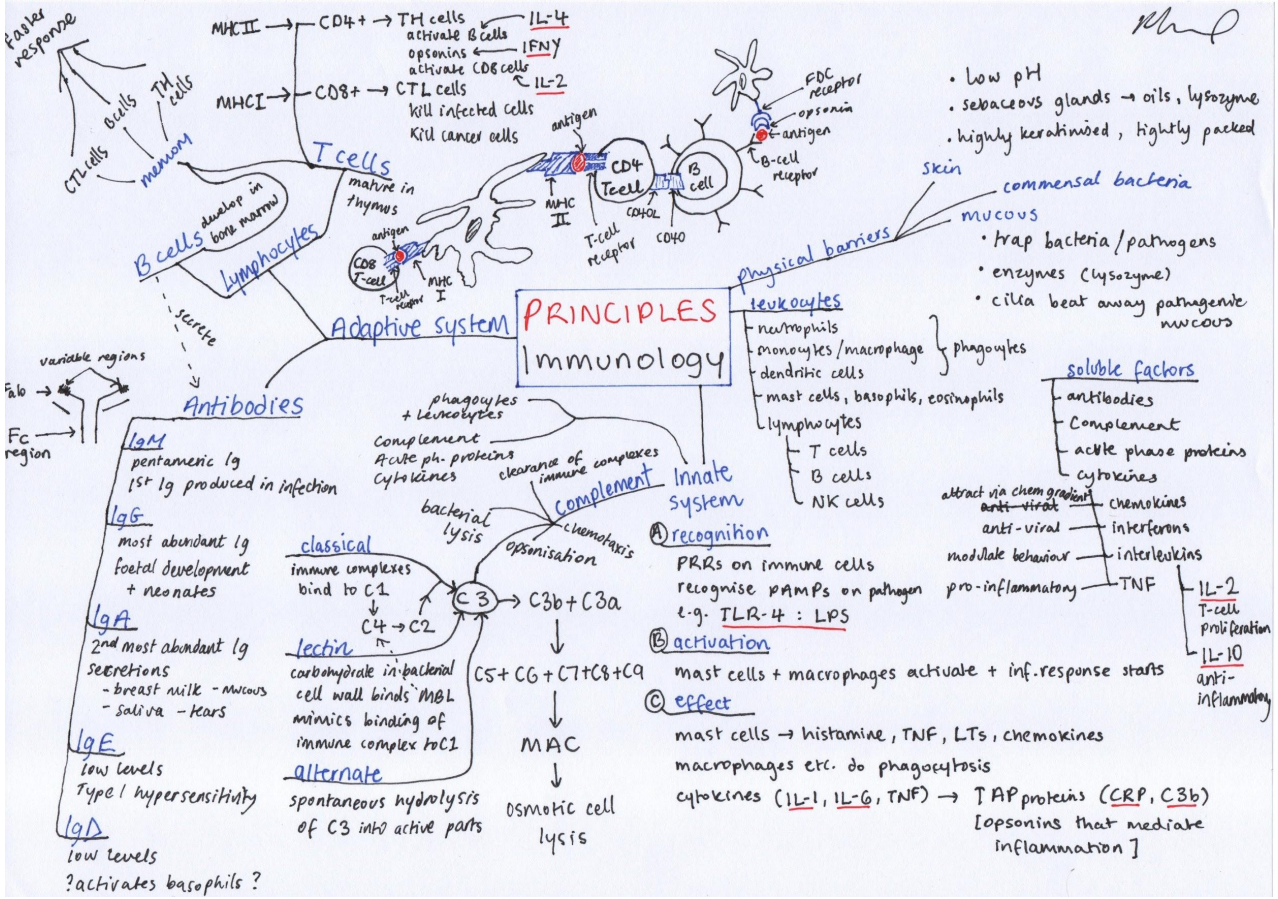
Фонд интеллект

Машинное обучение в иммунологии и медицине

Введение в иммунологию. Типы иммунного ответа. Врожденный и приобретенный иммунитет.

Упрощенная схема строения иммунной системы



Ключевые задачи иммунной системы

1. Защита от патогенов
2. Уничтожение мутировавших (“ненормальных”) клеток тела
3. Уничтожение старых и поврежденных клеток
4. Контроль микробиоты
5. Поддержка развития и регенерации

С какими вызовами сталкивается иммунная система?

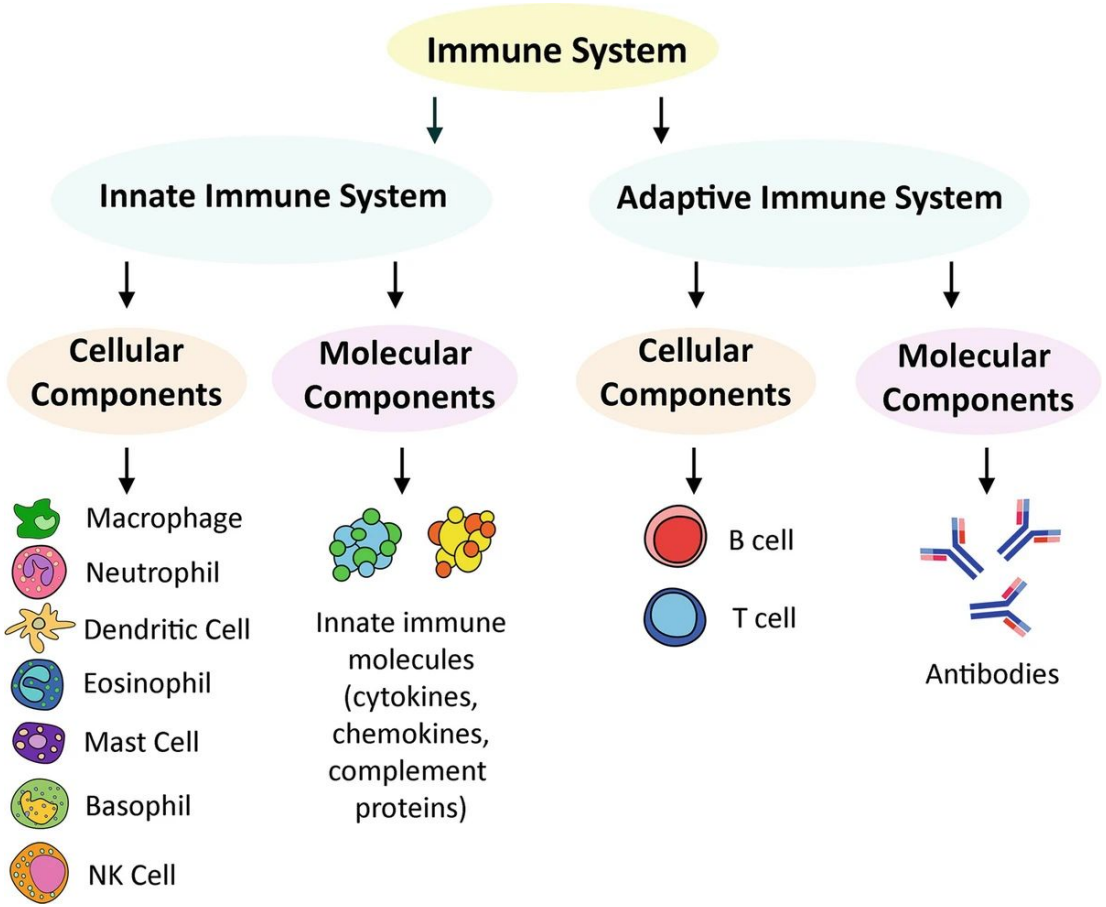
Внешние:

Бактерии (вне- и внутриклеточные)
Вирусы
Грибы
Простейшие
Многоклеточные паразиты

Внутренние:

“Мусор” (внеклеточный дебрис, остатки отмерших клеток)
Аномальные клетки (рак, стресс и тд)
Раны и повреждения

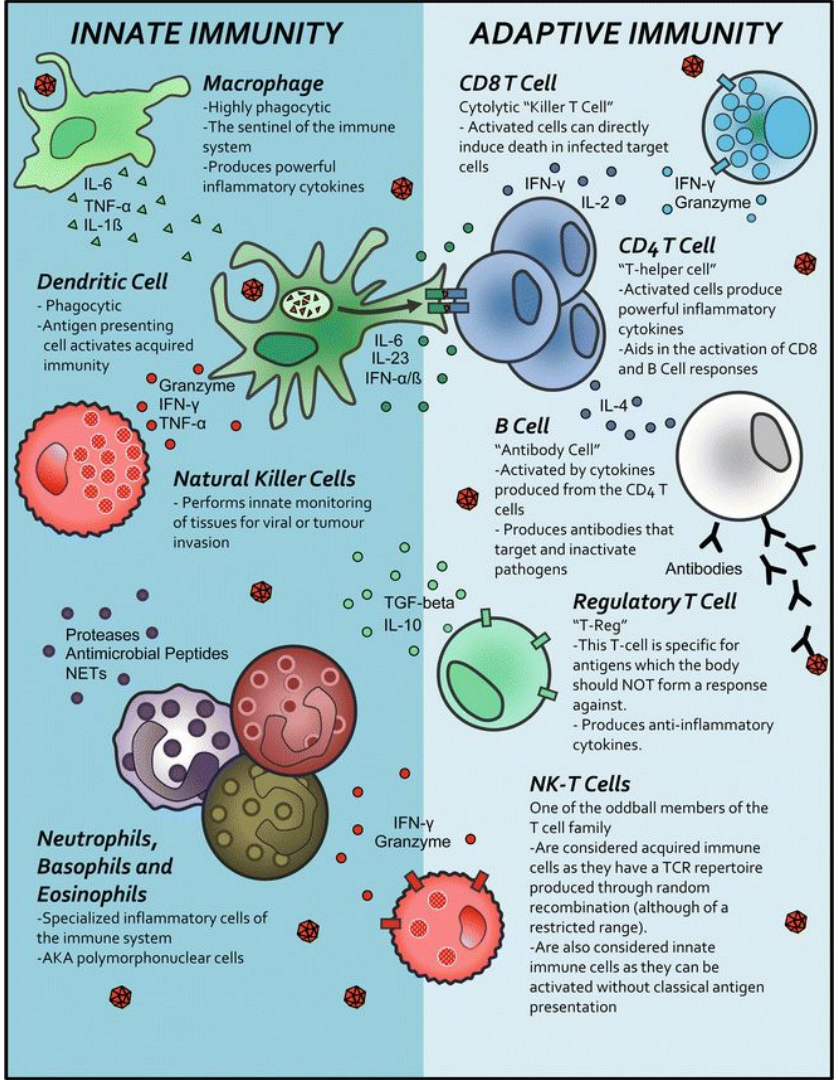
Основные компоненты иммунной системы



Макрофаги, **дендритные клетки** - антигенпрезентирующие клетки

NK клетки - цитотоксические клетки, обеспечивающие быстрый ответ на вирусную инфекцию и др. внутриклеточные паразиты

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) - клетки, обеспечивающие защиту от внеклеточных патогенов



Т-клетки - основа адаптивного иммунитета, имеют различные функциональные субпопуляции, общая черта - **TCR** (Т-клеточный рецептор), специфически распознающий антиген, представленный на антигенпрезентирующем комплесе

В-клетки - клетки, ответственные за синтез антител, **BCR** (В-клеточный рецептор) распознает антиген вне антигенпрезентирующего комплекса

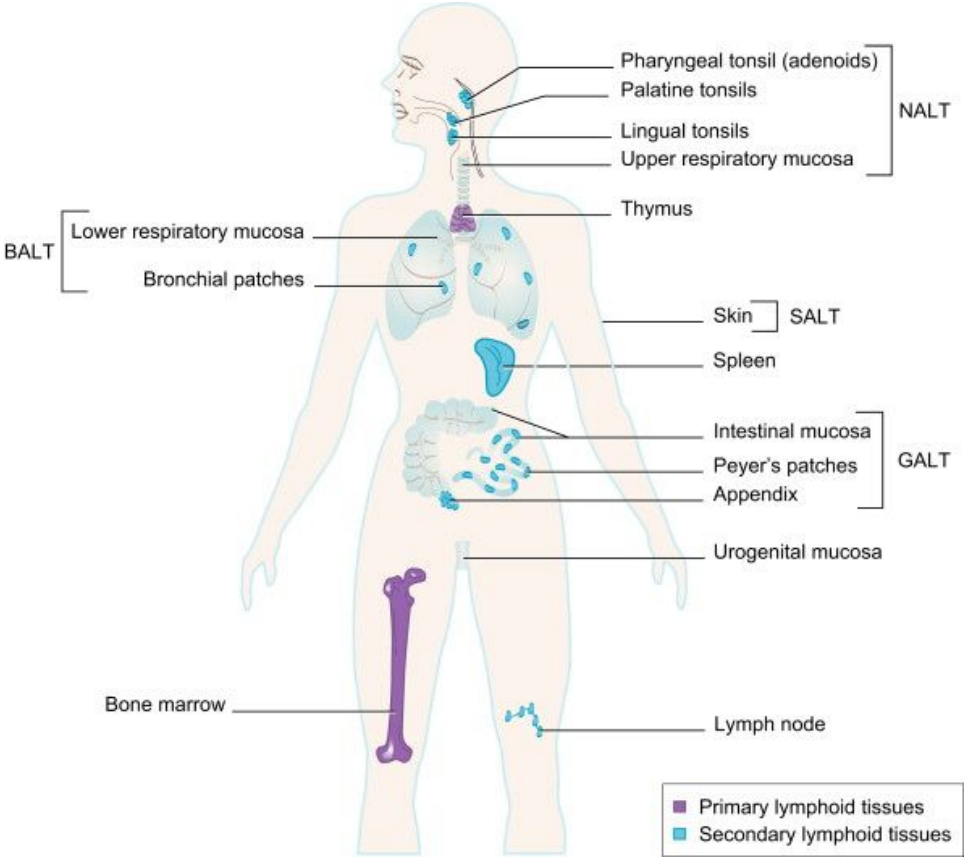
Пространственная организация иммунной системы

Первичные лимфоидные органы:

1. Красный костный мозг
2. Тимус

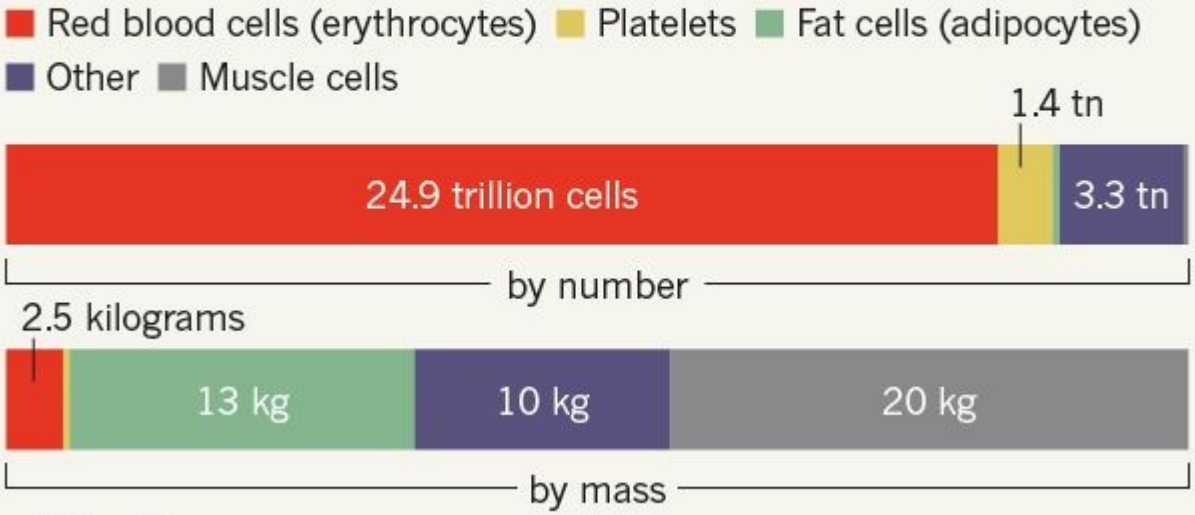
Вторичные лимфоидные органы:

1. Лимфатические узлы
2. Селезенка
3. NALT, GALT, BALT, SALT
4. Миндалины



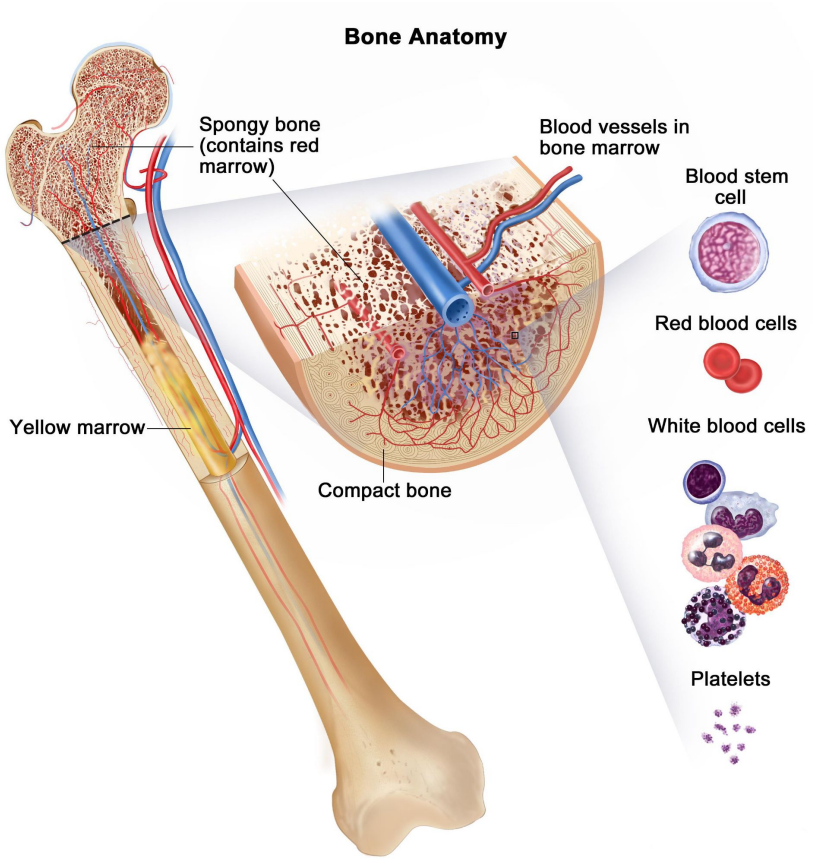
COUNTING HUMAN CELLS

Most of our body's cells are small red blood cells, although fat cells and muscle cells make up the majority by mass.



©nature

Красный костный мозг

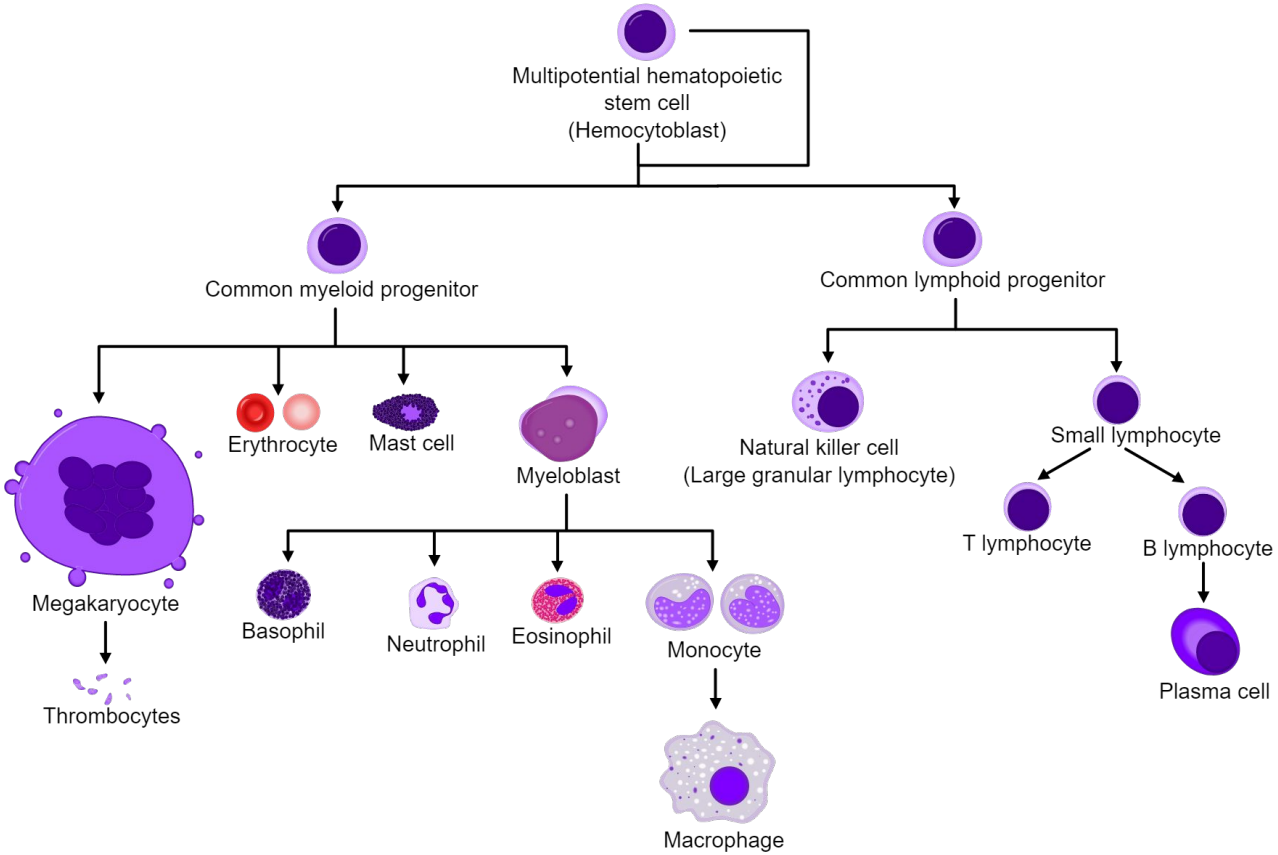


2,4M эритроцитов/секунду

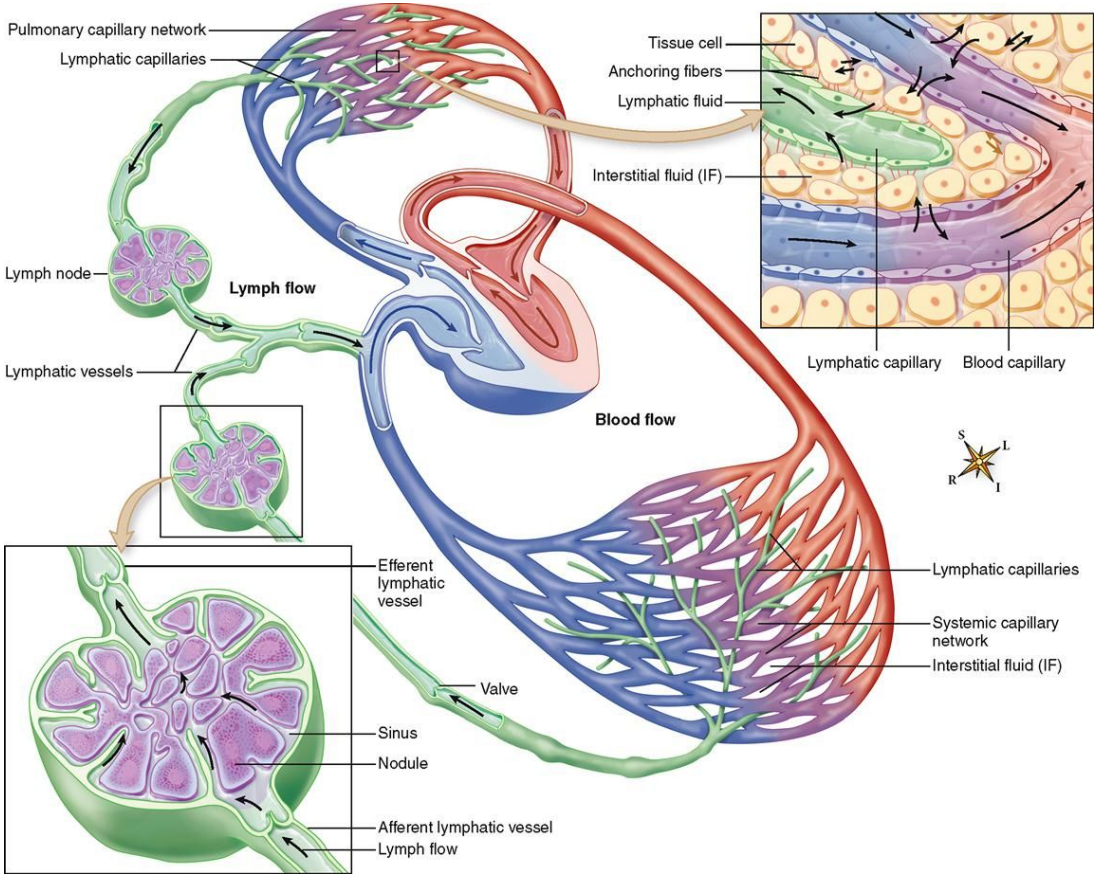
Гематопоэтические стволовые клетки:

- Долгоживущие, способны к самовосстановлению
- Дают начало миелоидной и лимфоидной ветвям развития кровяных клеток

Развитие кровяных клеток



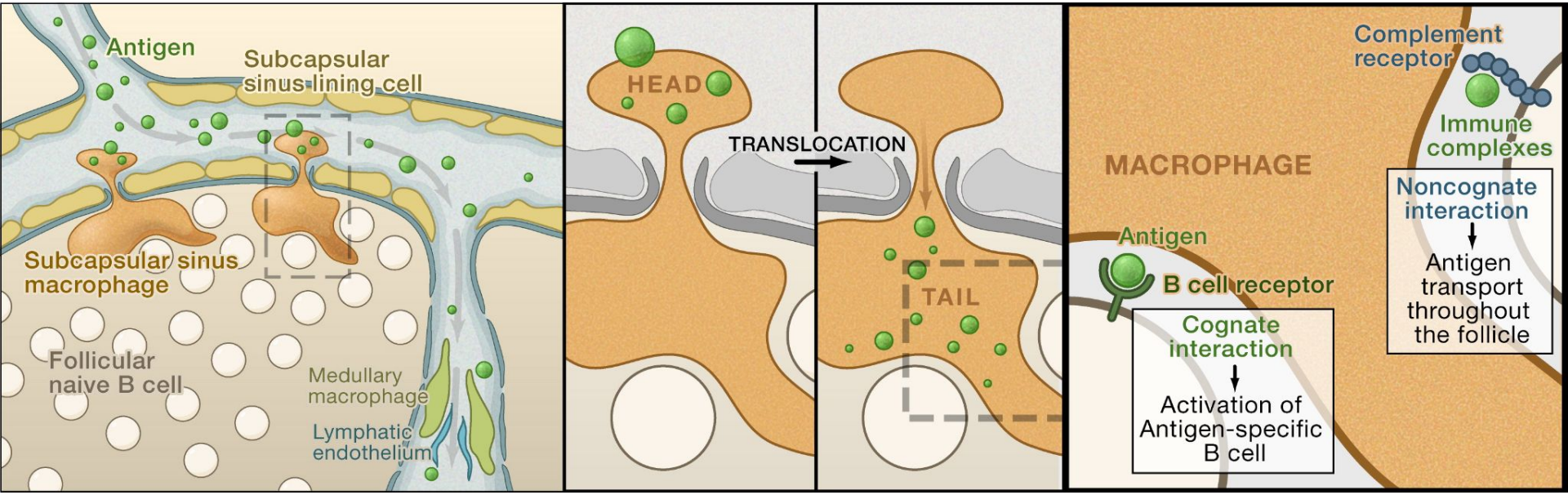
Лимфатическая система



Тканевая жидкость, содержащая продукты жизнедеятельности клеток и потенциальные антигены, поступает в лимфатические сосуды, по которым мигрирует в лимфатические узлы

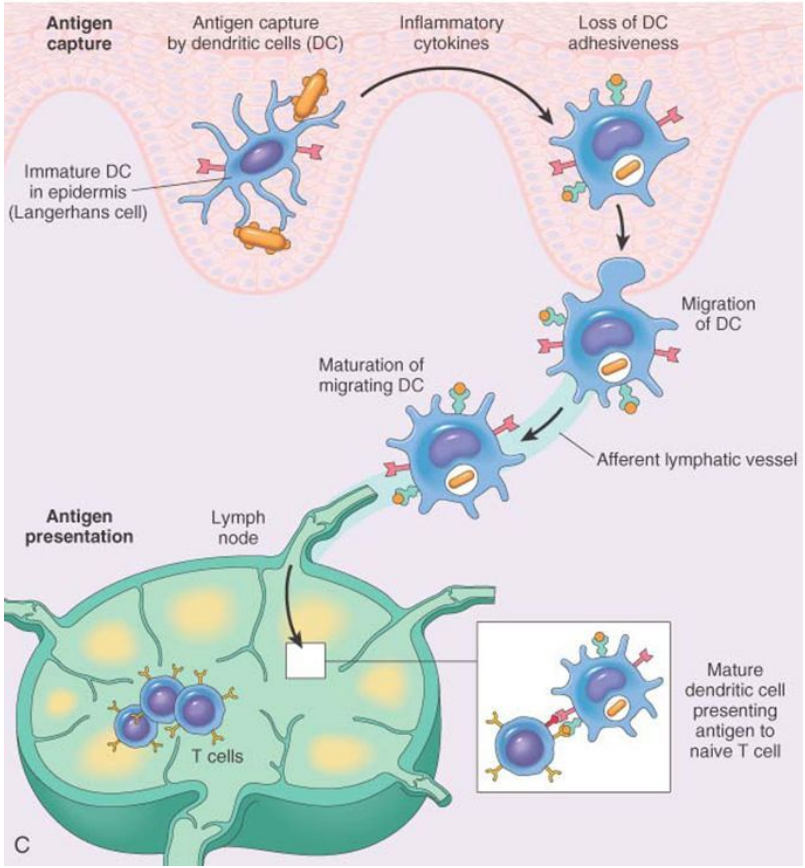
В организме находятся сотни лимфатических узлов, разбросанных по всему телу

Лимфатический узел



Фильтрация лимфы: макрофаги поглощают клеточный дебрис, а также потенциальные антигены, что может приводить к запуску иммунного ответа

Лимфатический узел



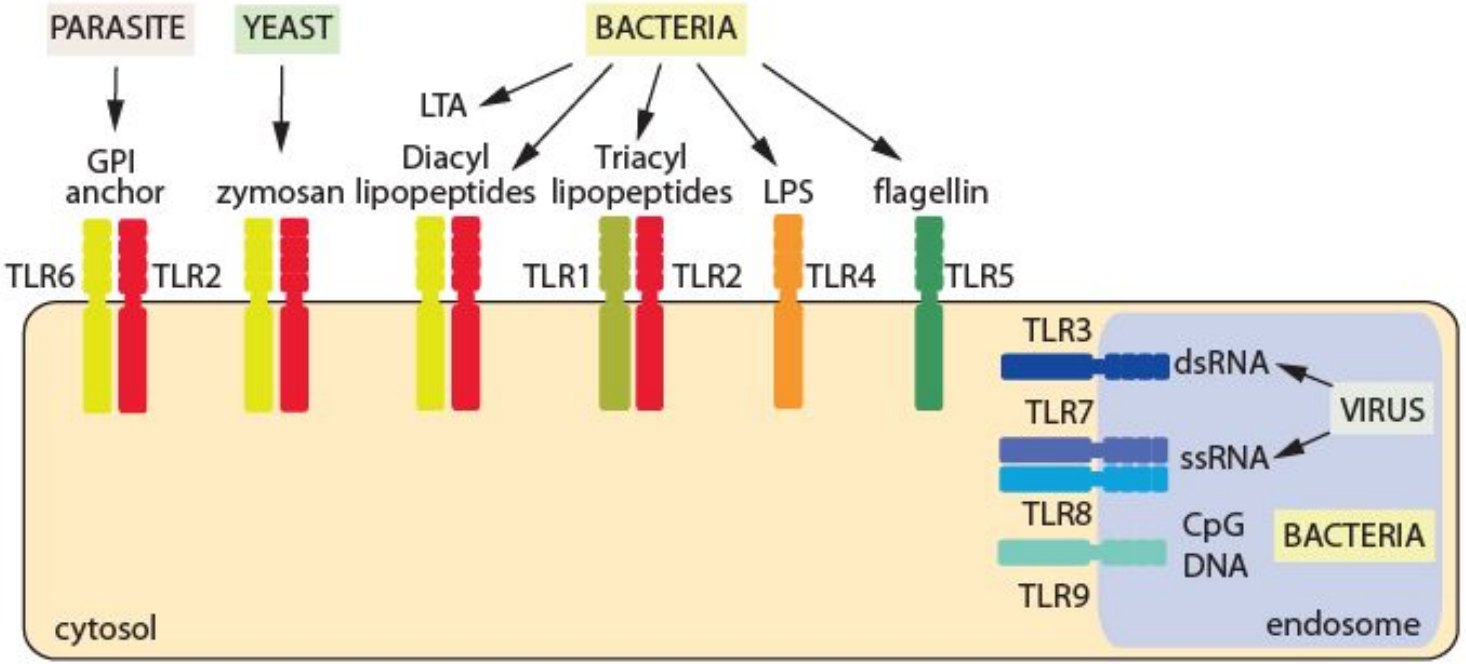
Активация адаптивного иммунитета (В- и Т-клеток)

Наивные лимфоциты, циркулирующие в крови, переходят из одного лимфатического узла в другой в поисках соответствующего антигена

Какими рецепторами обладают иммунные клетки

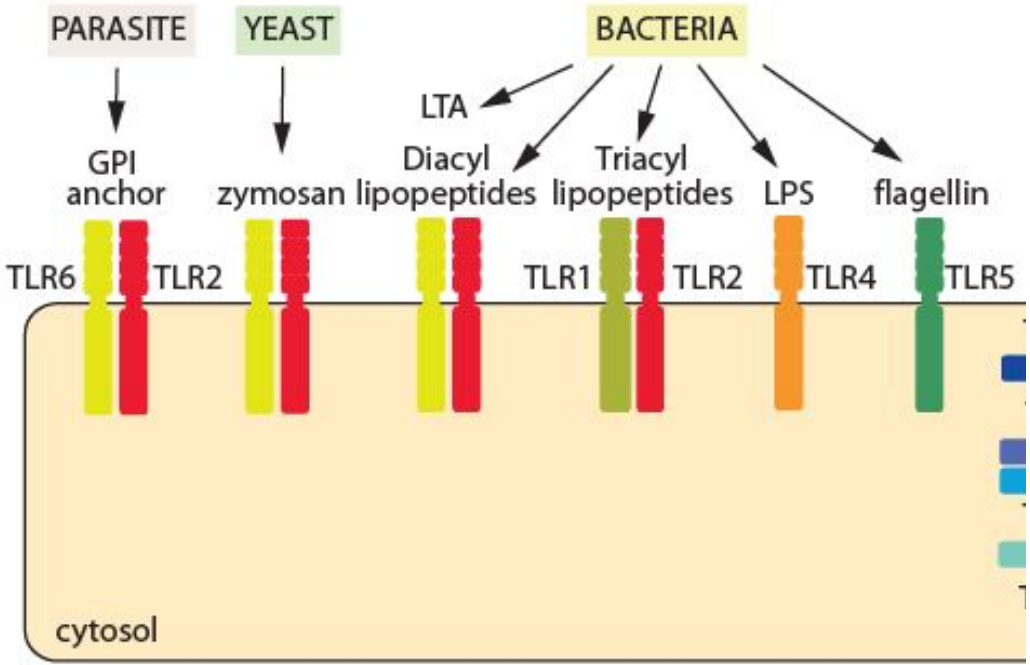
1. Рецепторы хемокинов и цитокинов (куда мне идти? нужно ли мне изменить свою активность?)
2. Рецепторы распознавания паттернов (PRRs) (ощущаю ли я с что-то чужеродное?)
3. Стимулирующие/ингибирующие рецепторы (должен ли я пролиферировать? должен ли я проявить толерантность?)
4. Антигенспецифические рецепторы (TCR/BCR) (это мой антиген?)
5. Fc-рецепторы (ощущаю ли я антитело?)

Рецепторы распознавания паттернов



Рецепторы клеток врожденного иммунитета, распознающие молекулярные паттерны

Рецепторы распознавания паттернов



Трансмембранные (распознают чужеродные молекулярные паттерны, встречающиеся снаружи клеток):

компоненты бактериальных клеток, а также грибов и многоклеточных паразитов

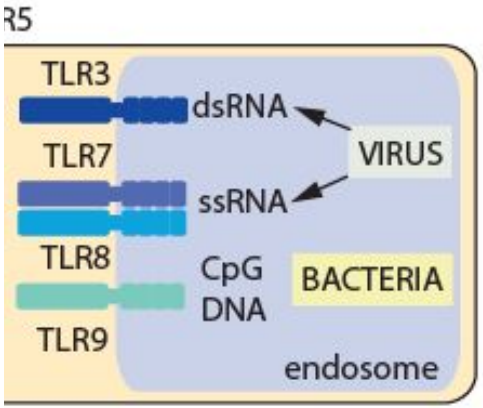
*Активация TLR (Toll-like рецепторов) приводит к запуску NF-kB пути и синтезу провоспалительных цитокинов

Рецепторы распознавания паттернов

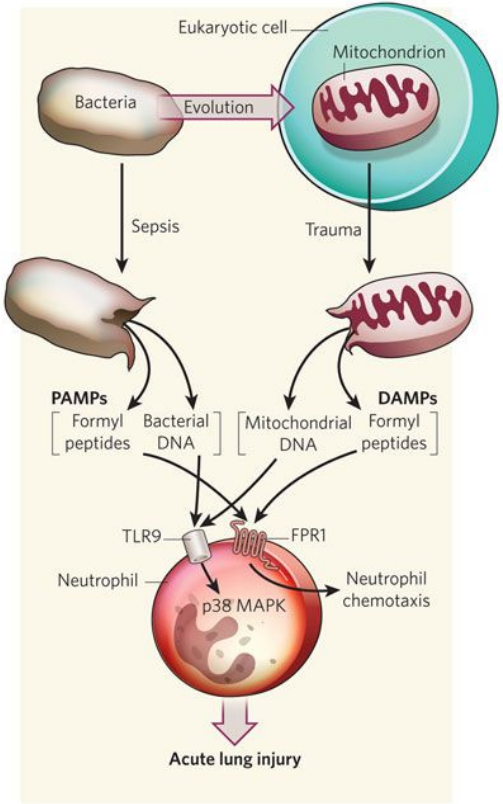
Внутриклеточные (распознают чужеродные молекулярные паттерны, встречающиеся внутри клеток):

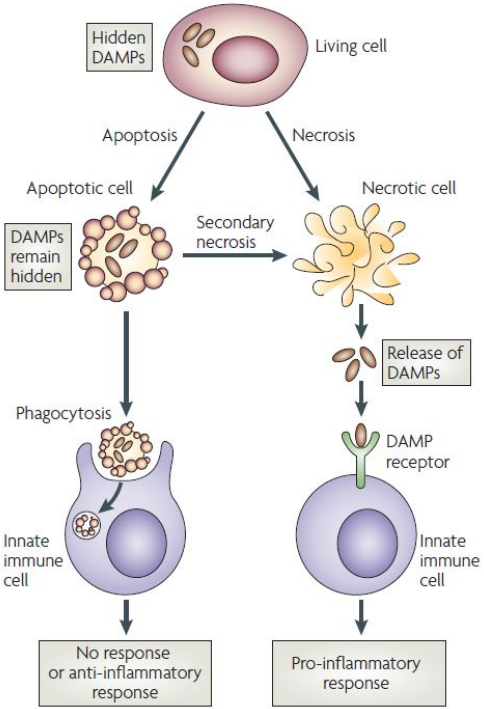
вирусные и бактериальные нуклеиновые кислоты

Бывают **эндосомальными** (TLR) и **цитозольными** (NOD-like рецепторы и RIG-I-like рецепторы)



Иммунная система реагирует не только на чужеродные молекулы

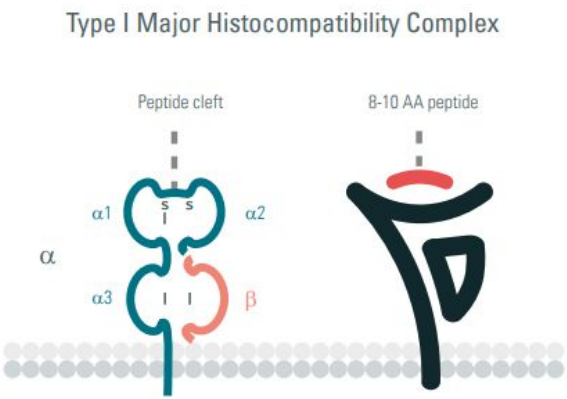


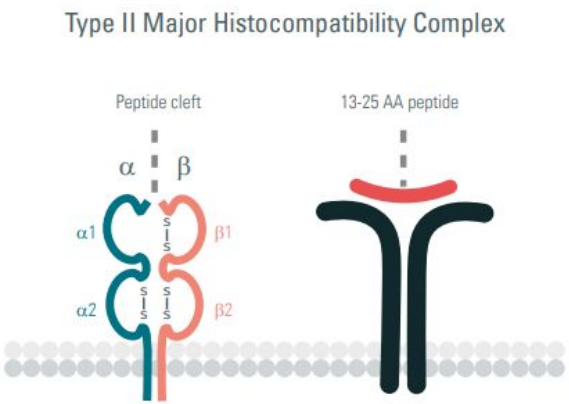


PAMP (pathogen-associated molecular patterns)
DAMP (damage-associated molecular patterns)

DAMP могут быть использованы в качестве адъювантов (HSP, мочевая кислота, геномная двухцепочечная ДНК)

Главный комплекс гистосовместимости (MHC)

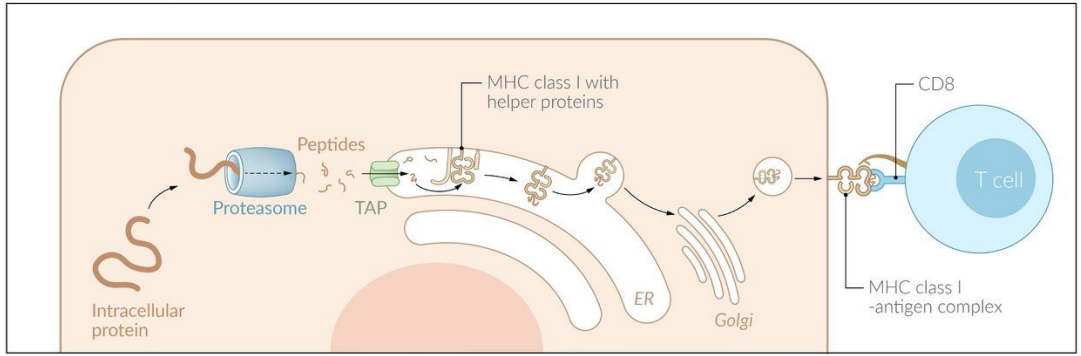




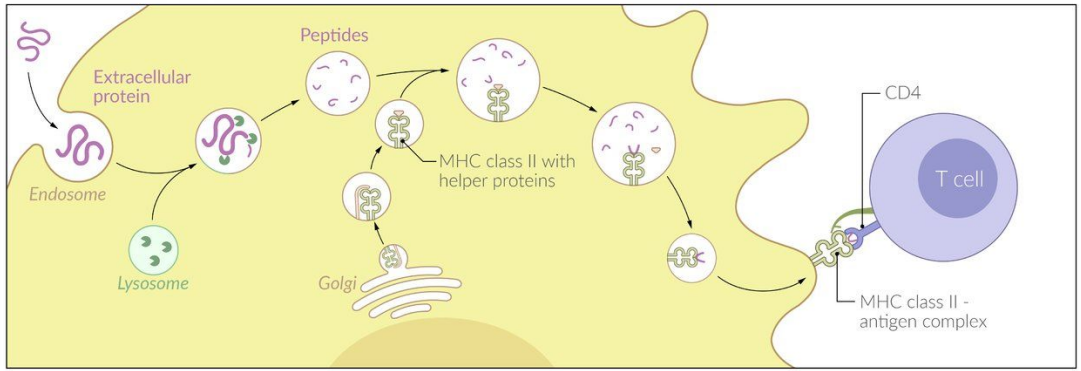
Белки MHC участвуют в презентации антигенов Т-клеткам:
MHC I презентируют **внутри**клеточные антигены, что приводит к убийству клетки, если презентируемый антиген чужеродный, экспрессируются всеми клетками организма (кроме эритроцитов)
MHC II презентируют **вне**клеточные антигены, что необходимо для запуска реакций адаптивного иммунитета

Главный комплекс гистосовместимости (MHC)

MHC class I antigen presentation



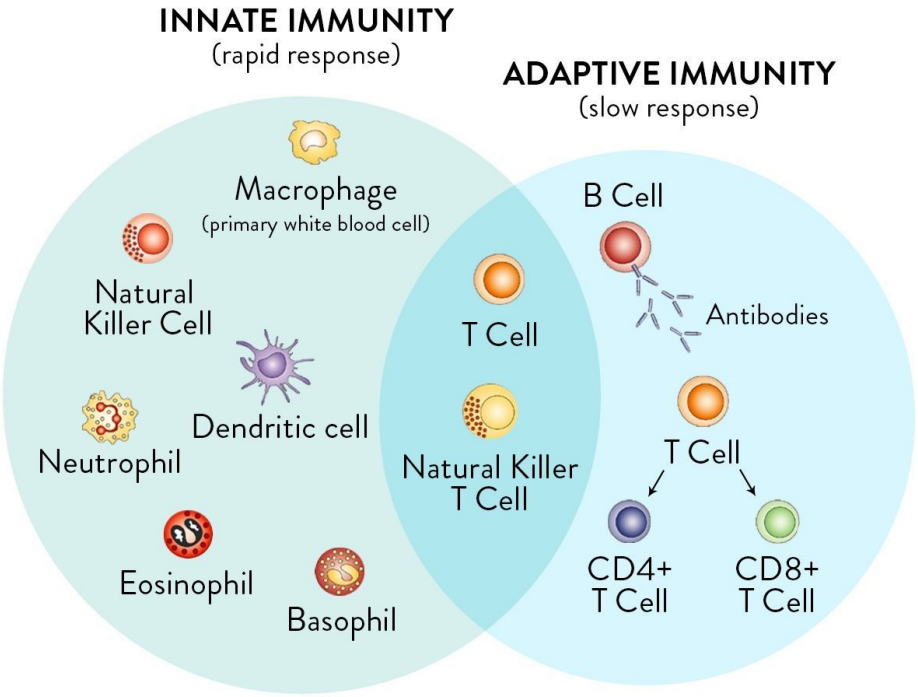
MHC class II antigen presentation



Врожденный и адаптивный иммунитет

Различные задачи:

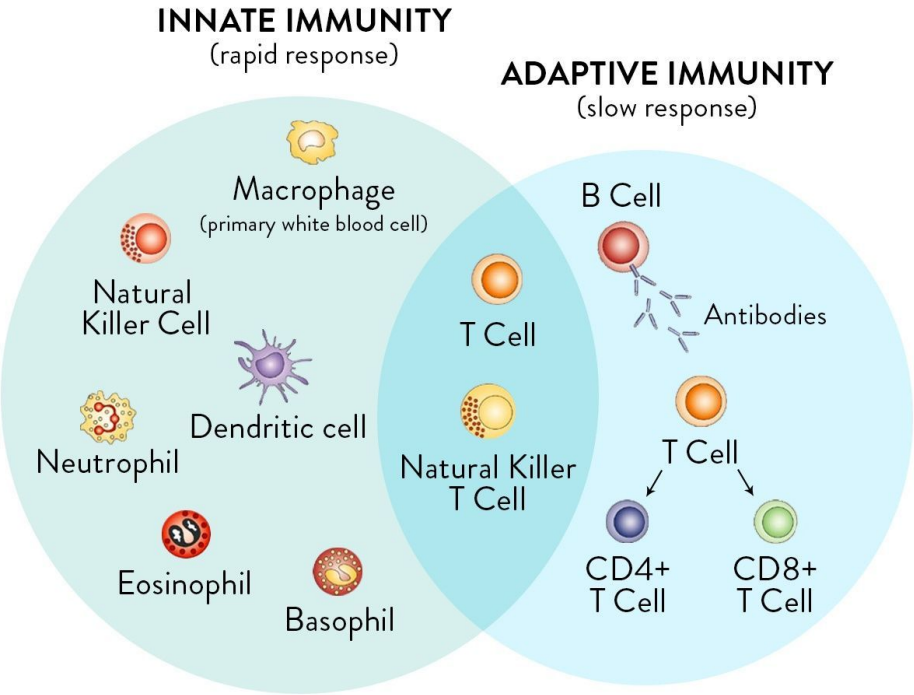
- Врожденный:
  - Распознавание чужого
  - Распознавание типа чужого
  - Оценка степени угрозы
  - Немедленная защита
  - Информирование адаптивного иммунитета
- Адаптивный:
  - Получение информации от врожденного иммунитета
  - Отбор Т- и В-клеток под конкретный антиген
  - Выбор типа ответа
  - Антигенспецифичный иммунный ответ
  - Запоминание антигена и типа ответа



Врожденный и адаптивный иммунитет

Различная память:

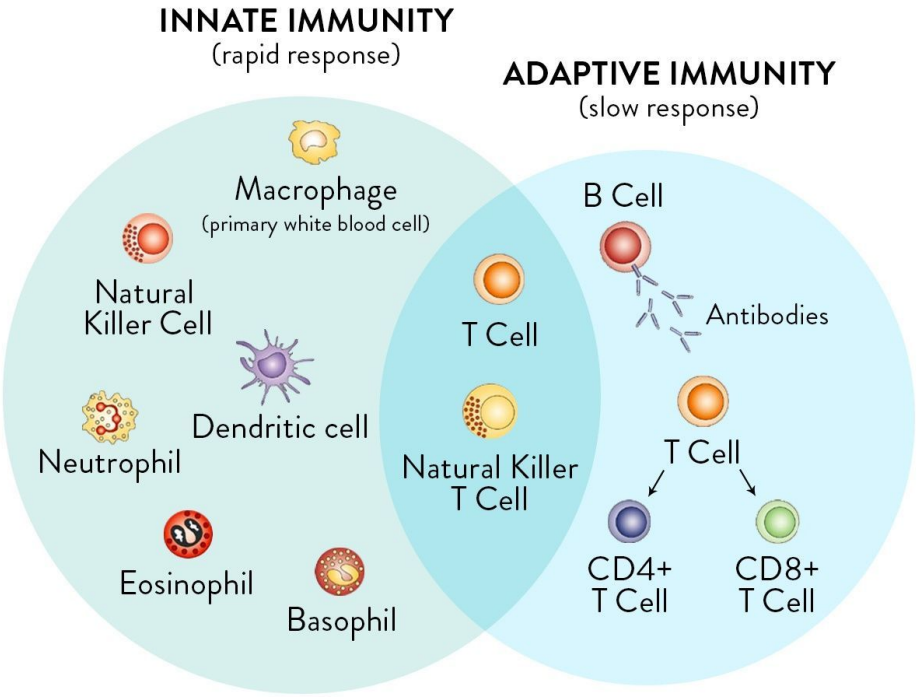
- Врожденный:
  - Эволюционная память
  - Используют информацию об антигенах, накопленную в процессе эволюции, универсальные отличительные черты чужого от своего
- Адаптивный:
  - Индивидуальная память
  - Используют информацию, накопленную в течение жизни организма, о конкретных антигенах, с которыми он сталкивался



Врожденный и адаптивный иммунитет

Различные рецепторы:

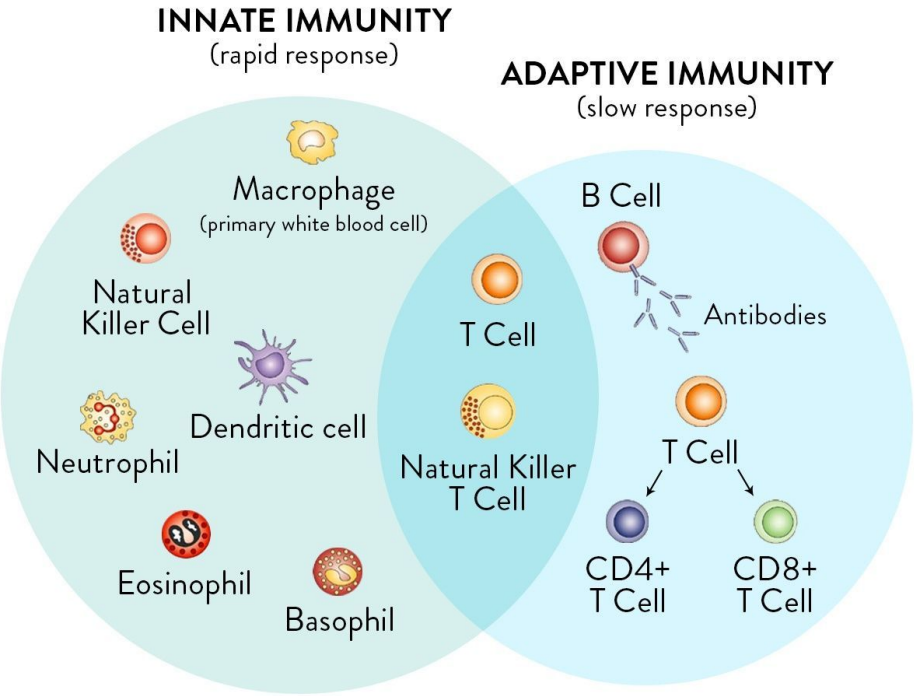
- Врожденный:
  - Низкое разнообразие
  - Эволюционно консервативные
- Адаптивный:
  - Огромное разнообразие (~10^{18}-TCR, ~10^{14}-BCR)
  - Образуются de novo



Врожденный и адаптивный иммунитет

Специфичность:

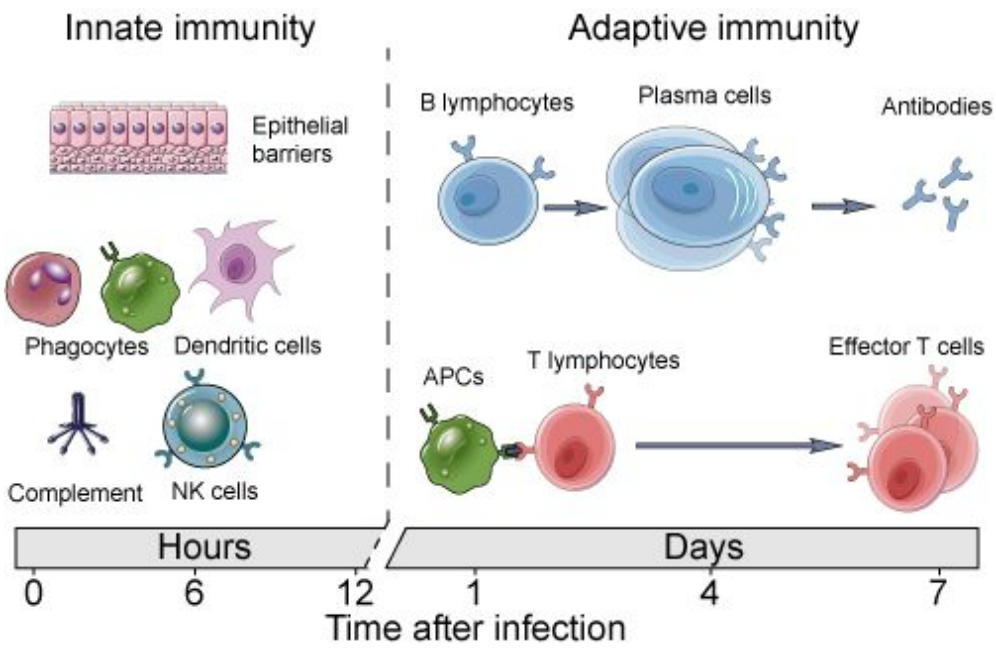
- Врожденный:
  - Низкая специфичность, один рецептор распознает множество похожих антигенов, включая собственные и антигены комменсальной микрофлоры
  - Зачастую действует как оружие массового поражения с большим побочным ущербом
- Адаптивный:
  - Высокая специфичность, один TCR - один антиген
  - Высокая специфичность позволяет действовать таргетно, нанося меньше побочного ущерба



Врожденный и адаптивный иммунитет

Скорость реакций:

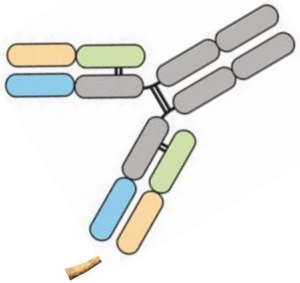
- Врожденный:
  - Немедленный ответ
- Адаптивный:
  - Необходимо время на отбор и размножение специфичных к антигену клеток



Врожденный и адаптивный иммунитет

Информация о патогене:

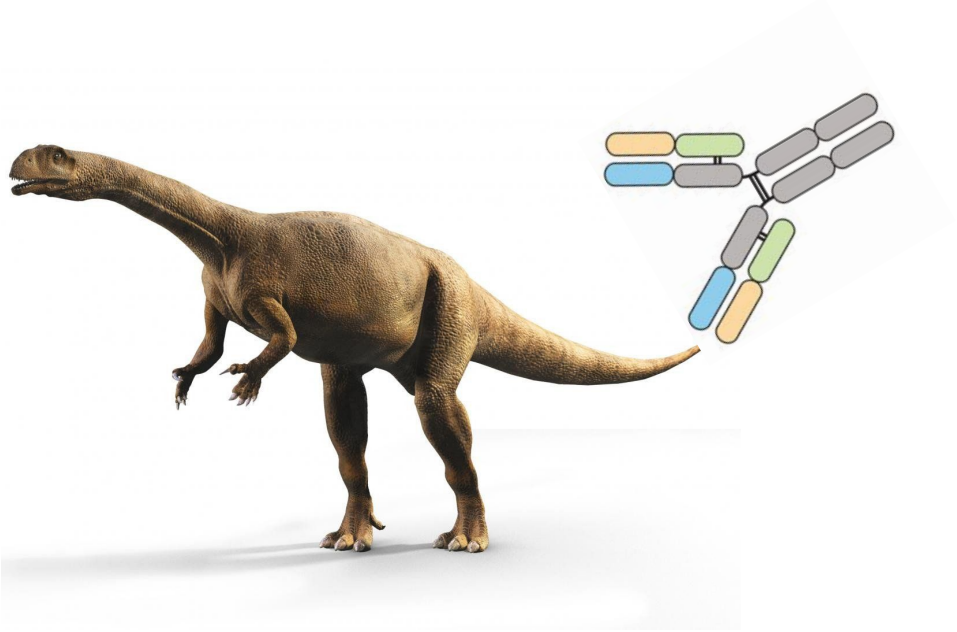
- Врожденный:
  - Клетки врожденного иммунитета знают с каким типом чужеродного произошло столкновение,
- Адаптивный:
  - Физико-химические характеристики распознаваемой поверхности, то что распознают адаптивные рецепторы, они не знают информацию о типе патогена



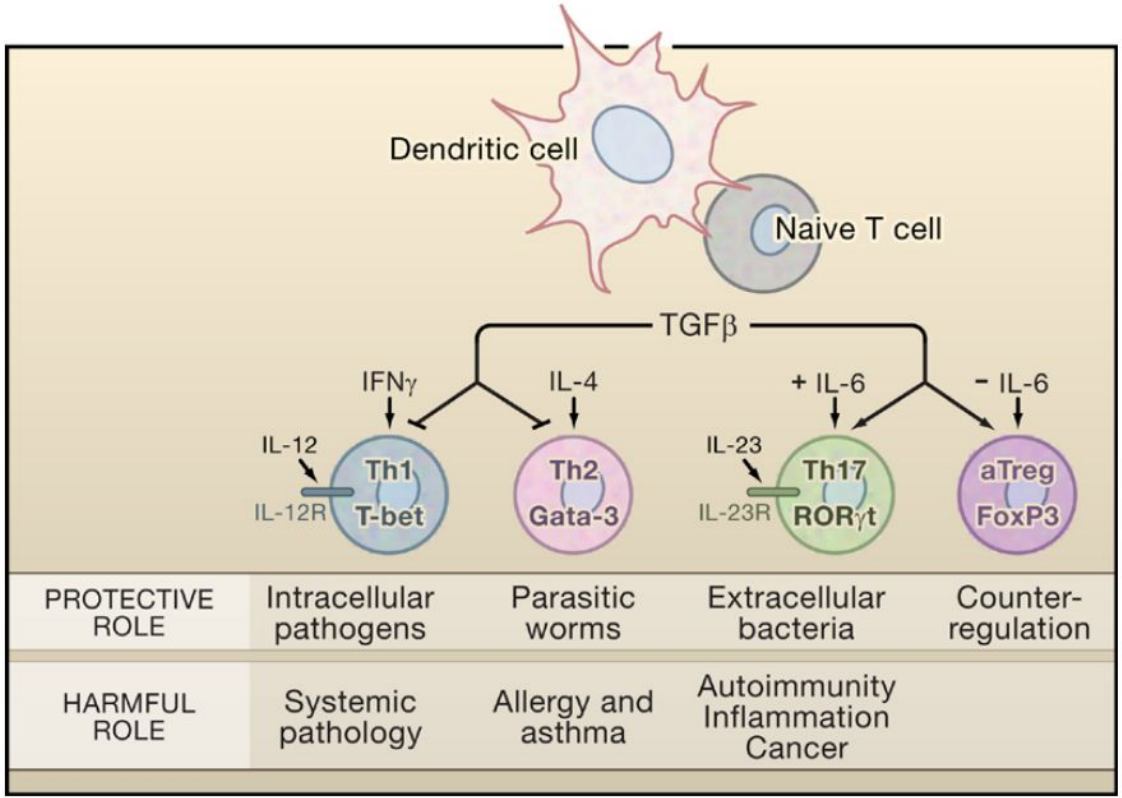
Врожденный и адаптивный иммунитет

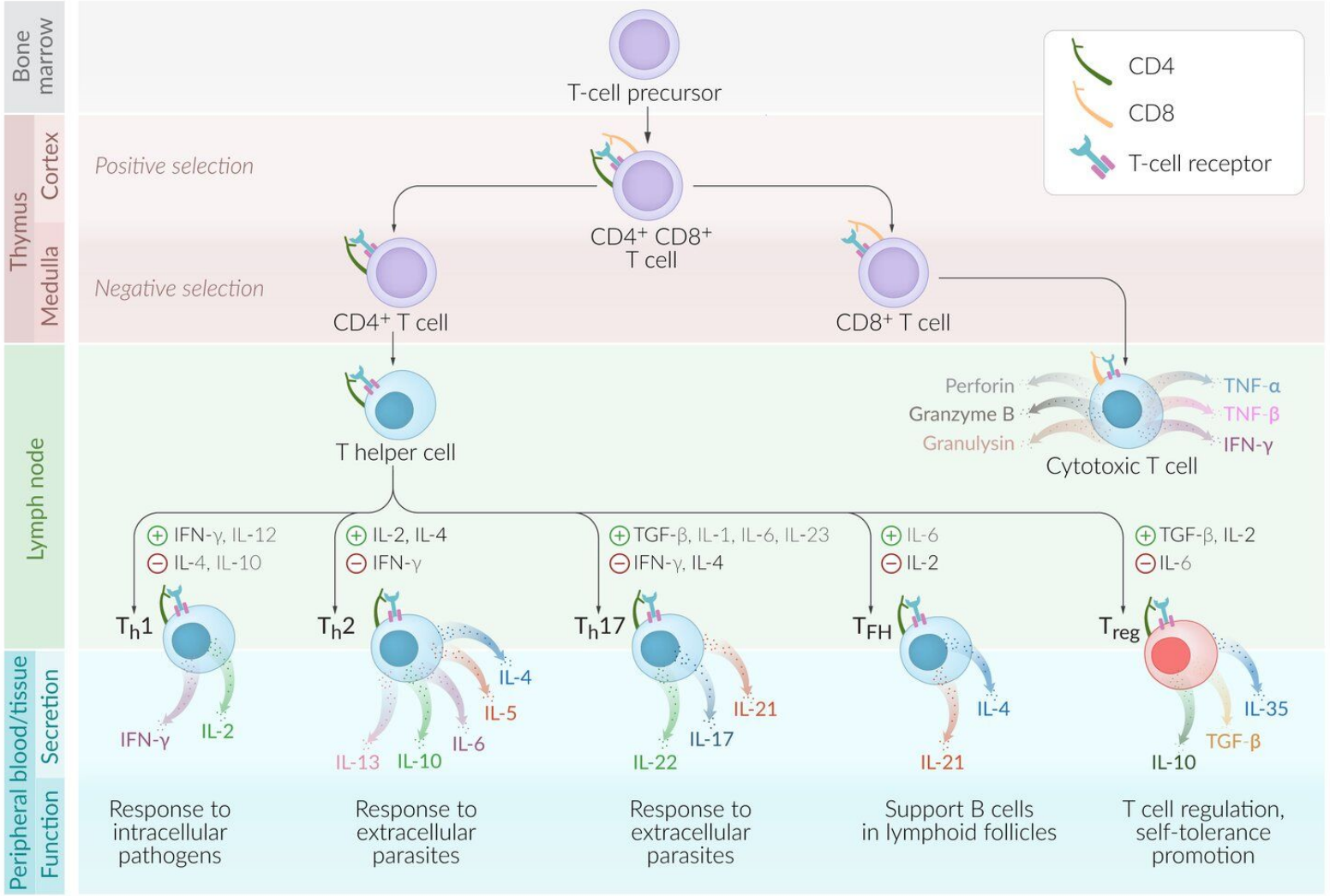
Информация о патогене:

- Врожденный:
  - Клетки врожденного иммунитета знают с каким типом чужеродного произошло столкновение,
- Адаптивный:
  - Физико-химические характеристики распознаваемой поверхности, то что распознают адаптивные рецепторы, они не знают информацию о типе патогена

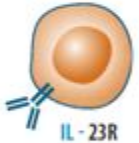


Врожденный иммунитет передает информацию о типе патогена адаптивному иммунитету

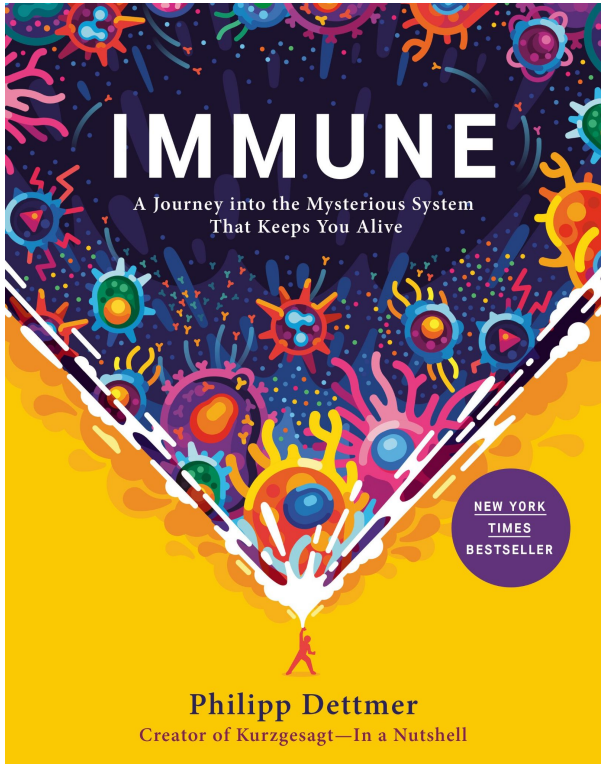


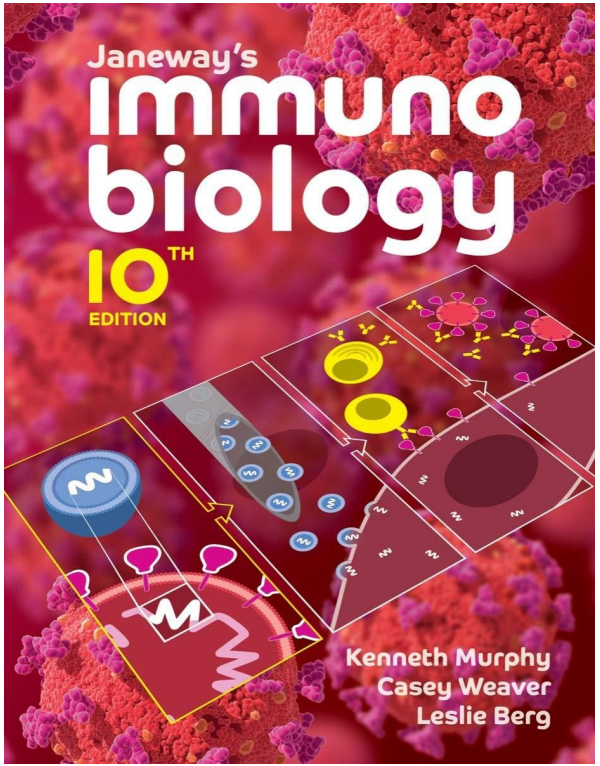

Bone marrow
Thymus
Cortex
Medulla
Lymph node
Peripheral blood/tissue
Secretion
Function
T-cell precursor
CD4
CD8
T-cell receptor
Positive selection
Negative selection
CD4+ CD8+ T cell
CD4+ T cell
CD8+ T cell
T helper cell
Perforin
Granzyme B
Granulysin
TNF-α
TNF-β
IFN-γ
Cytotoxic T cell
⊕ IFN-γ, IL-12
⊖ IL-4, IL-10
⊕ IL-2, IL-4
⊖ IFN-γ
⊕ TGF-β, IL-1, IL-6, IL-23
⊖ IFN-γ, IL-4
⊕ IL-6
⊖ IL-2
⊕ TGF-β, IL-2
⊖ IL-6
Th1
Th2
Th17
TFH
Treg
IFN-γ
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-13
IL-10
IL-21
IL-17
IL-22
IL-4
IL-21
IL-35
TGF-β
IL-10
Response to intracellular pathogens
Response to extracellular parasites
Response to extracellular parasites
Support B cells in lymphoid follicles
T cell regulation, self-tolerance promotion

Типы иммунного ответа

Th группа	Продукты клеток	Клетка-мишень	Возбудители инфекций
Th1	интерферон - γ IL - 2	Макрофаги Дендритные клетки	Внутриклеточные бактерии Грибы Вирусы
Th 17	 IL - 17A IL - 17F IL - 21 IL - 22	Нейтрофилы	Бактерии Грибы
Th 2	IL - 4 IL - 13 IL - 5	Эозинофилы Базофилы	Паразиты

Литература


IMMUNE
A Journey into the Mysterious System
That Keeps You Alive
NEW YORK
TIMES
BESTSELLER
Philipp Dettmer
Creator of Kurzgesagt—In a Nutshell


Janeway's
immuno
biology
10TH
EDITION
Kenneth Murphy
Casey Weaver
Leslie Berg