МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное автономное образовательное

Учреждение высшего образования

«Южный федеральный университет»

Академия биологии и биотехнологии им Д. И. Ивановского

Кафедра ботаники

Контрольная работа

По курсу иммунология

Преподаватель:

## доцент, к.б.н. Сагакянц Александр Борисович

Акопян Грета Саркисовна

Ростов-на-Дону - 2017

1. Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | ХАРАКТЕРИСТИКА | ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ | АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ |
| 1. | Условия формирования | Формируется в онтогенезе вне зависимости от запроса | Формируется в ответ на запрос(поступление чужеродных агентов) |
| 2. | Объект распознавания | Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью | Индивидуальные молекулы(антигены) |
| 3. | Эффекторные клетки | Миелоидные, частично лимфоидные клетки | Лимфоидные клетки |
| 4. | Тип реагирования популяции клеток | Популяция клеток реагирует как целое (не клонально) | Реакция на антиген клональная |
| 5. | Распознаваемые молекулы | Образы патогенности,стрессорные молекулы | антигены |
| 6. | Распознающие рецепторы | Патогенраспознающие рецепторы | Антигенраспознающие рецепторы |
| 7. | Угроза аутоагрессии | минимальная | реальная |
| 8. | Наличие памяти | отсутствует | Формируется иммунологическая память |

. Сравнительная характеристика основных типов иммунологического распознавания

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | ХАРАКТЕРИСТИКА | ПАТТЕРНОЕ(ГРУППОВОЕ) | ИНДИВИДУАЛЬНОЕ(антигенное) |
| 1. | Объект распознавания | Молекулярные структуры-образы патогенности | Антигенные эпитопы(антигены) |
| 2. | Особенности дискриминации «свой-чужой» | Совершенная,сложилась в филогенезе | Несовершенная, формируется в онтогенезе |
| 3. | Потребность в костимуляции | нет | есть |
| 4. | Время реализации эффекта | немедленно | Требует времени(адаптивный иммунный ответ) |
| 5. | Формирование генов рецепторов | Детерминировано генетически | Формируется в процессе дифференцировки клеток |
| 6. | Клетки,несущие рецепторы | Любые ядерные клетки | Только В- и Т-лимфоциты |
| 7. | Распределение на клетках рецепторов | Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы | клональное |
| 8. | Рецепторы | TLR,NLR,CLR,RIG,DAI, Scavenger-рецептор, растворимые рецепторы | BCR (на В-клетках),TCR-γδ,(на γδ Т-клетках),TCR-αβ (наαβТклетках) |

Аббревиатуры- антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов (B-cell reseptor)- антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов(T-cell receptor)

TLR - Toll-подобный рецептор (Toll-like receptor)

3. Характеристика теорий иммунитета

Теория «истощения среды»

Теория «истощения среды», предложенная Луи Пастером в 1880 году, была одной из первых попыток объяснить причину возникновения приобретенного иммунитета. Невосприимчивость, наступившая в результате перенесенного однажды заболевания, объясняется тем, что микробы полностью использовали необходимые для их жизни вещества, бывшие до заболевания в организме, и поэтому не размножались в нем вновь, подобно тому, как они перестают размножаться на искусственной питательной среде после длительного культивирования в ней.

К этому же времени относится и рецепторная теория иммунитета, предложенная Шово, согласно которой задержка роста бактерий объяснялась накоплением в организме особых продуктов обмена, препятствующих

дальнейшему размножению микробов. Хотя рецепторная теория иммунитета, так же как и гипотеза «истощения среды», были умозрительными, все же они в какой - то степени отражали объективную действительность. В гипотезе Шово содержались уже намеки на возможность появления в результате инфекции или иммунизации, каких - то новых веществ, тормозящих активность микробов в случае вторичного заражения. Таковыми, как было показано позднее, являются антитела.

## Теория изгнания

Первое чёткое описание клиники оспы дал мусульманский врач Разес (IX век). Он не только впервые дифференцировал оспу от кори и других инфекционных заболеваний, но и уверенно утверждал, что выздоровление от оспы вызывает длительный иммунитет. Чтобы объяснить этот феномен, он предложил теорию иммунитета, которая является первой в известной нам литературе. Считалось, что оспа поражает кровь, и Разес утверждал, что болезнь связана с брожением крови, которое помогает избавиться от «избытка влаги», свойственной, по его мнению, крови молодых. Он полагал, что оспенные пустулы, которые возникают на коже, а потом лопаются с истечением жидкости, - это механизм, который освобождает тело от излишка влаги в крови. Такими процессами «изгнания», «освобождения» крови от избытка влаги объяснял он последующую длительную невосприимчивость переболевшего человека к оспе. Повторное заражение, по Разесу, невозможно, так как отсутствует субстрат для заражения. Невозможно заражение и стариков, у которых процесс старения «высушил» кровь.

Таким образом, концепция Разеса объясняла не только приобретённый, но и естественный иммунитет.

В XI веке Авицина предложил другую теорию, которая спустя 500 лет была развита итальянским врачом Джироламо Фракастро в его книге «О заразе»(1546 г.).

Различие концепций Разеса и Фракастро в субстратрате «изгоняемого вещества»: у Разеса изгоняется избыток влаги, а у Фракастро - остатки менструальной крови матери.

В каждом случае суть болезни видели в загнивании примеси и изгнание её через пустулы, результатом чего является пожизненный иммунитет, основанный на отсутствии в организме субстрата для возникновения болезни при новом заражении.

Фагоцитарная теория иммунитета

Основоположником был И.И. Мечников, она была первой экспериментально обоснованной теорией невосприимчивости. Высказанная впервые в 1883 году в Одессе она в дальнейшем успешно разрабатывалась в Париже И.И. Мечниковым и его многочисленными сотрудниками и учениками. Мечников утверждал, что способность подвижных клеток беспозвоночных животных поглощать пищевые частицы, т.е. участвовать в пищеварении, есть фактически их способность поглощать вообще все «чужое», не свойственное организму: различных микробов, инертные частицы, отмирающие части тела. У человека также существуют амебоидные подвижные клетки - макрофаги, нейтрофилы. Но «едят» они пищу особого рода - патогенных микробов.

Эволюция сохранила поглотительную способность амебоидных клеток от одноклеточных животных до высших позвоночных, включая человека. Однако функция данных клеток у высокоорганизованных стала иной - это борьба с микробной агрессией.

Было установлено, что захват и переваривание фагоцитами болезнетворных агентов далеко не единственный фактор защиты организма. Имеются микробы, например вирусы, для которых фагоцитоз сам по себе не имеет столь большого значения, как при бактериальных инфекциях, и только лишь предварительное воздействие на вирусы антител может способствовать их захватыванию и разрушению.

И.И. Мечников подчеркивал одну сторону клеточной защитной реакции -фагоцитарную. Последующее развитие науки показало, что функциит фагоцитарных клеток более разнообразны: кроме фагоцитоза, они участвуют в продукции антител, интерферона, лизоцима и других веществ, имеющих большое значение в формировании иммунитета. Более того, установлено, что в иммунных реакциях принимают участие не только клетки лимфоидной ткани, но и другие. Интерферон, способны вырабатывать все клетки.

Гликопротеиновый фрагмент секреторных антител продуцируется эпителиальными клетками слизистых оболочек. Одновременно с фагоцитарной теорией иммунитета развивалось гуморальное направление, которое главную роль в защите от инфекции отводило жидкостям и сокам организма (крови, лимфе, секретам), в которых содержатся вещества, нейтрализующие микробы и продукты их жизнедеятельности.

Гуморальная и рецепторная теории иммунитета

Гуморальную теорию иммунитета создали многие крупные исследователи, поэтому связывать ее только с именем П. Эрлиха несправедливо, хотя ему и принадлежат многие фундаментальные открытия, связанные с антителами.

Й. Фодор (1887), а затем Дж. Наттолл (1888) сообщили о бактерицидных свойствах сыворотки крови. Г. Бухнер (1889) установил, что это свойство зависит от наличия в сыворотке особых термолабильных «защитных веществ», названных им алексинами. Ж. Борде (1898), работавший в лаборатории И.И. Мечникова, представил факты, свидетельствующие об участии в цитоцидном эффекте двух различных по своим свойствам субстратов сыворотки - термолабильного комплемента и термостабильного антитела. Большое значение для формирования теории гуморального иммунитета имело открытие Э. Берингом и С. Китазато (1890) способности иммунных сывороток нейтрализовать столбнячный и дифтерийный токсины, а П. Эрлихом (1891) - антител, нейтрализующих токсины растительного (рицин, абрин) происхождения. В иммунных сыворотках, полученных от резистентных к холерному вибриону морских свинок, Р. Пфейффер (1894) обнаружил антитела, растворяющие микробов; введение этих сывороток не иммунным животным сообщало им устойчивость к холерному вибриону. Открытие антител, агглютинирующих микробы (Грубер, Дархем, 1896), а также антител, прецинитирующих продукты их жизнедеятельности (Краус, 1897), подтверждало прямое действие гуморальных факторов на микробы и продуктыих жизнедеятельности. Получение Э. Ру (1894) сыворотки для лечения токсической формы дифтерии окончательно укрепило идею о роли гуморальных факторов в защите организма от инфекции.

Сторонникам клеточного и гуморального иммунитета казалось, что эти направления находятся в резком, непримиримом противоречии. Однако дальнейшее развитие науки показало, что между клеточными и гуморальными факторами иммунитета существует тесное взаимодействие. Например, такие гуморальные вещества, как опсонины, агглютинины и другие антитела способствуют фагоцитозу: присоединяясь к патогенным микробам, они делают их более доступными для захватывания и переваривания фагоцитарными клетками. В свою очередь фагоцитарные клетки принимают участие в кооперативных клеточных взаимодействиях, ведущих к продукции антител.

С современных позиций видно, что и клеточная, и гуморальная теории иммунитета правильно отражали отдельные его стороны, т.е. были односторонними, а не охватывали явление в целом. Признание ценности обеих теорий явилось одновременное присуждение в 1908 году И.И. Мечникову и П. Эрлиху Нобелевской премии за выдающиеся заслуги и развитии иммунологии.

Инструктивные и селективные теории иммунитета

В самой сжатой форме все появившиеся со времен П. Эрлиха гипотетические построения, касающиеся феномена иммунологической специфичности, можно разбить на две группы: инструктивные и селективные.

Инструктивные теории рассматривали антиген в качестве пассивного материала - матрицы, на которой формируется антигенсвязующий участокантител. По этой теории все антитела имеют одну и ту же последовательность аминокислотных остатков. Различия касаются третичной структуры и возникают в процессе окончательного формирования молекулы антитела вокруг антигена. С иммунологических позиций они не объясняли, во-первых, почему количество антител в молярном отношении значительно больше количества проникшего в организм антигена, и, во-вторых, не отвечали на вопрос, за счет чего формируется иммунологическая память. Теории противоречат современным фактам иммунологии и молекулярной биологии и представляют лишь исторический интерес.

Более плодотворными оказались селективные теории вариабельности антител. В основе всех селективных теорий лежит представление о том, что специфичность антител предопределена, и антиген выступает лишь в качестве фактора отбора соответствующих по специфичности иммуноглобулинов.

В 1955 г. вариант селективной теории выдвинул Н. Ерне. По его представлениям, в организме постоянно присутствуют антитела самой разнообразной специфичности. Антитело после взаимодействия с соответствующим антигеном поглощается фагоцитирующими мононуклеарами, что приводит к активной продукции этими клетками антител исходной специфичности.

Особое место в иммунологии занимает клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета (1959). Она гласит, что при дифференцировке лимфоцитов от стволовой кроветворной клетки и при параллельно идущем

процессе мутационных изменений в генах, ответственных за синтез антител, возникают клоны, которые способны взаимодействовать с антигеном одной конкретной специфичности. В результате подобного взаимодействия формируется отобранный по специфичности клон, который либо секретирует антитела заданной специфичности, либо обеспечивает строго специфическую клеточную реакцию. Клонально-селекционный принцип организации иммунной системы, выдвинутый Бернетом, полностью подтвердился в настоящее время. Недостатком теории являются представления о том, что многообразие антител возникает только за счет мутационного процесса.

Основной принцип селекции специфических клонов сохранен в теории зародышевой линии Л. Худа и соавт. (1971). Однако первопричину многообразия клонов авторы видят не в повышенной мутабельности иммуноглобулиновых генов, а в исходном зародышевом их предсуществовании. Весь набор V - генов, контролирующих вариабельную область иммуноглобулинов, представлен изначально в геноме и передается из поколения к поколению без изменений. В процессе развития В-клеток происходит рекомбинация иммуноглобулиновых генов, так что отдельно взятая созревающая В-клетка способна синтезировать иммуноглобулин одной специфичности. Такая моноспецифическая клетка становится источником клона В-клеток, продуцирующих определенный по специфичности иммуноглобулин.

## Теория Эрлиха. Изучение реакции антиген - антитело

иммунологический распознавание антиген фагоцитарный

Эрлих впервые ввёл в иммунологическое исследование статистический метод - метод титрования антител и антигенов. Во-вторых, в статье декларировалось, что специфичность антител и их реакции опираются на законы структурной химии. В-третьих, в ней была предложена теория образования антител, оказавшая сильное влияние на иммунологическое мышление в течение многих последующих лет.

Непосредственная практическая сторона исследований Эрлиха состояла в том, что в них было показано, как следует проводить количественное определение дифтерийного токсина и антитоксина, что позволило создать рациональную основу для важной в те годы иммунотерапии. При этом Эрлих ввел в молодую область иммунологии множество терминов, которые стали потом общепринятыми. Он утверждал, что антитело - это самостоятельный вид молекул, существующих вначале в виде рецепторов (боковых цепей) на поверхности клеток и обладающих особой химической конформацией, которая обеспечивает специфическое взаимодействие с комплементарной конфигурацией на молекуле антигена. Он полагал, что как у антигена, так и у антител имеются функциональные домены, каждый из которых обладает гаптофорной группировкой, обеспечивающей химическое взаимодействие в результате взаимного соответствия по типу «замка и ключа», т. е. аналогично взаимодействию фермент - субстрат, которое такой образной метафорой охарактеризовал Эмиль Фишер. Антигенная молекула токсина имеет также отдельную токсофорную группировку, разрушение которой превращает ее в токсоид, сохраняющий способность к специфическому взаимодействию с антителом. Эрлих установил единицы для количественного определения токсина и антитоксина и полагал, что валентность последнего равна примерно 200. В связи с вариабельностью кривых титрования для различных препаратов токсина Эрлих предположил, что они представляют собой смесь не только токсина и токсоида, но и других веществ с различным сродством к антительному рецептору. Принималось также, что молекула антитела имеет различные домены, один из которых отвечает за присоединение к антигену, а другие обеспечивают такие вторичные биологические явления, как агглютинация, преципитация и связывание комплемента. На протяжении нескольких десятилетий антитела с разной биологической активностью считали различными видами молекул, пока не восторжествовала унитарная теория Ганса Цинсера , согласно которой одно и то же антитело может обусловливать разнообразные биологические эффекты.

Эрлиховская теория взаимодействия антиген-антитело основывалась на положениях структурной органической химии тех дней. Эрлих не только полагал, что специфичность антитела зависит от химического состава и конфигурации молекулы, но считал взаимодействие антигена с антителом необратимой реакцией, основанной на образовании прочных химических связей определенного типа,названных позднее ковалентными. По мнению Сванте Аррениуса и Торвальда Мадсена, взаимодействие токсин - антитоксин в высокой степени обратимо и напоминает нейтрализацию слабой кислоты слабой щелочью. Эта идея получила дальнейшее развитие в написанной Аррениусом в 1907 г. книге «Иммунохимия», которая дала название новому разделу иммунологии. Соответственно Эрлиху эти исследователи утверждали, что взаимодействие антиген-антитело является строго стехиометрическим и подчиняется закону действующих масс. Однако вскоре было обнаружено, что соотношение между антигеном и антителами, которые участвуют в реакции, может сильно варьировать, и наконец в конце двадцатых и начале тридцатых годов Марак и Гейдельбергер выдвинули положение о том, что антиген и антитела являются мультивалентными и поэтому могут образовывать «решетку», содержащую антиген и антитела в разных пропорциях.

Эрлих полагал, что антитела представляют собой макромолекулы, специфичность которых для антигена и комплемента зависит от присутствия определенных стереохимических конфигураций, обладающих комплементарностью к аналогичным структурам антигена, что обеспечивает специфическое взаимодействие между ними. По его мнению, антитела - это естественный компонент организма, играющий роль специфического рецептора поверхностной мембраны клеток, где они выполняют в норме такие же физиологические функции, как гипотетические рецепторы для питательных веществ или как рецепторы для лекарственных препаратов, существование которых утверждал Эрлих в своих более поздних теориях химиотерапии. Один из постулатов Эрлиха заключался в том, что антиген специфически отбирает соответствующие антительные рецепторы, отрывающиеся затем от поверхности клеток. Это приводит к конденсаторной гиперпродукции рецепторов, которые накапливаются в крови в виде циркулирующих антител. Блестящая теория, предложенная Эрлихом, оказала глубокое и длительное влияние и - особенно в Германии - определила развитие идей в самых разных областях медицины. Однако в последующие десятилетия в иммунологии произошли два события, бросившие тень сомнения на теорию Эрлиха. Первым из них был целый поток исследований, показавших, что антитела можно получить против огромного количества разнообразных вполне безвредных природных веществ. Кроме того, в двадцатые годы появились, данные Ф. Обермайера и Е. П. Пика , значительно развитые затем Карлом Ландштейнером, согласно которым антитела могут образовываться против почти любого искусственного химического соединения, если его присоединить в качестве гаптена к белку-носителю. После этого стало казаться невероятным, чтобы организм мог вырабатывать специфические антитела против такого огромного количества чужеродных и даже искусственно созданных структур.

Общая теория иммунитета

Значительный вклад в развитие общей иммунологии внесли экспериментально - теоретические исследования М.Ф. Бернета (1972) - автора клонально-селекционной теории образования антител. Эта теория способствовала изучению иммунокомпетентных клеток, роли их в специфическом распознавании антигенов, продукции антител, возникновение иммунологической толерантности, аллергии.

Несмотря на определенный прогресс в изучении специфических и неспецифических факторов и механизмов иммунитета, многие стороны его далеко еще не раскрыты. Неизвестно, почему в отношении одних инфекций

(корь, оспа, паротит, туляремия и др.) организм способен формировать напряженный и длительный иммунитет, а в отношении других инфекций приобретаемый организмом иммунитет непродолжителен, и один и тот же в

антигеном отношении тип микроба может вызвать повторные заболевания через относительно короткие промежутки времени. Не известны также причины малой эффективности иммунных факторов и отношении бактерионосительства, а также хронических и латентных инфекций, например вируса простого герпеса, который в течение длительного времени, а иногда и пожизненно может персистировать в организме и вызывать периодические обострения инфекции, в то время как другие заболевания заканчиваются стерильным иммунитетом. Не установлено, почему в одних случаях факторы и механизмы иммунитета способны ликвидировать инфекционный процесс и освободить организм от патогенных агентов, а в других случаях на долгие годы устанавливается состояние своеобразного равновесия между микробом и организмом, периодически нарушаемое то в ту, то в другую сторону (туберкулез).

По - видимому, единого, универсального для всех инфекций механизма невосприимчивости и освобождения организма от микробов не существует. Особенности патогенеза различных инфекций находят свое отражение и в особенностях механизмов, обеспечивающих иммунитет, однако существуют общие принципы, характеризующие способ защиты от микробов и других, чужеродных антигенных веществ.

Это дает основание для построения, общей теории иммунитета. Выделение двух аспектов иммунитета - клеточного и гуморального - оправдано методическими и педагогическими соображениями. Однако ни один из этих подходов не дает достаточных оснований для создания теории иммунитета, которая бы всесторонне отражала суть наблюдаемых явлений. Как клеточные, так и гуморальные факторы, искусственно изолируемые, характеризуют лишь отдельные стороны явления, но не весь процесс в целом. В построении современной теории иммунитета должны найти также место и общефизиологические факторы и механизмы: повышение температуры, секретно - выделительная и ферментативная функции, нейрогормональные влияния, активность обмена веществ и т.д. Молекулярные, клеточные и общефизиологические реакции, обеспечивающие защиту организма от микробов и других, чужеродных антигенных веществ, должны быть представлены как единая, взаимосвязанная, эволюционно сложившаяся и генетически детерминированная система. Отсюда естественно, что генетическая детерминация иммунного ответа на чужеродный антиген, так же как вновь приобретаемые факторы и механизмы, должна учитываться при построении современной теории иммунитета.

Иммунные реакции выполняют не только специальную функцию защиты от микробов и продуктов их жизнедеятельности, но несут и другую, более разнообразную физиологическую функцию. Иммунные реакции принимают участие и в освобождении организма от различных немикробных антигенных веществ, проникающих через респираторный и пищеварительный тракт, через поврежденную кожу, а также искусственно вводимых с врачебными целями (сыворотки крови, лекарства). На все эти субстраты, генетически отличающиеся от антигенов реципиента, организм отвечает комплексом специфических и неспецифических клеточных, гуморальных и общефизиологических реакций, способствующих их деструкции, отторжению и выведению.

Доказано значение иммунных реакций и в предотвращении возникновения у экспериментальных животных злокачественных опухолей вирусной этиологии.

Высказана гипотеза (М.Ф. Бернет 1962; Р.В. Петров 1976), что иммунная система организма осуществляет функцию надзора за генетическим постоянством совокупности соматических клеток. Специфические и неспецифические защитные реакции играют важную роль в сохранении жизнина земле.

Однако совершенство иммунных реакций, как и всех других, относительно, и при определенных условиях они могут приносить и вред. Например, на повторное поступление больших доз чужеродного белка организм отвечает бурной и стремительной реакцией, которая может закончиться смертельным исходом. Относительным несовершенством может характеризоваться и такая мощная защитная реакция, как воспаление, которое в случае локализации его в жизненно важном органе приводит иногда к большим и непоправимым разрушениям тканей.

Функция отдельных защитных факторов может быть не только ослаблена, но и изменена. Если в норме иммунные реакции направлены на уничтожение чужеродных агентов - бактерии, токсинов, вирусов и др., то в патологии эти реакции начинают действовать и против собственных нормальных, неизмененных клеток и тканей.

Таким образом, иммунные реакции, защитные по своей природе, могут при определенных условиях быть причиной и патологических состояний: аллергии, аутоиммунных процессов и др.

Список литературы

1. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. -752 с. : ил.

.Иммунология т.1, под ред. У. Пола, Москва «Мир» 1987.

. Зарождение иммунологии, Т.И. Ульянкина, Москва «Наука» 1994.

. Теория и практика иммуноанализа, А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова, Москва «Высшая Школа» 1991.