



АО «Медицинский университет Астана»

**Гомеостаз. Регуляция гомеостаза
иммунной системы. Связь эндокринной
системы с иммунной и нервной
системами.**

**Подготовила:
Каримова К.Ж.**

Проверил: Опенько В.Г.



Цель:

1. Раскрыть тему гомеостаза.

2. Донести полноценную информацию о регуляции гомеостаза иммунной системы.

3. Сформировать представления о взаимосвязи эндокринной системы с иммунной и нервной системами.

План:

- 1. Введение.
- 2. Что такое иммунитет ? Задачи иммунитета.
- 3. Общие представления об иммунитете.
- 4. Классификация.
- 5. Источники разнообразия антител.
- 6. Заключение.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

- совокупность лимфоидных органов, тканей и клеток, обеспечивающих надзор за постоянством клеточного и антигенного своеобразия организма.

Центральными или первичными, органами иммунной системы являются вилочковая железа (тимус), костный мозг и эмбриональная печень. Они «обучают» клетки, делают их иммунологически компетентными, а также регулируют иммунологическую реактивность организма.

Периферические или вторичные органы иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, скопление лимфоидной ткани в кишечнике) выполняют антителообразующую функцию и осуществляют реакцию клеточного иммунитета.

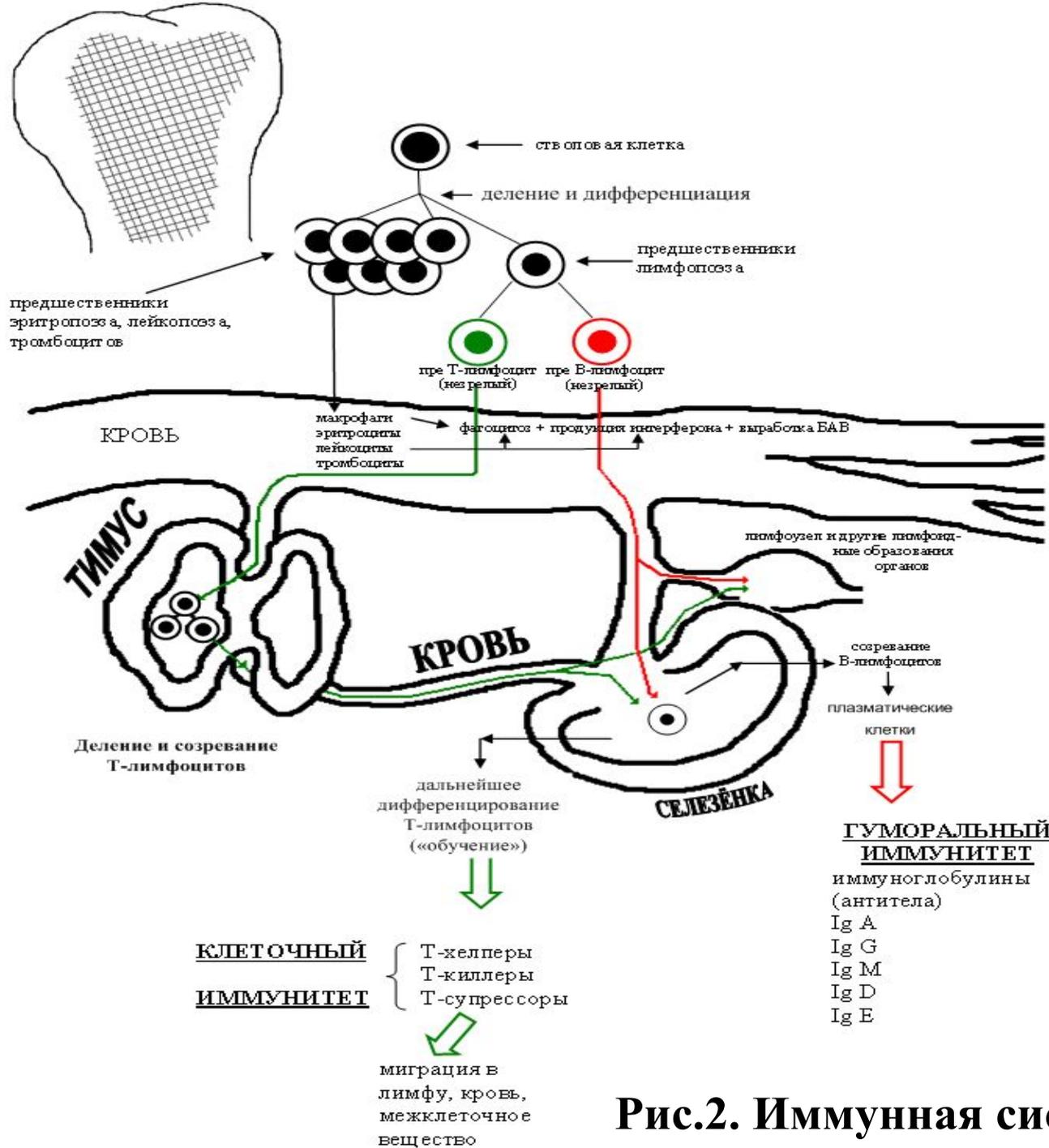


Рис.2. Иммунная система

Нервная, иммунная и эндокринная системы работают не полностью автономно, а в тесной кооперации, формируя единую систему реагирования на изменения окружающей среды. Пониманию важной роли взаимодействия между этими системами организма поспособствовало переосмысление идеи гомеостатического равновесия (рис. 1), которая была предложена в 1932-м году Уолтером Кенноном в книге «Мудрость тела». Согласно ей все физиологические процессы в теле работают скоординированно. И таким образом, если происходят изменения в одной из составляющих данного равновесия, то это неизбежно должно отразиться и на другой. Как оказалось, нервная и иммунная системы, взаимодействуя друг с другом, являются механизмом, поддерживающим гомеостаз в организме человека, нарушение которого приводит к заболеванию. В связи с этим перед клиницистами и исследователями встали новые вопросы, касающиеся поиска механизмов неврологических заболеваний и методов их лечения. В последние годы этот поиск был связан с клиническими исследованиями иммунологических препаратов. Успехи не заставили себя ждать. Ведь, как оказалось, именно нервная и иммунная системы, взаимодействуя между собой, формируют функциональный «буфер», приспособляющий организм к изменениям окружающей среды.

СТИМУЛ
(ввод в систему)

Рецептор
(нервное
волокно/
распознающая
клетка)

Интегратор
(мозг/
иммунные
органы)

Эффектор
(мышца/
В-клетки)

ОТВЕТ
(вывод из системы)

Ответ на стимул представляет собой обратную связь с рецептором. В случае отрицательной обратной связи, ответ системы отменяет или противодействует эффекту начального стимула

Гомеостаз (др.-греч. *ομοιος* — подобный, одинаковый + *στασις* — стояние, неподвижность) — это способность организма поддерживать функционально значимые переменные в пределах, обеспечивающих его оптимальную жизнедеятельность. Регуляторные механизмы, поддерживающие физиологическое состояние или свойства клеток, органов и систем целостного организма на уровне, соответствующем его текущим потребностям, называются гомеостатическими.

Сходства больше, чем различия?

Давно было отмечено, что нервная и иммунная системы имеют некоторые общие черты в принципах функционирования (рис. 2), а именно: только эти системы обладают способностью к «узнаванию объектов» (в случае иммунной системы это распознавание «своего и чужого» посредством специальных рецепторов, в случае нервной — распознавание внешних и внутренних стимулов, преобразующихся в нервный сигнал также благодаря специальным рецепторам); обе эти системы обладают памятью (иммунологическая память, которая позволяет В-клеткам памяти запоминать антигены, с которыми встретился организм, и нейрональная память, которая также способна хранить следы воздействия внешних стимулов, благодаря свойству пластичности нервных клеток); эти системы способны выделять химические сигналы, которые регулируют поведение отдельных клеток (цитокины и медиаторы соответственно), а также взаимодействуют на уровне непосредственных контактов (взаимодействие рецептор–лиганд в случае иммунных клеток и щелевые контакты в случае нервных клеток).

Позднее было обнаружено, что существует прямой «диалог» между нервной и иммунной системами, и осуществляется он при помощи химических сигналов (рис. 3). Клетки иммунной системы — лимфоциты — имеют рецепторы для ряда нейромедиаторов, таких как ацетилхолин, дофамин, энкефалины и эндорфины [2]. В центральной нервной системе (ЦНС) нет иммунных клеток, характерных для периферии, но есть своя внутренняя «служба иммунной безопасности», представленная глиальными клетками, которые способны производить различные цитокины. Впрочем, активированные Т-лимфоциты все же могут преодолевать гематоэнцефалический барьер. Таким образом в ЦНС обеспечивается иммунологический надзор.



Рисунок 3. Цитокины и нейромедиаторы. Слева: Цитокины — группа гормоноподобных белков и пептидов — синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток. Цитокины принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом. Справа: Нейромедиаторы — физиологически активные вещества, вырабатываемые нервными клетками. С помощью нейромедиаторов нервные импульсы передаются от одного нервного волокна другому волокну или другим клеткам через пространство, разделяющее мембраны контактирующих клеток; это пространство, называемое синаптической щелью, является составной частью синапса.



Список медиаторов, участвующих в диалоге нервной и иммунной систем.

Гормональные пептиды	Классические медиаторы	Эндогенные опиоиды
<ul style="list-style-type: none">— аденокортикотропный гормон (АКТГ)— соматотропин— аргинин-вазопрессин— окситоцин— тиреотропин— вещество Р— вазоактивный интестинальный пептид— и др.	<ul style="list-style-type: none">— катехоламины— ацетилхолин— глюкокортикоидные гормоны	<ul style="list-style-type: none">— эндорфины— энкефалины

Было установлено, что иммунная система способна отвечать на активность клеток в ряде мозговых структур, таких как гипоталамус, гипофиз, гиппокамп, миндалины, вентральное поле покрышки и др., а также чувствительна к изменениям в нейрохимических системах мозга — дофаминергической, серотонинергической и др.

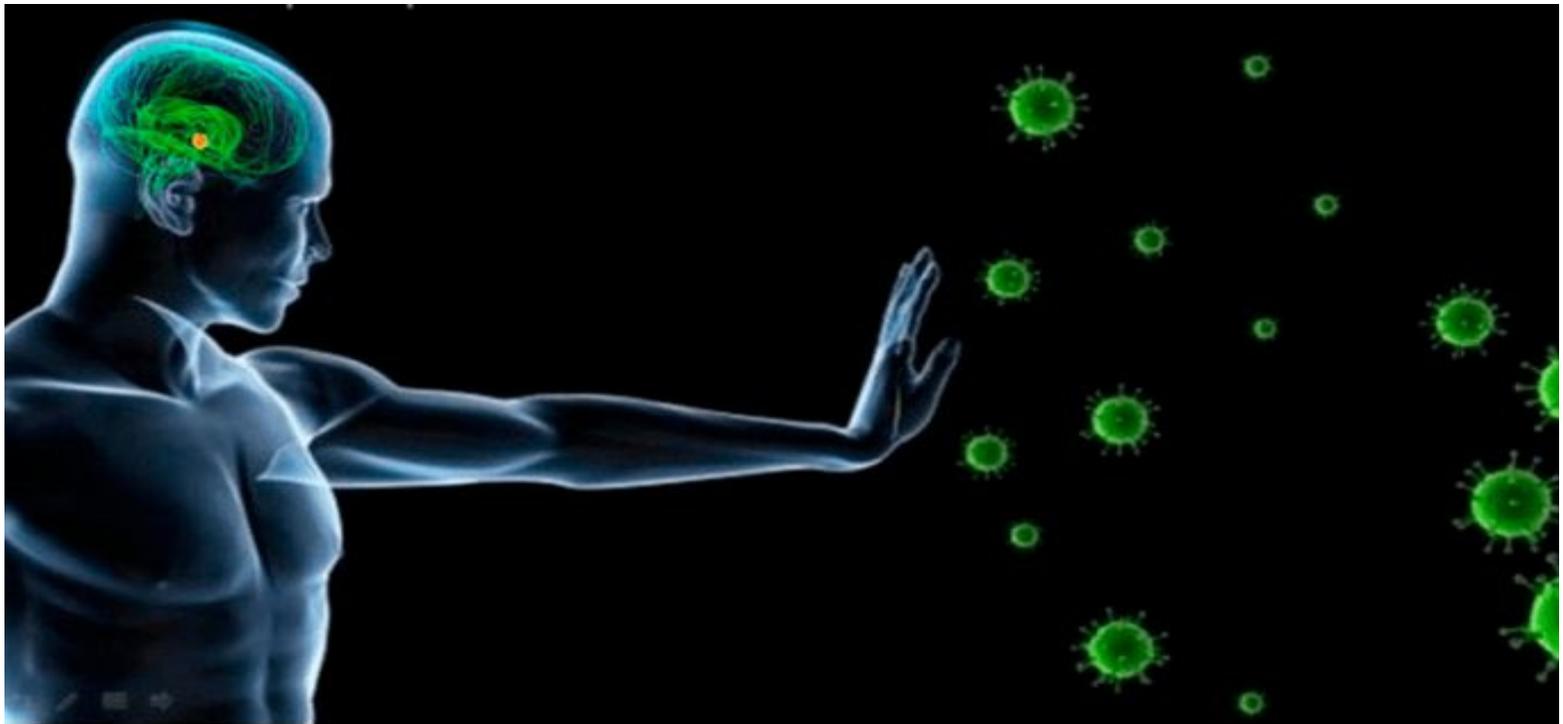
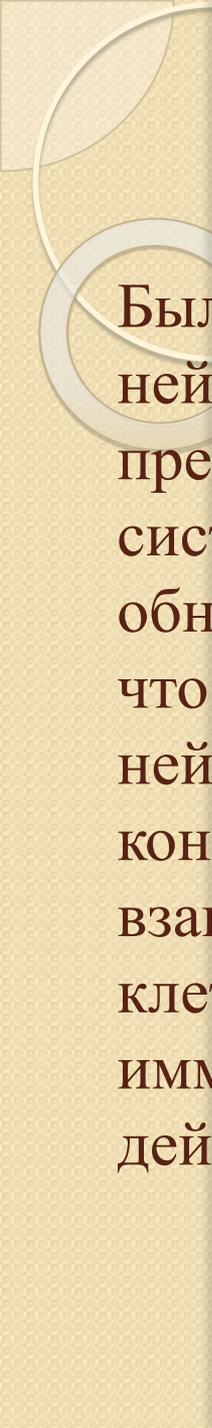


Рисунок 4. Ключевым звеном центрального аппарата нервной регуляции функций иммунной системы является гипоталамус. Он связан со всеми звеньями центрального аппарата нервной регуляции и дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами к нейротрансмиттерам, нейропептидам, а также к гормонам эндокринных желёз.



Были открыты иммуномодулирующие свойства нейропептидов, что позволило существенно дополнить представления о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. На иммунокомпетентных клетках обнаружены рецепторы ко многим известным нейропептидам, что доказывает их участие в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия (рис. 1). Выявлены конкретные медиаторы, с помощью которых реализуется взаимосвязь между иммунокомпетентными и нервными клетками. Так, была открыта продукция опиоидных пептидов иммунокомпетентными клетками и доказана возможность действия медиаторов иммунитета на нервные клетки.

Наконец, в 80-е годы была обнаружена продукция ряда гормонов и опиоидных пептидов иммунокомпетентными клетками и доказана возможность действия медиаторов иммунитета на нервные клетки. Группа опиоидных пептидов была впервые обнаружена среди миелопептидов; в костном мозге выявлен предшественник эндорфинов — проопиомеланокортин.

Опиоидные пептиды и их предшественник были затем найдены и в вилочковой железе (тимусе). Принципиально важными стали также работы по изучению нейротропной активности цитокинов, которые, как оказалось, обладают способностью регулировать функции структур ЦНС, включая гипоталамус (центр гормональной регуляции!) и гиппокамп (ключевая структура процессов памяти), и влиять на состояние основных нейромедиаторных систем (норадреналина, серотонина и дофамина).

Оказалось, что стресс и эмоциональное напряжение приводят к гомеостатическим сдвигам в иммунной и нейроэндокринной системах

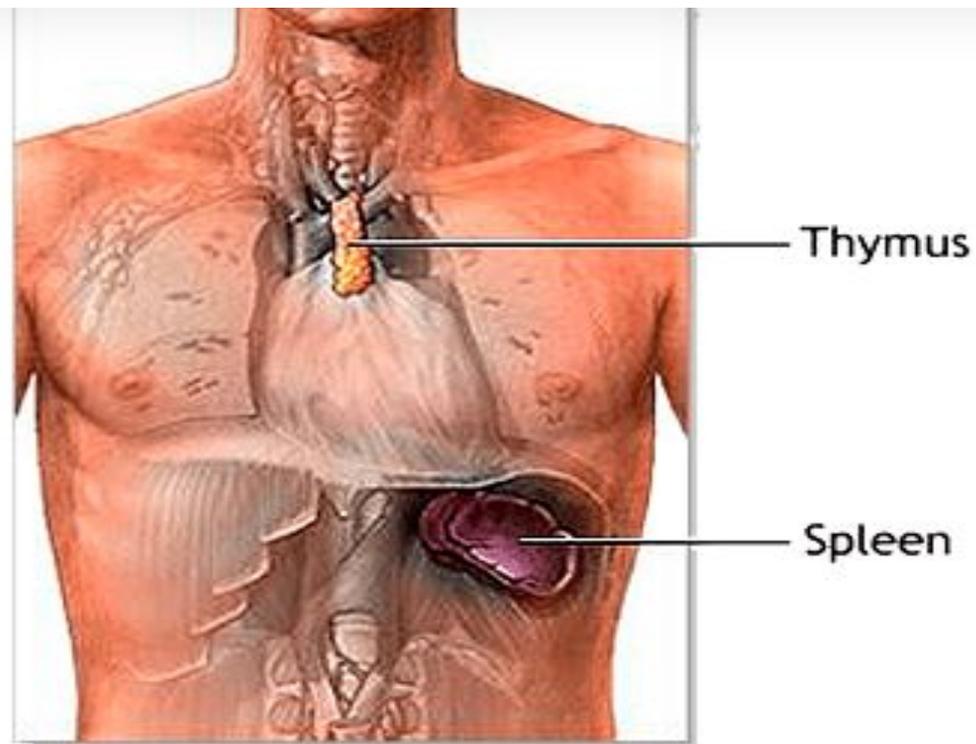


Рисунок 5. Тимус (вилочковая, или зубная, железа) — эндокринная железа, играющая важнейшую роль в формировании иммунитета. Она стимулирует развитие **T-клеток** («тимусных») как в собственной ткани, так и в лимфоидной ткани других частей тела. T-клетки атакуют попавшие в организм чужеродные вещества, осуществляют контроль над выработкой антител против болезнетворных агентов, влияют на другие защитные реакции организма. Тимус имеется у всех позвоночных животных, но его форма и местоположение могут различаться. У человека тимус состоит из двух долей, расположенных в верхней части грудной клетки сразу за грудиной.

Так, иммунокомпетентные клетки могут синтезировать нейропептиды и отвечать на большинство, если не на все, соединения этой группы. Клетки нервной системы производят некоторые лимфокины и монокины и отвечают на них. Это позволяет считать, что указанные системы имеют и используют, по сути, одинаковый набор сигнальных молекул для внутрисистемной и межсистемной связи. Также за последние двадцать лет значительно увеличивается объем данных, говорящих о взаимосвязи между психическим состоянием и состоянием иммунной системы [2].

Все это в свою очередь привело исследователей к предположению о том, что ряд иммунных расстройств может быть обусловлен нарушением работы в структурах нервной системы и наоборот. Все эти предположения еще предстояло проверить на практике. И одной из наиболее строгих проверок должны были стать испытания, полученные в клиниках. Особый интерес представлял анализ психотропного эффекта препаратов, обладающих способностью модулировать иммунный ответ

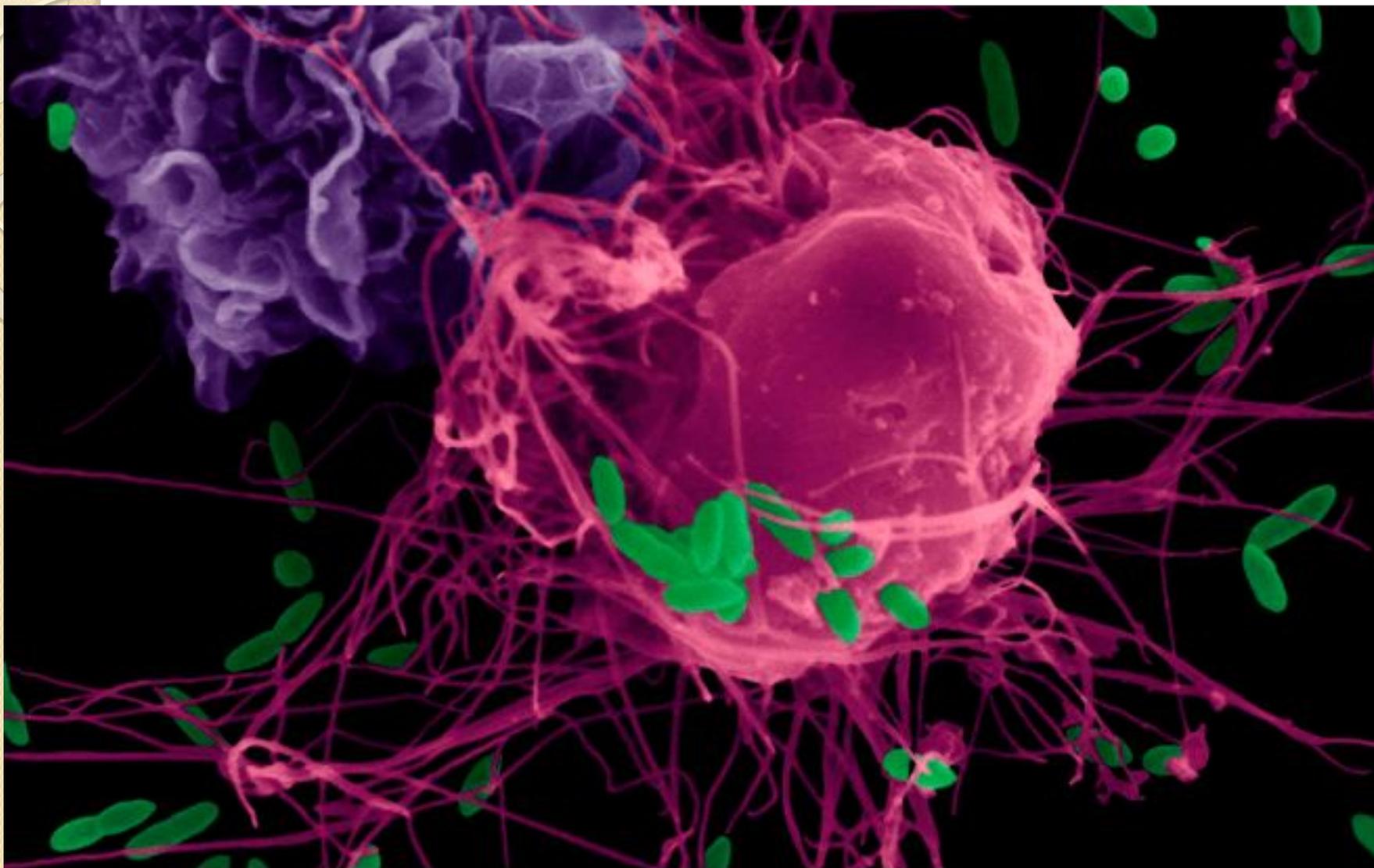


Рисунок 6. Цитокины влияют на выделение и обмен норадреналина и серотонина в головном мозге, в особенности в гипоталамусе и гиппокампе, оказывая как стимулирующее, так и тормозящее воздействия на основные медиаторные системы, приводя, в конечном итоге, к модуляции эмоционального состояния и процессов памяти, влияя на мотивацию поведения.

Иммунитет – устойчивость к инфекции
(к чужеродному материалу – бактерии, вирусы,
полимеры, трансплантант)



Иммунитет - это способность организма поддерживать постоянство внутренней среды, создавать невосприимчивость к инфекционным и неинфекционным агентам (антигенам), попадающим в него, нейтрализовывать и выводить из организма чужеродные агенты и продукты их распада.

Серия молекулярных и клеточных реакций, происходящих в организме после попадания в него антигена, представляет собой иммунный ответ, в результате чего происходит формирование гуморального или (и) клеточного иммунитета. Развитие того или иного вида иммунитета определяется свойствами антигена, генетическими и физиологическими возможностями реагирующего организма.



Основные задачи всех систем организма - найти, распознать, удалить или нейтрализовать любой чужеродный агент (как попавший извне, так и свой собственный, но изменившийся под действием какой-либо причины и ставший «чужим»). Для борьбы с инфекциями, защиты от трансформированных, злокачественных опухолевых клеток и для поддержания гомеостаза в организме существует сложная динамическая система защиты. Основную роль в этой системе играет иммунологическая реактивность или иммунитет.



«Обитатели» лимфатического узла.

Зеленый монстр - натуральный киллер.
 Джентльмен в халате - Т-хелпер.
 Зелено-фиол. клякса - нейтрофил крови.
 Отличница с книжками - В-клетка памяти.

Супермен с бластером - Т-киллер.
 Желтая звезда - дендритная клетка.
 Зеленый водолаз - макрофаг.
 Девица внизу - клетка эндотелия.

ОНИ ВОЕВАЛИ ЗА ТЕБЯ

А ТЫ ДАЖЕ НЕ ЗНАЕШЬ ИХ ИМЁН



Многие цитокины имеют гормональную и нейротропную активность (в т.ч. прямую)

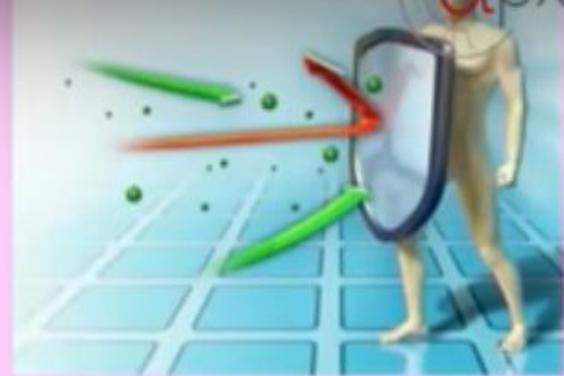


Гормоны и медиаторы часто влияют на работу иммунных клеток





Иммунитет:



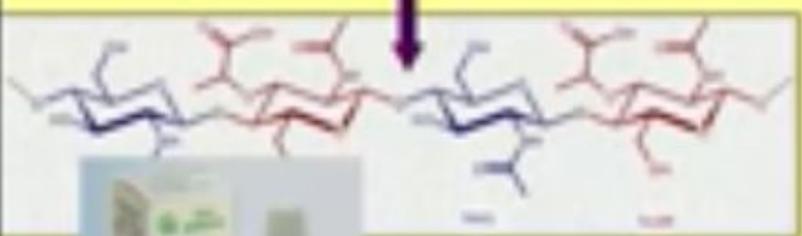
- * врожденный (естественный, неизменный; в течение минут-часов)
- * приобретенный (в результате адаптивного иммунного ответа; в течение дней-недель формируется способность усиленно реагировать на повторную встречу с возбудителем)

нежелательные эффекты (более характерны для приобретенного иммунитета): аутоиммунитет, гиперчувствительность, отторжение трансплантата

Естественный иммунитет αрхэ (гуморальный и клеточный):



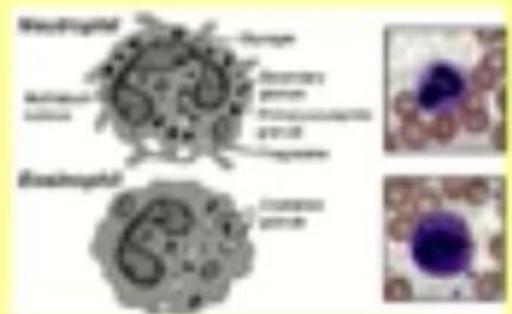
- лизоцим (мурамидаза): фермент, атакующий клеточ. стенку бактерий;



- интерфероны: ответ на вирусную инфекцию, блокада репликации вируса;
- система комплемента: группа белков плазмы; при активации образует поры в мембране клеток-мишеней.

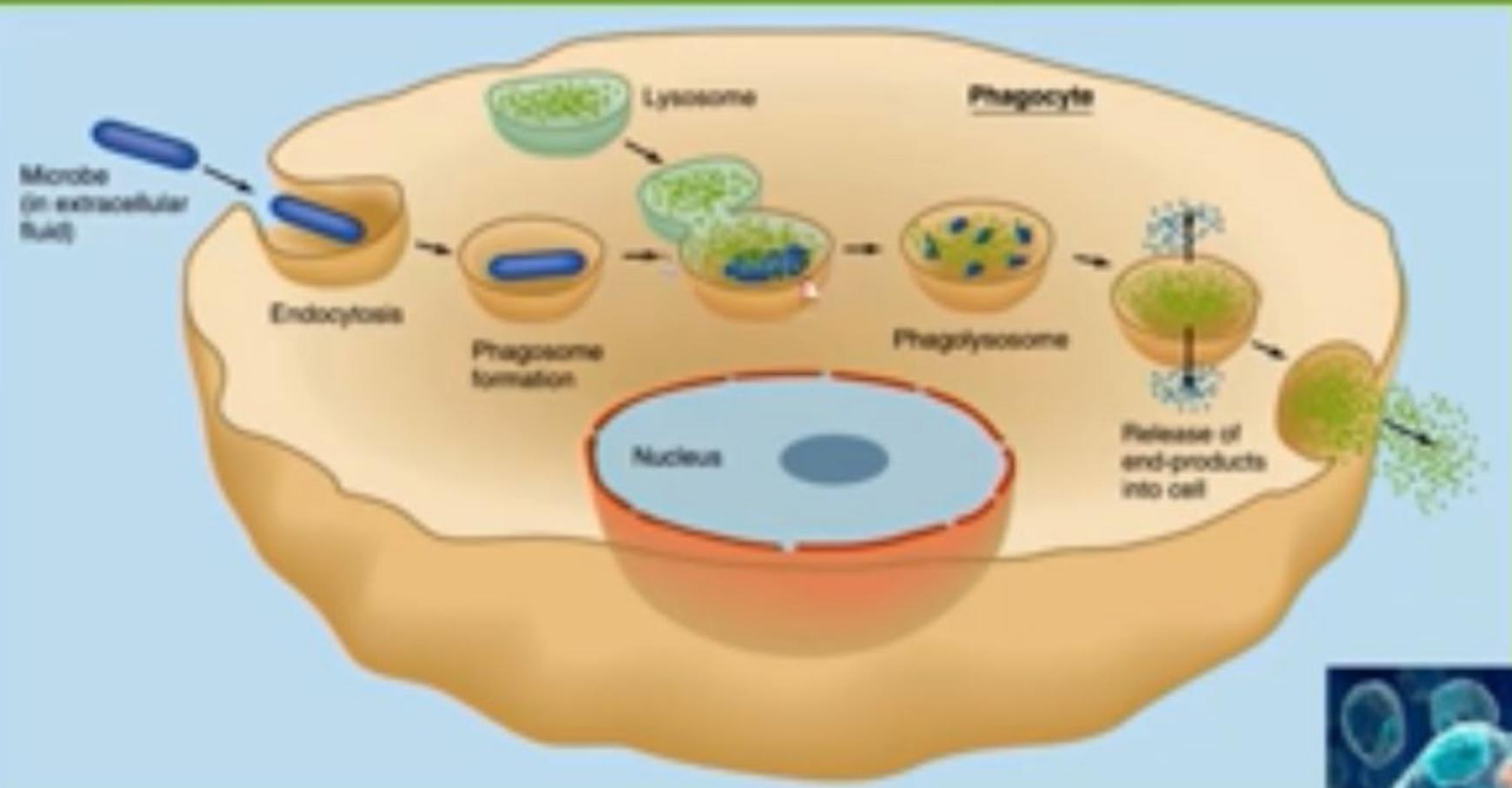


- гранулоциты крови (*нейтрофилы, эозинофилы, базофилы = полиморфно-ядерные лейкоциты*);
- тканевые макрофаги;
- натуральные киллеры и др.

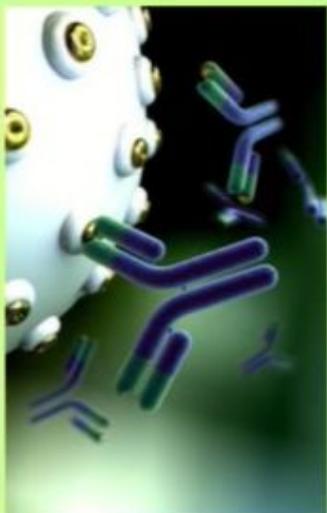


клетки, зараженные вирусами

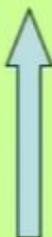




Приобретенный иммунитет (гуморальный и клеточный)



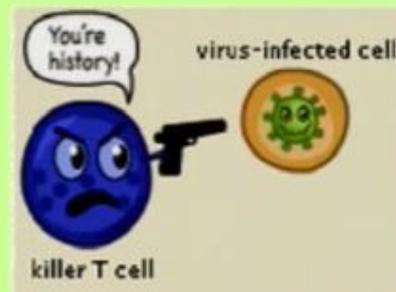
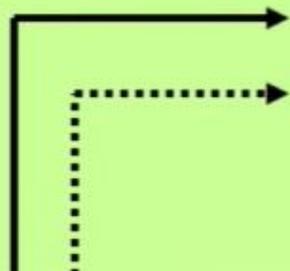
- антитела (γ -глобулины): связываются с чужеродными веществами-антигенами, нейтрализуя их, активируя макрофаги и систему комплемента

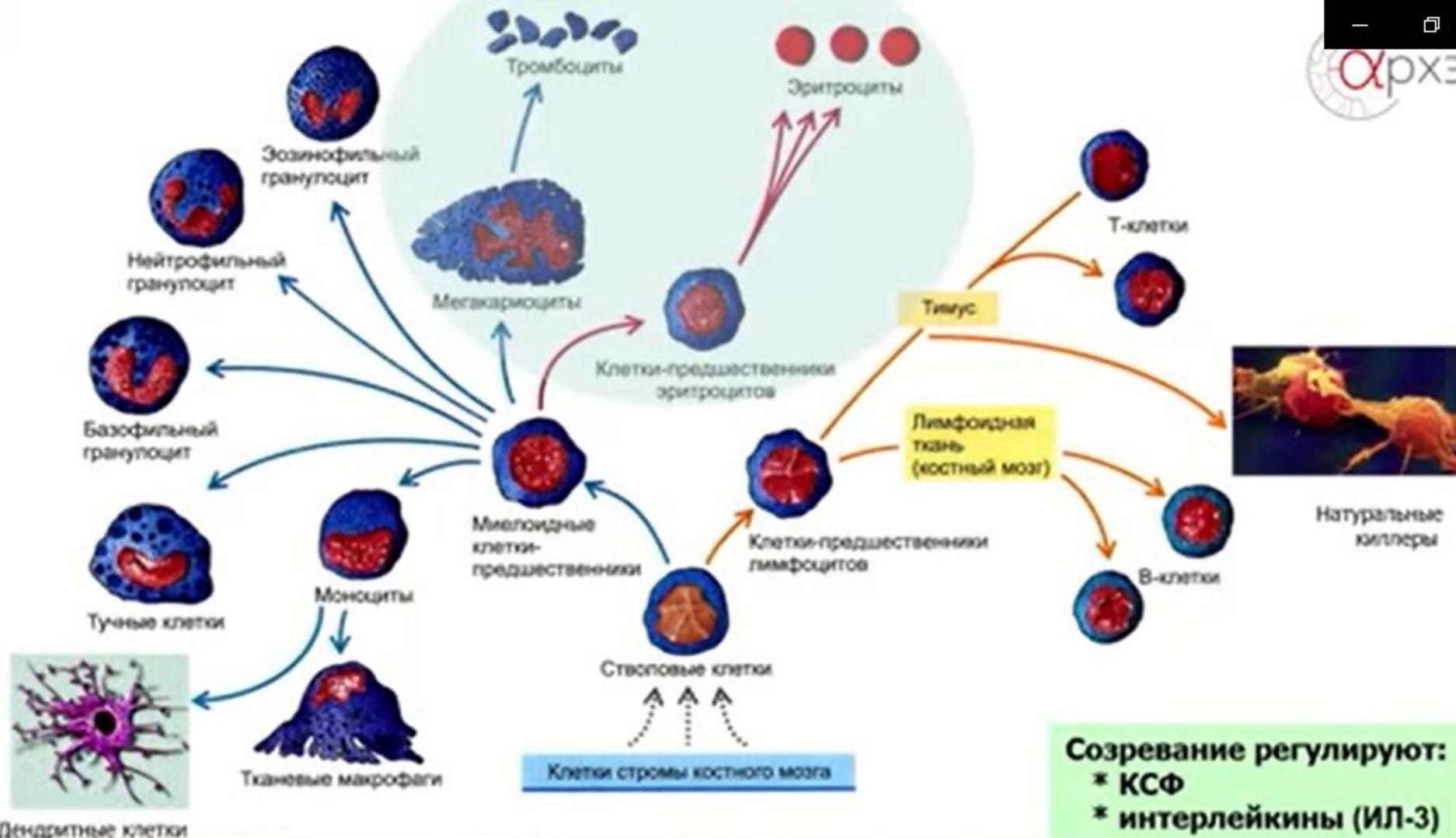


- В-лимфоциты (выработка антител)
- Т-лимфоциты: делятся на несколько субпопуляций:
 - * взаимодействующие с В-клетками (Т-хелперы, тип 2)
 - * активирующие макрофаги (Т-хелперы, тип 1)
 - * убивающие зараженные вирусами клетки (Т-киллеры)



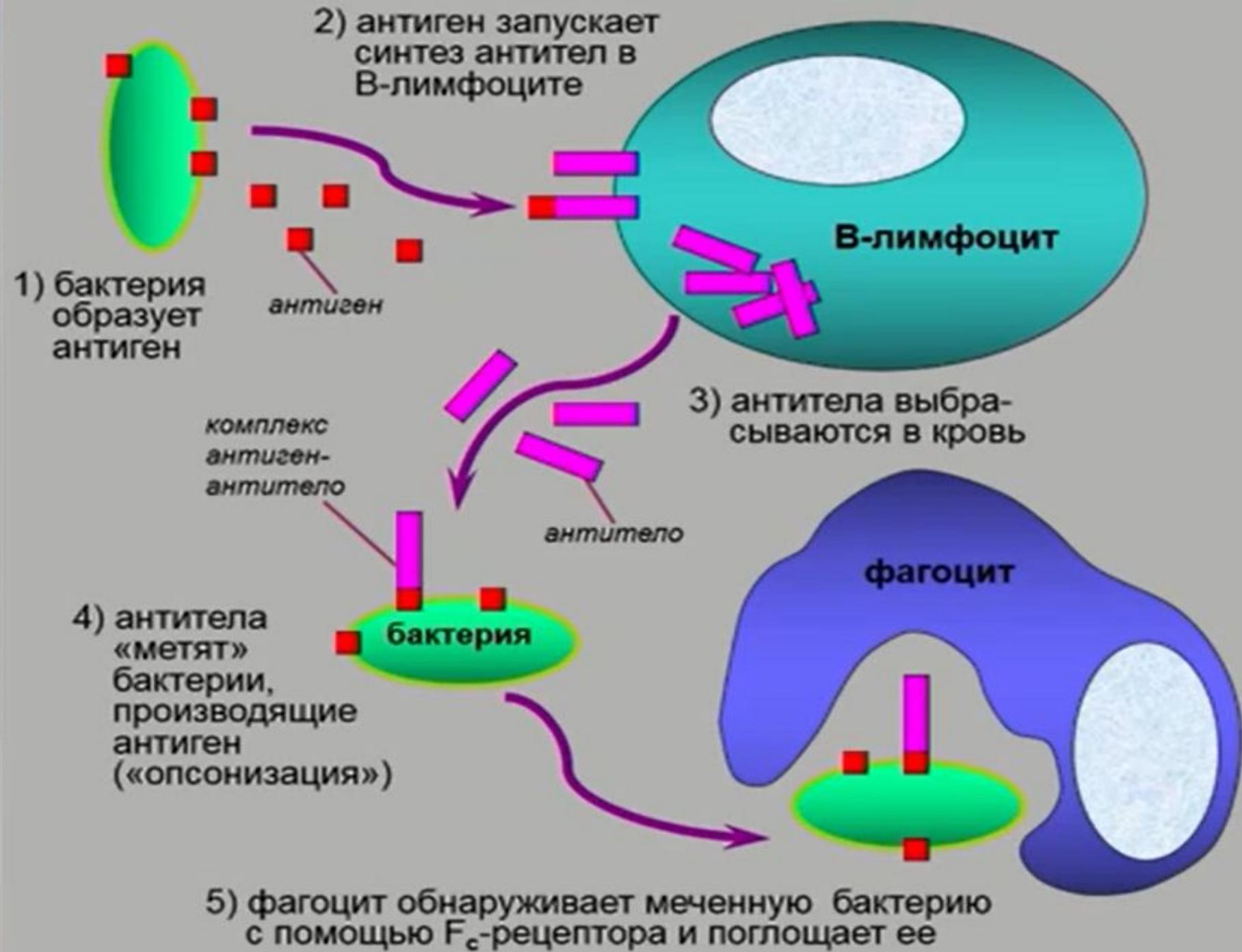
антигены
(и антиген-презентирующие клетки)





Дендритные клетки

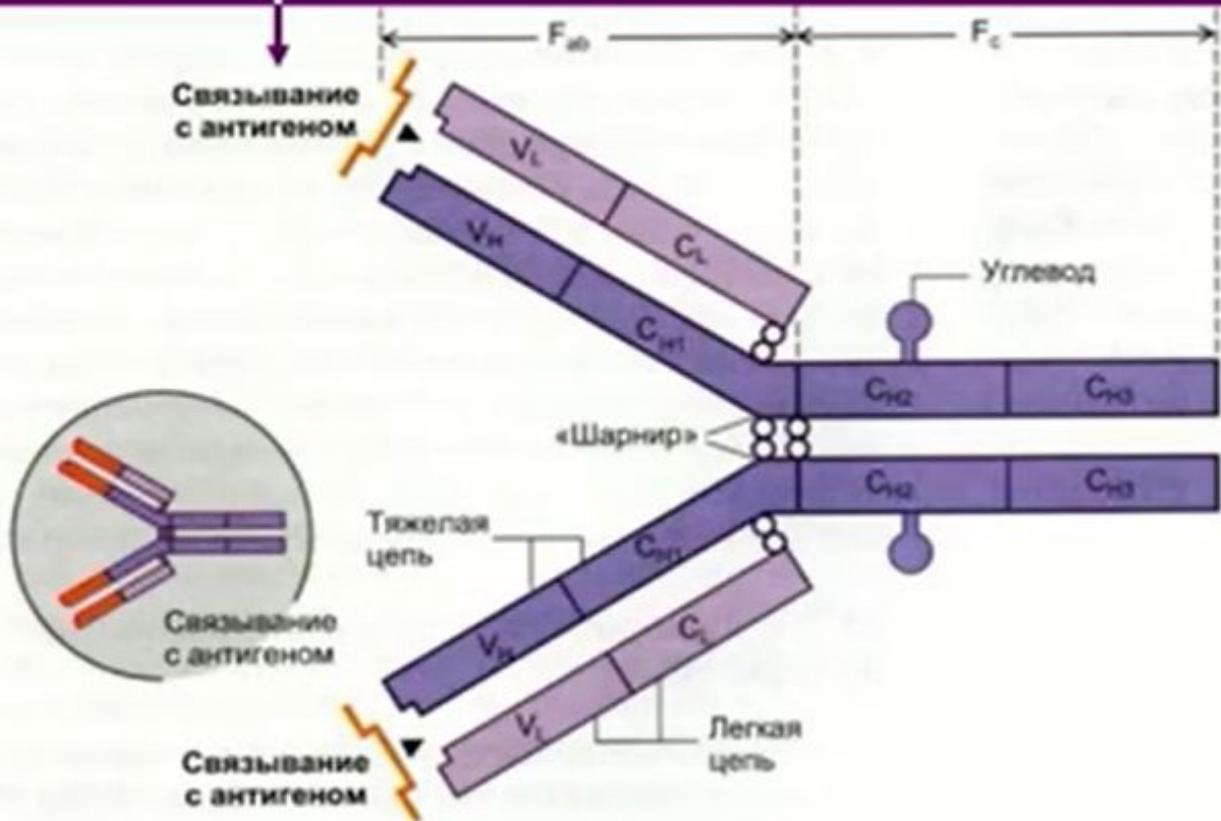
Рис. 60.1. Генеалогическое древо развития и дифференцировки клеток крови. Исходным пунктом дифференцировки клеток крови является полипотентная стволовая клетка, способная производить идентичные копии себя самой (саморепликация). Этот процесс самоподдержания регулируется в том числе факторами, которые выделяются клетками стромы костного мозга (пунктирные стрелки). Из полипотентных стволовых клеток возникают, прежде всего, две формы дифференцированных миелоидных и лимфоидных клеток-предшественников, которые, в свою очередь, развиваются в зрелые клетки крови за счет дальнейших этапов дифференцировки. Эти стадии развития объединяются понятием «конечная дифференцировка», так как они необратимы и могут проходить лишь в направлении дальнейшего развития к зрелым клеткам крови. Лимфоидные предшественники приобретают свои окончательные свойства в тимусе (Т-лимфоциты) или в костном мозге (В-лимфоциты). Митоз и созревание клеток-предшественников регулируют образуемые локально гемopoэтические факторы роста (colony stimulating factors, CSF — КСФ), а также интерлейкины (например, интерлейкин 3). Кроме того, эритропоэтин как гормон действует на эритроидные клетки-предшественники, а тромбопоэтин — на мегакариоциты



Антиген: свободный или на поверхности клетки



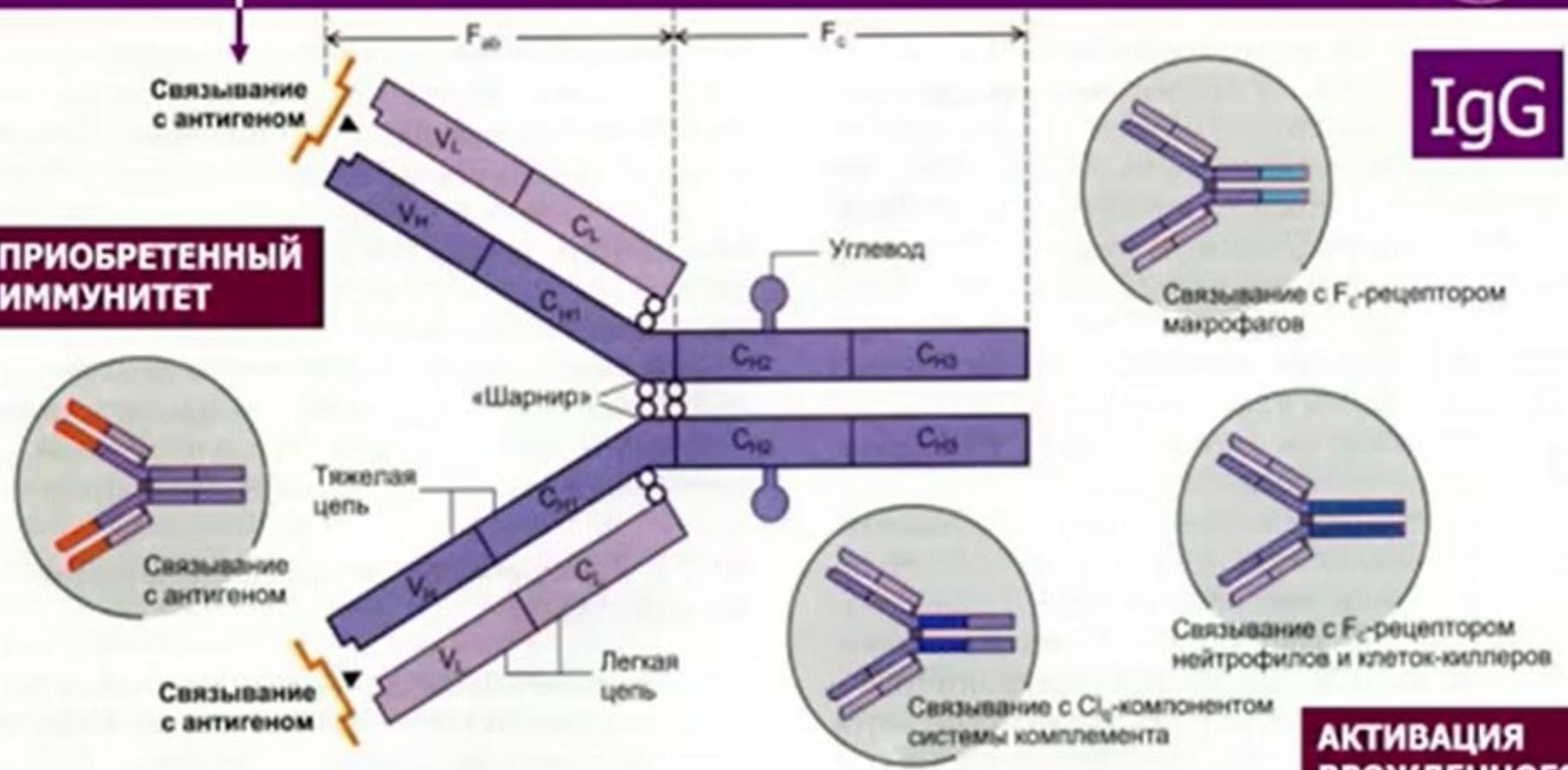
IgG



Антиген: свободный или на поверхности клетки

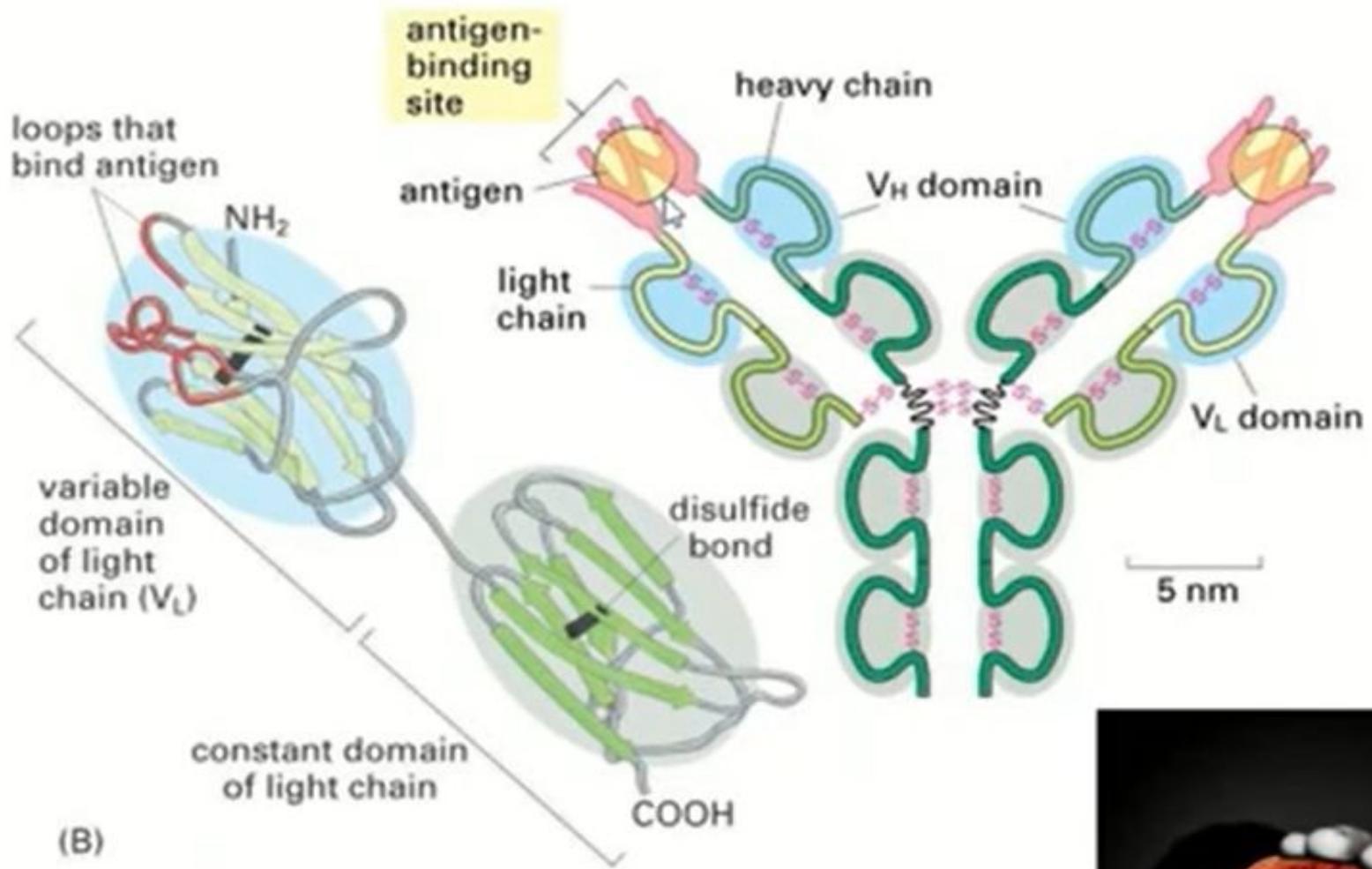
ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

IgG



АКТИВАЦИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

H – тяжелые цепочки L – легкие цепочки
V – переменные участки (связывание с антигеном)
C – участки связывания с системой комплемента и лейкоцитами

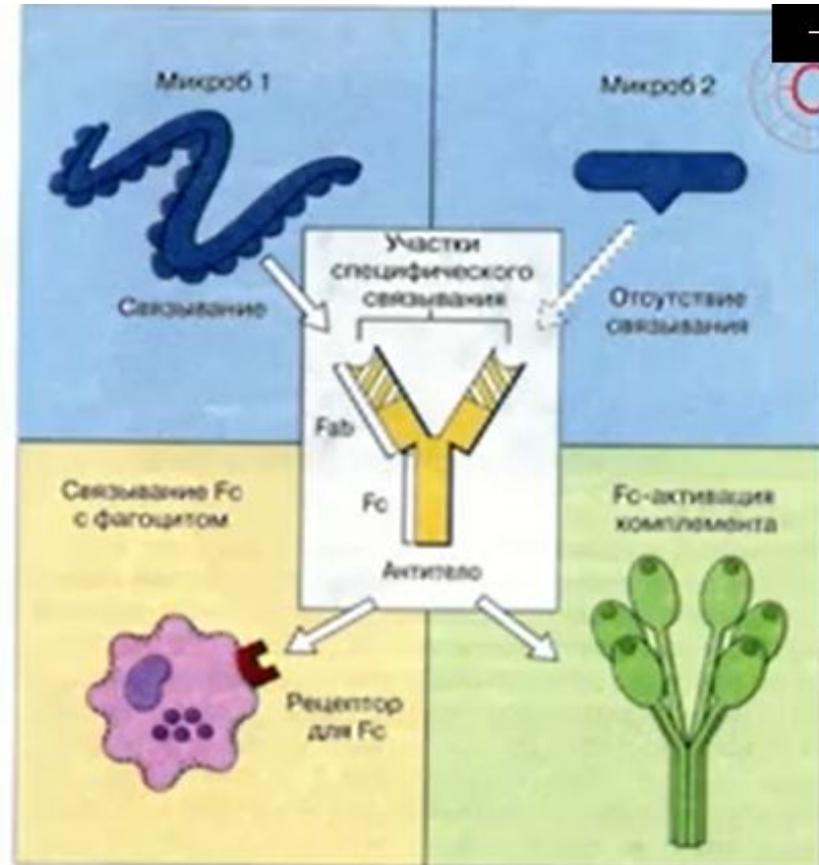
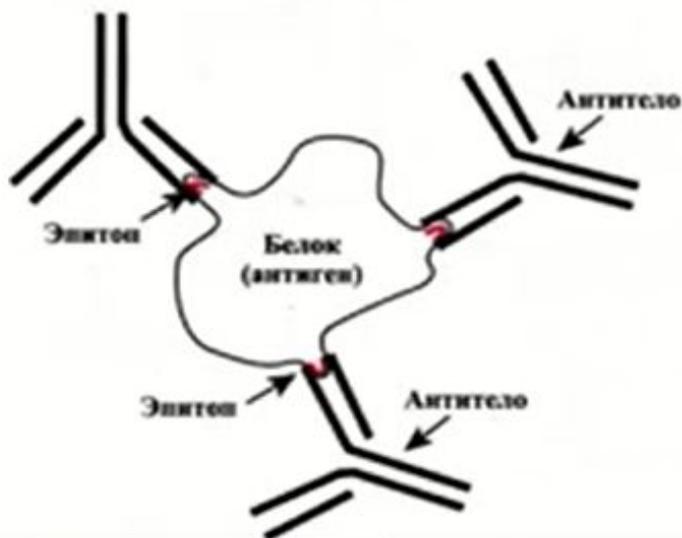


Антигены и эпитопы:

АНТИТЕЛО ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ К ЭПИТОПУ НА АНТИГЕНЕ



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭПИТОПЫ НА АНТИГЕНЕ

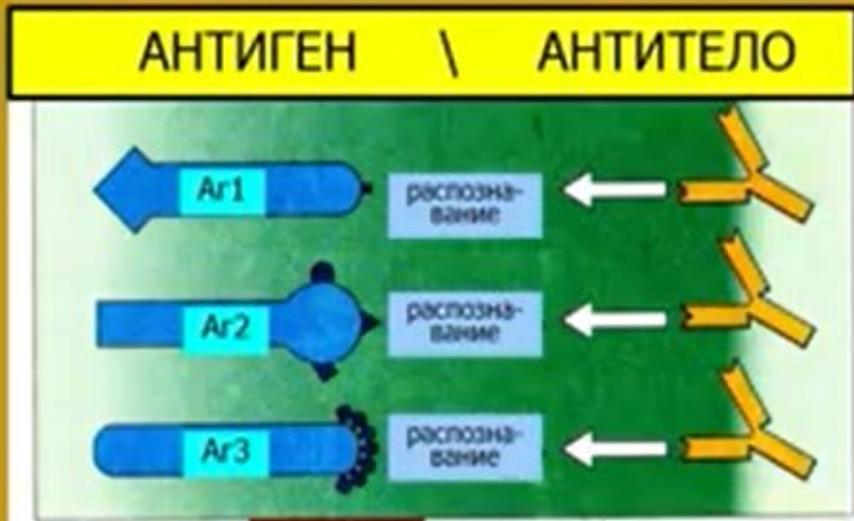


Если микроб не обладает свойством активировать комплемент или связываться с фагоцитами, организм-хозяин образует против него антитела, которые как соединительные молекулы связывают микробные клетки с комплементом и фагоцитами. В организме человека могут синтезироваться несколько миллионов различных по специфичности антител, способных распознавать множество самых разнообразных инфекционных агентов. Например, изображенное на схеме антитело связывается своим антигенсвязывающим фрагментом (Fab) с микробом 1, но не с микробом 2. Fc-фрагмент антитела может активировать комплемент или связываться с рецепторами для Fc на клетках организма-хозяина, прежде всего на фагоцитах.

Эпитопы и паратопы:

Каждый тип антител образуется особой группой В-лимфоцитов – клеточным клоном; таких клонов в организме человека несколько десятков миллионов.

Практически для любого эпитопа «заранее» существует соответствующие антитела и соответствующие клоны (их обычно несколько).



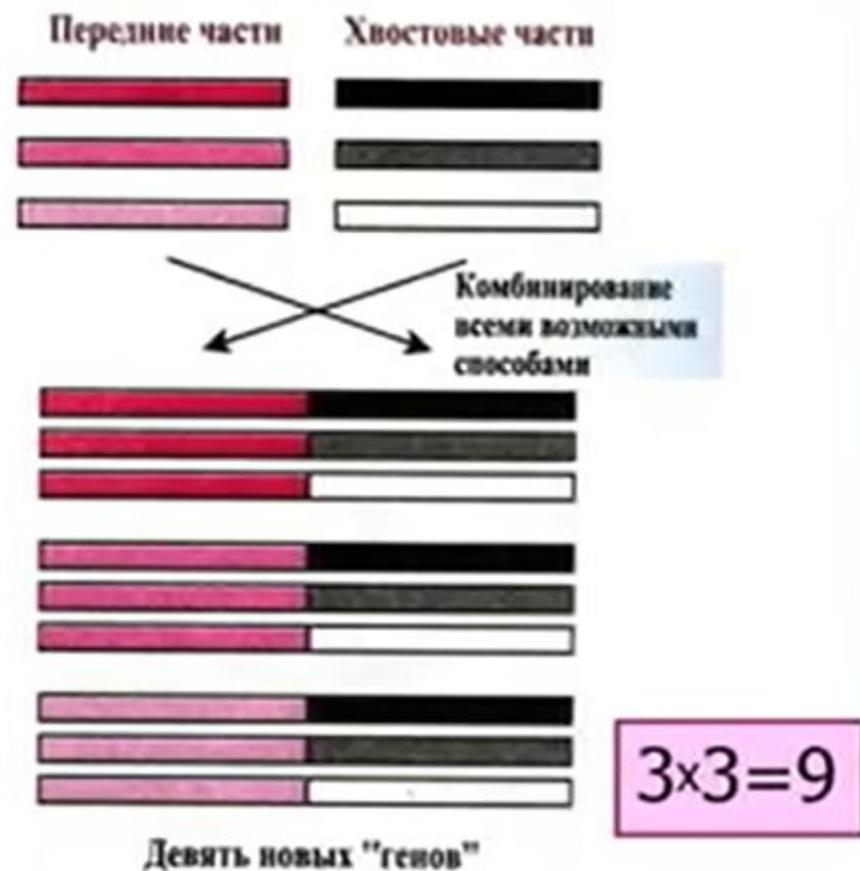
эпитопы

**пара-
топы**

Молекулы, вызывающие образование антител, называются антигенами. Каждая молекула антигена имеет набор антигенных детерминант, называемых эпитопами. Эпитопы одного антигена (Ar1) обычно отличаются от эпитопов другого (Ar2). Некоторые антигены (Ar3) имеют повторяющиеся эпитопы. Стереохимическая конфигурация эпитопов распознается антителами и Т-клеточными рецепторами, т. е. факторами приобретенного иммунитета. Каждая молекула антитела распознает не всю молекулу антигена, а один ее эпитоп. Даже самые простые по строению микроорганизмы обладают множеством различных антигенов белковой, липидной или углеводной природы.

Источники разнообразия антител: множественность аллелей генных фрагментов и соматическая рекомбинация

МОДУЛЬНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА ГЕНОВ



Легкие цепи:

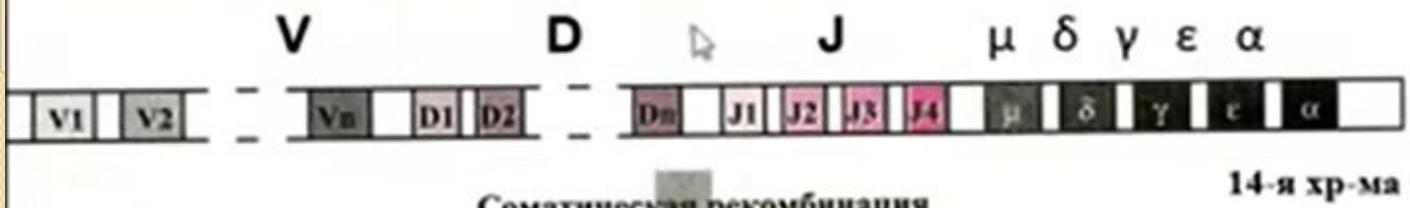
содержат переменные V , J -фрагменты и константную C -цепь

Тяжелые цепи:

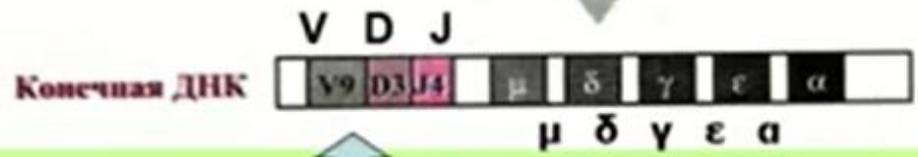
содержат переменные V , D , J -фрагменты и константную μ , δ , γ , ϵ , α цепь (определяет класс антитела)



ПЕРЕГРУППИРОВКА ГЕНОВ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ



Соматическая рекомбинация

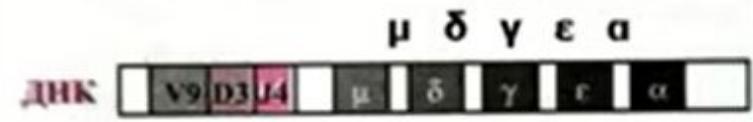


Выбор одного V, одного D и одного J

100 V-типов ×
20 D-типов ×
4 J-типа =
8000 вариантов
(формирование клонов)

Выбор класса антитела конкретной В-клеткой М, D, G, E, A

СИНТЕЗ ИММУНОГЛОБУЛИНА М



V D J

Транскрипция

ТОЛЬКО μ

Первичный транскрипт РНК



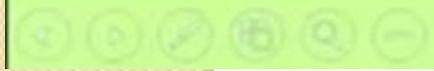
Процессинг РНК

РНК-посредник



Синтез Белка

μ-Белок тяжелой цепи



ПЕРЕГРУППИРОВКИ ГЕНОВ ДЛЯ КАППА-ЦЕПИ



Если в гене несколько J, то необходим дополнительный процессинг РНК (удаление лишних J)

ПРОЦЕССИНГ РНК ДЛЯ КАППА-ЦЕПИ



$300 \text{ V-типов} \times 5 \text{ J-типов} = 1500$
(то же для λ -цепи) = 3000

ИТОГО: 3000 x 8000
(без учета изменчивости соединений, соматического мутагенеза и конверсии)

Пять источников разнообразия антител (и рецепторов Т-клеток)



на примере ДНК V-области иммуноглобулинов

Пять возможных источников структурного разнообразия V-областей H- и L-цепей иммуноглобулинов.

1. Многочисленность гаметных генов. Имеется большое число отдельных неперестроенных генов (V1–Vn), каждый из которых кодирует V-домен отдельной специфичности.

2. Соматический мутагенез. В онтогенезе В-клеток в результате мутаций гаметного V-гена в разных В-клеточных клонах возникают различные V-гены.

3. Соматическая рекомбинация. В онтогенезе В-клеток происходит рекомбинация ряда генных сегментов (J1–Jn), соединяющихся с основной частью V-гена. В результате синтезируется белок, отдельные элементы

которого кодируются разными генными сегментами.

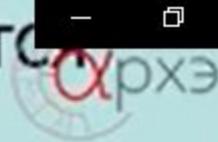
4. Генная конверсия. Отрезки ДНК, принадлежащие ряду псевдо-V-генов, могут копироваться в функциональном V-гене, меняя его исходную нуклеотидную последовательность.

5. Вставка дополнительных нуклеотидов. При рекомбинации перед соединением вырезанных V- и J-сегментов ДНК возможно встраивание между ними дополнительных нуклеотидов, кодирующих дополнительные аминокислотные остатки V-областей.

Все эти пять механизмов служат источниками разнообразия антител у млекопитающих.

дополнительные источники разнообразия, особенно важны при клональной экспансии к (5): изменчивость соединения обеспечивает концевая дезоксирибонуклеотид-трансфераза

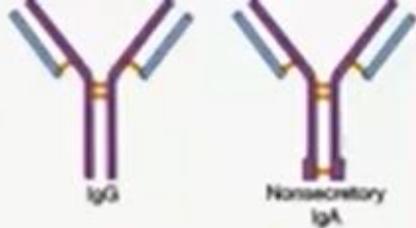
Иммуноглобулины разных классов различаются по константным участкам тяжелой цепи:



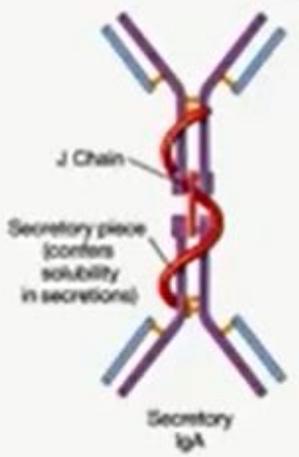
Ig-класс	Молекулярная масса, Да	Нормальные значения, г/л сыворотки	Иммунослобулины, %	Период полураспада, дни	Функции
IgG	150 000 (мономер)	8 – 16	80	20	Проникновение через плаценту (пассивная иммунизация новорожденных); маркирование чужеродных клеток; активация системы комплемента (классический путь) – связывание с F_c -рецепторами макрофагов, гранулоцитов, НК-клеток; антитела вторичного иммунного ответа
IgM	900 000 (пентамер)	0,5 – 2	6	5	Активация системы комплемента (классический путь); связывание с F_c -рецепторами макрофагов; рецепторы поверхности зрелых В-клеток (как мономер); агглютинация чужеродных клеток и вирусов; антитела первичного иммунного ответа
IgA	300 000 (димер)	1,4 – 4	13	6	Секреторный иммуноглобулин (слезная жидкость, молоко, секрет клеток дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и гениталий); в сыворотке крови – мономер
IgE	190 000 (мономер)	0,02 – 0,5	0,002	2	Активация тучных клеток, а также базофильных и эозинофильных гранулоцитов; участие в аллергических реакциях; защитные функции при инфицировании червями; фиксация на базофилах и тучных клетках через $F_{c\epsilon}$ -рецептор
IgD	150 000 (мономер)	0 – 0,4	0,1	3	Рецепторы поверхности зрелых В-клеток; активация В-клеток за счет антигенов

● – способны выполнять рецепторную функцию

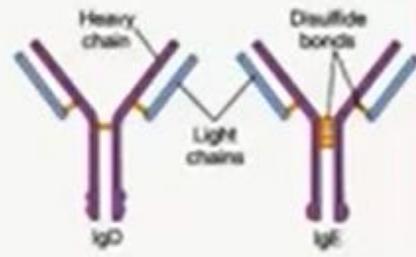
G



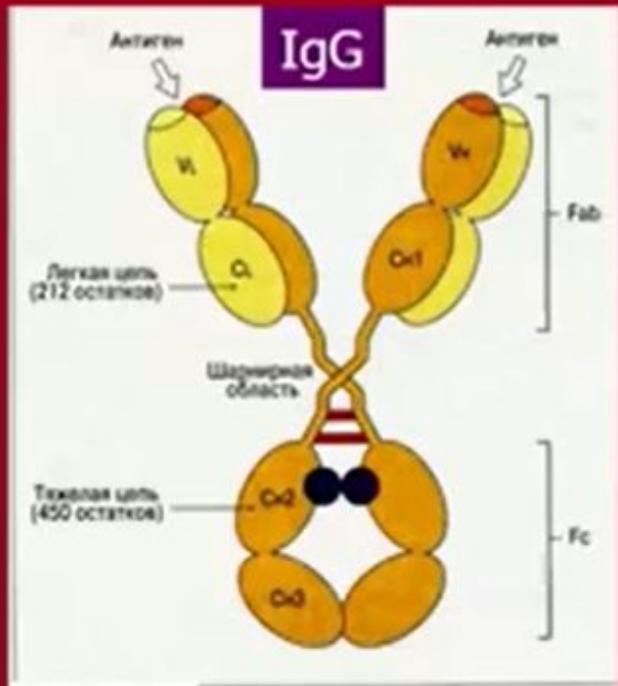
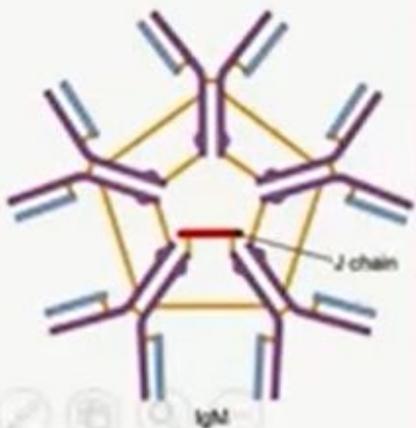
A



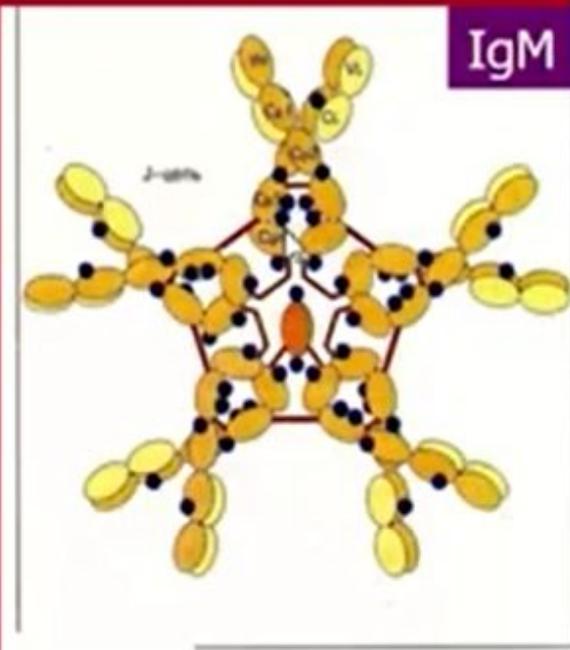
D
E



M

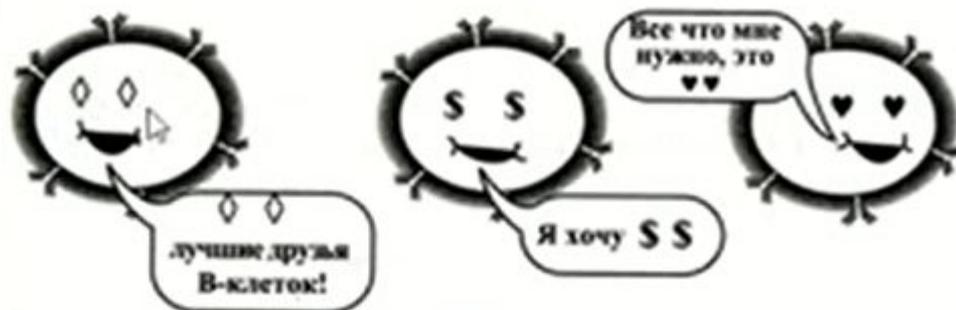
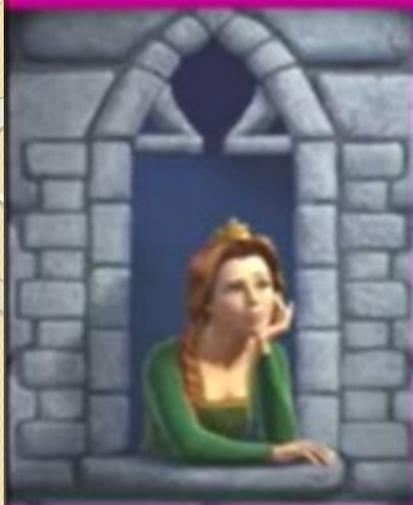


Модель молекулы IgG1 с изображением глобулярных доменов тяжелой (H) и легкой (L) цепей. Обратите внимание на взаимное сближение доменов C_H3 и разделение доменов C_H2, между которыми расположены углеводные компоненты (показаны синим). На этом рисунке (а также на рис. б, 10) дисульфидные связи между H- и L-цепями не показаны.



Тяжелые цепи IgM пространственно свертываются с образованием петли доменов, причем C_H3- и C_H4-домен каждой цепи соединен дисульфидной связью с аналогичным доменом соседнего мономера. Показаны также участки присоединения углеводных боковых цепей (синим цветом) и возможное расположение J-цепи. В молекуле IgM нет протянутых шарнирных областей, однако они способны изгибаться в области C_H2-доменов.

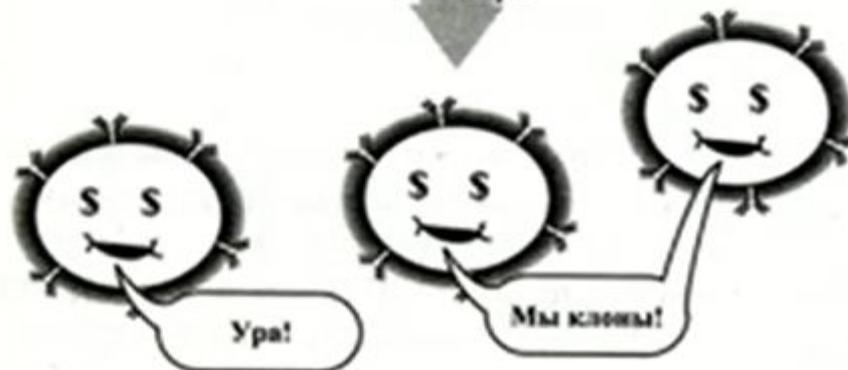
ПРИНЦИП КЛОНОВОГО ОТБОРА

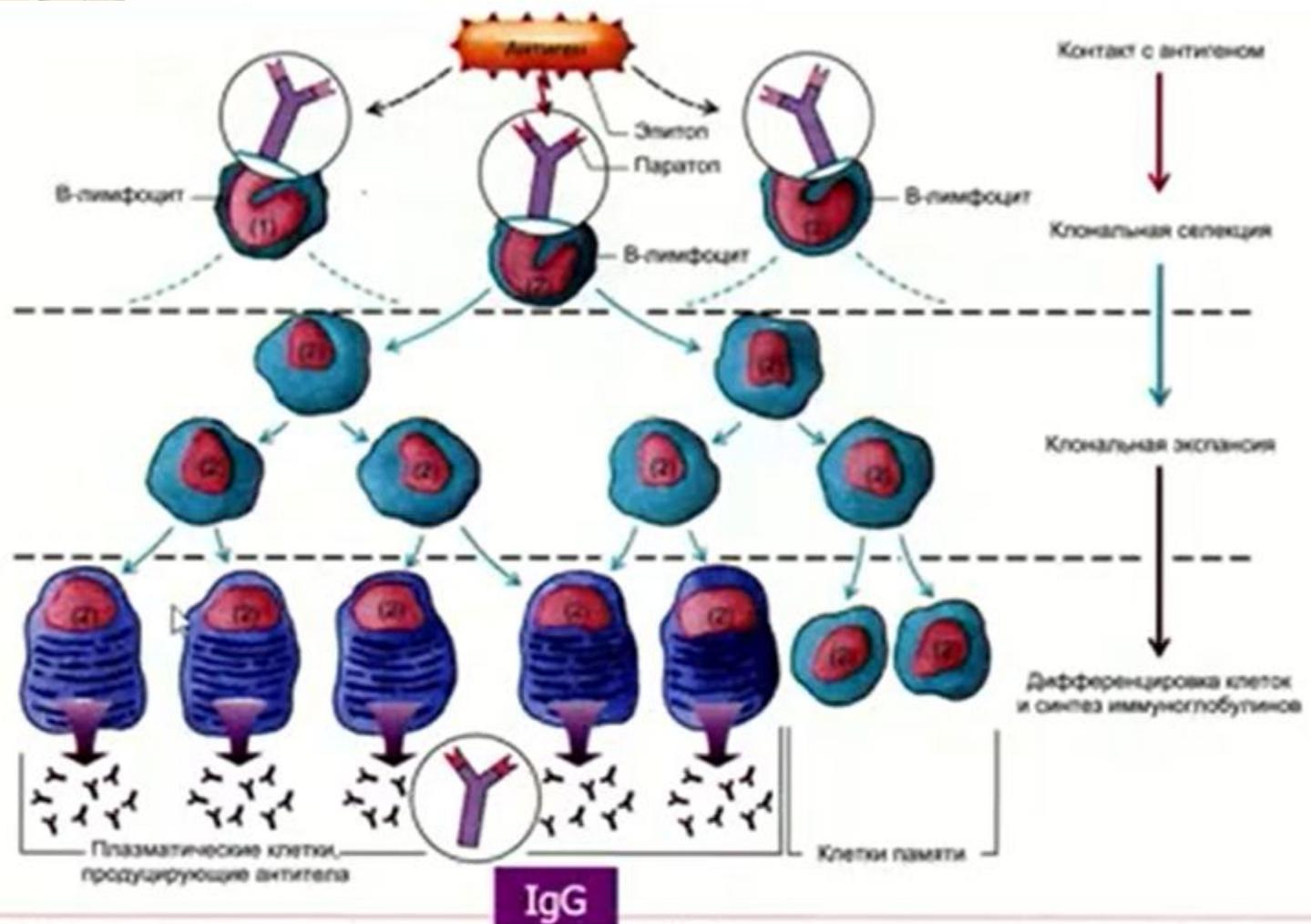


S S S S S S S S S S Антиген



Разрешение Т-хелперы



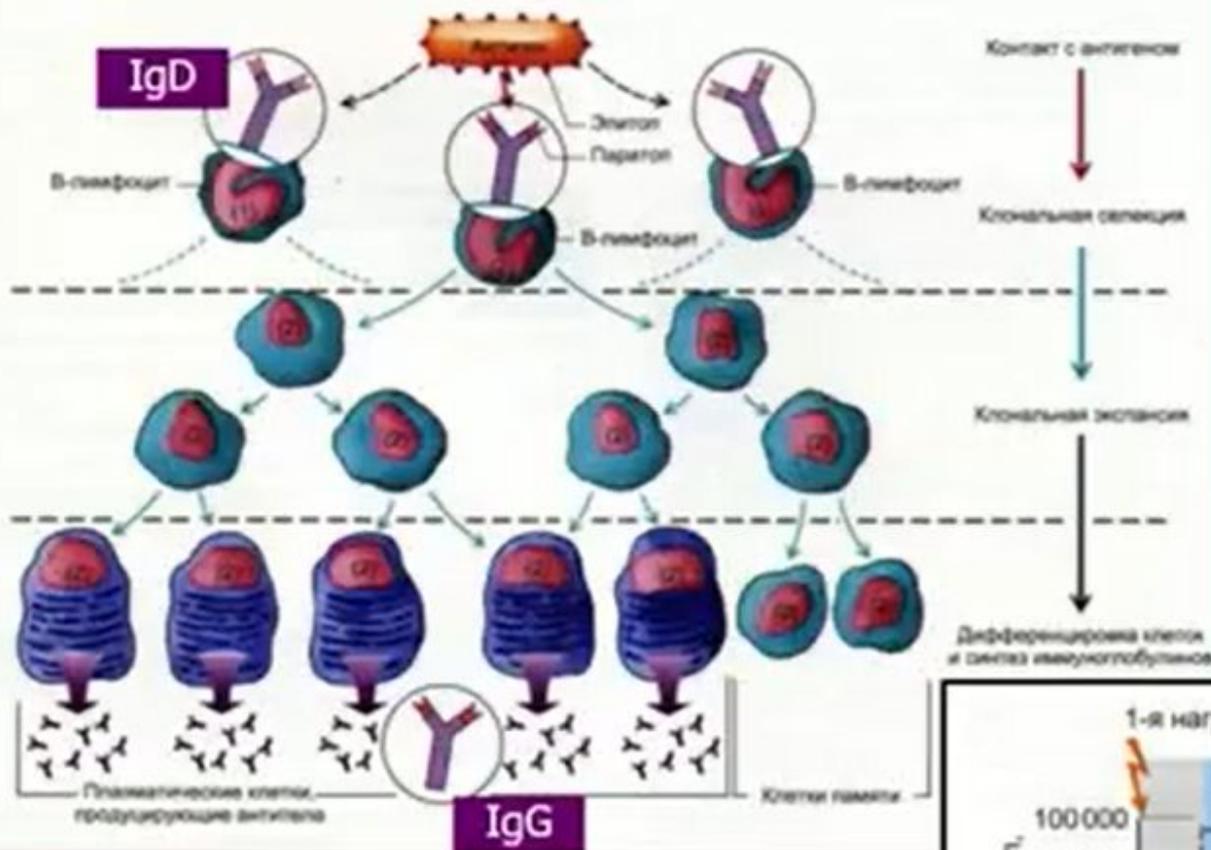


Стимуляция В-клетки антигеном

(упрощенная схема, реализуется только при высокой плотности повторяющихся эпитопов на антигене)

Рис. 61.3. Клональная селекция и дифференцировка В-лимфоцитов. Изображены три различных типа В-лимфоцитов, характеризующихся в зависимости от обстоятельств наличием специфического IgG-рецептора (паратопа) (клеточные клоны 1, 2, 3). Только клеточный клон 2 обладает рецептором, подходящим к антигенному эпитопу. Это специфическое распознавание характерных признаков ведет к клональной селекции с последующим размножением клеточного клона 2 (клональная экспансия). Последующая дифференцировка развивающегося клона способствует образованию плазматических клеток, продуцирующих антитела, и В-клеток памяти. Плазматические клетки выделяют иммуноглобулины с паратопом, идентичным рецепторам В-клетки (см. увеличенное изображение иммуноглобулинов). В-клетки памяти сохраняют информацию о произошедшем контакте «антиген — эпитоп», так что при повторной встрече с этим антигеном происходит более быстрое и усиленное образование антител (см. рис. 61.5)

Результат: короткоживущие клетки, образующие и выбрасывающие в плазму антитела + В-клетки памяти, обеспеч. быструю вторичную реакцию на антиген



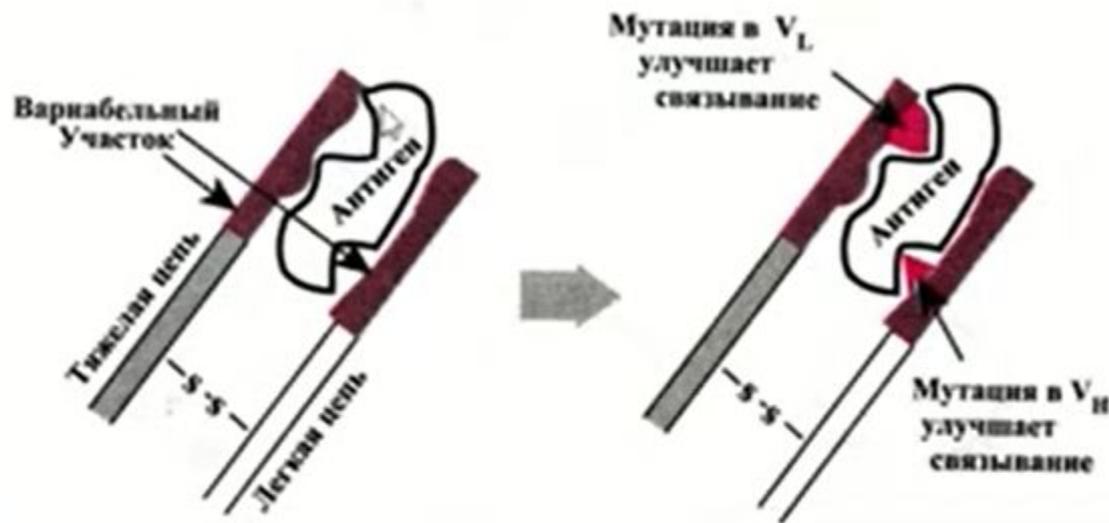
Стимуляция В-клетки антигеном:
 (слева - упрощенный вариант, который реализуется только при высокой плотности повторяющихся эпитопов на антигене).

Результат: короткоживущие клетки, образующие и выбрасывающие в плазму антитела + В-клетки памяти, обеспечивающие быструю вторичную реакцию на антиген.



Первичная и вторичная реакция при гуморальном иммунном ответе: преимущественная продукция IgM сменяется преобладанием IgG.

22.17 ГИПЕРМУТАЦИЯ ПОВЫШАЕТ СРОДСТВО



Улучшение — результат дополнительного соматического мутагенеза, изменчивости соединений и конверсии; наиболее активно взаимодействующие с антигеном субклоны получают больше всего стимулов к развитию (эффекты интерлейкинов)

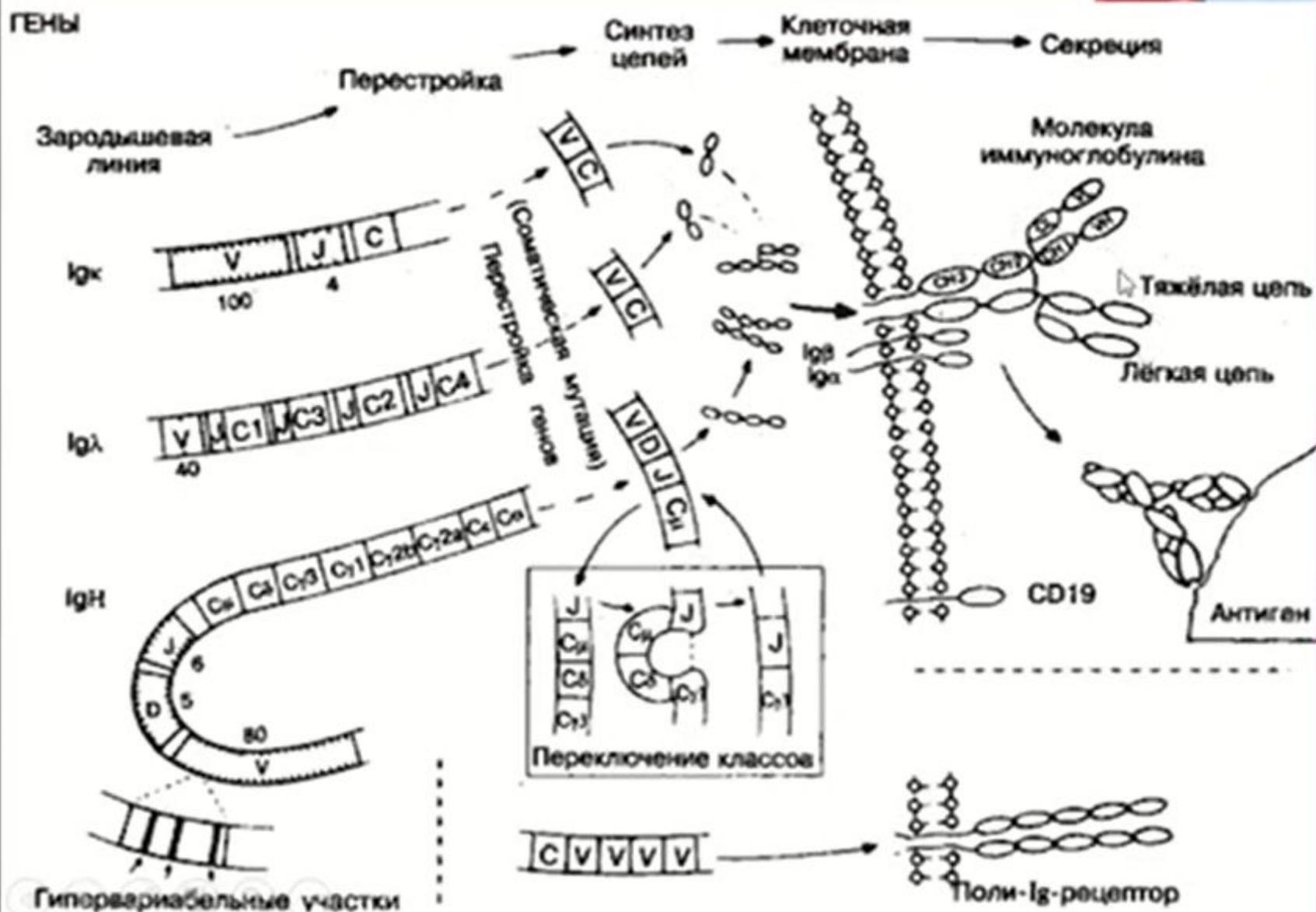
УЛУЧШЕНИЕ

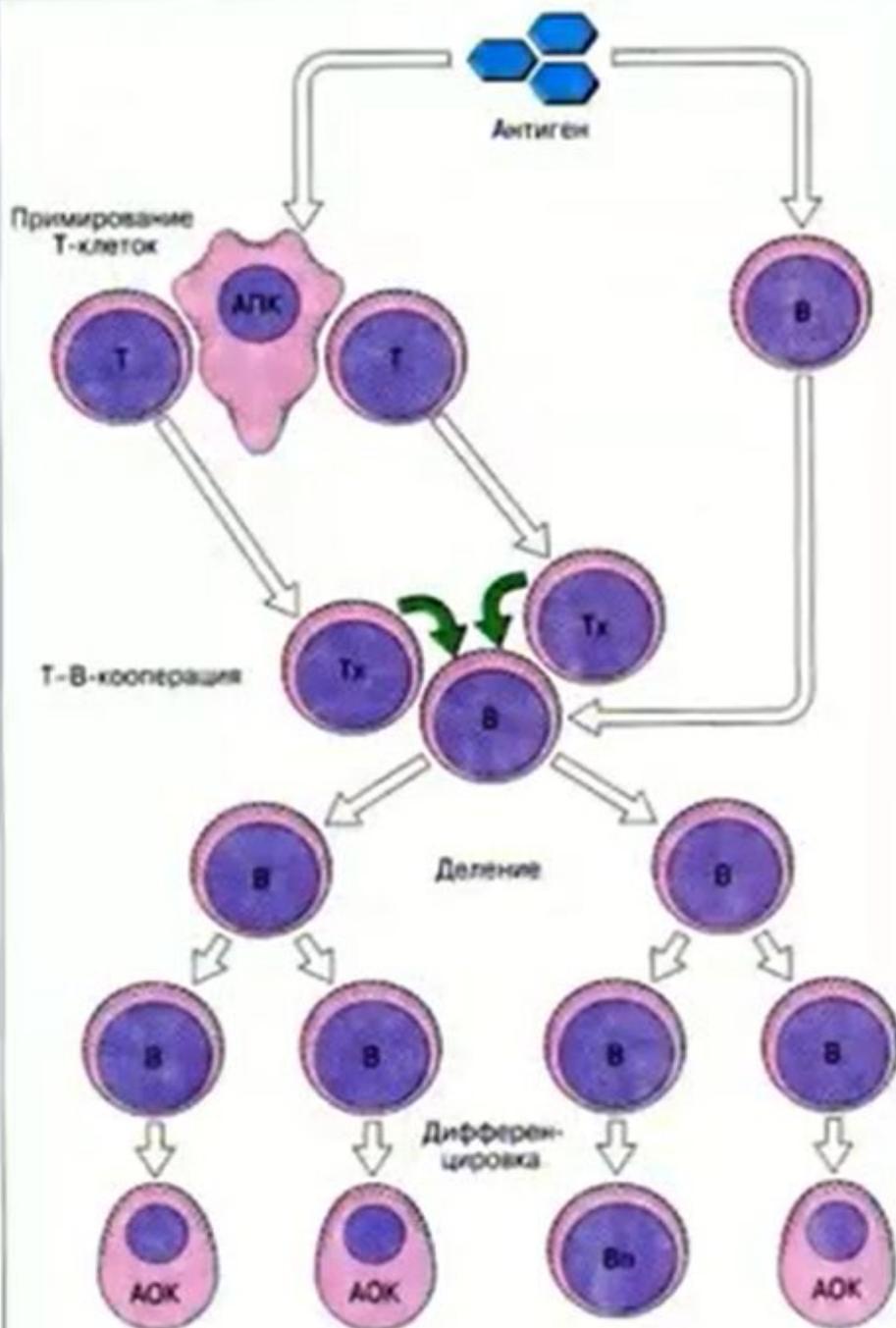
Происходят мутации, улучшающие антитела, которые присоединяются к антигену.

ЗАПОМИНАНИЕ

Особые клетки памяти запоминают антигены, которые когда-либо вторгались в организм.

Антитела (Плейфайер, Наглядная иммунология)





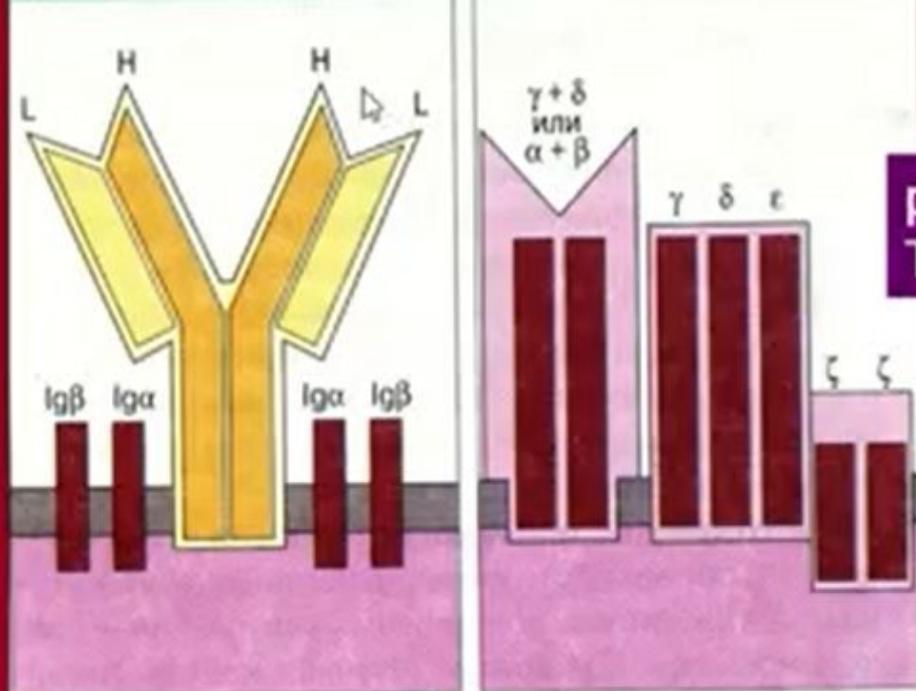
Роль АПК и дальнейшая Т-В кооперация

Антиген-презентирующая клетка (АПК) «предъявляет» антиген Т-хелперам (Тх)

Т-хелпер с соответствующим рецептором активируется, запускается его размножение

Т-хелперы активируют презентирующие сходные антигены типы В-лимфоцитов

В-лимфоциты делятся, давая антител-образующие клетки (АОК) и В-клетки памяти (Вп)



рецептор Т-клетки

IgD либо
IgM
в составе
рецептора
на
В-клетке

Антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток происходят, вероятно, от общего филогенетического предшественника и принадлежат к иммуноглобулиновому суперсемейству. Основную часть В-клеточного рецептора образуют две одинаковых тяжелых (H) и две одинаковых легких (L) цепи. С основной частью рецептора непосредственно связаны дополнительные компоненты (Igα и Igβ), по-видимому, соединяющие его с путями внутриклеточной передачи сигнала. Циркулирующие антитела структурно подобны основной части этих В-клеточных рецепторов, но лишены их трансмембранных и внутрицитоплазматических сегментов. Антигенсвязывающий центр Т-клеточного рецептора состоит из одной α-цепи и одной β-цепи (или одной γ- и одной δ-цепи), которые ассоциированы с 4 структурно отличными от них трансмембранными пептидами (γ, δ, ε и ζ).

Кроме иммуноглобулинов (в т.ч. входящих в состав рецептора В-клеток) антиген-распознающими свойствами обладает рецептор Т-клеток;

α - цепь: V + J

β - цепь: V + D + J

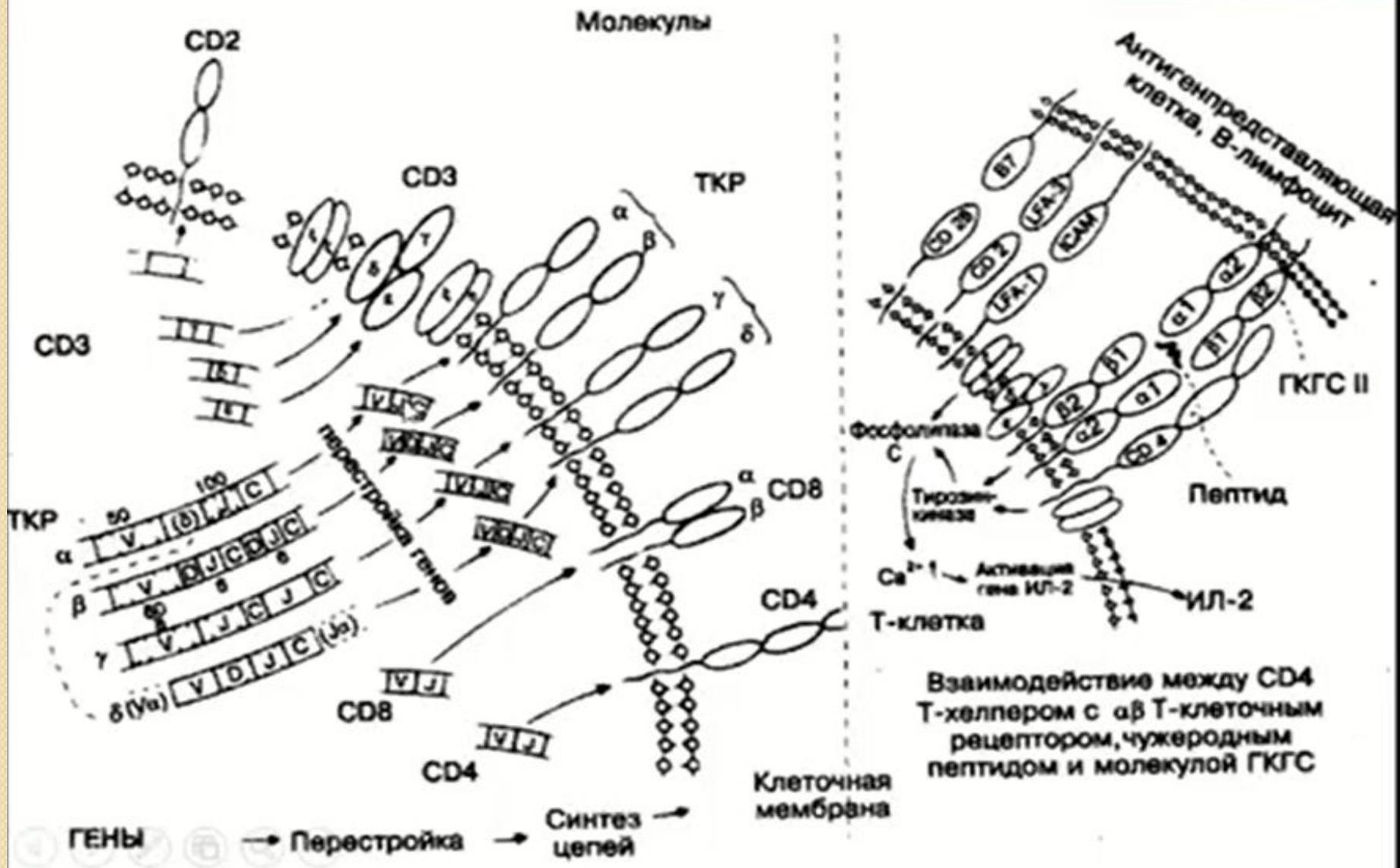
плюс вставка нуклеотидов.

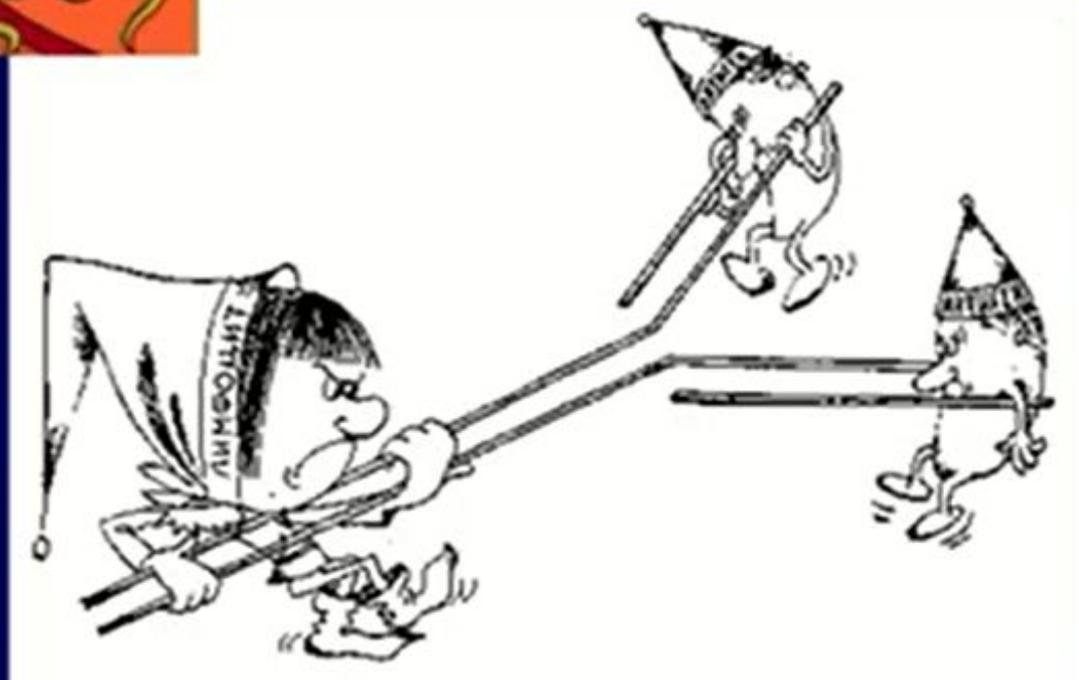
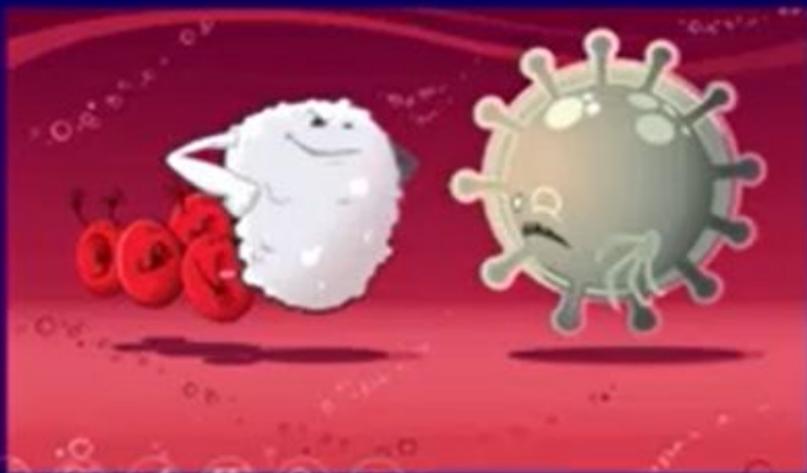
В случае Т-клеток антиген должен предъявляться совместно с белками главного комплекса гистосовместимости (МНС) типа I или типа II.

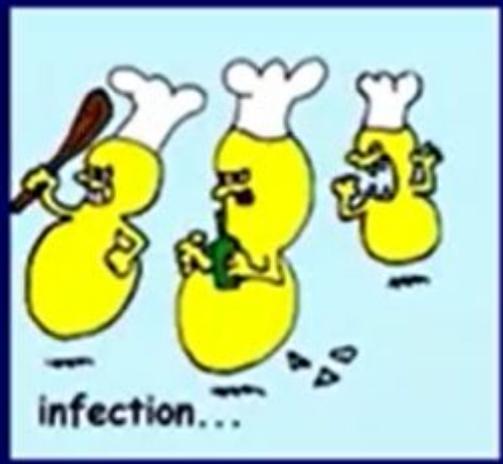
Рецепторы Т-лимфоцитов

(Плейфайер, Наглядная иммунология)

Др. К.А. Плейфайер
Наглядная
ИММУНОЛОГИЯ







АПК

Т-хелпер



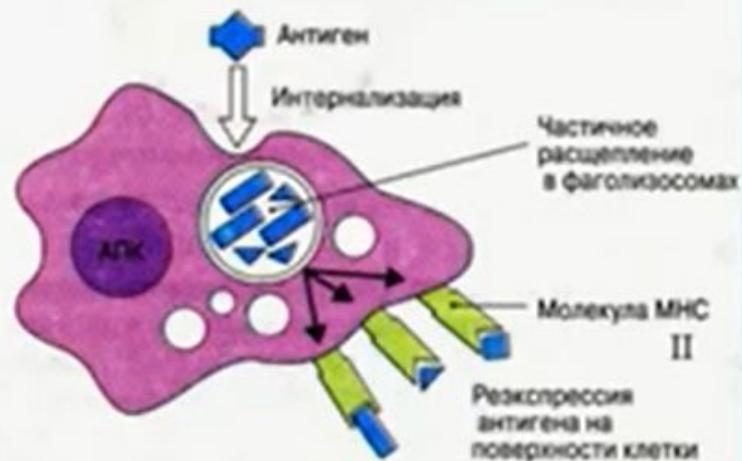
Многие цитокины имеют гормо-
нальную и нейротропную
активность (в т.ч. прямую)



Гормоны и медиаторы
часто влияют на работу
иммунных клеток

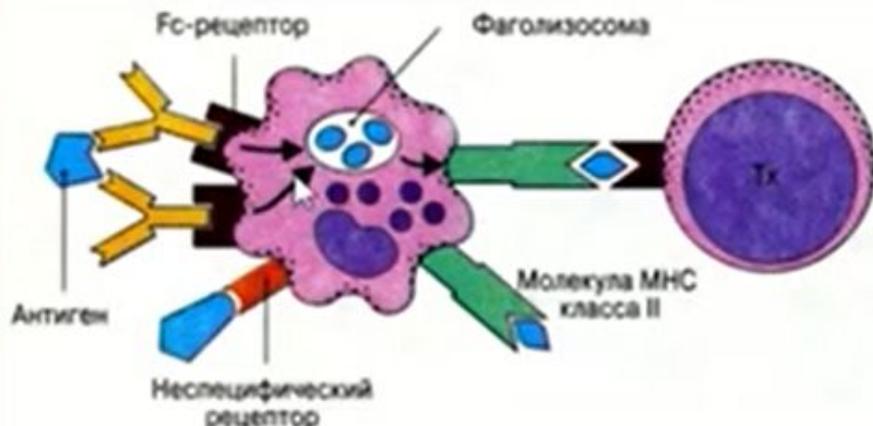


Общая схема расщепления антигена



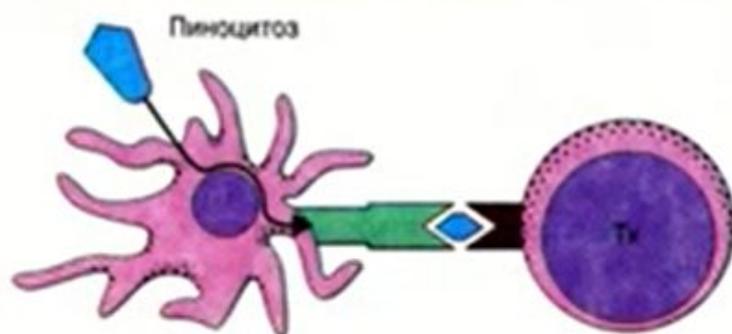
Экзогенные антигены захватываются антигенпрезентирующими клетками, а затем расщепляются их протеолитическими фрагментами в специализированных внутриклеточных компартментах. Антигенные пептиды образуют комплекс с молекулами МНС класса II в везикулах, которые, направляясь к поверхности клетки, движутся навстречу эндоцитарным везикулам.

Презентация антигена макрофагом

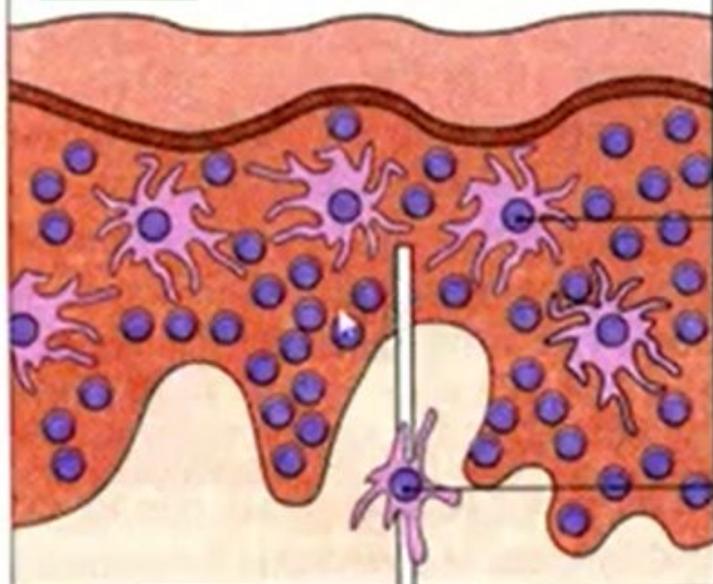


Клетка, осуществляющая захват антигена из внешней среды, расщепляет его, а затем «показывает» фрагменты на своей поверхности с помощью белков группы МНСII

Презентация антигена дендритной клеткой



Кожа

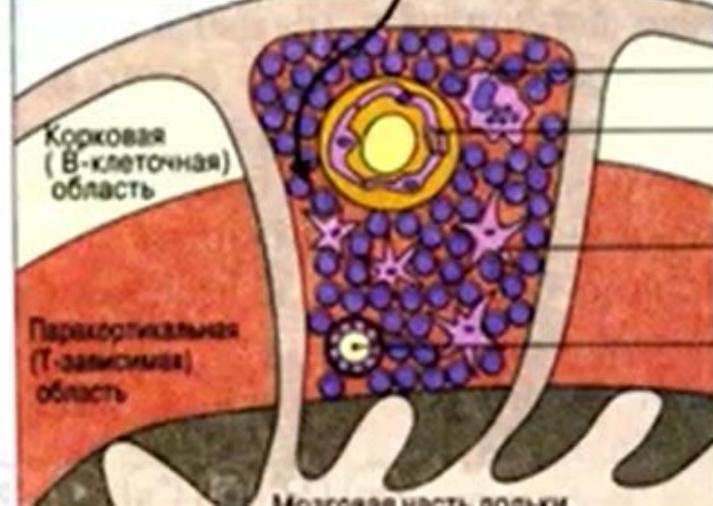


Клетка Лангерганса

Мигрирующая
вуалевидная клетка

Афферентный
лимфатический
сосуд

Лимфоузлы, селе-
зенка, лимфоидн.
ткань слизистых



Корковая
(В-клеточная)
область

Паракортикальная
(Т-зависимая)
область

Мозговая часть долики

Макрофаг

Фолликулярная
дендритная
клетка центра
размножения

Интердигитатная
дендритная клетка

Венула с высоким
эндотелием

Дендритные клетки (в т.ч. клетки Лангерганса эпидермиса) имеют костномозговое происхождение.

Захватив антигены, клетки Лангерганса превращаются сначала в вуалевидные клетки, а затем в интердигитатные клетки Т-зависимой области лимфоузла.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) костномозгового происхождения выявляются главным образом в лимфоидной ткани, коже и слизистых оболочках. В эпидермисе они имеют вид клеток Лангерганса с характерными, напоминающими теннисные ракетки, бербековыми гранулами в цитоплазме. Эти клетки, богатые белками МНС класса II и нагруженные процессированным антигеном, мигрируют по афферентным лимфатическим сосудам (при этой локализации их называют вуалевидными клетками) в паракортикальные (Т-зависимые) области регионарных лимфоузлов. Здесь уже как интердигитатные клетки они контактируют с Т-клетками и презентуют им антиген. Экспонирование антигена В-клеткам происходит на фолликулярных дендритных клетках (ФДК) в центрах размножения внутри В-клеточных фолликулов. В качестве АПК действуют также некоторые макрофаги наружной кортикальной области и краевого синуса лимфоузлов. В тимусе АПК представлены интердигитатными (переплетенными отростками) клетками мозговой зоны.

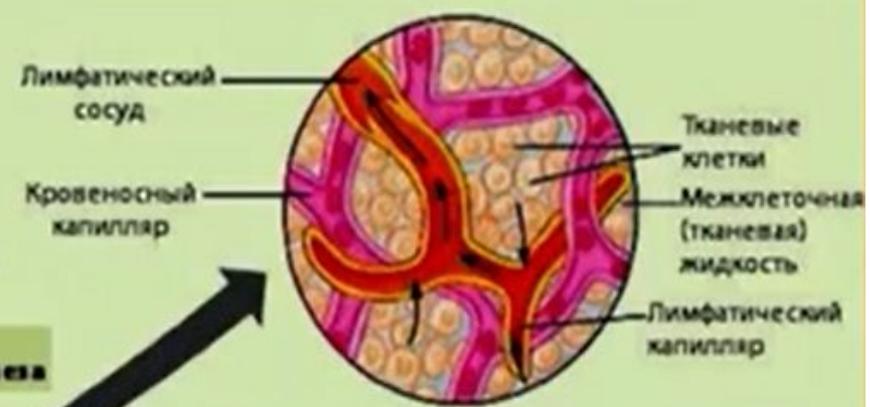
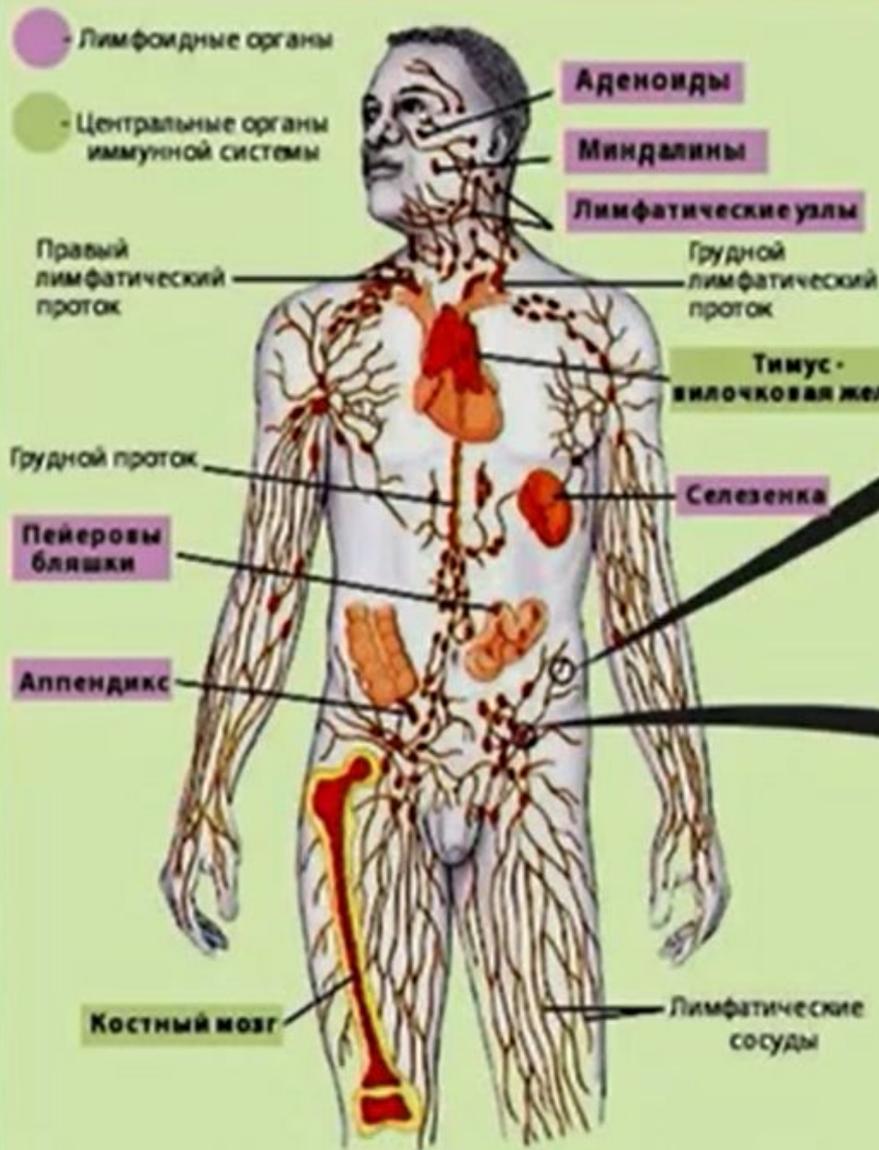


Схема взаимоотношений между кровеносными и лимфатическими капиллярами и клетками ткани. Стрелки показывают направление тока жидкостей

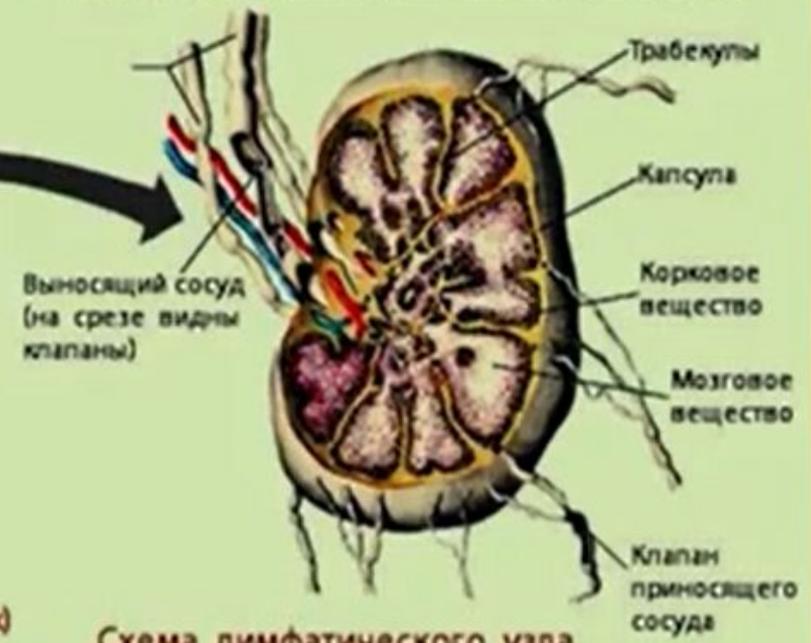
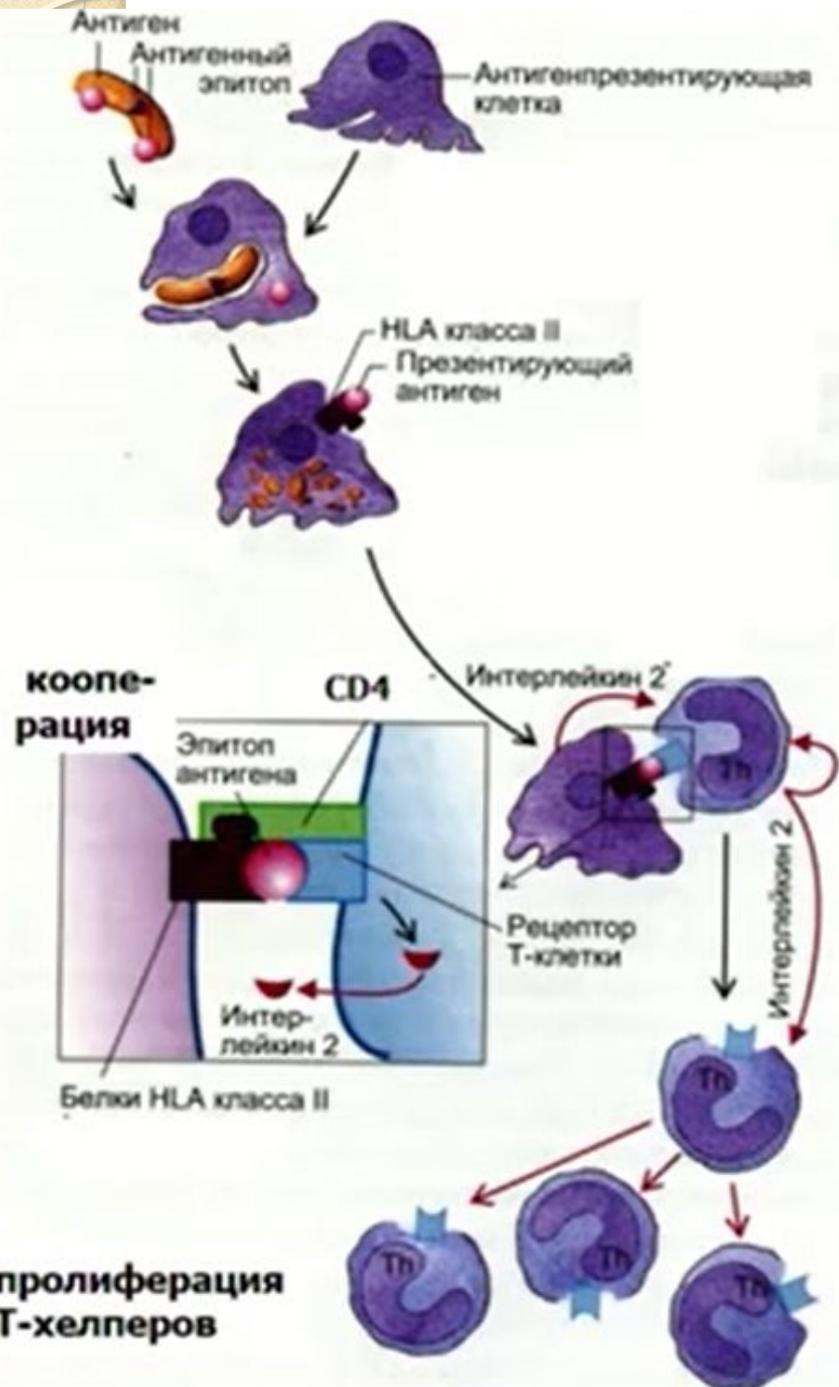


Схема лимфатического узла

Схема местоположения центральных и периферических (вторичных) органов иммунной (лимфоидной) системы

Подробнее о взаимодействии АП-клетки и Т-хелпера



ГКГС – главн. комплекс гистосовмест-ти
HLA – human leucocyte antigenes
MHC – major histocompatibility complex

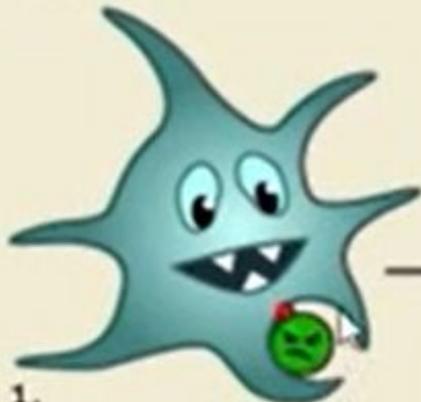
CD4 – корецептор Т-хелпера, узнает MHCII, а рецептор Т-клетки узнает презентируемый эпитоп. В результате происходит запуск синтеза интерлейкина-2 Т-клеткой, и интерлейкин-2 «разрешает» пролиферацию клона Т-клеток.

Интерлейкин 2 – один из >20 интерлейкинов, продуцируется Т-хелперами, стимулирует деление Т-клеток (положительная обратная связь) и др.

Т-хелпер (Th) в зависимости от набора действующих на него впоследствии факторов идет по пути дифференцировки в тип 1 или тип 2 (Th2 взаимодействуют с В-клетками)

Antigen Presentation

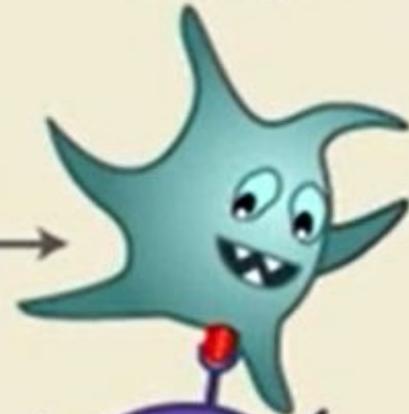
dendritic cell



1. A phagocyte "eats" a bacteria.



2. Parts of the bacteria (antigen) goes to the surface of the phagocyte

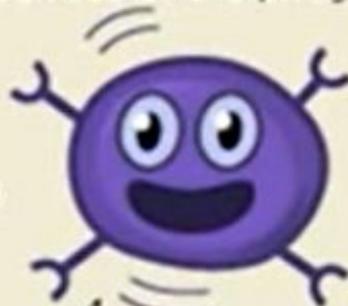


3. The phagocyte presents the antigen to a helper T cell

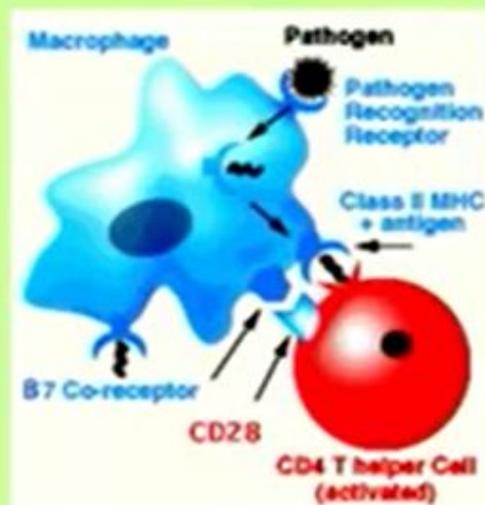
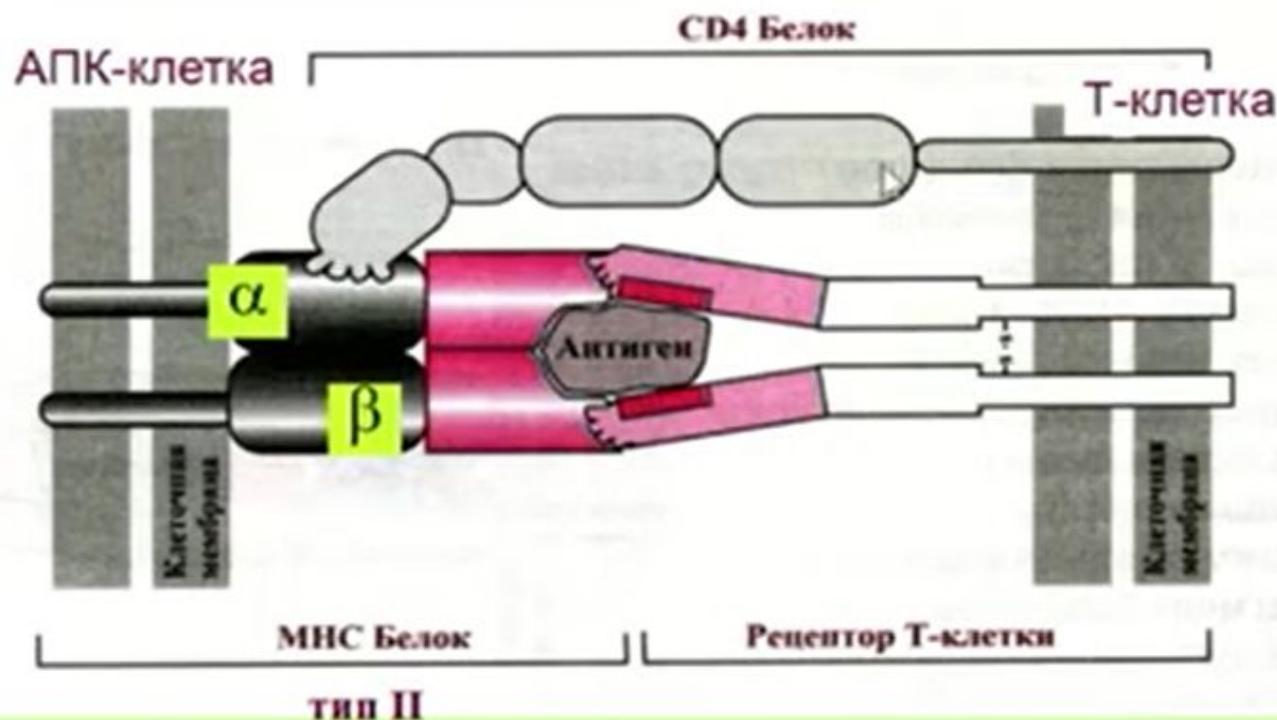


helper T cell

activated helper T cell



4. The helper T cell is activated.



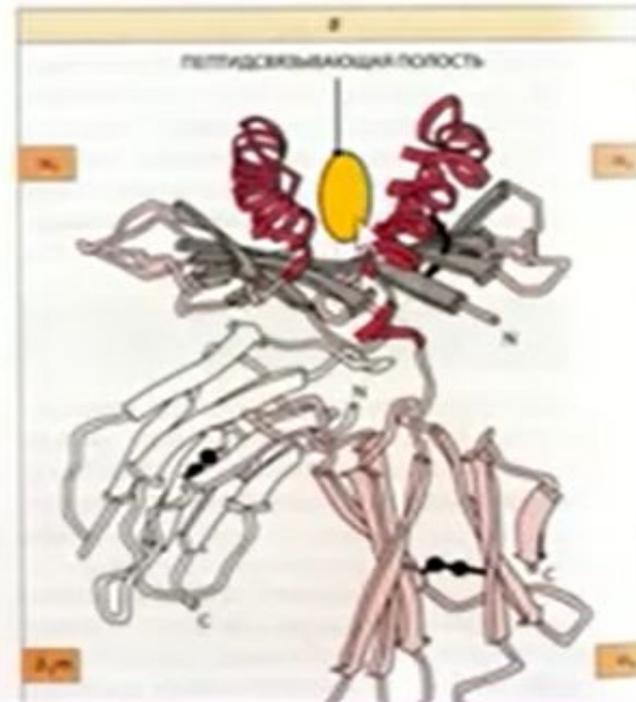
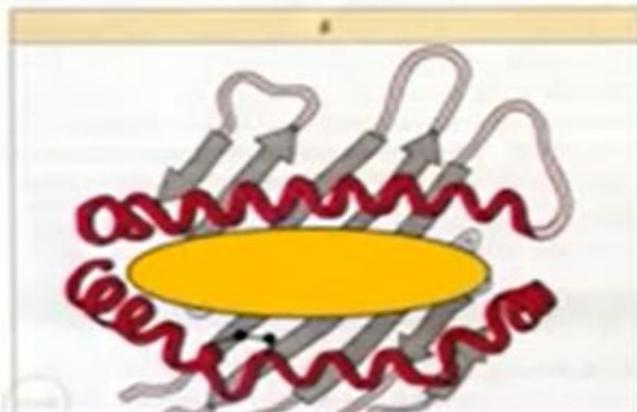
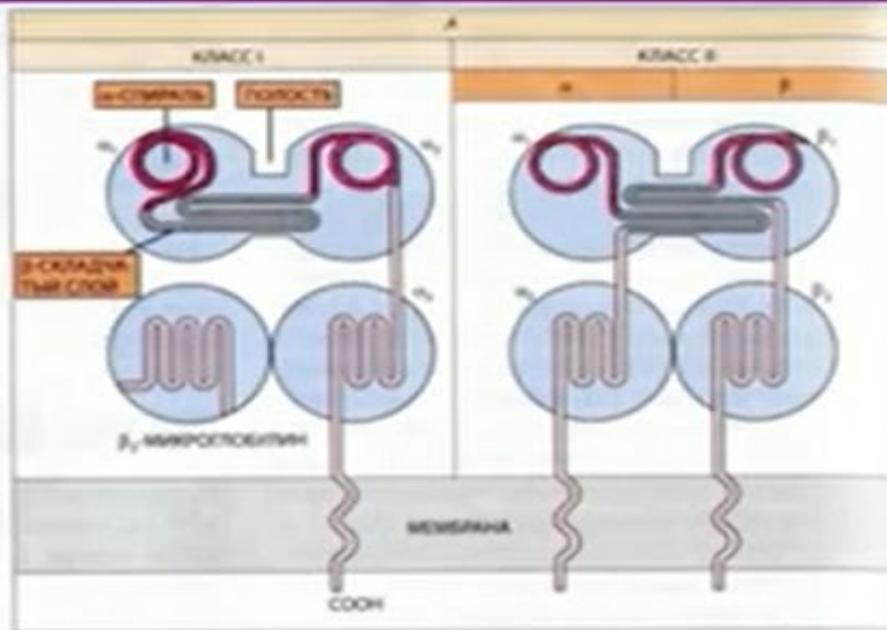
MHC – major histocompatibility complex

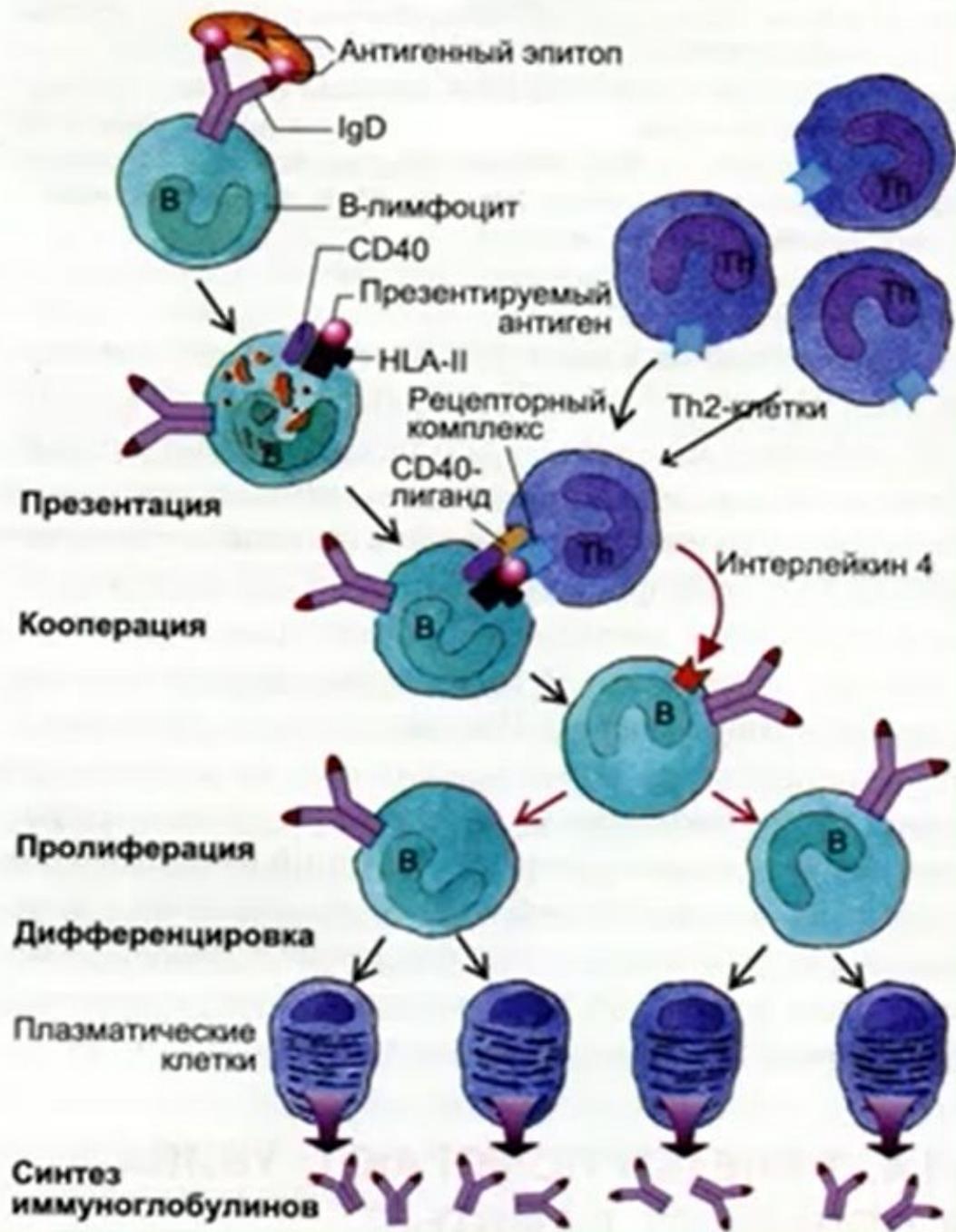
HLA – human leucocyte antigens

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

В связи с большим числом аллелей, кодирующих альфа- и бета-цепи, MHC обладает полиморфизмом, сравнимым с выявленным для антител и T-рецепторов (3 млн. вариантов по одной хромосоме). Этот полиморфизм проявляется при сравнении особей одного биологического вида (а не при сравнении клонов; в случае MHC нет соматического мутагенеза). Иными словами, MHC – общая для всех клеток организма молекулярная метка (очень важно учитывать, например, при трансплантации).

Рис. 4.5. Молекулы МНС класса I и II. А. Димеры и трансмембранные сегменты, α -спираль и β -складчатый слой (вид с торца). Б. Схема, изображающая поверхность молекулы класса I (HLA-A2) человека (вид сверху, по данным рентгеноструктурного анализа). Пептидные цепи, образующие β -слой, показаны широкими серыми стрелками (параллельные от N- к С-концу), α -спирали показаны темно-красным, поверхность двух спиралей, обращенные внутрь, и верхняя поверхность β -слоя образуют полость, в которой связывается пептидный пептид, расположенный Т-клеткой. Два черных кружка обозначают межмолекулярную дисульфидную связь. Б. Вид той же молекулы сбоку, показывающий строение пептид-связывающей полости и типичную, характерную для Ig структуру α_1 - и β_2 -микроглобулинового домена (четыре антипараллельных β -цепи с одной стороны и три с другой) [С разрешения по Вейкман Р. J. et al. (1987) *Nature*, 329, 506-512].





На активированных Th2 экспрессируется CD40-лиганд (маркер воспаления при анализе крови); на В-клетках присутствует рецептор CD40.

Т-В кооперация

В-лимфоциты имеют свойства АП-клеток и, расщепив антиген, презентуют его фрагменты Т-хелперу с помощью МНСII; одновременно взаимодействуют CD40 и его лиганд. Если рецептор Th2 узнает эпитоп антигена, то запускается синтез интерлейкина-4. С его помощью Th2 активирует пролиферацию В-клеток и в итоге – синтез антител.



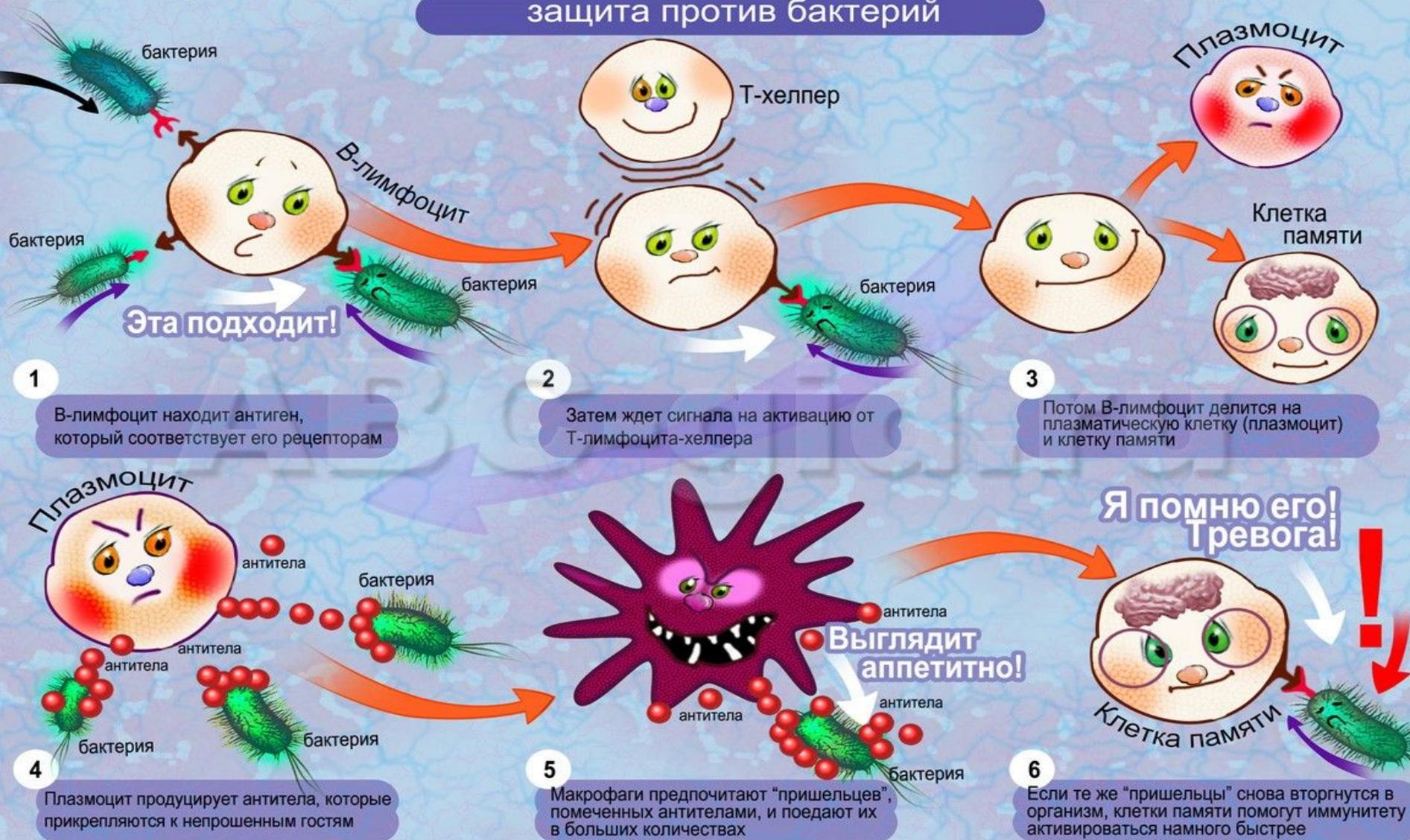
Интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерлейкин-4 (ИЛ-4) – представители обширной группы цитокинов.

Цитокины – вещества, обеспечивающие межклеточное взаимодействие при иммунном ответе; в большинстве случаев секретируются лейкоцитами (интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и др.)



КАК НА САМОМ ДЕЛЕ РАБОТАЕТ ИММУНИТЕТ

защита против бактерий



Ри.4. Иммунный ответ.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!