

Иммунный ответ организма

План лекции

1. Механизмы иммунного ответа.
2. Связывание антител с антигеном.
3. Иммунологическая толерантность и регуляция иммунного ответа.

• По современным представлениям, иммунный ответ основан на функционировании Т- и В-лимфоцитов, которые кооперативно взаимодействуют между собой и с макрофагами, или клетками А (от англ. adherent— свойство прилипать к стеклу).

Развитие иммунных реакций начинается с распознавания антигена.

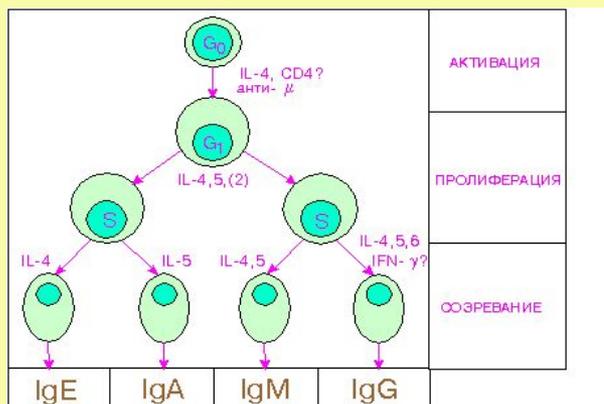
Итак, любой **ИММУННЫЙ ОТВЕТ ИМЕЕТ ДВЕ ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ:**

-распознавание антигена;

-реакции, направленные на устранение антигена.

• **Механизм иммунного ответа**

- В реакциях приобретенного иммунитета распознавание антигена осуществляют лимфоциты, избирательно пролиферирующие благодаря клональной селекции.
- Каждый лимфоцит (как В-, так и Т-популяции) генетически запрограммирован распознавать в основном только один антиген, но иммунная система в целом может специфически распознать многие тысячи разных антигенов.



Лимфоциты, активированные связыванием антигена, вступают в цикл

- клеточного деления. Они экспрессируют новые рецепторы,
- позволяющие им реагировать на выделяемые другими клетками цитокины, которые служат сигналами к пролиферации (рис.)
- . Лимфоциты могут также сами начать выделение
- цитокинов. Обычно они проходят ряд циклов деления, прежде
- чем дифференцируются в зрелые клетки, снова под действием
- цитокинов.

• **Эффекторные механизмы иммунного ответа.**

- **Нейтрализация.**
- **Фагоцитоз.**
- **Цитотоксические реакции и апоптоз.**

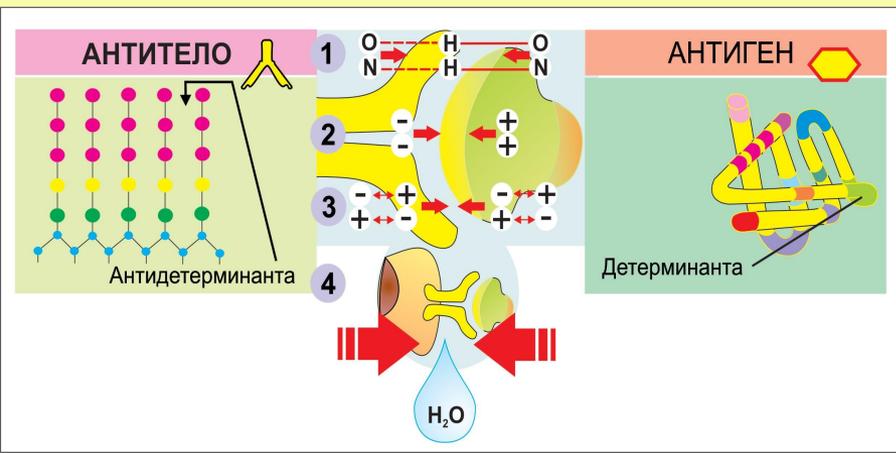
Нейтрализация. При действии одной из самых простых эффекторных систем антителам достаточно только связаться с определенным возбудителем, чтобы оказать ему противодействие. Например, антитела к наружным белкам капсида некоторых риновирусов (вызывающих простудные заболевания) могут воспрепятствовать связыванию вирусных частиц с клетками организма и их инфицированию.

Фагоцитоз. Гораздо чаще антитела реализуют свой эффект, активируя комплемент или действуя в качестве опсоинов, усиливающих поглощение микробов фагоцитами. Связавшись с опсонизированным микробом, фагоцитарная клетка поглощает его, окружая выступающими псевдоподиями.

Цитотоксические реакции и апоптоз. Цитотоксические реакции — это эффекторные иммунные механизмы, направленные против целых клеток, обычно против тех, которые слишком крупны для фагоцитоза. Такая клетка-мишень распознается либо специфичными антителами, взаимодействующими с компонентами ее поверхности, либо Т-клетками посредством антигенспецифичных ТкР. В отличие от фагоцитоза, при котором содержимое лизосом изливается в фагосому, в цитотоксической реакции атакующая клетка направляет содержимое своих гранул наружу, к клетке-мишени. Гранулы цитотоксических Т-клеток содержат соединения, называемые перфорины, которые способны создавать каналы в наружной мембране клеток-мишеней. Полимеризация гидрофобных молекул для образования пор в мембране — это обычный механизм клеточной цитотоксичности. Тц-лимфоциты поражают клетки-мишени, погружая в их мембрану порообразующие молекулы перфорины. бактериальные токсины, например стрептолизин О, также представляют собой порообразующие молекулы.

Антитела, связавшись с поверхностью клетки-мишени, могут привлечь комплемент для перфорирования ее цитоплазматической мембраны. Некоторые цитотоксические клетки способны также своим сигналом включить программу саморазрушения клетки-мишени — процесс апоптоза.

Связывание антител с антигеном



Силы межмолекулярного притяжения:

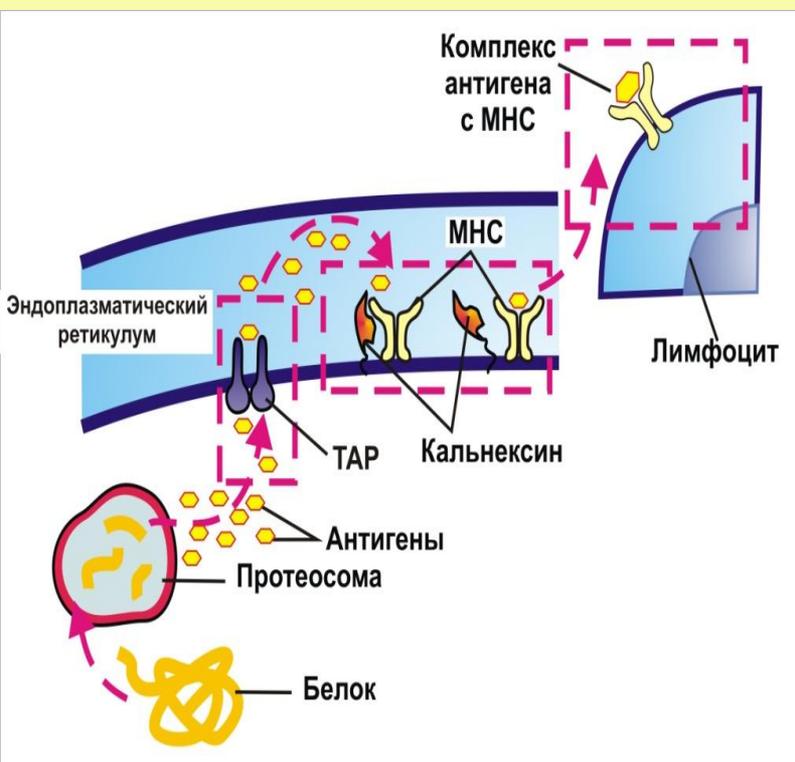
1- водородные связи; 2- электростатические взаимодействия; 3- ван-дерваальсовы силы; 4- гидрофобное взаимодействие (Кисленко В.Н. и Руденко И.В., 2010).

- **Процессинг и презентация антигена**

Презентации антигенов Т-клеткам предшествует процессинг.

Клетки, процессирующие антиген для презентации -это либо специализированные антигенпрезентирующие клетки (АПК), способные стимулировать пролиферацию Т-клеток, либо инфицированные вирусами клетки организма, которые затем становятся мишенями для Тц.

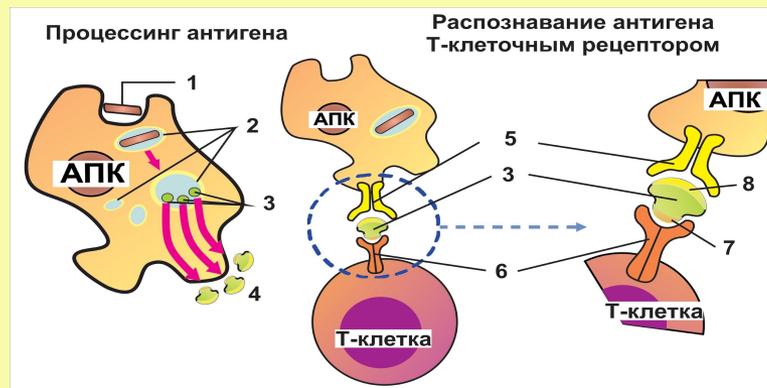
Процессинг антигена заключается в его расщеплении на пептидные фрагменты. Подавляющее большинство эпитопов, распознаваемых Т-клетками, представляет собой фрагменты пептидной цепи, часто недоступные для иммунного распознавания в составе молекул интактного белка. Только малая часть пептидных фрагментов белкового антигена способна связаться с соответствующей молекулой МНС. Перед связыванием с молекулами МНС белковые антигены расщепляются на пептиды. Процессинг антигенов, в результате которого образуются пептиды, способные связаться с молекулами МНС, происходит во внутриклеточных органеллах антигенпрезентирующих клеток .



Распознавание антигена

Для распознавания же антигена рецепторами Т-клеток обязательно требуется его ассоциация с молекулами МНС на клеточной

- поверхности. Антиген, распознаваемый Т-клетками,
- подвергается предварительному расщеплению, или,
- иначе, процессингу, и в результате детерминанта,
- которую распознает ТкР, представляет собой лишь
- небольшой фрагмент исходного антигена – антигенный пептид.

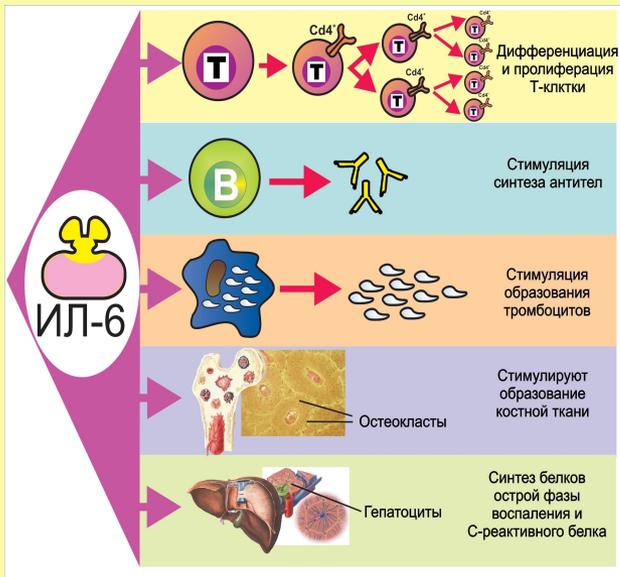


Распознавание антигена и его презентация:

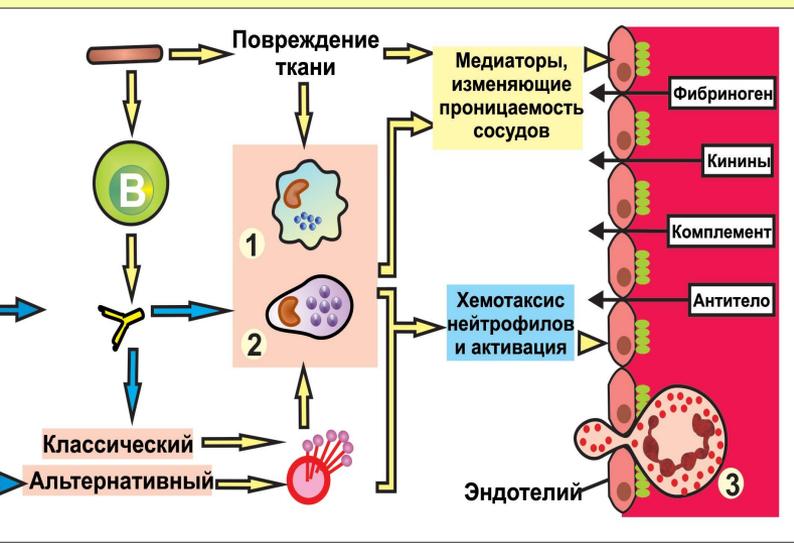
- 1- бактерия, 2- лизосома, 3- антигенный пептид, 4- реэкспрессия антигенного пептида, 5- МНС, 6- Т-клеточный рецептор, 7- эпитоп, 8- агрепеп .

- **Цитокины и их клеточные рецепторы**
- Цитокинами назвали специфические белки, с помощью которых разнообразные клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий. Набор и количества цитокинов, действующих на рецепторы клеточной поверхности, - "цитокиновая среда" - представляют собой матрицу взаимодействующих и часто меняющихся сигналов.
- В целом вся эта большая группа эндогенных регуляторов обеспечивает самые разнообразные процессы, такие как:
 - - [пролиферация](#) и [дифференцировка](#) предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток,
 - - [хемотаксис](#),
 - - изменение экспрессии [антигенов](#) и различных маркеров,
 - - переключение [синтеза иммуноглобулинов](#),
 - - индукция цитотоксичности у [макрофагов](#),
 - - формирование очага [воспаления](#).
- Цитокины - это небольшие белки (мол. масса от 8 до 80 кДа), действующие аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи).
- Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране и вызывая этим каскадную реакцию, ведущую к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов.
- К цитокинам относятся интерлейкины (ИЛ), обозначаемые сейчас номерами от ИЛ-1 до ИЛ-18, интерфероны (ИФ), колониестимулирующие факторы (КСФ), факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста и хемокины (хемотаксические цитокины).

- Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования,
 - при котором продукция одного из них влияет на образование или
 - проявление активности ряда других. In vivo отдельная клетка
 - организма редко становится мишенью какого-либо
 - одного цитокина. Гораздо чаще отдельные цитокины служат как бы
 - буквами некоего алфавита, образующими целое цитокиновое «слово»
 - , и реакция клетки возникает в результате воздействия
 - на ее поверхность именно такого «слова».

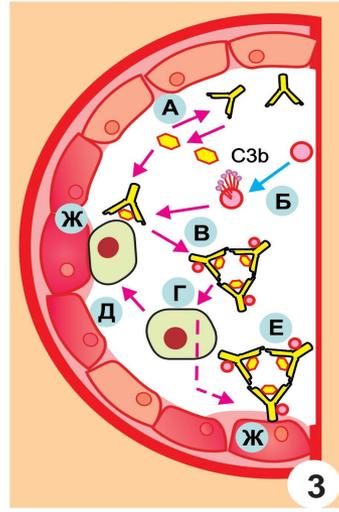
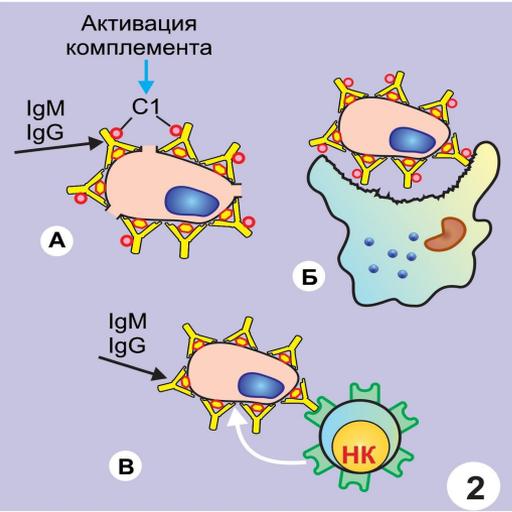
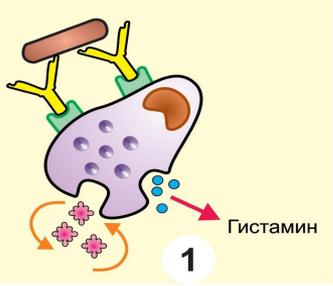


- **Воспаление**
- Воспаление — это реакция организма на внедрение инфицирующего агента, введение антигена или физическое повреждение тканей. Помимо усиления клеточной миграции воспаление вызывает приток различных растворимых молекул из плазмы крови. В противоположность лейкоцитам, которые мигрируют через эндотелий венул, молекулы плазмы крови попадают в воспалительный экссудат главным образом из капилляров, где кровяное давление выше. Этот процесс обеспечивается двумя механизмами:
 - усилением кровенаполнения капилляров в области воспаления и
 - увеличением проницаемости капилляров.
- Ключевым моментом миграции клеток - это их прилипание (распластывание, адгезия) к сосудистому эндотелию воспаленных тканей в результате взаимодействия особых молекул на поверхности лейкоцитов и активированных эндотелиальных клеток
- Проскальзывая затем между эндотелиальными клетками, нейтрофилы проникают
- через базальную мембрану венул в ткани (рис.).
- Иммунный ответ на острое воспаление:
 - 1- макрофаг, 2- тучная клетка, 3- нейтрофил.
- **Фагоциты поступают в очаг воспаления благодаря хемотаксису.**
-



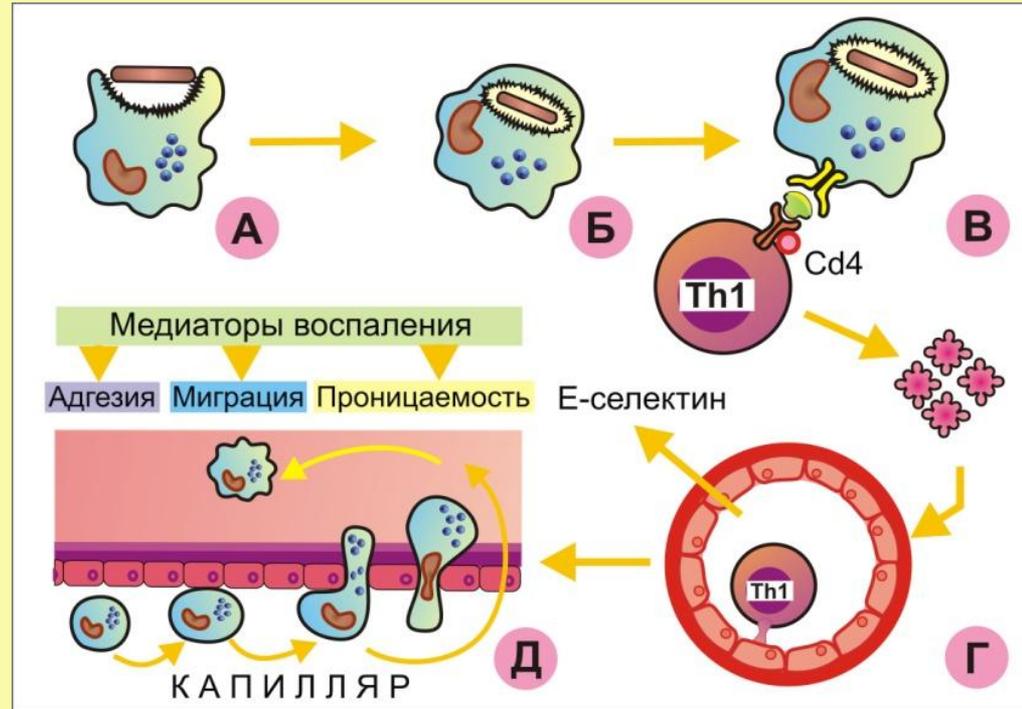
- **Гиперчувствительность – типы I, II, III и IV**

- **Тип I характеризуется** связыванием IgE с Fc-рецепторами тучных клеток. При контакте с аллергеном происходит перекрестное связывание IgE; оно вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение ими медиаторов аллергических реакций (рис.). Сенсибилизированные IgE тучные клетки выделяют при этом биологически активные медиаторы, которые вызывают острую воспалительную реакцию с симптомами астмы или ринита. Гиперчувствительность I (немедленного) типа развивается в том случае, когда IgE-ответ направлен против в норме безвредных антигенов внешней среды, таких как цветочная пыльца, клещи домашней пыли или перхоть животных.
- **При гиперчувствительности II типа** вырабатываются антитела к антигену поверхности собственных клеток организма (клеток-мишеней) или к чужеродному антигену, например эритроцитов при переливании крови. Связывание таких антител на клетках-мишенях может вызывать цитотоксический эффект К-клеток или комплемент-опосредованный лизис клеток-мишеней, вызывая фагоцитоз, активацию киллерных клеток или комплемент опосредованный лизис. Гиперчувствительность II типа, называемая также антителозависимой цитотоксической
- **Гиперчувствительность III типа развивается** при образовании большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации лимфоидной тканью; обе эти причины вызывают реакции наподобие сывороточной болезни. При этом происходит активация комплемента и в месте отложения комплексов накапливаются полиморфноядерные клетки, вызывая локальное повреждение тканей и воспаление
- **Гиперчувствительность IV типа** связана с тем, что сенсибилизированные антигеном Т-клетки при повторной встрече с тем же антигеном выделяют цитокины (
- **Гиперчувствительность IV, или замедленного, типа (ГЗТ)** наиболее резко проявляется в тех случаях, когда макрофаги поглощают чужеродный материал (например, возбудителей туберкулеза), но не способны его элиминировать. При этом происходит стимуляция синтеза Т-клетками цитокинов, вызывающих различные воспалительные реакции.



Гиперчувствительность туберкулинового типа:

А- взаимодействие бактерии с макрофагом; Б- поглощение без процессинга; В- взаимодействие Т-клетки с макрофагом, активация МНС с образованием цитокинов; Г- сосудистая реакция за счет выделения Е-селектина; Д- местная воспалительная реакция.



• **гиперчувствительность I типа** (острая воспалительная реакция – ринит, астма);
 2- **гиперчувствительность II типа** (А-лизис, Б- фагоцитоз, В- цитотоксичность);
 3- **гиперчувствительность III типа** (А- привлечение антигена и антитела, Б- активация комплемента, В- образование комплекса антиген-антитело-комплемент, Г- взаимодействие комплекса с полиморфноядерной клеткой, Д- перемещением полиморфноядерной клетки на стенку сосуда, Е- перемещение комплекса антиген-антитело-комплемент на стенку сосуда, Ж- воспалительный процесс

Иммунологическая толерантность

- Помимо [специфического иммунного ответа](#) организм способен развивать специфическую ареактивность к тому или иному [антигену](#). Это состояние приобретенной ареактивности получило название [иммунологической толерантности](#); ее индуцирует предшествующий контакт с антигеном.
 - Феномен приобретенной толерантности (терпимости), как и феномен иммунологической реактивности, строго специфичен, и индуцируемая ареактивность к одному антигену не отменяет полноценного ответа к другому.
 - Активно функционирующие механизмы толерантности необходимы для предупреждения воспалительных реакций в ответ на многие безвредные антигены, попадающие в организм с воздухом и пищей и действующие на слизистую оболочку дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Однако наиболее важна толерантность к собственным антигенам организма; она предотвращает иммунный ответ против собственных тканей.
 - Все [эпитопы \(антигенные детерминанты\)](#), закодированные в ДНК организма, должны быть определены как "свои", все другие определяются как "не свои". Однако способность отличать собственные антигены от чужеродных определяется не только структурой их молекул как таковых. Наряду со структурными особенностями эпитопов важное значение имеют и другие факторы:
 - стадия дифференцировки лимфоцита при его первом контакте со специфическим эпитопом;
 - участок организма, где происходит этот контакт;
 - природа клеток, презентующих эпитопы и
 - число лимфоцитов, реагирующих на данные эпитопы.
 - Экспериментальное воспроизведение толерантности дало в руки исследователей понимание того факта, что явление специфической ареактивности представляет собой физиологически нормальный процесс, направленный на создание ареактивности к собственным антигенам, нарушение которого приводит к аутоиммунным поражениям.
 - Условно, явления толерантности удобно дифференцировать на два проявления этого феномена:
 - толерантность к своему ("self" tolerance) и
 - искусственно индуцируемую толерантность к чужеродному антигену ("non-self" tolerance).
- Толерантность (отсутствие иммунного ответа, иммунная ареактивность) формируется в результате обучения [Т-лимфоцитов](#) в тимусе, где происходит отбор Т-клеток, специфичность [TcR](#) которых позволяет реагировать на чужеродные, но не собственные антигены, находящиеся в комплексе с антигенами [MHC](#) .

Регуляция иммунного ответа

Антиген как фактор иммунорегуляции

Тип иммунного ответа зависит от природы антигена. Различные антигены индуцируют иммунные ответы разных типов.

Полисахаридные капсульные антигены бактерий обычно вызывают только гуморальный ответ (образование IgM), тогда как их белковые антигены - и клеточный, и гуморальный ответы. **Микроорганизмы**, локализующиеся внутри клеток организма-хозяина, в частности некоторые бактерии, паразиты и вирусы, индуцируют клеточный иммунный ответ, а растворимые белковые антигены — гуморальный. Эффективный иммунный ответ обеспечивает элиминацию антигена из организма.

Регуляторное влияние антител

Блокирующее действие антител. Пассивно введенные антитела связывают антиген, конкурируя с В-клетками. В этом случае эффект IgG-антител существенно зависит от их концентрации, а также от соотношения их аффинности к антигену с аффинностью В-клеточных рецепторов.

Антитела IgG также оказывают регуляторное действие. Иммуноглобулин способен ингибировать дифференцировку В-клеток путем перекрестного связывания антигенного рецептора на поверхности той же клетки. В этом случае антитела могут распознавать различные эпитопы.

Нейроэндокринная регуляция иммунного ответа

Уже давно известно, что стрессовые ситуации могут служить причиной подавления иммунных функций организма, например снижения его способности преодолевать инфекции. Имеются многочисленные данные, указывающие на взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами. В общем виде два основных пути, посредством которых процессы, происходящие в центральной нервной системе, могут отражаться на иммунной функции, состоят в следующем .

- Большая часть лимфоидных тканей имеет прямую симпатическую иннервацию - как кровеносных сосудов, проходящих через лимфоидную ткань, так и непосредственно самих лимфоцитов;

- нервная система прямо или опосредованно контролирует секрецию различных гормонов, в частности кортикостероидов, гормона роста, тироксина и адреналина.

-Лимфоциты экспрессируют рецепторы для многих гормонов, медиаторов и нейропептидов, включая рецепторы для стероидов, катехоламинов (адреналина и норадреналина), энкефалинов, эндорфинов,

-Однако применительно к иммунной системе особое значение имеет регуляция, опосредованная кортикостероидами, эндорфинами и энкефалинами - агентами, которые высвобождаются при стрессе и обладают иммуносупрессивным действием *in vivo*. Эффекты эндорфинов *in vitro* существенно различаются в зависимости от экспериментальной системы и дозы; в одних дозах они оказывают супрессивное влияние, в других — усиливают

Взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами.
Некоторые из возможных связей между эндокринной, нервной и иммунной системами: симпатическая иннервация; воздействие гормонов; действие эффекторных молекул

