

Оренбургская государственная медицинский университет

Кафедра нормальной физиологии

Физиология иммунной системы

проф. Чайникова И.Н.

январь 2018



Скопление фагоцитов в личинке морской звезды вокруг занозы

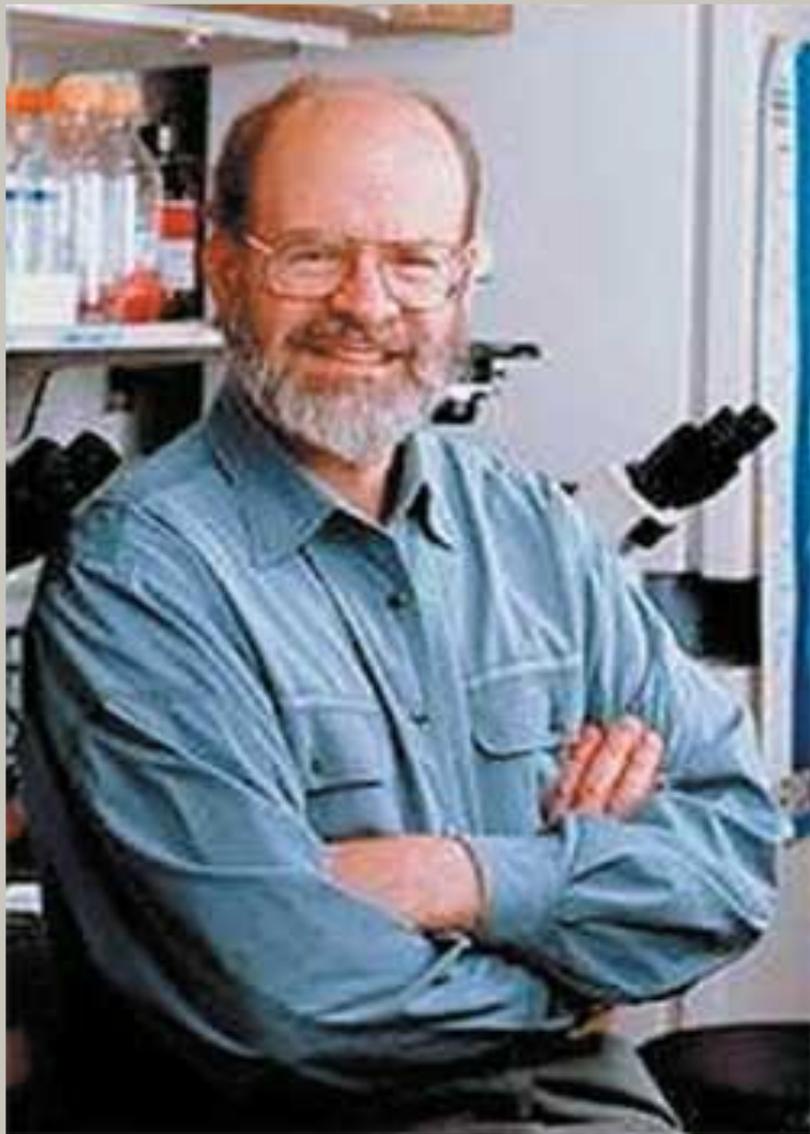
Мечников Илья Ильич

(родился в 1845 г. под Харьковом, умер в 1916 г. в Париже)

***Нобелевская премия по физиологии и
медицине 1908 г.***

Новая иммунология – иммунология образраспознающих рецепторов

(К.А.Лебедев, И.Д.Понякина,2006)

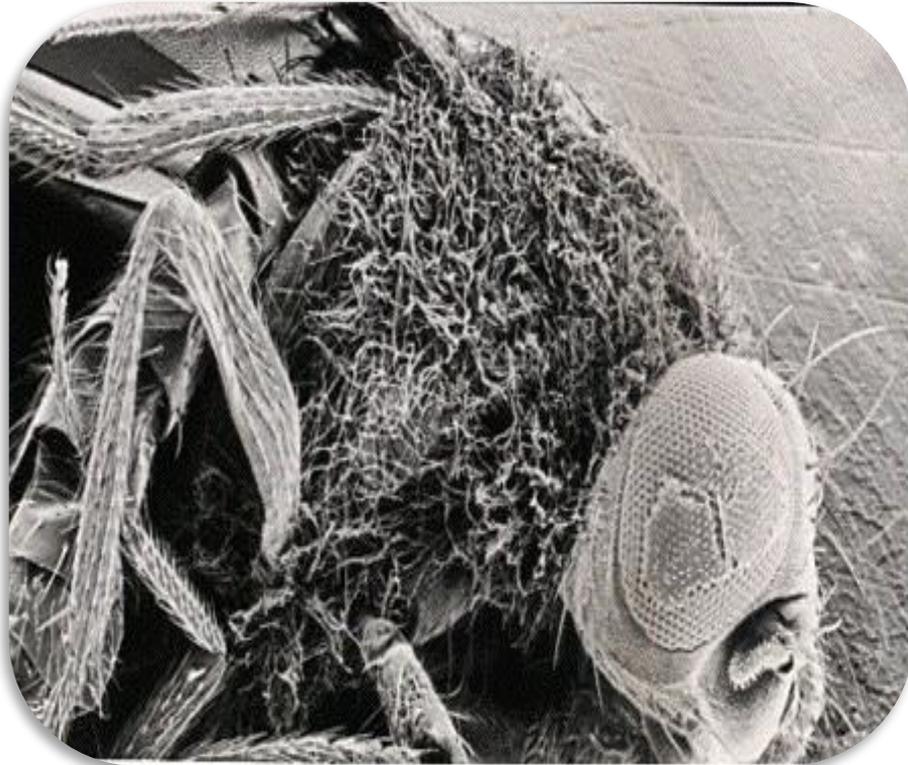


Чарльз Джаневей (1943—2003)



Чарльз Дженуэй (1943-2003) и Руслан Меджитов

**Мухи без гена Toll зарастают
грибками и погибают**



*Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.
Cell, 1996, 20:973-83*

**1988 г. – С. Hashimoto, K. L. Hudson,
K. V. Anderson**



Jules Hoffmann

**Président de l'Académie des Sciences
Иностранный член РАН**

Определение понятия иммунной системы и иммунитета

Иммунная система – совокупность органов и тканей, обеспечивающих иммунитет

*(клетки, которые осуществляют иммунную защиту организма, коллективно создают **иммунную систему**, но они не составляют систему в смысле анатомически связанных органов, подобно желудочно-кишечному тракту или сердечно-сосудистой системе)*

Иммунитет – способность организма защищать генетическую однородность, биологическую индивидуальность

Основная **цель иммунитета** – распознать чужеродное и уничтожить (удалить, элиминировать)

Виды иммунитета и главные функции

- Врожденный иммунитет
 - Адаптивный иммунитет
-
- Защита организма от агрессии биологического происхождения: **чужеродных и опасных** агентов - инфекций и опухолей (**АГ**)
 - Защита от внедрения в **ДНК генетически чужеродного материала** из инфекционных агентов (т.е. от **«генетической грязи»**)

Виды веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации

- **микроорганизмы (внутри- и внеклеточные):
бактерии, вирусы, грибы, простейшие**
- **чужеродные вещества немикробного происхождения (продукты питания - аллергены)**
- **чужеродные клетки, ткани, мутантные клетки (опухолевые)**

Определение понятия антиген, свойства антигенов

- **Антиген** – молекула, которую могут специфически распознавать элементы иммунной системы (антитела и иммунные клетки)
- **Свойства антигена:** чужеродность, специфичность, антигенность, иммуногенность
- **Антигенная детерминанта (эпитоп)**-участок молекулы АГ, определяющий его **специфичность** и связывающийся с антителами и АГ-распознающими рецепторами Т- лимфоцитов (ТКР) и В-лимфоцитов (ВКР).

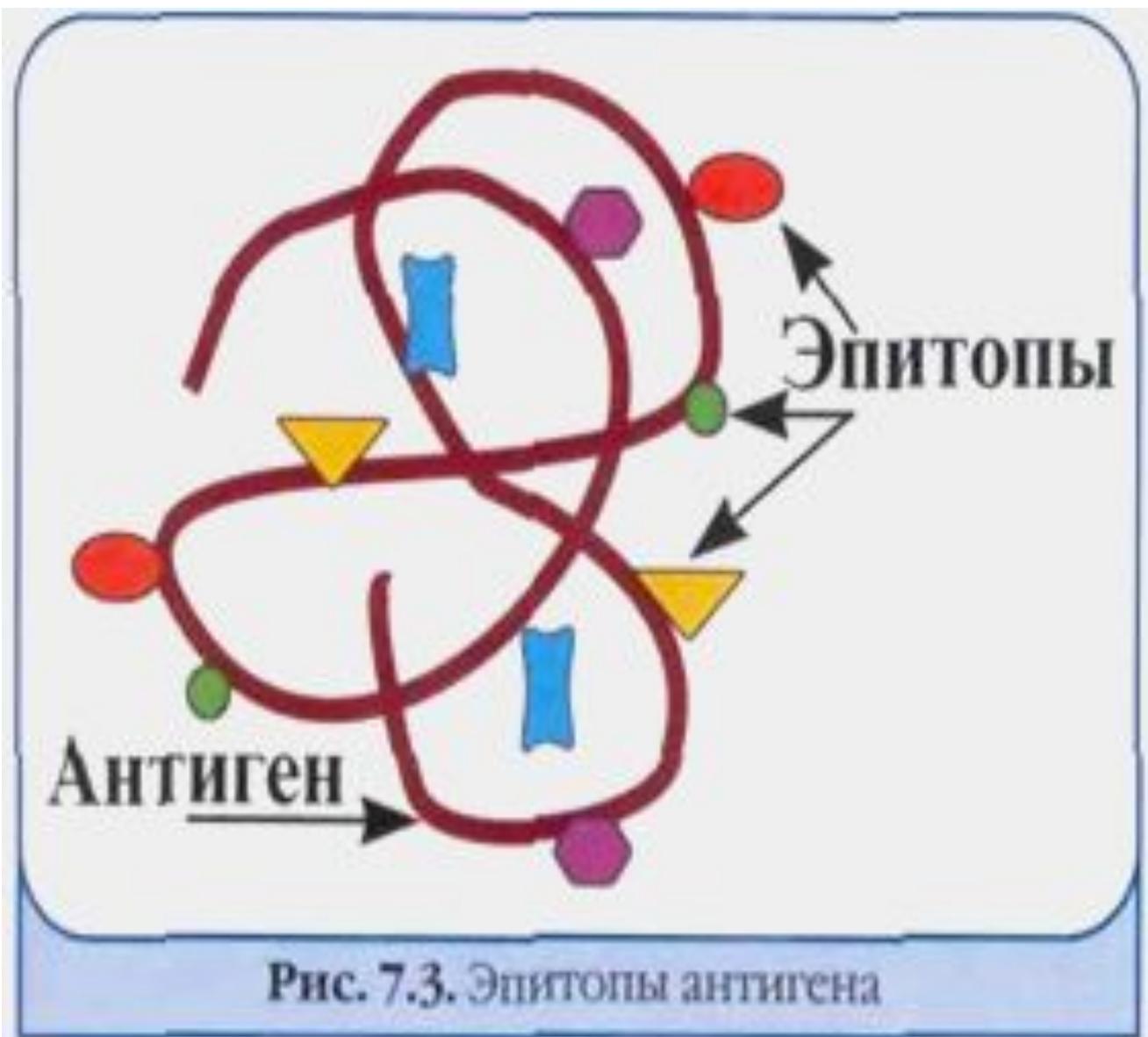
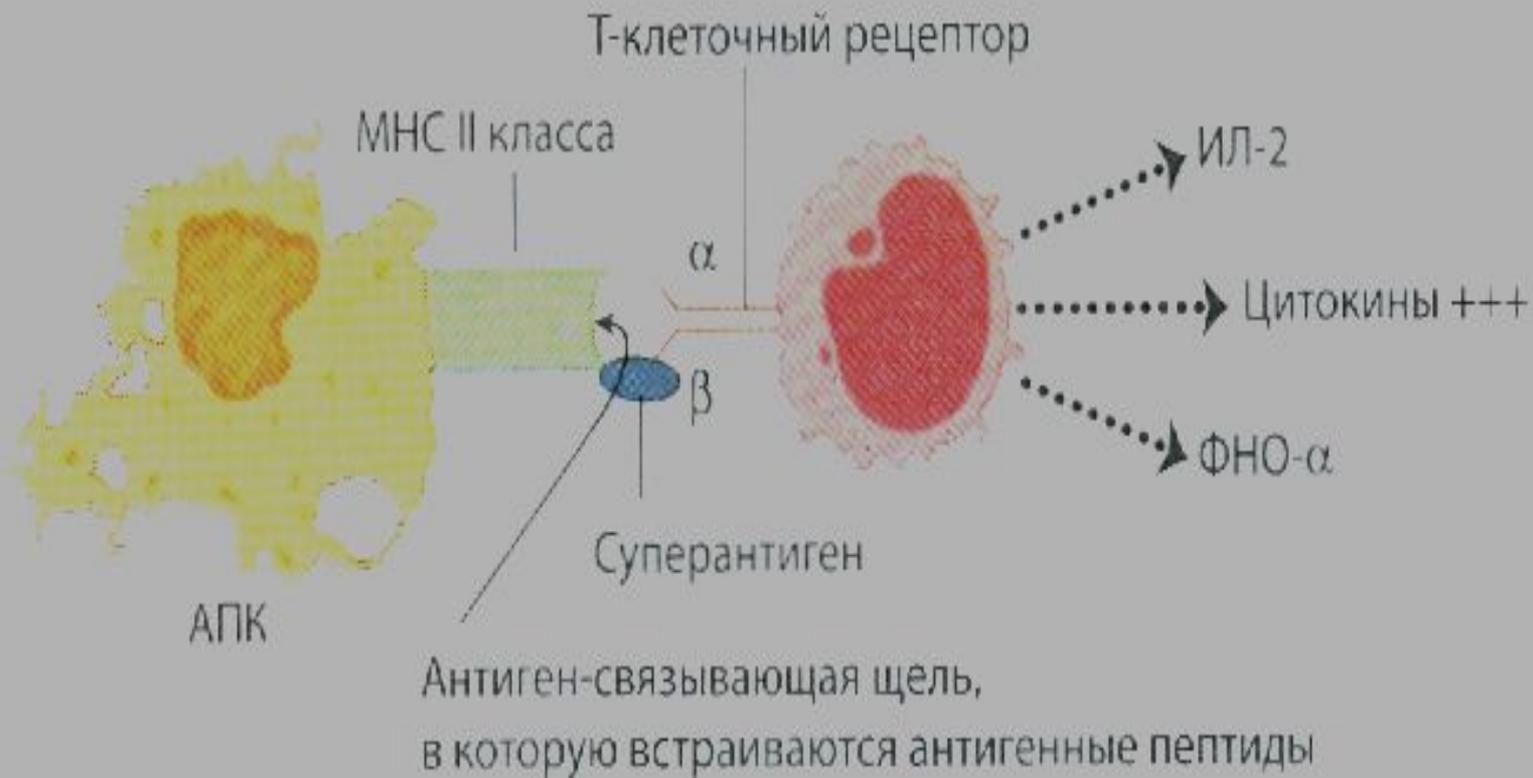


Рис. 7.3. Эпитопы антигена

Виды антигенов

- По физико-химическим свойствам:
растворимые (бактериальные токсины); *корпускулярные* (частицы вирусов, бактериальные клетки, пыльца растений, эритроциты)
- По способности вовлекать в иммунный ответ Т-лимфоциты:
тимусзависимые (большинство природных антигенов)
тимуснезависимые (липополисахарид - ЛПС грамотрицательных бактерий, флагеллин бактерий)
- **Суперантигены** (бактериальные продукты-стафилококковые энтеротоксины, скарлатинозный токсин) - вызывают *избыточную активацию лимфоцитов*, взаимодействуя неспецифически (вне антигенсвязывающего центра) с АГ-распознающими рецепторами лимфоцитов

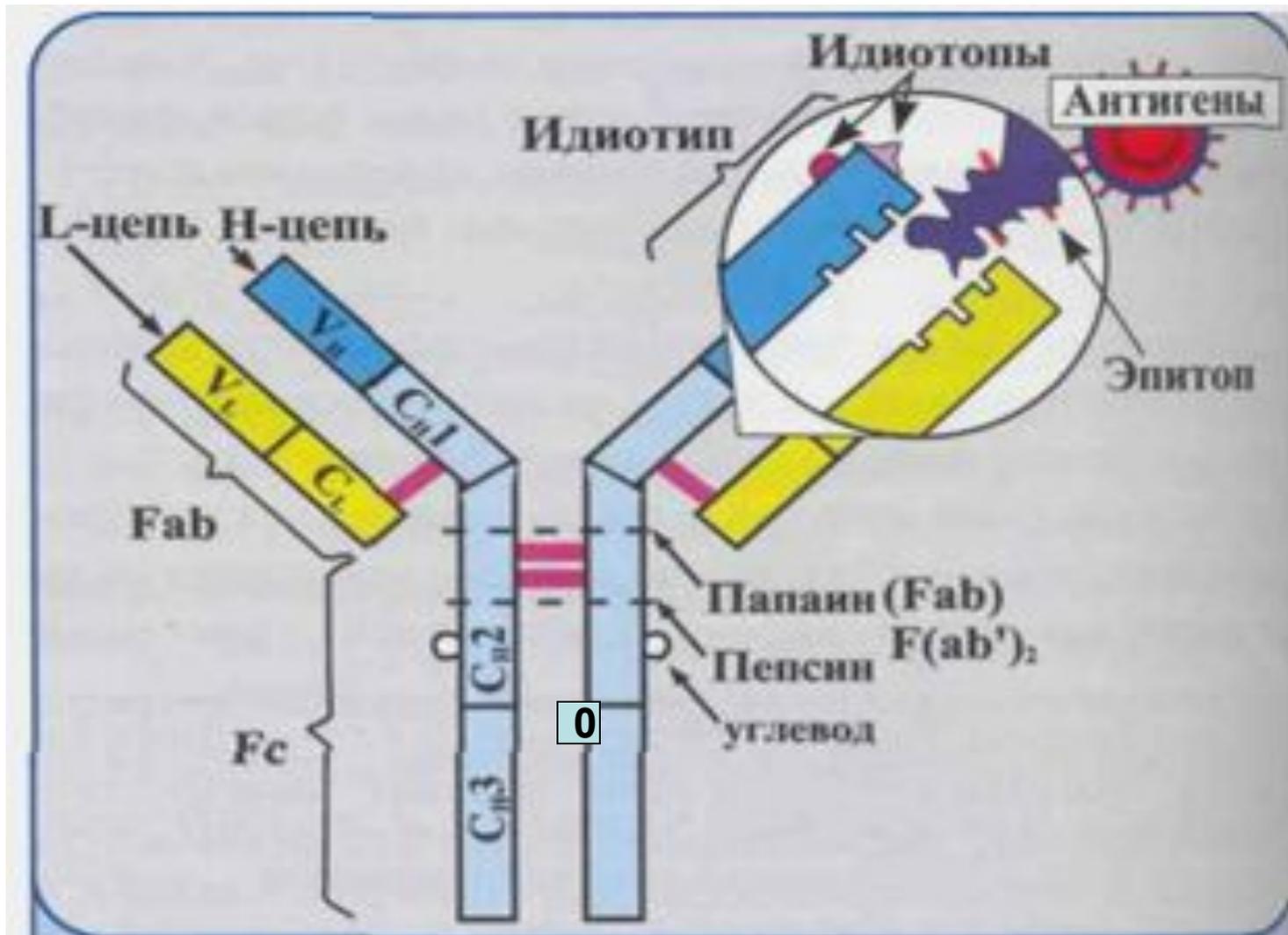


Обычный антиген активирует 0,01% Т-лимфоцитов
Суперантиген активирует до **20%** Т-лимфоцитов

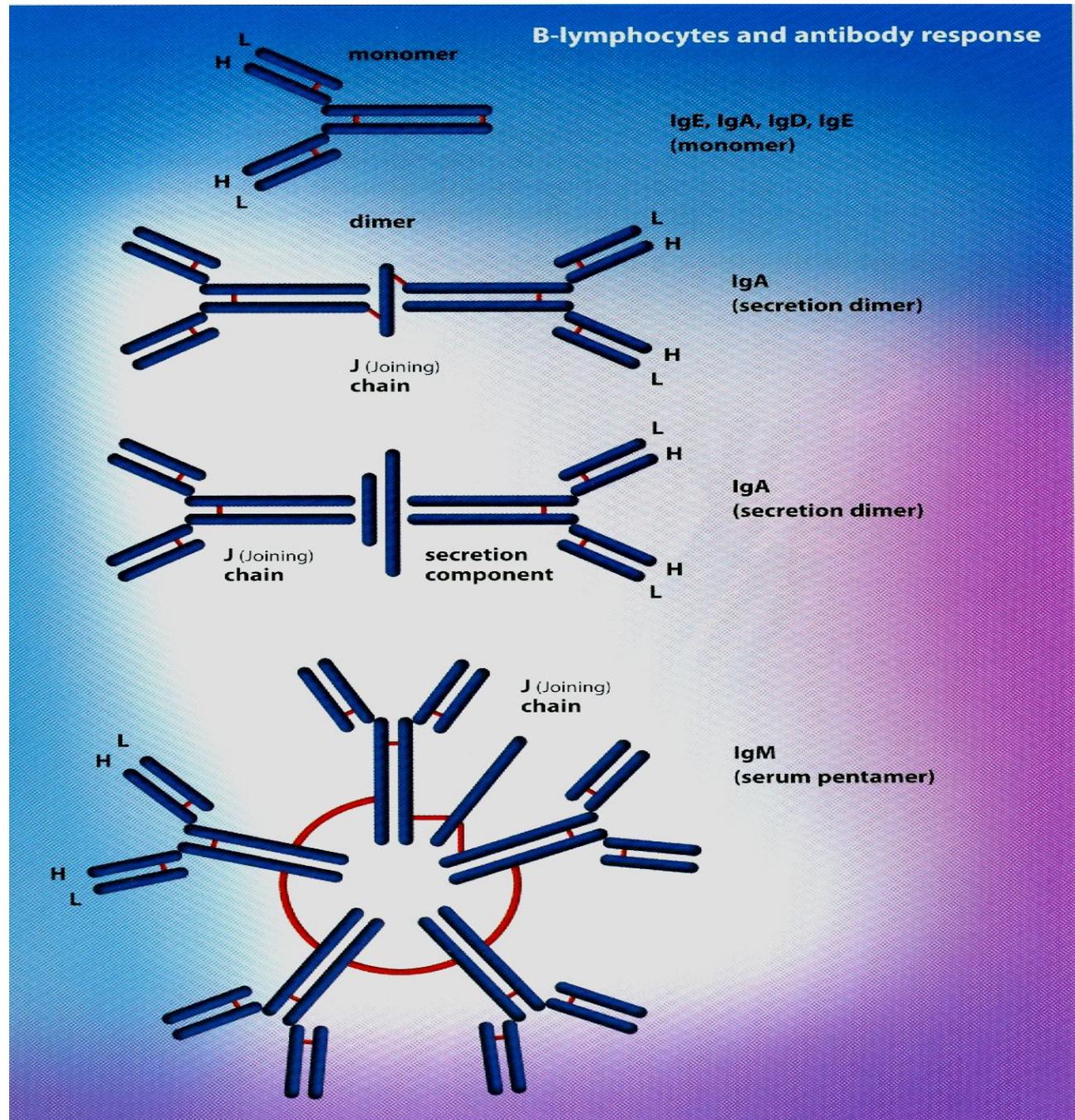
Антитела

- **Антитела** – специфические гаммаглобулины (гликопротеиновые молекулы из семейства иммуноглобулинов - **Ig**), образующиеся под действием антигена и вступающие во взаимодействие с этим антигеном
- **Паратоп** - участок молекулы антитела, комплементарный эпитопу антигена и способный специфически с ним связываться

Строение молекулы иммуноглобулина



СТРУКТУРА КЛАССОВ ИММУНОГОЛОБУЛИНОВ





Строение молекулы секреторного IgA (молекулярная масса 385 кДа)

Функции антител

- Специфическое связывание АГ Fab-фрагментом АТ, образование иммунного комплекса (АГ+АТ)
- Связывание комплекса АГ-АТ с макрофагами и нейтрофилами, экспрессирующими на поверхности Fc-рецепторы, и последующая активация фагоцитоза (опсонизация)
- Активация системы комплемента (по классическому пути) и комплемент - опосредованный лизис бактериальной клетки
- Нейтрализация токсинов
- Антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредуемая через Fc-рецепторы на натуральных киллерах (NK-клетки) и запускающая перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности, с уничтожением клетки-мишени
- Связывание комплекса АГ (аллерген) - АТ (IgE) с тучными клетками и базофилами, экспрессирующими на поверхности Fc-рецепторы, последующая дегрануляция этих клеток и высвобождение медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены, простагландины, цитокины)
- Нейтрализация вирусов

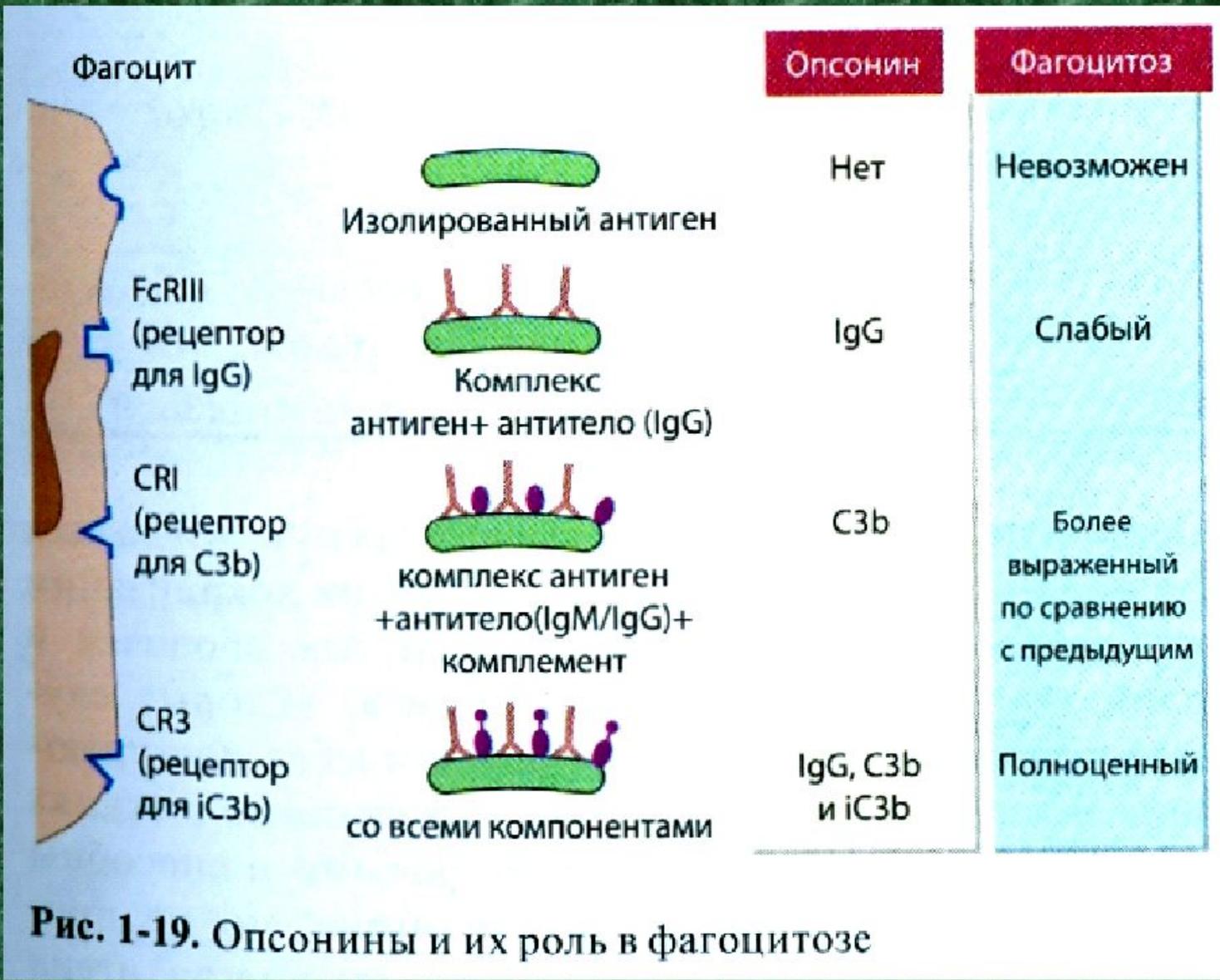


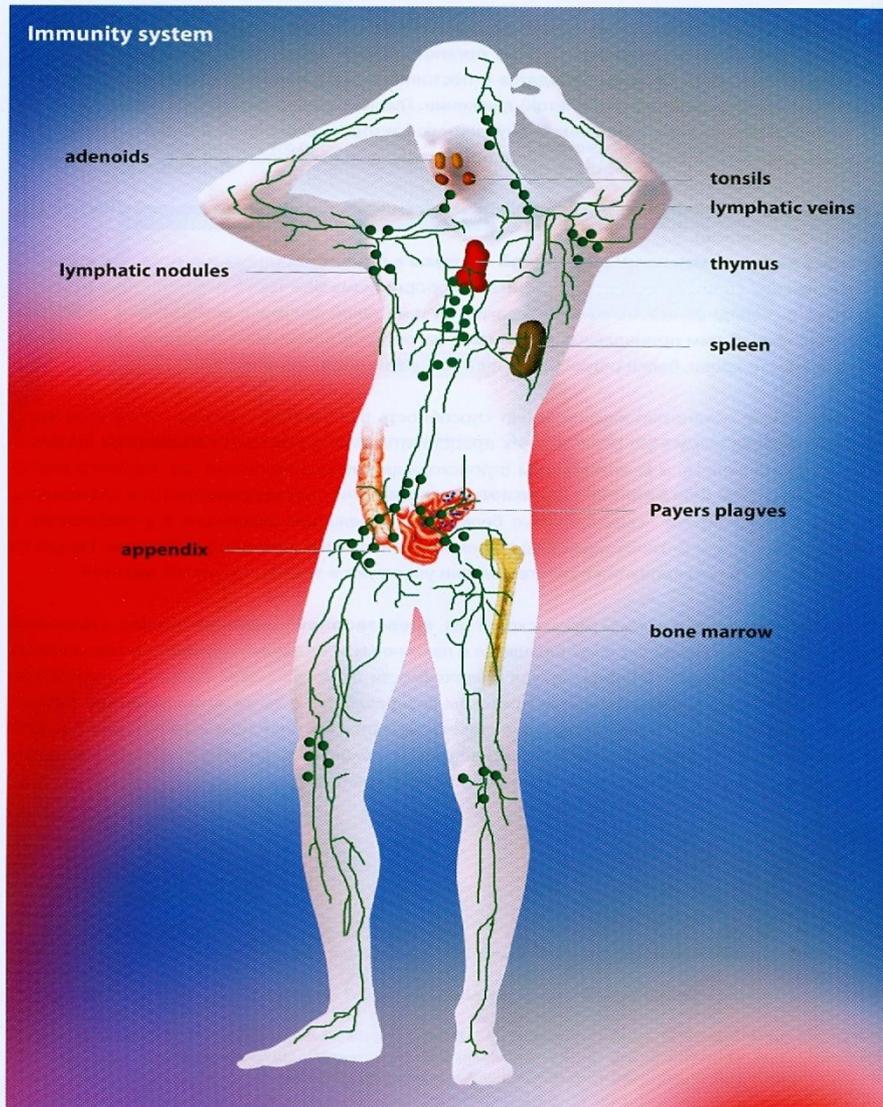
Рис. 1-19. Опсонины и их роль в фагоцитозе

Структура иммунной системы

- **Центральные органы** (красный костный мозг, тимус). В них происходят процессы **антигеннезависимой** дифференцировки (созревания) лимфоцитов (иммунопоз).
В красном костном мозге из гемопоэтические стволовые клетки формируются все клетки иммунной системы кроме Т- лимфоцитов

В тимусе из мигрирующих из красного мозга предшественников лимфоцитов проходят дальнейшие этапы их дифференцировки и образуются **Т-лимфоциты**
- **Периферические органы** иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, миндалины, пейеровы бляшки, лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей и слизистыми оболочками и т.д.).
В них происходит **антигензависимая** дифференцировка лимфоцитов - иммунный ответ (иммуногенез).
- **Отдельные рассеянные по организму клетки иммунной системы** (макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты)
- **Кровь и лимфа** объединяют отдельные разобщенные компоненты иммунной системы в единое целое, обеспечивают рециркуляцию лимфоцитов и миграцию клеток из центральных органов в периферические по мере их созревания.

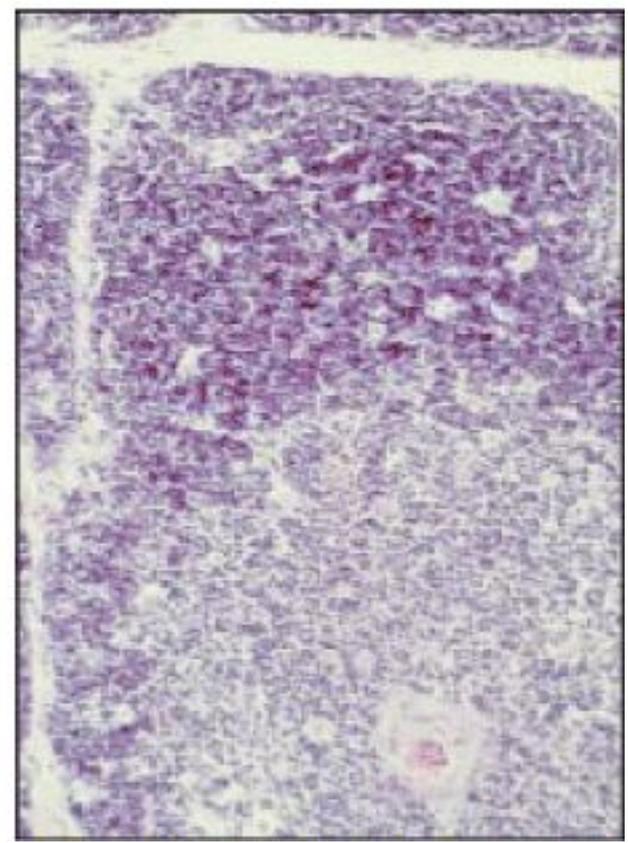
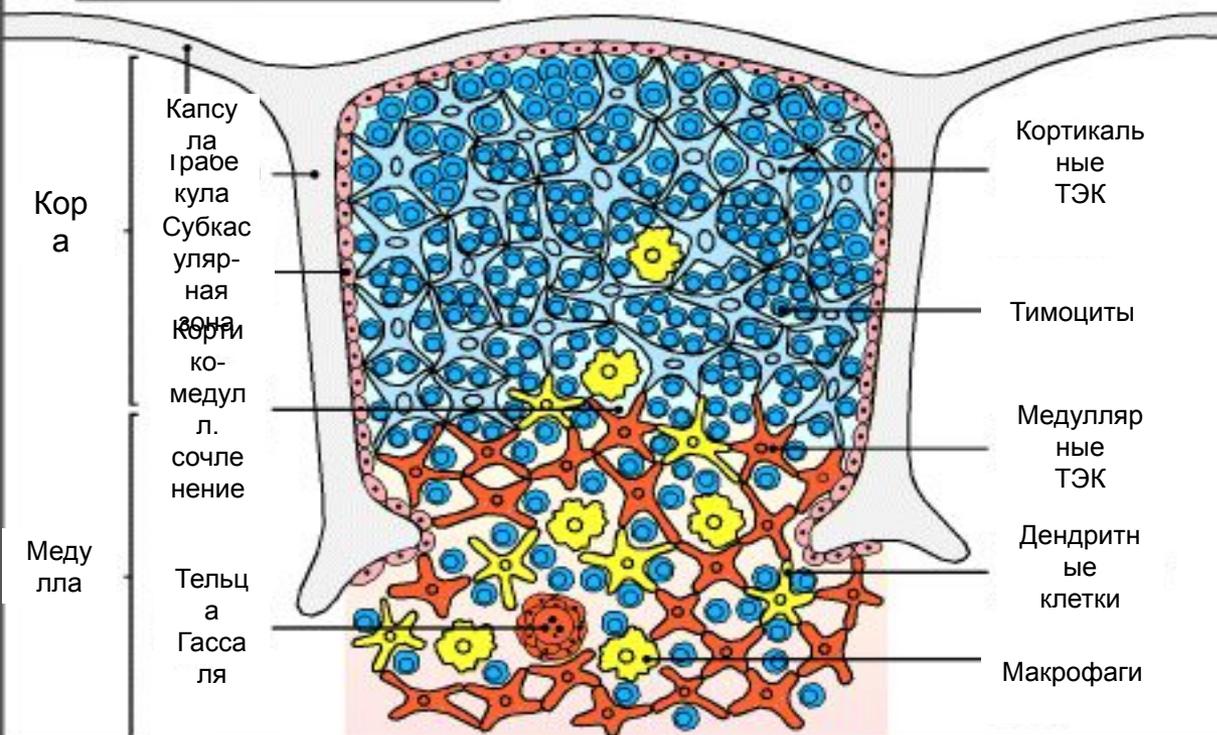
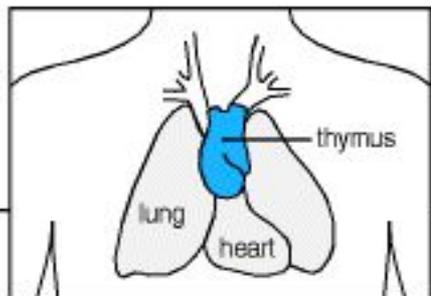
Центральные и периферические органы иммунной системы



Стволовые клетки из костного мозга мигрируют в тимус для образования «наивных» Т-лимфоцитов, которые покинут тимус и при необходимости на периферии будут трансформироваться в

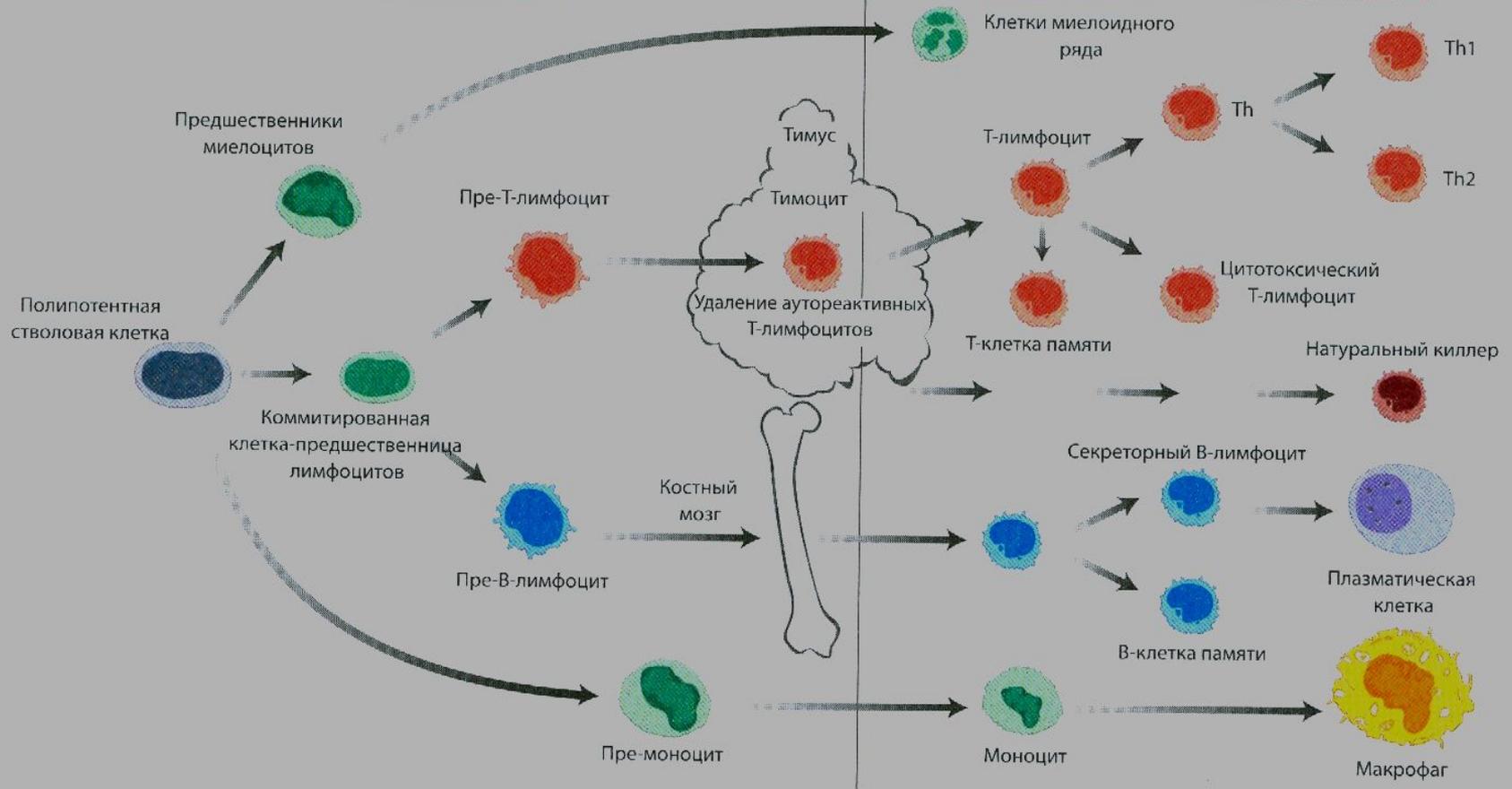
- Т-лимфоциты хелперы
- Т-лимфоциты киллеры
- Т-лимфоциты регуляторы (супрессоры)

СТРУКТУРА И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ТИМУСА (СХЕМА)



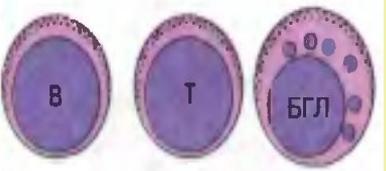
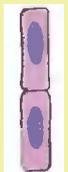
Развитие клеток врожденного и адаптивного иммунитета

Периферические клетки эффекторного звена

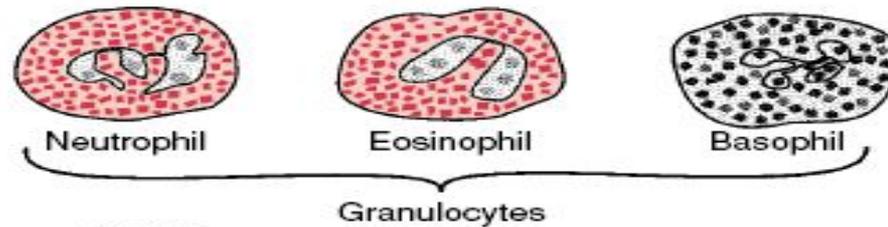


Созревание и дифференцировка различных популяций лимфоцитов из полипотентной клетки-предшественницы костного мозга. Пути созревания и дифференцировки НК-клеток показаны отдельно, так как этот тип клеток может созревать как в тимусе, так и в костном мозге

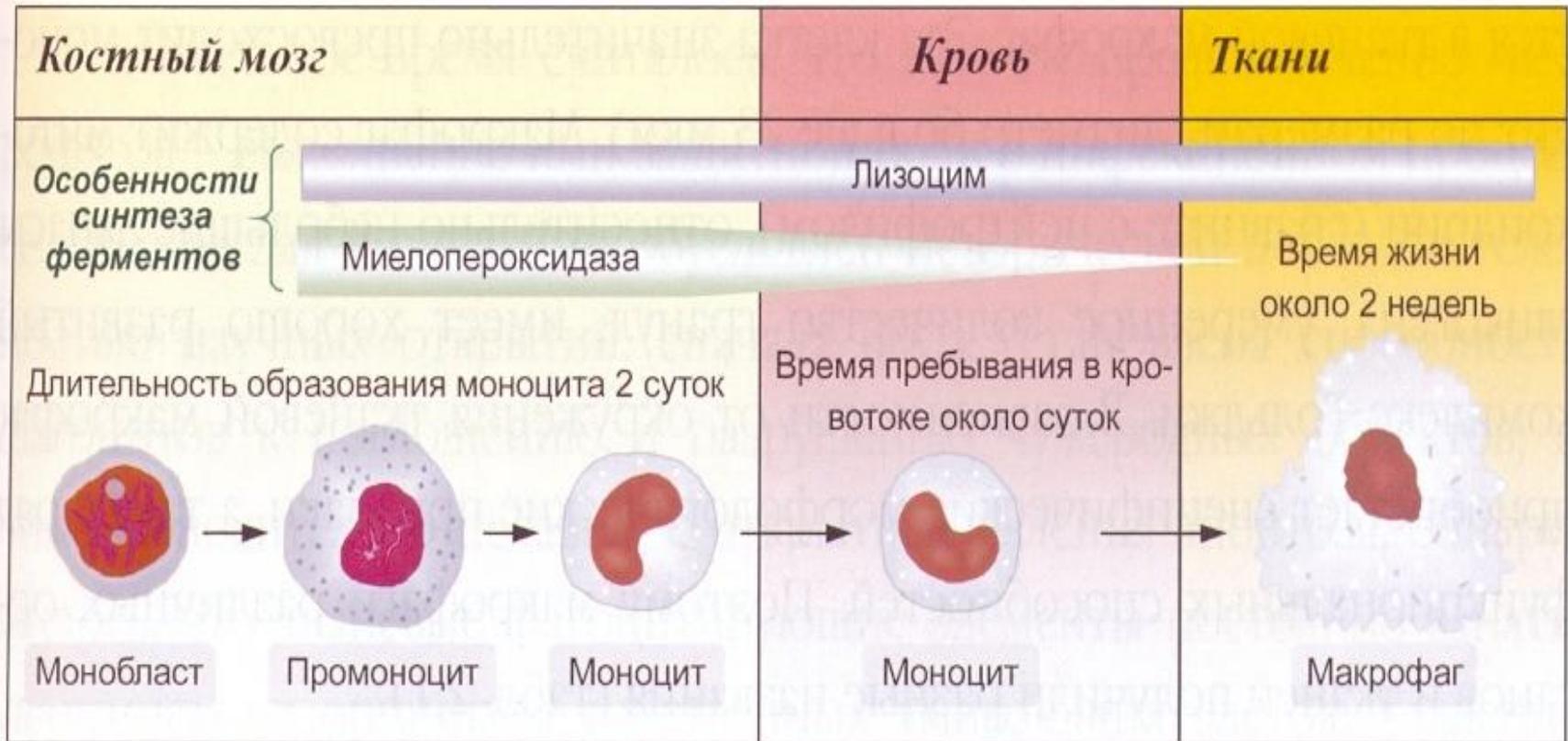
Основные элементы иммунной системы

Клетки	Лейкоциты									Другие клетки
	Лимфоцит			Фагоциты			Вспомогательные клетки			
										
	В-клетки	Т-клетки	Большой гранулярный лимфоцит	Мононуклеарный фагоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Базофилы	Тучные клетки	Тромбоциты	Тканевые клетки
Гуморальные факторы иммунной реакции	Анти тела	Цитокины		Комплемент (печень)	Цитокины		Медиаторы воспаления			Интерферон, цитокины
							Цитокины			

Участие полиморфноядерных гранулоцитов в неспецифических иммунных реакциях



- **Нейтрофилы**
фагоцитоз
секреция медиаторов воспаления
- **Эозинофилы**
цитотоксическое разрушение многоклеточных паразитов
нейтрализация медиаторов воспаления
- **Базофилы и тучные клетки**
секреция гистамина
секреция гепарина

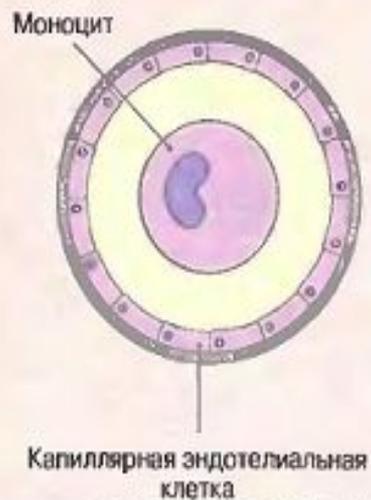


Хронология развития и жизни макрофага.

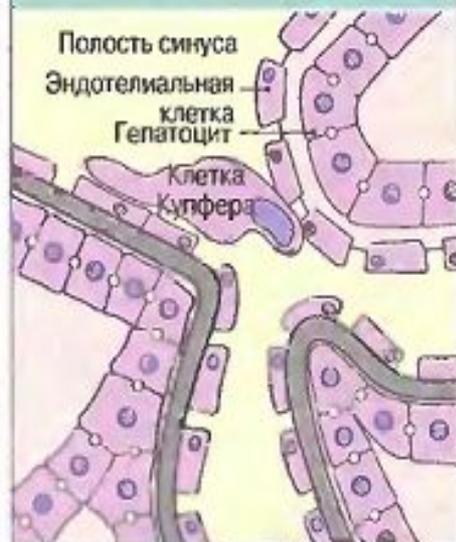
Костномозговой период развития макрофага 2 суток – в 7 раз короче, чем у нейтрофила. Основную часть жизни он проводит в тканях. В процессе дифференцировки наблюдается утрата миелопероксидазной активности

Система мононуклеарных фагоцитов

Моноциты циркулирующей крови



Клетки Купфера в печени



Интрагломерулярный мезангий почки



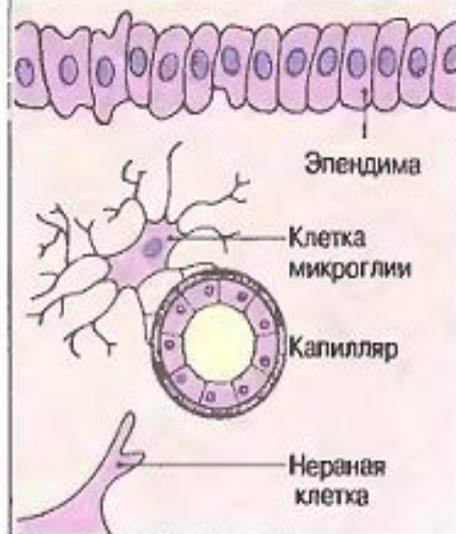
Альвеолярные макрофаги в легких



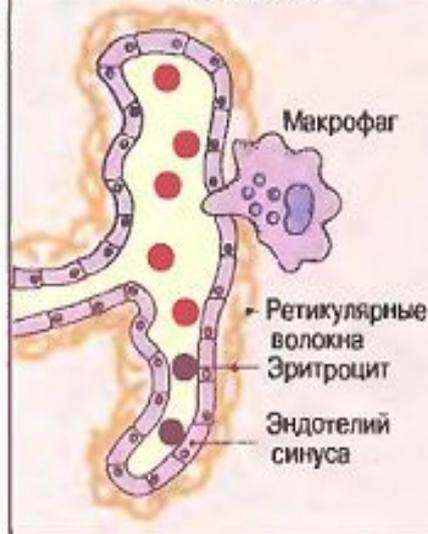
Макрофаги серозных полостей



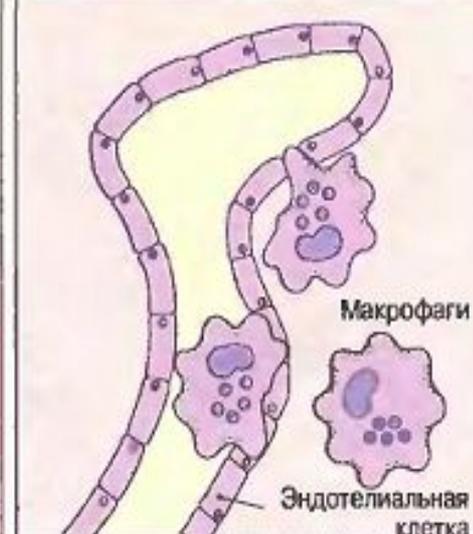
Микроглия мозга



Селезеночные синусные макрофаги



Синусные макрофаги лимфоузла



Свойства иммунной системы

- **Высокая специфичность** (лимфоциты с помощью антигенспецифических рецепторов распознают антигенные молекулы, различающиеся по 1-2 аминокислотным остаткам и удаляют их из организма).
- **Высокая чувствительность** (лимфоциты распознают АГ на уровне отдельных молекул. Взаимодействие АГ-АТ- одна из наиболее высокочувствительных биологических реакций).
- **Иммунологическая индивидуальность** (для каждого организма характерен свой генетически контролируемый тип иммунного ответа. Основной постулат иммуногенетики- конкретность иммунного ответа).
- **Клональный принцип организации** лимфоцитов (способность всех клеток в пределах отдельного клона отвечать только на один АГ- (антигенную детерминанту). Согласно клонально-селекционной теории Ф. Бернета, в иммунной системе формируются клоны лимфоцитов, способные распознавать огромное количество вариантов антигенных молекул, составляющих так называемый антигенный репертуар).
- **Иммунная система** наряду с нервной и эндокринной системой является важнейшей регуляторной системой организма. Иммунная система, подобно ЦНС, формирует морфо-функциональную доминанту, ядром которой являются АГ-специфические клоны Т-иВ-лимфоцитов. Важную роль во взаимодействии всех трех систем играет цитокиновая сеть, наличие рецепторов на лимфоцитах к гормонам, нейромедиаторам.

Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **CD** (от англ. *Cluster Differentiation*) – единая система номенклатуры антигенных маркеров (мембранных белков) клеток иммунной системы
 - CD3- на всех Т-лимфоцитах
 - CD19-на всех В-лимфоцитах
- } **Популяции лимфоцитов**

Субпопуляции лимфоцитов

CD4 - Т-хелперы CD8-цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) В1-, В2- лимфоциты

Разновидности Т-хелперов : Th1(CD4+), Th2(CD4+), Т-регуляторный лимфоцит с супрессорной функцией (Т-reg) - CD4+CD25+Foxp3, Th17 (CD4+)

Функциональные различия Т-хелперов :

Th1 – регулируют клеточный иммунитет (цитотоксические реакции с участием макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, усиливают фагоцитоз), секретируя цитокины (ИНФ γ).

Th2 – регулируют гуморальный иммунитет (повышают активность В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками), секретируя ИЛ-4, ИЛ-5.

Th17 – усиливают приток нейтрофилов в очаг воспаления, секретируя ИЛ-17.

Т-reg –супрессируют активность всех лимфоцитов, макрофагов, ограничивая избыточность иммунных реакций, воспаления, секретируя ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста – ТФР β .

Регуляторные Т - клетки $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$ возникают в тимусе и расселяются в периферические лимфоидные органы на 3-4 день неонатального развития

Тимэктомия 2-3 день



Нормальные мыши

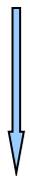


Тимэктомия 5 день



Полиаутоиммунный
синдром:

Колиты
Гастриты
Офориты
Орхиты
Диабет
Инсулиты
Тиреоидиты



Перенос Т – клеток
 $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$

Отмена
полиаутоиммунного
синдрома



Полиаутоиммунный
синдром не развивается



Sakaguchi et al, 1990;
Hall B.M. et al, 1990

Интервалы распределения фенотипов лимфоцитов условно здоровых доноров (n = 362)

Тип клеток	% ПК	Абс.к-во кл/л
Лимфоциты (CD45 ^{bright})	28 - 36	1,363-2,808 x 10 ⁹
В-клетки (CD3 ⁺ CD19 ⁺ HLA-DR ⁺)	7 - 17	0,111-0,376 x 10 ⁹
В-1 клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺)	0,5 - 2,1	0,022-0,115 x 10 ⁹
В-2 клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	6,5 - 14,9	0,081-0,323 x 10 ⁹
В клетки памяти (CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺)	1,8 - 6,8	0,012-0,040 x 10 ⁹
НК (LGL) (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8 - 17	0,123-0,369 x 10 ⁹
НК цитолитические (от общих НК-клеток)	93,7 - 97,5	0,081-0,323 x 10 ⁹
НК цитокин-продуцирующие (от общих НК-клеток)	2,5 - 6,2	0,003-0,022 x 10 ⁹
Т-клетки (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	61 - 85	0,946-2,079 x 10 ⁹
Т хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	35 - 55	0,576-1,336 x 10 ⁹
Т цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	19 - 35	0,372-0,974 x 10 ⁹
Т хелперы активированные/ памяти (CD4 ⁺ CD45R0 ⁺)	5 - 25	0,068-0,702 x 10 ⁹
Т хелперы наивные (CD4 ⁺ CD45RA ⁺)	20 - 40	0,272-1,123 x 10 ⁹
αβ-Т клетки (CD3 ⁺ αβ-ТсR ⁺ γδ-ТсR ⁻)	60,8 - 80,2	0,924-1,964 x 10 ⁹
γδ-Т клетки (CD3 ⁺ γδ-ТсR ⁺ αβ-ТсR ⁻)	1,8 - 7,4	0,022-0,115 x 10 ⁹
Т-НК клетки (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺)	0,5 - 6	0,007-0,165 x 10 ⁹
Т клетки актив. (HLA-DR ⁺ CD25 ⁺)	0,5 - 6	0,007-0,165 x 10 ⁹
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg})		0,6 - 3,19 0,009-0,078 x 10 ⁹
Индекс соотношения (Тх/Тц)	1,5 - 2,6	

Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **TCR** – T-клеточный рецептор (высокоспецифичный АГ-распознающий рецептор T – лимфоцитов)

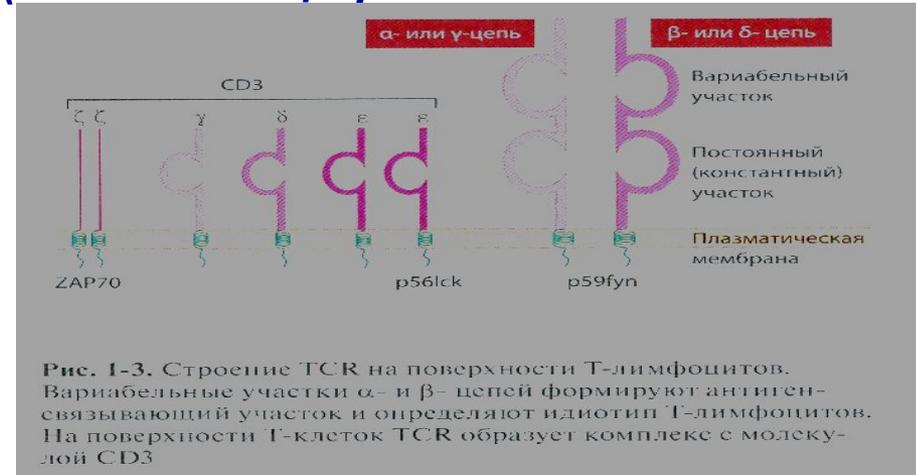


Рис. 1-3. Строение TCR на поверхности T-лимфоцитов. Варибельные участки α - и β - цепей формируют антиген-связывающий участок и определяют идиотип T-лимфоцитов. На поверхности T-клеток TCR образует комплексе с молекулой CD3

- **BCR** – B - клеточный рецептор (высокоспецифичный АГ-распознающий рецептор B – лимфоцитов)

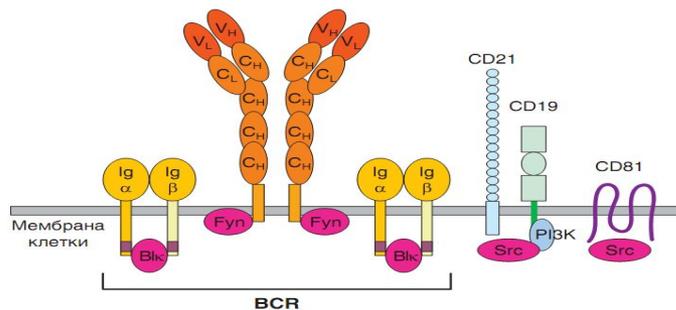


Рис. 3.7. Схема B-клеточного рецептора и связанных с ним молекул. На схеме показаны трансмембранные молекулы, образующие B-клеточный рецептор (mIg, Ig α /Ig β), а также связанные с ними внутриклеточные тирозинкиназы (окрашены фиолетовым) и трансмембранные молекулы (CD19, CD21, CD81)

Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **МНС** – главный комплекс гистосовместимости; у человека обозначается как **HLA**

Комплекс тесно сцепленных генетических локусов и кодируемых ими молекул, ответственных за развитие и регулирование иммунного ответа и тканевую совместимость

Свойства молекул МНС I класса

- МНС I класса присутствуют на поверхности всех ядродержащих клеток и синтезируются постоянно.
- Определяют индивидуальный паспорт человека.
- МНС I класса связывают пептид (антиген) и представляют его CD-8 цитотоксическим лимфоцитам (ЦТЛ, Т- киллеры).

Свойства молекул МНС II класса

- МНС II класса располагаются на мембране профессиональных АПК: дендритных клетках (ДК), макрофагах, В-лимфоцитах, активированных Т –лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.
- МНС II класса связывают пептид (антиген) и представляют его для распознавания Т-хелперам (CD- 4 лимфоциты).
- Экспрессия МНС II класса усиливается при развитии иммунного ответа

Свойства молекул МНС III класса

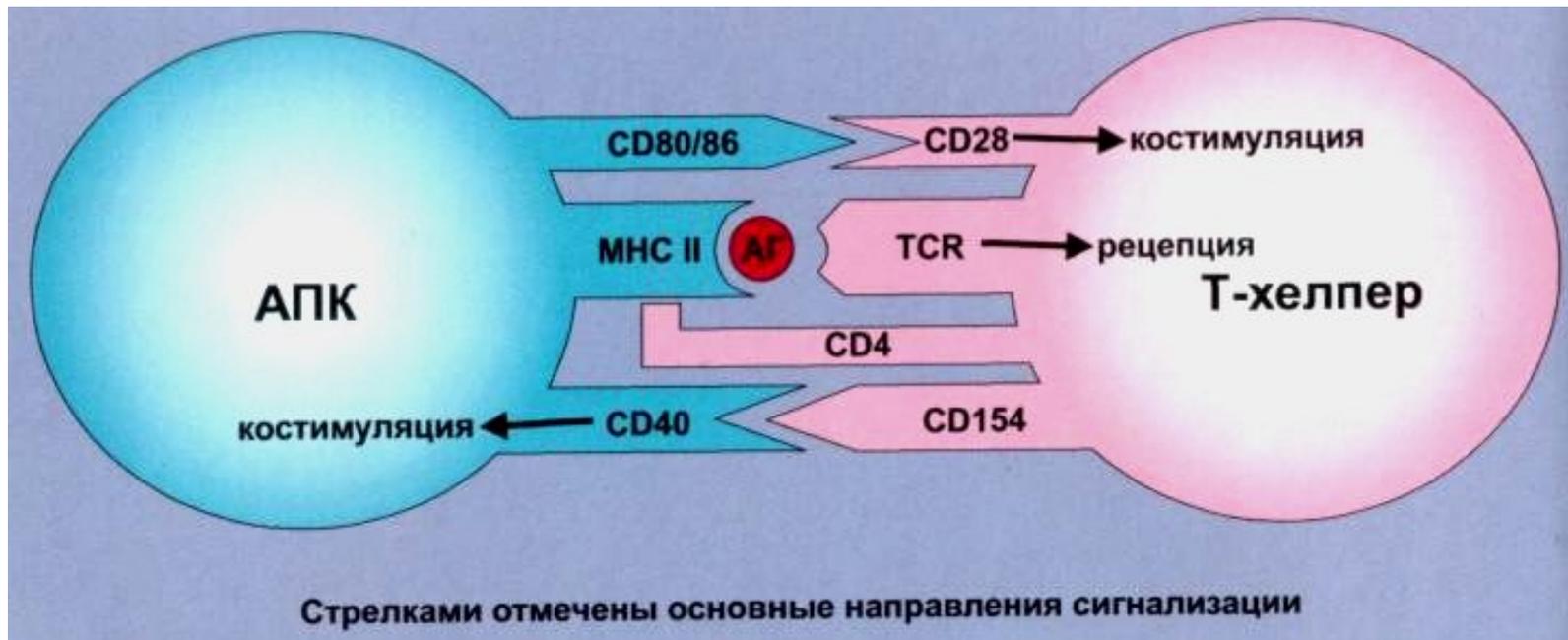
Кодируют компоненты системы комплемента

Общие свойства молекул МНС

- Определяют индивидуальность иммунного ответа (уровень экспрессии молекул МНС), гены иммунного ответа (*Ir*) сцеплены с **HLA**

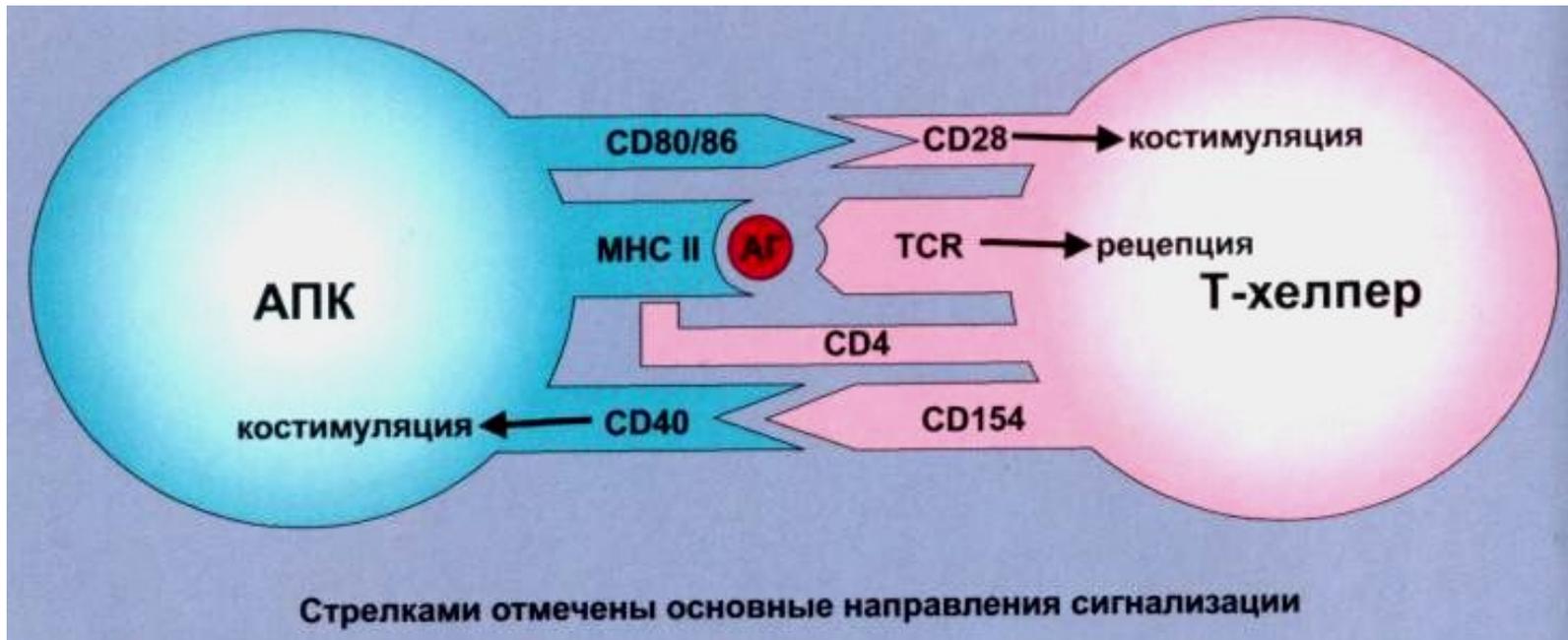
Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- АПК**- антигенпрезентирующая клетка, обладающая способностью представлять Т-лимфоцитам фрагменты белковых антигенов в комплексе с МНС. Виды АПК – макрофаг, дендритная клетка, В-лимфоцит



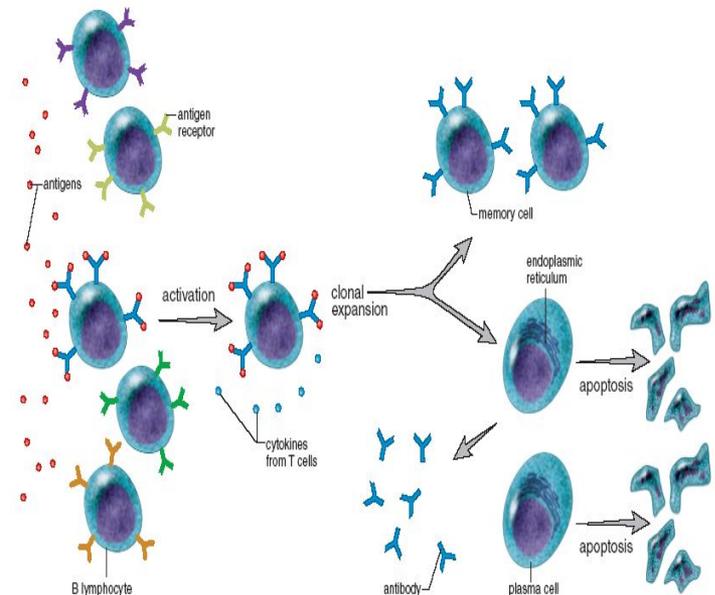
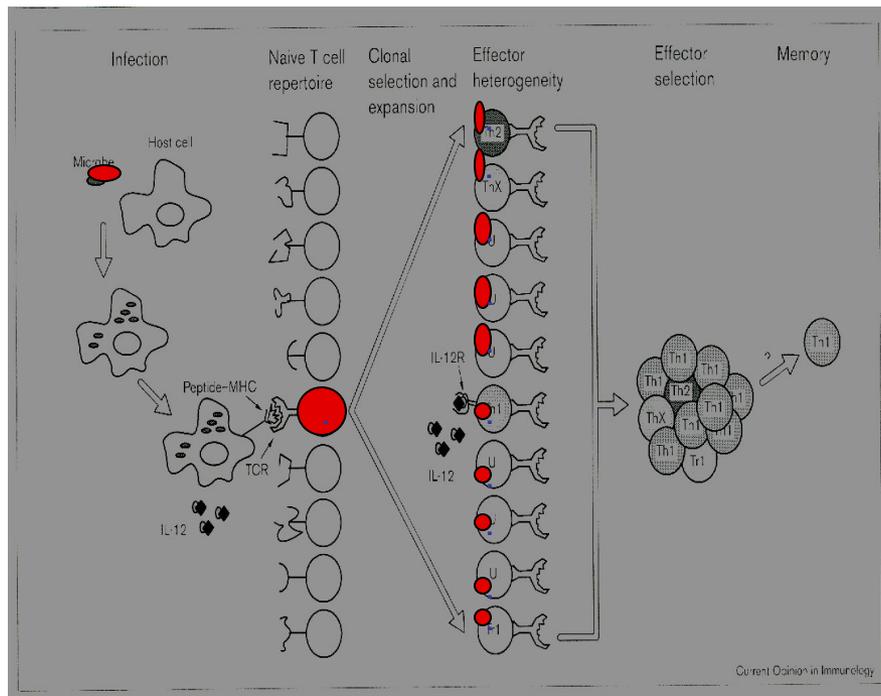
Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **Презентация** - процесс представления антигенного пептида антигенпрезентирующей клеткой для распознавания Т-лимфоциту (Т-хелперу)
- **Феномен двойного распознавания** – процесс распознавания Т-клеточным рецептором комплекса аутологичной молекулы МНС и встроенного в нее пептида (АГ). Нобелевская премия Р.Цинкернагель (США) и П.Дохерти (Австралия), 1996г.



Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **Рearранжировка генов** – процесс перестройки генов T- и B- клеточного рецептора
- **Клон лимфоцитов**- потомство одного лимфоцита, имеющее АГ-распознающий рецептор одинаковой антигенной специфичности
- **Селекция** - процесс выбраковки созревающих лимфоцитов: отбираются лимфоциты, способные распознать чужеродные АГ и толерантные (терпимые) к антигенам клеток своего организма
- **Экспансия клона клеток** - активация и пролиферация специфичных АГ T- и B- лимфоцитов



Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета



I. Врожденный иммунитет (факторы естественной резистентности)- распознавание специальными рецепторами клеток врожденного иммунитета общих структур патогена

- 4 ЧАСА

- Клеточные (тканевые макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки)
- Гуморальные (естественные АТ, комплемент и др.)

II. Ранний индуцибельный ответ - активация клеток врожденного иммунитета, синтез цитокинов, миграция лейкоцитов из кровотока **в очаг воспаления** (нейтрофилы, моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги), **фагоцитоз**, цитотоксическое действие **нормальных киллеров**, активация **системы комплемента**, синтез белков острой фазы - **БОФ**, антимикробных пептидов - **АМП**

- 96 ЧАСОВ

- Клеточные (активированные макрофаги, нейтрофилы и НК-клетки)
- Гуморальный (цитокины, белки острой фазы –БОФ, АМП)

III. Адаптивный иммунитет с формированием иммунологической памяти — **дендритные клетки** (ДК) в барьерных тканях поглощают патогены, мигрируют в лимфатические узлы, **презентируют АГ Т-лимфоцитам**, которые активируются, пролиферируют, формируют **АГ-специфические клоны**, АТ при участии комплемента, БОФ, осуществляют комплемент-опосредованный бактериолиз , Fc- рецептор опосредованный фагоцитоз и др.

- МЕСЯЦЫ, ГОДЫ

- Клеточный :Тх (CD4); ЦТЛ (CD8); лимфоциты с супрессорной функцией –CD4⁺CD25⁺ Fox_{p3}
- Гуморальный (В лимф, плазматические клетки, IgG, IgA, IgM, IgE)

Понятие врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет *от англ. innate or natural immunity* - наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных микробов и эндогенных продуктов тканевой деструкции

Отличительные свойства врожденного иммунитета

- Является главной системой (сенсором) распознавания «чужого» (например, заражения патогенами) и первой линией защиты, развивающейся в течении нескольких минут и часов после проникновения патогена.
- Все компоненты врожденного иммунитета (клеточные, гуморальные) **передаются по наследству**, кодируются относительно небольшим количеством генов зародышевой линии и не меняются в течении жизни.
- Из-за ограниченности числа генов рецепторы (сенсоры) врожденного иммунитета (**Toll-подобные рецепторы TLR и др.**) распознают не индивидуальный патоген, а целые классы патогенов (все грамположительные, имеющие пептидогликан, все грамотрицательные, имеющие липополисахриды - ЛПС и др.).
- Клетки врожденного иммунитета **не образуют клонов, клеток-памяти**
- Активация врожденного иммунитета служит обязательным **условием развития адаптивного иммунного ответа**
- Защищает все **виды живых существ**, в то время как адаптивный иммунитет есть только у высших позвоночных

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» на начальных этапах врожденного иммунитета

- **Цель распознавания** – раннее установление различий между патогенами и непатогенами
- **Кто распознает ?** – клетки **миеломоноцитарного ряда** (макрофаги, дендритные клетки-ДК, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, а также естественные киллеры-НК-клетки) и др.
- **Что распознается ?** – консервативные, общие для многих видов патогенных микроорганизмов структуры (или образцы -«паттерны») - **PAMP** (ЛПС, пептидогликаны, белок флагеллин и т.д.).
- **Чем распознают ?** – паттернраспознающими рецепторами (**PRR**) – молекулярные структуры распознавания различных типов микроорганизмов (Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-1, NOD-2, RIG и др.)

Эффекторы врожденного иммунитета (клетки, гуморальные факторы)

- Фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги)
- Презентирующие антиген клетки (дендритные клетки, макрофаги)
- Клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы, тучные клетки, эозинофилы)
- Натуральные киллеры (НК-клетки) осуществляют цитотоксические реакции
- Гуморальные факторы или молекулы: естественные антитела, белки комплемента, белки острой фазы, цитокины, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.

Эффекторные молекулы врожденного иммунитета

- **Пептиды:**

- Дефенсины беспозвоночных
- β -дефенсины
- α -дефенсины
- θ -дефенсины
- кателицидины (LL-37, протегрины, профенины)

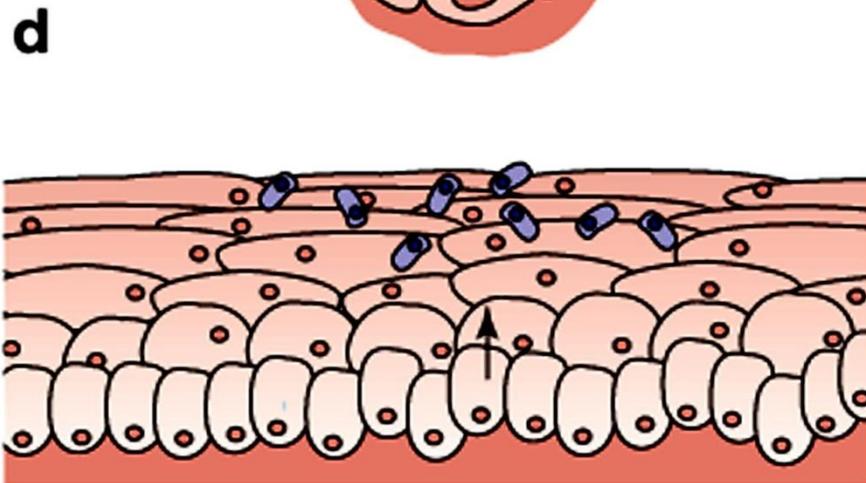
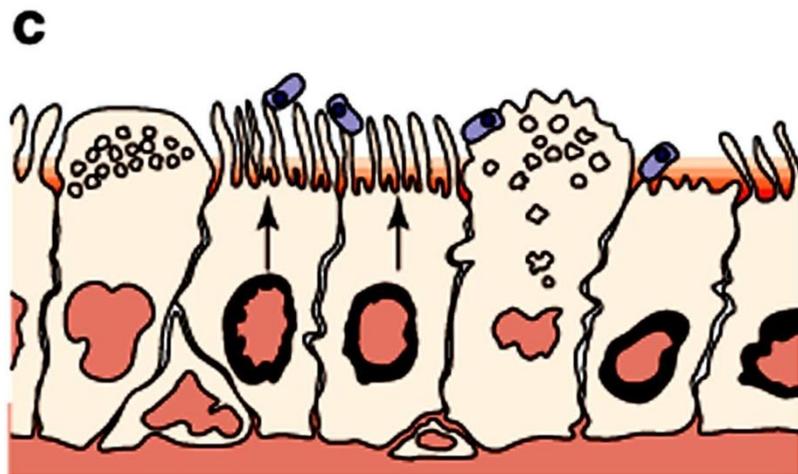
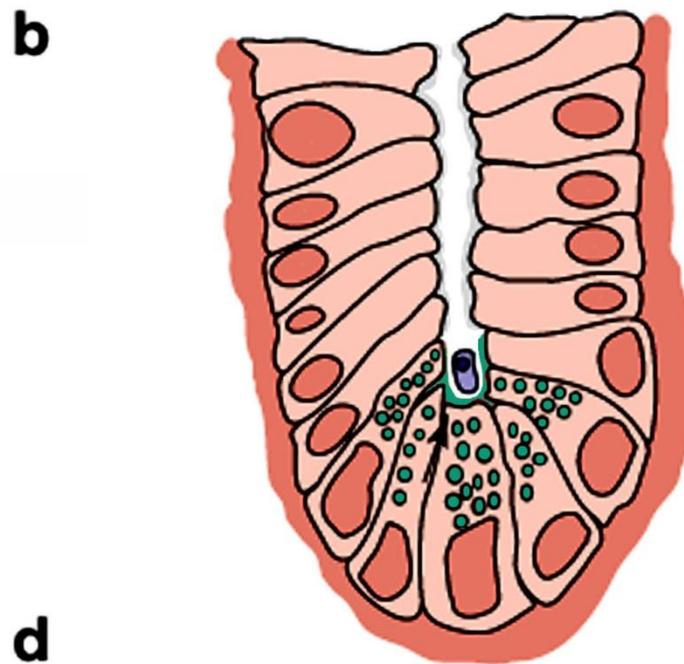
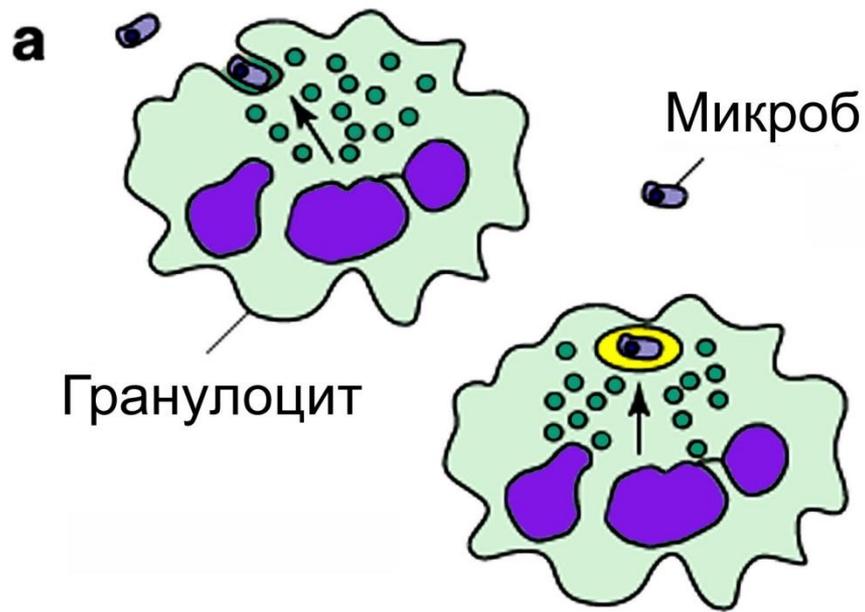
- **Белки:**

- Фосфолипаза A2
- Сериновые протеиназы (эластаза, катепсин G)
- Бактерицидный проницаемость-увеличивающий белок
- Лактоферрин
- Пероксидазы (миелопероксидаза, эозинофильная пероксидаза, лактопероксидаза)

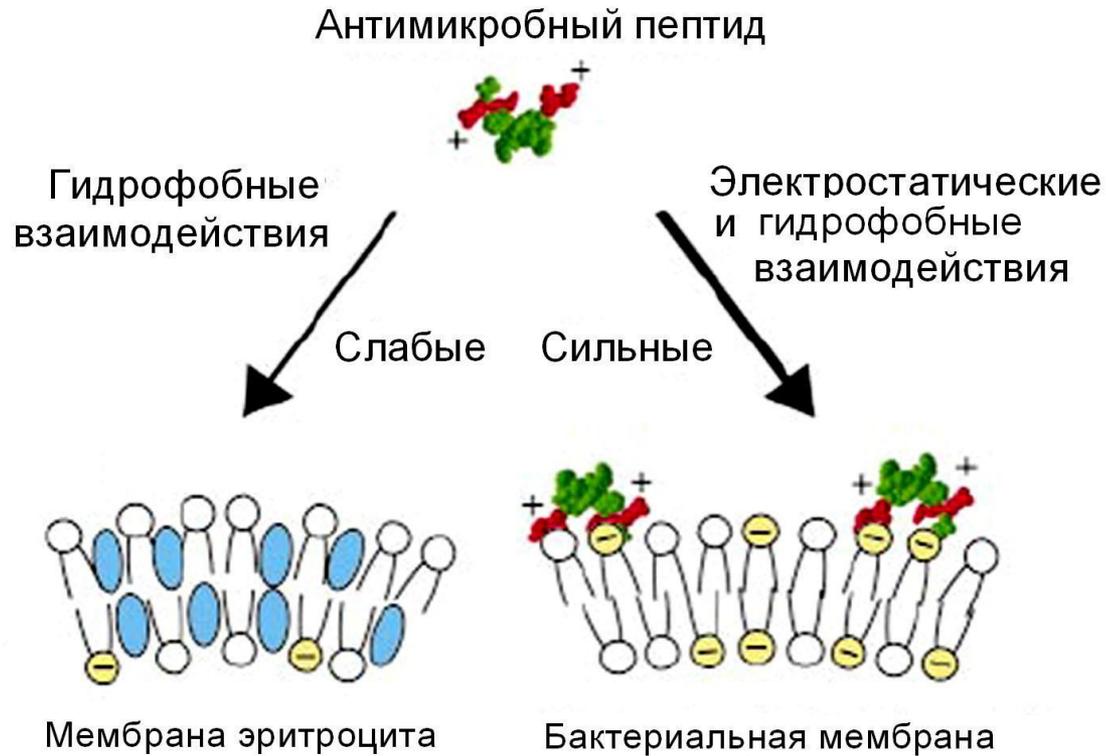
- **Активные формы кислорода и азота**

- O_2^- , H_2O_2 , $OH\cdot$, OCI^- , $NO\cdot$

Клетки, продуцирующие антимикробные пептиды



Взаимодействие антимикробных пептидов с мембранами микроорганизмов



холестерин

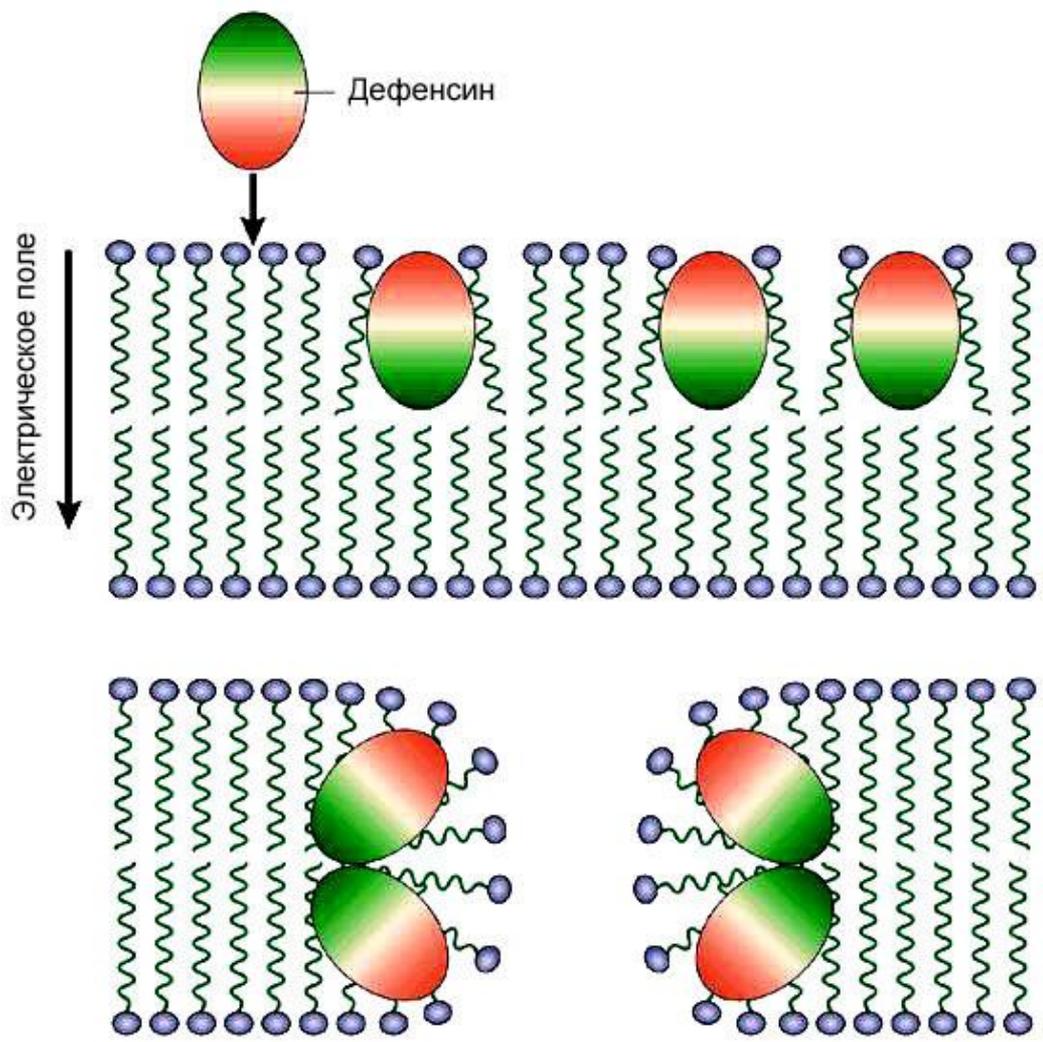


кислые
фосфолипиды



нейтральные
фосфолипиды

Взаимодействие антимикробных пептидов (дефенсинов) с мембранами микроорганизмов



СТАДИИ ЗАВЕРШЕННОГО ФАГОЦИТОЗА



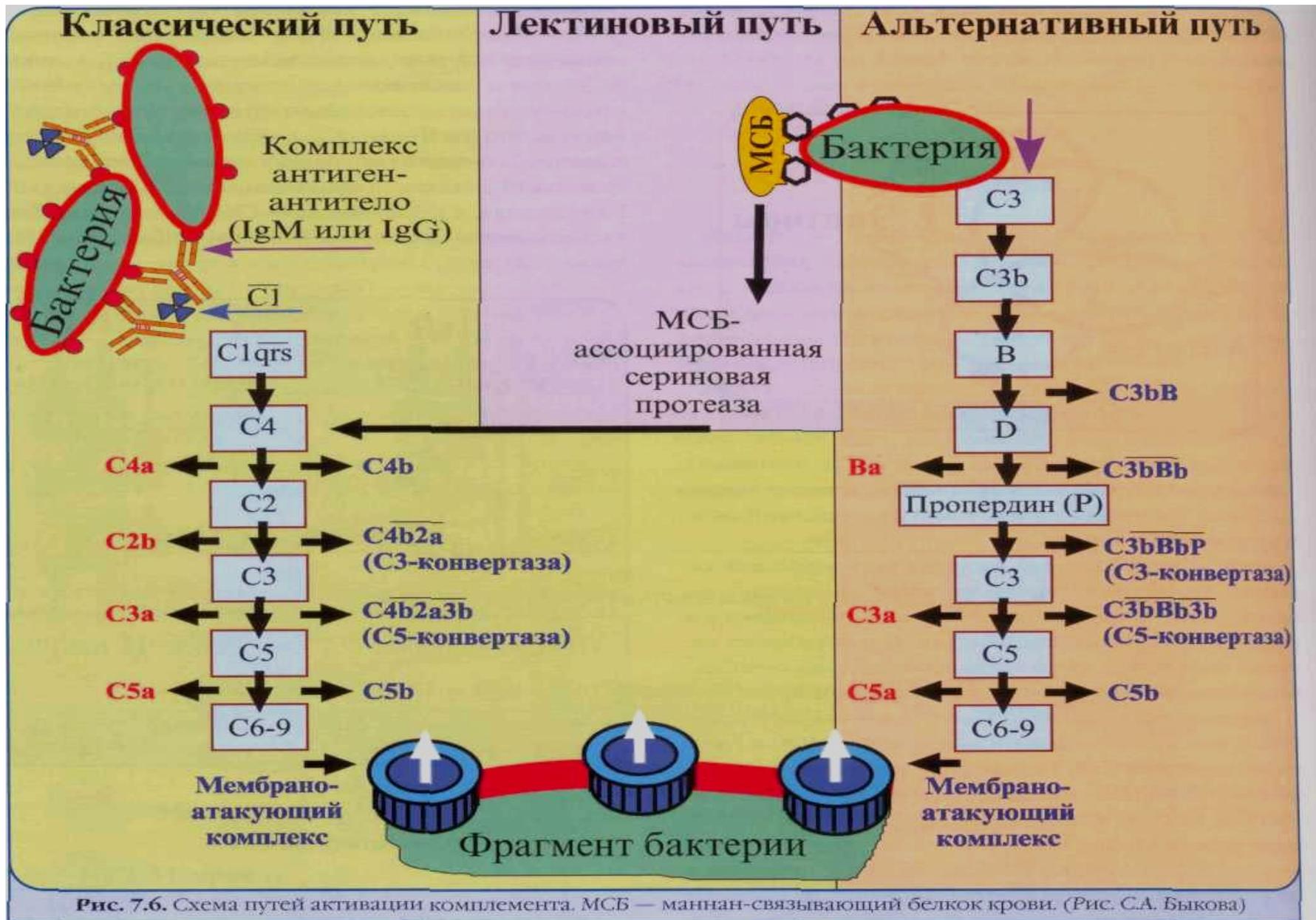


Рис. 7.6. Схема путей активации комплемента. МСБ — маннан-связывающий белок крови. (Рис. С.А. Быкова)

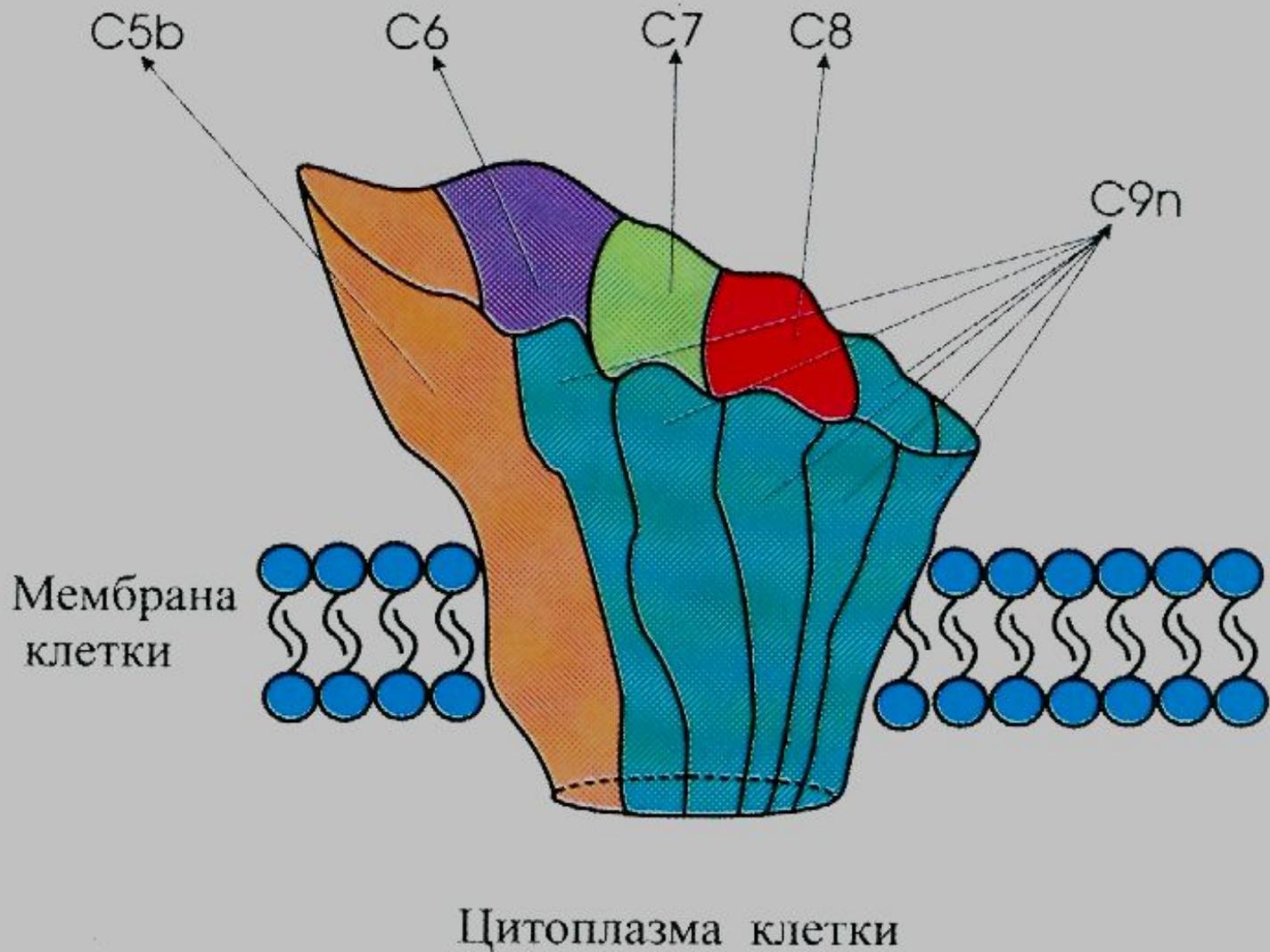
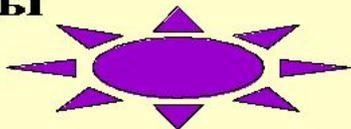


Рис. 4. Модель встроенного в липидный бислой клеток МАК.

РАСПОЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНОВ РЕЦЕПТОРАМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Патогены



**Патоген-ассоциированные
молекулярные структуры
(PAMP)**



Эндогенные молекулы



**Danger-associated molecular
patterns (DAMP)**

Белки теплового шока, кристаллы уратов, кристаллы пирофосфата кальция, амилоид В, холестерин



Паттерн распознающие рецепторы (PRR):

1. Растворимые (система комплемента, LBP и др.)
2. Мембранные (Толл-подобные рецепторы, CD14)
3. Внутриклеточные (NOD-like, RigI-like, MDA5)



Провоспалительные цитокины



**Инфекционное
воспаление**



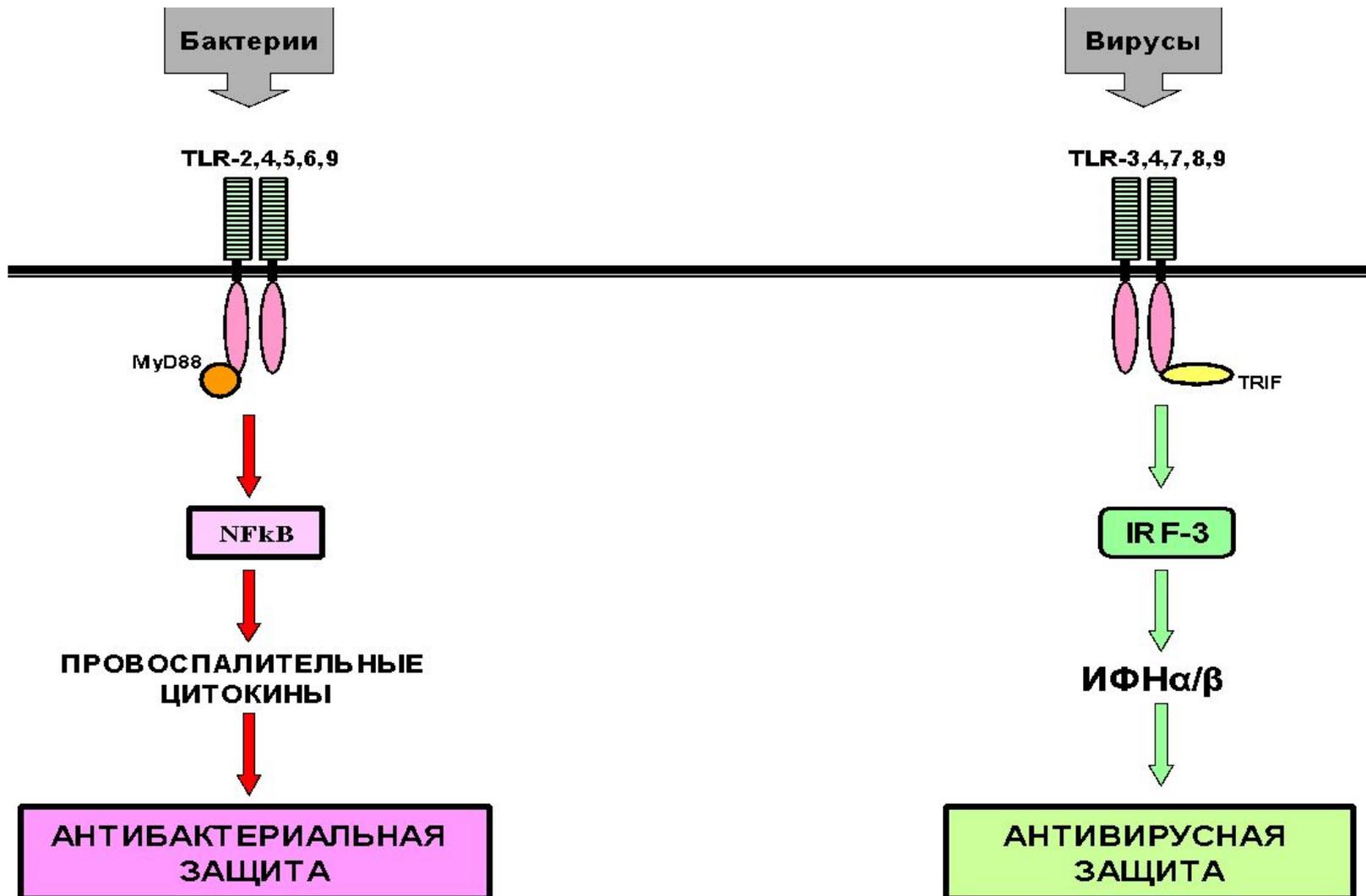
Провоспалительные цитокины



**Стерильное
воспаление**

Механизмы передачи сигнала после распознавания PAMP рецепторами врожденного иммунитета

Патоген (ПГ, ЛПС) - рецепторы (Toll-like, NOD-like, RIG-like) – активация транскрипционных факторов – активация генов – **синтез и секреция цитокинов, антимикробных пептидов, оксида азота – воспаление - удаление патогена**



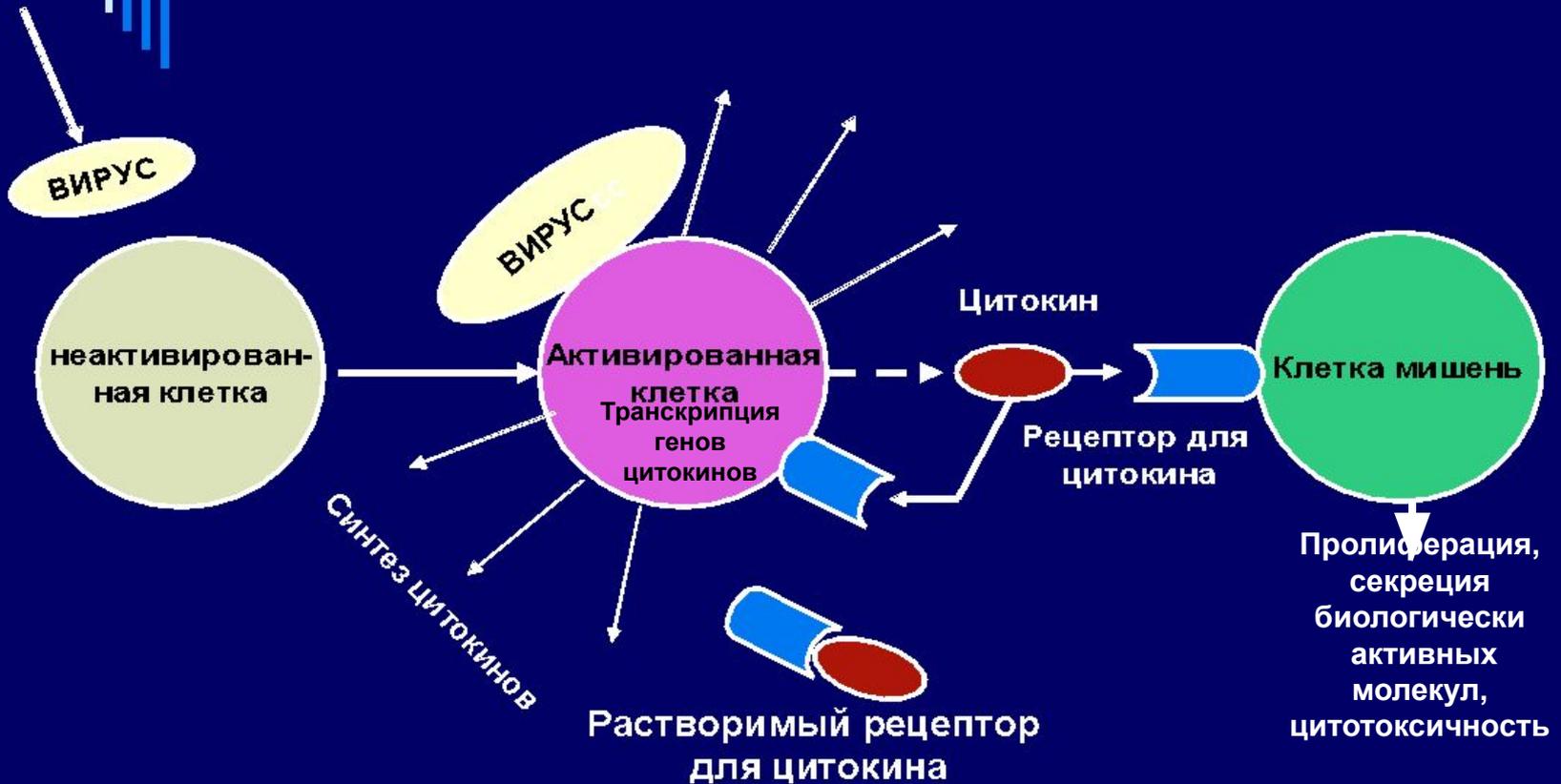
Цитокины – эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия

Система цитокинов объединяет:

клетки-продуценты; растворимые цитокины и их антагонисты;

клетки-мишени, экспрессирующие рецепторы цитокинов

СХЕМА РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ



Классификация цитокинов по биологическим эффектам

- 1. Факторы роста и дифференцировки кроветворных клеток
- 2. Интерфероны
- 3. Интерлейкины (1-37)
- 4. Хемокины
- 5. Семейство фактора некроза опухолей
- 6. Ростовые факторы

Классификация цитокинов по влиянию на воспаление

провоспалительные

**ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,
ФНО α , ИФН γ**

противовоспалительные

**ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13
Трансформирующий
фактор роста (ТФР)**

Классификация цитокинов по уровню влияния на клетки

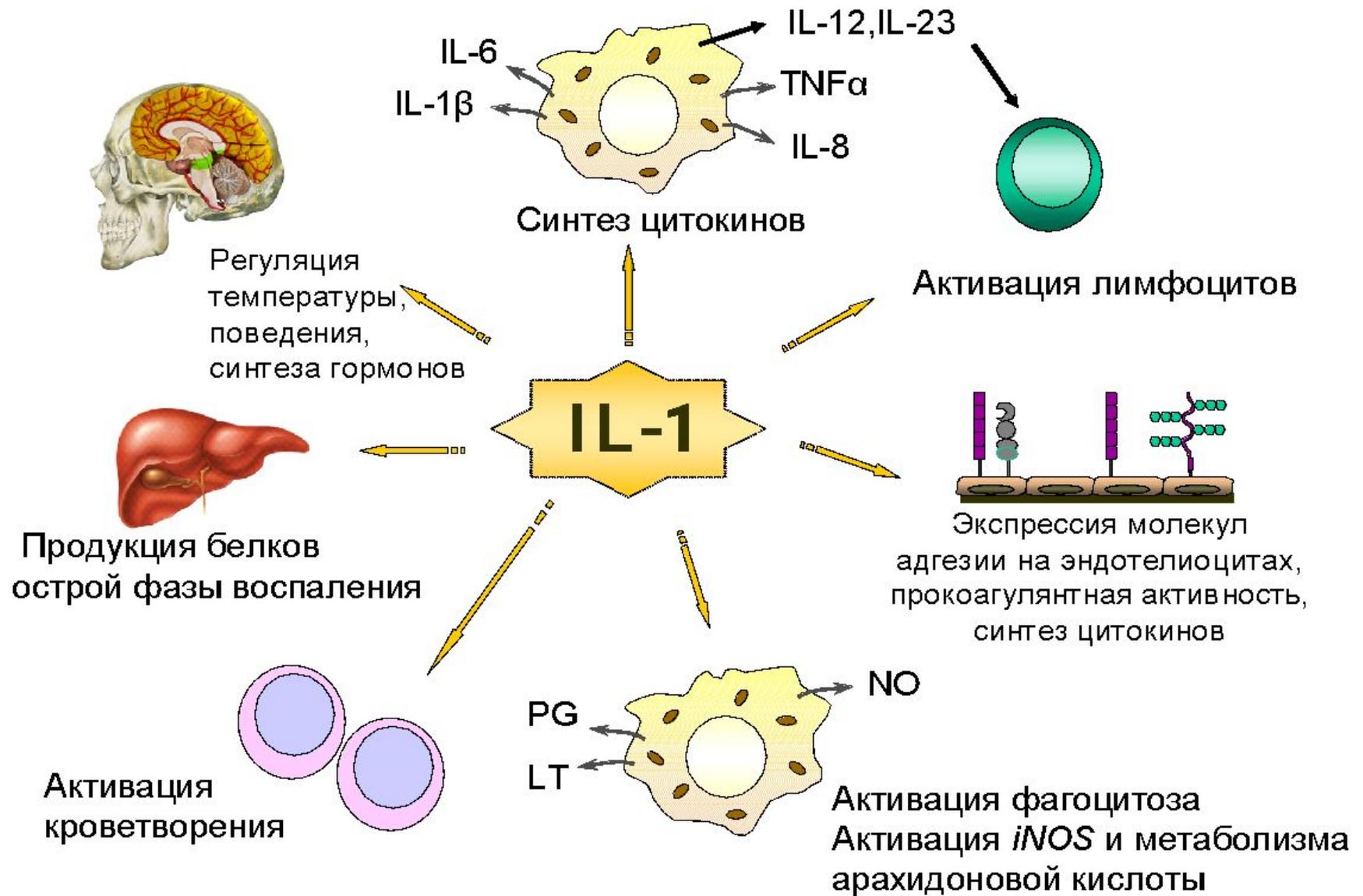
системного действия

**ИЛ-1, ИЛ-6
ФНО α ,**

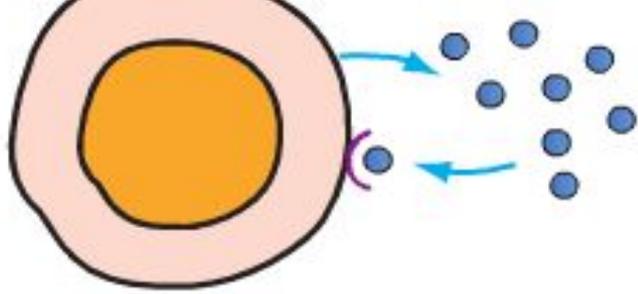
локального действия

**все остальные
ЦИТОКИНЫ**

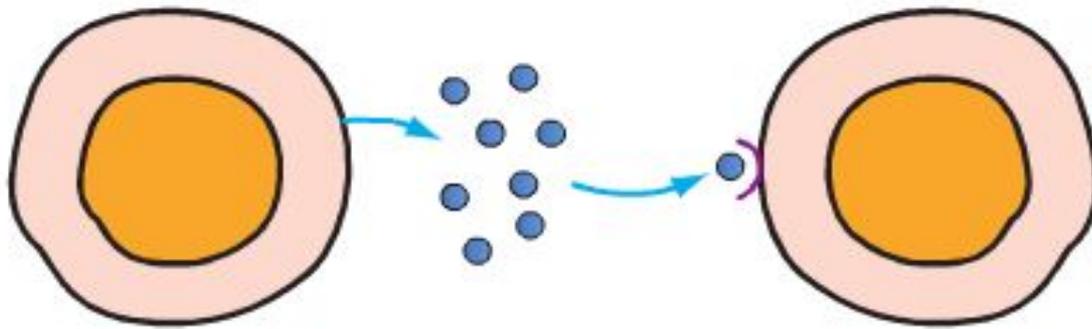
РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА



Типы цитокиновой регуляции клеток - мишеней



Аутокринный механизм регуляции



Паракринный механизм регуляции

Клетка-мишень

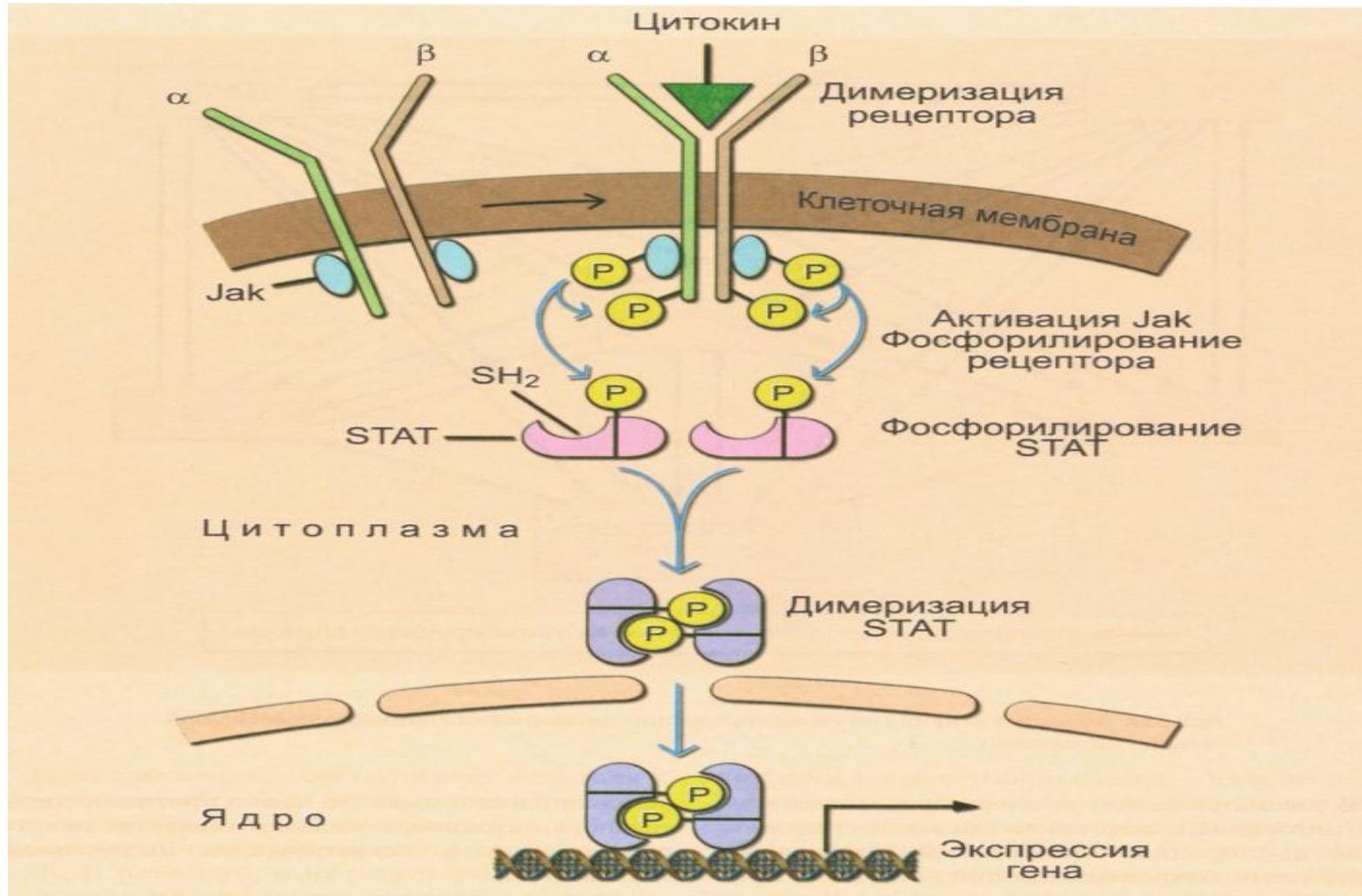


Эндокринный механизм регуляции

Клетка-мишень

Схема передачи цитокинового сигнала

Цитокин - Рецептор- транскрипционный фактор – активация генов – синтез и секреция цитокина

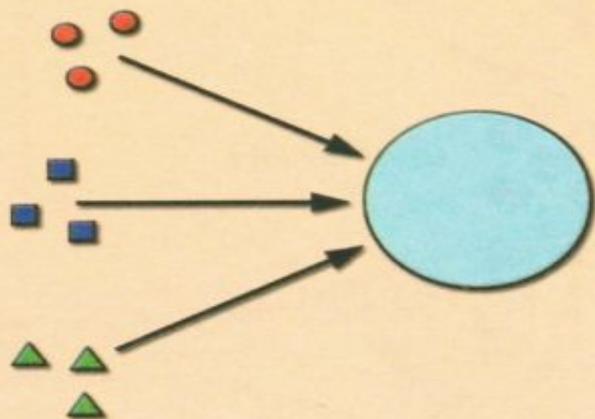


СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ

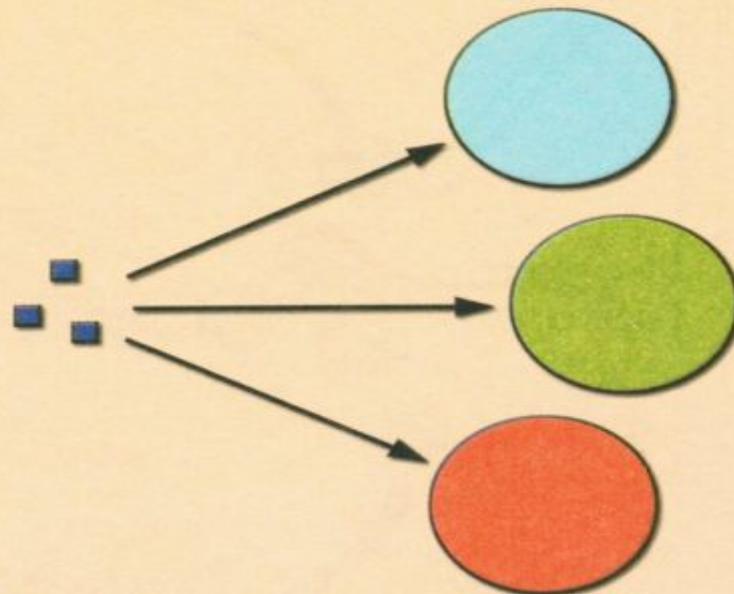
- Принадлежность к пептидам
- Сетевой принцип работы
- Индуцибельность
- Синтез de novo
- Избыточность
- Плейотропность действия
- Специфичность
- Синергизм
- Антагонизм
- Каскадность

Особенности взаимодействия цитокинов

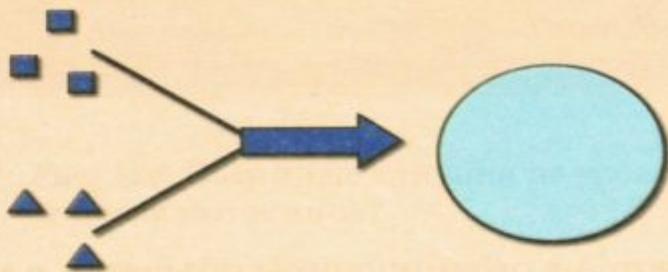
1. Избыточность



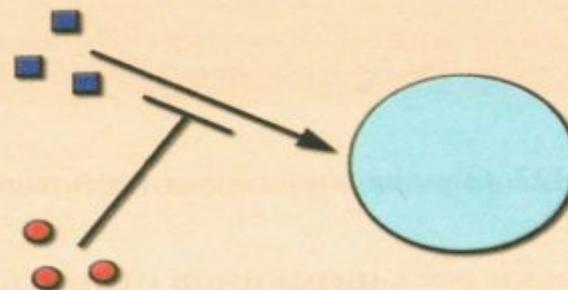
2. Плейотропность



3. Синергизм



4. Антагонизм



Цитокины при воспалении: закон перехода количества в качество

- Физиологические уровни цитокинов – защитные реакции на местном и системном уровне
- Превышение физиологического уровня – развитие патологии

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

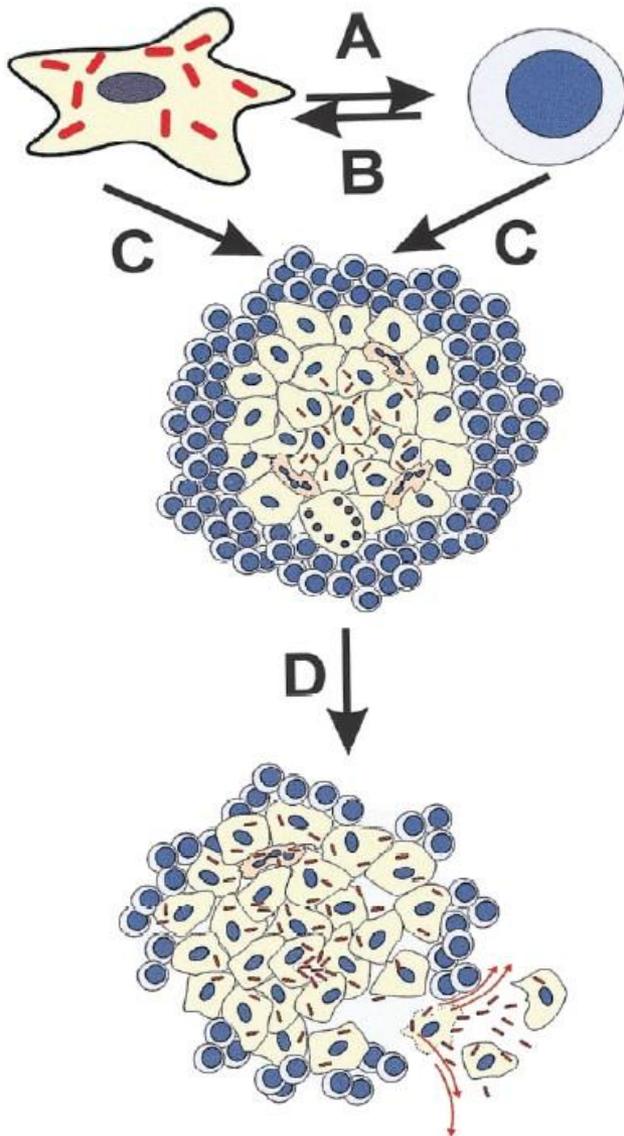
- The term “cytokine storm” calls up vivid images of an immune system gone awry and an inflammatory response flaring out of control
- Термин «цитокиновый шторм» вызывает яркий образ иммунной системы, которая пошла наперекосяк и воспалительная реакция сожгла контроль

Блокировка ФНО: лекарства*

Лекарство	Структура	Болезни
Ремикейд/ infliximab	Химерные моноклональные антитела против ФНО человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, псориаз
Энбрел/ etanercept	Димер растворимого рецептора p75 ФНО, «сфьюженного» с IgG человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева
Хумира/ adalimumab	Полностью гуманизованные моноклональные антитела против ФНО	Ревматоидный артрит болезнь Бехтерева, болезнь Крона

*Примерная стоимость курса лечения в Европе – **15** тыс Евро в год

Одна из физиологических функций ФНО – защита от бактерий (в т.ч. от *M. tuberculosis*) через образование гранул



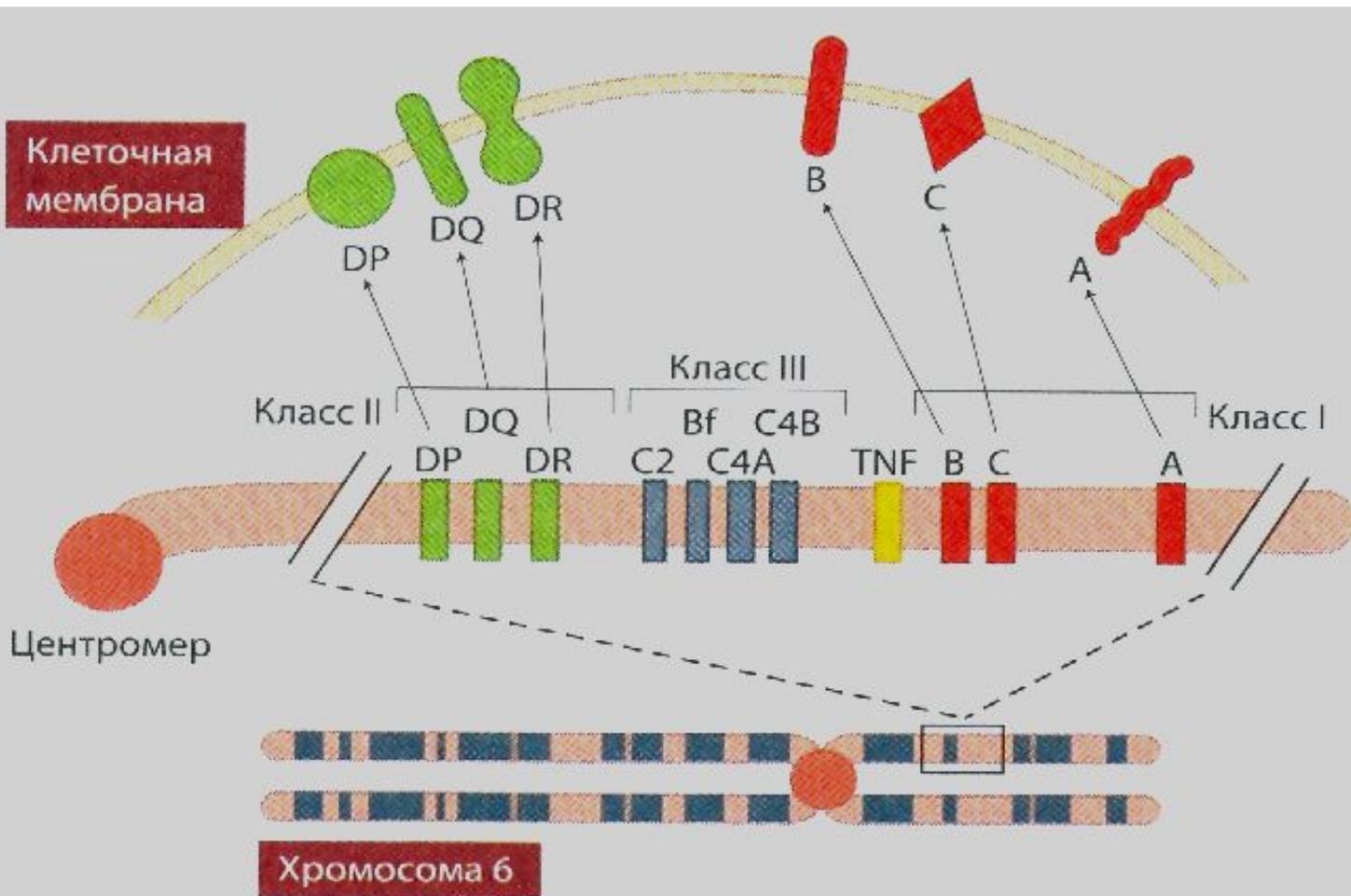
- A. Гранулемы образуются вокруг клеток, зараженных бактериями, инкапсулируя их в составе стабильной структуры. В состав гранулем входят макрофаги, Т клетки и клетки стромы.
- B. Вокруг «ядра» гранулемы, образованного зараженными макрофагами, находится слой незараженных макрофагов и Т клеток.
- C. ФНО, продуцируемый Т клетками, необходим для активации макрофагов, а также – неизвестным образом – для поддержания целостности гранулем.
- D. Блокировка ФНО в ходе терапии может разрушить гранулемы, позволяя микобактериям выйти из зараженных клеток и начать размножаться.

Адаптивный иммунитет

- Эволюционно более поздний.
- **Эффекторы адаптивного иммунитета:**
Т- и В-лимфоциты с их антигенраспознающими рецепторами (TCR и BCR)
- **Антитела** (иммуноглобулины – IgM, IgG, IgA, IgE)
- **TCR и BCR рецепторы** образуются в результате **рекомбинации** генов зародышевой линии. Теоретически TCR и BCR готовы к распознаванию любого АГ, благодаря генетической рекомбинации, проходящей в формирующихся Т- и В-лимфоцитах.
- Опасности процесса рекомбинации - образование аутореактивных клонов, способных реагировать на антигены собственного организма. Отбраковка (селекция) таких клонов идет в тимусе и красном костном мозге).

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» адаптивным иммунитетом

- Кто распознает ? – Т- и В-лимфоциты
- Что распознается ? – В-лимфоцит распознает «чужое» (эпитоп), Т – лимфоцит – измененное «свое» (антиген в составе молекул гистосовместимости)
- Чем распознают ? –Т- и В- клеточными рецепторами



Главный комплекс гистосовместимости, гены которого локализованы в 6-й хромосоме. Компоненты системы комплемента кодируются локусами III класса. ФНО — фактор некроза опухоли

Строение молекул МНС I и МНСII классов

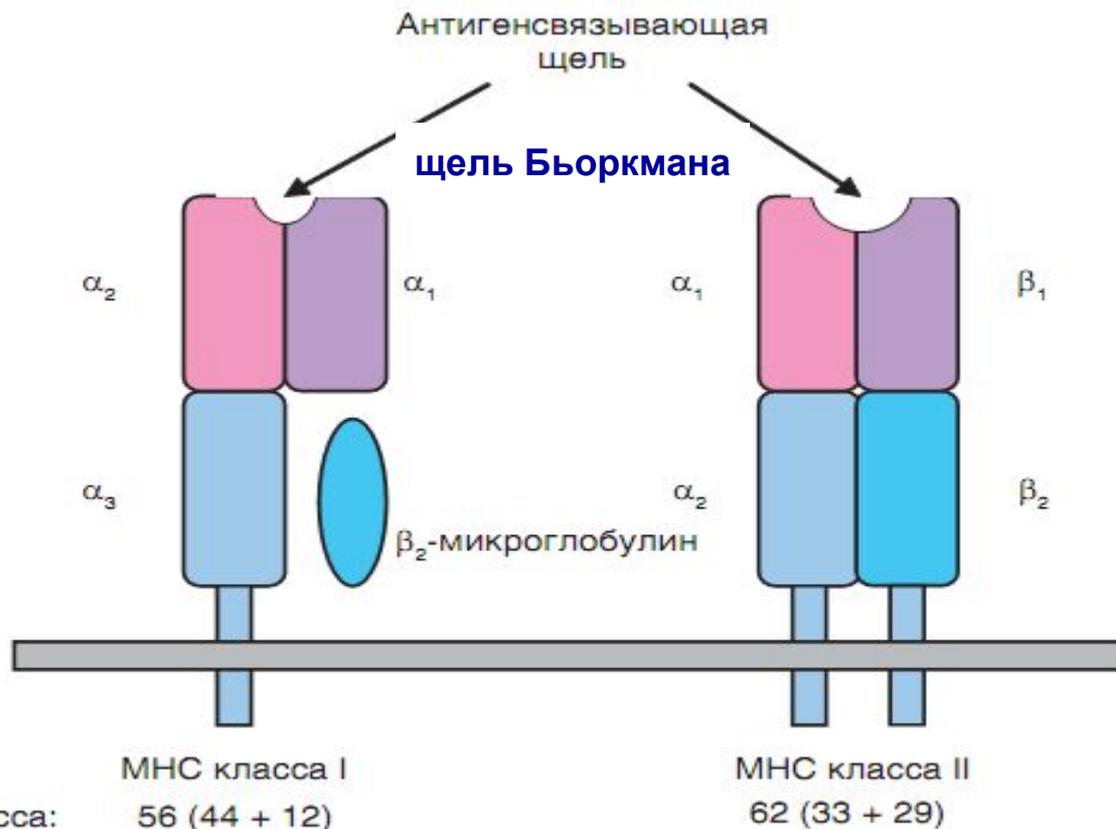
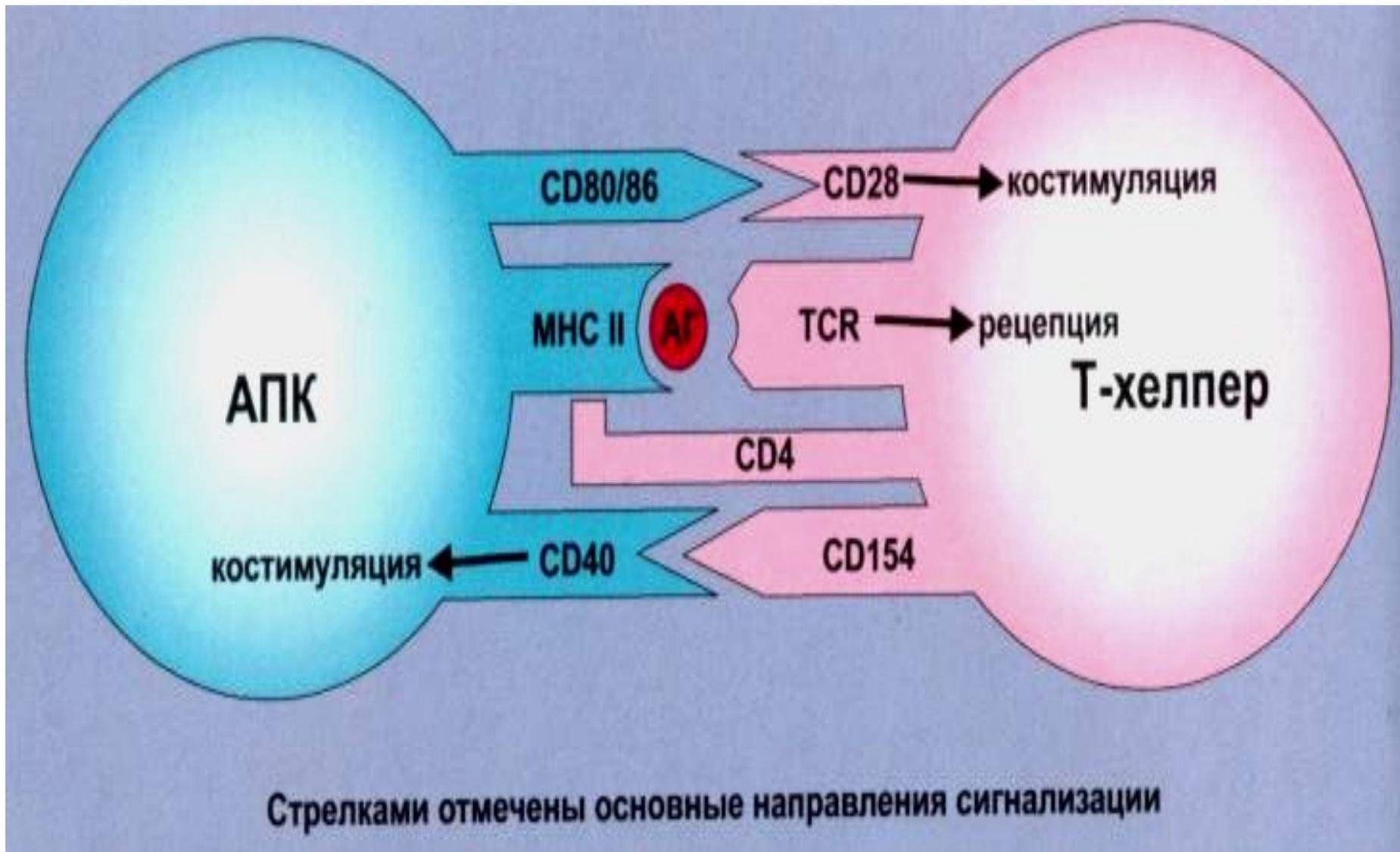


Рис. 3.29. Схема строения молекул МНС

РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА МЕХАНИЗМАМИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА



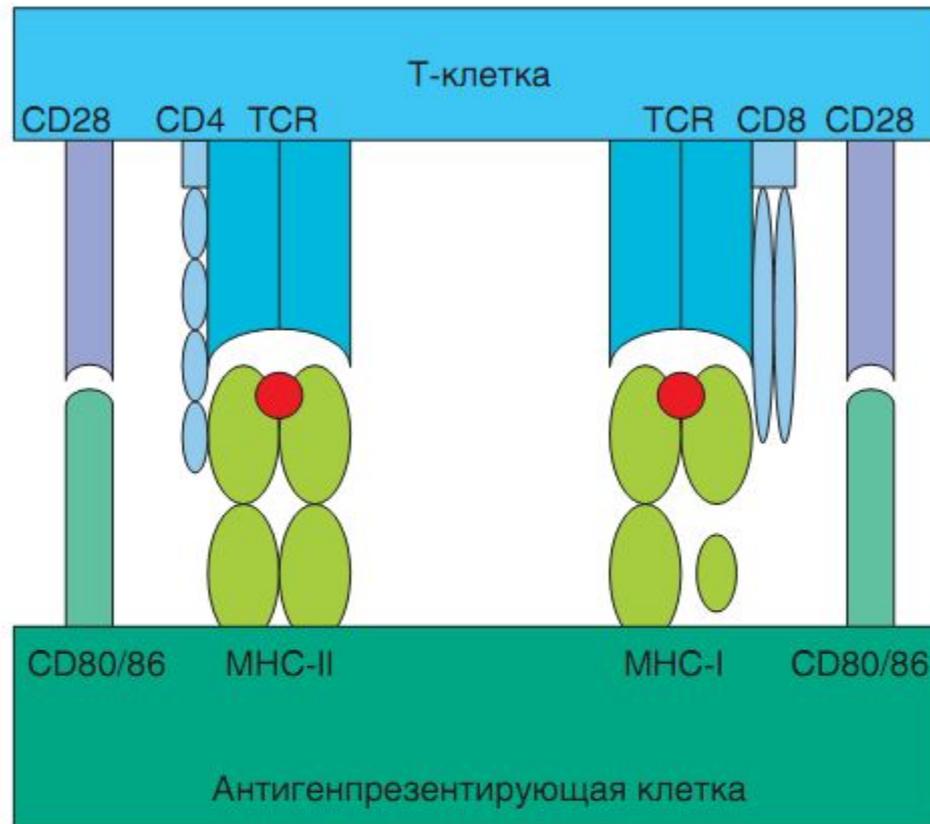
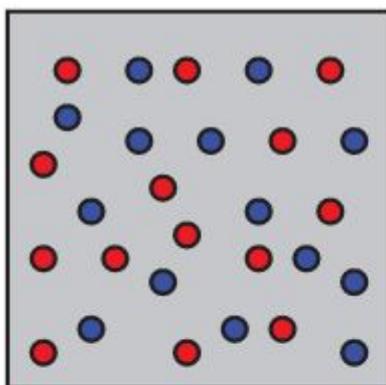
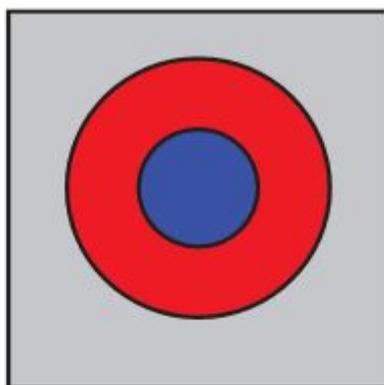


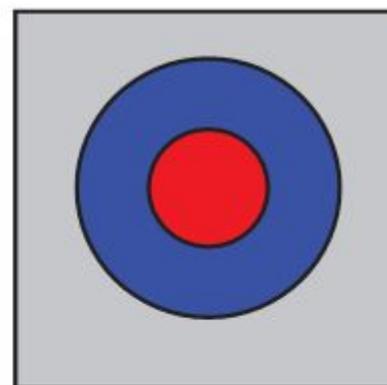
Рис. 3.88. Схема презентации антигена. Представлены все основные пары молекул, участвующие в презентации — молекулы МНС, несущие антигенный пептид, и TCR, распознающий их с участием корцепторов (CD4, CD8), а также костимулирующие молекулы В7 (CD80/CD86) и CD28



Исходное состояние
Т-клетки



Начальная фаза
формирования
иммунного синапса



Зрелый иммунный
синапс («бычий
глаз»)

Рис. 3.86. Схема формирования иммунологического синапса. При распознавании Т-клеточным рецептором комплекса молекула МНС–пептид происходит перераспределение мембранных молекул: диффузное распределение сменяется иммунным синапсом, центр которого вначале занят молекулами адгезии, а затем — специфическими комплексами TCR–(МНС–пептид). Красным цветом обозначена экспрессия рецепторного комплекса TCR–CD3, синим — интегрин LFA-1

Иммунный ответ

Иммунный ответ – специфическая реакция лимфоцитов на антиген, направленная на его элиминацию

Фазы иммунного ответа

1. индуктивная (реализуется в течение 5 -7 суток после попадания АГ)

2. эффекторная (длится около 2-х недель)

индуктивная

- переработка и презентация АГ на АПК
- распознавание АГ Т-лимфоцитом,
- активация и пролиферация специфического клона лимфоцитов,
- дифференцировка лимфоцитов, направленная на формирование эффекторных клеток и клеток памяти

эффекторная

- реализуется клеточная и гуморальная защита для элиминации (удаления) АГ, вызвавшего реакцию, и формируется иммунологическая память (Т- В-клетки памяти)

Типы иммунного ответа

- Клеточный (клеточно-воспалительный; клеточно-цитотоксический)
- Гуморальный

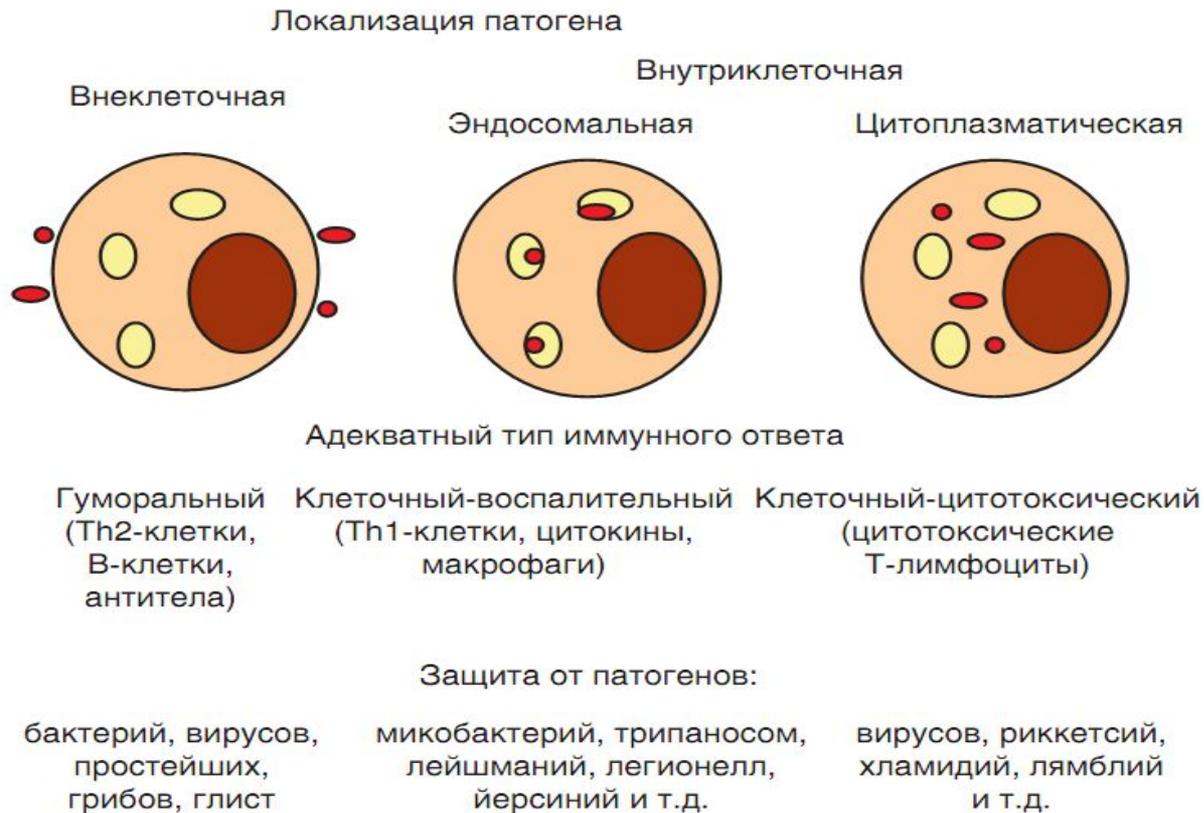
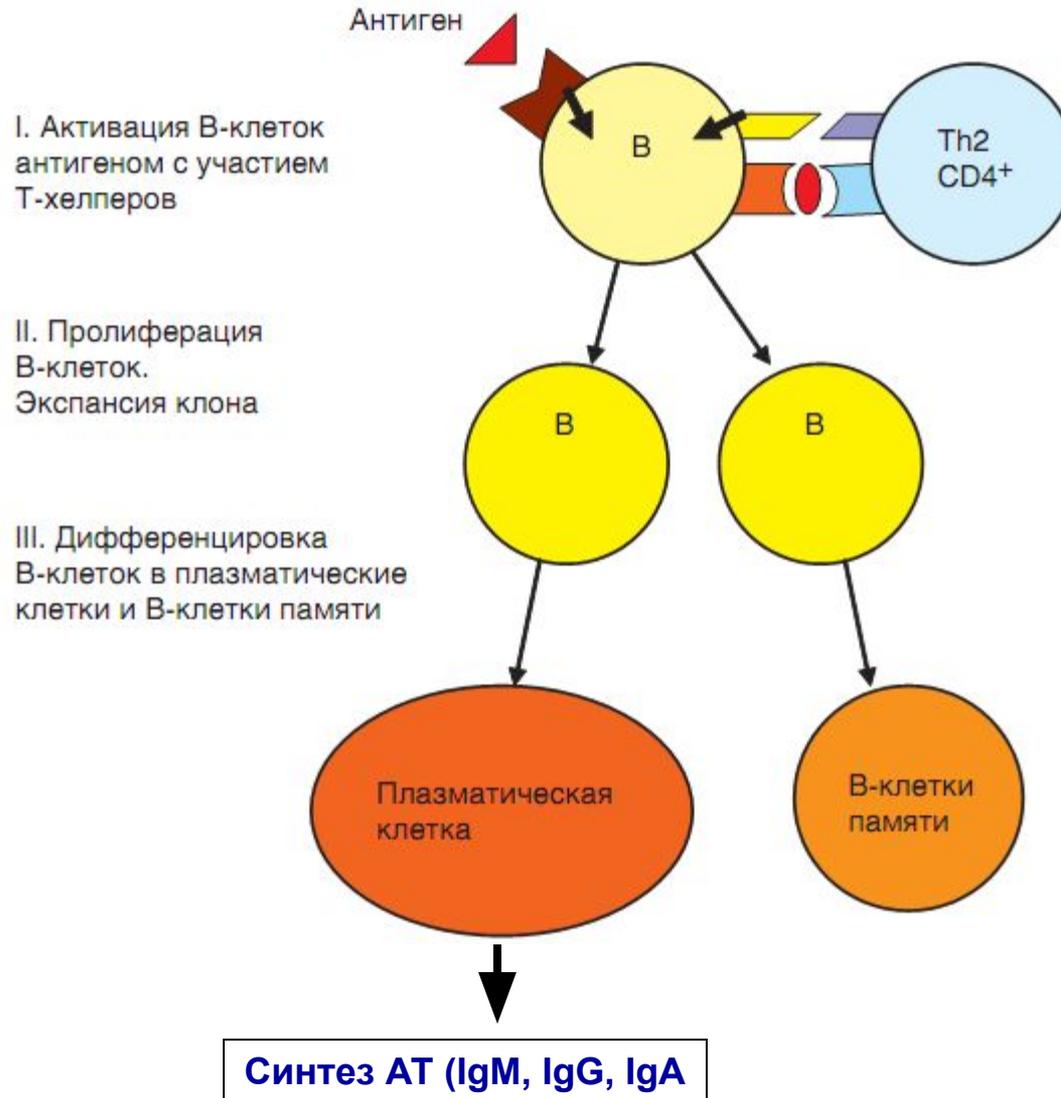
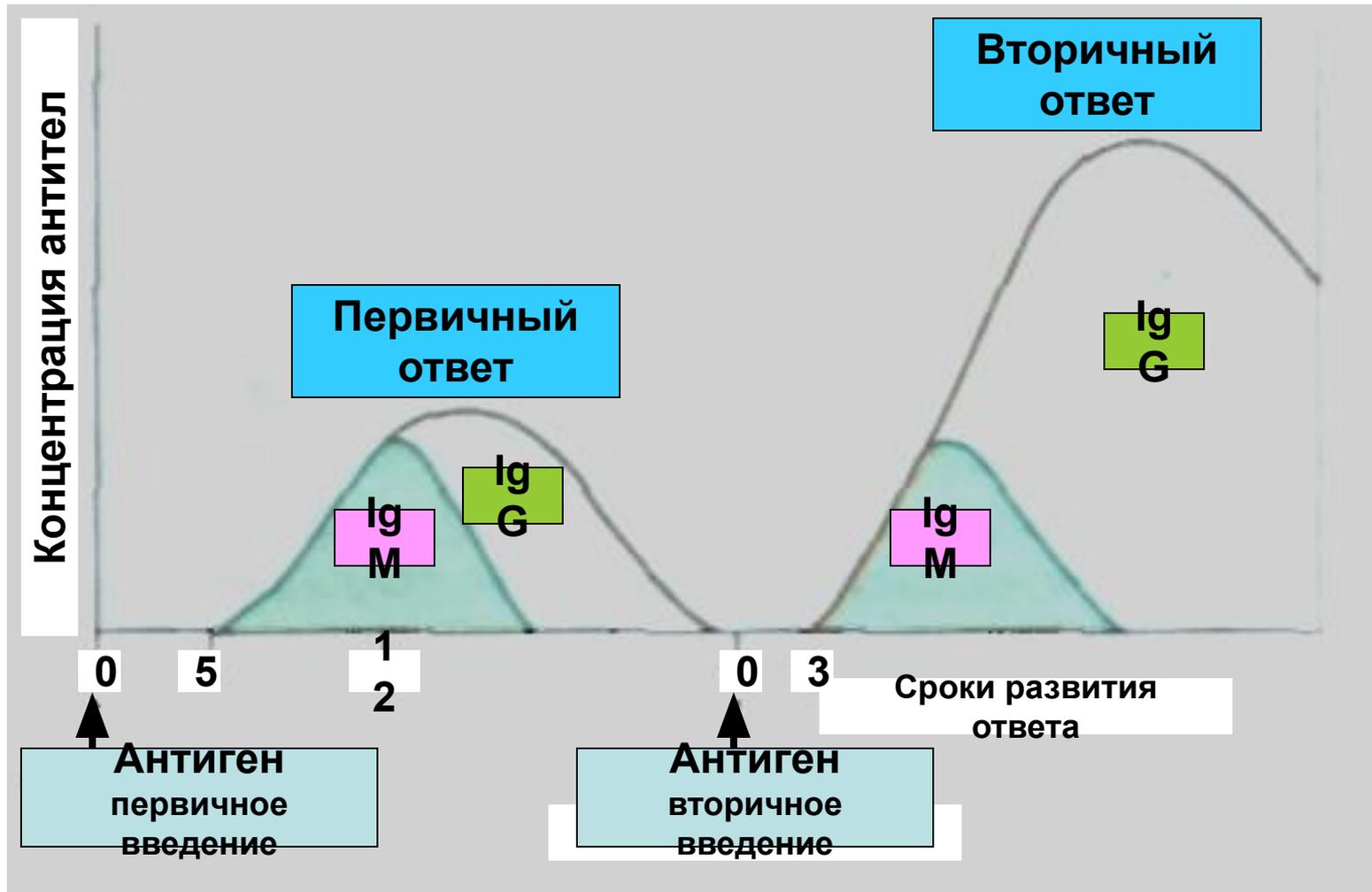


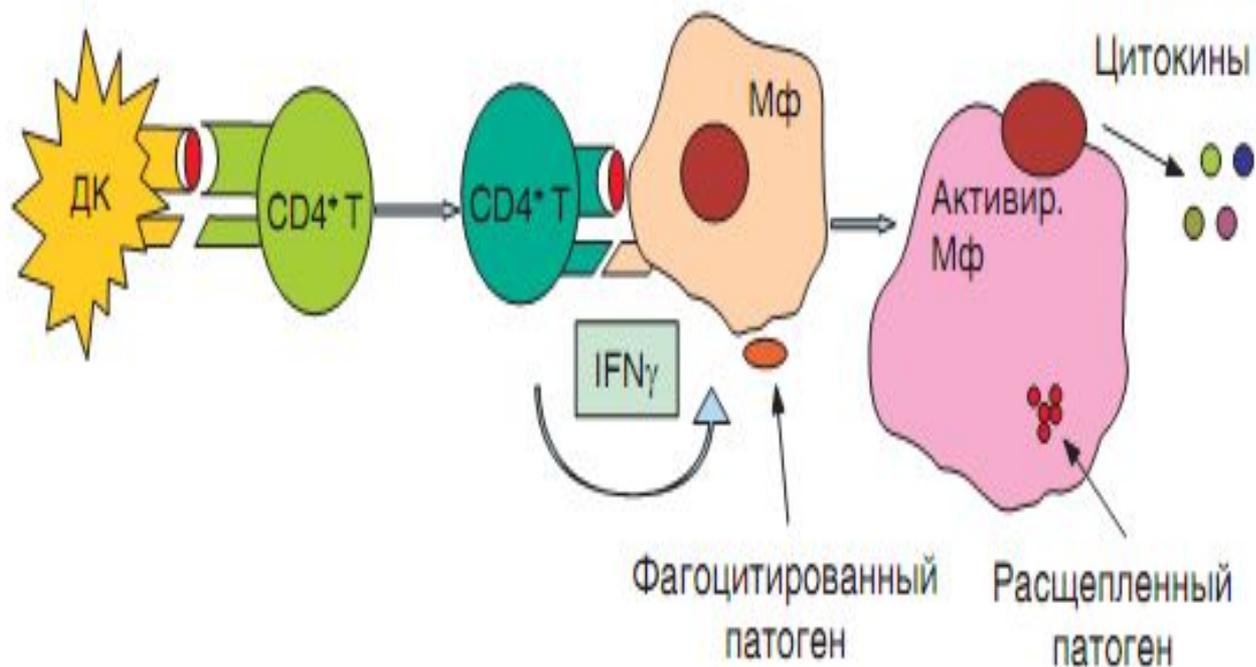
Рис. 1.7. Стратегия иммунной защиты зависит от локализации патогена

Схема развития гуморального иммунного ответа



Первичный и вторичный гуморальный иммунный ответ





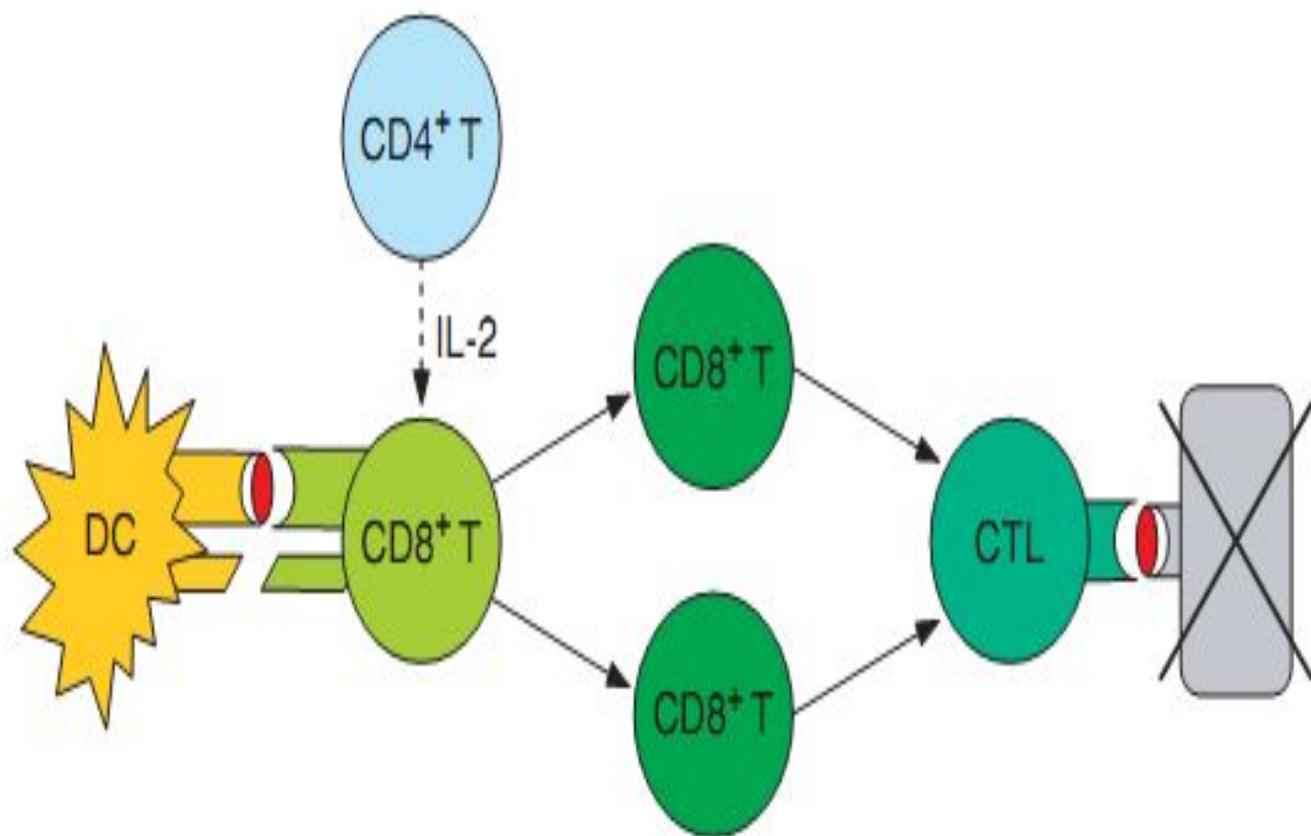
I. Презентация антигена CD4⁺ T-клетками и их активация

II. Развитие Th1-клеток

III. Активация макрофагов CD4⁺ T-клетками

IV. Активация фагоцитоза, выделение цитокинов

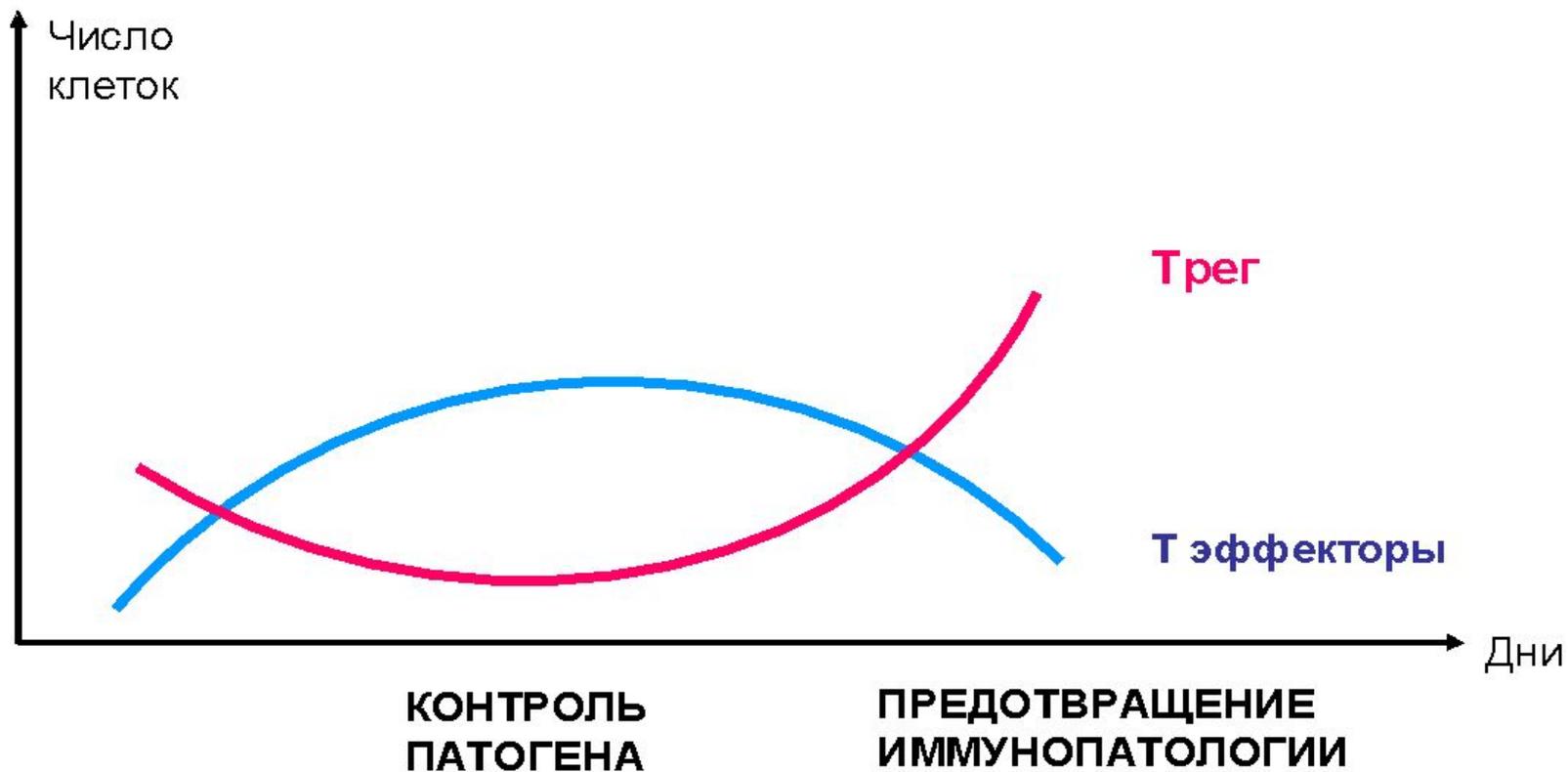
Рис. 3.109. Схема развития клеточного иммунного ответа воспалительного типа



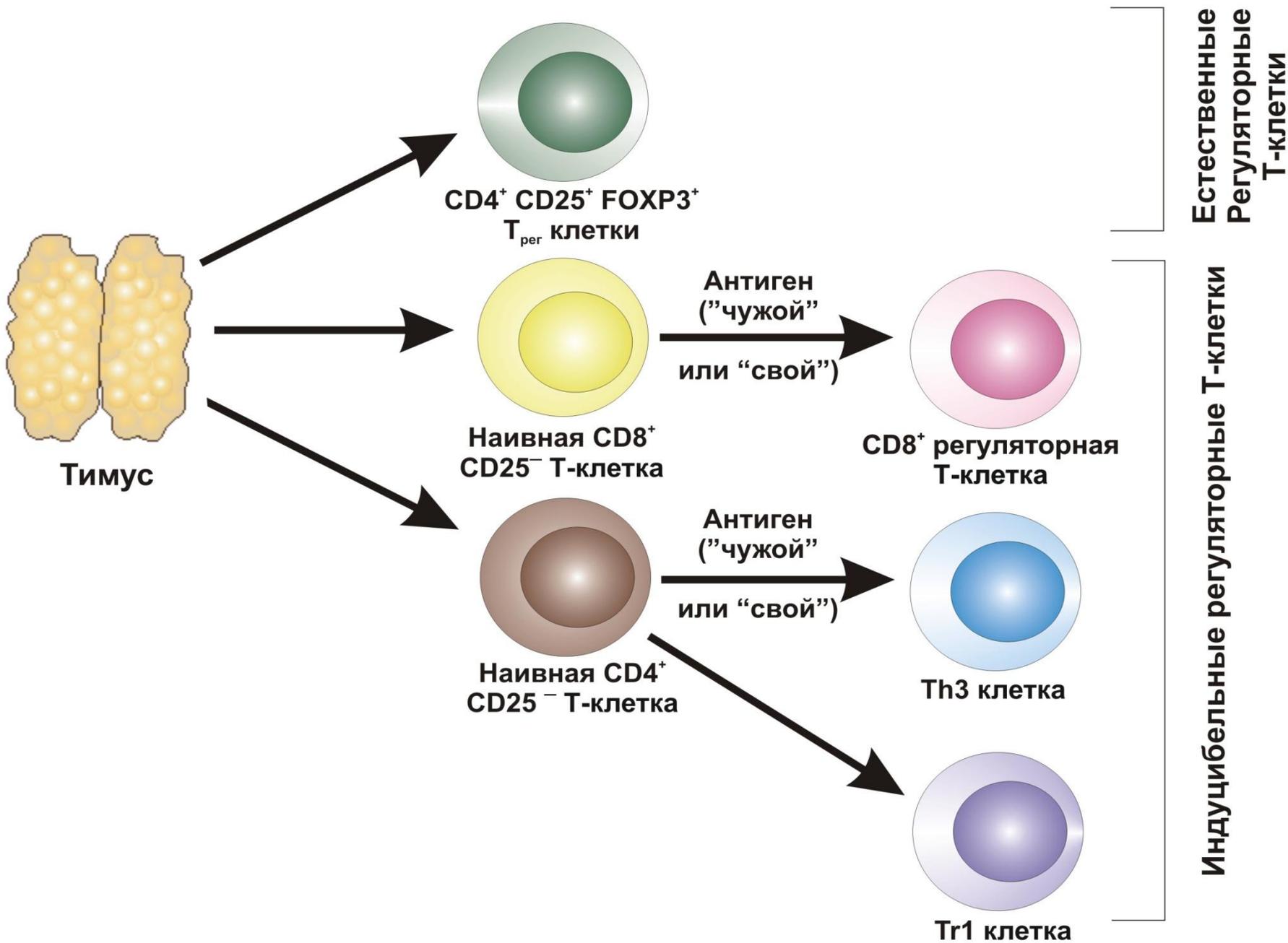
I. Презентация антигена II. Пролиферация клеток клона III. Дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) IV. Цитолиз клеток-мишеней

Рис. 3.106. Схема развития цитотоксического Т-клеточного ответа

ИНФЕКЦИИ



Виды регуляторных лимфоцитов



Основные характеристики Трег

Постоянные маркеры

CD25⁺ (альфа цепь рецептора ИЛ-2)

Foxp3 (ядерный фактор транскрипции, связанный с X-хромосомой)

Непостоянные маркеры:

маркеры активации CD69 (gp28/34); CD62L (L selectin)

поздние маркеры CD45RO (клетки памяти)

маркеры дифференцировки GITR

(глюкокортикортикоид- индуцированный рецептор ФНО)

Цитокины:

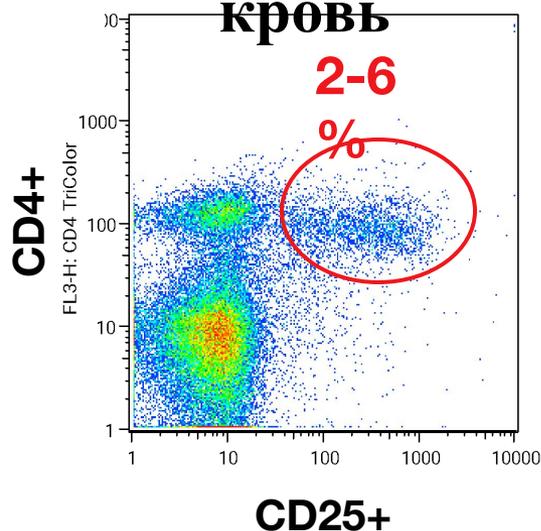
ИЛ-10, ИЛ-35

TGFβ (трансформирующий фактор роста β)

CTLA (ассоциированный с Т-лимфоцитами антиген-4)

Периферическая

кровь



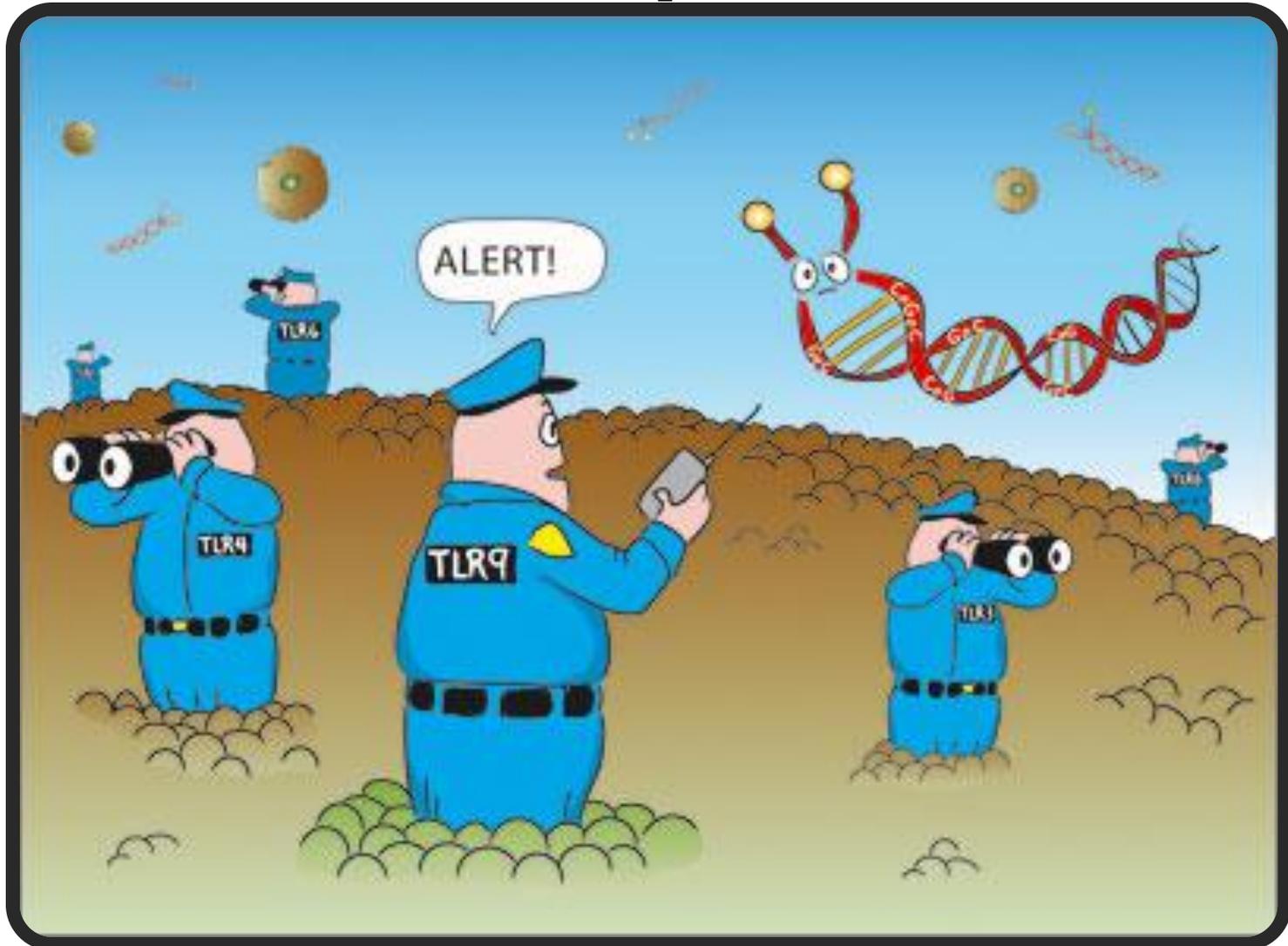
В презентации доклада использованы материалы лекции :

С.А.Недоспасова (Институт Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта РАН Институт Физико-химической биологии им.А.Н. Белозерского МГУ)

В.Н.Кокрякова (ГУ НИИ Экспериментальной Медицины РАМН, Санкт-Петербург)

Благодарю за внимание

!



Типы иммунного ответа

Факторы, определяющие тип ИО

- природа АГ
- локализация АГ по отношению к клетке
- способ поступления АГ и его концентрация
- направление дифференцировки Т-хелперов

клеточный иммунный ответ формируется преимущественно на вирусные, опухолевые, трансплантационные антигены, внутриклеточные патогены (вирусы, бактерии)

гуморальный иммунный ответ формируется на аллергены, антигены микроорганизмов (внеклеточные бактерии, их токсины, вирусы), простейшие, гельминты

АГ располагается внутриклеточно в цитозоле – (вирусы, риккетсии, хламидии, лямблии) включается клеточно-опосредованный цитотоксический ответ (эффекторы- цитотоксические Т-лимфоциты). Удаление патогена происходит путем уничтожения инфицированной клетки.

АГ располагается внутриклеточно в гранулах, эндосомах- (микобактерии, легионеллы, лейшмании, ийерсинии) формируется Th1-индуцированное воспаление с участием макрофагов. Бактерицидными факторами макрофагов (активные формы кислорода, азота, лизосомальные ферменты, провоспалительные цитокины) уничтожается патоген, возможна и деструкция тканей.

Внеклеточные патогены и их токсины активируют гуморальный ИО (АГ распознается В-лимфоцитом, презентруется Th2-клеткам, происходит экспансия В-лимфоцитов, дифференцировка в плазматические клетки и В-клетки памяти, секретируются антитела, АГ удаляется эффекторными функциями АТ-нейтрализация, опсонизация, стимулирующая фагоцитоз, комплементзависимый лизис.

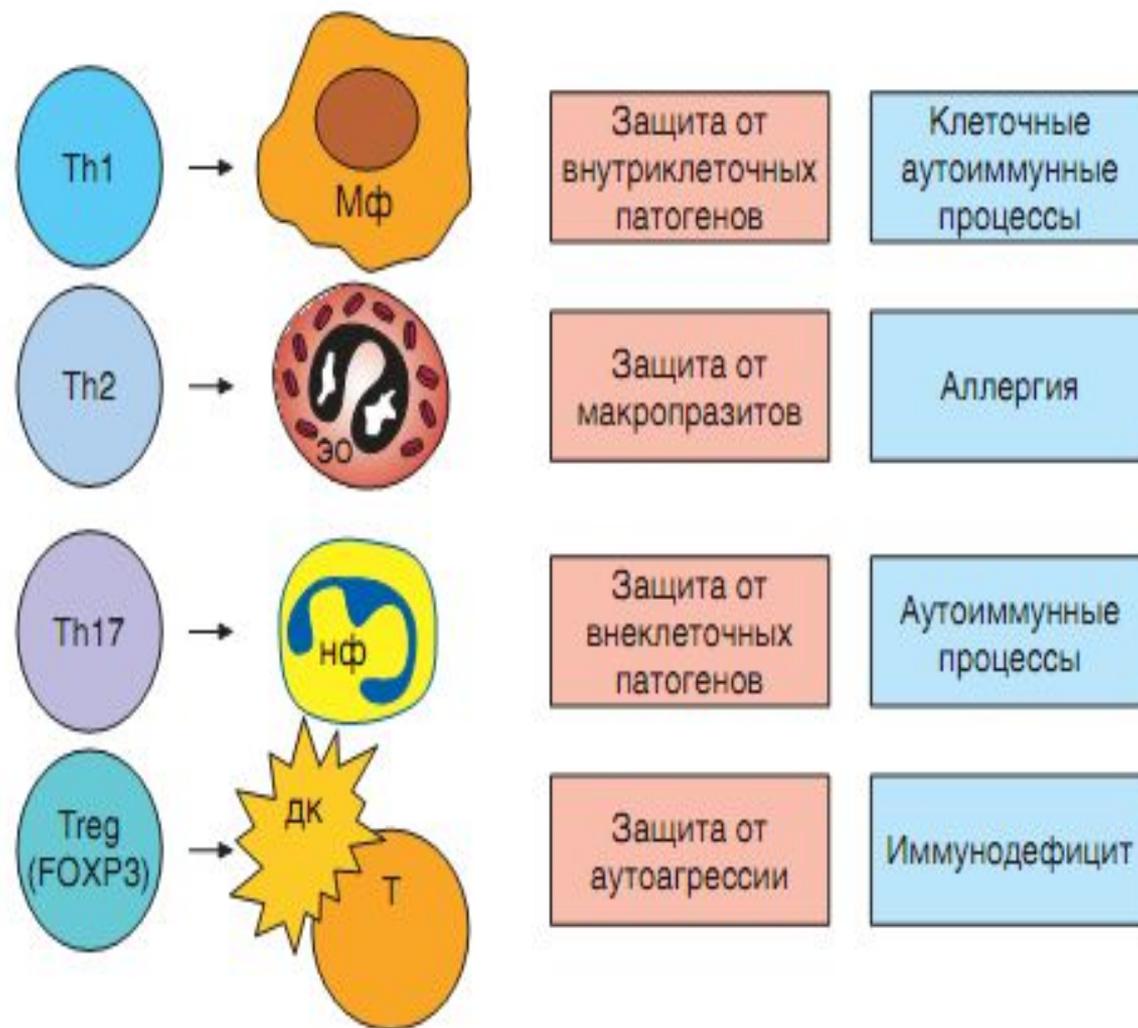


Рис. 3.103. Адаптивные субпопуляции Т-клеток. Клетки-партнеры, физиологические и патологические эффекты

Иммунный синапс - структурированная (упорядоченная) зона контакта между клетками, участвующими в реализации той или иной формы иммунологического распознавания и связанной с ним передаче сигнала.

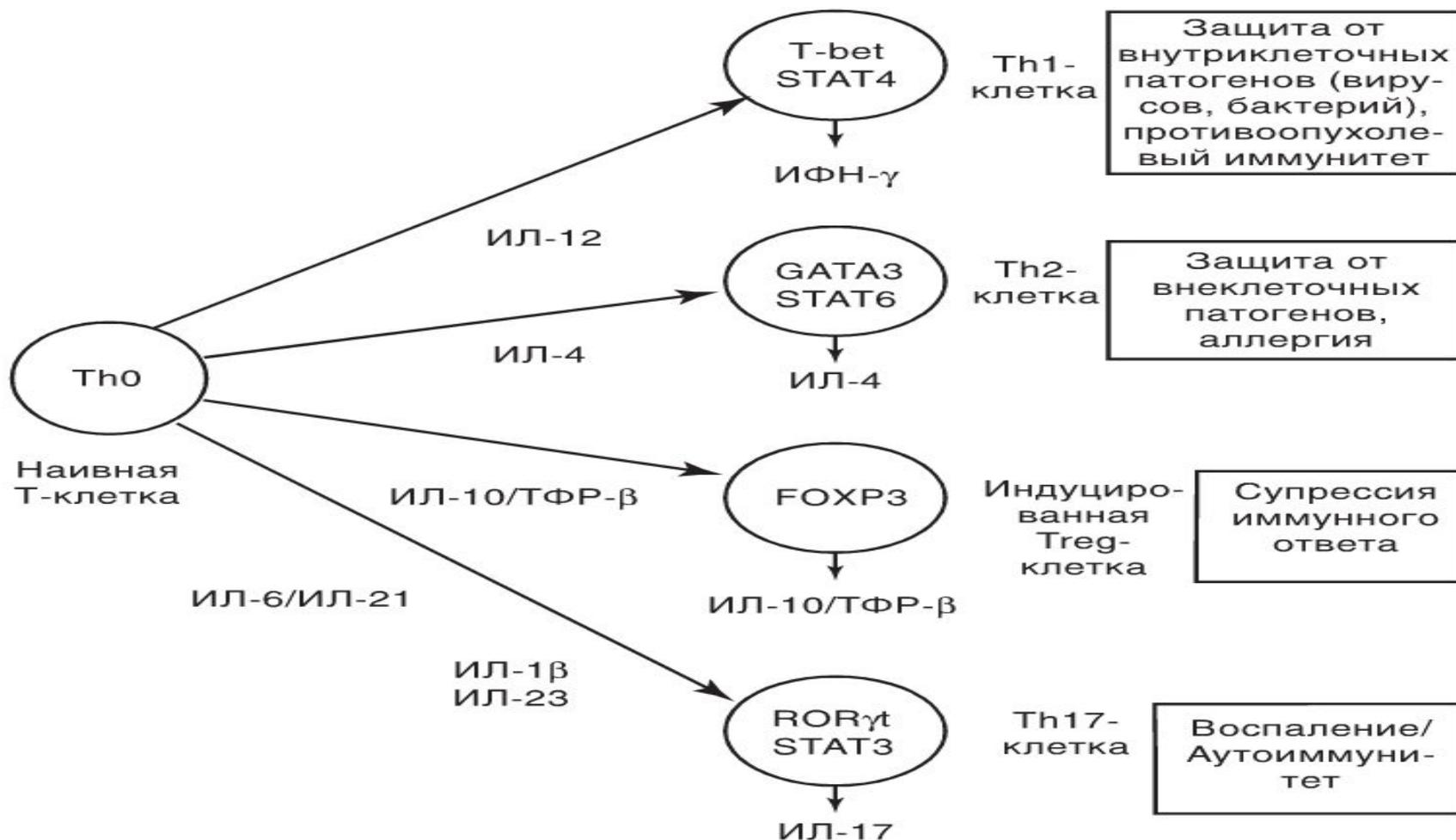
Иммунный синапс формируется с участием зрелой дендритной клетки, CD4+ Т-лимфоцита и костимулирующих молекул

Характеристика регуляторных Т-клеток

- В 1995 г. С. Сакагучи (*S. Sakaguchi*) и соавт. описали естественные регуляторные Т-клетки (Treg).
- Супрессорная активность CD4⁺ регуляторных Т-клеток связана с транскрипционным фактором FOXP3 (скурфин).
- Главная задача Treg — предотвращение развития аутоиммунных процессов
- Супрессия иммунного ответа осуществляется секрецией Treg супрессорных цитокинов: IL-10, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β)

Неоднородность CD4+Th клеток

После активации, индуцированной антиген-представляющими клетками, наивные CD4+ T-клетки дифференцируются в различные субпопуляции функциональных Th клеток



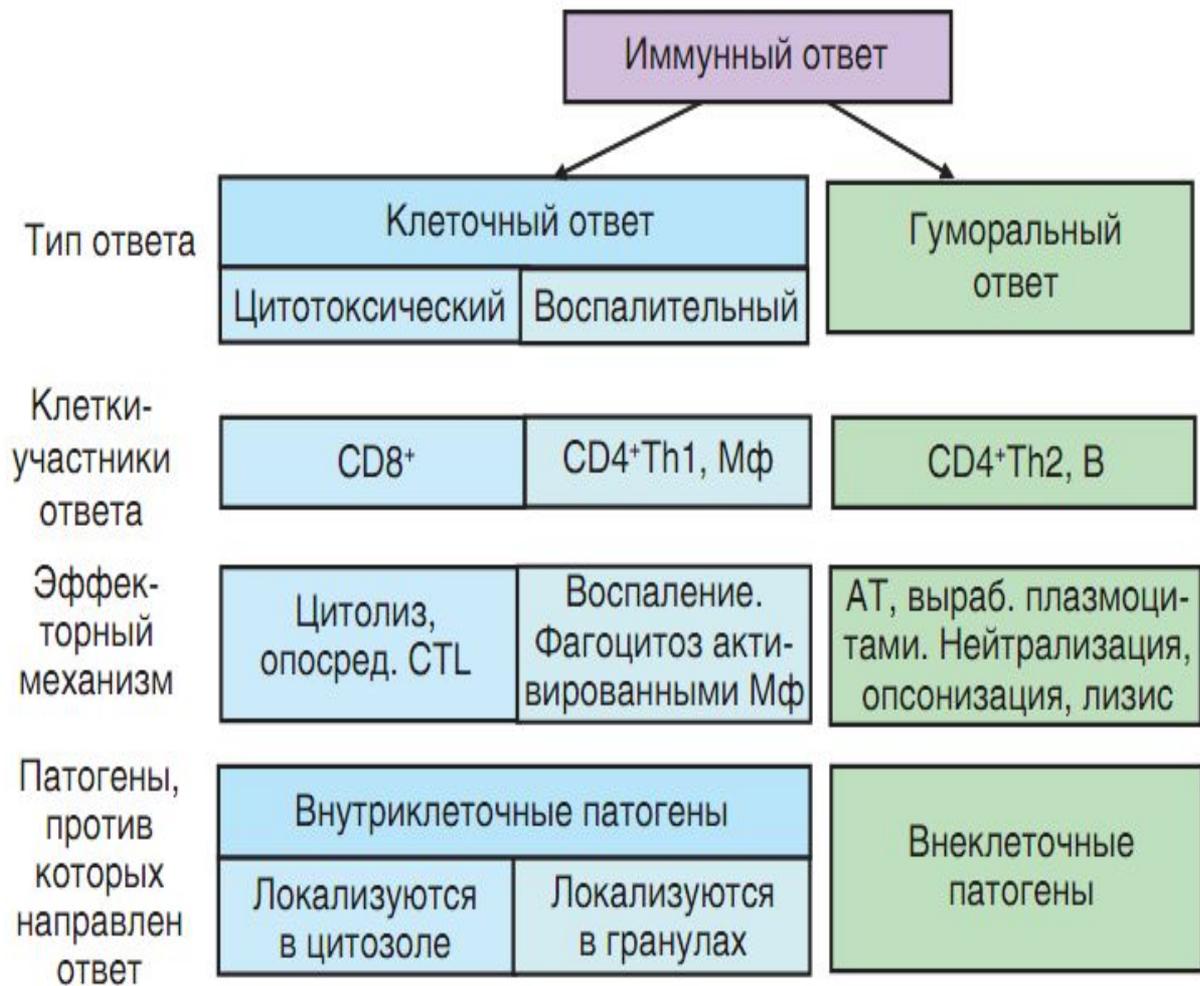


Рис. 1.5. Типы иммунного ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и механизмы)

ЭТАПЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ АГ Т-КЛЕТКАМ

- Ферментативная переработка экзогенных и эндогенных АГ до коротких пептидов
- Синтез молекул HLA в эндоплазматическом ретикулуме
- Образование (сборка) комплекса “антигенный пептид-молекула HLA” (**процессинг антигена**); эндогенные пептиды образуют комплекс с молекулой HLA-I, экзогенные- HLA-II
- Транспорт образовавшегося комплекса на клеточную мембрану
- Презентация антигенного пептида Т-лимфоцитам

ЦИТОКИНЫ (от греч. *CYTO* – КЛЕТКА, *KINOS*-ДВИЖЕНИЕ)-

низкомолекулярные белковые вещества, продуцируемые активированными клетками иммунной системы (реже другими клетками), осуществляющие регуляцию межклеточных взаимодействий и иммунорегуляцию

Цитокины как биорегуляторные (иммунорегуляторные) молекулы, контролируют разнообразные этапы жизненного цикла клеток, включая процессы пролиферации, дифференцировки, функциональной активации и апоптоза.

Цитокины обеспечивают взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета (известно около 200 цитокинов).

Синтез цитокинов начинается с транскрипции генов. Вырабатываются как правило на активирующий стимул, но могут синтезироваться и конститутивно.

Клетки вырабатывают цитокины в низких концентрациях (пикограммы).

Цитокины действуют кратковременно и короткодистантно на клетки мишени.

Цитокины формируют цитокиновую сеть. В сети цитокины могут действовать синергидно (согласованно) (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1), каскадно (одни цитокины индуцируют синтез других, антагонистично)

Цитокины действуют на клетки аутокринно, паракринно, эндокринно.

Выделяют:

Интерлейкины (провоспалительные цитокины, ростовые факторы лимфоцитов, регуляторные цитокины - противовоспалительные),

Факторы некроза опухоли – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием: ФНО- α и лимфотоксины (ЛТ),

Интерфероны

Факторы роста гемопоэтических клеток

Хемокины

Основные понятия и термины, используемые при изучении физиологии иммунной системы

- **CD** (от англ. *Cluster Differentiation*) – единая система номенклатуры антигенных маркеров (мембранных белков) клеток иммунной системы
- **TCR** – T-клеточный рецептор (высокоспецифичный АГ-распознающий рецептор T – лимфоцитов)
- **BCR** – B - клеточный рецептор (высокоспецифичный АГ-распознающий рецептор B – лимфоцитов)
- **MHC** – главный комплекс гистосовместимости; у человека обозначается как HLA
- **АПК**- антигенпрезентирующая клетка, обладающая способностью представлять T-лимфоцитам фрагменты белковых антигенов в комплексе с MHC
- **Презентация** - процесс представления антигенного пептида антигенпрезентирующей клеткой для распознавания T-лимфоциту (T-хелперу)
- **Феномен двойного распознавания** – процесс распознавания T-клеточным рецептором комплекса аутологичной молекулы MHC и встроенного в нее пептида (АГ)
- **Рearанжировка генов** – процесс перестройки генов T- и B- клеточного рецептора
- **Клон лимфоцитов**- потомство одного лимфоцита, имеющее АГ-распознающий рецептор одинаковой антигенной специфичности
- **Селекция** - процесс выбраковки созревающих лимфоцитов: отбираются лимфоциты, способные распознать чужеродные АГ и толерантные (терпимые) к антигенам клеток своего организма
- **Экспансия клона клеток** - активация и пролиферация специфичных АГ T- и B- лимфоцитов

Лекарственные препараты на основе генно-инженерных гуманизированных моноклональных антител

1. **МАТ против IgE человека** – лечение тяжелых форм бронхиальной астмы и ряда других проявлений аллергии.
2. **МАТ против ФНО, ИЛ-6, ИЛ-17 человека** – лечение аутоиммунных заболеваний, псориаза и др.
3. **МАТ против вирусных и бактериальных патогенов**

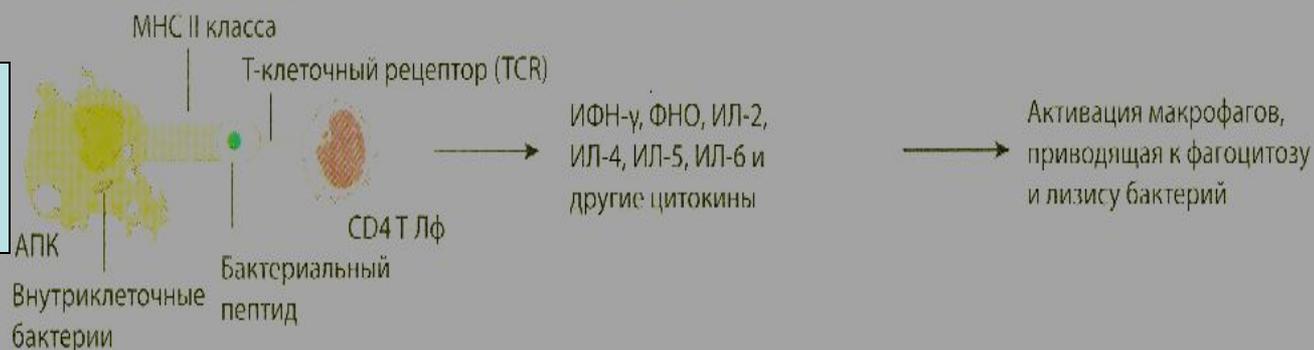
-
4. **Иммуносорбенты** на основе гуманизированных генно-инженерных моноклональных антител



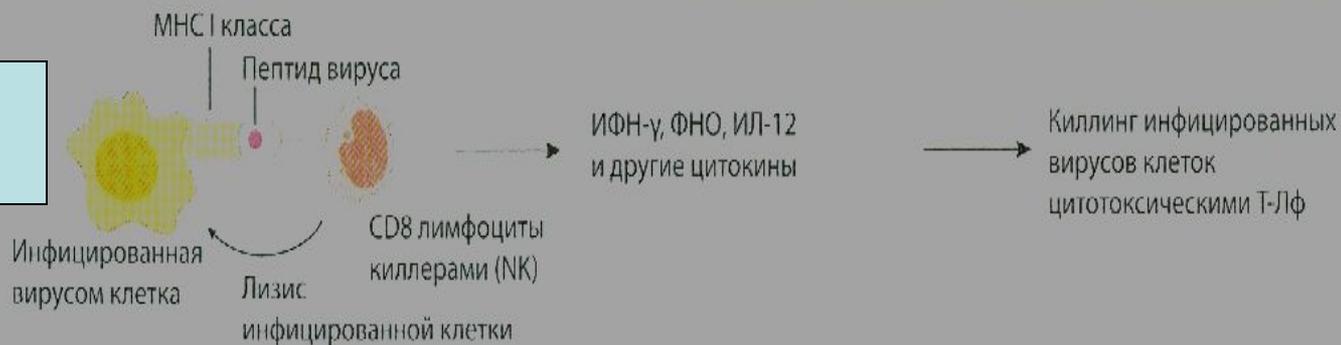
Внеклеточные патогены



Внутриклеточные патогены (бактерии)



ВИРУСЫ



Общая характеристика и особенностей развития антигенспецифического иммунного ответа на различные типы патогенов