



ДАВАЙ, МОРТИ!
ПРИКЛЮЧЕНИЕ НА 1,5 ЧАСА,
ВОШПИ И ВЫШПИ



ЗАКЛЯТЫЙ
ДРУГ

ИММУН

МЕЛЬНИКОВ
НИКИТА
6 КУРС, ФФМ МГУ

ИММУНИТЕТ – СИСТЕМА
ОБНАРУЖЕНИЯ И
ЭЛИМИНАЦИИ
ЧУЖЕРОДНЫХ АНТИГЕНОВ
И ПОВРЕЖДЕННЫХ КЛЕТОК
ОРГАНИЗМА.

Kim Moscatello, Ph.D.

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

▶ Центральные – первичный источник иммунных клеток

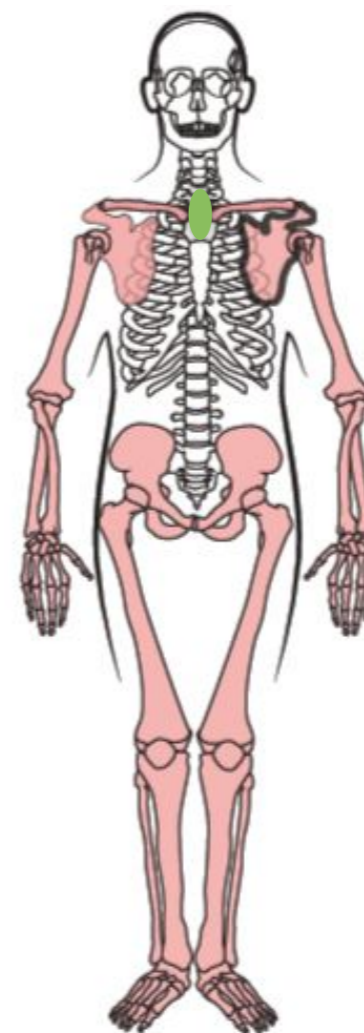
- ▶ Тимус – Т-лимфоциты
- ▶ Красный костный мозг – все остальные

▶ Периферические – «место работы» иммунных клеток

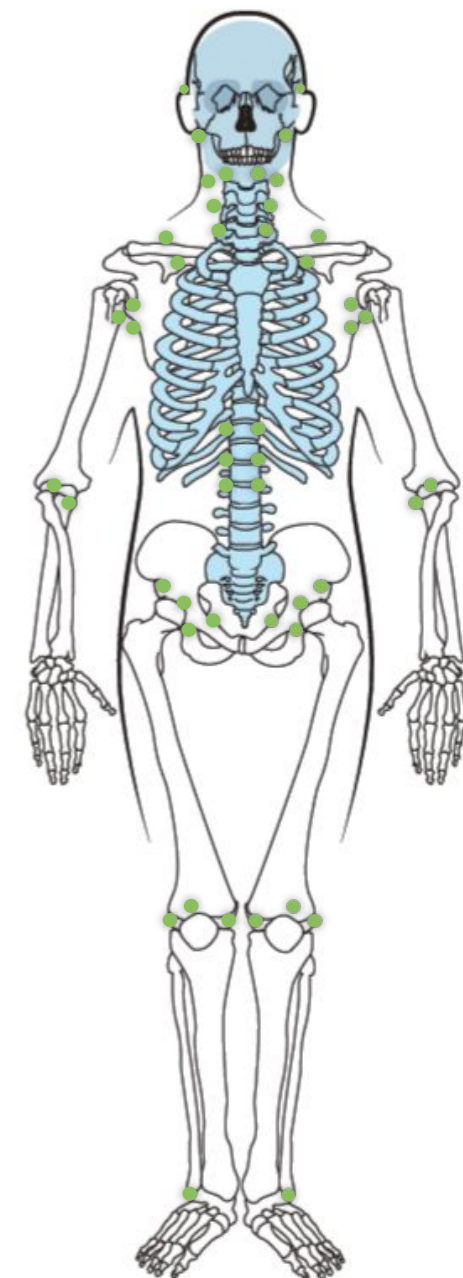
- ▶ Лимфоузлы
- ▶ Лимфоциты слизистых

Ребенок

Взрослый

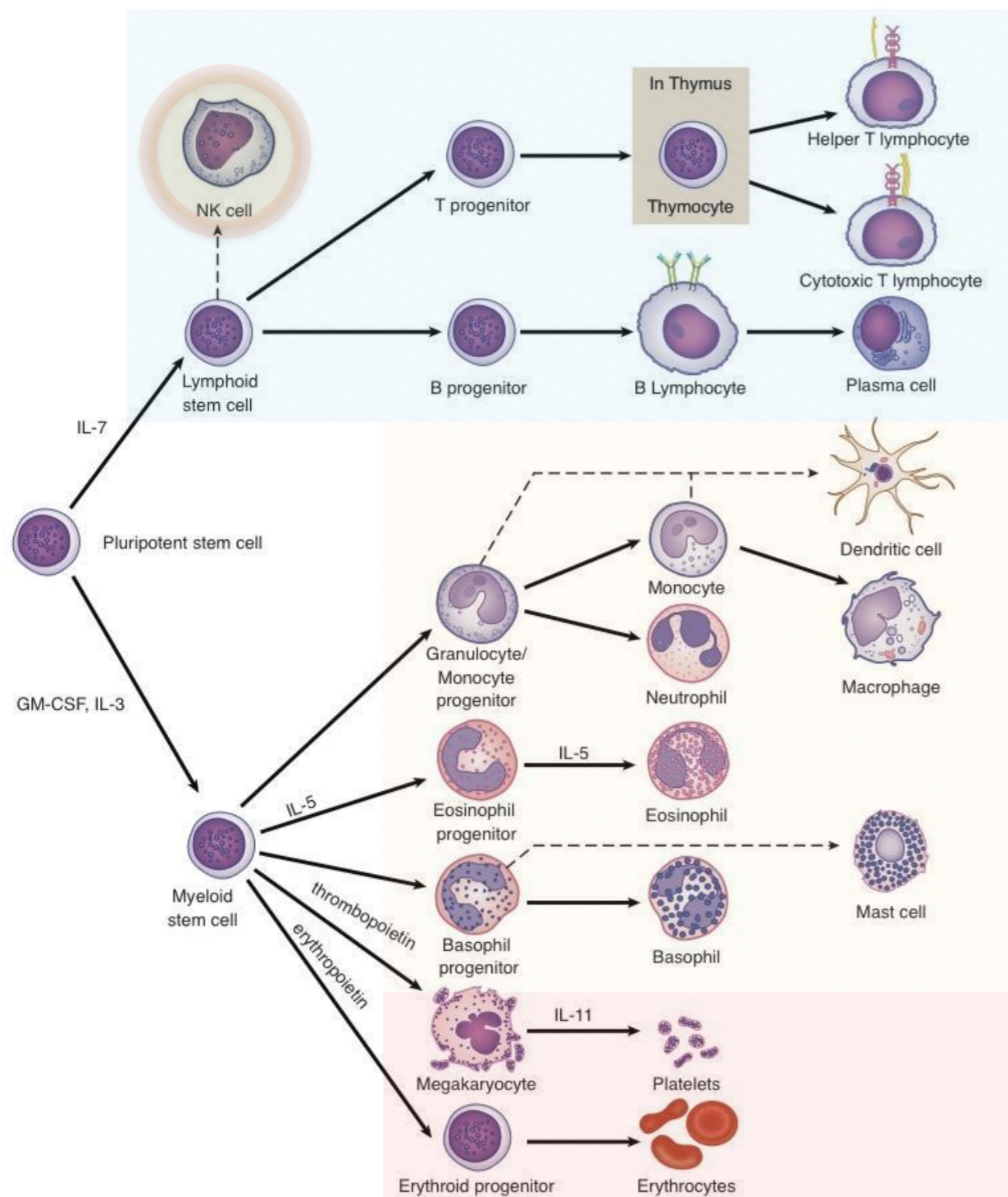


Длинные кости+ тимус



Осевой скелет+ лимфоузлы

КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



ЛИМФОЦИТЫ

(адаптивный иммунитет)

- Th - координация ответа
- Tk - убийство клеток
- B - синтез антител (Ig*)

ГРАНУЛОЦИТЫ (НФ, ЭО, БФ) МАКРОФАГИ*

(врожденный иммунитет)

МИЕЛОЦИТЫ**

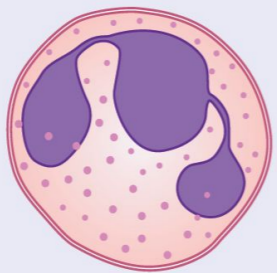
КРОВЕТВОРЕНИЕ

* Ig - иммуноглобулин

** Myelon (лат.) - костный мозг

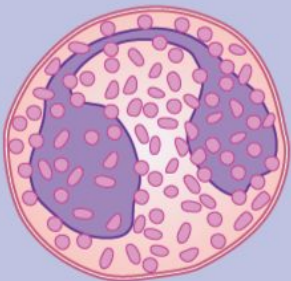
КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Neutrophil or polymorpho-nuclear (PMN) cell



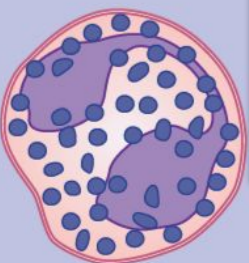
Нейтрофилы – пешки воспаления, уничтожают «слабых», тормозят «сильных» противников

Eosinophil

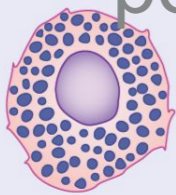


Эозинофилы – защита от крупных паразитов (червей), в свободное время – аллергические

Basophil

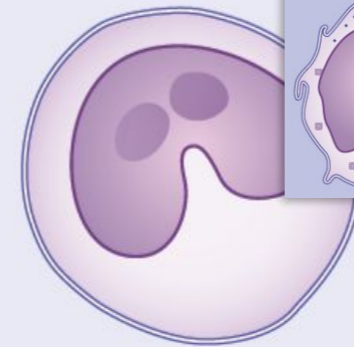


Mast cell

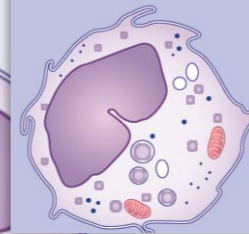


Базофилы – координируют сосудистые реакции при воспалении, в тканях = тучные клетки

Monocyte

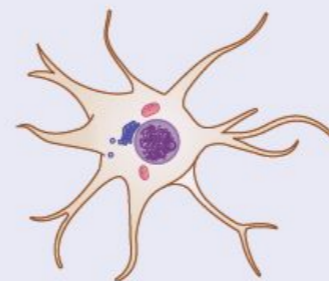


Macrophage



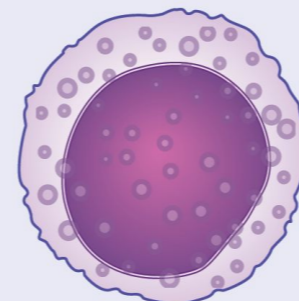
Моноциты – офицеры воспаления, в тканях превращаются в макрофаги и

Dendritic cell



фагоцитируют патогены и разрушенные ткани
Дендроциты – главные антиген-презентирующие клетки, представляют чужеродные молекулы иммунной системе

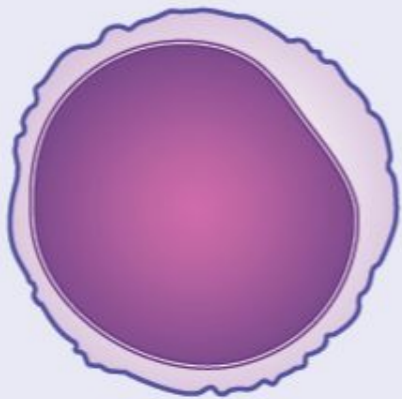
Natural killer cell



НК-клетки – обнаруживают и уничтожают дефектные клетки (зараженные вирусом/опухолью)

КЛЕТКИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

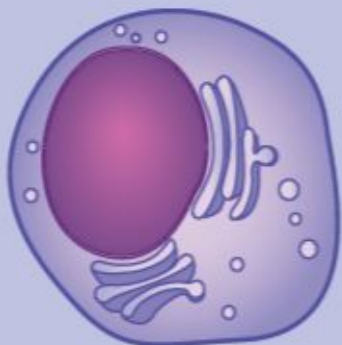
Lymphocyte



Лимфоциты – «генералы» воспаления, определяющие исход воспаления

- ▶ Т-хелперы (T_h) – определяют тип патогена (внутри- или внеклеточный) и направляют развитие приобретенного иммунного ответа в нужное русло
- ▶ Т-киллеры (T_k) – уничтожают инфицированные вирусом или опухолевые клетки

Plasma cell



Плазматические клетки («плазмоциты») – «артиллерия» воспаления, синтезируют антитела, уничтожающие патоген по всему организму

ТИПЫ ИММУНИТЕТА

Иммунитет состоит из 2 взаимодополняющих ветвей:

1. **Врожденный**
2. **Адаптивный**

Врожденный

Анатомические/физические барьеры
(Кожа, слизистые, микрофлора)

Физиологические барьеры
(pH, ферменты, цитокины)

Комплемент*

Клетки-фагоциты
(Нейтрофилы, макрофаги, Natural killers)

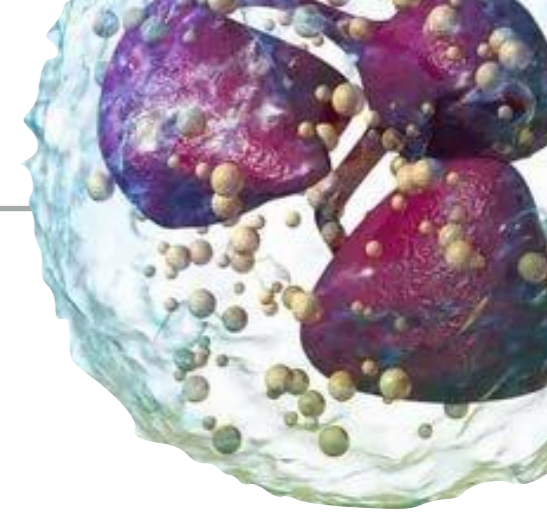
Адаптивный

Лимфоциты
(В- и Т-клетки)

Антитела (Ig)

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

- ▶ Присутствует с рождения и не требует «дрессировки»
- ▶ Ограниченная специфичность - распознаёт общие микробные черты и признаки повреждения клеток
- ▶ Ограниченный набор рецепторов к патогенам
- ▶ Не обладает памятью - «каждый раз как в первый раз»

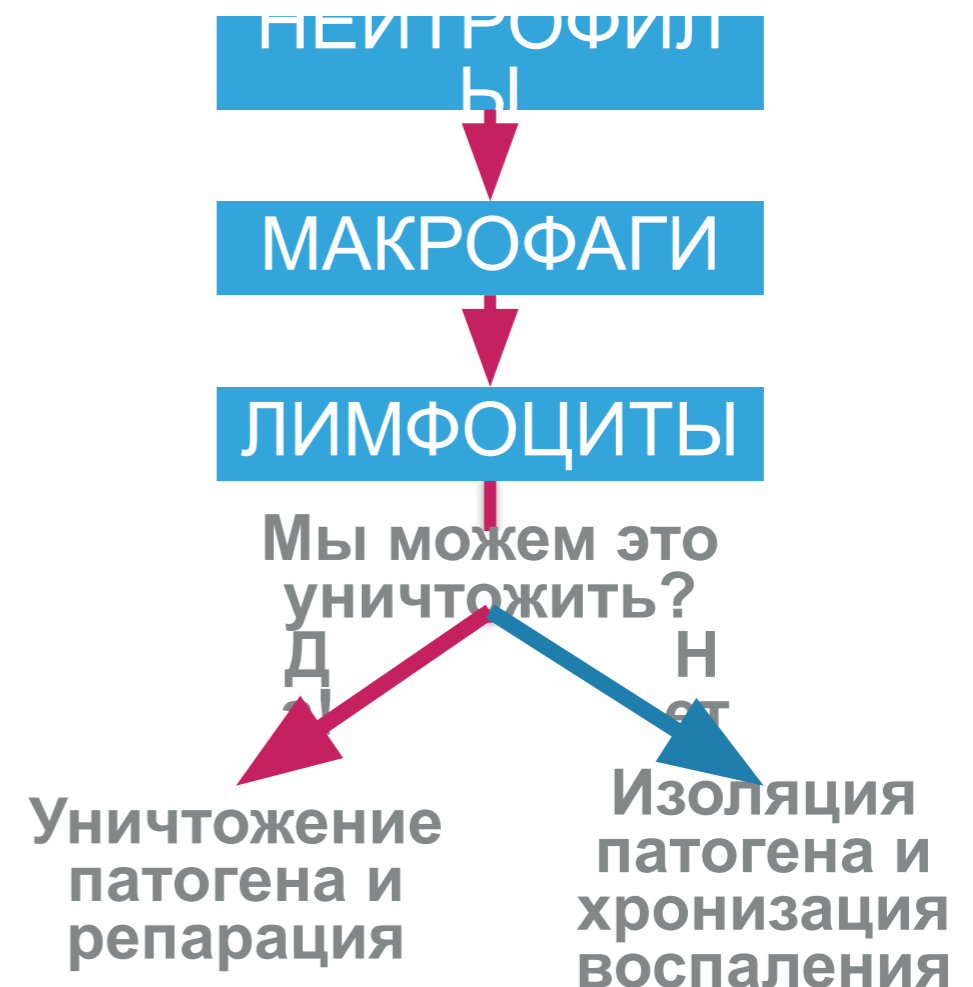


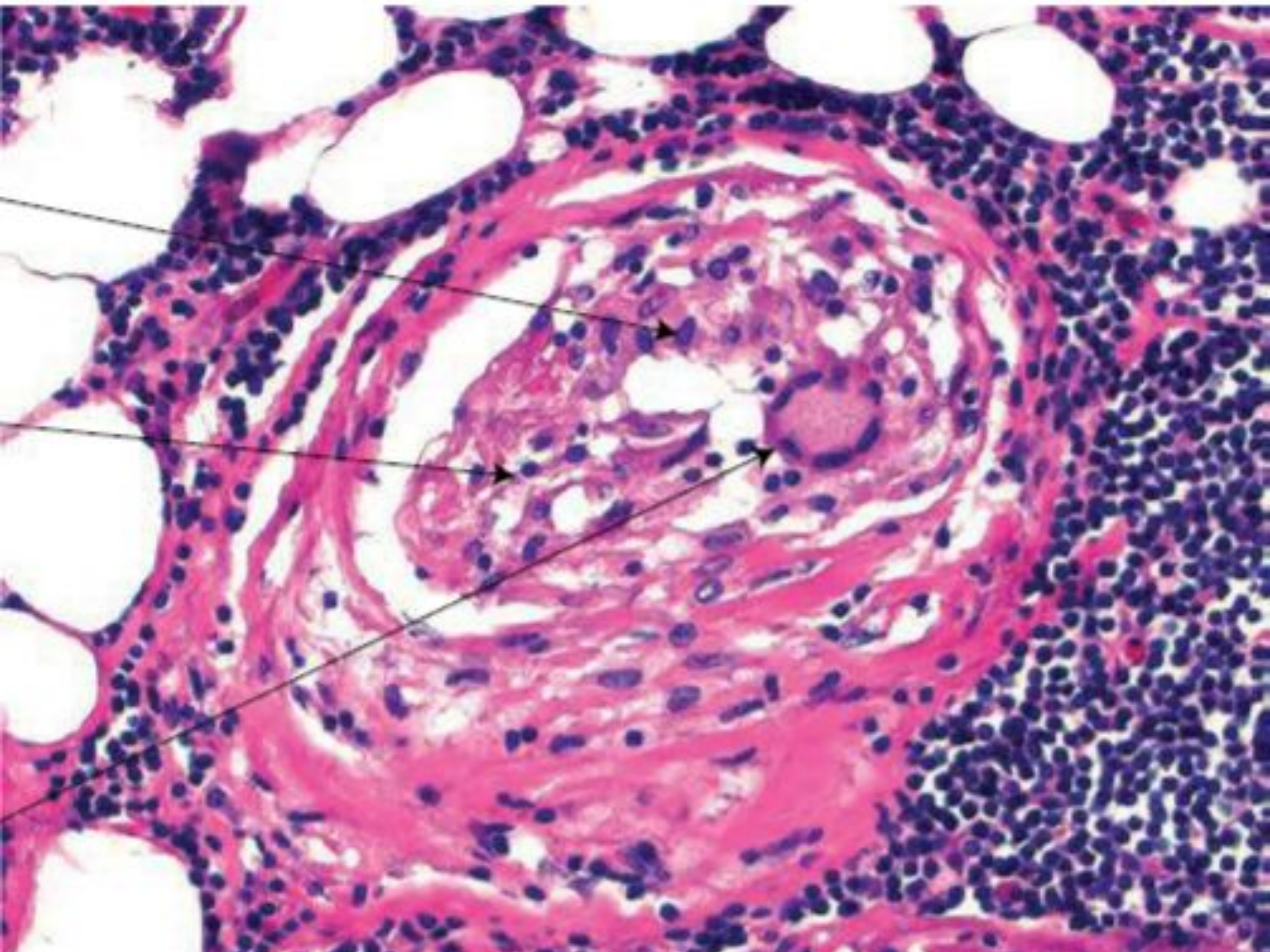
ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление – неспецифическая реакция организма на повреждение, направленная на локализацию, уничтожение и элиминацию повреждающего агента.

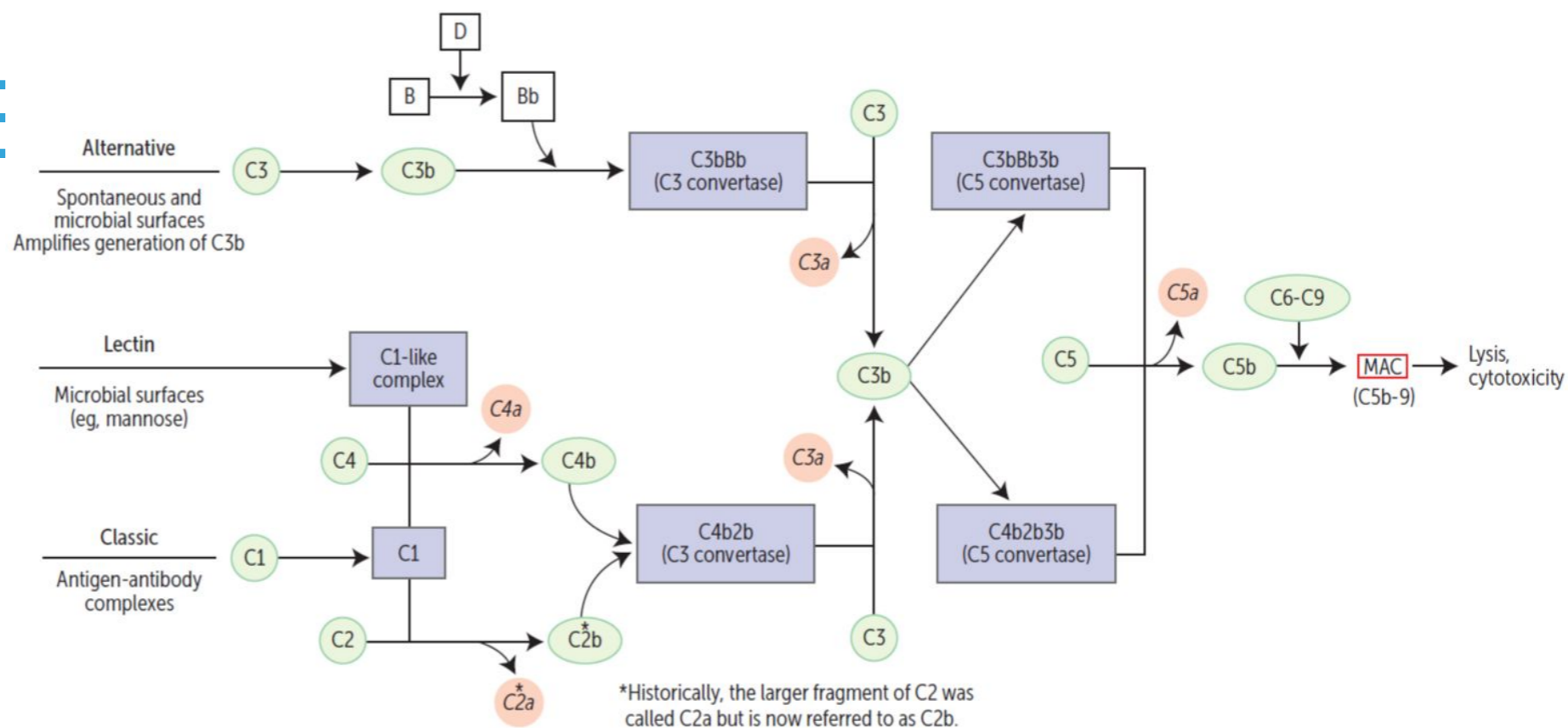
3 стадии воспаления:

- ▶ **Альтерация** (повреждение)
 - ▶ 1° - самим повреждающим агентом
 - ▶ 2° - воспалительной реакцией организма («ковровая бомбардировка»)
- ▶ **Экссудация** – разбавление токсических субстанций, доставка защитных белков крови и клеток в очаг

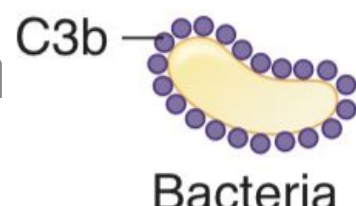






КОМПЛЕМЕНЕ



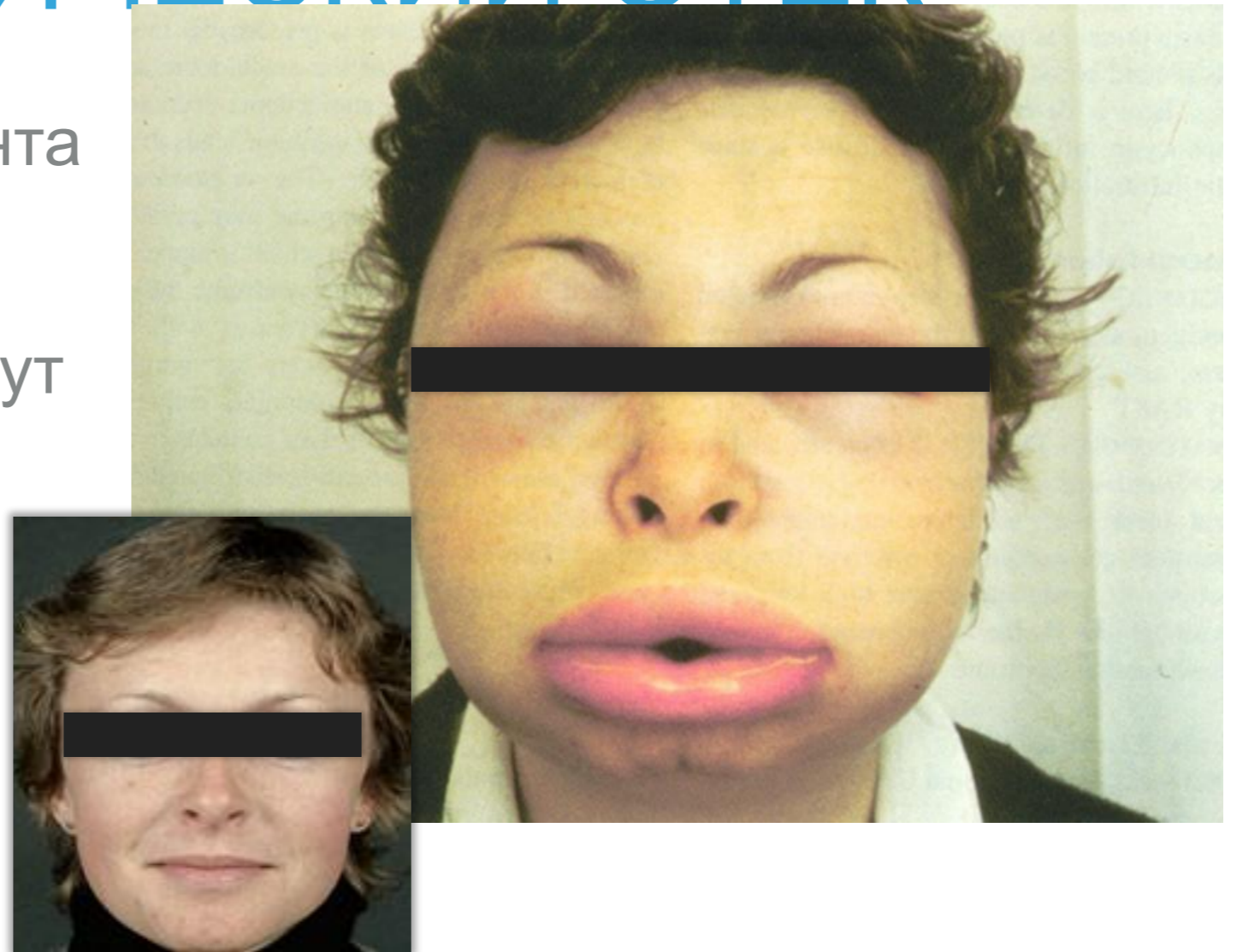
Комплемент - система сывороточных белков, призванная привлечь иммунные клетки в очаг воспаления и инактивировать/разрушить патоген. Функции:

- ▶ Привлечение иммунных клеток (хемоаттрактанты) – C3a 
- ▶ Облегчение связывания патогенов фагоцитами (опсонизация) – C3b 
- ▶ Перфорация мембран бактерий (Neisseria meningitidis, gonorrhoea) – 

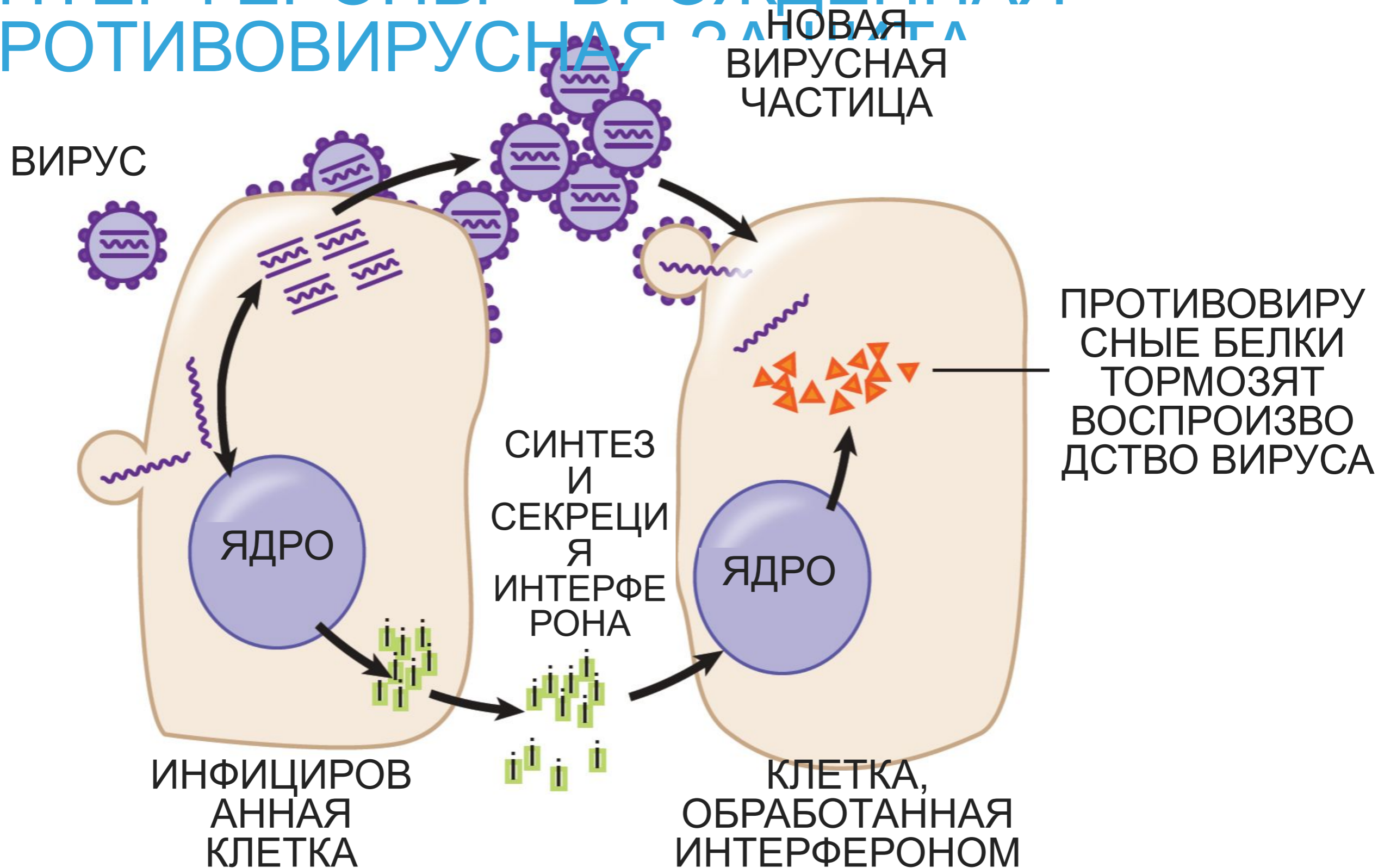
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Дефицит С1-ингибитора –
«тормоз» системы комплемента

Каскад комплемента не
останавливается, пока не будут
истрачены все факторы



ИНТЕРФЕРОНЫ – ВРОЖДЕННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

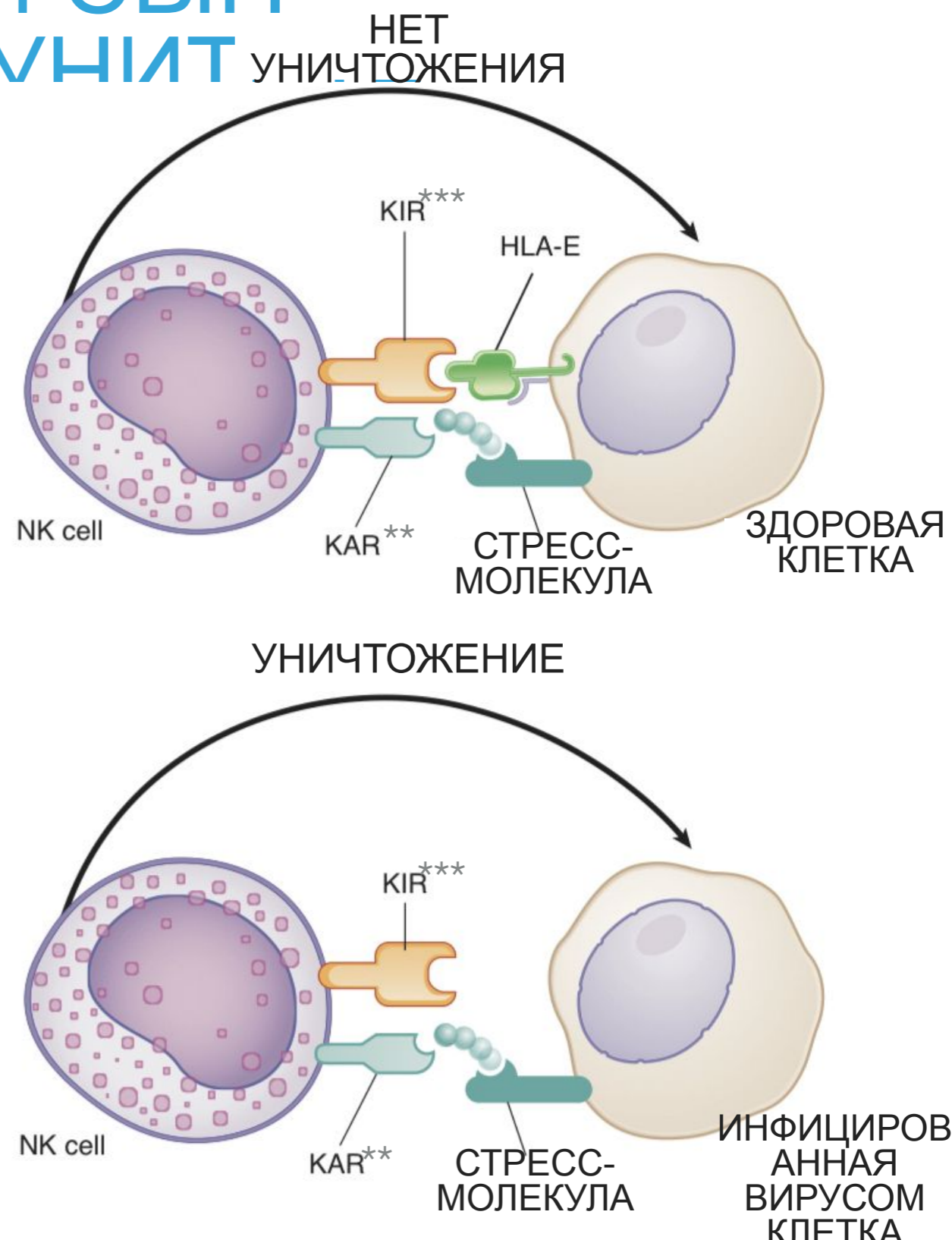


НК-КЛЕТКИ: БЛУДНЫЙ СЫН ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТА

НК-клетки (натуральные киллеры) – разрушают клетки без правильного тканевого маркера на поверхности («стоп-слово»), который часто теряется у опухолевых клеток.

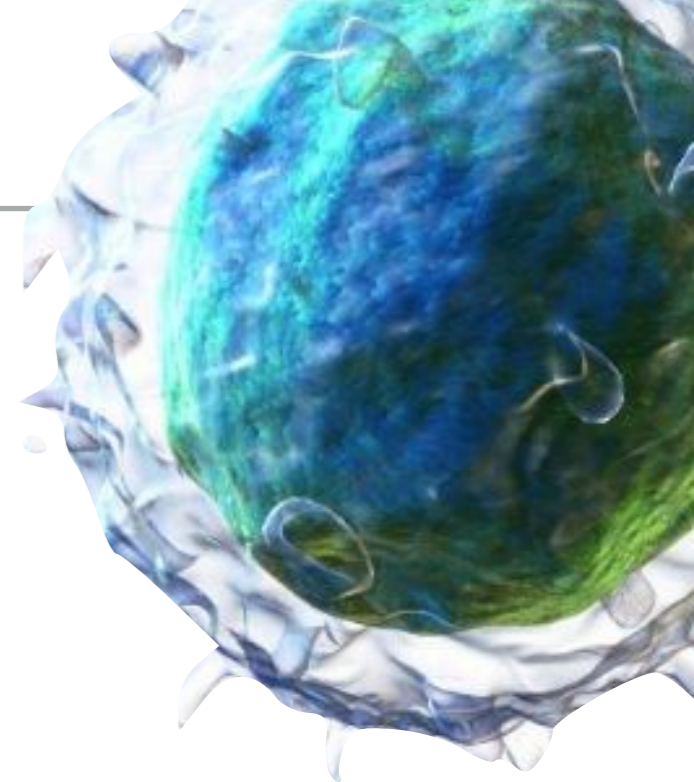
- ▶ Стресс-молекула + KAR – активация НК-клетки
- ▶ HLA-E* + KIR – подавление НК-клетки

Все клетки имеют активаторы НК-клеток, и только наличие правильного тканевого антигена защищает их от уничтожения.



АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

- ▶ Требует «дрессировки» на каждый патоген
- ▶ Абсолютно специфичен
- ▶ Неограниченный набор рецепторов
- ▶ Обладает памятью (повторный ответ намного быстрее)



Гуморальный

В-клетки -> Антитела (Ig)

Внеклеточные патогены

Клеточный

Т-киллеры

Внутриклеточные патогены

АНТИГЕН
СОЕДИНЕНИЕ,
ПРОТИВ
КОТОРОГО

ИММУННАЯ
СИСТЕМА

Janeway's Immunobiology. 7th
edition.

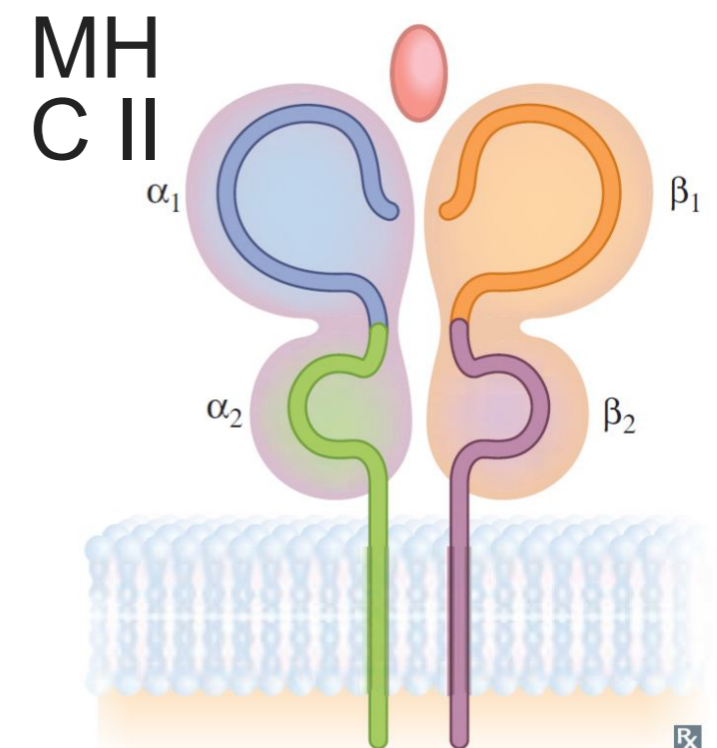
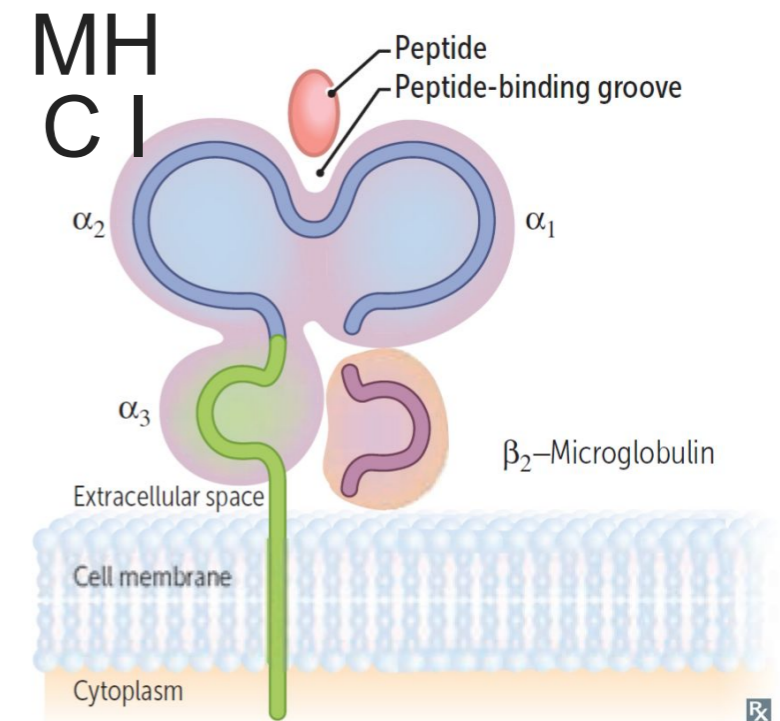
ВЫДАЧА АТЛАСА

ГЛАВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Main Histocompatibility Complex (MHC) =
Human Leukocyte Antigen (HLA)

Необходимы для представления
антигенов иммунным клеткам

- ▶ МНС I (HLA-A, B, C) - внутриклеточные антигены
- ▶ МНС II (HLA-D_q) - внеклеточные (фагоцитированные) антигены



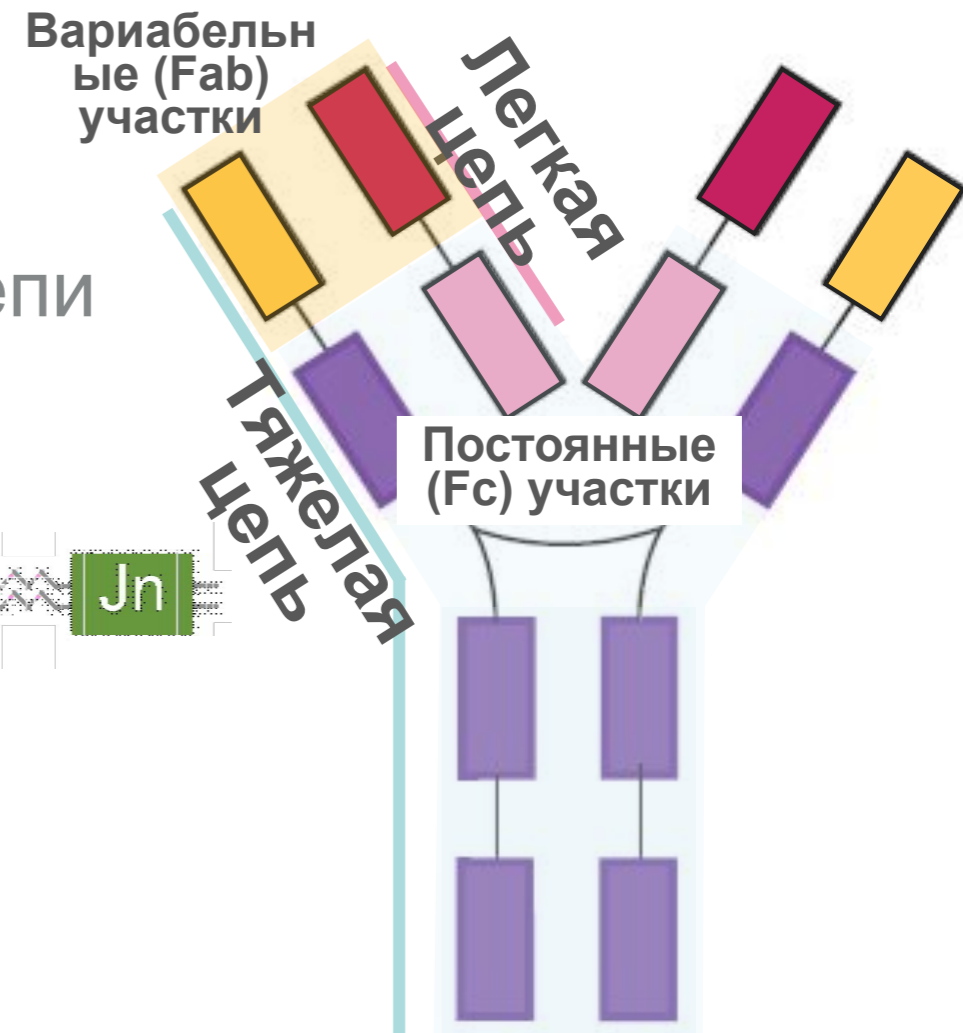
ПОДБОР АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО УЧАСТКА

Антиген связывающий участок состоит из переменных участков тяжелой (бета) и легкой (альфа) цепей.

- ▶ Синтез тяжелой цепи => синтез легкой цепи
- ▶ Независимая спонтанная генерация переменного участка каждой из цепей



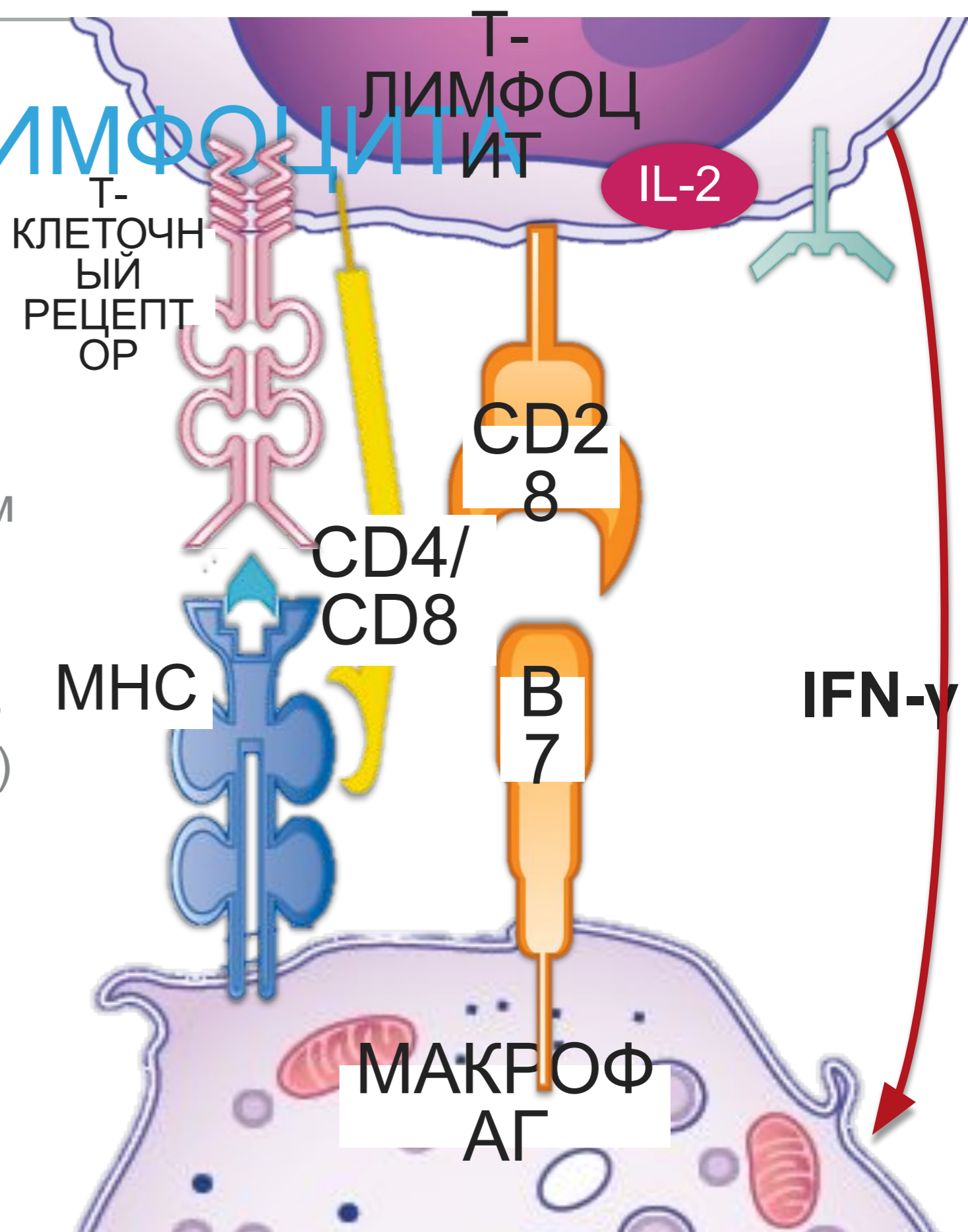
- ▶ Терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (Тdt) спонтанно вставляет нуклеотиды в переменные участки, смещая рамку считывания и радикально меняя аминокислотную последовательность



АКТИВАЦИЯ Т-ЛИМФОЦИТА

Многостадийна – для предотвращения случайной стимуляции клетки

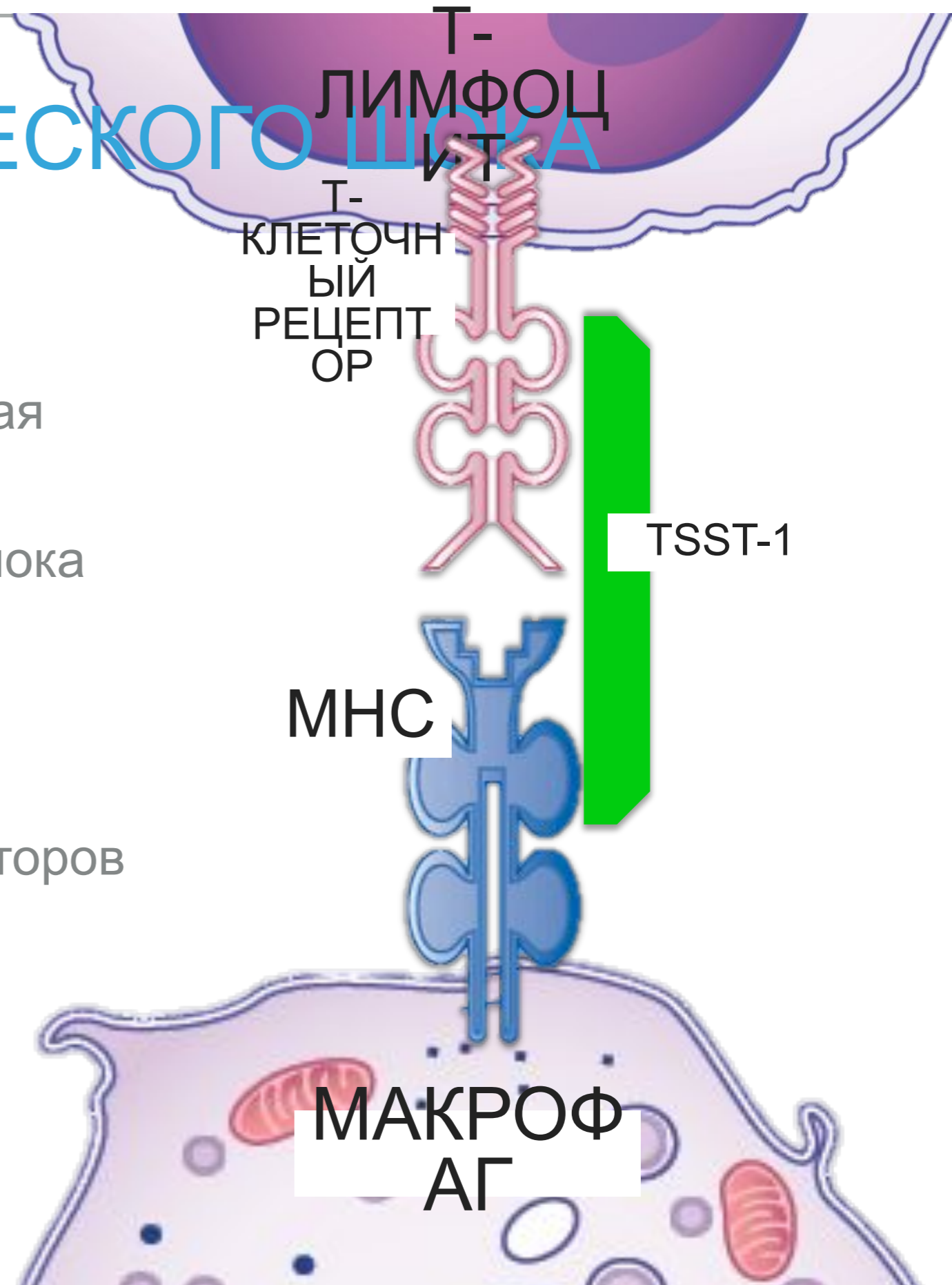
1. Связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом антиген+МНС
2. Стабилизация комплекса TCR+МНС с помощью CD4 (Т-хелперы) или CD8 (Т-киллеры)
3. Образование комплекса B7 + CD28
4. Самостимуляция Т-клетки с помощью IL-2
5. *Активация макрофага интерфероном-гамма (IFN- γ)



СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА

Неспецифическая и избыточная активация лимфоцитов => системная воспалительная реакция

1. Токсин синдрома токсического шока (TSST-1) связывает Т-клеточный рецептор со свободным МНС
2. Гиперактивация лимфоцитов
3. Избыток воспалительных медиаторов
4. Расширение сосудов
5. Снижение давления
6. Смерть



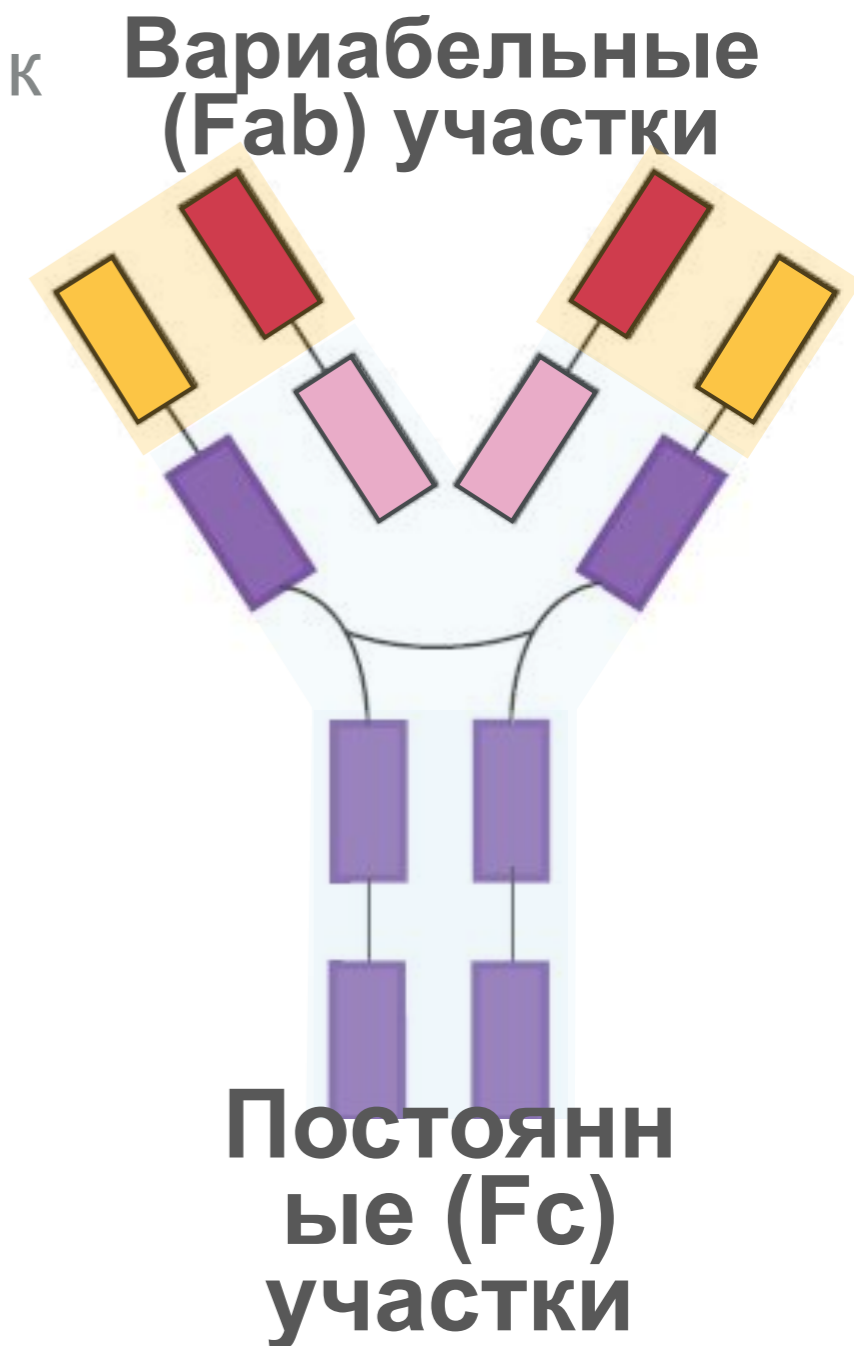
ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИТЕЛА

Идиотип (специфичность) – отличает антитела к разным патогенам

- ▶ Определяется переменной частью Ig
- ▶ Постоянна для популяции клеток

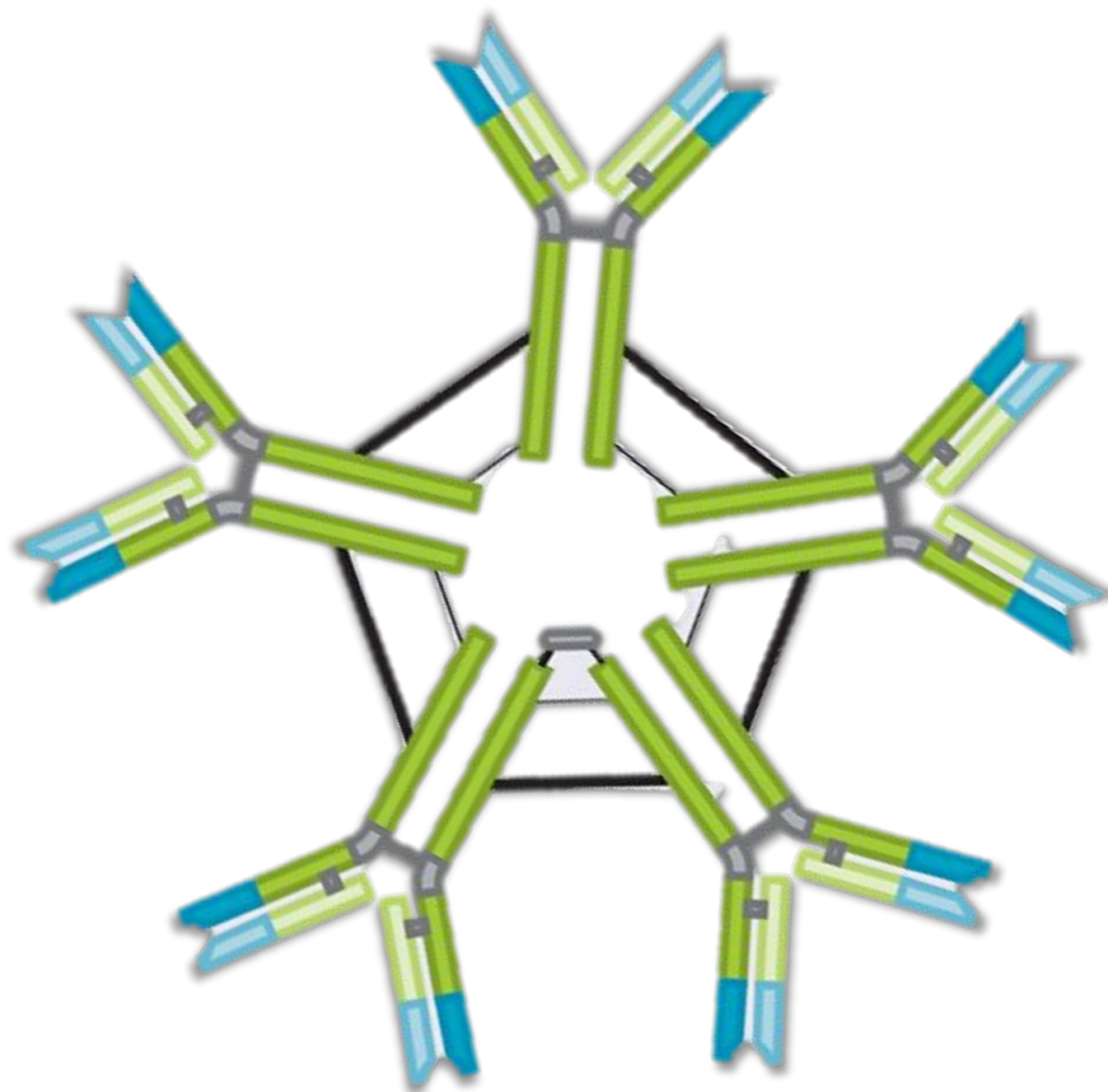
Изотип («тип») – отличает типы антител к одному патогену

- ▶ Определяется постоянной частью Ig
- ▶ Может меняться внутри популяции клеток



IgM - БОЛЬШОЙ И БЫСТРЫЙ

- ▶ Пентамер
- ▶ Связывает антиген в крови
- ▶ Активирует комплемент



IgG - ФРОНТМЕН ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

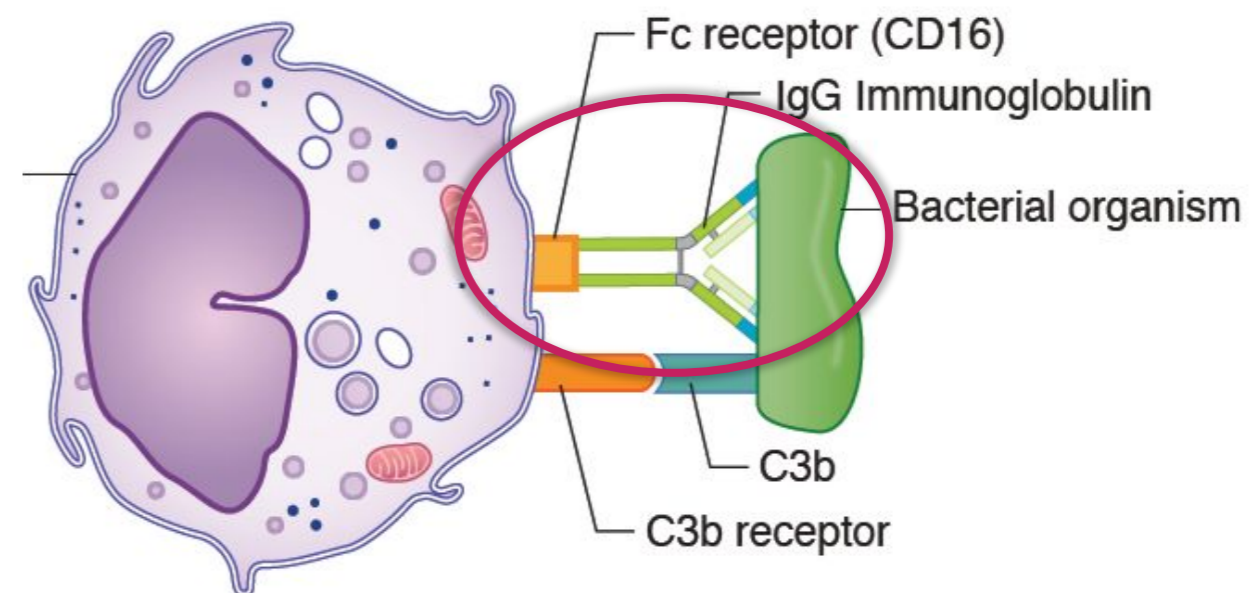
▶ Мономер

▶ Связывает антиген

▶ Облегчает связывание патогена лейкоцитами

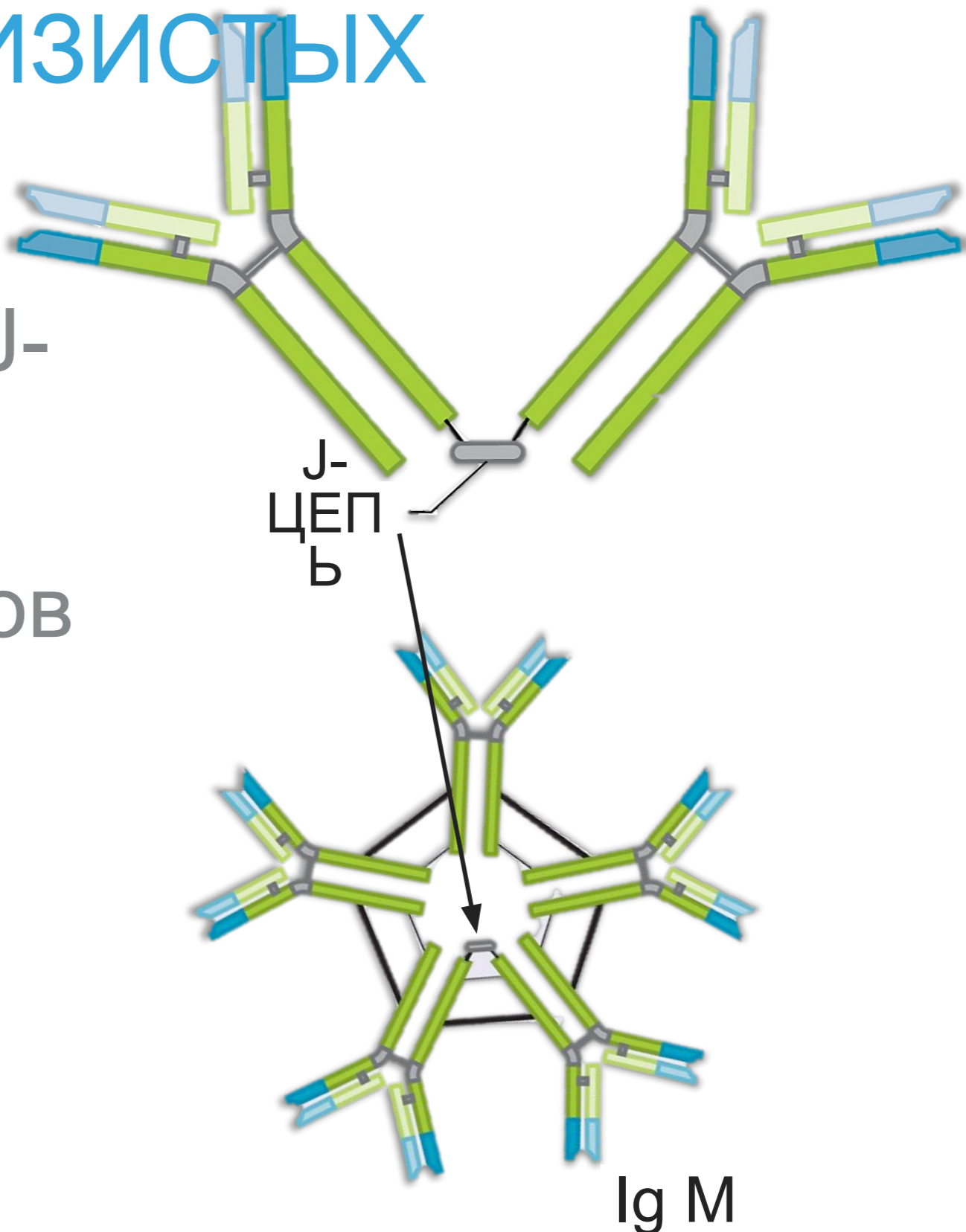
▶ Активирует комплемент

▶ Проникает всюду



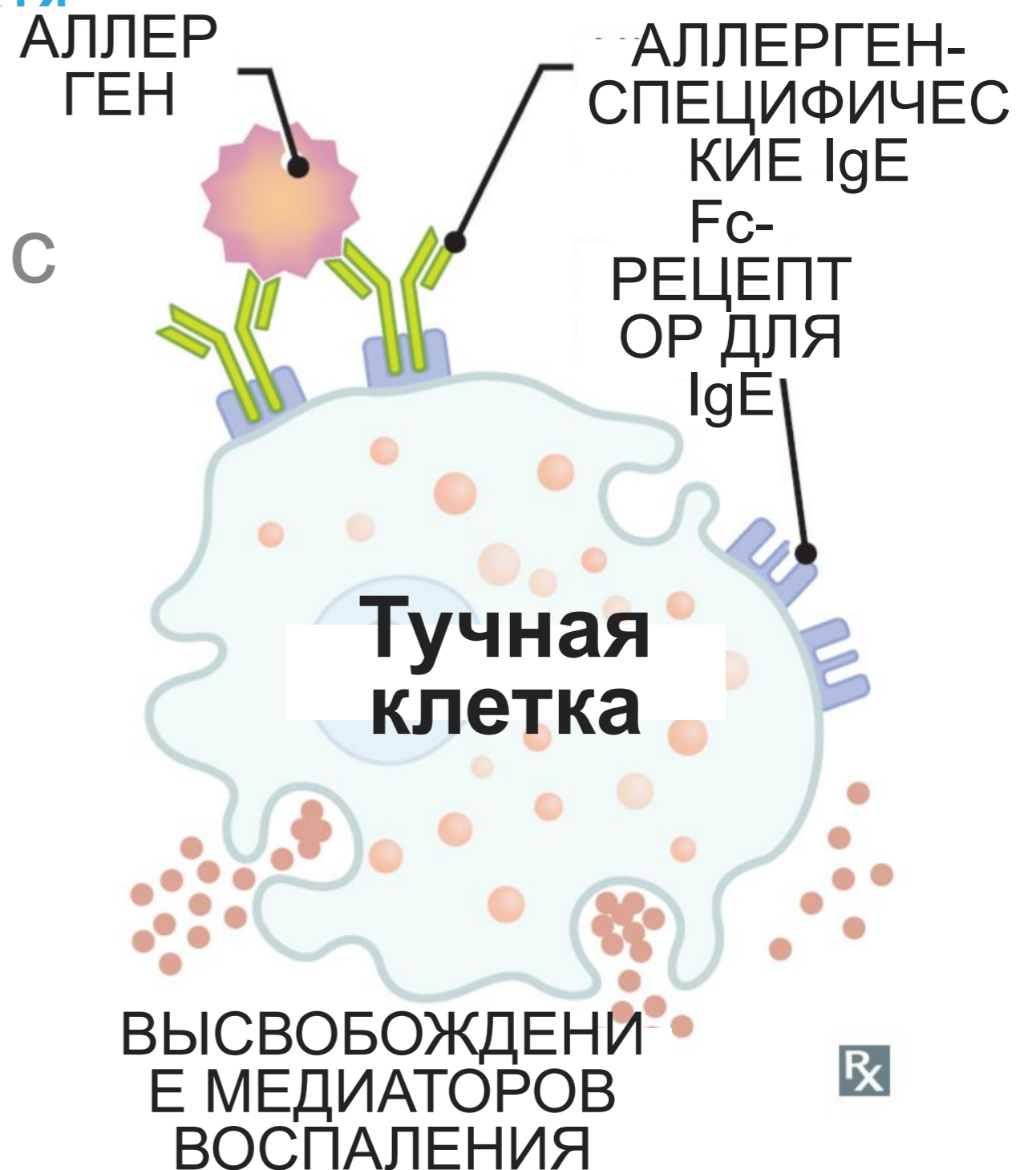
IgA - ЗАЩИТНИК СЛИЗИСТЫХ

- ▶ Димер
- ▶ Секреция благодаря J-цепи
- ▶ Инактивация патогенов на слизистых
- ▶ Защита от типичных возбудителей респираторных инфекций



IgE - Я БЫЛ ГОТОВ ЗАНЯТЬСЯ ПАРАЗИТАМИ, НО ЗАНЯЛСЯ АЛЛЕРГИЕЙ

- ▶ Мономер
- ▶ Надолго связывается с тучными клетками, делая их чувствительными к антигенам
- ▶ При паразитарной инфекции помогают «нацелить» неспецифический



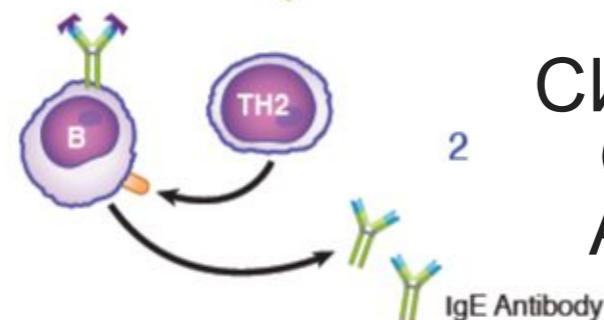
АЛЛЕРГИЯ

- ▶ Первая встреча с аллергеном – бессимптомна, но провоцирует синтез IgE
- ▶ Максимальные концентрации IgE через 2 недели
- ▶ Повторный контакт с аллергеном – активация тучных клеток аллергеном ~~через IgE~~
- ▶ Высвобождение гистамина

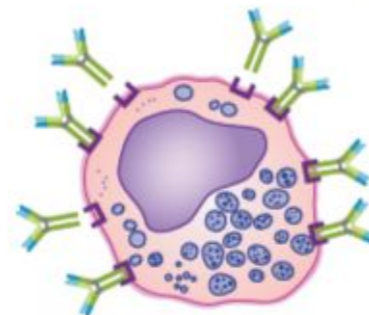
ГЛАВНЫЙ КОМПОНЕНТ
**ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ –
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ
ГИСТАМИНА**



1 ПЕРВЫЙ
КОНТАКТ С
АЛЛЕРГЕНОМ



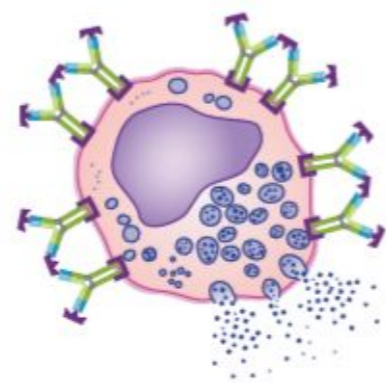
2 СИНТЕЗ IgE В
ОТВЕТ НА
АЛЛЕРГЕН



3 ПРИСОЕДИНЕН
ИЕ IgE К
ТУЧНЫМ
КЛЕТКАМ



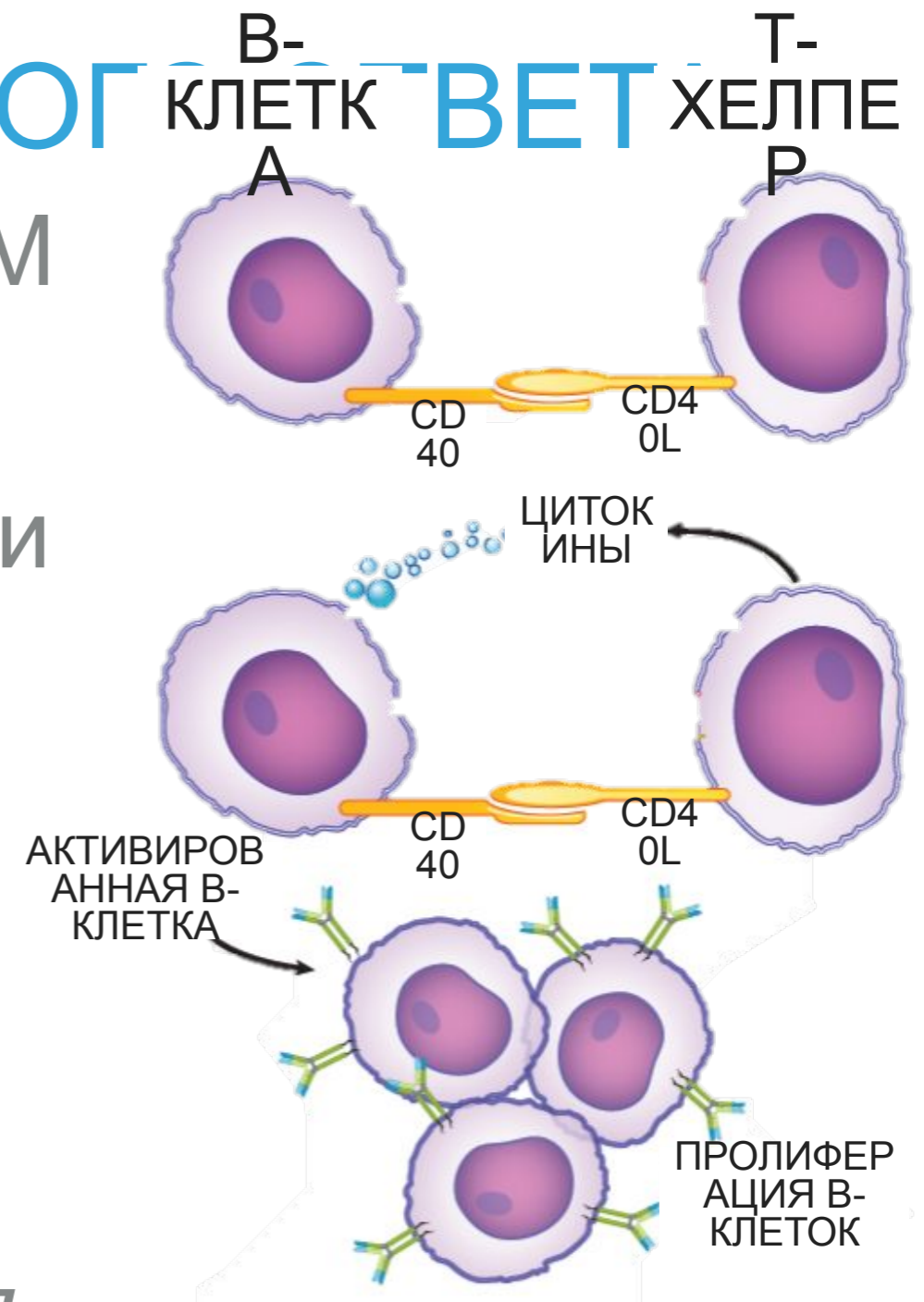
4 ПОВТОРНЫЙ
КОНТАКТ С
АЛЛЕРГЕНОМ



5 РАЗВИТИЕ
ВОСПАЛЕНИЯ
ПОСЛЕ
АКТИВАЦИИ
ТУЧНЫХ КЛЕТОК
ЧЕРЕЗ IgE

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

- ▶ Изначально синтезируются IgM
- ▶ Если белковый антиген – Т-хелперы стимулируют В-клетки к смене типа антитела
 - ▶ CD40L (Th) + CD40 (В-клетка) – запуск процесса
 - ▶ Интерлейкины Т-хелпера – определяют новый класс Ig
- ▶ *Соматическая гипермутация* – повторное изменение антигенсвязывающего участка после активации в попытке



АНТИТЕЛА ИЛИ Т-КИЛЛЕРЫ? КТО КОГО И КОГДА ВЫБИРАЕТ?

Все решают Т-хелперы!

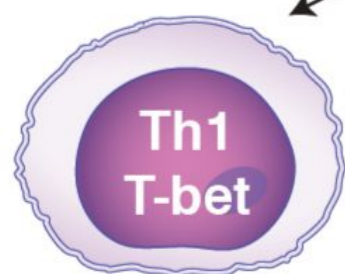
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ Т-ХЕЛПЕР



ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПАТОГЕНЫ
IFN- γ IL-12

БАКТЕРИИ
ПАРАЗИТЫ

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ
IL-23, IL-6 and TGF- β



IFN- γ



IL-4



АКТИВАЦИЯ Т-КИЛЛЕРОВ И МАКРОФАГОВ

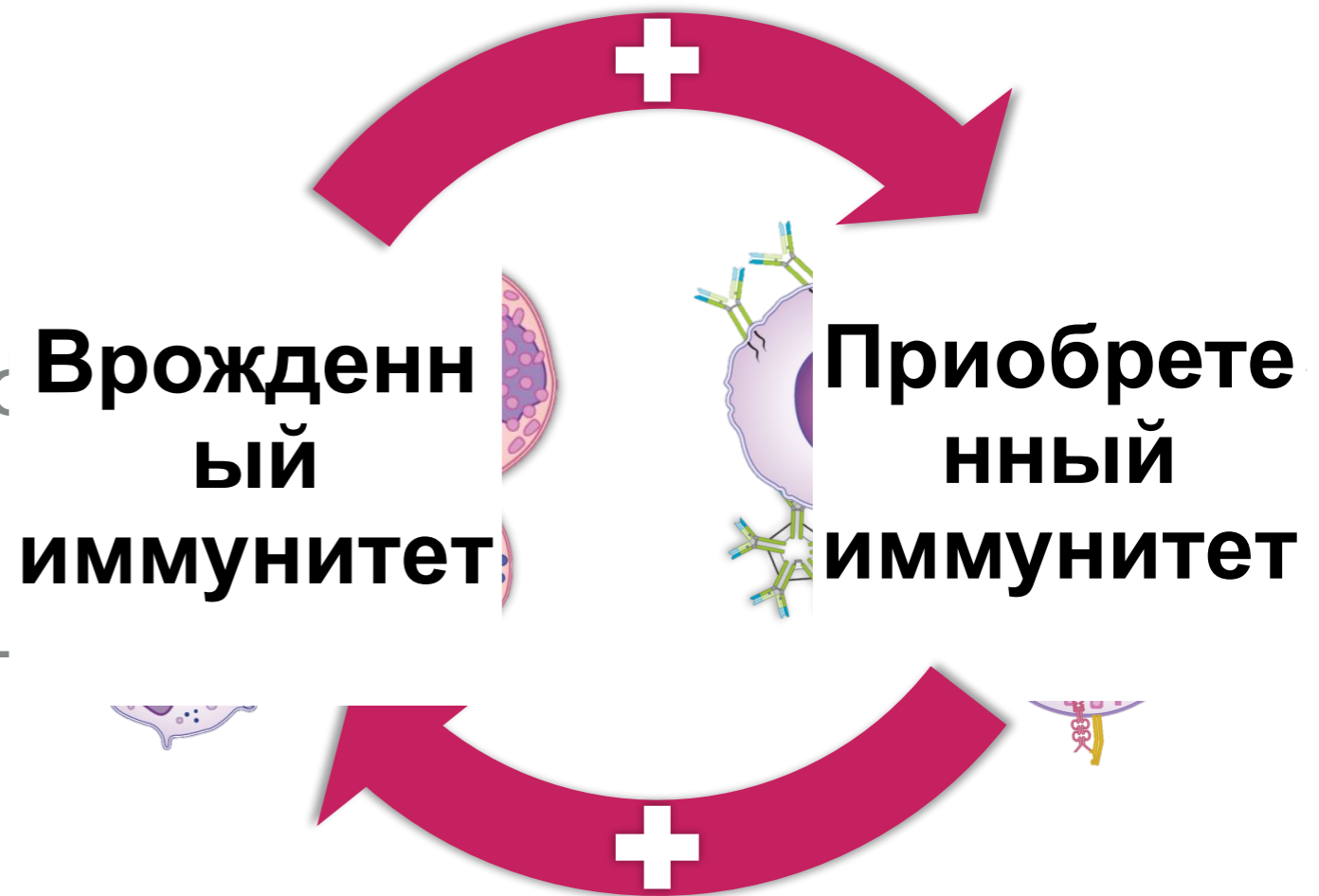
АКТИВАЦИЯ В-КЛЕТОК И СИНТЕЗ АНТИТЕЛ

АКТИВАЦИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ И ВОСПАЛЕНИЯ



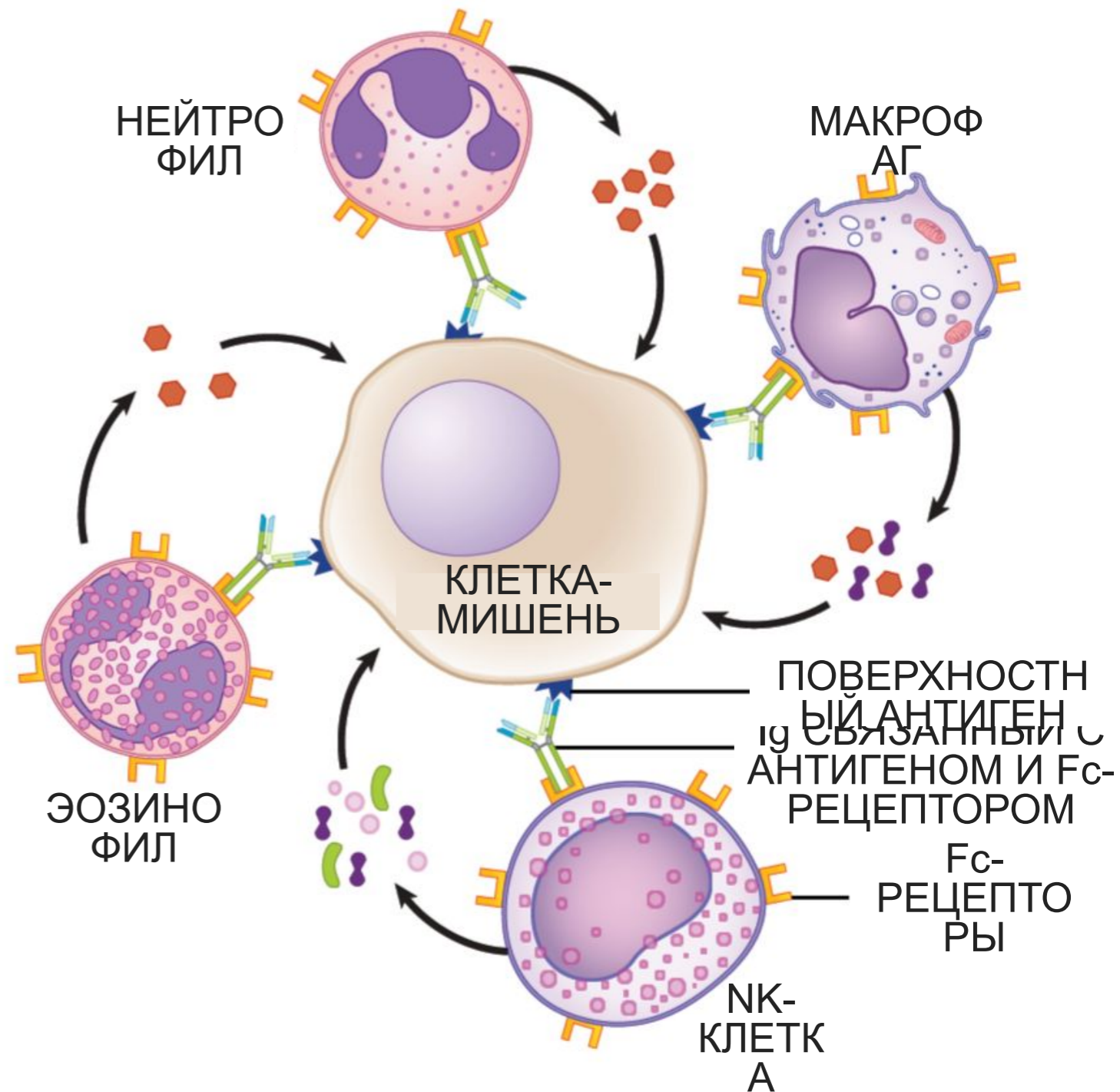
ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЁННОГО ИММУНИТЕТОВ

- ▶ Врожденный иммунитет создает условия для формирования приобретенного иммунного ответа
- ▶ Приобретенный иммунитет усиливает и направляет действие врожденного



Fc-РЕЦЕПТОР – «НАВОДЧИК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА»

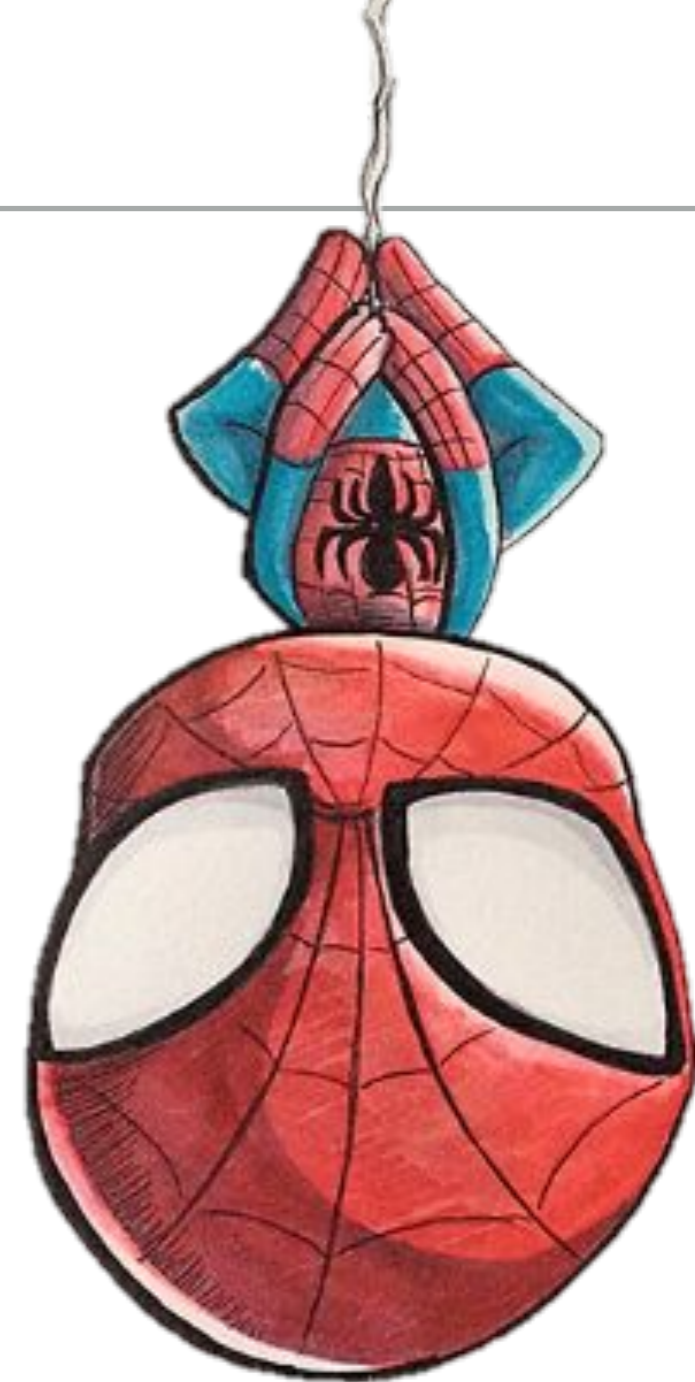
- ▶ Антитела (Ig) специфически связываются с антигенами
- ▶ Клетки через Fc-рецепторы связываются с комплексом антиген-антитело и уничтожают его
- ▶ Даже клетки без специфического рецептора к антигену могут участвовать в его уничтожении





ИТОГО

- ▶ У иммунитета 2 компонента:
 - ▶ Врожденный (быстрый, но не точный)
 - ▶ Адаптивный (медленный, но точный)
- ▶ Основной компонент врожденного иммунитета – воспаление
- ▶ Основной компонент адаптивного иммунитета – лимфоциты
 - ▶ В-лимфоциты – синтезируют антитела против внеклеточных патогенов
 - ▶ Тк – уничтожают дефектные клетки
 - ▶ Тh – определяют тип адаптивного ответа (В-клетки или Т-киллеры)
- ▶ Врожденный и адаптивный иммунитет неразрывно связаны и способствуют работе друг друга



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:
KAPLAN MEDICAL LECTURE NOTES FOR USMLE STEP 1 IMMUNOLOGY

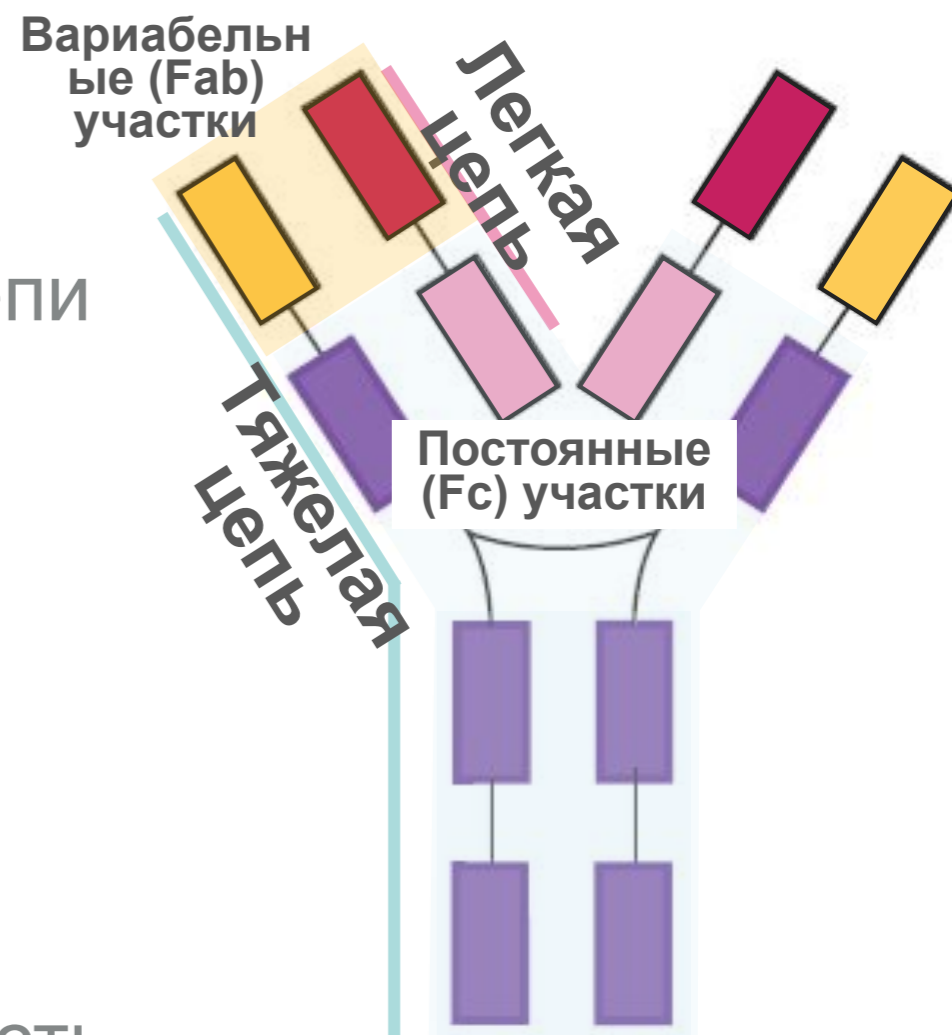
E!



ПОДБОР АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО УЧАСТКА

Антиген связывающий участок состоит из переменных участков тяжелой (бета) и легкой (альфа) цепей.

- ▶ Синтез тяжелой цепи => синтез легкой цепи
- ▶ Независимая спонтанная генерация переменного участка каждой из цепей
- ▶ Терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (Tdt) спонтанно вставляет нуклеотиды в переменные участки, смещая рамку считывания и радикально меняя аминокислотную последовательность



ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

