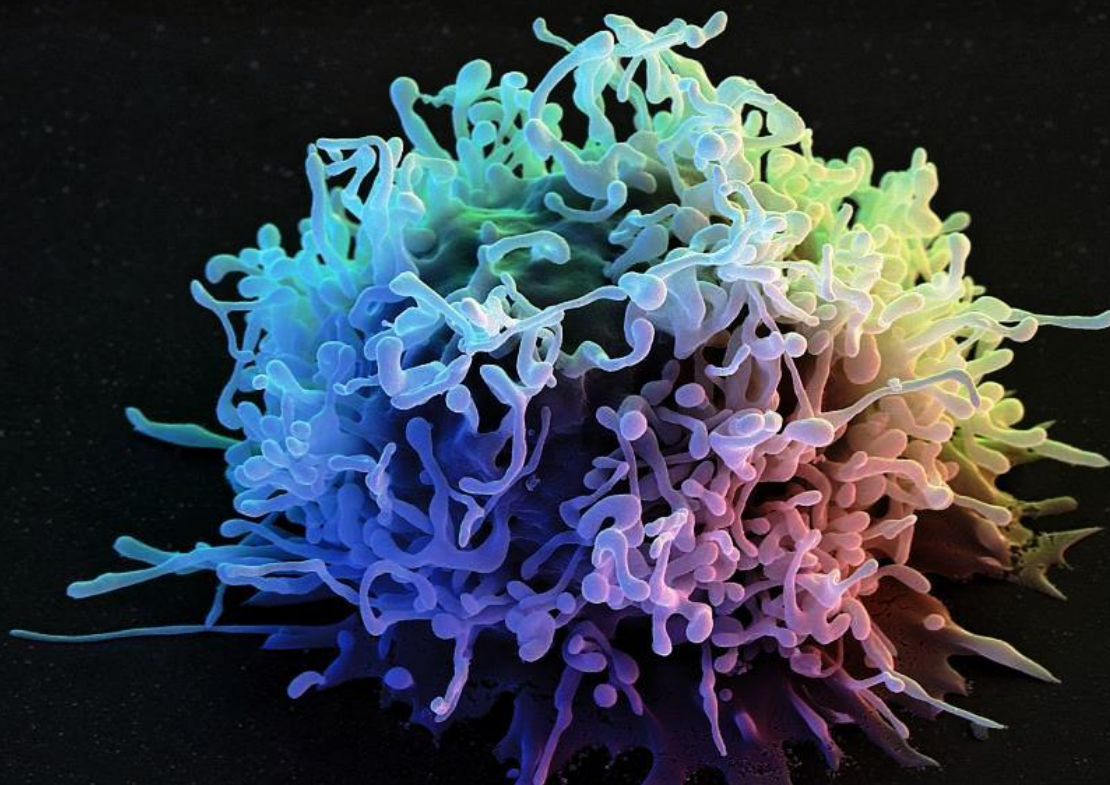


Адаптивный иммунитет



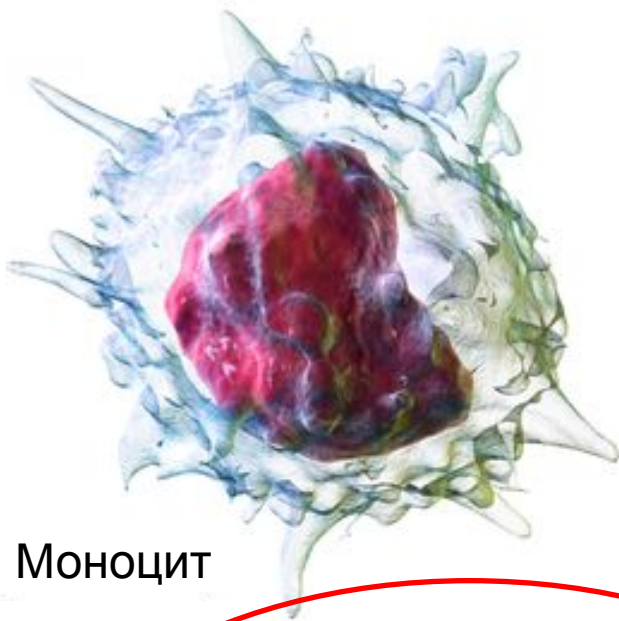
Е.С. Шилов

2 апреля 2016 г.

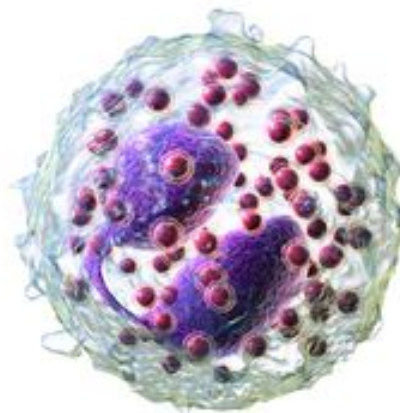
Врожденный и адаптивный ИММУНИТЕТ

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

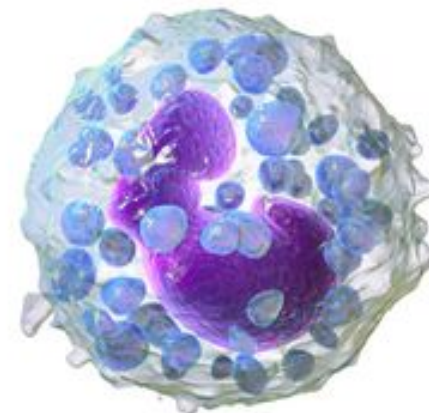
I. Лимфоциты – основа адаптивного иммунитета



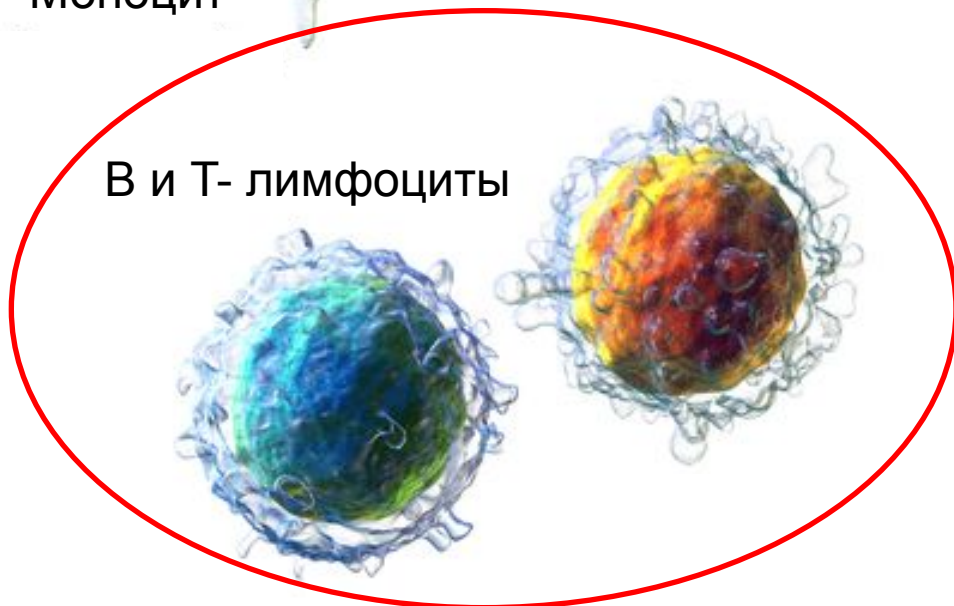
Моноцит



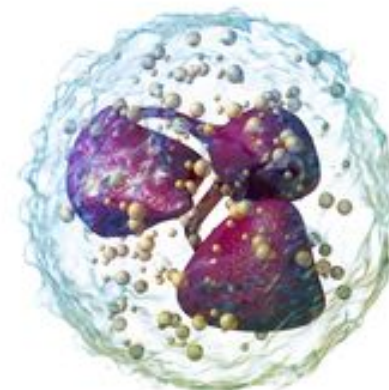
Эозинофил



Базофил

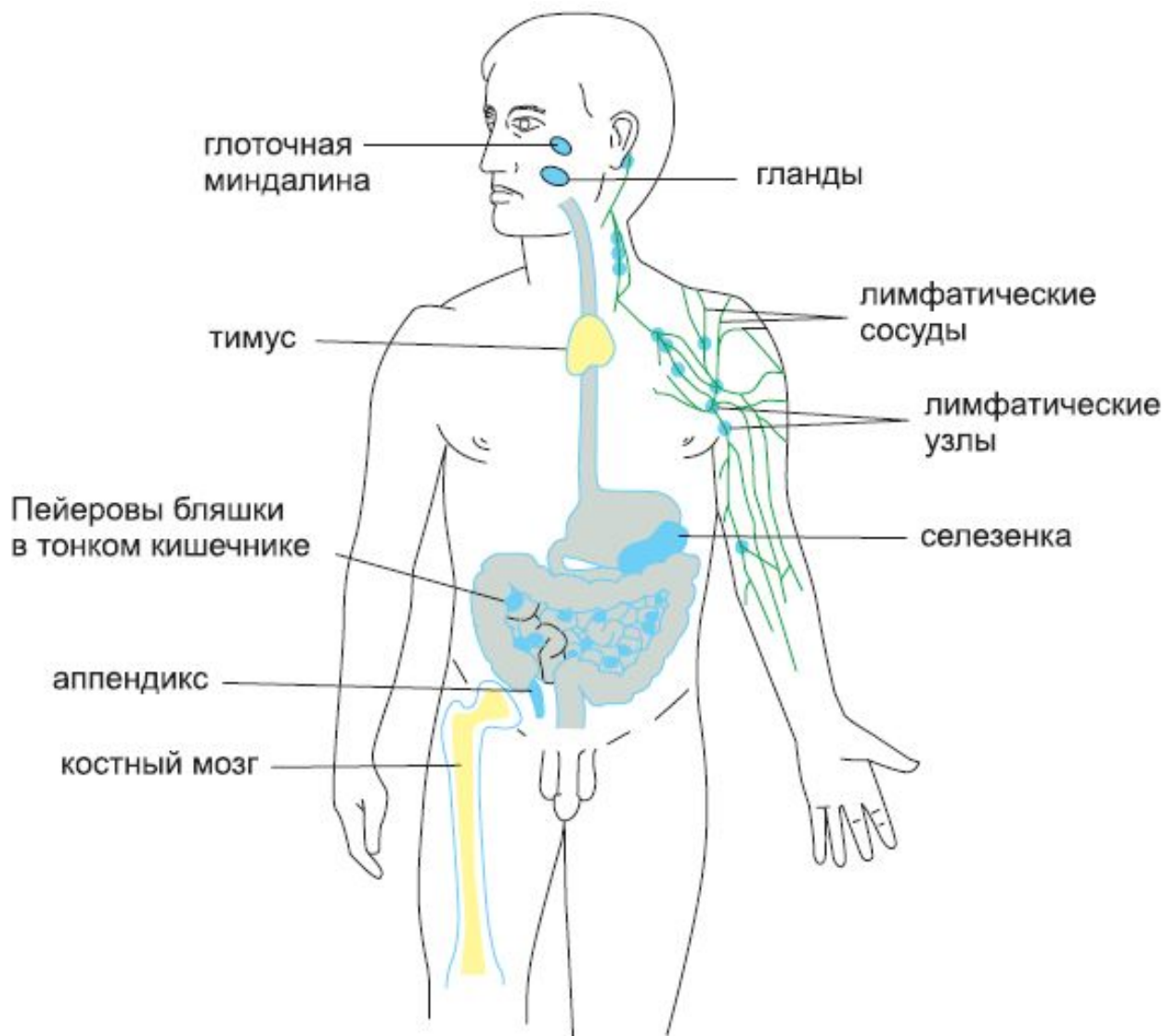


В и Т- лимфоциты

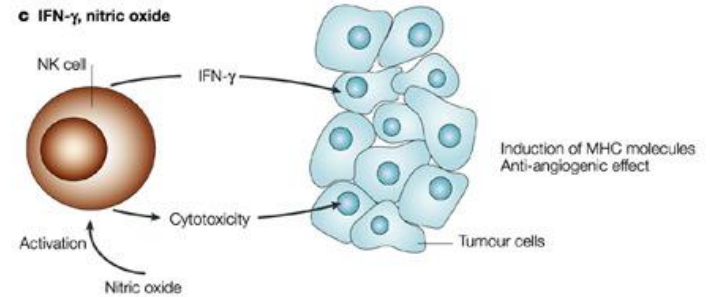
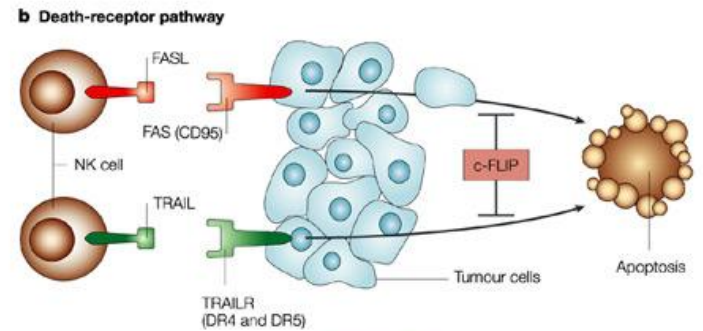
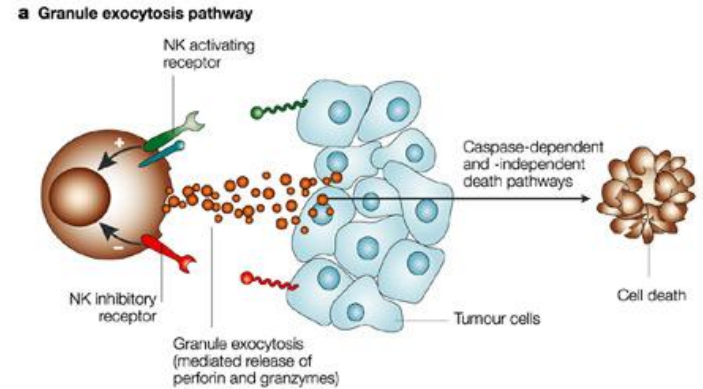
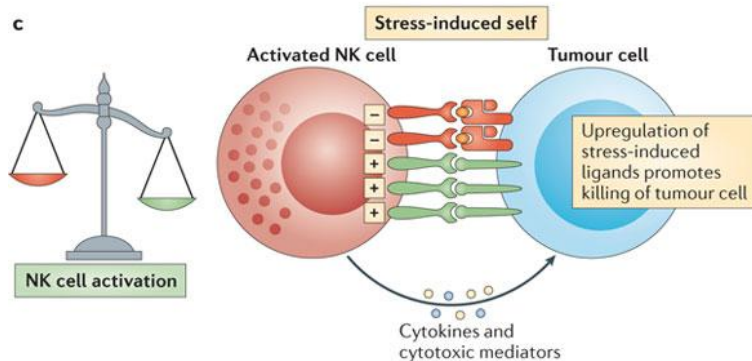
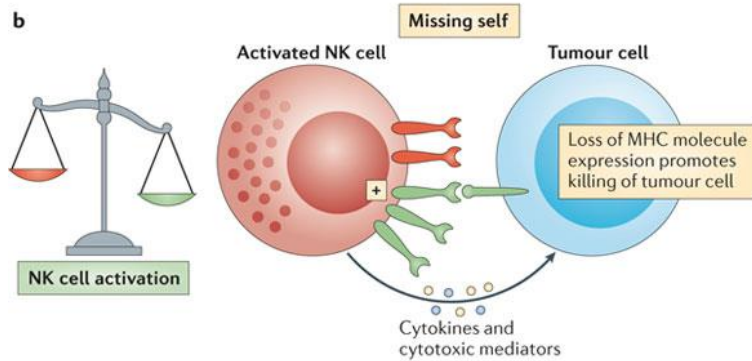
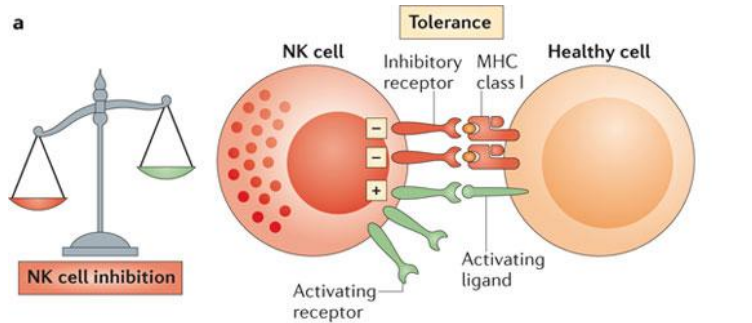


Нейтрофил

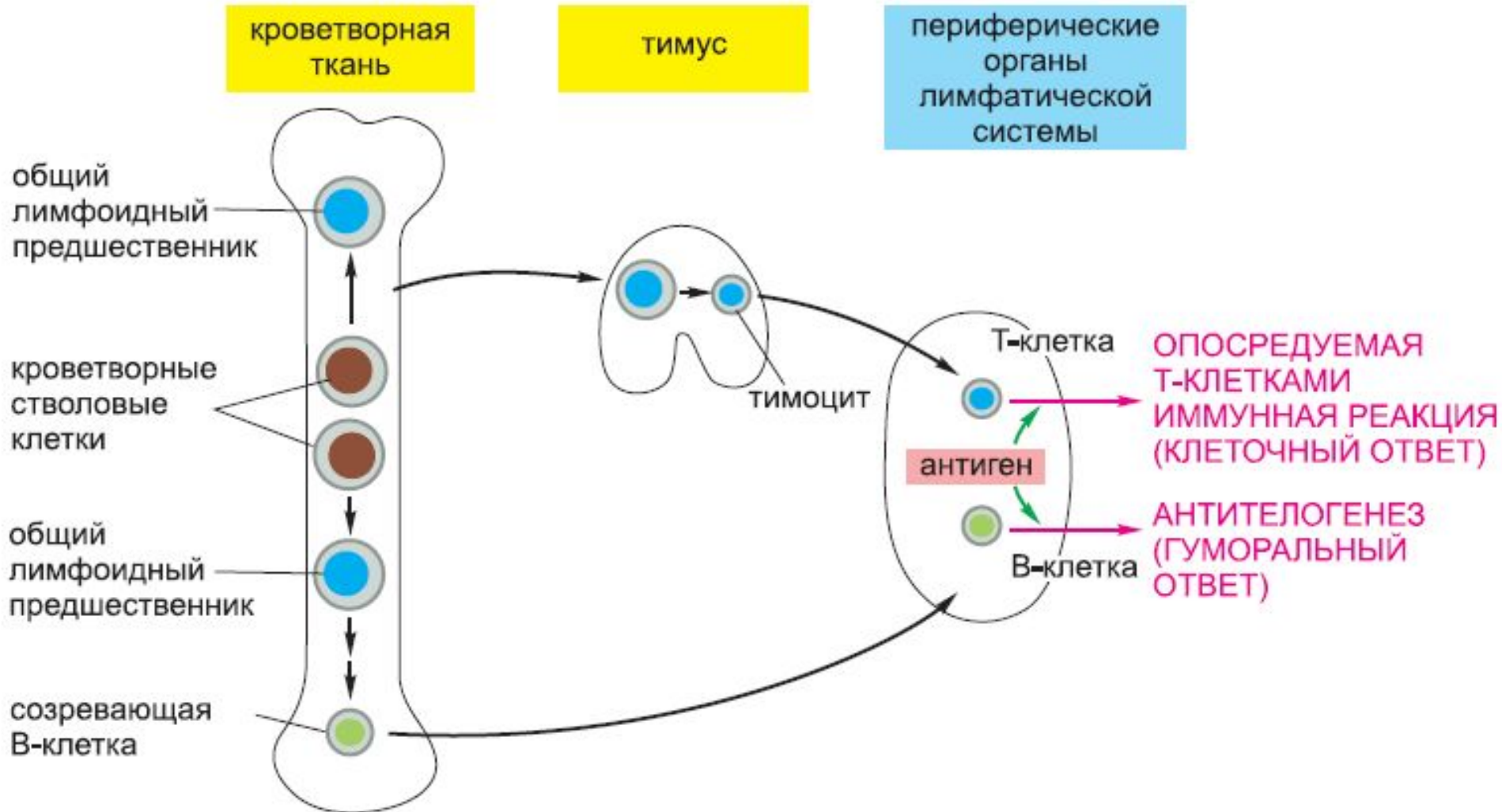
Развитие СLP (общих лимфоцитарных предшественников) и В-клеток идет в красном костном мозге, Т-клеток – в тимусе



Не все лимфоциты участвуют в адаптивном иммунитете – НК-клетки работают во врожденном

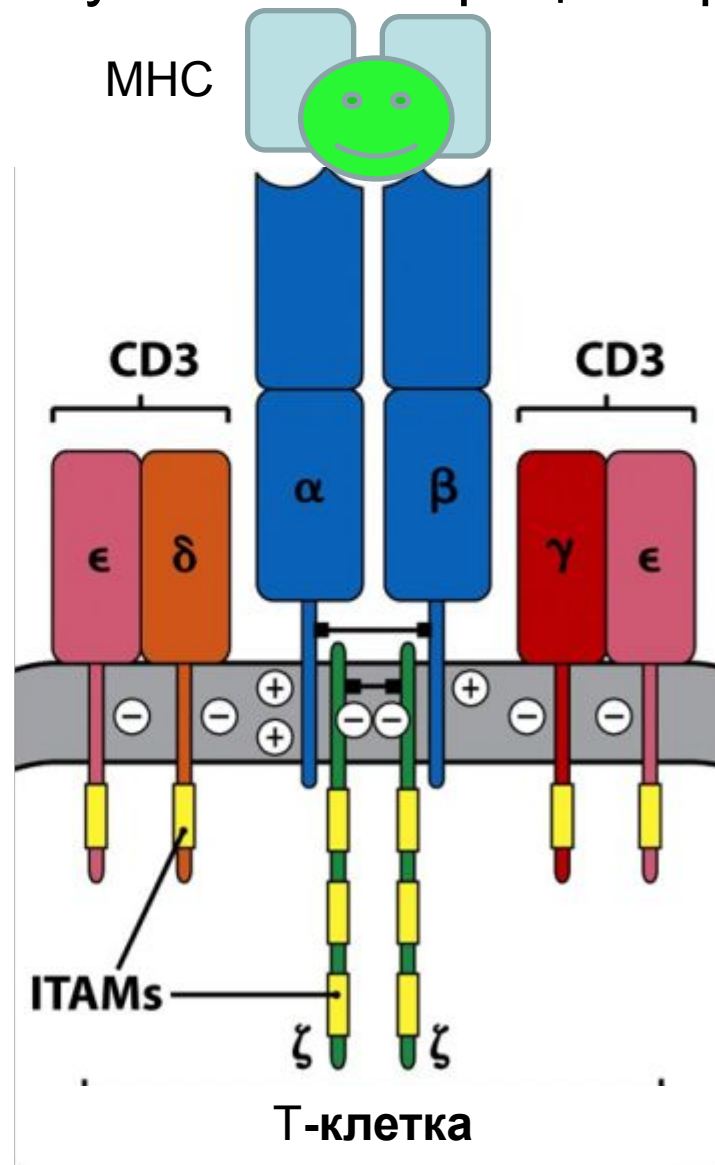
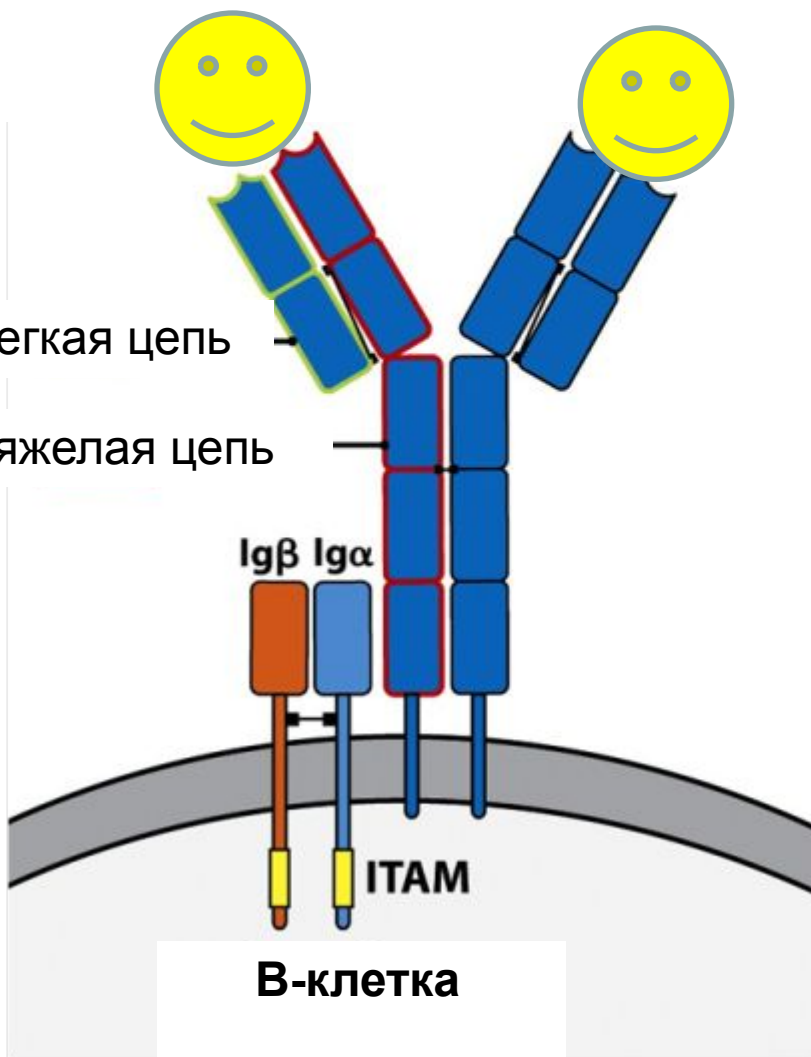


T- и B- лимфоциты имеют общее происхождение



На поверхности Т- и В- клеток есть рецепторы к антигенам

(причем на каждом лимфоците – свой уникальный рецептор)



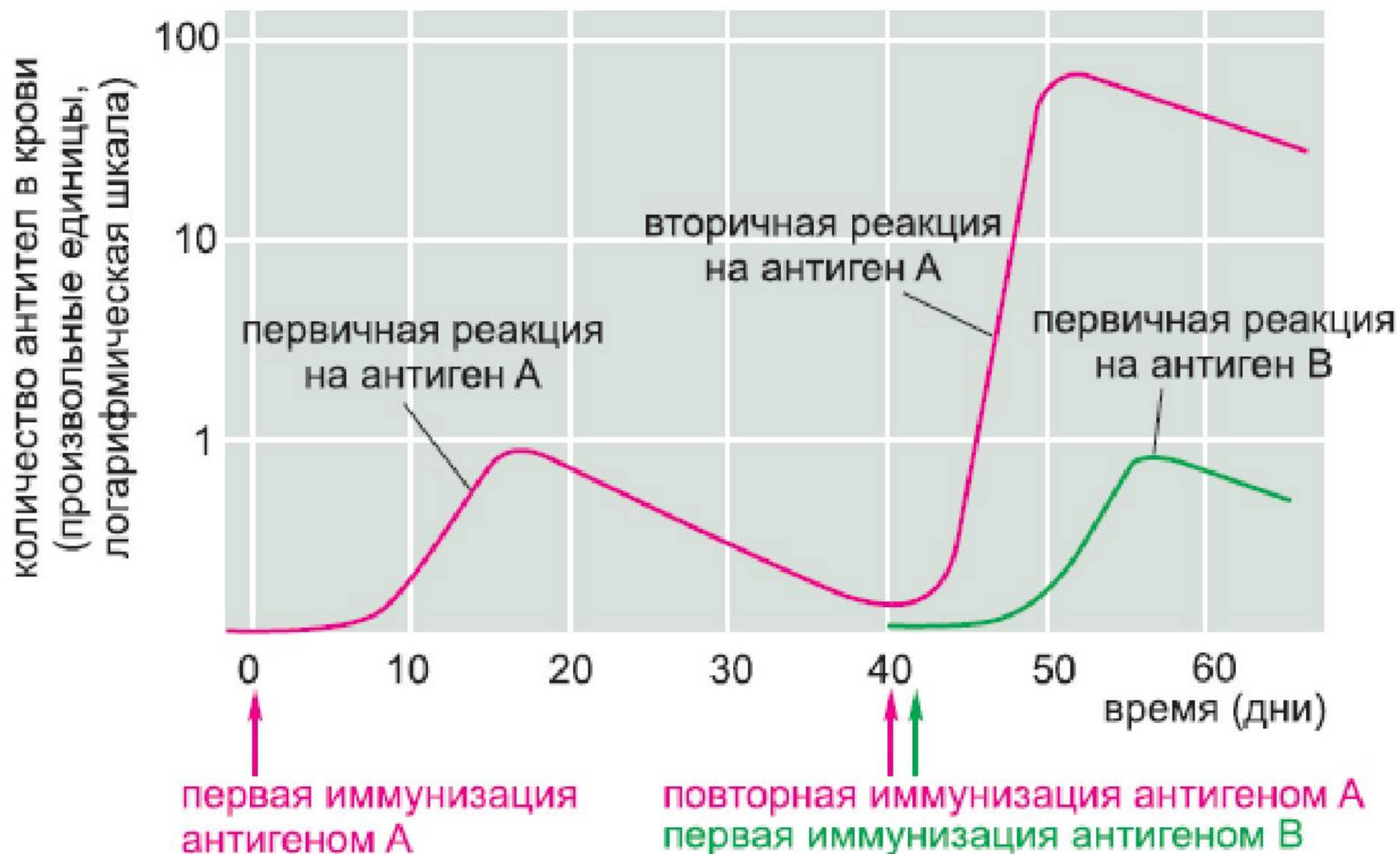
Теория клональной селекции

Фрэнк Макфарлейн Бёрнет

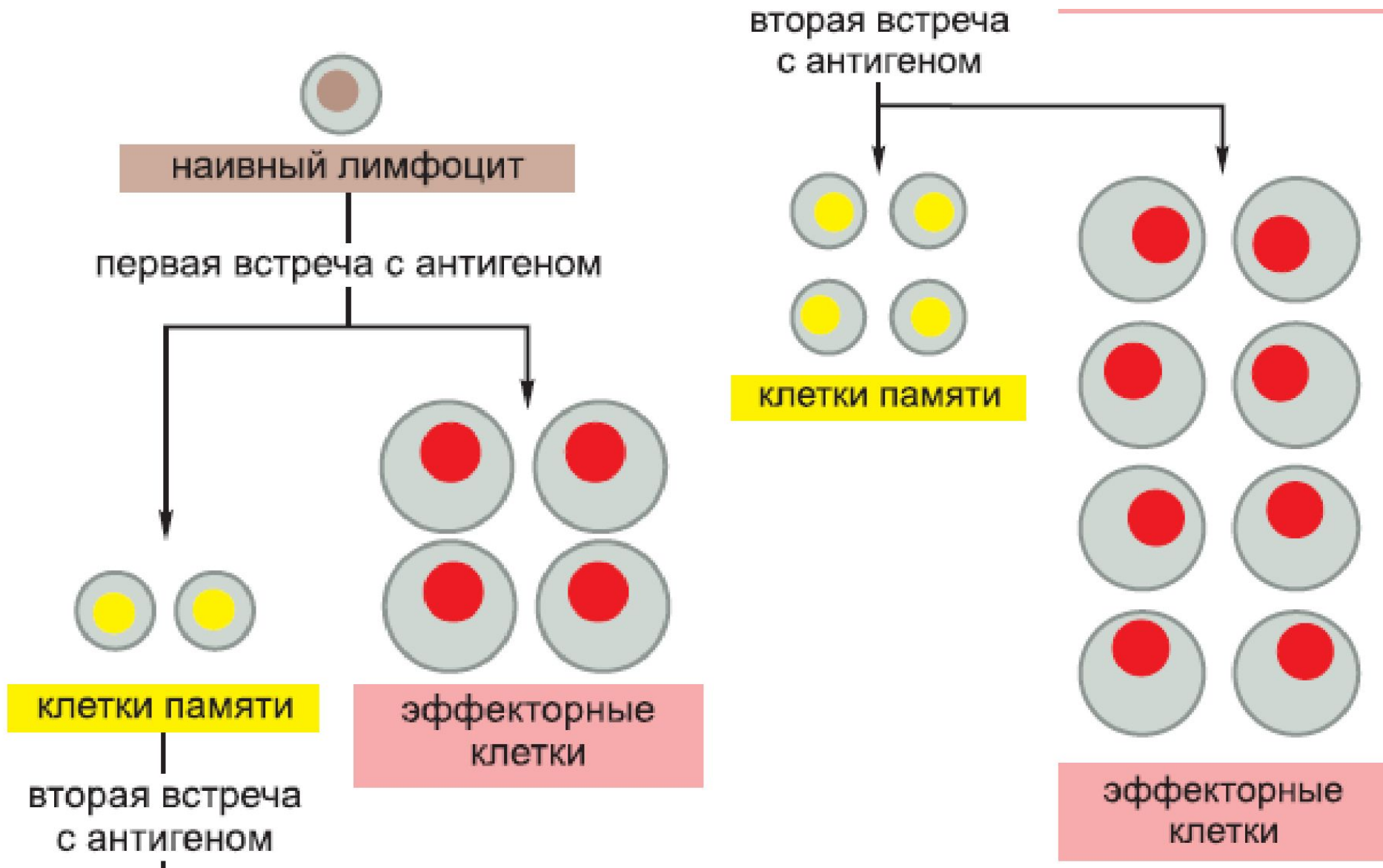


- 1. Каждый лимфоцит несет рецептор единственного типа и уникальной специфичности.**
- 2. Высокоаффинное взаимодействие рецептора с чужеродной молекулой приводит к активации лимфоцита**
- 3. Специфичность рецептора сохраняется в процессе пролиферации и дифференцировки**
- 4. Лимфоциты с рецепторами, специфичными к собственным антигенам, удаляются на ранней стадии дифференцировки**

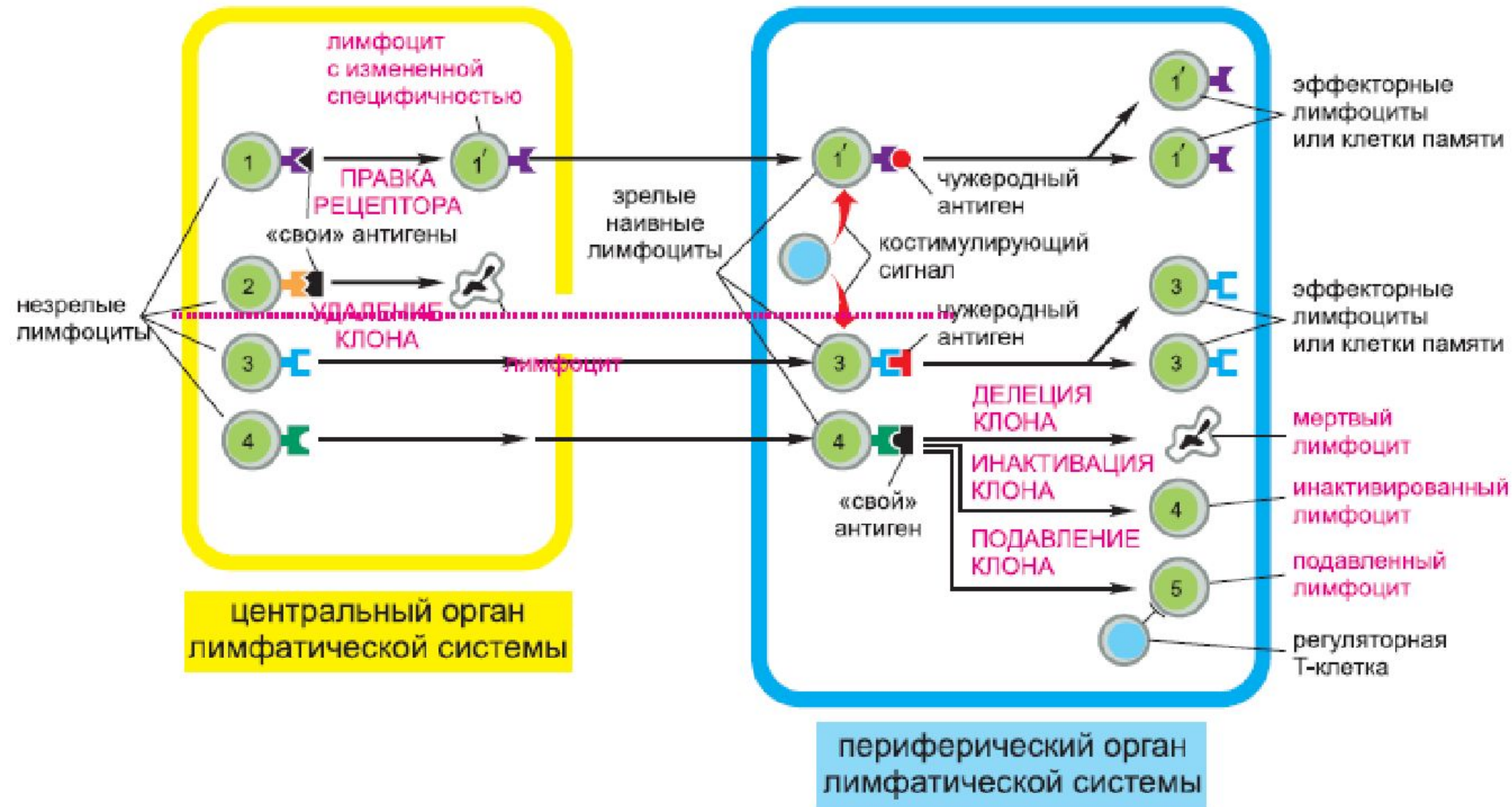
Приобретённый иммунитет обладает памятью



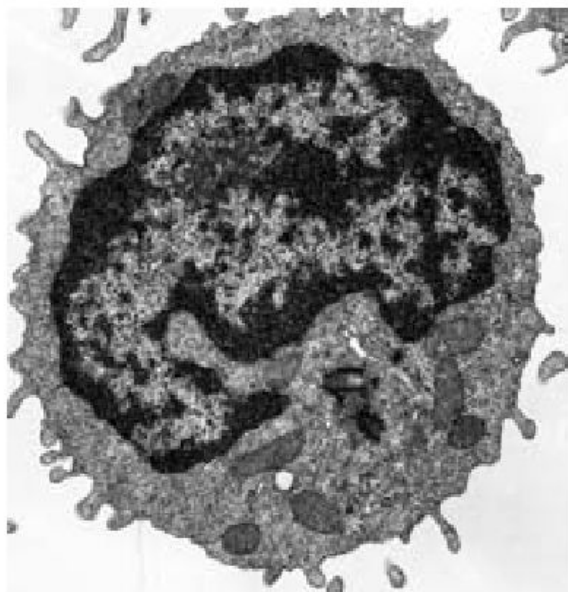
Экспансия клона лимфоцитов – результат узнавания антигена рецептором



«Судьба» лимфоцитов сурова – специфичные к собственным антигенам должны погибнуть



Эффекторные и покоящиеся лимфоциты



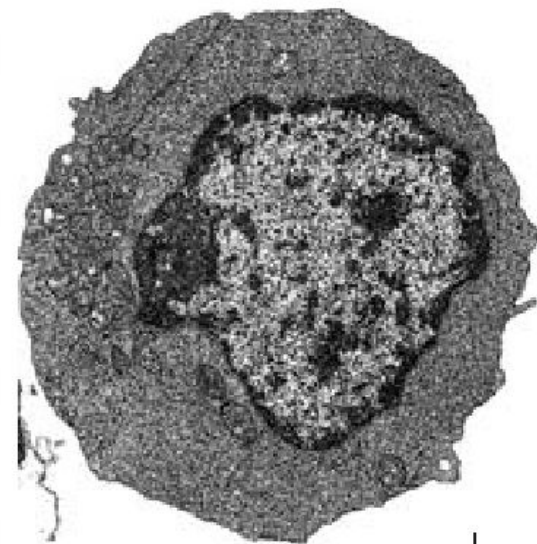
а) покоящаяся
Т- или В-клетка

1 мкм



б) эффекторная В-клетка
(плазматическая клетка)

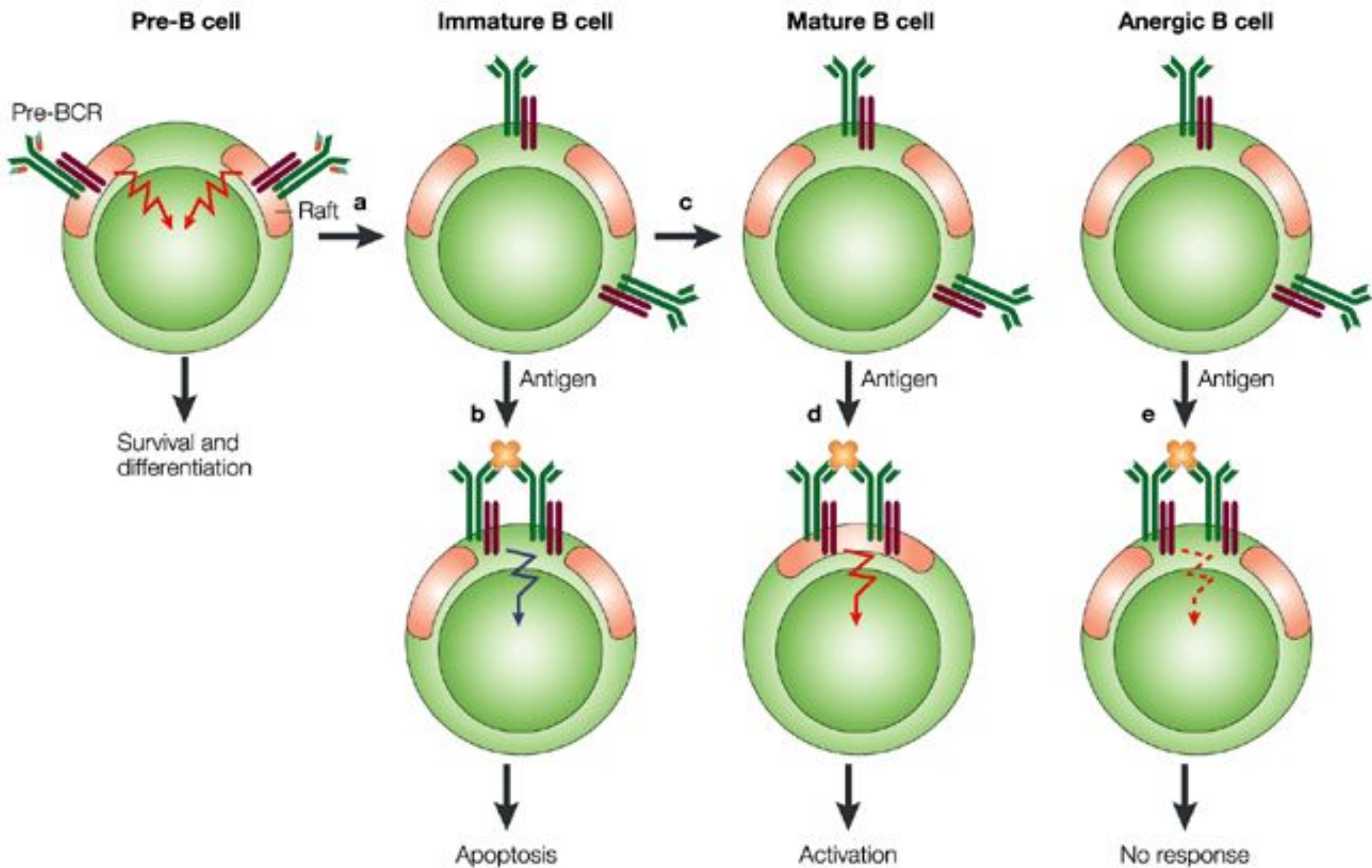
1 мкм



в) эффекторная
Т-клетка

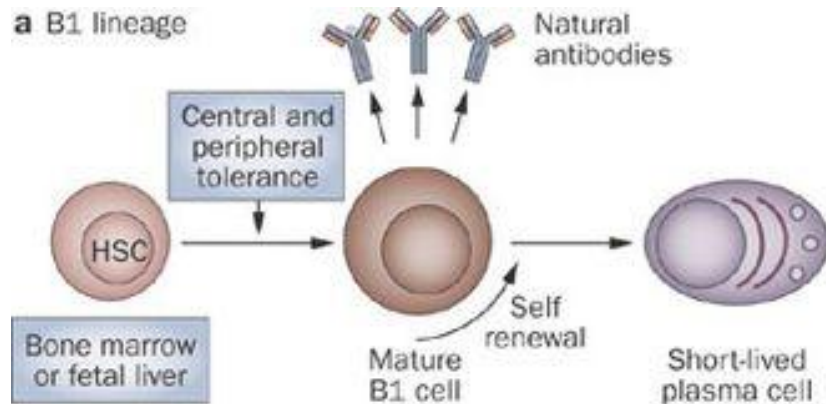
1 мкм

II. В – клетки и действие антител

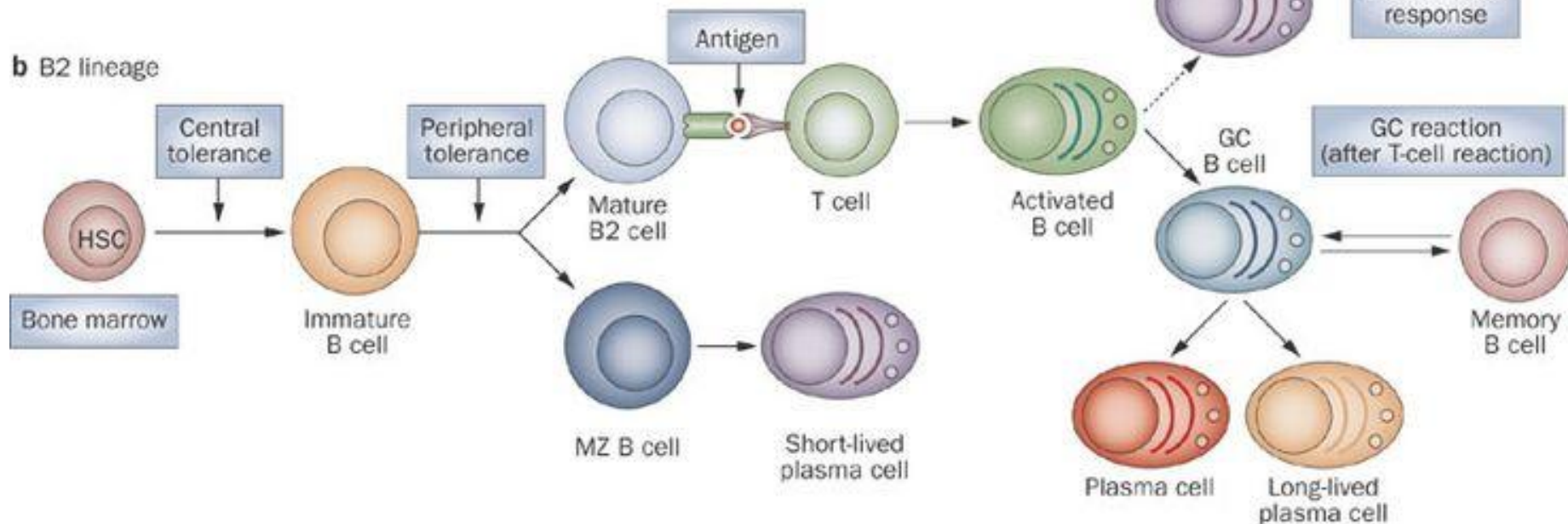


T-независимые В1-лимфоциты образуют «естественные антитела», T-зависимые В2-лимфоциты – классические В-клетки

a B1 lineage

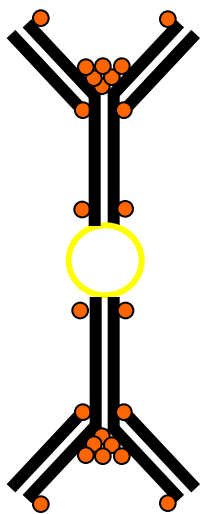


b B2 lineage

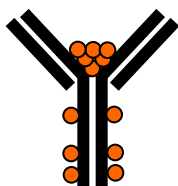


Классы иммуноглобулинов млекопитающих

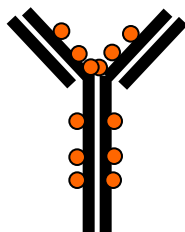
IgA
360-720 кДа



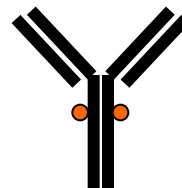
IgD
172 кДа



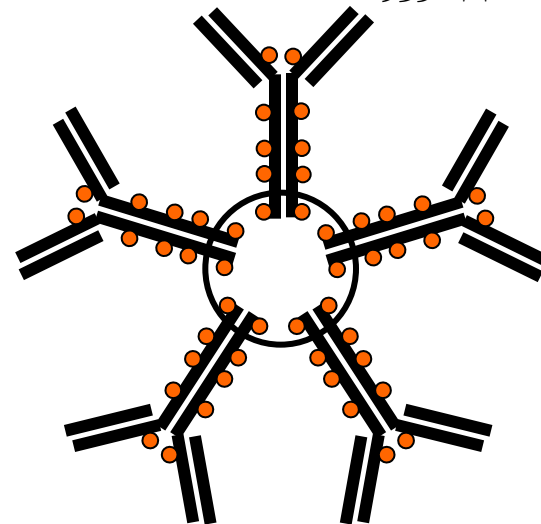
IgE
196 кДа



IgG
150 кДа



IgM
935 кДа



IgA – главный класс иммуноглобулинов серозно-слизистых секретов

IgD – обильно представлен на мембране многих В-клеток

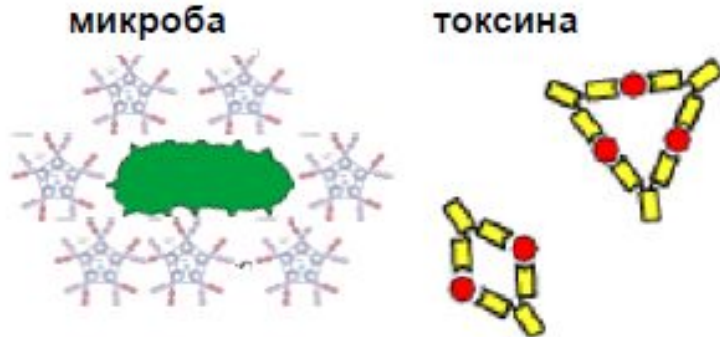
IgE – наблюдается на повышенном уровне при аллергических реакциях и паразитарных инфекциях

IgG – главный изотип Ig нормальной сыворотки человека; на его долю приходится 70 общего количества сывороточных иммуноглобулинов

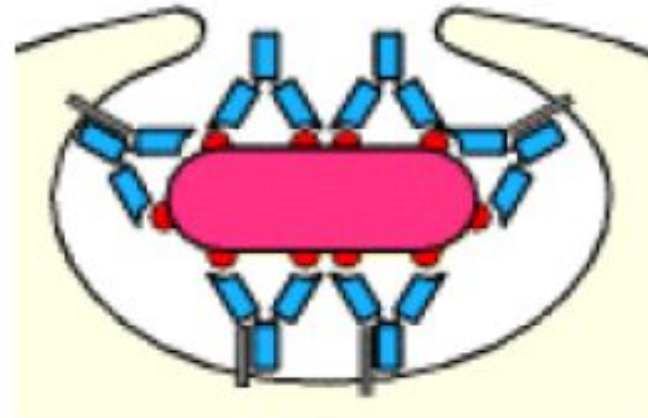
IgM – локализован на мембране В-клеток; образуется первым при контакте с чужеродным антигеном
Антитела IgM особенно активны против бактерий.

Участие антител в иммунной защите

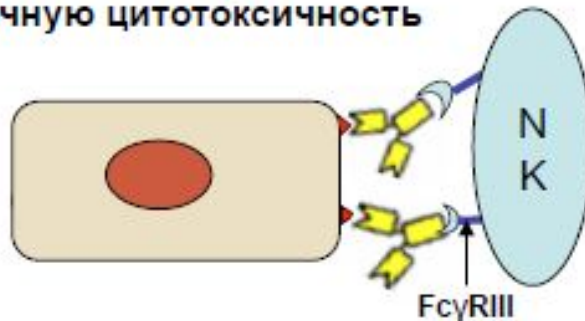
1. Нейтрализация



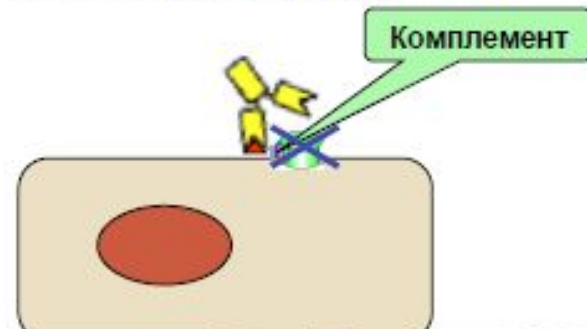
2. Опсонизация, стимулирующая фагоцитоз



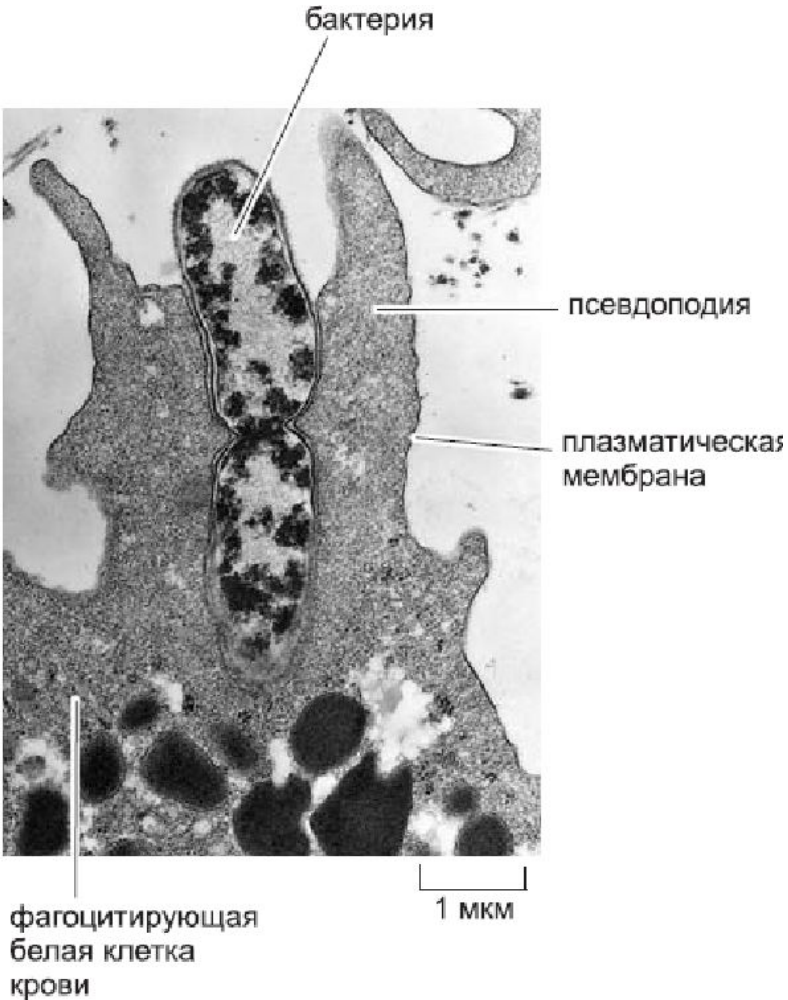
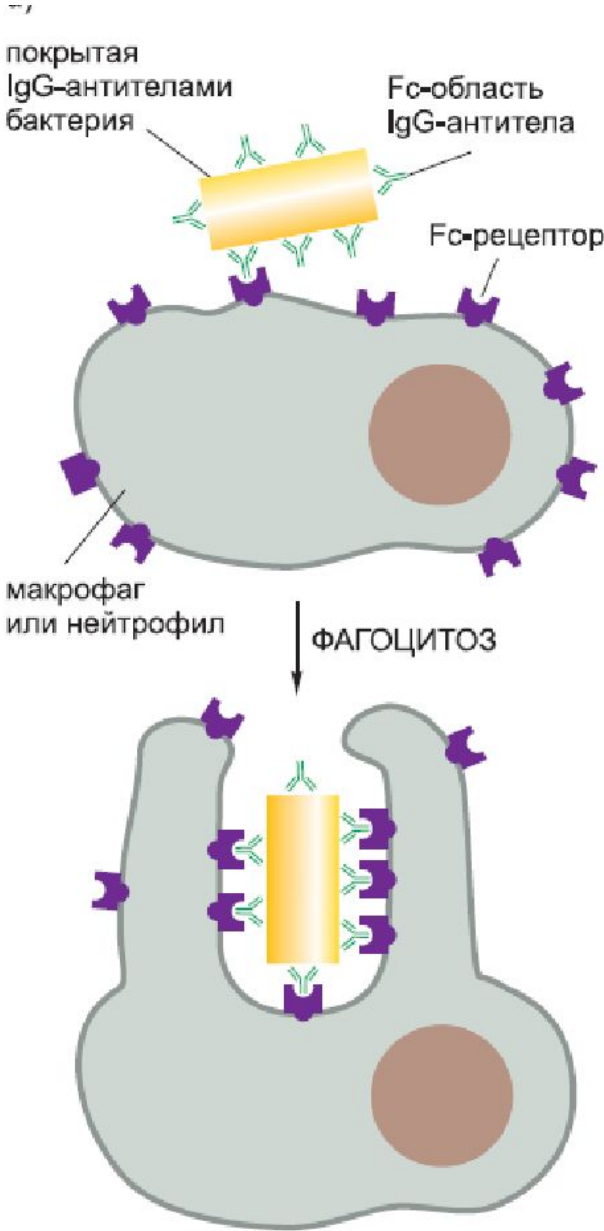
3. Опсонизация, стимулирующая антителозависимую клеточную цитотоксичность



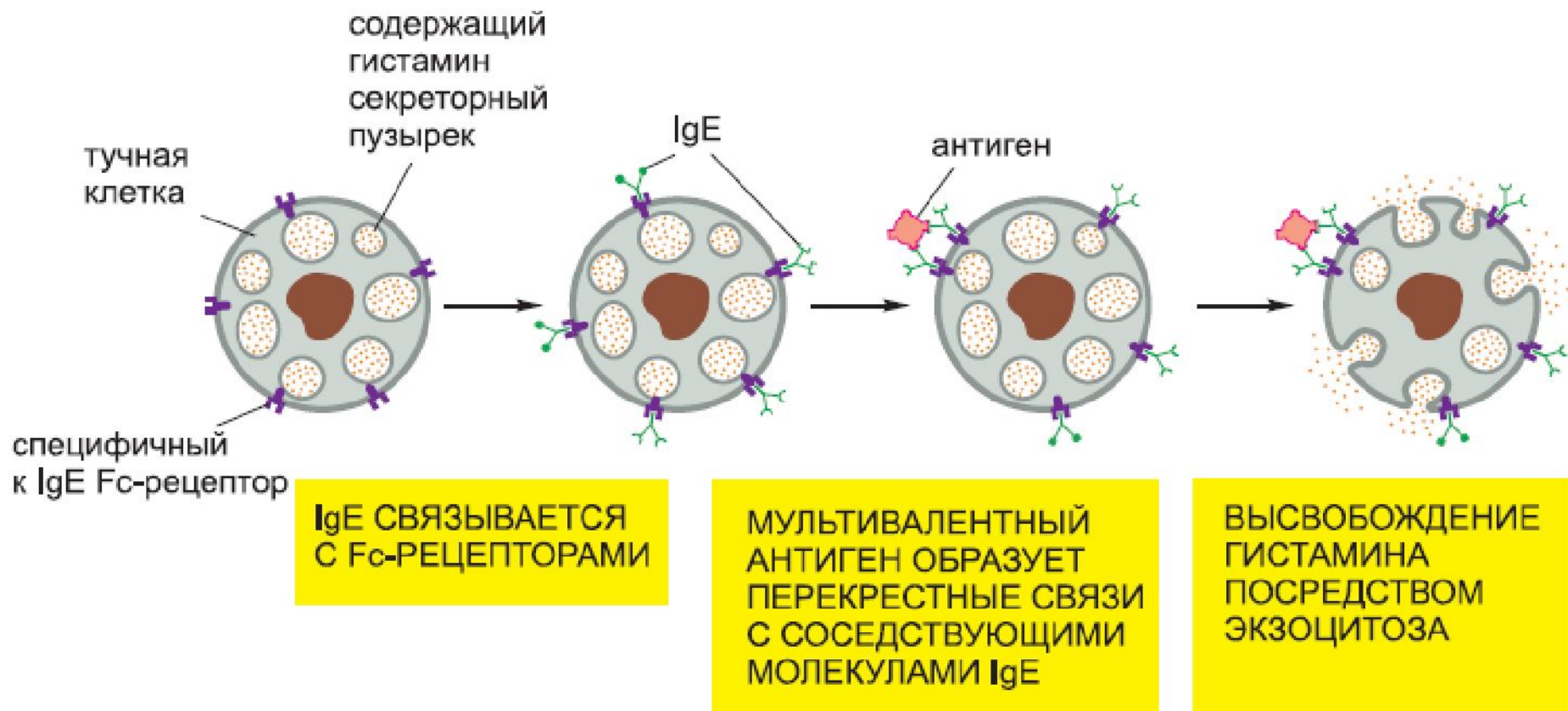
4. Комплемент-зависимый цитолиз



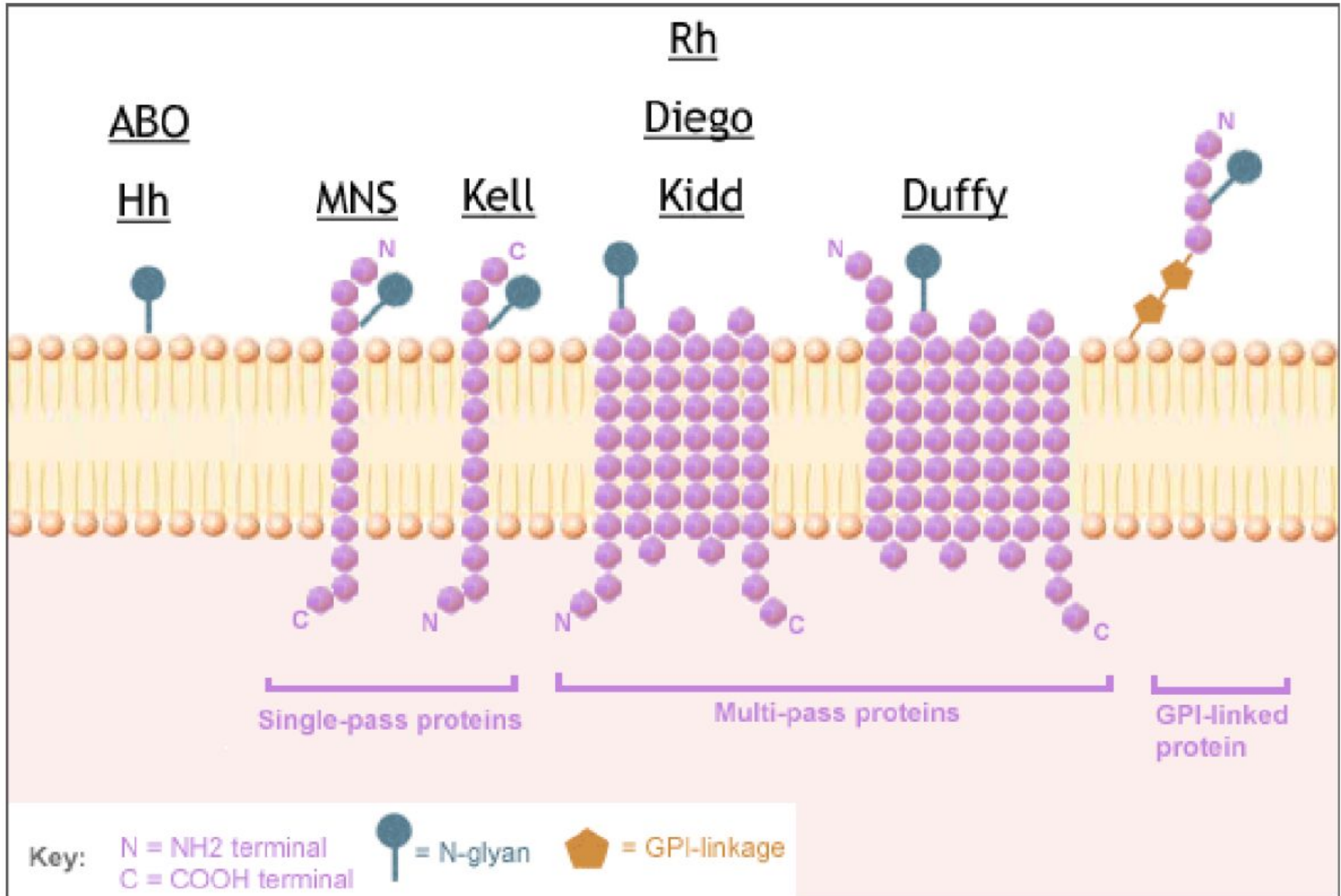
Опсонизация облегчает фагоцитоз



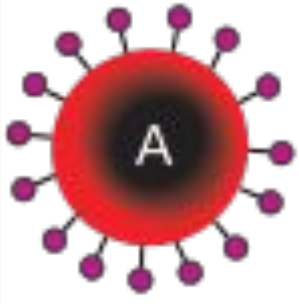
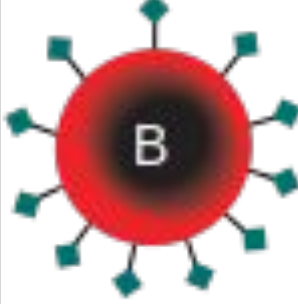
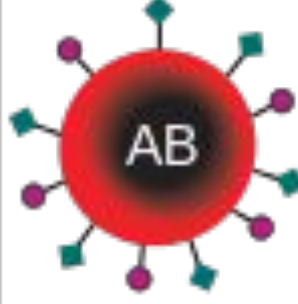



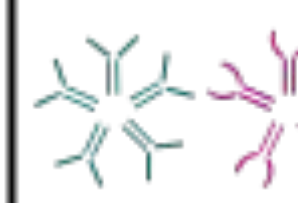



Аллергия – реакция тучных клеток на антитела IgE



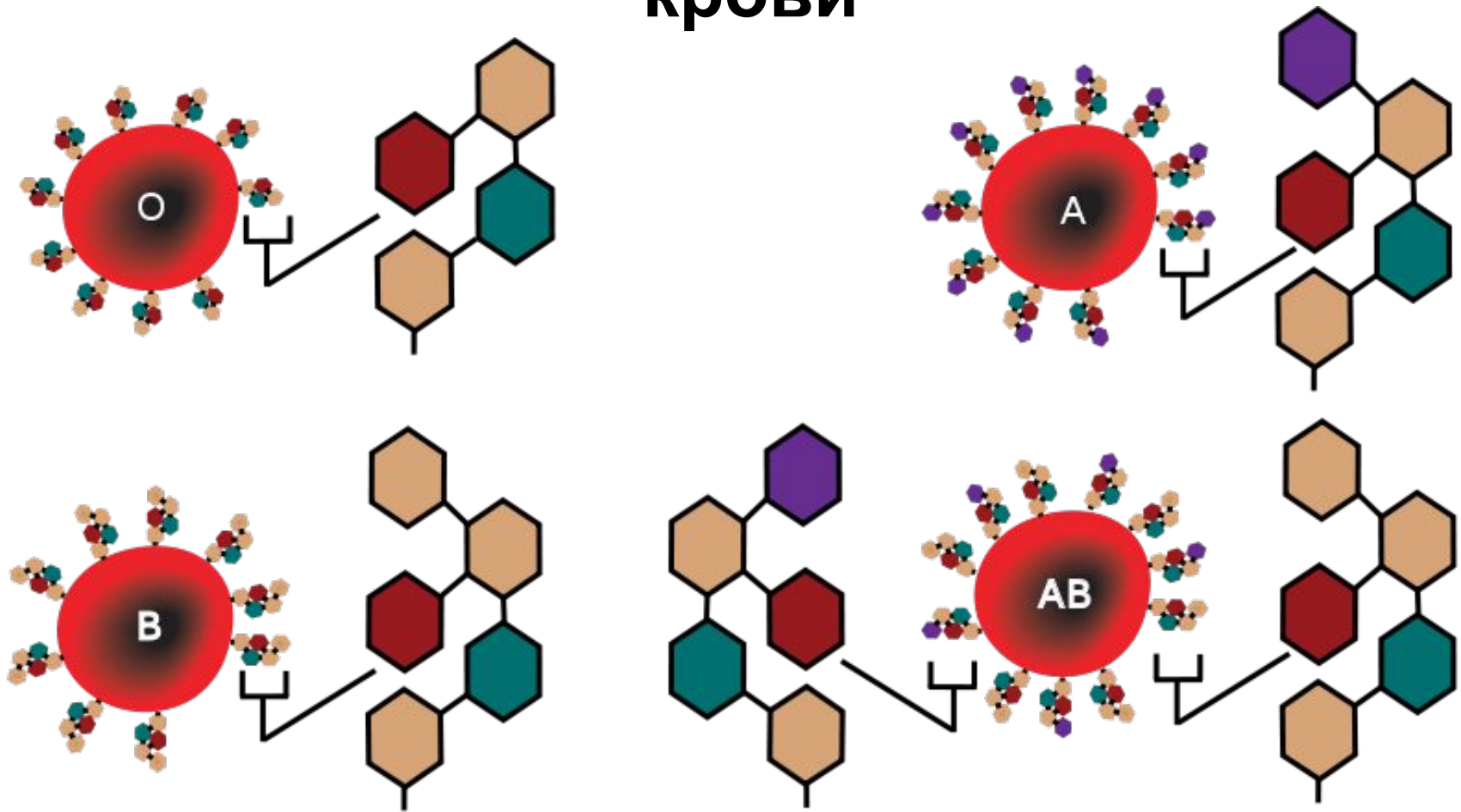
Основные системы групп крови человека








Агглютинины к антигенам системы АВО представляют собой антитела IgM, которые были синтезированы В1-клетками

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

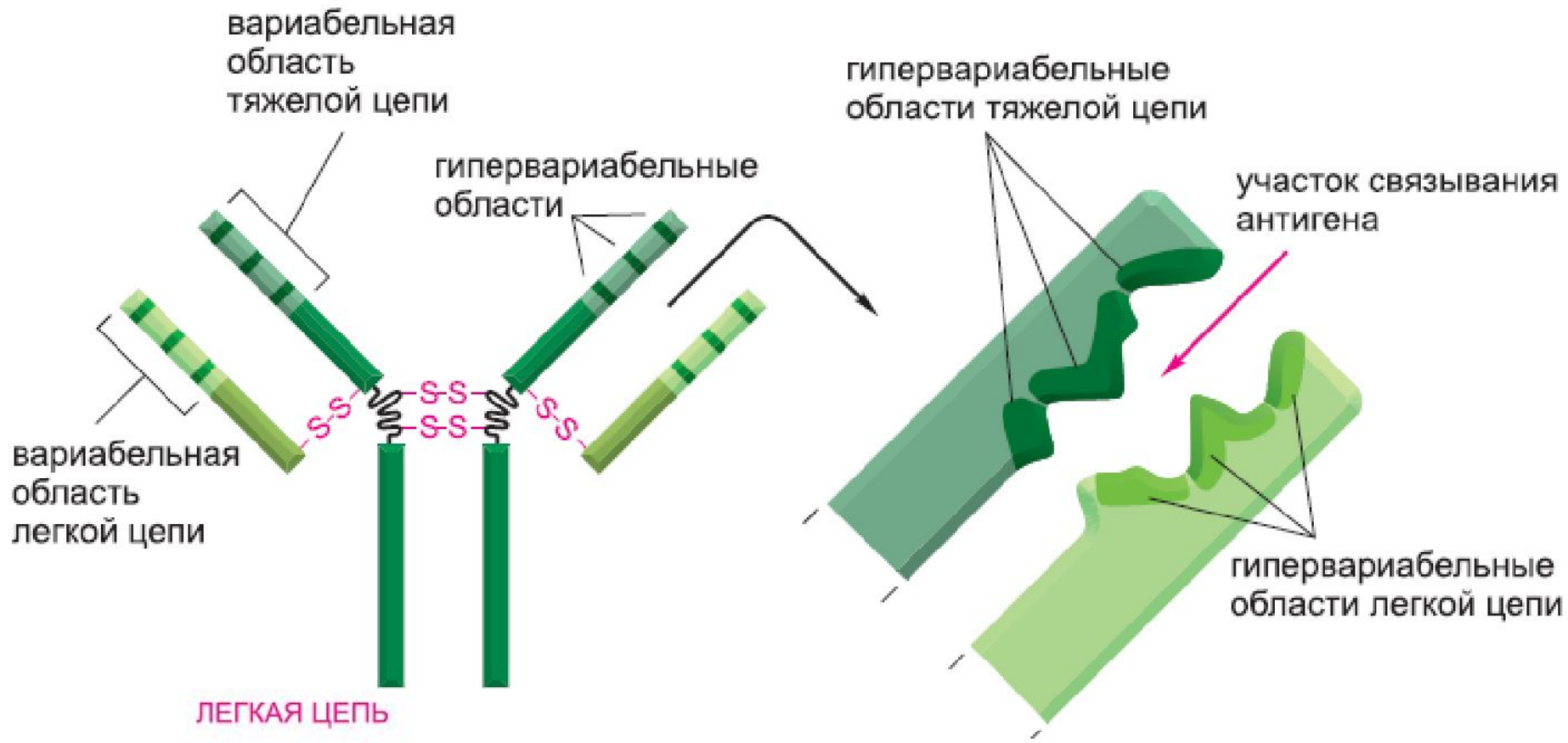
Антигены эритроцитов и группы крови



Legend

	Red blood cell		N acetyl-galactosamine		Fucose
			N acetyl-glucosamine		Galactose

Тонкая структура антител



Варибельные домены антител возникают в результате комбинирования сегментов генов

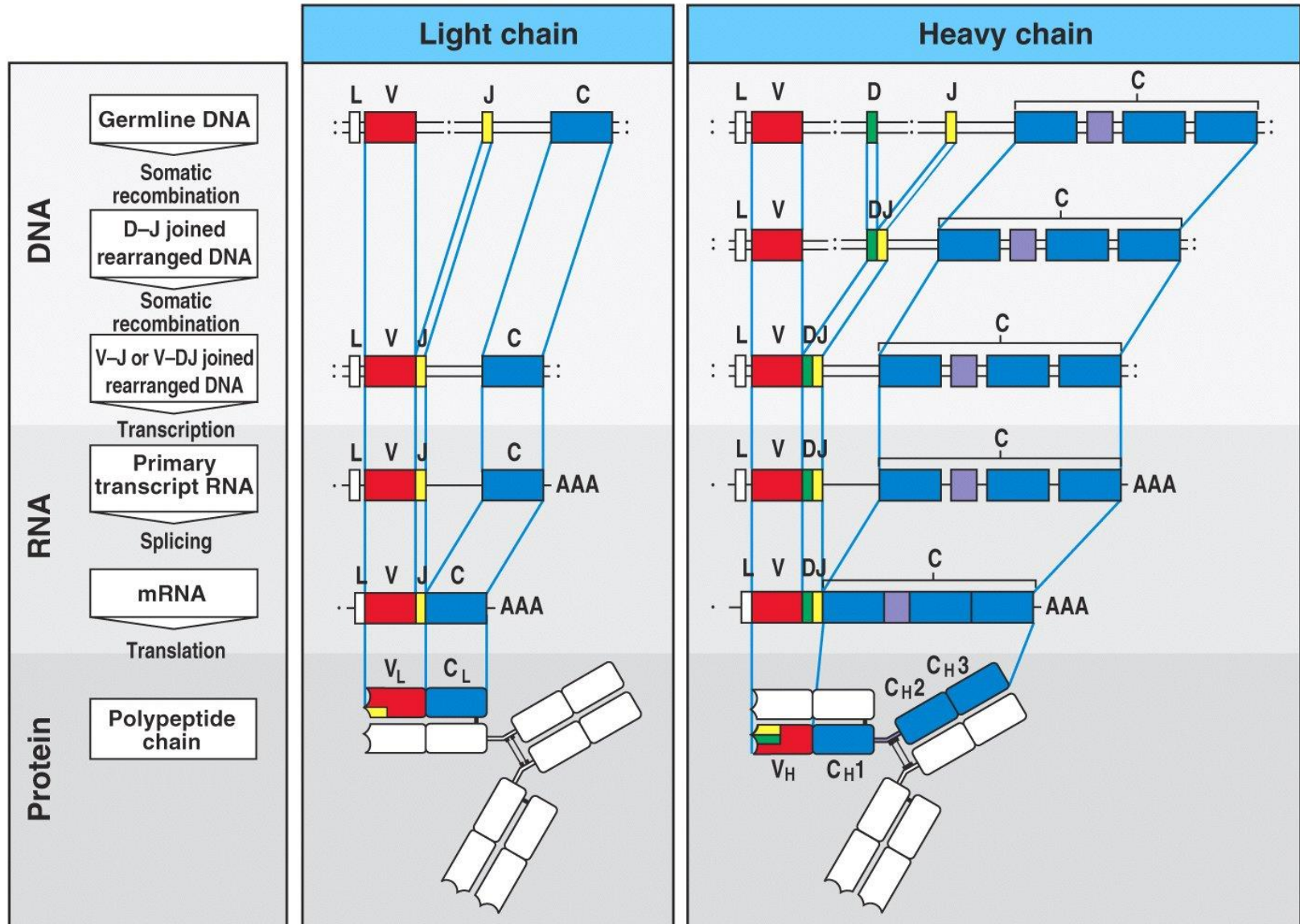


Figure 4-2 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Локусы, кодирующие антитела, состоят не из генов, а из их отдельных деталей

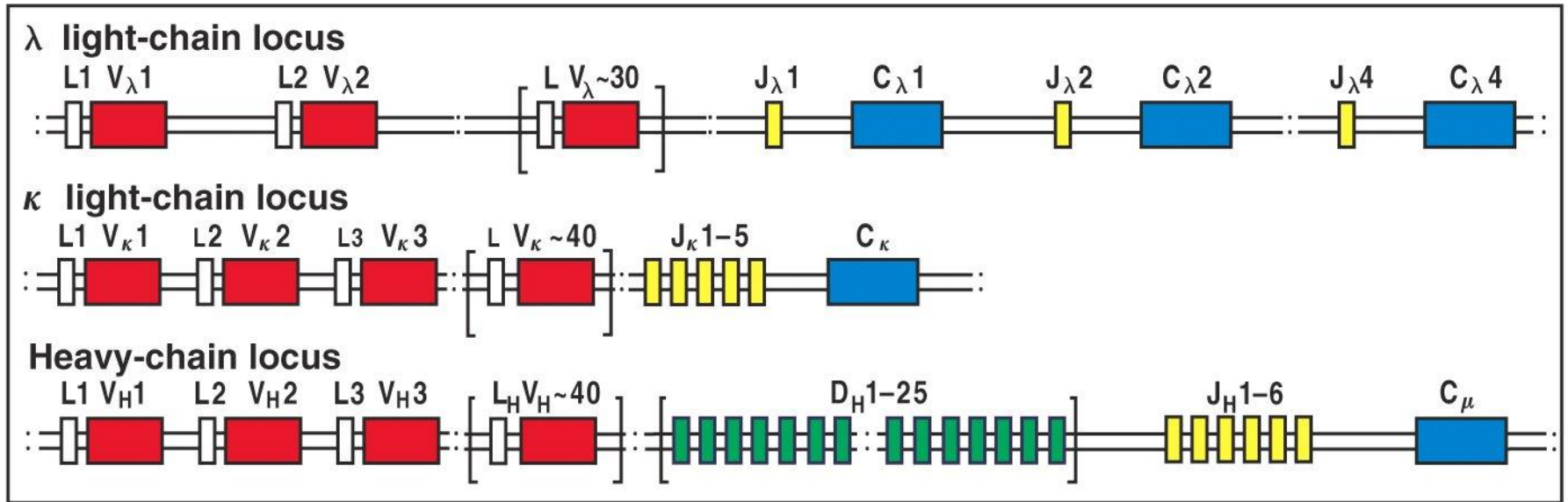
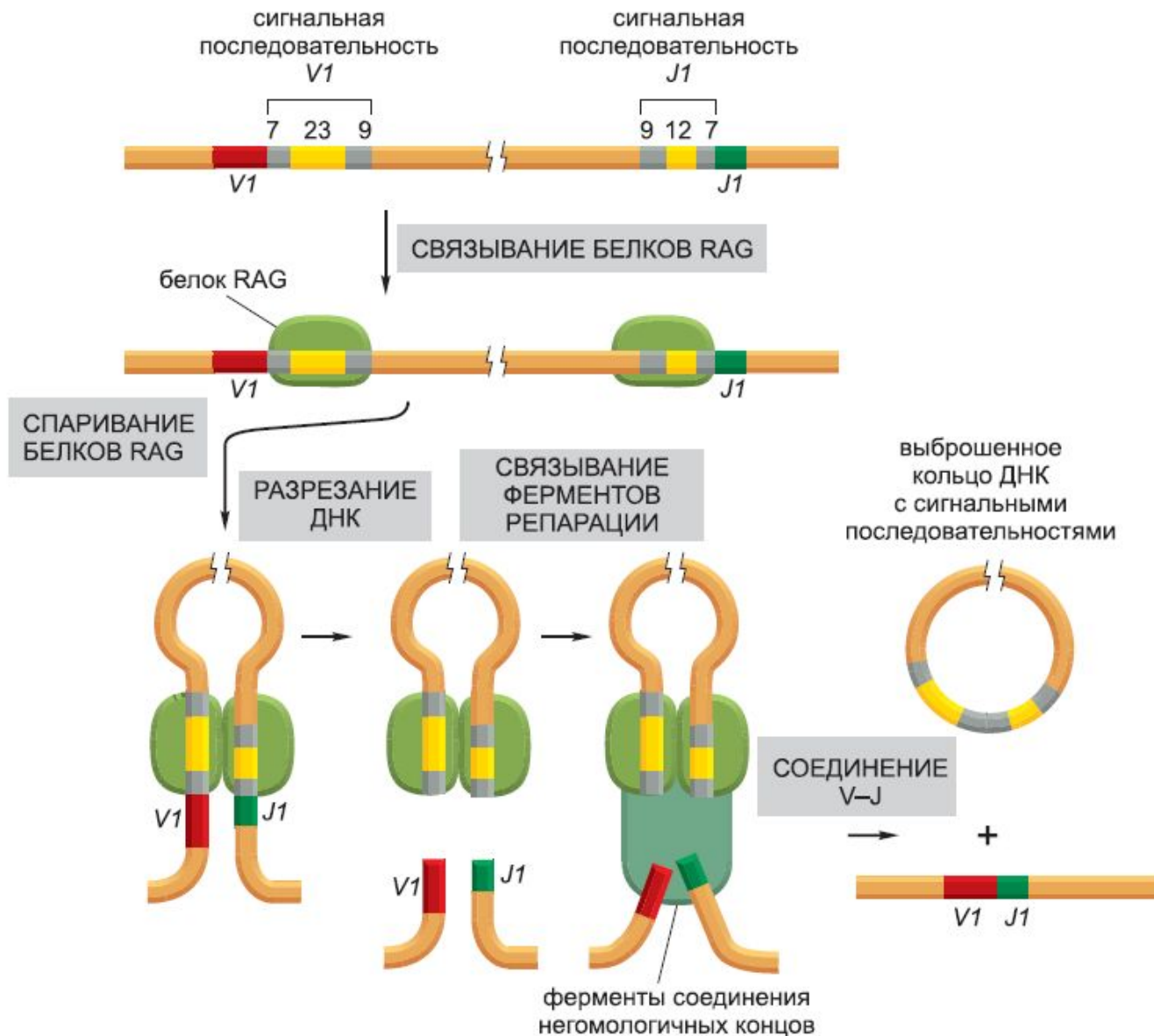


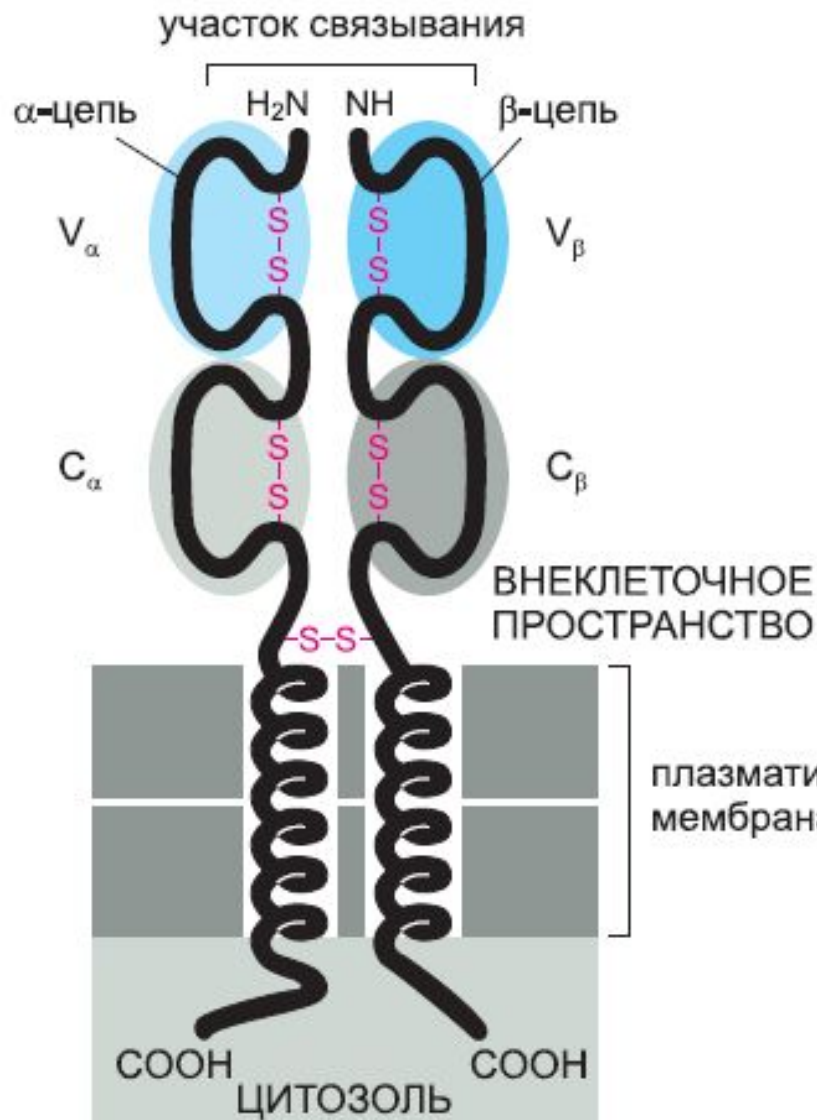
Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Неперестроенная структура генов иммуноглобулинов в геноме человека
Локус легкой цепи λ (хромосома 22) содержит ~ 30 V_{λ} -сегментов (генов), 4 сегмента J_{λ} и 3 гена C_{λ} . Локус κ -цепи (хромосома 14) устроен сходным образом, но несет только один ген C -цепи. Принцип строения локуса тяжелой цепи практически такой же, но добавляются D -сегменты, количество C -сегментов больше (показан только один). На диаграмме не показано деление C -генов на экзоны и интроны и не приведены псевдогены.

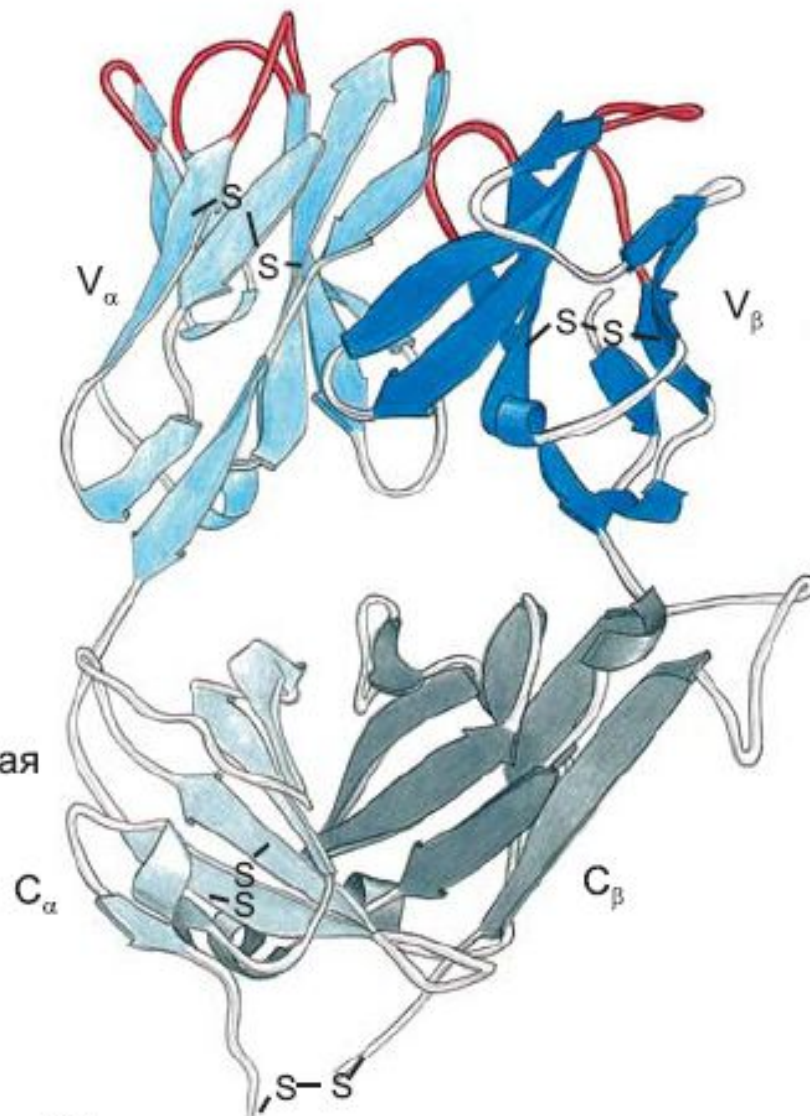
Границы перестраиваемых участков размечены специальными последовательностями



III Т-клетки узнают своими рецепторами TCR антигены, удерживаемые МНС

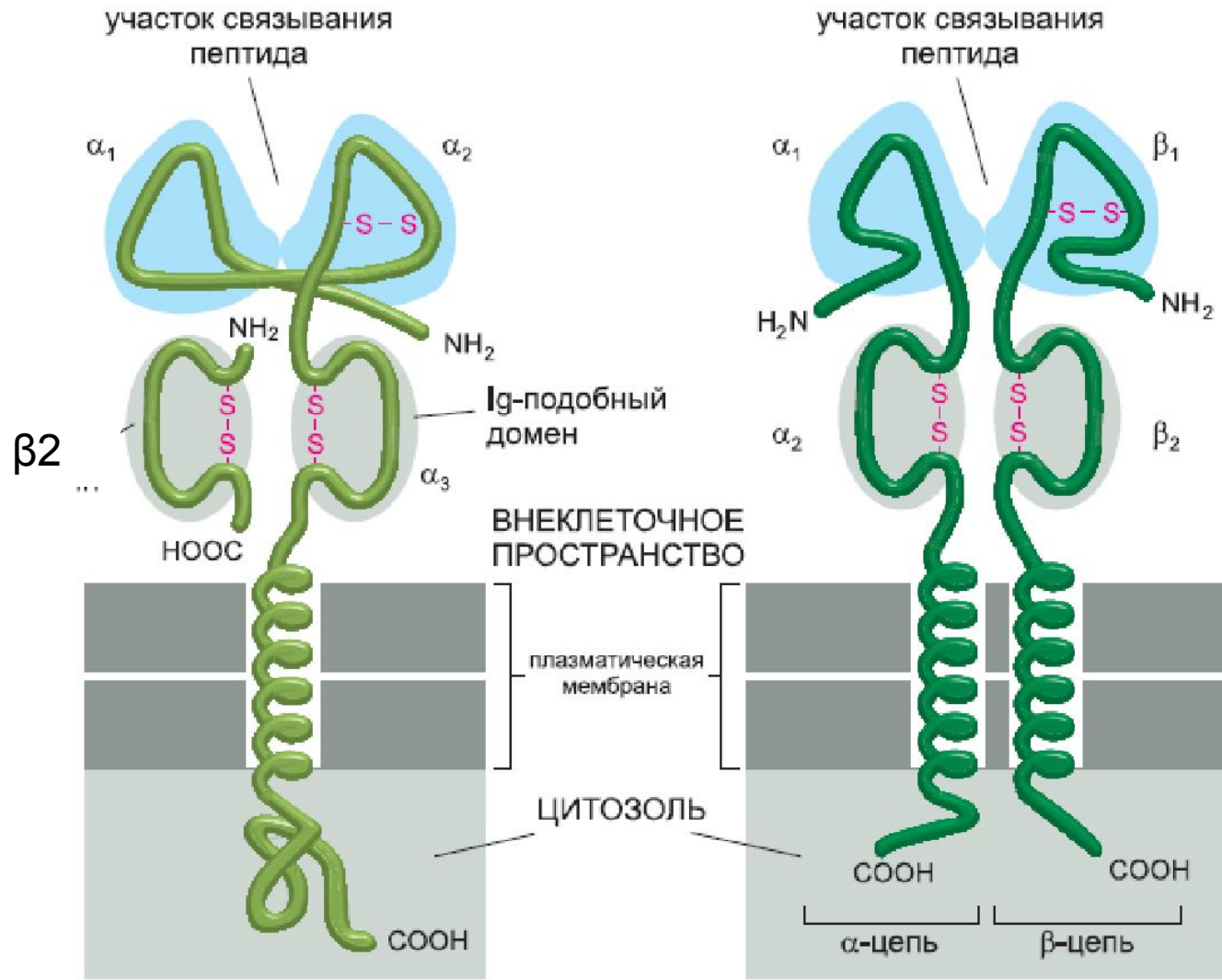


a)



б)

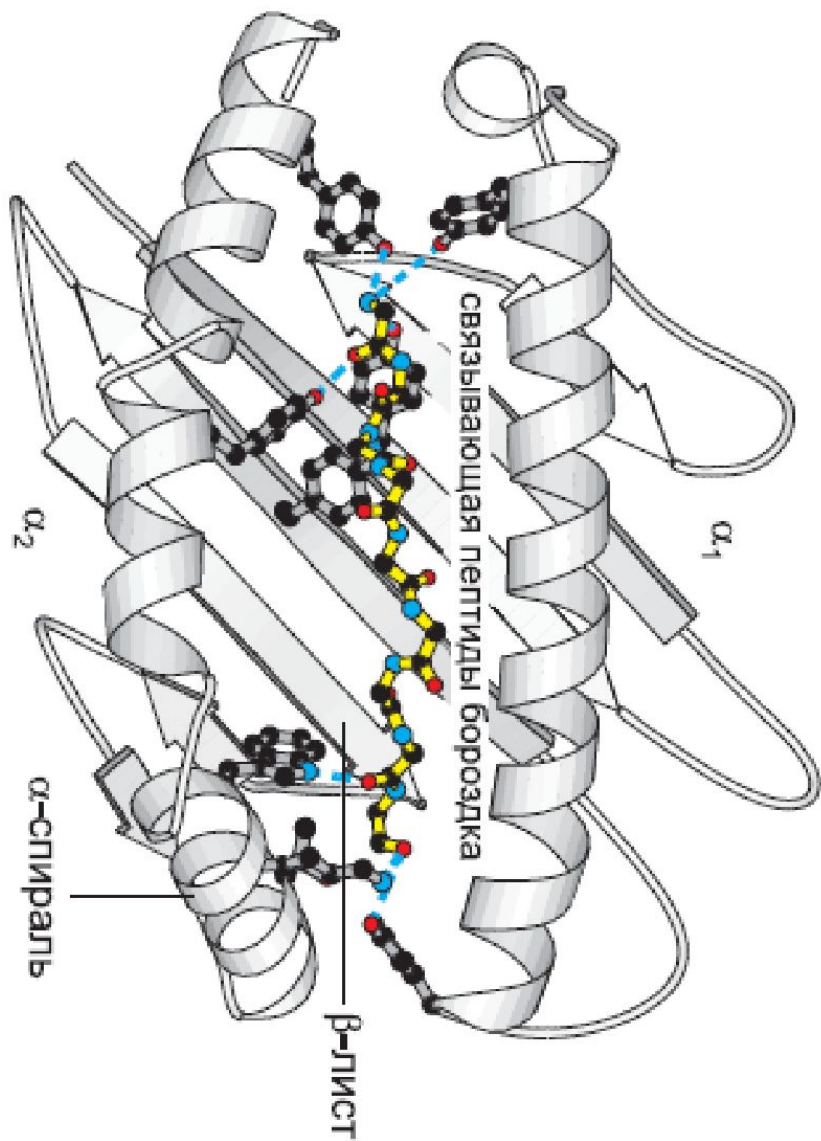
Главный комплекс гистосовместимости (МНС)



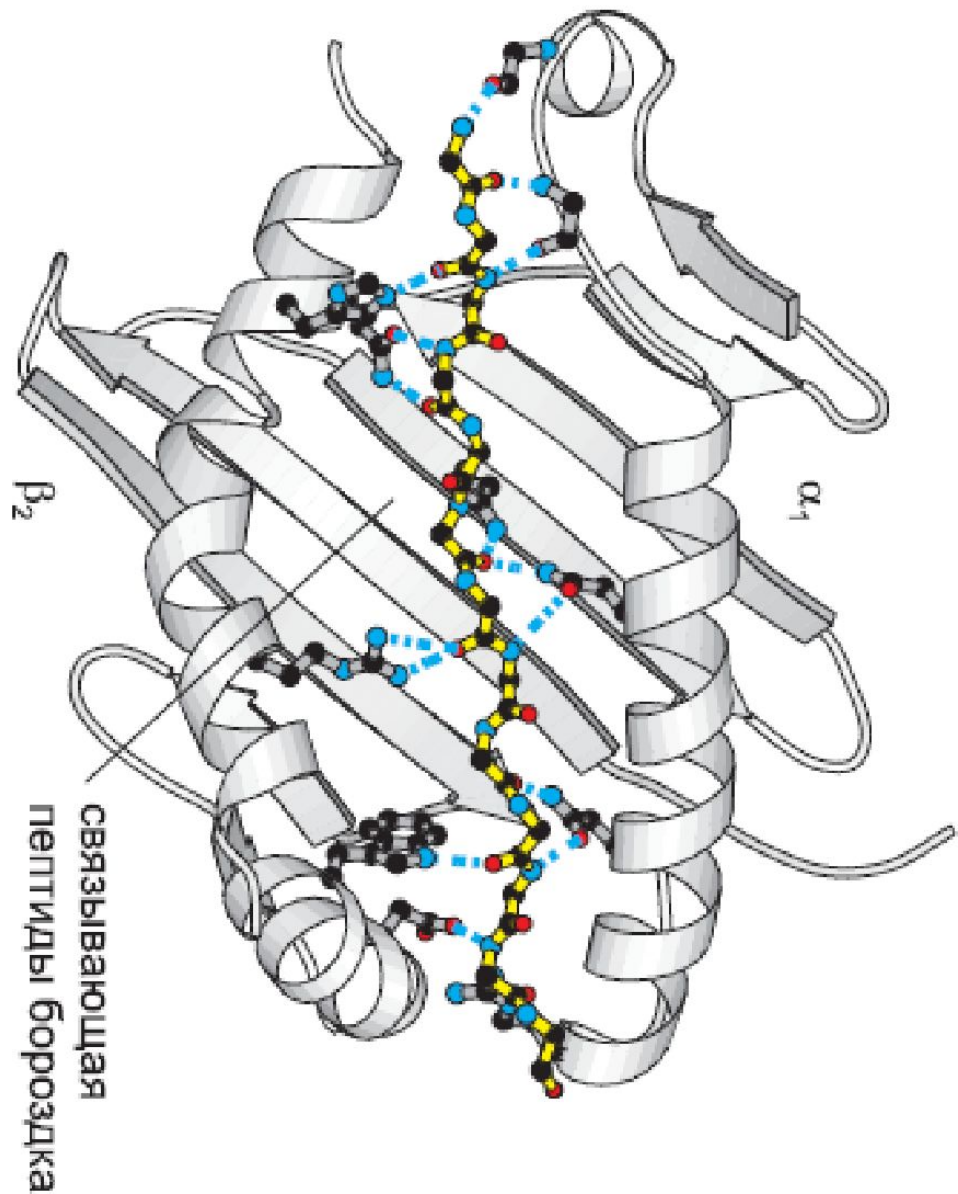
а) БЕЛОК МНС I КЛАССА

б) БЕЛОК МНС II КЛАССА

MHC I

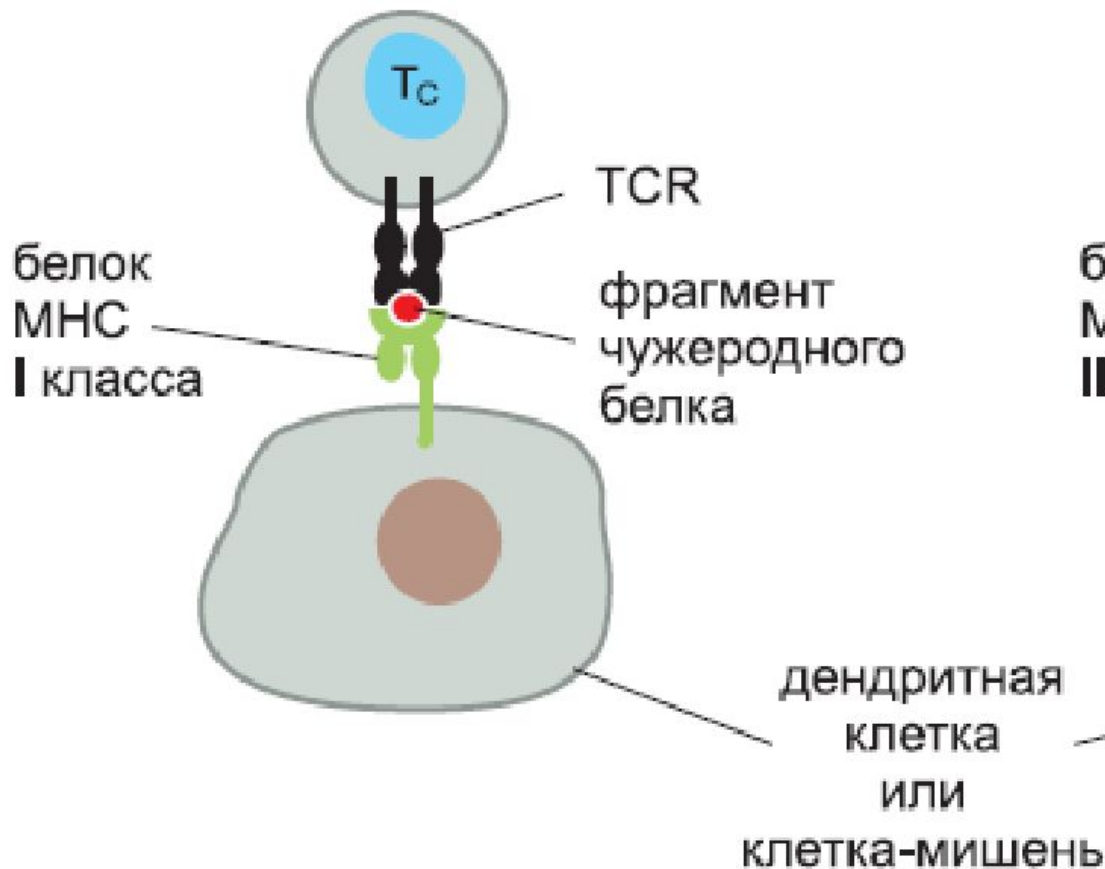


MHC II

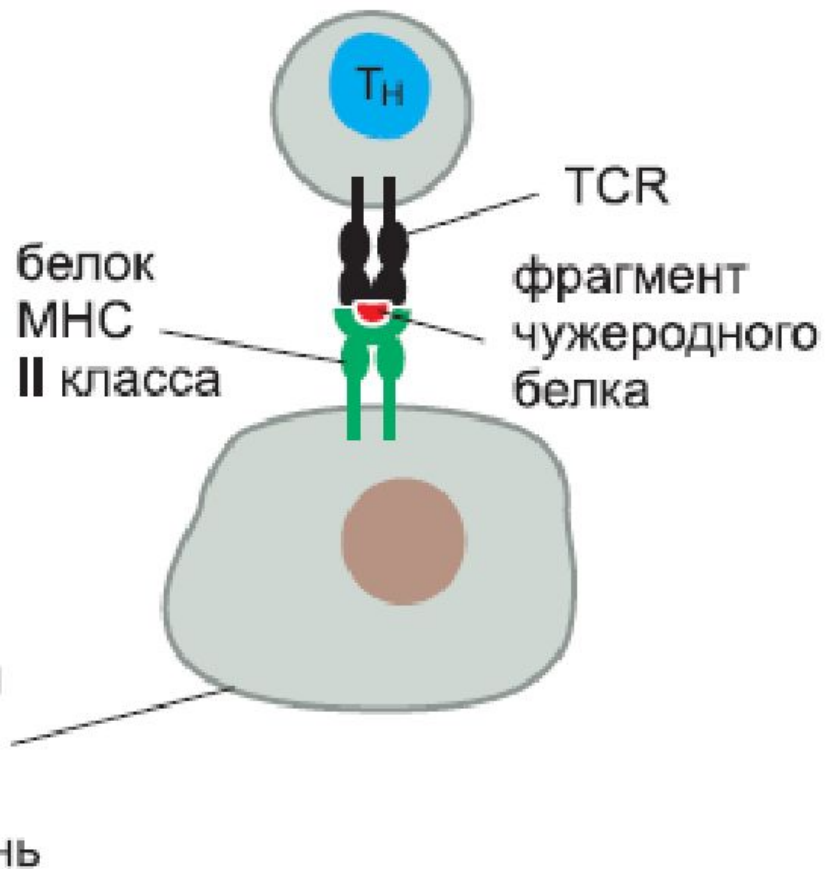


Разные МНС узнаются разными Т-клетками

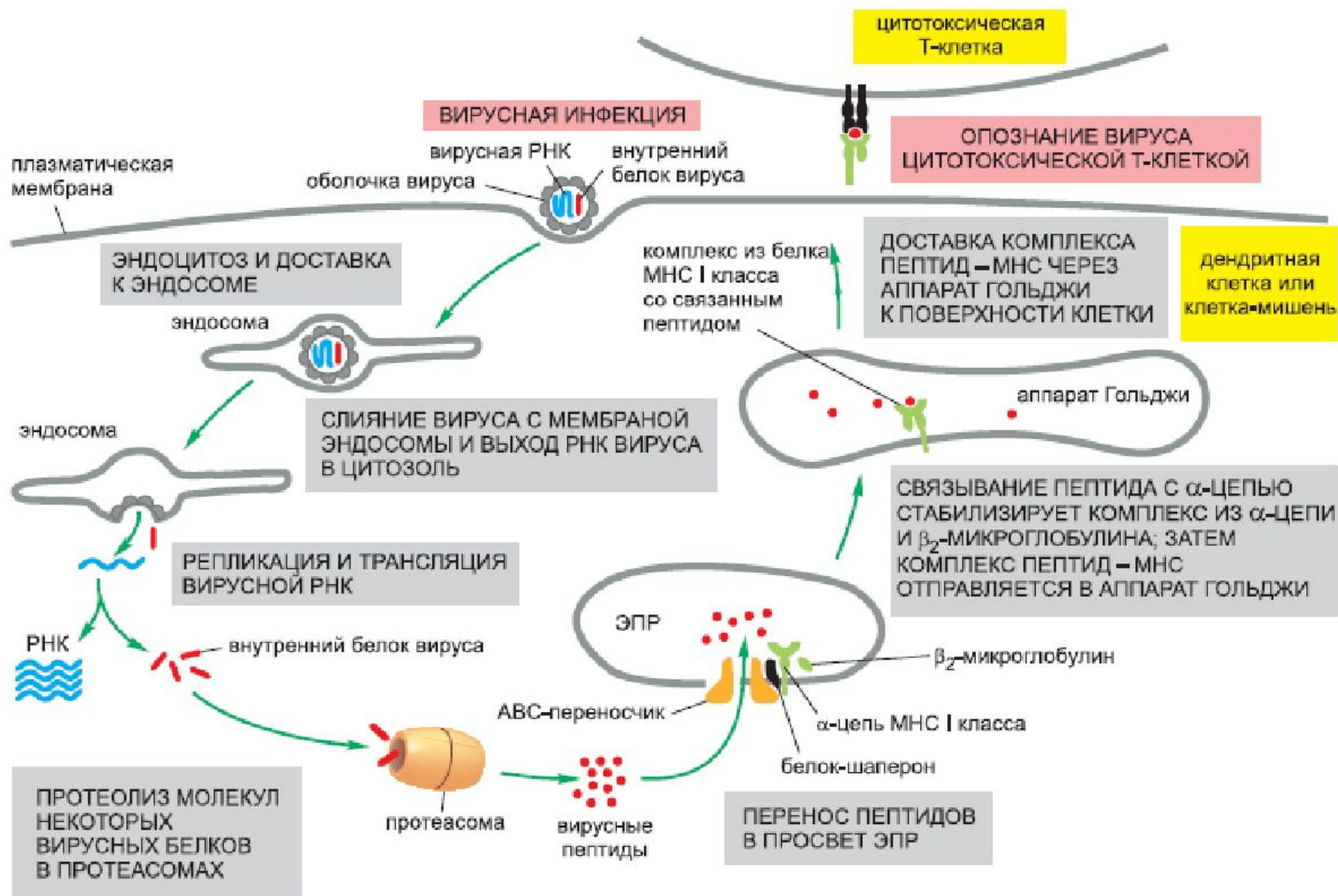
ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ
Т-КЛЕТКА



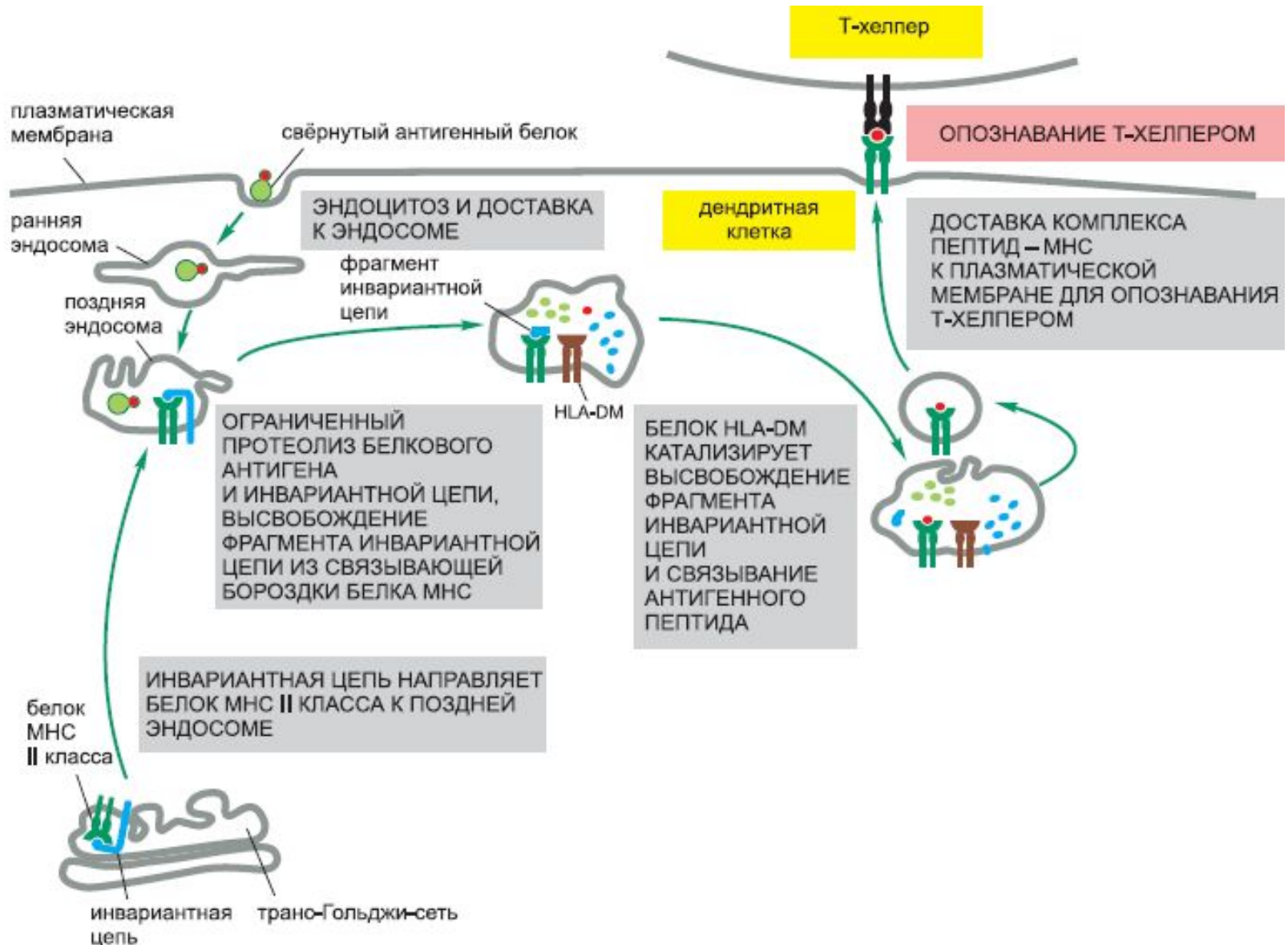
Т-ХЕЛПЕР
ИЛИ
РЕГУЛЯТОРНАЯ Т-КЛЕТКА



МНС I получают пептиды из цитозоля



МНС II получают пептиды из фагосом



Степень генетического полиморфизма МНС человека

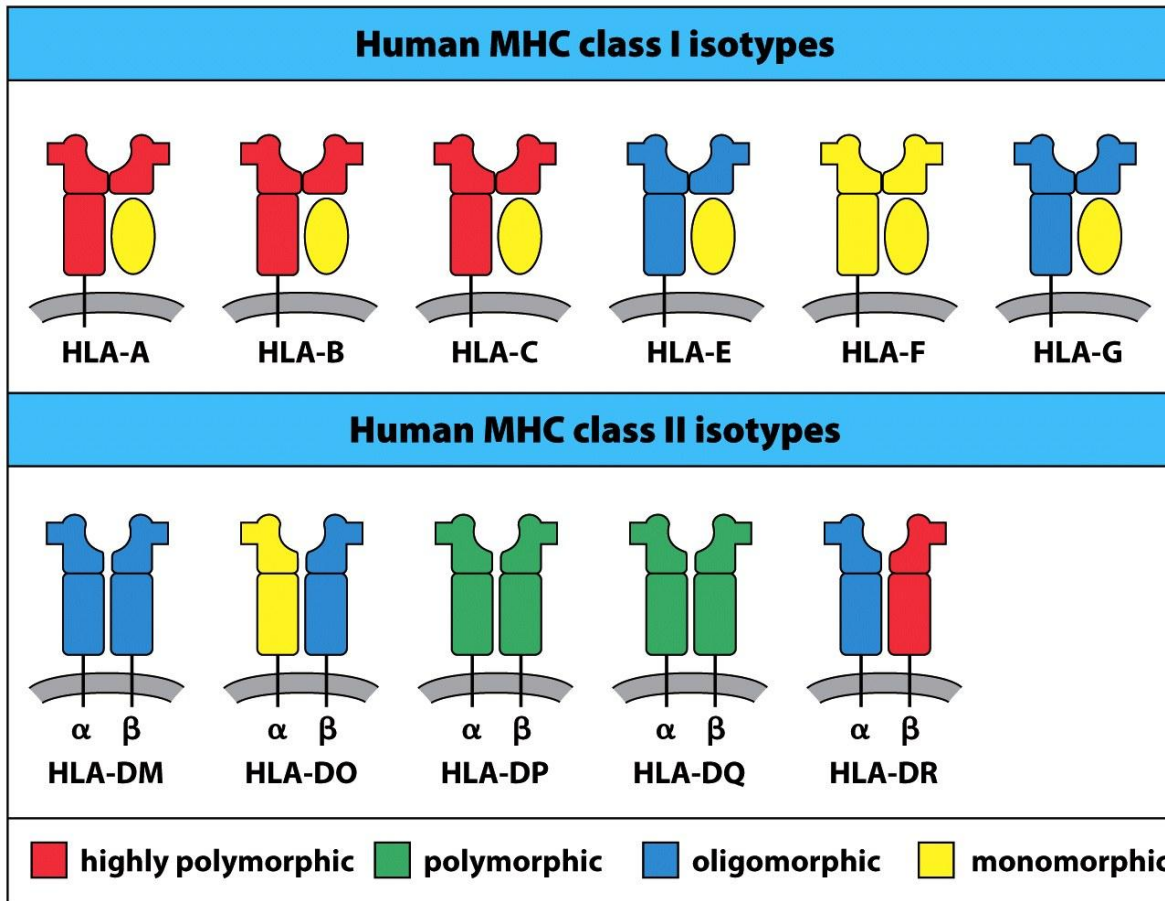
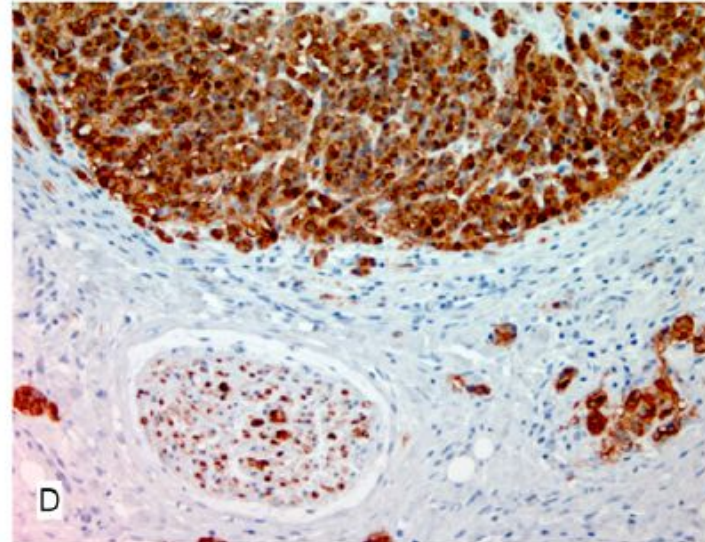
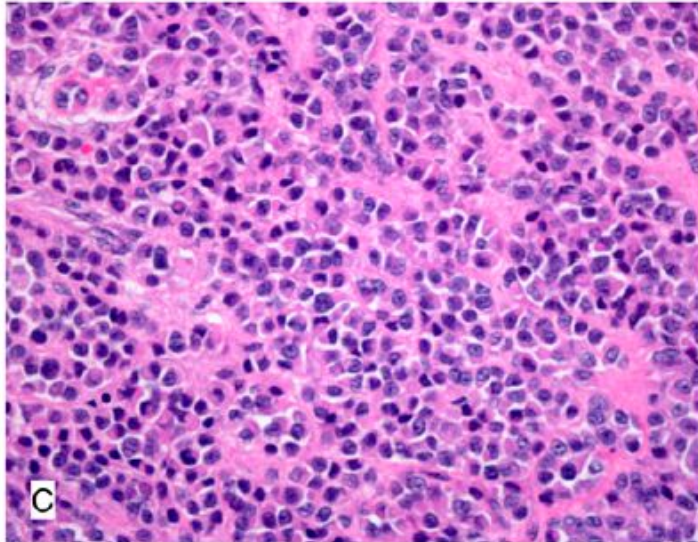


Figure 5.24 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

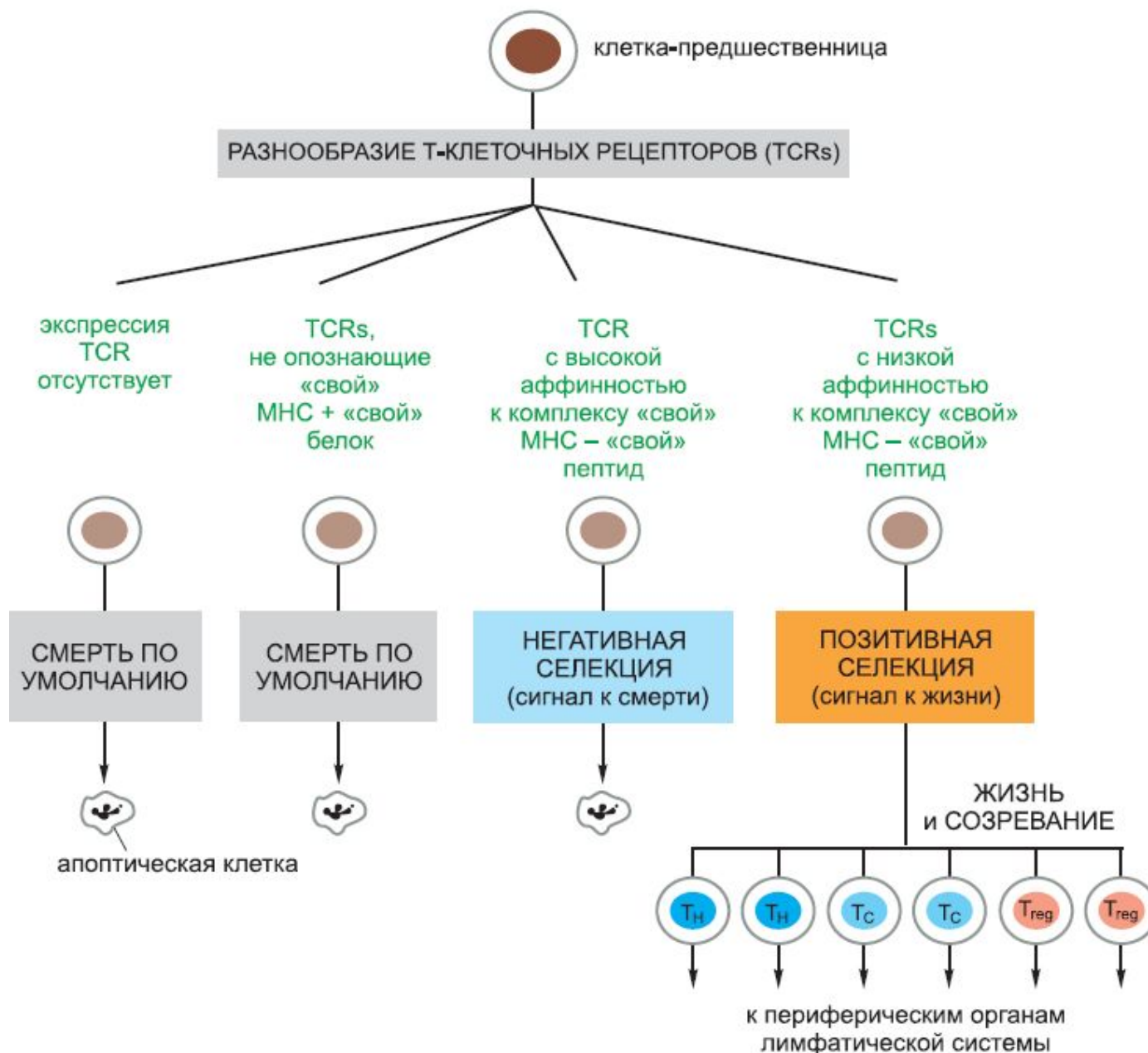
HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	506
	B	872
	C	274
	E	3
	F	4
	G	10
	MHC class II	DMA
DMB		7
DOA		3
DOB		4
DPA1		15
DPB1		114
DQA1		25
DQB1		66
DRA		2
DRB1		466
DRB3		37
DRB4		7
DRB5		15

Figure 5.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

МНС-зависимый трансплантационный иммунитет – основная защита от инфекционных опухолей



«Судьба» Т-клетки зависит от аффинности ее рецептора



Две основные субпопуляции αβ Т-клеток

CD4+CD8+ тимоциты

CD4+

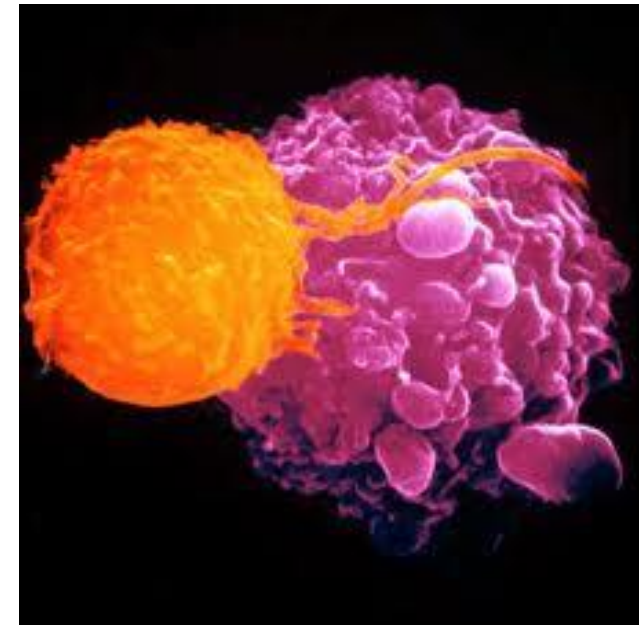
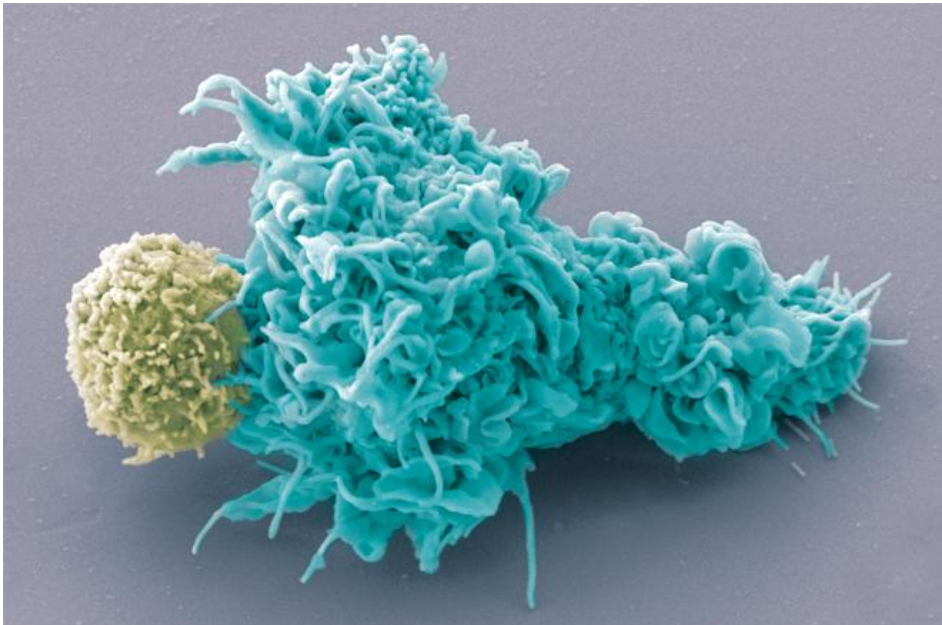
Хелперы

- Помощь клеткам врожденного иммунитета
- Запуск синтеза антител В-клетками
- Регуляция иммунного ответа

CD8+

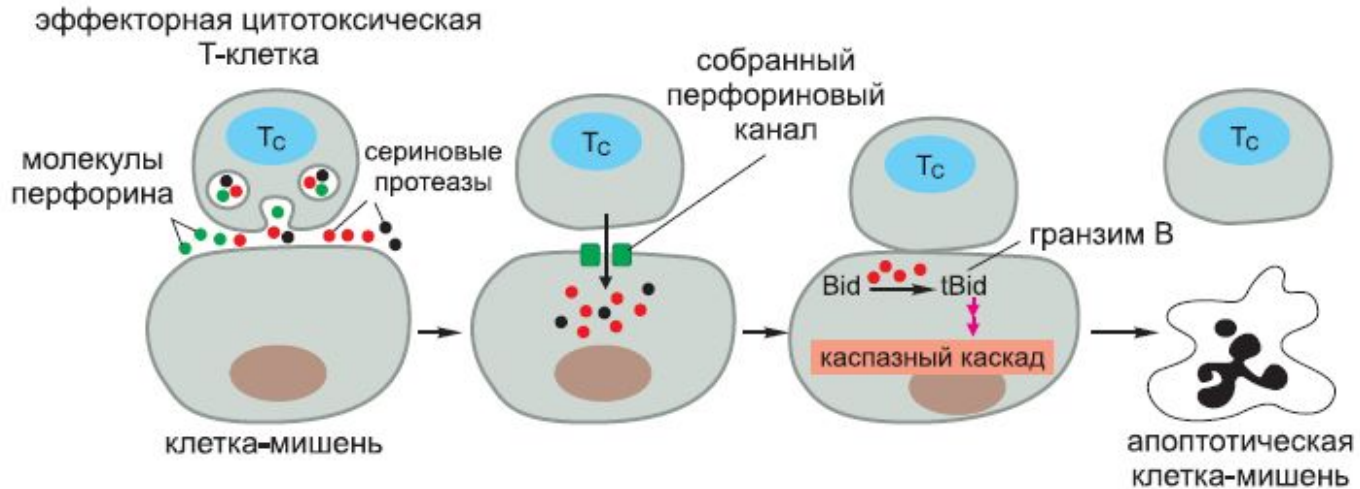
Киллеры

- Убийство вирус-инфицированных или опухолевых клеток

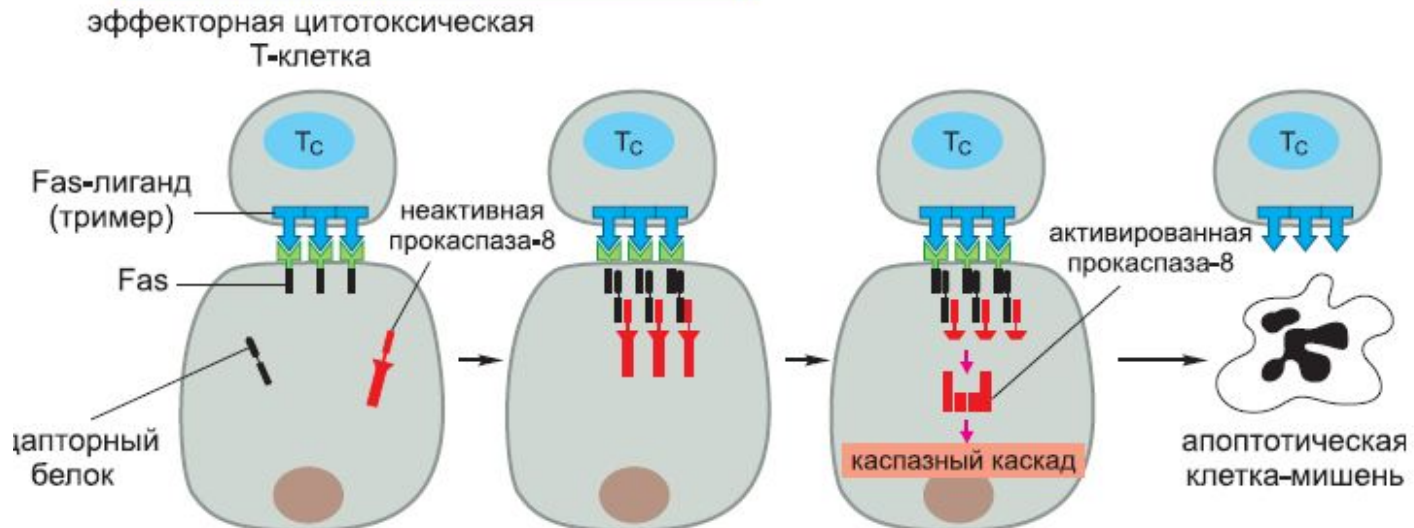


T-киллер может убить клетку-мишень двумя способами

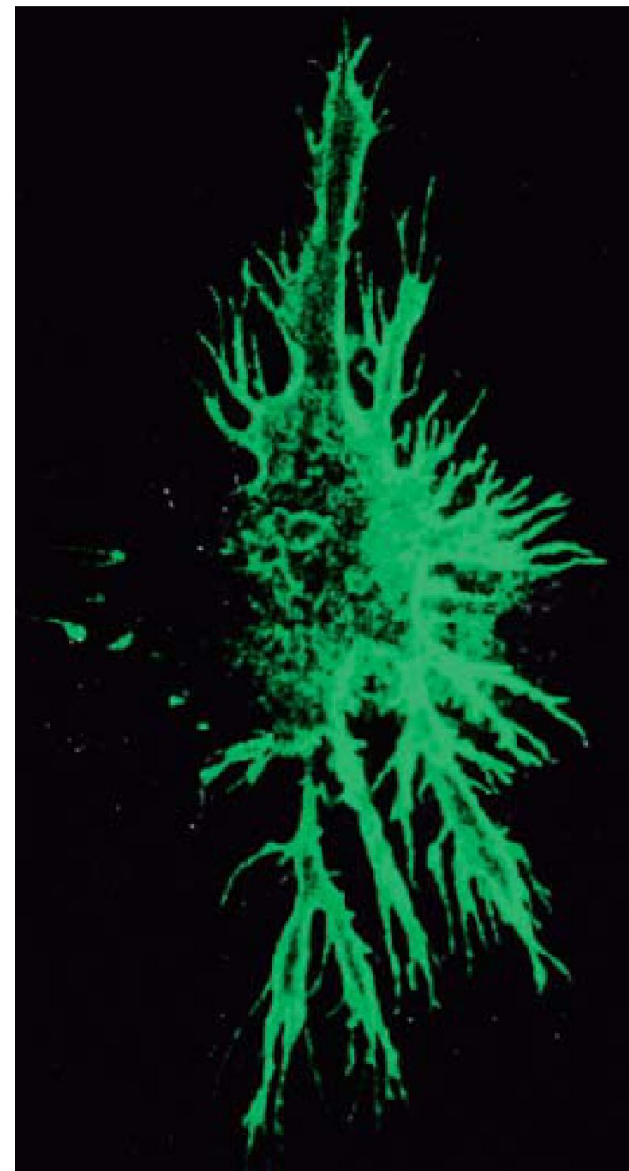
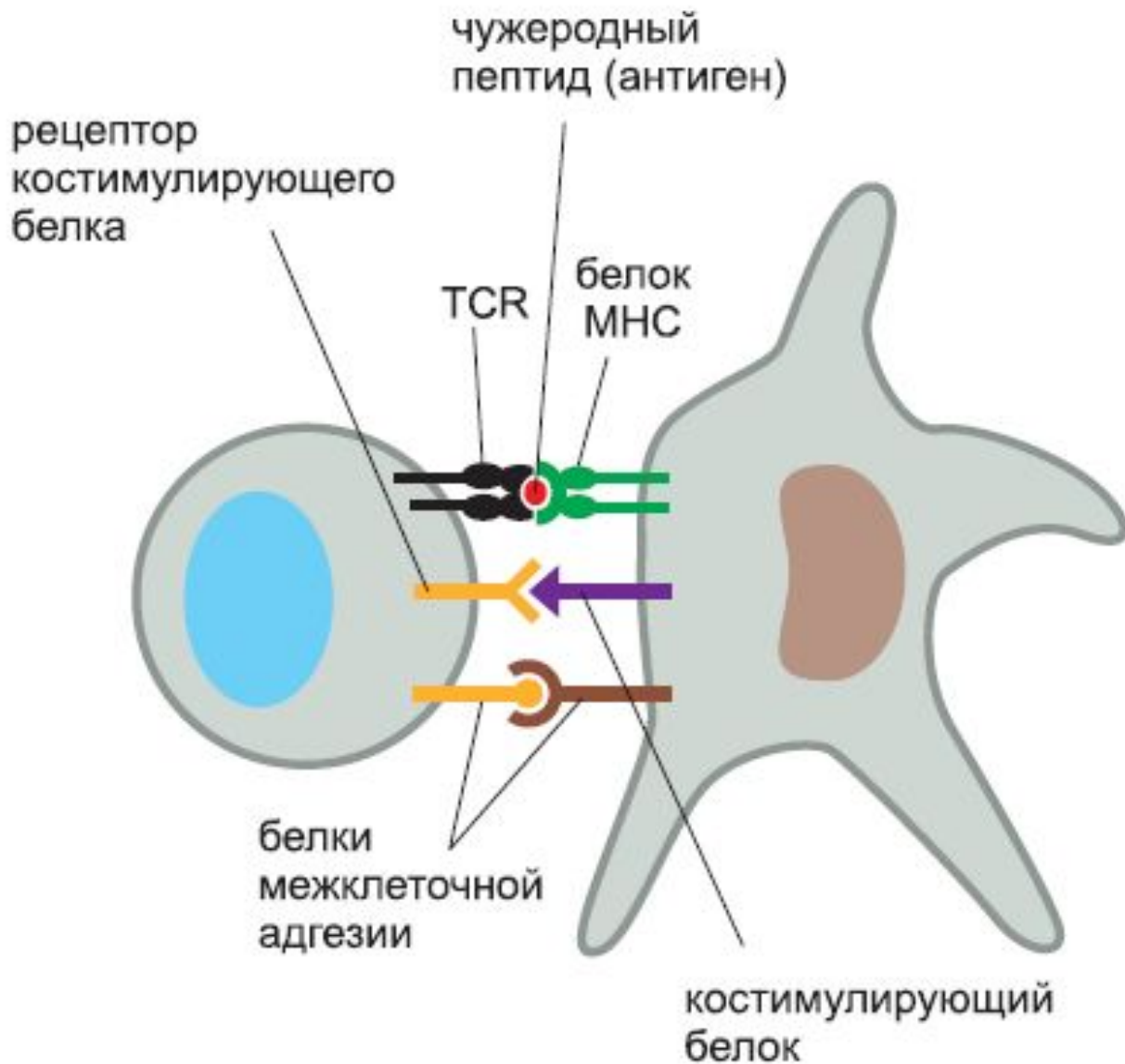
а) Перфорин-зависимое убиение



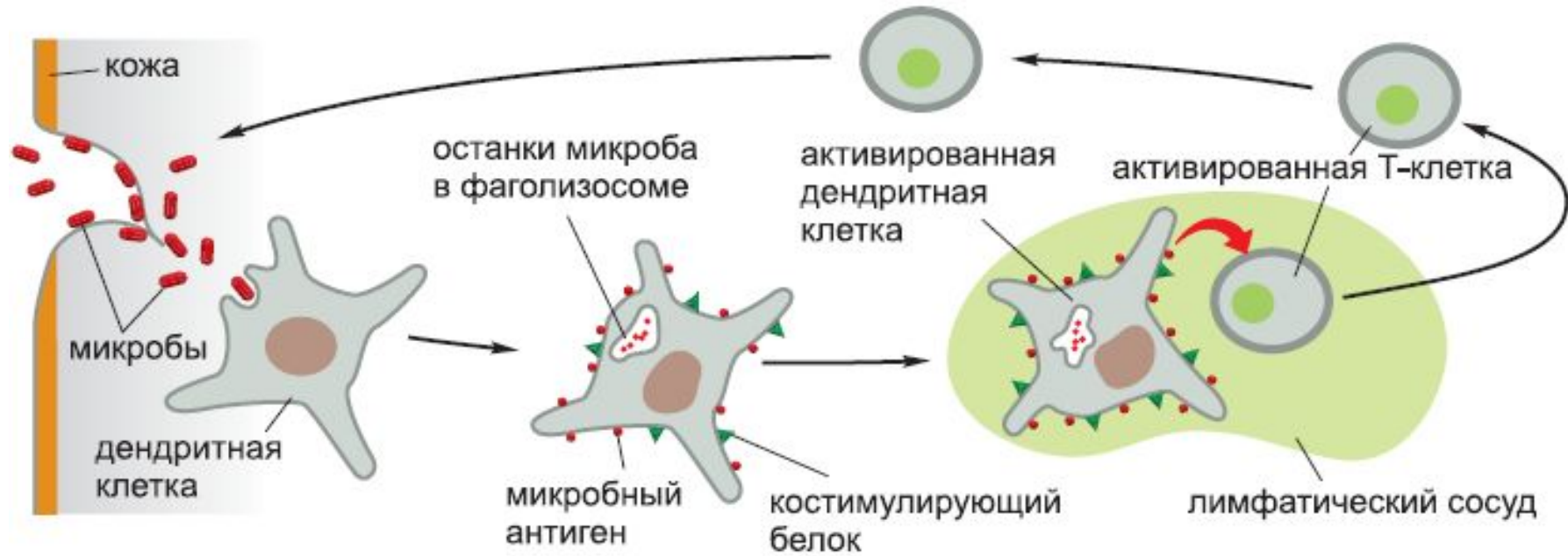
б) Fas-зависимое убиение



IV. Кооперация между врожденным и адаптивным иммунитетом



АКТИВИРОВАННЫЕ Т-КЛЕТКИ
МИГРИРУЮТ К ОЧАГУ ЗАРАЖЕНИЯ
ПО КРОВТОКУ



МИКРОБЫ
ПРОНИКАЮТ
ЧЕРЕЗ
ПОВРЕЖДЕНИЕ
В КОЖЕ
И ПОГЛОЩАЮТСЯ
ДЕНДРИТНОЙ
КЛЕТКОЙ

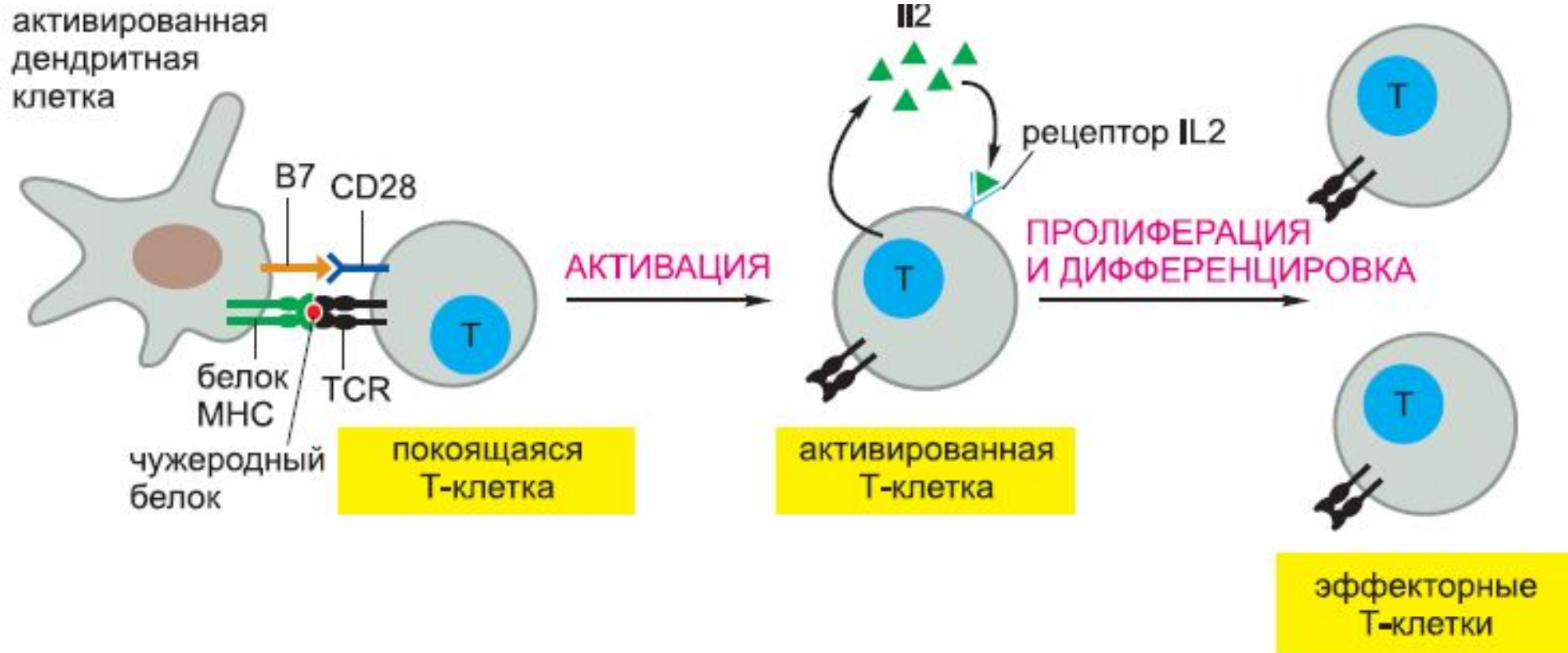
АКТИВИРОВАННАЯ
ДЕНДРИТНАЯ
КЛЕТКА
ПЕРЕНОСИТ
МИКРОБНЫЕ
АНТИГЕНЫ
В МЕСТНЫЙ
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ
УЗЕЛ

АКТИВИРОВАННАЯ
ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА
СТИМУЛИРУЕТ
РЕАКЦИЮ Т-КЛЕТКИ
НА МИКРОБНЫЕ АНТИГЕНЫ,
ЭКСПОНИРОВАННЫЕ
НА ЕЕ ПОВЕРХНОСТИ

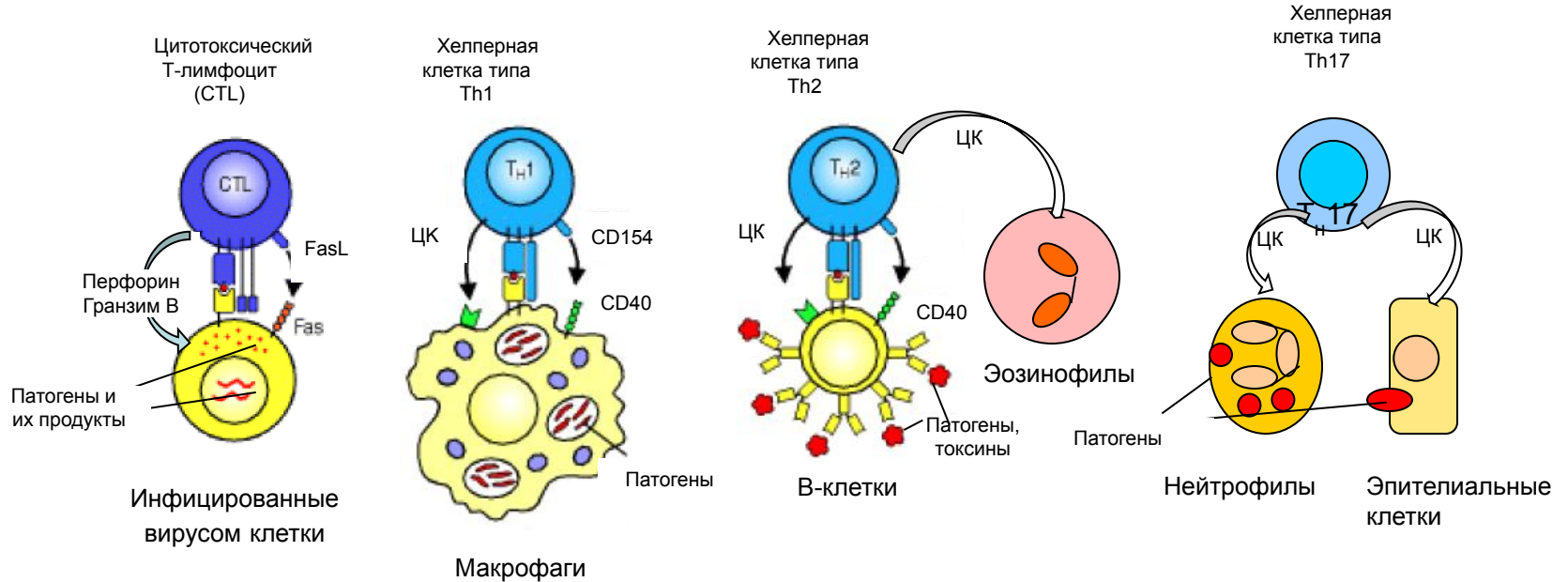
ВРОЖДЕННЫЙ
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

ПРИОБРЕТЕННЫЙ
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Активация Т-клетки зависит от костимуляции



ТИПЫ ЭФФЕКТОРНЫХ Т-КЛЕТОК И ИХ РОЛЬ В ИММУННОЙ ЗАЩИТЕ



Разрушение инфицированной клетки

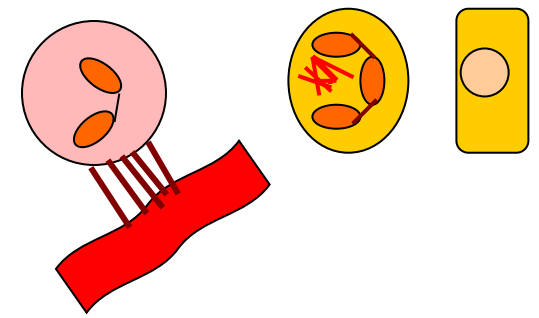
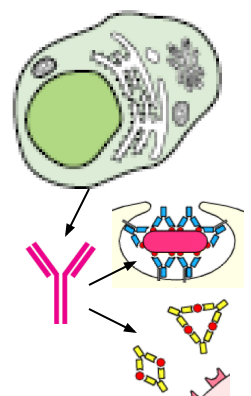
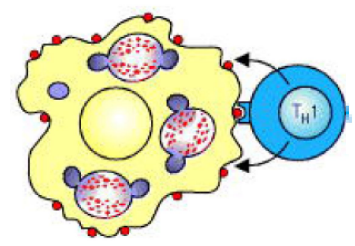
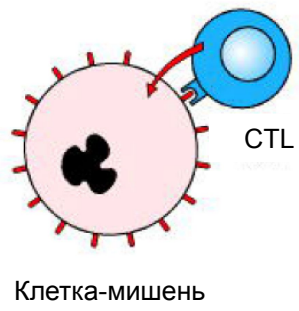
Активация макрофагов, приводящая к разрушению фагоцитированных патогенов

Активация В-лимфоцитов, индукция антител, АТ-зависимые процессы

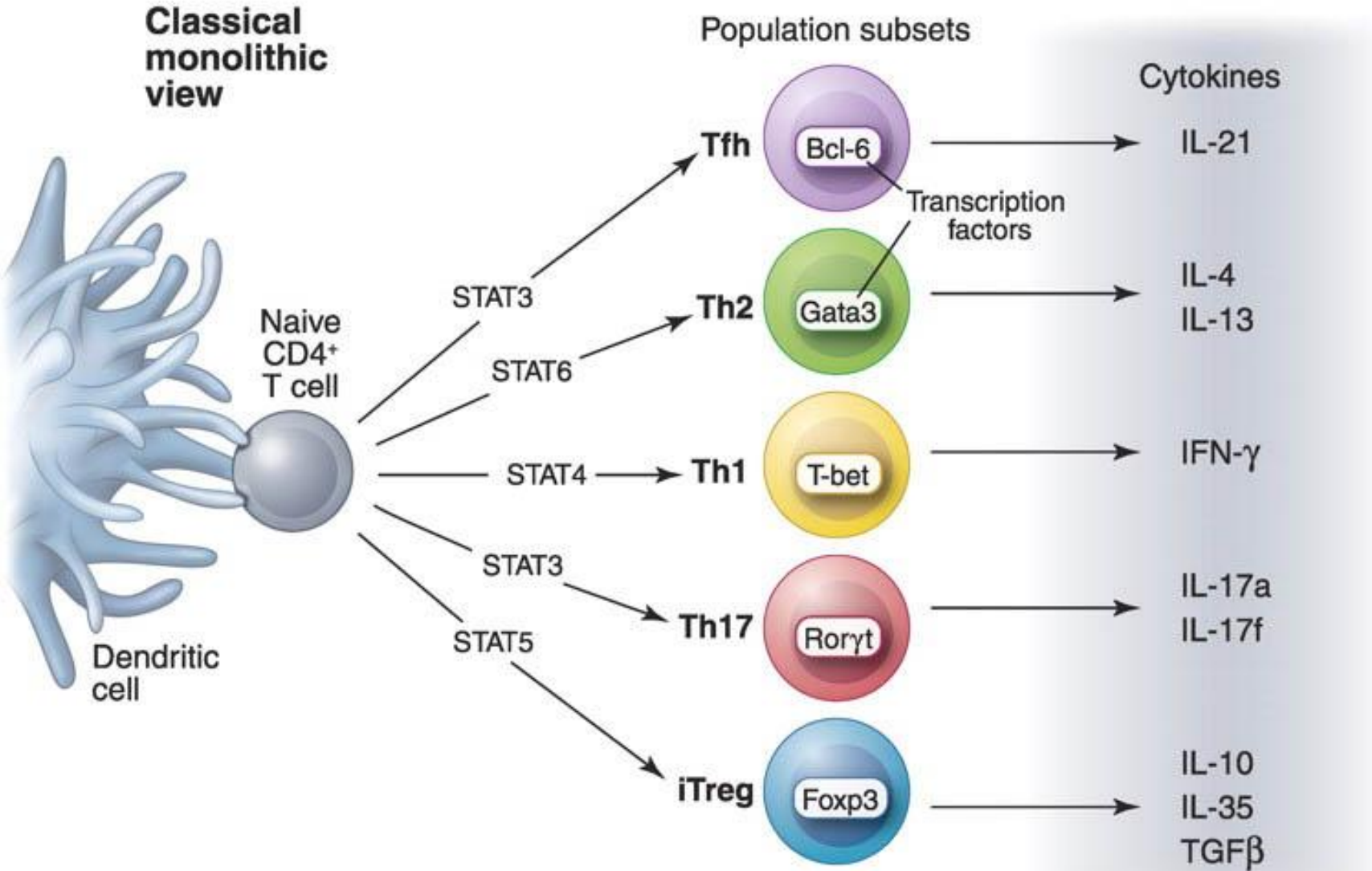
Привлечение эозинофилов
Внеклеточный цитолиз

Привлечение и активация нейтрофилов. фагоцитоз

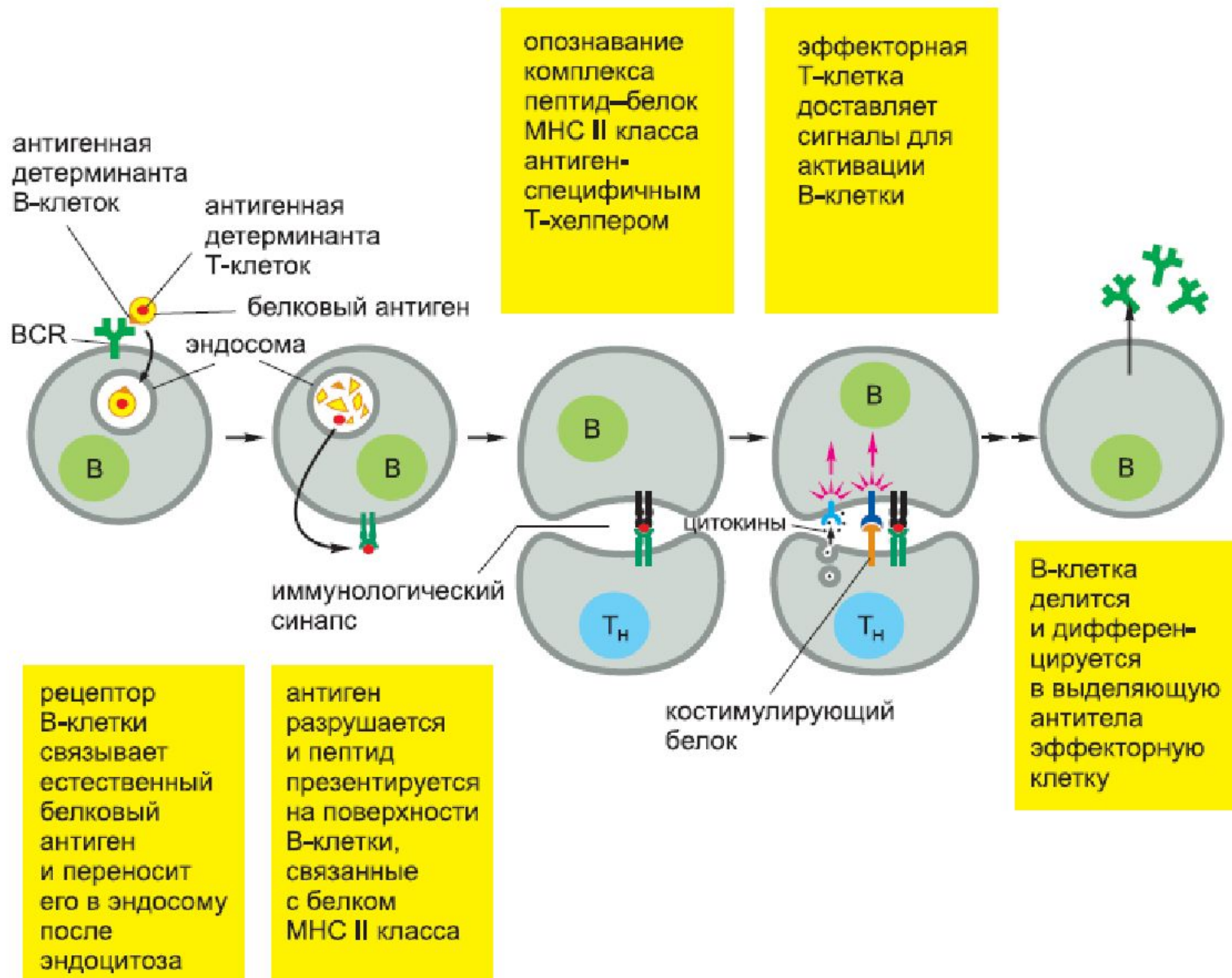
Защита и репарация эпителиальных клеток



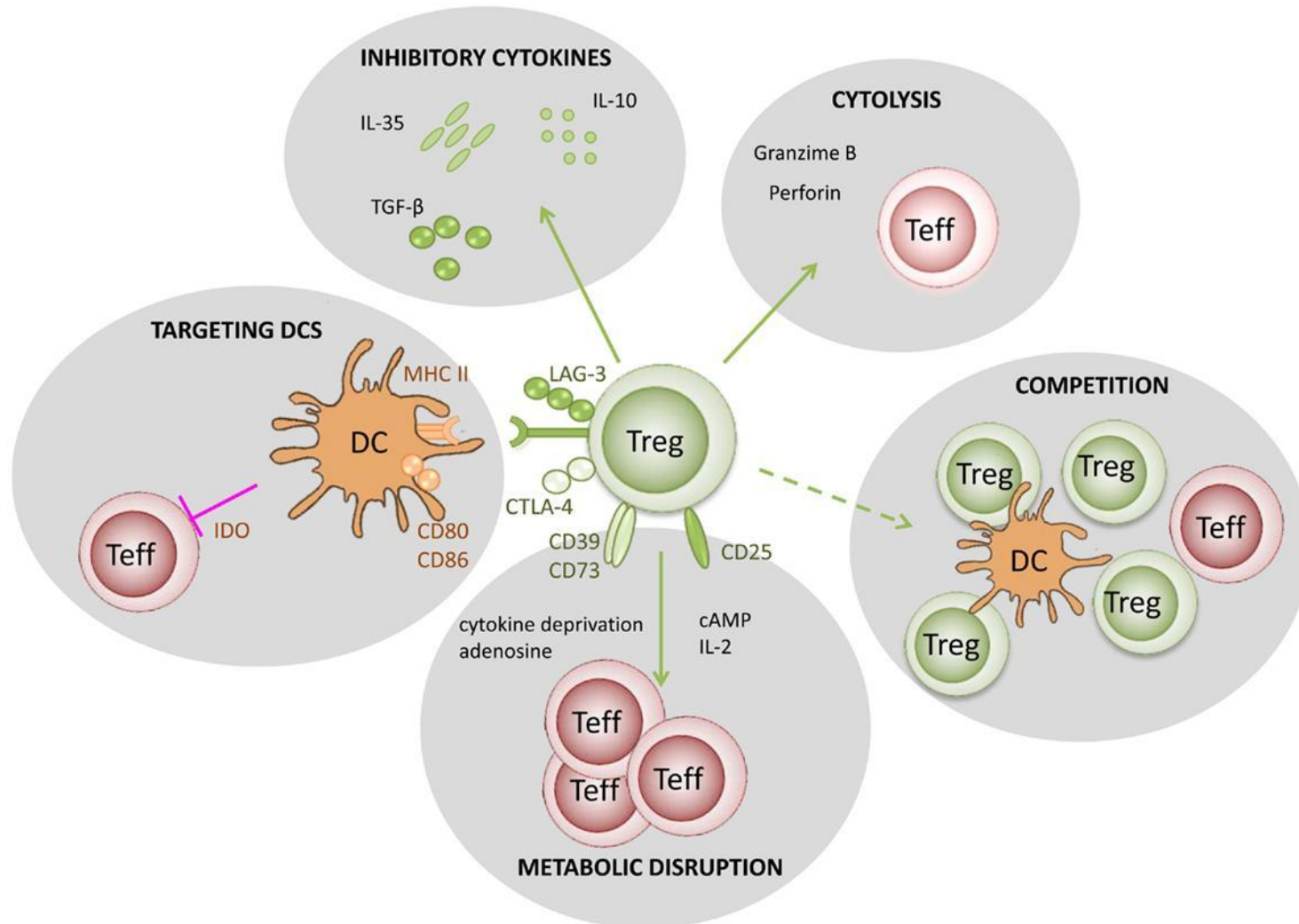
На самом деле Т-хелперов гораздо больше



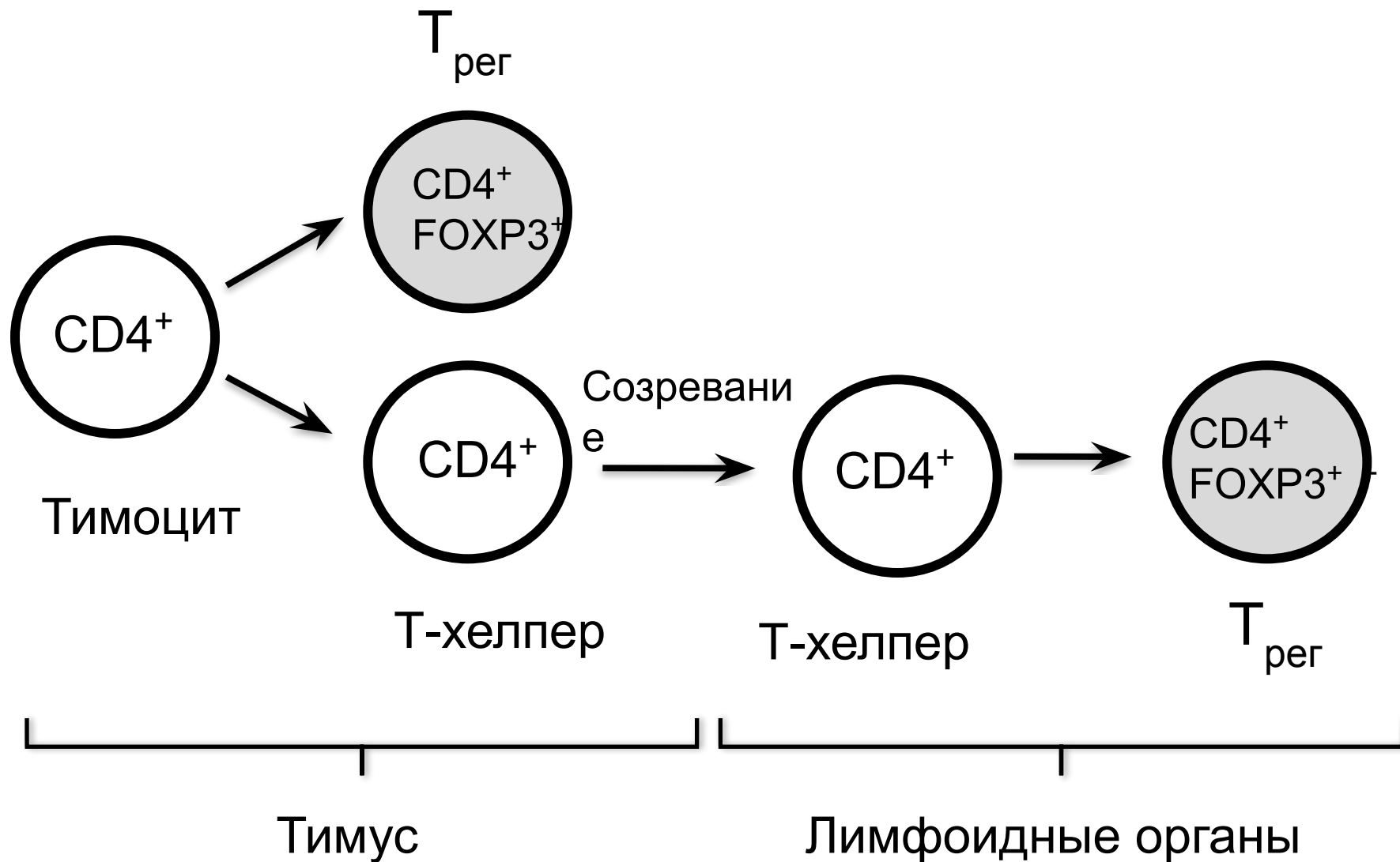
Взаимодействие В-клетки и Т-клетки



Регуляторные Т-клетки обеспечивают саморегуляцию иммунного ответа



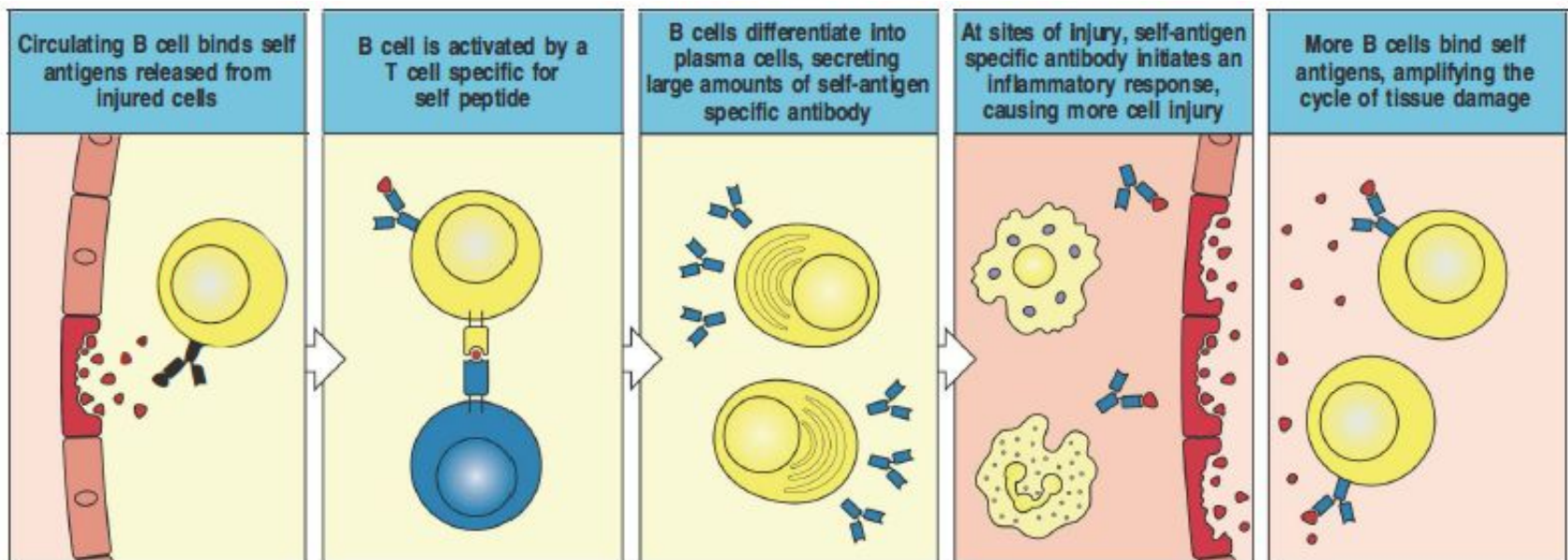
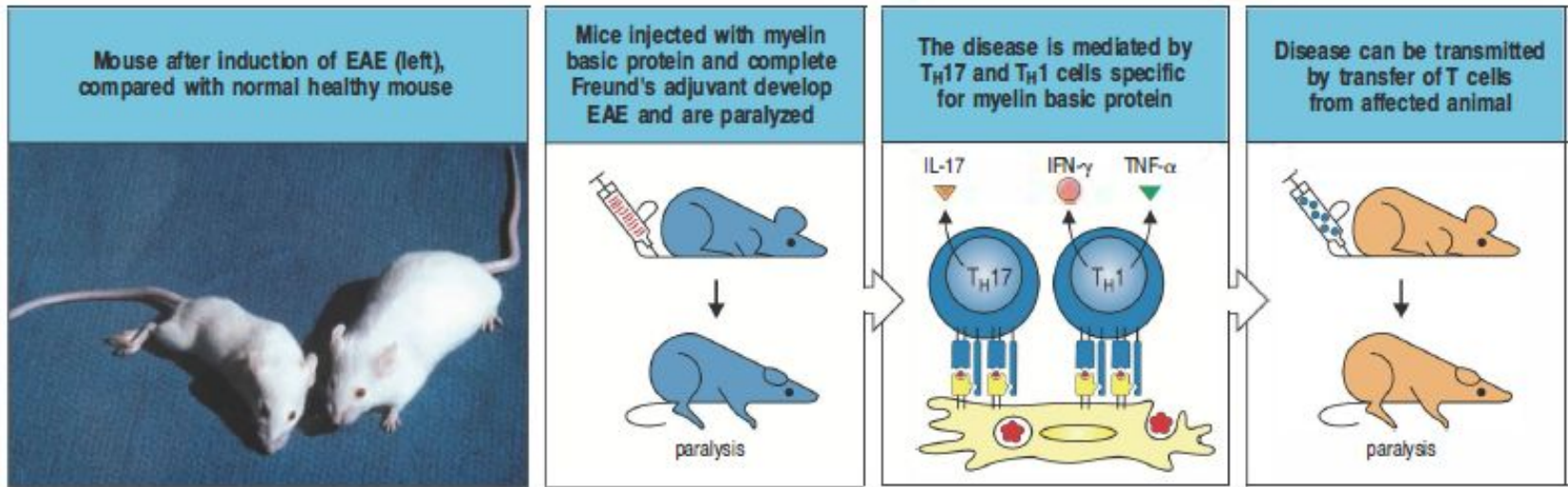
Откуда берутся Т-регуляторные клетки?



Аутоиммунные заболевания и их механизмы

Disease	Disease mechanism	Consequence	Prevalence
Psoriasis	Autoreactive T cells against skin-associated antigens	Inflammation of skin with formation of scaly patches or plaques	1 in 50
Rheumatoid arthritis	Autoreactive T cells against antigens of joint synovium	Joint inflammation and destruction causing arthritis	1 in 100
Graves' disease	Autoantibodies against the thyroid-stimulating-hormone receptor	Hyperthyroidism: overproduction of thyroid hormones	1 in 100
Hashimoto's thyroiditis	Autoantibodies and autoreactive T cells against thyroid antigens	Destruction of thyroid tissue leading to hypothyroidism: underproduction of thyroid hormones	1 in 200
Systemic lupus erythematosus	Autoantibodies and autoreactive T cells against DNA, chromatin proteins, and ubiquitous ribonucleoprotein antigens	Glomerulonephritis, vasculitis, rash	1 in 200
Sjögren's syndrome	Autoantibodies and autoreactive T cells against ribonucleoprotein antigens	Lymphocyte infiltration of exocrine glands, leading to dry eyes and/or dry mouth; other organs may be involved, leading to systemic disease	1 in 300
Crohn's disease	Autoreactive T cells against intestinal flora antigens	Intestinal inflammation and scarring	1 in 500
Multiple sclerosis	Autoreactive T cells against brain antigens	Formation of sclerotic plaques in brain with destruction of myelin sheaths surrounding nerve cell axons, leading to muscle weakness, ataxia, and other symptoms	1 in 700
Type 1 diabetes (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)	Autoreactive T cells against pancreatic islet cell antigens	Destruction of pancreatic islet β cells leading to nonproduction of insulin	1 in 800

При аутоиммунных заболеваниях происходит кооперация клеток иммунной системы



**IMMUNE SYSTEM
DEFENDER**



Sign your diploma!

**IMMUNE SYSTEM
DEFENCE FORCES**

Спасибо за
внимание!




General Macrophage