

# Физиология иммунной системы



# Иммунитет



Иммунитет

Врожденный

Адаптивный

# Неспецифическая резистентность



## Врождённый иммунитет

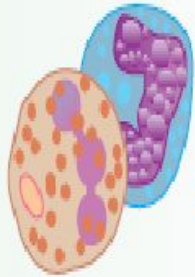


## Innate immunity

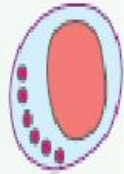
## Adaptive immunity

Infectious agents

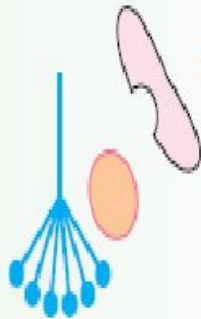
Phagocytes



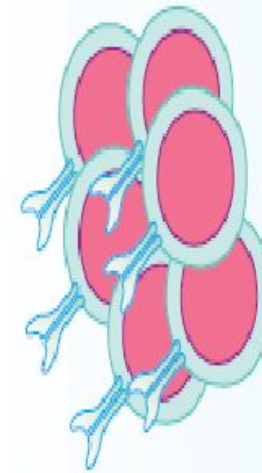
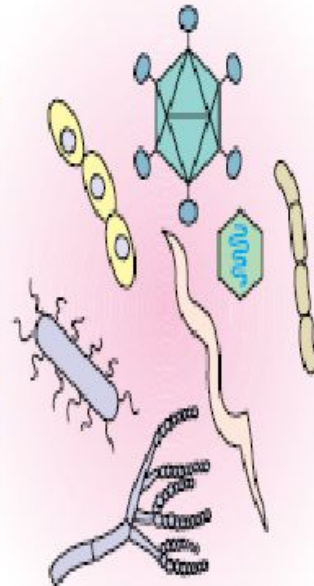
Natural killer cells



Blood components



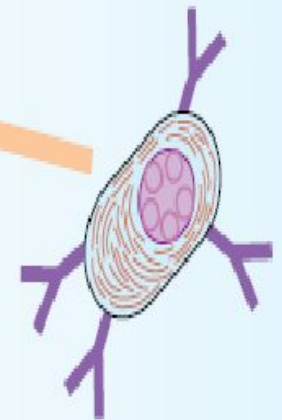
Hours



Generation of specific receptors



Days, weeks



## B. Defense mechanisms against infections



# Фагоцитоз



- **Toll-подобные рецепторы помогают отличить «своё» от «чужого».**
- **Нейтрофилы;**
- **Моноциты-макрофаги;**
- **Эозинофилы;**
- **Тромбоциты.**



# Фагоцитоз



- Уничтожение патогенов.
- Удаление денатурированных белков, остатков погибших клеток и т.д.
- Выделение БАВ.
- Презентация АГ лимфоцитам.



# Нейтрофилы



- Уничтожение проникших в организм инфекционных агентов (фагоцитоз и клеточный цитолиз)
- Фагоцитируют собственные повреждённые клетки
- Секретируют бактерицидные вещества
- Способствуют регенерации тканей (нейтрофилокины)
- Обладают высокой подвижностью (хемотаксис)

# Гранулы нейтрофилов



- Лизосомальные гранулы (1 типа)
  - Лизоцим (повреждение стенки бактерий)
  - Катионные белки (дефенсины – повышают проницаемость сосудов МЦР; кателлицидины – нарушают дыхание и рост микроорганизмов и грибов)
  - Протеазы и кислые гидролазы – протеолиз бактериальных фрагментов при фагоцитозе
- Гранулы второго типа
  - Лактоферрин (бактериостатический эффект)
  - Транскобаламины (переносчик ВитВ12)
  - Цитокины (ФНО, IL-1, IL-6, IL-11)
- Гранулы третьего типа
  - Гликозаминогликаны (регенерация и репарация тканей)
  - Цитокины (ФНО, IL-1, IL-6, IL-11) – стимуляция образования острофазных белков печени



# Комплемент



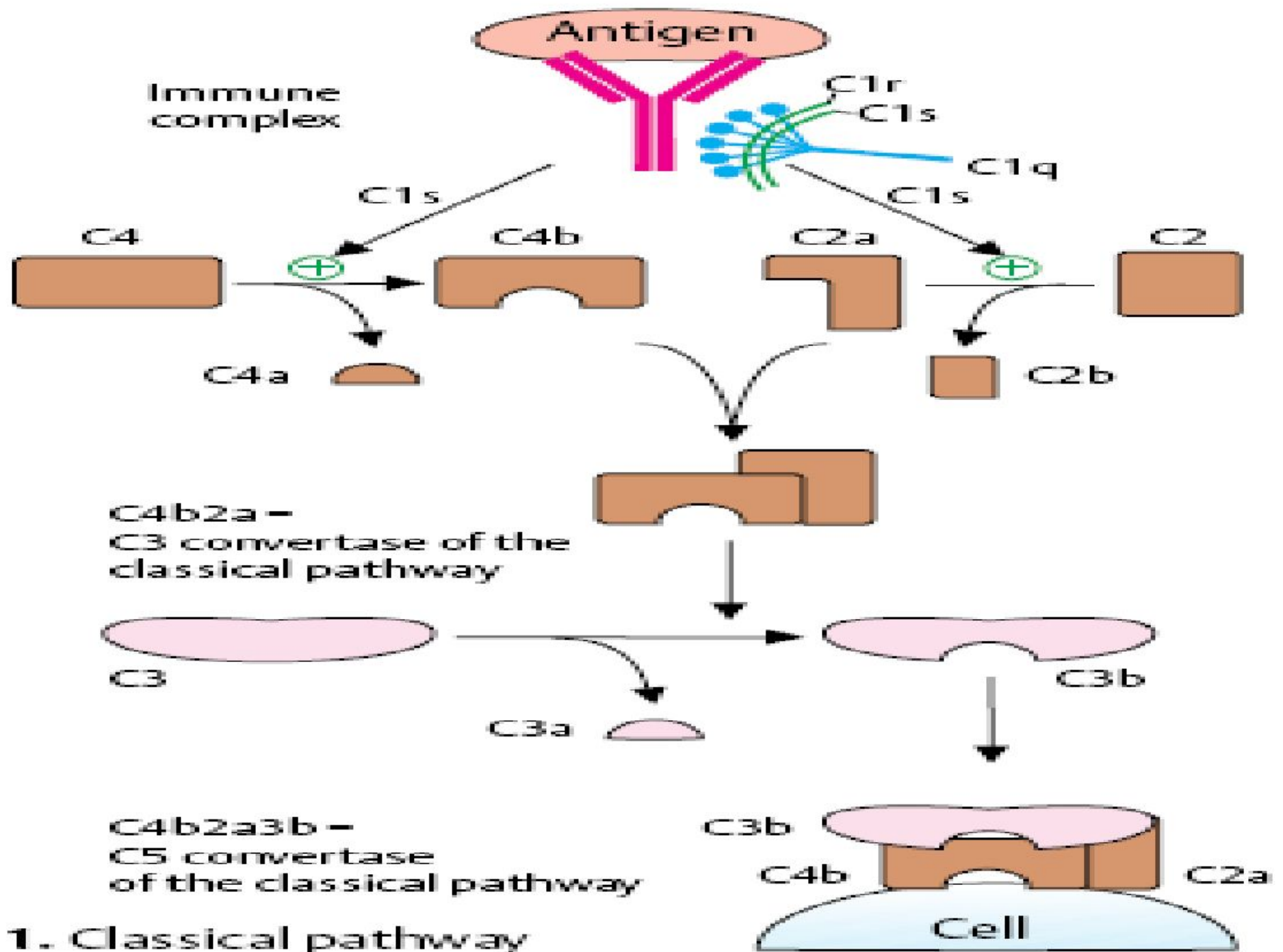
- 1895 – Нателл и Борде – существует посредник литического действия АТ на бактерии.
- Система ферментов, включает более 30 белков.
- Как правило проэнзимы, активирующиеся вследствие гидролиза.
- 9 компонентов – С1-С9.
- С1 – распознающий;
- С2-С4 – активирующий; С3 – главную роль (1 г/л).
- С5-С9 – мембрана-атакующие.
- 2 пути активации – классический и альтернативный, оба приводят к образованию С5-конвертазы.

# Комплемент



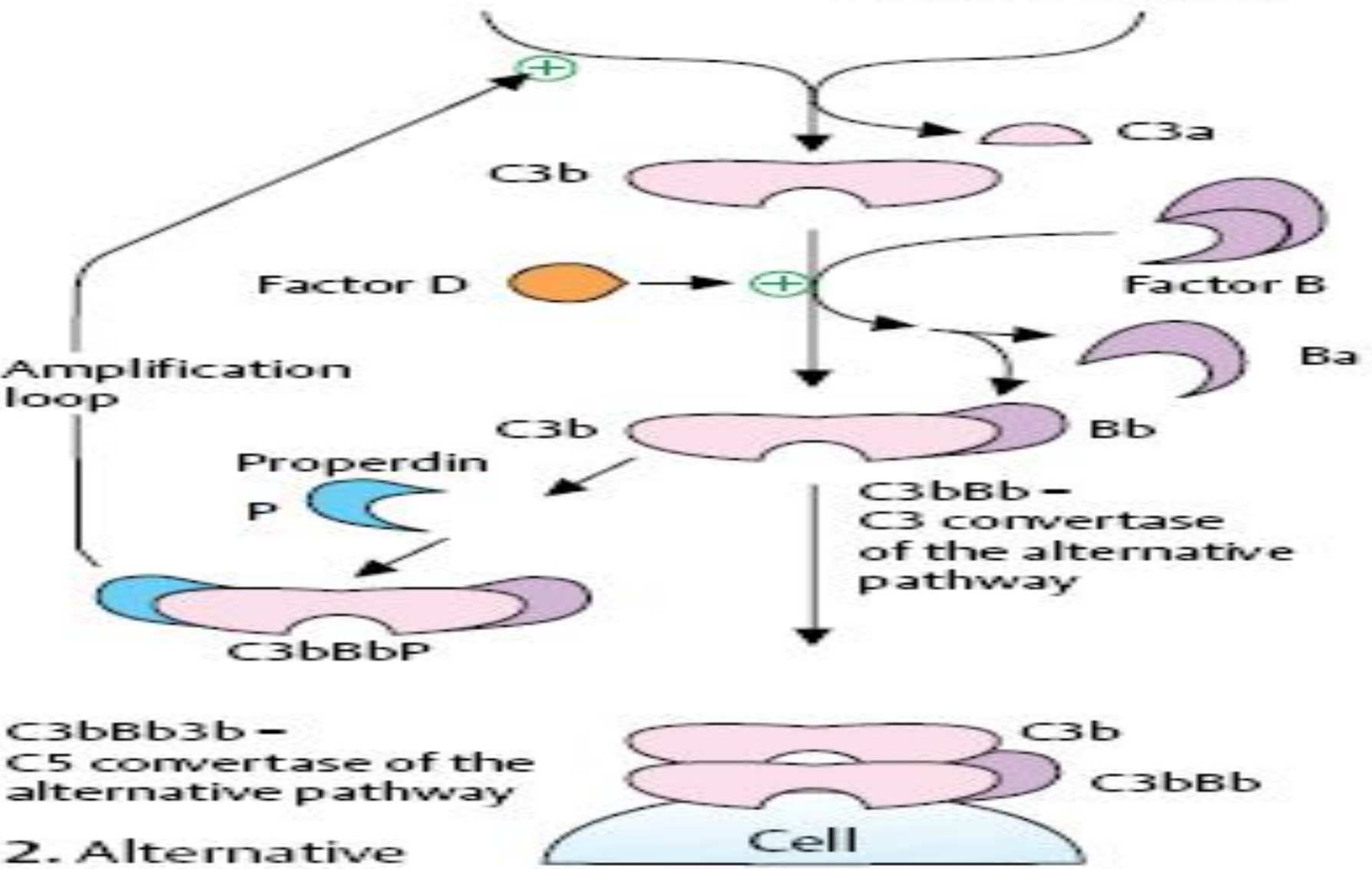
## Роль:

- 1) Лизис мишеней, активирующих комплемент;
- 2) Хемотаксис и усиление фагоцитоза;
- 3) Освобождение медиаторов воспаления.



**1. Classical pathway**

C3  
Spontaneous hydrolysis      Contact with microorganisms

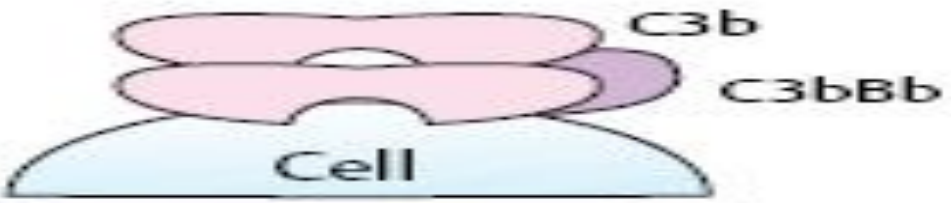


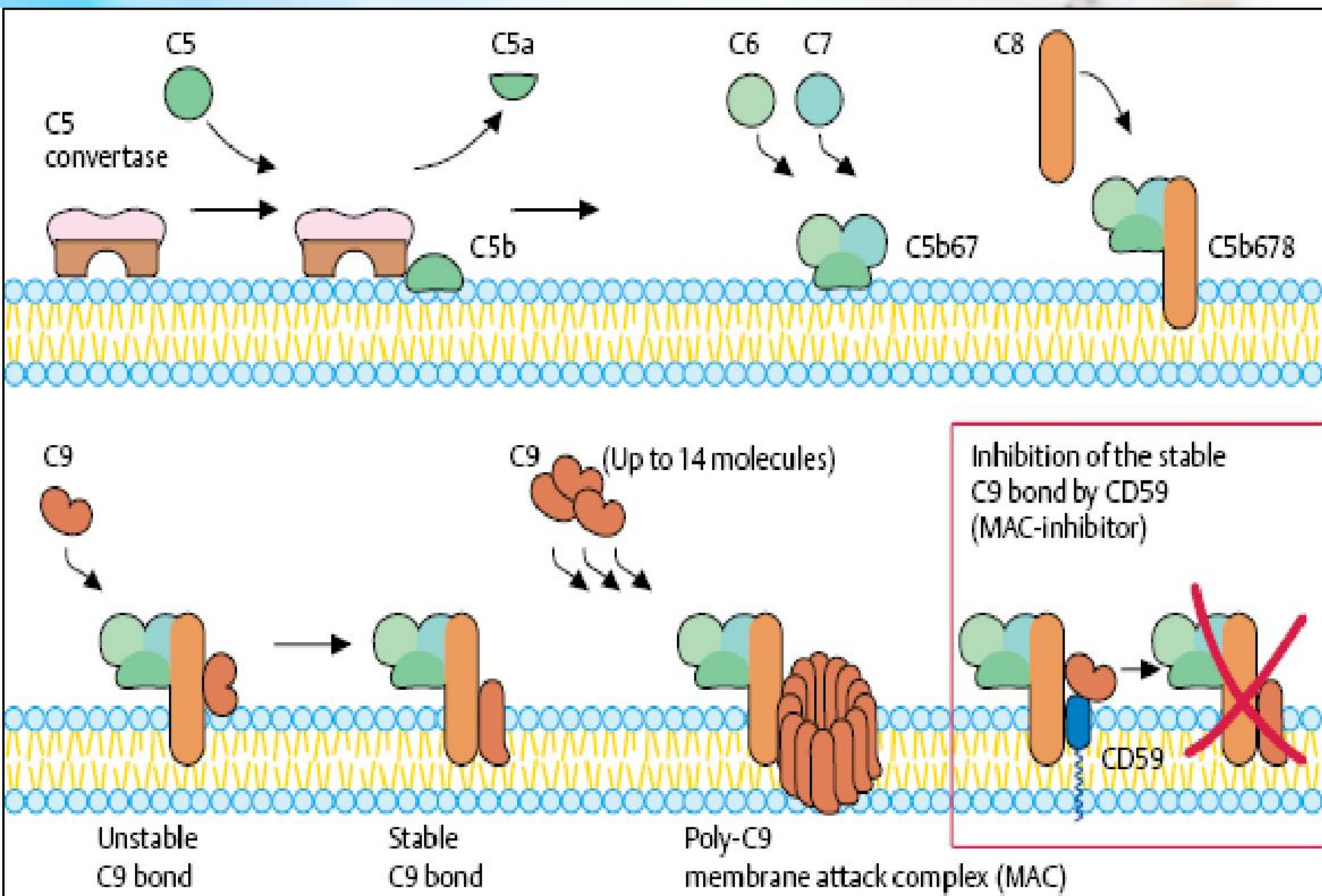
Amplification loop

C3bBb3b -  
C5 convertase of the  
alternative pathway

2. Alternative pathway

C3bBb -  
C3 convertase  
of the alternative  
pathway





**B. Lytic terminal sequence**

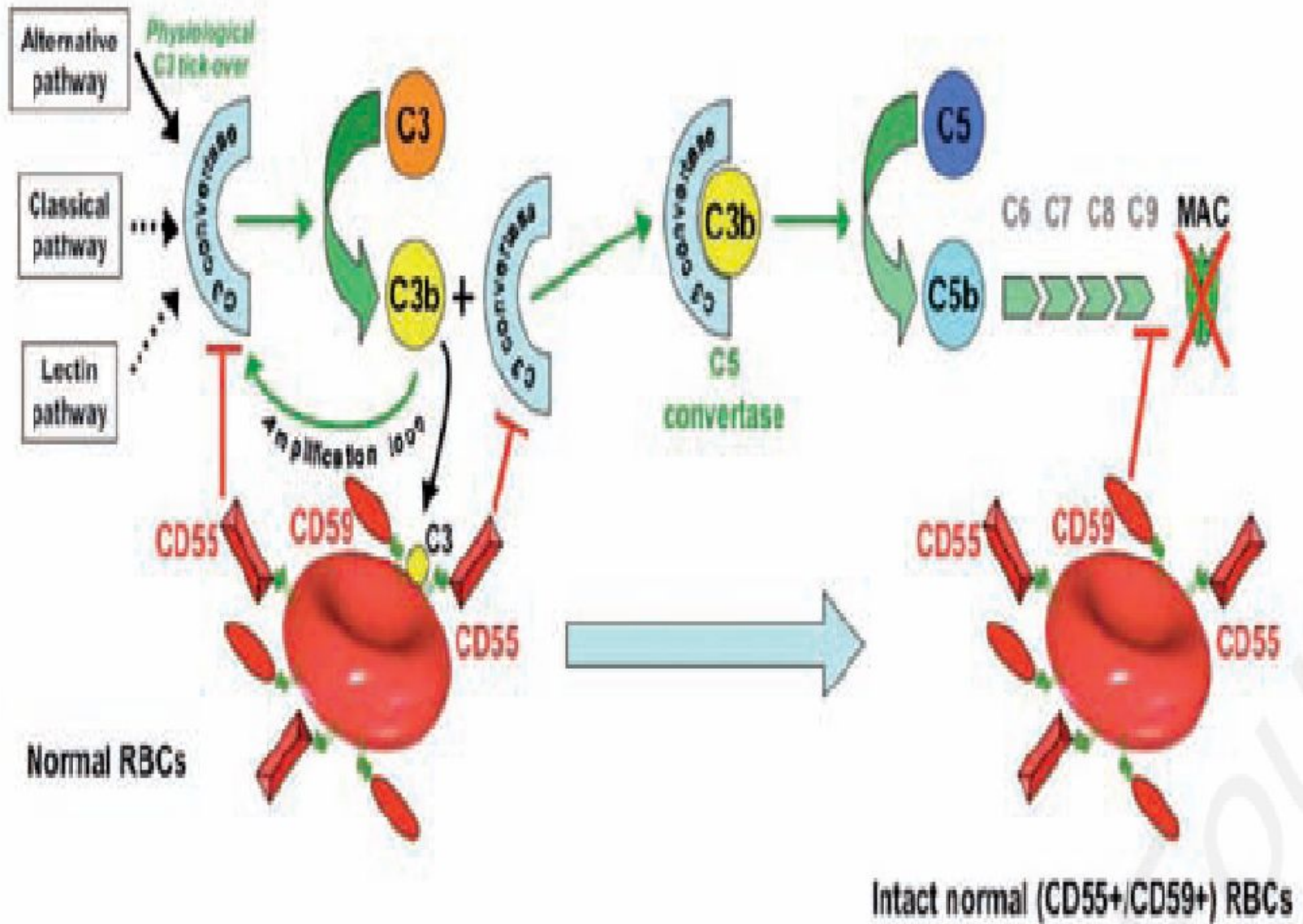
# Дефекты комплемента



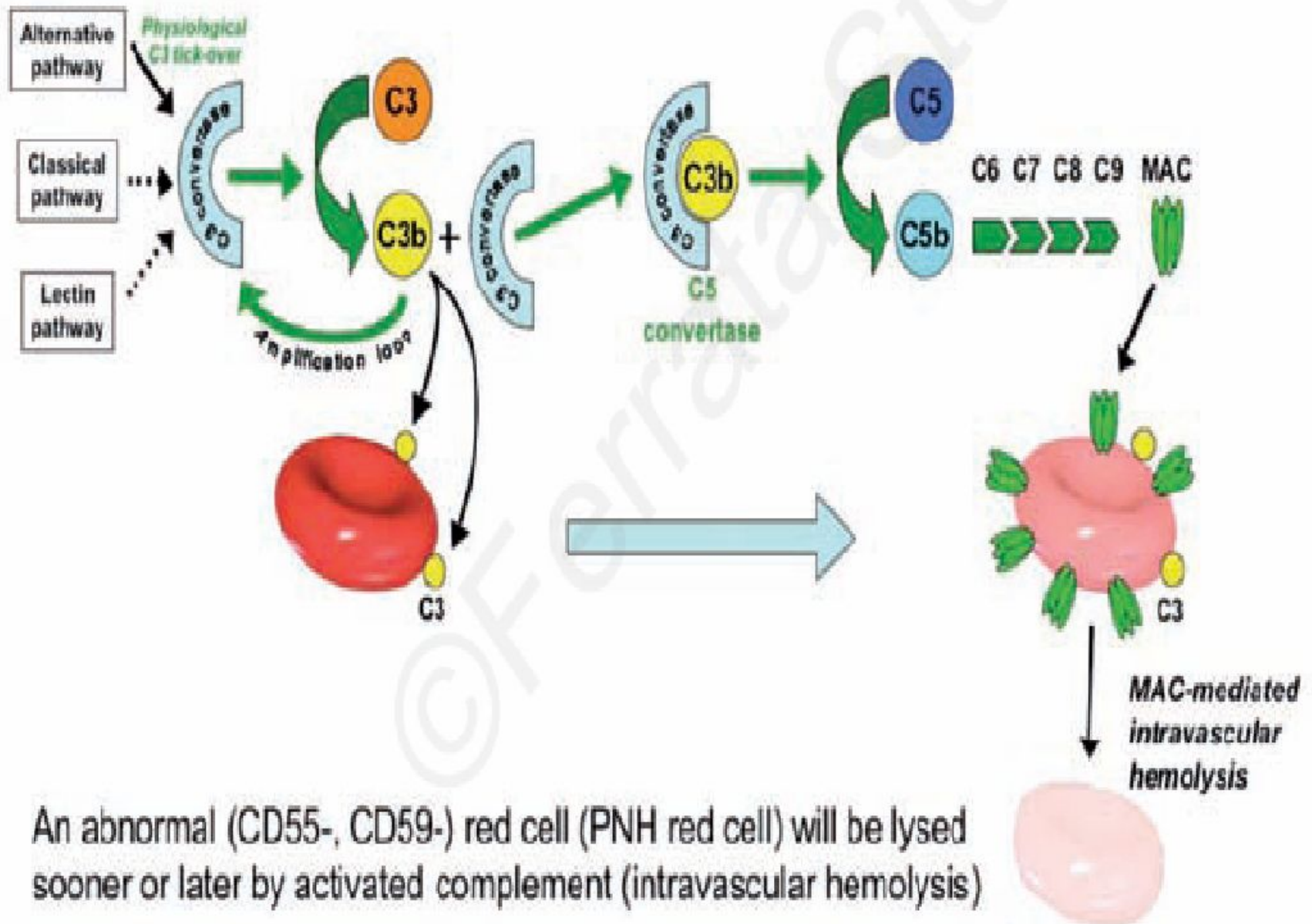
- Снижение антибактериальной резистентности!
- Дефект ингибиторов комплемента (ПНГ).



# A Normal, steady state



## B PNH, steady state





# Базофилы



- Поддержание кровотока в мелких сосудах
- Трофика тканей и рост новых капилляров
- Обеспечение миграции других лейкоцитов в ткани
- Защита слизистых оболочек при инфицировании гельминтами и клещами
- Участие в формировании аллергических реакций

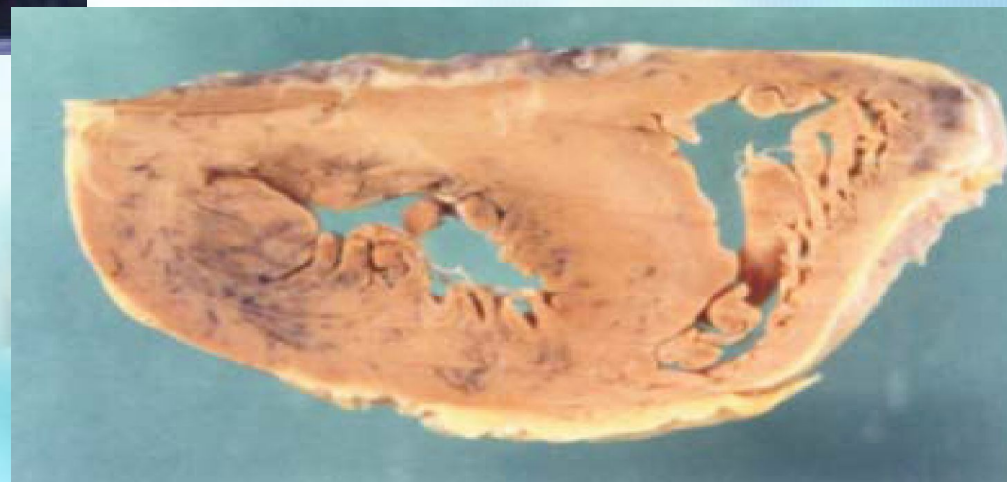
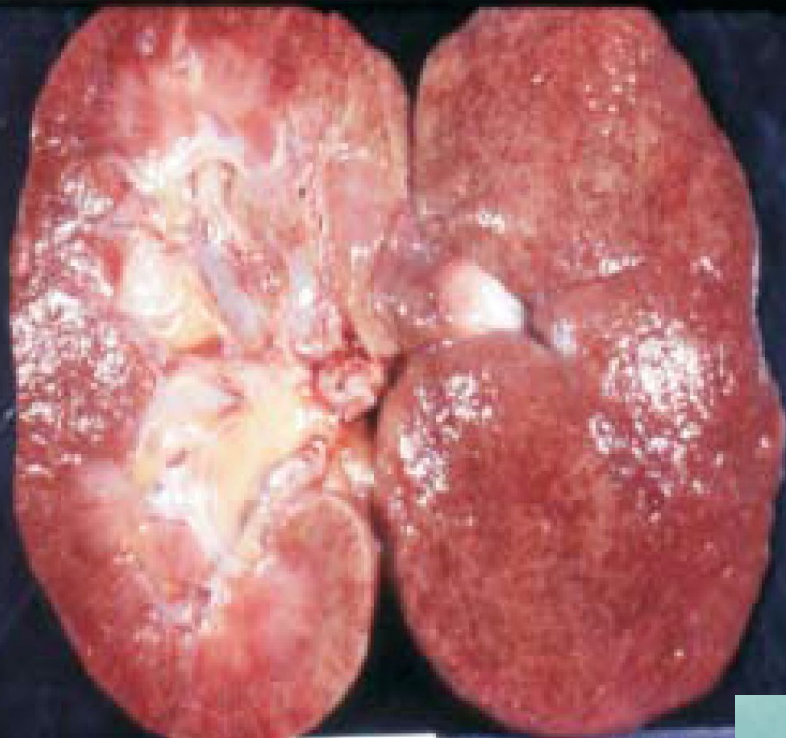
# Система ОФБ



- **Группа около 30 белков, синтез в гепатоцитах.**
- **СРБ, сывороточные амилоидные А-белки.**
- **Роль:**
  - **1) Ограничение очага повреждения.**
  - **2) Участие в репарации.**
  - **3) Участие в реакции клеточного и гуморального иммунитета.**
  - **4) Влияние на фагоцитарную активность**



# Амилоидоз



# Интерфероны



- **Разновидность цитокинов.**
- **Выделяются в основном клетками крови и костного мозга.**
- **70-е годы – 3 вида ИНФ –  $\alpha, \beta, \gamma$ .**
- **1994 –  $\omega$ -интерферон.**
- **Роль: деградация бактериальной или вирусной РНК.**

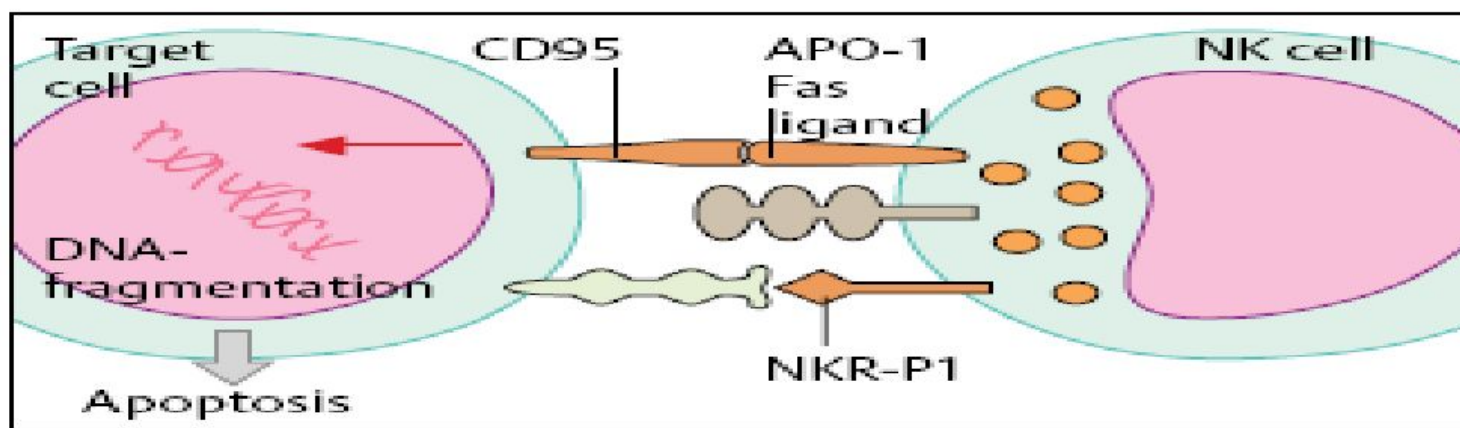


# НК-клетки

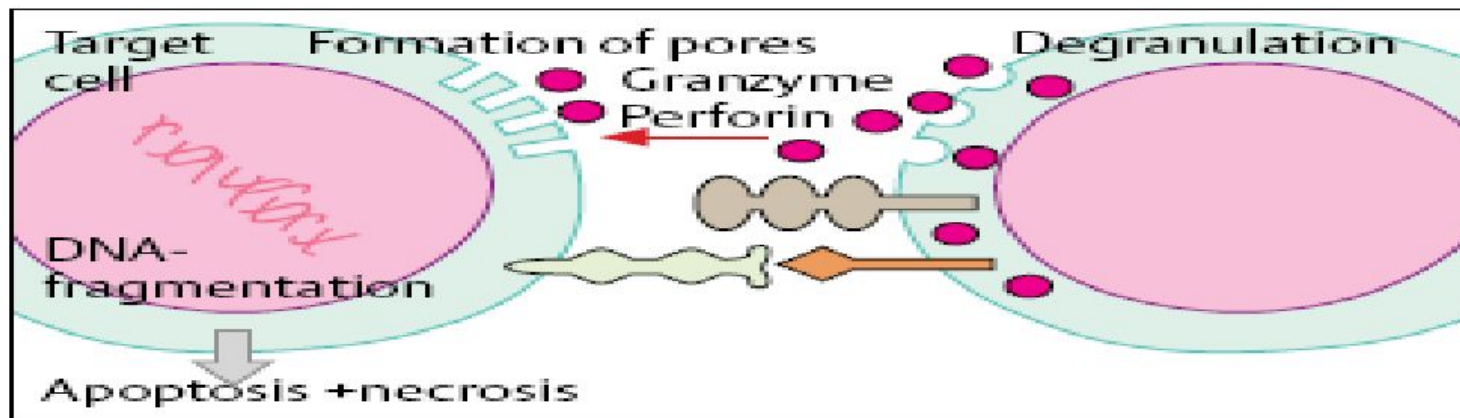


- **Маркёры – CD 16, CD56, CD57 (молекулы адгезии).**
- **Несут на себе активирующие и ингибирующие рецепторы.**
- **«Отсутствие своего» - при снижении экспрессии молекул МНС 1-го класса.**

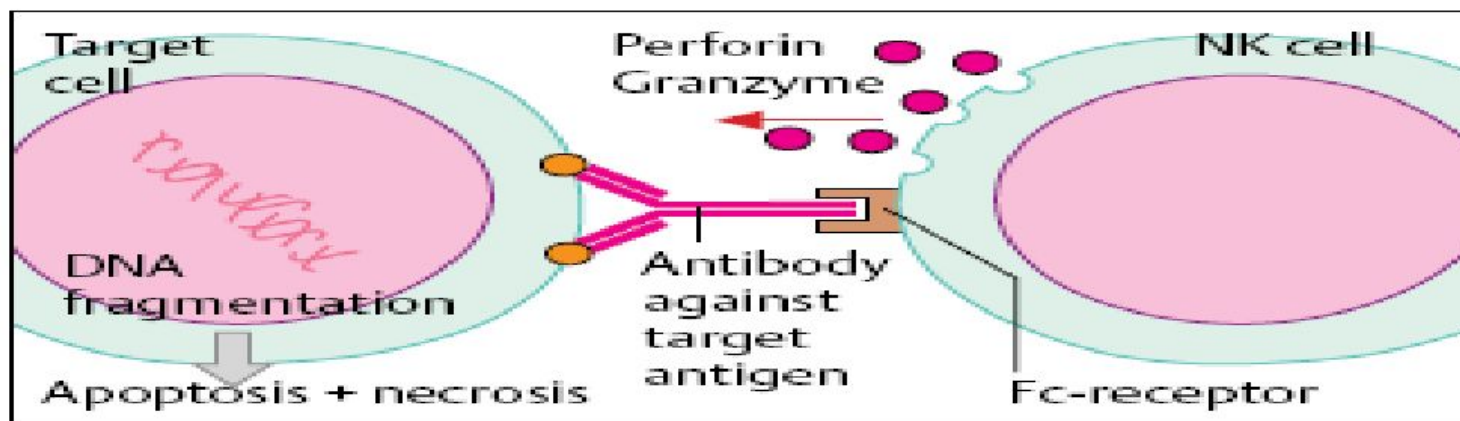




### 1. Nonsecretory lysis



### 2. Secretory lysis



### 3. ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)



# MHC



- Major Histocompatibility Complex.
- Область в 6-й хромосоме, включает около 50 генов.
- Гены делятся на 3 группы, каждая из которых контролирует синтез полипептидов одного из трёх классов.
- 1)  $\alpha$ -цепь АГ 1-го класса ( $\beta$ 2-микроглобулин кодируется в 15-й хромосоме)
- 2)  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи АГ 2-го класса.
- 3) Синтез белков (комплемент, ФНО).

# МНС



- Молекулы 1-го класса (из  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ 2-микроглобулина) экспрессируются на мембранах всех ядерных клеток. Нужны для связывания пептидов и представления их для Т-клеток. Распознаются СД8.
- Молекулы 2-го класса (из  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи). На АПК. Распознаются СД4.
- Мембранные гликопротеиды, участвующие в маркировке собственных клеток и распознавании «своего».
- Молекулы 3-го класса – ФНО, С2, С4, пропердин.



# МНС



- Т-клетки способны ответить лишь на секвенциальные детерминанты АГ, представленного АПК в соединении с МНС-АГ 1 и 2 класса.

# АПК



- Переработка АГ в иммуногенную форму и презентация его Т-хелперам или Т-киллерам.
- Моноциты и макрофаги
- Дендритные клетки
- Клетки Лангерганса
- В-ЛМФ.



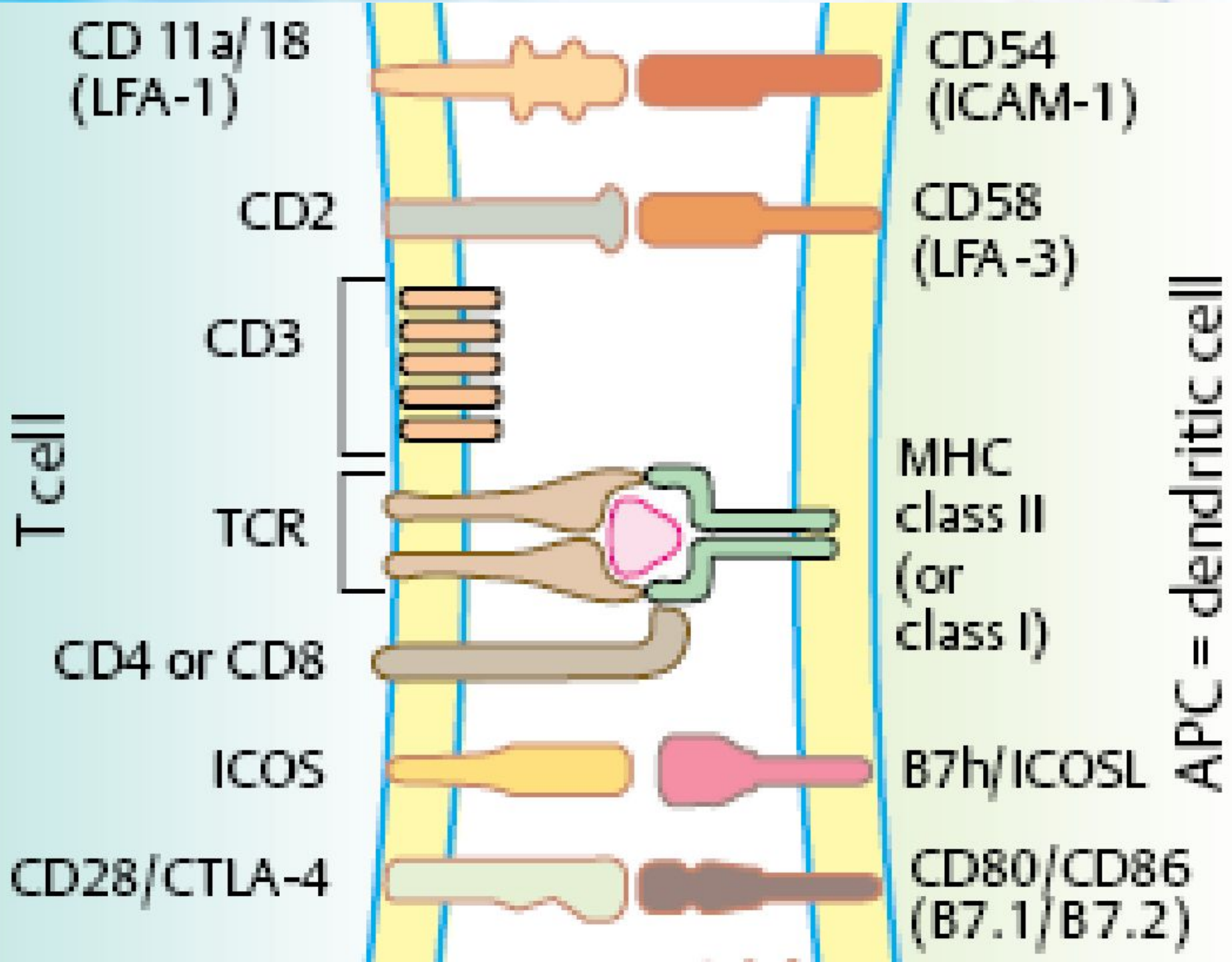
# АПК



- Разные пути попадания АГ вызывают презентацию разными АПК и ответ в разных отсеках иммунной системы:
- 1) Подкожный путь – клетки Лангерганса и регионарные ЛУ.
- 2) Трансмиссивный – АПК и ЛМФ селезёнки.
- 3) Энтеральный – GALT.



- АПК не специализированы. Они могут представлять любые уникальные АГ.
- Захватив АГ, АПК активизируются, процессируют АГ, выделяют провоспалительные цитокины.
- Поверхность обогащается молекулами (СД80, СД86), способными связывать маркеры Т-ЛМФ, образуя «иммунологический синапс».
- Такой контакт позволяет клеткам обмениваться сигналами.



# Лимфоциты



- Различаются своими маркёрами – мембранными молекулами – CD.
- CD выполняют роль:
  - 1) Рецептора;
  - 2) Сигнальной молекулы;
  - 3) Опорной молекулы.
- Разным классам присущ свой набор цитокинов.

# T-ЛМФ



- 8 субпопуляций.
- СДЗ молекула укрепляет специфические рецепторы.
- Т-хелперы (Тх);
- Т-киллеры (Тк);
- Т-супрессоры (Ts).
- Все ЛМФ образуются в ККМ.
- Обучение незрелых Т-ЛМФ происходит в тимусе.
- Дифференцировка – формирование распознающего рецептора.



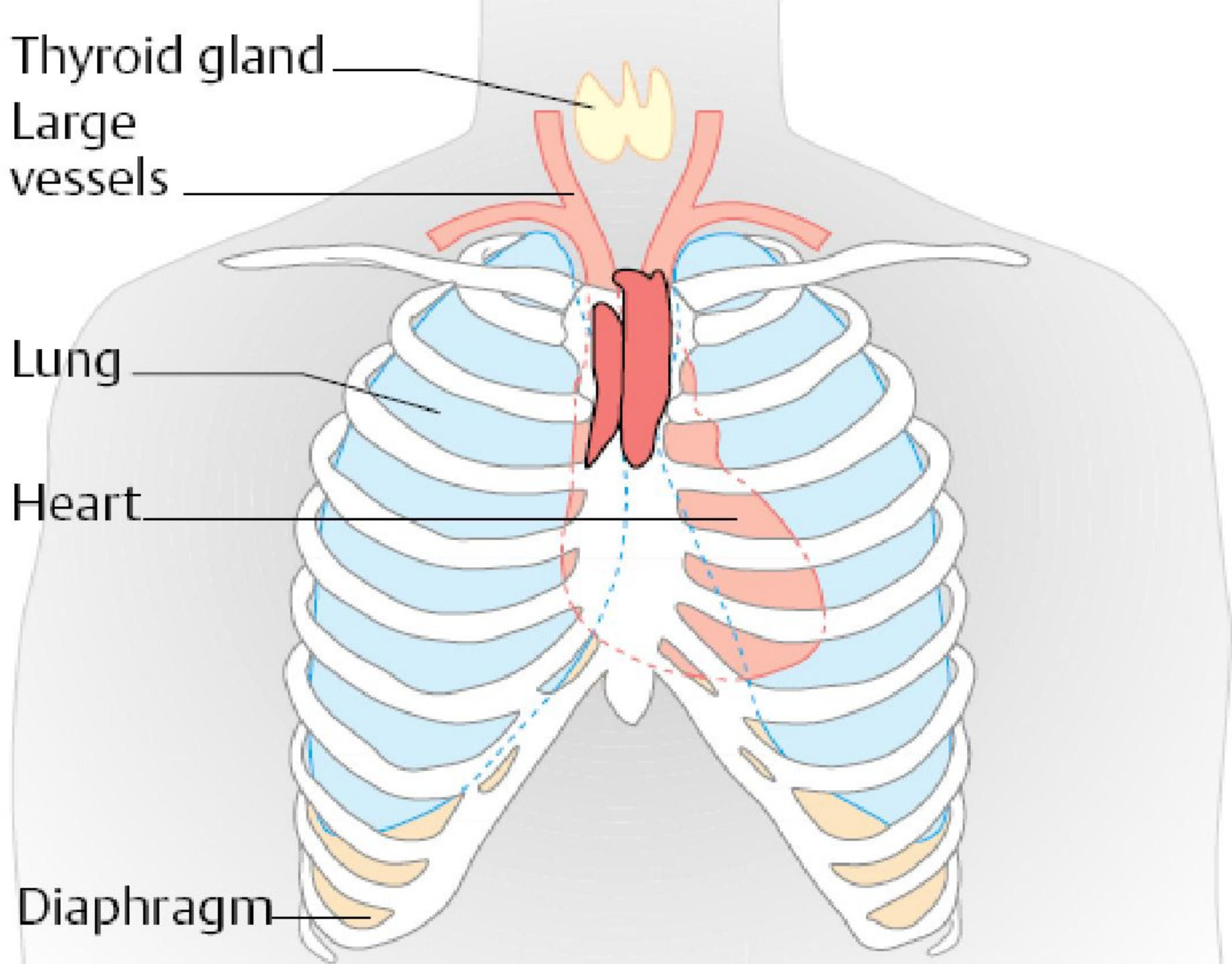
Thyroid gland

Large vessels

Lung

Heart

Diaphragm





# Дифференцировка Т-ЛМФ



- Миграция в субкапсулярную зона тимуса – появление маркеров СД4 или СД8.
- Миграция в корковую зону тимуса – обретение Т-клеточного рецептора. Выживают лишь те, чьи рецепторы взаимодействуют с АГ МНС, представленные на клетках-няньках. 2-5% ЛМФ.

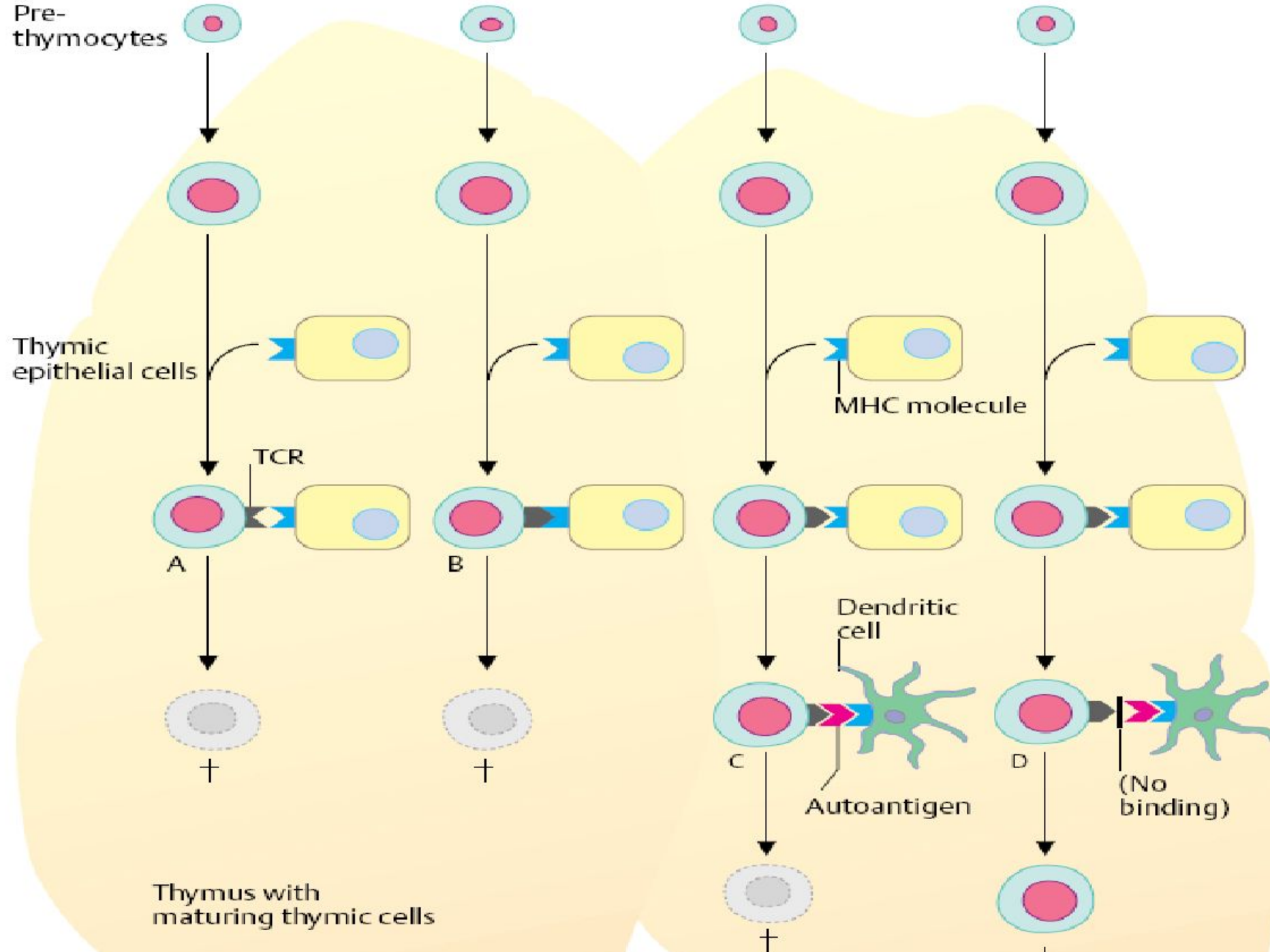


# Селекция Т-ЛМФ



- Должны узнавать собственные пептиды МНС.
- Встреча с макрофагами, которые презентуют собственные пептиды МНС.
- Если узнаёт, что дифференцируются дальше, если нет – апоптоз 😞





Pre-thymocytes

Thymic epithelial cells

TCR

MHC molecule

A

B

C

D

Dendritic cell

Autoantigen

(No binding)

Thymus with maturing thymic cells

# Дефекты тимуса



- Дефекты в развитии и созревании тимуса – иммунодефициты.
- Полная аплазия тимуса – синдром Ди Джорджи.
- Дисплазия тимуса – синдром Незелофа.



# Дефекты тимуса



- Гиперплазия тимуса – появление В-ЛМФ фолликулов → нарушение аутоотолерантности.
- Генерализованная миастения, СКВ, апластическая анемия при тимоммах.



# Tx (CD4+)



- 4 субпопуляции – Tx0 - Tx3.
- Tx0 - предшественник Tx1 и Tx2.
- Tx1 синтезируют ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12, GM-CSF, ИНФ- $\gamma$ .
- **Стимулируют пролиферацию Т- и В-ЛМФ, активируют моноциты/макрофаги.**



# T<sub>H</sub>(CD4<sup>+</sup>)



- T<sub>H</sub>2 синтезируют ИЛ-3,4,5,6 и др.
- Ответственны за пролиферацию В-ЛМФ.
- T<sub>H</sub>3 – продуцируют в высокой концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста бета – супрессия иммунитета.

# CD8+



- Цитотоксические ЛМФ.
- Молекула CD8+ должна вступить в контакт с пептидами МНС-1 для взаимодействия с АГ.
- Тк способны повреждать клетки-мишени без участия комплемента.
- Они разрушают только те клетки, на мембране которых имеются АГ в связке с МНС-1.





# CD8+



- 1) Распознавание клетки-мишени - 1 мин.
- 2) Летальный удар – 5 мин. (запуск апоптоза, гранзимы, сериновая протеиназа).
- 3) Гибель клетки – до нескольких часов (перфорины, цитолизины).



# T-ЛМФ



- **Treg-ЛМФ :**
- CD4+CD25+ - супрессируют Tх1 и Tх2, угнетают дендритные клетки.
- **Tγδ-ЛМФ:**
- CD4+CD8+ действуют как Tх1 или Tх2 или Tк.



# T-ЛМФ памяти



- Любые популяции T-ЛМФ.
- Вторичный иммунный (протективный) иммунитет.
- Быстро делятся, поддерживая постоянное обновление популяции.



# В-ЛМФ



- СД19, СД20, СД22, СД72.
- Срок жизни – 10 дней.
- Образование и дифференцировка в ККМ.
- 1) АГ-независимая дифференцировка в ККМ.
- 2) АГ-зависимая в периферических органах иммунной системы.

# В-ЛМФ



- В-1 продуцируют Ig без взаимодействия с Т-ЛМФ. Находятся в брюшной полости, плевре и перикарде.
- IgM, обладают низкой специфичностью. Защита от системных бактериальных и вирусных инфекций.
- В-2, Ig всех классов.
- В-ЛМФ памяти – продолжительная жизнь, не превращаются в плазмоциты.

# Антиген



- Должен обладать достаточно сложной пространственной структурой.
- Конформационные детерминанты АГ;
- Секвенциальные детерминанты АГ.
- ПСХ не процессируются АПК и не возбуждают Т-клеточного ответа (грибки и др.)

# Стадии иммунного ответа



- 1) АГ связывается АПК, которые затем направляются в регионарный ЛУ. АПК расщепляют АГ до пептидов, которые связываются с МНС-2.
- 2) В ЛУ дендритные клетки представляют АГ Т- и В-ЛМФ.
- 3) Т- и В-ЛМФ, связавшие АГ с помощью рецепторов, продуцируют ИЛ – факторы роста и начинают пролиферировать.



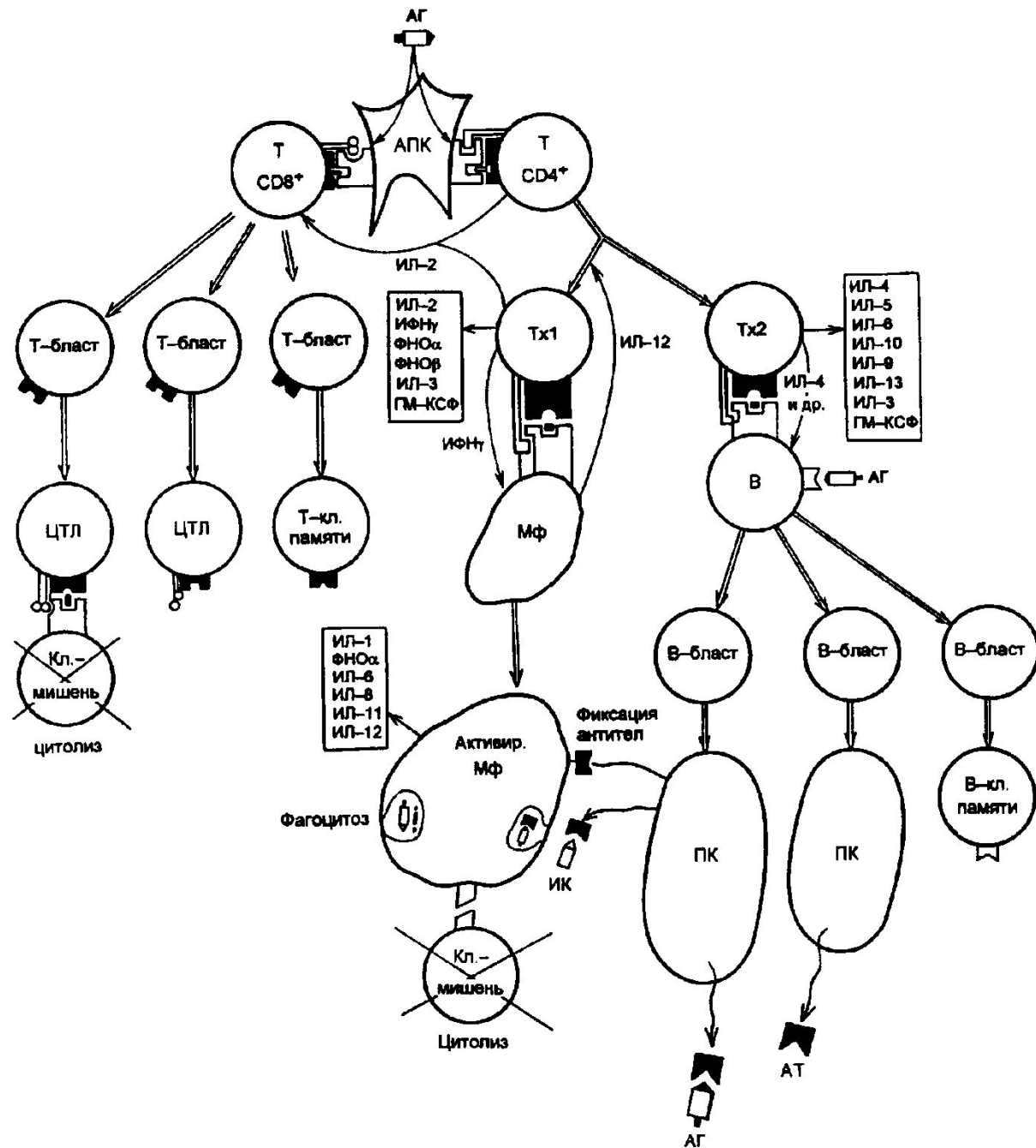
# Стадии иммунного ответа



- Дифференциация в определённый тип ЛМФ – Тх1, Тх2, СТЛ. В-ЛМФ – в плазмоциты.
- Миграция к месту внедрения АГ.
- В-ЛМФ выделяют АТ в кровь.
- В месте внедрения АГ, ЛМФ «нанимают» нейтрофилов, моноцитов и т.д. для деструкции АГ.
- Тх2 выделяют ИЛ, тормозящие Тх1. Происходит апоптоз ЛМФ-защитников.
- Угасание иммунного ответа.
- Около 2% превращаются в ЛМФ памяти, циркулирующие долгое время.







# Иммунологическая толерантность



- Первый контакт с АГ приводит к уменьшению или отсутствию ответа при повторной стимуляции.



# Иммунологическая память



- «Память» выражается в изменении численности клонов, отвечающих на АГ. Клетки памяти – те ЛМФ, которые появились после первичного иммунного ответа. При контакте с АГ они способны к усиленному ответу на АГ.
- В-ЛМФ начинают Ig-образование с Ig G.

# Нарушения иммунной системы



- 1) Иммунодефициты;
- 2) Болезни избыточного реагирования иммунной системы;
- 3) Болезни иммунных комплексов;
- 4) Инфекции иммунной системы;
- 5) Опухоли иммунной системы.



**Спасибо за внимание!**