


ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ, ИЛИ КАК НАШ ОРГАНИЗМ ЗАЩИЩАЕТ СВОИ ВЛАДЕНИЯ?

ПОДГОТОВИЛА СТОЯНОВА АНАСТАСИЯ

A microscopic view of various biological structures. In the foreground, a large, translucent blue cell is visible, containing a prominent, textured purple nucleus. Surrounding it are several smaller, spherical blue particles. In the background, there are several spherical, spiky structures in orange and yellow, resembling viruses or bacteria. The overall background is a deep blue with a bokeh effect of light spots.

**“Если Вам станет грустно,
вспомните, что в Вашем
организме есть миллиарды
клеток, которые заботятся
только об одном. О Вас”.**

Как организм защищается от опасности?



Путем эволюционного развития наш организм выработал целый ряд свойств, которые помогают ему бороться с тем, что он расценивает как опасность. Эти свойства объединяются под общим названием **резистентность** организма.

Резистентность тесно связана с **реактивностью** организма, то есть со способностью отвечать на раздражители внешней и внутренней среды.

Виды резистентности

Неспецифическая

Ареактивность
клеток
Физические и

физико-
химические

барьеры

Биологические
барьеры

Антагонизм
микрофлоры

Неспецифический
иммунитет

Специфическая

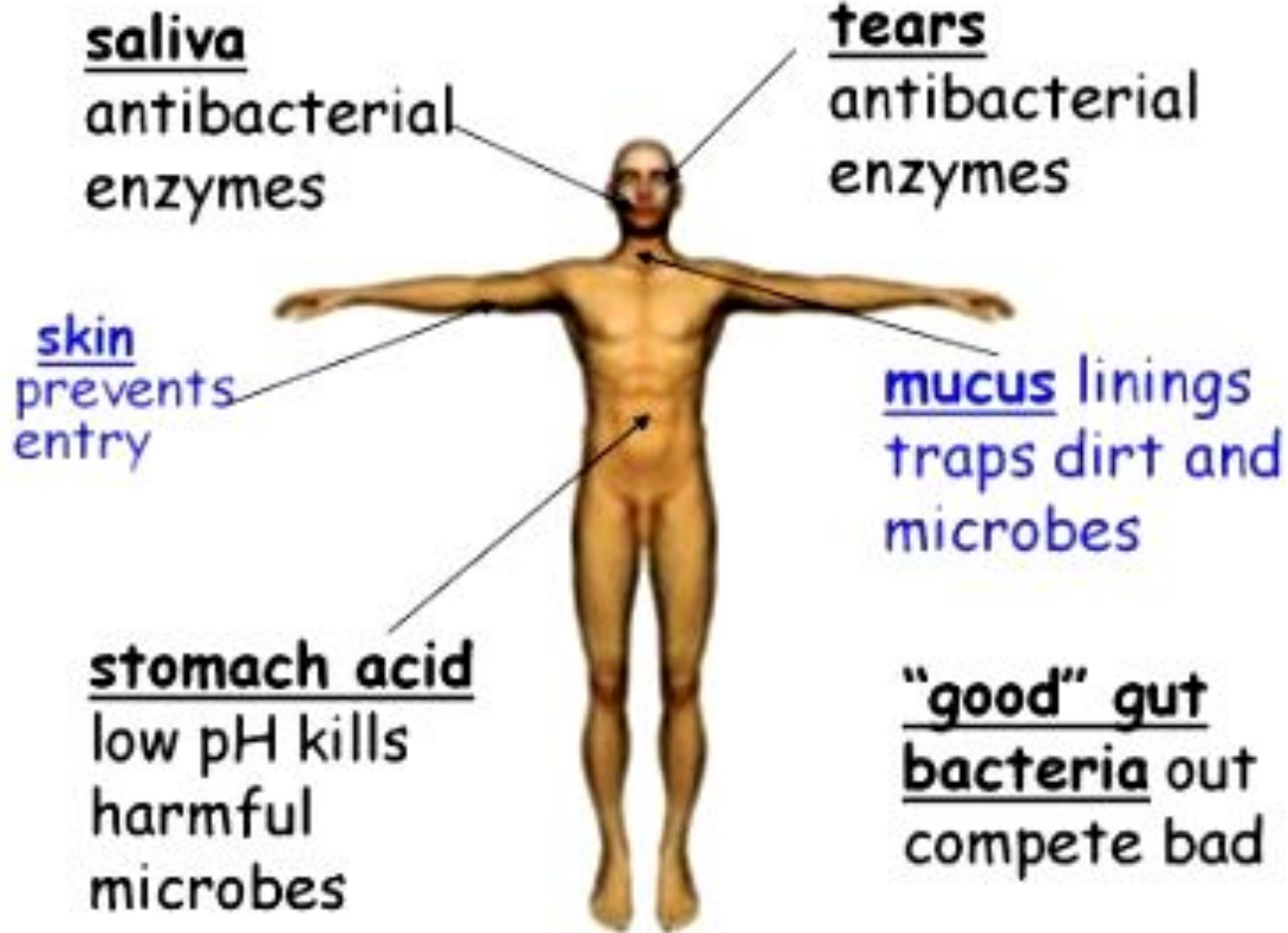
Специфический
иммунитет



Объединяя вышеназванное, мы можем выделить 3 звена цепи резистентности организма, которые должен побороть любой, сюда входящий:

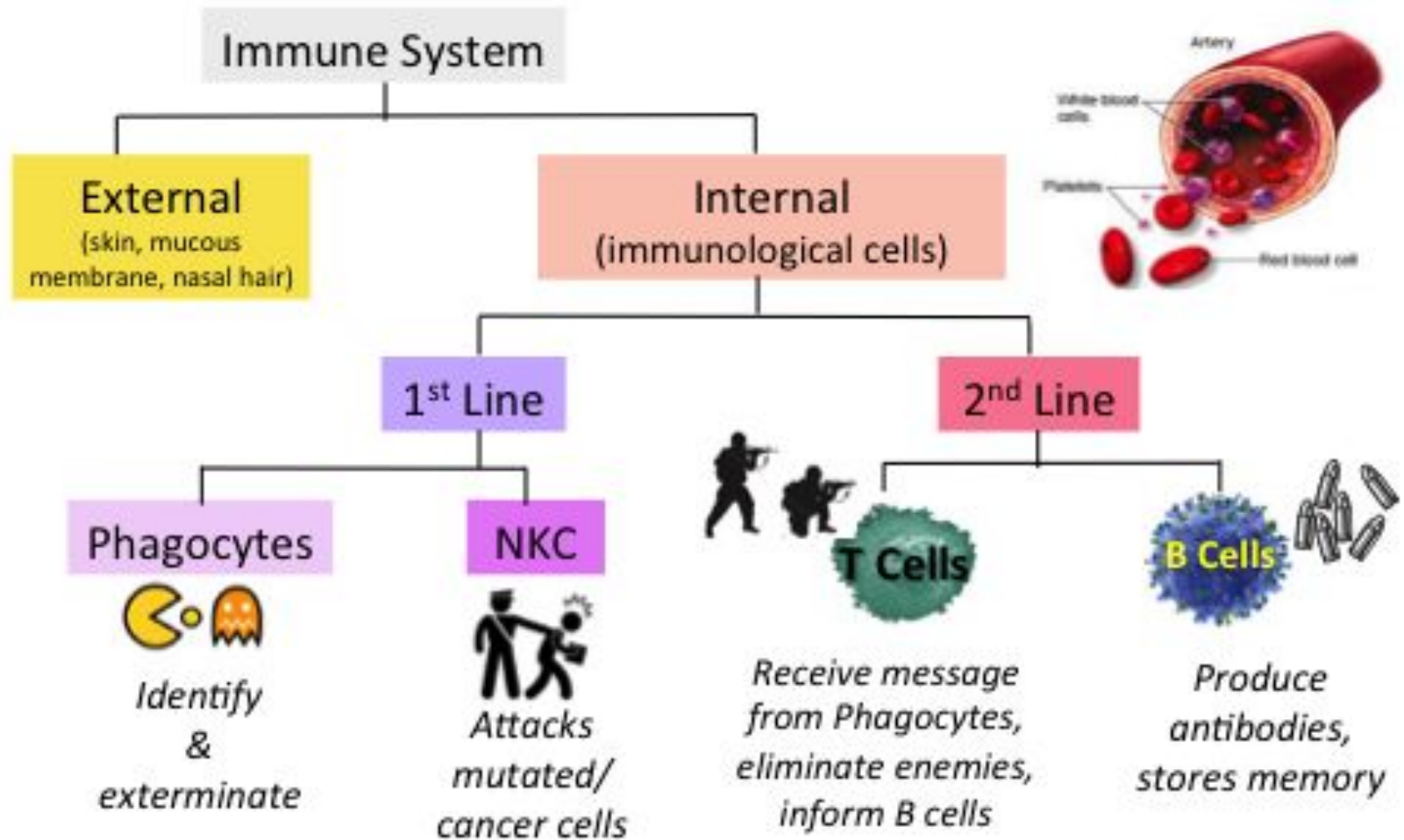
1. Барьерные структуры
2. Агенты неспецифического иммунитета
3. Агенты специфического

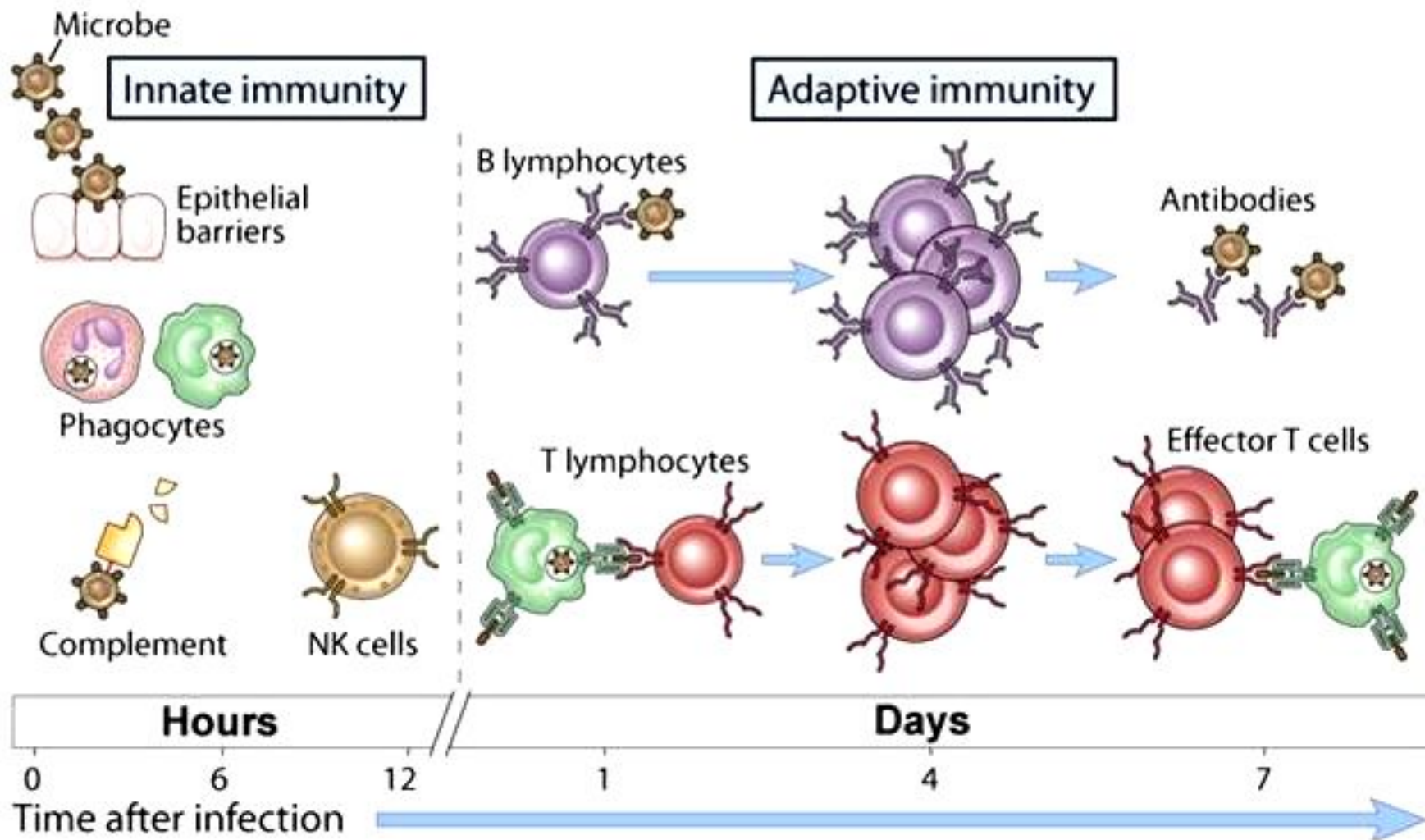
First Lines of Defence



The Immune System

Our Ultimate Line of Defence







Совокупность органов, тканей и клеток, которая контролирует постоянство клеточного и гуморального состава организма.

Уничтожению агентами иммунной системы подвергается все генетически чужое: молекулы других организмов, микробные клетки, даже поврежденные клетки своего организма. Кроме того, иммунная система реагирует на собственные структуры, если они злокачественно трансформированны.

Однако иммунная система обладает

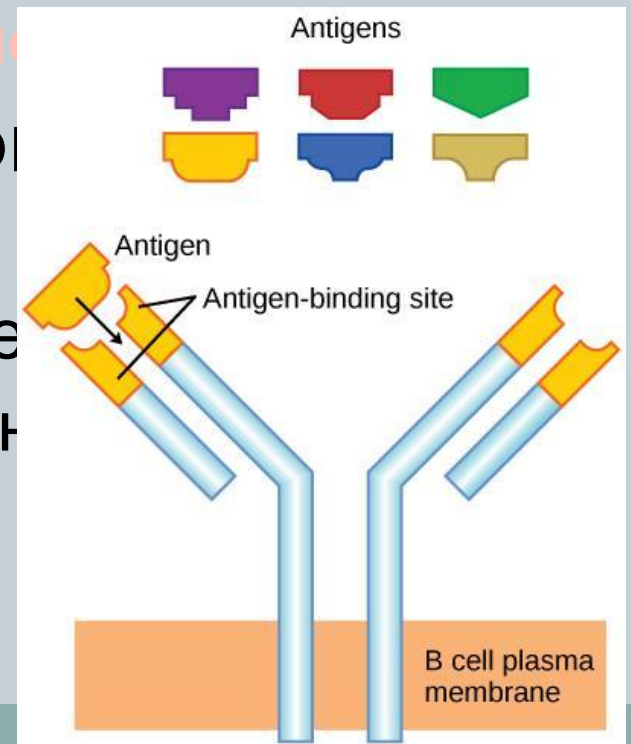
Антиген

англ. *antigen* от **antibody-generator** —
«производитель антител»)

это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. Все антигены могут связываться с антителами, не все они могут вызвать иммунный ответ. Антиген, способный на это, называется **иммуноген**.

Виды антигенов

1. Полные и неполные (гаптены)
2. Растворимые и корпускулярные
3. Экзогенные, эндогенные, аутоантигены
4. Т-зависимые и Т-независимые
5. Ксено-, изо- и аутоантигены



Почему иммунная система не нападает на своего хозяина?



1. Антигены системы АВО
2. Резус-антигены
3. Антигены гистосовместимости (*МНС, major histocompatibility complex*)
4. Антигены кластеров дифференциации (*CD*) находятся на лейкоцитах и позволяют определить тип клетки, стадию созревания и функцию.

МНС (HLA)



Первые исследования были проведены на лейкоцитах, поэтому у людей они имеют название лейкоцитарные антигены человека (*HLA, Human Leukocyte Antigens*) и расположены в 6-й хромосоме.

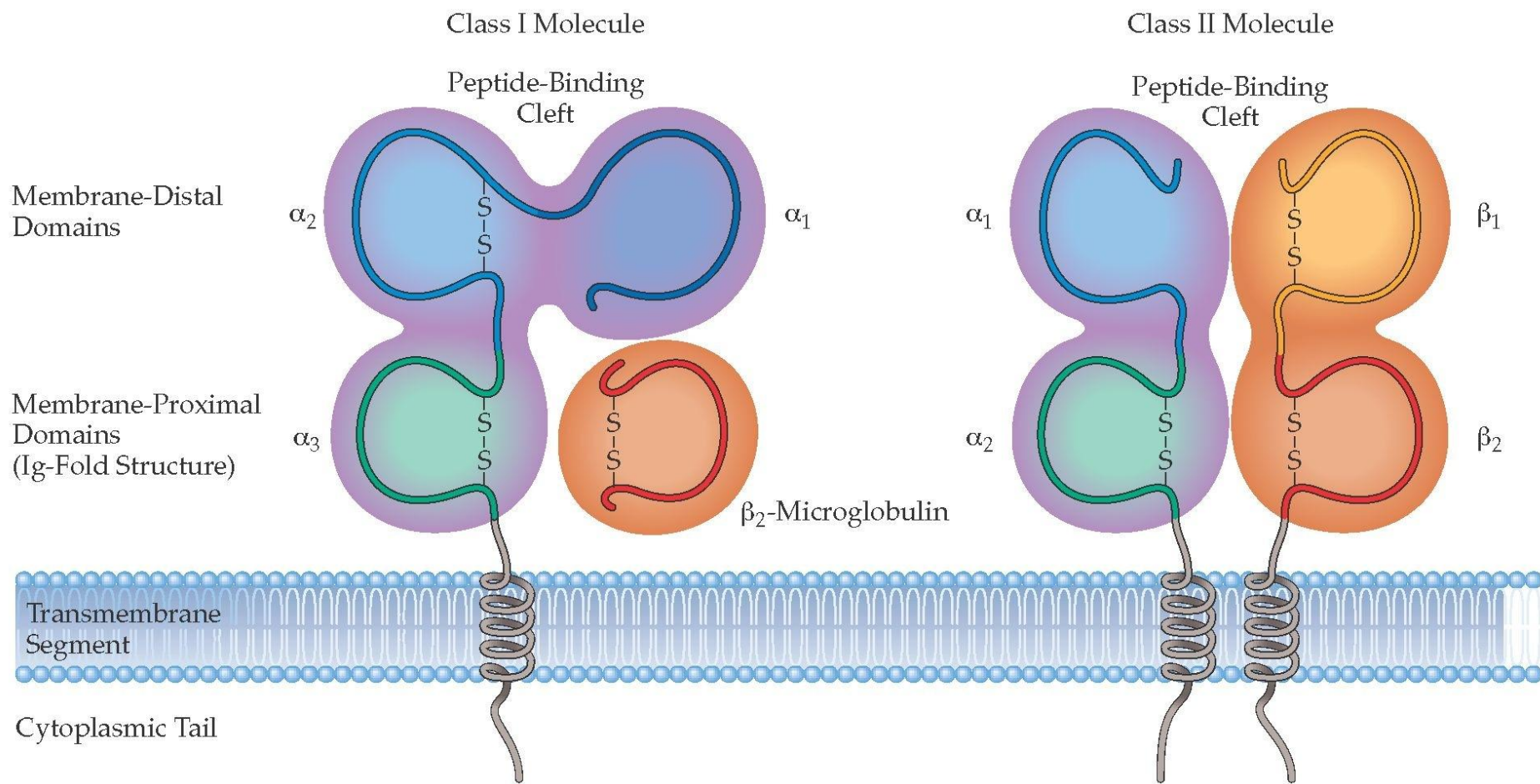
От этой совокупности антигенов зависят такие эффекты иммунного реагирования:

- Совместимость при пересадках трансплантантов
- Индукция реакций специфического иммунитета
- Генетическая рестрикция иммунного реагирования Т-хелперов
- МНС свойственен огромный полиморфизм, который обусловлен существованием множественных аллелей и объясняет уникальность этой системы каждой особи.

Основные классы МНС



PBC – карман Бйоркмана





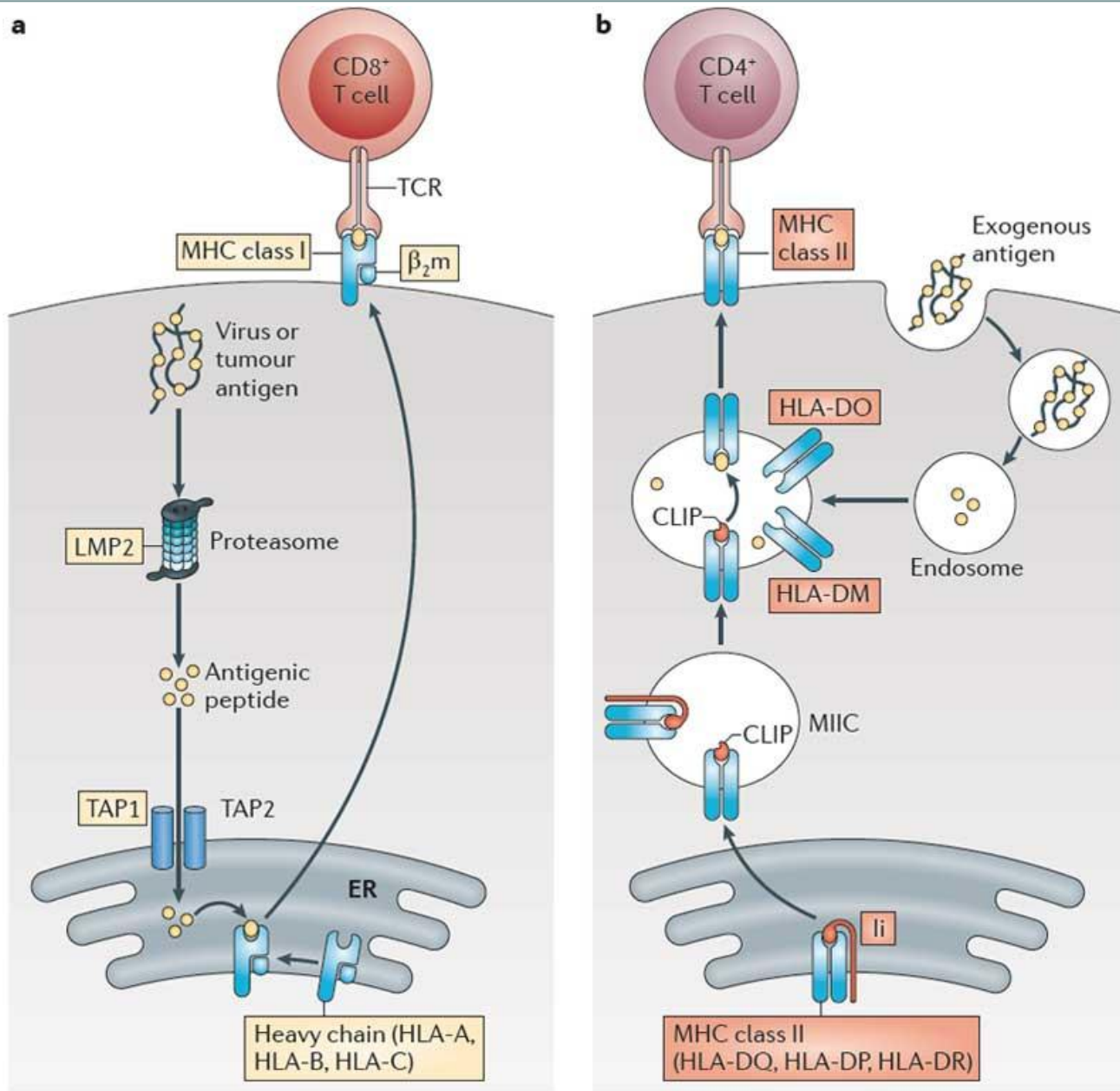
- МНС 1 – главные детерминанты «своего». Гены в локусах *A, B, C, E, G, F*. Расположены на всех клетках человека, кроме эритроцитов и клеток трофобласта. Презентуют Т-киллерам эндогенные антигенные пептиды, пептиды вирусов, связываясь с рецепторами *CD8*
- МНС 2 кодируются генами в локусах *DP, DQ, DR*. Находятся на мембранах *APC (Antigen Presenting Cells)*, а именно дендритных клетках, макрофагах, В-лимфоцитах, которые взаимодействуют с *CD4* Т-лимфоцитов и презентируют экзогенные антигенные пептиды, которые образуются путем процессинга захваченного антигена.
- Гены МНС 3 кодируют некоторые компоненты комплемента (*C2, C4*), белки теплового шока, ФНО, лимфотоксин, цитохром *P450*)

MHC 1



MHC 2





РЕЦЕПТОРЫ РАСПОЗНАВАНИЯ «ЧУЖОГО»



- На поверхности микроорганизмов присутствуют повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные структуры, которые в подавляющем большинстве случаев отсутствуют на клетках организма хозяина. Особые рецепторы, распознающие этот «узор» на поверхности патогена, - *PRR* (*Pattern Recognition Receptors* - паттернраспознающие рецепторы) - позволяют клеткам врождённого иммунитета обнаруживать микробные клетки. В зависимости от локализации выделяют растворимые и мембранные формы *PRR*.

Циркулирующие (растворимые) рецепторы



- -С-реактивный белок (классический путь активации комплемента)
- - *MBL* (лектиновый путь активации комплемента)
- - Белки сурфактанта лёгких - *SP-A* и *SP-D* принадлежат к тому же молекулярному семейству коллектинов, что и *MBL*. Они, вероятно, имеют значение в опсонизации (связывании антител с клеточной стенкой микроорганизма) лёгочного патогена - одноклеточного грибка *Pneumocystis carinii*.
- липополисахаридсвязывающий белок (*LBP* - *Lipopolysaccharide Binding Protein*)
- КОМПОНЕНТ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА *C1q*

Мембранные рецепторы



Эти рецепторы расположены как на наружных, так и на внутренних мембранных структурах клеток.

TLR (*Toll-Like Receptor* - *Toll*-подобный рецептор; т.е. сходный с *Toll*-рецептором дрозофилы). Всего у млекопитающих описано 13 различных вариантов *TLR* (у человека пока только 10).

- Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро. После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов ($MyD88$), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции, которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов мишеней.
- Все адапторы содержат TIR -домен и связываются с TIR -доменами $TOLL$ -подобных рецепторов ($Toll/Interleukin-1$ *Receptor*, так же как рецептора для ИЛ-1). Все известные $TOLL$ -подобные рецепторы, за исключением $TLR3$, передают сигнал через адаптор $MyD88$ ($MyD88$ -зависимый путь)
- Результатом активации является индукция экспрессии антимикробных факторов и медиаторов воспаления, в том числе фактора некроза опухолей альфа ФНО α ($TNF\alpha$), который, воздействуя на клетки аутокринно, вызывает экспрессию дополнительных генов. Кроме того, $AP-1$ инициирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и регуляцию ответа

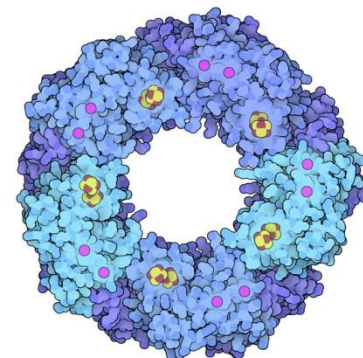
Цитоплазматические рецепторы



- - ***NOD*-рецепторы** (*NOD1* и *NOD2*) находятся в цитозоле и состоят из трёх доменов. Они распознают мурамилпептиды - вещества, образующиеся после ферментативного гидролиза пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки всех бактерий.
- ***RIG*-подобные рецепторы** (*RLR*, *RIG-Like Receptors*): *RIG-I* (*Retinoic acid-Inducible Gene 1*), *MDA5* (*Melanoma Differentiation-associated Antigen 5*) и *LG2P2* (*Laboratory of Genetics and Physiology 2*).

Все три рецептора, кодируемые этими генами, имеют сходную химическую структуру и локализируются в цитозоле. Рецепторы *RIG-I* и *MDA5* распознают вирусную РНК.

Иммунитет



Неспецифический

Функции

Специфический

Клеточный

Гуморальный

Клеточный

Гуморальный





Неспецифический гуморальный иммунитет



Лизоцим
(мурамидаза)

Природные
антитела (*IgM*)

Интерфероны
(альфа, бета,
гамма)

Калликреин-
кининовая
система

Цитокины

Фактор
Хагемана

Эйкозаноиды
(простагланди
ны,
лейкотриены)

Пептиды-
антибиотики
(дефензимы)

Система
комплемента

Белки острой
фазы

Система комплемента



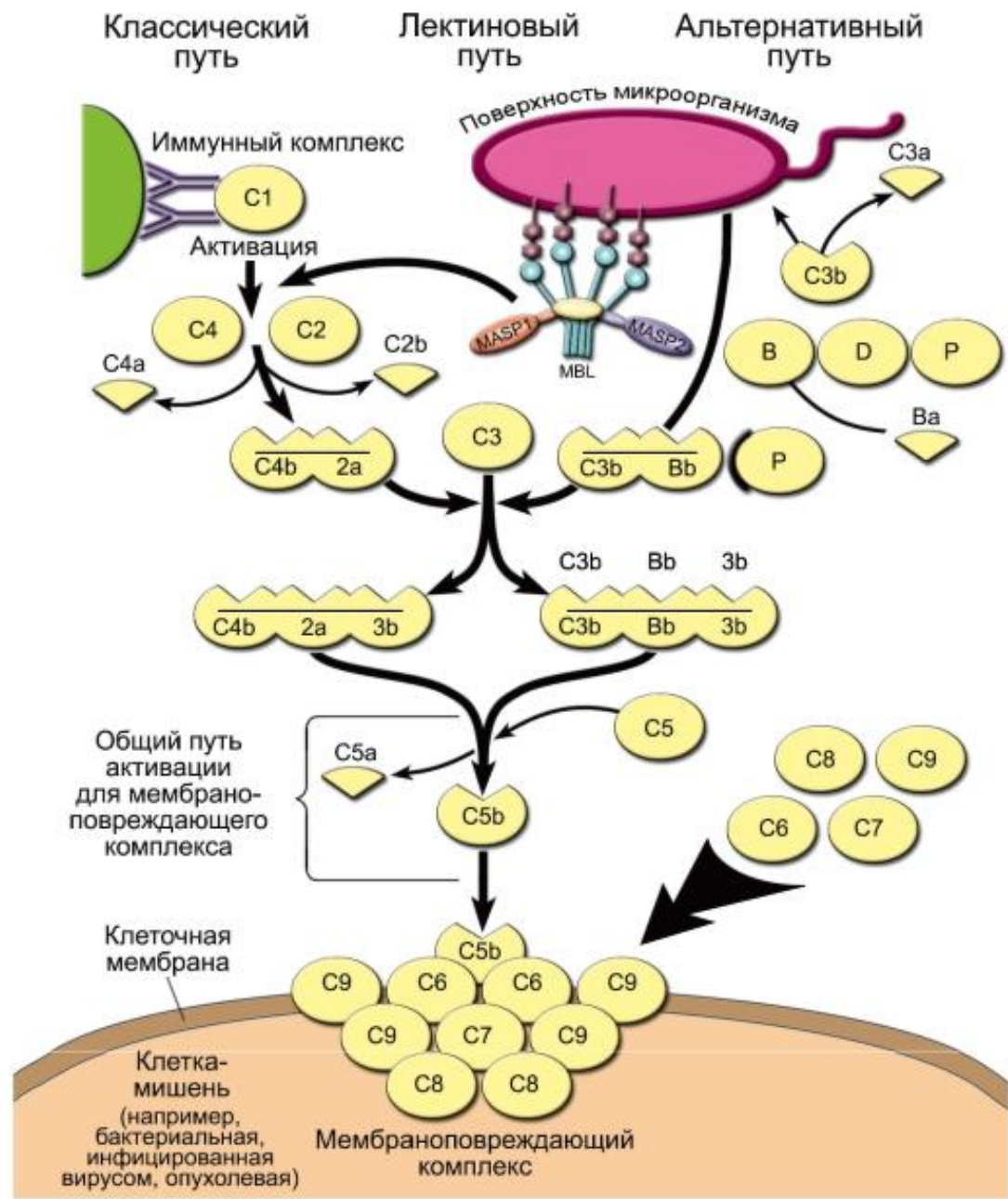
Мембранные
рецепторы

The diagram shows three colored boxes representing components of the complement system: a brown box for 'Membrane receptors', an olive box for 'Regulators of activity', and a green box for 'Properly complement proteins'. A dashed horizontal line is above the boxes, and a double-circle icon is centered on this line.

Регуляторы
активности

Собственно
белки
комплемента

- Образуются в основном в гепатоцитах и макрофагах;
- Состоит из около 20 белков, которые работают вместе, чтобы бороться с инфекцией, а также сигнализируют иммунной системе о том, что в «организме есть чужой».



Биологические эффекты отдельных компонентов СК



Белки острой фазы



Церулоплазмин (связывает медь)

Гаптоглобин

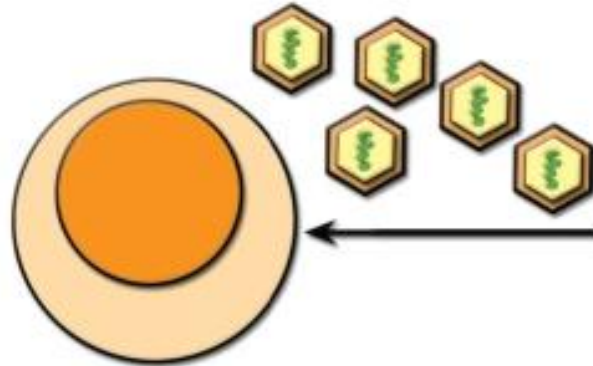
Фибриноген

Ингибиторы протеаз

Сыворотковый амилоид А (заполняет некротические промежутки)

С-реактивный белок (опсонин, связывает комплекс)

Манозосвязывающий протеин (лектин)



IFN α , IFN β

Подавляют репликацию вируса

Усиливают экспрессию МНС-I и МНС-II
и презентацию АГ

Активируют НК-клетки

а

Дефензины

	Подтип	Клетки-продуценты
α	HNP-1, -2, -3, -4	Нейтрофилы, макрофаги
	HD-5, -6	Клетки Пеннета

	Подтип	Клетки-продуценты
β	HBD-1, -2, -3	Клетки эндотелия, кератиноциты

б



Неспецифический клеточный иммунитет



1. СИСТЕМА ФАГОЦИТОВ
2. ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ
3. НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ
4. ТКАНЕВЫЕ БАЗОФИЛЫ
5. БАЗОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ
КРОВИ
6. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ
КРОВИ

Микрофаги



Представлены нейтрофильными гранулоцитами

Функции: хемотаксис, фагоцитоз, секреция

Нейтрофилы образуют в очаге воспаления своеобразные «экстраклеточные плазматические ловушки», которые иммобилизируют инфекционные агенты.

Разрушение микробов происходит за счет реакций дегрануляции:

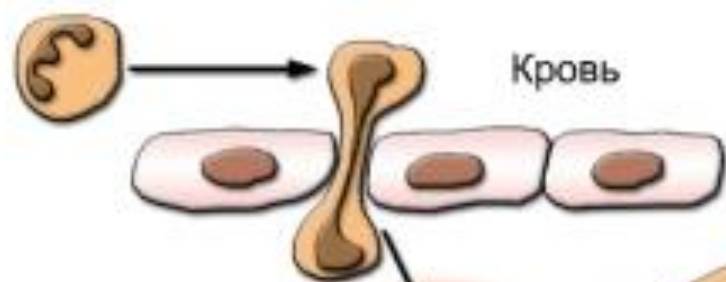
- Первичные гранулы (кислая гидролаза, катионные белки, миелопероксидаза, лизоцим и др.)
- Вторичные гранулы (щелочная фосфатаза, лактоферин, лизоцим)

Тем самым осуществляется механизм

внеклеточного пищеварения

микроорганизмов, который зачастую опасен для собственных же тканей

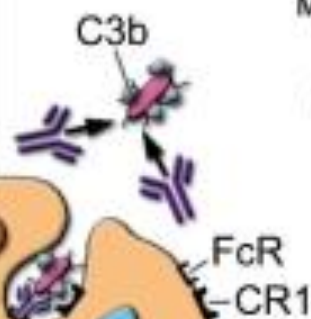
1. Миграция нейтрофилов из крови в очаг воспаления



Очаг воспаления

IL-8
C'3a, C'5a
fMLP

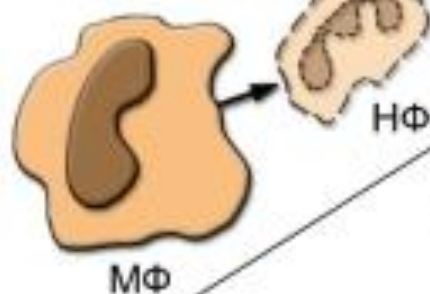
2. Поглощение опсонизированных и неопсонизированных микроорганизмов, их киллинг в фаголизосоме и полная их деградация



3. Экзоцитоз осуществляется в основном за счёт специфических гранул и секреторных везикул, с помощью которых происходит восстановление наружной мембраны нейтрофила

4. Синтез цитокинов (TNF α ; IL-1 α,β ; TGF β ; GM-CSF и др.) и хемокинов (IL-8, CXCL1, CXCL6)

5. Апоптоз



● Азурофильные гранулы

● Специфические гранулы

● Секреторные везикулы

Макрофаги

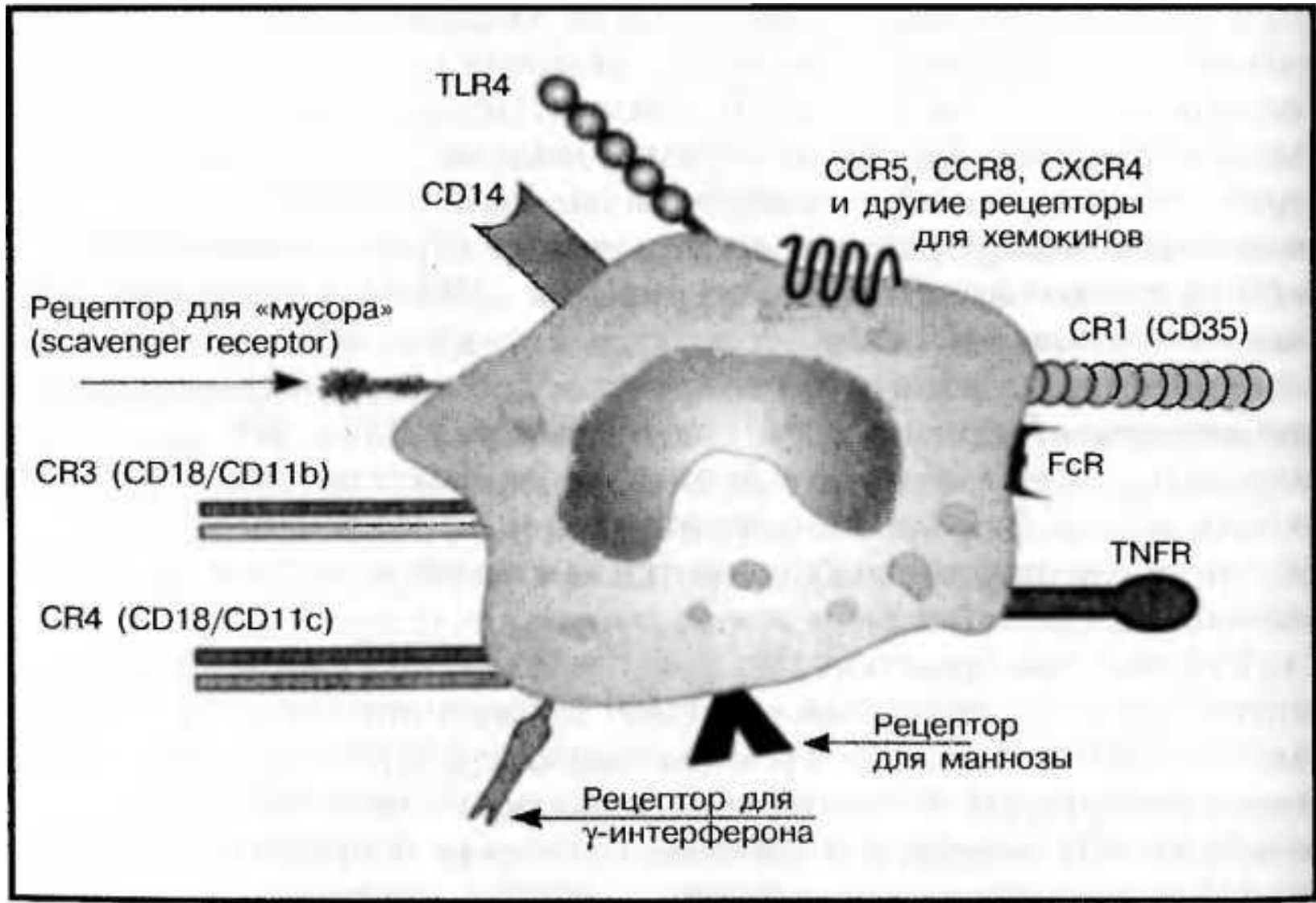


Представлены производными моноцитов крови

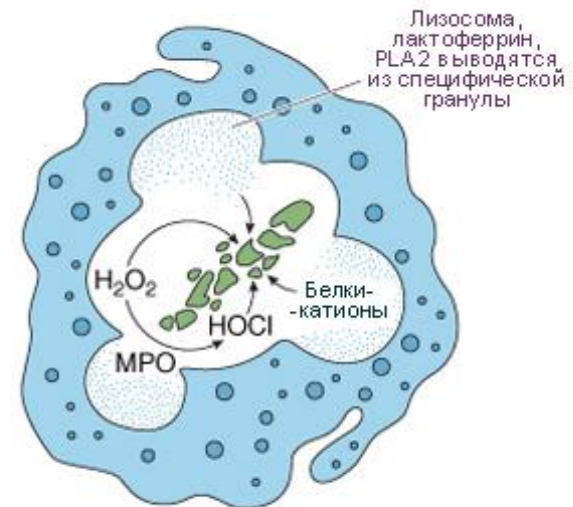
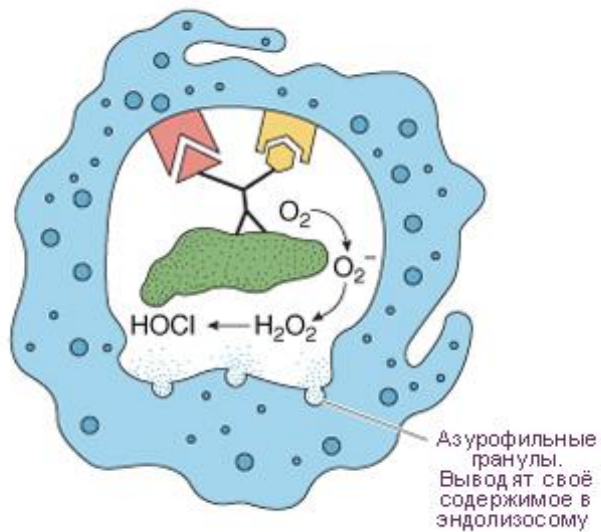
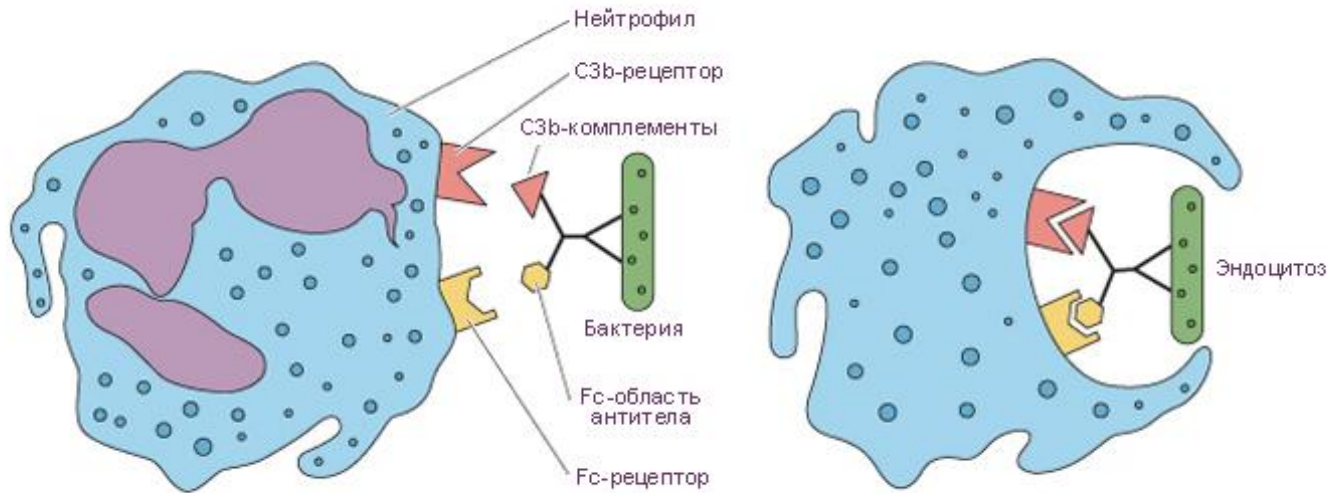
Функции: фагоцитоз, антигенная презентация Т-хелперам, секреция

Виды рецепторов:

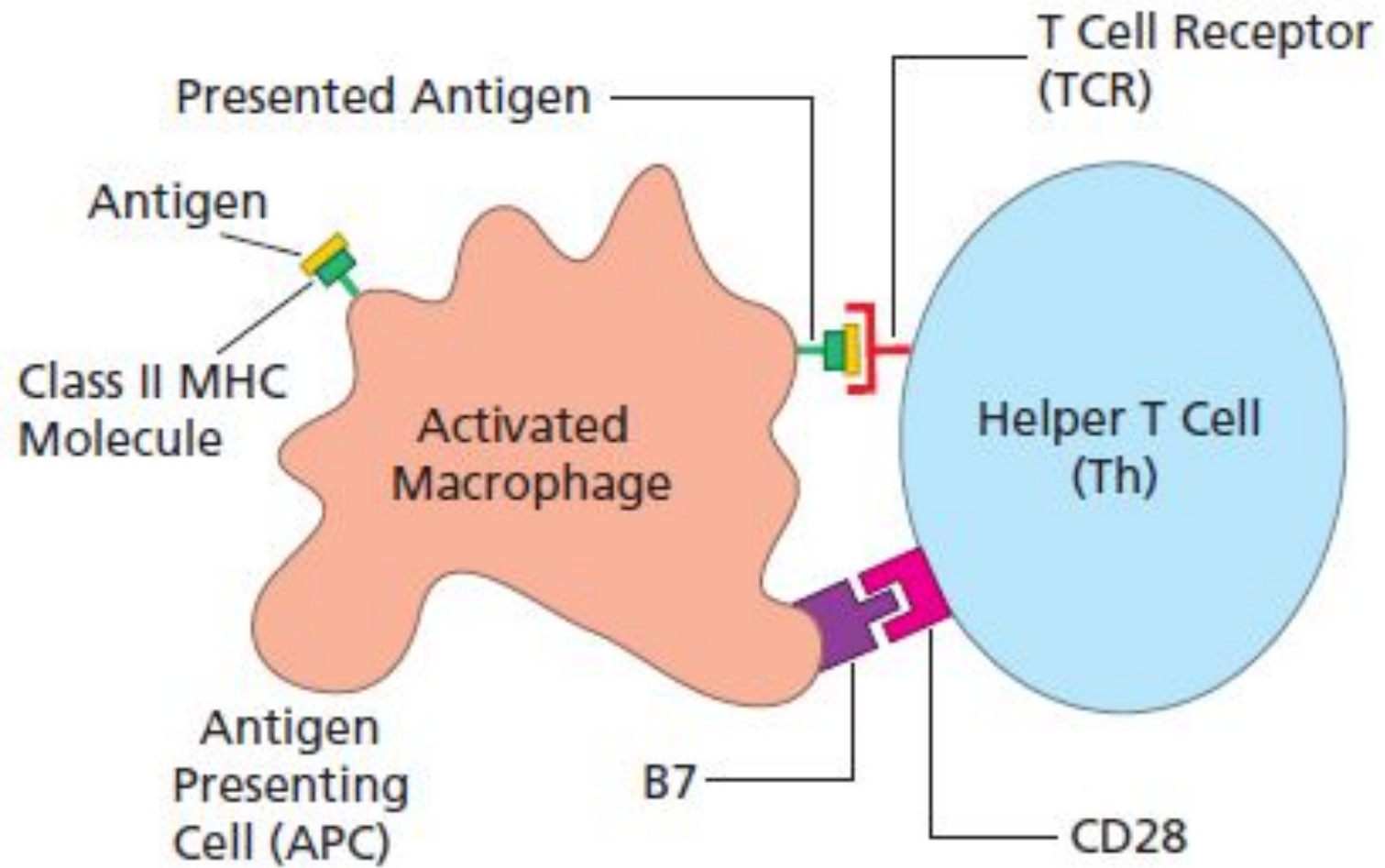
- *CD115 (CSF-1R)* - рецептор для *M-CSF*
- *CD14* - рецептор для комплексов бактериальных ЛПС с белками сыворотки крови
- Рецепторы-«мусорщики», *scavenger receptors*
- - Рецептор, связывающий маннозу
- - Рецепторы для комплемента - *CR3*
- - *CD64* - рецептор для *Fc*-фрагментов *IgG*
- - рецепторы для цитокинов
- - *CD40, B7, MHC-II* (для межклеточных взаимодействий)



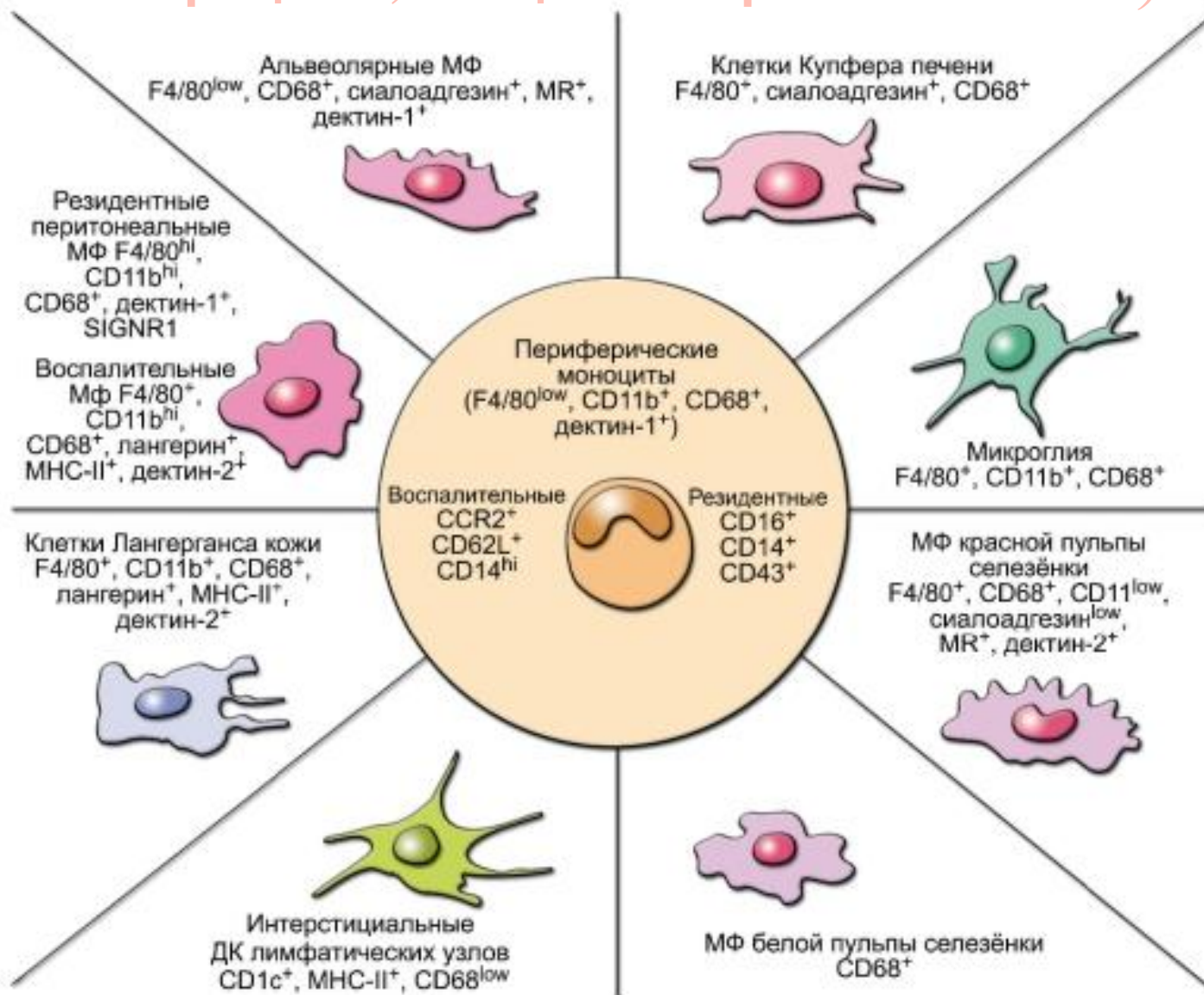
Фагоцитоз



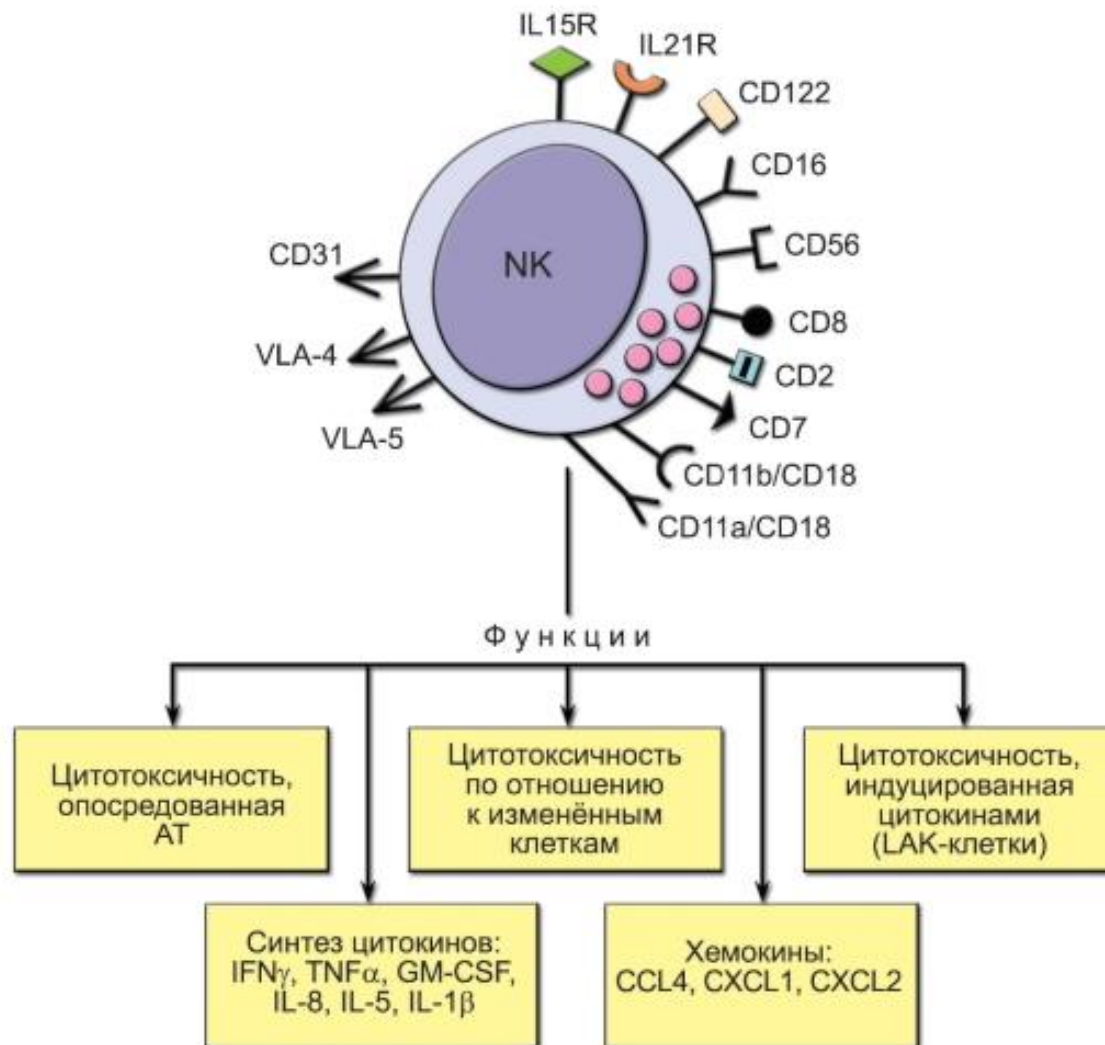
Антигенная презентация



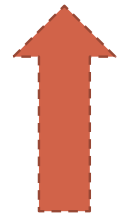
2. Дендритные клетки (активируют «наивные» Т-лимфоциты, специализированные АПК)



3. Натуральные киллеры (NK-киллеры)



- На *НК*-клетках человека есть рецепторы, относящиеся к семейству *KIR* (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*), способные связывать молекулы *MHC-I* собственных клеток. Однако эти рецепторы не активируют, а ингибируют киллерную функцию нормальных киллеров. Кроме того, на *НК*-клетках есть такие иммунорецепторы, как *FcγR*, и экспрессирована молекула *CD8*, имеющая сродство к *MHC 1*



- *H.G. Ljunggren* и *K. Karre* в 1990 г. сформулировали гипотезу «*missing self*» («отсутствие своего»), согласно которой *НК*-клетки распознают и убивают клетки своего организма с пониженной или нарушенной экспрессией молекул *MHC-I*.

Специфический клеточный иммунитет



Представлен **T-лимфоцитами**



Функции:

Защита от внутриклеточных паразитов, вирусов, бактерий, грибов

Противоопухолевая защита

Реализация трансплантационных реакций

Для того чтобы *T*-лимфоцит «обратил на антиген своё внимание», другие клетки должны каким-то образом «пропустить» антиген через себя и выставить его на своей мембране в комплексе с *MHC-I* или *MHC-II*. Это и есть феномен презентации антигена *T*-лимфоциту. Распознавание такого комплекса *T*-лимфоцитом - двойное распознавание, или *MHC*-рестрикция *T*-лимфоцитов.

Спектр рецепторов Т-лимфоцитов



TCR-рецептор очень

близок по своему составу к антителам, но не идентичен ему. В совокупности с комплексом *CD3* активирует клетку

после реакции с АГ.
Корецептор *TCR*

-*CD4* является маркером Т-хелперов и взаимодействует с МНС 2 APC

CD2 берет участие в активации для пролиферации в тимусе

Корецептор *TCR*
-*CD8* является маркером Т-киллеров и взаимодействует с МНС 1

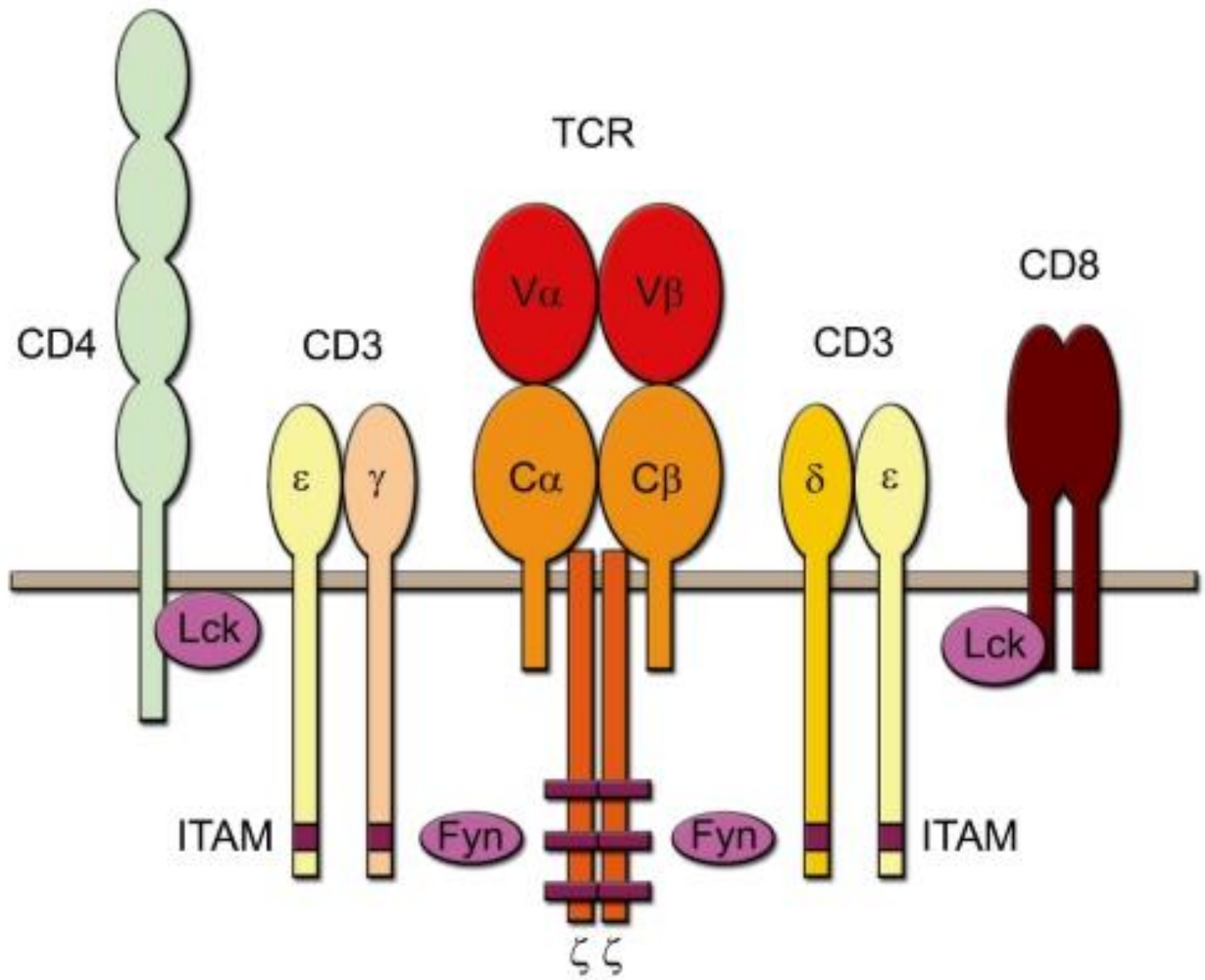
Рецептор к митогенам
(бласттрансформация Т-лимфоцитов)

CD28 соединяется с рецептором В7 на поверхности APC как гарант совместимости

Рецептор к цитокинам

HLA-1

Рецептор к Fc-фрагментам *IgM*

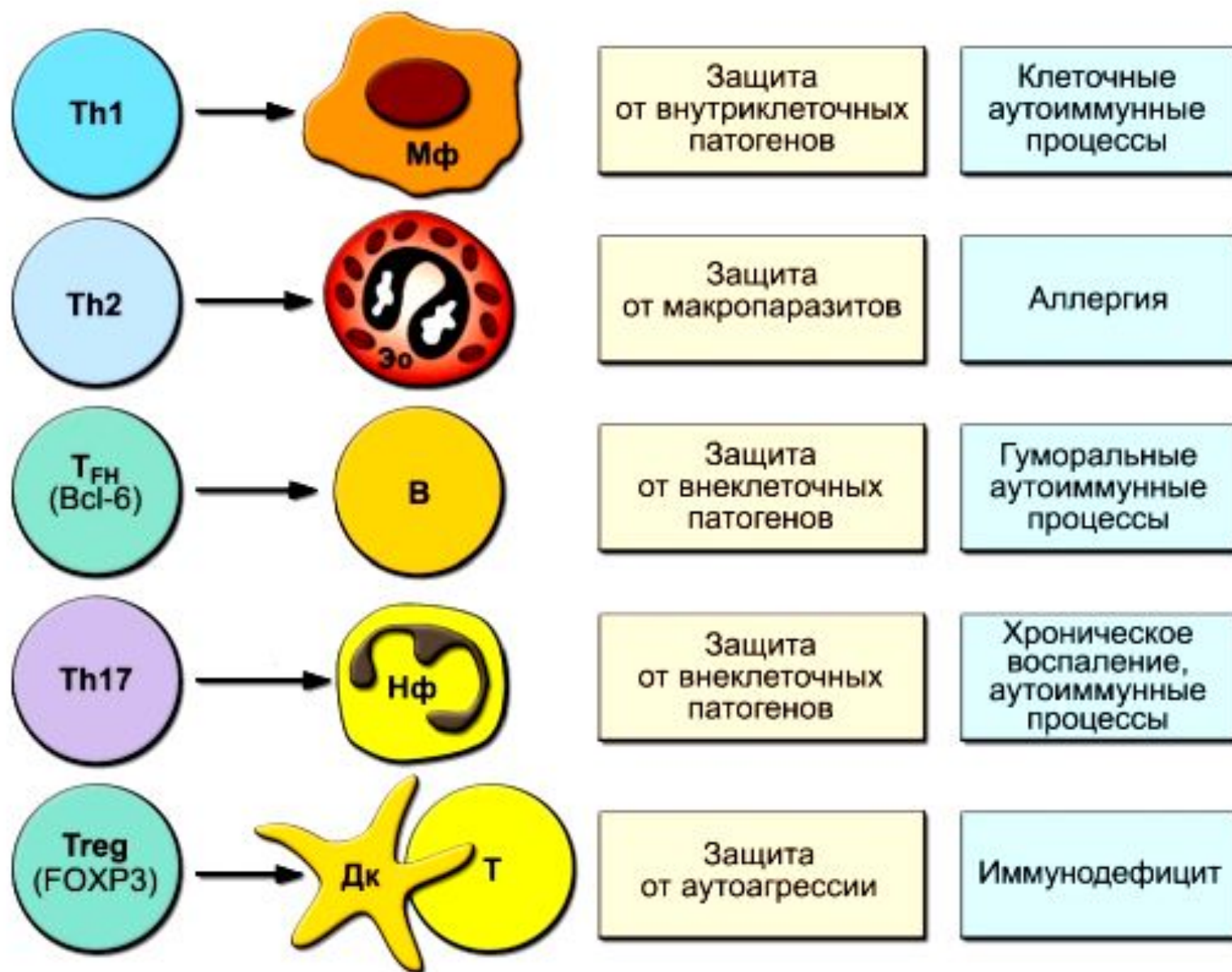


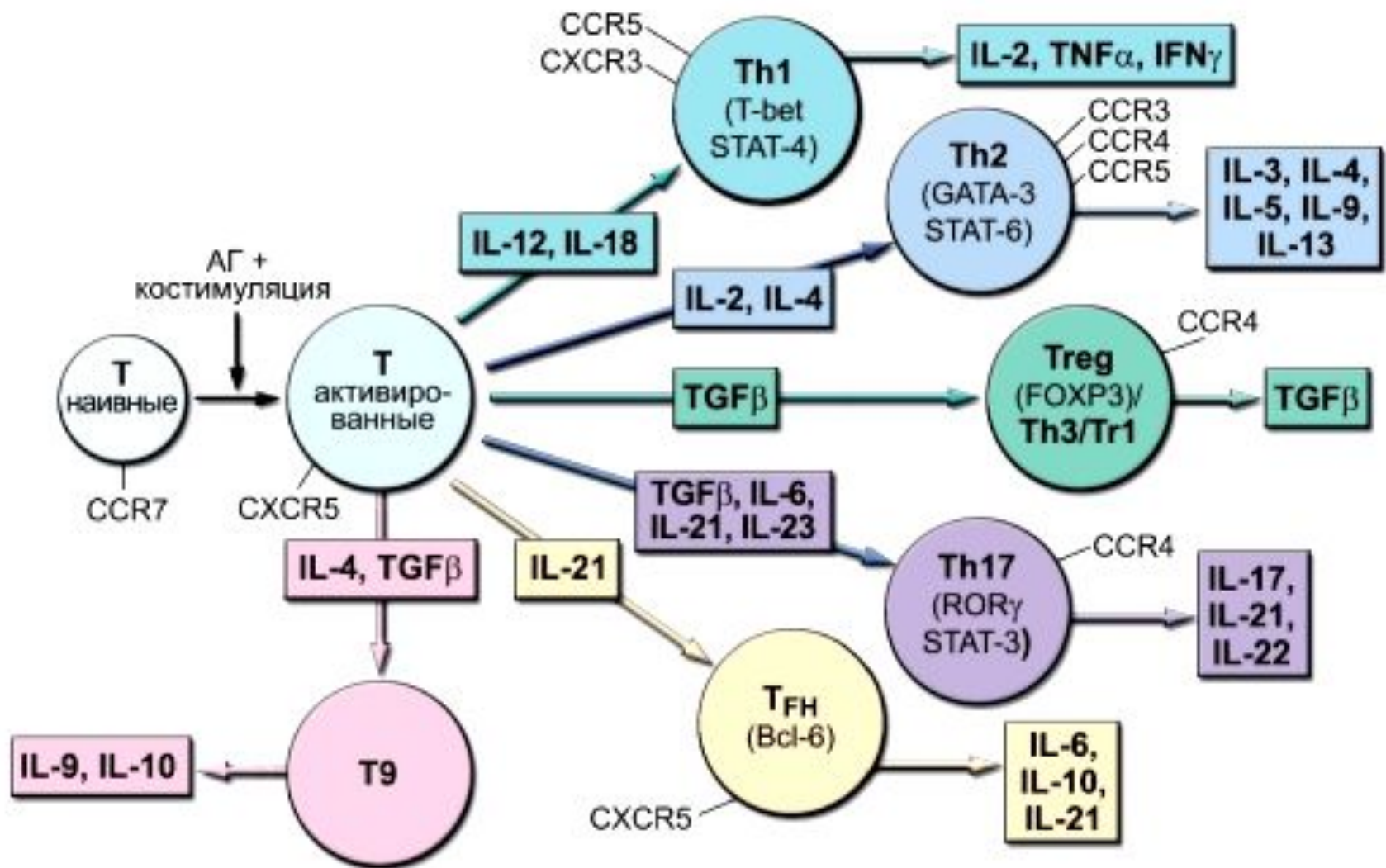
Т-хелперы



В зависимости от наличия тех или иных рецепторов все Т-лимфоциты делятся на несколько групп. Начнем с Т-хелперов.

Т-хелперы (*CD4*-клетки) – выполняют регуляторную роль, индуцируют активацию, размножение и эффект других лимфоцитов. Существует несколько субпопуляций Т-хелперов.



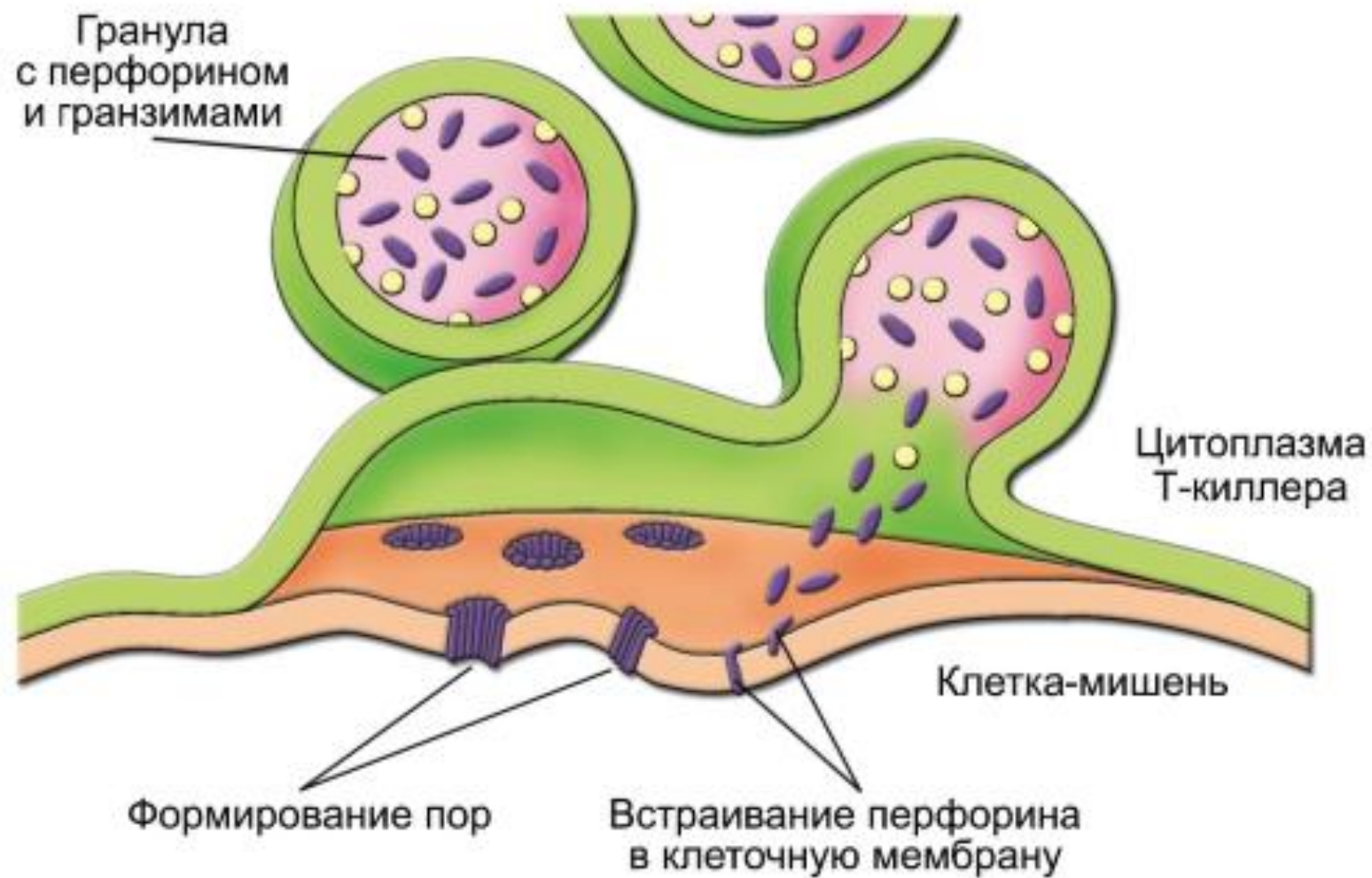


Т-киллеры



Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты, *CD8*-клетки) распознают и непосредственно убивают клетки, модифицированные вирусом, опухолевые и другие «изменённые» клетки.

Они вооружены целым арсеналом оружия: ФНО, перфорины, гранзимы.



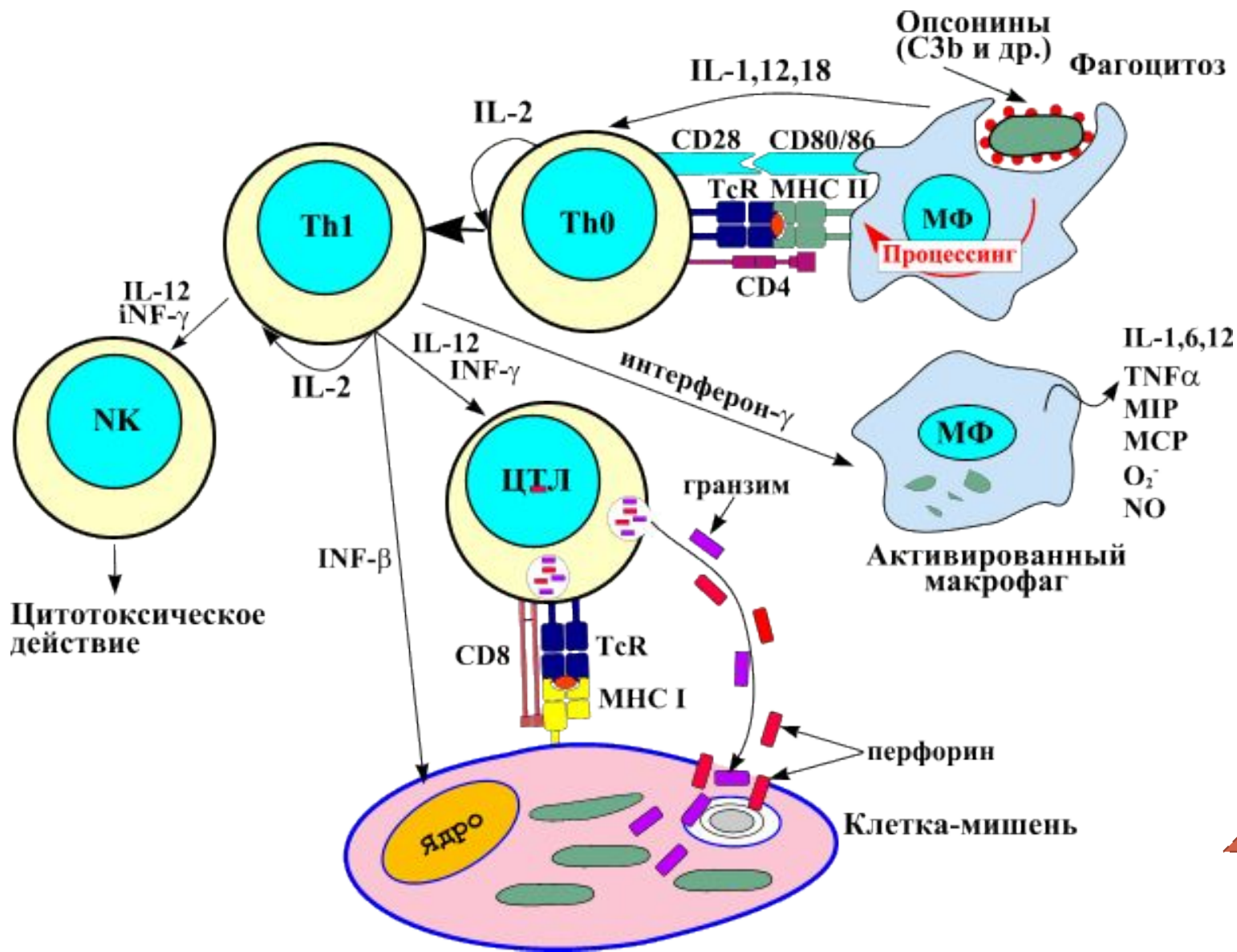
T-супрессоры и T-клетки памяти



- **T-супрессоры** подавляют активность других клеток иммунной системы посредством секреции иммуносупрессорных цитокинов - ИЛ-10 (ингибитора активности макрофагов и *Th1*-клеток) и ТФРβ - ингибитора пролиферации лимфоцитов. Ингибиторный эффект может также достигаться при непосредственном межклеточном взаимодействии, поскольку на мембране некоторых T-регуляторов экспрессированы индукторы апоптоза активированных и «отработавших» лимфоцитов - *FasL* (*Fas*-лиганд).

Нормальное функционирование T-регуляторов необходимо для поддержания гомеостаза иммунной системы и предотвращения развития аутоиммунных заболеваний.

- **T-клетки памяти** образуются после контакта с антигеном и обуславливают вторичный (более



Специфический гуморальный иммунитет



Гуморальный иммунитет обеспечивается **антителами** – продуктами плазмоцитов, которые, в свою очередь, образуются из В-лимфоцитов путем наращивания цитоплазмы после активации Т-хелперами.

Антитело - особый растворимый белок с определённой биохимической структурой - **иммуноглобулин**, который присутствует в сыворотке крови и других биологических жидкостях и предназначен для связывания антигена. В энциклопедическом словаре медицинских терминов

Специфичность

Валентность (1 АТ – несколько АГд)

Аффинность

Авидность

В-лимфоциты

В-клеточный рецептор (BCR)

способен связывать антиген как в растворе, так и в иммобилизованном на клетке состоянии

CR2 - рецептор для компонентов комплемента (*C3b*)

CD19-22

усиливает активационные реакции, инициированные *BCR*

CD40 для антигенной презентации

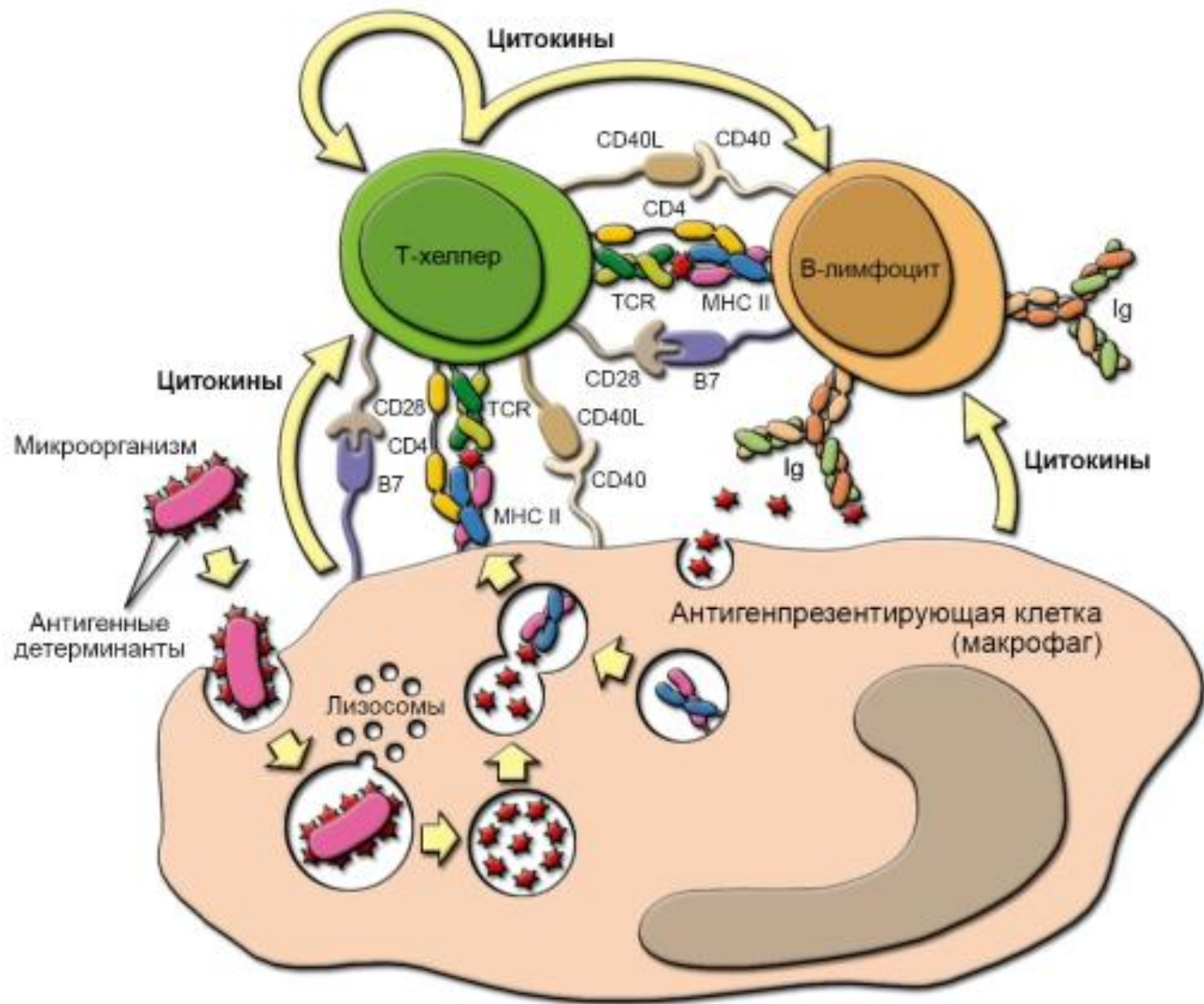
HLA-2

HLA-1

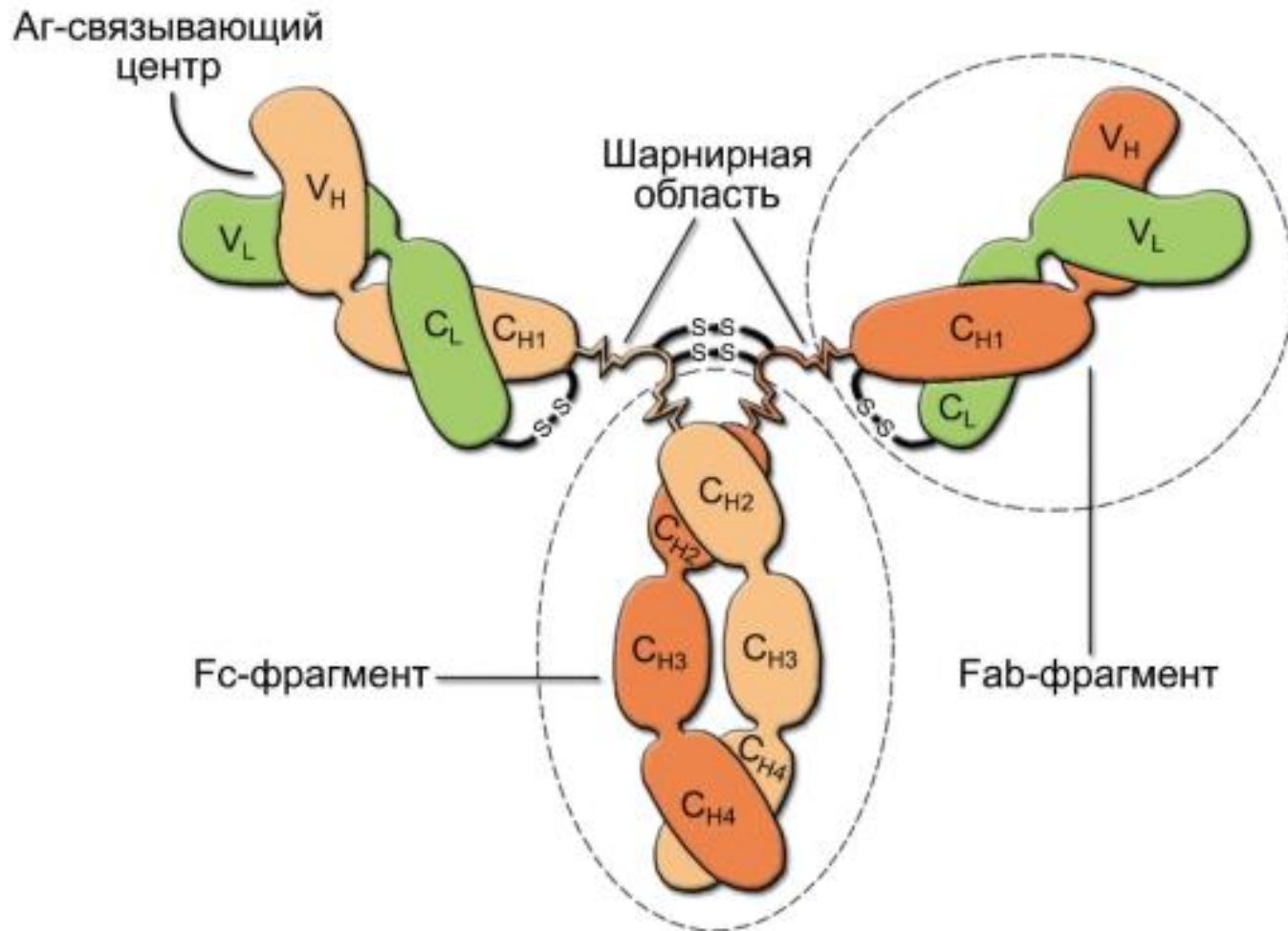
Рецептор к *Fc*-фрагментам антител

Рецептор к цитокинам

Рецептор к митогенам



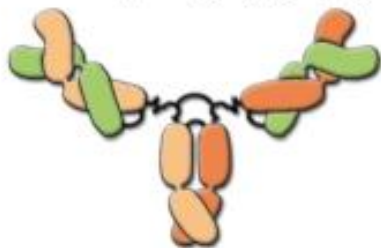
Структура антител



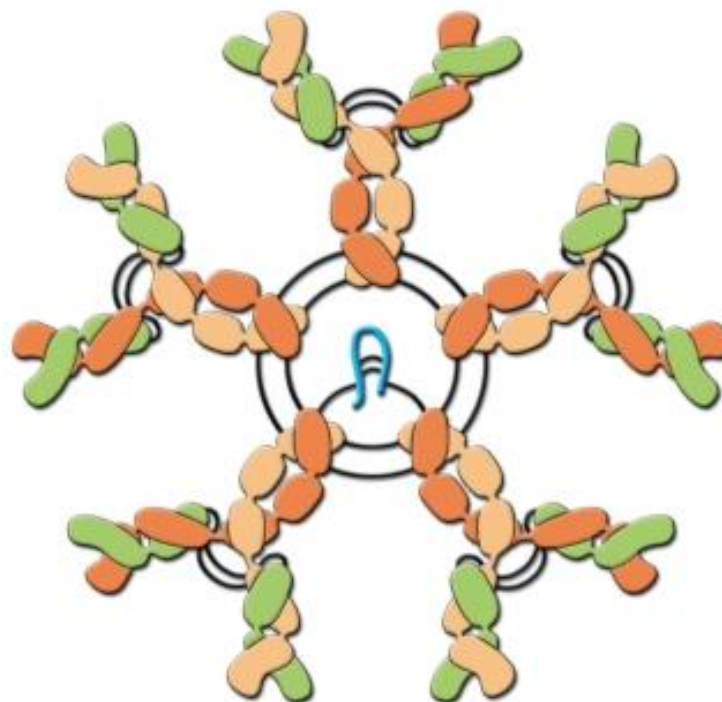
Виды антител



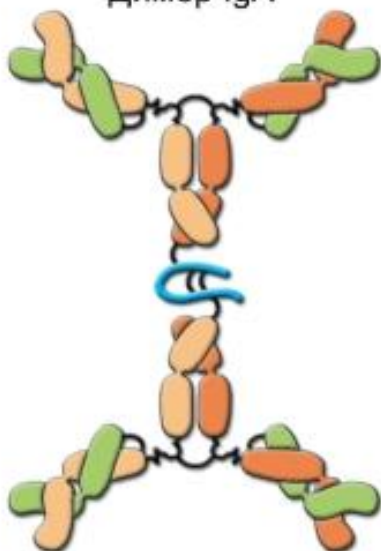
Мономеры: IgG, IgD, IgE



Пентамер IgM



Димер IgA



Название класса иммуноглобулинов	Количество субъединиц (L-H) ²	Количество антиген-связывающих сайтов	Содержание в сыворотке крови, %%	Среднее время жизни в сыворотке крови, дней	Молекулярная масса, кДа	Биологические функции
IgG (имеет 4 подкласса) 	1	2	70-80	23	150	Проникают через плаценту и обеспечивают иммунологическую защиту плода, нейтрализация токсинов, опсонизация, активация системы комплемента, цитофильная активность
IgA (имеет 2 подкласса) 	1 (80% - у человека), 2, 3	2, 4, 6	10-15	6	170-500	Противомикробная активность, агглютинирование бактерий, активация системы комплемента, нейтрализация токсинов
IgM 	5	10	5-10	5	970	Образуются при первичном иммунном ответе, высокая агглютинирующая активность, сильный опсонизирующий эффект, активация системы комплемента, являются антигенсвязывающим рецептором В-лимфоцитов.
IgE 	1	2	0,002	2,5	190	Защитная функция от паразитов, аллергические реакции
IgD 	1	2	<1	3	180	Рецептор на поверхности В-лимфоцитов

Спасибо за внимание!

