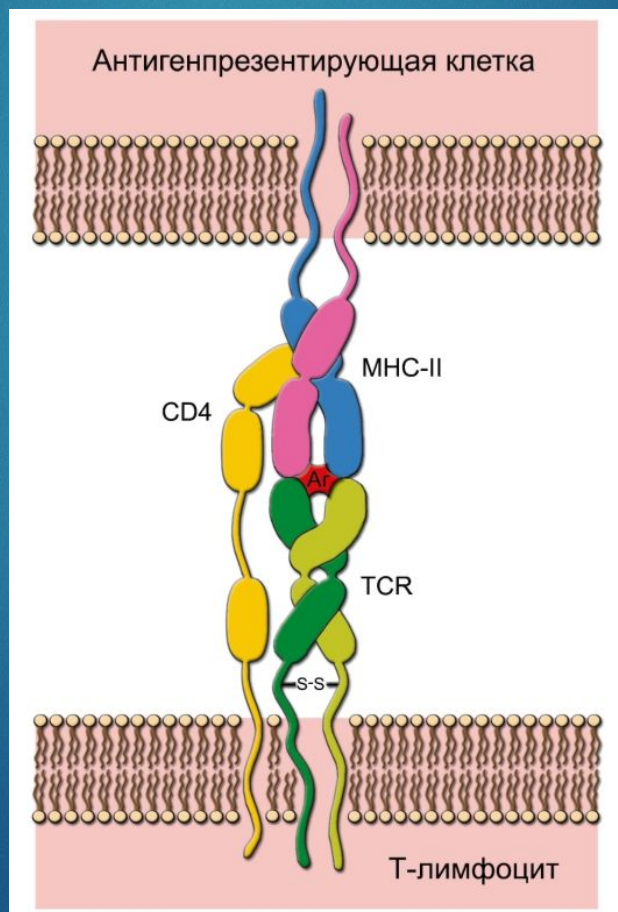




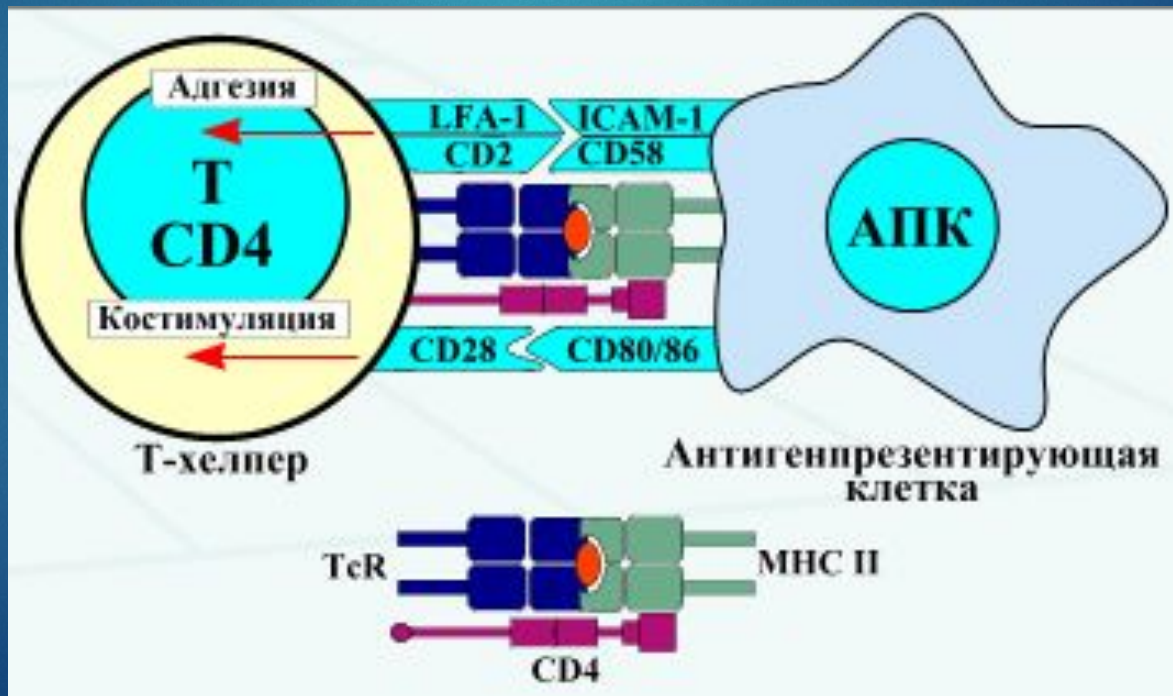
Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

- ▶ Важнейшую группу клеток иммунной системы представляют АПК, а также частично «перекрывающаяся» с этой группой популяция фагоцитирующих клеток



T-клетки распознают антигенный пептид, находящийся в бороздке собственной молекулы МНС на мембране клетки

- ▶ CD8 T-клетки распознают эндогенные антигены в ассоциации с молекулами ГКГ I
- ▶ CD4 T-клетки распознают экзогенные АГ в ассоциации с молекулами ГКГ II



- ▶ Феномен «двойного распознавания» описали Р. Цинкернагель (США) и П. Дохерти (Австралия) в 1970-х годах, получившие в 1996 г. Нобелевскую премию за открытие роли молекул главного комплекса гистосовместимости в презентации антигена.
- ▶ Таким образом, TCR (Т-клеточные рецепторы) распознает 2 компонента: «чужой» антигенный пептид в комплексе со «своей» МНС-молекулой.



Р. Цинкернагель



П. Дохерти

Антигенпрезентирующие клетки

Профессиональные презентирующие клетки

Конститутивно
экспрессируют МНС II и
костимулирующие молекулы

- дендритные клетки,
- макрофаги,
- В-лимфоциты

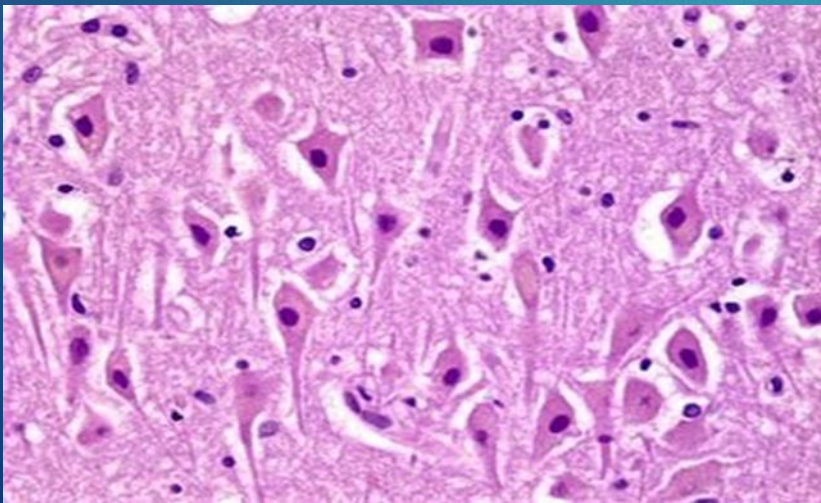
Непрофессиональные презентирующие клетки

Экспрессируют МНС II и
костимулирующие молекулы
на короткий период

Фибробласты, глиальные
клетки, β клетки
поджелудочной железы,
эпителиальные клетки
тимуса и щитовидной
железы, эндотелиальные

Непрофессиональные антигенпредставляющие клетки

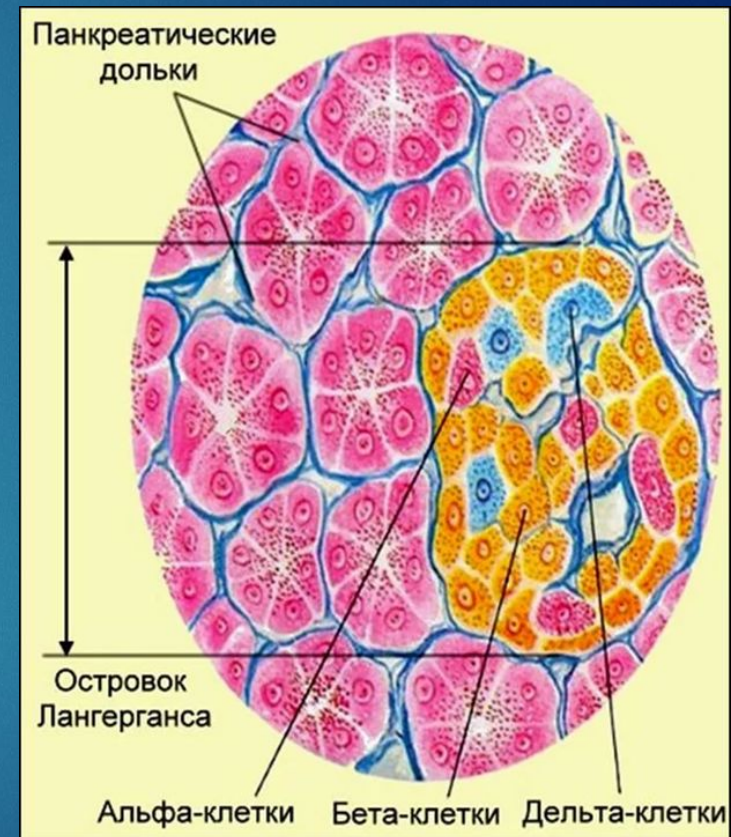
- ▶ в норме не содержат молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, а синтезируют их только в ответ на стимуляцию определёнными цитокинами, например, γ -интерфероном.



Клетки Глии

К непрофессиональным антигенпредставляющим клеткам относятся:

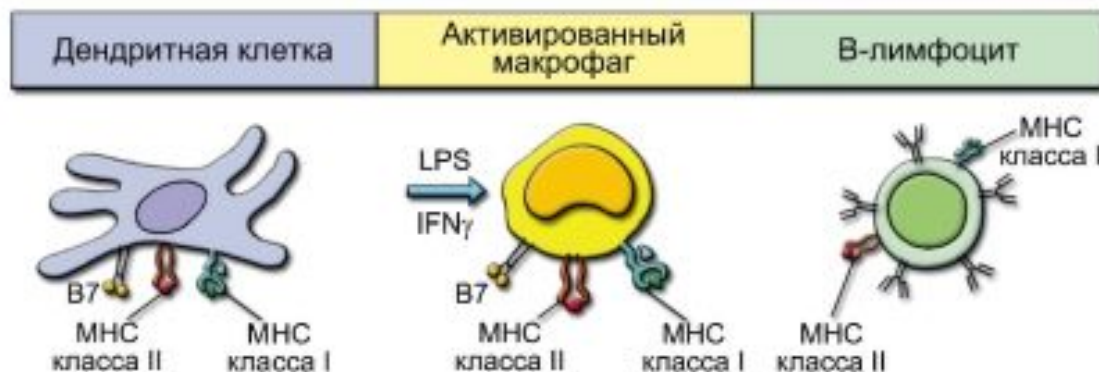
- ▶ Фибробласты кожи
- ▶ эпителиальные клетки тимуса
- ▶ эпителиальные клетки щитовидной железы
- ▶ Клетки глии
- ▶ В-клетки поджелудочной железы
- ▶ клетки эндотелия сосудов



Функции АПК:

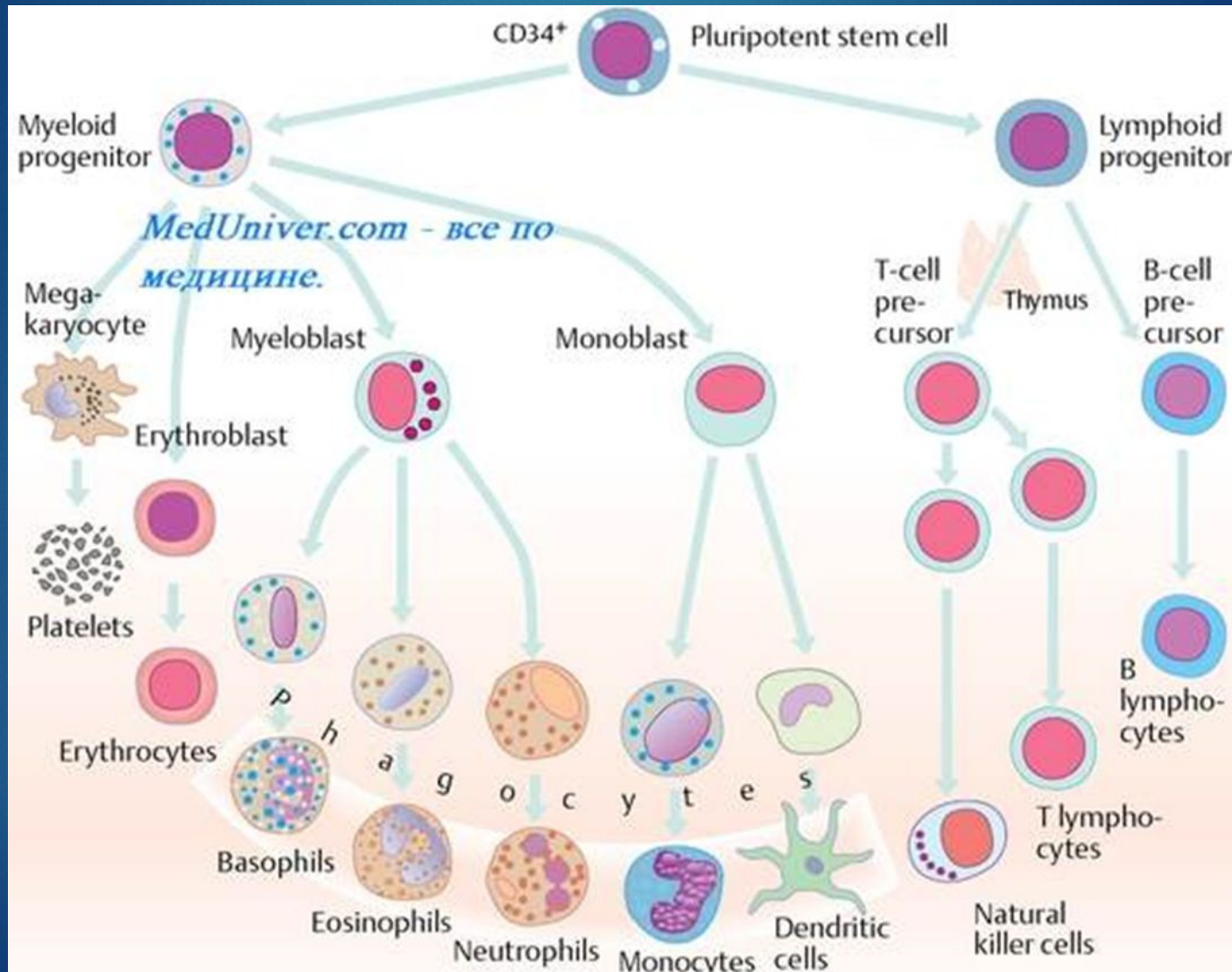
- ▶ Обработка антигена (у макрофагов включает фагоцитоз)
- ▶ Процессинг антигена
- ▶ Синтез и экспрессия МНС молекулы и «вставка» в них иммунодоминантного пептида
- ▶ Представление (презентация) антигена Т-хелперам
- ▶ Выработка цитокинов
- ▶ Экспрессия молекулы костимуляции (CD80/86, CD40 и др)
- ▶ Активируют адаптивный иммунитет

В группу АПК входят:

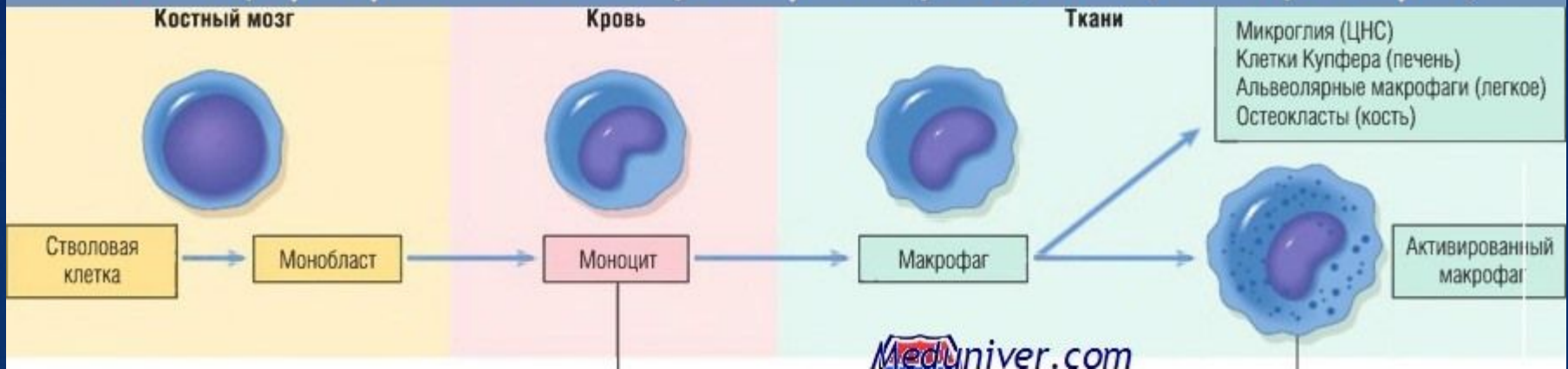


Рецептор для патогенов	TLR	TLR, рецептор для маннозы, рецептор для ЛПС	BCR, TLR
Тип презентируемых антигенов	Белки, вирусные антигены	Фагоцитируемые антигены	Растворимые антигены, вирусные антигены, токсины
Захват антигена	Пиноцитоз. Реже фагоцитоз	Фагоцитоз	Рецепторзависимый пиноцитоз
Экспрессия MHC-II	Спонтанная	Индукцированная	Спонтанная
Экспрессия B7 (CD80, CD86)	Спонтанная	Индукцированная	Индукцированная
Активация Т-клеток	Наивных, эффекторных и клеток памяти	Эффекторных и клеток памяти	Эффекторных и клеток памяти
Локализация в организме	Барьерные ткани, лимфоидные органы	Соединительная ткань, паренхима органов, полости	Лимфоидные органы, кровь, полости

Моноциты и макрофаги



Этапы формирования мононуклеарных фагоцитов (мононуклеаров)



Развитие макрофагов

В костном мозге:

- ▶ Монобласт
- ▶ Промоноцит
- ▶ Моноцит

Миграция в кровоток; пребывание в кровотоке 2-4 суток

Миграция в ткани

- ▶ Макрофаг

Факторы микроокружения

- ▶ Контактные
- ▶ Гуморальные:

Колонiestимулирующие факторы:

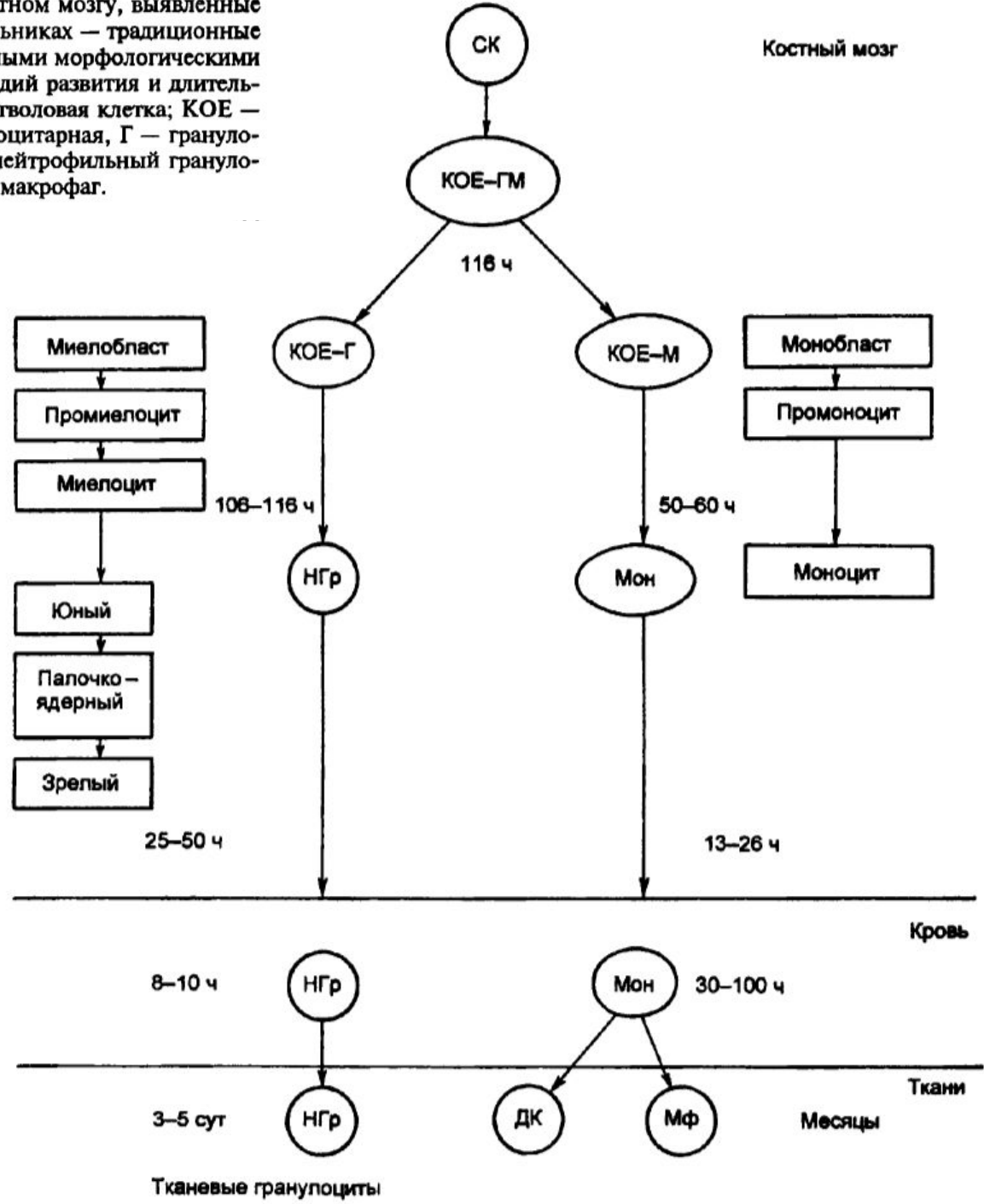
Гранулоцитарно-моноцитарный (ГМ-КСФ)

Моноцитарно-Макрофагальный (М-КСФ)

Являются специализированными цитокинами, поддерживающими выживаемость и пролиферацию предшественников моноцитов, а также зрелых моноцитов и макрофагов (пролиферативный процесс)

В кружках — стадии развития миелоидных клеток в костном мозгу, выявленные при культивировании кроветворных клеток, в прямоугольниках — традиционные обозначения стадий их развития, описанные традиционными морфологическими методами; цифры соответствуют продолжительности стадий развития и длительности пребывания клеток в кровотоке и тканях. СК — стволовая клетка; КОЕ — колониобразующая клетка: ГМ — гранулоцитарно-моноцитарная, Г — гранулоцитарная, М — моноцитарно-макрофагальная; НГр — нейтрофильный гранулоцит; Мон — моноцит; ДК — дендритная клетка; МФ — макрофаг.

Дифференцировка миелоидных клеток



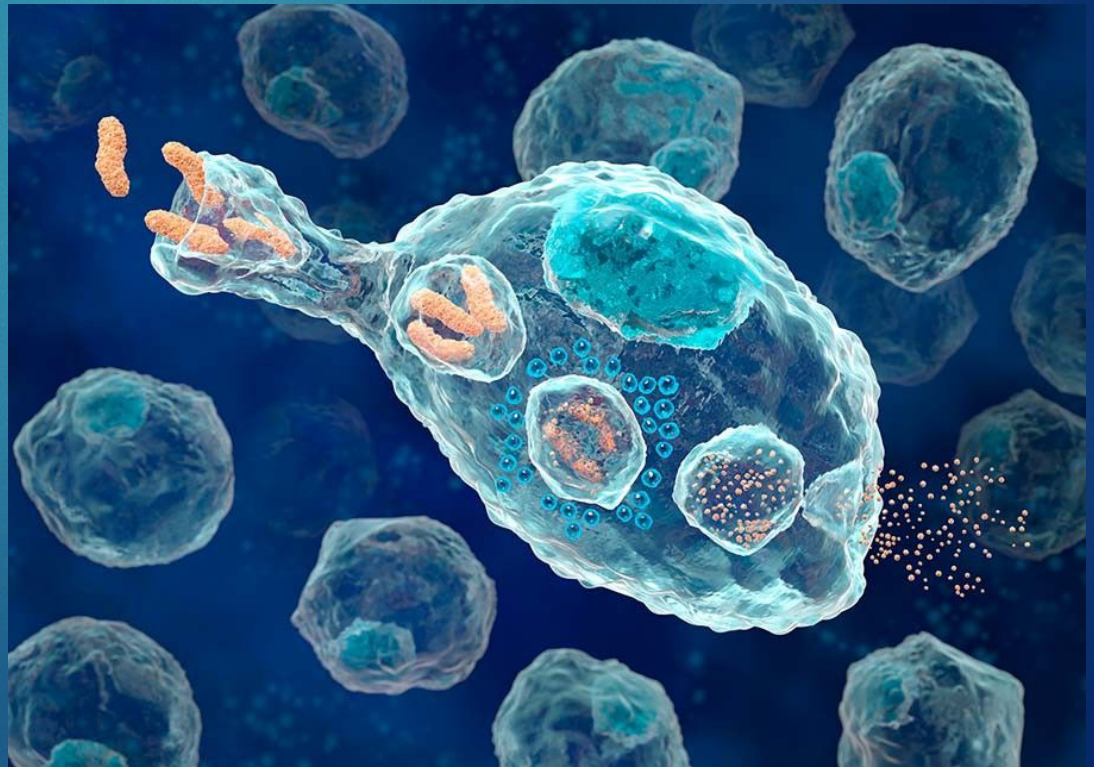
Т а б л и ц а 11. Маркеры макрофагов и дендритных клеток

Тип клеток	Характерные ферменты	Мембранные антигены	Некоторые рецепторы
Моноциты/ макрофаги	Неспецифическая эстераза (диффузная), миелопероксидаза (-), 5'-нуклеотидаза (+), β-галактозидаза (+), аминопептидаза (+), трансглутаминаза (в зрелых клетках), NADR-оксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, аргиназа, лизоцим, катепсин G и т.д.	МНС I и II (DR); β ₂ -интегрины: LFA-1, Mac-1, gp150/95; β ₁ -интегрины: VLA-1, 2, 3, 4, 5, 6; ICAM-1, 2, 3; CD14 , CD9, CD12, 13, 17, 31, 33, 36, 4, 45, 68, CD40^{lo} , CD80 — только на макрофагах ; CD86 ±	FcγRI, II, III (CD64, CD32, CD16); FcμR, FcαR, FcεRII (CD23), CR1, CR2, CR3, CR4 и другие рецепторы для C', рецепторы для фибрина, гормонов, нейромедиаторов, цитокинов и т.д.
Дендритные клетки (белые отростчатые эпидермоциты, интердигитальные клетки)	АТФаза, неспецифическая эстераза	ГКГ I и II (DR, DP, DQ), LFA-1, 3; ICAM-1, CD1a , CD4 и 68, CD14 — на субфракциях , CD40^{hi} , 80 и 86	FcγRI и II (CD32, 64), iC3bR и др.

Примечание. + — при созревании клетки содержание фермента возрастает и — убывает. Жирным шрифтом выделены характерные отличия между моноцитами/макрофагами и дендритными клетками.

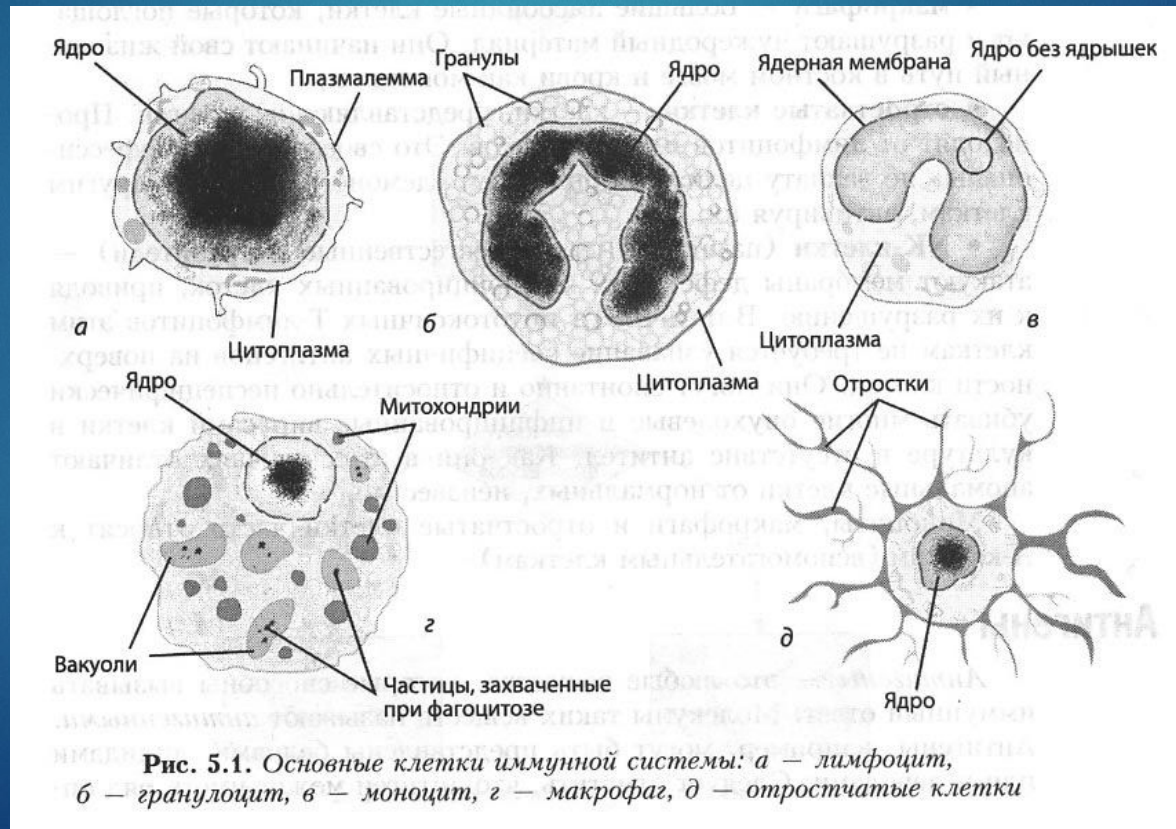
- ▶ Используются в эзимологическом методе идентификации клеток

- Продолжительность жизни макрофагов/моноцитов 20 суток – 7 месяцев
- ▶ Средний срок обновления популяции тканевых макрофагов 20-40 дней
- ▶ Общая численность макрофагов/моноцитов у человека около $2 \cdot 10^{11}$
- ▶ Интенсивность пролиферации вне костного мозга 2-3%



Морфология

- ▶ Крупные клетки (15-25 мкм)
- ▶ Ядро неправильной формы
- ▶ Тонкая структура хроматина
- ▶ Макрофаг крупнее моноцитов, полиморфны



Макрофаги

- ▶ **Резидентные** (клетки Купфера – звездчатые ретикулоэндотелиоциты; альвеолярные перитонеальные макрофаги, макрофаги лимфоидных органов, ЦНС (микроглия) и макрофаги почек (мезангиальные клетки) и т.д.)
- ▶ **Подвижные** (мобилизуемые в очаг воспаления)

Ферменты

МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ

- ▶ Участвуют в реализации бактерицидной активности

1. кислородзависимой (NADPH-оксидаза, миелопероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза)

2. кислороднезависимой (лизоцим, катепсин G, аргиназа, протеаза и т.д.)

- ▶ Продукты метаболизма арахидоновой кислоты
- ▶ Цитокины
- ▶ Компоненты комплемента
- ▶ Гормоны
- ▶ Катионные белки
- ▶ Эритропоэтин
- ▶ Протеогликаны
- ▶ Фибронектин
- ▶ тромбоспондин

аффинность - прочность связи между детерминантами антигена (эпитопом) и антидетерминантами антитела (партопом)

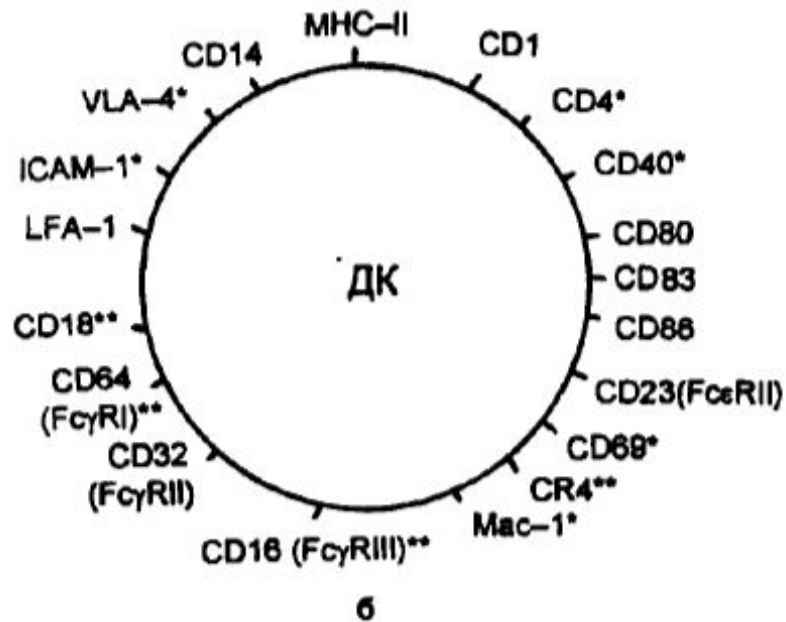
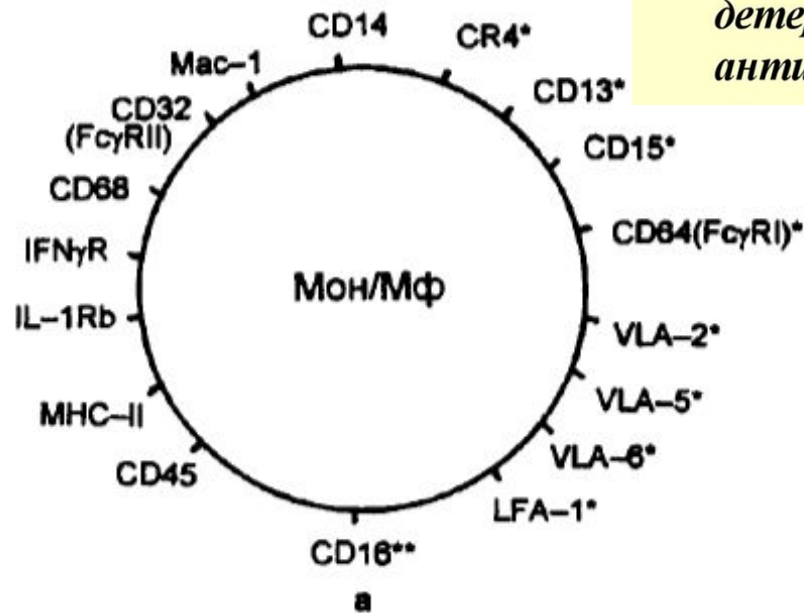


Рис. 16. Мембранные маркеры моноцитов, макрофагов и дендритных клеток.

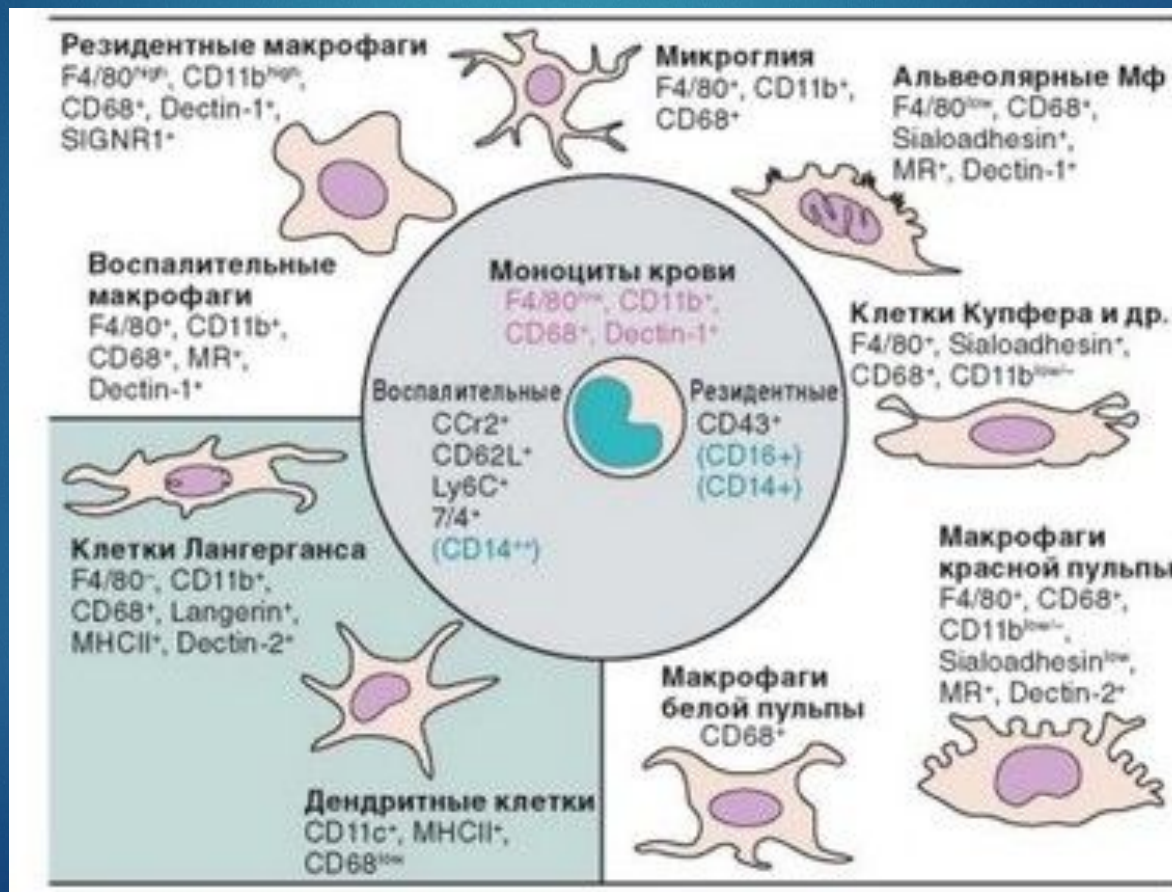
Мон/Мφ — моноциты и макрофаги; ДК — дендритные клетки. а — одной звездочкой помечены маркеры, свойственные только моноцитам, двумя — только макрофагам; б — одной звездочкой помечены маркеры, свойственные только клеткам Лангерганса, двумя — интердигитальным клеткам.

Рецепторы Fc-IgG:

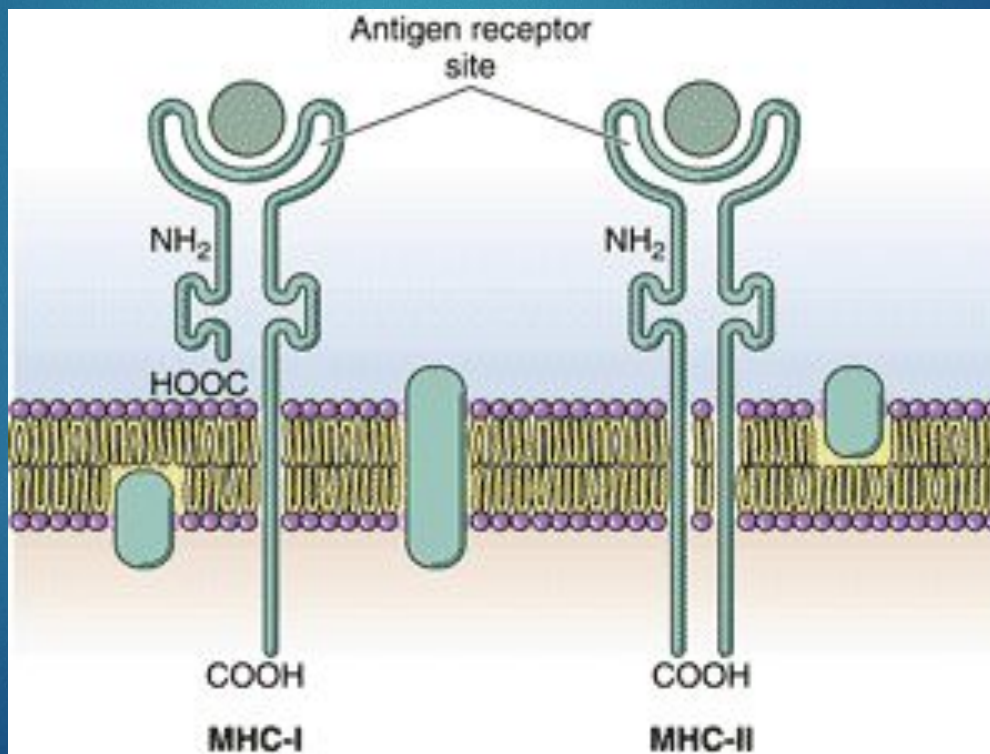
- ▶ Высокоаффинные CD-64, CD-32
- ▶ Низкоаффинные CD-16

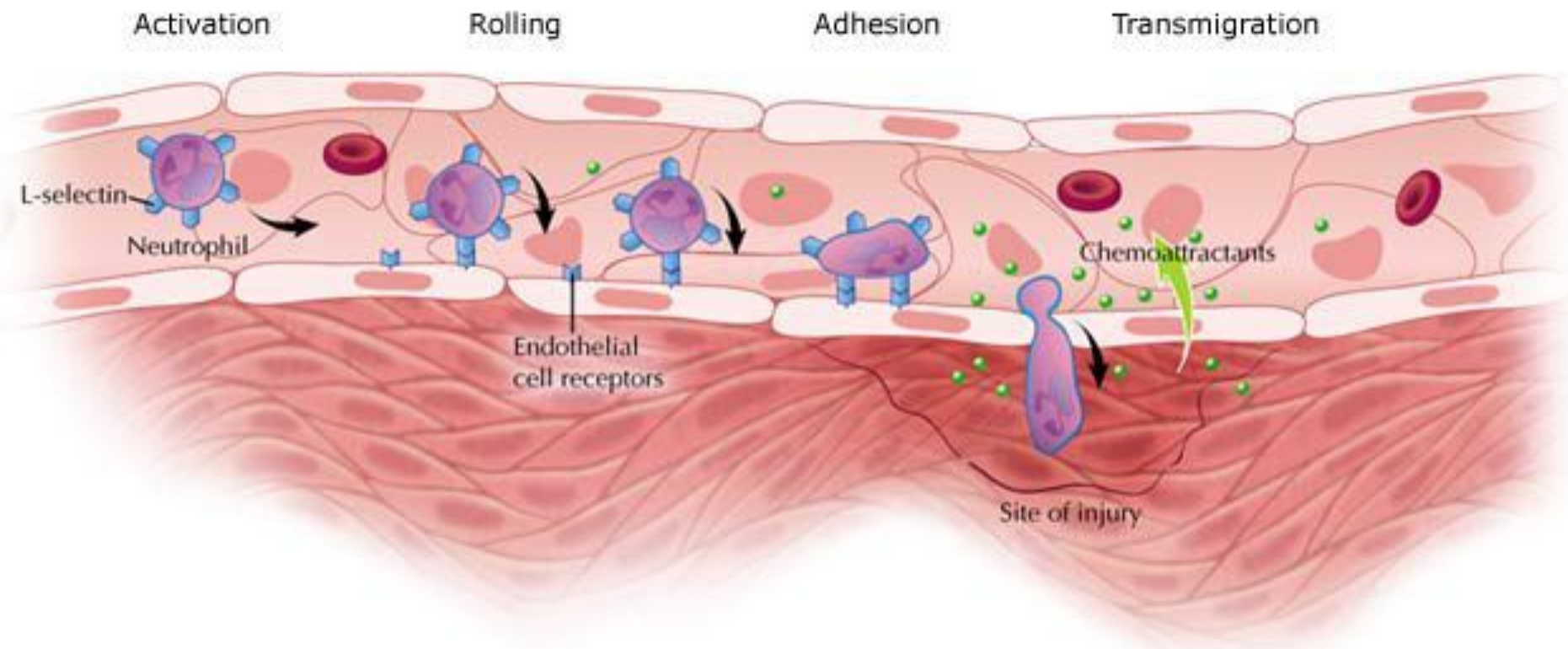
+рецепторы для Ig M, A, E

- ▶ Взаимодействие Ig с соответствующими рецепторами приводит к перераспределению («образованию шапки») рецепторов
- ▶ Активация макрофага
- ▶ Синтез цитокинов и др. биологически активных веществ
- ▶ Повышается плотность экспрессии Fc-рецепторов



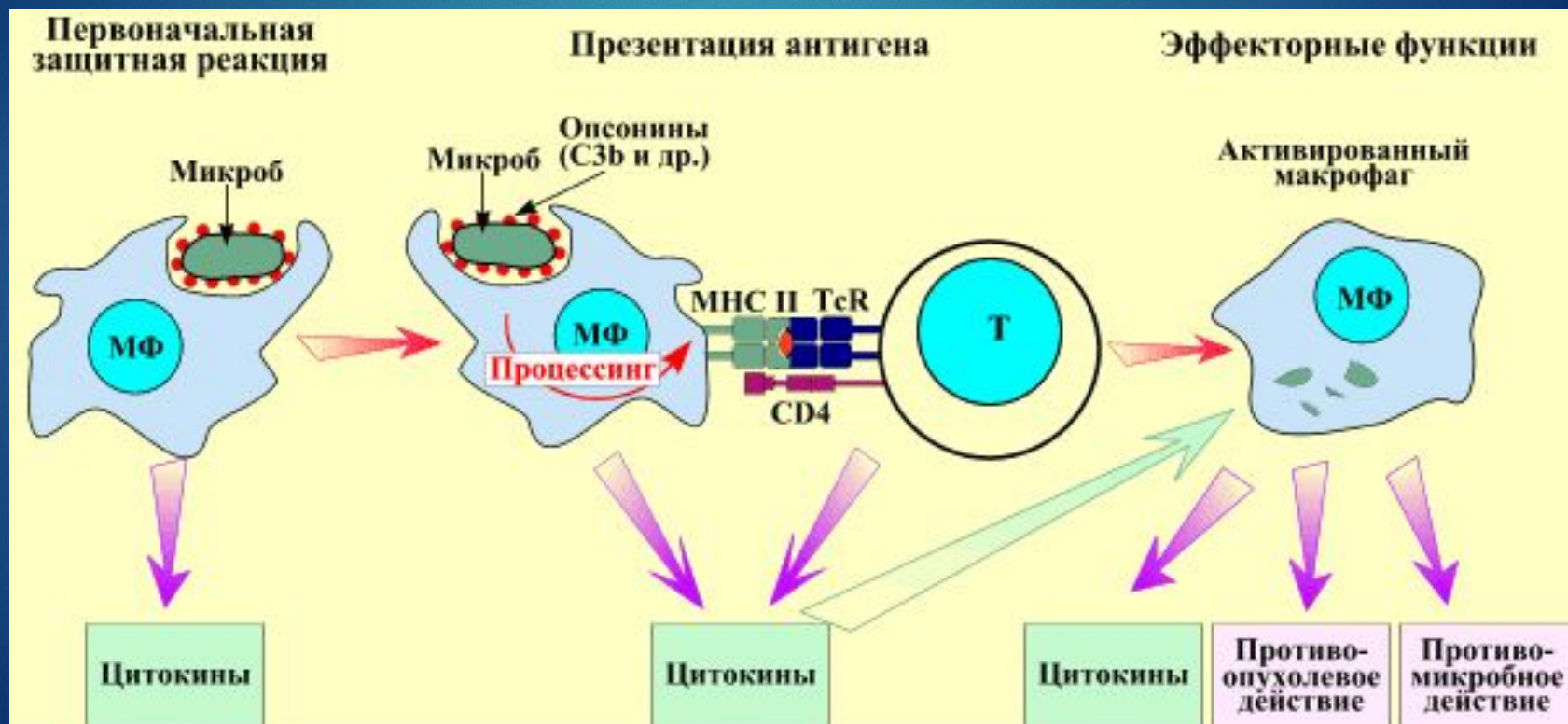
- ▶ На всех моноцитах/макрофагах есть ГКГ I
- ▶ ГКГ II только на активированных клетках, имеющих прямое отношение к представлению антигенных пептидов Т-хелперам





- ▶ Для макрофагов характерна высокая подвижность, чувствительность к хемотаксическим стимулам (хемотаксические цитокины), высокая «возбудимость».


- ▶ Макрофаги не имеют собственных рецепторов для распознавания АГ.
- ▶ Специфическое распознавание мишеней происходит при помощи фиксированных на Fc-рецепторах антител



Дендритные клетки

- ▶ это гетерогенная популяция антигенпредставляющих клеток костномозгового происхождения.



- 
- ▶ Морфологически дендритные клетки — крупные клетки (15-20 мкм) круглой, овальной или полигональной формы с эксцентрически расположенным ядром, многочисленными разветвлёнными отростками мембраны.
 - ▶ Термин «дендритные клетки» ввёл в 1973 году Ральф Стайнман из Рокфеллеровского университета.

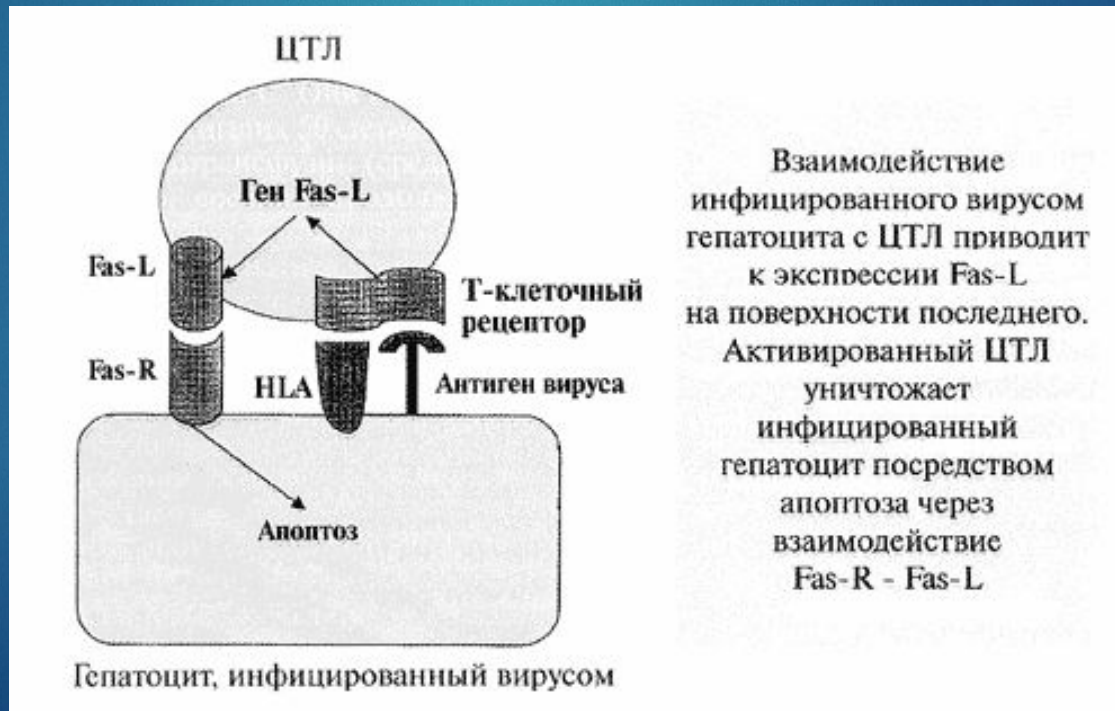
Дендритные клетки экспрессируют набор поверхностных молекул, характерный для других антигенпредставляющих клеток:

- ▶ патоген-распознающие рецепторы, в том числе рецепторы для компонентов клеточной стенки и нуклеиновых кислот микроорганизмов,
- ▶ рецепторы к компонентам комплемента (CD205, CD206, CD14), Толл-подобные рецепторы;
- ▶ молекулы II класса гистосовместимости (ГКС);
- ▶ костимуляторные молекулы CD40, B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), ICOS-L;
- ▶ коингибиторные молекулы B7-DC (CD274), B7-H1 (CD274) и др.;
- ▶ молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), CD11b, CD11c;
- ▶ комплекс хемокиновых рецепторов (CD193, CD197 и многие другие).

Вспомогательные функции

ДК:

- ▶ Костимуляция –клеток
- ▶ Усиление антительного ответа
- ▶ Длительное поддержание жизнеспособности В-клеток
- ▶ Защита В-клеток от Fas индуцированного апоптоза



К молекулам, которые представлены преимущественно на дендритных клетках, относятся:

- ▶ молекулы LAMP-семейства CD208 (DC-LAMP), ВAD-LAMP;
- ▶ высокоспецифичный маркер зрелых ДК — молекулу CD83;
- ▶ ГКС-подобные молекулы CD1a, CD1c, участвующие в презентации липидных антигенов ;
- ▶ молекулы CD209 (DC-SIGN), CD207 (лангерин).

2 основные субпопуляции клеток:

- ▶ **миелоидные дендритные клетки** — названы так потому, что происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника.
- ▶ Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены.
- ▶ Затем дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических Т-лимфоцитов, тем самым иницируя и стимулируя иммунный ответ.

Специфическими маркерами миелоидных дендритных клеток крови являются молекулы BDCA-1 (CD1c) и BDCA-3 (CD141).

Миелоидные ДК не экспрессируют популяционные маркеры других клеток иммунной системы, таких как

- ▶ CD14 (моноциты, макрофаги и нейтрофилы), CD3 (Т-лимфоциты),
- ▶ CD19, CD20 (В-лимфоциты),
- ▶ CD56, CD57 (естественные киллеры),
- ▶ CD16, CD66b (гранулоциты).

В ответ на стимуляцию индукторами созревания, миелоидные дендритные клетки продуцируют преимущественно цитокины Th1 спектра, включая ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки

(plasmacytoid DC — pDC), эти клетки — лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки.

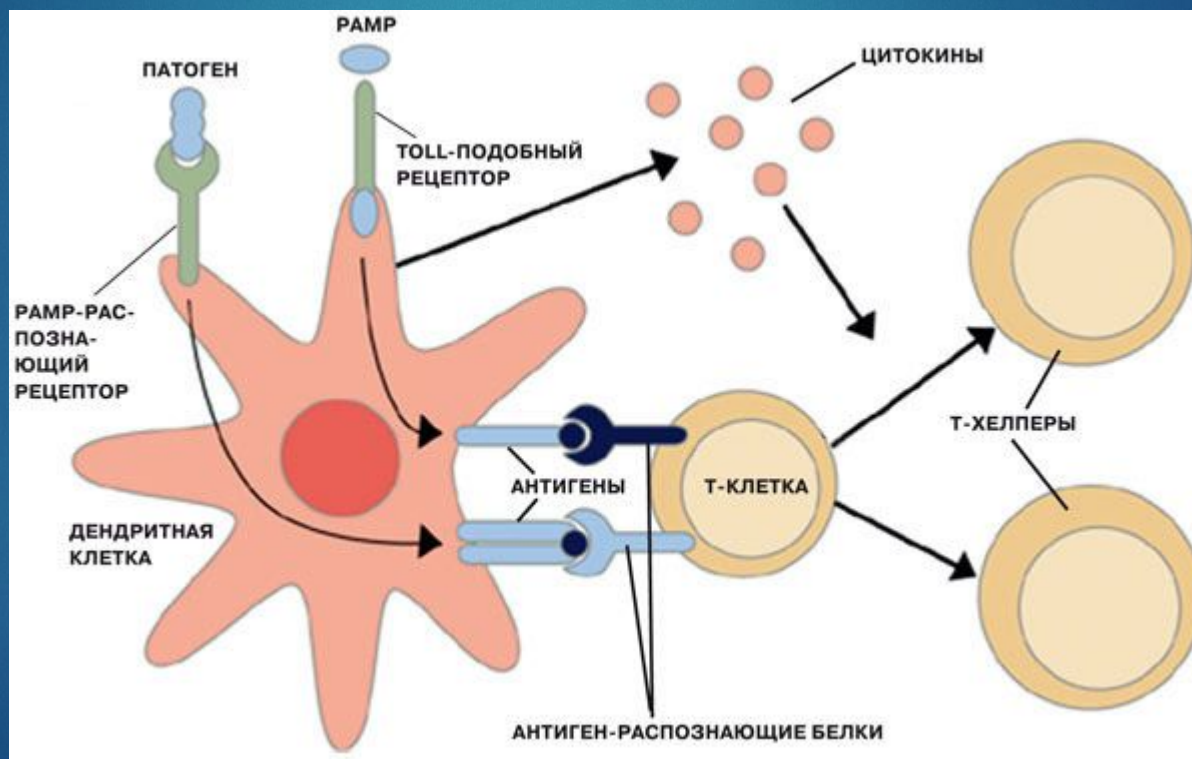
- ▶ ПДК секретируют в больших количествах интерфероны I типа (α и β), являясь основными интерферон-продуцирующими клетками крови, а также ИЛ-4 и ИЛ-10, которые переключают дифференцировку нулевых Т-хелперов в Т-хелперы 2 типа.

К маркерам плазмоцитоподобных дендритных клеток относят молекулы BDCA-2 (CD303), BDCA-4 (CD304).

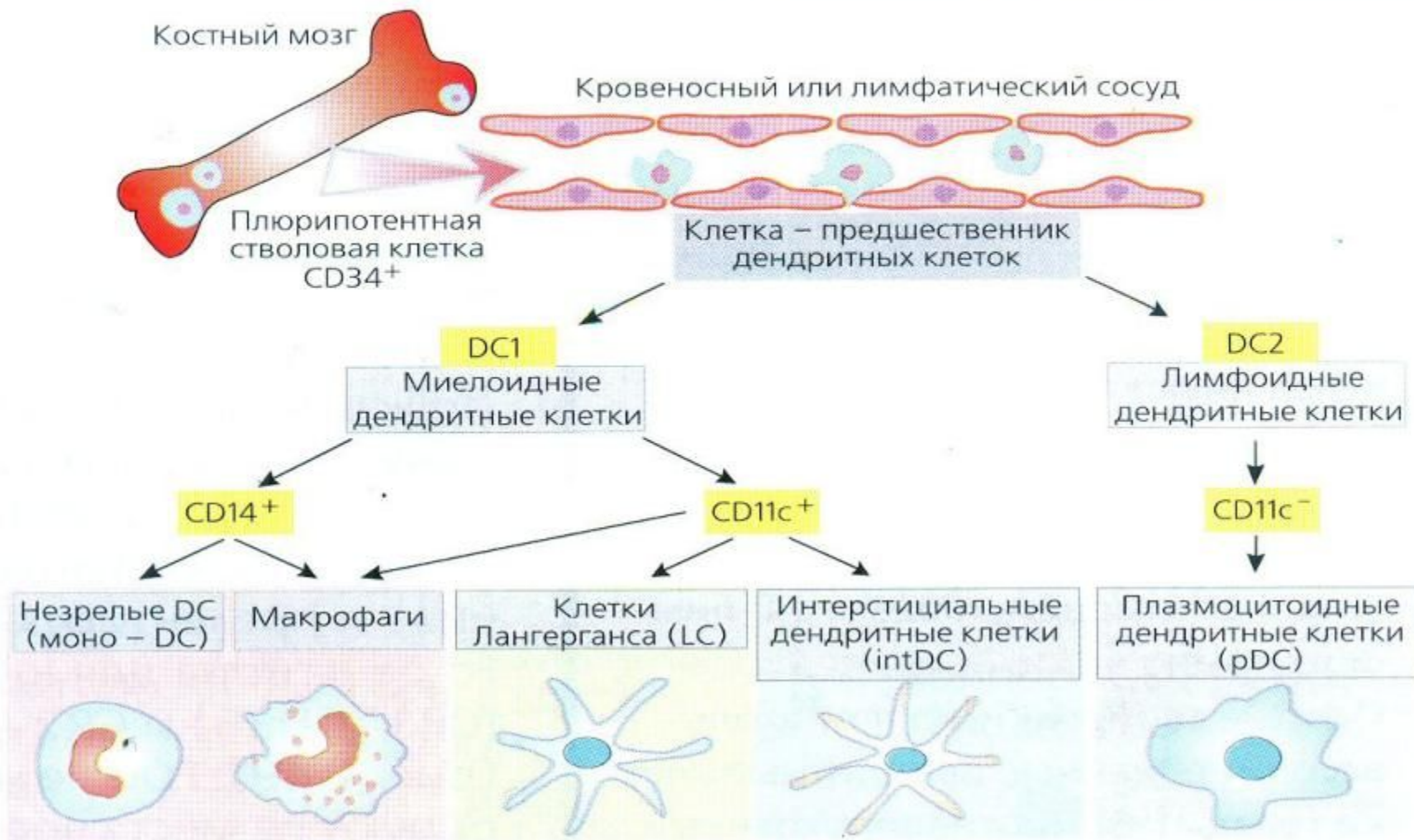
Функции дендритных клеток

- ▶ презентация антигенов Т-клеткам
- ▶ контроль за дифференцировкой Т-лимфоцитов,
- ▶ регуляция активации и супрессии иммунного ответа
- ▶ захват из окружающей среды различные антигены при помощи пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза..

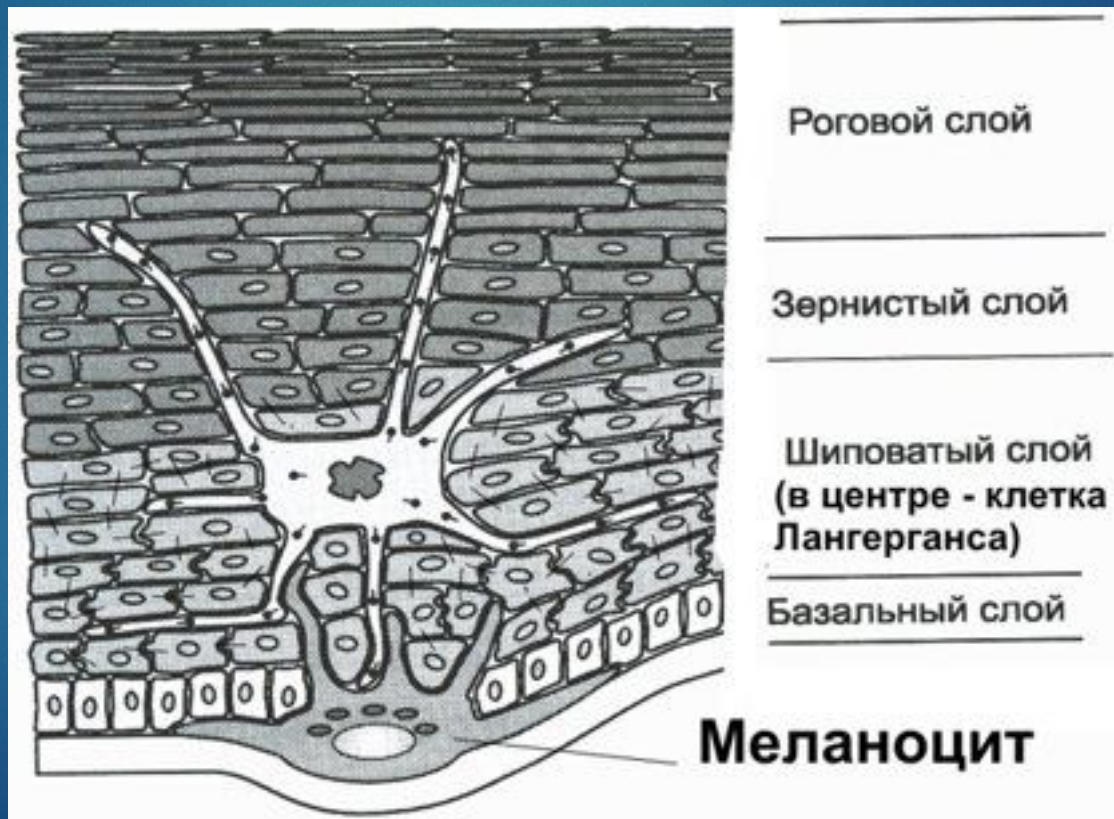
- ▶ Больше всего дендритных клеток находится в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, например в толще эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника, в подслизистой респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов




Происхождение дендритных клеток и МОНОЦИТОВ

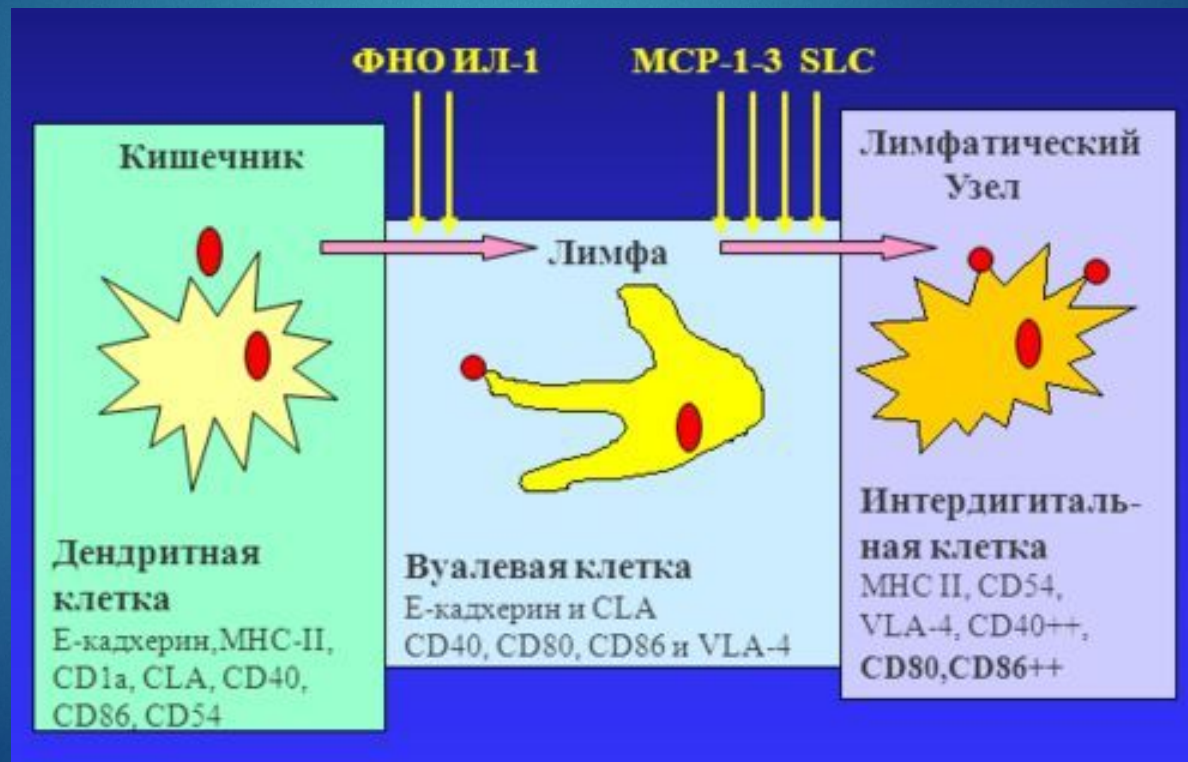


- ▶ Клетки Лангерганса (внутриэпидермальные макрофаги) — подтип дендритных клеток, содержащийся в эпителиальных тканях и названный в честь Пауля Лангерганса, открывшего их в 1868 году.



- 
- ▶ Имеют костномозговое происхождение. Находятся преимущественно в базальном и шиповатом слое эпидермиса, где захватывают антигены, осуществляют их процессинг, транспорт в лимфатические узлы, представляя лимфоцитам и вызывая тем самым развитие иммунной реакции.
 - ▶ Содержат развитые органеллы и особые мембранные гранулы (Бирбека) в форме теннисной ракетки, содержащие лангерин.

- ▶ После захвата АГ или инфицирования вирусом клетки Лангерганса перемещаются в дренирующие л/у в течение 30 минут
- ▶ Циркулирующие в лимфе ДК обозначаются как «вуалевые»
- ▶ Максимальная миграция наблюдается в пределах 24 часов после стимуляции.



Разновидности дендритных клеток

Вид клеток	Локализация	Происхождение	Маркеры	Функция
БОЭ (клетки Лангерганса)	Эпидермис	Из костного мозга	MHC-I, II, CD4, CD1a, LFA-1, ICAM-1, АТФаза, гранулы Бирбека, FcγR	Связывание и процессинг антигена
Вуалевые клетки	Лимфа	Из БОЭ	MHC-I, II, CD4, CD1a, ICAM-1, АТФаза, пероксидаза	Доставка антигена в лимфатические узлы
ДК слизистых оболочек	Слизистые оболочки	Из костного мозга	То же (кроме пероксидазы), CD80, CD86	Связывание, процессинг и презентация антигена
ИК лимфатических узлов	Тимусзависимые зоны	То же	MHC-I, II, CD40, 80 и 86, LFA-1, ICAM-1	Презентация антигена Т-хелперам
ИК тимуса	Кортико-медуллярная и медуллярная зоны	" "	То же	Отрицательная селекция и дифференцировка тимоцитов
Фолликулярные ДК	Зародышевые центры	Местное	FcγR, ICAM-1	Контроль выживаемости, пролиферации и функционального созревания В-клеток. Хранение антигена

Примечание. ДК — дендритные клетки; ИК — интердигитальные клетки; БОЭ — белые отростчатые эпидермоциты.

B-клетки

Пиноцитируют бактериальные токсины, белки и фосфолипиды(загружаются на CD1). Участие этих клеток ограничено только гуморальным ответом.

