



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Неспецифические механизмы, их взаимодействия со специфическими иммунными реакциями

д.м.н., проф. Собко Елена Альбертовна

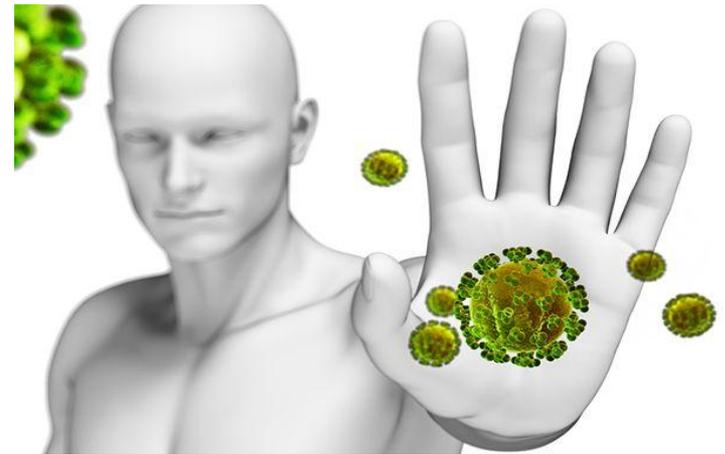
Красноярск, 2020

План лекции

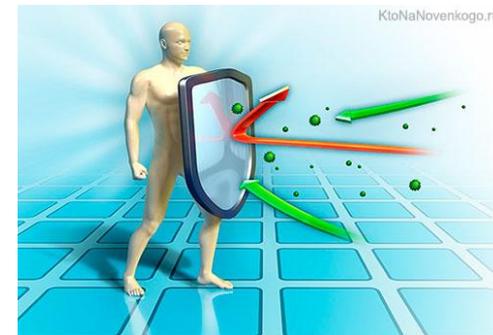
1. Миелоидные клетки как основа врожденного иммунитета
2. Распознавание чужого в системе врожденного иммунитета
3. Фагоцитоз
4. Вклад лимфоидных клеток во врожденный иммунитет
5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета
6. Адаптивный иммунитет (строение иммуноглобулинов, лимфоидные клетки)

Иммунитет

- Одним из наиболее важных обобщений в иммунологии конца XX и начала XXI в. стало создание научно обоснованного учения о врожденном (от англ. innate immunity), или естественном, природном, и адаптивном (от англ. adaptive immunity), или приспособительном, приобретенном (от англ. acquired immunity), иммунитете.



Иммунитет



- Врожденный и приобретенный иммунитет представляет собой две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции.

Иммунный ответ

Неспецифический (врожденный)

Специфический (приобретенный)

Гуморальный

Клеточный

Гуморальный

Клеточный

Комплемент,
микробициды,
цитокины

Фагоциты

Антитела

Т и В клетки и
др.

Иммунный ответ

Врожденный

- Не зависит от наличия антигена
- Развивается немедленно
- Относительно неспецифичен
- Не формирует память

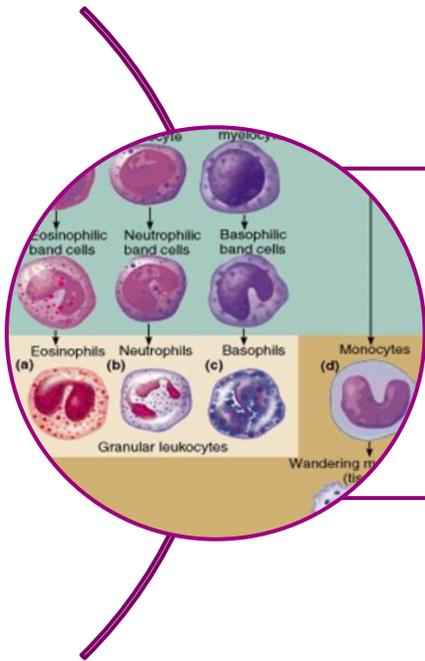
Приобретенный

- Зависит от наличия антигена
- Развивается с отсрочкой
- Специфичен
- Формирует память

Врожденный иммунитет



Врожденный иммунитет



Наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.

Факторы врожденного иммунитета

- кожа и слизистые оболочки;
- клеточные факторы: нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, естественные киллеры;
- гуморальные факторы: система комплемента, растворимые рецепторы к поверхностным структурам микроорганизмов (pattern-структуры), антимикробные пептиды, интерфероны.

Признаки системы врожденного иммунитета

- Обеспечивает распознавание и элиминацию патогенов в первые несколько минут или часов после их проникновения в организм, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют.
- Функция системы врожденного иммунитета осуществляется через разнообразные клеточные элементы (макрофаги, ДК, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, НК-клетки, НКТ-клетки, некоторые негемопозитические клетки) и гуморальные факторы (естественные антитела, цитокины, комплемент, белки острой фазы, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.).
- Клетки врожденной иммунной системы не образуют клонов.

Признаки системы врожденного иммунитета

- Каждая клетка врожденного иммунитета действует индивидуально, тогда как при адаптивном иммунном ответе все клетки в пределах клона подчинены единой генетически детерминированной программе;
- не подвергаются негативной и позитивной селекции;
- участвуют в реакциях фагоцитоза, цитолиза, в том числе бактериолиза, нейтрализации, выработки цитокинов и др.

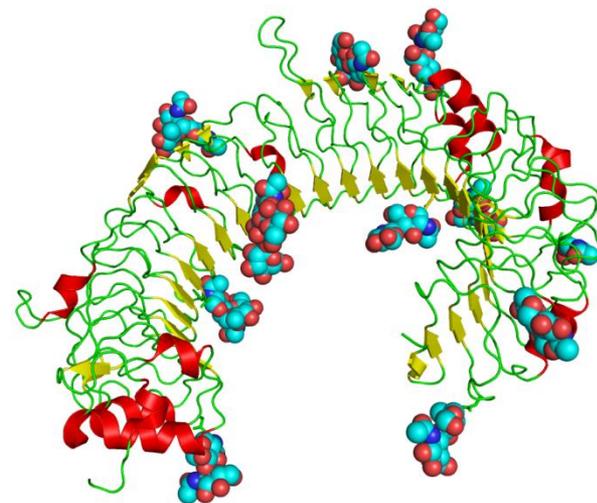


Признаки системы врожденного иммунитета

- Распознавание патогенов клетками врожденного иммунитета реализуется через многочисленные рецепторные структуры: рецепторы-мусорщики (scavenger-рецепторы), маннозные рецепторы, рецепторы комплемента (CR1, CR3, CR4), лектиновые рецепторы и др.
- Особую группу рецепторов врожденного иммунитета составляют паттерн-распознающие рецепторы (англ. Pattern-Recognition Receptor — PRR). Они распознают консервативные, общие для многих типов микроорганизмов структуры, так называемые патогенассоциированные молекулярные паттерны (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns — PAMP).
- В настоящее время интенсивно изучают структуру и функции рецепторов врожденного иммунитета, таких, как Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-1, NOD-2, RIG и др.

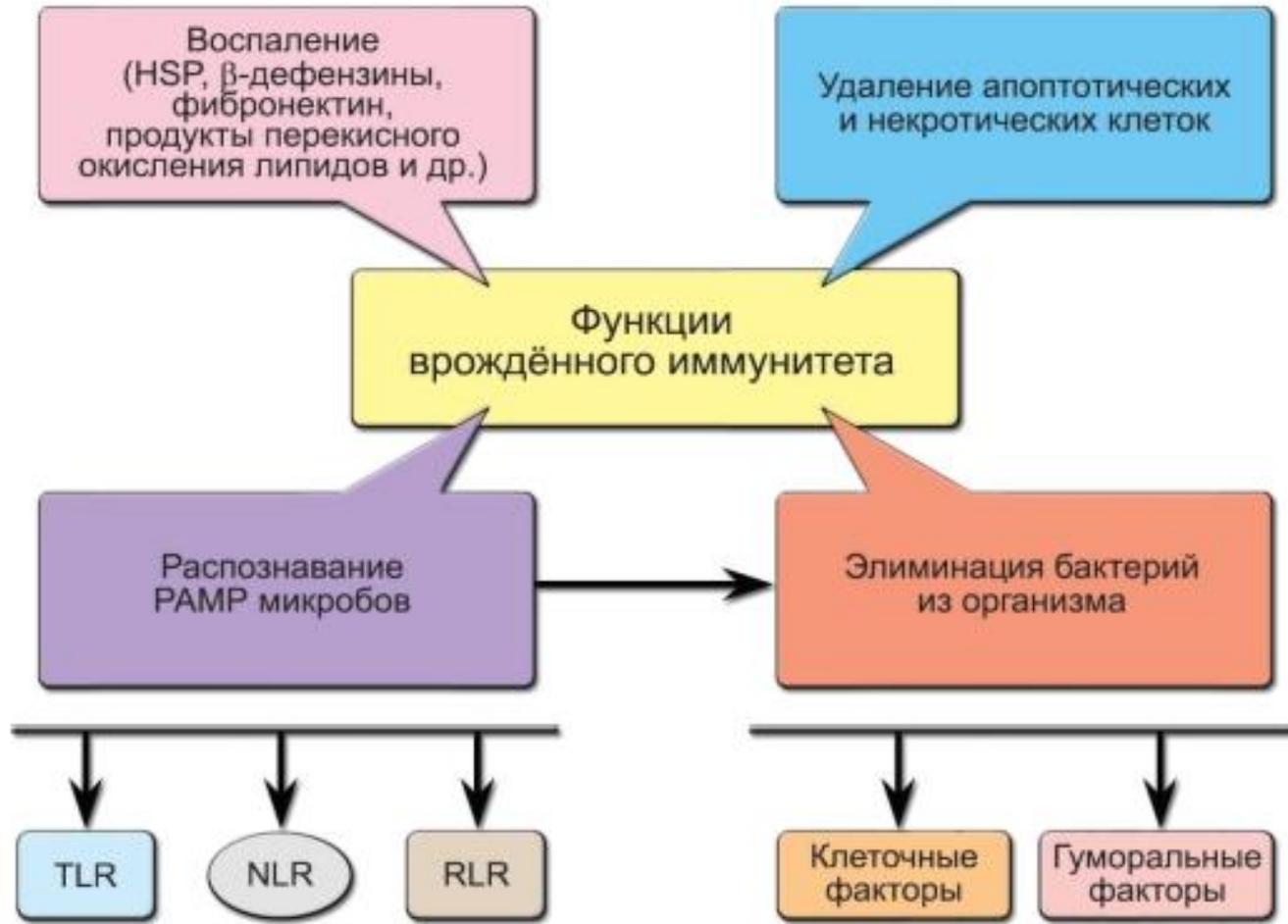
Признаки системы врожденного иммунитета

- Рецепторы врожденной иммунной системы эволюционно законсервированы.
- Toll-рецепторы впервые обнаружены у дрозофил.
- Toll-подобные (TLR) рецепторы у млекопитающих имеют сходную с ними структуру и функцию.
- Рецепторы этого семейства широко представлены на различных клетках иммунной системы (моноциты, ДК, лейкоциты и др.), а также на многих клетках организма (фибробласты, эндотелий, эпителий, кардиомиоциты и др.).

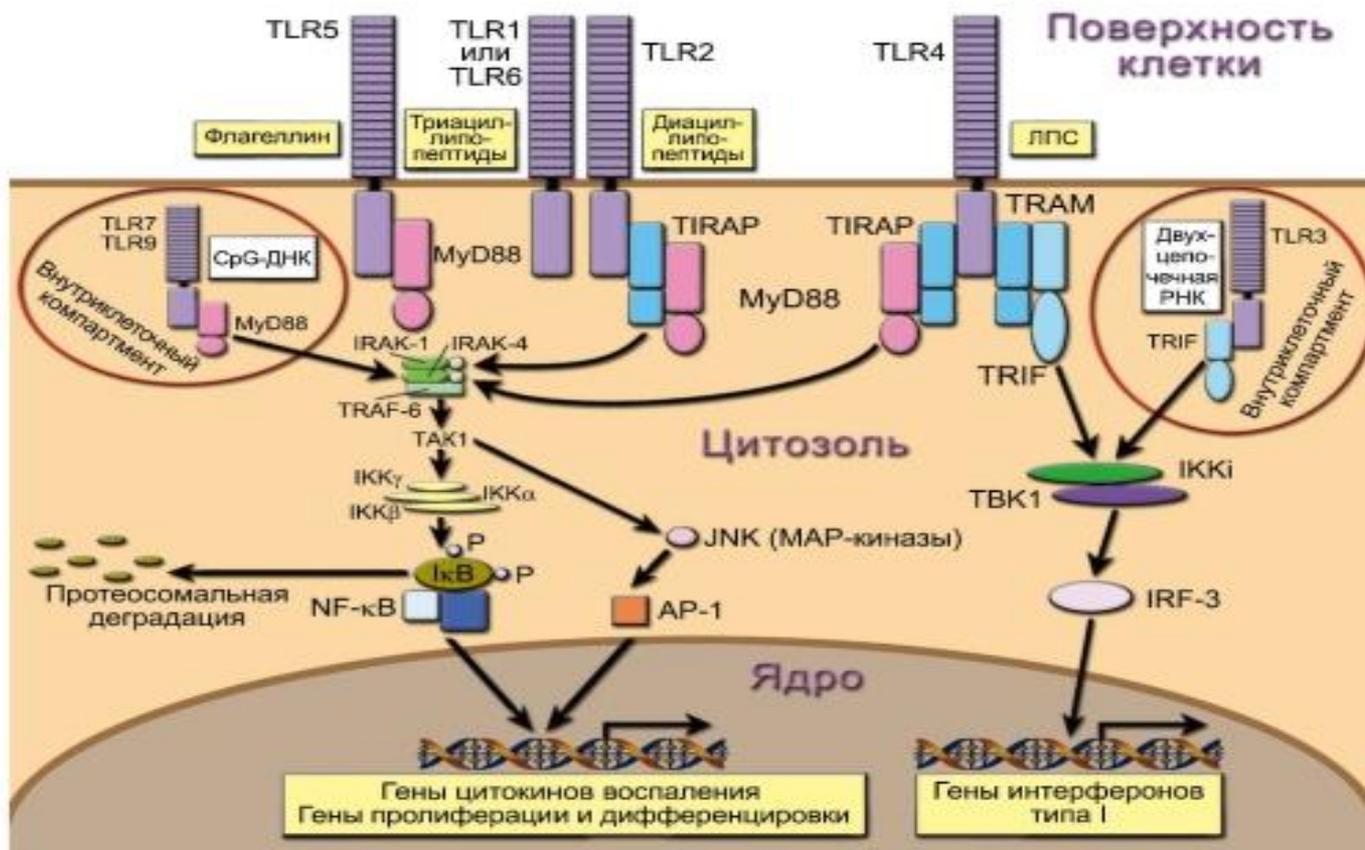


Toll-like receptor - TLR

- рецепторы для распознавания чужого
- Toll-подобные рецепторы узнают не антигены, разнообразие которых в природе чрезвычайно велико (около 10^{18} вариантов), а более грубые повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные узоры - *pattern*-структуры (от англ. *pattern* - узор), которых нет на клетках организма хозяина, но которые присутствуют у простейших, грибов, бактерий, вирусов.
- *Toll*-подобные рецепторы представляют собой семейство мембранных гликопротеидов, известно 10 типов таких рецепторов, способных узнавать всю палитру *pattern*-структур микроорганизмов (липополисахариды, глико-, липопротеиды, нуклеиновые кислоты, белки теплового шока и т.д.).

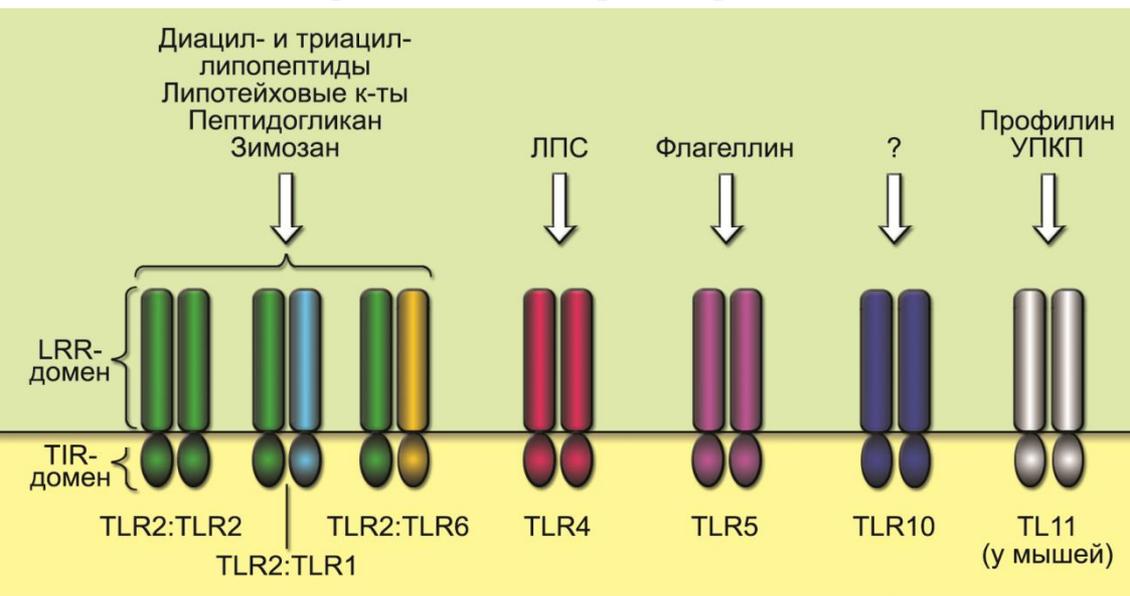


TLR	Экзогенные лиганды	Эндогенные лиганды	Синтетические лиганды
TLR1	Триацил-липopeпиды бактерий и паразитов	-	Pam3Cys
TLR2, TLR6	Диацил-липopeпиды и липотейхоевая к-та Gr+ бактерий. Зимозан стенки грибов	HSP70, HSP90 (gp96), HMGB1, верискан, некротические клетки	Pam3Cys, MALP2
TLR3	dsRNA вирусов	mRNA	Поли-I:C
TLR4	Эндотоксин (ЛПС) Gr- бактерий	HSP60, HSP70, гиаруронат, гепаран, фибриноген, HMGB1, β_2 -дефензин, сурфактант А, β -амилоид, насыщенные жирные кислоты, окисленный липопротеин низкой плотности	Производные липида А
TLR5	Флагеллин подвижных бактерий	-	-
TLR7/8	ssRNA вирусов	Собственная DNA	Имиквимод, R484
TLR9	CpG-DNA бактерий, вирусов, простейших. Гемозоин простейших	Комплекс хроматин - IgG	CpG-ODN
TLR10			



- Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро. После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции NF-κB (Nuclear Factor of κ-chain B-lymphocytes), AP-1 (Activator Protein 1), IRF3, IRF5 и IRF7 (Interferon Regulatory Factor), которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов мишеней.

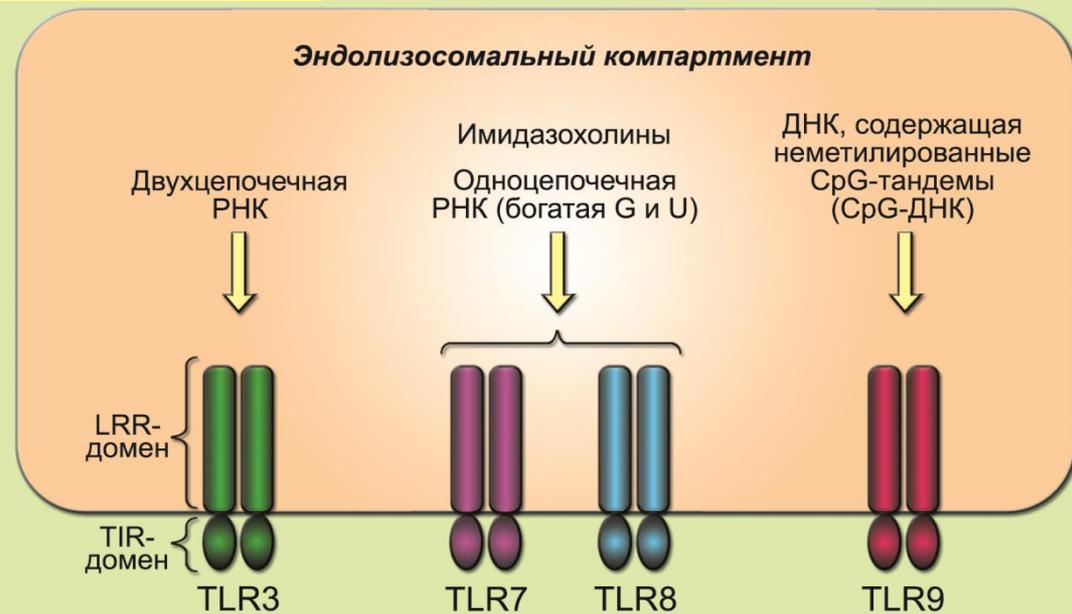
Спектр паттерн-распознающих рецепторов



Мембранные рецепторы

Цитозоль

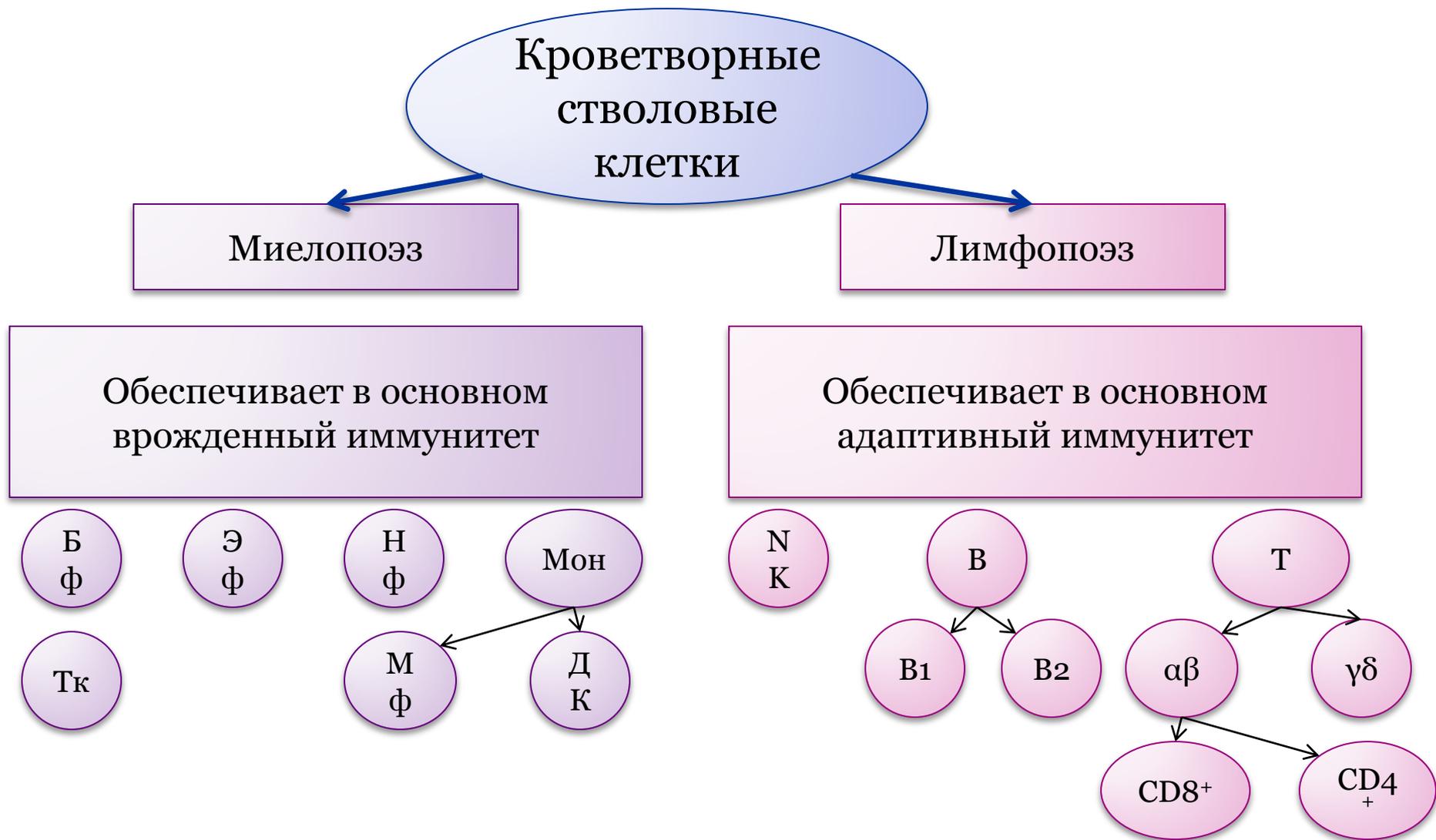
Внутриклеточные рецепторы



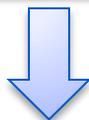
Взаимодействие Toll-подобных рецепторов с соответствующими лигандами запускает

- транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и ко-стимулирующих молекул, которые необходимы для миграции, адгезии клеток, фагоцитоза и представления антигенов лимфоцитам;
- маннозно-фукозные рецепторы, распознающие углеводные компоненты поверхностных структур микроорганизмов;
- рецепторы для мусора (*scavenger receptor*) - для связывания фосфолипидных мембран и компонентов собственных разрушенных клеток. Участвуют в фагоцитозе поврежденных и умирающих клеток;
- рецепторы для С3в- и С4в-компонентов комплемента;
- рецепторы для Fc-фрагментов IgG. Эти рецепторы, как и рецепторы для компонентов комплемента, играют важную роль в связывании иммунных комплексов и фагоцитозе бактерии, помеченных иммуноглобулинами и комплементом (эффект опсонизации);
- рецепторы для цитокинов, хемокинов, гормонов, лейкотриенов, простагландинов и т.д. позволяют взаимодействовать с лимфоцитами и реагировать на любые изменения внутренней среды организма.

Клетки иммунной системы



Первая линия иммунной защиты



Миелоидные клетки

- Фагоцитоз и внутриклеточный киллинг (нейтрофилы, моноциты, макрофаги)
- Внеклеточный киллинг (эозинофилы, нейтрофилы)

- Провоспалительные цитокины
- Дефензины

Лимфоидные клетки

- Контактный киллинг (НК- и НКТ-клетки)
- Активность $\gamma\delta$ T-клеток

- Естественные антитела (продукты В1-клеток)
- Интерфероны I типа (плазмоцитоидные дендритные клетки)

Эпителиальные и другие клетки

- Под влиянием активации могут приобретать многие защитные функции миелоидных клеток, включая фагоцитарную

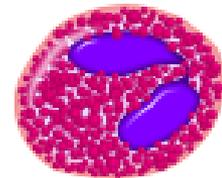
- Система комплемента (внеклеточный, опсонизация, цитолиз)
- Белки острой фазы (опсонизация и т.д.)

Клеточные факторы

- Нейтрофилы способны к активному амёбoidalному движению, к экстравазации (эмиграции за пределы кровеносных сосудов), и к хемотаксису (преимущественному движению в направлении мест воспаления или повреждения тканей).
- Нейтрофилы способны к фагоцитозу, причём являются микрофагами, то есть способны поглощать лишь относительно небольшие чужеродные частицы или клетки. После фагоцитирования чужеродных частиц нейтрофилы обычно погибают, высвобождая большое количество биологически активных веществ, повреждающих бактерии и грибы, усиливающих воспаление и хемотаксис иммунных клеток в очаг.
- Нейтрофилы играют очень важную роль в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций, и меньшую — в защите от вирусных инфекций.

Эозинофилы

- Главнейшее их свойство - экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для Ig E. Физиологически это проявляется в мощных цитотоксических свойствах эозинофилов, и их активном участии в противопаразитарном иммунитете.
- Способны к фагоцитозу.
- Способны поглощать и связывать гистамин и ряд других медиаторов аллергии и воспаления. Они также обладают способностью при необходимости высвободить эти вещества, подобно базофилам. То есть эозинофилы способны играть как про-аллергическую, так и защитную анти-аллергическую роль.

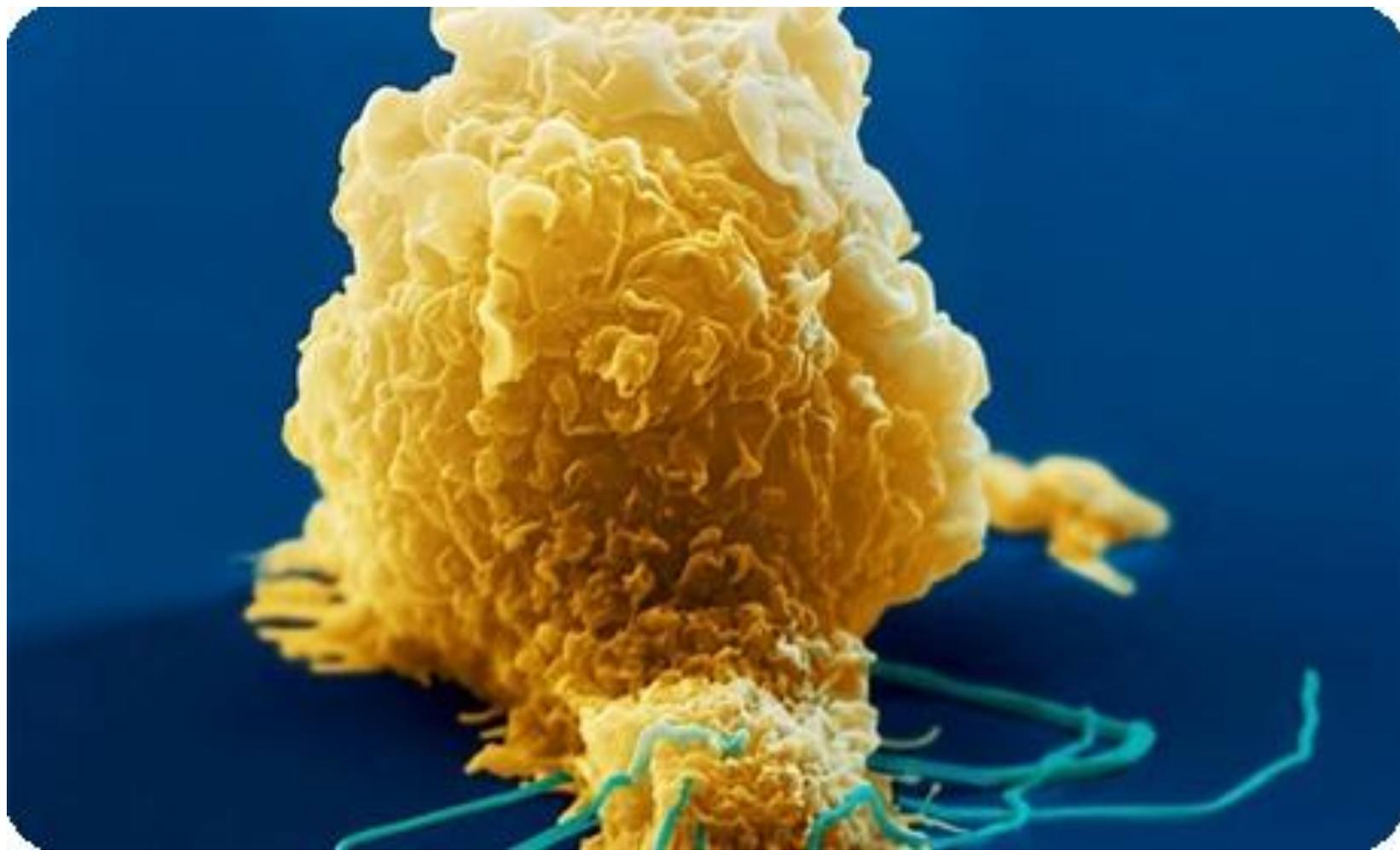


Базофилы

- Гранулы базофилов содержат большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов аллергии и воспаления.
- Базофилы принимают активное участие в развитии аллергических реакций немедленного типа. При дегрануляции или лизисе базофила высвобождается большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ. Это и обуславливает наблюдаемые проявления аллергии и воспаления при воздействии аллергенов.
- Базофилы способны к экстравазации, причём могут жить вне кровеносного русла, становясь резидентными тканевыми макроцитами (тучными клетками).
- Единственная их функция - мгновенная дегрануляция, ведущая к усилению кровотока, увеличению проницаемости сосудов, росту притока жидкости и прочих гранулоцитов. Другими словами, главная функция базофилов заключается в мобилизации остальных гранулоцитов в очаг воспаления.



Макрофаг



Макрофаги

- Клетки системы мононуклеарных фагоцитов происходят от монобластов костного мозга, которые дифференцируются в моноциты крови.
- Продуцируют растворимые вещества, регулирующие другие клетки иммунной системы (ИЛ-1), активирующий лимфоциты.
- На мембране экспрессированы структуры, обеспечивающие способность отличать чужеродные субстраты от собственных.
- Маркер макрофага - белок CD14 служит рецептором липополисахаридов бактерий.
- Макрофаг обладает пектиноподобными молекулами, соединяющимися с маннозными и фруктозными компонентами поверхности большинства микроорганизмов, что обеспечивает их контакты, лежащие в основе фагоцитоза.

Основные биологические функции макрофагов

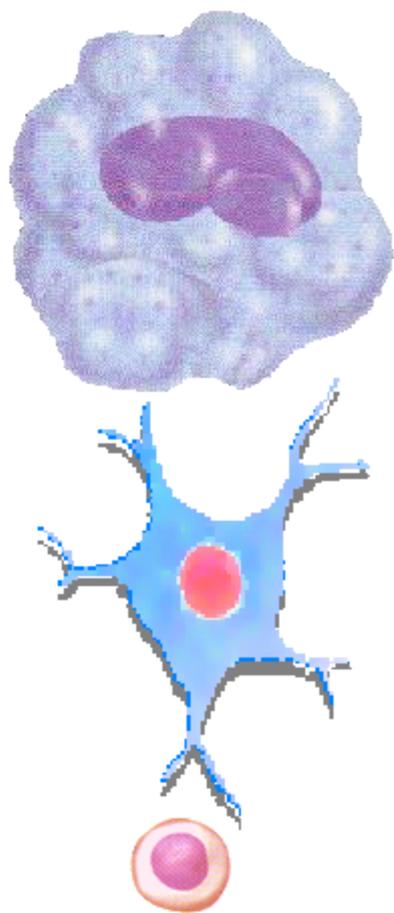
- фагоцитоз (поглощение и переваривание чужеродных корпускулярных частиц);
- секреция биологически активных веществ;
- презентация антигенного материала Т- и В-лф;
- индукция воспаления;
- цитотоксичность к опухолевым клеткам;
- участие в межклеточных взаимодействиях, в гуморальном и клеточном иммунитете;
- участие в процессах регенерации и инволюции.

Макрофаги

- Макрофаги - не очень быстрые клетки, но они рассеяны во всех тканях, и, в отличие от нейтрофилов, им нет необходимости в столь срочной мобилизации.
- Если продолжить аналогию с нейтрофилами, то макрофаги в системе врожденного иммунитета - это «войска специального назначения».

АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

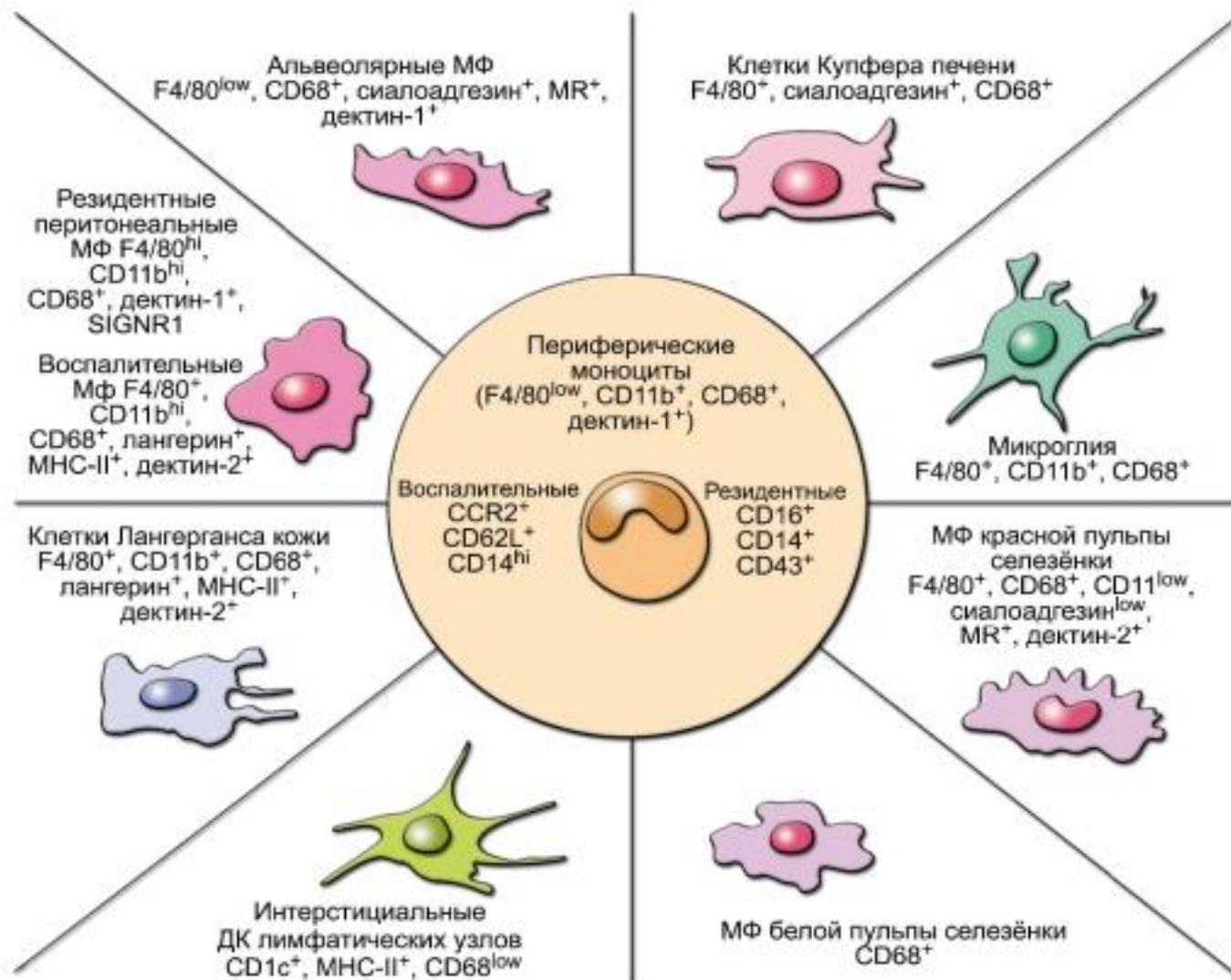
Антигенпредставляющая клетка (макрофаг, дендритная клетка и В-лимфоцит) сталкивается с нативным антигеном и эндоцитирует его.



Макрофаги фагоцитируют большие либо внутриклеточно расположенные антигенные объекты: вирусы, бактерии, грибы, простейшие и т.д.

Дендритные клетки (типа 1 и 2) «отлавливают» антигены повсюду, пиноцитируют вирусы

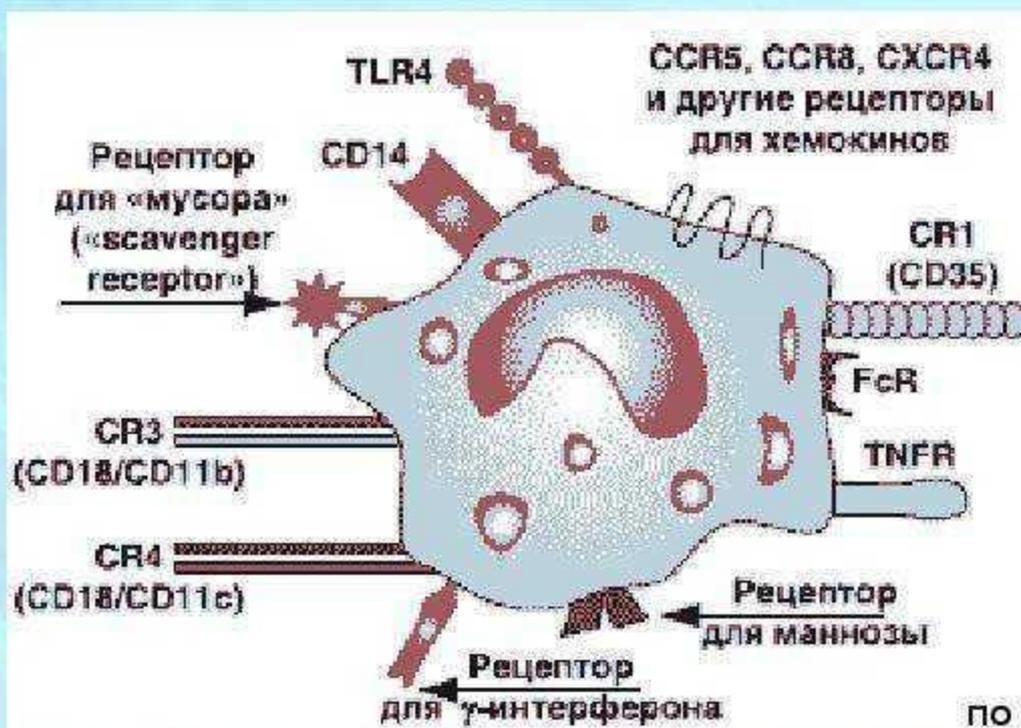
В-клетки интернализируют различные токсины



Клеточные элементы врожденного иммунитета

- Важной особенностью нейтрофилов и макрофагов является наличие в их цитоплазме большого количества лизосом - гранул размером 200-500 нм, содержащих различные ферменты, бактерицидные и биологически активные продукты (лизоцим, миелопероксидаза, дефензины, бактерицидный протеин, лактоферрин, протеиназы, катепсины, коллагеназа и т.д.). Благодаря столь разнообразному «вооружению» фагоциты обладают мощным деструктивным и регуляторным потенциалом.

РЕЦЕПТОРЫ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ



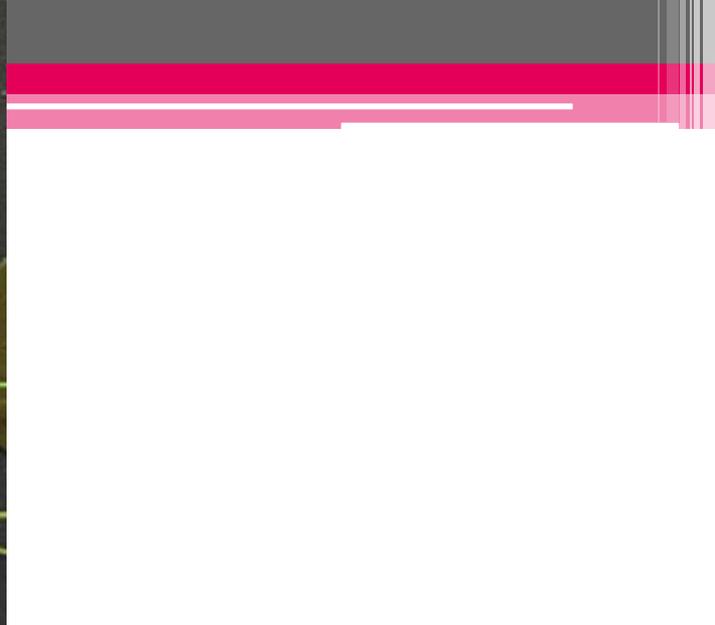
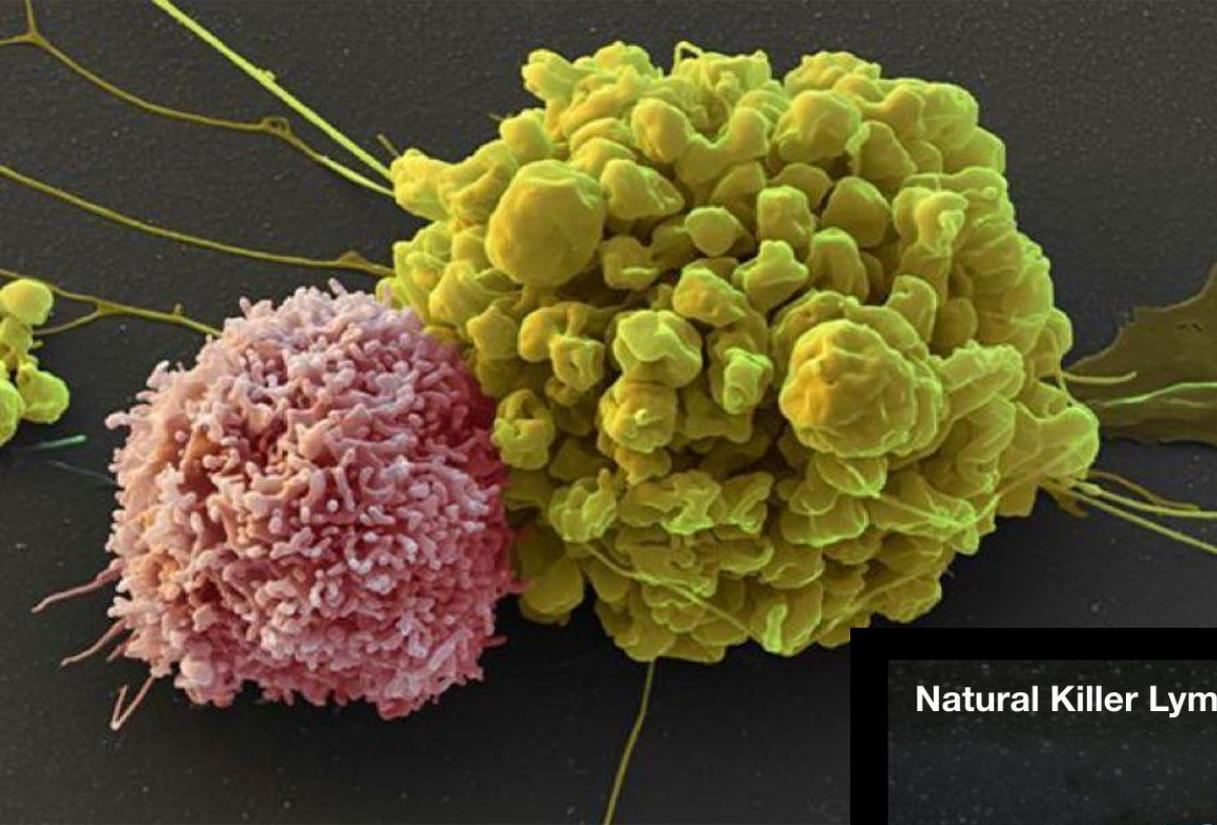
CCR- рецепторы для хемокинов; CD 14 – рецептор ЛПС грамотрицательных микроорганизмов; CR – рецептор для компонента; TLR – один из вариантов Toll-like-рецепторов ; TNFR – рецептор для TNF- α ; FcR –

НК-клетки

Естественные киллеры(ЕК) представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, происходящих из костномозговых предшественников. Их второе названия- большие гранулярные лимфоциты(БГЛ).

Основные функциональные характеристики:

- способность убивать некоторые опухолевые клетки
- продукция и секретирование иммунорегуляторных цитокинов
- способность лизировать клетки, инфицированные внутриклеточными возбудителями и ингибировать размножение микроорганизмов
- обеспечение защитных реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности.



Natural Killer Lymphocyte



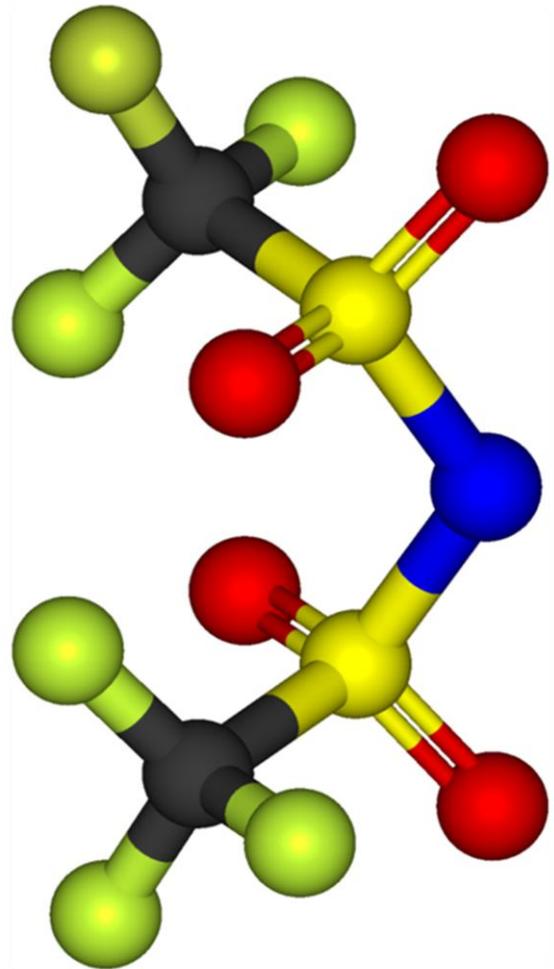
НК-клетки

ЕК несут рецепторы для следующих цитокинов: IL-2, IFN α/β , TGF β 1, IFN γ , IL-4, IL-10, IL-12. Главный ЕК-стимулирующий **цитокин IL-12** продуцируется и секретируется макрофагами. IL-12 повышает цитолитическую активность ЕК и индуцирует их пролиферацию, усиливает синтез IFN.

Ранняя продукция IL-12 в ответ на инфекцию является ключевым процессом активации ЕК и неспецифической защиты. Альтернативным регуляторным цитокином для ЕК является IL-10, физиологический антагонист IL-12. IL-10 ингибирует продукцию макрофагами цитокинов, активирующих ЕК, в частности TNF α и IL-12. ЕК циркулируют в крови, но при воспалении или развитии вирусной инфекции они могут рекрутироваться в очаг. Рекрутирование ЕК индуцирует IL-2.

Факторы врожденного иммунитета

- Лизоцим
- Интерферон
- Комплемент
- Нормальная микрофлора
- Трансферрин



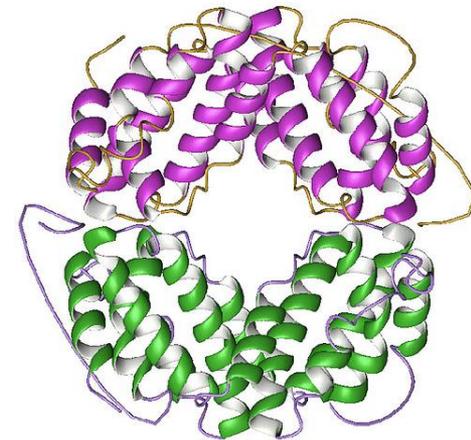
Лизоцим

- от греч. *lýsis* — растворение, распад и *zúme* — закваска
- мурамидаза, фермент класса гидролаз; разрушает стенку бактериальной клетки, в результате чего происходит её растворение (лизис)
- В организме играет роль неспецифического антибактериального барьера, особенно в местах контакта с внешней средой (слёзы, слюна, слизистая оболочка носа)



Интерферон

- от лат. *inter* — взаимно, между собой и *ferio* — ударяю, поражаю
- защитный белок, вырабатываемый клетками в организме млекопитающих и птиц, а также культурами клеток в ответ на заражение их вирусами
- подавляет размножение (репликацию) вирусов в клетке



История открытия

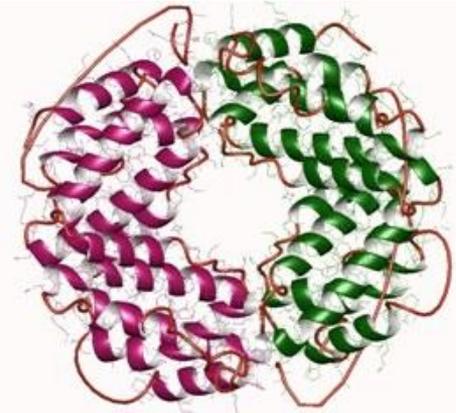
- В 1957 г. сотрудники Лондонского национального института вирусологи англичанин А. Айзек и швейцарец Дж. Линдемман случайно во время опытов открыли интерферон.
- Исследователи столкнулись с непонятным явлением: мыши, которых заражали определенными вирусами, не заболели.
- Поиски причин этого явления показали, что мыши, не поддавшиеся заражению вирусами, в момент заражения уже болели другой вирусной инфекцией. Таким образом выяснилось, что в организме мышей один из вирусов препятствует размножению другого. Это явление антагонизма вирусов назвали интерференцией (с англ. помеха, препятствие), данное явление встречается при введении в организм двух вирусов одновременно или с интервалом не более 24 часов.

Классификация

Существует три основных класса:

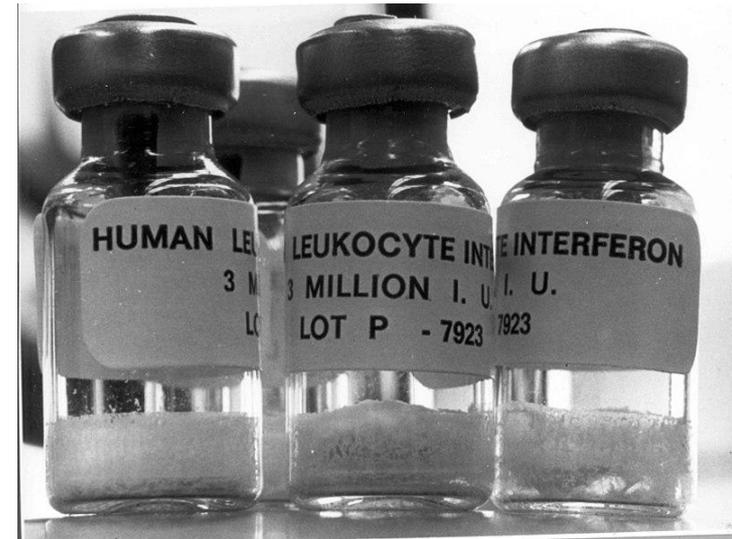
1. интерферон альфа (α)
2. интерферон бета (β)
3. интерферон гамма (γ), продуцируется Т-клетками и естественными киллерами.
4. интерферон омега (ω), выделяется лейкоцитами в месте вирусных инфекций и опухолей

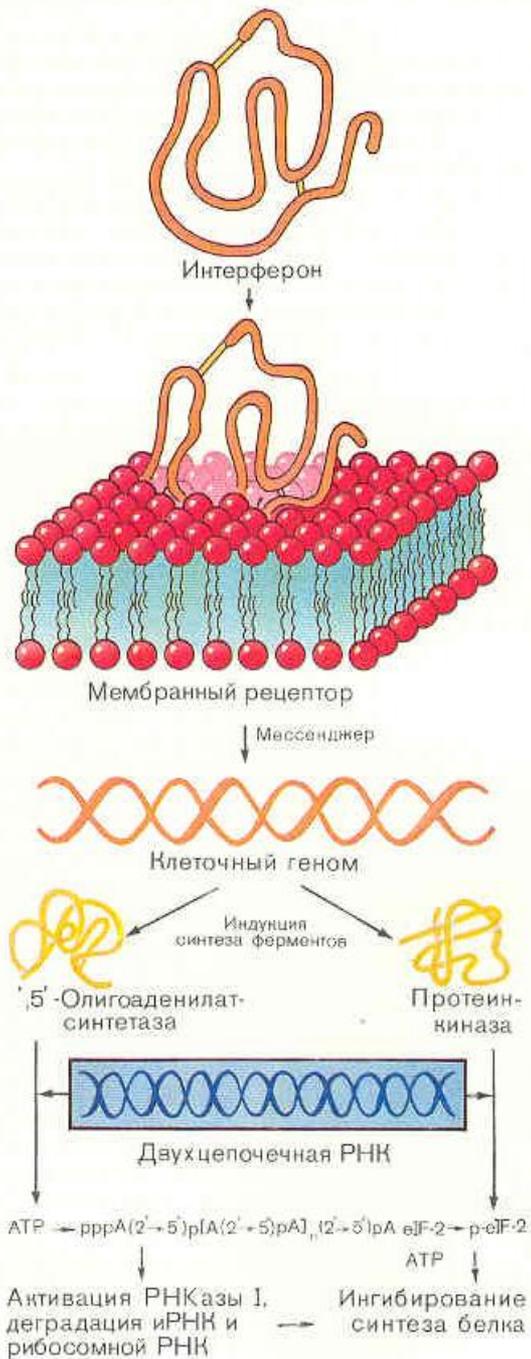
Все они не только обладают противовирусным и противоопухолевым действием, но что важнее, обладают свойством активировать понуждать к действию такие клетки иммунной системы как макрофаги.



Интерферон

- Структура интерферонов была установлена в конце 70-х - начале 80-х годов. Из природных источников эти белки выделяются в весьма небольших количествах, что затрудняло определение их аминокислотных последовательностей традиционными методами белковой химии.
- Оказалось, что интерфероны представляют собой небольшие белки с молекулярной массой около 17 500.





- Интерфероны синтезируются и секретируются одними клетками и проявляют свой эффект, воздействуя на другие клетки, в этом отношении они подобны гормонам
- Связываясь с клеточными рецепторами, интерфероны индуцируют синтез двух ферментов - 2',5'-олигоаденилатсинтетазы и протеинкиназы, оба образующихся фермента проявляют свою активность в присутствии двухцепочечных РНК.
- Конечным результатом этих процессов является **ингибирование биосинтеза белка и размножения вируса в инфицированной клетке, а затем ее лизис.**
- Доказано, что существуют и альтернативные механизмы действия интерферонов (инактивация тРНК, вмешательство в процессы метилирования и т. п.).

Цепочка реакций организма в ответ на внедрение чужеродного агента

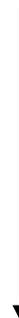
- 1. Индукция** системы, приводящая к derepression генов IFN, транскрипции их иРНК и их последующей трансляции;
- 2. Продукция** – синтез клетками IFN типов α , β , γ и их секреция в окружающую среду;
- 3. Действие** – защита окружающих клеток вновь образованными IFN от чужеродного агента;
- 4. Эффекты**, основные из которых – антивирусные, иммуномодулирующие, антитуморогенные, радиопротективные.

Индукция

Продукция

Действие

Эффекты



Клетка + индукторы

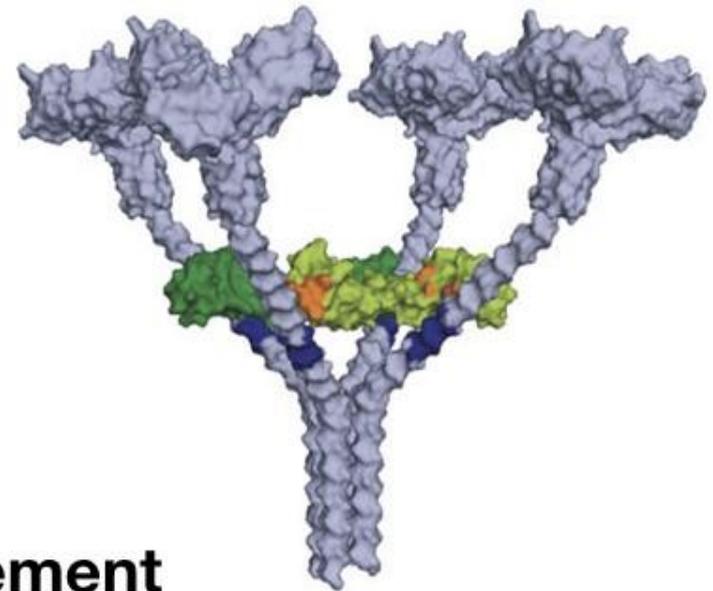
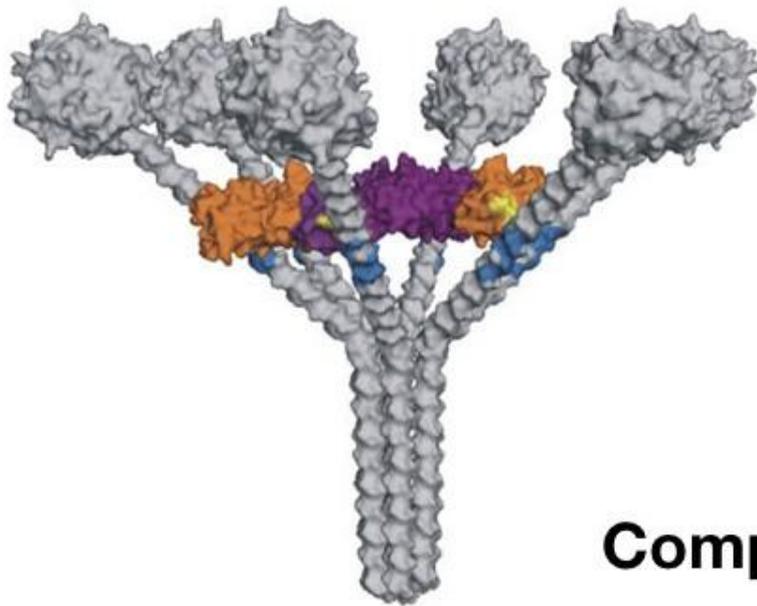
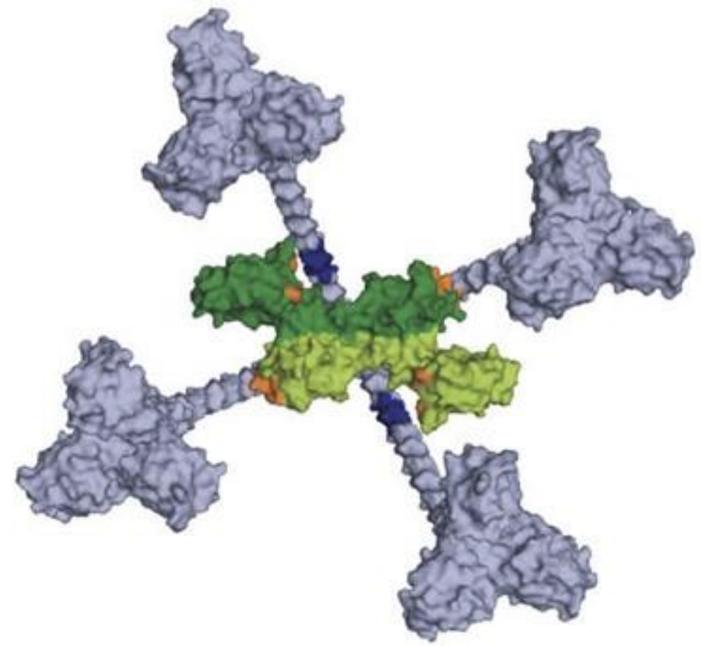
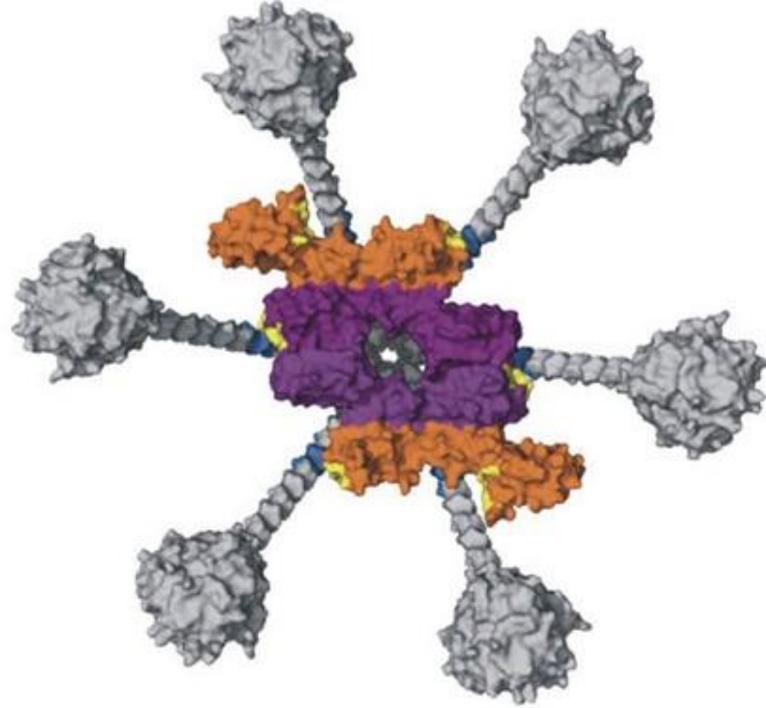
**α -, β -, γ -
интерфероны**

**Подавление
экспрессии
чужеродных н.к.**

**Антивирусный
Антитумороген-
ный и др.**

Система комплемента

- Жюль Борде (1870-1961) открыл фактор сыворотки крови, с участием которого реализовалась бактериолитическая активность антител
- Основное место синтеза белков комплемента – печень. Их образование может происходить в макрофагах и эндотелиальных клетках



Complement

C1 complex

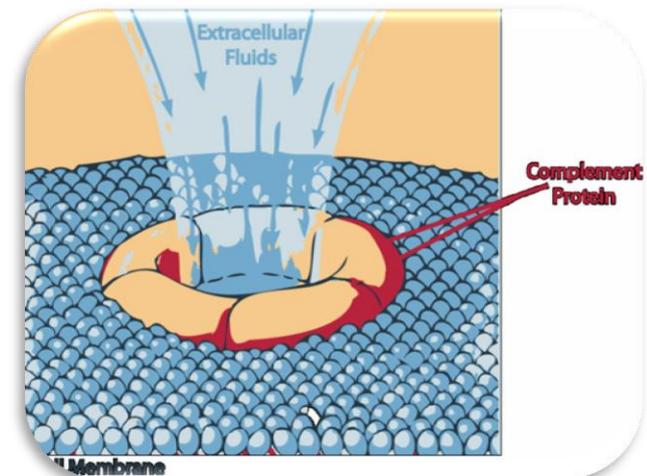
MBL-MASP

Функции системы комплемента

- Цитолитическая
- Опсоническая
- Регуляция адаптивного иммунного ответа
- Индукция и контроль воспаления

Система комплемента

- Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма
- Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета



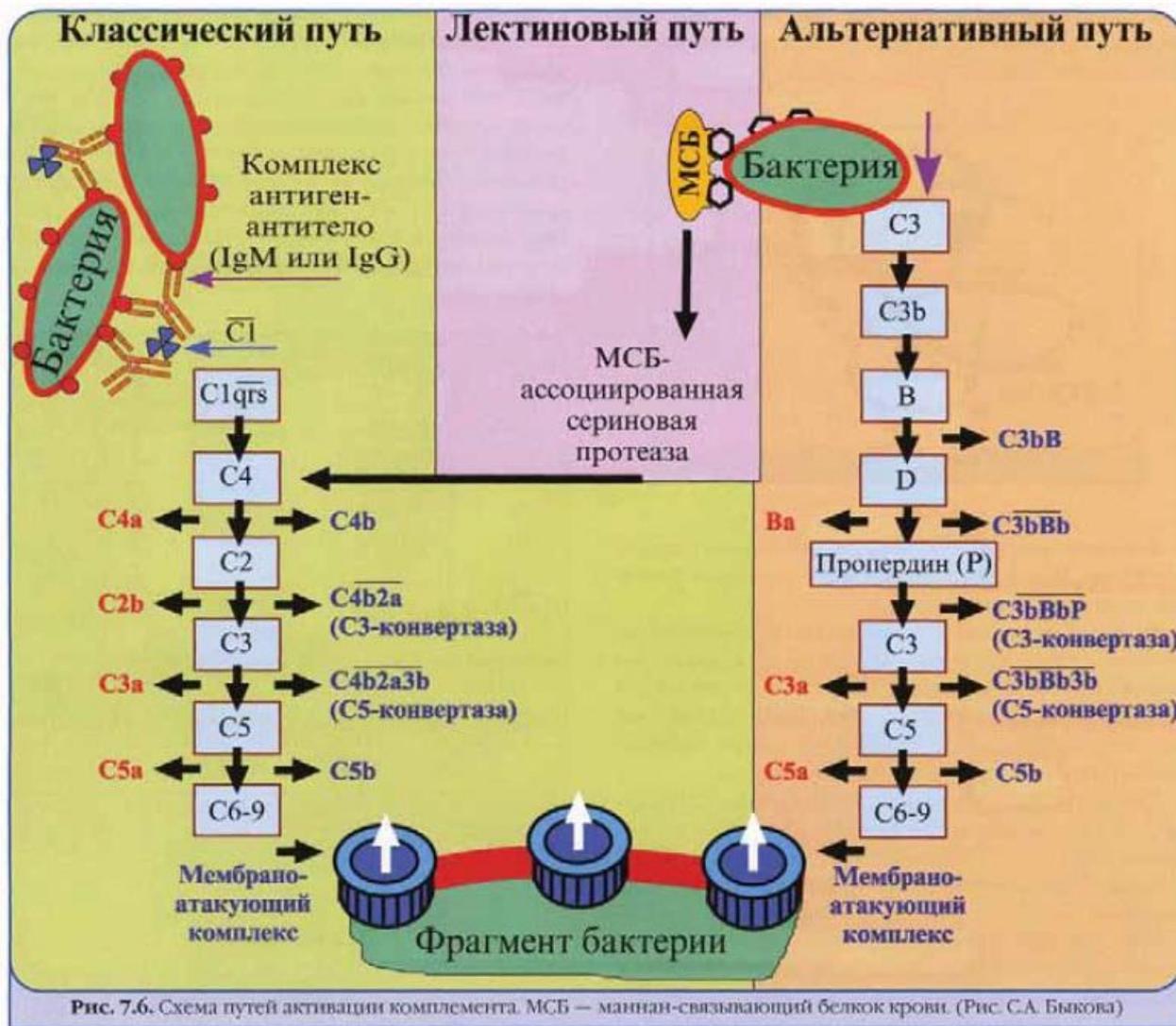
Комплемент (С)

- Система сывороточных белков (более 20 компонентов), которые каскадно (цепочкой) активируются при наличии в организме чужеродного антигена
- При активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс (МАК), формирующий трансмембранный канал в мембране клетки
- Образовавшиеся фрагменты комплемента являются опсонинами (С3b, С4b), участвующими в фагоцитозе и анафилотоксинами (напр., С3a, С5a), принимающими участие в анафилактических реакциях

ВАЖНО!

- У всех путей активации комплемента имеются общие закономерности.
- 1 этап – образование фиксированной на мембране клетки C3 конвертазы- фермента, способного эффективно расщеплять присутствующий в сыворотке C3
- 2 этап – формирование мембранной C5 конвертазы
- 3 этап – сборка МАК, вызывающего лизис клетки

Пути активации комплемента



Комплемент при беременности

- При физиологической беременности в материнской крови наблюдается повышение гемолитической активности комплемента
- Рост литического потенциала сыворотки крови связан с повышенной нагрузкой по очищению территории от эндогенного материала
- Усиление потребления комплемента на границе «мать-плод»

Комплемент при беременности

- Появление антител, направленных к антигенам плода постоянно инициирует активацию комплемента
- Клетки трофобласта активно экспрессируют на своей поверхности регуляторы классического и альтернативного пути: DAF, MCP, CD59, их работа подавляет реакции отторжения

Взаимодействие микроорганизмов компонентами системы комплемента

- Комплемент выполняет важную роль в защите организма от инфекционных агентов
НО!!!
- Ряд вирусов и микробов используют рецепторы и белки комплемента для внедрения в клетки хозяина.

Взаимодействие микроорганизмов компонентами системы комплемента

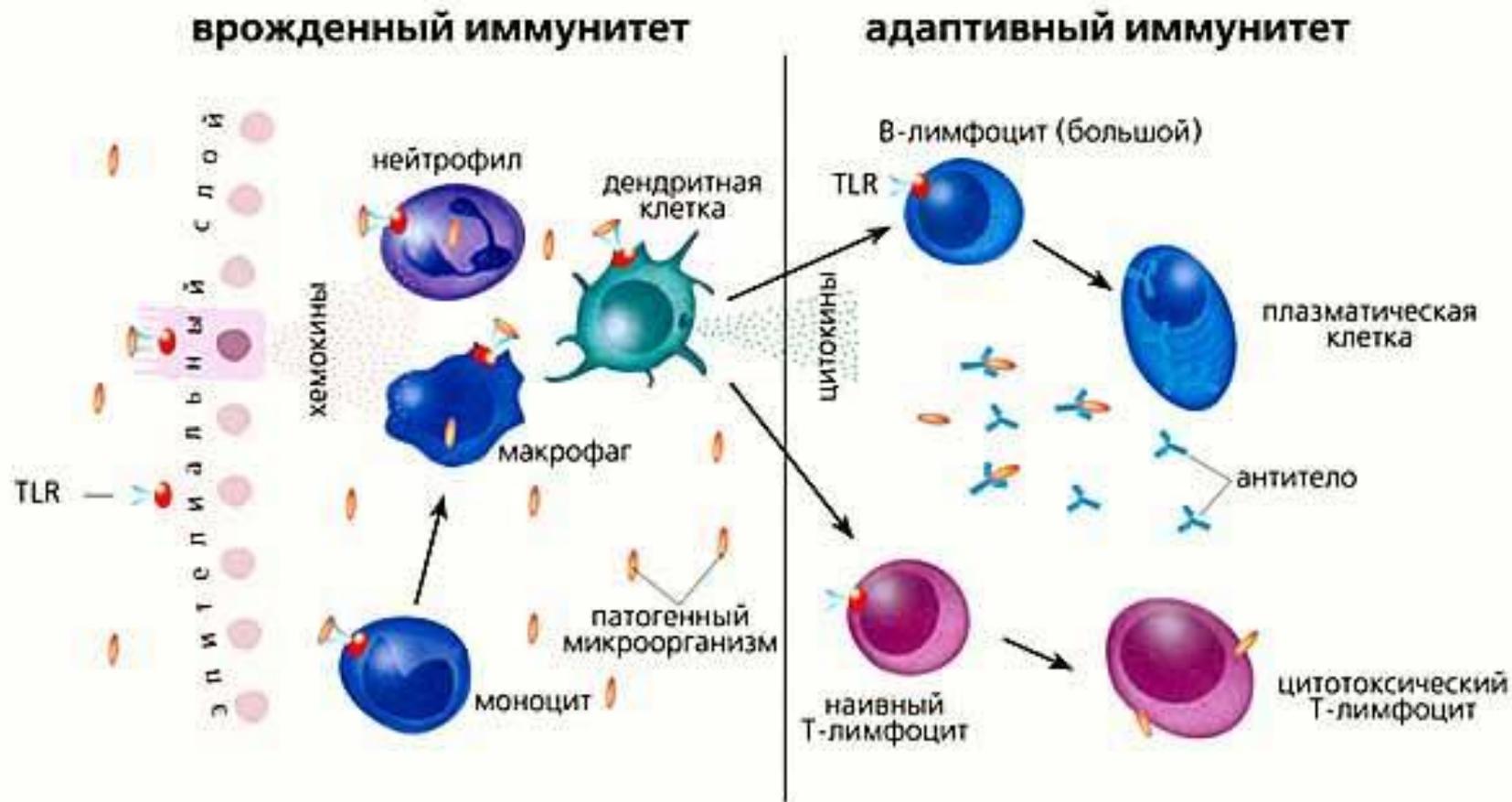
- Возбудитель инфекционного мононуклеоза вирус Эпштейна – Барр проникает в В-лимфоциты, связываясь CR2 рецепторами
- Вирус кори, гонококки, вирус герпеса 6 типа используют MCP
- Вирус Коксаки взаимодействует с клеткой-мишенью через DAF.
- *M. tuberculosis* обладают С3-конвертазной активностью, вызывают отложение на своей поверхности С3b-компонента комплемента. Это помогает палочке Коха проникнуть в макрофаги, используя естественный механизм фагоцитоза
- Вирус СПИДА, взаимодействуя с С3b, может использовать его для последующего внедрения в клетку через CR1, CR2, CR3

Комплемент как патогенный фактор

- ✓ Сывороточная болезнь
- ✓ Механическая травма
- ✓ Ожоги
- ✓ Инфаркт миокарда
- ✓ Аутоиммунные заболевания
- ✓ Сепсис
- ✓ Синдром сверхострого отторжения трансплантата
- ✓ Поздние токсикозы беременных и др....

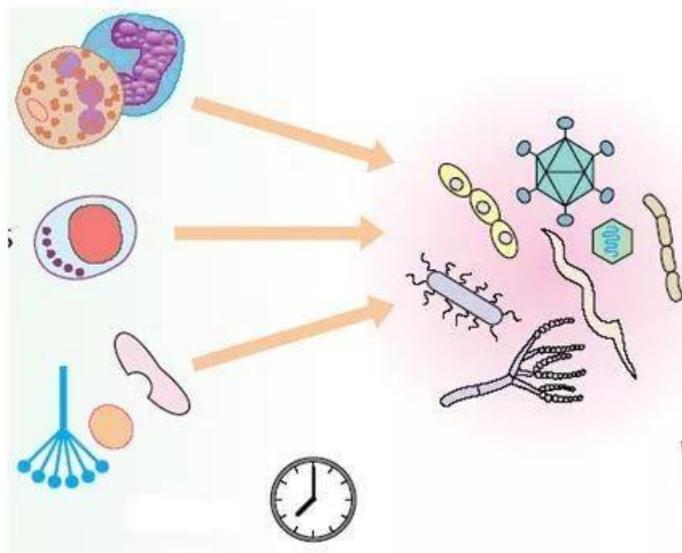
Респираторный дистресс -синдром взрослых

- Феномен тотальной активации комплемента за счет значительного увеличения концентрации в крови биологически активных «осколков» комплементарного каскада.
- Эффекты C2a и C3a повышают сосудистую проницаемость и нарушают микроциркуляцию
- Анафилатоксин C5a имеет рецептор на нейтрофилах, вызывает их активацию, склеивание и агрегацию
- Лейкоцитарные агрегаты эмболируют легочные капилляры и усиливают отек легких



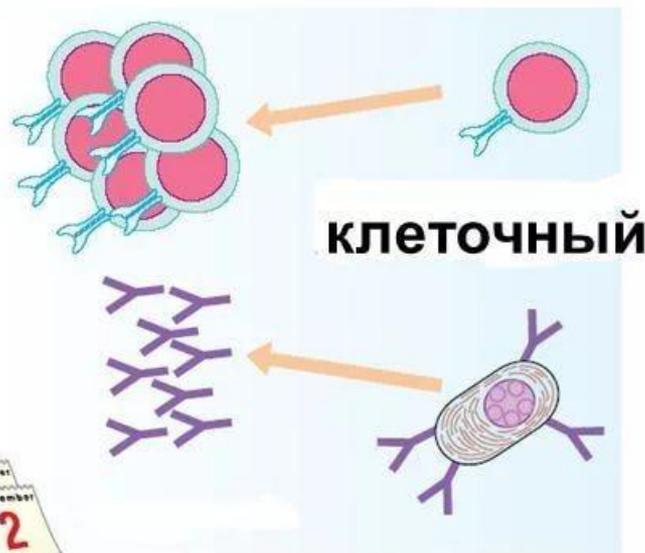
Иммунная система: клеточный уровень

Неспецифический иммунитет



часы

Специфический иммунитет



клеточный

гуморальный

дни,
недели

Лимфоциты как главные клетки иммунной системы имеют отличительные особенности:

- 1. Постоянная "патрульная" *рециркуляция* по кровотоку, лимфотоку, межтканевым пространствам и секретам.
- 2. Способность *распознавать*, т.е. взаимодействовать со "своим" и "несвоим" по принципу "лиганд - рецептор".
- 3. *Клональная организация* (McF. Burnet) и способность формировать сетевые элементы (N.K. Jerne).
- 4. Способность к непрерывным *реаранжировкам* в своём геноме в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфического ответа на патоген.
- 5. Умение *запоминать* о факте встречи с каким-либо антигеном и обеспечивать в будущем экспрессный высокоэффективный ответ на него.

Клетки иммунной системы

1. АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (ANTIGEN-PRESENTING CELLS):

- макрофаги, дендритные клетки типов 1 и 2, В-лимфоциты;

2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ (REGULATORY CELLS):

- Т-хелперы типов 1 и 2, естественные регуляторные Т-клетки (Treg), индуцированные регуляторные Т-клетки (iTreg), Т-хелперы типа 3, Т-регуляторы типа 1;

3. ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ (EFFECTOR CELLS):

- плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов);
- цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8⁺ (или Т-киллеры);
- эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4⁺ (или Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа);
- нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, натуральные киллерные клетки (NK-клетки), макрофаги.

4. КЛЕТКИ ПАМЯТИ (MEMORY CELLS):

- Т-клетки памяти с фенотипом CD8⁺;
- Т-клетки памяти с фенотипом CD4⁺;
- долгоживущие плазматические клетки;
- В-клетки памяти

ГЛАВНЫЕ ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ CD-МАРКЁРЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

<i>Обозначение кластера</i>	<i>Клетки</i>
CD10, CD34	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	T-лимфоцит
CD4	T-лимфоцит-хелпер/T-индуктор
CD8	Цитотоксический T-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	B-лимфоцит
CD16/CD56	Натуральный киллер (NK-клетка)
CD14/CD64	Моноцит/макрофаг

Магистральные пути иммунного ответа

Имеется два магистральных пути иммунного ответа:

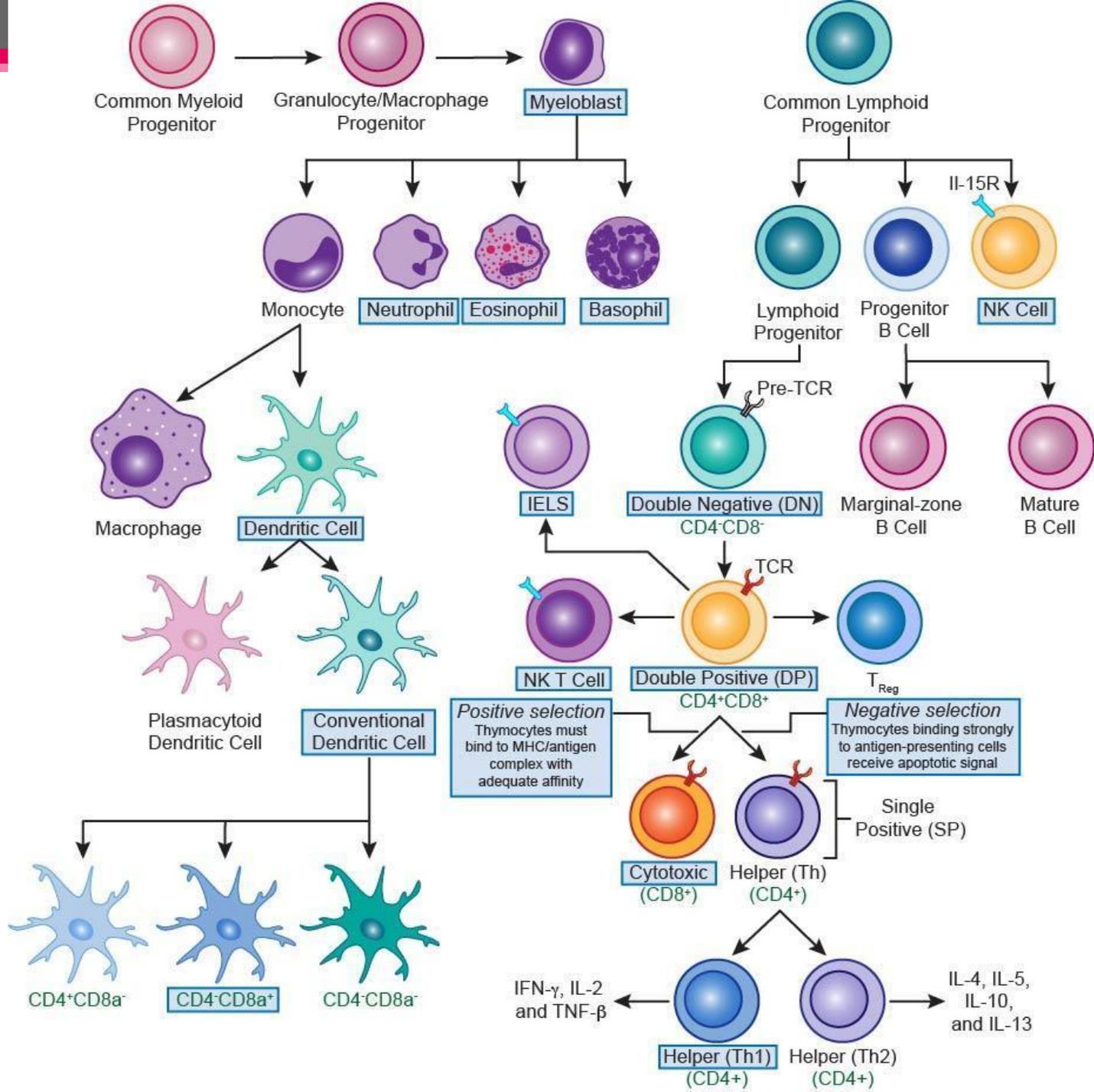
1. **Клеточный или Т-клеточно-опосредованный ответ**
2. **Гуморальный или В-клеточно-опосредованный ответ**

Первый контролируется **Т-хелперами типа 1** и приводит к образованию эффекторных CD4+ Т-клеток, цитотоксических CD8+ Т-клеток, а также соответствующих клеток памяти.

Второй, главным образом, регулируется **Т-хелперами типа 2** и приводит к образованию плазматических клеток и В-клеток памяти. Переключение синтеза изоформ иммуноглобулинов частично контролируется **Т-хелперами типа 1**.

Молекулы иммунной системы

- Для осуществления необходимых функций клетки иммунной системы имеют сложную молекулярную организацию своих рецепторов и способны к выработке целого ряда молекул.



АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ, АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

Набор этих молекул уникален для каждого организма, для каждого лимфоцитарного клона и для каждого специфического иммунного ответа.

К ним относятся:

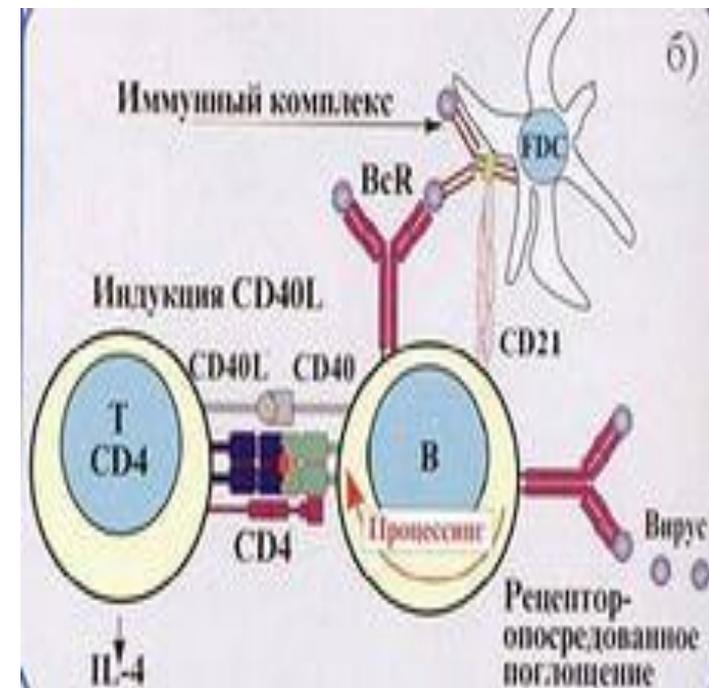
- антигенраспознающие иммуноглобулиновые рецепторы В-клеток (B cellular receptors - BCR);
- свободные иммуноглобулины: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD;
- трансфер-факторы (свободные фрагменты TCR);
- антигенраспознающие рецепторы Т-клеток (T cellular receptors - TCR);
- антигенпредставляющие молекулы: лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости (Human leukocyte antigens - HLA I и II) и молекулы CD1 (a, b, c, d, e)

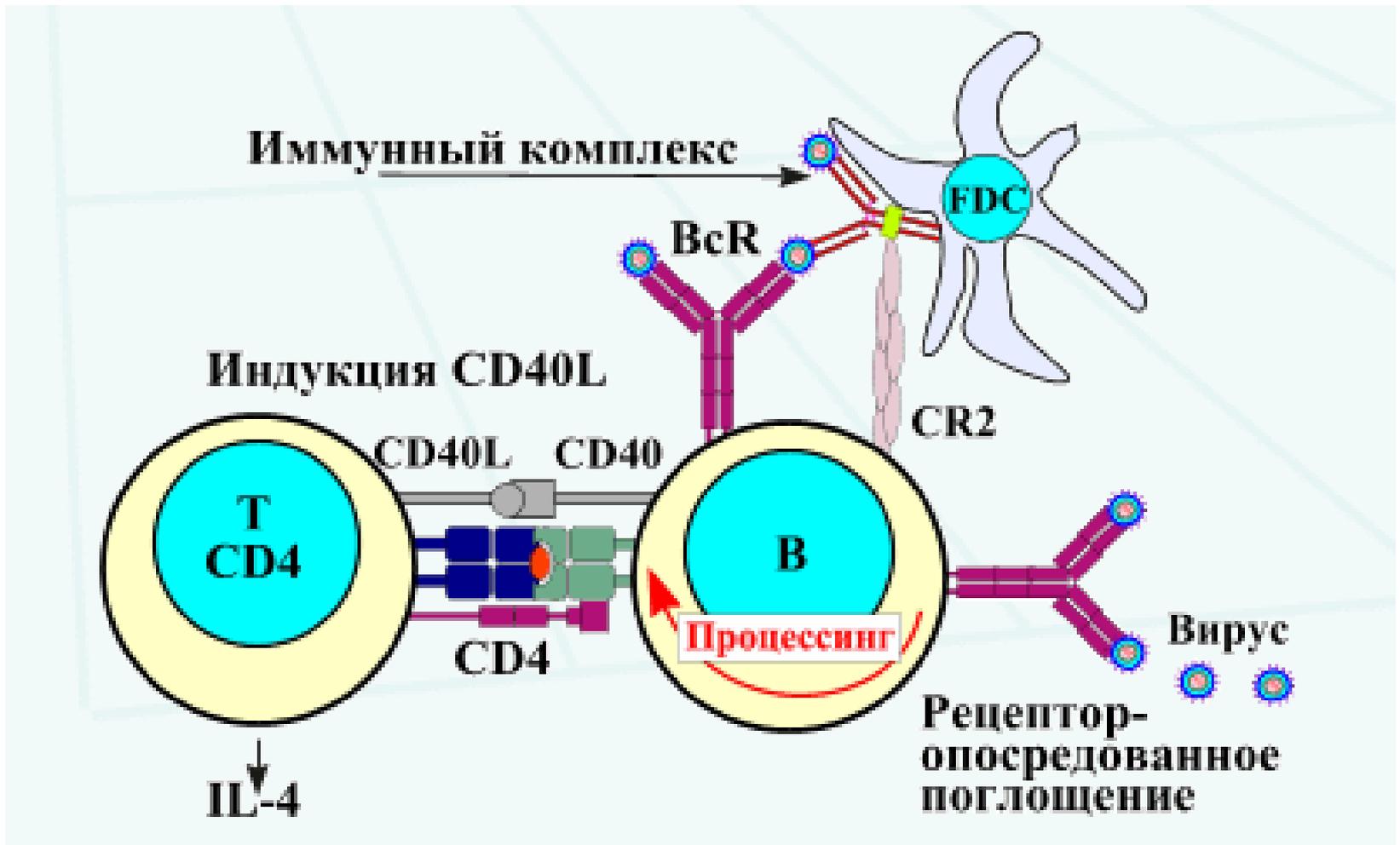
В-лимфоциты:

- В-лимфоциты распознают антигены специфическими рецепторами иммуноглобулиновой природы, которые по мере созревания экспрессируются на их мембранах
- Взаимодействие антигена с такими рецепторами является сигналом активации В-лимфоцитов, и их антиген-зависимой дифференцировки в плазматические клетки, активно продуцирующие и секретирующие специфические для данного антигена антитела-иммуноглобулины
- В-лимфоциты несут часть поверхностных маркеров, общих с другими клетками: рецепторы для иммуноглобулинов (FcγR), для компонентов комплемента (CR1), антигены гистосовместимости (МНС 1 и 2 классов).
- Уникальными поверхностными маркерами В-лимфоцитов являются: иммуноглобулиновые антиген-распознающие рецепторы (поверхностные иммуноглобулины), некоторые кластеры дифференцировки (CD) и Рецепторы В-клеточных митогенов.

В-клеточный антигенраспознающий рецептор

- Каждый В-лимфоцит экспрессирует **В-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - BCR), который состоит из мономерных иммуноглобулинов IgM и IgD, имеет клональную гетерогенность и ассоциирован с молекулами CD79a и CD79b, необходимыми для проведения сигнала внутрь клетки. Наряду с этими молекулами, имеется также корецепторный комплекс (CD19, CD21(CR2), CD81), предназначенный для распознавания HLA II.





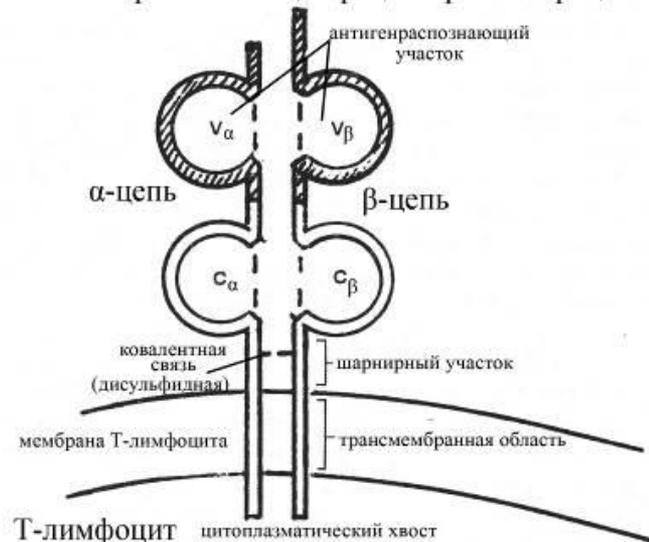
Т-лимфоциты:

- Зрелые Т-лимфоциты отличаются от тимоцитов резистентностью к кортизону и способностью отвечать пролиферацией на Т-клеточные митогены: фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (КонаА).
- По функциям среди Т-лимфоцитов различают эффекторные (CD8+ цитотоксические-CTL) и регуляторные (CD4+ Т-хелперы-ТН) субпопуляции.

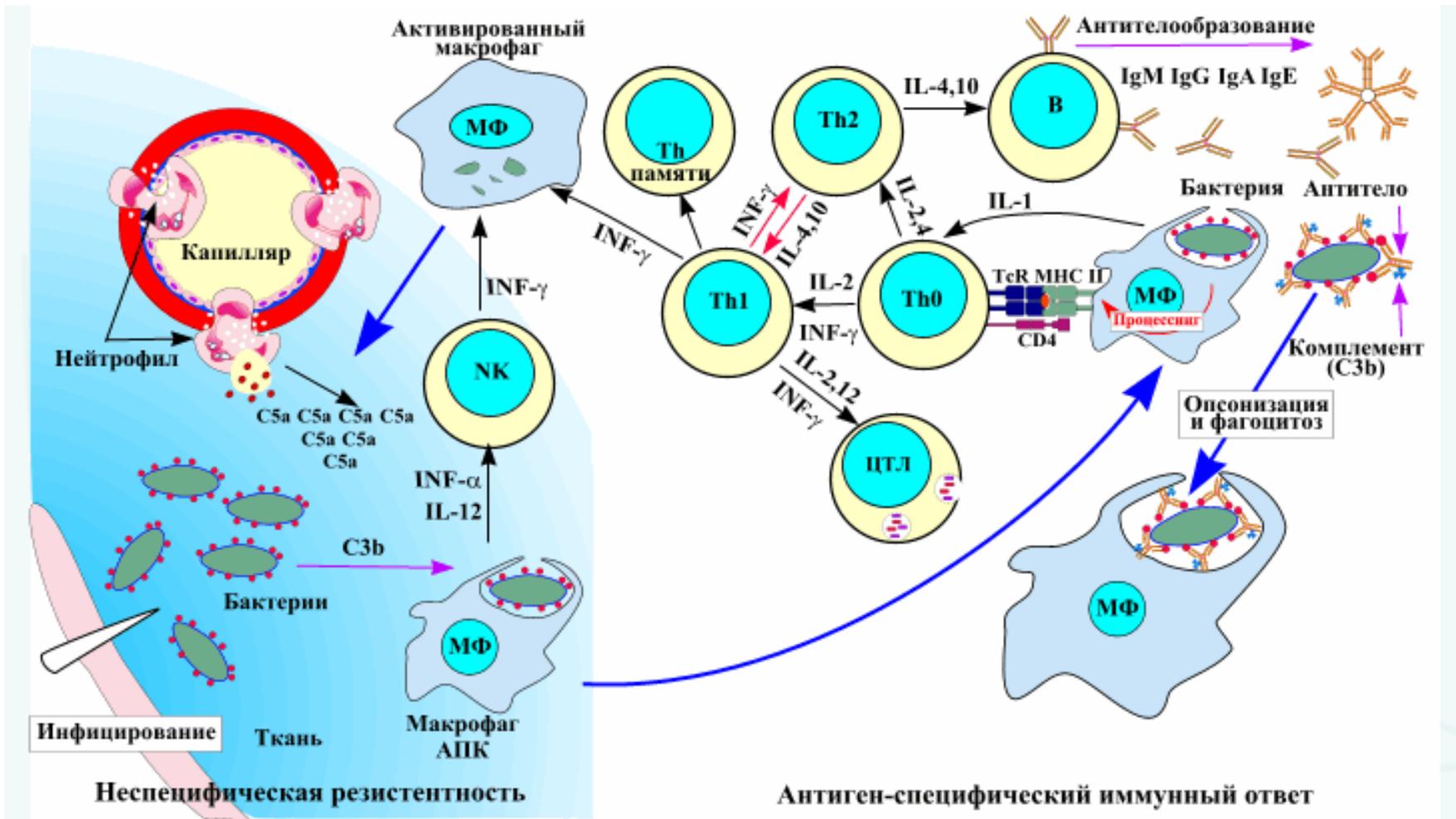
Т-клеточный антигенраспознающий рецептор

- Каждый Т-лимфоцит экспрессирует **Т-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - $\alpha\beta$ TCR), который состоит из двух цепей, α и β , и имеет один из корецепторов - CD4 (у Т-хелперов) или CD8 (у цитотоксических Т-лимфоцитов).
- Инвариантные корецепторы CD4 и CD8 необходимы для распознавания соответственно HLA II или HLA I.
- Каждая цепь TCR подобно молекуле иммуноглобулина имеет переменный и константный домены, что обеспечивает клональную гетерогенность антигенраспознающих рецепторов.
- Молекула (CD3) тесно ассоциирована с TCR и служит для проведения сигнала внутрь клетки.
- CD3 состоит из 5 инвариантных белков ($\epsilon, \gamma, \delta, \xi, \eta$).

Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита



АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ



Иммунные ответы

- - это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, которые уничтожают данный антиген. Иммунные ответы – это всегда *специфический*, но не изолированный процесс, который протекает только в периферических органах иммунной системы. Как правило, он сопровождается такими *реакциями естественного иммунитета* как фагоцитоз, активация комплемента, НК-клеток...

Адаптивный иммунный ответ

- Если патогену удаётся миновать врождённый эшелон защиты, на него развивается адаптивный иммунный ответ, следствием которого является включение специфических эффекторных механизмов, направленных на деструкцию данного патогена. Следует иметь в виду, что иммунное воспаление типа IV (по Gell и Coombs) с иммунологической точки зрения является нормальной эффекторной реакцией на внутриклеточно расположенные патогены. Однако нерегулируемое иммунное воспаление с широким распространением на собственные ткани является безусловным патологическим явлением

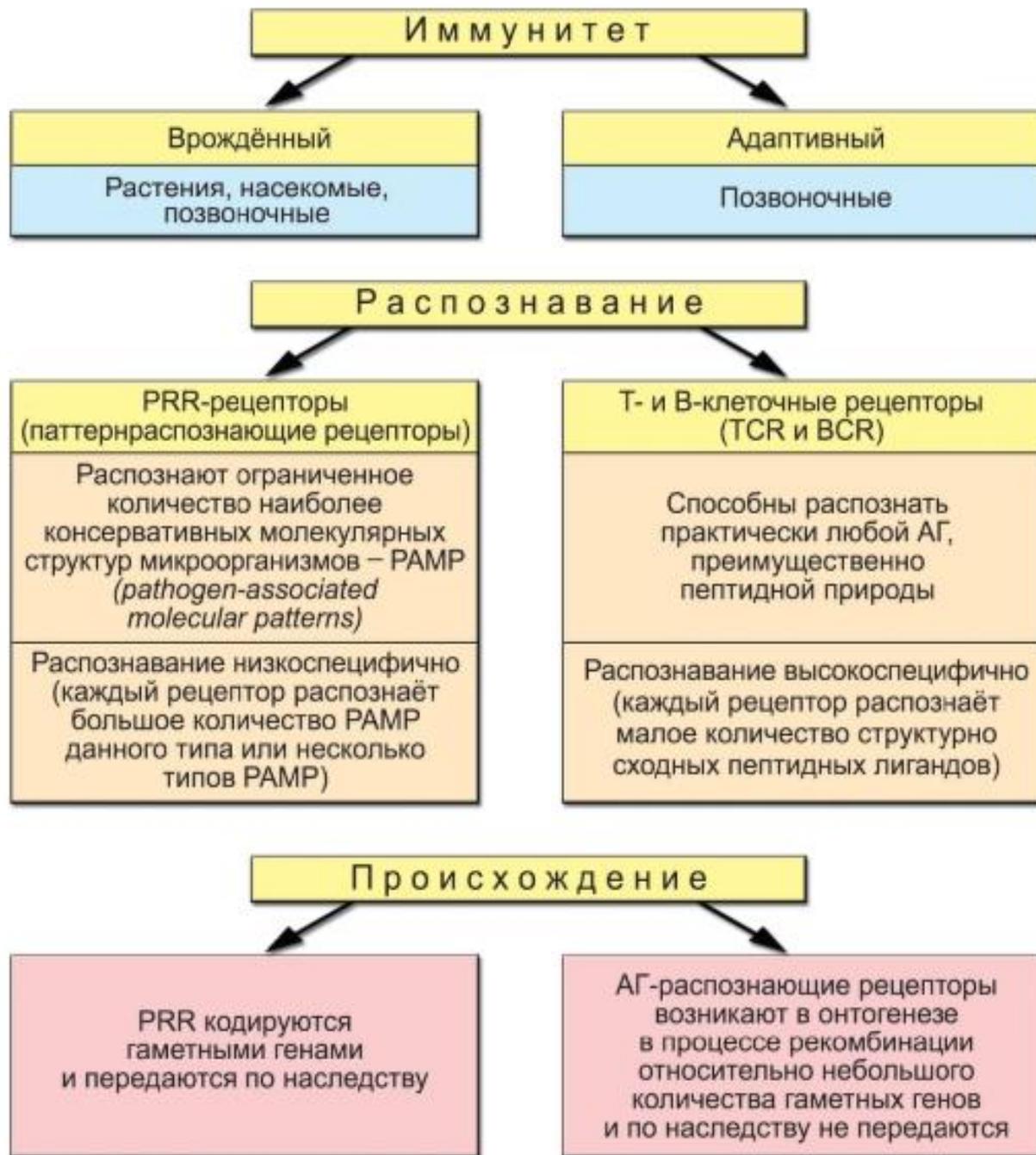
Типы специфических эффекторных механизмов

Опосредуемые В-клетками	Опосредуемые Т-клетками
<p>1. Связывание антигена в иммунные комплексы и его:</p> <ul style="list-style-type: none">а) простая нейтрализация;б) деградация в связи с <i>активацией комплемента по классическому пути</i>;в) <i>опсонизация</i> антителами IgM/IgG и последующий <i>фагоцитоз</i>	<p>1. Апоптоз клеток-мишеней, индуцированный CD8+ цитотоксическими Т-клетками (без индукции воспаления)</p>
<p>2. Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), например, при отторжении трансплантата</p>	<p>2. Деградация антигена путём индуцированного CD4+ Т-эффекторами иммунного воспаления (ГЗТ) с активацией макрофагов и других клеток</p>

Заключение

Иммунный ответ			
Тип ответа	Клеточный ответ		Гуморальный ответ
	Цитотоксический	Воспалительный	
Клетки: участники ответа	CD8 ⁺	CD4 ⁺ Th1, Мф	CD4 ⁺ Th2, В
Эффек: торный механизм	Цитолиз, опосред. CTL	Воспаление. Фагоцитоз акти: вированными Мф	АТ, выроб. плазмоци: тами. Нейтрализация, опсонизация, лизис
Патогены, против которых направлен ответ	Внутриклеточные патогены		Внеклеточные патогены
	Локализуются в цитозоле	Локализуются в гранулах	

. Типы иммунного ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и механизмы)



Список литературы

1. Наглядная иммунология/Г.-Р.Бурместер, А.Пецуто; пер. с англ. – 4 издание. –М.: Лаборатория знаний, 2018
2. Аллергология и иммунология : нац. рук. / гл. ред. Р. М. Хайтов, Н. И. Ильина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019

Вопросы для ответа

- 1. Перечислите клеточные механизмы врожденного иммунитета
- 2. Перечислите гуморальные механизмы врожденного иммунитета
- 3. Какими клетками обеспечивается адаптивный иммунный ответ
- 4. Типы специфических эффекторных механизмов, опосредуемые В клетками

Спасибо за внимание!

