

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

к.м.н., доцент Ищенко Ольга Петровна

Красноярск, 2020

План лекции

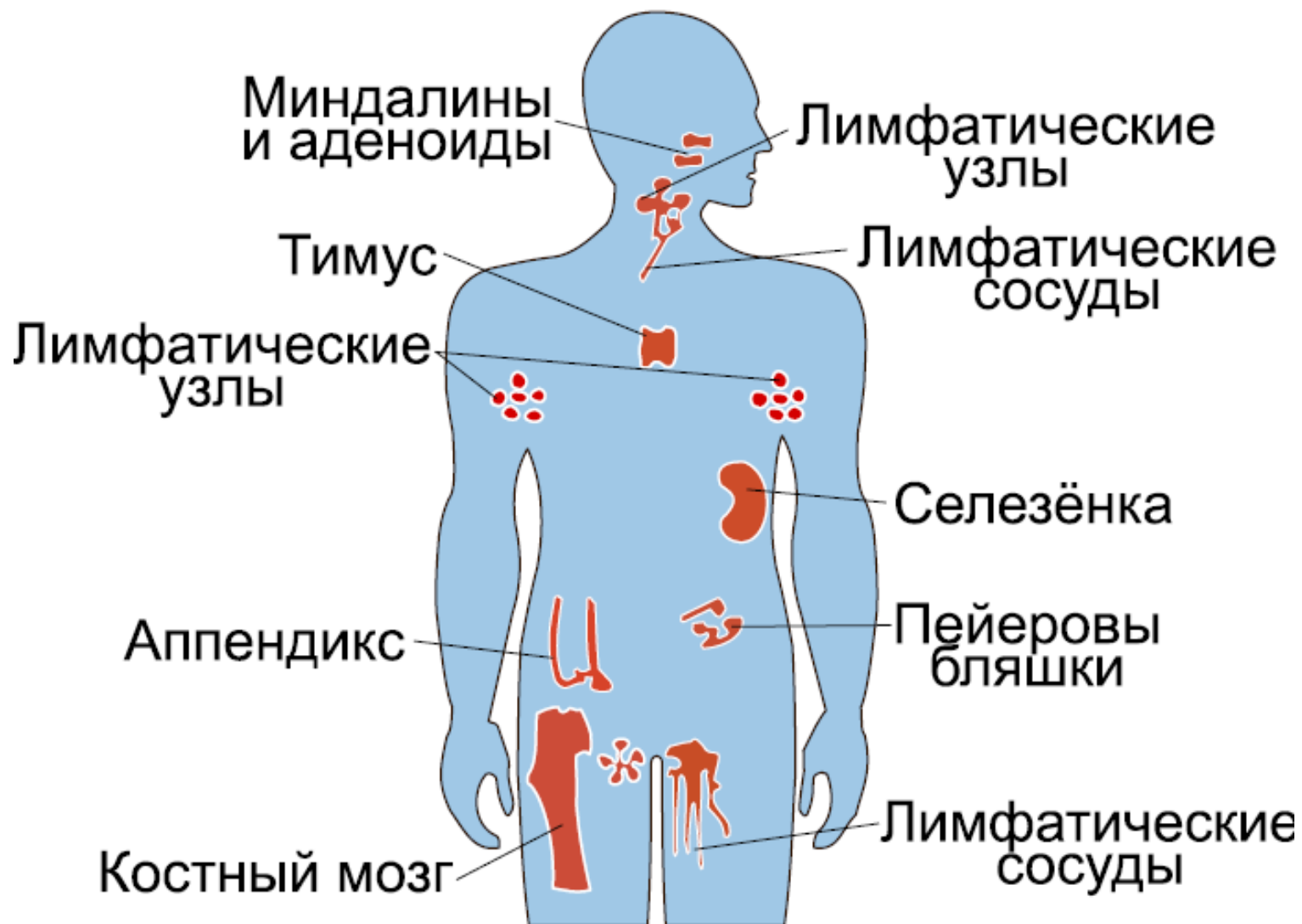
1. Иммунитет: понятие, классификация
2. Врожденный иммунитет: характеристика, компоненты
3. Адаптивный иммунитет: характеристика, компоненты
4. Главный комплекс гистосовместимости
5. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета



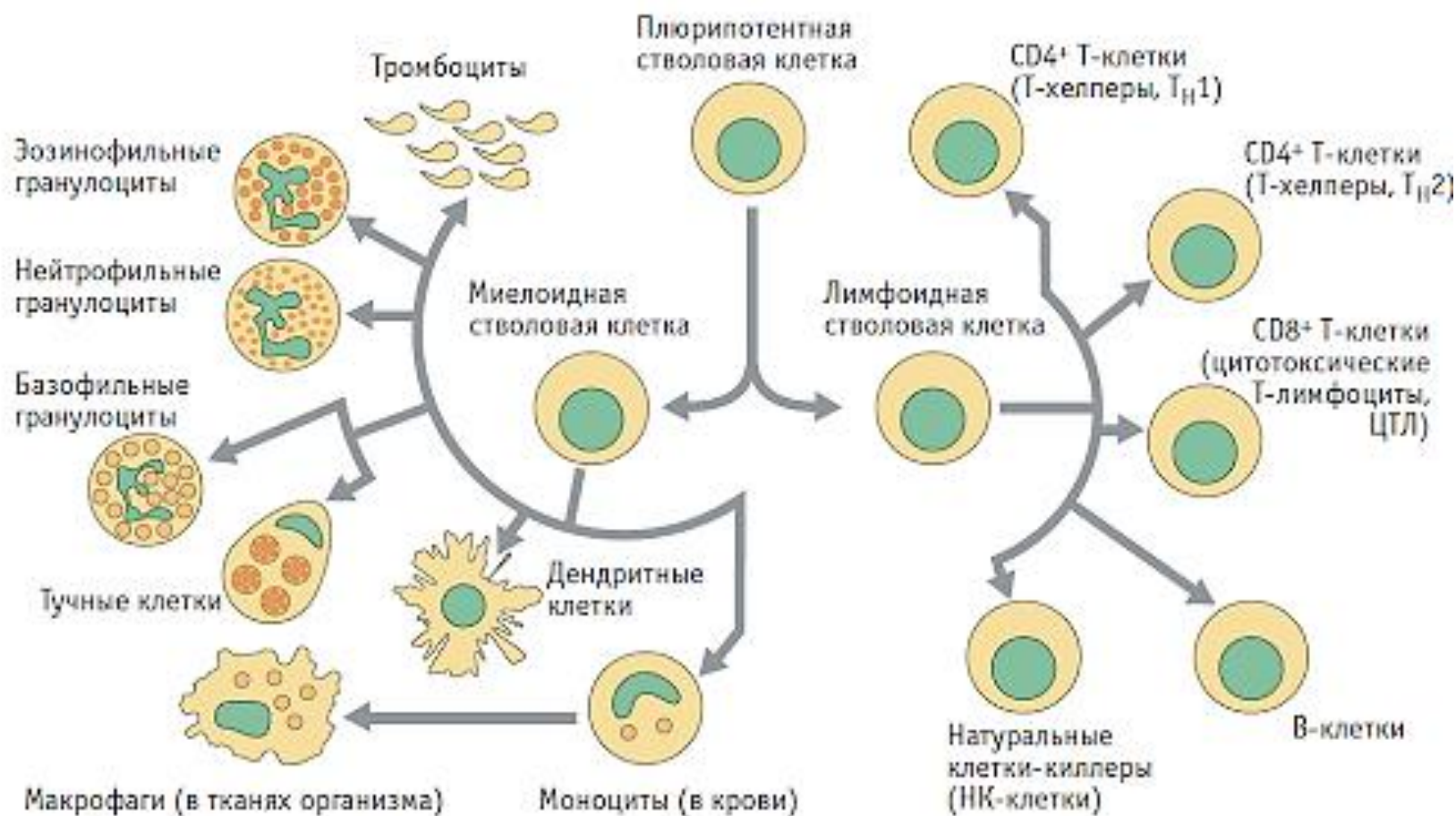
Иммунитет

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

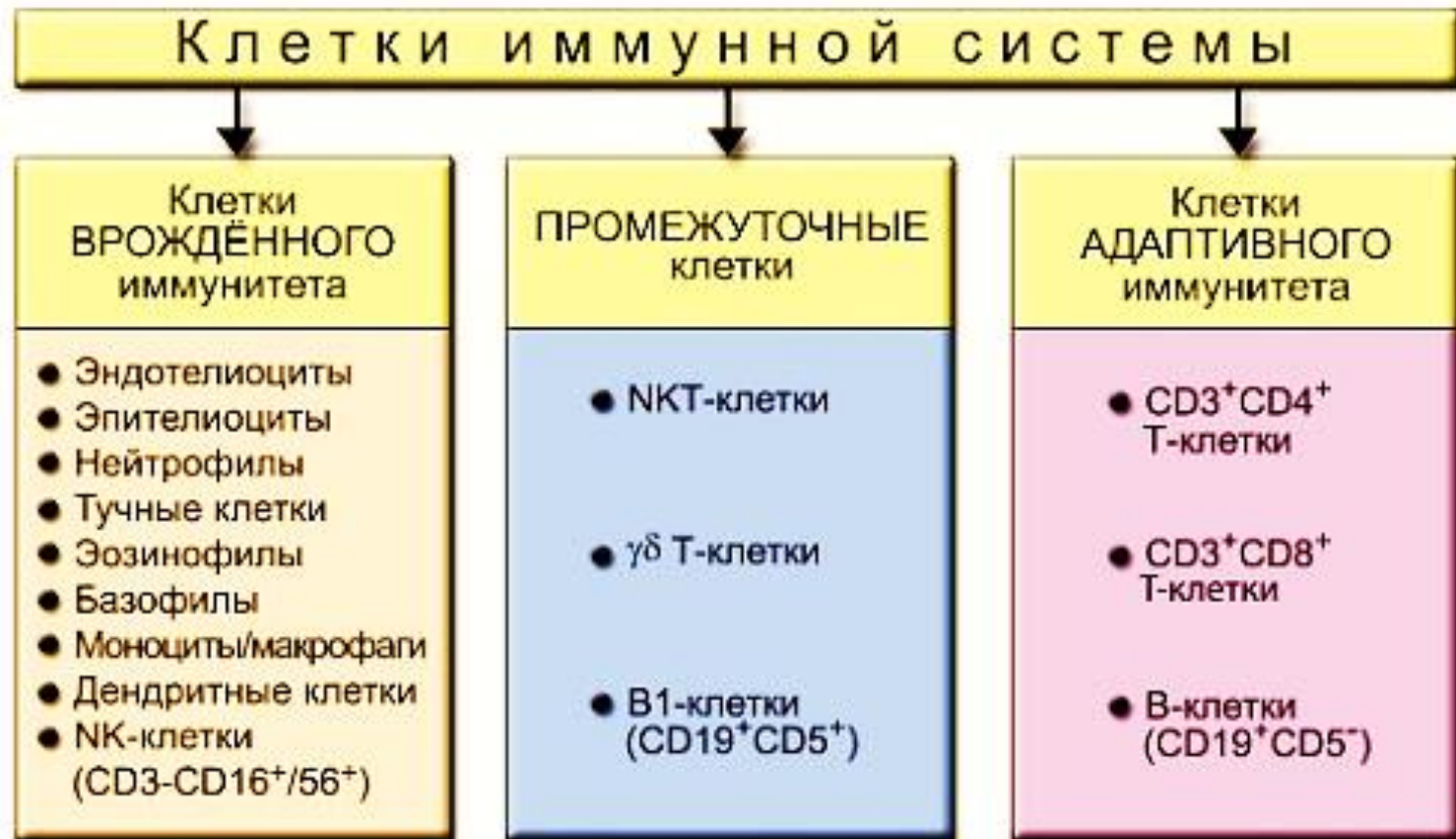
Органы иммунной системы



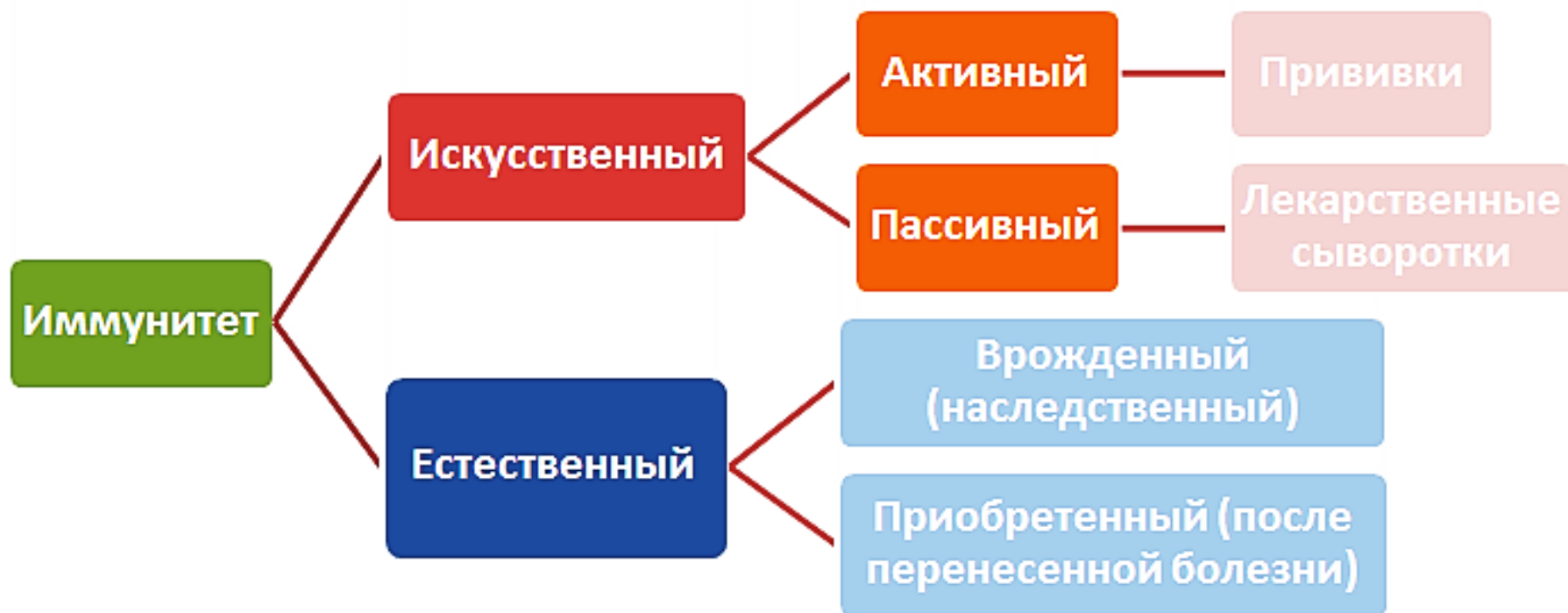
Процесс кроветворения и иммунный ответ



Процесс кроветворения и иммунный ответ



Иммунитет. Классификация



Иммунитет. Классификация

Классификация видов иммунитета по локализации



Классификация видов иммунитета по происхождению





Иммунный ответ

- это процесс взаимодействия клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, который индуцируется антигеном или паттерном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул деактивации и элиминации.

Иммунный ответ реализуется посредством механизмов врожденного и адаптивного иммунитета



Врожденный иммунитет

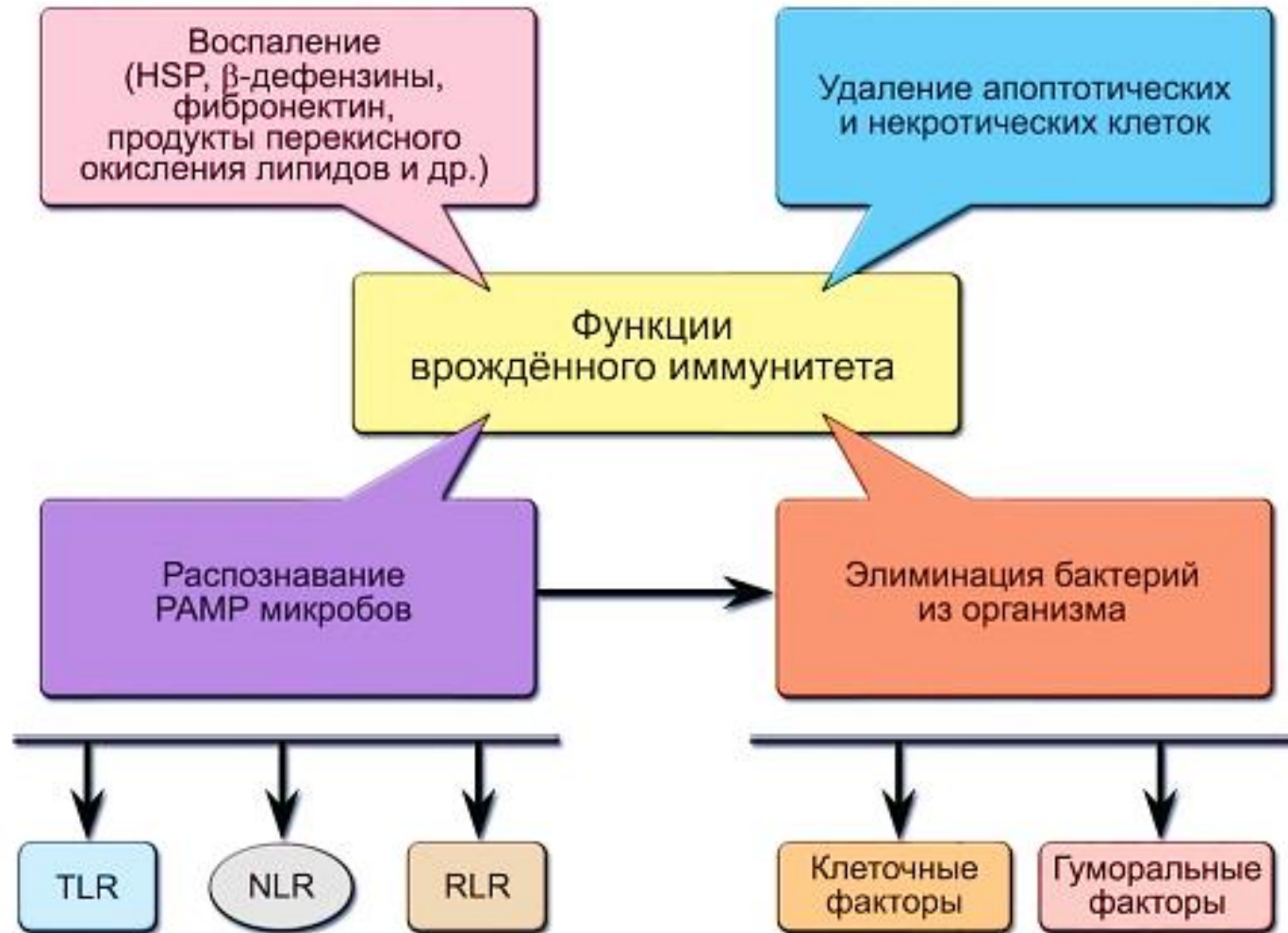
– наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.



Функции врожденного иммунитета

1. Распознавание патогенов и элиминация их из организма
2. Элиминация клеток, погибших в результате апоптоза, некроза и патологического повреждения тканей,
3. Формирование толерантности к комменсалам
4. Индукция адаптивного иммунитета.

Функции врожденного иммунитета



Клеточные и гуморальные компоненты врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет

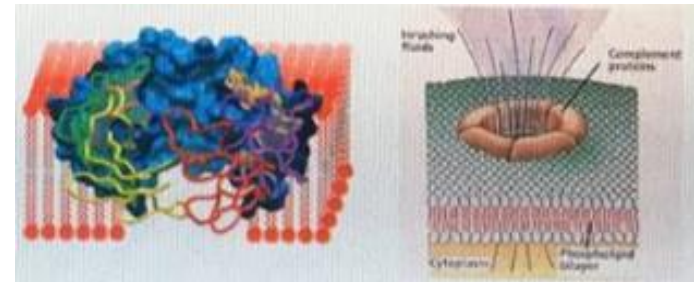
Клетки-эффекторы

Фагоциты (моноциты/макрофаги, нейтрофилы), дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, NK-клетки, NKT, $\gamma\beta$ T-клетки, ILC1,2,3, клетки эпителия

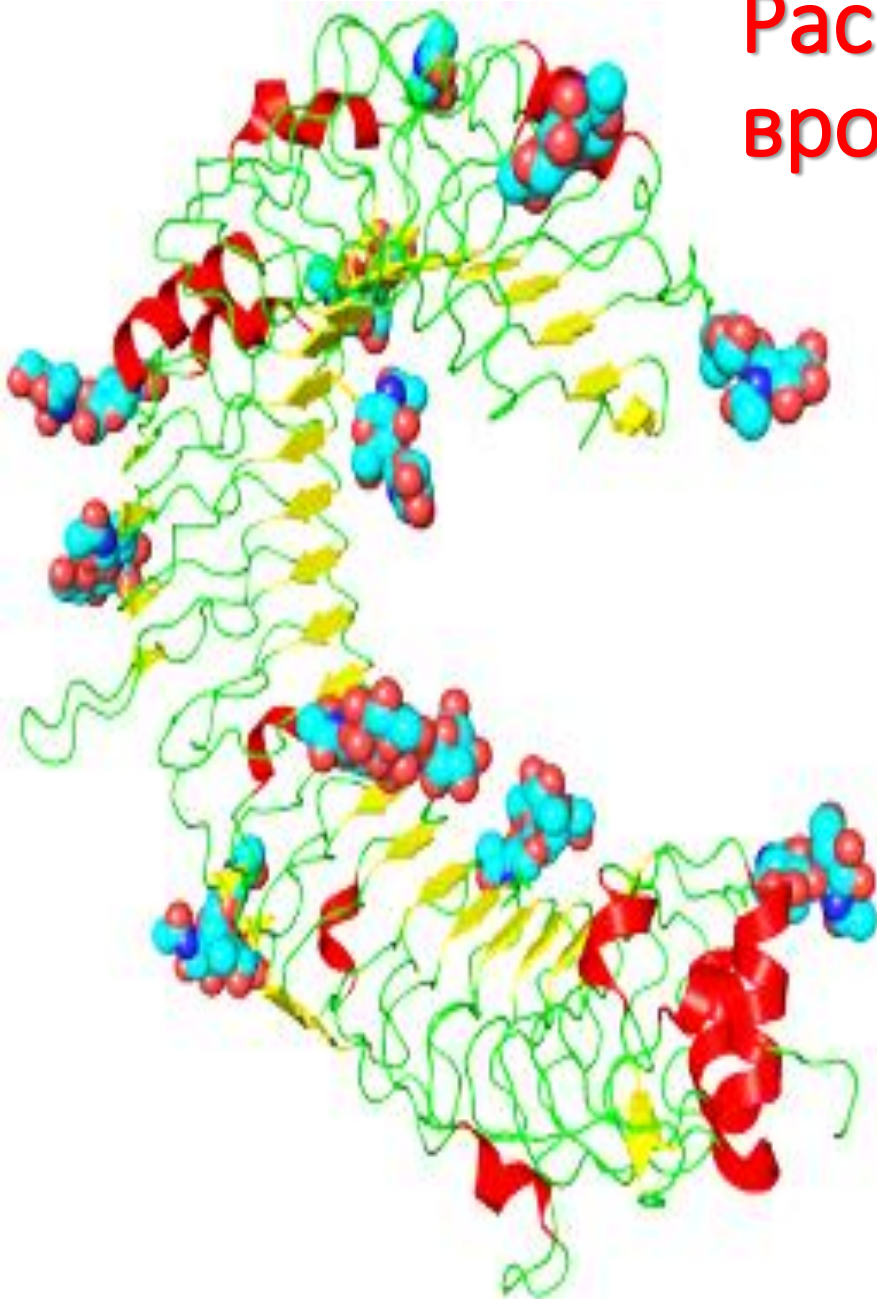


Секреторные компоненты

Комплемент, противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, интерфероны 1 типа, белки острой фазы, белки теплового шока и др.

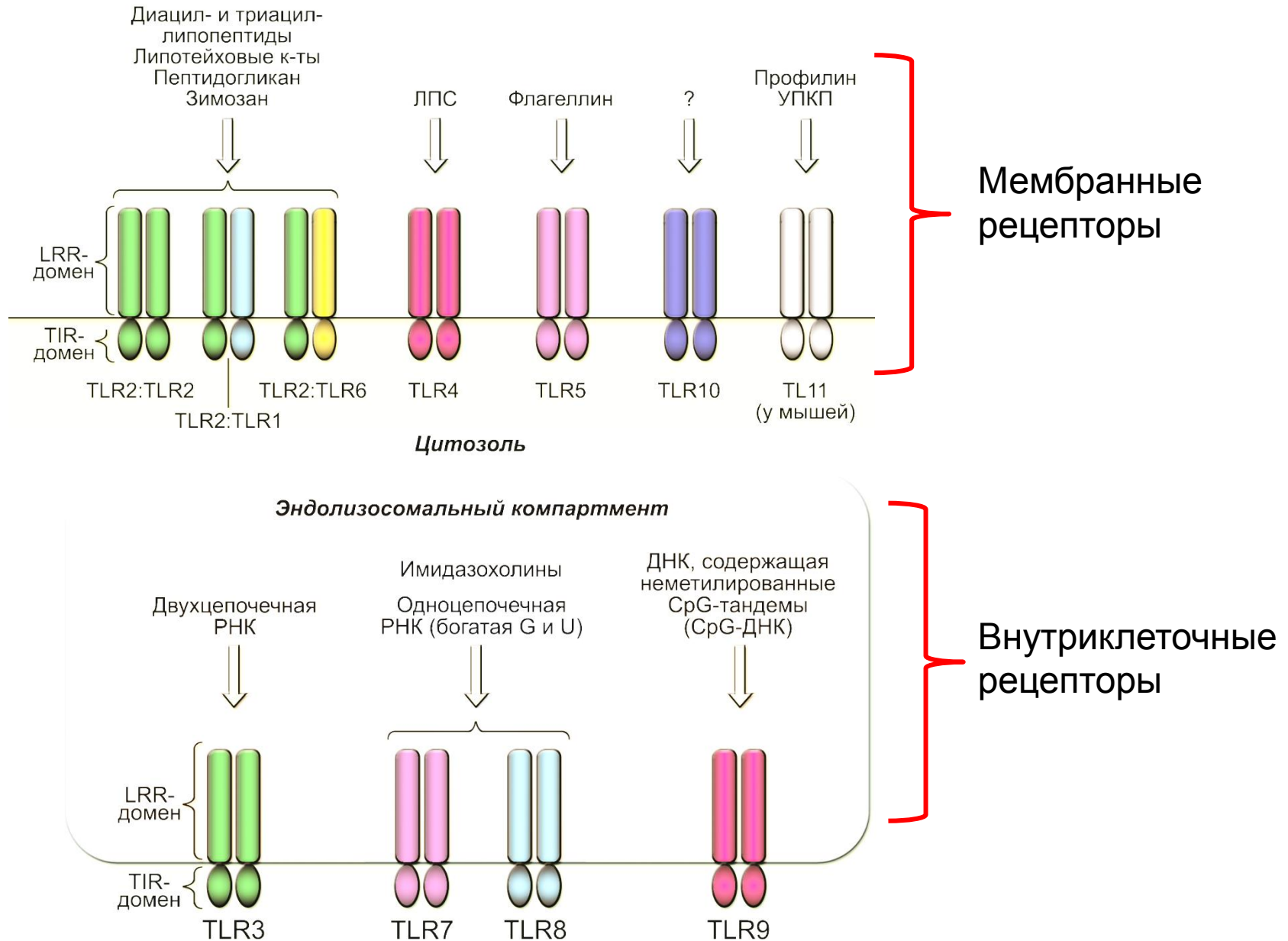


Распознающие рецепторы врожденного иммунитета

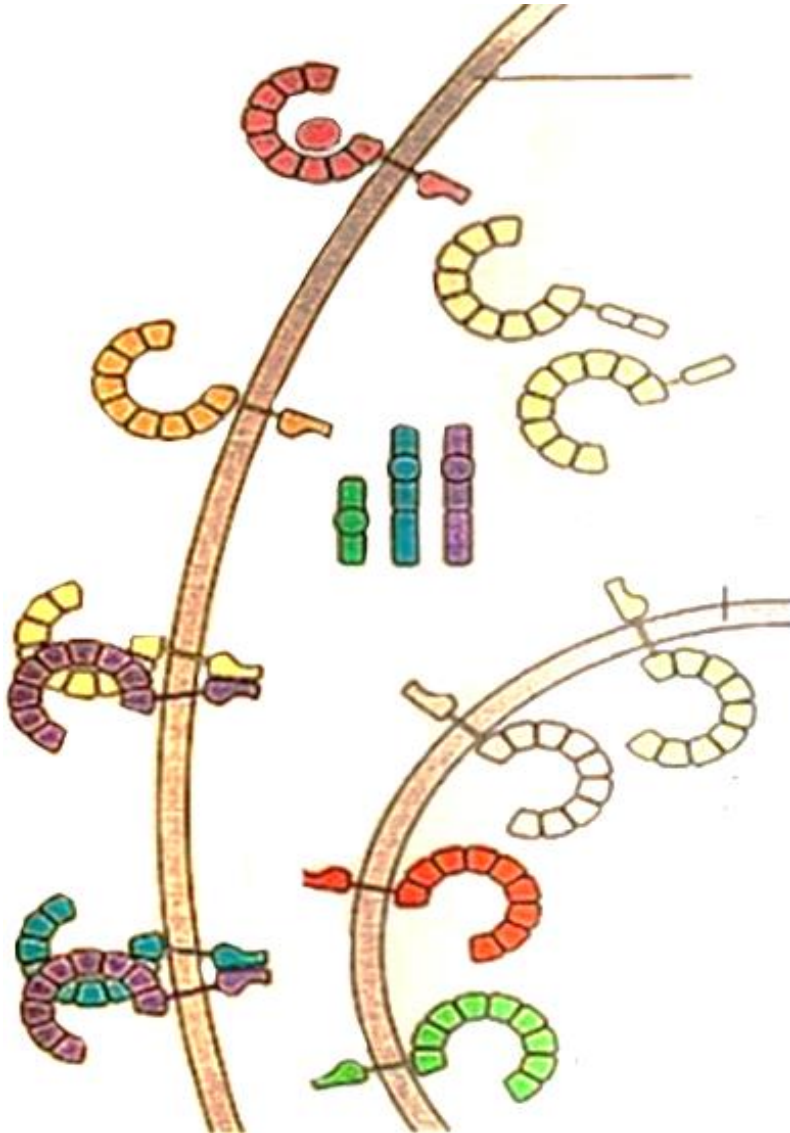


1. Мембранные рецепторы:
 - Toll-подобные рецепторы – TLR-10,
 - С-селективные рецепторы,
 - Рецепторы-мусорщики (scavenger-рецепторы),
 - Интегриновые рецепторы.
2. Внутриклеточные рецепторы (цитозольные):
 - NOD-рецепторы,
 - RIG-рецепторы,
 - DAI-рецепторы.
3. Секретируемые рецепторы
 - Пентраксины,
 - Коллектины,
 - Компоненты системы комплемента,
 - Фиколлины.

Спектр паттерн-распознающих рецепторов



Система паттерн-распознающих рецепторов врожденного иммунитета



Свойства PRRs:

1. Закодированы в геномы и наследуются
2. Обладают ограниченным разнообразием
3. Распознают консервативные молекулы патогенов и эндогенных лигандов
4. Экспрессируются различными клетками организма
5. Обеспечивают первую линию от патогенов
6. Обеспечивают развитие толерантности к комменсалам
7. Индуцируют развитие адаптивного иммунитета

Нобелевская премия за исследование по активации врожденного иммунитета

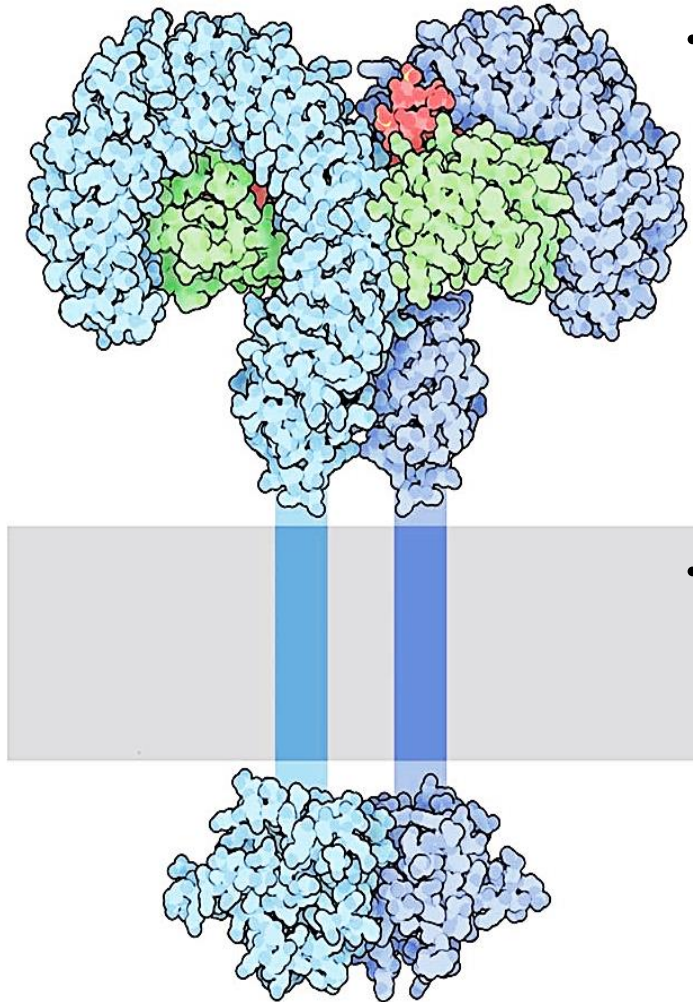


Брюс Бойтлер и Жюль Хоффманн – лауреаты Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2011 года за исследования по активации врожденного иммунитета.

Жюль Хоффманн (70 лет) в 1996г., проведя эксперименты над дрозофилами, обнаружил у них ген Toll, важный для защиты от патогенов и для активации врожденного иммунитета. Брюс Бойтлер в 1998г. Подтвердил выводы своего коллеги, найдя Toll-подобные рецепторные белки у мышей. Позже TLR обнаружены у человека.

TOLL-LIKE RECEPTORS

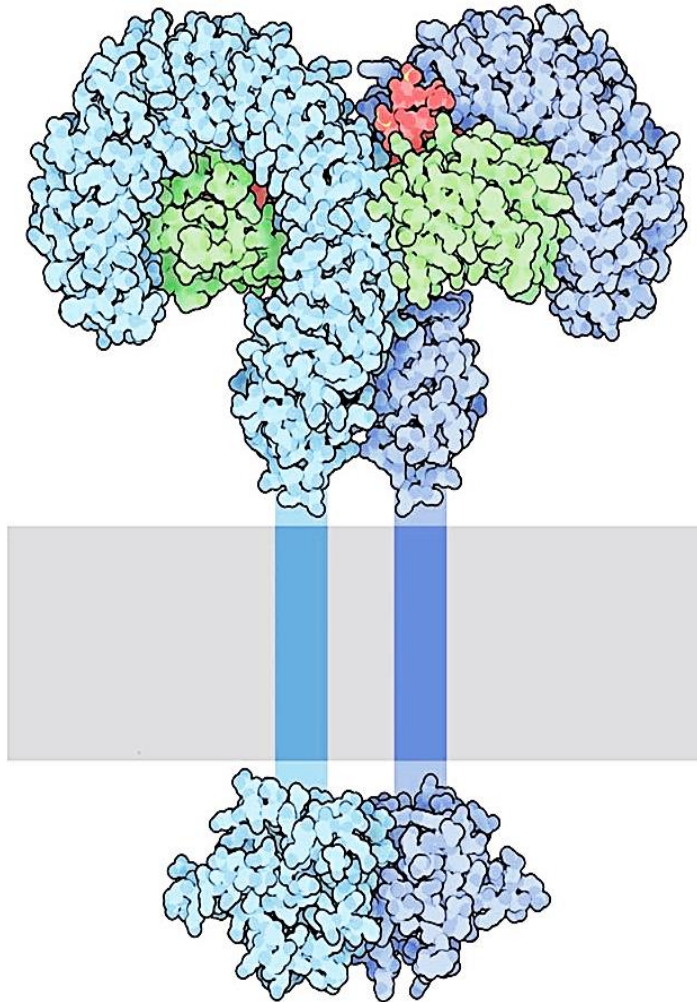
frontline for the immune system



- 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.).

TOLL-LIKE RECEPTORS

frontline for the immune system



- Toll-like рецепторы (TLR) широко экспрессируются клетками иммунной системы, особенно клетками системы врожденного иммунитета (макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками и др.).
- Накапливается все больше доказательств, что TLRs широко представлены практически во всех ядерных клетках организма, в частности, на клетках слизистых оболочек, кожи, через которые в организм проникает огромное количество патогенов, комменсалов и аллергенов.
- TLRs способны участвовать в запуске как локального, так и системного воспалительного ответа при действии патогенов и сигналов опасности.

Toll-like receptor и их лиганды

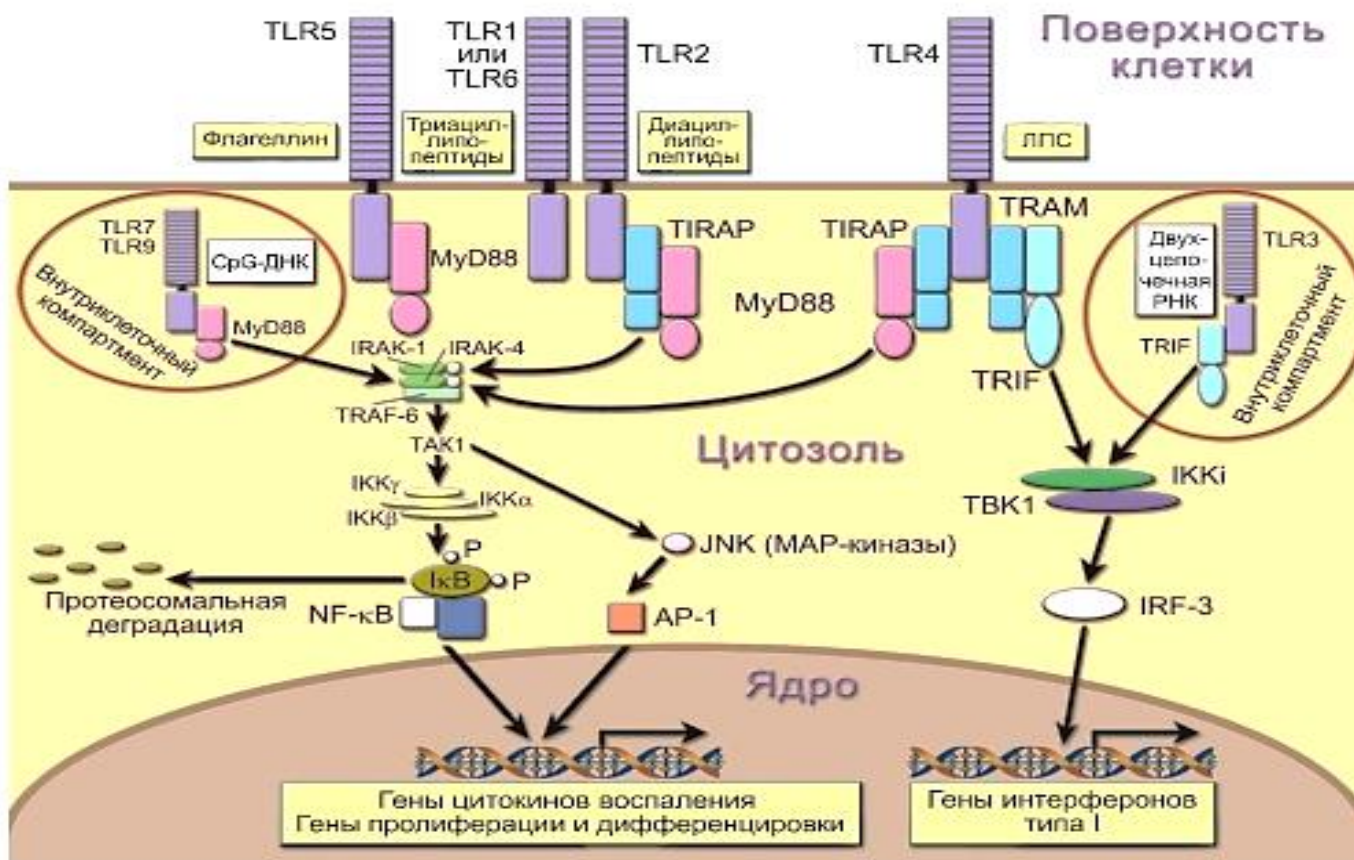
TLR	Экзогенные лиганды	Эндогенные лиганды	Синтетические лиганды
TLR1	Триацил-липopeпиды бактерий и паразитов	-	Pam3Cys
TLR2, TLR6	Диацил-липopeпиды и липотейхоевая к-та Gr+ бактерий. Зимозан стенки грибов	HSP70, HSP90 (gp96), HMGB1, верискан, некротические клетки	Pam3Cys, MALP2
TLR3	dsRNA вирусов	mRNA	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		-	-

Взаимодействие Toll-подобных рецепторов с соответствующими лигандами запускает

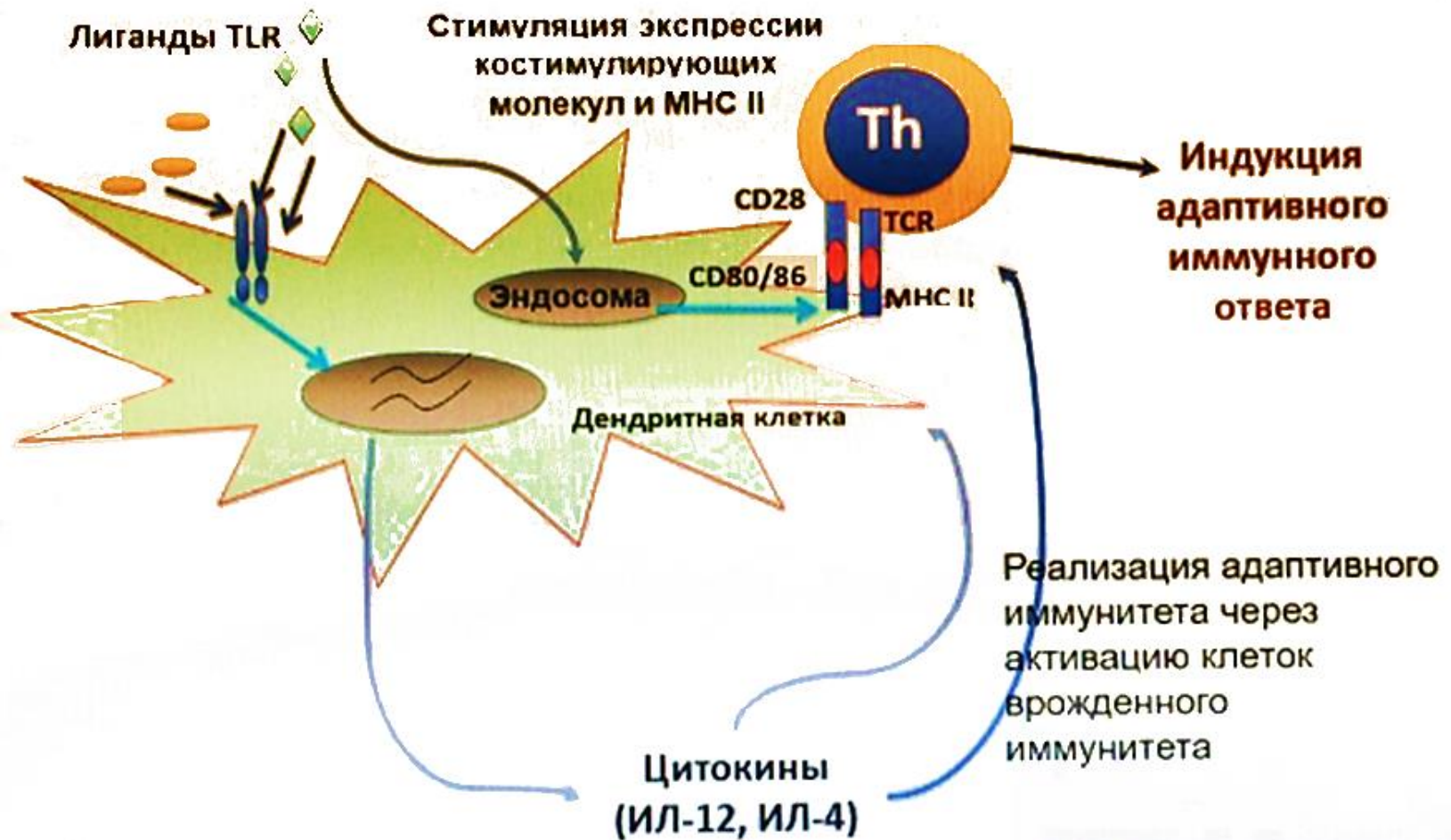
- транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и ко-стимулирующих молекул, которые необходимы для миграции, адгезии клеток, фагоцитоза и представления антигенов лимфоцитам;
- маннозно-фукозные рецепторы, распознающие углеводные компоненты поверхностных структур микроорганизмов;
- рецепторы для мусора (scavenger receptor) - для связывания фосфолипидных мембран и компонентов собственных разрушенных клеток. Участвуют в фагоцитозе поврежденных и умирающих клеток;
- рецепторы для C3b- и C4b-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.

Toll-like receptor - TLR

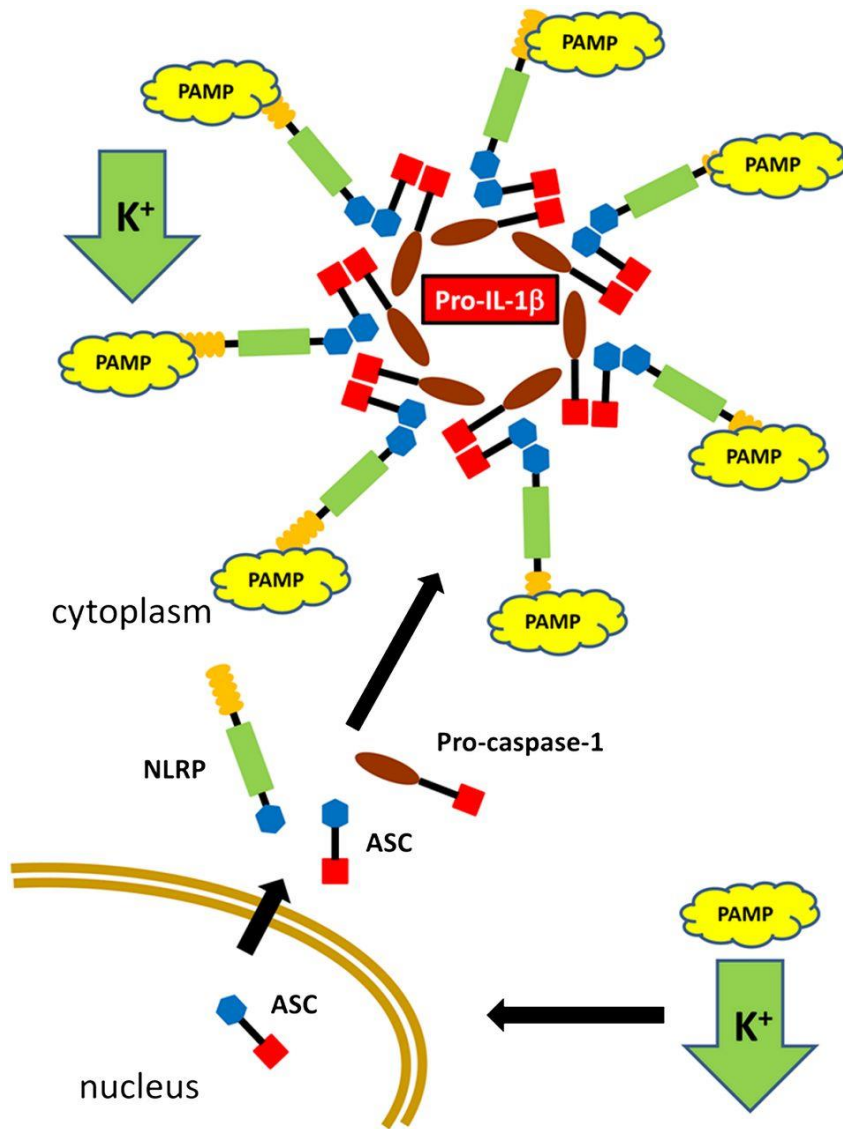
Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро. После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции NF- κ B (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.



Роль TLR в индукции адаптивного иммунитета



NOD-подобные рецепторы



Гетерогенное семейство эндогенных NOD-подобных рецепторов (NLR) также относится к семейству сигнальных паттерн-распознающих рецепторов. Они **экспрессируются в цитоплазме клетки, распознают PAMP внутриклеточных патогенов.**

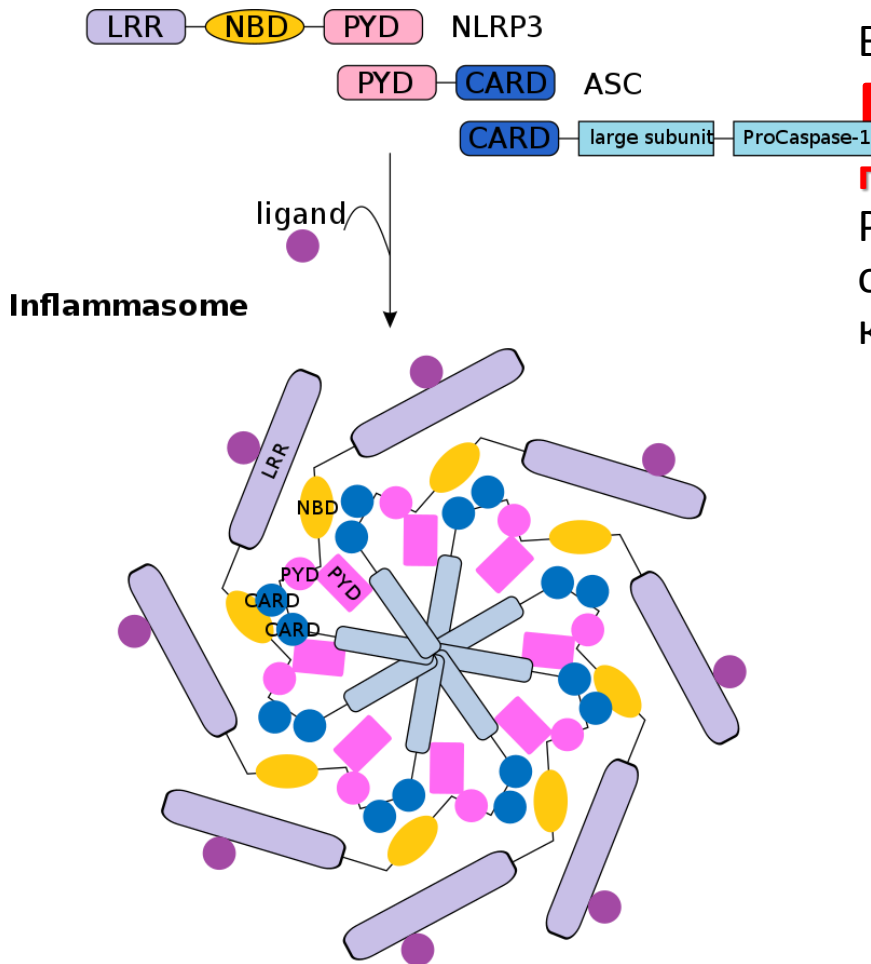
Данное семейство включает, как минимум, 22 типа рецепторов, характерной структурой которых является NOD-домен (англ. Nucleotide-binding oligomerization domain).

В состав NOD-1 и NOD-2 входят

- 1) распознающий участок с повторами, богатыми лейцином,
- 2) пирин,
- 3) каспаза ассоциированные домены (CARD) и домены нуклеотидной олигомеризации (NOD). Внутриклеточные патогены связываются с димером NOD-1, который активирует домен RISK, что приводит к транскрипции NF-κB-зависимых генов цитокинов.

Инфламмасома

Инфламмасомы – мультимерные цитоплазматические гетерогенные белковые комплексы, распознающие PAMP и DAMP и индуцирующие переход прокаспазы-1 в активное состояние для процессинга предшественников провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33.

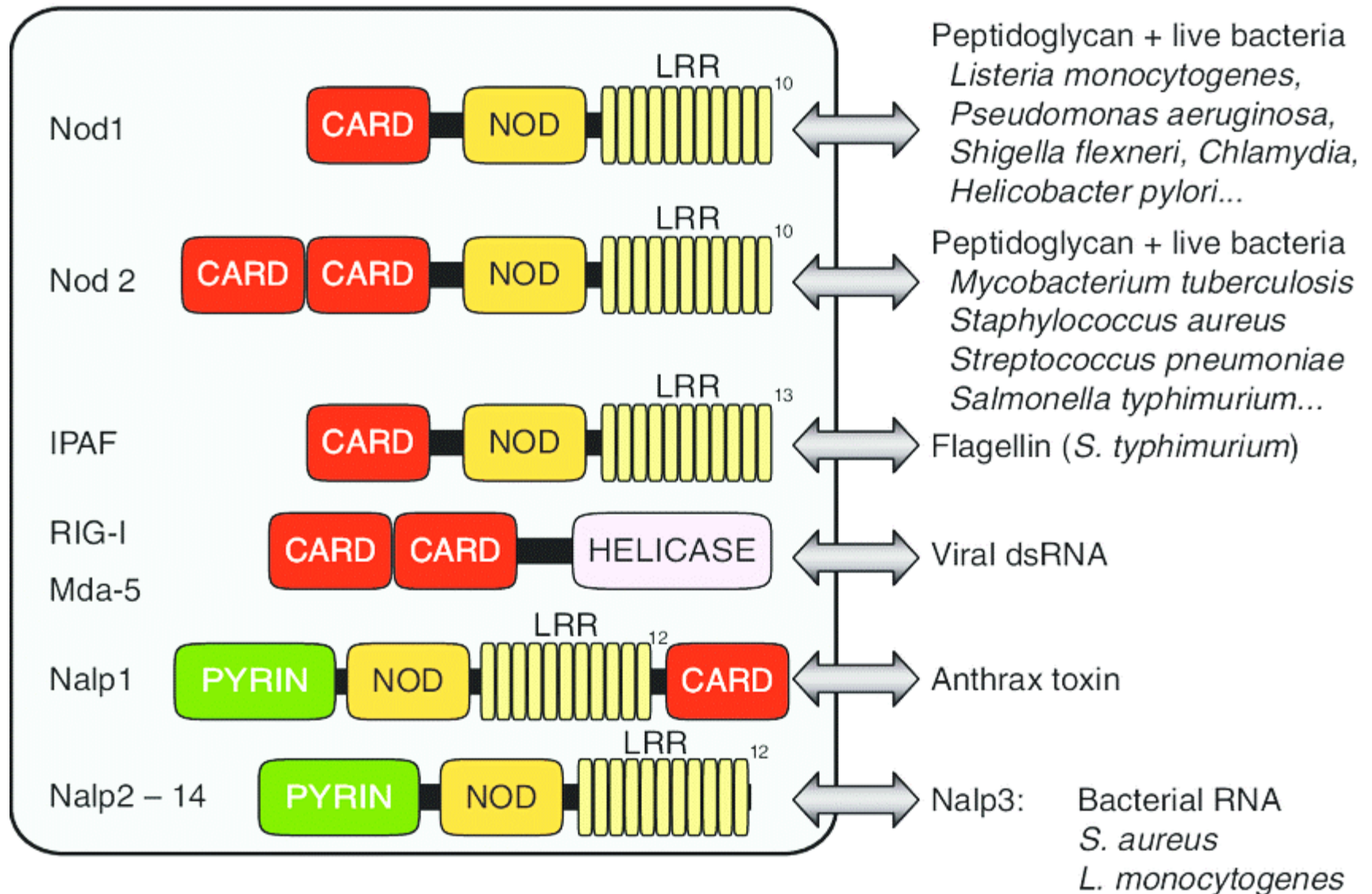


В состав инфламмасомы входят **NLR**P3, **ASC** (адаптерная молекула) и **прокаспазы-1**. При распознавании PAMPs и DAMPs происходит олигомеризация инфламмасомного комплекса и активация каспазы-1.

NOD-подобные рецепторы и их лиганды

SENSORS

LIGANDS



Первая линия иммунной защиты



Миелоидные клетки

Фагоцитоз и
внутриклеточный киллинг
(нейтрофилы, моноциты,
макрофаги)

Внеклеточный киллинг
(эозинофилы,
нейтрофилы)

- Провоспалительные
цитокины
- Дефензины



Лимфоидные клетки

Контактный киллинг (NK- и
NKT-клетки)

Активность $\gamma\delta$ T-клеток

- Естественные антитела
(продукты B1-клеток)
- Интерфероны I типа
(плазмочитоидные
дендритные клетки)



Эпителиальные и другие клетки

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

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

Клеточные факторы врожденного иммунитета

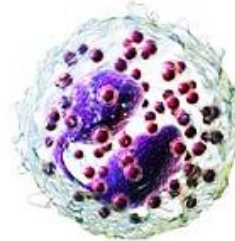
Клетки	Развитие в костном мозге	Циркуляция в крови	Пребывание в тканях
Моноциты-макрофаги	8-9 суток	1-2 суток	20-25 суток – месяцы/годы
Нейтрофилы	18-20	7-10 часов	3-5 суток
Эозинофилы	8-10 суток	5-10 часов	10-12 суток



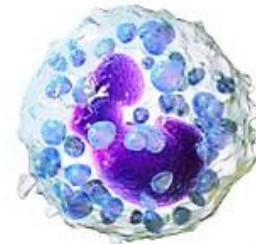
Нейтрофил



Моноцит



Эозинофил



Базофил

Мембранные молекулы нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов

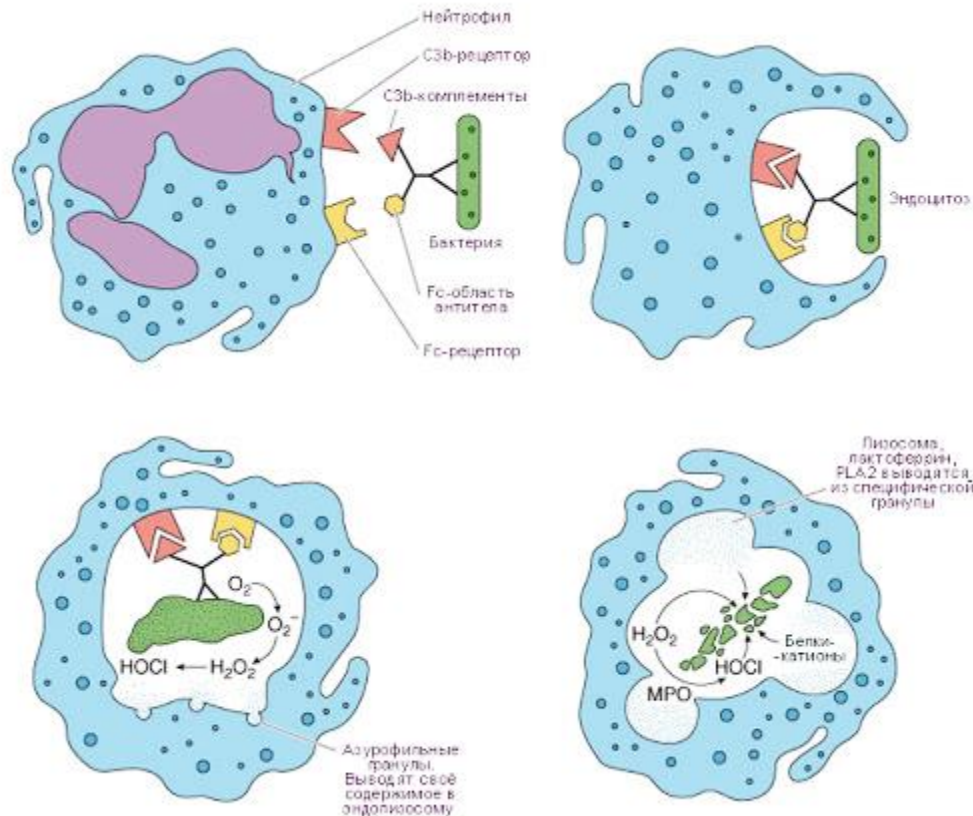
Группа молекул	Нейтрофилы	Эозинофилы	Моноциты
Толл-подобные рецепторы	TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10	TLR-1, TLR-4, TLR-7, TLR-10	TLR-1, TLR-2, TLR-3, , TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10
Лектиновые рецепторы	Дектин-1		DC-SIGN, дектин-1
Fc-рецепторы	FcγRII, FcγRIII, FcαR; при активации — FcγRI	FcγRII, FcγRIII, FcεRI, FcεRII, FcαR; при активации — FcγRI	FcγRI, FcγRII, FcγRIII; при активации — FcαR
Рецепторы комплемента	CR1, CR3; C3aR, C5aR, C5L2	CR1; C3aR	CR1, CR3, CR4; C3aR, C5aR
Цитокиновые рецепторы	Для G-CSF, GMCSF, IL-3, IL-17	Для GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13	Для M-CSF, GMCSF, IFNγ, IFNα/β, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, IL-21, TNFα и т.д.
Хемокиновые рецепторы	CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CX3CR1
Интегрины	β2 — LFA-α, Mac-1, αDβ2; рецептор — ICAM-2	β1 — VLA-4; β2 — αDβ2	β1 — VLA-1, VLA-2, VLA-4, VLA-5, VLA-6; β2 — LFA-1, Mac-1, p150, p45, αDβ2; рецепторы — ICAM-2, ICAM-3
Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС)	МНС-I; при активации — МНС-II	МНС-I; при активации — МНС-II	МНС-I, МНС-II (при активации усиливается)
Костимулирующие молекулы	-	При активации — CD154	CD86 (слабо); при активации — CD80, CD86
Другие молекулы	CD14, CD13	CD9	CD14, CD13

Нейтрофилы

- Нейтрофилы способны к активному **амёбоидному 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.



Свойства гранул клеток врожденного иммунитета

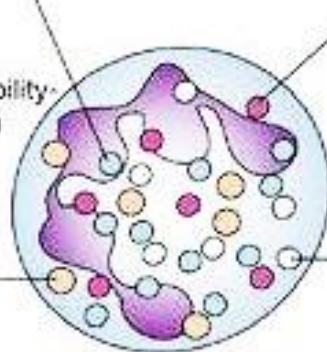
тип клеток	гранулы	состав гранул	функции гранул
Нейтрофилы	Специфические (вторичные)	NAGPH-оксидаза, лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим	Быстрая фаза бактериолиза
	Азурофильные (первичные)	Миелопероксидаза, кислые гидролазы, лизоцим, дефензины, нейтральные протеазы(серпроцидины) и т.д.	Медленная фаза бактериолиза
	Желатиновые (третичные)	Желатиназа	Обеспечение миграции
	Секреторные везикулы	Щелочная фосфатаза	Взаимодействие с микроокружением

Azurophil granules

Myeloperoxidase
Neutral serine proteases
cathepsin G
elastase
proteinase 3
Bactericidal/permeability-increasing protein
Defensins
Lysozyme

Specific granules

Lactoferrin
Lysozyme
Cytochrome b558
Collagenase
Gelatinase
CD11b/CD18
fMLP-R



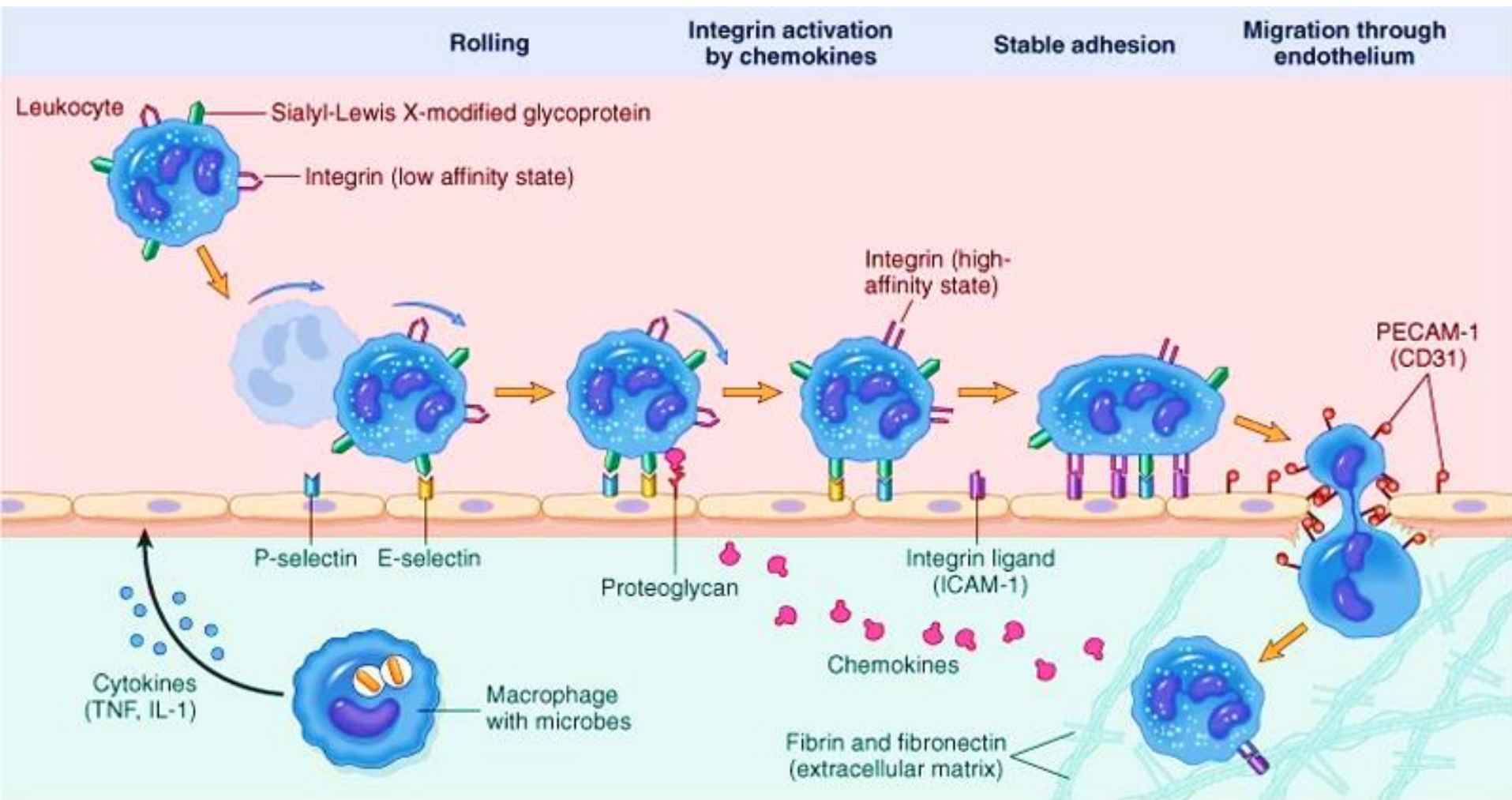
Gelatinase granules

CD11b/CD18
Cytochrome b558
Gelatinase
Lysozyme
Acetyltransferase

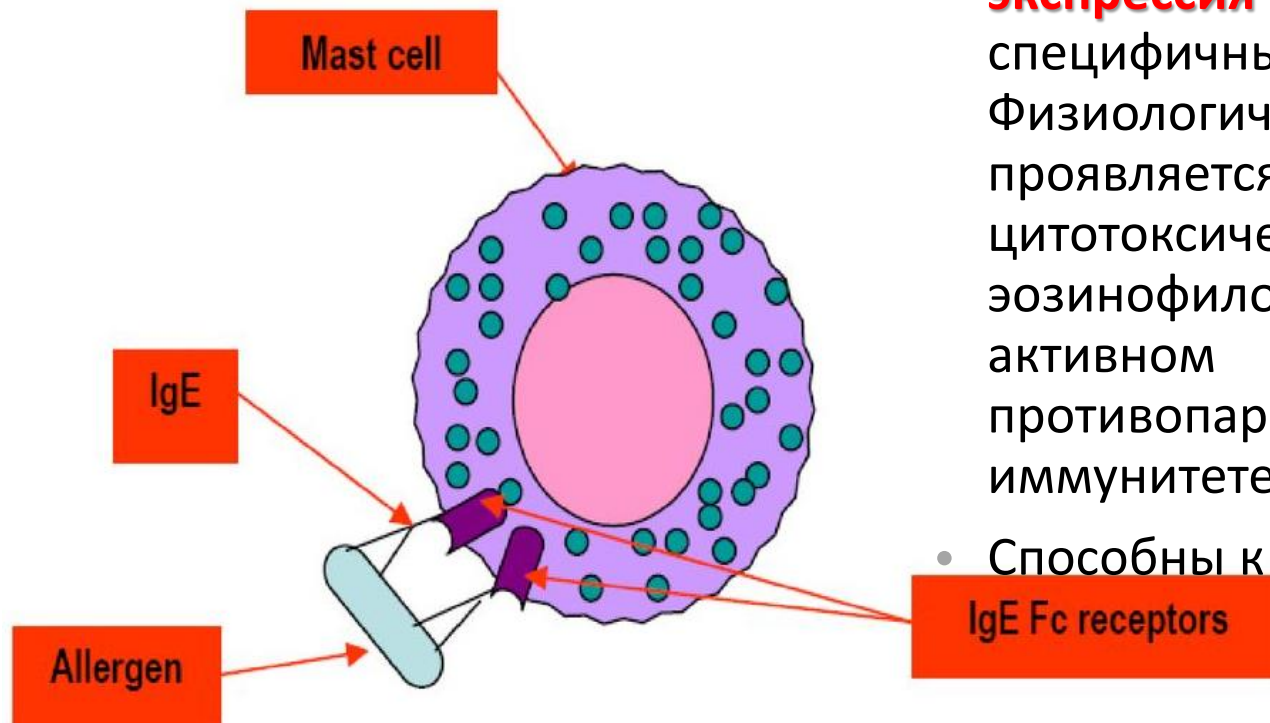
Secretory vesicles

CD11b/CD18
Cytochrome b558
CR1
Alkaline phosphatase
fMLP-R

Роллинг и экстравазация нейтрофилов



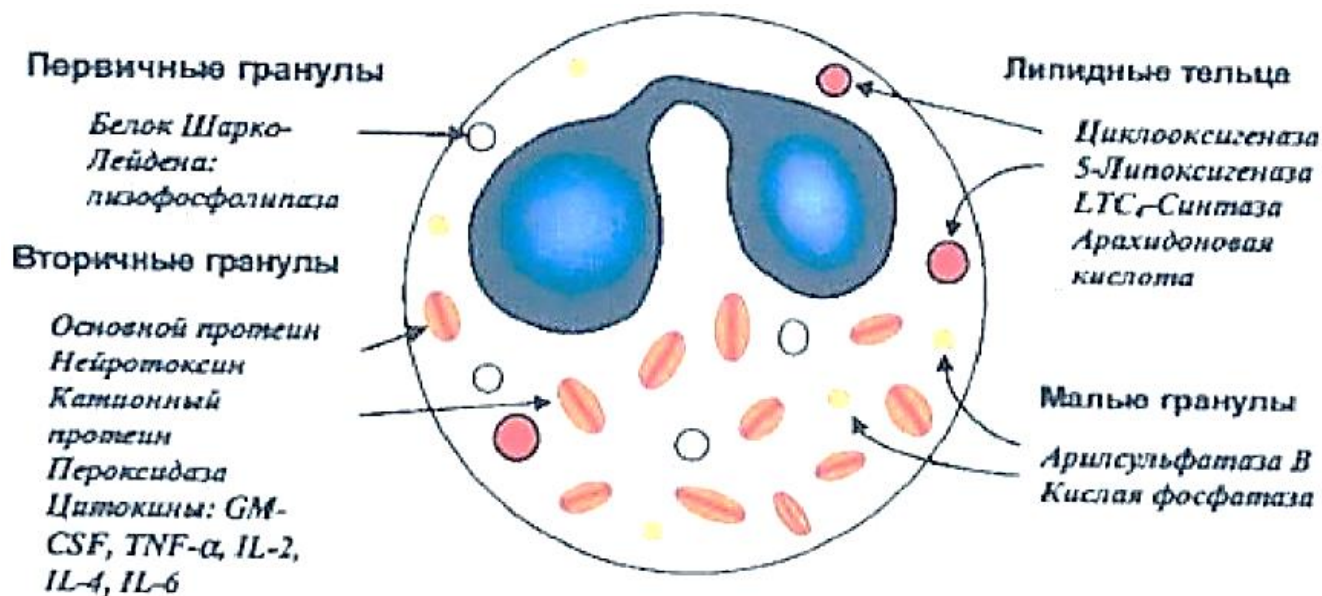
Эозинофилы



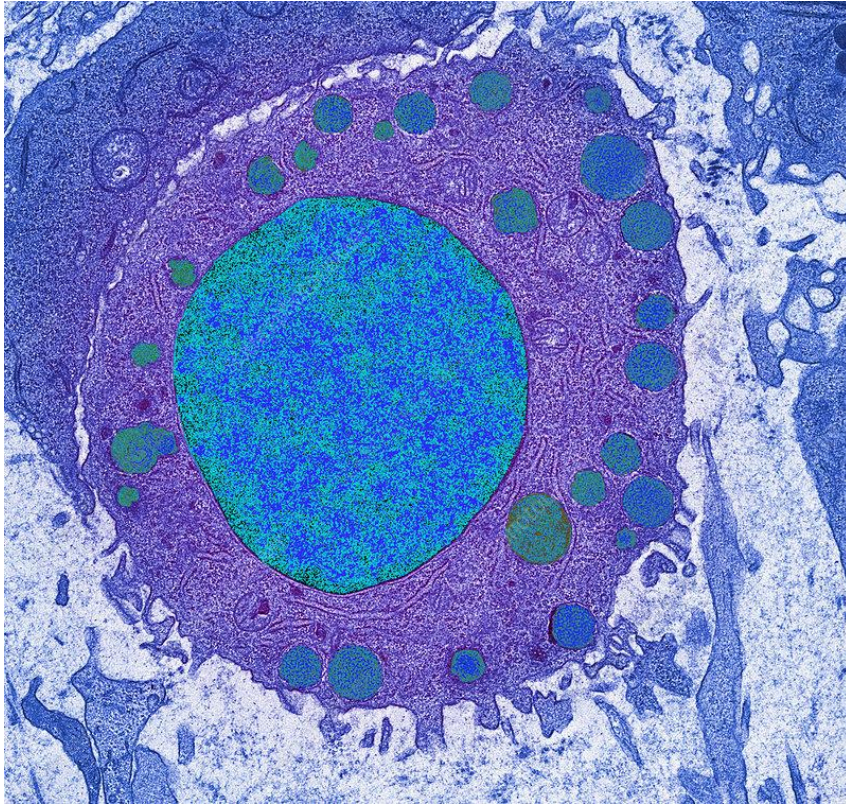
- Главное их свойство - **экспрессия Fc-рецепторов**, специфичных для Ig E. Физиологически это проявляется в мощных цитотоксических свойствах эозинофилов, и их активном участии в противопаразитарном иммунитете.
- Способны к фагоцитозу.
- Способны поглощать и связывать **гистамин** и ряд других медиаторов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

Свойства гранул клеток врожденного иммунитета

тип клеток	гранулы	состав гранул	функции гранул
Эозинофилы	Специфические (крупные, вторичные)	Главный основной белок, катионный белок, пероксидаза, нейротоксин, коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины: GM-CSF, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитолиз
	Мелкие	Арилсульфатаза В, кислая фосфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
	Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
	Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработка эйкозаноидов



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.

Свойства гранул клеток врожденного иммунитета

тип клеток	гранулы	состав гранул	функции гранул
Тучные Клетки, базо филы	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, гликозаминогликаны, протеин Шарко– Лейдена, пероксидаза	Предобразованные факторы немедленной аллергии

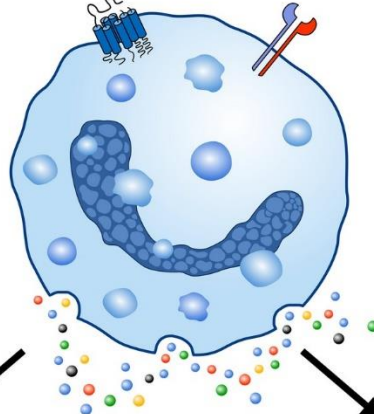
Priming factors

IL-3
IL-5
IL-33
GM-CSF
NGF

Basophil

FcεRI

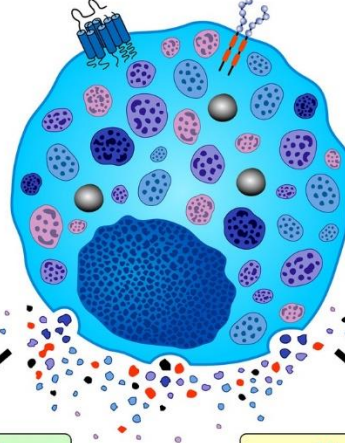
IL-3R



Mast Cell

FcεRI

KIT



Priming factors

SCF
IL-4
IL-6

Basophil mediators

Chondroitin sulfate
Basogranulin
IL-4
IL-31
Ang-1
LL-37
BAFF
CCL5/RANTES

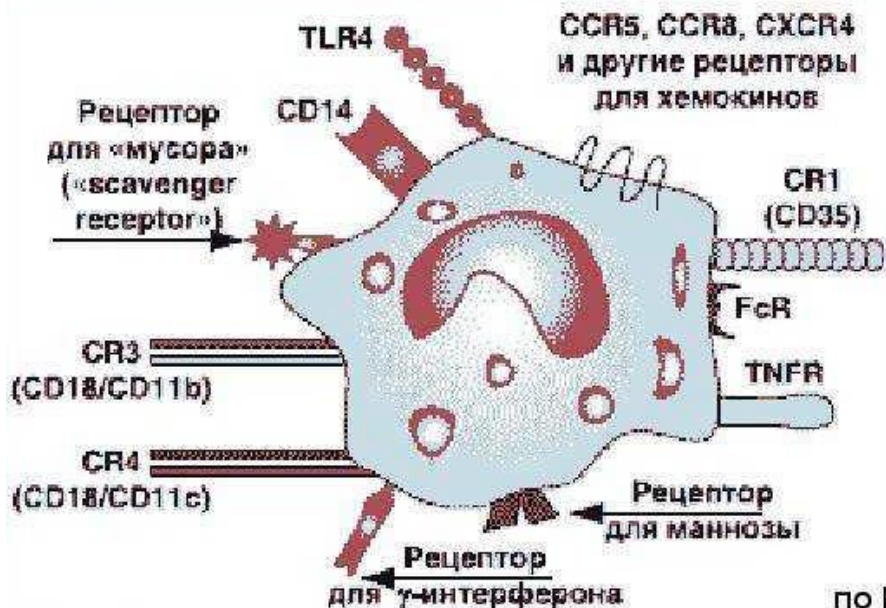
Common mediators

Histamine
Granzyme B
Amphiregulin
LTC₄
PAF
IL-3
IL-13
VEGF-A
VEGF-B
IL-25/IL-17E
CXCL8/IL-8
CCL3/MIP-1α
CXCL10/IP-10

Mast cell mediators

Heparin	IL-1β
Tryptase	IL-5
Chymase	IL-6
Cathepsin G	IL-9
Carboxypeptidase A3	IL-10
Renin	IL-11
PGD ₂	IL-16
CCL1/I-309	IL-17A
CCL2/MCP-1	IL-18
CXCL-1/GRO-α	IL-22
VEGF-C	TGF-β
VEGF-D	NGF
SCF	FGF-2
TNF-α	GM-CSF

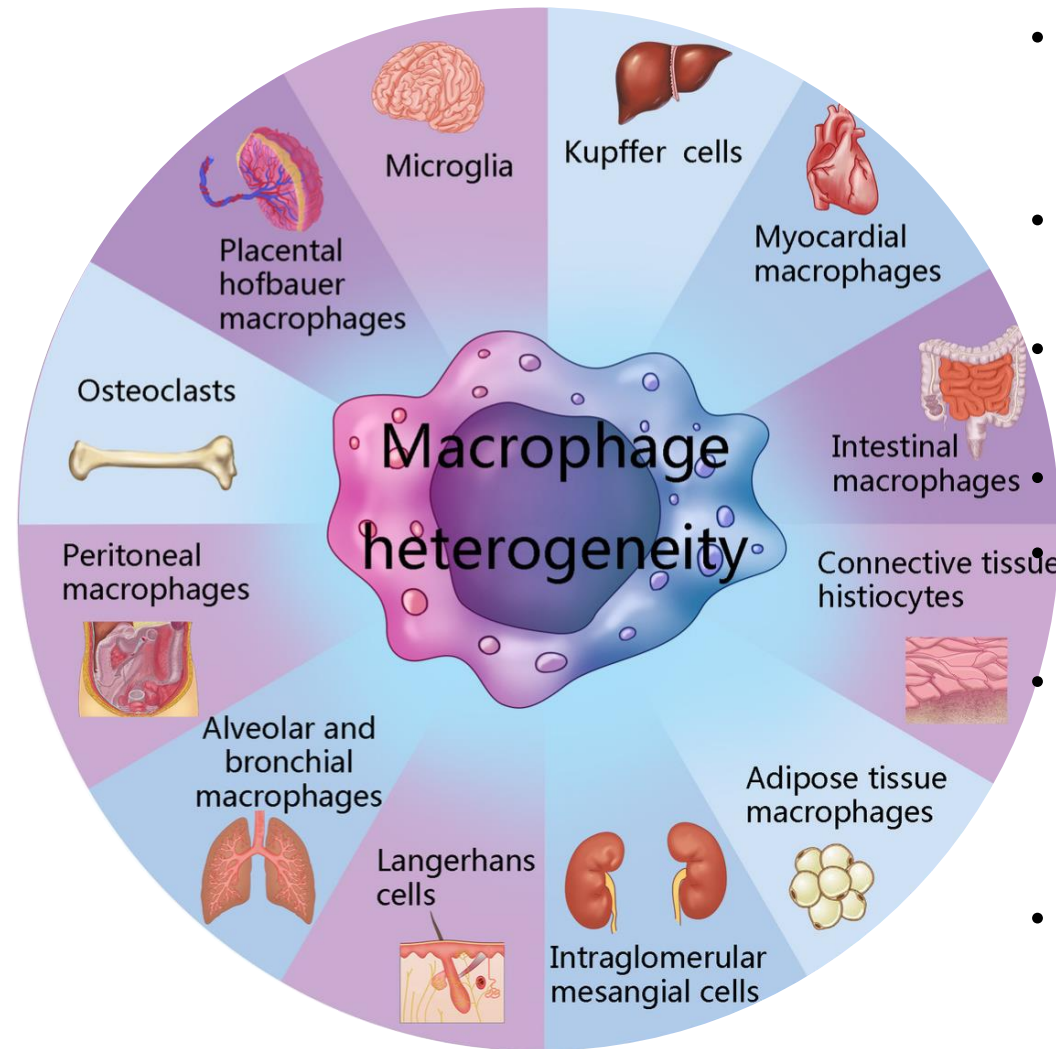
Макрофаги



- Клетки системы мононуклеарных фагоцитов происходят от монобластов костного мозга, которые дифференцируются в моноциты крови.
- Прodуцируют 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.

Биологические функции, тканевые макрофаги

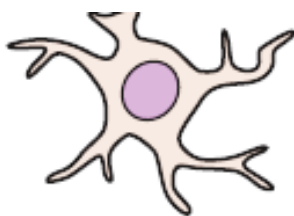
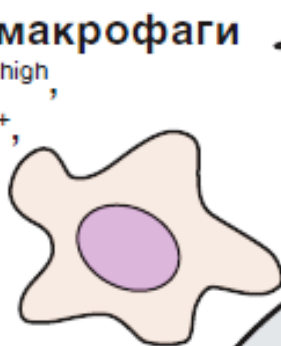


- фагоцитоз (поглощение и переваривание чужеродных корпускулярных частиц);
- секреция биологически активных веществ;
- презентация антигенного материала Т- и В-лф;
- индукция воспаления;
- цитотоксичность к опухолевым клеткам;
- участие в межклеточных взаимодействиях, в гуморальном и клеточном иммунитете;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

Биологические функции, тканевые макрофаги

Резидентные макрофаги

F4/80^{high}, CD11b^{high},
CD68⁺, Dectin-1⁺,
SIGNR1⁺



Микроглия

F4/80⁺, CD11b⁺,
CD68⁺

Альвеолярные Мф

F4/80^{low}, CD68⁺,
Sialoadhesin⁺,
MR⁺, Dectin-1⁺



Воспалительные макрофаги

F4/80⁺, CD11b⁺,
CD68⁺, MR⁺,
Dectin-1⁺



Моноциты крови

F4/80^{low}, CD11b⁺,
CD68⁺, Dectin-1⁺



Клетки Купфера и др.

F4/80⁺, Sialoadhesin⁺,
CD68⁺, CD11b^{low/-}



Воспалительные

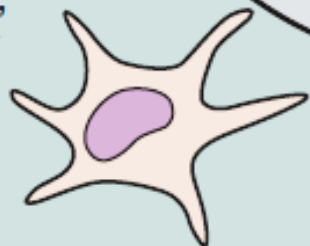
CCr2⁺
CD62L⁺
Ly6C⁺
7/4⁺
(CD14⁺⁺)

Резидентные

CD43⁺
(CD16⁺)
(CD14⁺)

Клетки Лангерганса

F4/80⁻, CD11b⁺,
CD68⁺, Langerin⁺,
MHCII⁺, Dectin-2⁺



Дендритные клетки

CD11c⁺, MHCII⁺,
CD68^{low}

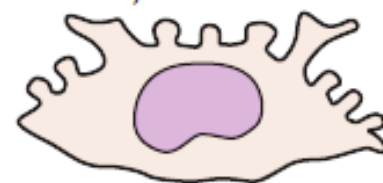
Макрофаги белой пульпы

CD68⁺



Макрофаги красной пульпы

F4/80⁺, CD68⁺,
CD11b^{low/-},
Sialoadhesin^{low},
MR⁺, Dectin-2⁺



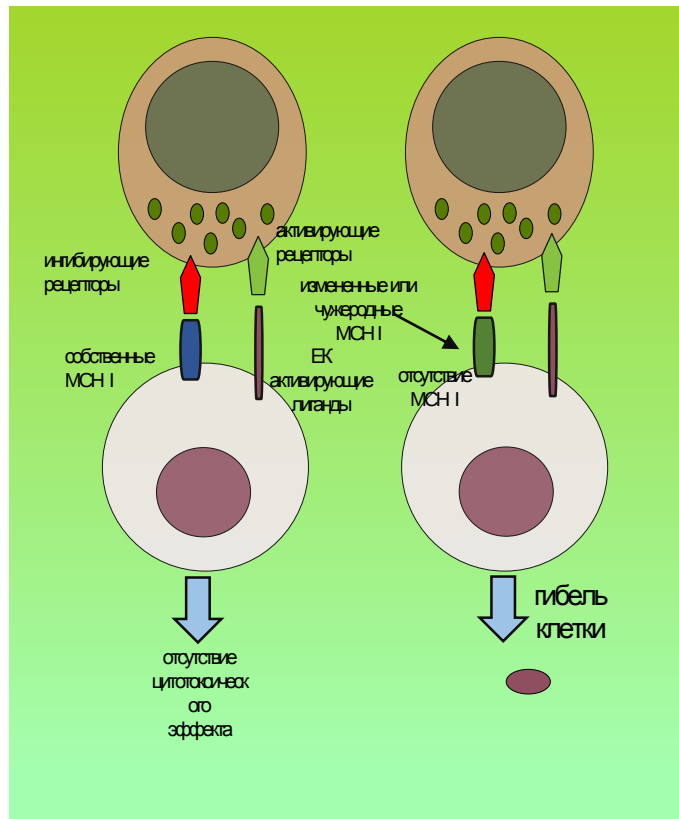
Секреторные продукты макрофагов

Клеточные секреторные молекулы	Молекулы	Функции
1. Цитокины	ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ТФР-бета, ИФНальфа, ИФНбета, ГМ-КСФ, М-КСФ, ИЛ-12, ИЛ-18 и др. CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL8	Развитие локального и системного воспаления, репарации, противовирусное действие, регуляция гемопоэза, межклеточных и межсистемных взаимодействий, хемокины
2. Метаболиты арахидоновой кислоты	Простагландины E2, лейкотриены B и C, тромбоксаны A2,5-HETE, 15-HETE	Регуляция воспаления, иммунных реакций и др. процессов
3. Активные формы кислорода и азота	O2, H2O2, OH, NO и др.	Бактерицидное, цитотоксическое действие, участие в воспалении
4. Ферменты	Кислые гидролазы, нейтральные протеазы, лизоцим, урокиназа (активатор плазминогена), коллагеназа, эластаза, липаза	Бактерицидное действие, лизис грамположительных бактерий, фибринолиз, расщепление белков матрикса, липидный обмен
5. Компоненты комплемента	C1-C9, C3a, C3b, C5a, пропердин, факторы B, D, I	Эффекторные реакции иммунитета, бактериолиз, цитолиз
6. Факторы свертывания крови	Факторы V, VII, IX, X	Свертывание крови
7. Белки матрикса, интегрины	Фибронектин, протеогликаны, гепарин и хондроитин-сульфаты	Образование межклеточного матрикса, межклеточные взаимодействия
8. Транспортные белки	Трансферрин, альфа2-макроглобулин, транскобаламин II	Транспорт и метаболизм белков
9. Гормоны и регуляторные пептиды	СТГ, АКТГ, бета-эндорфины и др.	Регуляция активации и функционирования клеток, регуляция воспаления

НК-клетки

- НК клетки являются эффекторными клетками врожденной иммунной системы, обладающие прямой цитотоксической функцией без предварительной активации

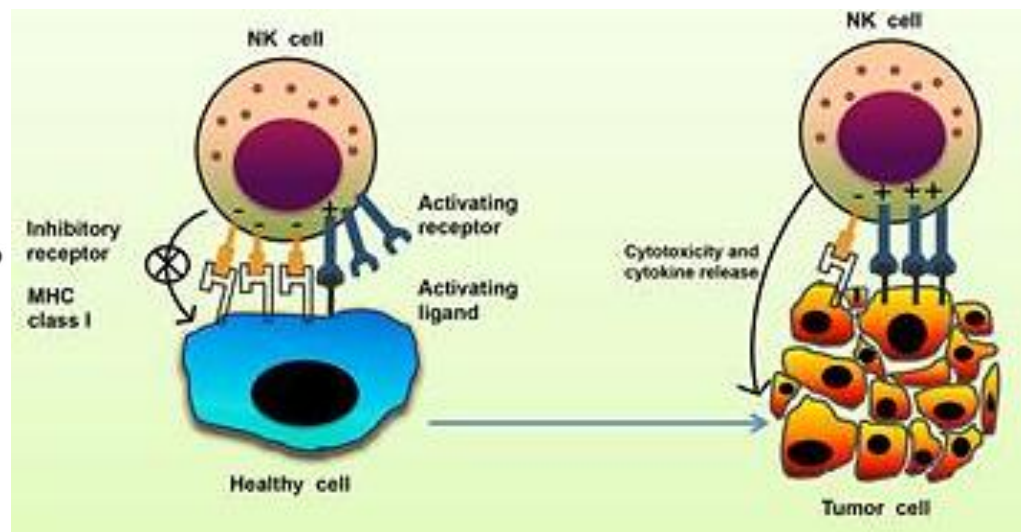
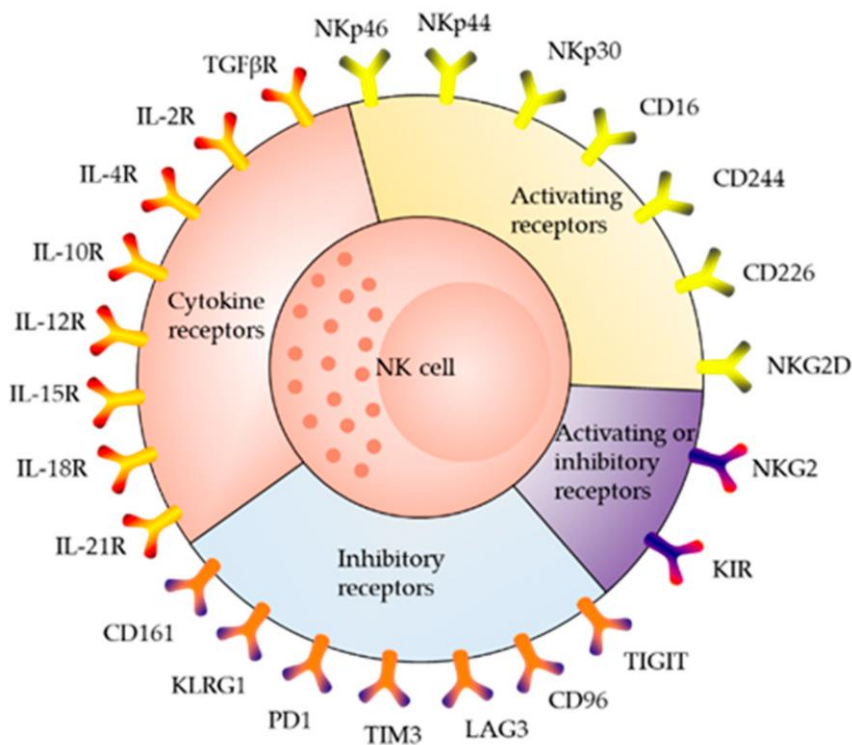
НК клетки реализуют первую линию противовирусной и противоопухолевой защиты.



- НК клетки распознают вирусинфицированные и опухолевые клетки по сниженной экспрессии молекул МНС I класса I или их отсутствию.
- Разрушают клетки-мишени по перфорин-гранзимовому механизму.

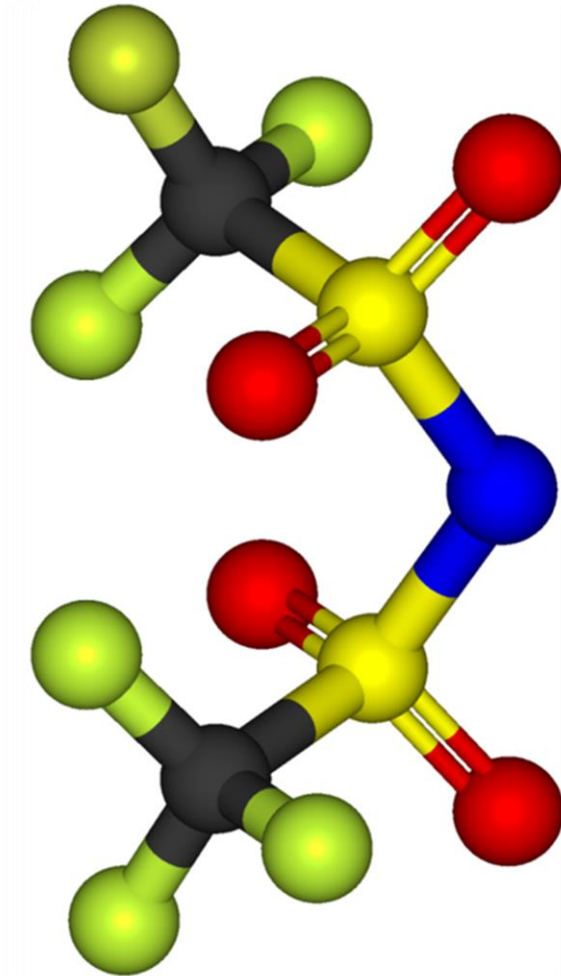
Свойства гранул клеток врожденного иммунитета

тип клеток	гранулы	состав гранул	функции гранул
NK-клетки	Цитотоксические	Перфорин, гранзим В, гранулизин	Осуществление цитолиза

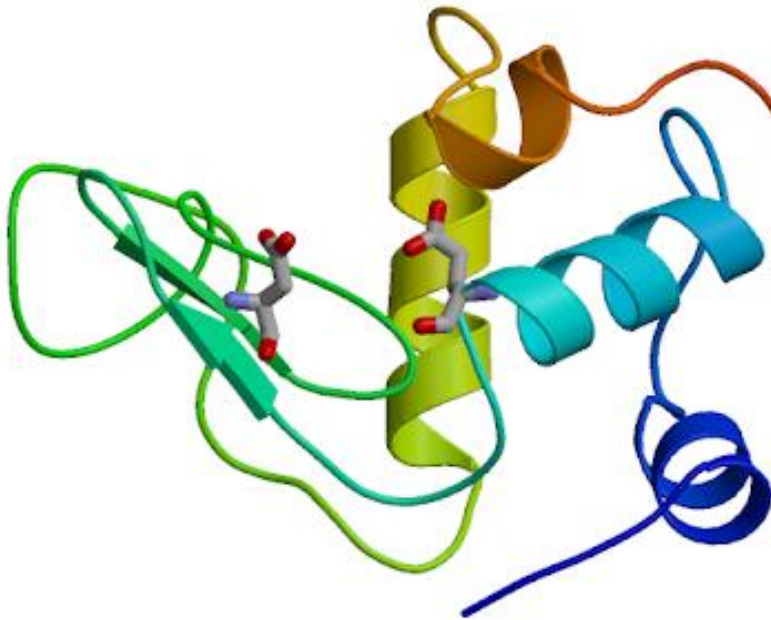


Гуморальные факторы врожденного иммунитета

- Лизоцим
- Интерферон
- Комплемент
- Нормальная микрофлора
- Трансферрин

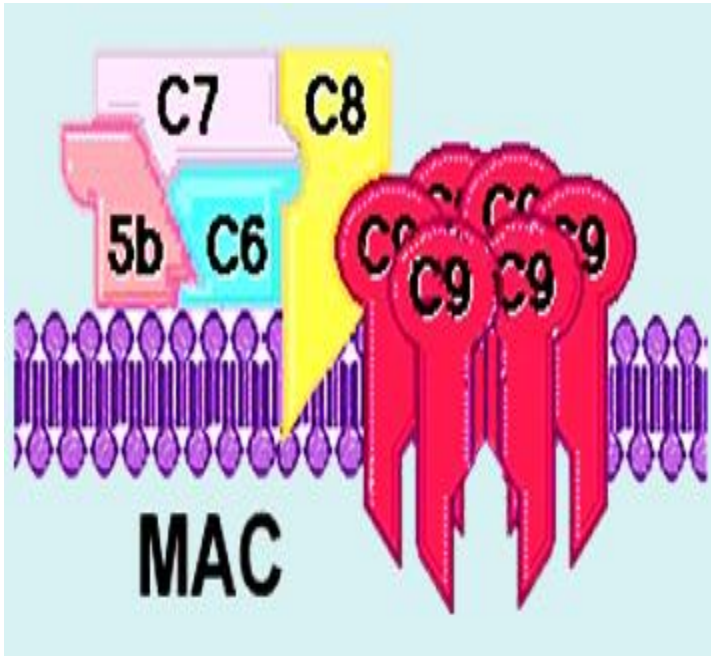


Лизоцим



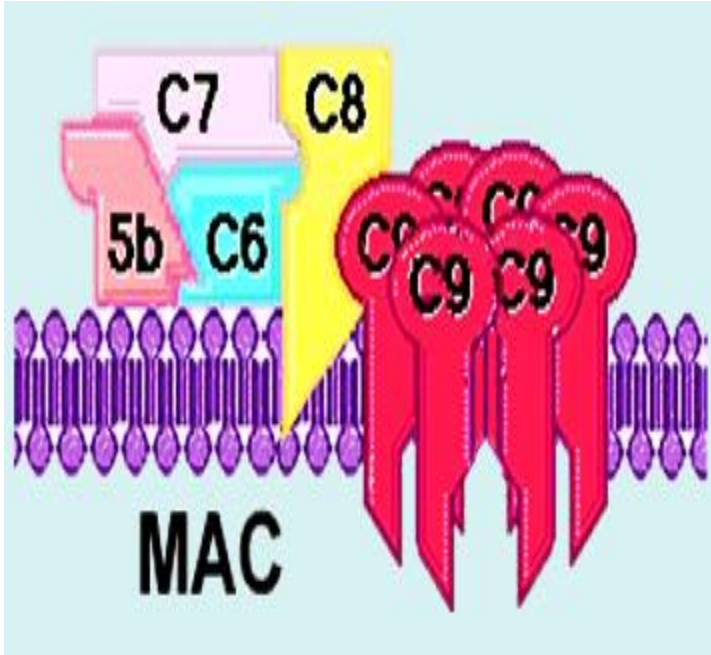
- от греч. *lýsis* — растворение, распад и *zúme* — закваска
- мурамидаза, фермент класса гидролаз; разрушает стенку бактериальной клетки, в результате чего происходит её растворение (лизис)
- В организме играет роль неспецифического антибактериального барьера, особенно в местах контакта с внешней средой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

Система комплемента



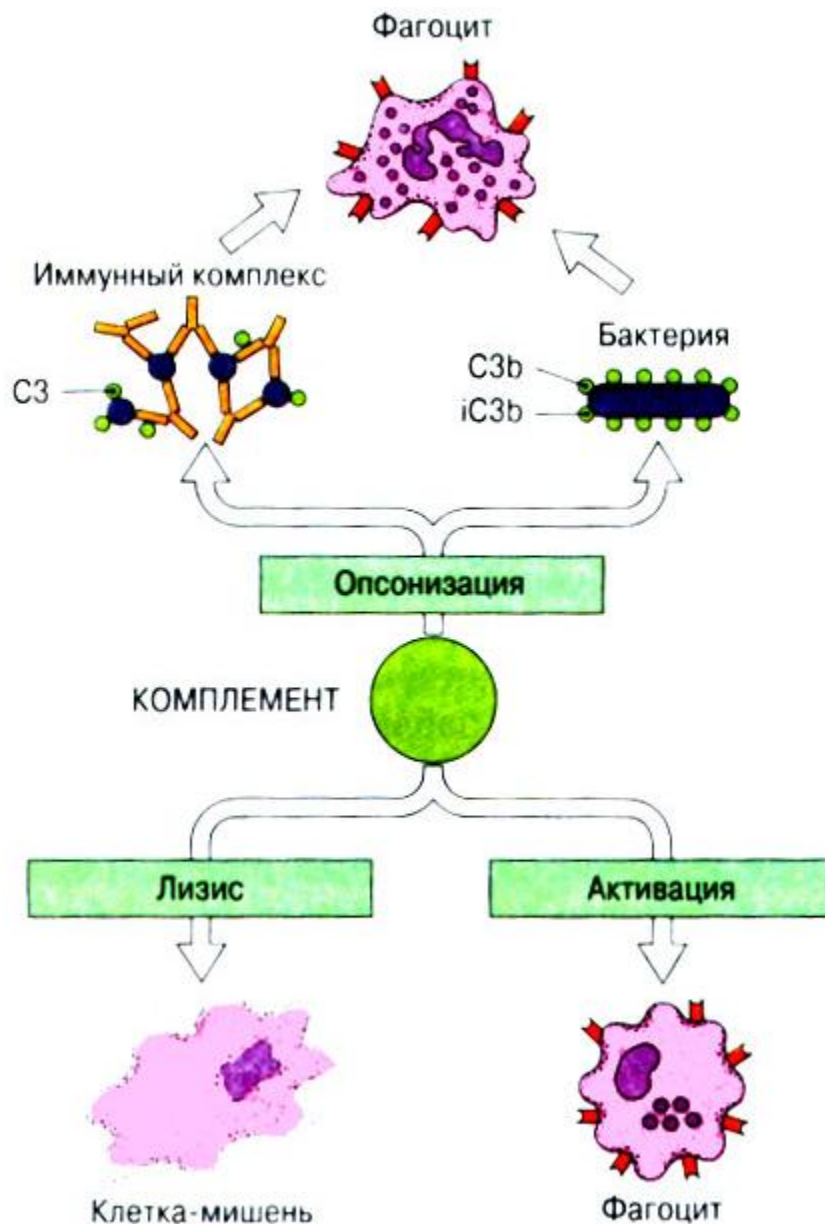
- это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма
- Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета
- Основное место синтеза белков комплемента – печень. Их образование может происходить в макрофагах и эндотелиальных клетках

Система комплемента



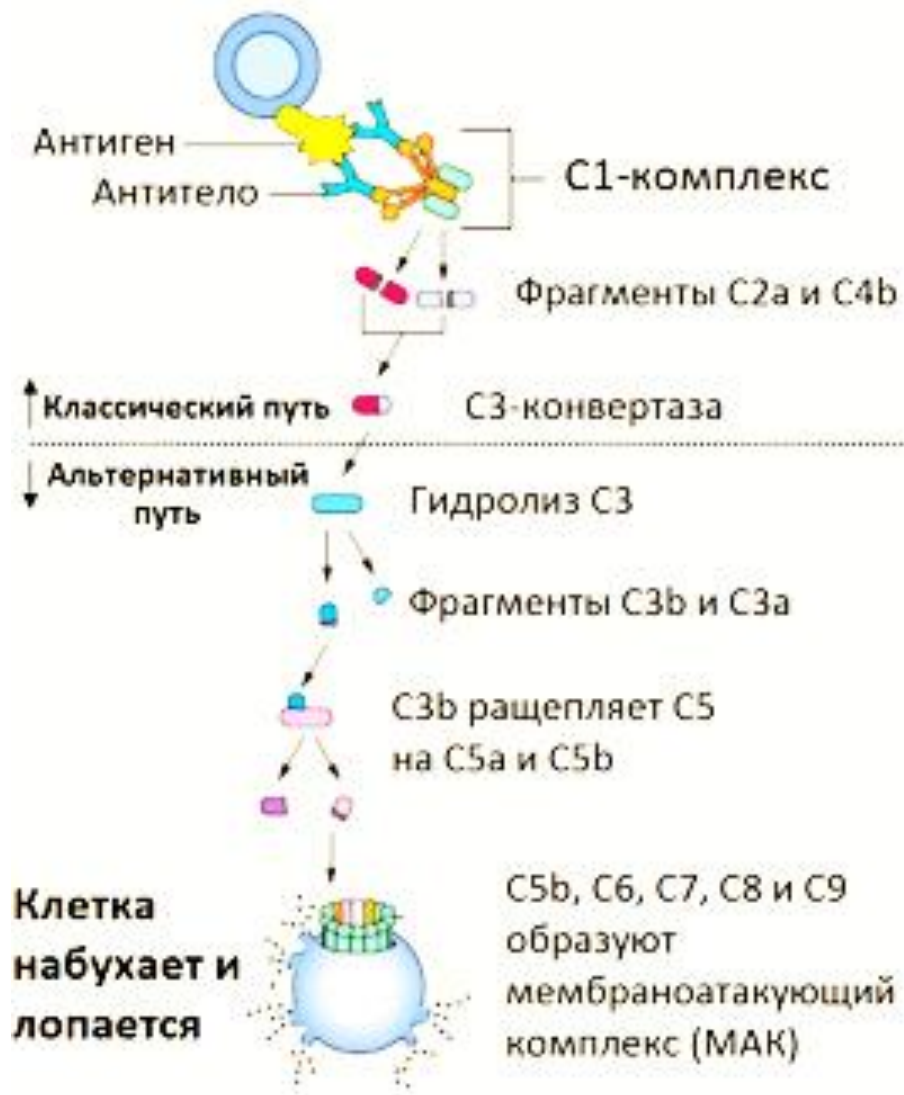
- Система сывороточных белков (более 20 компонентов), которые каскадно (цепочкой) активируются при наличии в организме чужеродного антигена
- При активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс (МАК), формирующий трансмембранный канал в мембране клетки
- Образовавшиеся фрагменты комплемента являются опсонинами (C3b, C4b), участвующими в фагоцитозе и анафилотоксинами (напр., C3a, C5a), принимающими участие в анафилактических реакциях

Функции системы комплемента



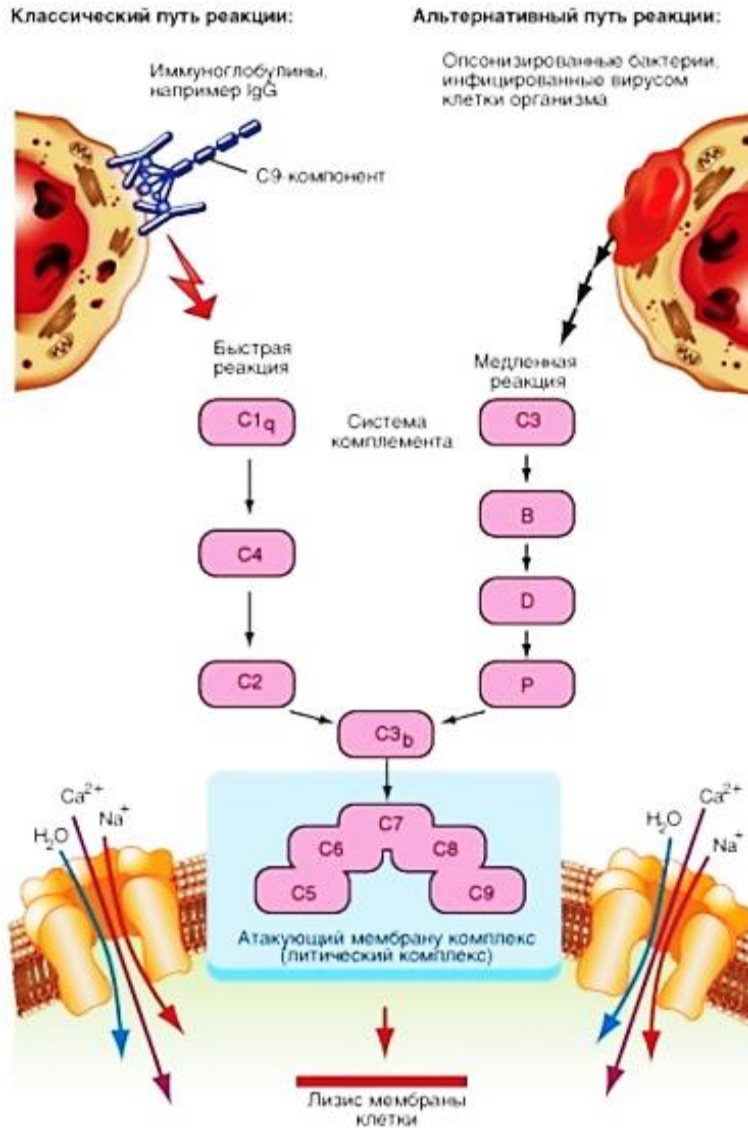
- Цитолитическая
- Опсоническая
- Регуляция адаптивного иммунного ответа
- Индукция и контроль воспаления

Пути активации комплемента



- **Классический путь активации** комплемента начинается с присоединения C1 к комплексу антиген-антитело (к Fc-фрагменту антитела), последующим расщеплением C4, C2 компонентов комплемента и образованием C3/C5-конвертаз (протеаз) классического пути

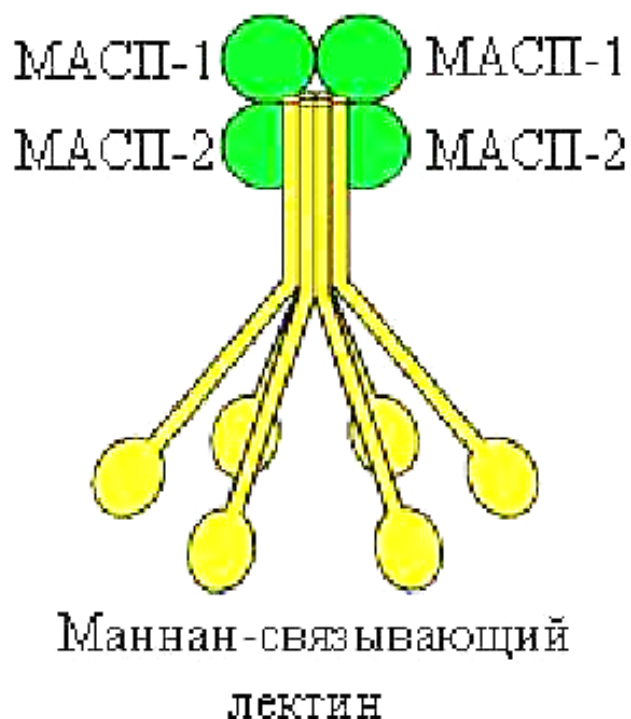
Пути активации комплемента



- **Альтернативный** путь активации комплемента происходит без участия антител, в результате активации антигеном системы комплемента и факторов В, D, Р, Н с образованием C3/C5-конвертаз (протеаз) альтернативного пути

Пути активации комплемента

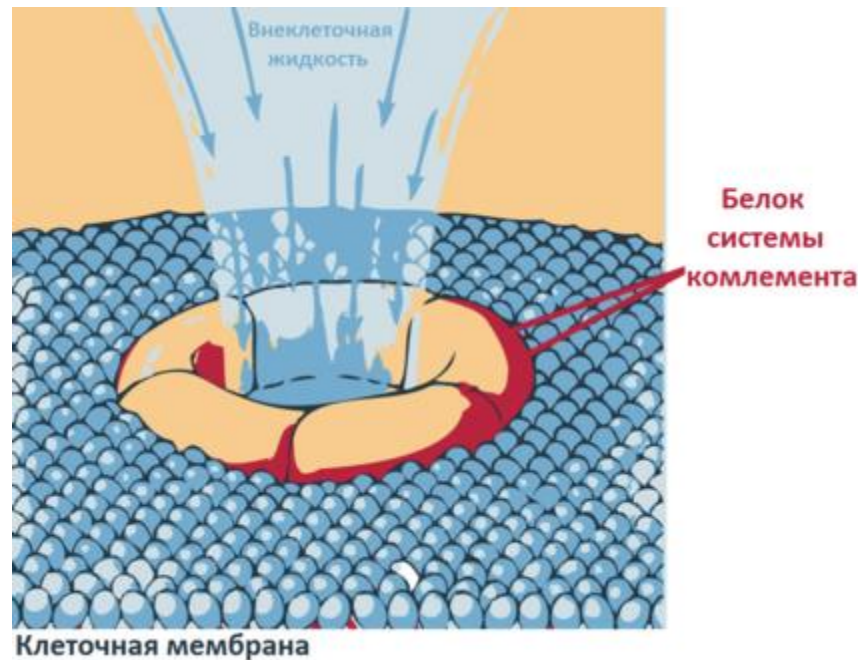
Лектиновый путь активации



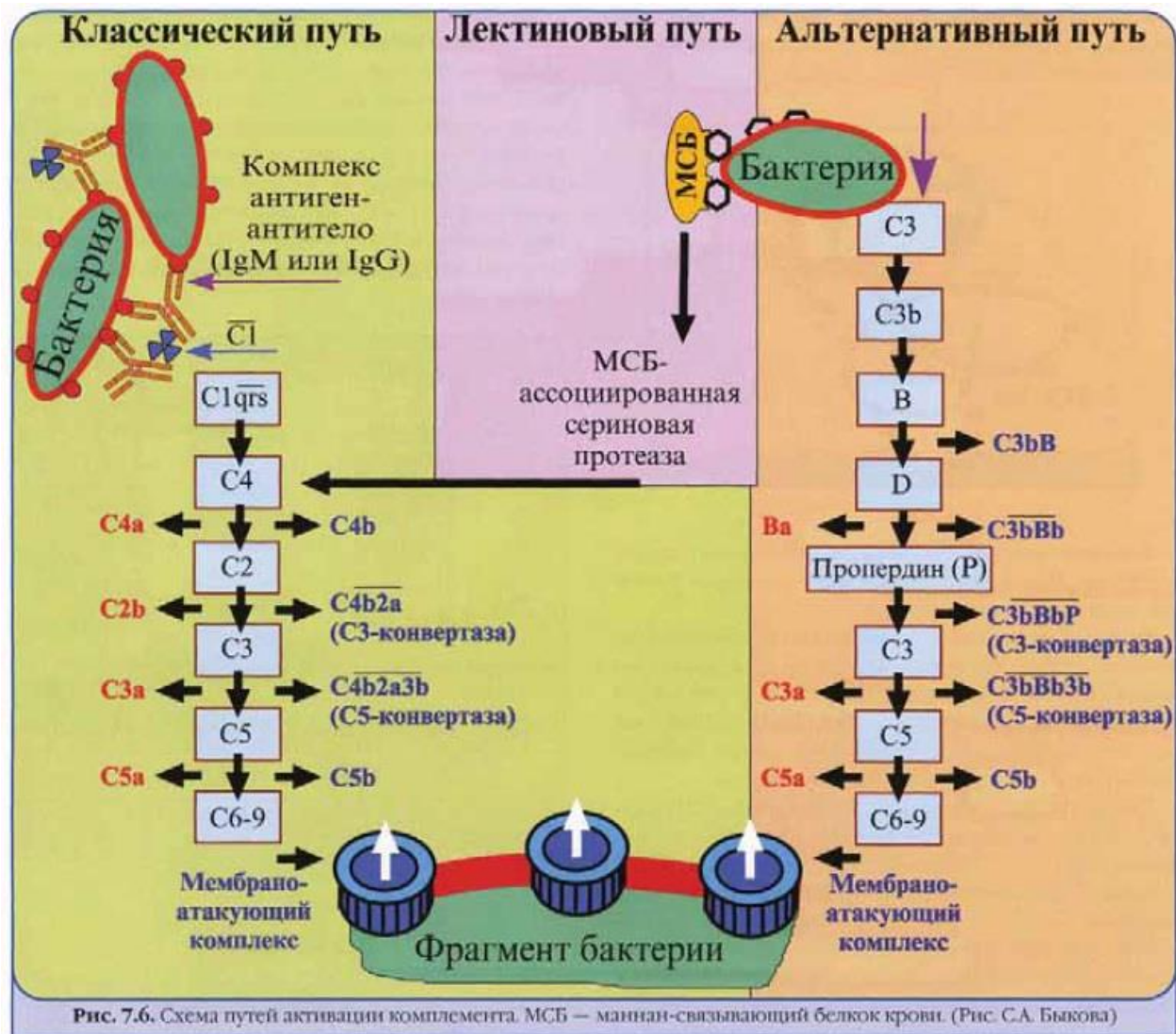
Сывороточный МСЛ, связываясь с концевыми маннозными группами на поверхности бактерий, взаимодействует с двумя сериновыми протеазами МАСП-1 и МАСП-2, гомологичными по структуре C1r и C1s. Происходит активация по классическому пути, но без антител.

ВАЖНО!

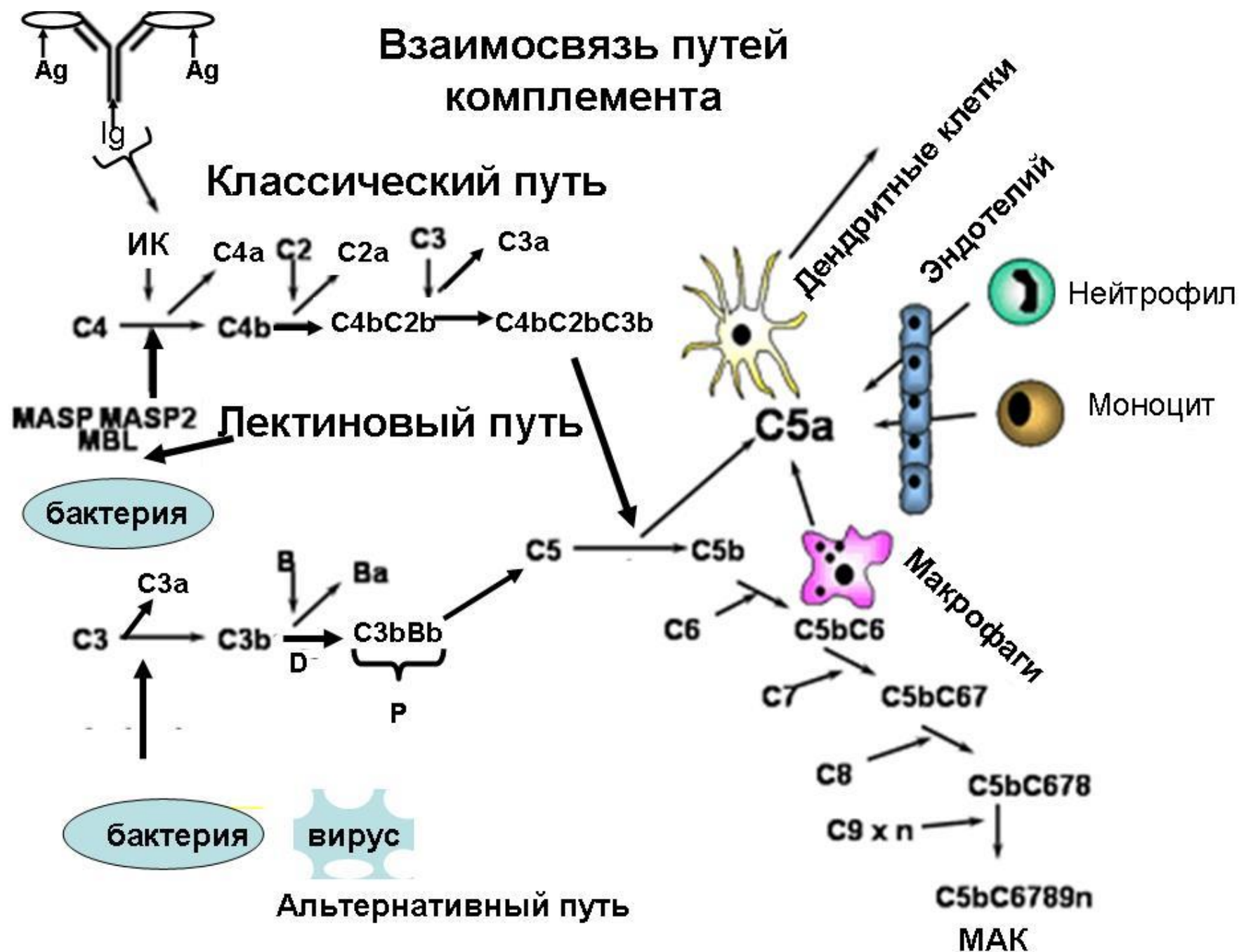
- У всех путей активации комплемента имеются общие закономерности.
- 1 этап – образование фиксированной на мембране клетки C3 конвертазы- фермента, способного эффективно расщеплять присутствующий в сыворотке C3
- 2 этап – формирование мембранной C5 конвертазы
- 3 этап – сборка МАК, вызывающего лизис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



Пути активации комплемента



Взаимосвязь путей комплемента

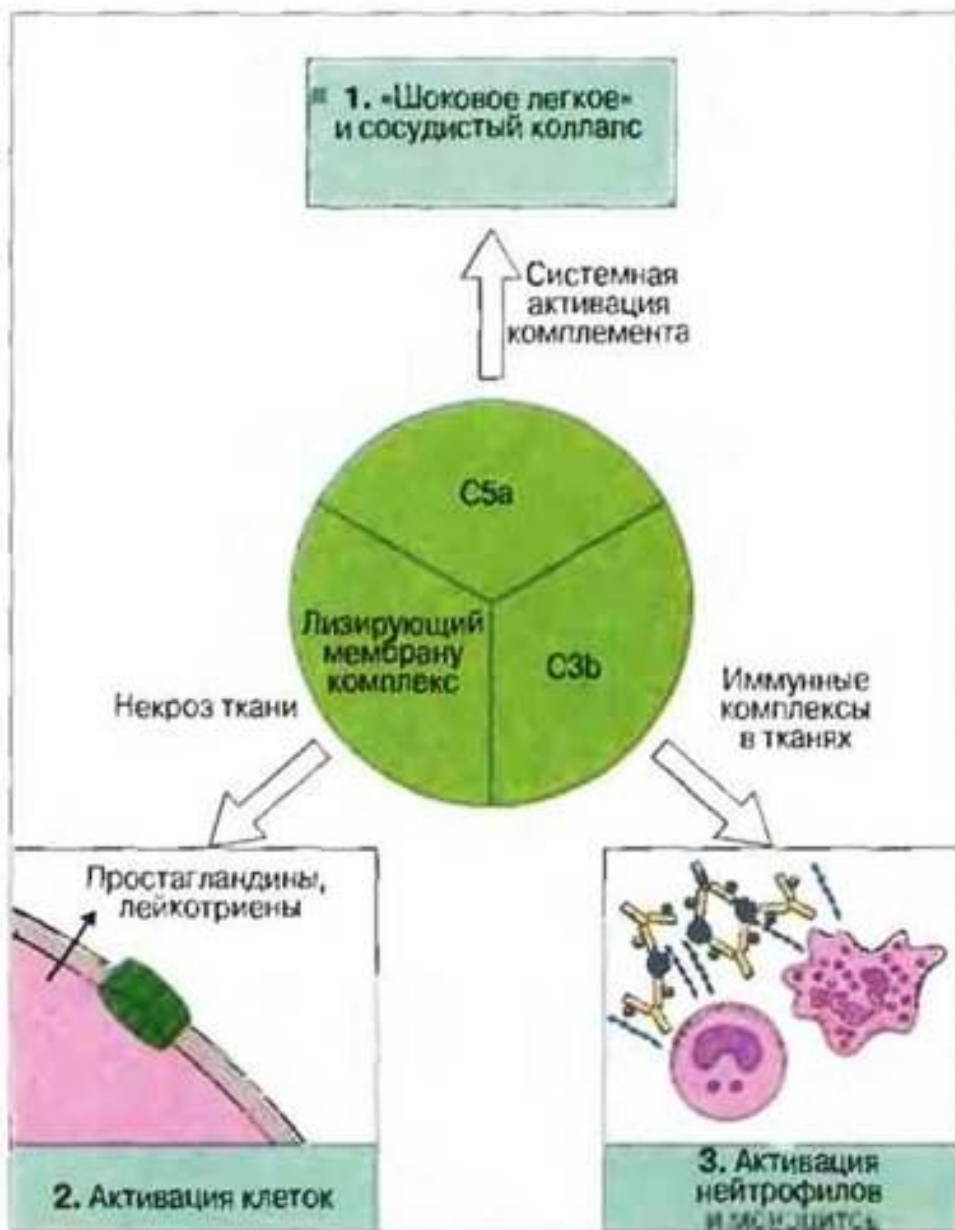


Взаимодействие микроорганизмов компонентами системы комплемента

Ряд вирусов и микробов используют рецепторы и белки комплемента для внедрения в клетки хозяина.

- 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 C3-конвертазной активностью, вызывают отложение на своей поверхности C3b-компонента комплемента. Это помогает палочке Коха проникнуть в макрофаги, используя естественный механизм фагоцитоза
- Вирус СПИДА, взаимодействуя с C3b, может использовать его для последующего внедрения в клетку через CR1, CR2, CR3

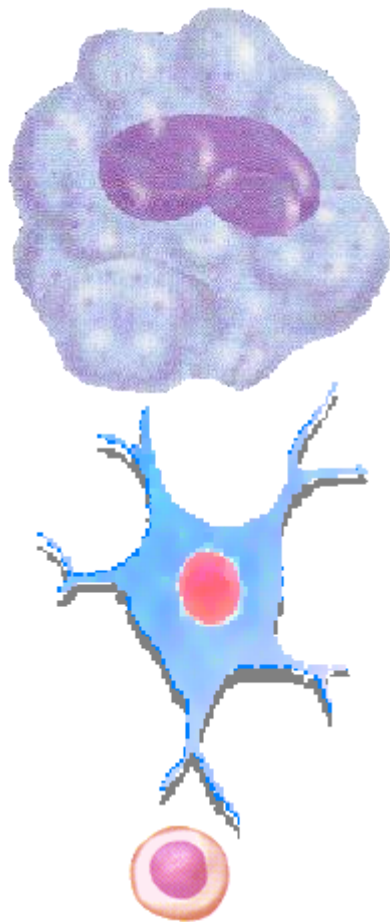
Комплемент как патогенный фактор



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

Антигенпрезентирующие клетки

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

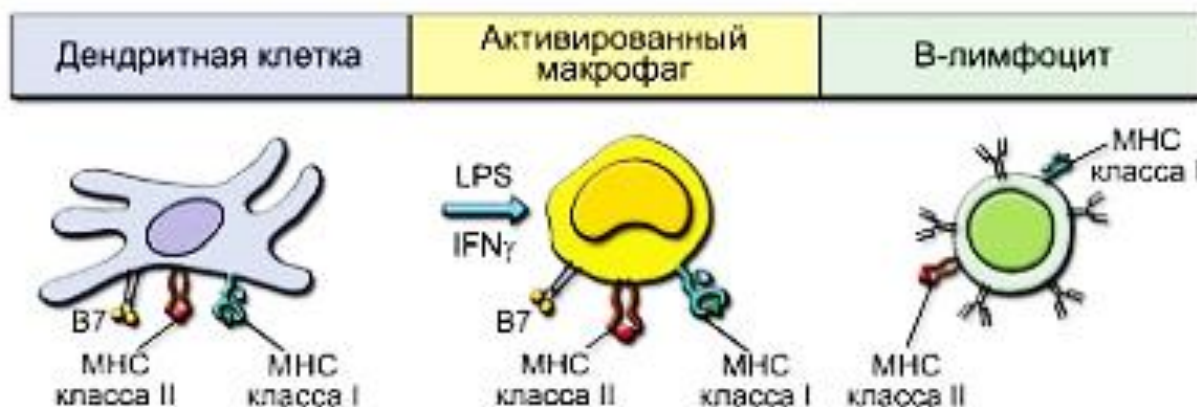


Макрофаги фагоцитируют большие либо внутриклеточно расположенные антигенные объекты: вирусы, бактерии, грибы, простейшие и т.д.

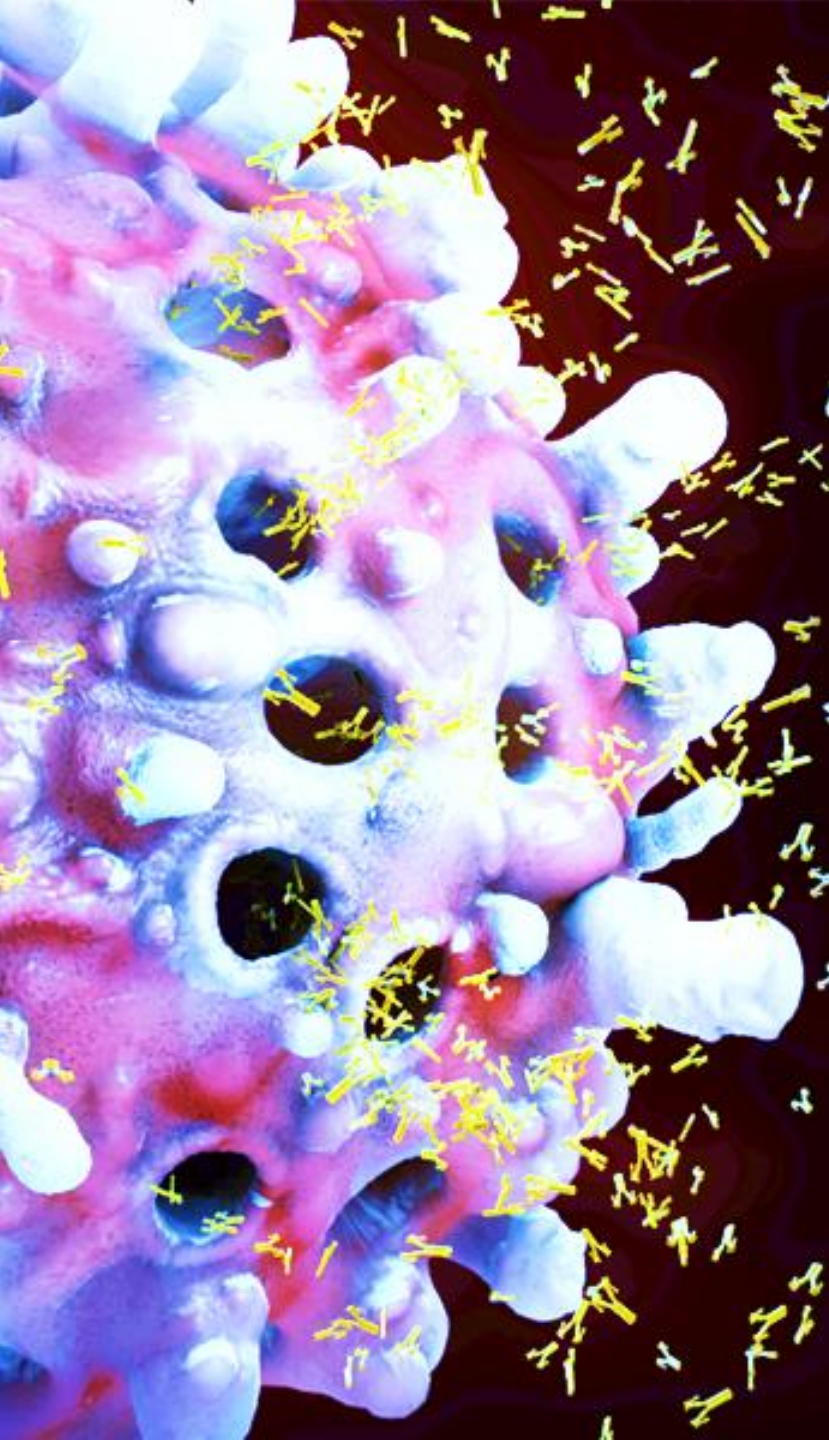
Дендритные клетки (типа 1 и 2) «отлавливают» антигены повсюду, пиноцитируют вирусы

В-клетки интернализируют различные токсины

Характеристики антигенпрезентирующих клеток

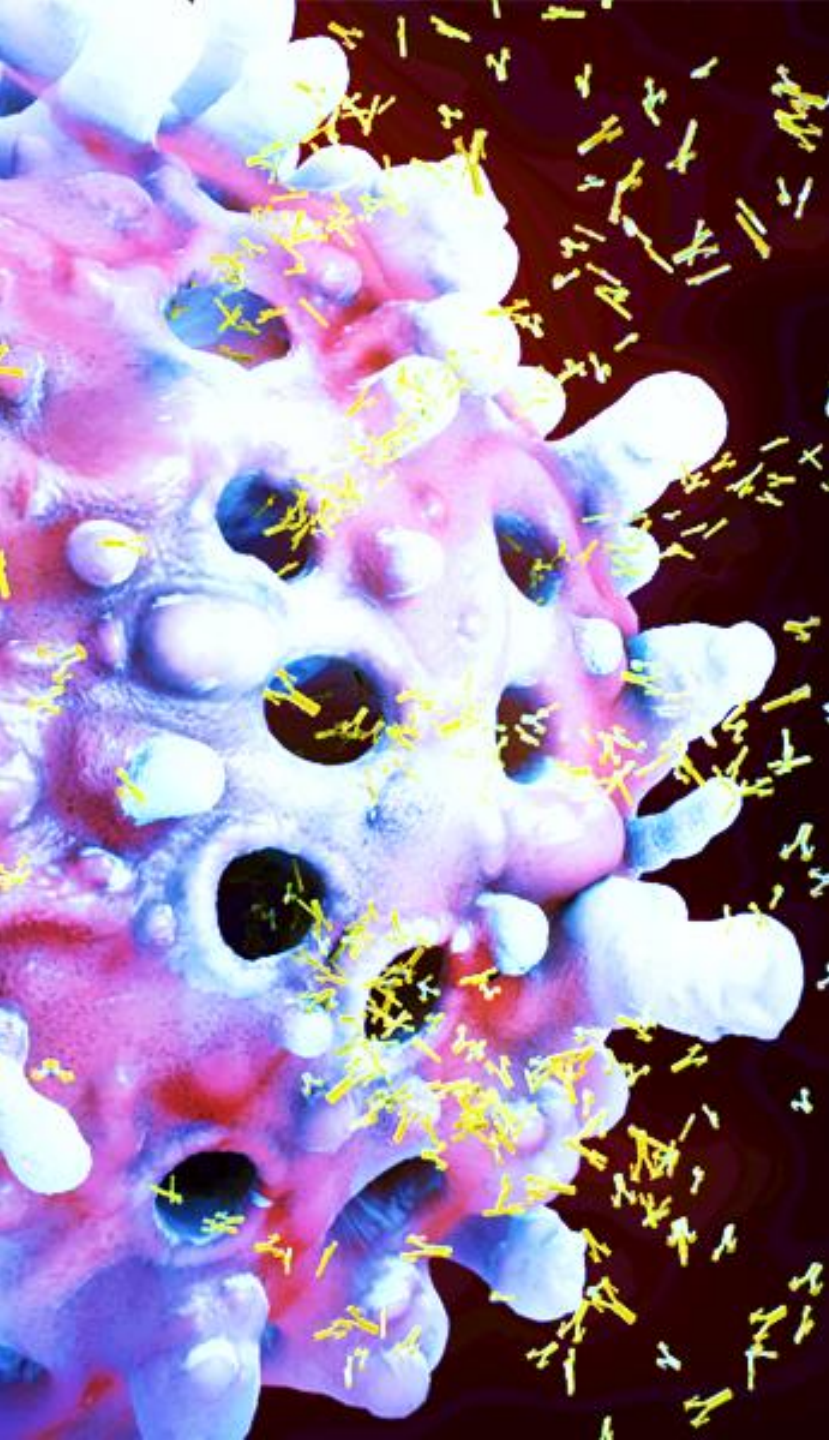


Рецептор для патогенов	TLR	TLR, рецептор для маннозы, рецептор для ЛПС	BCR, TLR
Тип презентируемых антигенов	Белки, вирусные антигены	Фагоцитируемые антигены	Растворимые антигены, вирусные антигены, токсины
Захват антигена	Пиноцитоз. Реже фагоцитоз	Фагоцитоз	Рецепторзависимый пиноцитоз
Экспрессия MHC-II	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



Адаптивный иммунный ответ

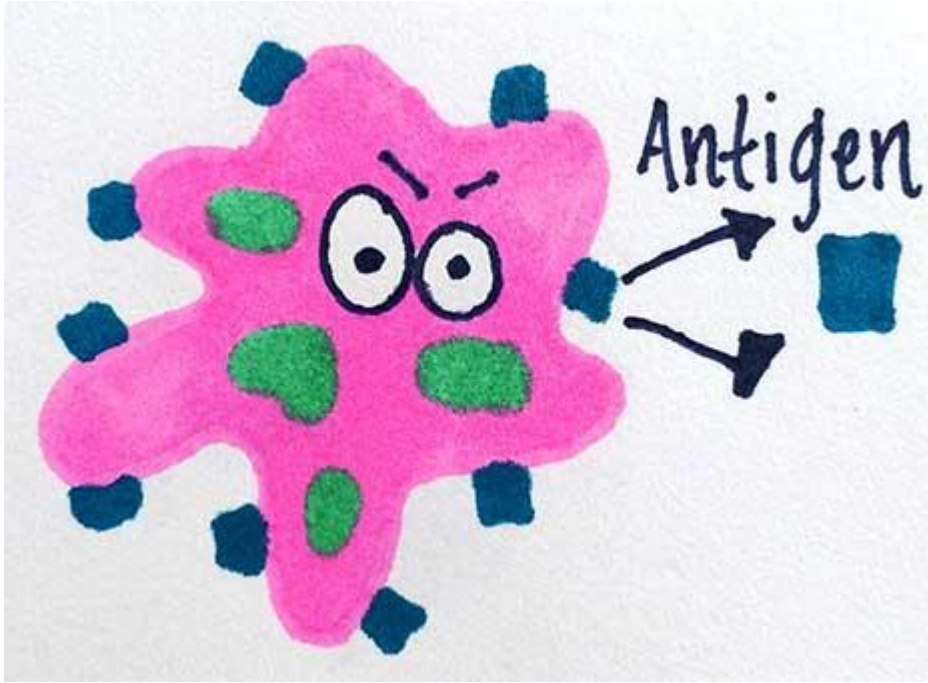
- Если патогену удаётся миновать врождённый эшелон защиты, на него развивается адаптивный иммунный ответ, следствием которого является включение специфических эффекторных механизмов, направленных на деструкцию данного патогена.



Адаптивный иммунный ответ

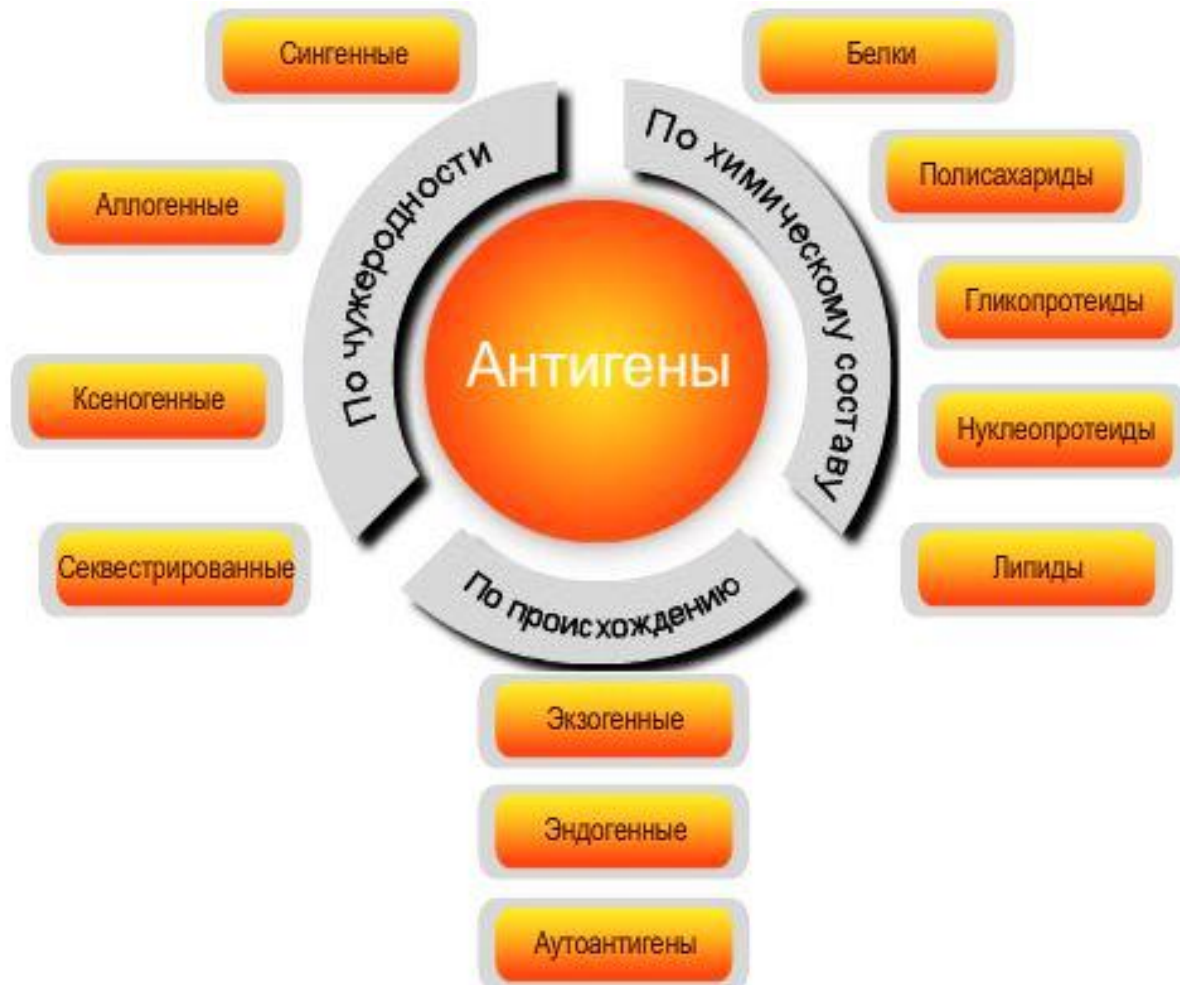
- Основой для понимания природы адаптивного иммунитета являются знания о молекулах, специфически распознающих чужеродные субстанции.
- Существует **три разновидности антигенРАСПОЗНАЮЩИХ молекул**: иммуноглобулины/антитела и TCR двух типов — $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$.
- Все они существуют в форме мембранных рецепторов лимфоцитов, а антитела — также в виде свободных растворимых молекул.

Антиген



- макромолекула, содержащая чужеродную или собственную информацию, которая представляет собой основу для запуска специфического иммунного ответа
- является иммунобиологическим маркёром.
- Свойства: чужеродность, иммуногенность, специфичность

Классификация антигенов



В реализации адаптивного иммунного ответа принимают участие:

1. АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (ANTIGEN-PRESENTING CELLS):

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

2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ (REGULATORY CELLS):

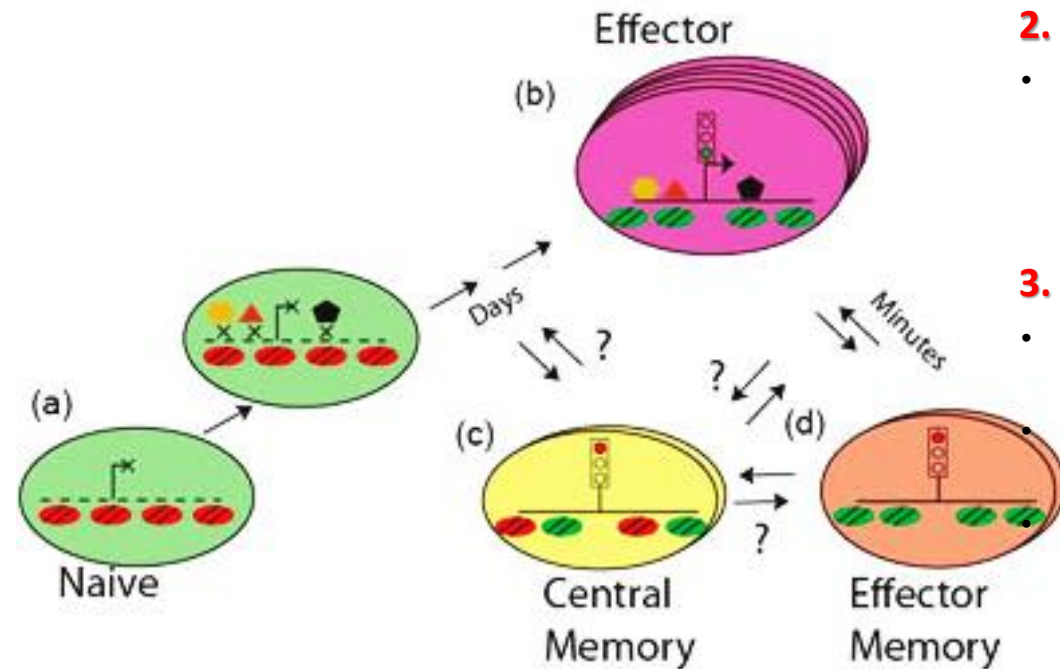
- Т-хелперы типов 1 и 2, естественные регуляторные Т-клетки (Treg), индуцированные регуляторные Т-клетки (iTreg), Т-хелперы типа 3, Т-регуляторы типа 1;

3. ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ (EFFECTOR CELLS):

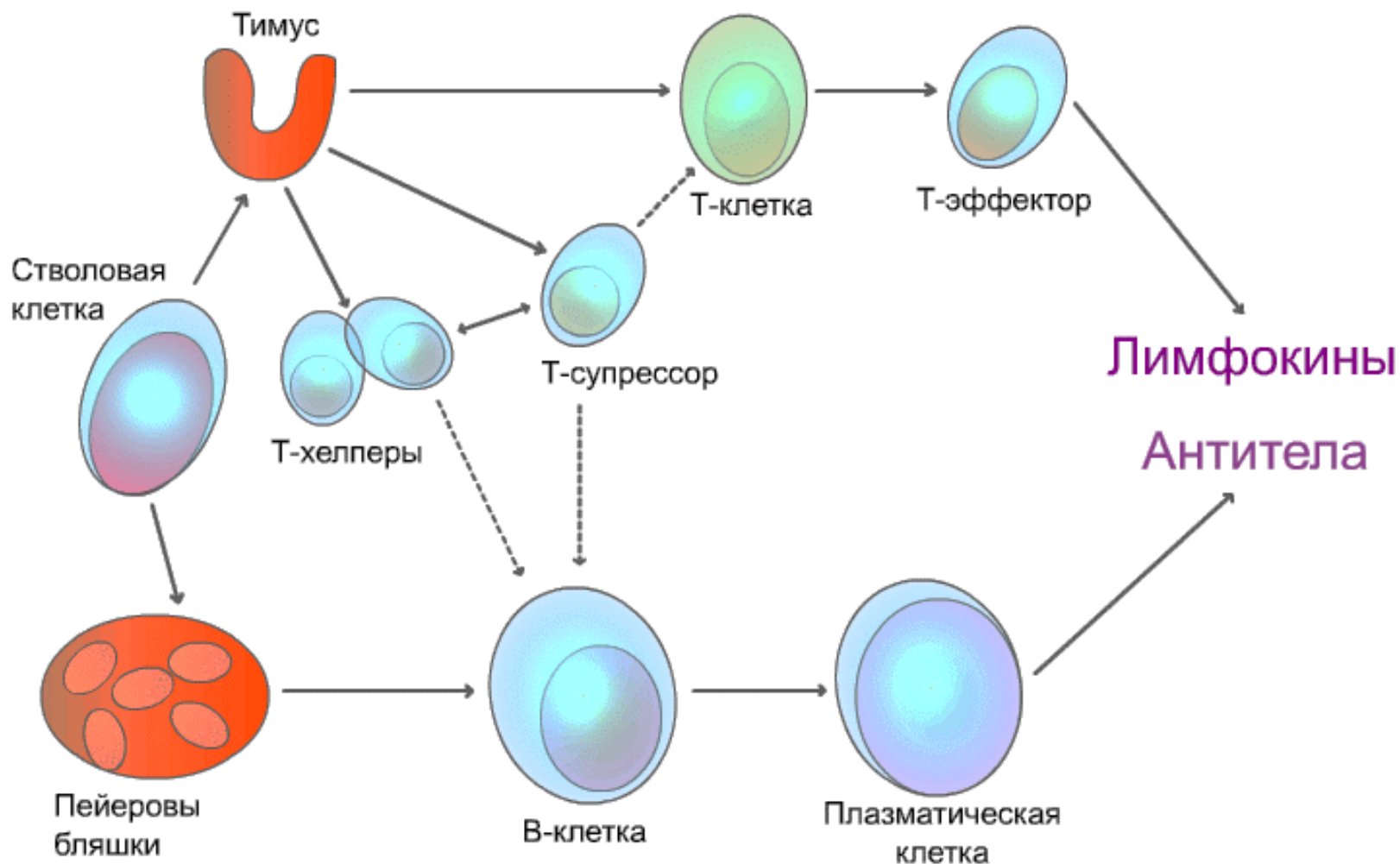
- плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов);
- цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8+ (или Т-киллеры);
- эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4+ (или Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа);

4. КЛЕТКИ ПАМЯТИ (MEMORY CELLS):

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



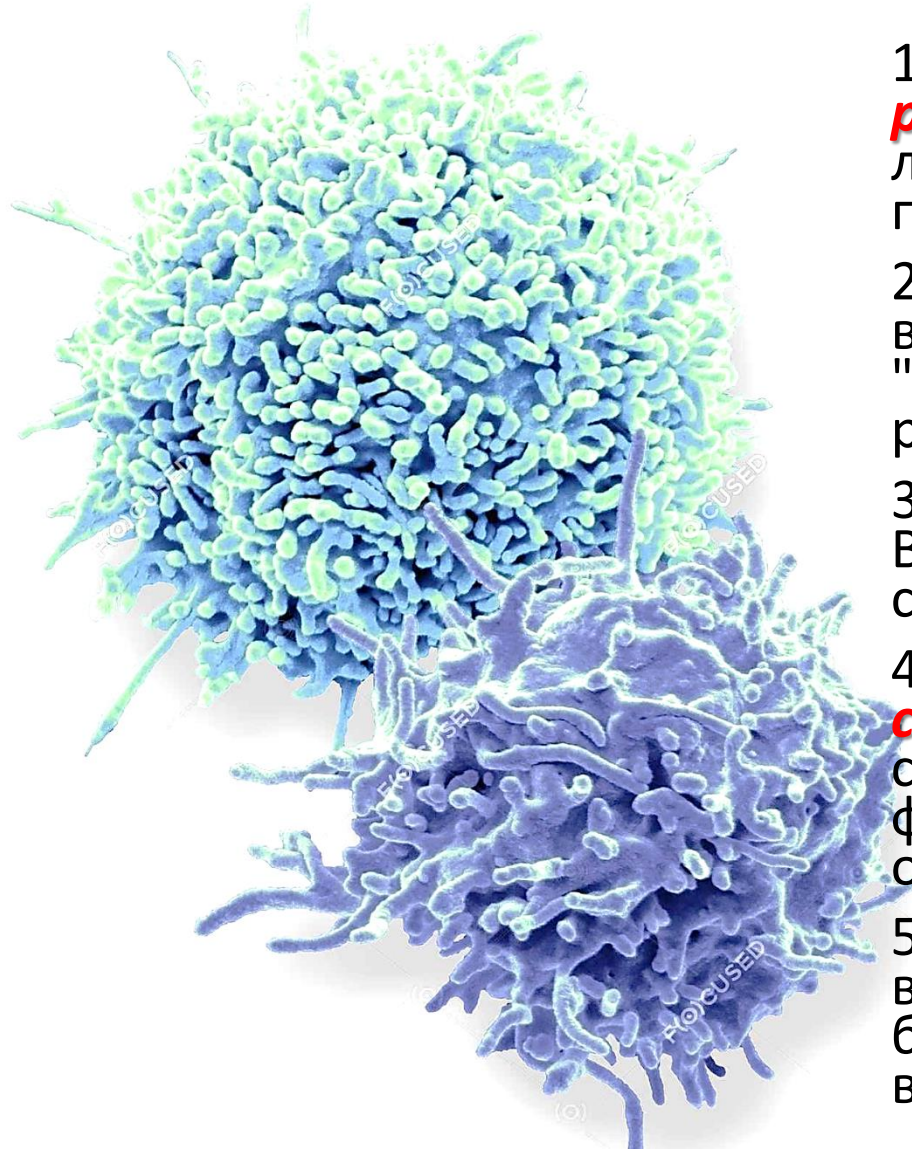
Трансформация иммунокомпетентных клеток лимфоидного роста



Главные идентификационные CD-маркеры клеток иммунной системы

Кластер	Клетки
CD10, CD34	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	Т-лимфоцит
CD4	Т-лимфоцит-хелпер/Т-индуктор
CD8	Цитотоксический Т-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	В-лимфоцит
CD16/CD56	Натуральный киллер (NK-клетка)
CD14/CD64	Моноцит/макрофаг

Характеристика лимфоцитов



1. **Постоянная "патрульная" рециркуляция** по кровотоку, лимфотоку, межтканевым пространствам и секретах.
2. **Антигенное узнавание**, 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. **Непрерывная реаранжировка в своём геноме** в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфического ответа на патоген.
5. **Иммунологическая память** – факт встречи с каким-либо антигеном в будущем обеспечит экспрессный высокоэффективный ответ на него.

Молекулы иммунной системы

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

МОЛЕКУЛЫ, ВЫПОЛНЯЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ	ЦИТОКИНЫ
МОЛЕКУЛЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ НУКЛЕИНОВЫЙ ГОМЕОСТАЗ	СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ (ИФ)
МОЛЕКУЛЫ, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ЧУЖЕРОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ,АНТИГЕНЫ	С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК (СРБ, CRP), АНТИТЕЛА (Ат, ANTIBODY – Ab)
МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ЦИРКУЛЯЦИЮ КЛЕТОК МЕЖДУ ТКАНЯМИ И ЦИРКУЛЯТОРНЫМ РУСЛОМ	СЕЛЕКТИНЫ, ИНТЕГРИНЫ, АДРЕССИНЫ и др.

Антигенпрезентирующие, 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)



Антитела

– это антигенраспознающие
молекулы-гликопротеины

Все иммуноглобулины являются иммунными, т. е. образуются в результате контакта с АГ

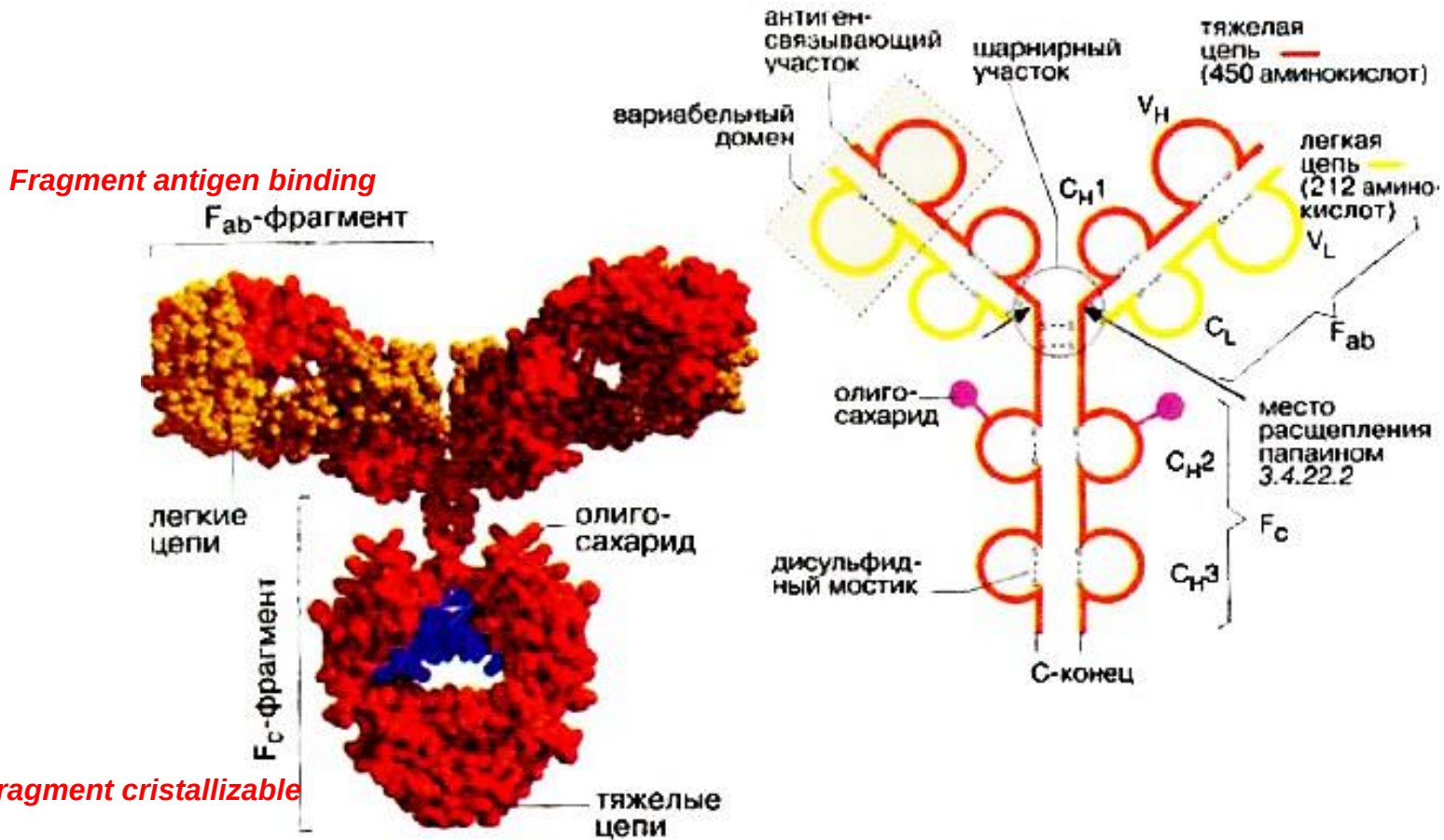
По происхождению они делятся:

- **на нормальные** (анамнестические) АТ, которые обнаруживаются в любом организме как результат бытовой иммунизации;
- **инфекционные АТ**, которые накапливаются в организме в период инфекционной болезни;
- **постинфекционные АТ**, которые обнаруживаются в организме после перенесенного инфекционного заболевания;
- **поствакцинальные АТ**, которые возникают после искусственной иммунизации.

Строение антитела

Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух типов полипептидных цепей — **тяжелых** (H — *heavy*) и **легких** (L — *light*). Мономерный иммуноглобулин содержит две H- и две L-цепи, расположенные симметрично и соединенные дисульфидными связями.

N-концевой домен участвует в распознавании антигена. Специфичность иммуноглобулинов определяется первичной структурой антигенраспознающих доменов, называемых **вариабельными**, или **V-доменами** (от *variable*). Структура остальных доменов молекулы иммуноглобулина постоянна. Их называют **константными**, или **C-доменами** (от *constant*).



Fragment antigen binding

F_{ab}-фрагмент

легкие цепи

F_C-фрагмент

тяжелые цепи

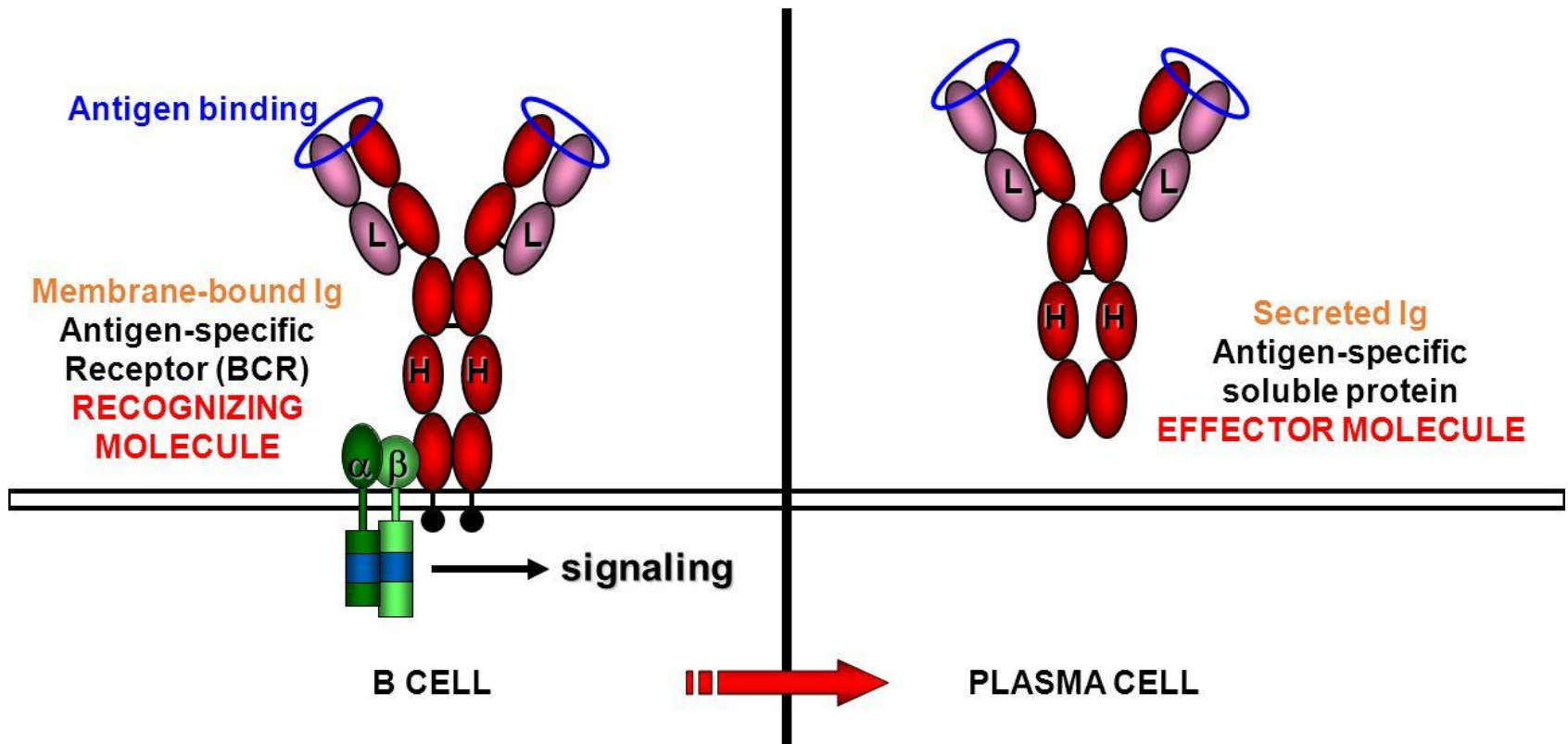
Fragment cristallizable

Строение антитела

Антитела существуют в 2 формах: мембранной (в составе BCR) и растворимой (собственно антитела).

Растворимые антитела и мембранные иммуноглобулиновые рецепторы различаются только строением своей С-концевой части.

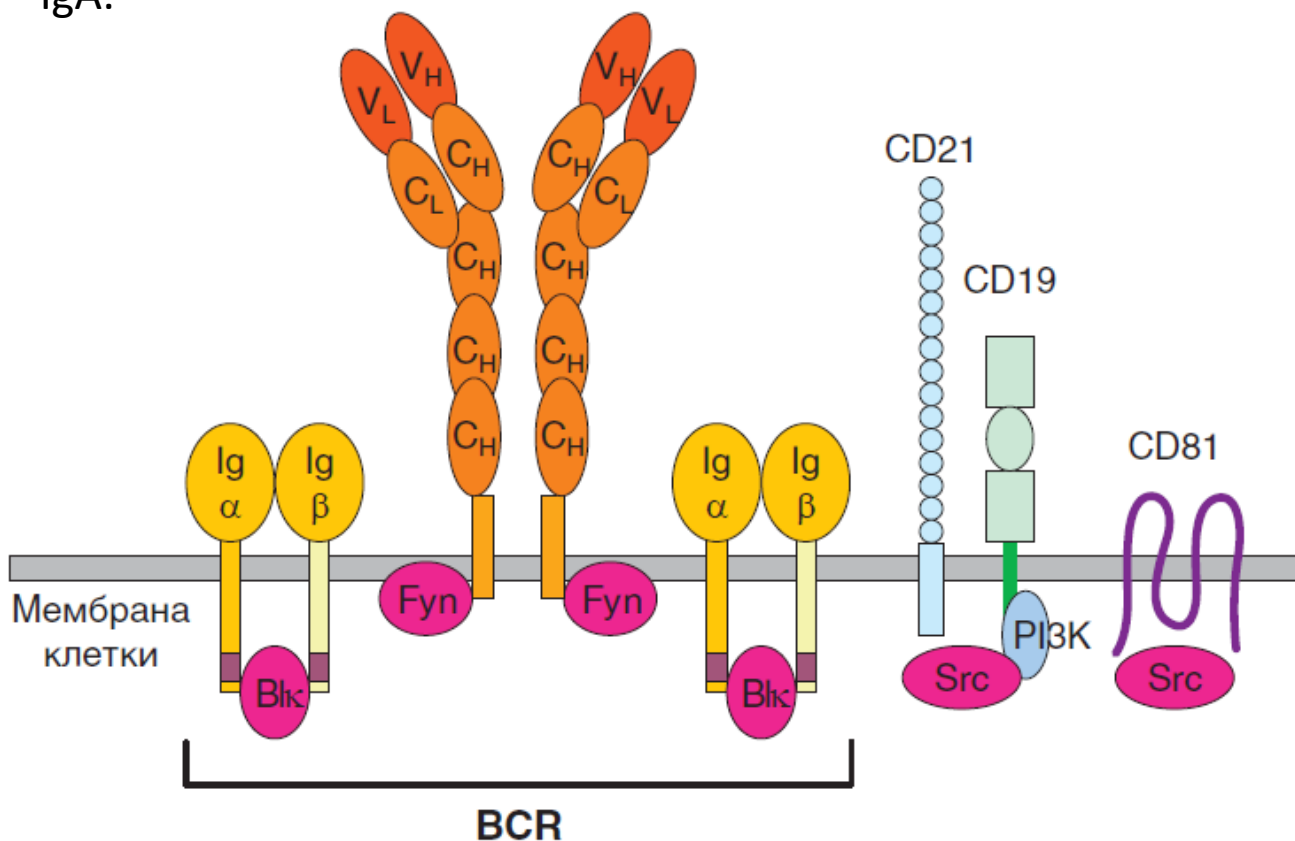
BCR AND ANTIBODY



Мембранный иммуноглобулин

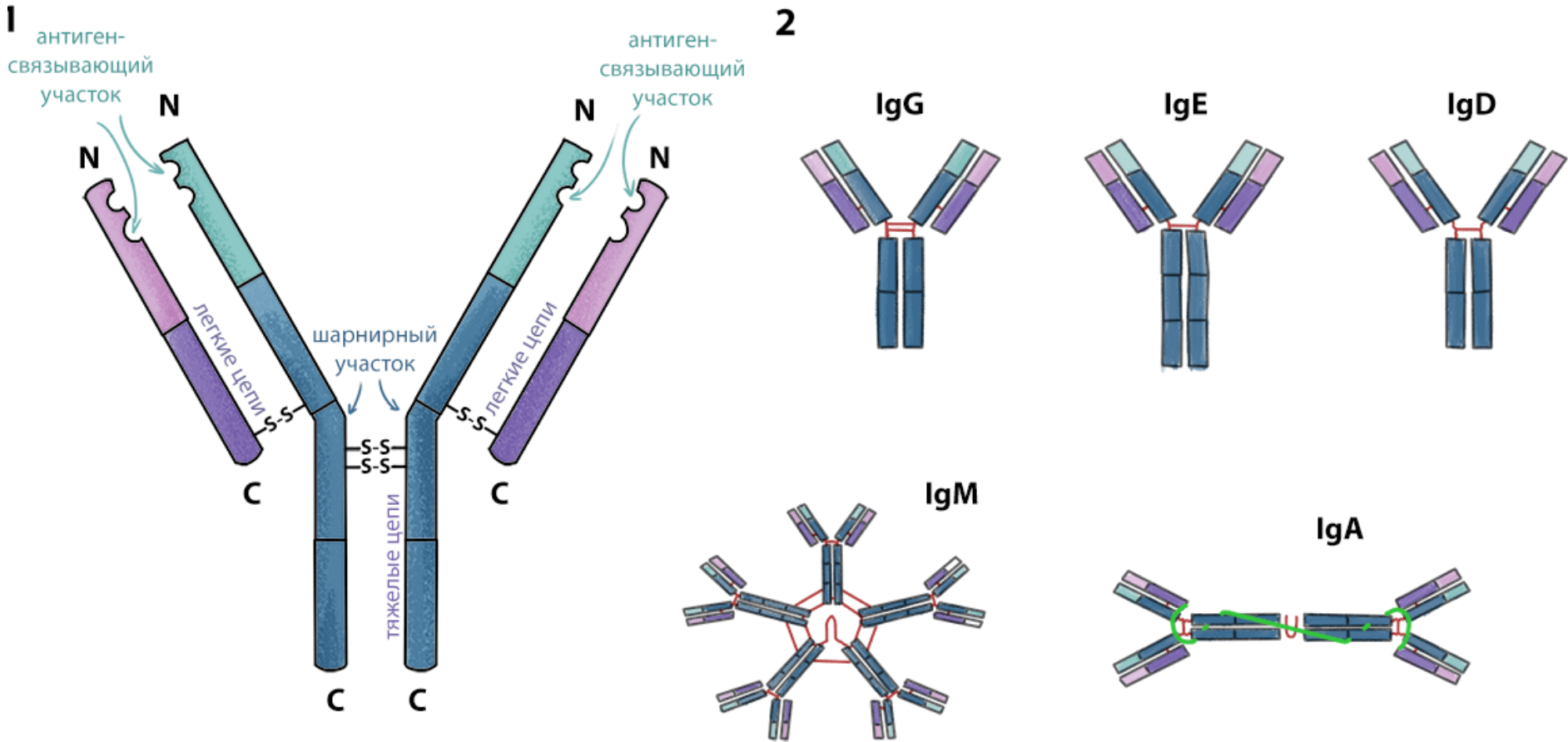
Мембранный иммуноглобулин — специфический маркер В-клеток, поскольку он экспрессирован на всех зрелых В-лимфоцитах и отсутствует на других клетках. Преобладающим классом мембранных иммуноглобулинов на наивных (не контактировавших с антигеном) В-клетках является IgM. Он присутствует на поверхности всех наивных В-лимфоцитов, начиная со стадии незрелых В-клеток. На зрелых наивных В-клетках наряду с IgM присутствует IgD.

В процессе иммунного ответа происходит переключение классов иммуноглобулинов на IgG, IgA и IgE. В-клетки крови и вторичных лимфоидных органов несут на своей поверхности преимущественно IgG, а В-клетки слизистых оболочек — IgA.

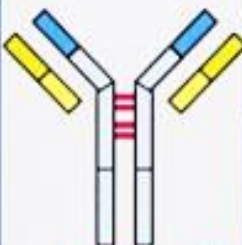
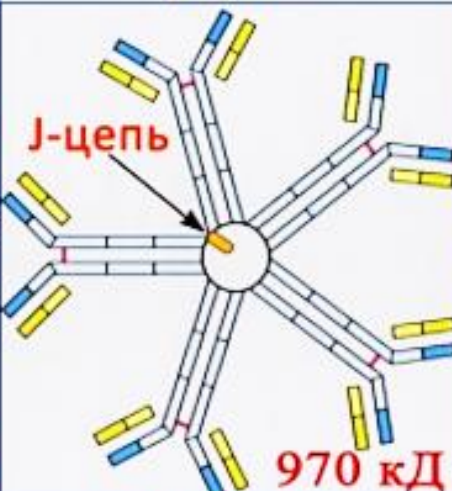
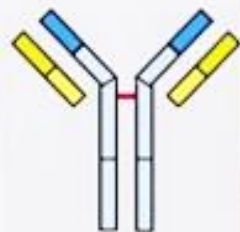
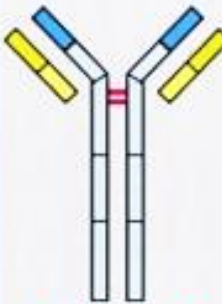


Классы антител

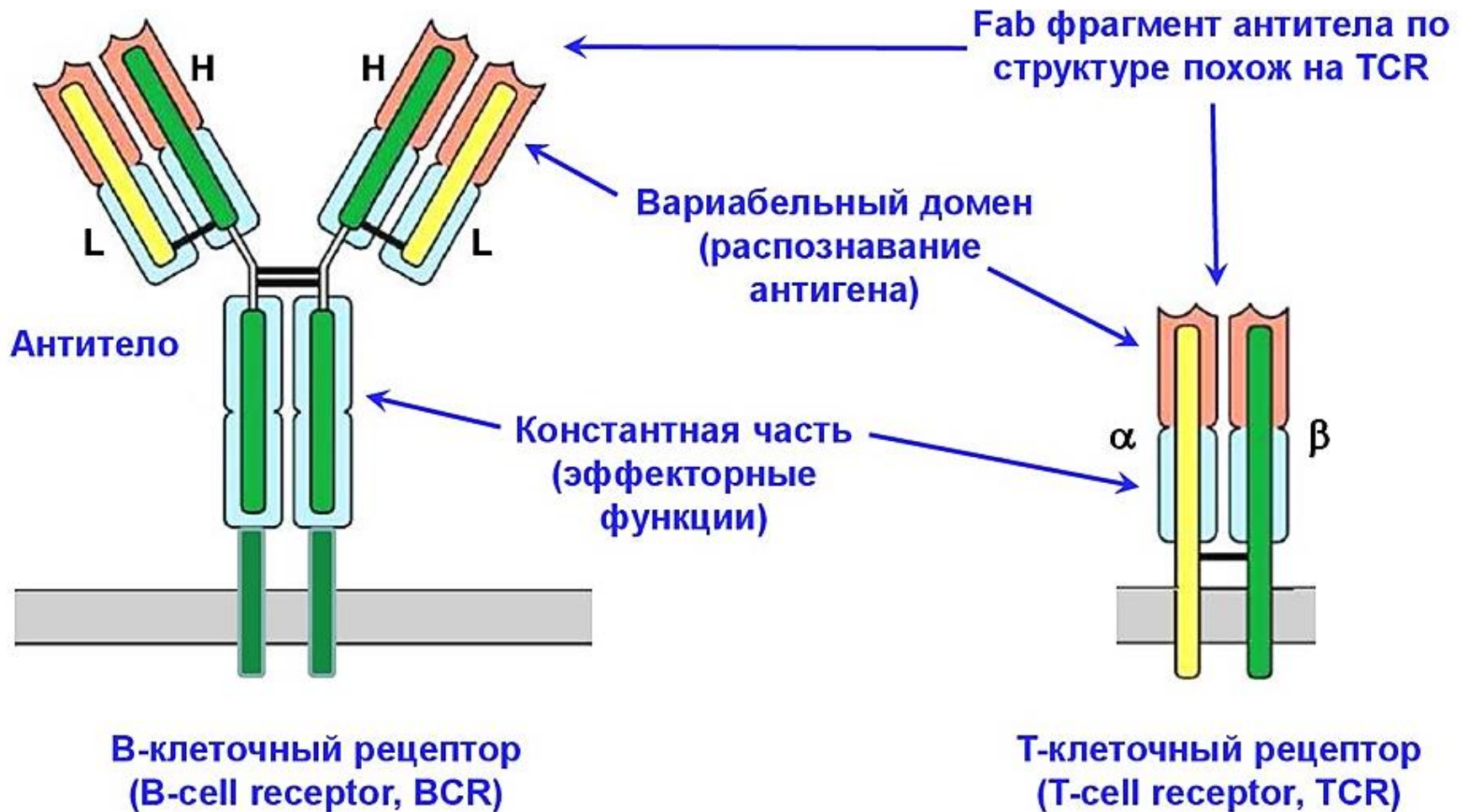
Иммуноглобулины М, G, A, E и D являются эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа.



Классы антител

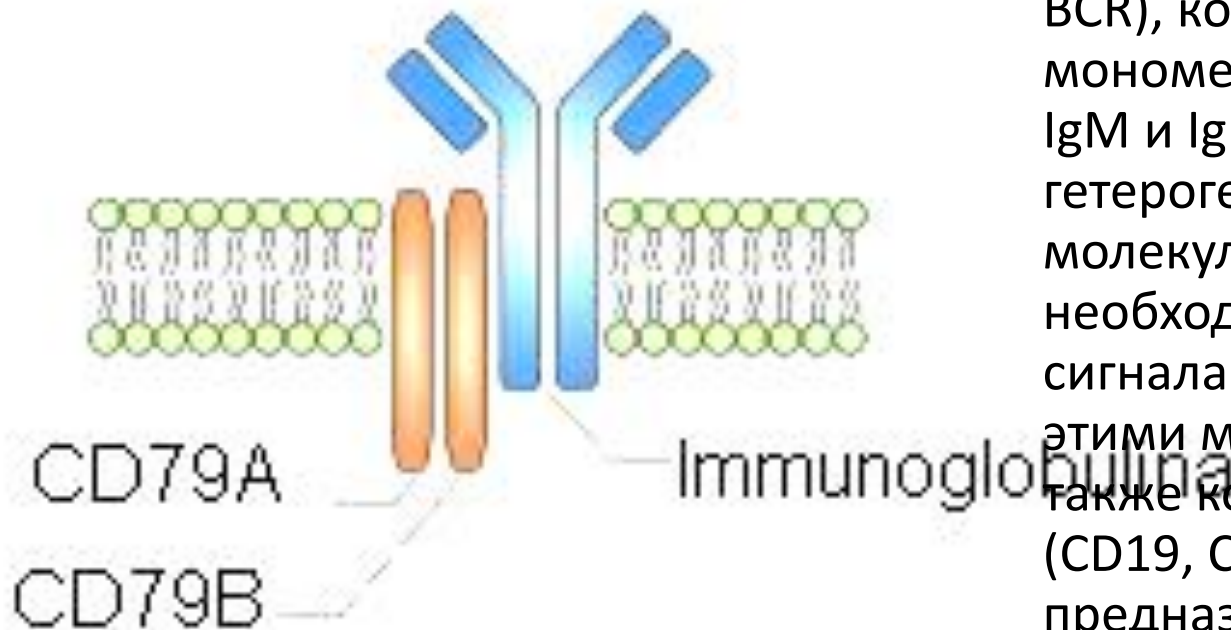
	IgG 80%	IgM 5-10%	IgA 10-15%	IgD 0,2%	IgE 0,002%
Н-цепь	γ - гамма	μ - мю	α - альфа	δ - дельта	ϵ - эpsilon
Структура	 150 кД	 J-цепь 970 кД	 405 кД Секреторный компонент J-цепь 60 кД 170 кД	 175 кД	 190 кД
Размер	7 S	19 S	7 - 11-13 S	7 S	7 S
Время полувыведения	23 дня	5 дней	6 дней	3 дня	2 дня
Связывание компонента	Да	Да	Нет (м.б. - в альтернативной активации)	Нет	Нет
Переход через плаценту	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Функции	Активация фагоцитоза, нейтрализация токсинов, возбудителей, защита плода и новорожденного	Первые синтезирующиеся антитела. Высокоэффективен против микроорганизмов и агглютинированных антигенов	Местная защита на слизистых	Участвуют в индукции иммунного ответа	Аллергические реакции, участие в экстрацеллюлярном лизисе крупных паразитов

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов



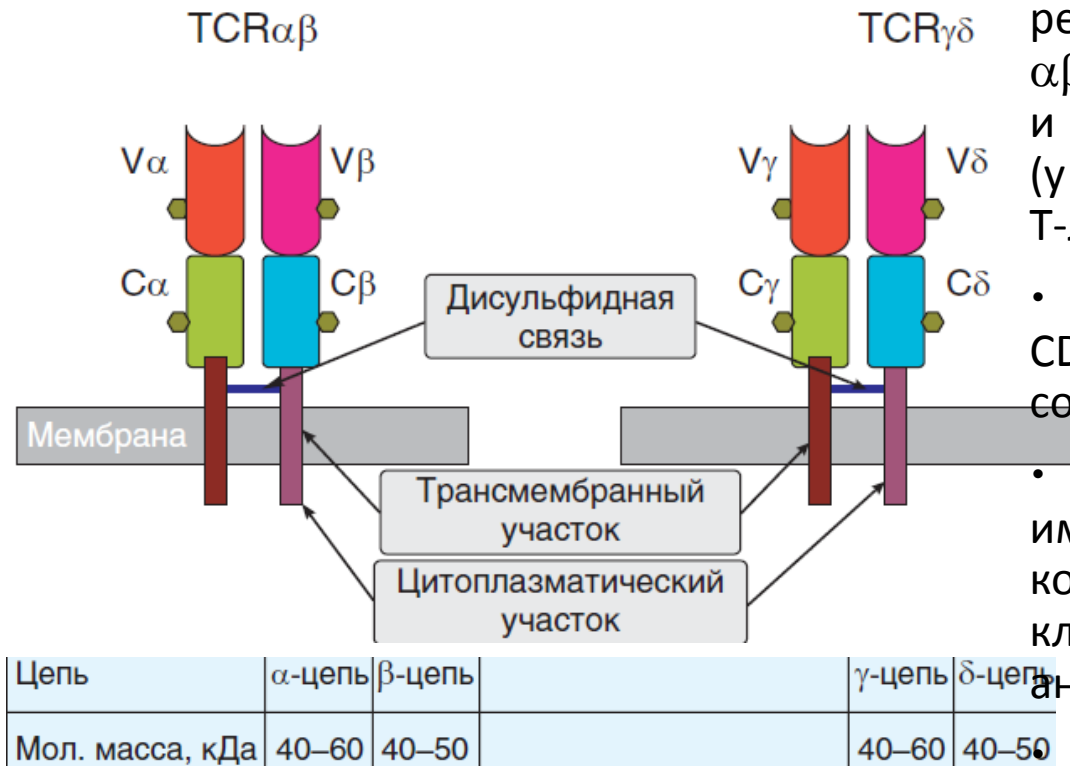
В-клеточный антигенраспознающий рецептор

B-cell Receptor (BCR)



- 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-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.

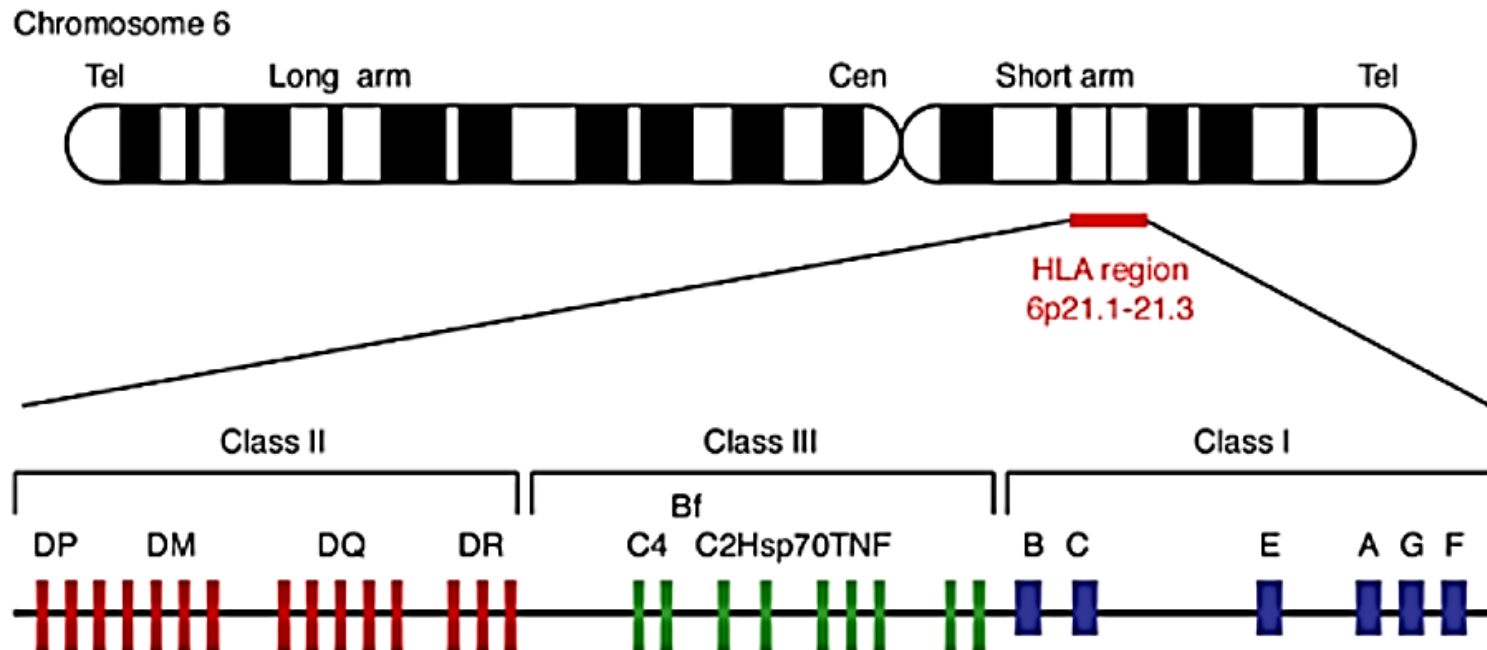
- Каждая цепь TCR подобно молекуле иммуноглобулина имеет переменный и константный домены, что обеспечивает клональную гетерогенность антигенраспознающих рецепторов.

Молекула (CD3) тесно ассоциирована с TCR и служит для проведения сигнала внутрь клетки.

- В отличие от В-клеток, распознающих антиген как в свободной форме (в растворе), так и на поверхности клеточных мембран, **Т-клетки распознают только мембраносвязанный антиген.**

Главный комплекс гистосовместимости - MCH

Генетический локус MHC (HLA) -
самый полиморфный локус в геноме человека
и ключ к иммунологическому распознаванию



Антигены главного комплекса ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

МСН I класса

Экспрессия на поверхности
всех ядерных клеток

В молекулы МСН I встраиваются пептиды, образующиеся в цитоплазме клетки в процессе естественной деградации цитоплазматических белков.

Антигены МСН I класса представляют собой синтезируемые самой клеткой антигены (вирусные, опухолевые, мутирующие)

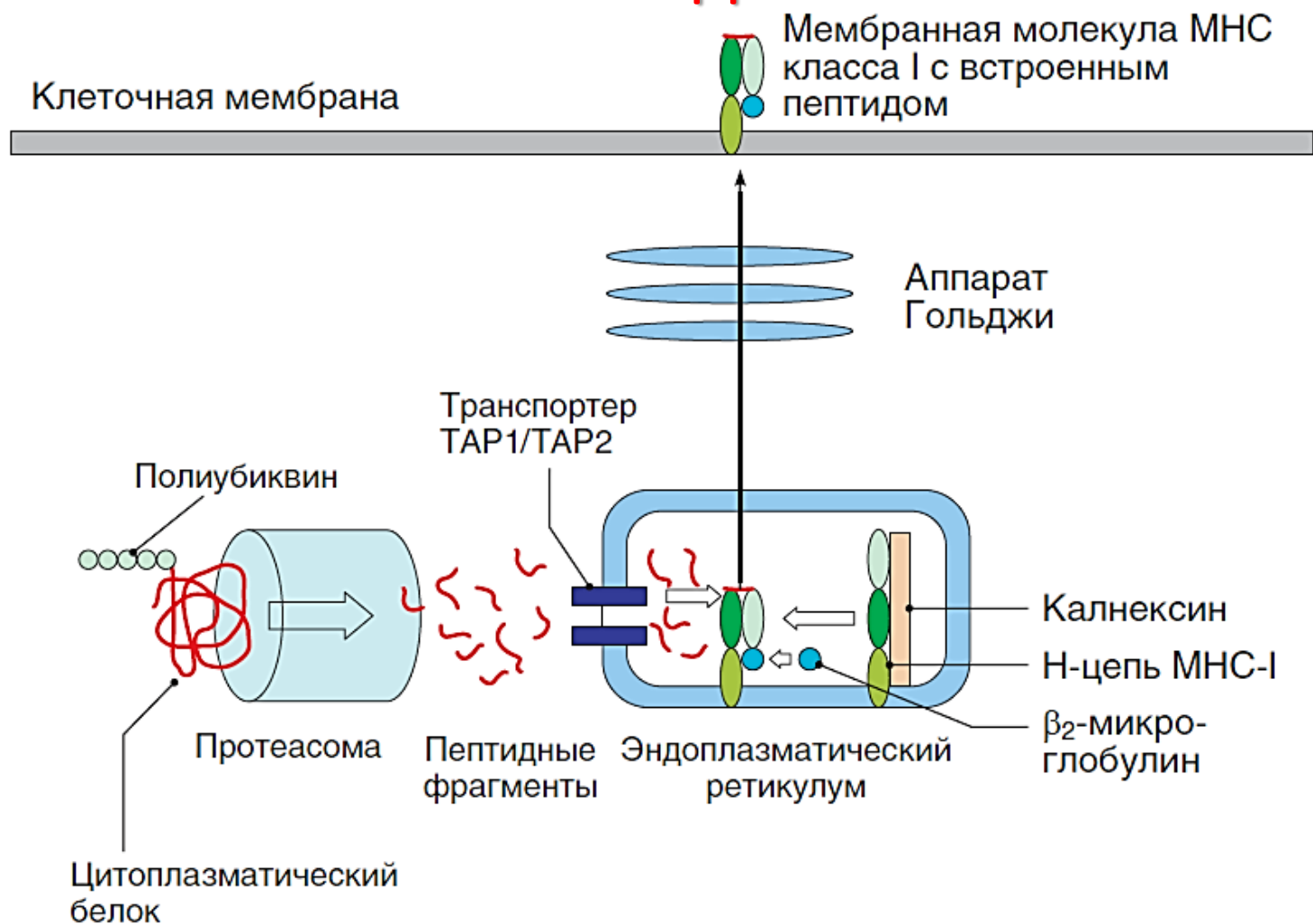
МСН II класса

Экспрессия на поверхности
дендритных клеток, В-лимфоцитов, активированных макрофагов и др. актив. клеток

Пептиды, презентруемые в составе молекул МСН II, имеют внеклеточное происхождение. Дендритные и другие АПК поглощают экзогенные молекулы в процессе эндоцитоза

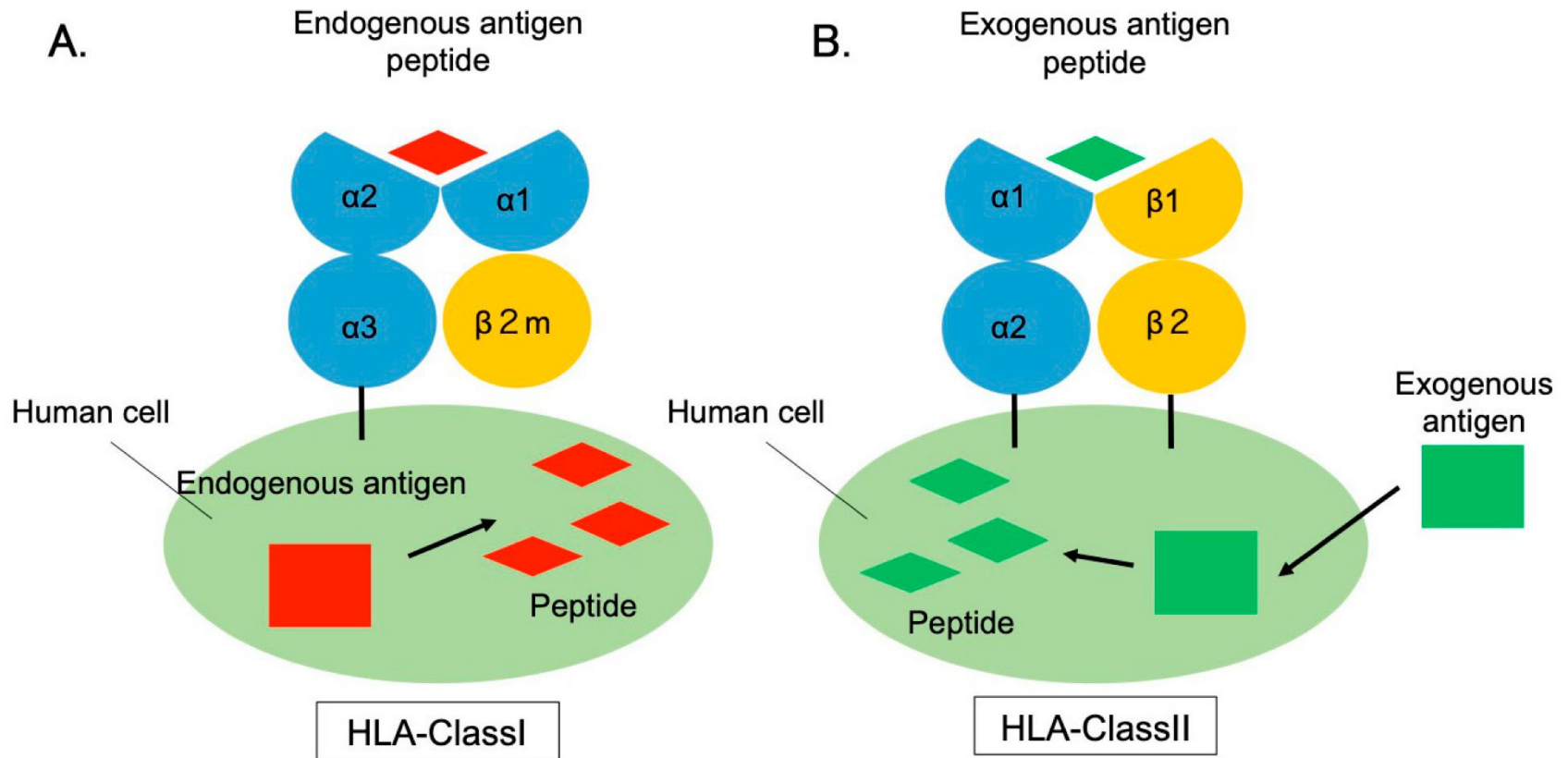
Антигены МСН II класса – внешние антигены

Процессинг молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и цитоплазматических пептидов

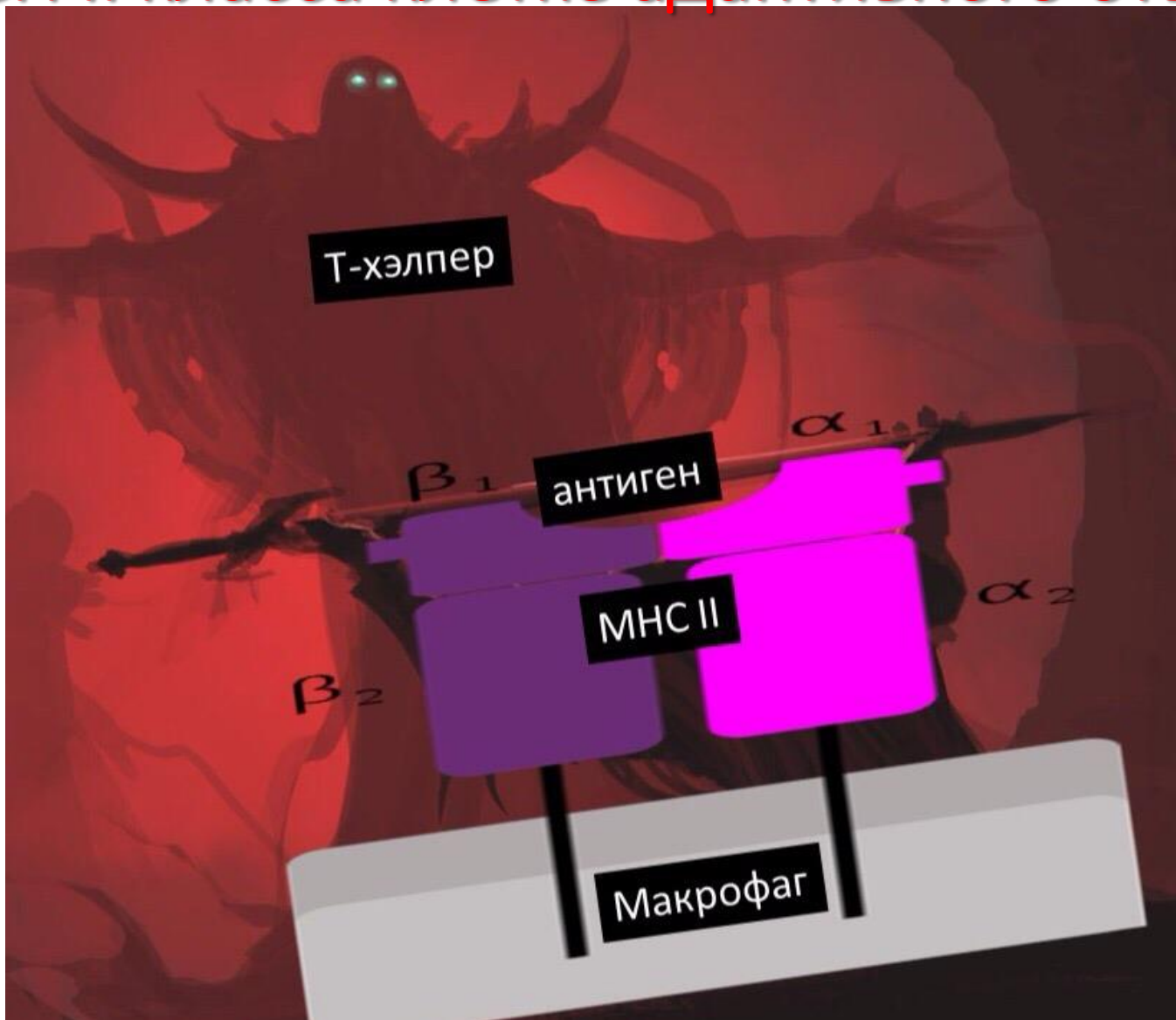


Антигены главного комплекса ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

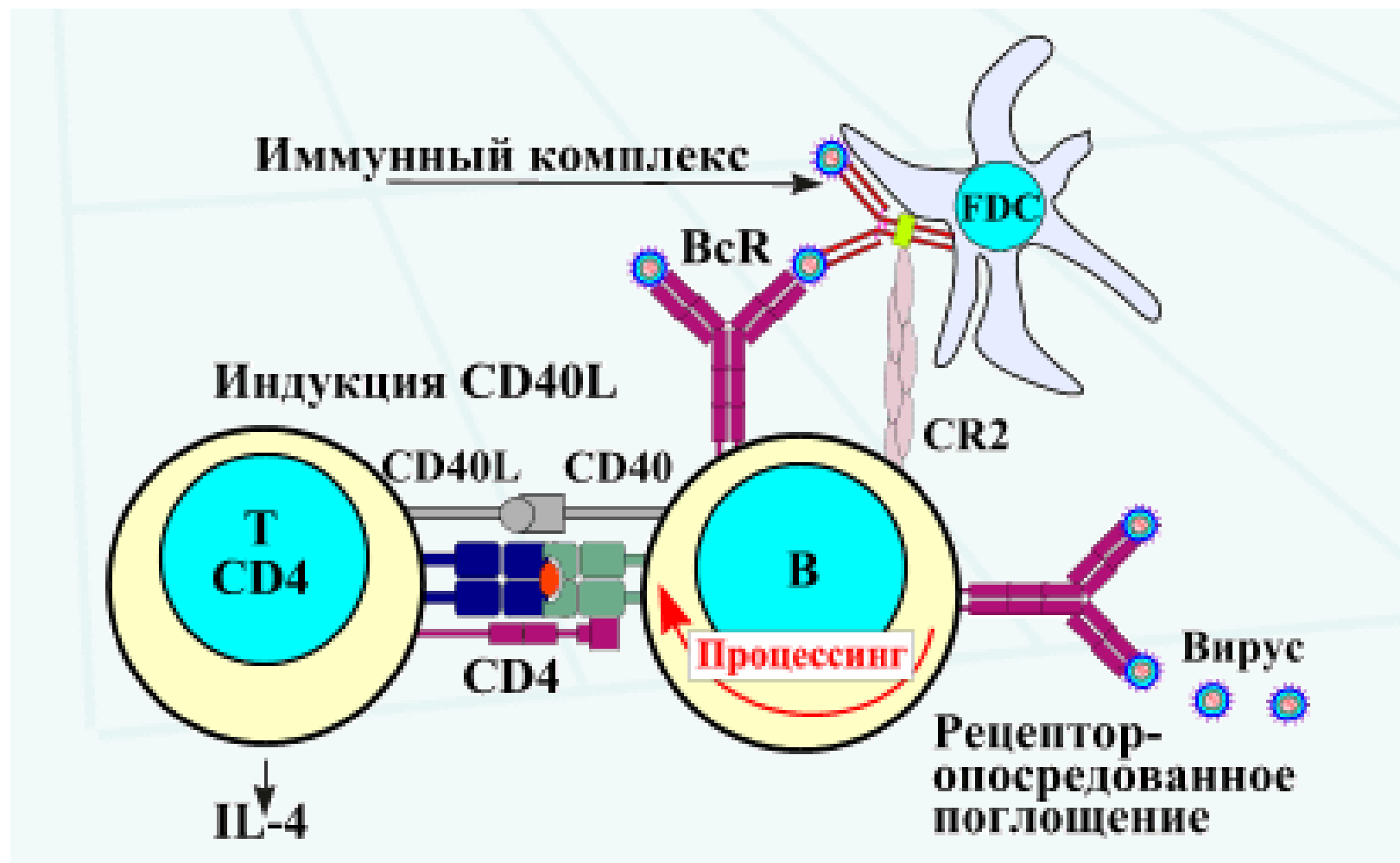
The structure of Human Leukocyte antigen (HLA)



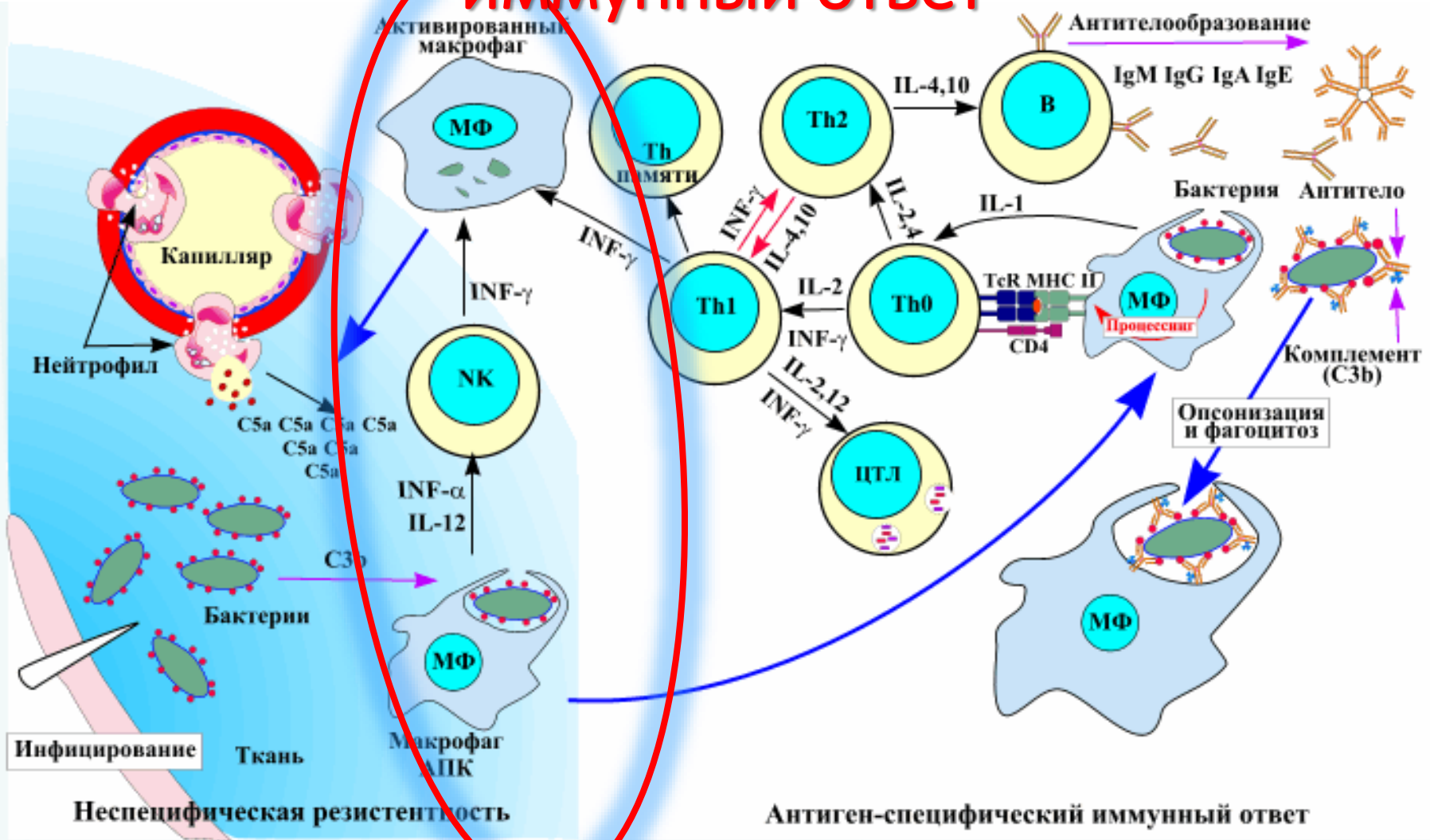
Презентация антигена АПК через молекулы МНС II класса клетке адаптивного ответа



Антигенспецифический иммунный ответ



Неспецифический и антигенспецифический ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Магистральные пути иммунного ответа

Имеется два магистральных пути иммунного ответа:

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

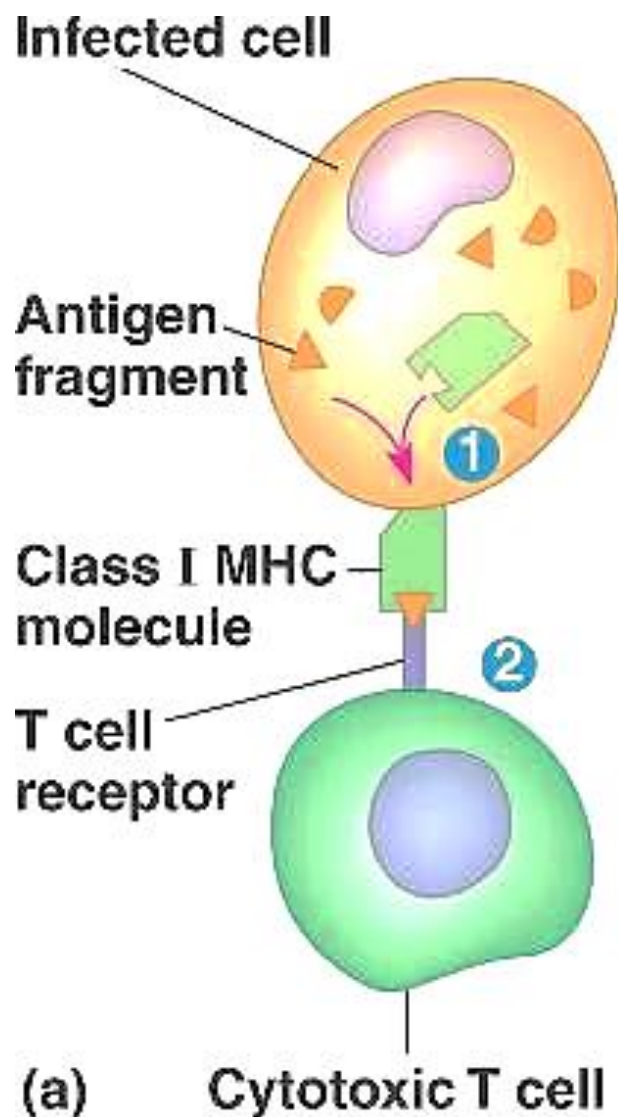
Первый контролируется Т-хелперами типа 1 и приводит к образованию эффекторных CD4+ Т-клеток, цитотоксических CD8+ Т-клеток, а также соответствующих клеток памяти.

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

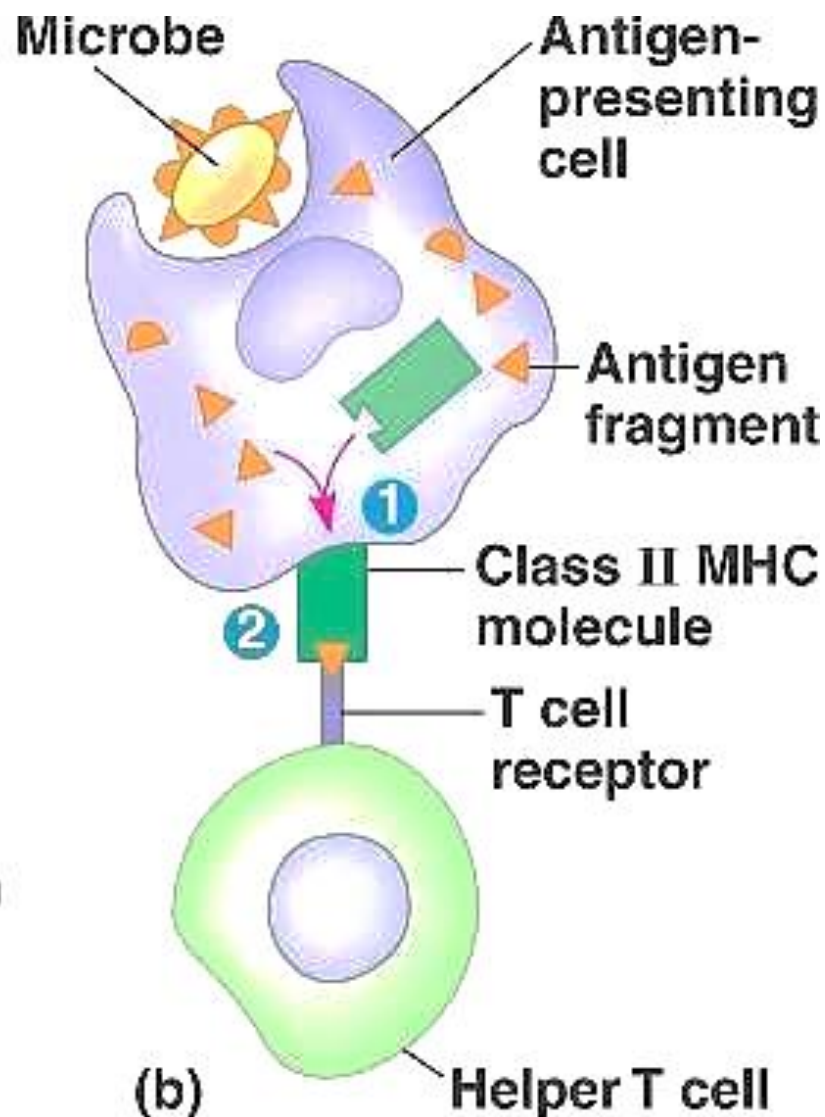
Типы специфических эффекторных механизмов

Опосредуемые В-клетками	Опосредуемые Т-клетками
Связывание антигена в иммунные комплексы и его: а) простая нейтрализация; б) деградация в связи с активацией комплемента по классическому пути; в) опсонизация антителами IgM/IgG и последующий фагоцитоз	Апоптоз клеток-мишеней, индуцированный CD8+ цитотоксическими Т-клетками (без индукции воспаления)
Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), например, при отторжении трансплантата	Деградация антигена путём индуцированного CD4+ Т-эффекторами иммунного воспаления (ГЗТ) с активацией макрофагов и других клеток

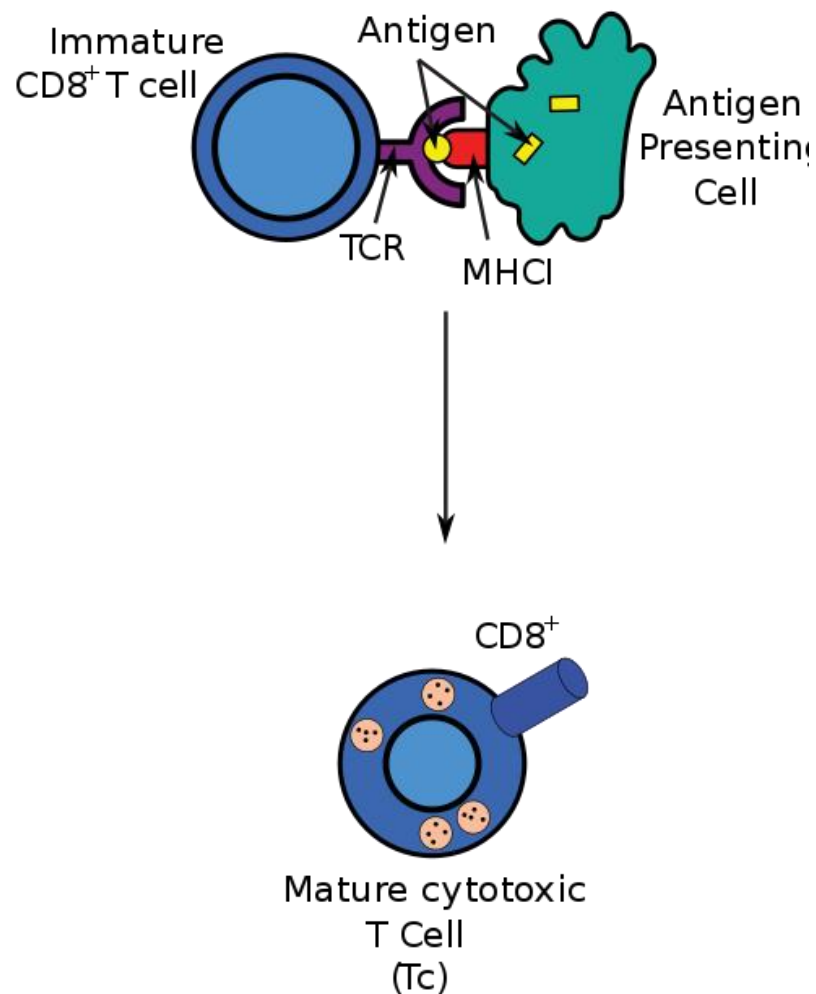
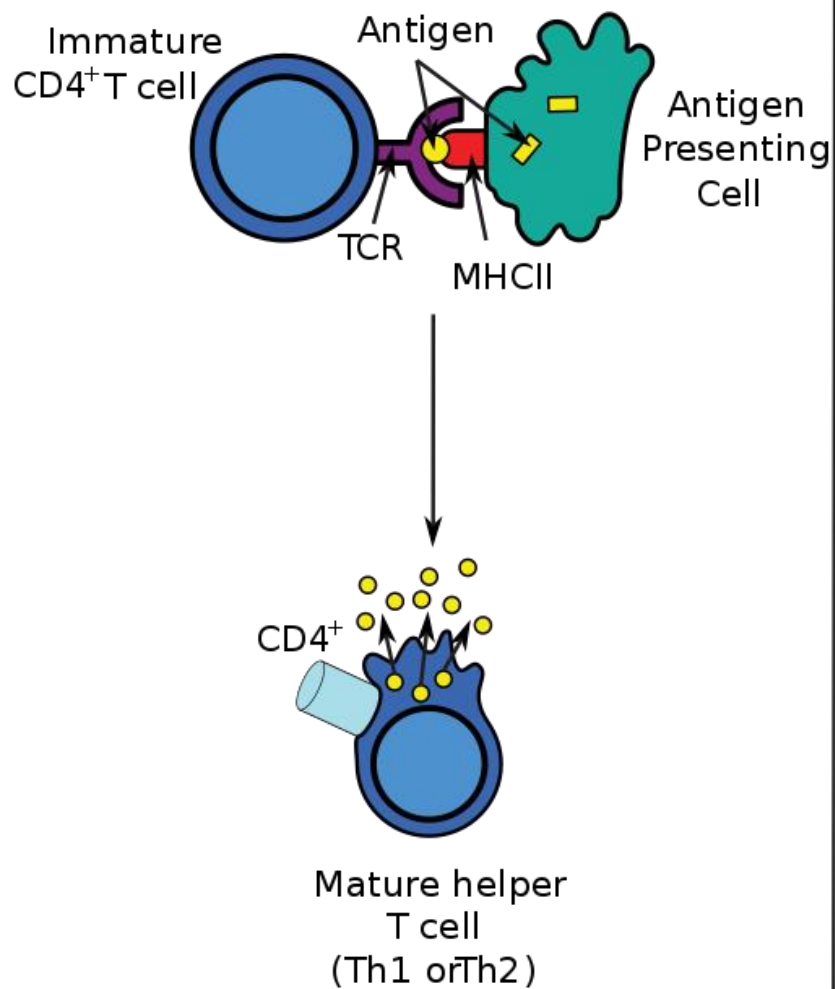
Пути активации иммунного ответа



- 1** Antigen associates with MHC molecule
- 2** T cell recognizes combination



Пути активации иммунного ответа



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)

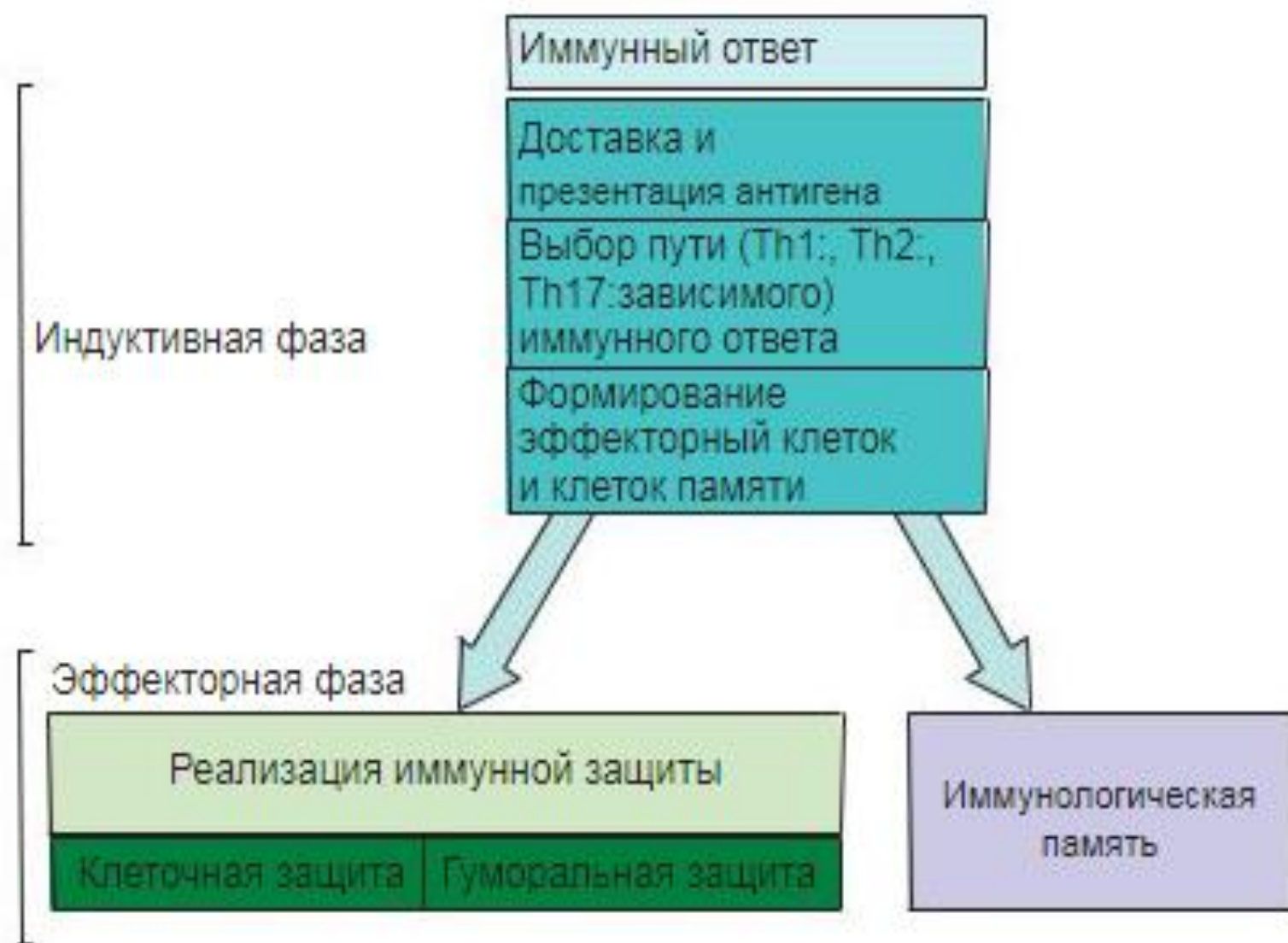
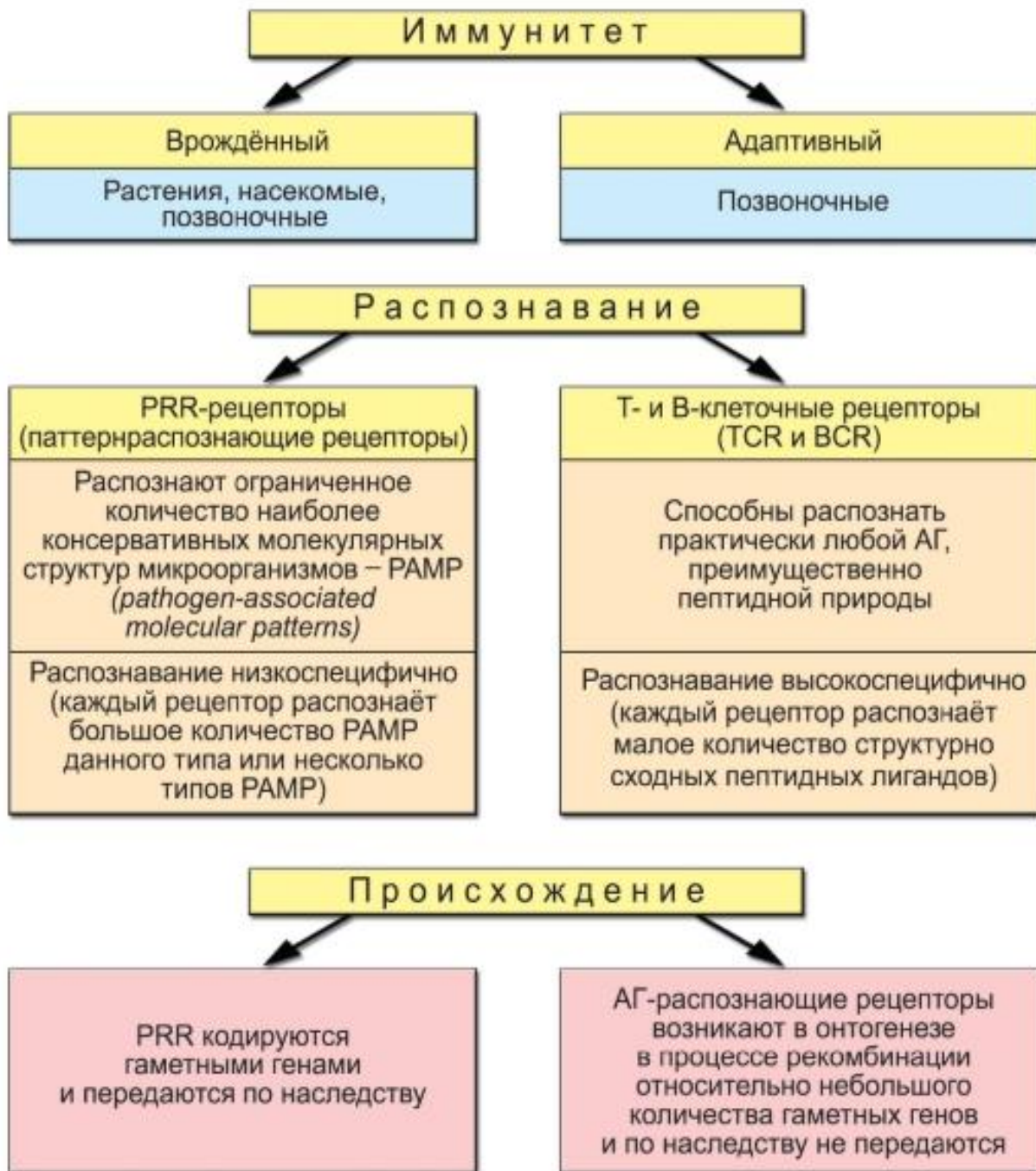


Рис. 1.6. Основные события иммунного ответа



Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Образование клонов	
Не образует	Образует
Гены	
Кодируется генами зародышевой линии и не меняется в течение жизни (эволюционно законсервирован)	Закладывается на ранних этапах онтогенеза из небольшого количества зародышевых генов, которые подвергаются рекомбинации в течение жизни человека, формируя уникальный, индивидуальный иммунитет
Клеточные факторы	
Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и др.	Т- и В-лимфоциты

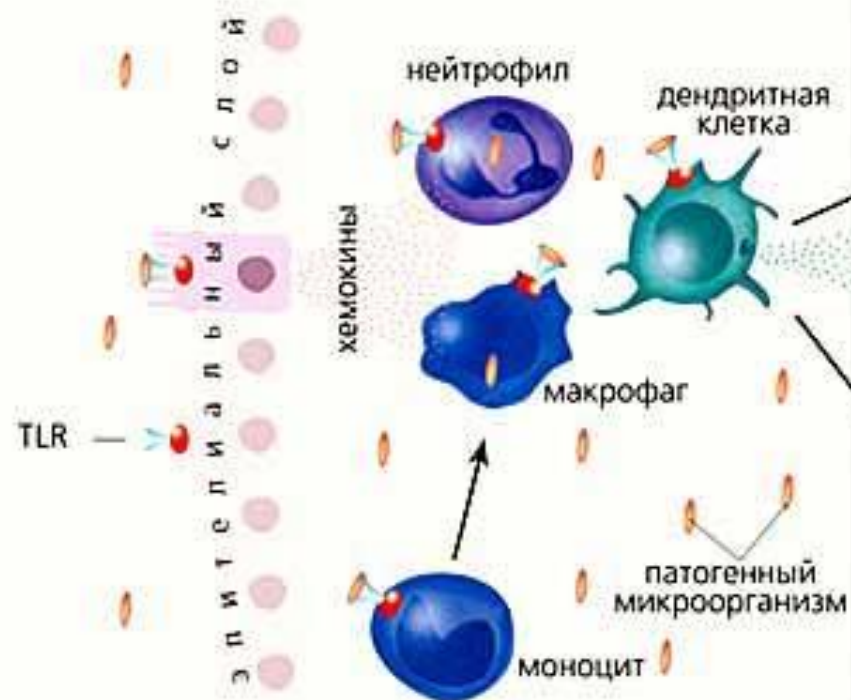
Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Гуморальные факторы	
Система комплемента, противомикробные пептиды, белки острой фазы, белки теплового шока, некоторые цитокины, естественные иммуноглобулины, лизоцим	Антитела и цитокины
Рецепторы	
Toll-подобные рецепторы, Nod-подобные рецепторы, рецепторы-мусорщики, рецепторы комплемента, лектиновые рецепторы и т.д.	Антигенраспознающие рецепторы
Основные функции	
Распознавание патогенов, развитие воспаления, индукция адаптивного иммунитета, поддержание микробиоценоза	Реакции клеточного и гуморального иммунитета, иммунологическая память, иммунная толерантность

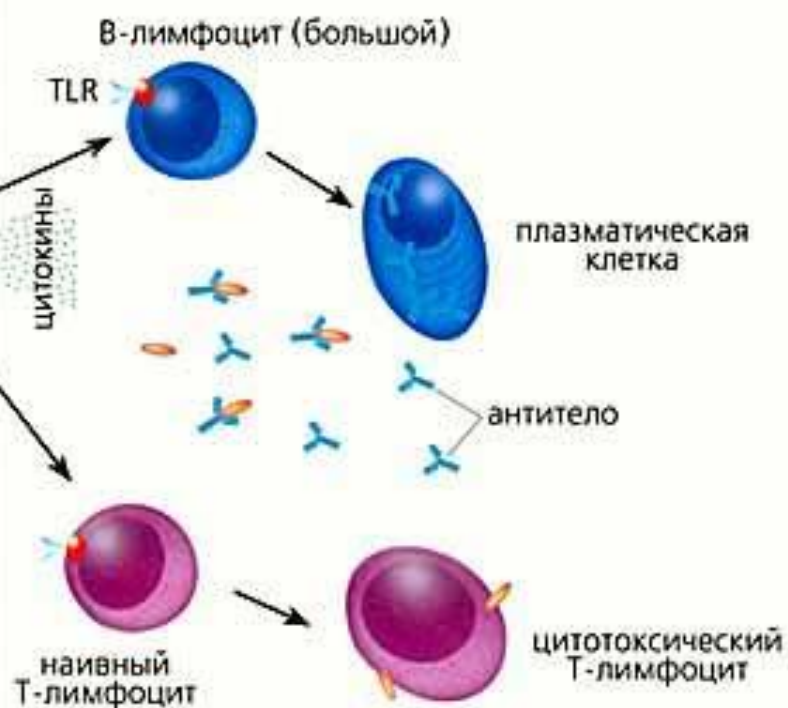
Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Филогенез	
Эволюционно более древний	Более молодой по сравнению с врожденным
Время развития реакции	
Минуты, часы после проникновения патогена	Несколько дней (7-10 дней)
Иммунологическая память	
Нет	Есть
Специфичность распознавания	
Менее выраженная специфичность, распознавание консервативных структур, общих для многих классов патогенов.	Высочайшая специфичность.

врожденный иммунитет



адаптивный иммунитет



Список литературы

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология: учебник. – М.: Практическая медицина, 2010.