

1942/2017

75



Красноярский государственный медицинский университет  
им.В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

# Иммунный ответ, межклеточные взаимодействия в иммунном ответе

Д.м.н., проф. Собко Е.А  
Красноярск 2020г

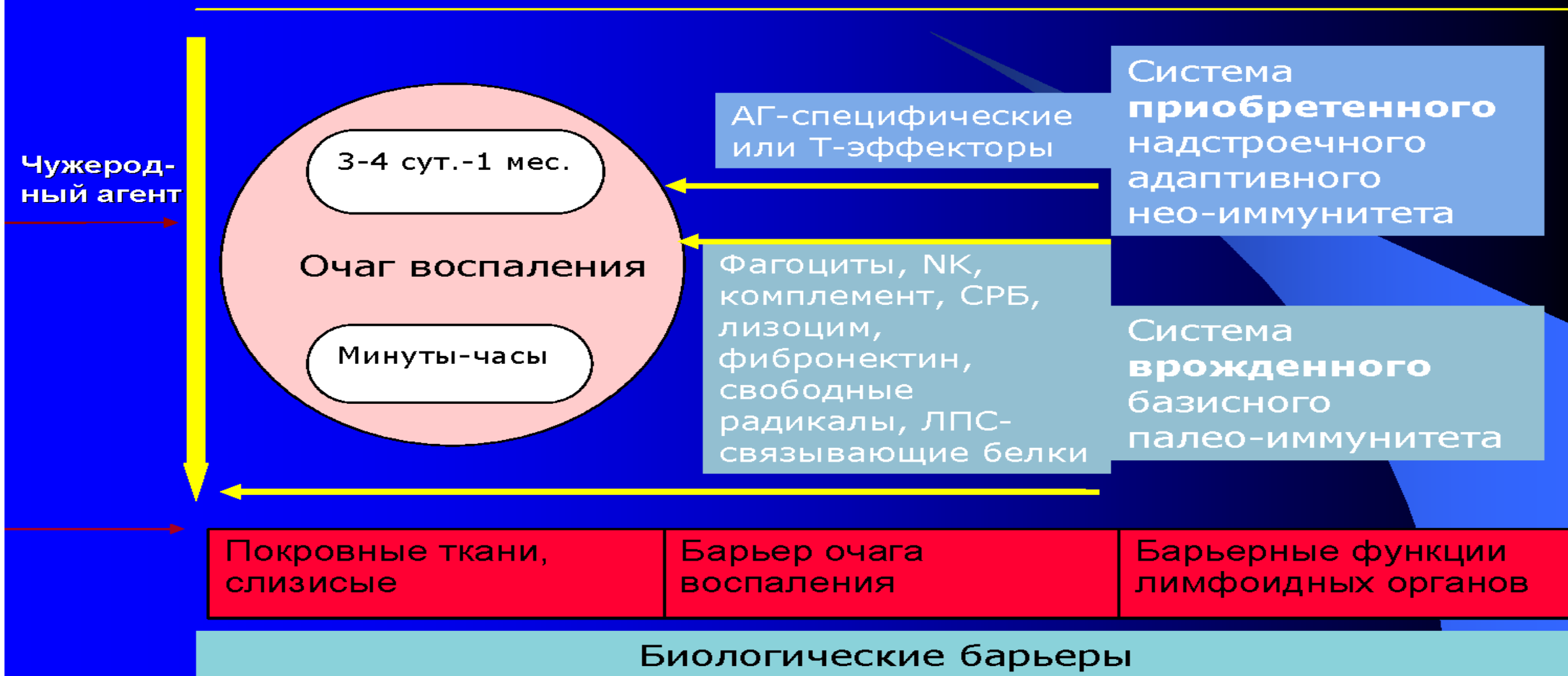
# План

1. Что такое иммунный ответ?
2. Основные задачи иммунного ответа
3. Первичный и вторичный иммунный ответ
4. Типы иммунного ответа
5. Фазы иммунного ответа
6. Механизмы взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа
7. Иммунная память и клетки иммунной памяти
8. Выводы

# Что такое иммунный ответ?

- Иммунный ответ - многоэтапный процесс с обязательным участием лимфоцитов и других клеток иммунной системы
- **Иммунный ответ - это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, уничтожающих данный антиген.**

# ИММУННАЯ СИСТЕМА



# Основные задачи иммунного ответа

- Распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии (например, молекулы патогена) и представленного на поверхности модифицированных клеток (например, заражённых вирусами);
- Деструкция патогена и повреждённых клеток;
- Элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма;
- Формирование иммунной памяти.



# Типы иммунного ответа

Локализация патогена



Адекватный тип иммунного ответа

Гуморальный  
(Th2-клетки,  
В-клетки,  
антитела)

Клеточный-воспалительный  
(Th1 -клетки, цитокины,  
макрофаги)

Клеточный-цитотоксический  
(цитотоксические  
Т-лимфоциты)

Защита от патогенов:

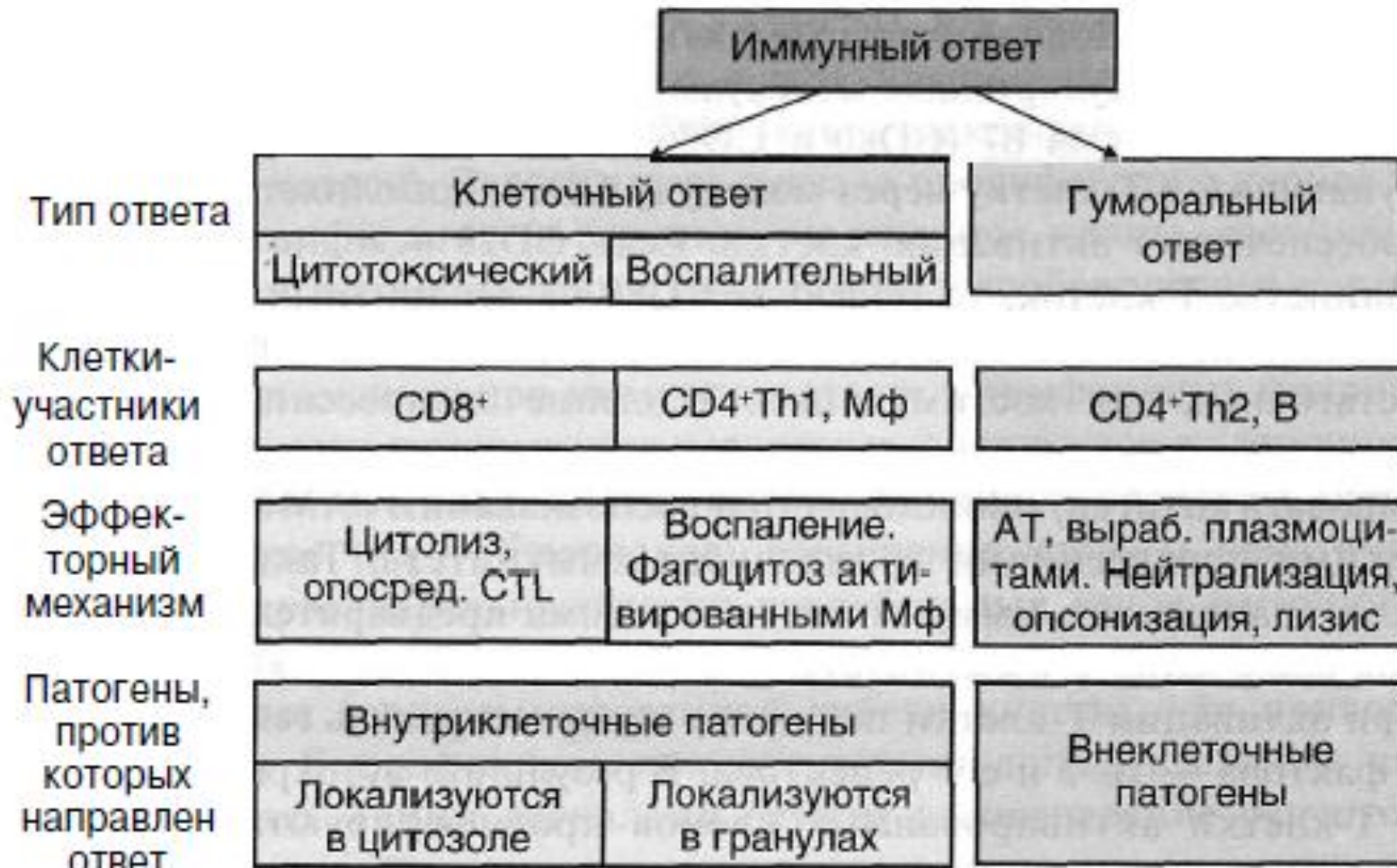
бактерий, вирусов,  
простейших,  
грибов, глист

микобактерий, трипаносом,  
лейшманий, легионелл,  
йерсиний и т.д.

вирусов, риккетсий,  
хламидий, лямблий  
и т.д.

Стратегия иммунной защиты зависит от локализации патогена.  
*Иммунология:*  
*учебник/А. А. Ярилин*

# Типы иммунного ответа



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

*Иммунология: учебник/А. А. Ярилин*



# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).

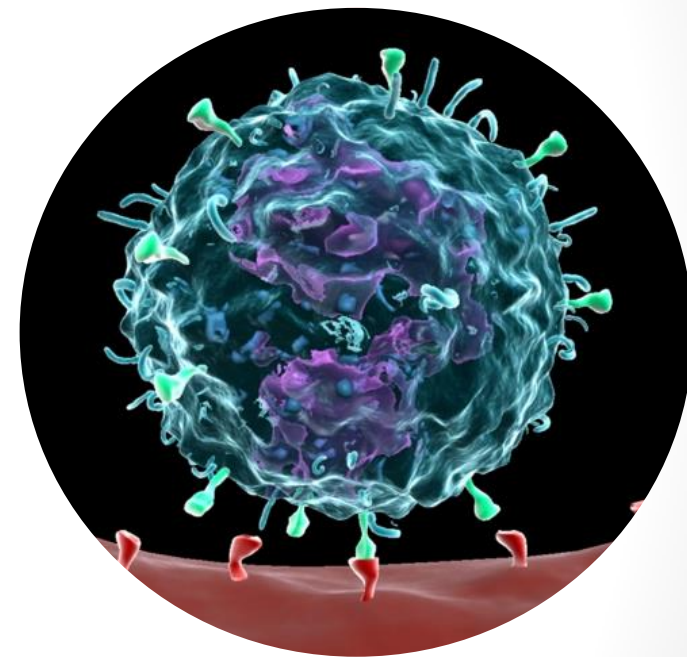


# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).

# Антигенпрезентирующие клетки

- Экспрессия комплексов пептид-МНС на клетках эндотелия служит специфическим сигналом, привлекающим эффекторные лимфоциты из циркуляции в очаг поражения, обеспечивая антигенспецифичный хоминг;
- Эндотелий может выполнять функции АПК;
- Профессиональным АПК являются только клетки костномозгового происхождения;
- АПК широко представлены в организме: в покровных тканях (клетки Лангерганса в коже), носоглотке, лёгких, кишечнике и желудке, в крови (незрелые формы) и в лимфоидных;
- У ДК нет других функций, кроме презентации антигенов и передачи костимулирующих сигналов лимфоцитам (в отличие от В лимфоцитов - продукция Ат, макрофагов – фагоцитоз)



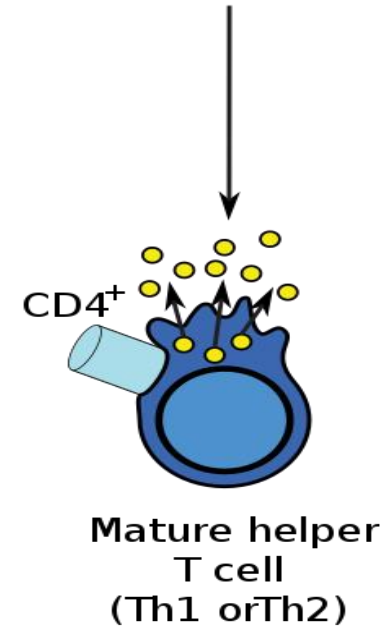
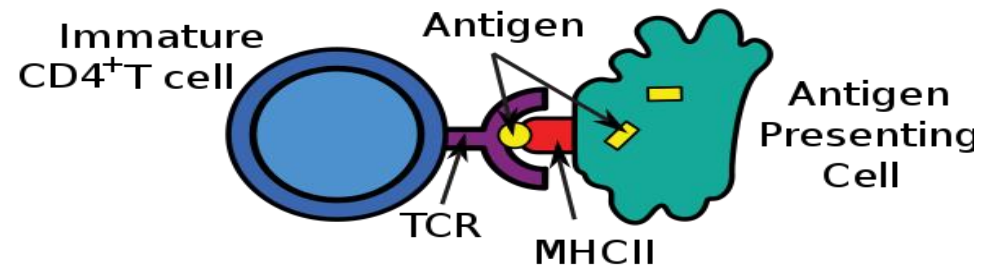
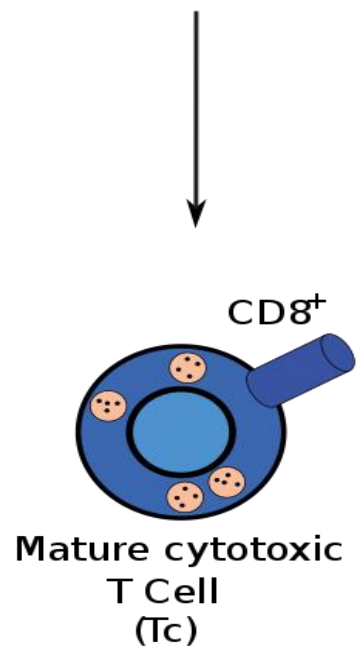
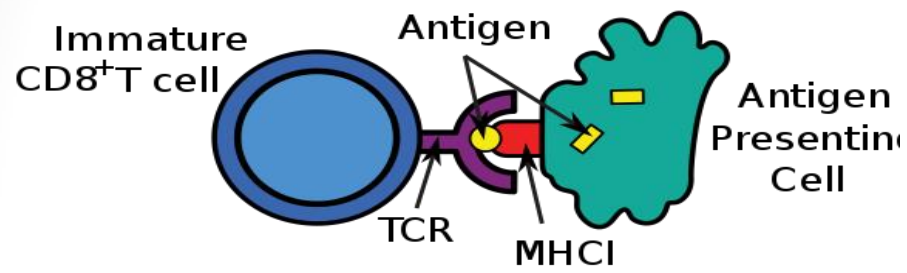
# Антигенпрезентирующие клетки

- **Молекулы МНС контролируют иммунный ответ.** МНС-II участвуют в презентации антигенов Т-клеткам и во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. Антигены МНС-I и МНС-II связываются с поверхностными маркерами Т-клеток: МНС-I с CD8, а МНС-II - с CD4;
- Молекулы МНС-II экспрессированы на определённых клетках - профессиональных АПК: **ДК** костномозгового происхождения (ДК), **В-лимфоциты** и **макрофаги**;
- На их мембранах, помимо молекул МНС-I и МНС-II, присутствуют все корецепторные молекулы, необходимые для презентации антигена Т-клеткам. Они продуцируют цитокины, необходимые для активации Т-лимфоцитов и запуска иммунного ответа



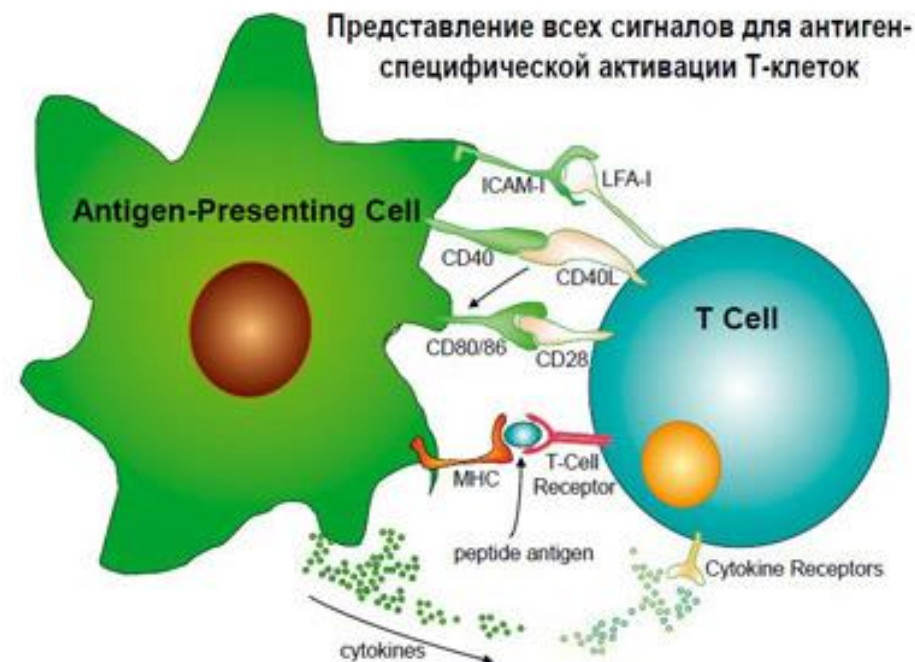
# Презентация антигена

- Основная функция АПК – обучение лимфоцитов конкретному антигену;
- После обучения лимфоциты приобретают способность самостоятельно распознавать антиген и подвергаться антигензависимой активации;
- ДК и некоторые разновидности макрофагов играют ключевую роль в инициации реакций первичного иммунного ответа;
- В-лимфоциты, распознают антиген с помощью ВСР и стимулируют реакции вторичного ИО



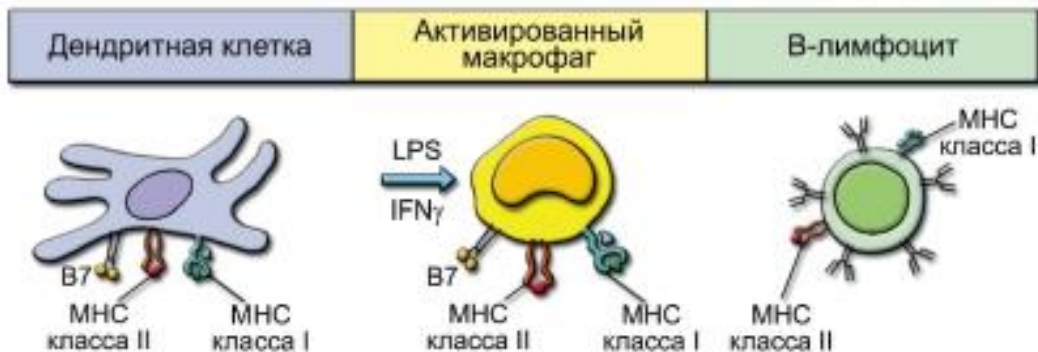
# Дендритные клетки

- Присутствуют во всех органах и тканях
- Основное место локализации – собственный слой слизистых оболочек и слой шиповатых клеток эпидермиса;
- Локализованные в тканях ДК являются незрелыми и способны лишь к захвату и обработки антигена, но не презентации его Т-лимфоцитам ;
- После захвата антигена ДК мигрируют в регионарные ЛУ





# Антигенпрезентирующие клетки



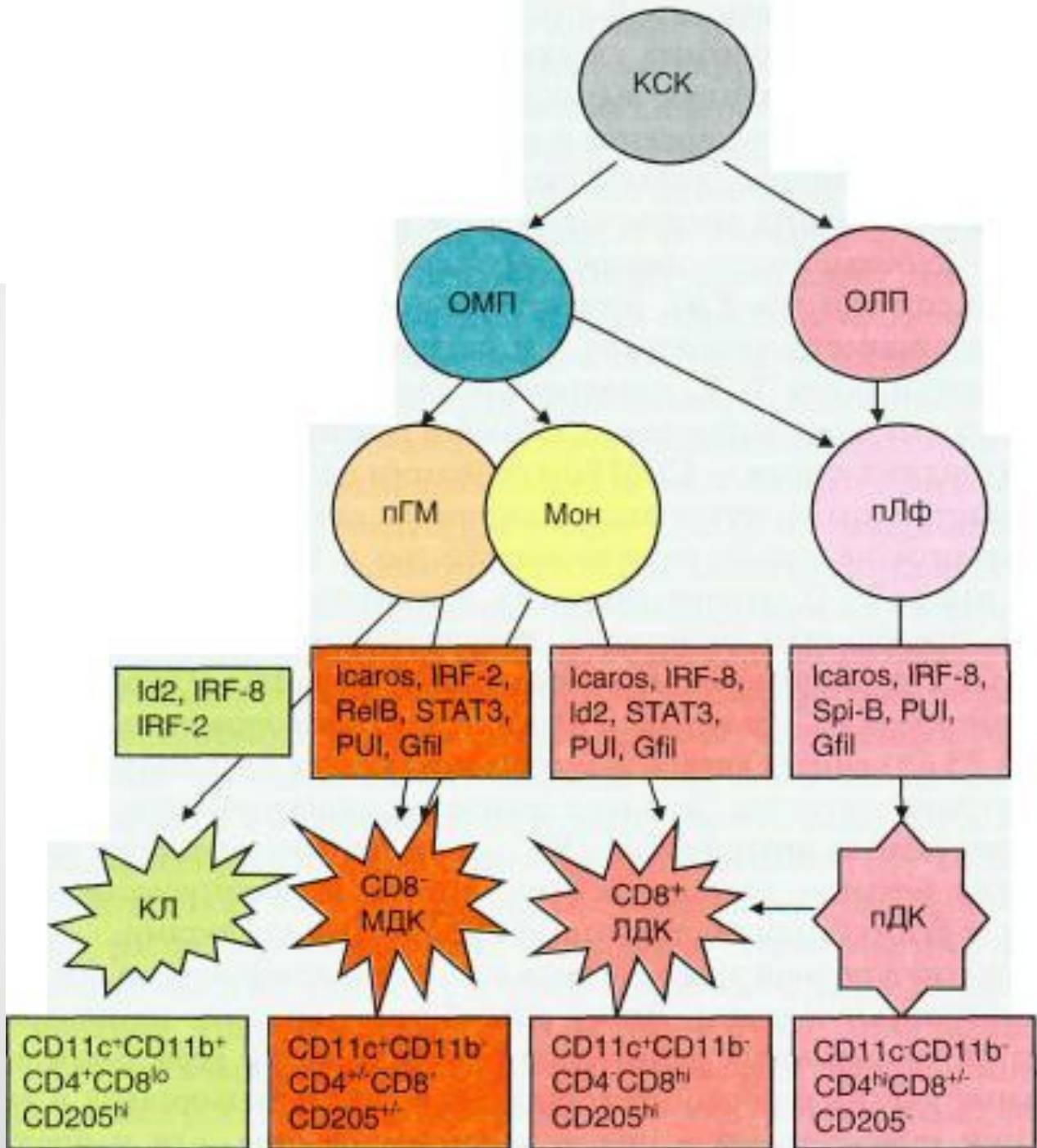
|                              |                                      |  |  |
|------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Рецептор для патогенов       | TLR                                  | TLR, рецептор для маннозы, рецептор для ЛПС      | BCR, TLR   |
| Тип презентируемых 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                |

Обозначения:  
B7 - костимулирующие молекулы (CD80 и CD86)

# Разновидности ДК

- **Миелоидные ДК** происходят из моноцитов и экспрессируют маркер CD11c, их можно рассматривать как разновидность макрофагов, специализирующихся на презентации антигенов Т-лимфоцитам;
- **Плазмоцитоидные ДК** происходят от общей лимфоидной клетки-предшественника, из которой развиваются также Т- и В-лимфоциты, НК-клетки





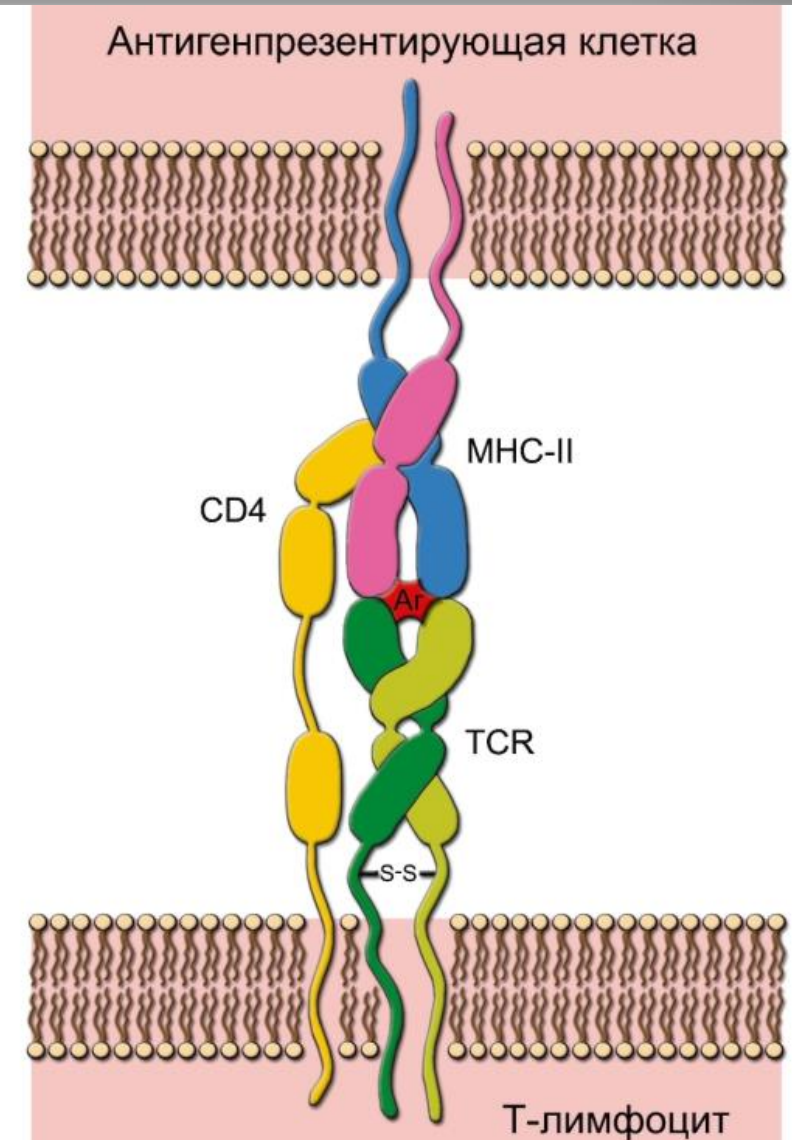
**Схема развития дендритных клеток с указанием мембранного фенотипа (нижние прямоугольники) и дифференцировочных факторов (верхние прямоугольники)**

КСК — кроветворная стволовая клетка;  
 ОМП — общий миелоидный предшественник;  
 ОЛП — общий лимфоидный предшественник;  
 пГМ — грануло-цитарно-моноцитарный предшественник;  
 пГ — предшественник гранулоцитов;  
 пМ — предшественник моноцитов;  
 пТц — претимоцит;  
 пДК — предшественник дендритных клеток;  
 Мои — моноцит,  
 Мф — макрофаг;  
 КЛ — клетки Лангерганса;  
 МДК — миелоидные дендритные клетки;  
 ЛДК — лимфоидные дендритные клетки



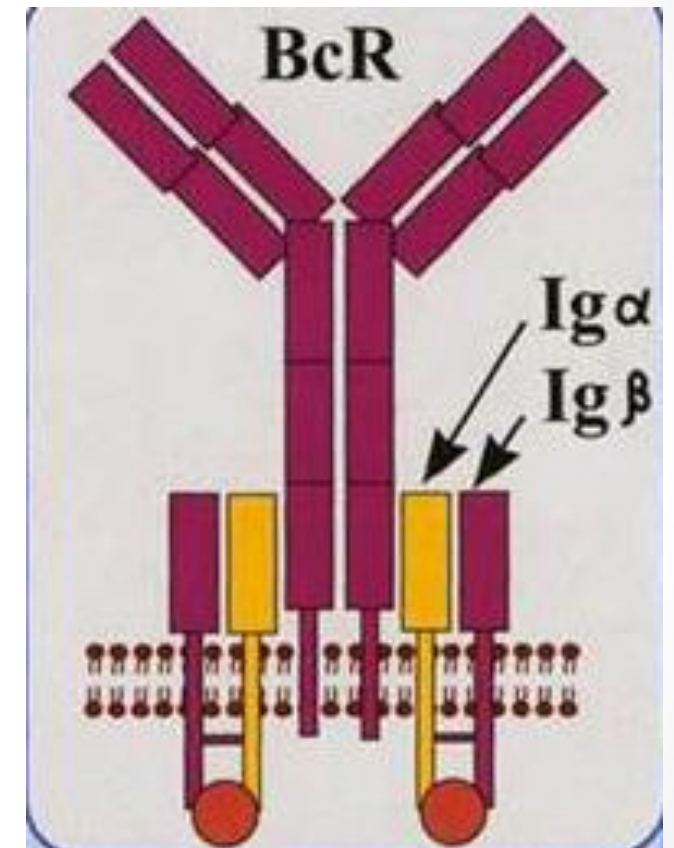
# Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита

- Каждая молекула МНС-II состоит двух цепей -  $\alpha$  и  $\beta$ ;
- При помощи TCR Т-клетка распознаёт антиген, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае Т-хелпера в процессе также участвует CD4, который свободным концом связывается с молекулой МНС;
- Распознаваемый Т-клеткой антиген имеет 2 участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита;
- Подобный тип взаимодействия, с участием CD8 характерен для процесса распознавания цитотоксическим Т-лимфоцитом антигена, связанного с молекулой МНС-I



# Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов

- При первичном иммунном ответе единственные эффективные АПК для Т-лимфоцитов – ДК;
- При активации Т-лимфоцита антигеном, презентированным ДК, в иммунный ответ будут вовлекаться и рядом расположенные В-лимфоциты, для которых в сложившемся микроокружении тоже найдутся объекты для распознавания;
- При этом возможны 2 варианта взаимодействия Т- и В-лимфоцитов:
- **В-лимфоциты через BCR** связывают растворимый антиген, поглощают его эндоцитозом, подвергают процессингу и экспонируют на поверхности фрагменты антигена в составе комплексов с молекулами МНС-II

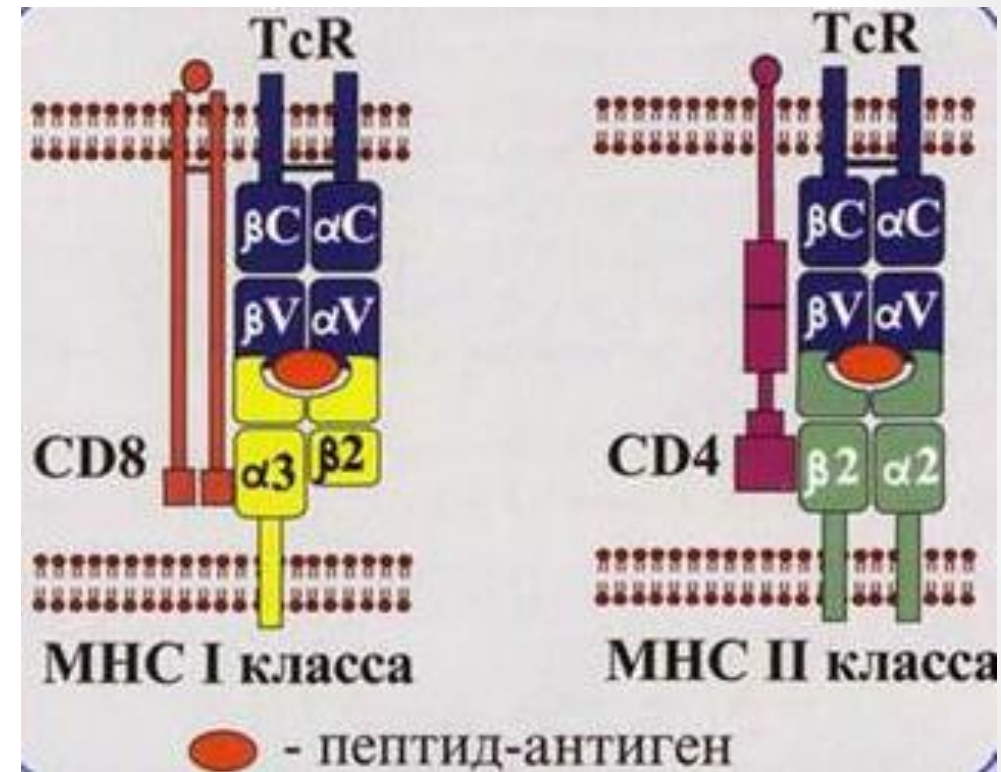


Антигенраспознающий В-клеточный рецептор В-лимфоцитов (BcR)



# Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов

- Т-клетка через TCR распознаёт антиген на поверхности В-лимфоцита в комплексе с молекулой МНС-II, устанавливаются все необходимые корцепторные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами;
- Взаимодействие происходит в Т-зависимых зонах периферической лимфоидной ткани в начале развития иммунного ответа;
- В-лимфоцит распознаёт специфический антиген, однако недалеко оказывается активированный Т-лимфоцит, распознает антиген на другой АПК;
- В таком случае взаимодействие Т- и В-лимфоцитов может ограничиться восприятием В-клеткой цитокиновых сигналов от Т-лимфоцита

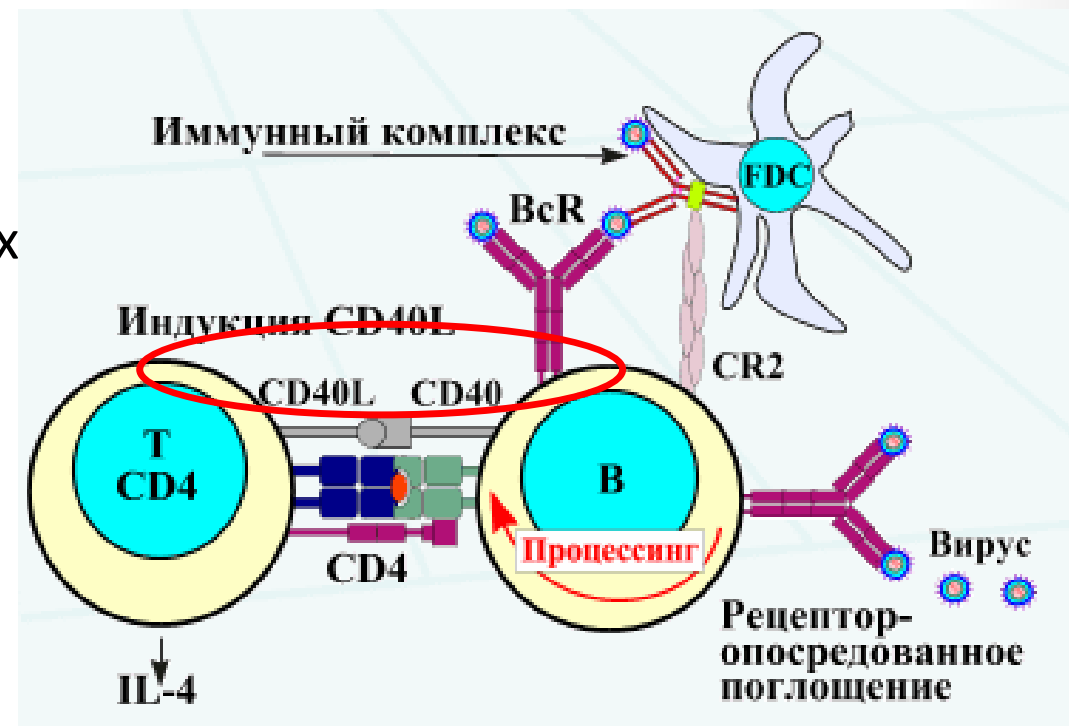


Распознавание пептид-антигена CD8' Т-лимфоцитами и CD4' Т-лимфоцитами



# Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов

- При вторичном иммунном ответе в процесс вовлекаются Т-клетки памяти и **обязательно** происходит взаимодействие мембранной молекулы В-лимфоцита CD40 с мембранной молекулой Т-клетки CD40L;
- Кроме Т-лимфоцитов, CD40L экспрессируется на тучных клетках, тромбоцитах, макрофагах, естественных киллерах, клетках гладких мышц, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Без этого взаимодействия не происходит переключение с IgM на другие изотипы;
- Вторичный ответ В-лимфоцитов характеризуется **обязательным** переключением изотипа иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA или IgE;
- Эти взаимодействия Т- и В-клеток происходят уже в В-клеточных зонах - в фолликулах лимфоидных органов



# Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов при условии, что В-лимфоцит выполняет роль АПК

| Молекулы В-лимфоцита       | Комплементарные молекулы Т-лимфоцита | Последствия взаимодействия   |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| <i>Мембранные молекулы</i> |                                      |  |
| Комплекс пептид–МНС        | TCR                                  | Активация Т-лимфоцита  |
| МНС-II/МНС-I               | CD4/CD8                              | То же  |
| B7.1 (CD80), B7.2 (CD86)   | CD28, позже CTLA-4                   | Активация, затем торможение Т-лимфоцита  |
| CD40                       | CD40L                                | Активация Т-лимфоцита, пролиферация В-лимфоцита, переключение классов иммуноглобулинов в В-лимфоците |
| CD30                       | CD30L (лиганд)                       | Пролиферация Т- и В-лимфоцитов   |

# Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов при условии, что В-лимфоцит выполняет роль АПК

| Молекулы В-лимфоцита           | Комплементарные молекулы Т-лимфоцита | Последствия взаимодействия   |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| <i>Цитокины и их рецепторы</i> |                                      |  |
| Рецептор ИЛ-2 (ИЛ-2R)          | ИЛ-2                                 | Пролиферация лимфоцитов  |
| Рецептор ИЛ-4 (ИЛ-4R)          | ИЛ-4                                 | Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов — переключение на IgE          |
| TGFβ-R                         | ТФРβ                                 | Дифференцировка В-лимфоцитов — переключение на IgA. Остановка пролиферации |
| Рецептор ИЛ-13 (ИЛ-13R)        | ИЛ-13                                | Дифференцировка В-лимфоцитов: переключение на IgE                          |
| Рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6R)          | ИЛ-6                                 | Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов                                |



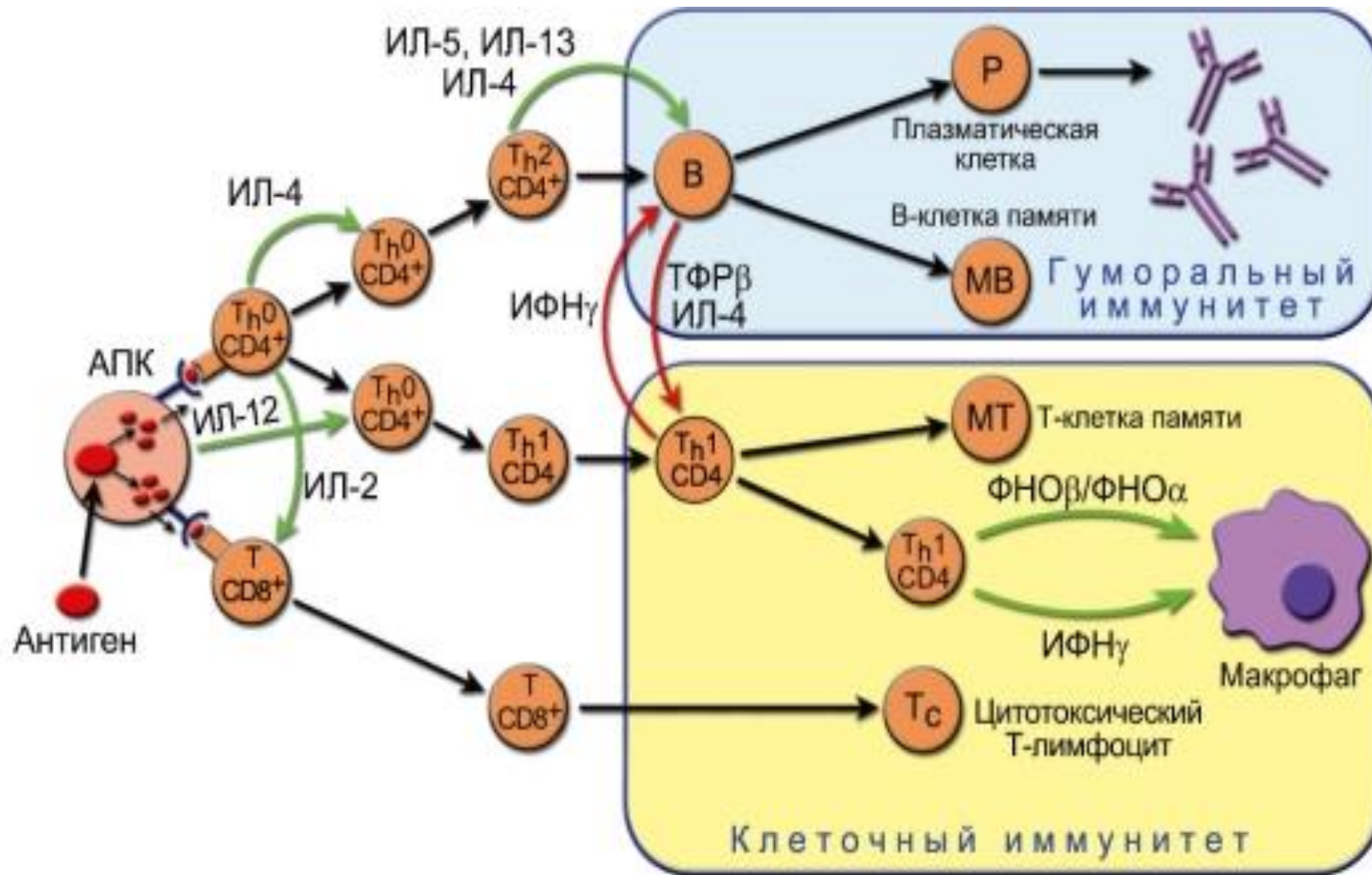
# Факторы, определяющие развитие различных типов иммунного ответа

- ДК в качестве АПК не только обеспечивают возможность развития иммунного ответа или возникновение иммунной толерантности, но и определяют направление дифференцировки хелперных субпопуляций Т-лимфоцитов, а значит, тип иммунного ответа

| Характеристика                    | Иммунный ответ Th1-типа   | Иммунный ответ Th2-типа  |
|-----------------------------------|---|--|
| Основные клетки-партнёры Т-клеток | Макрофаги   | В-лимфоциты  |
| Продуцируемые цитокины            | ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-2  | ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13  |
| Типы патогенов                    | Внутриклеточные патогены: вирусы и некоторые бактерии   | Внеклеточные патогены: бактерии, токсины и гельминты   |
| Направление иммунного ответа      | Активируется клеточный иммунитет, стимулируются макрофаги и запускается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) | Активируется гуморальный иммунитет, стимулируются В-лимфоциты, их пролиферация, переключение классов иммуноглобулинов и созревание в плазматические клетки |
| Дополнительные эффекты            | Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)   | Активация эозинофилов, стимуляция секреции IgE   |

# Роль АПК и Т-хелперов в формировании оптимального варианта иммунного ответа

- 1** - разные патогены по-разному связываются с разными АПК, по-разному процессируются и по-разному их активируют;
- 2** - активированные разными способами АПК продуцируют разные цитокины, воздействующие на Т-лимфоциты. Концентрации антигена на АПК могут значительно различаться;
- 3** - направление дифференцировки эффекторного Т-лимфоцита определяют антиген и цитокиновый сигнал от АПК;
- 4** - дифференцированные эффекторные Т-лимфоциты начинают продуцировать определённый набор цитокинов, определяющий различные типы иммунного ответа

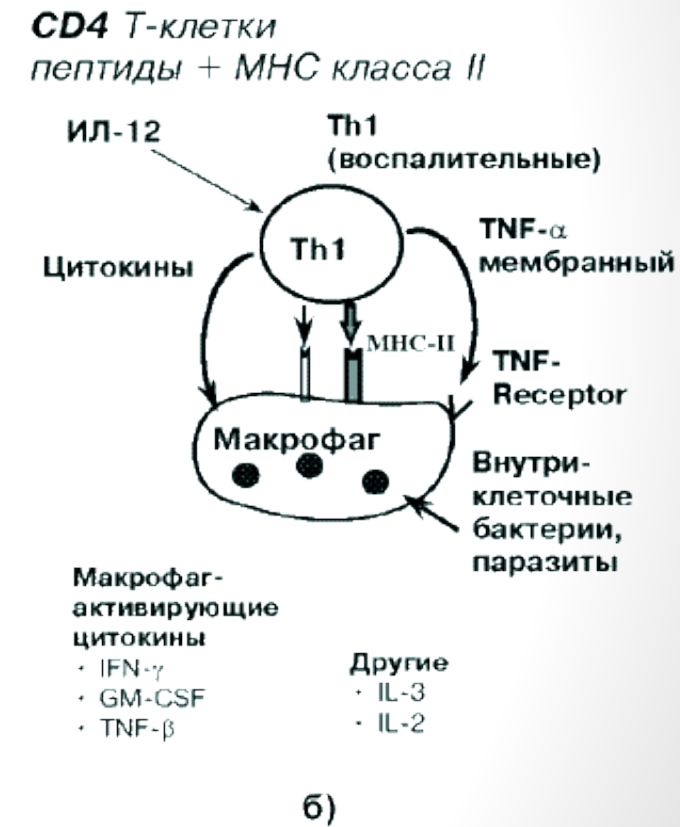
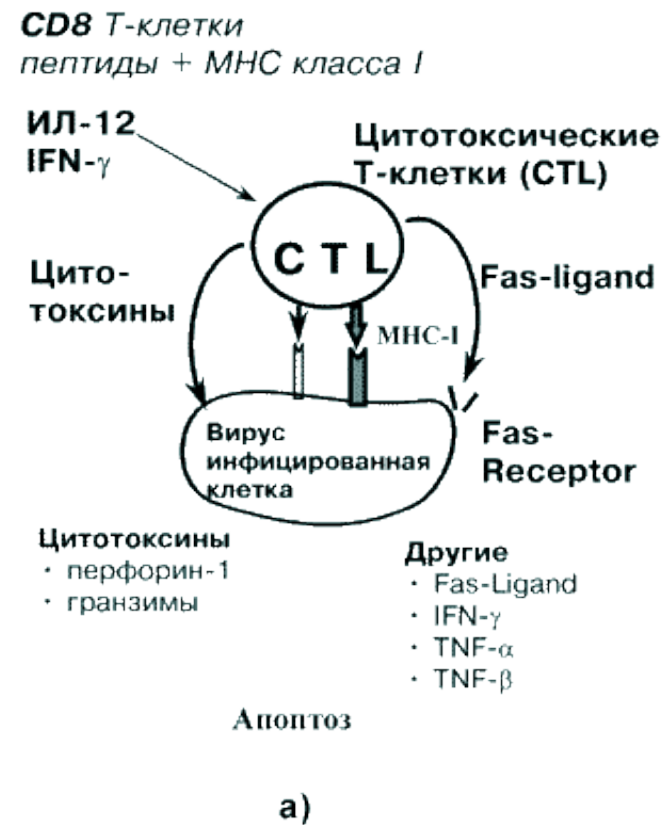


Зелёные стрелки - активационные сигналы  
Красные - ингибиторные



# Th1-опосредованный или клеточный ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- При этом типе иммунного ответа доминирует секреция ИФН $\gamma$ , приводящая к активации макрофагов и стимуляции секреции В-лимфоцитами антител со свойствами опсопинов;
- Важную роль в Th1-ответе играют ЦТЛ и НК-клетки, что важно не только для противоинфекционного, но и для противоопухолевого и трансплантационного иммунитета



# Краткая характеристика ответа Th1-типа

- Презентация АГ дендритными клетками CD 4+T – лимфоцитам, костиумляция, приводящая к активации CD 4+T – лимфоцитов.
- Синтез цитокинов, поляризующих ответа по пути Th1 в регионарных лимфоузлах.
- Активация Th1 и синтез ими цитокинов, гиперактивирующих макрофаги.
- Активация оксидативных и ферментативных свойств макрофагов.
- Уничтожение микроорганизмов, паразитирующих в фагосомах макрофагов.



# Условия развития иммунного ответа Th1-типа

Этапы взаимодействия ДК с наивным Т-хелпером(Th0) в Т-клеточной зоне лимфоузла: образование Th1

1. Происходит взаимодействие: комплекса МНС II - антигенный пептид на поверхности дендритной клетки с корцептором CD4 и с комплексом TcR/CD3 на поверхности наивного Т-хелпера (Th 0).

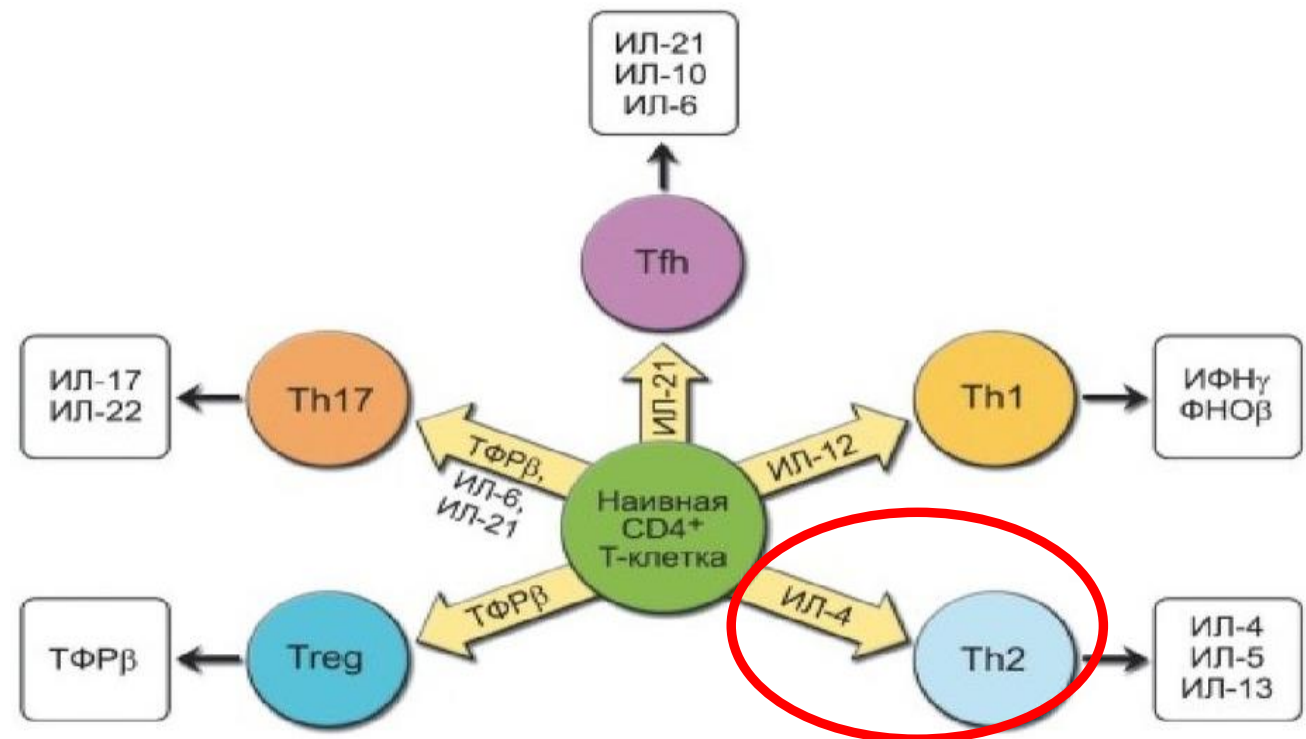
2. ДК активируются и начинают синтезировать цитокины - ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-27, которые вместе с ИФН- $\gamma$  способствуют дифференцировке наивного Т хелпера в Т хелпер 1 типа (Th 0 превращается в Th 1).



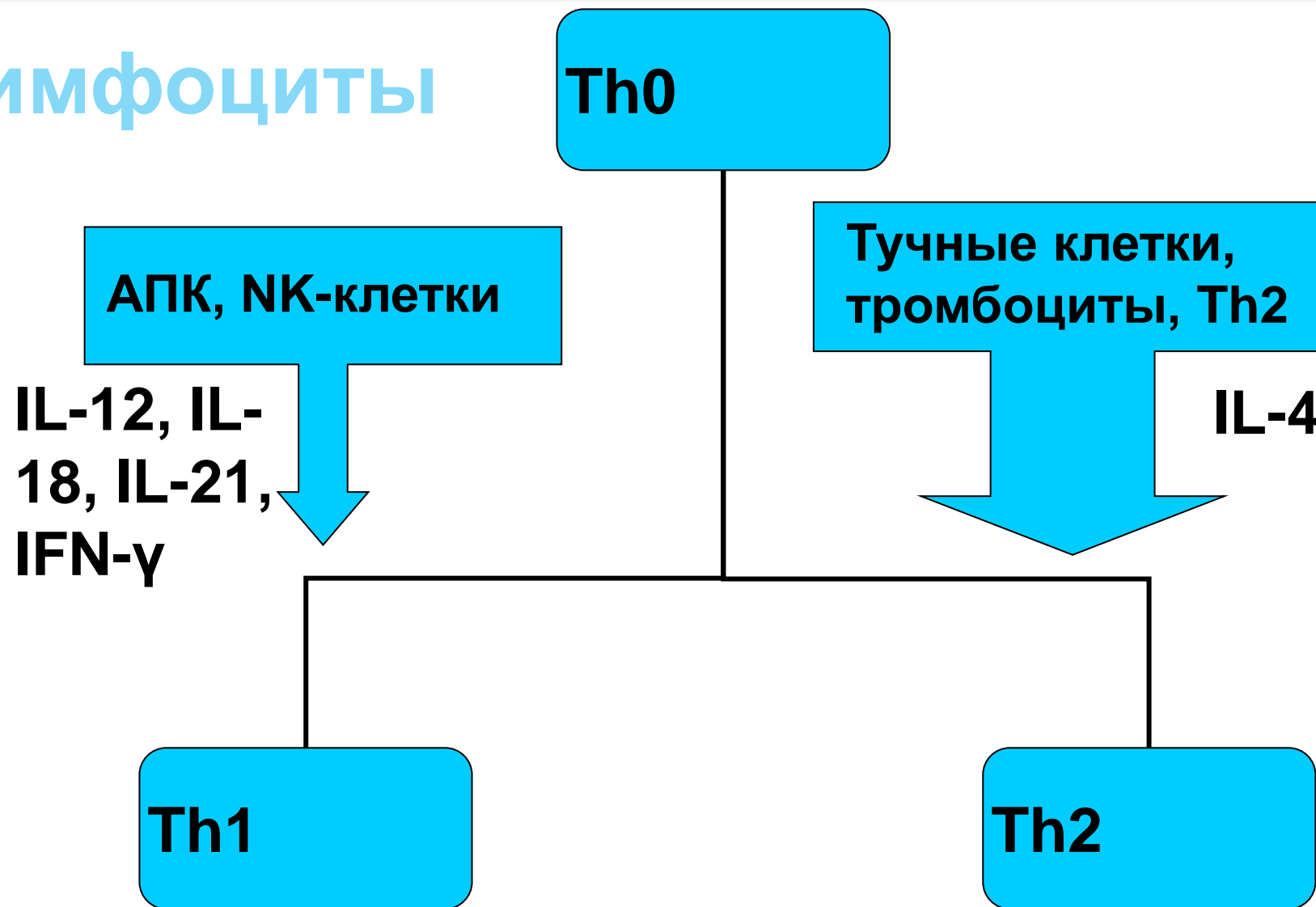
# Th2-опосредованный или гуморальный иммунный ответ

- Иммунный **ответ Th2-типа** контролируется в основном **ИЛ-4**. Этот тип ответа направлен на стимуляцию В-лимфоцитов к образованию антител, нейтрализующих бактерии, токсины, паразитов и реализующих другие эффекты гуморального иммунитета;
- **Th2-лимфоциты** поддерживают переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах на IgE, IgG4 и IgA. Клетки партнёры для этих изотипов - **тучные клетки, базофилы и эозинофилы**. При их активации развиваются воспалительные процессы с выраженным вазоактивным компонентом и экссудацией или характерное эозинофильное воспаление

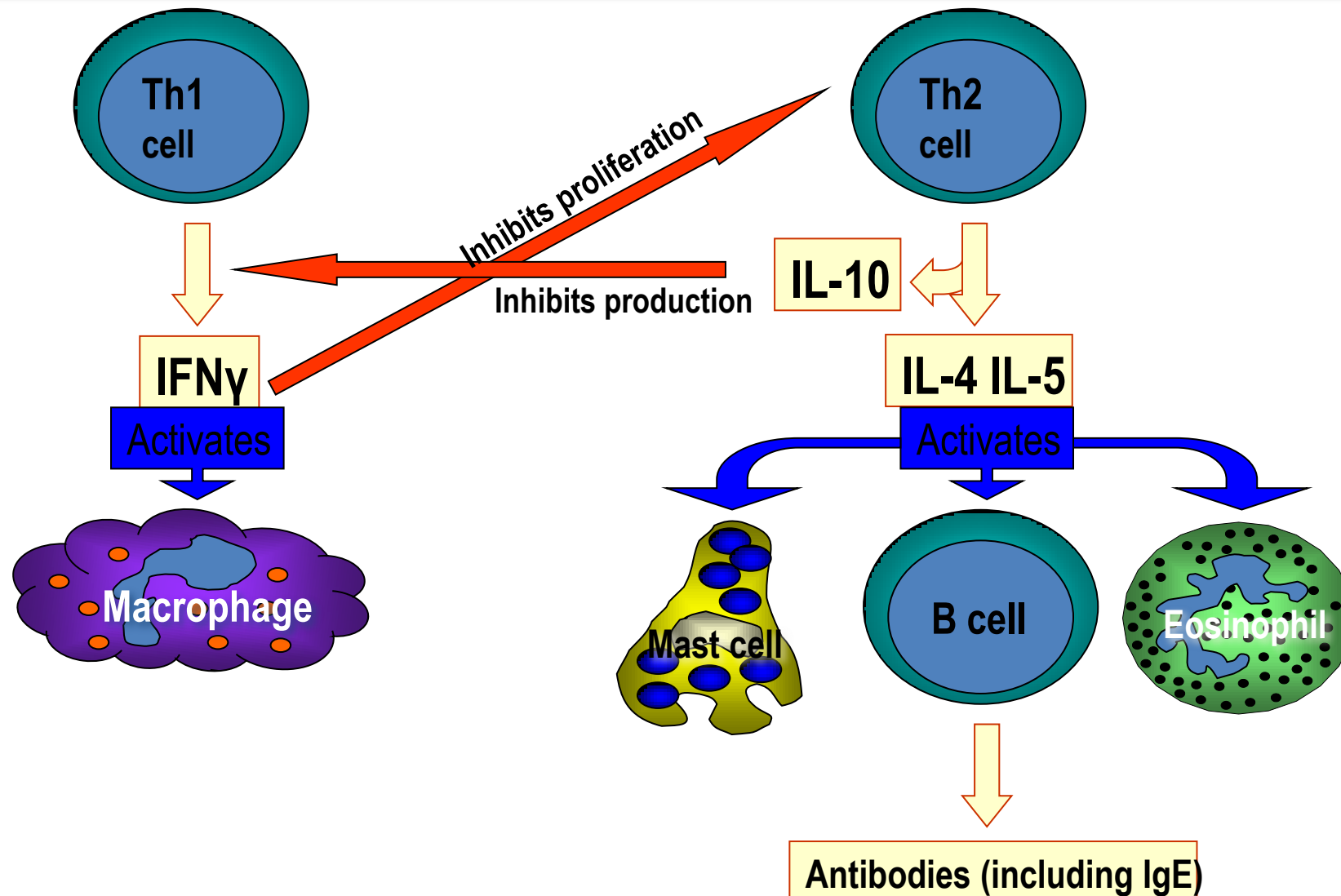
1. **ГНТ**: Th0 (наивные) мигрируют в лимфоузлы, где под влиянием IL-4, синтезируемого дендритными клетками, превращаются в Th 2 (Т хелперы 2 типа), синтезирующие ИЛ-4 и способствующие синтезу IgE.



# Т-лимфоциты



# Функции Th1 и Th2 клеток

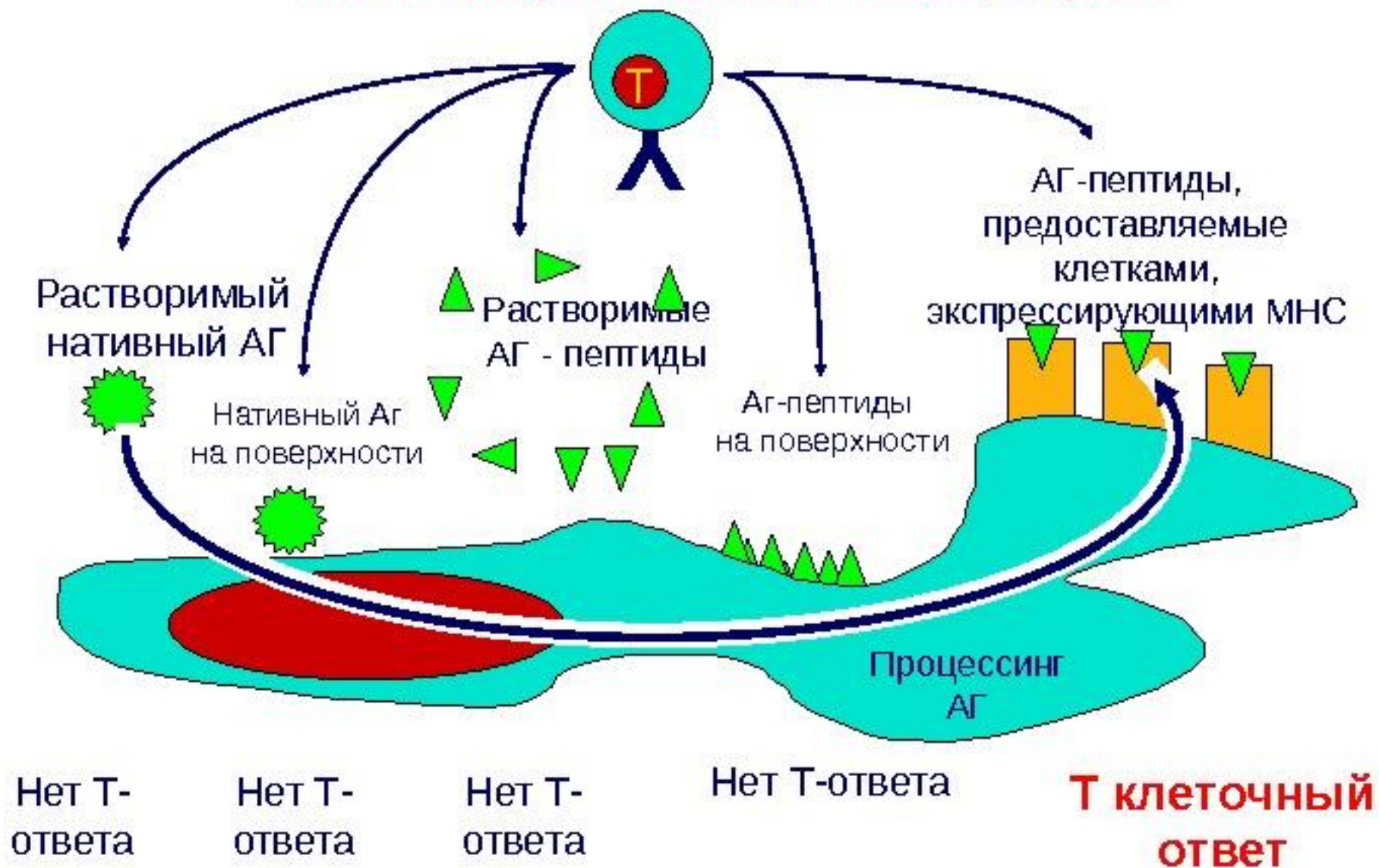




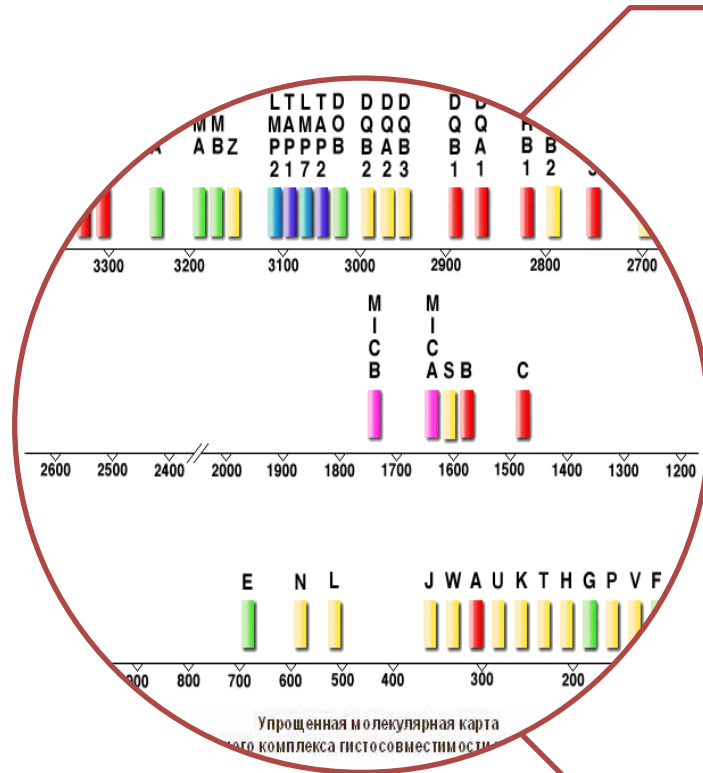
# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
- 2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.**
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).

## Антигены должны пройти процессинг, чтобы их распознали Т лимфоциты



# HLA - Human Leukocyte Antigens



Лейкоцитарные антигены человека (HLA - *Human Leukocyte Antigens*) - гликопротеины, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости - МНС (*Major Histocompatibility Complex*). Комплекс генов, расположенных на коротком плече 6 пары хромосом человека. Гены основных локусов имеют свое представительство на поверхности клетки в виде антигенов HLA. Они определяют биологическую индивидуальность каждого человека. В иммунной системе эти гликопротеины выполняют важнейшую функцию: они участвуют в презентации АПК пептидных антигенов Т-лимфоцитам.



# HLA - Human Leukocyte Antigens

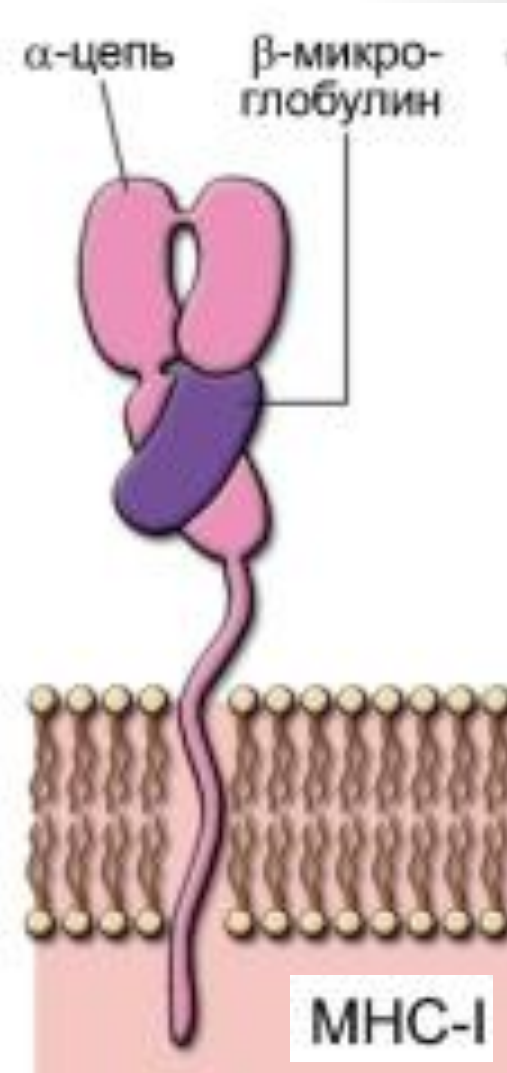
**HLA-молекулы, кодируемые генами MHC, подразделяют на гликопротеины:**

- **MHC класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C)**, представленные на поверхности всех соматических клеток за исключением клеток ворсинчатого трофобласта и эритроцитов;
- **MHC класса II (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR)**, экспрессированные преимущественно на мембране АПК (ДК, активированных макрофагов и В-лимфоцитов), а также на некоторых Т-хелперах;
- Т-лимфоциты с помощью антигенраспознающих рецепторов способны распознавать антигены только в комплексе с молекулами MHC-I или MHC-II на поверхности клеток **своего** организма - феномен двойного распознавания;
- Природная функция белков MHC - презентация пептидных антигенов Т-лимфоцитам

# Трансмембранные молекулы HLA

## Молекула MHC-I

- состоит из двух полипептидных цепей -  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ 2-микроглобулина;
- $\alpha$ -Цепь состоит из 325 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу около 45 кДа и содержит 3 внеклеточных домена ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3), трансмембранный участок и цитоплазматический участок из 55 аминокислотных остатков;
- Домены  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2 формируют углубление в виде желоба или «корзины» размером  $0,25 \times 0,1 \times 0,11$  нм для связывания антигенных пептидов длиной 9-11 аминокислот, презентруемых для распознавания Т-лимфоцитам;



# Трансмембранные молекулы HLA

## Молекулы MHC-II

- гетеродимеры из двух трансмембранных гликопротеинов:  $\alpha$ -цепи (молекулярная масса 34 кДа) и  $\beta$ -цепи (молекулярная масса 29 кДа). Внеклеточная часть каждой цепи имеет 2 домена;
- Пептидсвязывающую бороздку формируют совместно  $\alpha 1$ - и  $\beta 1$ -домены;
- В отличие от аналогичного углубления в составе гликопротеинов MHC-I, пептидсвязывающая щель MHC-II открыта с обеих сторон, что позволяет связывать более длинные пептиды (15-30 аминокислот)

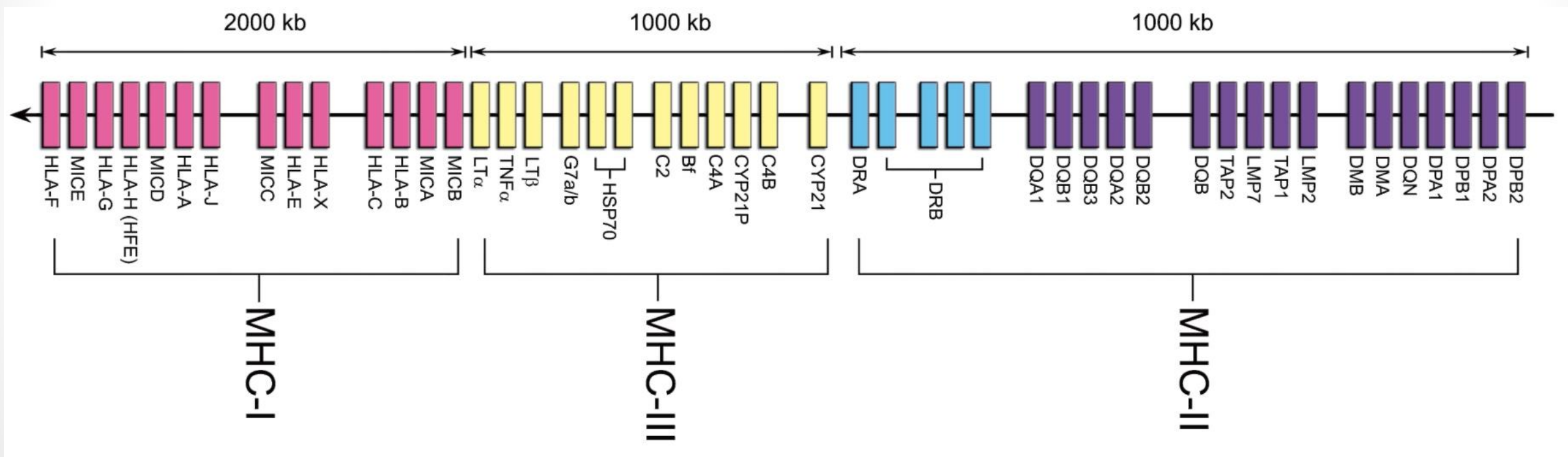




# Гены главного комплекса гистосовместимости

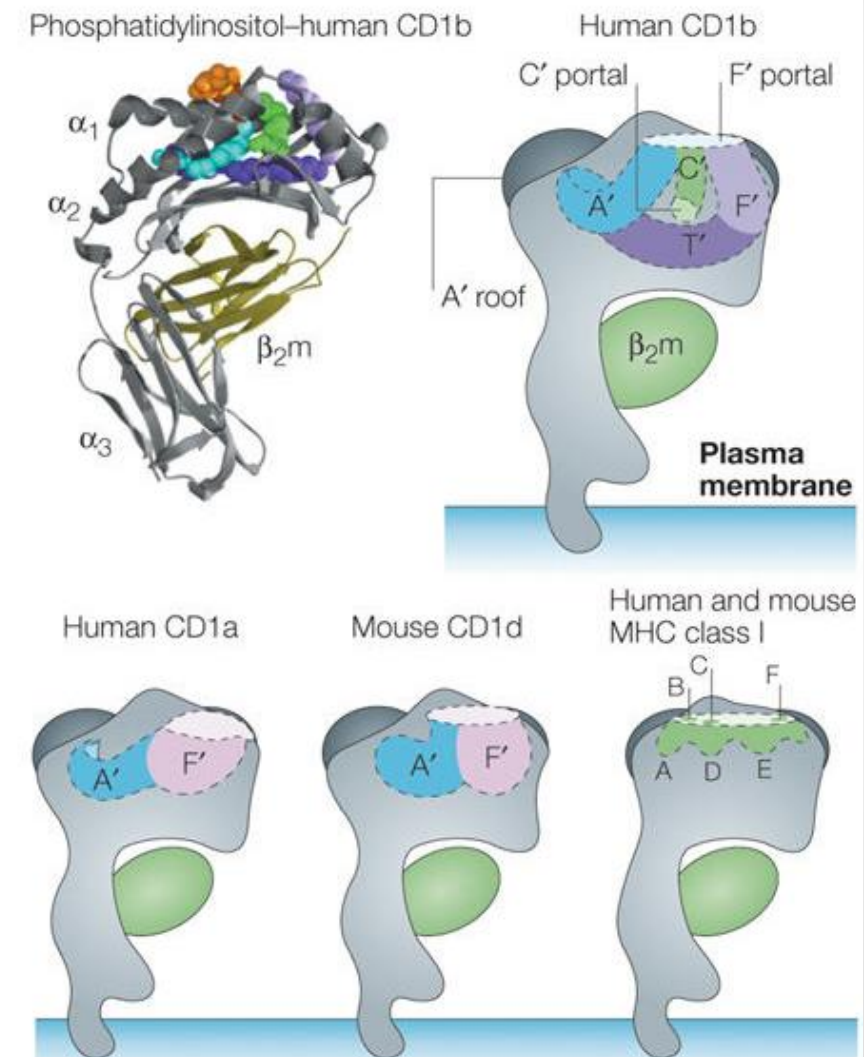
- Комплекс МНС включает около 2000 аллельных вариантов генов.
- **МНС-I:** Гены групп *HLA-A, HLA-B, HLA-C* и другие кодируют молекулы МНС класса I.
- **МНС-II:** Гены групп *HLA-DP, HLA-DQ* и *HLA-DR* кодируют молекулы МНС класса II.
- **МНС-III:** Термин «МНС-III» обозначает область между МНС-I и МНС-II, где картированы гены, кодирующие компоненты системы комплемента (C4a и C4b, C2, фактор В), цитокины (ФНО $\alpha$  и лимфотоксин), 21-гидроксилазу (фермент, участвующий в биосинтезе стероидных гормонов) и др.
- **Неклассические гены** не принадлежат ни к одному из классов МНС - описано 6 таких генов в области расположения генов МНС-I (E, F, G, H, J, X) и 6 - в области МНС-II (DM, DO, CLIP, TAP, LMP, LNA)

# Расположение генов МНС в хромосоме 6 человека



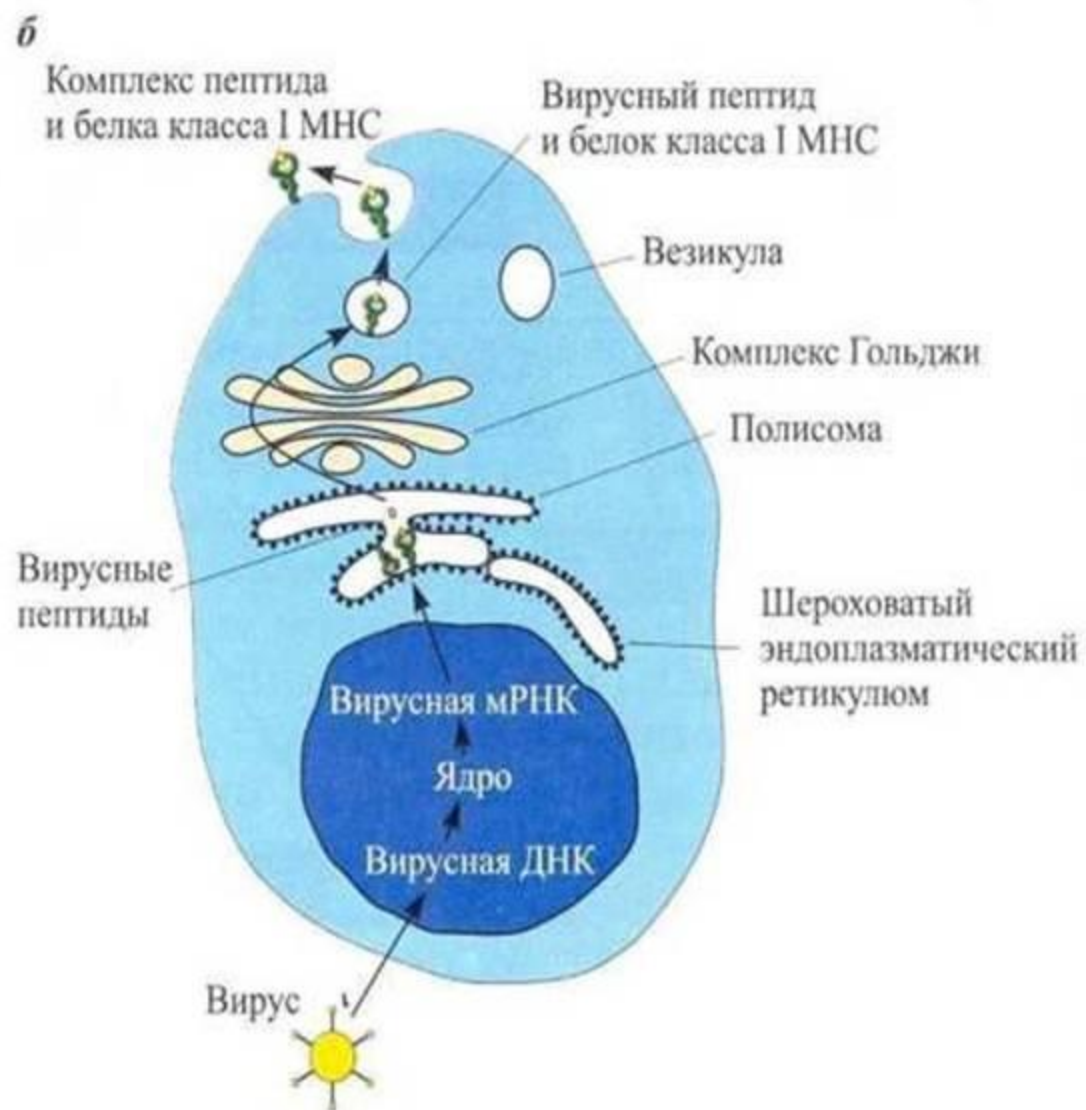
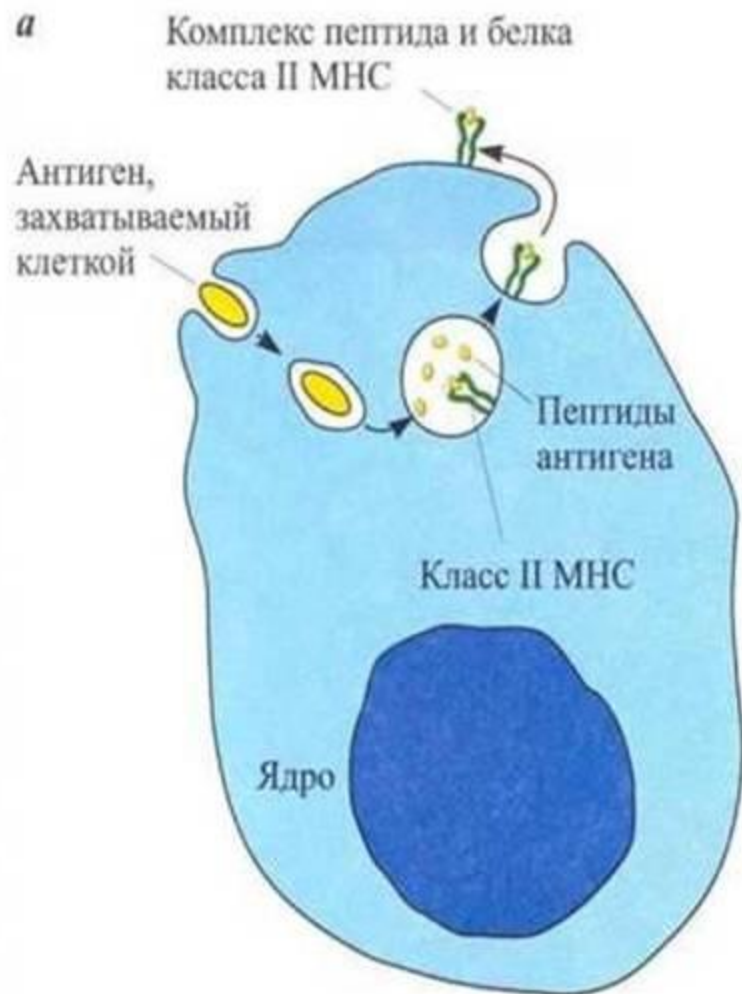
# Антигенпрезентирующие молекулы CD1

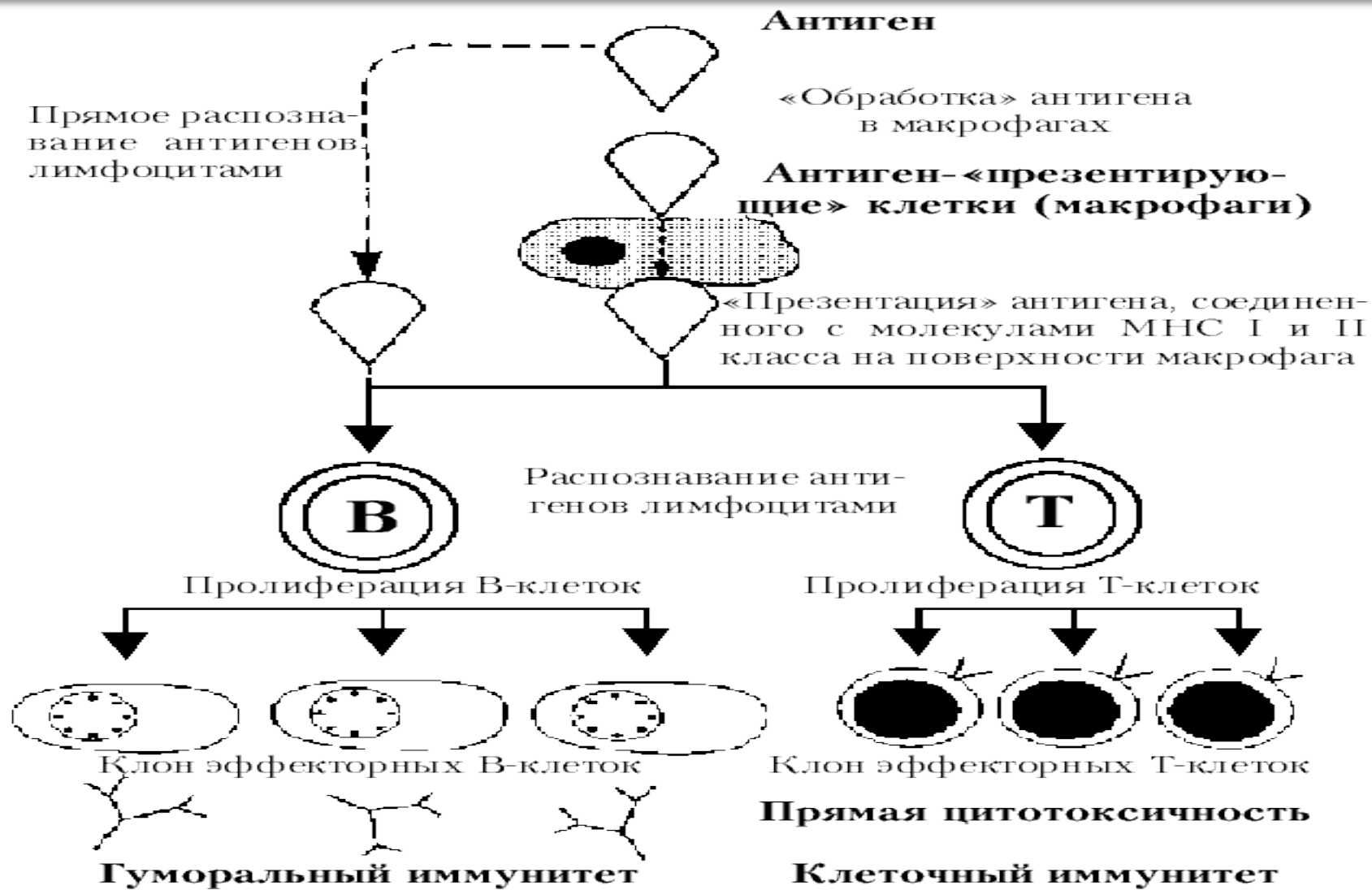
- За пределами МНС имеются гены, кодирующие антигенпрезентирующие молекулы (например, гены кластера *CD1*, кодирующие CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e);
- Продукты этих генов - гетеродимеры (состоят из  $\alpha$ -цепи и  $\beta_2$ -микроглобулина). Они способны связывать и презентировать Т-лимфоцитам небелковые антигены - например, миколевую кислоту и липоарабиноманнан оболочки микобактерий;
- Эти молекулы-гетеродимеры конститутивно экспрессированы на ДК и В-лимфоцитах, а также на тимоцитах и энтероцитах. Антиген в комплексе с CD1 распознают  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и NKT-клетки





# ПРОЦЕССИНГ ЭКЗОГЕННЫХ (а) И ЭНДОГЕННЫХ (б) АНТИГЕНОВ [КВУ, 1994. Р. 16]







# Презентация МНС-II

МНС II – презентация экзогенных антигенов (внеклеточных патогенов)

После эндоцитоза антигенов, эндосомы с содержащимися в них антигенами, сливаются с лизосомами.

В лизосомах антигены разрушаются до фрагментов (коротких пептидов).

Антигенные пептиды упаковываются в молекулы I I класса и выносятся на поверхностную мембрану АПК.

Пептиды АГ в ассоциации с молекулами

I I класса распознаются CD4+ Т-лимфоцитами - хелперами, запускается гуморальный иммунный ответ.

## АНТИГЕН-ПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Распознавание антигена

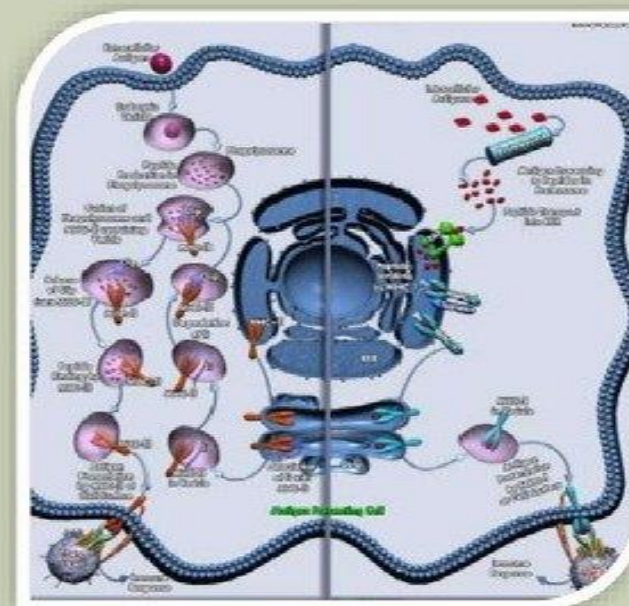
Захват антигена

Процессинг антигена

Выделение эпитопа антигена

Презентация антигена лимфоцитам

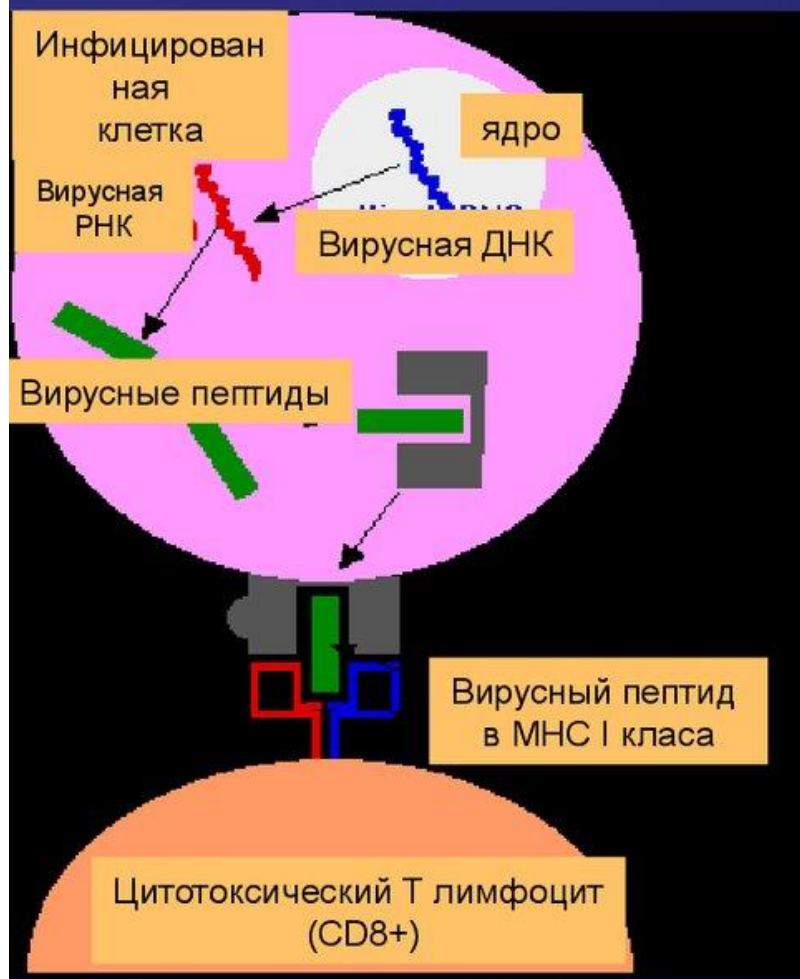
Стимуляция лимфоцитов цитокинами





# Презентация МНС-I

## Презентация эндогенных (вирусных) антигенов



На ранних стадиях вирусной инфекции инфицированная клетка «выносит» на свою поверхностную мембрану фрагменты вирусных (чужеродных, антигенных) пептидов, упакованные в молекулы HLA I класса.

CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические) с комплементарными к вирусным антигенам Т клеточными рецепторами, распознают комплекс HLA I –антигенный пептид, связываются с поверхностью инфицированной клетки.

После этого CD8+ клетки с помощью перфоринов и гранзимов убивают пораженную вирусами клетку - мишень еще до того, как из нее выйдут свободные вирусы в окружающие клетки.

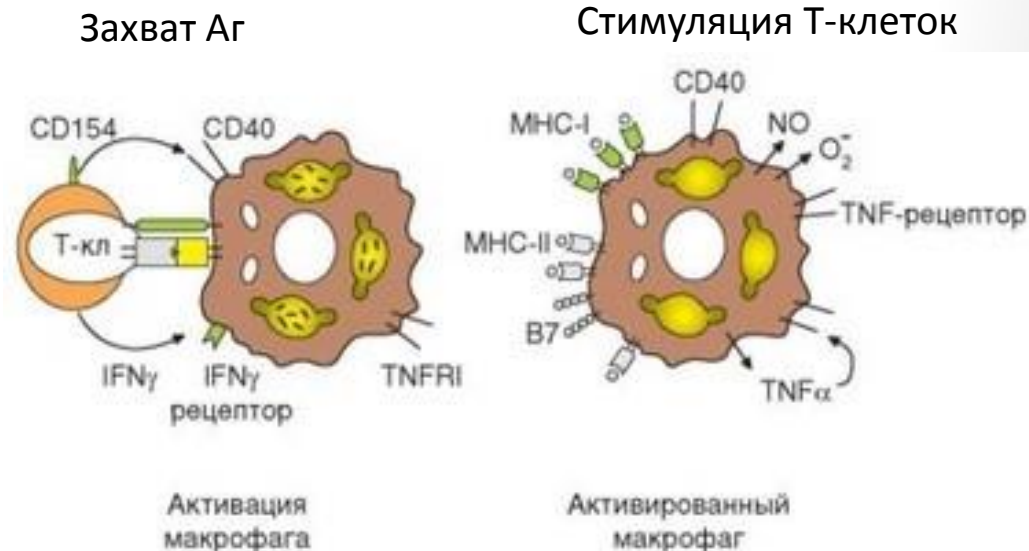
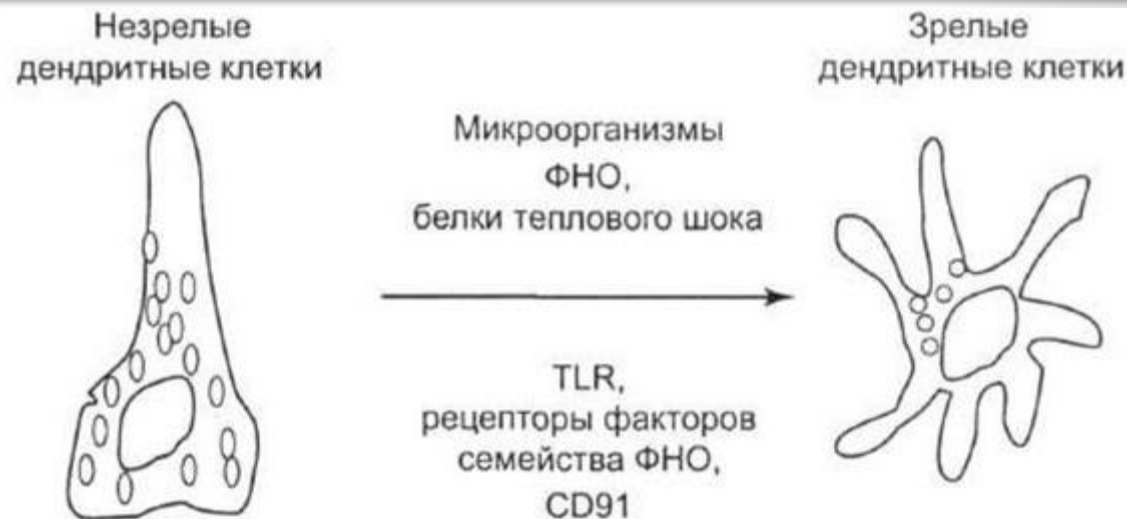
# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
- 3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.**
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).



# Эндоцитоз, активация, иммунный синапс

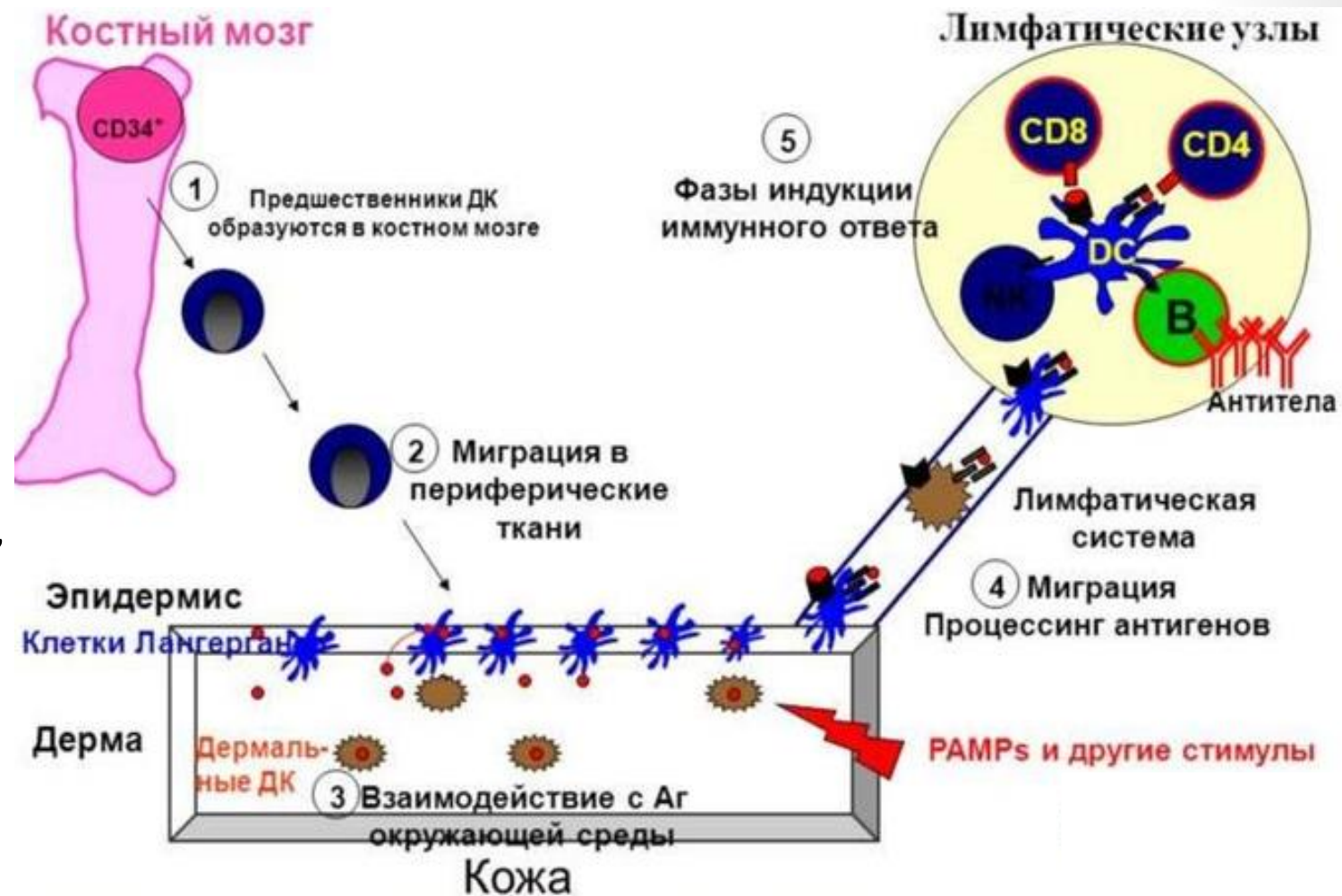
- **Эндоцитоз** - ДК активно и непрерывно поглощают вещества из окружающей среды. При отсутствии патогена ДК поглощают вещества собственных тканей и презентируют этот материал Т-лимфоцитам **без корцепторного стимула**. В результате иммунный ответ в отношении собственных тканей не развивается и поддерживается состояние толерантности к «своему».
- **Активация** - ДК активируются при проникновении патогена в организм и превращаются в зрелые ДК. В распознавании патогена при этом участвует TLR;
- На миелоидных ДК, как и на макрофагах, присутствуют рецепторы для маннозы, ЛПС, а также TLR2 и TLR4, распознающие продукты грамотрицательных и грамположительных бактерий соответственно;
- На плазмоцитоидных ДК присутствуют TLR7 и TLR9 (распознают вирусную и бактериальную ДНК), а также особый лектиновый рецептор, который связывает, например, вирус гриппа





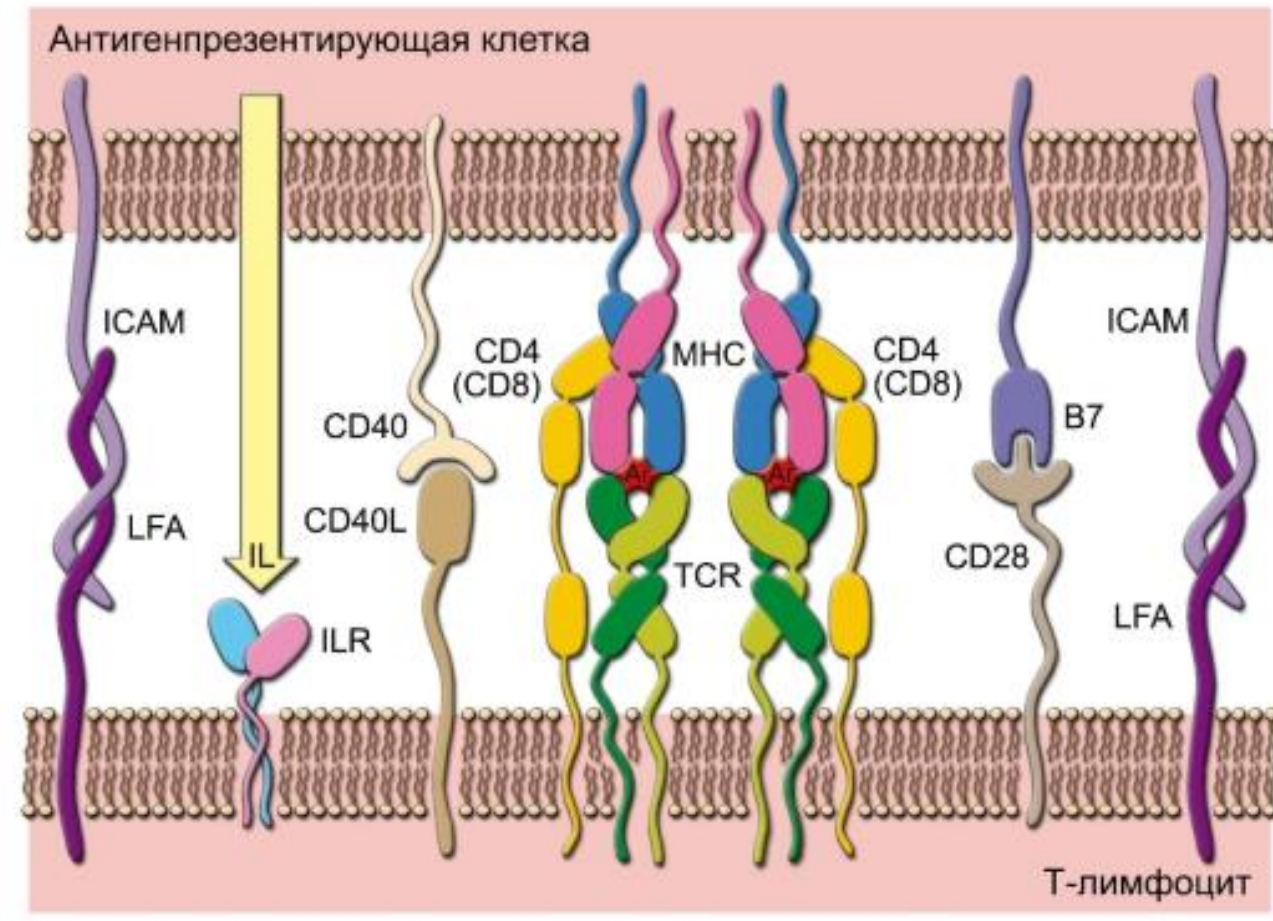
# Иммунный синапс

- Активированные патогеном ДК (зрелые) мигрируют из покровных тканей в региональные лимфоидные органы (в частности, в паракортикальные зоны лимфатических узлов), где презентируют Т-лимфоцитам антигены и активируют их через **корцепторные молекулы** B7.1, B7.2 и CD40;
- Формирование такого межклеточного - иммунного – синапса - обязательное условие начала развития иммунного ответа



# Иммунный синапс между Т-лимфоцитом и АПК

- Минимальный набор взаимодействий, необходимых для начала развития иммунного ответа: связывание агрегированных TCR с комплексами пептид-МНС; связывание корецептора CD4 (или CD8) с МНС; связывание CD40 с CD40L; связывание B7 с CD28; связывание молекул адгезии (ICAM, LFA); взаимодействие цитокинов (IL) с рецепторами для цитокинов (ILR)





# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
- 4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.**
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).



# Клональная экспансия

**1. Клональная экспансия** - пролиферация активированных лимфоцитов, протекающая в периферических органах иммунной системы. Проллиферирующие В-лимфоциты образуют вторичные фолликулы в лимфатических узлах (**центробластная стадия**), при этом размножение клеток регулируется рядом цитокинов: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IFN- $\gamma$ , TNF и др.

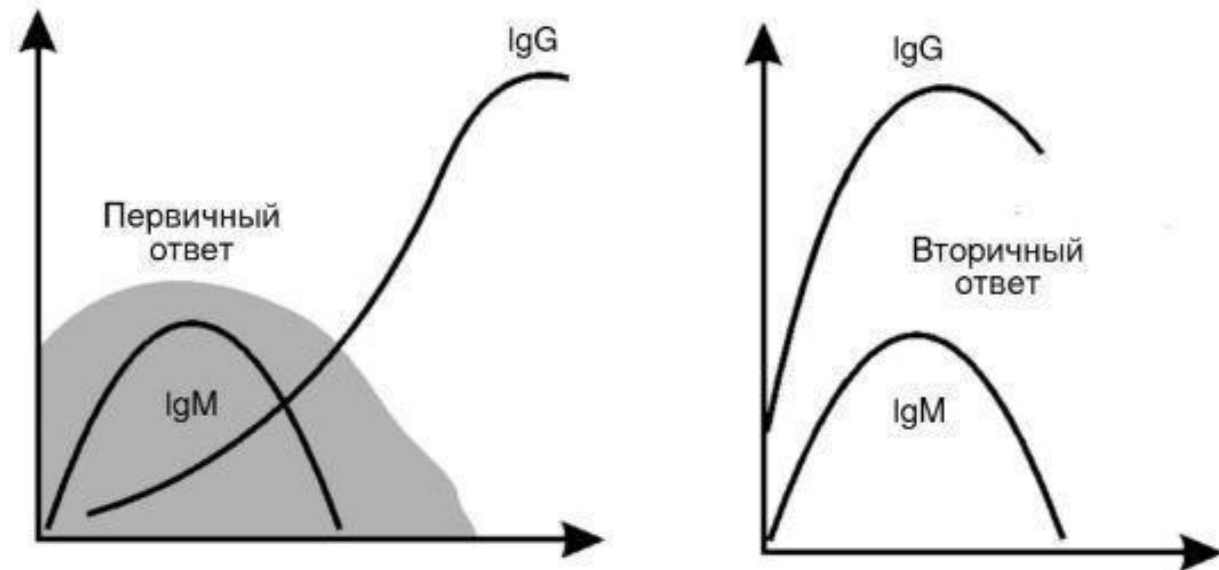
**2.** В последующем центробласты начинают превращаться в centroциты, которые мигрируют на периферию фолликулов (**центроцитарная стадия**). В этот момент клетки вступают в период соматических гипермутаций, который является своеобразным способом селекции нужной специфичности **BCR**;

**3.** Происходит позитивный отбор клеток с **высокоспецифичным BCR** и негативный отбор В-лимфоцитов с низкоспецифичным рецептором

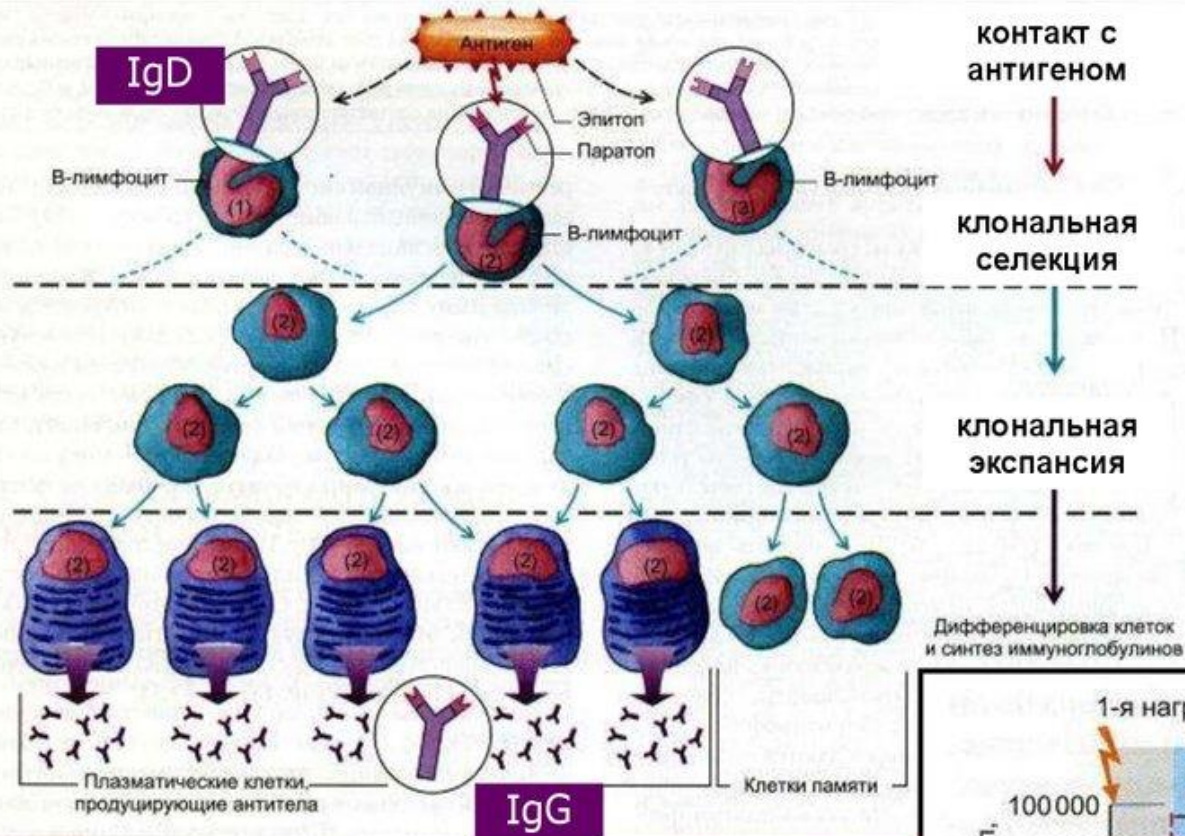


4. В процессе **созревания** В-клетки претерпевают морфологические изменения (плазмобласт (иммунобласт) - проплазмоцит (лимфоплазмодная клетка) - плазмоцит) и мигрируют в костный мозг и MALT для синтеза антител различных классов;

5. Синтез ранних антител (IgM) регистрируется уже к концу первых суток клинического инфекционного эпизода, а высокоспецифических IgG - на 5-7 сутки



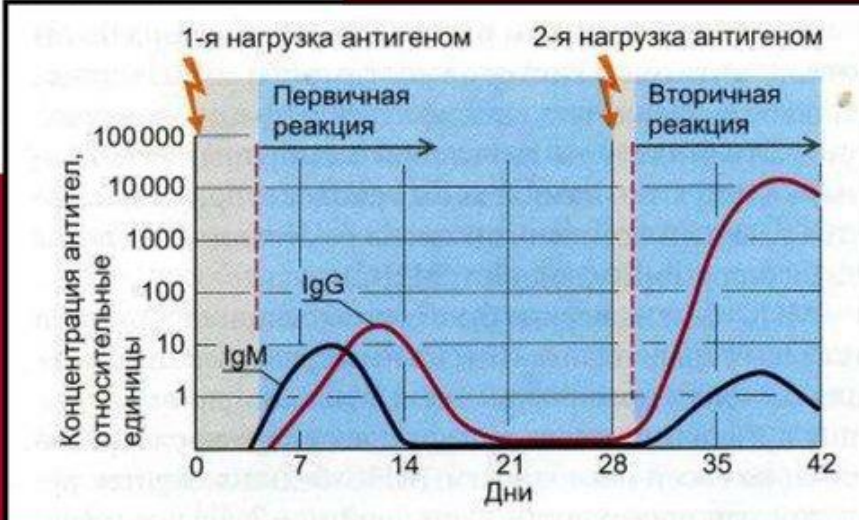




## Стимуляция В-клетки антигеном

(упрощенный вариант, который реализуется только при высокой плотности повторяющихся эпитопов на антигене)

**Результат:** короткоживущие клетки, образующие и выбрасывающие в плазму антитела + В-клетки памяти, обеспечивающие быструю вторичную реакцию на антиген



Первичная и вторичная реакция при гуморальном иммунном ответе: преимущественная продукция IgM сменяется преобладанием IgG



# Стадии иммунного ответа

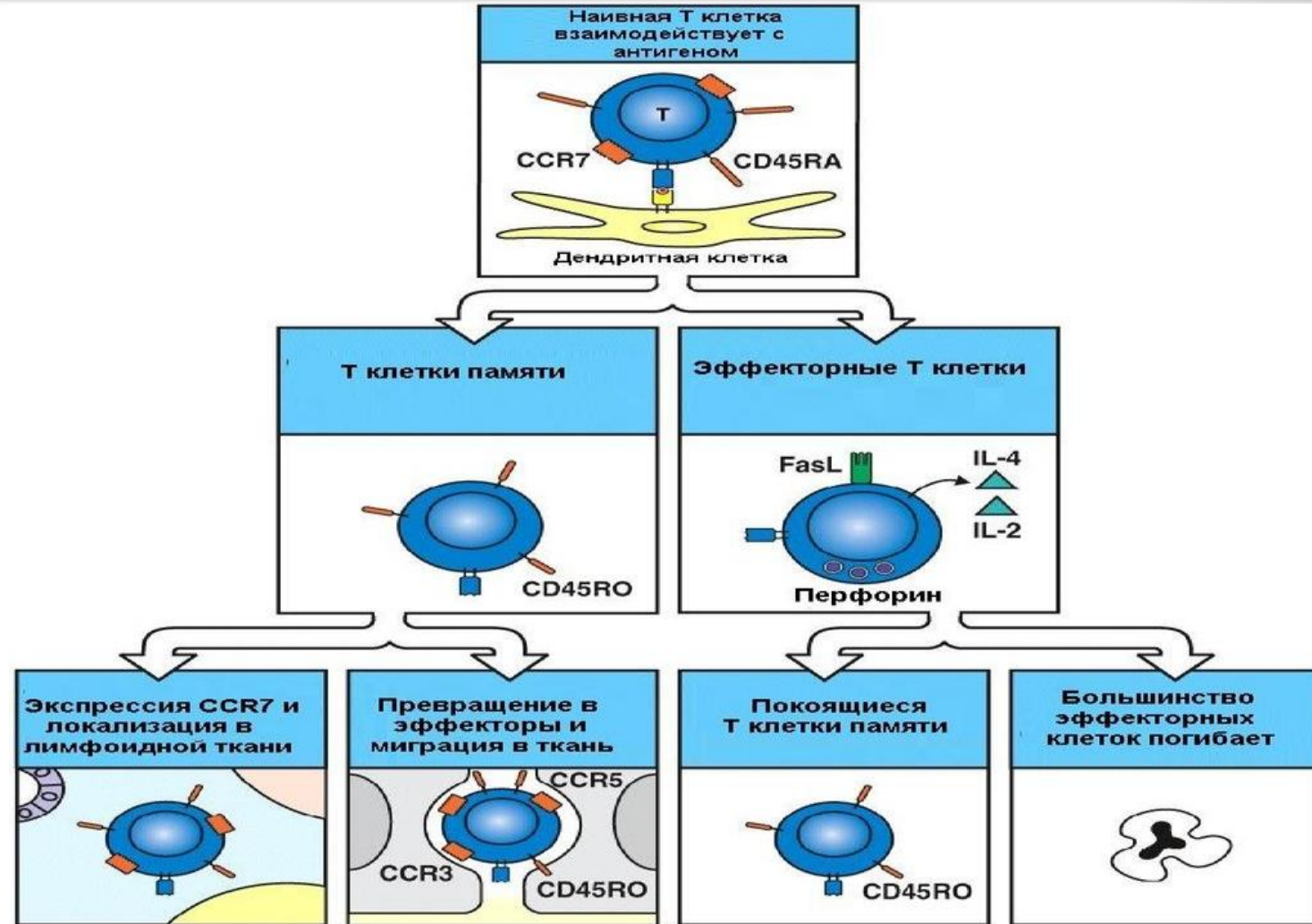
1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. **Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.**
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).

# Иммунная память

Феномен иммунной памяти проявляется в том, что в случае успешной реализации иммунного ответа на патоген при его повторных попаданиях в организм санация осуществляется существенно быстрее и эффективнее, а патоген не успевает вызвать патологический инфекционный процесс. Это состояние известно как **протективный иммунитет**, т.е. иммунитет, защищающий от заболевания

# Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти

- В процессе иммунного ответа наряду с эффекторными клетками формируются Т- и В-клетки памяти;
- Клетки памяти остаются жизнеспособными в течение длительного времени (пожизненно);
- Существуют **CD4+** и **CD8+** Т-клетки памяти, В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки;
- Т-клетки памяти характеризуются фенотипом **CD45RO+**, **CD44<sup>hi</sup>**, быстрым HLA-независимым циклом и способностью секретировать большие количества цитокинов;
- Долгоживущие плазматические клетки обеспечивают дополнительный механизм поддержания синтеза иммуноглобулинов без дополнительной антигенной стимуляции в течение 1,5 лет



Субпопуляция Т клеток памяти.

Т клетки центральной памяти и Т-эффекторные клетки памяти



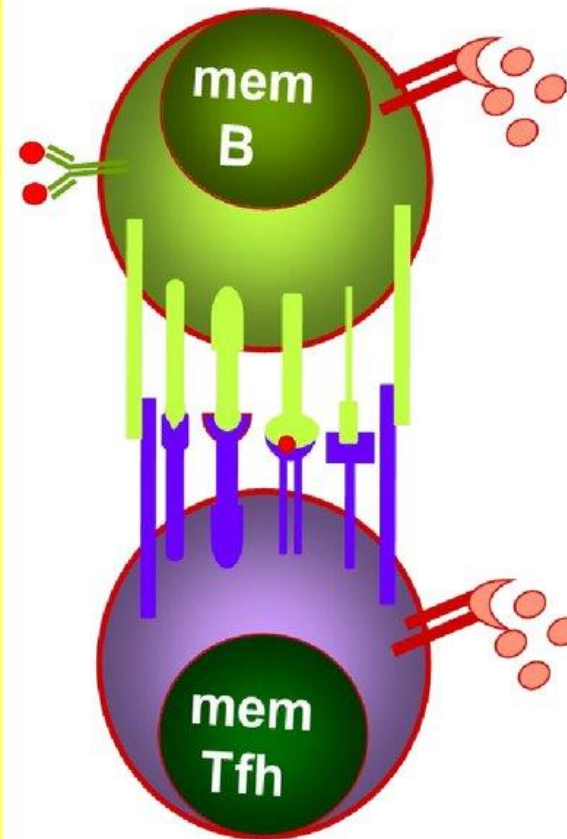
# Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти, вторичный иммунный ответ

Вторичный иммунный ответ (повторное попадание антигена, на который уже сформированы клетки памяти): роль Tfh памяти и B<sub>m</sub>

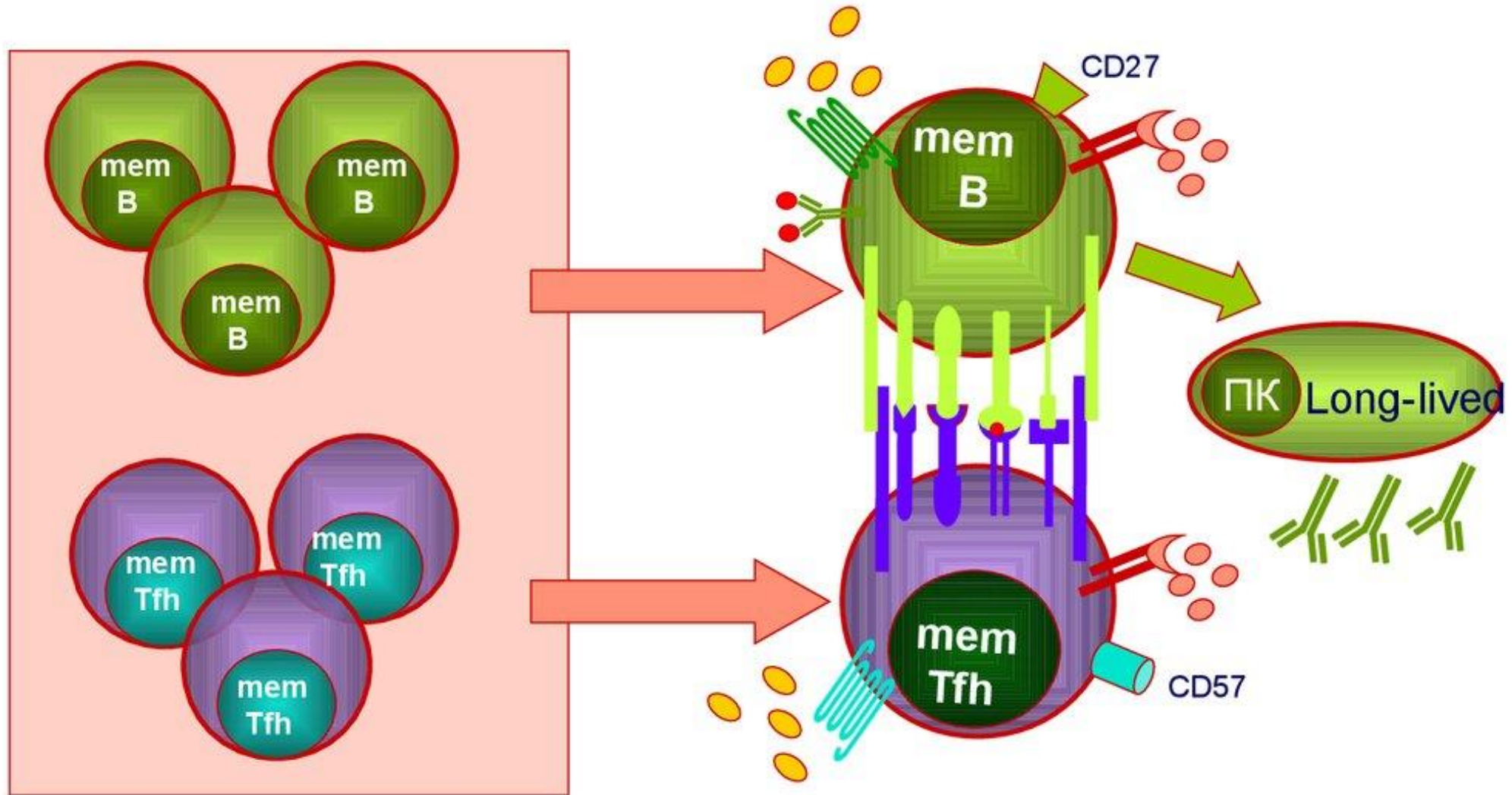
На территории лимфатического узла долгоживущие Tfh памяти контролируют:

- 1) экспансию B<sub>m</sub>;
- 2) быструю дифференцировку B<sub>m</sub> в плазматические клетки при повторном введении этиологически значимого антигена.

Результатом вторичного ответа является синтез высокоаффинных антител разных классов плазматическими клетками, в которые превращаются B клетки памяти при повторном контакте с антигеном.

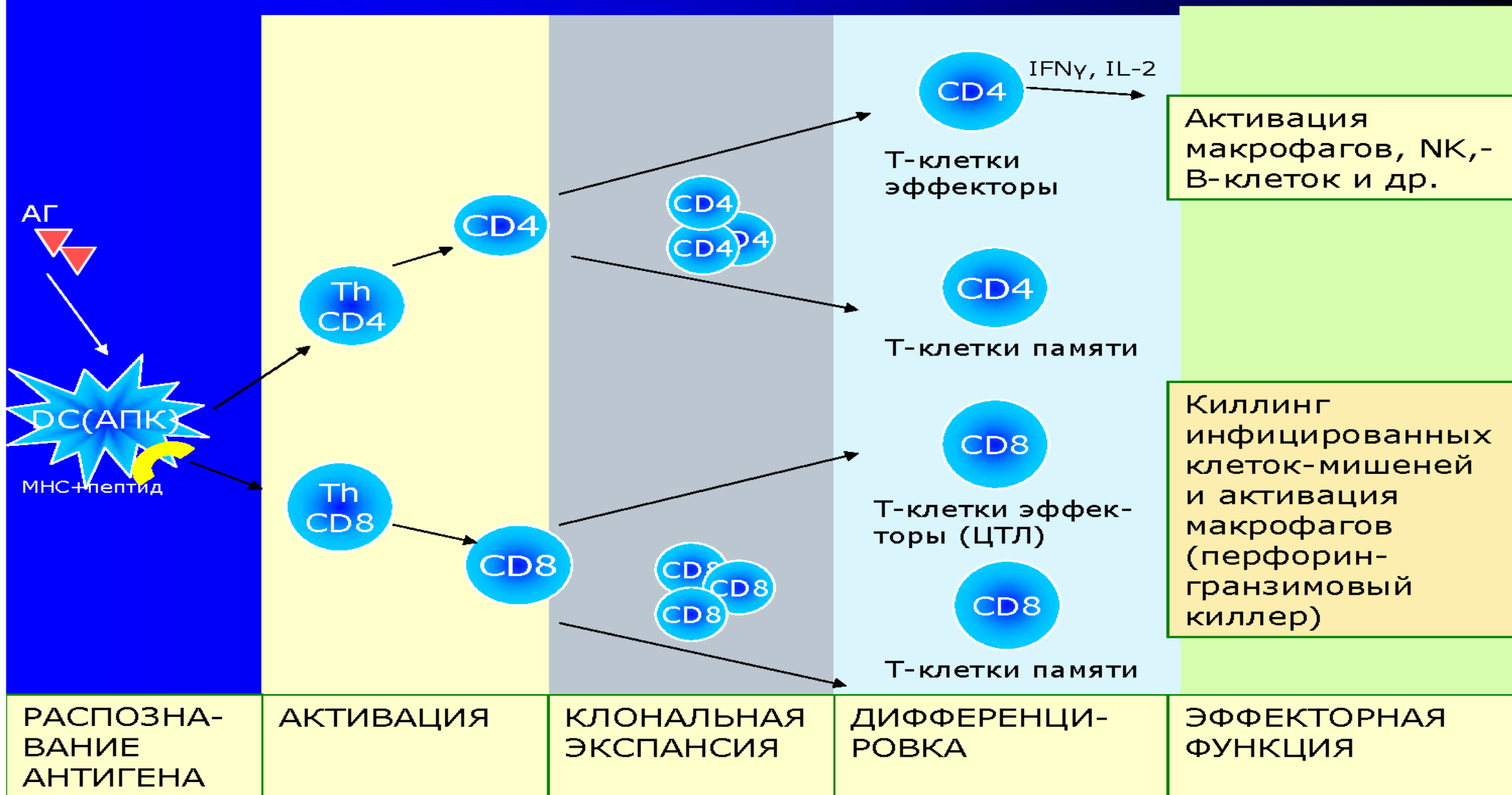


**Вторичный иммунный ответ:** после повторного проникновения антигена в организм «работают» клетки памяти - memory Tfh (Т хелпер фолликулярный памяти) и B memory (B клетка памяти), ответ развивается значительно быстрее, чем первичный; антитела -высокоаффинные





# ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА (Th1-путь)



РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА

АКТИВАЦИЯ

КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

ЭФФЕКТОРНАЯ ФУНКЦИЯ

Активация макрофагов, НК, В-клеток и др.

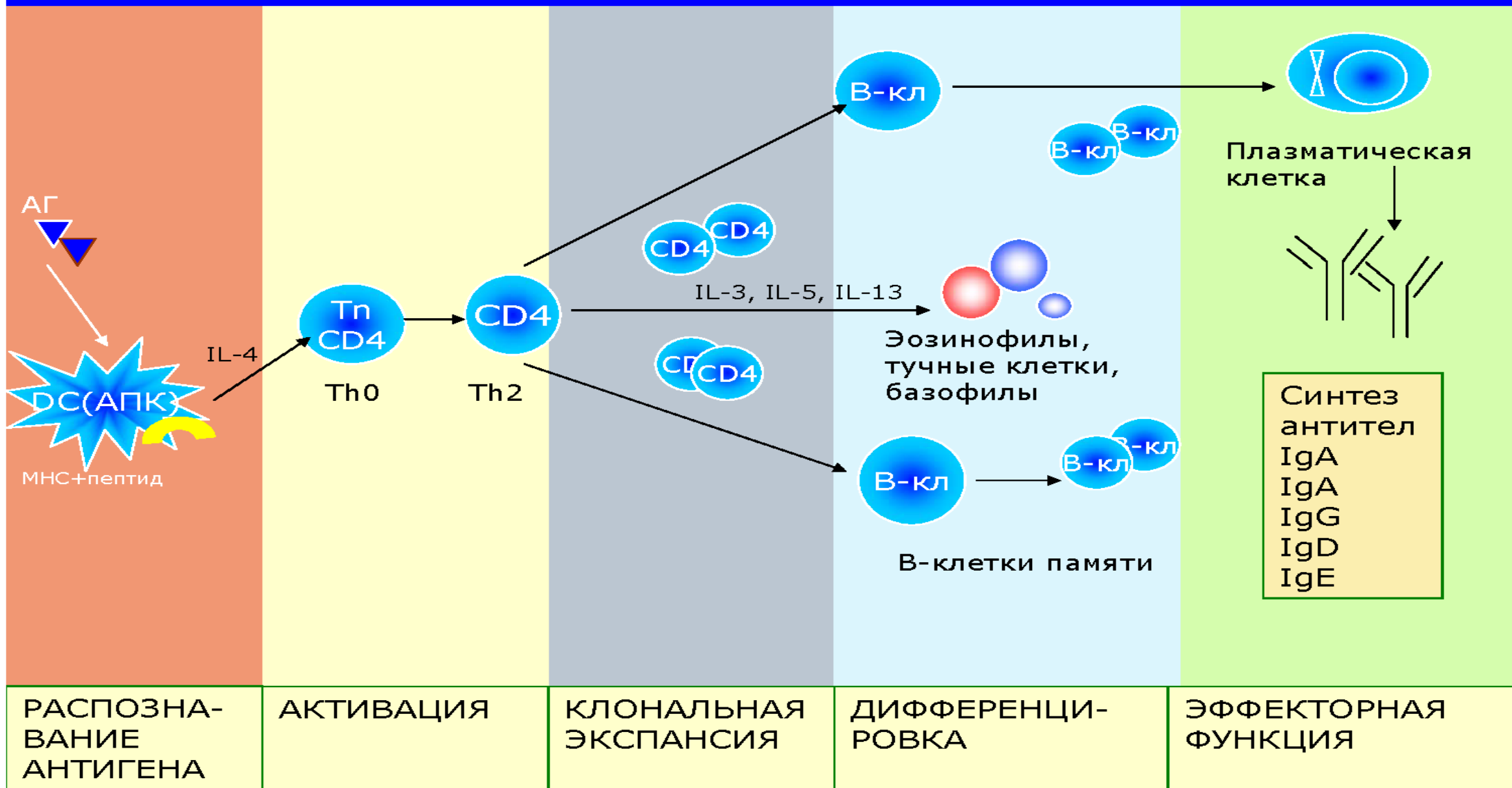
Киллинг инфицированных клеток-мишеней и активация макрофагов (перфорин-гранзимовый киллер)



# Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4 этапа

- I. Презентация дендритными клетками антигена CD8+ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
- II. IL-2-зависимая пролиферация CD8+ Т-клеток, аутокринная или индуцируемая CD4+ Т-лимфоцитами.
- III. Дифференцировка CD8+ Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферации.
- IV. Реализация цитолиза клеток-мишеней.

# ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА (Th2-путь)





# Типы иммунного ответа

| Характеристика                    | Иммунный ответ Th1-типа   | Иммунный ответ Th2-типа  |
|-----------------------------------|---|--|
| Основные клетки-партнёры Т-клеток | Макрофаги   | В-лимфоциты  |
| Продуцируемые цитокины            | ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-2  | ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13  |
| Типы патогенов                    | Внутриклеточные патогены: вирусы и некоторые бактерии   | Внеклеточные патогены: бактерии, токсины и гельминты   |
| Направление иммунного ответа      | Активируется клеточный иммунитет, стимулируются макрофаги и запускается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) | Активируется гуморальный иммунитет, стимулируются В-лимфоциты, их пролиферация, переключение классов иммуноглобулинов и созревание в плазматические клетки |
| Дополнительные эффекты            | Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)   | Активация эозинофилов, стимуляция секреции IgE   |

**Характер активации АПК зависит от биохимических характеристик и дозы патогена, его биологических свойств и путей попадания в организм.**

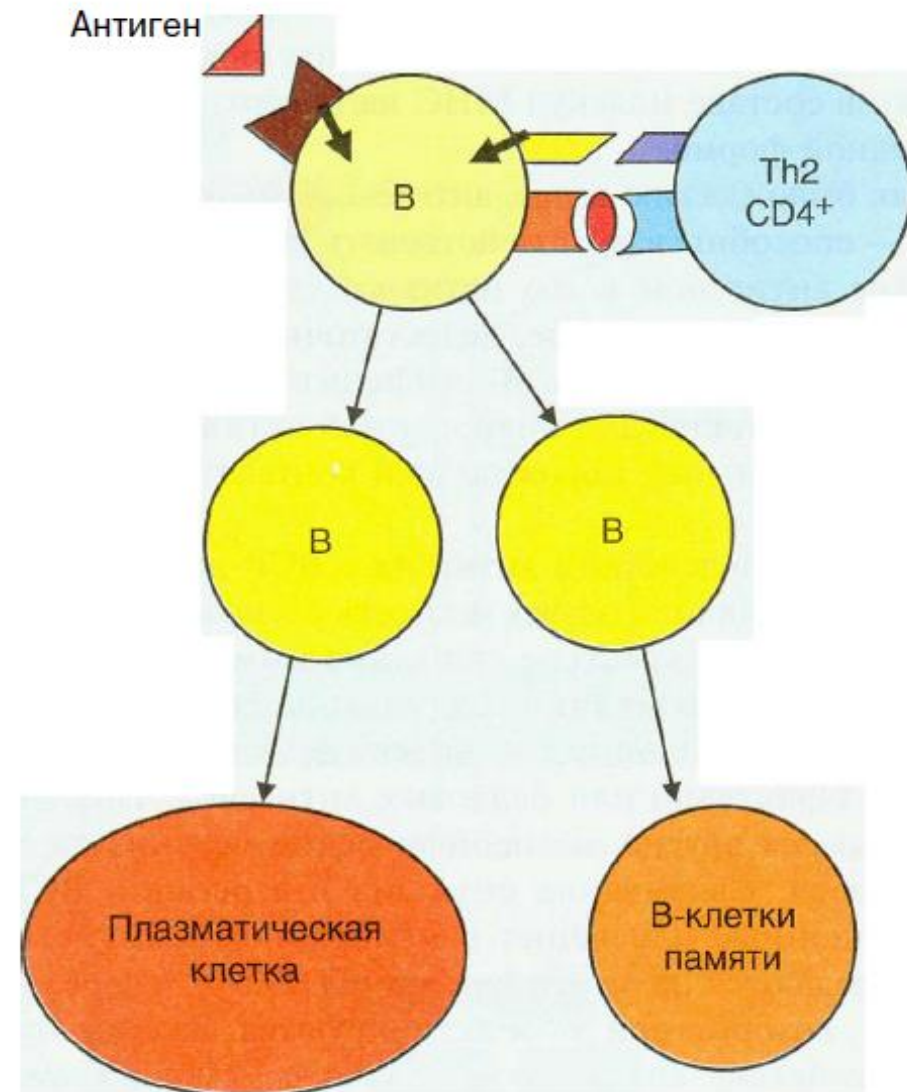
# Схема развития гуморального иммунного ответа

I. Активация В-клеток антигеном с участием Т-хелперов

II. Пролиферация В-клеток.  
Экспансия клона

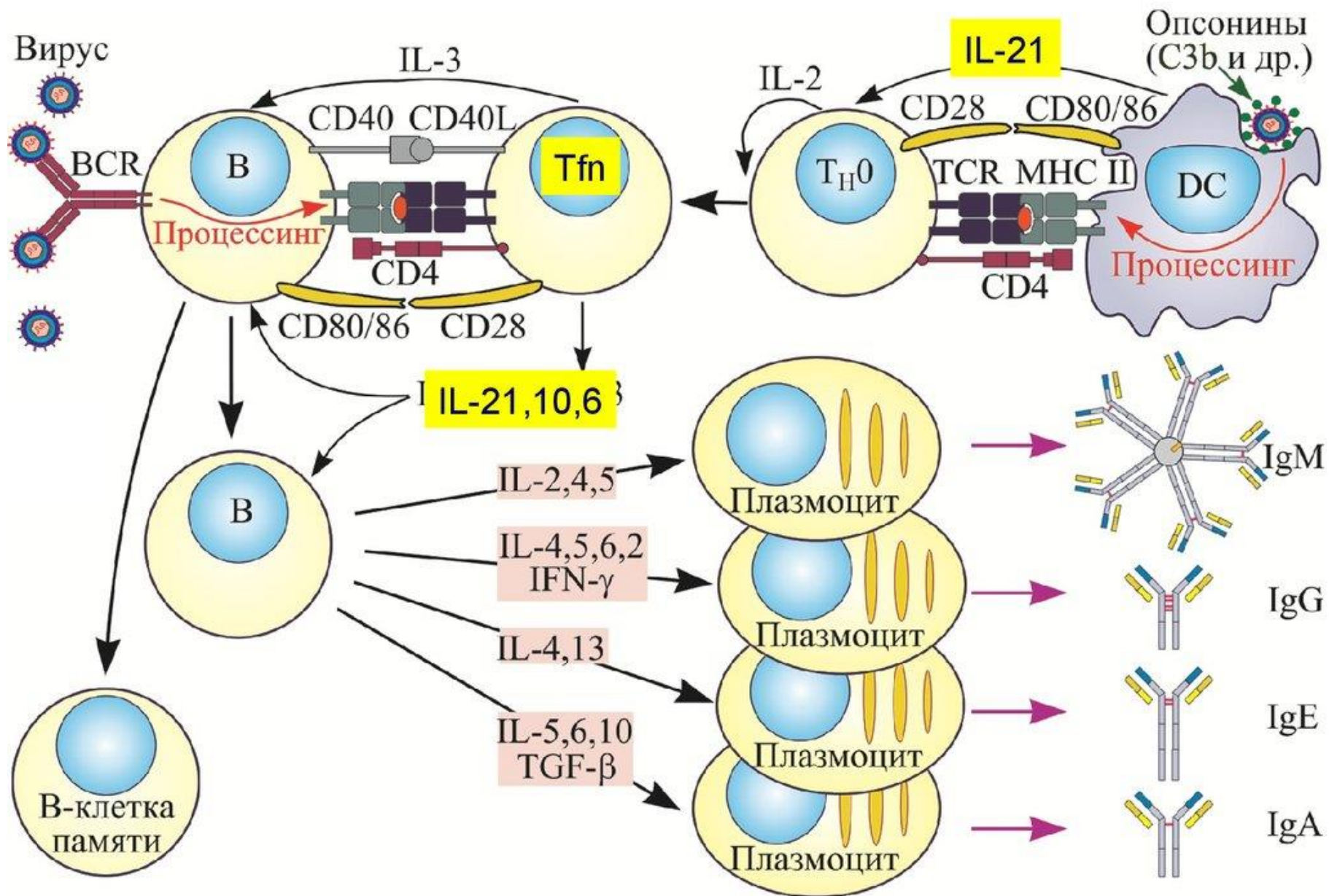
III. Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти

*Иммунология: учебник/А. А. Ярилин*



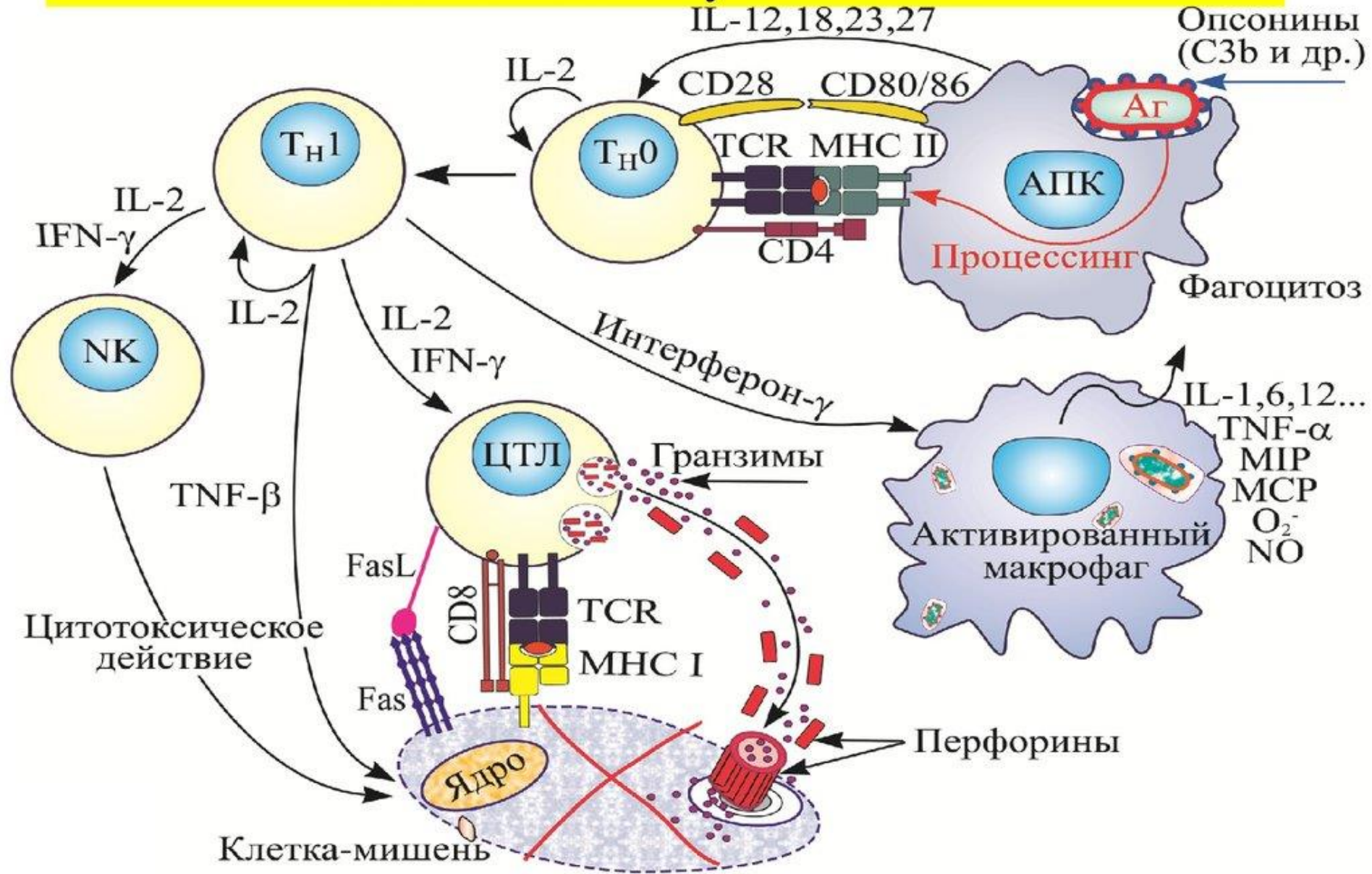


# Схема гуморального иммунного ответа



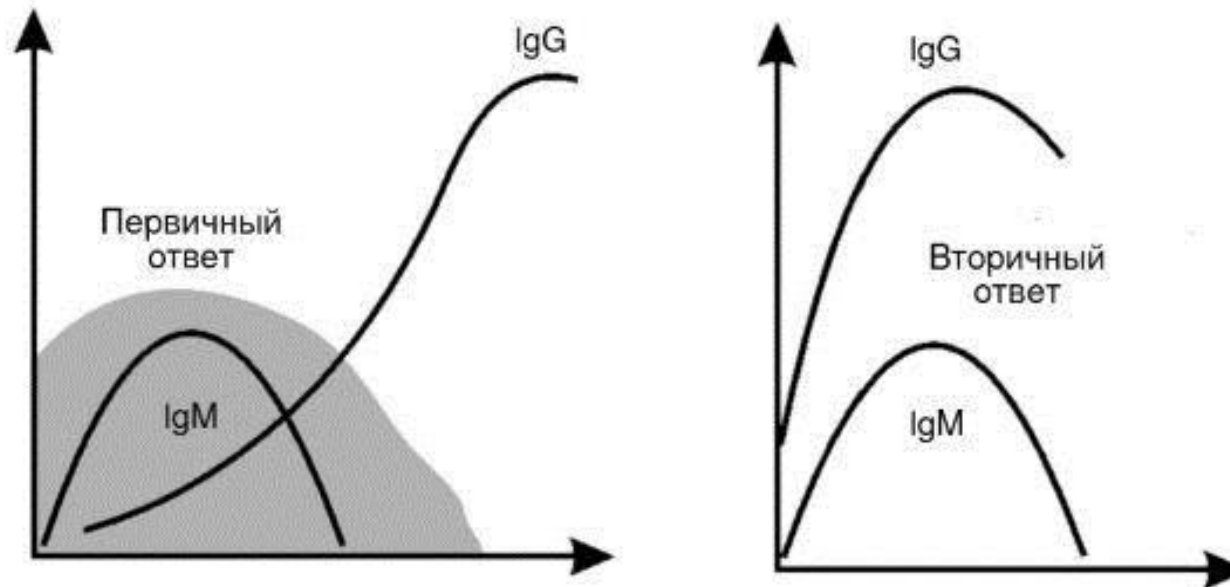


# Клеточный иммунный ответ



**NK не образуются из T<sub>H1</sub>, а АКТИВИРУЮТСЯ их цитокинами -IL-2 и IFN- $\gamma$**

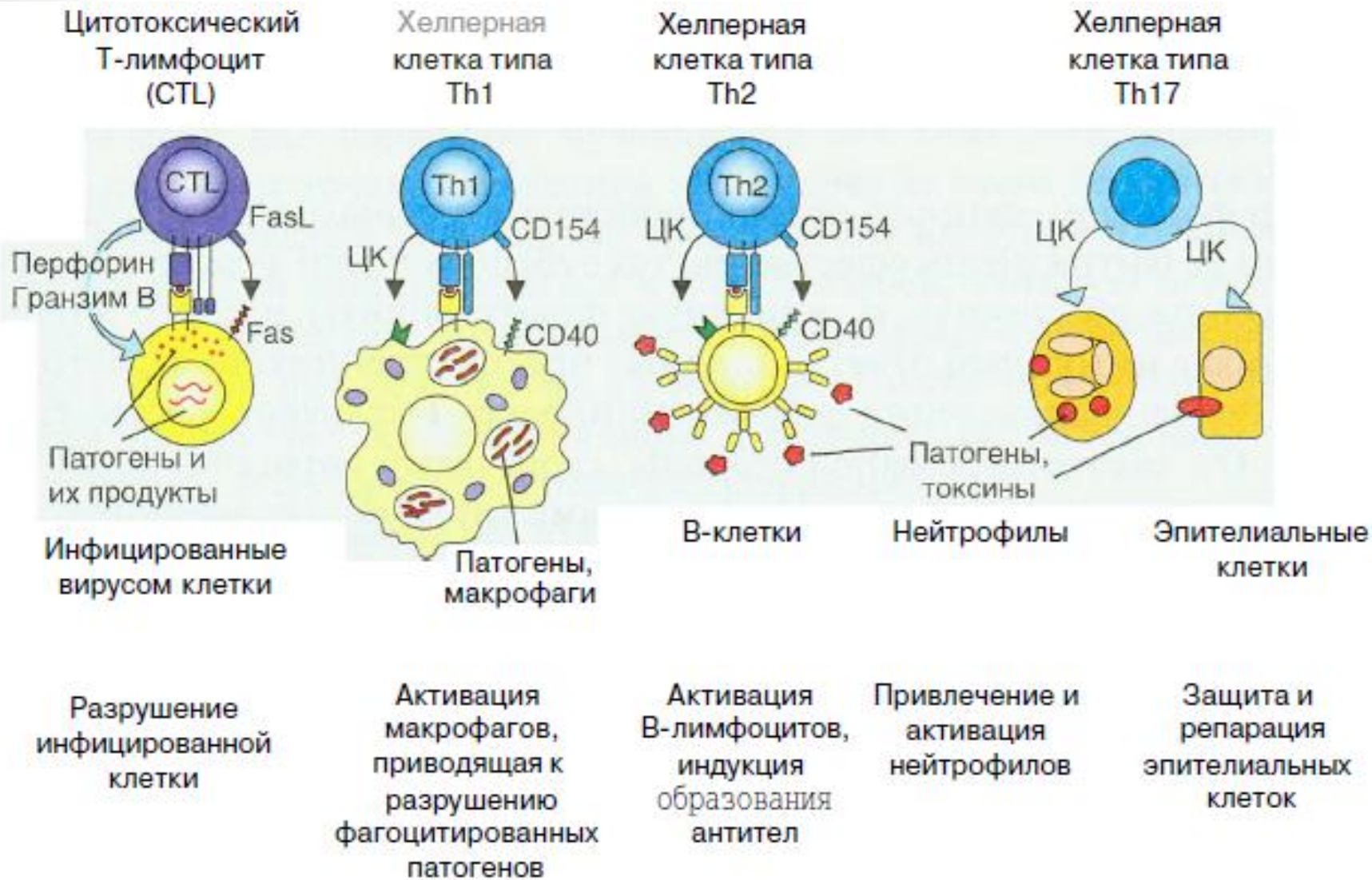
# Первичный и вторичный гуморальный ответ



В первом случае нарастание IgG отстает от нарастания IgM, при этом, поскольку IgM является низкоспецифичным по отношению к патогену, отмечаются все симптомы инфекционного заболевания (выделено серым). При вторичном ответе патоген связывается сразу высокоспецифичными антителами класса IgG, поэтому клинических проявлений болезни нет. По горизонтали - время (сутки); по вертикали - содержание иммуноглобулинов (г/л)



# Типы эффекторных Т-клеток



Типы эффекторных Т-клеток и их функции. Взаимодействие адаптивных Т-клеток с эффекторами или мишенями, имеющими отношение к реализации иммунной защиты. *Иммунология: учебник А. А. Ярилин*



# Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.
4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. **Эффекторная активность (деструкция антигена).**

# Эффекторная активность

- Конечной стадией гуморального и клеточного иммунного ответа является деструкция антигена, которая осуществляется с привлечением неспецифических факторов врожденного иммунитета

## При иммунном ответе гуморального типа:

1. Простая **нейтрализация антигена антителами** при образовании иммунных комплексов «антиген + антитело» (АГ+АТ);
2. **Комплементзависимый лизис антигена**, связанного с антителом. Иммунные комплексы АГ+АТ, фиксированные на поверхности клеток-мишеней, присоединяют и активируют комплемент по классическому пути;
3. **Фагоцитоз растворимых иммунных комплексов АГ+АТ** с последующим их расщеплением в лизосомах фагоцитов;
4. **Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)**. Реализуется путем разрушения клетками-киллерами (К-клетками) покрытых антителами (IgG) клеток-мишеней через присоединение к Fc-фрагменту IgG. Такими К-киллерами могут быть гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки (натуральные киллеры)



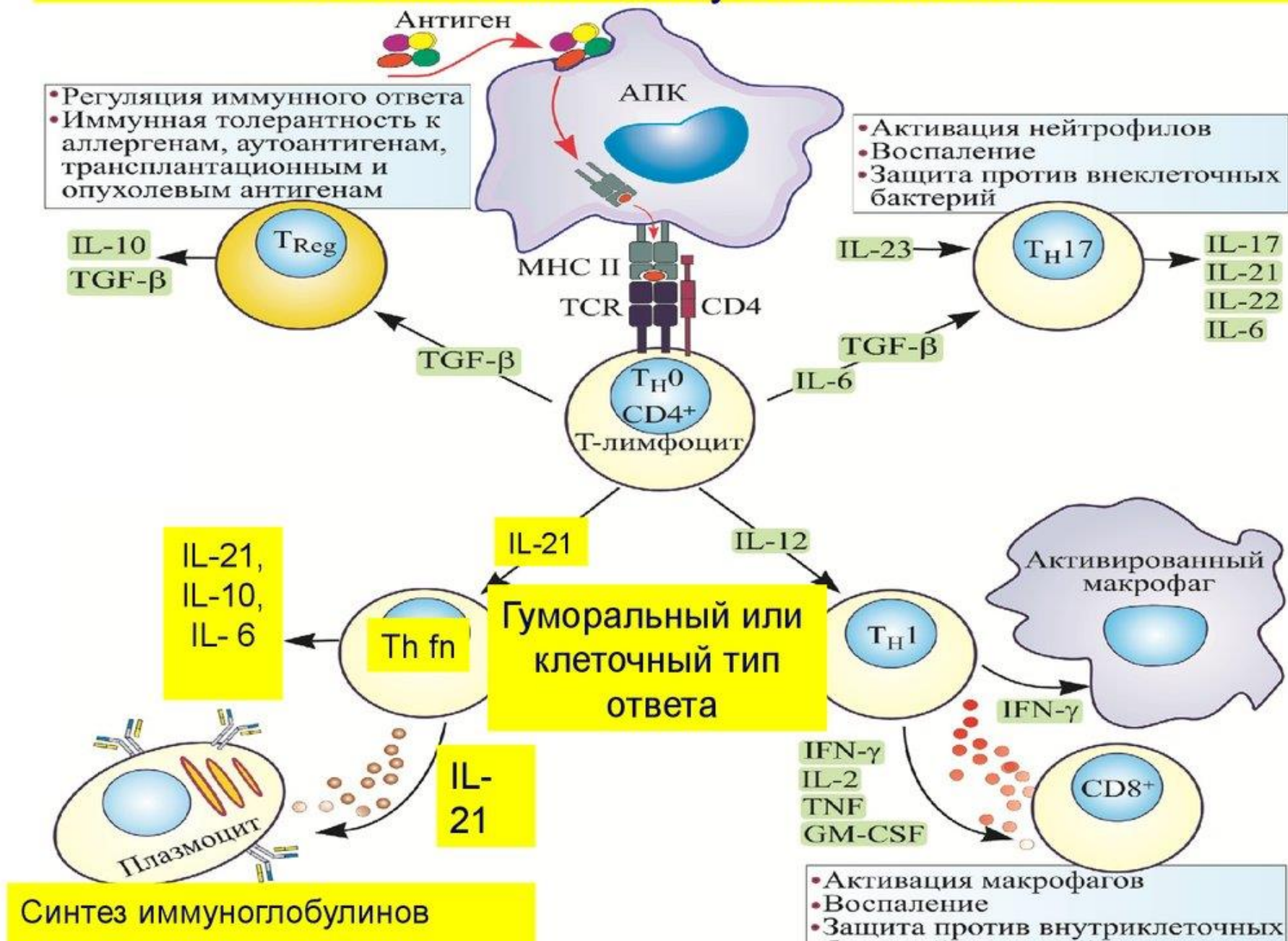
# Эффекторная активность

## При иммунном ответе клеточного типа:

**Цитолиз и апоптоз клеток-мишеней.** Цитотоксические Т-лимфоциты лизируют клетки-мишени с помощью белков - **перфоринов**. Перфорины - мономерные белки, способные встраивать в клеточную мембрану клетки-мишени и при полимеризации в присутствии  $Ca^{2+}$  образовывать в ней каналы (поры), повышая тем самым ее проницаемость для  $Na^+$  и воды (осмотический лизис);

- Через поры, образованные перфоридами, в клетку-мишень поступают секретлируемые цитотоксическими лимфоцитами  $TNF-\beta$  (лимфотоксин) и гранзимы (сериновые протеазы), запускающие механизм естественной клеточной гибели (**перфорин-гранзимовый путь апоптоза**);
- Реализация цитотоксичности Т-лимфоцитов может быть связана также с синтезом  $IFN-\gamma$  и индукцией рецепторзависимого апоптоза, обусловленное лиганд-рецепторным взаимодействием между Fas-рецептором (CD95), экспрессируемым клеткой-мишенью, и Fas-лигандом (Fas-L) Т-киллера либо посредством секреции Т-киллером  $TNF-\alpha$ , активирующего  $TNF-R$ -ассоциированный домен смерти (TRADD -  $TNF-R$ -associated death domain) при связывании со специфическим рецептором  $TNF-R1$  на клетке-мишени

# Разные типы иммунных ответов



# Этапы развития иммунного ответа

Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцита

Образование лимфоцитов-эффекторов

Экспрессия Т-лимфоцитами мембранных молекулы и секреция  
ЦИТОКИНОВ



# Этапы развития иммунного ответа

Взаимодействие активированных антигеном Т-лимфоцитов с активированными антигеном В-лимфоцитами

Миграция В-лимфоцитов в зону лимфоидного фолликула

Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки

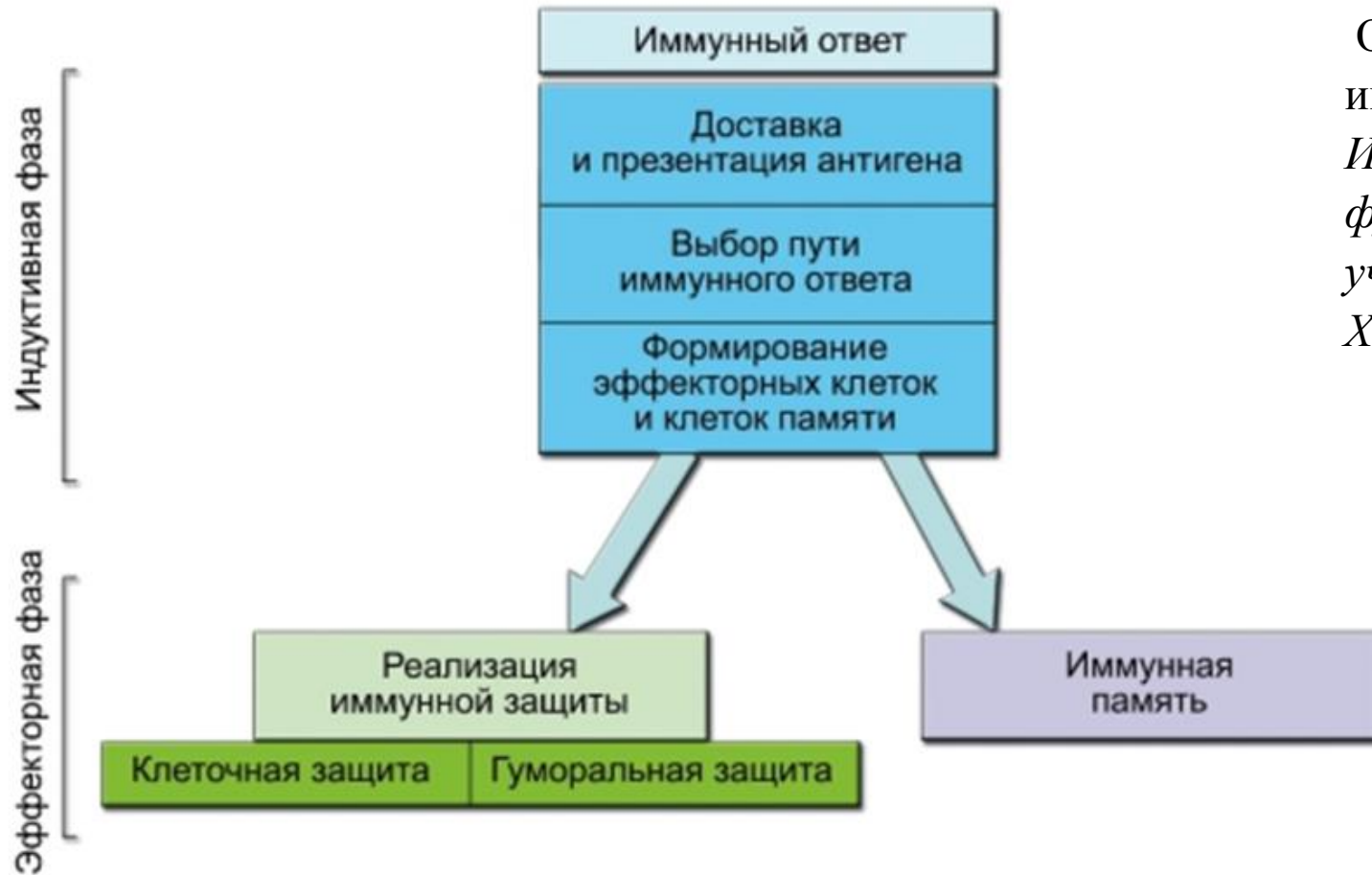
# Этапы развития иммунного ответа

В лимфоузле:  
АТ+АГ

Плазматические  
клетки

В костном мозге и  
слизистых  
оболочках  
секретируют АТ в  
кровь

# Фазы иммунного ответа



Основные события  
иммунного ответа.

*Иммунология: структура и  
функции иммунной системы:  
учебное пособие / Р.М.*

*Хаитов. - 2013. - 280 с.*



# Вопросы для студентов:

- 1. Стадии иммунного ответа
- 2. Механизмы формирования клеточного иммунного ответа
- 3. Механизмы формирования гуморального иммунного ответа