

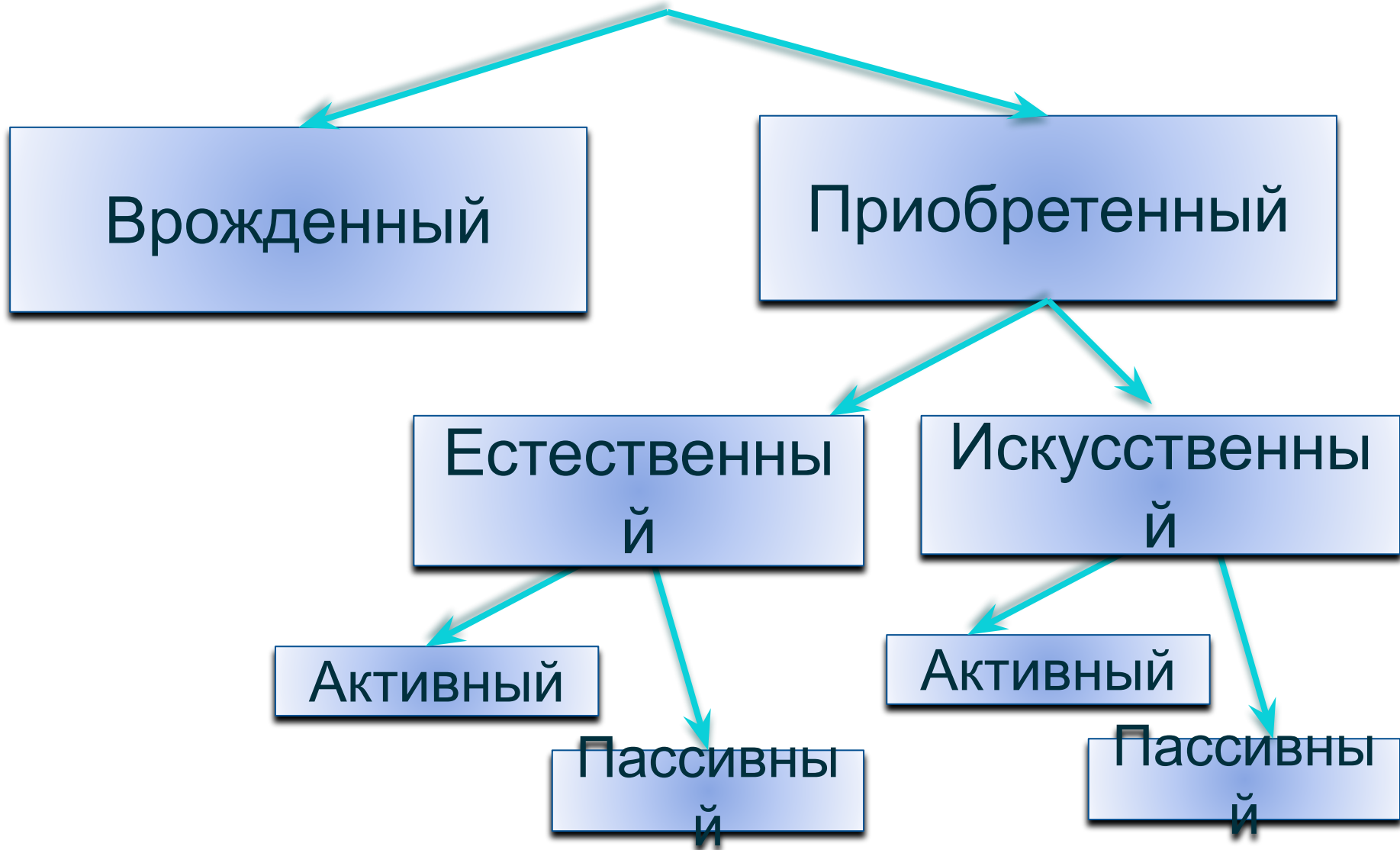
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Тюменский государственный медицинский
университет »
Министерства здравоохранения Российской Федерации

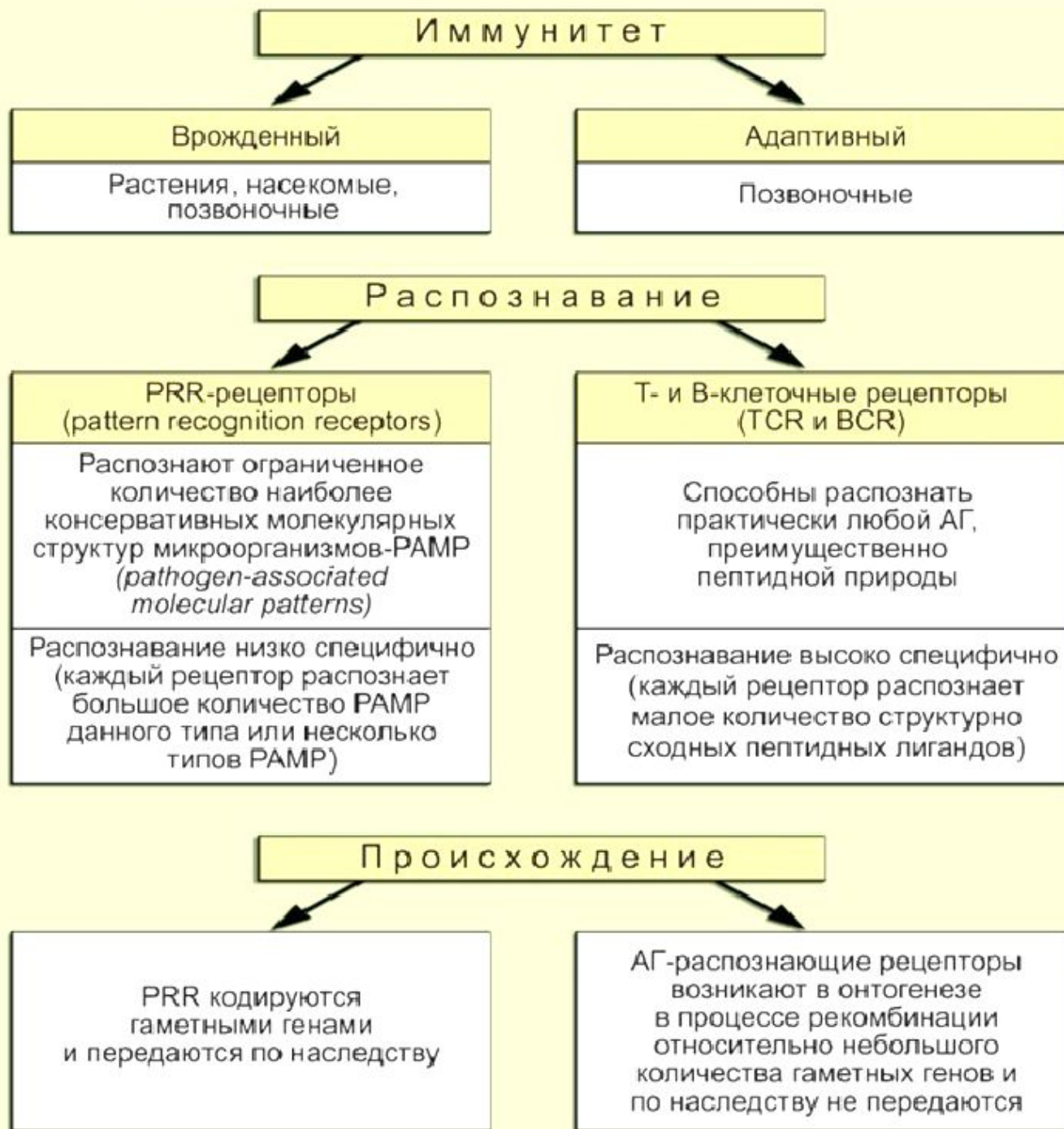
ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Иммунитет— это биологическое свойство многоклеточных организмов, обеспечивающее постоянство внутренней среды, по средствам:

- распознавания
- ослабления /деструкции
- эллиминации чужеродных агентов
(генетически чужеродных факторов)

Иммунитет





Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета

Характеристика	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул	Индивидуальные молекулы
Эффекторные клетки	миелоидные	Лимфоидные
Тип реагирования популяции клеток	Как единое целое	Клональный
Распознаваемые молекулы	PAMPs, DAMPs	АГ
Распознающие рецепторы	Паттернраспознающие рецепторы (PRR)	Аг-распознающие рецепторы (TCR, BCR)
Угроза аутоагрессии	Низкая	Высокая
Наличие памяти	Нет	Есть

Органы иммунной системы



```
graph TD; A[Органы иммунной системы] --> B[Центральные]; A --> C[Периферические]; B --> B1[Костный мозг]; B --> B2[Тимус]; C --> C1[Селезенка]; C --> C2[Лимфоузлы]; C --> C3[Печень]; C --> C4[Пейеровы бляшки]; C --> C5[Аппендикс];
```

Центральн

ые

Костный

мозг

Тимус

Периферическ

ие

Селезенка

Лимфоузлы

Печень

Пейеровые
бляшки

Аппендикс

Органы иммунной системы

Неинкапсулированн

MALT (лимфоидная ткань слизистых оболочек)

лимфоидная ткань,
ассоциированная
GALT (с пищеварительным
трактом)

лимфоидные

фолликулы
Пейеровые

бляшки
Аппендик

Миндалин

BALT (с бронхами и
бронхиолами)

VALT (с женскими половыми
путями)

**SALT (лимфоидная система
кожи)**

Инкапсулированн

ые

Селезенка

Лимфоузлы

Тимус

Клетки иммунной системы

Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета

- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты/макрофаги
- Дендритные клетки
- NK-клетки
(CD3-CD16⁺/56⁺)

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки

- NKT-клетки
- $\gamma\delta$ T-клетки
- B1-клетки
(CD19⁺CD5⁺)

Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета

- CD3⁺CD4⁺
T-клетки
- CD3⁺CD8⁺
T-клетки
- В-клетки
(CD19⁺CD5⁻)

Неспецифическая резистентность организма -

устойчивость организма к любым
патогенным воздействиям, независимо от их

1. Механические барьеры

- кожа и дериваты
- слизистые
- различные секреты, вымывающие патогены, обладающие бактерицидным свойством (HCl желудка, пот, мокрота, лизацим)

2. Физиологические факторы

- чихание
- кашель
- рвота
- диарея
- температура тела
- концентрация кислорода
- гормональный баланс

3. Химические реакции

Эффекторные механизмы защиты организма

1. Фагоцитоз

- Нейтрофиллы
- Моноциты
- Макрофаги

2. Экзоцитоз

- эозинофилы
- базофилы
- мастоциты

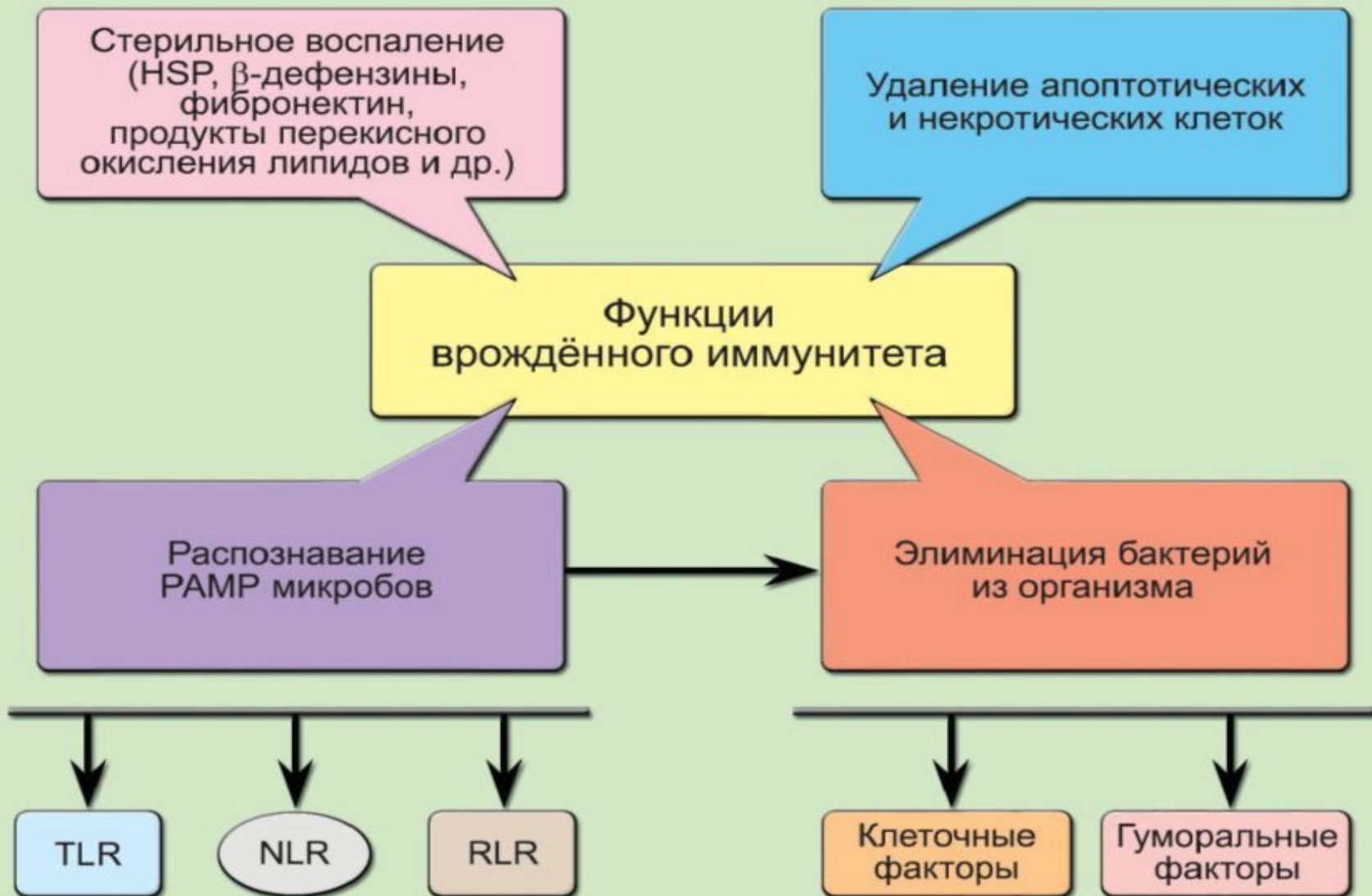
3. Цитолиз

- Комплемент
- NK-клетки
- CTL

4. Нейтрализация (антитоксические АТ)

5. Образование гранул (макрофаги, Т-лимфоциты)

Функции врожденного иммунитета



Основные факторы врожденного иммунитета

Клеточные факторы

Клетки иммунной системы

- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты
- Дендритные клетки
- NK-клетки

Неиммунные клетки

- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Клетки слизистых оболочек
- Клетки эпидермиса
- Фибробласты

Гуморальные факторы

- Естественные АТ
- Белки острой фазы
- Провосполительные цитокины и хемокины
- Комплемент

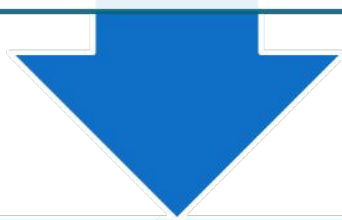
Основные защитные механизмы врожденного иммунитета



Фазы ответной реакции врожденного иммунитета

Немедленный ответ (сразу)

Неактивированные факторы врожденного иммунитета:
комплемент, фагоцитоз, макрофаги, дендритные клетки



Ранний индуцибельный ответ (через 3-4 часа)

Активированные факторы врожденного иммунитета:
Провосполительные цитокины и хемокины, IFN, NK-клетки,
NKT-клетки



КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

```
graph TD; A[КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА] --> B[Клетки иммунной системы]; A --> C[Неиммунные клетки];
```

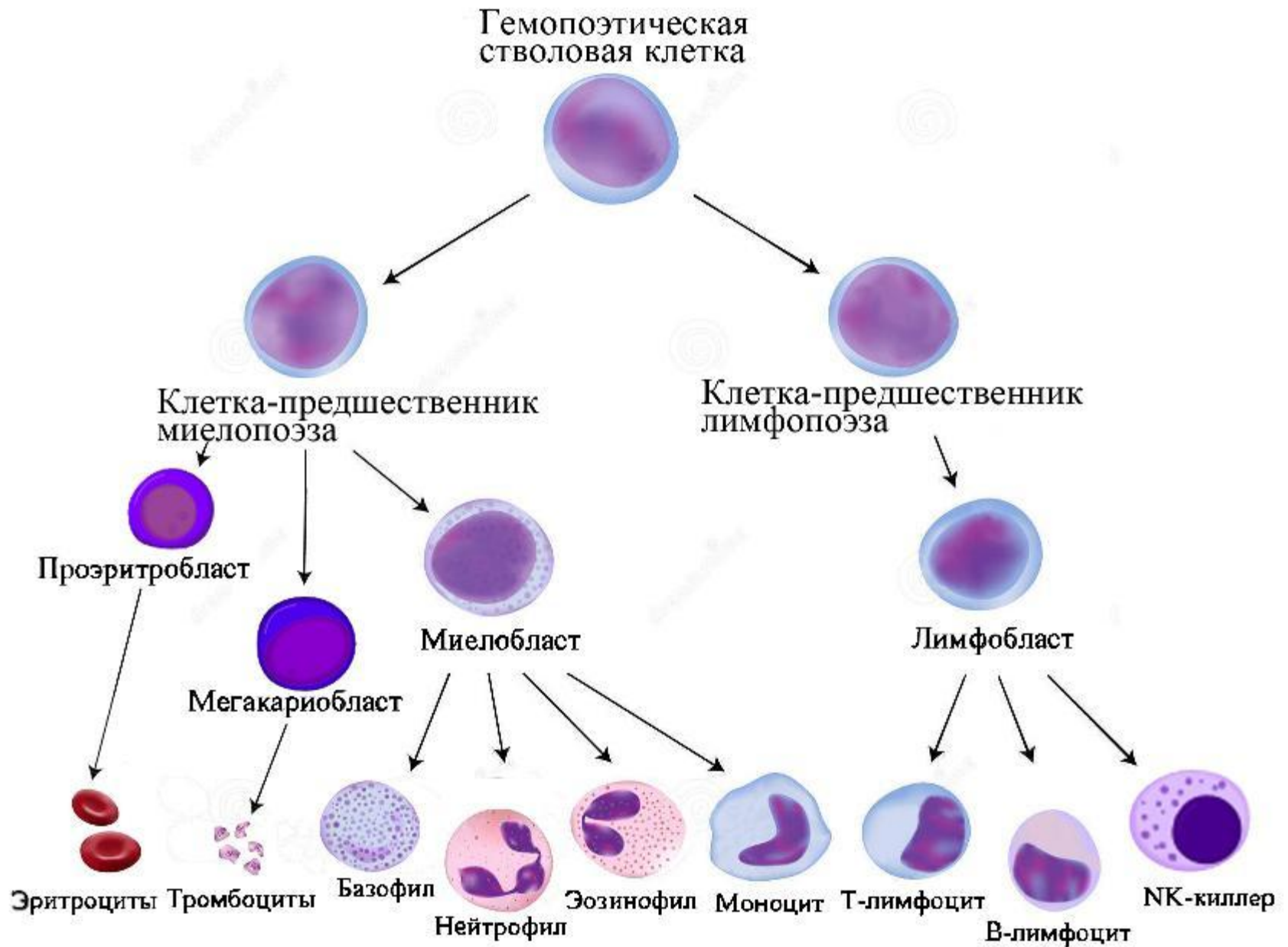
Клетки иммунной системы

- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты
- Дендритные клетки
- NK-клетки

Неиммунные клетки

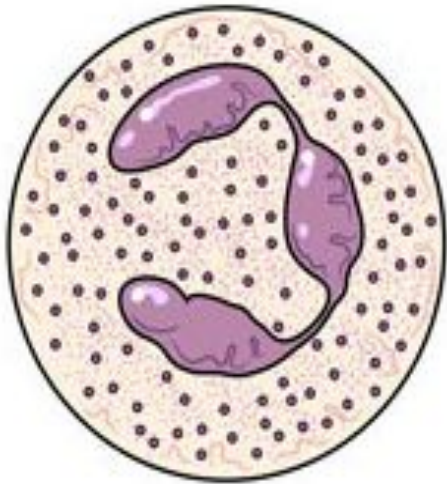
- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Клетки
слизистых
оболочек
- Клетки
эпидермиса
- Фибробласты

Развитие клеток крови

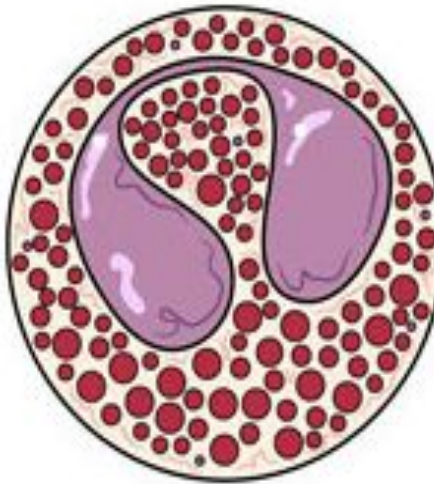


Гранулоциты

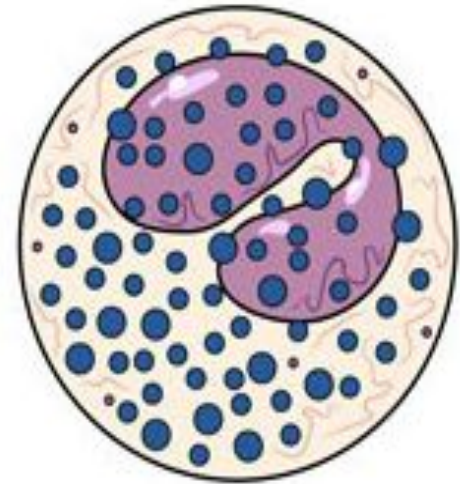
Нейтрофил



Эозинофил



Базофил

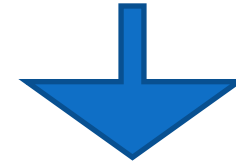


Фагоцитирующие клетки



Длительно живущие

- Нейтрофилы

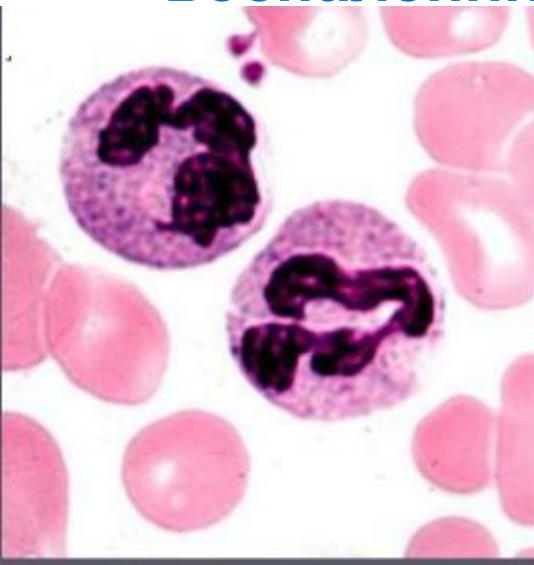


Коротко живущие

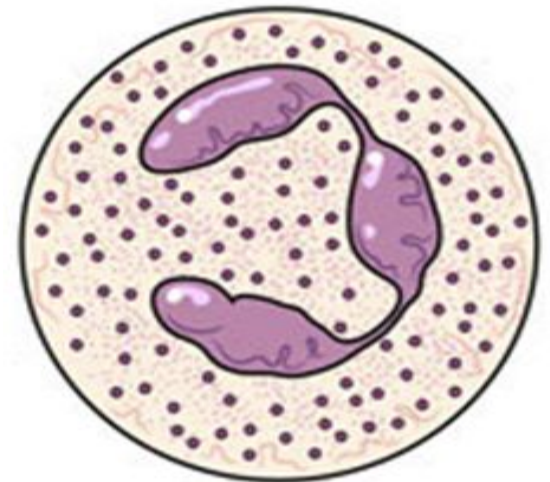
- Моноциты
- Макрофаги

Нейтрофилы

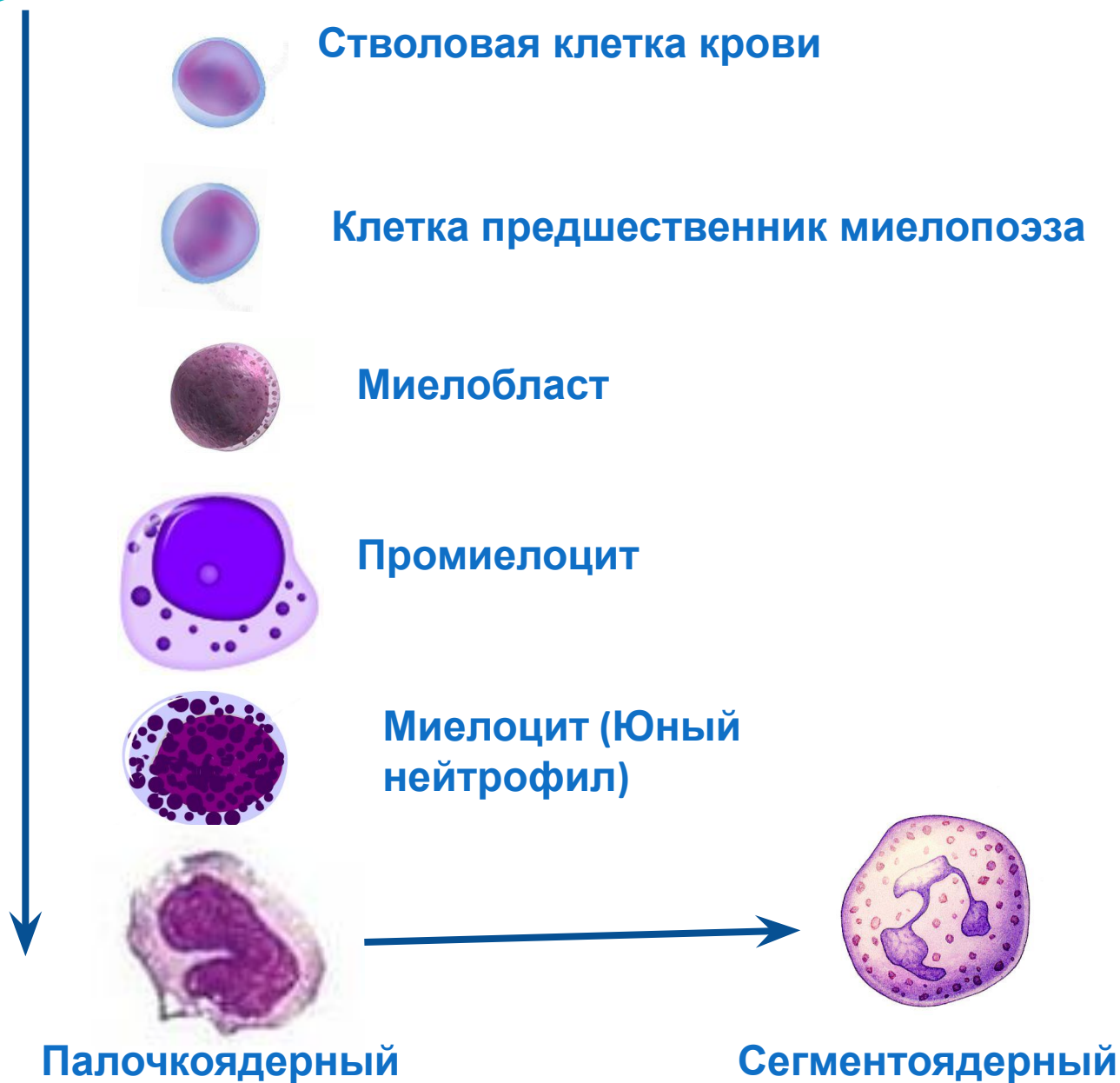
1. Развитие нейтрофилов
2. Морфология клетки
3. Гранулы нейтрофилов и их свойства
4. Кластерные молекулы и их функции
5. Активированные нейтрофилы
6. Участие нейтрофилов в асептическом воспалении



Нейтрофил



нейтрофилов



Развитие нейтрофилов

Выделяют 2 фазы: *митотическую* и *постмитотическую*

- В митотическую фазу (длится 7,5 дней) стволовая клетка дифференцируется в миелобласт.
- Далее следует стадия формирования промиелоцита



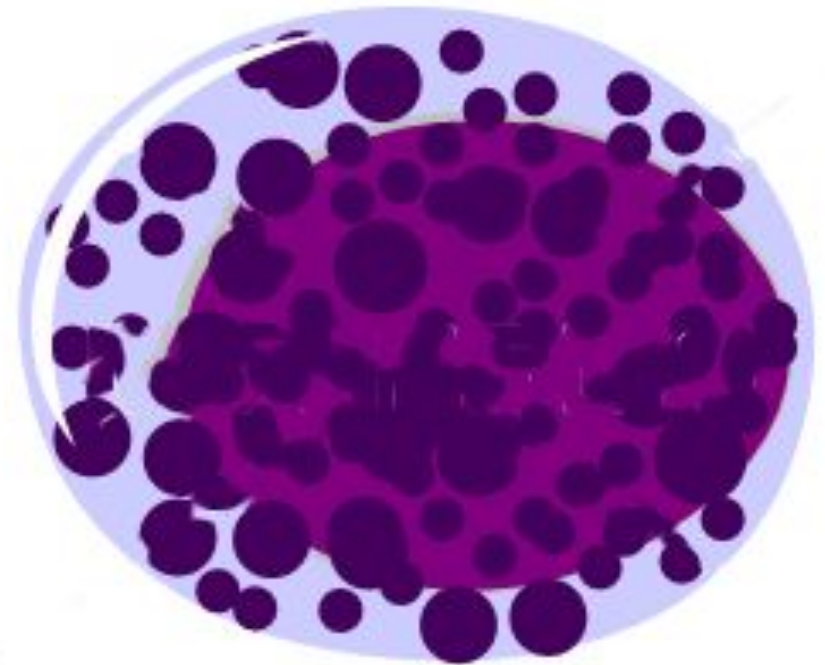
Промиелоцит содержит «первичные» азурофильные гранулы, содержащие:

- Миелопероксидазу
- Эластазу
- Дефензины
- Азуроцидин
- Лизоцим
- Нейтральные
протезы: катепсин G и
протеазу 3



**На стадии миелоцита появляются
специфические гранулы содержащие:**

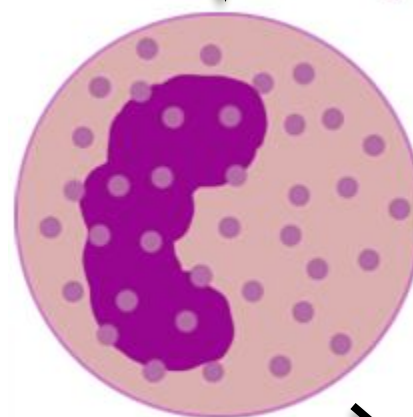
- Лактоферрин
- Лизоцим
- Фосфолипазу Ф2
- Белок, повышающий проницаемость микробной стенки
- Белок NGAI
- Липокартин
- Кателицидин
- В12 связывающий протеин



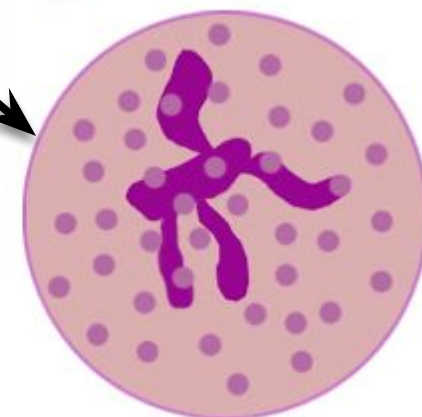
- В постмитотическую фазу (продолжительность около 6,5 дней) нейтрофил прекращает делиться, и начинается активная перестройка ядерного аппарата. Отмечается конденсация хроматина и сегментация ядра.



Метамиелоцит

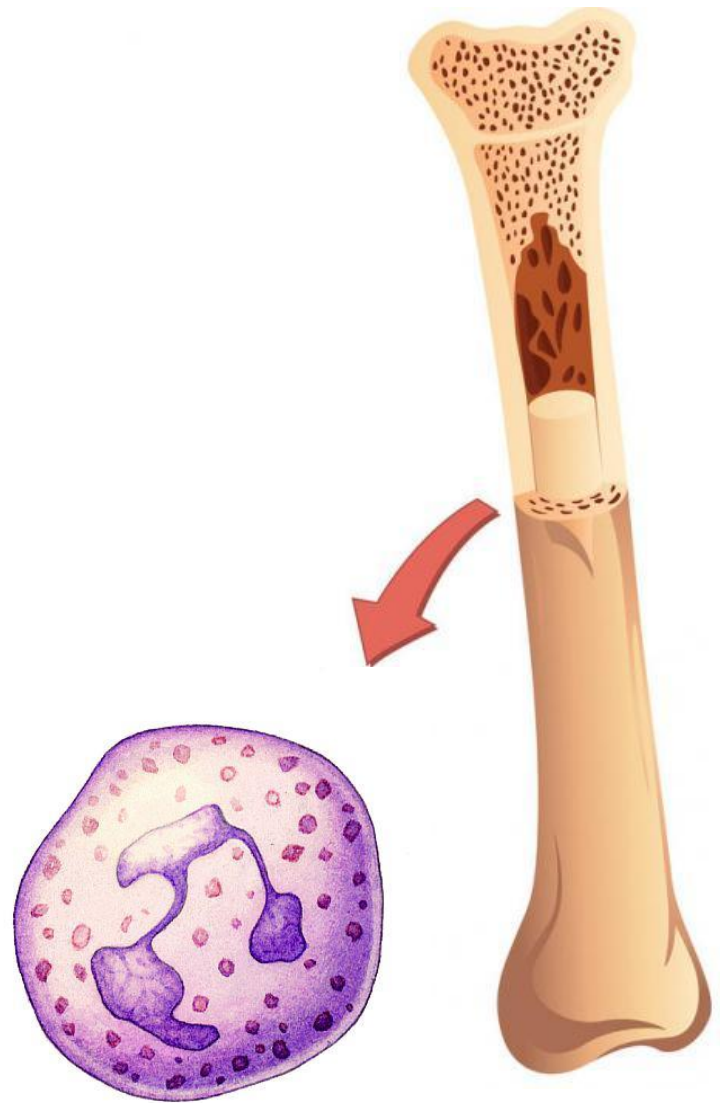


Палочкоядерный нейтрофил



Сегментоядерный нейтрофил

- Основная часть морфологически зрелых нейтрофилов остаются в костном мозге, а меньшее их количество (около 3%) поступает в кровоток и ткани организма. Через 3-5 суток после пребывания в тканях нейтрофилы удаляются макрофагами печени и селезенки.
- Нейтрофилы оставшиеся в костном



Морфология

Клетки диаметром 9-12мкм, имеют сегментированное ядро (3-5 сегментов),

благодаря которому могут проникать через мелкие поры. В крови человека

содержится $2,0-7,5 \times 10^9$ /л нейтрофилов, что составляет 50-70% от общего

числа лейкоцитов крови; также в крови

зое

Нейтрофильные

(сегментоядерные, 1-6%) палочкоядерных форм

лейкоцитов, преобладающая

популяция белых клеток крови.

Доля среди лейкоцитов крови

здорового человека: 35-75%

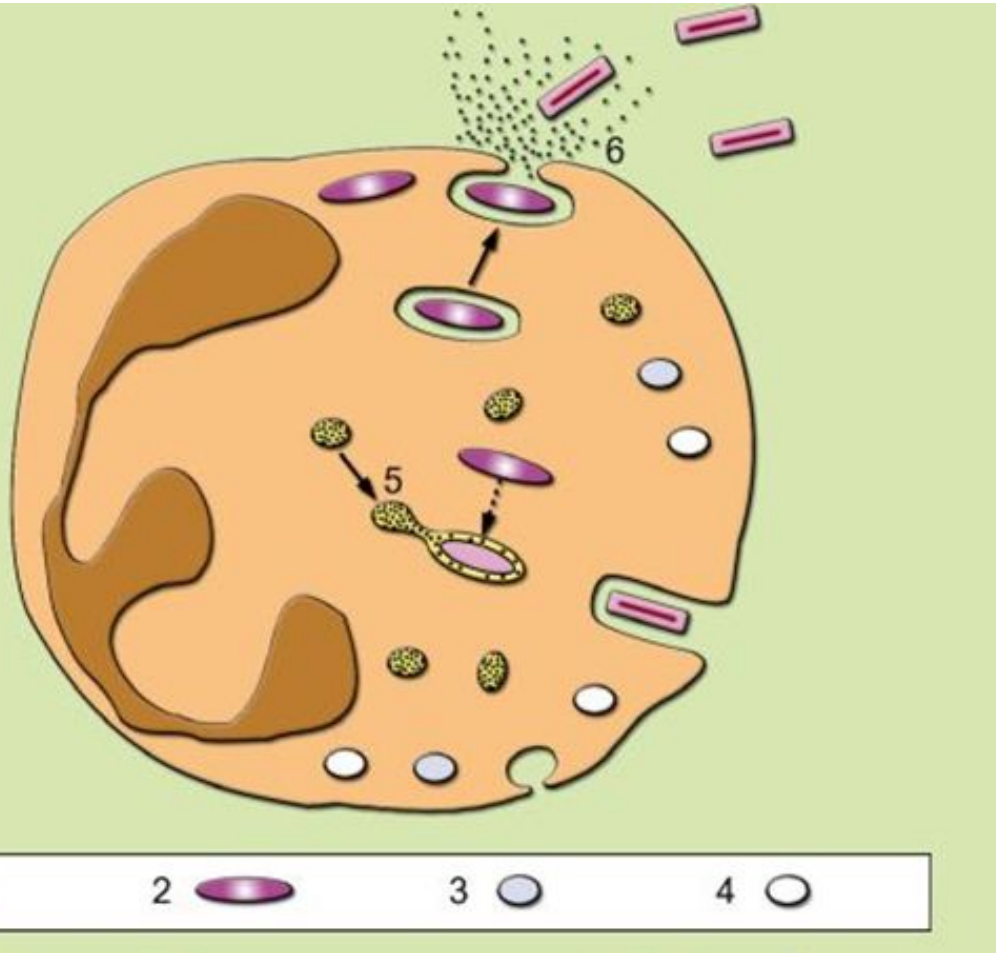


В кровотоке присутствует только 1-2% общего числа зрелых нейтрофилов в организме (остальные представлены в тканях, преимущественно в костном мозгу). Срок их пребывания в циркуляции составляет 7-10 ч.

Гранулы нейтрофилов

- При дегрануляции азурофильные гранулы первыми сливаются с фагосомами, затем - специфические.
- Мембрана специфических и желатинозных гранул, содержащая флавоцитох является главным поставщиком этого фермента в фаголизосому, где происходит интенсивное образование АФК.
- Мембраны этих гранул и секреторных везикул НФ, рецепторы комплемента и интегрины участвуют в восстановлении ЦПМ клетки, утраченной в процессе фагоцитоза.

Гранулы нейтрофилов



Содержащиеся в
цитоплазме
нейтрофила гранулы
принято
делить на:

1-азурофильные или
первичные гранулы;

2- специфические или
вторичные гранулы;

3- желатинозные
гранулы;

4-секреторные
везикулы .

Свойства и состав гранул нейтрофилов

Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное значение
Специфические	NAGPH-оксидаза, лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим, флавоцитох, фосфолипазу A2, BPI, кателицидин hCap-18, липокартин, белок NGA	Быстрая фаза бактериолиза. Восстановлении ЦПМ клетки. Литический эффект антител и комплемента. Отщепление пептид LL-37 Бактерицидный эффект
Азурофильные	Миелопероксидаза, кислые гидролазы, лизоцим, дефензимы, нейтральные протеазы, МПО, катепсин G, эластазу, азуоцидин, α -дефензины четырёх типов (HNP1-4), белок, повышающий проницаемость бактерий, лизоцим	Медленная фаза бактериолиза. Образование АФК
Желатиновые	Желатиназа	Обеспечение миграции. восстановлении ЦПМ клетки
Секреторные везикулы	Щелочная фосфатаза	Взаимодействие с микроокружением

Состав гранул нейтрофилов

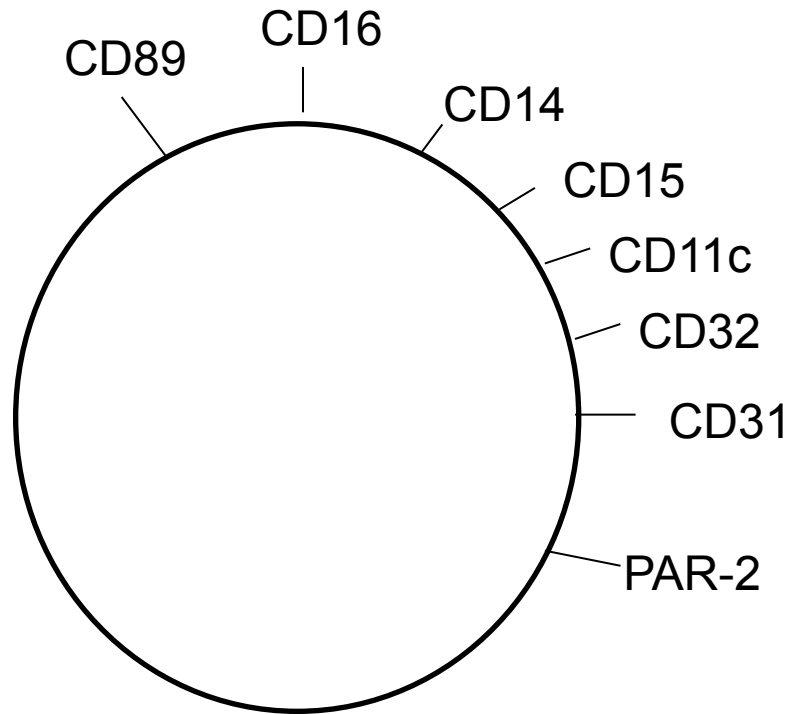
Все указанные вещества обладают антимикробным действием

- Миелопероксидаза (МРО) составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватистой кислоты HOCl и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофилов. Нейтрофилы с дефицитом миелопероксидазы продуцируют необходимое количество H_2O_2 , но не способны конвертировать H_2O_2 в HOCl .
- Протеиназа 3 (миелобластин) усиливает воспаление; расщепляет эластин.
- Азуроцидин — сериновая протеаза с антибактериальной активностью
- Эластаза нейтрофилов (медуллазин) — сериновая протеаза, в большом количестве содержащаяся совместно с азуроцидином и протеиназой 3 в азурофильных гранулах. Эластаза осуществляет протеолиз коллагена типа IV, эластина и других белков внеклеточного матрикса, что происходит при дегенеративных и воспалительных заболеваниях. Эластаза разрушает наружный мембранный белок А поверхности грамотрицательных бактерий, модифицирует функции моноцитов, гранулоцитов, NK-клеток.
- Дефензины повышают проницаемость мембран грамотрицательных бактерий.
- Катепсин С — лизосомная протеаза, функция которой заключается в отщеплении дипептидов у белкового субстрата, обладает также эндопептидазной активностью.

Состав гранул нейтрофилов

- Катепсин G при нейтральном pH убивает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Дефицит катепсина G и связанное с ним нарушение бактерицидной активности нейтрофилов обнаружены при синдроме Шедьяка–Хигаши.
- Катепсин L — лизосомный белок семейства цистеиновых протеиназ, играет большую роль во внутриклеточном катаболизме белка. Катепсин L протеолитически инактивирует ингибитор α -1 протеазы — главный контролирующий элемент активности эластазы нейтрофила. Катепсин L вовлечён в различные патологические процессы, в том числе в некроз миофибрилл при миопатиях и при ишемии миокарда, а также в реакции канальцев почки на протеинурию.
- Лизоцим разрушает стенку бактерий (лизис).
- Повышающий проницаемость бактерий белок VPI обладает бактерицидной активностью по отношению к грамотрицательным микроорганизмам; связывает липополисахариды (LPS) наружной оболочки бактерий.
- Лактоферрин имеет выраженные бактериостатические свойства за счёт связывания металлосодержащих факторов роста микроорганизмов; связывает также свободные радикалы, продуцируемые нейтрофилами и повреждающие как сами клетки, так и окружающие ткани.
- Металлопротеиназы. Желатиназа и коллагеназа разрушают белки внеклеточного матрикса, могут активировать хемокины.
- Липокалин 2 — связывает бактериальные катехолатного типа сидерофоры, являясь мощным бактериостатическим агентом в условиях с ограниченным содержанием железа. Связывание липокалина 2 с бактериальными сидерофорами и угнетение роста бактерий — одно из центральных звеньев врождённого иммунитета.

Нейтрофилов



- **CD14** – связывание комплекса LPS+LBP, фагоцитоз Гр- бактерий.
- **CD15** – опосредует фагоцитоз и хемотаксис нейтрофилов.
- **CD11c и CD11b** – опосредует межклеточные взаимодействия в процессе воспалительной реакции, участвует в фагоцитозе опсонизированных комплементом частиц.
- **CD16** – Опосредует фагоцитоз, антителозависимую клеточную цитотоксичность.
- **CD31 и CD35** – взаимодействуют с эндотелием и способствует активации интегринов, рецептор для компонентов комплемента.
- **CD32 (FCGR2A, IGFR2, CDw32)** – низкоаффинный рецептор Fc- фрагмента IgG Iia.
- **PAR-2** – повышает продукцию ИЛ-6
- **CD89 (FCAR)** – рецептор Fc-фрагмента IgA.

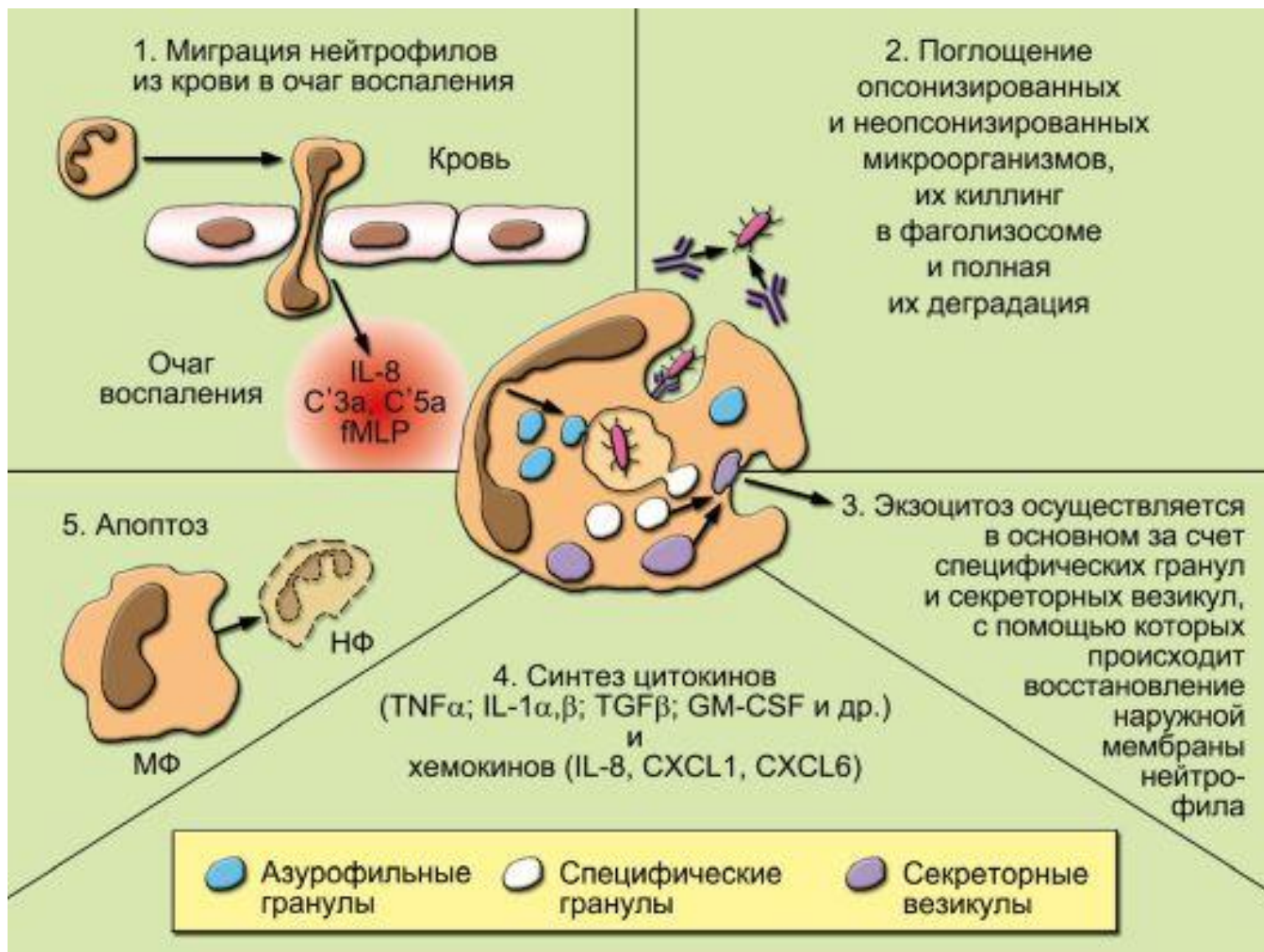
Кластерные молекулы нейтрофилов

Группа	Название	Лиганд	Функция
	CD13	?	-
	CD14	LPS	Связывание комплекса LPS+LBP, фагоцитоз грам-отрицательных бактерий
	CD15	?	-
Рецепторы адгезии	CD15s (Sialyl-Lewis)	Селектины (CD62)	Взаимодействие с эндотелием
	CD11a/CD18 (LFA-1)	ICAM-1	Взаимодействие с эндотелием
	CD31 (PECAM)	CD31	Взаимодействие с эндотелием
	VCAM	VLA-4	Межклеточное взаимодействие
Рецепторы комплемента	CD35 (CR1)	Компоненты комплемента	Фагоцитоз частиц, опсонизированных комплементом
	CD11b/CD18 (CR3)		
	CD11c/CD18 (CR4)		
Рецепторы Ig	CD16 (FcγRIII)	IgG и gA	Фагоцитоз частиц, опсонизированных Ig
	CD32 (FcγRII)		
	CD89 (FcαR)		
	FcγRIV у мышей		

Кластерные молекулы нейтрофилов

Группа	Название	Лиганд	Функция
SR	Дектин-1	β -глюканы	Фагоцитоз грибов
Рецепторы хемокинов и других агентов	C3a R	C3a	Хемотаксис, активация и созревание нейтрофилов
	C5a R	C5a	
	fMLP R	f MLP	
	CXCR1,2	CXCL8 (IL-8)	
	CXCR 2	CXCL7	
	CXCR 4	CXCL12	
Рецепторы цитокинов	IFN α / β R; IL-1R, IL-4R, IL-6R, IL-10R, IL-13R, IL-17R, IL-18R, TNF α R, TGF β R	Соответствующие цитокины	Действие на различные функции клетки
TLR	1, 2, 4, 6, 8	Различные PAMP	- " -
	TREM-1	-	Активационный рецептор
	TRAILR	-	Апоптоз
	PAR-2	Тканевые пептиды	Повышение экспрессии интегринов

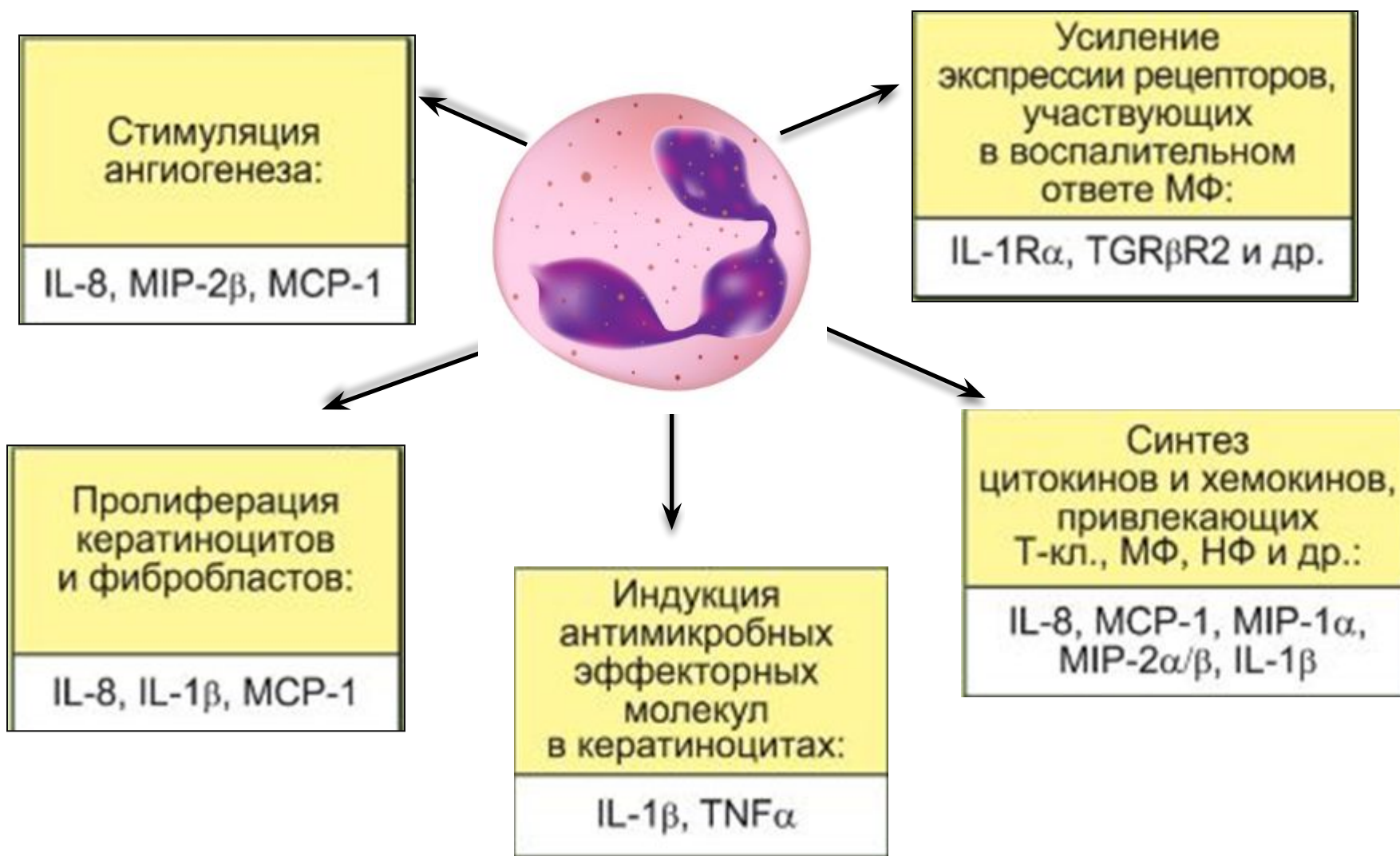
Основные процессы, происходящие в нейтрофилах при их активации и фагоцитозе



нейтрофилах при их активации и фагоцитозе

На рисунке отражены участие НФ в фагоцитозе (миграция, поглощение, дегрануляция, внутриклеточный киллинг, деградация, экзоцитоз и апоптоз) и основные процессы, происходящие в НФ при их активации (хемокинами, цитокинами и микробными веществами, в частности РAMP): дегрануляция, образование АФК и синтез цитокинов и хемокинов. Апоптоз НФ и их фагоцитоз МФ можно рассматривать как важную составную часть воспалительного процесса, так как своевременное их удаление препятствует деструктивному действию их ферментов и различных субстанций на окружающие клетки и ткани.

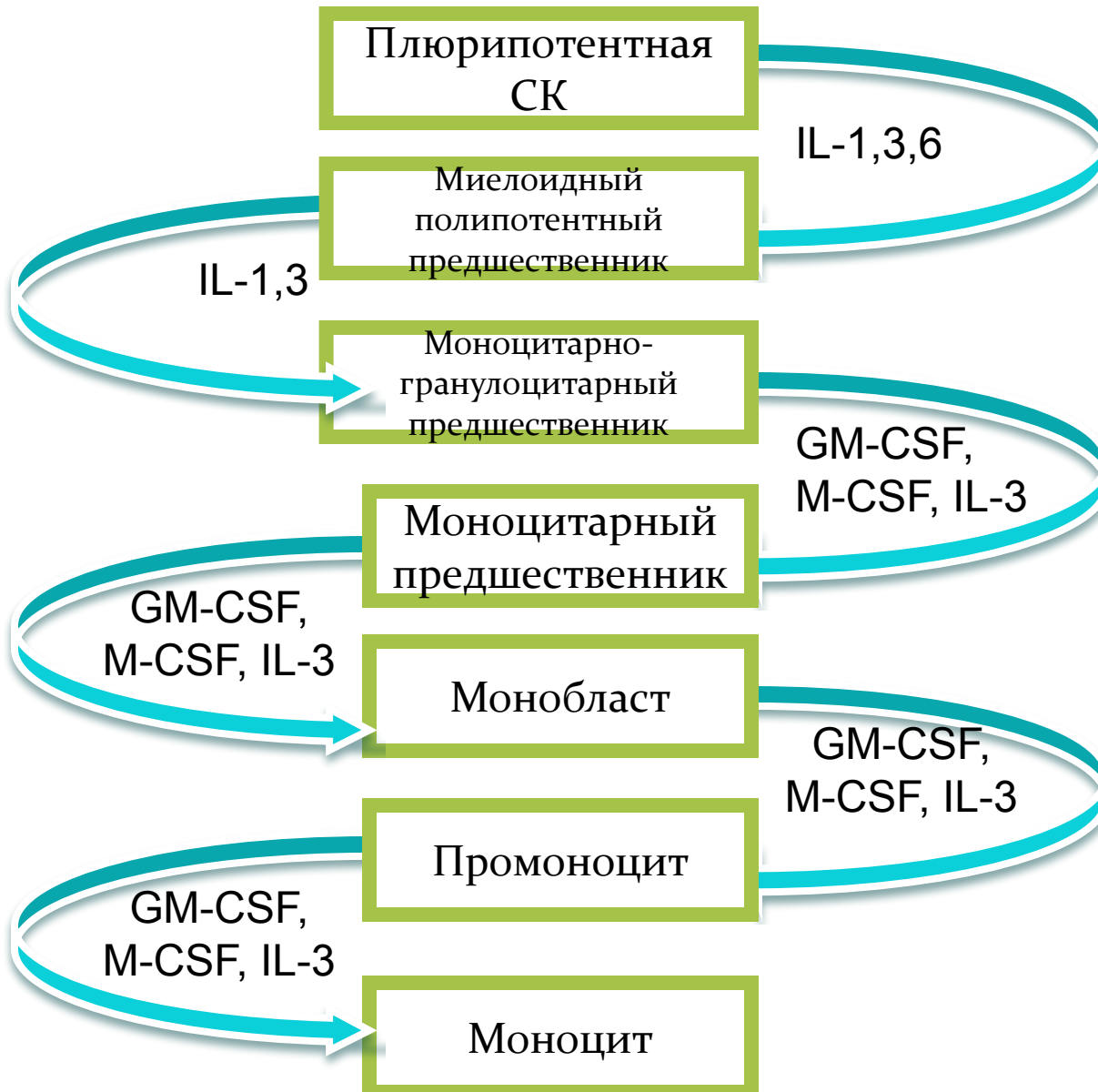
Участие нейтрофилов в асептическом воспалении



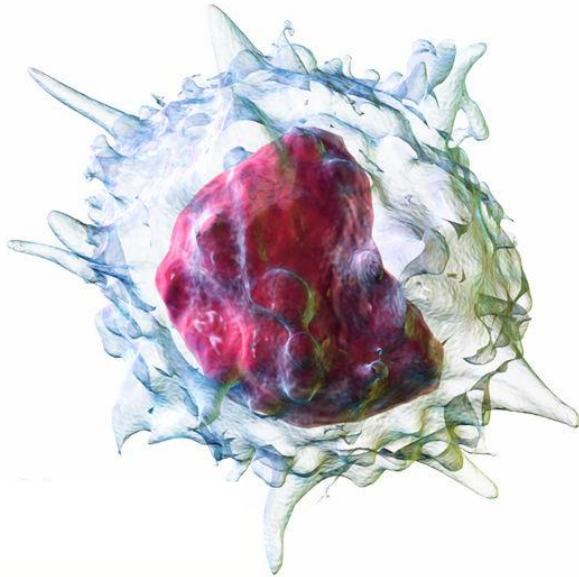
Моноциты. Макрофаги

- 1. Развитие моноцитов**
- 2. Морфология моноцитов**
- 3. Моноциты периферической крови**
- 4. Развитие макрофагов**
- 5. Морфология макрофагов**
- 6. Кластерные молекулы макрофагов и их функции**
- 7. Функции макрофагов**
- 8. Пути активации макрофагов**

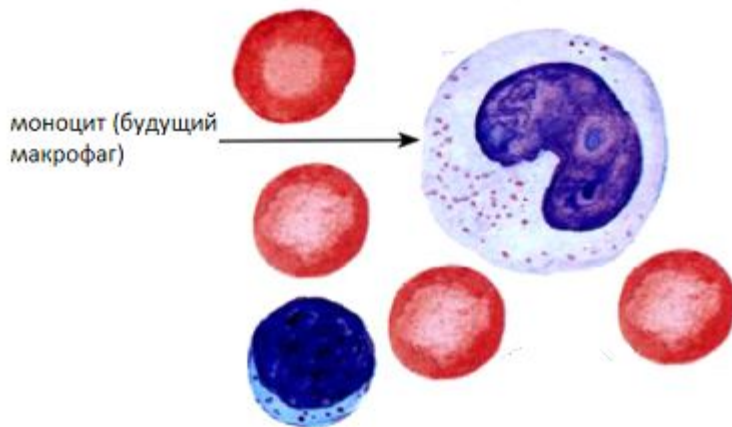
Развитие моноцитов



Моноциты. Морфология



- Моноциты представляют довольно крупные клетки диаметром 9–15 мкм
- ядром бобовидной формы
- тонкая структура хроматина



Моноциты периферической крови

```
graph TD; A[Моноциты периферической крови] --> B[воспалительные (CD14++CD16-)]; A --> C[резидентные (CD14+CD16+)]; B --> D[В воспалительном очаге созревают в МФ.]; B --> E[В регионарном лимфатическом узле превращаются в ДК.]; C --> F[Длительное время циркулируют в крови и затем мигрируют в селезёнку, лёгкие, печень, мозг и другие органы, где становятся резидентными ДК или МФ];
```

**воспалительные
(CD14++CD16⁻)**

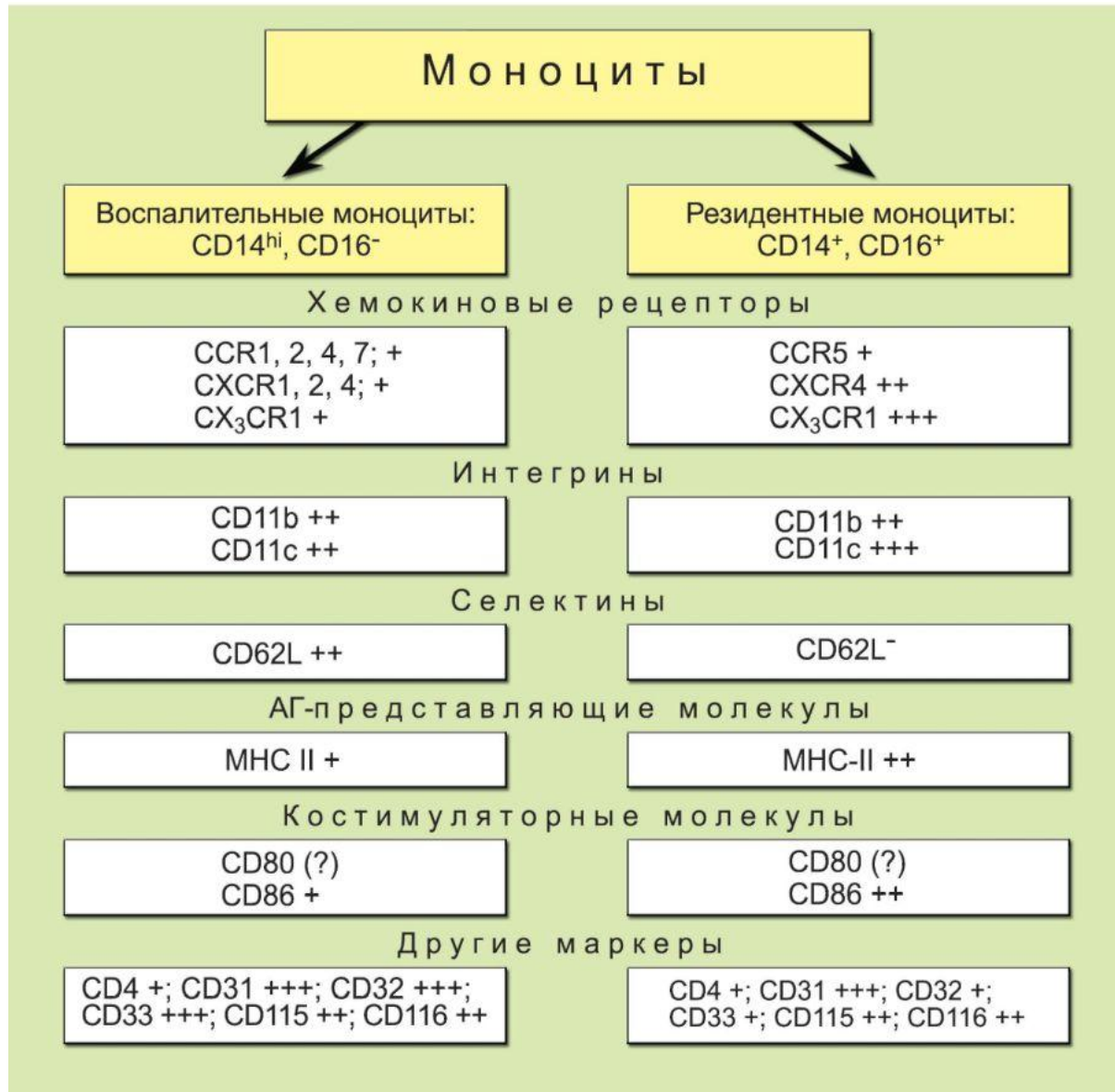
В
воспалительном
очаге
созревают в
МФ.

В регионарном
лимфатическом
узле превращаются
в ДК.

**резидентные
(CD14⁺CD16⁺)**

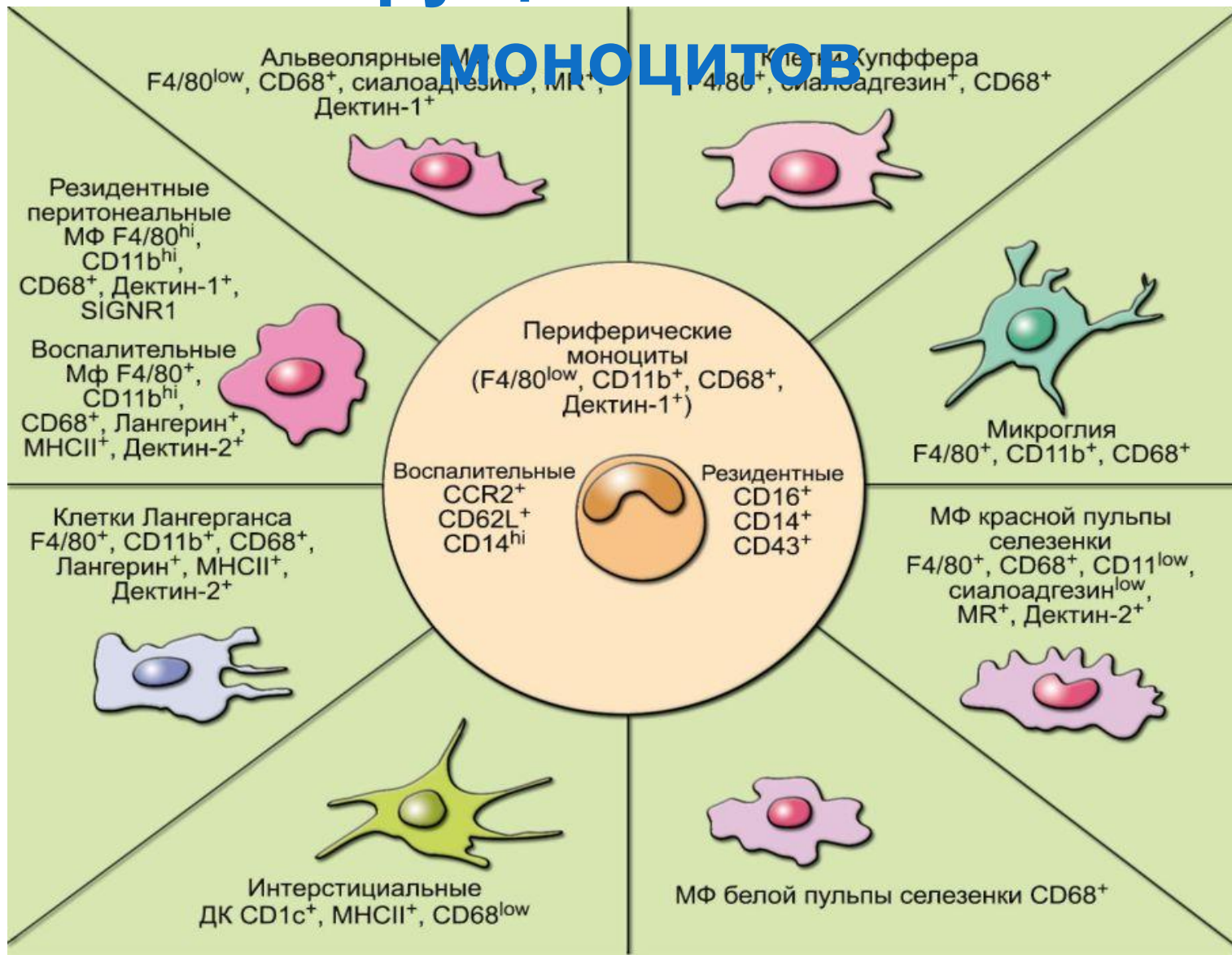
Длительное время
циркулируют в крови и
затем мигрируют в
селезёнку, лёгкие, печень,
мозг и другие органы, где
становятся резидентными
ДК или МФ

Основные рецепторы моноцитов

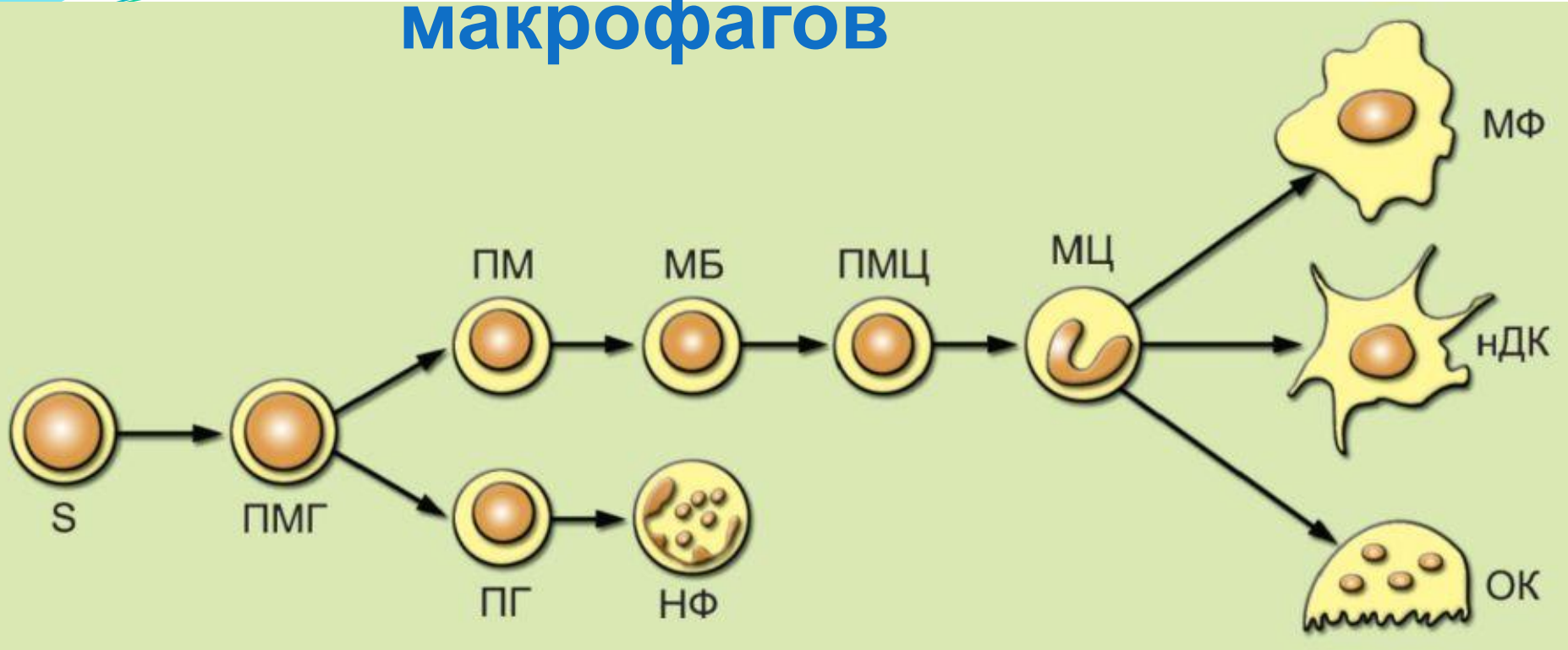


Гетерогенность клеток, берущих начало от

МОНОЦИТОВ



Развитие макрофагов



МФ, так же как ДК и остеокласты (ОК), происходят из стволовой клетки костного мозга (S-клет-ки), которая даёт начало предшественникам моноцитов и гранулоцитов (ПМГ). Под воздействием дифференцировочных стимулов (M-CSF для МН и G-CSF для гранулоцитов) ПМГ дифференцируется в предшественников моноцитов (ПМ) или нейтрофилов (ПН). Через стадии монобластов (МБ) и про-моноцитов (ПМЦ)

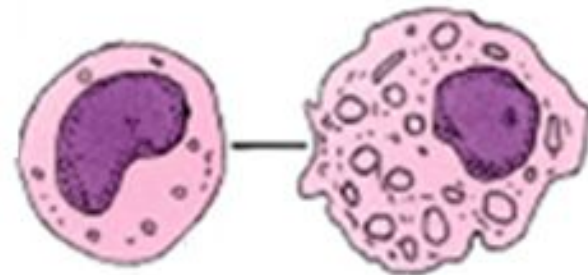
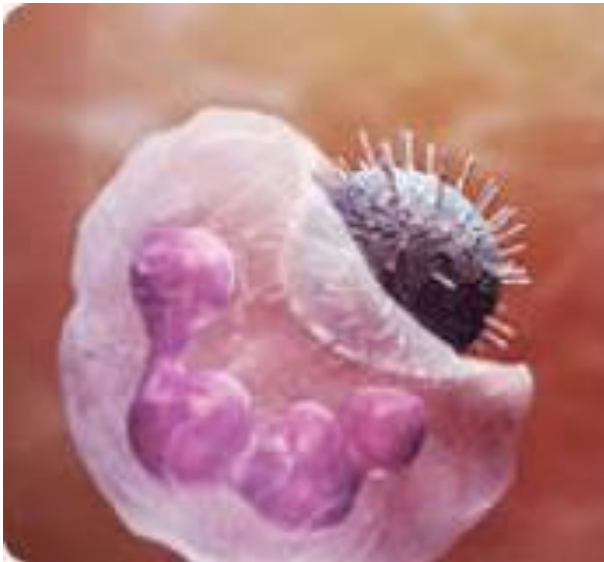
ПМ дифференцируется в моноцит (МН), который поступает в циркуляцию.

Превращение из моноцитов в макрофаги:

- происходит под влиянием тканевого микроокружения и сопровождается экспрессией новых генов. Эту дифференцировку регулирует M-CSF (Колонiestимулирующий фактор макрофагов).
- сопровождается увеличением размера и формы клеток (обусловлены перестройкой цитоскелета).
- превращение в макрофаги сопровождается утратой фермента миелопероксидазы.
- изменяется экспрессии некоторых мембранных молекул (ослабевают экспрессия CD13, CD14, CD15, β 1-интегринов, Fc γ RI, усиливается экспрессия CD16). Это сказывается на ответе клеток на внешние стимулы.

Макрофаг. Морфология

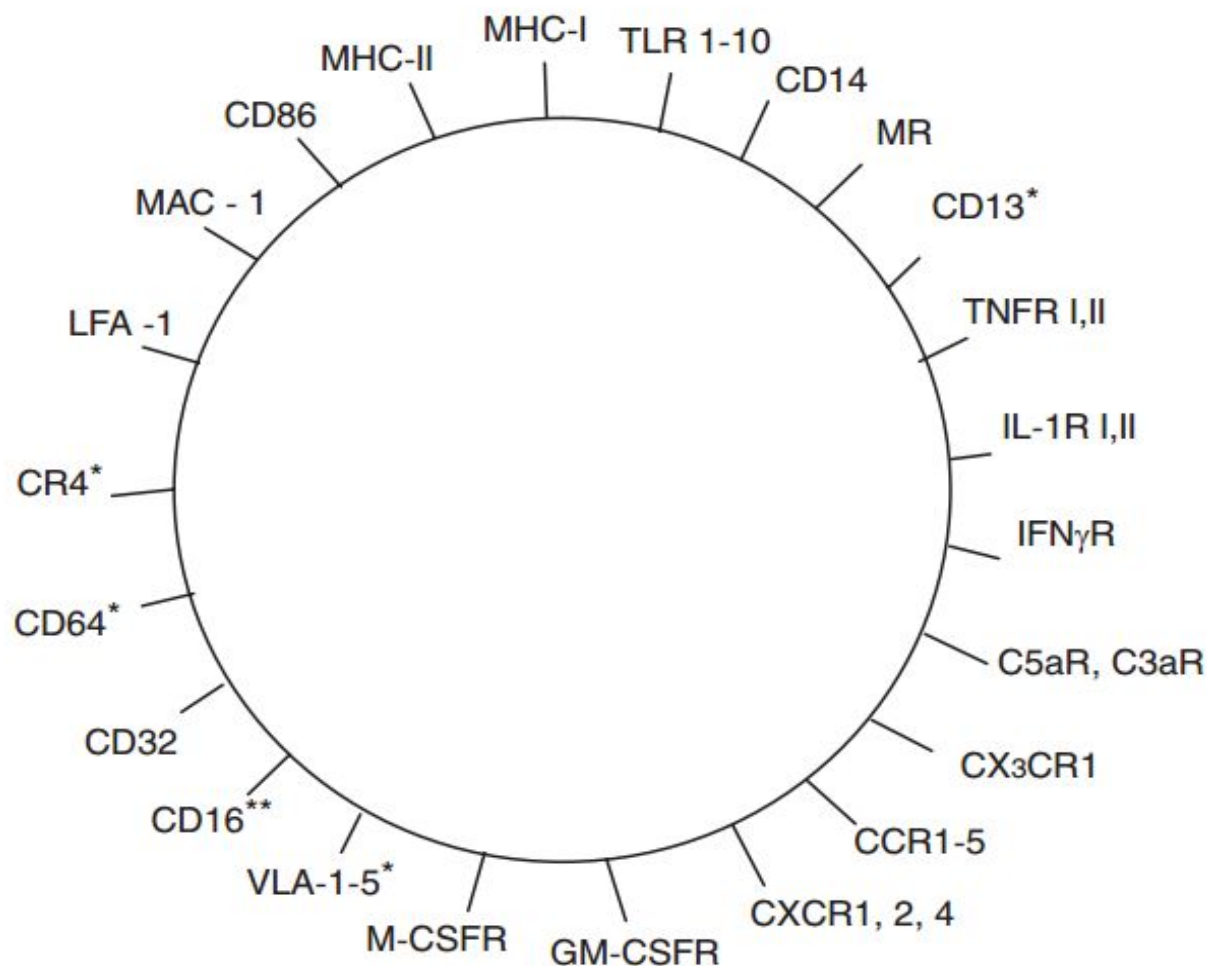
Макрофаги значительно крупнее моноцитов (диаметр составляет 20–25 мкм). Имеют распластанную форму. В отличие от округлых моноцитов, макрофаги имеют неправильные очертания и морфологически полиморфны. Содержат митохондрии, относительно большие запасы гликогена, имеет хорошо развитый комплекс Гольджи.



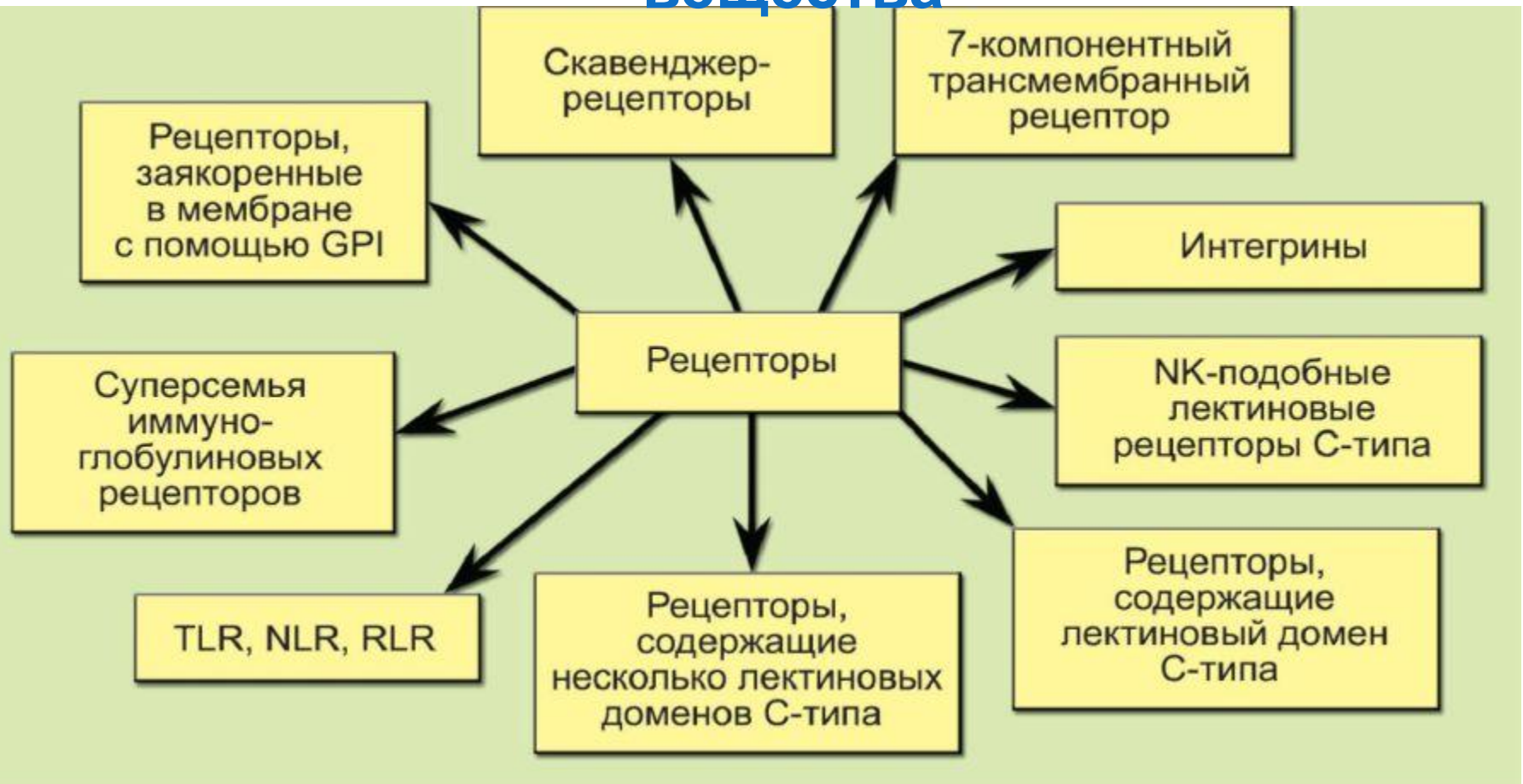
Моноцит

Макрофаг

Кластерные молекулы макрофагов



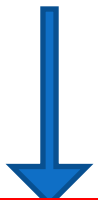
Основные группы рецепторов макрофагов, распознающих чужеродные вещества



Моноциты периферической крови



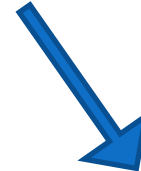
**воспалительные
(CD14⁺⁺CD16⁻)**



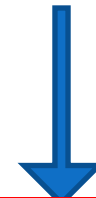
В
воспалитель
ном очаге
созревают в
МФ.



В регионарном
лимфатическом
узле превращаются
в ДК.



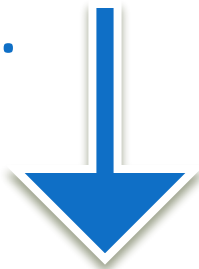
**резидентные
(CD14⁺CD16⁺)**



Длительное время
циркулируют в крови и
затем мигрируют в
селезёнку, лёгкие, печень,
мозг и другие органы, где
становятся резидентными
ДК или МФ

Моноциты воспалительные (CD14⁺⁺CD16⁻)

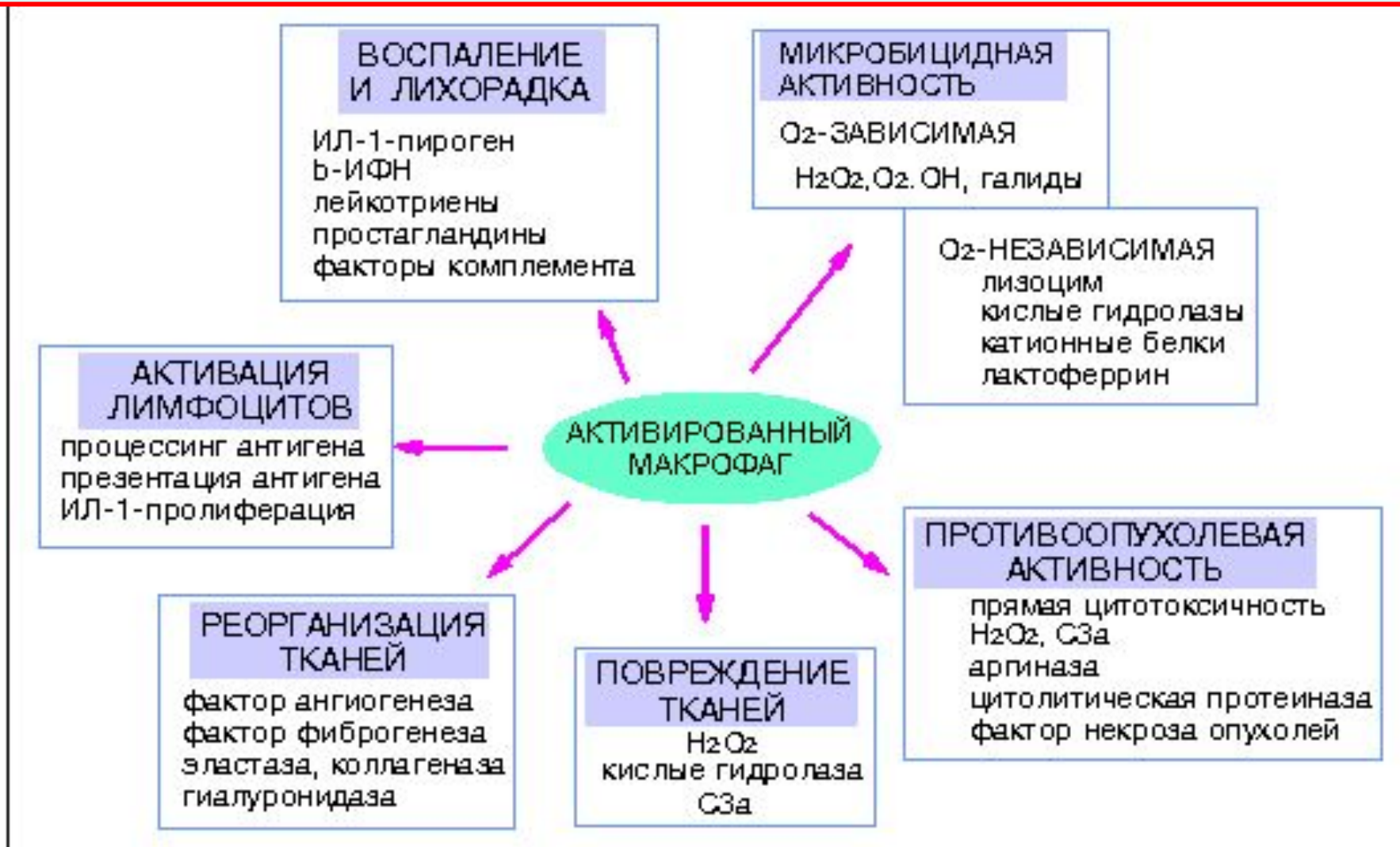
В первые часы острого воспаления моноциты для проникновения используют те же интегрины, что и нейтрофилы. Через 6-10 часов клетки сосудистого эндотелия под действием БАВ моноцитов начинают синтезировать не только CD54, CD102, но и CD 109.



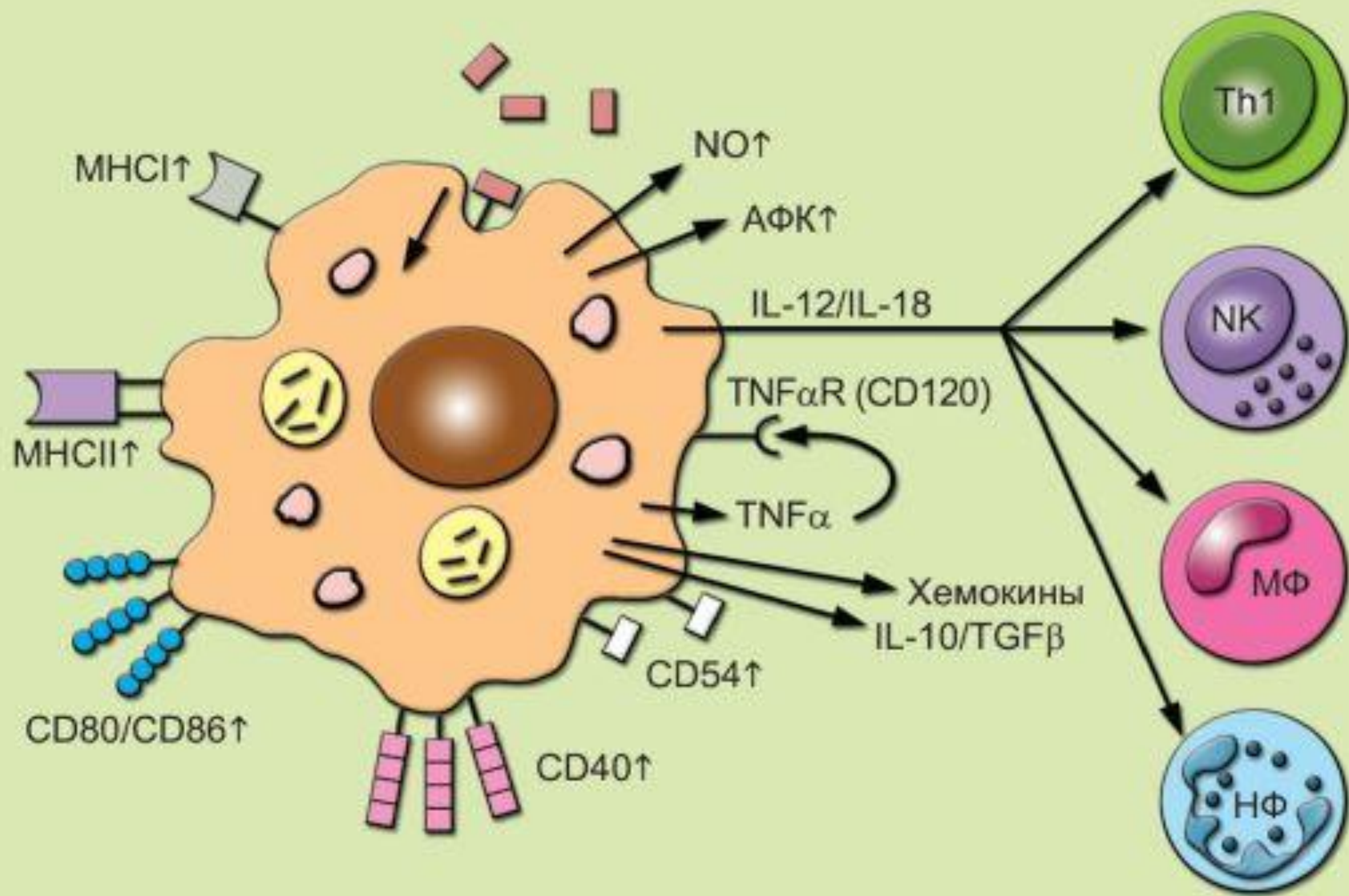
Изменение клеточного состава очага регулируется клетками сосудистого эндотелия путем поочередного включения и выключения синтеза различных молекул адгезии.

Функции

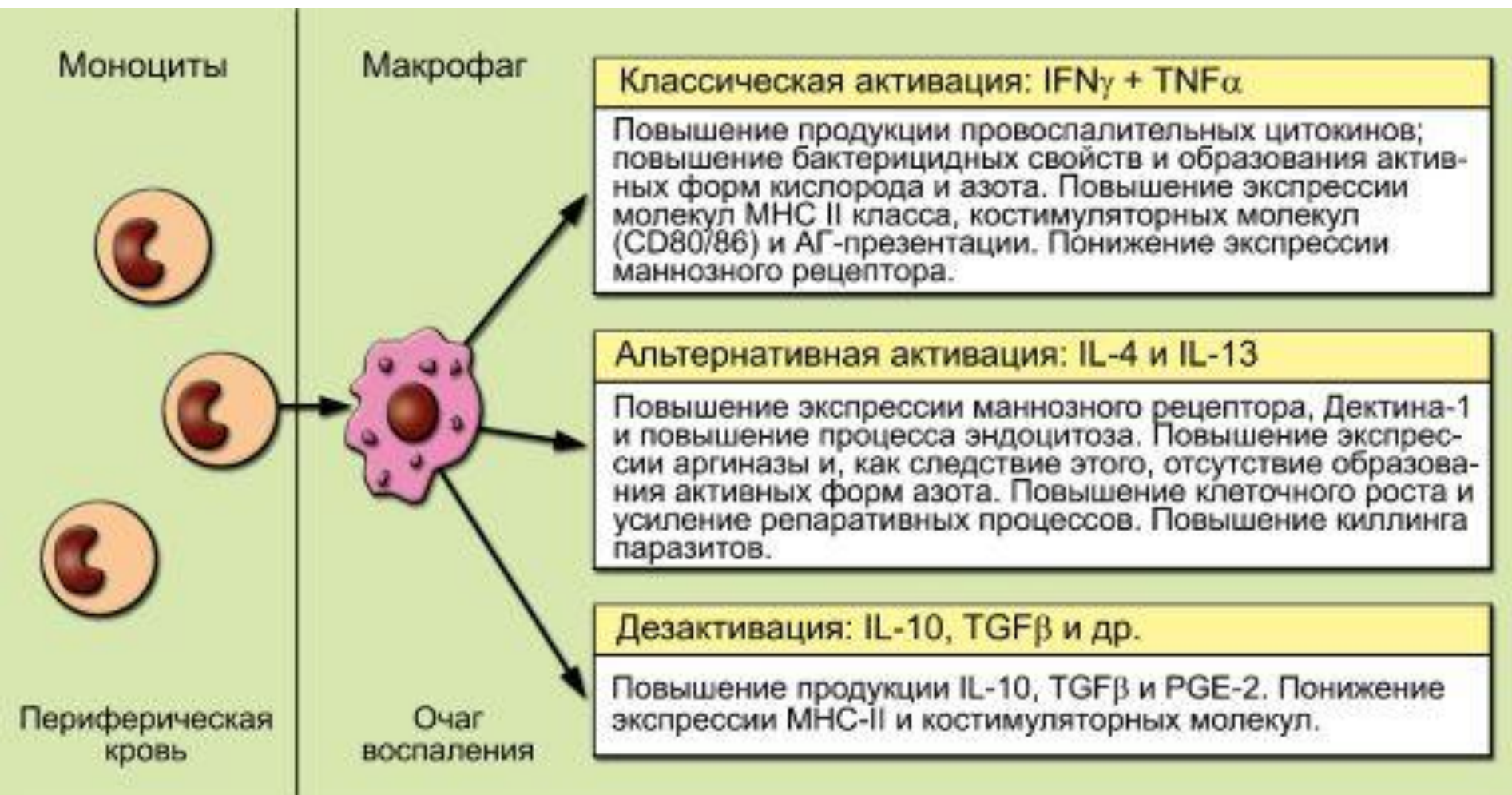
Основная функция МФ - распознавать чужеродные агенты и осуществлять фагоцитоз



Активированный



Различные типы активации макрофагов



Различные типы активации макрофагов

Классическая	Альтернативная	Дезактивация
В классическом виде процесс запускается $IKN\gamma$ и TNF, индуцируемыми микроорганизмами и $RAMR$, и направлен на элиминацию патогена. Эта активация усиливается провоспалительными цитокинами, синтез которых МФ начинается в первые часы после микробной инвазии.	Цитокины $IL-4/IL-13$ повышают экспрессию на МФ лектиноподобных рецепторов типа маннозного рецептора и Дектина-1, в результате чего усиливается эндоцитоз.	$IL-10$ вызывает полное ингибирование эффекта провоспалительных цитокинов. МФ являются не только важным источником $IL-10$, но и его мишенью. $IL-10$ изменяет морфологию МФ, делая их округлыми, подавляет экспрессию МНС II класса и образование активных форм кислорода и азота. Одновременно с этим блокирует экспрессию маннозного рецептора и эндоцитоз

Активация макрофагов

Во второй половине 90X гг. XX века в лаборатории Дэвида Моссера (Университет Мэриленда; США) был обнаружен еще один путь активации макрофагов, названный активацией II типа.

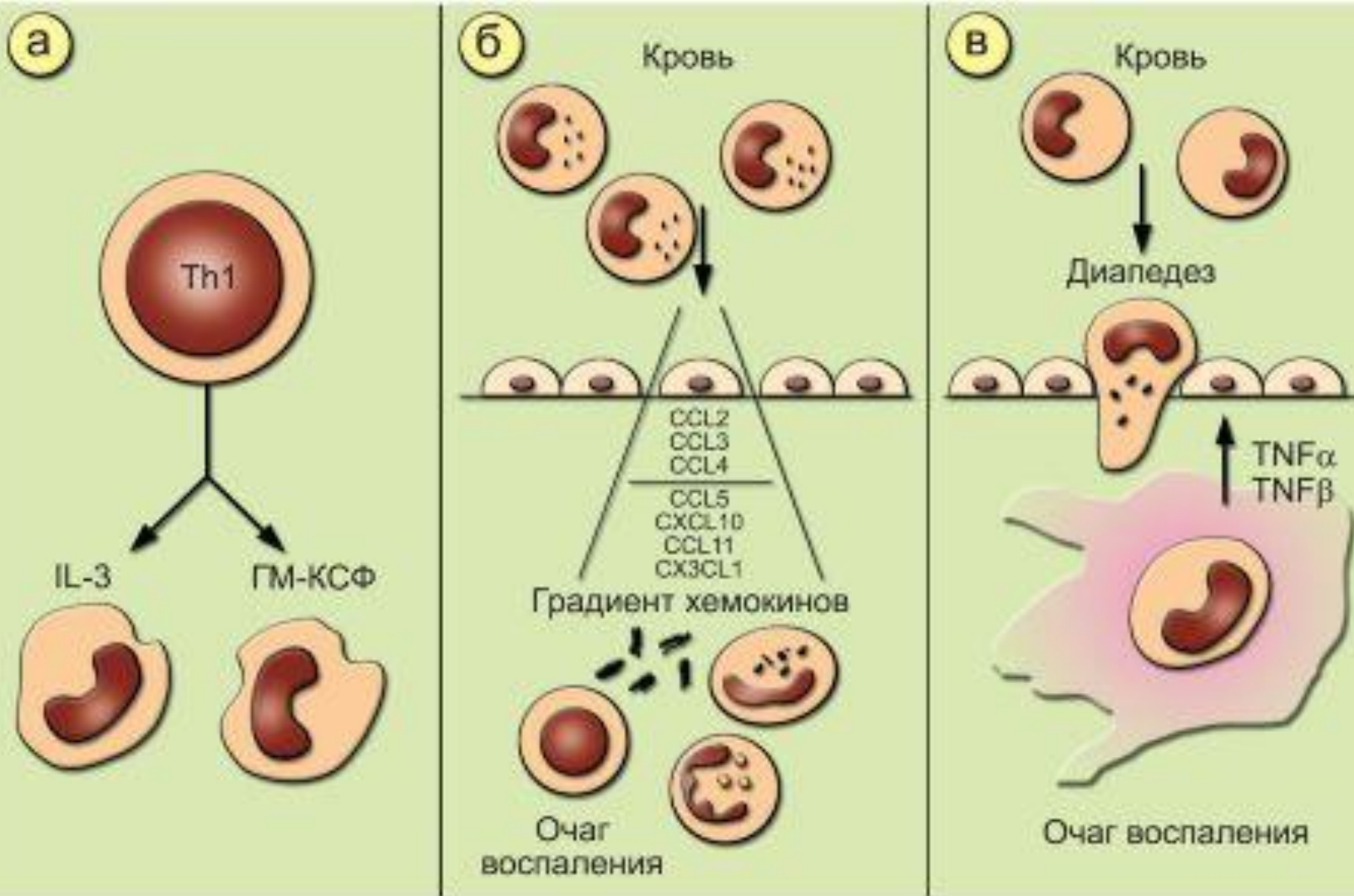


Стимуляция
иммунными
комплексами

↓ IL2 ↑ IL-10

- * Способность производить кислород- и азотсодержащие радикалы;
- * Сохраняется синтез цитокинов классической активации (TNF, IL-1, IL-6);
- * Противовоспалительное свойство;
- * Стимуляция синтеза IL-4 – усиление гуморального иммунного ответа;

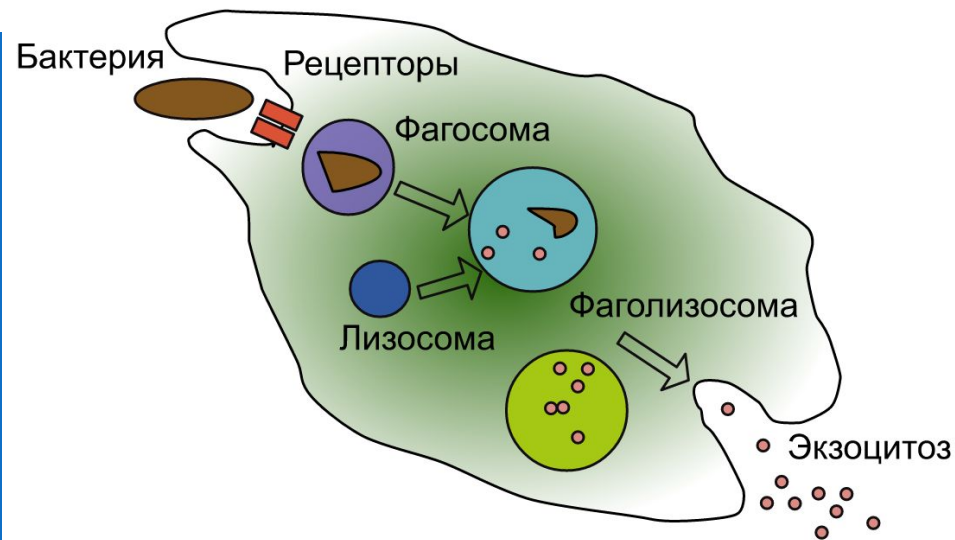
Начальные этапы фагоцитоза бактерий моноцитами/макрофагами



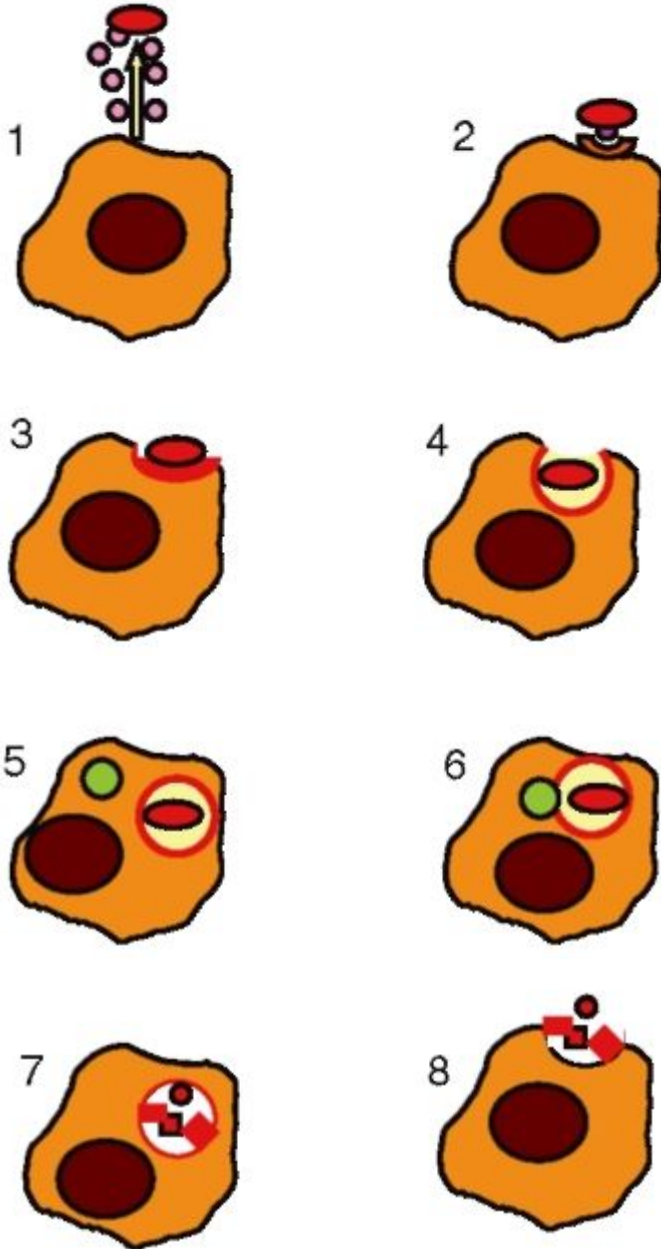
Фагоцитоз

Фагоцитоз - это комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, поглощение и элиминация из организма корпускулярных частиц диаметром более 0,5 мкм.

● Явление фагоцитоза было открыто И.И. Мечниковым (1882). Он показал фундаментальную роль фагоцитоза как способа питания одноклеточных организмов, эволюционировавшую у многоклеточных в механизм защиты от чужеродных агентов.

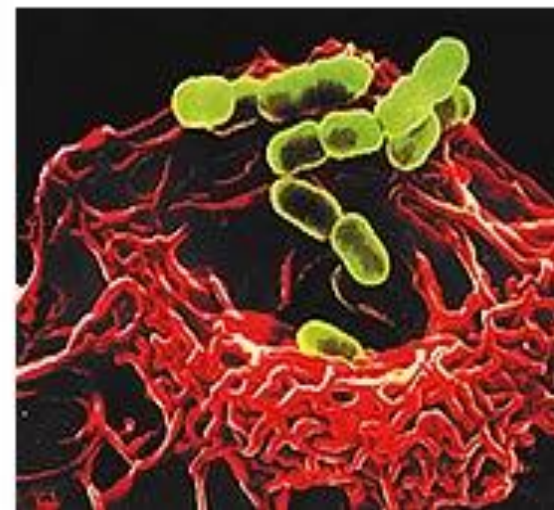
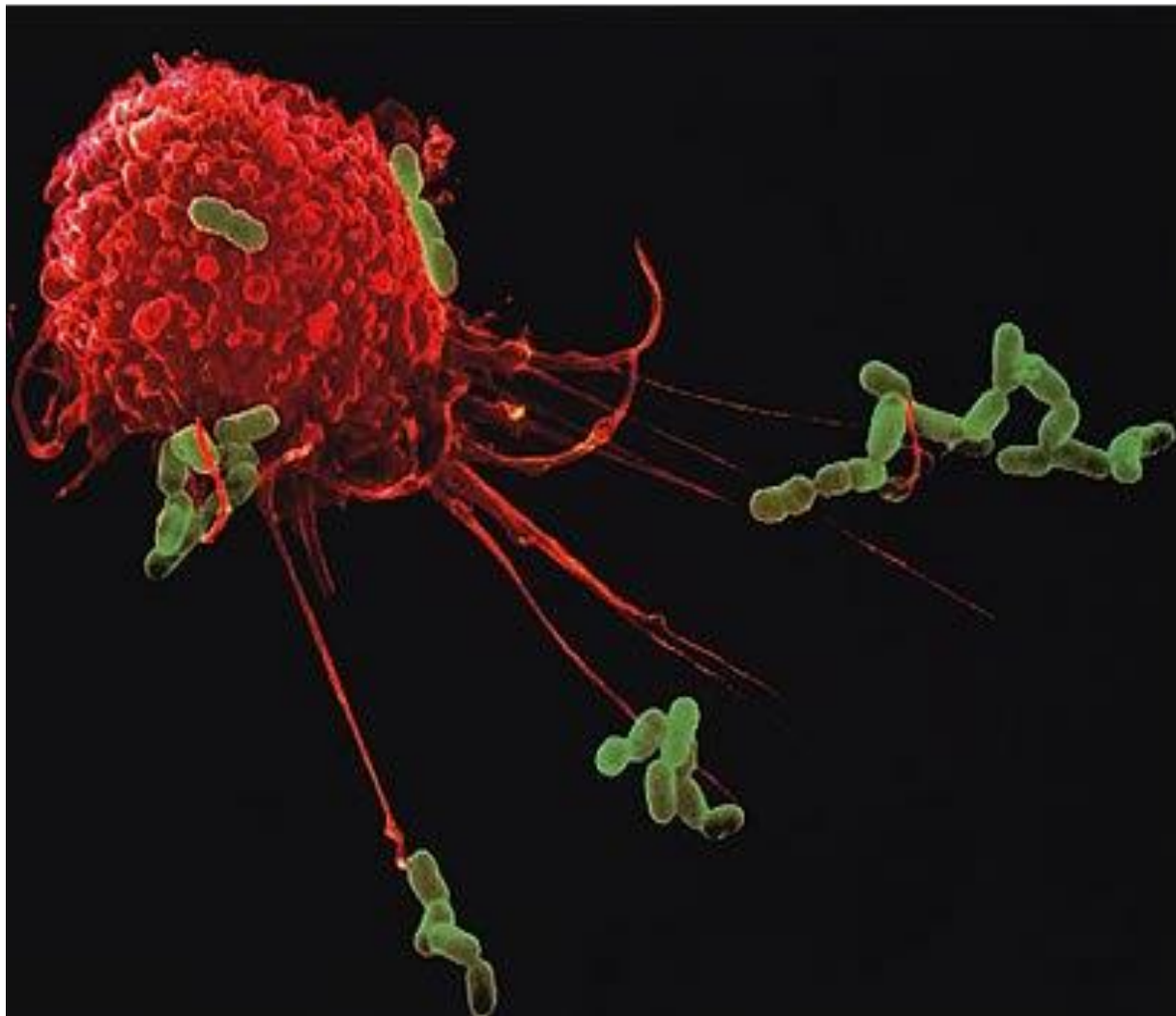


Стадии фагоцитоза



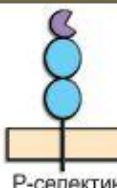
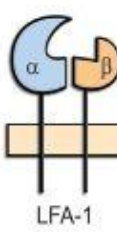
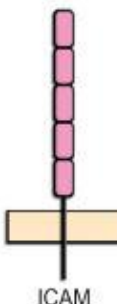
1. Хемотаксис
2. Адгезия
3. Активация мембраны
4. Погружение;
5. Образование фагосомы;
6. Слияние фагосомы и лизосомы;
7. Киллинг и расщепление объектов фагоцитоза
8. Экзоцитоз

Стадии фагоцитоза



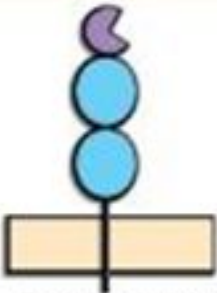
Поверхностные молекулы клеток, участвующие в фагоцитозе

- В миграции фагоцитов в очаг воспаления принимают участие три группы молекул адгезии: селектины, интегрины и рецепторы суперсемьи иммуноглобулинов.

Группа	Строение	Наименование	Распределение в тканях	Лиганд
Селектины	 Р-селектин	P-селектин (CD62P, PADGE M)	Активированный эндотелий и тромбоциты	Сиалил-Льюис ^x
Связывают углеводы. Иницируют взаимодействие лейкоцит-эндотелий		E-селектин (CB62E, ELAM-1)	Активированный эндотелий	Сиалил-Льюис ^x
Интегрины	 LFA-1	$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1; CD11a/CD18)	Моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-лимфоциты	ICAMs
Связываются с молекулами клеточной адгезии		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, MAC-1, CD11b/CD18)	Моноциты/макрофаги, нейтрофилы	ICAM-1, iC3b, фибронектин
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, P150.95; CD11c/CD18)	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49a/CD29)	Моноциты/макрофаги, NK-клетки	Фибронектин
Суперсемья иммуноглобулинов	 ICAM	ICAM-1 (CD54)	Активированный эндотелий, активированные макрофаги и дендритные клетки	LFA-1, MAC-1
Участвуют в клеточной адгезии. Лиганды для интегринов		ICAM-2 (CD102)	Покоящийся и активированный эндотелий, активированные макрофаги и дендритные клетки	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Активированный эндотелий	VLA-4
		PECAM (CD31)	Активированные лейкоциты, эндотелий	CD31

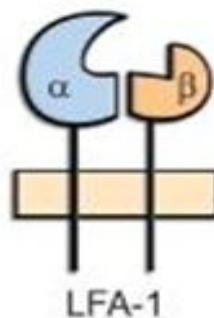
Поверхностные молекулы клеток, участвующие в фагоцитозе

Селектины (CD62P, CD62E) - экспрессируются в небольших количествах на клетках эндотелия. Эта экспрессия резко возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов. Лигандом для селектинов является АГ сиалил-Люис^x (CD15s), конститутивно экспрессируемый на лейкоцитах.

Группа	Строение	Наименование	Распределение в тканях	Лиганд
Селектины	 P-селектин	P-селектин (CD62P, PADGE M)	Активированный эндотелий и тромбоциты	Сиалил-Люис ^x
Связывают углеводы. Инициируют взаимодействие лейкоцит-эндотелий		E-селектин (CD62E, ELAM-1)	Активированный эндотелий	Сиалил-Люис ^x

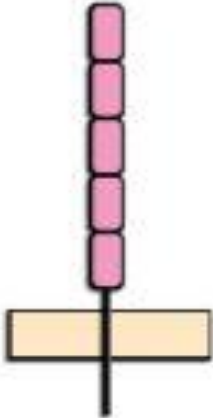
Поверхностные молекулы клеток, участвующие в фагоцитозе

Интегрины являются гетеродимерами и включают четыре вида поверхностных молекул лейкоцитов. У интегринов LFA-1, MAC-1 и P150.95 общей является β_2 -цепь и различными - α -цепи, обозначаемые как α_L , α_M и α_X соответственно. По CD-номенклатуре, они обозначаются как CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18. Наибольшее значение во взаимодействии с эндотелием имеет интегрин LFA-1 (*leukocyte function antigen-1*), для которого лигандом является ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) эндотелия. Рецепторы CD11b/CD18 (CR3) и CD11c/CD18 (CR4) играют ведущую роль в процессе прилипания и поглощения микроорганизмов, являясь рецепторами для бактерий, опсонизированных комплементом. Интегрин $\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, *very late antigen*) появляется на лейкоцитах в поздние сроки

Группа	Строение	Наименование	Распределение в тканях	Лиганд
Интегрины	 LFA-1	$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1; CD11a/CD18)	Моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-лимфоциты	ICAMs
Связываются с молекулами клеточной адгезии		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, MAC-1, CD11b/CD18)	Моноциты/макрофаги, нейтрофилы	ICAM-1, iC3b, фибронектин
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, P150.95; CD11c/CD18)	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49 α /CD29)	Моноциты/макрофаги, NK-клетки	Фибронектин

Поверхностные молекулы клеток, участвующие в фагоцитозе

Суперсемья иммуноглобулинов включает молекулы ICAM, которые экспрессируются на клетках эндотелия, и лигандами для них являются LFA-1 и MAC-1. VCAM-1 (CD106 - *vascular cell-adhesion molecule-1*) экспрессируется на активированном эндотелии и служит для процессов миграции Т-лимфоцитов, которые синтезируют интегрины VLA-4. Молекула PECAM (CD31) экспрессируется как на лейкоцитах, так и на эндотелии и служит для прохождения лейкоцитов через эпителиальный барьер с помощью гомофильного взаимодействия.

Группа	Строение	Наименование	Распределение в тканях	Лиганд
Суперсемья иммуноглобулинов	 ICAM	ICAM-1 (CD54)	Активированный эндотелий, активированные макрофаги и дендритные клетки	LFA-1, MAC-1
Участвуют в клеточной адгезии. Лиганды для интегринов		ICAM-2 (CD102)	Покоящийся и активированный эндотелий, активированные макрофаги и дендритные клетки	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Активированный эндотелий	VLA-4
		PECAM (CD31)	Активированные лейкоциты, эндотелий	CD31

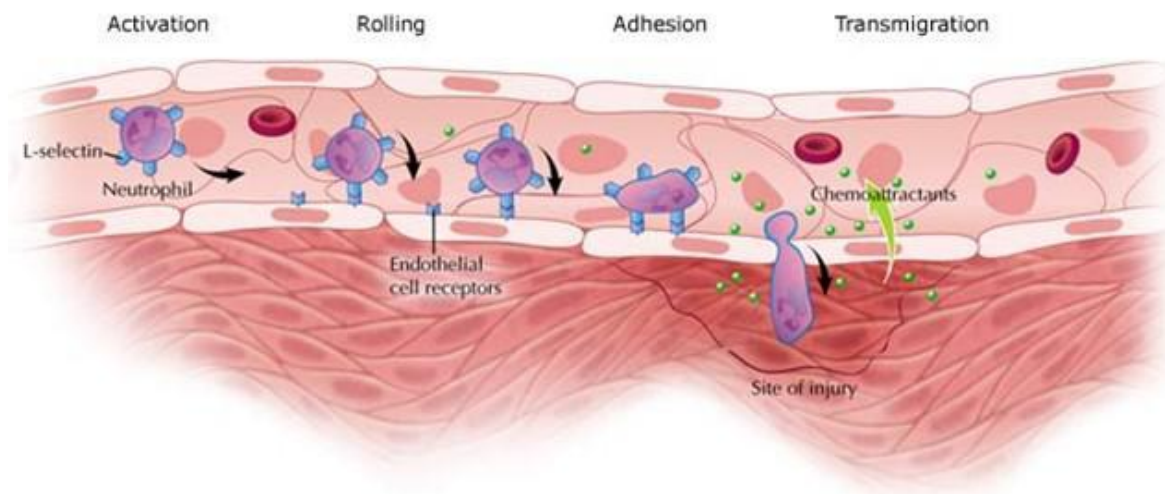
Движение нейтрофила.

Хемотаксис.

Хемотаксис - направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемоаттрактантов). При реализации врожденного иммунитета в виде воспалительной реакции хемотаксис определяет миграцию лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления.

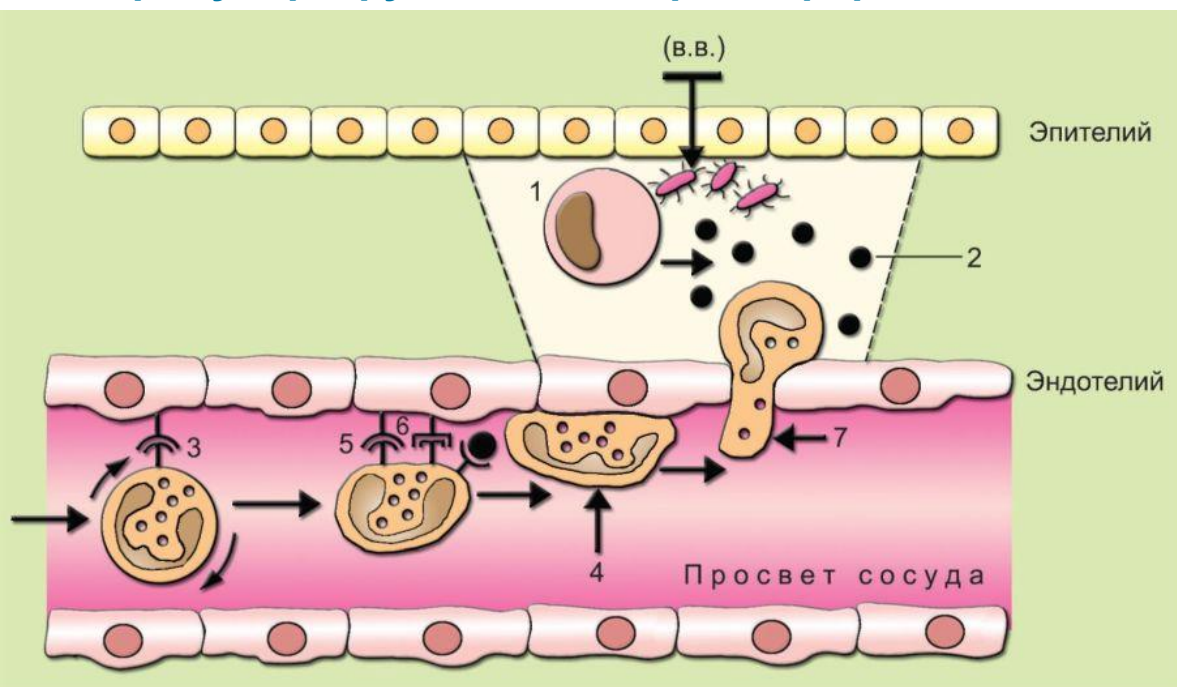
В движении выделяют:

- качение
- распластывание
- диапедез



Стадии хемотаксиса

В месте входных ворот инфекции МФ и незрелые ДК захватывают микроорганизмы, активируются и синтезируют провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты - хемокины (2), наиболее сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов являются IL-8, а также продукты расщепления комплемента C3a и C5a и продукт разрушения бактерий – формилпептиды.



1. Стадия качения (3)
2. Стадия активации
3. Стадия прочной адгезии (4,5)
4. Стадия экстравазации (7)

1 – макрофаг, 2- хемокины, 3- качение нейтрофила, 4-расплаывание нейтрофила, 5- интегрины нейтрофила (LFA-1), 6-интегрины на эндотелии (ICAM-1), 7-диапедез нейтрофила.

Адгезия

Обязательным условием адгезии фагоцита служит распознавание объекта фагоцитоза. Механизмы распознавания разнообразны и принципиально различаются в случаях фагоцитоза опсонизированного и неопсонизированного объектов.

Рецепторы при не опсонизированном фагоцитозе

Рецепторы для интернализации

Рецепторы для апоптических клеток

Scavenger рецепторы

Рецепторы при опсонизированном фагоцитозе

Fcγ-рецепторы

Рецепторы для комплемента

Адгезия

Рецепторы при неопсонизированном фагоцитозе:

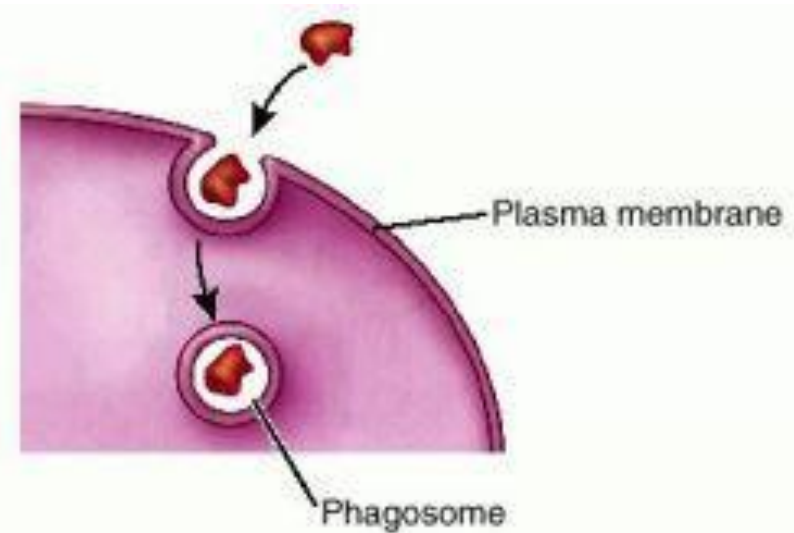
- Scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики).
Эти рецепторы экспрессированы на макрофагах и некоторых дендритных клетках. Лигандами для *scavenger*-рецепторов служат компоненты некоторых микроорганизмов.
- Рецепторы для апоптических клеток (рецептор фосфотидилсерина и интегрин) – макрофаги и эндотелиальные клетки.
- C-лектиновые рецепторы, приспособленные для участия в интернализации (поглощении) и расщеплении молекул.

Рецепторы при опсонизированном фагоцитозе:

- Fcγ –рецепторы
Локализуются в макрофагах, нейтрофилах, активированных эозинофилах и дендритных клетках. Отвечают за фагоцитоз объектов опсонизированных IgG1 и IgG3-антителами
- Рецепторы для комплемента
Представлены на моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах и В-клетках. Отвечают за фагоцитоз опсонизированных iC3b

Погружение

Существуют различия в феноменологии процесса погружения частицы в зависимости от того, какие рецепторы участвуют в ее распознавании. При FcγR-зависимом фагоцитозе в захвате объекта участвуют псевдоподии, тогда как при комплемент-зависимом фагоцитозе частица погружается в клетку без их формирования. Погружение частицы обусловлено сокращением нитей актина, сконцентрированных вокруг фагоцитарной чаши. Погружение формирующейся фагосомы в клетку завершается смыканием над ней мембраны, подобно застёжке-молнии.



Образование фагосомы

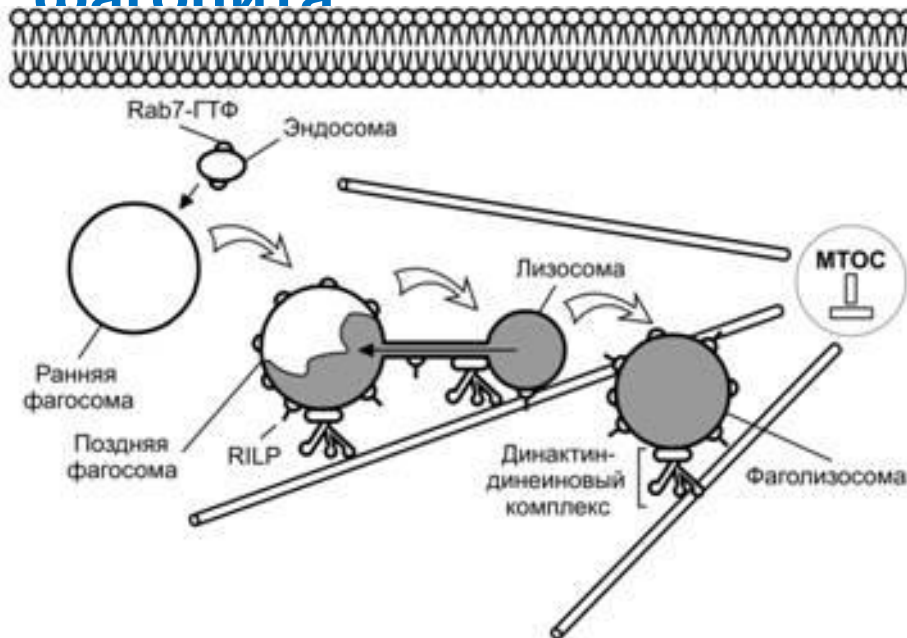
Сразу после образования фагосома не несет бактерицидных веществ и ферментов, способных разрушить патоген. Перемещаясь внутрь клетки, фагосома проходит процесс созревания, основу которого составляют множественные акты слияния с фагосомой различных гранул, привносящих в нее эффекторные молекулы.

Образование

фаголизосомы

Эффективность фагоцитоза определяется не столько поглощением патогена, сколько его разрушением внутри клетки. В зависимости от реализации бактерицидных свойств, различают завершённый и незавершённый фагоцитоз. Только первый отвечает своему биологическому предназначению и может рассматриваться как эффективная защитная реакция - проявление врожденного иммунитета.

Факторы киллинга, происходящего в фаголизосоме фагоцита.



- кислородзависимые факторы:
 - активные формы кислорода;
 - галогенсодержащие соединения;
- азотистые метаболиты;
- кислород- и оксид азота-независимые факторы:
 - факторы, обуславливающие локальное закисление;
 - бактерицидные пептиды;
 - катионные белки;
 - ферменты;
 - конкурентные ингибиторы метаболизма.

Образование фаголизосомы

Эозинофилы

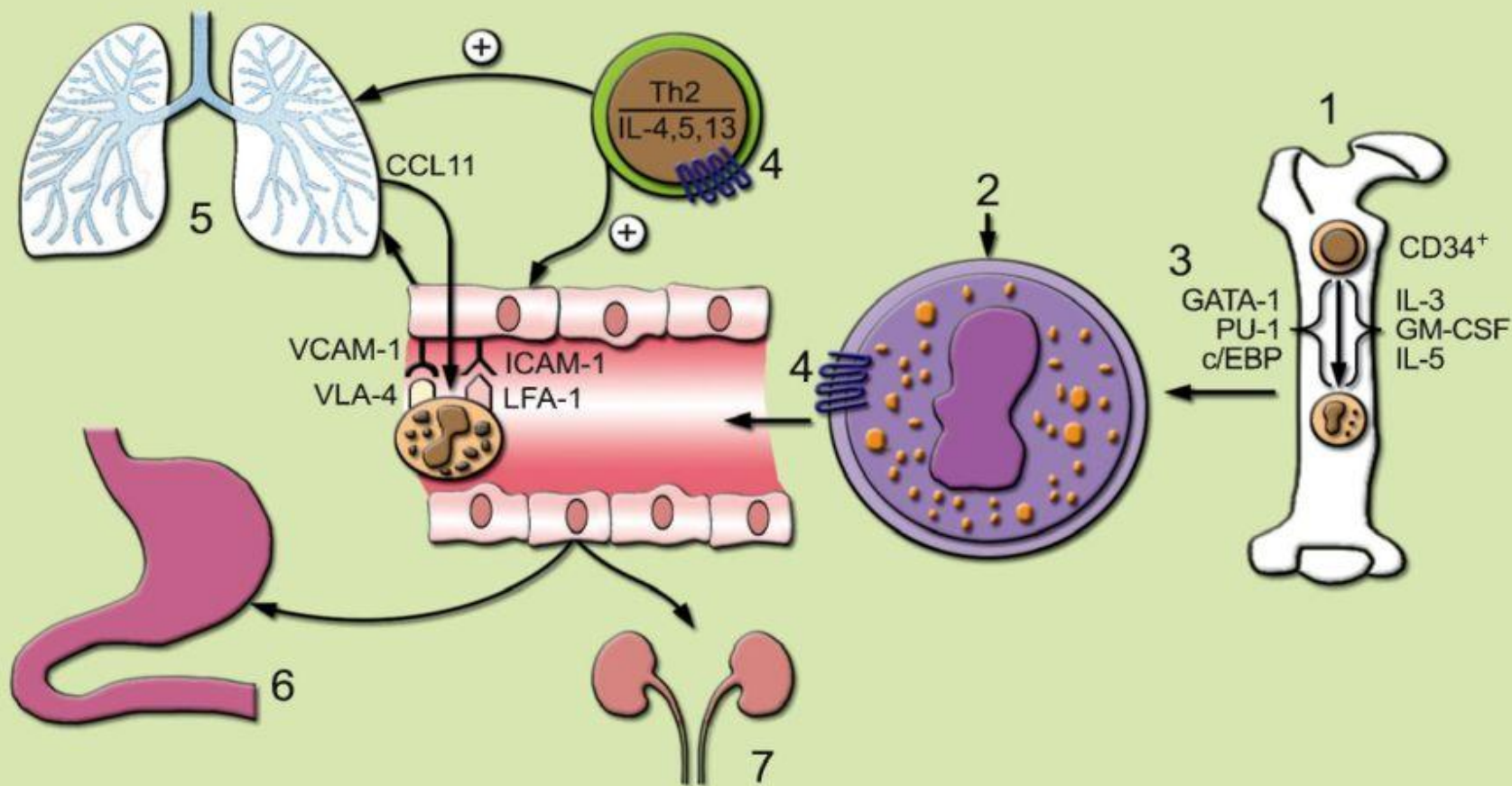
1. Развитие эозинофилов
2. Морфология клетки
3. Гранулы эозинофилов и их свой
4. Кластерные молекулы эозинофи
5. Основные свойства эозинофило
6. Миграция эозинофилов
7. Заболевания, связанные с эозинофилами

Эозинофил



Развитие эозинофилов

ЭО (2) происходят из CD34⁺ предшественников костного мозга (1), где они созревают примерно в течение 5 дней. Направление дифференцировки клеток-предшественников в сторону ЭО определяют, по крайней мере, три транскрипционных фактора - GATA-1, PU-1 и C/EBP (3). Созревание ЭО происходит под влиянием аутокринных и паракринных цитокинов IL-3, IL-5 и GM-CSF. Особую роль играет IL-5, обеспечивающий рост, дифференциацию и мобилизацию ЭО для их миграции из костного мозга в кровеносное русло.



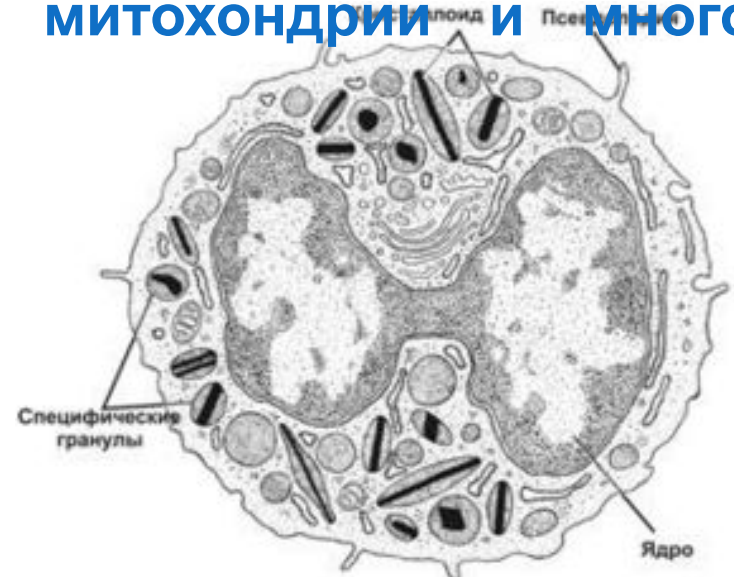
МОРФОЛОГИЯ

Эозинофилы составляют 1–5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Эозинофилы в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3–8 часов, большинство из них выходит из кровотока. Ядро эозинофила состоит из двух крупных сегментов, соединённых тонкой перемычкой. Цитоплазма содержит хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, небольшое количество цистерн гладкой эндоплазматической сети, скопления рибосом, отдельные митохондрии и много

гликогена. Эозинофилы мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника).

Размер эозинофила в крови >12 мкм, увеличивается после выхода в соединительную ткань до 20 мкм.

Продолжительность жизни — предположительно 8–14 дней.



Гранулы эозинофилов

Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное значение
Специфические (крупные, вторичные)	Главный основной белок, катионный белок, пероксидаза, нейротоксин, коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины: GM-CSF, TNF, IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитолиз
Мелкие	Арилсульфатаза В, кислая фосфотаза, пероксидаза	Бактерицидность
Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липооксигеназа, циклооксигеназа	Выработка эйкозаноидов

Гранулы эозинофилов

Большой основной протеин

Эозинофильный катионный протеин

Эозинофильная
пероксидаза

Эозинофильный
белок X

Эозинофильный
нейротоксин

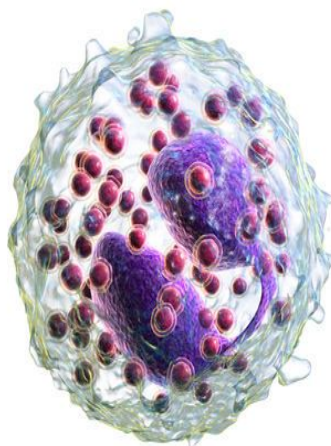
Коллагеназа

Гистаминаза

Арилсульфатаза

Фосфолипаза D

Кислая фосфатаза



IL-5

IL-3

IL-4

IL-8

IL-2

IL-6

TNF α

GM-CSF

Eotaxin

Лейкотриен C₄

Фактор активации тромбоцитов

Простагландины D₂ и D₄

Гранулы эозинофилов

Катионные белки

Белки MBP, ECP, EDN
- токсичные для паразитов
и клеток
млекопитающих.

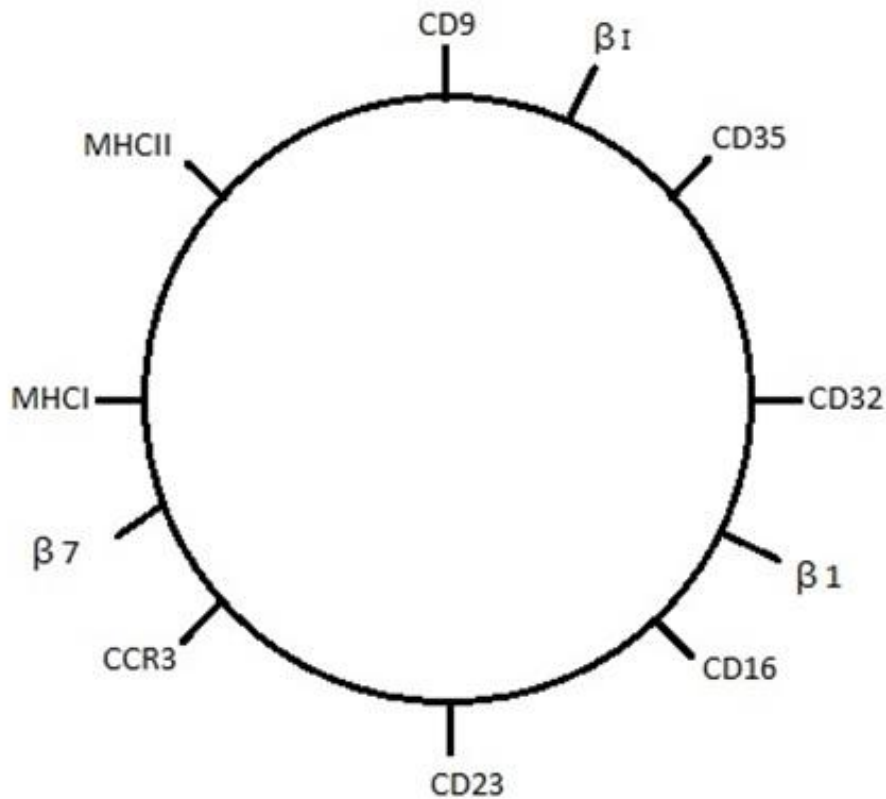
Белки ECP, EDN
- обладают противовирусной
активностью.

Липидные медиаторы

Лейкотриены
- сокращение гладкой
мускулатуры,
- секреция слизи,
- повышают проницаемость
сосудов.

PAF
- усиливает синтез липидных
медиаторов,
- активирует тромбоциты, НО и ЭО,
- ускоряет миграцию лейкоцитов

Кластерные молекулы эозинофилов



CD9 и CD35 (рецептор для компонента— CR1)- что позволяет отличить их от нейтрофилов с помощью проточной цитометрии

CD32 и CD16 - важных рецепторов для антител изотипов IgG (Fc γ RII, Fc γ RIII — соответственно)

CD23 - IgE (Fc ϵ RII)

CCR3 – рецептор для хемокинов (в особенности рецептор для эотаксинов).

МНС I и МНС II – это позволяет эозинофилам в определенных ситуациях выступать в качестве APC, а также интегрины – молекулы адгезии

Основные свойства эозинофилов

1. Повышение чувствительности рецепторов к иммуноглобулинам класса Е. За счет этого активизируется противопаразитарный иммунитет, и происходит разрушение мембран клеток, окружающих паразита.

Капсула из обломков мембран становится маяком для клеток, которые инактивируют или пожирают паразита.

2. Накопление и стимуляция высвобождения медиаторов воспаления.

3. Поглощение и связывание медиаторов воспаления, прежде всего, гистамина

4. Способность поглощать мелкие частицы, обволакивая их своей стенкой и втягивая их в себя.

Функции



Уничтожение паразитов.

Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. Эозинофилы особенно активно уничтожают паразитов в местах их внедрения в организм. Активированный эозинофил выделяет содержимое гранул и липидные медиаторы, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Особенно эффективен в этом отношении главный щелочной белок МВР специфических гранул. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.

Участие в аллергических реакциях.

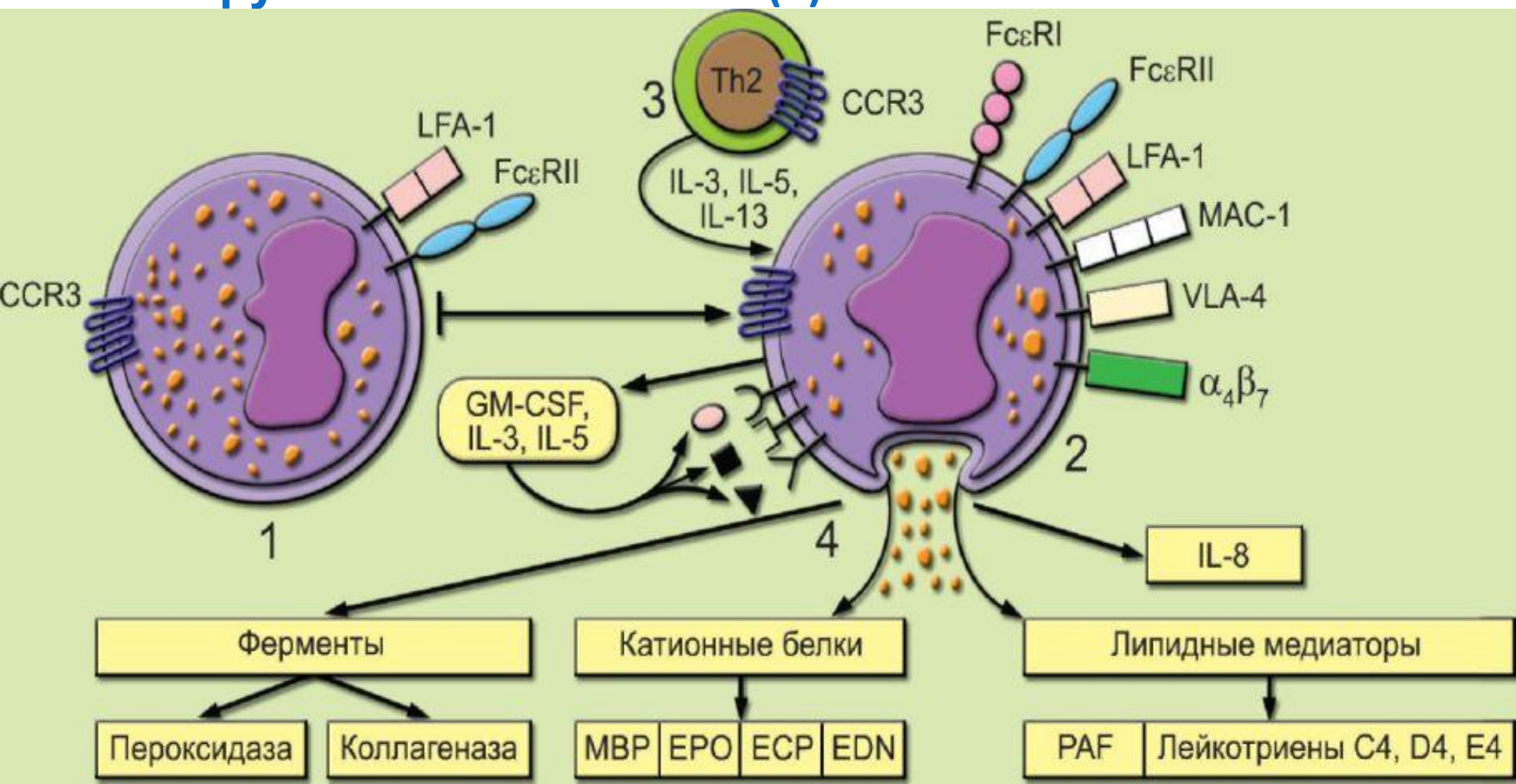
Содержимое гранул блокирует дегрануляцию тучных клеток, инактивирует гистамин и лейкотриен LTC_4 . Эозинофилы выделяют также ингибитор, блокирующий дегрануляцию тучных клеток. Медленно реагирующий фактор анафилаксии (SRS-A), секретируемый базофилами и тучными клетками, также ингибируется активированными эозинофилами.

Побочные эффекты

Секретируемые эозинофилом вещества могут повреждать нормальные ткани. Так, при постоянном высоком содержании эозинофилов в крови хроническая секреция содержимого гранул эозинофилов вызывает тромбоэмболические повреждения, некроз тканей (особенно эндокарда) и образование фиброзной ткани. IgE-стимуляция эозинофилов может вызывать обратимые изменения проницаемости сосудов. Продукты секреции эозинофилов повреждают бронхиальный эпителий, активируют комплемент и систему свёртывания крови.

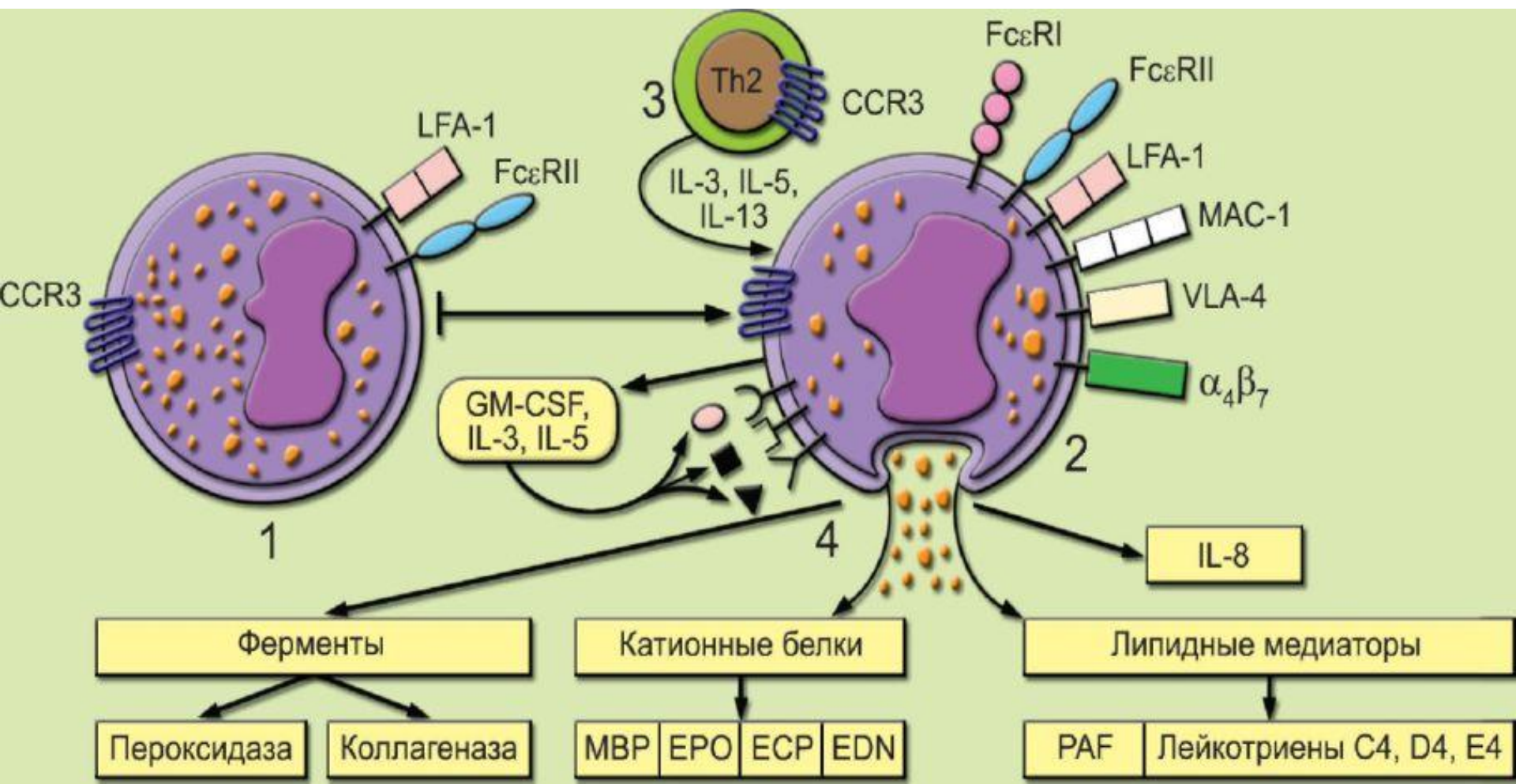
Активированные эозинофилы

Эозинофилы (ЭО) могут находиться в двух состояниях: неактивированном (1) и активированном (2). Главную роль в активации играют цитокины IL-3, IL-5 и IL-13, синтезируемые Th2-клетками (3).



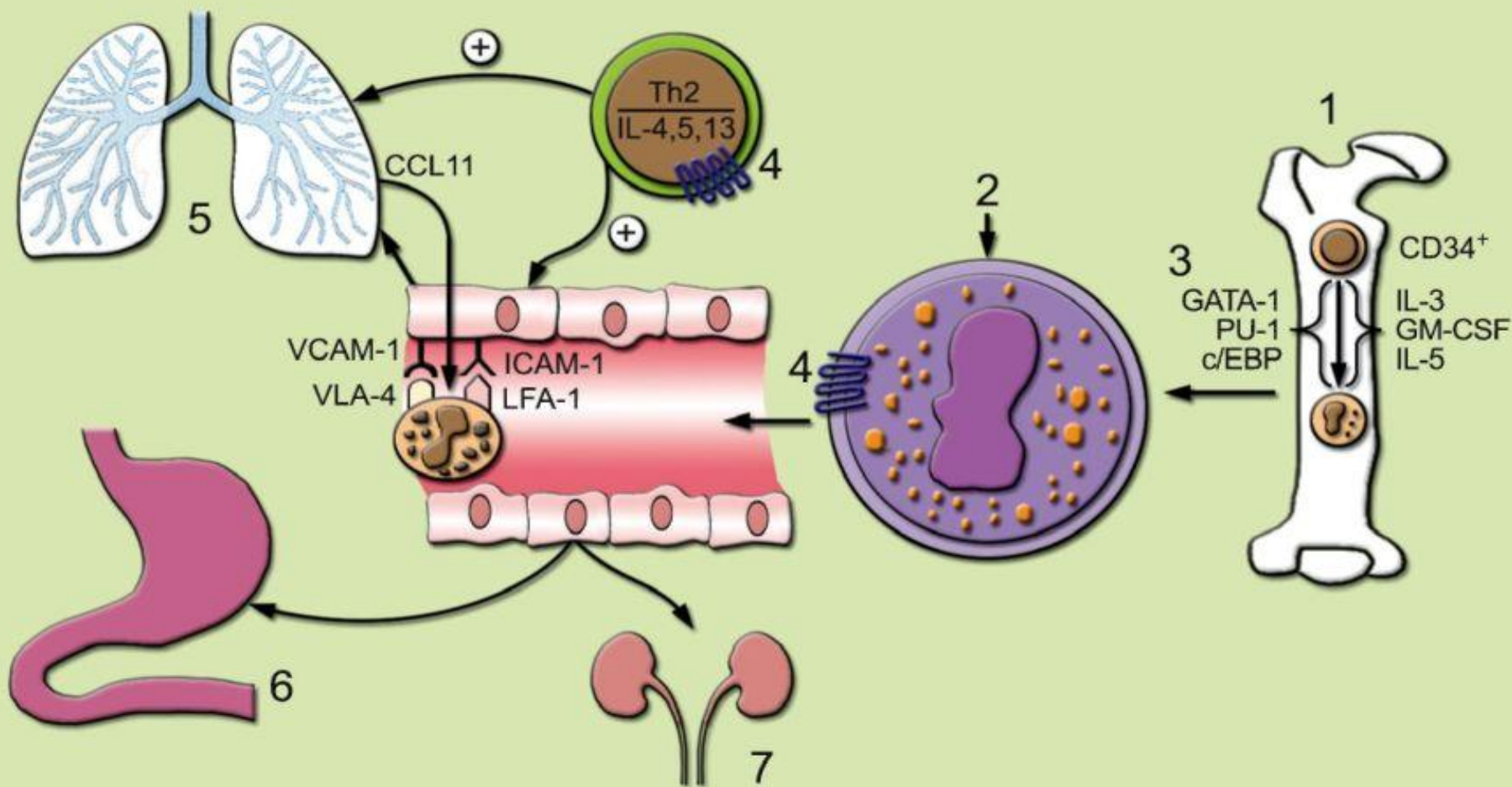
Неактивированные эозинофилы

Неактивированные (1) характеризуются наличием низкоаффинного рецептора FcεRII (CD23), интегрина LFA-1, хемокинового рецептора CCR3 и др. На активированных ЭО экспрессируются высокоаффинный рецептор FcεRI, интегрины α₄β₇, MAC-1 и VLA, увеличивается экспрессия LFA-1.



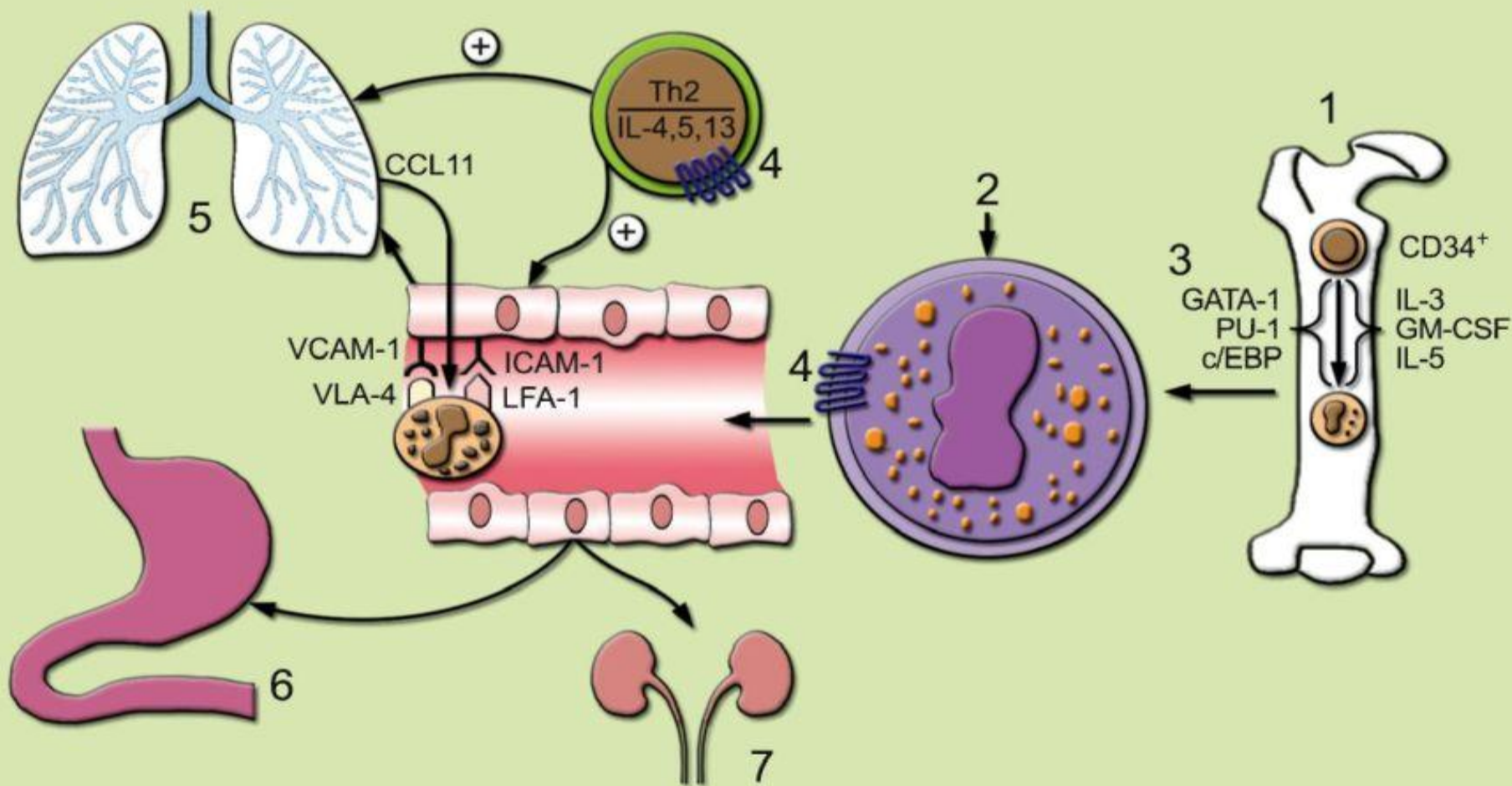
Миграция эозинофилов

Направленная миграция обусловлена экспрессией на зрелых эозинофилах специфического для эо-таксина рецептора CCR3 (4), построенного аналогично рецептору для IL-8 CXCR1 и также связанного с G-белком. Этот рецептор объединяет и другие CC-хемокины (CCL5, CCL7, CCL13), индуцирующие хемотаксис ЭО. Важно отметить, что рецептор CCR3 экспрессируется и на Тб3-клетках, которые под влиянием эотаксинов мигрируют в одни и те же с эозинофилами участки (Afshar K. и др., 2007).

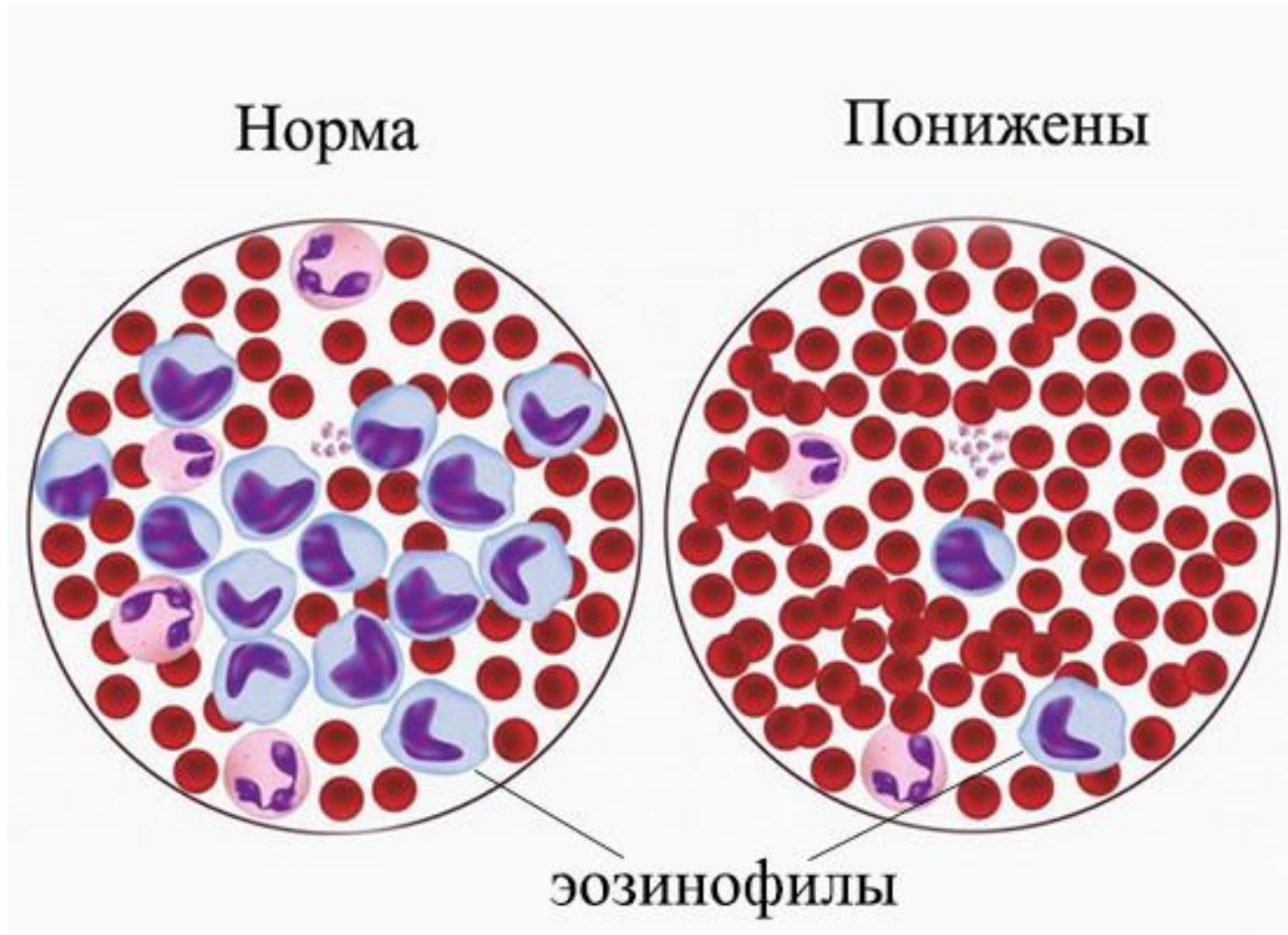


Миграция эозинофилов

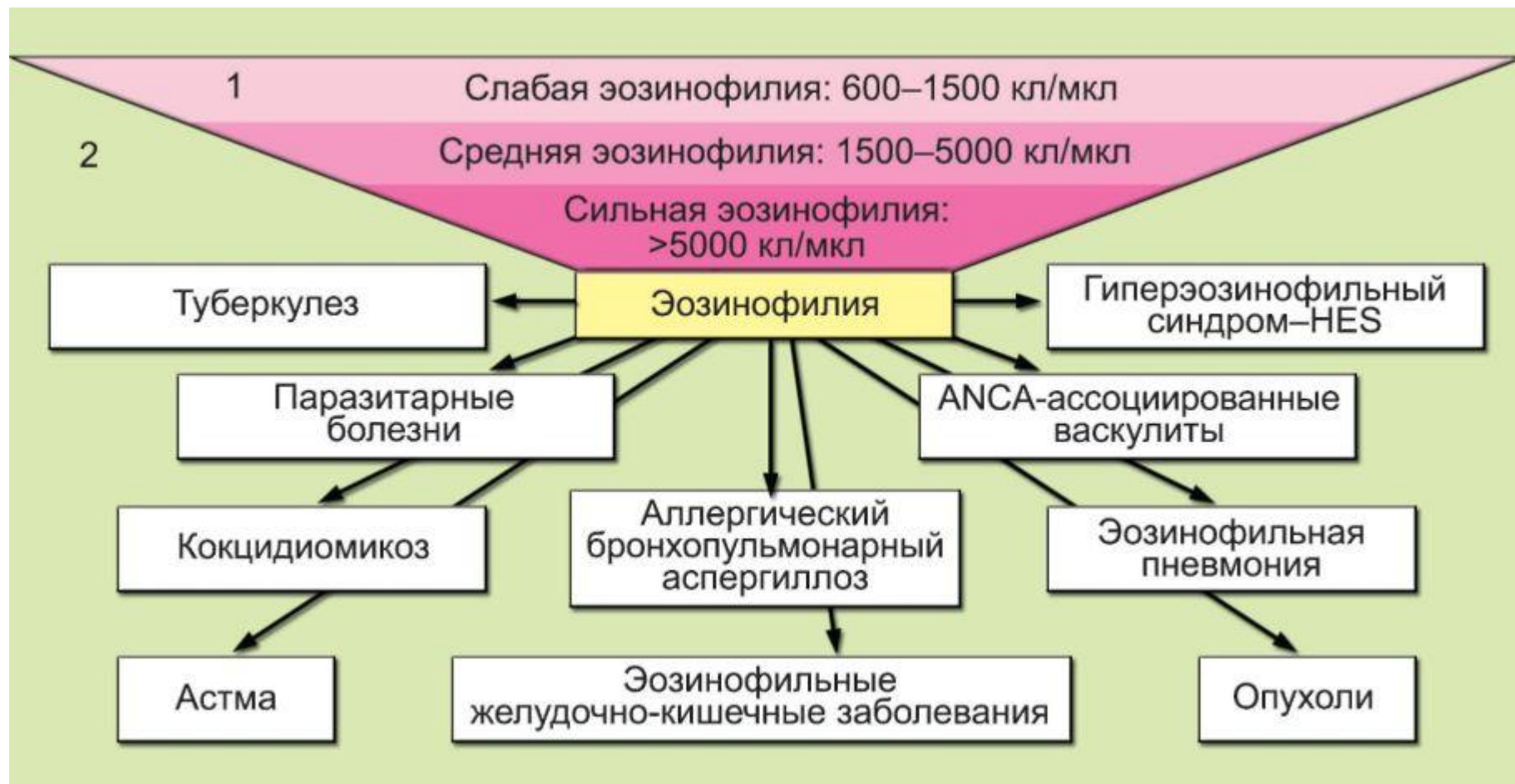
Эотаксины играют главную роль в направленной миграции ЭО в лёгкие (5), желудочно-кишечный (6) и урогенитальный (7) тракты, где они располагаются в соединительной ткани под эпителиальным слоем и, вероятно, участвуют в защите слизистых оболочек от микроорганизмов.



Заболевания, связанные с эозинофилами



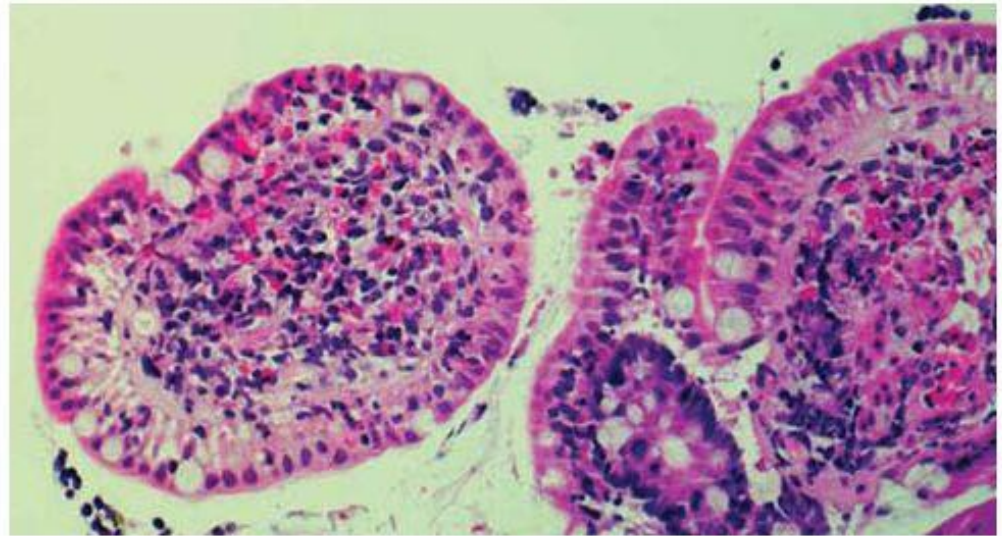
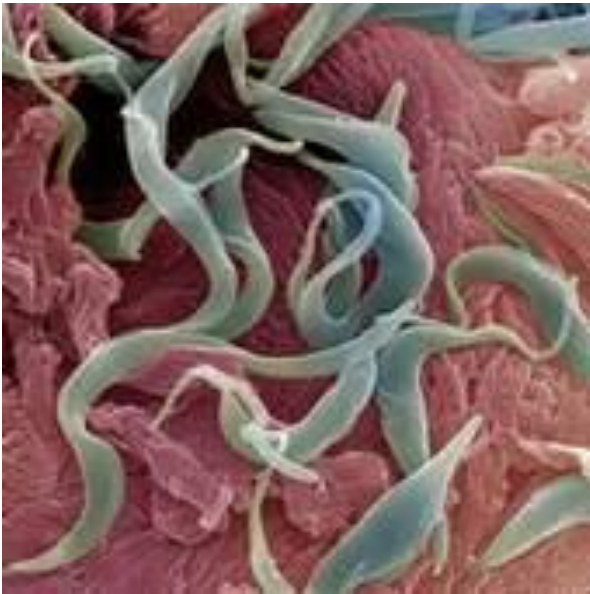
Эозинофилия



На верхней половине графика (1) представлены типы эозинофилии, на нижней (2) - заболевания, при которых наблюдается эозинофилия:

Паразитарные болезни

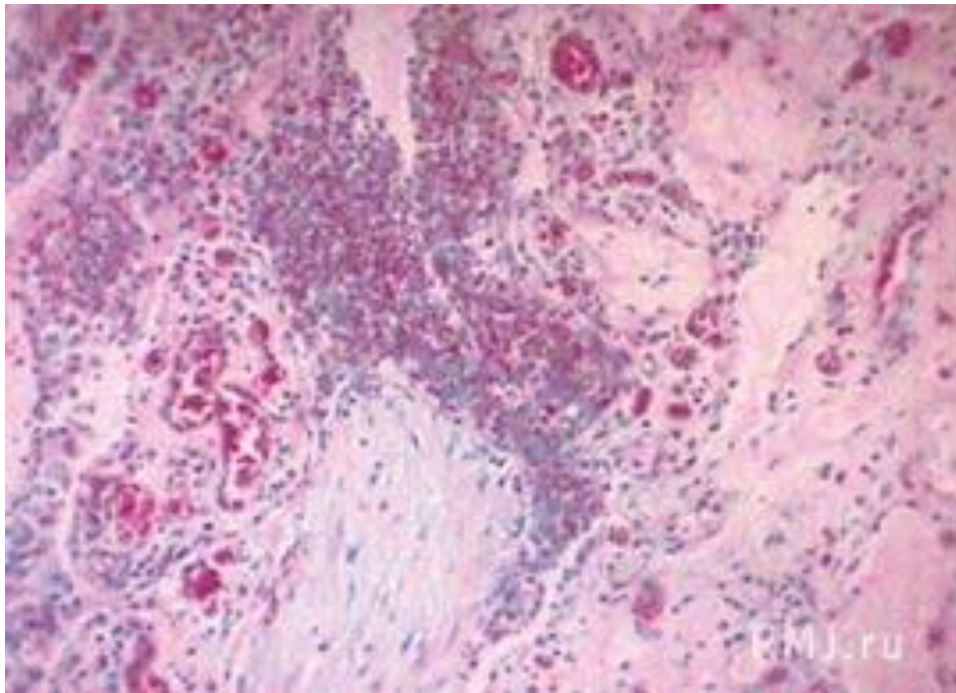
Считается, что ЭО играют защитную роль при глистных инвазиях. В экспериментальных моделях *in vivo* можно наблюдать прилипание ЭО к личинкам глист, сенсibilизированных IgE-антителами и фрагментом комплемента iC_{3b}, что вызывает их гибель. Однако взрослые гельминты к цитотоксическим белкам ЭО не чувствительны. При гельминтозах, как правило, наблюдается сильный уровень эозинофилии.



Массивный эозинофильный инфильтрат в биоптате двенадцатиперстной кишки больного трихостронгилоидозом

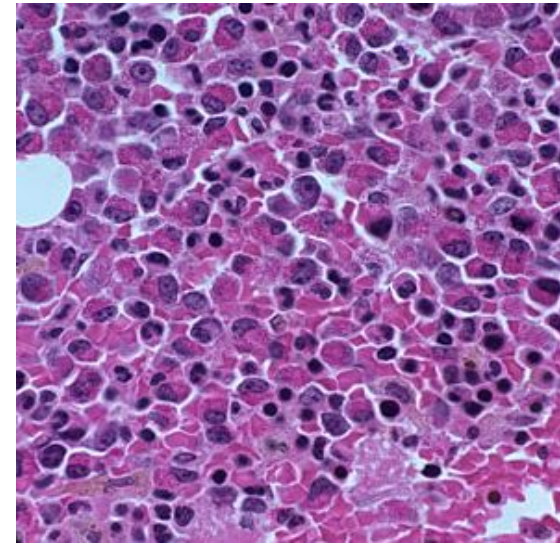
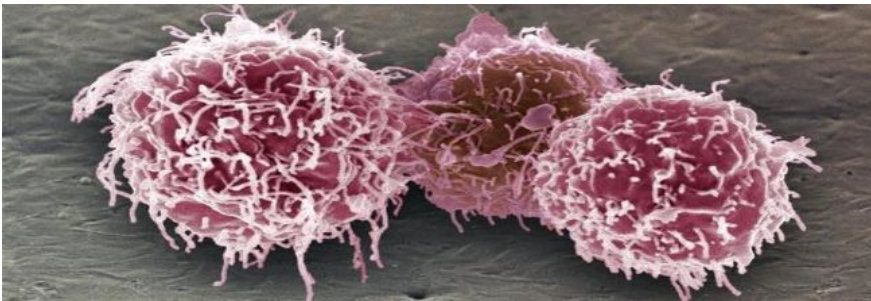
Бронхиальная астма

ЭО участвуют в патогенезе бронхиальной астмы, при которой наблюдаются средний уровень эозинофилии и инфильтрация лёгких эозинофилами. В биологических жидкостях больных астмой выявляется высокий уровень катионных белков гранул ЭО, особенно МВР.



Идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES)

Особняком от этих заболеваний стоит идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), который характеризуется наличием в течение 6 мес необъяснимой эозинофилии (>1500 кл/мкл) и органических поражений, связанных с ЭО. Этот синдром связан с микроделецией в хромосоме 4q12, ведущей к слиянию двух соседних генов и образованию фьюжн-гена - F/P+, кодирующего конститутивную тирозинкиназу, направляющую дифференцировку клеток-предшественников в ЭО. Синдром HES при наличии указанной мутации диагностируется как хроническая эозинофильная лейкемия.



Эозинофильный фибропластический эндокардит

К гиперэозинофильным синдромам относится эозинофильный фибропластический эндокардит, характеризующийся стойкой эозинофилией в течение не менее 6 мес и поражением эндокарда левого желудочка вследствие разрастания фиброзной ткани. Причиной поражения миокарда являются белки, выделяющиеся при дегрануляции эозинофилов.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Помимо гельминтозов, инфильтрация эозинофилами желудочно-кишечного тракта наблюдается при эозинофильном эзофагите, гастроэнтерите, колите, воспалительных заболеваниях кишечника, гастроэзофагальном рефлюксе. Ведущую роль в миграции ЭО в желудочно-кишечный тракт играет эотаксин, который увеличивает экспрессию как интегринов на лейкоцитах, так и молекул адгезии на эндотелии сосудов. Многие опухоли инфильтрируются эозинофилами. Значение этого феномена неизвестно.

Базофилы. Тучные клетки

1. Развитие базофилов и тучных клеток

2. Гранулы базофилов и тучных клеток, их свойства

Базофил

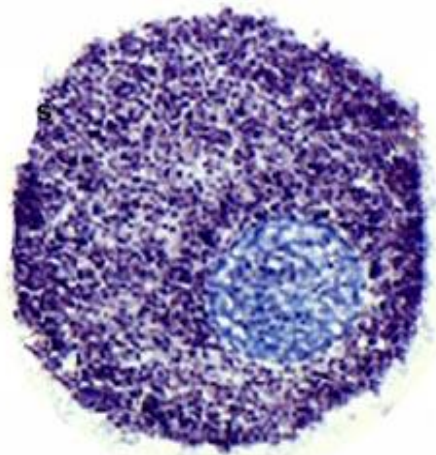
1. Морфология;
2. Кластерные молекулы базофилов;
3. БАВ, выделяемые базофилами;
4. Пути активации базофилов:
 - а) IgE-зависимый;
 - б) IgE-независимый;
5. Межклеточное взаимодействие;
6. Функции базофилов.

Тучные клетки

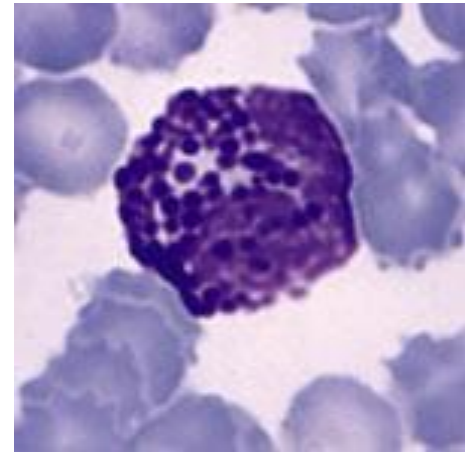
1. Морфология;
2. Кластерные молекулы тучных клеток;
3. Разновидности тучных клеток;
5. Активация тучных клеток
6. Функции тучных клеток

Базофилы. Тучные клетки

Тучные клетки (мастоциты) и базофилы представляют тканевые клетки, содержащие в цитоплазме базофильные гранулы.



Тучная клетка



Базофил

Схема развития и миграции тучных клеток и базофилов

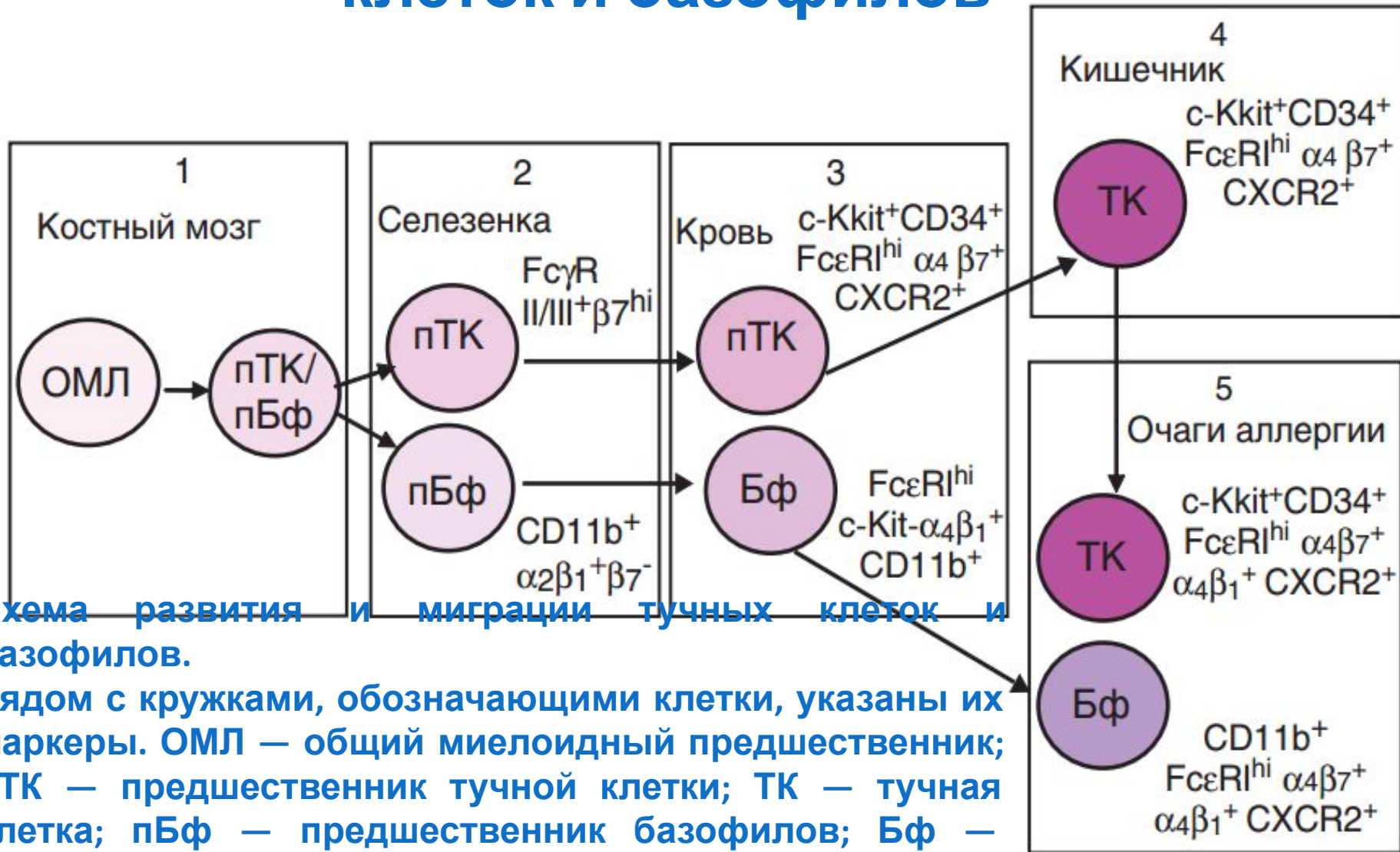


Схема развития и миграции тучных клеток и базофилов.

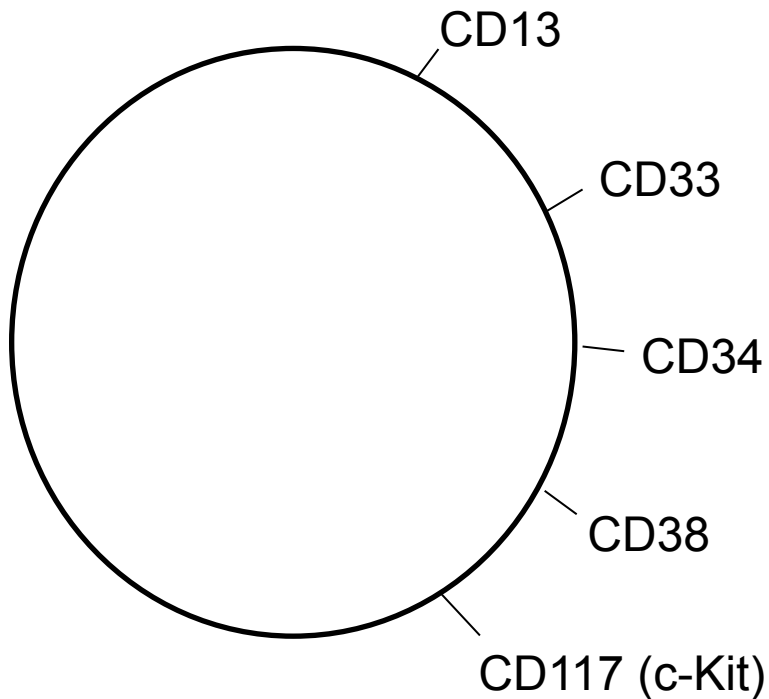
Рядом с кружками, обозначающими клетки, указаны их маркеры. ОМЛ — общий миелоидный предшественник; пТК — предшественник тучной клетки; ТК — тучная клетка; пБф — предшественник базофилов; Бф — базофил.

Развитие и

Оба типа клеток имеют костномозговое происхождение и принадлежат к миелоидному ряду. Предполагают, что у тучных клеток и базофилов есть общий предшественник. Окончательная дифференциация предшественников этих клеток происходит в селезенке.

- Базофилы могут созревать как в костном мозгу, так и в селезенке, и мигрируют в кровоток.
- Дифференцировка тучных клеток проходит иначе: в кровоток поступают предшественники тучных клеток (у человека эти клетки в циркуляции имеют фенотип CD13+ CD33+ CD34+ CD38+ CD117 +).

Фенотип предшественницы тучной клетки CD13+ CD33+ CD34+ CD38+ CD117+



CD34 - белок-маркер для распознавания ряда вирусов.

CD33 - антиген (гликопротеин) миелоидной дифференцировки.

CD34 - поверхностный антиген предшественников гемопоэза.

CD38 - трансмембранный гликопротеин семейства АДФрибозилциклаз.

CD117 - рецептор фактора стволовых клеток.

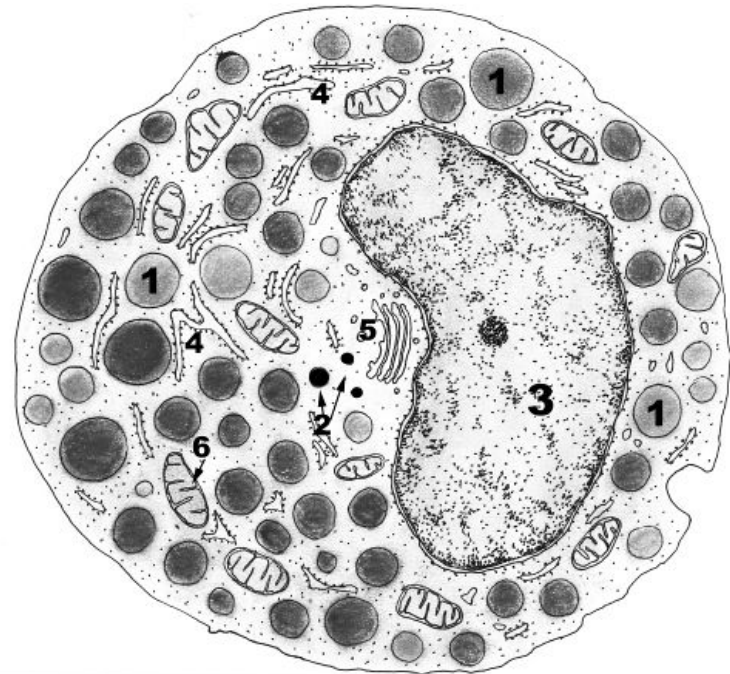
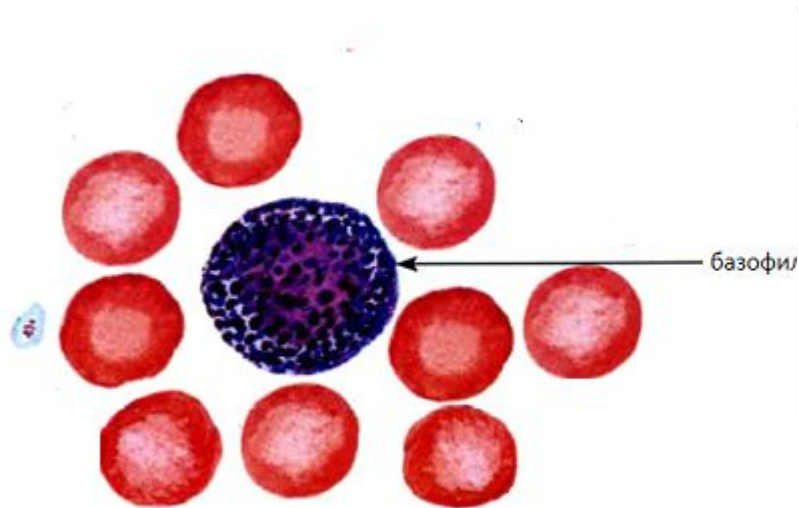
Из кровотока предшественники тучных клеток мигрируют в ткани (в наибольшем количестве — в слизистую оболочку кишечника), где завершается их созревание. Тучные клетки сохраняют способность к делению и имеют длительный срок жизни — месяцы и годы.

Гранулы базофилов и тучных

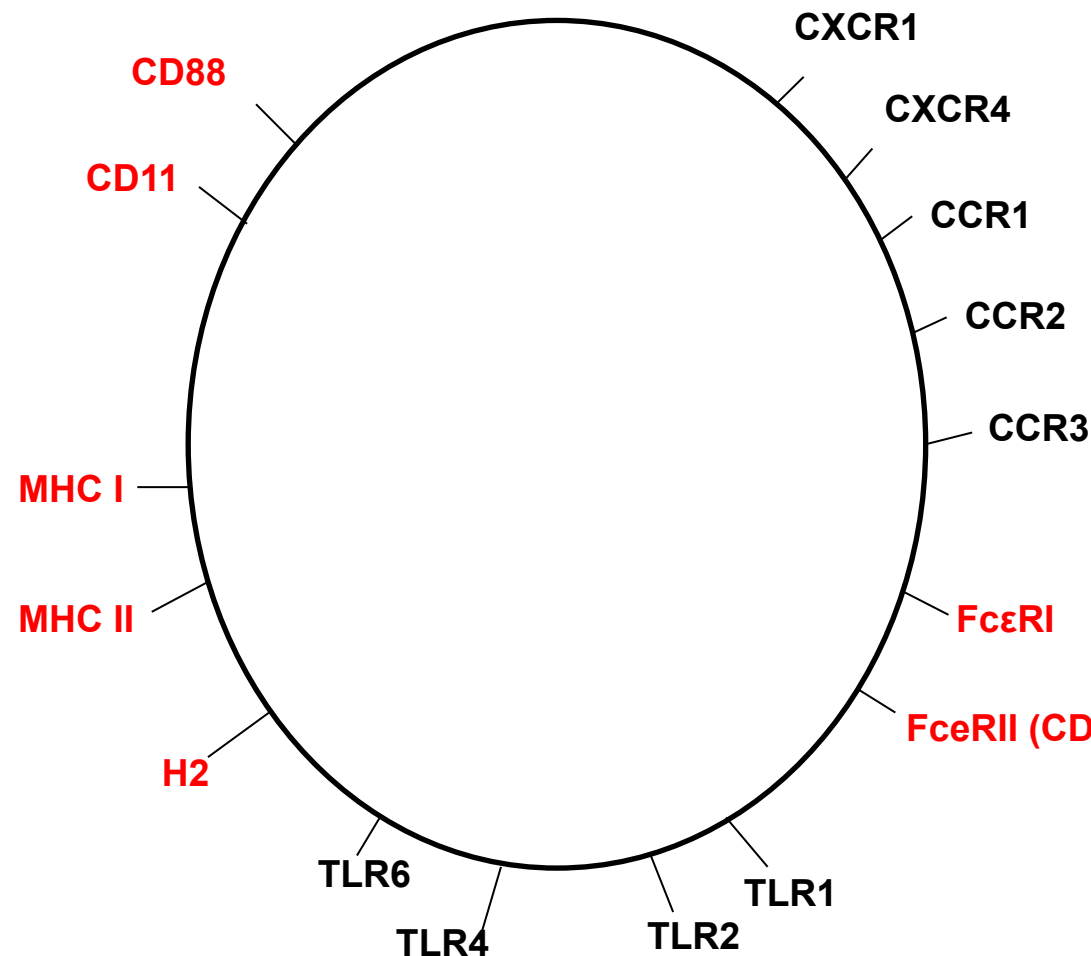
Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное значение
Тучные клетки	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, гликозаминогликаны, протеин Шарко-Лейдена, пероксидаза	Предобразованные факторы немедленной аллергии
Базофилы	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, кислые гидролазы, пероксидаза, Гликозаминогликаны, цитокины	Предобразованные факторы немедленной аллергии. Синтез IL-3, IL-4.

Базофилы

Базофилы в норме представлены в кровяном русле. Их содержание в крови невелико — до 0,5% от числа лейкоцитов. Содержат базофильные гранулы, от мастоцитов отличаются сегментированным ядром, округлой формой и меньшей величиной. Для базофилов миграция в очаг аллергии — основное условие выполнения их функций.



Кластерные молекулы базофилов



CD11 - группа поверхностных рецепторов (ITGA, интегрины α), осуществляющих адгезию лейкоцитов между собой и к межклеточному матриксу.

FcεRI (высокоаффинные рецепторы IgE).

FcεRII (CD23) - низкоаффинный рецептор для IgE.

H2-рецепторы для гистамина.

MHC I и MHC II - молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса и II класса.

CD88 - рецептор для компонента комплемента, анафилатоксина и хемоаттрактанта C5a; участвует в индукции синтеза белков острой фазы (анафилатоксин C3a обладает сходными эффектами).

БАВ, выделяемые базофилами

Спектр активных веществ, секретируемых базофилами, ограничен:

лейкотриен C₄, IL-4, IL-13,

тромбоксаны

простогландины,

фактор хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов.

Гранулы базофилов

- гистамин,

- протеазы (химаза и триптаза),

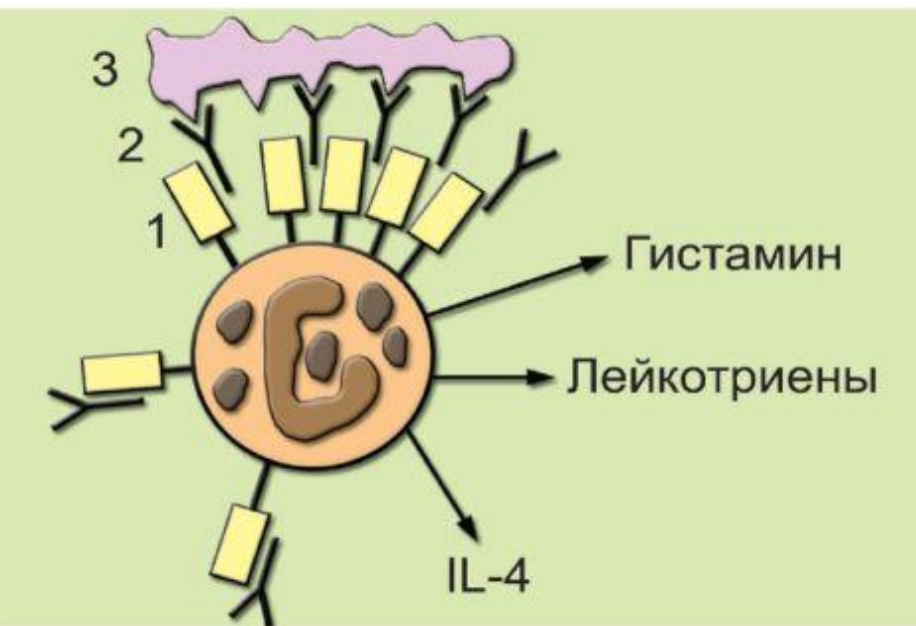
- пептидогликаны (хондроитинсульфаты),

- гликозаминогликаны.

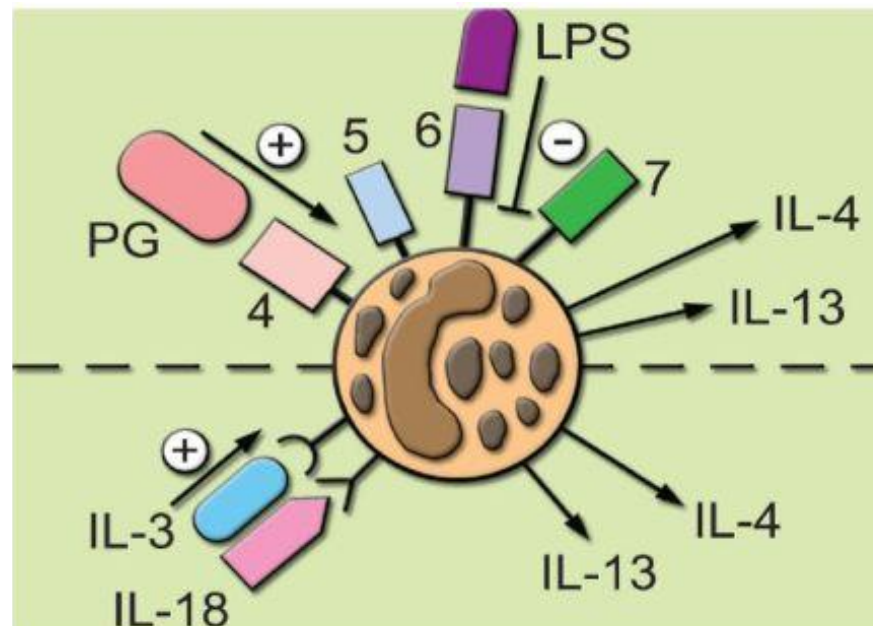
Количество гранул в базофилах меньше, чем в тучных клетках, и они содержат меньше протеаз.

Базофилы не способны восстанавливать гранулы.

Активация базофилов



IgE-зависимый путь
активации базофилов



IgE-независимый путь
активации базофилов

IgE-зависимый путь активации базофилов

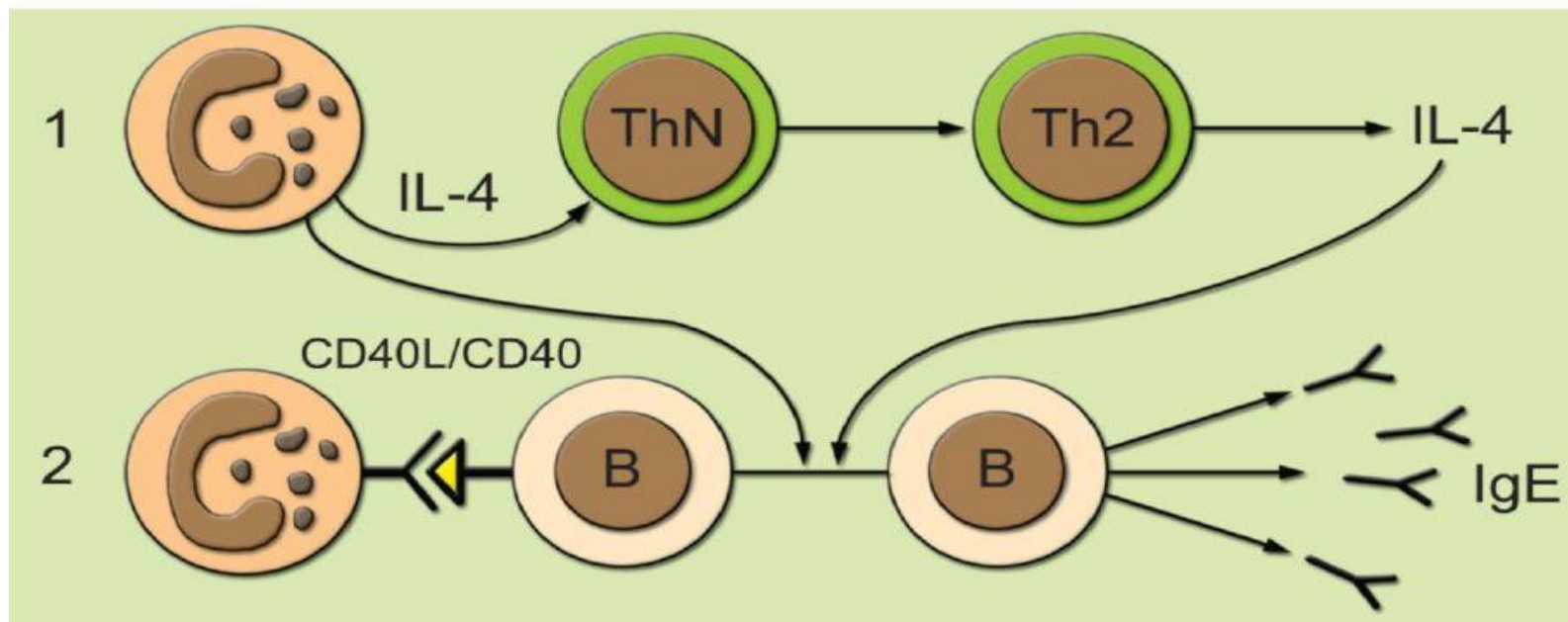
Базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор FcεRI (1), который без участия АГ связывается с Fc-фрагментом молекулы IgE (2). Кросс-связывание поливалентным АГ (3) молекул IgE вызывает быструю дегрануляцию с освобождением медиаторов типа гистамина, лейкотриенов и других, синтез и секрецию цитокинов.

IgE-независимый путь активации базофила

Первый этап - индукция образования IL-4 фактором созревания базофилов цитокином IL-3. При совместном действии IL-3 и IL-18 происходит синтез как IL-4, так и IL-13. Второй этап - индуцируется секреция IL-4 и IL-13 при взаимодействии TLR2 (4) с пептидогликаном (PG) клеточной стенки бактерий. Помимо TLR2, базофилы экспрессируют TLR1 (5), TLR4 (6), TLR6 (7). В связи с отсутствием экспрессии CD14 базофилы не чувствительны к ЛПС.

Межклеточное

- взаимодействие**
1. На ранних этапах развития иммунного ответа базофилы являются главными индукторами образования Th2-клеток.
 2. Активированные базофилы экспрессируют CD40L, который взаимодействует с CD40 В-клеток и в сочетании с секрецией IL-4 индуцирует в В-клетках переключение генов на синтез IgE.



Функции базофилов

- регуляция процесса воспаления в крови и проницаемости сосудов

- базофилы, как и эозинофилы, участвуют в иммунных воспалительных реакциях (гиперчувствительность).
- базофилы поддерживают аллергический процесс, инициированный тучными клетками, высвобождая содержимое гранул в ответ на перекрестное связывание $Fc\epsilon RI$.
- поддержание кровотока в мелких сосудах;
- трофика тканей и рост новых капилляров;
- обеспечение миграции других лейкоцитов в ткани;
- защита кишечника, кожи и слизистых оболочек при инфицировании гельминтами и клещами;
- участие в формировании аллергических реакций.

Базофилы. Тучные клетки

1. Развитие базофилов и тучных клеток

2. Гранулы базофилов и тучных клеток, их свойства

Базофил

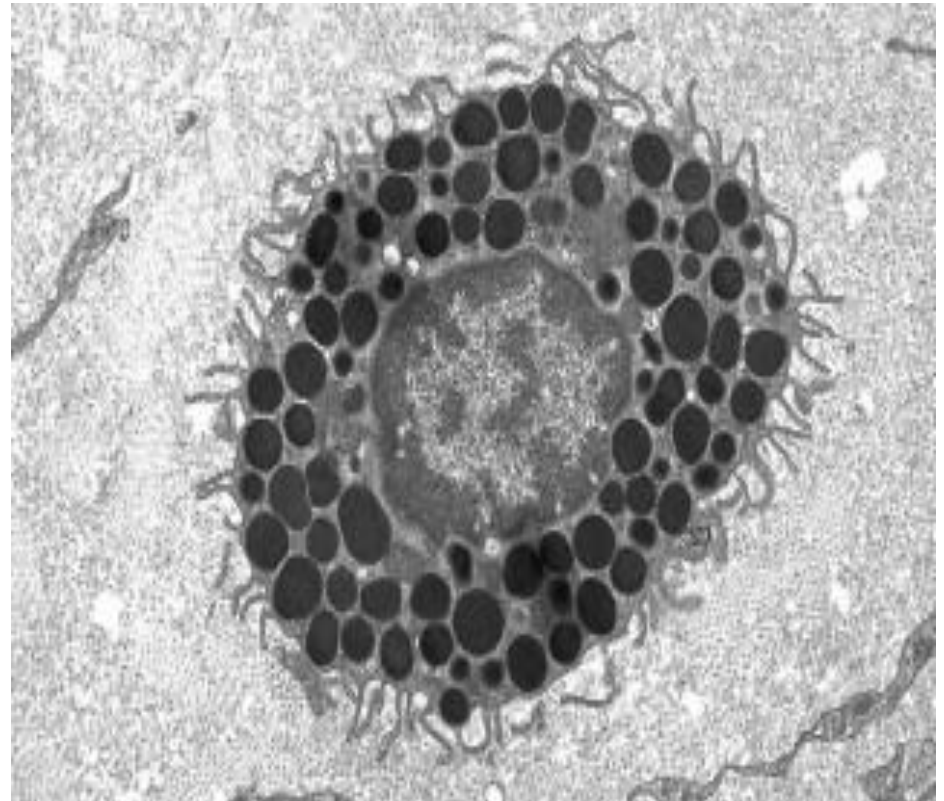
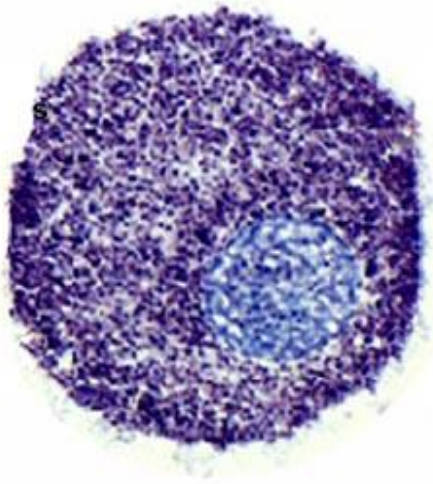
1. ~~М~~орфология;
2. Кластерные молекулы базофилов;
3. БАВ, выделяемые базофилами;
4. Пути активации базофилов:
 - а) IgE-зависимый;
 - б) IgE-независимый;
5. Межклеточное взаимодействие;
6. Функции базофилов.

Тучные клетки

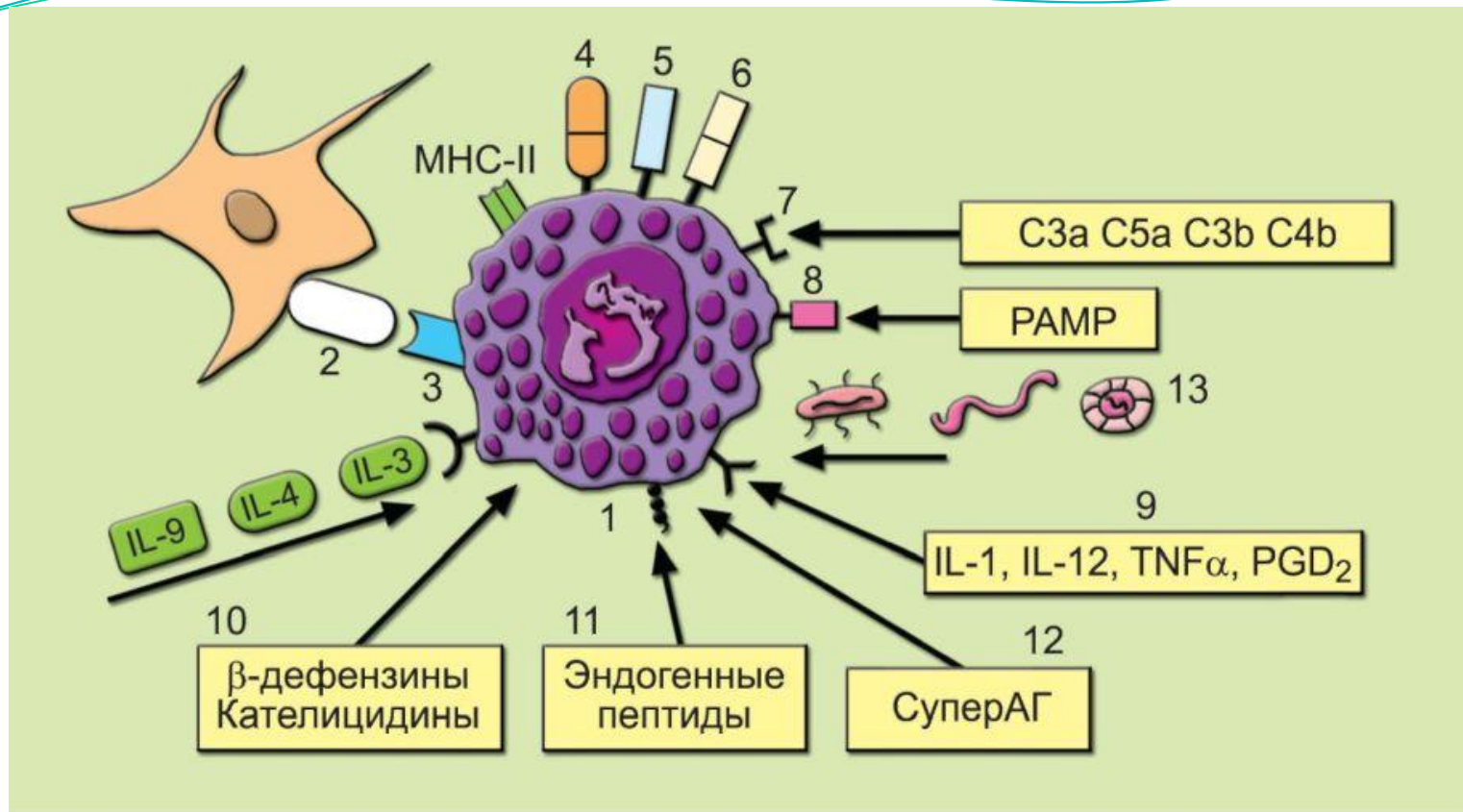
1. Морфология;
2. Кластерные молекулы тучных клеток;
3. Разновидности тучных клеток;
5. Активация тучных клеток
6. Функции тучных клеток

Тучные клетки. Морфология
Диаметр тучных клеток варьирует от 10 до 20 мкм. Они имеют овальную форму с ворсинчатой поверхностью. Мембранный фенотип тучных клеток выражается формулой FcεRI+ CD13+ CD29+ CD45+ CD117+ CD123+.

Мастоциты окрашиваются толуидиновым синим или алциановым синим.

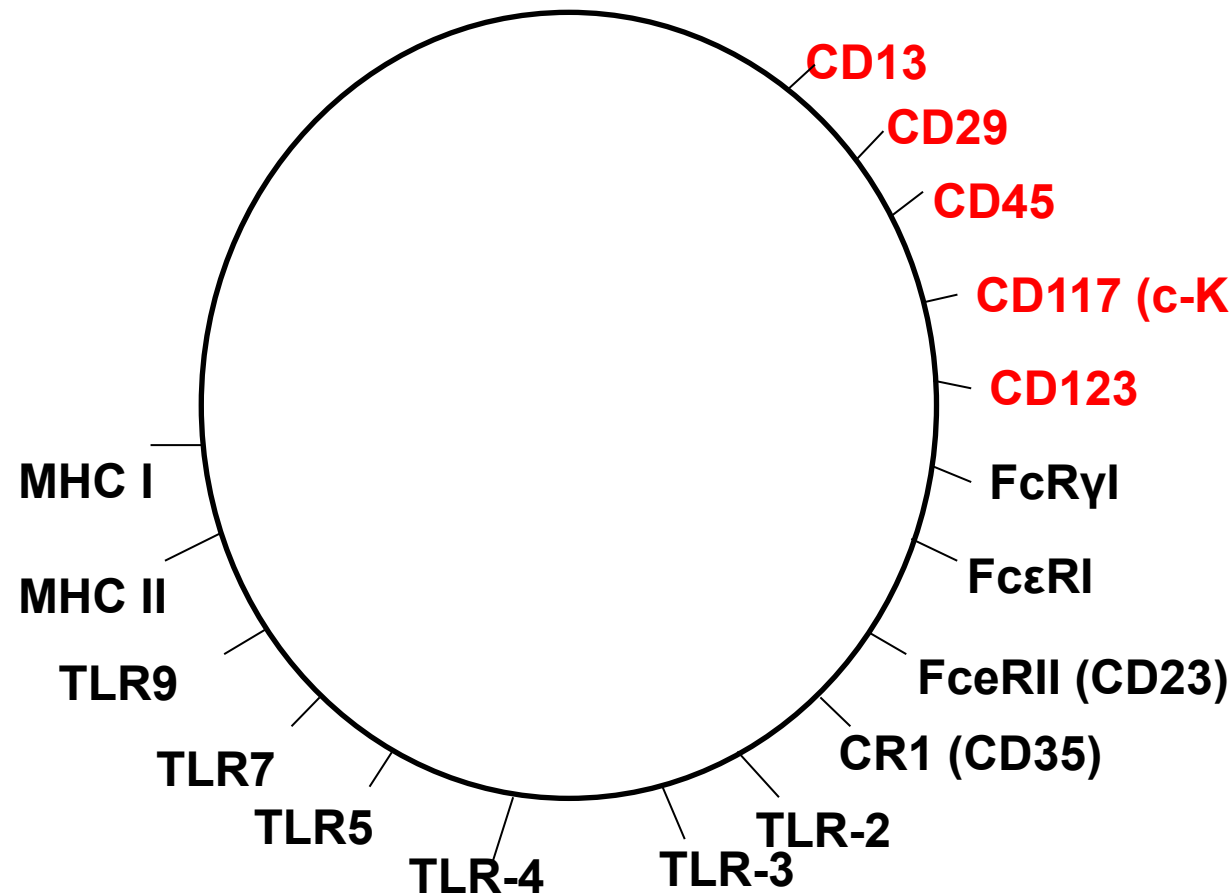


клеток



2-мембранносвязанный цитокин SCF , 3- с-kit -цитокин является лигандом для рецептора ТК, 4-Fc ϵ RI , 5-Fc ϵ RI,6- Fc ϵ RIII, 7- рецепторы ТК, 8-TLR, 9-воспалительные медиаторы , 10- р-дефензины, кателицидины, 11-эндогенные пептиды , 12 -суперантигены , 13 - бактерии, вирусы и паразиты.

Кластерные молекулы тучных клеток



CD13 (GP150, поверхностный антиген лейкоцитов, аминопептидаза N-PEPN) - рецептор некоторых коронавирусов - возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

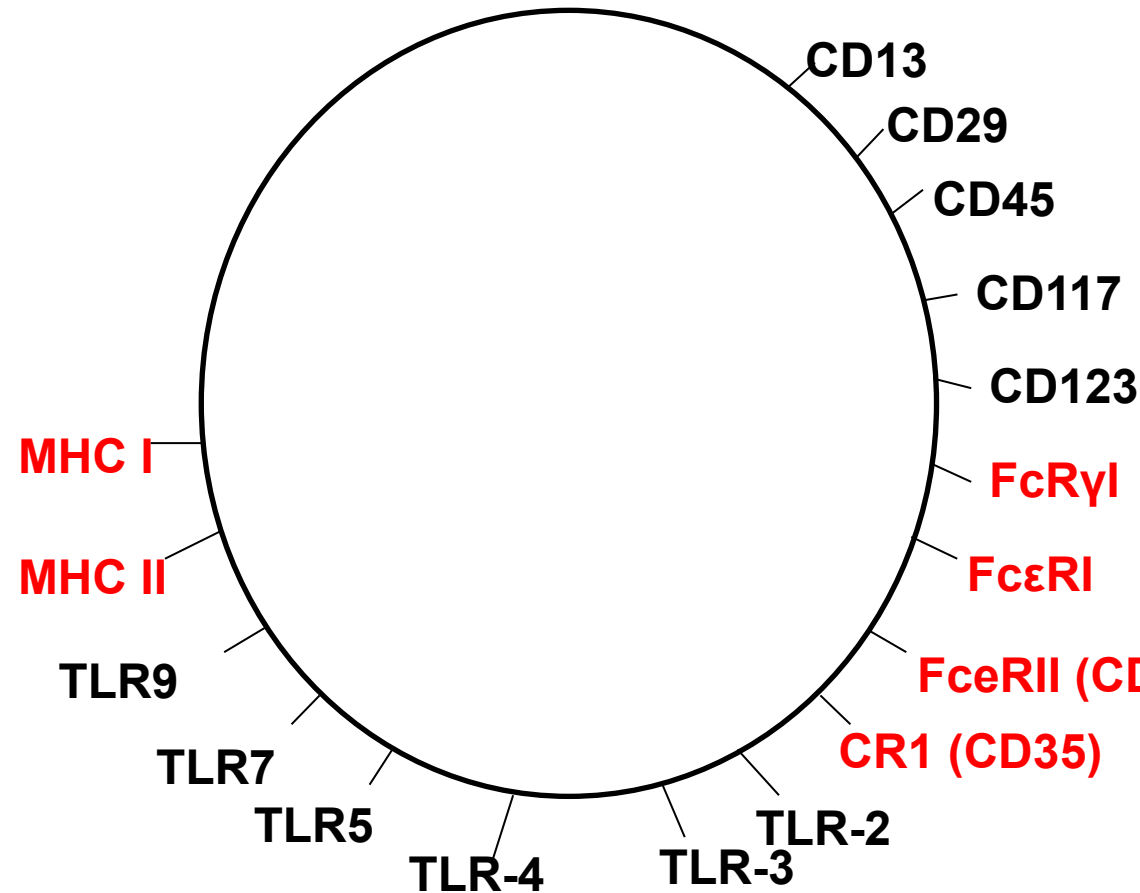
CD29 - рецептор для фибронектина.

CD45 - общий антиген лейкоцитов, тирозинфосфатаза.

CD117 (c-Kit) - рецептор фактора стволовых клеток (SCF - Stem Cell Factor).

CD123 - IL3RA. Низкоаффинная α-цепь рецептора для ИЛ-3.

Кластерные молекулы тучных клеток



FcRγI - CD64. FCGR1B.
Высокоаффинный
рецептор к IgG

FcεRI - высокоаффинный
рецептор к IgE.

FcεRII (CD23) -
Низкоаффинный рецептор
для IgE.

CR1 (CD35) - рецептор 1 для
компонентов комплемента
(C3b, C4b, iC3b).

MHC I и MHC II - молекулы
главного комплекса
гистосовместимости I
класса и II класса.

Кластерные молекулы тучных клеток

Патогенраспознающие рецепторы -

TLR - *Toll-Like Receptors*:

TLR-2 (CD282) - опосредует ответ на грамположительные бактерии и грибы;

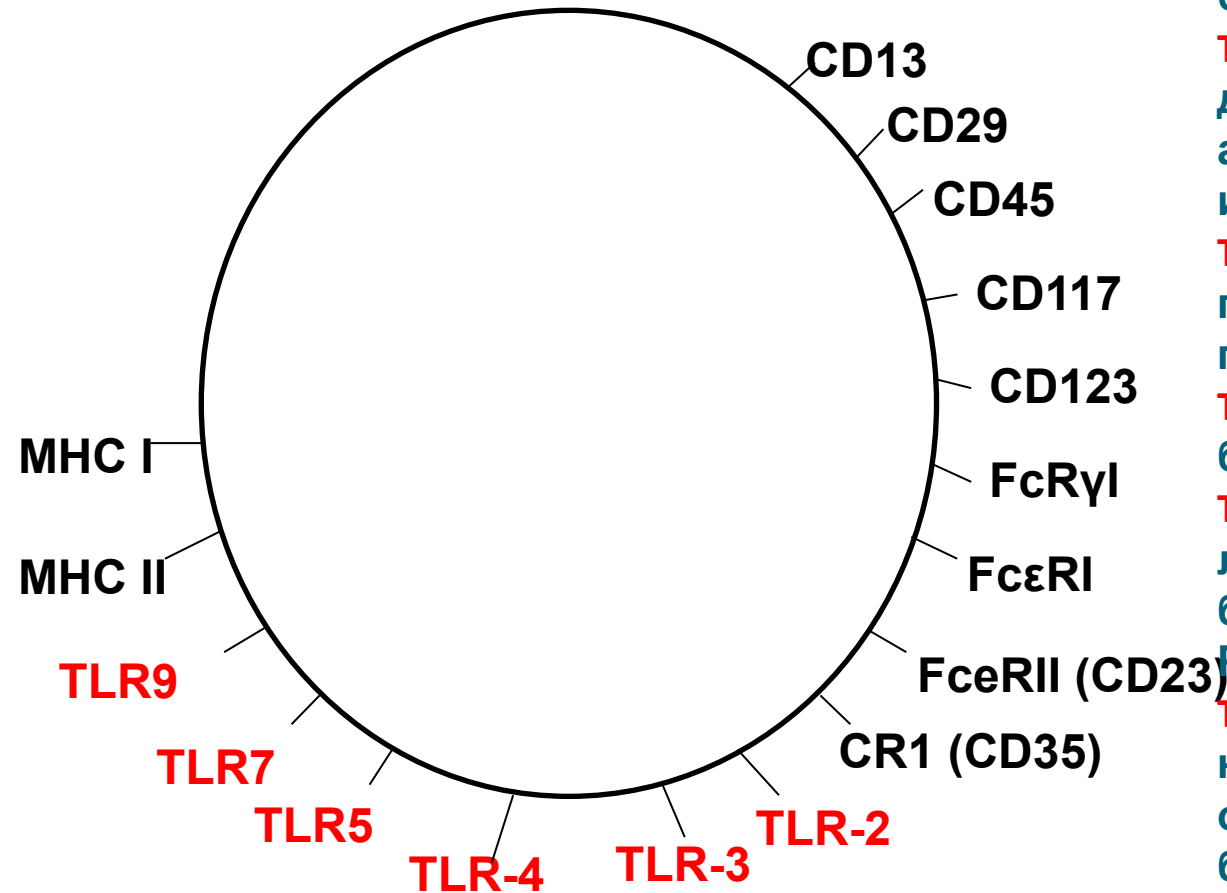
TLR-3 (CD283) - распознаёт двуцепочечную РНК, ассоциированную с вирусной инфекцией;

TLR-4 (CD284) - связывает ЛПС, присутствующий у большинства грамотрицательных бактерий;

TLR5 - лиганд - флагеллин бактерий;

TLR7 - лиганды: имидазохинолин, локсорибин (аналог гуанозина), бропиримин, одноцепочечная РНК;

TLR9 (CD289) - лиганд - неметилованные CpG олигонуклеотиды бактериальной ДНК.



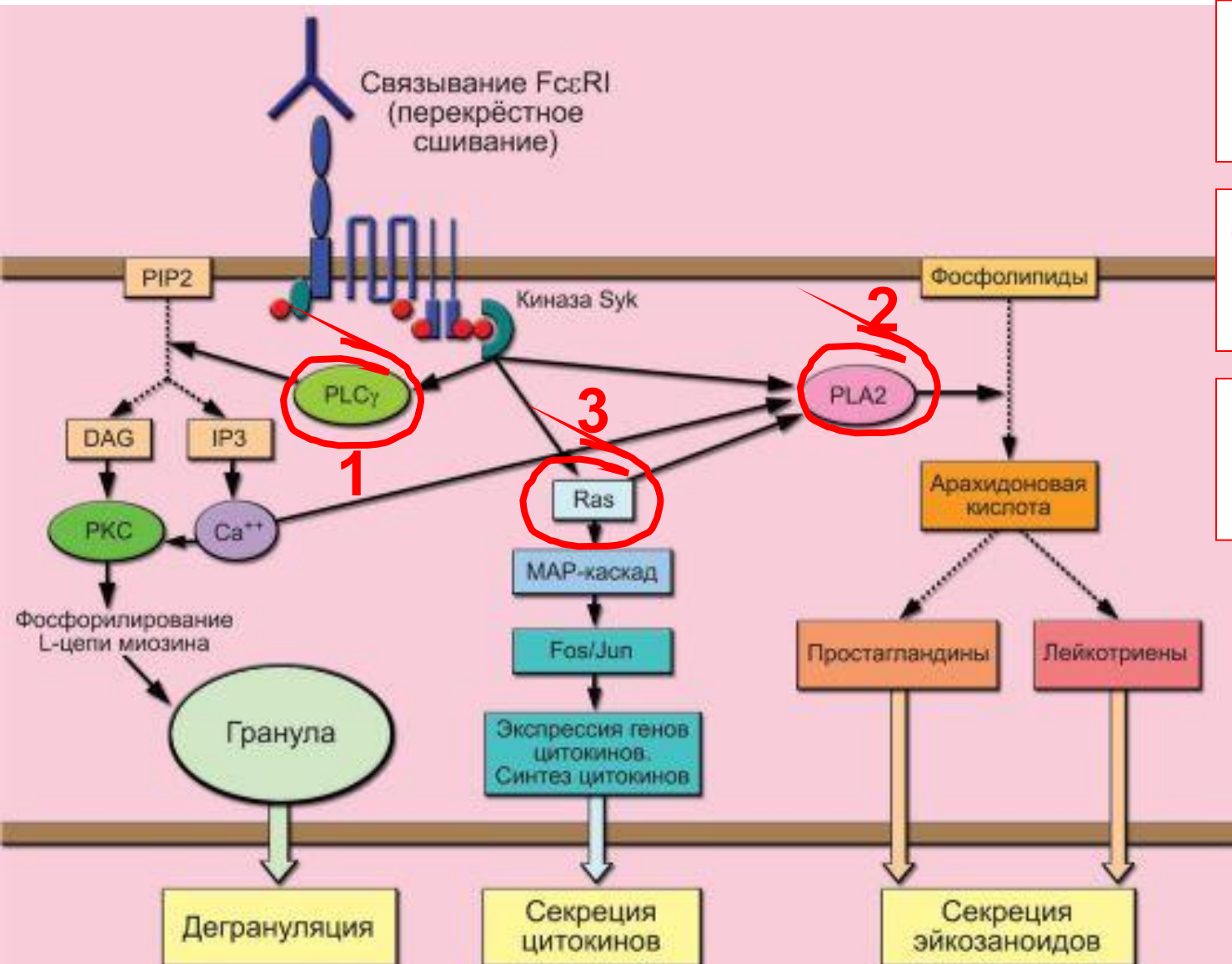
Разновидности тучных клеток человека и их свойства

Свойство	Мукозные тучные клетки (слизистые, тип t)	Серозные тучные клетки (тип ct)
Локализация	Слизистая оболочка кишечника, lamina propria респираторного тракта	Кожа и подслизистый слой кишечника
Основные протеазы	Триптаза	Триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза
Активация	IgE-зависимая	IgE-зависимая и IgE-независимая
Протеогликаны	Хондроитинсульфат	Гепарин
Эйкозаноиды	LTC ₄ >PGD ₂ (↓)	PGD ₄ >LTC ₄

Разновидности тучных клеток человека и их свойства

Свойство	Мукозные тучные клетки (слизистые, тип t)	Серозные тучные клетки (тип ct)
Секретируемые цитокины	IL-5 > IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , GM-CSF, SCF, TGF β ,	IL-3, IL-4 > IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , SCF
Число Fc ϵ RI на клетке	Около 100 000	Около 10 000
Срок жизни	<40 сут	>40 сут
Зависимость от тимуса	Есть	Нет
Функциональная роль, связь с патологией	Участвуют в развитии реакций на инвазию паразитов и аллергических реакций	Участвуют в развитии процесса склерозирования

Процессы, происходящие в тучной клетке при связывании FcεR1 рецептора и молекулы IgE

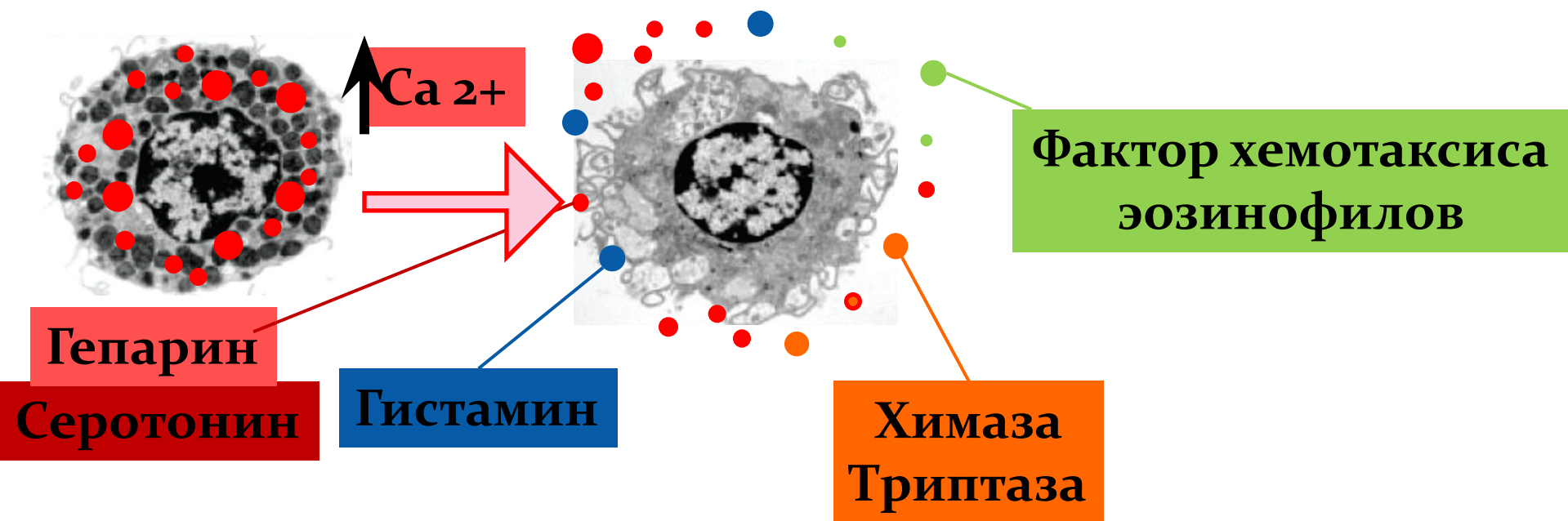


1 сигнальный путь – идет через Фосфолипазу C

2 сигнальный путь – идет через Фосфолипазу A

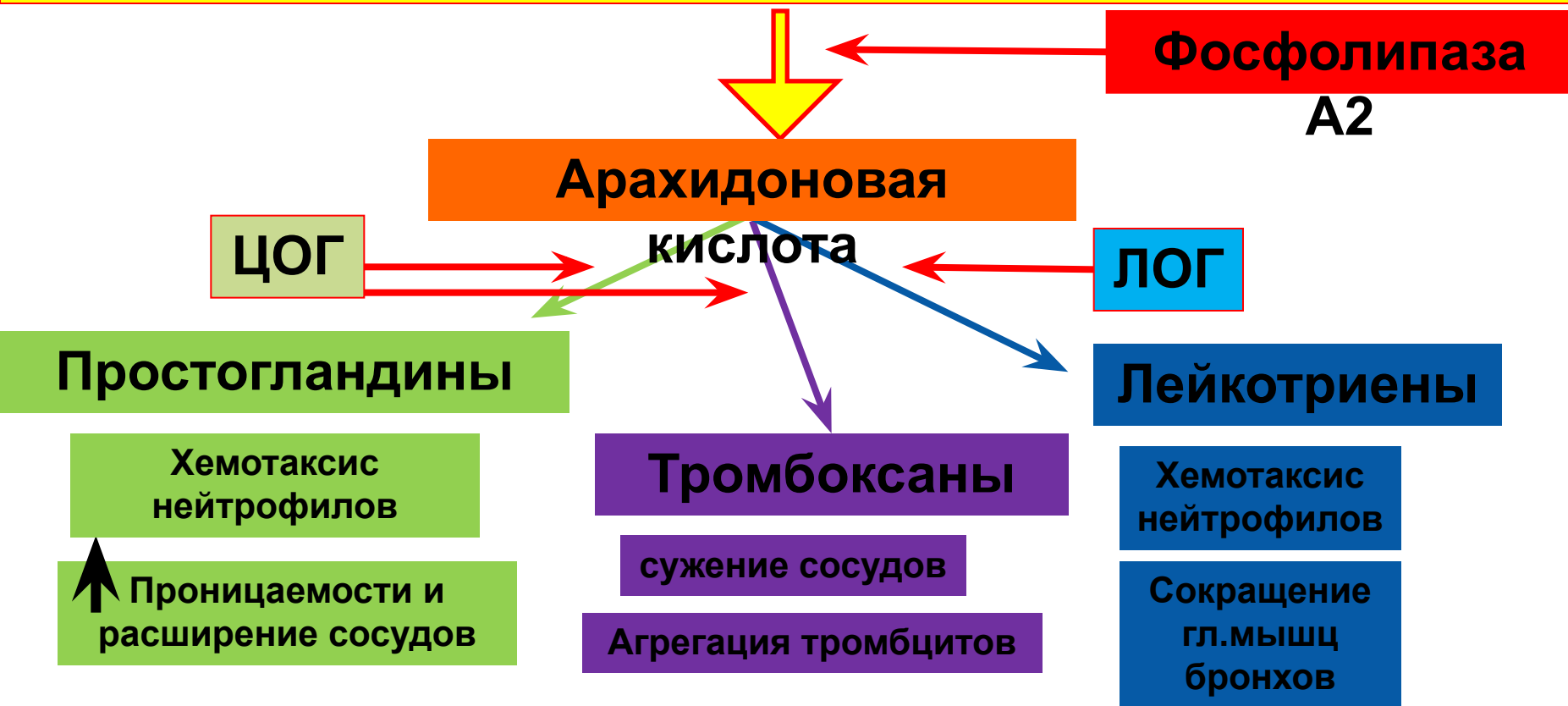
3 сигнальный путь – идет через фактор Ras

Дегрануляция тучных клеток



Секреция эйкозаноидов

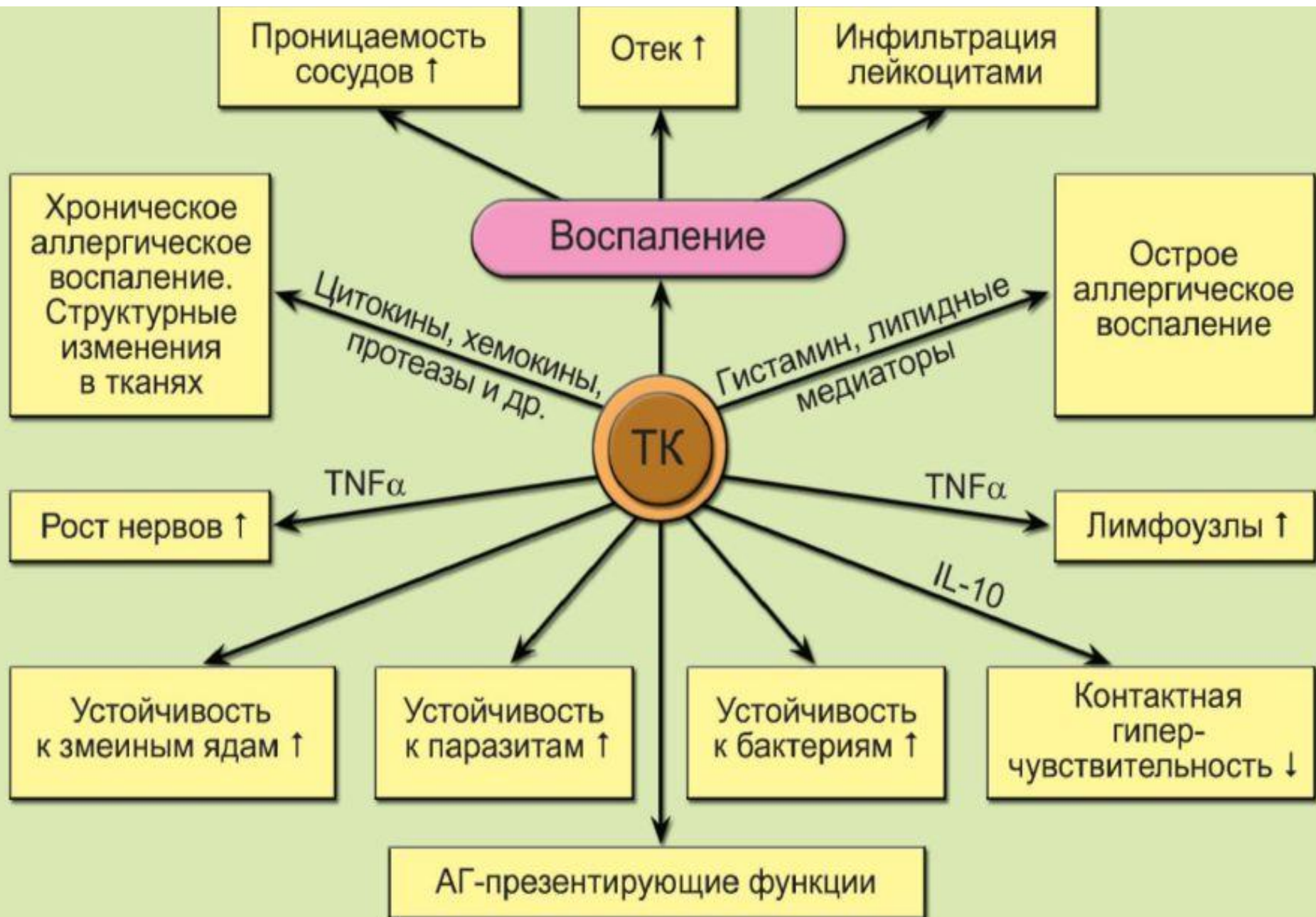
Фосфолипиды клеточной стенки



Функции тучных клеток:

- 1) Участие в реакциях воспаления (гистамин, гепарин): повышение проницаемости сосудов, образование отёка;
- 2) Участие в аллергических реакция немедленного типа;
- 3) Участие в развитии хронического аллергического воспаления (цитокины, хемокины, протеазы); мобилизуют эозинофилы (эотаксин), натуральные киллеры (NK) и нейтрофилы (интерлейкин -8 и TNF- α); усиливают миграцию дендритных клеток и эффекторных Т-клеток (CXCL10/IP10 и CCL5/RANTES) к месту инфекции и в лимфатические узлы;
- 4) Играют роль АПК в иммунных реакциях;
- 5) Противогельминтная и антибактериальная защита: фагоцитоз микроорганизмов, образование активных форм кислорода.
Высвобождение гистамина и других вазоактивных медиаторов повышает проницаемость сосудов и ускоряет местный кровоток, что может увеличить изгнание паразитов через усиление сокращения гладких мышц слизистых. Гистамин усиливает образование слизи эпителиальными клетками, которая защищает клетки от колонизации патогенами.
- 6) Противовирусная защита (синтез интерферонов);
- 7) Участие в пролиферативных процессах;
- 8) Регуляция гомеостаза аморфного компонента межклеточного вещества соединительной ткани.
 - Продуцируют ряд пептидных ростовых факторов;
 - Участвуют в индукции дифференцировки Th2-клеток.

Функции тучных клеток

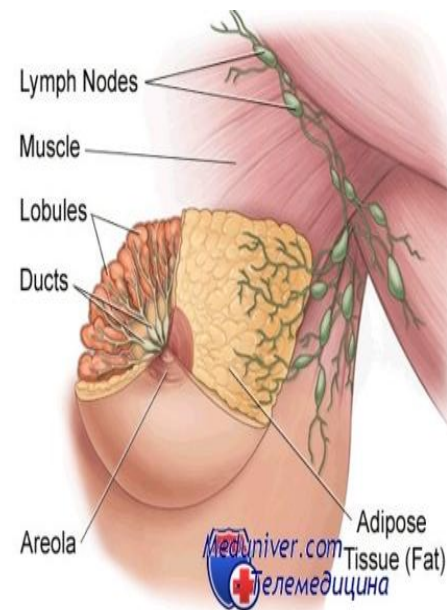
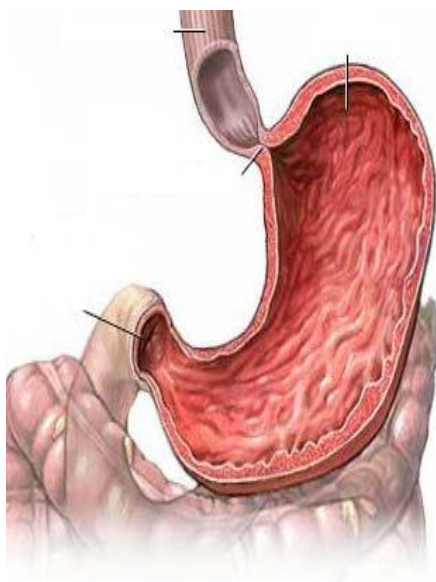
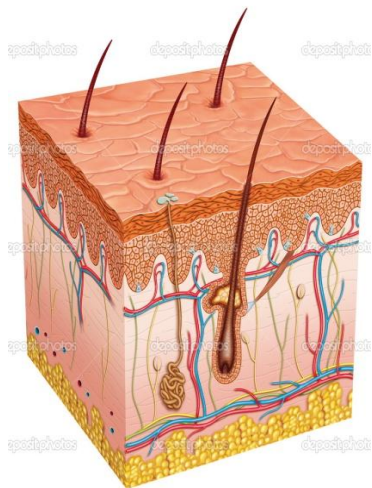


Дендритные клетки (ДК)

Это специализированные антигенпрезентирующие лейкоциты, способные активировать как наивные Т-клетки, так и Т-клетки памяти и не выполняющие значимых эффекторных функций. Своё название ДК получили по типичной отростчатой морфологии. Отростки позволяют расширить территорию, контролируемую одной ДК и осуществлять индукцию иммунного ответа, одновременный контакт со многими лимфоидными клетками, что увеличивает скорость отбора АГ-специфических клонов

Места локализации

Основные места локализации: барьерные органы, слизистые оболочки и регионарные лимфатические узлы.



Развитие дендритных клеток

Миелоидный
предшественник



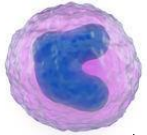
CD34+

Лимфойдный
предшественник

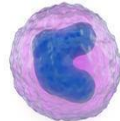


CD34+

Моноциты



CD33-
CD11a+
CD13+
CD14+



CD33+
CD11a+
CD13+
CD14-

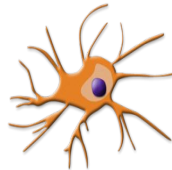
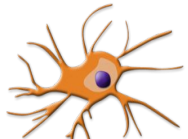
Кровь

Плазмацитоидный
моноцит/лимфоцит



CD123+
CD11a-
CD13-
CD14-
CD33-

Кровь



Интерстициальная
дендритная
клетка

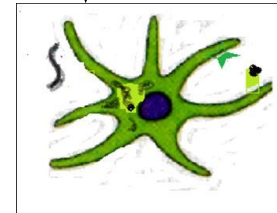
Макрофаг

Клетка
Лангерганса

Лангерин
Е-кадгерин
Гранулы
Бирбека-
Фактор XIIIa -

Органы и
ткани

Лангерин-
Е-кадгерин-
Гранулы
Бирбека-
Фактор XIIIa-



Плазмацитоидная ДК

Лангерин-
Е-кадгерин-
Гранулы
Бирбека-
Фактор XIIIa-

Л/Узе
л

Миелоидные ДК и макрофаги

Миелоидные ДК и макрофаги имеют общего костномозгового предшественника, несущего маркер CD34 (молекула адгезии, взаимодействующая с L-селектином). Под влиянием различных ростовых факторов представители этой субпопуляции моноцитов способны превращаться в макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, нервные клетки, гепатоциты.

Более зрелые предшественники не содержат маркер CD34. Они несут маркеры миелоидной дифференцировки: CD11c(интегрин, способный связывать iC3b компонента), CD13, CD14 (рецептор для эндотоксин-связывающего протеина), CD33.

После выхода из кровотока в барьерные органы и слизистые оболочки они могут дифференцироваться в интерстициальные ДК и макрофаги.

Плазмацитоидные ДК

Плазмацитоидные ДК также происходят из CD34 позитивного предшественника. Внешне походи на плазматические клетки. У них отсутствуют маркеры миелоидных клеток: CD11c, CD13, CD14, CD33. Их фенотип уникален: CD11c-, CD4+, CD123+, CD45RA+, HLA-DR+. Являются мощными продцентами IFN I класса(INF- α/β)

Циркулирующие в крови незрелые формы несут на поверхности CD62L(L-селектины) и хемокиновые рецепторы CXCR3, что при развитии воспалительной реакции определяет миграцию этих клеток непосредственно в лимфоузлы через эндотелий венул. Созревание происходит в окружении IL-3, для взаимодействия с ним имеется рецептор CD123.

Характеристики и свойства	Миелоидная популяция		Лимфоидная популяция
	Интрестициальные дендритные клетки	Клетки Лангерганса	Плазмацитойдные дендритные клетки

Циркулирующие в крови предшественники

Фенотип	CD11c+CD123-	CD11c+CD123-	CD11c-CD123+
Продукция-IFNα	-	-	++++

Зрелые Дендритные клетки

Фенотип	CD11c+ CD123- CD11b+ CD13+ CD14+ CD33+ CD1a- DC-SIGN+ Лангерин- CD4-	CD11c+ CD123- CD11b+ CD13+ CD14- CD33+ CD1a+ DC-SIGN- Лангерин+ CD4-	CD11c- CD123+ CD11b- CD13- CD14- CD33- CD1a- DC-SIGN- Лангерин- CD4-
Локализация	Т-клеточные зоны лимфоидных органов; незрелые клетки-пограничные ткани, барьерные органы.	Т-клеточные зоны лимфоидных органов; незрелые клетки-эпидермис, эпителиальные ткани.	Т-клеточные зоны лимфоидных органов.

ДК

Клетки Лангерганса

Локализуются в эпидермисе и многослойном плоском эпителии

Характеризуются наличием длинных отростков, проникающих между кератиноцитами, а также гранулами Бирбека—полимембранными цитоплазматическими органеллами

Факторы роста: GM-CSF, TGF β

Имеют TLR1, 2, 3, 5, 6, 10

Обладают способностью к фагоцитозу

Обладают способностью представлять растворимые и корпускулярные АГ

Синтезируют IL-1 β , TNF α , IL-12, IL-15, IL-18.
Не синтезируют IL-10

- CD207 (лангерин)
- CD324 (кадгерин)

Миелоидные (интерстициальные)

Локализуются в дерме, эпителии слизистых оболочек, интерстиции паренхиматозных органов, лимфоидных органах

Имеют амебоидную форму, с псевдоподиями и вакуолизированной цитоплазмой

Факторы роста: GM-CSF, TGF β , Flt3-лиганд

Имеют TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 8

Обладают способностью к фагоцитозу

Обладают способностью представлять растворимые и корпускулярные АГ

Синтезируют TNF α , IL-1 β , IL-12, IL-15, IL-18, IL-10

Специфические маркеры

- CD1c
- Фактор XIII в сочетании с CD11c

Плазмоцитоидные

В основном Т-клеточные зоны вторичных лимфоидных органов

Характеризуются гладкой цитоплазматической мембраной и выраженным эндоплазматическим ретикулулом

Факторы роста: IL-3, IFN α/β , Flt3-лиганд, G-CSF

Имеют TLR7, 9

Способность к фагоцитозу отсутствует

Обладают способностью представлять растворимые АГ

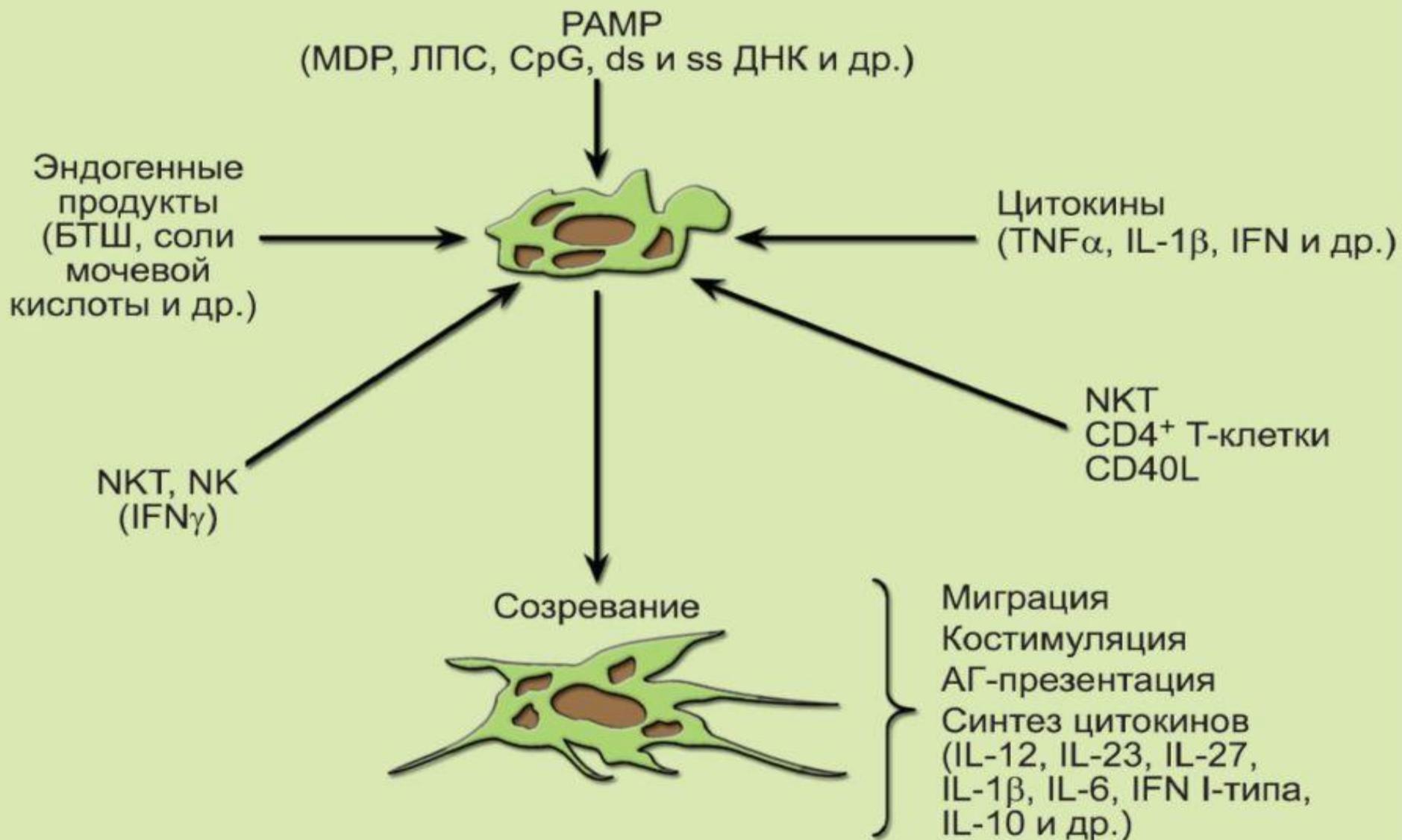
Массивная продукция IFN α/β при вирусных и бактериальных инфекциях, а также TNF α , IL-6, IL-8

- Высокая экспрессия CD123 (α -цепи рецептора IL-3)
- CD303 (BDCA-2)
- CD304 (BDCA-4)

Отличия зрелой от незрелой дендритной клетки

Незрелая ДК	Зрелая ДК
Имеют амeboидную форму с псевдоподиями. Цитоплазма содержит много вакуолей.	Имеют многочисленные нитевидные отростки
Эпидермис, дерма, эпителий слизистых оболочек, интерстиций паренхиматозных органов	T-зоны лимфатических узлов и селезенки
Экспрессия рецепторов для фагоцитоза: $Fc\gamma R\uparrow$, $CR3\uparrow$	Экспрессия рецепторов для фагоцитоза: $Fc\gamma R\downarrow$, $CR3\downarrow$
Экспрессия молекул костимуляции: $CD80\downarrow$, $CD86\downarrow$, $CD40\downarrow$ и молекулы адгезии $CD54\downarrow$	Экспрессия молекул костимуляции: $CD80\uparrow$, $CD86$, $CD40\uparrow$ и молекулы адгезии $CD54\uparrow$
Экспрессия АГ-презентирующих молекул MHC $\downarrow$	Экспрессия АГ-презентирующих молекул MHC $\uparrow\uparrow$
Наличие в цитоплазме иммунопротеасом (-)	Наличие в цитоплазме иммунопротеасом (+)
Процессинг АГ (-)	Процессинг АГ (+)
Способность активировать T-клетки ($\pm$)	Способность активировать T-клетки (++)
Экспрессия CCR7 (-)	Экспрессия CCR7 (++)
Хемокинез (-)	Хемокинез (++)
Тип взаимодействия с T-клетками: индукция Treg	Тип взаимодействия с T-клетками: индукция Th1- или Th2-клеток в зависимости от цитокинового окружения

Активаторы ПК

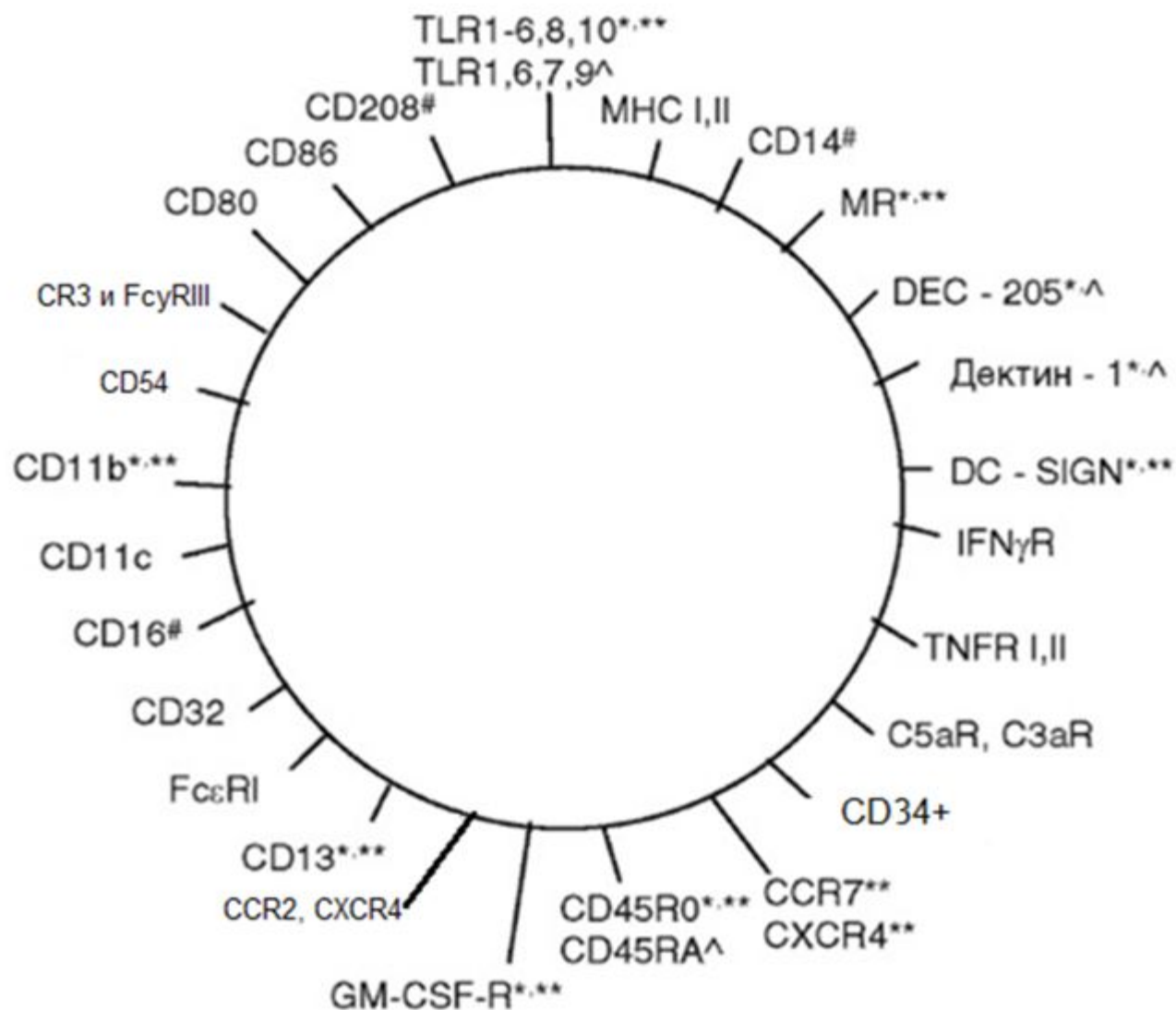


Миграция ДК

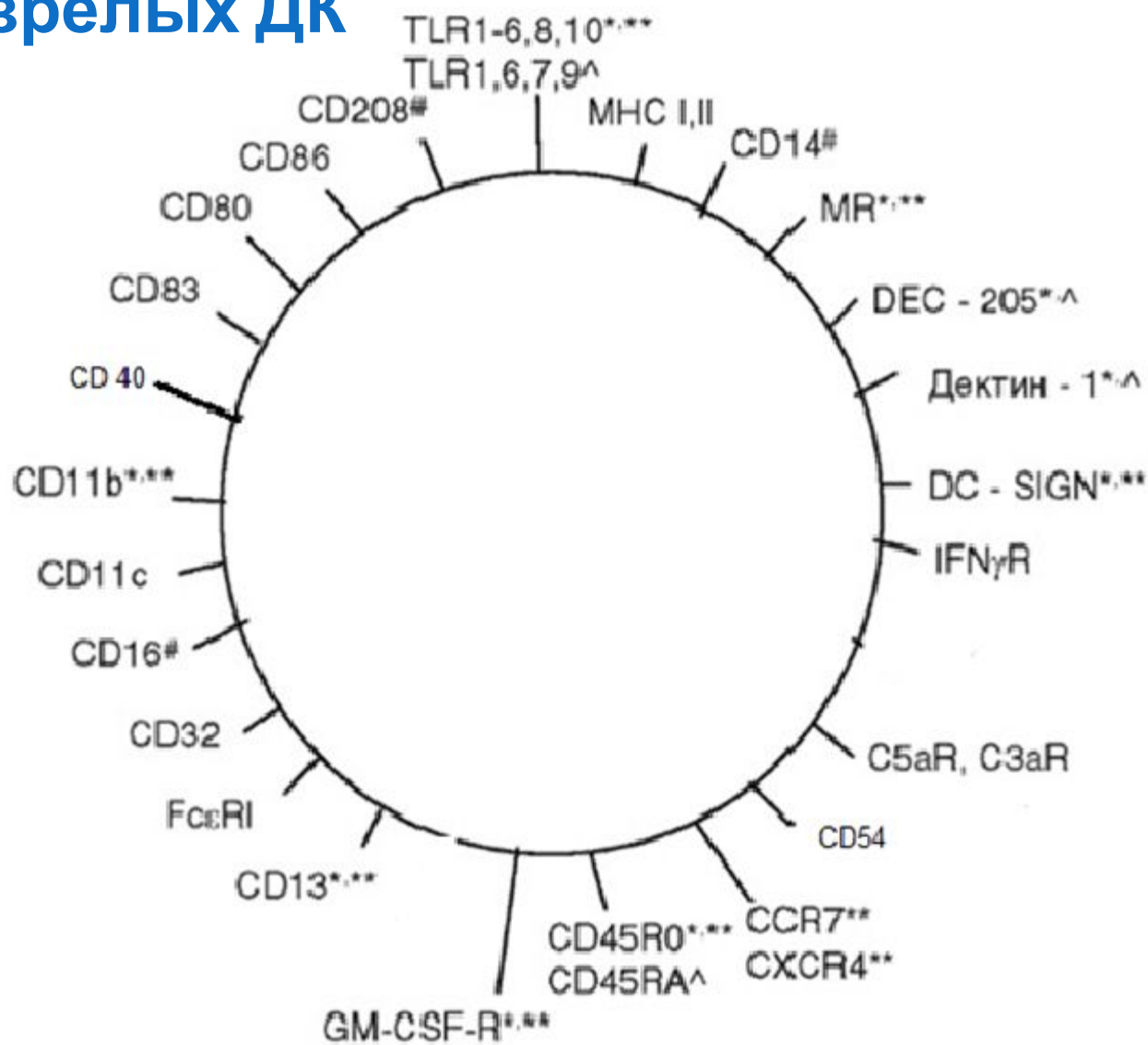
В зависимости от степени созревания, ДК клетки будут проявлять различную фагоцитарную активность. Незрелые ДК способны к фагоцитозу и пиноцитозу, поэтому они экспрессируют рецепторы для фагоцитоза: CR3 и FcγRIII. По мере созревания происходит снижение экспрессии этих рецепторов, активности фагоцитоза и пиноцитоза. Данные клетки мигрируют в очаг воспаления по механизмам, сходным с фагоцитами. Они имеют рецепторы для хемокинов- CCR1, CCR2, CCR5, CXCR1 и отвечают на индуцируемые при воспалении лиганды. Незрелые клетки находятся под воздействием цитокинов TNF- α и IL-1. В результате захвата чужеродного материала и под действием медиаторов воспаления, ДК созревают и утрачивают рецепторный аппарат, обеспечивающий миграцию в очаг.

Они приобретают рецепторы CCR4, CCR7, CXCR4, чувствительные для других лиганд. Под их действием будет осуществляться проникновение в лимфатический сосуд, а затем в Т-клеточную зону лимфоузла.

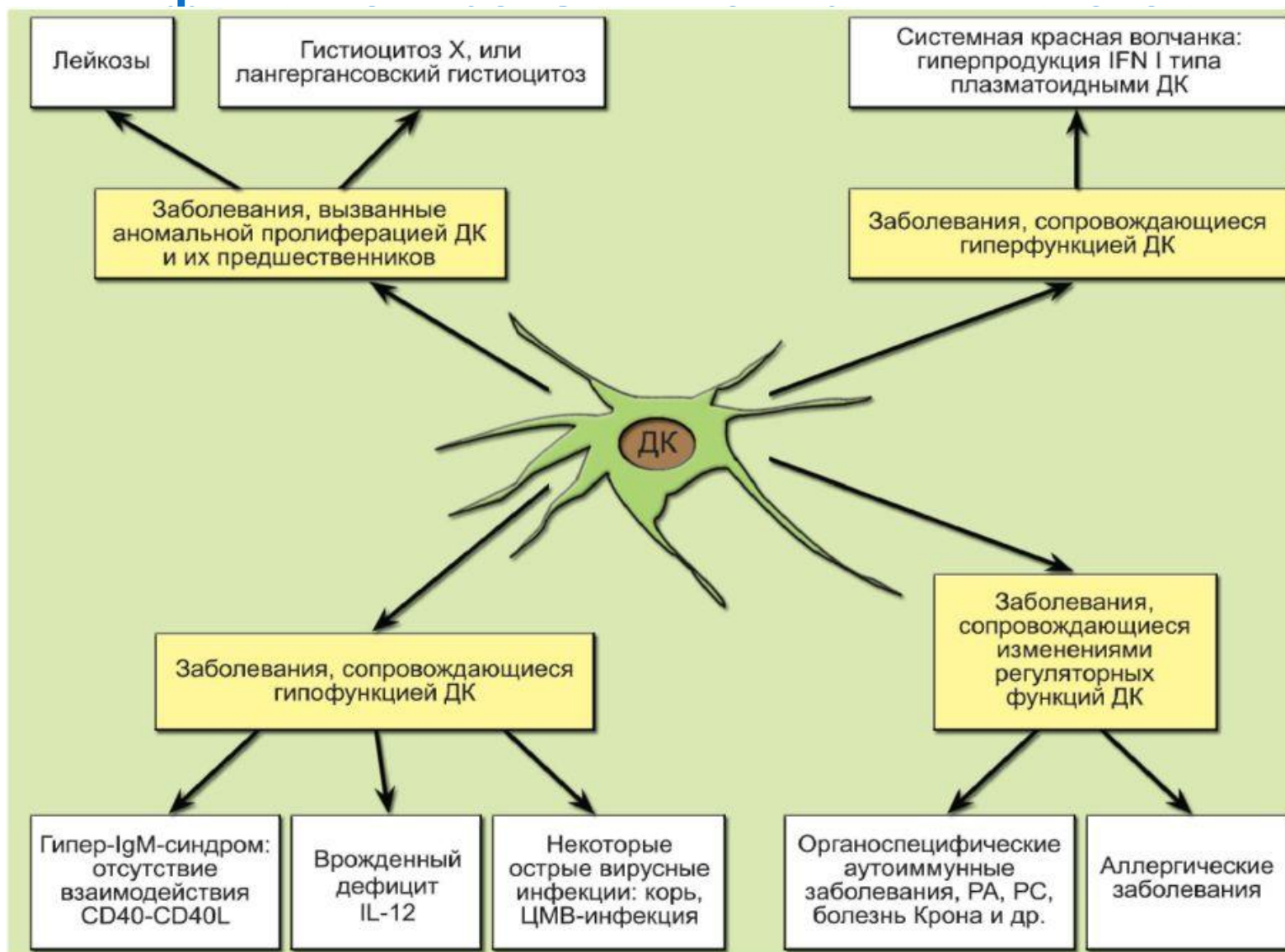
Мембранные молекулы незрелых ДК



Мембранные молекулы зрелых ДК



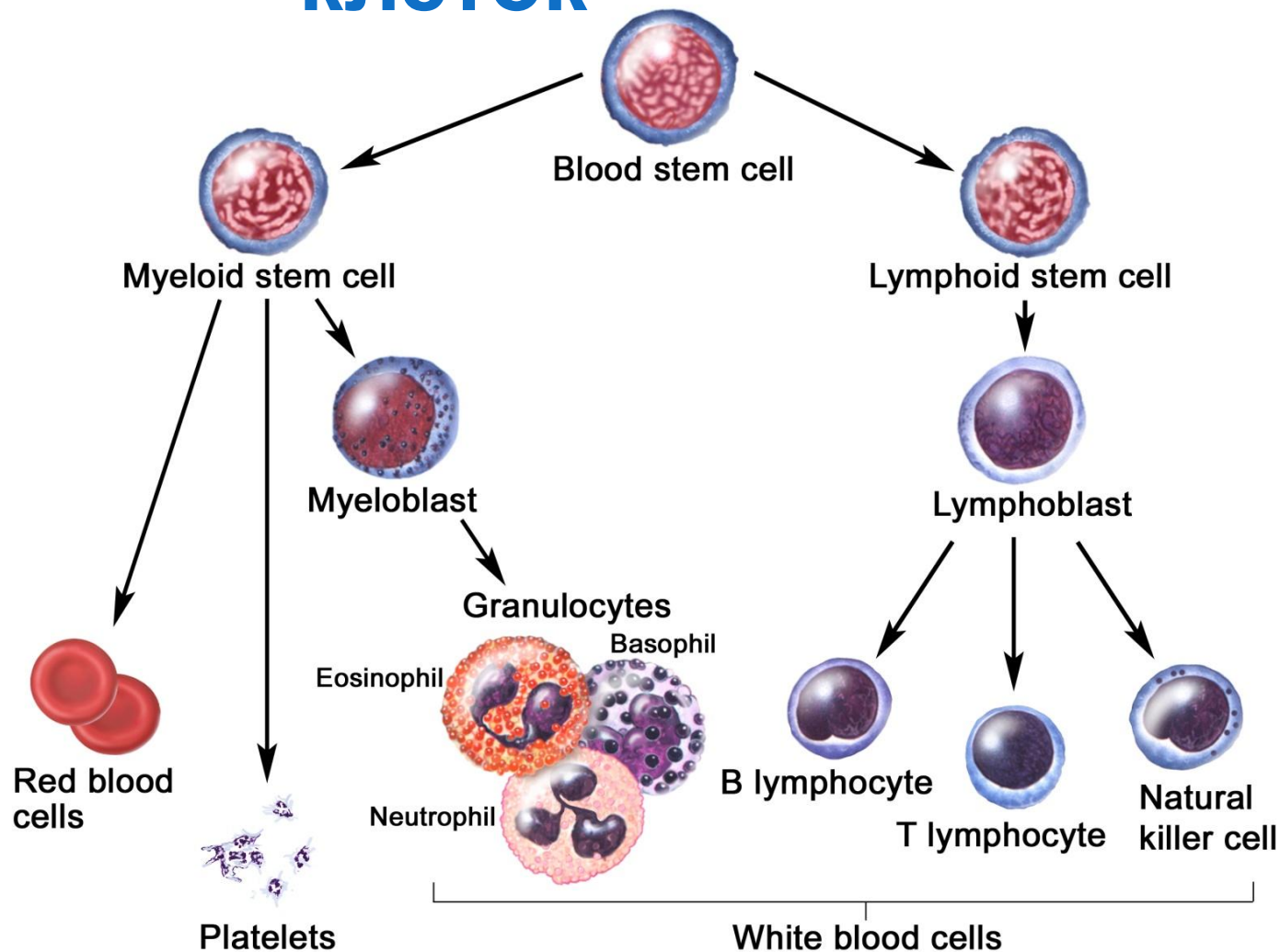
Заболевания, связанные с нарушением дифференцировки



НК- клетки

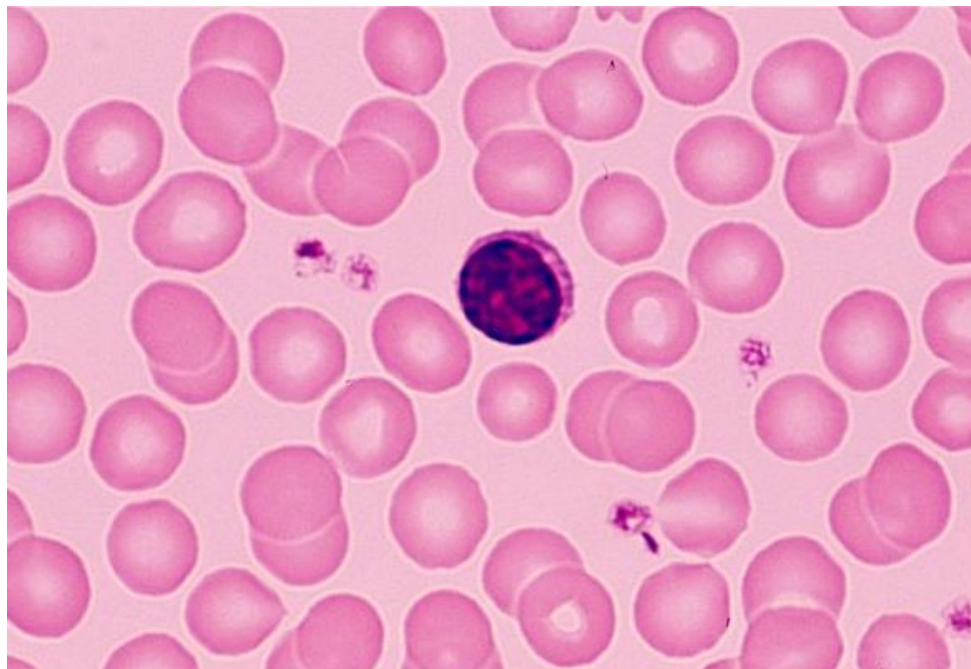
- 1. Развитие НК-клеток**
- 2. Морфология НК-клеток**
- 3. Гранулы НК-клеток**
- 4. Кластерные молекулы НК-клеток**
- 5. Функции НК-клеток**
- 6. Эффекторные функции НК-клеток.**
 - а) Экзоцитоз гранул**
 - б) Включение апоптоза**
- 7. Участие в трансплантационном иммунитете**
- 8. Участие в вирусных заболеваниях**
- 9. Роль НК-клеток при беременности**

Развитие НК-клеток



Морфология

НК-клетки морфологически сходны с лимфоцитами. Однако крупнее их и содержат множество цитоплазматических вакуолей, содержат в цитоплазме азурофильные гранулы, где депонированы цитотоксические белки, гранзимы и гранулизины. Основная часть обильной цитоплазмы содержит несколько митохондрий, свободные рибосомы с отдельными элементами шероховатого эндоплазматического ретикулума, аппарат Гольджи и характерные электроноплотные гранулы, связанные с мембраной.



Гранулы НК-клеток и их функции

Гранулы



Перфорин представляет собой белок с высокой молекулярной массой. На поверхности клетки мишени образуется гомополимер, повышающий проницаемость ее мембраны, способствующий проникновению гранзимов внутрь клетки.

Гранулы НК-клеток и их функции

Гранулы

Гранулизин - апсониноподобный положительно заряженный белок с молекулярной массой 9 kDa. Положительно заряженный гранулизин внедряется в отрицательно заряженную мембрану клетки-мишени. Это вызывает повышение внутриклеточного Ca^{2+} и понижение K^{+} , что может вызвать разрыв мембраны и быструю гибель клетки. Гранулизин активирует в мембране клетки-мишени сфингомиелиназу, которая расщепляет соответствующий субстрат с образованием церамида. Также нарушает проницаемость мембраны митохондрий и выход из неё цитохрома С и фактора AIF. Происходит активация каспаз и развитие апоптоза.

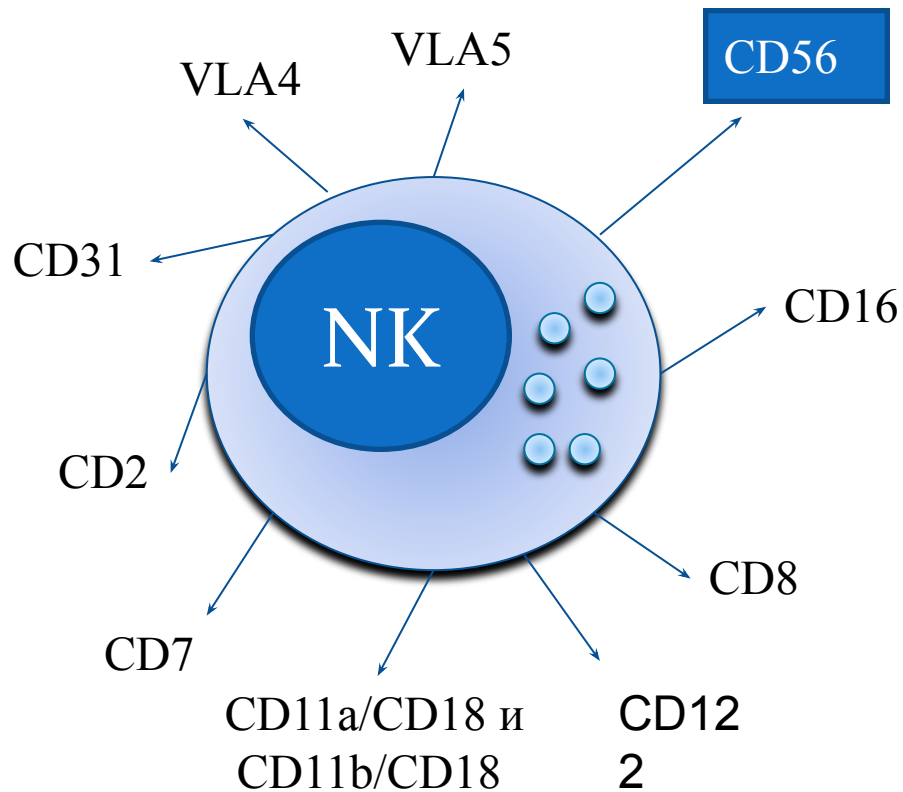
Гранулы НК-клеток и их функции

Гранулы



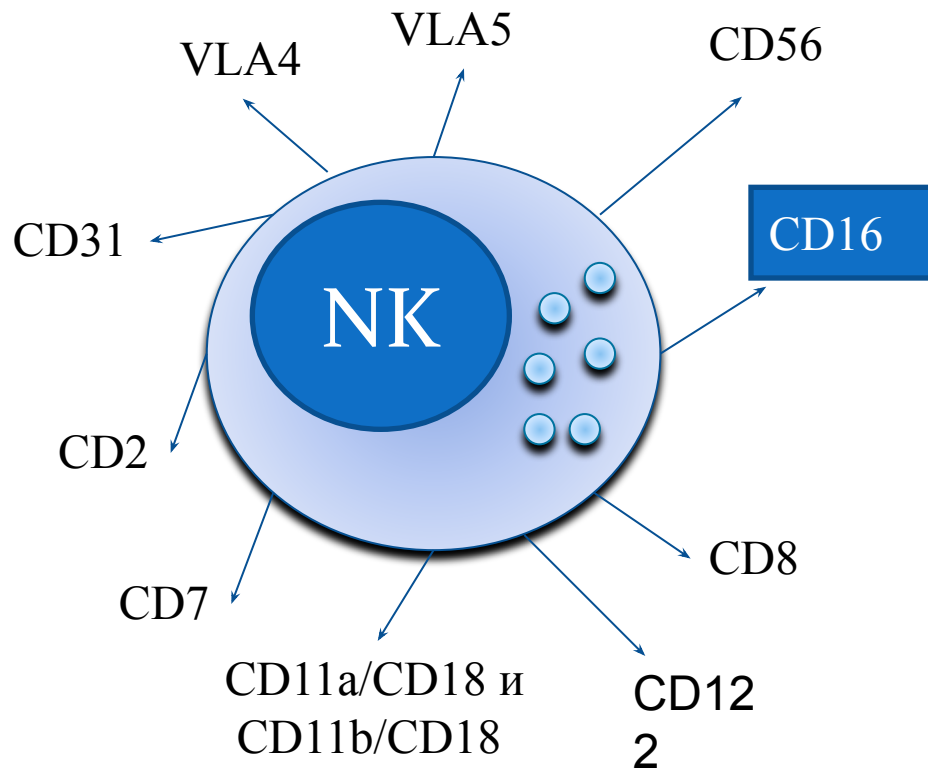
Гранзимы - протеазы химотрипсинового типа
основной эффект гранзимов В активация протеазы –
каспазы, нарушение целостности наружной клеточной
мембраны, деструкция митохондрий, конденсация
хроматина, с образованием разрывов ДНК. Эффект
гранцима А схожи с В.

Кластерные молекулы NK-клеток



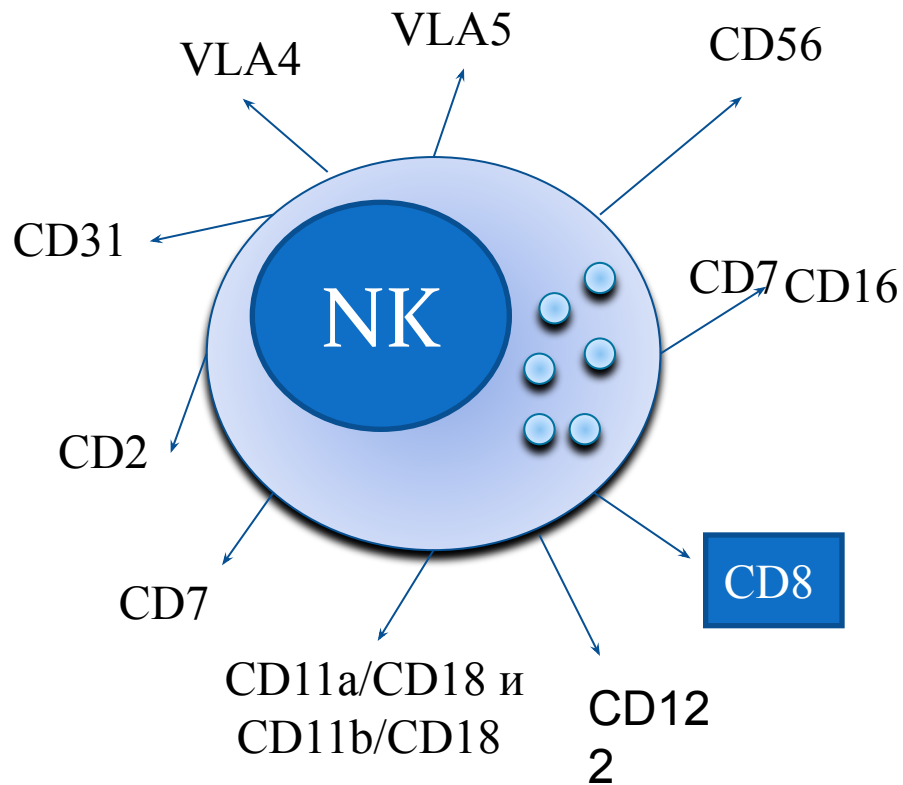
CD56 - обеспечивает взаимодействие NK-клеток с другими лимфоцитами.

Кластерные молекулы NK-клеток



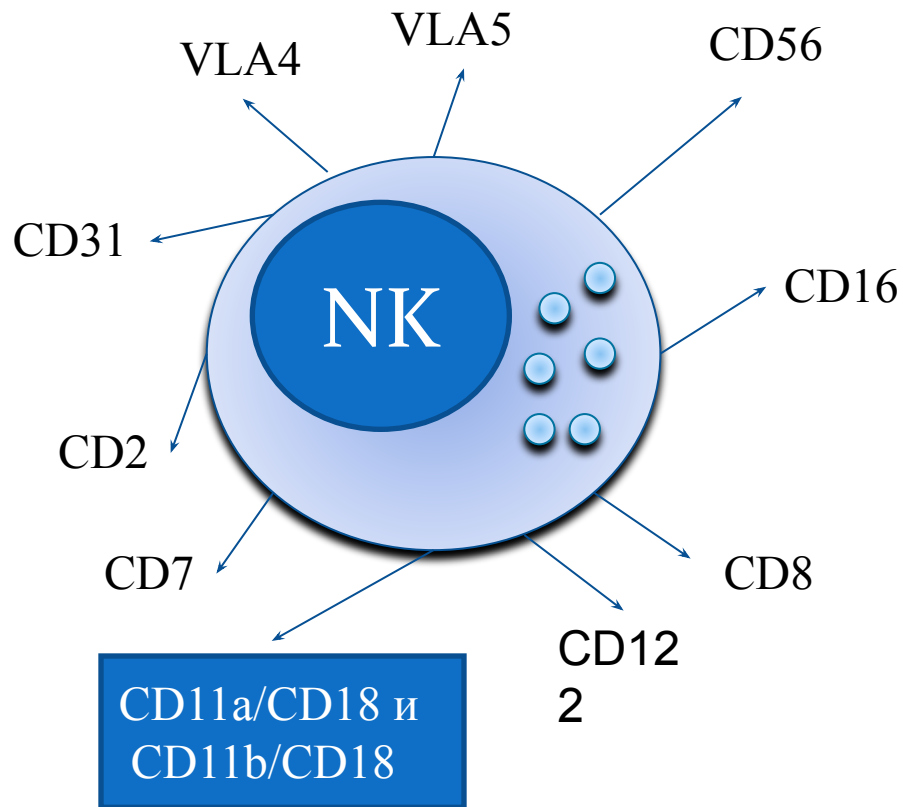
CD16 - рецептор для
FC-фрагмента IgG
(участие в АЗКЦ).

Кластерные молекулы NK-клеток



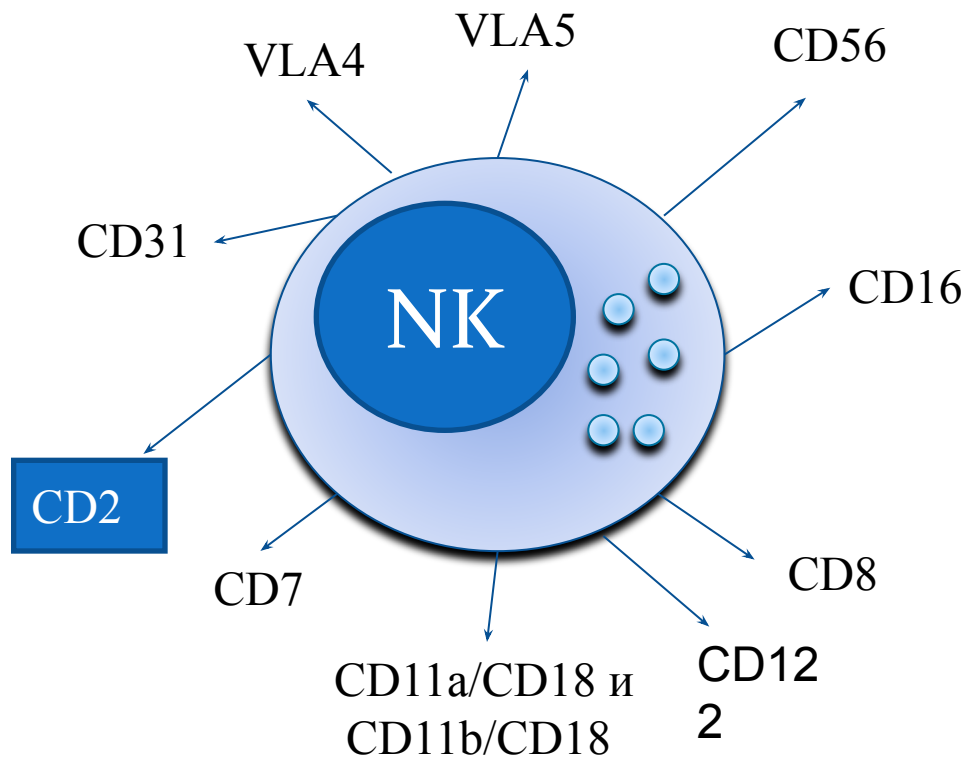
CD8 отвечают за
цитотоксическую
активность.

Кластерные молекулы NK-клеток



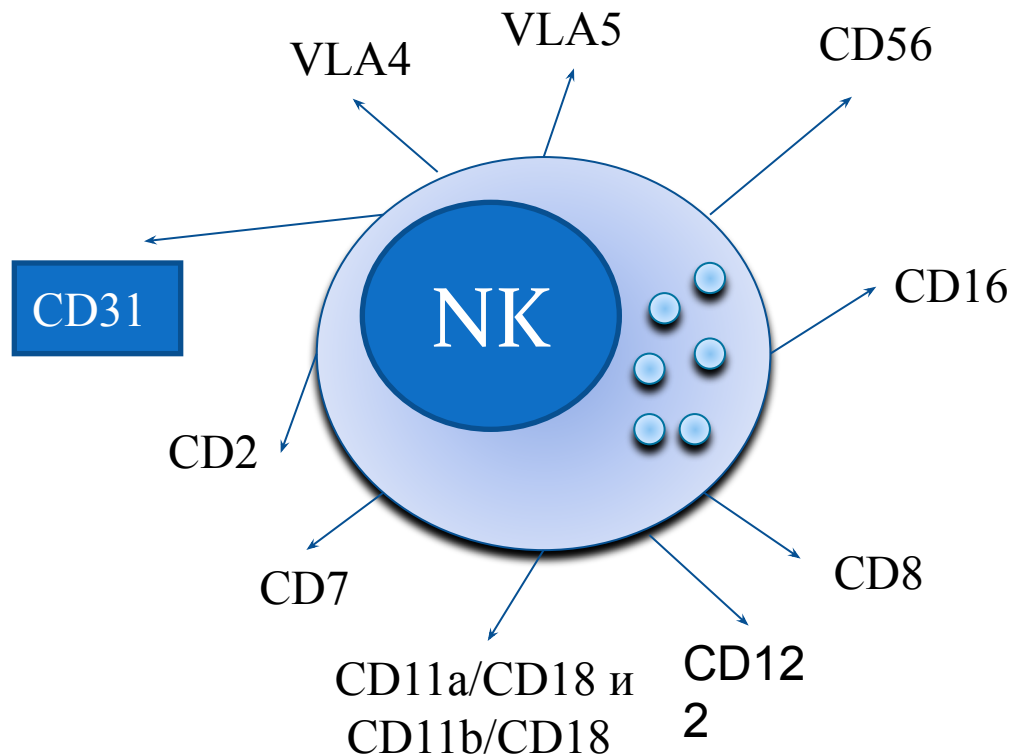
CD11a/CD18 и
CD11b/CD18 -
присоединение к
молекулам эндотелия.

Кластерные молекулы NK-клеток



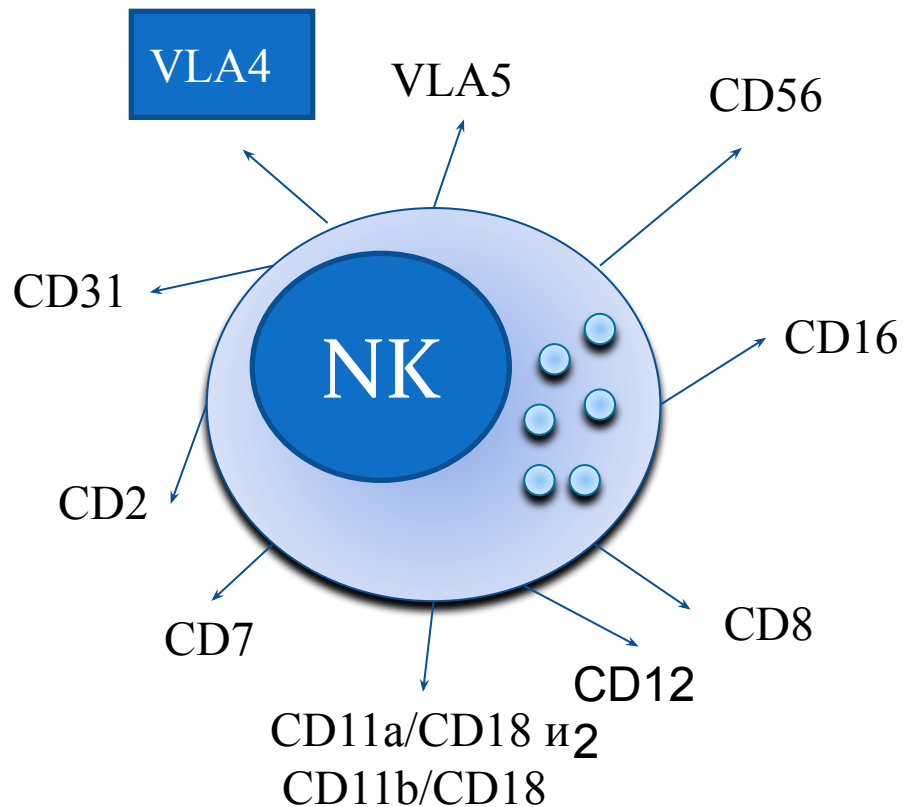
CD2 -
молекулярная
адгезия к
CLFA3.

Кластерные молекулы NK-клеток



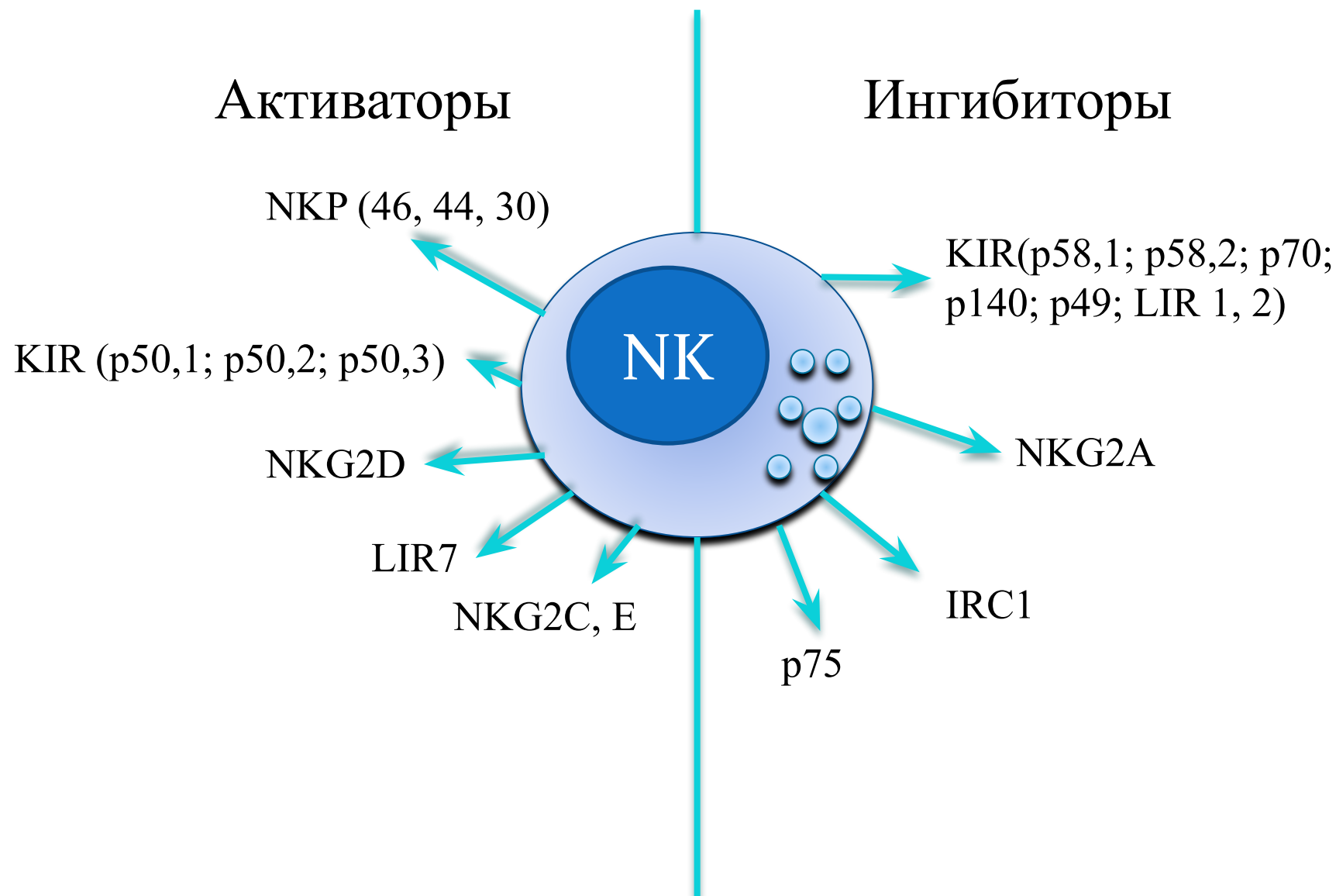
CD31-молекула гомофильного взаимодействия, отвечает за диапедез NK-клеток через эндотелий.

Кластерные молекулы NK-клеток



VLA4-
присоединение к
молекулам эндотелия
VCAM1.

Кластерные молекулы NK-клеток активаторы и ингибиторы



Функции НК-клеток



Регуляция процессов пролиферации, дифференцировки и элиминации стареющих соматических клеток организма

Модуляция клеток врожденного иммунитета

Супрессия или активация В-лимфоцитов

Пролиферация и индукция супрессорной активности Т-лимфоцитов

Функции НК-клеток

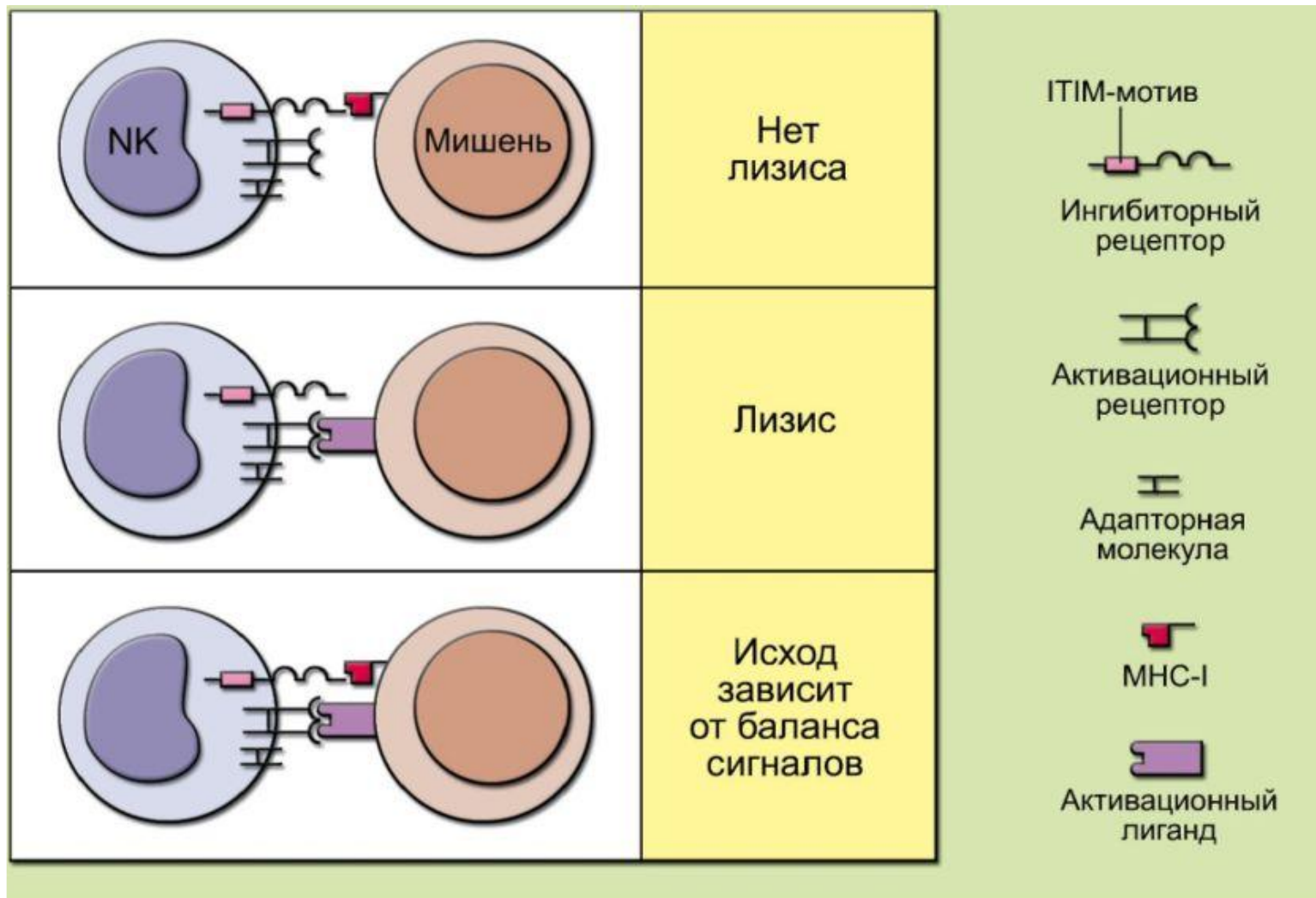


Созревание предшественников CTL

Генерация вирус-специфических CTL

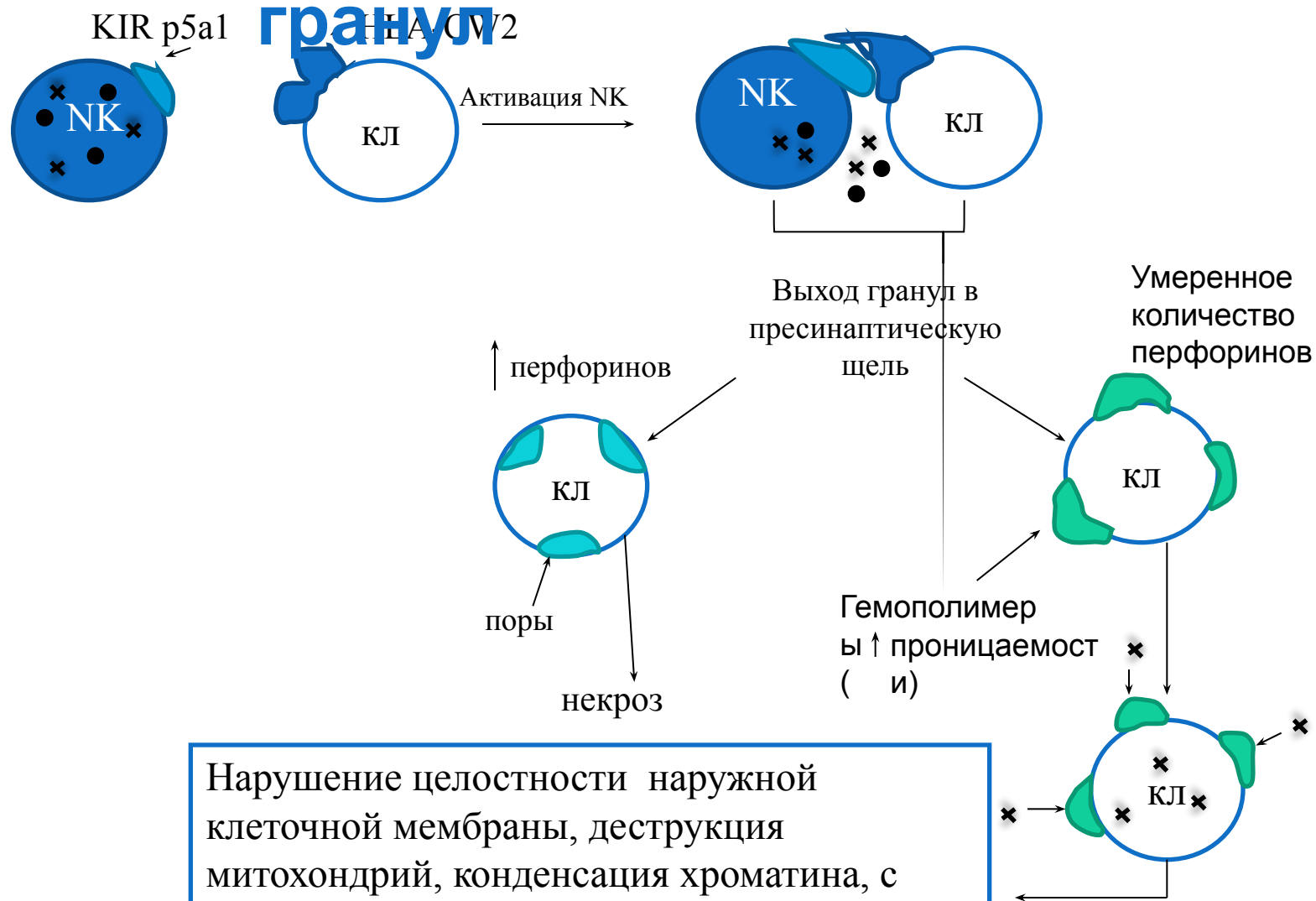
Созревание претимоцитов и тимоцитов

Взаимодействие NK-клеток с клетками мишенями



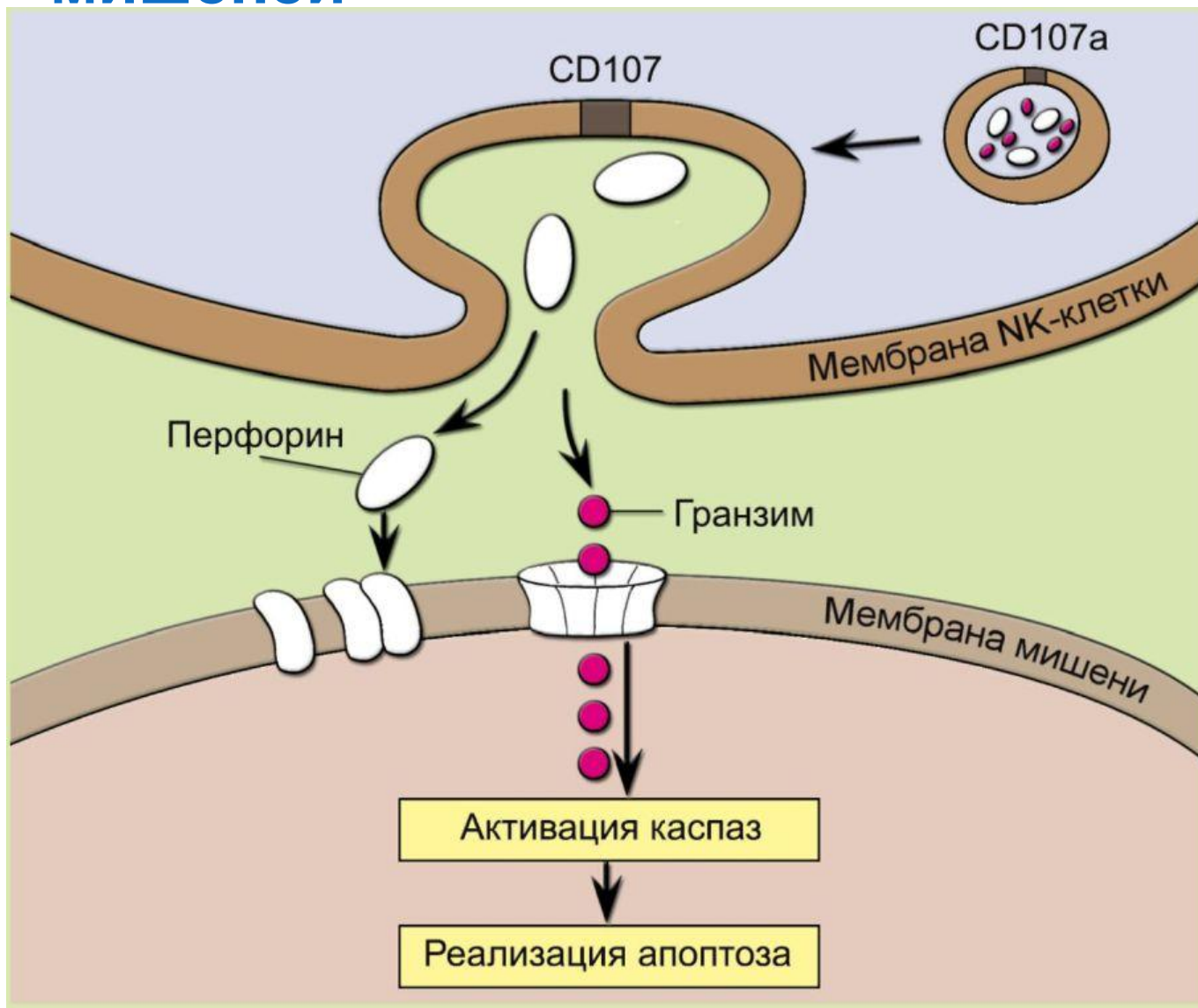
Эффекторные функции НК-клеток

Уничтожение клеток путем экзоцитоза гранул



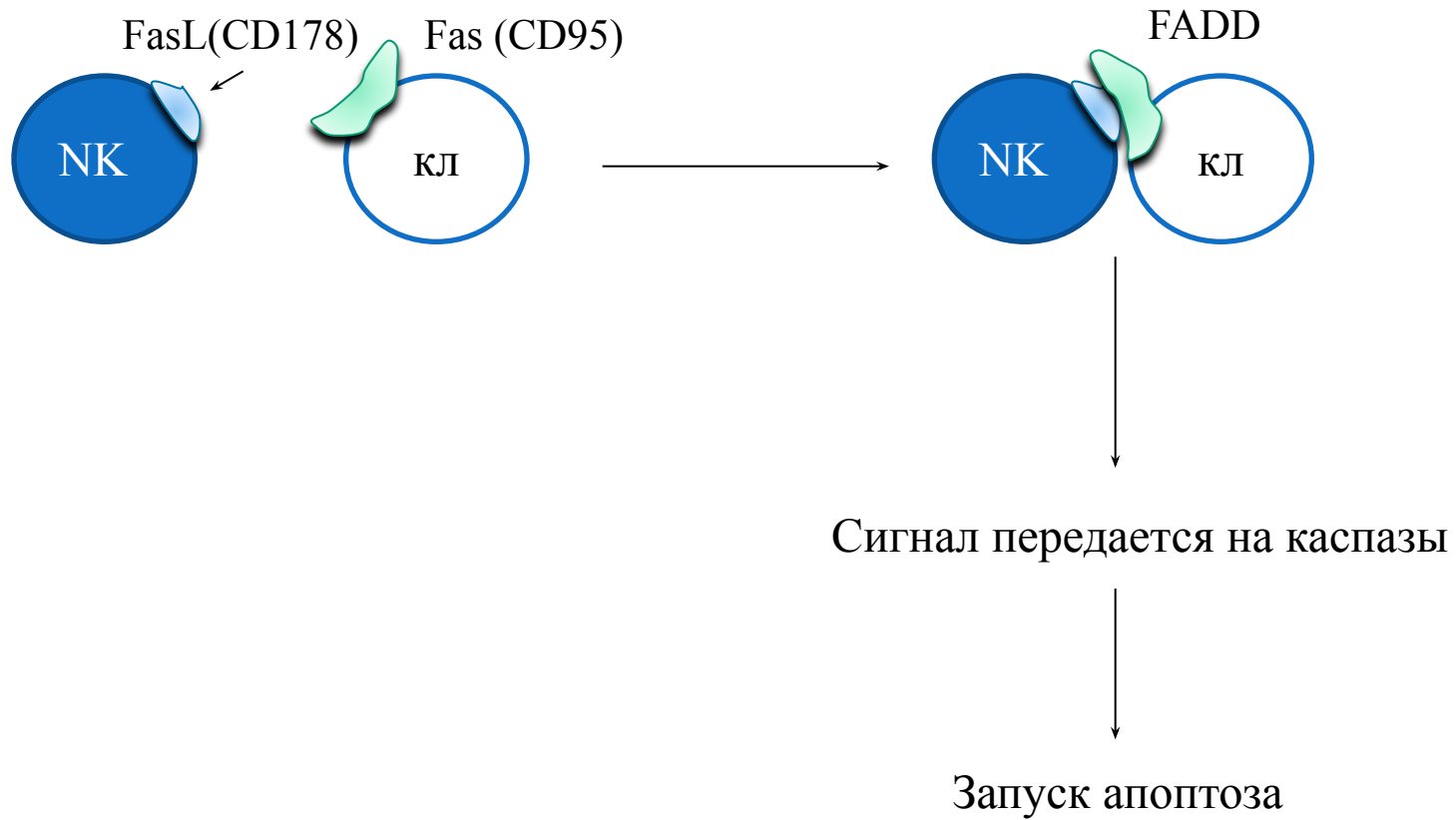
Нарушение целостности наружной клеточной мембраны, деструкция митохондрий, конденсация хроматина, с образованием разрывов ДНК.

Основной механизм лизиса мишеней

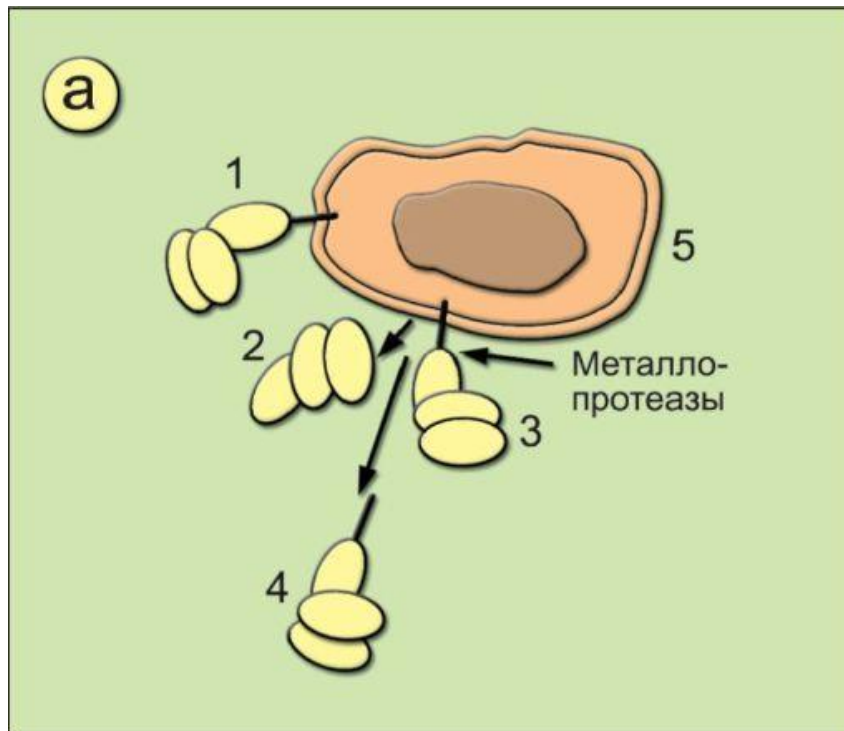


Эффекторные функции NK-клеток

Рецепторное включение механизмов апоптоза в клетке-мишени

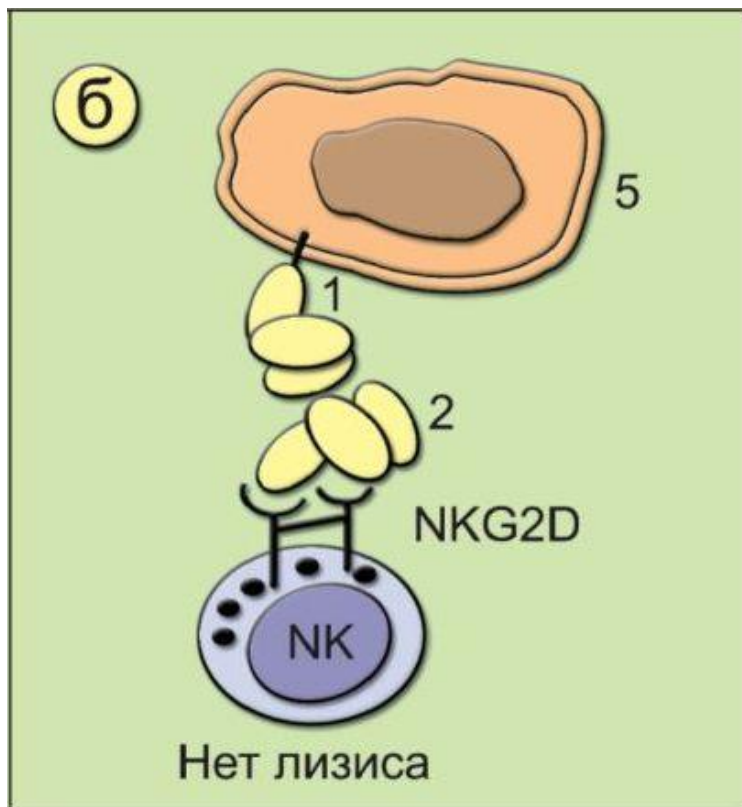


Участие естественных киллеров в трансплантационном иммунитете



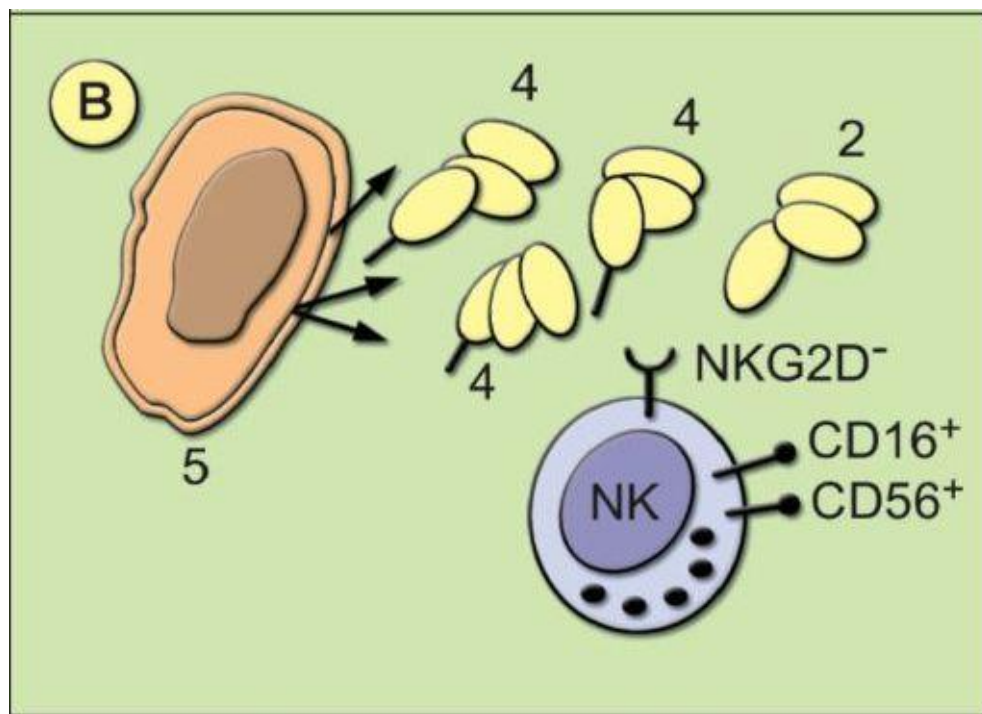
Опухолевые клетки (5). В сыворотке крови появляются в высоких титрах растворимые формы белков М1С. Это может быть результатом альтернативного сплайсинга генов М1С, приводящего к потере цитоплазматического хвоста М1С-белка (2). Эти структуры не могут встраиваться в мембрану клетки и секретируются в окружающую среду. Может происходить активация металлопротеаз, которые отщепляют М1С-белки от

Участие естественных киллеров в трансплантационном иммунитете



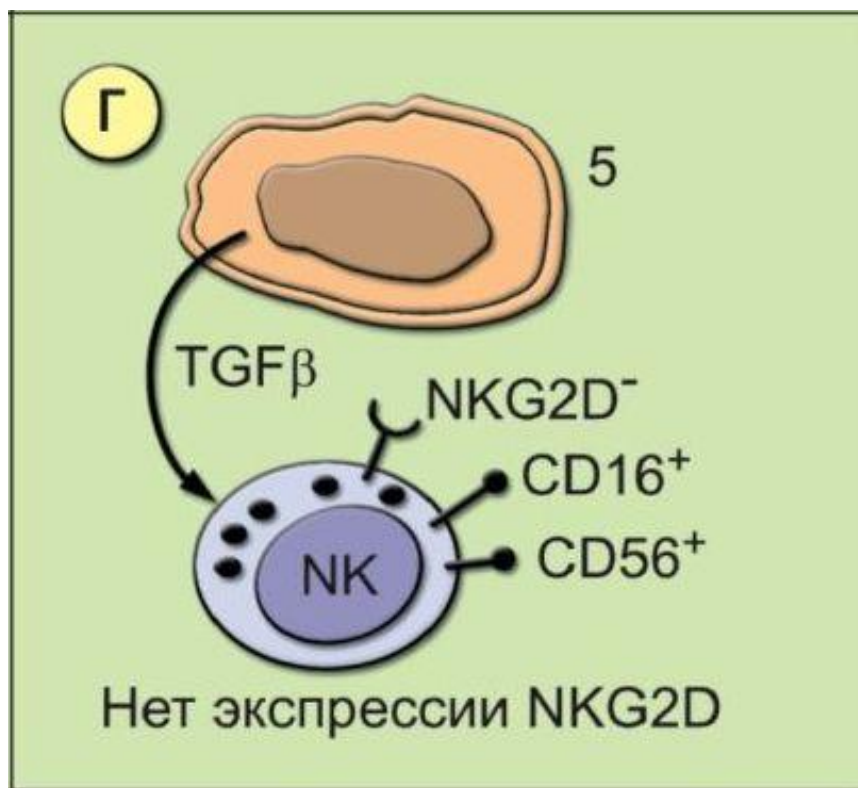
Растворимые формы M1C-белков (2) реагируют с NKG2D NK-клетки, в результате чего NK-клетка не распознаёт опухолевую клетку с «нормальным» (1) M1C-белком. Лизиса не происходит.

Участие естественных киллеров в трансплантационном иммунитете



Постоянный контакт НК-клетки с растворимыми формами МНС-белков приводит к анергии НК-клеток, проявляющейся в утрате или пониженной экспрессии NKG2D-рецептора.

Участие естественных киллеров в трансплантационном иммунитете



Опухолевая клетка (5) синтезирует цитокин $TGF-\beta$, который подавляет экспрессию NKG2D у NK-клеток, вследствие чего она не может участвовать в противоопухолевом иммунитете.

Участие естественных киллеров в вирусных заболеваниях

а

Изменение рецепторов клеток-мишеней при вирусной инфекции

Ингибиторный эффект

Повышение экспрессии молекул HLA-E

Синтез вирусных молекул, идентичных HLA-E

Синтез вирусных белков, препятствующих экспрессии ULBP1,2 и MICB

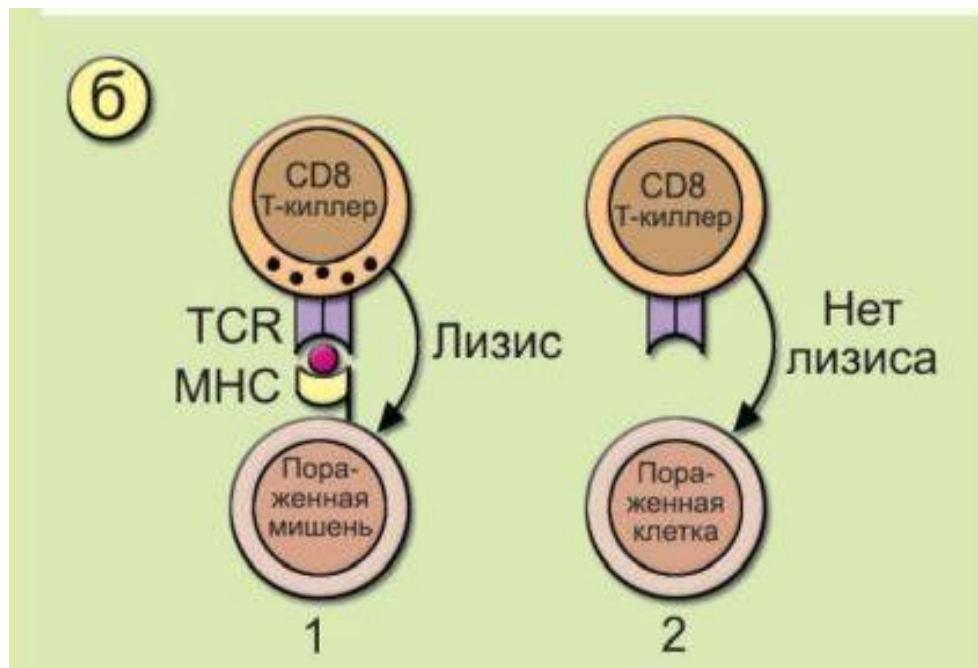
Ингибирование костимуляторных молекул

Стимулирующий эффект

Понижение экспрессии MHC I класса

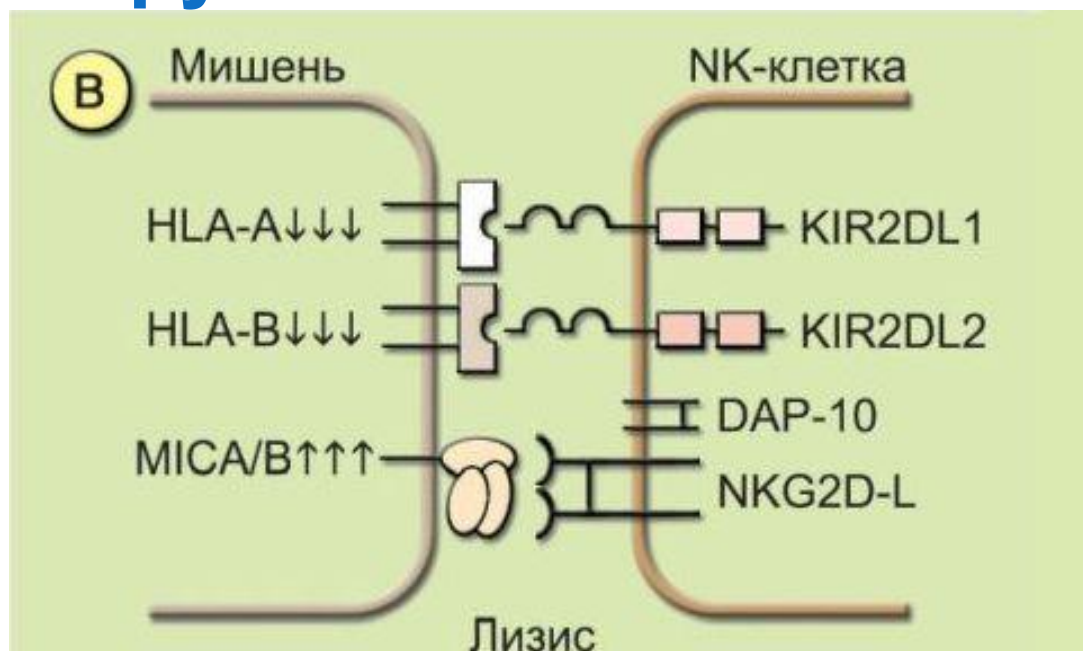
Увеличение:
MICA и MICB, ULBP1-I,
белков теплового шока

Участие естественных киллеров в вирусных заболеваниях



Отрицательный результат заключается в том, что поражённые клетки-мишени, не экспрессирующие или слабо экспрессирующие молекулы МНС I класса, не узнаются CD8⁺ Т-киллерами и не подвергаются лизису.

Участие естественных киллеров в вирусных заболеваниях



Представлен пример лизиса клетки, поражённой НК-клетками. Литическая реакция стала возможной благодаря снижению экспрессии классических молекул МНС I класса, что отменило действие ингибиторных рецепторов группы KIR. На этой клетке экспрес-сируются атипичные МНС-молекулы типа MICA/B, являющиеся лигандами для активационных рецепторов NKG2D. Клетка поражённая вирусом подвергается лизису.

Роль естественных киллеров в период

беременности.
NK-клетки выступают в роли LGL
клеток. Их функции:

- Регулируют инвазивный рост трофобласта;
 - В трофобласт независимый период вырабатывает IFN γ , участвующий в ремоделирование маточных артерии.
- При недостатке LGL снижение размеров плаценты, что приводит к спонтанным выкидышам.





ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- **Комплемент**
- **Белки острой фазы**
- **Провосполительные цитокины и хемокины**
- **Естественные АТ**

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Гуморальная составляющая врожденного иммунитета представлена несколькими взаимосвязанными системами –

- системой комплемента
- цитокиновой сетью
- бактерицидными пептидами
- гуморальными системами, связанными с воспалением.

Принцип действия этих систем

Каскадный
принцип

По этому принципу функционирует система комплемента, при активации которой происходит последовательное вовлечение факторов.

При этом эффекты каскадных реакций проявляются не только в конце активационного пути, но и на промежуточных стадиях.

Принцип
сети

Характерен для системы цитокинов и предполагает возможность одновременного функционирования различных компонентов системы.

Основа функционирования такой системы - тесная взаимосвязь, взаимное влияние и значительная степень взаимозаменяемости компонентов сети.

Компоненты системы комплемента

Функции	Обозначения
Связывание с комплексом АГ-АТ	C1q
Связывание с мембраной клетки и опсонизация	C3b, C4b
Протеазы, расщепляющие и активирующие другие компоненты комплемента	C1r, C1s, C2b, Bb, D
Хемоаттрактанты и медиаторы воспаления	C3a, C5a, C4a, C2a
Мембраноатакующий литический комплекс	C5b, C6, C7, C8, C9
Рецепторы для белков комплемента	CR1 (CD35) CR2 (CD21) CR3 (CD11b/CD18) CR4 (CD11c/CD18) C3aR C5aR C1qR
Комплементрегулирующие белки	C1-ингибитор (C1 INH) C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Система комплемента

Система комплемента является важным компонентом врождённого иммунитета, играющим большую роль в защите и удалении из организма чужеродных агентов и собственных изменённых клеток.

Этот комплекс состоит из 9 основных белков, обозначаемых C1-C9.

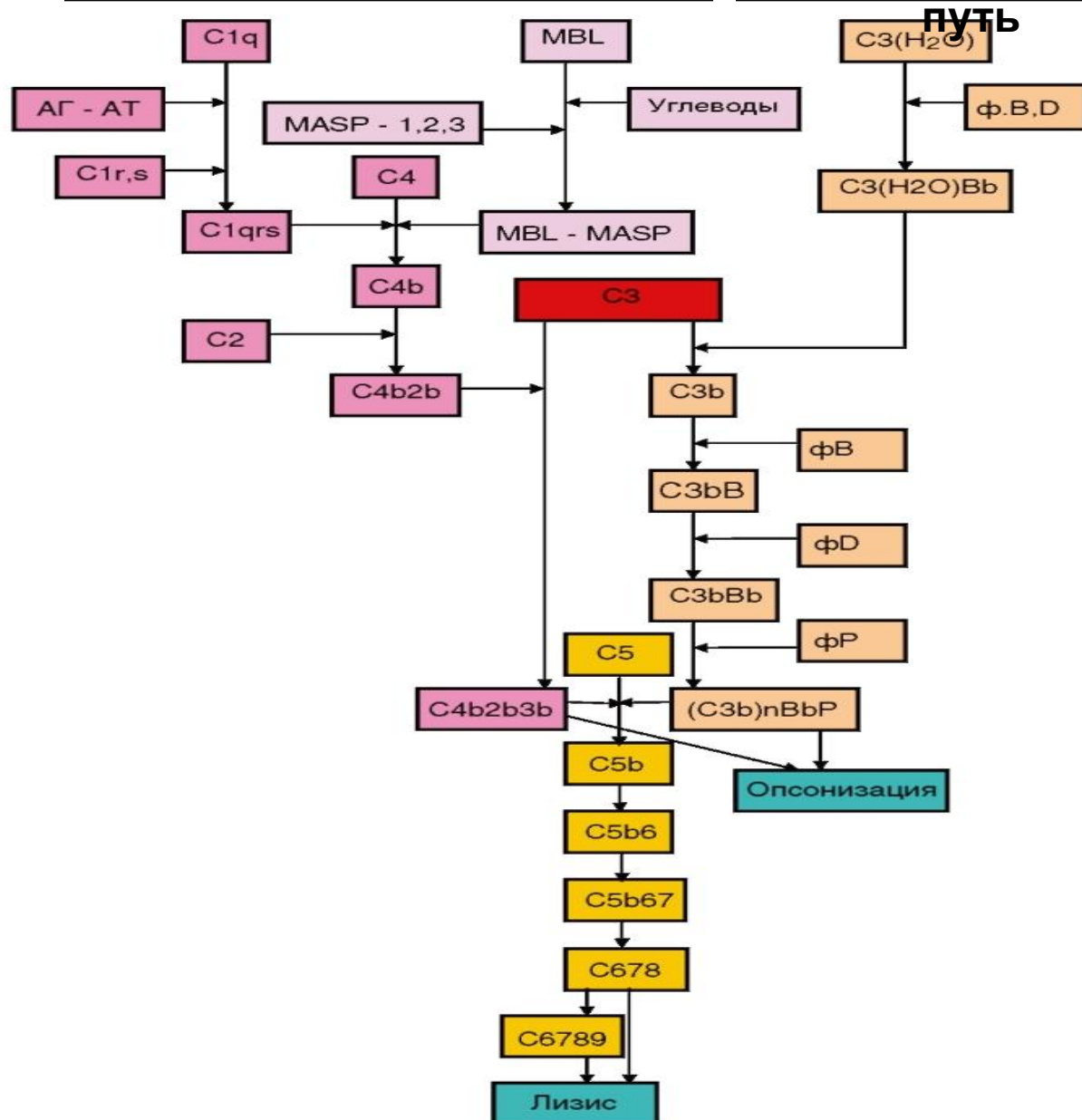
Так, компоненты C2, C3, C4, C5 в процессе взаимодействия с клеткой расщепляются на два пептида: «а» (меньший) и «b» (большой пептид). Пептиды «а», как правило, остаются во внеклеточной среде и являются медиаторами воспаления и хемоаттрактантами. Пептиды «b» присоединяются к поверхности клетки и инициируют связывание с клеткой других компонентов. Факторы CR₁, B, D, I, H, P, M CR, DAF, CD59 являются компонентами и регуляторами альтернативного пути активации системы комплемента. Защитная роль комплемента заключается в удалении чужеродных клеток с помощью фагоцитоза или бактерицидной литической реакции.

Два пути активации комплемента

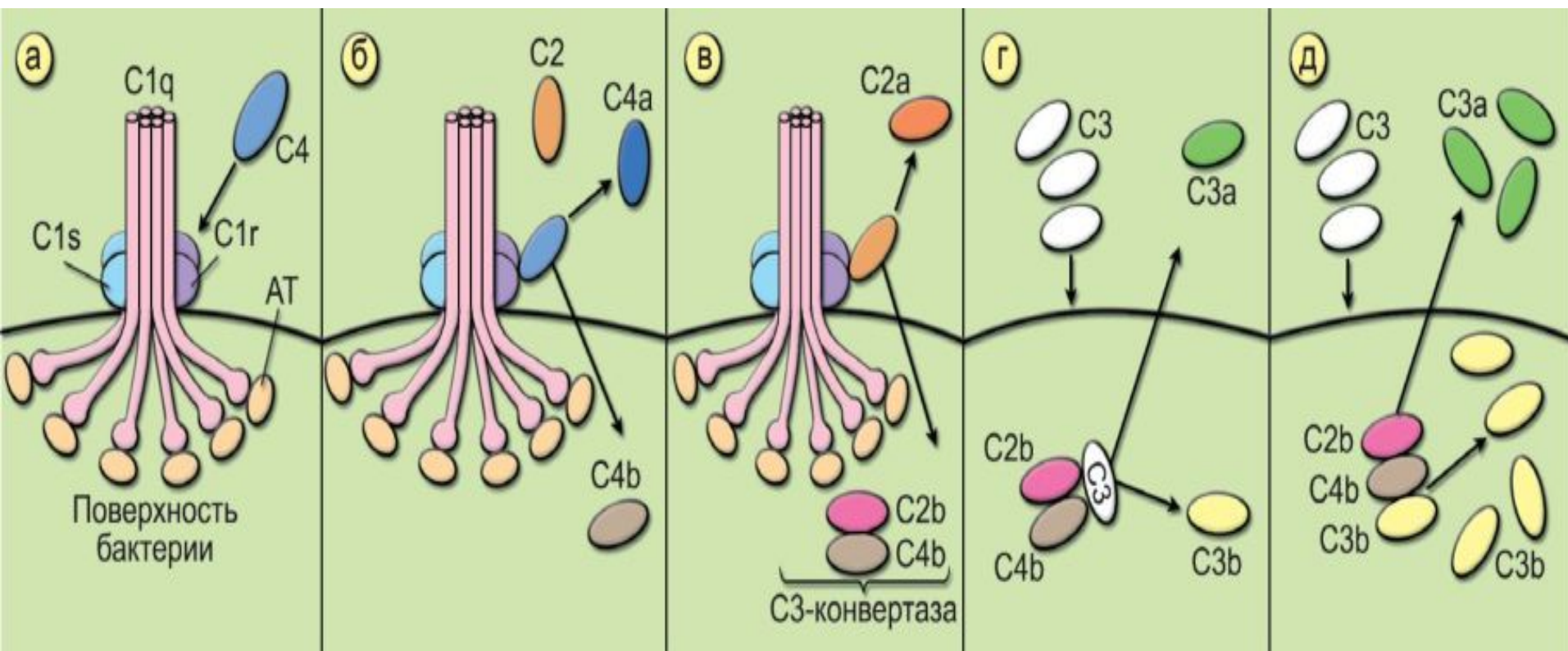


Классический путь

Альтернативный путь



Классический путь активации комплемента



Классический путь активации комплемента

А) После присоединения АТ класса IgM или некоторых изотипов IgG к поверхности бактериальной клетки у молекулы АТ образуется участок, способный взаимодействовать с C1-компонентом комплемента. C1 состоит из трёх молекул: C1q, C1r и C1s. C1q представляет собой структуру, содержащую 6 идентичных глобулярных головок и длинный коллагеновый хвост. Хвост взаимодействует с двумя другими компонентами C1: C1r и C1s, обладающими протеазной активностью. Образуется комплекс C1q-C1r₂-C1s₂.

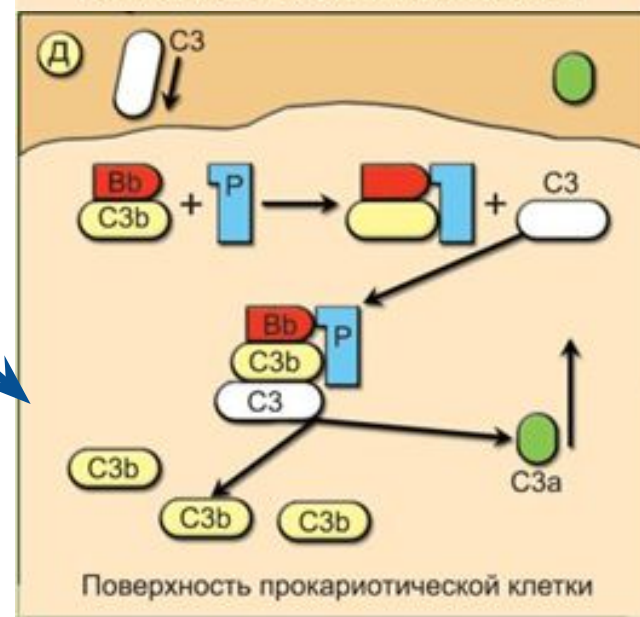
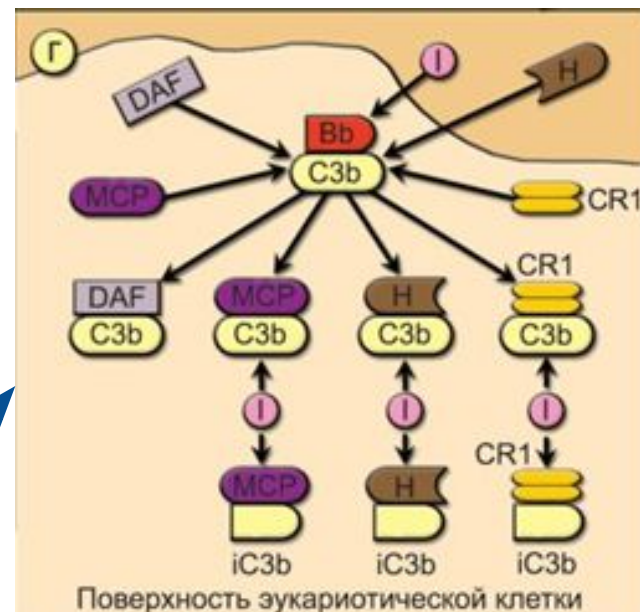
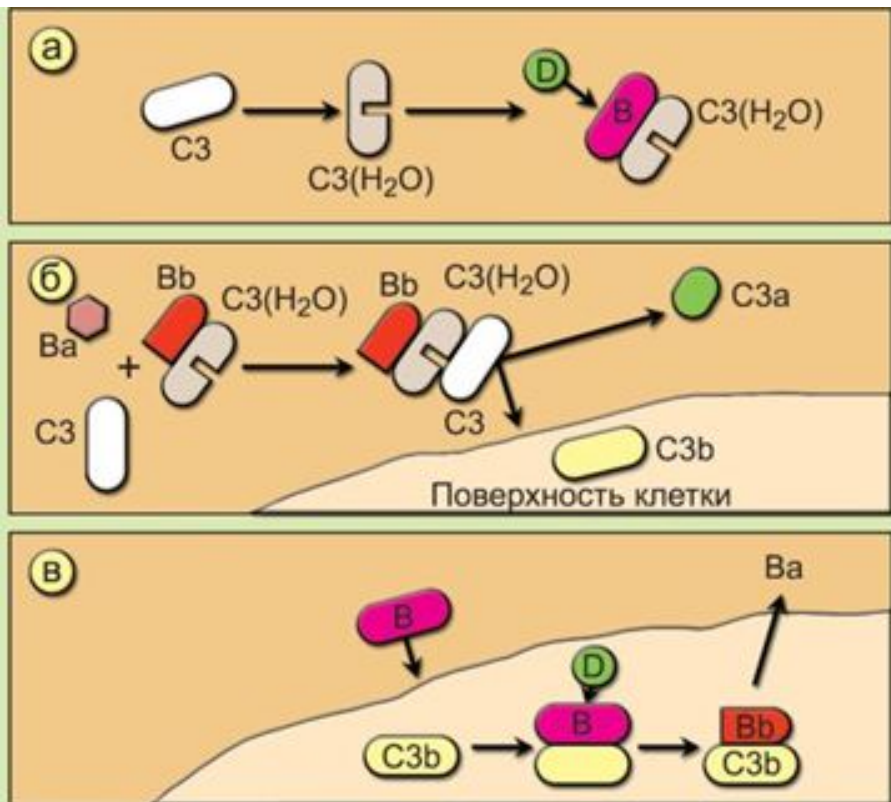
Б) Каждая головка C1q взаимодействует с одним участком Fc-фрагмента Ig. При соприкосновении двух и более головок с Ig происходит активация протеазы C1r. Последняя расщепляет C4 компонент на C4a и C4b. C4b ковалентно прикрепляется к поверхности микроорганизма.

В) Далее C1s расщепляет C2 на C2a и C2b. C2b также прочно прикрепляется к поверхности бактерии, образуя комплекс с C4b.

Г) Комплекс C2b-C4b является активной C3-конвертазой, центральной фигурой классического, лектинового и альтернативного пути активации комплемента, причём протеазной активностью обладает в основном C2b. C3-конвертаза расщепляет C3-компонент на C3a и C3b.

Д) Первый остаётся во внеклеточной среде и является мощным хемоаттрактантом и медиатором воспаления (также как C2a и C4a). Второй прочно присоединяется к поверхности клетки и инициирует соединение с мембраной клетки терминальных компонентов комплемента - C5b, C6, C7, C8, C9. Образуется литический комплекс, который вызывает формирование пор в мембране клетки и её лизис.

Альтернативный путь активации комплемента



Альтернативный путь активации комплемента

Альтернативный путь происходит в отсутствие АТ на поверхности микробной клетки, приводя к образованию СЗ-конвертазы. Для его инициации микробная клетка не нужна. СЗ находится в плазме в избыточном состоянии и происходит спонтанный гидролиз тиоэфирных связей с образованием $C3(H_2O)$ -формы. Она взаимодействует с сывороточным фактором В, который расщепляется сывороточной протеазой D на небольшой пептид Ва и крупный пептид Вб, который вместе с $C3(H_2O)$ образует конвертазу Вб- $C3(H_2O)$. Эта конвертаза расщепляет сывороточный СЗ с образованием С3а и С3б. С3б прочно присоединяется к поверхности клетки хозяина или бактерии. С3б реагирует с фактором В, который тут же фактором D расщепляется на пептиды Вб и Ва. Пептид Вб остаётся связанным с С3б на поверхности клетки, образуя Вб-С3б-конвертазу. Дальнейшая судьба конвертазы зависит от того, на какой клетке она находится. На поверхности клетки хозяина Вб-С3б-конвертаза мгновенно инактивируется сывороточными и клеточными регуляторными факторами. К ним относятся рецептор комплемента СВЛ, фактор DAF (*decay-accelerating factor*), фактор MCP (*membrane cofactor of proteolysis*). Из плазмы поступает вытесняющий фактор Н. Все эти структуры вытесняют Вб из комплекса с С3б. СВЛ, MCP и Н катализируют расщепление С3б сывороточной протеазой I на неактивный пептид iС3б. Регуляторных комплексов на микробной клетке нет. В этом случае комплекс Вб-С3б стабилизируется пропердином (фактор Р) и начинает работать как классическая конвертаза $C3(C4b-C2b)$, производя большое количество пептидов С3б и С3а.

Активация комплемента по лектиновому пути

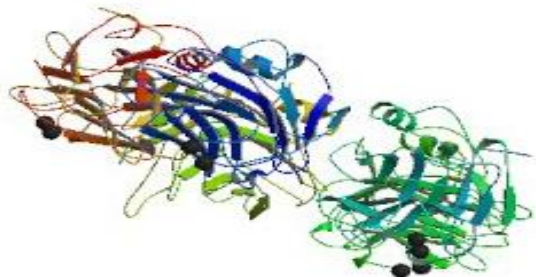
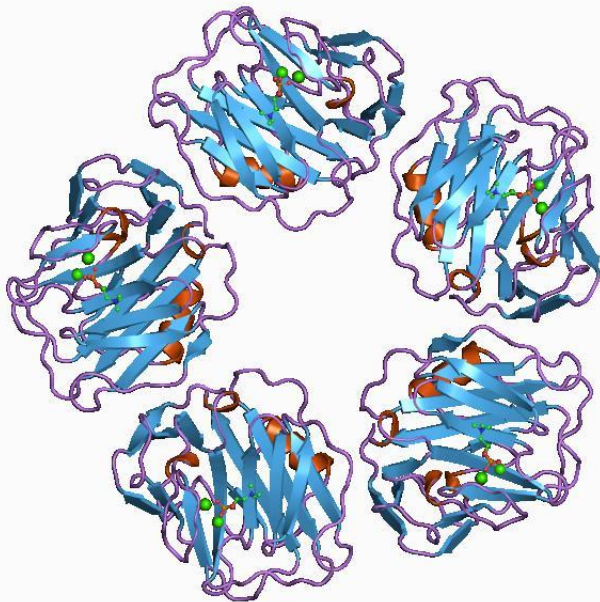
В сыворотке крови присутствует сложный белок, относящийся к семейству коллектинов, - маннозасвязывающий лектин (MBL - от *Mannosa-binding lectin*). MBL принадлежит к С-лектинам, т.е. связывается с полисахаридами в присутствии ионов Ca^{2+} . Он специфичен к остаткам маннозы и N-ацетилглюкозамина.

Различают 2 разновидности MBL - MBL-I и MBL-II. При связывании MBL с гликоконъюгатами клеточной мембраны он приобретает сродство к белкам MASP-1, MASP-2, MASP-3 (от англ. *MBL-associated serine proteases*) и MAP19 (*MBL-associated protein 19*). В результате образуется несколько типов комплексов - MBL-I-MASP-3 и MBL-II-MASP-1-MASP-2, а также комплексы, наряду с MASP содержащие и MAP19. Комплекс MBL-II-MASP-1-MASP-2 аналогичен по структуре комплексу C1qrs. При взаимодействии с MBL молекулы проферментов MASP активируются и приобретают способность расщеплять компоненты комплемента C4 и C2, проявляя полную функциональную аналогию с комплексом C1qrs. Дальнейшие реакции лектинового и классического путей активации полностью совпадают.

Запускать лектиновый путь комплемента способны также фиколины, сходные по структуре с коллектинами. В состав фиколинов входят домены двух типов - N-концевые коллагеновые и C-концевые фибриногеноподобные. Последние способны в присутствии Ca^{2+} связывать углеводы, прежде всего N-ацетилглюкозамин и маннозу. Таким образом, функционально (но не структурно) этот домен является С-лектином. Выделяют 3 вида фиколинов, обозначаемые буквами L (печеночный - от *liver*), Н (от имени автора - *Hakata*) и М (моноцитарный - от *monocyte*). Два первых (L и Н) присутствуют в плазме, фиколин М связан с мембраной моноцитов. L- и Н-фиколины способны связывать и активировать протеазы группы MASP и, таким образом, запускать лектиновый путь активации каскада комплемента. Кроме того, L-фиколин обладает опсонизирующей активностью подобно сурфактантам А и D, относимым к группе коллектинов.

Коллектины и фиколины относят к растворимым патогенраспознающим рецепторам в связи с их способностью распознавать углеводные «образы патогенности» и запускать механизмы иммунной защиты (в рамках врожденного иммунитета).

Белки острой фазы воспаления



Белки (реактанты) острой фазы представляют группу протеинов, секретируемых гепатоцитами. При воспалении продукция белков острой фазы изменяется. При усилении синтеза белки называют положительными, а при понижении синтеза - отрицательными реактантами острой фазы воспаления.

Группа белков	Положительные реактанты острой фазы	Отрицательные реактанты острой фазы
Пентратоксины	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, пентратоксин 3	нет
Транспортные белки	Маннозасвязывающий белок, гаптоглобин, гемопектин, церулоплазмин, орозомукоид, преальбумин, липокалины	Трансферрин, ретинолсвязывающий белок
Протеазы	Трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, химазы, металлопротеиназы	Нет
Ингибиторы протеаз	А2- макроглобуллин, А1- антитрипсин, А1- антихимотрипсин	нет
Компоненты комплемента	С1-ингибитор, компоненты С2,С3, С4, фактор В	пропердин
Факторы свертывания крови	Фибриноген, протромбин, фактор 8,плазминоген	Фактор 12
Прочие белки	Ангиотензиноген, фибринектин, прокальцитонин, тенаснин С, ЛПС- связывающий белок	Альбумин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности

- Наиболее полно проявляют свойства реактантов острой фазы белки семейства пентраксинов: в первые 2—3 сут развития воспаления их концентрация в крови повышается на 4 порядка.
- Основа для выделения этого семейства белков — структурные особенности модуля, являющегося их обязательной составной частью. Пентраксиновый модуль представляет кольцевидный гомопентамер. Он состоит из 5 нековалентно связанных одинаковых субъединиц. Субъединица образована 206 аминокислотными остатками и имеет молекулярную массу около 20—23 кДа. Структура субъединицы стабилизируется дисульфидной связью, придающей ей форму глобулы, в которой преобладают β -слоистые структуры (примерно 50%), соединенные α -спирализированными участками (12%). Сердцевину каждого мономера образуют 2 антипараллельных β -слоя. Такие структуры обозначают термином «желатиновый рулет» (*jelly roll*).

Ы

Короткие

- **С-реактивный белок**
- **Сывороточный**

амилоид Р

С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р образуются и секретируются гепатоцитами. Основной индуктор их синтеза - IL-6.

Концентрация при воспалении возрастает
**с 1 мкг/мл до 1-2 мг/мл
(т.е. в 1000 раз)**

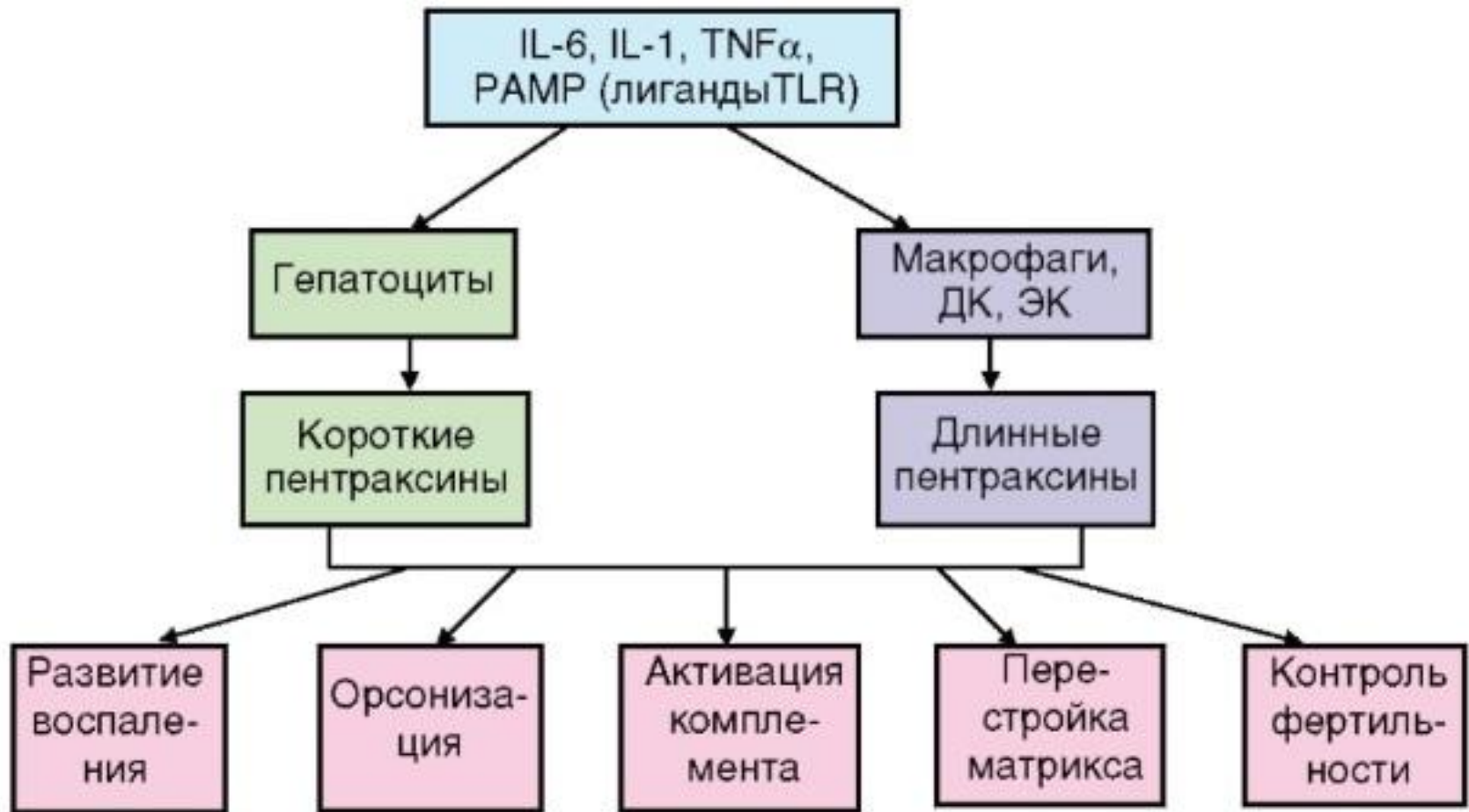
Длинные

- **РТХЗ (пентрактин 3)**

Белок РТХЗ вырабатывают миелоидные (макрофаги, дендритные клетки), эпителиальные клетки и фибробласты в ответ на стимуляцию через TLR, а также под действием провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β , TNF α).

Концентрация при воспалении возрастает
с 25 до 200-800 нг/мл.

Происхождение и функции пентраксинов



Функции пентраксинов

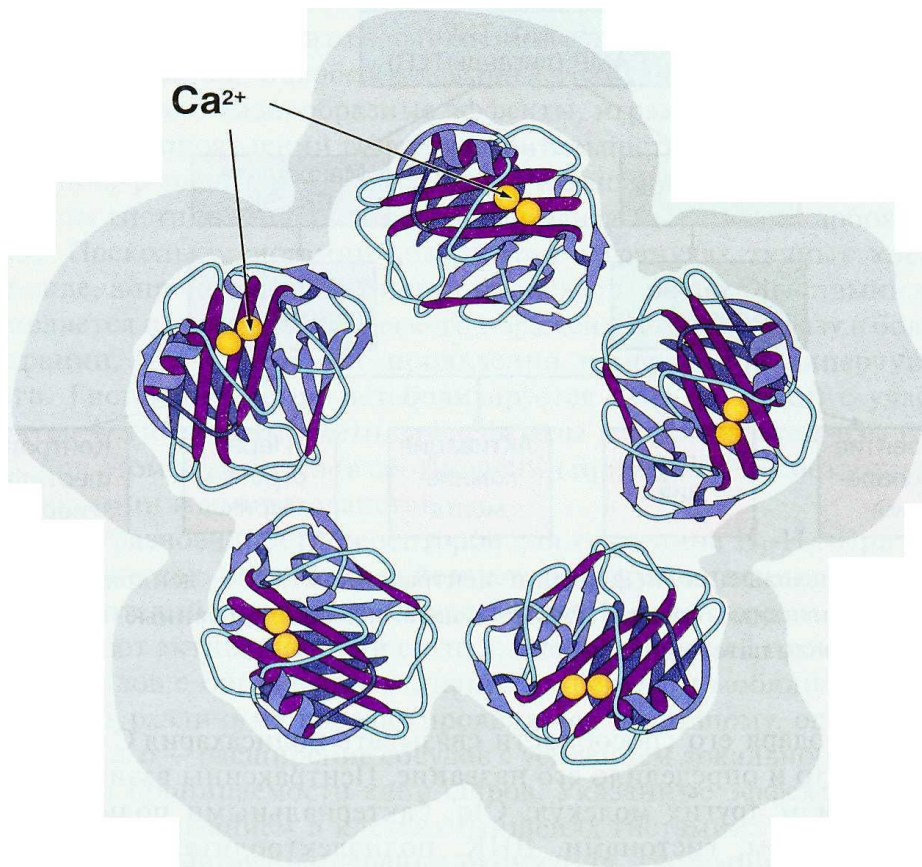
- Распознавание и связывание РАРР (растворимые патогенраспознающие рецепторы)
- Комплемент-активирующая(через С1q) и опсонизирующая функция пентраксинов делает их своеобразными «протоантителами», частично выполняющими функции антител на начальном этапе иммунного ответа, когда истинные адаптивные антитела еще не успели выработаться.
- Активации нейтрофилов и моноцитов/ макрофагов
- Регуляции синтеза цитокинов и проявлении хемотаксической активности по отношению к нейтрофилам.
- Регулирование функции межклеточного матрикса при воспалении,
- Контроль апоптоза и элиминации апоптотических клеток.

Пентраксины. С-реактивный белок

С-реактивный белок открыт в 1930 году Тиллетом и Францисом, которые обнаружили в сыворотке крови при острых долевых пневмониях фактор, преципитирующий капсульный полисахарид пневмококков

Строение

Пять доменов, объединены нековалентными связями в кольцевую структуры и формируют молекулу С-реактивного белка. Лигандсвязывающие сайты содержат по 2 иона кальция.



Пентраксины. Сывороточный Р-компонент амилоида (SAP)

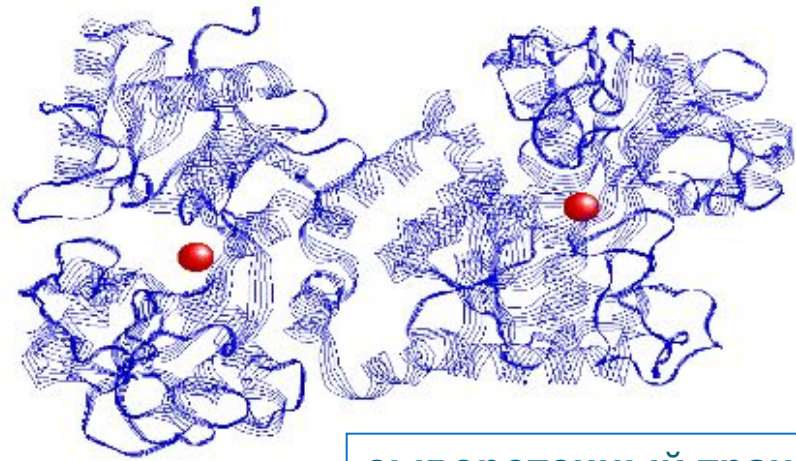
- является предшественником Р-компонента амилоидных фибрилл - постоянной составной части амилоидных депозитов при всех формах амилоидоза в том числе и представляющих сегодня популяционную проблему (болезнь Альцгеймера).
- Биологическая роль SAP состоит в ограничении воспалительного ответа и блокаде реакций аутоиммунитета за счет ингибирования клеточной адгезии при взаимодействии со специфическими сайтами связывания, локализующимися на мембране полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов.
- Кроме того, находясь в составе базальных мембран, SAP препятствует их контакту с фибробластами, тем самым предупреждая процесс фиброза.

Транспортные белки

Они играют роль переносчиков метаболитов, ионов металлов, физиологически активных факторов.

К транспортным белкам относят:

- преальбумин
- альбумин
- орозомукоид
- липокалины
- гаптоглобин
- трансферрин
- маннозасвязывающий белок
- ретинолсвязывающий белок



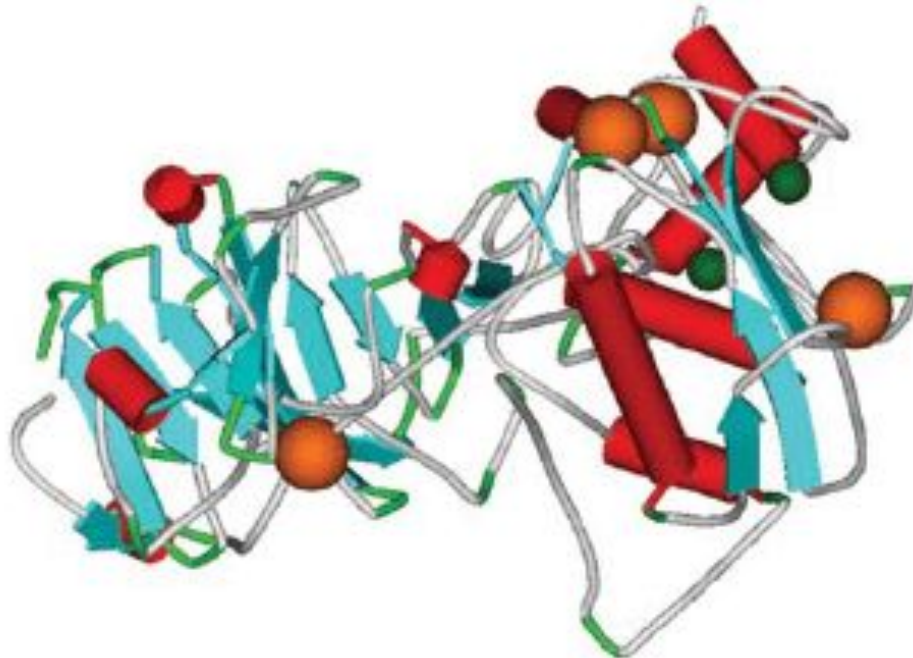
сывороточный трансферрин

Протеазы и антипротеазы

Другую группу образуют протеазы, активация которых необходима для формирования многих медиаторов воспаления, а также для осуществления эффекторных функций, в частности киллерной. Активация протеаз (трипсина, химотрипсина, эластазы, металлопротеиназ) уравнивается накоплением их ингибиторов. α_2 -Макроглобулин участвует в подавлении активности протеаз разных групп.

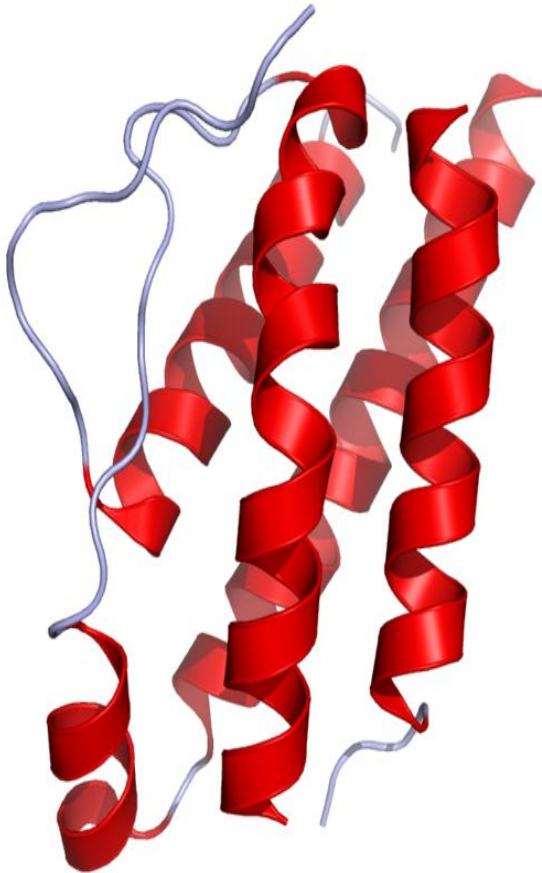
К протеазам относят:

- трипсиноген
- эластаза
- катепсины
- гранзимы
- триптазы
- химазы
- металлопротеиназы



Металлопротеиназа-1

Цитокины



Цитокины –это белковые или полипептидные факторы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно активированными клетками кроветворной и иммунной систем и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях.

Интерферон ы

Общее свойство интерферонов - наличие у них противовирусной активности. В то же время, подобно другим цитокинам, они участвуют в регуляции иммунных процессов. Сочетание этих свойств делает интерфероны важными факторами врожденного иммунитета и служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов.

В зависимости от типа рецепторов, выделяют три семейства интерферонов:

<u>I тип</u>	<u>II тип</u>	<u>III тип</u>
IFN α , IFN, IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , а также лимитин (у человека IFN δ , IFN τ и лимитин не обнаружены).	ранее обозначавшийся как иммунный интерферон, включает единственный член - IFN.	$\lambda 1$, $\lambda 2$ и $\lambda 3$, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно.

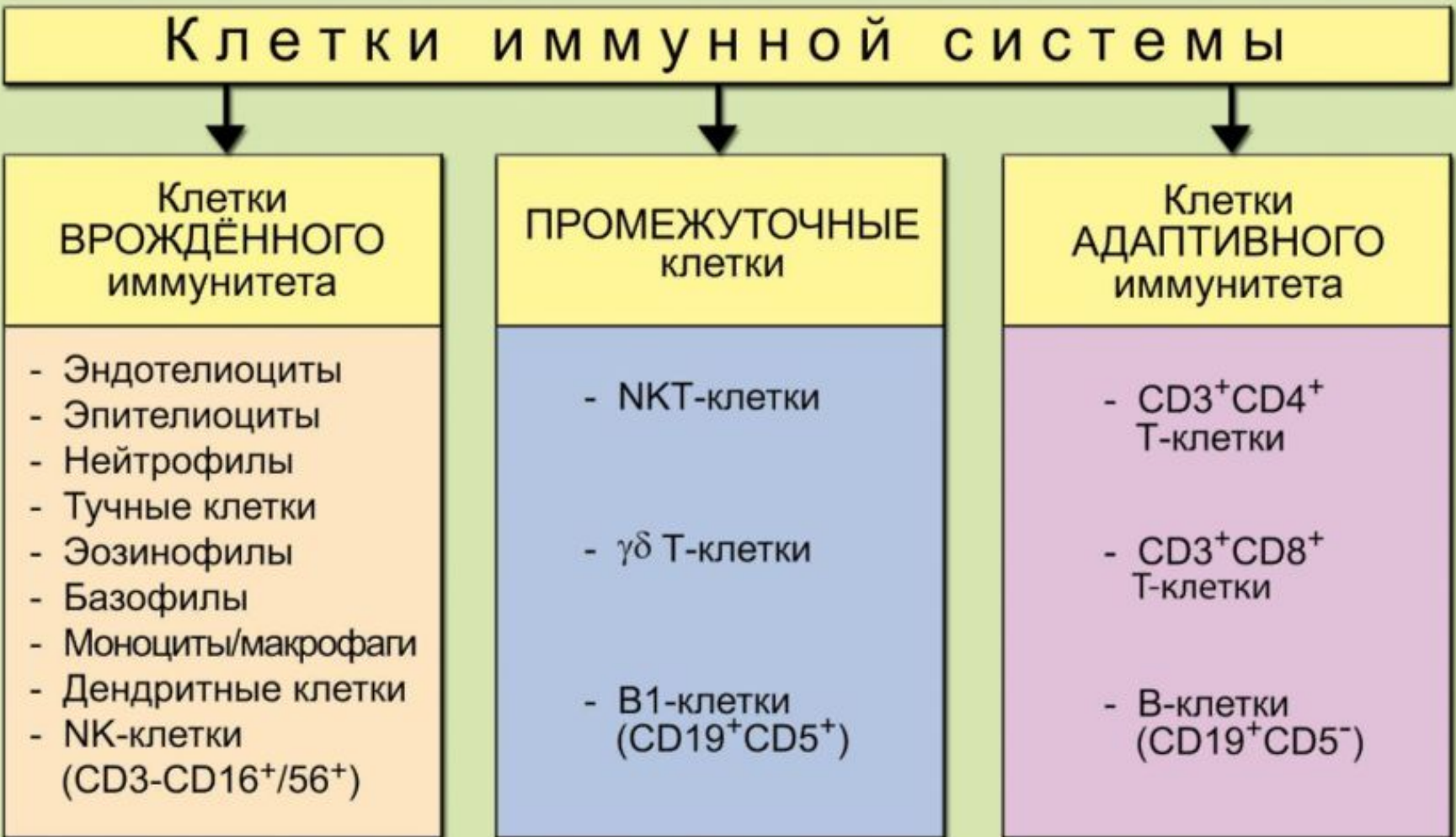
Функции основных интерферонов

Вид интерферона	Функция
ИФН – α	Усиливает фагоцитарную активность макрофагов, цитотоксичность CD 16+, CD 8+, экспрессию антигенов клеточной мембраны. Подавляет репродукцию вируса в клетке, бактерий, хламидий, простейших, риккетсий. Снижает антителообразование, дифференцировку и пролиферацию клеток, синтез ДНК и белков, ГЗТ и ангиогенез, что дополнительно обуславливает противоаллергические и противоопухолевые свойства.
ИФН – β	Аналогично действию ИФН – α , но слабее выражен иммуномодулирующий эффект.
ИФН – γ	Цитокин, обладающий выраженным иммунорегуляторным и антипролиферативным действием на всех этапах иммунного ответа.



Приобретенный иммунитет

Клетки иммунной системы



```
graph TD; A[Клетки иммунной системы] --> B[Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета]; A --> C[ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки]; A --> D[Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета];
```

Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета

- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты/макрофаги
- Дендритные клетки
- NK-клетки (CD3-CD16⁺/56⁺)

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки

- NKT-клетки
- $\gamma\delta$ T-клетки
- B1-клетки (CD19⁺CD5⁺)

Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета

- CD3⁺CD4⁺ T-клетки
- CD3⁺CD8⁺ T-клетки
- В-клетки (CD19⁺CD5⁻)

Лимфоциты. Морфология

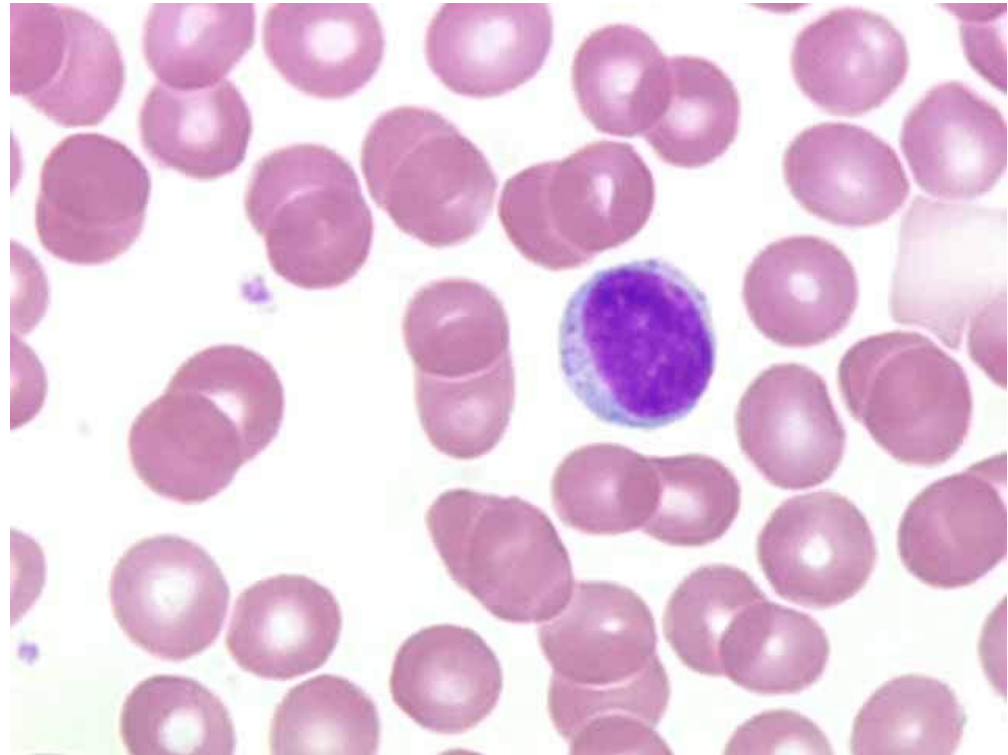
Лимфоцит - округлая клетка, с диаметром 7 – 9мкм.

Ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра.

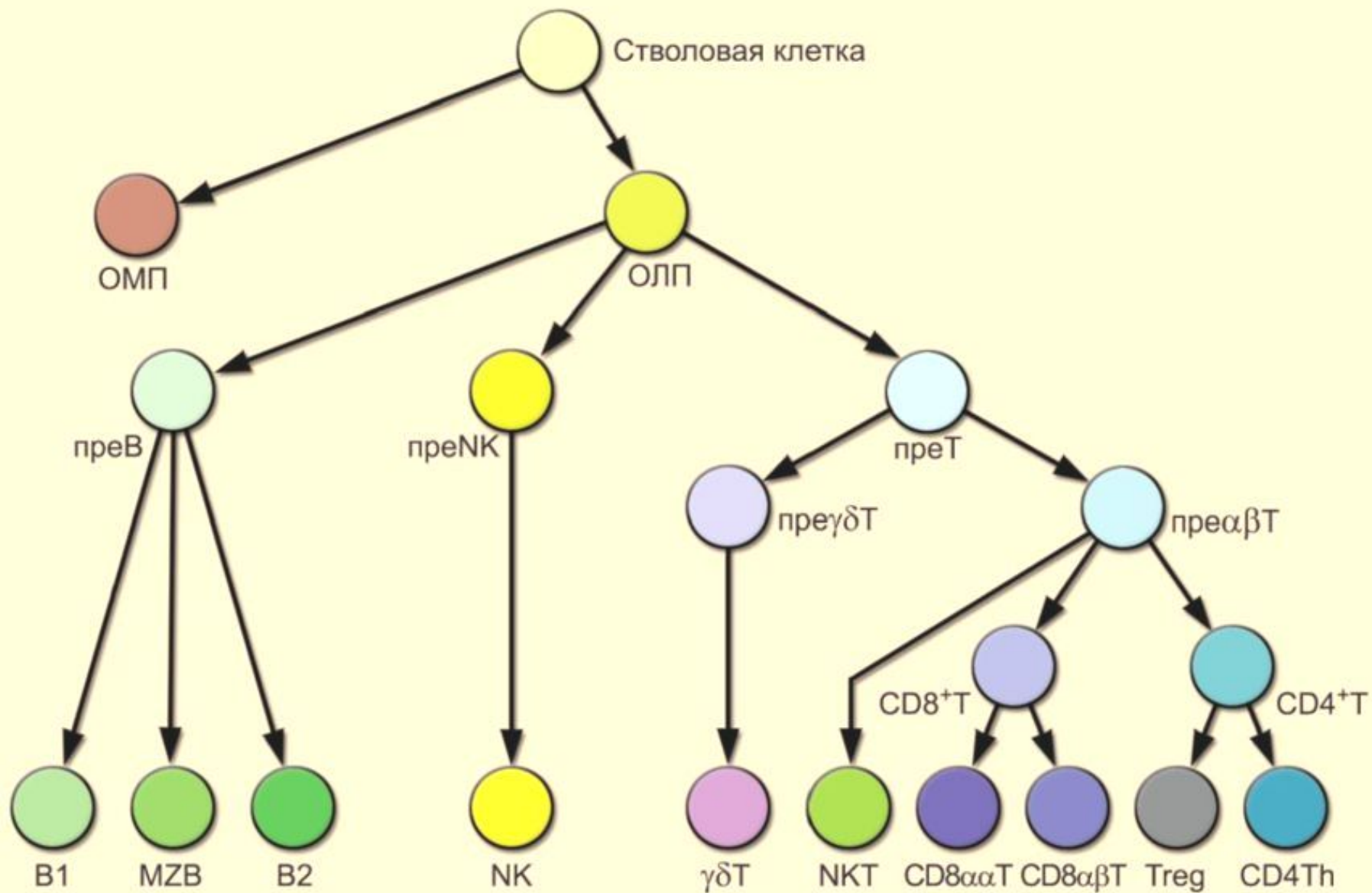
Ядро округлое, иногда бобовидное, имеет плотную структуру хроматина, тёмно-фиолетового цвета.

Цитоплазма узким ободком окружает ядро.

Цитоплазма синяя или голубая. Вокруг ядра перинуклеарная зона просветления.



Дифференцировка лимфоцитов



Органы иммунной системы



```
graph TD; A[Органы иммунной системы] --> B[Центральные]; A --> C[Периферические]; B --> B1[Костный мозг]; B --> B2[Тимус]; C --> C1[Селезенка]; C --> C2[Лимфоузлы]; C --> C3[Печень]; C --> C4[Пейеровы бляшки]; C --> C5[Аппендикс];
```

Центральн

ые

Костный

мозг

Тимус

Периферическ

ие

Селезенка

Лимфоузлы

Печень

Пейеровые
бляшки

Аппендикс

Органы иммунной системы

Неинкапсулированн

MALT (лимфоидная ткань слизистых оболочек)

лимфоидная ткань,
ассоциированная
GALT (с пищеварительным
трактом)

лимфоидные

фолликулы
Пейеровые

бляшки
Аппендик

Миндалин

BALT (с бронхами и
бронхиолами)

VALT (с женскими половыми
путями)

**SALT (лимфоидная система
кожи)**

Инкапсулированн

ые

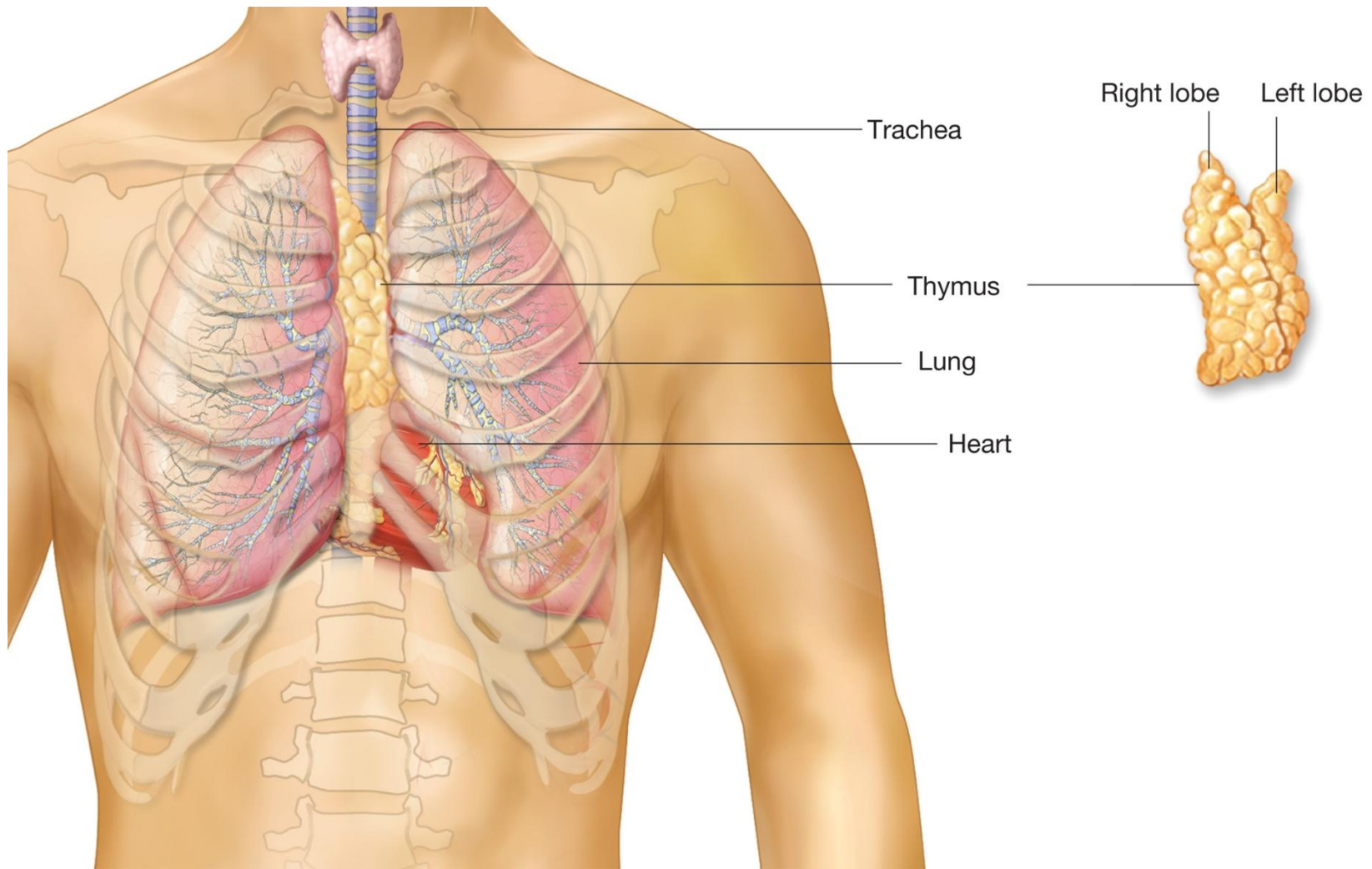
Селезенка

Лимфоузлы

Тимус

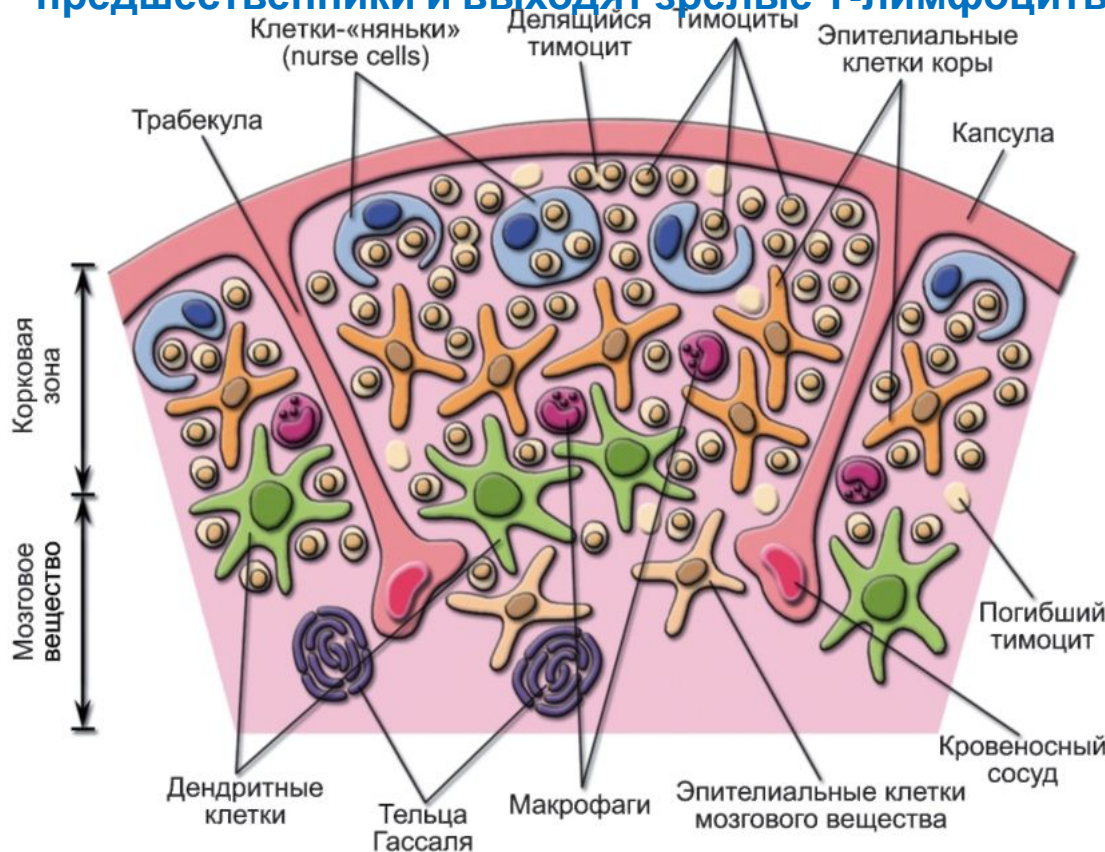
Тимус (вилочковая железа)

Тимус расположен за рукояткой грудины. У человека и большинства млекопитающих он состоит из двух долей.

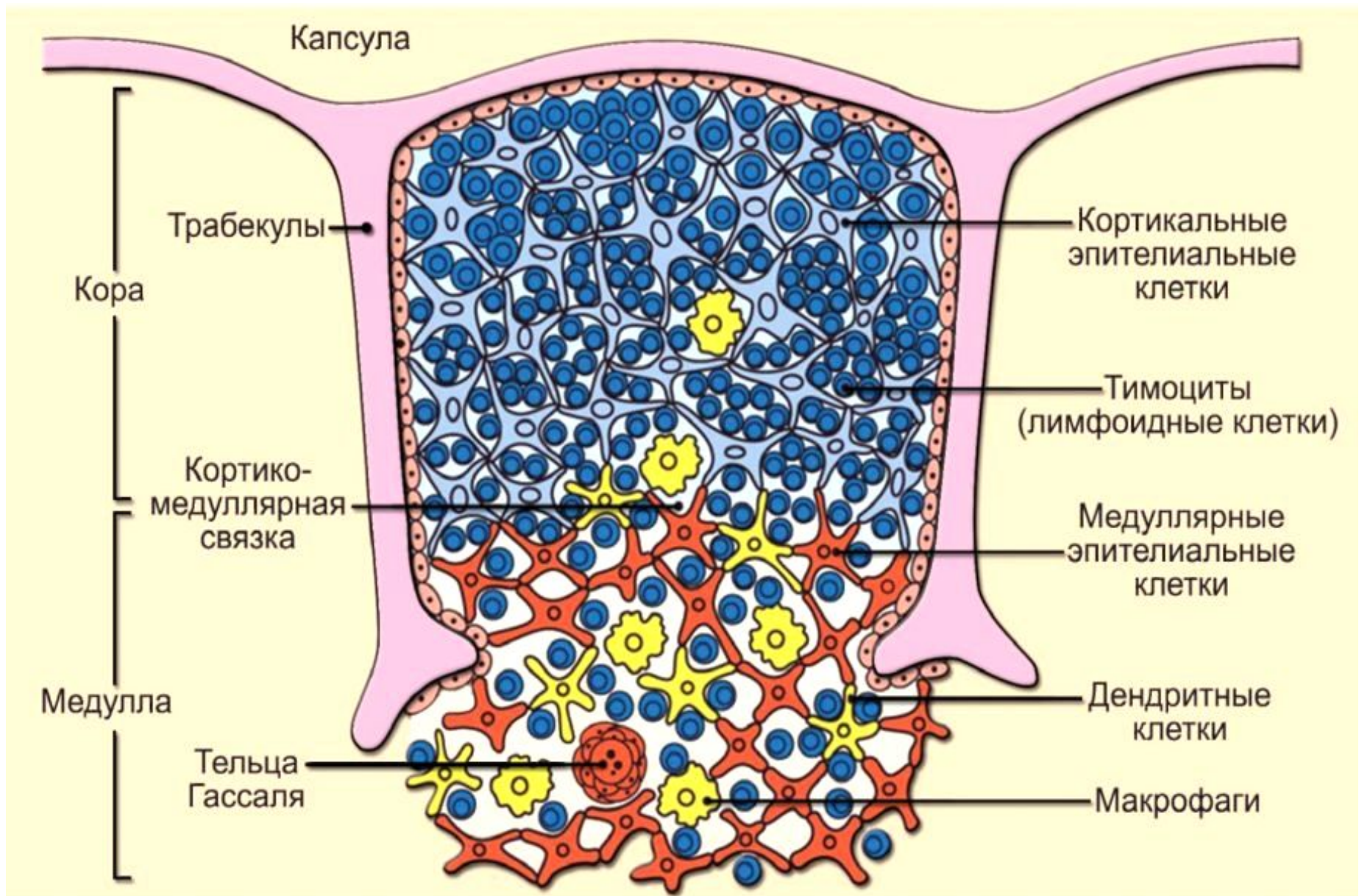


Тимус

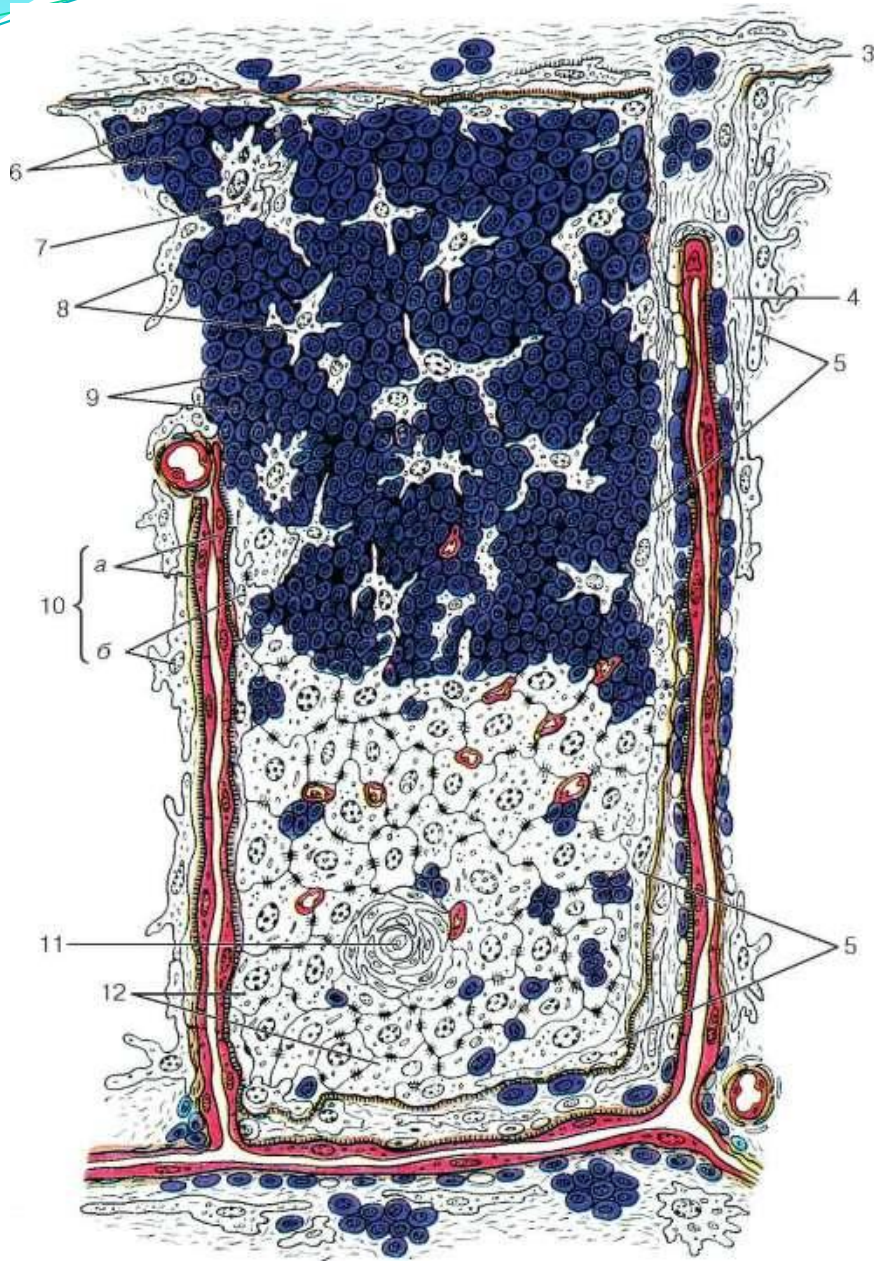
Тимус состоит из двух основных частей - коры и мозгового вещества. В коре выделяют наружный, субкапсулярный слой, глубокую кору и кортикомедуллярную зону. Тимус покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь коры отходят междольковые перегородки, разделяющие кору на дольки. Мозговая часть тимуса не разделена на дольки. Кортикомедуллярное сочленение служит воротами тимуса, в которые входят и выходят кровеносные сосуды и нервы. Сосудистая сеть тимуса бедна («бледный орган»). Наиболее важны в функциональном отношении посткапиллярные вены, через стенку которых в тимус проникают клетки-предшественники и выходят зрелые Т-лимфоциты.



Тимус



Тимус



- 1 - корковое вещество;
 - 2 - мозговое вещество;
 - 3 - капсула;
 - 4 - соединительнотканная перегородка (септа);
 - 5 - ретикулярные эпителиоциты
 - 6 - предшественники Т-л;
 - 7 - макрофаг;
 - 8 - ретикулярные эпителиоциты
 - 9 - Т-лимфоцит;
 - 10 - гематотимусный барьер:
 - а - эндотелий;
 - б - ретикулярные эпителиоциты;
 - 11 - слоистое эпителиальное тельце;
 - 12 - ретикулярные эпителиоциты мозгового вещества
- (по Вайсу, с изменениями)

Клетки тимуса

Внеэпителиальное (периваскулярное) пространство

Клетки стромы

Эндотелий сосудов

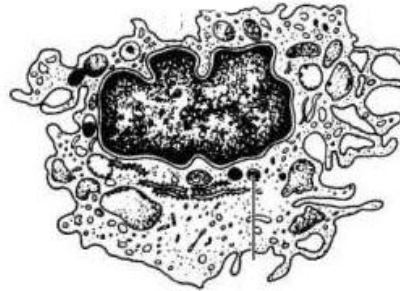
Фибробласты

Клетки костномозгового происхождения

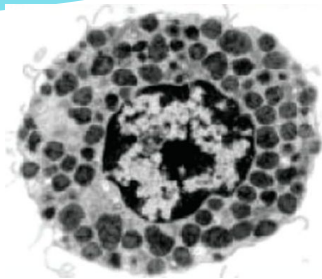
Макрофаги

Тучные клетки

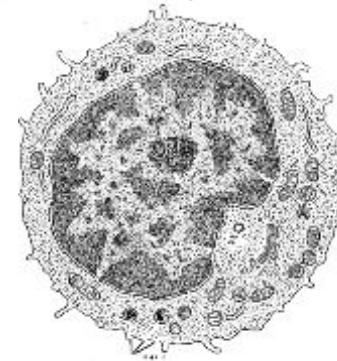
В-лимфоциты



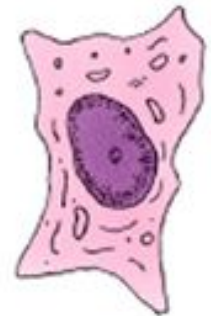
макрофаг



Тучная клетка



В-лимфоцит



Фиброблас

Эпителиальное пространство

Эпителиальные клетки (ТЭК)

ТЭК субкапсулярной зоны

ТЭК корковой зоны (в том числе клетки-няньки)

ТЭК мозговой зоны (в том числе клетки телец Гассаля)

Нелимфоидные клетки костномозгового происхождения

Миоидные клетки (медуллярная зона)

Макрофаги

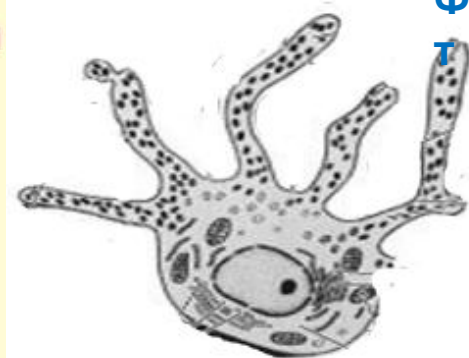
Дендритные клетки (медуллярная зона)

Лимфоидные клетки (тимоциты)

CD4⁻CD8⁻ тимоциты (субкапсулярные)

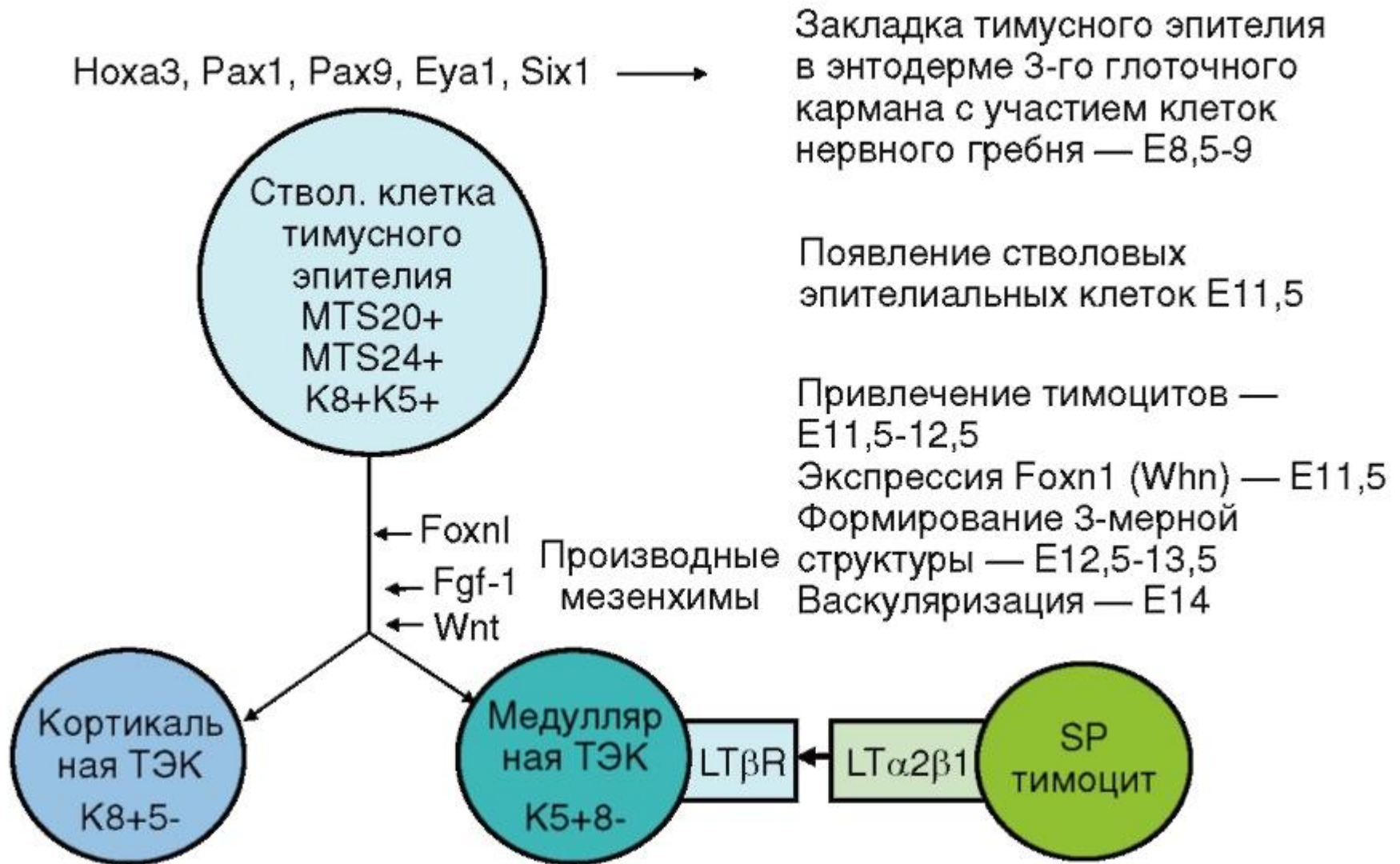
CD4⁺CD8⁺ тимоциты (кортикальные)

CD4⁺CD8⁻ и CD4⁻CD8⁺ тимоциты (медуллярные)



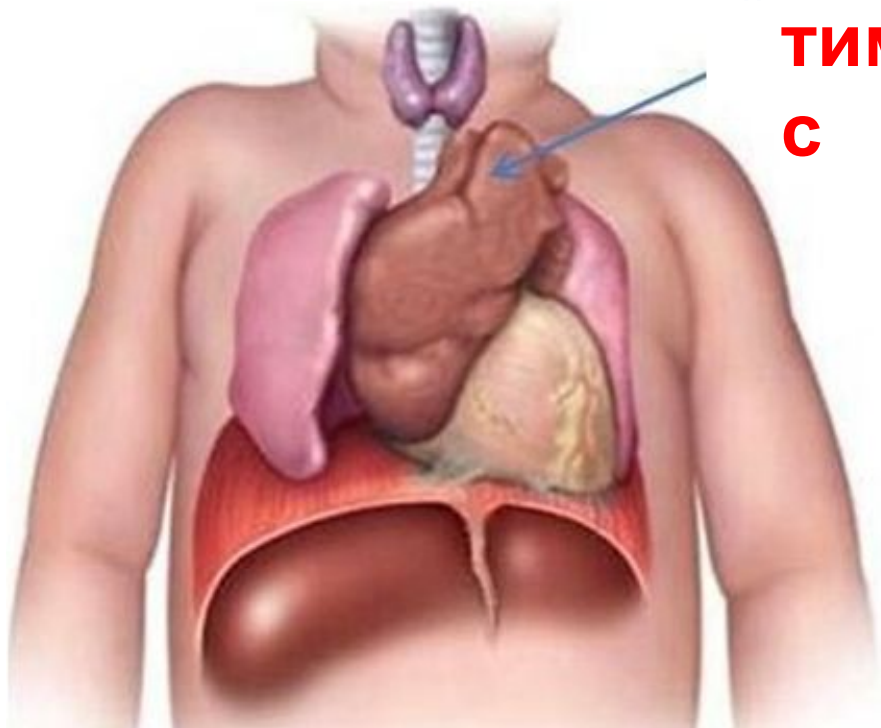
Дендритная клетка

Формирование и развитие эпителия тимуса

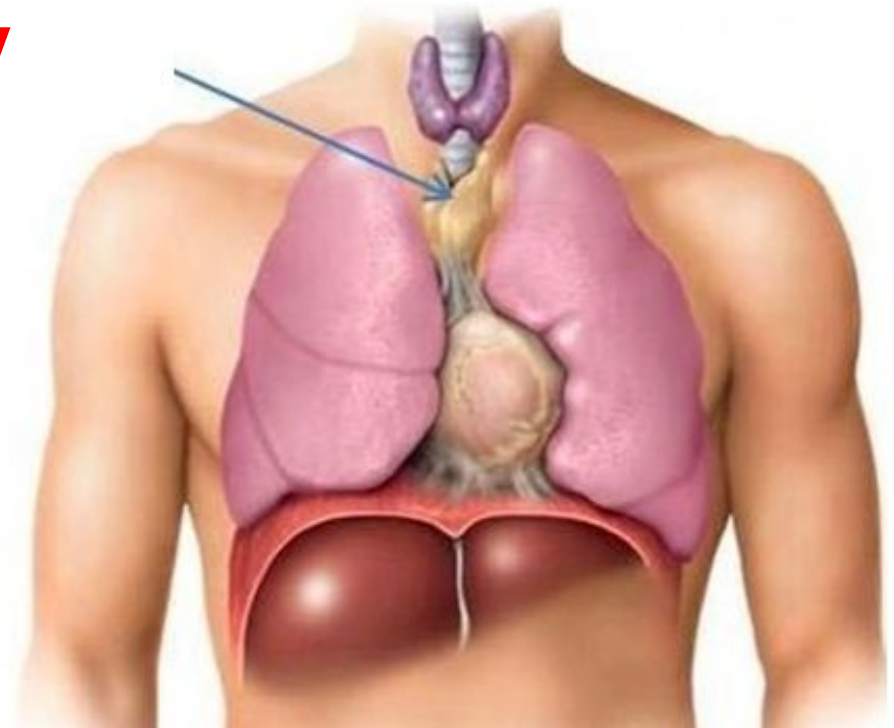


Возрастная инволюция тимуса

Важная особенность тимуса - его возрастная инволюция. Максимальный относительный вес тимуса выявляют в возрасте 1 года, а максимальный абсолютный вес - в возрасте, предшествующем и сопутствующем половому созреванию (12-14 лет). Затем происходит неуклонное снижение веса тимуса. Ежегодно в молодости теряется около 3%, в более пожилом возрасте - 1% активной ткани тимуса. Инволюция затрагивает в

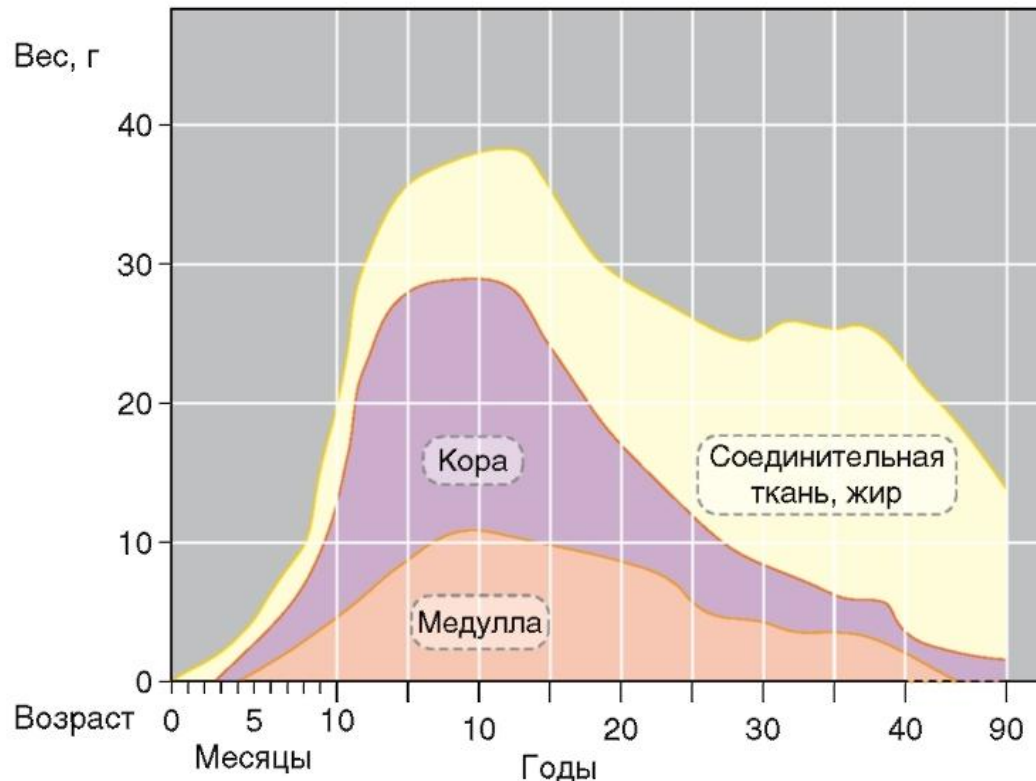


ТИМУ
С



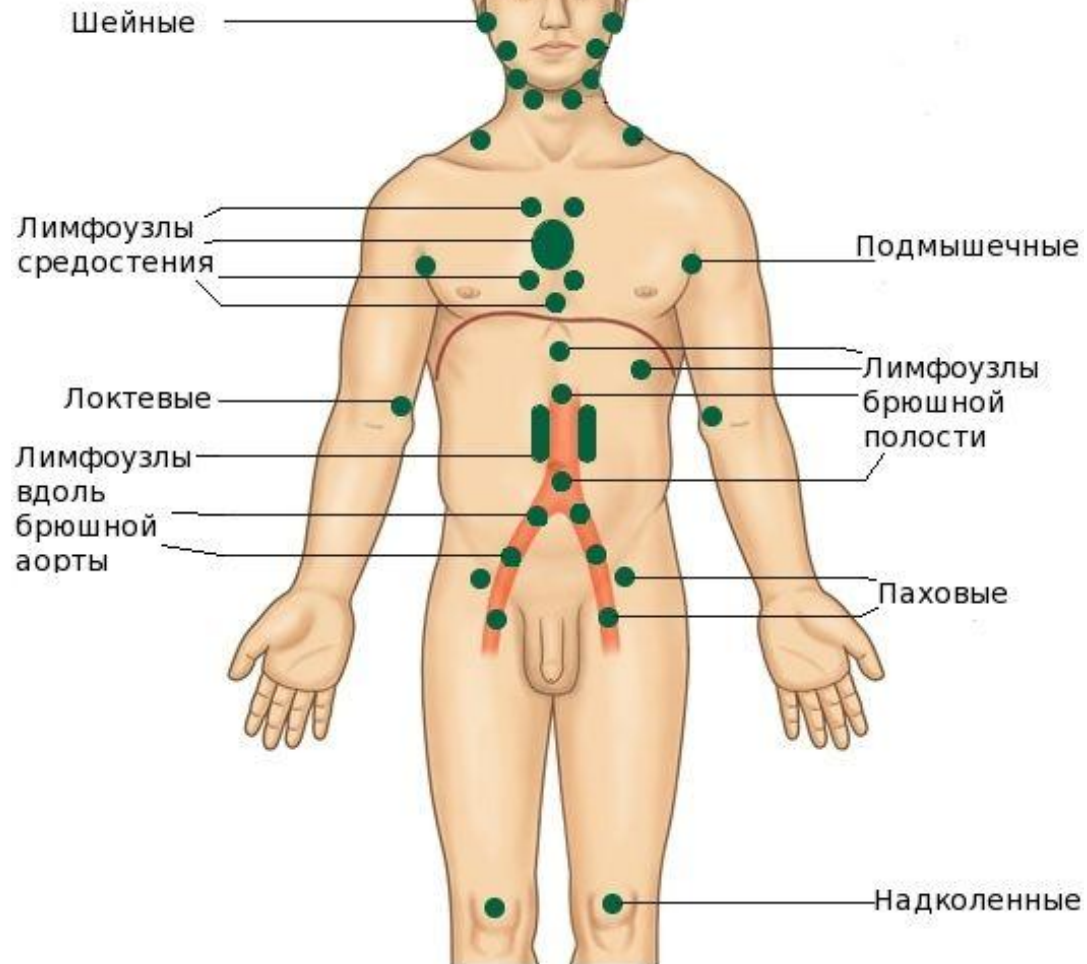
Возрастная инволюция тимуса

Значительно уменьшается численность тимоцитов и секреторная активность эпителиальных клеток тимуса. Их способность размножаться в клеточной культуре утрачивается еще раньше - вскоре после рождения. В возрасте 23-25 лет инволюция затрагивает мозговой слой тимуса. Несмотря на выраженную атрофию, тимус полностью не утрачивает своих функций, что выражается в продолжающейся на очень низком уровне эмиграции клеток, содержащих эксцизионные кольца, и секреции гормонов тимуса. Расчеты, основанные на экстраполяции темпов инволюции, показывают, что полная утрата структур и функций тимуса теоретически должна произойти к возрасту 120 лет. Считают, что возрастная инволюция тимуса служит основой старения иммунной системы в целом.



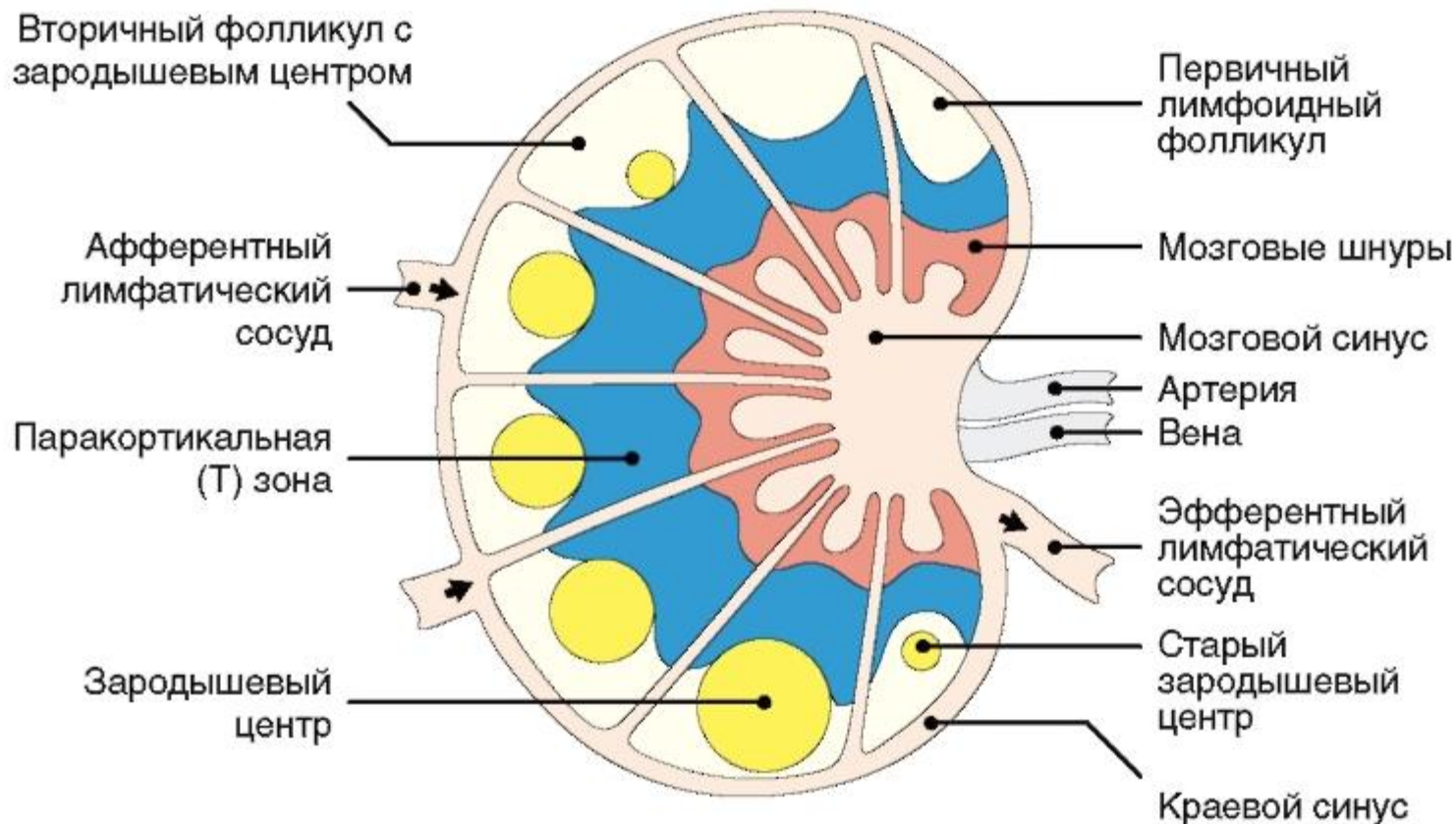
Лимфатические узлы

Схема расположения лимфатических узлов на теле человека

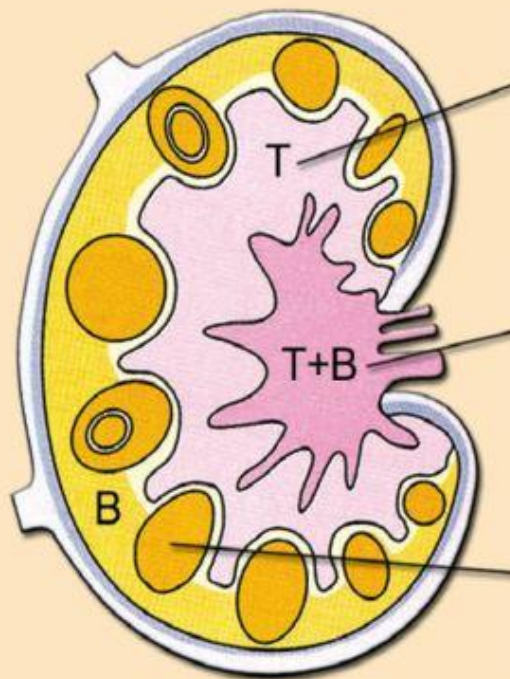


Лимфатические узлы

Лимфатические узлы - бобовидные образования величиной 0,2-1,0 см, образующие группы или цепочки. Они дренируют лимфу от различных регионов тела. В эмбриогенезе они формируются не одновременно.



Лимфатические узлы



Т-зоны
(паракортикальные
зоны)

Смешанные зоны
(мозговые шнуры)

В-зоны
(первичные
фолликулы)

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ

CD62L (L-селектин) – CD15, CD34, GlyCAM
 $\alpha_L\beta_2$ -интегрин (LFA-1)-CD54 (ICAM-1)

ХЕМОКИНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

В-клетки:

CXCR4 – SDF-1 (CXCL12)
CXCR5 – BLC (CXCL13)

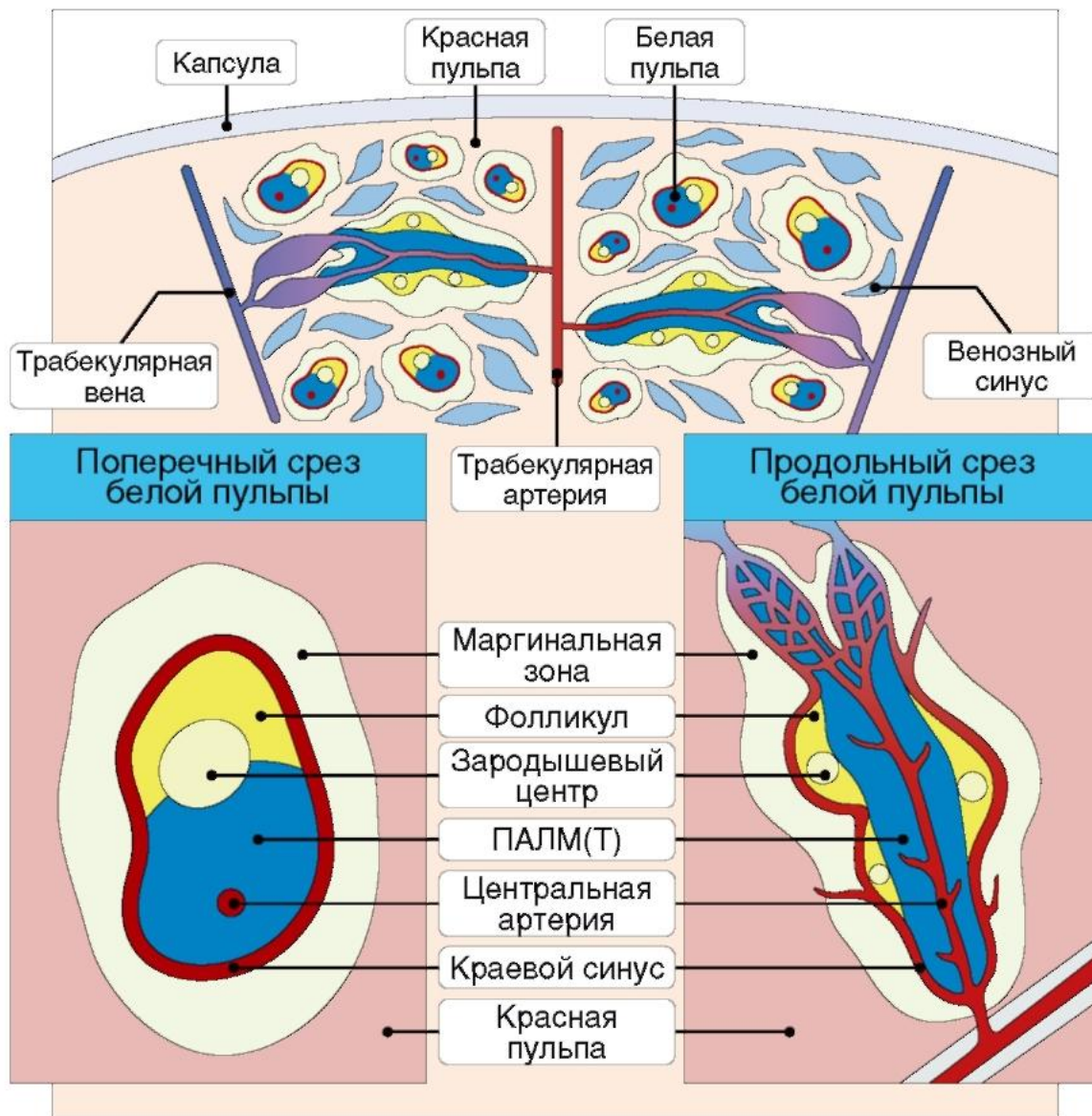
Т-клетки:

CCR7 – SLC (CCL21)
ELC (CCL19)

Селезенка

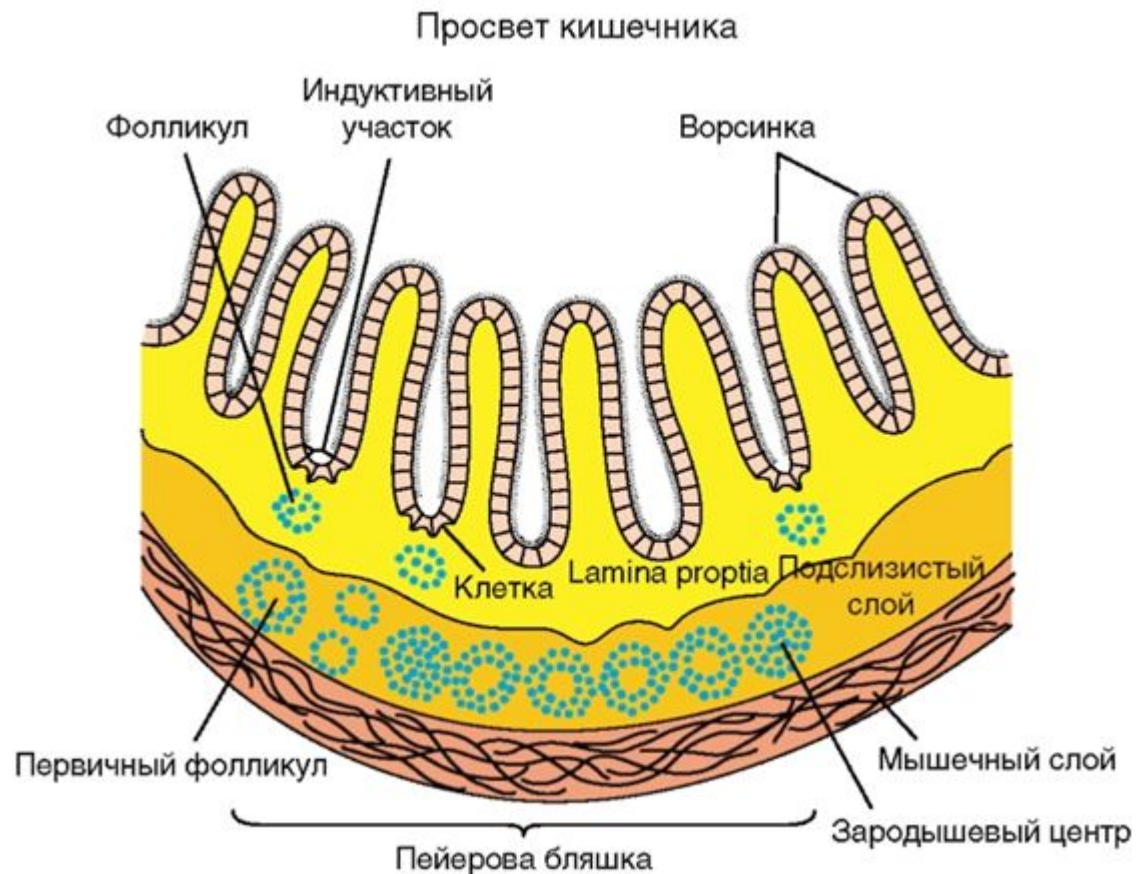
Селезенка служит иммунным барьером на путях гематогенного распространения патогенов и других чужеродных агентов. Ее функции более разнообразны, чем функции лимфатических узлов. Помимо функций органа иммунной системы она участвует в удалении старых лимфоцитов, регулирует объем циркулирующей крови, а у ряда животных служит органом гемопоэза. Селезенка окружена капсулой, от которой отходят трабекулы, несущие артерии. Приток лимфы через афферентные сосуды отсутствует. Через ворота из органа выходят вены. Основу селезенки составляет красная пульпа, обеспечивающая гомеостаз эритроцитов. Красную пульпу делят на синусоиды (включают все элементы крови) и губчатые образования (богаты макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками). В красную пульпу мигрируют NK-клетки, практически отсутствующие в белой пульпе (как и в лимфатических узлах). Из Т- и В-лимфоцитов в красной пульпе преобладают эффекторные клетки и клетки памяти.

Селезенка



Лимфоидная ткань слизистых оболочек MALT

GALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с пищ.трактом)

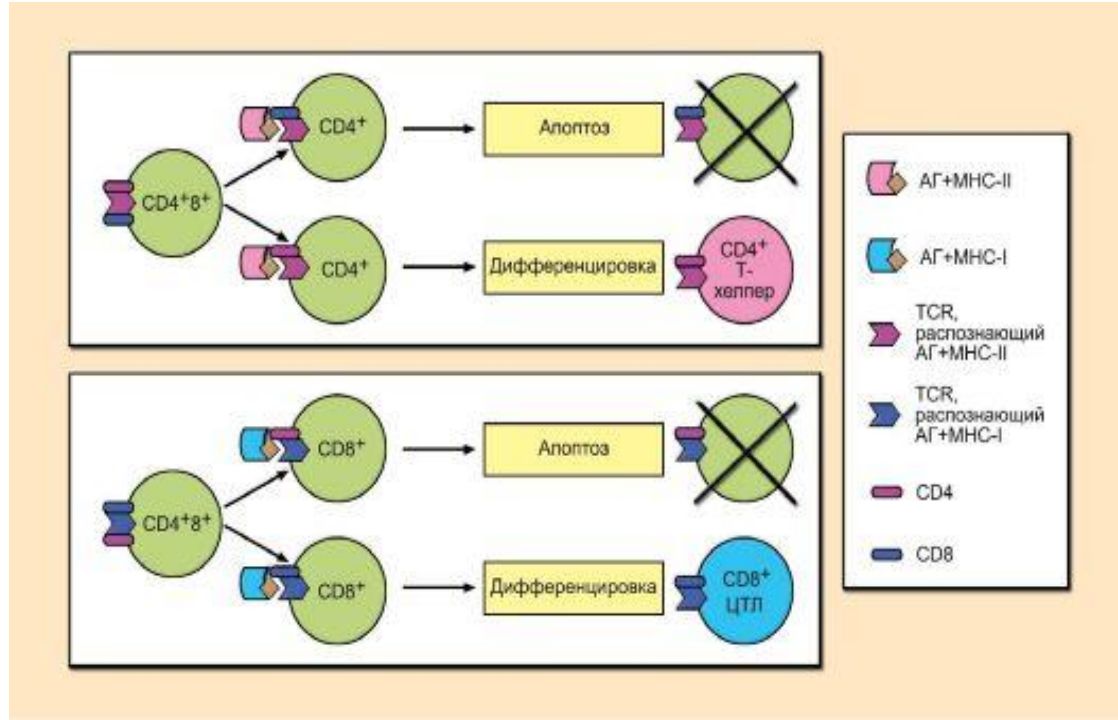




Т-лимфоциты

Селекционная модель дифференцировки

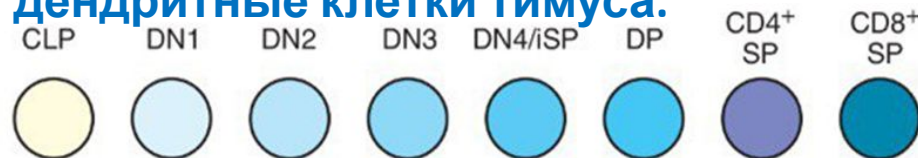
- Селекционная модель дифференцировки Т-клеток на субпопуляции $CD4^+$ - и $CD8^+$ -клеток предполагает спонтанную или индуцированную утрату DP-тимоцитами экспрессии одного из корецепторов ($CD4$ или $CD8$) с последующим отбором клеток на совместимость корецептора и рецептора (TCR). Если рецептор распознаёт пептид и молекулу МНС класса I, он совместим с корецептором $CD8$, также обладающим сродством к молекуле МНС класса I.
- Если на тимоците, несущем такой ТCR, сохраняется экспрессия $CD8$, клетка выживает, если на ней остаётся корецептор $CD4$ (несовместимый по специфичности с ТCR), клетка погибает.



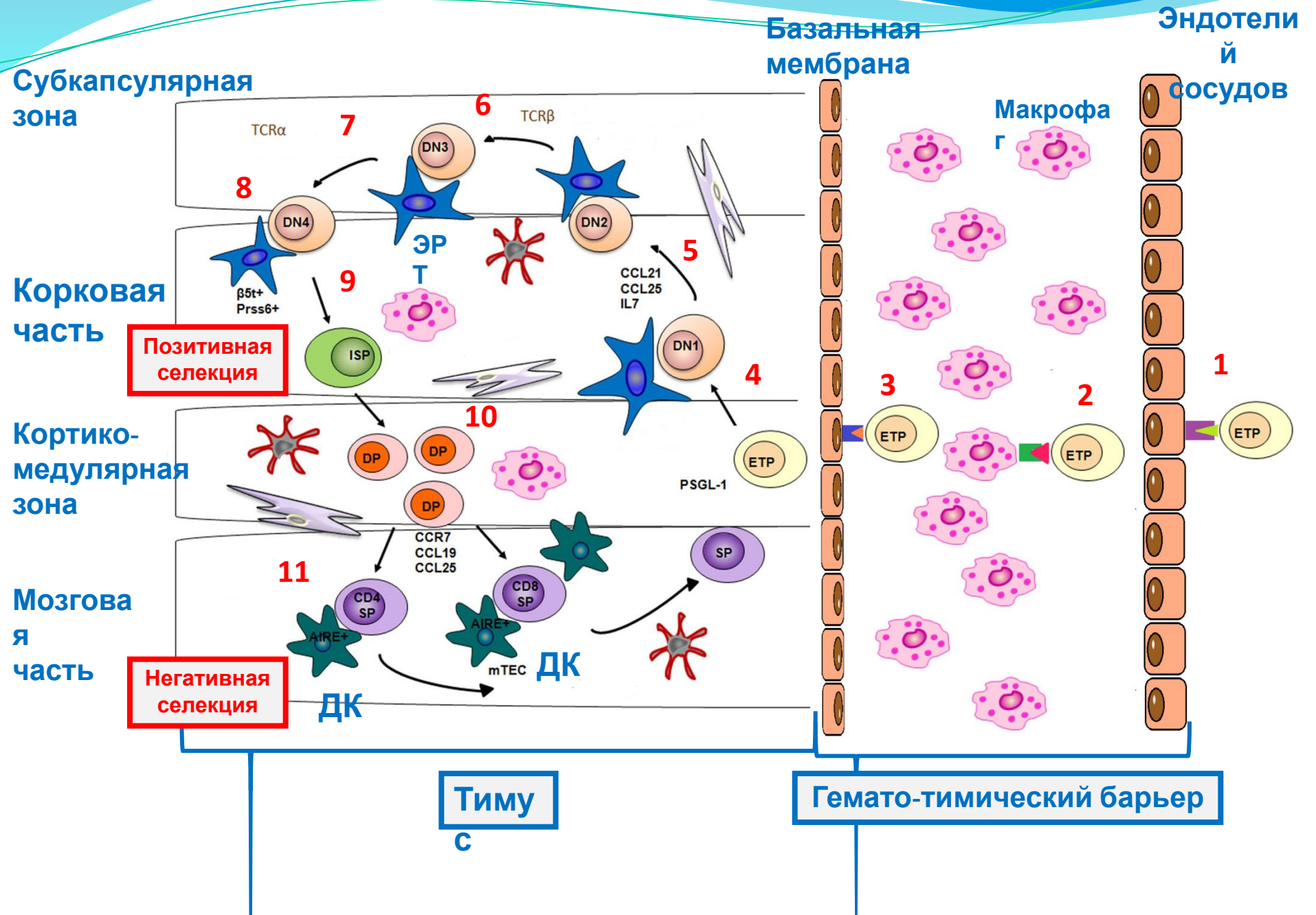
Дифференцировка Т-лимфоцитов



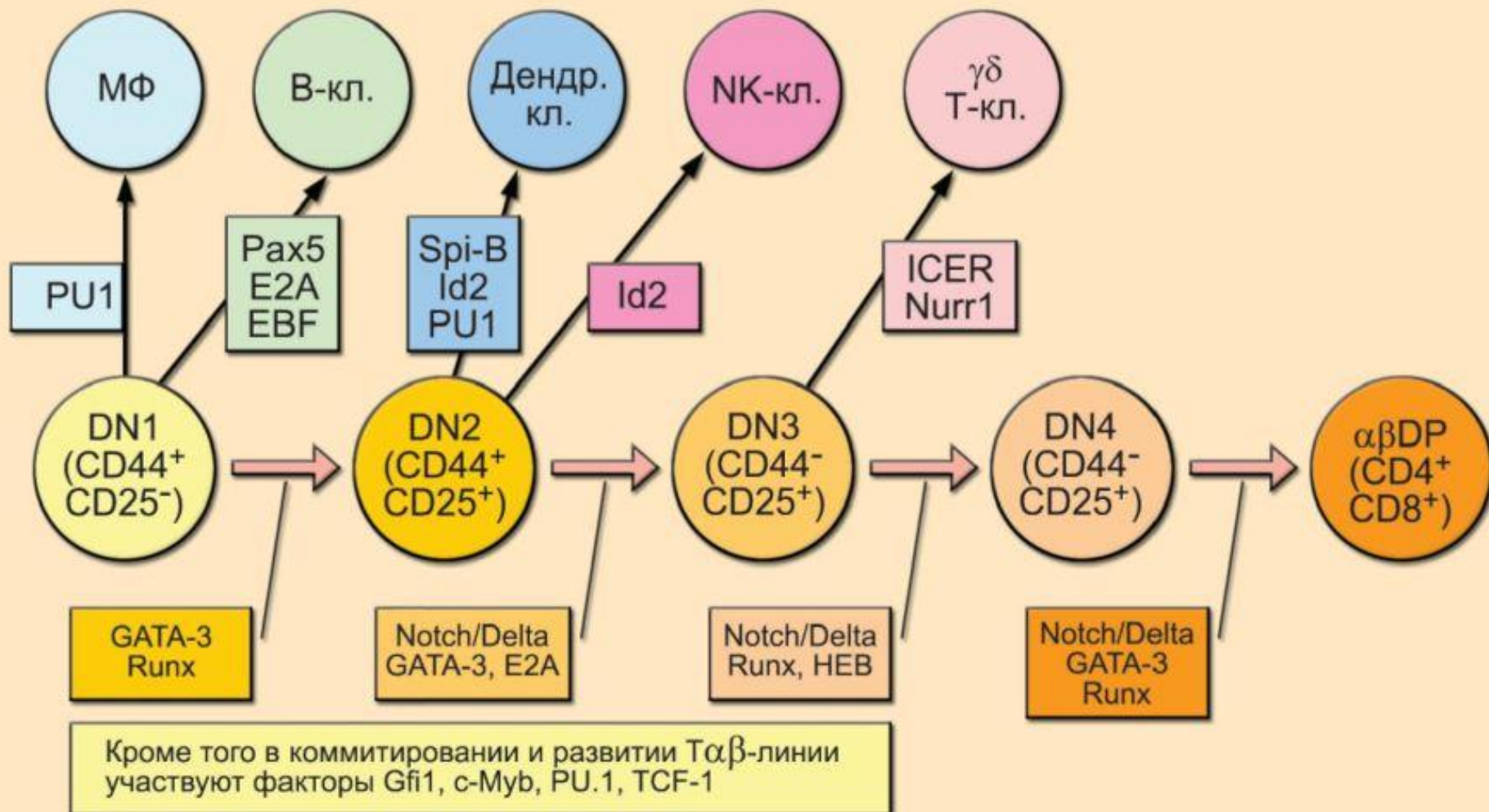
Специфическая функция тимуса состоит в обеспечении развития (созревания, селекции, дифференцировки) Т-лимфоцитов. В этом задействованы преимущественно эпителиальные клетки. Определенный вклад в этот процесс вносят соединительнотканые элементы и дендритные клетки тимуса.



Дифференцировка Т-лимфоцитов

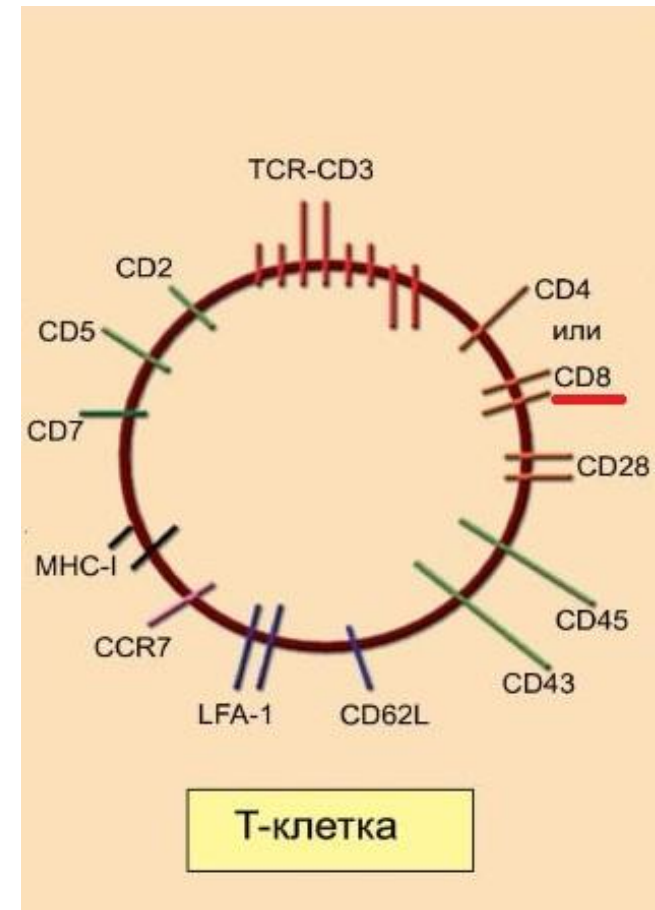


Полипотентность ранних тимических предшественников и роль дифференцировочных факторов в выборе пути развития их потомков

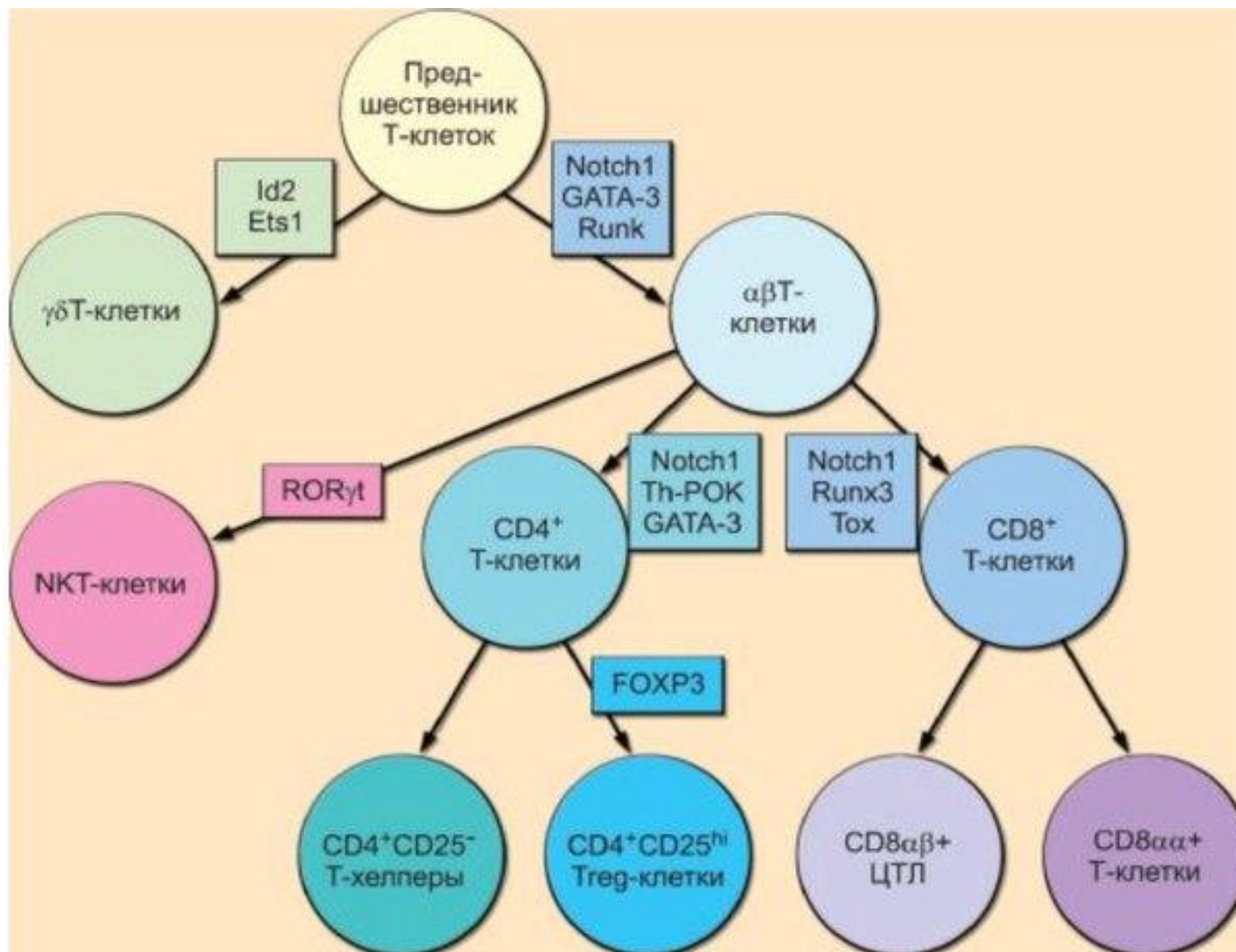


Кластерные молекулы Т-лимфоцитов

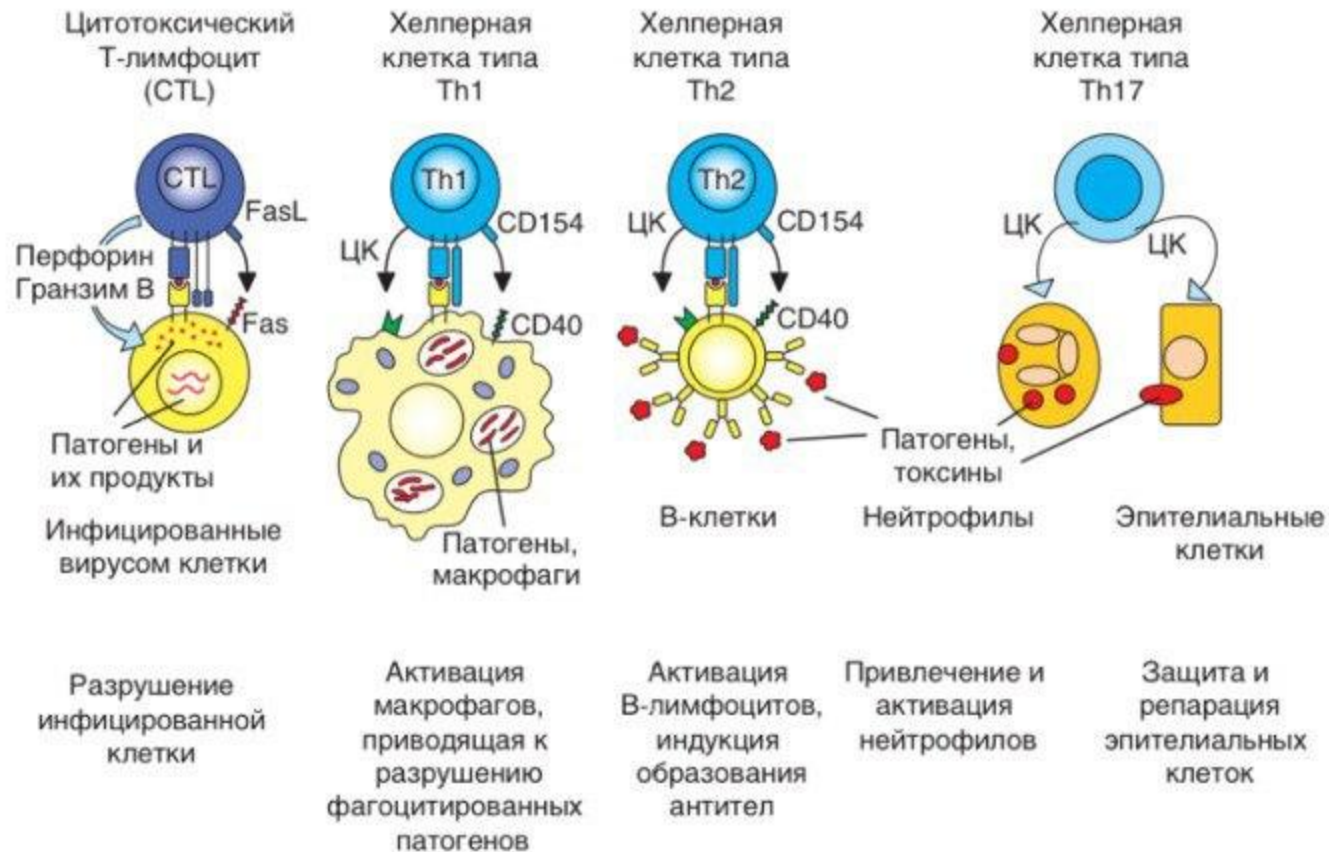
- Популяции Т- и В-клеток имеют клональную структуру: в процессе дифференцировки каждая клетка приобретает рецептор уникальной специфичности. При встрече с антигеном и активации лимфоциты пролиферируют, образуя клон, каждая клетка которого несет рецептор точно такой же специфичности, что и «материнская» клетка. Клетки разных клонов отличаются по структуре и специфичности антигенраспознающих рецепторов.
- Красным цветом обозначены антиген- и МНС-распознающие рецепторы, а также другие молекулы, связанные с распознаванием и коstimуляцией, синим цветом - молекулы адгезии, чёрным - молекулы МНС, фиолетовым - Fc-рецепторы, розовым - хемокиновые рецепторы, зелёным - прочие молекулы.
- Условные обозначения: CD (*clusters of differentiation*) - кластер дифференцировки; TCR (*T-cell receptor*) - Т-клеточный рецептор; LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen 1*) - $\alpha_L\beta_2$ -интегрин; МНС (*Major histocompatibility complex*) - молекула главного комплекса гистосовместимости; CCR (*CC-chemokine receptor*) - рецептор для СС-хемокинов.



Естественные субпопуляции Т-лимфоцитов и их дифференцировочные факторы



Типы эффекторных Т-клеток и их действие



Действие всех 4 типов Т-клеток основано преимущественно на комбинации контактных взаимодействий и эффекта секретируемых цитокинов (при этом роль гуморальной составляющей минимальна для CTL и Th17).

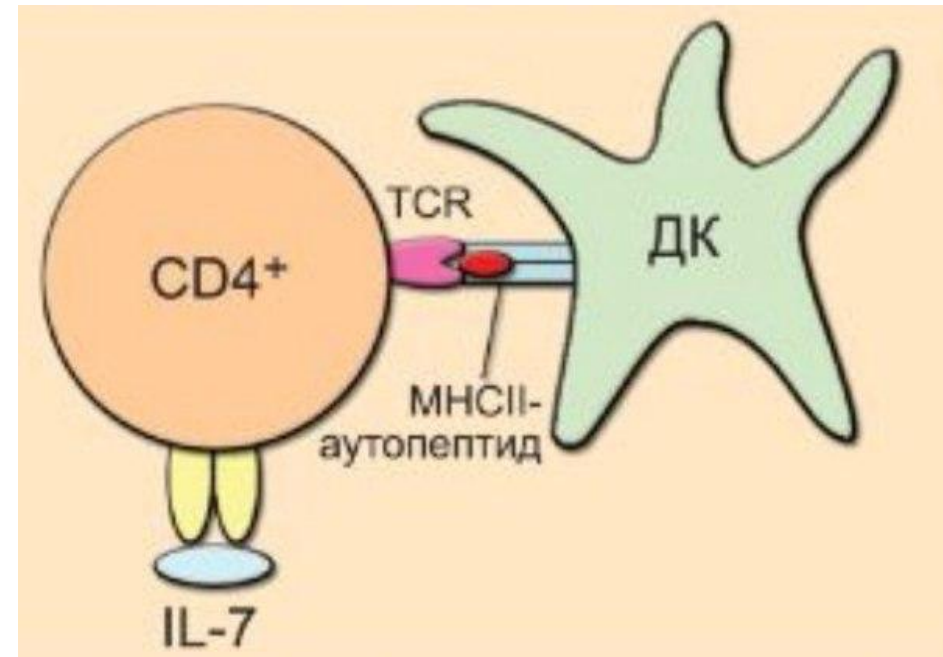


CD 4+ клетки

Условия выживания CD4+ Т-клеток

Жизнеспособность Т-клеток поддерживается благодаря получению 2 сигналов:

- 1) при взаимодействии IL-7 с рецептором (IL7-R) на поверхности Т-клетки;
- 2) сигнал контактной природы: генерализуется в результате распознавания TCR аутологических пептидов в составе молекул МНС II.



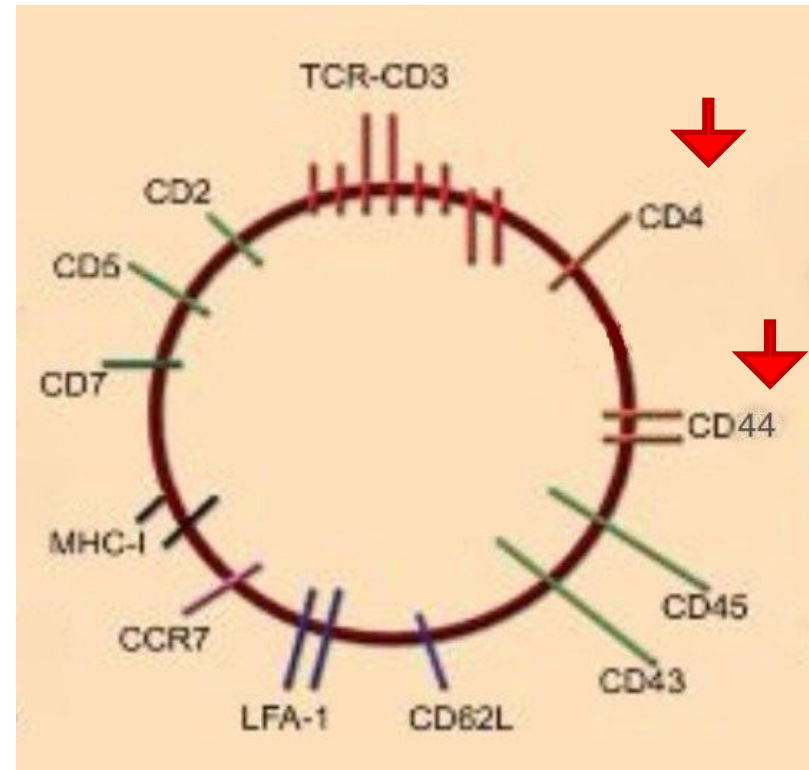
Отсутствие одного из сигналов приводит к апоптозу.

При дефиците контактных сигналов CD4+ погибают в течение месяца.

Субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, их рецепторы и функции

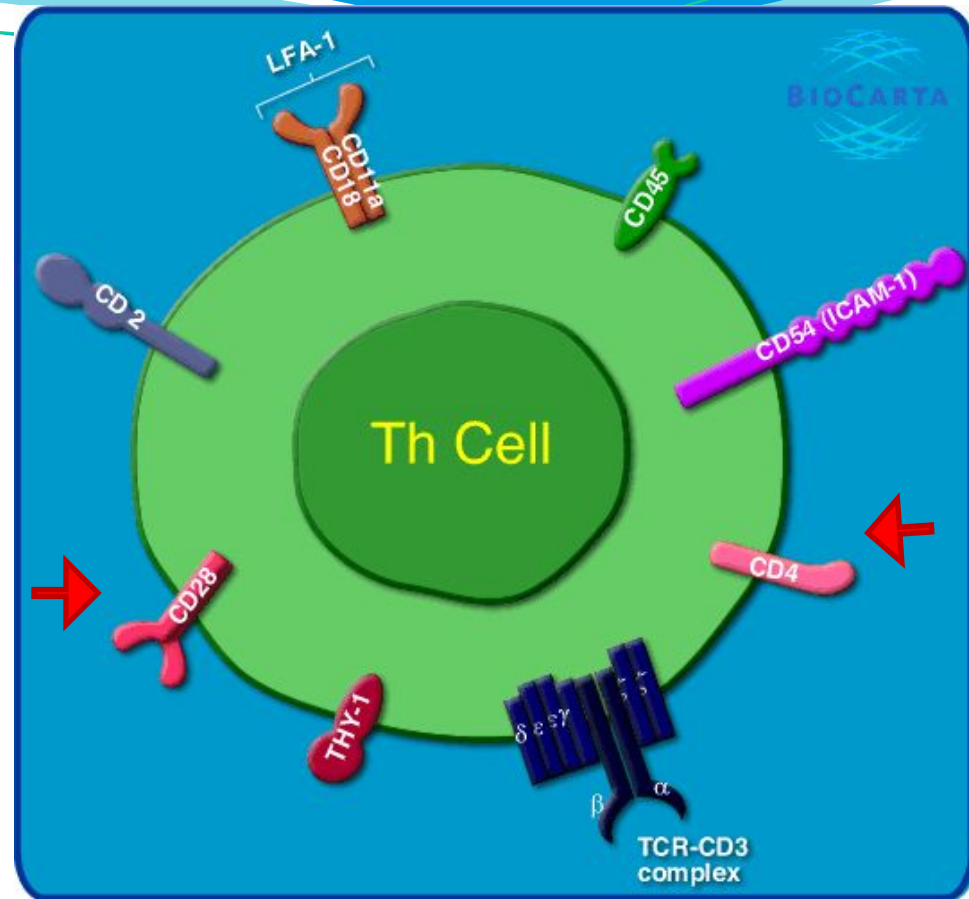
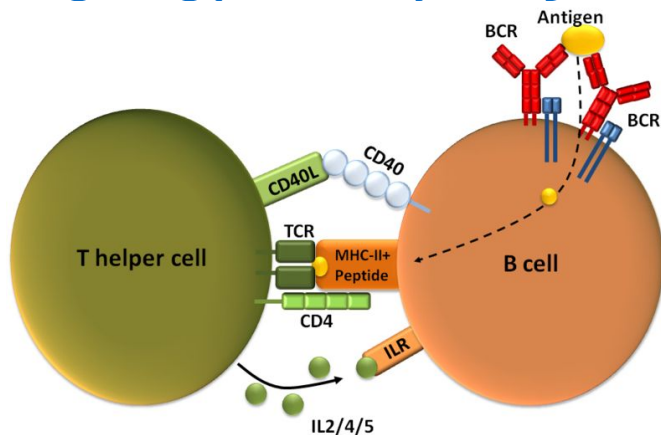
Th1 несут рецепторы CD4 (как и Т-хелперы2) и CD44.

- отвечают за созревание *Т-цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров)*;
- активируют Т-хелперы2 и цитотоксическую функцию макрофагов;
- секретируют ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО и другие цитокины.



Th2 имеют общий для хелперов CD4 и специфический CD28 рецепторы.

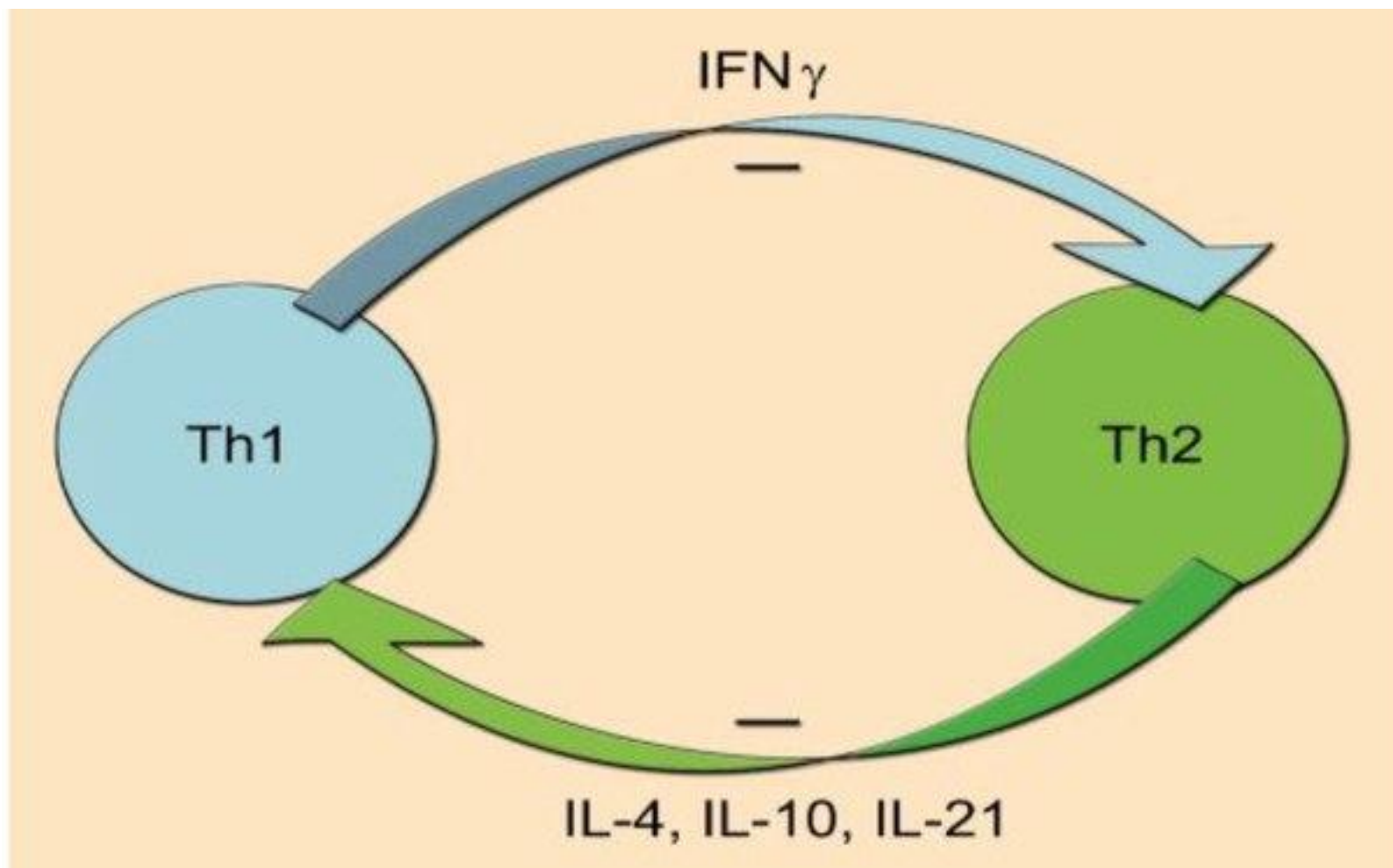
- обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В- лимфоцитов в антителпродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител;
- тормозят функцию Т- хелперов;
- секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.



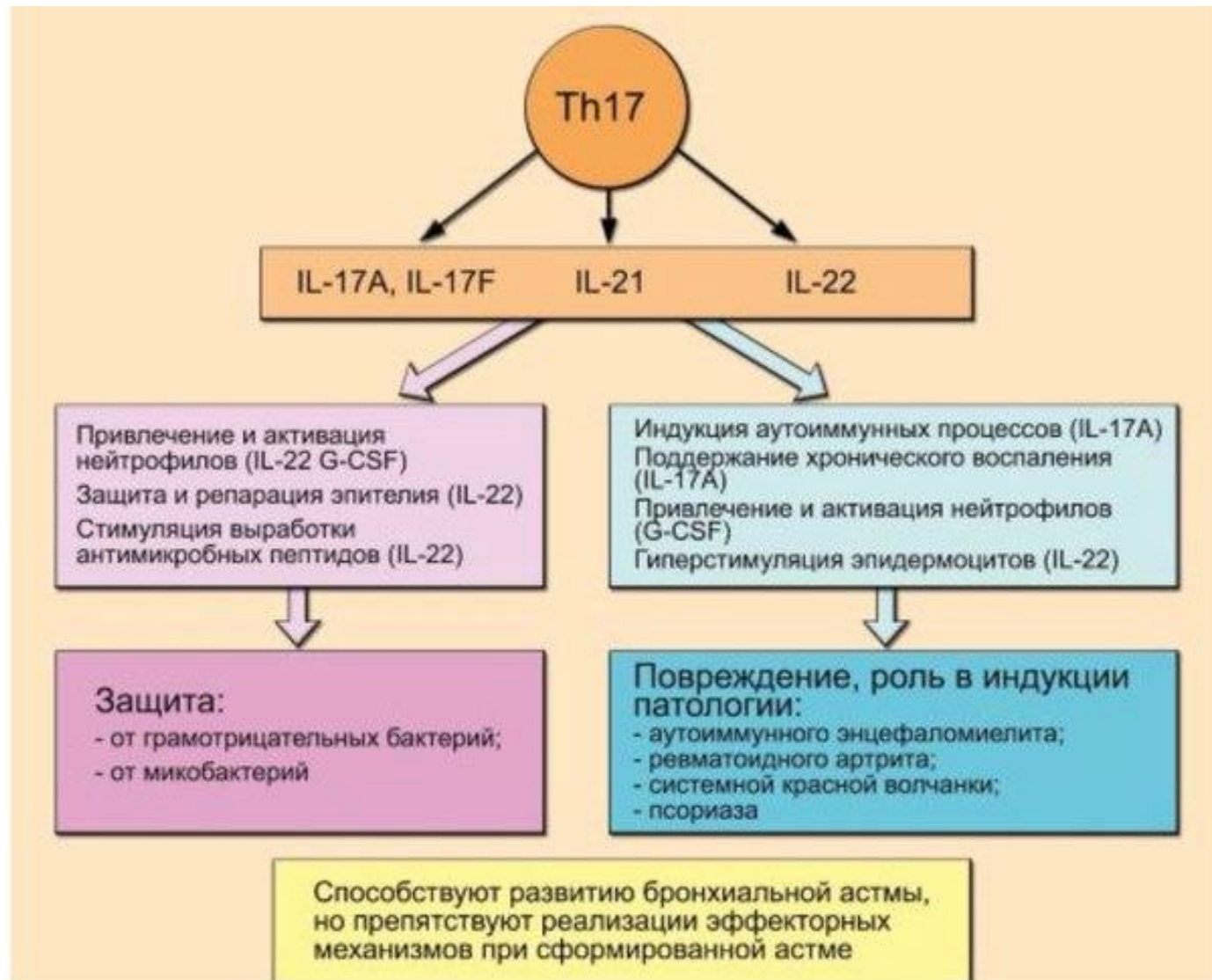
Маркерные цитокины и рецепторы Th1- и Th2-клеток

Показатель		Th1-клетки	Th2-клетки
Продуцируемые цитокины		$\text{IFN}\gamma$ IL-2 $\text{TNF}\beta$ $(\text{TNF}\alpha)$	IL-4 IL-5 IL-13 IL-21 IL-9 (IL-6)
Мембранные маркеры	Рецепторы цитокинов	$\text{IL-12R}\beta 1\beta 2$ $\text{IFN}\gamma\text{R1}$	$\text{IL-12}\beta 1$ $\text{IFN}\gamma\text{R1R2}$ IL-1R
	Рецепторы хемокинов	CXCR3 CCR5	CCR3 CCR4 CCR8
	Другие маркеры	Tim3 CD94/NKG2 (LAG3)	(CD30)
Внутри-клеточные маркеры	Транскрипционные факторы	T-bet	GATA-3

Взаимное ингибирование, опосредованное цитокинами

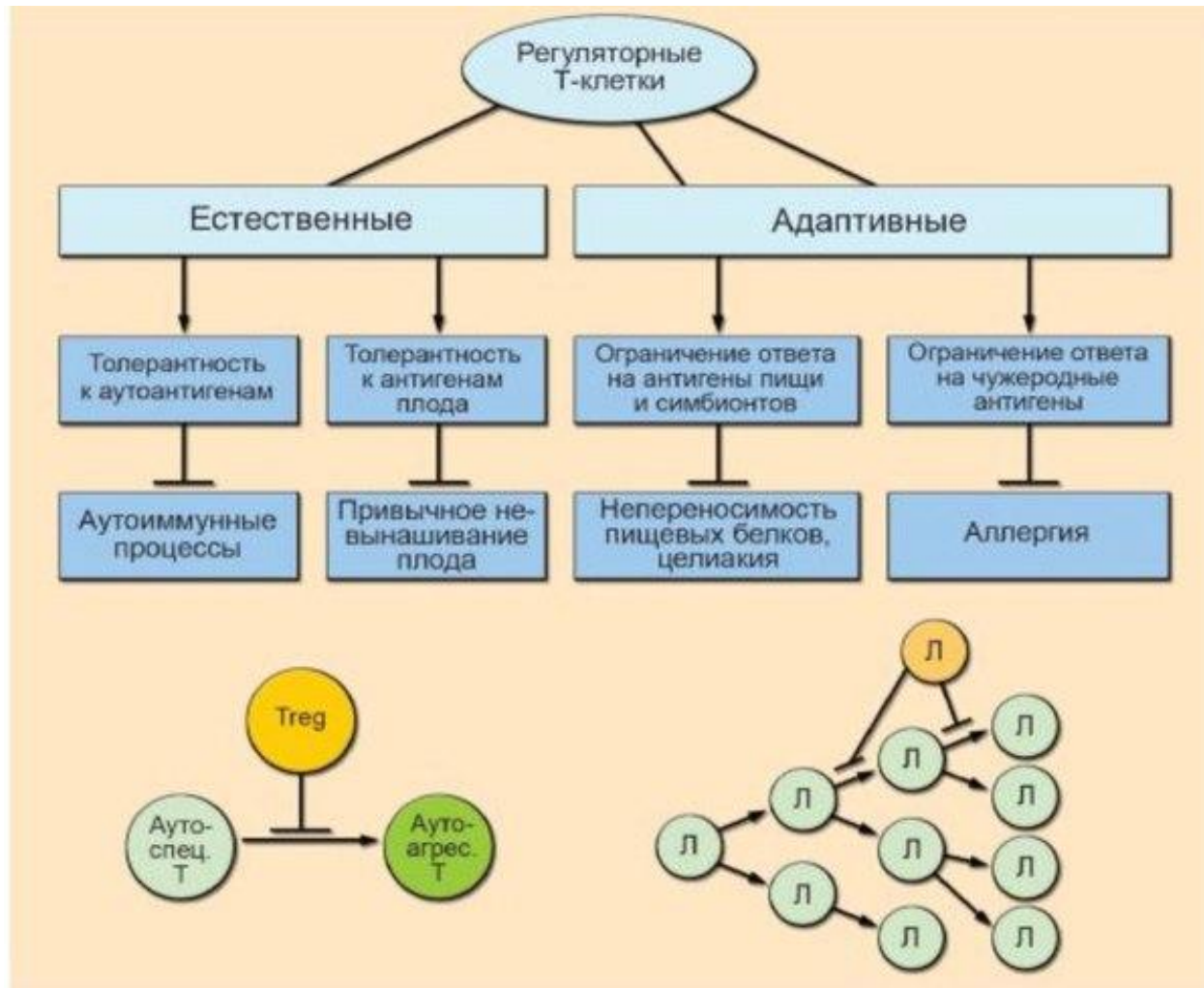


Т-хелперы 17 – участвуют в реализации иммунной защиты и в формировании иммунопатологий



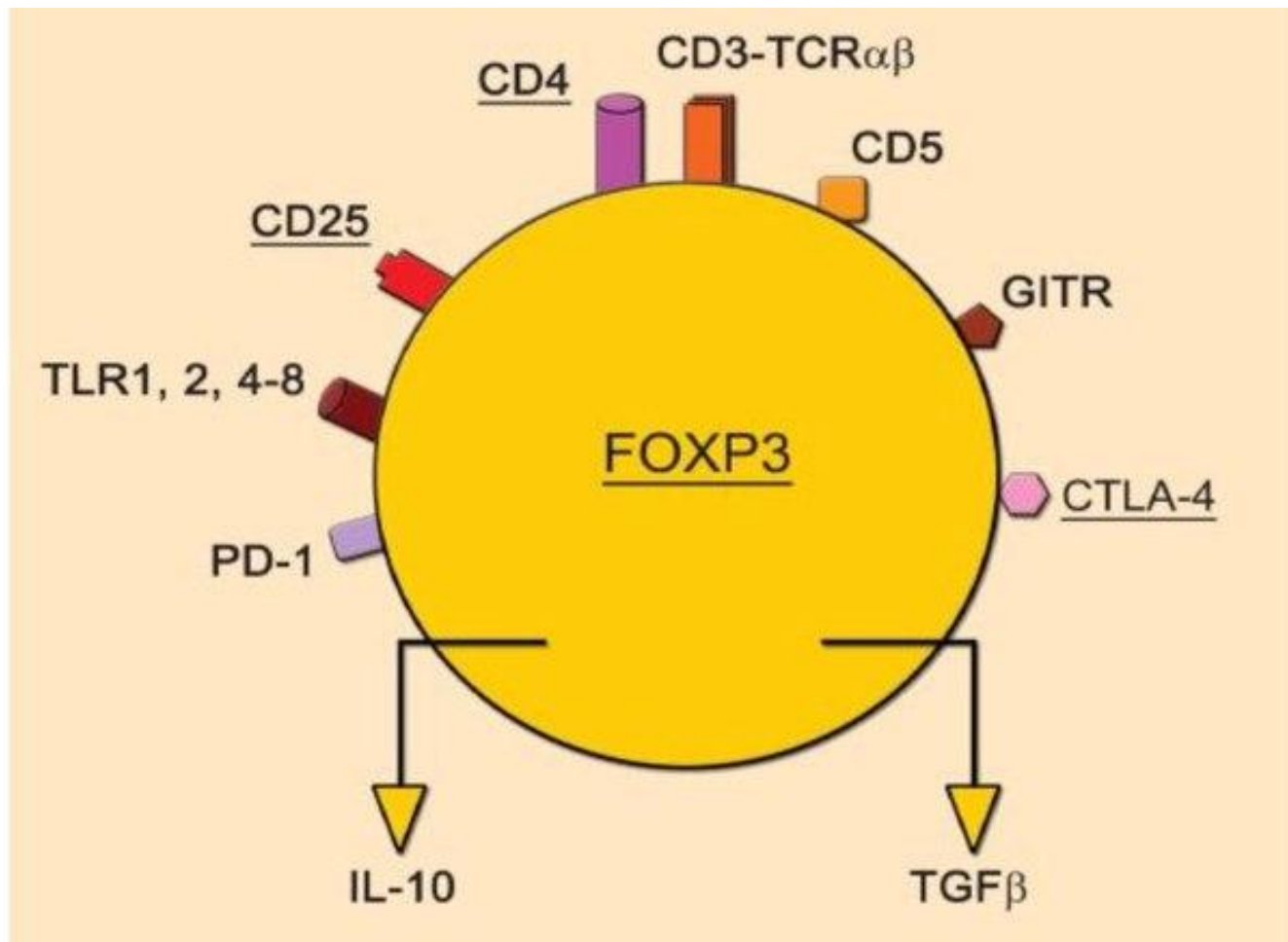
Регуляторные Т-клетки

Регуляторные Т-клетки (Treg) – их назначение состоит в предотвращении реакции на собственные АГ (естественные регуляторные Т-клетки) и ограничении интенсивности и продолжительности иммунного ответа (адаптивные регуляторные Т-клетки)



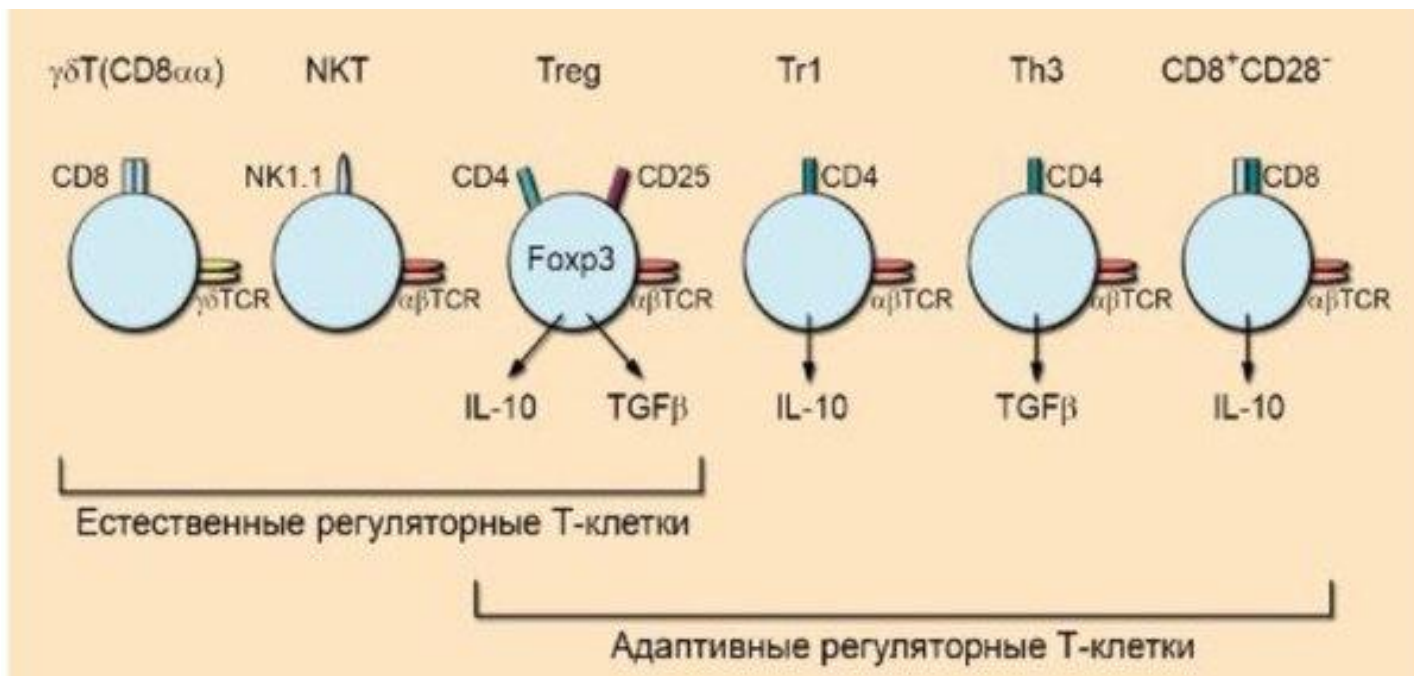
Маркеры естественных регуляторных Т-клеток

Действуют, в основном, через клеточные контакты с привлечением ДК.

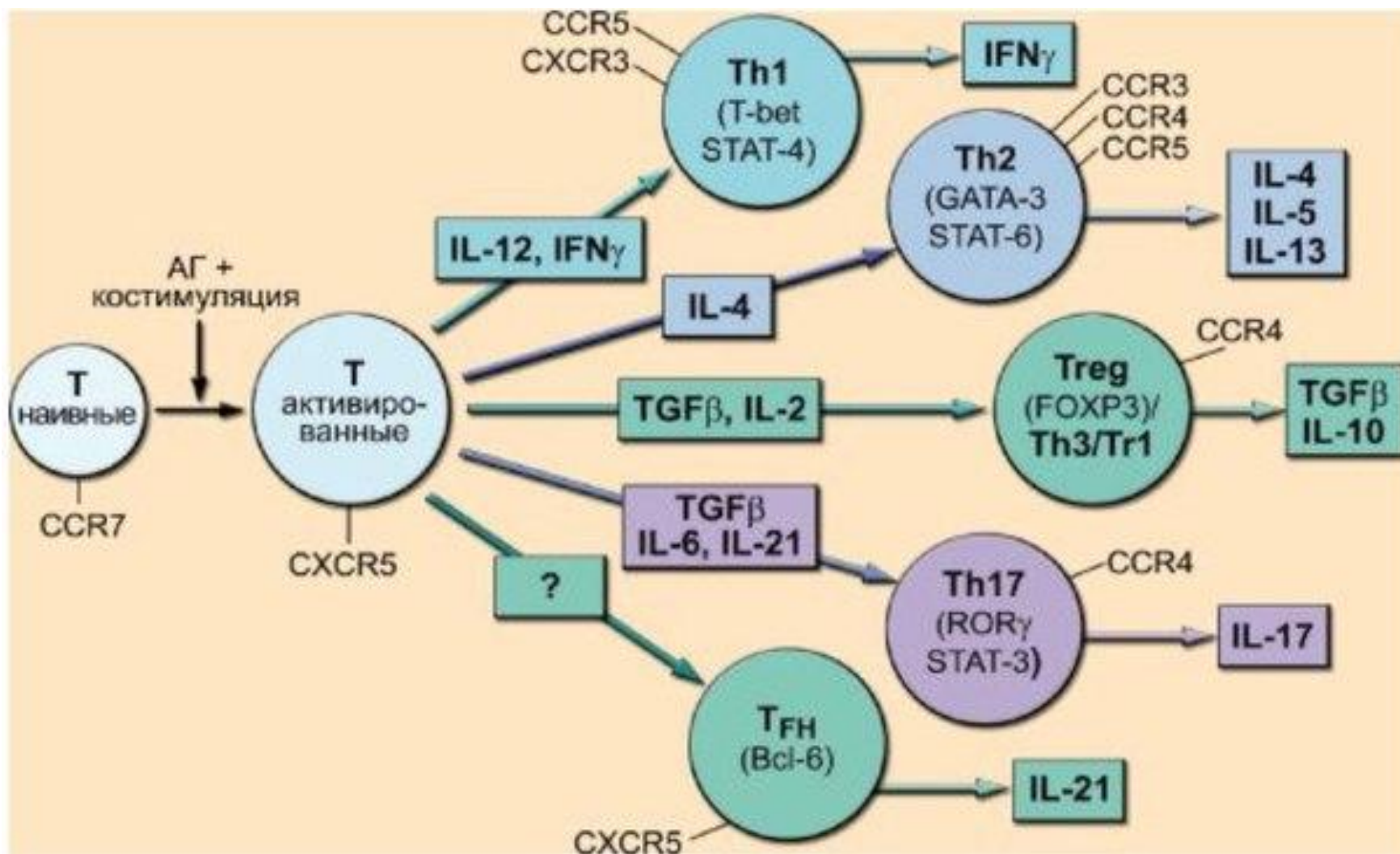


Разновидности естественных и адаптивных регуляторных Т-клеток

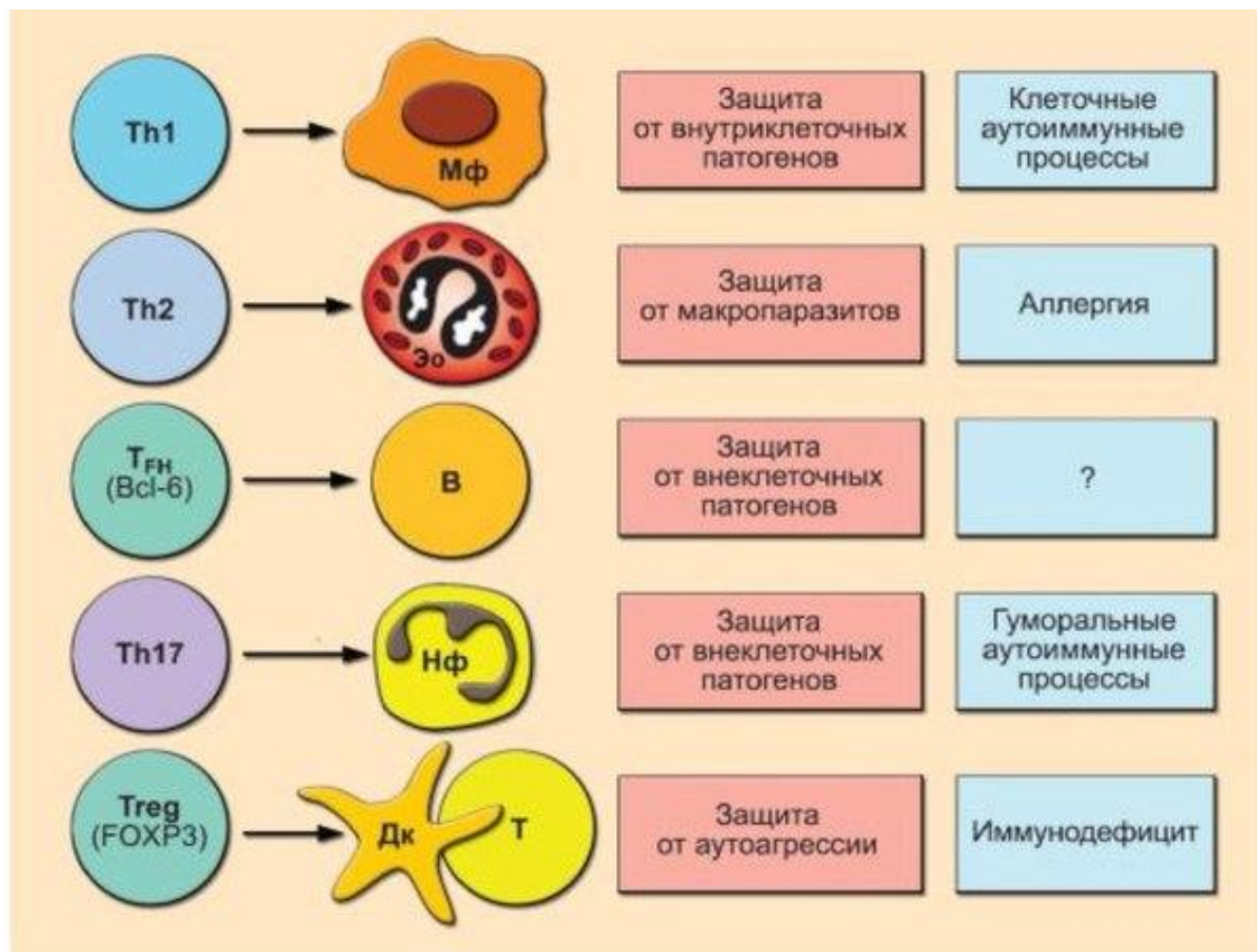
- 1) FOXP3 – внутриклеточный фактор (ген семейства FOXP; необходим для реализации функции регуляторных Т-клеток);
- 2) Значки на поверхности клеток – мембранные молекулы



Адаптивные субпопуляции CD4+ Т-клеток

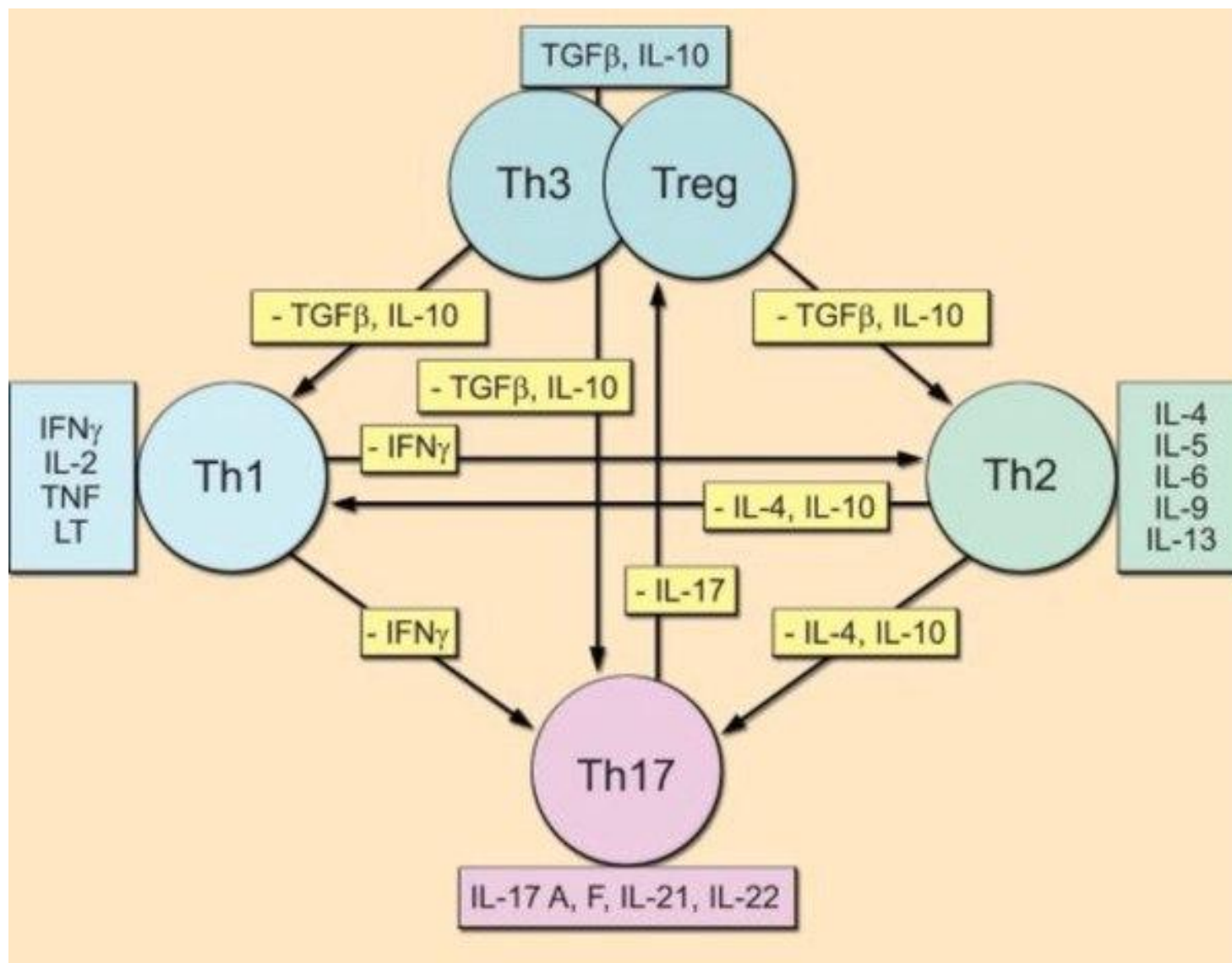


Физиологические и патологические эффекты адаптивных субпопуляций CD4+T-клеток

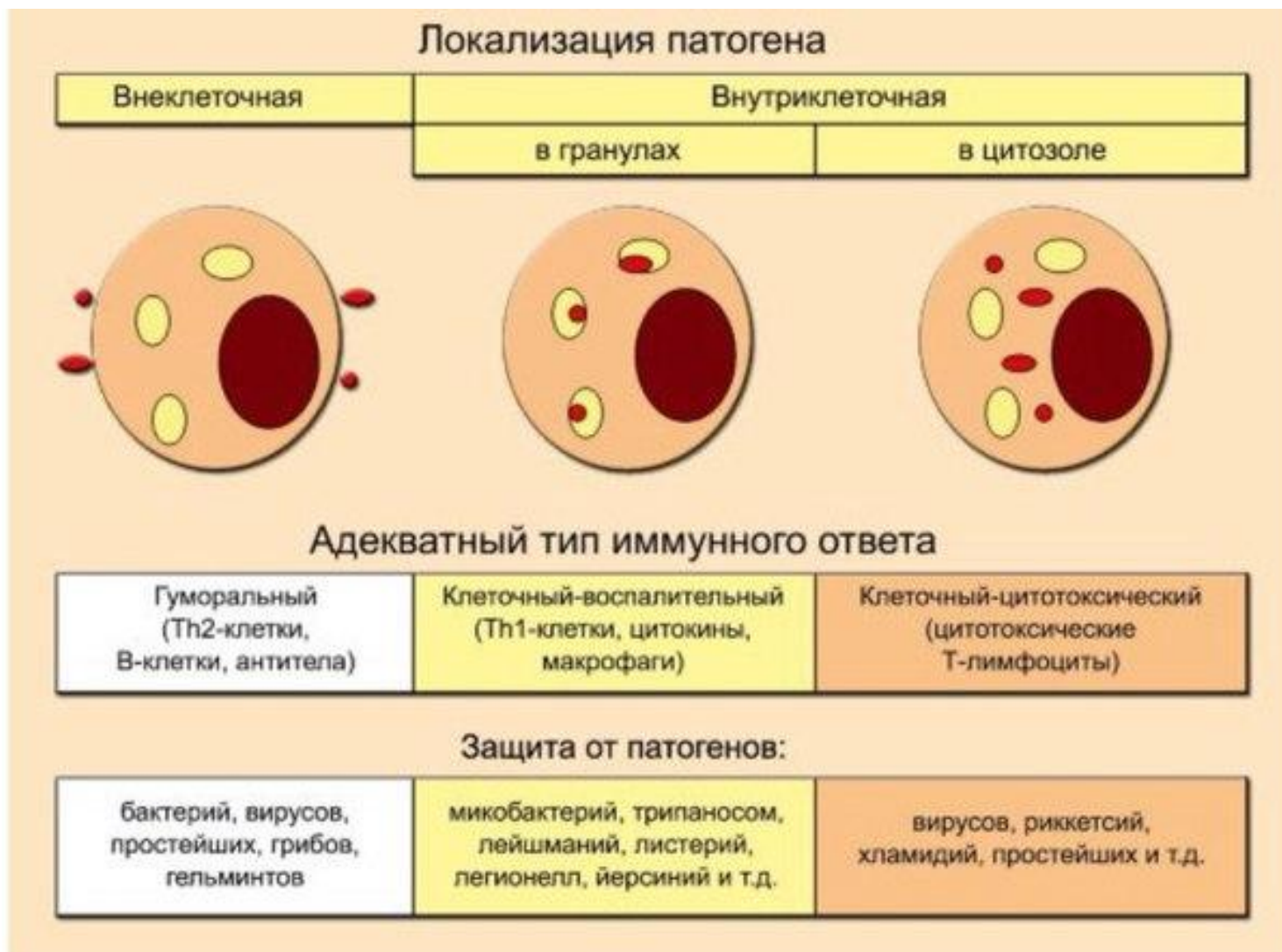


Мф – макрофаг; Эо – эозинофил; В – В-лимфоцит; Нф – нейтрофил; Дк – дендритная клетка; Т- Т-лимфоцит

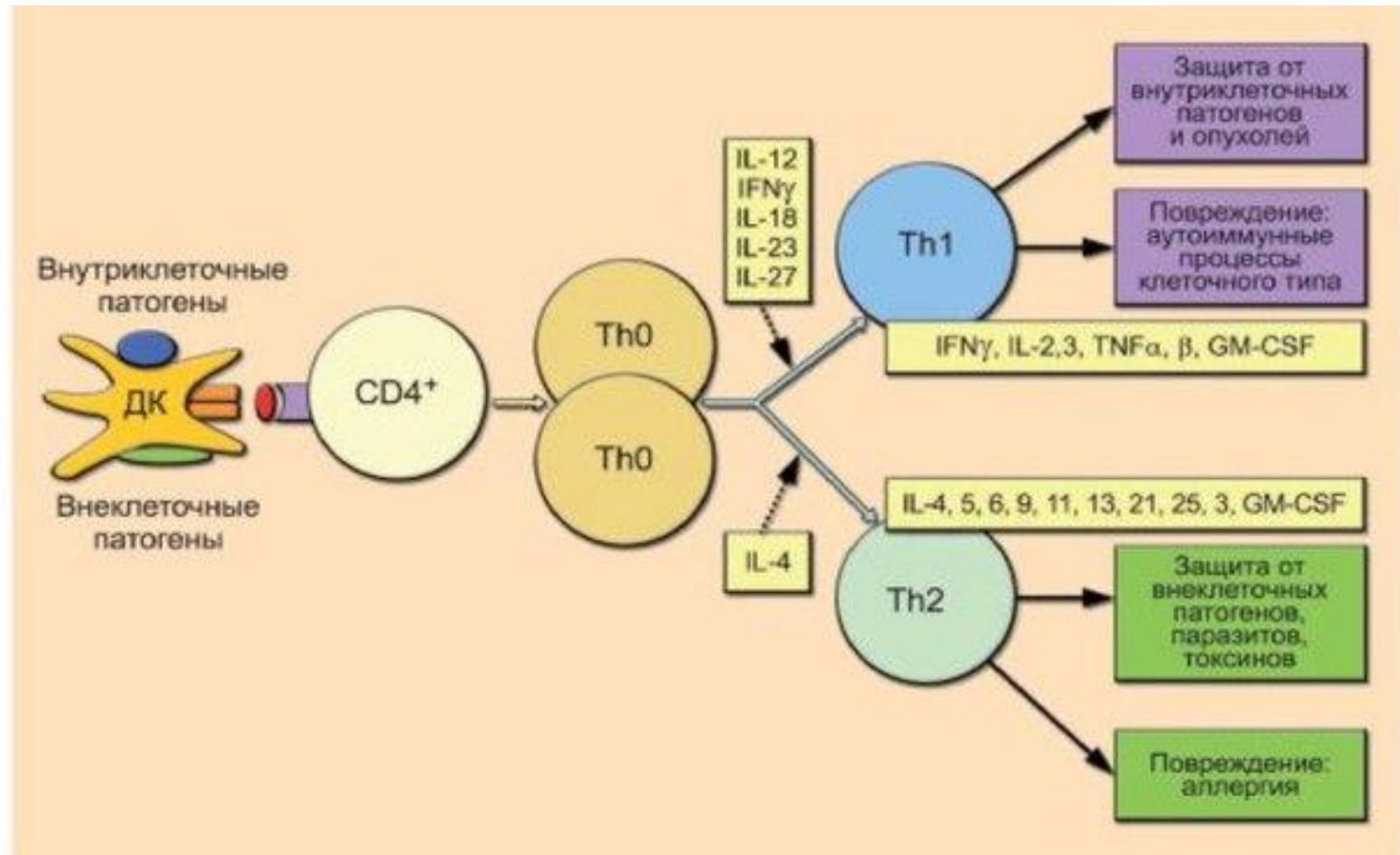
Взаимоотношения адаптивных субпопуляций Т-хелперов



Связь форм иммунной защиты с локализацией патогена



Дифференцировка Т-хелперов

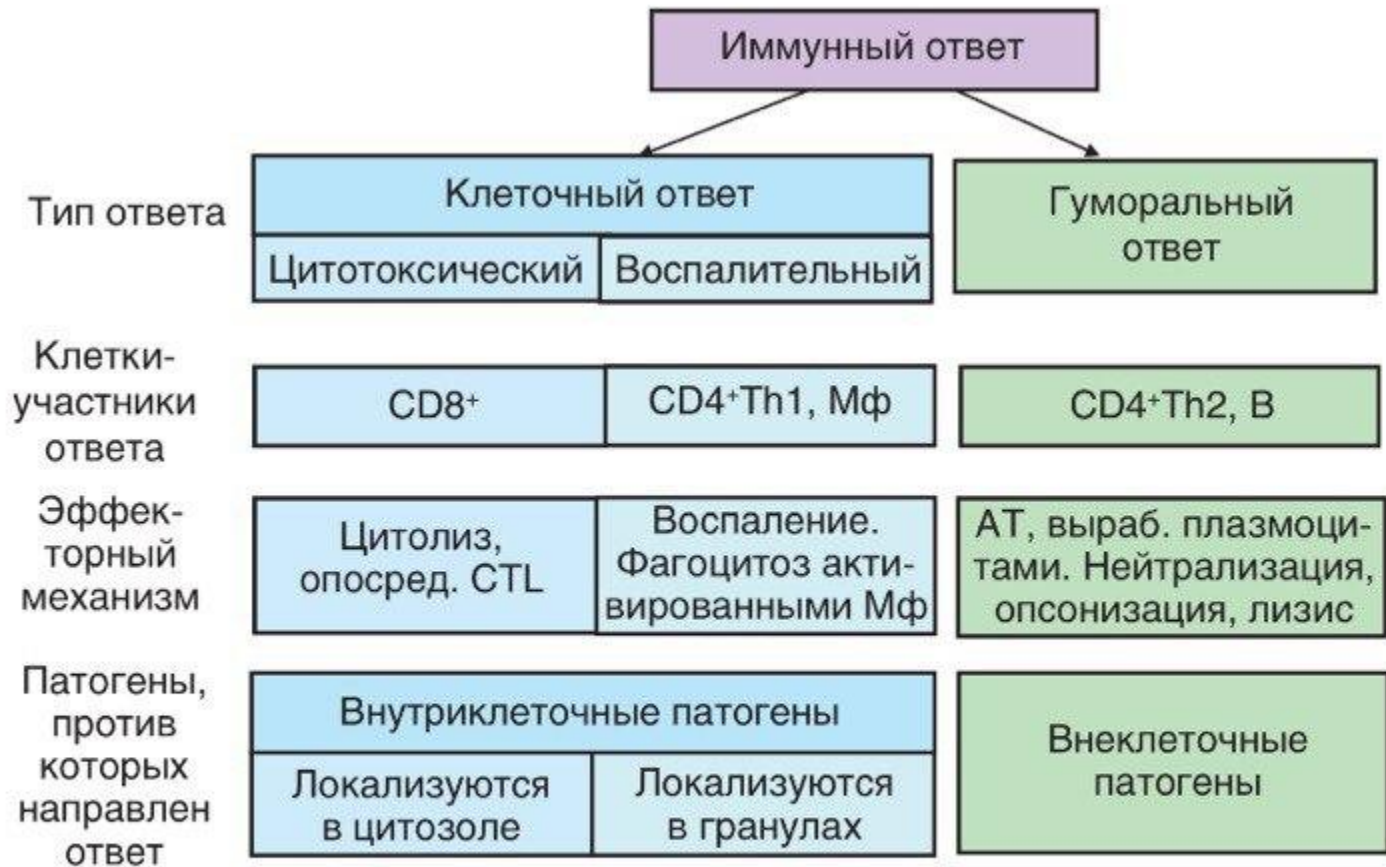


Направление дифференцировки определяется характером антигенного стимула. Селекция осуществляется с помощью цитокинов дендритных клеток.

Главное отличие Th1 и Th2 – в секретируемых цитокинах, определяющих физиологические функции и варианты патологий

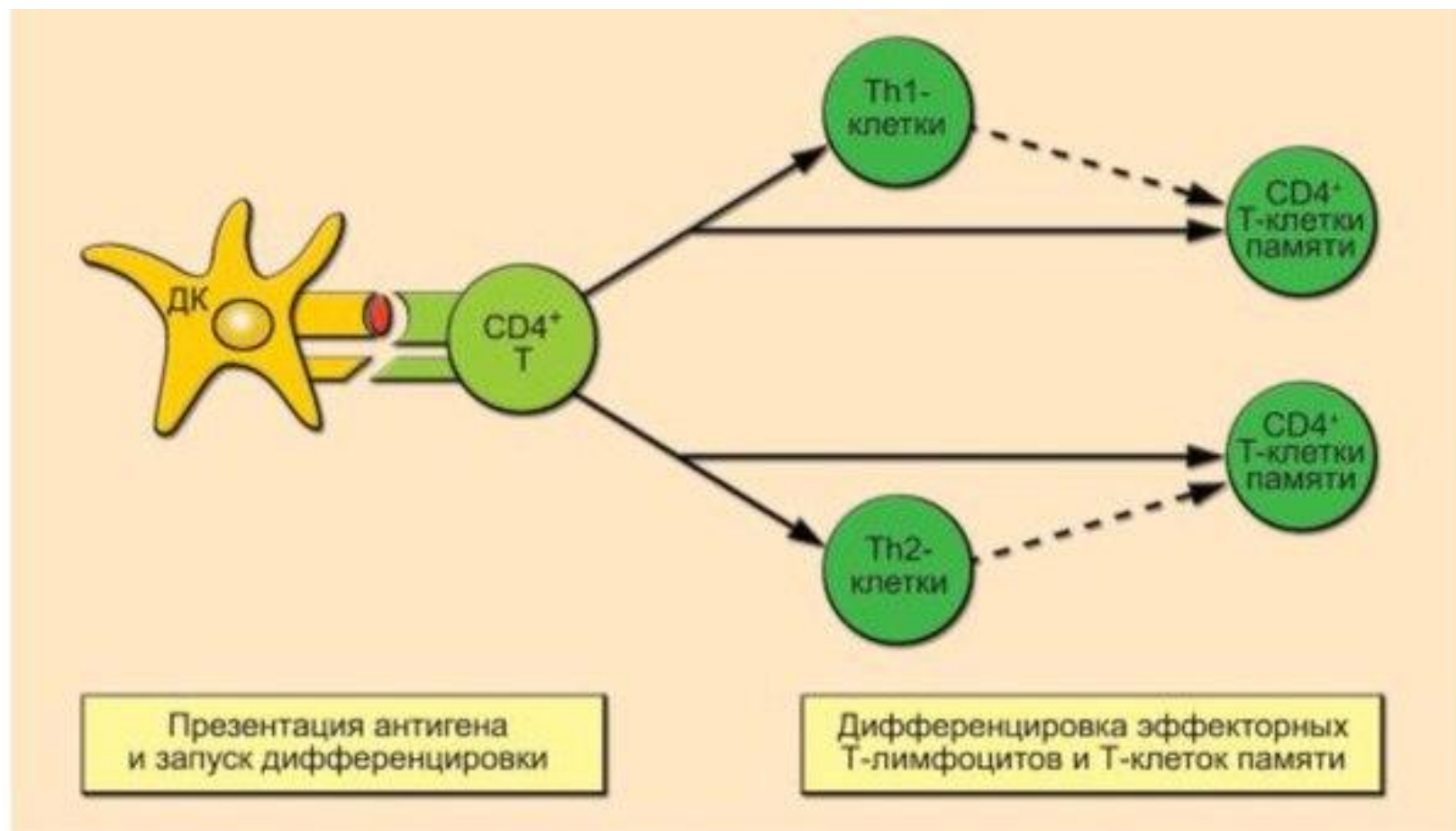
Факторы, определяющие преобладание иммунного ответа Th1- или Th2-типа

Фактор	Преобладание Th1	Преобладание Th2
Антиген: доза сродство к TCR	Промежуточная Высокое	Высокая или низкая Низкое
Цитокины	IL-12, 18, 23, 27, IFN γ , IFN α	IL-4
Гормоны, медиаторы	Дигидроэпиандростерон, релаксан	Глюкокортикоиды, прогестерон, дигидрооксивитамин D
Адьюванты	Полный адьювант Фрейнда	Алюминиевые квасцы, столбнячный анатоксин
Микроорганизмы	Лейшмании, трипаносомы, хламидии, микобактерии, бордетеллы, бореллии, геликобактер, кандиды, вирус гриппа	Шистосомы, токсокары, вирусы оспы, кори
Продукты патогенов, аллергены	Бактериальная ДНК, двуспиральная РНК, липополисахариды, суперантигены	Аллергены, протеазы паразитов



Параллельное развитие эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти (вторичный иммунный ответ)

В обоих случаях исходным событием является презентация
АГ Т-лимфоцитам дендритными клетками

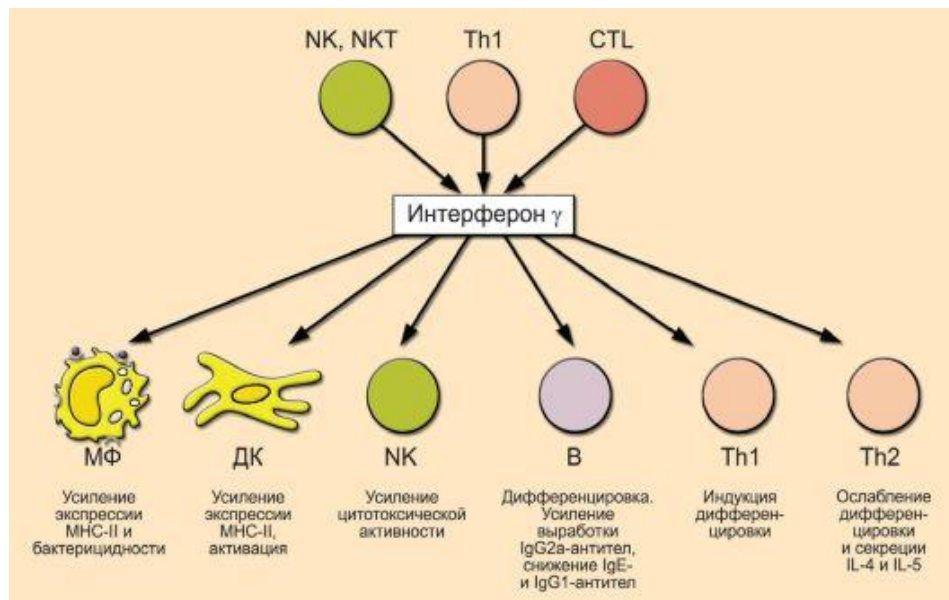




CD 8+ клетки

Формирование ЦТЛ

- Наивные $CD8^+$ Т-клетки являются предшественниками Тс-лимфоцитов. Они не проявляют цитотоксической активности, не экспрессируют IL-2R и не синтезируют IL-2.
- В основе формирования цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) лежит активация $CD8^+$ -клетки, индуцированная в результате презентации дендритной клеткой АГ в составе молекулы МНС класса I. Активированная $CD8^+$ Т-клетка сама секретирует IL-2, которого может быть достаточно для обеспечения пролиферативной экспансии клона. Однако часто возникает необходимость в дополнительном количестве IL-2, источником которого служит $CD4^+$ -клетка, стимулированная в том же микрокомпарimente обычно (но не обязательно) тем же АГ. Кроме того, секретируемый Т-хелпером ($CD4^+$ -клеткой) IFN γ (см. рис. 6) усиливает экспрессию дендритной клеткой молекул МНС и тем самым повышает эффективность стимуляции CTL. В ходе 7-8 циклов пролиферации происходит созревание функционально активного CTL.



Цитолиз клеток-мишеней

- Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов на клетки-мишени (иммунный цитолиз) осуществляется в шесть этапов и принципиально подобно цитолитическому действию НК-клеток. Основное отличие состоит в способе распознавания, клональном характере ответа CTL (в ответ вовлекаются только те клетки, которые распознают антиген, присутствующий в клетке-мишени) и в том, что CTL образуются в результате иммунного ответа, индуцируемого клеткой, несущей антиген, тогда как НК-клетки дифференцируются вне зависимости от запроса. Этапы распознавания, установления контакта и поляризации клеток являются частным случаем формирования иммунного синапса. Реализация фаз 4 и 5 при цитолизе, опосредованном CTL- и НК-клетками, отличается лишь относительным вкладом перфоринового и Fas-зависимого механизмов в индукцию гибели клеток-мишеней (Fas-зависимый механизм более характерен для цитолиза, осуществляемого CTL). Рециклинг (фаза 6) имеет место при осуществлении реакции обоими типами цитотоксических клеток.

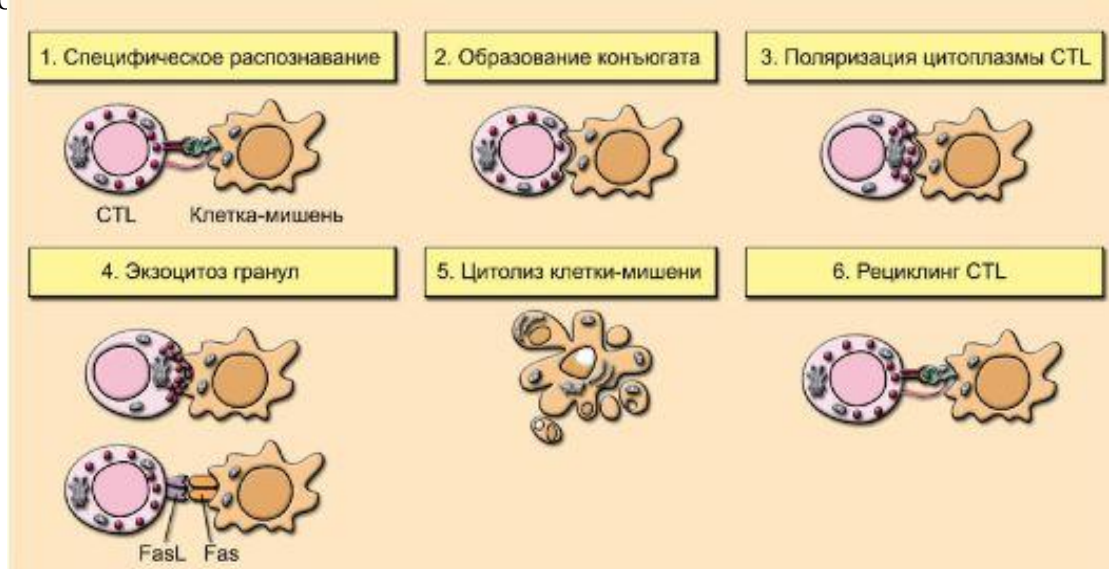


Рис. 9. Стадии осуществления цитолиза клеток-мишеней цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL)

Гранулы ЦТЛ и апоптоз клеток-мишеней

- В гранулах содержатся белки, участвующие в реализации цитолиза — перфорин, гранзимы, гранулизин, их мембраны несут белок CD107.
- **Перфорин** — белок с молекулярной массой 66–70 кДа. Это структурный аналог терминального компонента комплемента C9. Перфорин способен полимеризоваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени.
- **Гранзимы** — сериновые протеазы. Выделяют несколько разновидностей гранзимов (А, В, С), из которых гранзим В, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз.
- **Гранулизины** содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме. Гранулизин активирует в мембране клетки-мишени сфингомиелиназу (Smase), расщепляющую сфингомиелин с образованием церамида. **Церамид** служит одним из факторов, нарушающих проницаемость мембраны митохондрий, что приводит к выходу из них цитохрома *c* и фактора AIF (*Apoptosis inducing factor*), что служит пусковым событием апоптоза. В процессе апоптоза происходит расщепление ДНК в участках между нуклеосомами и множество других изменений, приводящих к гибели клетки в основном от истощения энергетических ресурсов

● При взаимодействии цитотоксического Т-лимфоцита (вверху) и клетки-мишени (внизу) образуется микрополость, в которую поступают молекулы перфорины и гранзима В, содержащиеся в эндосомах CTL. Перфорин внедряется в мембрану и полимеризуется (в присутствии ионов Ca^{2+}), формируя поры в мембране клетки-мишени. Через них проникает гранзим В, который активирует каспазы, что обуславливает включение апоптоза клетки-мишени.

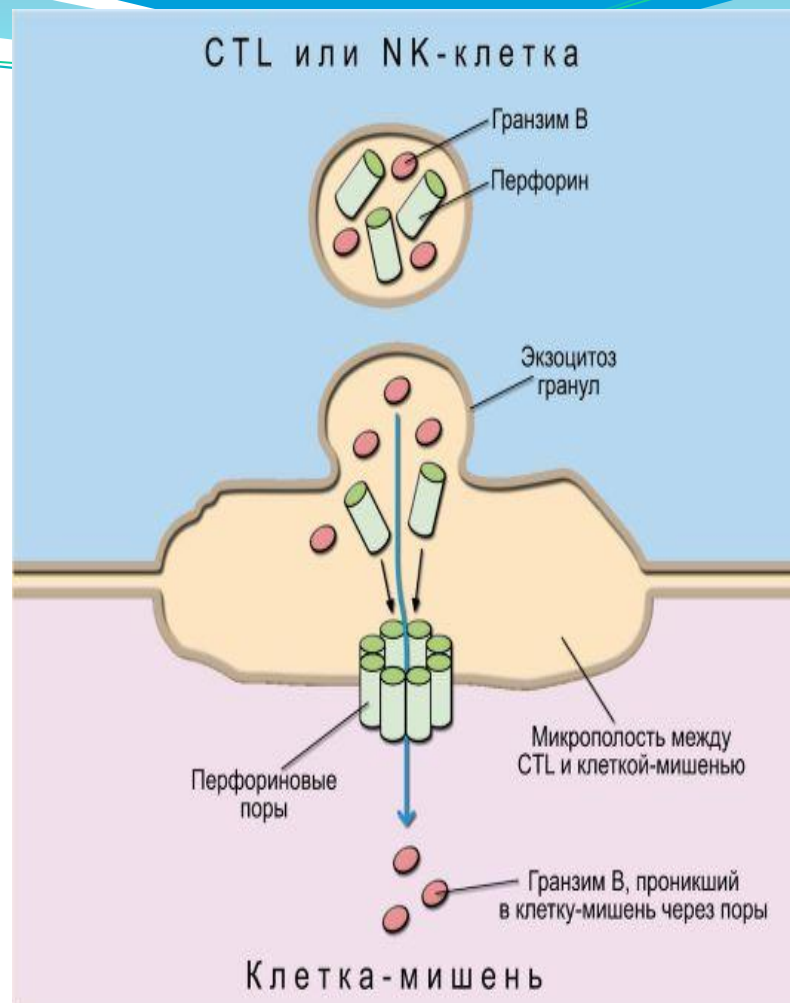


Рис. 10. Механизм перфоринзависимого клеточного цитолиза

Поры в мембране клетки-

• Механизм

Компоненты комплемента C9 и перфорин являются гомологами и формируют поры на основе сходных физико-химических процессов. Пора, образуемая перфорином, несколько шире, но короче, чем пора на основе компонентов комплемента.

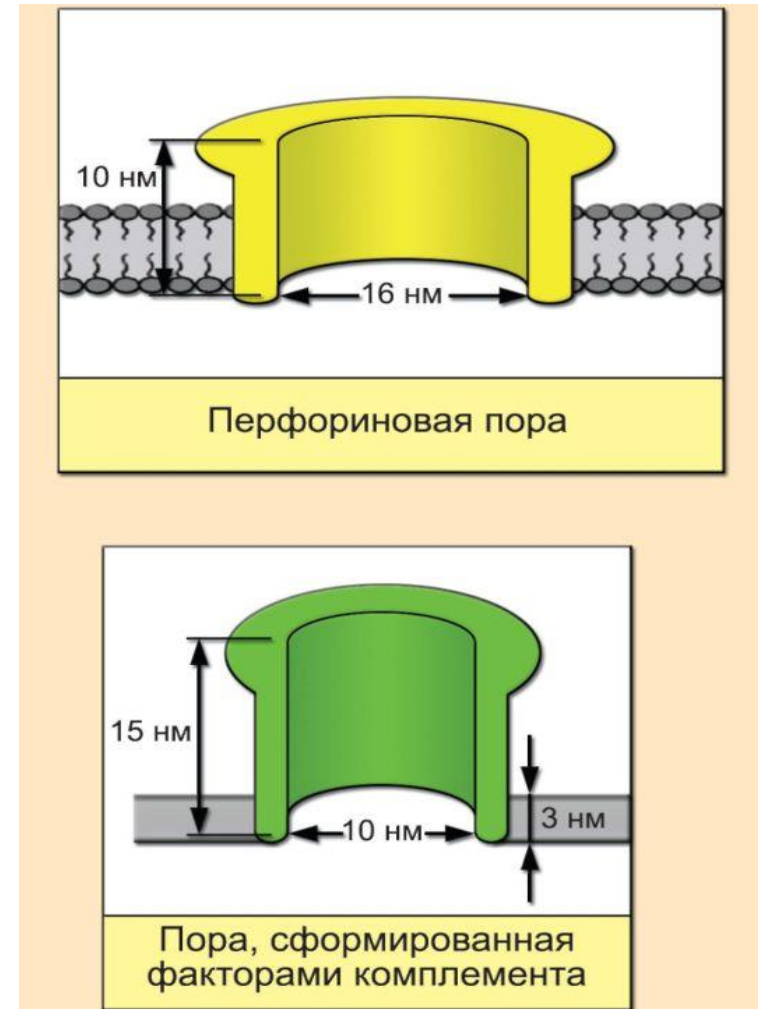


Рис. 12. Сравнение пор, образующихся при полимеризации перфорина и атаке мембраны комплементом

Рецепторный апоптоз

- Цитолитическое действие $CD8^+$ Т-лимфоцитов, а также $CD4^+$ -клеток на клетки-мишени наряду с перфориновым механизмом, включает механизм рецепторного апоптоза (см. рис. 11). При этом в качестве лигандов выступают молекулы семейства TNF - мембранный Fas-лиганд и мембранный или растворимый TNF, в качестве рецепторов - Fas-рецептор ($CD95$) и TNFRI соответственно. Результатом взаимодействия лигандов с рецепторами является активация каспазы 8, а затем эффекторной каспазы 3 в клетке-мишени, развитие апоптоза и гибель клетки с её поглощением фагоцитами. Эта форма цитолиза реализуется при условии экспрессии на клетках-мишенях указанных рецепторов.

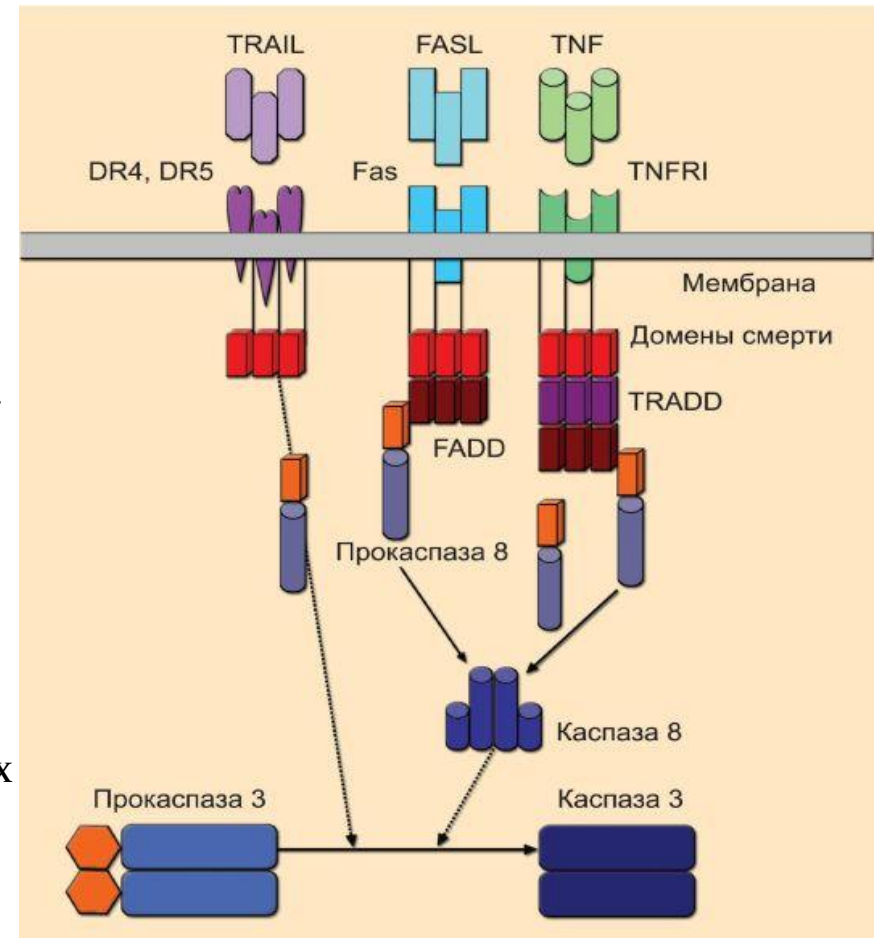


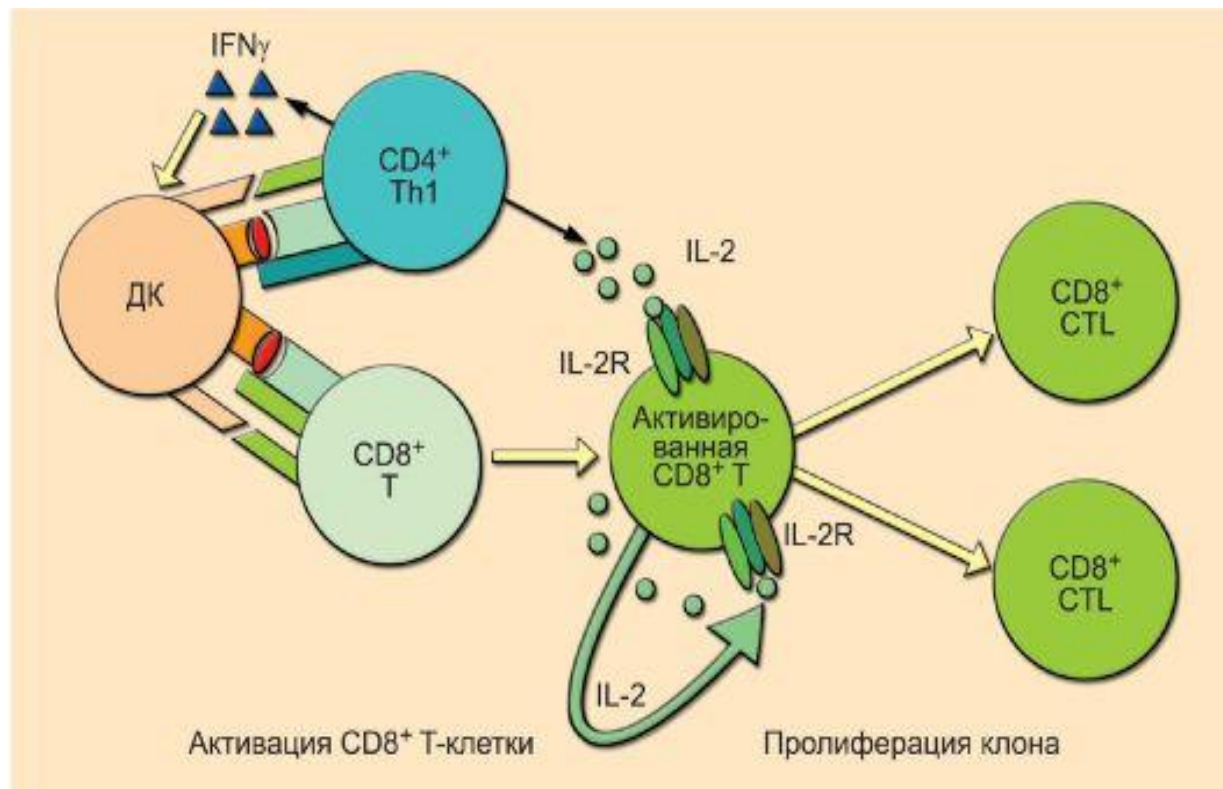
Рис. 11. Рецепторный механизм включения апоптоза

Направленность действия

- Действие Тс-лимфоцитов направлено, главным образом, против вирус-инфицированных и опухолевых клеток. Пролиферация антигенспецифичных клонов является необходимым процессом, обеспечивающим эффективность цитотоксического иммунного ответа. Однако накопление клеточных эффекторов занимает период в 5-7 дней. Это и определяет подключение на ранних этапах инфекции НК-лимфоцитов, пик активности которых обычно наблюдается на 2-3 сутки.

Цитотоксический иммунный ответ

- Цитотоксический иммунный ответ складывается из четырёх этапов:
 - I. Презентация дендритными клетками АГ CD8⁺ Т-клеткам, приводящая к их активации.
 - II. IL-2-зависимая пролиферация CD8⁺ Т-клеток, аутокринная или индуцируемая CD4⁺ лимфоцитами (см. рис. 7).
 - III. Дифференцировка CD8⁺ Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферации.
 - IV. Реализация цитолиза клеток-мишеней.



Как на этапе индукции цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), так и при реализации их цитотоксического действия $CD8^+$ Т-лимфоциты (в первом случае - наивные, во втором - дифференцировавшиеся в CTL) распознают антигенный пептид (один и тот же) в составе молекулы МНС класса I. В первом случае пептид презентруется дендритной клеткой, во втором - определяется на клетке-мишени. Принципиальное различие этих двух вариантов распознавания состоит в том, что при презентации АГ дендритной клеткой обязательным условием достижения эффекта (активация $CD8^+$ Т-клетки и индукция дифференцировки CTL) является коstimуляция с участием молекул $CD80/86$ (со стороны дендритной клетки) и $CD28$ (со стороны $CD8^+$ Т-клетки). В случае взаимодействия с клеткой-мишенью коstimуляция не требуется.

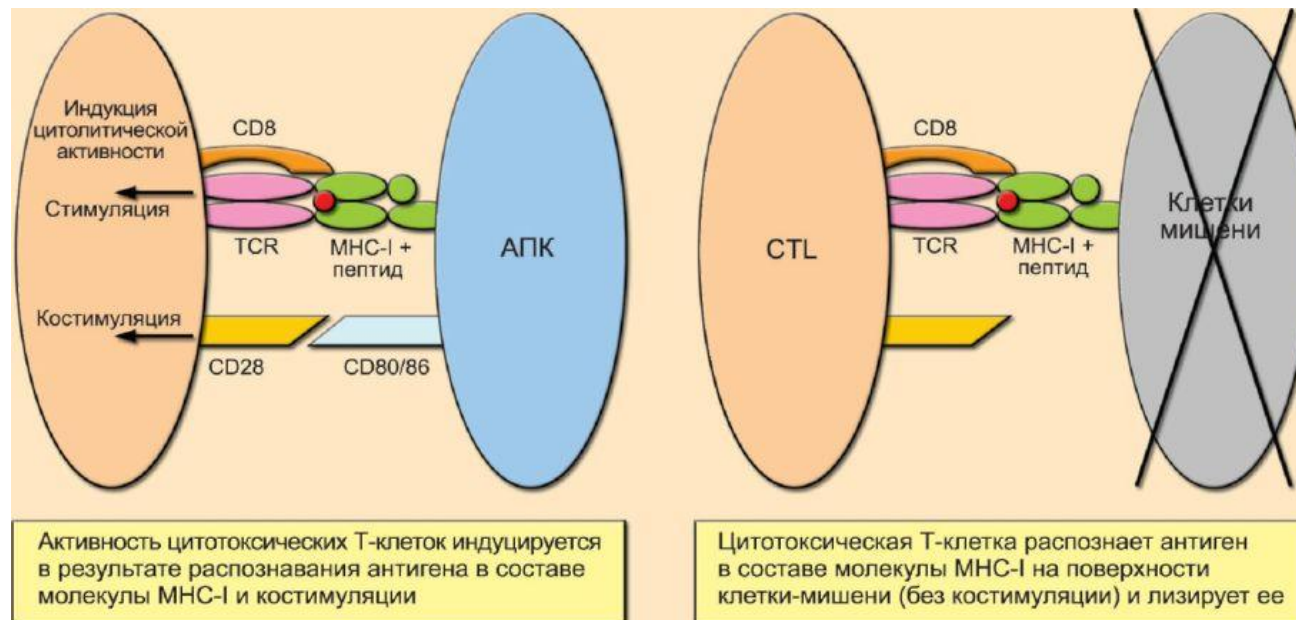
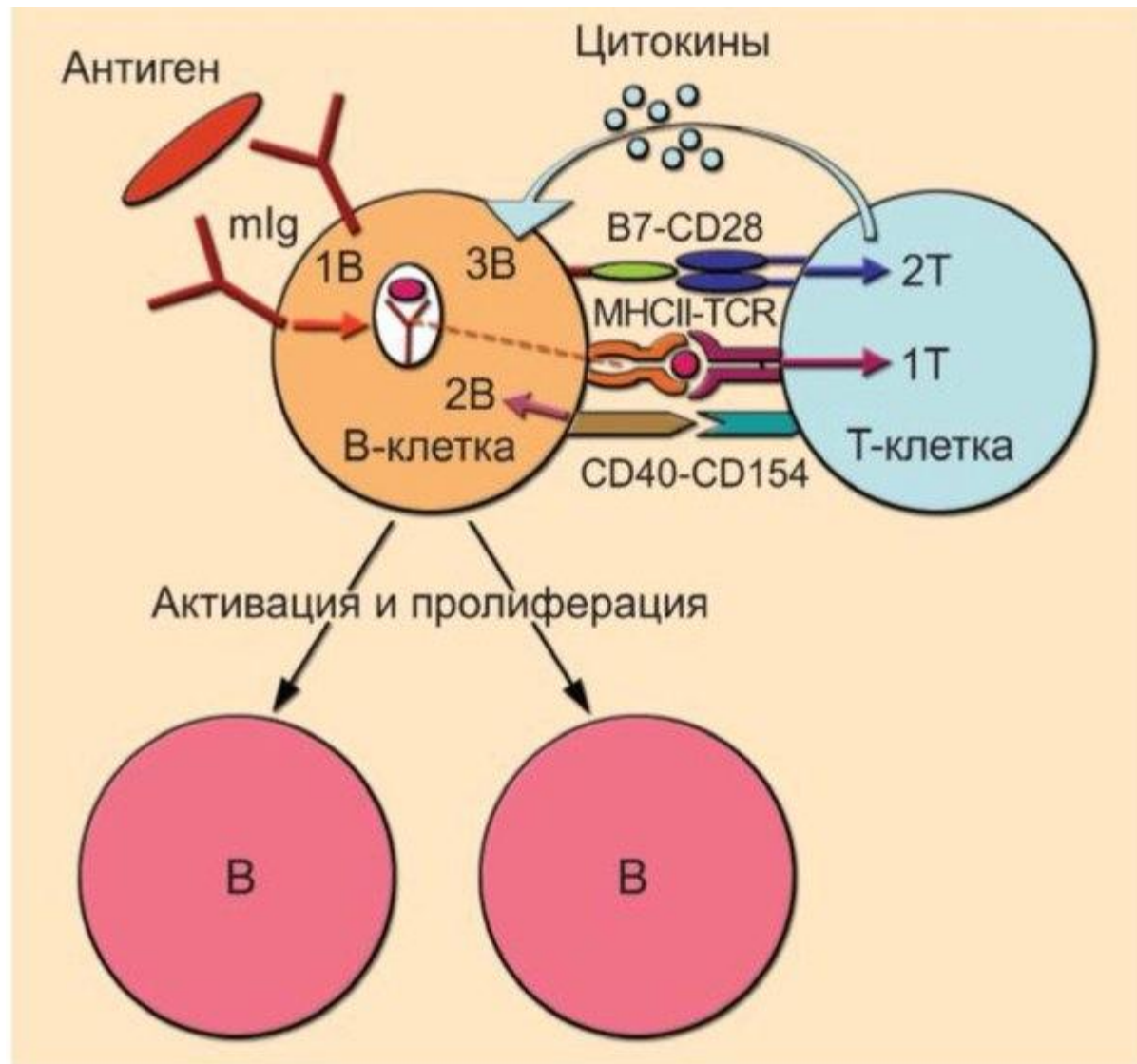


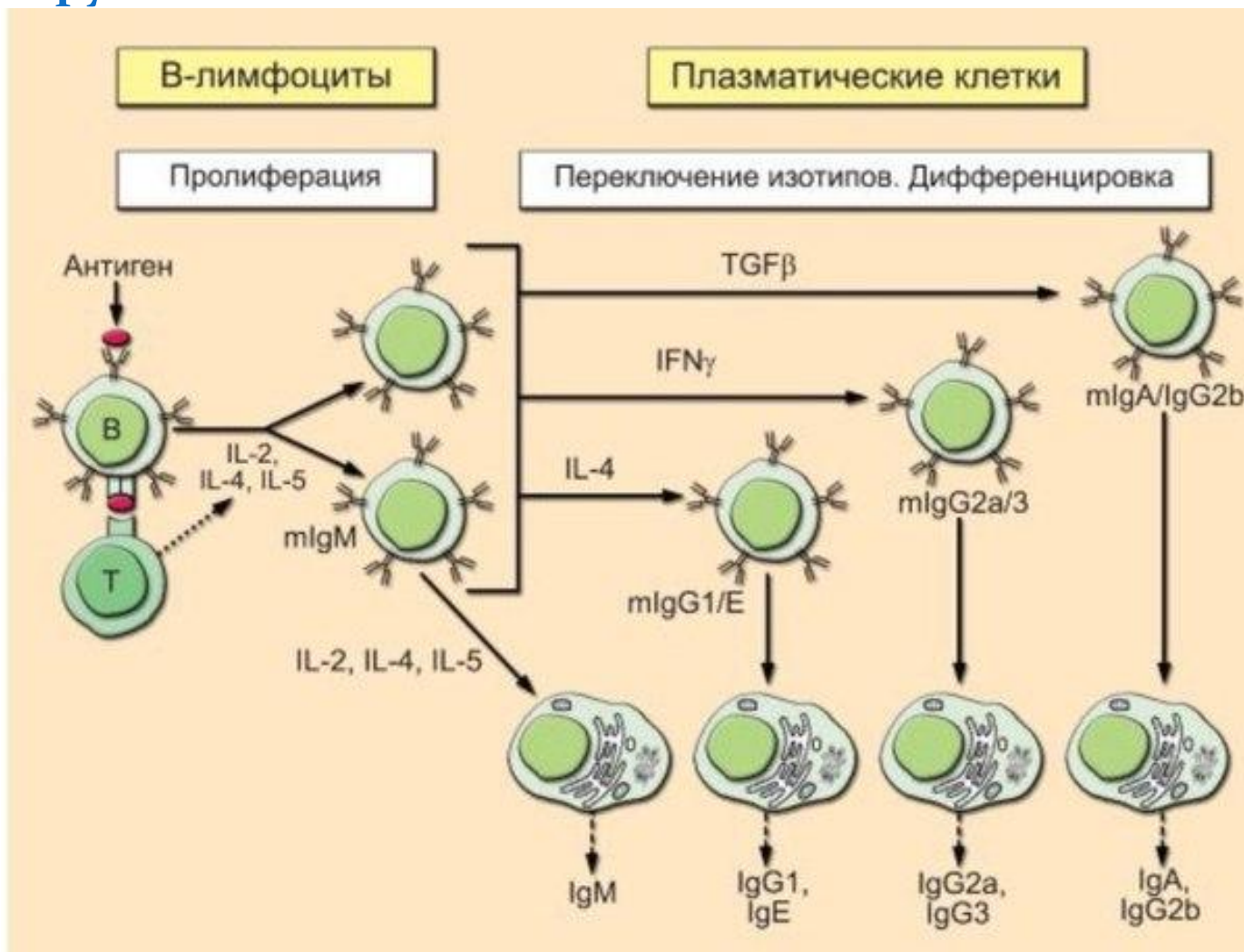
Рис. 8. Особенности распознавания антигена при индукции развития CTL и реализации их цитотоксического действия

Природа сигналов, генерируемых при взаимодействии В-клеток и Т-хелперов и необходимых для запуска активации и пролиферации В-клеток

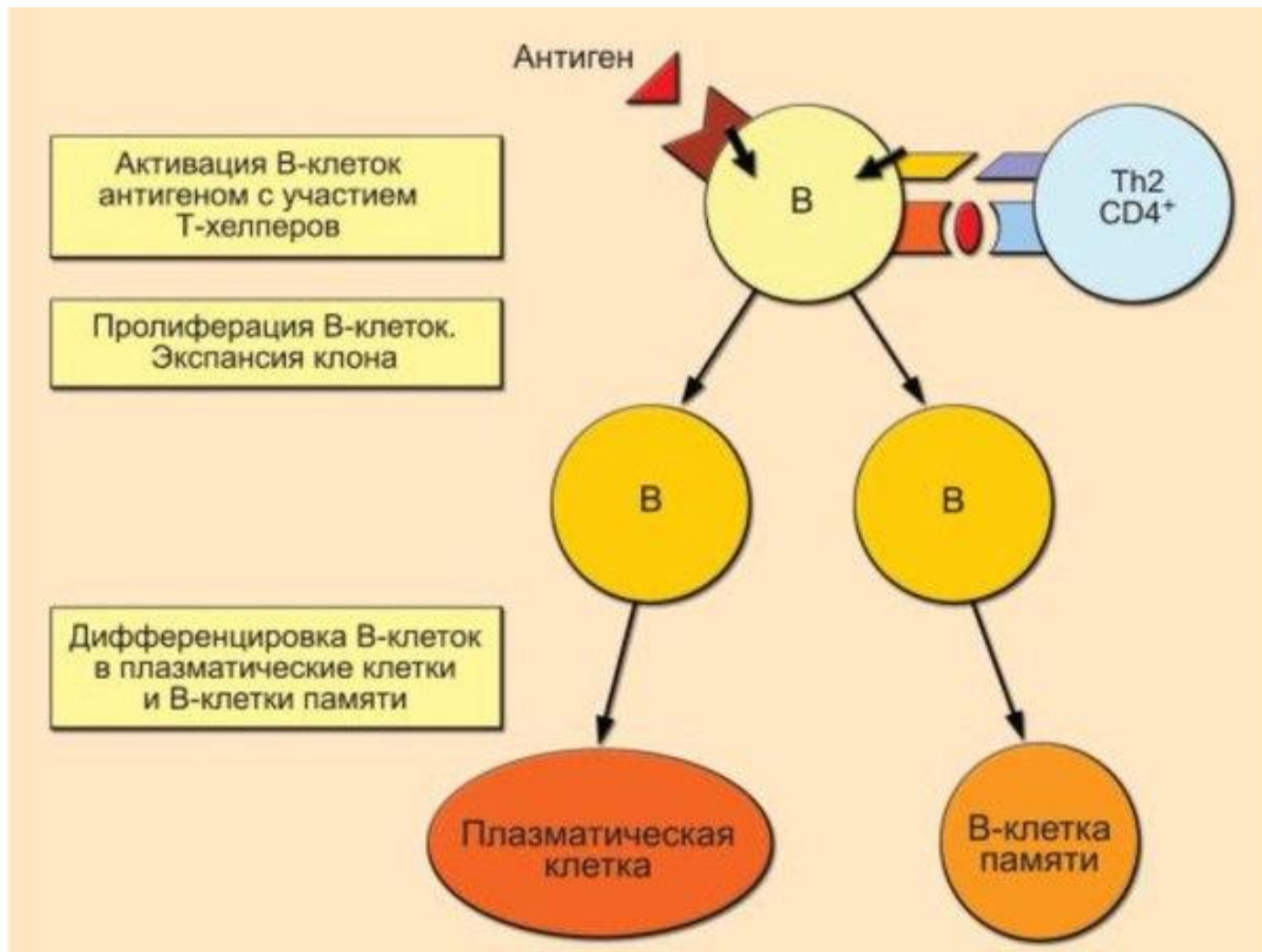


Дифференцировка антителообразующих клеток

Осуществляется преимущественно под влиянием цитокинов, секретируемых Th2-клетками

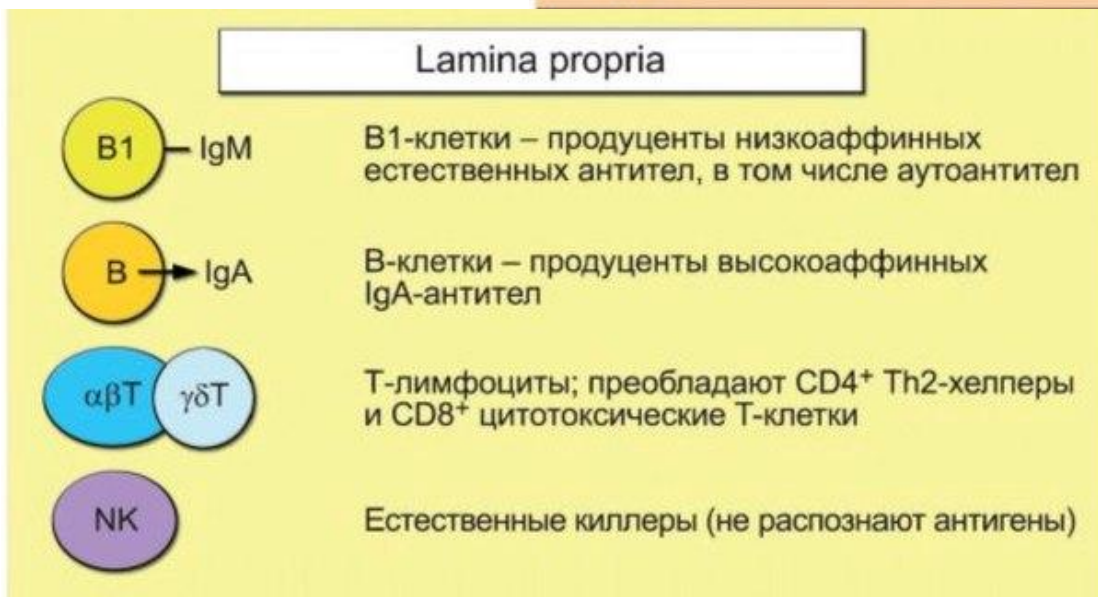


Параллельное развитие плазматических клеток-антителопродуцентов и В-клеток памяти (вторичный иммунный ответ)

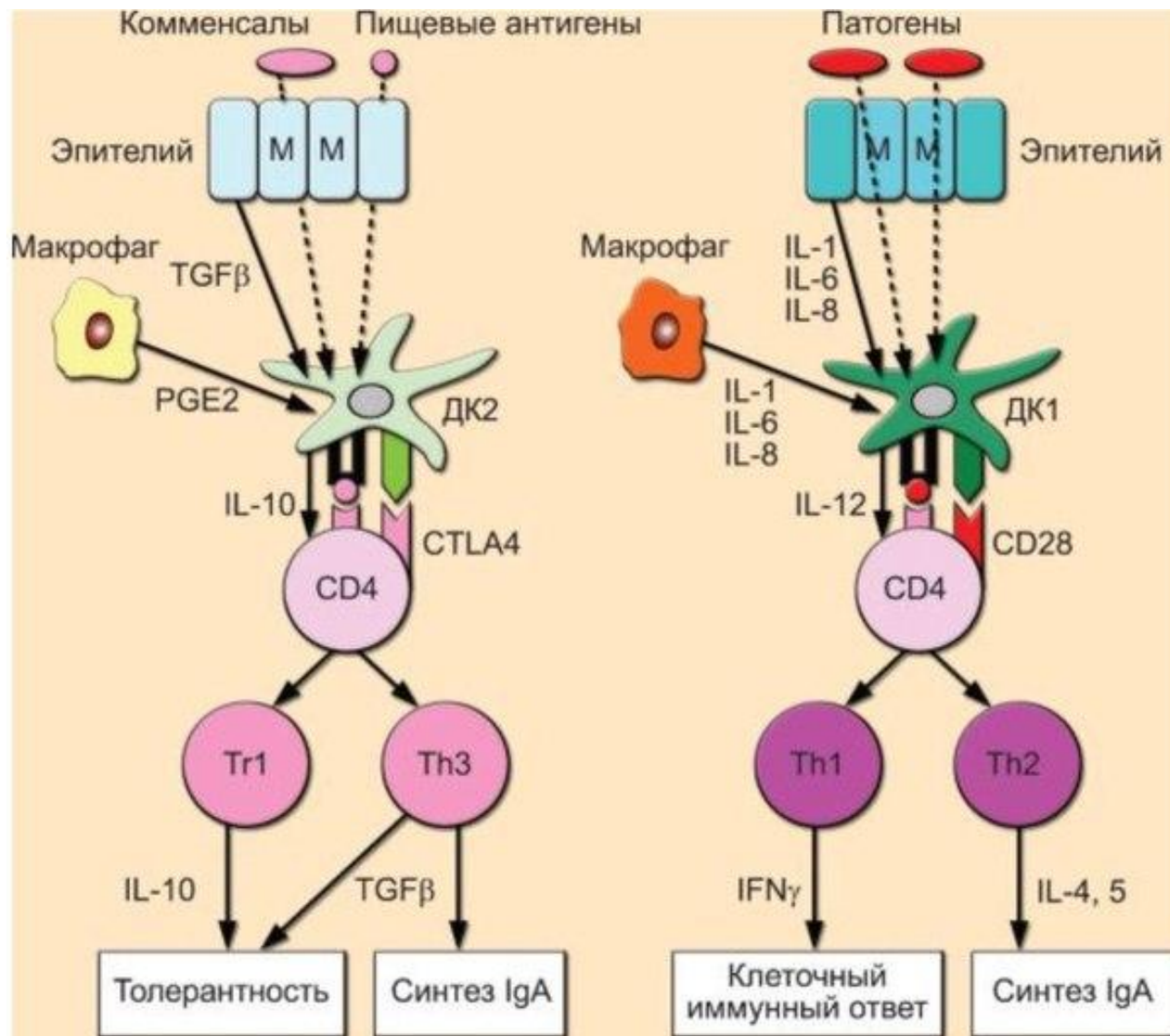


Мукозальный иммунитет

Слизистые оболочки располагаются в барьерных тканях с высокой антигенной нагрузкой. В слизистых имеются лимфоидные структуры, обеспечивающие первичное восприятие антигенного стимула. Здесь осуществляется выбор между реагированием на чужеродные субстанции или формированием анергии.



Условия формирования толерантности и иммунитета в слизистых оболочках



В-лимфоциты

1. Введение

2. Морфология и гистология

3. Формирование В-лимфоцитов

4. В-клеточный рецептор

5. Субпопуляции В-лимфоцитов

6. Функции субпопуляций В-лимфоцитов

7. Мембранные маркеры В-лимфоцитов

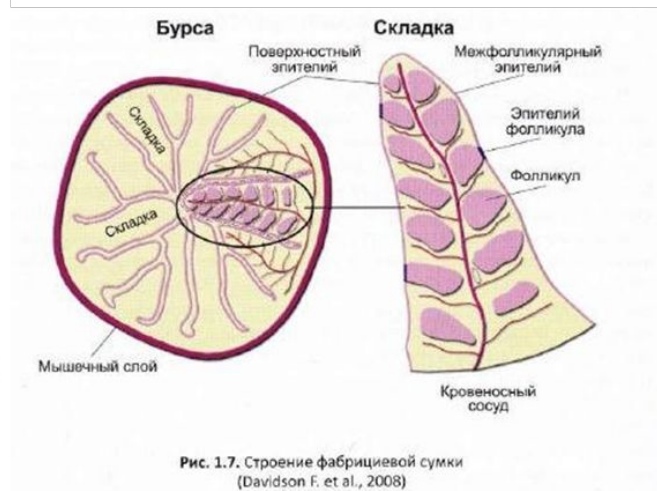
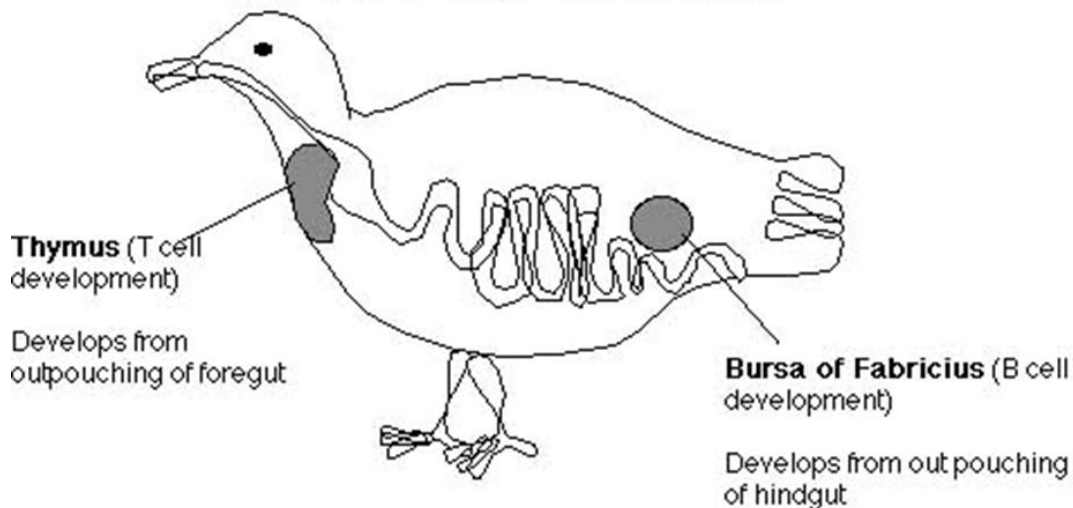
Введение

В-лимфоциты представляют собой клетки адаптивного иммунитета – предшественники плазматических клеток, продуцирующих в организме антитела. Это неоднородная популяция, которая помимо обеспечения гуморального иммунного ответа выполняет также регуляторные функции. Все В-лимфоциты экспрессируют **В-клеточный рецептор (BCR – B-cell receptor)**, который представляет собой мембранную форму иммуноглобулина. BCR, как и антитела, связывает нативный антиген. В-лимфоцит может также выступать в качестве антигенпрезентирующей клетки. При этом антиген, связавшийся с BCR, поглощается клеткой, расщепляется и образовавшиеся пептиды в составе МНС презентуются Т-лимфоцитам. В-лимфоциты подобно Т-клеткам имеют клональное деление: каждый клон экспрессирует BCR одной специфичности.

Морфология и гистология

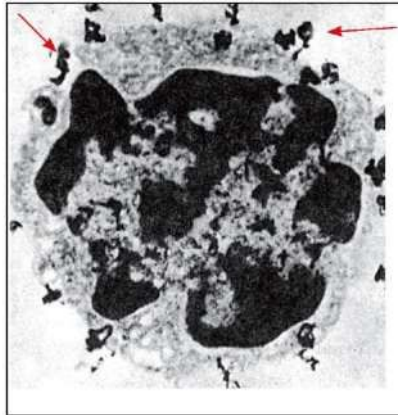
- Лимфоциты - вторые по количественному содержанию лейкоциты (20-35%).
- Бурсазависимые лимфоциты (В-лимфоциты) - впервые обнаружены в сумке Фабриция у птиц (лимфоидный орган) - отсюда название. Обеспечивают вместе с Т-хелперами, Т-супрессорами и макрофагами гуморальный иммунитет - после получения от Т-хелперов индуктора иммуногенеза, а от макрофагов переработанную информацию о поступившем в организм антигене В-лимфоциты начинают пролиферацию (интенсивность деления контролируется Т-супрессорами), после чего дифференцируются в плазмоциты и начинают вырабатывать специфические антитела (гаммаглобулины) против поступившего в организм антигена. Среди всех лимфоцитов составляют 20-25%.

Summary of the Avian Immune System

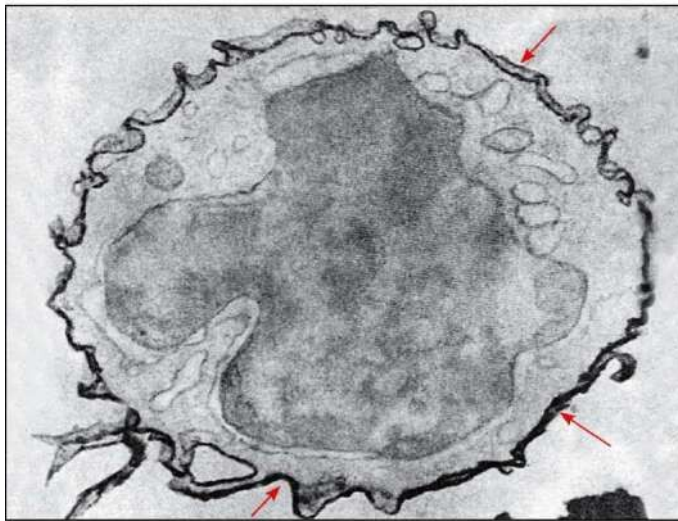


As in mammals, a **spleen**, **liver** and **lymph nodes** are present. Similarly, all blood cells develop initially in the **bone marrow**, which is the site of the stem cells which produce them.

Морфология и гистология



а



б

Рис. 1. В-лимфоциты:

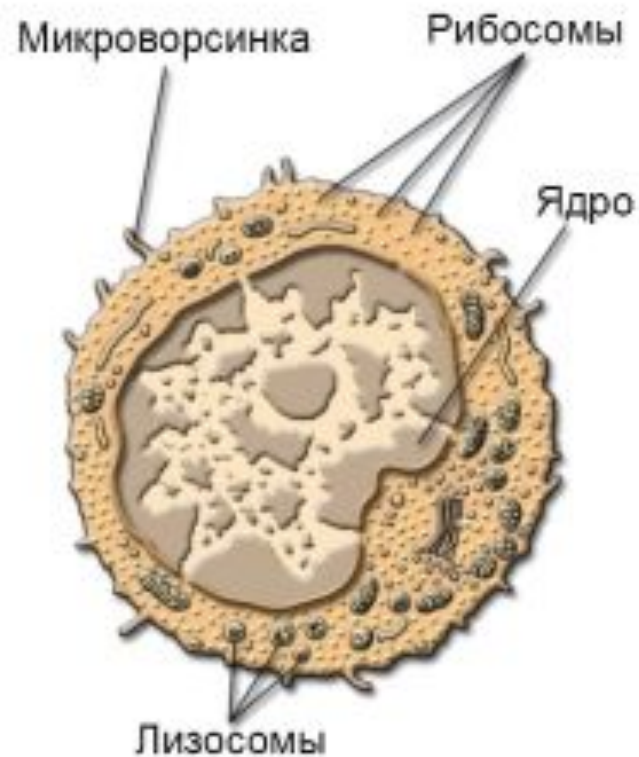
а - В-лимфоциты мышцы с мечеными ^{125}I антителами (стрелки) против иммуноглобулинов кролика (по Унанье);

б - В-лимфоциты человека с иммуноглобулинами на поверхности плазмолеммы (стрелки), выявленные с помощью антисыворотки человека, меченной пероксидазой, увеличение 3000 (препарат В. П. Слюсарчука)

Морфология и гистология

По морфологическим признакам В- и Т-лимфоциты и их субпопуляции различать затруднительно (практически невозможно). Все лимфоциты имеют округлое, несегментированное ядро; хроматин в ядре малых лимфоцитов (6-8 мкм) сильно конденсирован, у средних лимфоцитов (9-11 мкм) - умеренно конденсирован, а у больших лимфоцитов (12 и более мкм) - слабо конденсирован. Цитоплазма в виде узкого ободка, светло-голубая. Т- и В-лимфоциты дифференцируют чаще всего при помощи специальных иммуноморфологических методов: например, при помощи реакции розеткообразования с эритроцитами барана и мыши.

Признак	В-лимфоциты
Органы, в которых развиваются клетки	Костный мозг
Рецептор для антигена	В-клеточный рецептор
Распознаваемые молекулы	Свободный антиген
Основные мембранные маркеры	CD19, мембранный иммуноглобулин (менее специфичны CD20, CD21, CD72)
Маркеры субпопуляций	CD5, CD43
Содержание в крови, %	10–18
Рециркуляция	Слабая
Функция	Предшественники клеток, секретирующих антитела



Формирование В-лимфоцитов

Образование В-лимфоцитов начинается в эмбриональном периоде и продолжается в течение всей жизни. В развитии В-лимфоцитов, как и в развитии Т-лимфоцитов, можно выделить два периода: **антиген –независимый** и **антиген-зависимый**. Первый из них протекает в костном мозге (до рождения также в печени) и селезенке. Второй – в селезенке и лимфатических узлах.

Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека

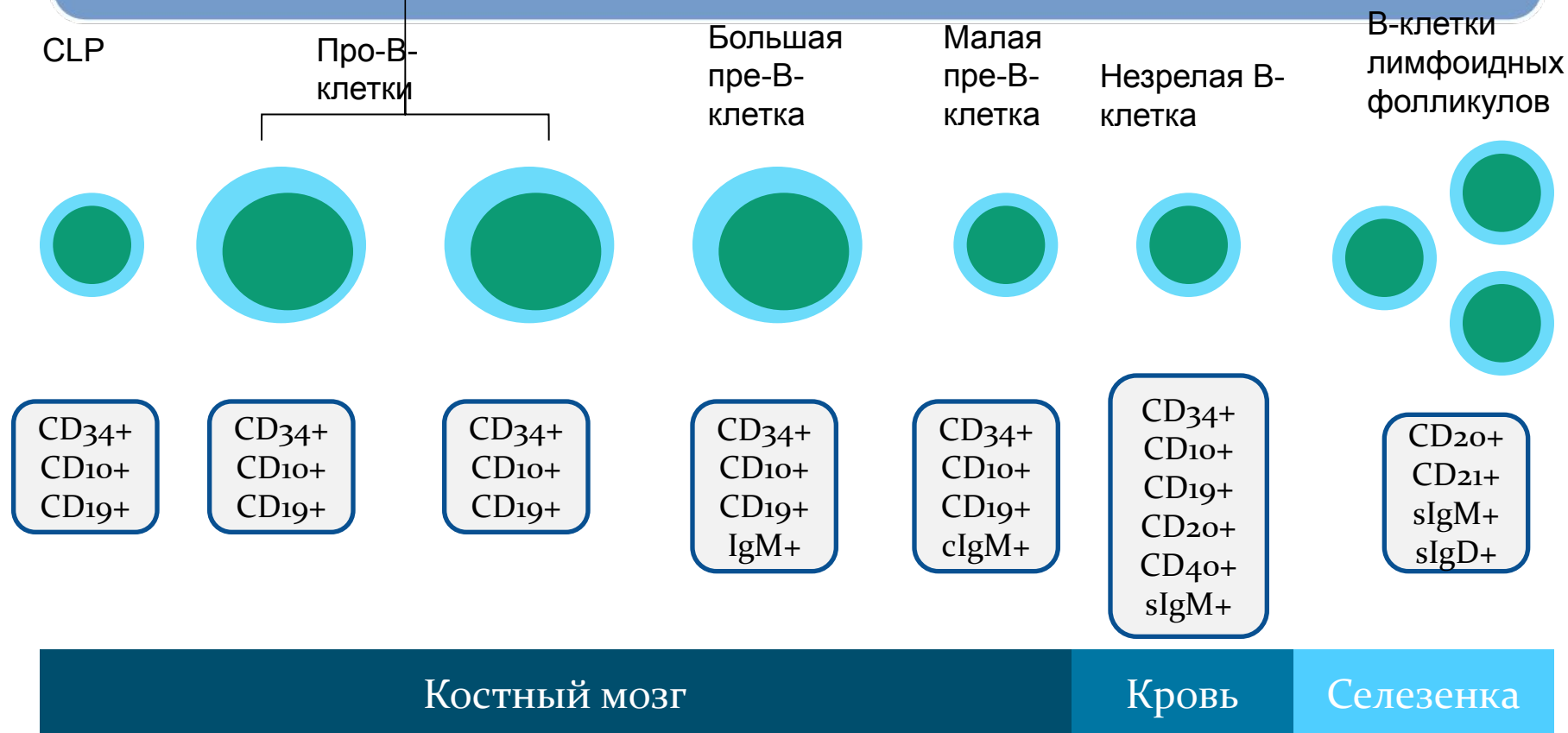
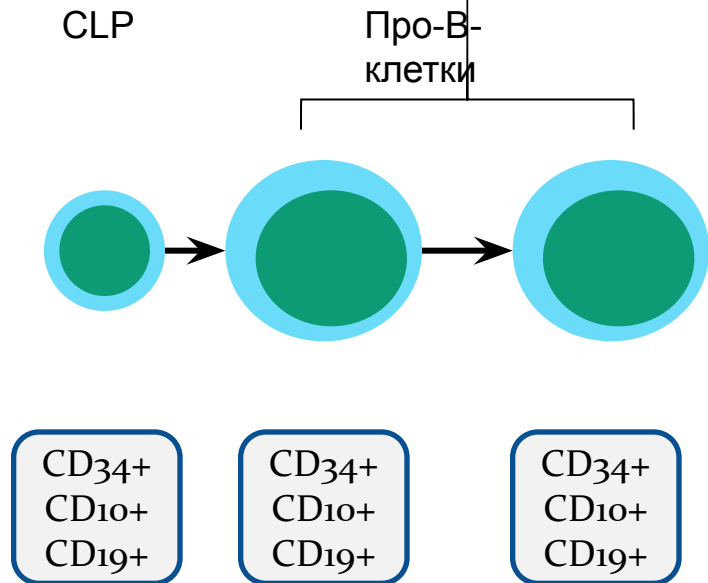


Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека



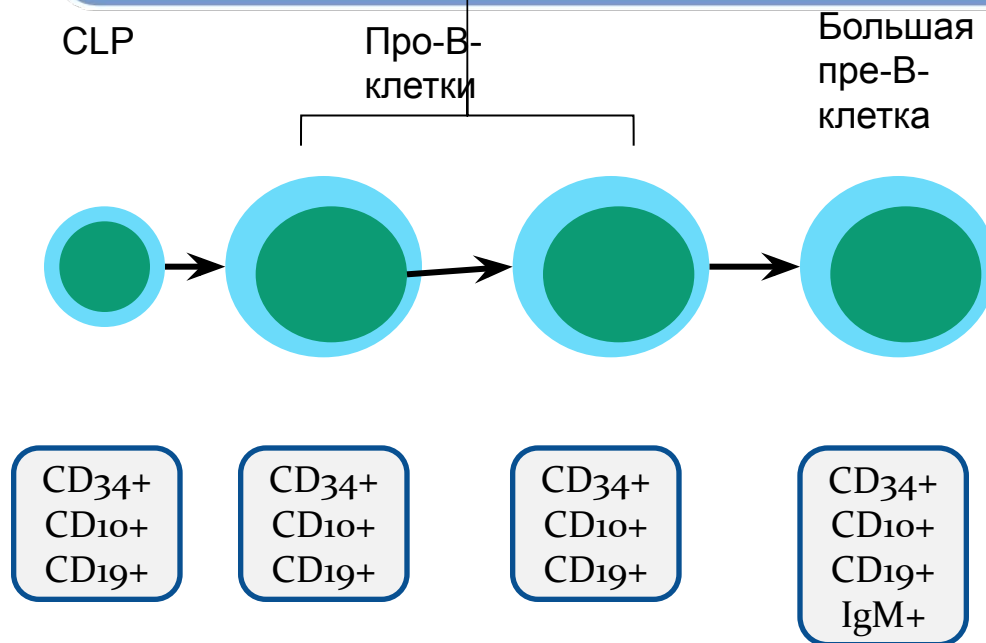
Костный мозг

Кровь

Селезенка

В-лимфоциты формируются из общего лимфоидного предшественника (CLP).

Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека



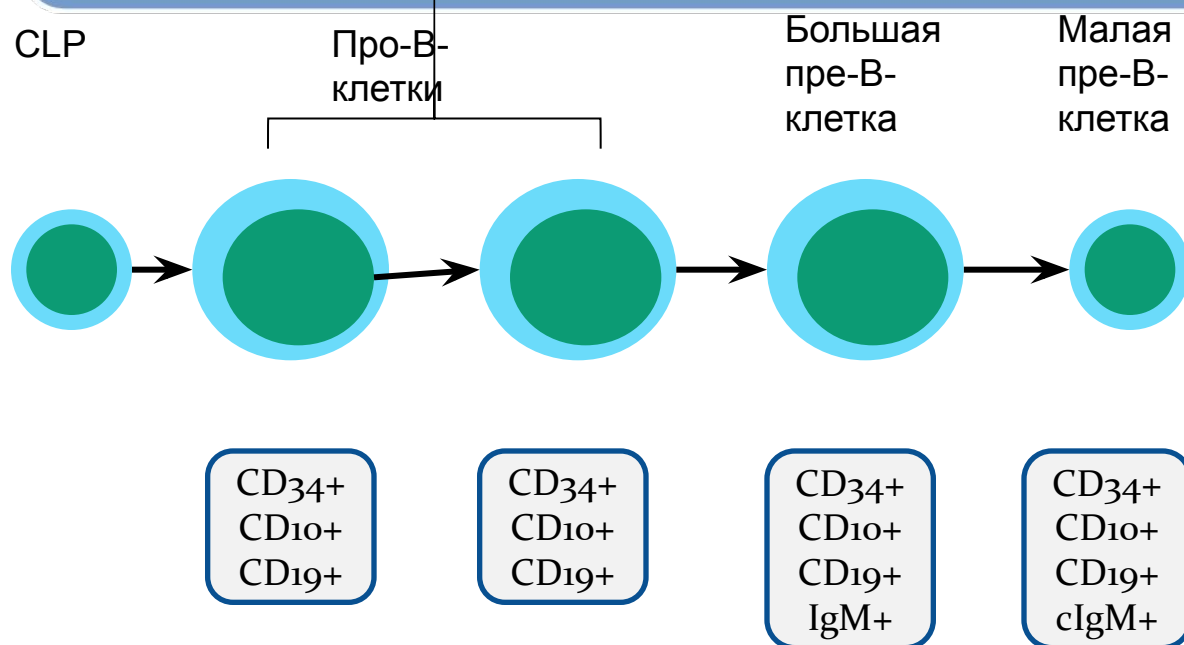
Костный мозг

Кровь

Селезенка

Экспрессия иммуноглобулинов начинается на уровне пре-В-клетки: сначала в виде тяжелой μ -цепи и суррогатной легкой цепи

Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека



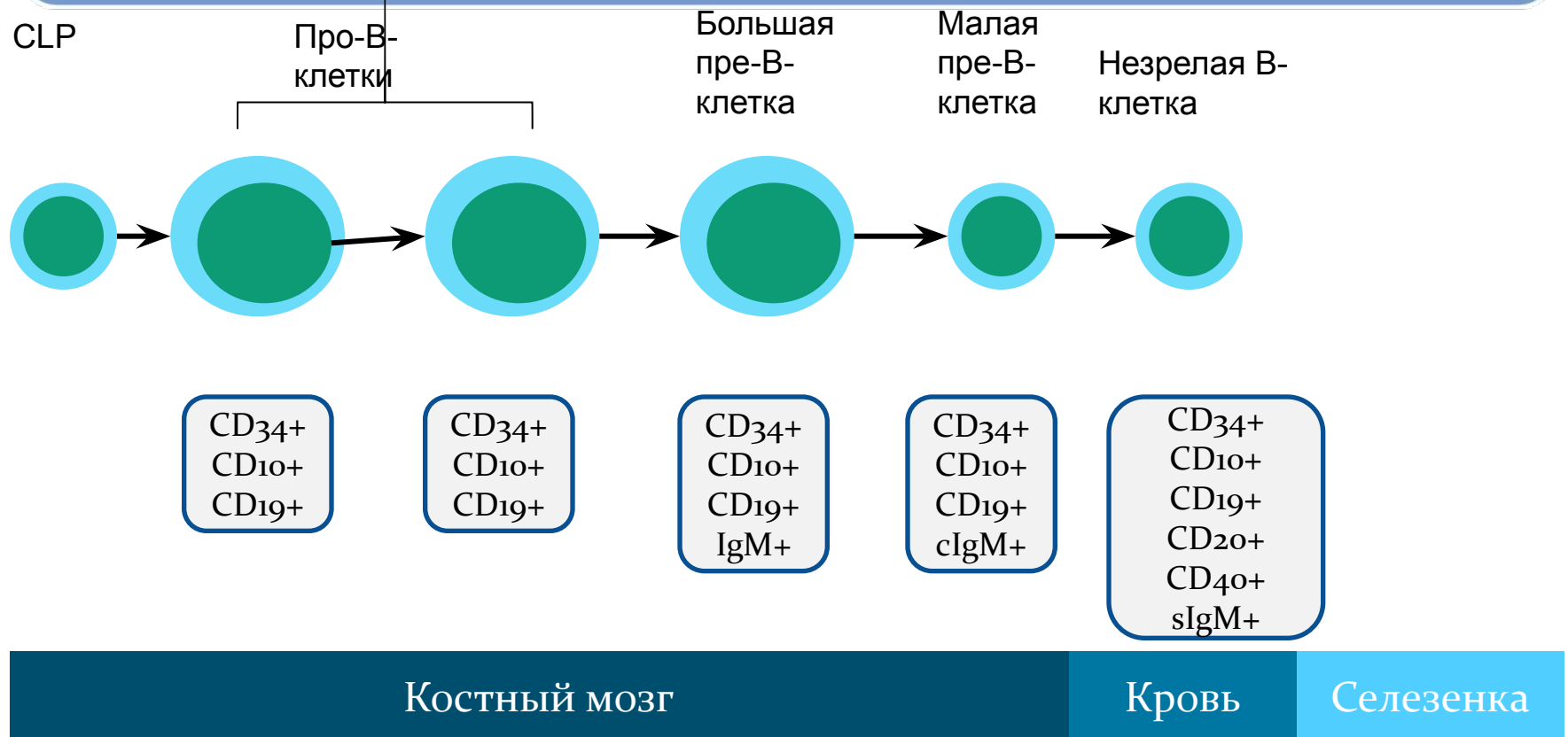
Костный мозг

Кровь

Селезенка

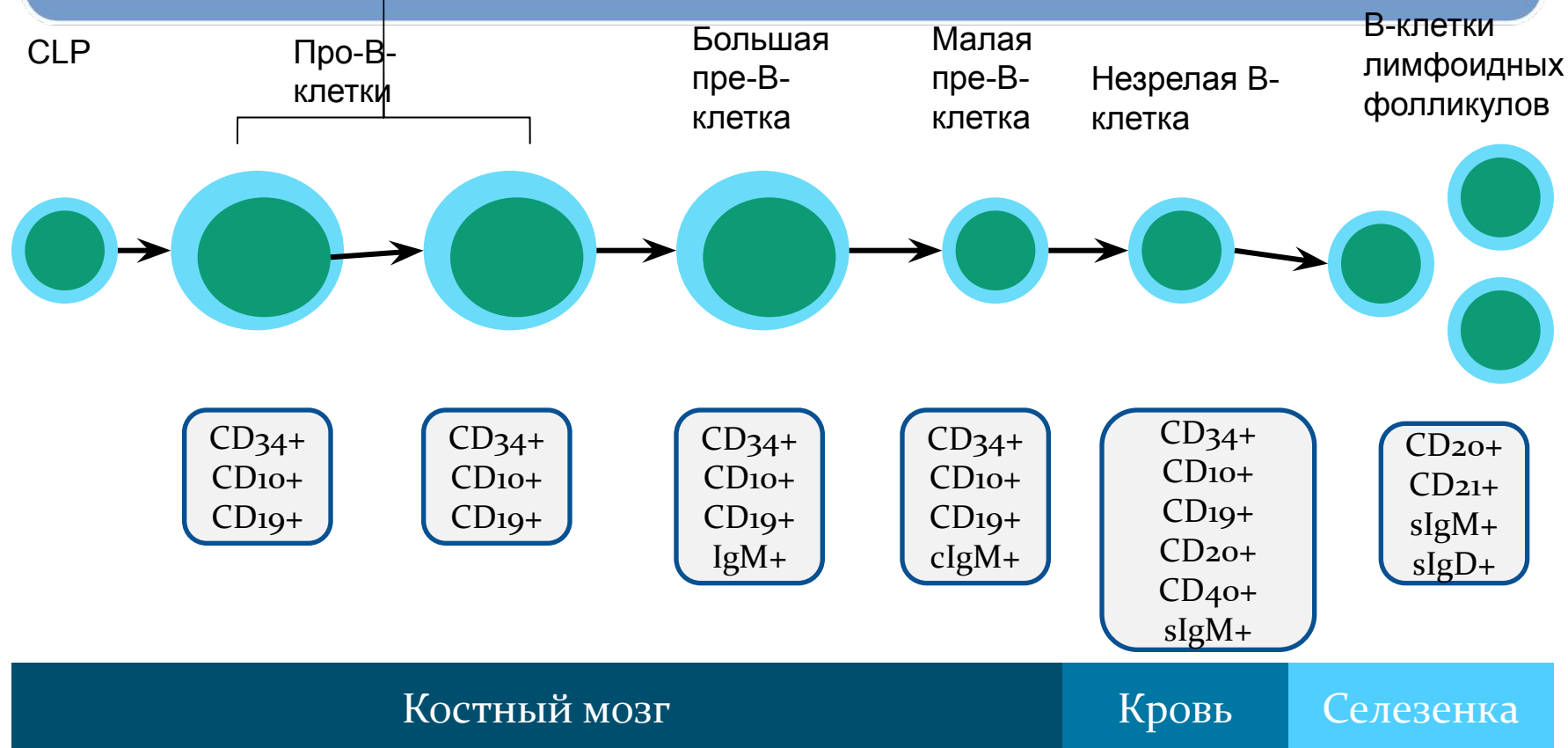
**А затем цитоплазматического IgM
(cIgM)**

Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека



Мембранный IgM (sIgM) появляется на поверхности незрелых В-клеток, которые покидают костный мозг И через кровь направляются во вторичные лимфоидные органы – селезенку и л/узлы.

Схема дифференцировки В-лимфоцитов человека



Здесь происходит окончательное созревание В-лимфоцитов, о чем свидетельствует появление на мембране IgD.

Костномозговой этап развития

Стволовая кроветворная клетка

мультипотентный предшественник (MPP – multipotent progenitor)

лимфоидно-прекоммитированный MPP (LMPP – lymphoid-primed MPP)

ранний лимфоидный предшественник (ELP – early lymphoid progenitor)

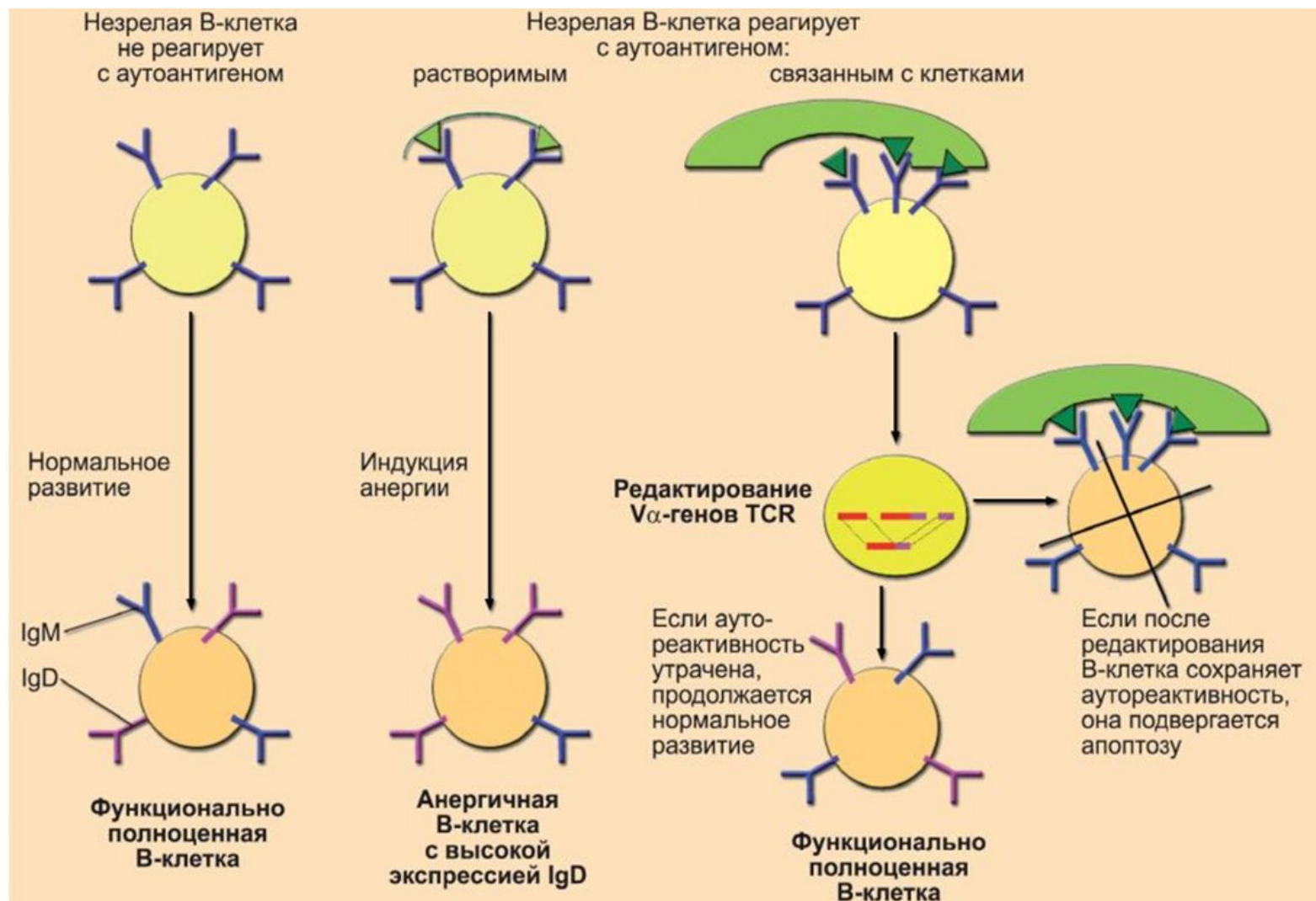
общий лимфоидный предшественник (CLP- common lymphoid progenitor)

Родоначальник
к
В-лимфопоэза

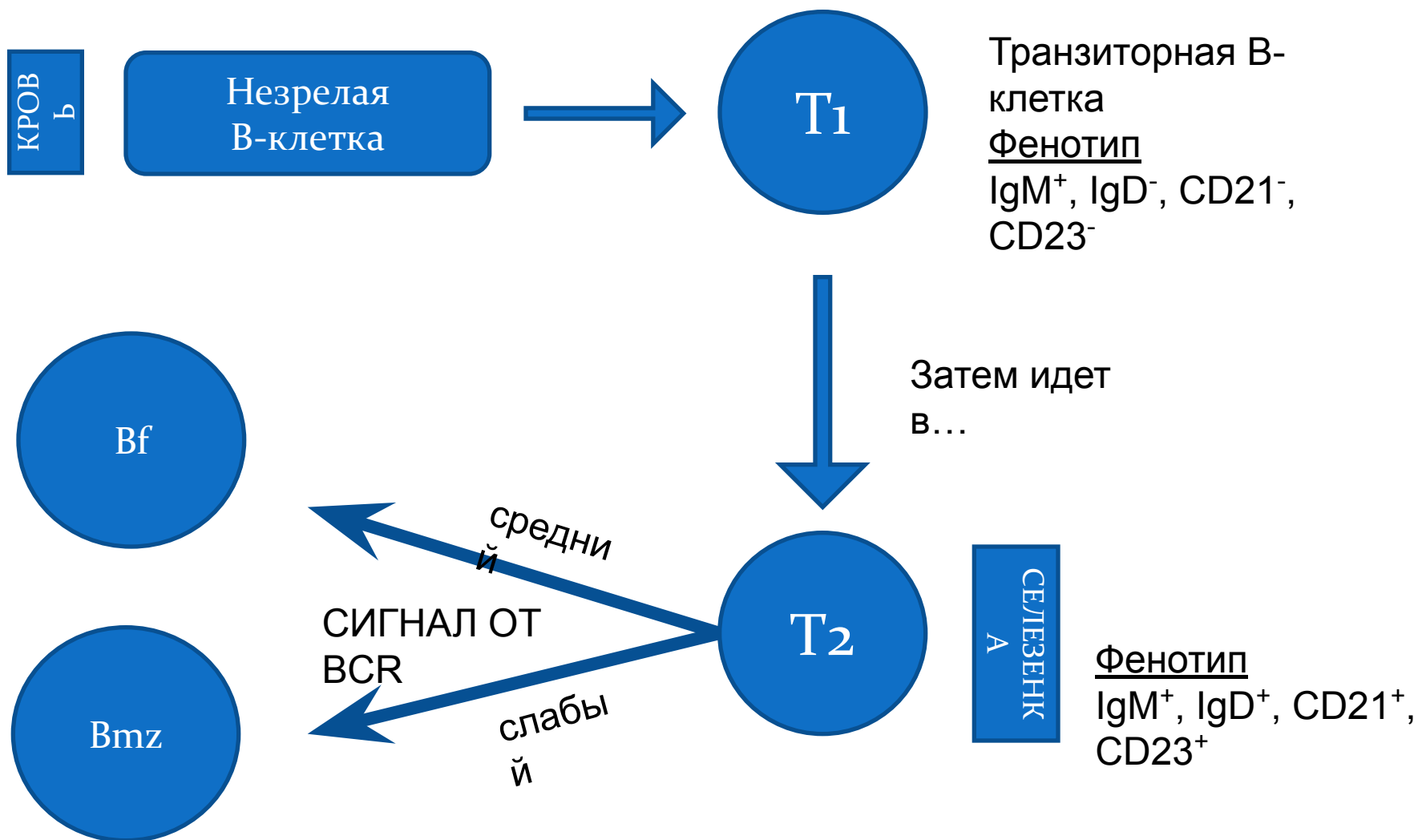
Развитие толерантности

- **Негативная селекция и делеция клонов.** Связывание мембранного антигена незрелой В-клеткой (экспрессирует IgM-BCR, но ещё отсутствует IgD-BCR) служит сигналом для её апоптоза. Таким образом, удаляются В-лимфоциты, несущие антигенраспознающие рецепторы, способные связывать белки собственных тканей.
- **Ареактивность.** Связывание незрелым В-лимфоцитом растворимого антигена не приводит к апоптозу, но лимфоцит приходит в состояние анергии, т.е. проведение сигнала от BCR блокируется и лимфоцит не активируется.
- **«Редактирование» рецепторов** происходит в небольшой части незрелых В-клеток, в которых ещё активны рекомбиназы RAG-1 и RAG-2. В этих клетках связывание IgM (в составе BCR на поверхности незрелого В-лимфоцита) с антигеном служит сигналом для запуска повторного процесса рекомбинации VDJ/VJ: образуемая при этом новая комбинация может не быть аутореактивной.

Отрицательная селекция В-лимфоцитов в костном мозгу

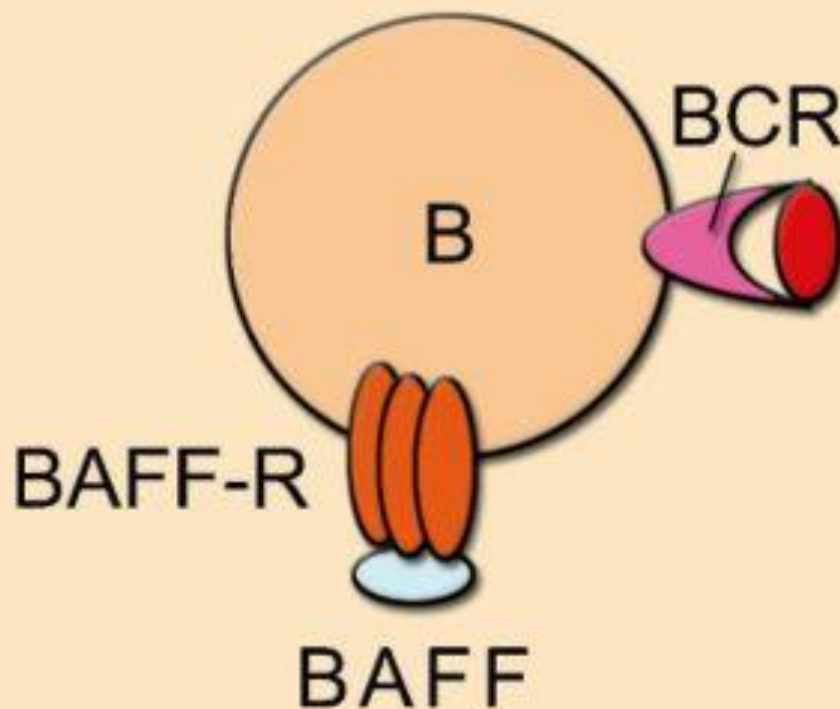


Развитие В-лимфоцитов в селезенке

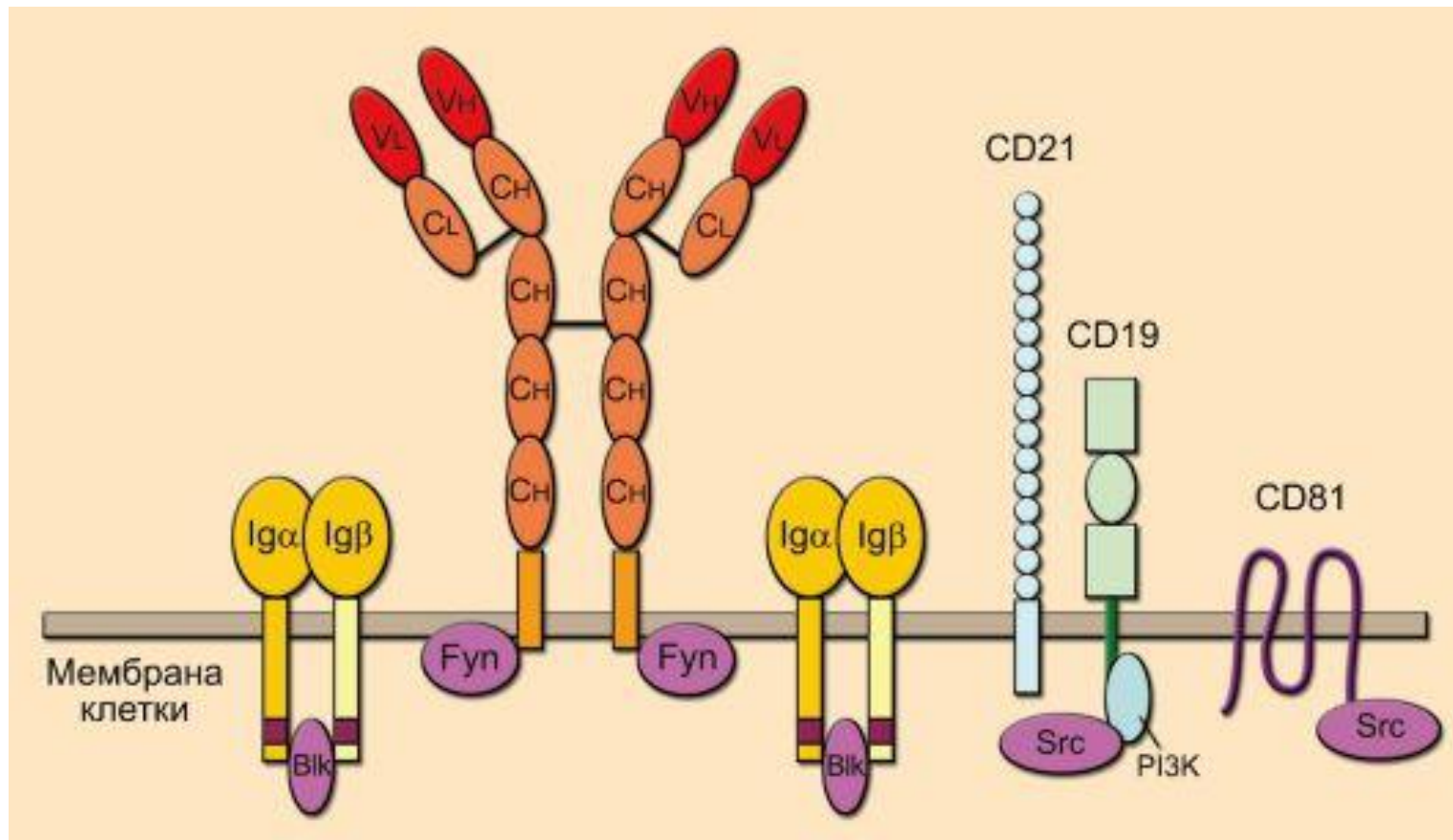


Факторы, обуславливающие выживаемость и гомеостаз в популяциях В-клеток

В-лимфоциты



В-клеточный рецептор



Субпопуляции В-лимфоцитов



Изотипы иммуноглобулинов	Обычно IgM (M>>G)	(M>G)	IgM/IgD, IgG, IgA, IgE (G>M)
Дополнительный маркер	CD5 (на B1a), CD11b		CD23
Перестройка генов Ig	Используется ограниченное число V-сегментов	Многообразие частично ограничено	Используются все механизмы генерации разнообразия
N-вставки	Мало или нет	Есть	Много
Соматический мутагенез	Отсутствует	?	Есть
Синтез антител	Спонтанный	Индукцированный	Индукцированный
Локализация	В серозных полостях	В маргинальных зонах (МЗ) селезенки	Во вторичных лимфоидных органах, крови
Обновление	Самоподдержание	Замещение новообразованными клетками	Длительный срок жизни
Память	+/-	++	?

Выделяют 3 главные субпопуляции В-лимфоцитов:

B₁

B₂

В-клетки
маргинальной
зоны

B_{1a}
(CD5⁺)

B_{1b}
(CD5⁻)

именно эти
клетки мы
привыкли
называть
собственно В-
лимфоцитами

(Marginal Zone B,
сокращенно
MZB)

Функции В1-лимфоцитов

Предназначение В1-лимфоцитов - быстрый ответ на проникающие в организм широко распространённые патогены (преимущественно бактерии). Почти все антитела В1-клеток принадлежат к IgM-изотипу и распознают наиболее распространённые соединения клеточных стенок бактерий. Преобладающая часть нормального IgM сыворотки крови здорового человека синтезируется именно В1-лимфоцитами.

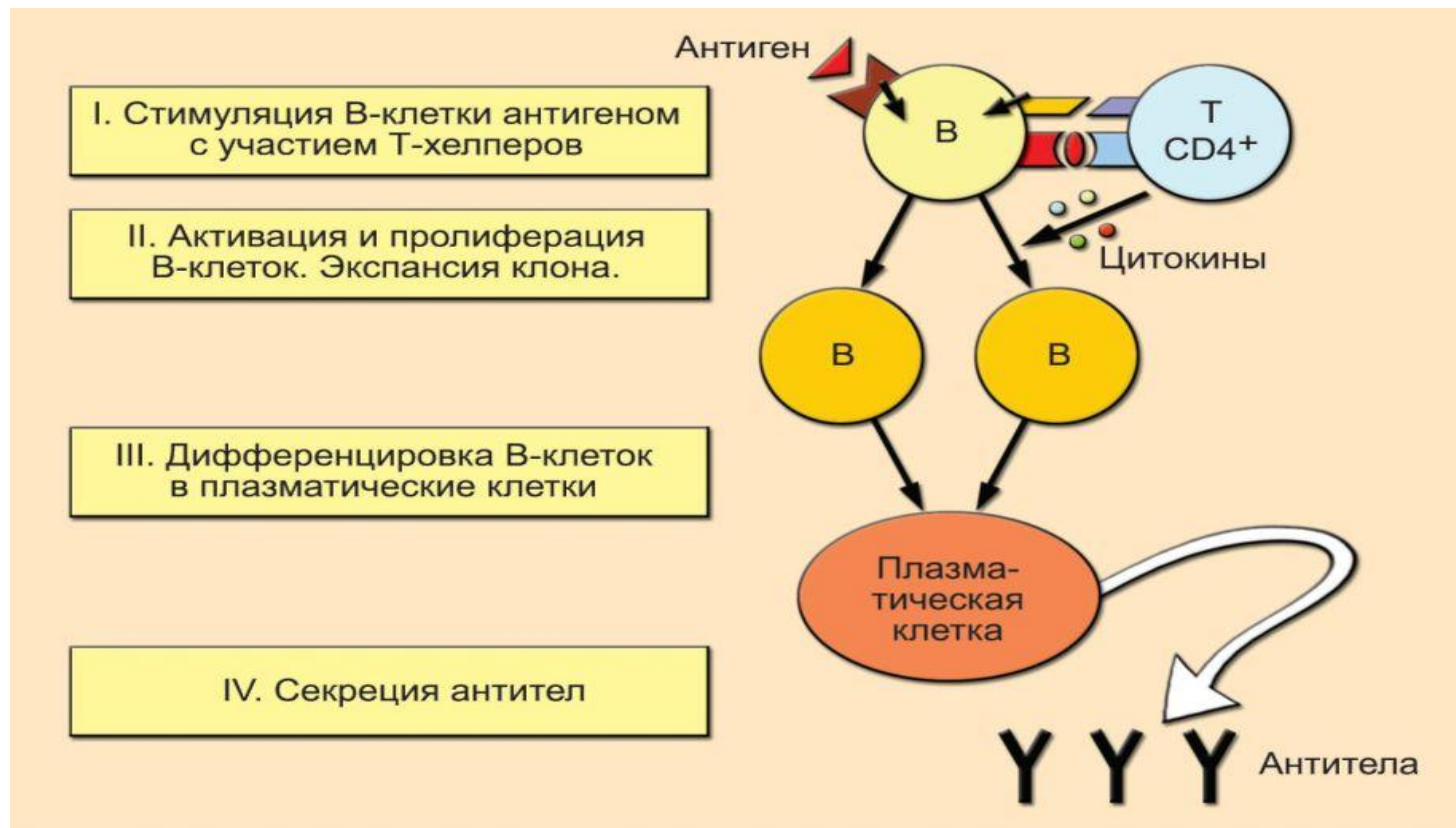
Функции В1-лимфоцитов

- Предполагают, что основная функция В1а-клеток - секреция естественных антител.
- Считается, что В1b-лимфоциты участвуют в продукции антител к Т-независимым антигенам, а также обеспечивают длительную иммунную память к некоторым микроорганизмам.

Субпопуляция	Особенности V-генов иммуноглобулинов	Происхождение	Локализация	Маркеры	Оборот (T _{1/2} восстановления пула)	Продуцируемые антитела
B1a	Без следов мутаций и N-вставок	Печень плода	Брюшная и другие серозные полости; частично — селезенка, <i>lamina propria</i> кишечника, единичные клетки в костном мозгу	IgM, IgD, CD5, CD45	Очень медленный	Антитела к бактериальным поли- и липополисахаридам, а также к другим тимуснезависимым антигенам, аутоантитела (IgM, IgA; редко IgG3)
B1b	Есть N-вставки, могут быть мутации (но значительно меньше, чем в B2)	Печень плода, частично костный мозг	То же	IgM, IgD, CD45	Нет данных	То же
BMZ	Мало мутаций	Костный мозг	Маргинальная зона селезенки	IgM, (IgD — +/-), CD38	21 нед	Антитела к бактериальным полисахаридам, поступающим из крови
B2 (обычные)	Перестроены, есть N-вставки, активный гипермутационный процесс	Костный мозг	В-зоны вторичных лимфоидных органов; рециркуляция, костный мозг	IgM, IgD, CD23, CD45, CXCR5	13 нед	Адаптивные антитела (IgM, IgG, IgA, IgE)

Функции В2-лимфоцитов

В2-клетки относятся к подсистеме адаптивного иммунитета, являясь основными клетками гуморального иммунного ответа.



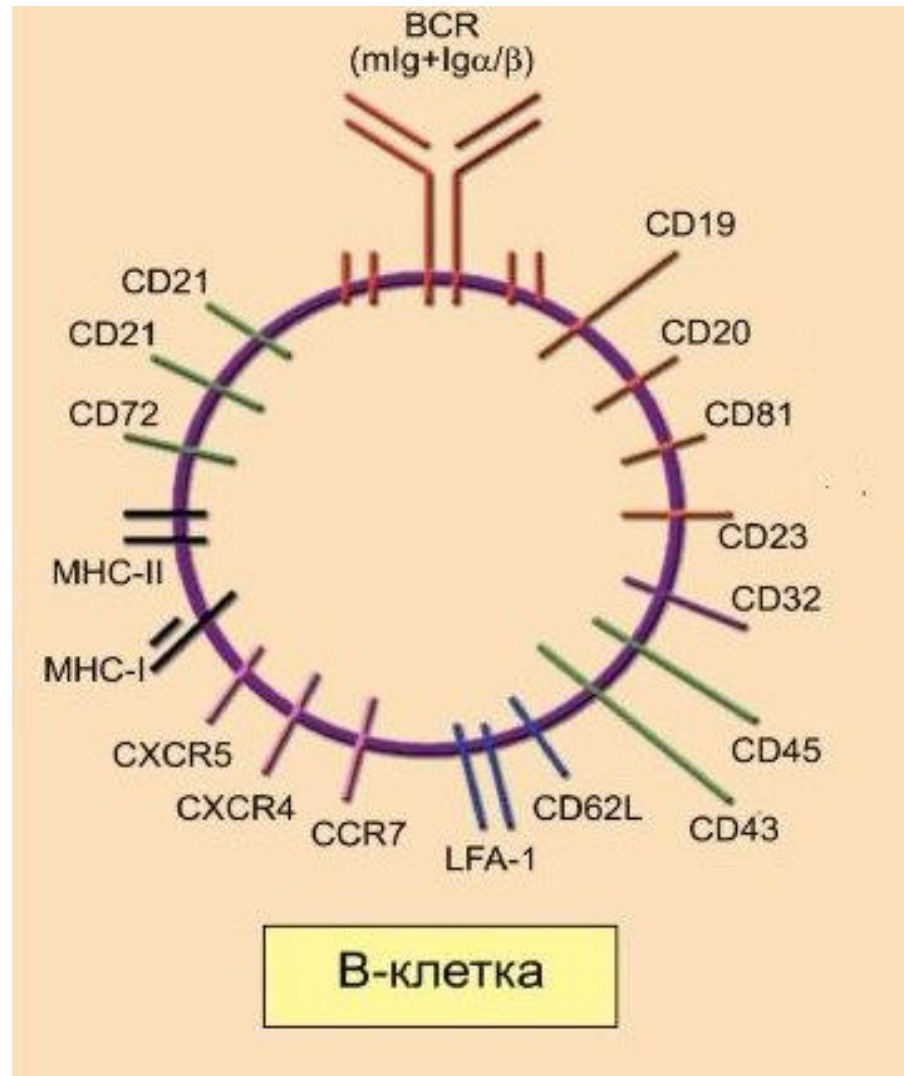
Субпопуляция	Особенности V-генов иммуноглобулинов	Происхождение	Локализация	Маркеры	Оборот (T _{1/2} восстановления пула)	Продуцируемые антитела
B1a	Без следов мутаций и N-вставок	Печень плода	Брюшная и другие серозные полости; частично — селезенка, <i>lamina propria</i> кишечника, единичные клетки в костном мозгу	IgM, IgD, CD5, CD45	Очень медленный	Антитела к бактериальным поли- и липополисахаридам, а также к другим тимуснезависимым антигенам, аутоантитела (IgM, IgA; редко IgG3)
B1b	Есть N-вставки, могут быть мутации (но значительно меньше, чем в B2)	Печень плода, частично костный мозг	То же	IgM, IgD, CD45	Нет данных	То же
BMZ	Мало мутаций	Костный мозг	Маргинальная зона селезенки	IgM, (IgD — +/-), CD38	21 нед	Антитела к бактериальным полисахаридам, поступающим из крови
B2 (обычные)	Перестроены, есть N-вставки, активный гипермутационный процесс	Костный мозг	В-зоны вторичных лимфоидных органов; рециркуляция, костный мозг	IgM, IgD, CD23, CD45, CXCR5	13 нед	Адаптивные антитела (IgM, IgG, IgA, IgE)

Функции В-клеток маргинальной зоны

Их основной задачей является ответ на Т-независимые антигены, находящиеся в крови. Поскольку для ответа на такие антигены не требуется сложной кооперации нескольких типов клеток, он развивается в кратчайшие сроки. Эти клетки преимущественно экспрессируют антитела класса IgM, специфичные к полисахаридам и фосфолипидам (например, фосфорилхолин), расположенным на поверхности бактерий. Они также способны очень быстро дифференцироваться в плазматические клетки. Еще одной сходной чертой является почти полное отсутствие гипермутагенеза в генах, кодирующих экспрессируемые этими клетками иммуноглобулины.

Субпопуляция	Особенности V-генов иммуноглобулинов	Происхождение	Локализация	Маркеры	Оборот ($T_{1/2}$ восстановления пула)	Продуцируемые антитела
В1а	Без следов мутаций и N-вставок	Печень плода	Брюшная и другие серозные полости; частично — селезенка, <i>lamina propria</i> кишечника, единичные клетки в костном мозгу	IgM, IgD, CD5, CD45	Очень медленный	Антитела к бактериальным поли- и липополисахаридам, а также к другим тимуснезависимым антигенам, аутоантитела (IgM, IgA; редко IgG3)
В1b	Есть N-вставки, могут быть мутации (но значительно меньше, чем в В2)	Печень плода, частично костный мозг	То же	IgM, IgD, CD45	Нет данных	То же
ВМЗ	Мало мутаций	Костный мозг	Маргинальная зона селезенки	IgM, (IgD — +/-), CD38	21 нед	Антитела к бактериальным полисахаридам, поступающим из крови
В2 (обычные)	Перестроены, есть N-вставки, активный гипермутационный процесс	Костный мозг	В-зоны вторичных лимфоидных органов; рециркуляция, костный мозг	IgM, IgD, CD23, CD45, CXCR5	13 нед	Адаптивные антитела (IgM, IgG, IgA, IgE)

Кластерные молекулы В-лимфоцитов



Антитела

- Антигенраспознающие молекулы (АРМ) являются основными молекулами системы адаптивного иммунитета.
- Секретируемые иммуноглобулины (антитела) представляют собой единственный вариант растворимых АРМ и являются основными гуморальными факторами адаптивного иммунитета.
- Термин «иммуноглобулины» используется для обозначения определённого структурного типа белков, а термин «антитело» - для акцентирования на их функции - специфически взаимодействовать с антигенными детерминантами и выполнять определённые эффекторные иммунологические функции.

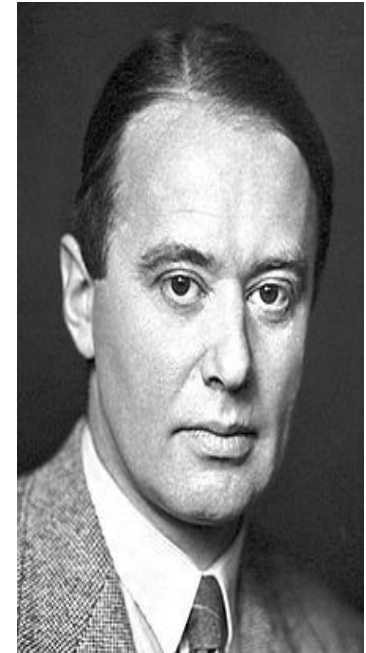
Антитела являются продуктами функционально активных В-клеток или плазмоцитов.

История открытия

- Антитела были открыты в 1890 г., когда Э. Беринг и С. Китасато установили, что сыворотки кроликов, которым вводили дифтерийный токсин, приобретали способность нейтрализовать этот токсин и оказывать лечебное действие при дифтерийной инфекции.
- Иммуноглобулины как разновидность белков были первоначально выявлены методом электрофореза во фракциях сывороточных глобулинов [А. Тизелиус, 1937].
- Позже они были очищены методами хроматографии и подвергнуты структурному изучению с помощью ограниченного протеолиза [Р. Поттер] и восстановления дисульфидных связей [Дж. Эдельман].



Эмиль Адольф
фон Беринг

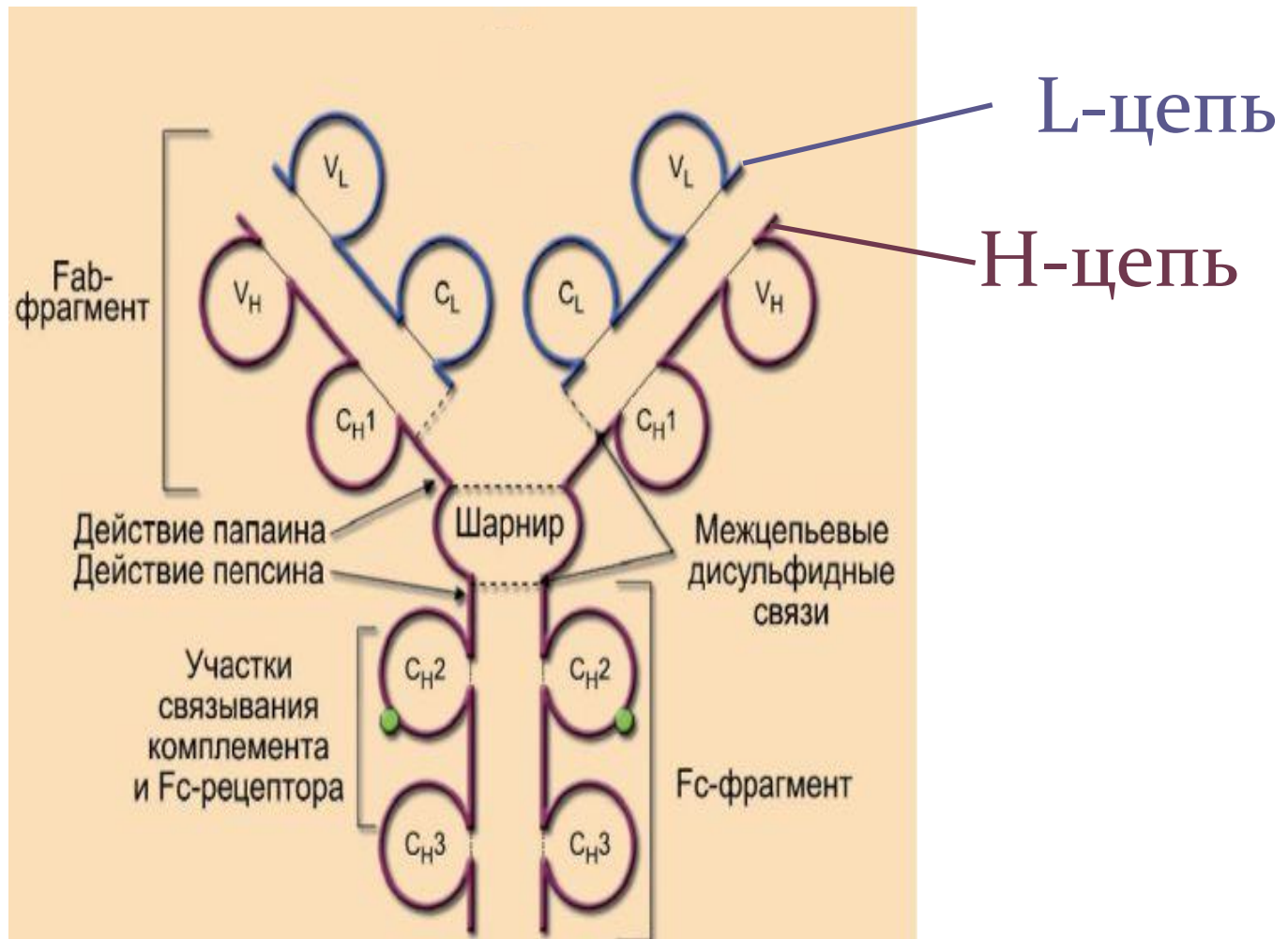


Арне Тизелиус

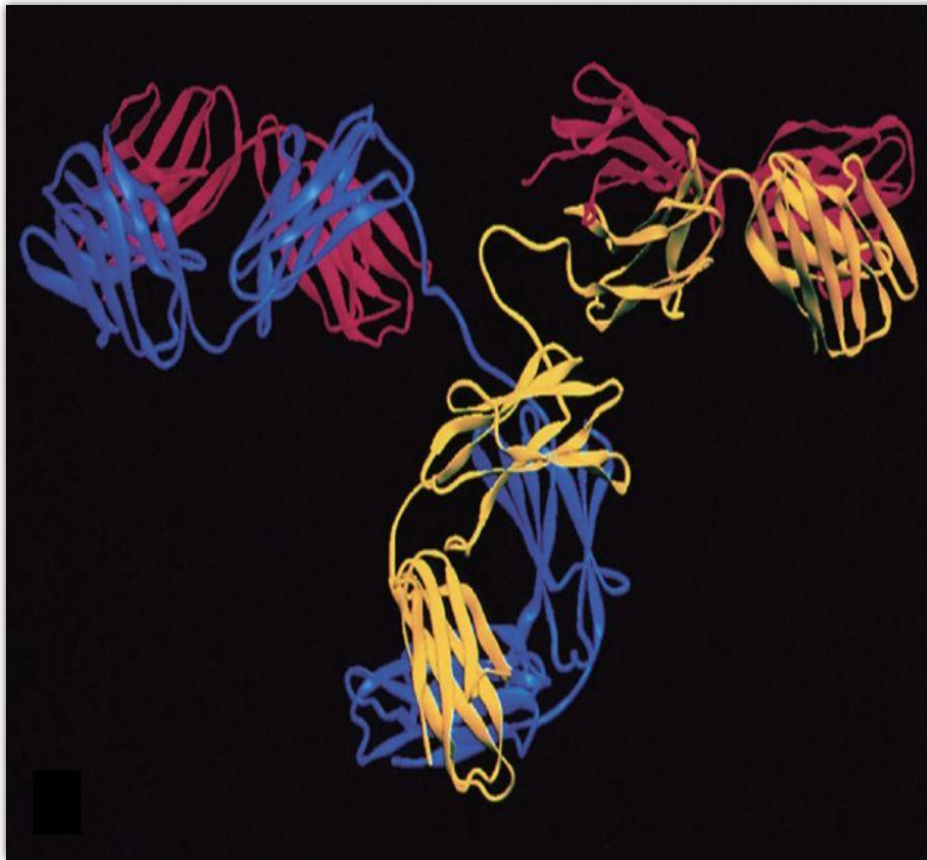
Строение иммуноглобулинов

- Молекула Ig - мономер, состоит из двух лёгких (от *light*) и двух тяжёлых (от *heavy*) полипептидных цепей. В каждой из них выделяют по несколько доменов - относительно автономных в структурном и функциональном отношении участков. Внутри каждого домена имеется дисульфидная связь, стабилизирующая конфигурацию домена.
- L-цепь содержит два домена - переменный (от *variable*) - VL, и константный (от *constant*) - CL. H-цепь содержит четыре домена - один V - VH и три C - CH1, CH2, CH3. H- и L-цепи соединены дисульфидными связями, расположенными в C-концевой части доменов CL и CH1. Первый и второй C-домены H-цепи разделены шарнирным участком. В шарнирном участке находятся дисульфидные связи, соединяющие H-цепи. Их число различно в иммуноглобулинах разных изотипов.
- В этом же локусе находятся точки приложения действия протеолитических ферментов - папаина (выше дисульфидных связей) и пепсина (ниже их). В связи с особенностями локализации этих точек при действии папаина образуется три фрагмента - два Fab-фрагмента (от *Fragment antigen-binding*) и Fc-фрагмент (от *Fragment cristallizable*). Каждый из Fab-фрагментов содержит L-цепь (домены VL и CL) и два домена H-цепи - VH и CH1. Fc-фрагмент молекулы Ig включает по два фрагмента H-цепи с доменами CH2 и CH3. В домене CH2 локализуются сайты гликозилирования (их число различно в Ig разных изотипов). В доменах CH2 и CH3 находятся участки, обладающие сродством к компоненту C1q-комплемента и к Fcγ-рецепторам.

Схема строения иммуноглобулина (на примере IgG1)



Молекула IgG



- Трёхмерная модель молекулы IgG, построенная на основе рентгеноструктурного анализа.
- Жёлтым и синим окрашены тяжёлые цепи, красным - легкие.

ИЗОТИПИЯ

ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

- *Изотипические* детерминанты специфичны для разновидностей Н- и L-цепей. Они локализуются в их С-доменах (в случае Н-цепей - преимущественно в СН₂ и СН₃).
- Эти детерминанты позволяют различать κ- и λ-типы L-цепей и γ-, δ-, μ-, α- и ε-классы Н-цепей и, соответственно, *классы/изотипы* иммуноглобулинов (соответственно, IgG, IgD, IgM, IgA, IgE). Разница между константными участками Н-цепей объясняет биологические и патобиологические функции этих классов Ig.
- Изотипические детерминанты позволяют различать также субтипы γ- и α-изотипов (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂). Все изотипические детерминанты сосуществуют в каждом организме.

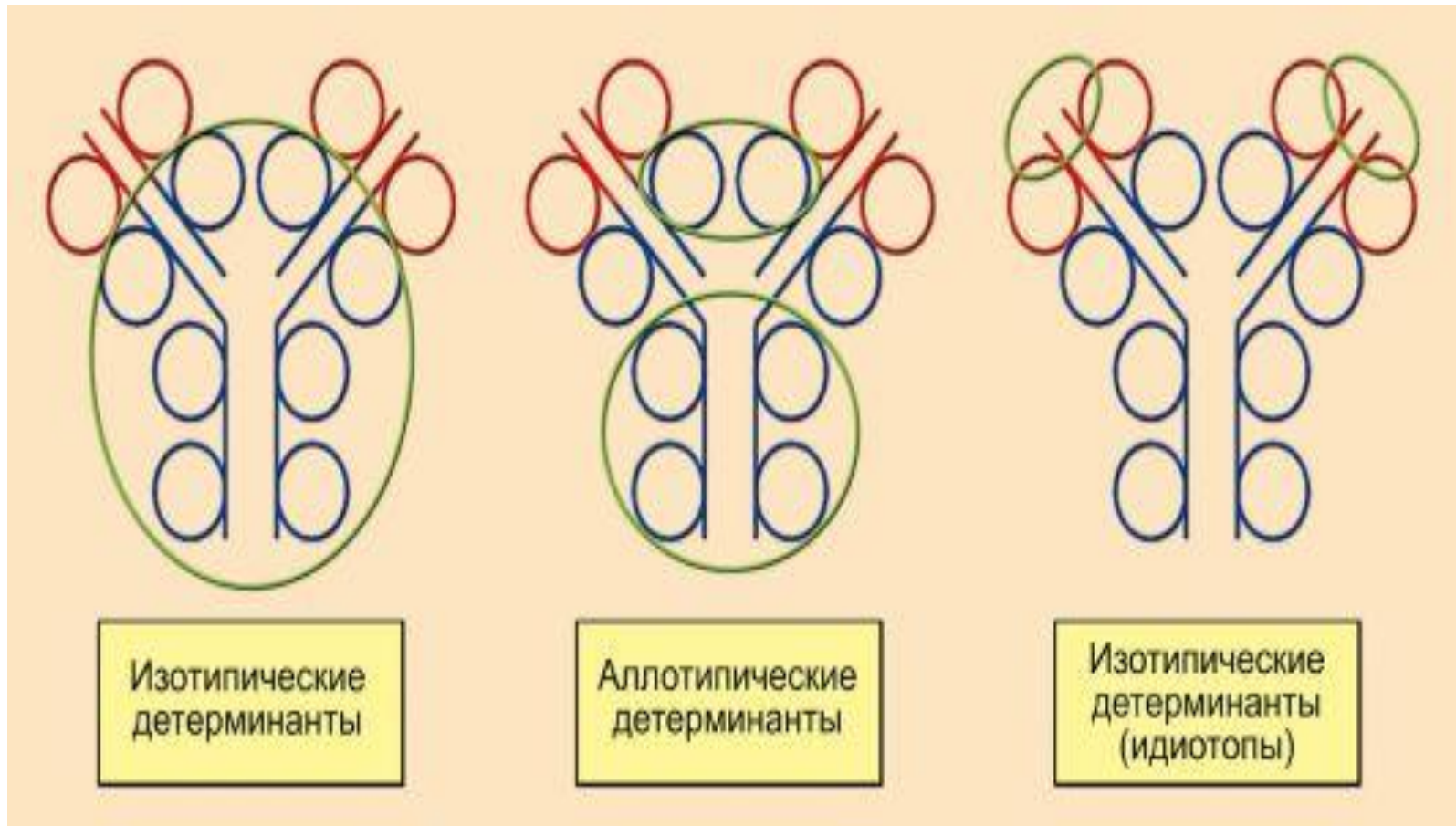
Изотипы иммуноглобулинов

Свойство	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Активация комплемента	Классический путь	Классический путь (кроме IgG4)	—	—	—
Клетки, связывающие иммуноглобулин через FcR	—	Макрофаги/моноциты, нейтрофилы	Макрофаги/моноциты, нейтрофилы (слабо)	—	Тучные клетки, базофилы
Функции	Мембранный рецептор. Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ; защита от бактерий и вирусов	Преобладающий класс в секретах слизистых оболочек	Мембранный рецептор	Реагины; защита от паразитов

Аллотипия и идиотипия иммуноглобулинов

- Аллотипические детерминанты отражают генетический полиморфизм полипептидных цепей иммуноглобулинов, являясь аллельными продуктами полиморфных генов. Аллотипы используют в качестве генетических маркёров. Примером аллотипических детерминант являются аллельные варианты систем Gm и Inv (или Km), локализующиеся в γ - и κ -цепях соответственно.
- Идиотипические детерминанты находятся в активных центрах (антигенсвязывающих участках) антител, т.е. соединены с V-доменами, и служат маркёрами индивидуальных антител. Идиотип – паратоп или его часть, участвующая в иммунологических взаимодействиях в качестве антигена. Паратоп – эпитоп-фиксирующий участок антитела, обладающий специфичностью и антигенностью.

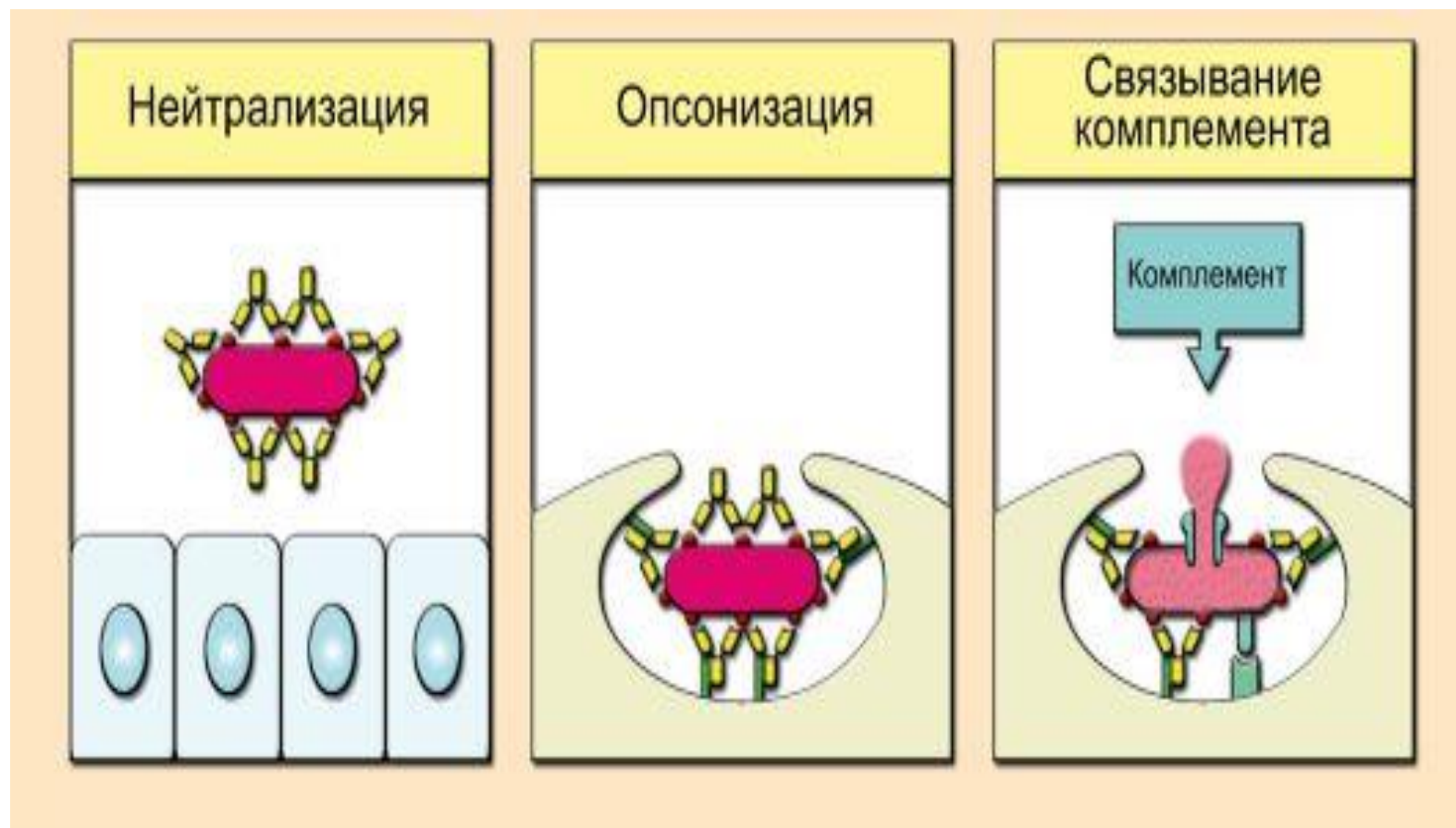
локализация антигенных детерминант, характеризующих изотипию, аллотипию и идиотипию иммуноглобулинов



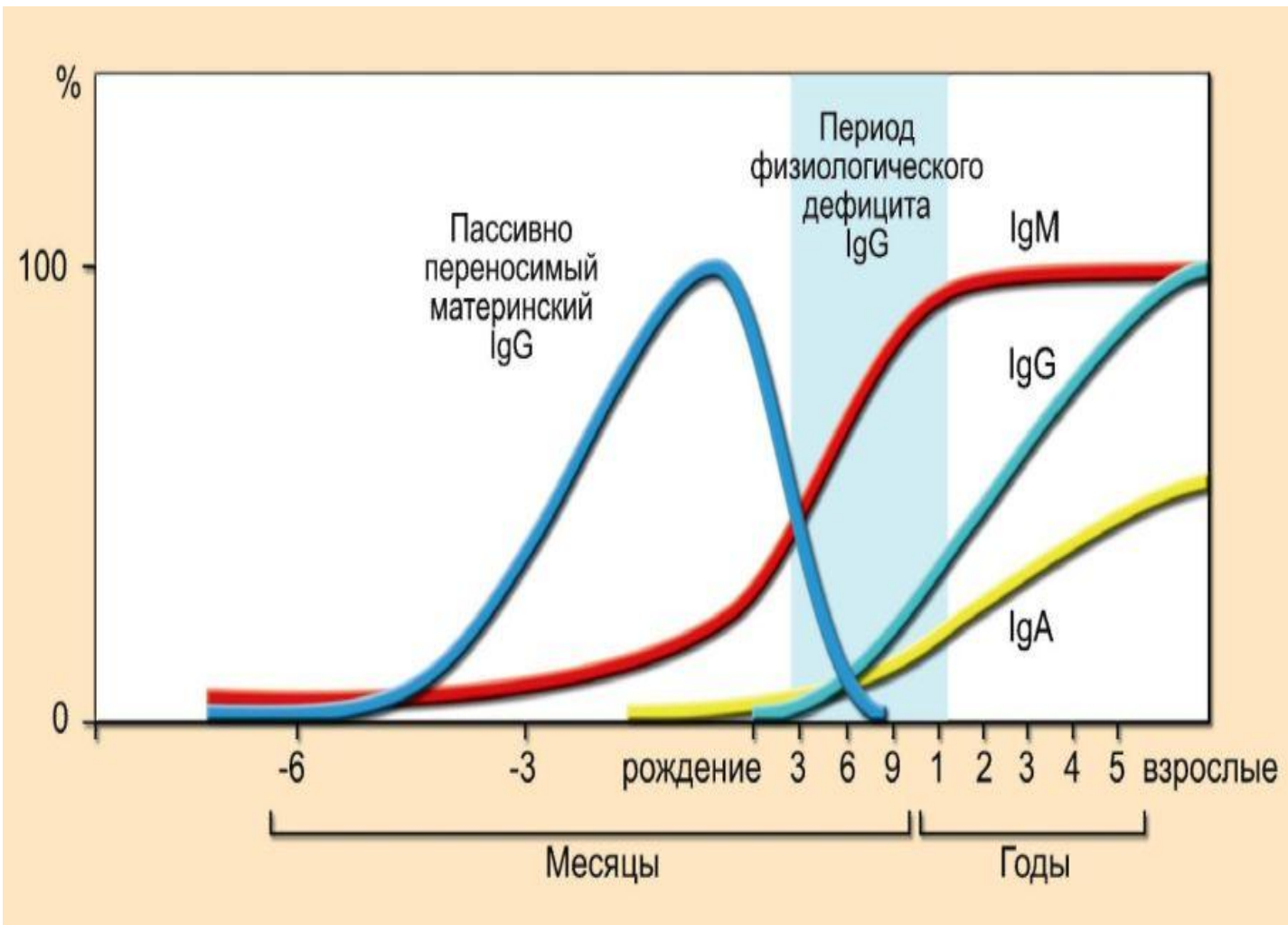
Функции антител

- Проявлением эффекторной функции собственно антител является **блокада АГ**, приводящая к нейтрализации опасных молекул (например, токсинов) и предотвращению распространения патогенов путём нарушения их подвижности и адгезивности.
- Другие защитные эффекты антител достигаются за счёт привлечения дополнительных клеток (фагоциты, естественные киллеры) или молекул (комплемент). Связывание антител с поверхностью патогена создаёт эффект *опсонизации* - облегчения фагоцитарной реакции благодаря распознаванию связавшихся антител Fc-рецепторами фагоцитов. Фиксация антител на поверхности опухолевых или инфицированных вирусом клеток облегчает их распознавание естественными киллерами и осуществление антителозависимого NK-клеточного цитолиза.
- Связывание и активация комплемента по классическому пути оказывает защитное действие с помощью двух механизмов: отложение на поверхности клеток-мишеней СЗб оказывает опсонизирующее действие, поскольку фагоциты несут на своей поверхности рецепторы для комплемента (CR); кроме того, активация каскада комплемента обеспечивает осуществление литического действия антител (комплементзависимый цитолиз).

Основные механизмы реализации действия антител



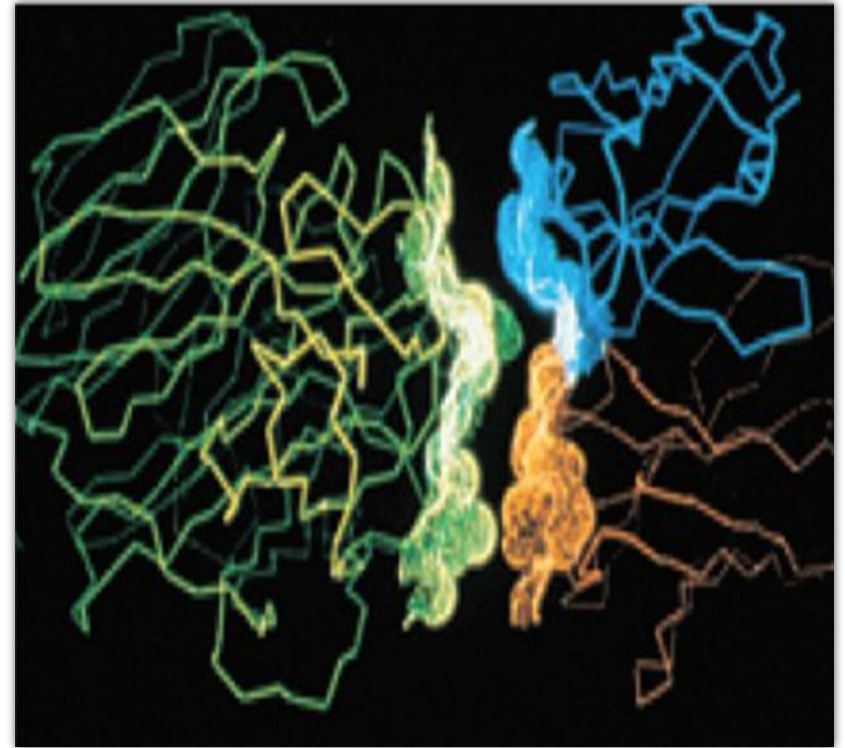
Возрастная динамика уровней основных изотипов иммуноглобулинов человека



- К моменту рождения успевает в значительной степени сформироваться только механизм выработки IgM-антител; полностью он стабилизируется к концу первого года постнатального развития.
- Образование IgG- и IgA-антител фактически начинает формироваться после рождения и достигает полного развития, соответственно, к 6-7 и 12-15 годам. Гуморальная защита плода и новорождённого обеспечивается преимущественно IgG-антителами матери, передающимися через плацентарный барьер, а также IgA-антителами, поступающими с материнским молоком.
- Период между 3 мес и годом жизни обозначают как период физиологического дефицита иммуноглобулинов, поскольку в этот промежуток исчерпывается источник материнских антител и не успевает сформироваться механизм полномасштабного синтеза собственных.

Взаимодействие антигена с антителом

- В основе реакции антиген-антитело лежит взаимодействие между эпитопом антигена и активным центром антитела, основанное на их пространственном соответствии (**комплементарности**).

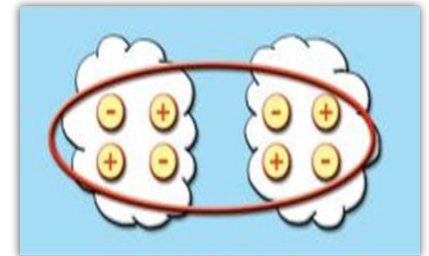
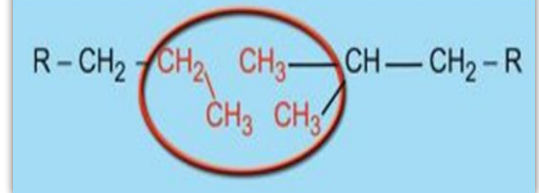
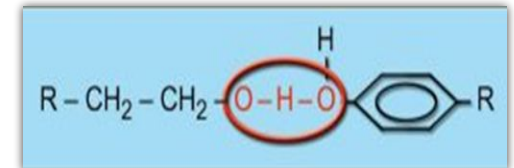
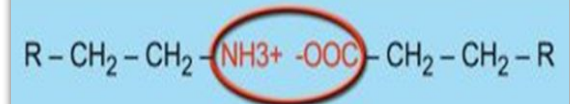


Комплементарность антигенного эпитопа и активного центра антитела

обеспечивающие

взаимодействие антигена с антителом

- *Ионные связи* - образуются противоположно заряженными химическими группами, чаще всего карбоксилем (COO^-) и аминогруппой (NH_3^+). Вариант - полярные взаимодействия за счёт образования диполей (наведённых зарядов).
- *Водородные связи* - формируются за счёт образования водородного мостика между двумя химическими группами (обычно гидроксилами).
- *Гидрофобные взаимодействия* формируются гидрофобными группами (CH_3 и т.д.), сближающимися вследствие энергетических преимуществ их взаимодействия друг с другом по сравнению с водой.
- *Взаимодействия Ван-дер-Ваальса* основаны на квантово-механической взаимосвязи электронных облаков. Интенсивность взаимодействий 1-2 убывает пропорционально квадрату расстояния между участвующими группами; интенсивность Ван-дер-Ваальсовых взаимосвязей снижается пропорционально седьмой степени расстояния.



Аффинность антител

- Аффинность антител рассматривается как показатель специфичности антител к данному эпитопу. Это мера прочности связи между двумя молекулами.
- Взаимодействие антигена с антителом обратимо и подчиняется закону действия масс, на основе которого рассчитывают константу равновесия. Взаимодействие

$$[Ab \cdot H] = k_a [Ab] [H];$$

$$k_a = \frac{[Ab \cdot H]}{[Ab] [H]} M^{-1};$$

$$k_d = 1/k_a M.$$

Авидность и валентность АТ

- Авидность (функциональная аффинность) - суммарное сродство. Это сила, с которой мультивалентное АТ связывается с мультивалентным АГ. Его определяют при использовании высокомолекулярных антигенов, содержащих большое число эпитопов. В этом случае точное определение аффинности взаимодействия каждого эпитопа со своим антителом становится невозможным. Авидность определяют чаще всего по устойчивости иммунных комплексов к таким воздействиям, как повышение ионной силы раствора, способствующее разрыву

Иммунные комплексы при разных соотношениях антигена и антител

- Варианты взаимодействий АГ-АТ:
- ❖ В случае избытка АГ каждый активный центр АТ связывается с разными АГ, причём в АГ занята только одна валентность. В результате крупные комплексы не образуются.
- ❖ В условиях равновесия формируется решётка: оба эпитопа АГ взаимодействуют с разными АТ и оба активных центра связываются с разными АГ. В результате формируются нерастворимые комплексы, включающие по несколько молекул АГ и АТ.
- ❖ При избытке антител лишь немногие из них имеют возможность взаимодействовать с несколькими АГ. Мультимолекулярные комплексы не образуются.

