



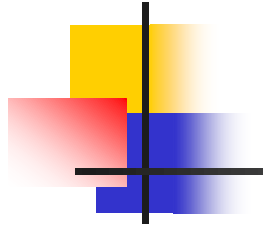
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 8

Приобретенный (специфический) иммунитет.
Антигены, их виды.
Антигенная структура микроорганизмов. Антигены организма человека.
Иммунная система организма человека, органы и ткани, иммунокомпетентные клетки.

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*
Предмет: *Медицинская микробиология - 1*

План лекции



1. Понятие о специфическом иммунитете и его видах.

2. Антигены:

-Химический состав, характеристика (чужеродность, антигенность, иммуногенность, специфичность) и виды: полноценные и неполноценные антигены; гетеро-, изо-, ауто-, алло-антигены; Т-зависимые и В-зависимые антигены, суперантигены.

-Антигены микробов (О-, Н-, К-, Vi-антигены бактерий, протективные антигены, токсины, антигены вирусов и грибов.

- Антигены организма человека, антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС), их классы и функции, роль в иммунном ответе. CD-антигены.

3. Понятие об иммунной системе.

4. Центральные и периферические органы иммунной системы.

Иммунокомпетентные клетки (регуляторные, эффекторные, антигенпредставляющие клетки, Т и В лимфоциты, CD маркёры), их роль в иммунном ответе.

5. Другие клетки иммунной системы (фагоциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки).

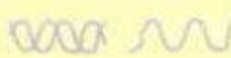
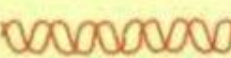
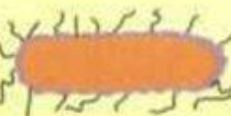
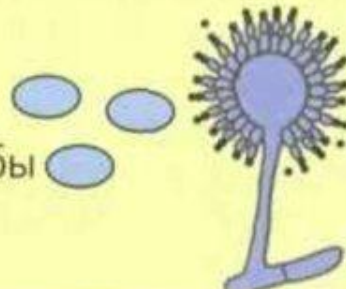


- ✓ две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции (АГ)
- ✓ взаимодействие осуществляется на всех этапах от проникновения в организм до элиминации

Что распознает система врожденного иммунитета

1. Наличие **патоген-ассоциированных молекулярных паттернов** (PAMP) – веществ и структур, которые эволюционно консервативны среди инфекционных агентов, но отсутствуют в организме человека. Примера PAMP являются липополисахарид, флагеллин, фрагменты пептидогликана.
2. Наличие **опасность-ассоциированных молекулярных паттернов** (DAMP) – веществ, которые высвобождаются из разрушенных клеток. Примерами DAMP служат белки HMGB1 и S100.
3. Отсутствие каких-либо молекул, которые должны быть на наших клетках. Например, естественные киллеры (NK-клетки) способны уничтожать клетки, не содержащие на поверхности главный комплекс гистосовместимости I класса.

Патоген-ассоциированные молекулы (PAMP) поверхности микробов и рецепторы макрофагов, дендритных клеток, их распознающие (PRR)

МИКРОБЫ		PAMP		PRR
Вирусная РНК		Двунитевая РНК	➔	Toll-подобный рецептор 3
Бактериальная ДНК		Однонитевая РНК	➔	Toll-подобный рецептор 7, 8
Микобактерии		СрG-мотивы ДНК	➔	Toll-подобный рецептор 9
Грамположительные бактерии		Липоарабиноманнан	➔	CD1, Toll-подобный рецептор 2
Грамотрицательные бактерии		Пептидогликан	➔	Toll-подобный рецептор 2
Жгутики бактерий		Липопротеин	➔	Toll-подобный рецептор 2
Дрожжи и другие грибы		Липополисахарид	➔	Рецептор для мусора, ЛПС-связывающий белок, CD14, Toll-подобный рецептор 4 и 6
		Белок жгутика (флагеллин)	➔	Toll-подобный рецептор 5
		Маннан	➔	Рецептор для маннозы Маннозо-связывающий белок
		Зимозан	➔	Рецептор для маннозы, β-гликановый рецептор, Toll-подобный рецептор 2/1, 2/6

Врожденный и приобретенный иммунитет: основные различия

Врожденный

1. Существует в любом организме до начала любой агрессии.
2. Распознавание «чужого» у клеток врожденного иммунитета грубое, «образное». Распознаются общие черты «чужого» ограниченным числом рецепторов.

Адаптивный

1. Развивается только в ответ на агрессию (адаптация на антиген).
 2. Распознавание «чужого» лимфоцитами –точное, по принципу 1 антиген - 1 лимфоцит.
- Все лимфоциты различаются своими рецепторами (миллиарды «чужого» – миллиарды лимфоцитов).

- **Приобретенный** иммунитет человек приобретает в течение жизни.
- При рождении человека иммунная система еще **не контактировала** с внешним миром и не имеет памяти о разнообразных антигенах. Она **учится реагировать на каждый новый антиген**, с которым сталкивается конкретный человек, и запоминать его, поэтому **приобретенный иммунитет очень специфичен**.

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

ВРОЖДЕННЫЙ

Передается по наследству.

ПРИБРЕТЕННЫЙ

Приобретается на протяжении жизни.

ЕСТЕСТВЕННЫЙ

ИСКУССТВЕННЫЙ

АКТИВНЫЙ

Формируется после перенесенного инфекционного заболевания.

ПАССИВНЫЙ

Возникает за счет передачи антител от матери к ребенку.

АКТИВНЫЙ

Формируется после проведения профилактических прививок.

ПАССИВНЫЙ

Появляется после того, как в человеческий организм вводят специальные сыворотки с антителами.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ (АДАПТИВНЫЙ) ИММУНИТЕТ

- Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет реализуется **лимфоцитами**, и его также можно разделить на два компонента(звена): **гуморальный и клеточный**.
- Гуморальный специфический иммунитет реализуется **В-лимфоцитами и продуцируемыми ими иммуноглобулинами**.
- Клеточный специфический иммунитет представлен популяцией **Т-лимфоцитов**, среди которых выделяют **хелперы, киллеры и супрессоры**.

Гуморальный и клеточный компоненты адаптивного иммунитета



Адаптивный иммунитет включается, когда неэффективны врожденные механизмы, которыми может завершиться иммунный ответ

Используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, адаптивный придает им высокую избирательность и значительно повышает эффективность

Главное преимущество адаптивного иммунитета- формирование иммунологической памяти, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторном поступлении патогена и фактически предотвращающей при этом повторное развитие заболевания

Индукторы иммунитета

Группы «чужеродных агентов»

Образы патогенности -PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

группы молекул отсутствуют в организме хозяина, характерны для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов)

сигнал о вторжении не просто чужеродного, а биологически агрессивного агента

- **узнавание PAMP основа врожденного иммунитета**

Стрессорные молекулы-Образы опасности DAMP-

(собственные молекулы организма экспрессируются на мембране при клеточном стрессе)

сигнал об опасности

эндогенного происхождения о повреждающем воздействии (Т°, лучевом, инфекционном)

промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом

Антигены (АГ)

высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать

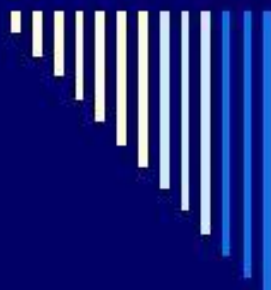
иммунокомпетентные лимфоциты и обеспечивать иммунный ответ

Распознавание АГ происходит индивидуально антиген-специфическими рецепторами на лимфоцитах
эволюционное приобретение **адаптивного иммунитета**

Рецепторы распознавания PAMP-
PRR (TLR –Tool, NOD)

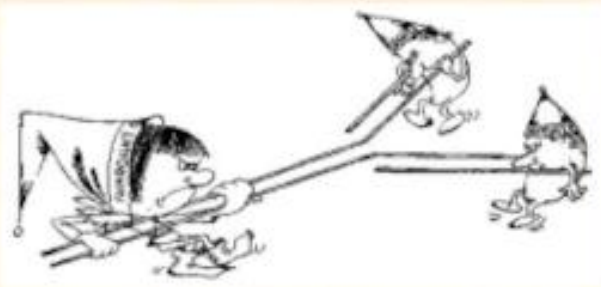
Рецепторы для распознавания на
NK-клетках-группы рецепторов
NKG2D ,NCR

Рецепторы распознавания
BCR-B-лимфоцитарный
TCR-T-лимфоцитарный



Антиген

- это биополимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, который при попадании в последний распознается его иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на его устранение



Свойства антигенов

- **Чужеродность** - принадлежность другому организму или, по крайней мере, несоответствие образу собственных молекул. Но в норме и патологии могут продуцироваться антитела к собственным неповреждённым молекулам, например, при избыточной их продукции.
- **Антигенность** – потенциальная способность молекулы антигена индуцировать иммунный ответ организма и специфически взаимодействовать с антителами и клонами эффекторных Т-лимфоцитов, которые продуцировались после введения данного антигена
- **Иммуногенность** - способность антигена вызывать специфический иммунный ответ определенной интенсивности, обеспечивающий защиту организма от проникновения антигенов (возбудителей).
- **Специфичность** - это кардинальное свойство антигена, определяющее его способность взаимодействовать только с гомологическими антителами или рецепторами иммунокомпетентных клеток соответствующего клона.

Чужеродность

- ▶ **Чужеродность** - главное условие для проявления веществом антигенных свойств
- ▶ **Чужеродность** - отличие в строении молекул антигена микроорганизма (или другого агента) от макроорганизма

Свойства антигенов: чужеродность

Чужеродность — основополагающее свойство антигена по отношению к организму, в который антиген попадает.

Выделяют следующие антигены по отношению к организму:

- **аутологичные** (собственные, аутоантигены),
- **сингенные** (изологичные, как правило, среди генетически однородных линий животных),
- **аллогенные** (гомологичные, среди представителей одного вида),
- **ксеногенные** (гетерологичные, среди представителей разных видов).

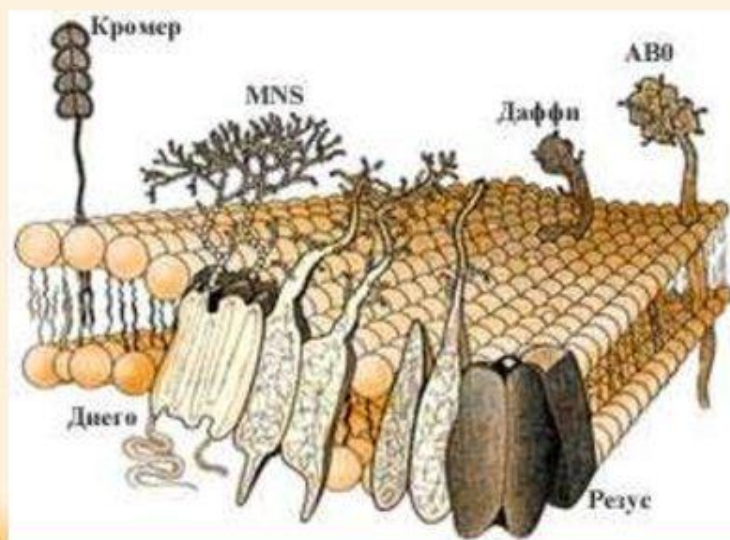
Или:

степень чужеродности антигенов по отношению к организму, в который они попадают:

- **Ксеноантигены –АГ** других биологических видов
- **Аллоантигены – АГ** разных особей одного вида
- **Изоантигены –АГ** однояйцевых близнецов
- **Аутоантигены – АГ** собственного организма

Свойства антигенов

- *Антигенность* — это потенциальная способность молекулы антигена активировать компоненты иммунной системы и специфически взаимодействовать с факторами иммунитета



Свойства антигенов: антигенность

Антиген несет признаки генетически чужеродной информации и распознается иммунной системой организма, в который он попал, как чужеродная субстанция.

Антигенность подразумевает способность молекул АГ быть распознанными рецепторами лимфоцитов моноспецифично .

Антигенность - способность вызывать иммунный ответ в конкретном организме.

Антигенность зависит от:

- размера и структуры молекулы АГ;
- числа эпитопов;
- степени чужеродности;
- вторичной и третичной структурой молекулы АГ.

Факторы, определяющие антигенность

- **Чужеродность.**
- **Природа:** белки → ЛПС, гликопротеины, липопротеины → чистые полисахариды, нуклеиновые кислоты и липиды.
- **Химический состав:** остатки ароматических аминокислот (тирозина, триптофана) и левовращающих изомеров - высокоиммуногенны; полипептиды, построенные из D-аминокислот, практически лишены иммуногенности; сополимеры нескольких аминокислот более иммуногенны, чем одной.
- **Молекулярная масса:** минимальная масса **10 000 дальтон**. На нуклеиновые кислоты описанные закономерности практически не распространяются.
- **Структура:** большей иммуногенностью обладают агрегаты молекул и корпускулярные АГ – целые клетки (эритроциты, бактерии и другие); глобулярные белки более иммуногенны, чем фибриллярные.
- **Растворимость АГ:** высокомолекулярные белки кератин и меланин не могут быть получены в виде коллоидного раствора и не являются АГ.

Иммуногенность – потенциальная способность антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфическую защитную реакцию.

Степень иммуногенности зависит от ряда факторов, которые можно объединить в три группы:

1. Молекулярные особенности антигена (природа, химический состав, размер и молекулярная масса, структура, растворимость);
2. Клиренс антигена в организме (динамика поступления антигена в организм и его выведения);
3. Состояние макроорганизма в момент контакта с антигеном (наследственные факторы и функциональное состояние макроорганизма).

ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНОГЕННОСТЬ

1 группа факторов.

Пространственная структура. Глобулярные белки обладают большей иммуногенностью, чем фибриллярные. Корпускулярные частицы (бактерии) индуцируют иммунный ответ лучше.

Стерическая стабильность (жесткость). При утере жесткости иммуногенность снижается (желатин для инфузий).

Растворимость. Не растворимые вещества — не иммуногенны (шелк, кетгут — шовный материал)



ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНОГЕННОСТЬ

2 группа факторов

Иммуногенность зависит от *места* и *способа* введения АГ в организм

Это обусловлено строением иммунной системы.

Вакцину БЦЖ вводят внутрикожно.

Вакцину против полиомиелита – перорально.

Чрезмерное количество АГ может вызвать иммунологическую толерантность.



ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНОГЕННОСТЬ

3 группа факторов

Объединяют *свойства организма* от которых зависит иммуногенность :

- Наследственность (различная чувствительность к антигенам, вакцинам)
- Функциональные характеристики (в т.ч. психоэмоциональное состояние и гормональный фон)



Сравнение понятий

Антигенность - способность вызывать иммунный ответ в конкретном организме.

Антигенность зависит от:

- ✂ размера и структуры молекулы АГ;
- ✂ числа эпитопов;
- ✂ степени чужеродности;
- ✂ вторичной и третичной структурой молекулы АГ.

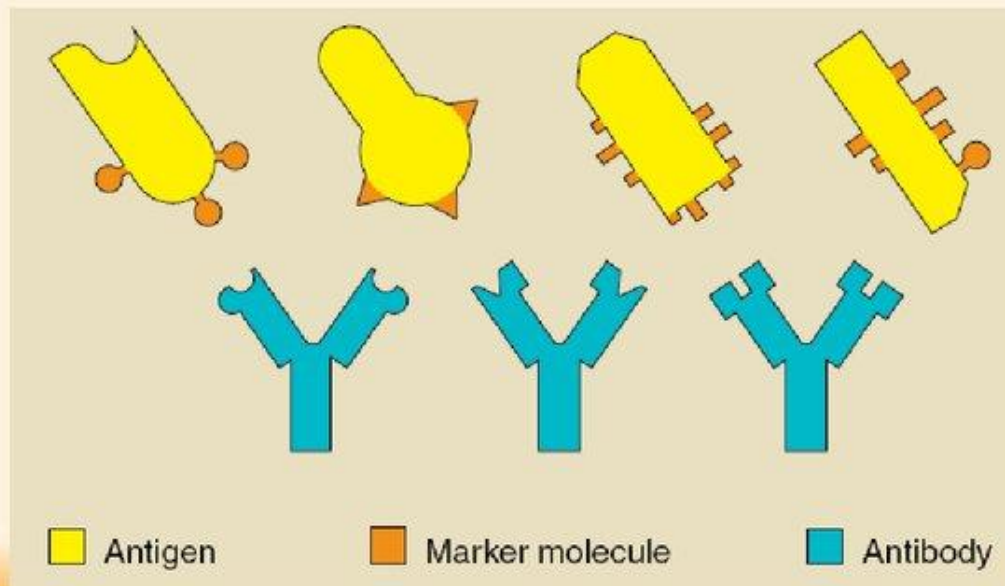
Иммуногенность — это способность антигена формировать в организме иммунитет (иммунологическую память).

Иммуногенность антигенов зависит не только от структуры молекулы АГ, но и от:

пути введения АГ в организм;
режима введения АГ;
дополнительных воздействий
(например, использование адъювантов – усилителей иммунного ответа).

Специфичность антигена

- *Специфичностью* называют способность антигена индуцировать иммунный ответ к строго определенному эпитопу.



Эпитоп

Определение

- ✧ участок молекулы антигена специфического состава и конфигурации

Синонимы:

- ✧ «антигенная детерминанта»
- ✧ «детерминантная группа антигена»

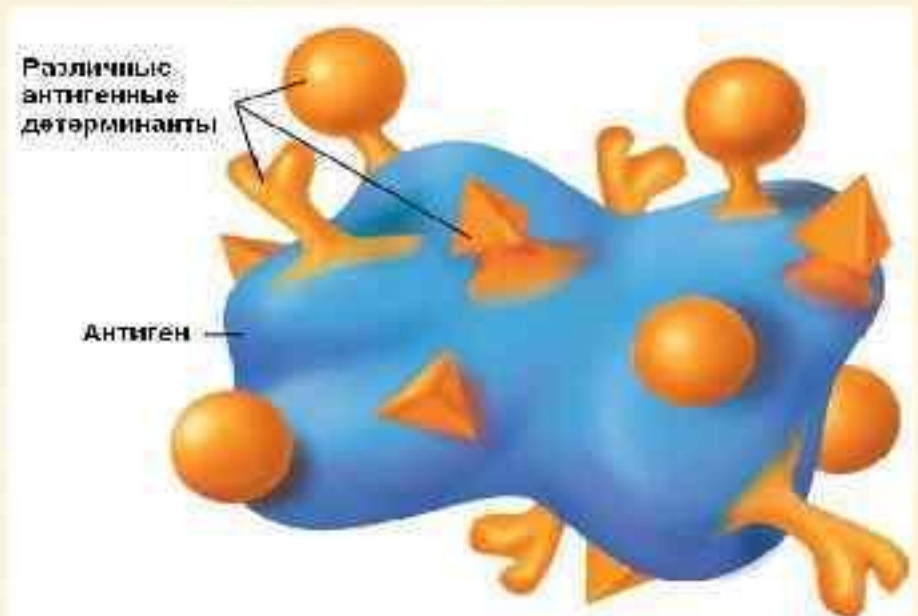
Количественный состав эпитопа

- ∞ **5-6 аминокислотных остатков – для белков**
- ∞ **5-6 липополисахаридных остатков – для ЛПС (липополисахаридов)**

Строение антигенов:

1. **Высокомолекулярный носитель (шлеппер)** – высокополимерный белок, определяющий антигенность и иммуногенность антигена.
2. **Детерминантные группы (эпитопы)** – поверхностные структуры антигена, комплементарные активному центру антител или рецептору Т-лимфоцита и определяющие специфичность антигена.

Валентность антигена – количество одинаковых эпитопов на молекуле антигена, определяющее число молекул антител, которые могут к ней присоединяться.



Классификация эпитопов

1. Линейные (секвенциальные)
первичная аминокислотная
последовательность
2. Поверхностные (конформационные)
образуются в результате вторичной, третичной
или четвертичной конформации молекулы
белка
3. Глубинные (скрытые)
проявляются при разрушении биополимера

Факторы, определяющие специфичность (уникальность) антигенной детерминанты :

1. Химическая природа антигенной детерминанты;
2. Строение антигенной детерминанты (вид и последовательность аминокислот в первичной полипептидной цепи);
3. Пространственная конфигурация антигенной детерминанты.

Типы антигенной специфичности

- **Видовая специфичность** - специфичность, благодаря которой представители одного вида организмов отличаются от особей другого вида.
- **Групповая специфичность** – специфичность, определяющая различия между особями одного вида.
- **Типоспецифичность** – антигенные особенности разных штаммов одного вида микроорганизмов.
- **Гетероспецифичность и гетероантигены** - наличие общих антигенов (антигенных детерминант) у представителей разных видов.

Типы антигенной специфичности

- **Функциональная специфичность** - специфичность связанная с функцией данной органической молекулы.
- **Стадиоспецифичность** – наличие каких-то антигенов только на определенных стадиях эмбрионального развития.
- **Гаптеноспецифичность** – новая антигенная специфичность, появляющаяся в результате присоединения к макромолекуле низкомолекулярного вещества или группировки.
- **Патологическая специфичность** - появление новых антигенов в патологически измененных тканях (ожоговые, лучевые, раковые и др.).

Классификация антигенов

I. По происхождению;

II. По природе;

III. По молекулярной структуре;

IV. По степени иммуногенности;

V. По степени чужеродности;

VI. По направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования в ответ на внедрение антигена.

I. По происхождению различают

1. *экзогенные* антигены, возникшие вне организма;
2. *эндогенные* антигены, возникшие внутри организма;

а) *аутоантигены* — это структурно неизмененные молекулы, синтезируемые в организме в физиологических условиях, которые в норме не вызывают реакцию иммунной системы, при срыве толерантности или нарушении целостности биологических барьеров компоненты иммунной системы начинают специфически реагировать на аутоантигены выработкой специфических факторов иммунитета;

б) *неоантигены* возникают в организме в результате мутаций. После модификации молекулы приобретают черты чужеродности.

II. По природе различают биополимеры *белковой* (протеиды) и *небелковой* (полисахариды, липиды, липополисахариды, нуклеиновые кислоты и др.) природы.

Классификация антигенов по химической природе

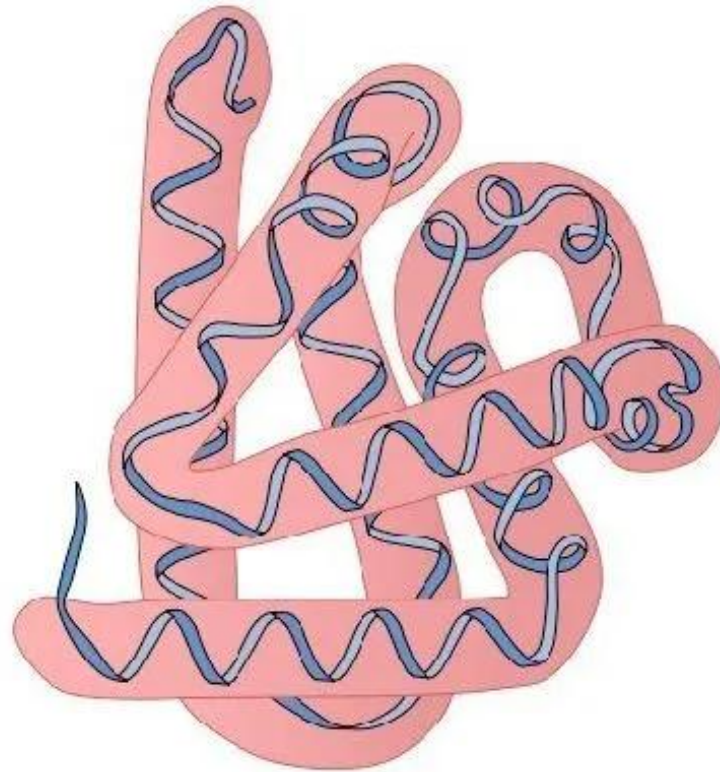
Химические соединения	Происхождение
Белки	Белки сыворотки крови, ферменты, микробные токсины
Липопротеиды	Липопротеиды клеточных мембран
Полисахариды	Клеточные стенки бактерий, капсулы
Липополисахариды	Эндотоксины грам-отрицательных бактерий
Гликопротеины	Групповые субстанции крови
Полипептиды	Гормоны, синтетические полипептиды, клеточные стенки и цитомембраны бактерий
Нуклеиновые кислоты	ДНК (однонитчатые), денатурированные ДНК, ДНК+белки, рибосомальные РНК

III. По молекулярной структуре различают:

- *глобулярные* антигены (молекула имеет шаровидную форму);
- *фибриллярные* антигены (молекула имеет форму нити).



Fibrous Protein

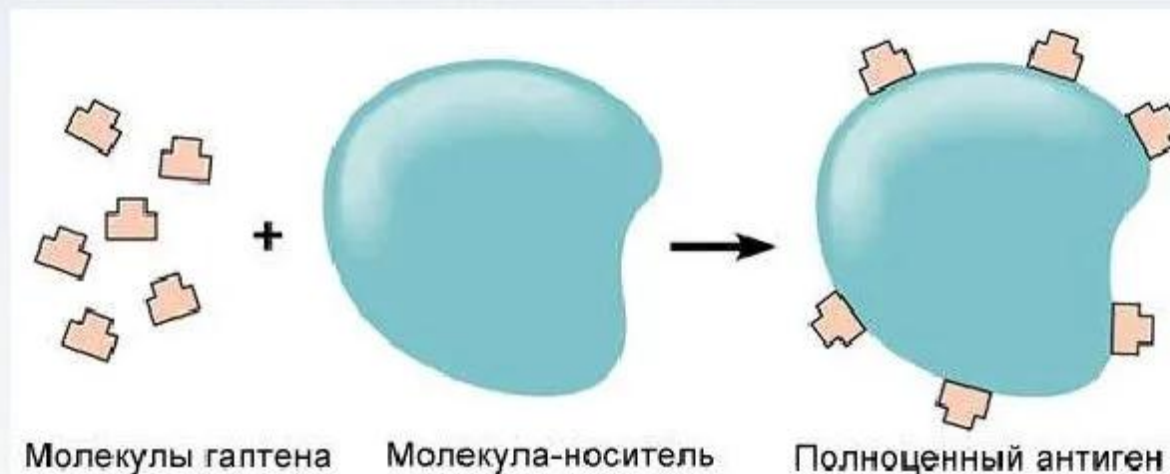


Globular Protein

IV. По степени иммуногенности различают:

- *полноценные* антигены, обладающие выраженной антигенностью и иммуногенностью – иммунная система чувствительного организма реагирует на их введение выработкой факторов иммунитета. Такие вещества, как правило, имеют достаточно большую молекулярную массу, большой размер в виде глобулы и хорошо взаимодействуют с факторами иммунитета;

- *неполноценные* антигены, или *гаптены* – низкомолекулярные вещества, не обладающие иммуногенностью при введении в нормальных условиях, однако приобретающие её при увеличении молекулярного веса (например за счет прикрепления к специальному высокомолекулярному белку-носителю).



ГАПТЕНЫ И ИХ СВОЙСТВА



Гаптены - низкомолекулярные вещества, которые могут связываться с антителами, но не способны индуцировать развитие иммунного ответа.

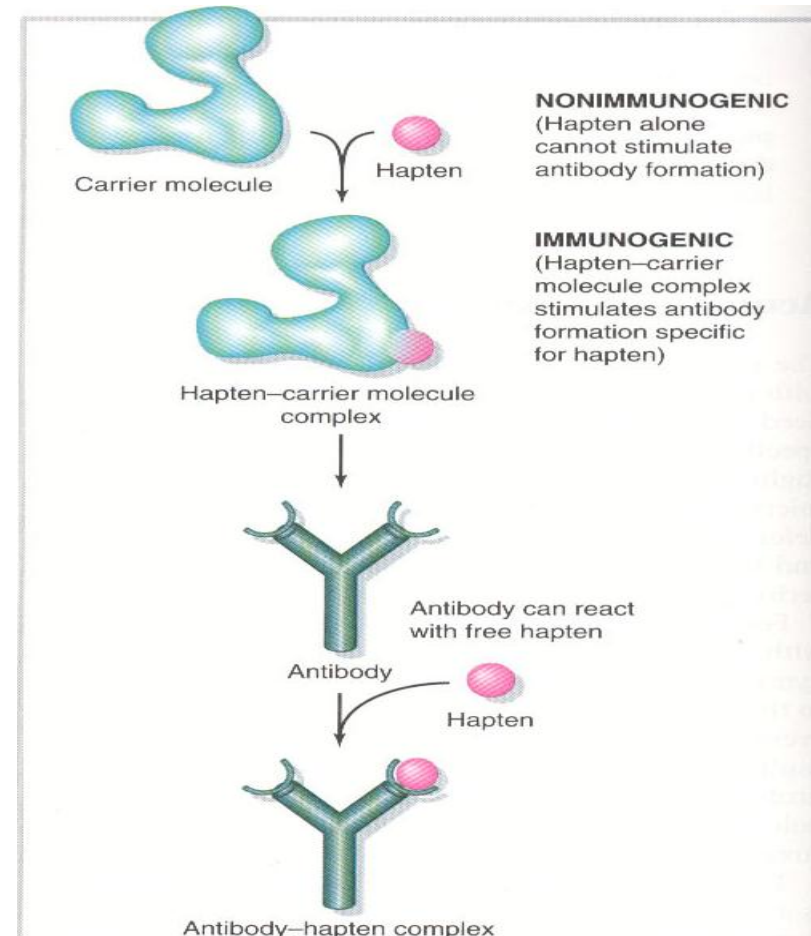
Образование антител к гаптену возможно только после его присоединения к полимерному носителю.

Такой комплекс называется конъюгированным антигеном.

Конъюгированные антигены могут появляться в организме при связывании лекарств с макромолекулами или клетками.

Гаптены

- **Гаптены** (от греч. ἄπτω — прикреплять) — низкомолекулярные вещества, **не обладающие антигенностью** и приобретающие её при увеличении молекулярного веса (например за счет прикрепления к специальному белку-носителю — т. н. «шаперону»).
- Гаптены **отличаются очень высоким уровнем специфичности** (очень часто в определении специфичности участвует всего один радикал).
- Гаптены **не могут стимулировать выработку антител, но могут связываться с ними.**
- Гаптены — **простые химические соединения**, в основном ароматического ряда, не в состоянии запускать иммунный процесс, т.е. не имеют иммуногенных свойств. В то же время **они обладают вполне конкретной специфичностью**, то есть способностью вступать во взаимодействие с предсуществующими к ним антителами.



V. По степени чужеродности различают

1. *ксеногенные (гетерологичные) антигены* – общие для организмов, стоящих на разных ступенях эволюционного развития, например, относящиеся к разным родам и видам;
2. *аллогенные (групповые) антигены* – общие для генетически неродственных организмов, но относящихся к одному виду, на основании аллоантигенов общую популяцию организмов можно подразделить на отдельные группы (антигены групп крови и др.);
3. *изогенные (индивидуальные) антигены* – общие только для генетически идентичных организмов, например для однояйцовых близнецов, инбредных линий животных (в популяции людей являются антигены гистосовместимости, а у бактерий – типовые антигены, не дающие дальнейшего расщепления)

VI. По направленности активации и обеспеченность иммунного реагирования в ответ на внедрение антигена. В зависимости от физико-химических свойств вещества, условий его внедрения, характера реакции и реактивности макроорганизма различают:

1.Иммуногены индуцируют продуктивную реакцию иммунной системы, которая заканчивается выработкой факторов иммунитета (антитела, антигенореактивные клоны лимфоцитов).

а) *T-зависимые* – в ответ на их введение иммунная реакция реализуется при обязательном участии Т-лимфоцитов (Т-хелперов). К Т-зависимым относится большая часть известных антигенов.

б) *T-независимые* – для развития иммунного не требуется привлечение Т-хелперов. Эти антигены способны непосредственно стимулировать В-лимфоциты к антителопродукции, дифференцировке и пролиферации, а также вызывать иммунный ответ у бестимусных животных.

2.Толерогены при взаимодействии с системой приобретенного иммунитета индуцируют формирование иммунологической *толерантности* на эпитопы данного толерогена.;

3.Аллергены также воздействует на систему приобретенного иммунитета, но производимый ими эффект формирует патологическую реакцию организма в виде *гиперчувствительности* немедленного или замедленного типа.

Толерогены -определение

Толерогены -

антигены с очень низкой молекулярной массой – они не захватываются АПК ; не процессируются и не предоставляются лимфоцитам; соответственно, не вызывают иммунный ответ.

(Толерантность – терпимость; неответчаемость).

Толерогены – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм **специфическую неответчаемость (анергию) или иммунную толерантность.**

- Вследствие генетического полиморфизма –т.е. генетического разнообразия организмов , чужеродное вещество для одного организма может быть иммуногеном, для другого –это же вещество может быть толерогеном.
- При разных способах попадания в организм одно и тоже вещество может быть как иммуногеном, так и толерогеном (например, при внутримышечном или парентеральном введении АГ).
- Существует также дозо-зависимость эффектов введения АГ :очень низкие или очень высокие дозы вводимого антигена могут приводить к неответчаемости организма на этот АГ (т.е. к толерогенности).

Аллергены



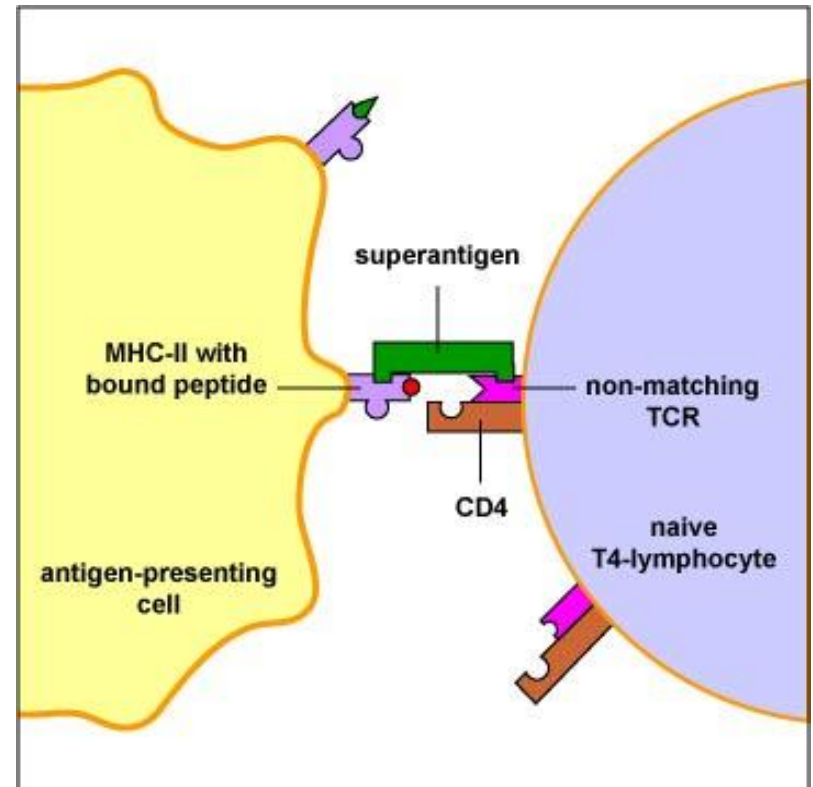
- ❑ Это вещества антигенной или гаптенной природы, вызывающие аллергию
- ❑ По химическому составу:
 - белки
 - белково-полисахаридные и белково-липидные комплексы
 - сложные соединения небелковой природы (полисахариды)
 - простые химические вещества
 - отдельные химические элементы (бром, никель, марганец и др.)

Суперантигены

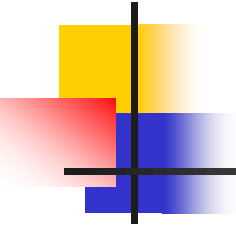
Суперантиген — антиген, способный вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов.

Суперантигены имеют белковую природу и являются продуктами патогенных микроорганизмов (бактерий, микоплазм) и вирусов.

Суперантигены отличаются от всех остальных антигенов тем, что они **активируют Т-клетки в свободном виде без необходимости предварительного процессинга и презентации** на поверхности антигенпредставляющих клеток.



Суперантигены

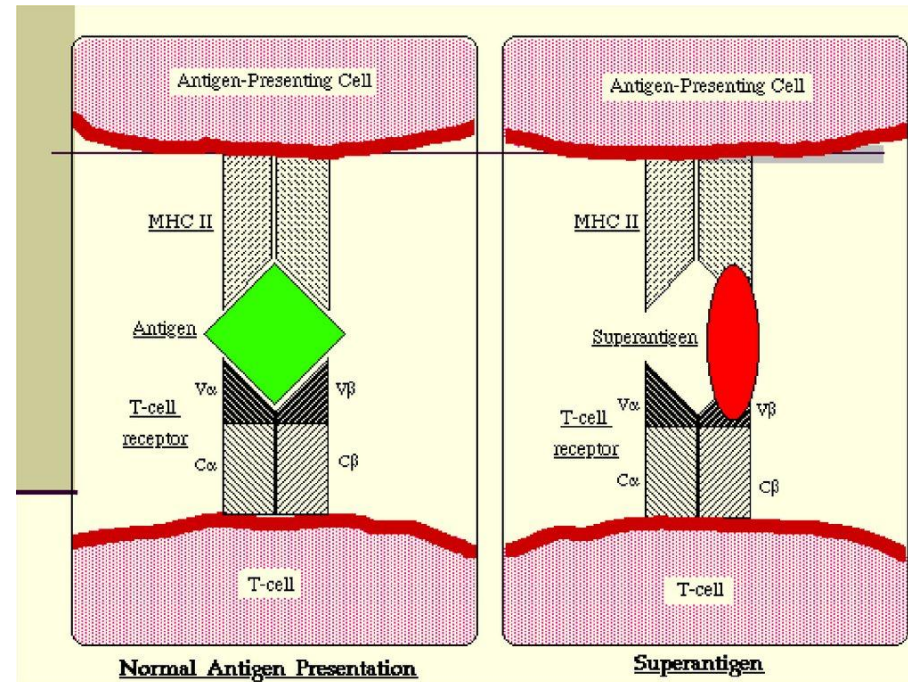


Суперантигены способны **одновременно связывать молекулы** главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II) на поверхности антиген-представляющей клетки и фрагмент V β T-клеточного рецептора на поверхности T-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена T-клеточным рецептором.

При этом происходит **неспецифическая активация всех T-клеток**, несущих на своей поверхности определённый тип β -субъединиц T-клеточного рецептора.

Суперантиген, таким образом, может вызывать **активацию 2—20 % всех T-клеток**. Большую часть этих клеток обычно составляют CD4-положительные Т-хелперы, которые начинают выделять большие количества цитокинов.

Избыток цитокинов приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа.



Антигены микробов

В структуре микробов определяется несколько типов антигенов. Принципиальные различия имеют антигены **бактерий, вирусов, грибов и простейших**.

Могут быть *общими* для отдельных систематических категорий (антигены, характерные для целых семейств, родов и видов).

Внутри видов могут быть выделены серологические группы (серогруппы), варианты (серовары) или типы (серотипы).

Используются для получения вакцин и сывороток, необходимых для диагностики, профилактики и лечения инфекционных или аллергических заболеваний, а также в диагностических реакциях.

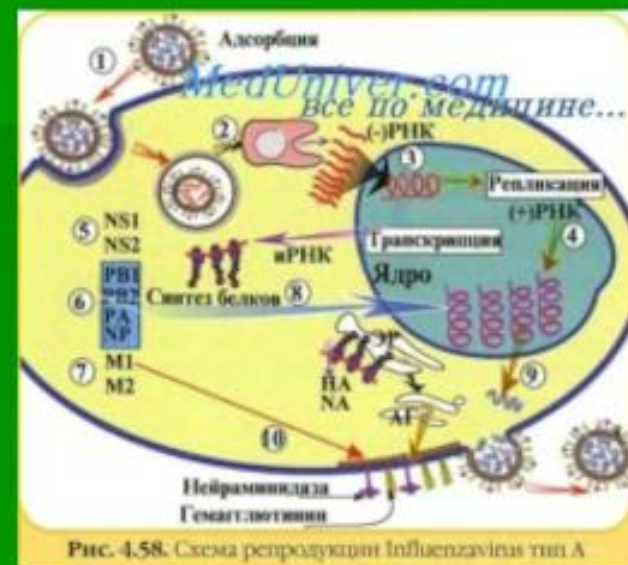
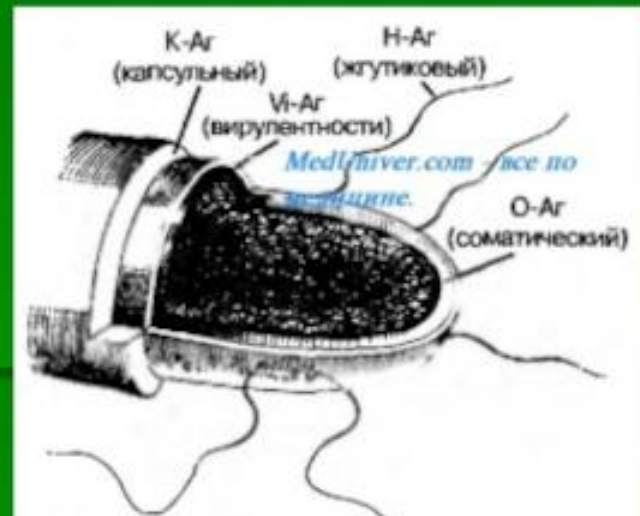


Рис. 4.58. Схема репродукции Influenzavirus тип А

Антигены бактерий

Антигены бактерий:

➤ Н-антиген

➤ О-антиген

➤ К-антиген

➤ Vi-антиген

➤ Токсины и ферменты

➤ Протективные антигены

АНТИГЕНЫ БАКТЕРИЙ (схема расположения)

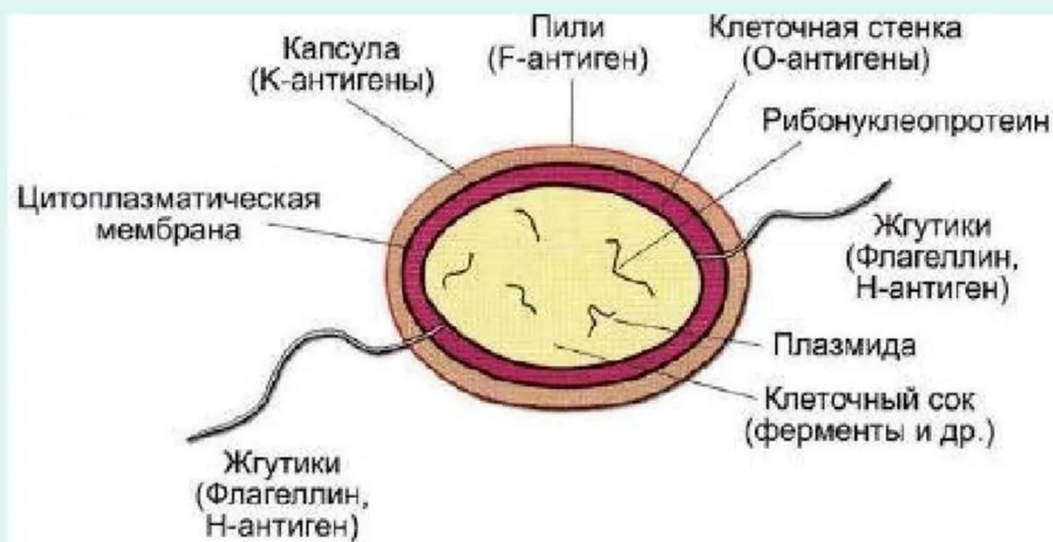


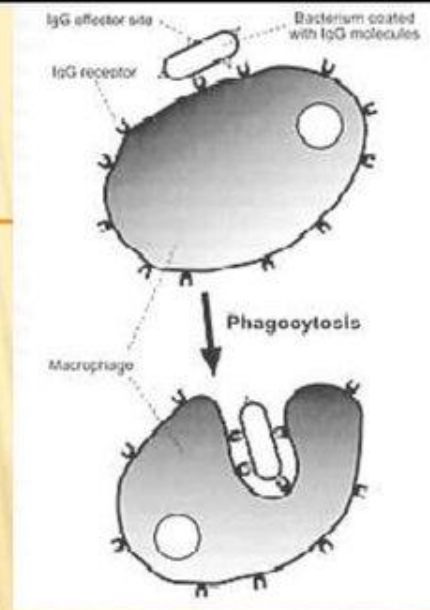
Рис. 7.4. Схема структуры бактерии и локализации ее наиболее значимых антигенов

АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Бактериальные антигены:

1. Жгутиковые Н-антигены (белок флагеллин);
2. Соматические О-антигены (связан с клеточной стенкой бактерий);
3. Капсульные (слизистого слоя) К-антигены (часто маскируют О-антигены, располагаясь более поверхностно);
4. Оболочечные антигены:
 - 1-я группа — J, В, Y_i (полисахариды, нетоксичны, вызывают образование антител и обеспечивают диагностику заболеваний);
 - 2-я группа — А, М (белковый и полисахаридный комплекс, токсичны);
5. Антигены бактериальных токсинов;
6. Протективные антигены (образуются при попадании в организм человека; обеспечивают инфекционный иммунитет).



Антигены бактерий

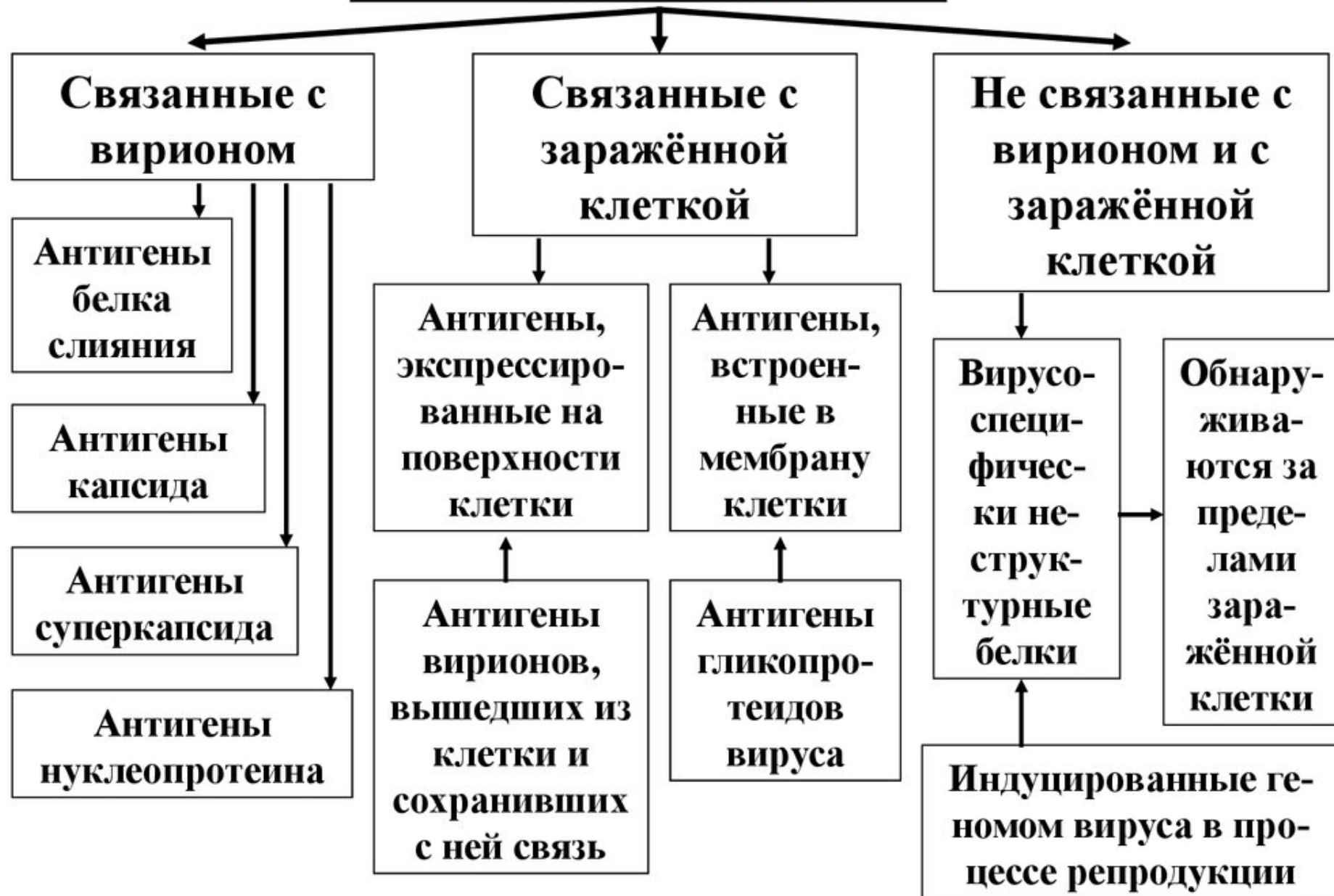


Антигены вирусов

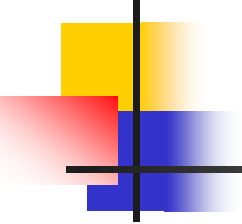


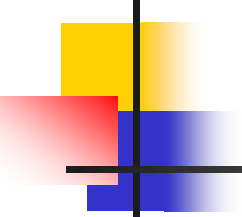
1. У простоустроенных вирусов антигены связаны с нуклеокапсидом. По химическому составу это рибонуклеопротеиды и обозначаются как **S-антигены**.
2. У сложноустроенных вирусов кроме S-антигенов есть поверхностные **V-антигены**, которые представлены гемагглютинаинами и ферментом нейраминидазой, расположенными на суперкапсиде.

Антигены вирусов



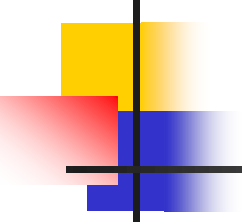
Антигены грибов

- 
- Антигенное строение грибов достаточно сложное.
 - Условно **антигены грибов** можно разделить на 2 группы по биохимической природе: **белковые и полисахаридные**.
 - **Белковые** — сильные иммуногены и ответственны за развитие **гуморального иммунного ответа** в макроорганизме с образованием иммуноглобулинов классов G и M.
 - Вторая группа антигенов (**полисахаридной природы**) обуславливает **клеточный иммунный ответ и развитие гиперчувствительности замедленного типа**. Сенсибилизация организма грибами и проявление микозов всегда сопровождаются состоянием инфекционной аллергии, что позволяет использовать в диагностике этих заболеваний внутрикожные аллергические пробы.



Антигены организма человека

- Начало изучению антигенных свойств тканей было положено К. Ландштайнером, который в 1901 г. открыл систему групповых антигенов эритроцитов (ABO).
- В организме человека выделяют множество разнообразных антигенов. Они не только нужны для полноценного развития и функционирования всего организма в целом, но также несут важную информацию при клинико-лабораторной диагностике, определении иммунной совместимости органов и тканей в трансплантологии и др.
- Наибольший медицинский интерес представляют:
 - из числа аллогенных антигенов - **антигены групп крови,**
 - среди изогенных - **антигены гистосовместимости,**
 - в группе органо- и тканеспецифических – **опухольассоциированные антигены**

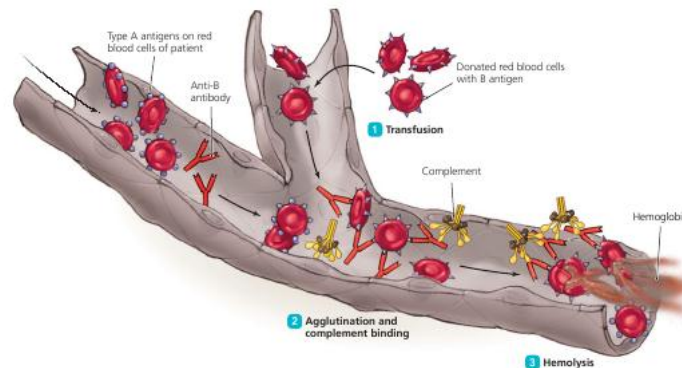


Антигены групп крови человека

- Антигены групп крови человека располагаются на цитоплазматической мембране клеток, но наиболее легко определяются на поверхности эритроцитов. Поэтому они получили название **«эритроцитарные антигены»**.
- На сегодняшний день известно более 250 различных эритроцитарных антигенов.
- Однако наиболее важное клиническое значение имеют **антигены системы ABO и Rh (резус-фактор)**: их необходимо учитывать при проведении переливания крови, пересадке органов и тканей, предупреждении и лечении иммуноконфликтных осложнений беременности и т.д.

Антигены системы АВО

Группа крови	A	B	AB	0
Антигены на эритроцитах	 Только антигены A	 Только антигены B	 Антигены A и B	 Нет антигенов A и B
Антитела в плазме	 Только антитела b	 Только антитела a	NONE. Нет антител a и b	 Антитела a и b



▲ Figure 18.5 Events leading to hemolysis. One of the negative consequences of a transfusion reaction (here illustrated by a transfusion of type B blood into a patient with type A blood): When antibodies against a foreign ABO antigen combine with the antigen on transfused red blood cells (1), the cells are agglutinated, and the complexes bind complement (2). The resulting hemolysis releases large amounts of hemoglobin into the bloodstream (3) and produces additional negative consequences throughout the body.

**Гемолиз при
переливании
несовместимой
крови**



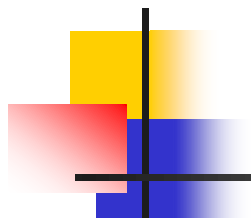
Резус-антиген (Rh-фактор)

- У части людей эритроциты содержат особый антиген, получивший название **резус-антигена (Rh)**. По наличию или отсутствию Rh-антигена люди разделяются на две группы - резус (Rh)-положительных (85% людей) и резус (Rh)-отрицательных (15% людей). При переливании Rh-отрицательному реципиенту Rh-положительной крови может развиваться гемолитическая желтуха.
- Совпадение по резус-антигену важно также для течения и исхода беременности. При беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом может развиваться резус-конфликт. Это патологическое состояние связано с выработкой антирезусных антител, способных вызвать иммунологический конфликт: невынашивание беременности или желтуху новорожденного (внутрисосудистый иммунный лизис эритроцитов).

Опухольассоциированные антигены

- В 1948-1949 гг. видный ученый **Л.А. Зильбер** при разработке вирусной теории рака доказал наличие **антигена, специфичного для опухолевой ткани**.
- К настоящему моменту обнаружено и охарактеризовано множество опухолюассоциированных антигенов, которые классифицируют по локализации и генезу.
- Различают **сывороточные**, секретируемые опухолевыми клетками в межклеточную среду, и **мембранные**.
- Выделяют также **вирусные, эмбриональные, нормальные гиперэкспрессируемые и мутантные** опухолюассоциированные антигены.
- **Вирусные** - являются продуктами онковирусов.
- **Эмбриональные** - в норме синтезируются в зародышевом периоде (α -фетопротейн – эмбриональный альбумин),
- **Нормальный** - протеин тестикул (MAGE 1,2,3 и др.), хорионический гонадотропин, в норме синтезируемый в плаценте, обнаруживается при хориокарциноме и других опухолях. В меланоме в большом количестве синтезируется нормальный фермент тирозиназа.
- Из **мутантных** белков следует отметить протеин Ras - ГТФ-связывающий белок, участвующий в трансмембранном проведении сигнала.

Антигены гистосовместимости



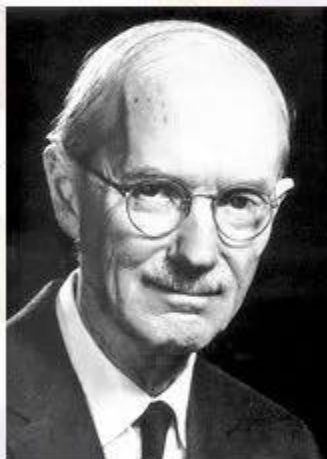
- На цитоплазматических мембранах практически всех клеток макроорганизма обнаруживаются **антигены гистосовместимости**.
- Большая часть из них относится к системе **главного комплекса гистосовместимости, или МНС (от англ. Main Hystocompatibility Complex)**.
- Установлено, что антигены гистосовместимости играют **ключевую роль в осуществлении специфического распознавания «свой-чужой» и индукции приобретенного иммунного ответа, определяют совместимость органов и тканей при трансплантации** в пределах одного вида и другие эффекты.
- Большая заслуга в изучении МНС принадлежит Дж. Доссе, П. Догерти, П. Гореру, Г. Снеллу, Р. Цинкернагелю, ставшими основоположниками иммуногенетики.
- Впервые МНС был обнаружен в 60-х годах XX века в опытах на генетически чистых (инбредных) линиях мышей при попытке межлинейной пересадки опухолевых тканей (П. Горер, Г. Снелл).
- **У человека МНС** был описан несколько позже в работах Дж. Доссе. Его обозначили как **HLA (от англ. Human Leukocyte Antigen)**, так как он ассоциирован с лейкоцитами. Биосинтез HLA определяется генами, локализованными в нескольких локусах короткого плеча 6-й хромосомы.

Открытие МНС. Нобелевская премия 1980 г.



Жан Доссе

Открыл первый антиген
гистосовместимости
человека (HLA)



Джордж Снелл

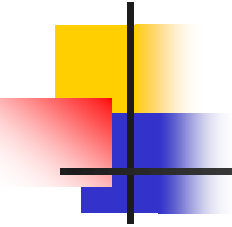
Открыл антигены
гистосовместимости у
мыши (комплекс H-2)



Барух Бенацераф

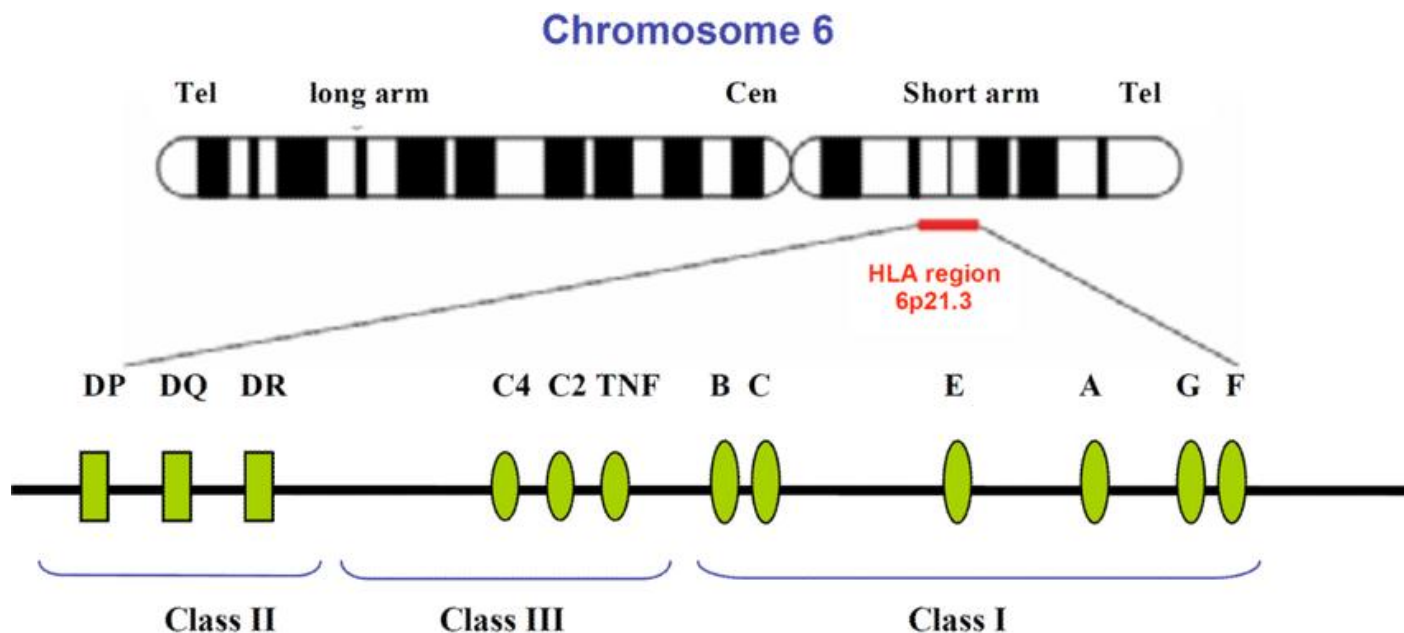
Открыл гены иммунного
ответа (I α -гены)

Главный комплекс гистосовместимости



- **Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ)**, комплекс генов, кодирующих белки, ответственные за представление (презентацию) антигенов Т-лимфоцитам при иммунном ответе.
- Первоначально продукты этих генов были идентифицированы как антигены, обуславливающие совместимость тканей, что и определило название комплекса (от англ. **major histocompatibility complex**).
- У человека антигены ГКГ (и сам комплекс) называются **HLA (от англ. human leukocyte antigens)**, т. к. изначально они были обнаружены на лейкоцитах.
- Комплекс HLA локализуется в **6-й хромосоме и включает более 200 генов, разделённых на 3 класса**. Деление на классы обусловлено особенностями структуры кодируемых ими белков и характером вызываемых иммунных процессов. Гены первых двух классов представлены сотнями аллельных форм.
- К генам **I класса относятся HLA-гены локусов A, B, C**; к генам **II класса – HLA-гены локусов DR, DP и DQ**.
- Гены ГКГ **класса III** кодируют белки, не имеющие отношения к гистосовместимости и презентации антигена. Они контролируют образование факторов системы комплемента, некоторых цитокинов, белков теплового шока.

Расположение главного комплекса гистосовместимости (МНС – Main Hystocompatibility Complex)



МНС II класса:

HLA-DR,
HLA-DQ,
HLA-DP

МНС III класса:

кодируют
компоненты
системы
комплемента.

МНС I класса:

HLA-A
HLA-B
HLA-C

Полиморфизм генов МНС

Для генов, входящих в регионы МНС I и МНС II характерна чрезвычайно высокая степень полиморфности. В первую очередь это относится к генам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.

Некоторые гены могут быть представлены несколькими сотнями аллельных вариантов (на уровне популяции, а не отдельной особи!)

Полиморфизм генов HLA

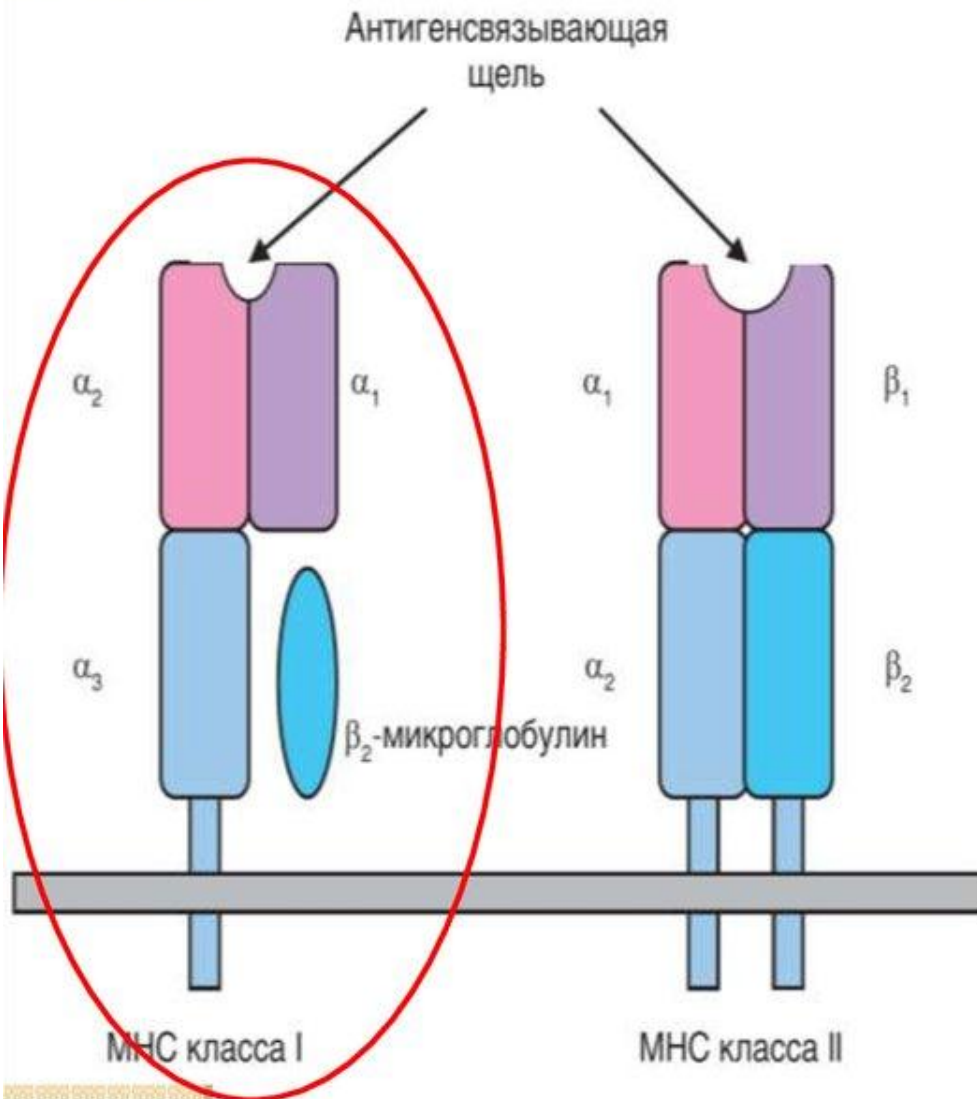
	Генетический локус	Количество вариантов
Класс I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
	HLA-E	9
	HLA-F	21
	HLA-G	23
Класс II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125
	DOA	12
	DOB	9
	DMA	4
	DMB	7
	TAP1	6
	TAP2	4
	Общее количество	2488



МНС I класса

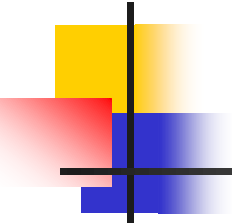
- **МНС I класса экспрессируются на поверхности практически всех клеток, кроме эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта** (профилактика отторжения плода).
- Плотность МНС I класса достигает 7000 молекул на клетку, и они покрывают около 1% ее поверхности.
- В настоящее время у человека различают более **200 различных вариантов HLA I класса.**
- Они кодируются генами, картированными в трех основных сублокусах 6-й хромосомы и наследуются и проявляются независимо: HLA-A, HLA-B и HLA-C.
- Локус А объединяет более 60 вариантов, В - 130, а С - около 40.
- Независимое наследование генов сублокусов в популяции формирует бесконечное множество неповторяющихся комбинаций HLA I класса. Каждый человек строго уникален по набору антигенов гистосовместимости, исключение составляют только однояйцовые близнецы.
- **Основная биологическая роль HLA I класса - они определяют биологическую индивидуальность (биологический паспорт) и являются маркерами «своего» для иммунокомпетентных клеток.**

Строение молекул МНС



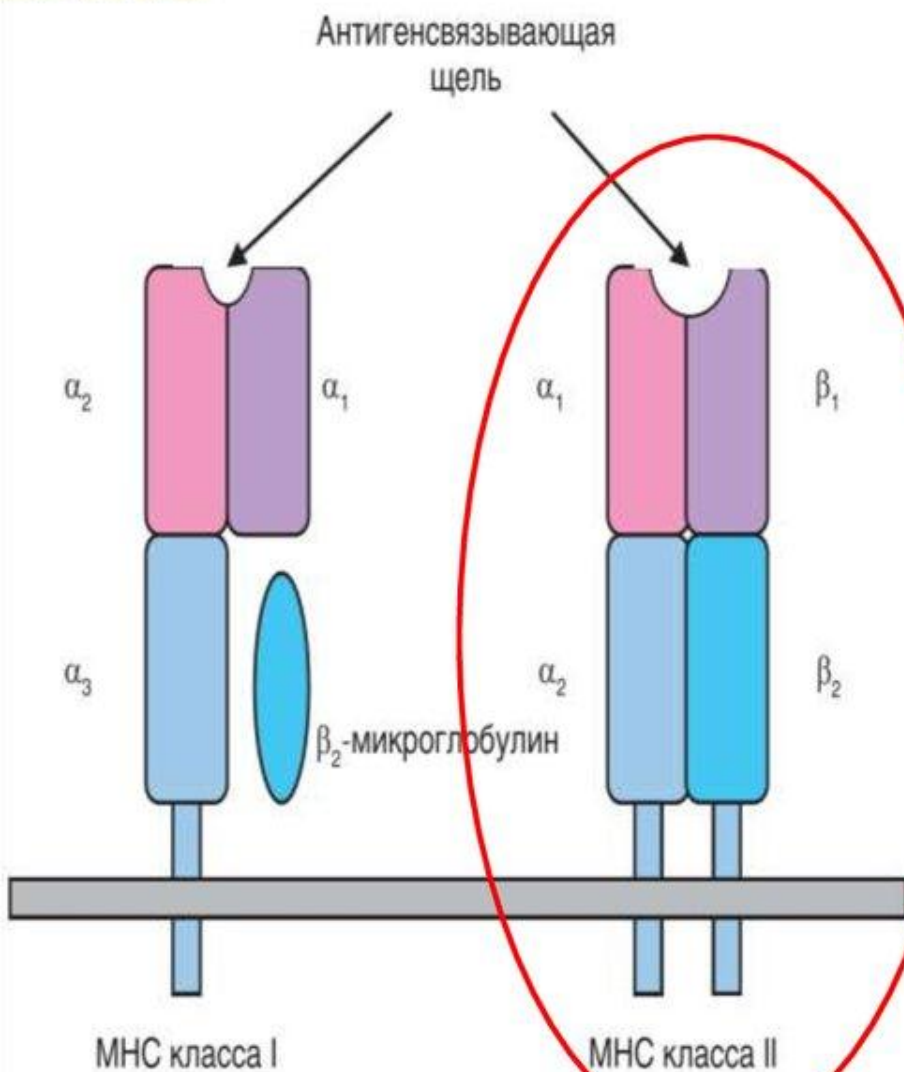
- МНС I (α - цепь) содержит три домена из которых 2 (α_1 и α_2) формируют щель для включения АГ-пептида.
- α -Цепь имеет трансмембранный и короткий цитоплазматический участки, не обладающий ферментативной активностью и не связанный с ферментами
- Дополнительная цепь β_2 – микроглобулин с локусом не связана

МНС II класса



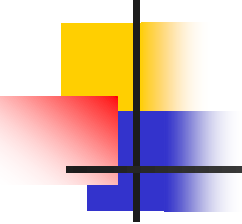
- Молекулы МНС II класса экспрессируются на поверхности ограниченного числа клеток: дендритных, В-лимфоцитах, Т-хелперах, активированных макрофагах, тучных, эпителиальных и эндотелиальных клетках.
- МНС II класса свойствен чрезвычайно высокий полиморфизм, который в большей степени определяется особенностями строения β -цепи.
- В состав комплекса входят продукты трех основных локусов: HLA- DR, DQ и DP. При этом **локус DR объединяет около 300 аллельных форм, DQ - около 400, а DP - около 500.**
- МНС II класса участвуют в индукции приобретенного иммунного ответа. Фрагменты молекулы антигена экспрессируются на цитоплазматической мембране **антигенпрезентирующих клеток.**
- Структура МНС II класса с включенным в него пептидом в комплексе с кофакторными молекулами CD-антигенов воспринимается и анализируется **Т-хелперами (CD4+-лимфоциты).**
- В случае распознавания чужеродности Т-хелпер начинает синтез соответствующих иммуоцитокинов, и включается механизм специфического иммунного реагирования: пролиферация и дифференцировка антигенспецифических клонов лимфоцитов.

Строение молекул МНС



- МНС II содержит две цепи (α и β) по два домена цепи (α_1 α_2 и β_1 и β_2)
- щель для включения АГ-пептида сформирована наружными цепями (α_1 и β_1)
- имеют трансмембранные и короткий цитоплазматический участки.
- Домены α_2 и β_2 , прилежащие к мембране, принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов

МНС III класса

- 
- Локус III класса молекул МНС вклинивается между I и II классами и разделяет их.
 - К МНС III класса относятся **некоторые компоненты комплемента (C2, C4), белки теплового шока, факторы некроза опухоли** и др.
 - Они не участвуют в связывании антигена. Лишь немногие из них действительно участвуют в иммунитете, в то время как многие из них являются сигнальными молекулами в других клеточных коммуникациях.
 - Описано более **60 генов МНС класса III**, что составляет около 28 % от общего количества генов МНС (224).
 - В отличие от других белков МНС, белки МНС класса III вырабатываются клетками печени (гепатоцитами) и макрофагами.

Щель Бьоркмана

предназначена для встраивания
в нее антигенного пептида

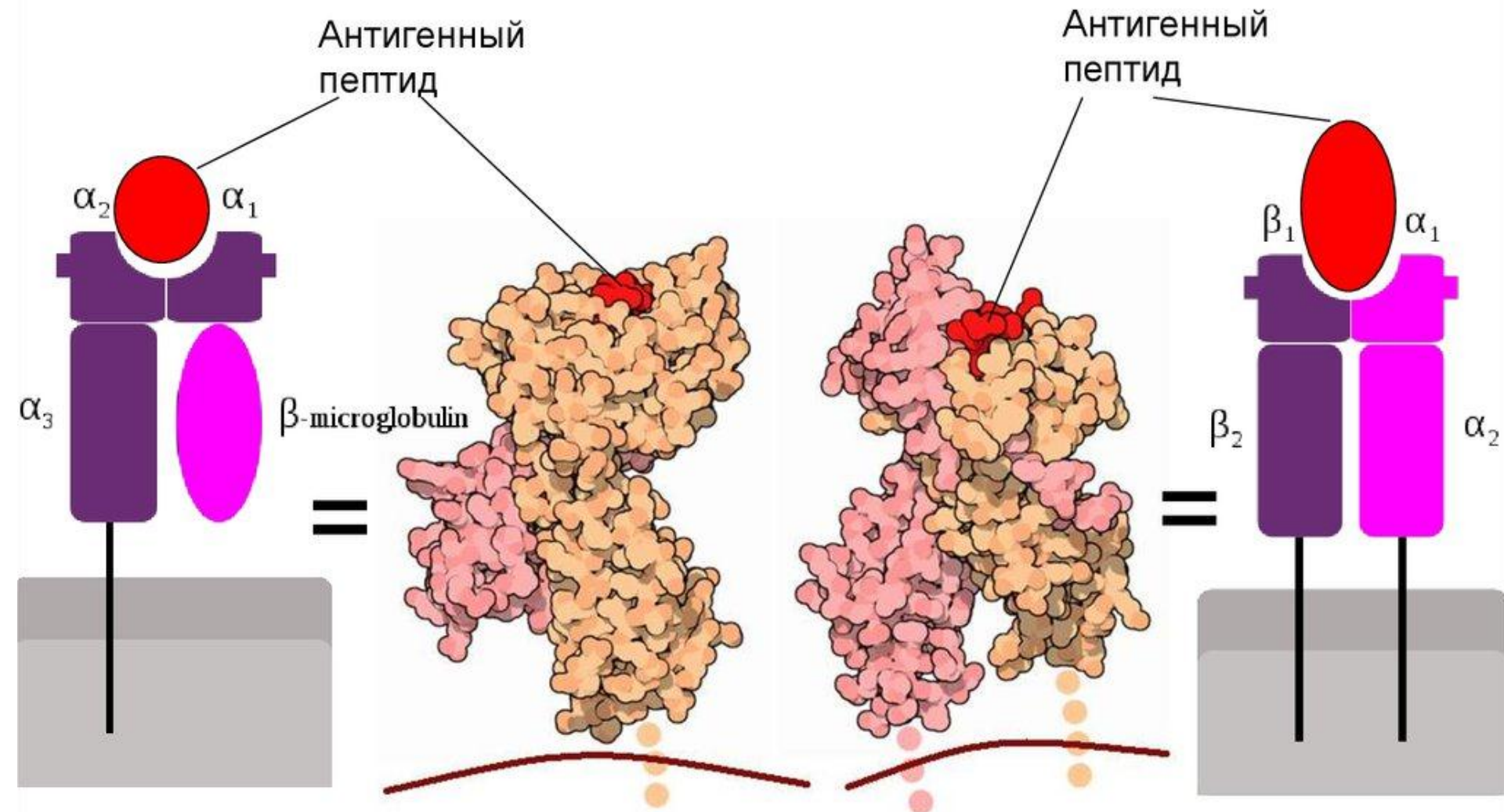
У МНС I класса

- Образована доменами α_1 и α_2
- **Закрытая** («вмятина»)
- Вмещает **пептид** размером **8-10 а.о.**
- Встраиваемый **пептид** имеет **эндо**генное происхождение

У МНС II класса

- Образована доменами α_1 и β_1
- **Открытая** («канавка»)
- Вмещает **пептид** размером **12-25 а.о.**
- Встраиваемый **пептид** имеет **экзо**генное происхождение

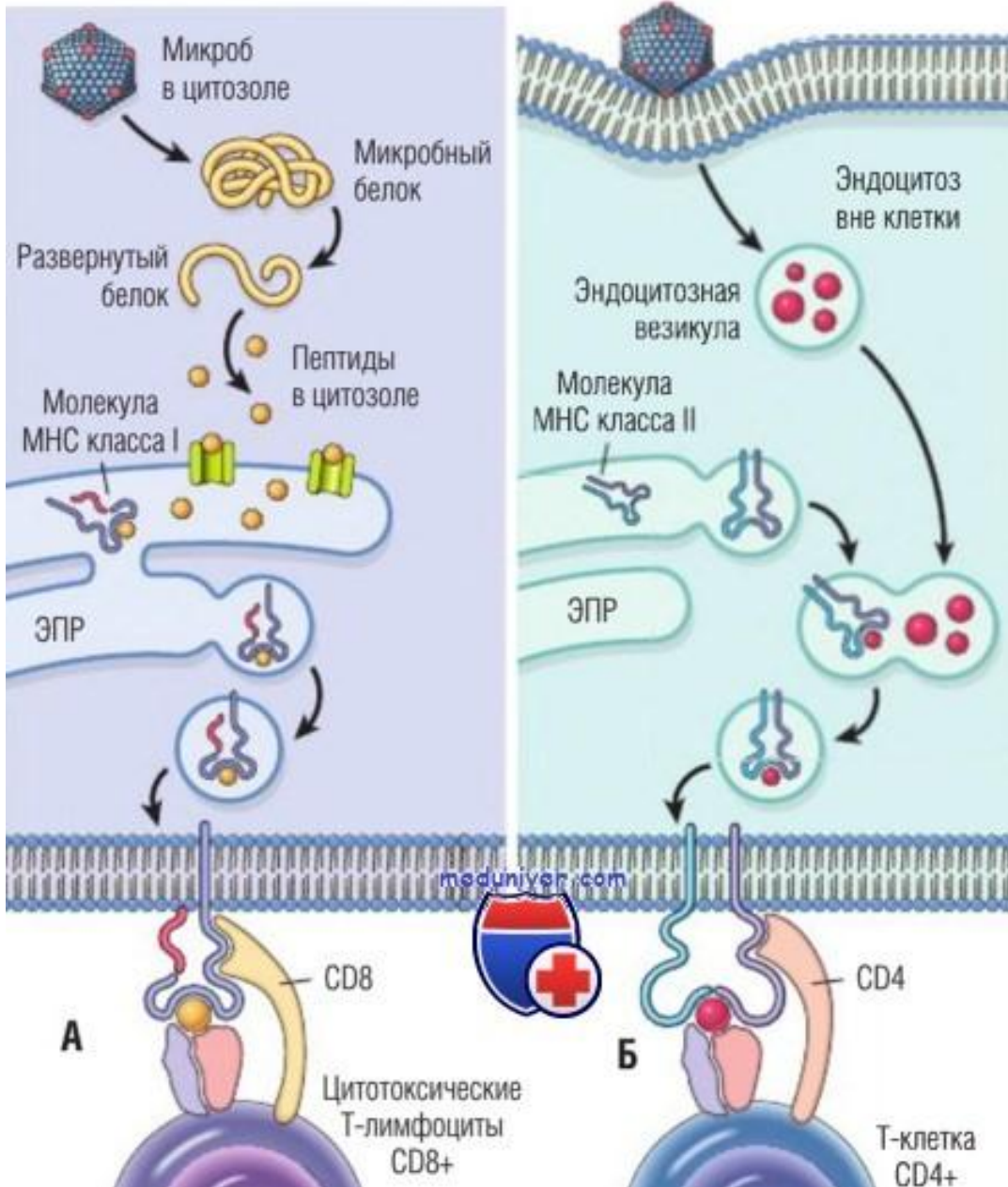
Молекулы МНС содержат антигенный пептид



Процессинг антигена и МНС

Молекулы МНС класса I

Молекулы МНС класса II



Процессинг антигена и его презентация молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС).

А) В случае презентации молекулами МНС класса I пептиды, образующиеся из белков в цитозоле, транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), где связываются с молекулами МНС класса I. Комплексы пептид-МНС класса I транспортируются на клеточную поверхность и презентуются для распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+.

Б) В случае презентации молекулами МНС класса II белки попадают в эндоцитозные везикулы и расщепляются на пептиды, которые связываются с молекулами МНС класса II, поступающими в те же самые везикулы. Комплексы пептид-МНС класса II экспрессируются на клеточной поверхности и распознаются Т-клетками CD4+.

HLA-типирование

При типировании определяют:

- Гаплотип (набор генов HLA на одной из гомологичных хромосом) – определяют с помощью типирования родителей
- Генотип (набор генов на двух хромосомах)
- Фенотип (антигенное представительство молекул HLA на поверхности клеток)



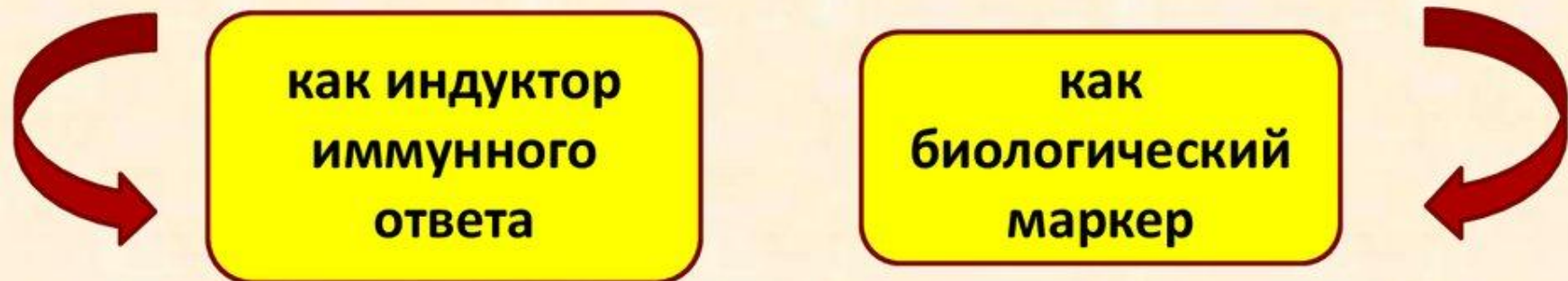
Полиморфизм генов МНС в популяции связан с генетической предрасположенностью к различным заболеваниям

Полиморфизм генов, кодирующих молекулы, участвующие в презентации антигенов, связан с предрасположенностью к различным заболеваниям. Существуют корреляционные связи между определенными генетическими вариантами HLA 1 либо 2 класса и распространенностью тех или иных болезней.

Наследственная предрасположенность к патологии и гаплотипы HLA –это: показатель относительного риска развития того или иного заболевания, который определяется по отношению частоты развития болезни при наличии данного аллеля или его отсутствия.

Болезнь	Антиген	Величина относительного риска
Анкилозирующий спондилит	B27	90
Болезнь Рейтера	B27	37
Псориаз	DR7	43
Юношеский ревматоидный артрит	D/DR5	5
Инсулинзависимый сахарный диабет	DR3/4	33
Язвенный колит и болезнь Крона	DR2	10~30
Целиакия	DR3	17
Врожденная гиперплазия надпочечников	B47	15

В иммунологии термин "антиген" несет двойную смысловую нагрузку:



В определении антигена как индуктора иммунного ответа скрыты две его основные характеристики: антигенная специфичность (антигенность), определяемая его структурными особенностями, и иммуногенность - способность инициировать иммунную систему к формированию эффекторов, нейтрализующих антигенную чужеродность.

В качестве биологических маркеров антигены широко используются в диагностике, в сравнительных исследованиях при решении вопросов филогении, систематики, популяционной генетики, морфо- и тканегенеза, клеточной дифференцировки.

Маркеры (метки) —

это молекулы, специфичные для определенной популяции или субпопуляции клеток;

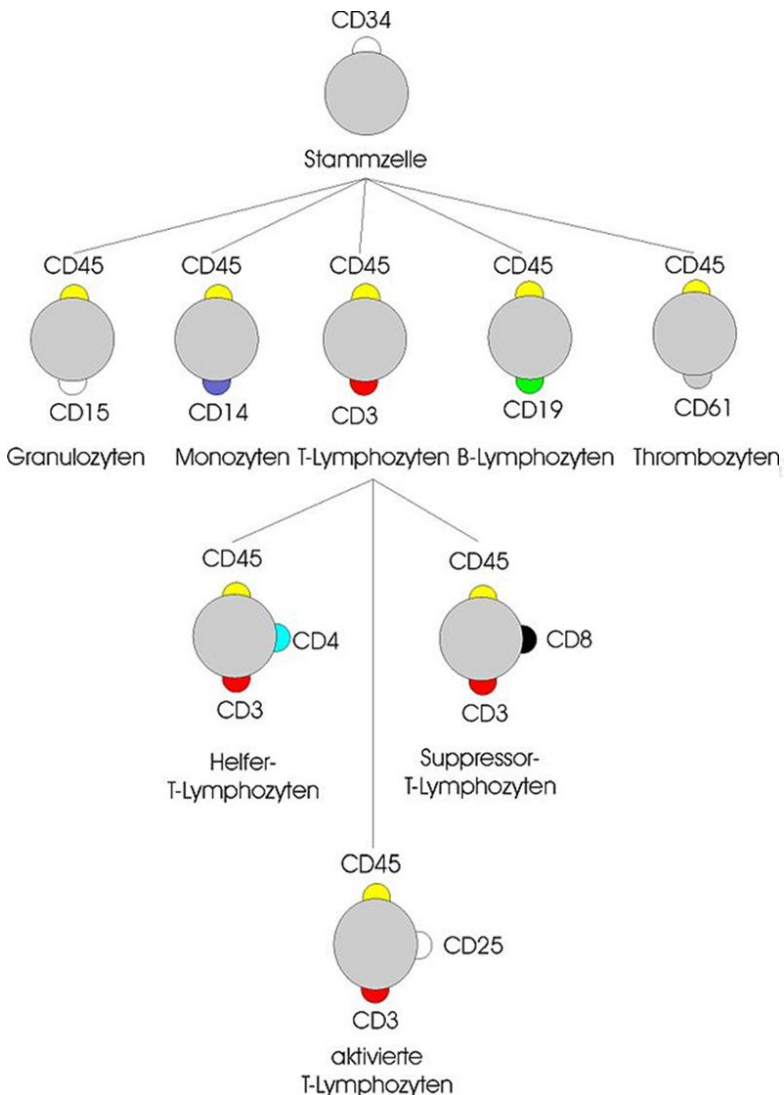
- выявляются в серологических реакциях с помощью моноклональных антител;

- обозначаются как **СД-антигены** (система дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека, от англ. cluster of differentiation) с добавлением номера антигена (более 300).

Классификация CD-антигенов была предложена в 1982 году для идентификации и исследования поверхностных мембранных белков лейкоцитов.

В настоящее время данная классификация значительно расширена и включает не только лейкоциты, но и другие типы клеток. Насчитывается более 320 антигенов и их подтипов.

CD-антигены



- Кластеры дифференцировки (CD) – это антигены, находящиеся на поверхности клеток, своеобразные маркеры (метки), по которым одни клетки отличаются от других. То, какие метки находятся на поверхности клетки, зависит от ее вида (Т-лимфоцит, В-лимфоцит и т.д.) и ее зрелости (способности выполнять свои функции).
- Наиболее часто встречающиеся кластеры **CD2** – кластер Т-лимфоцитов, НК-клеток **CD3** – кластер Т-лимфоцитов
- **CD4** – кластер Т-хелперов и моноцитов (это клетки, которые, созревая, превращаются в макрофаги)
- **CD8** – Т-супрессоры
- **CD16** – НК-клетки (натуральные киллеры) **CD72** – В-клетки

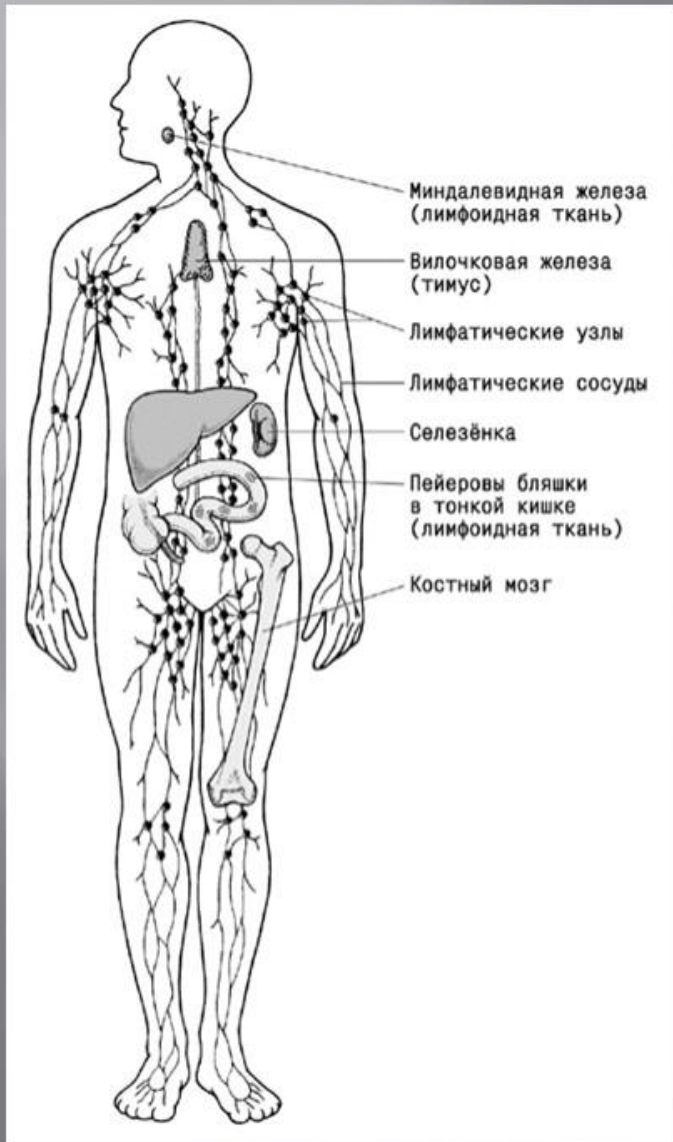
Главные идентификационные CD-маркёры клеток

<i>Кластер дифференцировки</i>	<i>Клетки</i>
CD34, CD10	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	Т-л
CD4	Т-индуктор/Т-хелпер
CD8	Цитотоксический Т-л
CD19, CD20, CD72 и др.	В-л
CD16, CD56	ЕК
CD14, CD64	Моноцит/Мф
CD44 - определяют хомминг - сродство циркулирующих Лф к лимфоидным органам; реагируют с гиалуронатами эндотелия посткапиллярных венул	Циркулирующие Лф

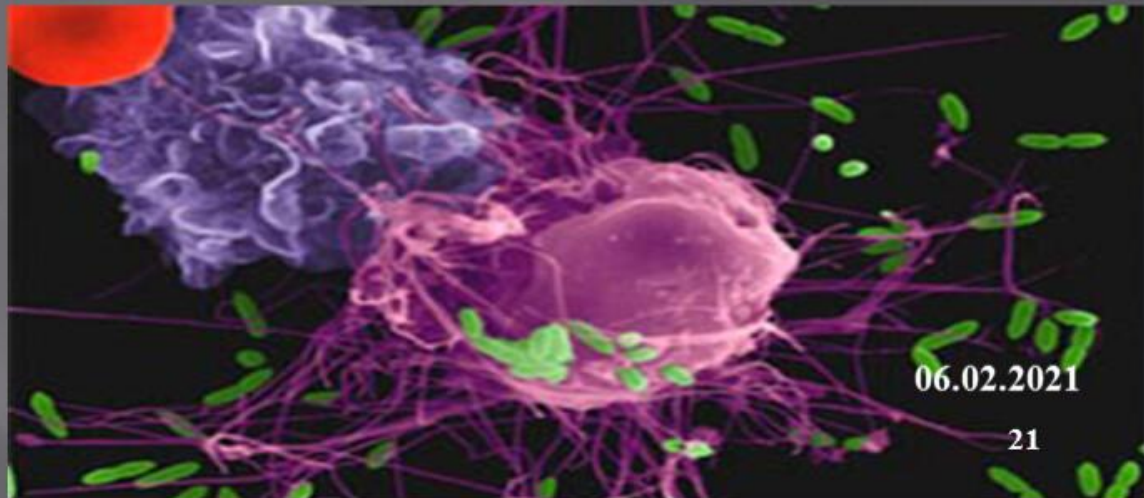
Внедрение антигена в организм приводит к образованию иммунного ответа

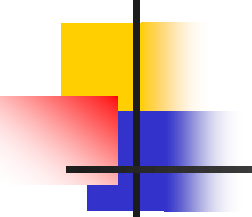
- **Иммунный ответ** — это сложная многокомпонентная, кооперативная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном, уже распознанным как чужеродный, и направленная на его элиминацию. Явление иммунного ответа лежит в основе иммунитета.
- Характер и сила иммунного ответа определяются деятельностью **иммунной системы организма**, которая в зависимости от своего состояния, способа введения антигена, его свойств, дозы и многих других условий обеспечивает формирование иммунитета или, наоборот, состояния иммунологической ареактивности (толерантности).

Общие понятия об иммунной системе



Иммунная система — это совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих развитие иммунного ответа и защиту организма от агентов, обладающих чужеродными свойствами и нарушающими постоянство состава и свойств внутренней среды организма.

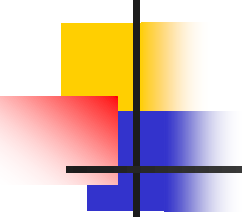




Иммунная система организма

- Иммунная система организма осуществляет специфическую **функцию надзора за генетическим постоянством внутренней среды**, сохранения биологической и видовой индивидуальности
- **Принцип действия** иммунной системы основан на распознавании «свой-чужой»
- Иммунная система – это специализированная лимфоидная ткань, распределенная по всему организму в виде лимфоидных образований и клеток. **Масса** ее составляет **1-2%** массы тела человека, общее число клеток – **10^{12}**

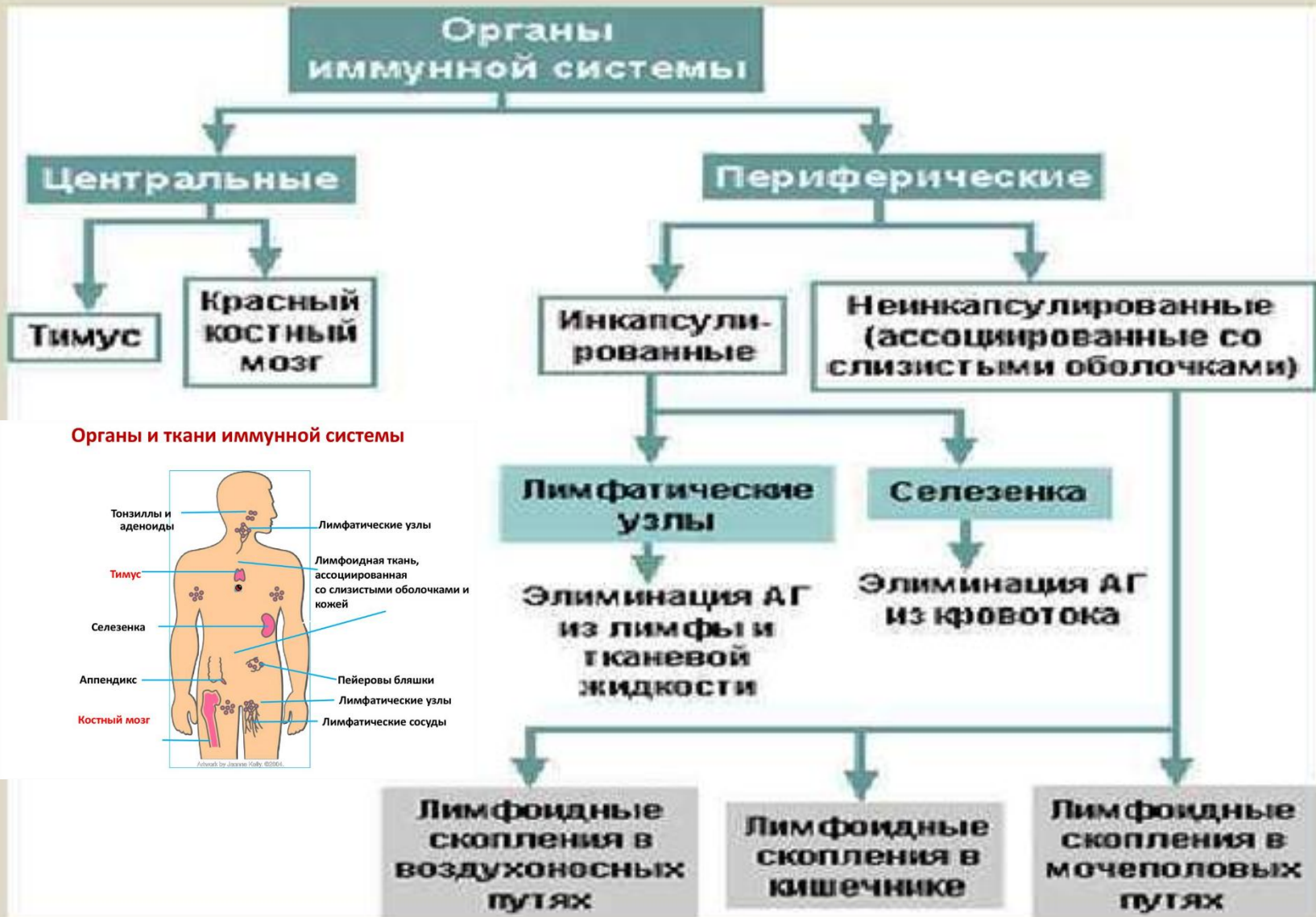
Органы и ткани иммунной системы

- 
- Кроветворный костный мозг — центральный орган всего кроветворения, место обитания пула стволовых кроветворных клеток.
 - Тимус.
 - Селезенка.
 - Лимфатические узлы.
 - Лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом (GALT — gut-associated lymphoid tissues). Это миндалины, аденоиды, аппендикс, пейеровы бляшки. Особой субпопуляцией являются внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки (IEL — intra-epithelial lymphocytes).
 - Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами/бронхиолами (BALT — bronchial-associated lymphoid tissue). IEL слизистой оболочки дыхательной системы.
 - Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT — mucosal-associated lymphoid tissue).
 - Особые субпопуляции лимфоцитов в печени, которые в качестве лимфоидного барьера «обслуживают» кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества.
 - Лимфоидная подсистема кожи, включающая в себя субпопуляцию особых диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи (IEL) и регионарные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа.
 - Периферическая кровь — транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы.



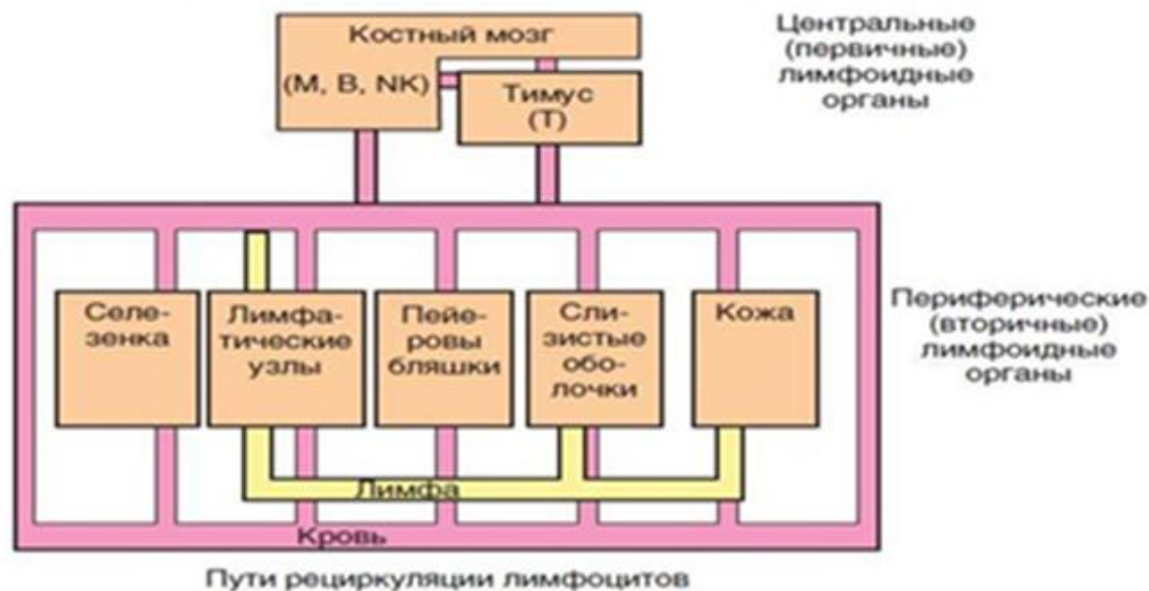
Органы и ткани иммунной системы

- *Центральные органы иммунной системы -*
 - **органы воспроизводства и селекции клеток иммунной системы** (костный мозг и тимус)
- *Периферические органы иммунной системы -*
 - **органы контроля внешней среды или экзогенной интервенции** (лимфоидные системы кожи и слизистых)
 - **органы контроля генетического постоянства внутренней среды организма** (селезенка, лимфатические узлы и фолликулы, печень, кровь, лимфа)



Принцип устройства ИС – органно-циркуляторный:

- клетки ИС организованы в специализированные структуры- **органы ИС**.
- клетки интенсивно циркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь.



КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ(КМ)

- Гемопоэз всех типов клеток крови
- АГ-независимой дифференцировки и созревания В-л (В-лимфопоэз).

- запрограммированный к дифференцировке в Т-л потомок СКК мигрирует из КМ в тимус.
- В-л из КМ мигрируют в лимфоидные органы, где под влиянием АГ превращаются в плазматические клетки.

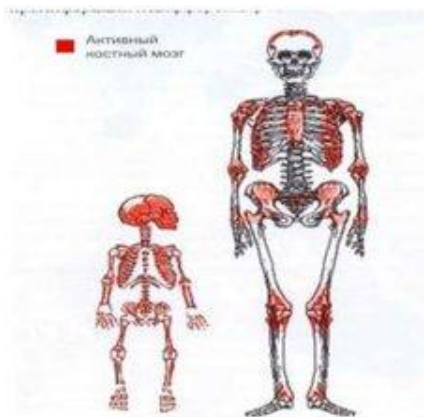
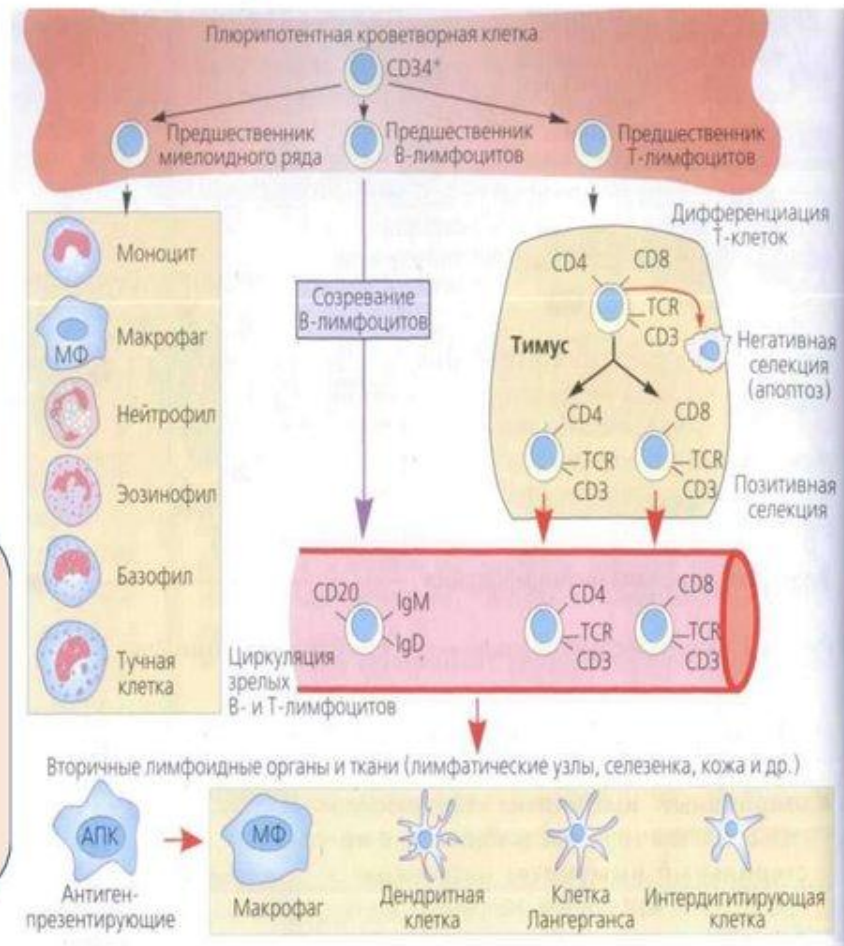


Рис. 40. Костный мозг ребенка и взрослого человека

КМ до 4-5 лет находится во всех полостях плоских и трубчатых костей
К 18-20 годам он остается в плоских костях и в эпифизах длинных трубчатых костей.



Тимус

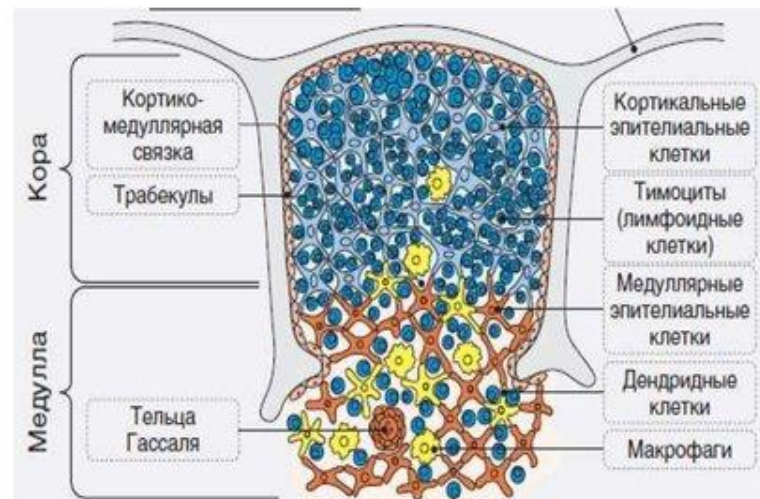
Состоит из долек, в каждой корковый и мозговой слой.

Паренхима состоит из эпителиальных клеток, содержащих секреторные гранулы, выделяющие “тимические факторы”- **ТИМОЗИН, ТИМУЛИН, ТИМОПОЭТИН, ИЛ-7**

В мозговом слое зрелые тимоциты, которые включаются в рециркуляцию и заселяют периферические органы ИС

Функции тимуса

- **созревание тимоцитов в зрелые Т-клетки;**
- **позитивная и негативная селекция и дифференцировка Т-клеток**
- **секреция гормонов тимуса;**
- **регуляция функции Т-клеток в других лимфоидных органах посредством тимических гормонов.**



- наибольшая активность и величина и в возрасте 1 года.
- **возрастная инволюция тимуса определяет старение ИС, а через нее – и в старение всего организма.**

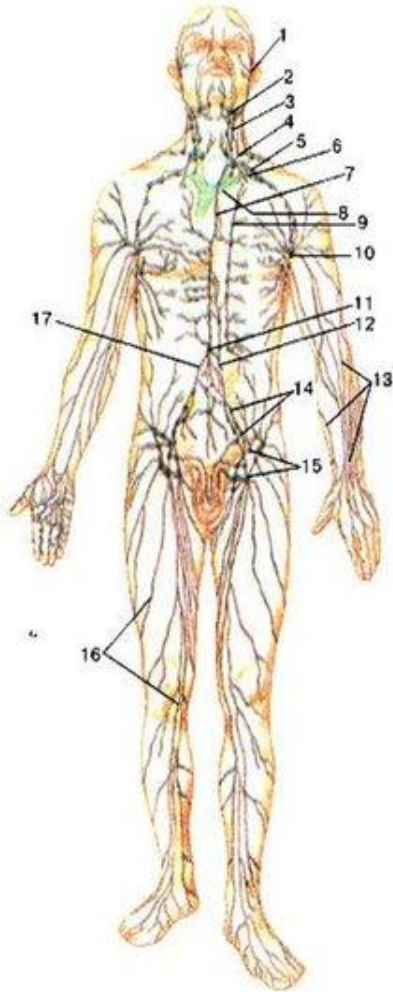
Несмотря на физиологическую инволюцию тимуса уровень Т-лф длительное время остается на достаточно высоком уровне → т.к. значительную часть популяции Т-л составляют **долгоживущие клетки**

ЛИМФОУЗЛЫ

периферические органы ИС, расположены по ходу лимфатических сосудов.

функциональное предназначение – фильтрация лимфы и дренаж тканевой жидкости

ЛУ «контролируют» все АГ, попадающие через покровные ткани.



- 1-лимфатические сосуды лица;
- 2-поднижнечелюстные ЛУ;
- 3-латеральные шейные ЛУ
- 4-левый яремный ствол;
- 5-левый подключичный ствол;
- 6-подключичная вена;
- 7-грудной проток;
- 8-левая плечеголовная вена;
- 9-околофудинные ЛУ;

- 10-подмышечные ЛУ;
- 11-цистерна грудного протока;
- 12-кишечный ствол;
- 13-поверхностные лимфатические сосуды верхней конечности;
- 14-общие и наружные подвздошные ЛУ;
- 15-поверхностные паховые ЛУ;
- 16-поверхностные лимфатические сосуды нижней конечности;
- 17-правый поясничный ствол.

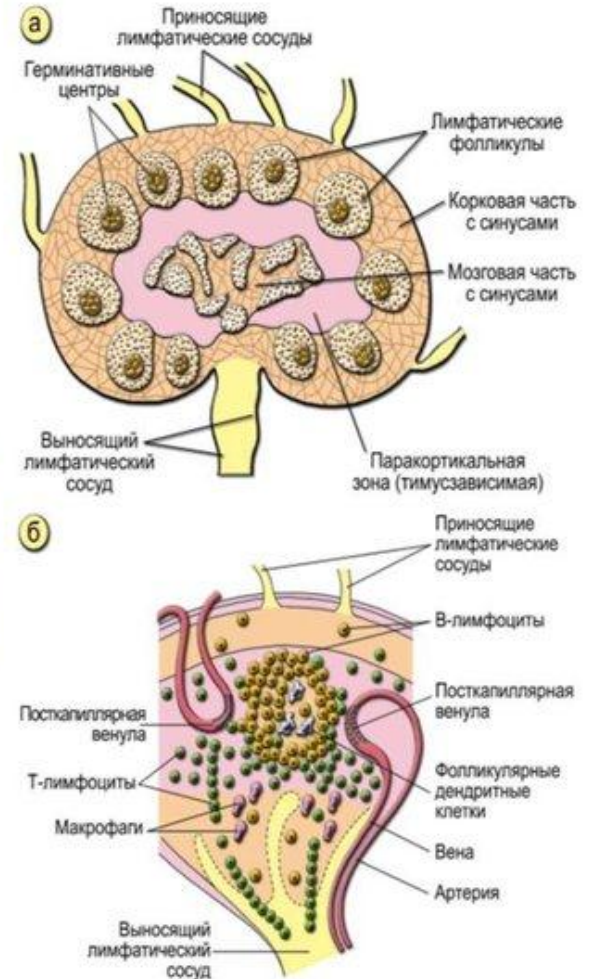
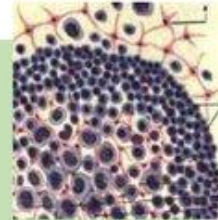
ЛИМФОУЗЛЫ

- В ЛУ выделяют **корковую** и **медулярную** зоны.
- В корковой - лимфоидные фолликулы (В-л зона).
- В паракортикальной (Т-зона) локализованы Т-л и венулы, через которые ЛФ мигрируют в ЛУ из крови.
- В медулярной зоне содержатся МФ, ПК, Т и В л.

При активном ИО количество ПК, нелимфоидных клеток и рециркулирующих ЛФ резко возрастает- сопровождается отеком ткани (**эффект увеличенного ЛУ**).

В ЛУ происходит:

- ✓ распознавание АГ
- ✓ взаимодействие Т- В лимфоцитов
- ✓ формирование специфического иммунного ответа (ИО)
- ✓ клеточно-опосредованные иммунные реакции,
- ✓ синтез АТ,
- ✓ формирование Т- и В-клеток памяти



СЕЛЕЗЕНКА

содержит до 25% от общего числа ЛФ.

Паренхима представлена белой и красной пульпой

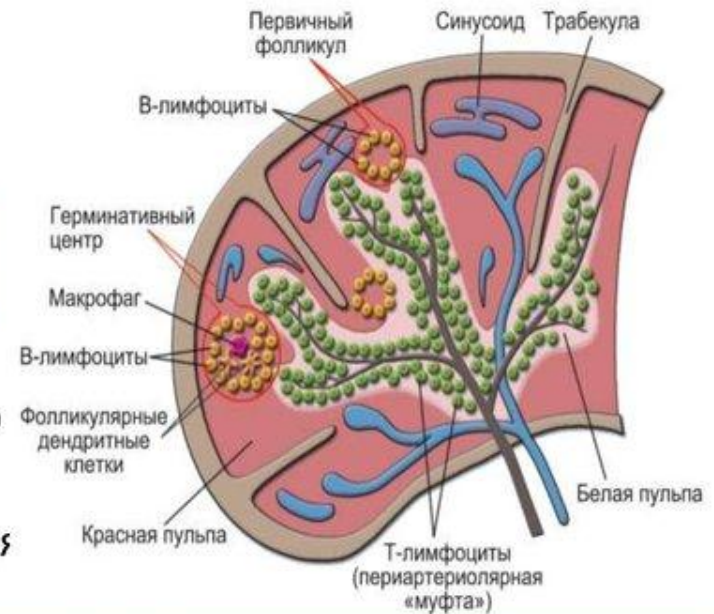
Белая пульпа – место реализации ИО на АГ, попадающие из крови.

В белой пульпе- различают тимусзависимую область расположена вокруг артериол(из Т-л), и В-зависимую область(в лимфоидных фолликулах) .

В селезенке - оптимальные условия для формирования ИО по гуморальному типу.

Красная пульпа – депо ЭР, содержит большое количество ПК, МФ.

Четкой границы между областями нет, что обеспечивает возможность активной миграции клеточных элементов.



Функция

- ✓ распознавание АГ
- ✓ АГ-зависимая пролиферация
- ✓ дифференцировка Т- и В-л
- ✓ продукция и секреция специфических АТ

Лимфоидные ткань и структуры, связанные со слизистыми оболочками (BALT и GALT)

- ✓ свойственны всем типам слизистых оболочек — в ЖКТ, бронхолегочном и урогенитальном трактах.

функция распознавательная — происходит постоянное взаимодействие АГ и клеток ИС. Отсюда информация о чужеродном агенте при помощи цитокинов следует в тимус и КМ
Защитная- продукция и секреция АТ

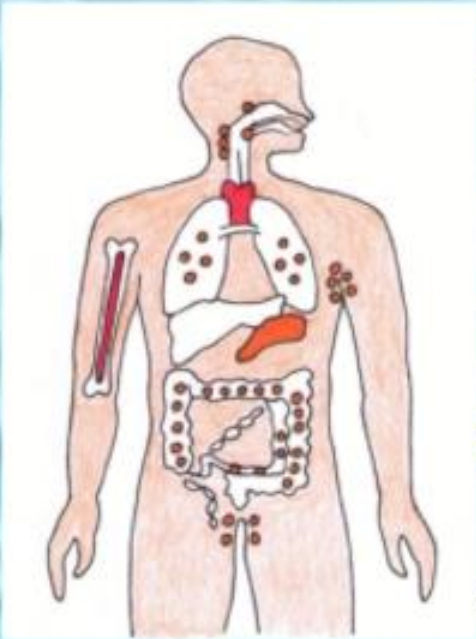
В мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань является местом:

- 1) распознавания антигена
- 2) антиген зависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов
- 3) активации Т- и В-лимфоцитов
- 4) продукции цитокинов,
- 5) продукции и секреции специфических антител — иммуноглобулинов.

- Площадь поверхности слизистых оболочек у человека - 400 м^2 (поверхность кожи — $1,8 \text{ м}^2$)
- каждая ткань имеет популяции ЛФ, с мембранными «хоминг» рецепторами определяющими место «проживания»
- хоминговые рецепторы : для ЛФ кожи CLA-1 , для внутриэпителиальных Т-л слизистых оболочек - HML-1 .

Периферические лимфоидные органы

Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек и кожи:

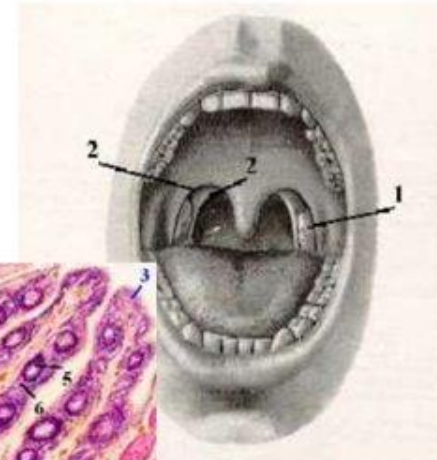


1. Лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ (GALT – gut-associated lymphoid tissue). Это глоточное лимфоидное кольцо Пирогова, пейеровы бляшки тонкой кишки, лимфоидные фолликулы аппендикса. Особой субпопуляцией являются внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки (IEL – intra-epithelial lymphocytes).
2. Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT - bronchial-associated lymphoid tissue). IEL слизистой оболочки дыхательной системы.
3. Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue).
4. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT – skin- associated lymphoid tissue) и субпопуляция диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи (IEL).

Основная функция лимфоидной ткани слизистых оболочек и кожи – поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмочиты, продуцирующие антитела – иммуноглобулины секреторных классов А и Е.

Нёбные миндалины

Парный лимфоидный орган, в преддверье глотки на границе дыхательного и пищеварительного тракта —информационный центр об АГ, попадающих в организм с пищей, водой и воздухом

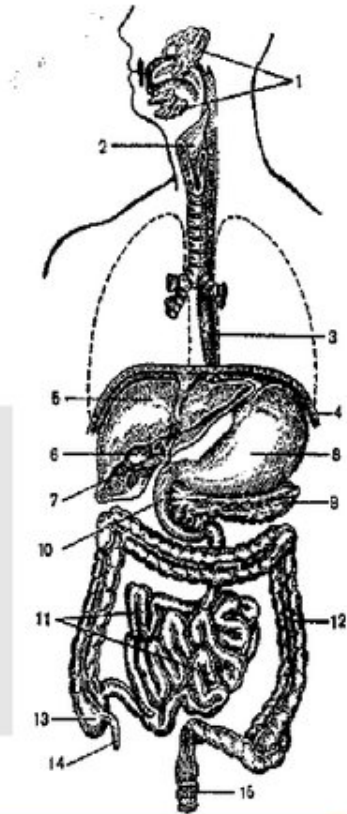


ФУНКЦИИ

- Защищают от инфекции
- Снабжают лимфоидную ткань активированными ЛФ
- Формируют микробный ценоз полости рта и носоглотки
- В них идет синтез иммуноглобулинов основных классов и интерферонов
- В криптах паренхимы осуществляется лимфоэпителиальный симбиоз (как в тимусе)
- После достижения половой зрелости происходит постепенная инволюция миндалин (в 60 лет – полная атрофия)
- Экспериментально доказано взаимное гормональное влияние тимуса и миндалин (инволюция одного органа при удалении другого)
- При врожденном дефекте созревания В-л (болезнь Брутона, агаммаглобулинемия) у ребенка отмечается отсутствие или резкая гипоплазия миндалин и ЛУ

Функции аппендикса

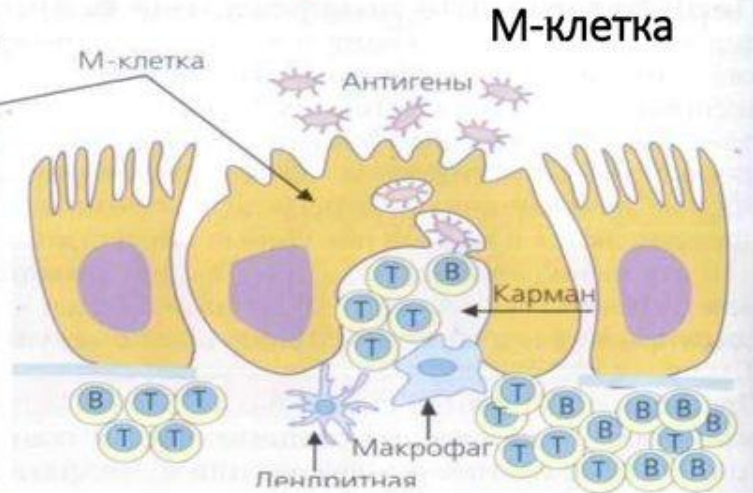
- **моторная** (способен к перистальтическим движениям, регулирует функцию баугиниевой заслонки. При нарушении этой функции, наблюдаются дискинетические нарушения;
 - **гормональная** (выделяет перистальтический гормон);
 - **секреторная** (выделяет амилазу)
 - **иммунологическая – лимфоидный орган** (имеет репутацию "кишечной миндалины", обеспечивающую естественную резистентность организма, иммунитет, иммунологическую память, иммунологическую толерантность и реакции при специфических патологических процессах).
- необходим во младенчестве, и в первые годы жизни
 - в его фолликулах активно размножаются В-клетки (В-1) , стимулированные АГ кишечника
 - происходит активный синтез АТ
 - регуляция (оптимизация) микрофлоры – естественного антагониста вирулентных возбудителей



Аппендэктомия приводит к повышенной заболеваемости (бактериальные, вирусные инфекции, глистные инвазии)

Пейеровы бляшки

Пейерова бляшка



происходит:

- дифференцировка В-л в ПК, продуцирующие АТ- **IgA** и **IgE**.
- При переносе IgA на поверхность слизистой оболочки в ЭК к ним присоединяются секреторные компоненты, защищающие молекулы секреторного АТ (**sIgA**) от переваривания.

АГ проникают из просвета кишки через М-клетки. Они захватывают АГ в просвете органа и путем **трансцитоза** переносят его к АПК.

М-клетки имеют карман, заполненный, **МФ** и **ДК**, **Т-л**, **В-л**

МФ и **ДК** перерабатывают АГ и передают его Т- и В-л, реализующим, клеточный и гуморальный ИО.

Между ЭК слизистой оболочки находятся отдельно расположенные внутриэпителиальные Т-л (уδТ-л), распознающие АГ без предварительной их обработки и презентации АПК.

Остальной клеточный состав представлен CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитами и NK-клетками.

Лимфоидная ткань, связанная с кожей

белые отростчатые
эпидермоциты
(клетки Лангерганса)

лимфоциты

кератиноциты

Локализуются в эпидермисе
связывают АГ и мигрируют
в региональный ЛУ
Неспособны представлять
АГ Т-х и активировать их.

представлены
исключительно
Т-л,
несущими
 $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -рецептор

под влиянием повреждения,
действия м\о и их продуктов,
цитокинов, активируются,
экспрессируют молекулы адгезии
(Е-кадхерин, Е-селектин и т.д.)
и начинают выделять цитокины
(ИЛ-1,3,6,7, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ),
служащие медиаторами иммунных
реакций в коже

ПЕЧЕНЬ

- Печень не относится к органам ИС

Однако

- ✓ здесь локализована большая часть натуральных киллеров (NK),
- ✓ содержатся особые Т-лимфоциты, обеспечивающие толерантность к АГ пищевых продуктов.
- ✓ половина всех тканевых макрофагов.
- ✓ В синусах печени, так же как в синусах селезенки, макрофаги фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы.

Иммунокомпетентные клетки -

это клетки, входящие в состав иммунной системы. Все эти клетки происходят из единой родоначальной стволовой клетки красного костного мозга.

ПОСТОЯННО В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ РЕАЛИЗУЮТСЯ ДВА ПРОЦЕССА:

- 1. ИММУНОПОЭЗ** – развитие и созревание клеток в центральных органах иммунной системы
(без участия антигена)
- 2. ИММУНОГЕНЕЗ** – распознавание антигена и формирование эффекторных клеток иммунного ответа в периферических лимфоидных органах
(с участием антигена)

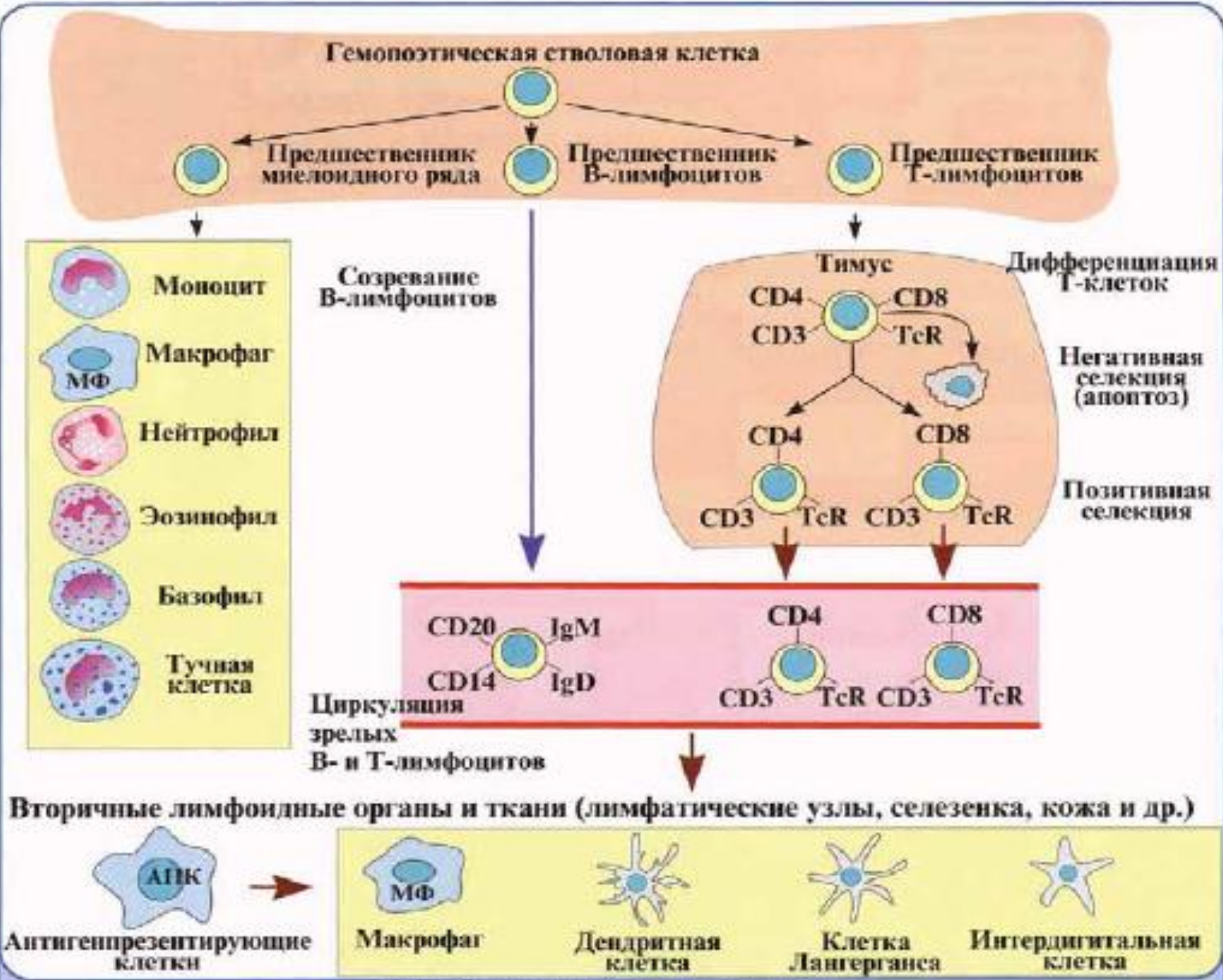
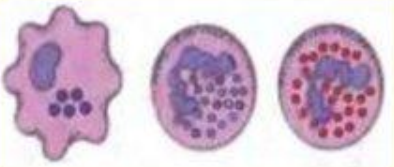


Рис. 7.2. Развитие клеток иммунной системы

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- ЛИМФОЦИТЫ
- МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ
- ДЕНДРИДНЫЕ КЛЕТКИ
- НЕЙТРОФИЛЫ
- ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, БАЗОФИЛЫ
- ЭОЗИНОФИЛЫ
- ДРУГИЕ

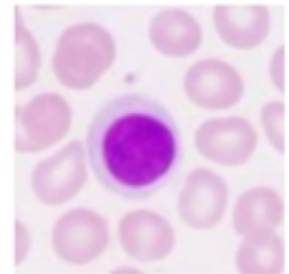
Основные элементы иммунной системы

Клетки	Лейкоциты							Другие клетки			
	Лимфоцит			Фагоциты		Вспомогательные клетки					
											
	В-клетки	Т-клетки	Большой гранулярный лимфоцит	Мононуклеарный фагоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Базофилы	Тучные клетки	Тромбоциты	Тканевые клетки	
Гуморальные факторы иммунной реакции				Антитела	Цитокины		Комплемент (печень)		Цитокины		Медиаторы воспаления

Клетки иммунной системы

Основными функциональными клетками являются **лимфоциты**. Их число в организме достигает 10^{12} . Лимфоциты делят на 2 группы:

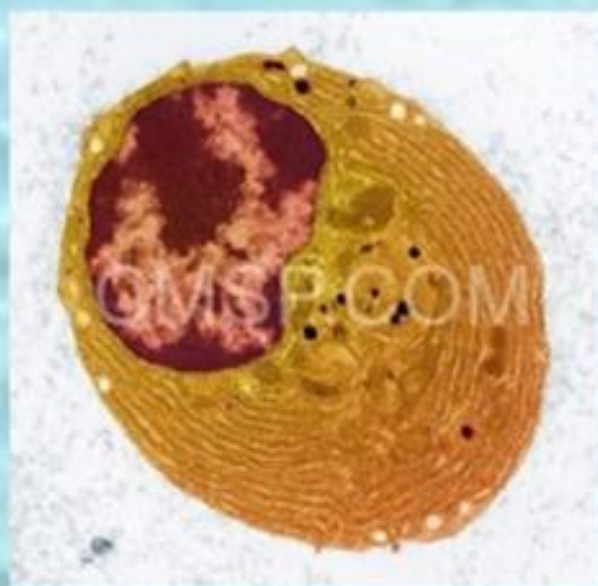
Т- лимфоциты и В- лимфоциты.



Кроме лимфоцитов, в выполнении эффекторных иммунных функций очень важную роль играют **АПК**, и натуральные киллеры (**NK**- клетки и **NKT- клетки**).

Часть клеток сосредоточена в отдельных органах иммунной системы, другие свободно перемещаются по всему организму.

Иммунокомпетентные клетки.



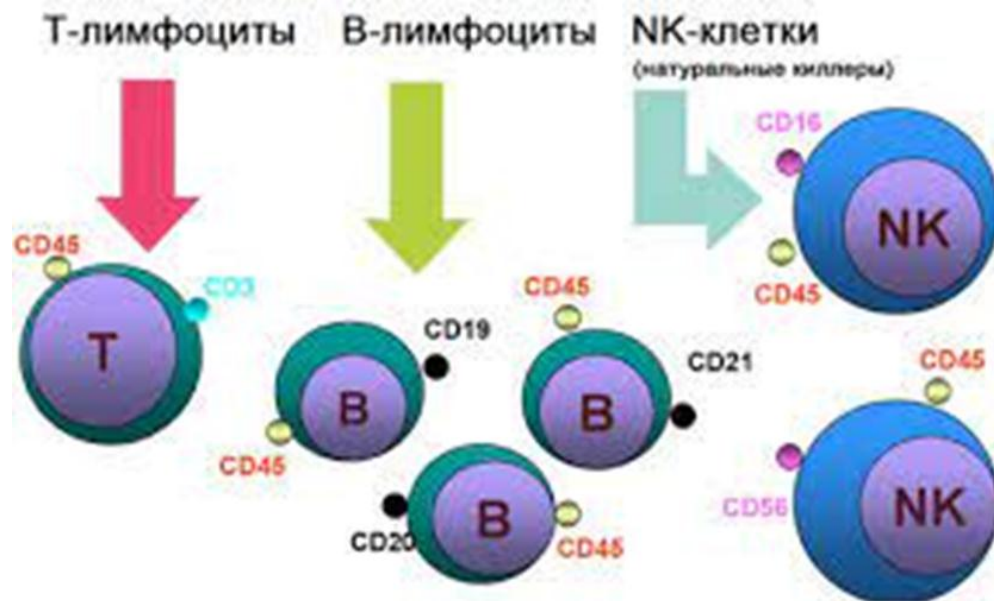
Центральной клеткой
иммунной системы является
лимфоцит ($1-4 \times 10^9/\text{л}$)

В 1969 году И. Ройт ввел в иммунологию понятие
Т- и В-лимфоцитов:

- **Т-лимфоциты** – тимус (thymus)
- **В-лимфоциты** (bursa Fabricii у птиц)

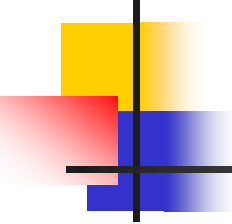
Виды лимфоцитов

- **Т – лимфоциты** – (от англ. Thymus – тимус) имеют рецепторы: $\alpha\beta$ TCR, $\gamma\delta$ TCR, CD3, CD4, CD8
- **В – лимфоциты** - (от англ. Bone marrow - костный мозг) имеют рецепторы: BCR, CD5, CD19-22
- **О – лимфоциты**
- **NK-клетки** – (от англ. Natural Killer – естественные киллеры) имеют рецепторы CD16, CD56



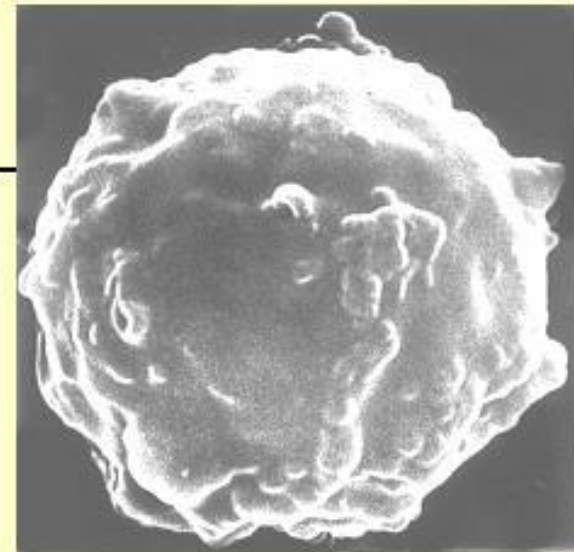
Содержание Т-лимфоцитов в крови составляет 65—80 % от общего числа лимфоцитов, В-лимфоцитов — 8—20 %, NK-лимфоцитов — 5—20 %.

Циркуляция и продолжительность жизни лимфоцитов

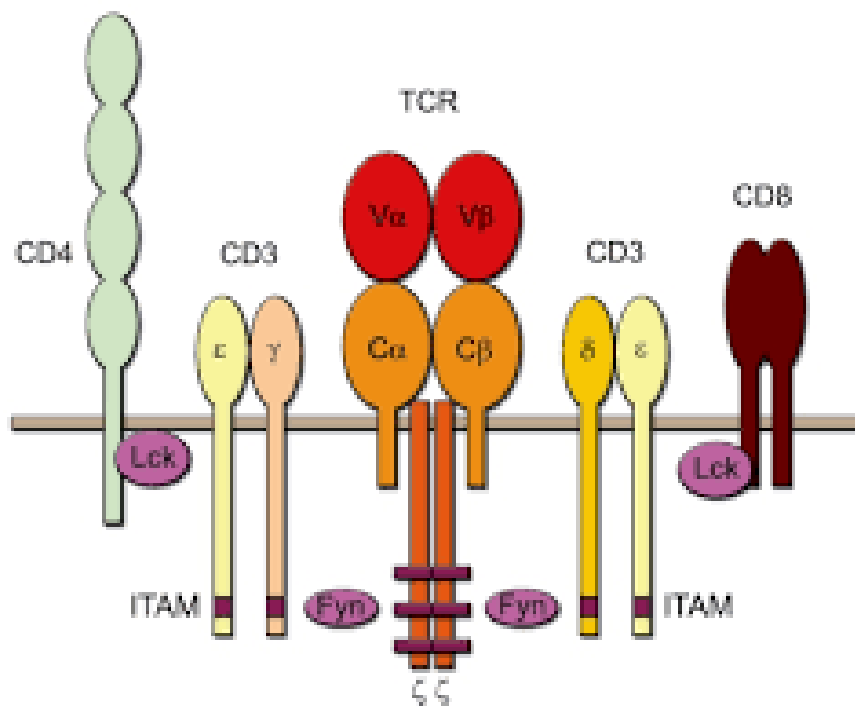
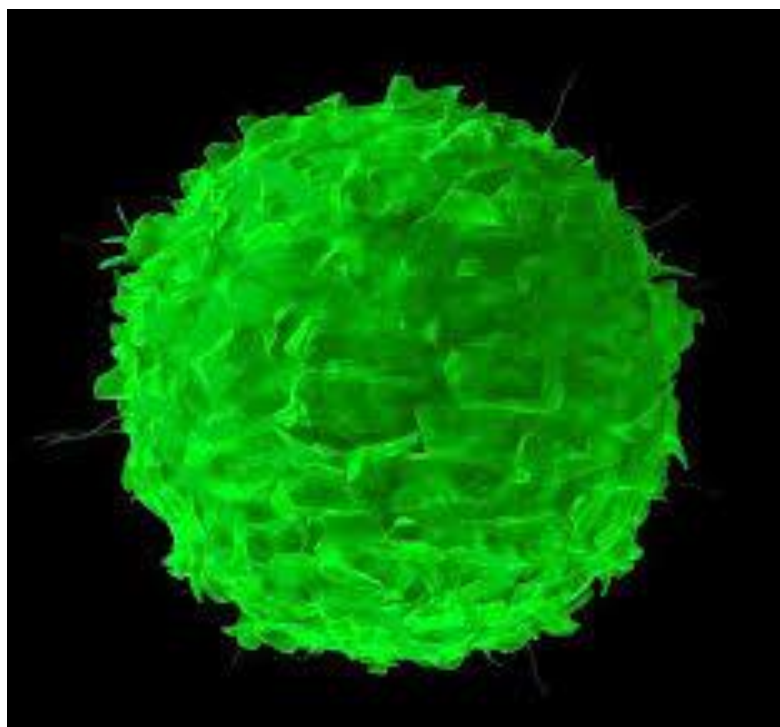
- 
- Скорость обновления лимфоцитов чрезвычайно высока: **ежесекундно может образовываться 10^6 лимфоцитов.**
 - Т- и В-лимфоциты постоянно циркулируют по лимфатической и кроветворной системе. В крови содержится лишь около 5% от общего количества лимфоцитов. Часть лимфоцитов погибает, и лимфоидная система восполняется новыми клетками.
 - Популяции Т- и В-лимфоцитов (Т- и В-систем) неоднородны по продолжительности жизни: **около 80% клеток — долгожители (100—200 дней), продолжительность жизни 20% клеток составляет всего 2—3 дня.**
 - Часть лимфоцитов, однако, может сохраняться в организме без деления в **течение нескольких лет.** Различается относительное содержание коротко- и долгоживущих Т- и В-лимфоцитов в крови, лимфе, периферических лимфоидных органах.

**Т-лимфоциты – разновидность
лимфоцитов, которые проходят основные
этапы развития в тимусе**

- Составляют **60-80%** лимфоидных клеток крови
- Морфологически неотличимы от В-лимфоцитов
- Дифференцируются по экспрессии маркерных молекул
- Общий маркер Т-лимфоцитов – молекулярный комплекс **TCR-CD3**



Т-лимфоцит и его рецепторы



Происхождение и созревание Т- лимфоцитов.

Родоначальницей всех клеток крови является единая стволовая клетка костного мозга.

Образование и созревание иммунокомпетентных клеток осуществляется в центральных органах иммунитета (Т- лимфоциты- в тимусе).

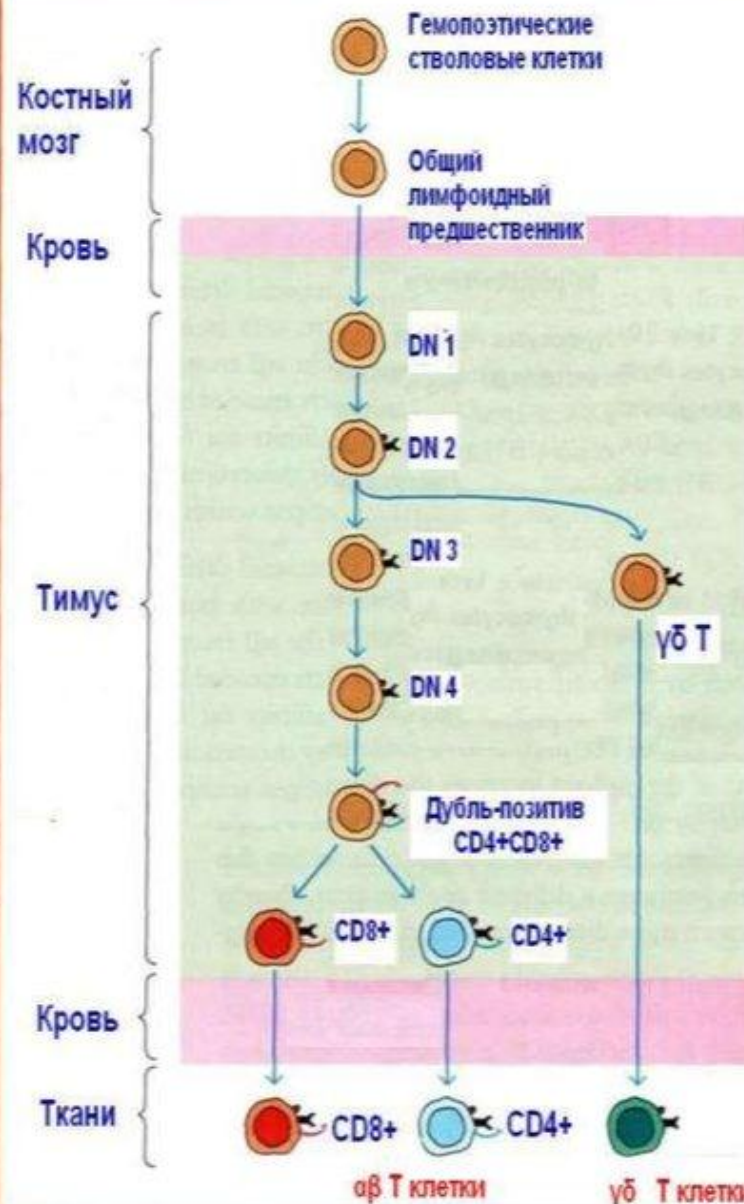
Клетки- предшественники Т- лимфоцитов попадают в тимус, где пре- Т- клетки (тимоциты) созревают, пролиферируют и проходят дифференцировку на отдельные субклассы в результате воздействия гормоноподобных полипептидных факторов, секретируемых эпителиальными клетками тимуса .

При дифференцировке Т- лимфоциты приобретают определенный набор мембранных CD- маркеров, по которым разделяются на функциональные субпопуляции.

Взаимодействие со стромой тимуса дает возможность клеткам претерпевать клональную селекцию и созревать.

Но более 90% тимоцитов погибают так и не выйдя из тимуса!!!!

Развитие Т клеток в тимусе



Дифференциация Т-лимфоцитов в тимусе

- 
- Все Т-клетки берут своё начало от гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга, которые мигрируют в тимус и дифференцируются в незрелые тимоциты. Тимус создаёт микросреду, необходимую для развития полностью функционального репертуара Т-клеток, который является ГКГ-ограниченным и толерантным к самому себе.
 - Дифференциация тимоцитов разделяется на разные стадии в зависимости от экспрессии различных поверхностных маркеров (антигенов).
 - На самой ранней стадии тимоциты не экспрессируют корецепторы CD4 и CD8 и поэтому классифицируются как **двойные негативные (англ. double negative (DN)) (CD4-CD8-)**.
 - На следующей стадии тимоциты экспрессируют оба корецептора и называются **двойными позитивными (англ. double positive (DP)) (CD4+CD8+)**.
 - Наконец на финальной стадии происходит селекция клеток, которые экспрессируют **только один из корецепторов (англ. single positive (SP))**: или (CD4+), или (CD8+).

Селекция тимоцитов

- **Позитивная селекция:** погибают тимоциты, не связавшие ни одного из доступных комплексов МНС-пептид (не имеют CD4 или CD8).

В результате позитивной селекции в тимусе погибает около 90% тимоцитов.

- **Негативная селекция** уничтожает клоны тимоцитов, связывающих комплексы МНС-пептид со слишком высокой аффинностью (распознан «свой» пептид).

- Тимоциты, связавшие какой-либо из комплексов МНС-пептид с правильной, т.е. средней по силе, аффинностью, получают сигнал к выживанию и продолжают дифференцировку.

Подавляющее большинство (99%) Т-лимфоцитов, проходящих лимфопоз в тимусе, составляют **$\alpha\beta$ Т-клетки**.

Менее 1% Т- лимфоцитов - **$\gamma\delta$ Т-лимфоциты**

Последние в большинстве дифференцируются вне тимуса, в первую очередь в **слизистых оболочках пищеварительного тракта**. В коже, лёгких, пищеварительном и репродуктивном трактах они являются доминирующей субпопуляцией внутриэпителиальных лимфоцитов.

Функции $\gamma\delta$ Т-клеток ещё до конца не изучены, хотя становится преобладающим мнение, что они служат одним из связующих компонентов между врождённым и приобретённым иммунитетом.

Они не требуют процессинга антигена и его презентации в комплексе с МНС. Осуществляют раннюю противоифекционную защиту.

Т-лимфоциты – главная популяция в развитии клеточного иммунного ответа

- Развитие Т-лф зависит от тимуса, в котором происходит их формирование
- Наличие на мембране Т-клеток уникального рецептора – TCR, ассоциированного с CD3-рецептором, распознающего АГ-пептид, обеспечивает после связывания с АГ проведение сигнала внутрь клетки
- Основная масса Т-лимфоцитов имеет TCR, состоящий из α - и β -цепей ($\alpha\beta$ -TCR), но есть подкласс $\gamma\delta$ -TCR, которые подобно В-лимфоцитам распознают нативный АГ
- Когда зрелые Т-клетки покидают тимус, они являются либо CD4(+), либо CD8(+)-лимфоцитами.

Основные субпопуляции CD4+ CD8+-
лимфоцитов

Т-клетки-хелперы (Th0, Th1, Th2, Th17)
Регуляторные Т-клетки (Treg, Tr1, Th3)
Цитотоксические Т-клетки (CD8+, ЦТЛ)

Субпопуляции Т-лимфоцитов

↓
αβТ-клетки
(ТСR образован
цепями
α и β) -
«классические»

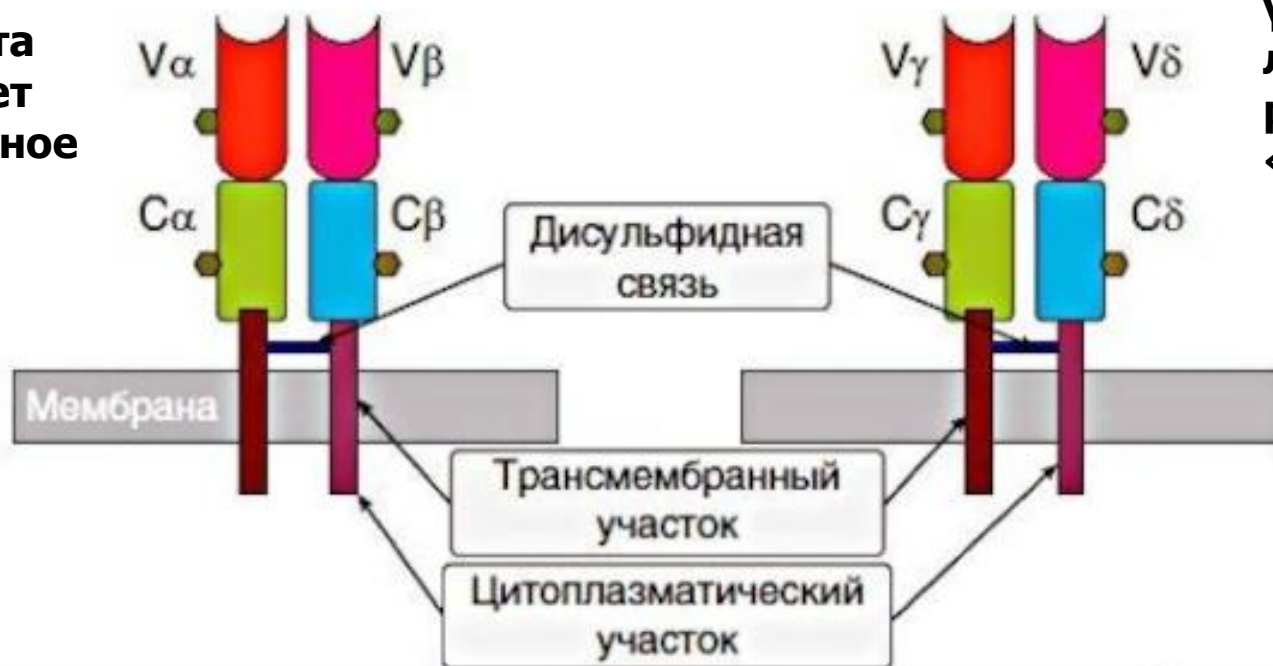
TCR $\alpha\beta$

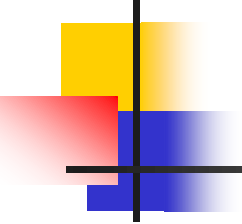
Рецептор
αβТ-
лимфоцита
распознает
«измененное
свое».

↓
γδТ-клетки
(ТСР образован
цепями
γ и δ)

TCR $\gamma\delta$

Рецептор
γδТ-
лимфоцита
распознает
«чужое».





Т-лимфоциты (CD3)

Полипотентная стволовая клетка

↓
лимфоидный росток

↓
проТ-лимфоцит

↙
предшественник αβТ-лимфоцита

↘
предшественник γδТ-лимфоцита

↙
Т-хелпер (CD4)

↘
Т-киллер (CD8)

↘
Т-регулятор
(CD25)

↘
δТ-лимфоцит

↙
Т1-хелпер

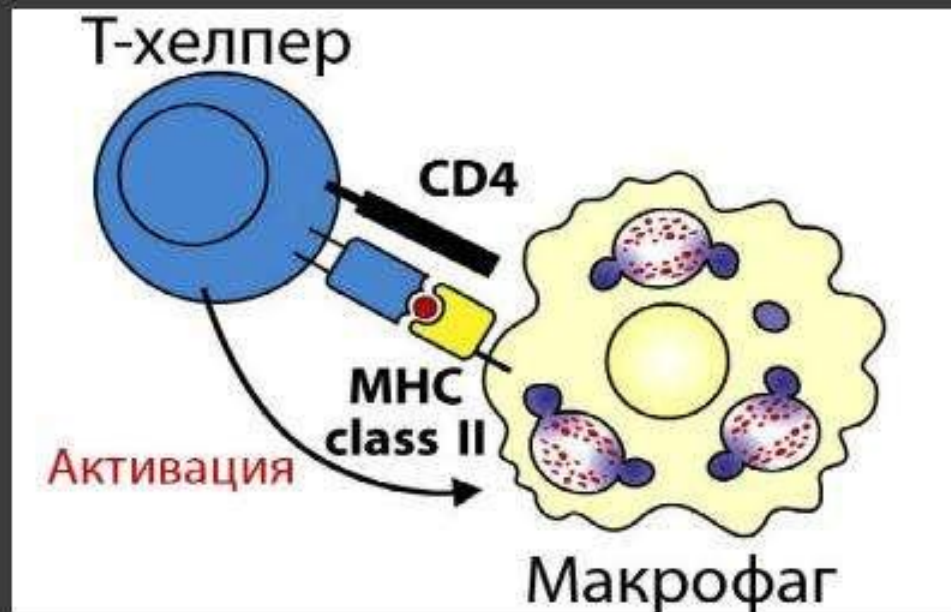
↘
Т2-хелпер

Субпопуляции $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов

В составе $\alpha\beta$ Т-клеток выявляют 4 субпопуляции:

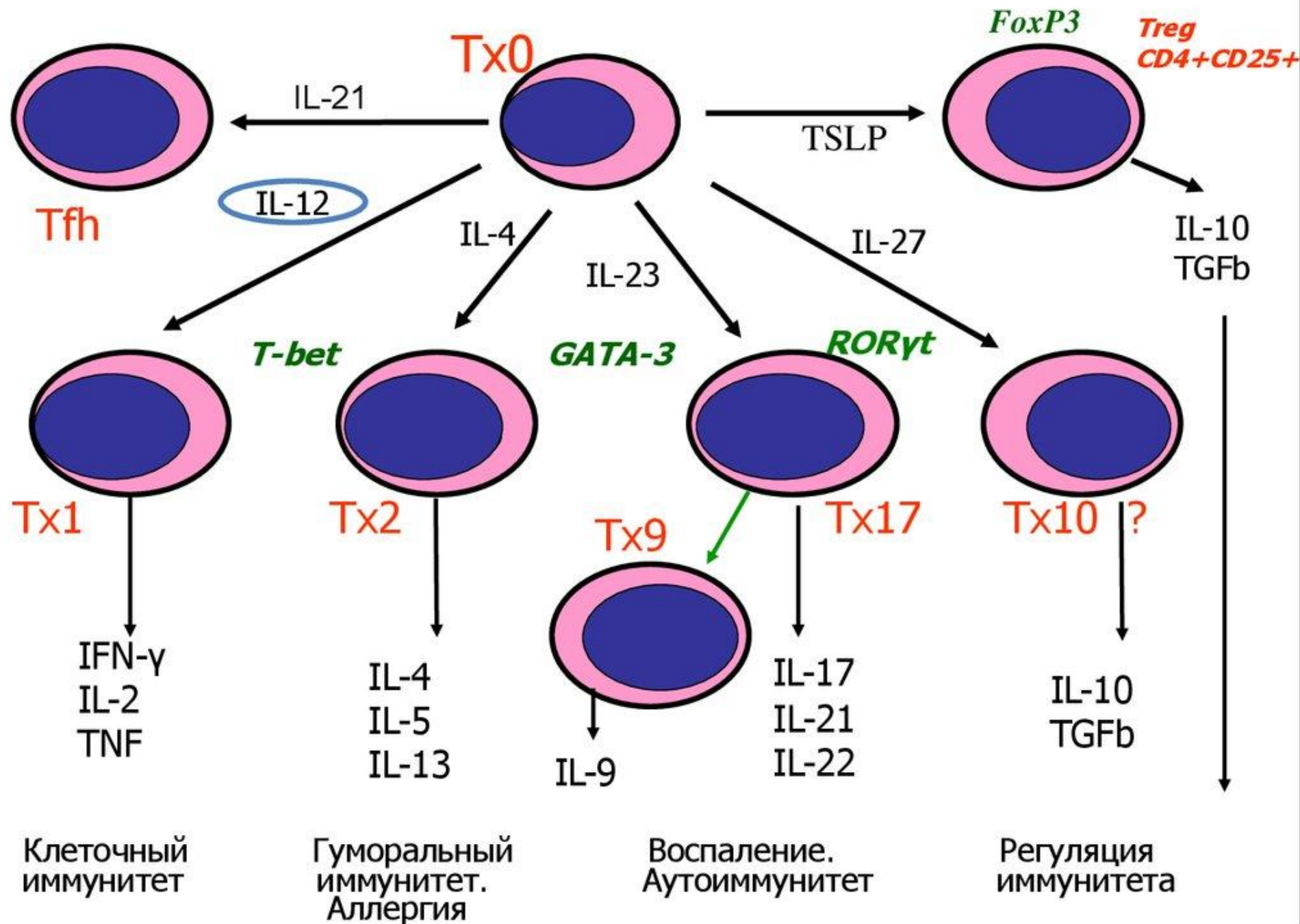
1. CD8⁺ Т-лимфоциты выполняют функции цитотоксических клеток, что и определило их название — цитотоксические Т-лимфоциты, или Т-киллеры.
2. CD4⁺ Т-клеток относят к Т-хелперам, поскольку Т-хелперы поставляют вспомогательные сигналы при активации В-лимфоцитов и макрофагов. Взаимодействие Т-хелперов с дендритными клетками служит пусковым событием Т-зависимого иммунного ответа.
3. Субпопуляция естественных регуляторных Т-клеток – Т рег CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺. Их основная функция — предотвращение реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также ограничение (супрессия) любых форм иммунного ответа.
4. NKT-клетки CD3⁺ CD56⁺ на поздних этапах развития приобретающие признаки NK-клеток. В результате они коэкспрессируют ключевые маркеры Т- и NK-клеток: на их поверхности представлены комплекс TCR–CD3 и типичные молекулы NK-клеток CD56 и CD16, а также ингибирующие (KIR, NKG2) и активирующие (NKG2D) рецепторы.

Т-хелперы



- Т-хелперы — Т-лимфоциты, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Основным признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы корцептора CD4. Т-хелперы распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРНЫХ КЛОНОВ

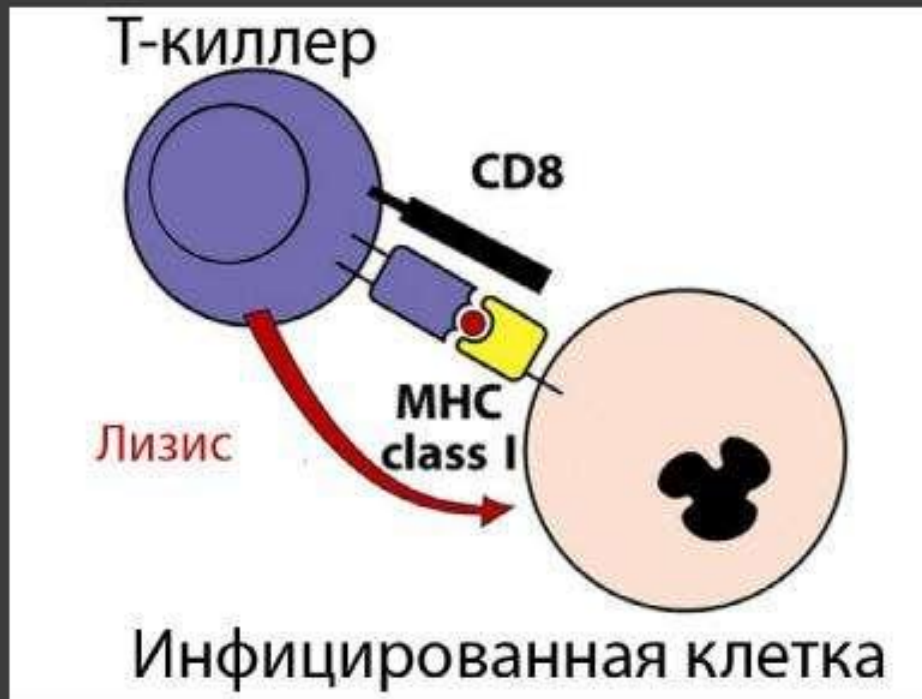


Основная задача Т лимфоцитов - контролировать **внутриклеточные** патогены (АТ не могут этого делать) – те, что реплицируются внутри клетки, вирусы и внутриклеточные бактерии. Контроль внутриклеточных патогенов с помощью Т-клеток – клеточный иммунный ответ. Также могут участвовать в ответе на экстраклеточные патогены или их продукты, захваченные эндоцитозом из внеклеточной жидкости.

Две основные функции, два ко-рецептора и шесть субпопуляций Т-лимфоцитов:

1. **Убивать** инфицированные вирусом клетки: **CD8+** Т лимфоциты, **CTL** – **cytotoxic** T lymphocytes.
2. **Помогать (Активировать)** тем клеткам, которые содержат или распознают АГ – **CD4+** Т лимфоциты или **Т-хелперы**. Субпопуляции отличаются профилем цитокинов:
 - Активируют **макрофаги** - субпопуляция **Th1**. “h” - от “helper”.
 - Активируют **В-клетки** – субпопуляция **T_{FH}** фолликулярные хелперные клетки
 - Переключают **В-клетки** на продукцию **IgE**, активируют эозинофилы и тучные клетки – все для контроля паразитов - **Th2**.
 - **T_H17** – секретируют IL-17, который стимулирует эндотелий на продукцию цитокинов, которые рекрутируют **нейтрофилы** в места воспаления.
 - **T_{reg}** – **подавляют** активность **Т-клеток**, ограничивают их ответ, предотвращают аутоиммунные реакции

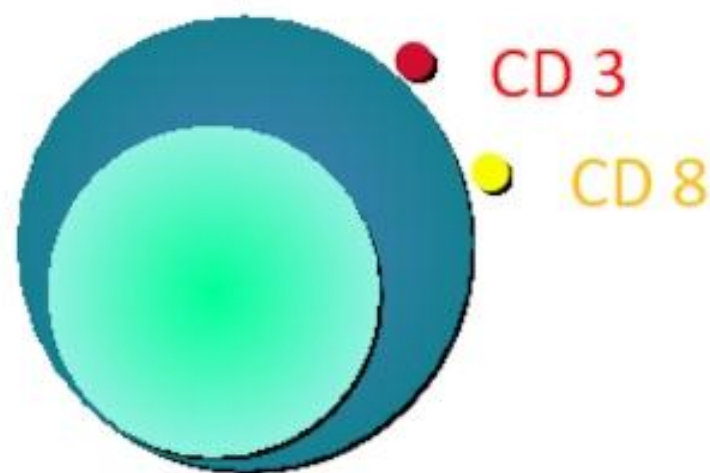
Т-киллеры



- Т-киллеры - Т-лимфоциты, главной функцией которых является уничтожение повреждённых клеток собственного организма. Мишени Т-киллеров — это клетки, поражённые внутриклеточными паразитами (к которым относятся вирусы и некоторые виды бактерий), опухолевые клетки. Т-киллеры являются главным компонентом противовирусного иммунитета. Основным признаком Т-киллеров служит наличие на поверхности клетки молекулы корецептора CD8. Т-киллеры распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса

Т-лимфоциты CD8+ играют роль
цитотоксических лимфоцитов = ЦТЛ = Т-киллеров.

Т-киллеры анализируют клетки собственного организма в поисках клеток, имеющих признаки генетической чужеродности (клетки трансплантата, опухолевые, пораженные вирусом и др.) и устраняют эти клетки-мишени.



**Цитотоксические
клетки**

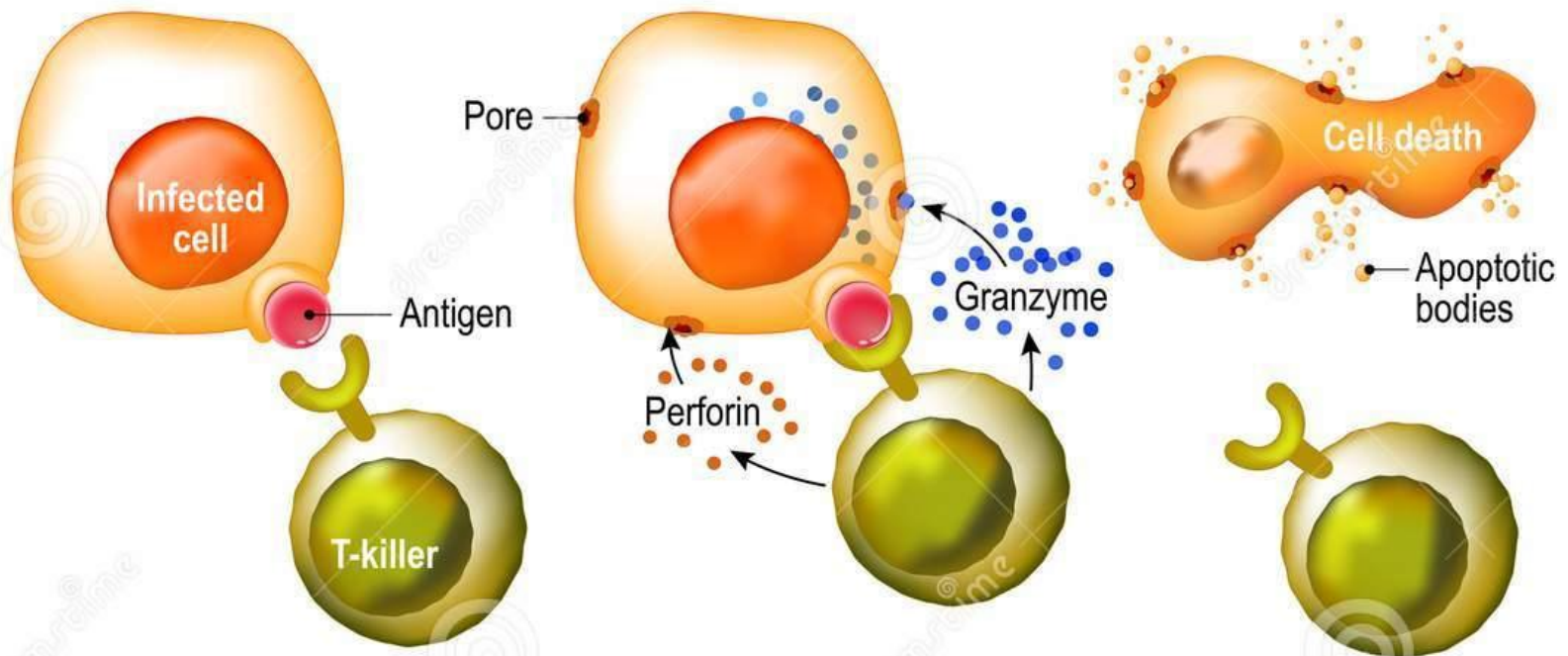
Т- киллер обладает огромным биологическим потенциалом, его называют «серийным убийцей». За короткий срок он может уничтожить огромное количество клеток- мишеней, затрачивая на каждую около 5 минут. Для этого ЦТЛ синтезируют ряд токсичных субстанций:

- перфорин,
- гранзимы,
- гранулизин.

Перфорин – токсический белок, который образует в мембране клетки- мишени поры.

Гранзимы и гранулизины – вещества, которые, попадая в клетку- мишень, запускают в ней процесс апоптоза.

Cytotoxic T cell



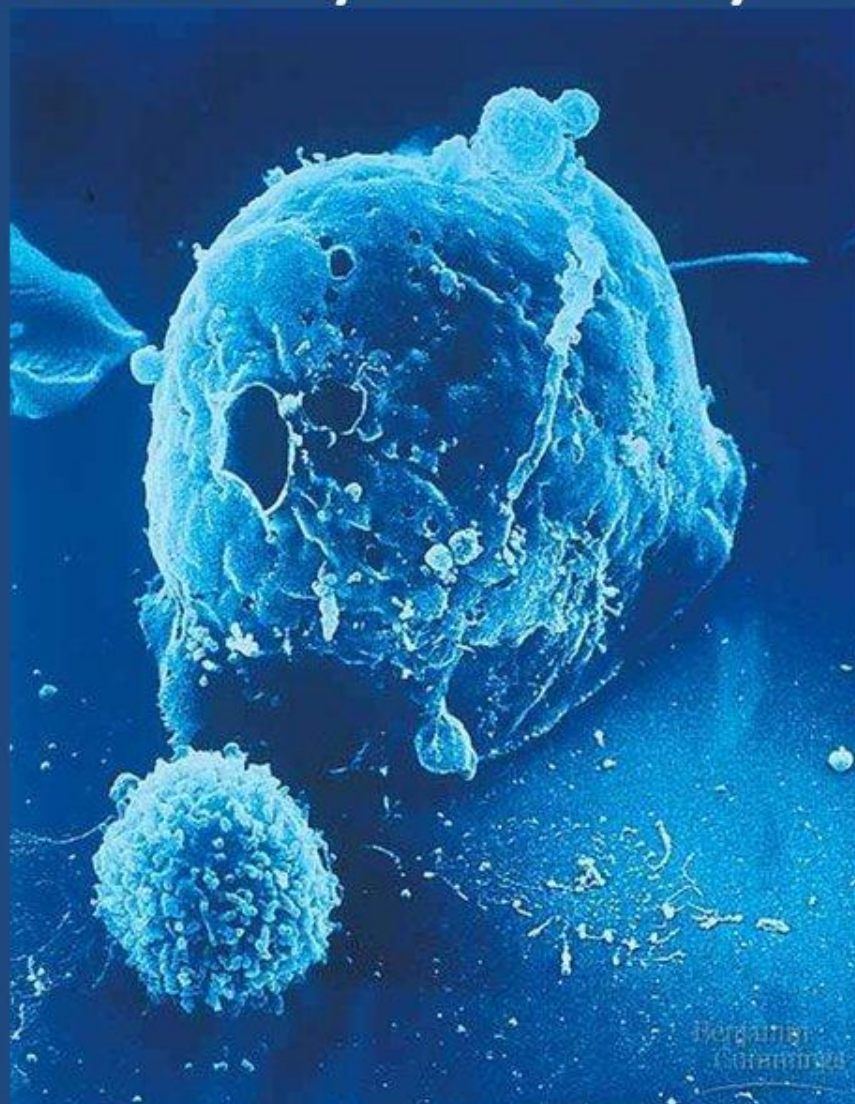
Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 111842867

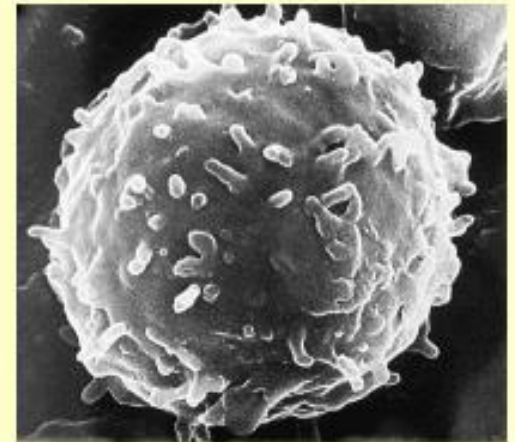
© Designua | Dreamstime.com

Лимфоциты-киллеры атакуют измененную собственную клетку

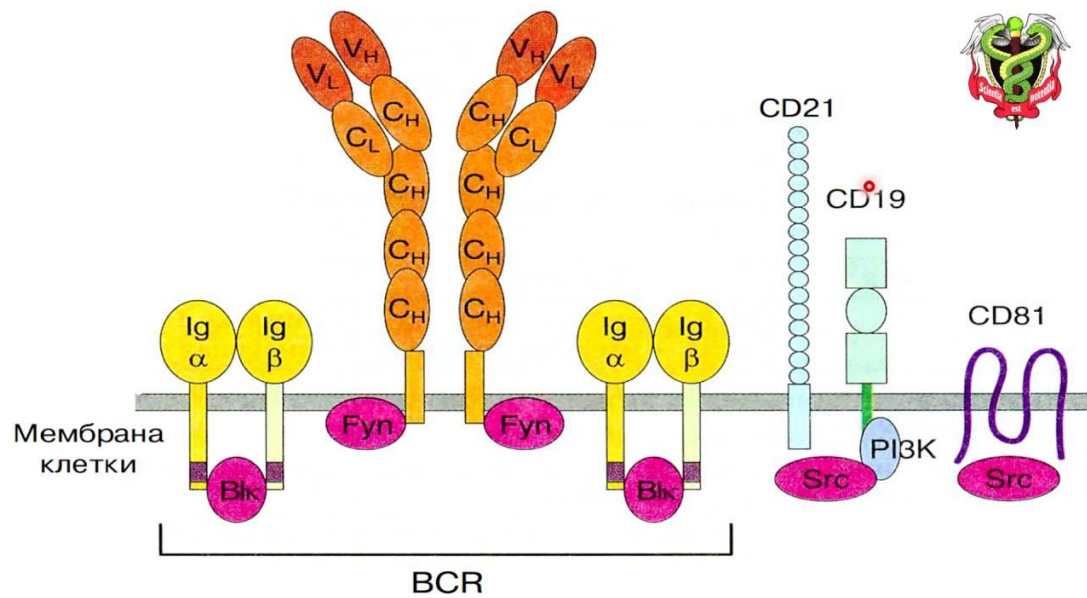
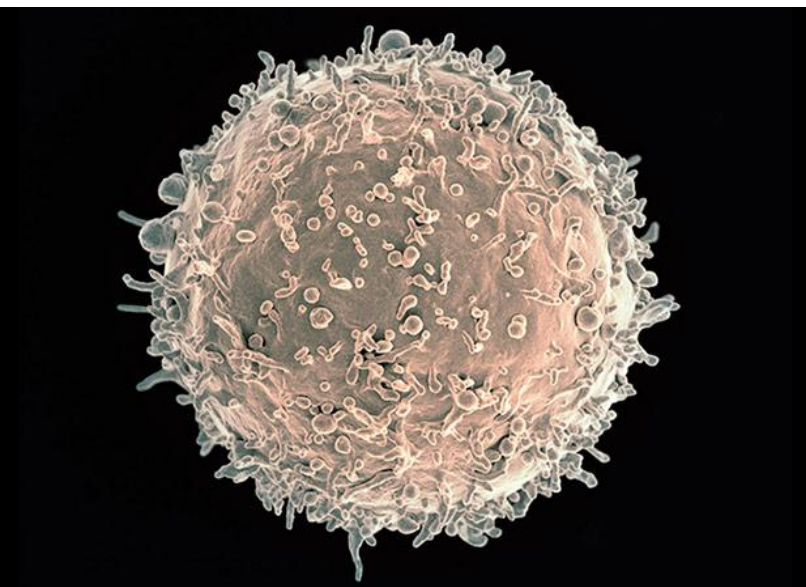


В-лимфоциты (bursa fabricius) - клетки
иммунной системы, через которые реализуются реакции
гуморального иммунного ответа

- составляют **10-20%** от всех лимфоцитов периферической крови
- экспрессируют иммуноглобулиновые рецепторы для антигена (**BCR**)
- способны дифференцироваться в плазматические клетки и **продуцировать антитела**
- выступают в роли **антигенпредставляющих клеток (АПК)**

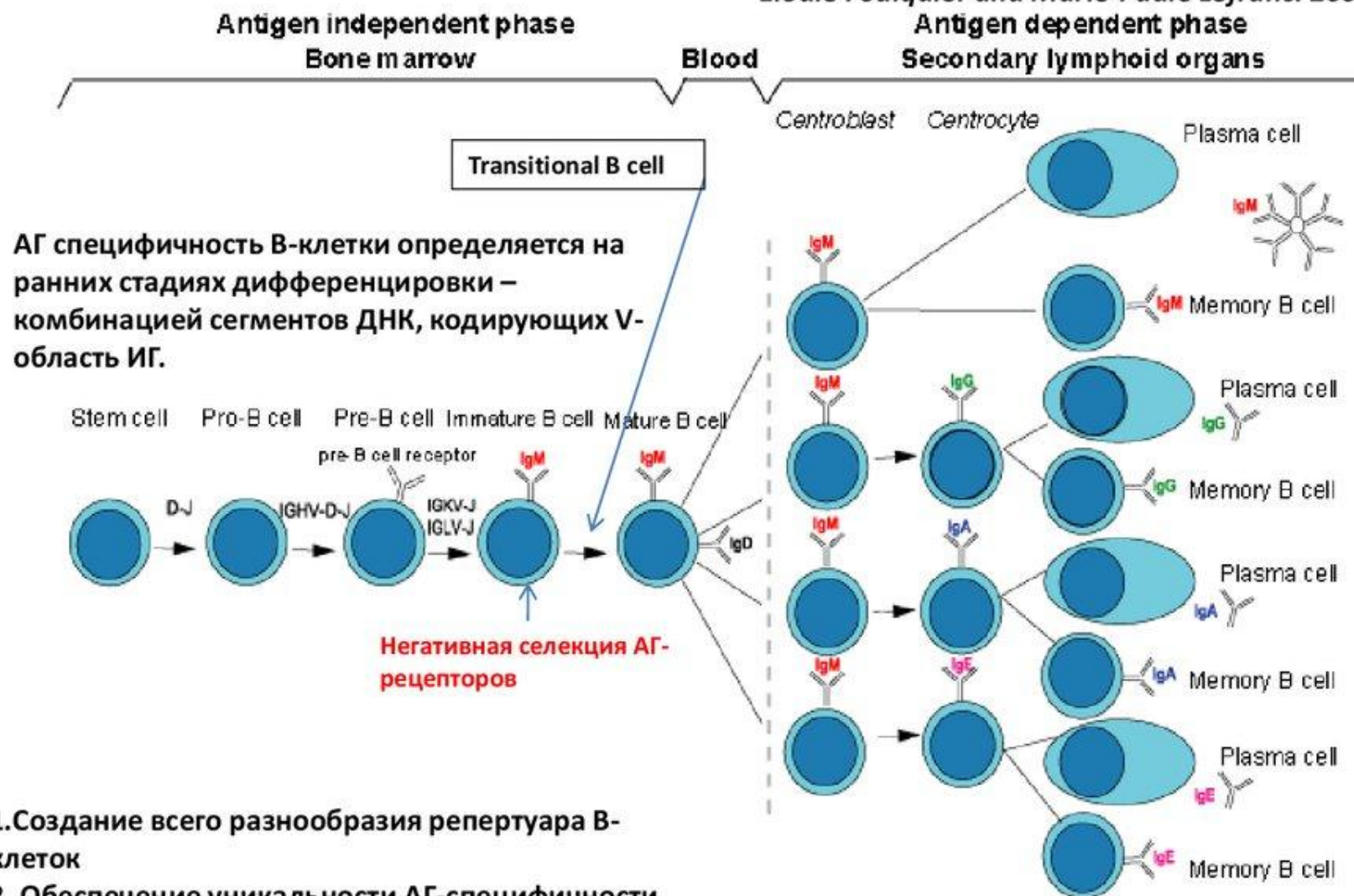


В-лимфоцит и его рецепторы



Развитие и дифференцировка В-лимфоцитов

Elodie Foulquier and Marie-Paule Lefranc. 2001

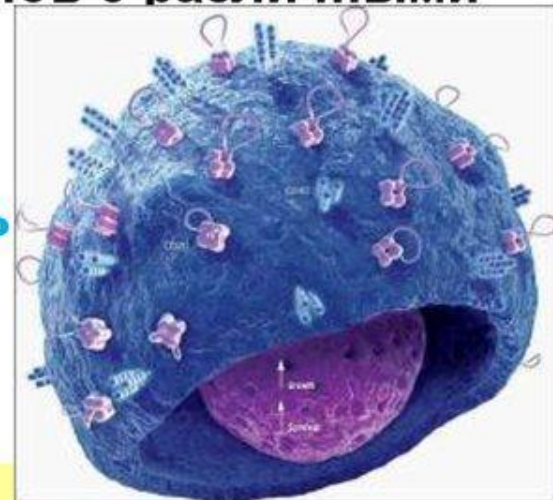


1. Создание всего разнообразия репертуара В-клеток
2. Обеспечение уникальности АГ-специфичности индивидуальной В-клетки
3. Создание иммунологической толерантности к «своему»

Позитивная селекция АГ-рецепторов и несущих их В-клеток

На поверхности В- лимфоцитов может находиться до 150 тысяч рецепторов, среди которых более 40 типов с различными функциями. Среди них –рецепторы

- к Fc- компоненту Ig,
- к C3 компоненту комплемента,
- антигенспецифические Ig рецепторы
- рецепторы к различным факторам роста и дифференцировки.



Для В-
лимфоцитов
характерны
маркеры
CD– 19,20,21,22

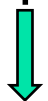


В-лимфоциты (CD19-22)

Полипотентная стволовая клетка



Лимфоидный росток



Про В-лимфоцит

Предшественник

В-лимфоцита

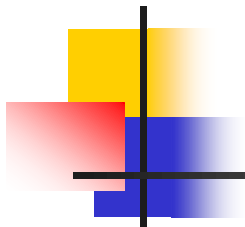
B1-лимфоцит (CD5+)

B2-лимфоцит (CD5-)

B1a

B1b

Плазматические клетки



В-лимфоциты

B1(CD5+)

Врожденная субпопуляция
В-лимфоцитов

Локализуются в лимфоидных
скоплениях слизистых
оболочек и кожи

B1a

В отсутствие АГ
дифференци
руются в
плазмобласты и
синтезируют
полиреактивные
IgM
(естественные
АТ)

B1в

Отвечают на АГ
пролиферацией,
дифференцировкой
в плазмоциты и
интезируют
специфические
антитела (IgA) на
Т-независимые АГ
(слизистые)

B2(CD5-)

Зрелые В-лимфоциты

1. Основная популяция В-лимфоцитов
2. Необходима кооперация с Тх
3. Распознают АГ с помощью BCR, поглощают его, расщепляют и презентуют в составе МНС-II Т-х с последующей активацией и превращением в плазматическую клетку (АОК)
4. После превращения в АОК синтезируют Ig всех классов против бактерий и вирусов
3. Имеют поверхностные рецепторы в виде IgM, IgD, Ig

NK- клетки (Natural killer)

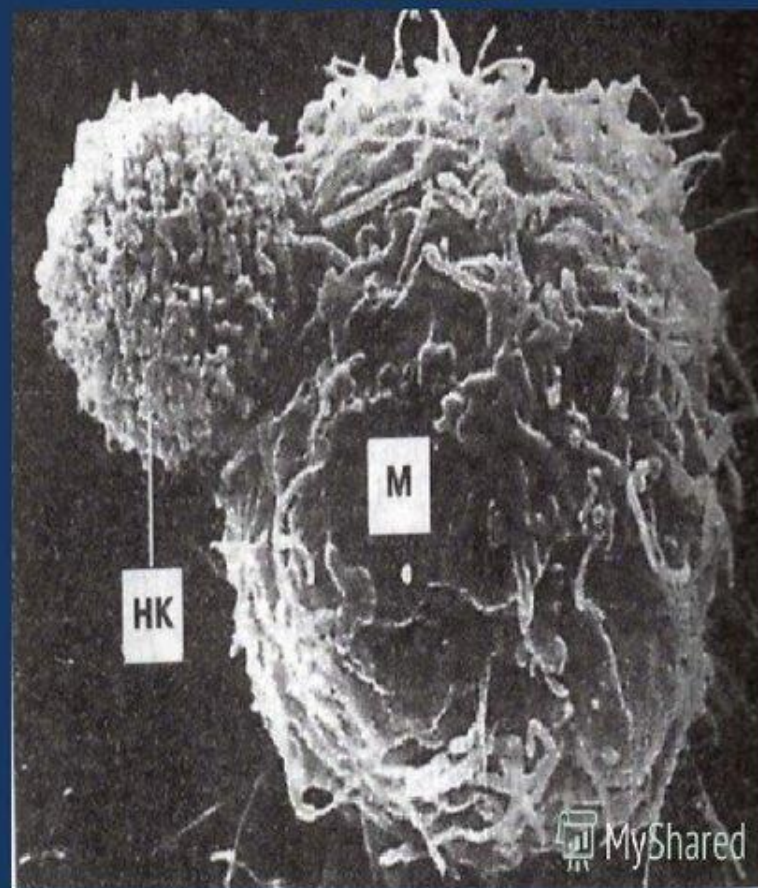
- большие гранулярные лимфоциты, составляют 10-12% лимфоцитов периферической крови, содержат цитотоксические белки (перфорин, гранзимы)
- распознают и убивают опухолевые, инфицированные вирусом, трансплантированные и др. клетки
- NKT- неклассическая субпопуляция Т-лимфоцитов, сочетающая признаки Т-лимфоцитов и NK- клеток

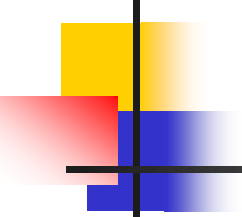
Естественные киллеры (NK)

Естественные киллеры играют ключевую роль в тех случаях, когда необходимо убить инфицированные или опухолетрансформированные клетки, которые не экспрессируют молекулы МНС I класса.

В таких случаях цитотоксические Т лимфоциты не могут выполнять свои функции, поскольку корецептор CD 8 цитотоксического Т лимфоцита распознает молекулу МНС I, а Т рецептор распознает антигенный пептид, упакованный в молекулу МНС I.

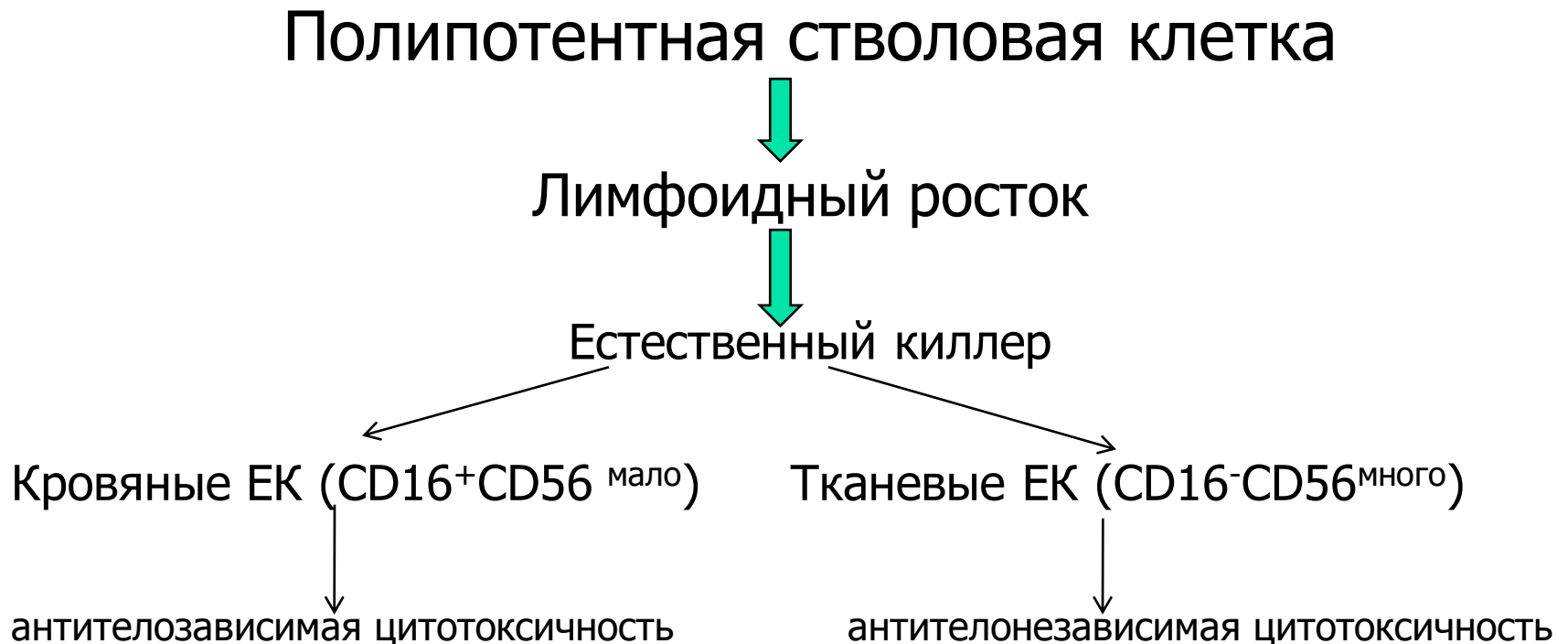
Взаимодействие натурального киллера
и клетки-мишени





НК – клетки

- **«Мишенями»** их являются клетки, инфицированные внутриклеточными паразитами, генетически измененные клетки (опухолевые), лимфоциты, активированные пищевыми антигенами или аллоантигенами плода
- **Кровяные ЕК** циркулируют в кровотоке и обнаруживаются в красной пульпе селезенки. Реализуют **антителозависимую** клеточно-опосредованную цитотоксичность
- **Тканевые ЕК** в большом количестве в печени и децидуальной оболочке беременной матки. Реализуют **антителонезависимую** клеточно-опосредованную цитотоксичность. Мишенью являются лимфоциты, активированные на пищевые и эмбриональные аллоантигены.



Механизмы цитотоксичности NK-клеток

1. Большинство NK-клеток имеют свой поверхностный белок FasL, который при активации присоединяется к рецептору смерти Fas на поверхности клетки-мишени и таким образом активирует в ней апоптоз.



2. Естественные киллеры содержат гранулы, заполненные белками -перфорины и гранзимами, при активации натурального киллера происходит его дегрануляция.
 - 2 а. Перфорины встраиваются в мембрану мишени и образуют каналы, это само по себе может вызвать осмотическое лизис клетки.
 - 2 б. Через эти каналы в цитоплазму клетки могут попадать протеазы - гранзимы, которые запускают каскад реакций активации апоптоза клетки –мишени.

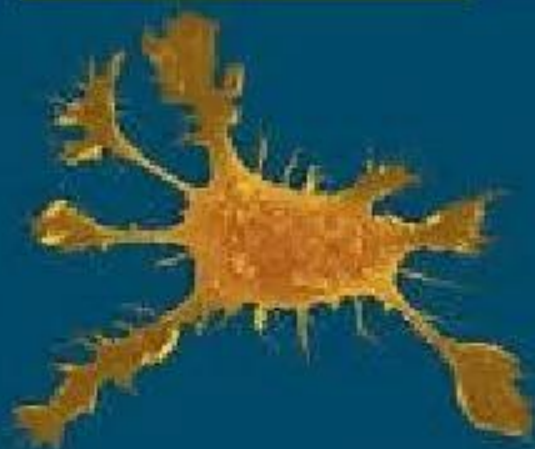
Антигенпрезентирующие клетки

- Это гетерогенная популяция клеток, способных захватывать внеклеточные АГ, перерабатывать их в кислых условиях до пептидов и в ассоциации с молекулами МНС 2 класса представлять т-лимфоцитам для запуска адаптивного иммунного ответа
- К ним относятся макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты

АПК - профессиональные и непрофессиональные

Профессиональные АПК: ДК, моноциты-макрофаги и В лимфоциты

ДК

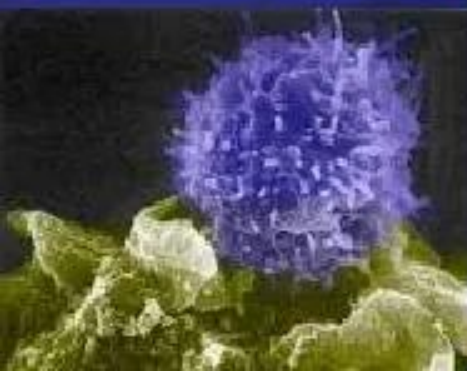


макрофаг

Непрофессиональные АПК- кератиноциты, тироциты, эндотелиоциты

Наряду с «профессиональными» АПК, некоторые типы соматических клеток (кератиноциты, тироциты, эндотелиоциты) при различных хронических воспалительных процессах в условиях гиперактивации цитокинами также приобретают способность участвовать в презентации антигенов.

В-лимфоцит

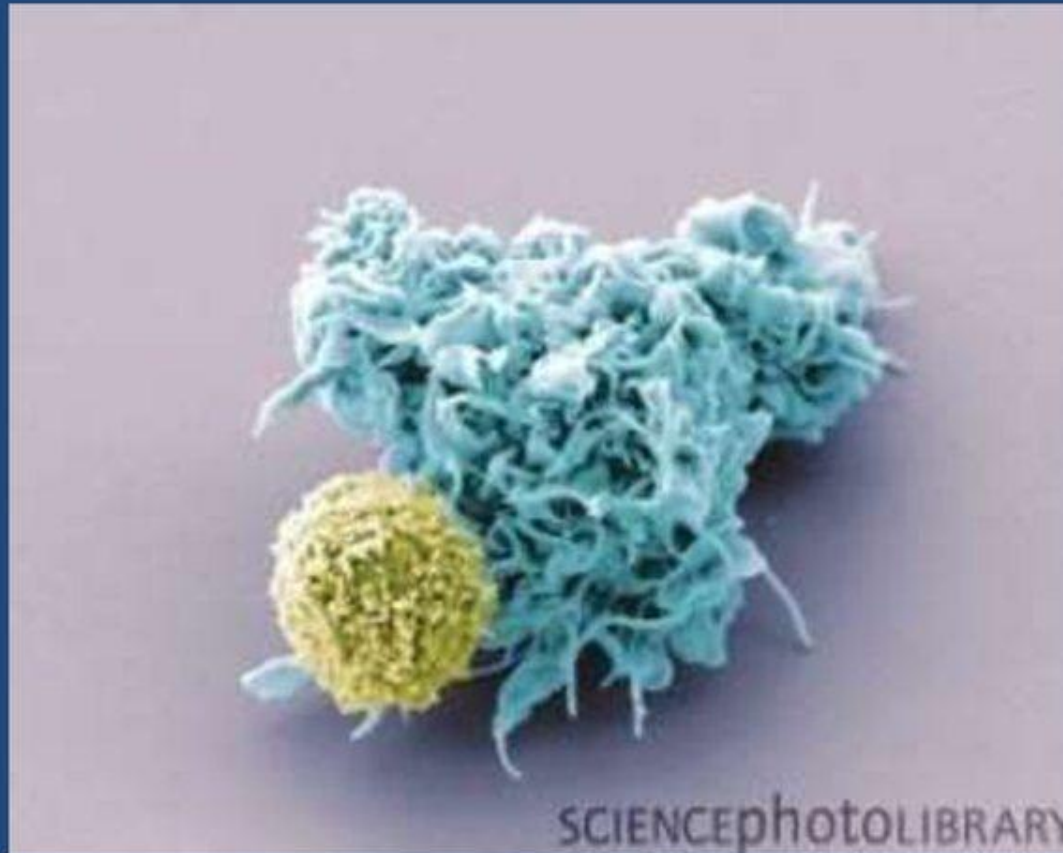


Дендритные клетки

- Экспрессируют высокий уровень молекул МНС 2 класса
- Обладают значительной стимулирующей активностью в отношении т-хелперов, экспрессируя большое количество цитокинов, хемокиновых рецепторов и других факторов
- Они поглощают антигенный материал путем фагоцитоза, пиноцитоза, эндоцитоза
- Незрелые ДК вызывают состояние неответственности т-лимфоцитов, индуцируя их анергию, апоптоз или активируя регуляторные т-клетки
- Зрелые ДК активируют т-клетки и способствуют их выживанию
- Выделяют миелоидные (в дерме, эпидерме, дыхательных путях, кишечнике, тимусе) и плазматические (в лимфоидных органах, легких, печени) ДК
- Захватывают, обрабатывают (процессируют) и представляют Аг на своей поверхности Т-лимфоцитам-хелперам.

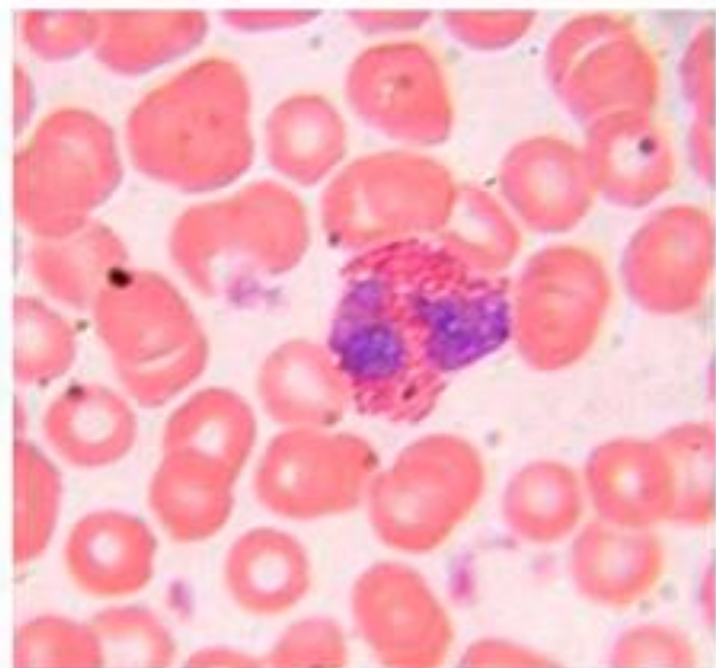


Дендритная клетка взаимодействует с Т-лимфоцитом



Эозинофилы

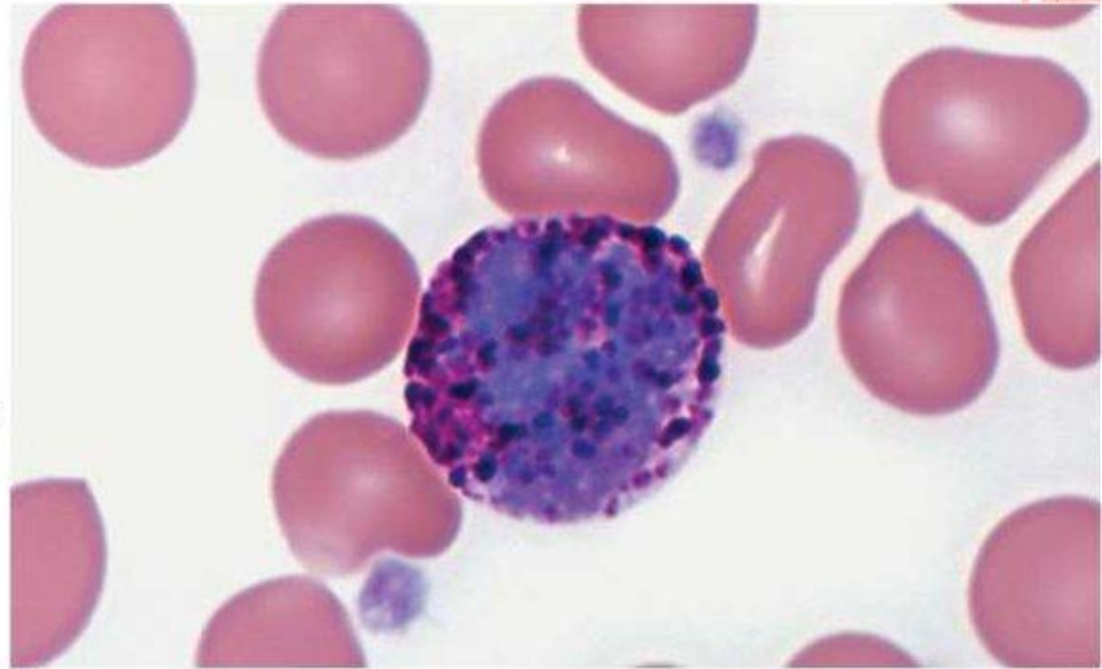
Эозинофилы составляют 1-5% всех лейкоцитов. Зернистость в их цитоплазме окрашивается кислыми красками (эозином и др.), что и определило их название. Эозинофилы обладают фагоцитарной способностью, но из-за малого количества в крови их роль в этом процессе невелика. Основная функция эозинофилов заключается в обезвреживании и разрушении токсинов белкового происхождения, чужеродных белков, комплексов антиген-антитело.



Базофилы

крупные клетки, вид
гранулярных лейкоцитов

- ❖ Различают 2 вида базофилов: циркулирующие в периферической крови – **гранулоциты базофилы** и локализованные в тканях – **тканевые базофилы**, или **тучные клетки**

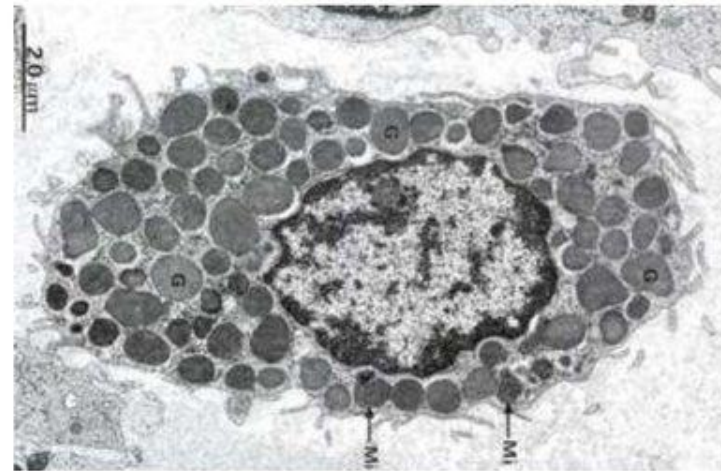


Количество базофилов в крови
составляет $0-0,06 \times 10^9/\text{л}$, или 0-1 %
общего числа лейкоцитов.

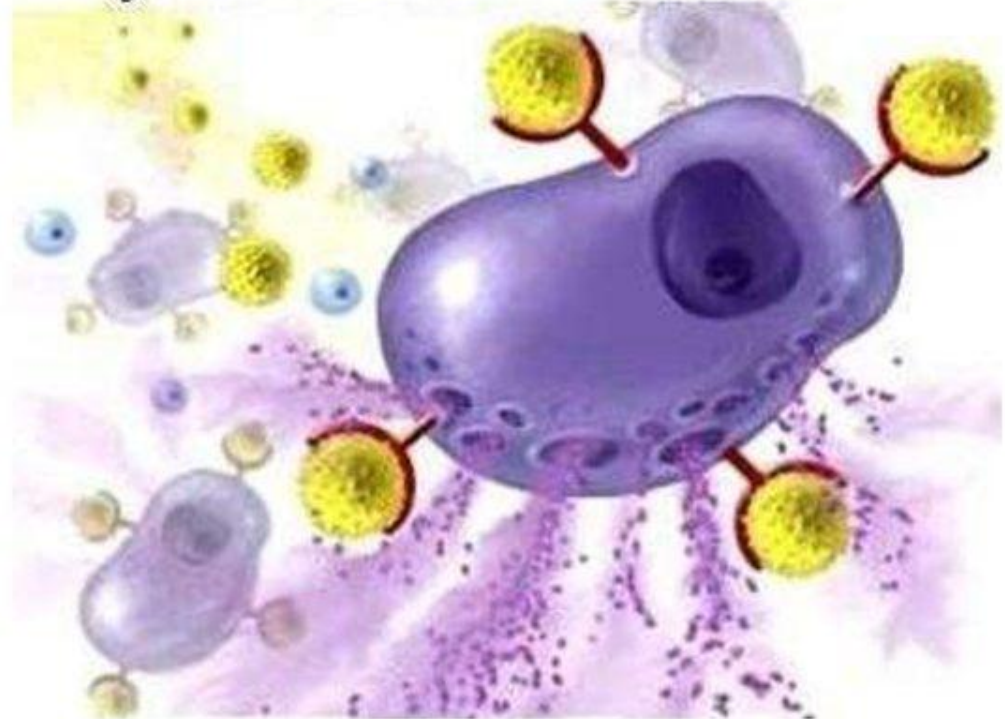


Тучные клетки

- образуются из базофилов крови
крупные клетки
- цитоплазма заполнена базофильными гранулами; гранулы содержат **гистамин, гепарин, серотонин**
- функция клеток связана с высвобождением содержимого гранул и функциями этих веществ



когда в организм попадает аллерген, тучные клетки выделяют гистамин



Клетки иммунной системы

Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета

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

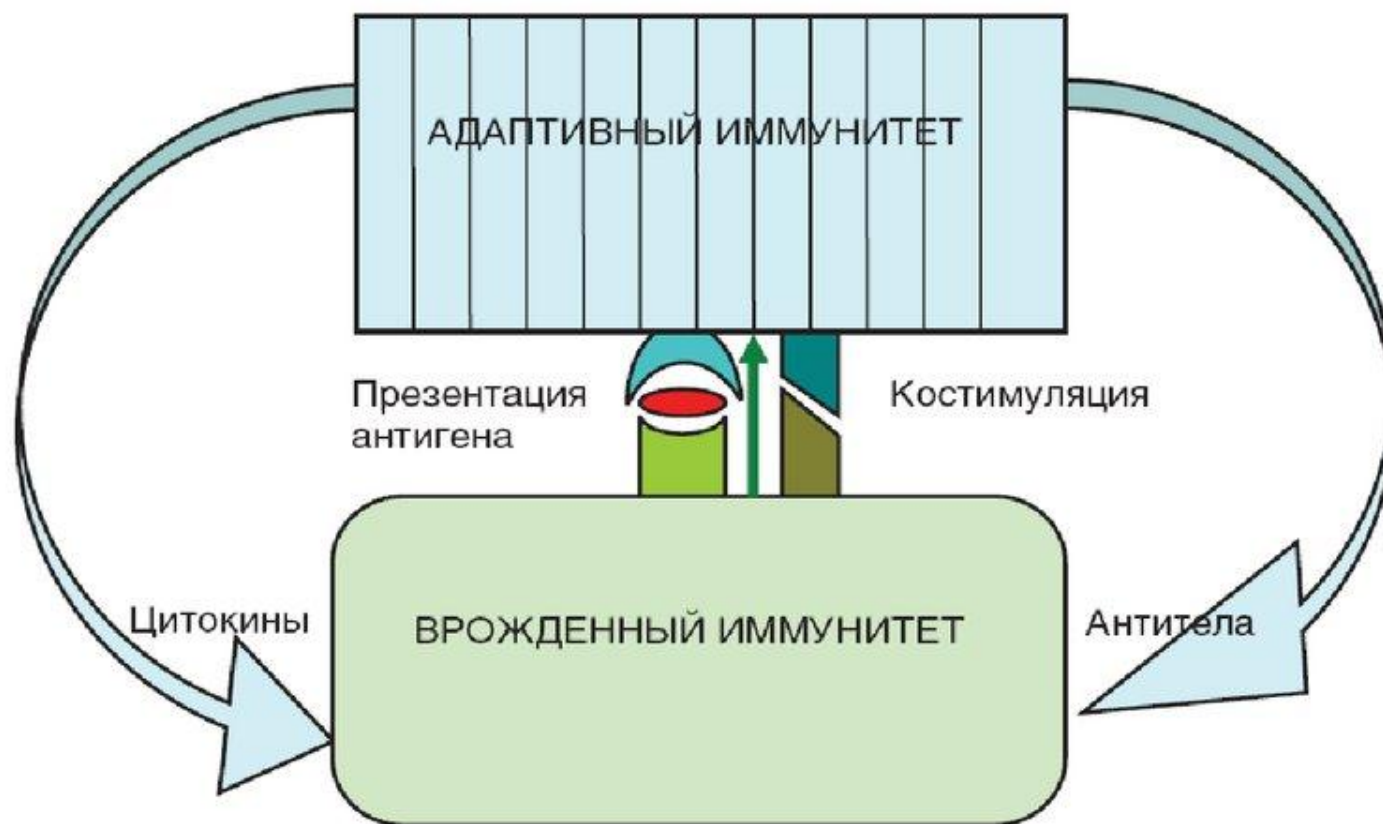
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки

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

Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета

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

Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета.
Врожденный иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию, необходимые для запуска адаптивного иммунитета. В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врожденного иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность



Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета

АГ

I. Врожденный иммунитет (факторы естественной резистентности)- распознавание специальными рецепторами клеток врожденного иммунитета общих структур патогена

- 4 ЧАСА

- Клеточные (тканевые макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки)
- Гуморальные (естественные АТ, комплемент и др.)

II. Ранний индуцибельный ответ - активация клеток врожденного иммунитета, синтез цитокинов, миграция лейкоцитов из кровотока **в очаг воспаления** (нейтрофилы, моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги), **фагоцитоз**, цитотоксическое действие **нормальных киллеров**, активация **системы комплемента**, синтез белков острой фазы - **БОФ**, антимикробных пептидов - **АМП**

- 96 ЧАСОВ

- Клеточные (активированные макрофаги, нейтрофилы и НК-клетки)
- Гуморальный (цитокины, белки острой фазы –БОФ, АМП)

III. Адаптивный иммунитет с формированием иммунологической памяти — **дендритные клетки** (ДК) в барьерных тканях поглощают патогены, мигрируют в лимфатические узлы, **презентируют АГ Т-лимфоцитам**, которые активируются, пролиферируют, формируют **АГ-специфические клоны**, АТ при участии комплемента, БОФ, осуществляют комплемент-опосредованный бактериолиз , Fc- рецептор опосредованный фагоцитоз и др.

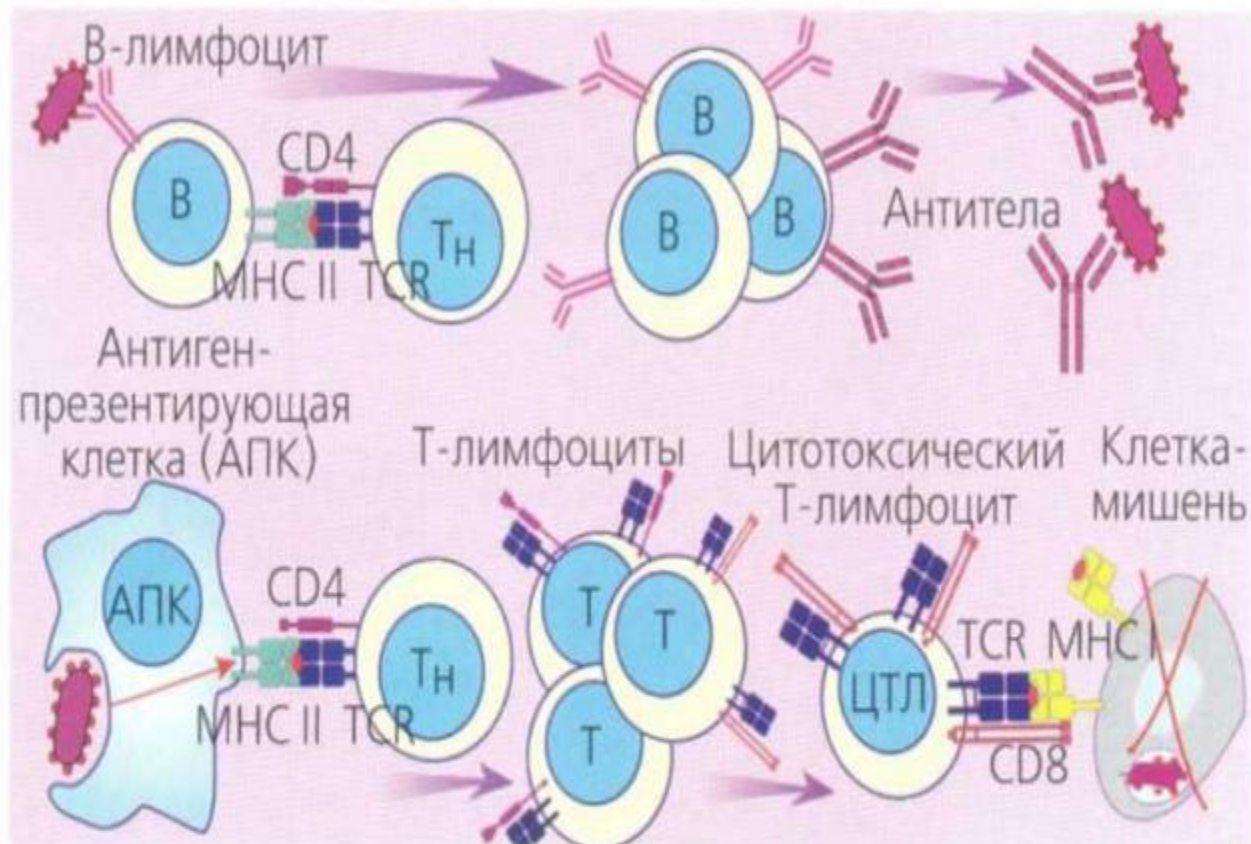
- МЕСЯЦЫ, ГОДЫ

- Клеточный :Тх (CD4); ЦТЛ (CD8); лимфоциты с супрессорной функцией – $CD4^+CD25^+$ Fox_{p3}
- Гуморальный (В лимф, плазматические клетки, IgG, IgA, IgM, IgE)

Врожденный иммунитет



Приобретенный иммунитет



Методы исследования лимфоцитов

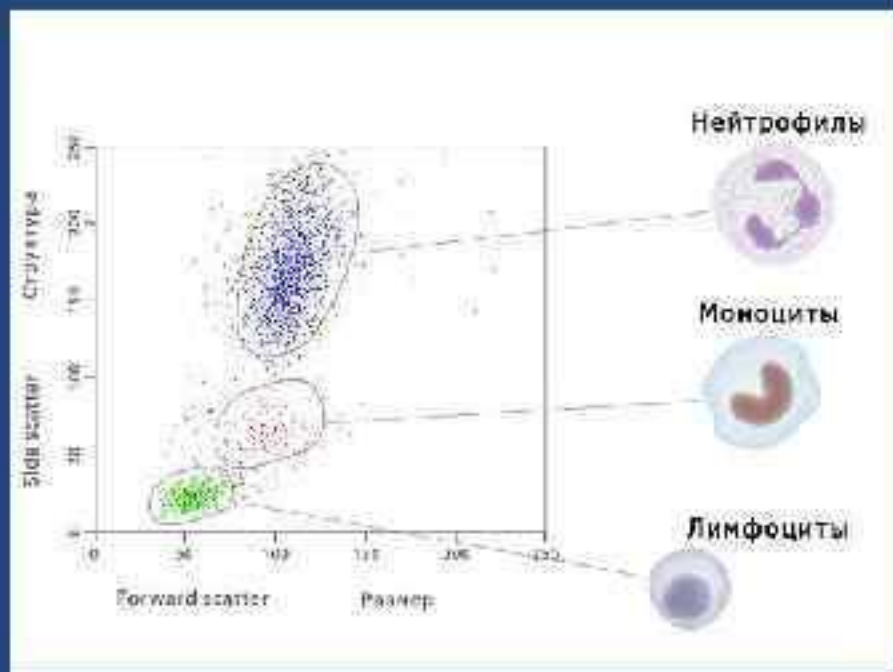
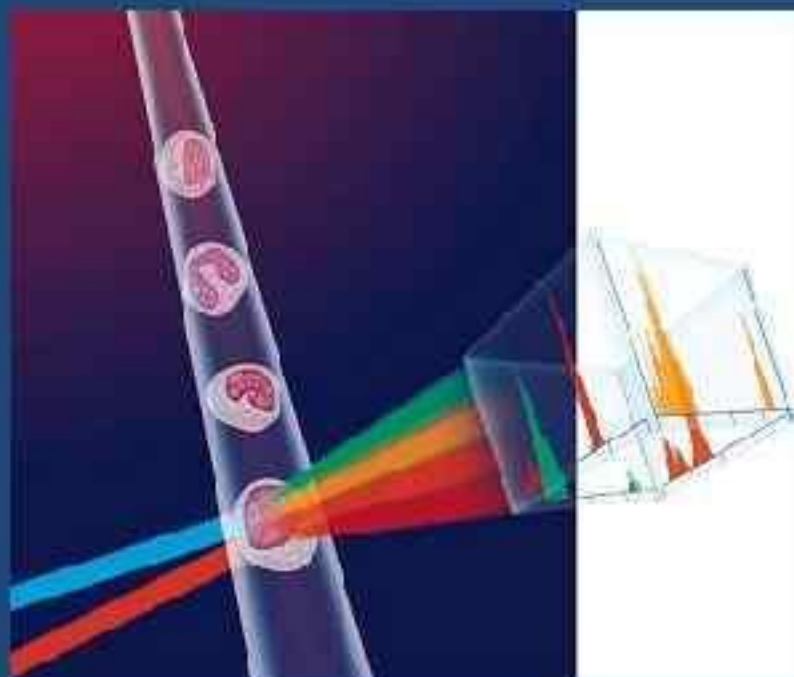
Изучение поверхностных CD антигенов основывается на:

методах розеткообразования;
методе проточной цитометрии;
методах иммунофлюоресценции;
иммуноферментном анализе.

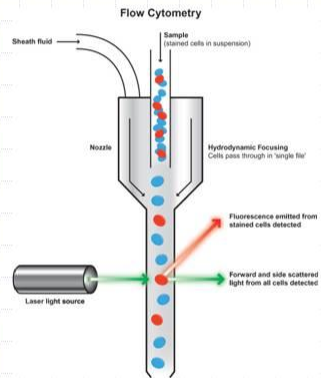
К функциональным тестам относят методы оценки пролиферативной активности лимфоцитов на Т- и В-митогены (РБТЛ- реакция бластной трансформации лимфоцитов), синтеза моноклеарами цитокинов.

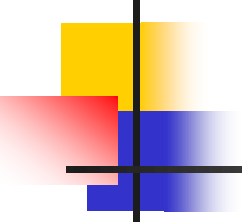
Проточная цитометрия

выявление рассеяния света лазерного луча при прохождении через него клетки в струе жидкости. Это позволяет получить представление о размерах и структуре клетки.



Проточная цитометрия





Заключение

- Приобретенный иммунитет формируется в процессе индивидуального развития человека и характеризуется специфичностью.
- Антигены – полимеры органической природы, генетически чужеродные для организма, которые при попадании в организм вызывают иммунные реакции, направленные на его устранение.
- Основные свойства антигенов – чужеродность, антигенность, иммуногенность и специфичность.
- К антигенам организма человека относятся аллогенные антигены системы АВО и изогенные антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС).
- Антигены микроорганизмов (бактерий и вирусов) являются основными индукторами иммунитета.
- Специфический иммунитет опосредуется иммунокомпетентными клетками, образование и созревание которых происходит в центральных, а функционирование – в периферических органах иммунной системы.
- Основными иммунокомпетентными клетками являются Т-лимфоциты, В-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки.



Спасибо
за внимание!