



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 9

**Иммунный ответ, его виды (клеточный и гуморальный)
и механизмы.**

Кооперация иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе.

**Реакции иммунного ответа. Антителообразование,
иммуноглобулины и их классы.**

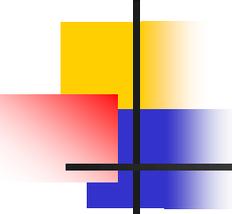
**Иммунный фагоцитоз, реакции гиперчувствительности,
иммунологическая память, иммунологическая
толерантность, антитело-зависимая и -независимая
цитотоксичность.**

**Особенности иммунного ответа в зависимости от
возбудителя.**

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*

Предмет: *Медицинская микробиология - 1*

План лекции

- 
1. Иммунный ответ, его виды: врожденный и приобретенный.
 2. Взаимодействие (кооперация) клеток в иммунном ответе.
 3. Процессинг и презентация антигена.
 4. Взаимосвязь клеток иммунной системы через цитокины и прямым контактом.
 5. Активация иммунной системы: активация CD4 Т-лимфоцита, CD8 Т-лимфоцита, активация В-лимфоцита.
 6. Типы иммунного ответа:
 - Клеточный иммунный ответ и его механизм. Передача информации от антигенпредставляющих клеток Т1-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам, образование Т-киллеров, их взаимодействие с клетками-мишенями. -
 - Гуморальный иммунный ответ и его механизм. Передача информации от антигенпредставляющих клеток Т2-хелперам и В-лимфоцитам, образование плазматических клеток, синтез специфических антител.
 7. Основные формы иммунного реагирования: антителообразование, иммунный фагоцитоз, опосредованный клетками киллинг (антителозависимая и антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность), реакции гиперчувствительности, формирование иммунологической памяти, формирование иммунологической толерантности) .
 8. Антителообразование, антитела (иммуноглобулины), природа и молекулярное строение. Классы иммуноглобулинов, строение и основные функции; виды антител (рецепторные, нормальные, моноклональные, полные и неполные) и их особенности. Динамика антителообразования.
 9. Иммунный фагоцитоз.
 10. Опосредованный клетками киллинг.
 11. Иммунологическая память.
 12. Иммунологическая толерантность
 13. Особенности иммунного ответа при бактериальных, вирусных, грибковых и протозойных инфекциях.

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



I. Врожденный иммунитет (факторы естественной резистентности) - **- 4 ЧАСА**
распознавание специальными рецепторами клеток врожденного иммунитета общих структур патогена

- 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)

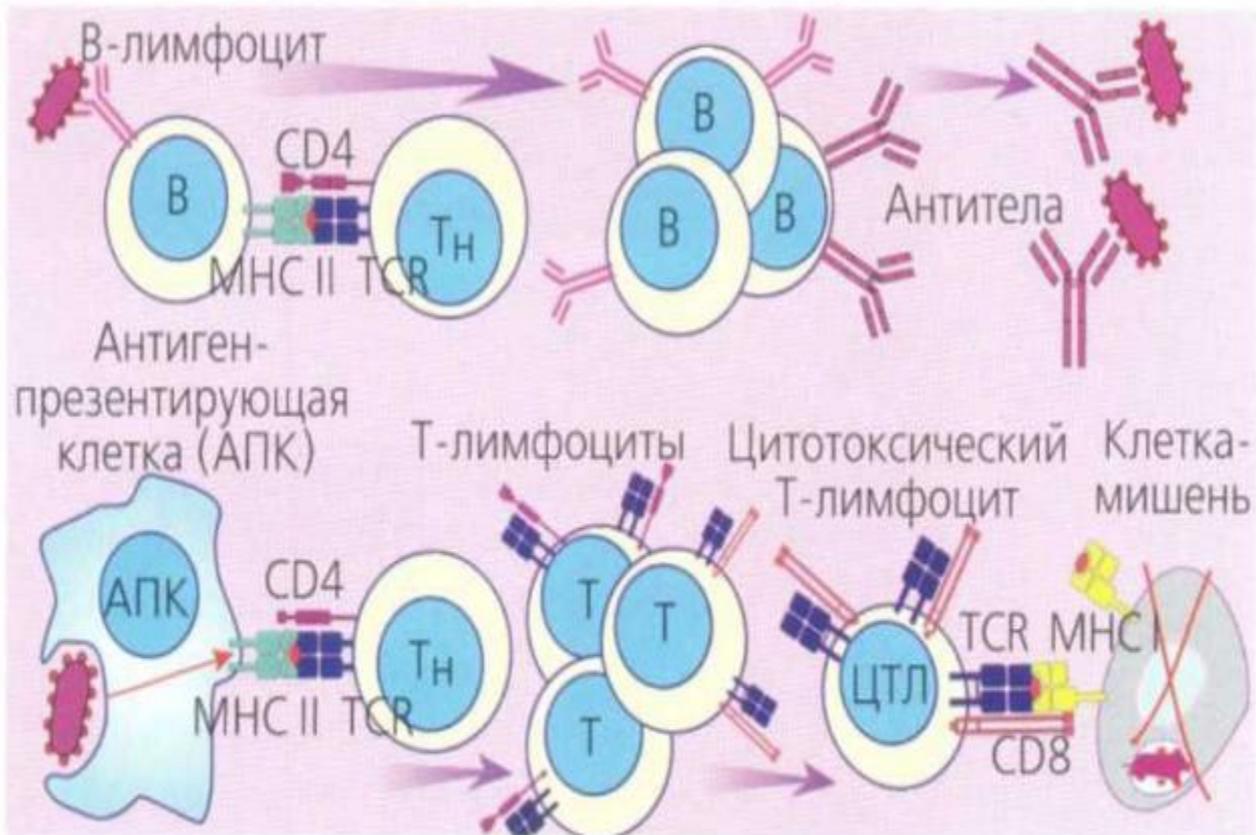
III. Адаптивный иммунитет с формированием иммунологической памяти – **дендритные клетки** (ДК) в барьерных тканях поглощают патогены, мигрируют в лимфатические узлы, **презентируют АГ Т-лимфоцитам**, которые активируются, пролиферируют, формируют **АГ-специфические клоны**, АТ при участии комплемента, 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





- Имму́нный отве́т – это сложная многокомпонентная, кооперативная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию. Явление иммунного ответа лежит в основе иммунитета.
- Имму́нный отве́т зависит от:
- антигена – свойства, состав, молекулярная масса, доза, кратность попадания, длительность контакта);
- состояния организма (иммунологическая реактивность);
- условий внешней среды.

Иммунный ответ

Контакт с антигеном/патогеном
и индукция воспалительной реакции

+

Поглощение и переработка
(процессинг и презентация) антигена
антигенпрезентирующей клеткой

+

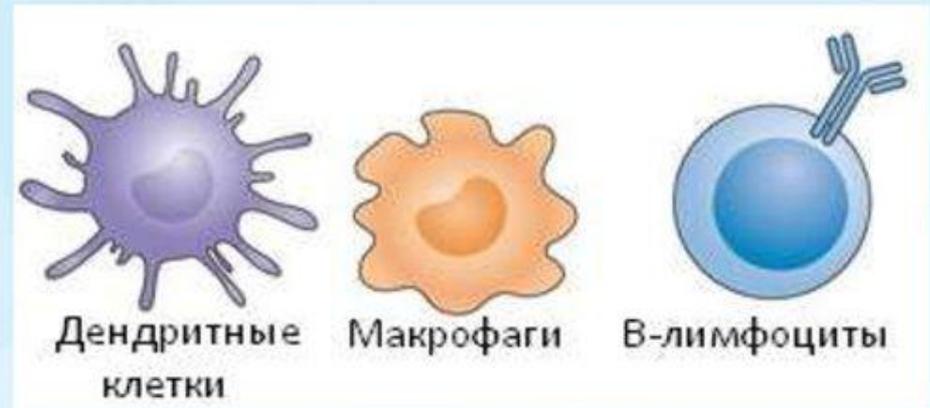
Распознавание антигена и активация
лимфоцитов, приводящая
к образованию эффекторных
клеток и клеток памяти

+

Реализация эффекторных
механизмов — деструкция антигена и/или
патогена и повреждённых/изменённых
клеток и тканей, выведение
продуктов распада

Профессиональные антиген-презентирующие клетки

- ▶ Профессиональные АПК:
- ▶ 1) Дендритные клетки,
- ▶ 2) Макрофаги,
- ▶ 3) В-лимфоциты.



	Дендритные клетки	Макрофаги	В-лимфоциты
Захват антигена	Фагоцитоз	Фагоцитоз	Антиген-специфичный эндоцитоз
Присутствие МНС II класса	Постоянное	Индукцируемое	Постоянное
Костимуляторная активность	Постоянная	Индукцируемая	Индукцируемая

Процессинг антигена

(ферментативная переработка антигенов на отдельные пептиды, доступные для распознавания Т-лимфоцитам)

Этапы процессинга АГ:

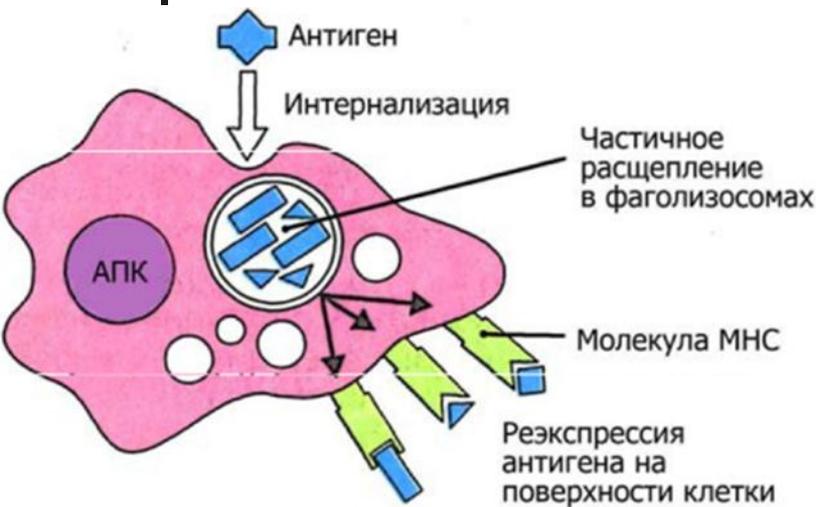
1 стадия – эндоцитоз

2 стадия – расщепление (процессинг)

3 стадия – экспрессия деградированных частиц АГ на ЦПМ АПК в комплексе с МНС I или II класса

4 стадия – представление АГ (Тхo)

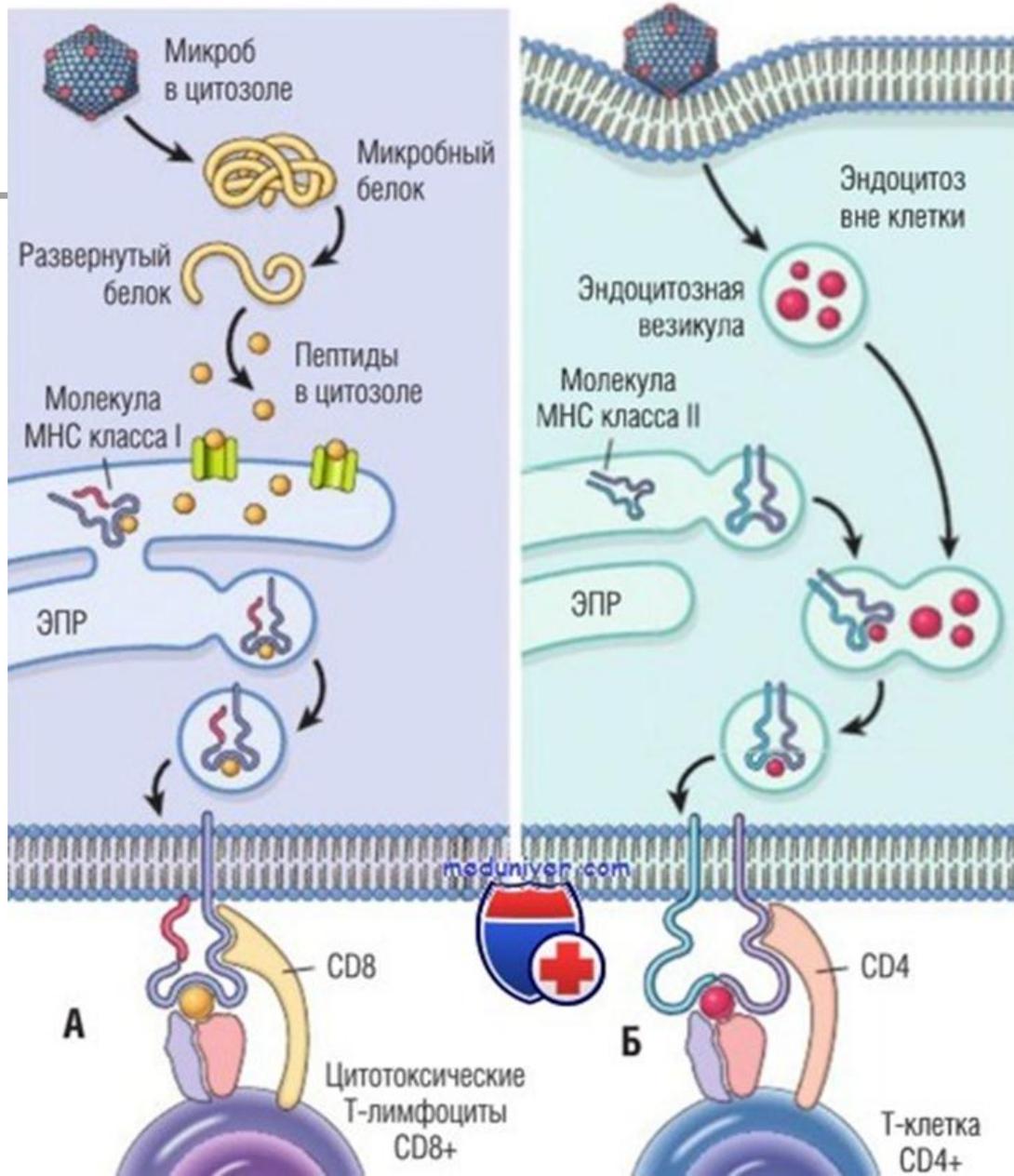
Процессинг эндогенных и экзогенных антигенов



Процессинг антигена и МНС

Молекулы МНС класса I

Молекулы МНС класса II

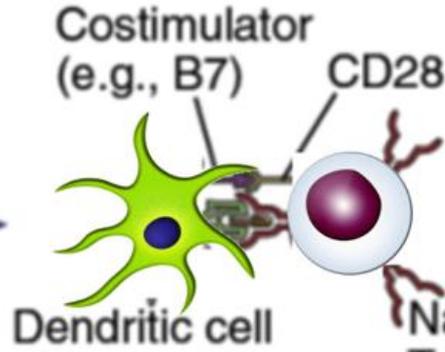


**Захват
антигена**

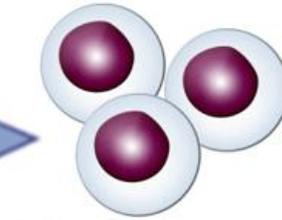
**Презентация
антигена**

**Развитие
ответа**

Dendritic cell



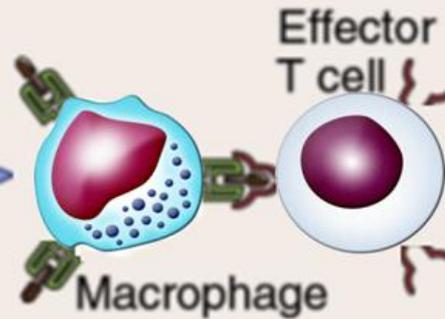
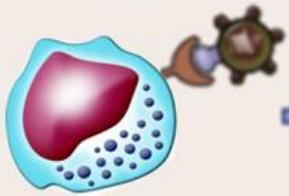
Naive
T cell



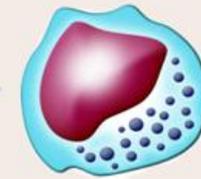
Effector
T cells

A)

Macrophage



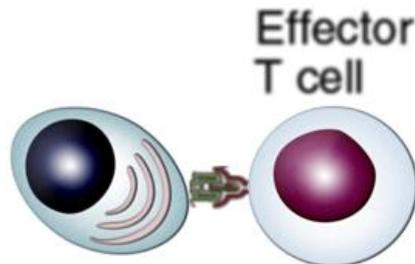
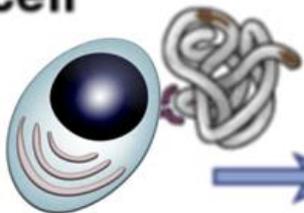
Effector
T cell



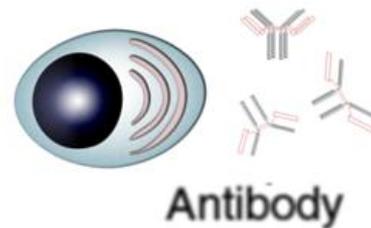
Killed
microbe

Б)

B cell



Effector
T cell



Antibody

В)

Виды иммунного ответа

по механизмам

гуморальный

клеточный

по направленности

антибактериальный, антитоксический,
противовирусный, противопаразитарный,
противоопухолевый

по контакту с АГ

первичный

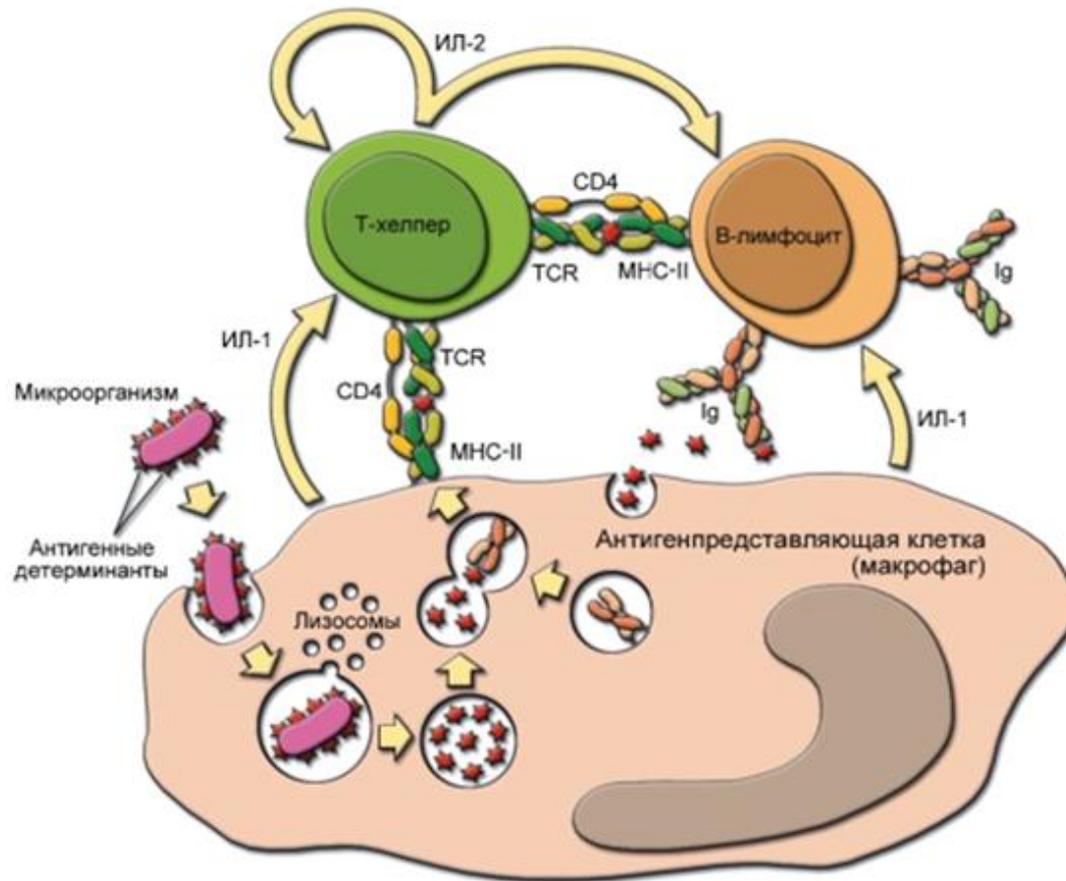
вторичный

по охвату организма

местный

системный

Межклеточная кооперация иммунокомпетентных клеток



В формирование иммунного ответа включаются все звенья иммунной системы - системы макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, комплемента, интерферонов и главная система гистосовместимости. Необходимым условием функционирования иммунной системы является межклеточная кооперация, т.е. постоянное взаимодействие всех типов иммунокомпетентных клеток. В любой форме иммунный ответ является результатом взаимодействия разных типов клеток: макрофагов, Т- и В-лимфоцитов

- Отсюда вытекает представление о **трехклеточной системе кооперации** в иммунном ответе.
- В любой форме иммунный ответ является результатом взаимодействия разных типов клеток: **макрофагов, Т- и В-лимфоцитов**. Отсюда вытекает представление о **трехклеточной системе кооперации** в иммунном ответе.
- Полноценный **гуморальный ответ** развивается при участии трех типов клеток: **антигенпредставляющих макрофагов, Т-хелперов и В-лимфоцитов**.
- В развитии **клеточной реакции иммунного воспаления** участвуют не менее трех типов клеток: **макрофаги, Т-хелперы и Т-эффекторы** реакции ГЗТ.

Взаимодействие клеток в ИММУННОМ ОТВЕТЕ

- Прямые взаимодействия – через рецепторы
- Опосредованные взаимодействия – через продуцируемые вещества, иммуноцитокнины

Цитокины (ЦК)

- группа растворимых клеточных белков -пептидных медиаторов (Мм 5-50 кДа), синтезирующихся разными клетками организма и играющих важную роль в обеспечении физиологических процессов в норме и при патологии.

ЦИТОКИН
клетка движение

Цитокины - белки «связи» - белки передачи информации:
«Cross-talking» клеток.

посредством ЦК и их рецепторов клетки не только «говорят» друг с другом, но и «могут быть услышаны» друг другом.

Цитокины

РЕГУЛИРУЮТ:

- ❖ межклеточные и межсистемные взаимодействия
- ❖ определяют выживаемость клеток
- ❖ стимуляцию или подавление роста клеток,
- ❖ дифференциацию, функциональную активность и апоптоз

**известно
более 200
ЦИТОКИНОВ**

ОБЕСПЕЧИВАЮТ

- ❖ согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем на клеточном уровне в норме и в ответ на патологические воздействия.

ВАЖНАЯ ОБЩАЯ ОСОБЕННОСТЬ ЦИТОКИНОВ

- ❖ не производятся "в запас",
- ❖ не депонируются,
- ❖ не циркулируют долго по кровеносной системе,
- ❖ производятся "по требованию", на короткое время и оказывают местное воздействие на ближайшие клетки-мишени

Основные группы цитокинов:

Цитокины	Функция
1.Интерлейкины (ИЛ-1 до ИЛ-35) (монокины, лимфокины, нейрофилокины и.т.д.).	регуляторные белки, медиаторы ИС, обеспечивают связь между ИКК и другими системами организма
2.Интерфероны (ИФН I типа- α , β , δ , ω , κ , τ ; ИФН II - γ ; группа ИФН подобных ЦК (ИЛ-8,ИЛ-29)	Противовирусные белки, иммунорегуляторное действие
3.Факторы некроза опухоли ФНО- α и ФНО- β (лимфотоксин)	Цитолитическая и регуляторная
4.Факторы роста гемопоэтических клеток. ГМ-КСФ, Г-КСФ,М-КСФ, ИЛ-3,ИЛ-7, ИЛ-11, эритропоэтин, тромбопоитин,	Фактор роста стволовых клеток
5.Хемокины сс,схс(ил-8), схзсс	Регуляторы хемотаксиса , хемоаттрактанты
6.Факторы роста (фибробластов, нервов и т.д., трансформирующий фактор роста – ТФР	Регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток

Цитокины действуют по принципу сети

- 1) **согласованно (синергизм)** - эффект результат совместного действия нескольких ЦК (например, провоспалительный эффект ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ; синтез IgE опосредуемый совместно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13).
- 2) **антагонистично** (ИЛ-4 ингибирует синтез ИФН- γ , ИЛ-12 препятствует синтезу ИЛ-4)
- 3) **каскадно** – одни ЦК обеспечивают синтез других (например, без ИЛ-12 нет продукции ИФН- γ)

Синергизм-усиление разными цитокинами эффектов друг друга



Антагонизм-подавление одним цитокином эффектов друга



Механизмы действия цитокинов

Аутокринный механизм

действие секретируемого ЦК на саму секретирующую клетку.

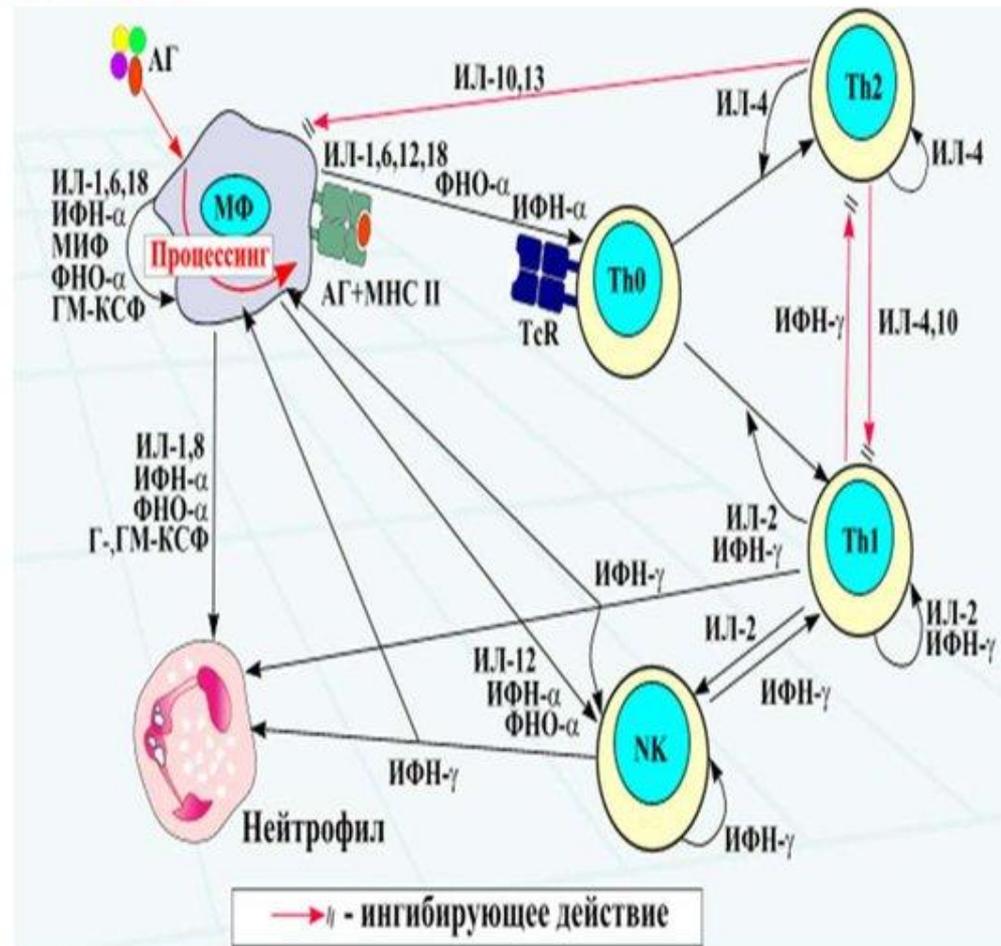
Паракринный механизм

Действие на близкорасположенные клетки и ткани.

Эндокринный механизм

Действие на расстоянии от клеток-продуцентов

дистантное иммунорегуляторное действие: пирогенный эффект, индукция выработки БОФ гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсико-септических состояниях



Классификация цитокинов по биологической активности.

Регуляторы воспалительных реакций



Провоспалительные

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α
ИЛ-8,
ИЛ-12, ИЛ-17,
ИЛ-18, ИЛ-33, ИФН γ

Противо- воспалительные

ИЛ-4, ИЛ-10,
ТРФ β , ИЛ-13).

Регуляторы иммунного ответа



Клеточного

ИЛ-1, ИЛ-2,
ИЛ-12, ИЛ-10,
ИФН γ , ТРФ β

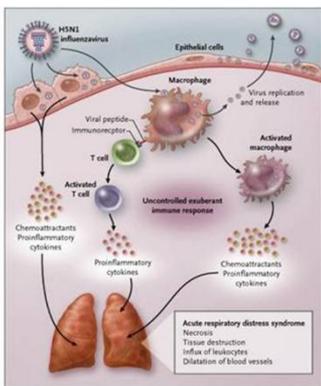
Гуморального

ИЛ-4, ИЛ-5,
ИЛ-6, ИЛ-10,
ИЛ-13, ИФН γ ,
ТРФ β

Цитокины при воспалении: закон перехода количества в качество

- Физиологические уровни цитокинов – защитные реакции на местном и системном уровне
- Превышение физиологического уровня – развитие патологии

«Цитокиновый шторм»



Гиперцитокинемия (цитокиновый шторм, цитокиновый каскад)

— это потенциально летальная реакция иммунной системы, суть которой состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов, вследствие наличия прямой связи между этими процессами

Цитокиновый «шторм» (cytokine storm).

При цитокиновом шторме повышаются уровни более 150 соединений, являющихся медиаторами воспаления. Среди них:

- а) цитокины, б) свободные кислородные радикалы, в) факторы коагуляции и др.

Начинаться цитокиновый шторм может как при не инфекционных, так при и инфекционных заболеваниях, к которым относятся: сепсис, , ССВО, оспа, множественный склероз, острый панкреатит, отторжение пересаженных органов, травма и др.

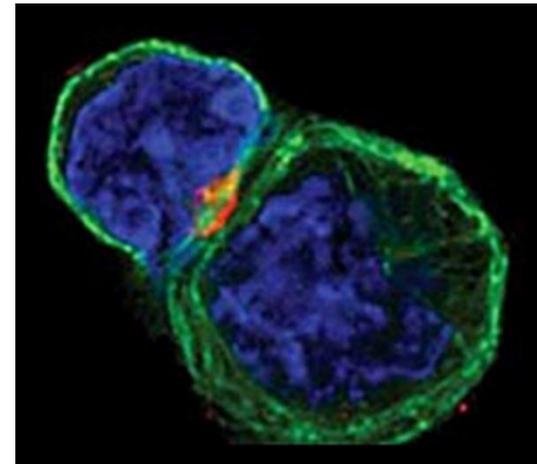
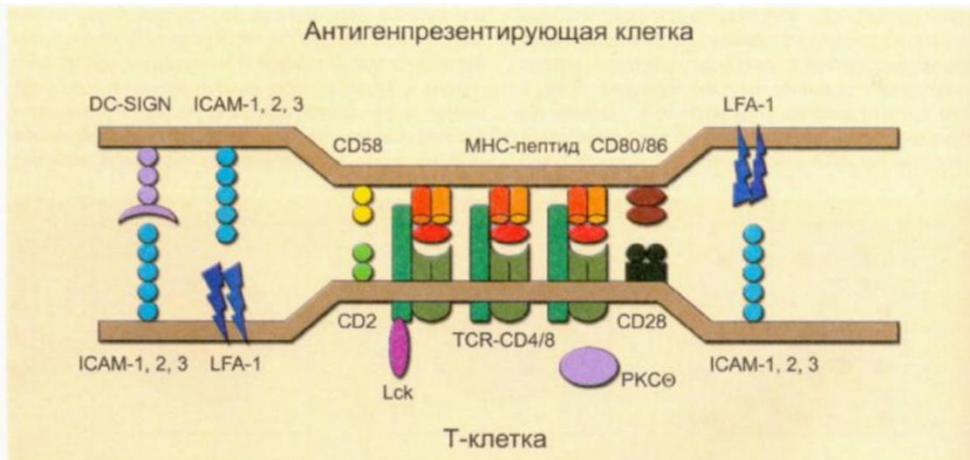
Прямой контакт клеток иммунной системы

Иммунный синапс - структурированная (упорядоченная) зона контакта между клетками, участвующими в реализации той или иной формы иммунологического распознавания и связанной с ним передаче сигнала.

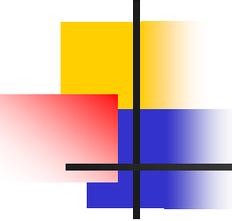
Иммунный синапс формируется с участием зрелой дендритной клетки, CD4+ Т-лимфоцита и костимулирующих молекул

- Прямой контакт клеток иммунной системы основан взаимодействии рецепторов, находящихся на поверхности клеток-оппонентов, при их стабильной адгезии.

- Такой способ коммуникации присущ:
 - **контакту АПК с Т-хелперами при презентации антигена;**
 - **контакту Т-киллера с клеткой-мишенью при анализе комплекса МНС I класса;**



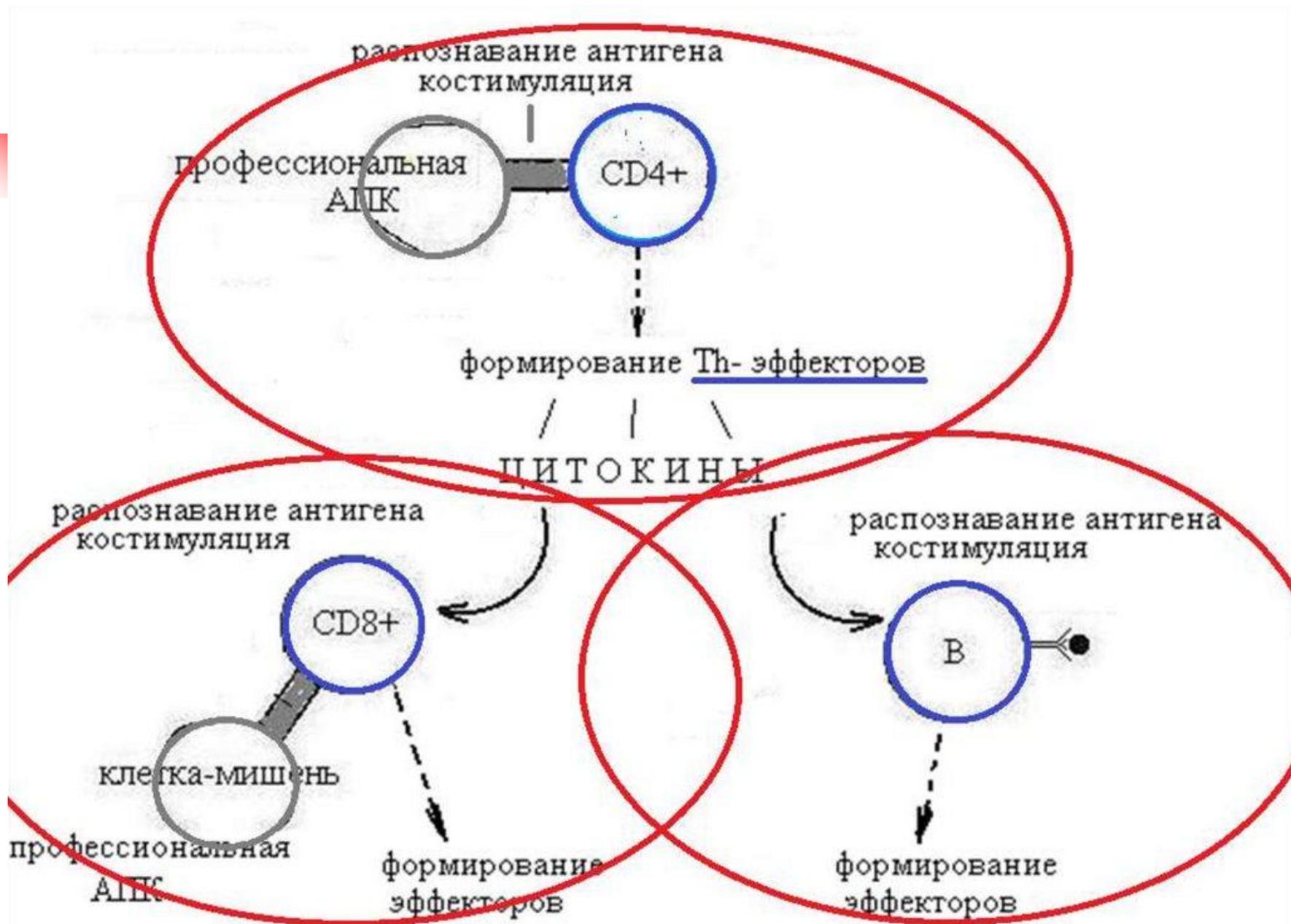
Контакт макрофага с Т-киллером



Активация иммунной системы

- В ответ на появление антигенов в организме происходит **активация иммунной системы** и развивается продуктивная иммунная реакция, требующая для своей индукции продолжительного времени – **около 4 суток**.
- **Критическим событием** является невозможность элиминации антигена факторами неспецифической резистентности в течение этого времени.
- **Пусковым механизмом** приобретенного иммунитета является распознавание **«свой-чужой»**, которое осуществляется **Т-лимфоцитом** при помощи TCR
- В случае чужеродности происходит **экспансия клона**, т.е. тиражируется клон специфичных к антигену лимфоцитов-эффекторов, а также накапливаются клетки Т и В-клетки иммунологической памяти

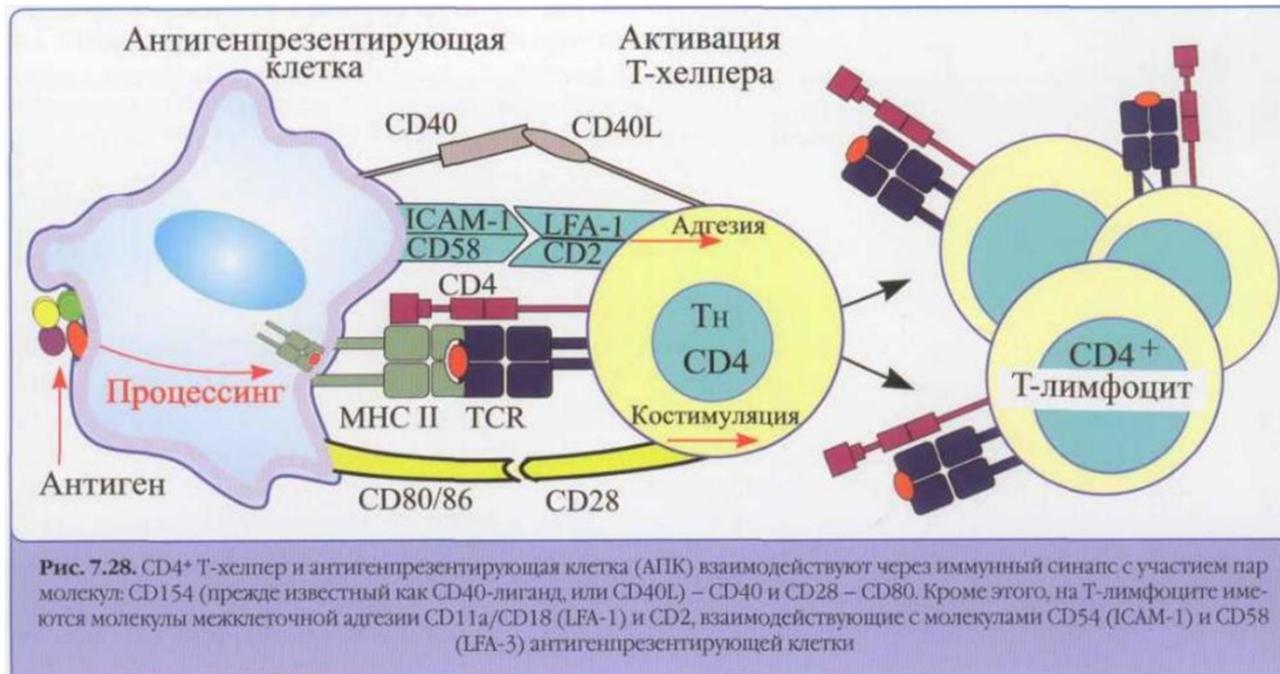
Активация Т- и В- лимфоцитов

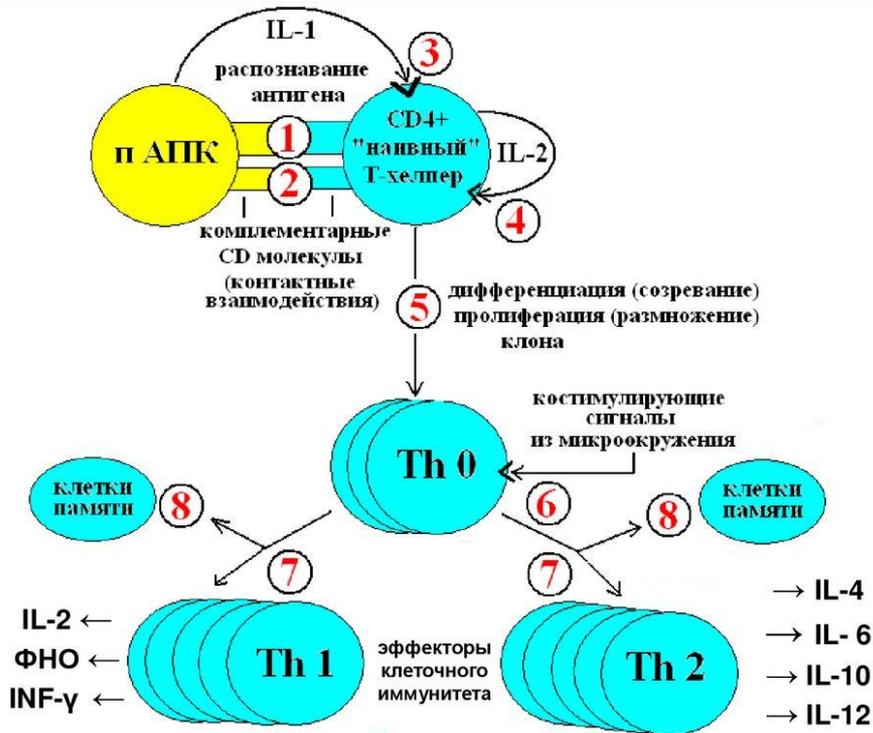


Этапы активации иммунной системы (1)

Активация CD4 Т-лимфоцита (Т-хелпера)

- Т-хелпер – это центральная клетка в индукции иммунного ответа
- АПК процессирует антиген и встраивает его в молекулу **МНС II** класса.
- Т-хелпер соединяется с АПК, его рецепторы **TCR**, **CD3** и **CD4** взаимодействуют с комплексом **антиген-МНС II класса**.
- При этом необходимы ко-стимулирующие воздействия: соединение рецепторов **CD28** и **CD40 Т-хелпера** с рецепторами **CD80/86** и **CD40 АПК**.
- При установлении чужеродности Т-хелпер активируется, синтезирует ИЛ-2, затем размножается и дифференцируется в Т1- или Т2-хелпер.





I. Активация (CD4) Т лимфоцитов

- Первичный сигнал для активации – это **двойное** распознавание антигена в комплексе с HLA-II на поверхности профессиональной АПК (1) (HLA-II зависимое представление АГ)
- Костимулирующие сигналы:
 - ✓ CD молекулы (2) и
 - ✓ цитокины от АПК - ИЛ-1 (IL-1) (3)

I. Активация (CD4) Т лимфоцитов

Затем CD4 начинает синтезировать **IL-2** и одновременно экспрессирует рецепторы к нему, что приводит к **аутокринной активации** (самоактивации) (4)

После этого лимфоцит дифференцируется в **Th0** - клетку способную синтезировать разные цитокины (5)

I. Активация (CD4) Т лимфоцитов

- Под действием сигналов, поступающих из окружающих тканей (6), Th0 проходит **финальную** дифференцировку в **Th1** или **Th2** (7) - **эффекторы клеточного иммунитета**
- Не до конца проактивированные Th остаются **клетками памяти** (8)

Этапы активации иммунной системы (2)

Активация CD8 Т-лимфоцита:

- Начинается с **контакта** его с клеткой-мишенью с помощью **молекул адгезии**.
- Рецептор Т-киллера **TCR** совместно с **CD3** и при поддержке **CD8** взаимодействует с комплексом **МНС I класса**.
- При обнаружении отклонений Т-киллер активируется, синтезирует **ИЛ-2** и особые токсические вещества (**перфорин, гранзим, гранулизин**), вызывая гибель клетки-мишени.
- ИЛ-2 стимулирует накопление клона клеток памяти.

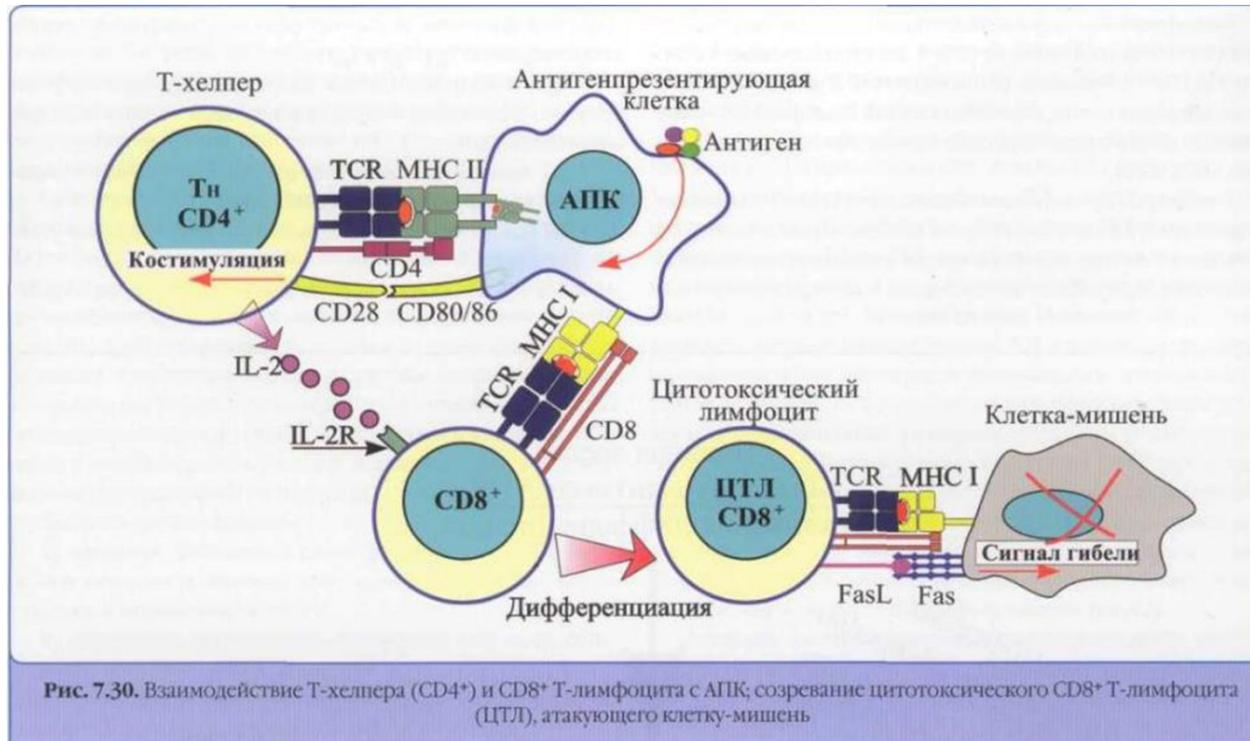
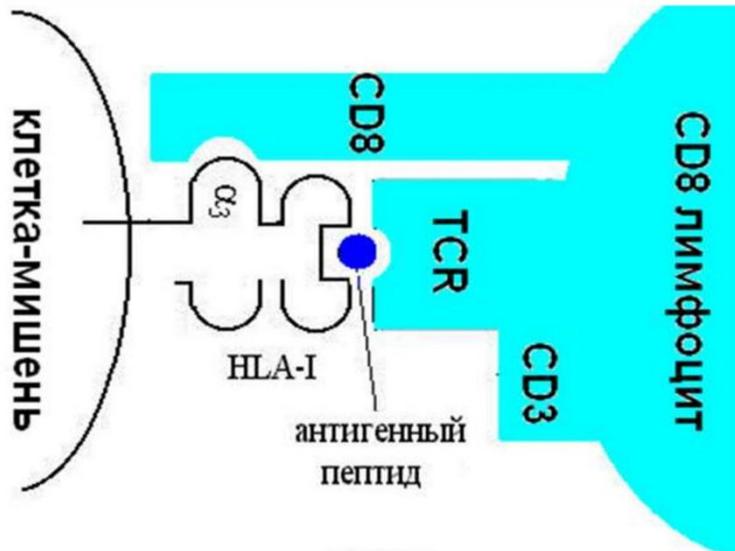


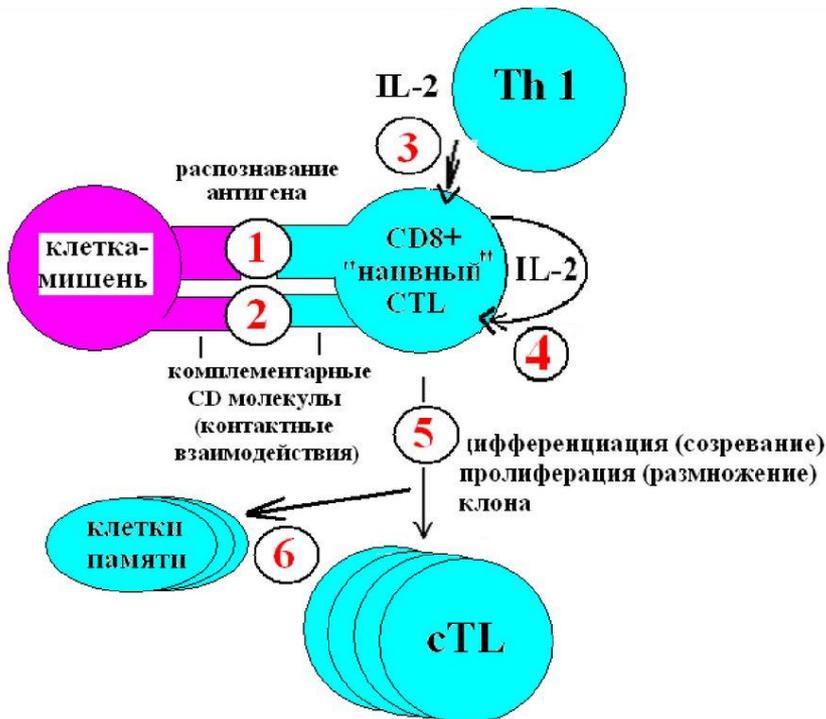
Рис. 7.30. Взаимодействие Т-хелпера (CD4⁺) и CD8⁺ Т-лимфоцита с АПК; созревание цитотоксического CD8⁺ Т-лимфоцита (CTL), атакующего клетку-мишень

II. Активация (CD8) Т лимфоцитов



II. Активация (CD8) Т лимфоцитов

- Первичная активация CD8 после **двойного** распознавания антигена в комплексе с HLA-I на поверхности **клетки-мишени (1)**
(HLA-I зависимое представление АГ).
- Костимулирующие сигналы:
 - ✓ **CD** - молекулы на обеих клетках (2) и
 - ✓ **цитокины** - **ИЛ -2** от Th1 паракринный эффект (3)
- **ИЛ-2 аутокринная** активация (4)



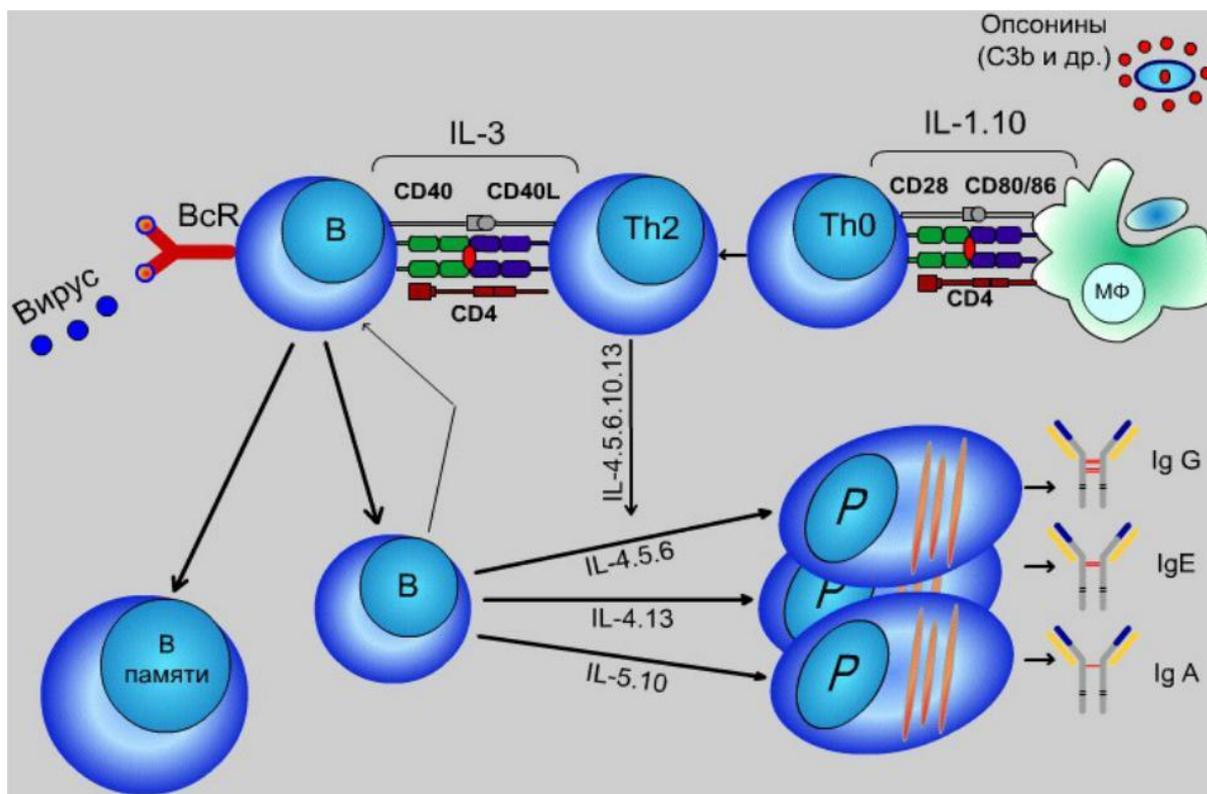
II. Активация (CD8) Т лимфоцитов

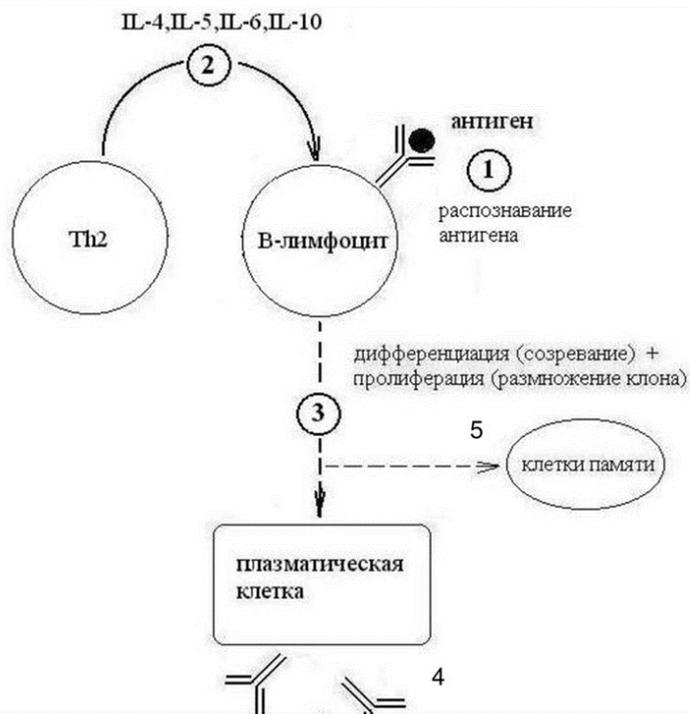
- После полной активации CD8 трансформируются в **CTL - клетки-эффекторы**, которые способны синтезировать **молекулы**, уничтожающие клетку-мишень (5)
- Не до конца проактивированные клетки остаются **клетками памяти (6)**

Этапы активации иммунной системы (3)

Активация В-лимфоцита:

- Начинается после связывания рецептора **BCR** с **эпитопом** антигена (1-ый сигнал).
- Далее активированный **T2-хелпер** с помощью интерлейкинов (**ИЛ-4, -5, -6**) и ко-стимулирующих воздействий (**через CD40**) стимулирует В-лимфоцит (2-ой и 3-ий сигналы).
- В лимфоидных фолликулах накапливается клон антителопродуцентов, а далее появляется плазматическая клетка.





III. Активация В лимфоцитов

- Действие цитокинов обеспечивает переключение синтеза классов антител с IgM на другие (в основном, **IgG**)

Переключение классов иммуноглобулинов происходит в геноме уже отобранного, активированного и делящегося В-лимфоцита-до того, как он превратится в плазматическую клетку или В-клетку памяти.

- В - клетки трансформируются в **плазмоциты (3)**, синтезирующие **АНТИТЕЛА (4)** - эффекторы **гуморального** иммунитета



III. Активация В лимфоцитов

- *Первичная активация* – **прямое** распознавание антигена с помощью **BCR (mIgM) (1)**
- *костимулирующий сигнал*
- ✓ цитокины от **Th2 (2)** (**паракринный эффект**)

III. Активация В лимфоцитов

- Не до конца проактивированные клетки остаются **В - клетками памяти (5)**
- В - клетки памяти имеют рецепторы **BCR** изотипа **гамма (γ)**, поэтому после активации трансформируются в плазмоциты, сразу же производящие **IgG**

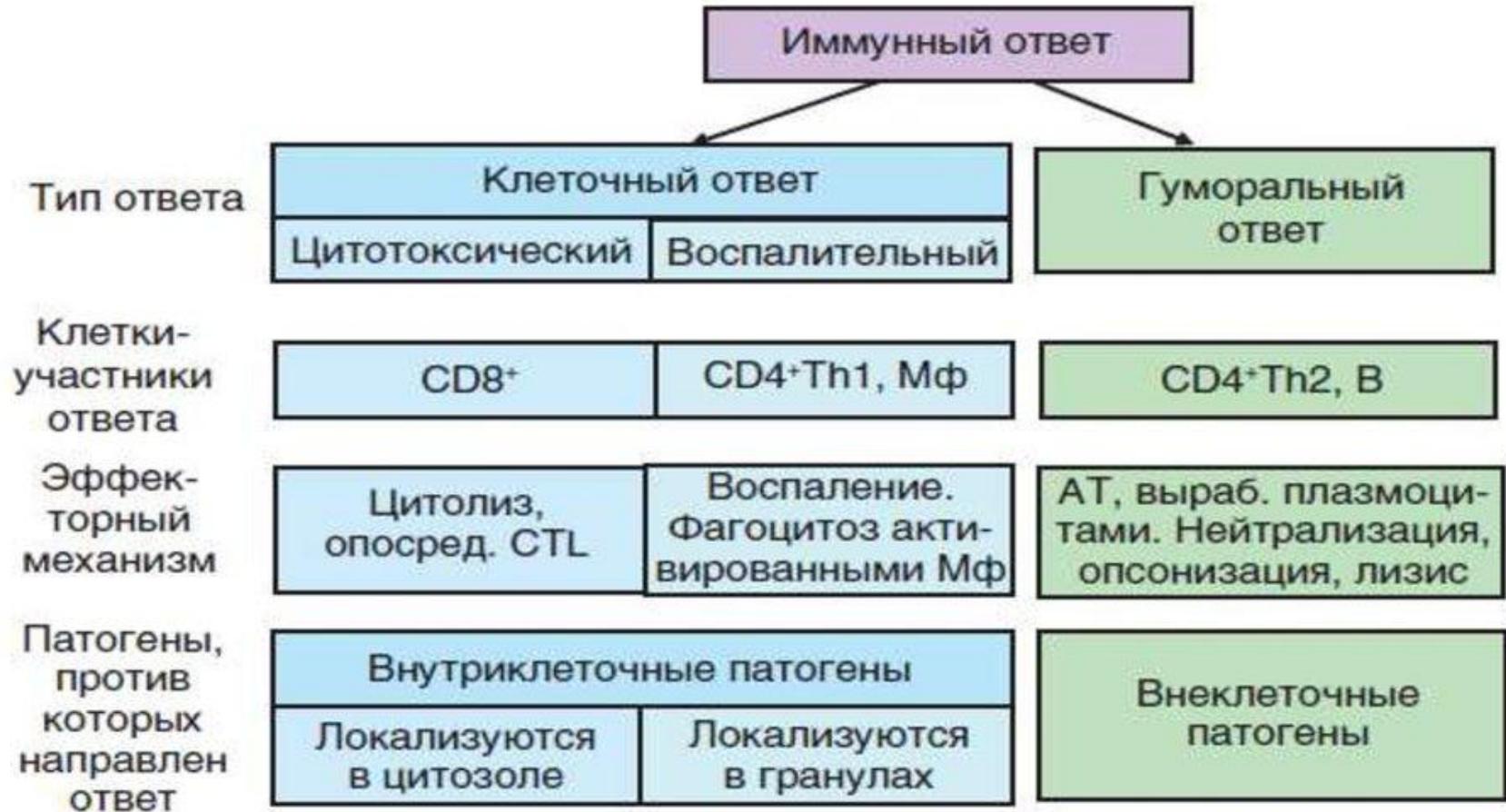
Иммунный ответ

Адаптивный иммунитет

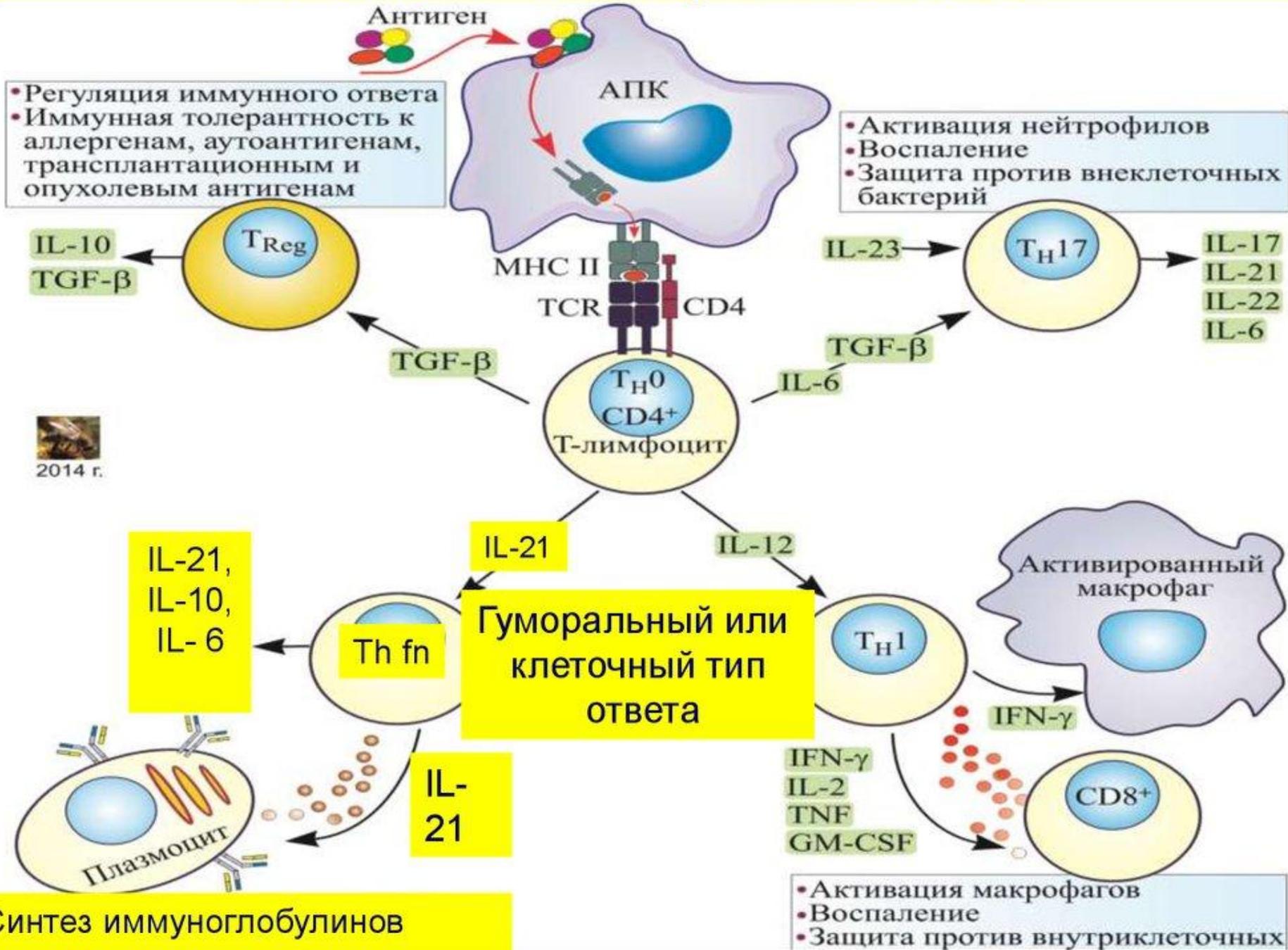


1. Момент включения ИО-презентация АГ и распознавание Т- л
2. Дифференцировка на несколько разновидностей Th- для реализации различных форм ИО
3. Исполнительные клетки (Вл, Тц) тоже распознают АГ, а затем получают дополнительный стимул от Th (через межклеточные контакты или цитокины)

Типы иммунного ответа



Разные типы иммунных ответов



- Регуляция иммунного ответа
- Иммунная толерантность к аллергенам, аутоантигенам, трансплантационным и опухолевым антигенам

- Активация нейтрофилов
- Воспаление
- Защита против внеклеточных бактерий

Гуморальный или клеточный тип ответа

- Активация макрофагов
- Воспаление
- Защита против внутриклеточных

Клеточный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

- Осуществляется Т-лимфоцитами
- Направлен на защиту от **внутриклеточных патогенов**
- Зависит от доминирующего направления ИО
- В зависимости от локализации патогена (в цитозоле или гранулах) «клетки мишени» различают

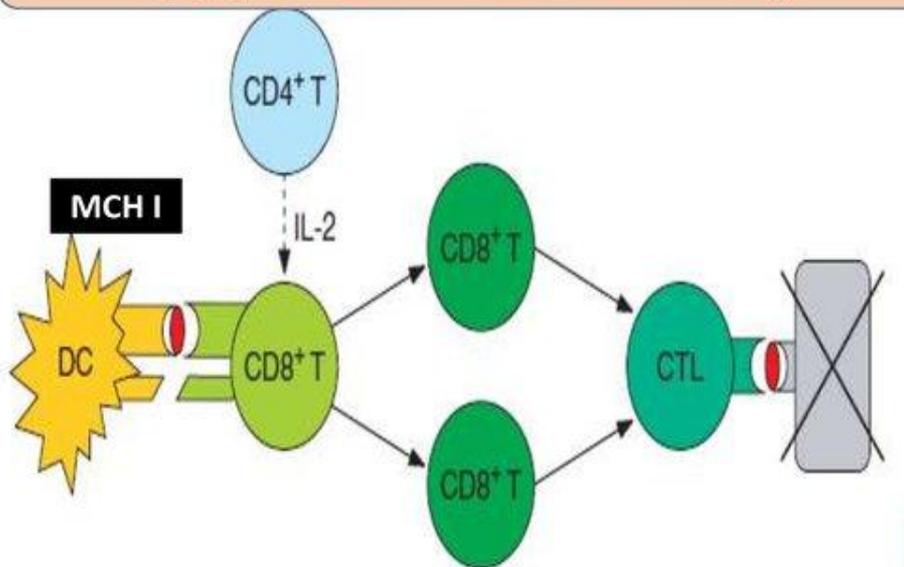
2 варианта ответа:

- 1.Цитотоксический клеточный ответ
- 2.Воспалительный клеточный ответ

Цитотоксический иммунный ответ

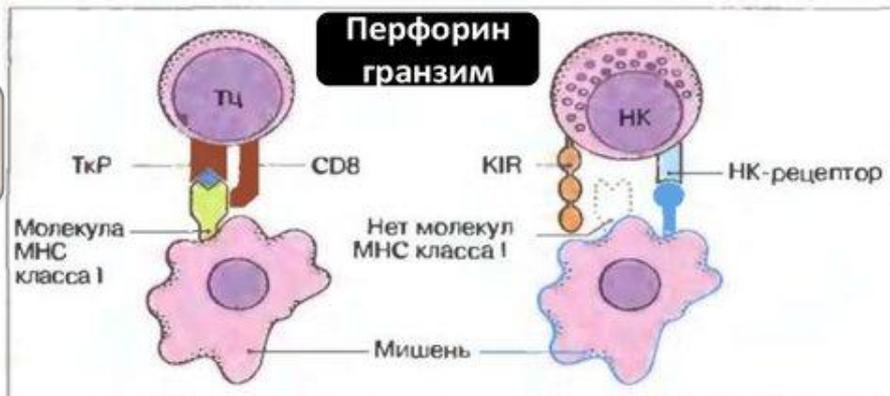
Клеточный иммунный ответ

1. Цитотоксический (эффекторные клетки CD8+-Тц)

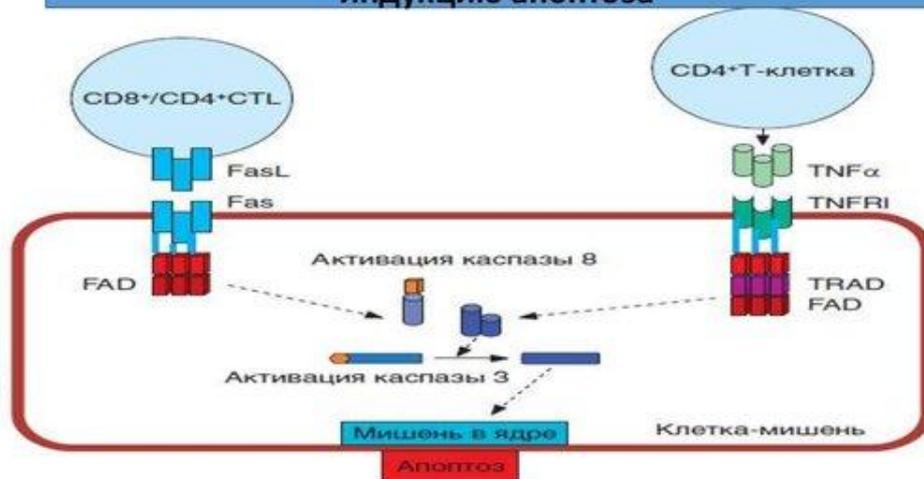


- I. Презентация антигена
- II. Пролиферация клеток клона
- III. Дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL)
- IV. Цитолиз клеток-мишеней

Распознавание клеток-мишеней Тц- и НК-клетками



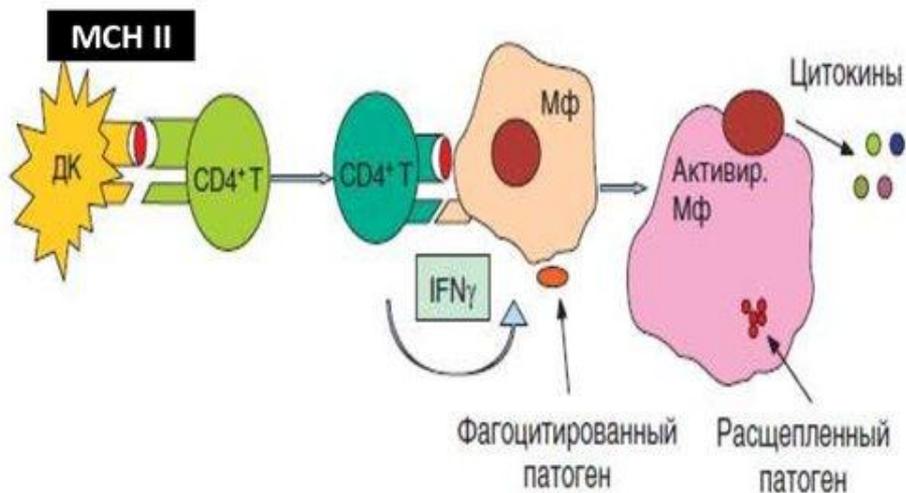
Реализация цитотоксического эффекта через индукцию апоптоза



Воспалительный иммунный ответ (1)

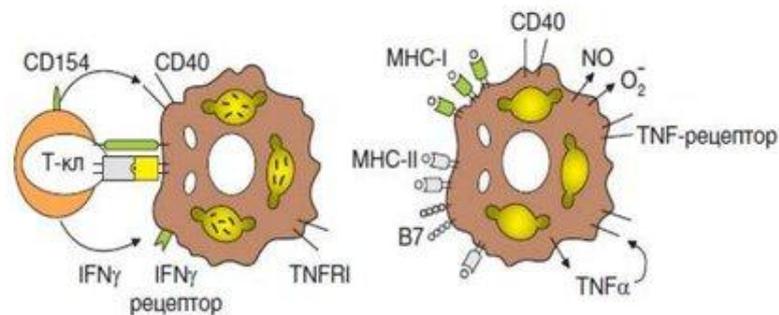
Воспалительный иммунный ответ

- Т-клетки выступают в качестве не только хелперов и регуляторов, но и эффекторов, выполняющих защитные функции



- I. Презентация антигена CD4⁺ Т-клетками и их активация
- II. Развитие Th1-клеток
- III. Активация макрофагов CD4⁺ Т-клетками
- IV. Активация фагоцитоза, выделение цитокинов

Механизмы воздействия Th1 на МФ



Активация макрофага

Активированный макрофаг

контактный

Через цитокины

Воспалительный иммунный ответ (2)

Воспалительный иммунный ответ

В барьерных тканях ДК поглощают патоген или его фрагмент, транспортируют его в регионарный ЛУ или селезенку.

Дифференцировавшиеся Th1 поступают в рециркуляцию

Подобно Тц, утрачивают мембранные молекулы, приобретают свойства эффекторных клеток

В очагах инфицирования Th1 в кооперации с МФ обезвреживают патоген в результате происходит выраженная активация МФ

Эта активация результативна для защиты от внутриклеточных патогенов, но деструктивна для окружающих тканей

Активированные МФ выделяют весь спектр секреторных продуктов



Гранулема формируется

при неэффективном клеточном ответе, когда разрушения и переваривания внутриклеточных патогенов не происходит.

Морфологическая структура округлой формы, в центре инфицированные МФ, клеточный детрит, патогены (из разрушенных МФ).

Вследствие слияния МФ образуются гигантские многоядерные клетки.

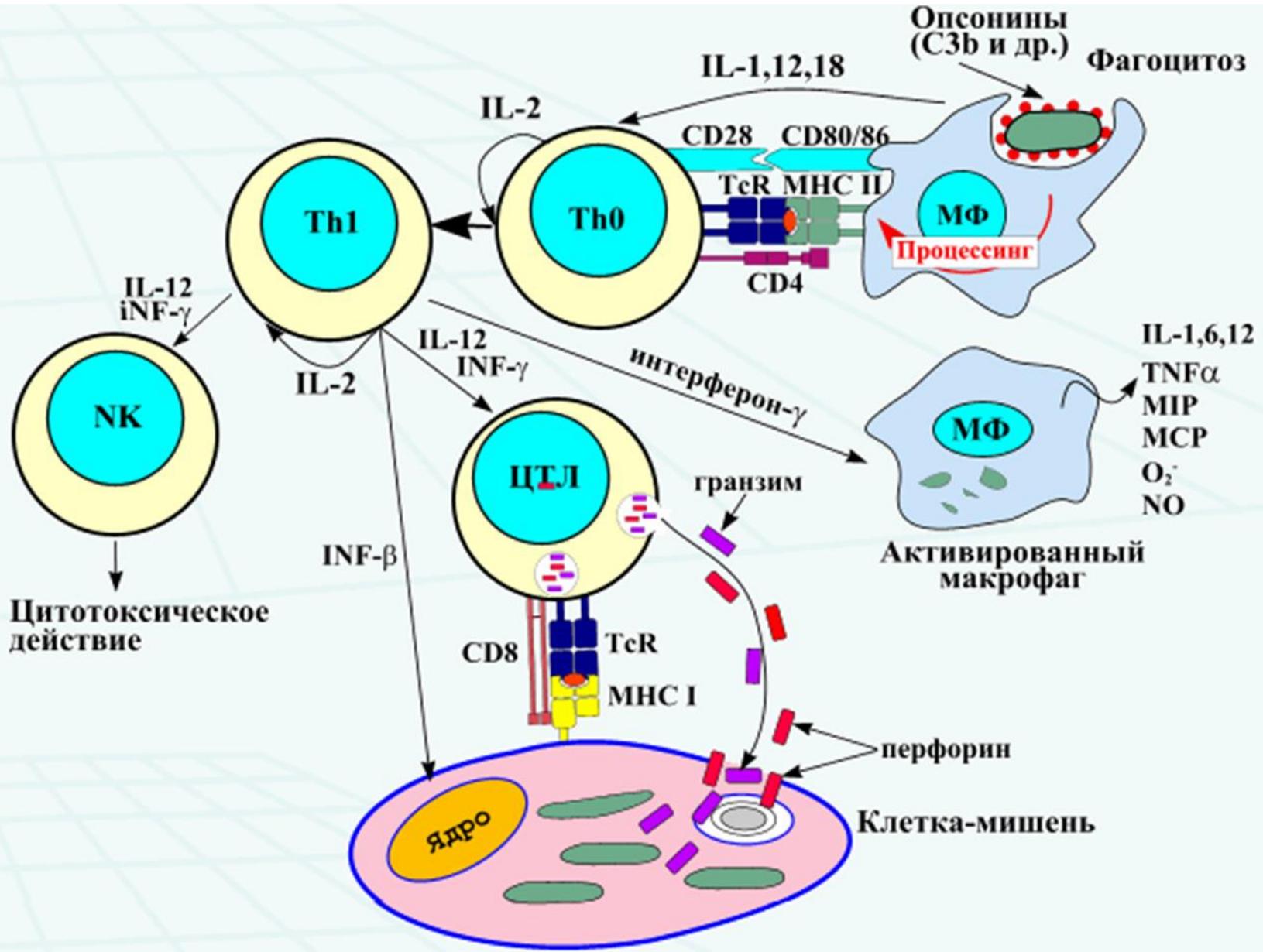
Некоторые МФ приобретают фенотип эпителиоидных клеток. Периферическая часть образована МФ лишенными патогенов и Th1.

Клеточный иммунный ответ

играет важную роль в следующих реакциях:

- 1. Аллергические реакции замедленного типа (ГЗТ), аллергический контактный дерматит.**
- 2. Защита против внутриклеточных паразитов.**
- 3. Противовирусный и противогрибковый иммунитет.**
- 4. Отторжение трансплантата.**
- 5. Противоопухолевый иммунитет.**

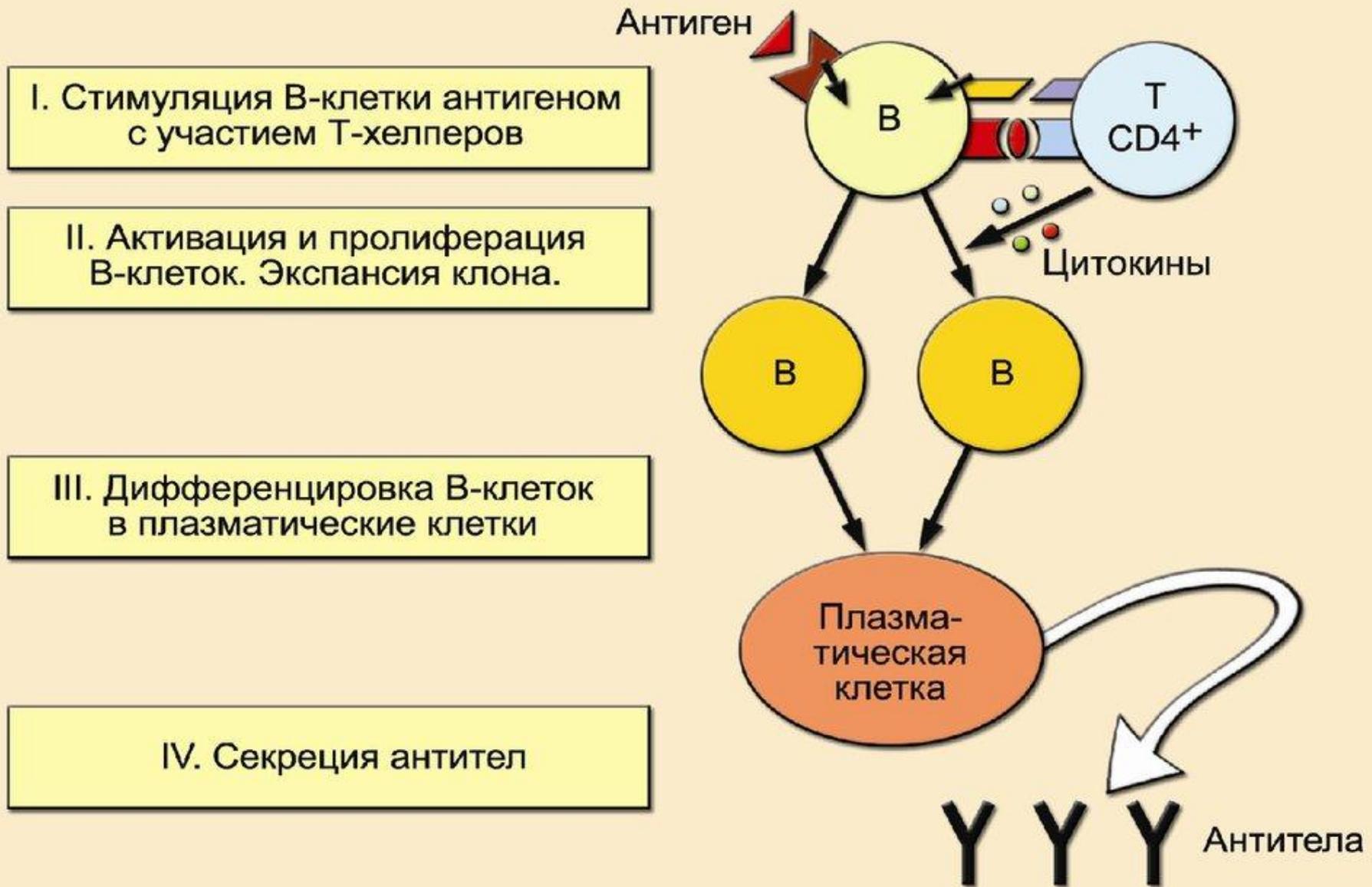
Клеточный иммунный ответ



Гуморальный иммунный ответ (антителообразование)

- Основой гуморального иммунного ответа является активация B-лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие клетки - плазмциты (плазматические клетки).

Фазы развития гуморального иммунного ответа

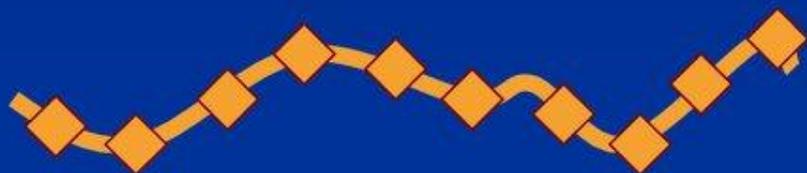


■ Ответ В-лимфоцитов на АГ зависит от характера АГ, которые подразделяются на:

- Т-лимфоцит независимые
- Т-лимфоцит зависимые

T-независимые АГ

- Полисахариды, ЛПС
- Крупные



- Многократно повторяющиеся эпитопы
- Распознаются В1-лимфоцитами

T-зависимые АГ

- Белки
- Мелкие



- Эпитопы разные
- Распознаются В2-лимфоцитами

Общая схема гуморального иммунного ответа

Т-зависимый антиген

Макрофаг

Th₂

В-лимфоцит

Клетки
иммуноло-
гической
памяти

Плазмоциты

IgM

IgG

Т-независимый антиген

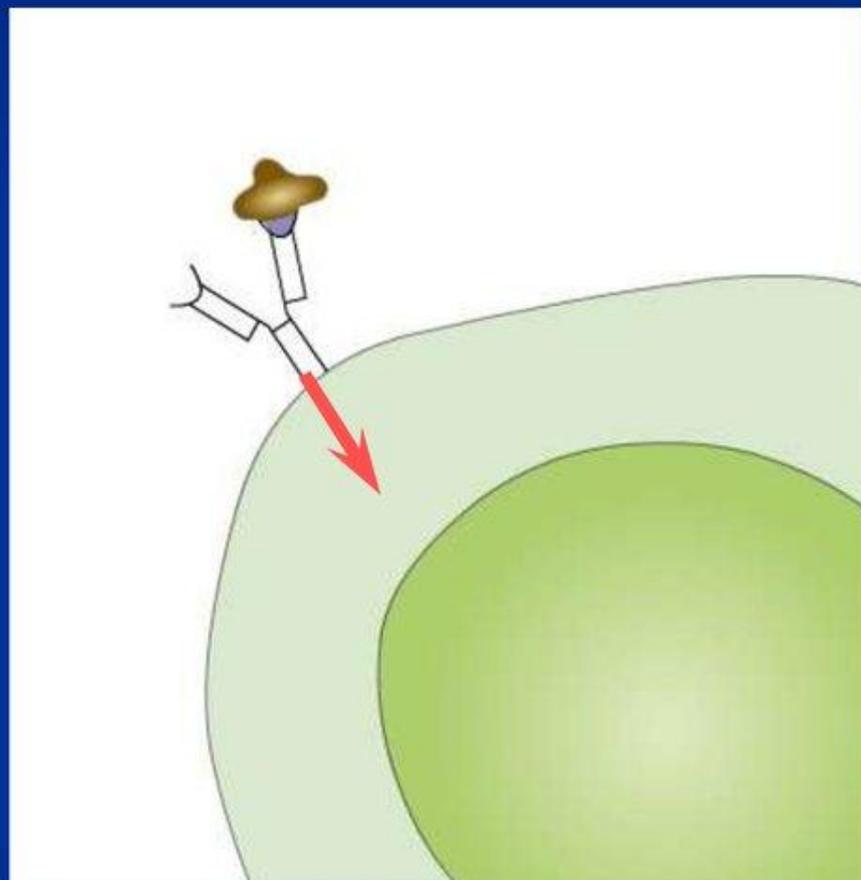
В-лимфоцит

Плазмоцит

Ig M

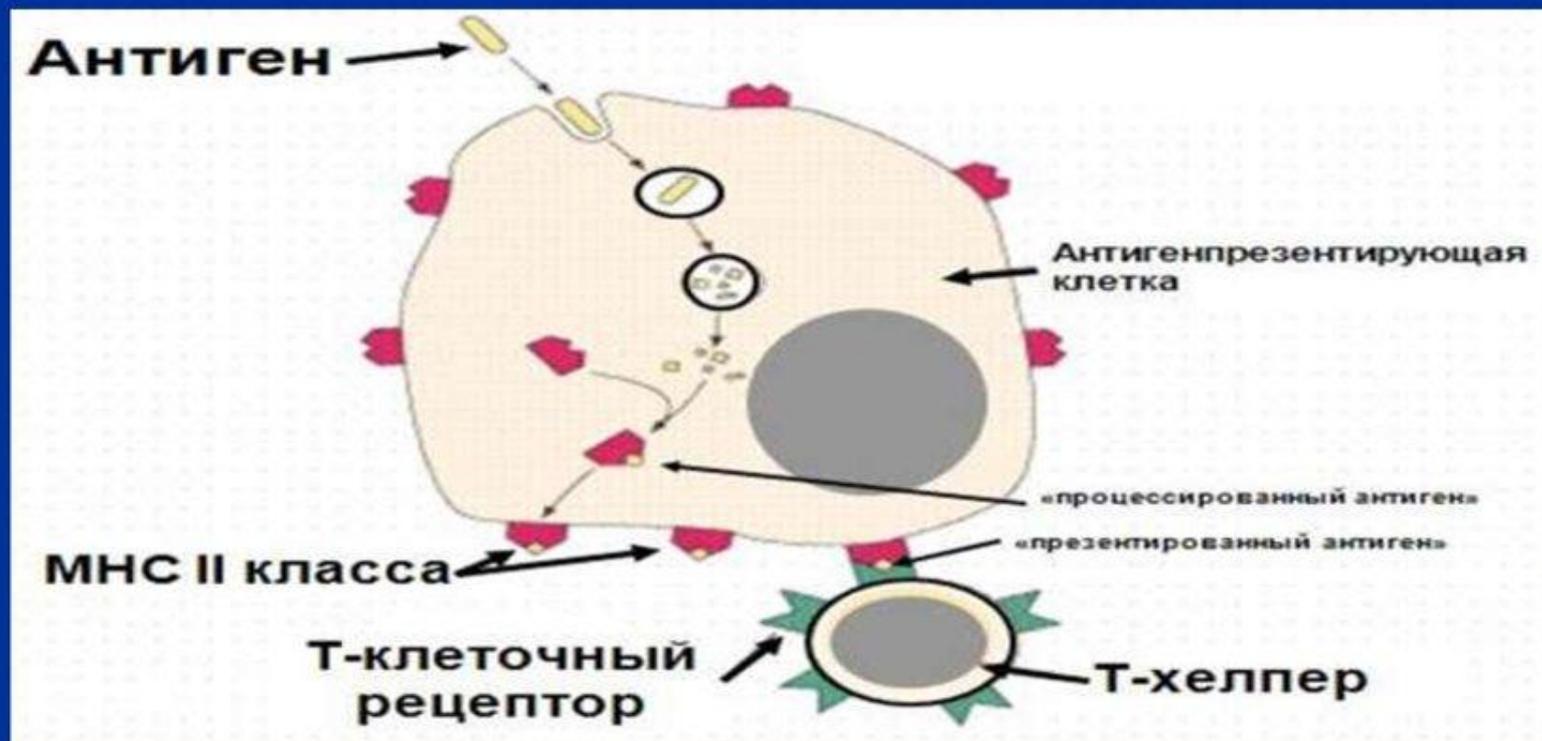
Распознавание Т-зависимых антигенов

- Т-зависимые антигены В-лимфоцит распознает одним рецептором →
- Сигнал слабый, его для активации недостаточно, требуется помощь Т-хелперов



Взаимодействие В-лимфоцита с Т-хелпером-2

- В-лимфоцит работает как АПК: поглощает АГ, расщепляет его до пептидов и в комплексе с НСА-II представляет Т-хелперу-2 («просит о помощи»)



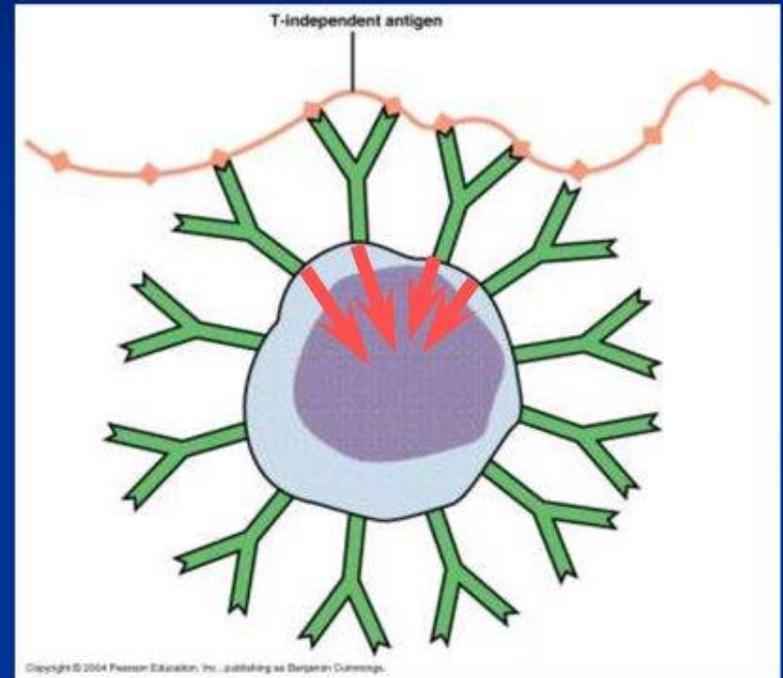
Взаимодействие В-лимфоцита с Т-хелпером-2

Т-хелпер-2 распознает
представляемый АГ,
«убеждается», что помощь
действительно необходима, и
«помогает», выделяя IL-4

**Это приводит к активации
В-лимфоцита**

Распознавание и ответ на Т-независимые антигены

- Т-независимые антигены В-лимфоцит распознает несколькими рецепторами →
- Сигнал сильный, его достаточно для активации

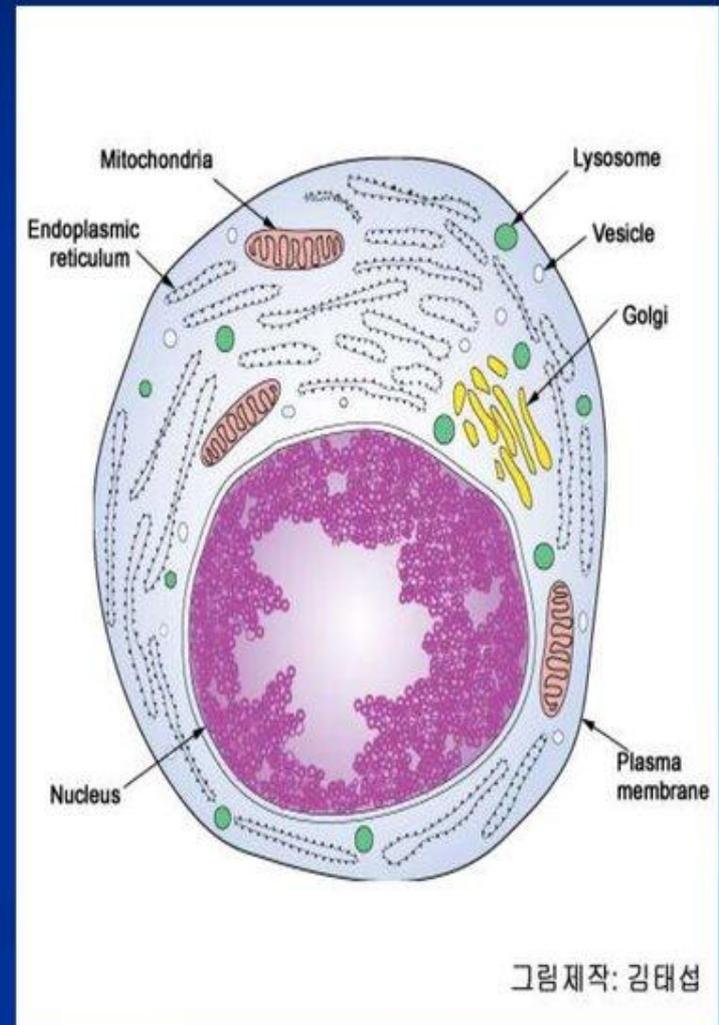


- После активации В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки, выделяющие антитела (IgM) → эффекторная стадия

- После активации В-лимфоциты размножаются (клональная экспансия)
- Часть В-лимфоцитов начинает продуцировать IgM (первичный ответ)
- Другая часть В-лимфоцитов мигрирует в зародышевые центры лимфоидных фолликулов, где происходит:
 - Продолжение клональной экспансии
 - Переключение с синтеза IgM на синтез IgG, IgA

Плазматические клетки

- Крупные клетки с эксцентрично расположенным ядром
- Хорошо развит шероховатый ЭПР — выраженная способность к продукции иммуноглобулинов

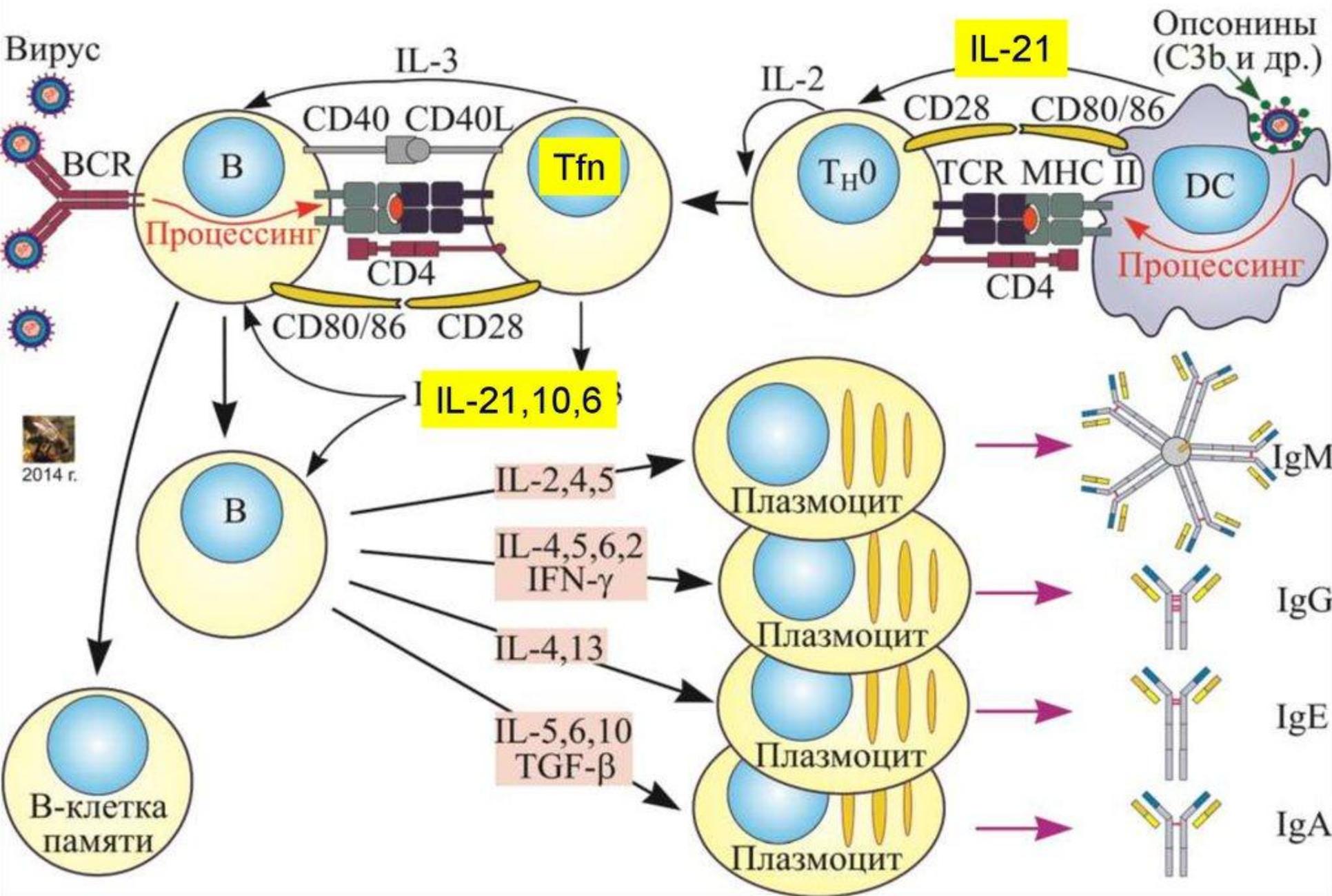


В-клетки памяти

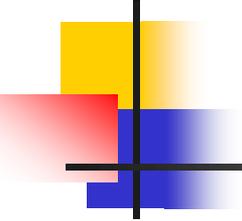
- Морфология – малые лимфоциты
- Долгоживущие клетки – память долго сохраняется
- Клетки памяти находятся в клеточном цикле, а наивные лимфоциты – в фазе покоя (G0)
- Ряд стадий развития клетками памяти уже пройден

Поэтому вторичный иммунный ответ развивается быстрее, чем первичный

Схема гуморального иммунного ответа

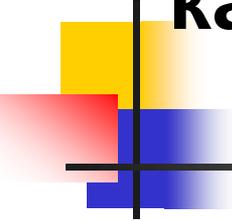


Основные формы иммунного реагирования



- Антителообразование
- Иммунный фагоцитоз
- Опосредованный клетками киллинг
(антителозависимая и антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность)
- Реакции гиперчувствительности
- Формирование иммунологической памяти
- Формирование иммунологической толерантности

Антителообразование – как форма иммунного реагирования



- **Антитела** – это **γ-глобулины**, вырабатываемые в ответ на введение антигена, способные специфически связываться с антигеном и участвовать во многих иммунологических реакциях.
- **Антитела** — важнейший компонент **гуморального специфического иммунитета**. Синтезируются **В-лимфоцитами** и их потомками – **плазматическими клетками**.
- Составляют **15-25%** белков сыворотки крови, что составляет **10-20 г/л**.
- **Каждое антитело распознаёт** уникальный элемент патогена, отсутствующий в самом организме, — **антиген**, а в пределах данного антигена — определённый его участок, **эпитоп**.
- Связываясь с антигенами на поверхности патогенов, антитела могут либо непосредственно **нейтрализовать** их, либо **привлекать другие компоненты иммунной системы**, такие как система комплемента и фагоциты, чтобы уничтожить чужеродные клетки или вирусные частицы.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДЫ АНТИТЕЛ

ФРАКЦИОНИРОВАННОЕ
ОСАЖДЕНИЕ (1908 г)

Глобулиновая
фракция

УЛЬТРАЦЕНТРИФУГИРОВАНИЕ
(1930 г)

2 типа глобулинов:
тяжелые (930000),
легкие (157000)

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ (1937 г)

γ -глобулины

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ
МЕТОД (1950 г)

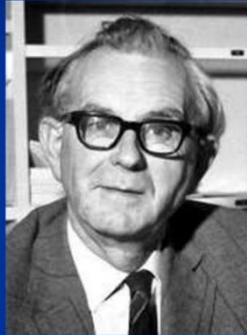
IgA, M, G



1972 – Нобелевская премия
за РАСШИФРОВКУ СТРУКТУРЫ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



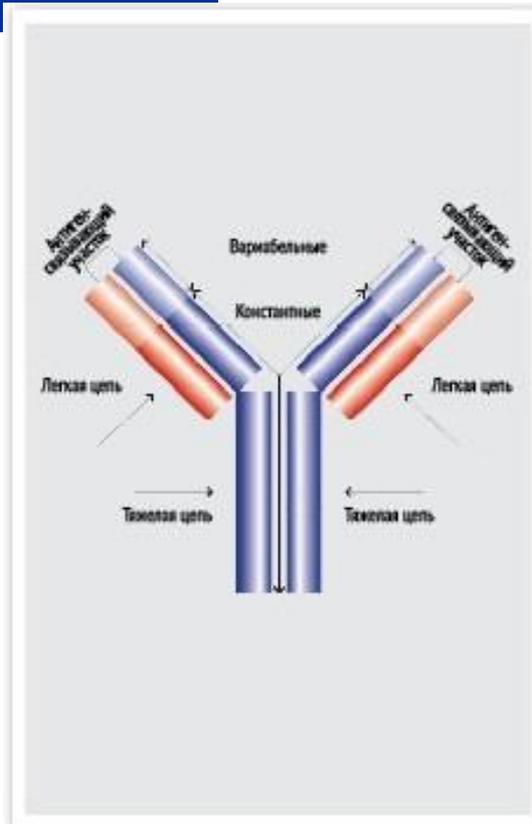
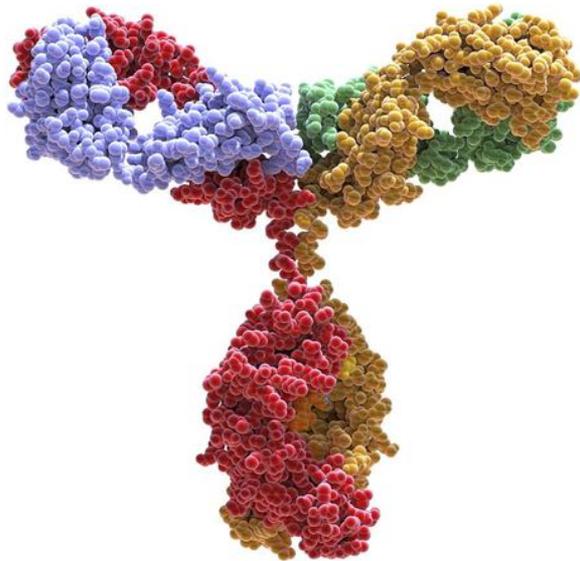
Дж. М. Эдельман
1929



Р.Р. Портер
1917-1985

Строение антител

- Работами Дж.Эдельмана и Р.Портера было установлено, что молекула антитела имеет **Y-образную форму**, на двух концах молекулы располагаются **два одинаковых сайта связывания антигенов**, а третий конец бывает одного из нескольких видов, в зависимости от него антитела относят к тому или иному классу.



В состав одного антитела в большинстве случаев входят **две тяжёлые цепи и две лёгкие цепи**.

Молекулярное строение антител (1)

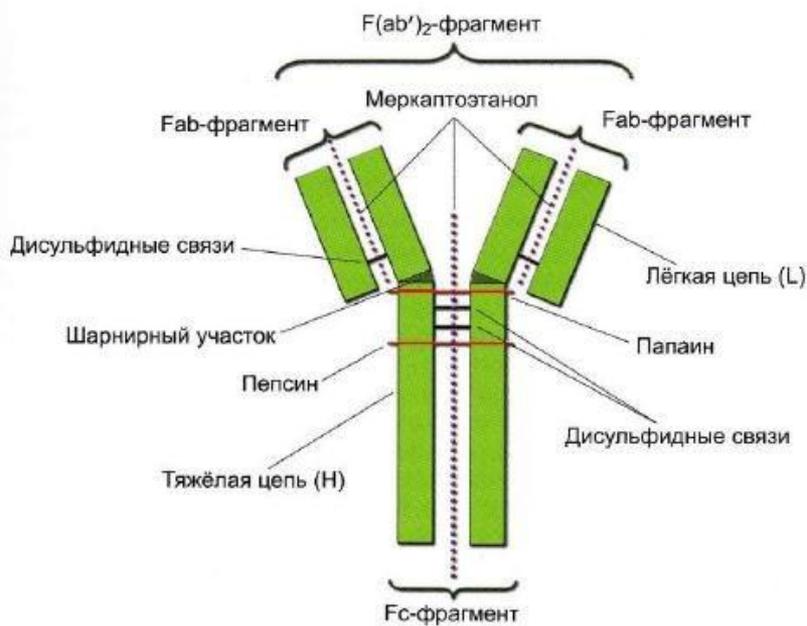
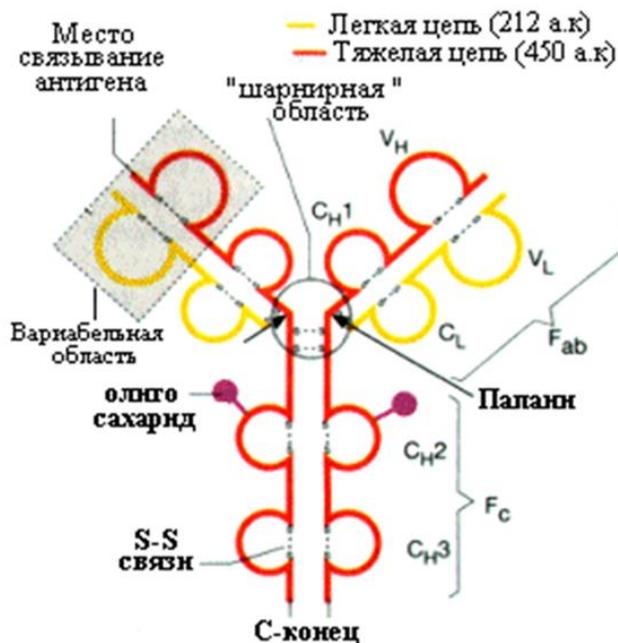
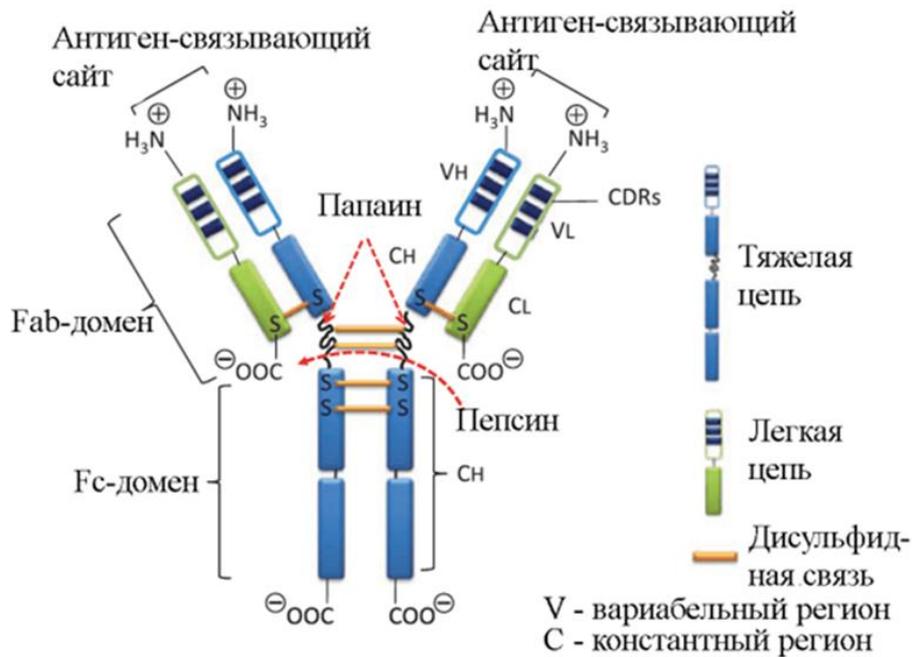


Рис. 11.2. Основные структурные компоненты молекулы иммуноглобулина, определенные с помощью протеолитических ферментов (папаин, пепсин) и меркаптоэтанола

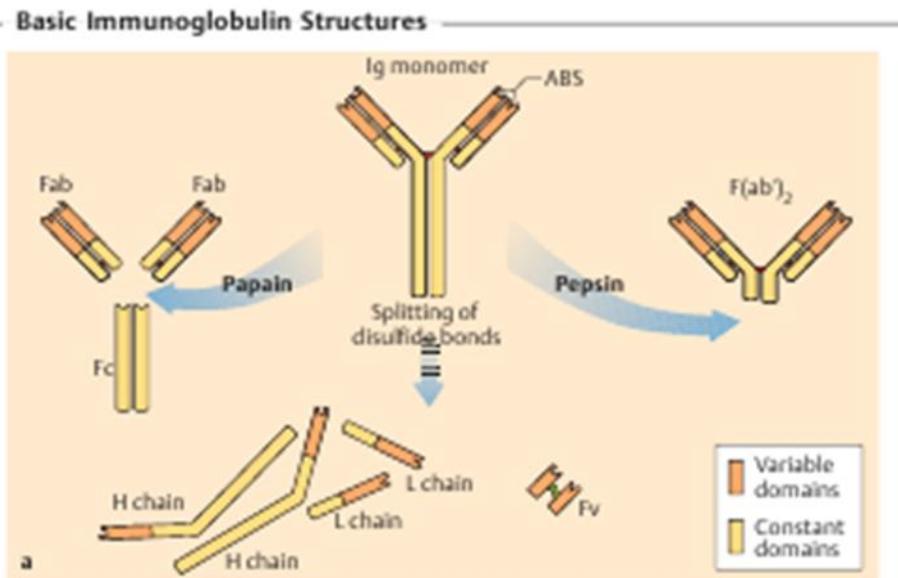


- **Обработка молекулы Ig меркаптоэтанолом и ферментами (папаин и пепсин) приводит к ее распаду и гидролизу на определенные фрагменты.**
- **Если молекулу Ig обработать 2-меркаптоэтанолом, то она распадется на 2 пары полипептидных цепей:**
 1. **две тяжелых (550-660 аминокислотных остатков, молекулярный вес 50 кДа)**
 2. **две легких (220 аминокислотных остатков, молекулярный вес — 20—25 кДа). Обозначают их как H- (от англ. *heavy* — тяжелый) и L- (от англ. *light* — легкий) цепи.**
- **Тяжелые и легкие цепи связаны между собой попарно дисульфидными связями (-S-S-).**
- **Между тяжелыми цепями также есть дисульфидная связь. Это так называемый «шарнирный» участок.**

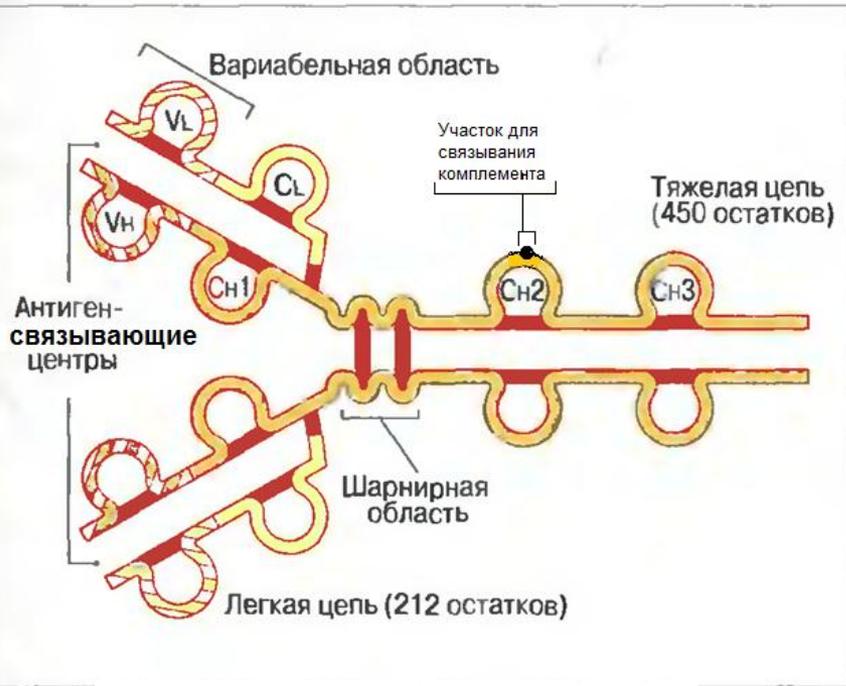
Молекулярное строение антител (2)



- **Папаин** разрывает молекулу выше шарнирного участка и ведет к образованию **трех фрагментов**.
- Два из них способны специфически связываться с антигеном.
- Они состоят из **цельной легкой цепи и участка тяжелой**, и в их структуру входят антигенсвязывающие участки.
- Эти фрагменты получили название **Fab** (от англ. «фрагмент, связывающийся с антигеном»).
- **Третий фрагмент**, способный образовывать кристаллы, получил название **Fc** (от англ. «фрагмент кристаллизующийся»).
- Он ответствен за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма) и некоторыми микробными суперантигенами.
- **Пепсин** расщепляет молекулу Ig ниже шарнирного участка и ведет к образованию **2 фрагментов: двух сочлененных Fab и Fc**.

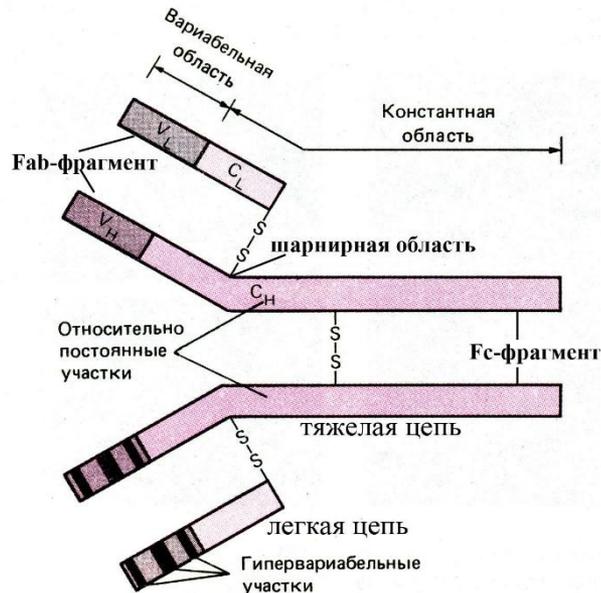


Общая схема строения IgG1



Вторичная структура антител

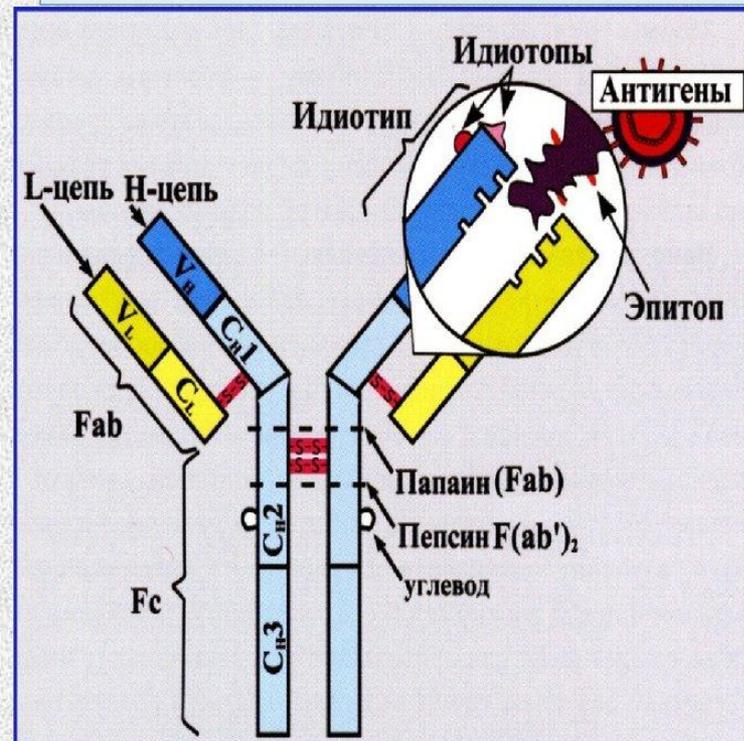
- Вторичная структура полипептидных цепей молекулы Ig обладает **доменным строением**, т.е. отдельные участки цепи **свернуты в глобулы (домены)**, которые соединены линейными фрагментами. Домены стабилизированы внутренней дисульфидной связью.
- Таких доменов в **составе тяжелой цепи Ig бывает 4—5**, а в легкой — 2.
- Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислотных остатков.
- Выделяют **С-домены** (от англ. constant — постоянный), с постоянной структурой полипептидной цепи, и **V-домены** (от англ. variable — изменчивый), с переменной структурой.
- В составе **легкой цепи** есть по одному V- и С-домену, а в тяжелой — один V- и 3—4 С-домена.
- Не весь переменный домен изменчив по своему аминокислотному составу, а лишь его незначительная часть — **гиперварибельная область**, на долю которой приходится около 25 а.к.



Антигенсвязывающий центр молекулы Ig, или паратоп.

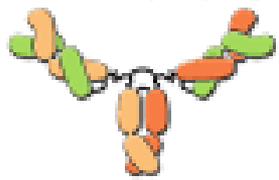
- Вариабельные домены легкой и тяжелой цепи совместно образуют участок, который специфически связывается с антигеном. Это **антигенсвязывающий центр молекулы Ig. или паратоп.**
- **Гипервариабельные области** тяжелой и легкой цепи определяют индивидуальные особенности строения антигенсвязывающего центра для каждого клона Ig и многообразие их специфичностей.

СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ИММУНОГЛОБУЛИНА G

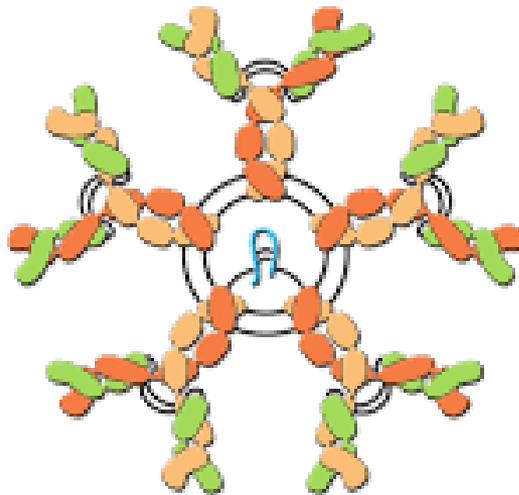


ПАРАТОП
(активный центр антитела для связи с антигеном) образуется переменными частями легкой и тяжелой цепи иммуноглобулина

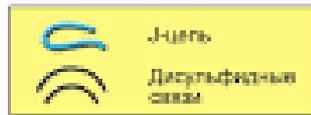
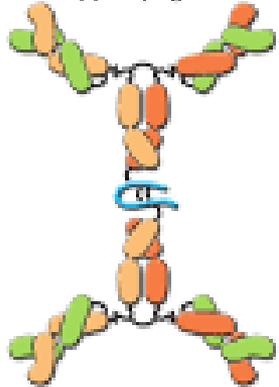
Мономер: IgG, IgD, IgE



Пентамер IgM

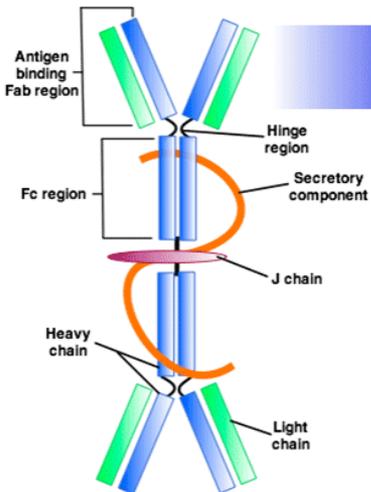


Димер IgA



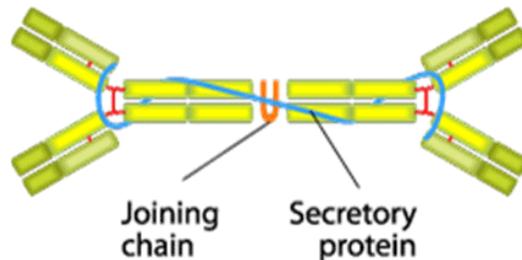
Дополнительные полипептидные цепи

- ❖ В структуре молекул Ig обнаруживают **дополнительные полипептидные цепи**.
- ❖ Так, полимерные молекулы **IgM** и **IgA** содержат **J-пептид** (от англ. join — соединяю).
- ❖ Молекулы **секреторных Ig** в отличие от сывороточных обладают особым **S-пептидом** (от англ. secret — секрет), т.е. секреторным компонентом. Он обеспечивает перенос молекулы Ig через эпителиальную клетку в просвет органа (транцитоз) и предохраняет ее в секрете слизистых от ферментативного расщепления.
- ❖ **Рецепторный Ig**, который локализуется на цитоплазматической мембране В-лимфоцитов и плазматических клеток, имеет дополнительный гидрофобный трансмембранный **M-пептид** (от англ. membrane — мембрана).



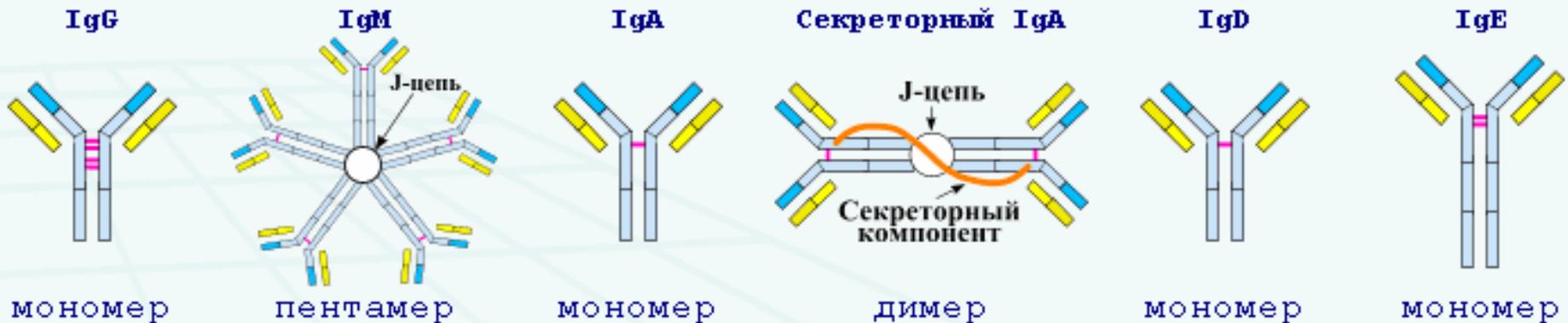
Immunoglobulin A

(IgA)



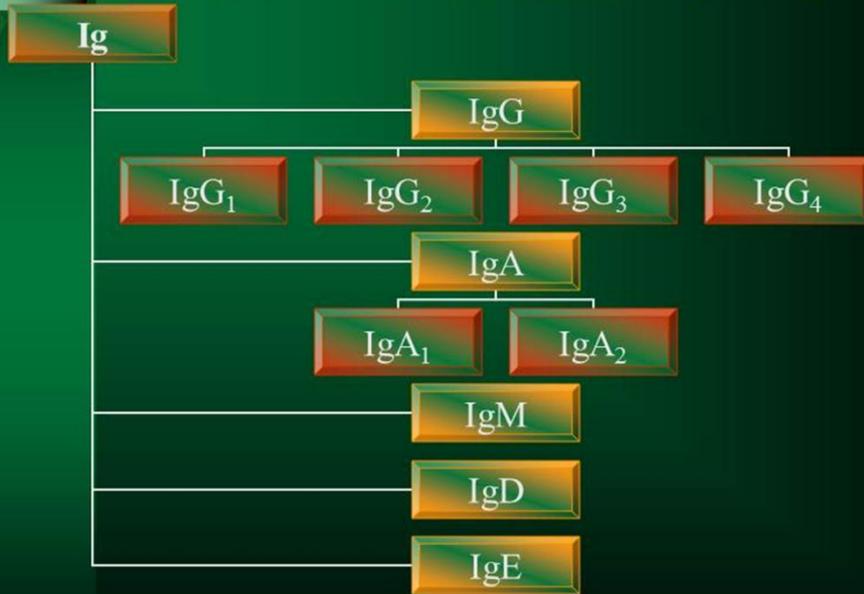
Классы иммуноглобулинов

- Классы иммуноглобулинов отличаются строением тяжелых цепей.
- Тяжелых цепей известно 5 типов: α , γ , μ , ϵ и δ (альфа, гамма, мю, эпсилон и дельта), которым соответствуют пять изотипов (классов) антител — **IgA**, **IgG**, **IgD**, **IgE** и **IgM**. Тяжелые цепи иммуноглобулинов обозначаются буквами греческого алфавита соответственно латинской аббревиатуре класса: IgG – γ -цепи, IgM – μ -цепи, IgA – α -цепи, IgE – ϵ -цепи, IgD – δ -цепи.
- Легкие цепи бывают 2 типов: κ и λ (каппа и лямбда).
- Антитела каждого изотипа отличаются от других функциями и особенностями структуры.
- В порядке снижения процентного содержания в сыворотке крови: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
- В порядке времени начала синтеза: IgM, IgG, IgA.



Подклассы иммуноглобулинов

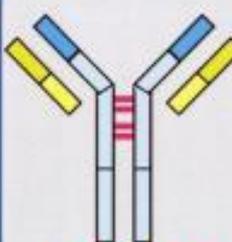
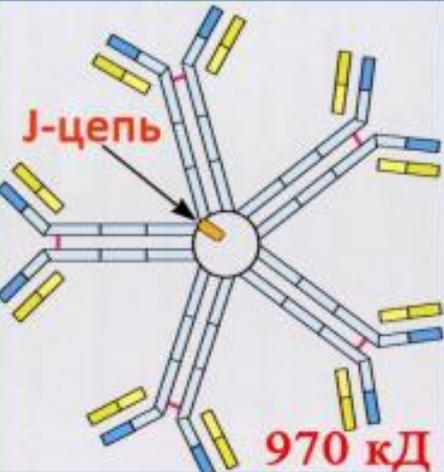
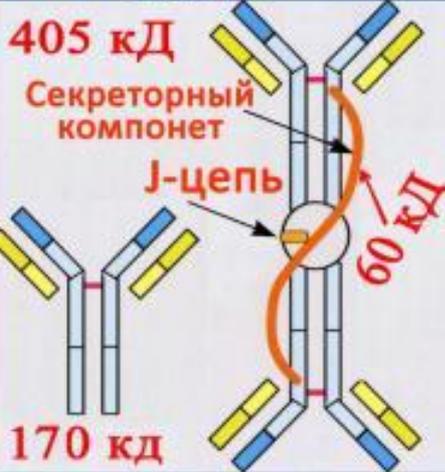
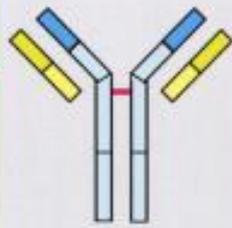
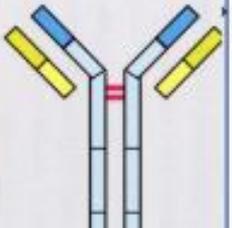
КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



- Иммуноглобулины человека классов **IgG** и **IgA** подразделяют на подклассы в соответствии с особенностями строения тяжелой цепи.
- Среди иммуноглобулинов человека класса **IgG** различают четыре подкласса: **IgG1, IgG2, IgG3, IgG4**.
- Среди иммуноглобулинов класса **IgA** различают два подкласса: **IgA 1 и IgA2**.

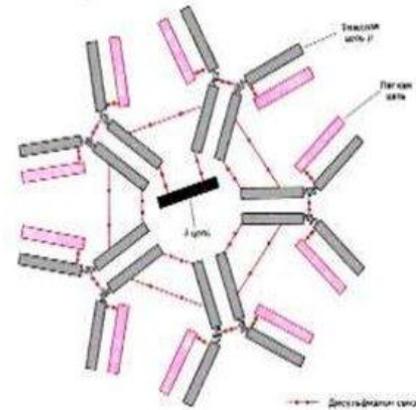
Таким образом, у иммуноглобулинов человека существует **девять разновидностей тяжелых цепей**, определяющих принадлежность иммуноглобулинов к разным классам и подклассам

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

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

Ig M (иммуноглобулин M) –

- ✓ макроглобулин, пентамер,
- ✓ на В-лимфоците -мономер
- ✓ период полураспада 5-8 дней,
- ✓ синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа (первичный ИО)
- ✓ эффективно агглютинирует антигены: бактерии, нейтрализует вирусы
- ✓ активатор классического пути комплемента
- ✓ эффективный опсонин
- ✓ относятся специальные АТ : холододовые агглютинины, гетерофильные АТ и изогемагглютинины.
- ✓ ИО на Т-независимые АГ , по преимуществу, проявляется в синтезе IgM



Иммуноглобулин M

- IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм
- Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе)
- Антитела к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам- преимущественно IgM- антитела.
- IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев.
- IgM у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят.

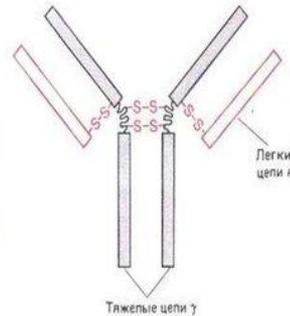
Ig G (иммуноглобулин G) –

- ✓ имеет 4 подкласса: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄,
 - ✓ период полураспада 24 дня
 - ✓ обеспечивает защиту от микроорганизмов и токсинов
 - ✓ **единственный класс АТ-нейтрализатор токсинов.**
 - ✓ **важный противовирусный и противобактериальный фактор**
 - ✓ **потенциальный опсонин**
 - ✓ **главный участник вторичного ИО**
 - ✓ активирует компоненты комплемента
 - ✓ проникает через плаценту (**пассивный иммунитет новорожденным от 3 до 6 месяцев.**)
- ✓ составляет 75% от всех Ig (от 8 до 17 г/л)

Подклассы IgG

- В зависимости от типа тяжёлой цепи, IgG подразделяются на 4 подкласса: IgG1–IgG4
- **IgG1 (70%) > IgG2 (20%) > IgG3 (6%) i IgG4 (4%)**
- Структура шарнирного участка заметно отличается у представителей различных подклассов иммуноглобулина G (наиболее длинный – у **IgG3**, самый короткий – у **IgG2**).
- В целом, гибкость и подвижность частей молекулы относительно друг друга у подклассов иммуноглобулина G снижается в ряду:

IgG3 > IgG1 > IgG4 > IgG2

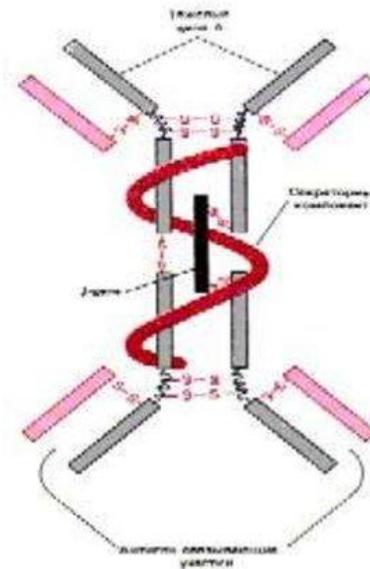


Трансплацентарный перенос различных подклассов IgG

- Единственный Ig, проникающий через плаценту с помощью плацентарного FcRn-Re для IgG (защищает от катаболизма IgG) в III-триместре беременности
- Обеспечивает ребенка противoinфекционной защитой в течение нескольких месяцев после рождения (до наступления момента достаточного синтеза собственных IgG)
- Недоношенные дети имеют высокий риск развития инфекций в постнатальном периоде
- За исключением IgG-2 все подклассы IgG эффективно транспортируются к плоду
- Материнский IgG-2 содержит преимущественно АТ к бактериальным полисахаридам, поэтому ребенок недополучает антиполисахаридные антитела во время беременности и не синтезирует их на протяжении 2-х лет

Ig A (иммуноглобулин A) –

- ✓ Существует в двух формах: сывороточной и секреторной. Период полураспада 6 суток.
- ✓ Обеспечивает защиту слизистых оболочек от инфекции.
- ✓ Составляет 10-15% от всех иммуноглобулинов.
- ✓ **неэффективный опсонин и слабый активатор комплемента, но активный нейтрализатор бактериальных токсинов**
- ✓ **Взаимодействие IgA с рецепторами на эозинофилах ведет к их дегрануляции - важный элемент противогельминтной защиты!**



(SIgA) - содержит 2 IgA молекулы, соединенные специальной полипептидной цепью, и этот участок и называется секреторным.

- В секретах слизистых и желез (молозиво, женское молоко, слюна, секреты кишечника, бронхиального дерева и др.) содержится **секреторный Ig A (sIg A)** в наибольших концентрациях.
- Он состоит из двух мономеров IgA, соединенных **j-цепью** и **молекулы секреторного компонента**. Последний предохраняет иммуноглобулин от разрушающего действия различных ферментов, секретов слизистых оболочек.
- Секреторный компонент синтезируется в эпителиальных клетках слизистых. **sIg A** играет особую роль в обеспечении **местной защиты** от инфекций бактериальной природы. Он препятствует внедрению бактерий в эпителиальные клетки слизистых.
- **Дети** рождаются без IgA и **получают его с молоком матери**. Дети, находящиеся на естественном вскармливании, значительно реже болеют кишечными инфекциями и заболеваниями дыхательных путей по сравнению с детьми, получающими искусственное питание.

Ig E

(ИММУНОГЛОБУЛИН E) –

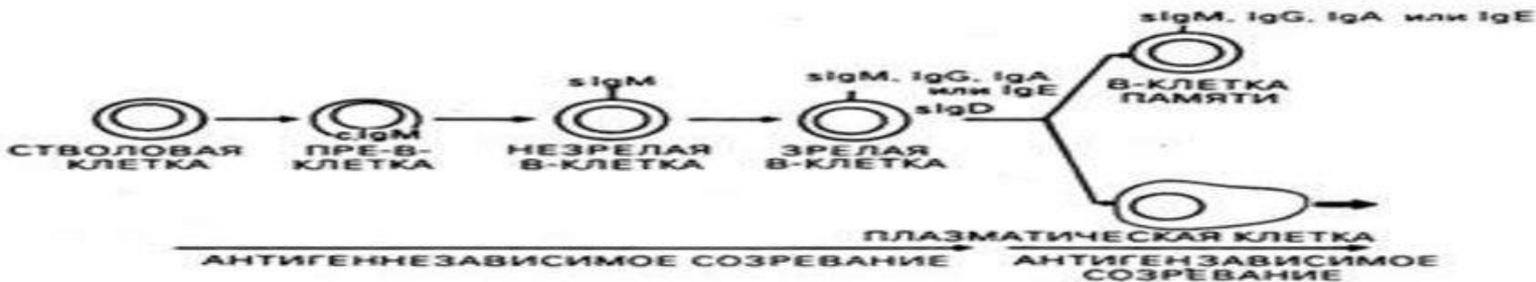
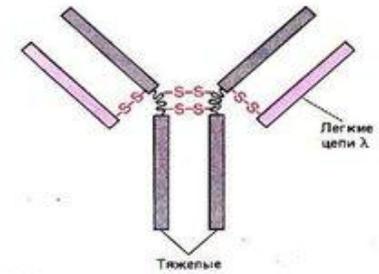
- ✓ Реагин, период полураспада – 2-5 суток
- ✓ Уровень в крови увеличивается при аллергических заболеваниях.



- Ig E содержится в сыворотке в очень небольшом количестве.
- Ig E не активизирует систему комплемента.
- Его особенность состоит в том, что он СПОСОБЕН ФИКСИРОВАТЬСЯ НА БАЗОФИЛАХ И ТУЧНЫХ КЛЕТКАХ, что объясняется наличием в большом количестве на указанных клетках рецепторов к Fc-фрагментам Ig E.
- При последующем соединении фиксированных на тучных клетках или базофилах Ig E с антигеном возникает дегрануляция этих клеток с высвобождением гистамина.
- Ig E называют цитотфильным иммуноглобулином, или РЕАГИНОМ за способность фиксироваться на названных клетках.
- Он играет ведущую роль в патогенезе аллергических заболеваний (1 тип) и в противогельминтном иммунитете. Концентрация в сыворотке здоровых людей 0,000014 – 0,00045 г/л.

Ig D (иммуноглобулин D) –

- ✓ большая часть связана с поверхностной мембраной В-л,
- ✓ участвует в антигензависимой дифференцировке В-л
- ✓ резко увеличивается при беременности, миеломной болезни
- ✓ взаимодействие с БАЗ и с ТК и стимуляция продукции IL-1, IL-4
- ✓ стимуляция мононуклеаров ПК к синтезу TNF α , IL-1 β , рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), IL-6, IL-10
- ✓ иммуномодуляторная молекула, способствующая иммунной защите, развитию воспаления, активации клеток врожденной ИС и продукции ими факторов, активирующих реакции адаптивного иммунитета.



- Молекулы IgD (вместе с IgM) присутствуют на поверхности В-лимфоцитов
- Составляет 0-1% сывороточных Ig, или 0,003-0,4 мг/л, время полураспада – 3 суток.
- Мономер с молекулярной массой 175 кДа и константой седиментации 7S.
- Бивалентен.
- Выполняет функцию рецептора на поверхности В-лимфоцитов.

Места нахождения антител в организме человека

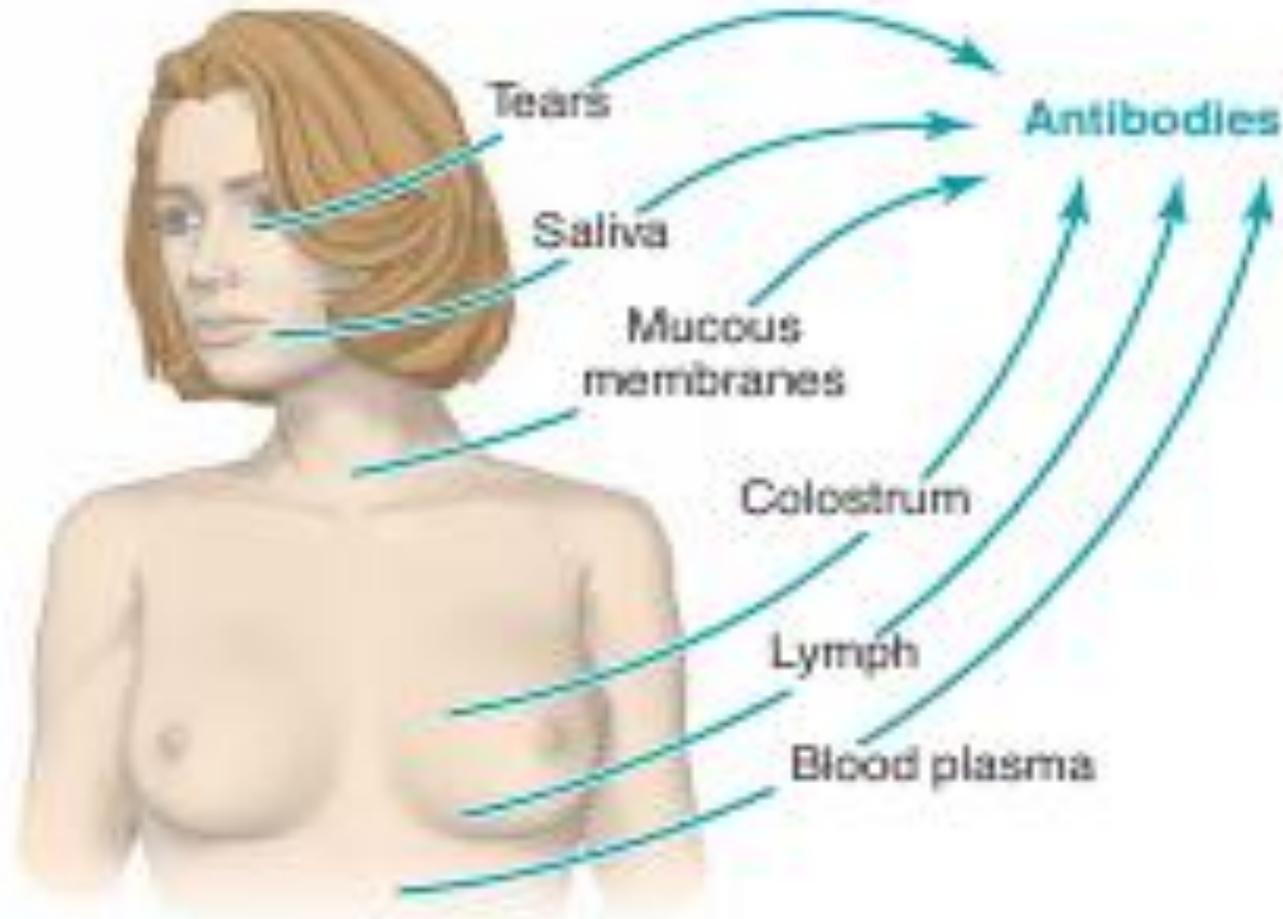


FIGURE 16-4. Body fluids and sites where antibodies are found.

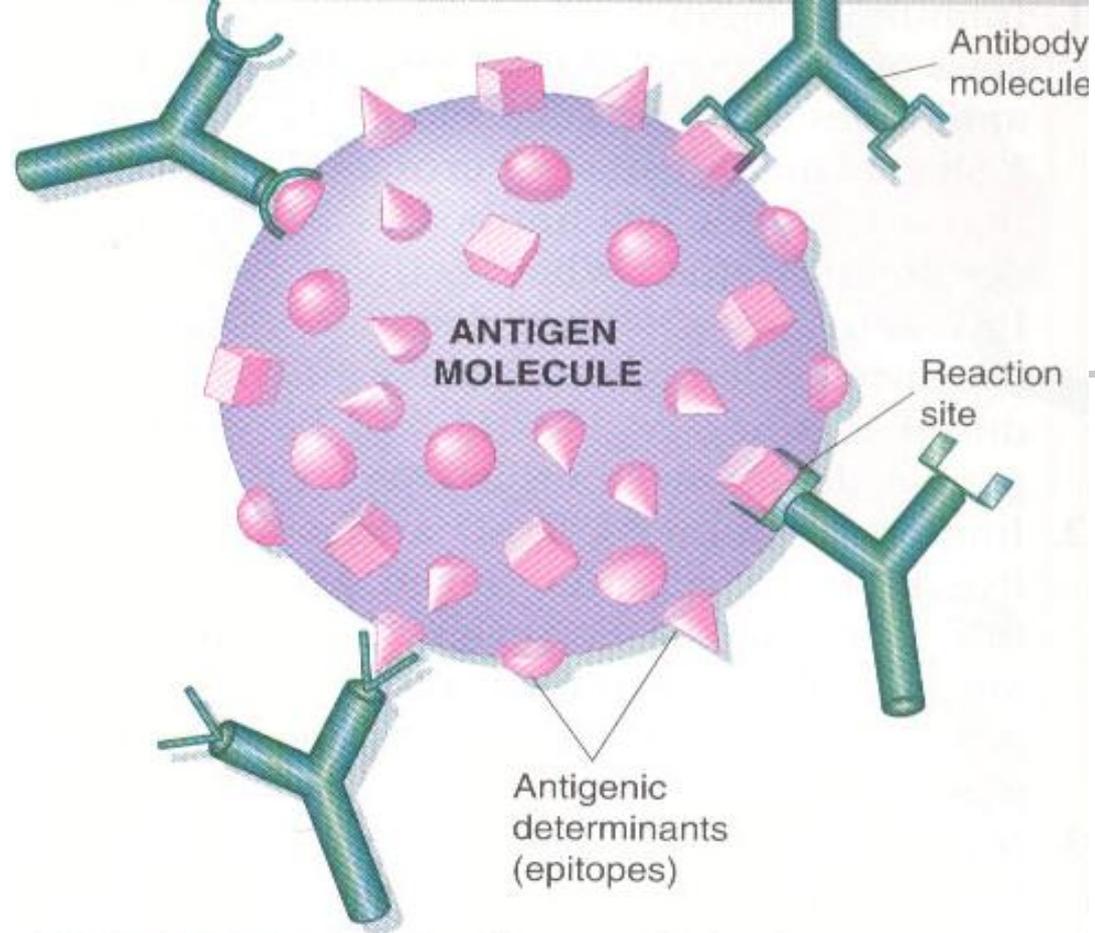
Свойства антител

специфичность - способность взаимодействовать только с комплементарным антигеном.

валентность - это количество антидетерминант в молекуле антитела; как правило они бивалентны, хотя существуют 5- и 10-валентные антитела.

Аффинность (сродство) - прочность связи между детерминантами антигена и антидетерминантами антитела.

Авидность (жадность) характеризует прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффиннитетом и валентностью антигена).



Специфичность и валентность антител

- Антитела обладают **специфичностью**, т.е. способностью связываться со строго определенной детерминантой.
- В процессе взаимодействия **паратоп (активный центр)** антитела связывается с **эпитопом (антигенной детерминантой)** антигена.
- Взаимодействие антигена и антитела происходит за счет ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых и гидрофобных связей.

Типы межмолекулярных взаимодействий Аг-Ат

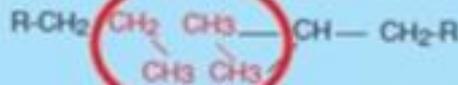
Электростатические силы



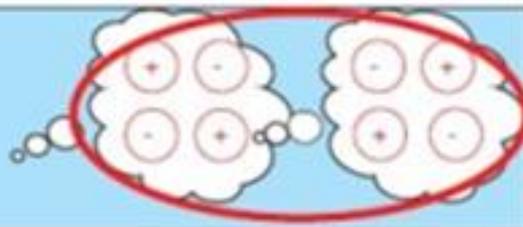
Водородные связи



Гидрофобные силы

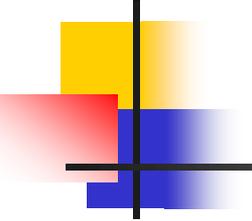


Ван-ден-Ваальсовы силы



- Нековалентные связи, обеспечивающие взаимодействие антиген-антитело

Антигенность антител



В молекуле иммуноглобулина различают 4 типа антигенных детерминант: **видовые, изотипические, аллотипические и идиотипические.**

- **Видовые** эпитопы характерны для иммуноглобулинов особей **одного вида**. Они определяются строением тяжелой и легкой цепей.
- **Изотипические** (групповые) эпитопы расположены в тяжелых цепях и подразделяют иммуноглобулины на **5 изотипов** (классы IgA, IgG, IgD, IgE и IgM) и подклассы.
- **Аллотипические** эпитопы определяют индивидуальную специфичность - отдельные особи одного вида продуцируют отличающиеся варианты иммуноглобулинов (**аллотипы**) в пределах **одного изотипа** (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
- **Идиотипические** эпитопы – это специфичность, связанная со строением **активного центра**. Идиотип антитела (idiotypic- уникальный) – это уникальные переменные участки молекул иммуноглобулинов.



2. ВАЛЕНТНОСТЬ

✓ КОЛИЧЕСТВО ДЕЙСТВУЮЩИХ
ПАРАТОПОВ

✓ $I_g G \Rightarrow 2$

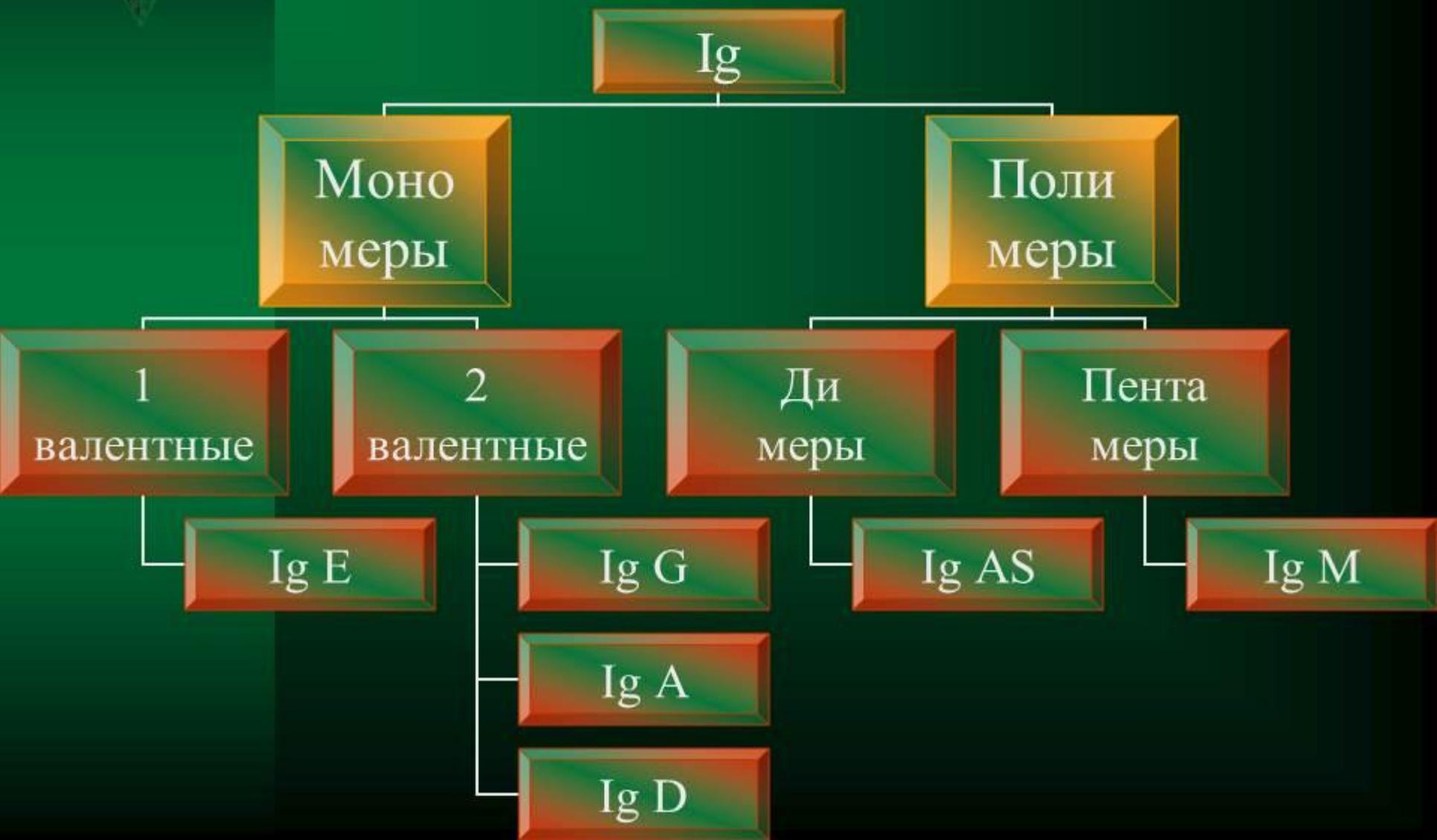
✓ $I_g A \Rightarrow 2 (4 - I_g AS)$

✓ $I_g M \Rightarrow 10$

✓ $I_g D \Rightarrow 2$

✓ $I_g E \Rightarrow 1$ (реагин)

Морфофункциональные особенности иммуноглобулинов

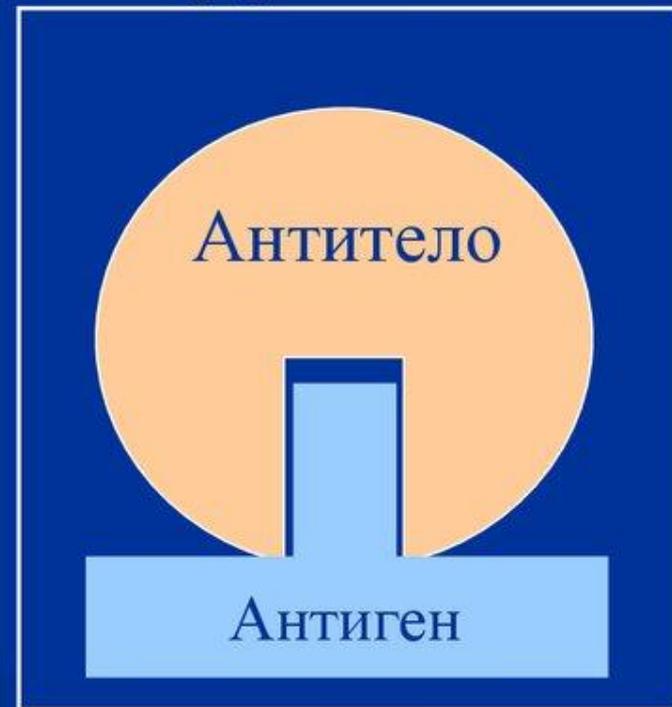


Аффинность – сродство антигенсвязывающего участка антитела к эпитопу антигена

Низкая
аффинность



Высокая
аффинность



АВИДНОСТЬ

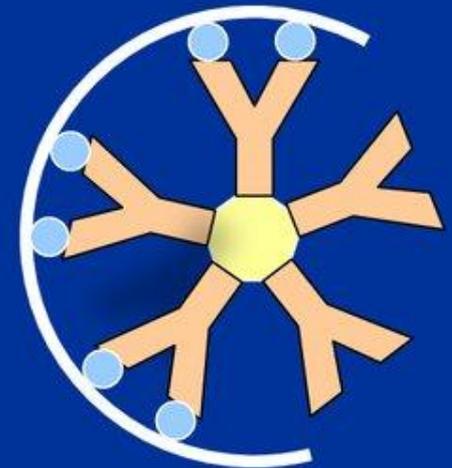
- Суммарное сродство всех антигенсвязывающих участков антитела и эпитопов антигена



Аффинность



Авидность



Авидность



Основная функция:

Ig G → вторичный иммунный ответ

Ig A → **IgAS** – местный иммунитет
слизистых оболочек

Ig M → первичный иммунный ответ

Ig D → **Ag**-распознающий рецептор
зрелых В-лимфоцитов

Ig E → анафилаксия

Различают:

- 1) ***первичный иммунный ответ*** (возникает при первой встрече с антигеном);
- 2) ***вторичный иммунный ответ*** (возникает при повторной встрече с антигеном).

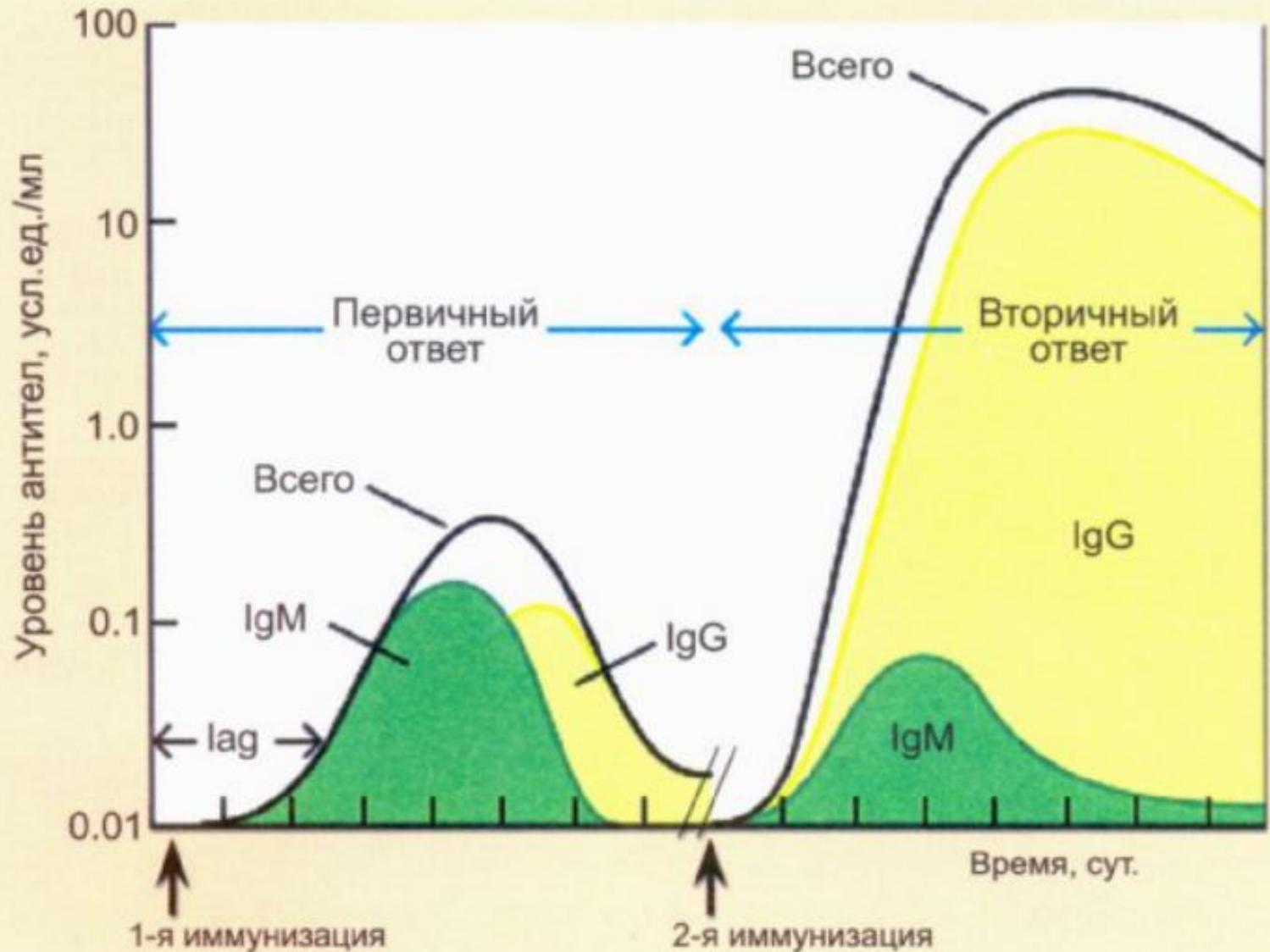


Динамика антителообразования

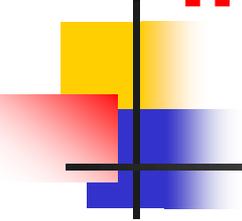
- **Антителопродукция** в ответ на антигенный стимул имеет характерную динамику. Ее можно проследить на примере сывороточных Ig .
- **Выделяют**
- латентную (индуктивную),
- логарифмическую,
- стационарную фазы и
- фазу снижения.



Первичный и вторичный иммунный ответ



Динамика антителообразования при первичном и вторичном иммунном ответе



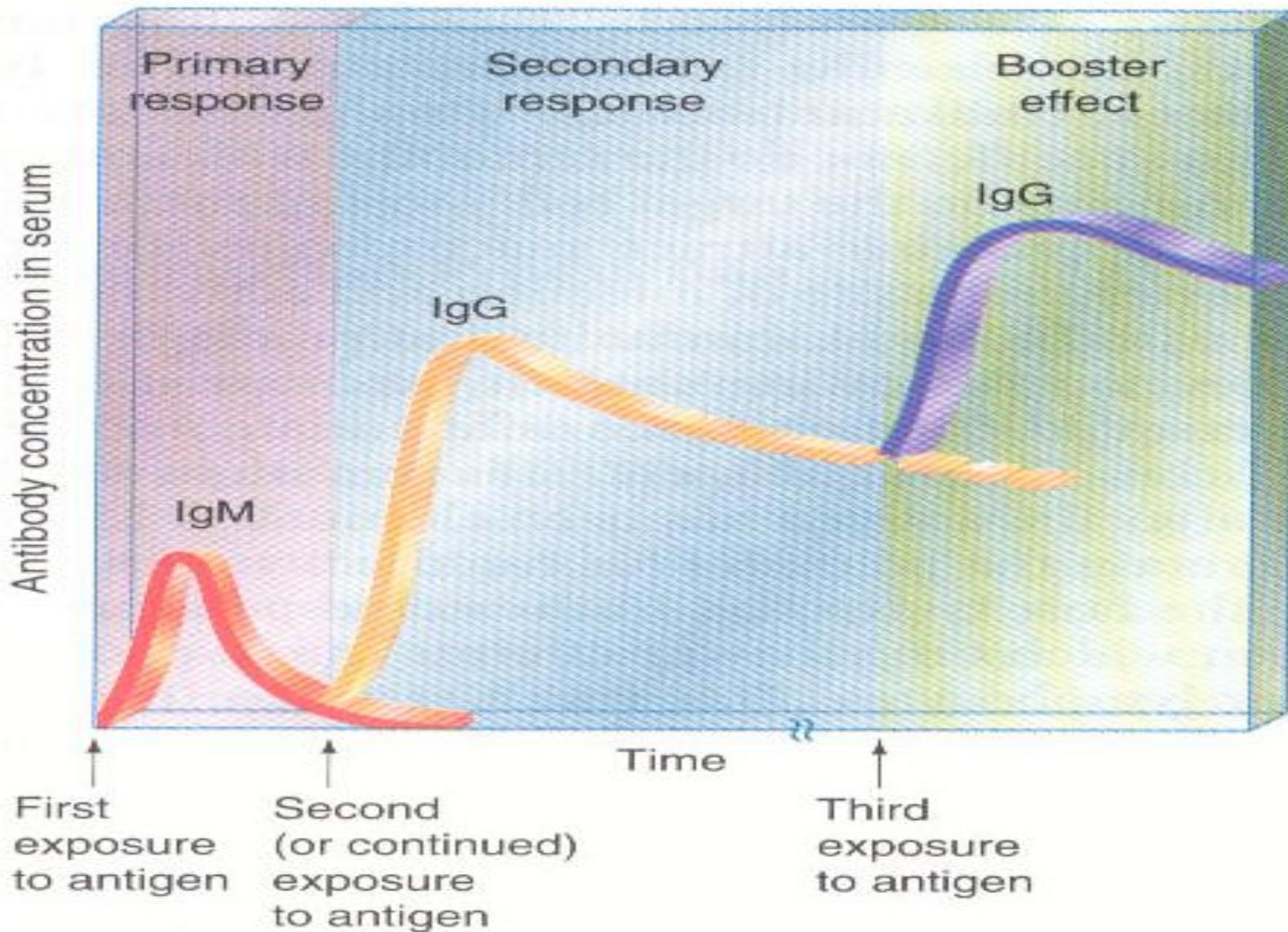
■ Первичный иммунный ответ

- Латентная фаза (3-5 суток)
- Логарифмическая фаза (7-15 суток)
- Стационарная фаза (15-30 суток)
- Фаза снижения (1-6 мес)

■ Вторичный иммунный ответ

- Латентная фаза (1-2 суток)
- Логарифмическая фаза (2-7 суток)
- Стационарная фаза (неск.мес или лет)
- Фаза снижения (неск.мес.или лет)

Динамика антителообразования при повторных введениях антигена



Свойства антител

- Антитела выполняют **эффекторные и регуляторные** функции.
- **Эффекты** антител могут быть **прямыми и непрямymi** (опосредованными)
- К **прямым эффектам** относятся нейтрализация (например, токсина) и деструкция (например, расщепление пептидов или ДНК) антигена.
- К **непрямым эффектам** относятся активация комплемента, запуск антителозависимой клеточной цитотоксичности, реализация гиперчувствительности немедленного типа, индукция иммунного фагоцитоза.
- **Регуляторная функция** антител позволяет управлять силой иммунного реагирования.

Основные типы антител по действию на антиген:

Антитоксические	нейтрализуют или флокулируют антигены.
Агглютинирующие	агрегируют антигены.
Преципитирующие	образуют комплекс с растворимыми антигенами только в растворах или гелях;
Лизирующие	вызывают разрушение клеток-мишеней.
Опсонизирующие	взаимодействуют с поверхностными структурами клеток микробов, способствуя поглощению их фагоцитами.
Нейтрализующие	инактивируют антигены, лишая их возможности проявлять патогенное действие.

В и д ы а н т и т е л

- *Изоантитела* – антитела к изоантигенам. Например, антитела к изоантигенам эритроцитов человека (ABO).
- *Нормальные (естественные) антитела* – антитела, обнаруживаемые в сыворотке крови без предварительного воздействия антигена. Титры их низкие, а вопрос об их происхождении до конца не решен.
- *Аутоантитела* – антитела к молекулам веществ, входящих в состав собственных клеток и тканей организма.
- *Гетероантитела* – антитела, образующиеся в ответ на введение гетероантигена.
- *Моноклональные антитела* – антитела одной специфичности, синтезируемые искусственно полученным клоном плазмоцитов.



Нормальные антитела

Направленность

- изогемагглютинины (против эритроцитарных Ag групп крови системы АВ0),
- против бактерий кишечной группы,
- против кокков,
- против некоторых вирусов



Моноклональные антитела

- ✓ антитела, продуцируемые одним клоном плазмочитов.
- ✓ *Главное достоинство* – высокая специфичность

Моноклональные антитела и их использование в медицине



В 1975 году Георгом Кёлером и Цезарем Мильштейном разработана методика получения клеточных гибридов - гибридом. Гибридомы (гибридные опухолевые клетки) образуются в результате слияния лимфоцитов, взятых от иммунизированных животных, с клетками миеломы костного мозга, культивируемыми *in vitro*.

Схема получения моноклональных антител (МКА)

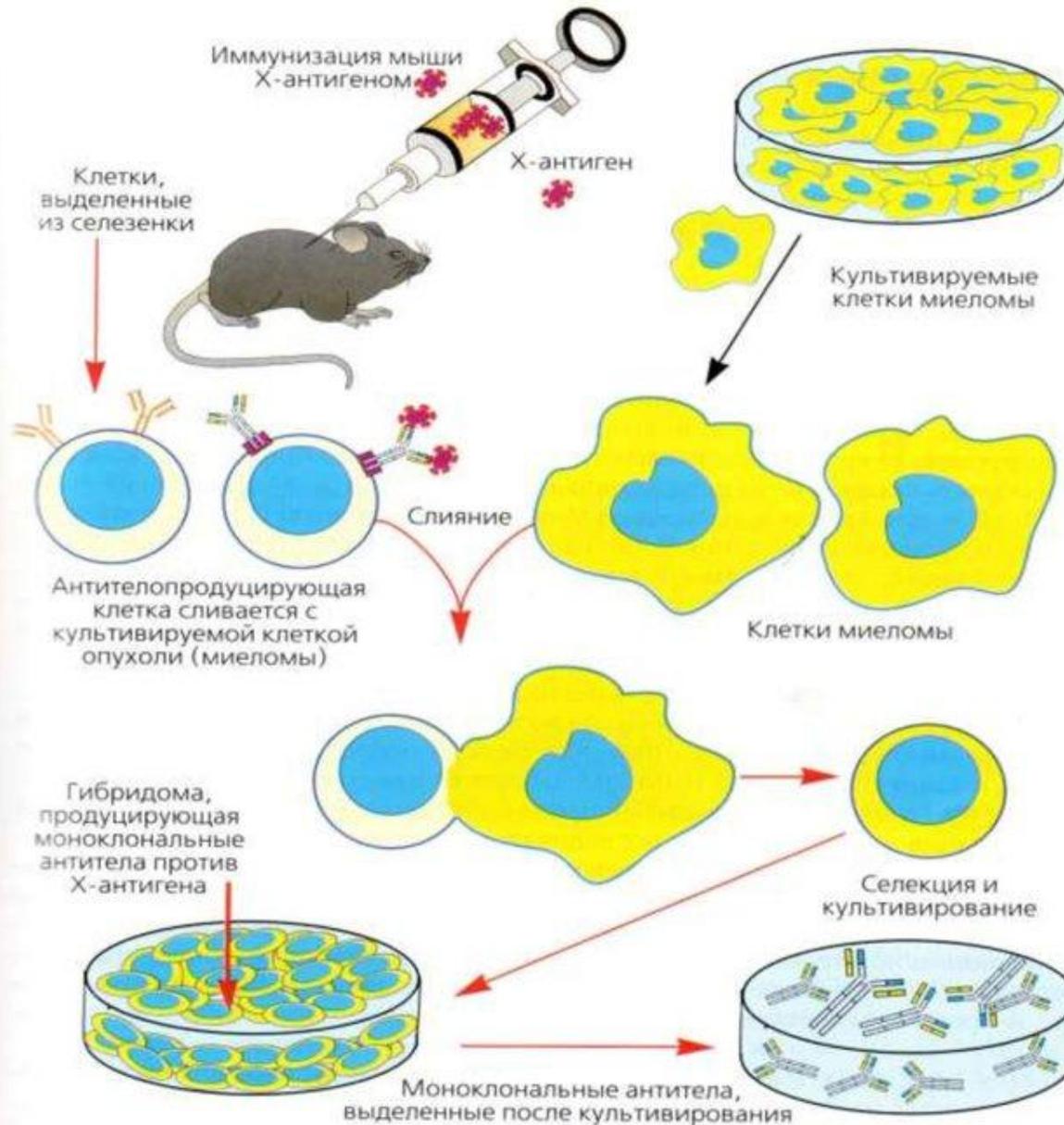


Рис. 1.38. Схема получения моноклональных антител

Полные и неполные антитела

- **Полные АТ** – способны образовывать в РА или РП хорошо различимую глазом макромолекулярную структуру гигантского иммунного комплекса. Полимерные молекулы IgM, некоторые IgA и IgG.
- **Неполные антитела** лишены такой способности несмотря на то, что они специфически связываются с АГ (непреципитирующие или блокирующие АТ).
- Причины: **экранирование** или **дефект** второго антигенсвязывающего центра, недостаточное число или экранирование антигенных детерминант на молекуле АГ.
- Выявление – **реакция Кумбса** (использование «вторых», антииммуноглобулиновых АТ).

Эффекторные механизмы гуморального иммунитета

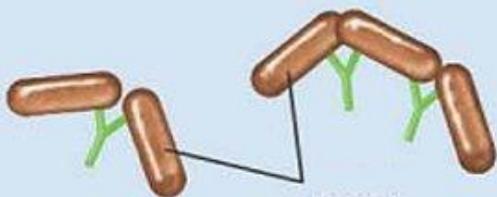
АНТИТЕЛА обеспечивают:

- Нейтрализацию токсинов, вирусов
- Агглютинацию бактерий, их обездвиживание
- Антителозависимый комплемент-опосредованный цитолиз
- Антителозависимый фагоцитоз
- Антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦТ)

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕЙСТВИЕМ АНТИТЕЛ

АГГЛЮТИНАЦИЯ

Вызывает сокращение числа инфекционных единиц для борьбы с ними



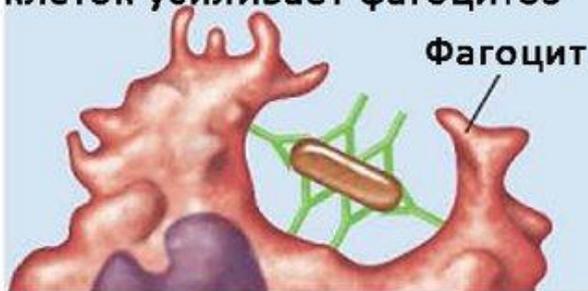
АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА

Вызывает воспаление и лизис клеток



ОПСОНИЗАЦИЯ

Связывание антител на оболочке клеток усиливает фагоцитоз



АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Связывание антител на клетке-мишени вызывает деструкцию макрофагами, эозинофилами и NK-клетками



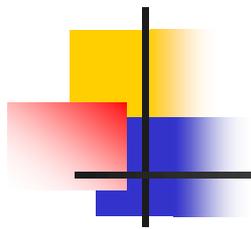
НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ

Блокируется адгезия вирусов и бактерий



Блокируется связывание токсина с рецепторами клетки

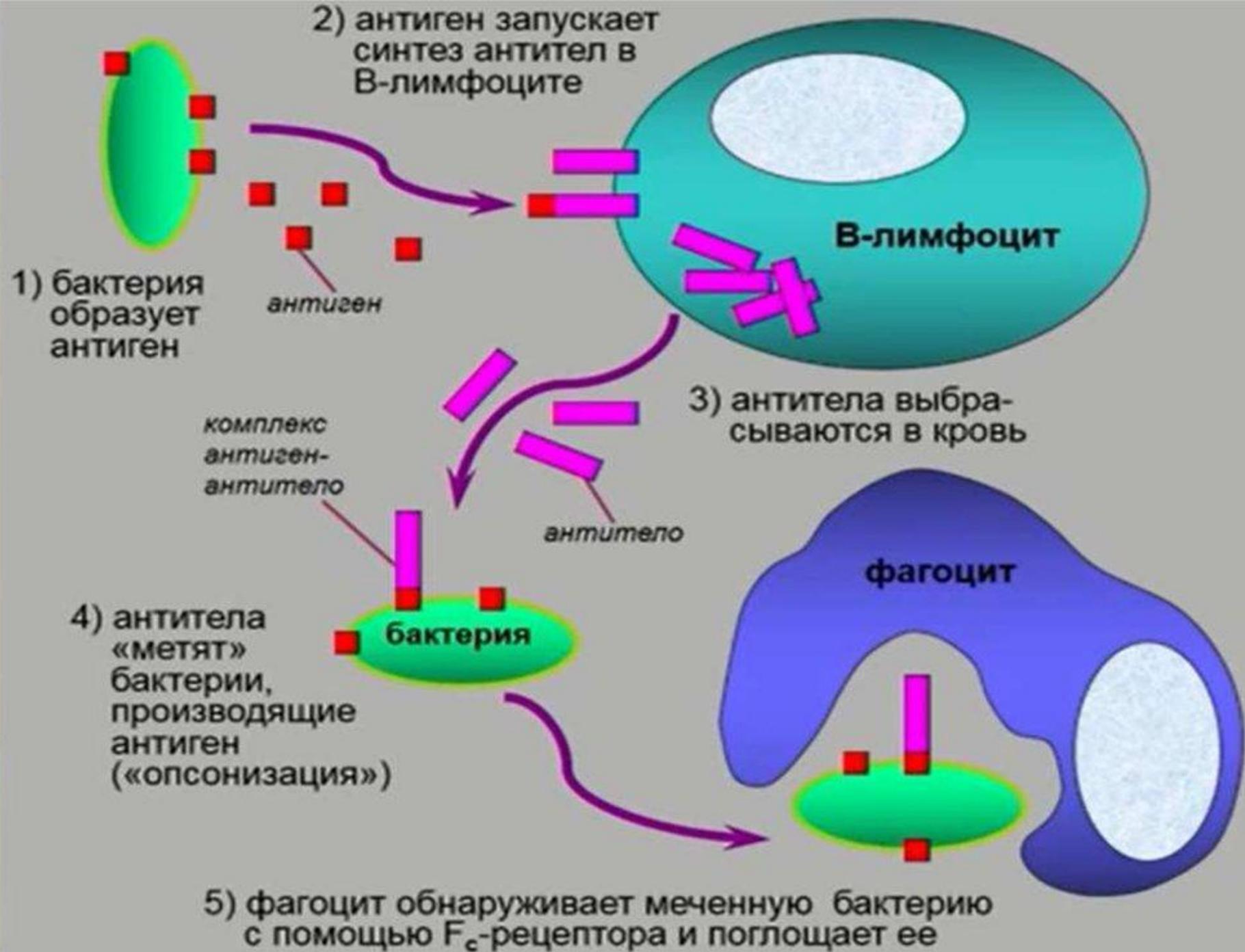




Другие формы иммунного реагирования

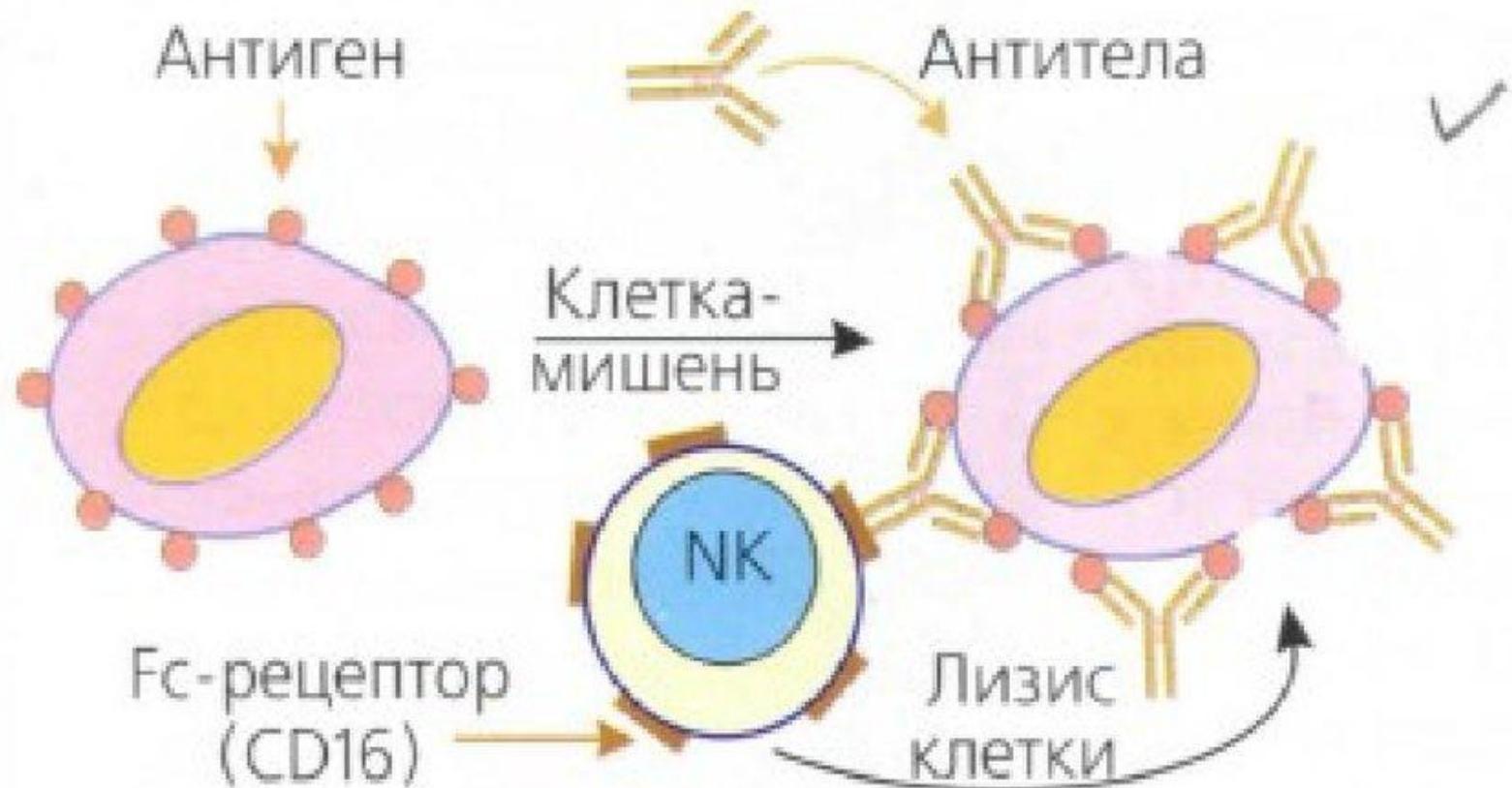
Иммунный фагоцитоз

- **Иммунный фагоцитоз** - поглощение фагоцитами АГ, входящих в состав иммунных комплексов.
- При этом АГ могут быть как отдельные молекулы или их агрегаты, так и цельные клетки или их обломки.
- Для иммунного фагоцитоза необходимо участие молекул **Ig и/или компонента**.
- За счет иммунного фагоцитоза обеспечиваются элиминация (удаление) АГ из организма и восстановление его гомеостаза.



Антителозависимая клеточная цитотоксичность –

лизис NK-клетками клеток-мишеней, опсонизированных антителами. NK-клетки присоединяются к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, которые связались с антигенами клеток-мишеней. Уничтожение клетки-мишени происходит с помощью перфоринов и гранзимов NK-клеток.



Антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность

Осуществляется без участия молекулы Ig.

Этапы киллинга:

- 1. Установление плотного контакта.** Прикрепляется к поверхности клетки-мишени. Образуется тесный контакт с узким синаптическим пространством.
- 2. Активация Т-киллера.** Анализирует комплекс МНС I класса. Устанавливает чужеродность. Начинает синтезировать токсины
- 3. Экзоцитоз токсинов** в синаптическое пространство между клетками.
- 4. Токсическое воздействие.** Перфорин в мембране клетки-мишени образует поры, что вызывает осмотический лизис. Через поры внутрь проникают гранзимы и гранулизин и запускают апоптоз.

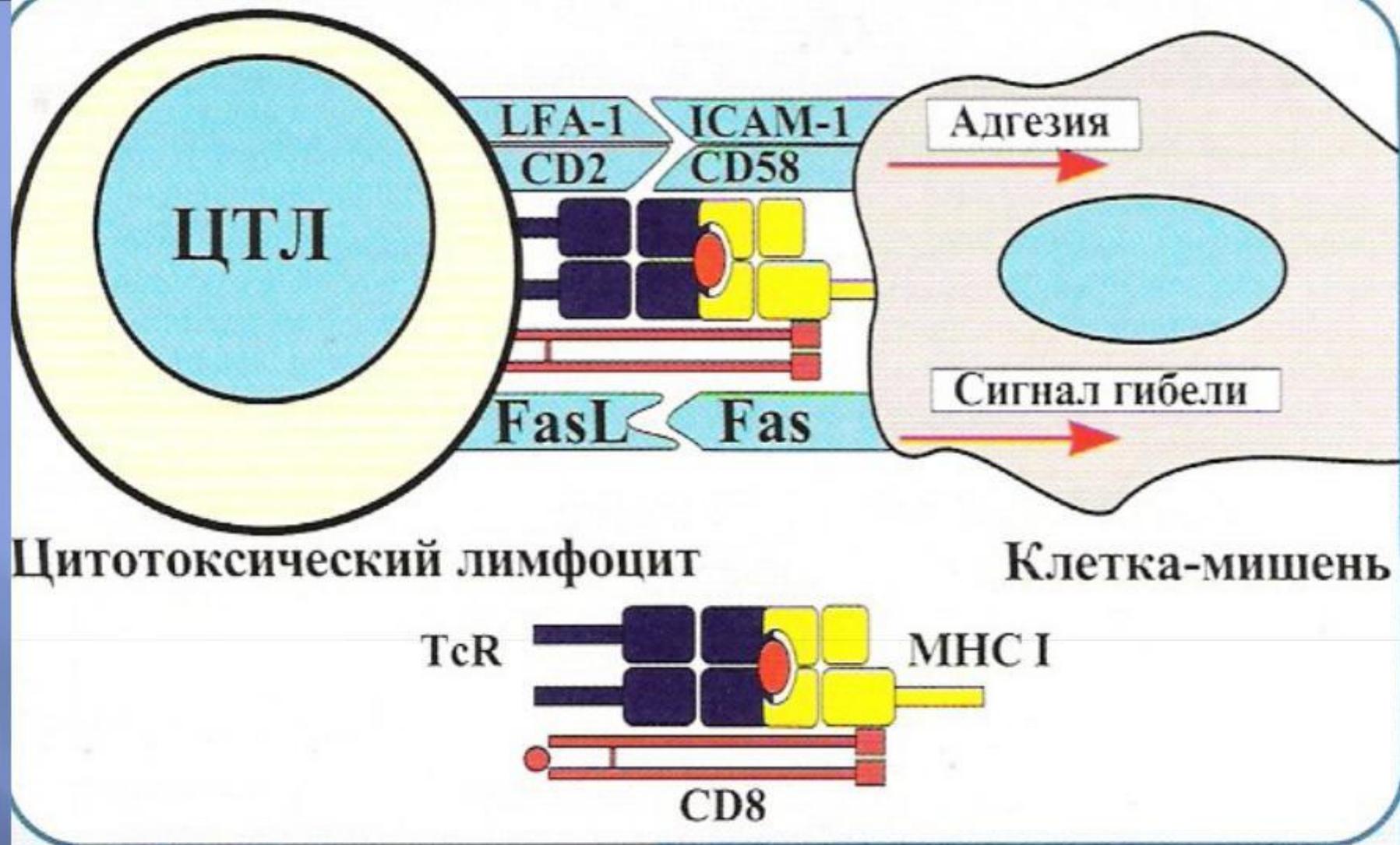
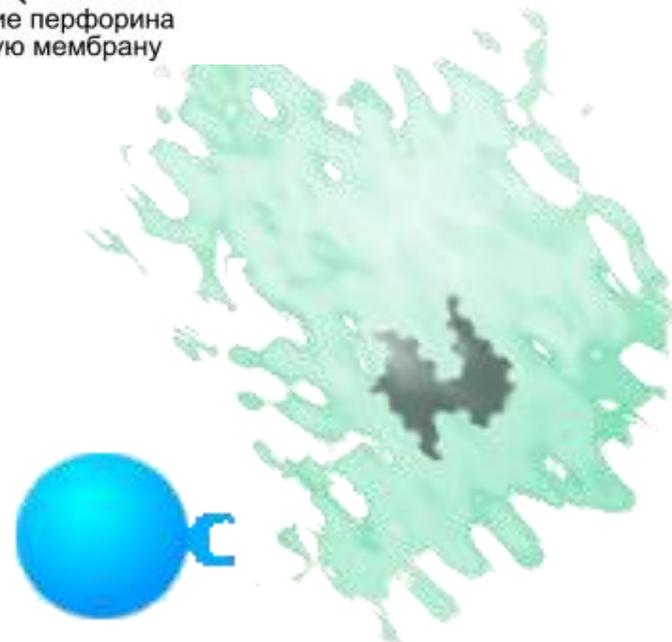
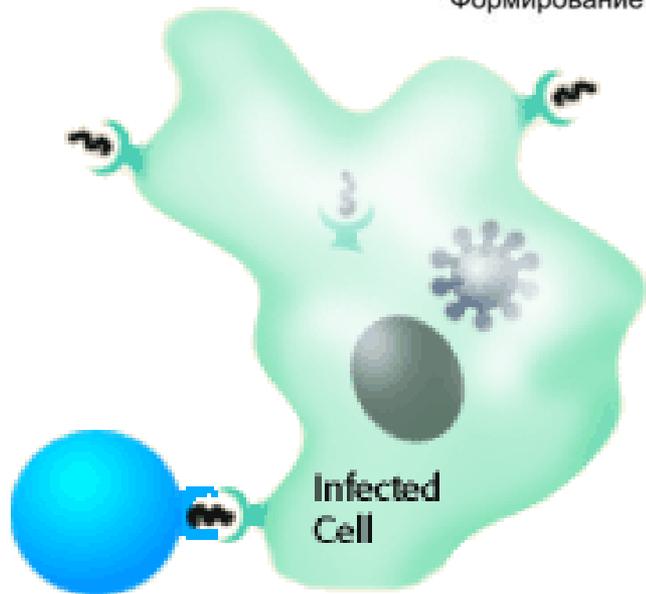


Рис. 7.17. Взаимодействие цитотоксического Т-лимфоцита (ЦТЛ) с клеткой-мишенью

Уничтожение зараженной клетки цитотоксическим Т-лимфоцитом



Реакции гиперчувствительности (РГ)

- РГ развиваются в ходе либо гуморального иммунного ответа (**В-лимфоциты**), либо клеточно-опосредованного иммунного ответа (**Т-лимфоциты**)
- Реакции, инициируемые антителами или комплексами Ag-At, называют реакциями гиперчувствительности немедленного типа (Cooke, 1930)
- Реакции, инициированные клеточно-опосредованными ответами, называют реакциями гиперчувствительности замедленного типа (Cooke, 1930)

Типы аллергических реакций по времени развития

4 Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

- < развивается через несколько секунд до 30 мин после повторного контакта с аллергеном
- < I, II и III типы реакций по Кумбсу.
- < реакции ГНТ опосредованы гуморальными АТ
- < Проявляются острым воспалением изменением микроциркуляции, выраженной экссудацией;

4 Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

- < проявляется через несколько часов до 1-2 суток после повторного контакта с аллергеном
- < IV тип реакций по Кумбсу
- < ГЗТ опосредована Т-лимфоцитами
- < Проявляется пролиферативным воспалением в области образования комплексов АГ-сенсibilизированный лимфоцит.



Типы аллергических реакций

Аллергические реакции		Примеры	Механизм
I типа	Немедленного типа	Анафилаксия Крапивница Отек Квинке	Реакция антигена с IgE на тучных клетках, выброс медиаторов воспаления из тучных клеток
II типа	Цитотоксические	Аутоиммунная гемолитическая анемия Интерстициальный нефрит	Реакция IgG или IgM с антигеном на поверхности клетки, активация комплемента
III типа	Имунокомплексные	Сывороточная болезнь Васкулит Гемолитическая анемия	Образование иммунных комплексов, активация комплемента и миграции нейтрофилов
IV типа	Замедленного типа	Аллергический контактный дерматит Фотодерматит	Реакция Т-лимфоцитов с антигеном на поверхности клетки

Иммунологическая память

Способность иммунной системы отвечать на вторичное проникновение антигена быстрым развитием специфических реакций по типу вторичного иммунного ответа

Механизмы иммунологической памяти:

1. Т- и В-клеткам памяти, которые после 2-3 делений переходят в состояние покоя и циркулируют в организме.
2. Длительное сохранение антигена в организме, что поддерживает в напряжении иммунную систему



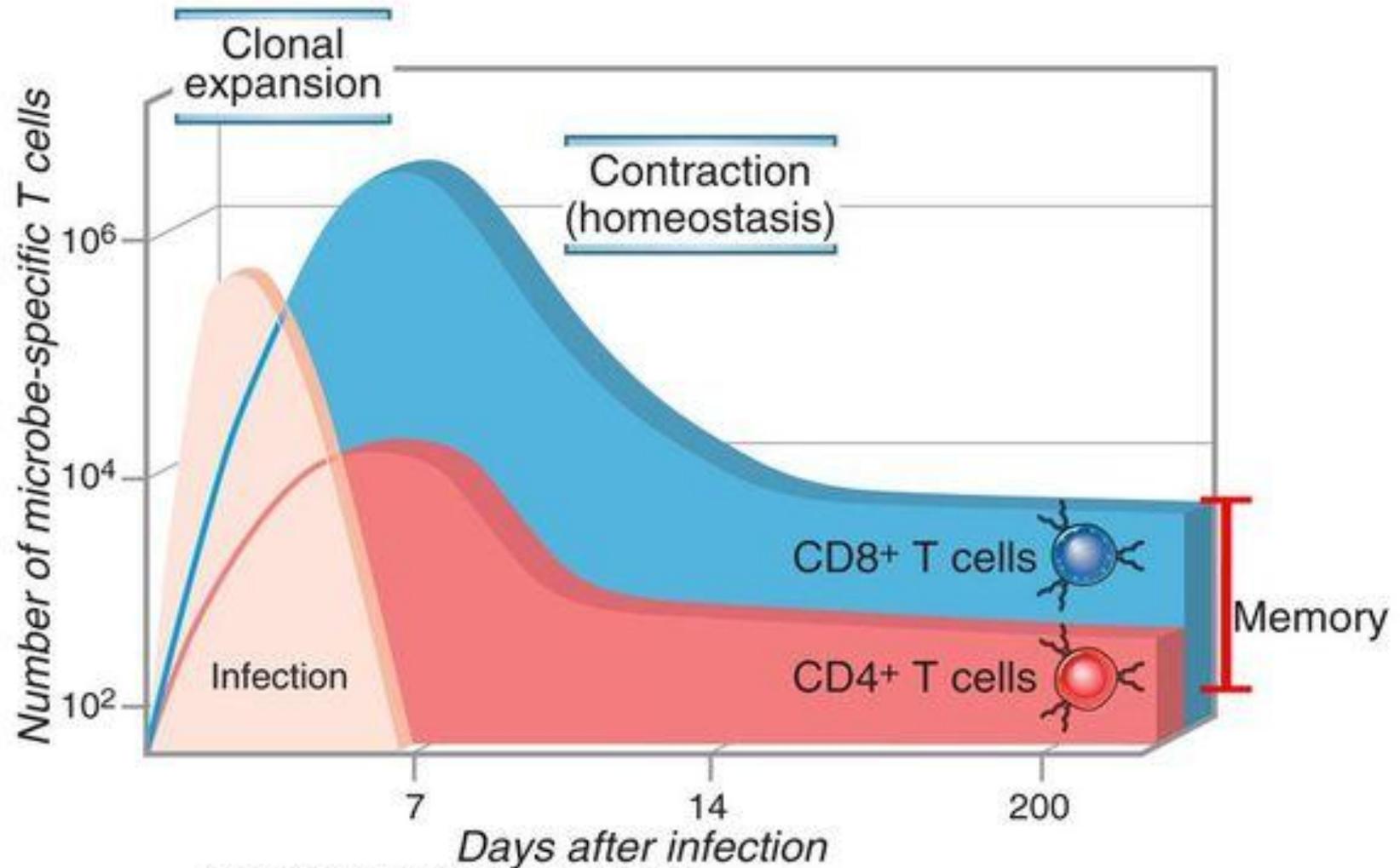
Т- и В-клетки памяти

- Долгоживущие лимфоциты (CD8+,CD4+Th1,CD4+Th2, В-л), **примированные АГ**, но не достигшие стадии дифференцировки в клетку-эффектор
- Экспрессируют CD45RO ,CD44 которые поддерживают их длительную рециркуляцию и самоподдержание
- При повторном контакте с тем же АГ формируют быстрый и активный ответ за счет аутоstimуляции секретиремым ИЛ2

Т-клетки памяти могут формировать и при отсутствии контакта с чужеродными АГ:

- У здорового новорожденного – их до 20%,
- Образуются после лимфопении при регенерации иммунной системы
- С возрастом их количество растет, а спектр антигенного распознавания сужается

T cell memory:



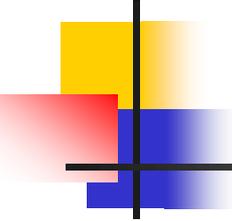
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

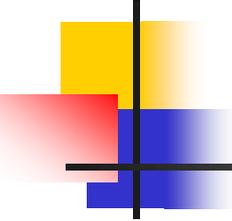
Иммунологическая толерантность

- **Иммунологическая толерантность** - явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти: на введение АГ вместо выработки иммунитета в организме развиваются ареактивность, инертность, отсутствие ответа на АГ.
- **Иммунологическую толерантность** вызывают АГ, которые получили название **толерогенов**.
- Ими могут быть практически все АГ, однако наибольшей толерогенностью обладают **полисахариды**.

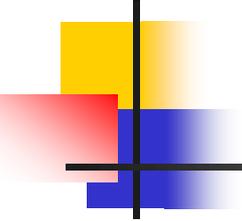
Иммунологическая толерантность (история изучения)

- 
-
- **Впервые толерантность** к клеточным антигенам была обнаружена **Оуеном в 1945 г.** у dizygotic телят-близнецов.
 - В процессе эмбрионального развития у телят устанавливается общий плацентарный кровоток, что приводит к обмену клетками крови между ними.
 - В результате каждый теленок представляет собой химеру, обладая как собственными клетками крови, так и клетками близнеца. Такие телята оставались ареактивными к аллоантигенам партнера.

Иммунологическая толерантность (история изучения)

- 
-
- **ОСНОВНОЙ ФЕНОМЕН (ПИТЕР МЕДАВАР** с соавторами, 1953 год)
 - Самкам мышей СВА (серые) на 15-16 день беременности вводили эмбрионам через стенку матки суспензию клеток селезенки от мышей линии А (белые).
 - Во взрослом состоянии мышам СВА пересаживали кожу от мышей А и получили её приживление (белая кожа у серых мышей).
 - Если животному в эмбриональный период или вскоре после рождения (24 часа) ввести чужеродные клетки, то у него в течение жизни сохраняется иммунная толерантность («клеточный химеризм») пока присутствуют донорские клетки.

Иммунологическая толерантность (история изучения)

- 
-
- **СХОДНЫЙ ФЕНОМЕН ПОЛУЧИЛ Милан Гашек** (Чехия, 1953 г.), создав хориоаллантаисный анастомоз между двумя куриными яйцами.
 - После вылупления цыплят разъединили.
 - Они не вырабатывали АТ против эритроцитов друг друга и у них росли взаимно пересаженные перья.
 - М. Гашек назвал феномен «вегетативная гибридизация у эмбрионов кур».
 - Термин «иммунологическая толерантность» принадлежит П. Медавару

Иммунологическая толерантность

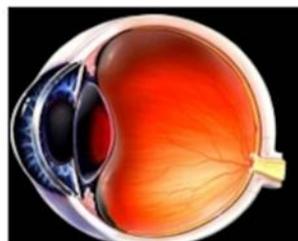
- **Иммунологическая толерантность** бывает врожденной и приобретенной.
- Примером **врожденной толерантности** является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные АГ.
- **Приобретенную толерантность** можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (**иммунодепрессанты**), а также путем введения АГ в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения человека или животного.
- Возникновение толерантности происходит в результате блокирования или элиминации **антигенспецифичных Т-хелперов**.

Врожденная иммунологическая толерантность

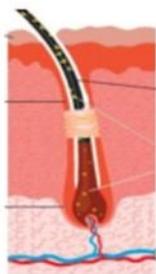
Иммунологически привилегированные органы



Головной мозг



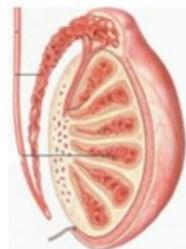
Внутренняя камера глаза,
хрусталик



волосяные
фолликулы

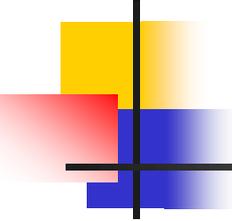


плод



семенники

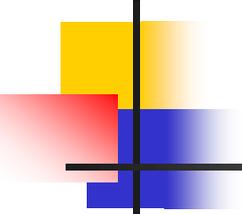
- ЦЕНТРАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ - отсутствие ответственности на «свое».
- Формируется в процессе эмбрионального развития центральных органов иммунной системы.
- В-клеточные предшественники в костном мозге и Т-клеточные предшественники в тимусе, распознающие «свои» антигены с высоким аффинитетом, подвергаются УДАЛЕНИЮ В ТИМУСЕ и КОСТНОМ МОЗГЕ.



ТОРМОЖЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- Для нормальной жизнедеятельности организма процессы торможения в иммунной системе так же необходимы, как и процессы её активации.
- После уничтожения и выведения патогена из организма иммунный ответ естественным образом останавливается - развивается **супрессия иммунного ответа**, а иммунный ответ на собственные ткани организма предотвращает **иммунная толерантность**.
- Чрезвычайно важно торможение иммунной системы и при таких антропогенных вмешательствах, как **трансплантация** органов и тканей.
- Ключевые роли в торможении иммунной системы принадлежат двум механизмам: **ингибирующим межклеточным взаимодействиям и апоптозу**.

СУПРЕССИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

- 
-
- Супрессия иммунного ответа в норме развивается по мере элиминации антигенов из организма.
 - Элиминация антигенов означает устранение исходного причинного фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR, в результате новые (наивные) лимфоциты становятся «нечем» активировать.

АПОПТОЗ

- Апоптоз (от греч. *apoptosis* - листопад) - программированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов:
 - Клетка округляется, уменьшается в размерах
 - Сокращаются псевдоподии
 - Происходит конденсация хроматина
 - Фрагментация ДНК (кариорексис)
 - Распад на апоптотические тельца
 - Фагоцитоз макрофагами

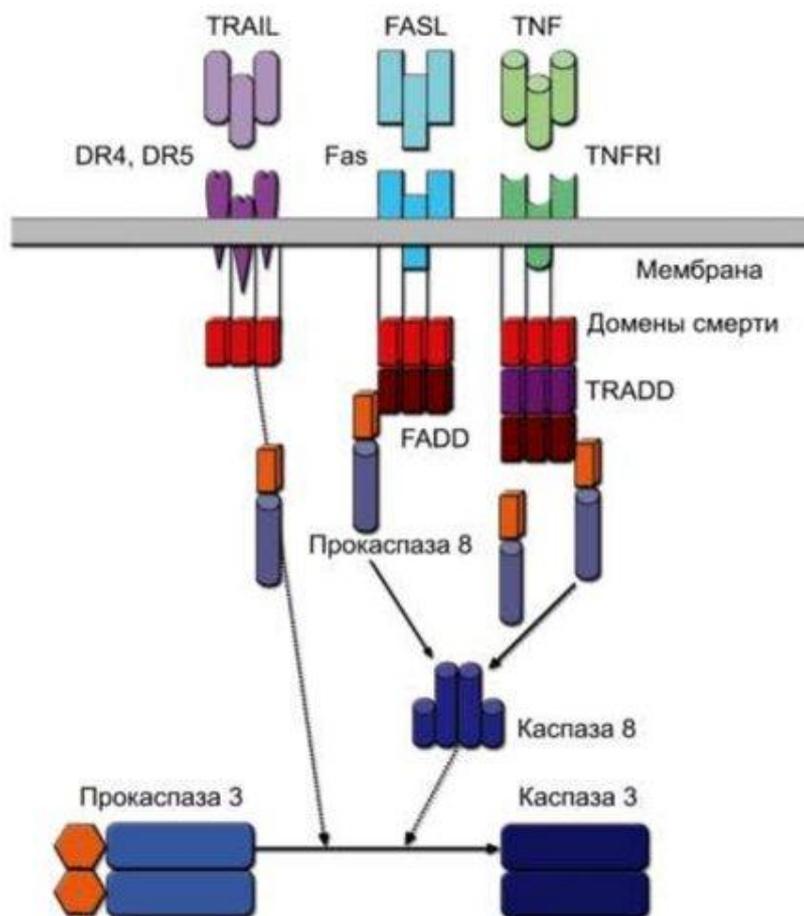
Механизмы индукции апоптоза

- Рецепторный – воздействие внешних факторов на специализированные мембранные рецепторы
- Митохондриальный – активизация внутриклеточных сигналов

Рецепторы и лиганды апоптоза

- Рецепторы смерти – Death Receptor (DR) – относятся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли:
 - Fas (Аpo-1 или CD95)
 - ФНО-R1 (p55 или CD120a)
 - TLR (Toll-подобные рецепторы)...
- Лиганды рецепторов смерти:
 - Fas-лиганд (Fas-L или CD95L)
 - ФНО-альфа

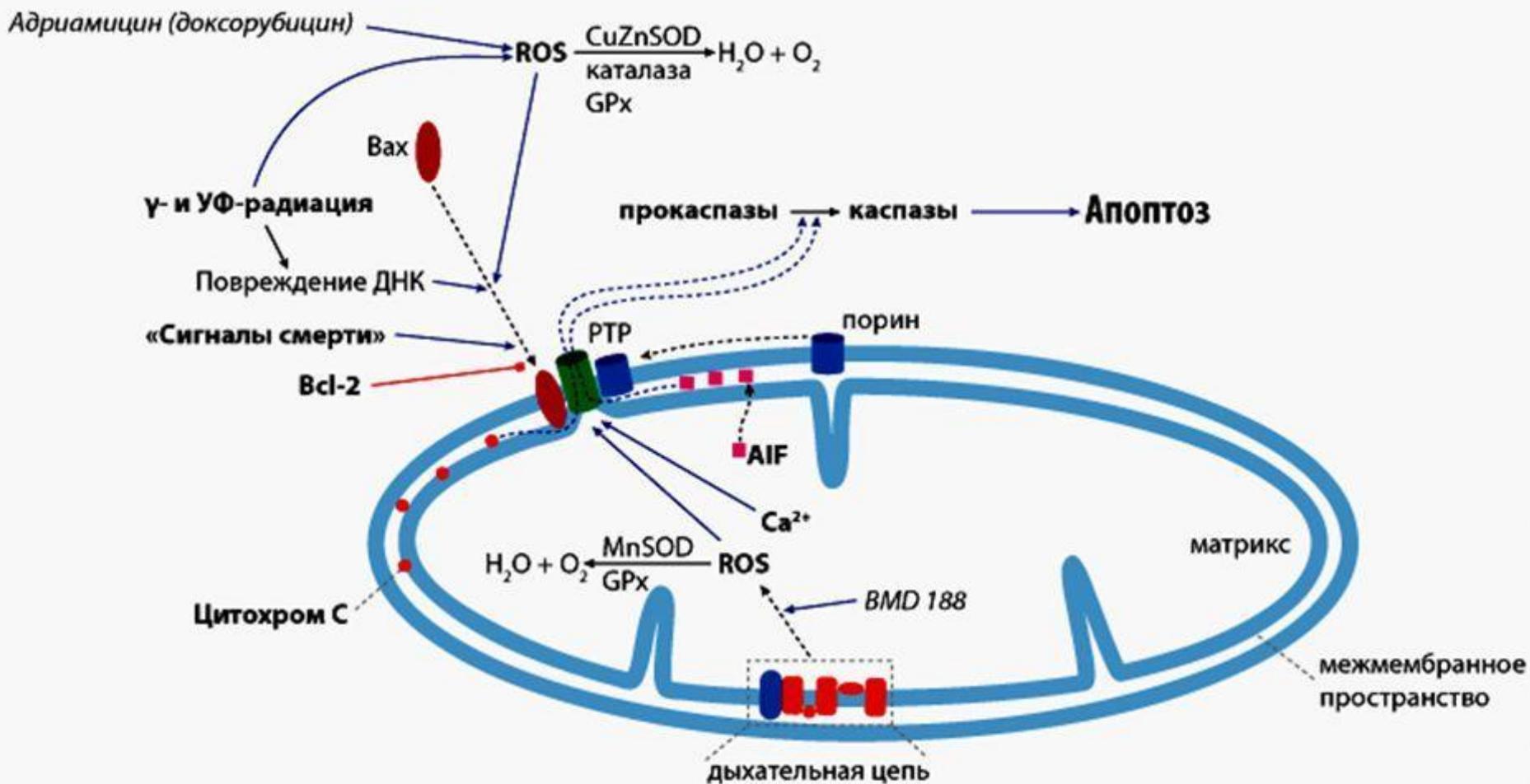
Рецепторный путь запуска апоптоза

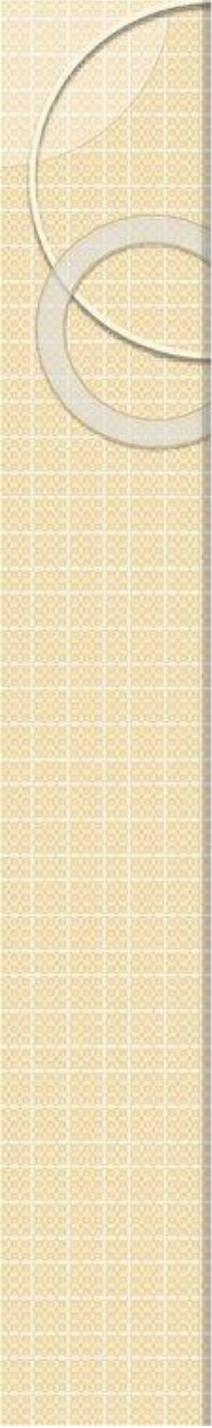


Митохондриальный путь апоптоза

- Воздействие свободных радикалов, вирусов, гипоксии, гипотермии на мембрану митохондрий
- Повышение проницаемости митохондриальных мембран
- Выход проапоптотических факторов

Схема митохондриального апоптоза





Особенности иммунитета при бактериальных, вирусных, грибковых инфекциях и протозойных инвазиях

- Макроорганизм имеет широкий спектр факторов иммунной защиты, однако для минимизации энергетических и пластических затрат в каждом конкретном случае используются лишь наиболее эффективные механизмы.

Противобактериальный иммунитет

- Направлен против бактерий и их токсинов
- Бактерии и токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами
- Комплексы АГ-АТ активируют комплемент, мембранатакающий комплекс которого разрушает наружную мембрану грамотрицательных бактерий
- Пептидогликан клеточной стенки бактерий разрушается лизоцимом
- Антитела и комплемент (С3в) обволакивают бактерии для дальнейшего иммунного фагоцитоза
- Основной механизм противобактериального иммунитета – фагоцитоз
- Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторным IgA, который препятствует адгезии бактерий на эпителиоцитах

Противобактериальный иммунитет

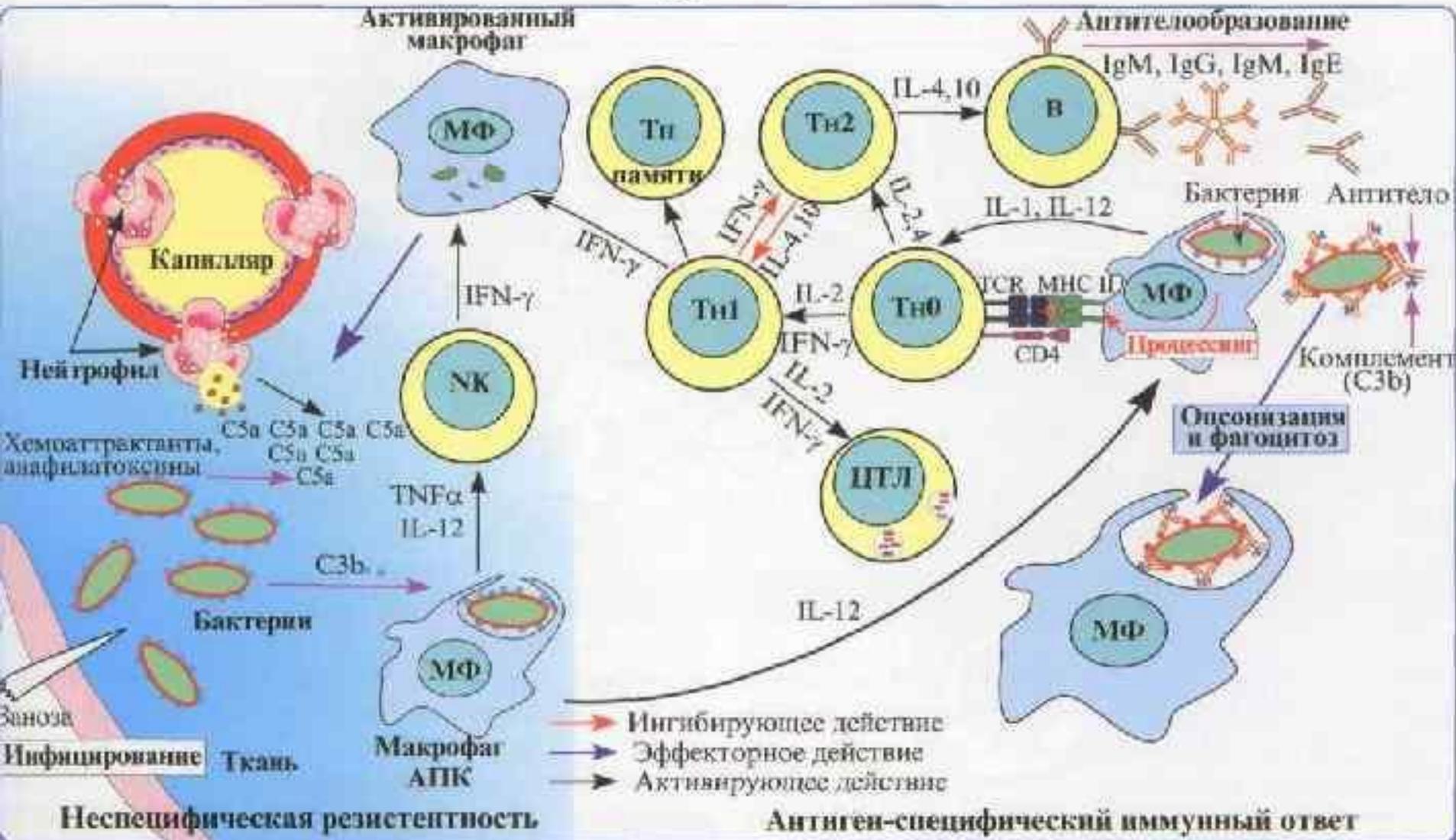


Рис. 7.35. Противобактериальный иммунитет

Противовирусный иммунитет

- Основой является клеточный иммунитет
- Клетки-мишени (инфицированные вирусом) уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также НК-клетками и фагоцитами
- Противовирусные антитела способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы, после чего они поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. («выделительный иммунитет»)
- Интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливая в клетках экспрессию антигенов МНС
- Противовирусная защита слизистых обусловлена секреторным IgA, препятствующим адгезии вирусов к эпителиоцитам

Противовирусный иммунитет

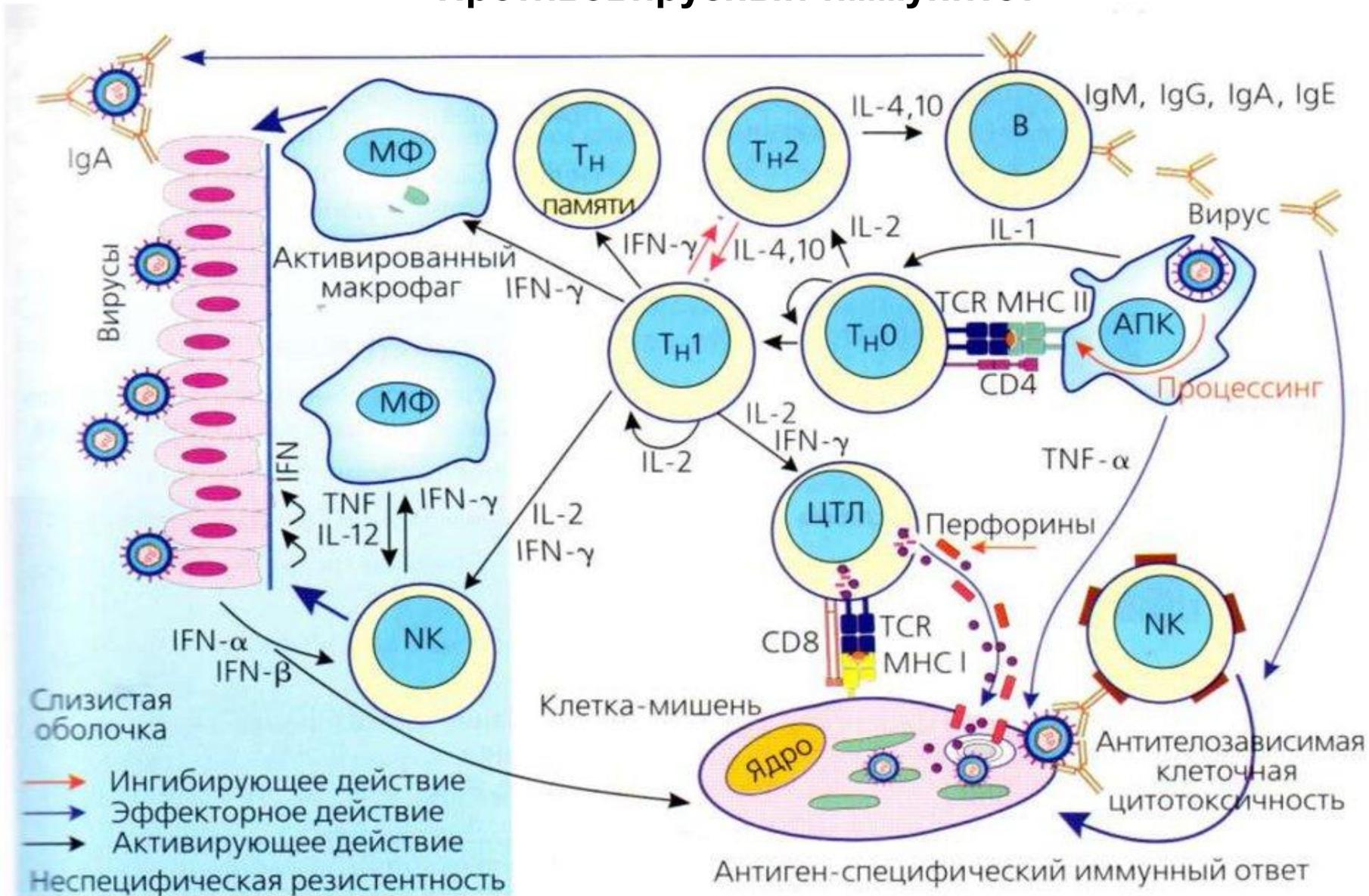
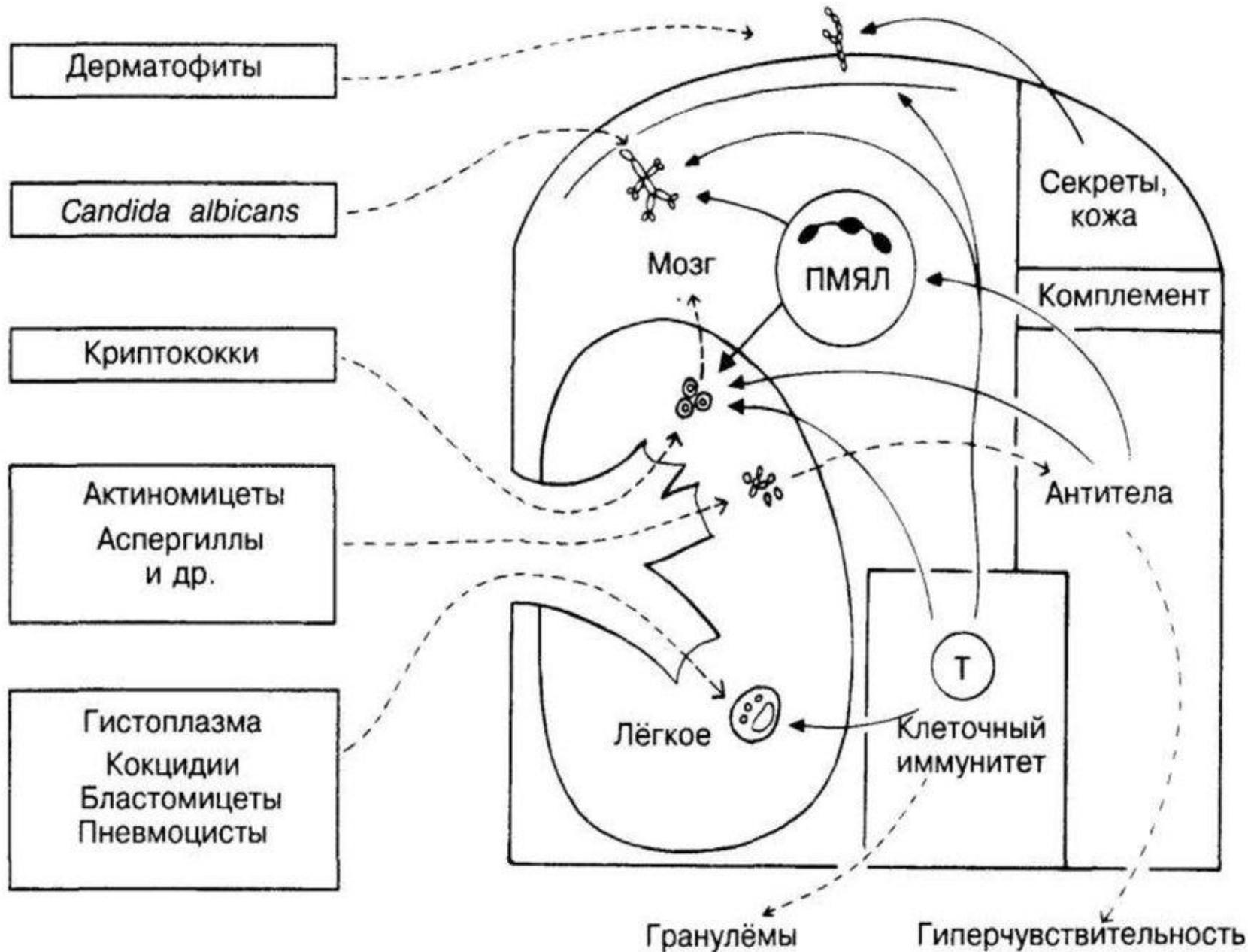


Рис. 1.55. Противовирусный иммунитет

Особенности противогрибкового иммунитета

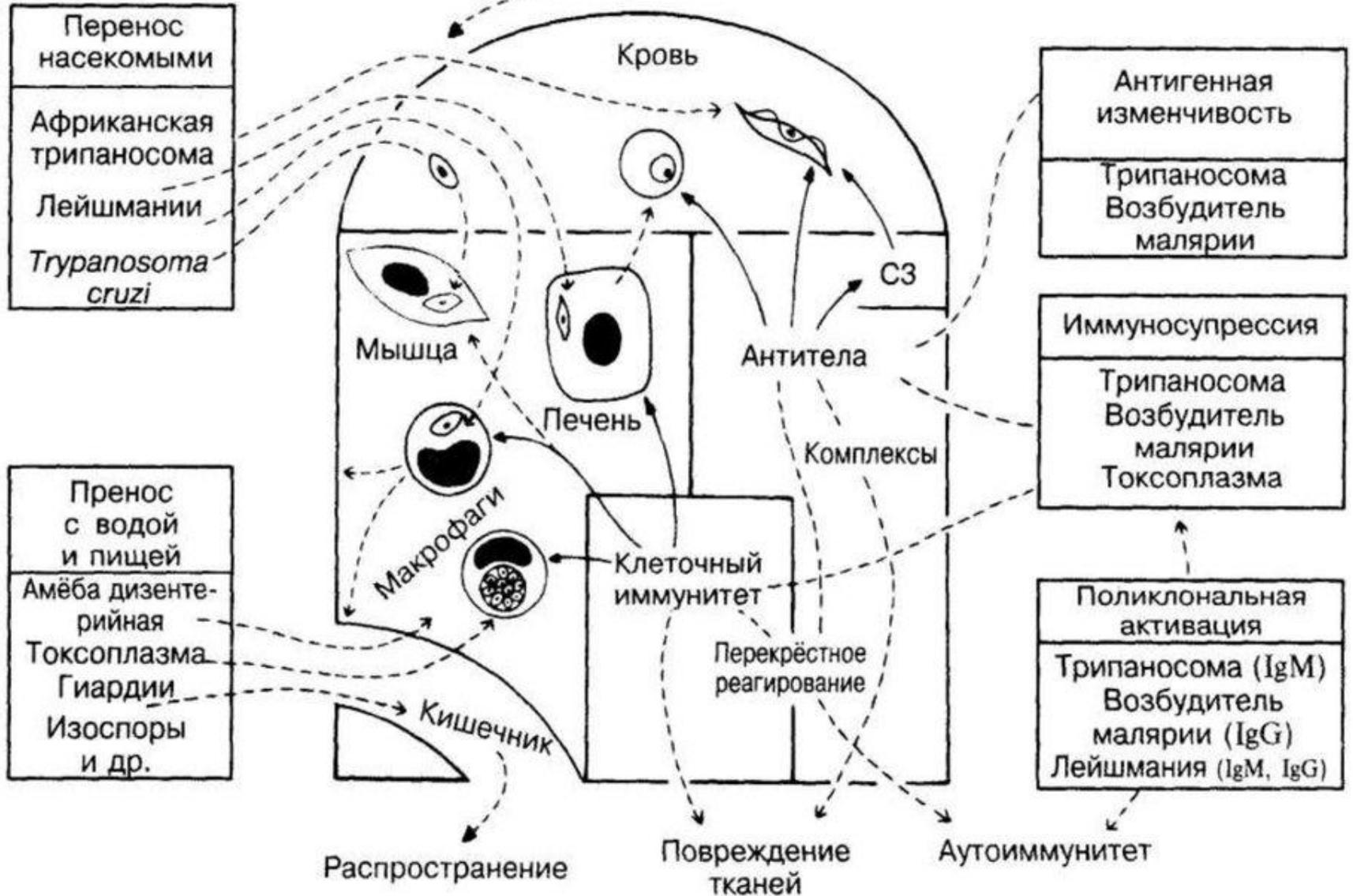
Антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность: они практически не индуцируют антителообразование (титры специфических антител остаются низкими), но стимулируют клеточное звено иммунитета. Между тем, **основными действующими факторами** *противогрибкового иммунитета* являются **активированные макрофаги**, которые осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность грибов.

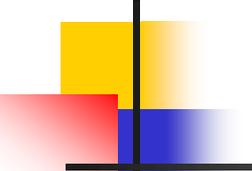


Особенности иммунитета при протозойных инвазиях

Противопаразитарный иммунитет изучен слабо. Известно, что паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроорганизме гуморального и клеточного иммунитета. В крови определяются специфические **антитела классов М и G**, которые чаще всего не обладают протективным действием. Однако они активируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования — естественных киллеров и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Паразитарные инвазии сопровождаются аллергизацией макроорганизма — отмечается усиление ГЗТ на протозойные антигены.

Проникновение/распространение
через укус





Заключение

- **Специфический** или адаптивный иммунный ответ различается на **2 вида: клеточный и гуморальный иммунный ответ.**
- Необходимым условием функционирования иммунной системы является **межклеточная кооперация**, т.е. постоянное взаимодействие всех типов иммунокомпетентных клеток.
- В любой форме иммунный ответ является результатом взаимодействия разных типов клеток: **макрофагов, Т- и В-лимфоцитов**. Отсюда вытекает представление о **трехклеточной системе кооперации в иммунном ответе.**
- Для связи между собой клетки используют **растворимые факторы, действующие дистантно, а также прямой контакт.**
- В ответ на появление антигенов в организме происходит **активация иммунной системы** и развивается продуктивная иммунная реакция.
- **Клеточный** иммунный ответ развивается по **воспалительному и цитотоксическому вариантам**
- **Гуморальный** иммунный ответ обеспечивается В-лимфоцитами, вырабатывающими антитела.



Спасибо
за внимание!