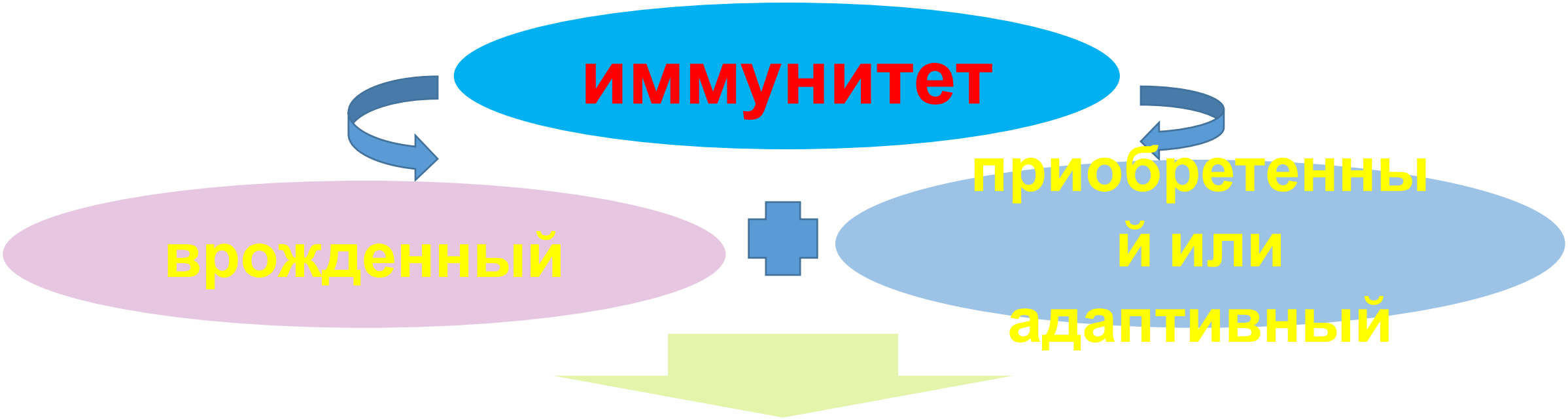
# Адаптивный иммунитет

Лекция №5

Лечебный факультет

3 курс

Доцент Чудилова Г.А




✔ две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции

✔ взаимодействие осуществляется на всех этапах от проникновения в организм до элиминации

- адаптивный иммунитет неотделим от врожденного
- система врожденного иммунитета  формирует сигналы определяющие форму адаптивного иммунного ответа.
- основной сигнал исходит от фагоцитов и АПК, которые в ответ на распознавание PAMP с помощью TLR одновременно представляют АГ  и секретируют цитокины: ИНФ α и β; ФНОα; ИЛ-1β; ИЛ-6; ИЛ-12.
- аутоантигены не распознаются рецепторами врожденного иммунитета и не активируют В-л и Т-л.

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

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

# АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

## осуществляют

### клетки

- ✔ Т-лимфоциты
- ✔ В-лимфоциты
- ✔ дендритные клетки (ДК)
- ✔ макрофаги

### Гуморальные факторы

- ✔ Антитела (АТ)
- ✔ цитокины

**Структуры распознающие АГ: Т-клеточный рецептор (TCR),В-клеточный рецептор (BCR)-высоко специфичны, уникальны для каждого клона, не наследуются**

- ❖ основан на межклеточных контактах и кооперации между клетками
- ❖ специфическая защита, путем развития ИО клеточного или гуморального типа
- ❖ формирования иммунной памяти

# АГ-распознающие рецепторы TCR,BCR.

Рецептор это «зеркальный отпечаток» определённой части чужеродной молекулы, способный присоединяться к ней.

1 клетка может содержать рецепторы только для 1 вида АГ.

**В-лимфоциты распознают нативный линейный через BCR**

- **не нуждаются в презентации АГ.**
- **BCR представляют - иммуноглобулины (mIg).**
- Каждая прошедшая дифференцировку линия В-л

экспрессирует уникальное только для неё АТ.

**Т-лимфоциты через TCR**

- распознают чужеродные («не-свои») мишени, только посл

того, как АГ будут обработаны **и** **презентированы** в сочета с собственной («своей») молекулой **главного комплекса гистосовместимости** **(MHC)**.

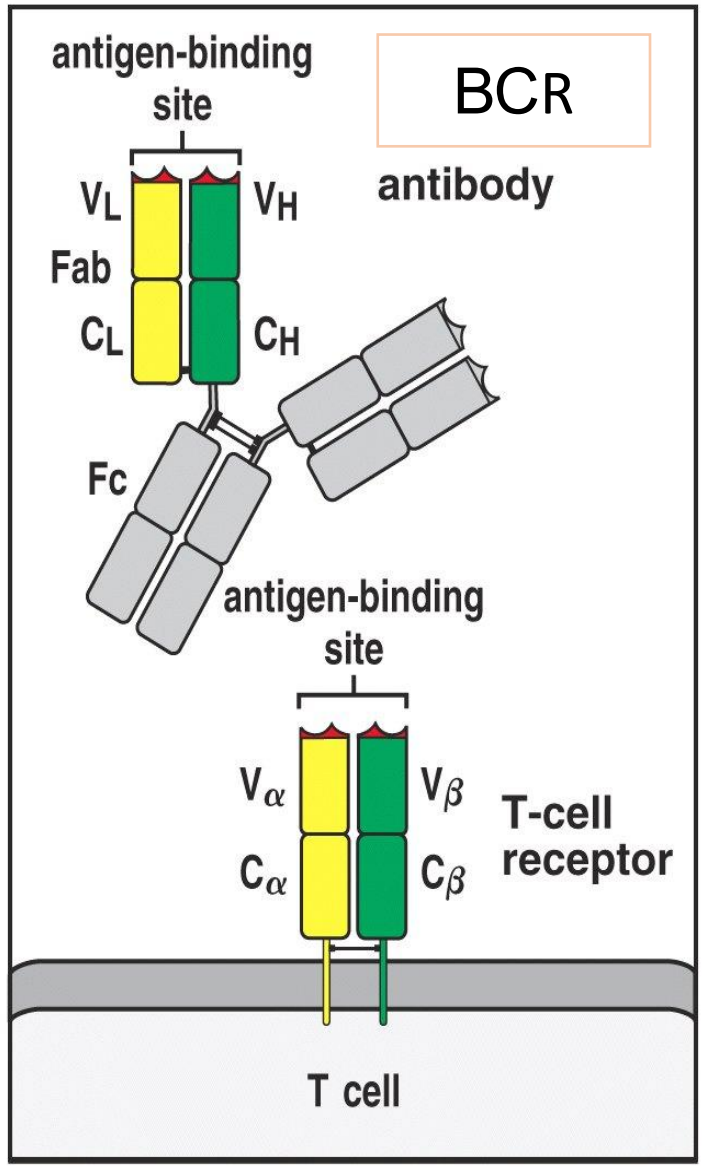
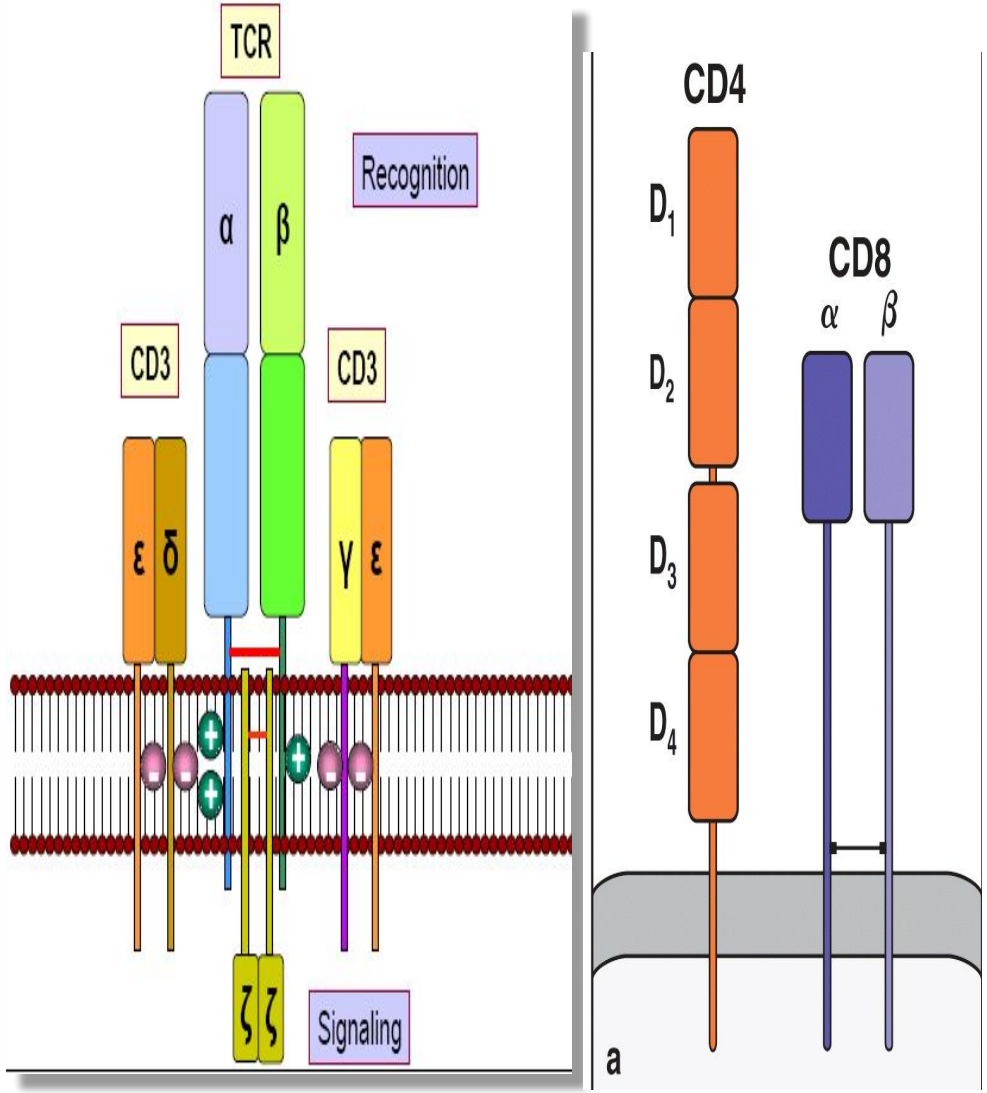



Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Т-лимфоциты




- **TCR**-состоит из:
- 2 полипептидных цепей, по строению выделяют **αβ** (1 тип) и **γδ** (2тип)
- CD3 - маркер зрелого Т-л
- включает другие поверхностные молекулы, Ко-рецепторы CD4 или CD8

Каждый конкретный **Т–л** предназначен для работы с молекулами или MCH I, или MHCII

**CD4** имеет химическое сродство и вступает в связь с **MHC–II (b2–доменом),**

**CD8** имеет химическое сродство и вступает в связь с **MHC–I (a3–доменом).**

# B-лимфоциты
## BCR(mIg+Ig α/β) (CD19(+), CD 21(+), CD 5(+/-), MHC-I, MHC-II

### Функция

- заключается в выработке антител — действие которых направлено прежде всего **против внеклеточно расположенных возбудителей**
- Продуцируют ИЛ-12, который активирует NK-клетки.

### выделяют популяции

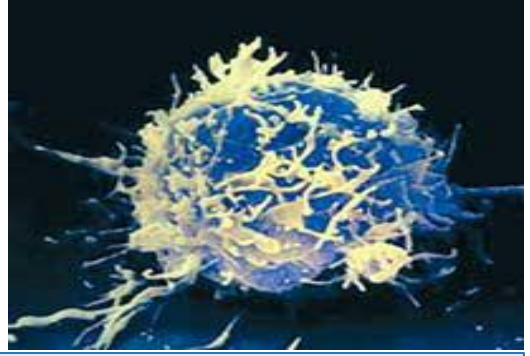
**B2(CD5-)--зрелые B-лимфоциты**

**виде IgM+, IgD+, IgG+**
**виде IgM+, IgD+, IgA+**
**виде IgM+, IgD+,**

**Рецепторы C3b компонента (Cr1, CD35) и C3d (Cr2,CD21) имеют роль в активации В-лф**

**B1(CD5+) –B1a и B1в**
**врожденная субпопуляция В-лф**

# Т-лимфоциты
# TCR(αβ ;γδ)- CD3+ ; MHC-I



**Функции:**

- регуляторы воспаления, иммунных реакций и гемопоэза
- эффекторы клеточного иммунитета

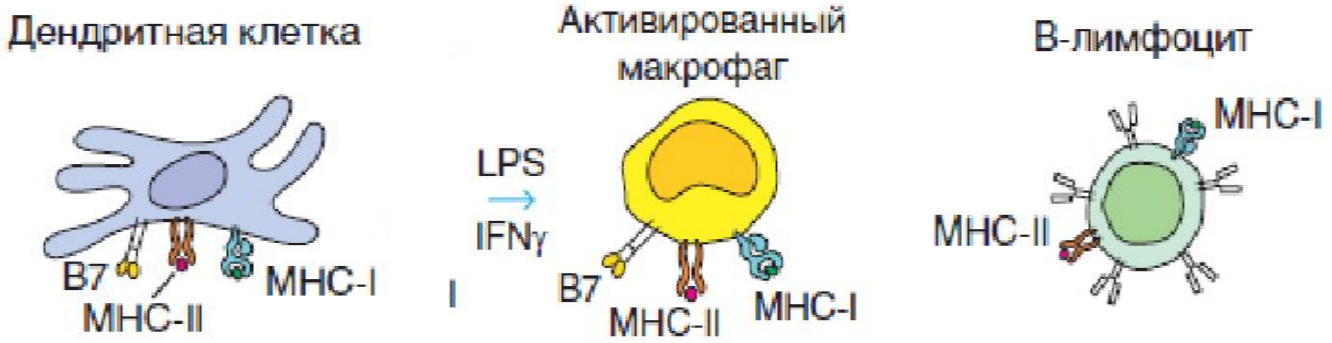
(опосредуют клеточные цитотоксические реакции)

- участвуют в процессах регенерации различных тканей

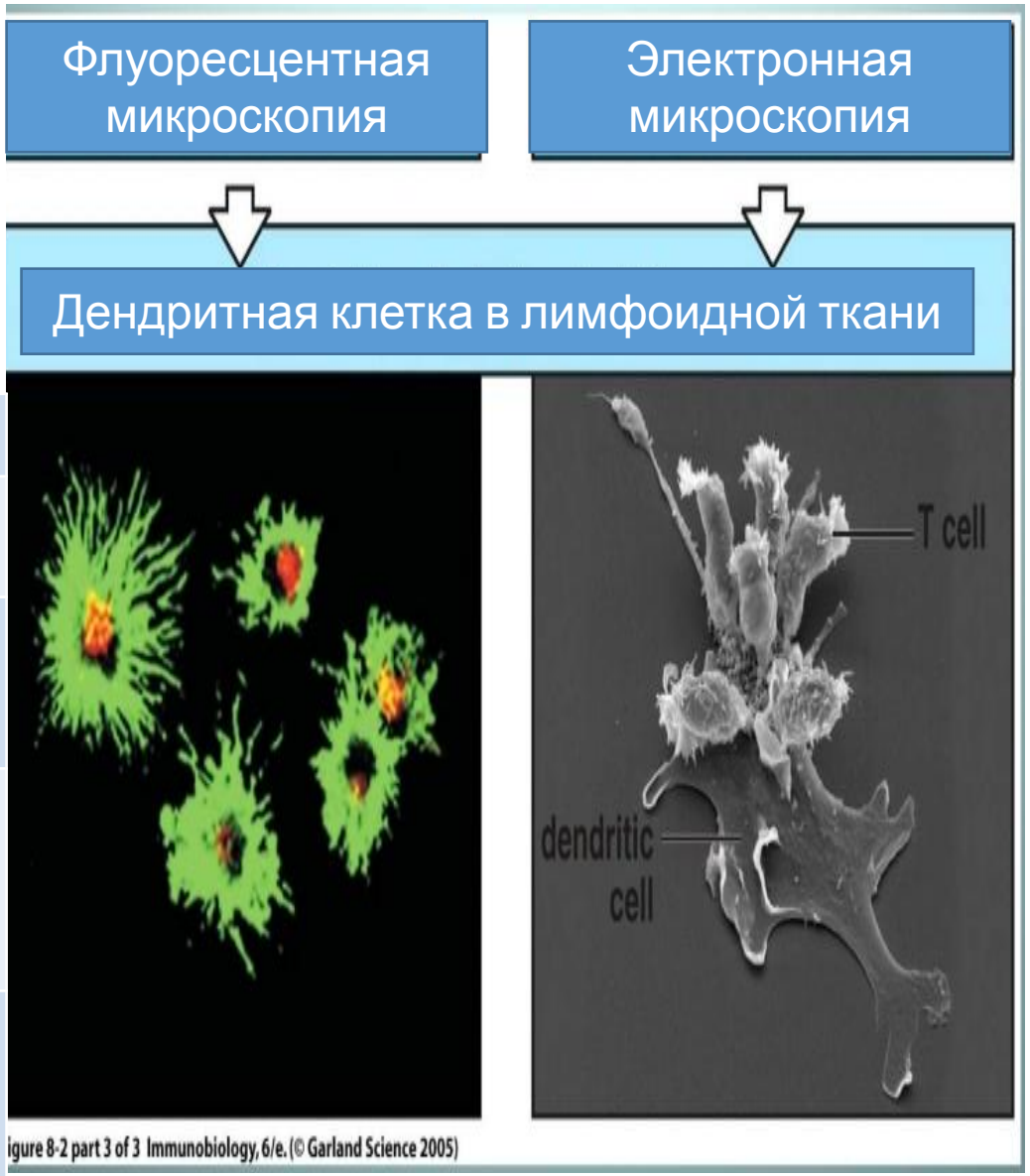
**По функциональным характеристикам выделяют популяции:**

- **CD3(+)CD4(+)-Th(хелперы)**
- **CD3(+)CD8(+)-ТЦТ (CTL) (цитотоксические лимфоциты)**
- **CD3(+)CD4(+) CD25(+)Foxp3(+)-Treg – самостоятельная субпопуляция естественных реуляторных клетки выполняющие супрессорные фунуции**
- **NKT –клетки TCR- CD3 (+), CD56(+)**
- **Клетки памяти- CD45RO (+), CD44(+)**

# Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

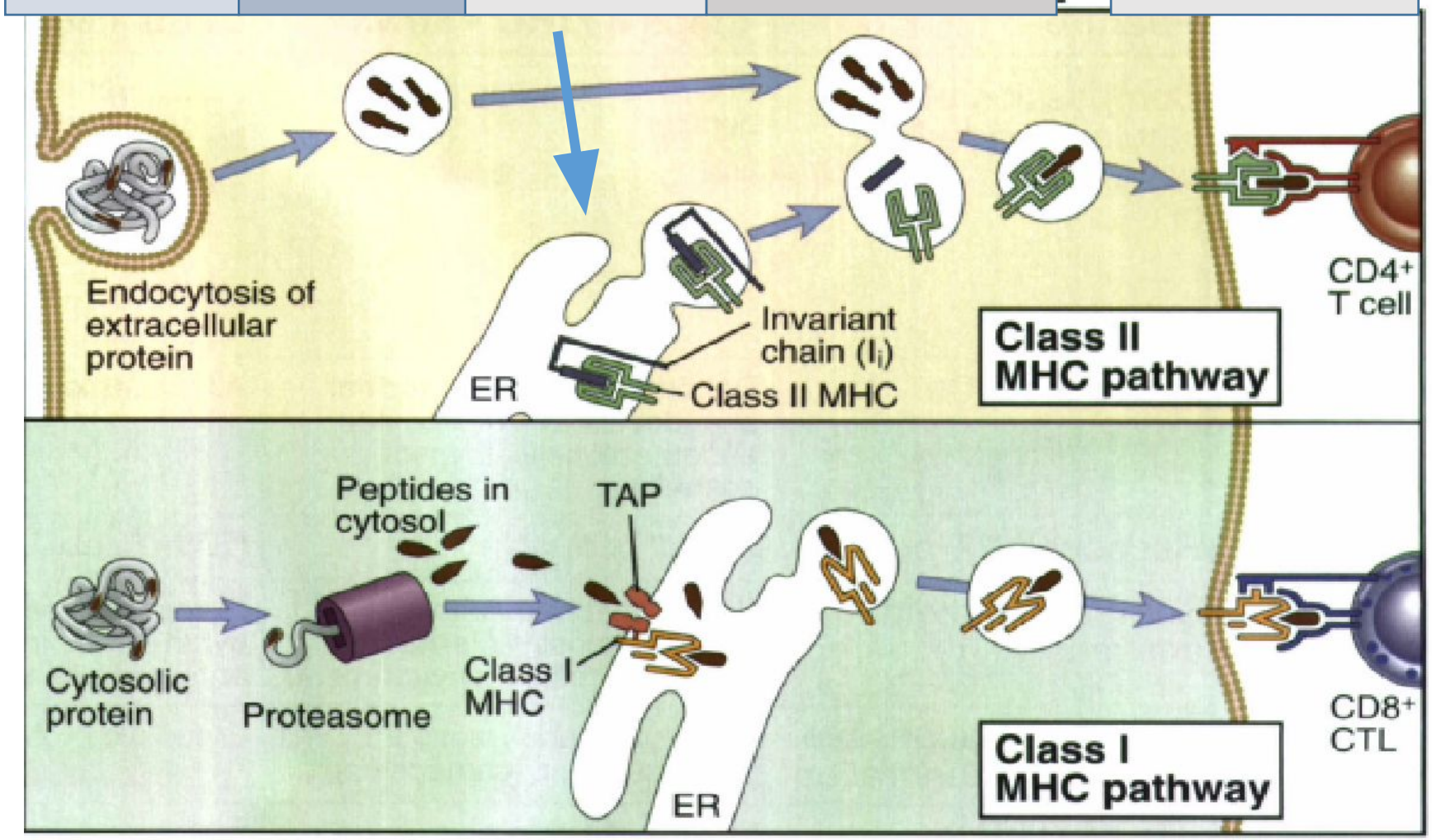


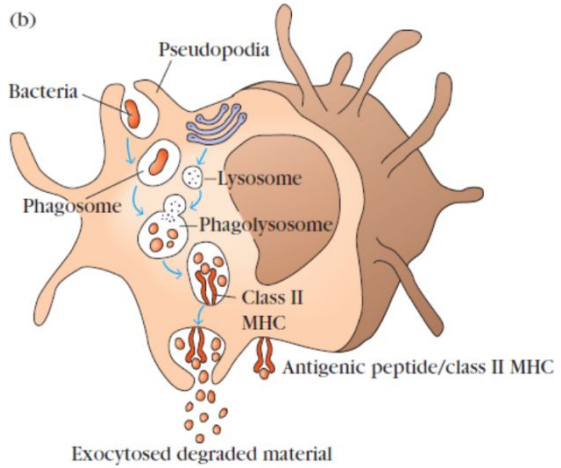

| | ДК | МФ | В-лф |
|---|---|---|---|
| **Поглощение патогена** | Пиноцитоз, фагоцитоз | фагоцитоз | Рецептор зависимый (Ig) пиноцитоз |
| **Экспессия MHCII** | конститутивная | индуцированная бактериями и ЦК | конститутивная усиливается при активации |
| **Презентация АГ** | Вирусы, аллергены | Внеклеточные или фагоцитируемые м/о | Токсины, вирусы, бактерии |
| **локализация** | Лимфоидная ткань, соединительная ткань, | Лимфоидная ткань, соединительная ткань, полости | Лимфоидная ткань Периферическая кровь |

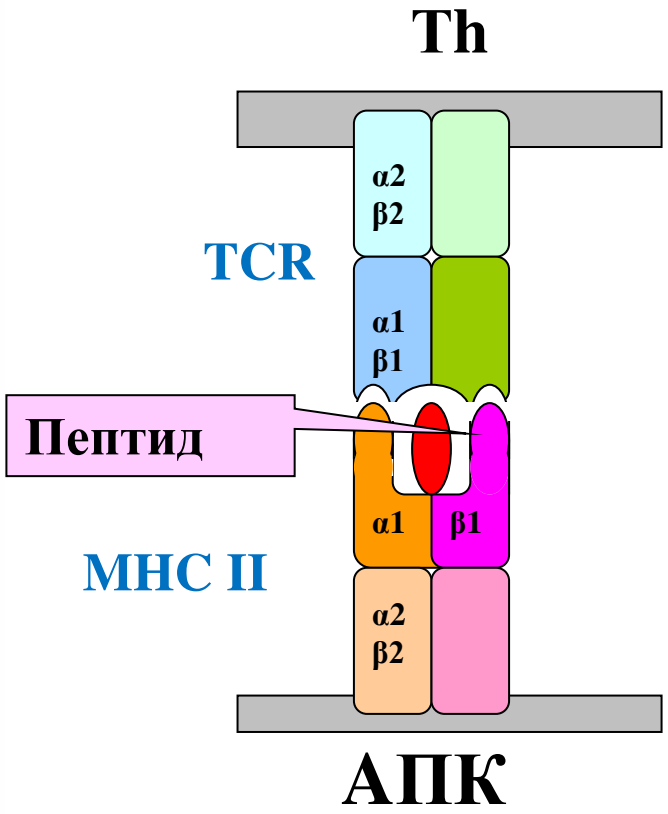


# Процессинг антигена АПК

| поглощение патогена | процессинг | биосинтез МНС | ассоциация пептида с МНС | презентация АГ |
|---|---|---|---|---|



# Т-хелперы CD3+CD4+

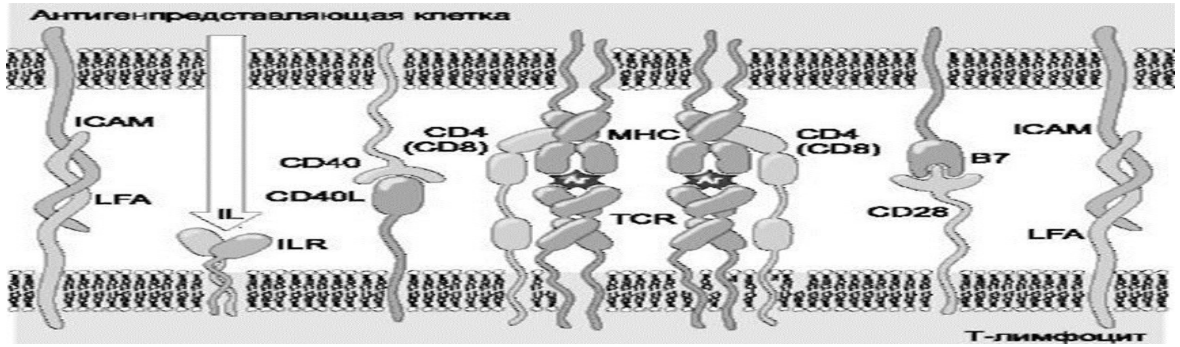
**TCR распознают пептиды, в комплексе с МНС II, которые находятся на поверхности АПК.**

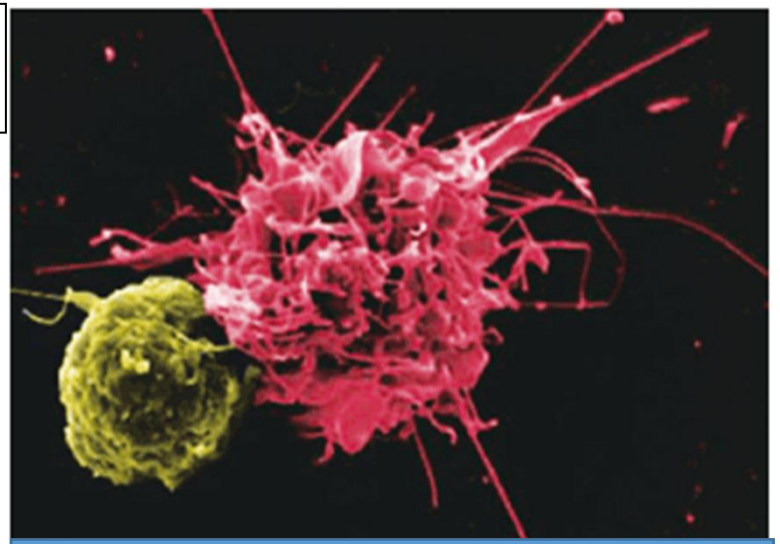
**основная роль в начале и формировании ИО**

**второй ко-стимулирующий сигнал**

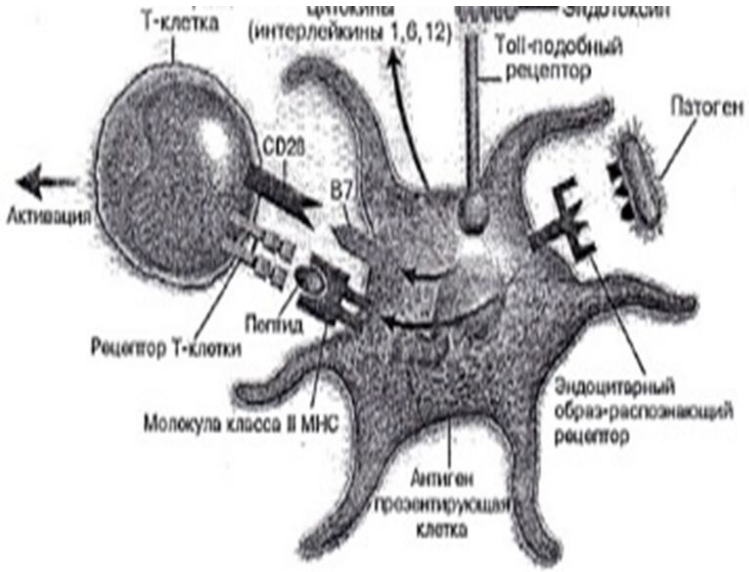
экспрессия молекулы В7 (СД 80,86); СД 40 на АПК

**выстраивание межклеточного иммунологического синапса - обязательное условие развития ИО**



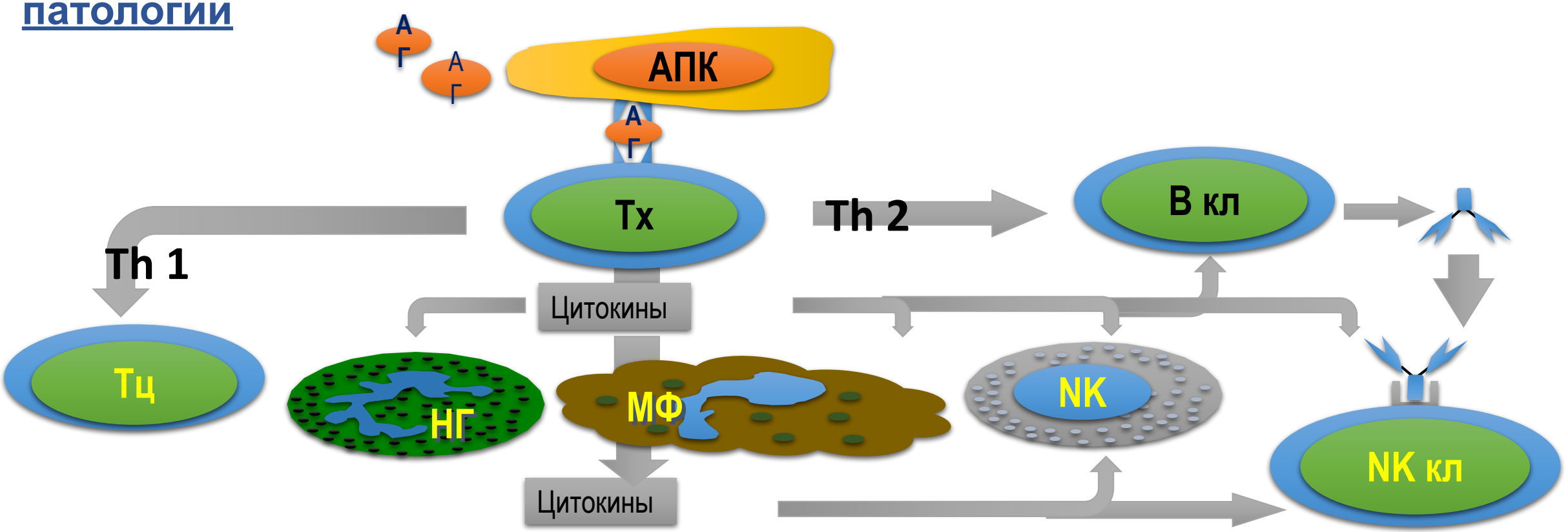
Дендритная клетка взаимодействует с наивным Th-лимфоцитом



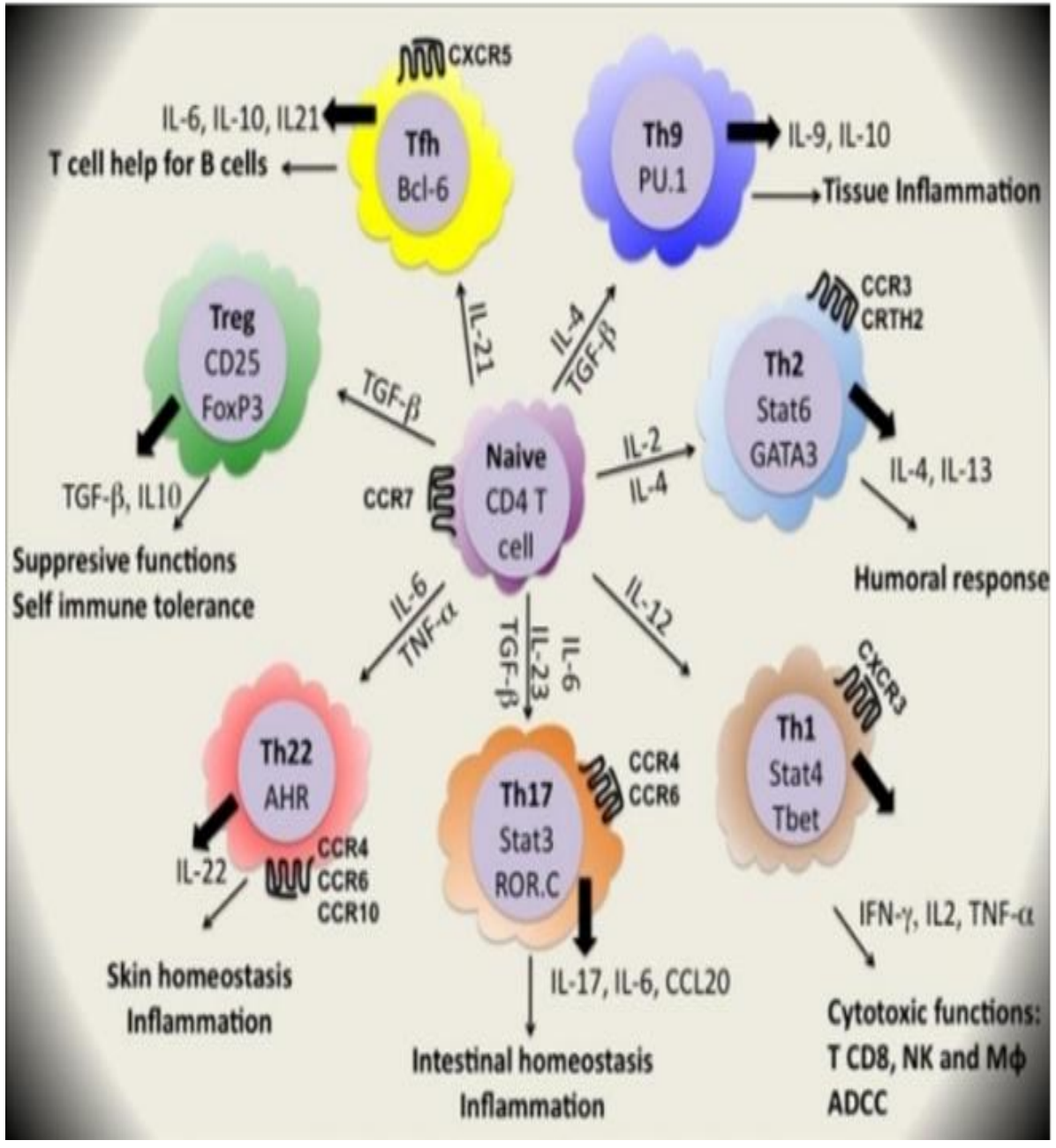

**Отсутствие на АПК В7 приводит к стойкой анергии или к апоптозу Т-л**

# Роль Th в адаптивном иммунитете

- Выбор эффекторного механизма (клеточный –Th1, гуморальный-Th2)
- Индукция пролиферации эффекторных клеток (Тц-CD8+ или В-лф),
- увеличение функциональной активности клеток врожденного иммунитета
- Участвуют как в иммунной защите от патогенов ,так и в формировании патологии



# ВИДЫ Th



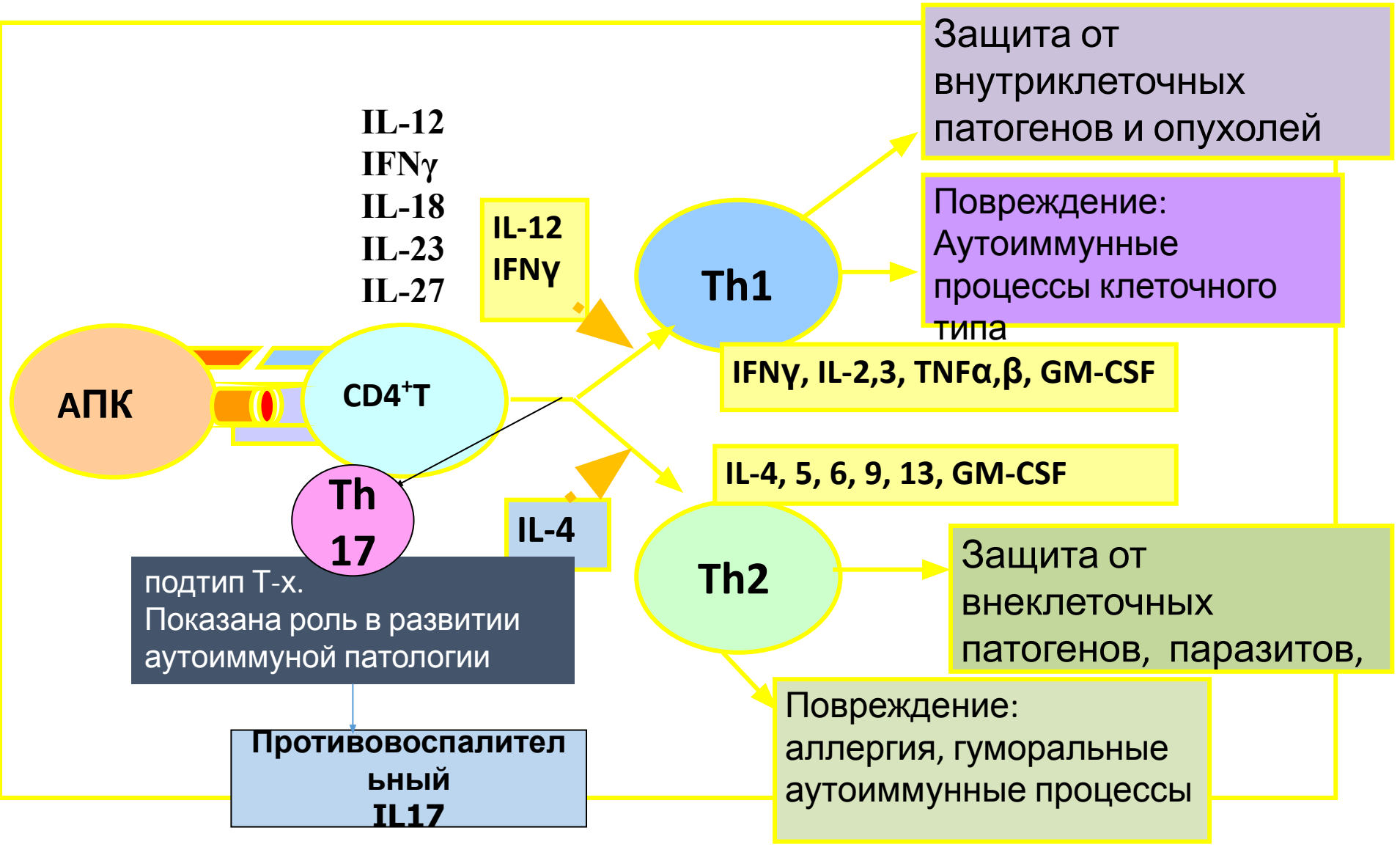

**известно несколько видов Т-хелперов**
**по составу производимых ими цитокинов:**

**Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh.**

- после распознавания АГ, Th0 созревают в более специализированные подтипы
- в зависимости от типа АГ
- клеточного окружения и цитокинов, воздействующих на Th0

- Дифференцировка сопровождается активацией определенных факторов транскрипции

# ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРОВ (ВЫБОР ПУТИ ИММУННОГО ОТВЕТА)




**Этот путь дифференцировки и преобладает в слизистой кишечника**

**Этот путь дифференцировки и преобладает в слизистой дыхательных путей**

IL-5 > IL-4

# Запуск начальных этапов адаптивного иммунного ответа зависит от структуры и дозы самого АГ, от путей его проникновения.

## Развитию клеточного Th1 ответа способствуют:

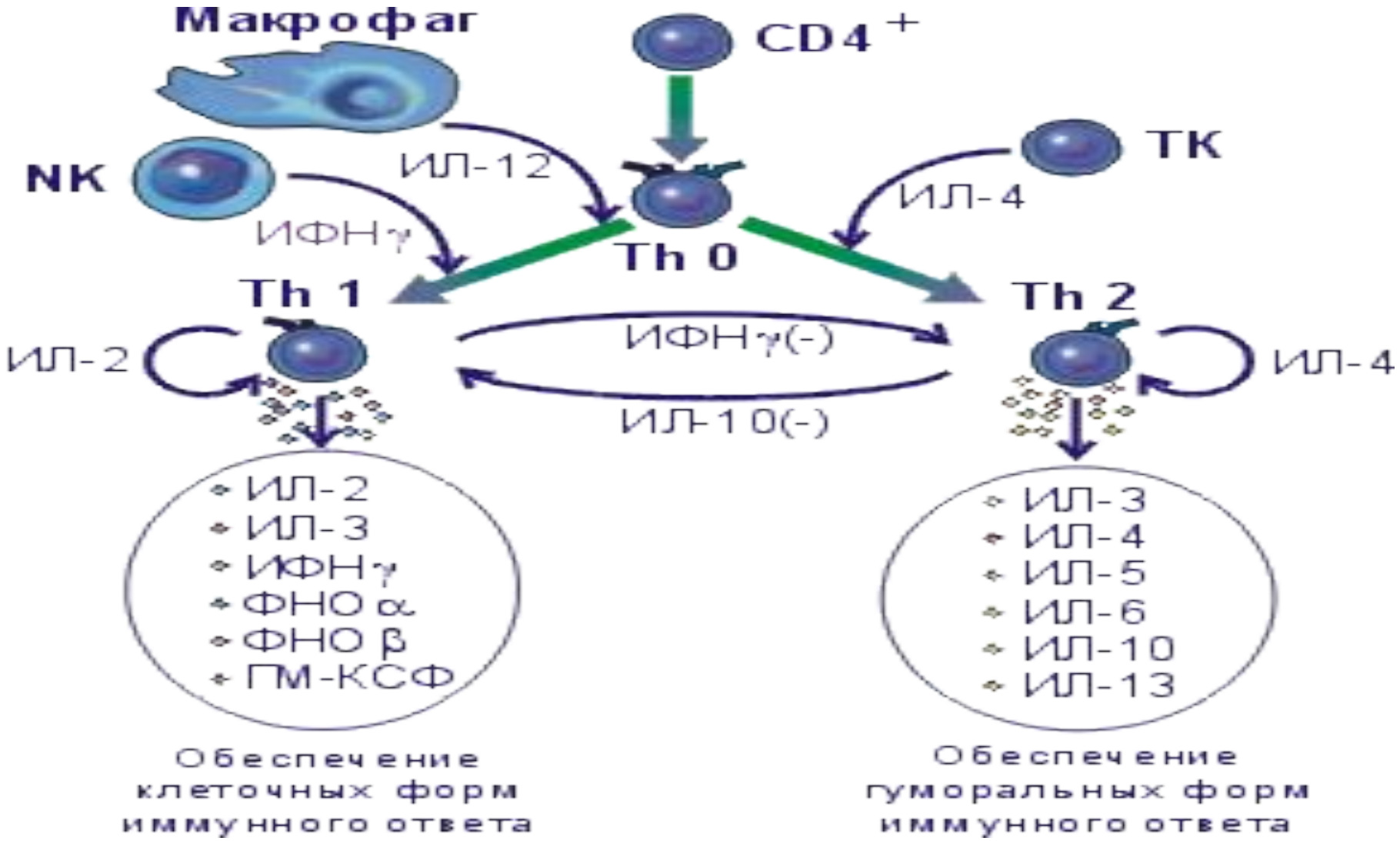
- высокие или очень низкие дозы АГ
- внутриклеточные патогены
- проникновение АГ через кожные барьеры
- индукторы цитокины: ИЛ-12, ИФН$_\gamma$,ИЛ-18, ИЛ-23, ИЛ-27
- представление АГ: МФ и ДК

## Развитию гуморального Th2 ответа способствуют:

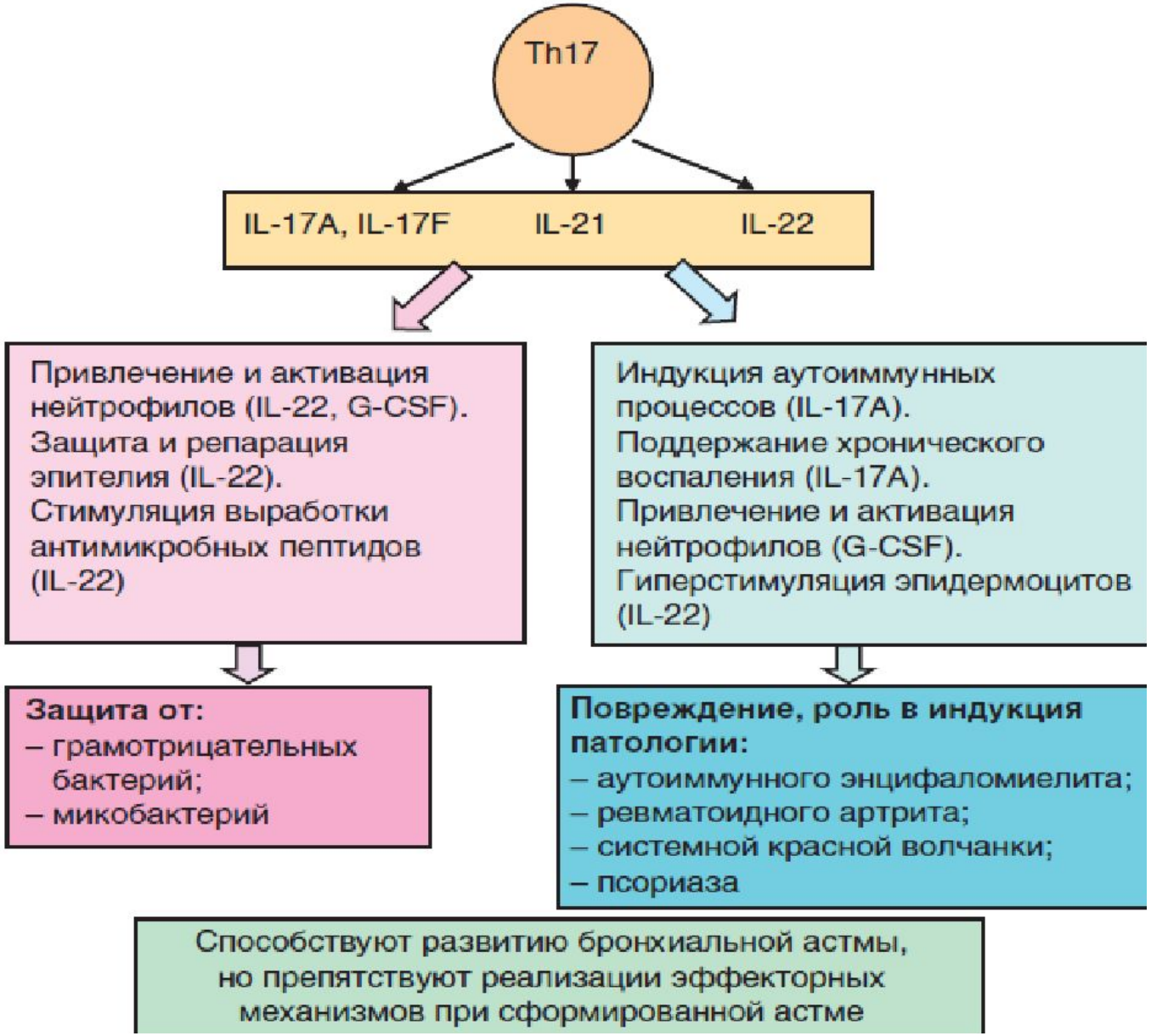
- средние дозы АГ
- паразиты, аллергены
- пероральное или интраназальное проникновение АГ
- индукторы цитокины:ИЛ-4
- презентация АГ: В-л

**CD3+CD4+**

- **Th1 и Th2 различаются по составу производимых цитокинов**.



# Th17-лимфоциты: механизмы действия, биологические эффекты и значение




- Th17 дифференцируются из CD4+ независимо от Th1 и Th2
- Развитие направляют другие цитокины ИЛ-6,ИЛ-23,TGFβ
- Цитокины синтезируемыеTh1 и Th2 подавляют развитие Th17
- Продуцируемые цитокины:
- **ИЛ-17**,ИЛ-21
- Защита от внеклеточных патогенов
- В патологии-индукция [illegible]ных процессов

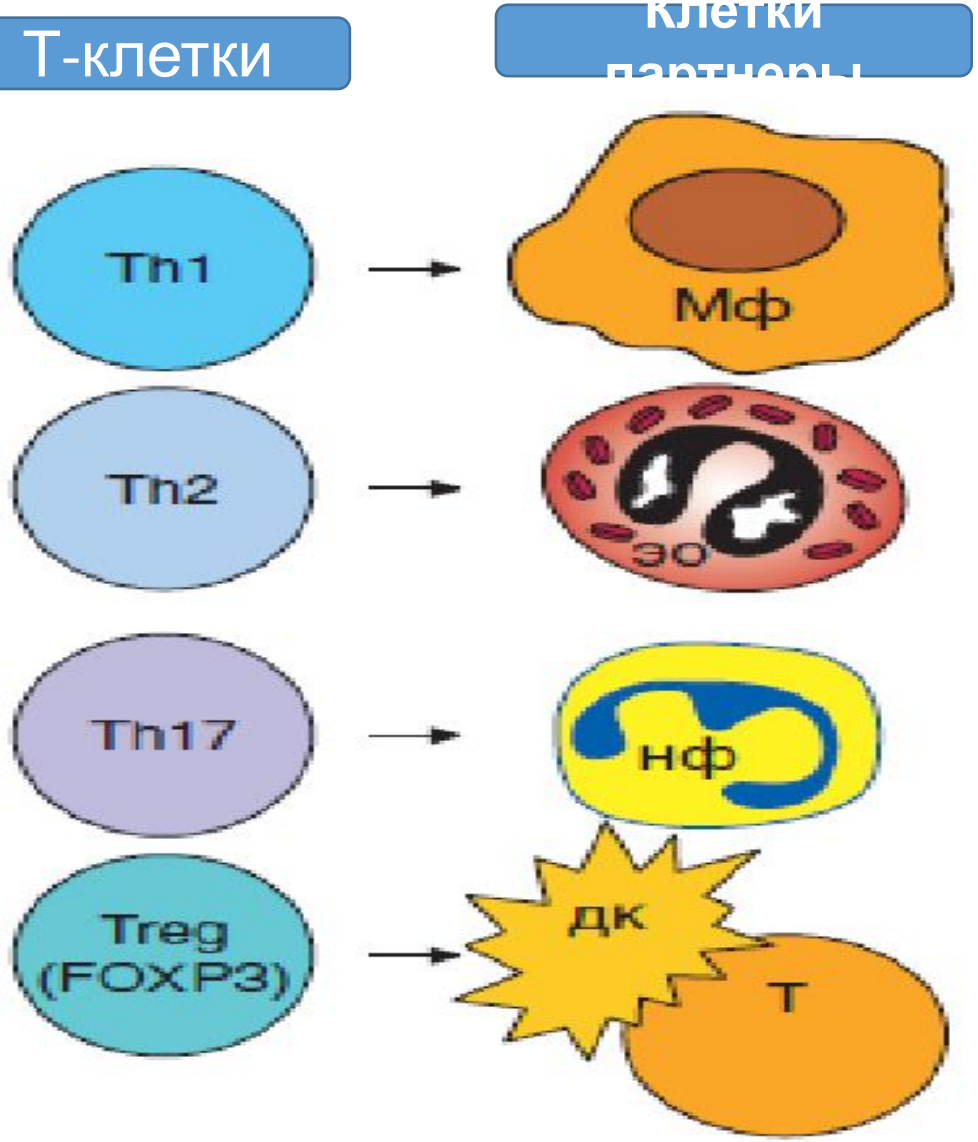
**Самостоятельная субпопуляция Th гуморального ИО-фолликулярные ( CD4+Tfh)**

**Развитие под влиянием ИЛ-21**

**Продуцируют:**

**ИЛ-6,10,21**

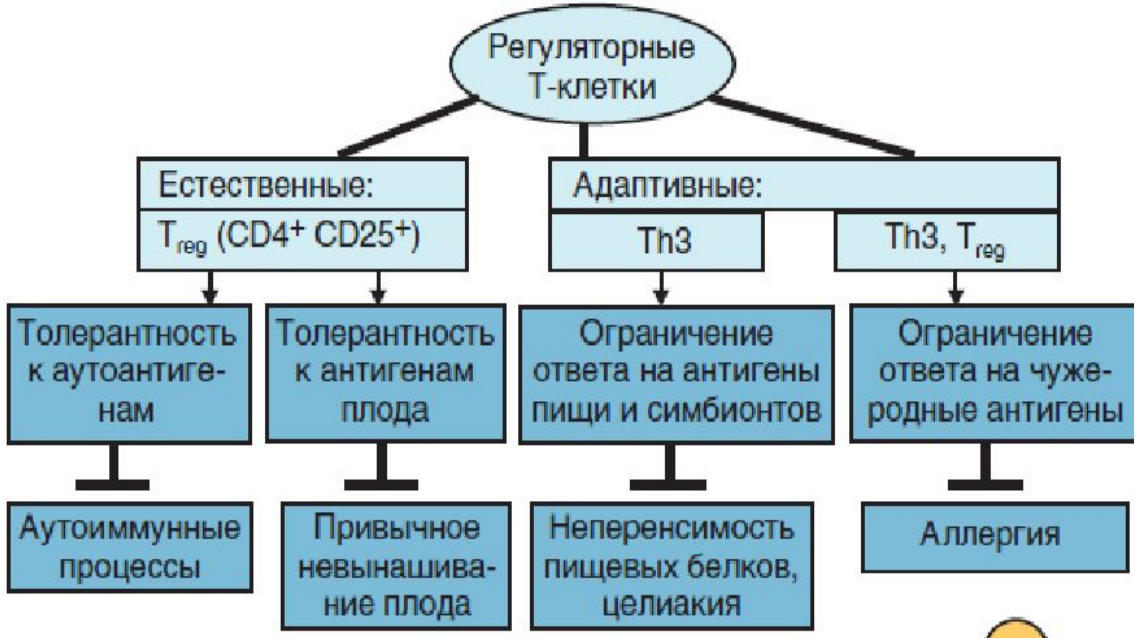
# Адаптивные популяции Т-клеток, клетки партнеры, физиологические и патологические эффекты

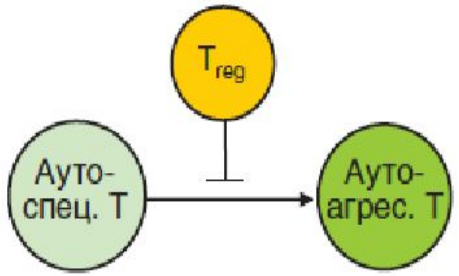


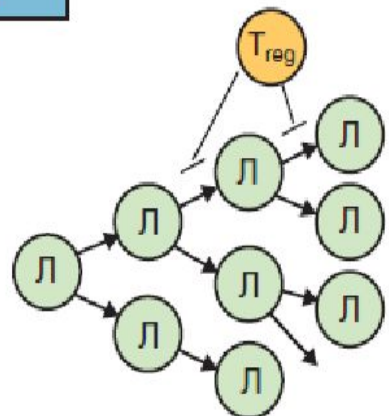

| Физиологическая функция | Патологический эффект |
|---|---|
| Защита от внутриклеточных патогенов | Клеточные аутоиммунные процессы |
| Защита от макропразитов | Аллергия |
| Защита от внеклеточных патогенов | Аутоиммунные процессы |
| Защита от аутоагрессии | Иммунодефицит |

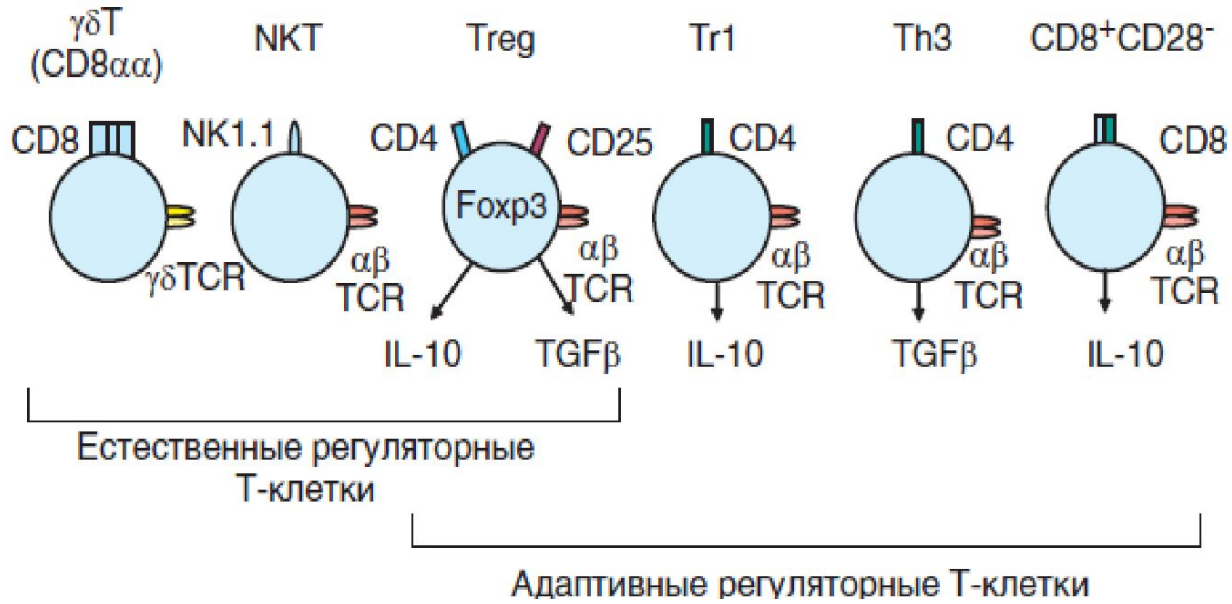
# Регуляторные Т-хелперы CD3+CD4+

- ✔ естественные (образуются в тимусе без участия АГ)
- ✔ адаптивные (развиваются в процессе ИО)




**Функция регуляторных Т-клеток:**
**Естественные -предотвращение аутоиммунных процессов**
**Адаптивные-ограничение ИО на заключительных этапах**

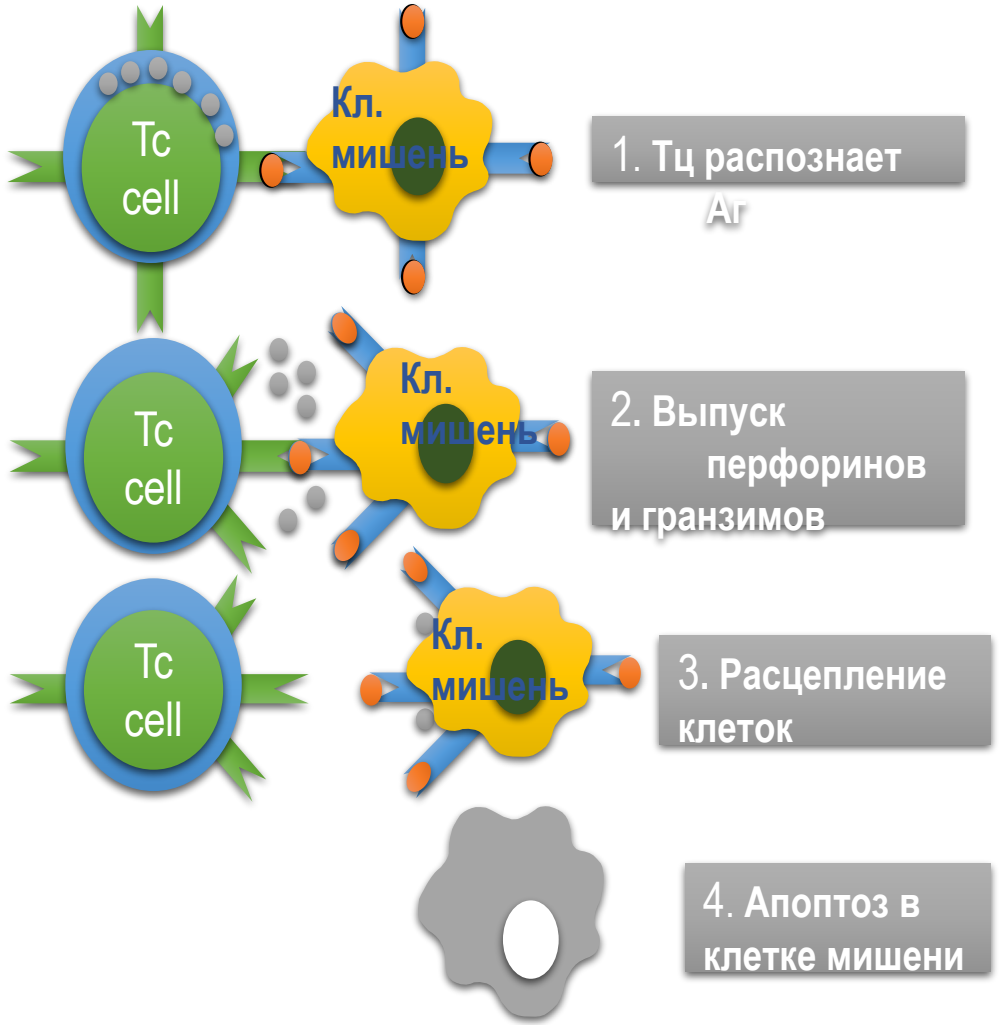
# Цитотоксические Т-Л (CTL,ЦТЛ) CD3+CD8+Т-киллеры

- **Распознают АГ в комплексе с молекулами HLA- I**, размножаются и созревают под действием ИЛ-2
  - **циркулируют** по кровеносной и лимфатической системам, возвращаясь (хоминг) в лимфоидные органы (селезенку, ЛУ)

**ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ АНТИВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА**

**ОСУЩЕСТВЛЯЮТ ЛИЗИС:**

- ✔ поражённых **внутриклеточными** вирусами, бактериями клеток
- ✔ повреждённых клеток собственного организма
- ✔ опухолевых клеток
- ✔ клеток трансплантата




- Накопление клеточных эффекторов происходит за 5-дней (на ранних этапах – на 2-3 день - эту функцию выполняют– NK-лимфоциты)

Механизм уничтожения такой же как и у NK-клеток (с помощью перфоринов и сериновых протеаз, и конечного апоптоза)

# **Лимфоциты выполняют различные функции:**

- обеспечение эффективного клеточного иммунитета

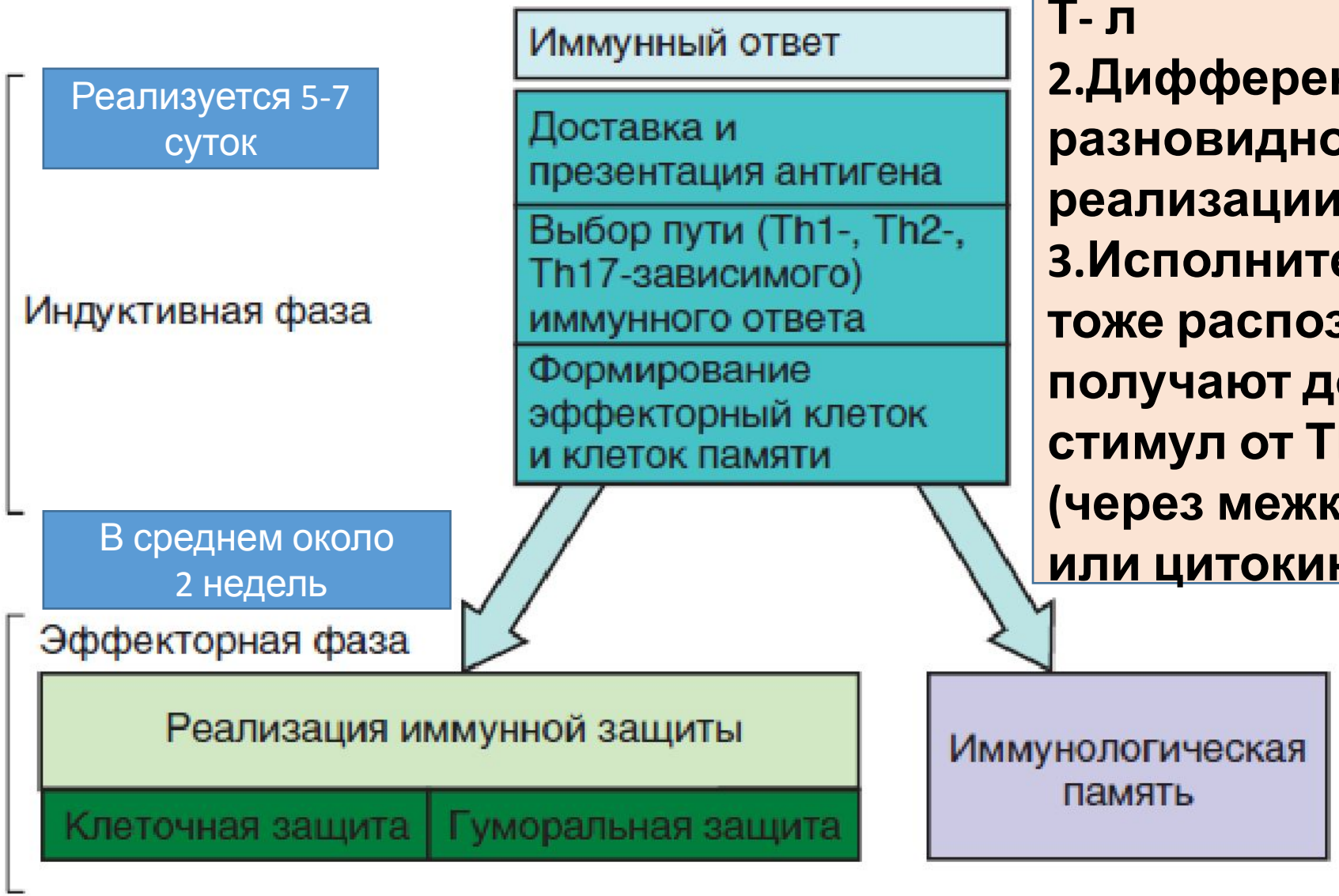
(в том числе отторжение трансплантата, уничтожение опухолевых клеток);

- формирование гуморального ответа (синтез АТ( Ig разных классов )к АГ;
- регуляция иммунного ответа и координация работы всей иммунной системы в целом (посредством цитокинов);
- обеспечение иммунологической памяти

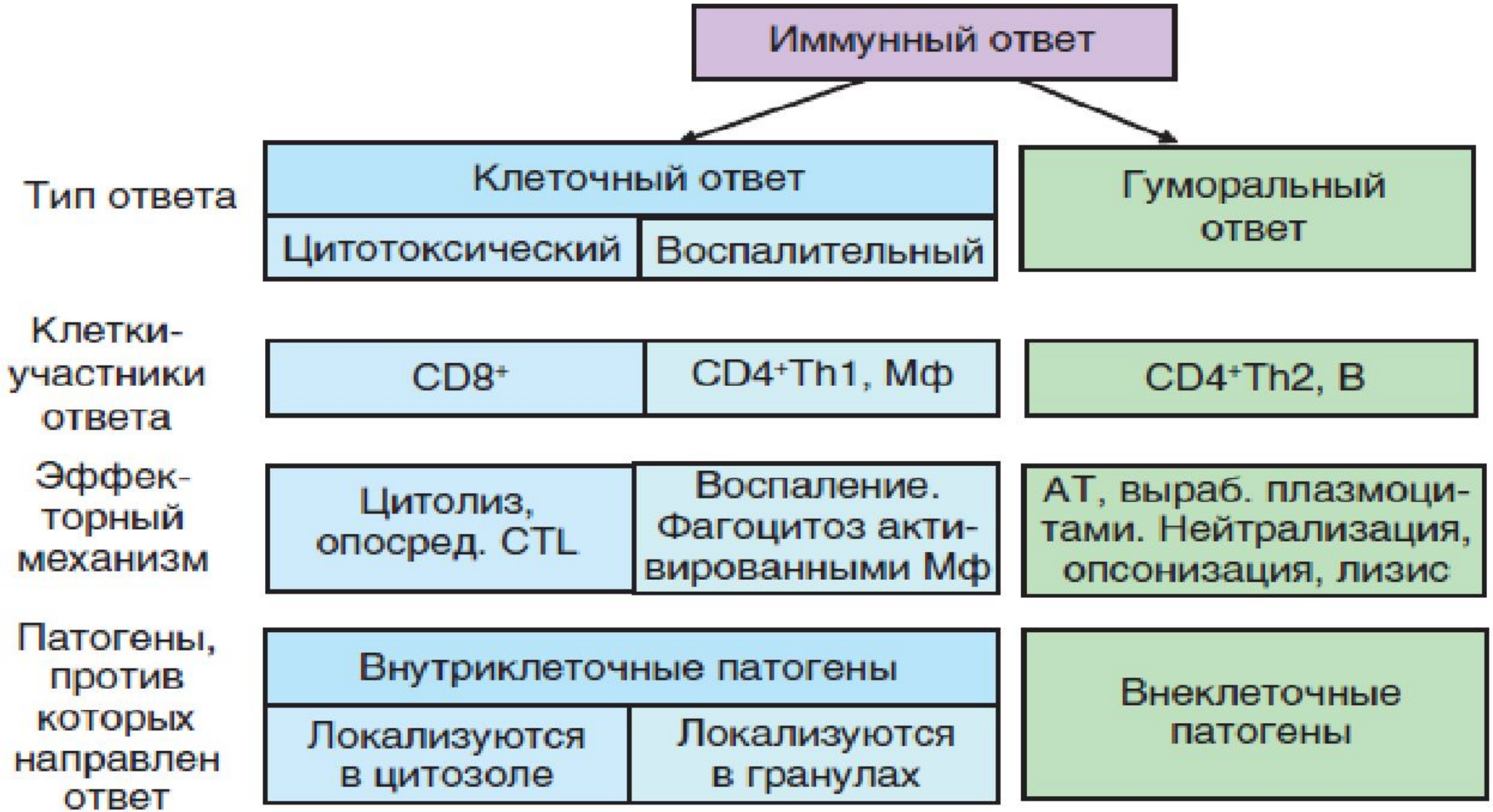
(способности к ускоренному и усиленному ИО при повторной встрече с чужеродным АГ).

# 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)**


Иммунный ответ
Тип ответа
Клеточный ответ
Цитотоксический
Воспалительный
Гуморальный ответ
Клетки-участники ответа
CD8+
CD4+Th1, Мф
CD4+Th2, В
Эффекторный механизм
Цитолиз, опосред. CTL
Воспаление. Фагоцитоз активированными Мф
АТ, выраб. плазмоцитами. Нейтрализация, опсонизация, лизис
Патогены, против которых направлен ответ
Внутриклеточные патогены
Локализуются в цитозоле
Локализуются в гранулах
Внеклеточные патогены

# 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

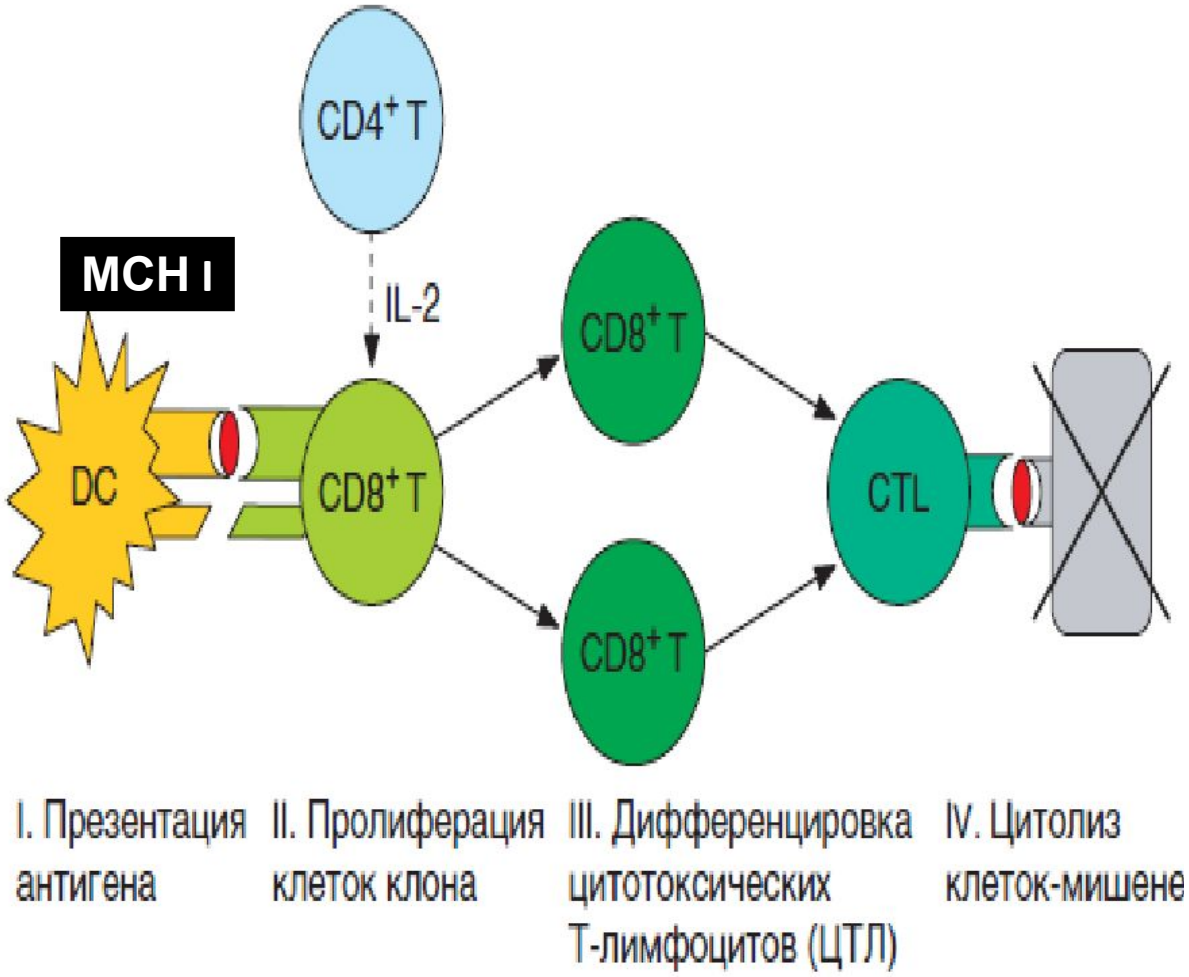
**2 варианта ответа:**

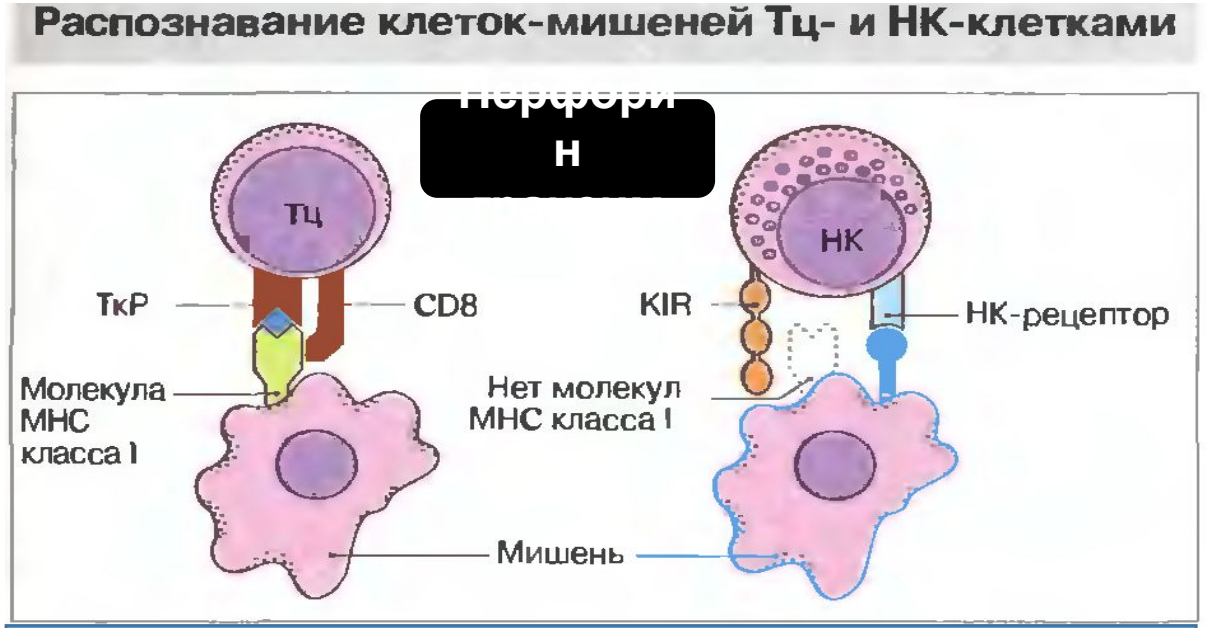
**1.Цитотоксический клеточный ответ**

**2.Воспалительный клеточный ответ**

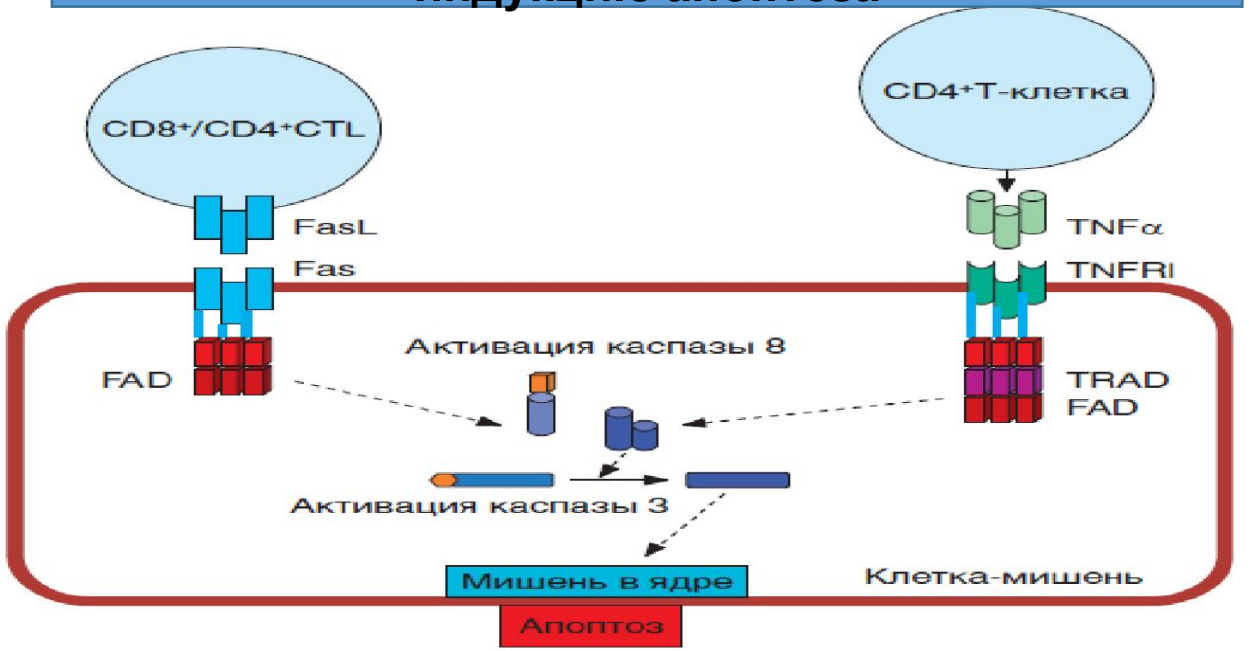
# Клеточный иммунный ответ

## 1.Цитотоксический (эффекторные клетки CD8+-Тц)



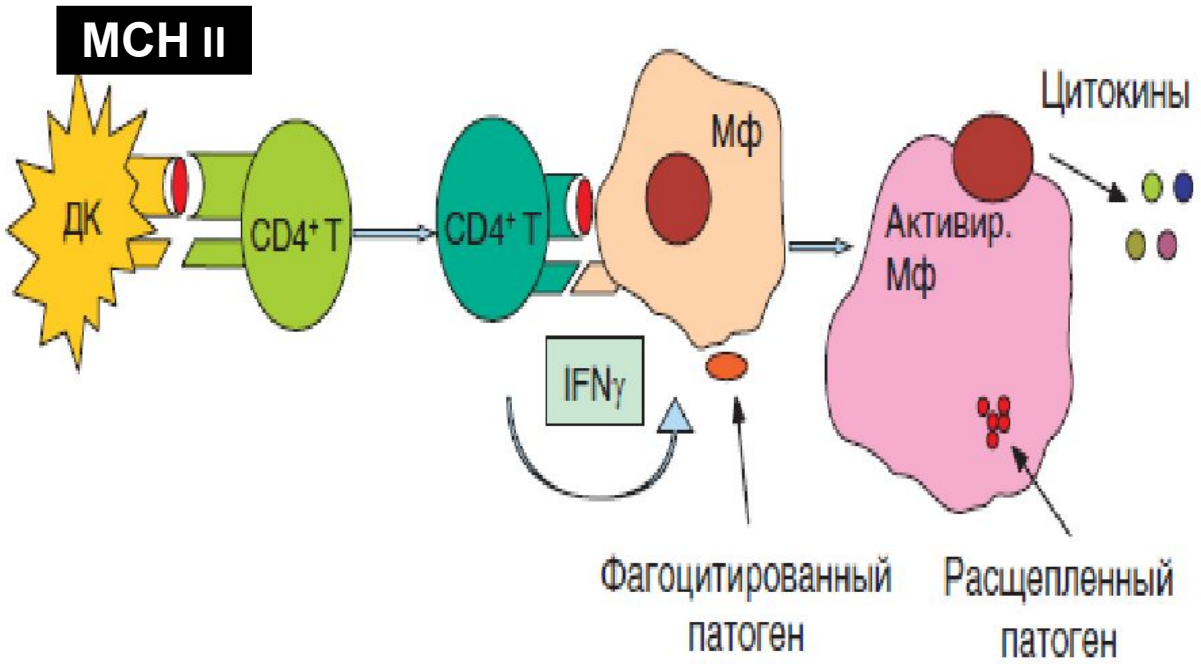




**Реализация цитотоксического эффекта через индукцию апоптоза**



# Воспалительный иммунный ответ

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



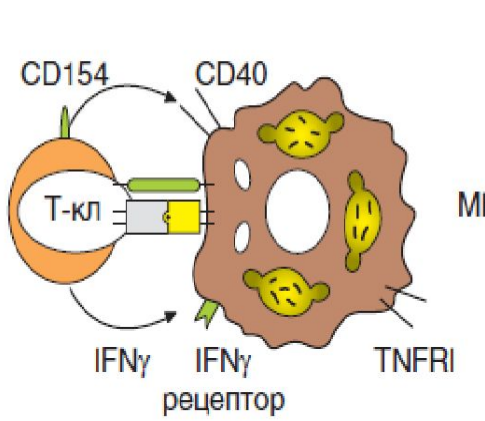

I. Презентация антигена CD4⁺ Т-клетками и их активация

II. Развитие Th1-клеток

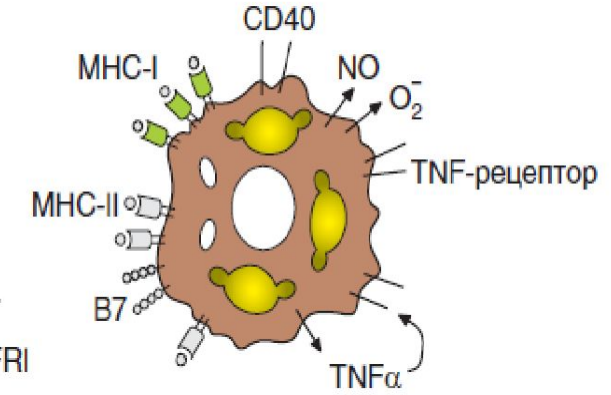
III. Активация макрофагов CD4⁺ Т-клетками

IV. Активация фагоцитоза, выделение цитокинов

## Механизмы воздействия Th1 на МФ




Активация макрофага




Активированный макрофаг

контактный

Через цитокины

# Воспалительный иммунный ответ

**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**

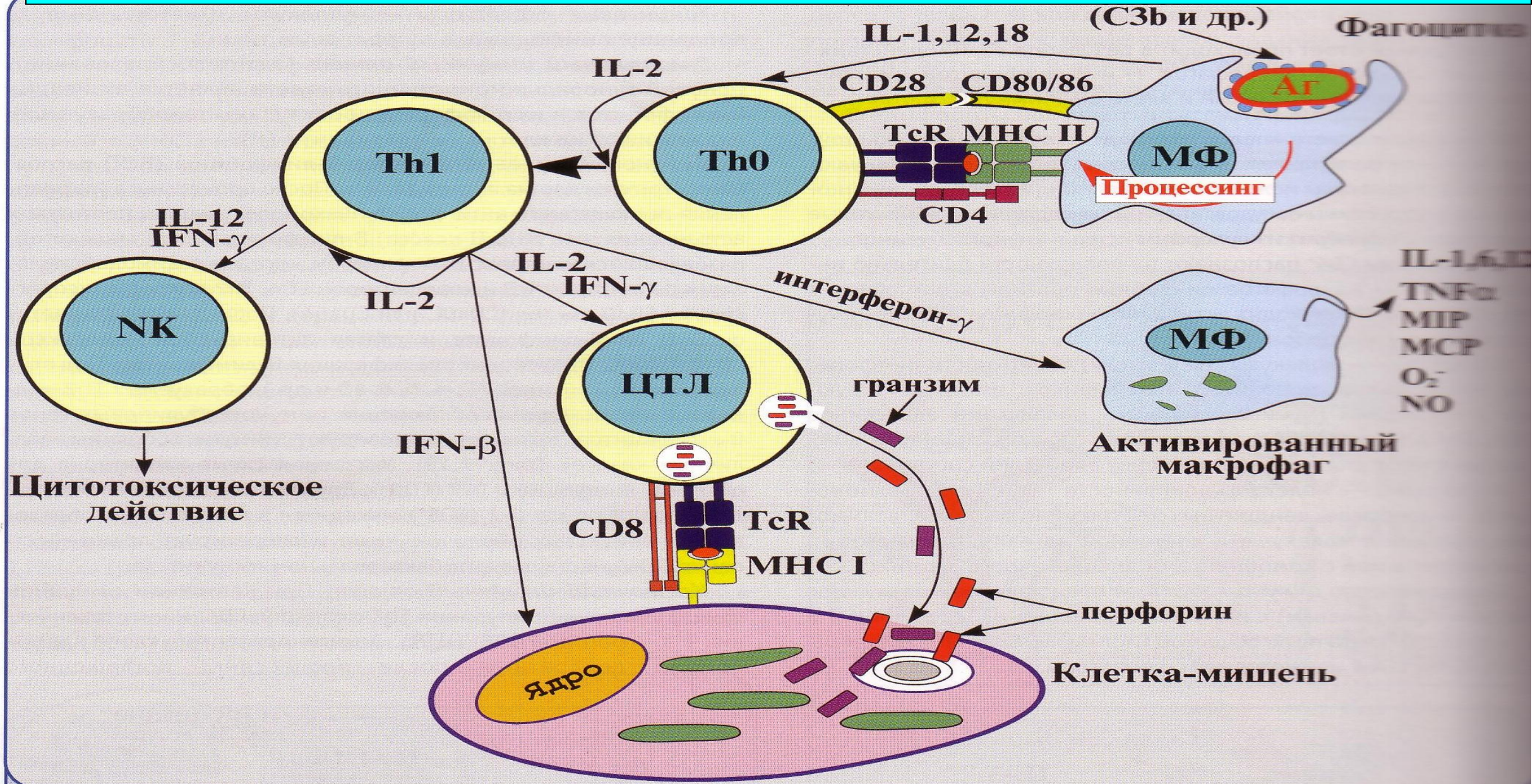
**Активированные МФ выделяют весь спектр секреторных продуктов**

**Гранулема формируется**

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

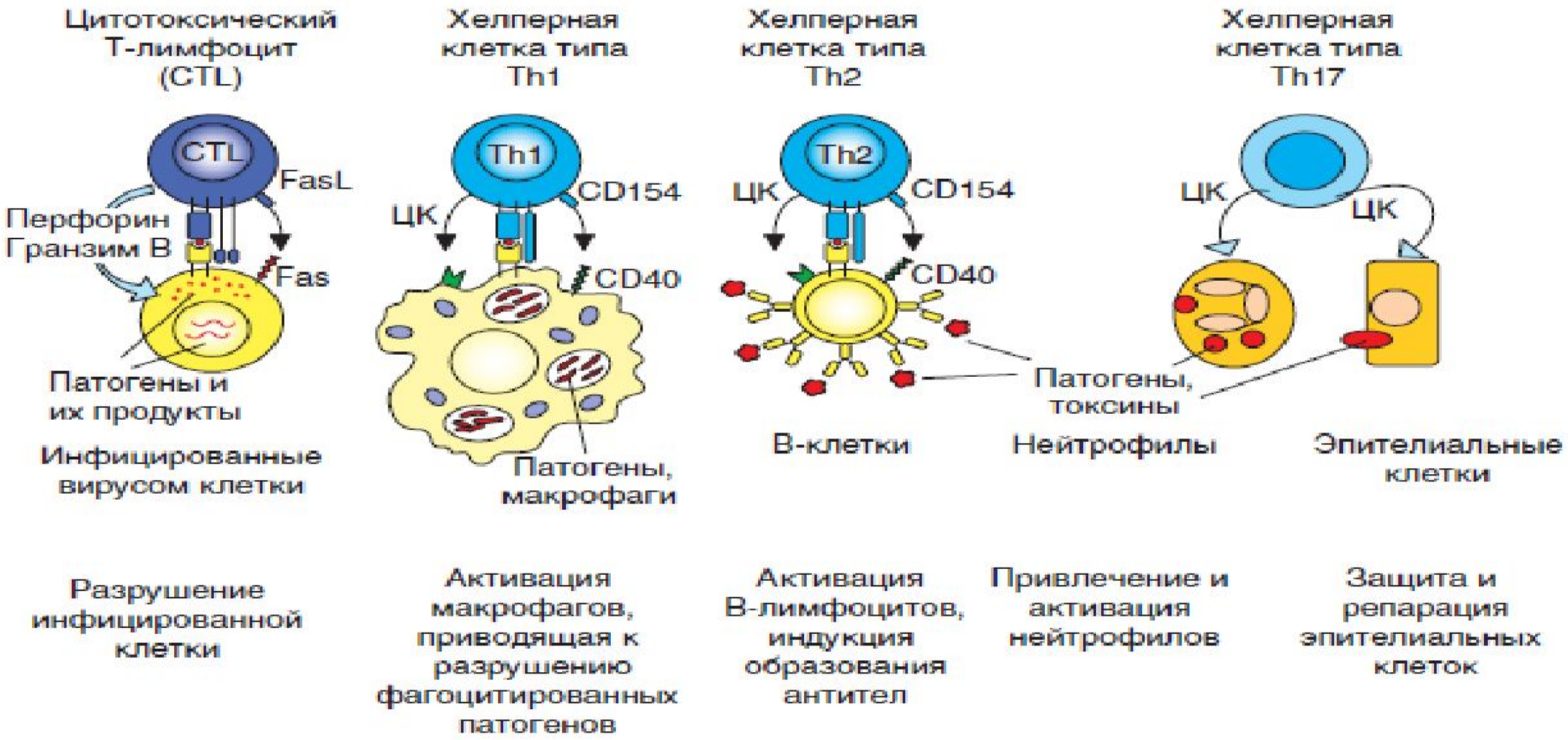
Морфологическая структура округлой формы ,в центре инфицированные МФ, клеточный детрит, патогены(из разрушенных МФ).
Вследствие слияния МФ образуются гигантские многоядерные клетки.
Некоторые МФ приобретают фенотип эпителиоидных клеток
Периферическая часть образована МФ лишенными

# Клеточный иммунный ответ



# Типы эффекторных Т-клеток ,их функции.

## Взаимодействие адаптивных Т-клеток с эффекторами или мишенями



# Клеточный иммунный ответ

## играет важную роль в следующих реакциях:

1. **Аллергические реакции замедленного типа (ГЗТ), аллергический контактный дерматит.**

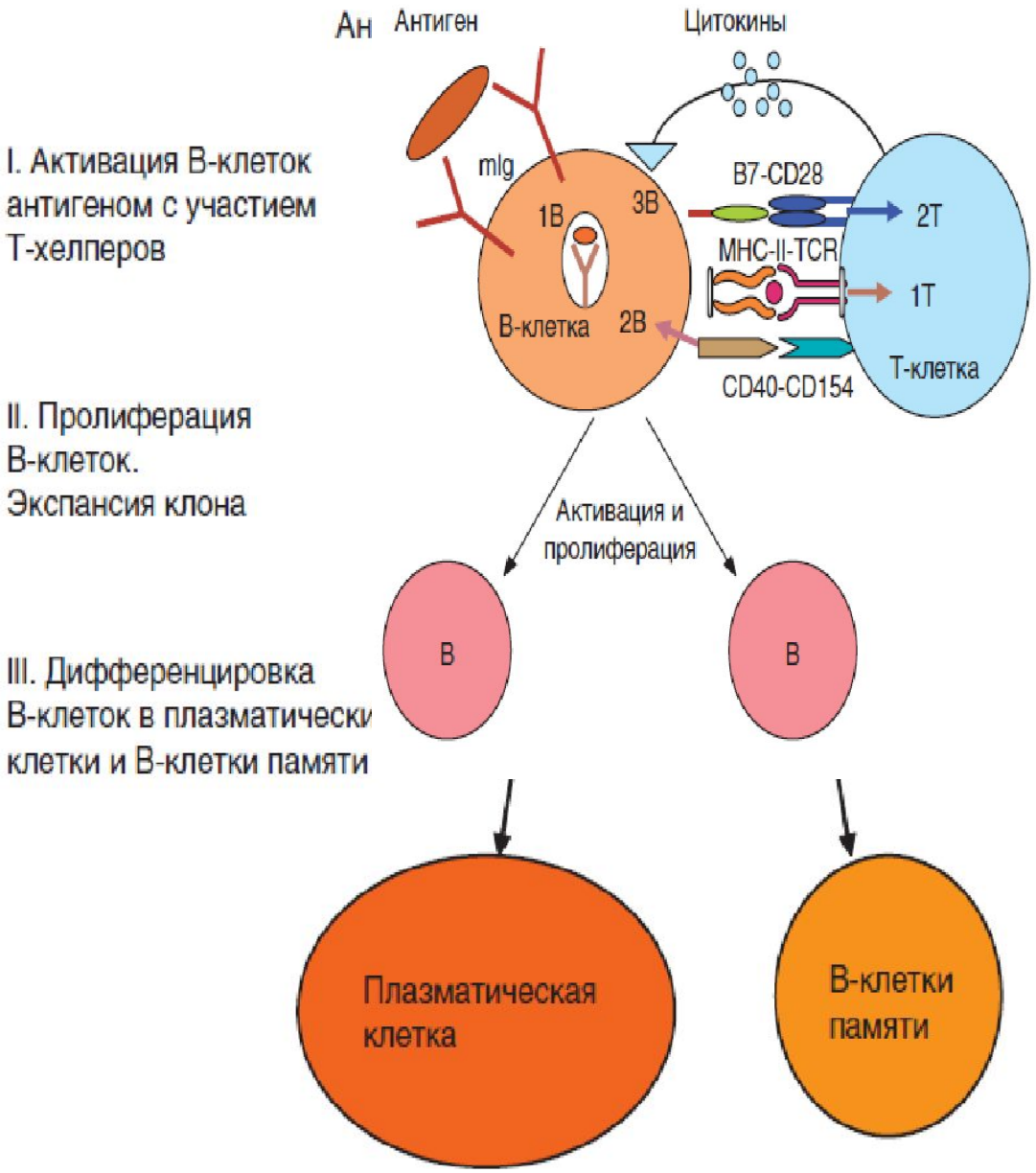
2. **Защита против внутриклеточных паразитов.**

3. **Противовирусный и противогрибковый иммунитет.**

4. **Отторжение трансплантата.**

5. **Противоопухолевый иммунитет.**

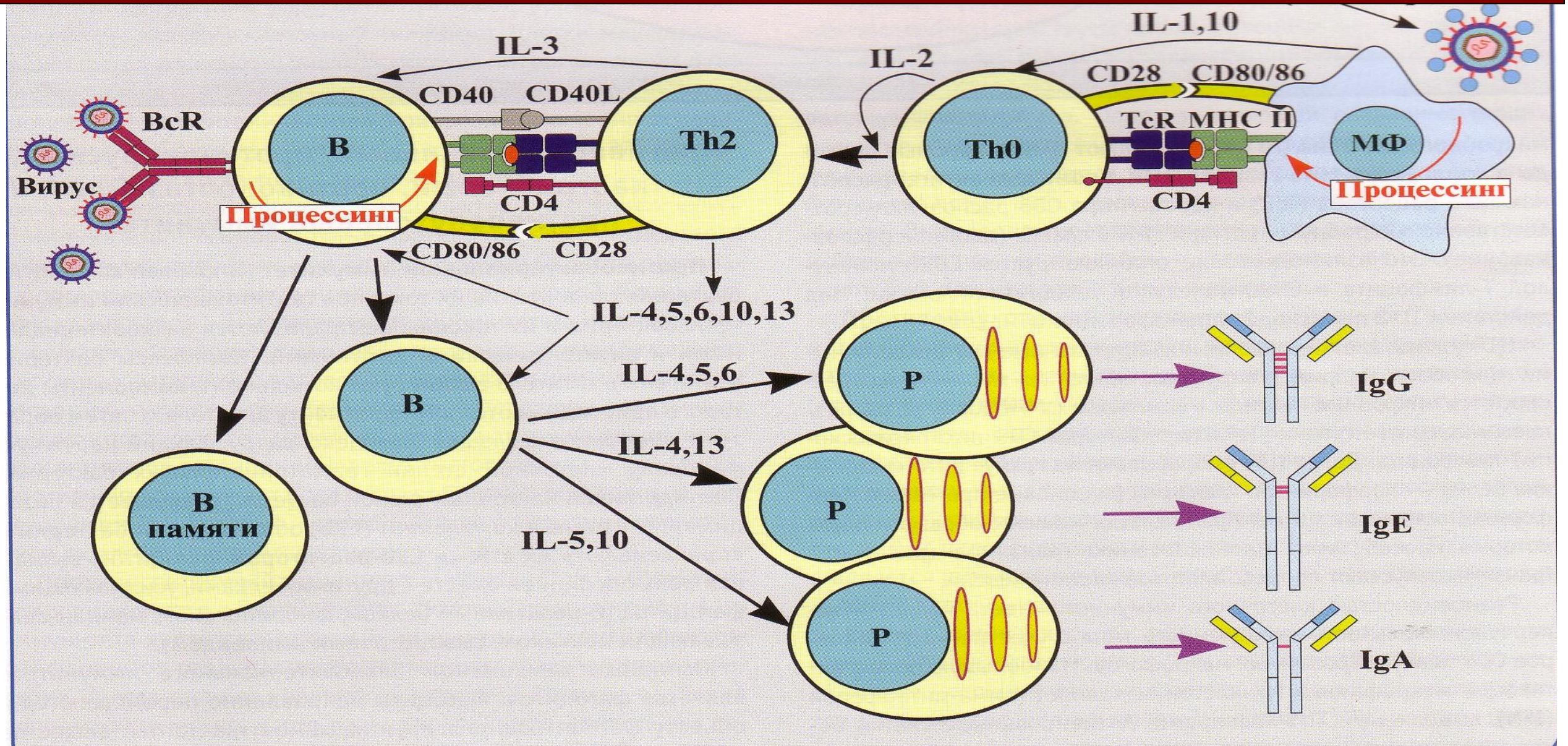
# Гуморальный иммунный ответ




## Основная задача –образование АТ, специфичных к АГ возбудителей

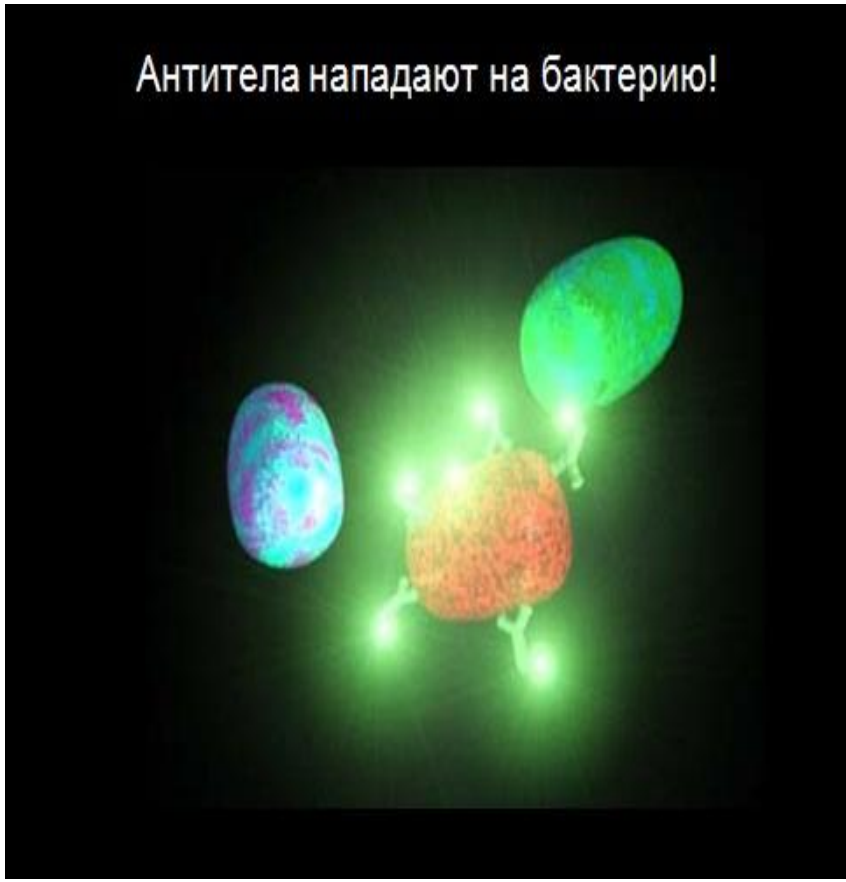
- АТ обеспечивают защиту от внеклеточных патогенов, многоклеточных паразитов и их токсинов
- Путем прямой блокады
- Привлечения дополнительных факторов цитотоксичности
- **Вл-исполнители этой формы ИО**
- **Роль Th2-синтез цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5,** ИЛ-13, ИЛ-9, ИЛ-3 и GM-CSF
- **Th2** вовлекают в процесс клетки миелоидного вида: эозинофилы, базофилы, тучные клетки
- ИЛ-5-фактор выживания ЭОЗ, поддерживает развитие привлекает в очаг воспаления
- Вспомогательную роль осуществляет IgE-активирует МФ

# Активация В –л-развитие  гуморального иммунного ответа



# Выработка антител

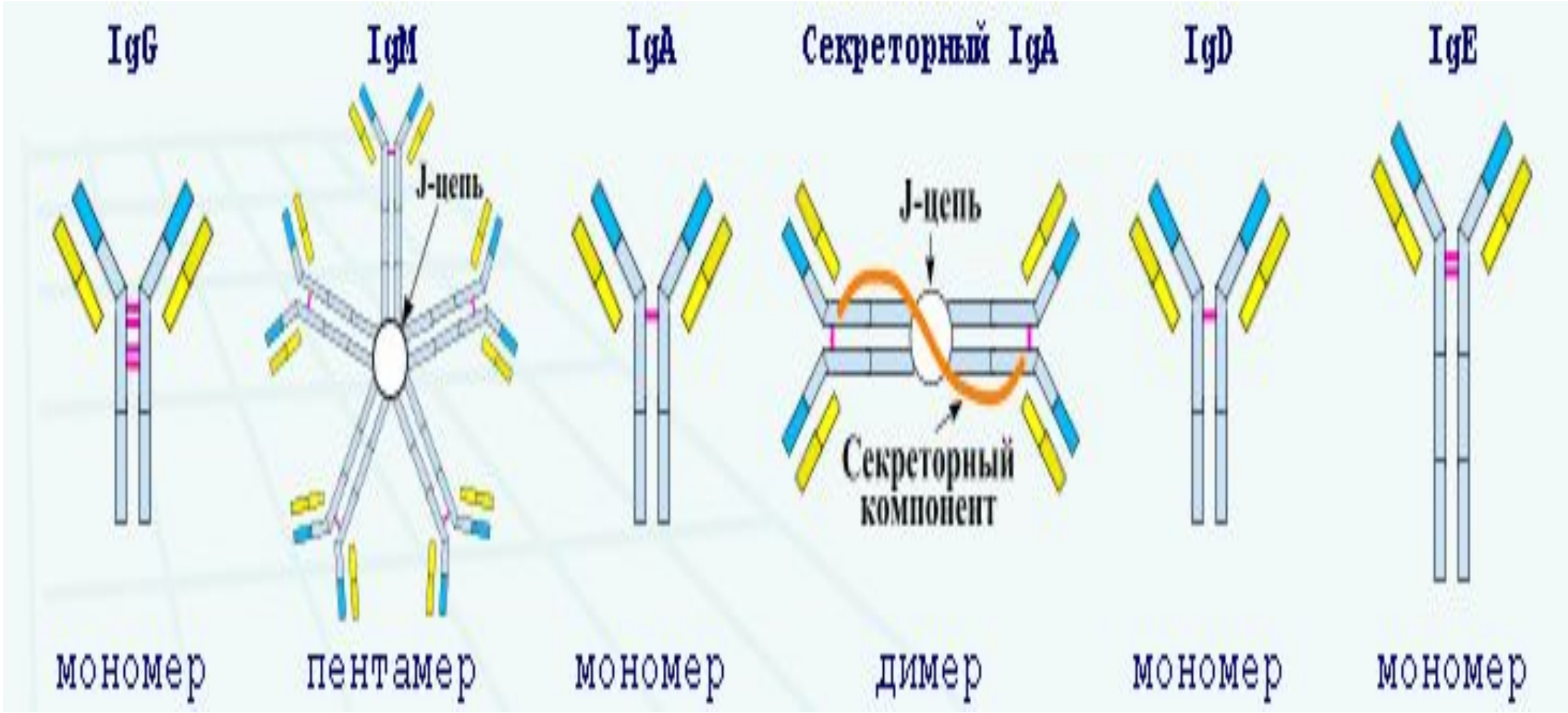
- Против возбудителей на поверхности эпителия вырабатываются IgA
- Против микроорганизмов, проникших в ткани или кровь вырабатываются IgG четырех подклассов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- Против паразитов вырабатываются IgE антитела
- Продуцентами антител являются В-лимфоциты в очаге инфекции, региональной лимфоидной ткани, лимфоузлах и селезенке.




**Важный факт:**

- В-лимфоцит, только что включившийся в иммунный ответ, вначале вырабатывает IgM антитела, а затем переключается на IgA, IgG или IgE
- Присутствие IgM антител говорит об острой или обострившейся инфекции.

# Схема строения иммуноглобулинов 5 разных классов



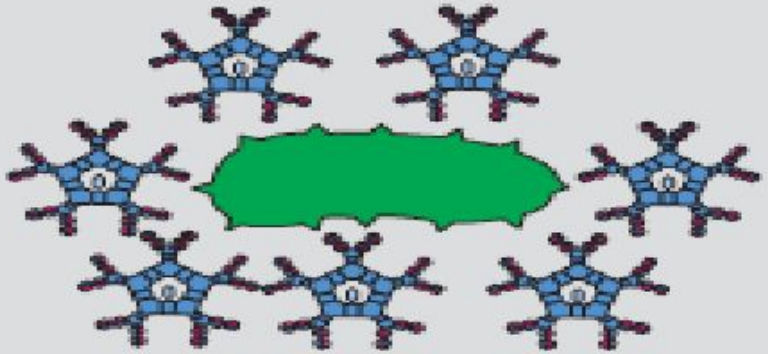
# Свойства изотипов иммуноглобулинов

| Свойство | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | IgM | IgE | IgD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Тяжелая цепь | γ1 | γ2 | γ3 | γ4 | α1 | α2 | μ | ε | δ |
| Время полужизни | 23 | 23 | 8 | 23 | 6 | 6 | 5 | 2,5 | 3 |
| Активация комплемента по классическому пути | + | +/- | ++ | - | - | - | +++ | - | - |
| Пересекает плацентарный барьер | + | +/- | + | + | - | - | - | - | - |
| Есть на мембране зрелых В-клеток | - | - | - | - | - | - | + | - | + |
| Имеет Fc-рецепторы на фагоцитах | ++ | +/- | ++ | + | - | - | ? | - | - |
| Проходит через слизистые | - | - | - | - | ++ | ++ | + | - | - |
| Вызывает дегрануляцию тучных клеток | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| | Вторичный иммунный ответ, защита от бактерий и токсинов | | | | Секреторные антитела, местный иммунитет слизистых оболочек | | Первичный иммунный ответ | Реагины, защита от паразитов | Мембранный рецептор В-л |

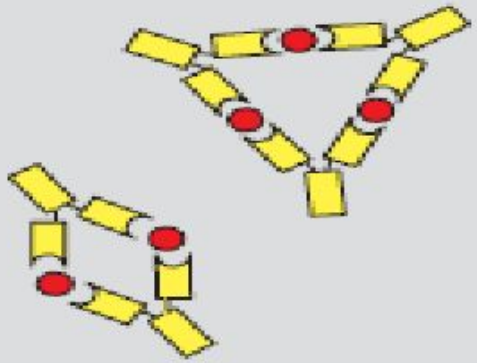
# Основные механизмы действия АТ

1. Нейтрализация

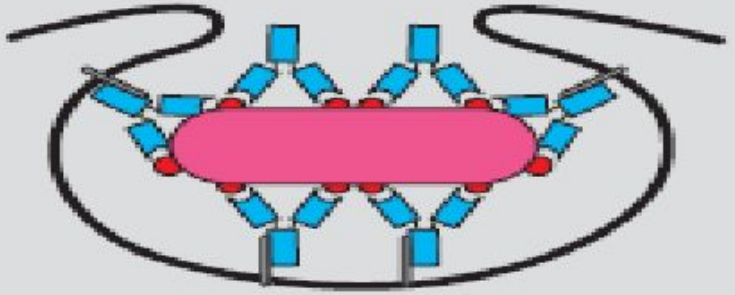
микроба



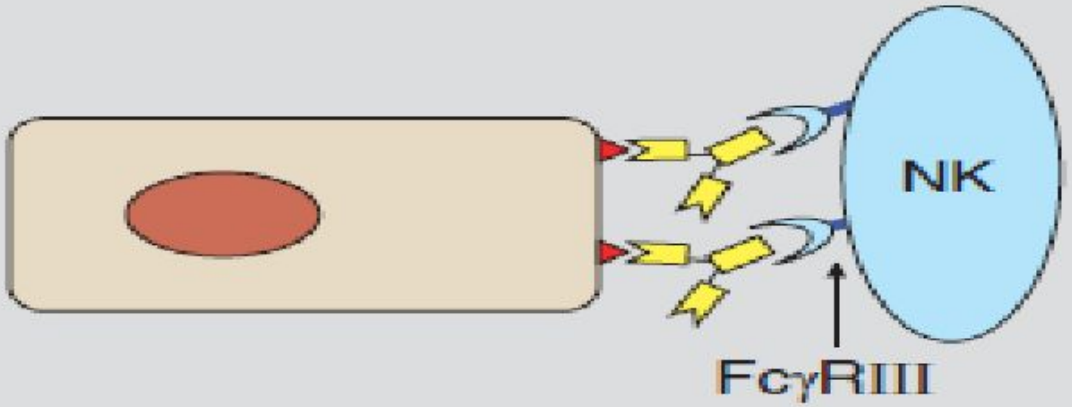
токсина



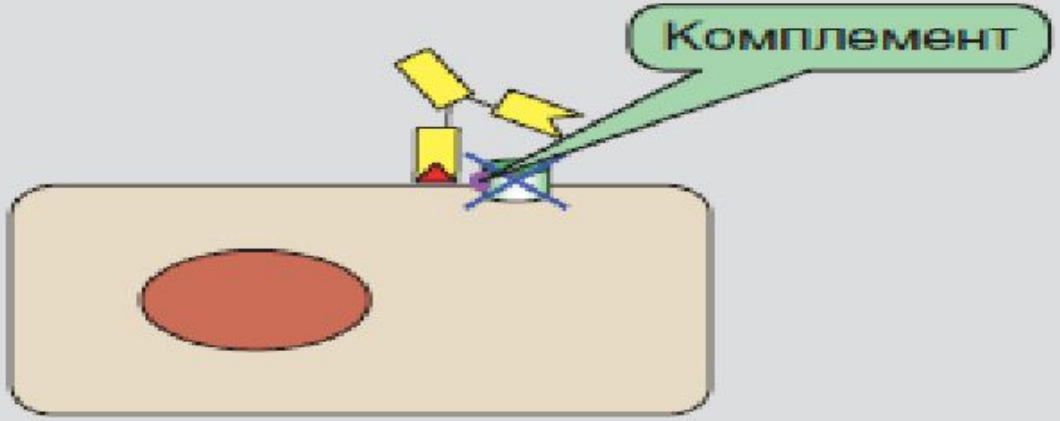
2. Опсонизация, стимулирующая фагоцитоз



3. Опсонизация, стимулирующая антителозависимую клеточную цитотоксичность




4. Комплементзависимый цитолиз



# 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 аутостимуляции секретируемым 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**

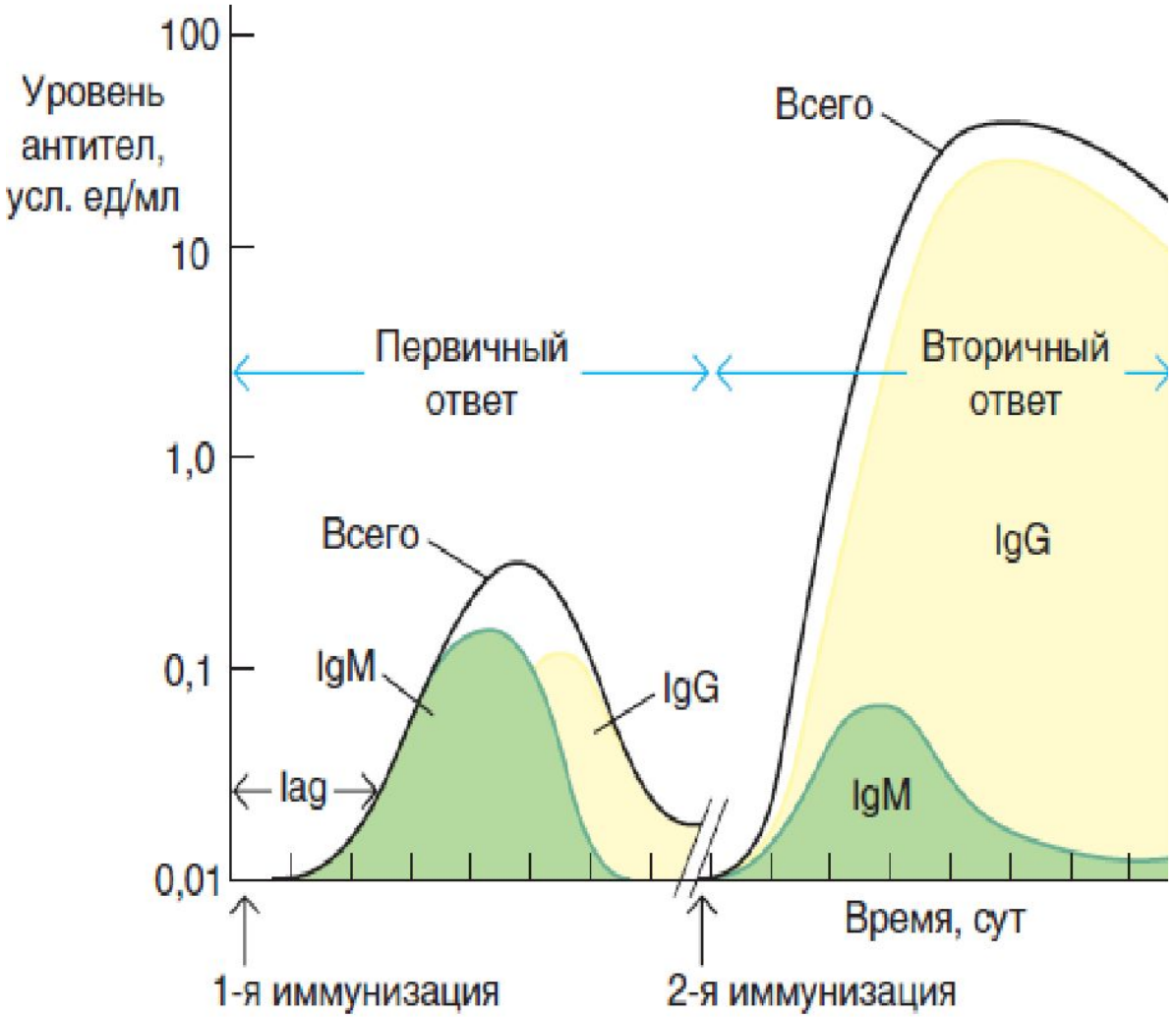
**- С возрастом их количество растет, а спектр антигенного распознавания сужается**

# Вторичный иммунный ответ

- Развивается быстрее
- Требует меньших доз АГ
- Проявления его более интенсивны
- Выше специфичность его гуморальных и клеточных факторов к иммуногену

пример: высокое сродство АТ к АГ
**повышение аффинитета**

- Более эффективная защита ,чем при первичном ответе




Динамика образования IgM и IgG при первичном и вторичном иммунном ответе

# Иммунологическая память

**Первичный И.О. имеет 4 периода АТ-образования:**

1. **латентный (происходит индукция АТ с презентацией АГ и накоплением клона АТ-образующих клеток;**
2. **log- возрастания АТ;**
3. **период МАХ-АТ образования;**
4. **снижения АТ-образования.**

- **Первыми образуются IgM, а затем - IgG**
- **Образуются Т-л памяти (CD45RO )**

**Вторичный И.О.**

- **благодаря ЛФ-памяти отсутствует латентный период**
- **быстро появляется большая популяция эффекторных клеток,**
- **увеличивается синтез АТ и цитокинов.**
- **значительно возрастают скорость образования, количество и сродство (аффинность) IgG-антител.**

- **Повторно введенные АГ удаляются более эффективно.**

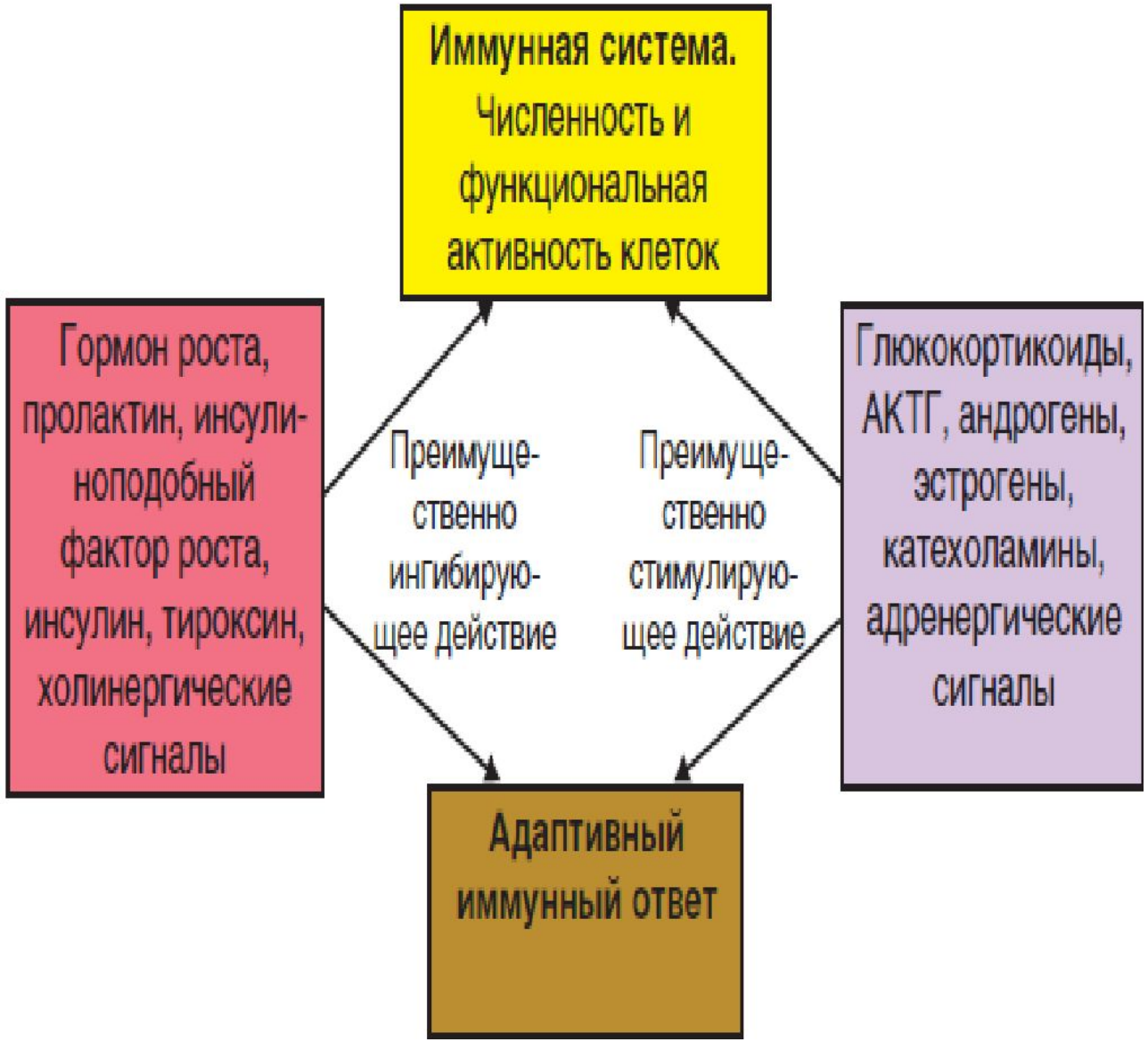
- **Иммунологическая память при некоторых инфекциях (оспа, корь и др.) может сохраняться годами и пожизненно.**

# Сравнительная характеристика первичного и вторичного иммунного ответа

| Характеристика | Первичный иммунный ответ | Вторичный иммунный ответ |
|---|---|---|
| Место запуска иммунного ответа | Региональный лимфатический узел | Барьерные ткани и любые места попадания антигена |
| Антигенпрезентирующие клетки | Дендритные | Дендритные клетки, макрофаги, В-клетки, активированные эпителиальные клетки и т.д. |
| Реагирующие клетки | Наивные лимфоциты | Клетки памяти |
| Исходная частота антигенспецифических клеток-предшественников | $10^{-5}$—$10^{-6}$ | $10^{-3}$—$10^{-4}$ |
| Дифференцировка клеток | Клетки проходят все стадии дифференцировки от наивной до эффекторной клетки | Прохождение клетками некоторых стадий развития (переключение изотипов, созревание аффинитета, дифференцировка Th1/Th2 и т.д.) не требуется |
| Лаг-период гуморального ответа | 4—7 сут | 1—3 сут |
| Пик гуморального IgG-ответа | 8—10 сут | 4—5 сут |
| Аффинность IgG-антител | $10^{-5}$—$10^{-6}$ | $10^{-7}$—$10^{-10}$ |
| Интенсивность гуморального ответа | Варьирует | В 100—1000 раз выше, чем при первичном |

# Нейроэндокринный контроль иммунного ответа

| Группа факторов | Нейроэндокринные факторы | Действие |
|---|---|---|
| Факторы, стимулирующие иммунные процессы | Гормон роста (соматотропный гормон) | Усиливает пролиферацию Т-клеток, синтез гормонов тимуса |
| | Инсулин | Усиливает пролиферацию клеток |
| | Тироксин | Усиливает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов |
| | Пролактин | Стимулирует выработку гормонов тимуса |
| | Прогестерон | Стимулирует выработку гормонов тимуса |



# Нейроэндокринный контроль иммунного ответа

| Группа факторов | Нейроэндокринные факторы | Действие |
|---|---|---|
| | α-Эндорфин | Усиливает гуморальный иммунный ответ |
| | Холинергические нервные стимулы | Усиливают пролиферацию лимфоцитов, особенно тимоцитов |
| Факторы, угнетающие иммунные процессы | Глюкокортикоиды | Индуцируют апоптоз и эмиграцию незрелых тимоцитов, подавляют пролиферацию зрелых лимфоцитов, усиливают дифференцировку Т-клеток, их миграцию в костный мозг, снижают секрецию цитокинов, гормонов тимуса |
| | Адренокортикотропный гормон | Усиливая секрецию глюкокортикоидов и действуя непосредственно, снижают содержание лимфоцитов в циркуляции и их функциональную активность |
| | Катехоламины (особенно норадреналин) и адренергические нервные стимулы | Подавляют пролиферацию и усиливают дифференцировку лимфоцитов (особенно $CD4^+$ Т-клеток), угнетают их миграцию в лимфатические узлы. Действуют через β-адренергические рецепторы |
| | Андрогены | Снижают число лимфоцитов и их реакцию на антигены, способствуют возрастной инволюции тимуса |
| | Эстрогены | То же, но их действие на лимфоциты слабее, чем у андрогенов. Подавляют активность регуляторных Т-клеток |
| | β-Эндорфин | Подавляют гуморальный, усиливают клеточный иммунный ответ |

# Иммунологическая толерантность –

**отсутствие и.о. при наличии в организме АГ (толерогенов) доступных ЛФ.**

**Наиболее толерогенными являются растворимые АГ, т. к. не вызывают у АПК экспрессию соответствующих ко-стимулирующих молекул для иммунного ответа**

**Естественная** (аутотолерантность) —к АГ собственных тканей и клеток. обусловлена (-)-селекцией аутореактивных клонов Т-л в тимусе, В-л — в костном мозге.

АГ «забарьерных органов» в норме не вызывают аутоиммунного ответа, т.к. не контактируют с клетками И.С.; при травме, длительной инфекции эти АГ попадают в кровь и вызывают И.О.

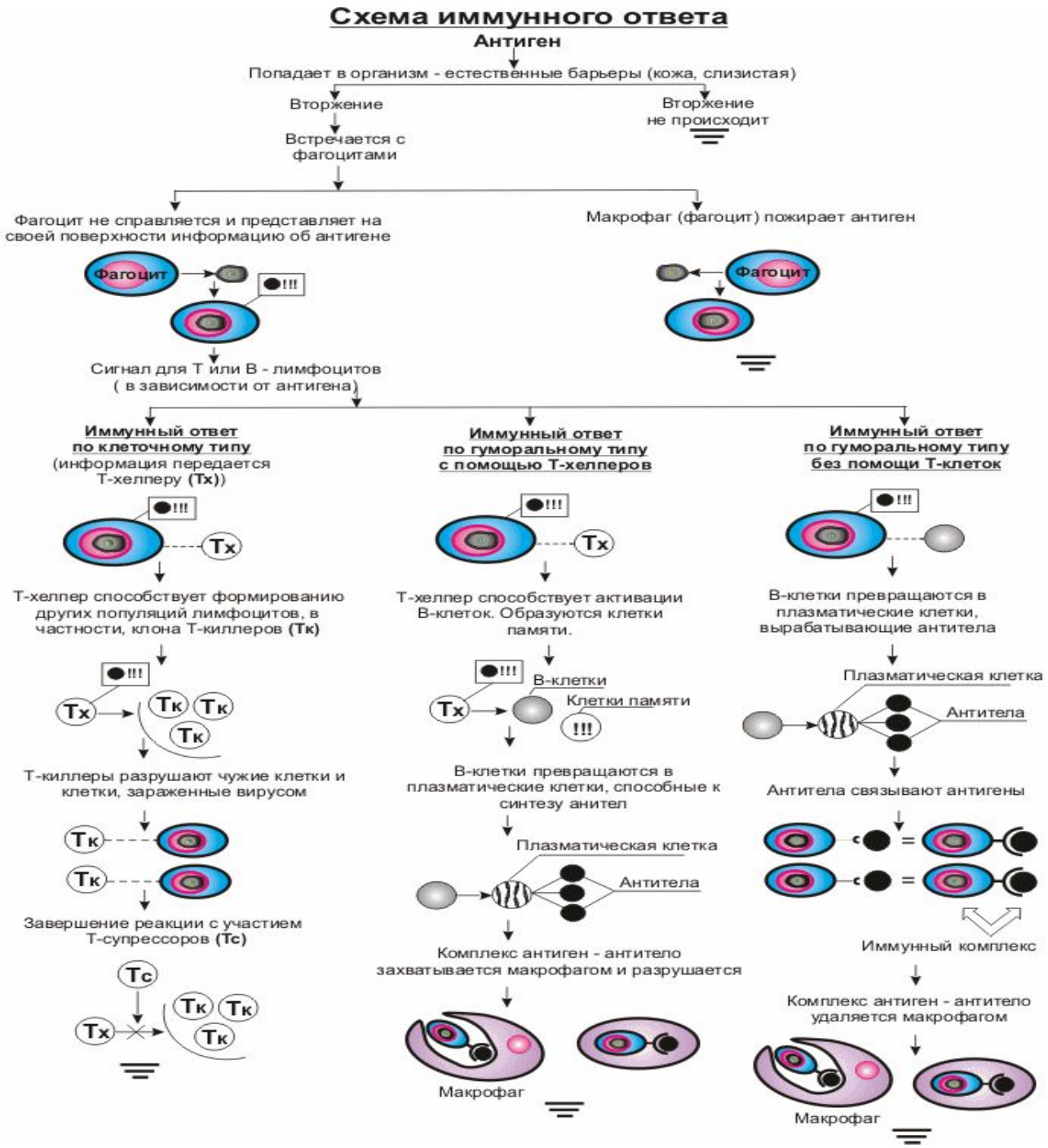
**Искусственная** - возможна при введении чужеродных АГ плоду или сразу после рождения (т. е. в период «иммунологической незрелости»), при разрушении или подавлении И.С. в результате облучения, введения цитотоксических АГ и др.

# **Иммунологическая толерантность** развивается по следующим направлениям:

**делеция (удаление) клона ЛФ** связавших АГ своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз.

**Пример**: делеция аутореактивных клонов ЛФ развивается в тимусе и КМ(центральная толерантность);

**анергия клона ЛФ** из-за отсутствия активации ЛФ, связавших АГ TCR- или BCR-рецепторами (отсутствие презентации АГ, отсутствие ко-стимулирующих сигналов, цитокинов, ингибирующее действие супрессирующих клеток и факторов).
**Пример**: Т-л не отвечает на АГ, если при его презентации у АПК не экспрессируются ко-стимулирующие молекулы B7 (CD80 и CD86).




# ФОРМЫ ИММУНИТЕТА

Специфический И.О. развивается в организме параллельно с развитием инфекции или после вакцинации и приводит к формированию ряда специфических эффекторных механизмов противоинфекционной защиты:

1. Гуморальный И.О. (В-лф);
2. Клеточный И.О.(Т-лф);
3. Иммунологическая память (Т- и В-лф);
4. Иммунологическая толерантность