

# Иммунная система

**Иммунитет** (лат. *immunitas* — освобождение) — способность организма человека и животных защитить свою биологическую индивидуальность путём распознавания и удаления чужеродных организмов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, гельминтов), а также собственных трансформированных клеток.

# Линии иммунной защиты

**Физический барьер.** 2 кв.м. кожные покровы и 400 кв.м. слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательной системы, выделительной и половой систем.

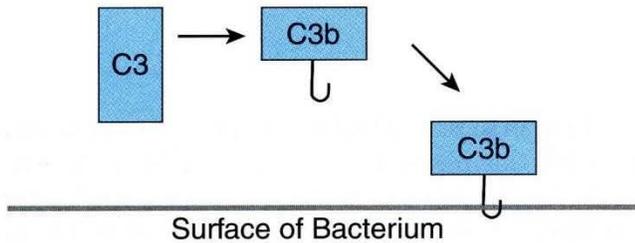
**Врождённый иммунитет.** На месте внедрения микроорганизмов появляется припухлость, покраснение, боль. Макрофаги первыми вступают в «битву с пришельцами».

Микроорганизмы подвергаются фагоцитозу, цитокины ограничивают локальный кровоток и повышают проницаемость эндотелия. В очаге воспаления нейтрофилы «ныряют в гной», уничтожая как микроорганизмы, так и собственные клетки. Человек может долго жить без лимфоцитов (ВИЧ инфекция), но умрёт в течение дней без нейтрофилов. **Врождённый иммунитет обеспечивают: система комплимента, макрофаги, НК-клетки, нейтрофилы.**

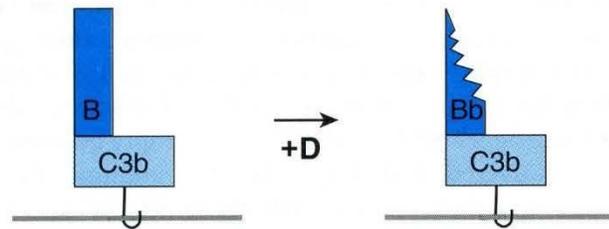
**Приобретённый гуморальный и клеточный иммунитет.** Защищает организм против специфических возбудителей. Обеспечивают Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

# Система комплемента — ключевой компонент врожденного иммунитета

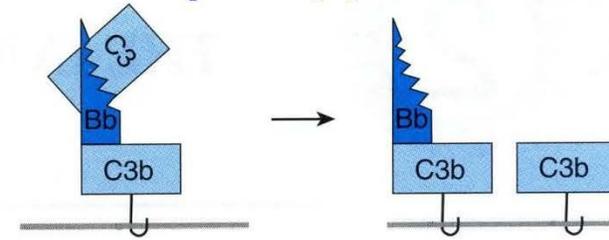
- Включает более 20 разных белковых молекул
- Синтезируются в печени, накапливаются в крови и тканях до рождения младенца
- Настроена на уничтожение микроорганизмов
- Сигнализирует иммунокомпетентным клеткам об инфицировании организма



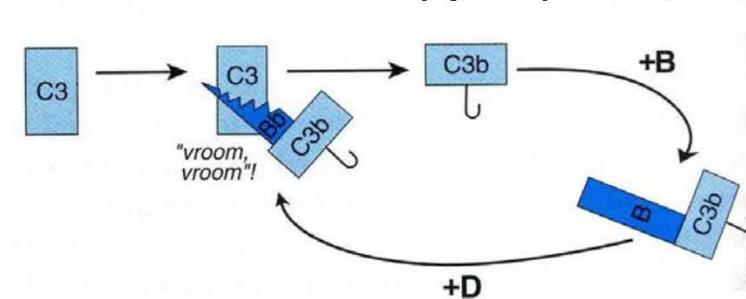
1. Спонтанное расщепление C3



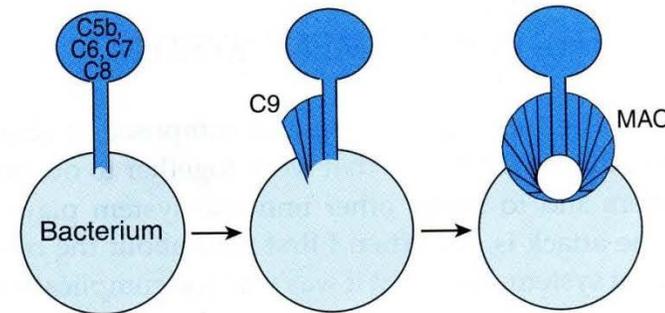
2. Молекула В стабилизирует C3b
3. Молекула D расщепляет В с образованием комплекса C3bBb



4. C3bBb катализирует расщепление C3



5. Цепная реакция образования C3b



6. C3bBb катализирует образование C5b из 5b
7. Образуется комплекс C5b, C6, C7, C8
8. C9 образует пору в клеточной стенке бактерии
9. Клетки не имеющие защиты (например CD59) будут уничтожены



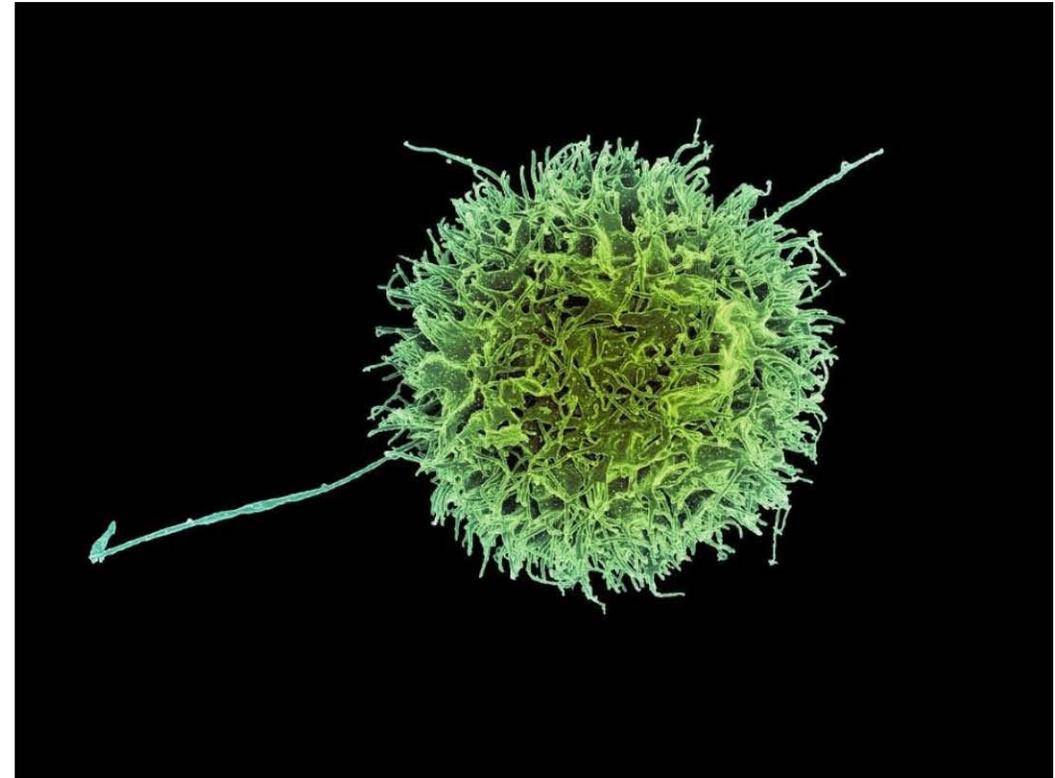
Трипаносомоз — протозойная инфекция, вызывающая поражение ЦНС. Возбудитель — простейшие класса животных жгутиконосцев рода *Trypanosoma*. Болезнь протекает в форме африканского трипаносомоза (сонной болезни, возбудители — *Trypanosoma brucei* var. *gambiense* (гамбийская) и *Trypanosoma brucei* var. *rhodesiense* (родезийская), переносчики — муха цеце *Glossina palpalis* и *Glossina morsitans*).

Природная устойчивость человека к наганае (болезнь домашних животных), вызываемому *Trypanosoma brucei*, обусловлена активностью комплекса из липопротеинов высокой плотности человека (мол. м. 500 кДа) — «трипаносомный литический фактор» (TLF-1, Trypanosome Lytic Factor). TLF-1 проникает в цитоплазму паразита, встраивается в мембрану лизосомы, образуя поры. В результате лизосома разрывается, вызывая гибель трипаносом.

## НК (natural killer)-клетки составляют 5-20% всех циркулирующих лимфоцитов человека

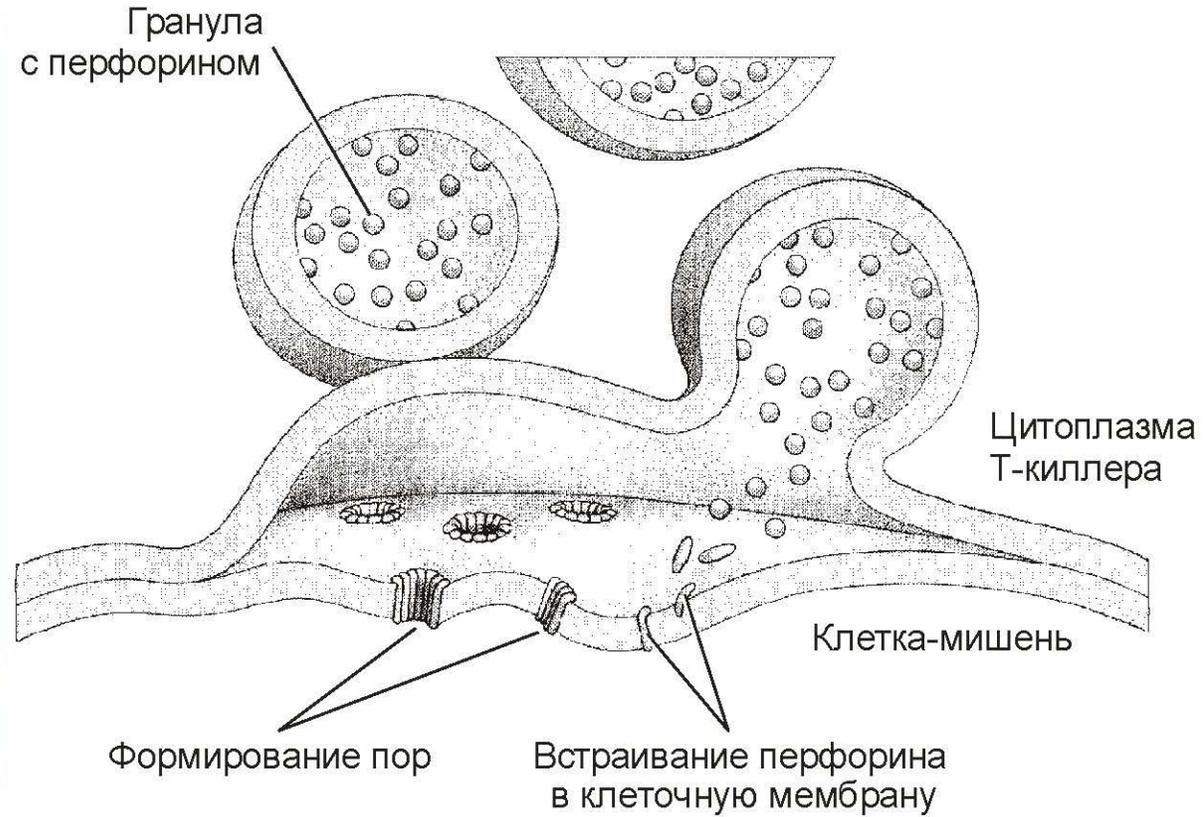
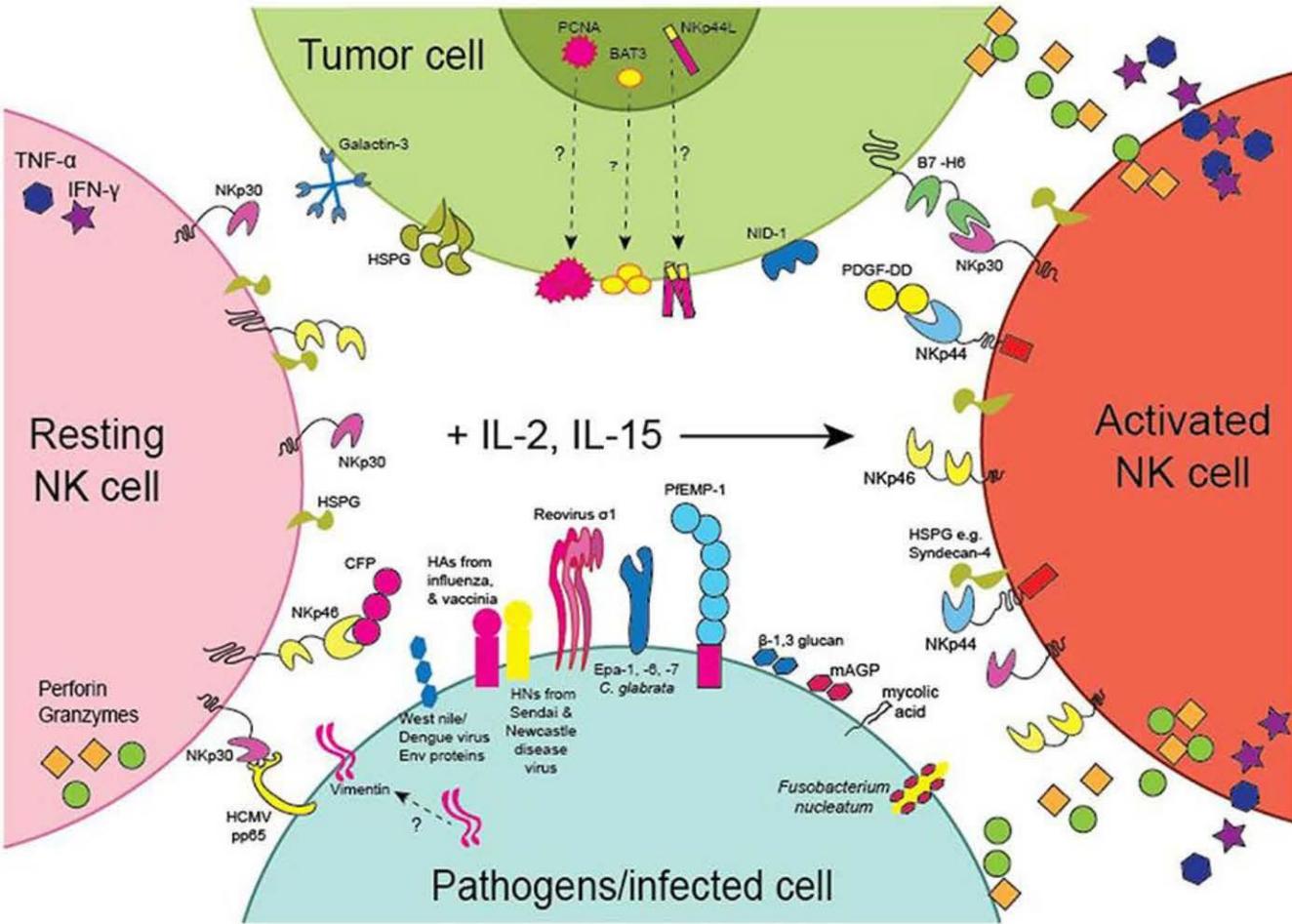
**NCR** (Natural Cytotoxicity Receptors) – трансмембранные белки суперсемейства иммуноглобулинов; взаимодействуют с вирусными лигандами (гемагглютинины и гемагглютинин-нейраминидазы) на поверхности клеток, зараженных вирусом, и с клеточными лигандами, ассоциированными с опухолевым ростом (PCNA – proliferative cell nuclear antigen, BAT3, NKp44L) на поверхности трансформированных клеток.

**TLR** (Toll-Like Receptors) – рецепторы, входящие в группу рецепторов распознавания образов (PRR – Pattern Recognition Receptors). В качестве лигандов они распознают PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns).

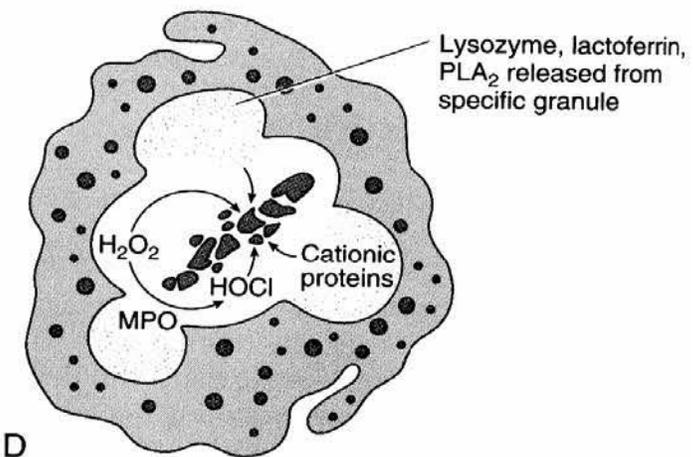
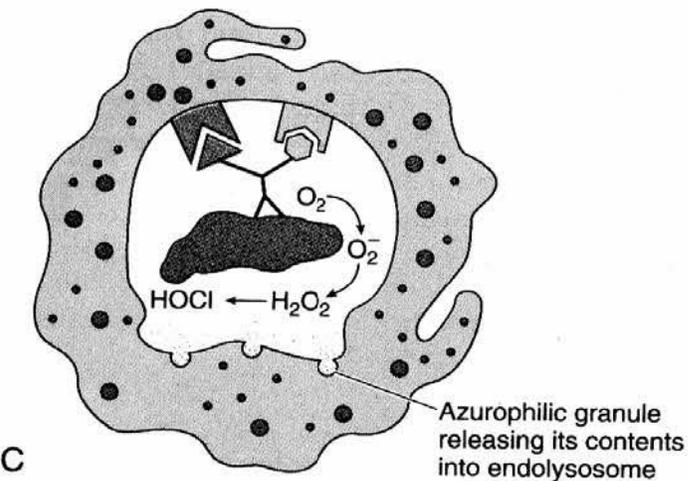
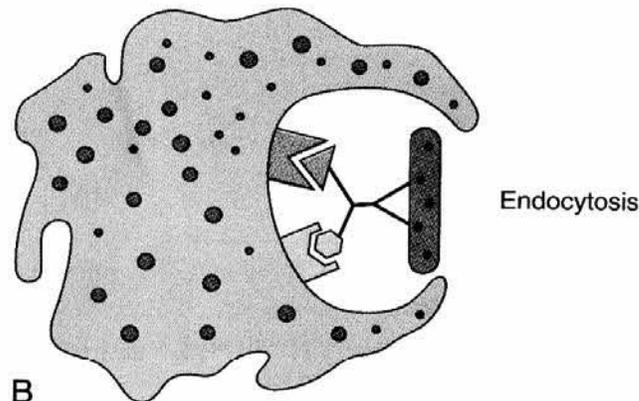
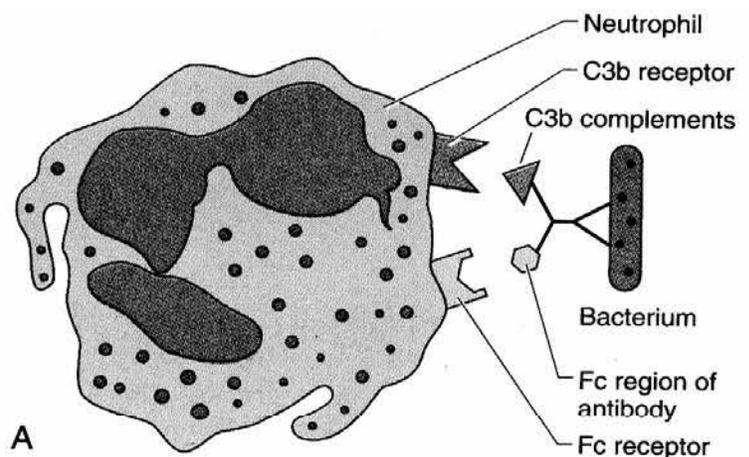


Активированные НК-клетки секретируют перфорин и гранзим для ликвидации клетки мишени, а также IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  для стимулирования цитотоксических лимфоцитов и макрофагов.

**Перфорин** — главный цитолитический белок (Mr 70–75 кД) гранул НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов; подобно С9 (система комплимента), образует МАС (membrane attack complex), или трансмембранные каналы (5 до 20 нм) в клетках-мишенях. Гранзим и гранулизин через поры проникают в клетку и включают механизм апоптоза.



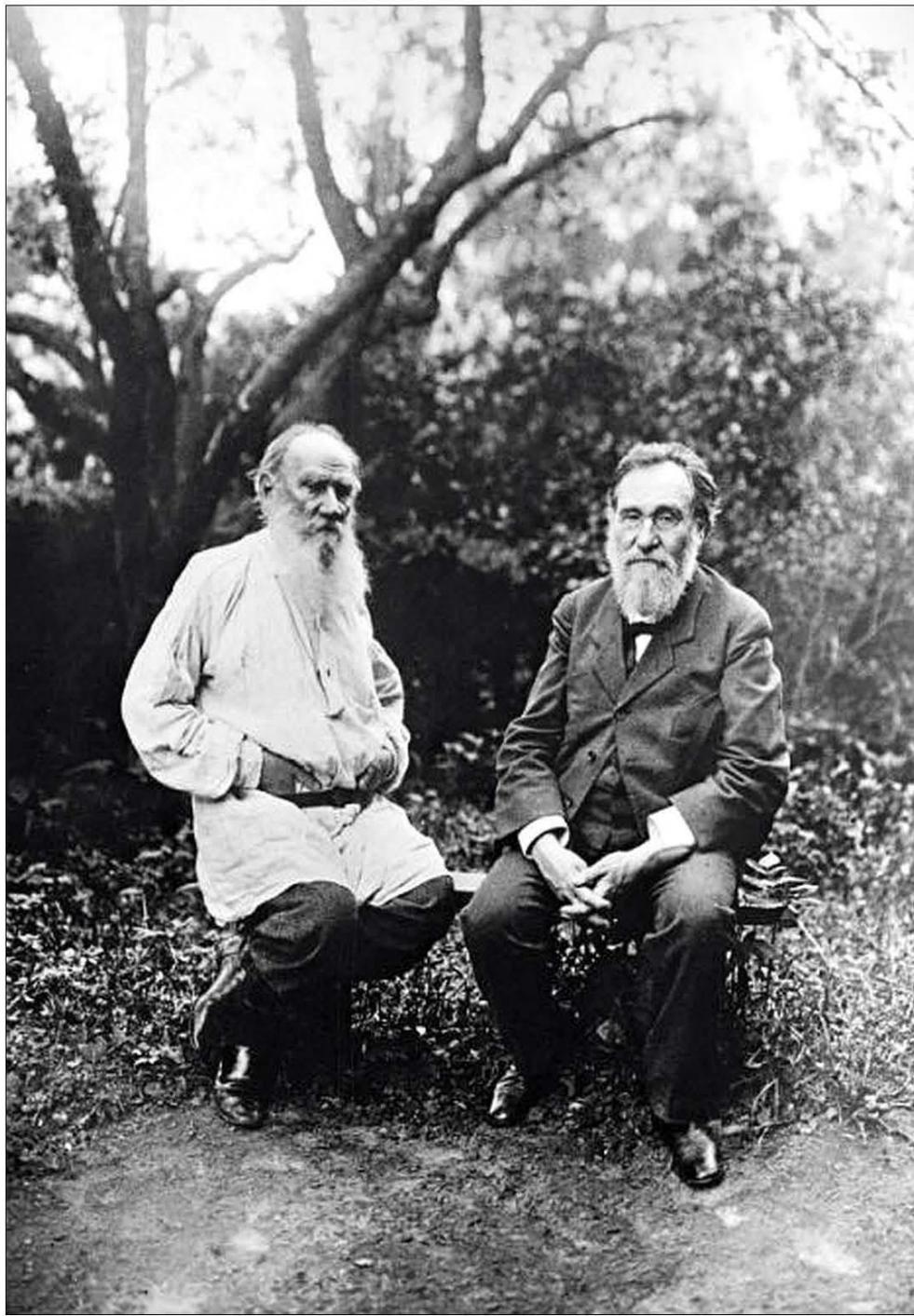
# Нейтрофилы: фагоцитоз и переваривание микроорганизмов



- Ферменты азурофильных гранул (протеазы [протеиназа, эластаза, катепсины], миелопероксидаза — катализирует образование хлорноватистой кислоты HOCl).
- Ферменты специфических гранул (лактоферрин, лизоцим, кателицидин — бактериостатические и бактериоцидные вещества).
- Оксидаза **респираторного взрыва** (НАДФН-оксидаза) — связанный с плазмалеммой ферментный комплекс, участвующий в образовании перекиси водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, супероксида O<sub>2</sub><sup>-</sup> и гидроксильного радикала OH<sup>-</sup>.

## Хемоаттрактанты

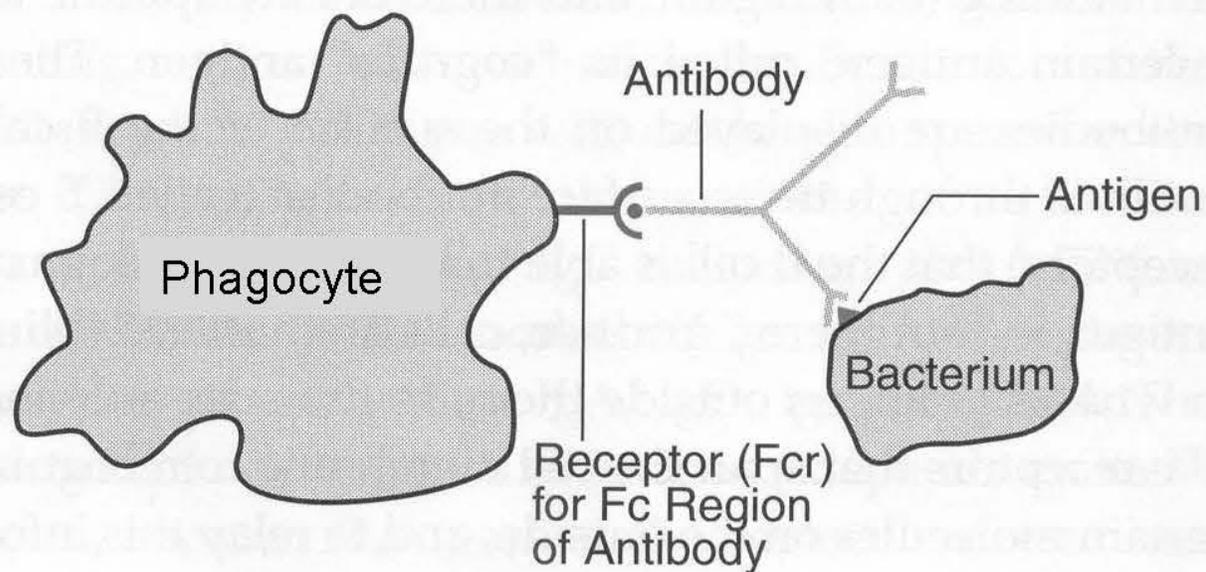
- Продукты распада бактериальных белков, белки комплемента C5a.
- Фактор хемотаксиса нейтрофила (тучные клетки).
- Метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).



**Илья Ильич Мечников (1845–1916)** – выдающийся отечественный биолог энциклопедического уровня. Один из создателей эволюционной эмбриологии, первооткрыватель фагоцитоза, основатель сравнительной патологии воспаления, автор фагоцитарной теории иммунитета. Лауреат Нобелевской премии (1908, совместно со своим оппонентом в теоретических вопросах Паулем Эрлихом). Популяризатор медико-биологических знаний.

Общение Толстого и Мечникова. Ясная Поляна, 1909. Толстому здесь на фото 81 год, Мечникову – 64. Лев Толстой был номинирован на Нобелевскую премию по литературе в 1902, 1903, 1904, 1905 и 1906 годах, но в итоге отказался от неё.

# Приобретённый иммунитет



**АТ опсонизируют бактерии и вирусы, облегчая их фагоцитоз профессиональными фагоцитами, нейтрализуют токсины**

**Антиген (Аг)** — молекула, имеющая признаки генетически чужеродной информации.

**Экзогенные АГ** — молекулы бактерий, грибов, паразитов, яды (пчелиный, змеиный), пыльца.

**Эндогенные АГ** — продукты собственных клеток организма — вирусные белки и аномальные белки опухолевых клеток.

**Антитело (АТ)** — гликопротеин, относящийся к классу иммуноглобулинов (Ig); составляют до 20% массы белка плазмы (гамма глобулины); продукт плазматических клеток (зрелых В-лимфоцитов). АТ специфически взаимодействуют с комплементарным Аг. В зависимости от структуры Ig, выделено пять классов (изотипов) АТ — IgA, IgD, IgE, IgG и IgM.

В XVIII в. от натуральной оспы умирал каждый седьмой ребенок. На Ближнем Востоке применяли способ вариоляции, то есть искусственного заражения содержимым пустул выздоравливающего, после чего пациент переболел лёгкой формой. Этот метод через Турцию (в ней султан ввёл вариоляцию, особенно для приближённых) стал известен в Англии. В 1768 английский врач Томас Димсдейл осуществил процедуру вариоляции Екатерине II.



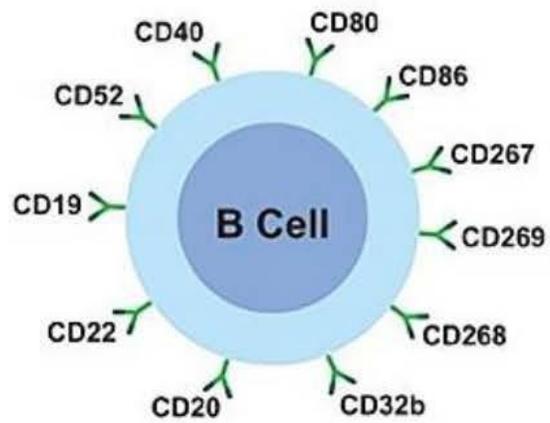
**Томас Димсдейл (1712–1800)**



**Эдвард Дженнер (1749–1823)**

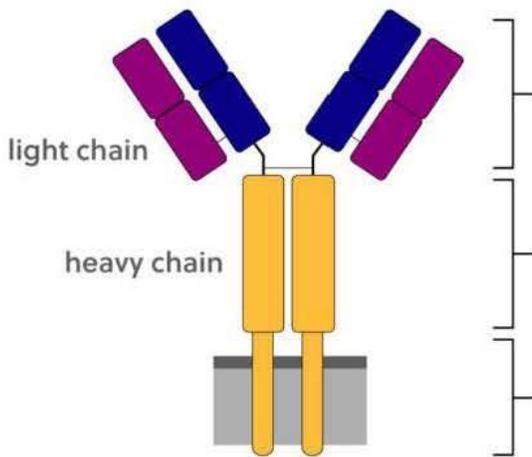
В 1796 г. английский врач Дженнер осуществил прививку коровьей оспы 8-летнему мальчику (материал был взят из пальца женщины, заразившейся коровьей оспой при доении коров). Через полтора месяца Дженнер заразил мальчика натуральной (человеческой) оспой по схеме обычной вариоляции. Это не вызвало у него заболевания. Дженнер не догадывался, что заурядное латинское слово *vacca* (корова) станет столь распространённым и значимым.

10 млрд разновидностей иммуноглобулинов (АТ) и Т-клеточных рецепторов для распознавания уникальной антигенной детерминанты



**B cell receptor**

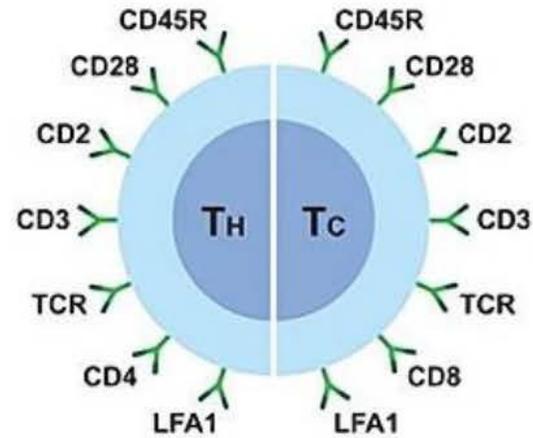
antigen-binding site



variable regions

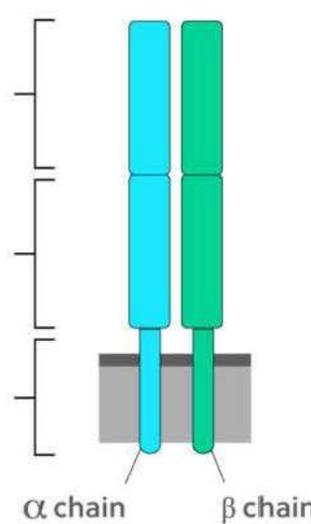
constant regions

transmembrane region



**T cell receptor**

antigen-binding site



$\alpha$  chain  $\beta$  chain

**Т-клеточный рецептор**

Две субъединицы:  
 $\alpha$  и  $\beta$   
 (рецептор TCR $\alpha\beta$  95%),  
 либо  
 $\gamma$  и  $\delta$   
 (рецептор TCR $\gamma\delta$  5%).

**В-клеточный рецептор**

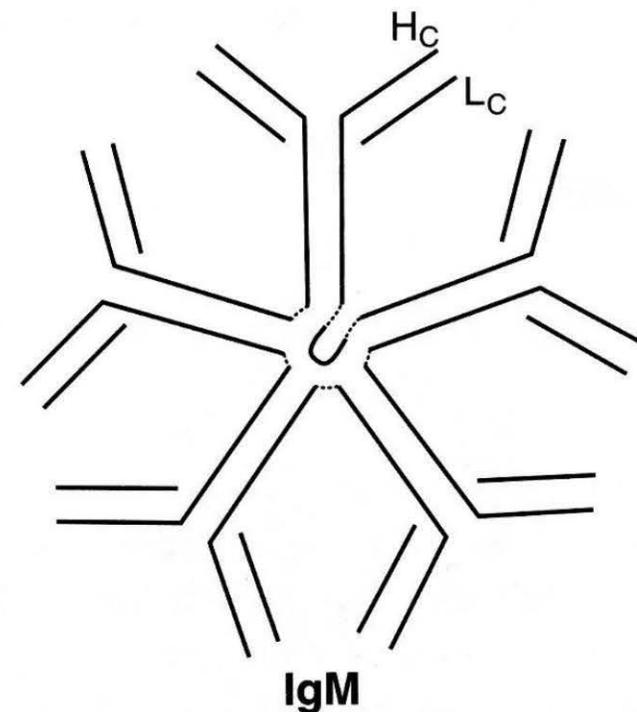
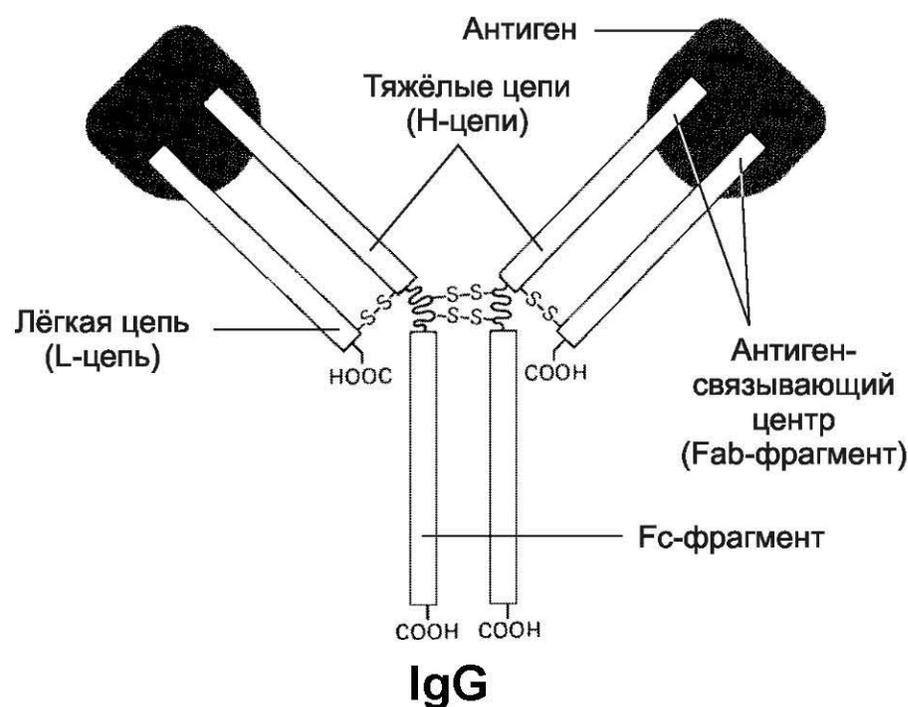
Мономер IgM – состоит из двух лёгких цепей (L-цепи одинаковы у всех классов Ig) и двух тяжёлых цепей (H-цепи различны у разных классов Ig).

**IgG** — мономер, преобладающий класс АТ, производится в больших количествах при вторичном иммунном ответе и защищает ткани от бактерий, вирусов, токсинов. IgG усиливают фагоцитоз посредством опсонизации. Из всех Ig только IgG способен проходить через **плацентарный барьер**.

**IgM** — пентамер, пять субъединиц соединены между собой дисульфидными связями. IgM — первый класс АТ, продуцируемых развивающимися В-клетками при первичном попадании антигена в организм. Большая молекула IgM легко активирует комплемент и служит как опсонин при фагоцитозе. **Мономер IgM в мембране В-лимфоцита служит рецептором для взаимодействия с АГ и его интернализации.**

**IgD** — мономер, присутствует в сыворотке, локализуется вместе с IgM на поверхности зрелых В-лимфоцитов.

Пять классов Ig: ~80% IgG, 5-10% IgM, ~15% IgA, и < 0.2% IgE и IgD. Все Ig состоят из двух тяжелых полипептидных цепей (H-цепи), ~50,000 Da каждая, и двух легких полипептидных цепей (L-цепи), ~25,000 Da каждая.



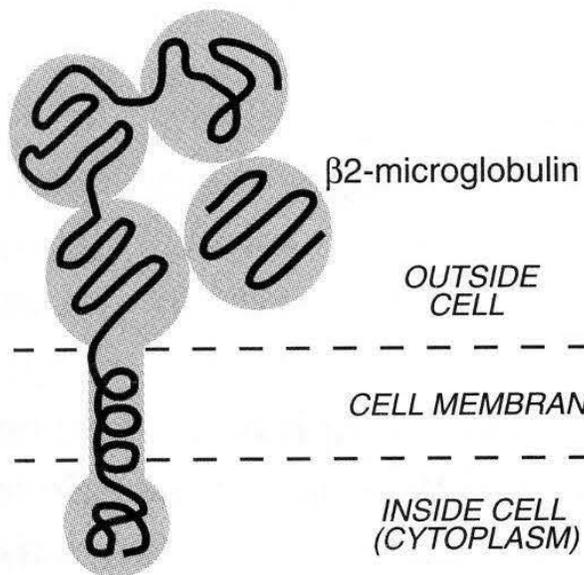
# Главный комплекс гистосовместимости

Спектр молекул главного комплекса гистосовместимости MHC (major histocompatibility complex) уникален для каждого организма и определяет его биологическую индивидуальность.

HLA-молекулы (human leukocyte associated), кодируемые генами MHC, подразделяют на два класса: молекулы MHC класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и молекулы MHC класса II (HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR).

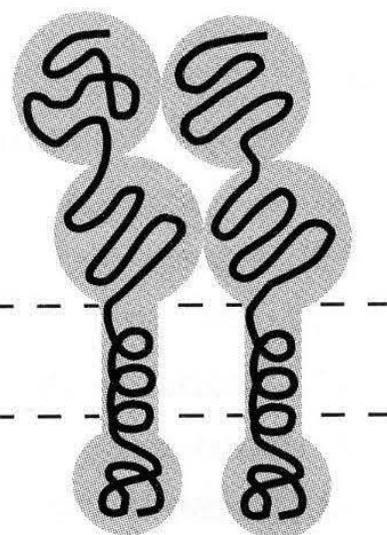
## CLASS I MHC

heavy chain



## CLASS II MHC

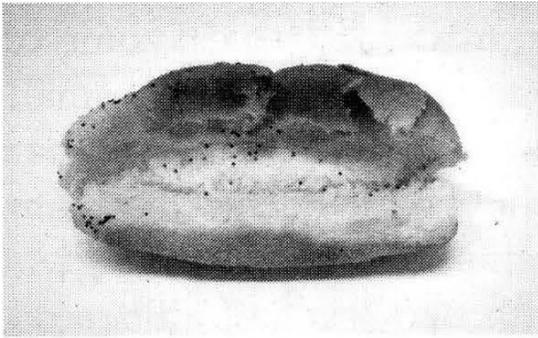
$\alpha$  chain  $\beta$  chain



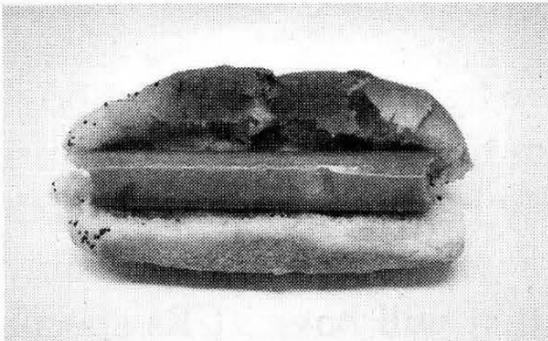
**Антиген класса I (MHC I)** представлен на поверхности всех клеток.

**Антиген класса II (MHC II)** экспрессирован преимущественно на мембране АГ-представляющих клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, и В-лимфоциты.

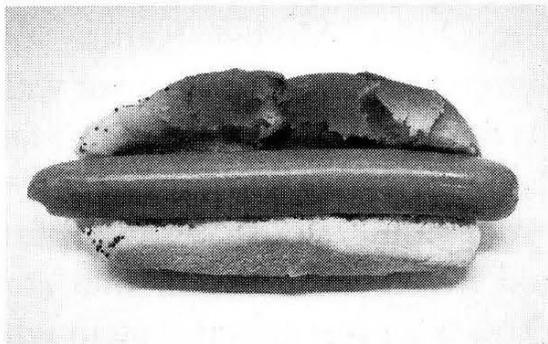
# Функции молекул МНС — представление антигена Т-лимфоцитам



Свободный МНС

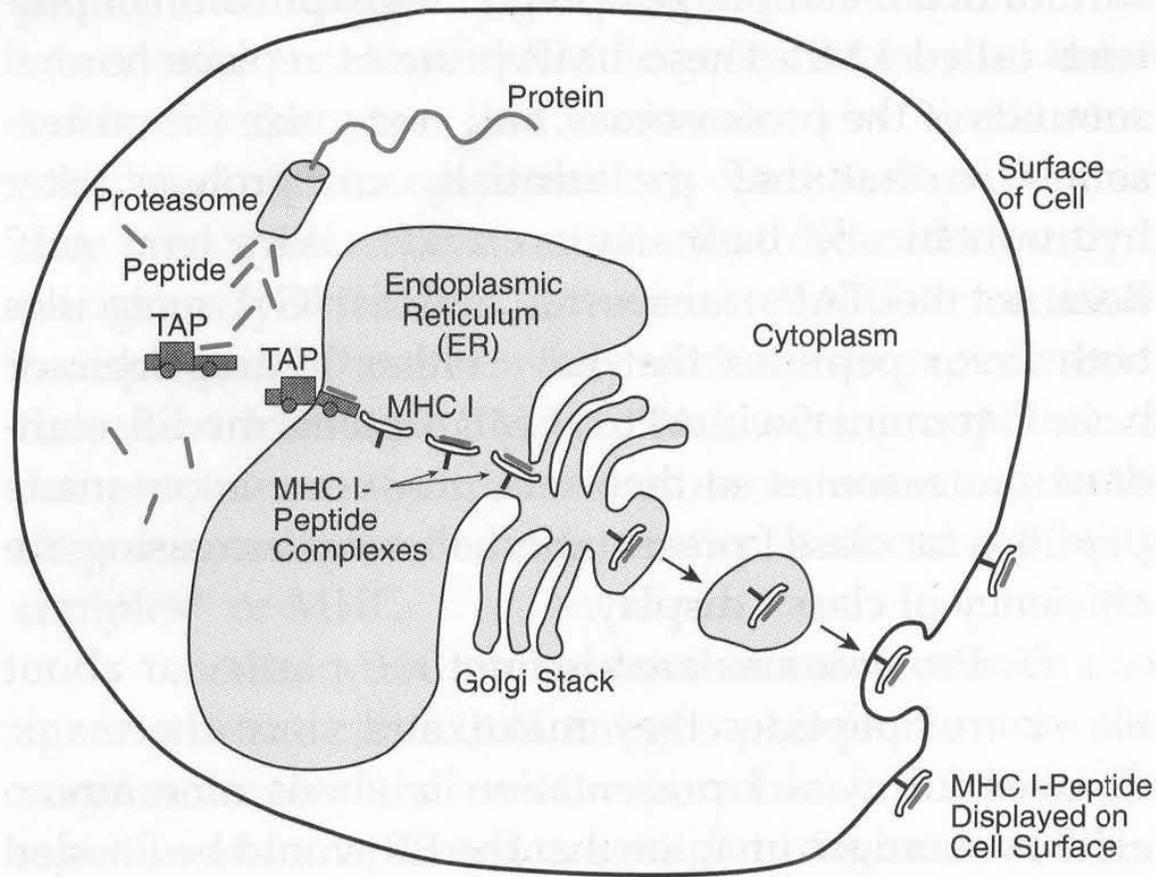


**МНС I занят АГ внутриклеточного происхождения**, отображает события, происходящие в клетке. Например, в инфицированной вирусом клетке вирусные белки расщепляются на фрагменты (9 АК) и выставляются на поверхности клетки в комплексе с **МНС I для Т-лимфоцитов (киллеров)**. Таким же путем представляются аномальные белки опухолевых клеток.



**МНС II занят АГ экстраклеточного происхождения**, отображает события, происходящие вне клетки. Например, при бактериальной инфекции макрофаги фагоцитируют бактерии, расщепляют бактериальные белки (15 АК) и выставляют их на поверхности в комплексе с **МНС II для Т-лимфоцитов (хелперов)**.

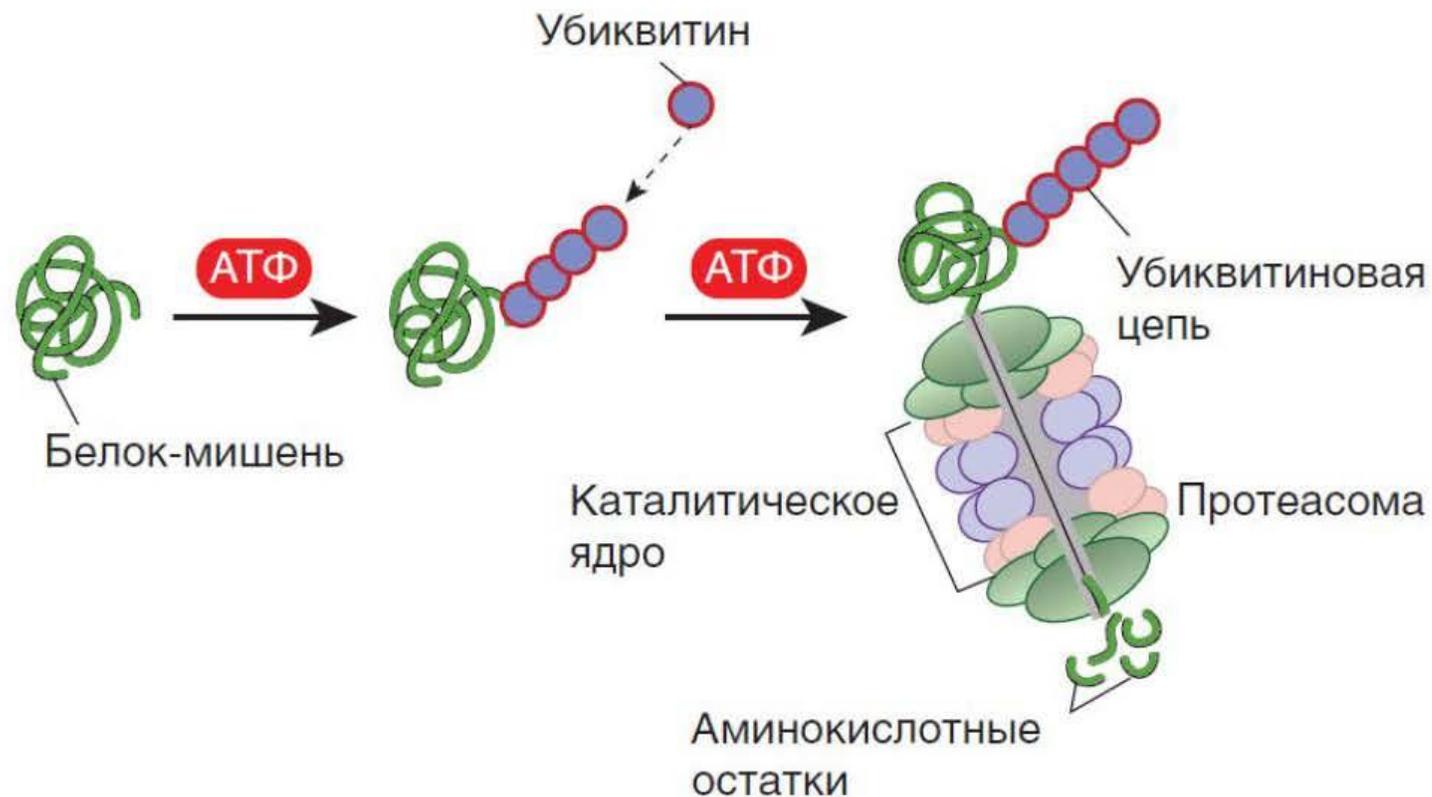
# Процессирование антигена для МНС I



Любая клетка располагает специальной системой контроля качества вновь синтезированных белков, которая отправляет весь "производственный брак" на переработку в предназначенные для этого места — протеасомы.

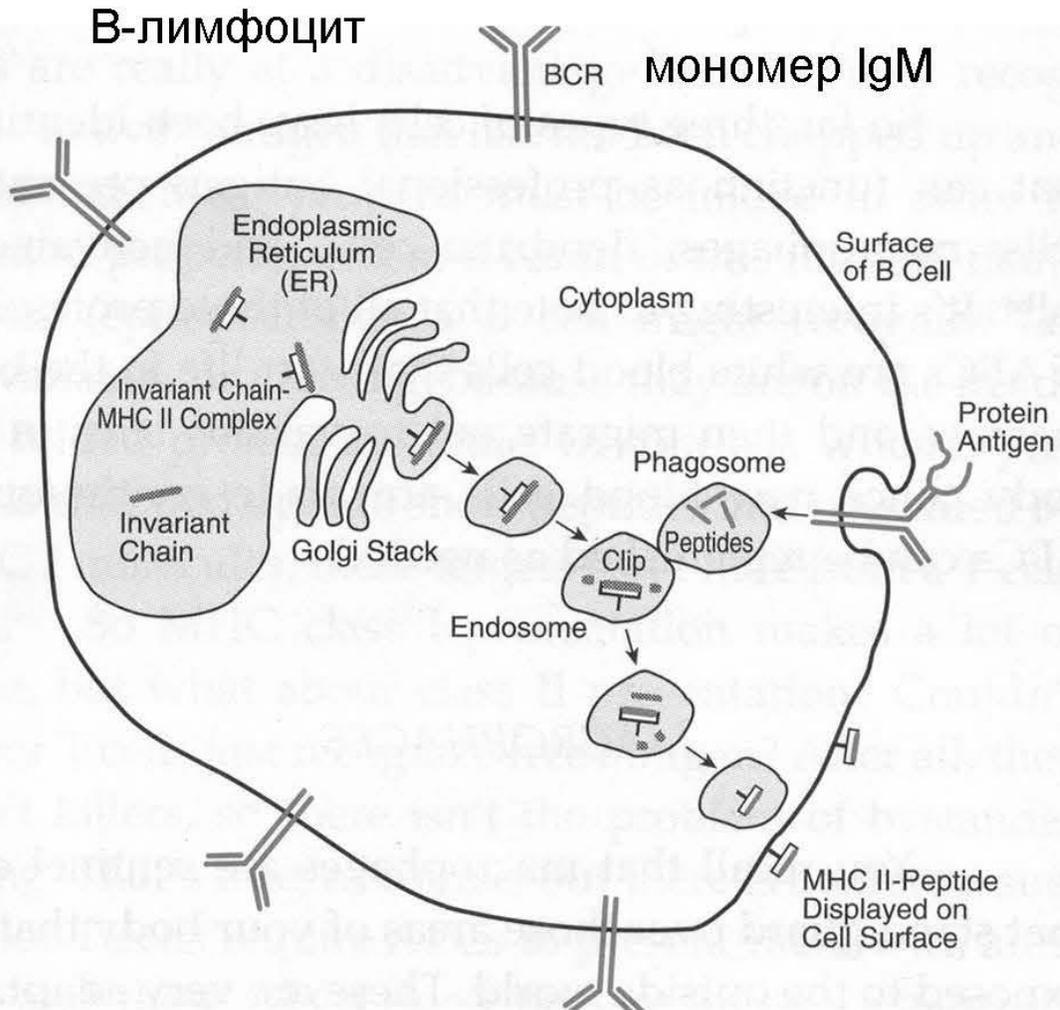
1. Эндогенные и вирусные антигены предварительно расщепляются в протеосомах на пептиды из 8–11 аминокислотных остатков.
2. TAP (transporter protein) контролируют транслокацию пептидов из цитозоля внутрь ЭС, что позволяет им находить здесь молекулы МНС I и связываться с ними.
3. Комплекс пептида с МНС I при помощи транспортных везикул переносится в комплекс Гольджи, а оттуда в плазматическую мембрану, где становится доступным для узнавания **рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов (киллеров)**.

**Протеасома** представляет собой комплекс мультикаталитических протеиназ, обеспечивающих расщепление до аминокислотных остатков aberrантных (мутантных), дефектно синтезированных, повреждённых в ходе посттрансляционной модификации и деградирующих белковых молекул, а также вирусных антигенов (АГ) для предоставления иммунокомпетентным клеткам.



Убиквитин-протеасомный путь протеолитической деградации белков. Маркированный убиквитином белок-мишень распознаётся протеасомой и подвергается расщеплению протеазами до аминокислотных остатков.

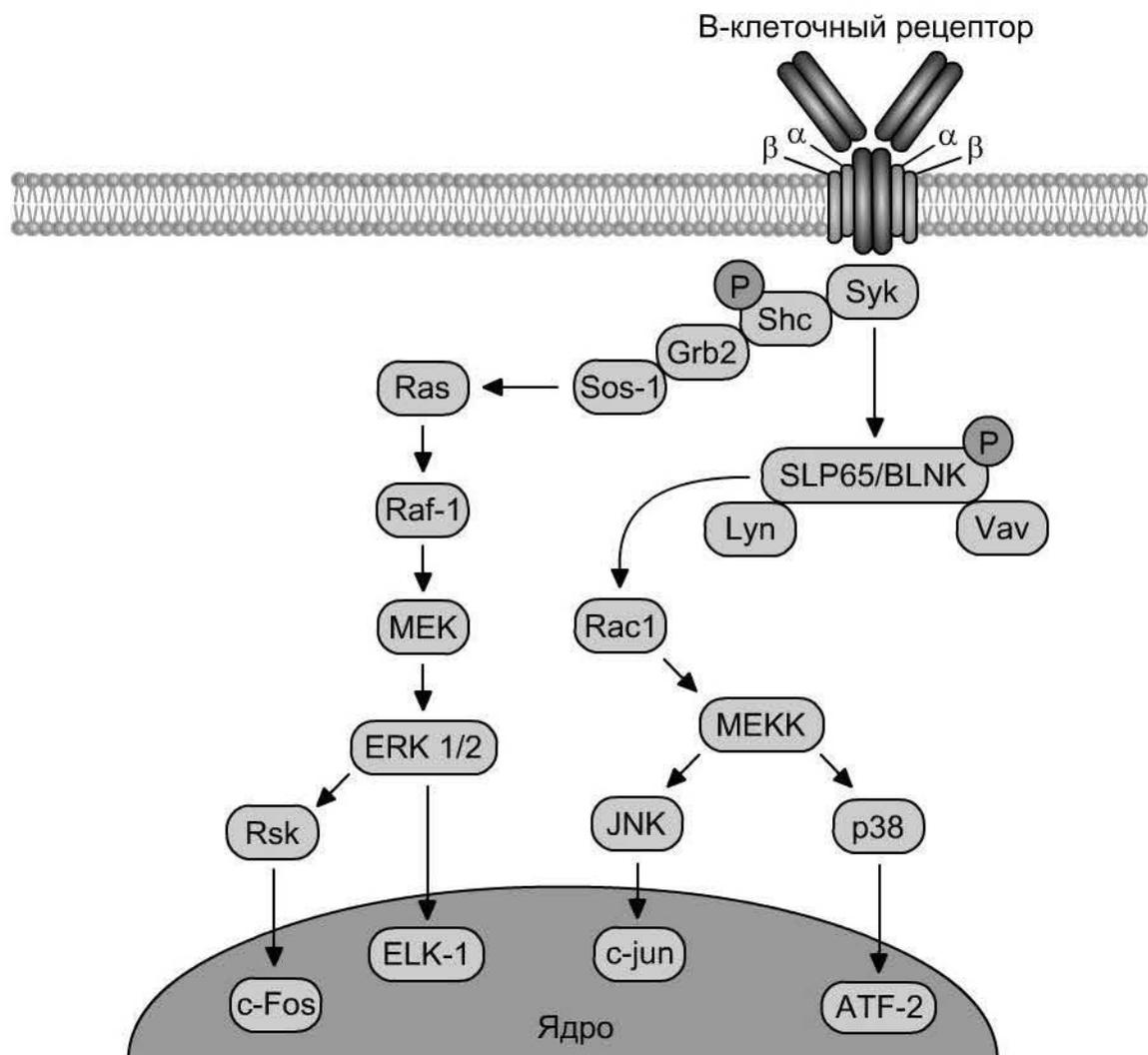
## Процессирование АГ для МНС II



1. Молекулы МНС II класса экспрессируют АГ-представляющие клетки (макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки).
2. В эндоплазматической сети МНС II связывается с белком шапероном, блокирующим взаимодействие МНС II с другими белковыми молекулами.
3. В комплексе с белком шапероном МНС II поступает в эндосому.
4. Фагосома, содержащая экзогенный белок, сливается с эндосомой. Ферменты эндосомы расщепляют белок на фрагменты.
5. МНС II освобождается от белка шаперона, а свободное место занимает фрагмент экзогенного белка.
6. Комплекс МНС II-АГ выставляется на поверхности клетки для представления **Т-лимфоцитам (хелперам)**.

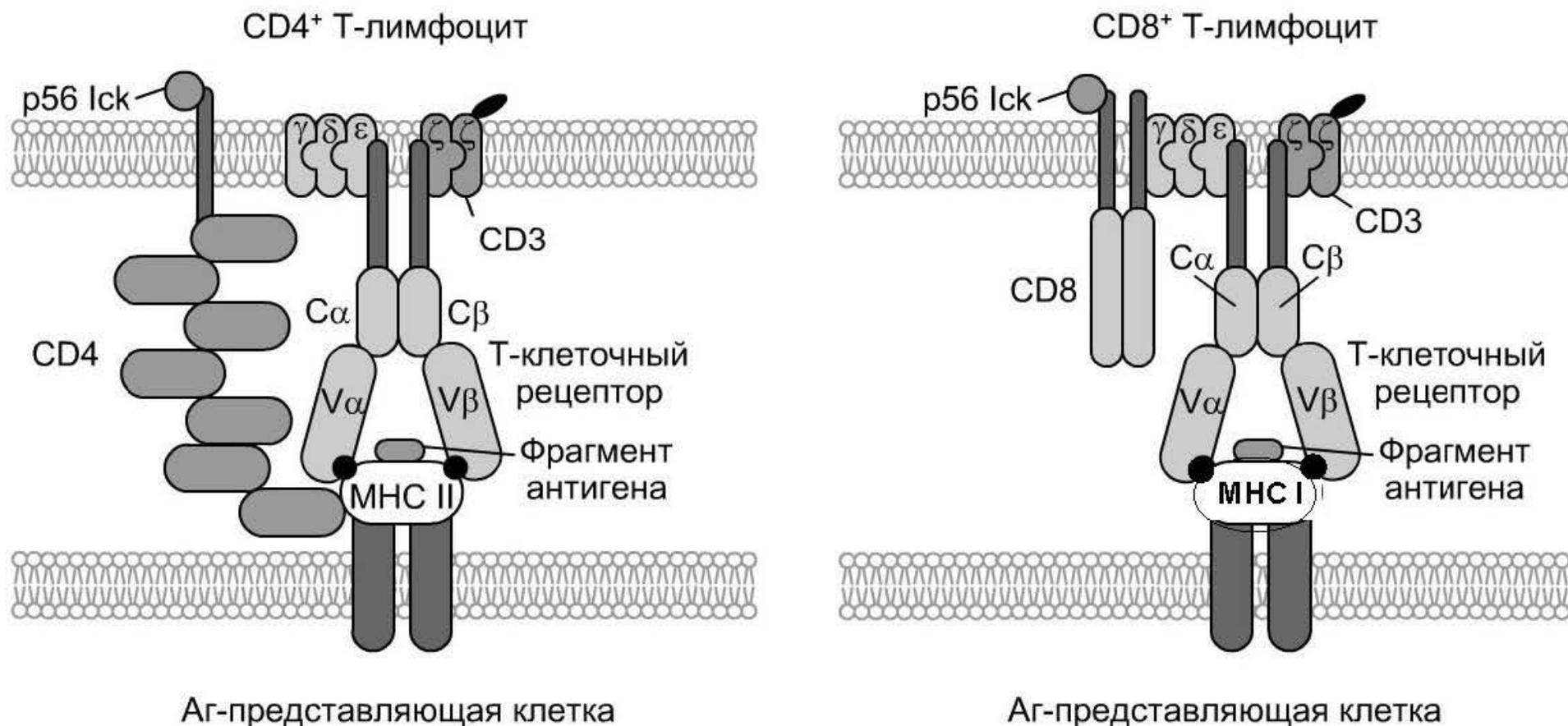
# Рецептор В-лимфоцита

В мембране В-лимфоцита присутствует рецептор антигена (BCR, **B-Cell R**еceptor) — мономер IgM. Зрелый В-лимфоцит может содержать до 200 тыс. подобных молекул. Мембранный IgM кодируется тем же набором генов, что и сывороточные аналоги.



Активация рецептора → фосфорилирование многочисленных белков-мишеней, в том числе транскрипционных факторов → активация генов → пролиферация или усиление синтеза Ig.

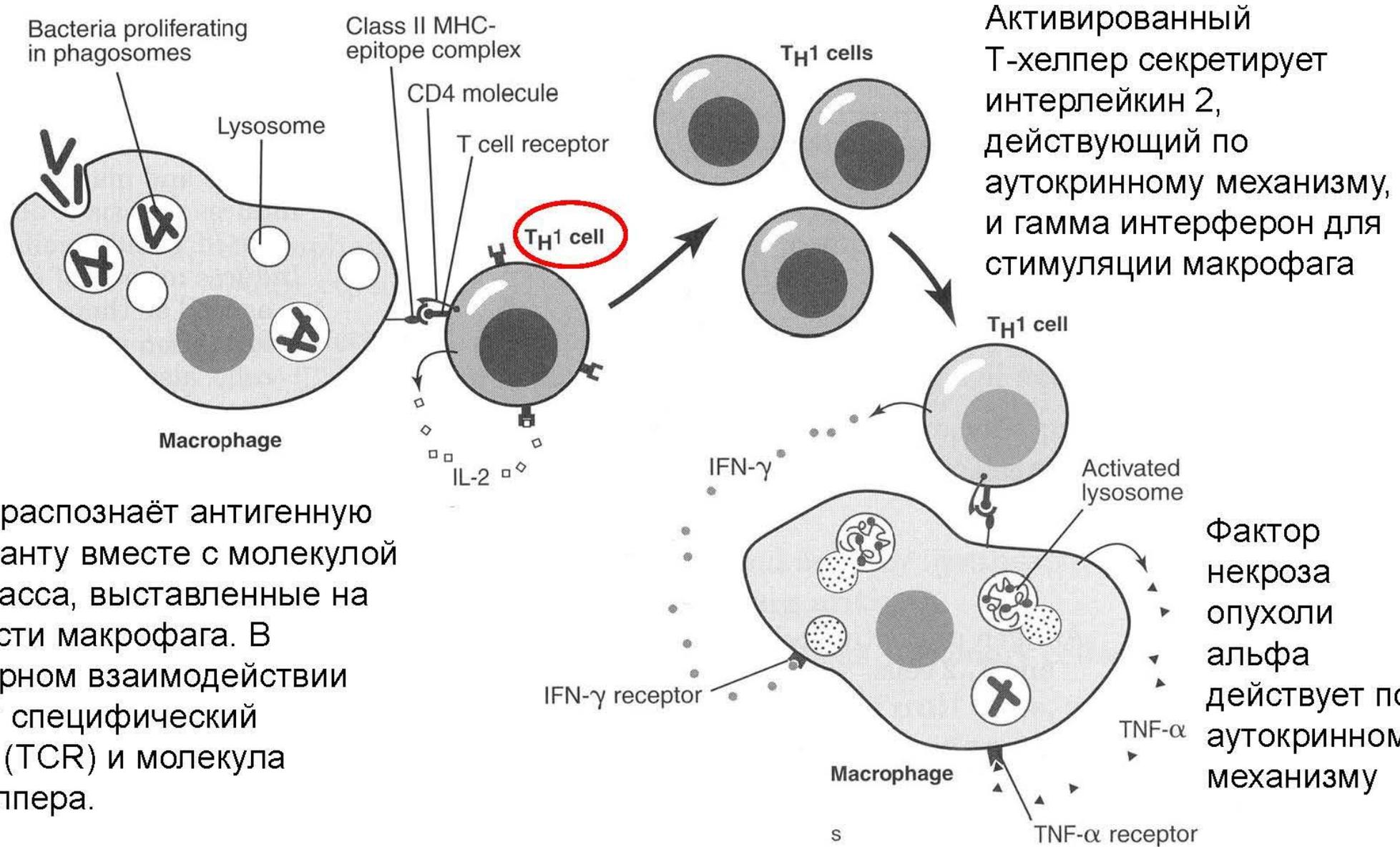
# Рецептор Т-лимфоцита



**CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцит (хелпер).** Молекулы МНС класса II взаимодействуют с молекулой CD4, экспрессируемой на мембране Т-хелпера. Т-клеточный рецептор взаимодействует с АГ, что вызывает выделение лимфокинов, стимулирующих пролиферацию и активацию отобранного клона Т-хелперов.

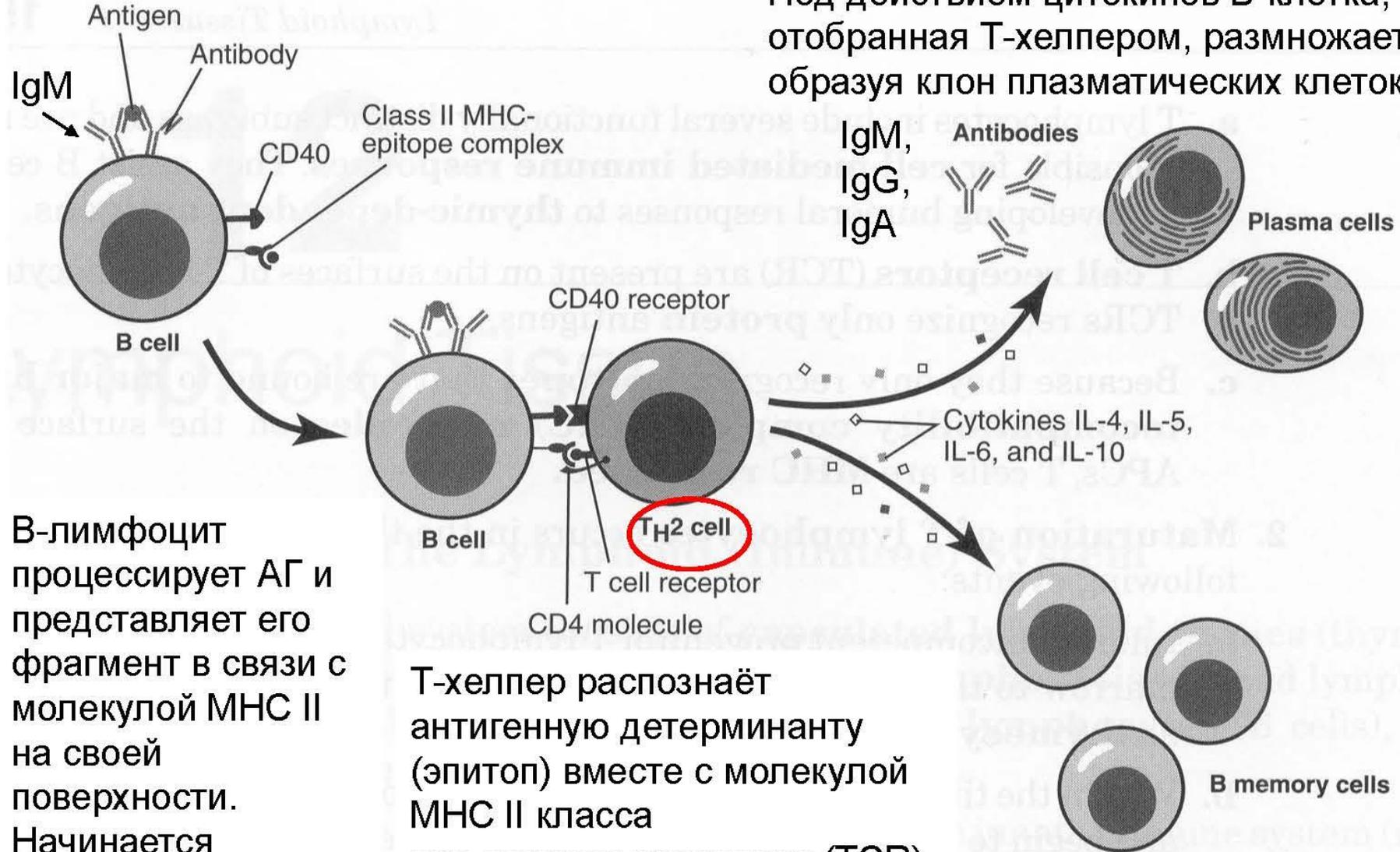
**CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцит (киллер).** Молекулы МНС класса I взаимодействуют с молекулой CD8 в мембране Т-киллера. Т-клеточный рецептор взаимодействует с АГ, что стимулирует пролиферацию и активацию отобранного клона Т-киллеров.

# Активация макрофага — АГ-представляющей клетки



Т-хелпер распознаёт антигенную детерминанту вместе с молекулой МНС II класса, выставленные на поверхности макрофага. В молекулярном взаимодействии участвует специфический рецептор (TCR) и молекула CD4 Т-хелпера.

# Гуморальный иммунный ответ — активация В-лимфоцита (АГ-представляющей клетки)



Под действием цитокинов В-клетка, отобранная Т-хелпером, размножается, образуя клон плазматических клеток.

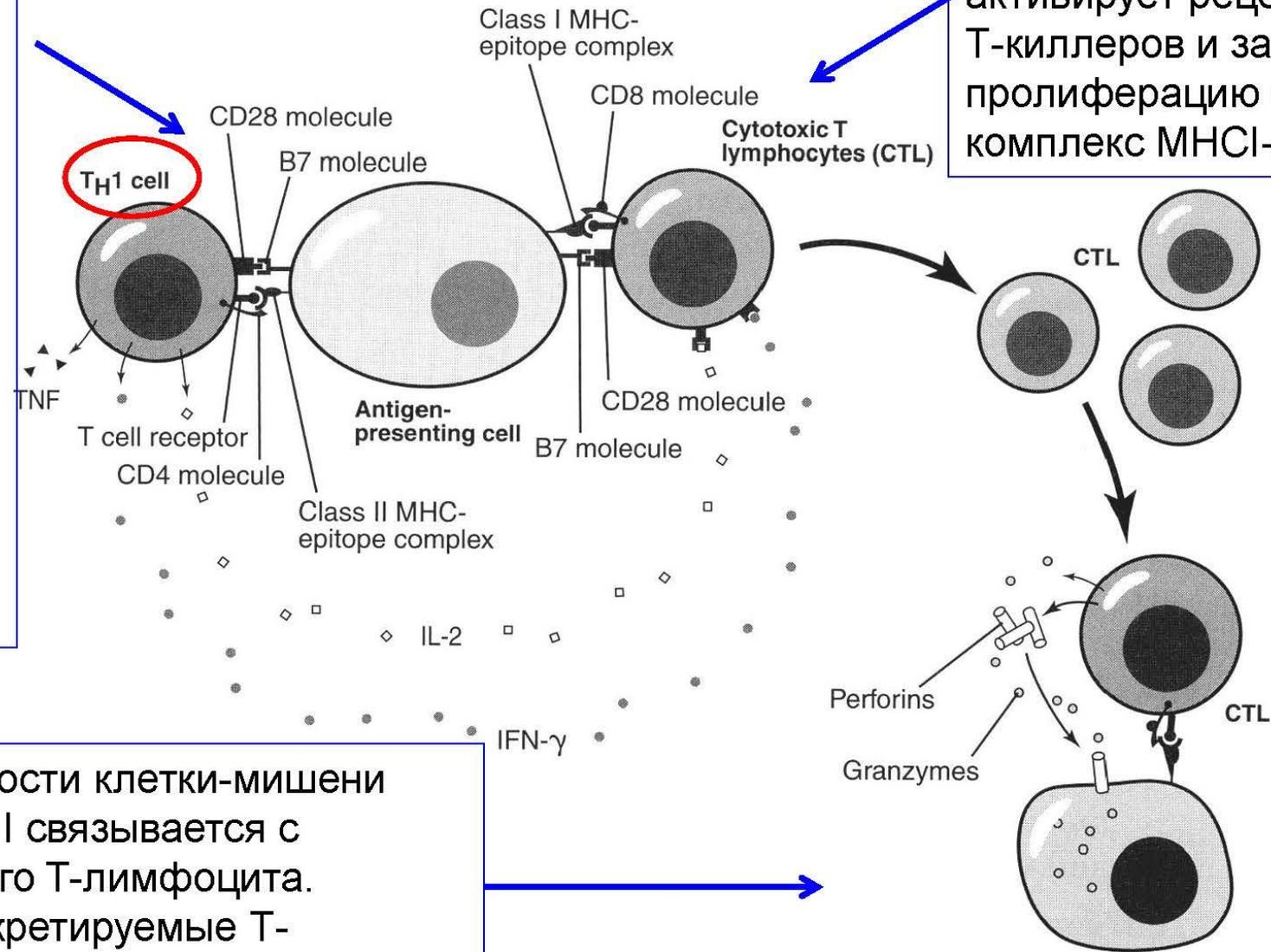
В-лимфоцит процессирует АГ и представляет его фрагмент в связи с молекулой МНС II на своей поверхности. Начинается секреция IgM.

Т-хелпер распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп) вместе с молекулой МНС II класса при помощи рецептора (TCR) и молекулы CD4

# Клеточный иммунный ответ

АГ-представляющая клетка (дендритная клетка или макрофаг) представляют Т-хелперам процессированный АГ в комплексе с МНСII.

Секретируемый Т-хелперами интерлейкин 2 и гамма интерферон стимулируют пролиферацию активированных цитотоксических Т-лимфоцитов.



Аг-представляющая клетка активирует рецептор CD8+ Т-киллеров и запускает их пролиферацию через комплекс МНСI-Аг.

Предъявленный на поверхности клетки-мишени антиген в комплексе с МНС I связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита. Перфорины и гранзимы, секретируемые Т-киллерами, вызывают гибель клетки-мишени (трансформированная, инфицированная вирусом).

# ЦИТОКИНЫ

Гормон	Источник	Мишень
Интерлейкин 1 (ИЛ1)	Макрофаг, В-лимфоцит, эндотелий, фибробласт	Т-лимфоцит, В-лимфоцит, гранулоциты, базофил, фибробласт, эндотелий
Интерлейкин 2 (ИЛ2)	Т-лимфоцит (CD4>CD8)	Т-хелпер, цитотоксический Т-лимфоцит, В-лимфоцит
Интерлейкин 3 (ИЛ3)	Т-лимфоцит	Кроветворные клетки
Интерлейкин 4 (ИЛ4)	Т-хелпер	В-лимфоцит, Т-лимфоцит, макрофаг
Интерлейкин 5 (ИЛ5)	Т-хелпер	В-лимфоцит, Т-лимфоцит, эозинофил
Интерлейкин 6 (ИЛ6)	Т-лимфоцит, макрофаг, эндотелий, фибробласт	Т-хелпер, В-лимфоцит
Интерлейкин 18 (ИЛ18)	Макрофаг	Т-лимфоцит, В-лимфоцит, НК-клетка
Интерферон лейкоцитарный (α-ИФН)	Макрофаг, Т-лимфоцит, НК-клетка	Т-лимфоцит, В-лимфоцит, НК-клетка
Иммунный интерферон (γ-ИФН)	Т-хелпер	Макрофаг и другие АГ-представляющие клетки, НК-клетка, цитотоксический Т-лимфоцит

## ЦИТОКИНЫ (продолжение)

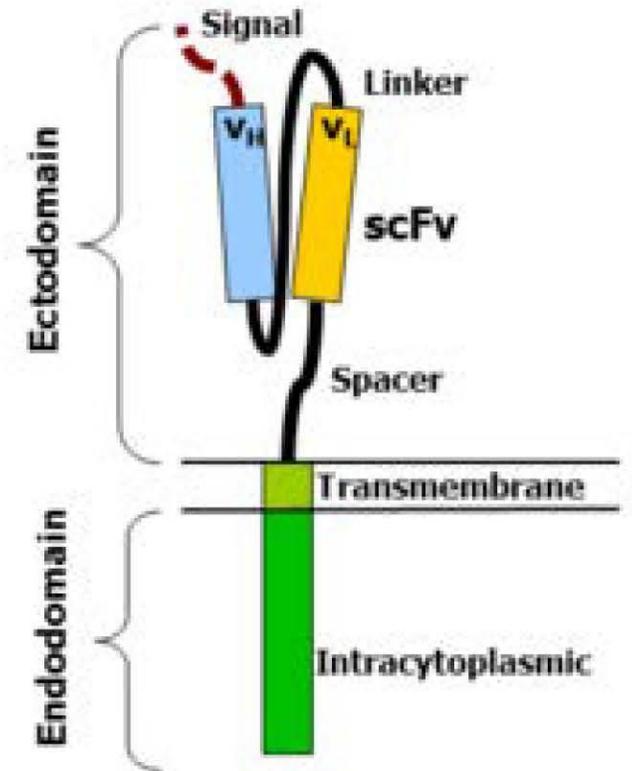
<p><b>Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF)</b></p>	<p><b>Макрофаг, Т-лимфоцит, эндотелий, фибробласт</b></p>	<p><b>Кроветворные клетки, полиморфноядерный лейкоцит</b></p>
<p><b>Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF)</b></p>	<p><b>Макрофаг, фибробласт, эндотелий</b></p>	<p><b>Кроветворные клетки</b></p>
<p><b>Колонiestимулирующий фактор макрофагов (M-CSF)</b></p>	<p><b>Макрофаг, фибробласт, эндотелий</b></p>	<p><b>Кроветворные клетки</b></p>
<p><b>Трансформирующий фактор роста <math>\beta</math> (TGF<math>\beta</math>)</b></p>	<p><b>Тромбоцит, Т-лимфоцит, В-лимфоцит, макрофаг</b></p>	<p><b>Т-лимфоцит, В-лимфоцит, фибробласт, эндотелий</b></p>
<p><b>Фактор некроза опухоли <math>\alpha</math> (TNF<math>\alpha</math>)</b></p>	<p><b>Макрофаг, клетки карцином и сарком</b></p>	<p><b>Фибробласт, макрофаг, полиморфноядерный лейкоцит, эндотелий, В-лимфоцит, Т-лимфоцит, кроветворные клетки, кератиноцит</b></p>

# CAR-T-клетки

**Химерный рецептор антигена** (*Chimeric antigen receptor* или сокращённо *CAR*) — это рекомбинантный гибридный белок, сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью избирательно связываться с конкретными антигенами, и сигнализирующий домен, активирующий Т-лимфоцит. Полученные CAR-T-клетки используют для так называемой адоптивной иммунотерапии.

## Этапы получения CAR-T-клеток

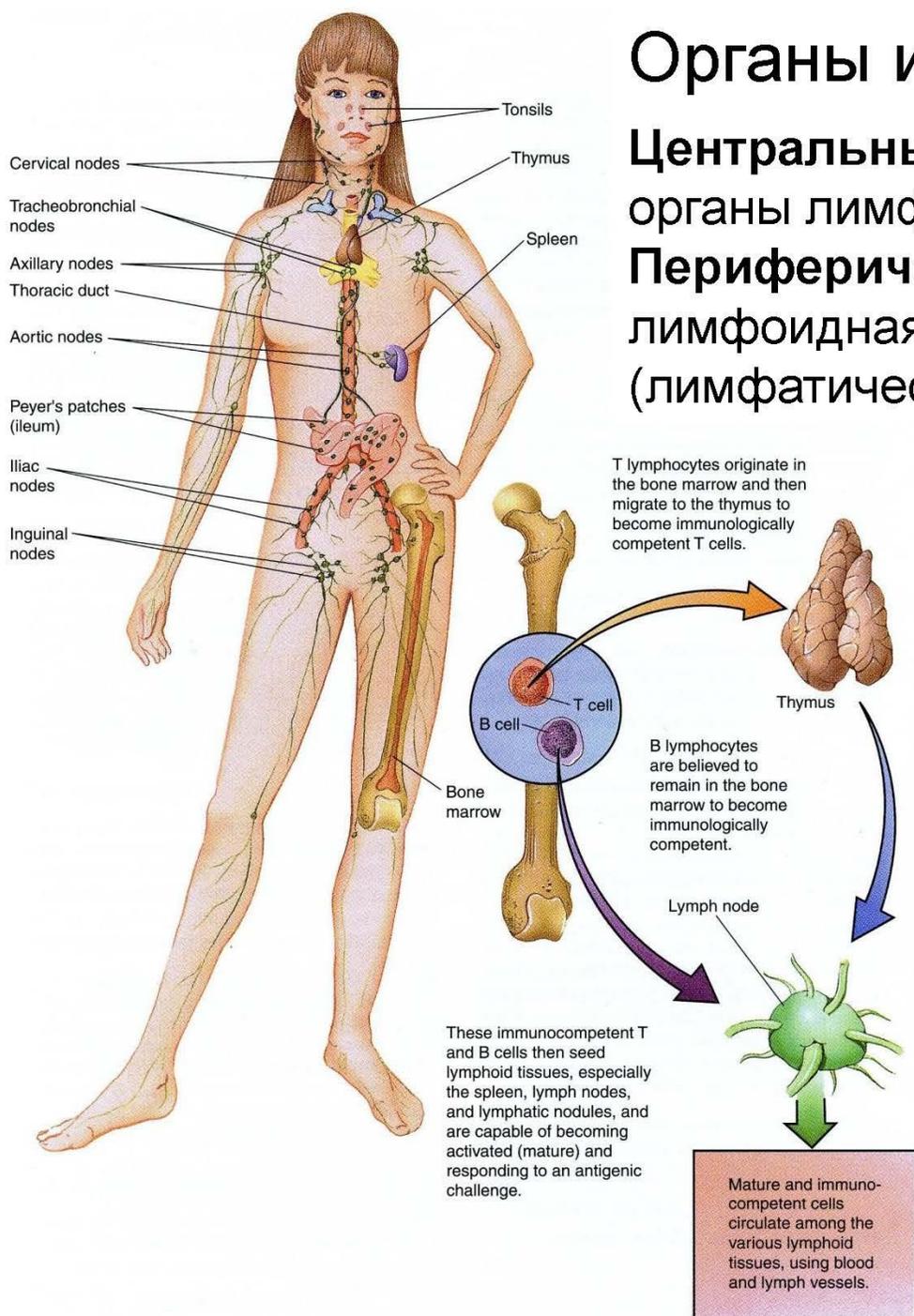
- Выбор антигена, специфичного для конкретной опухоли.
- Получение верблюжьих наноантител к антигену-мишени (у верблюда АТ имеют только одну укороченную тяжёлую цепь).
- Выделение мРНК наноантител из лимфоцитов, и синтез комплементарной ДНК.
- Создание генетической конструкции на основе ретровирусного вектора и кДНК, кодирующую наноантитела, спейсерный домен, трансмембранный домен и Т-клеточный сигнальный домен.
- Трансдукция Т-лимфоцитов пациента генетической конструкцией.
- Kymriah – химерный рецептор антигена одобрен FDA в 2017 году для лечения острого лимфобластного лейкоза.



# Органы иммунной защиты

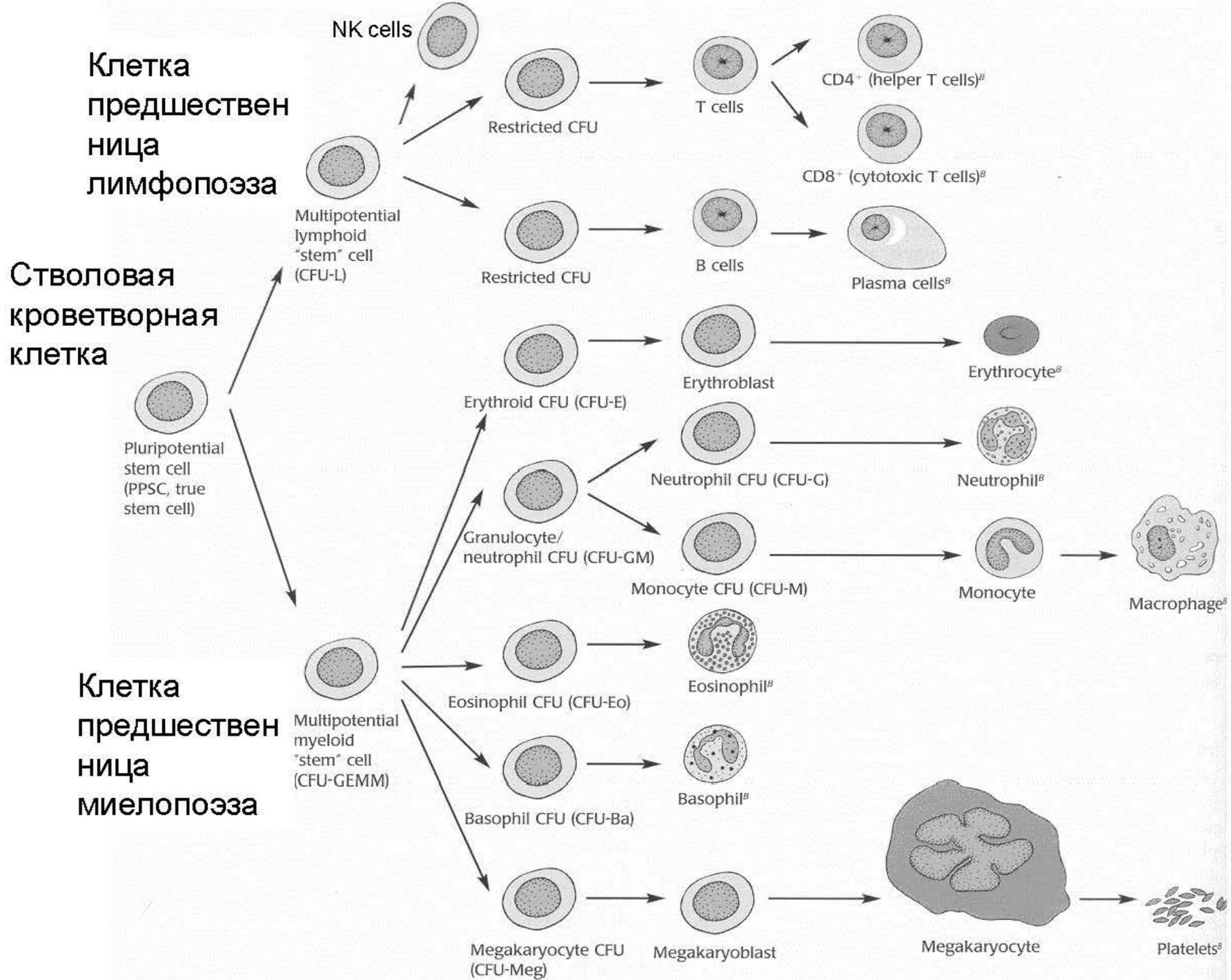
**Центральные (первичные)** — костный мозг и тимус — главные органы лимфопоэза.

**Периферические (вторичные)** — селезёнка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой (лимфатические фолликулы, миндалины).

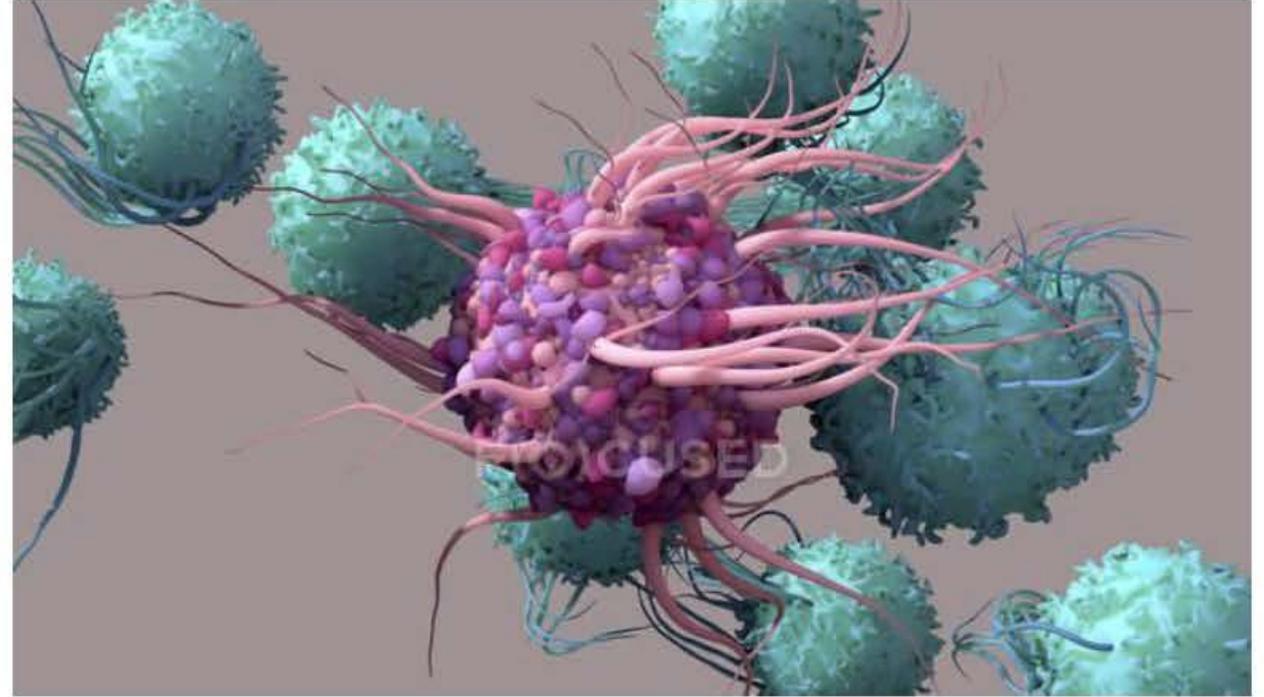
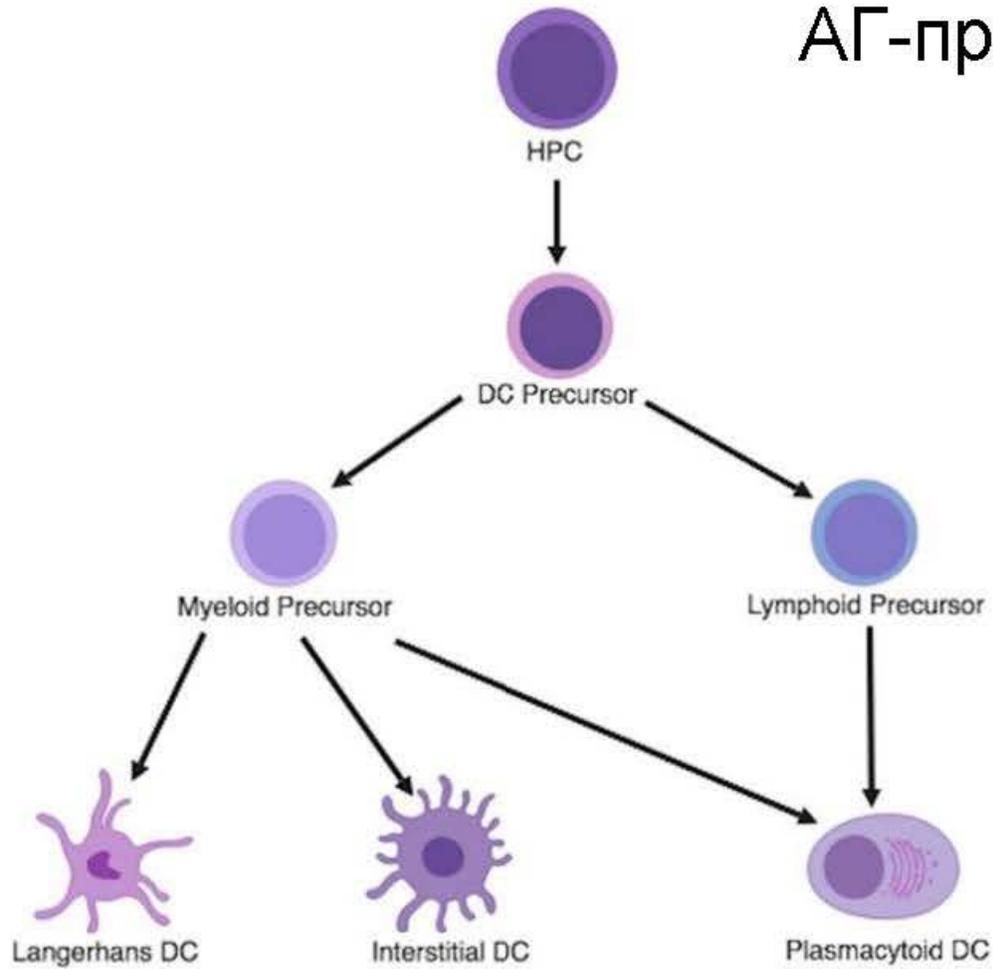


**Центральные лимфоидные органы.** Здесь лимфоциты дифференцируются из клеток-предшественниц, размножаются и созревают. Готовые к иммунной реакции Т-клетки образуются в тимусе, а В-лимфоциты — в костном мозге.

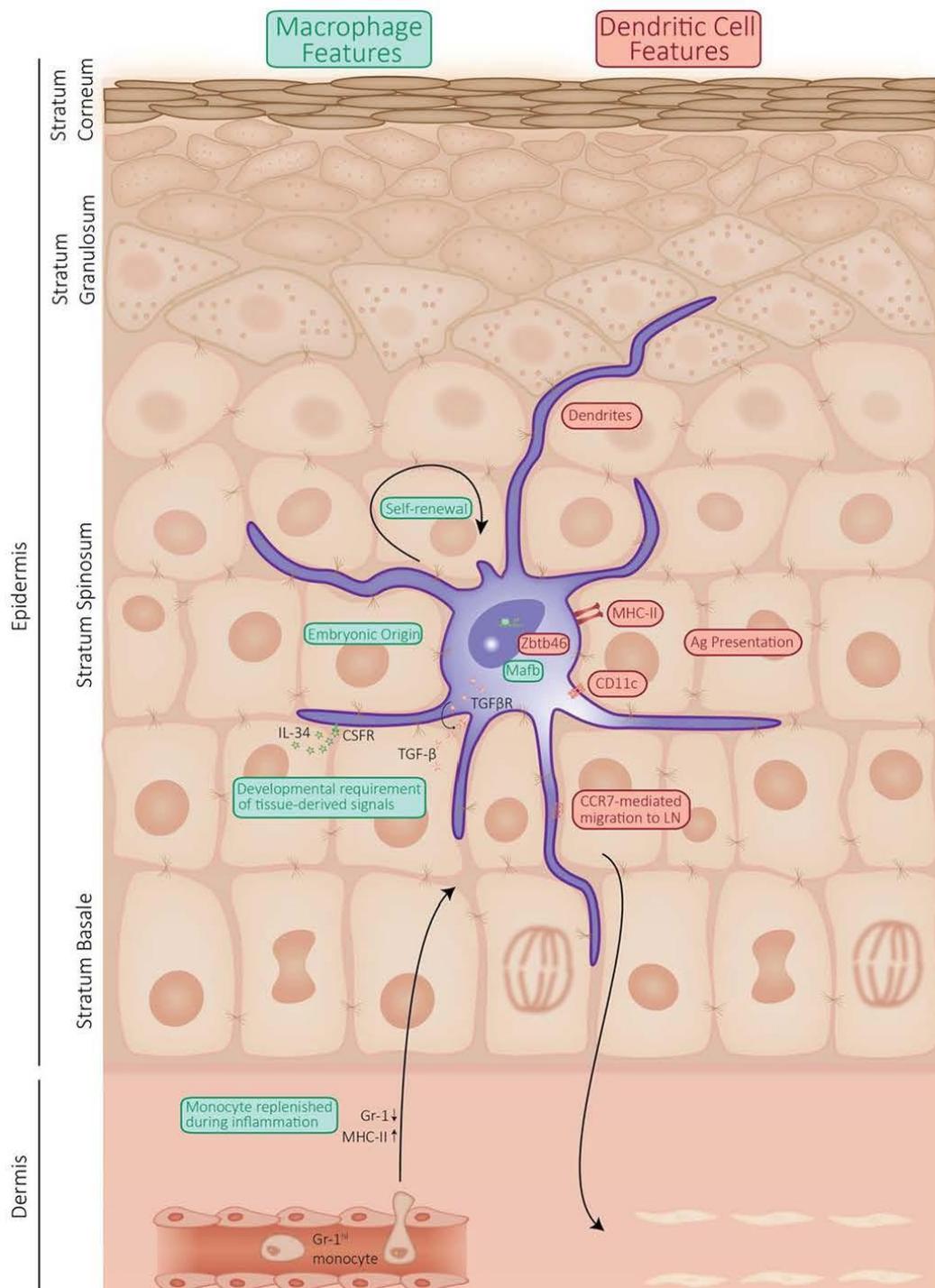
**В периферических лимфоидных органах** лимфоциты взаимодействуют между собой, с АГ-представляющими клетками и с АГ. Иммунные реакции с участием циркулирующих в крови АГ протекают в селезёнке. Клетки лимфатических узлов реагируют с АГ, циркулирующим в лимфе. Лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой, немедленно реагирует на АГ, проникающий из внешней среды.



# АГ-представляющие дендритные клетки



- Происходят из клеток-предшественников миелоидного и лимфоидного ряда.
- Распознают АГ с помощью **TLR** (Toll-Like Receptors) – рецепторы, входящие в группу рецепторов распознавания образов.
- Экспрессируют молекулы МНС II класса.



Локализуются в тканях на границе с внешней средой (кожа, слизистая дыхательных путей, пищеварительного тракта).

Активированные дендритные клетки попадают в кровотоки, откуда мигрируют в лимфатические узлы, где взаимодействуют с Т- и В-клетками, инициируя иммунный ответ. Они действуют как посредники между врожденной и адаптивной иммунной системой.