

Основные формы иммунного реагирования

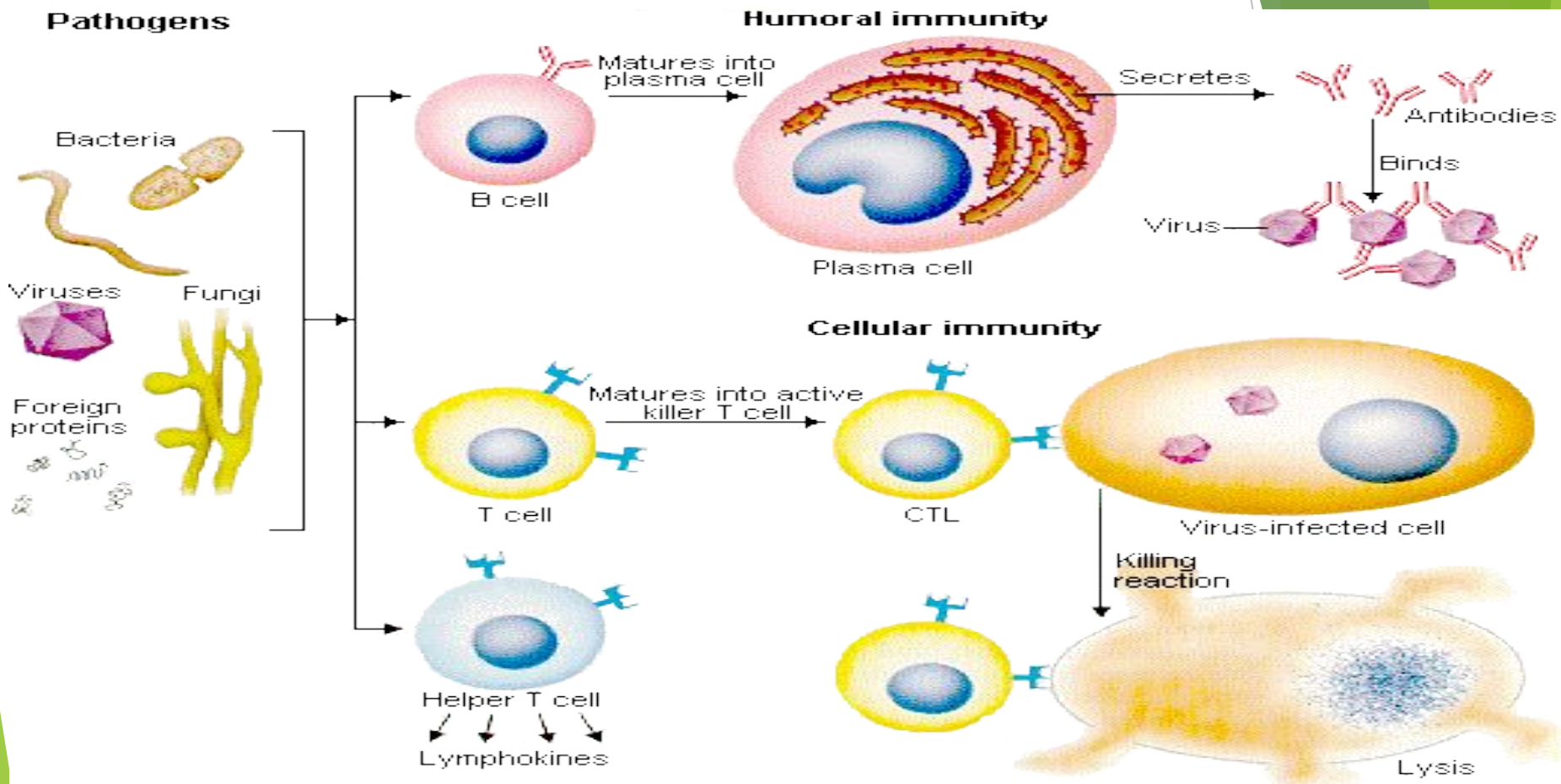
Студент: Нурдоолот Уланбек
уулу

Группа: ЗЛБ1-18Б

Препоd: Акшоола Каныметова



Формы иммунного ответа



Гуморальный

Клеточный

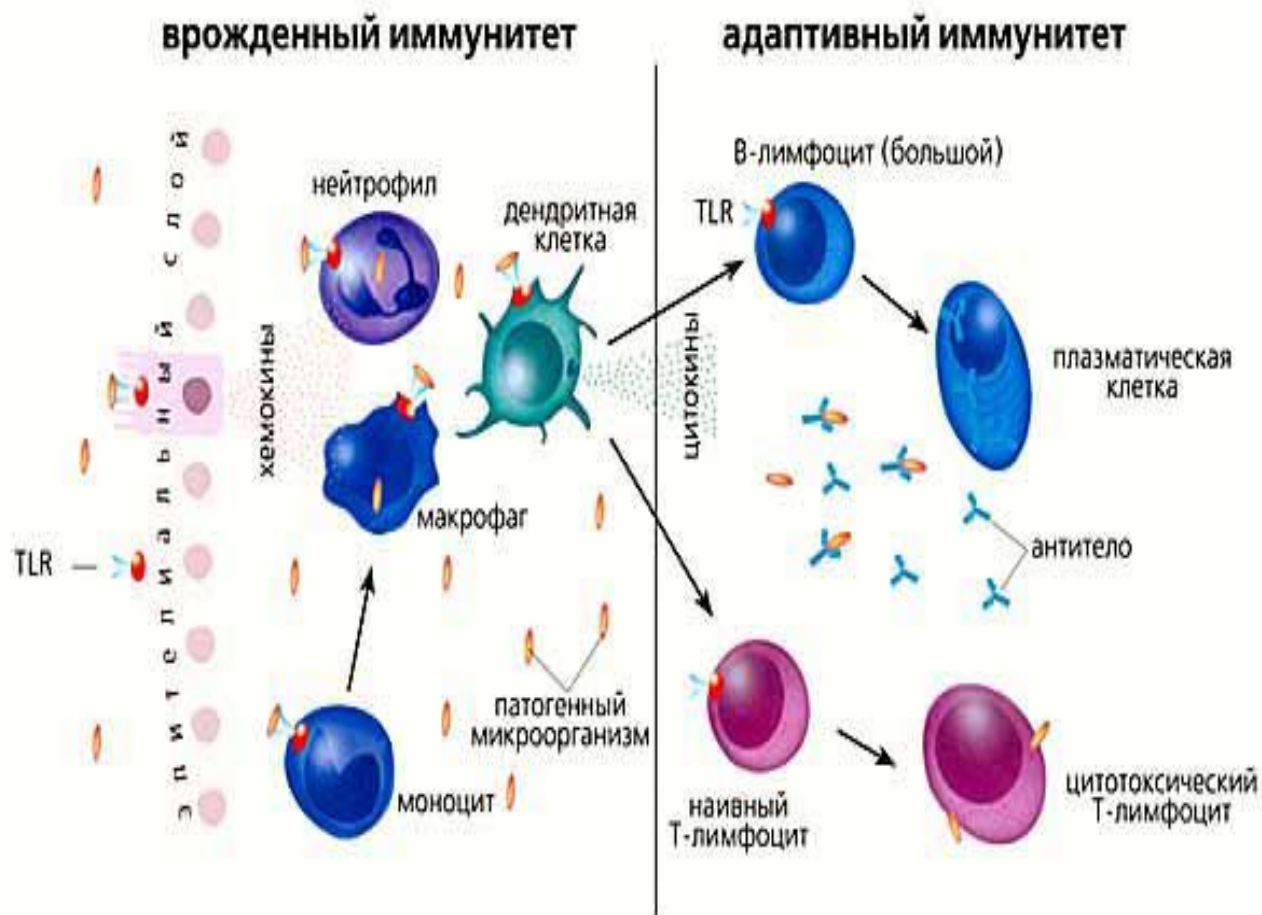
Иммунологическая толерантность

Фазы иммунного ответа

АПК – связующее звено между системами врожденного и адаптивного иммунитета

Непродуктивная – распознавание АГ и взаимодействие с иммунокомпетентными клетками;

Продуктивная – пролиферация клеток-эффекторов или продукция антител.

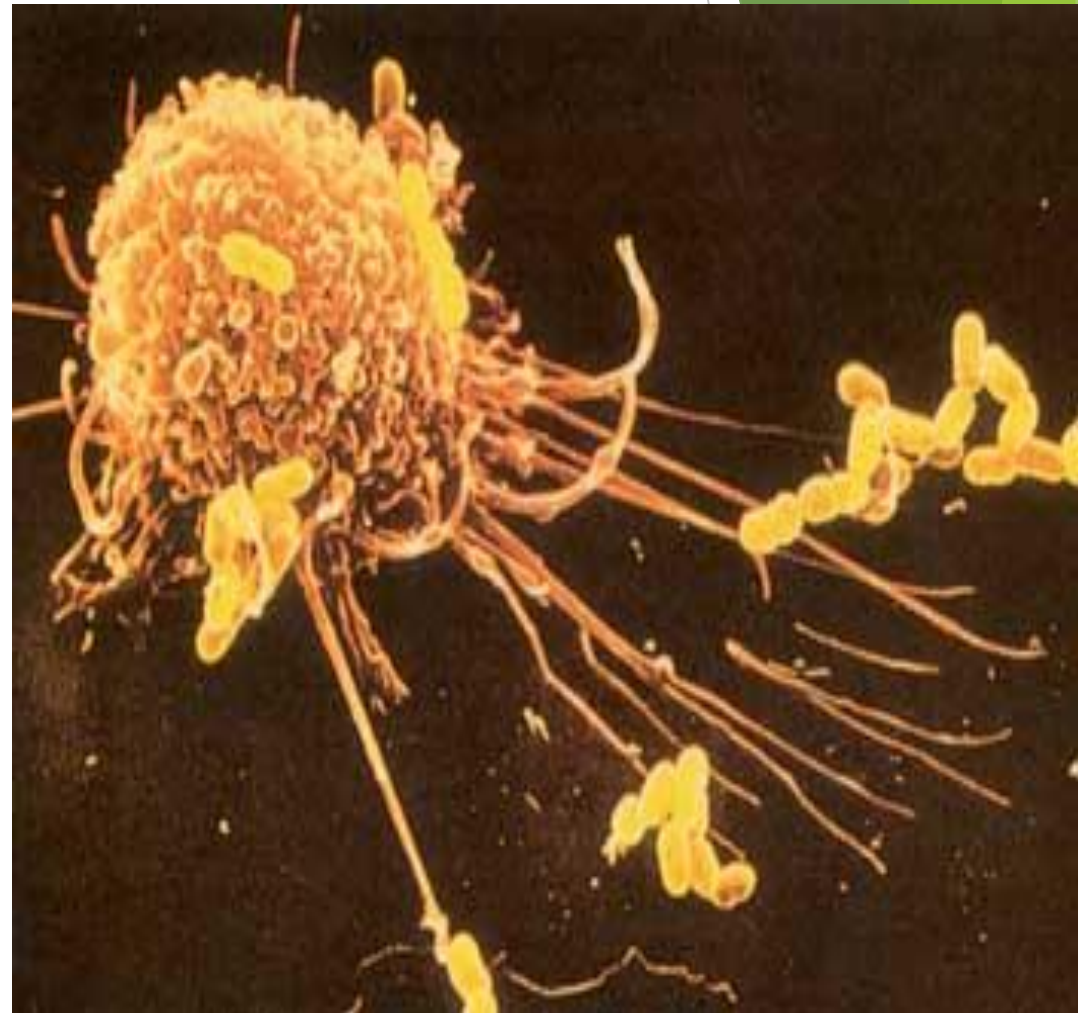


РАМР – патоген-ассоциированные молекулярные образцы

- ▶ Биологические макромолекулы, расположенные на поверхности патогенов, которые распознаются врожденной иммунной системой.
- ▶ **Механизмы распознавания:**
 - прямое распознавание происходит с участием поверхностных рецепторов фагоцитов, напрямую распознающие молекулы патогенов;
 - опосредованное распознавание включает связывание молекул сыворотки на поверхности патогена и их последующее взаимодействие с рецепторами фагоцита;

Рецепторы фагоцитов для распознавания патогенов

- ▶ Рецепторы- «мусорщики»;
- ▶ Углеводные рецепторы;
- ▶ Toll-подобные рецепторы (TLR);



Рецепторы- «мусорщики» и углеводные рецепторы (лектины)

Позволяют фагоцитам непосредственно связываться с микроорганизмами:

- маннозный рецептор (CD206) на мононуклеарных фагоцитах, который связывается с маннаном клеточной стенки бактерий;
- рецепторы дендритных клеток дектин-1, связывающие β 1,3-гликан клеточных стенок грибов, и дектин-2;

Классы рецепторов- «мусорщиков»:

- ▶ Связываются с ЛПС грамотрицательных бактерий;
- ▶ Связываются с липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий;

Тoll-подобные рецепторы (TLR) активируют фагоциты и воспаление

- ▶ Трансмембранный протеин;
- ▶ TLR-рецепторы присутствуют на фагоцитах, некоторые на дендритных клетках, тучных клетках и В-клетках;
- ▶ Семейство TLR включает более 10 разных рецепторов;

Toll-подобные рецепторы (TLR), способные взаимодействовать с патоген-ассоциированными молекулярными образцами (PAMP)

TLR	PAMP
TLR1	Могут связываться с TLR2 и регулировать их функцию
TLR2	Липоарабиноманнан, пептидогликан, маннан
TLR3	Двухцепочечная вирусная РНК
TLR4	ЛПС, липотейхоевая кислота
TLR5	Флагеллин
TLR6	ЛПС
TLR7	Небольшие противовирусные соединения
TLR8	Неизвестны
TLR9	Неметилированные участки CpG бактериальной ДНК
TLR10	Возможно ЛПС

Грамотрицательная бактерия



ЛПС

TLR4

TLR4

Mal

MyD88

Tram

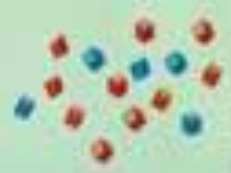
Trif

Активированный NF-κB

Гены, кодирующие цитокины

Ядро

Дендритная клетка



IL-1 и TNF-α:
усиливают воспалительную реакцию



IL-8: собирает нейтрофилы



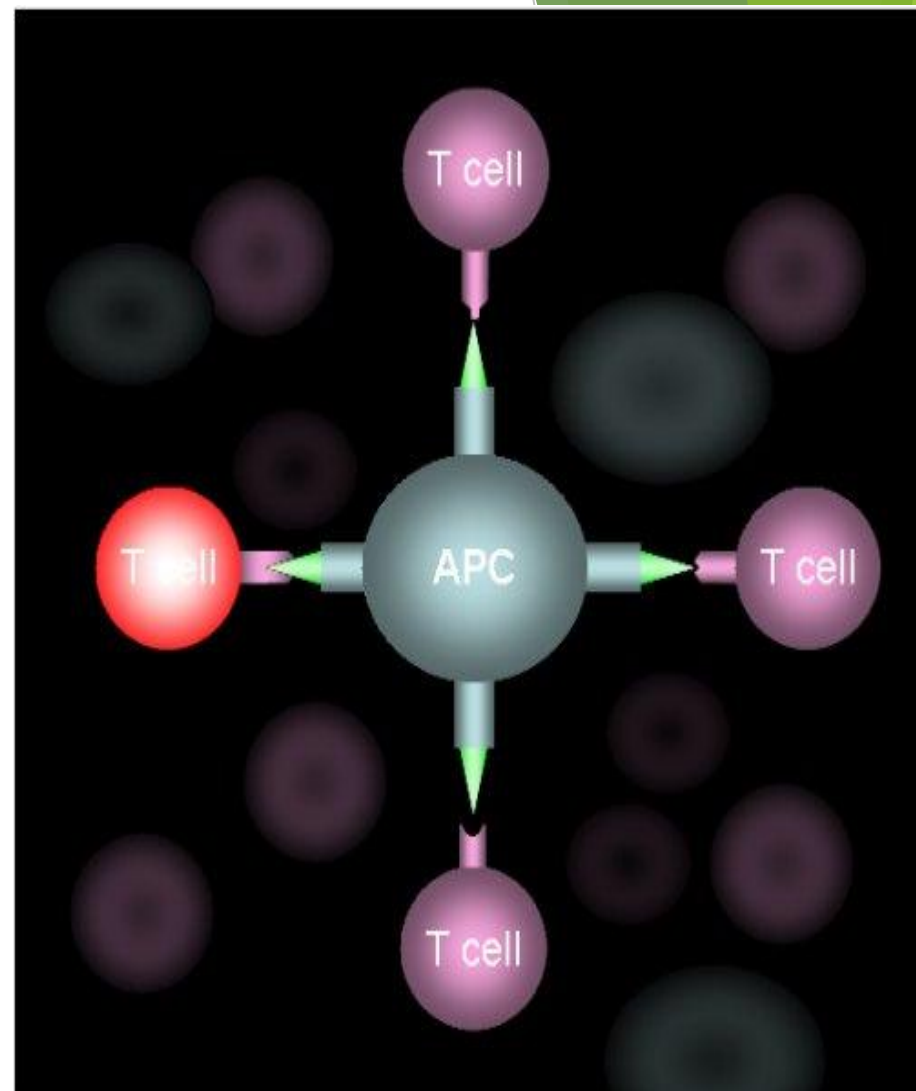
IL-12:
способствует активации T-клеток



IL-6:
способствует активации B-клеток

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

**МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ
Т-ЛИМФОЦИТОВ**



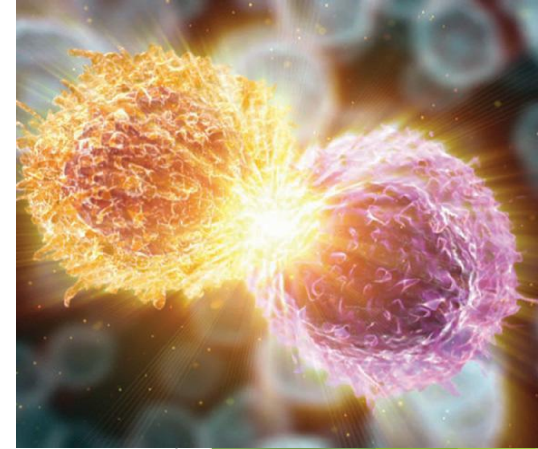
Клеточный иммунный ответ: основные этапы

1. Взаимодействие с антигеном антигенпрезентирующей клетки (АПК)
2. Процессинг антигена в АПК
3. Презентация процессированного антигена АПК Т-лимфоциту (Th₁)
4. Активация Т-лимфоцитов (ЦТЛ)
5. Эффекторное звено клеточного ИО
 - уничтожение чужеродного антигена ЦТЛ (Тк)
 - иммунное воспаление

Процессинг

- Поглощение антигена
- Частичная деградация вычленение эпитопа
- Образование комплекса эпитоп + МНС-II
«процессированный антиген»
- Вывод этого комплекса на поверхностную мембрану «презентированный антиген»

Презентация антигена

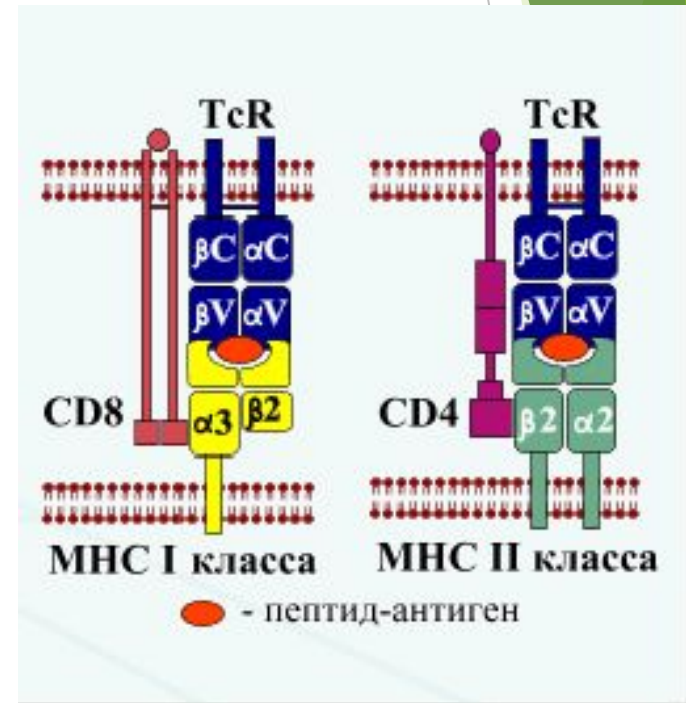


- ▶ эпитоп + МНС-II - презентуется

Т-хелперам (CD4)

- ▶ эпитоп + МНС-I - презентуется

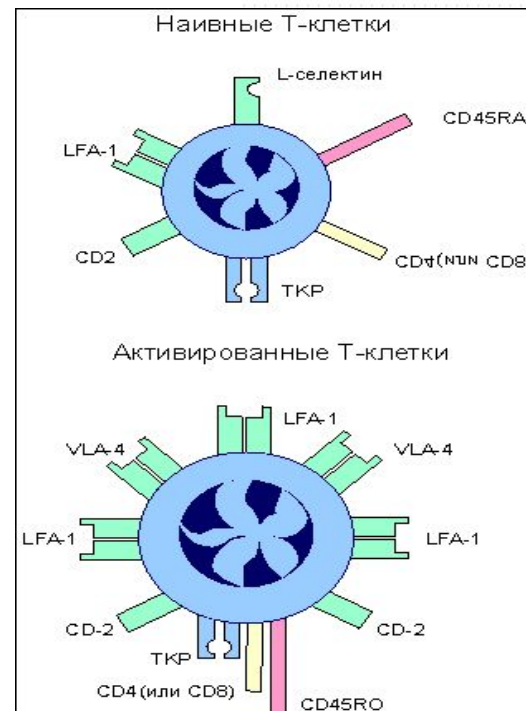
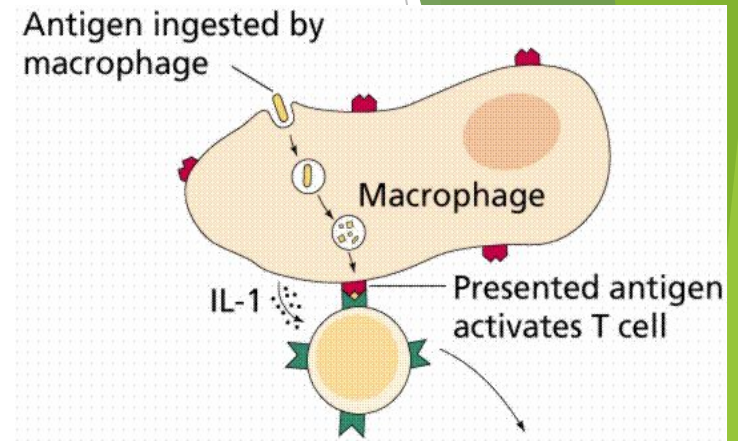
Т-киллерам (CD8)



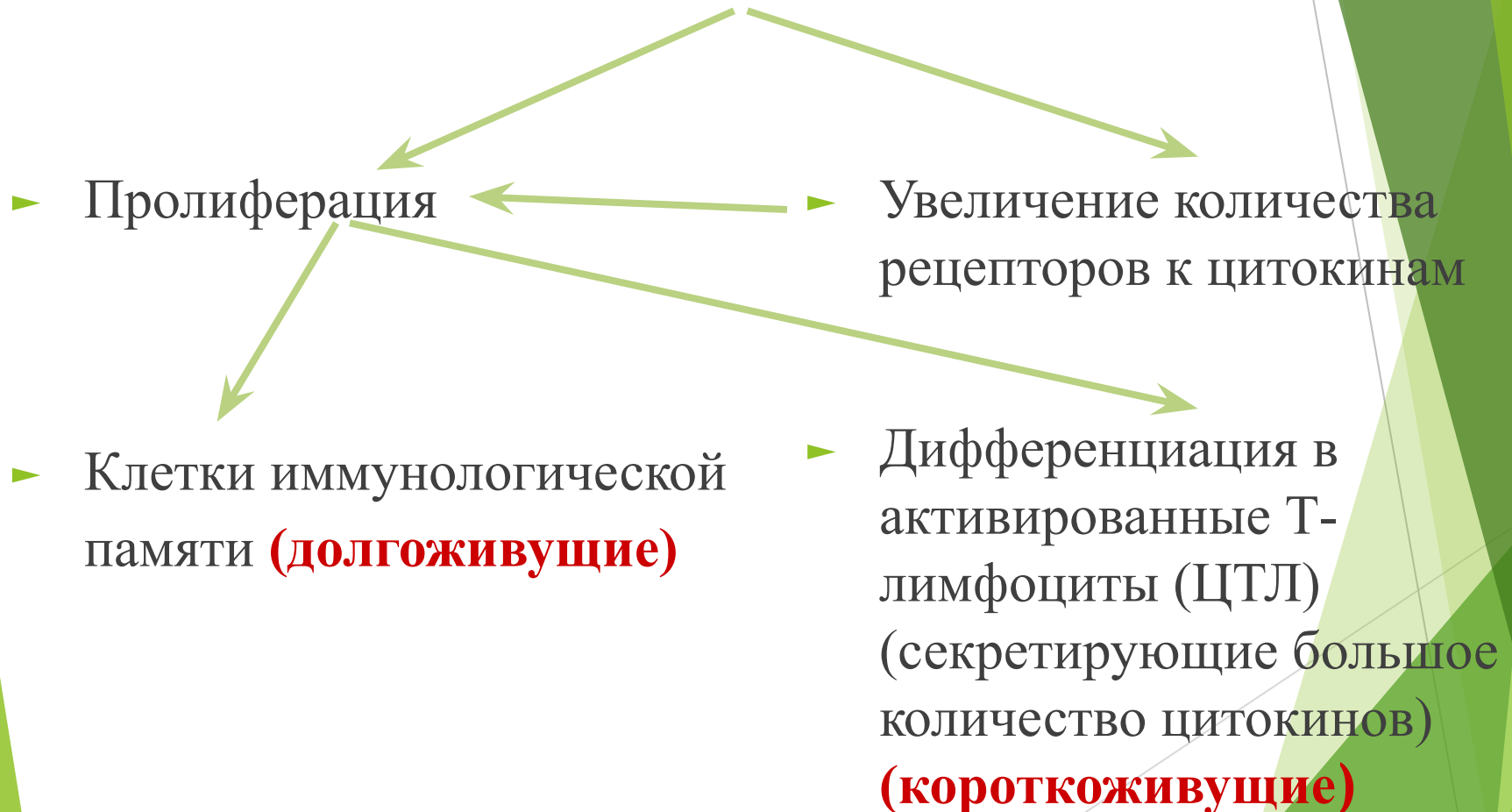
Активация Т-лимфоцитов (Th_0 – прайминг)

Получение от макрофага
двух информационных
сигналов:

1. Контакт при полном соответствии TcR с презентированным антигеном (передается на генетический аппарат Т-лимфоцита с помощью молекулы CD3)
ИЛ-1



Активация Т-лимфоцитов



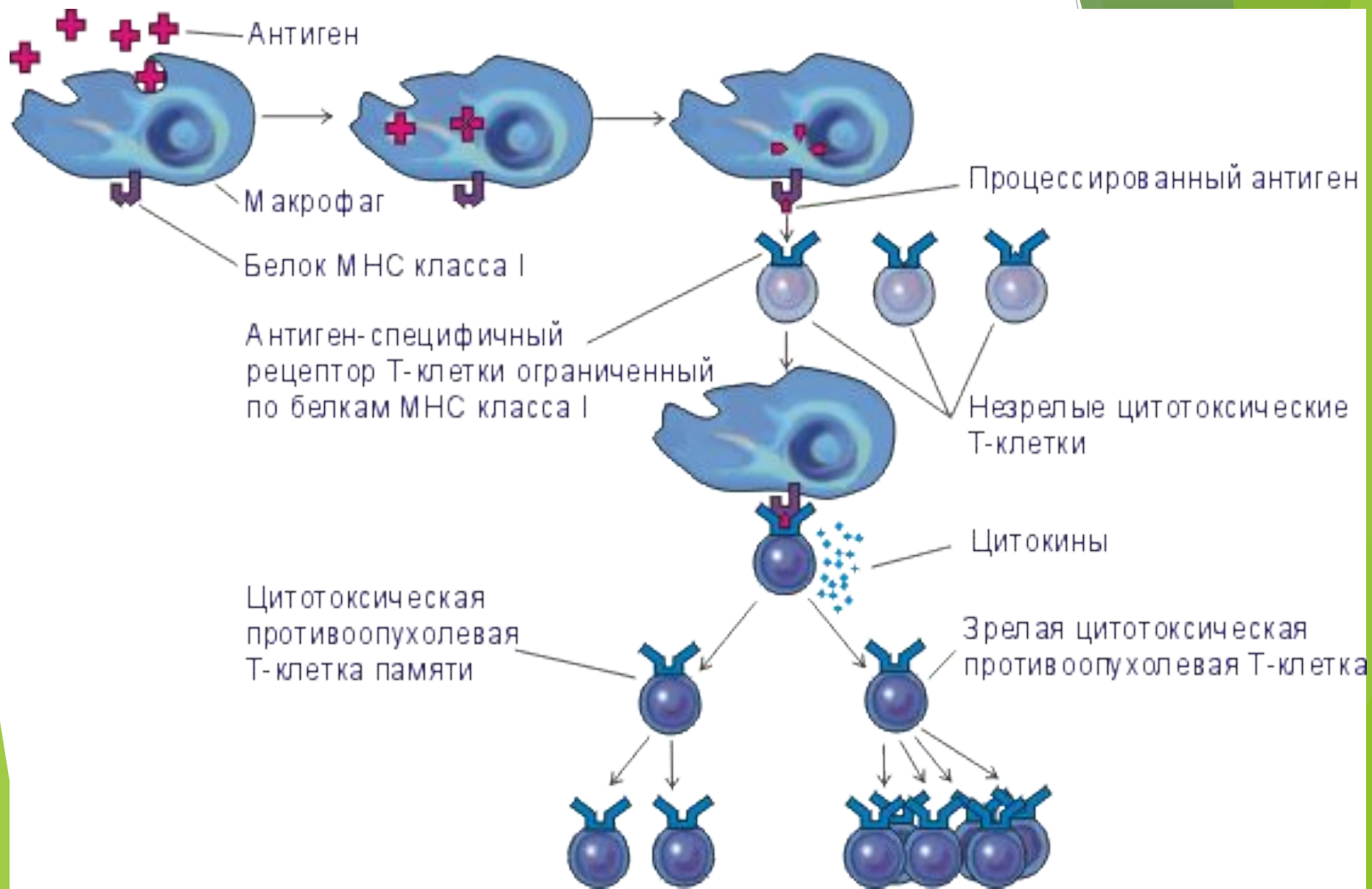
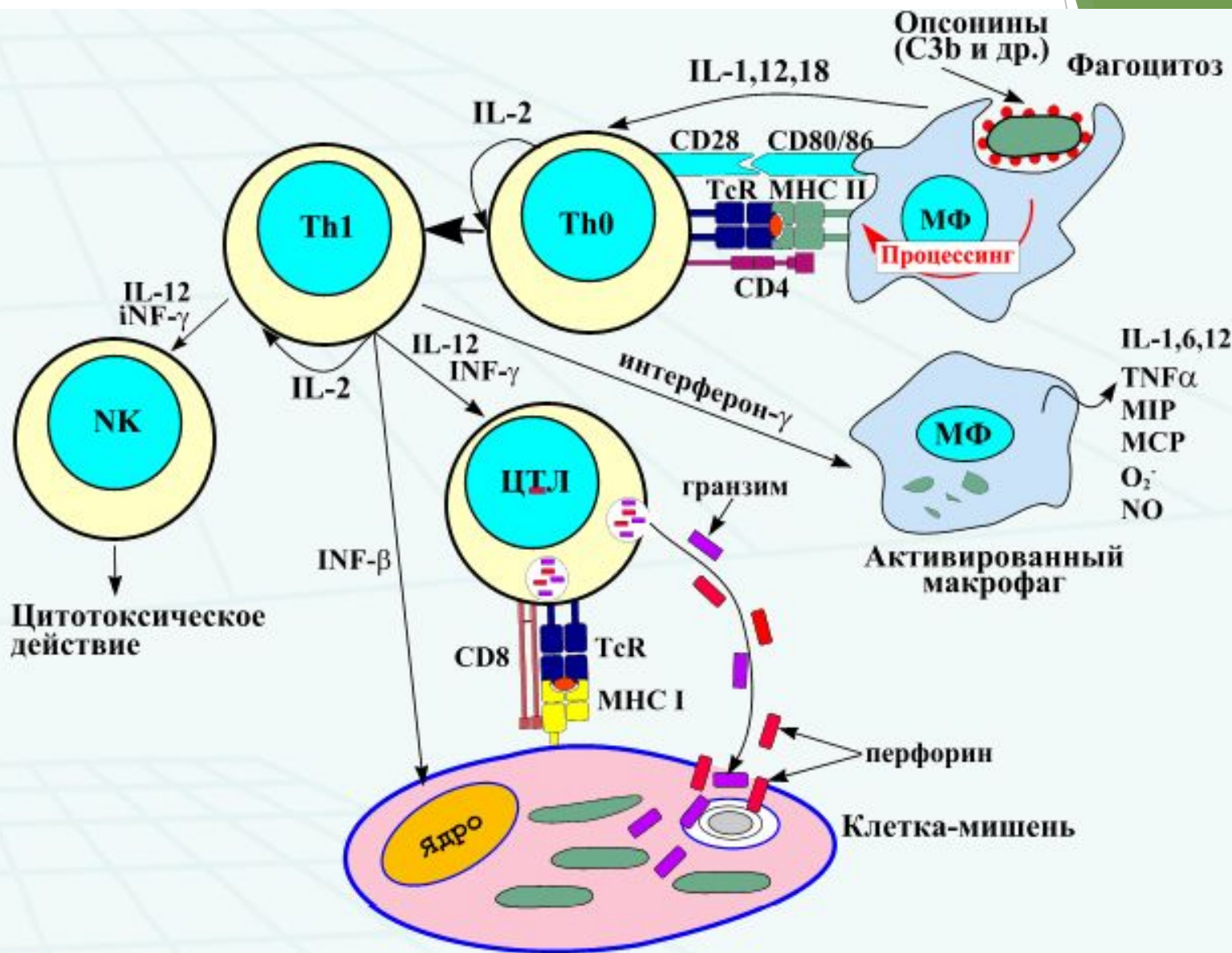


Схема клеточного ответа



Активация ЦТЛ

```
graph TD; A[Активация ЦТЛ] --> B[Уничтожение чужеродного антигена клеток, несущих чужеродный антиген в комплексе с МНС-I]; A --> C[Иммунное воспаление, ГЗТ]; C --> D[в т.ч. сосредоточение фагоцитов и активация их];
```

Уничтожение

чужеродного антигена

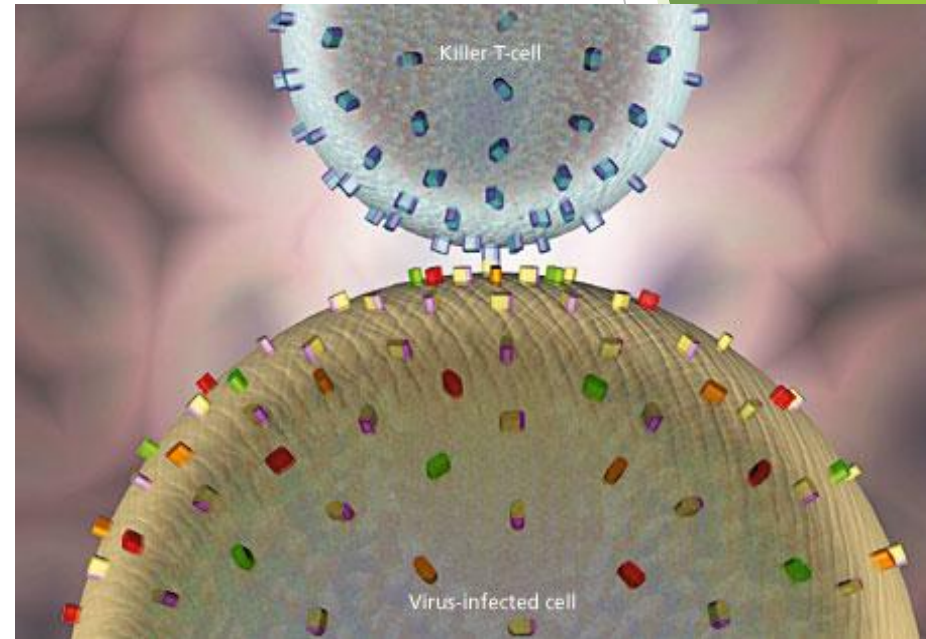
клеток, несущих
чужеродный антиген в
комплексе с **МНС-I**

Иммунное воспаление, ГЗТ

в т.ч. сосредоточение
фагоцитов и
активация их

Механизмы действия ЦТЛ (Т-киллеров)

1. Внеклеточная цитотоксичность, осуществляемая перфоринами
2. Активация в клетке-мишени апоптоза (гранзимы)



Механизмы действия ЦТЛ Т-киллеров (CD8)

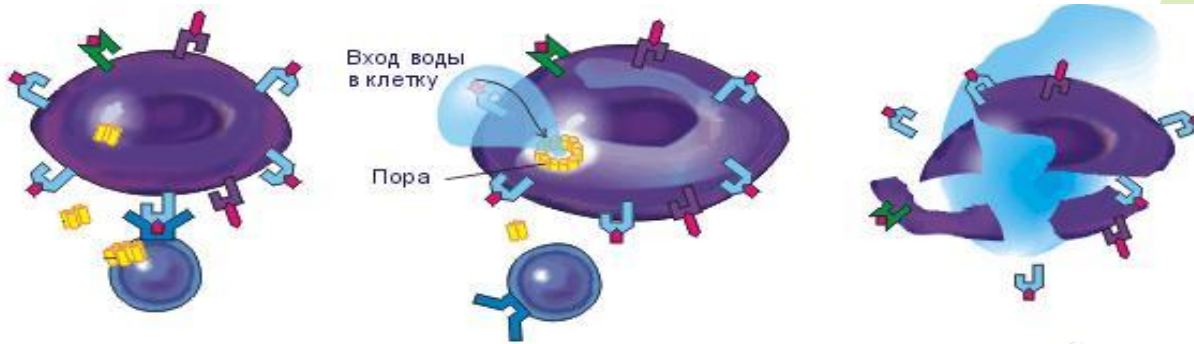
СИНТЕЗ ПЕРФОРИНОВ



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ наружной
мембраны



ЛИЗИС КЛЕТКИ, несущей на себе
чужеродные антигены

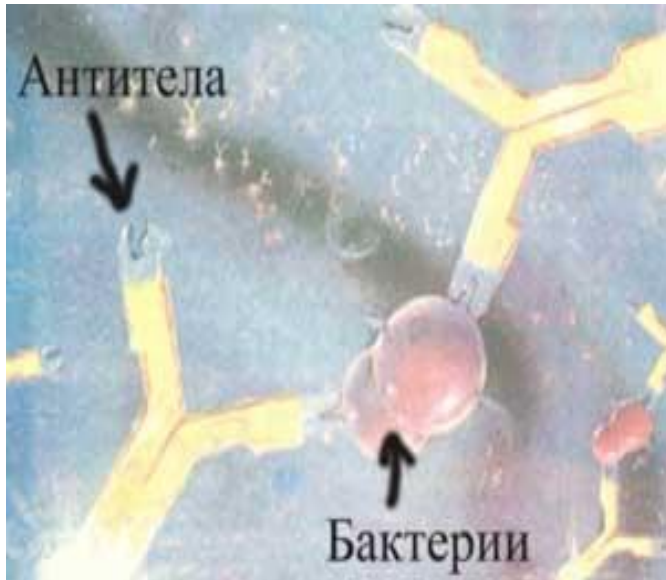


ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

механизмы активации
В-лимфоцитов



Активация В-лимфоцитов (B₂ (CD5⁻))



Антиген

↓
Макрофаг

↓
Th₂

↓
В-лимфоцит

ИЛ-4 (сигнал активации)

↓
Активированный В-лимфоцит

ИЛ-5 (сигнал пролиферации)

↓
Пролиферация В-лимфоцитов

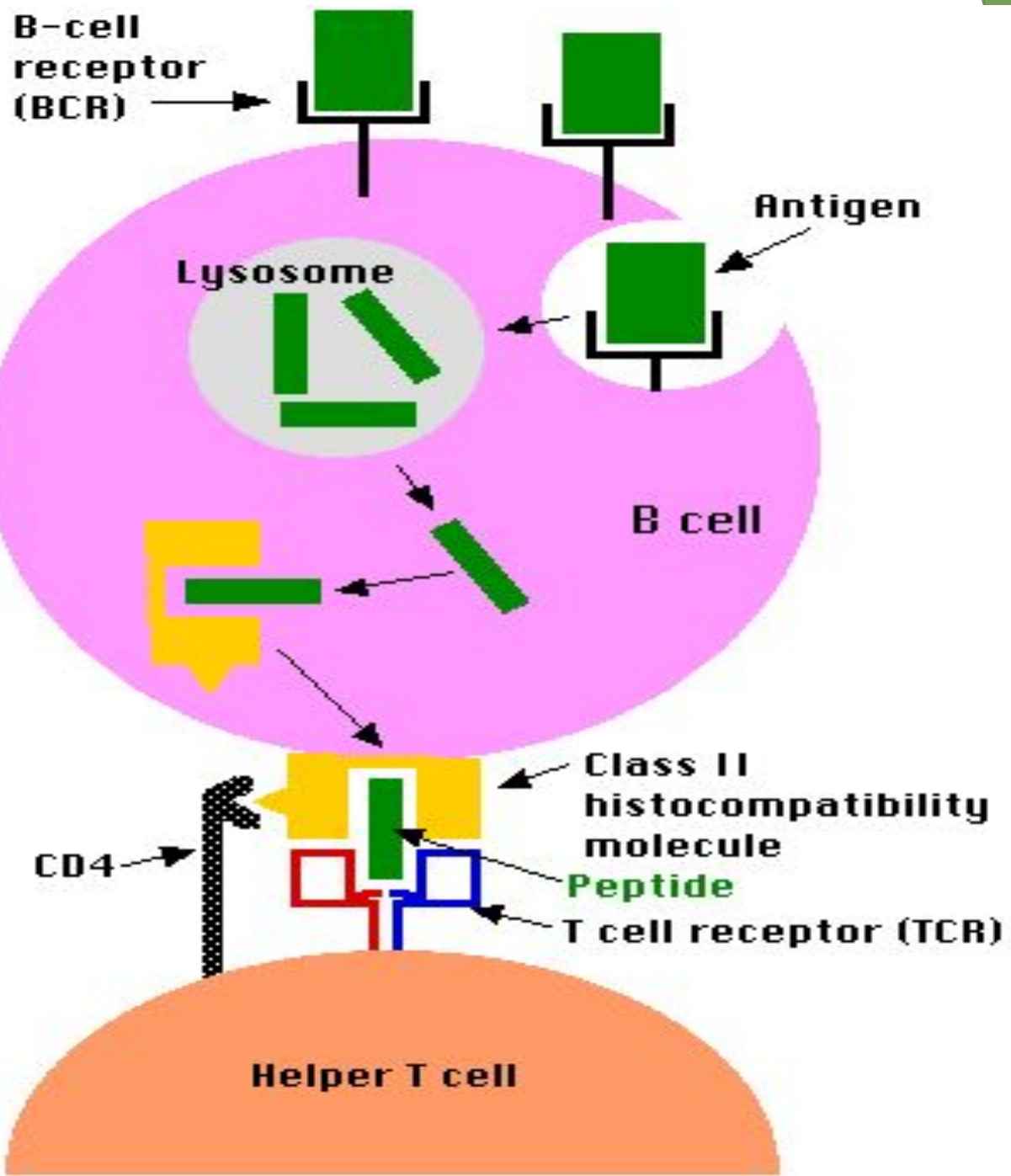
ИЛ-6 (сигнал дифференциации)

Плазмоцит

Клетки
иммунологической
памяти

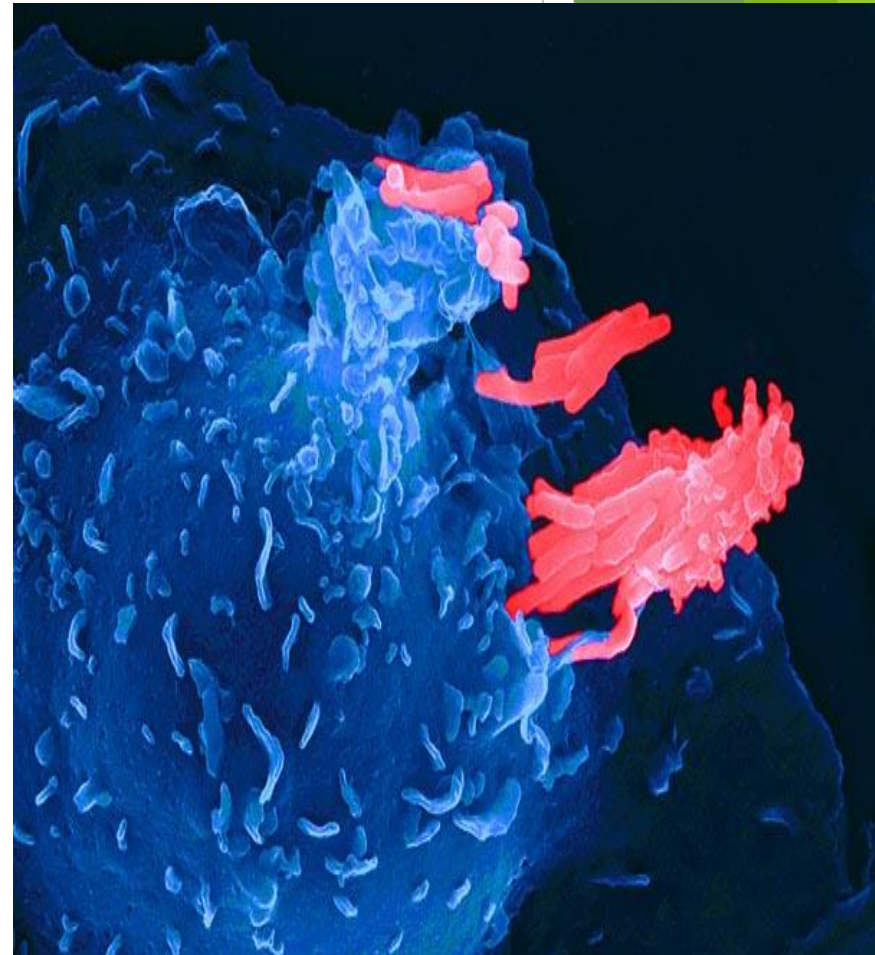
Синтез Ig





Особенности иммунного ответа на Т-независимые антигены

- Распознавание антигена проводится самим В-лимфоцитом (B₁ (CD5⁺)).
- Синтезируются только IgM без переключения на IgG.
- Не образуются клетки иммунологической памяти ⇨ не возможен вторичный иммунный ответ

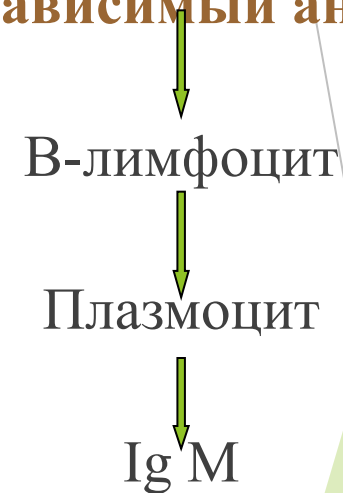


Общая схема гуморального иммунного ответа

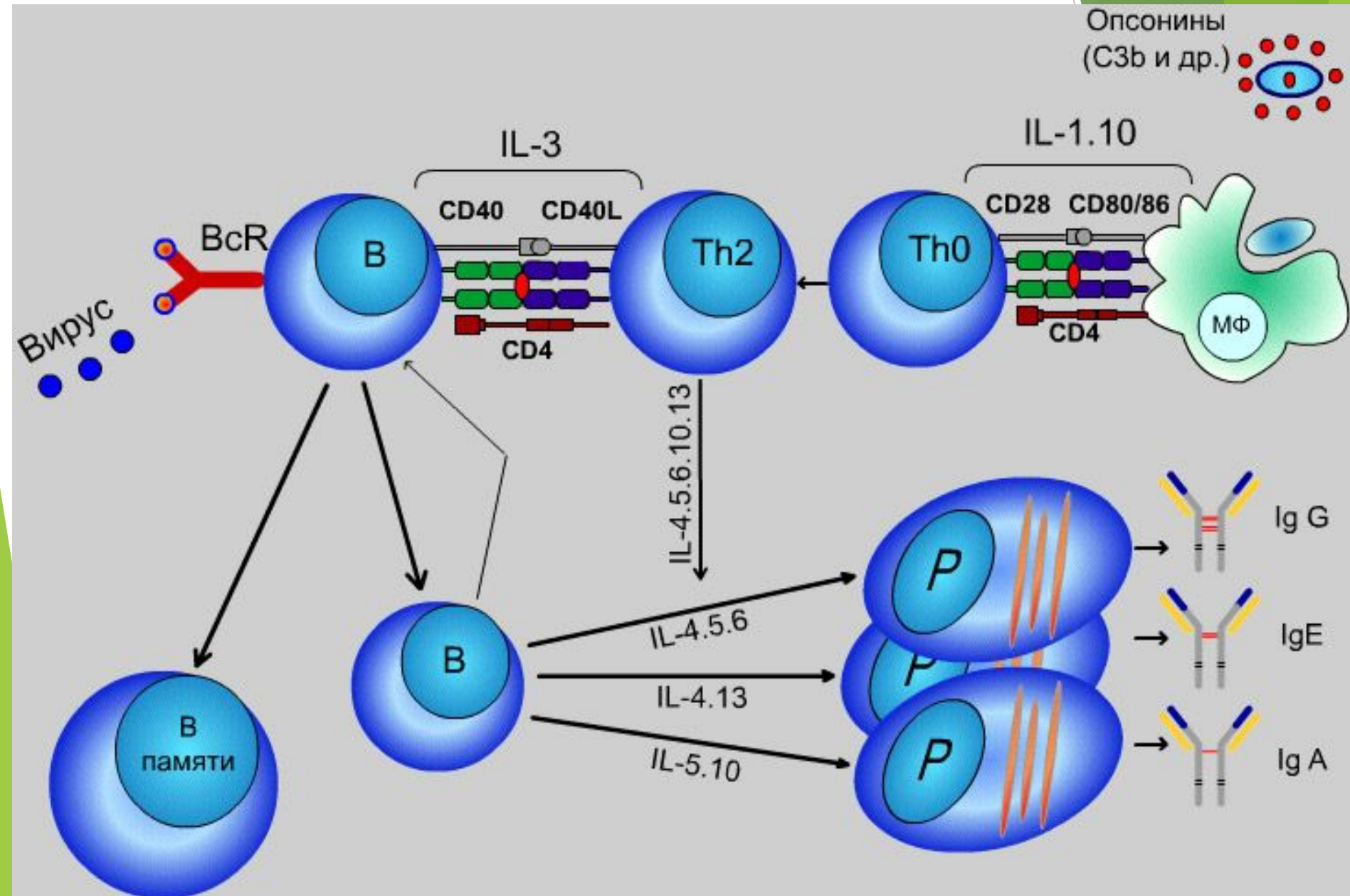
Т-зависимый антиген



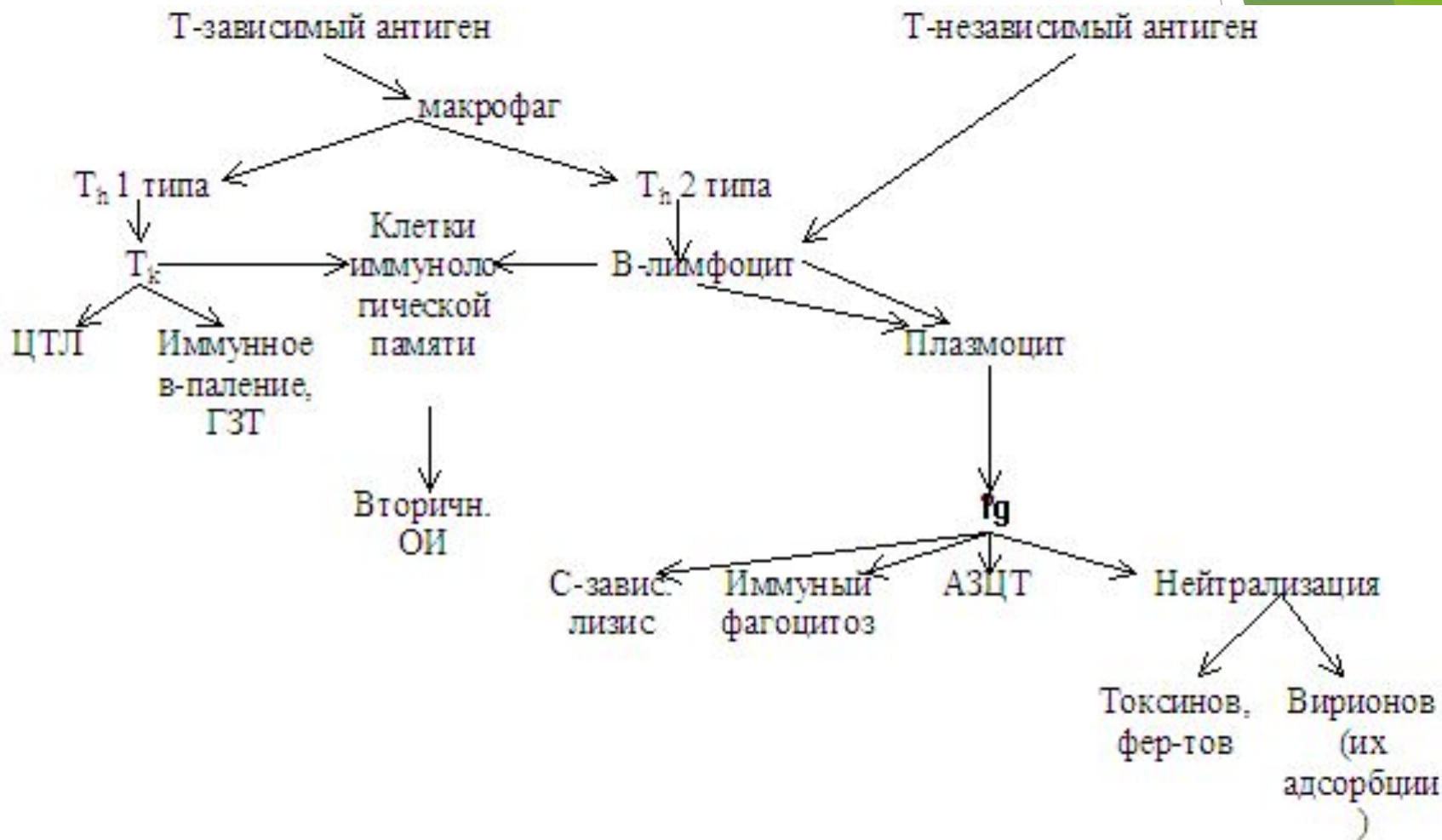
Т-независимый антиген



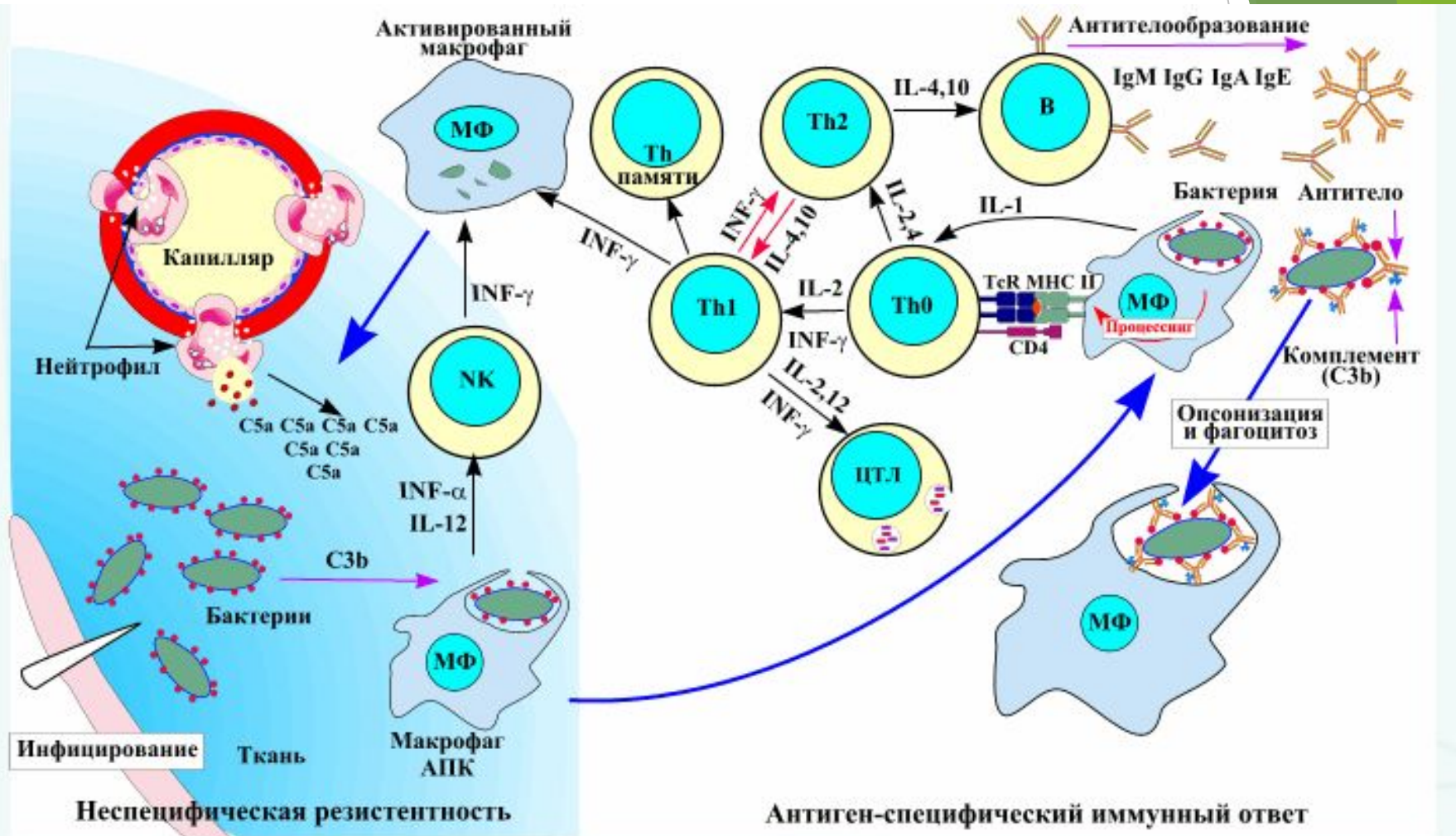
Активация В-лимфоцитов



Общая схема иммунного ответа



Общая схема иммунного ответа



ИММУННАЯ ЗАЩИТА ПОЛОСТИ РТА

В полости рта выделяют три уровня защиты

- ▶ **Первый уровень** - врожденный иммунитет;
- ▶ **Второй уровень** - воспаление;
- ▶ **Третий уровень** - приобретенный (специфический) иммунитет.

Первый уровень защиты

- ▶ Врожденный иммунитет неспецифичен;
- ▶ Находится в состоянии постоянной готовности;
- ▶ Способен быстро защитить от инфекции;
- ▶ Врожденную защиту обеспечивают барьеры слизистых и зубов, антимикробные факторы слюны и жидкость десневой борозды (ЖДБ), клетки воспаления; способствуют инактивации возбудителей и очищению полости рта.

Второй уровень защиты

- ▶ Воспаление локализует возбудитель в участке проникновения, если первый уровень защиты преодолен;
- ▶ Главные клетки воспаления – фагоциты (нейтрофилы, макрофаги), эозинофилы, тучные клетки и базофилы, вырабатывающие медиаторы воспаления и естественные киллеры;
- ▶ В воспалительной реакции участвует множество рецепторов, как свободных, так и связанных с мембранной фагоцитов. Эти рецепторы соединяются с патоген-ассоциированными молекулярными структурами на поверхности микроба, участвуя в распознавании своего/чужого.

Третий уровень защиты

- ▶ Приобретенный иммунитет, действие которого проявляется при несостоятельности первой и второй линии защиты;
- ▶ Основными эффекторами приобретенного иммунитета являются антитела, в том числе IgA (sIgA) на поверхности слизистых и IgG, и IgM в ЖДБ, и эффекторные Т-лимфоциты.

Врожденная защита:

поверхности полости рта

- ▶ Барьерная функция слизистой оболочки;
- ▶ Дефенсины;
- ▶ Кальпротектин;
- ▶ Вязкий муциновый слой;
- ▶ Десквамация;
- ▶ Эпителиальные рецепторы для антител;
- ▶ Приобретенная пелликула эмали;
- ▶ Нормальная микрофлора полости рта.

Барьерная функция слизистой оболочки

- ▶ Эпителий полости рта экспрессирует Toll-подобные рецепторы, распознающие специфические PAMP патогенных микробов;
- ▶ Контакт этих рецепторов является сигналом для эпителиальных клеток к продукции цитокинов, хемокинов и пептидных антибиотиков (β -дефенсины);
- ▶ Эпителиальные клетки высвобождают также окись азота и эйкозаноиды, экспрессируют MHC класса II и I.

Дефенсины

- ▶ Класс дефенсинов представлен небольшими (3-6 кДа) катионными пептидами с 3-4 дисульфидными связями.
- ▶ В зависимости от расположения дисульфидных связей и цистеиновых остатков различают α - и β -дефенсины;
- ▶ Дефенсины в мембране бактериальных клеток образуют поры, что приводит к разрушению клетки;
- ▶ Дефенсины проявляют активность в отношении бактерий, грибов и оболочечных вирусов;
- ▶ Наряду с прямым микробоцидным действием β -дефенсины вызывают активацию и дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина и простагландина, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов (тем самым усиливая воспаление);
- ▶ β -дефенсины являются факторами хемотаксиса незрелых дендритных клеток и Т-лимфоцитов и, поэтому могут усиливать гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Кальпротектин

- ▶ Антимикробный белок, секретируемый клетками неороговевшего эпителия;
- ▶ Способен связывать ионы кальция и цинка, что обуславливает антибактериальную и противогрибковую активность.

Вязкий муциновый слой

- ▶ Муцин – гликопротеины, существующие в виде разных гликоформ;
- ▶ В полости рта преобладают два муцина – MG1 (высокомолекулярный) и MG2 (низкомолекулярный);
- ▶ Муцин (MG1) входит в состав слизистой пленки, которая увлажняет и смягчает слизистую оболочку;
- ▶ Слизистая пленка представляет собой липкий, гладкий полупроницаемый гель, содержащий липиды, белки и ионы;
- ▶ Слизистая пленка играет важную роль в избирательной проницаемости, через которую проходят питательные вещества и конечные метаболиты, но не проходят бактерии и их токсины;
- ▶ Муцин постоянно расходуется или частично переваривается нормальной микрофлорой, поэтому он постоянно секретируется поднижнечелюстной, подъязычной и малыми слюнными железами;
- ▶ Состав, скорость секреции и удаления слизи значительно меняется в зависимости от диеты и действия на поверхности слизистой различных патогенных микробов и их токсинов и представителей нормальной микрофлоры;
- ▶ Слизь имеет непродолжительный период жизни и в течение нескольких минут или часов полностью обновляется.

Десквамация

- ▶ Важнейший механизм врожденного иммунитета;
- ▶ Эпителий кожи и слизистых оболочек постоянно слущивается, причём скорость слущивания зависит от микробной нагрузки.

Эпителиальные рецепторы для антител

- ▶ На клетках эпителия слизистой щек имеются рецепторы для секреторного компонента (SC) sIgA;
- ▶ Микробы, связываясь с секреторными иммуноглобулинами, будут удаляться при слущивании эпителия.

Приобретенная пелликула эмали

- ▶ Бесклеточная органическая пленка, находящаяся на поверхности зубов;
- ▶ Пелликула формируется в течение двух часов, хотя процесс ее созревания и стабилизации может занимать до нескольких суток;
- ▶ Основные компоненты пелликулы: богатые пролином белки, цистатины, лизоцим, sIgA, муцин MG1, лактоферрин, статерин и амилаза слюны; IgG IgM и компонент C3 комплемента, а также фермент стрептококков глюкозилтрансфераза;
- ▶ Функции пелликулы:
 - защита эмалевых поверхностей от трения и деминерализации под влиянием бактериальных кислот и кислых пищевых продуктов;
 - способствует селективному прикреплению безвредных бактерий и подавляет прикрепление бактерий, опасных для эмали.

Нормальная микрофлора полости рта

- ▶ Бактерии-комменсалы конкурируют с экзогенными бактериями за питательные вещества и рецепторы;
- ▶ Вырабатывают антимикробные вещества (бактериоцины);
- ▶ Некоторые компоненты эндогенных бактерий (например ЛПС) являются иммуностимуляторами и способствуют выработке перекрестно-реагирующих (нормальных) антител и поддержанию экспрессии молекул МНС класса II макрофагами и др. вспомогательными клетками.

Врожденные факторы:

жидкая фаза

- ▶ Слюна;
- ▶ Муцины;
- ▶ Агглютинин;
- ▶ Белок Эбнеровских желёз;
- ▶ Гистатины;
- ▶ Цистатины;
- ▶ Секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз;
- ▶ Тромбоспондин;
- ▶ Хромогранин А
- ▶ Лизоцим;
- ▶ Пероксидазы;
- ▶ Лактоферрин;

Слюна

- ▶ Слюна – это гипотонический водный раствор, по осмотическому давлению близкий к плазме. Среднее значение рН слюны составляет 6,7;
- ▶ Содержит органические и неорганические вещества. Основные неорганические вещества – электролиты (бикарбонат, хлорид, калий, натрий). Органические вещества – белки (2-3 г/л), пищеварительные ферменты (амилаза, гликопротеины, кислые белки, богатые пролином и тирозином (статерин), стабилизирующие ионы кальция и фосфата;
- ▶ Содержит множество специфических и неспецифических защитных факторов организма-хозяина (компонент комплемента С3, агглютинин, sIgA, IgG, IgM и др.)

Муцины

- ▶ В слюне главное место занимает назкомолекулярный муцин **MG2**, основное назначение которого состоит в агрегации микробов и удалении их из полости рта.

АГГЛЮТИНИН

- ▶ Представляет собой сходный с муцином MG2 высокогликозилированный белок, вызывающий агглютинацию широкого спектра бактерий полости рта;
- ▶ Агглютинин и муцин очень клейкие и склонны к образованию комплексов с другими белками слюны (например sIgA и лактоферрином).

Белок Эбнеровских желёз

- ▶ Является ингибитором цистеиновых протеаз и попадает в слюну из Эбнеровских желез;
- ▶ Удаляет продукты перекисного окисления;
- ▶ Обладает нуклеазной и противовирусной активностью.

Гистатины

- ▶ Это небольшие многофункциональные нейтральные или основные белки, богатые гистидином. Обнаружено не менее 12 различных гистатинов.
- ▶ **Функции:**
 - регуляция роста кристаллов фосфата кальция;
 - нейтрализация токсических молекул;
 - образование хелатных соединений;
 - подавление активности цитокинов и протеаз;
 - проявляют выраженное бактерицидное и противогрибковое действие;
 - подавляют агрегацию разнородных бактериальных клеток и опосредованную бактериями гемагглютинацию.

Цистатины

- ▶ Это суперсемейство белков-ингибиторов цистеиновых протеиназ. Различают 3 семейства: представители 1 семейства обнаруживаются внутри клеток, 2 семейства секретируются в слюну, 3 семейства являются высокомолекулярными кининогенами.
- ▶ **Функции:**
 - участвуют в регуляции воспаления, подавляя протеолитическую активность клеток организма-хозяина;
 - способствуют активации цитокинов, что способствует поддержанию целостности эпителиального барьера

Секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз (СИЛП)

- ▶ СИЛП – это небольшой (12 кДа) катионный кислотоустойчивый негликозилированный белок;
- ▶ Функция:
 - защита эпителия от действия эластазы и катепсина В, вырабатываемых нейтрофилами при инфекции;
 - проявляет бактерицидные, противогрибковые свойства;
 - противовирусную активность в отношении ВИЧ-1.

Тромбоспондин

- ▶ Тромбоспондин 1 (TSP1) – высокомолекулярный тримерный матриксный гликопротеин;
- ▶ Подавляет заражение моноклеарных клеток крови, трансформированных промоноцитов и Т-лимфоцитов ВИЧ-1.

Хромогранин

- ▶ Хромогранин А – белок слюны;
- ▶ Обладает антибактериальной и противогрибковой активностью.

Пероксидазы

- ▶ Пероксидазы слюны катализируют перекисное окисление. Окисление гликолитических ферментов приводит к подавлению роста и выработки кислоты различными микроорганизмами полости рта, включая стрептококки, лактобактерии и грибы.
- ▶ Показано синергичное взаимодействие пероксидазы слюны с лизоцимом, лактоферрином и sIgA.

Лактоферрин

- ▶ Многофункциональный железосодержащий белок (78 кДа);
- ▶ Замедляет рост бактерий и грибов;
- ▶ Антимикробная активность связана со способностью связывать железо, необходимое для метаболизма микробов.

Местный приобретенный иммунитет

- ▶ Гуморальный иммунитет слизистых;
- ▶ Клеточный иммунитет слизистых.

Гуморальный иммунитет слизистых оболочек

- ▶ Опосредуется в основном sIgA.
- ▶ Десневая борозда и десневая треть коронок зубов защищены жидкостью десневой борозды, содержащей сывороточные и синтезируемые плазматическими клетками десны IgG, IgM и IgA.
- ▶ Синтез иммуноглобулинов осуществляют В-лимфоциты, располагающиеся в собственной пластинке, и особенно вблизи ацинусов больших и малых слюнных желез.
- ▶ Существует 2 подкласса IgA: IgA₁ и IgA₂.
- ▶ Сывороточный IgA представлен IgA₁, в секретах слизистых, включая слюну, содержание IgA₁ и IgA₂ примерно одинаковое.
- ▶ IgA₁ связывают белковые антигены, IgA₂ – полисахаридные;
- ▶ Содержание сывороточного IgA достигает взрослого уровня в подростковом возрасте, а секреторного – в детском, т.к. слизистая оболочка с первых дней жизни находится в контакте с внешней средой.
- ▶ IgA поддерживает целостность эпителиального барьера, т.к. не способен активировать комплемент (не образуются медиаторы воспаления – C5a, C3, C4a) – противовоспалительный иммуноглобулин;
- ▶ Препятствует адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновению антигенов через нее;
- ▶ Нейтрализует вирусы, токсины и ферменты.

Клеточный иммунитет слизистой оболочки

- ▶ АГ поступившие в полость рта взаимодействуют с лимфоцитами лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми: орофарингеальной части кольца Вальдейера-Пирогова и пейеровых бляшек;
- ▶ В собственной пластинке покоятся в ожидании повторной встречи с антигеном Т-лимфоциты памяти. Две трети из них составляют лимфоциты CD4+, у которых способность к продукции цитокинов выше, чем способность к пролиферации;
- ▶ Защиту от внутриклеточных паразитов осуществляют Т-лимфоциты CD8+, которые лежат между эпителиальными клетками над базальной мембраной;
- ▶ Внутриэпителиальные лимфоциты поддерживают целостность эпителиальных покровов за счет секреции ростовых факторов и удаления поврежденных или инфицированных эпителиальных клеток, регулируют выработку IgA в ходе иммунного ответа.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!