



Дэвид Мале

Иммунология

в иллюстрациях

Шестое издание

Перевод с ИИ
Фонд развития естественных наук
fond.ren@yandex.ru



CRC Press
Taylor & Francis Group

A GARLAND SCIENCE BOOK

Иммунология

Иллюстрированный план



Taylor & Francis

Taylor & Francis Group

<http://taylorandfrancis.com>

Иммунология

Иллюстрированный план

Шестое издание

Дэвид Мале



CRC Press

Taylor & Francis Group

Boca Raton London New York

CRC Press is an imprint of the
Taylor & Francis Group, an **informa** business

КПР Пресс

Бока-Ратон и Лондон. Шестое
издание, опубликованное CRC

Press в 2021 г.

6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742
и CRC Press

2 Park Square, Milton Park, Abingdon, Oxon, OX14 4RN ©

2021 Taylor & Francis Group, LLC

CRC Press является отпечатком Taylor & Francis Group, LLC.

Право Дэвида Мале быть идентифицированным как автор этой работы было подтверждено им
в соответствии со статьями 77 и 78 Закона об авторском праве, образцах и патентах 1988 года.

Были предприняты разумные усилия для публикации достоверных данных и информации, однако
автор и издатель не могут брать на себя ответственность за достоверность всех материалов или
последствия их использования. Авторы и издатели попытались отследить правообладателей всех
материалов, воспроизведенных в данной публикации, и принести извинения правообладателям,
если разрешение на публикацию в таком виде не было получено. Если какой-либо материал,
защищенный авторскими правами, не был подтвержден, пожалуйста, напишите нам и сообщите
нам, чтобы мы могли исправить его при любом будущем переиздании.

За исключением случаев, разрешенных Законом об авторском праве США, никакая часть этой книги не
может быть перепечатана, воспроизведена, передана или использована в любой форме любыми
электронными, механическими или другими средствами, известными в настоящее время или
изобретенными в будущем, включая фотокопирование, микрофильмирование и запись или в любой
системе хранения или поиска информации без письменного разрешения издателей.

Для получения разрешения на фотокопирование или использование материалов в
электронном виде из этой работы, доступ www.copyright.com или обратитесь в Центр защиты
авторских прав, Inc. (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, 978-750-8400. Для работ,
которых нет на CCC, пожалуйста, обращайтесь mpkbookspermissions@tandf.co.uk _

Уведомление о торговой марке: Названия продуктов или компаний могут быть товарными знаками или
зарегистрированными товарными знаками и использоваться только для идентификации и пояснения без намерения
нарушить права.

ISBN: [978-0-367-68464-8] (hbk)

ISBN: [978-0-367-68139-5] (pbk)

ISBN: [978-1-003-13765-8] (ebk)

Набрано шрифтом Helvetica

от KnowledgeWorks Global Ltd.

Предисловие

Эта книга выполняет три различные функции. Он представляет собой краткий обзор основ иммунологии для читателей, которые ранее не изучали этот предмет, но нуждаются в понимании предмета для поддержки работы в бакалавриате или аспирантуре. Его также можно использовать в качестве справочного материала для студентов-естественников и студентов-медиков, которые изучали иммунологию, но нуждаются в повторении определенного содержания или для повторения экзаменов. Наконец, книгу можно использовать как словарь иммунологических терминов.

Читатели, которые уже знакомы с иммунологией и нуждаются в кратком изложении конкретных аспектов, должны обратиться к страницам содержания. Книга разделена на пять разделов, каждый из которых содержит ряд связанных тем, обычно изложенных на двухстраничных разворотах. Эти темы расположены в логической последовательности, так что разделы 1–3 представляют собой краткий курс основ иммунологии, раздел 4 обеспечивает основу для клинической иммунологии, а раздел 5 описывает важные иммунологические методы.

Чтобы использовать книгу в качестве словаря, найдите слово или аббревиатуру в «Индексе терминов». Это дает номер одной страницы, на которой можно найти определение слова; соответствующие термины можно найти на той же странице. Ссылки на отдельные темы, изложенные на нескольких страницах, выделены жирным шрифтом. Элементы, найденные в виде записей в таблицах, выделены курсивом.

Это издание книги было полностью переработано, чтобы осветить новейшее понимание предмета, особенно в области терапевтических антител, врожденной иммунной защиты и контроля иммунных реакций. Естественно, что в такую книгу нельзя включить все, что интересует иммунологов. Я попытался охватить все основные области предмета, но мне будет приятно узнать, когда читатели сочтут, что конкретные темы заслуживают дальнейшего освещения.

Я весьма благодарен коллегам, признанным в фигурных легендах, которые разрешили мне использовать микрофотографии или фотографии. Для этого издания я очень рад работать с новой командой редакторов, включая Джо Костера и Джордана Уиринга из CRC Press/Taylor & Francis, и я также благодарю иллюстратора Найджела Орма.



Taylor & Francis

Taylor & Francis Group

<http://taylorandfrancis.com>

Содержание

Указатель терминов

ИКС

Глава 1 Иммунная система

Введение	2
лимфоциты	4
Врожденные лимфоидные клетки	8
Маркеры	9
Антигенпрезентирующие клетки	12
Фагоциты и вспомогательные клетки	14
Лимфоидная система	16
Развитие лейкоцитов	18
Развитие тимуса и Т-клеток	20
Лимфатические узлы	22
Селезенка	24
Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (GALT)	25

Глава 2 Иммунное распознавание

Рецепторы антигена	26
Структура антител	28
Структурные вариации антител	30
Функции антител	32
Гены антител	34
Биотехнология антител	38
Иммунотерапевтические средства	39
Взаимодействие антиген-антитело Т-	40
клеточный антигенный рецептор (TCR)	42
Гены Т-клеточного рецептора	43
Молекулы МНС	44
Гены МНС	46
Иммунное распознавание NK-клетками	48
Распознавание врожденным иммунитетом	50

Глава 3 Иммунный ответ

Адаптивный и врожденный	54
иммунитет Реакция антител	56
Сотовое сотрудничество	58
Презентация антигена	60
Активация Т-клеток	64

Активация В-клеток	67
Цитокины и цитокиновые рецепторы	70
Фагоцитоз	76
Рецепторы комплемента	78
Fc-рецепторы	79
Фагоцитарные микробицидные системы	80
Внутриклеточные рецепторы патогенов	83
Цитотоксичность	84
Воспаление	87
Механизмы миграции клеток Хемокины	90
и хемокиновые рецепторы Комплемент	94
	96
Иммунорегуляция	100
Нейроэндокринная регуляция	103
Толерантность	104
Генетический полиморфизм в иммунном ответе	106
Иммunosuppression	108
Иммунопотенциация	110
Вакцина	111

Глава 4 Иммунопатология

Иммунодефицит	112
Трансплантация	116
Ассоциации заболеваний МНС	118
Типирование МНС	120
Аутоиммунное заболевание	121
Животные модели и мутантные штаммы	124
Гиперчувствительность	126
Гиперчувствительность I типа (немедленная) Гиперчувствительность II типа	128
(опосредованная антителами) Гиперчувствительность III типа (опосредованная	130
иммунными комплексами) Гиперчувствительность IV типа (замедленная)	132
гиперчувствительность (ГЗТ)	134

Глава 5 Иммунологические методы

Антитела и антигены Клоны	136
и клеточные линии	146
Выделение клеток	148
Клеточные функции	150

Указатель терминов

Примечание: **Жирный** номера страниц определяют темы, изложенные на нескольких страницах; римские номера страниц обозначают записи в тексте, включая определения; *курсив* номера страниц указывают на дополнительную информацию в таблицах или рисунках.

правило 12/2334

А

Ат (антитела)27

Абатерцепт39

Система групп крови ABO 130

Дополнительные ячейки3

Приобретенный иммунодефицит синдром (СПИД)115

Приобретенный (адаптивный) иммунитет54

Цитидин, индуцированный активацией дезаминаза (AID)37

Активная иммунизация57

Белки острой фазы54

Острое отторжение117

ADAM82

Адаптивный иммунитет54–55 ADCC

(антителозависимая клеточная опосредованная цитотоксичность)

85 Болезнь Эддисона 119

Аденоиды17

Приверженность148

Адгезия58

Анализ адгезии151

Молекулы адгезии91,93

Адьюванты110

АФК (антителообразующие клетки)6

Афферентные лимфатические сосуды23

Аффинность, антитело40

Аффинная хроматография142

Созревание близости56–57

Афлиберцепт39

AID (активация индуцированного цитидина дезаминаза)37

СПИД (приобретенный иммунодефицит синдром)115

AIRE (аутоиммунный регулятор)21

Аллельное исключение30

Аллергены128

аллергия128

Аллотипы31

Альтернативный путь, дополнять96

Петля усиления, дополнение96

Амилоид-Р, сыворотка (САП)53

Анафилаксина98

Анафилаксия129

Якорные остатки62

ангионевротический отек, наследственный98

Ангиотензинпревращающий фермент (CD143)17

Модели животных124–125

Анкилозирующий спондилоартрит 119

Антитела (Ат)27

анализы для/использования136–

145 биотехнология38

классы и подклассы30,33

фрагменты38

функции32–33 создание

разнообразия34

структурные вариации30–31

структура28–29 синтез37

терапевтический109

смотрите такжеИммуноглобулины

Аффинность антител40

Авидность антител41

Антитело/комплемент

истощение148

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC)85

Конъюгаты антитело-лекарственное средство39 Антителообразующие клетки

(АФК)6 Гены антител34–37

Опосредованный антителами (тип II)

гиперчувствительность127,

130–131

Опосредованный антителами

иммунорегуляция101

Реакция антител56–57

Терапия антителами39

Валентность антител41

Антиген(ы)26

анализы для/использования136–

145 Связь антиген-антитело40

Антиген-антитело

взаимодействия40–41

Презентация антигена58,60–63

путь I класса (внутренний)62

класс II (внешний) путь61

кросс-презентация63

Антигенпрезентирующие клетки

(БТР)12–13,13

процессинг антигена и

презентация60

факультативный13

Процессинг антигена60

Рецепторы антигена26–27

Икс

Антигенное самоубийство [149](#)
Антигенные детерминанты
(эпитопы) [26](#)
Антигенные пептиды [61](#)
Противовирусные белки [55](#)
АПК (антигенпрезентирующие
клетки) [12-13, 13](#)
АПРЕЛЬ [69](#)
реакция Артюса [133](#)
Атацицент [39](#)
Атаксия телеангиэктазия [113](#)
Атопия [129](#)
Аттенуированные живые вакцины [111](#)
Аутоиммунная активация [122](#)
Аутоиммунное заболевание [121-123](#)
Аутоиммунный гемолитический
анемия [131](#)
Аутоиммунный регулятор (AIRE) [21](#)
Аутоиммунитет, генетические факторы риска
для, [122](#)
Автореактивные клетки [122](#)
Сбой ауторегуляции [123](#)
Вспомогательные клетки [14-15](#)
Авидность, антитело [41](#)
азатиоприн [108](#)

Б
BAFF (фактор активации В-клеток) [69](#) В
(фактор комплемента) [99](#) В-ячейка (ы) [6](#)

 презентация антигена
 [13](#) разработка [23](#)
Активация В-клеток [67-69](#) Фактор
активации В-клеток (BAFF) [69](#) В-клеточный
корцепторный комплекс [69](#) В-клеточный
рецептор [27](#)
В-клеточная толерантность [104](#)
клетки В [16](#)
клетки В [26](#)
В765
B7-1 (CD80) [11, 65](#) B7-2
(CD86) [11, 65](#) Бацилла
Кальметта-Герена
(БЦЖ) [110](#)
Бактериальный эндокардит [133](#)
БАЛТ (бронхоассоциированный
лимфоидная ткань) [17](#)
Голый лейкоцитарный синдром
[113](#) Базофилы [15](#)
BV крыса [125](#)
БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена) [110](#)
Бкл-223
Бежевая мышь (Bg) [125](#)
Белатерсепт [39](#)
Винтегрин (CD29) [10](#)
β_H (H) [99](#)
Винтегрин (CD18) [10](#) β_m (β-
микроглобулин) [44](#) Bg
(бежевая мышь) [125](#)

Модификаторы биологического ответа
(BRM) [110](#)
Биотехнология, антитело [38](#)
Биотиновые реагенты [138](#)
Мышь Biozzi ABH [125](#)
Мыши Биоцци [107](#)
Биспецифические антитела
[39](#) Группы крови [130](#)
Костный мозг [18](#)
Бордетелла коклюшная токсин / анатоксин
(PTx) [110](#)
Брадыкинин [88](#)
BRM (биологический ответ
модификаторы) [110](#)
Бронхоассоциированный лимфоидный
ткань (БАЛТ) [17](#)
болезнь Брутона [114](#)
буйволиная крыса [125](#)
мышь BXSB [125](#)
Посторонний лизис [98](#)

С
С гены [37](#)
С-реактивный белок (СРБ) [53](#)
С (постоянные) области [29](#)
C1inh [99](#)
C1q/C1r/C1s [99](#)
C2 [99](#)
C3 [99](#)
C3 конвертазы [96](#)
C3a [88, 98](#)
C3b_{in} (Я) [99](#)
мышь C3H/HeJ [125](#)
C4 [99](#)
C4bp [99](#)
C5 [99](#)
C5a [94, 88](#)
C5aR (CD88) [11](#)
C6/C7/C8/C9 [99](#)
Калнексин [62](#)
CAMs (адгезия клеток
молекулы) [92](#)
Укупорка [144](#)
Захват иммунологических анализов [137](#)
Перевозчики [68](#)
каспазы [85](#)
кателицидины [81](#)
Катионные белки [81](#)
CBA/N мышь [125](#)
CCL2 (MCP-1) [88](#)
CCL3 (MIP-1α) [88](#)
CCL5 (ПАНТЕС) [88](#)
CCL11 (Эотаксин) [88](#)
CCR1-CCR9 [95](#)
CD-маркеры [9, 10-11](#)
CD1 [10, 45](#)
CD2 (ЛФА-2) [10, 65](#)
CD3 [10](#)
Комплекс CD342

- CD4 [10,63](#)
 CD5 [10](#)
 CD8 [10,63](#)
 CD11a [10](#)
 CD11a/CD18 (LFA-1) [64,93](#)
 CD11b [10](#)
 CD11b/CD18 (CR3) [78,93](#)
 CD11c [10](#)
 CD11c/CD18 (p150/95, CR4) [78,93](#)
 CD13 [10](#)
 CD14 [10,52](#)
 CD15 (Льюис^{Сисх} сиалил лейкоц.) [10](#) CD16 (FcγRIII) [10,79](#) CD18 (β-интегрин) [10](#) CD19 [10,68–69](#) CD20 [10](#)
 CD21 (CR2) [10,69](#)
 CD23 (FcεRII) [10](#)
 CD25 (α-цепь IL-2R) [10,74](#)
 CD28 [10,65](#)
 CD29 (интегрин β1) [10](#)
 CD30 [10](#)
 CD31 (ПЕКАМ) [10,92,93](#)
 CD32 (FcγRII) [10,79](#) CD34 [10](#)
 CD35 (CR1) [10,78](#)
 CD37 [10](#)
 CD38 [10](#)
 CD40 [10,68](#)
 CD40L (CD154) [11](#)
 CD43 (лейкосяалин) [10,92](#)
 CD44 [10,92](#)
 CD45 (общий антиген лейкоцитов, ДМС) [10,68](#)
 CD45R [10](#)
 CD46 (мембранный кофакторный белок, МКП) [10,98](#)
 CD47 [102](#)
 CD48 [10](#)
 CD49a (ВЛА-1) [10](#)
 CD49b (ВЛА-2) [10](#)
 CD49c (ВЛА-3) [10](#)
 CD49d (ВЛА-4) [10,93](#)
 CD49e (ВЛА-5) [10](#)
 CD49f (ВЛА-6) [10](#)
 CD50 (ИКАМ-3) [10,64](#)
 CD53 [11](#)
 CD54 (ИКАМ-1) [11,92,93](#) CD55 (ускоряющий распад фактор) [11,98](#)
 CD56 (НКАМ) [11](#)
 CD57 (ХНК) [11](#)
 CD58 (ЛФА-3) [11,65](#) CD59 (протектин) [11,98](#) CD62 (селектины) [11,92,93](#) CD64 (FcγRI) [11,79](#) CD68 (макросиалин) [11](#)
 CD71 (рецептор трансферрина) [11](#)
 CD7269
 CD73 (экто 5'-нуклеотидаза) [11](#)
 CD74 (инвариантная цепь) [11,61](#) CD79ab (Igα и Igβ) [11,27](#)
 CD80 (B7-1) [11,65](#) CD81 (ТАПА) [11,68–69](#) CD85 [11](#)
 CD86 (B7-2) [11,65](#) CD87 (урокиназа плазминоген рецептор активатора) [11](#)
 CD88 (C5aR) [11](#)
 CD89 (FcαR) [11,79](#)
 CD90 (Тай-1) [11](#)
 CD93 [78](#)
 CD94 (НКГ2А) [11](#)
 CD95 (Fas) [11,84](#)
 CD95L (CD178, лиганд Fas) [11,84](#)
 CD100 [69](#)
 CD102 (ИКАМ-2) [11,92,93](#)
 CD103 [11](#)
 CD105 (эндоглин) [11](#)
 CD106 (ВКАМ-1) [11,92,93](#) CD117 (с-комплект) [19](#)
 CD143 (ангиотензинпревращающий фермент) [11](#)
 CD144 (VE-кадгерин) [11](#)
 CD152 (CTLA-4) [11,66](#)
 CD153 [11](#)
 CD154 (CD40L) [11](#)
 CD158 [11](#)
 CD159a [11](#)
 CD162 (ПСГЛ-1) [11,93](#) CD178 (лиганд Fas, CD95L) [11,84](#) CD200 [11,102](#)
 CD204 [11](#)
 CD206 (рецептор маннозы) [11,50](#)
 CD244 [11](#)
 CD247 [11](#)
 CD273 [11](#)
 CD279 (PD1) [66](#)
 CD305 [11](#)
 CDR (определяющие комплементарность регионы) [31](#)
 Целиакия [119](#)
 Молекулы клеточной адгезии (САМ) [92](#)
 Сотовое сотрудничество [58–59,59](#) Изоляция клеток [148](#)
 Сотовые линии [146–147](#) Клеточный иммунитет [55](#) Миграция клеток [90–93](#) Маркеры клеточной поверхности [9](#)
 Клеточные функции (анализы) [150–151](#)
 Центральная допуск [104](#)
 СФА (полный тест Фрейнда адьювант) [110](#)
 Су-домен [29](#)
 ХГБ (хронический гранулематозный домен СН129
 Нейтрализация заряда [40](#)

Синдром Чедиака-Хигаси **115**
 Хемокиновые рецепторы **94–95**,
95 хемокины **88, 94–95**

Хемокинез **91**
 хемотаксис **91**

Химерные антитела **38**

Хлорамбуцил **108**

Анализ высвобождения хрома **151**

Хроническая гранулематозная болезнь
 (ЦГД) **115**

Хроническое отторжение **117**

CL-домен **29**

CLA **93**

Путь I класса (внутренний) **62** Путь
 класса II (внешний) **61**

Переключение классов **36**

Классы (изотипы), антитела **30, 33**

Классический путь, дополнение **96**

Клональное ограничение **107**

Клональный отбор **6**

Клоны **146–147**

Клонирование **147**

Сμ-домен **29**

Костимуляция **58**

Коллекции **53**

Колонистимулирующие факторы
 (CSF) **19**

Комбинированные вакцины **111**

Общая переменная
 иммунодефицит
 (ОВИН) **114**

Конкурентный радиоиммуноанализ
137 Дополнение **54, 96–99**

активация, контроль **98**

компоненты **99**

истощение **148**

пути реакции **97**

фиксация комплемента **98**

Тест фиксации комплемента **140**

Рецепторы комплемента **78**

Комплементарность определяющая
 регионы (CDR) **31**

Полный адъювант Фрейнда
 (КАФА) **110**

Конгенные штаммы **124**

Конъюгированные вакцины **111**

Тучные клетки соединительной ткани
 (СТМС) **15**

Постоянные (С) области **29**

Контактная гиперчувствительность

134 Контактные остатки **40**

Непрерывные эпителии **40**
 тесты Кумбса, прямые и
 косвенные **140**

кора

лимфатический узел **22**

вилочковая железа **20**

CR1 (CD35) **70, 78**

CR2 (CD21) **70**

CR3 (CD11b/CD18) **78, 93** CR4 (CD11c/CD18,
 стр. 150/95) **78, 93** перекрестное
 сопоставление **117**

Перекрестная презентация **63**

Перекрестная реакция, антиген/антитело **41**

СРБ (С-реактивный белок) **53** КСФ

(колониестимулирующие

факторы) **19**

CTLA-4 (CD152) **11, 66** СТМС
 (мачты соединительной ткани
 клетки) **15**

Кожный васкулит **133** ОВИН

(общая переменная
 иммунодефицит) **114**

CX3CL1 (фракталкин) **102**

CX3CR1 **95**

CXCL8 (Ил-8) **72, 88**

CXCL10 (IP-10) **88**

CXCR1–CXCR5 **95**

Циклофосфамид **108**

Циклоспорин-A **108**

Цистеиновые протеазы аспарагиновой кислоты **85**

Ингибиторы цитокинов, растворимые **75**

Цитокиновые рецепторы **70–75, 74**
 растворимый **75**

Цитокиновый шторм **71**

Цитокины **59, 70–75**

Развитие В-клеток **69**

дифференцировка лейкоцитов **18**

Цитотоксические Т-клетки (Тклетки) **4**

Цитотоксичность **84–86** Анализ

цитотоксичности **151**

Д

D (фактор комплемента) **99**

D гены **34**

DAF (коэффициент ускорения распада,
 CD55) **11, 98**

Молекулярный, связанный с повреждением
 паттерны (DAMP) **50**

Сигнал опасности **100**

DAMPs (связанные с повреждением
 молекулярные узоры) **50**

мышь DBA/2 **125**

ДС-ЗНАК **51**

ДК (дендритные клетки) **12** Коэффициент
 ускорения распада (DAF,
 CD55) **11, 98**

Дектин **51**

Дефенсины **81**

Отсроченный (тип IV)

гиперчувствительность **127, 134–**

135 Дендритные клетки (ДК) **12**

Герпетиформный дерматит **119**

Дерматомиозит **133**

Десенсибилизация **129**

Сахарный диабет инсулинозависимый

119 Диапедез **91**

синдром Ди Джорджи **113**

Прямой тест Кумбса **140** Прямая
иммунофлуоресценция **144**
Прерывистые эпитопы **40**
Разнообразие генов антител,
поколение **34**
Молекулы ДМ **61**
ДНК-вакцины **111**
Доминирующие идиотипы **30**
Лекарственные реакции **131**
Система групп крови Даффи **130**

Е

Е-селектин (CD62E) **11, 93**
ЕСР (эозинофильный катионный белок) **86**
Экто 5'-нуклеотидаза (CD73) **11** Образование
Т-клеток **21** Эфферентные лимфатические
сосуды **23**
Эйкозаноиды **89**
Анализ электрофоретического сдвига подвижности
(ЭМСА) **143**
ИФА (связанный с ферментом
иммуносорбентный анализ) **138**
анализы ELISPOT **150**
EMSA (сдвиг электрофоретической подвижности
анализы) **143**
Эндокардит, бактериальный
133 Эндокринная регуляция **103**
эндокитоз **76**
Эндоглин (CD105) **11**
Эндотоксин **110** *смотри также*
Липополисахарид
Улучшение **117**
Иммуноферментный иммуносорбент
анализ (ИФА) **138**

Эозинофильный катионный белок (ЕСР) **86**
Опосредованная эозинофилами
цитотоксичность **86** Эозинофильная
пероксидаза **86** Эозинофилы **3, 15** Эотаксин
(CCL11) **88**
Эпителиальные клетки, тимус **20**
Эпителиоидные клетки **135**
Эпитопы (антигенные
детерминанты) **40**
Равновесный диализ **140**
Этанерцепт **39**
Расширенный гаплотип **118**
Внешний путь, антиген
презентация **61**
Экссудат **87**

Ф

f-Met (формилметионил)
пептиды **89**
Потрясающий регион **29**
FACS (флуоресцентно-активированные клеточные
сортировщик) **145**
Факультативные БТР **13**
Фас (CD95) **11, 84**
Лиганд Fas (CD178, CD95L) **11, 84**

Fc-слияты белки **39**
Fc-рецепторы **79**
Fc-регион **29**
FcαR (CD89) **11, 79**
FcεRI **79**
FcεRII (CD23) **10, 79**
FcγRI (CD64) **11, 79**
FcγRII (CD32) **10, 79**
FcγRIII (CD16) **10, 79**
FcRn **32**
ФДК (фолликулярные дендритные клетки) **13**
ФИА (флюоресценция
иммуноанализ) **136**
Фибринопептиды/распад фибрина
продукты **88**
Фиколины **53**
Фиколловые градиенты **148**
Отказ от первого набора **116**
ФКС06 **108**
Проточной цитометрии **145**
Сортировщик клеток, активируемый флуоресценцией
(ФАКС) **145**
Флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) **136**
ФМЛП **89**
Фолликулярные дендритные клетки (ФДК)
13 Формилметионил (f-Met)
пептиды **89**
FPIA (слияты белки для иммунных
Приложения) **39**
Фракталин (CX3CL1) **102** Каркасные
сегменты, антитело **31** Нарушенный
фагоцитоз **77** Слитые белки для
иммунитета
приложения (FPIA) **39**

грамм

GALT (ассоциированный с кишечником лимфоидный
ткани) **25**
γδТ-клетки **4**
Генерация разнообразия, антитело
гены **34**
Генетический полиморфизм **106-107**
Зародышевые центры **23**
Гигантские клетки **135**
золотая мышь **125**
ГлиКАМ-1 **93**
синдром Гудпасчера **119, 131**
Отторжение трансплантата **116**
Болезнь «трансплантат против хозяина»
(GvHD) **117**
Гранулы, фагоцит **81**
гранулоциты **15**
Гранулематозные реакции **135**
Гранзимы **84**
Болезнь Грейвса **119**
Ассоциированные с кишечником лимфоидные ткани
(ГАЛТ) **25**
GvHD (трансплантат против хозяина)
болезнь **117**

ЧАС

H (β ,H)*99*

H-2*47*

H-2A*47*

H-2D*47*

H-2E*47*

H-2K*47*

X-2C*47*

H-2T регион*47*

Гаптены*68*

тиреоидит Хашимото *119*

тельца Гассала*20* ГБНБ

(гемолитическая болезнь новорожденных)*131*

Тяжелые цепи*28*

Вспомогательные LLC*8*

Вспомогательные Т-клетки (Т_{час}

клетки)*4* Гемагглютинация*140*

гемохроматоз *119*

Гемолитическая болезнь новорожденных (ХДНБ)*131*

Гепатит *133*

хронический активный *119*

Гепатит Б *106*

Наследственный ангионевротический отек*98*

Венулы с высоким эндотелием (НЕВ)*16* Допуск

высокой зоны*105* HIGM (сцепленный с X-хромосомой гипер-IgM)*114* Шарнирная область *29*

гистамин*88*

Гены гистосовместимости*116*

ВИЧ-инфекция *106,115*

HLA (человеческий лейкоцитарный антиген)*46*
генетический полиморфизм

106–107

смотрите также МНС

HLA-A*46*

HLA-B*46*

HLA-C*46*

Гены HLA-класса III*47*

HLA-DM*47*

HLA-DP*47*

HLA-DQ*47*

HLA-DR*47*

HLA-E*46*

HLA-G*46*

XHK (CD57) *11*

5-HT (5-гидрокситриптамиин)*88*

Лейкоцитарный антиген человека (HLA)*46*

Гуманизированные антитела*38*

Гуморальный иммунитет*55*

Гибридомы*146*

5-гидрокситриптамиин (5-HT)*88*

Синдром гипер-IgE *114*

Нурер-IgM (HIGM), сцепленный с X-

хромосомой*114* Сверхострое отторжение*117*

Гиперчувствительность*126–127*

контакт*134*

туберкулинового типа*134*

тип I (немедленный)*127,128–129* тип

II (опосредованный антителами)*127,130–131*

тип III (иммуно-

комплексно-опосредованное)*127,*

132–133

тип IV (отсроченный)*127,134–135*

Гипервариабельные области*31*

Я

Я (C3bina)*99*

Ia антигены (MHC класс II молекулы)*45*

ИКАМ-1 (CD54) *11,92,93*

ИКАМ-2 (CD102) *11,92,93*

ИКАМ-3 (CD50) *10,64*

Икосомы*13*

IDCs (межпальцевые дендритные клетки)*12,13*

Идиотопы*30*

Идиотипы (идентификаторы)*30*

Идентификаторы (идиотипы)*30*

IELs (внутриэпителиальные лимфоциты)*4*

ИФН (интерфероны)*55*

IFN γ (интерферон- γ)*71*

Игвидеть Иммуноглобулины

IgA*32*

IgA1*33*

IgA2*33*

Ig α (CD79a) *11,27*

Ig β (CD79b) *11,27*

IgD*32*

IgE*33*

IgG*32*

IgG1*33*

IgG2*33*

IgG3*33*

IgG4*33*

IgM*32,33*

IgSF (супергенный иммуноглобулин семья)*31*

II (инвариантная цепь, CD74) *11,61* Иллинойс *видеть* интерлейкины

ILC18

ILC28

ILC38

ILC (врожденные лимфоидные клетки)*8*

Немедленная (тип I)

гиперчувствительность *127,128–*

129 Реакции непосредственной фазы*128*

Увековечение*146*

Иммунная приверженность*76*

Иммунокомплексные заболевания*133*

Иммунокомплексопосредованная (тип III) гиперчувствительность*127*

, *132–133*

Иммунокомплексопосредованный иммунорегуляция*101*

Иммунные контрольные точки*66*

Иммунные комплексы **132**
 оформление **132**
 показания **132**
 Иммунное отклонение **105**
 Иммунное распознавание **26-53**
 Иммунное распознавание NK
 клетки **48-49**
 Иммунная реакция **54-111**
 сотовое сотрудничество **58-59**
 генетический полиморфизм **106-107**
 нейроэндокринная регуляция **103**
 Гены иммунного ответа (Ir) **107**
 Иммунная система **2-25** Иммунитет
 адаптивный **54-55, 55** клеточно-
 опосредованный **55**
 гуморальный **55**
 врожденный **54-55, 55**
 Иммунизация
 активный **57**
 пассивный **57**
 Иммунно-сопреципитация **141**
 Имуноабсорбция **142**
 Имуноблоттинг **141**
 Имунохроматография (латеральная
 тест потока) **139**
 Имунодефицит **112-115**
 Имунофлуоресценция **144**
 Имуногены **67**
 Семейство супергенов иммуноглобулинов
 (IgSF) **31**
 Имуноглобулины (Ig) **27**
 мембрана **28**
 секретный **28**
смотрите также антитела;
 определенные классы/
 подклассы маркировка Immunoglobulin **144**
 Имуногистохимия **144**
 Имунологический синапс **65**
 Имунологические методы
136-151
 Имуномагнитные шарики **149**
 Имунопатология **112-135**
 Имунопотенциация **110**
 Имунопреципитация **141**
 Имунорадиометрический анализ
 (ИРМА) **137**
 Активация имунорецепторного тирозина
 мотивы (ITAM) **27**
 Имунорегуляция **100-102**
 по T_{reg} **102, 102**
 Имуносупрессия **108-109**
 Имунотерапевтические средства
39 На месте гибрида **151**
 Инбредные штаммы **124**
 Косвенный тест Кумбса **140** Непрямая
 имунофлуоресценция **144** Индуцированная
 посадка **40**
 инфламмосомы **83**

Воспаление **87-89**
 элементы **87**
 посредники **88, 89**
 Врожденное иммунное распознавание **50-53**
 Врожденный иммунитет **54-55** Врожденные
 лимфоидные клетки (ILC) **8**
 Характеристики **8**
 помощник **8**
 интегрины **92**
 Интердигитирующие дендритные клетки
 (IDC) **12, 13**
 Интерферон-γ (IFNγ) **71**
 Интерфероны (ИФН) **55**
 цепь (CD25) **10, 65** Интерлейкины (от
 IL-1 до IL-40) **71, 72-73** Ил-2 **72**
 Рецептор ИЛ-2 (ИЛ-2R) **74**
 Ил-4 **72**
 Ил-7 **72**
 Ил-8 (CXCL8) **72, 88**
 Ил-12 **72**
 Внутренний (класс I) путь, антиген
 презентация **62**
 Внутриклеточные рецепторы для
 патогенов **83**
 Инвариантная цепь (Ii, CD74) **11,**
61 синдром IPEx **113**
 ИП-10 (CXCL10) **88**
 Ig (иммунный ответ) гены **107** ИРМА
 (имунорадиометрический
 анализ) **137**
 Изоляция клеток **148-149**
 Переключение изотипа (класса) **37**
 Изотипы, иммуноглобулин **30, 33** ITAM
 (имунорецепторы тирозина
 мотивы активации) **27**
 Дж
 цепочка J **32**
 J-гены **34**
 JAK **70**
 Узловое разнообразие **35** Ювенильный
 ревматоидный артрит **119**
 К
 Сюжет Кабата и Ву **31** Каппа (κ) цепи **30**
 Келл система групп крови **130** Киллер-
 имуноглобулин-подобные рецепторы
 (киры) **48**
 Кинин **89**
 KIRs (киллеры имуноглобулиноподобные
 рецепторы) **48**
 с-комплект (CD117) **19**
 клетки Купфера **14**
 Л
 L-селектин (CD62L) **11, 93**
 лактоферрин **81**

Лад-1, Лад-2 (лейкоцитарная адгезия недостаток)**114**
 Лямбда (λ) цепи**30** Синдром Ламберта-Итона**131** клетки Лангерганса**12**
 Крупные зернистые лимфоциты (LGL)**4**
 Поздние реакции**129** Испытание бокового потока (иммунохроматография)**139** LCA (общий лейкоцитарный антиген, CD45) **10,68**
 ищи**63**
 лектиноподобные рецепторы**48,51**
 Лектиновый путь, комплемент**96**
 проказа **133**
 Лейкоцит
 хемокиновые рецепторы**95**
 разработка**18**
 миграция**90–93** Дефицит адгезии лейкоцитов (Лад-1, Лад-2)**114**
 Общий антиген лейкоцитов (LCA, CD45) **10,68**
 Лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецептор (LILRB1)**48**
 Лейкосиалин (CD43) **10,92**
 Лейкотриен B4 (LTB4)**88**
 Лейкотриен D4 (LTD4)**88**
 Лейкотриены (ЛТ)**89**
 Льюисис^х сиалил лексин^с(CD15) **10** LFA-1 (CD11a/CD18)**64,93**
 МАФ-2 (CD2) **10,65** ЛФА-3 (CD58) **11,65** Легкие цепи**28**
 LILRB1 (лейкоцитарная иммуноглобулиноподобный рецептор)**48**
 Связь**118**
 Неравновесие по сцеплению**118**
 Липополисахарид (ЛПС)**53,110**
 ЛМП-247
 ЛМП-747
 Допуск в нижней зоне**105**
 LRAM **93**
 ЛПС (липпополисахарид)**53** ЛПС-связывающий белок**52**
 ЛТ (лейкотриены)**89**
 ЛТ (лимфотоксин, ФНО)**75** LTB4 (лейкотриен B4)**88** LTD4 (лейкотриен D4)**88** LTI (индукторы лимфоидной ткани)**8** Лютеранская система групп крови**130** Лимфатический узел**22–23**
 Лимфатическая система**17**
 Лимфатические сосуды, афферентные и эфферентные**23** Лимфотит(ы)**2,4–7**
 разработка**7**
 миграция**90**

распространение**147**
 разделение**148**
 трафик**16**
 Лимфоцитарный функциональный антиген *видеть* **МАФ**
 Лимфоидные фолликулы**23**
 Лимфоидная система**16–17**
 Индукторы лимфоидной ткани (LTI) **8** Лимфоидная ткань/органы**16**
 Лимфотоксин (LT, TNF)**75** лизосомы **77**
 лизоцим**81**
 Литический путь, комплемент**96**
 М
 МАК (мембраноатакующий комплекс)**96**
 Индуцируемый макрофагами лектин C-типа (МИНКЛ)**51**
 Макрофаги**3,14**
 активация**53,81–82**
 антигенпрезентирующие клетки**12**, **13** функции у мышей Biozzi **107**
 внутриклеточные рецепторы для патогенов**83**
 маргинальная зона**13**
 фагоцитоз**77**
 Макросиалин (CD68) **11**
 Безумная камера**92,93**
 Основной основной белок (MBP)**86**
 Главный комплекс гистосовместимости *видеть* **МНС**
 малярия**106,133** MALT (ассоциированный со слизистой оболочкой лимфоидная ткань)**17**
 Маннан-связывающий лектин (MBL)**98,99**
 Рецептор маннозы (CD206) **11,50**
 Маргинальный синус**22**
 Маргинальная зона**24**
 Макрофаги маргинальной зоны**13**
 Маркеры, клеточная поверхность**9–11**
 МАСП-1 **99**
 МАСП-2 **99**
 Тучные клетки**3,15**
 запуск**129**
 Матриксные металлопротеазы (ММП)**82** MBL (маннан-связывающий лектин)**98,99** MBP (основной основной белок)**86** MCP (мембранный кофакторный белок, CD46) **10,98**
 МКП-1 (ККЛ2) **88**
 MDP (мурамилдипептид)**110**
 Медиаторы воспаления**88,89** мозговое вещество
 лимфатический узел**22**
 вилочковая железа**20**
 Мембрано-атакующий комплекс (MAC)**96**
 Мембранный кофакторный белок (MCP, CD46) **10,98**

Мембранные иммуноглобулины **28**

Ячейки памяти **7**

6-меркаптопурин **108**

мезангиальные фагоциты **15**

Металлопротеазы **82**

Метотрексат **108**

меня мышь **125**

MG (тяжелая миастения) **119, 131**

МНС **44**

ассоциации болезней

118–119, 119

гены **46–47**

генетический полиморфизм

106 молекулы **44–45**

номенклатура **120**

ограничение **63**

печатание **120**

смотрите также **HA**

I-подобный класс МНС (неклассический, Ib)

молекулы **44**

Молекулы МНС класса I **44**

Путь МНС класса I **62**

Дефицит МНС класса II **113**

Молекулы МНС класса II **45**

Путь МНС класса II **61**

Клетки микроглии **15**

β_2 Микроглобулин (β_2 м) **44**

MIF (фактор ингибирования миграции)

71 Миграция, ячейка **90–93** Фактор

ингибирования миграции (MIF) **71** МПС

отсек **61**

MINCLE (индуцируемый макрофагами

лектин C-типа) **51**

Малые локусы гистосовместимости

116 MIP-1 α (CCL3) **88**

Смешанная культура/реакция лимфоцитов

(МЛК/МЛР) **120**

MLR.lpr мышь **125**

MMC (тучные клетки слизистой оболочки) **15**

ММП (матриксные металлопротеазы) **82**

Система групп крови MN **130**

Моноклональные антитела **38**

производство **147**

терапевтический **109**

Моноциты **2, 14** Система

моноклеарных фагоцитов **14**

мохнатая мышь **125**

анализ MTT **151**

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой

(СОЛОД) **17**

Тучные клетки слизистой оболочки (MMC)

15 Слизистая толерантность **105**

Рассеянный склероз **119**

Мурамилдипептид (MDP) **110**

Мутантные штаммы **124–125**

Миастения гравис (МГ) **119, 131**

Микофенолят **108**

Миелоидные клетки **19**

Миелопероксидаза **80**

Н

Разнообразие N-региона **35**

Наивные лимфоциты **6**

Нанотела **30**

нарколепсия **119**

Рецепторы естественной цитотоксичности

(НКР) **49**

Естественный (врожденный) иммунитет **54–55**

Естественные клетки-киллеры (НК-клетки) **8**

иммунное распознавание **48–49**

Естественное сопротивление, связанное

макрофагальный белок

(nRAMP) **82**

NBT (нитросиний тетразолий) **151**

НКAM (CD56) **11**

NCR (природная цитотоксичность

рецепторы) **49**

Отрицательный выбор **21**

Неонатальная толерантность **104**

нефелометрия **138**

Нейроэндокринная регуляция

иммунные реакции **103**

Нейропептидная регуляция иммунной

отклик **103**

нейтрофилы **3, 15**

Синдром Незелофа **113**

NF κ B **75**

Синдром разрыва Неймегена **113** Нитросиний

тетразолий (NBT) **151** Цитотоксичность,

опосредованная НК-клетками **85** НК-клетки

(естественные клетки-киллеры) **8,**

48–49

НКГ249

НКГ2A (CD94) **11, 49**

НКп3049

НКп4449

НКп4649

NLR (NOD-подобные рецепторы) **83** NOD-

подобные рецепторы (NLR) **83** Nod

(диабетическая мышь без ожирения) **125**

nRAMP (естественное сопротивление

ассоциированный макрофаг

белок) **82**

Обнаженная мышь **125**

Голая крыса **125**

НЗБ мышь **125**

(NZB x NZW) Мышь F1 **125**

О

Тучная курица **125**

Опсонины **76**

Опсонизация **76**

Оптические биосенсоры **143**

Оральная толерантность **105**

Органоспецифический аутоиммунный

болезни **121**

Органоспецифический аутоиммунный

болезни **121, 121**

Кислородозависимое убийство **80**

П

Р (пропердин)⁹⁹
 Р-селектин (CD62P) **11, 93**
 р150/95 (CR4, CD11c/CD18) **78, 93**
 PAF (фактор активации тромбоцитов)⁸⁸ PALS (периартериоларный лимфатический оболочка)²⁴
 PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные узоры)⁵⁰
 Панорамирование¹⁴⁸
 Паракортес, лимфатический узел **22** Паратопы⁴⁰
 Пароксизмальный ночной гемоглобинурия (ПНГ)⁹⁸
 Пассажиры ячеек¹¹⁶
 Пассивная иммунизация⁵⁷
 Патч-тестирование¹³⁵
 Патоген-ассоциированный молекулярный паттерны (PAMP)⁵⁰
 Возбудители, внутриклеточные рецепторы **за83**
 Рецепторы распознавания образов (PRR)⁵⁰
 PD1 (запрограммированная смерть-1, CD279)⁶⁶
 ПЕКАМ (CD31) **10, 92, 93**
 Пузырчатка¹³¹
 Вульгарная пузырчатка¹¹⁹
 Пентраксины⁵³
 Комплексы пептид:МНС¹⁴⁷
 градиенты Перколл¹⁴⁹
 Перфорин⁸⁴
 Периартериоларная лимфатическая оболочка (приатели)²⁴
 Периферическая толерантность **104** Пероксидаза, эозинофилы⁸⁶
 Пейеровы бляшки²⁵
 PFC (бляшкообразующие клетки)¹⁵⁰
 ПГ (простагландины)⁸⁹
 PGE2 (простагландин E2)⁸⁸
 Антитела к фаговому дисплею **38** Фагоциты^{2, 14-15}
 мезангиальный¹⁵
 микробицидные системы **80** Фагоцитоз⁷⁶⁻⁷⁷
 расстроенный⁷⁷
 Фаголизосомы⁷⁷
 Фагосомы⁷⁷
 Восстановление после фотообесцвечивания¹⁵¹
 Гипофизарно-надпочечниковая ось¹⁰³
 Бляшкообразующие клетки (ПФК)¹⁵⁰
 Плазматические клетки⁶
 Ферментные системы плазмы ⁸⁹ Plasmodium falciparum малярия¹⁰⁶ Фактор активации тромбоцитов (PAF)⁸⁸ PLT (примированное типирование лимфоцитов)
 тестовое задание¹²⁰
 PNA⁹³

ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)⁹⁸
 Рецептор поли-Ig³³
 полиартериит ¹³³
 Поликлональные антитела³⁸
 Полиморфизм, генетический **106-107**
 Полиморфы¹⁵
 полимиозит ¹³³
 Положительный выбор²¹
 Постсальмонеллезный артрит ¹¹⁹
 Постшигеллезный артрит ¹¹⁹ Пре-В-клеточный рецептор²⁸
 Реакции преципитации¹⁴²
 Прик-тест¹²⁹
 Первичный ответ антител⁵⁶ Первичная лимфоидная ткань¹⁶ Тест типирования праймированных лимфоцитов (PLT)¹²⁰
 Частные особенности¹²⁰
 Привилегированные ткани и участки¹¹⁷
 Запрограммированная смерть-1 (PD1, CD279)⁶⁶
 Анализ пролиферации¹⁴⁷
 Пропердин (П)⁹⁹
 Пропердиновый путь⁹⁶
 Простагландин E2 (PGE2)⁸⁸
 Простагландины (PG)⁸⁹
 протеасомы⁶²
 Протектин (CD59) **11, 98**
 Белок A138
 Семейства белков, клеточная поверхность⁹ Белок G138
 PRR (распознавание образов рецепторы)⁵⁰
 ПСГЛ-1 (CD162) **11, 93**
 Вульгарный псориаз **119**
 ПТх (*Бордетелла коклюшная* токсин/анатоксин)¹¹⁰
 Общественная специфика **120** Пиропоптоз⁸³

Вопрос

Ка места⁴⁷

Р

Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ)¹³⁷
 Радиоиммуноанализ (РИА)¹³⁶
 Радиоиммуносорбентный тест (РИСТ)¹³⁷
 РАГ-1 (рекомбинационно-активирующий ген-1)³⁶
 РАГ-2 (рекомбинационно-активирующий ген-2)³⁶
 РАНТЕС (CCL5)⁸⁸
 Рапамицин¹⁰⁸
 РАСТ (радиоаллергосорбентный тест)¹³⁷
 Реактивные промежуточные соединения азота (РНИ)⁸¹

Промежуточные продукты активного кислорода
(ROI)**80**

Рекombинантные инбредные штаммы
124 Рекombинантные штаммы **124** Гены,
активирующие рекомбинацию
(РАГ-1, РАГ-2)**36**

Сигнальные последовательности рекомбинации
(RSS)**34**

Рецидивирующие идиотипы**30**

Красная пульпа**24**

Регуляторные Т-клетки (T_{reg})**6**
болезнь Рейтера **119**

Реакции отторжения**116**

Относительный риск (OR)

118 Репертуар**107**

Респираторный взрыв**80**

Система групп крови резус **130**

Резус-профилактика**131**

Ревматоидный артрит **119, 133** РИА

(радиоиммуноанализ)**136** RIG-

подобные рецепторы (RLR)**83**

Правый лимфатический проток**17**

Рилонацепт**39**

РИСТ (радиоиммунсорбентный тест)**137**

RLR (RIG-подобные рецепторы)**83** РНИ

(активный азот

промежуточные продукты)**81**

ROI (активный кислород

промежуточные продукты)**80**

розетка**149**

ОР (относительный риск)**118** РСС

(сигнал рекомбинации

последовательности)**34**

C

S-белок**99**

Сэндвич-иммуноанализы**137** SAP

(сывороточный амилоид-Р)**53**

Рецепторы-мусорщики**50**

SCF (фактор стволовых клеток)**19**

SCID (тяжелая комбинированная
иммунодефицит)**112**

SCID-мышь **125**

Отклонение второго набора**116**

Вторичный ответ антител**56**

Вторичная лимфоидная ткань**16**

Секретируемые иммуноглобулины**28**

Секреторная иммунная система**25**

Секреторная часть**33**

Селектины (CD62) **11, 92, 93**

Самотерпимость**104**
механизмы поломки**123**

Сенсибилизация**128**

серотонин**88**

Сывороточный амилоид-Р (SAP)**53**

сывороточная болезнь**133**

Тяжелый комбинированный иммунодефицит
(ТКИД)**112**

Гипотеза общего эпитопа**118**

sigA**33**

Болезненное поведение**71**

Сиглекс**51**

Одноцепочечные антитела**30, 38**

Однодоменные антитела**30, 38** СКВ

(системная красная волчанка
эритематоз)**133**

Растворимые ингибиторы цитокинов**75**

Рецепторы растворимых цитокинов**75**

Соматическая гипермутация**36** Селезенка
24

СТАТИСТИКА**70**

Коэффициент стали**19**

Фактор стволовых клеток (SCF)

19 Стероиды**108**

Стрептавидиновые реагенты**138**

Подклассы, антитело**30, 33**

Субъединичные вакцины**111**

Суперантигены**104**

Супратипические особенности**120**

Поверхностный плазмонный резонанс

143 Синапс, иммунологический**65**

Синовиальные клетки A**15** Системная

красная волчанка

(СКВ) **133**

T

Т-клетка (ы)**4**

аутореактивность**122**

разработка**20–21**

образование**21**

иммунное распознавание**63**

разделение**149**

Активация Т-клеток**64–66**

Т-клеточный антигенный рецептор (TCR)**27, 42** Т-

клеточный обход**122**

Развитие Т-клеток**21–21** Т-

клеточная помощь**59**

Т-клеточные линии**147**

Т-клеточно-опосредованная цитотоксичность**84**

Гены Т-клеточного рецептора**43** Т-клеточная

толерантность**104**

Т-зависимые антигены**67** Т-

независимые антигены**67**

Такролимус**108**

ТАП-**147, 62**

ТАП-**247, 62**

ТАПА (CD81) **11, 68–69** ТС-клетки

(цитотоксические Т-клетки)**4** ТCR

(рецептор Т-клеточного антигена)**27, 42**

TCRαβ (TCR2)**42**

TCRγδ (TCR1)**42**

Tdt (концевой дезоксирибонуклеотидил

трансфераза)**36**

Терминальный дезоксирибонуклеотидил

трансфераза (Tdt)**36**

TGFβ (трансформирующий рост

фактор-β)**71**

Т-клетки (хелперные Т-клетки)**4**

Т_{час1} ячейка**5**
 Т_{час1}-тип ответов**100,101** Т_{час}
 2 клетки**5**
 Т_{час2} типа ответов**100,101** Т_{час}
 17 ячеек**5,101,102** Грудной
 проток**17**
 Тромбосаны (Тх)**89**
 Тай-1 (CD90)**11**
 кора вилочковой железы**20**
 Эпителиальные клетки тимуса**20**
 мозговое вещество тимуса**20**
 Тимоциты**20**
 Тимус**20–21,21** Ти
42
 Тканезависимая регуляция**102**
 Тканевое типирование**120**
 Места**47**
 TLR (Toll-подобные рецепторы)
52 TLR**252**
 TLR**452**
 ФНО (фактор некроза опухоли)**75** TNF α
 (фактор некроза опухоли- α)**75** TNF β
 (лимфотоксин)**75**
 Суперсемейство рецепторов TNF**75**
 Толерантность**104**
 механизмы**105**
 Толл-подобные рецепторы (TLR)**52**
 Миндалины**17**
 Токсоиды**111**
 Рецептор трансферрина (CD71)**11**
 Трансформирующий фактор роста- β
 (ТГФ β)**71**
 Трансфузионные реакции
130 Трансплантация**116–**
117 Транссудат**87**
 Т_{рег}(регуляторные Т-клетки)**6**
 Т_{рег}С, иммунорегуляция
 к**102,102**
 Трипановый синий**151**
 трипаносомоз**133**
 Гиперчувствительность туберкулинового
 типа**134** Туберкулез**106**
 Фактор некроза опухоли (ФНО)**75**
 Фактор некроза опухоли- α (TNF α)**75**
 Фактор некроза опухоли- β (TNF β ,
 лимфотоксин)**75**
 Тх (тромбосаны)**89**

U

Активатор урокиназы плазминогена
 рецептор (CD87)**11**

V

V гены**34**
 V (переменные) регионы
29 вакцинация**57**
 Вакцина**111**
 Валентность, антитело**41**
 ВАП-1**93**
 Варибельные (V) области**29**
 вазодилатация**87**
 ВКАМ-1 (CD106)**11,92,93** VDJ-
 рекомбинация**35**
 VE-кадгерин (CD144)**11**
 Векторные вакцины**111**

Завулированные клетки**12**

Очень поздние антигены (VLA)
92 V_д домен**29**
 Девственные лимфоциты**6**
 Витронектин**99**
 V_д домен**29**
 VLA (очень поздние антигены)
92 VLA-1 (CD49a)**10**
 VLA-2 (CD49b)**10**
 VLA-3 (CD49c)**10**
 VLA-4 (CD49d)**10,93**
 VLA-5 (CD49e)**10**
 VLA-6 (CD49f)**10**

В

Кольцо Вальдейера**17**
 WAS (синдром Вискотта-Олдрича)**113**
 Вестерн-блоттинг**141**
 Белая пульпа**24**
 Синдром Вискотта-Олдрича
 (БЫЛО)**113**

Икс

X-сцепленная агаммаглобулинемия**114** X-
 сцепленный гипер-IgM (HIGM)**114** X-
 сцепленный пролиферативный синдром
 (XLP)**114**
 XCR1**95**
 XLP (X-сцепленный пролиферативный
 синдром)**114**



Иммунология

Иллюстрированный план

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система эволюционировала, чтобы защитить организм от повреждений, вызванных микроорганизмами — бактериями, грибами, вирусами и паразитами. Эту защитную функцию выполняют лейкоциты (лейкоциты) и ряд вспомогательных клеток, которые распределены по всему телу, но особенно часто встречаются в лимфоидных органах, включая костный мозг, тимус, селезенку и лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистой оболочкой (MALT). Лимфоидные органы стратегически расположены для защиты различных областей тела от инфекции. Клетки мигрируют между этими тканями через кровотоки и лимфатическую систему. При этом они взаимодействуют друг с другом, генерируя скоординированные иммунные реакции, направленные на уничтожение патогенов или минимизацию причиняемого ими ущерба.

лимфоциты являются ключевыми клетками, контролирующими иммунный ответ. Они делают это, распознавая молекулы, продуцируемые патогенами. Они также могут распознавать молекулы на клетках тела, хотя обычно не реагируют на собственные ткани организма. Молекулы, распознаваемые лимфоцитами, называются «антигенами». Лимфоциты бывают двух основных типов: В-клетки, вырабатывающие антитела, и Т-клетки, выполняющие ряд функций, включая (1) помощь В-клеткам в выработке антител; (2) распознавание и уничтожение клеток, инфицированных внутриклеточными патогенами; (3) активация фагоцитов для уничтожения поглощенных ими патогенов и (4) регулирование уровня и качества иммунного ответа. Лимфоциты распознают чужеродный материал с помощью специфических антигенных рецепторов на клеточной поверхности. Чтобы распознать огромное разнообразие различных молекул, рецепторы антигена должны быть одинаково разнообразны. Каждый лимфоцит производит только один тип рецептора антигена и, таким образом, может распознавать только очень ограниченное число антигенов, но поскольку рецепторы различаются в каждом клоне клеток, популяция лимфоцитов в целом может распознавать широкий спектр различных антигенов. Третья популяция лимфоцитов, врожденные лимфоидные клетки (ILC), не имеют специфических антигенных рецепторов, но выполняют различные функции иммунной защиты.

Фагоциты включают моноциты крови, макрофаги и нейтрофилы. Они могут интернализировать (фагоцитировать) патогены, антигены и клеточный дебрис и расщеплять их. Антитела и различные другие молекулы иммунного распознавания, связанные с патогенами, облегчают этот процесс. Макрофаги также могут обрабатывать и представлять антигены, чтобы их могли распознавать Т-клетки.

Дополнительные ячейки включают эозинофильные и базофильные гранулоциты, тучные клетки, тромбоциты и антигенпрезентирующие клетки (АПК). Эозинофилы играют роль в защите от некоторых паразитов. Базофилы, тучные клетки и тромбоциты содержат множество молекул, которые опосредуют воспаление. АПК представляют собой функционально определенную группу клеток; как В-клетки, так и макрофаги могут презентировать антиген, но дендритные клетки лейкоцитов особенно важны в презентации антигена наивным Т-клеткам, которые ранее не сталкивались со своим специфическим антигеном.

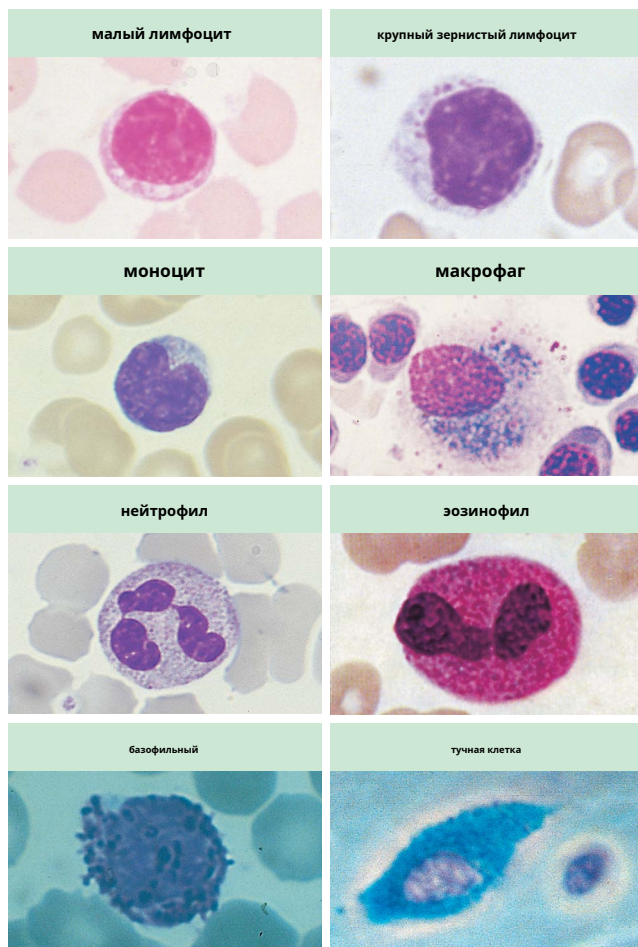


Рис. 1.1 Клетки, участвующие в иммунном ответе.

Макрофаг предоставлен А. В. Хоффбрандом.

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты составляют около 20% от общего количества лейкоцитов крови. Две основные популяции лимфоцитов, Т-клетки и В-клетки, представляют собой малые лимфоциты, ответственные за распознавание антигенов или фрагментов антигенов. Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой гетерогенную группу, которая может выполнять многие функции Т-клеток — в эту группу входят естественные киллеры (NK).

Крупные гранулярные лимфоциты (LGL) представляют собой морфологически определенные клетки, содержащие большое количество цитоплазмы, с азурофильными гранулами, которые составляют 5-15% Т-клеток крови. Такую морфологию имеют как NK-клетки, так и $\gamma\delta$ -Т-клетки.

Т-клетки лимфоциты, развивающиеся в тимусе. Этот орган заселяется лимфоцитарными стволовыми клетками костного мозга во время эмбрионального развития. Затем клетки развивают свои Т-клеточные антигенные рецепторы (TCR) и дифференцируются в две основные периферические подгруппы Т-клеток; хелперные Т-клетки экспрессируют CD4, а цитотоксические Т-клетки экспрессируют CD8. Т-клетки также можно разделить на две популяции в зависимости от того, используют ли они антигенный рецептор $\alpha\beta$ (TCR2) или $\gamma\delta$ (TCR1). Существенная роль Т-клеток заключается в распознавании антигенов, связанных с клетками-хозяевами.

$\gamma\delta$ -Т-клетки экспрессируют форму $\gamma\delta$ Т-клеточного рецептора. Они составляют <5% от общего числа Т-клеток, но чаще встречаются в определенных местах, включая кишечник, кожу и влагалище. Они рано отвечают на основного пути развития тимуса и распознают различные антигены из $\alpha\beta$ Т-клеток, включая углеводы и интактные белки.

Внутриэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) представляют собой смешанные популяции клеток, обнаруживаемые в подслизистых тканях. Всего 10–40% составляют $\gamma\delta$ Т-клетки дендритного вида. Остальные в основном CD8-Т-клетки.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL/Т_c) способны уничтожать инфицированные вирусом или аллогенные клетки. Большинство клеток CTL экспрессируют CD8 и распознают антиген, связанный с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, которые могут экспрессироваться на всех ядерных клетках организма.

Помощник Т (Т_hас) клетки выполняют ряд функций, включая помощь В-клеткам в делении, дифференцировке и секреции антител, активацию макрофагов для уничтожения патогенов, которые они фагоцитировали, и рекрутирование клеток в очаги воспаления. Функции выполняются разными подмножествами Т_hасклетки, которые дифференцируются от общего предшественника (Т_hас0) и их можно отличить по цитокинам, которые они секретируют. Большинство Т_hасклетки экспрессируют CD4 и распознают антигенные пептиды, представленные на поверхности АПК молекулами МНС класса II.

Т_{хас1}, Т_{хас2}, а также Т_{хас17} ячеек представляют собой подгруппы хелперных Т-клеток, первоначально идентифицированных в соответствии с цитокинами, которые они продуцируют. Дифференциация Т_{хас1} клеткам способствуют интерлейкин-12 (IL-12) и интерферон-γ (IFNγ), Т_{хас2} клетки ИЛ-4 и Т_{хас17} клетки путем трансформации фактора роста-β (TGFβ) и ИЛ-6. Дендритные клетки представляют собой антигенпрезентирующие клетки, которые наиболее эффективно представляют антиген наивным Т-клеткам. Т_{хас1} клетки могут распознавать антиген, представленный мононуклеарными фагоцитами, и они взаимодействуют с этими клетками, высвобождая IFNγ, который действует как фактор активации макрофагов. Т_{хас2} клетки выделяют цитокины, такие как ИЛ-4 и ИЛ-5, которые необходимы для развития В-клеток в плазматические клетки. Оба Т_{хас1} и Т_{хас2} клетки могут модулировать ответ антител, влияя на классы продуцируемых иммуноглобулинов. Т_{хас17} клетки высвобождают цитокины, которые способствуют воспалительным реакциям, в частности, воздействуя на нейтрофилы. Некоторые маркеры клеточной поверхности предпочтительно экспрессируются на подмножестве Т-хелперов. Например, хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3 более распространены на Т_{хас1} клетках, тогда как CCR3 и CCR4 выше на Т_{хас2} клетках. Все хелперные Т-клетки могут способствовать развитию и активации цитотоксических Т-клеток и NK-клеток, которые распознают и уничтожают инфицированные клетки-мишени.

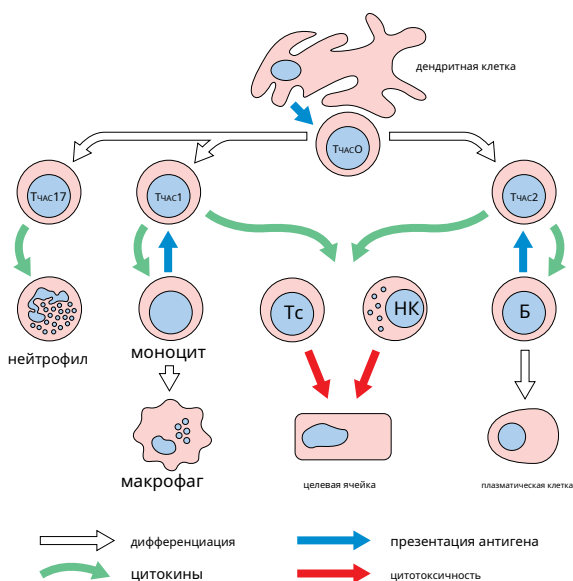


Рис. 1.2 Взаимодействия лимфоцитов.

Регуляторные Т-клетки (T_{reg}), идентифицированные по экспрессии фактора транскрипции Foxp3 и/или высокой экспрессии рецептора IL-2 (CD25), составляют 5–10% от общего числа Т-клеток. Они могут быть либо CD4-или CD8+ и важны для контроля вторичных иммунных реакций и воспаления, особенно в кишечнике. Они также ограничивают некоторые аутоиммунные реакции и реакции гиперчувствительности, действуя за счет прямых межклеточных взаимодействий или высвобождения противовоспалительных цитокинов, включая IL-10, IL-35 и TGFβ. Они также могут ингибировать активацию других Т-клеток, уничтожая ИЛ-2, который необходим для пролиферации Т-клеток.

В-клетки лимфоциты, которые развиваются в печени плода, а затем в костном мозге. У птиц они развиваются в специализированном органе — фабрициевой сумке. Зрелые В-клетки экспрессируют поверхностный иммуноглобулин, который действует как рецептор В-клеточного антигена (BCR). Они распределяются по вторичным лимфоидным тканям, особенно в фолликулах лимфатических узлов, селезенке и пейеровых бляшках. Они реагируют на антигенные стимулы делением и дифференцировкой в плазматические клетки.

Плазматические клетки/антителообразующие клетки (АФК) представляют собой терминально дифференцированные В-клетки с расширенной цитоплазмой, содержащей массивы шероховатого эндоплазматического ретикула, предназначенные для синтеза секретируемых антител. Плазматические клетки обнаруживаются в красной пульпе селезенки, мозговом веществе лимфатических узлов, MALT и иногда в очагах воспаления.

клетки В1 и В2 являются подмножествами В-клеток. У взрослых большинство В-клеток относятся к подмножеству В2. Они генерируют широкий спектр антигенных рецепторов, созревают в зародышевых центрах и хорошо реагируют на Т-зависимые антигены и костимуляцию через CD40. Подмножество В1 изначально отличалось фенотипом CD5+, CD43-, CD23-. Клетки В1 развиваются рано, имеют более ограниченный набор рецепторов, чем клетки В2, реагируют на ряд распространенных микробных антигенов и иногда продуцируют аутоантитела. Они отсутствуют в лимфатических узлах, составляют 5% В-клеток селезенки и играют важную роль в иммунитете слизистых оболочек.

Наивные/девственные лимфоциты клетки, которые не столкнулись со своим специфическим антигеном. Они экспрессируют высокомолекулярные варианты общего антигена лейкоцитов (например, CD45RA).

Клональный отбор описывает способ активации лимфоцитов. Во время развития каждый лимфоцит генерирует антигенный рецептор с единственной антигенной специфичностью. Если антиген встречается, только несколько клонов лимфоцитов, которые могут его распознать, стимулируются к делению, чтобы обеспечить большой пул эффекторных клеток и клеток памяти. Это называется «клональной селекцией».

Ячейки памяти представляют собой популяции долгоживущих Т- или В-клеток с некоторой способностью к самообновлению, которые ранее были стимулированы антигеном и могут дать ускоренный ответ при повторном столкновении с ним. В-клетки памяти несут IgG или IgA в качестве рецептора антигена, который имеет более высокую аффинность, чем рецептор (IgM или IgD) наивных клеток. Т-клетки памяти экспрессируют вариант CD45RO общего лейкоцитарного антигена, а также повышенные уровни молекул адгезии LFA-3 и VLA-4. Иммунологическая память зависит как от образования клеток памяти, так и от увеличения числа антигенспецифических клеток, образующихся во время первичного ответа.

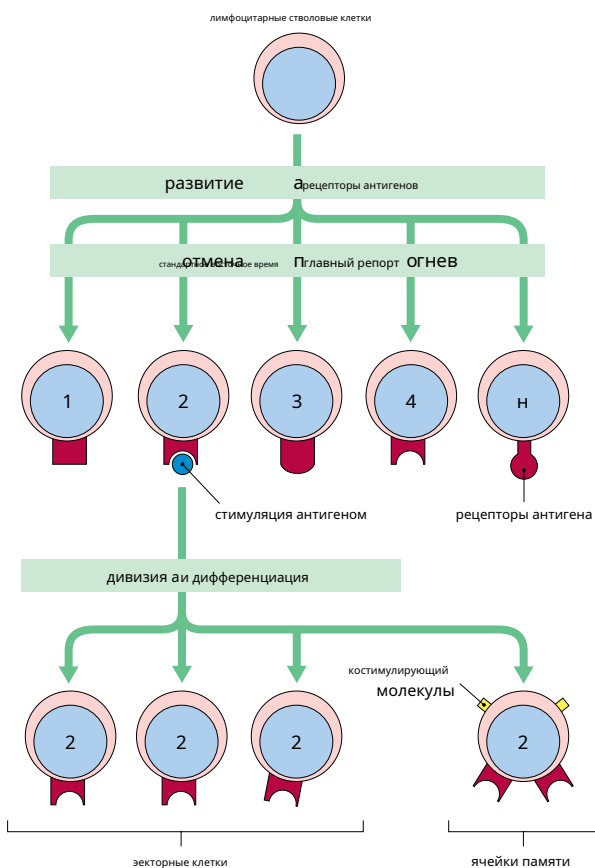


Рис. 1.3. Клональная селекция и развитие лимфоцитов.

ВРОЖДЕННЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) не имеют обычных антигенных рецепторов (TCR, BCR), но экспрессируют некоторые маркеры как Т-клеток, так и мононуклеарных фагоцитов. Многие ILC имеют вид крупных зернистых лимфоцитов (LGL). Они разделены на пять групп, четыре из которых функционально эквивалентны субпопуляциям Т-клеток. Как правило, их идентифицируют по наличию определенных факторов транскрипции, продукции ими цитокинов и отсутствию некоторых маркеров обычных Т-клеток, таких как CD3.

	НК-клетки	ILC1	ILC2	ILC3	LTI-клетки
Транскрипция фактор	Эомес	Тбет	Гата-3	RoRyt	RoRyt
Индукторы	Вiruso-инфицированные/ стрессовые клетки	Ил-12 Ил-15	ТСЛП Ил-25 Ил-35	Ил-13 Ил-23	Ил-7 CXCL13
Секреция/ функция	ИФН γ цитотоксичность	ИФН γ TNF α	Ил-4 Ил-5 Ил-13 амфирегулин	Ил-22 Ил-17	лимфоидный ткань органогенез

Рис. 1.4. Характеристики врожденных лимфоидных клеток.

НК (естественные киллеры) клетки способны убивать различные инфицированные вирусом или трансформированные клетки-мишени, особенно клетки, которые потеряли или уменьшили экспрессию молекул МНС класса I или экспрессируют аллогенные молекулы МНС. Их идентифицируют по экспрессии CD56 (NCAM), молекулы адгезии и трансмембранной формы рецептора антител, CD16 (Fc γ RIII). НК-клетки могут использовать различные рецепторы, включая CD16, CD2, CD69, KIR (рецепторы, ингибирующие киллеры) и лектиноподобные рецепторы, для распознавания клеток-мишеней. НК-клетки убивают свои цели, используя механизмы, аналогичные ЦТЛ, при этом наиболее важными компонентами гранул являются перфорин и гранзимы.

Вспомогательные ILC (ILC1, ILC2, а также MLC3) функционально эквивалентны популяциям хелперных Т-клеток Т_h1, Т_h2 и Т_h17 соответственно. Они особенно распространены в защитных барьерах, включая кожу, желудочно-кишечный тракт и бронхиальный тракт, где они могут обнаруживать повреждения и клеточный стресс и реагировать на них продукцией цитокинов и стимулированием деления эпидермальных клеток (ILC2 и ILC3).

Индукторы лимфоидной ткани (LTI) необходимы для образования лимфоидных тканей, включая тимус и лимфатические узлы. Они особенно важны для эмбрионального и неонатального органогенеза лимфоидной системы и развития В-клеток и Т-клеток.

МАРКЕРЫ

система компакт-дисков. Лейкоциты дифференцируются по молекулам их клеточной поверхности, которые идентифицируются моноклональными антителами. Наиболее доступным маркером лимфоцитов является их антигенный рецептор. В-клеточный рецептор (BCR) представляет собой поверхностный иммуноглобулин, тогда как Т-клетки экспрессируют TCR. Большинство других маркеров обозначаются в соответствии с системой номенклатуры CD. Некоторые из этих маркеров специфичны для отдельных популяций клеток или определенных фаз клеточной дифференцировки. Другие появляются только на активированных или делящихся клетках. Многие маркеры CD присутствуют на разных уровнях в нескольких разных типах клеток, так что каждая подгруппа лимфоцитов экспрессирует уникальный профиль поверхностных маркеров. В системе CD распознается более 300 отдельных молекул, и некоторые из них обнаруживаются на клетках, отличных от лейкоцитов. В таблице на следующей странице приведены характеристики и клеточное распределение наиболее важных молекул ЦД. Особенно важны маркеры, используемые для различения Т-клеток (CD2, CD3), основных субпопуляций Т-клеток (CD4, CD8), активированных Т-клеток и Т-лимфоцитов, переклетки (CD25), В-клетки (CD19, CD20, CD79), мононуклеарные фагоциты (CD64, CD68) и NK-клетки (CD56).

Семейства белков. Несмотря на огромное количество молекул клеточной поверхности, большинство из них принадлежит всего к нескольким семействам, имеющим общие структурные особенности. Такие семейства включают семейство супергенов иммуноглобулинов (IgSF), семейства 4-трансмембранных (tm4) и 7-трансмембранных (tm7), лектинов С-типа, интегринов и белков контроля комплемента (CCP). [Рис. 1.5](#).

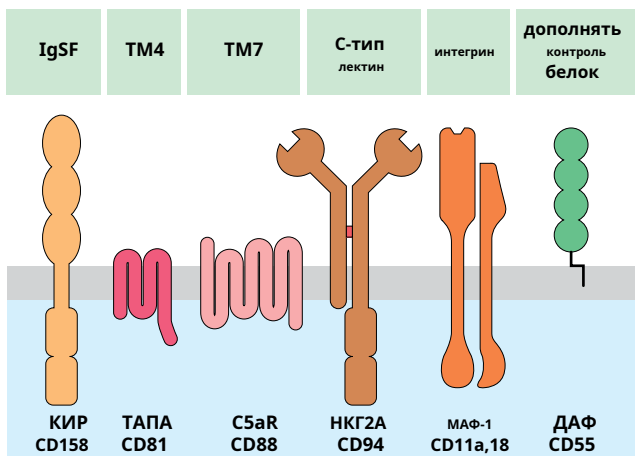


Рис. 1.5. Семейства молекул клеточной поверхности с примерами.

	идентичность/функция	Т-клетка	В-клетка	НК-клетка	Моноцит/Макрофаг	Транслоцит	Другие
CD1	презентация липопротеиновых антигенов	Твой					ИДЦ
CD2	связывает CD58 или CD48; костимуляция						
CD3	ТКР; передача сигнала						
CD4	Рецептор МНС класса II						
CD5	дифференцирует субпопуляцию В-клеток						
CD8	Рецептор МНС класса I						
CD11a	ЛФА-1; α-цепь интегрина						
CD11b	CR3 (Мак-1); α-цепь интегрина						
CD11c	КР4; α-цепь интегрина						
CD13	аминопептидаза N						
CD14	рецептор липополисахарида						
CD15	Льюисис ^x 1; сигнал леймс; связывает E-селектин						
CD16	FcγRIII						
CD18	β2интегрин (см. CD11)						
CD19	Коррецепторный комплекс В-клеток (см. CD21 и 8 1)						
CD20	Регуляция В-клеток						
CD21	КР2; В-клеточный коррецепторный комплекс						FDC
CD23	FcεRII					★	Эо
CD25	α-цепь ИЛ-2Р	★	★		★		
CD28	связывает CD80 и CD86; костимуляция		★				
CD29	β1интегрин (см. CD49)						
CD30	регулирует пролиферацию и гибель клеток	★	★				
CD31	ПЕКАМ; регулирует адгезию						Конец
CD32	FcγRII						
CD34	адгезия клеток						Конец
CD35	CR1						FDC
CD37	передача сигнала						
CD38	АДФ-рибозилциклаза регулирует пролиферацию	★	ПК				
CD40	связывает CD154; костимуляция						ИДЦ
CD43	лейкосалин						
CD44	адгезия к матрице						
CD45	общий лейкоцитарный антиген (LCA)						
CD45R	ограниченный LCA						
CD46	мембранный кофакторный белок (MCP)						
CD48	связывает CD2 (мышь)						
CD49a	ВЛА-1; α-цепь интегрина	★					
CD49b	ВЛА-2; α-цепь интегрина	★					
CD49c	ВЛА-3; α-цепь интегрина						
CD49d	ВЛА-4; связывает VCAM-1 и бронектин	★					
CD49e	ВЛА-5; интегрин связывает бронектин						
CD49f	ВЛА-6; интегрин связывает ламинин						
CD50	ИКАМ-3; костимуляция						

Ключ: Полезный маркер
 Субпопуляция
 ★ Активированные клетки

В = базофил Конец = эндотелий Ео = эозинофилы FDC = фолликулярные дендритные клетки Тху = встречно-пальцевая дендритная клетка ПК = тимоциты PC = плазматические клетки
 IDC = дендритная клетка

Рис. 1.6 Маркеры CD.

	идентичность/функция	Т-клетка						В-клетка		NK-клетка		Моноцит/Макрофаг		Трандулинт		Другие	
CD53	передача сигнала																
CD54	ИКАМ-1; адгезия		★	★	★											Конец	
CD55	ДАФ																
CD56	НКАМ; адгезия		★	★													
CD57	ХНК-1																
CD58	МАФ-3; костимуляция																
CD59	протектин																
CD62E	E-селектин															Конец	
CD62P	P-селектин															Конец	
CD62L	L-селектин																
CD64	FcγRI																
CD68	макросиалин																
CD71	рецептор трансферрина		★	★	★	★										★	
CD73	экто 5'-нуклеотидаза																
CD74	Цепь, ассоциированная с МНС класса II															ИД	
CD79ab	слг; передача сигнала																
CD80	связывает CD28; костимуляция																
CD81	ТАПА; В-клеточный корецепторный комплекс																
CD85	ингибирует цитотоксичность Т-клеток/NK-клеток															ОКРУЖАЮЩАЯ	
CD86	связывает CD28; костимуляция				★												
CD87	рецептор активатора урокиназы плазминогена		★														
CD88	Рецептор C5a																
CD89	FcαR																
CD90	Твой-1															Твой	
CD94	ингибирует цитотоксичность NK-клеток (см. CD159a)																
CD95	связывает CD178; цитотоксичность																
CD102	ИКАМ-2															Конец	
CD103	α-цепь интегрина; внутриэпителиальная адгезия																
CD105	эндоглин; регулирует рецептор TGF-β															Конец	
CD106	ВКАМ-1															Конец	
CD143	ангиотензинпревращающий фермент															Конец	
CD144	VE-кадгерин; гомотипная адгезия															Конец	
CD152	CTLA-4, связывает CD80/86; ингибирует активацию		★														
CD153	связывает CD30		★														
CD154	связывает CD40		★												Б Э		
CD158	семейство киллерных ингибиторных рецепторов																
CD159a	ингибирует цитотоксичность NK (см. CD94)																
CD162	ПСГЛ-1, адгезия																
CD178	Лиганд Fas, связывает CD95		★														
CD200	подавляет иммунный ответ		★													Конец	
CD204	рецептор-мусорщик макрофагов																
CD206	маннозный рецептор макрофага															ИД	
CD244	рецептор CD48, адгезия NK-клеток																
CD247	Цепь ζ Т-клеточных рецепторов																
CD257	Факторы активации В-клеток (BAFF)															ОКРУЖАЮЩАЯ	
CD273	Рецептор PD-1															ОКРУЖАЮЩАЯ	
CD305	ингибирующий рецептор, LAIR-1																

Рис. 1.6 (Продолжение)

АНТИГЕН-ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют собой функционально определенные клетки, которые поглощают антигены и представляют их лимфоцитам в форме, которую они могут распознать. Некоторые антигены поглощаются АПК на периферии и транспортируются во вторичные лимфоидные ткани, в то время как другие АПК находятся в этих тканях и перехватывают антиген по мере его поступления. В-клетки распознают антиген в его нативной форме, но Т_часк-клетки распознают антигенные пептиды, которые стали ассоциироваться с молекулами МНС. Следовательно, для представления антигена Т_часк-клетке, АПС должен интернализировать его, процессировать на фрагменты и реэкспрессировать на клеточной поверхности в ассоциации с молекулами МНС класса II. Кроме того, многие АПК передают костимулирующие сигналы лимфоцитам либо посредством прямых клеточных взаимодействий, либо с помощью цитокинов.

Дендритные клетки (ДК) представляют собой отдельный набор АПК, распределенных во многих тканях организма, которые дифференцируются либо от миелоидных, либо от лимфоидных предшественников. Миелоидные ДК (ДК1) присутствуют в эпидермисе, слизистых тканях и Т-клеточных участках вторичных лимфоидных органов.

Лимфоидные ДК (ДК2) ограничены вторичными лимфоидными тканями. ДК, экспрессирующие молекулы МНС класса II, мигрируют в лимфатические узлы через лимфоидную систему, несущую антиген. Там они активируют костимулирующие молекулы, необходимые для активации Т-клеток (CD40, CD80, CD86). В лимфатических узлах они появляются в виде интердигитирующих дендритных клеток (IDCs) в паракортексе и очень эффективно представляют антиген наивным CD4⁺-Т-клетки.

Клетки Лангерганса (завуалированные клетки) представляют собой миелоидные дендритные клетки кожи, которые захватывают антиген и транспортируют его в регионарные лимфатические узлы. Они экспрессируют CD207 (лангерин), CD1 и высокие уровни молекул МНС класса II, и они имеют характерную гранулу в форме ракетки, гранулу Бирбека (функция неизвестна). В афферентной лимфе они видны как завуалированные клетки, а в лимфатических узлах они превращаются в дендритные клетки. Они особенно важны при развитии контактной гиперчувствительности; кожно-сенсibilизирующие агенты и УФ-излучение вызывают их эмиграцию из кожи.

АПК макрофагов. Макрофаги фагоцитируют антиген, а некоторые из них также могут его процессировать и презентовать. МНС класса II и костимулирующие молекулы (B7.1/B7.2, CD80/86) индуцируются микробными молекулами, действующими на Toll-подобные рецепторы, что позволяет макрофагам эффективно представлять антиген Т_часк1 кл. Активированные макрофаги также активируют молекулы адгезии (такие как ICAM-1) и секретируют IL-1. Рециркулирующие макрофаги вторичной лимфоидной ткани чаще всего обнаруживаются в мозговом веществе лимфатических узлов и красной пульпе селезенки.

Фолликулярные дендритные клетки (ФДК) присутствуют в фолликулах селезенки и лимфатических узлах, где они плотно окружены лимфоцитами. Комплементфиксирующие иммунные комплексы локализуются на поверхности этих клеток через Fc- и C3-рецепторы, где они презентуются преимущественно В-клеткам. Эта форма комплексной локализации и презентации важна для развития В-клеточной памяти.

Икосомы представляют собой гранулированные цитоплазматические структуры, присутствующие на филоподиях FDC, которые, как полагают, действуют как долгосрочное хранилище антигенов. Они отпочковываются и могут быть интернализованы В-клетками.

Макрофаги маргинальной зоны присутствуют в маргинальной зоне периапериартериальной лимфатической оболочки селезенки (PALS) и по ходу маргинального синуса лимфатических узлов. Т-независимые антигены, такие как полисахариды, склонны локализоваться на этих клетках, где они часто очень персистентны. Макрофаги маргинальной зоны экспрессируют сиалоадгезин (siglec-1, CD169), лектиноподобный рецептор для гликоконъюгатов, и они представляют антигены преимущественно В-клеткам.

Факультативные АПК. Многие клетки организма могут быть индуцированы для экспрессии МНС класса II при стимуляции IFN γ . Иногда они могут представлять антигены CD4 $^{+}$ Т-клетки, хотя они часто не могут индуцировать деление Т-клеток из-за их неспособности доставлять костимулирующие сигналы.

БТР	место нахождения	МНС II класс	костимулирующий молекулы	настоящее время К:
встречно-цифровой дендритная клетка	лимфатический узел паракортекс	++	B7.1 B7.2 ИКАМ-1 ИКАМ-3	наивная Т-клетка
В-клетка	зародышевый центр	+ \rightarrow ++	B7.1 B7.2 ICAM-1 индуцируемый	Т-клетка
макрофаг	ткани и лимфоидные органы	0 \rightarrow ++	B7 индуцируемый ИКАМ-3 ICAM-1 индуцируемый	Т-клетка
маргинальная зона макрофаг	маргинальный зона селезенка и лимфатический узел	—	—	Т-инд агс \rightarrow В-клетка
фолликулярный дендритная клетка	зародышевый центр	—	ИКОСОМА компоненты (например, C3b)	В-клетка

Рис. 1.7. Антигенпредставляющие клетки.

ФАГОЦИТЫ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Система мононуклеарных фагоцитов это собирательный термин для долгоживущих фагоцитирующих клеток, распределенных по органам тела. Они происходят из стволовых клеток костного мозга и экспрессируют рецепторы иммуноглобулина (FcγR) и комплемента (CR1, CR3 и часто CR4). Они фагоцитируют антигенные частицы, а некоторые обладают способностью представлять антигены лимфоцитам. В эту группу входят:

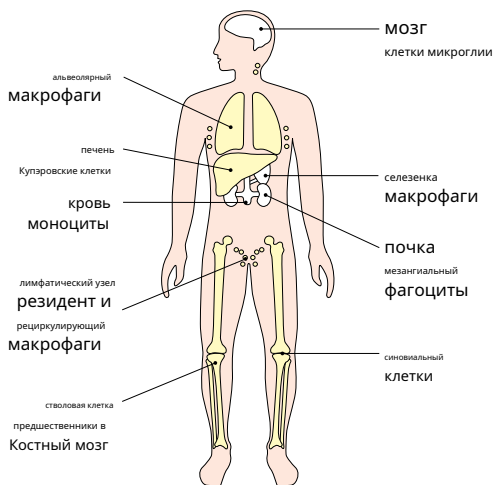


Рис. 1.8 Система мононуклеарных фагоцитов.

Моноциты являются циркулирующими клетками, составляющими ~5% от общего числа лейкоцитов крови, которые могут мигрировать в ткани и дифференцироваться в макрофаги. Они имеют подковообразное ядро, азурофильные гранулы и множество лизосом.

Макрофаги представляют собой крупные фагоцитирующие клетки, обнаруженные в большинстве тканей и выстилающие серозные полости и легкие. Резидентные макрофаги могут оставаться в тканях в течение многих лет, в то время как другие рециркулируют через вторичные лимфоидные ткани, где они могут функционировать как АПК. Развитию макрофагов способствует макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ). Они дифференцируются в отдельные субпопуляции в разных местах под влиянием сигналов от клеток ткани.

клетки Купфера являются фагоцитами, лежащими вдоль синусоидов печени. Большая часть антигена, поступающего в организм через кишечник, удаляется этими клетками.

мезангиальные фагоциты выстилают эндотелий клубочков, где капилляры входят в капсулу Боумена.

Клетки микроглии являются резидентными фагоцитами головного мозга с характерной дендритной морфологией. Колонизация происходит в основном до рождения и в неонатальном периоде.

Синовиальные клетки представляют собой фагоциты, лежащие на синовиальной оболочке суставов, контактирующие с синовиальной жидкостью.

Гранулоциты (полиморфы), узнаваемые по их многодольчатым ядрам и многочисленным цитоплазматическим гранулам, составляют большинство лейкоцитов крови. По окрашиванию они классифицируются как:

нейтрофилы — профессиональные фагоциты и наиболее обильные лейкоциты крови (>70%). Они проводят менее 48 часов в кровообращении, прежде чем мигрировать в ткани под влиянием хемотаксических стимулов, где они фагоцитируют материал и в конечном итоге погибают. У них есть рецепторы для антител и комплемента, чтобы облегчить поглощение опсонизированных частиц.

Эозинофилы — составляющий 2–5% лейкоцитов крови. Их гранулы содержат кристаллоидное ядро основного белка, который может высвобождаться в результате экзоцитоза, вызывая поражение ряда патогенов, особенно паразитических червей. Гранулы также содержат гистаминазу и арилсульфатазу, которые подавляют воспалительные реакции.

Базофилы — составляя <0,5% лейкоцитов крови. Их гранулы содержат медиаторы воспаления и в некотором роде функционально схожи с тучными клетками.

Тучные клетки присутствуют в большинстве тканей, прилежащих к кровеносным сосудам. Они содержат многочисленные гранулы с медиаторами воспаления, такими как гистамин и фактор активации тромбоцитов (PAF), которые высвобождаются при активации с помощью C3a или C5a или путем перекрестного связывания поверхностного IgE, связанного с их высокоаффинным рецептором IgE (FcεRI). Стимуляция заставляет их производить простагландины и лейкотриены. Существует два типа тучных клеток, которые, как считается, произошли от общего предшественника.

Тучные клетки соединительной ткани (СТМС) — основная популяция тучных клеток, фиксированных в тканях. Они распространены повсеместно, распространяются вокруг кровеносных сосудов и содержат большое количество гистамина и гепарина. Они ингибируются кромогликатом натрия.

Тучные клетки слизистой оболочки (ММС) — присутствует в кишечнике и легких. Их пролиферация зависит от ИЛ-3 и ИЛ-4, и их количество увеличивается при паразитарных инфекциях кишечника.

ЛИМФОИДНАЯ СИСТЕМА

Начальный а также **Вторичная лимфоидная ткань**. Лимфоциты происходят из стволовых клеток костного мозга и первоначально развиваются в первичных лимфоидных тканях, Т-клетках в тимусе и В-клетках в костном мозге. Зрелые клетки, экспрессирующие антигенные рецепторы, засеивают вторичные лимфоидные ткани, селезенку, лимфатические узлы и скопления лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистой оболочкой (MALT).

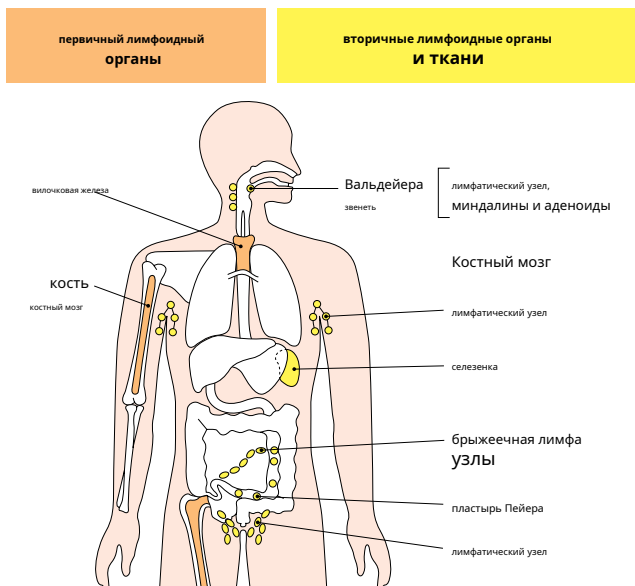


Рис. 1.9 Основные лимфоидные органы и ткани.

Лимфоцитарный трафик. Лимфоциты покидают кровоток, пересекая специализированные венулы (HEV) в лимфатических узлах и MALT. Они рециркулируют через лимфатическую систему, через цепочки лимфатических узлов обратно в кровоток. Рециркуляция дает лимфоцитам возможность связаться со своим антигеном.

Венулы с высоким эндотелием (HEV) присутствуют в большинстве вторичных лимфоидных тканей и могут индуцироваться в других тканях во время тяжелых персистирующих иммунных реакций. Они выстланы характерными столбчатыми клетками, экспрессирующими сайт-специфические наборы гликозилированных молекул адгезии и хемокинов (таких как CCL21). До 25% лимфоцитов, включая наивные клетки, проходя через лимфоидные ткани, связываются с молекулами адгезии и мигрируют через HEV.

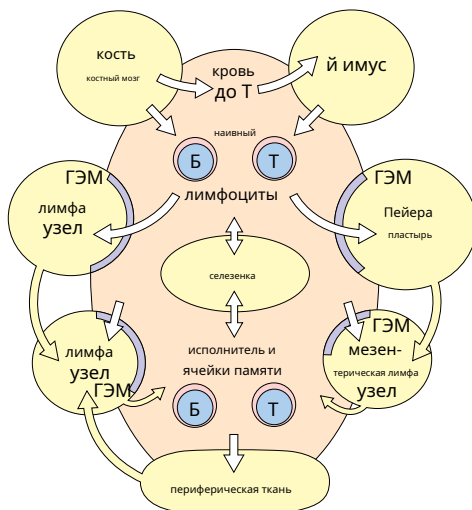


Рис. 1.10. Лимфоцитарный трафик.

Лимфатическая система представляет собой систему сосудов, охватывающую все тело и отвечающую за дренирование тканей и возврат трансудата в кровь. Она также действует как путь для перемещения антигенов с периферии в лимфатические узлы и для рециркуляции лимфоцитов и дендритных клеток.

Грудной проток также **Правый лимфатический проток** являются основными лимфатическими сосудами, впадающими в кровь. Рециркулирующие клетки из туловища, внутренних органов и нижних конечностей проходят через грудной проток в подключичную вену. Правый лимфатический проток дренирует правый верхний квадрант тела.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT) это общий термин для неинкапсулированных лимфоидных тканей, которые видны в подслизистых слоях дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой систем. Они защищают потенциальные места проникновения патогенов. Большинство лимфоцитов организма находятся в MALT.

Бронх-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) это название части MALT, связанной с дыхательной системой.

Кольцо Вальдейера лимфоидная ткань шеи и глотки, включающая аденоиды, миндалины и регионарные лимфатические узлы.

Миндалины также **Аденоиды** являются глоточными частями MALT, которые особенно богаты В-клетками, расположенными в лимфоидных фолликулах.

РАЗВИТИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

Костный мозг – кроветворная ткань, присутствующая в длинных костях и осевом скелете. Сеть венозных синусов расположена вокруг центральной артерии и вены, и они пронизывают развивающиеся клетки. Все клетки крови происходят из стволовых клеток костного мозга, а 10% клеток костного мозга представляют собой лимфоциты, встречающиеся скоплениями вокруг лучевых артерий. У взрослых млекопитающих В-клетки развиваются и дифференцируются в костном мозге. Стромальные клетки секретируют цитокины, в том числе фактор стволовых клеток (SCF) и IL-7, необходимые для раннего развития пре-Т- и пре-В-клеток. Небольшое количество зрелых лимфоцитов также находится в костном мозге.

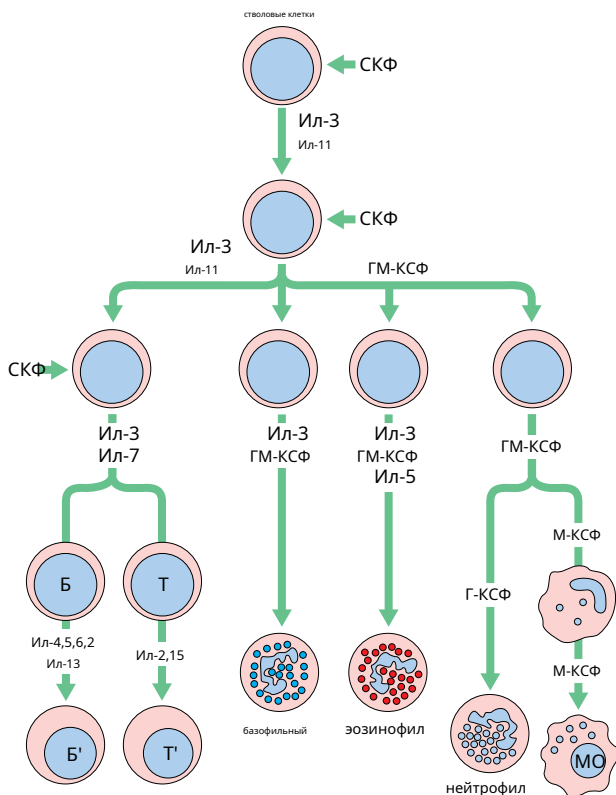


Рис. 1.11. Контроль дифференцировки лейкоцитов цитокинами.

Фактор стволовых клеток (SCF, Steel factor) представляет собой цитокин, который действует на множество клонов, способствуя делению. Дифференцирующиеся клетки теряют потребность в SCF.

c-комплект (CD117) является рецептором SCF, присутствующим на предшественниках Т- и В-клеток. Он исчезает, когда предшественники лимфоцитов начинают рекомбинировать свои гены антигенных рецепторов, но сохраняется на гемопоэтических стволовых клетках. Субпопуляция NK-клеток также постоянно экспрессирует c-Kit. Предшественники тучных клеток также экспрессируют c-Kit. Рецептор также связывает фактор роста тучных клеток (MGF).

Колонистимулирующие факторы (КСФ) контролируют дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток, как в костном мозге, так и на периферии (Рис. 1.11). Эта группа цитокинов включает гранулоцитарные, макрофагальные и гранулоцитарно-макрофагальные КСФ (Г-КСФ, М-КСФ и ГМ-КСФ соответственно), которые способствуют дифференцировке своих специфических подмножеств лейкоцитов. Кроме того, функциональными членами этой группы являются ИЛ-3 (панспецифический гемопоэтин), ИЛ-5, ИЛ-7 и ИЛ-11.

Миелоидные клетки представляют собой линии гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов, которые развиваются из общей стволовой клетки. Стволовая клетка (КОЕ-ГМ) экспрессирует CD34 (также присутствующий в покоем эндотелии) и МНС класса II, который теряется по мере дифференцировки.

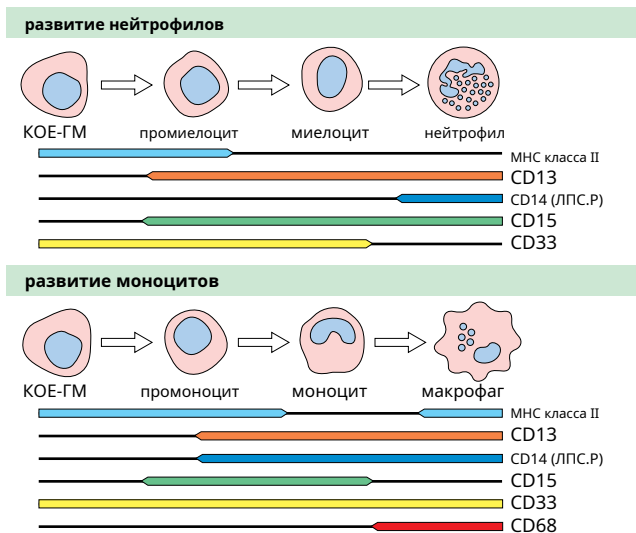


Рис. 1.12 Дифференцировка миелоидных клеток.

РАЗВИТИЕ ТИМУСА И Т-КЛЕТОК

Вилочковая железа представляет собой лимфоидный орган, расположенный над сердцем, засеянный лимфоидными стволовыми клетками костного мозга, которые дифференцируются в Т-клетки. Он двудольный и организован в дольки, разделенные соединительнотканными перегородками (трабекулами). Каждая долька содержит периферическую кору и центральную мозговую оболочку.

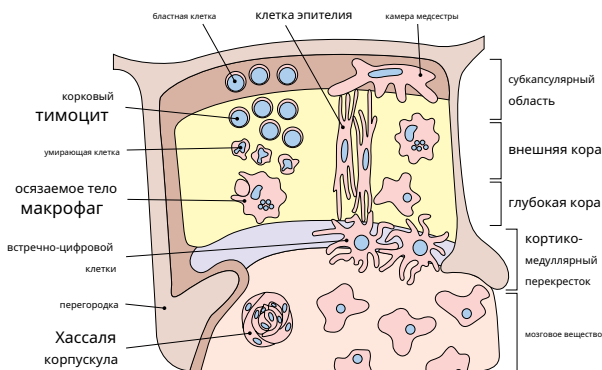


Рис. 1.13 Строение дольки вилочковой железы.

Тимоциты являются лимфоциты тимуса. Репертуар Т-клеточных рецепторов (ТКР) развивается, и делеция аутореактивных клеток происходит во время созревания Т-клеток в тимусе путем взаимодействия с АПК. Процесс включает пролиферацию незрелых клеток, но большинство тимоцитов погибает во время отбора путем апоптоза.

Тимическая кора. Внешняя зона тимуса содержит около 85% всех тимоцитов. Эти клетки являются незрелыми, экспрессируют CD1 у человека и быстро делятся. Большинство кортикальных тимоцитов экспрессируют как CD4, так и CD8, поэтому их называют «двойными положительными» клетками.

мозговое вещество тимуса содержит относительно мало лимфоцитов, но они более зрелые, чем в коре. Здесь развиваются периферические клеточные популяции, экспрессирующие либо CD4, либо CD8 («одиночные положительные» клетки).

Эпителиальные клетки тимуса представляют собой сеть APC, экспрессирующих МНС класса II, которые распространяются по коре и мозговому веществу и участвуют в отборе Т-клеточного репертуара.

тельца Гассалы представляют собой мутовчатые структуры эпителиальных клеток, наблюдаемые в мозговом веществе тимуса человека. Их функция неясна.

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ

Лимфатические узлы представляют собой инкапсулированные органы, которые перемежают лимфоидную сеть и содержат скопления лимфоцитов и АПК. Они стратегически расположены для перехвата антигенов с периферии; имеются большие группы лимфатических узлов в подмышечных впадинах, паху и на шее. Брыжеечные лимфатические узлы большие и хорошо подходят для защиты организма от антигенов и патогенов из кишечника. Лимфатические узлы структурно организованы в разные области:

Мargинальный синус лежит непосредственно под капсулой и выстлана фагоцитирующими клетками, макрофагами маргинальной зоны, которые могут улавливать антигены, попадающие в узел.

кора, внешняя область лимфатического узла, содержит в основном В-клетки. Фолликулы лежат в этой области.

Паракортекс содержит в основном Т-клетки с вкраплениями встречно-пальцевых дендритных клеток, экспрессирующих высокие уровни молекул МНС класса II, которые представляют антиген Т-клеткам. В паракортексе находятся вены с высоким эндотелием (ВЭВ) — специализированные сосуды, расположенные в лимфоидных тканях. Большое количество лимфоцитов мигрирует через HEV, которые экспрессируют специализированные хемокины (такие как CCL21) и молекулы адгезии (такие как GlyCAM-1).

мозговое вещество содержит относительно меньше лимфоцитов и больше макрофагов и плазматических клеток, чем другие области. Медуллярные тяжи представляют собой тяжи лимфоцитов, уходящие в мозговое вещество.

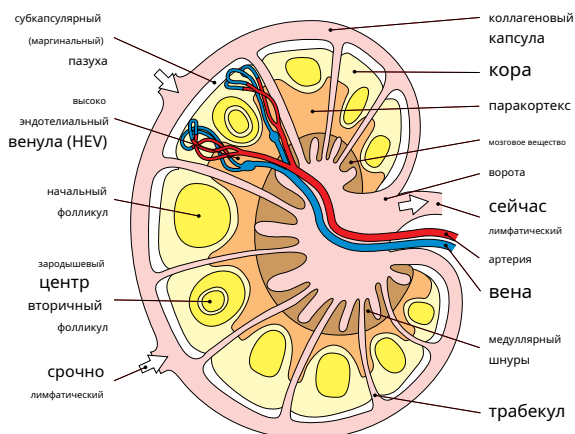


Рис. 1.15 Строение лимфатического узла.

афферентный также **Эфферентные лимфатические сосуды**. Клетки поступают в лимфатические узлы через ВГЕ из крови и афферентных лимфатических сосудов, которые впадают в маргинальный (субкапсулярный) синус. Они мигрируют в отдельные области и, наконец, покидают эфферентный лимфатический сосуд.

Лимфоидные фолликулы представляют собой скопления плотно упакованных лимфоцитов и АПК. Нестимулированные лимфатические узлы содержат первичные фолликулы, которые после стимуляции антигеном превращаются в расширенные вторичные фолликулы.

Зародышевые центры представляют собой области быстро пролиферирующих клеток, наблюдаемые в центре вторичных фолликулов, которые важны для развития В-клеточной памяти и вторичного гуморального ответа. Несколько В-клеток иницируют зародышевый центр и подвергаются быстрому делению в базальной темной зоне (центробласты). Это связано с соматической мутацией их генов иммуноглобулинов. Диверсифицированные клетки становятся центроцитами в базальной светлой зоне, где они могут поглощать антиген, высвобождаемый фолликулярными дендритными клетками. В-клетки с высокоаффинным антителом отбираются, тогда как клетки с низкоаффинным антителом погибают и подвергаются фагоцитозу макрофагами. Активированные антигеном В-клетки перемещаются к краю зародышевого центра, чтобы представить антиген CD4+. Т-клетки. Затем они проходят вторую фазу деления, прежде чем покинуть зону мантии, чтобы стать клетками памяти или плазматическими клетками.

Бкл-2 представляет собой молекулу, индуцируемую на центроцитах, поглотивших антиген. Лигирование Bcl-2 спасает клетку от апоптоза. Bcl-2 также экспрессируется на развивающихся гемопоэтических клетках костного мозга.

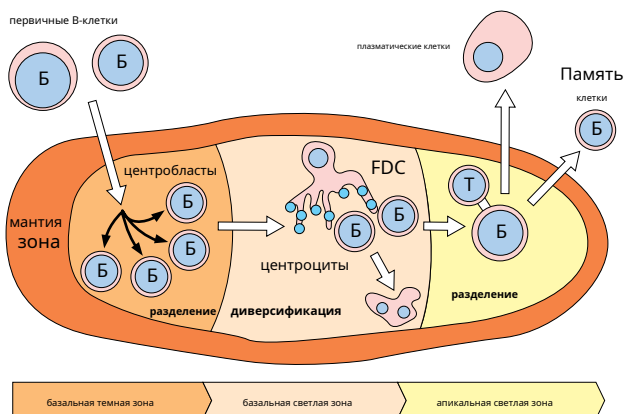


Рис. 1.16. Развитие В-клеток в зародышевом центре.

КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ (GALT)

GALT включает MALT кишечника. Они включают фокальные скопления лимфоцитов в собственной пластинке и пейеровы бляшки, которые содержат большое количество IgA-продуцирующих В-клеток и плазматических клеток. Т_{рег} клетки, секретирующие IL-10 и TGF β , распространены в собственной пластинке, помогая контролировать иммунный ответ на пищевые антигены.

Пейеровы бляшки представляют собой скопления лимфоцитов в стенке тонкой кишки, которые выглядят как бледные пятна на стенке кишки. Прилегающая часть слизистой оболочки кишечника не имеет бокаловидных клеток и имеет специализированный эпителий, который включает уникальный тип клеток, М-клетки, которые транспортируют антигены к нижележащим лимфоцитам. Клетки проникают в пластырь через HEV, который избирательно экспрессирует молекулу адгезии MAdCAM-1, которая связывает лимфоциты, экспрессирующие интегрин $\alpha\beta$.⁴⁷ Лимфоциты выходят из бляшек через местные лимфатические сосуды и избирательно локализуются в собственной пластинке.

Секреторная иммунная система относится к иммунной защите, присутствующей в секреторных органах, таких как слюнные железы, слезные железы, молочные железы и GALT. Их основную защиту обеспечивают секреторные IgA. Димерный IgA связывается с рецептором поли-Ig на базальной поверхности эпителиальных клеток и транспортируется через эпителий.

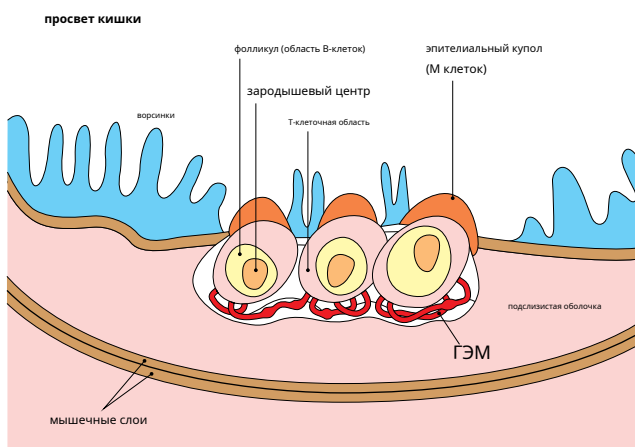


Рис. 1.18 Структура пейеровой бляшки.

РЕЦЕПТОРЫ АНТИГЕНА

Иммунная система имеет два основных способа специфического распознавания антигена. В-клетки распознают интактные антигены с помощью рецептора В-клеток (BCR), формы антитела на поверхности клетки. Напротив, Т-клетки распознают антиген, происходящий из других клеток, используя свой Т-клеточный рецептор (TCR). Многие клетки также имеют рецепторы для компонентов микробных патогенов, которые предшествуют эволюции лимфоцитов.

Антигенермин, используемый для описания любой молекулы, которая может быть распознана В-клетками или Т-клетками. Как правило, иммуноглобулины (антитела) распознают и связываются с интактными антигенами или большими фрагментами, сохранившими некоторую третичную структуру. Большинство Т-клеток распознают полипептидные фрагменты антигенов, которые стали ассоциироваться с молекулами, кодируемыми главным комплексом гистосовместимости (МНС), и которые экспрессируются на поверхности других клеток организма.

антигенные детерминанты, или эпитопы, являются частями антигена, с которыми связывается иммуноглобулин. Антигены обычно имеют множество детерминант, которые могут отличаться друг от друга или могут представлять собой повторяющиеся молекулярные структуры. Практически вся поверхность белка потенциально антигенна. **Рисунок 2.1** иллюстрирует эпитопы на лизоциме, распознаваемые тремя разными моноклональными антителами.

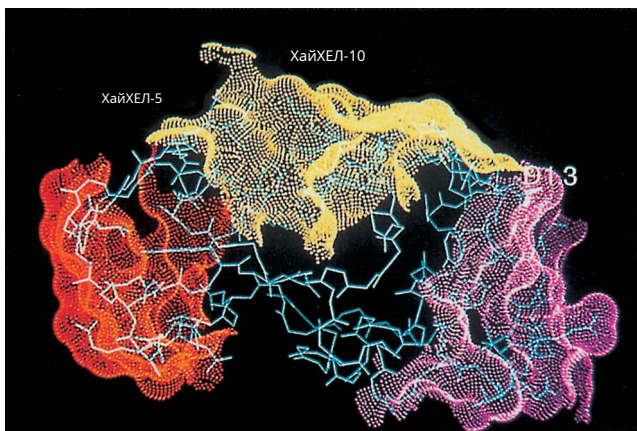


Рис. 2.1. Три эпитопа лизоцима. Предоставлено Д. Р. Дэвисом.

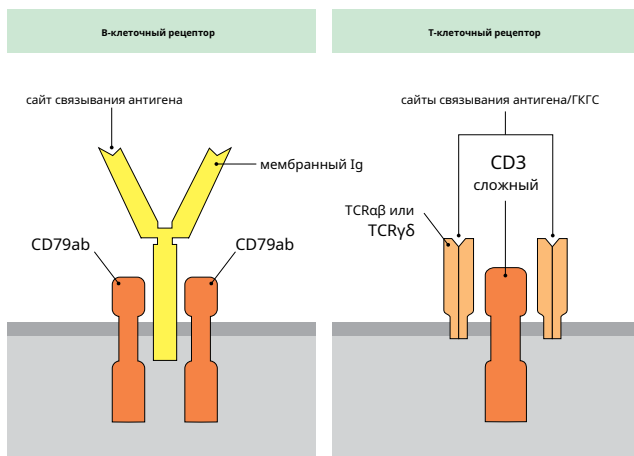


Рис. 2.2. Рецепторы антигена на В-клетках и Т-клетках.

Антитела (Ab)/иммуноглобулины (Ig) первоначально были идентифицированы как класс белков сыворотки, индуцируемых после контакта с антигеном, которые специфически связываются с антигеном, вызвавшим их образование.

В-клеточный рецептор (BCR) представляет собой мембраносвязанную форму антитела, функционирующую как рецептор антигена. Рецептор связан с двумя полипептидами, Igα и Igβ (CD79a и CD79b).

Igα и **Igβ (CD79)** представляют собой трансмембранные молекулы, которые передают сигналы активации В-клетке и необходимы для экспрессии BCR. Следовательно, CD79 является маркером зрелых В-клеток.

Т-клеточные антигенные рецепторы (TCR) являются интегральными мембранными белками на всех зрелых Т-клетках, которые специфически распознают антигенные пептиды, связанные с молекулами, кодируемыми МНС. Рецептор состоит из гетеродимера, ответственного за связывание МНС/антигена, и кластера ассоциированных мембраносвязанных полипептидов, комплекса CD3, который запускает активацию клетки. МНС/антиген-связывающая часть TCR различается у разных клонов Т-клеток, но пептиды комплекса CD3 (γ, δ, ε2, ζ2) неизменны.

Иммунорецепторные мотивы активации тирозина (ITAM) представляют собой сегменты, обнаруженные во внутрицитоплазматической части многих иммунных рецепторов, включая CD79 и CD3, которые являются мишенями для фосфорилирования тирозинкиназами. Фосфорилирование ITAM способствует активации клеток.

СТРУКТУРА АНТИТЕЛА

Тяжелые цепи и **легкие цепи**. Все молекулы антител имеют базовую четырехцепочечную полипептидную структуру, состоящую из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей, стабилизированных и сшитых внутри- и межцепочечными дисульфидными связями (красный цвет) (Рис. 2.3). Тяжелые цепи гликозилированы (между CH2-доменами IgG). Существует пять основных типов тяжелой цепи Ig (μ , γ , α , ϵ , δ), состоящих из 450–600 аминокислотных остатков, и тип определяет класс антитела. Легкие цепи бывают двух основных типов (κ , λ), состоящий примерно из 230 остатков. Любой тип легкой цепи может ассоциироваться с любой из тяжелых цепей. И тяжелые, и легкие цепи свернуты в домены.

Пре-В-клеточный рецептор представляет собой рецептор, обнаруженный на развивающихся В-клетках, состоящий из одной тяжелой цепи μ и суррогатной легкой цепи.

Мембранная также **секретируемые иммуноглобулины (Ig)**. Антитела могут продуцироваться либо в виде интегральных мембранных белков зрелых В-клеток, которые действуют как их антигенный рецептор (BCR), либо в секретируемой форме. Секретируемые Ig структурно идентичны своим мембранным аналогам, за исключением отсутствия трансмембранного сегмента и короткого внутрицитоплазматического сегмента на С-конце. Секретируемые Ig присутствуют во внеклеточной жидкости и выделениях. Наивные В-клетки экспрессируют мембранный Ig, но после активации антигеном и дифференцировки в плазматические клетки переключаются на продукцию секретируемых иммуноглобулинов.

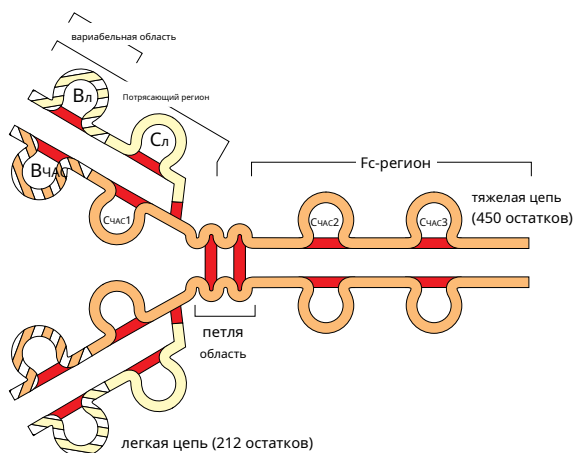


Рис. 2.3 Структура полипептидной цепи IgG1.

Переменная (В) а также **Постоянные (С) области**. Изучение степени вариабельности аминокислот между различными молекулами антител одного класса показывает, что наибольшее количество вариаций последовательностей сосредоточено в N-концевых доменах легкой и тяжелой цепей; поэтому это называется областью V. V-области одной легкой и одной тяжелой цепи образуют сайт связывания антигена. Остальные домены относительно инвариантны в пределах любого конкретного класса антител и поэтому называются константной (С) областью. Домены молекул антител называются в зависимости от того, являются ли они переменными или постоянными, а также в зависимости от того, находятся ли они в легкой или тяжелой цепи. Например:

В_Л а также **В_Т** представляют собой переменные домены тяжелых и легких цепей.

С_Л а также **С_Т 1** константные домены легкой цепи и первого константного домена тяжелой цепи соответственно.

С_У и **С_Т 2** являются доменами тяжелой цепи, которые указывают на класс антитела. Например, **С 1** представляет собой первый константный домен тяжелой цепи μ антитела IgM.

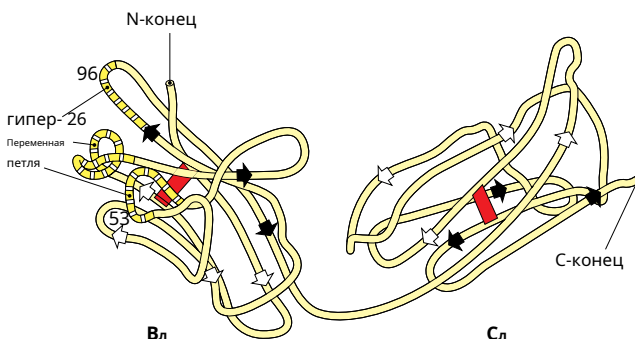


Рис. 2.4. Схема укладки легкой цепи иммуноглобулина.

Потрясающе а также **Fc-области** относятся к двум областям антитела, соответствующим связывающей антитело (Fab) и константной (Fc) областям (Рис. 2.3). Номенклатура первоначально относилась к фрагментам, полученным при расщеплении ферментом папаином.

Шарнирная область представляет собой участок тяжелой цепи, который содержит дисульфидные связи между тяжелыми цепями и придает молекуле антитела гибкость сегментов, так что оба сайта связывания антигена могут независимо связываться с поверхностью патогена.

СТРУКТУРНЫЕ ВАРИАЦИИ АНТИТЕЛА

Классы также **Подклассы (изотипы)**. Антитела могут быть сгруппированы на основе структурного сходства в разные классы и подклассы в зависимости от их тяжелых цепей. Каждый класс выполняет разные функции. У млекопитающих выделяют пять классов антител: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. IgG и IgA далее делятся на подклассы. Количество подклассов варьируется между видами. Например, у человека существует четыре подкласса IgG, от IgG1 до IgG4. Поскольку у каждого человека есть ген для каждого из классов и подклассов, это изотипические варианты или изотипы антител.

Каппа также **Лямбда цепи**. Легкие цепи антител также можно разделить на два типа, а именно κ и λ , которые кодируются отдельными генными локусами. Они тоже являются изотипическими вариантами. Любой тип легкой цепи может сочетаться с одной из тяжелых цепей.

Аллельное исключение это процесс, при котором клетка использует либо ген из своей материнской хромосомы, либо ген из отцовской хромосомы, но не оба гена. Отдельные В-клетки демонстрируют аллельное исключение своих генов тяжелой и легкой цепей. Т-клетки также демонстрируют аллельное исключение их гетеродимеров TCR $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$.

Одноцепочечные антитела. Виды Camelidae (верблюды и ламы) продуцируют антитела, состоящие из парных тяжелых цепей (без легких цепей). Эти антитела демонстрируют, что тяжелая цепь сама по себе может образовывать эффективный сайт связывания антигена.

Однодоменные антитела (нанотела) представляют собой одиночные V-домены антител, полученные с помощью генной инженерии. Они используются для приложений, требующих нацеливания или иммунного распознавания.

Идиотипы (идентификаторы) являются вариантами, вызванными структурной гетерогенностью в областях иммуноглобулина V, которая связана с разнообразием, необходимым для связывания различных антигенов. Некоторые идиотипы производятся только животными, имеющими определенный набор генов Ig (гаплотипы), и это «идиотипы зародышевой линии».

Повторяющийся также **доминантные идиотипы**. Иногда в иммунном ответе разных людей на определенный антиген часто наблюдается определенный идиотип. Это повторяющийся идиотип. Если идиотип составляет основную часть гуморального ответа на этот антиген, то это доминантный идиотип.

Идиотопы представляют собой антигенные детерминанты (эпитопы) на V-областях антител, которые могут распознаваться антиидиотипическими антителами. Идиотип идентифицируется набором идиотопов, которые он выражает. Отдельные идиотопы могут присутствовать более чем на одном антителе.

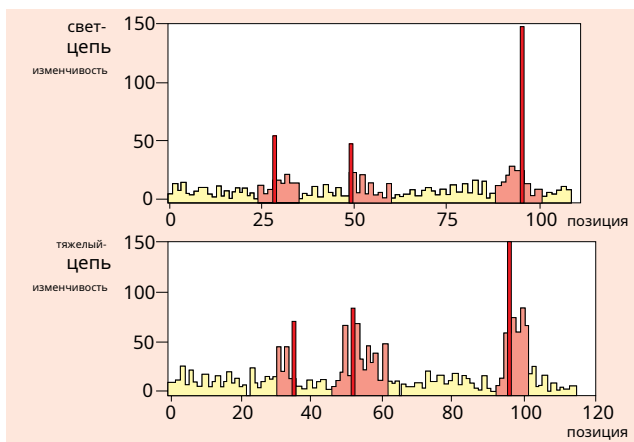


Рис. 2.5 График Кабата и Ву для тяжелых и легких цепей антител.

Сюжет Кабата и Ву показывает вариабельность аминокислотной последовательности в иммуноглобулине, определенную путем сравнения аминокислотной последовательности многих различных антител. Он отображает изменчивость в зависимости от положения аминокислот, тем самым выделяя наиболее вариабельные области тяжелой и легкой цепей.

Гипервариабельные области также **Сегменты каркаса**. Внутри V-доменов тяжелой и легкой цепей имеются три области наибольшей вариабельности, которые сгруппированы в антигенсвязывающем сайте. (красный на графике Кабата и Ву выше). Эти гипервариабельные сегменты разделены относительно инвариантными каркасными сегментами.

Области, определяющие комплементарность (CDR) являются частями V-доменов, которые образуют сайт связывания антигена. Сворачивание V-домена объединяет CDR на дистальном конце молекулы.

Аллотипы являются вариантами из-за внутривидовых генетических различий. Каждый человек имеет определенный вариант в каждом локусе гена Ig, который часто будет отличаться от такового у других людей. У людей серия аллотипов Gm обнаруживается на тяжелых цепях IgG.

Семейство супергенов иммуноглобулинов (IgSF). Доменная структура, наблюдаемая в антителах, состоящая из трех или четырех полипептидных петель, стабилизированных β -складчатым листом и дисульфидной связью (иногда называемой β -стволом), обнаружена во многих молекулах, которые все принадлежат к семейству супергенов иммуноглобулинов (см. **Рис. 2.4**). Домен наблюдается в рецепторах клеточной поверхности, включая CD2, CD4, CD8, TCR, молекулы МНС и рецепторы Fc (CD16, CD32, CD64).

ФУНКЦИИ АНТИТЕЛА

Антитела представляют собой бифункциональные молекулы. Их первая функция — связывание антигена, а вторая — взаимодействие с тканями и эффекторными системами хозяина для облегчения удаления антигена. Некоторые функции антител могут быть опосредованы простым связыванием с антигеном. Например, антитела против поверхностных молекул вирусов могут препятствовать их связыванию с клетками-хозяевами и их заражению. Однако для большинства функций антител требуется, чтобы комплекс антиген:антитело связывался с рецепторами Fc на клетках.

Антигенсвязывающие сайты формируются из V-доменов тяжелой и легкой цепи, тогда как C-домены Fc-области взаимодействуют с клетками иммунной системы и C1q системы комплемента. Различные классы и подклассы антител взаимодействуют с разными клетками и поэтому выполняют разные функции.

IgG является основным сывороточным Ig и представляет собой основное антитело при вторичном иммунном ответе на большинство антигенов. У людей он передается через плаценту, чтобы обеспечить защиту в неонатальной жизни. Все подклассы IgG, кроме IgG4, могут связываться с C1q сайтами в Cγ2, чтобы активировать классический путь комплемента. IgG может действовать как опсонин, связывая иммунные комплексы с рецепторами Fc на нейтрофилах и макрофагах. Он также может сенсibilизировать клетки-мишени для разрушения крупными гранулярными лимфоцитами с Fc-рецепторами.

FcRn является плацентарным рецептором Fc, который связывает все подклассы IgG и транспортирует их в кровотоки плода.

IgM представляет собой пентамер основной четырехцепочечной структуры. Это первый класс, который вырабатывается во время развития иммунной системы и при первичном иммунном ответе. Он очень эффективно связывает комплемент и является основным компонентом антител в ответ на T-независимые антигены.

IgD является следовым антителом в сыворотке, но действует как рецептор клеточной поверхности на многих B-клетках, где оно коэкспрессируется с IgM. IgD способствует иммунной защите слизистых оболочек и может выступать в качестве адаптера для иммунного распознавания тучными клетками и базофилами.

IgA встречается в виде мономеров, димеров и полимеров основного четырехцепочечного звена, существующего у людей в основном в виде мономеров, а у других видов - в виде димеров. IgA является наиболее распространенным классом Ig в выделениях, где он защищает слизистые оболочки. Он также содержится в молозиве и особенно важен для защиты новорожденных видов, которые не передают IgG через плаценту.

цепочка J представляет собой полипептид, присутствующий в полимерных Ig (IgM и IgA), что облегчает их полимеризацию. Он синтезируется B-клетками, но не кодируется генами Ig.

Рецептор поли-Ig присутствует на серозной поверхности эпителиальных клеток, которые транспортируют и секретируют IgA. Он является членом семейства супергенов Ig с пятью доменами. Димеры IgA связываются с рецептором и транспортируются через эпителий. Затем рецептор расщепляется, образуя секреторную часть и высвобождая секретируемый IgA путем экзоцитоза.

Секреторная часть представляет собой высвобожденную форму поли-Ig-рецептора, который присоединяется к IgA дисульфидными связями и наматывается вокруг C-доменов IgA, чтобы защитить его от деградации ферментами.

IgE связывается с высокоаффинными Fc-рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофилах, где он делает их чувствительными к высвобождению медиаторов воспаления, таких как гистамин, после контакта с антигеном. IgE особенно важен для защиты от гельминтозов, но он также опосредует реакции гиперчувствительности I типа, такие как астма и сенная лихорадка.

иммуноглобулин	тяжелая цепь	средняя молекулярная концентрация (мг/мл)	молекулярная масса (кДа)	количество тяжелых цепных доменов	дополнить КИ активация	плацентарный перенос	эпителиальный транспорт	связывание тучных клеток
IgG1	γ1	9	146	4	+	+		
IgG2	γ2	3	146	4	+	+		
IgG3	γ3	1	170	4	+	+		
IgG4	γ4	0,5	146	4		+		
IgM	μ	1,5	970	5	+			
IgD	δ	0,03	184	4				+
IgA1	α1	3,0	160	4				
IgA2	α2	0,5	160	4				
sIgA	α1 или α2	0,05	385	4			+	
IgE	ε	0,00005	188	5				+

Рис. 2.6 Свойства изотипов иммуноглобулинов человека.

ГЕНЫ АНТИТЕЛ

Гены антител лежат в трех локусах генов на отдельных хромосомах; эти *ИГК*, *ИГЛ* (κ , λ), а также *IGH* локусы тяжелой цепи. В каждом из этих локусов имеется большое количество различных генных сегментов, кодирующих полипептиды (экзоны), разделенных сегментами, не кодирующими белок (интроны), но содержащими последовательности, важные для контроля генов и процесса рекомбинации. Гены антител подвергаются ряду рекомбинационных событий во время развития и созревания В-клеток. Первыми событиями являются реаранжировки ДНК генов H- и L-цепей с образованием генных сегментов, кодирующих их V-домены.

Генерация разнообразия это процесс, при котором образуется большое количество V-областей антител. Это достигается за счет:

- Множество различных генов V зародышевой линии в *ИГК*, *ИГЛ*, а также *IGH* локусы
- Рекомбинация между сегментами генов V, D и J.
- Вставка нуклеотидов не зародышевой линии (N) в соединения.
- Различные комбинации легких и тяжелых цепей.
- Соматическая мутация рекомбинированных генов, кодирующих тяжелые или легкие V-домены.

Рецепторы Т-клеток диверсифицированы по сходным механизмам, хотя гены TCR не подвержены соматическим мутациям.

V гены кодируют N-концевые 95 (приблизительно) аминокислот V-доменов антитела. Количество генов V в каждом локусе варьируется между локусами и видами. Аналогичные гены V присутствуют в четырех локусах генов, кодирующих цепи TCR.

J-гены также **гены D**. Чтобы получить ген, кодирующий V-домен тяжелой цепи, любой из генов V H-цепи рекомбинируют с любым из небольшого числа генов D (разнообразие) и J (соединение) для получения гена VDJ. Рекомбинация генов легкой цепи аналогична, за исключением того, что они не имеют сегментов D-гена, а ген V рекомбинируется непосредственно с геном J. Т-клеточный рецептор *TCR β* также *TCRD* локусы имеют аналогичные гены D и J, в то время как *TCR α* а также *TKP* локусы имеют только J-гены. (Обратите внимание, что гены J не следует путать с цепями J.)

Сигнальные последовательности рекомбинации (RSS) и **Правило 12/23**. Соматическая рекомбинация представляет собой процесс, посредством которого различные генные сегменты для антигенных рецепторов собираются вместе и соединяются. Этот процесс зависит от специфических последовательностей рекомбинации, фланкирующих каждый ген V, D и J, которые соприкасаются с сегментами, которые затем ферментативно разрезаются и воссоединяются для удаления промежуточных интронов. Последовательности состоят из гептамера, 12 или 23 оснований и нонамера. Правило 12/23 гласит, что фланкирующая последовательность из 12 оснований может рекомбинировать только с одним из 23 оснований. Это гарантирует, что тяжелые цепи производят только рекомбинации VDJ, а легкие цепи только рекомбинируют VJ.

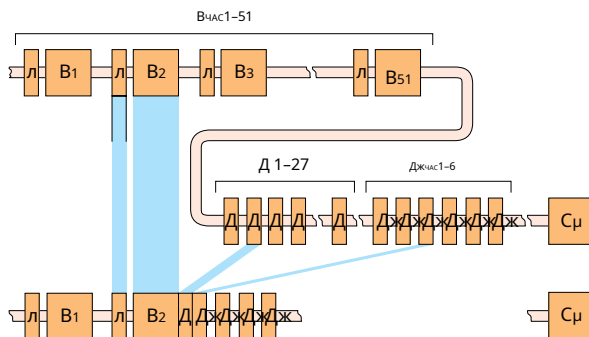


Рис. 2.7 Рекомбинация VDJ в локусе IGН человека.

Узловое разнообразие создается, когда точка лигирования в рекомбинации генов антител (V, VD, DJ) различается между В-клетками, использующими одни и те же генные сегменты. В результате этого сдвига образуются другие кодоны — см. последовательность антитела S107 в [Рис. 2.8](#).

Разнообразие N-региона создается, когда дополнительные нуклеотиды вставляются в промежуток между рекомбинирующими сегментами гена без соответствующей последовательности ДНК зародышевой линии — см. последовательность антитела M167 в [Рис. 2.8](#). Рамка считывания должна быть восстановлена для получения функционального антитела.

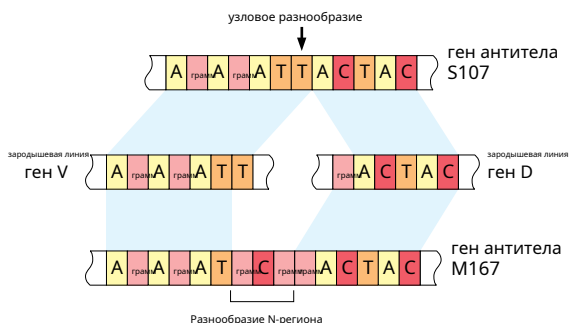


Рис. 2.8 Разнообразие узлов и N-областей на узле VD.

RAG-1, RAG2 (гены, активирующие рекомбинацию) контролируют рекомбинацию *ТКР* генов в Т-клетках или *ИГ* генов в В-клетках. Ферменты распознают сигнальные последовательности рекомбинации и объединяют их, чтобы инициировать рекомбинацию, производя двухцепочечный разрыв.

Терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (Tdt)

представляет собой фермент, способный добавлять нуклеотиды к открытым концам ДНК во время рекомбинации; эти нуклеотиды включаются в соединения между сегментами генов V, D и J.

Соматическая гипермутация представляет собой процесс, посредством которого в течение жизни В-клетки происходят изменения оснований ДНК, приводящие к точковым мутациям в полипептидах Ig. Высокая частота мутаций связана с рекомбинацией генов VJ и VDJ. Механизм активируется в центробластах и связан с переключением классов — молекулы IgG обычно больше отличаются от последовательностей зародышевой линии, чем IgM.

Переключение классов Это процесс, посредством которого В-клетка может переключать класс продуцируемых ею Ig, сохраняя при этом ту же антигенную специфичность. Первоначально В-клетка присоединяет ген C μ к своему гену VDJ, но другие гены C могут вытеснять ген μ в процессе, называемом переключением класса. Всем генам тяжелой цепи C, кроме C δ , предшествует последовательность переключения. Переключение осуществляется путем переноса нового гена C на положение, занимаемое геном C μ , с потерей промежуточных генов C. Этот процесс проиллюстрирован ниже для переключения с IgM на IgG1. Клетка также может переключать классы, производя очень длинные первичные транскрипты, которые затем сплайсируются, чтобы соединить новый ген C с VDJ. Процесс контролируется Т-клетками и модулируется цитокинами. Например, у человека IL-4 способствует переключению на IgG4 и IgE, тогда как IL-5 способствует переключению на IgA.

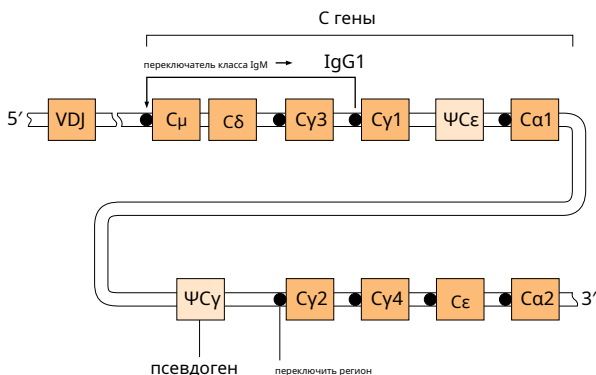


Рис. 2.9 Переключение классов у человека *IGH* Локус гена C.

Индукцированная активацией цитидиндезаминаза (AID) представляет собой фермент, индуцируемый в В-клетках зародышевого центра, необходимый как для соматических мутаций, так и для переключения классов.

гены С. Гены константной области тяжелой цепи расположены ниже по течению (3') рекомбинированного гена VDJ. Каждый ген состоит из серии экзонов, кодирующих отдельные С-домены, а также отдельных экзонов для шарнира (кроме IgA), а также для трансмембранной и цитоплазматической областей. Первичный транскрипт тяжелых цепей может быть подвергнут процессингу с получением мРНК мембранного или секретируемого Ig. Чтобы получить мембранный Ig, экзоны для трансмембранных сегментов сплайсируются до точки, находящейся непосредственно внутри конечного С-домена. Если этого не происходит, стоп-сигнал сохраняется и продуцируется мРНК секретируемого Ig. Точка полиаденилирования контролирует, как будет сплайсироваться первичный транскрипт.

Синтез антител. Сегмент ДНК, кодирующий рекомбинированный участок VDJ (тяжелая цепь) или VJ (легкая цепь) и домены С, транскрибируется в первичный РНК-транскрипт, который все еще содержит интроны. Затем транскрипт подвергается сплайсингу для удаления интронов с образованием мРНК, которая транслируется через мембрану эндоплазматического ретикула (ЭР). Каждая мРНК имеет лидерную или сигнальную последовательность, с помощью которой она направляется в ЭР. Процесс проиллюстрирован ниже для мембранного полипептида IgM μ . Полные Ig собираются и гликозилируются в ЭР и сохраняются в аппарате Гольджи. Секретируемый Ig высвобождается путем экзоцитоза, тогда как мембранный Ig, связанный с CD79-сигнальными пептидами, перемещается на поверхность клетки.

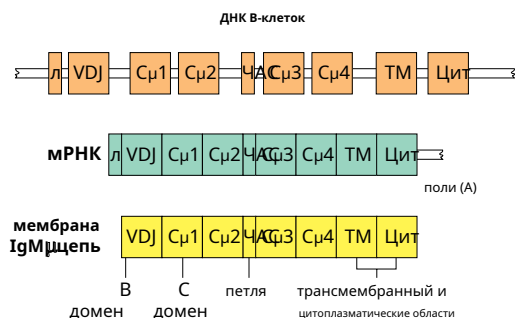


Рис. 2.10. Получение полипептида IgM μ .

БИОТЕХНОЛОГИЯ АНТИТЕЛ

Большая часть ранних работ по выяснению структуры антител выполнялась с использованием фрагментов антител. Например, Fab и F(ab') фрагменты IgG₂ продуцируются расщеплением папаином или пепсином соответственно. Разработка технологии моноклональных антител стала важным шагом вперед, позволившим исследователям производить большие количества четко определенных антител. В настоящее время генная инженерия используется для создания антител и фрагментов антител для конкретных применений.

поликлональный также **моноклональные антитела**. Иммунизация животного стимулирует выработку антител большим количеством различных клонов В-клеток. Эти антитела будут различаться по своей эпитопной специфичности и аффинности к антигену. Такие антитела называются «поликлональными». Напротив, антитела, продуцируемые одним клоном В-клеток (моноклональные антитела), обладают определенной специфичностью и аффинностью. Обратите внимание, что моноклональное антитело не обязательно имеет более высокую аффинность, чем поликлональное антитело. Его эффективность зависит от анализа или цели, для которой он используется.

Фаговый дисплей представляет собой способ получения фрагментов антител. Смешанные мРНК для антитела V_H и V_L домены перекрестно сшиты спейсером, чтобы получить ген Fv-фрагмента. Ген встраивают в вектор (фаг), который экспрессирует Fv на своих концах. Фаги отбирают в соответствии с их специфичностью связывания и трансфицируют в бактерии для синтеза Fv-фрагментов.

Химерные антитела получают путем слияния генов домена(ов) одного антитела с генами другого, например, для сплайсинга домена V одного вида с доменами C другого.

Гуманизированные антитела необходимы там, где само антитело не должно быть антигенным, например, для длительной терапии больных. Гены антигенсвязывающих гипервариабельных областей требуемого антитела встраивают в гены, кодирующие каркасные области V-домена тяжелой или легкой цепи человека.

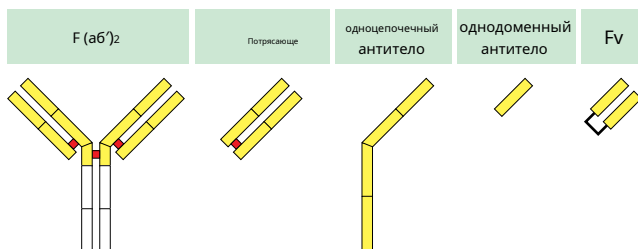


Рис. 2.11. Фрагменты антител.

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Терапия антителами является использование моноклональных антител для лечения заболеваний, обычно опухолей или аутоиммунных заболеваний. Некоторые используются для предотвращения отторжения трансплантата (см. стр. 109, [Рис. 3.46](#)). Первые моноклональные антитела были получены у мышей, но они были потенциально иммуногенны для человека и менее подходили для длительной терапии. Иммуногенность была снижена с помощью генной инженерии для получения химерных антител, содержащих антигенсвязывающие V-домены исходного антитела и C-домены человека. Альтернативно, гуманизированные антитела с антигенсвязывающими гипервариабельными областями, встроенными в каркас гена человеческого антитела, являются еще менее иммуногенными. Полностью человеческие антитела могут быть получены у мышей, трансгенных по генам человеческого иммуноглобулина.

Биспецифические антитела представляют собой терапевтические антитела с двумя различными специфичностями, которые можно использовать для перекрестного связывания разных типов клеток, чтобы способствовать их взаимодействию.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство имеют часть антитела, нацеленную на клетку или ткань и соединенную с лекарственным веществом, которое высвобождается, когда конъюгат достигает ткани-мишени.

Слитые белки для иммунных приложений (FPIA) получают путем слияния генов одного или нескольких доменов антитела с геном доменов другого терапевтического белка. Если используются V-домены антитела, они сочетают в себе нацеливающие свойства антитела с функцией партнера по слиянию. В некоторых случаях гены C-доменов антител используются в качестве партнеров по слиянию для получения белка, который легко обнаруживается (с помощью антител к области Fc) и/или способен связываться с рецепторами Fc. Слияние с доменами Fc также может стабилизировать партнера по слиянию. Примеры FPIA показаны на [Рис. 2.12](#).

Слитый белок Fc	Партнер по слиянию	Цель	Клинические показания
Этанерцепт	Рецептор ФНО TNFSF1A	ФНО	Тяжелый ревматоидный артрит и другие аутоиммунные артриты
Абатерцепт	ЦТЛА-4	CD80, CD86	Ингибирует отторжение почечного трансплантата
Белатерцепт	ЦТЛА-4	CD80, CD86	
Атацицепт	Рецептор ФНО TNFSF13B	ТАСИ	РА, СКВ,
Иберцепт	FLT1-КДР	ВЕГФА	Раки
Рилонацепт	Аксессуар рецептора IL-1 белок + IL-1R1	Ил-1	Семейная простуда аутоиммунный синдром

Рис. 2.12. Слитые белки Fc.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИГЕН-АНТЕЛО

эпитопа также **Паратопа** являются частью номенклатуры, используемой для описания взаимодействия между антигеном и молекулами антиген-рецептор, включая антитела. Эпитоп представляет собой антигенную детерминанту; паратоп, образованный гипервариабельными петлями V-доменов, представляет собой часть антитела, которая связывается с эпитопом.

Контактные остатки представляют собой аминокислоты эпитопа и паратопа, которые вносят вклад в связь антиген-антитело.

Непрерывный также **Прерывистые эпитопы**. Изучение молекулярного взаимодействия между антигеном и антителом показывает, что некоторые из эпитопов образованы одним линейным отрезком аминокислот (непрерывный эпитоп). Однако в большинстве случаев эпитоп имеет контактные остатки из разных участков антигена, объединенные за счет укладки полипептида (прерывистый эпитоп).

Связь антиген-антитело. Антитела специфически связываются с антигеном, вызвавшим их образование, посредством множественных нековалентных связей, включая силы Ван-дер-Ваальса, солевые мостики, водородные связи и гидрофобные взаимодействия. Кристаллографические исследования иммунных комплексов между антителами и белковыми антигенами показывают, что они взаимодействуют за счет комплементарных поверхностей до 1000 Å.с третьей гипервариабельной областью (VJ, VDJ), расположенной вблизи центра сайта связывания. Гипервариабельные области обеих L- и H-цепей вносят контактные остатки. [Рисунок 2.13](#) (вверху) показан антиген лизоцима (зеленый), а также легкая (желтый) и тяжелая (синий) цепи комплексного антилизоцимного Fab. На нижней диаграмме показаны молекулы, повернутые вперед на 90°, с контактными остатками (красные), пронумерованными на взаимодействующих гранях.

Нейтрализация заряда относится к наблюдению, что заряженные контактные остатки на эпитопе часто нейтрализуются остатками противоположного заряда на паратопе. Это особенно важно в центре сайта связывания.

Индукцированная посадка относится к изгибу остатков в гипервариабельных петлях при контакте с эпитопом, что может происходить для обеспечения оптимальной подгонки взаимодействующих молекул.

Аффинность антитела является мерой прочности связи между одиночным эпитопом и паратопом. Это зависит от суммы энергий связи нековалентных взаимодействий, противопоставленных естественному отталкиванию между молекулами, и энергии, необходимой для внесения любых необходимых искажений, обеспечивающих связывание (индуцированное соответствие).

Валентность антител описывает количество сайтов связывания на молекуле. Например, IgG имеет два сайта, а IgM — десять, хотя фактическое количество связей, которые могут быть образованы, зависит от конфигурации антигена.

Авидность антител представляет собой общую силу связи антиген-антитело, которая связана с аффинностью связей паратоп-эпитоп и валентностью антитела. Энергия связи значительно увеличивается, когда образуется несколько связей, поэтому авидность обычно превышает аффинность.

Перекрестная реакция. Некоторые антисыворотки не являются полностью специфичными в отношении индуцирующего их антигена, но связывают родственные (перекрестно реагирующие) антигены либо потому, что они имеют общий эпитоп, либо потому, что молекулярные формы перекрестно реагирующих антигенов сходны.

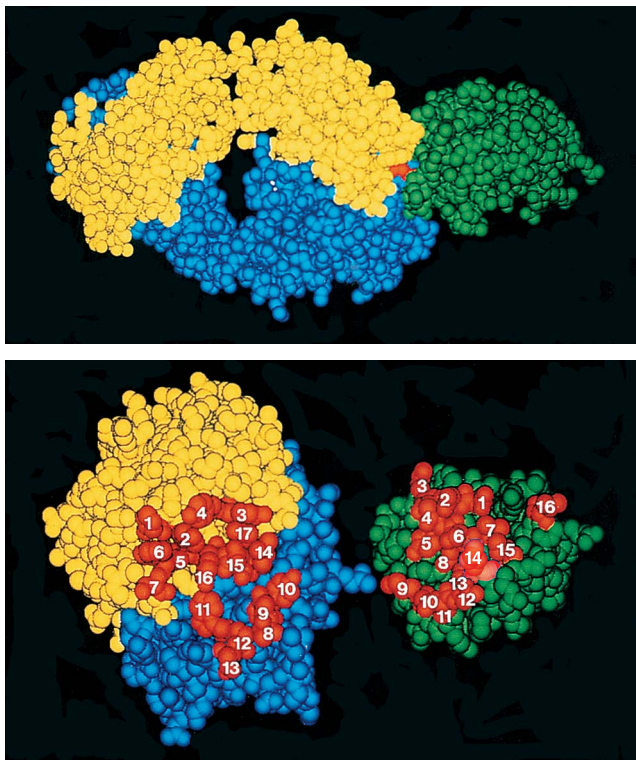


Рис. 2.13. Комплекс Fab:лизоцим. Предоставлено Р. Дж. Поляком из *Наука* 1986, 233:747. Copyright 1986 AAAS.

РЕЦЕПТОР Т-КЛЕТОЧНОГО АНТИГЕНА (TCR)

Рецептор Т-клеточного антигена состоит из гетеродимера (Ti) и ряда связанных полипептидов, образующих комплекс CD3. Димер распознает процессированный антиген, связанный с молекулой МНС. Комплекс CD3 необходим для экспрессии рецептора и участвует в передаче сигнала.

TCR $\alpha\beta$ (TCR2) а также **TCR $\gamma\delta$ (TCR1)**. Полипептидные цепи антигенсвязывающей части рецептора кодируются четырьмя различными генными локусами: *ТКРА*, *Б*, *Г* а также *Д*. Любая Т-клетка будет экспрессировать либо $\alpha\beta$ или рецептор $\gamma\delta$. Подавляющее большинство тимоцитов и периферических Т-клеток имеют TCR $\alpha\beta$.

Ти это термин, используемый для отличия антигена: МНС-связывающая часть (которая различается между клетками) от мономорфного комплекса CD3. N-концевые домены $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ напоминают связанные с мембраной Fab с переменными (V) доменами, образующими антиген: МНС-рецептор и проксимальные к мембране константные (C) домены.

Комплекс CD3 у человека состоит из четырех полипептидных цепей, каждая из которых охватывает клеточную мембрану. Это цепи γ , δ , ϵ и ζ . Первые три являются структурно родственными однодоменными членами семейства супергенов Ig; цепи ζ не связаны между собой и образуют димеры ζ - ζ . У мышей пятая цепь, η , также присутствует в качестве миноритарного альтернативного партнера для цепей ζ , образуя димер η - ζ . Димер CD3 ζ - ζ имеет внутриклеточные мотивы ITAM, которые фосфорилируются после того, как рецептор связывается с антигеном: МНС, позволяя ему связываться с киназами, которые инициируют активацию Т-клеток.

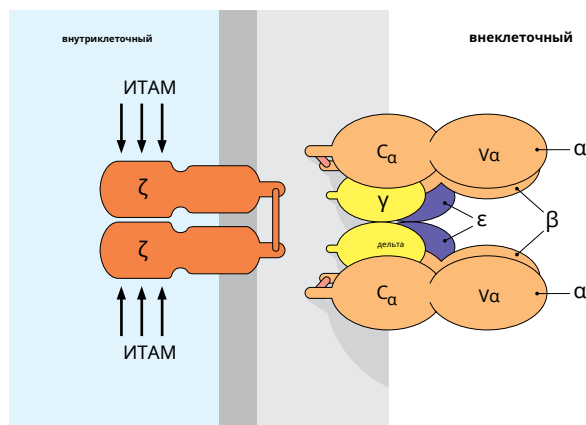
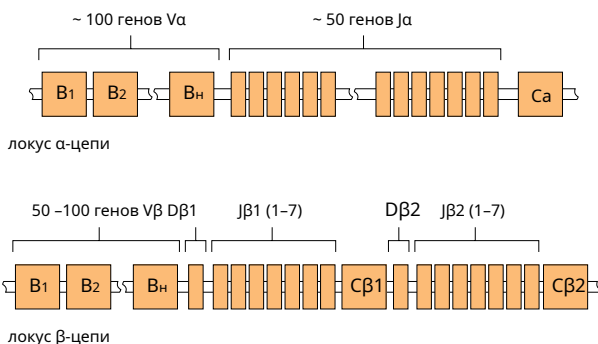


Рис. 2.14. Модель рецепторного комплекса Т-клетки (TCR2).

ГЕНЫ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Гены для антигена: МНС-связывающая часть TCR подобны генам антитела, поскольку они состоят из множества сегментов V, D и J, которые рекомбинируют во время развития Т-клеток с образованием функциональных генов VDJ или VJ (см. стр. 34). Они кодируют N-концевые V-домены TCR. Локусы α и γ имеют только сегменты V и J, тогда как локусы β и δ имеют сегменты V, D и J. Рекомбинированный ген V связан с экзонами доменов C, короткой шарнирной частью (содержащей межцепочечную дисульфидную связь), трансмембранным и цитоплазматическим сегментами. Расположение локусов α и β человека показано ниже, а расположение локусов α , β и δ мыши очень похоже. Обратите внимание, что существуют тандемные наборы генов для областей D, J и C β -цепи. Каждый локус отличается, хотя гены δ -цепи D, J и C лежат между генами V и J. Процесс рекомбинации может обеспечить изменчивость точного положения связывания V с J, возможность связывания D-сегментов во всех трех рамках считывания и добавление разнообразия N-областей, то есть вставку оснований, не закодированных в зародышевой линии. Теоретически расположение рекомбинационных последовательностей, фланкирующих гены D β и D δ , позволяет собирать гены с более чем одной областью D (то есть VDDJ). В отличие от генов антител, гены TCR не подвергаются соматической гипермутации. Тем не менее количество разнообразия, которое может быть получено, по меньшей мере столь же велико, как и для антител. Гены полипептидов γ , δ и ϵ комплекса CD3 не перестраиваются и тесно сцеплены на хромосоме 11 у человека. Все гены CD3 необходимы для экспрессии TCR,



МОЛЕКУЛЫ МНС

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) представляет собой большую группу генов, включая те, которые кодируют молекулы МНС класса I и II, участвующие в презентации антигена Т-клеткам. Первоначально комплекс был идентифицирован как локус, кодирующий аллогенные молекулы клеточной поверхности, участвующие в отторжении трансплантата. Множество других белков также кодируются в МНС, включая компоненты комплемента (C4, C2, FB), белки теплового шока и цитокины (TNF α , TNF β).

Молекулы МНС класса I являются интегральными мембранными белками, обнаруженными во всех ядерных клетках и тромбоцитах. Это классические трансплантационные антигены, каждый из которых имеет одну полипептидную цепь, закодированную внутри МНС, пересекающую плазматическую мембрану. Внеклеточная часть имеет три домена ($\alpha 1$ – $\alpha 3$). Проксимальный к мембране домен $\alpha 3$ связан с $\beta 2$ -микроглобулином, тогда как два N-концевых домена образуют антигенсвязывающий карман, состоящий из основания β -складчатого листа, полученного из обоих доменов $\alpha 1$ и $\alpha 2$, окруженного двумя петлями α спираль. Остатки, обращенные к карману связывания, различаются у разных молекул и гаплотипов, что позволяет связываться различным антигенным пептидам. Домен $\alpha 3$ имеет сайт связывания с CD8.

$\beta 2$ -микроглобулин ($\beta 2\mu$) представляет собой полипептид, кодируемый геном вне МНС, который образует единый домен, связанный с доменами Ig. Необходим для загрузки и транспорта I класса на поверхность клетки.

Молекулы МНС класса II (неклассические) имеют ту же основную структуру, что и молекулы МНС класса I, и множество функций. Некоторые из них закодированы в МНС, но многие — нет.

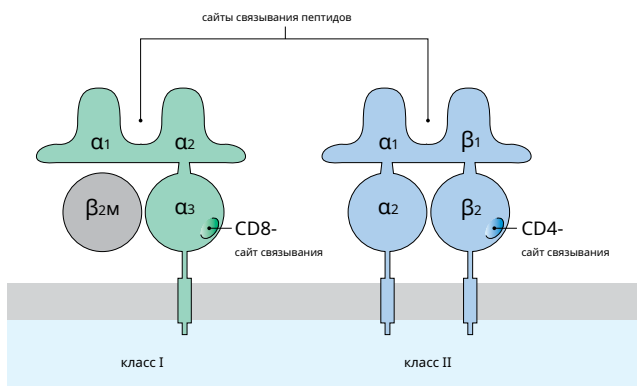


Рис. 2.16 Структуры молекул МНС класса I и класса II.

CD1 представляет собой группу из четырех молекул, подобных МНС класса I, с глубокими антигенсвязывающими карманами, которые могут вмещать ацильные группы антигенов липопротеинов и гликолипидов, таких как липоарабиноманнан из микобактерий, которые они представляют Т-клеткам.

Молекулы МНС класса II Экспрессируются на В-клетках, макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, АПК и некоторых Т-клетках. Они состоят из двух нековалентно связанных полипептидов (α и β), оба закодированы внутри МНС, и оба пересекают плазматическую мембрану, каждый из которых имеет два внеклеточных домена. Молекулы класса II напоминают молекулы класса I с N-концевыми доменами $\alpha 1$ и $\beta 1$, образующими сайт связывания пептида. Другой сайт в домене $\beta 2$ связывается с CD4. Несколько генов, подобных классу II (DM), также кодируются в МНС. Они облегчают загрузку антигенных пептидов на молекулы класса II.

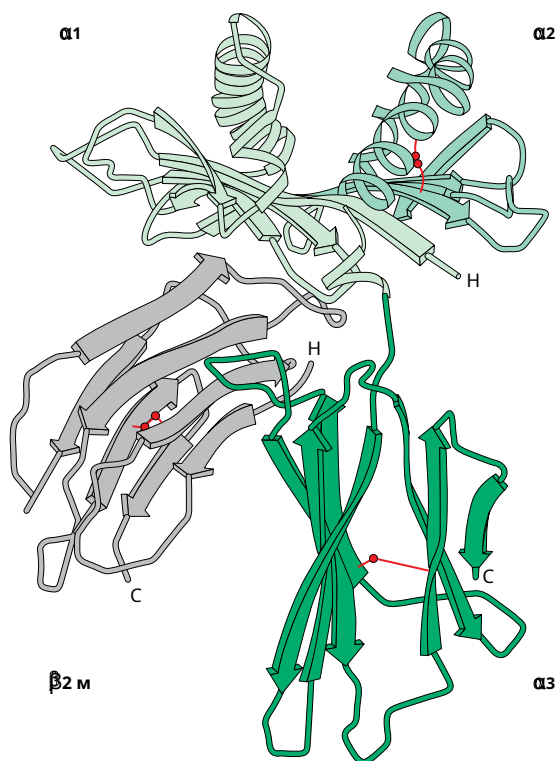


Рис. 2.17 Структура молекулы МНС класса I.

ГЕНЫ МНС

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) обнаружен у всех видов млекопитающих. У людей локус называется HLA; у мышей это комплекс H-2, а у крыс это RT-1.

HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) locus представляет собой МНС человека, названный так потому, что молекулы МНС первоначально были идентифицированы как антигены на поверхности лейкоцитов, а генетическая изменчивость молекул МНС была идентифицирована серологически. В настоящее время вариации идентифицируют с помощью генотипирования. Комплекс HLA содержит более 220 отдельных генных локусов, из которых 21 выполняет иммунологическую функцию. Гены класса I и класса II очень полиморфны: идентифицировано более 6000 вариантов последовательностей класса I и 1500 вариантов класса II. Также существуют некоторые различия в количестве копий в отдельных локусах между гаплотипами. Генный комплекс расположен на хромосоме 6 и включает три основных локуса класса I и три локуса класса II.

HLA-A, -B, а также -C локусы кодируют α-цепи классических молекул МНС класса I, экспрессируемые всеми ядросодержащими клетками, которые представляют антигены CD8-цитотоксические Т-клетки.

HLA-E кодирует молекулу, подобную классу I, которая представляет пептиды сигнальной последовательности (лидерные) классических молекул МНС класса I NK-клеткам. Комплекс распознается рецептором, состоящим из CD94 и NKG2. Гены HLA-E имеют ограниченный полиморфизм.

HLA-G представляет собой молекулу класса I, экспрессирующуюся на плацентарных синцитиотрофобластах (которые не экспрессируют HLA-A, -B и -C) и, как полагают, предотвращает отторжение аллотрансплантата плода, опосредованное NK-клетками. Он может быть получен в мембраносвязанной и растворимой формах.

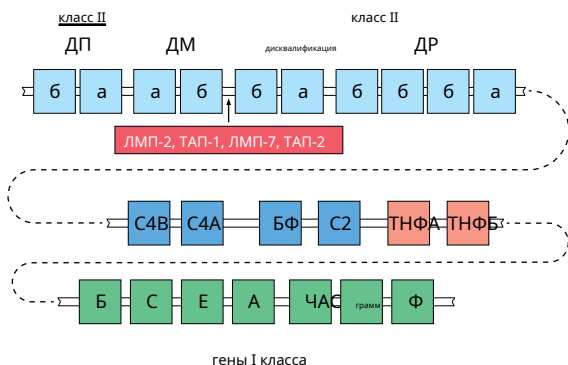


Рис. 2.18. HLA — главный комплекс гистосовместимости человека.

HLA-DP, -DQ, а также **-DR** локусы кодируют молекулы МНС класса II, экспрессируемые на APC, которые представляют пептиды CD4⁺-Т-клетки. Первоначально они были описаны как специфичность HLA-D, обнаруженная по их способности стимулировать аллогенные клетки в смешанных культурах лимфоцитов. Позже они были определены серологически, а совсем недавно — по последовательности генов. DP и DQ кодируют по одной паре α - и β -цепей класса II, а также псевдогены. Локус DR кодирует одну α -цепь и от одной до четырех β -цепей в зависимости от индивидуального гаплотипа. Поскольку α -цепи, кодируемые на одной хромосоме, могут комбинироваться с β -цепями, кодируемыми на другой, это является источником дополнительного структурного разнообразия в молекулах класса II.

HLA-DM кодирует молекулу DM класса II, которая участвует в загрузке пептидов на молекулы класса II.

ЛМП-2а также **ЛМП-7** кодируют компоненты протеасом, которые индуцируются интерфероном- γ и модифицируют функцию протеасом.

ТАП-1а также **ТАП-2** кодируют транспортеры, которые доставляют антигенные пептиды из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум (ЭР).

Гены HLA-класса III является общим термином для других генов, закодированных в МНС, включая компоненты комплемента C2 и FB, псевдоаллели для C4 (C4F и C4S), которые определяют группы крови Роджера и Чидо соответственно. Гены TNF, некоторых белков теплового шока (например, HSP7), двух природных рецепторов цитотоксичности и ферментов (например, надпочечниковая стероидная 21-гидроксилаза, CYP21) лежат в этой области.

H-2 является мышиный МНС, который находится на хромосоме 17. Существует шесть основных областей: K, M, A, E, S и D.

H-2Ka также **H-2D** кодируют молекулы МНС класса I. Локус K имеет один ген, тогда как количество генов в локусе D варьируется между штаммами.

H-2Aa также **H-2E** кодируют α - и β -цепи молекул класса II. Ранее она была обозначена как область H-2I и подразделялась на IA и IE.

X-2C включает гены компонентов комплемента и аналогична области «класса III» у человека.

область H-2T (Qaа также Места) лежит ниже основного комплекса H-2 и содержит гены для более чем 25 молекул, подобных классу I. Некоторые функционируют как гемопоэтические дифференцировочные молекулы; другие представляют антигены или взаимодействуют с NK-клетками. Некоторые из них могут быть псевдогенами, которые действуют как источник ДНК для конверсии генов с обычными молекулами класса I, чтобы способствовать разнообразию генов. Некоторые гены первоначально были идентифицированы на тимоцитах или в качестве антигенов лейкемии тимуса (Tla).

ИММУННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ НК-КЛЕТКАМИ

Естественные клетки-киллеры распознают клетки-мишени, которые не могут экспрессировать молекулы МНС класса I. Таким образом, они обеспечивают защиту от вирусов, которые пытаются уклониться от распознавания иммунной системой, подавляя экспрессию главного комплекса гистосовместимости в инфицированных ими клетках. Они также могут распознавать аллогенные клетки и некоторые опухолевые клетки. Активируется ли НК-клетка для уничтожения клетки-мишени, зависит от баланса полученных активирующих и ингибирующих сигналов. Это позволяет НК-клетке взаимодействовать с клетками организма и реагировать на изменения их экспрессии МНС или повреждение тканей. Иммунное распознавание НК-клетками является сложным, поскольку некоторые рецепторы могут экспрессироваться как в активирующей, так и в ингибирующей формах в зависимости от их внутриклеточных сегментов.

Киллер-иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR) представляют собой семейство рецепторов, которые связываются с молекулами МНС класса I и используются НК-клетками для распознавания своих целей. KIR могут иметь два или три внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена, и они продуцируются в двух формах: ингибиторный рецептор с длинным цитоплазматическим хвостом, содержащий ITIM (мотивы, ингибирующие тирозин иммунорецептора), и активирующий рецептор с коротким цитоплазматическим хвостом, который может взаимодействовать с ITAM. -содержащие адаптерные молекулы. По мере того, как молекулы МНС диверсифицировались, меняются и KIR, которые их распознают. Существует несколько локусов генов, кодирующих KIR (CD158). Число варьируется между людьми, и существует много полиморфизма. Каждая НК-клетка экспрессирует подмножество доступных рецепторов НК-клеток и, следовательно, может распознавать потерю или изменение одной группы молекул МНС. Т-клетки также могут экспрессировать некоторые KIR после активации антигеном.

LILRB1 (рецептор, подобный лейкоцитарному иммуноглобулину) представляет собой ингибирующий рецептор, экспрессируемый на моноцитах, большинстве НК-клеток и некоторых Т-клетках и В-клетках. Он распознает классические и неклассические молекулы МНС класса I, но имеет особенно высокое сродство к HLA-G, экспрессируемому только в плаценте. Следовательно, он, по-видимому, участвует в защите аллогенного плода.

лектиноподобные рецепторы представляют собой семейство рецепторов, состоящее из двух полипептидов, NKG2 и CD94, которые присутствуют на большинстве НК-клеток и на некоторых цитотоксических Т-клетках. Они распознают лидерные пептиды молекул МНС, представленные неклассической молекулой, кодируемой МНС, HLA-E. Потеря молекул МНС клеткой приводит к глобальному уменьшению пептидов МНС, представленных HLA-E, которые затем могут быть распознаны НК-клеткой или Т-клеткой.

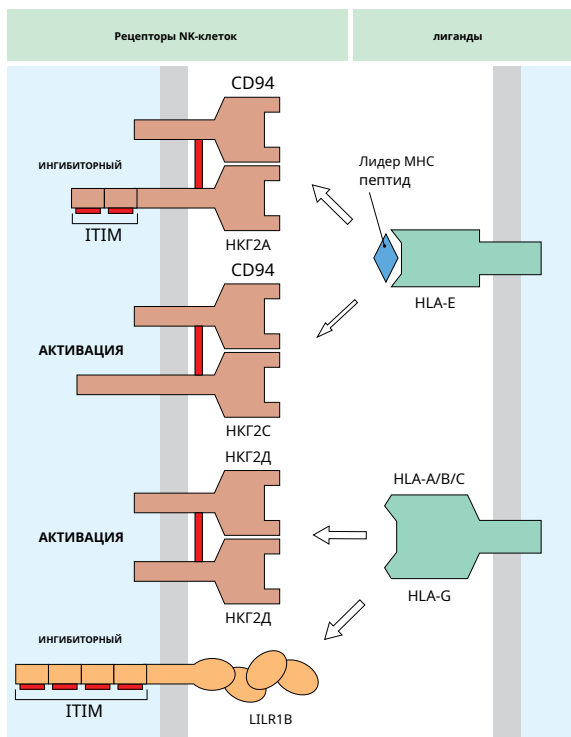


Рис. 2.19. Лектиноподобные рецепторы NK-клеток и LL1R1B.

НKG2 представляет собой семейство из шести полипептидов (NKG2A–NKG2F), которые могут связываться с CD94 с образованием лектиноподобных рецепторов, распознающих HLA-E и обладающих либо активирующей, либо ингибирующей активностью в зависимости от их цитоплазматического хвоста. NKG2D является исключением, поскольку он образует гомодимер, который взаимодействует с молекулами, подобными MHC класса I, ULBP1-6 (белки, связывающие UL-16), MICA и MICB. Эти молекулы увеличиваются в эпителии в ответ на тепловой шок, окислительный стресс и вирусную пролиферацию. Следовательно, NKG2D позволяет NK-клеткам и $\gamma\delta$ -T-клеткам распознавать тканевой стресс, раковые клетки и инфицированные вирусом клетки.

Рецепторы естественной цитотоксичности (NCRs–NKp30, NKp44, NKp46) активируют рецепторы на NK-клетках, которые распознают лиганды, экспрессируемые на раковых и инфицированных вирусом клетках, и изменения свойств поверхности этих клеток. Они работают в ассоциации с молекулой адгезии DNAM-1, которая также присутствует на большинстве T-клеток, макрофагах и дендритных клетках.

ВРОЖДЕННОЕ ИММУННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) являются общими молекулярными мотивами, обнаруженными у ряда патогенов. Примерами являются бактериальный флагеллин и двухцепочечная РНК.

Молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP) представляют собой аналогичные молекулярные структуры, экспрессирующиеся на стрессовых или поврежденных тканях.

Рецептор распознавания образов (PRR) это общий термин для рецепторов клеточной поверхности и растворимых молекул, которые распознают PAMP или DAMP. Многие из этих рецепторов являются эволюционно древними и экспрессируются на многих различных типах клеток. Мононуклеарные фагоциты имеют особенно широкий спектр рецепторов распознавания образов.

Рецептор маннозы (CD206) присутствует на макрофагах, моноцитах и подмножестве дендритных клеток. Рецептор может связывать углеводные группы, содержащие остатки маннозила или фукозила, и терминальный лектиновый домен, который связывает сульфатированные углеводные группы (Рис. 2.20). Рецептор распознает ряд микробных протеогликанов, но также связывает эндогенные белки, включая миелопероксидазу, лизосомальные гидролазы и некоторые гормоны.

Рецепторы-мусорщики представляют собой структурно разнообразную группу рецепторов, присутствующих на макрофагах, дендритных клетках и некоторых эндотелиальных клетках. Три рецептора, принадлежащие к семейству SR-A (SR-AI (CD204), SR-AII и MARCO), связываются с компонентами грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая липополисахарид (LPS) и липотейхоевые кислоты. Они способствуют способности макрофагов фагоцитировать бактерии и способствуют клиренсу апоптотических клеток.

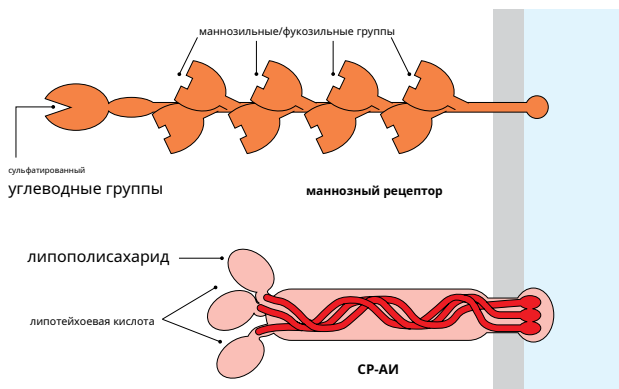


Рис. 2.20 Рецептор маннозы и рецептор-мусорщик SR-AI.

Сиглексы представляют собой семейство из 12 белков, связывающих сиаловую кислоту (связывающие сиаловые кислоты, Ig-подобные лектины). Siglec-1 (сиалоадгезин, CD169) сильно экспрессируется на макрофагах в лимфоидных тканях и менее сильно на других тканевых макрофагах. Считается, что он опосредует межклеточную адгезию путем связывания с внеклеточным матриксом и другими молекулами клеточной поверхности, включая лейкосиалин (CD43) и маннозный рецептор. Поскольку сиаловая кислота экспрессируется на эукариотических клетках, но не на большинстве микробов, она может их различать. Некоторые сиглеки (например, сиглек-7) ингибируют иммунную активацию. Siglec-2 (CD22), экспрессируемый на В-клетках, связан с рецепторным комплексом (BCR) и способствует эндоцитозу. Siglec-3 (CD33), экспрессируемый на макрофагах и миелоидных стволовых клетках, также принадлежит к этому семейству.

Дектины являются рецепторами макрофагов и дендритных клеток с одним лектиноподобным доменом. Дектин-1 связывает β -глюкан грибов и способствует их фагоцитозу. Лица, у которых отсутствует Dectin-1, подвержены кандидозу слизистых оболочек.

ДС-ЗНАК (Специфичный для дендритных клеток ICAM3-захватывающий неинтегрин) представляет собой связывающий маннозу лектин С-типа, обнаруживаемый на дендритных клетках и некоторых макрофагах. Он взаимодействует с Toll-подобными рецепторами и, как полагают, способствует передаче сигналов между АПК и Т-клетками.

МИНКЛ (Макрофаг-индуцируемый лектин С-типа) распознает грибковые патогены, а также компоненты некротизированных клеток. Он передает сигналы через γ -цепь рецепторов Fc, содержащую ITAM (Fc γ R).

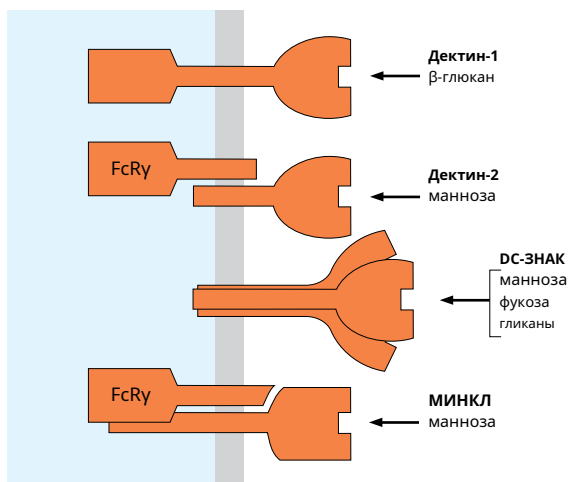


Рис. 2.21. Лектиноподобные рецепторы мононуклеарных фагоцитов.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство рецепторов, участвующих в распознавании широкого спектра микробных молекул (Рис. 2.22). Прототип рецептора Toll был впервые идентифицирован у плодовой мушки. *дрозофила*, но несколько TLR обнаружены у млекопитающих, особенно на мононуклеарных фагоцитах. Каждый рецептор распознает небольшой набор консервативных молекул из группы патогенов. Большинство из них расположены на клеточной поверхности, но TLR3, 7, 8 и 9, распознающие вирусные компоненты, находятся на эндосомах. TLR имеют внутриклеточный домен, аналогичный домену рецептора IL-1. Лигирование TLR активирует клетки, что приводит к продукции воспалительных цитокинов, включая TNFα и IL-12. Он также усиливает противомикробные механизмы уничтожения клеток и антигенпрезентирующую способность. Сигналы от TLR усиливают активацию макрофагов с помощью IFNγ.

TLR2 могут образовывать гетеродимеры с TLR1 или TLR6, генерируя рецепторы, распознающие различные микробные компоненты.

TLR4 является наиболее охарактеризованным из этого семейства рецепторов. Он связывается с ЛПС, а также с рядом молекул белков-хозяев, которые высвобождаются в местах повреждения или инфекции, таких как белок теплового шока-60 (HSP60) и вариант фибронектина, продуцируемый в местах воспаления.

CD14 также **ЛПС-связывающий белок**. Связывание LPS с TLR4 зависит от двух дополнительных белков: CD14, молекулы клеточной поверхности макрофагов, которая действует как корецептор для LPS, и LPS-связывающего белка, молекулы сыворотки, которая захватывает LPS и переносит его на CD14 (Рис. 2.23).

Рецептор	лиганд	Патогены признаны
TLR1	липептиды	Грамотрицательные бактерии, микобактерии
TLR1/2	триацил липопротеин	бактерии
TLR2	липoteйковая кислота липоарабиноманнан ЗИМОЗАН GPI-связанные пептиды	грамположительные бактерии микобактерии грибы <i>Трипаносома крузи</i>
TLR2/6	диацил липопротеин	бактерии
TLR3	дцРНК	вирусы
TLR4	липополисахарид	Грамотрицательные бактерии
TLR5	агеллин	бактерии
TLR6	диацил липопептиды	микобактерии
TLR7	одноцепочечная РНК	вирусы
TLR8	одноцепочечная РНК	вирусы
TLR9	неметилированный CpG	бактерии

Рис. 2.22. Свойства толл-подобных рецепторов (TLR).

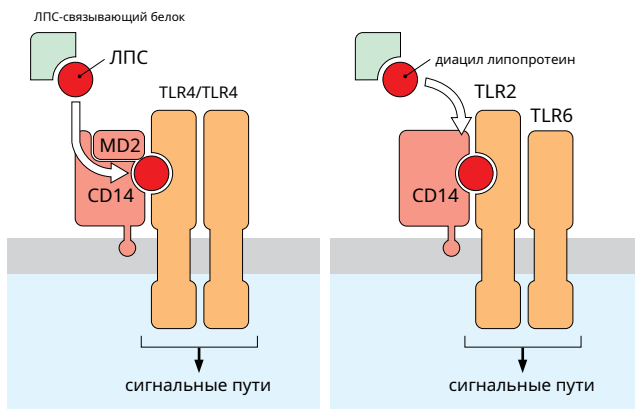


Рис. 2.23. Активация макрофагов ЛПС.

Пентраксины представляют собой группу растворимых пентамерных рецепторов распознавания образов, которые проявляют кальций-зависимое связывание с углеводами. В эту группу входят С-реактивный белок (CRP), сывороточный амилоид-Р (SAP, PTX2) и пентраксин-3 (PTX3), который участвует в клиренсе апоптотических клеток и модуляции ангиогенеза. И CRP, и SAP в основном продуцируются печенью, индуцированной IL-6. PTX3 экспрессируется макрофагами и дендритными клетками в ответ на IL-1 и TNF α .

С-реактивный белок (CRP) представляет собой белок острой фазы, который быстро увеличивается в сыворотке во время воспаления и используется в качестве клинического маркера воспаления. Он связывается с фосфохолиновыми группами пневмококков, опсонизирует их и способствует их фагоцитозу макрофагами как непосредственно, так и путем активации комплемента.

Сывороточный амилоид-Р (SAP) распознает ряд продуктов распада тканей, в том числе амилоидные волокна.

Фиколины представляют собой группу из трех растворимых лектинов. Фиколин-1 (FCN1), секретируемый мононуклеарными фагоцитами, распознает компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и активирует лектиновый путь комплемента, опсонизируя их. Фиколин-2 (FCN2) также распознает компоненты клеточной стенки бактерий и апоптотических клеток.

Коллекции это название компонентов комплемента, связывающих маннан, лектин и конглютинин, растворимые рецепторы распознавания образов, которые могут активировать комплемент.

3

Иммунный ответ

АДАПТИВНЫЙ И ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Иммунный ответ опосредован различными клетками и растворимыми факторами, широко классифицируемыми в зависимости от того, опосредуют ли они адаптивный (приобретенный) или врожденный (естественный) иммунитет.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет специфичен для индуцирующего агента и характеризуется усиленным ответом при повторных встречах с этим агентом. Таким образом, ключевыми характеристиками адаптивного иммунного ответа являются память и специфичность.

Врожденный (естественный) иммунитет зависит от множества иммунологических эффекторных механизмов, которые не являются специфическими для конкретных инфекционных агентов и не улучшаются при повторных встречах с одним и тем же агентом. На практике эти два типа иммунитета в значительной степени пересекаются, например, антитела могут направлять или активировать элементы врожденной системы, такие как фагоциты и комплемент. Рецепторы врожденной иммунной системы, включая фагоцитарные рецепторы, описаны на стр. 48–53. Другие элементы врожденного иммунитета описаны ниже.

Система комплемента представляет собой группу молекул сыворотки, участвующих в контроле воспаления, удалении иммунных комплексов и лизисе патогенов или клеток, сенсibilизированных антителами, или медиаторами семейств коллектина, фиколина и пентраксина.

Белки острой фазы представляют собой молекулы сыворотки, которые быстро увеличиваются в начале инфекции, такие как С-реактивный белок, сывороточный амилоид-Р, сывороточный амилоид-А и маннан-связывающий лектин (MBL).

	врожденный иммунный ответ	адаптивный иммунный ответ
	резистентность не улучшается при повторном заражении	сопротивление улучшено за счет повторная инфекция
растворимый факторы	лизоцим, комплемент, белки острой фазы такие как СРБ, интерфероны	антитело
клетки	фагоциты Врожденные лимфоидные клетки (ILC) естественные клетки-киллеры (NK)	T-лимфоциты

Рис. 3.1 Элементы врожденной и адаптивной иммунной систем.

Интерфероны (ИФН) представляют собой группу молекул, которые ограничивают распространение вирусных инфекций. Существует три типа: IFN α и IFN β , продуцируемые лейкоцитами и фибробластами, и IFN γ , продуцируемый активированными Т-клетками и NK-клетками. Интерфероны из активированных или инфицированных вирусом клеток связываются с рецепторами близлежащих клеток, заставляя их вырабатывать противовирусные белки. IFN α и IFN β связываются с рецептором IFN типа I, тогда как IFN γ связывается с рецептором типа II. IFN γ также обладает многими другими иммуномодулирующими функциями (см. стр. 71).

Противовирусные белки представляют собой молекулы, индуцируемые интерфероном, которые ограничивают репликацию вируса. Многие из них производятся в неактивной форме и активируются в инфицированных клетках при контакте с вирусными продуктами, такими как дцРНК. К активированным противовирусным белкам относятся те, которые блокируют инициацию синтеза белка, и другие, вызывающие деградацию мРНК, что снижает синтез вирусного белка.

Клеточный иммунитет также **Гуморальный иммунитет** являются традиционными способами описания различных ветвей иммунной системы. Антитело, комплемент и другие растворимые молекулы составляют гуморальные эффекторные системы, тогда как Т-клетки, ILC и фагоциты составляют клеточные эффекторы. Сейчас более полезно думать о системах, которые распознают свободные антигены, и те, которые распознают антигены, ассоциированные с клеткой. Например, цитотоксические Т-клетки могут распознавать антигены, представленные на клеточных мембранах, происходящие из самой клетки, тогда как антитела важны для распознавания свободных внеклеточных антигенов.

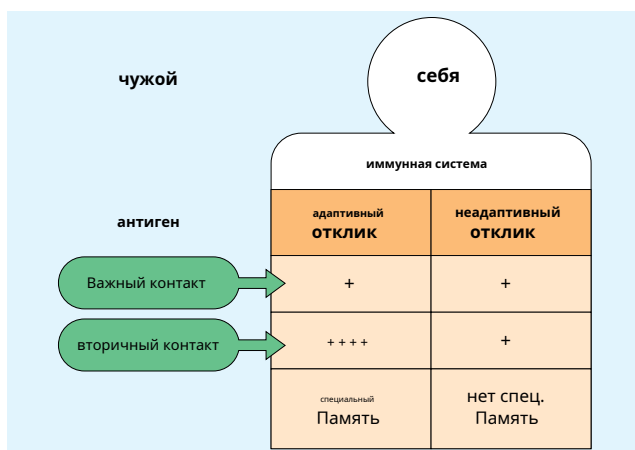


Рис. 3.2. Адаптивный и неадаптивный (врожденный) иммунный ответ.

ОТВЕТ АНТИТЕЛА

После инъекции антигена развивается гуморальный ответ, который можно разделить на четыре фазы: лаг-фаза, в которой антитела не обнаруживаются, за которой следует фаза, в которой титры антител растут логарифмически, а затем достигают плато, и снижаются по мере антитела катаболизируются или выводятся в виде иммунных комплексов.

Начальный также **Вторичные гуморальные реакции**. Качество гуморального ответа после второго (вторичного) контакта с антигеном отличается от такового после первого (первичного) контакта. Первичный ответ имеет более длительную лаг-фазу, достигает более низкого плато и снижается быстрее, чем вторичный ответ. IgM является основным компонентом первичного ответа и вырабатывается раньше, чем IgG, тогда как IgG является основным классом, представленным во вторичном ответе. Во время своего развития некоторые В-клетки переключаются с продукции IgM на другие классы, и это лежит в основе изменения изотипа антител, наблюдаемого при вторичном ответе. Различия между первичным и вторичным ответом наиболее заметны при использовании «Т-зависимых антигенов», но путь проникновения и способ его представления Т- и В-клеткам также влияют на развитие ответа и классы продуцируемых антител.

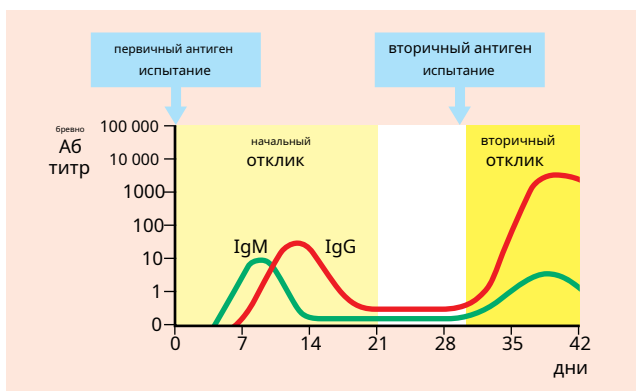


Рис. 3.3. Первичный и вторичный гуморальный ответ.

Созревание близости является обнаружение того, что средняя аффинность индуцированных антител увеличивается при вторичном ответе. Эффект в основном ограничивается IgG и IgA и наиболее заметен, когда при вторичной инъекции вводится низкая доза антигена. Низкие уровни антигена связываются преимущественно с высокоаффинными клонами В-клеток и активируют их — его недостаточно для активации низкоаффинных клонов.

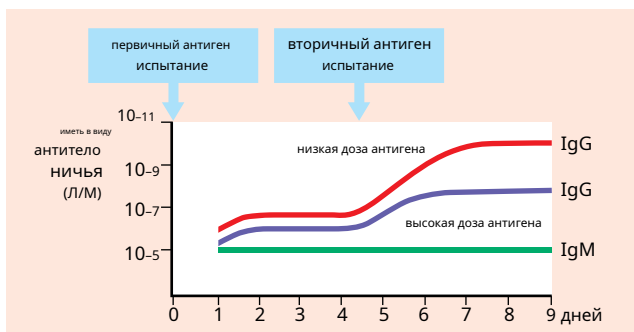


Рис. 3.4 Созревание аффинности.

Лежащей в основе клеточной основы созревания аффинности является изменение аффинности клонов В-клеток, вызванное соматической гипермутацией генов антител, которая происходит в зародышевых центрах, где В-клетки конкурируют за антиген на фолликулярных дендритных клетках. Процесс сопровождается переключением классов. Он не возникает при ответе на Т-независимые антигены, который представляет собой преимущественно антитело IgM. Следовательно, выживание и развитие высокоаффинных В-клеток зависит от Т-клеток.

Активная иммунизация/вакцинация термины, используемые для активной индукции защитного иммунитета против патогена. Это зависит от большей эффективности вторичного иммунного ответа. Вакцины могут быть живыми аттенуированными организмами, убитыми организмами, отдельными антигенами возбудителя или модифицированными антигенами. В целом живые организмы более эффективны, чем убитые или отдельные антигены, за исключением случаев, когда патология вызвана токсином (например, дифтерия). В этом случае предпочтение отдается модифицированному токсину или анатоксину, который сохраняет антигенность, но не обладает патогенностью. Новые вакцины могут быть получены с помощью генной инженерии. Например, гены антигенов патогенных вирусов, таких как гепатит, могут быть вставлены в непатогенные вирусы, такие как осповакцина. В такие вирусы-носители также можно вставлять фрагменты антигена, которые могут стимулировать Т-клетки. Для антигенов со слабой иммуногенностью (таких как некоторые бактериальные углеводы) часто бывает успешным связывание антигена с иммуногенным носителем. Эти препараты называются конъюгированными вакцинами.

Пассивная иммунизация представляет собой введение предварительно сформированных антител для обеспечения защитного иммунитета. Он используется, когда собственный активный иммунный ответ человека будет слишком медленным или слабым, например, при ответе на змеиный яд или столбнячный токсин. Его также можно использовать для усиления иммунной защиты от патогена, например, COVID-19.

КЛЕТОЧНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Кооперация между клетками, участвующими в иммунных реакциях, происходит на многих уровнях. Дендритные клетки могут поглощать антиген на периферии и транспортировать его во вторичные лимфоидные ткани (селезенка, лимфатические узлы и т. д.) для представления Т-клеткам. В-клетки и макрофаги также могут интернализировать антиген, обрабатывать его и представлять в ассоциации с молекулами МНС класса II CD4.⁺Т_Hклетки. Цитокины, продуцируемые активированным Т_H2 стимулируют рост В-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки. Другие цитокины также могут активировать Т_Hклеток, АПК и мононуклеарных фагоцитов, тем самым способствуя поглощению антигена. Антитела IgG могут сенсибилизировать клетки-мишени для атаки NK-клетками. Антитела IgE могут повышать чувствительность тучных клеток и базофилов к высвобождению их медиаторов воспаления, когда они связываются со специфическим антигеном. Цитокины и антитела являются растворимыми медиаторами клеточной кооперации, но лейкоциты также передают сигналы непосредственно через рецепторы на поверхности клеток. В наиболее важном прямом взаимодействии участвуют молекулы МНС/антигенные пептиды, контактирующие с рецептором Т-клетки, но другие взаимодействия необходимы для клеточной кооперации, включая адгезию и коактивацию.

Презентация антигена представляет собой процесс презентации антигена лимфоцитам в форме, которую они могут распознать. Большинство CD4⁺Т-клетки должны быть представлены антигеном на молекулах МНС класса II, тогда как CD8⁺Т-клетки распознают антиген на молекулах МНС класса I. Антиген должен быть преобразован в пептидные фрагменты, прежде чем он сможет ассоциироваться с молекулами МНС. Способ процессинга антигена и тип молекулы главного комплекса гистосовместимости, с которой он связан, определяют, какие Т-клетки будут его распознавать и является ли антиген иммуногенным или толерогенным. Это также влияет на тип генерируемого иммунного ответа.

Адгезия является важным компонентом взаимодействия между лейкоцитами и другими клетками. Он контролирует положение клетки в лимфоидной ткани, контролирует миграцию в ткани и является необходимым условием для презентации антигена и многих иммунных эффекторных функций.

Костимуляция. Большинство иммунных ответов инициируются антигеном, запускающим В- или Т-клетки. Однако для клеточной активации требуются и другие сигналы. Они могут доставляться с помощью костимулирующих молекул (таких как CD40 для В-клеток, CD28 для Т-клеток) или цитокинов. Это иногда называют гипотезой двух сигналов, в которой антиген обеспечивает первый сигнал, а другие костимулирующие взаимодействия обеспечивают второй сигнал. Клетки, которые получают только первый сигнал, могут стать анергическими (толерантными) к своему конкретному антигену.

Цитокины представляют собой сигнальные белки, многие из которых участвуют в передаче сигналов между клетками иммунной системы. В эту группу входят интерлейкины (от IL-1 до IL-40), интерфероны (IFN), факторы некроза опухоли (TNF), трансформирующие факторы роста (TGF) и колониестимулирующие факторы (CSF). Термин лимфокины первоначально использовался для тех цитокинов, которые продуцируются лимфоцитами.

Т-клеточная помощь описывает кооперативные взаимодействия между T_{H2} -клетками и В-клетками при выработке гуморального ответа на Т-зависимые антигены или между T_{H1} и T_{H17} клеток и фагоцитирующих клеток в клеточно-опосредованных ответах. В любом случае антигенпрезентирующая клетка представляет обработанный антиген Т-клетке, получает костимулирующие сигналы и затем запускается специфическими цитокинами. Например, В-клетка усваивает свой собственный специфический антиген и представляет его Т-клетке. Он передает костимулирующие сигналы через CD40 и дополнительно активируется ИЛ-4, ИЛ-2 и ИЛ-13.

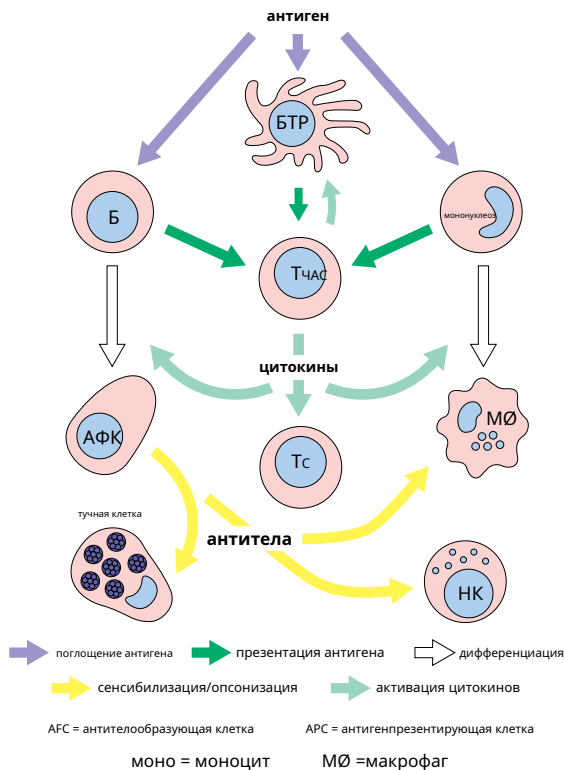


Рис. 3.5 Кооперация между клетками в иммунном ответе.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА

Антигены поглощаются антигенпрезентирующими клетками различными путями. В-клетки используют поверхностные антитела для связывания и интернализации своего специфического антигена. Он частично расщепляется (перерабатывается) и возвращается на клеточную поверхность, связанную с молекулами МНС класса II, для распознавания Т_h2 клетки. Теоретически В-клетки могут эндоцитировать и презентировать любой антиген, но на практике они избирательно концентрируют только свой специфический антиген в достаточном количестве. Мононуклеарные фагоциты фагоцитируют опсонизированные частицы через свои рецепторы Fc и C3, которые затем обрабатываются перед представлением Т_h1 кл. Незрелые дендритные клетки поглощают антиген путем фагоцитоза с использованием рецепторов семейства Fc, C3, мусорщика и лектинового семейства. Они теряют эти рецепторы и разрушают антиген перед миграцией в лимфатические узлы, где представляют его Т-клеткам.

Процессинг антигена представляет собой процесс распада антигена и его ассоциации с молекулами МНС. Блокирование путей деградации делает клетки неспособными обрабатывать и представлять большинство антигенов. Разные типы клеток обладают разной способностью расщеплять антигены и, следовательно, разной способностью стимулировать Т-клетки. Существует два различных пути процессинга антигена, используемые молекулами МНС класса I и II. Их называют внутренними и внешними путями; МНС класса I представляет антиген изнутри клетки, тогда как МНС класса II представляет антигены, эндоцитированные клеткой.

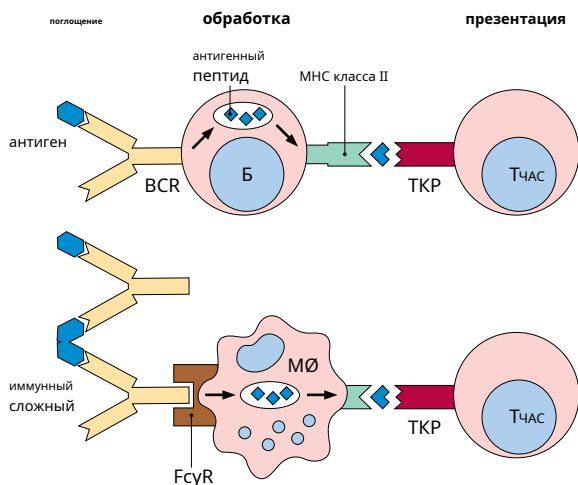


Рис. 3.6 Процессинг и презентация антигена с помощью APC.

Путь II класса (внешний). Антигены, такие как иммунные комплексы, которые были эндоцитированы клеткой, преимущественно ассоциируются с молекулами МНС класса II. Они частично деградируют, и эндоцитарные везикулы, содержащие пептидные фрагменты, затем сливаются с везикулами, содержащими молекулы МНС класса II.

Инвариантная цепь (Ii, CD74). Молекулы МНС класса II первоначально продуцируются в ассоциации с инвариантной цепью Ii, которая необходима для укладки молекулы класса II и предотвращает связывание с ней пептидов в эндоплазматическом ретикулуме. Инвариантная цепь направляет молекулы класса II в компартмент МІІС.

МІІС отсек представляет собой кислый эндосомальный компартмент, где объединяются антигенные пептидные фрагменты и молекулы МНС класса II. Инвариантная цепь разрушается, оставляя небольшой пептид CLIP, связанный с молекулой класса II. Как только он будет заменен антигенным пептидом, комплекс класса II:пептид может быть окончательно обработан (обрезан) перед перемещением на клеточную поверхность.

Антигенные пептиды представляют собой белковые фрагменты, которые связываются с молекулами МНС. Молекулы класса I вмещают 8–9 аминокислот в пептидсвязывающую бороздку, молекулы класса II — 12–15 аминокислот.

Молекулы ДМ представляют собой молекулы, подобные классу II, которые необходимы для облегчения загрузки пептидов на молекулы класса II.

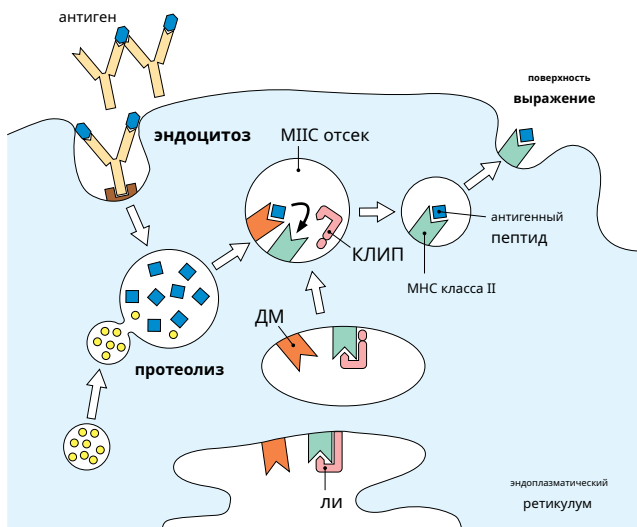


Рис. 3.7 Презентация антигена: путь МНС класса II.

Путь I класса (внутренний). Антигены, синтезируемые внутри клетки, такие как вирусные полипептиды и собственные белки клетки, преимущественно связываются с молекулами МНС класса I. Фрагменты пептидов из цитозоля отбираются и представляются на рассмотрение CD8.-Т-клетки.

протеасомы представляют собой мультикаталитические протеазные комплексы, которые расщепляют цитозольные белки на фрагменты, которые могут быть загружены на молекулы МНС класса I. Два компонента протеасомы (LMP-2 и LMP-7) кодируются внутри МНС.

ТАП-1а также **ТАП-2** являются кодируемыми МНС членами семейства транспортеров АВС. Они переносят пептиды через мембрану эндоплазматического ретикула для загрузки на молекулы МНС класса I.

Кальнексин является молекулярным шапероном, который стабилизирует α -цепь класса I до тех пор, пока она не связывается с β -микроглобулином и пептидными фрагментами. После высвобождения из кальнексина сборка комплекса МНС:пептид происходит в комплексе загрузки пептида, после чего пептид может быть обрезан аминопептидазой, ассоциированной с ER. Комплексы МНС:пептид транспортируются к поверхности клетки, а неправильно собранные комплексы деградируют.

Якорные остатки являются критическими аминокислотами, которые необходимы для связывания антигенного пептида с молекулой МНС. Потребность в определенных аминокислотах в каждом якорном положении зависит от гаплотипа молекулы МНС.

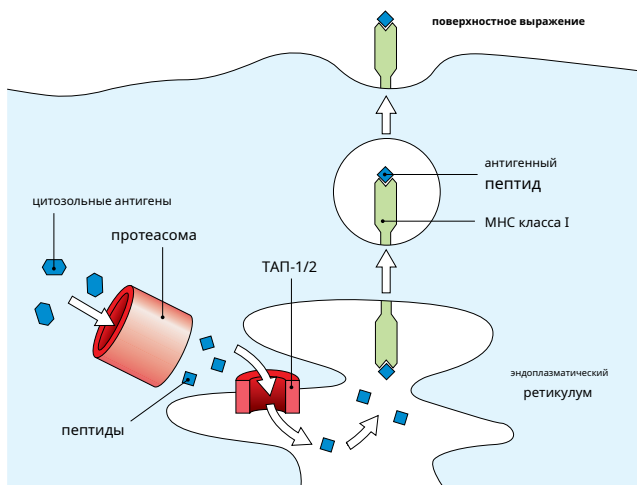


Рис. 3.8. Презентация антигена: путь МНС класса I.

Ограничение МНС описывает наблюдение, что Т-клетки распознают антиген, связанный с определенными молекулами МНС, и обычно не распознают тот же самый антигенный пептид, если он связан с молекулой МНС другого гаплотипа. Во время развития в тимусе продуцируются Т-клетки, которые могут взаимодействовать с собственными молекулами МНС; эти клетки не взаимодействуют эффективно с антигенпрезентирующими клетками другого гаплотипа МНС.

Перекрестная презентация может возникнуть, когда внешний антиген (обычно представленный путем класса II) представлен на молекулах МНС класса I. Этот механизм может позволить APC презентовать вирусные антигены CD8-цитотоксические Т-клетки, даже если они сами не заразились.

CD4 и **CD8** представляют собой функционально аналогичные молекулы, экспрессируемые на зрелых Т-клетках; клетки имеют либо CD4, либо CD8, но не оба. CD8 состоит из двух трансмембранных полипептидов, связанных дисульфидной связью, которые могут взаимодействовать с TCR на Т-клетках и связываться с сайтом в домене $\alpha 3$ молекул класса I на клетке-мишени. [Рис. 3,9а](#) также [2.16](#)). Это взаимодействие способствует стабилизации комплекса иммунного распознавания. CD4 имеет один трансмембранный полипептид и связывает молекулы МНС класса II на АПК.

ИИЦ представляет собой киназу, связанную с CD4 и CD8. Связывание Т-клетки с МНС:антигеном сближает Ick с рецептором Т-клетки, так что он фосфорилирует CD3 ζ , чтобы инициировать активацию Т-клетки.

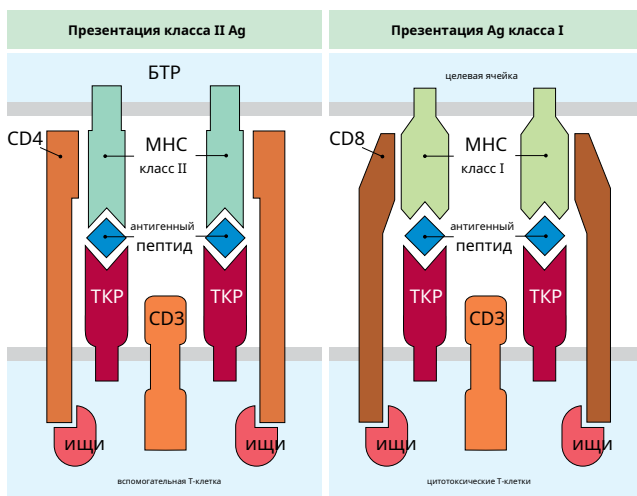


Рис. 3.9 Иммунное распознавание Т-клетками.

АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК

Для полной активации Т-клеткам требуется три типа сигналов:

- Антигенный пептид представлен на молекуле МНС.
- Костимулирующие сигналы.
- Сигналы от специфических цитокинов.

Если клетка не получает полного набора сигналов, она не будет делиться и даже может стать анергичной. Молекулы, такие как CD2 и LFA-1, способствуют адгезии между Т-клеткой и АРК и усиливают сигналы активации, но костимуляция, передаваемая через CD28, необходима для активации.

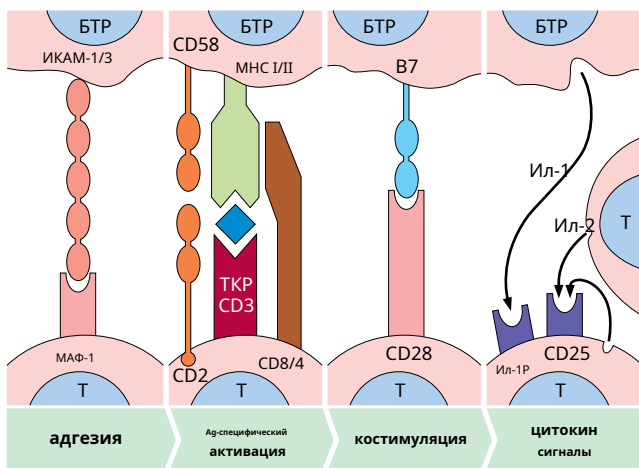


Рис. 3.10. Этапы активации Т-клеток.

Лимфоцитарный функциональный антиген-1 (LFA-1, CD11a/CD18) является членом семейства $\beta 2$ -интегринов, присутствующих на большинстве лейкоцитов. Он состоит из двух полипептидов (CD11a и CD18), которые взаимодействуют с молекулами межклеточной адгезии, ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3. Временная адгезия между лимфоцитами и АПК опосредована связыванием LFA-1 с ICAM-1 и ICAM-3. Активация лимфоцитов усиливает сродство LFA-1, тем самым увеличивая время взаимодействия между Т-клеткой и АПК. Связывание LFA-1 с ICAM-1 и ICAM-2 также важно для прикрепления лейкоцитов к эндотелию и миграции клеток через эндотелий в нормальных тканях и в местах воспаления.

ИКАМ-3 (CD50) представляет собой молекулу адгезии, присутствующую на многих лейкоцитах, которая увеличивается после активации лимфоцитов и способствует взаимодействию Т-клеток с АПК.

CD2 (ЛФА-2)а также**CD58 (ЛФА-3)**представляют собой пару молекул, участвующих в активации Т-клеток. CD2 экспрессируется на всех Т-клетках. Он имеет единственный трансмембранный полипептид, который действует как рецептор для CD58, молекулы, которая широко распространена во многих типах клеток. Взаимодействие CD2 с CD58 усиливает связывание Т-клетки с ее мишенью, усиливая сигнал активации, инициируемый комплексом TCR:CD3.

CD28представляет собой костимулирующую молекулу, которая связывает В7 на APC и критически регулирует активацию Т-клеток. Он присутствует на 80% CD4-Т-клетки и ~ 50% CD8-клетки. По мере формирования иммунологического синапса CD28 высвобождается из внутриклеточных запасов, где он усиливает исходный слабый сигнал от TCR. Цитоплазматическая часть CD28 связана с фосфатидилинозитол-3-киназой, которая в сочетании с сигналами от TCR активирует сигнальный путь MAP-киназы.

B7-1 (CD80)а также**B7-2 (CD86)**костимулирующие молекулы, конститутивно экспрессирующиеся на дендритных клетках и большинстве мононуклеарных фагоцитов; экспрессия усиливается с помощью GM-CSF, IFN γ и лигирования TLR. B7 индуцируется на В-клетках путем связывания антигена, стимуляции липополисахаридом и лигирования CD40.

Иммунологический синапспредставляет собой комплекс взаимодействующих молекул, которые связывают АПК и Т-клетку. Первоначально молекулы адгезии (LFA-1/ICAM-1 и т. д.) позволяют клеткам прикрепляться друг к другу. Когда молекулы МНС на APC начинают взаимодействовать с комплексом TCR, молекулы адгезии перемещаются за пределы синапса, в периферический супрамолекулярный активационный комплекс (pSMAC), в то время как молекулы TCR, CD2/CD58, CD28/B7 и МНС локализируются в центре синапса — cSMAC (Рис. 3.11).

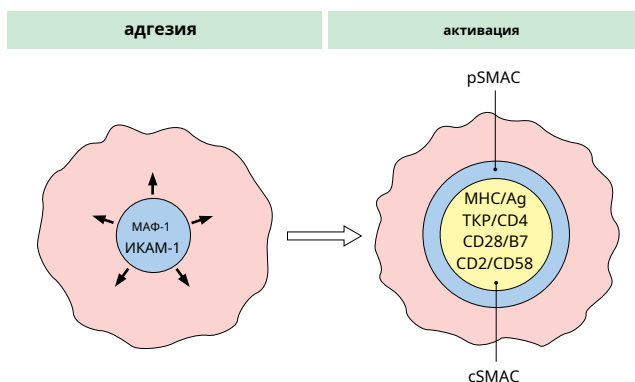


Рис. 3.11. Формирование иммунологического синапса.

CTLA-4 (CD152) является альтернативным лигандом для B7, который не экспрессируется на покое T-клетках, но индуцируется после активации T-клеток по мере снижения CD28. CTLA-4 имеет более высокое сродство к B7, чем CD28, и, конкурируя с CD28 за B7, CTLA-4 противодействует костимуляторному действию CD28. CTLA-4 также конститутивно экспрессируется на T_{per}клетки. Мыши с дефицитом CTLA-4 более восприимчивы к аутоиммунным заболеваниям; считается, что это связано как с чрезмерной активацией T-клеток, так и со снижением контроля со стороны T-клеток._{per}клетки.

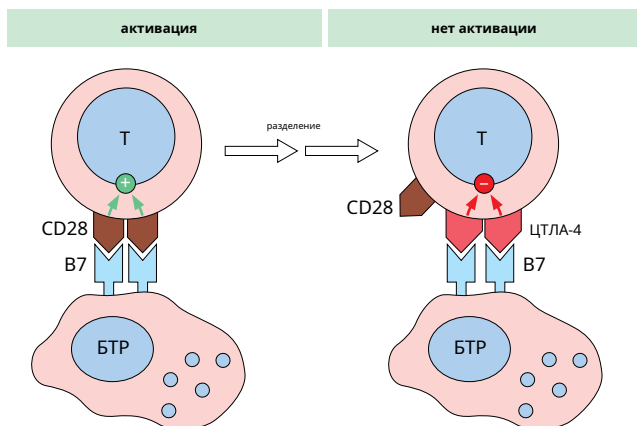


Рис. 3.12. Роль CTLA-4 в контроле активации T-клеток.

PD1 (CD279) (Запрограммированная смерть-1) — еще один ингибиторный рецептор, принадлежащий к тому же семейству, что и CD28 и CTLA-4. Он экспрессируется поздно после активации T-клеток и может связываться со своими лигандами PD-L1 (CD273) или PD-L2 (CD274), которые принадлежат к семейству B7; лиганды экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках. PD1 также присутствует на В-клетках, дендритных клетках и моноцитах. Считается, что он ограничивает активацию T-клеток и помогает предотвратить аутоиммунитет. У людей полиморфизмы PD1 связаны с ревматоидным артритом, болезнью Грейвса, диабетом I типа и рассеянным склерозом.

Иммунные контрольные точки являются важными средствами контроля иммунных реакций, гарантируя, что T-клетки не будут ошибочно реагировать на собственные ткани организма, в то время как они все еще могут точно удалять нездоровые клетки. Система PD1/PDL1 важна для контроля аутоиммунных заболеваний. Однако некоторые опухоли могут избежать элиминации за счет повышенной экспрессии рецепторов PD1, что ингибирует опосредованную T-клетками цитотоксичность. Следовательно, иммунитет к опухолям иногда можно усилить, блокируя CTLA-4 или PD1 терапевтическими антителами.

АКТИВАЦИЯ В-КЛЕТОК

В-клетки, реагирующие на Т-зависимые антигены, требуют для своей активации сигналов трех типов. Первый сигнал опосредуется связыванием антигена, который интернализуется, обрабатывается и представляется Т-клеткам. Затем коstimулирующий сигнал передается через CD40, который связывается с CD40L на Т-клетках. После этого деление В-клеток, дифференцировка и переключение класса Ig управляются большим количеством различных цитокинов. Т-независимые антигены, такие как полисахариды, которые перекрестно связывают В-клетки с поверхностными антителами, могут напрямую активировать В-клетки, хотя такие клетки все еще нуждаются в цитокиновых сигналах.

Иммуноген описывает те антигены, которые вызывают сильный ответ антител, особенно в контексте защитного иммунитета к патогенным организмам.

Т-зависимые антигены должны быть распознаны как Т-клетками, так и В-клетками, чтобы вызвать ответ антител. Большинство белковых антигенов попадают в эту категорию. Т-зависимые антигены индуцируют переключение класса на IgG и IgA с увеличением аффинности антител.

Т-независимые антигены могут стимулировать В-клетки к выработке антител без помощи Т-клеток. Большинство таких антигенов (типа 2) представляют собой большие полимерные молекулы с повторяющимися эпитопами, способные к поперечному связыванию поверхностного Ig на В-клетках, и они очень медленно разлагаются. Т-независимые антигены типа 1 могут напрямую стимулировать В-клетки, связываясь с рецепторами, отличными от рецептора В-клеток (BCR).

антиген	полимер	В-клетка митоген	сопротивление деградация	тип
липолисахарид (ЛПС)	+	+++	+	1
PPD	–	+++	+	1
декстран	++	–	++	2
Леван	++	–	++	2
Фиколл	+++	–	+++	2
полимеризованный агеллин	++	+	+	2
поли (I): поли (C)	++	++	+	2
поли-д-аминокислоты	+++	–	+++	2

PPD = очищенное белковое производное *M. tuberculosis*

Рис. 13.13. Свойства обычно используемых Т-независимых антигенов.

Гаптены также **Перевозчики**. Искусственные антигены использовались для изучения иммунного ответа. В частности, небольшие антигенные детерминанты (гаптены) ковалентно связаны с более крупными молекулами (носителями). Гаптены связываются с BCR, но сами по себе не могут вызывать гуморальный ответ. Гаптены распознаются В-клетками, которые представляют фрагменты переносчиков Т-клеткам.

Межмолекулярная помощь относится к тому, как В-клетки, захватив частицы с несколькими различными антигенами (такими как вирус), могут затем представить все эти антигены Т-клеткам. Таким образом, им помогают Т-клетки, распознающие антигены, которые они сами не распознают.

CD40 является поверхностным рецептором на В-клетках, фолликулярных дендритных клетках, дендритных клетках, макрофагах, эндотелии и гемопоэтических предшественниках. Он обеспечивает критический костимулирующий сигнал для В-клеток, который также необходим для развития зародышевых центров и памяти В-клеток. CD40L (CD154) представляет собой лиганд для CD40, временно индуцируемый на CD4⁺Т-клетки и некоторые CD8⁺клетки после активации. Он также присутствует на эозинофилах и базофилах. CD40L необходим для доставки помощи Т-клеткам В-клеткам. Дефект в CD40L вызывает нарушение переключения классов и приводит к синдрому гипер-IgM.

CD45 (общий антиген лейкоцитов) представляет собой фосфатазу, присутствующую во всех лейкоцитах, и вырабатывается в шести различных формах с использованием комбинаций экзонов. В-клетки экспрессируют самый большой вариант CD45. Он контролирует активацию лимфоцитов, воздействуя на lck, который может фосфорилировать сигнальную часть TCR (CD3) и BCR (CD79).

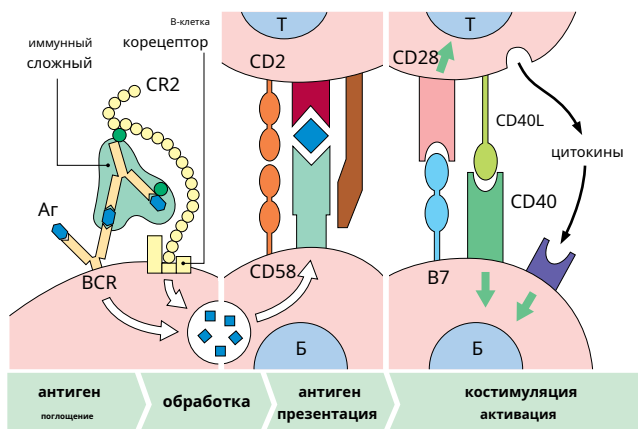


Рис. 3.14. Этапы активации В-клеток.

Корецепторный комплекс В-клеток (CD19, CD21/CR2, CD81/ТАРА-1)

усиливает передачу сигналов от В-клеточного антигенного рецептора. Сшивание CD19 с поверхностным Ig делает В-клетку в 100 раз более чувствительной к антигену. Это важно при начальном развитии гуморального ответа, когда аффинность антител к В-клеткам низкая. Иммуные комплексы, образующиеся при первичном иммунном ответе, могут фиксировать комплемент C3, а затем связываться с CD21 (рецептор комплемента типа 2) на В-клетке. Если антиген в комплексе распознается В-клеточным рецептором, комплекс перекрестно связывает корецепторный комплекс и поверхностный Ig, тем самым активируя В-клетку. Это может объяснить наблюдение, что комплемент необходим для развития вторичных ответов антител и памяти В-клеток.

CD72 представляет собой регуляторную молекулу для активации В-клеток, которая, как сообщается, связывает CD100 и CD5.

Фактор активации В-клеток (BAFF) является важным цитокином для развития В-клеток в зародышевых центрах. Он присутствует в виде связанной с мембраной формы на моноцитах и дендритных клетках и может высвобождаться в виде растворимого цитокина. Животные с дефицитом BAFF продуцируют низкий уровень антител. Он действует через рецептор BR3, утраченный долгоживущими плазматическими клетками.

АПРЕЛЯ (Лиганд, индуцирующий пролиферацию), цитокин, родственник BAFF, поддерживает плазматические клетки.

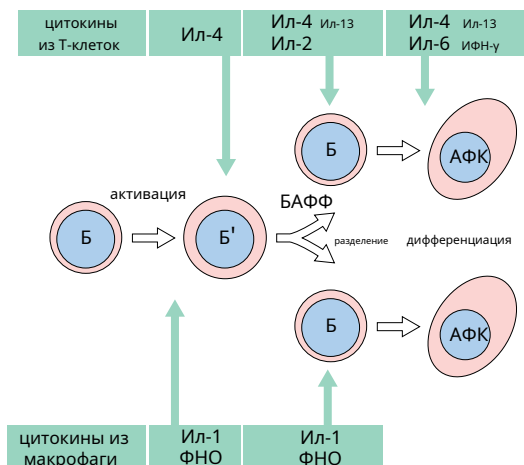


Рис. 3.15. Роль цитокинов в развитии В-клеток.

ЦИТОКИНЫ И РЕЦЕПТОРЫ ЦИТОКИНОВ

Цитокины, выделяемые лейкоцитами, а иногда и другими клетками, очень важны для контроля развития иммунных реакций. Они модулируют дифференцировку и деление гемопоэтических стволовых клеток и активацию лимфоцитов и фагоцитов. Они контролируют баланс между клеточно-опосредованными реакциями и выработкой антител. Другие могут действовать как медиаторы воспаления или как цитотоксины. Многие цитокины обладают более чем одним действием (плейотропия), и разные клетки продуцируют разные смеси цитокинов. Способность реагировать на цитокин зависит от экспрессии специфического рецептора. Часто для ответа требуется более одного цитокинового сигнала, и в этом случае различные цитокины действуют синергетически. Хелперные Т-клетки являются особенно важными источниками цитокинов.

ДЖАКСа также СТАТИСТИКА. Цитокины сигнализируют об активации клеток, связываясь со специфическими рецепторами, которые активируют внутриклеточные сигнальные пути. Рецепторы, принадлежащие к семейству рецепторов гемопоэтических цитокинов, связаны с янус-киназами (JAK). Когда рецепторы группируются после связывания цитокинов, JAK фосфорилируют преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (STAT). Активированные STAT в ассоциации с другими белками образуют факторы транскрипции, которые мигрируют в ядро, связываются с промоторами генов и индуцируют наборы генов, которые связаны с реакцией на каждый из цитокинов. Разные JAK и STAT используются разными цитокинами и их рецепторами. В приведенном ниже примере рецептор интерферона- α связан с JAK Tyk2 и Jak1. Они фосфорилируют STAT1 и STAT2, которые связываются с p48 с образованием фактора транскрипции.

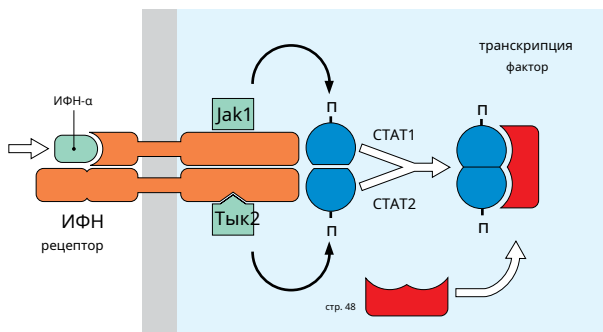


Рис. 3.16 JAK и STAT в передаче сигналов цитокиновых рецепторов.

Интерферон- γ (IFN γ) высвобождается антиген-активированным T_{час1} клетки. В дополнение к своим противовирусным эффектам IFN γ усиливает MHC класса I на многих клетках и увеличивает экспрессию MHC класса II и B7 на В-клетках и макрофагах, тем самым усиливая презентацию антигена. На высоких уровнях он может индуцировать класс II на некоторых тканевых клетках. Он увеличивает рецепторы IL-2 на Т-клетках, усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и способствует дифференцировке В-клеток. IFN γ также действует как фактор активации макрофагов, увеличивая экспрессию рецептора Fc, респираторный взрыв и продукцию оксида азота, тем самым повышая способность макрофагов уничтожать патогены. Он также ингибирует T_{час2} и T_{час17} кл, и так усиливает T_{час}Иммунный ответ 1 типа.

Фактор ингибирования миграции (MIF), высвобождается главным образом активированными Т-клетками, вызывает накопление и активацию макрофагов в месте воспаления и повышается при многих хронических воспалительных состояниях. Он также регулирует заживление и модулирует р53, датчик повреждения клеток / супрессор опухоли.

Трансформирующий фактор роста- β (TGFB β) представляет собой группу из пяти цитокинов, высвобождаемых многими типами клеток, включая макрофаги и тромбоциты. Они митогенны для фибробластов и некоторых других мезенхимальных клеток и усиливают продукцию белков внеклеточного матрикса. В целом, TGFB β сильно ингибирует иммунные реакции, поскольку он предотвращает пролиферацию как Т-, так и В-клеток, и, по-видимому, необходим для контроля иммунной реактивности — у мышей с нокаутом TGFB β развиваются тяжелые хронические воспалительные реакции.

Цитокиновый шторм(гиперцитокинемия) описывает очень сильный выброс воспалительных цитокинов IL-6, TNF α и IL-1, что является осложнением некоторых инфекционных заболеваний (например, геморрагической лихорадки денге) или реакциями отторжения трансплантата. Последствия могут привести к полисистемной недостаточности органов. Было высказано предположение, что некоторые из тяжелых патологий, наблюдаемых при тяжелом остром респираторном синдроме (ТОРС) и гриппе H5N1, были вызваны цитокиновым штормом.

Болезненное поведение описывает поведенческие изменения, которые происходят у человека, страдающего инфекцией, включая потерю аппетита, снижение подвижности и продолжительный сон. Многие из этих изменений связаны с действием ИЛ-1 на мозг. ИЛ-1 воздействует на центры регуляции температуры в гипоталамусе, вызывая лихорадку. Он также подавляет аппетит и вызывает медленный сон.

Интерлейкины (от IL-1 до IL-40) представляют собой разнообразную группу цитокинов; большинство недавно открытых цитокинов помещены в этот ряд. Функции описаны в [Рис. 3.17](#), на обороте.

цитокин	источник	цель	основные эффекты
Ил- β	макрофаг бробласт лимфоциты	лимфоциты макрофаги эндотелий	костимуляция лимфоцитов активация фагоцитов \uparrow эндотелиальная адгезия молекулы
Ил-1	эпителиальные клетки астроциты	разное	индуцированная лихорадка и сон \uparrow синтез простагландинов
Ил-2	T-клетки	T-клетки NK-клетки B-клетки	рост T-клеток и активация Активация NK-клеток и разделение
Ил-3	T-клетки вылочная железа эпителий	стволовые клетки	многолинейный кроветворный фактор
Ил-4	T _H 2 клетки Костный мозг стромы	B-клетки	активация и деление способствуют переключению класса \rightarrow IgG1 и IgE
Ил-5	T _H 2 клетки	эозинофилы B-клетки	развитие и дифференциация
Ил-6	макрофаги эндотелий T _H 2 клетки	T-клетки B-клетки гепатоциты	рост лимфоцитов B-клеточная дифференцировка белок острой фазы синтез
Ил-7	Костный мозг стромы	пре-B-клетки пре-T-клетки	разделение
Ил-8 (CXCL8)	эндотелий моноциты бробласты	нейтрофилы моноциты T-клетки	активация/хемотаксис
Ил-9	CD4-T-клетки	T-клетки тучные клетки	разделение способствует развитию
Ил-10	T _H 2 клетки	T _H 1 ячейка	ингибирует синтез цитокинов
Ил-11	Костный мозг стромы	стволовые клетки плазматические клетки	разделение распространение
Ил-12	B-клетки макрофаги	T _H 1 ячейки NK-клетки	T _H 1-клеточная активация развития
Ил-13	T _H 2 клетки	B-клетки макрофаги	деление и дифференциация \downarrow производство цитокинов
Ил-14	T-клетки	B-клетки	распространение \downarrow синтез Ig
Ил-15	МОНОЦИТЫ	T-клетки B-клетки	разделение
Ил-16	CD8-T-клетки	CD4-T-клетки	хемотаксический
Ил-17	T _H 17 ячейки	много клеток	проинflammatory
Ил-18	макрофаги кератиноциты	кровь одноядерный клетки	индуцирует IFN γ и NK-клетки деятельность
Ил-19	B-клетки моноциты	одноядерный фагоциты	индуцирует ИЛ-6 и ФНО- α
Ил-20	КОЖА	кератиноциты	синтез кератина

Рис. 3.17 Интерлейкины.

цитокин	источник	цель	основные эффекты
Ил-21	Т-клетки тучные клетки	В-клетки Т-клетки NK-клетки	костимулирует пролиферацию NK В- и Т-клеток и созревание
Ил-22	Т-клетки	лечень	белок острой фазы синтез
Ил-23	дендритные клетки макрофаги	Т-клетки памяти дендритные клетки	Т _х ас17 дифференцировочная презентация антигена
Ил-24	кровь одноядерный клетки	опухолевые клетки	апоптоз торможение
Ил-25	Т _х ас2 клетки	слизистая оболочка эпителий	эозинофилия
Ил-26	Т _х ас17 ячеек	эпителиальные клетки	индуцирует ICAM-1
Ил-27 (Ил-30)	дендритные клетки БТР	В-клетки Т-клетки кровотворный стволовая клетка	регулирует вовлечение Т _х ас1 отличие
Ил-28/ Ил-29	Трегклетки незрелые ДК	кератиноциты меланоциты	вызвать противовирусное состояние
Ил-31	Т _х ас2 клетки	эпителиальные клетки кератиноциты	проин любовный
Ил-32	моноциты макрофаги	одноядерный фагоциты	индуцирует TNF, CXCL8, CXCL2 способствует дифференцировке
Ил-33	эндотелий эпителий	Т-клетки тучные клетки базофилы	индуцирует Т _х ас2 цитокина
Ил-34	клетки ткани	МОНОЦИТЫ	дифференциация
Ил-35	Трегклетки	Т-клетки	подавляет Т _х ас17 клеток пролиферации Трегклетки
Ил-36	фагоциты	Т-клетки NK-клетки	регулирует МНС класса II и ICAM-1
Ил-37	фагоциты клетки ткани	одноядерный фагоциты	регулирует врожденный иммунитет
Ил-38	В-клеточная ткань клетки	Т-клетки	ингибирует ИЛ-17, ИЛ-22
Ил-39	В-клетки	нейтрофилы	способствует дифференциации
Ил-40	Костный мозг стромы активирована В-клетки	Предшественники В-клеток	способствует выработке антител ОТКЛИК

Рис. 3.17 (Продолжение)

Цитокиновые рецепторы определяют реакцию клетки на определенные цитокины. Рецепторы для IL-1, TNF и интерферонов широко распространены. Другие индуцируются в определенных линиях в течение ограниченного периода времени. Например, высокоаффинный рецептор IL-2 присутствует на активированных антигеном клетках в течение ограниченного периода времени, но его экспрессия ослабевает, если Т-клетка не подвергается повторной стимуляции антигеном. Экспрессия рецепторов IL-4 происходит аналогичным образом на активированных В-клетках. Рецепторы к колониестимулирующим факторам появляются в процессе дифференцировки кроветворных клеток на соответствующих развивающихся клетках (см. [Рис. 1.11](#)). Рецепторы цитокинов делятся на семейства на основе структурных мотивов и общих цепей. Например, рецепторы ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-15 имеют общий сигнальный полипептид (CD122), но отдельные цепи связывания цитокинов. ИЛ-3 и ИЛ-5 имеют разную цепь.

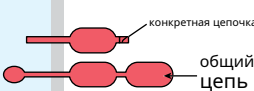



семейство цитокиновых рецепторов		члены		
кроветворный рецептор		Ил-2Р	Ил-3Р	Ил-4Р
		Ил-5Р	Ил-6Р	Ил-7Р
		Ил-9Р	Ил-13Р	Ил-15Р
		G-CSFR	ГМ-CSFR	Ил-21Р
Ig суперсемейство		Ил-1РИ	Ил-1РИИ	
		MCSF-R	Ил-6Р	
7-ТМ пропуск		хемокиновые рецепторы		
		C5a-R PAF-R		
ФНО-Р		ФНО-РИ	TNF-RII	
		CD40	CD30	
		CD27	CD95	

Рис. 3.18. Семейства рецепторов цитокинов.

Рецептор ИЛ-2 (ИЛ-2Р, CD25) индуцируется на активированных Т-клетках. Рецептор с высоким сродством образуется, когда индуцированная α -цепь (CD25) связывается с цепями β и γ (CD122, CD132), которые вместе образуют рецептор с низким сродством. ИЛ-2 необходим для деления Т-клеток, а высокоаффинный рецептор сохраняется в течение нескольких дней после активации Т-клеток. CD25 также является характерным маркером встречающихся в природе регуляторных Т-клеток (Т_{рег}клетки), которые могут действовать, уничтожая избыток ИЛ-2, ограничивая активацию антиген-стимулированных Т-клеток.

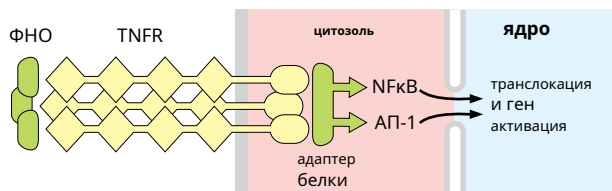


Рис. 3.19. Активация рецептора TNF.

Фактор некроза опухоли (ФНО) а также **Лимфотоксин (ЛТ)** являются структурно родственными цитокинами, кодируемыми в МНС. Лимфотоксин, высвобождаемый Т-клеток, также называется $TNF\beta$, тогда как исходный TNF, высвобождаемый макрофагами и некоторыми другими клетками, называется $TNF\alpha$. Трансмембранная форма лимфотоксина ($LT\beta$), также продуцируемая Т-клетками, тримеризуется с $LT\alpha$. TNF повышает адгезивность эндотелия сосудов к лейкоцитам, индуцируя Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1, тем самым способствуя трансэндотелиальной миграции. TNF также вызывает мобилизацию жира, что частично отвечает за истощение (кахексию), наблюдаемое при некоторых хронических заболеваниях. Он синергизирует с IFN γ во многих своих действиях, таких как индукция МНС и активация макрофагов. ФНО и лимфотоксин также могут вызывать гибель клеток путем апоптоза. Из трех рецепторов для этой группы цитокинов один (TNFR1) имеет внутрицитоплазматический домен смерти, который может рекрутировать белки, активирующие каспазы, чтобы вызвать апоптоз.

NF κ B является фактором транскрипции, иногда называемым главным переключателем иммунной системы, поскольку он способствует экспрессии многих цитокинов и рецепторов, участвующих в воспалении.

Суперсемейство рецепторов TNF представляет собой большую группу цитокиновых рецепторов. Архетипические рецепторы TNFR1 и TNFR2 связываются с $TNF\alpha$ и участвуют в индукции апоптоза и воспаления. Несколько др. (например, Fas, TRAILR1, TRAILR2) также передают сигналы для апоптоза. Однако другие участвуют в стимуляции (например, CD40) или дифференцировке популяций лейкоцитов. Например, рецепторы цитокинов BAFF и APRIL (BR3 и TACI) поддерживают развитие В-клеток и поддержание плазматических клеток.

Рецепторы растворимых цитокинов и ингибиторы цитокинов. Некоторые цитокиновые рецепторы производятся в растворимой укороченной форме, в которой отсутствуют трансмембранные домены. Примерами являются растворимый TNFR, IFN γ R и IL-1R. Считается, что они ограничивают эффекты и зону действия цитокинов. *в естественных условиях.* Также были идентифицированы ингибиторы цитокинов. Например, IL-1RA (антагонист рецептора IL-1) связывается с рецептором IL-1, но не активирует клетку.

ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз/Эндоцитоз процесс, посредством которого клетки поглощают частицы и микроорганизмы. Частицы сначала прикрепляются к клеточной мембране фагоцитирующей клетки либо с помощью общих рецепторов, таких как рецептор маннозы, который связывает бактериальные углеводы, либо с помощью рецепторов опсонов, таких как IgG или C3b. Затем клетка расширяет псевдоподии вокруг частицы и интернализует ее. Активируются антибактериальные кислородозависимые механизмы уничтожения, и лизосомы сливаются с фагосомами. Лизосомальные ферменты повреждают и переваривают фагоцитированный материал, и в конечном итоге высвобождаются продукты переваривания. Эндоцитоз — термин, включающий фагоцитоз и пиноцитоз (интернализация жидкости).

Опсонизация возникает, когда частицы, микроорганизмы или иммунные комплексы покрываются молекулами, которые позволяют им связываться с рецепторами на фагоцитах, тем самым усиливая их поглощение.

Опсоны представляют собой молекулы, которые связываются с частицами, подлежащими фагоцитозу, и с рецепторами на фагоцитах, таким образом, выступая в качестве адаптера между ними, такими как IgG, C3b, C-реактивный белок.

Иммунная приверженность, под действием продуктов IgG и C3 относится к присоединению опсонизированных частиц к фагоцитам путем связывания с рецепторами Fc и комплемента (см. стр. 79 и 78).

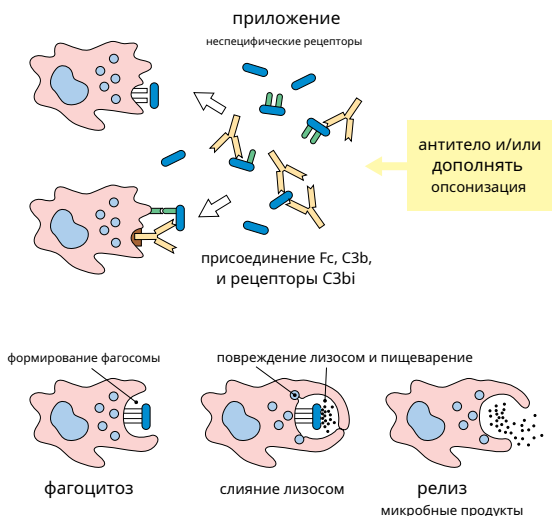


Рис. 3.20 Стадии фагоцитоза.

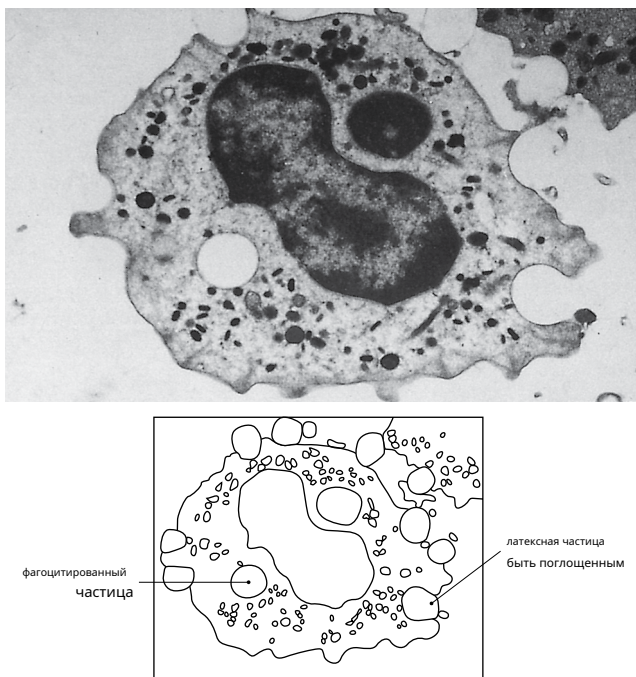


Рис. 3.21. Фагоцитоз латекса макрофагами.

Фагосомы представляют собой окруженные мембраной внутриклеточные везикулы, которые содержат фагоцитированные материалы.

Лизосомы — органеллы, присутствующие во всех клетках. Они содержат ферменты, которые в макрофагах повреждают и переваривают фагоцитированный материал. Новообразованные лизосомы называются «первичными», а зрелые лизосомы — «вторичными».

Фаголизосомы образуются путем слияния фагосомы и лизосомы. Сразу после слияния происходит кратковременное повышение pH фаголизосомы, когда активны нейтральные протеазы (такие как коллагеназа, эластаза) и катионные белки. Впоследствии pH падает, и кислые протеазы (такие как гликозидаза и липаза) становятся активными.

Нарушенный фагоцитоз возникает, когда фагоциты прикрепляются к материалу, который не может быть фагоцитирован (например, к базальной мембране). Клетки могут высвобождать свои лизосомальные ферменты наружу (экзоцитоз). Считается, что этот процесс вызывает некоторые повреждения при заболеваниях иммунных комплексов.

РЕЦЕПТОРЫ КОМПЛЕМЕНТА

Существует четыре различных типа рецепторов для C3b или iC3b (от CR1 до CR4), и три из них действуют как опсонические рецепторы для иммунных комплексов на клетках линии мононуклеарных фагоцитов.

CR1 (CD35) представляет собой трансмембранный белок, состоящий из одного полипептида, который экспрессируется на фагоцитирующих клетках, где он действует как рецептор для иммунных комплексов. На эритроцитах человека облегчает транспорт комплексов к фагоцитирующим клеткам селезенки и печени. В других клетках его основная функция заключается в том, чтобы действовать как кофактор для фактора I.

CR2 (CD21) структурно похож на CR1. Он входит в состав комплекса корецепторов В-клеток (Рис. 3.14), а также присутствует на фолликулярных дендритных клетках. Он участвует в переносе иммунных комплексов в зародышевые центры и в развитии В-клеточной памяти.

CR3 (CD11b/CD18) представляет собой интегрин, экспрессируемый на мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах и NK-клетках, где он способствует поглощению иммунных комплексов со связанным C3d. Он также участвует в миграции моноцитов в ткани путем связывания с ICAM-1.

CR4 (CD11c/CD18, стр. 150/95) представляет собой интегрин, который имеет общую β -цепь с CR3 и LFA-1. Он имеет сходные с CR3 функции и в высокой степени экспрессируется на тканевых макрофагах и дендритных клетках.

CD93, присутствующий на моноцитах, нейтрофилах, эндотелии и активированных макрофагах, первоначально был идентифицирован как рецептор C1q (C1qR), но в настоящее время считается молекулой адгезии, участвующей в клиренсе апоптотических клеток и в антимикробной защите.


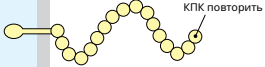
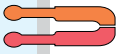
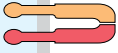
рецептор	выражено на:
 <div> <div>CR1</div> <div>CD35</div> </div>	фагоциты эритроциты лимфоциты
 <div> <div>CR2</div> <div>CD21</div> </div>	В-клетки КПФД
 <div> <div>CR3</div> <div>CD11b CD18</div> </div>	одноядерный фагоциты, NK-клетки
 <div> <div>CR4</div> <div>CD11c CD18</div> </div>	ДК, мононуклеарные фагоциты, NK-клетки

Рис. 3.22. Рецепторы комплемента.

Fc РЕЦЕПТОРЫ

На фагоцитах есть три четко определенных рецептора для IgG, которые облегчают поглощение иммунных комплексов и позволяют цитотоксическим клеткам взаимодействовать с мишенями.

Описаны два рецептора для IgE, FcεR1 и FcεRII; первый играет роль в контроле воспаления, а второй играет роль в иммунорегуляции и защите от паразитических червей.

FCγRI (CD64) представляет собой высокоаффинный рецептор IgG, способный связывать мономерное антитело. Это характерный маркер мононуклеарных фагоцитов, но он также может экспрессироваться на нейтрофилах. Он участвует в образовании иммунных комплексов.

FCγRII (CD32) представляет собой низкоаффинный рецептор, присутствующий на мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах, эозинофилах, тромбоцитах и В-клетках. На фагоцитах он способствует поглощению крупных иммунных комплексов, но считается, что на В-клетках он участвует в контроле продукции антител. Сшивание рецепторов BCR и FCγRII на В-клетках приводит к подавлению В-клеток. Активация тромбоцитов иммунными комплексами, связанными с их Fc-рецепторами, может вызвать дегрануляцию с высвобождением медиаторов воспаления.

FCγRIII (CD16) представляет собой низкоаффинный рецептор IgG, который встречается в двух формах. На NK-клетках это трансмембранный гликопротеин (FCγRIIIa), который может сшивать их с клетками-мишенями, сенсibilизированными антителом. Взаимодействие этого рецептора с NK-клетками приводит к активации клеток. На макрофагах и нейтрофилах FCγRIII представляет собой GPI-связанный рецептор (FCγRIIIb), прикрепленный к внешнему листку плазматической мембраны, где он может связывать иммунные комплексы, но не может передавать сигналы.

FCεRI представляет собой высокоаффинный рецептор IgE, обнаруживаемый на тучных клетках и базофилах. Эти клетки сенсibilизированы мономерным IgE, связанным с рецептором. Когда специфический антиген связывает IgE, связанный с этими рецепторами, он вызывает дегрануляцию с высвобождением гистамина и других медиаторов воспаления.

FCεRII (CD23) представляет собой низкоаффинный рецептор IgE с иммунорегуляторной функцией, присутствующий на некоторых В-клетках, активированных макрофагах и фолликулярных дендритных клетках. Растворимая форма рецептора действует как костимулирующий фактор для В-клеток. Он также присутствует на эозинофилах, где он может позволить им поражать паразитов (таких как шистосомы), покрытых IgE.

FCαR (CD89) экспрессируется на фагоцитарных клетках и на некоторых В- и Т-клетках, особенно в пейеровых бляшках и собственной пластинке. Следовательно, он, по-видимому, участвует в регуляции синтеза IgA.

ФАГОЦИТНЫЕ МИКРОБИЦИДНЫЕ СИСТЕМЫ

Дыхательный взрыв. Вскоре после фагоцитирования материала нейтрофилы и макрофаги испытывают всплеск активности, во время которого они увеличивают потребление кислорода. Это связано с повышенной активностью гексозомонофосфатного шунта и продукцией H_2O_2 .

Кислородозависимое убийство происходит внутри фагосом и активируется путем перекрестного связывания рецепторов C3 и Fc фагоцитов. Первоначально в мембране фагосомы собирается фермент НАДФН-оксидаза; он восстанавливает кислород до супероксида (O_2^-), которые затем могут давать гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$), синглетный кислород ($^1\Delta\text{gO}$) и перекиси водорода (H_2O_2).

Промежуточные соединения реактивного кислорода (ROI) лабильные продукты кислородозависимого пути лизинга (Рис. 3.23) и может повредить эндоцитированные бактерии. Клетки предотвращают повреждение самих себя с помощью окислительно-восстановительных путей с участием трипептида глутатиона, но некоторые бактерии используют аналогичную защиту от ROI.

Миелопероксидаза присутствующий в лизосомах, может проникать в фагосому, где в присутствии H_2O_2 превращает ионы галогенидов в токсичные соединения галогенов (такие как гипохлорит). Эндоцитозная пероксидаза или каталаза также могут осуществлять эту реакцию.

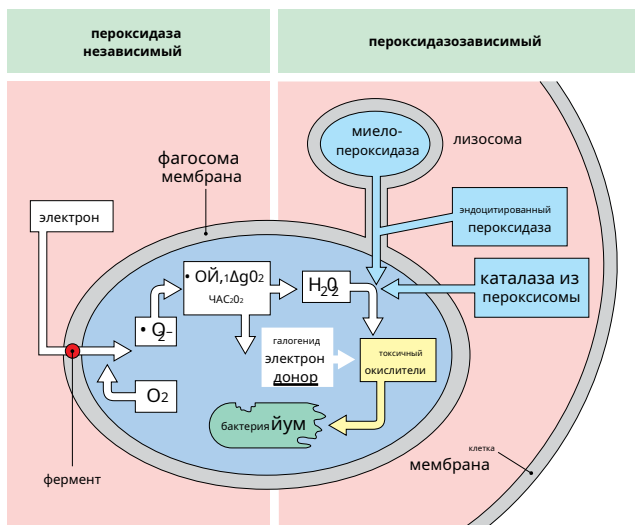


Рис. 3.23 Кислородзависимая микробицидная активность.

$^1\Delta\text{gO} = \text{синглетный кислород}$; $\cdot\text{OH} = \text{гидроксильный радикал}$

Реактивные промежуточные соединения азота (РНИ). Макрофаги мышей, которые были активированы IFN γ и запущены TNF, экспрессируют индуцируемую синтетазу оксида азота (iNOS), которая катализирует выработку оксида азота NO, который токсичен для некоторых бактериальных и грибковых патогенов. Хотя макрофаги человека не производят много NO, другие клетки, такие как нейтрофилы, могут это делать. NO соединяется с ROI с образованием цитотоксических пероксинитритов.

Гранулы представляют собой специализированные лизосомы гранулоцитов, содержащие различные бактерицидные белки. Например, нейтрофильная миелопероксидаза находится в первичных (азурофильных) гранулах, тогда как лактоферрин находится во вторичных (нейтрофильных) гранулах. Содержимое гранул и лизосом указано ниже.

Катионные белки, обнаруженные в нейтрофильных гранулах и некоторых макрофагах, повреждают внешний фосфолипидный бислой некоторых грамотрицательных бактерий в щелочных условиях. Эта активность обеспечивается рядом молекул, включая дефенсины и кателицидины; некоторые катионные белки ферментативно активны.

Дефенсины представляют собой группу небольших антимикробных цитотоксических пептидов, которые можно разделить на три семейства: α , β и θ . α -Дефенсины обнаружены в гранулах нейтрофилов и макрофагов у нескольких видов, включая человека. β -Дефенсины присутствуют в гранулах нейтрофилов всех млекопитающих и в некоторых эпителиальных клетках. θ -Дефенсины ограничены гранулоцитами приматов. Дефенсины представляют собой катионные белки с широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, которые избирательно повреждают мембраны с низким уровнем холестерина и высокой долей отрицательно заряженных фосфолипидов. Они имеют некоторое структурное сходство с хемокинами и играют дополнительные роли в опсонизации и хемотаксисе, воздействуя на рецепторы хемокинов. Например, дефенсин HBD-2 похож на CCL20, и оба связываются с хемокиновым рецептором CCR6.

кателицидины представляют собой разнообразное семейство небольших полипептидов с общим доменом кателина, которые хранятся в гранулах миелоидных клеток. При активации домен кателина ферментативно удаляется, и пептиды высвобождаются. В дополнение к противомикробным свойствам некоторые кателицидины обладают хемотаксической и ангиогенной активностью и способствуют заживлению ран.

лактоферрин находится в гранулах нейтрофилов. Он прочно связывается с железом и лишает бактерии этого важного питательного вещества. Нейтрофилы, нагруженные железом, неэффективны в уничтожении бактерий.

лизоцим (мурамидаза) представляет собой фермент, расщепляющий связь в протеогликаны клеточной стенки некоторых грамположительных бактерий. Он конститутивно секретируется нейтрофилами и некоторыми макрофагами и присутствует во многих выделениях организма.

Активация макрофагов относится к повышенной микробицидной (или противоопухолевой) активности, наблюдаемой в ответ на стимуляцию воспалительными цитокинами (TNF α , IL-1, IFN γ), фрагментами комплемента и бактериальными продуктами, которые активируют Toll-подобные рецепторы. Активированные клетки выделяют больше ферментов и продуцируют больше супероксида и РНИ благодаря индуцируемой синтетазе оксида азота. [Рис. 3.24](#) показывает, что макрофаги, обработанные IFN γ (слева), обладают большей способностью уничтожать паразита *Лейшмания доновани* чем необработанные макрофаги (справа).

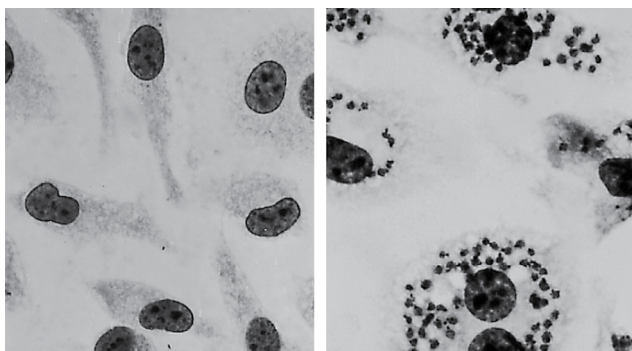


Рис. 3.24 Микробицидная активность IFN γ -активированные макрофаги.

Активация макрофагов также индуцирует экспрессию МНС класса II и В7 для усиления презентации антигена. Усиленный фагоцитоз активированных макрофагов связан с повышенной экспрессией рецепторов Fc и C3. Некоторые рецепторы хемотаксических молекул (например, C5aR) редуцированы; другие повышены (например, CXCR3).

Макрофаги также могут быть активированы цитокинами, высвобождаемыми Т_х2 клетки, включая ИЛ-4 и ИЛ-13. Такие «альтернативно активированные» макрофаги повышают экспрессию рецептора маннозы и МНС класса II, но не проявляют повышенной микробицидной активности.

pRAMP (белок макрофагов, ассоциированный с естественной резистентностью) представляет собой ионный насос, который удаляет двухвалентные катионы из фагосомы, повышая устойчивость макрофагов к микобактериальной инфекции.

Металлопротеазы (ММПа также АДАМ) представляют собой цинксодержащие ферменты, участвующие в деградации внеклеточного матрикса (матриксные металлопротеазы, ММП). АДАМ представляют собой трансмембранные белки, содержащие домен дезинтегрин и металлопротеазы, которые модулируют клеточную адгезию. Активация макрофагов вызывает синтез ряда новых ММП, которые участвуют в ремоделировании тканей.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПАТОГЕНОВ

Макрофаги имеют ряд цитозольных молекул, которые могут распознавать внутриклеточные бактериальные и вирусные инфекции:

NOD-подобные рецепторы (NLR) в том числе NOD1 (белок-1, содержащий домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды) и NOD2 распознают бактериальные пептидогликаны, например, из *сальмонеллы* также *Шигеллы*. Связывание пептидогликанов вызывает активацию путей NFκB и MAP-киназы, чтобы индуцировать транскрипцию цитокинов, контролирующих воспаление.

RIG-подобные рецепторы (RLRS) включают RIG-1 (ген-1, индуцируемый ретиновой кислотой), который распознает короткую дцРНК, и MDA5, который распознает длинную дцРНК; dsRNA может продуцироваться во время репликации вируса. Связывание этих рецепторов индуцирует активацию NFκB. И NLR, и RLR являются компонентами инфламмосом.

инфламмосомы представляют собой многокомпонентные комплексы, продуцируемые миелоидными клетками, которые включают каспазу-1 (= фермент, превращающий интерлейкин-1, ICE). ICE расщепляет про-ИЛ-1β и про-ИЛ-18 до их активных форм, что способствует воспалению. Точный состав инфламмосомы зависит от индуцирующего агента (NLR, RLR и т. д.). Сборка инфламмосомы также активирует каспазы, вызывая гибель клеток путем пироптоза.

Пироптоз описывает запрограммированную гибель клеток после активации инфламмосом с высвобождением провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18.

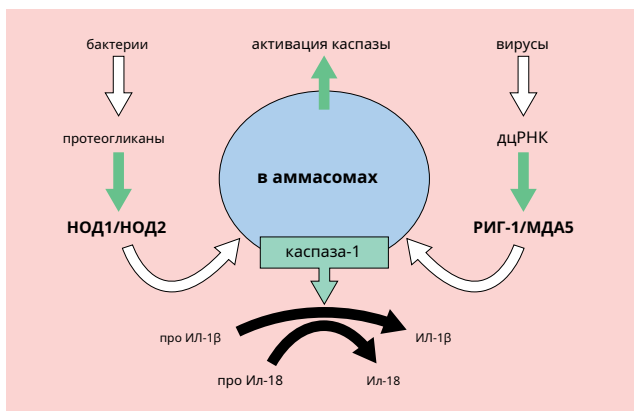


Рис. 3.25. Внутриклеточные рецепторы распознавания образов.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Цитотоксичность — это общий термин для обозначения способов, с помощью которых лимфоциты, мононуклеарные фагоциты и гранулоциты могут убивать клетки-мишени. Такого рода взаимодействие важно при разрушении клеток, инфицированных вирусами или внутриклеточными микроорганизмами, которые они не в состоянии устранить.

Т-клеточно-опосредованная цитотоксичность включает распознавание антигенных пептидов, связанных с молекулами МНС класса I (обычно) на поверхности клетки-мишени, и осуществляется с помощью CD8⁺Т-клетки. Атакующая клетка ориентирует свои гранулы на мишень и высвобождает содержимое, в том числе перфорин и гранзимы, на стыке между клетками. Цитокины, такие как лимфотоксин, или взаимодействие CD95 с мишенью, также могут сигнализировать о гибели клеток. Относительный вклад каждого компонента зависит от задействованной цитотоксической клетки. Гибель клеток-мишеней происходит путем апоптоза.

Фас (CD95) также **CD178 (CD95L)** Fas представляет собой рецептор, принадлежащий к семейству TNFR, экспрессируемый на многих типах клеток. Лигирование CD95 с помощью CD95L (CD178) вызывает гибель клеток-мишеней. Fas имеет внутрицитоплазматический домен «смерти», который встречается на других рецепторах, участвующих в выживании или гибели клеток.

Перфорин представляет собой порообразующую молекулу, связанную с компонентом C9, которая полимеризуется на мембране клетки-мишени с образованием каналов.

Гранзимы представляют собой сериновые протеазы, обнаруженные в гранулах цитотоксических Т-клеток, которые могут проникать в клетку-мишень через перфориновые поры. Гранзим-А разрывает ДНК и предотвращает репарацию ДНК, в то время как гранзим-В активирует каспазы 3, 7 и 8, которые вызывают апоптоз.

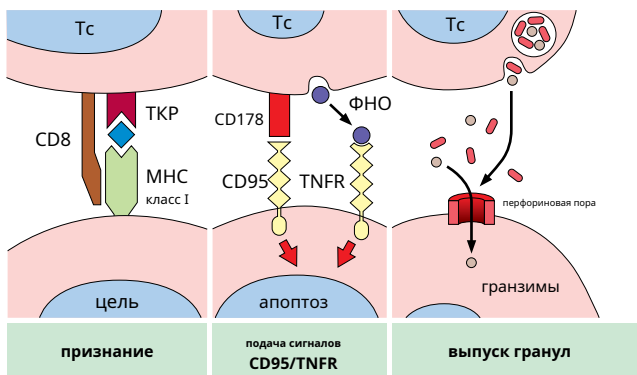


Рис. 3.26. Механизмы опосредованной Т-клетками цитотоксичности.

каспазы(цистеиновые протеазы аспарагиновой кислоты) представляют собой группу проферментов, которые активируются путем расщепления на две или три субъединицы. Они имеют широкий спектр эффектов внутри клетки, влияя на контроль клеточного цикла, целостность и восстановление ДНК, а также на апоптоз. Лигирование Fas (CD95) с помощью CD178 или рецептора TNF типа I (TNFR-I, CD120a) с помощью TNF α или лимфотоксина вызывает связывание адаптерных белков с внутриклеточной частью рецепторов и приводит к активации каспаз 8 и 10. Активация нижестоящих эффекторных каспаз 3, 6 и 7 вызывает апоптоз.

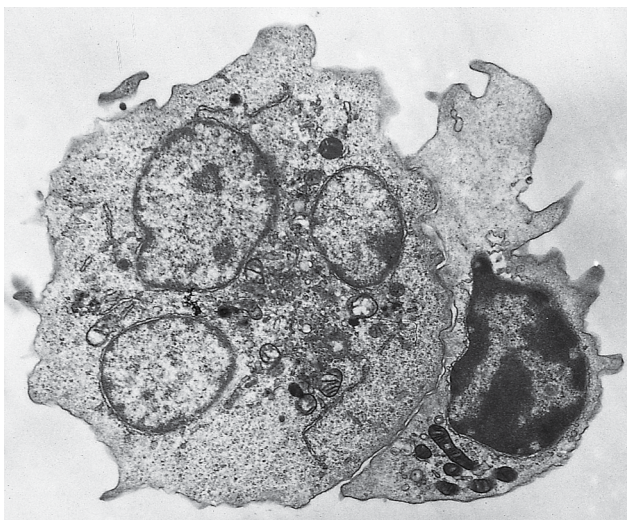


Рис. 3.27. Крупный гранулярный лимфоцит (справа), взаимодействующий с клеткой-мишенью (слева). Предоставлено П. Пенфолдом.

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) включает распознавание клеток-мишеней, покрытых антителом. На него могут влиять большие зернистые лимфоциты, макрофаги или гранулоциты, использующие их рецепторы Fc γ . Механизм цитотоксического повреждения зависит от эффекторной клетки; макрофаги могут высвобождать ферменты и ROI, тогда как LGL используют перфорин и цитокины.

Цитотоксичность, опосредованная NK-клеткаминаправлен на клетки-мишени, которые не могут экспрессировать MHC класса I или имеют изменения белков клеточной поверхности, связанные с повреждением тканей. Таким образом, они обеспечивают линию защиты от вирусов или опухолей, которые пытаются уклониться от распознавания иммунной системой путем подавления экспрессии MHC. Механизмы цитотоксичности аналогичны тем, которые используются Т-клетки, особенно важными являются гранулярные компоненты (перфорин и гранзимы).

Цитотоксичность, опосредованная эозинофилами. Эозинофилы слабо фагоцитируют и менее эффективны, чем нейтрофилы и макрофаги, в уничтожении эндоцитированных патогенов. Однако они могут экзоцитировать содержимое своих гранул, высвобождая факторы, которые очень эффективны для повреждения некоторых крупных паразитов. Эозинофилы распознают мишени через связанные антитела, включая IgE, которые они связывают через FcεRII. Дегрануляция эозинофилов запускается лигированием FcεRII или FcγRII. Это также индуцировано *пробирикецитокинами*, включая IL-5, TNFα, IFNβ и PAF. Эозинофильные гранулы включают фосфатазы, арилсульфатазы и гистаминазу в дополнение к перечисленным ниже.

Основной основной белок (MBP) представляет собой высококатионный белок, который образует основной компонент кристаллоидного ядра гранул эозинофилов. Он растворяется перед секрецией и может повреждать паразитов. [Рисунок 3.28](#) иллюстрирует прогрессирующее повреждение личинки шистосомулы, инкубированной в MBP. MBP также вызывает повреждение и потерю бронхиального эпителия при аллергической астме.

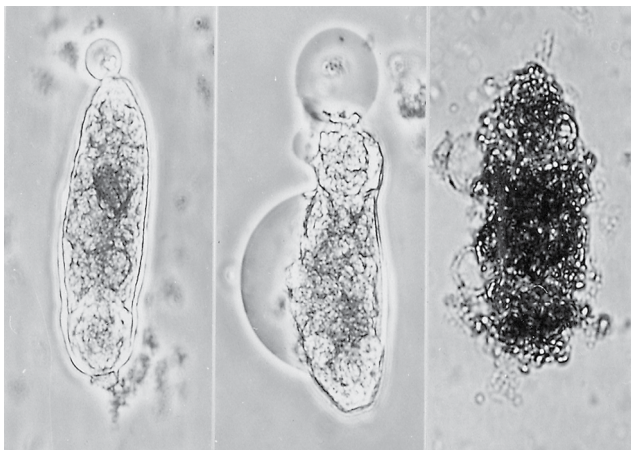


Рис. 3.28. Влияние основного основного белка на личинку шистосомулы. Предоставлено Д. Маклареном и Дженис Таверн.

Эозинофильный катионный белок (ЕСР) представляет собой высокоосновную цинксодержащую рибонуклеазу, которая жадно связывается с отрицательно заряженными поверхностями. Он особенно эффективен при повреждении покровов шистосом.

Эозинофильная пероксидаза отличается от миелопероксидазы, продуцируемой нейтрофилами и макрофагами, но выполняет аналогичную функцию при образовании токсичных гипогалитов.

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление представляет собой реакцию ткани на повреждение, с функцией доставки молекул сыворотки и клеток иммунной системы к месту повреждения. Реакция состоит из трех компонентов:

- Увеличение кровоснабжения области.
- Повышенная проницаемость капилляров.
- Эмиграция лейкоцитов из сосудов в ткани.

Воспаление представляет собой упорядоченный процесс, опосредованный появлением молекул межклеточной адгезии на эндотелии и высвобождением различных медиаторов воспаления из клеток тканей и лейкоцитов. Ферментные системы плазмы являются особенно важными источниками медиаторов воспаления. К ним относятся система комплемента, система свертывания крови, фибринолитическая (плазминовая) и кининовая системы. Также активны медиаторы, выделяемые тучными клетками, базофилами и тромбоцитами, а также эйкозаноиды, продуцируемые многими клетками в очагах воспаления. Как правило, нейтрофилы являются первыми клетками, которые появляются в очагах острого воспаления, за ними следуют макрофаги и лимфоциты, если есть иммунологическая проблема.

вазодилатация это расширение местных артериол, вызванное действием медиаторов, таких как гистамин, на гладкую мускулатуру стенки сосуда, что приводит к увеличению кровотока.

Трансудат/экссудат. В норме через стенку капилляра свободно проходят только небольшие молекулы. Проходящая через него жидкость представляет собой трансудат. Если возникает воспаление, эндотелиальные клетки вынуждены втягиваться, позволяя более крупным молекулам выйти наружу. Эта жидкость, также богатая клетками, представляет собой воспалительный экссудат.

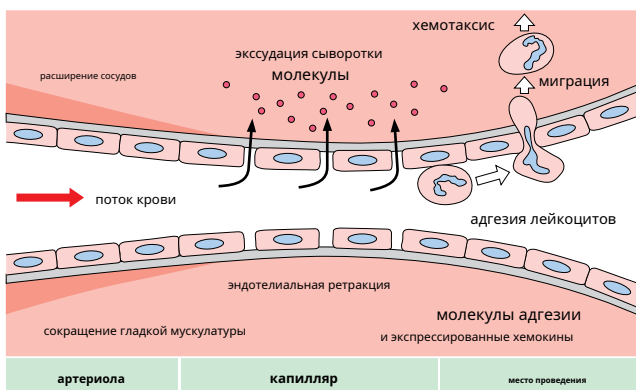


Рис. 3.29 Элементы воспаления.

посредник	источник	действия
гистамин	тучные клетки базофилы	повышенная проницаемость сосудов, сокращение гладкой мускулатуры, хемотаксис
5-гидрокситриптамиин (5HT) = серотонин	тромбоциты тучные клетки (грызуны)	увеличение проницаемости сосудов, сокращение гладкой мускулатуры
тромбоцит-активирующий коэффициент (ПАФ)	базофилы нейтрофилы макрофаги	высвобождение медиатора из тромбоцитов повышение проницаемости сосудов сокращение гладкой мускулатуры активация нейтрофилов
хемокины, например CXCL8 (Ил-8) CXCL10 (IP-10) CCL2 (MCP-1) CCL3 (MIP-1 α) CCL5 (RANTES) CCL11 (эотаксин)	много клеток, вкл. эндотелий тучные клетки лейкоциты клетки ткани	хемотаксис для: нейтрофилов Т-клетки, макрофаги нейтрофилов, макрофаги гранулоциты, макрофаги лимфоциты эозинофилы
C3a	дополнение C3	дегрануляция тучных клеток сокращение гладкой мускулатуры
C5a	дополнение C5	дегрануляция тучных клеток, хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, нейтрофилы активация сокращение гладких мышц повышенное капиллярное проницаемость
брадикинин	кининовая система (кининоген)	расширение сосудов сокращение гладкой мускулатуры повышение проницаемости сосудов боль
бринопептиды и продукты	система свертывания крови	повышенная проницаемость сосудов нейтрофилами и макрофагами хемотаксис
простагландин E2 (PGE2)	циклооксигеназа путь	расширение сосудов потенцирует увеличение сосудистой проницаемости, продуцируемая гистамином и брадикинином
лейкотриен B4 (LTB4)	липоксигеназа путь	хемотаксис нейтрофилов взаимодействует с PGE2 в увеличении сосудистой проницаемости
лейкотриен D4 (LTD4)	липоксигеназа путь	сокращение гладкой мускулатуры увеличивает проницаемость сосудов

Рис. 3.30 Медиаторы острого воспаления.

Медиаторы воспаления включают ферментные системы плазмы, клетки иммунной системы и продукты самих возбудителей. Основные посредники перечислены в [Рис. 3.30](#).

Кинины образуются после повреждения тканей. Брадикинин представляет собой нонапептид, продуцируемый действием калликреина на высокомолекулярный кининоген. Лизилбрадикинин (каллидин) образуется при действии тканевого калликреина на низкомолекулярный кининоген. Кинины являются исключительно мощными вазоактивными медиаторами, вызывающими вазодилатацию и повышенную проницаемость капилляров.

Эйкозаноиды являются медиаторами, образующимися из арахидоновой кислоты, которая высвобождается из мембран под действием фосфолипазы A_2 . Арахидоновая кислота превращается в эйкозаноиды тучными клетками и макрофагами двумя основными путями.

Простагландины (PG) а также **Тромбоксаны (Тхс)** образуются при действии циклооксигеназы на арахидоновую кислоту. Они обладают разнообразными провоспалительными эффектами, часто взаимодействуя с другими медиаторами.

Лейкотриены (ЛТ) продуцируются липоксигеназным путем, который вырабатывает медиаторы острого воспаления и факторы, важные для поздней фазы гиперчувствительности I типа.

Формилметиониловые (f-Met) пептиды (например, фМЛП) являются бактериальными продуктами, обладающими высокой хемотаксической активностью в отношении нейтрофилов; бактерии инициируют трансляцию белка с помощью f-Met, но эукариоты этого не делают.

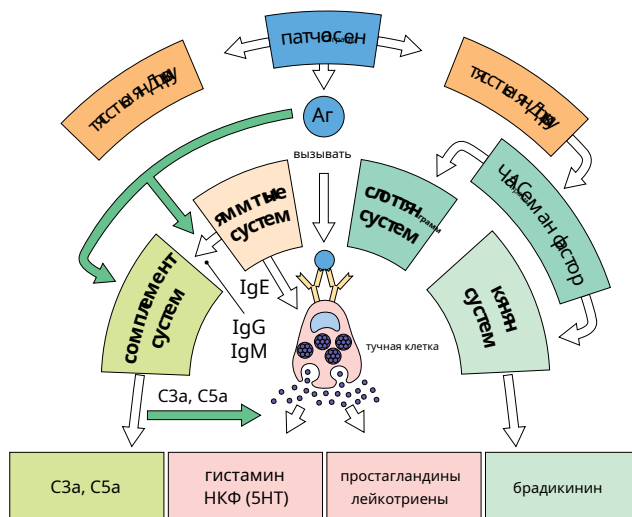


Рис. 3.31 Ферментные системы плазмы.

МЕХАНИЗМЫ МИГРАЦИИ КЛЕТОК

Миграция лейкоцитов контролируется молекулами, экспрессируемыми на поверхности эндотелия сосудов, которые взаимодействуют с комплементарными молекулами адгезии на различных популяциях лейкоцитов. Большая часть миграции лейкоцитов происходит через вены. Можно выделить несколько моделей миграции клеток, в том числе

- Движение лимфоцитов во вторичные лимфоидные ткани
- Миграция активированных лимфоцитов к очагам воспаления
- Миграция нейтрофилов в ткани при остром иммунном ответе и миграция мононуклеарных клеток в очаги хронического воспаления.

Каждый паттерн миграции определяется определенным набором хемокинов и молекул адгезии. Существует три стадии адгезии, предшествующей миграции через эндотелий:

1. Замедление и перекачивание: большая часть миграции лейкоцитов происходит через вены, поскольку сила сдвига, действующая на циркулирующие клетки, ниже, а молекулы адгезии избирательно экспрессируются в венах. Первоначальное замедление опосредовано главным образом селектинами (такими как E-селектин) на эндотелии, взаимодействующими с углеводами на лейкоцитах.
2. Запуск: Лейкоциты, которые были замедлены, могут быть запущены хемокинами, высвобождаемыми в ткани или синтезируемыми эндотелием и связанными с поверхностью эндотелиальных клеток. Сигнал хемокинов интегрируется с течением времени, что позволяет клеткам получать достаточный сигнал для инициации миграции. Запуск активирует интегрины, необходимые для прочного прикрепления к эндотелию.
3. Адгезия. Сродство лейкоцитарных интегринов (таких как LFA-1) к активированным клеткам увеличивается, что позволяет им связываться с молекулами клеточной адгезии (такими как ICAM-1), индуцированными на эндотелии воспалительными цитокинами. Интегрины и CAM прикреплены к цитоскелету каждой клетки, что позволяет лейкоциту перемещаться через эндотелий. **Рисунок 3.32** показывает лимфоцит, прилипший к эндотелию головного мозга при энцефаломиелите.



Рис. 3.32 Лимфоцит, прилипший к эндотелию центральной нервной системы. Предоставлено Клайвом Хокинсом.

Диапедез – процесс, при котором адгезивные клетки мигрируют через эндотелий в ткань. Адгезивные клетки распространяют псевдоподии в соединения между эндотелиальными клетками, прежде чем протиснуться через щель. В тканях, где эндотелий имеет непрерывные плотные контакты (например, в центральной нервной системе), миграция происходит вблизи контактов, но не через них. Ферменты, выделяемые мигрирующими клетками, растворяют базальную мембрану. Теперь могут быть мобилизованы новые молекулы адгезии, позволяющие клеткам связываться с клетками тканей и компонентами внеклеточного матрикса.

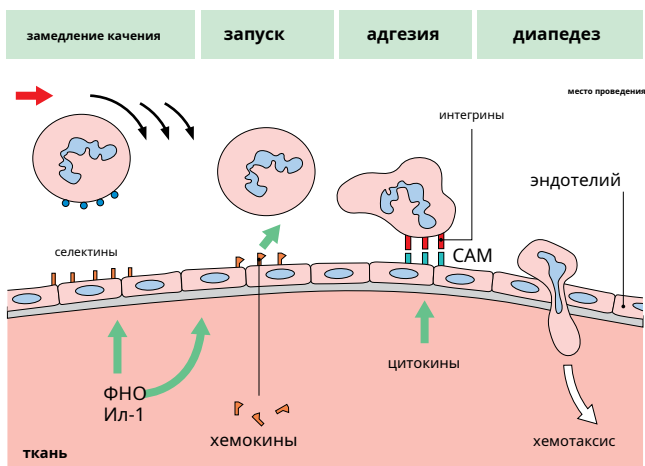


Рис. 3.33. Этапы миграции лейкоцитов в ткани.

хемотаксис – направленное движение клеток в ответ на медиатор воспаления. Клетки очень чувствительны к градиентам концентрации таких молекул, как C5a, fMLP и хемокинов, и мигрируют вверх, если они имеют соответствующие рецепторы.

Хемотаксис – повышенное беспорядочное (ненаправленное) движение клеток, вызванное медиаторами воспаления, такими как гистамин.

Молекулы адгезии принадлежат к нескольким разным семействам. Некоторые конститутивно экспрессируются клетками (например, интегрин αMB2 [CR3] на мононуклеарных клетках), тогда как другие могут индуцироваться цитокинами или клеточной активацией. Некоторые молекулы адгезии сохраняются в запасах внутри клеток и могут быть быстро мобилизованы на клеточную поверхность (например, интегрин αLb2 [LFA-1], хранящийся в «адгесомах» нейтрофилов); другие (например, ICAM-1 в эндотелии) должны быть синтезированы. Основные семейства молекул адгезии перечислены на обороте.

Селектины (CD62)представляют собой группу из трех молекул адгезии с лектиновыми доменами, которые могут связываться с углеводами. Р-селектин и Е-селектин, индуцированные на эндотелии, помогают замедлить миграцию лейкоцитов перед адгезией. L-селектин экспрессируется на лимфоцитах и нейтрофилах; на лимфоцитах способствует их связыванию с венами с высоким эндотелием в лимфоидных тканях слизистой оболочки.

Лейкоксиалин (CD43)является основным лигандом на T_h17 клеток для Е-селектина.

интегринысостоят из α- и β-цепей, каждая из которых пересекает клеточную мембрану. Обычно α-цепь уникальна для каждой молекулы, но β-цепь может быть общей с другими молекулами. Адгезия зависит от двухвалентных катионов; когда Mg²⁺связан, они принимают форму с высоким сродством. Интегрины часто имеют более одного сайта связывания лиганда, распознающего разные молекулы. Несколько интегринов связывают целевые последовательности, родственные Arg-Gly-Asp (RGD), в молекуле лиганда. Интегрины лейкоцитов представляют собой семейство из трех молекул, имеющих общую β-цепь (CD18). Они включают LFA-1 (CD11a/CD18), важный для миграции лейкоцитов через эндотелий; CR3 (CD11b/CD18), экспрессируемый на всех мононуклеарных фагоцитах, который связывается с ICAM-1 на эндотелии в местах воспаления; CR4 (CD11c/CD18), сильно экспрессированный на тканевых макрофагах.

VLA (очень поздние антигены)это обозначение семейства β-интегринов, которое включает две молекулы, которые поздно появляются на активированных Т-клетках и могут участвовать в связывании с внеклеточным матриксом. VLA-4, который связывается с VCAM-1, используется лимфоцитами, мигрирующими к местам воспаления, особенно в коже и ЦНС.

CAM (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1,а такжеБезумная камера)(молекулы клеточной адгезии) принадлежат к семейству супергенов Ig. ICAM-1 и VCAM-1 индуцируются на эндотелии TNF, IL-1 и IFNγ в местах воспаления. ICAM-2 конститутивно экспрессируется на эндотелии и контролирует базовый уровень транспорта лейкоцитов через ткань. MadCAM-1, адрессин слизистой оболочки, связывается как с L-селектином, так и с интегринными, чтобы контролировать миграцию в лимфоидные ткани слизистой оболочки.

ПЕКАМ (CD31),экспрессируется на тромбоцитах (P), эндотелии (E) и некоторых лейкоцитах, может подвергаться гомотипической адгезии, что способствует целостности ткани и может действовать как проводник при миграции.

CD44представляет собой широко распространенную молекулу адгезии, которая может быть получена в различных вариантах сплайсинга, что определяет ее лигандсвязывающие функции. Во время трансэндотелиальной миграции он локализуется в ведущей псевдоподии и может связываться с внеклеточным матриксом.

молекула	структура	место нахождения	лиганд(ы)	функция
P-селектин	отбор	эндотелий нейтрофилы тромбоциты	sLe ^x ₅ = сиалил Льюис ^x ₅ (углеводы)	острый в восторге нейтрофил адгезия гемостаз
E-селектин	отбор	эндотелий	сиалил Льюис ^x ₅ (например, CD15)	лейкоцит замедление
L-селектин	отбор	лимфоциты нейтрофилы	сиалил Льюис ^x ₅	Связывание HEV замедление
ИКАМ-1	Семья Иг	эндотелий (индуцируемый)	МАФ-1 КР3, КР4	адгезия и миграция
ИКАМ-2	Семья Иг	эндотелий	МАФ-1	адгезия и миграция
ВКАМ-1	Семья Иг	эндотелий (индуцируемый)	ВЛА-4 LPAM	адгезия
МAdCAM-1	Семья Иг скарированный	лимфоидный эндотелий	LPAM L-селектин	лимфоцит самонаведение
ПЕКАМ	Семья Иг	эндотелий лимфоциты	ПЕКАМ	адгезия активация миграция руководство
МАФ-1	$\alpha\beta$ интегрин	лейкоциты	ИКАМ-1 ИКАМ-2 CR3	миграция
CR3	$\alpha\text{m}\beta$ интегрин	фагоциты	ИКАМ-1 ИКАМ-2 C3bi бронектин	миграция иммунный сложное поглощение
CR4	$\alpha\text{x}\beta$ интегрин	фагоциты	ИКАМ-1 ИКАМ-2 C3bi	адгезия иммунный сложное поглощение
ВЛА-4	$\alpha\beta$ интегрин	лимфоциты	ВКАМ-1 LPAM бронектин	адгезия в в любовном площадки и HEV
LPAM	$\alpha\beta$ интегрин	лимфоциты	МAdCAM-1	миграция в лимфоидная ткань
ГлиКАМ-1	сиалогликопротеин (растворимый)	ГЭМ	L-селектин	контроль над адгезия
ПСГЛ-1	сиалогликопротеин	нейтрофилы	P-селектин	замедление в острой в восторге
CLA	гликопротеин	лимфоциты	E-селектин	лимфоцит миграция в кожа
ВAP-1	сиалогликопротеин	ГЭМ	L-селектин	лимфоцит самонаведение
PNA _d	сиалогликопротеин	ГЭМ	L-селектин	лимфоцит самонаведение

Рис. 3.34. Молекулы адгезии для миграции лейкоцитов.

ХЕМОКИНЫ И ХЕМОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Хемокины представляют собой большую группу цитокинов, которые способствуют хемотаксису и активации широкого спектра клеток, включая лейкоциты. Они подразделяются на четыре группы на основе их структуры: α (CXС), β (CC), γ (C) и δ (CX3C) — обозначение связано с количеством и расположением консервативных остатков цистеина (C). Первоначально им были даны описательные названия, такие как хемотаксический белок макрофагов (MCP). Однако они были заменены системой, в которой α -хемокины называются CXCL1, CXCL2 и т. д. β хемокины — это CCL1, CCL2 и т. д. Например, MCP-1 теперь называется CCL2. Некоторые хемокины синтезируются в очагах воспаления и контролируют миграцию лейкоцитов через эндотелий в воспаленные ткани. Другие хемокины продуцируются конститутивно и контролируют нормальное перемещение клеток между лимфоидными тканями и участками этих тканей, например, между корой и герминативными центрами лимфатических узлов. Рис. 3.35 показывает, как хемокины могут контролировать миграцию различных лейкоцитов в очаг воспаления. Воспалительные цитокины, высвобождаемые в ткани, такие как TNF α и IFN γ , индуцируют синтез хемокинов локальным эндотелием, включая CXCL8 (IL-8), действующий на CXCR1, CCL2 (MCP-1), действующий на CCR2, и CXCL10 (воспалительный белок-10), IP-10), действующий на CXCR3. Какие хемокины продуцируются, зависит от ткани и типа воспаления или иммунного ответа. Хемокины также могут синтезироваться тканевыми клетками и транспортироваться на поверхность эндотелия. Каждая популяция лейкоцитов имеет различный набор рецепторов хемокинов, поэтому клетки, попадающие в ткань, различаются в зависимости от хемокинов, экспрессируемых на эндотелии.

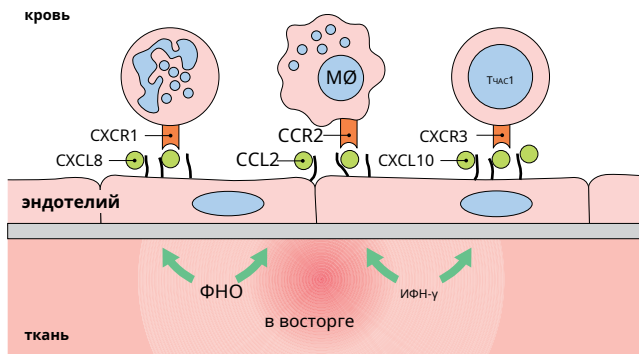


Рис. 3.35. Действие хемокинов на очаги воспаления.

Хемокиновые рецепторы обозначаются в соответствии с тем, какое семейство хемокинов они распознают. Например, α -хемокины связываются с CXCR1, CXCR2 и т. д. Большинство хемокинов связываются с несколькими различными хемокиновыми рецепторами, и большинство рецепторов распознают несколько разных хемокинов. Кроме того, клетки обычно экспрессируют несколько рецепторов хемокинов, поэтому они могут реагировать на ряд хемокинов. Большинство клеток организма на стадиях своего развития экспрессируют некоторые хемокиновые рецепторы, которые контролируют их положение в развивающемся организме. Лейкоциты меняют свои рецепторы в соответствии со своим состоянием дифференцировки и активации, что позволяет им реагировать на воспалительные сигналы или располагаться в лимфоидных тканях. Например, CCR7 присутствует на Т-клетках, дендритных клетках (ДК) и В-клетках. Хемокины, связывающие этот рецептор (CCL19 и CCL21), продуцируются в Т-клеточных областях лимфатических узлов. Следовательно, Т-клетки и ДК притягиваются к этим областям, когда они попадают в лимфатический узел. В-клетки также могут притягиваться к областям Т-клеток, когда они экспрессируют CCR7 после стимуляции антигеном. Рис. 3.36 показывает сложную картину экспрессии хемокиновых рецепторов на лейкоцитах, но даже это упрощено, потому что относительная экспрессия также важна. Например, CXCR3 обнаружен на Т-клетках, но наиболее высок на Т-клетках. час1 кл.

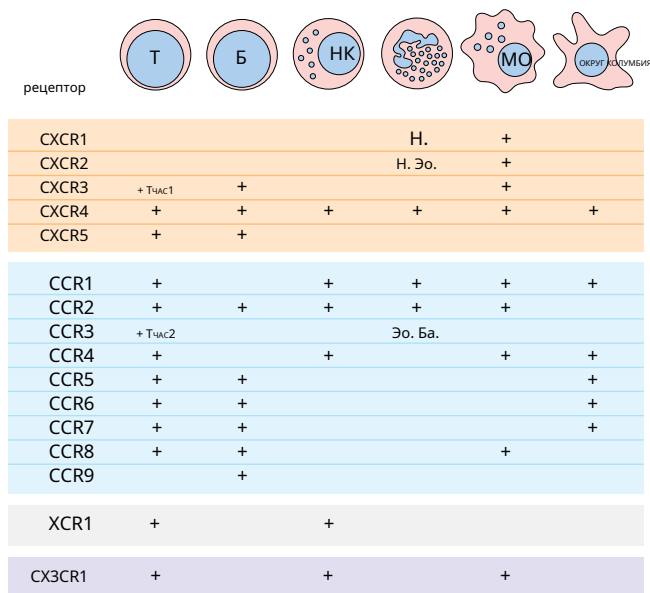


Рис. 3.36. Хемокиновые рецепторы на лейкоцитах. N

= нейтрофил Ео = эозинофил Ва = базофил

ДОПОЛНЕНИЕ

Комплемент является одной из ферментных систем сыворотки крови. Его функции включают опосредование воспаления, опсонизацию антигенных частиц и микробов, а также повреждение мембран патогенами. Система состоит из молекул сыворотки, которые могут активироваться классическим, альтернативным или лектиновым путями. Молекулы классического пути обозначаются C1, C2 и т. д. Молекулы альтернативного пути имеют буквенные обозначения, например фактор В (FB или просто «В»). Свойства компонентов приведены на обороте, а их рецепторы — на стр. 78. Компоненты комплемента взаимодействуют друг с другом так, что продукты одной реакции образуют фермент для следующей. Таким образом, небольшой начальный стимул может вызвать каскад активности. Небольшие фрагменты молекул комплемента, образующиеся при расщеплении, обозначены строчными буквами (C3a, C5b).

Классический путь (желтый фон) активируется иммунными комплексами, связывающимися с субкомпонентом C1q C1, который имеет шесть сайтов связывания Fc. C1q расщепляет C1r и C1s. Затем C1s отщепляет C4a от C4 и C2b от C2, оставляя Cb,2a, который может отщеплять C3.

Альтернативный путь (пропердиновый путь или Петля усиления) (фиолетовый фон) активируется в присутствии подходящих поверхностей или молекул, включая микробные продукты. C3b может связываться либо с Н, либо с В. Обычно Н связывается, а C3b инактивируется I, но в присутствии активаторов В связывается, а затем ферментативно расщепляется D, высвобождая Ba и оставляя Cb, Bb, которые могут расщеплять C3. Это дает петлю усиления обратной связи для генерации большого количества C3b.

Лектиновый путь (синий фон) активируется MBL или фиколинами, связывающимися с бактериальными углеводами.

C3 конвертазы, включая C b, Bb и C b, 2a, отрезают C3a от C3, чтобы оставить C3b. C3b имеет лабильный сайт связывания, который позволяет ему ковалентно связываться с соседними молекулами с группами -ОН или -NH. C3b вместе с конвертазой C3 (такой как Cb, Bb, 3b) может расщеплять C5.

Литический путь (оранжевый фон) активируется, когда C5b откладывается на мембранах, и связывается с C6, C7, C8 и C9, образуя мембраноатакующий комплекс.

Мембрано-атакующий комплекс (МАК) представляет собой структуру C5b678 и полимерного C9, которая пересекает мембрану клетки-мишени и обеспечивает осмотическую утечку из клетки.

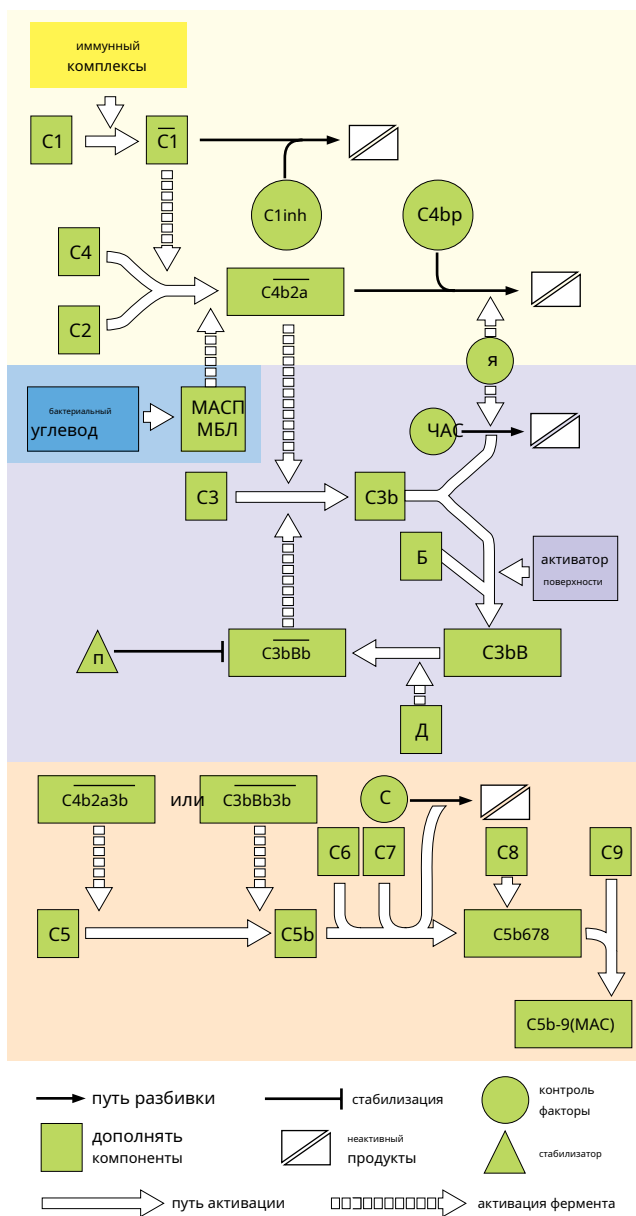


Рис. 3.37 Пути реакции комплемента.

Фиксация комплемента представляет собой активацию комплемента с последующим отложением активированных компонентов на иммунных комплексах или клеточных мембранах. C3b и C4b могут ковалентно связываться с соседними молекулами после расщепления внутренней тиоэфирной связи, которая обнажает высокореактивную группу, которая может связываться с –ОН или

– NH. Реакционноспособная группа быстро распадается в результате гидролиза, если связь не образуется. Следовательно, комплемент откладывается только вблизи мест активации.

Посторонний лизис Это явление, при котором на клетках, находящихся в непосредственной близости от места активации комплемента, откладываются активные компоненты, которые затем могут лизироваться.

Анафилатоксины C3aа также C5aотщепленные от N-концов α-цепей C3 и C5, опосредуют воспаление, вызывая дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладкой мускулатуры и повышение проницаемости капилляров. C5a также является хемотаксическим для нейтрофилов и моноцитов. Таким образом, эти пептиды имитируют некоторые реакции анафилаксии. Они существенно инактивируются удалением их C-концевого аргинина сывороточными карбоксипептидазами.

Маннан-связывающий лектин (MBL)представляет собой полимерную молекулу распознавания образов семейства коллектинов, родственную C1q. Он связывает бактериальные и грибковые углеводы и может активировать лектиновый путь. Дефицит маннан-связывающего лектина связан с респираторными инфекциями у младенцев.

Контроль активации комплементавызывается естественным распадом ферментативно активных конвертаз и действием различных ингибиторов и инактиваторов, перечисленных напротив. Связанные с мембраной молекулы также изменяют скорость распада комплемента; CR1 и фактор ускорения распада (DAF) способствуют распаду Cb, Bb.

Фактор ускорения распада (DAF, CD55)а также **Белок мембранного кофактора (MCP, CD46)**представляют собой белки, обычно присутствующие на многих клеточных мембранах млекопитающих, которые ограничивают активность альтернативного пути и сборку C5-конвертаз.

Протектин (CD59)представляет собой мембранный белок, который защищает клетки-хозяева от лизиса, связываясь с C5b678, чтобы предотвратить полимеризацию C9.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)это состояние, при котором расщепление эритроцитов происходит альтернативным путем. В эритроцитах пациентов дефицит контрольных белков, особенно DAF.

Наследственный ангионевротический отекобусловлен генетическим дефицитом C1inh. Происходит неконтролируемая локальная активация C2, который претерпевает превращение в кинин, вызывающий патологический локальный отек.

компонент	мол. вес (кДа)	сыворотка конц. (р/мл)	нет. из поли-пептиды	функция
C1q C1r C1s	410 83 83	150 50 50	18 1 1	образуют Cа2+-связанный комплекс — C1q C1r2C1s2; C1q связывается с комплексом Ig для активации классического пути
C4 C2	210 115	550 25	3 1	молекулы классического пути, активируемые C1 с образованием конвертазы C3, C4b, 2a
C3	180	1200	2	активный C3 (C3b) опсонизирует все, с чем он связывается, и активирует литический путь. C3a вызывает дегрануляцию тучных клеток и сокращение гладкой мускулатуры. iC3b, C3d, C3e и C3g являются продуктами распада C3b.
C5	180	70	2	C5b на мембранах инициирует литический путь. C5a является хемотаксическим для макрофагов и нейтрофилов, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, дегрануляцию тучных клеток и повышенную проницаемость капилляров.
C6 C7 C8 C9	130 120 155 75	60 50 55 60	1 1 3 1	компоненты литического пути, которые собираются в присутствии C5b с образованием мембраноатакующего комплекса и, таким образом, могут вызывать лизис
Б Д	95 25	200 10	1 1	В связывается с C3b в присутствии активаторов альтернативного пути, затем расщепляется Д, активным ферментом сыворотки, с образованием конвертазы C3 C3b,Bb.
п (пропердин)	185	25	4	стабилизирует C3b,Bb для усиления активности петли амплификации
МБЛ	540	1	18	связывает бактериальный углевод и активирует MASP-2
МАСП-1 МАСП-2	90 90	7 7	1 1	активирует MASP-1 и MASP-2 и активирует C4 и C2
C4bp н (iBAC) я (C3bina)	550 150 100	250 500 30	7 1 2	C4bp связывает C4b, а Н связывает C3b, действуя как кофакторы для I, который расщепляет и инактивирует C3b и C4b.
C1inh	100	185	1	связывает и инактивирует C1r2и C1s2
S-белок (витронектин)	83	505	1	связывает C5b-7 и предотвращает прикрепление к мембранам

Рис. 3.38 Компоненты дополнения.

ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ

Иммунный ответ регулируется в первую очередь антигенными и костимулирующими сигналами и, во вторую очередь, взаимодействиями между лимфоцитами, АПК и клетками ткани. Антиген является первичным инициатором иммунных ответов; первый сигнал, необходимый для запуска лимфоцитов, - это антиген или антиген: МНС. Действительно, иммунную систему можно рассматривать как гомеостатическую единицу элиминации антигена. Существенная роль антигена видна на клеточном уровне. Например, антиген: МНС запускает активацию Т-клеток и экспрессию рецепторов цитокинов. Элиминация антигена антителами или эффекторными Т-клетками приводит к потере первичного иницирующего стимула, и иммунный ответ ослабевает.

Сигнал опасности Это идея о том, что для активации лимфоцитам требуется как антигенная стимуляция, так и «сигнал опасности» (костимуляция). Требование двойного сигнала действует как отказоустойчивость, чтобы предотвратить нежелательные иммунные реакции, такие как аутоиммунитет. На практике сигналы опасности передаются рецепторами распознавания образов (такими как TLR), которые распознают микробные молекулы.

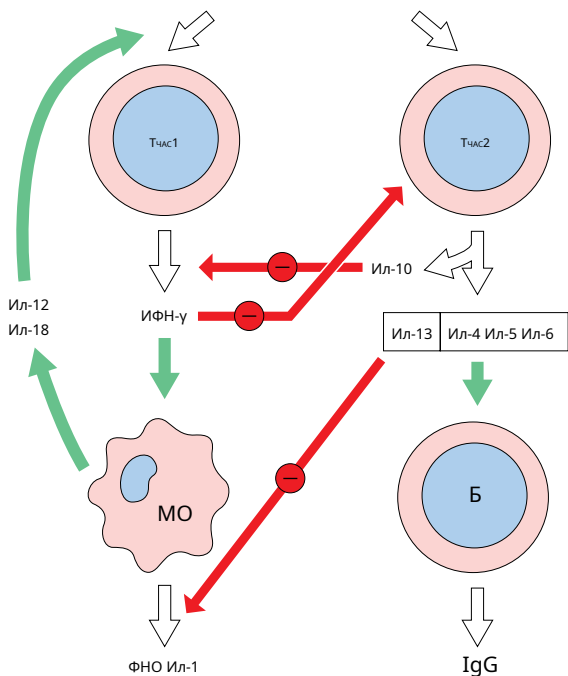


Рис. 3.39 Иммунорегуляция Т_час1- и Т_час2-тип ответов.

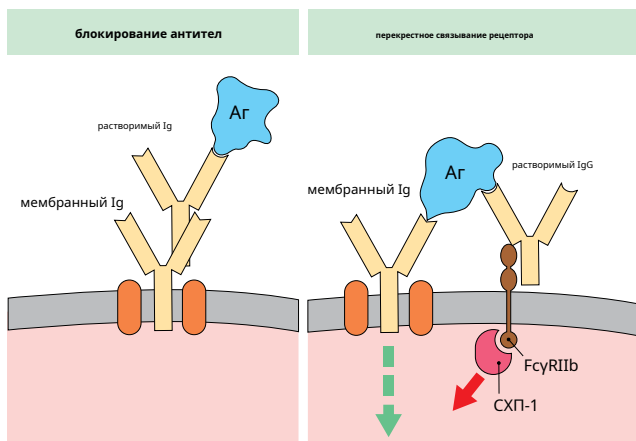


Рис. 3.40. Регуляция продукции антител антителами.

Антитело-опосредованная иммунорегуляция. Как правило, антитела IgM усиливают выработку специфических антител, тогда как специфические антитела IgG подавляют дальнейший синтез (Рис. 3.40). Механизмы включают (1) связывание с антигеном, что предотвращает его активацию лимфоцитов (2) связывание с рецепторами Fc (FcγRIIb) на В-клетках, которые в присутствии антигена сшивают рецепторы Fc и поверхностный Ig, доставляя ингибирующий сигнал к клеткам, опосредованно фосфатазой SHP-1 (3), способствующей образованию иммунных комплексов и локализации антигена в зародышевых центрах, для индукции переключения класса Ig и В-клеточной памяти.

Иммунокомплексопосредованная иммунорегуляция. Комплексы, содержащие IgM, образующиеся в начале иммунного ответа, усиливают продукцию антител, тогда как комплексы, содержащие IgG, образующиеся позже, подавляют ее по механизму, показанному на рис. (Рис. 3.40).

Т_h1- Т_h2-а также Т_h17 типов ответов. Т_h1 подмножество способствует клеточному иммунитету и активации макрофагов; Т_h2 способствуют выработке антител, включая IgG и IgE (Рис. 3.39). Более того, каждый способ реагирования подавляет другой. IFNγ, продуцируемый Т_h1 клеткой ограничивает пролиферацию Т_h2 клетки, тогда как IL-12 и IL-18 из мононуклеарных фагоцитов способствуют Т_h1 разрабатка. И наоборот, Ил-10 от Т_h2 клеток предотвращает продукцию цитокинов Т_h1 клеток, а IL-13 ингибирует продукцию цитокинов макрофагами. Т_h17 клетки активируют воспалительные реакции и нейтрофилы за счет высвобождения IL-17. Существует взаимная регуляция между Т_h17 клеток и Т_h1 опосредуется IL-17, который ингибирует дифференцировку Т_h1, в то время как IFNγ из Т_h1 клетки ингибируют Т_h17 чеек.

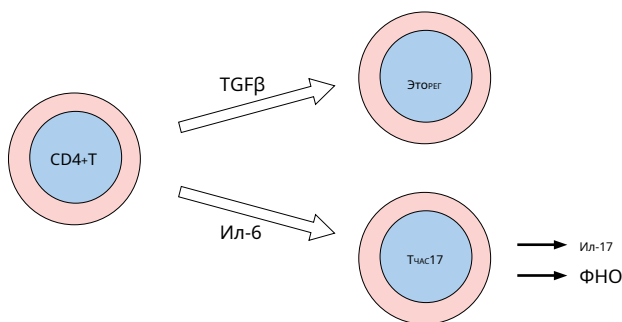


Рис. 3.41 Взаимное развитие Т_{рег}с и Т_{нас17} ячеек.

Иммунорегуляция Т_{рег}с. Группа функционально определенных регуляторных Т-клеток (Т_{рег}клетки) контролируют активность других лимфоцитов. Дифференцировка клеток контролируется транскрипционным фактором Foxp3. Т_{рег}клетки могут естественным образом развиваться в тимусе или могут индуцироваться на периферии во время иммунных ответов (индуцированный Т_{рег}

клетки [iTREG]), где они имеют реципрокный путь развития с Т_{нас17} ячеек (Рис. 3.41). Т_{рег}клетки составляют 5–10% периферических Т-клеток. Регуляция является активным процессом, и ее можно отличить от толерантности путем передачи подавления Т-клетками. Животные, лишённые Т_{рег}клетки восприимчивы к агрессивному воспалению и аутоиммунитету в кишечнике и эндокринных органах. Клеточная основа Т_{рег} действие включает некоторые или все из следующих механизмов: (1) снижение костимуляторной активности дендритных клеток за счет экспрессии CTLA-4, который ингибирует костимулирование (см. Рис. 3.12), (2) высвобождение противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGFβ, IL-35), (3) модулирование режима иммунного ответа (см. Рис. 3.39), (4) потребление ИЛ-2, (5) прямое цитотоксическое действие на хелперные Т-клетки и цитотоксические Т-клетки.

Тканезависимая регуляция. Иммунные реакции в тканях контролируются регуляторными цитокинами (IL-10, TGFβ и др.), эйкозаноидами и непосредственными межклеточными взаимодействиями. Регуляторные молекулы включают:

CD47, широко распространенная молекула, взаимодействующая с сигналингирующим регуляторным белком-α (SIRPα); он привлекает к мембране фосфатазу SHP-2, которая ингибирует активацию лимфоцитов.

фракталкин (CX3CL1), хемокин, который может продуцироваться в мембранной или секретируемой форме, действуя на рецептор CX3CR1. Растворимая форма является хемотаксической, а мембранная форма, присутствующая на нейронах, способствует подавлению микроглии в ЦНС.

CD200, 2-доменный член семейства супергенов Ig, экспрессируемый на кератиноцитах и клетках Лангерганса. Он связывается с рецептором CD200R1, обнаруженным на миелоидных клетках, и ингибирует активацию.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Эндокринная и нервная системы модулируют иммунный ответ посредством иннервации лимфоидной ткани и высвобождения гормонов, особенно кортикостероидов, которые подавляют воспалительные реакции. Вилочковая железа, селезенка и лимфатические узлы получают симпатическую норадренергическую иннервацию, которая контролирует кровоток через лимфоидные ткани, тем самым влияя на движение лимфоцитов. Однако нервные волокна также проходят между лимфоцитами и, по-видимому, образуют соединения с отдельными клетками. Таким образом, денервация лимфоидных тканей может модулировать иммунный ответ.

Гипофизарно-надпочечниковая ось. Стресс может вызвать высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Это вызывает высвобождение глюкокортикоидов, которые являются иммунодепрессантами. Лимфоциты также продуцируют АКТГ в ответ на кортикотропин-рилизинг-фактор. Кроме того, мозговое вещество надпочечников высвобождает катехоламины, которые могут изменять характер миграции лейкоцитов и реактивность лимфоцитов.

Эндокринная и нейропептидная регуляция. Лимфоциты несут рецепторы ко многим гормонам, включая инсулин, тироксин, гормон роста и соматостатин. Эти гормоны, а также энцефалины и эндорфины, высвобождаемые при стрессе, модулируют функции Т- и В-клеток сложным, дозозависимым образом.

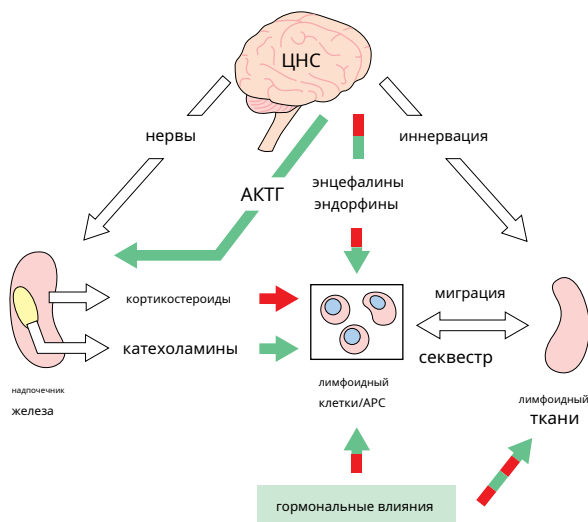


Рис. 3.42 Нейроэндокринная регуляция иммунных реакций.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Толерантность — это приобретение невосприимчивости к молекуле, распознаваемой иммунной системой. Животные обычно толерантны к своим собственным тканям: в противном случае может возникнуть аутоиммунное заболевание. Считается, что ауто толерантность в первую очередь связана с клональной делецией клеток в неонатальном периоде. По мере развития новых зрелых лимфоцитов они также abortируются, как раз тогда, когда они наиболее восприимчивы к толеризации.

Неонатальная толерантность. Новорожденные животные очень восприимчивы к индукции толерантности из-за общей незрелости их иммунной системы. Следовательно, толерантность, индуцированная на этом этапе жизни, очень устойчива.

Центральный допуск относится к индукции толерантности во время развития лимфоцитов. В тимусе удаляются аутореактивные Т-клетки (см. стр. 20), а в костном мозге — аутореактивные В-клетки.

Периферическая толерантность является необходимым механизмом для поддержания толерантности к антигенам, которых нет в первичных лимфоидных органах или где рецептор антигена имеет низкое сродство.

В-клеточная толерантность. В целом, незрелые клетки более восприимчивы к индукции толерантности, чем зрелые клетки, и могут вызывать толерантность при меньших дозах толерогенов. Доза антигена и способ его представления имеют решающее значение. Самореактивные В-клетки не могут экспрессировать Bcl-2 во время развития в костном мозге или вторичных лимфоидных тканях и, таким образом, погибают в результате апоптоза. В костном мозге аутореактивные В-клетки могут избежать делеции путем редактирования специфичности их рецепторов путем новой перестройки генов легкой цепи. В-клетки также могут стать анергическими по отношению к своему антигену, если они получают неполные сигналы активации. Такие клетки подавляют поверхностный IgM, сохраняя при этом IgD.

Т-клеточная толерантность. Т-клетки легче переносятся, чем В-клетки. Однажды установленная продолжительность толерантности Т-клеток у животного обычно сохраняется дольше, чем для В-клеток. Незрелые Т-клетки могут быть удалены во время развития тимуса, хотя клетки с рецепторами с низкой avidностью остаются. Зрелые Т-клетки могут стать анергическими в зависимости от того, как им представлен антиген (например, отсутствие костимуляции дендритными клетками). T_{per5} может также способствовать самопереносимости за счет высвобождения подавляющих цитокинов, удаления IL-2 и ингибирования костимуляции (см. стр. 102). Поскольку В-клетки нуждаются в помощи T_{нас2} клетки, толерантность к В-клеткам может быть следствием толерантности к Т-клеткам.

Суперантигены представляют собой антигены, которые прочно связываются с молекулами МНС и могут вызывать клональную делецию Т-клеток. Потенциально они могут модулировать репертуар Т-клеток.

Высокая зона также **Низкозональная толерантность**. Толерантность лучше всего индуцируется высокими уровнями антигена (высокая зона), который вызывает толерантность В-клеток. Однако некоторые антигены в субиммуногенных дозах (низкая зона) также могут вызывать толерантность к популяции Т-клеток.

Слизистая толерантность также **Оральная толерантность**. Многие антигены не вызывают иммунного ответа при попадании на слизистую оболочку носа в виде аэрозоля или через слизистую оболочку кишечника в пищу (пероральная толерантность). Эффект зависит от дозы и частоты антигенной провокации. Эффект может быть обусловлен отклонением иммунного ответа на T_{H2} -тип, с продукцией супрессорных цитокинов и/или за счет T_{reg} деятельности.

Иммунное отклонение относится к лечению, направленному на переключение иммунного ответа с одного режима на другой (например, T_{H1} до T_{H2}).

Механизмы толерантности. Несколько механизмов поддерживают толерантность к собственным тканям (Рис. 3.43):

- Секвестрация антигена от иммунной системы.
- Индукция центральной или периферической толерантности В- и Т-клеток.
- Неспособность обрабатывать и представлять аутоантигены APC.
- Отсутствие костимулирующих молекул на АПК.
- Супрессивные цитокины, включая IL-10, IL-35 и TGF β .
- Прямое и косвенное действие регуляторных Т-клеток.

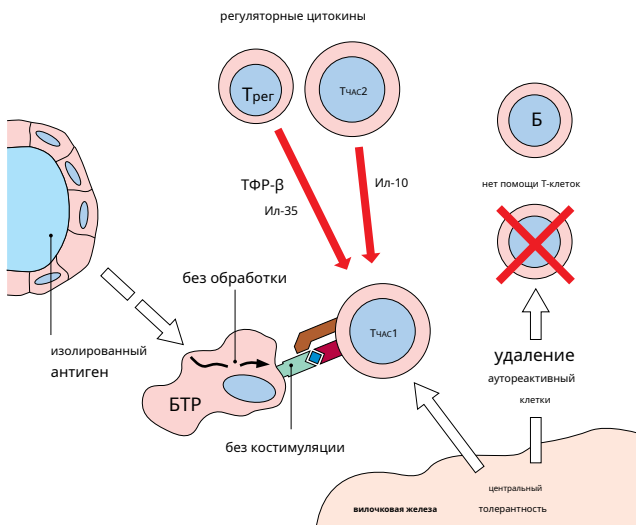


Рис. 3.43 Механизмы поддержания самотерпимости.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Генетический состав человека влияет на его способность вызывать иммунный ответ. Мы можем различать мутации, явно препятствующие функционированию определенного компонента иммунной системы, и варианты (полиморфизмы), влияющие на качество иммунного ответа. Полиморфизмы часто стабильны в популяции, и у многих людей есть варианты, тогда как мутации вредны и обычно теряются в течение времени эволюции. МНС является наиболее полиморфным из всех генных локусов, и варианты молекул МНС различаются по своей способности презентировать антиген, что приводит к вариациям иммунного ответа и восприимчивости к заболеваниям. [Рис. 3.44](#)). Считается, что полиморфизм внутри МНС отражает отбор вариантов, которые защищают от конкретных инфекций, как существующих патогенов, так и тех, которые возникали в исторические времена. Следовательно, можно ожидать, что определенные варианты МНС будут связаны с устойчивостью к инфекционным заболеваниям. На практике имеется гораздо больше сообщений о гаплотипах МНС, связанных с восприимчивостью к инфекциям или аутоиммунитетом. Это предубеждение видно, потому что легче выявить положительные ассоциации с заболеванием. Важно отметить, что относительный риск, связанный с отдельными вариантами МНС, зависит от исследуемой популяции и характера заболевания. Восприимчивость может быть изменена другими генами в популяции, а в некоторых случаях штамм патогена также может влиять на то, является ли ген МНС защитным. Другие полиморфизмы влияют на способность реагировать на широкий спектр антигенов. Например, варианты TNF α влияют на восприимчивость к проказе и тяжелой церебральной малярии, а варианты IFN γ -индуцированного белка IFITM3 влияют на исход некоторых вирусных заболеваний.

болезнь	устойчивый гаплотип	Население
ВИЧ/СПИД	B*53 DRB1*01 B*44	США, испанец кенийский китайский язык
гепатит Б	DRB1*1301 DRB1*09 DRB1*1201	Гамбийский, Немецкий корейский язык китайский язык
<i>Плазмодий фальципарум</i> малярия	B*35 B*53	малайский Гамбийский
туберкулез	DRB1*13 DRB1*11	польский китайский язык
проказа	DRB3 --- DRB1*12:02 C*07:06---B*44:03--- DRB1*07:01	вьетнамский вьетнамский

Рис. 3.44. Варианты HLA, связанные с устойчивостью к болезням.

Гены иммунного ответа (Ir)— это более старый термин, обозначающий любой ген, влияющий на иммунный ответ, наиболее важными из которых являются гены МНС класса I и II. (Первоначально это применялось к вариантам МНС класса II, которые влияли на ответы антител.) Также существует ограниченная вариация генов МНС, контролирующих процессинг и презентацию антигена (DM, TAP и т. д.). Гены, кодирующие специфические гаплотипы антигенных рецепторов (*IGHa* также *ТКР*) были связаны с аутоиммунными состояниями, а также с ограничением ответов на экзогенные антигены (см. клональную рестрикцию ниже). Изменения в генах, контролирующих дифференцировку лимфоцитов (например, FoxP3) и активность (например, CTLA-4, Fas), также влияют на силу иммунных реакций и восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям. Значительный полиморфизм не ограничивается экзонами. Например, промотор гена TNFα связан с аутоиммунитетом у мышей NZW. Кроме того, промоторы генов МНС класса II различаются между штаммами, что приводит к разным ответам на IFNγ.

Репертуар представляет собой сумму антигенных рецепторов, продуцируемых иммунной системой. Исходный репертуар частично определяется генами TCR и тяжелой и легкой цепей антител.

Клональное ограничение относится к иммунному ответу, продуцируемому ограниченным числом клонов. Например, первичный иммунный ответ на фосфохолин в IgαB гаплотипе мышей преобладает идиотип T15. Ответы Т-клеток также могут быть клонально ограничены в результате селективной презентации антигена определенными молекулами МНС, экспрессируемыми в штамме.

Мыши Биоцци штаммы, выведенные для получения высокого или низкого ответа антител на антиген (первоначально бараньи эритроциты). По меньшей мере 10 генов, не относящихся к МНС, контролируют отзывчивость. Люди с высоким и низким ответом различаются тем, как их макрофаги обрабатывают антиген; люди с низкой реакцией быстро разрушают антиген и плохо его презентуют. Было обнаружено, что высокочувствительный штамм Biozzi ABN очень чувствителен к аутоиммунному энцефаломиелиту и увеиту и используется в качестве модели рассеянного склероза.

функция макрофагов	низкий ответчик	высокий ответчик
1. поглощение антигена	+++	+
2. активность лизосомальных ферментов	+++	+
3. внутриклеточная деградация антигена	+++	+
4. поверхностная персистенция антигена	+	+++

Рис. 3.45. Функции макрофагов у мышей Biozzi.

ИММУНОСУПРЕССИЯ

Иммуносупрессия описывает меры, используемые для снижения иммунных реакций, особенно в трансплантационной хирургии для предотвращения отторжения трансплантата и при контроле аутоиммунных заболеваний. Большинство лекарственных препаратов не являются антиген-специфичными, хотя некоторые из них оказывают большее влияние на иммунную систему, чем на другие ткани.

Стероидывключая глюкокортикостероиды, кортикостероиды и синтетические стероиды (такие как дексаметазон), обладают многочисленными иммунодепрессивными и противовоспалительными эффектами, макрофаги особенно чувствительны. Стероиды ингибируют высвобождение арахидоновой кислоты и, следовательно, снижают выработку эйкозаноидов. Они также снижают секрецию нейтральных протеаз и ИЛ-1. Стероиды препятствуют представлению антигена, ингибируют первичный гуморальный ответ и снижают количество циркулирующих Т-клеток.

азатиоприна также **6-меркаптопурина** являются аналогами пуринов, которые действуют на малые лимфоциты и делящиеся клетки, тем самым блокируя развитие эффекторных клеток. Количество моноцитов уменьшается, а активность NK-клеток также подавляется.

Циклофосфамид также **Хлорамбуцил** являются алкилирующими агентами, которые повреждают ДНК и препятствуют ее репликации. Они действуют в первую очередь на лимфоциты и сильно ингибируют гуморальный ответ, но мало влияют на фагоциты. Экспериментально циклофосфамид предотвращает регенерацию В-лимфоцитами их рецепторов.

Метотрексат является аналогом фолиевой кислоты, который ингибирует синтез и репарацию ДНК и, следовательно, пролиферацию лимфоцитов.

Микофенолят ингибирует синтез гуанозина. Лимфоциты особенно восприимчивы к ингибированию этим препаратом.

Циклоспорин является грибковым метаболитом, который препятствует выработке цитокинов Т-клетками, особенно IL-2, и ингибирует экспрессию IL-2R; оба являются ранними событиями активации лимфоцитов. Он не влияет на лимфообласты и не является антимитотическим. Он используется для лечения острого отторжения трансплантата, но его все чаще заменяют менее токсичными препаратами, перечисленными ниже.

Такролимус (FK506) представляет собой бактериальный макролид, который предотвращает активацию Т-клеток и транскрипцию ИЛ-2, воздействуя на кальцинейрин, фермент, необходимый для передачи сигнала от Т-клеточного рецептора.

Рапамицин (Сиролимус) используется для предотвращения отторжения трансплантата, подавляет способность Т-клеток реагировать на ИЛ-2. Рапамицин и такролимус связываются с одним и тем же рецептором, хотя их механизмы действия различны.

Терапевтические антитела используются для лечения широкого спектра аутоиммунных заболеваний, отторжения трансплантата и лимфом.

Лечение аутоиммунных заболеваний обычно включает антитела, которые препятствуют воспалению, например, блокируя связывание TNF α с его рецептором. Антитела для лечения лейкозов либо непосредственно цитотоксичны, либо стимулируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Обычно предпочтение отдается гуманизированным антителам, поскольку они не вызывают иммунного ответа против них и имеют более длительный период полувыведения *in vivo*. Дополнительные модификации могут усилить эффекторные функции сконструированных антител, например, повысить их способность активировать комплемент или антителозависимую цитотоксичность.

антитело	тип	цель	лечение для
базиликсимаб алемтузумаб	химерический очеловеченный	Ил-2Р (CD25) CD52	отторжение трансплантата
белимунаб	человек	Блис (БАФФ)	СКВ
каникимунаб	человек	Ил-1 β	в любовном болезнь
адалимунаб цертолизумаб голимунаб в иксимабе	человек очеловеченный человек химерический	ФНО α ФНО α ФНО α ФНО α	язвенный колит, Болезнь Крона, РА анкилозирующий спондилит аутоиммунный болезни
экулизумаб	очеловеченный	C5	пароксизмальный ночной гемоглобинурия
муромонаб-CD3	мышинный	CD3	отторжение трансплантата
ритуксимаб	очеловеченный	CD20	РА рассеянный склероз
натализумаб	очеловеченный	ВЛА-4	рассеянный склероз, болезнь Крона
омализумаб	очеловеченный	IgE	аллергическая астма
тоцилизумаб	очеловеченный	Ил-6Р	ревматоидный артрит
устекинумаб	человек	Ил-17Р и Ил-23Р	Псориаз Крона болезнь
секукинумаб	человек	Ил-17	псориазический артрит, анкилозирующий псориаз спондилит

Рис. 3.46. Моноклональные терапевтические антитела.

СКВ = системная красная волчанка; РА = ревматоидный артрит; БАФФ = фактор активации В-клеток.

ИММУНОПОТЕНЦИАЦИЯ

Модификаторы биологического ответа (BRM) представляют собой соединения, которые модифицируют иммунный ответ, обычно усиливая его. К ним относятся иммуностимулирующие бактериальные и вирусные препараты, стимулирующие толл-подобные рецепторы (см. стр. 52), и физиологически активные молекулы, в том числе цитокины, а также истинные адъюванты, которые вводят вместе с антигеном. Некоторые из этих веществ использовались для потенцирования иммунных реакций против опухолей путем индукции продукции цитокинов или экспрессии костимулирующих молекул на АПК. К бактериальным продуктам относятся:

БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена), живой неvirulentный штамм *микобактерии бовис*, который используется в вакцинах для иммунизации против туберкулеза.

мурамилдипептид (МДП), наименьшая адъювантная активная часть БЦЖ, экстрагируемая из клеточной стенки.

эндотоксин/липополисахарид (ЛПС), компонент клеточных стенок грамотрицательных бактерий, который является митогенным для В-клеток и активирует макрофаги после связывания с TLR (см. стр. 52, Рис. 2.22).

Бордетелла коклюшная токсин/анатоксин (РТх), фактор, способствующий лимфоцитозу, который связывает гликаны на многих типах клеток, особенно на Т-клетках, на которые он действует как митоген.

Адъюванты представляют собой соединения, которые усиливают иммунный ответ при введении с антигеном, вызывая более высокие титры антител и пролонгированную продукцию. Различие между первичным и вторичным иммунным ответом стирается при использовании адъювантов. Адъюванты обычно состоят из депо антигена, которое может включать бактериальные компоненты. Для применения человеком депо могут представлять собой гидроксид алюминия (квасцы) или фосфат алюминия, смешанный с антигеном, который адсорбируется на поверхности геля или масляных эмульсий на основе скваленов (MF59, ASO2, ASO3). Компоненты вакцины, которые стимулируют толл-подобные рецепторы, индуцируют костимулирующие молекулы на антигенпрезентирующих клетках.

Полный адъювант Фрейнда (CFA) представляет собой эмульсию вода-в-масле, содержащую антиген и высушенные, убитые нагреванием микобактерии, вызывающие очень сильные иммунные реакции и местный некроз. Он не используется ни в каких человеческих вакцинах. Неполный адъювант Фрейнда (IFA) аналогичен, но не включает микобактерии.

ВАКЦИНА

Вакцины представляют собой антигенные препараты, производимые различными способами в зависимости от патогена, пути его заражения и того, как он вызывает патологию заболевания. Помимо препарата антигена и адъювантов (см. напротив), вакцины часто содержат стабилизаторы и консерванты. Большинство вакцин вводится подкожно или внутримышечно, но некоторые вводятся перорально (например, ротавирусная, полиомиелитная [Сэбин]) или интраназально (например, некоторые противогриппозные вакцины).

Токсоиды представляют собой химически модифицированные токсины, сохраняющие антигенность при уничтожении патогенности. Они используются там, где токсин вызывает большую часть патологии (например, столбняк, дифтерия).

Аттенуированные живые вакцины представляют собой живые бактерии или жизнеспособные вирусы, которые были модифицированы для устранения патогенности. Обычно они обеспечивают лучший иммунитет, чем убитые организмы, но с большей вероятностью вызывают побочные реакции. Кроме того, поскольку они могут делиться, они могут не подходить для людей с ослабленным иммунитетом.

Субъединичные вакцины состоят из антигенного субкомпонента возбудителя, получаемого либо фракционированием, либо биотехнологическим путем. Например, субъединица вируса гепатита В, выделенная из крови, позднее была заменена тем же антигеном, экспрессированным в дрожжах.

Векторные вакцины получают путем встраивания генов антигенов патогена в непатогенный вирусный вектор. Например, ген спайкового белка Covid-19 в аденовирусе. Вирус заражает клетки-хозяева для производства иммуногенного белка, но он отключен и не может воспроизводиться.

Конъюгированные вакцины используются там, где ключевой антигенный компонент вакцины слабо иммуногенен; например, три полисахаридных антигена связаны с дифтерийным анатоксином (носителем) в конъюгированной вакцине против менингита С. Компонент анатоксина представлен Т-клеткам, которые помогают В-клеткам вырабатывать антитела против полисахаридных антигенов менингококка.

мРНК и ДНК вакцины препараты, в которых используется ген антигена, а не сам антиген. мРНК/ДНК вводят обычным путем, и этот метод основан на захвате и экспрессии нуклеиновой кислоты клетками реципиента.

Комбинированные вакцины. Многие вакцины вводятся в комбинации в раннем детстве. Это сделано для удобства, чтобы сократить количество визитов в клинику иммунизации. Примерами являются трехвалентная вакцина DTP3 — против дифтерии, столбняка, коклюша. Пентавалентная вакцина, рекомендованная ЮНИСЕФ, также включает вакцину против гепатита В и *гемофильная палочка*.

ИММУНОДЕФИЦИТ

Иммунодефицит часто выявляют у лиц по их повышенной восприимчивости к инфекции, вызванной недостаточностью одного или нескольких отделов иммунной системы. Первичные иммунодефициты передаются по наследству и могут поражать любую часть системы. Примеры включают нарушение развития лимфоцитов, нарушение функций гранулоцитов, отсутствие рецепторов макрофагов и отсутствие определенных компонентов комплемента. Эти недостатки обычно становятся очевидными в первые месяцы жизни, когда иммунитет, обеспечиваемый материнскими антителами, ослабевает. Вторичный или приобретенный иммунодефицит является следствием патогенных инфекций, некоторые из которых непосредственно атакуют иммунную систему (например, ВИЧ), а другие подрывают иммунный ответ (например, малярия).

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) представляет собой группу состояний с лейкопенией, нарушением клеточного иммунитета, низким или отсутствующим уровнем антител и незрелыми вторичными лимфоидными тканями. Около 25% случаев можно отнести к аутосомно-рецессивному дефициту аденозиндезаминазы или дефициту пури nukлеозидфосфорилазы. Около 50% случаев связаны с отсутствием общей γ -цепи для рецепторов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-15,

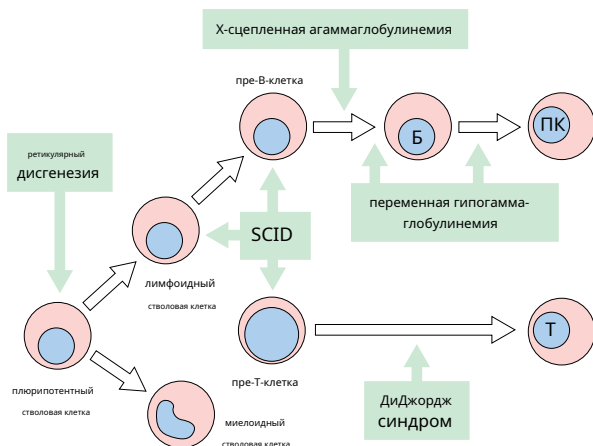


Рис. 4.1 Иммунодефициты.

др., который кодируется на X-хромосоме, и этим объясняется более высокая заболеваемость ТКИН у мужчин, чем у женщин. Остальными причинами ТКИД являются в основном редкие аутосомно-рецессивные заболевания, включая мутации в генах *Тряпка-1а* также *Тряпка-2* (см. стр. 36), которые необходимы для образования антигенных рецепторов на В- и Т-клетках. Различные формы SCID могут быть связаны с точками на путях лимфомиелоидной дифференцировки, на которые в норме действуют гены. **Рис. 4.1).**

Диджорджа также **синдромы Незелофа**, вызванные неправильным развитием третьего и четвертого глоточных карманов, приводят к гипоплазии тимуса с низким количеством функционально активных Т-клеток, хотя количество Т-клеток может подняться до нормы в течение 1-2 лет. Синдромы связаны с отличительными чертами лица, включая широко расставленные глаза и короткий желобок.

Дефицит МНС класса II (синдром голых лейкоцитов) вызвано отсутствием факторов транскрипции, которые связываются с 5'контролирующие области генов МНС класса II. Отсутствие МНС класса II вызывает нарушение образования Т-клеток и презентации антигена. Пациенты имеют рецидивирующие инфекции, особенно желудочно-кишечного тракта.

Атаксия телеангиэктазия также **Синдром разрыва Неймегена** редкие рецессивные состояния, влияющие на гены, участвующие в репарации и воссоединении ДНК. (*банкомата* также *NBS1*, соответственно). Оба состояния вызывают неврологическое заболевание и имеют сходный клеточный фенотип, что приводит к иммунодефициту с пониженным содержанием некоторых подклассов Ig. Оба гена, по-видимому, необходимы для генной рекомбинации, которая происходит, когда В-клетки переключают свой класс антител и происходят хромосомные разрывы в локусах гена Ig.

Синдром Вискотта-Олдрича (ВАС) представляет собой первичный X-сцепленный иммунодефицит, вызванный мутацией белка WAS (WASp), которая вызывает дефект полимеризации актина. Дефицит влияет на организацию иммунологического синапса с резко сниженным ответом Т-клеток на антигены. Активность NK-клеток и подвижность клеток также нарушаются. Количество лимфоцитов близко к норме, но классы антител не соответствуют норме; IgA и IgE повышены, IgG в норме, IgM снижены; антитело быстро катаболизируется. У больных мальчиков обычно развивается тяжелая экзема и инфекции, вызванные гноеродными бактериями и условно-патогенными микроорганизмами.

синдром IPEx редкое сцепленное с X-хромосомой заболевание, вызванное дефектом FoxP3 и недостаточностью T_{рег} разработка. Он характеризуется тяжелым воспалением, вызывающим эксему и диарею, а также аутоиммунитетом, поражающим несколько эндокринных желез и кожу.

Синдром гипер-IgEв некоторых случаях обусловлен дефицитом STAT3, который также вызывает нарушение развития T_H17 клеток и снижение ответов на IL-6 и IL-10.

Х-сцепленный пролиферативный синдром (XLP)возникает в результате неспособности контролировать действия цитотоксических Т-клеток после инфицирования вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Либо Т-клетки не могут контролировать инфекцию в В-клетках, что приводит к летальному исходу, или В-клетки полностью разрушаются, что приводит к агаммаглобулинемии, лимфоидным злокачественным новообразованиям или апластической анемии. Первичный дефект находится в гене SAP, который действует как адаптер для CD150.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона).Пациенты с этим заболеванием имеют нормальную функцию Т-клеток и клеточно-опосредованный иммунитет к вирусным инфекциям, но имеют очень низкий уровень иммуноглобулина и не вырабатывают антитела. В-клетки не могут экспрессировать киназу, тирозинкиназу Брутона (Btk), необходимую для созревания пре-В-клеток в зрелые В-клетки.

Х-сцепленный гипер-IgM (HIGM)главным образом из-за мутации в CD154, лиганде для CD40; это взаимодействие требуется для переключения классов. IgM продуцируется в больших количествах, но иммунный ответ не созревает, и пациенты восприимчивы к гнойным инфекциям и развитию аутоиммунитета. Примерно в 30% случаев иммунодефицит с высоким уровнем IgM является аутосомно-рецессивным заболеванием из-за дефекта CD40.

Общий переменный иммунодефицит (ОВИН)представляет собой группу состояний с похожими симптомами и различными причинами, в том числе: дефекты корецептора В-клеток (CD19, CD21, CD81); нарушение дифференцировки В-клеток из-за нарушения передачи сигналов BAFF и APRIL (цитокины) через их рецептор (TACI); слабое взаимодействие между Т- и В-клетками со сниженным уровнем CD86 и CD25 на В-клетке; дефекты транскрипционных факторов IKAROS и NFκB. ОВИН влияет на дифференцировку В-клеток; В-клетки не развиваются в плазматические клетки; переключение классов, как правило, нарушено, а соматическая гипермутация дефектна у части пациентов. Количество В-клеток памяти также может быть уменьшено. Следовательно, уровни IgG, IgA и IgE низкие, и IgM также может быть снижен. Пациенты восприимчивы к бактериальным инфекциям легких и носовых пазух, и с возрастом это обычно становится все более тяжелым.

Дефицит адгезии лейкоцитов (Lad-1, Lad-2)характеризуется нарушением локализации нейтрофилов в тканях и нарушением фагоцитоза. Lad-1 возникает из-за отсутствия CD18, общей β-цепи интегринов LFA-1, CR3 и CR4, используемых при миграции клеток и фагоцитозе. Lad-2 возникает из-за дефектного гликозилирования, что приводит к отсутствию лигандов для E- и P-селектина, необходимых для миграции.

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) возникает из-за дефекта НАДФН-оксидазы, что приводит к нарушению кислородозависимого киллинга макрофагами. Происходит заражение гнойными бактериями (особенно продуцирующими каталазу) и макрофаги накапливаются в местах хронического воспаления, образуя гранулемы.

Синдром Чедиака-Хигаси вызывает дефект цитоскелета с нарушением фагоцитарного ответа на хемоаттрактанты и уменьшением гибели фагоцитированных бактерий.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) вызывается ретровирусами ВИЧ-1 или ВИЧ-2, которые инфицируют клетки, экспрессирующие CD4, включая Т-клетки и некоторые АПК. Вирус проникает в клетки, сначала прикрепляясь к хемокиновому рецептору, действующему как корецептор вируса. На самых ранних стадиях заболевания вирус инфицирует мононуклеарные фагоциты с помощью CCR5, но позже развиваются вирусные варианты, которые преимущественно инфицируют Т-клетки. После заражения у некоторых людей возникает преходящая лихорадка, которая может перерасти в лимфаденопатию. В течение нескольких недель в крови могут быть обнаружены специфические антитела (сероконверсия), а уровень вируса в крови снижается. С годами количество CD4-Т-клетки постепенно снижается; как только уровни достигают критического порога, оппортунистические инфекции могут развиваться в результате снижения иммунитета, опосредованного Т-клетками.

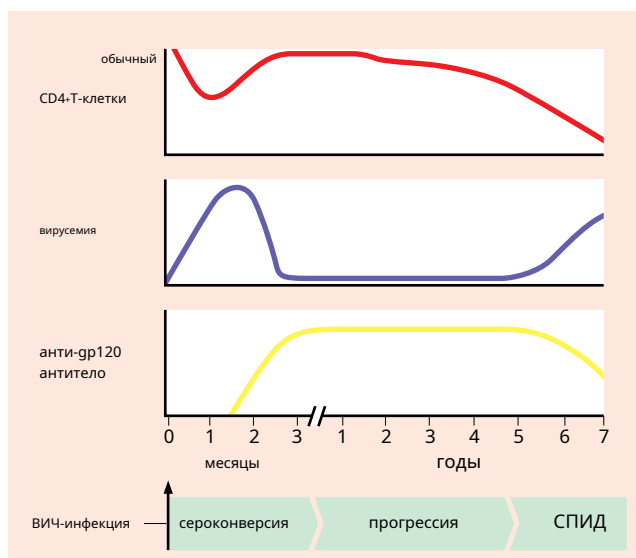


Рис. 4.2 Серология ВИЧ-инфекции.

ПЕРЕСАДКА

Гены гистосовместимости. Трансплантаты обычно принимаются, если реципиент имеет те же гены гистосовместимости, что и донор. Большое количество генных локусов влияет на отторжение трансплантата, но МНС является наиболее важным. Хотя впервые он был идентифицирован по его роли в отторжении трансплантата, это не является его физиологической функцией (см. стр. 44-47).

Малые локусы гистосовместимости кодируют аллельные вариабельные белки, вызывающие слабое отторжение трансплантата. Такие молекулы процессируются и презентуются молекулами МНС класса I клеток трансплантата. У людей, даже в трансплантатах, соответствующих МНС (например, между братьями и сестрами), реакции отторжения трансплантата все еще могут возникать из-за незначительных различий в локусах. Реакции, вызванные этими антигенами, обычно можно подавить, но МНС-зависимые реакции труднее контролировать.

Пассажирские ячейки донорские лейкоциты присутствуют в ткани трансплантата. Они особенно важны для сенсibilизации Т реципиента. часклеток к донорским антигенам, поскольку они экспрессируют молекулы МНС класса II и могут мигрировать в лимфатическую систему хозяина.

Первый-а также Отказ от второго набора. Иммунные реакции, вызывающие отторжение трансплантата, проявляют специфичность и память. Например, кожный аллотрансплантат у человека обычно отторгается через 10–14 дней, но если ввести второй аллотрансплантат того же типа ткани, реципиент отторгнет его быстрее, обычно в течение 5–7 дней. [Рис. 4.3](#)).

Реакции отторжения индуцируются реципиентом Т-часклетки, которые распознают аллогенные молекулы МНС. Эти клетки активируют проникающие в трансплантат мононуклеарные клетки, чтобы повредить трансплантат. Альтернативно, Т-клетки могут распознавать аллогенные МНС класса I и уничтожать клетки трансплантата.

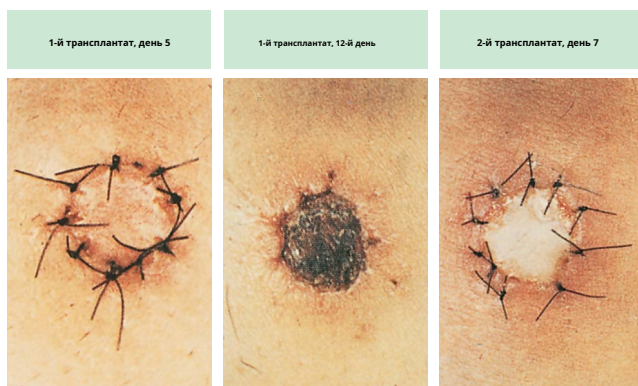


Рис. 4.3 Отторжение трансплантата отображает иммунологическую память.

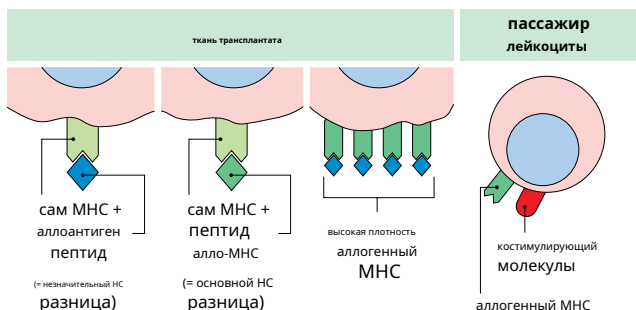


Рис. 4.4. Способы презентации аллоантигенов трансплантата.

Перекрестное сопоставление. Чтобы избежать отторжения трансплантата, тип ткани донора и реципиента сравнивают. Все пары донор/реципиент подбираются по группе крови системы ABO и максимально возможному количеству аллотипов классов I и II. Чем больше количество общих трансплантатов (особенно класса II), тем выше вероятность выживания трансплантата.

Привилегированные ткани и участки. Некоторые трансплантаты аллогенных тканей (например, печени) вызывают лишь слабые иммунные реакции. В некоторых случаях это связано с низкой экспрессией молекул МНС. Привилегированными участками являются области, где трансплантаты в основном изолированы от иммунной системы, например, роговица глаза лишена лимфатического дренажа.

Сверхострое/острое/хроническое отторжение описывает скорость отторжения в таких органах, как почки. Сверхострые реакции возникают в течение нескольких минут после имплантации и вызываются предварительно сформированными антителами против трансплантата. Острое отторжение происходит в течение двух недель и обусловлено предшествующей сенсibilизацией реципиента к антигенам гистосовместимости. Хроническое отторжение происходит позже и обусловлено развитием чувствительности к антигенам трансплантата. Иногда это происходит после прекращения иммуносупрессии.

Болезнь трансплантат против хозяина (РТПХ) может возникнуть, когда иммунокомпетентные донорские клетки (например, из трансплантата костного мозга) распознают и реагируют на ткань реципиента, потому что реципиент либо имеет иммуносупрессию, либо не может распознавать аллогенные клетки. Сенсibilизированный донор T_{H} клетки привлекают макрофаги, чтобы вызвать патологические повреждения, особенно в коже, эпителии кишечника и печени.

Улучшение включает способы индукции толерантности в трансплантационной хирургии для повышения выживаемости трансплантата. Механизм часто включает вмешательство в презентацию антигена, например, путем введения антитела против МНС класса II. Встречающиеся в природе антитела против трансплантата также могут иногда повышать его выживаемость.

АССОЦИАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ МНС

Практически каждое заболевание, связанное с иммунными реакциями, предпочтительно связано с определенными гаплотипами молекул МНС. Например, у людей с молекулой HLA-B27 класса I вероятность развития анкилозирующего спондилита в 90 раз выше, чем у людей без аллеля. [Рисунок 4.5](#) перечислены некоторые из состояний, которые демонстрируют особенно сильную связь с заболеванием МНС. Важно понимать, что гаплотипы, связанные с заболеванием, специфичны для определенных популяций, и что вариант, придающий предрасположенность в одной популяции, может не проявляться в другой; даже если это произойдет, значение относительного риска, вероятно, будет другим.

Гипотеза общего эпитопа могут быть использованы для объяснения ассоциации заболевания с несколькими разными гаплотипами МНС в одном и том же локусе, поскольку они имеют структурное сходство. Например, DRB1*0401, *0404, *0405 и *0408 имеют общий эпитоп и связаны с повышенным риском ревматоидного артрита.

Относительный риск (ОР) риск развития заболевания при наличии определенного гаплотипа HLA по сравнению с его отсутствием. Относительный риск >1 указывает на то, что данный гаплотип более распространен среди пациентов, чем в общей популяции, тогда как относительный риск <1 указывает на то, что этот вариант может быть защитным. Обратите внимание, что RR — это не то же самое, что «отношение шансов», которое представляет собой другую меру силы связи двух переменных.

Связь происходит между наборами генов на одной хромосоме, такой как комплекс HLA. Если между материнской и отцовской хромосомами не произойдет кроссинговера, сцепленный генный комплекс будет наследоваться как блок.

Неравновесие по сцеплению является обнаружение того, что некоторые пары генов встречаются вместе чаще, чем можно было бы ожидать случайно, то есть чаще, чем произведение частот их генов. Есть два возможных объяснения: (1) существует селективное преимущество в наследовании всего блока генов, или (2) два гена появились вместе случайно, и для их разделения не хватило эволюционного времени. Многие наборы молекул МНС связаны, например, HLA-A1 с HLA-B8 и HLA-A3 с HLA-B7. Следовательно, если одна молекула МНС связана с заболеванием, любые связанные гаплотипы также будут связаны с этим заболеванием, хотя они не обязательно вносят вклад в предрасположенность к заболеванию.

Расширенный гаплотип относится к набору сцепленных генов, наследуемых как блок, например, HLA-DRB5*0101-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 обозначается как гаплотип DR2.

болезнь	гаплотип	относительный риск
ревматоидный артрит	ДРБ1*0401	6
	ДРБ1*0404	5
ювенильный ревматоидный артрит	ДРБ1*1402	47
	ДРБ1*1501	
анкилозирующий спондилоартрит	Б27	87
болезнь Рейтера	Б27	33
посттравматический артрит	Б27	21
пост-сальмонеллез артрит	Б27	18
Болезнь Грейвса	ДРБ3*0202	4
	Б35	5
тиреоидит Хашимото	ДКА1*0301	3
болезнь Аддисона	ДРБ1*0301	10
инсулинозависимый диабет	ДКБ1*0302	14
нарколепсия	ДКБ1*0602	30
рассеянный склероз	ДРБ1*1501	4
миастения	В8	3
вульгарный псориаз	Б37	6
	Б13	5
	ДРБ1*0701	9
Гудпасчер синдром	ДРБ1*1501	13
хронический активный гепатит	В8	9
глutenовая болезнь	DQA1*05 / DQB1*02	20–60
вульгарная пузырчатка	ДРБ1*1401	6
дерматит герпетиформный	В8	9
	DQ2	56
гемохроматоз	A3	8
	В14	5

Рис. 4.5 Ассоциации заболеваний МНС (европейцы европеоидной расы).

Значения различаются между исследованиями и популяциями.

ВВОД МНС

Номенклатура МХК. Молекулы МНС очень полиморфны, варьируя между людьми и локусами. Например, вариант HLA-DRB1*0406 описывает вариант гена HLA-DR в локусе B1, который кодирует первую из цепей DR-β. Вариант продуцирует молекулы с серологической специфичностью «04» и является 06-м генетическим вариантом, производящим эту специфичность. Дополнительные цифры могут указывать экспрессионные (промоторные) варианты гена.

Тканевое типирование это метод, используемый для определения особенностей МНС, переносимых человеком. Первоначально типирование выполняли путем добавления антисыворотки определенной специфичности (например, анти-HLA-DR4) к типлируемой клетке (обычно лимфоцитам). Если клетки экспрессируют антиген, добавление комплемента убивает их, что можно обнаружить с помощью окрашивания трипановым синим. В последнее время лаборатории используют праймеры, специфичные для последовательности, или зонды, специфичные для последовательности, в реакциях ПЦР для определения генотипа. Родственный метод использует гель-электрофорез в присутствии эталонных цепей ДНК, где каждая эталонная нить может идентифицировать один вариант, но этот метод ограничен большим количеством возможных вариантов HLA. В настоящее время лучшим методом типирования является прямое определение последовательности региона.

Общественный (надтипный) а также **Частные особенности.** Если антигенные детерминанты экспрессируются на более чем одном гаплотипе МНС, это общедоступная специфичность. Эпитопы, экспрессированные только на одном гаплотипе, являются частными специфичностями.

Смешанная культура/реакция лимфоцитов (MLC/MLR) метод типирования клеток, при котором сокультивируются лимфоциты разных индивидуумов. Если клетки различаются, они стимулируются к делению. Тест можно проводить либо с каждым набором клеток, реагирующим на другой (двусторонний MLR), либо с одним набором (стимулятором), обработанным так, что он не может реагировать, и измеряется только пролиферация реагирующих (тестовых) клеток (односторонний). MLР. Отсутствие ответа указывает на то, что тестовая клетка и типлирующая клетка имеют общую специфичность МНС. Этот тест теперь используется в исследовательских целях, а не для рутинного типирования тканей.

Тест на типирование праймированных лимфоцитов (PLT) представляет собой высокочувствительный анализ MLC для обнаружения детерминант, которые стимулируют аллогенные Т-клетки. Тестовые клетки смешивают с лимфоцитами, предварительно праймированными к определенной детерминанте, путем совместного культивирования с гомозиготными типлирующими клетками. При последующем совместном культивировании праймированные клетки быстро пролиферируют, если они снова сталкиваются со специфичностью прайминга МНС.

АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Аутоиммунное заболевание возникает, когда иммунная система распознает и реагирует против собственных клеток или тканей организма. Антигены могут распознаваться Т-клетками или В-клетками и называются аутоантигенами. Аутоантитела против этих аутоантигенов часто ценны для диагностики. У всех людей есть лимфоциты, способные распознавать собственные ткани, но аутоиммунное заболевание возникает только в том случае, если эти клетки активируются. Существует широкий спектр аутоиммунных заболеваний, но в целом они делятся на две категории.

Органные неспецифические аутоиммунные заболевания направлены на широко распространенные аутоантигены, такие как антитела к ДНК при системной красной волчанке или антитела против антител (ревматоидных факторов) при ревматоидном артрите. Эти состояния часто вызывают реакции гиперчувствительности типа III, опосредованные иммунными комплексами.

Органоспецифические аутоиммунные заболевания направлены в первую очередь на определенные ткани, например, антитела против β -клеток поджелудочной железы при диабете. Органоспецифические аутоантитела и заболевание, как правило, возникают вместе у отдельных лиц и группируются в семьях в результате генетической предрасположенности. Примеры этих условий приведены в [Рис. 4.6](#).

Болезнь	Целевая ячейка/ антиген	Патология
Хашимото тиреоидит	Пероксидазы щитовидной железы	Разрушение фолликулов щитовидной железы
Болезнь Грейвса	Стимуляция щитовидной железы рецептор гормона	Стимуляция рецептора ТТГ при хронической гиперфункции щитовидной железы
Болезнь Аддисона	Надпочечниковая 21-гидроксилаза	Повреждение надпочечников и недостаток кортикостероидов и/или альдостерона
аутоиммунный заболевание паращитовидных желез	Рецептор, чувствительный к кальцию, и NACHT-LRPP5	Низкий уровень кальция в сыворотке влияет на нервную деятельность и вызывает мышечные судороги.
Гудпасчер синдром	Почки и легкие базальные мембраны	Повреждение почечных клубочков и/или альвеол легких
Злокачественная анемия	Внутренний фактор (желудок)	Неспособность усваивать витамин B12
Пузырчатка	десмоглеин в десмосомы	Разделение слоев эпидермиса и клеток эпителия слизистой оболочки - образование пузырей
Миастения гравис	Рецептор ацетилхолина на клетках скелетных мышц	Повреждение двигательной замыкательной пластинки и нарушение нервно-мышечной передачи
Гийен Барре синдром	Ганглиозиды в периферические нервы	Воспаление и потеря миелина и нервной проводимости
Диабет 1 типа	Инсулин и ГТР (фермент)	Потеря β -клеток поджелудочной железы и воспаление

Рис. 4.6. Органоспецифические аутоиммунные заболевания.

Генетические факторы риска аутоиммунитета. Большинство аутоиммунных заболеваний имеют несколько генетических факторов риска. Для таких заболеваний, как диабет 1 типа, до 50% предрасположенности к заболеванию связано с геномом, что определяется уровнем конкордантности у однояйцевых близнецов. Основным локусом является МНС (см. стр. 119), а восприимчивость может быть связана с отдельными генами (например, HLA-B27 при анкилозирующем спондилите) или наборами генов, которые имеют общую специфичность. Другим важным геном является протеинтирозинфосфатаза PTPN22, связанная с СКВ, ревматоидным артритом, диабетом 1 типа и аутоиммунным тиреоидитом. Этот и другие гены, контролирующие активацию лимфоцитов (CTLA-4), способствуют возникновению ряда аутоиммунных заболеваний. Дефицит регулятора аутоиммунитета (AIRE) в тимусе приводит к дефектам центральной толерантности и аутоиммунному полигландулярному синдрому, поражающему щитовидную железу, паращитовидную железу, надпочечники, [Рис. 4.6](#)). Дефекты органа-мишени и генов, контролирующих дифференцировку и функцию клеток в этой ткани, способствуют возникновению тканеспецифических аутоиммунных состояний.

Аутоиммунная активация. Чтобы понять, как могут развиваться аутоиммунные реакции, необходимо знать механизмы, с помощью которых в норме поддерживается ауто толерантность. К ним относятся: (1) секвестрация аутоантигена, (2) делеция аутореактивных лимфоцитов в тимусе и костном мозге, (3) неспособность процессировать и презентировать некоторые собственные молекулы, (4) индукция анергии в Т-клетках из-за отсутствия костимулирующих сигналов, (5) регуляторные Т-клетки, (6) супрессорные цитокины и гормоны (см. стр. 105).

Т-клеточный шунт. Большинство аутореактивных Т-клеток удаляются или анергируются, но аутореактивные В-клетки могут активироваться по механизму, который не затрагивает толерантные Т-клетки. Например, перекрестно-реактивный экзогенный антиген, поглощенный аутореактивной В-клеткой, может быть представлен Т-клетке, распознающей чужеродный эпитоп, который затем помогает В-клетке ([Рис. 4.7а](#)). Альтернативно, поликлональные активаторы, такие как вирус Эпштейна-Барра (EBV), могут напрямую стимулировать В-клетки.

Т-клеточная аутореактивность также может быть индуцирована перекрестно реагирующими микробными антигенами. В [Рис. 4.7б](#) микробные адьюванты (такие как ЛПС) индуцируют костимулирующие молекулы на макрофагах, активируя покоящиеся аутореактивные Т-клетки. В [Рис. 4.7в](#) вирус с оболочкой интернализуется макрофагом и обрабатывается по пути класса II. Вирусная оболочка содержит собственные молекулы, которые теперь представлены. В [Рис. 4.7г](#) покоящаяся самореактивная Т-клетка стимулируется перекрестно-реактивным микробным антигеном. После праймирования Т-клетка экспрессирует костимулирующие молекулы и легче активируется, если представлена собственным антигеном.

Ауторегуляторная недостаточность. Нарушение центральной или периферической толерантности также может привести к аутоиммунитету. **Рис. 4.7д).** Снижение контроля иммунных реакций из-за уменьшения количества T_{reg} или снижение контроля над активностью Т-клеток, способствуют нарушению самопереносимости.

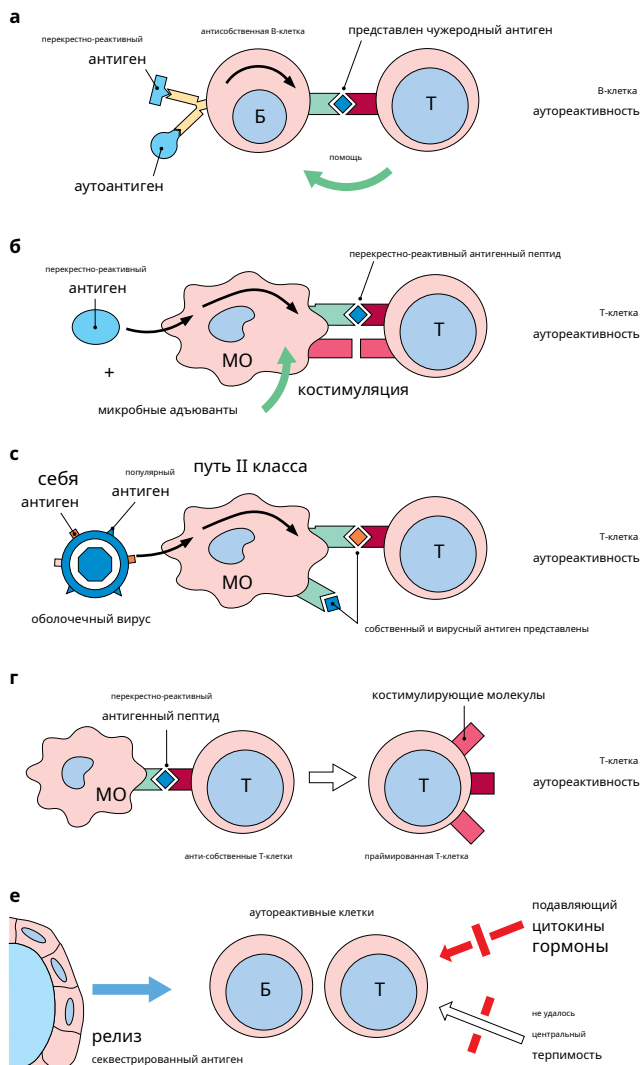


Рис. 4.7. Механизмы срыва самотерпимости.

ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ И МУТАНТНЫЕ ШТАММЫ

Анализ функций отдельных генов произвел революцию благодаря использованию трансгенных животных, у которых либо отсутствует (нокаут или нокаут), либо повышенная экспрессия определенного гена (нокаут). Однако, поскольку гены часто функционируют во время развития, а также в иммунной системе, фенотип животных с нокаутом иногда бывает неожиданным. До того, как были разработаны трансгенные мыши, животные модели заболевания были идентифицированы либо путем выявления штаммов, которые имели фенотип, напоминающий заболевание, либо путем выявления спорадических мутантов и их инбридинга для фиксации мутации в потомстве. В целом, трансгенные мыши оказались наиболее полезными для моделирования иммунодефицитов одного гена, таких как SCID. Напротив, штаммы чаще использовались для моделирования полигенных состояний, таких как аутоиммунные состояния; предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям зависит от многих генных локусов, которые взаимодействуют друг с другом и факторами окружающей среды. Из-за сложности таких черт следует подчеркнуть, что модель может только своим внешним видом напоминать человеческое состояние. [Рисунок 4.8](#) перечислены некоторые из наиболее важных модельных штаммов.

Инбредные штаммы животных создаются путем повторных скрещиваний братьев и сестер в последовательных поколениях, чтобы получить штамм с идентичным набором аутосом. Если случайно у животных F1 встречается пара идентичных хромосом, инбридинг гарантирует, что пара останется фиксированной в геноме последующих поколений. В результате повторного инбридинга все пары хромосом в конечном итоге становятся и останутся гомозиготными.

Рекомбинантные штаммы получают путем скрещивания различных инбредных штаммов. В редких случаях кроссинговер происходит у животных F1, так что пораженная хромосома имеет разные гаплотипы на каждом конце. Эти штаммы используются для идентификации сегмента хромосомы, ответственного за конкретную характеристику.

Рекомбинантные инбредные штаммы получают путем скрещивания штаммов (a×b) а затем инбридинг потомства. Это дает штаммы с идентичными наборами хромосом, но каждый набор будет случайным образом относиться либо к a-типу, либо к b-типу. Их можно использовать для определения того, какие хромосомы несут гены для каждого признака.

Конгенные штаммы разводятся, чтобы быть идентичными друг другу, за исключением некоторого выбранного локуса. Например, H-2-«конгенное» животное будет иметь локус MHC гаплотипа k, наложенный на фоновые гены от не-H-2-штамма.

штамм/вид	характеристики
голая мышь, голая крыса	голые мутанты(ню) отсутствует тимус и все Т-клетки сцепленный локус вызывает безволосость
бежевая мышь (Bg)	Дефекты NK-клеток и гранулоцитов в результате дегрануляции, эластазы и катепсина G
НЗБ мышь	аутоиммунитет с гемолитической анемией и нарушением иммунорегуляции (полигенный)
(НЗБ КЗВ) Ф ₁	аутоиммунитет с иммунокомплексным нефритом, используемый в качестве модели СКВ (полигенный)
MRL.lpr или gld мышь	Т-клеточная лимфопролиферация мутация lpr влияет на CD95 (fas), а мутация gld — на CD95L (CD178).
Кивок мыши (диабетик без ожирения)	аутоиммунная реакция на клетки поджелудочной железы модель сахарного диабета II типа (полигенная)
мышь BXSB	Мутация Yaа, связанная с Y-хромосомой, ускоряет аутоиммунитет
SCID-мышь	не может рекомбинировать гены Ig или TCR из-за дефекта фермента репарации ДНК, DNA-PKcs
СВА/Н мышь	отсутствует субпопуляция В-клеток CD5 Х-сцепленный дефицит (Xid) киназы (btk), необходимой для передачи сигналов Ig и CD40
мышь СЗН/HeJ	В-клетках не хватает рецептора для LPS
БД/2	Мутация нарушения развития В-клеток в киназном домене cKit
мозаичный (меня) мышь	тяжелая В-клеточная недостаточность отсутствует протеинтирозинфосфатаза (PTP1c)
ВВ крыса	спонтанный аутоиммунный диабет и аутоиммунитет щитовидной железы
бу ало крыса	у части развивается аутоиммунный тиреоидит и/или диабет
толстая курица	аутоиммунный тиреоидит — модель болезни Хашимото
Мышь Biozzi ABN	Хронический рецидивирующий экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит – модель рассеянного склероза

Рис. 4.8. Характеристики иммунологически aberrantных штаммов.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Гиперчувствительность представляет собой иммунный ответ, который проявляется в преувеличенной или неадекватной форме. Ответы могут возникать против безвредных внешних антигенов, таких как пыльца при сенной лихорадке. В других случаях реакция на патогены непропорциональна причиняемому ими ущербу. Различные виды повреждения тканей, наблюдаемые при аутоиммунных заболеваниях, также являются неадекватными реакциями. Реакции гиперчувствительности были классифицированы Геллом и Кумбсом в зависимости от скорости реакции и задействованных иммунных механизмов. Хотя они классифицируются отдельно, они не обязательно протекают изолированно, и в один тип могут быть включены несколько механически различных реакций. Следовательно, реакции типа I, II и III теперь группируются как опосредованные антителами, тогда как тип IV включает ряд различных реакций, обусловленных клеточными реакциями.

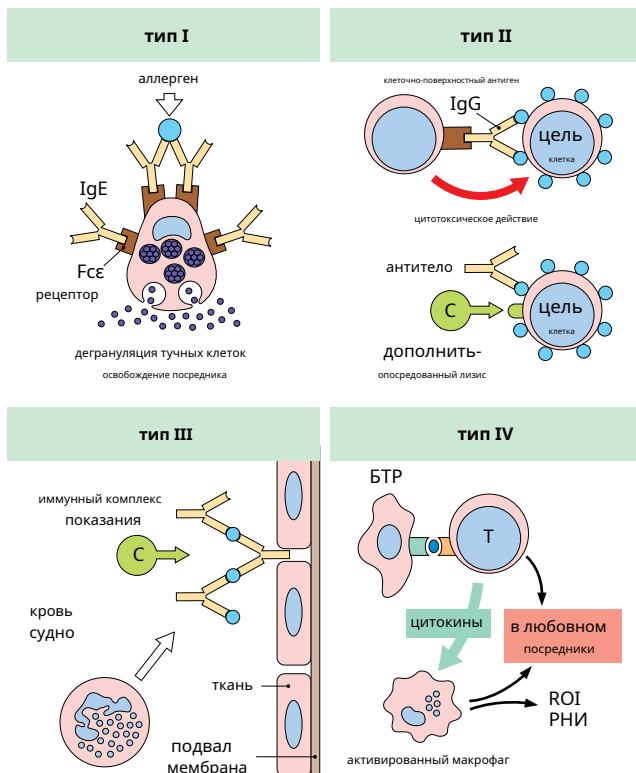


Рис. 4.9. Четыре типа реакций гиперчувствительности.

Тип I (немедленная) гиперчувствительность наблюдается при аллергической астме, сенной лихорадке и некоторых видах экземы. Он развивается в течение нескольких минут после воздействия антигена и зависит от активации тучных клеток и высвобождения медиаторов острого воспаления. Тучные клетки связывают IgE через свои поверхностные рецепторы FcεRI; когда антиген связывает IgE, тучные клетки дегранулируют, высвобождая вазоактивные амины и хемокины (см. стр. 88, [Рис. 3.30](#)). Простагландины и лейкотриены, продуцируемые метаболизмом арахидоновой кислоты, вносят вклад в отсроченный компонент реакции, который часто развивается через несколько часов после первоначального воздействия антигена.

Гиперчувствительность II типа (опосредованная антителами) вызывается антителами к антигенам клеточной поверхности и компонентам внеклеточного матрикса. Эти антитела могут повышать чувствительность клеток к антителозависимой цитотоксичности (за счет макрофагов или NK-клеток) или к лизису, опосредованному комплементом. Гиперчувствительность II типа наблюдается при разрушении эритроцитов при гемолитической болезни новорожденных и при аутоиммунной гемолитической анемии. Разрушение тканей при аутоиммунных заболеваниях, таких как миастения, синдром Гудпасчера и пузырчатка, в основном опосредовано антителами.

Гиперчувствительность III типа (иммунокомплексопосредованная) вызывается отложением комплексов антиген:антитело в тканях и кровеносных сосудах. Обычно это происходит в местах фильтрации, таких как клубочки почек и цилиарное тело глаза. Комплексы активируют комплемент и привлекают к сайту полиморфы и макрофаги. Эти клетки могут экзоцитировать содержимое своих гранул и высвобождать активные промежуточные соединения кислорода и азота, вызывая локальное повреждение тканей. Антигены в комплексах могут поступать от персистирующих патогенных инфекций (таких как малярия), от вдыхаемых антигенов (например, при внешнем аллергическом альвеолите) или от собственной ткани хозяина при аутоиммунном заболевании. Все эти состояния характеризуются высокой антигенной нагрузкой, которая может быть связана со слабым или неэффективным иммунным ответом.

Тип IV (замедленная) гиперчувствительность возникает более чем через 12 часов после контакта с антигеном и опосредуется сенсибилизированным антигеном CD4⁺Т-клетки, которые выделяют цитокины, привлекая к месту макрофаги и активируя их. Макрофаги вызывают повреждения, которые могут перерасти в хронические гранулематозные реакции, если антиген персистирует. Этот тип гиперчувствительности наблюдается при кожных контактных реакциях и ответе на некоторые хронические патогены, такие как *Mycobacterium leprae*, *M. туберкулез*, и немного *шистосомы* разновидности. Регуляторные Т-клетки обычно вносят свой вклад в контроль таких опосредованных Т-клетками реакций.

ТИП I (НЕМЕДЛЕННАЯ) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

аллергия, первоначально означавшее измененную реактивность при повторном контакте с антигеном, теперь означает гиперчувствительность I типа. Реакции опосредованы IgE и указывают на T_h2-тип ответа.

Аллергены являются антигенами, вызывающими реакции гиперчувствительности I типа. Типичными аллергенами являются белки, связанные с пылью, фекалиями клещей домашней пыли, грибковыми спорами и чешуйками кожи животных диаметром 3–30 мкм. Они вдыхаются в небольших количествах и оседают на слизистых оболочках носовых ходов и дыхательных путей. Небольшое количество пищевых белков также может вызывать аллергию, включая яйца, арахис, лесные орехи и моллюсков.

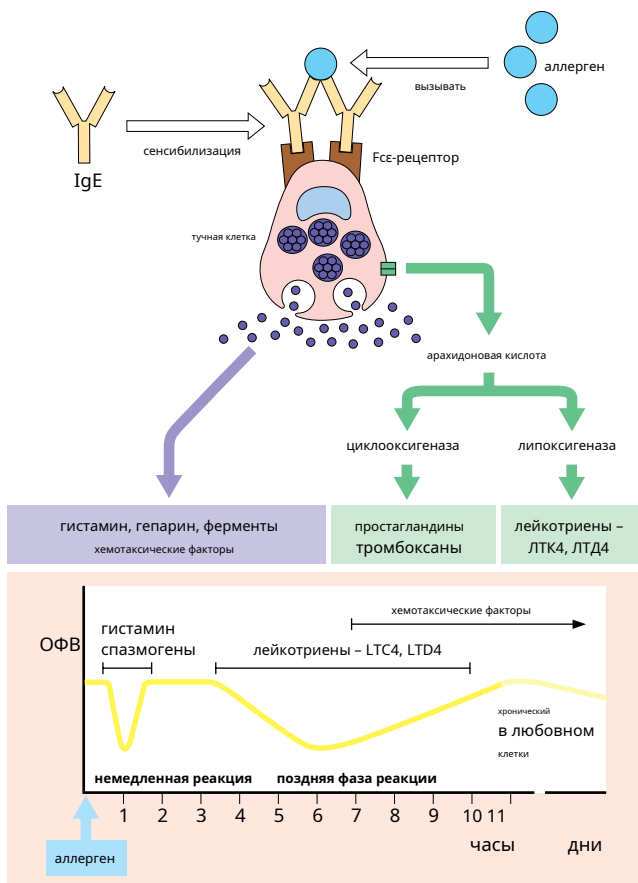


Рис. 4.10. Гиперчувствительность I типа.

Сенсибилизация в данном контексте это процесс, посредством которого у восприимчивого человека развивается аллерген-специфический IgE-ответ. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами IgE на тучных клетках, тем самым повышая их чувствительность к запуску антигеном.

Запуск тучных клеток возникает, когда антиген перекрестно связывает IgE на поверхности клетки, вызывая приток Ca^{2+} , что приводит к дегрануляции и активации фосфолипазы A, связанного с мембраной фермента, который высвобождает арахидоновую кислоту (Рис. 4.10). На арахидоновую кислоту действует липоксигеназа с образованием лейкотриенов и циклооксигеназа с образованием простагландинов и тромбоксанов. Тучные клетки также могут быть непосредственно вызваны анафилаксинами (C3a и C5a) и некоторыми лекарствами (например, опиатами, ванкомицином).

Атопия описывает состояния, которые проявляют гиперчувствительность типа I, включая астму, сенную лихорадку и экзему. Они имеют тенденцию группироваться в семьи. Генные локусы, связанные с повышенным риском атопии, включают HLA, цитокины IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, а также рецепторы лейкотриенов (LTRI, LTRII) и хемокинов (CCR3).

Немедленные и поздние реакции. После бронхиальной провокации аллергеном происходит немедленное снижение проходимости дыхательных путей, измеряемое как падение объема форсированного выдоха (ОФВ), вызванное гистамином, простагландинами и кининами и действием ФАТ на тромбоциты. Через несколько часов развивается реакция поздней фазы, обусловленная в первую очередь лейкотриенами и хемокинами (Рис. 4.10). К этому месту притягиваются воспалительные клетки, включая макрофаги, базофилы и другие полиморфы. Белки эозинофильных гранул высокотоксичны для эпителия дыхательных путей. Аналогичные немедленные и поздние реакции наблюдаются при кожных аллергических реакциях.

Анафилаксия Это системная реакция типа I, наблюдаемая у сенсибилизированных животных, которым вводили аллерген. Высвобождение вазоактивных аминов и спазмогенов вызывает сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов и падение артериального давления. Может развиваться дыхательная или циркуляторная недостаточность. Анафилактические реакции могут возникать у людей, например, вызванные пчелиным ядом или побочной реакцией на компонент вакцины у чувствительного человека.

Десенсибилизация представляет собой лечение, направленное на снижение уровня аллергенспецифического IgE путем введения градуированных доз аллергена в течение нескольких месяцев. Протокол отклоняет иммунный ответ от T_{H2} типа и индуцирует более высокие уровни IgG.

Прик-тест используется для определения индивидуальной (тип I) чувствительности к аллергенам, которые наносятся на кожу. У чувствительных людей развивается реакция волдырей и воспалений.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТИПА II (АНТИТЕЛО-ОППОСРЕДОВАННАЯ)

Гиперчувствительность типа II вызывается антителами, направленными против антигенов мембран и клеточной поверхности. Комплемент может быть активирован, и затем эффекторные клетки с рецепторами Fcγ и C3 могут взаимодействовать с тканью-мишенью. Также могут образовываться мембраноатакующие комплексы для потенцирования повреждения. Место повреждения зависит от задействованных антител.

Трансфузионные реакции возникают при переливании реципиенту несовместимой донорской крови. У реципиента могут быть естественные антитела против чужеродных клеток, как это происходит с системой групп крови ABO, или они могут развиваться после переливания аллогенных клеток. Антитела могут вызывать зависимый от комплемента лизис или секвестрацию сенсibilизированных клеток в селезенке и печени.

Группы крови представляют собой системы аллотипически изменчивых поверхностных антигенов эритроцитов, некоторые из которых встречаются и в других тканях. Наиболее распространенные перечислены в [Рис. 4.11](#).

система	геновые локусы	антигены	фенотип частоты
НПА	1	A, B или O	A 42% B 8% AB 3% O 47%
Резус	3 тесно связанных локуса: главный антиген = RhD	C или c D или d E или e	правый руль: 85% правый руль: 15%
Келл	1	K или k	K 9% k 91%
Ду у	1	Fy ^a , Fy ^b , или Fy	Fy ^a Fy ^b 46% Fy ^a 20% Fy ^b 34% Fy 0,1%
МН	1	M или N	MM 28% MN 50% NN 22%
лютеранский	1	Lu ^a или Люб 18 антигенов	Lu ^a <1% Люб > 99%

Рис. 4.11 Шесть основных систем групп крови.

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) вызывается материнскими антителами IgG к эритроцитам плода, которые проникают через плаценту и разрушают их. Мать становится сенсibilизированной эритроцитами плода, попадающими в ее кровотоки при рождении, поэтому первый ребенок обычно не страдает. Наиболее частые случаи связаны с резус-отрицательными матерями, вынашивающими резус-положительных детей, но частота ГБН из-за других групп (таких как Келл) значительна. Риск ГБН снижается, если плод также имеет другую группу крови ABO. Это наблюдение лежит в основе резус-профилактики.

Резус-профилактика Это введение антирезус-антител D резус-отрицательным матерям сразу после рождения резус-положительного ребенка, чтобы разрушить резус-положительные клетки и предотвратить их сенсibilизацию матери.

Аутоиммунная гемолитическая анемия вызывается аутоантителами против эритроцитов, вызывающими их разрушение. Антитела могут быть либо «теплыми агглютинидами», вызывающими удаление эритроцитов путем секвестрации, либо «холодовыми агглютинидами», вызывающими комплементзависимый лизис. Антитела описываются в соответствии с температурой, при которой они связываются. Антитела, реагирующие на холод, обычно специфичны для системы II группы крови и вызывают разрушение эритроцитов в периферическом кровообращении, особенно зимой.

Лекарственные реакции может возникнуть, когда лекарство или иммунные комплексы, содержащие лекарство, адсорбируются на эритроцитах или тромбоцитах и вызывают зависимость от комплемента лизис, что приводит к анемии или тромбоцитопении.

Миастения гравис (МГ) заболевание с мышечной слабостью из-за нарушения нервно-мышечной передачи, частично вызванное аутоантителами против ацетилхолиновых рецепторов на двигательной концевой пластинке.

Синдром Ламберта-Итона вызывается аутоантителами против потенциалзависимых ионных каналов в нейронах, которые блокируют слияние везикул на двигательной концевой пластинке, вызывая мышечную слабость.

Пузырчатка Это аутоиммунное заболевание, при котором антитела направлены против десмосом (десмоглеинов 1 и 3) и нарушают адгезию между кератиноцитами. Это приводит к отслоению эпидермиса и образованию пузырей. Пузырчатка тесно связана с DRB1*0401, вариантом, который очень эффективно представляет пептид десмоглеина, а также с DRB1*1401 и DRB1*08.

синдром Гудпасчера вызывает реакцию типа II, при которой аутоантитела, направленные против коллагена типа IV, повреждают базальные мембраны в легких и почках, что приводит к некрозу клубочков и кровоизлияниям в легких.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ III ТИПА (ИММУНОКОМПЛЕКСНО-ОПОСЕДАННАЯ)

Иммуные комплексы представляют собой комбинации антигена и антитела, часто с ассоциированными компонентами комплемента.

Отложение иммунных комплексов. Гиперчувствительность III типа возникает в результате отложения иммунных комплексов в кровеносных сосудах и тканях. Особенно страдают участки высокого кровяного давления, фильтрации или турбулентности. Комплексы могут активировать тромбоциты (у человека) и базофилы через рецепторы Fc, высвобождая вазоактивные амины, которые вызывают ретракцию эндотелия и повышенную проницаемость сосудов, что приводит к отложению комплексов. Комплексы также активируют комплемент, высвобождая C3a и C5a; оба активируют базофилы, а C5a также является хемотаксическим для нейтрофилов. Фагоциты, неспособные интернализировать отложившиеся комплексы, высвобождают содержимое гранул и ROI, вызывая локальное повреждение тканей. **Рис. 4.12).**

Клиренс иммунного комплекса. У человека циркулирующие комплексы обычно поглощаются эритроцитами и переносятся в печень, где они переносятся и расщепляются фагоцитами. Факторы, которые

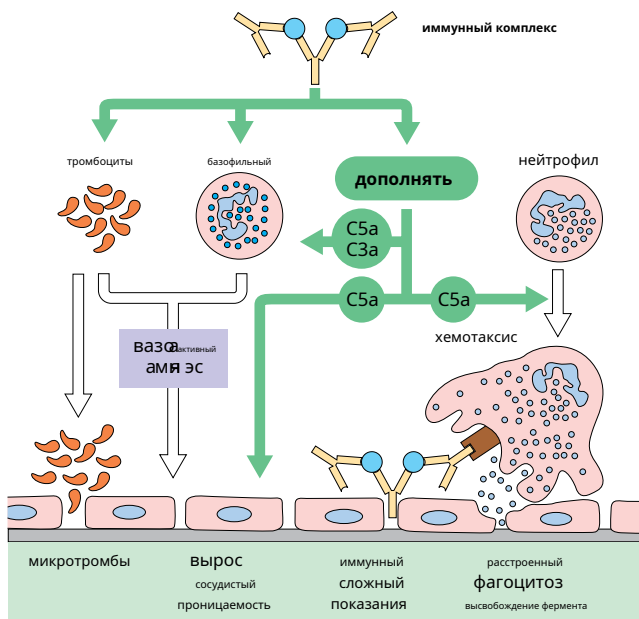


Рис. 4.12 Отложение иммунных комплексов.

на клиренс влияют: (1) размер комплексов, (2) класс и аффинность антитела, (3) валентность антигена, (4) количество комплекса. Этот последний фактор объясняет, почему заболевание иммунных комплексов возникает при инфекциях, высвобождающих большое количество антигена, и при аутоиммунных заболеваниях, при которых присутствует большое количество аутоантигена.

Иммунокомплексные заболевания возникают, когда в определенных органах происходит чрезмерное отложение иммунных комплексов. **Рисунок 4.13** показаны участки иммуно-комплексного заболевания из-за аутоиммунитета (вверху) и инфекции (внизу).

сывороточная болезнь Реакция III типа, возникающая у лиц, которым вводили чужеродную сыворотку. Антитела вырабатываются против сывороточных антигенов, и происходит массивное образование иммунных комплексов, вызывающих артрит и нефрит.

реакция Артюса кожная реакция, проявляющаяся в виде области покраснения и отека, максимально проявляющаяся через 5–6 часов после внутрикожного введения антигена. Это вызвано связыванием IgG с введенным антигеном и запуском воспаления по механизму типа III.

	циркулирующий комплексы	васкулит	нефрит	артрит	кожные отложения
ревматоидный артрит					
системная красная волчанка (СКВ)					
полиартериит					
полимиозит дерматомиозит					
кожный васкулит					
проказа					
малярия					
трипаносомоз					
бактериальный эндокардит					
гепатит					

Рис. 4.13 Иммунокомплексные заболевания: очаги депонирования.

ТИП IV (ОТЛОЖЕННАЯ) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (ГЧ)

Отсроченная гиперчувствительность включает в себя ряд реакций, которые максимальны более чем через 12 часов после заражения антигеном и зависят от Т-клеток, а не от антител. Клетки, ответственные за это, в первую очередь CD4+Т-клеток, причем реакции бывают четырех основных типов (Рис. 4.14).

Тип	Индуктор	Цель	Медиаторы
IVa	Т-клет1 ячейка	активация макрофагов	IFN γ TNF α
IVb	Т-клет2 клетки	активация эозинофилов	Ил-5 Ил-13 Ил-4
IVc	Т-клетки	Уничтожение клеток тканей	Перфорин FasL гранзимы
IVd	Т-клетки	активация нейтрофилов	CXCL8 Ил-17

Рис. 4.14 Реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Контактная гиперчувствительность вызывает экзематозную кожную реакцию у sensibilized людей, которая проявляется максимум через 48 часов после контакта с аллергеном. Аллергены могут быть большими молекулами или небольшими гаптенами (такими как никель), которые присоединяются к нормальным белкам организма и модифицируют их. Дермальные дендритные клетки и клетки Лангерганса захватывают эти антигены и транспортируют их в местные лимфатические узлы, где они представляются Т-клеткам. При повторном контакте с аллергеном sensibilized Т-клетки мигрируют в кожу, вызывая реакцию, характеризующуюся инфильтрацией мононуклеарных клеток, отеком и образованием микровезикул в эпидермисе. Рис. 4.15). Дерма обычно инфильтрирована повышенным количеством лейкоцитов. Кератиноциты играют ключевую роль в развитии реакции за счет секреции TNF α , IL-1, GM-CSF, CXCL2 и CXCL10. Они также способствуют последующему разрешению реакции за счет продукции IL-10 и TGF β .

Гиперчувствительность туберкулинового типа первоначально была реакцией, вызванной подкожной инъекцией туберкулина у больных туберкулезом, которые реагировали лихорадкой и отеком в месте инъекции. Этот термин теперь относится к кожной реакции, индуцированной внутрикожным антигеном, которая достигает максимума через 48 часов после заражения и состоит из лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Если антигенный раздражитель сохраняется, может развиться гранулематозная реакция. Этот тип реакции может быть вызван у sensibilized субъектов несколькими микробными и немикробными антигенами.

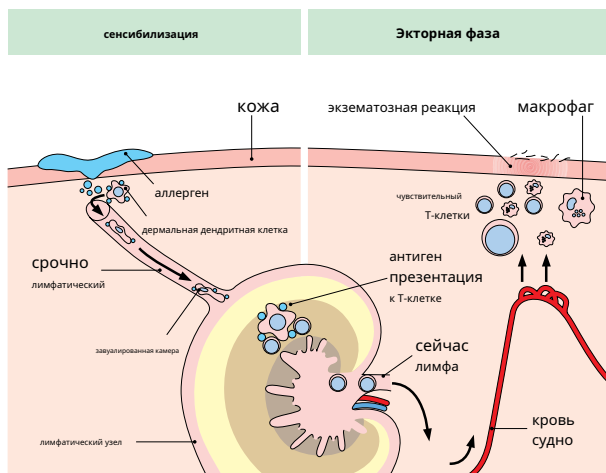


Рис. 4.15 Сенсibilизация и эффекторные фазы контактной гиперчувствительности.

Гранулематозные реакции развиваются там, где есть постоянный стимул, который макрофаги не могут устранить. Неантигенные частицы (такие как тальк) вызывают неиммунологические гранулемы, тогда как стойкие патогены, такие как микобактерии и *шистосомы* вызывают иммунологические гранулемы. Активированные макрофаги были разделены на типы M1 и M2, параллельные T_{час1} и T_{час2} типа иммунного ответа. Гранулематозные реакции, индуцированные возбудителями, относятся к T_{час1}/Тип M1, индуцированный IFN γ . Такие поражения состоят из частоты эпителиоидных клеток и макрофагов, окружающих возбудителя, который, в свою очередь, окружен манжеткой лимфоцитов. Коллагеновые капсулы могут также образовываться вокруг некоторых патогенов в результате пролиферации фибробластов.

Эпителиоидные клетки также **Гигантские клетки**. Эпителиоидные клетки представляют собой крупные уплотненные клетки с большим количеством эндоплазматического ретикулума, наблюдаемые в гранулемах. Они происходят из макрофагов, хотя фагосом у них меньше, чем у макрофагов. Образование цитокинов этими клетками (например, TNF α) важно при гранулематозной реакции. Гигантские клетки представляют собой крупные многоядерные клетки, присутствующие в гранулемах, которые образуются в результате слияния макрофагов и эпителиоидных клеток. Они могут быть вызваны инородными телами, которые не могут быть легко фагоцитированы. Гигантские клетки Лангханса, которые представляют собой морфологически отдельный подтип, индуцируются IFN γ и IL-3.

Патч-тестирование используется для оценки контактной чувствительности IV типа к аллергенам. Аллерген наносится на кожу; развитие экзематозной реакции через 48 часов указывает на то, что субъект чувствителен к этому аллергену.

АНТИТЕЛА И АНТИГЕНЫ

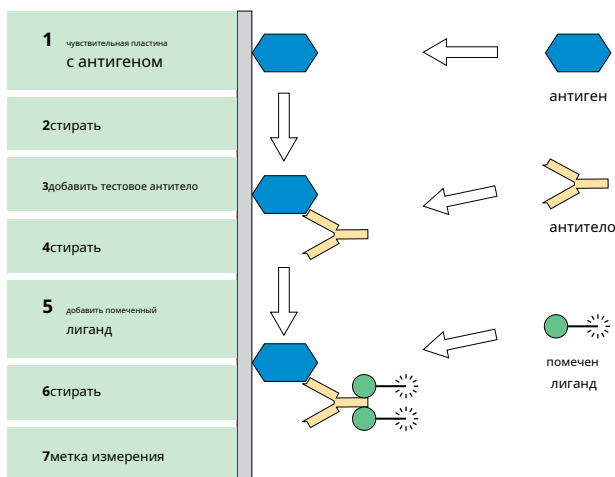


Рис. 5.1 Радиоиммуноанализ.

Радиоиммуноанализ (РИА) включает множество методов, в которых используются реагенты с радиоактивной меткой для обнаружения антигена или антитела. Антитела можно обнаружить с помощью планшетов, сенсibilизированных антигеном (Рис. 5.1). Применяют тестируемое антитело, и его обнаруживают путем добавления меченого радиоактивным изотопом лиганда, специфичного для этого антитела. Количество лиганда, связанного с планшетом, пропорционально количеству тестируемого антитела. Лиганды РИА обычно представляют собой молекулы антител или белок А, ковалентно связанные с ^{125}I .

Флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) аналогичен РИА, но заменяет радиоактивно меченый материал флуоресцентными реагентами. Этот метод имеет то преимущество, что флуоресцентные реагенты могут быть обнаружены мгновенно, но могут возникнуть проблемы с собственной флуоресценцией тестируемого материала и с доступностью подходящих реагентов. Некоторые флуоресцентные реагенты по-разному реагируют, когда они связаны с антителом, чем когда они свободны, и это лежит в основе ряда анализов, например тушения флуоресценции, уменьшения флуоресцентного света, излучаемого антителом (или антигеном), когда оно образует комплекс. .

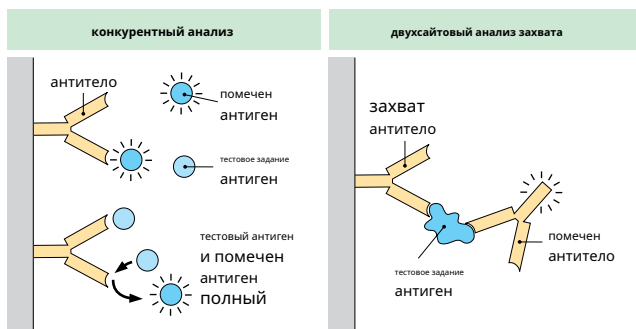


Рис. 5.2 Конкурентный и сэндвич (захватный) иммуноанализы.

Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) является специализированным РИА для выявления антиген-специфических IgE. Антиген ковалентно связан с целлюлозными дисками, и специфический IgE выявляется с помощью радиоактивно меченого анти-IgE.

Конкурентный радиоиммуноанализ классический РИА, используемый для количественного определения антигенов. Специфическое антитело связывают с твердой фазой и наносят смесь тестируемого (немеченого) и меченого антигена. Меченые и немеченые антигены конкурируют друг с другом за сайты связывания антител. Чем больше количество присутствующего тестируемого антигена, тем меньше меченого антигена будет связываться с антителом. Устанавливают калибровочные кривые с использованием известных количеств немеченого антигена. Этот метод часто используется для анализа гормонов.

Радиоиммуносорбентный тест (РИСТ) представляет собой конкурентный РИА, используемый для обнаружения IgE (антиген в анализе), в котором тестируемый IgE конкурирует с меченым IgE на чашках, сенсibilизированных анти-IgE.

Сэндвич (захват) иммуноанализы использовать антитело, связанное с твердой фазой, для захвата молекул (антигенов) из тестируемого раствора, которые затем обнаруживаются вторым меченым антителом. Например, твердофазное анти-IFN γ захватывает IFN γ из тестируемого раствора, который обнаруживается вторым меченым антителом, которое связывается с другим сайтом на IFN γ . Такие анализы могут обнаруживать антиген при концентрации менее 1 нг/мл и часто используются для обнаружения цитокинов. Для нерадиоактивного обнаружения фермент или флуоресцентная метка могут быть соединены с антителом для обнаружения (см. ELISA на обороте).

Иммунорадиометрический анализ (IRMA) это тест на антиген, при котором к тестируемому антигену добавляется избыток специфически меченого антитела, которое связывает и нейтрализует некоторое количество антител — свободные антитела удаляются твердофазным антигеном, поэтому остаточная радиоактивность раствора пропорциональна количеству тест-антигена.

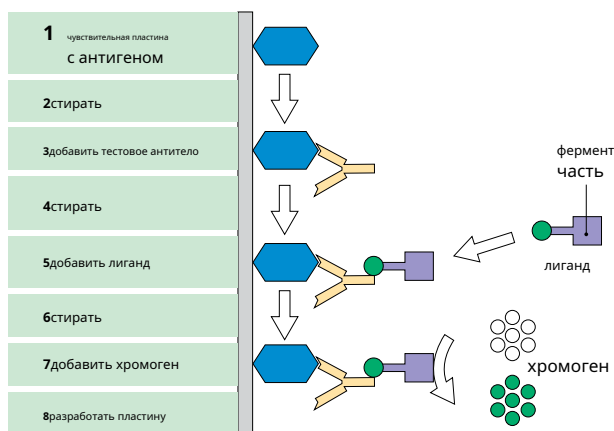


Рис. 5.3. Иммуноферментный анализ (ИФА).

Иммуноферментный анализ (ИФА) используется для обнаружения антител способами, аналогичными РИА, но с заменой радиоактивного изотопа ферментом. Например, антиген адсорбируется на лунках планшета и добавляется тестируемое антитело, которое выявляется с помощью меченого ферментом белка G (связывает IgG). Часто используются ферменты, такие как пероксидаза или фосфатаза. На заключительном этапе добавляется хромогенный субстрат, который дает окрашенный конечный продукт в присутствии ферментной части лиганда. Оптическую плотность раствора измеряют через определенный период времени; это пропорционально количеству фермента, которое, в свою очередь, связано с количеством тестируемого антитела. Реагенты для обнаружения ELISA, строго говоря, представляют собой ферментные конъюгаты, но флуоресцентные или хемилюминесцентные метки могут быть заменены ферментативной системой обнаружения. По сравнению с РИА,

Белок А также **Белок G** являются компонентами клеточной стенки стафилококков, которые специфически связываются с IgG (Fc) большинства видов в участке между C γ 2 и C γ 3. Белок G связывает более широкий спектр подклассов IgG, чем белок А. Они используются в качестве реагентов для обнаружения во многих анализах.

Реагенты стрептавидин/биотин используются во многих иммуноанализах (таких как РИА и ELISA) для усиления обнаружения и уменьшения фона. Стрептавидин связывает биотин с очень высоким сродством. Например, антитело в Рис. 5.3 (ELISA) можно было бы биотинилировать, и затем это можно было бы обнаружить с помощью фермента, связанного со стрептавидином.

нефелометрия представляет собой анализ, используемый для обнаружения антигена или антитела путем образования иммунных комплексов. Комплексы делают раствор мутным, что можно обнаружить по светорассеянию.

Иммунохроматография (тест бокового потока) представляет собой метод, функционально аналогичный сэндвич-ИФА для обнаружения антигенов или антител в биологических жидкостях. **Рисунок 5.4** иллюстрирует тест применительно к обнаружению антигена (например, гормон ХГЧ в тесте на беременность). Испытываемый образец наносится на подушечку для образца и притягивается к абсорбирующей подушечке. По мере прохождения образца через устройство он встречает конъюгат со специфическими антителами, связанными с наночастицами золота. Если антиген присутствует, он будет связываться с антителом. Конъюгат со связанным антигеном или без него наносится на тест-полоску, содержащую иммобилизованное второе антитело против антигена. Если антиген связан с конъюгатом, он задерживается в этой точке и виден в виде темной линии. Любой конъюгат без связанного антигена продолжает контрольную линию, содержащую иммобилизованное антитело к IgG. Положительный результат в этой строке указывает на то, что хроматография сработала, и подтверждает тест. Для обнаружения антитела конъюгат включает антиген и контрольную полосу антитела против этого антигена. Наночастицы золота в конъюгате могут замещать другие метки, например флуорофоры или красители.

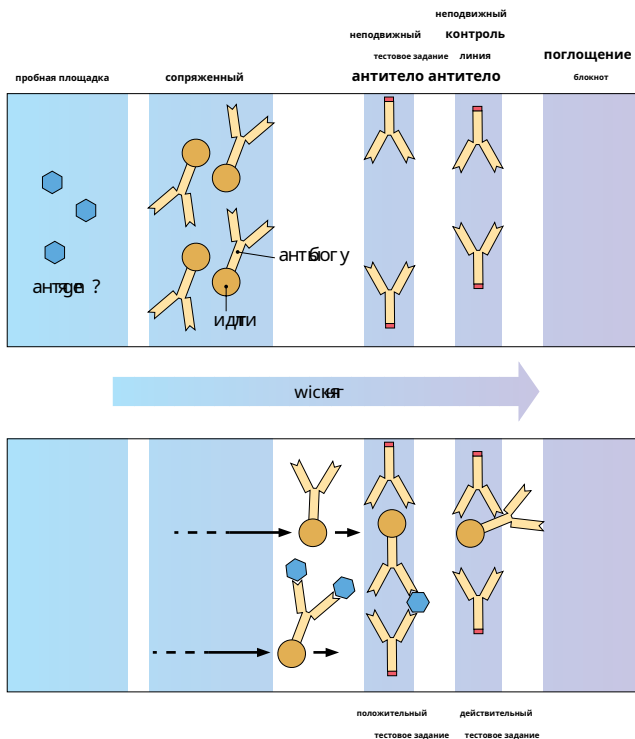


Рис. 5.4 Иммунохроматография.

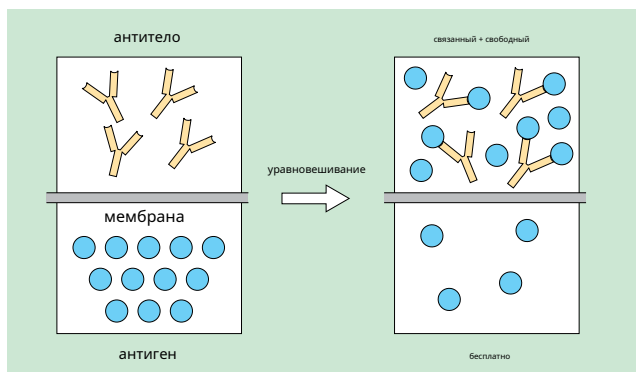


Рис. 5.5. Равновесный диализ.

Равновесный диализ представляет собой метод определения аффинности антител, при котором диализуемый антиген и тестируемое антитело помещают в камеры на противоположных сторонах мембраны. Систему оставляют до тех пор, пока концентрация свободного антигена не станет одинаковой по обе стороны мембраны (равновесие), после чего отбирают пробы растворов. Средняя аффинность (K) определяется как величина, обратная концентрации свободного антигена, когда занята половина сайтов связывания антитела; для IgG: аффинность, $K = 1/[Ag]$.

Гемагглютинация. Этот термин охватывает ряд методик обнаружения антител, основанных на агглютинации эритроцитов. Антиген может быть либо антигеном эритроцитов, либо молекулой, химически связанной с клеточной поверхностью. Для теста антитела титруют в лунках и добавляют сенсibilизированные клетки. Если антитело против эритроцита присутствует, клетки опускаются в виде мата на дно лунки, но если оно отсутствует, они скатываются по наклонным предметным столикам лунки, образуя осадок.

Прямой и косвенные тесты Кумбса Это тесты гемагглютинации, которые обнаруживают антитела к антигенам эритроцитов. Прямой тест Кумбса выявляет антитела, которые сами могут сшивать эритроциты. Непрямой тест Кумбса выявляет антитела, которые не могут связать клетки сами по себе (например, из-за слишком малого количества антигенов), путем добавления анти-антитела, которое связывает первое антитело.

Тест фиксации комплемента обнаруживает антитело или антиген. Тестируемое антитело смешивают с антигеном и небольшим количеством активного комплемента. Если присутствует антитело, образуются комплексы и фиксируют комплемент. Если есть какой-либо остаточный активный комплемент, его можно обнаружить путем лизиса эритроцитов, сенсibilизированных антителами (EAs).

Иммуноблоттинг (Вестерн-блоттинг) используется для идентификации белков, которые были разделены с помощью гель-электрофореза (обычно SDS-электрофорез в полиакриламидном геле, SDS-PAGE) и затем перенесены на мембрану (блоттинг). Блот инкубируют с первичным антителом, которое связывается с антигеном-мишенью на блоте. Затем первичное антитело выявляют с помощью конъюгата вторичного антитела, связанного (например) с ферментной, флуоресцентной, радиоактивной или хемилюминесцентной меткой (см. ELISA, RIA и FIA). Первичные антитела для использования в иммуноблоттинге должны быть тщательно отобраны, чтобы они могли распознавать денатурированные антигены на блоте.

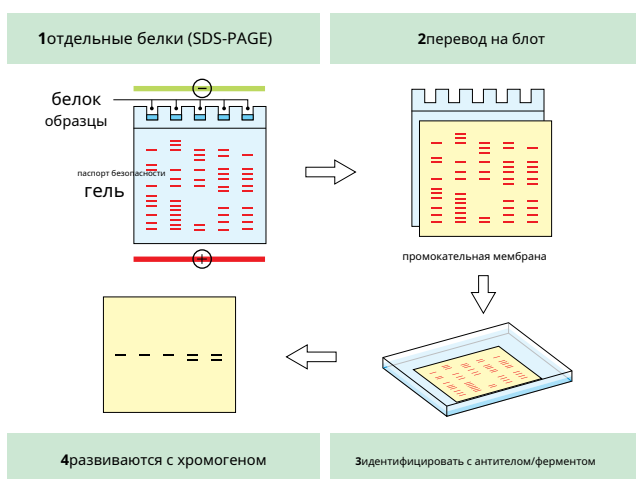


Рис. 5.6 Иммуноблоттинг.

Иммунопреципитация используется для характеристики антигена, распознаваемого моноклональным антителом, особенно если антиген денатурирован с помощью иммуноблоттинга. Смесь антигенов метят (радиометка, биотин и т. д.) и осаждают в растворе с моноклональным антителом и соосаждающим агентом (белок A, анти-IgG и т. д.). Затем осадок отделяют с помощью SDS-PAGE, и меченый антиген локализуется на иммуноблоте.

Иммуно-сопреципитация используется для определения того, связаны ли два антигена друг с другом. На первом этапе смесь антигенов подвергается иммунопреципитации первичным антителом против антигена X. Затем осадок анализируют с помощью иммуноблоттинга, чтобы определить, содержит ли он антиген Y, используя первичное антитело против Y. Если Y присутствует, это указывает на то, что он был связанный с X.

Преципитальные реакции. Когда антиген и антитело реагируют вместе вблизи их точки эквивалентности, они часто образуют сшитые преципитаты. Если реакция происходит в поддерживающей среде, такой как агаровый гель, реагенты образуют дуги преципитации, которые можно использовать для идентификации или количественного определения антигенов и антител в сложных смесях. Методы включают иммунодиффузию (метод Оухтерлони), используемую для выявления взаимосвязи между антигенами, и одиночную радиальную иммунодиффузию (метод Манчини), используемую для количественного определения антигенов. Эти методы в значительной степени были заменены, потому что они требуют много времени и используют большое количество реагентов.

Иммуоабсорбция используется специально для удаления определенных антител из раствора путем добавления твердофазного иммуоабсорбента антигена. Абсорбенты могут включать клетки, химически сшитые преципитаты антигенов и белки, связанные с твердыми носителями.

Аффинная хроматография используется для выделения чистых антител. Колонку готовят из антигена, ковалентно связанного с инертной твердой фазой, такой как шарики сшитого декстрана. Раствор, содержащий антитело, вводят в колонку в нейтральном буфере. Специфическое антитело связывается с антигеном; несвязанные антитела и другие белки вымываются. Специфическое антитело элюируют с использованием буфера, который разрушает связь антиген-антитело; то есть высокий или низкий pH или денатурирующие агенты. Используя антитело, связанное с твердой фазой, этот метод можно использовать для выделения антигенов.

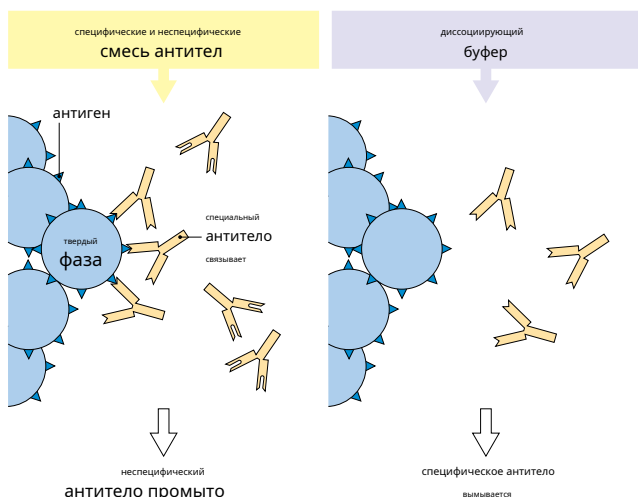


Рис. 5.7 Аффинная хроматография.

Оптические биосенсоры (поверхностный плазмонный резонанс)

инструменты, которые измеряют взаимодействия между лигандами в реальном времени, основанные на явлении поверхностного плазмонного резонанса. Один из реагентов иммобилизуют на чипе, покрытом пленкой золота, и потенциальные лиганды пропускают по нему в жидкой фазе при освещении чипа поляризованным светом. Если лиганды связываются с иммобилизованным реагентом, оптические свойства чипа изменяются, что влияет на отраженный свет. Такие инструменты полезны для измерения скорости ассоциации и диссоциации, например, антител и антигенов. Они также подходят для обнаружения взаимодействий с более низким сродством между молекулами, таких как связывание молекул клеточной адгезии с интегринами.

Электрофоретический анализ сдвига подвижности (EMSA) - это методы обнаружения ассоциации двух молекул путем пропускания их (электрофорез) через неденатурирующий полиакриламидный гель. Связанные молекулы имеют другие характеристики (размер и/или заряд) по сравнению с несвязанными молекулами, и поэтому их подвижность в геле будет смещена. Этот метод можно использовать для определения (например), связан ли фактор транскрипции с сегментом ДНК. Если присутствует комплекс фактора транскрипции и ДНК-зонда, то идентичность фактора можно определить, добавив в смесь антитела к нему (Рис. 5.8). В этом примере свободный зонд (дорожка 1) движется быстрее всего; зонд, связанный с ядерным белком (дорожка 2), смещается. Добавление антитела против фактора транскрипции (ТФ) А (дорожка 3) вызывает суперсдвиг полосы, указывая на то, что белок, связанный с ДНК-зондом, представляет собой фактор транскрипции А. Антитело против другого фактора транскрипции, В (дорожка 4), не действует.

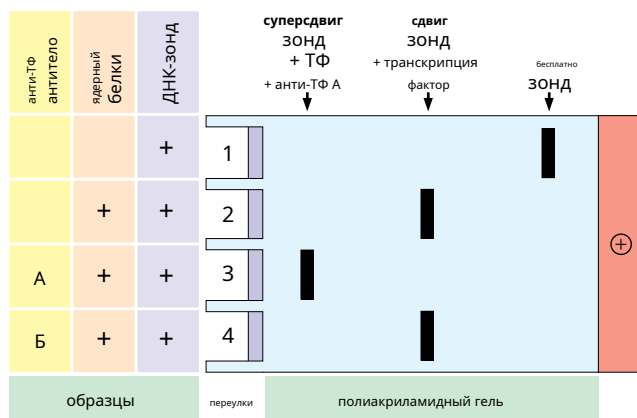


Рис. 5.8 Электрофоретический анализ сдвига подвижности (EMSA).

Иммунофлуоресценция представляет собой общий метод идентификации антигенов в срезах тканей и на клетках или выявления антител против них следующим образом.

Прямая иммунофлуоресценция. Антитело ковалентно связывают с флуоресцентной молекулой, такой как флуоресцеин или родамин, которую затем инкубируют с клетками или замороженным срезом ткани. (Некоторые антитела связываются с участками, залитыми воском, но не все.) Затем антитело визуализируют, наблюдая материал под микроскопом с падающим УФ-освещением.

Непрямая иммунофлуоресценция. В этом методе срез инкубируют с тестируемым антителом, которое затем визуализируют путем добавления второго слоя флуоресцентного анти-антитела. Амплификация, вызванная вторым антителом, повышает чувствительность анализа, и с помощью реагентов, специфичных для класса или подкласса, в тестируемой сыворотке можно идентифицировать определенные изотипы антител. Этот метод имеет большое значение для идентификации антител против тканевых антигенов, как показано ниже, когда антитела против панкреатических островков Лангерганса в диабетической сыворотке были идентифицированы с использованием непрямой иммунофлуоресценции на замороженном срезе поджелудочной железы.

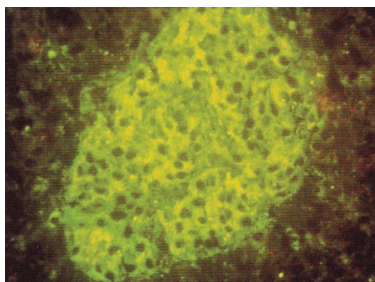


Рис. 5.9
Иммунофлуоресценция:
островковая клетка
аутоантитела.
Предоставлено Б. Дин.

Укрупнение возникает, когда антитела связываются и сшивают антигены на живой клетке. Антигены агрегируют на одном полюсе клетки и затем интернализируются путем эндоцитоза.

Иммуногистохимия аналогична иммунофлуоресценции, но флуоресцентные конъюгаты заменяются мечеными ферментами и хромогенами, что приводит к образованию нерастворимого красителя на срезе. Срезы просматривают с помощью светового микроскопа.

Маркировка иммунозолотом используется для идентификации антигенов с помощью электронной микроскопии с использованием антител, связанных с частицами золота. Используя частицы золота разного размера (5–25 нм), соединенные с разными антителами, можно локализовать несколько антигенов в одном и том же срезе.

Проточной цитометрии это метод, который измеряет характеристики отдельных клеток, включая размер, зернистость и флуоресценцию, когда они проходят через проточный цитометр в потоке капель. Клетки можно окрашивать набором различных флуоресцентных антител для количественного определения поверхностной плотности ряда различных антигенов на каждой клетке. Затем популяции клеток можно идентифицировать по их профилю поверхностных молекул.

Сортировщик клеток, активируемый флуоресценцией (FACS) представляет собой прибор, который выполняет проточную цитометрию на смешанной популяции клеток. Базовые инструменты анализируют клетки и могут количественно определять пропорции и фенотип каждой субпопуляции. Сортировщик также может разделять клетки на разные субпопуляции, чтобы их можно было использовать в последующих экспериментах. Параметры сортировки (размер, интенсивность флуоресценции и др.) задает оператор. **Рисунок 5.10** показывает базовое устройство FACS. Образец клеток переносится в проточной жидкости и разделяется на капли. Каждая капля, содержащая клетку, освещается лазером; Детекторы идентифицируют боковое рассеяние (зернистость), прямое рассеяние (размер клетки) и флуоресценцию (специфические маркеры). Данные передаются на компьютер, который управляет электронными воротами, направляющими капли в пробирки для сбора образцов изолированных клеток.

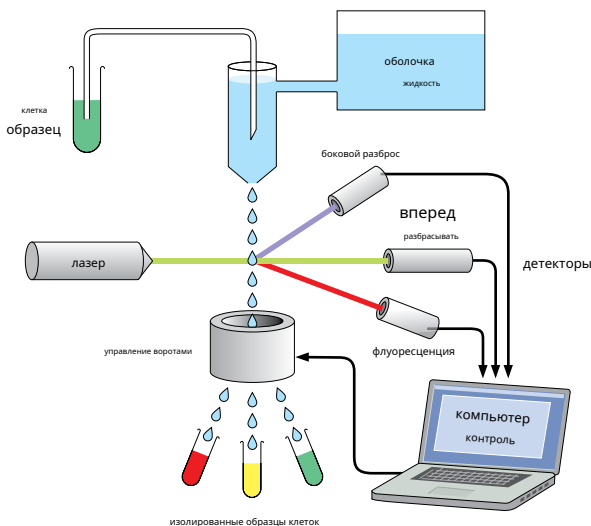


Рис. 5.10. Сортировщик клеток, активируемый флуоресценцией (FACS).

КЛОНЫ И КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ

Клон — это группа клеток, полученных из одной исходной клетки; поэтому они генетически идентичны. Клеточная линия представляет собой группу клеток, выращенных в определенных условиях из исходно гетерогенной популяции. Лишь изредка такая линия будет моноклональной.

Увековечение описывает процесс, посредством которого клетка с конечной продолжительностью жизни генетически модифицируется, чтобы она могла делиться бесконечно.

Гибридомы клетки, полученные в результате физического слияния двух разных клеток. Для слияния часто используют полиэтиленгликоль (ПЭГ) и вирус Сендай. Клетка гибридомы и ее потомство содержат некоторые хромосомы от каждого партнера по слиянию, хотя некоторые из них будут потеряны. Гибридомная технология лежит в основе производства моноклональных антител.

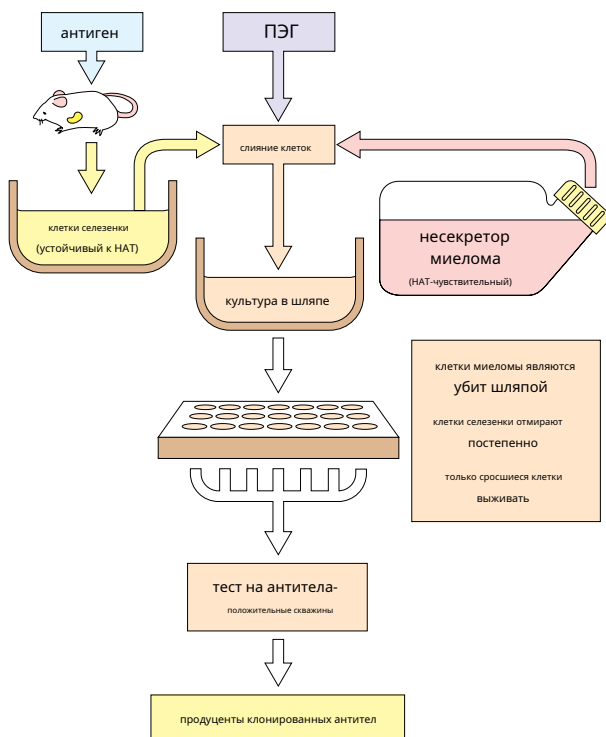


Рис. 5.11. Получение моноклональных антител.

Моноклональные антитела – гомогенные антитела, продуцируемые одним клоном. Их часто получают из гибридом, которые получают путем слияния лимфоцитов (например, спленоцитов) иммунизированной мыши или крысы с несекреторной клеточной линией миеломы с использованием ПЭГ. [Рис. 5.11](#)). Слитую смесь помещают в среду для селекции, такую как HAT. HAT содержит гипоксантин, аминоптерин и тимидин. Аминоптерин блокирует метаболический путь, который можно обойти, если присутствуют гипоксантин и тимидин, но у миеломы нет этого обходного пути, и, следовательно, он погибает в среде HAT. Лимфоциты естественным образом погибают в культуре через 1-2 недели, но слитые клетки выживают, потому что они обладают бессмертием миеломы и метаболическим обходом лимфоцитов. Некоторые из слитых клеток секретируют антитела, и надосадочные жидкости тестируют в специальном анализе. Затем лунки, которые продуцируют желаемое антитело, клонируют. В-клетки человека могут быть immortalized путем трансформации вирусом Эпштейна-Барр. По сравнению с поликлональными антителами моноклональные антитела хорошо определены, но не всегда более специфичны или обладают более высокой аффинностью.

Клонирование представляет собой процесс, при котором клеточную популяцию последовательно разбавляют и помещают в культуру таким образом, чтобы были лунки, содержащие только одну клетку. Потомство этой клетки выращивают как клон. В качестве альтернативы, культуру можно выращивать на мягком агаре, чтобы предотвратить их распространение, а колонии выделяют с помощью микроманипуляций.

Т-клеточные линии получают путем культивирования популяции примированных Т-клеток в присутствии антигена и ИЛ-2, что способствует пролиферации антигенспецифических клеток. Антиген должен быть представлен Т-клеткам АПК, обычно макрофагами или тимоцитами, которые были обработаны для блокирования их метаболизма. Фенотип Т-клеток можно модулировать во время производства путем добавления других цитокинов. Например, размножение Т-клеток в присутствии ИЛ-4 и кортикостероидов способствует образованию Т-клеток CD_4^+ 2 клетки, тогда как стандартный протокол отдает предпочтение $\text{T}_{\text{H}}1$ клетки. Продукция антиген-специфических Т-клеток измеряется пролиферацией.

Распространение лимфоцитов обычно измеряют по поглощению ими радиоактивно меченых метаболитов, необходимых для синтеза ДНК или РНК, таких как ^3H -уридин дезоксирибоза или ^3H -тимидин. Поглощение этих метаболитов измеряют путем сбора клеток на харвестере клеток и подсчета включенной радиоактивности.

Комплексы пептид:МНС используются для идентификации клонов Т-клеток, которые распознают определенный антигенный пептид. Комплекс состоит из биотинилированных молекул МНС (связанных в виде тетрамеров с авидином) с соответствующим антигенным пептидом. Эти полимеры МНС:антиген обладают высокой авидностью к TCR и очень эффективно стимулируют Т-клетки.

ИЗОЛЯЦИЯ КЛЕТОК

Фиколловые градиенты используются для выделения клеток различной плотности. В частности, они используются при очистке лимфоцитов. Разбавленный образец крови наслаивают на фиколл и центрифугируют. Поскольку эритроциты и полиморфы более плотные, чем фиколл, они оседают на дно пробирки, тогда как лимфоциты и некоторые макрофаги остаются на поверхности раздела. Популяции лимфоцитов могут быть дополнительно истощены макрофагами за счет прикрепления или за счет того, что фагоциты захватывают железные опилки, а затем удаляют их с помощью магнита. Регулируя плотность среды, можно отделить полиморфы от эритроцитов.

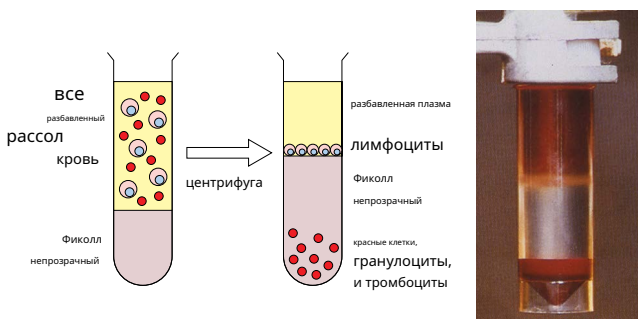


Рис. 5.12. Разделение лимфоцитов на изопрозрачном градиенте фиколла.

Приверженность. Макрофаги имеют свойство прилипать к пластику; их можно удалить из клеточных суспензий, посеяв на пластиковые чашки, к которым они прилипают.

Панорамирование использует пластиковые планшеты для тканевых культур, сенсibilизированные антигеном или антителом (см. ELISA). Смеси клеток инкубируют на планшете, и клетки с рецепторами к сенсibilизирующему агенту связываются с ним. Например, клетки с определенным поверхностным маркером истощаются путем прикрепления к планшету, покрытому антителом против этого маркера. Этот метод в основном используется для истощения клеток определенной субпопуляции. Однако иногда связанные клетки можно восстановить путем охлаждения или обработки планшета ферментом. Одним из ограничений является то, что процесс связывания с пластиной может сшивать поверхностные рецепторы клеток и активировать их. Этот метод в значительной степени был заменен FACS или другими методами положительного выделения.

Истощение антител/комплементов. Определенные клеточные популяции могут быть удалены из смеси путем лизиса антителом и комплементом.

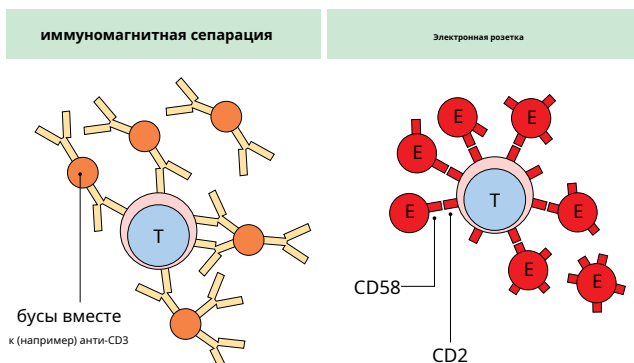


Рис. 5.13. Разделение Т-клеток с помощью иммуномагнитных шариков или розеток.

Иммуномагнитные шарики являются эффективным способом массовой изоляции клеточных популяций. Клетки смешивают с магнитными шариками, связанными с конкретным антителом (например, анти-CD4). Затем их можно быстро удалить или изолировать, поместив пробирку в магнитное поле. Клетки можно восстановить, отделив их от шариков.

розетка метод выделения клеток путем их связывания с эритроцитами. Лимфоциты окружены (розетками) эритроцитами и затем могут быть выделены седиментацией через градиенты фиколла. Т-клетки человека имеют рецепторы к эритроцитам овцы (E) и поэтому могут быть выделены путем смешивания с клетками овцы и отделения розеток. Клетки, имеющие Fc-рецепторы для IgG или IgM, могут быть выделены путем смешивания с эритроцитами, сенсibilизированными антителом соответствующего класса; антитело перекрестно связывает эритроцит с рецептором Fc. Также были разработаны эритроциты, покрытые специфическими антителами против поверхностных маркеров различных популяций лейкоцитов. Во всех случаях клетки выделяют центрифугированием в зависимости от плотности.

Антигенное самоуничтожение используется для истощения тех клеток популяции, которые связывают определенный антиген, путем снабжения их высокорadioактивным антигеном, который поглощается и убивает клетку. Модификация этого метода для уничтожения пролиферирующих клеток заключается в добавлении бромдезоксипуридина, который они включают в свою ДНК. Освещение УФ-излучением активирует метаболит, чтобы убить клетки.

Перколловы градиенты. Перколл представляет собой среду, которую можно использовать для формирования градиентов плотности путем ультрацентрифугирования. Клетки наслаиваются на верхнюю часть градиента и вращаются. Различные клеточные популяции занимают разные позиции (полосы) в зависимости от их плотности.

КЛЕТОЧНЫЕ ФУНКЦИИ

Бляшкообразующие клетки (ПФК) представляют собой клетки, секретирующие антитела, измеряемые в анализе, где каждая клетка образует четкую зону лизиса (бляшки) в слое эритроцитов, сенсibilизированных антигеном. В анализе лимфоциты смешивают с сенсibilизированными эритроцитами и помещают на предметное стекло. Антитела, высвобождаемые В-клетками, связываются с окружающими эритроцитами, которые лизируются добавлением комплемента. Анализ можно модифицировать, чтобы отличить В-клетки, продуцирующие IgM, от продуцентов IgG. Общее количество клеток, продуцирующих антитела (а не только антиген-специфические), измеряют в обратном анализе бляшек, в котором эритроциты сенсibilизируют анти-Ig или белком G, который связывает все высвобожденные антитела IgG.

анализы ELISPOT иммуноферментные анализы, используемые для количественного определения антиген-специфических клеток. Антителообразующие клетки выявляют путем наложения лимфоцитов на пластину, сенсibilизированную специфическим антигеном. Специфическое антитело связывается с антигеном непосредственно вокруг секретирующих его клеток. Это можно обнаружить с помощью иммуноферментного анализа, который откладывает нерастворимый хромоген вокруг секретирующей клетки. [Рис. 5.14](#)), в виде небольшого цветного пятна. Этот метод также используется для определения количества клеток, секретирующих определенный цитокин. Например, активный T_{H1} можно обнаружить путем наложения их на чашки, сенсibilизированные антителом против IFN γ , для захвата секретируемого IFN γ . Пятно цитокина выявляют с помощью антитела против другого эпитопа IFN γ .

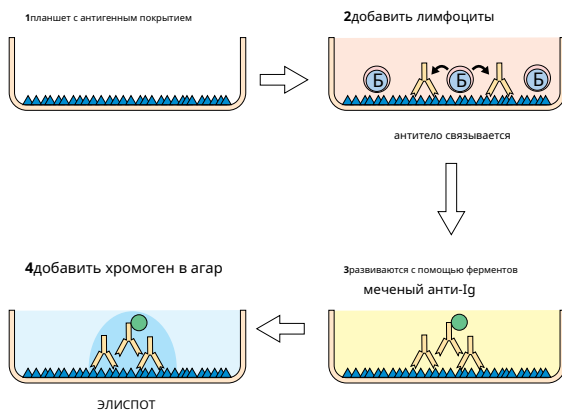


Рис. 5.14. Анализ ELISPOT для выявления В-клеток, секретирующих Ig.

Анализ высвобождения хрома (цитотоксичность) используется для измерения активности цитотоксических клеток. Клетки-мишени сначала смешивают с радиоактивным ^{51}Cr , который поглощается жизнеспособными клетками. Затем их инкубируют с тестируемыми лейкоцитами. Если тестовые клетки повреждают мишени, выпущенные ^{51}Cr можно измерить в супернатанте.

Трипановый синий это пятно, которое можно использовать для оценки жизнеспособности клеток. Мертвые клетки поглощают этот краситель, который используется в анализах цитотоксичности.

анализ МТТ представляет собой колориметрический анализ клеточной метаболической активности, в котором краситель МТТ восстанавливается НАДФН с образованием соединения пурпурного цвета; плотность окрашивания отражает выработку энергии клеткой.

NBT (нитросиний тетразолий) сокращение является стандартным тестом на окислительный взрыв нейтрофилов; он дает темно-синий конечный продукт из бесцветного хромогена NBT.

Анализы адгезии используются для обнаружения взаимодействий между различными клеточными популяциями, особенно лейкоцитами и эндотелием. Самый простой метод заключается в исследовании совместной культуры лейкоцитов на поверхности эндотелия (светлая фаза) и мигрировавших клеток под эндотелием (темная фаза). Для количественной оценки мигрировавших клеток лейкоциты можно предварительно пометить клеточными трекерами или радиоактивным индикатором (таким как ^{51}Cr). Адгезия *на месте* измеряется с помощью анализа Stampfer-Woodruff, в котором лейкоциты накладываются на срезы замороженной ткани, содержащие исследуемые кровеносные сосуды. Срезы исследуют под микроскопом на наличие признаков адгезии лейкоцитов к сосудам. Этот метод был впервые использован для определения функции венул с высоким эндотелием (HEV) в лимфатических узлах. Молекулы, участвующие в адгезии, были идентифицированы как *на месте* а также *в пробирке* путем блокирования адгезии специфическими антителами (такими как анти-VLA-4). Более сложные анализы адгезии проводятся в условиях потока. *в пробирке* некоторые имитируют поток и сдвиг *в естественных условиях*. Также можно провести анализ адгезии *в естественных условиях* с использованием флуоресцентно-меченых клеток и прижизненной микроскопии.

Восстановление после фотообесцвечивания метод, используемый для измерения латеральной подвижности молекул на клеточной мембране. Молекула метится флуоресцентным антителом, а участок мембраны обесцвечивается длительным освещением УФ-излучением. Скорость, с которой неотбеленные меченые молекулы возвращаются в обесцвеченную область после отключения УФ-излучения, является мерой молекулярной подвижности.

На месте гибридикация представляет собой молекулярно-биологический метод обнаружения экспрессии мРНК белков (например, цитокинов). Срезы ткани гибридируют с меченой кДНК и с помощью микроскопии определяют клеточную локализацию мРНК-мишени.