

Иммуноцитокины

- Белково-пептидные молекулы, продуцируются различными клетками и участвуют в межклеточных и межсистемных взаимодействиях.
- Универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, дифференцировки и пролиферации клеток, функциональной активности клеток, апоптоза.

Классификация

- **Интерлейкины**
- **Интерфероны**
- **Факторы некроза опухоли**
- **Факторы роста**

Общие свойства цитокинов

- Гликолизированные полипептиды (ММ≤30кДа)
- Вырабатываются в ответ на стимулирующий сигнал, некоторые синтезируются постоянно
- Действуют кратковременно

Основные особенности действия цитокинов

- **Избыточность** – каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов.
- **Плейотропность** – полифункциональность действия
- **Действие цитокинов** на клетки-мишени опосредуется мембранными рецепторами (концентрация регулируется растворимыми рецепторами)

Интерлейкины (ИЛ, IL)

- ИЛ-1 – ИЛ-34
- Секреторные регуляторные белки
- Выделяют следующие группы по функциональной активности:

Провоспалительные ИЛ-1,6,8,12

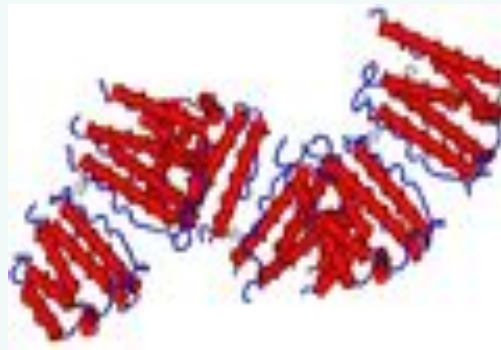
Противовоспалительные ИЛ-4,10

**Ростовые факторы лимфоцитов
ИЛ-3,5**

Регуляторные ИЛ

Интерфероны (ИНФ, IFN)

- Противовирусные цитокины
- Провоспалительные цитокины
- Интерфероны I типа: α , β (δ , κ , ω , τ)
- Интерфероны II типа: γ



Механизмы противовирусной активности интерферонов

- Подавляет синтез вирусных белков Подавляет синтез вирусных белков и в некоторых случаях сборку и выхода вирусных Подавляет синтез вирусных белков и в некоторых случаях сборку и выхода вирусных частиц (путём активации олигоденилатциклазы).
- В ответ на воздействие интерферона клетки вырабатывают большое количество протеинкиназы Р В ответ на

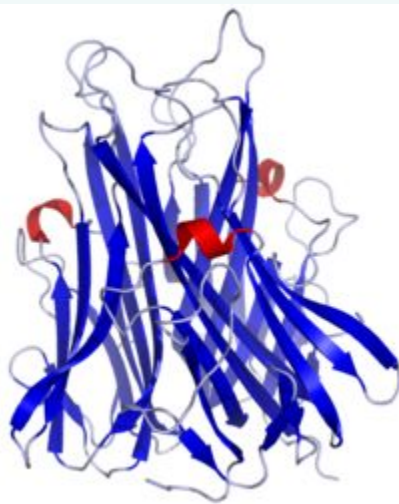
Механизмы противовирусной активности интерферонов

- Интерферон повышает синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов.
- стимулируют клетки иммунной системы, такие как макрофаги стимулируют клетки иммунной системы, такие как макрофаги и натуральные киллеры.
- Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путём активации белка p53 Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путём активации белка p53, что ведёт к апоптотической смерти

Факторы некроза опухоли (ФНО, TNF)

- Провоспалительные цитокины
- ФНО α , лимфотоксин-альфа (ФНО β)
- Продуцируется в основном

моноцитами
моноцитами и



я в основном
ми

Эффекты ФНО α

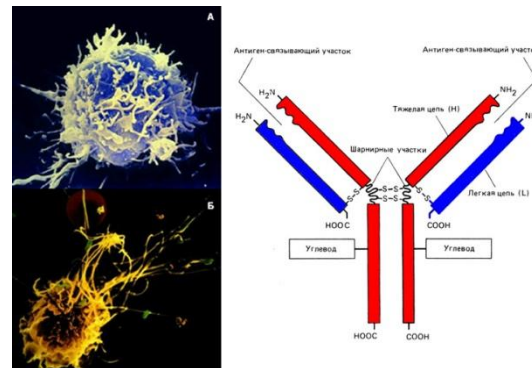
- Активация клеток, участвующих в воспалении
- Повышает синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов на поверхности инфицированных и опухолевых клеток
- Увеличивает количество молекул адгезии, что способствует привлечению лейкоцитов в очаг воспаления

Ростовые факторы

- Факторы роста гемопоэтических клеток (эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)
- Фактор роста фибробластов
- Фактор роста эндотелиальных клеток
- Фактор роста эпидермиса
- Трансформирующий фактор роста (ТФР)

ИММУНИТЕТ

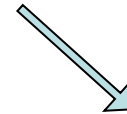
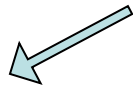
- Особое биологическое свойство макроорганизма, предназначенное для защиты от генетически чужеродных факторов



Иммунитет

Классификация

ПО ПРИРОДЕ



**Врожденный
Видовой
Наследственный
(неспецифические факторы
защиты)**

**Приобретенный,
адаптивный**

Иммунитет

Классификация

По способу формирования

Пассивный

Активный

В зависимости от
механизма

Гуморальный

Клеточный

По происхождению

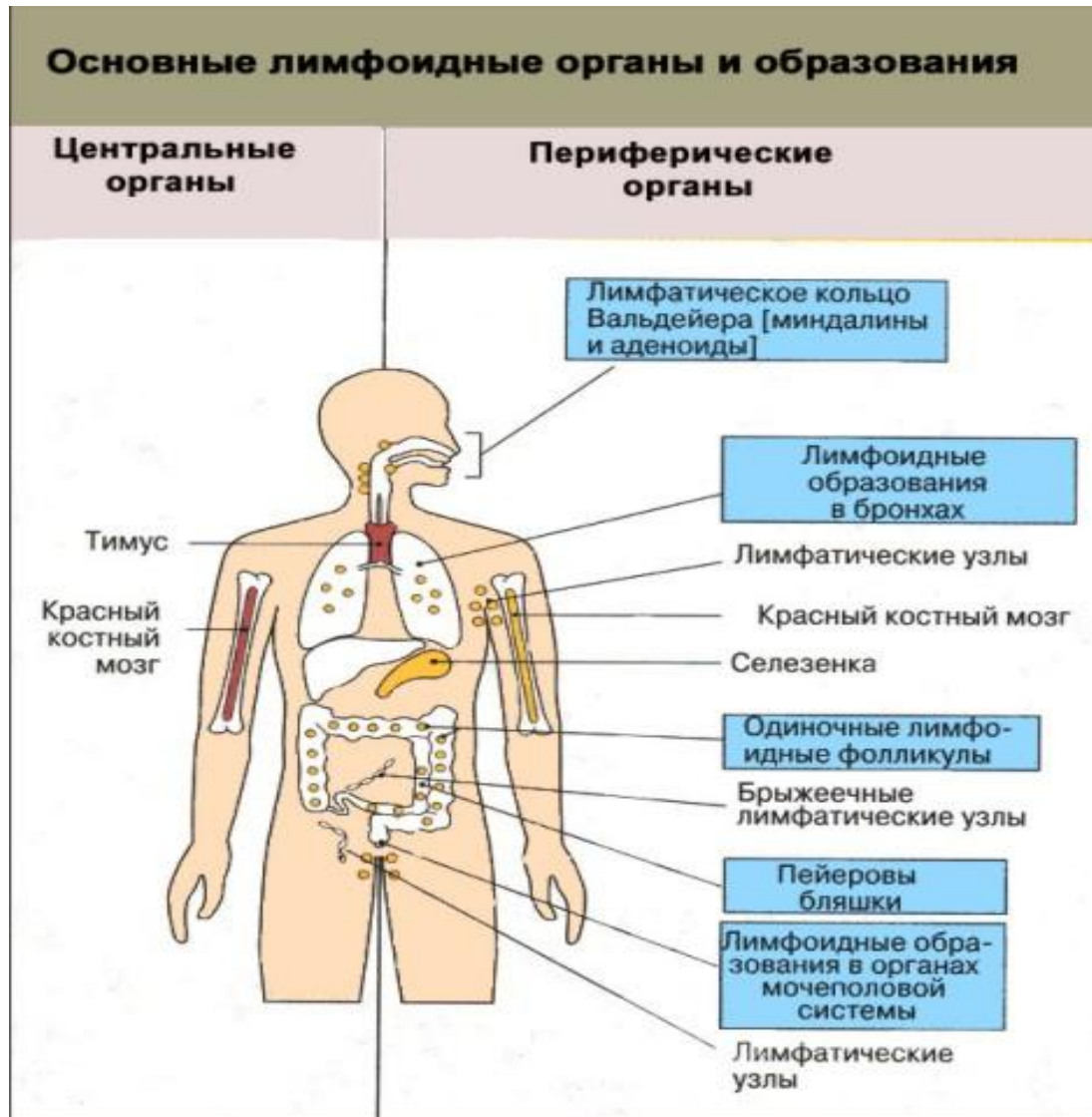
Естественный

Искусственный

Органы иммунитета

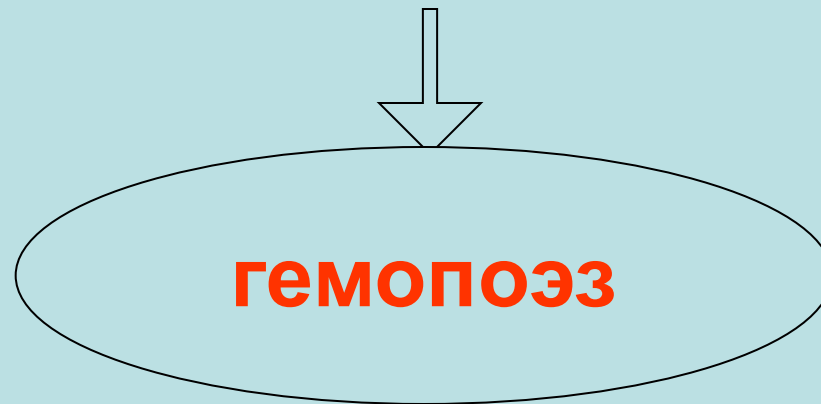
- Не являются анатомические единой обособленной структурой, состоят из совокупности лимфатических образований

Органы иммунитета



Центральные органы иммунной системы Костный мозг

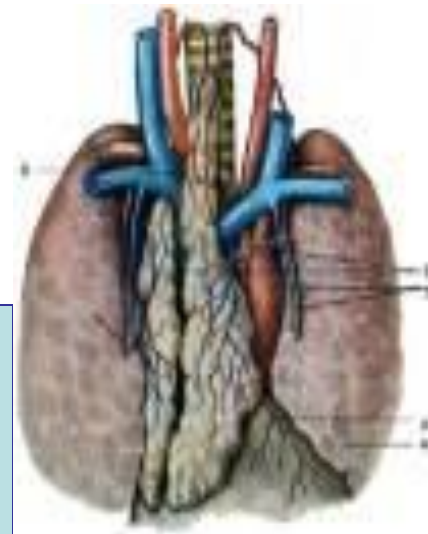
- В костном мозге образуются и непрерывно поддерживаются популяции предшественников кроветворных клеток и клеток иммунной системы



Центральные органы иммунной системы

Тимус

- 2 доли (корковое и мозговое вещество)
- Роль тимуса была установлена в 1961г. Дж.Миллером
- Wasting-синдром («опустошение») –при искусственном удалении тимуса: истощение, выпадение шерсти у мышей, диарея, дерматиты, снижение иммунитета



ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ТИМУСОМ

- Функция – участие в дифференцировке timoцитов, благодаря факторам:
- Тимозины
- Тиопоэтины
- СТФ (сывороточный тимический фактор)
- Тимус гуморальный фактор γ_2 (ТГФ)
- Тимусный гормон

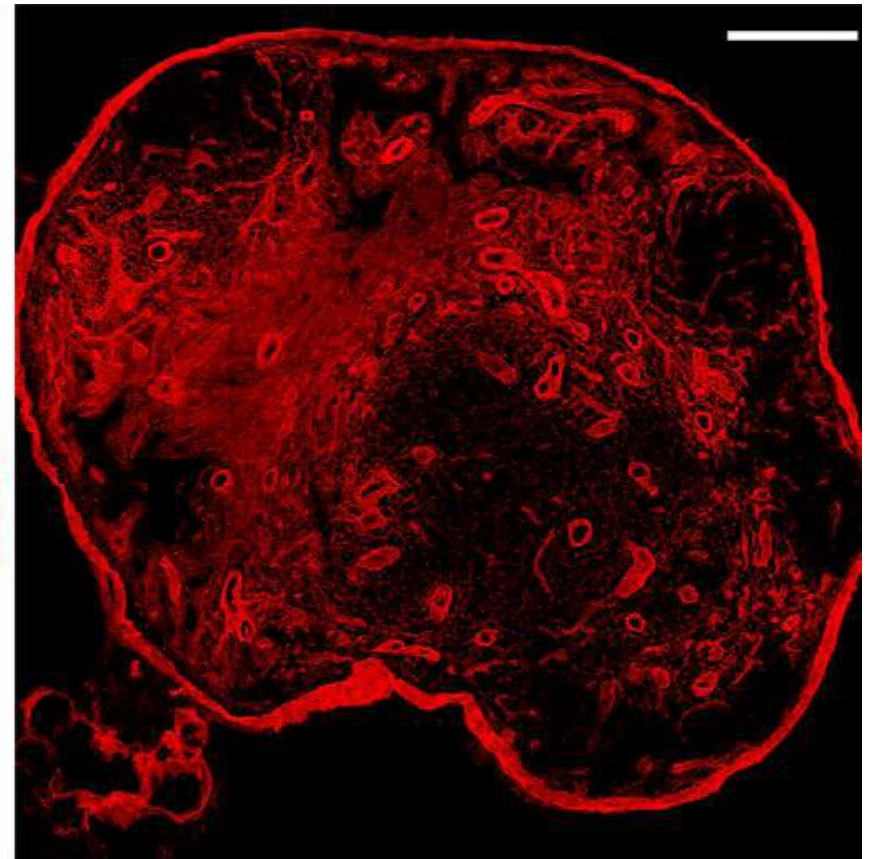
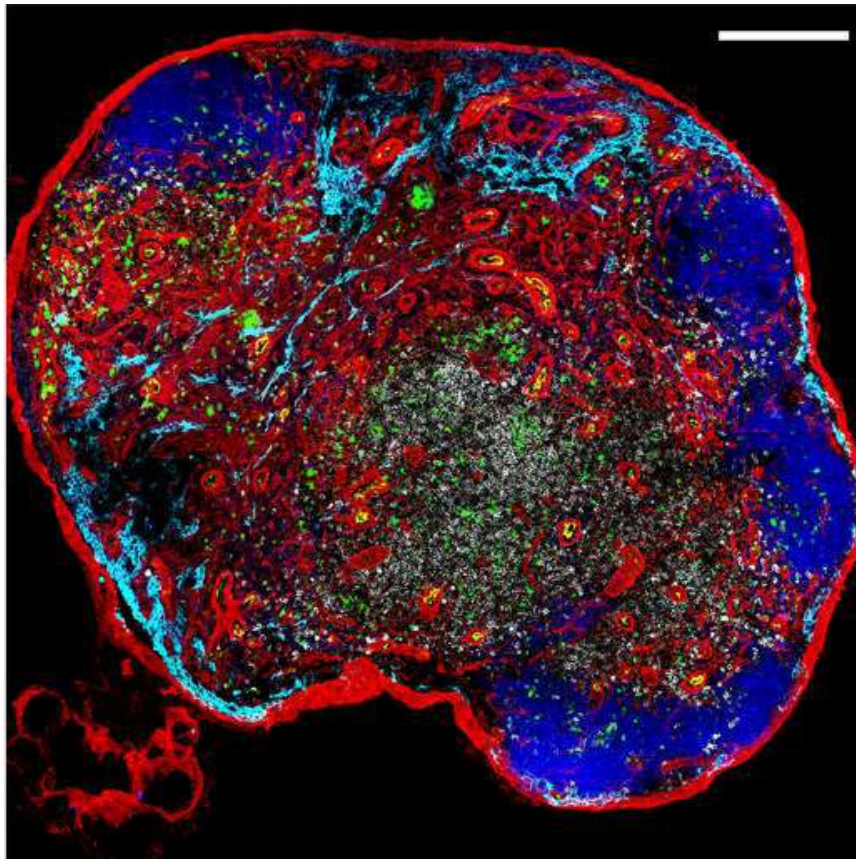
Центральные органы иммунной системы

- Сумка Фабрициуса (у птиц), аналог у человека – эмбриональная печень, хирургическое удаление приводит к нарушению образования АТ
- Эмбриональная печень (ответственна за образование АТ?)

Периферические органы иммунитета

- Селезенка
- Все лимфоидные образования
- Основная функция – ИММУНОГЕНЕЗ,
то есть участие в окончательной
дифференцировке
иммунокомпетентных клеток

АРХИТЕКТУРА ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА



T cells

B cells

Dendritic cells

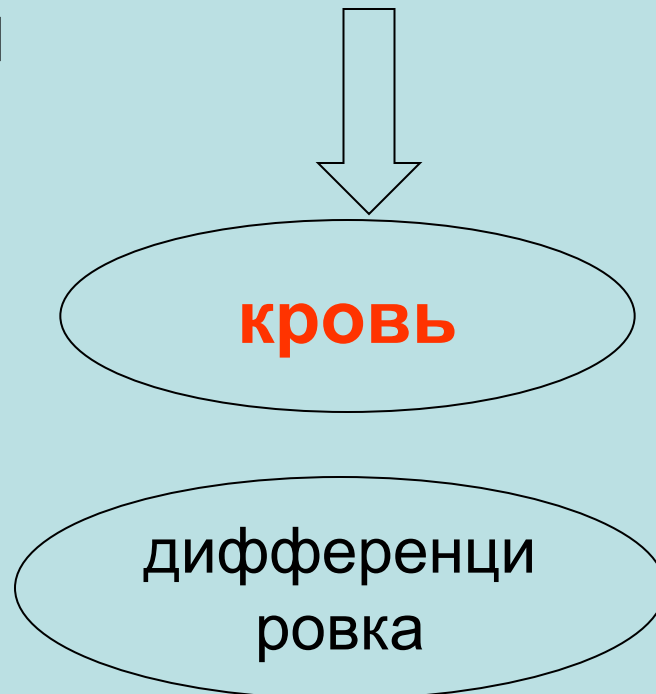
Lymphatics

HEV

Stroma

Клетки иммунной системы

- Стволовые кроветворные клетки полипотентные, регуляция поступления в кровь гипоталамо-гипофизарной системой



Т-лимфоциты

- **CD3 (cluster differentiation)**
- **Рецепторы Т-клеток не распознают свободно циркулирующие аг**
- **АГ должны быть представлены макрофагами совместно с АГ гистосовместимости (HLA, MHC)**
- **Каждый Т-лимфоцит имеет только один TCR и может взаимодействовать только с одним АГ.**

Т-клеточный рецептор

- TCR – T-cell receptor

2 типа TCR

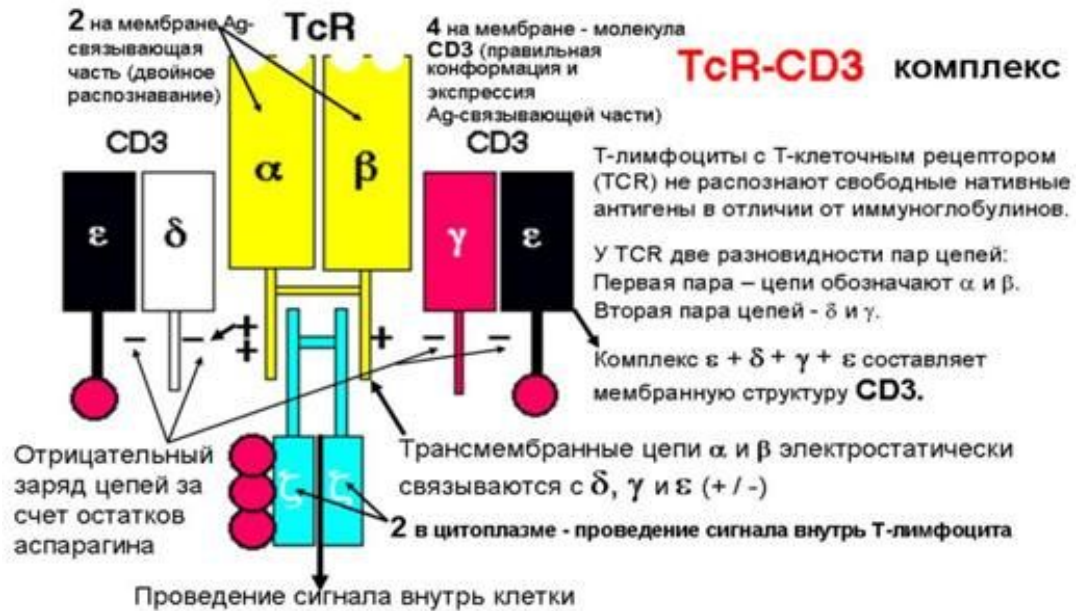
(Различаются составом пептидных цепей)

$\alpha\beta$ TCR – экспрессированы на 95% Т-лимфоцитов

$\gamma\delta$ TCR – экспрессированы на 5% Т-лимфоцитов

T-клеточный рецептор

- $\alpha\beta$ — полипептидные цепи, соединенные дисульфидной связью, имеют доменное строение



по Хаитову Р.М., 2000

Ко-рецептор – CD3

- CD3 – состоит из 3 полипептидных цепей в двух вариантах $\epsilon\gamma$ и $\delta\gamma$ (+ ξ цитоплазмальный димер)

Основная функция CD3 – трансдукция сигнала после взаимодействия TCR с антигеном

ОСНОВНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

«НАИВНЫЕ» ПОКОЯЩИЕСЯ Т-КЛЕТКИ

Гомеостаз Т-клеток поддерживается за счет сбалансированности Т-лимфопоэза и гибели клеток, а также гомеостатической пролиферации

АКТИВИРОВАННЫЕ И ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ

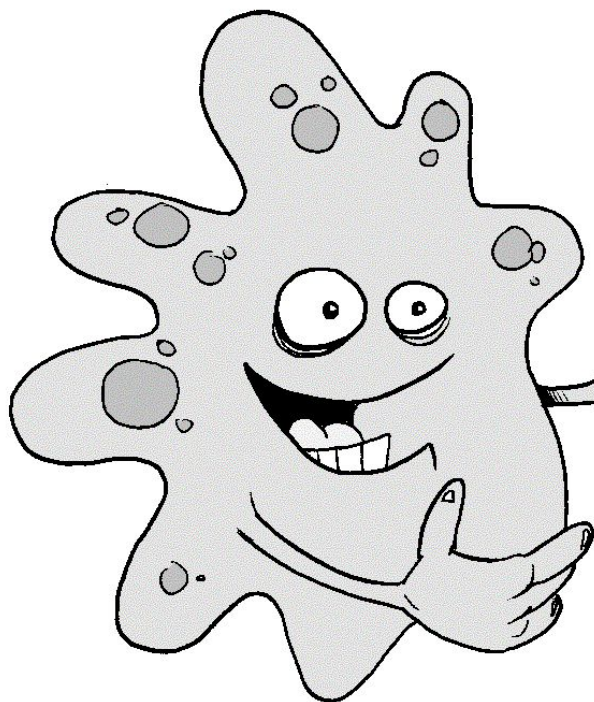
Появляются в ответ на антигенные стимулы и исчезают после завершения иммунного ответа. Механизмы, обеспечивающие постоянство их числа, отсутствуют

Т-КЛЕТКИ ПАМЯТИ

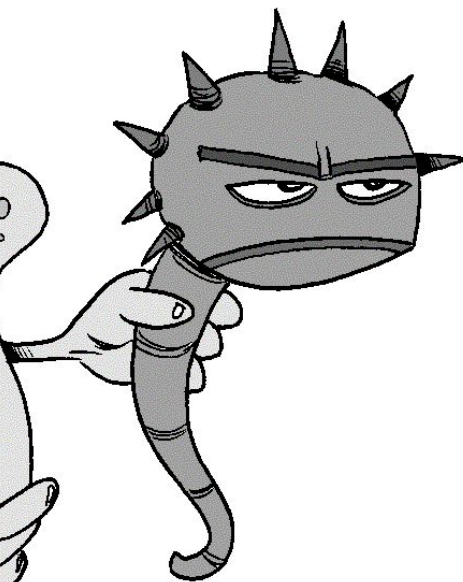
Формируются при иммунном ответе и регенерации лимфоидной ткани. Их численность подвержена гомеостатическому контролю

Th-лимфоциты

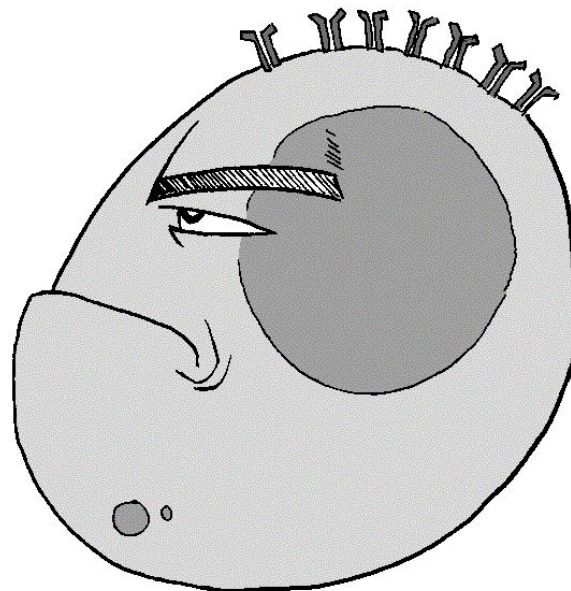
- T-h (Th0, Th1, Th2, Th3)
- CD3 CD4
- Взаимодействуют с макрофагами, представляющими АГ
- Продуцируют цитокины, усиливающие клеточный и гуморальный иммунный ответ



**Célula Apresentadora
de Antígeno**



Antígeno



Linfócito T

Robson Lima
14/4/2005

Th0 (CD45RA)

- «наивные» или недифференцированные Th (до встречи с АГ)
- Могут в дальнейшем дифференцироваться в **Th1, Th2, Th3** или **Treg (Th памяти)**
- Продуцируют ИЛ-2,4

Th1

- Th0 дифференцируется в Th1 при контакте с крупнокорпускулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует клеточный иммунный ответ
- Посредством цитокинов стимулируют врожденный клеточный иммунитет
- Продуцирует ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, ИНФ

Th2

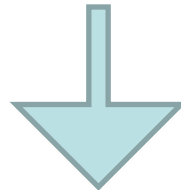
- Th0 дифференцируется в Th2 при контакте с низкомолекулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует гуморальный иммунный ответ
- Стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лф
- Продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6

Регуляторные Т-лимфоциты

- Основная функция регуляторных Т-клеток направлена:
- **на контроль** иммунного ответа и, преимущественное,
- **на подавление** избыточной активности иммунных процессов

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 1 ТИП - Естественные (natural), спонтанно развивающиеся в тимусе



T_{REG}

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 2 ТИП – адаптивные или Th3
- Th3 продуцируют интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β .
- Ингибируют процессы воспаления и аллергии

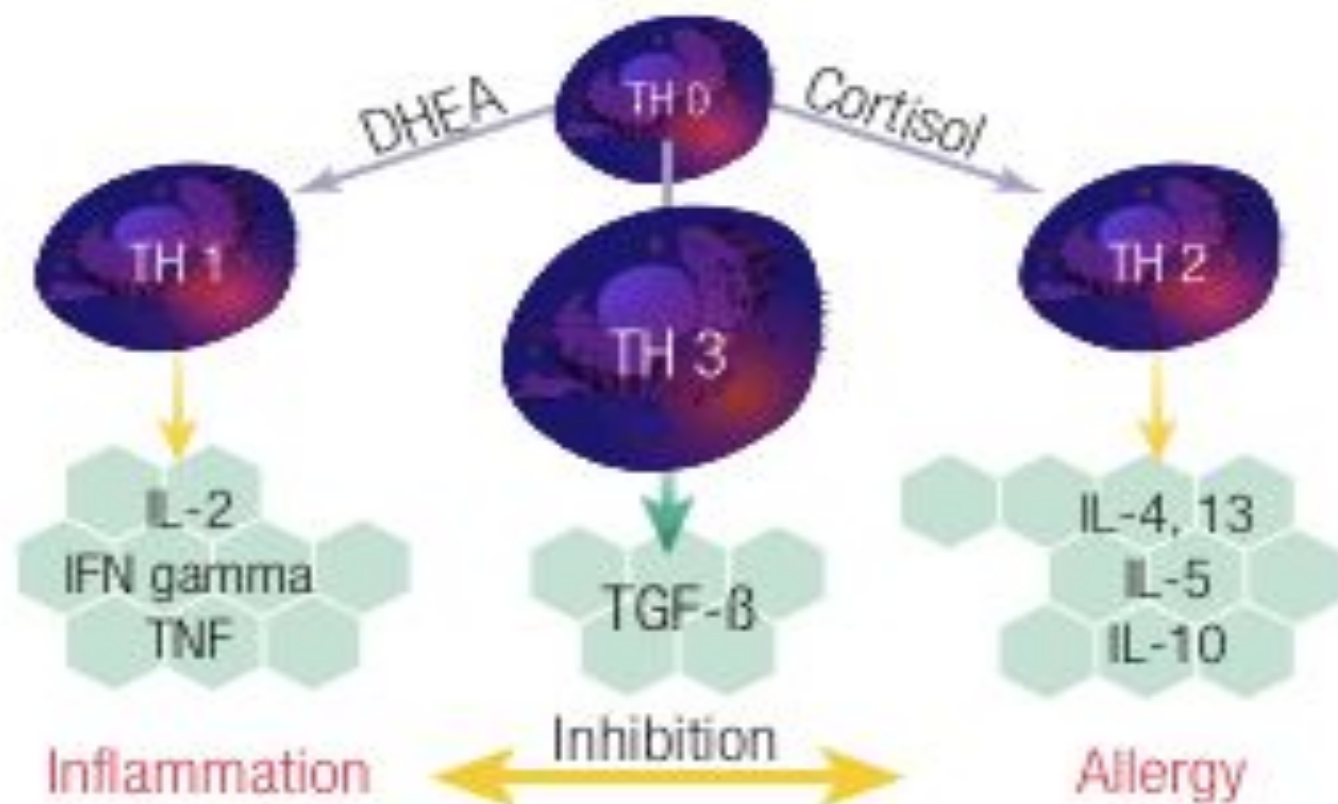


Fig. 2: TH1/TH2 balance.