

Противобактериальный иммунный ответ

Сидорова А. А.

- **Противобактериальный иммунитет** направлен как против бактерий, так и против их токсинов (антитоксический иммунитет). Бактерии и их токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами.
- Комплексы бактерия (антигены)-антитела активируют комплемент, компоненты которого присоединяются к Fc-фрагменту антитела, а затем образуют мембраноатакующий комплекс, разрушающий наружную мембрану клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Пептидогликан клеточных стенок бактерий разрушается лизоцимом.
 - Антитела (Fc-фрагмент) и комплемент (C3b), обволакивают бактерии и "приклеивают" их к Fc- и C3b-рецепторам фагоцитов, выполняя роль опсопинов вместе с другими белками, усиливающими фагоцитоз (С-реактивным белком, фибриногеном, маннансвязывающим лектином, сывороточным амилоидом).
 - **Фагоцитоз** является основным механизмом антибактериального иммунитета. Фагоциты направленно перемещаются к объекту фагоцитоза, реагируя на хемоаттрактанты вещества микробов, активированные компоненты комплемента (C5a, C3a) и цитокины.
 - Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторными IgA, которые, взаимодействуя с бактериями, препятствуют их адгезии на эпителиоцитах.

Локализация патогенов и эффективные пути иммунной защиты

Локализация патогенов	Примеры	Антигенпрезентирующие клетки	Т-хелперы, ключевые цитокины	Эффекторные механизмы и факторы
Внеклеточная (внутри организма)	Все патогены (<u>бактерии</u> , вирусы, грибы, простейшие) проходят фазу внеклеточного существования; для многих это основное место обитания	Макрофаги, В-клетки, дендритные клетки	Th2 (IL-4)	Фагоцитоз, антитела, комплемент
Внеклеточная (на поверхности слизистых оболочек)	<u>Neisseria gonorrhoeae</u> , <u>Candida albicans</u> , <u>Vibrio cholerae</u> , <u>Helicobacter pylori</u> , гельминты	В-клетки, тучные и дендритные клетки	Th2 (IL-5, IL-4)	Антитела классов IgE, IgA, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги

Поверхностные структуры микроорганизмов и их взаимодействие с рецепторами клеток иммунной системы

Антигенная структура бактерий определяется главным образом особенностями строения их клеточной стенки. Основу клеточной стенки всех микроорганизмов составляют пептидогликаны, в состав которых входят остатки мурамиловой кислоты и пептидные компоненты. У грамположительных бактерий мурамилпептиды являются поверхностными структурами. На поверхности грамотрицательных бактерий поверх мурамилпептидов локализуется липидный бислой, в составе которого присутствуют ЛПС, играющие роль эндотоксинов. Основа ЛПС — полисахарид, соединенный с короткими группами липида А, обуславливающего токсичность ЛПС. С ним связано также большинство проявлений биологической активности ЛПС. Поверхность микобактерий имеет дополнительные компоненты в виде гликолипидов, миколевой кислоты, липоарабиноманнана и т.д. Своими особенностями отличаются структуры поверхностей грибов, простейших, риккетсий и других микроорганизмов, выступающих в качестве патогенов.

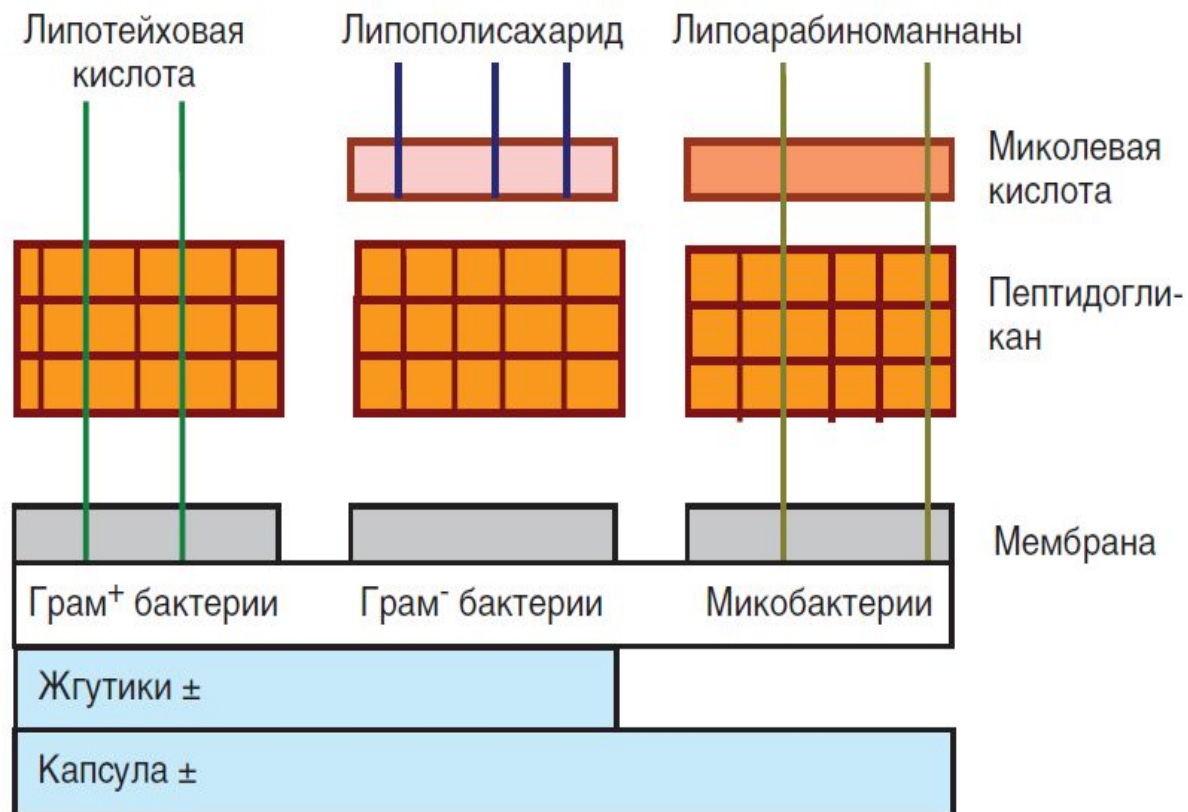


Рис. 4.1. Структура клеточной стенки бактерий различных групп. Отражено слоистое строение клеточной стенки бактерий, различное у грамположительных, грамотрицательных бактерий и микобактерий (модифицировано по А. Ройту)

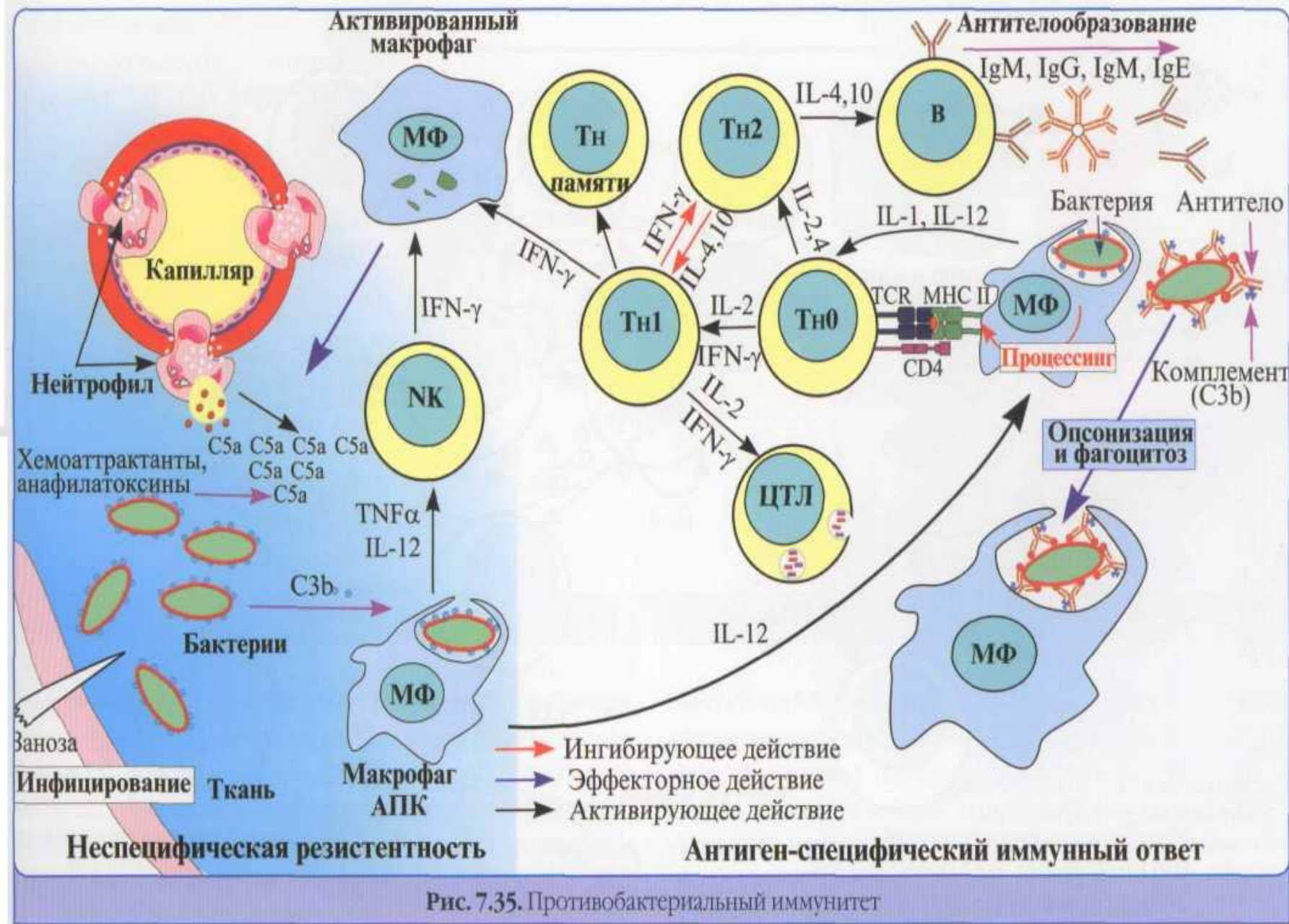


Рис. 7.35. Противобактериальный иммунитет

Защита от внеклеточных бактерий

- Бактерии распознаются TLR макрофагов, тучных, эпителиальных и других клеток.
- Активация клеток, секреция провоспалительных цитокинов и формирование воспалительной реакции, сопровождающейся миграцией из сосудов в очаг лейкоцитов (нейтрофилов).
- Фагоцитоз и разрушение бактерий. При ограниченном количестве патогена иммунная защита успешно реализуется с помощью реакций врожденного иммунитета.
- В первую линию защиты вовлекаются NKT-клетки (секретируют IFN γ), уБТ-клетки (участвуют в бактериолизе с помощью невыясненных механизмов)
- Важнейший фактор ранней защиты против внеклеточных патогенов - естественные антитела пресинтезированные В1 -клетками.

- Нормальные АТ (IgM) специфичные к распространенным АГ бактерий – фосфорилхолину, липополисахариду, пептидогликану и др.
- Связывание АТ с бактериями – активация C* по классическому пути, опсонизация бактерий (их фагоцитоз), а иногда (нейссерии) – лизис бактерий.
- Внеклеточные микроорганизмы – действие факторов врожденного иммунитета:
 - пентраксины (опсонизация бактерий и активация C*), дефензины секретируемые эпителиальными клетками и фагоцитами.
- Активация комплемента на их поверхности происходит не только по классическому, но и по альтернативному пути. Резерв врожденного иммунитета достаточен для отражения большинства атак внеклеточных бактерий.

Адаптивный антибактериальный иммунитет

- ДК захватывают бактерии и их продукты (экзотоксины и др.) и доставляют в региональный лимфоузел
- Презентация АГ-пептида CD4+ Т-лимфоцитам
- Активация Th2-клеток
- В очагах поражения и лимфатических узлах В-лимфоциты распознают АГ бактерий, обрабатывают и презентируют специфическим Th2-клетками.
- В-клетки получают от Т-хелперов сигнал через костимулирующую молекулу CD40.
- IL-4, секретируемый TH2, обеспечивает пролиферацию клона активированных В-лимфоцитов.
- В лимфоидных фолликулах при участии фолликулярных ДК происходит формирование зародышевых центров. В них мигрирует большинство стимулированных В-лимфоцитов, а также фолликулярные CXCR5+ Т-хелперы.

- Проллиферация и переключение изотипов ВСР и повышение его сродства к АГ в В-клетках и отбор клонов по сродству к АГ, представленному в составе иммунных комплексов на фолликулярных ДК.
- Миграция В-клеток в апикальную зону зародышевых центров
- дифференцировка плазматических (АОК) клеток.
- Миграция ПК в красную пульпу селезенки, мозговые шнуры лимфоузлов и в костный мозг, где они секретируют АТ.
- АТ (IgA) секретируются в мукозальном отделе ИС

- АТ взаимодействует с АГ на поверхности.
- внеклеточных патогенов.
- АТ против жгутиковых антигенов,
- обездвиживают клетку.
- IgA-антитела, связывающиеся с бактериями в просвете кишечника, препятствуют их проникновению через кишечную стенку.
- Взаимодействуя с токсинами, АТ вызывают их инактивацию (нейтрализация).
- Защитный эффект антител реализуется также с участием фагоцитов-макрофагов (эффект опсонизации) или С' (эффекты опсонизации и лизиса).

Адаптивный иммунитет к внутриклеточным бактериям

- Иммунная защита против *Mycobacterium tuberculosis*.
- Развитие заболевания происходит не у всех больных (25-40%), разная степень подавления у них клеточного
- иммунитета.
- Факторы первой линии в защите от микобактерий:
- участие в ранних эффекторных реакциях у Т-
- лимфоцитов.
- Микобактерии взаимодействуют с альвеолярными макрофагами. Гпикколипиды и липотейхоевая кислота клеточной стенки воздействуют на рецептор TLR-2, а
- ЛПС- на TLR-4. Фактор вирулентности микобактерий липоарабиноманнан (LAM) взаимодействует с концевыми остатками маннозы с формированием комплекса LAM-Man, который посредством фосфатаз подавляет внутриклеточную передачу сигнала от TLR.

Защитные механизмы бактерий

- 1. Подавление хемотаксиса
- 2. Капсула или оболочка препятствуют связыванию бактерии фагоцитами.
- 3. Блокада запуска бактерицидных механизмов, *M. tuberculosis* ингибирует слияние лизосом с фагоцитами, а также подкисляющий содержимое фагосом протонный насос и в результате рН в них не снижается.
- 4. Каталаза разрушает образуемый фагоцитами пероксид водорода.
- 5. Клетки *M. lprae* окружены фенольным гликолипидом, который инактивирует свободные радикалы.
- 6. Микобактерии выделяют липоарабиноманнан, блокирующий активацию макрофагов на Ифу
- 7. Утрата функции презентации АГ инфицированным фагоцитами.
- 8. Бактерии выходят из фагосом и размножаются в цитоплазме фагоцита, который погибает.

Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях

- Аллергизация по типу UPN
- Ат-зависимая цитотоксичность (активированные макрофаги и НК-клетки)



Спасибо за внимание ._.