Факторы врожденного иммунитета

Работу выполнил:
Сизюхин Д.И.

12 группа 2 леч.

Факторы врожденного иммунитета

- Иммунитет – есть способ защиты организма от всех антигенно – чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы: биологический смысл заключается в обеспечении генетической целостности особей, вида в течение их индивидуальной жизни.

- Факторы врожденного иммунитета

Гуморальные	**Клеточные**
Бактерицидные субстанции;	Микрофаги (нейтрофилы);
пропердин; лизоцим;	макрофаги (моноциты);
система комплемента;	дендритные клетки;
катионные белки; СРБ;	нормальные киллеры.
пептиды малой плотности;	
цитокины; интерлейкины.	

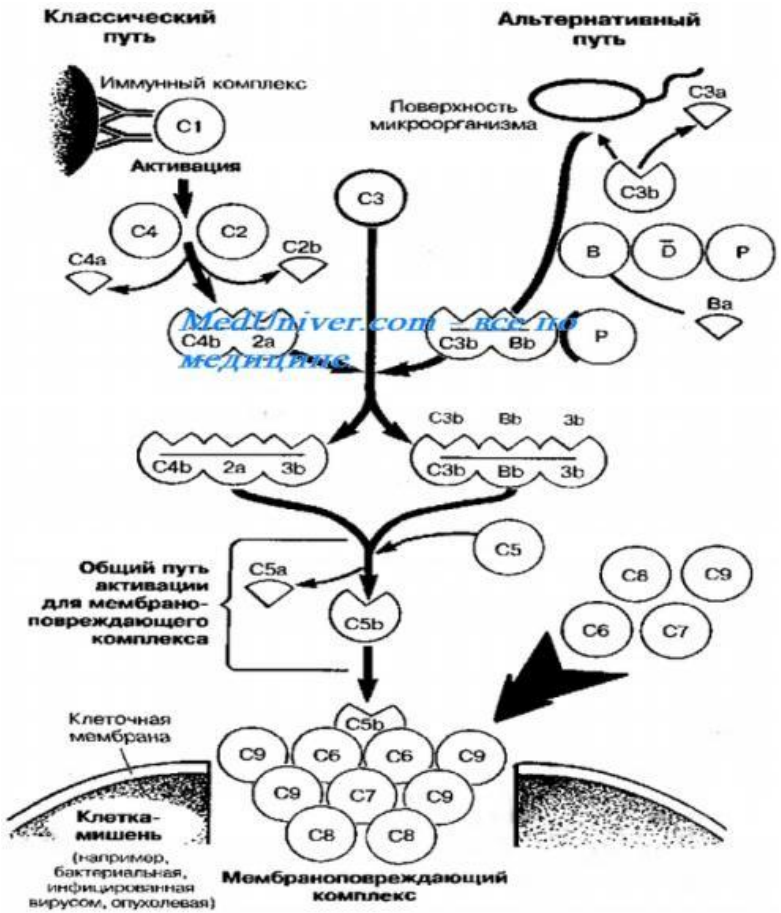
Гуморальные факторы

- Важным компонентом врожденного иммунитета является гуморальный. К гуморальным факторам относятся различные субстанции, которые либо уже имеются в организме, либо продуцируются при проникновении в него чужеродного агента и находятся в различных жидкостях: слезы, слюна, тканевые жидкости, кровь.
- Нормальная интактная сыворотка крови способна убивать и лизировать многие грамотрицательные бактерии. Это объясняют в первую очередь присутствием в сыворотке так называемых естественных антител.
- Эти естественные антитела, связываясь с попадающим в организм микробами, способствуют активации системы комплемента и разрушению таких микробов.

Система комплемента

- Комплемент представляет собой систему взаимодействия плазменных белков, играющих важнейшую роль в развитии воспаления, а также принимающих участие в иммунных реакциях.
- Различают 9 компонентов системы комплемента, обозначаемые буквой “С” и соответствующим номерам от C_1 до C_9.
- Важнейшим механизмом действия комплемента носит ферментативный характер и происходит последовательно: при этом компонент, подвергшийся активации служит субстратом предшествующего, обладающего свойствами фермента и т.д. – “каскадная реакция”.
- Основные реакции системы происходят на поверхности клеточной мембраны и заканчивается лизисом клетки.

- Различают 2 пути активации : альтернативный и классический. При классическом активатором системы является комплекс антиген – антитело. При альтеративном активаторами являются вещества бактериальной природы: мембранные липополисахариды, эндотоксины бактерий и другие высокомолекулярные вещества. Благодаря альтернативному пути системы приобретает важное значение при развитии воспаления, без участия специфических факторов иммунитета (до их выработки).
- Таким образом, система комплемента представляет собой систему, способную к самоорганизации и опосредованию реакций гуморального иммунитета и фагоцитоза.



Пути активации комплемента

Эйкозаноиды

- Эйкозаноиды – метаболиты арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь освобождается из мембранных фосфолипидов в ходе липолиза под действием фосфолипаз. Одни эйкозаноиды являются продуктами циклооксигеназного пути: простагландины, простациклин и тромбоксан, другие – продуктами липоксигеназного пути: лейкотриены.
- Эйкозаноиды принадлежат к классу аутокринных или паракринных факторов. Они усиливают или ослабляют действие других агонистов, т.е. их относят к третьим посредникам, к короткоживущим интермедиатам.

Простагландины

- Поскольку фосфолипиды всех клеточных мембран содержат арахидоновую кислоту, то и все клетки организма потенциально могут быть источником простагландинов, и они могут проявлять активность в самых разных системах. Действие ПГ проявляется чаще в тех гормоночувствительных клетках, где вторым посредником служит цАМФ: влияют на уровень цАМФ путем изменения активности аденилатциклазы. Следует подчеркнуть многофункциональность биологических эффектов ПГ – ов, причём простагландины групп Е и Г оказывают противоположное действие.

Основные эффекты простагландинов

Процесс	Ткань	Эффект
Сокращение или расслабление гл. мускулатуры	Легкие; матка; ЖКТ; Кровеносные сосуды	Расширение бронхов Сокращение Вазодилятация
Стероидогенез	Кора надпочечников	Стимуляция
Секреция и биосинтез тириоидных гормонов	Щитовидная железа	Имитация эффекта ТТГ
Транспорт солей и воды	Почка	Повышение клиренса своб. Воды
Свертывание крови	Тромбоциты	Торможение или усиление агрегации
Секреция кислоты	Слизистая желудка	Торможение
Липолиз	Адипоциты	Торможение

Лейкотриены

- Эйкозаноиды, биосинтез которых идет по липоксигеназному пути из арахидоновой кислоты. Три лейкотриена: $ЛТС_{4,}$ $ЛТД_4$ и $ЛТЕ_4$ в совокупности являются МРВ-А (медленно реагирующим веществом, А-анафилаксии). Они секретируются тучными клетками, принимающими участие в реакциях гиперчувствительности. Эффект компонентов МРВ-А в 4000 раз сильнее, чем гистамина в отношении стимуляции гладкой мускулатуры трахеи и бронхов. Эти компоненты действуют и на гладкую мускулатуру ЖКТ, но не столь сильно. Они также действуют и на гладкую мускулатуру артерий. Как и гистамин, компоненты МРВ-А увеличивают проницаемость сосудов.

С -реактивный белок

- Очень чувствительный элемент крови, быстрее других реагирующий на повреждение тканей. Наличие реактивного белка в сыворотке крови – признак воспалительного процесса, травмы, проникновения в организм чужеродных микроорганизмов – бактерий, паразитов, грибов. С – реактивный белок стимулирует защитные реакции, активирует иммунитет.
- Содержание СРБ в сыворотке крови – до 0,5 мг/л считается нормой. Уже через 4-6 часов после того, как в организм проникает инфекция, развивается воспалительный процесс, который может сопровождаться опухолями, уровень СРБ начинает быстро расти. Чем острее воспалительный процесс, активнее заболевание, тем выше СРБ в сыворотке крови. Когда заболевание в хронической форме переходит в фазу, то содержание СРБ в крови практически не обнаруживается. Как наступает обострение, СРБ снова начинает расти.

Пептиды малой плотности

- Пептиды малой плотности (ПМП) – относятся к новому классу регуляторных молекул, являющиеся катионными белками, открытыми в середине 80-х годов R.Lehrer и В.Н. Кокряковым.
- ПМП обладают широким спектром прямой противомикробной активацией, в частности подавляют рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, некоторых вирусов. В настоящее время известны два больших класса ПМП человека: дефензины и кателецидины. Они действуют как эндогенные антибиотики и участвуют в передаче сигналов клеткам, вовлечения в процесс иммунной защиты. В основном эти белки синтезируются эпителиальными клетками покровных тканей и активированы. Недавно получены данные о том, что кателицидин LL-37 обладает прямым действием на вирус осповакцины.

Лизоцим

- Содержится в сыворотке, крови, слюне, слезах и других тканевых жидкостей человека. По биологической природе – это полипептид, по функциям фермент. Лизоцим действует энзиматически на клеточную стенку бактерий, расщепляя находящиеся в её составе пептидогликана и мурамовой кислоту.

Пропердин

- Пропердин или фактор Р-белок, содержащийся в сыворотке крови. Система пропердина состоит из самого фактора Р и 3-х дополнительных белков (А,В,0).
- Все они принимают участие в активации комплемента – в расщеплении C_3 компонента, который в свою очередь обладает выраженными антимикробными свойствами, стимулятором фагоцитоза. Все эти субстанции имеются в организме и не нужно времени на их образование.

Цитокины

- Под термином “цитокины” объединяются так называемые ростовые факторы, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы. Это обширный класс биохимических веществ, продуцируемый большинством свободных клеток крови, для общения друг с другом, через поверхностные рецепторы на их мембранах. Цитокины оказывают аутокринное и паракринное воздействие.
- Говоря об особенностях цитокинов нужно учитывать следующее:
- Один цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток;
- Одна клетка может продуцировать более чем один цитокин;
- Один цитокин может действовать на более чем один тип клеток;
- Более чем один цитокин может индуцировать одинаковую функцию у конкретного взятого типа клеток.
- Цитокины можно разделить на несколько “семейств”: интерлейкины, интерфероны, опухольнекротизирующие факторы, трансформирующие факторы роста, хемокины, собственно ростовые факторы и др.

Клеточные факторы

- Следующим компонентом врожденного иммунитета является клеточный, который включает мононуклеарные фагоциты (моноциты, тканевые макрофаги), гранулоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы (периферической крови и тканевые или тучные клетки), а также киллерные клетки-естественные, просто киллеры и лимфоинактивированные киллерные клетки.

Моноциты/ Макрофаги

- Главная функция тканевых макрофагов заключается в контроле за гомеостазом организма. Макрофаги осуществляют освобождение тканей и организма от клеточного дебриса, избыточных и вредных продуктов метаболизма и апоптопических клеток.
- На поверхности макрофагов экспрессируется большое количество рецепторов, с помощью которых эти клетки выполняют свои основные биологические функции. Выделяют 3 основные группы рецепторов макрофагов:
- фагоцитарные рецепторы, распознающие неопсонизированные микробы и их структуры;
- фагоцитарные рецепторы, распознающие опсонизированные микробы и их структуры;
- нефагоцитарные, сенсорные поверхностные TLR- рецепторы, распознающие бактерии, грибы и вирусы.

Нейтрофильные гранулоциты, (НГ)

- Основную массу лейкоцитов составляют нейтрофильные гранулоциты. Зрелые клетки этого ряда-сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты- подвижные, высокодифференцированные и высокоспециализованные клетки крови, которые тонко реагируют на функциональные и органические изменения в организме, выполняя фагоцитарную и бактерицидную функции.
- Биологическое значение НГ заключается в том, что они доставляют в очаг воспаления большое количество разнообразных протеолитических ферментов, играющих важную роль в процессе рассасывания некротических тканей.

Дендритные клетки

- Дендритные клетки занимают особое место среди клеток врожденного иммунитета. Задача дендритных клеток заключается в индукции и регуляции адаптивного иммунного ответа против микробных и опухолевых антигенов.
- Для распознавания и поглощения чужеродных антигенов дендритные клетки используют паттерн-распознающие рецепторы.

ДК поглощают антигены следующими способами:

- Путем фагоцитоза опсонизированных и неопсонизированных корпускулярных антигенов (бактерий, вирусов);
- Путем поглощения опсонизированных растворимых молекул с помощью рецепторопосредованного захвата;
- Путем макропиноцитоза.
- Четвертый способ, применимый только к вирусам,- это вирусная инфекция.

Естественные киллеры (нормальные)

- Ещё одну группу клеточных факторов, имеющих большое значение в механизме естественного иммунитета, составляют киллерные клетки.
- Общей особенностью киллерных клеток является способность лизировать клетки-мишени без предварительной сенсибилизации, что облегчает их от цитотоксических Т – лимфоцитов - киллеров. Морфологически естественные киллеры - это клетки большого размера, с азурофильной зернистостью и низкой плотностью, на основании чего их относят к большим гранулярным лимфоцитам.

Рецепторы клеток врожденной иммунной системы

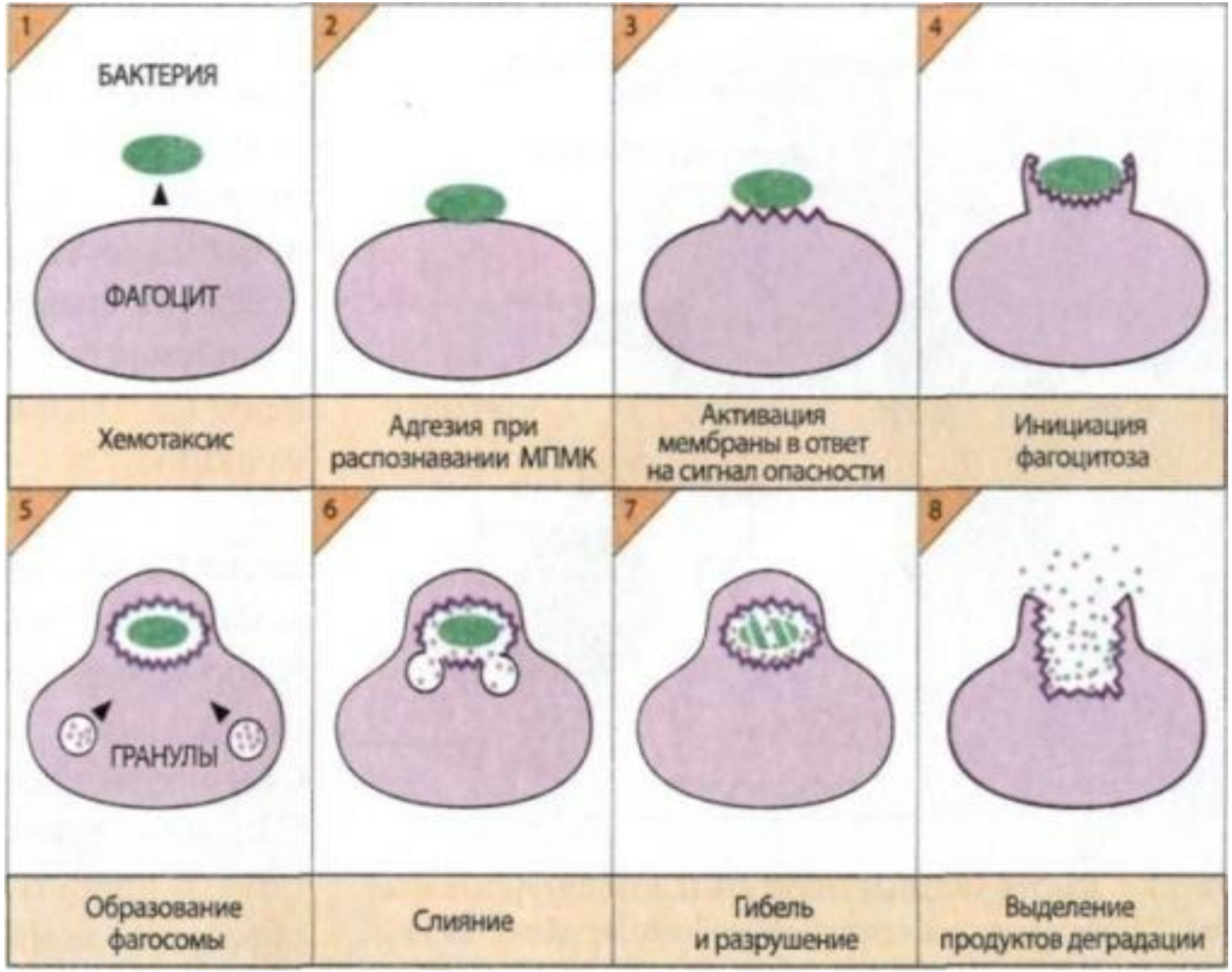
- Большое значение в реализации первичного иммунного ответа играют «патогенассоциированные молекулярные образы», PAMP(patogen-associated molecular patterns), и соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы- «образраспознающие рецепторы»,или PRR (pattern-recognition receptors). PAMP синтезируются только микроорганизмами и являются сигналом о наличии в организме хозяина инфекции. К рецепторам распознающие патогены относят Scavenger («захватчики» или «мусорщики»), NOD (распознающие внутриклеточные патогены) и Toll-like рецепторы (TLR). PRR, подразделяясь на несколько классов белковых молекул, по функции делятся на эндоцитозные и сигнальные

Механизмы фагоцитоза

- Учение о фагоцитозе выросло из изучения явлений воспаления. Существенный и первичный элемент воспалительного процесса состоит, по Мечникову, в реакции фагоцитов против вредных деятелей, и защитная роль воспаления обусловлена именно фагоцитозом. Фагоцитоз в воспалительной реакции является основным механизмом защиты на всех ступенях зоологической лестницы , у всех существ, имеющих мезодерму, включая человека.

- Фагоцитоз сопровождается целым рядом физико-химических изменений и фагоцита и поглощаемого объекта. Все физико-химические процессы отнюдь не определяют собою фагоцитарного акта, который является биологическим явлением и не может быть сведен к физико-химическим закономерностям. Положение Мечникова, рассматривающего фагоцитарный акт как особую форму возбуждения фагоцита, продолжает, и сейчас сохранять свое значение.

- Переваривание микробов внутри лейкоцитов совершается при помощи пищеварительных ферментов. Процесс фагоцитоза сопровождается изменением обмена веществ фагоцита и для его осуществления не малую роль играют условия окружающей среды. Фагоцитарная реакция, по Мечникову может быть разделена на несколько этапов :
- выход лейкоцитов из сосудов и скопление их вокруг проникшего в организм патогена (с помощью хемотаксиса);
- прилипание (адгезия) фагоцита к чужеродному объекту (после распознавания);
- поглощение микробов фагоцитами ;
- переваривание фагоцитами поглощенных микробов


1
БАКТЕРИЯ
ФАГОЦИТ
Хемотаксис
2
Адгезия при распознавании МПМК
3
Активация мембраны в ответ на сигнал опасности
4
Инициация фагоцитоза
5
ГРАНУЛЫ
Образование фагосомы
6
Слияние
7
Гибель и разрушение
8
Выделение продуктов деградации

Кислородзависимые механизмы

- Когда фагоцит поглощает бактерию (или любой другой чужеродный материал), увеличивается потребление кислорода, что называют респираторным взрывом. При этом образуются реактивные кислород – содержащие молекулы, которые обладают противомикробным действием. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячейках внутри самой клетки. Такой метод уничтожения проникающих микроорганизмов называют кислород – зависимое внутриклеточное уничтожение, который делится на 2 типа:

- **Первый тип** – кислород – зависимое образование супероксидного радикала уничтожающего бактерии. Супероксид превращается в пероксид водорода и синглетный кислород под действием фермента супероксиддисмутаза. Супероксиды также взаимодействуют с пероксидом водорода с образованием гидроксильной группы, которая помогает в уничтожении патогенных микробов.
- **Второй тип**- относят использование фермента миелопероксидаза из нейтрофильных гранул. Когда гранулы сливаются с фагосомой, миелопероксидаза освобождается в фаголизосому, и этот фермент использует пероксид водорода и хлор для создания гипохлорита. Гипохлорит крайне токсичен для бактерий. Миелопероксидаза содержит пигмент гемм, за счет которого образуется зеленый цвет секретов, богатых нейтрофилами.

Кислородзависимый механизм.

- 1. Выделение O_2 с образованием надпероксидазных анионов.
- 2. Спонтанное образование последующих микробоцидных агентов.
- 3. Миелопероксидаза генерирует образование микробицидных агентов.
- 4. Защитные механизмы, используемые хозяином при большом количестве микробов.

Кислороднезависимые механизмы

- Фагоциты также могут уничтожить микроорганизмы кислород – независимым методом, но он менее эффективен, чем кислород – зависимый.Различают 4 основных типа:

- **При первом типе** используется электрически заряженные белки, которые повреждают клеточную мембрану бактерий: дефензины и кателицидины.
- Протеиназы, лизоцим, который является мукопептидазой, способной разрушать пептидогликаны бактериальной клетки, - это **второй тип.**
- **При третьем типе** используются лактоферрины, которые присутствуют в гранулах нейтрофилов и удаляют необходимое железо из бактерий.
- **При четвертом типе** используются протеазы и гидролазы для переваривания белков разрушенных бактерий.
- Фагоцитарная активность повышается при добавлении сыворотки. Это свойство называется опсонизирующим, а вещества, содержащиеся в сыворотке и обладающие этим свойством, получили название опсонинов. К ним относят: пропердин, комплемент, антитела.

Спасибо за внимание