


ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Занятие 5

В иммунной системе существует множество способов обнаружения и удаления чужеродных агентов, этот процесс называется иммунным ответом.



все эти типы иммунного ответа так или иначе связаны между собой

Основное различие между ними в том, что приобретённый иммунитет высокоспецифичен по отношению к конкретному типу АГ и позволяет быстрее и эффективнее уничтожать их при повторном столкновении

Иммунитет

Врожденный

Адаптивный (специфический)

**действует на основе
воспаления и фагоцитоза, а
также
защитных белков (комплемент,
интерфероны, фибронектин и
др.)
Эта система реагирует только на
корпускулярные агенты
(микроорганизмы, чужеродные
клетки и др.)
и токсические вещества,
разрушающие
клетки и ткани, вернее, на
корпускулярные
продукты этого разрушения.**

**основан на специфических
функциях лимфоцитов,
клеток крови,
распознающих чужеродные
макромолекулы и реагирующих
на них либо непосредственно,
либо выработкой защитных
белковых молекул (антител).**

Две стороны иммунной системы

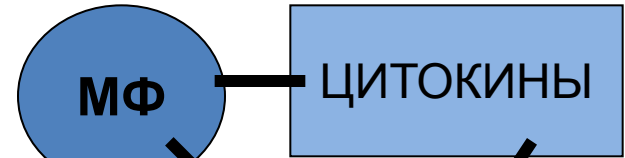
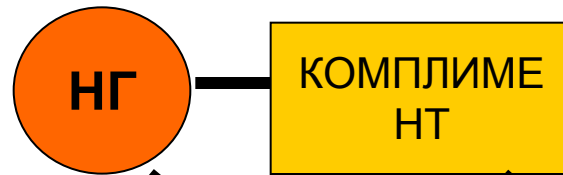
Характеристика	Врождённый иммунитет	Приобретённый иммунитет
Условия формирования	Наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных м/о, эндогенных продуктов тканевой деструкции, формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса» . Реакция неспецифична	Специфическая реакция, формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродного антигена)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул	Индивидуальные молекулы (антигены)
Сроки развития реакции	Столкновение приводит к немедленной максимальной реакции	Между контактом с инфекцией и максимальным ответом латентный период
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как цельное (не клонально)	Реакция на АГ клональная
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Распознающие рецепторы:	Патогенраспознающие	Антигенраспознающие (BCR, TCR)
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности, стрессорные молекулы	Антигены
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
		Формируется

Факторы врожденного и приобретенного иммунитета

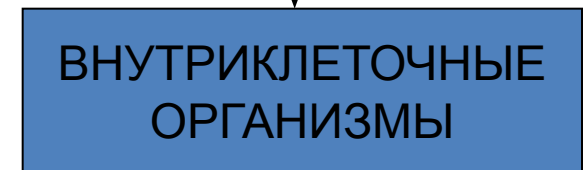
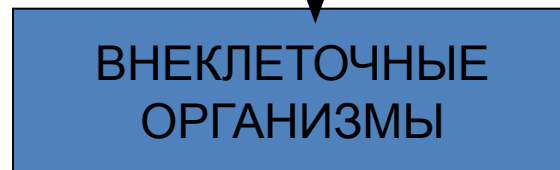
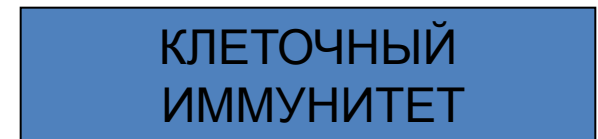
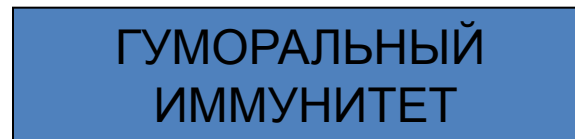
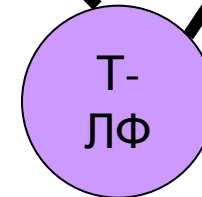
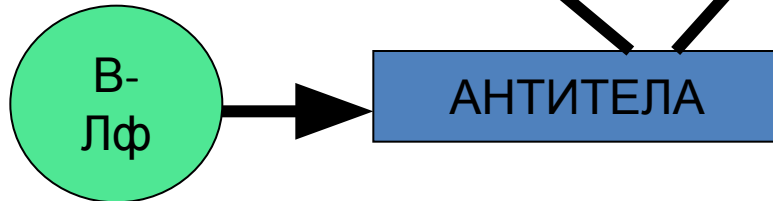
Врожденный иммунитет (неспецифическая резистентность)	Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет и формы иммунного реагирования
<u>Механические физиологические факторы защиты:</u> кожа и слизистые оболочки, сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, слюна, слезы, рН желудочного сока, пищеварительные ферменты, Т-тела, гормональный баланс, чихание и.т. д.	<u>Формы иммунного реагирования:</u> <ul style="list-style-type: none">-Антителообразование-Иммунный фагоцитоз-Киллерная функция лимфоцитов-Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ)-Иммунологическая память-Иммунологическая толерантность
<u>клеточные и гуморальные факторы защиты:</u> фагоциты, НК , В1(СD5+)-ЛФ, нормальная микрофлора тела; лизоцим, секреты кожи и слизистых, система комплемента, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные АТ, антимикробные пептиды	<u>Клеточные и гуморальные факторы защиты:</u> В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические лимфоциты, иммунный фагоцитоз, антитела

Две триады объединяющие врожденный и приобретенный иммунитет

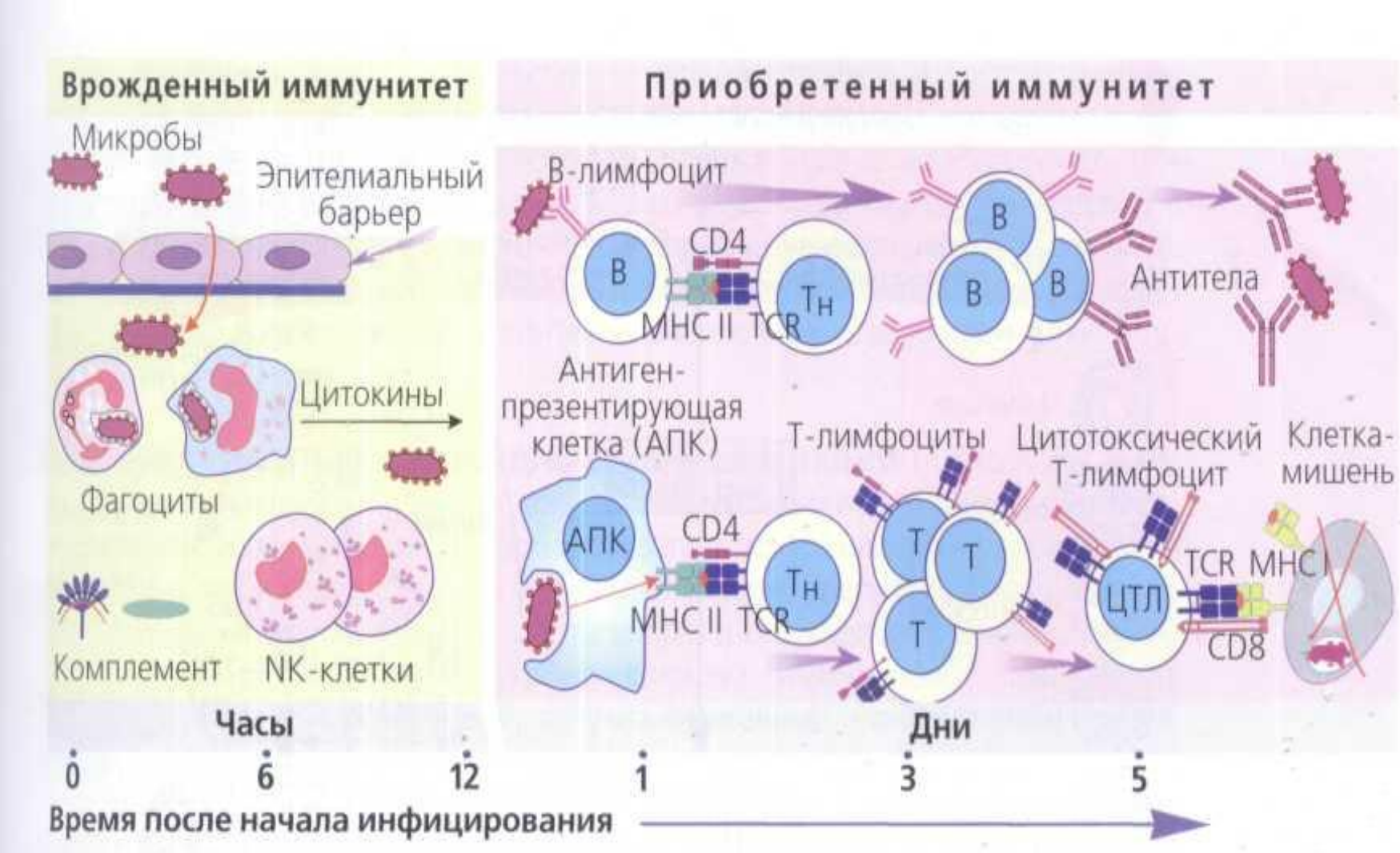
Врожденный



Приобретенный

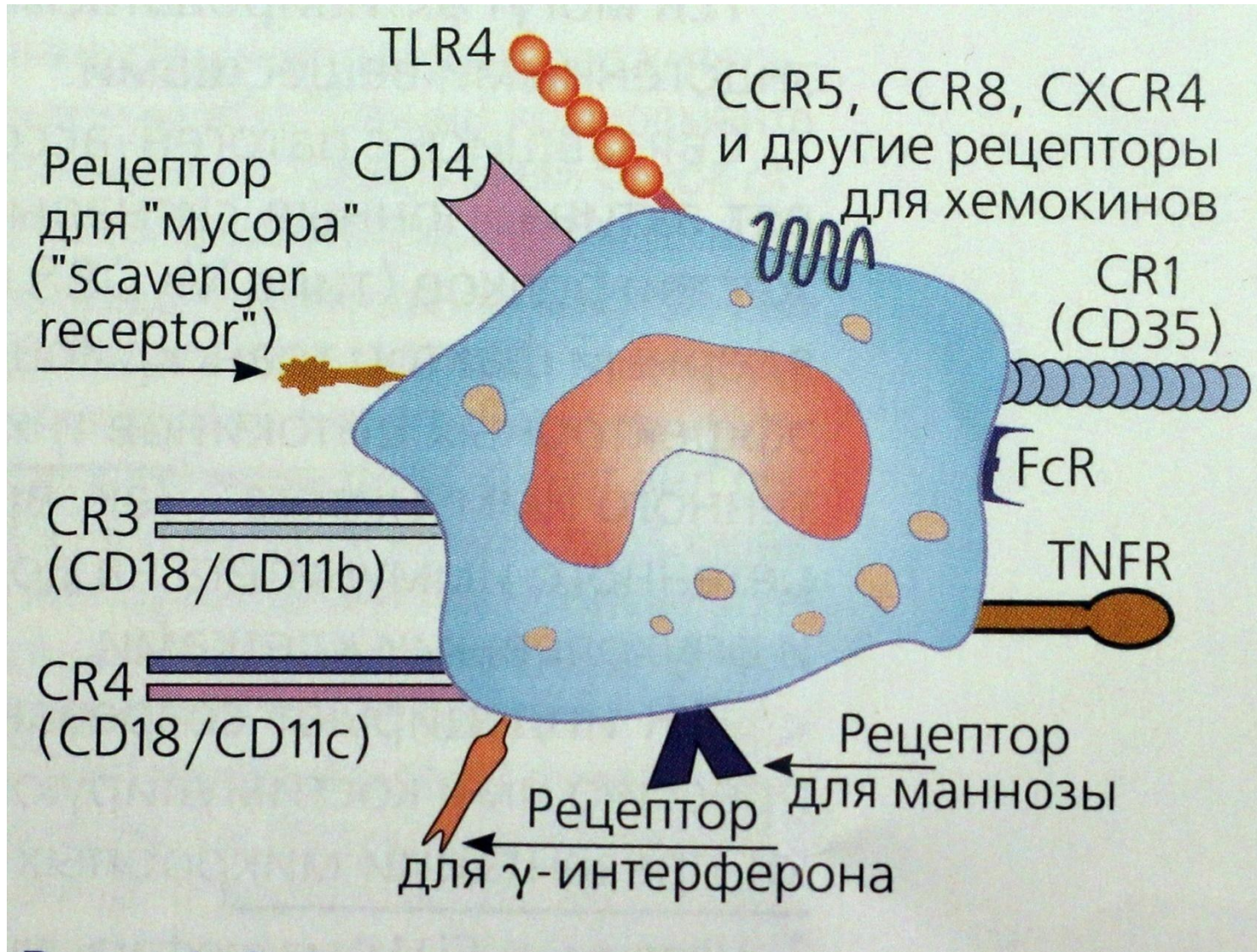


Основные отличия врожденного и приобретенного иммунитета



МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ ВРОЖДЕННОЙ ИЛИ АКВИЗИРОВАННОЙ ИММУНИТЕТА (ОБРАЗЫ ПАТОГЕННОСТИ, СТРЕССОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ) И РАСПОЗНАЮЩИЕ ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Молекулы-мишени	Рецепторы, распознающие молекулы-мишени	Клетки, экспрессирующие рецепторы, распознающие молекулы-мишени
<p>Образы патогенности – патогенассоциированные молекулярные паттерны (<i>Pathogen-associated molecular patterns – PAMP</i>)</p> <p>Группы молекул, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов). Знаки опасности – наиболее <u>универсальный сигнал о проникновении в организм не просто чужеродного, но биологически агрессивного агента</u></p>	<p><u>Рецепторы, распознающие патогены – патерн распознающие рецепторы</u> (<i>Pathogen-recognizing receptors - PRR</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>scavenger-рецепторы</i> (<i>рецепторы-мусорщики – CD163</i>)- поглощение и транспорт веществ (эндоцитоз и процессинг) -<i>интегрины</i> (адгезия – CD 11b/CD18, в т.ч. рецепторы для комплемента C3b - CR3, CR4) -<i>лектиновые рецепторы</i> (распознавание PAMP и интернализация): NKG -мембранные и внутриклеточные - <i>толл-подобные рецепторы</i> (<i>Toll-like receptors – TLR 1-11</i>); -<i>NOD-рецепторы</i> (<i>Nucleotide oligomerizing domains</i>) – NOD -1, NOD - 2; -<i>RIG-подобные рецепторы</i> 	<p>Миелоидные, частично лимфоидные клетки (NK, NKT)</p>
<p>Стрессорные молекулы – образы опасности (<i>Danger-associated molecular patterns – DAMP</i>)</p> <p>Собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие преимущественно <u>об опасности эндогенного происхождения</u> (повреждающее воздействие: температурное, лучевое, инфекционное и т.д.)</p>	<p>Лектинподобные рецепторы -NKG2A, NKG2C, NKG2D; рецепторы, определяющие функции естественной цитотоксичности – NCR (только на NK); Рецепторы, распознающие MHC I: NKG2 (HLA-E) KIR-киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (HLA-C); ILT-2 - иммуноглобулиновые лейкоцитарные транскрипты (HLA-G)</p> <p>Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы нередко генерируют не только активирующий, но и ингибирующий сигнал</p>	<p>NK, γδТ-лимфоциты, и на других субпопуляциях Т-лимфоцитов</p>



Растворимые формы PRR:

- Белки сыворотки крови, синтезируемые печенью
- Липополисахаридсвязывающий белок (LPB)
- Компонент системы комплемента C1q
- Белки острой фазы

Белки острой фазы (реактанты)

↑ в ответ на **стрессорные факторы** (воспаление, малигнизация, травма, обширное оперативное вмешательство, инфаркт миокарда).

Входят : *c-реактивный белок, маннозосвязывающий белок, гаптоглобин, церулоплазмин и фибриноген, α1-антитрипсин, другие ингибиторы протеаз.*

Уровни **реактантов** ↑ в течение **24 часов** после повреждения в ответ на **цитокины** (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α и ФНО -β, ИФ, тромбоцитактивирующий фактор) – называют белками **острой фазы**.

Общее для белков острой фазы:

- синтезируются **гепатоцитами**;

C- реактивный белок (СРБ)

– относится к семейству пентраксинов (комплекс из 5 дискообразных субъединиц).

- получил свое название за способность *связываться с C-полисахаридом клеточной стенки пневмококков.*

- Синтезируется *макрофагами.*
- В норме практически *отсутствует* (≈ 1 мкг/мл), в острую фазу быстро *нарастает* до 1 -2 мг/мл.
- ↑ при *воспалительных процессах*, используется для мониторинга.
- Обладает **свойствами C- лектинов** → связывает *углеводные группы*. Другие его **лиганды** → фосфорилхолин, ДНК, полиэлектролиты, белки межклеточного матрикса.

СРБ не взаимодействуют с фосфолипидами *собственных клеток*, но *связываются с фосфорилхолином Грамм + микроорганизмов*

(при связывании с СРБ в структуре фосфорилхолина открываются *новые участки* молекул способные *связываться* с компонентами **комплемента** и *активизировать* его классический и альтернативные пути)

Связанный СРБ является *хемоаттрактантом* для НГ (участки его молекул обнажившиеся при связывании с микроорганизмами распознаются фагоцитами).

После *расщепления СРБ* фагоцитирующими клетками → высвобождаются **фрагменты** способные → **активировать Мон.**

- СРБ способен *связываться* с Re Т-лимфоцитов.
- Т-л могут *синтезировать СРБ* в небольшом количестве.
- Часть его *синтезируется* в **мембранной форме** (определяется у 16-24% Т-л → связанный СРБ или собственный синтезируемый).

► **Функция СРБ**

- способствует **фагоцитозу**;
- увеличивает подвижность **лейкоцитов**;
- активизирует **иммунные** реакции;
- активируют **связывание комплемента**.

Концентрация СРБ в плазме крови низка,

при **воспалительных** и **некробиотических** процессах → может ↑ увеличиваться в **20-25 раз**.

Маннозосвязывающий лектин – МСЛ (MBL)-

Относится к семейству коллектинов - подобен компоненту комплемента C1q.

Исходная концентрация в сыворотке крови – **0,1 – 1 мг/мл**,

В острой фазе повышается в **5 – 10 раз**.

МСЛ - связывается с остатками **маннозы** на поверхности патогенов (грибы, вирусы, бактерии) → изменяет свою конфигурацию и **приобретает активность сериновой протеиназы/эстеразы**.

Эта протеиназа способна **расщеплять C4 и C2** и индуцирует активацию комплемента по лектиновому пути.

Функции

- Опсонизирует микроорганизмы для фагоцитоза моноцитами
- Активация комплемента по лектиновому пути

Белки сурфактанта SP-A и SP-D (сурфактантные протеины)

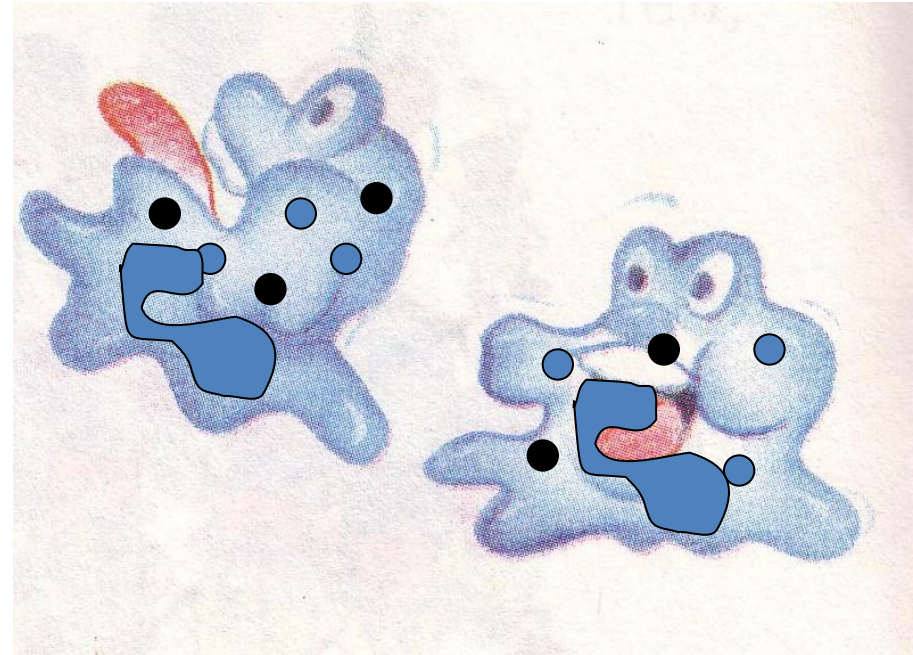
Относится к семейству коллектинов, секретируемых эпителиальными клетками бронхиол (SP-A), эпителием дыхательных путей (SP-D). Многие Г- и Г+ бактерии, респираторные вирусы, грибы и микобактерии служат мишенями для белков сурфактанта.

Функции

- Активируют фагоцитоз

«Действующие лица и исполнители» ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Гранулоциты** из семейства фагоцитов. Передняя линия обороны. Направляются в места порезов, нарывов, проникновения бактерий.
- Грубы, "сначала стреляют, потом задают вопросы". Пожирают всё подозрительное.
- Лизосома - желудок гранулоцита, продуцирует перекись водорода, окись азота и гипохлорит.
- Гранулоциты локализуют очаг инфекции. Их работа сопровождается образованием свободных радикалов, отсюда - воспаление



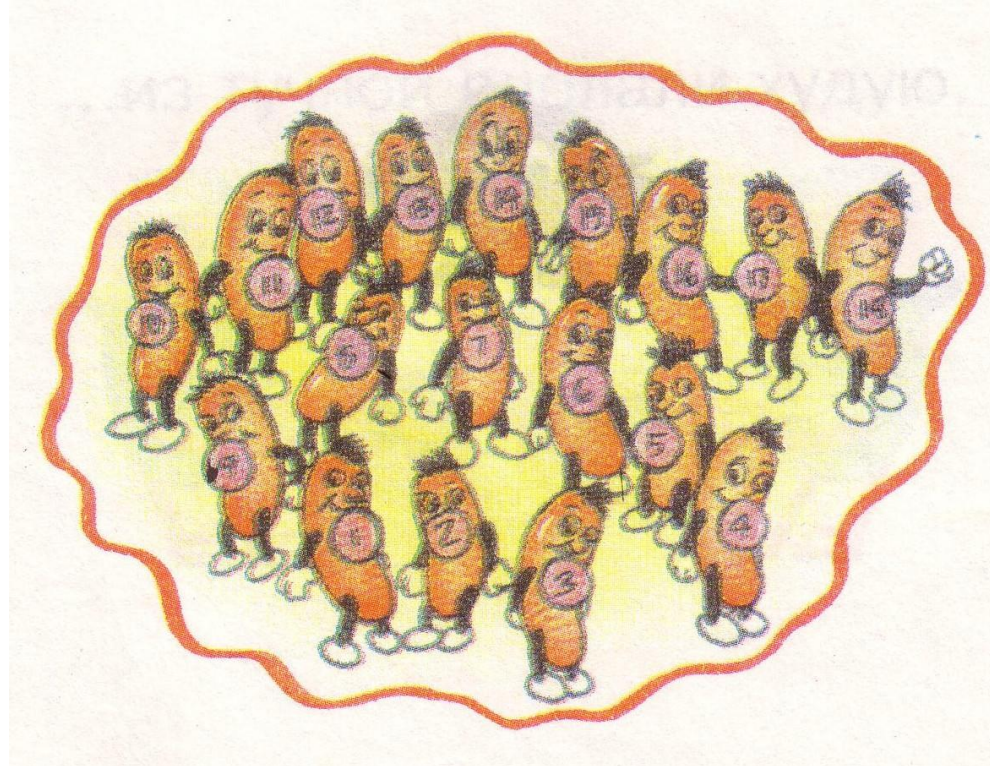
«Действующие лица и исполнители» ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Макрофаги** - агенты ФСБ. Путешествуют по кровеносным сосудам. Есть локализованные в почках, печени, коже, лёгких.
- Макрофаги узнают бактерии с помощью рецепторов
- Окисляют бактерии с помощью перекиси водорода и гипохлорита.
- Макрофаги после распознавания «врага» выделяет цитокины, в том числе и фактор некроза опухолей.
- Макрофаги поставляют информацию об АГ Т-лимфоцитам.



«Действующие лица и исполнители» ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Комплемент** - частный детектив.
- Это группа белков - самый мощный из гуморальных факторов иммунной системы.
- Комплемент обволакивает микроорганизм, пробивает бреши в его клеточной мембране. Комплемент заставляет протекать кровеносные сосуды, это сигнал тревоги и организм посылает к месту происшествия гранулоциты и макрофаги.



Естественные киллерные клетки, натуральные киллеры (ЕКК, НК)

- большие гранулярные [лимфоциты](#), обладающие цитотоксичностью против:
 - [опухолевых](#) клеток
 - клеток, зараженных [вирусами](#)
- Названными ЕКК, поскольку, они не требовали активации для уничтожения клеток, не несущих маркеров [МНС I типа](#).
- НК-клетки рассматривают как отдельный класс [лимфоцитов](#).
- НК выполняют цитотоксические и [цитокин](#)-продуцирующие функции.
- НК являются одним из важнейших компонентов клеточного [врождённого иммунитета](#).
- НК формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов).
- не имеют [Т-клеточных рецепторов](#), CD3, или поверхностных иммуноглобулинов, несут на своей поверхности маркеры CD16 (FcγIII) и CD56 (основной маркер НК – медиатор цитотоксичности, адгезивная молекула)

Выделяют 2 субпопуляции НК:

90% CD56 dim/ CD16 bright - циркулируют в крови , осуществляет АЗКЦ

10-12% CD56 bright / CD16 dim – мигрируют в лимфатические узлы и секретируют цитокины (ИФНγ, ФНО β, ГМ-КСФ, ИЛ-10), уничтожают опухолевые клетки, инфицированные вирусом

идентифицируются морфологически как **большие гранулярные лимфоциты**.

содержание в крови составляет 5—20% от общего числа лимфоцитов.

По размеру они соответствуют большим лимфоцитам (12—15 мкм в диаметре при 7—9 мкм для малых лимфоцитов)

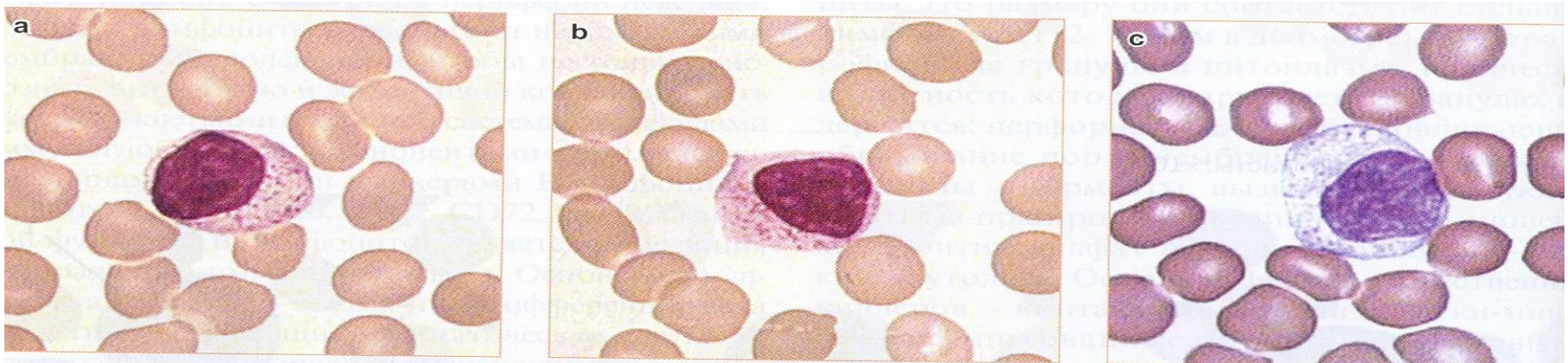


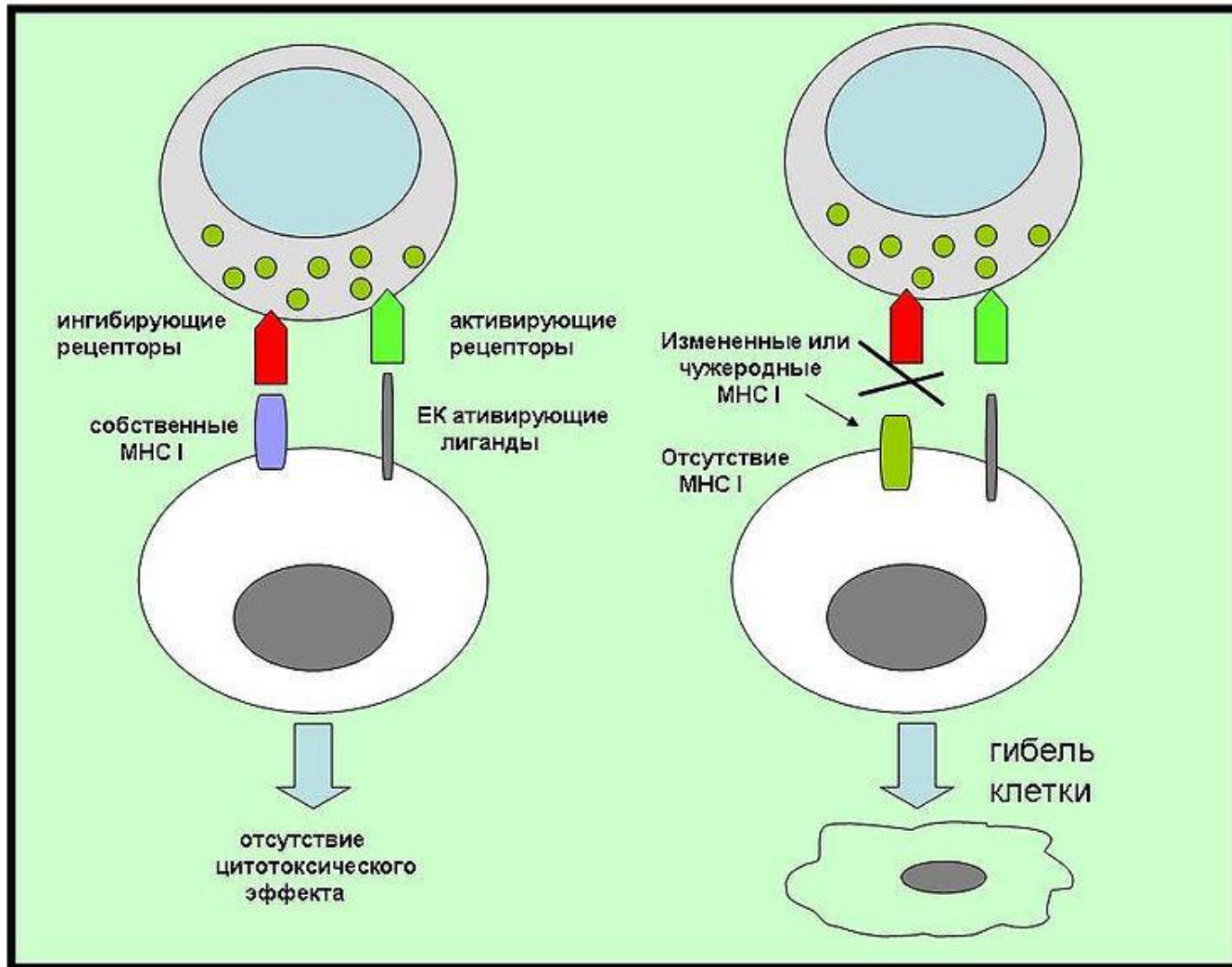
рис. 101 (а, б, с). Большие гранулярные лимфоциты. $\times 1000$

Рецепторы естественных киллеров

- Способность НК распознавать «свое» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами.
- У НК существует сложная система [рецепторов](#), распознающих молекулы собственных клеток организма.
- Кроме того, НК имеют множество рецепторов к [стресс](#)-индуцированным клеточным лигандам, которые свидетельствуют о повреждении клетки.
(естественные Re цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors (NCRs), NKG2D.)
Они активируют цитотоксические функции НК.
- Цитокиновые рецепторы
 - [Цитокины](#) играют ключевую роль в активации НК. Поскольку эти молекулы секретируются клетками при вирусной инфекции, они служат сигналом для НК о присутствии вирусных патогенов.
В активации НК принимают участие цитокины IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 и CCL5.
- Fc рецепторы
 - НК, как и [макрофаги](#), [нейтрофилы](#) и [тучные клетки](#), несут Fc рецепторы, которые активируют клетку при связывании с Fc фрагментами антител. Это позволяет НК атаковать инфицированные клетки одновременно с гуморальным ответом и [лизировать](#) клетки с помощью антител-зависимого цитотоксического действия.
- Активирующие и ингибирующие рецепторы

Общая схема. Ингибирующий и активирующий сигналы НК.

- Для предотвращения атаки на неповрежденные клетки на поверхности НК имеется система регуляторных Re (inhibitory NK cell receptors).
- Эти Re можно разделить на 2 больших семейства:
 - killer lectin-like receptors (**KLRs**) — гомологи рецепторов-лектинов C типа.
 - killer cell immunoglobulin -like receptors (**KIRs**) — рецепторы, содержащие иммуноглобулин-подобные домены.
- Связывание активирующих Re НК со своими лигандами (присутствующими только на повреждённых клетках) активирует цитотоксическую функцию НК.
- Регуляторные рецепторы, связываясь с неповреждёнными молекулами МНС I, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию НК .



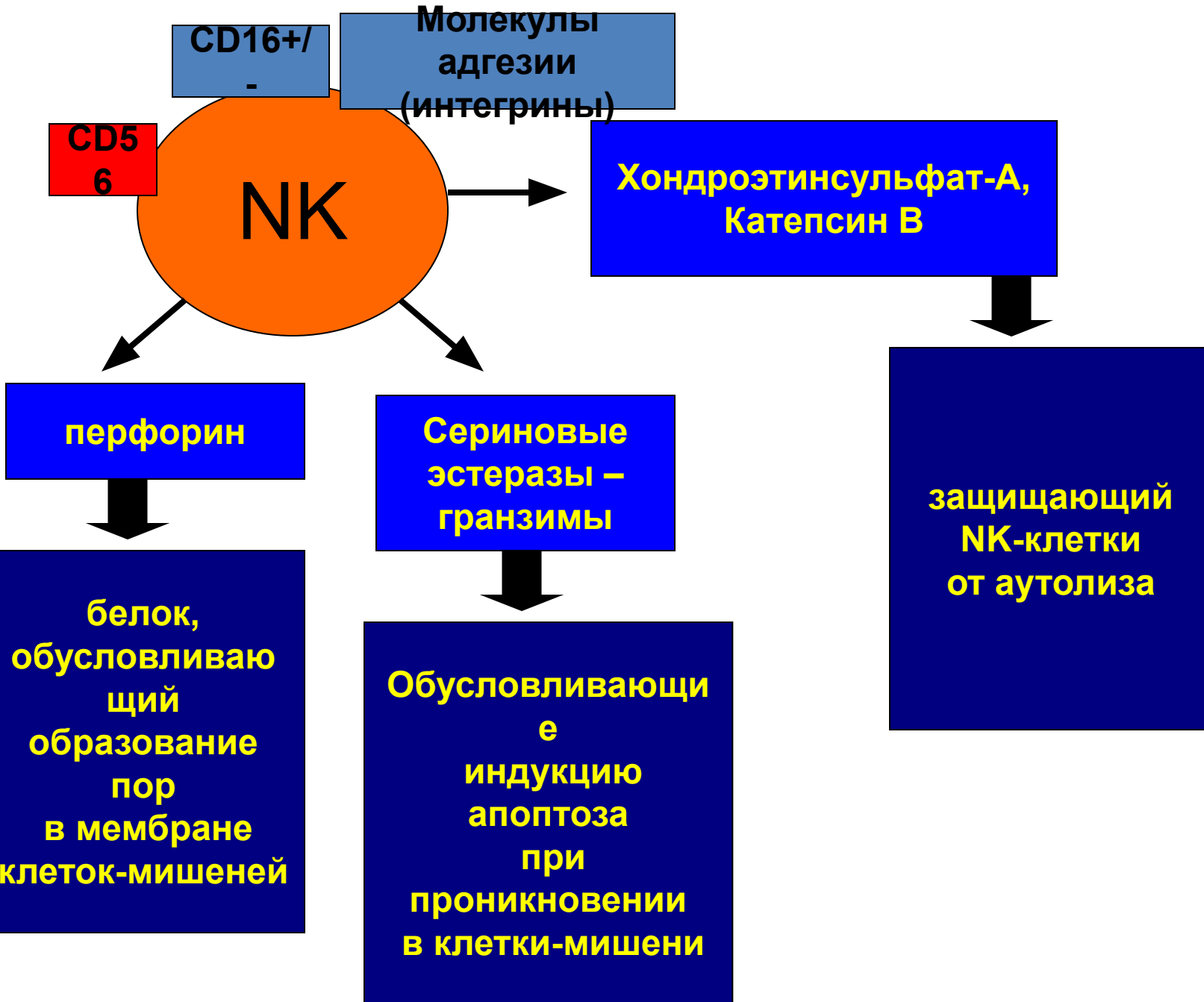
- Ингибирующий и активирующий сигналы NK

Механизм действия

- НК являются цитотоксичными;
- в их цитоплазме находятся гранулы, содержащие перфорин и [протеазы](#).

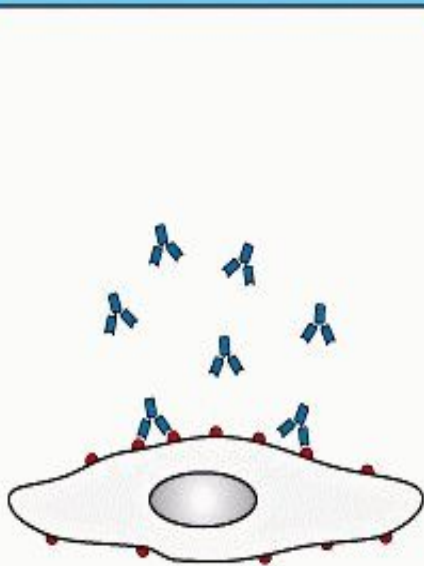
Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к [апоптозу](#) или осмотическому лизису клетки.

Выбор между апоптозом и лизисом имеет большое значение, поскольку при лизисе зараженной вирусом клетки произойдет освобождение вирионов, а апоптоз приведет к разрушению вирусов вместе с клеткой.

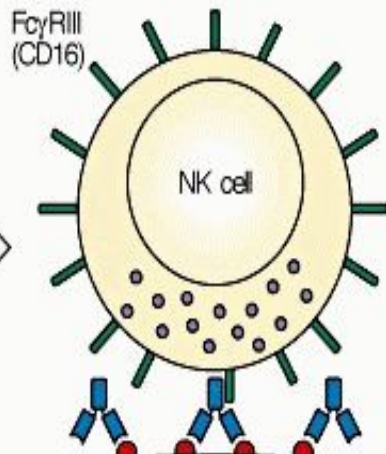


Цитотоксическая функция ЕК-клеток

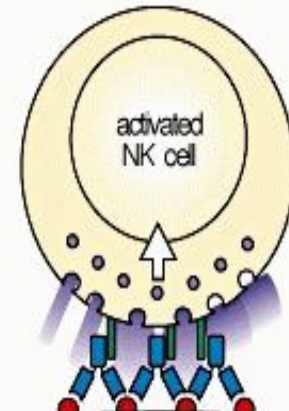
Antibody binds antigens on the surface of target cells



Fc receptors on NK cells recognize bound antibody



Crosslinking of Fc receptors signals the NK cell to kill the target cell



Target cell dies by apoptosis and/or membrane damage



НКТ - лимфоциты

«Неклассическая» субпопуляция Т-лимфоцитов врожденного иммунитета, сочетает в себе признаки Т-лимфоцитов и NK (экспрессируют одновременно TCR-CD3+ - Т- лимфоциты и лектиновые и KIR рецепторы NK), зависимую от CD1d – неклассической антигенпрезентирующей молекулы MHC I класса.

Распознают гликолипидные АГ.

Обнаруживаются в тимусе, селезенке, печени, костном мозге; мало в Л/У, единичные в слизистых оболочках кишечника. Могут мигрировать в зону воспаления.

Связывание TCR приводит к быстрой выработке провоспалительных цитокинов, влияющих на другие иммунные клетки, в т.ч. на NK, Т-, В—лимфоцитах, ДК

Выполняют эффекторную и иммунорегуляторную функцию во врожденном и адаптивном иммунитете.

γδТ – лимфоциты

В ранний период после рождения, когда механизмы распознавания αβТ-клетками несовершенные, выполняют важные иммунорегуляторные функции при вирусных инфекциях.

2 субпопуляции:

70% - циркулирующие в крови

30% - находятся в слизистых оболочках

Распознают различные низкомолекулярные непептидные АГ микроорганизмов (вирусы, бактерии, простейшие), белкитеплового шока и др. АГ без участия HLA.

Отвечают на антигенный стимул поликлонально. Пролтферируют, вырабатывают большое количество Th1 цитокинов, особенно ИФНγ, дифференцируются в ЦТЛ, способны формировать клетки памяти. За счет выработки цитокинов, хемокинов, лизиса клеток мишени, активации ДК могут оказывать помощь В-клеткам, способствуя осуществлению реакций адаптивного иммунитета

Ключевое место во врожденном иммунитете занимает система комплемента

- Термин «комплемент» применен для описания «дополнительных» субстратов в сыворотке, для лизиса бактерий под действием специфических АТ.
- в системе С >25 белков и их активных фрагментах, из которых 9 — комплементные белки (С1-С9), а остальные — факторы комплемента (В, D, Р, Н и др.).
- **Главной функцией системы С:** является отличие «своего» от «чужого», что осуществляется за счет регуляторных молекул находящихся на клетках организма и подавляющих активацию комплемента.
- При попадании в кровь и ткани активаторов (грамм-(+) или грамм-(-) бактерии, вирусы, м/о, иммунные комплексы) происходит каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием продуктов, повреждающих мембраны клеток-мишеней.

Центральное место в системе комплемента занимает - С3. В плазме крови постоянно происходит «холостая» активация С3, приводящая к фиксации небольшого числа С3 на поверхности как «своего», так и «чужого». На поверхности собственных клеток регуляторные белки вызывают разрушение связавшихся молекул С3 и подавляют дальнейшую активацию комплемента. На чужеродных структурах, лишенных регуляторных белков, напротив, начинается его активация.

функции системы комплемента: лизис клеток; растворение ИК; участие в фагоцитозе; воспалительной реакции; образование хемотаксинов; модуляция иммунного ответа; нейтрализация веществ.