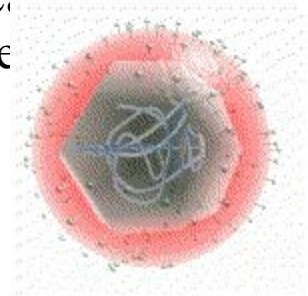


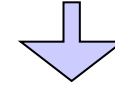
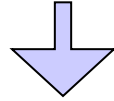


ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

- Особенности вирусов как облигатных внутриклеточных паразитов определяют характер иммунитета при вирусных инфекциях.
- Вирусы:
 1. могут инфицировать ткани не вызывая воспалительных реакций;
 2. могут реплицироваться в клетках на протяжении всей жизни не повреждая их;
 3. иногда нарушают некоторые специализированные функции клетки, не вызывая явных нарушений функций целостного органа
- В макроорганизме вирус может находиться в различных состояниях:
 - ❖ внеклеточно (вирион);
 - ❖ внутриклеточно, на разных стадиях быстрого или медленного продуктивного взаимодействия с чувствительной клеткой (вирус);
 - ❖ быть интегрированным в геном клетки-мишени (непродуктивное взаимодействие, провирус).
- На вирус развиваются иммунологические реакции двух типов:
 - 1) направленные против вириона (преимущественно гуморальные реакции);
 - 2) действующие на клетку, инфицированную вирусом (преимущественно клеточные).



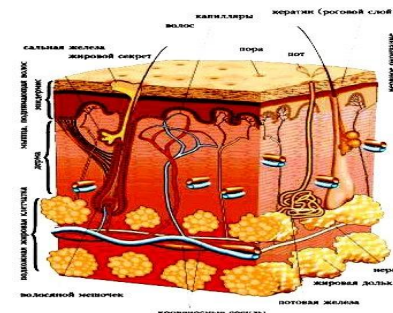
Противовирусный иммунитет



-
- **Факторы естественной (врожденной) защиты.**
 - **Кожные покровы, слизистые**
 - **Клеточные (естественные киллеры, макрофаги).**
 - **Гуморальные - - (интерфероны, система комплемента, ингибиторы вирусов)**
- **Факторы адаптивного иммунитета.**
 - **Клеточные (цитотоксические Тклетки CD 8+, CD4+).**
 - **Гуморальные факторы (противовирусные антитела)**

Первый защитный барьер при вирусной инфекции – врожденный иммунитет

- кожные покровы и слизистые оболочки (механические барьеры)
- гуморальные факторы сыворотки и других биологических жидкостей
- клеточные факторы: фагоцитирующие клетки, включая нейтрофила и моноциты/макрофаги, и нормальные киллеры (NK-клетки);
- Лихорадка- повышенная температура может непосредственно воздействовать на сложные вирусы, ингибирует репликацию некоторых вирусов.



Гуморальные факторы. Интерфероны

Интерфероны – гликопептиды, вырабатывающиеся и накапливающиеся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиальных клетках слизистых оболочек

- являются цитокинами с широким спектром биологических активностей:
 - противовирусное действие, ингибирование гемопоеза; модуляция иммунного и воспалительного ответов, регуляция пролиферации и дифференцировки клеток и т.д.
 - При вирусной инфекции клетки синтезируют интерферон и секретируют его в межклеточное пространство, где он связывается со специфическими рецепторами соседних незараженных клеток.
- Связанный интерферон оказывает противовирусное действие.
- Конечный результат состоит из образования барьера из устойчивых к вирусу неинфицированных клеток вокруг очага инфекции, чтобы ограничить ее распространение.

Интерфероны

- **α -интерфероны (α -ИФ)** – лейкоцитарный ИФ - семейство включает около 20 белков, продуцируются в основном лейкоцитами и макрофагами;
- **β - интерфероны (β -ИФ)** – фибробластный – известно $\beta 1$ и $\beta 2$ -ИФ, продуцируются в основном фибробластами;
- **γ - интерфероны** – продуцируются активированными Т-лимфоцитами хелперами 1-го типа и НК-клетками.
- **α -ИФ и β -ИФ** – интерфероны 1 типа
- **γ - интерфероны** – интерфероны 2 типа

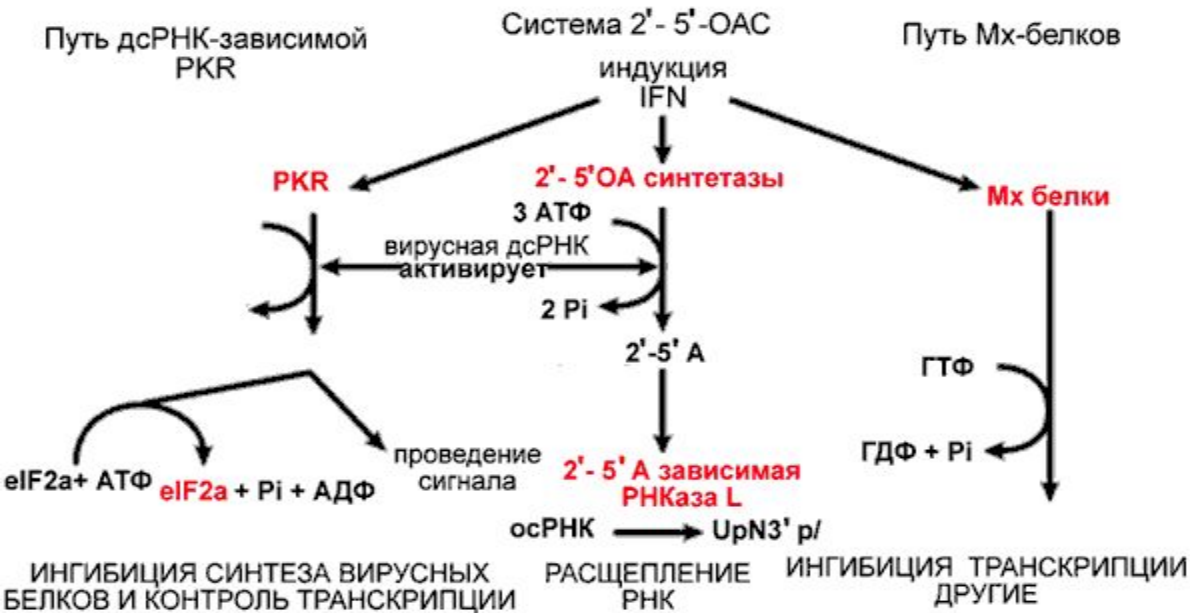
Интерфероны

Основные эффекты интерферонов.	α -интерфероны	β -интерфероны	γ -интерфероны
Противоопухолевое действие	сильное	сильное	умеренное
Противовирусная активность	сильная	сильная	слабая
Иммуномодулирующая активность	умеренная	умеренная	сильная
Индукторы	вирусы	вирусы	антигены
Основные клетки-продуценты	МФ	Эпителий, фибробласты	Т-лф, НК

Интерфероны

- Все клетки человеческого организма в ответ на вирусную инфекцию способны вырабатывать α -интерфероны или β -интерфероны .
- Мощным индуктором синтеза этих интерферонов является двухцепочечная РНК, поэтому РНК-содержащие вирусы активируют синтез сильнее, чем ДНК-содержащие вирусы.
- Интерфероны альфа и бета используют общий рецептор (IFNAR), который экспрессируется на большинстве клеток организма, в том числе на фибробластах, Т-лимфоцитах, макрофагах или дендритных клетках.
- Связывание с рецептором в конечном счете запускает сигнальные пути в клетке

Противовирусные механизмы действия ИФН I класса



- Интерферон подавляет репродукцию вирусов, воздействуя на транскрипцию их геномов тремя различными способами.

- Первый способ состоит в индукции синтеза 2',5'-олигоаденилатсинтетазы. В присутствии двухцепочечной РНК 2',5'-олигоаденилатсинтетаза полимеризует АТФ с образованием 2',5'-олигоаденилатов, которые в свою очередь активируют рибонуклеазу L, разрушающую одноцепочечные РНК.

- Второй способ заключается в индукции синтеза протеинкиназы PKR заключается в индукции синтеза протеинкиназы PKR. Эта протеинкиназа, которая также активируется двухцепочечной РНК, путем фосфорилирования блокирует фактор инициации трансляции eIF2альфа, что приводит к подавлению синтеза белка в зараженной клетке.
- В основе третьего способа лежит индукция синтеза белков Мх, обладающих ГТФазной активностью. Мх белки препятствуют росту РНКовых вирусов, ингибируя транскрипцию вирусных белков и другие шаги их жизненного цикла
- Интерфероны действуют неизбирательно, блокируя синтез не только вирусных, но и клеточных РНК и белков

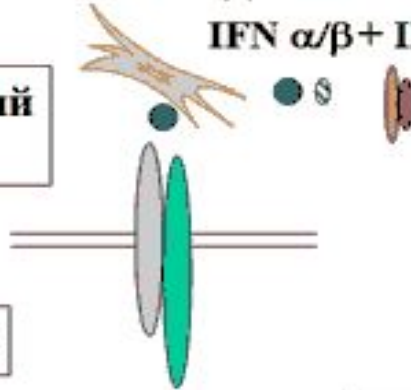
Биологическая роль ИФН 1 типа в организме

Невирусные инфекции, низкая распространенность вируса, слабые индукторы ИФН

Низкие дозы ИФН α/β

ИФН α/β + ИЛ-12

Индуктирующий фактор



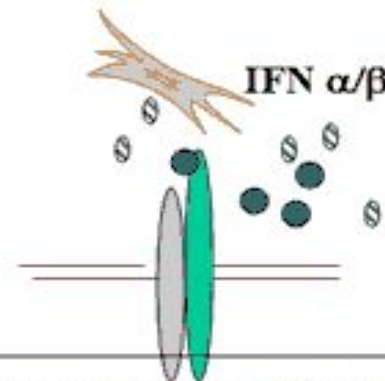
Последствия

противовирусный ответ

Иммунорегуляция:
Индукция NK
Усиление действия ИЛ-12
Обеспечения Th1 ответа

Высокая распространенность вируса, сильные индукторы ИФН

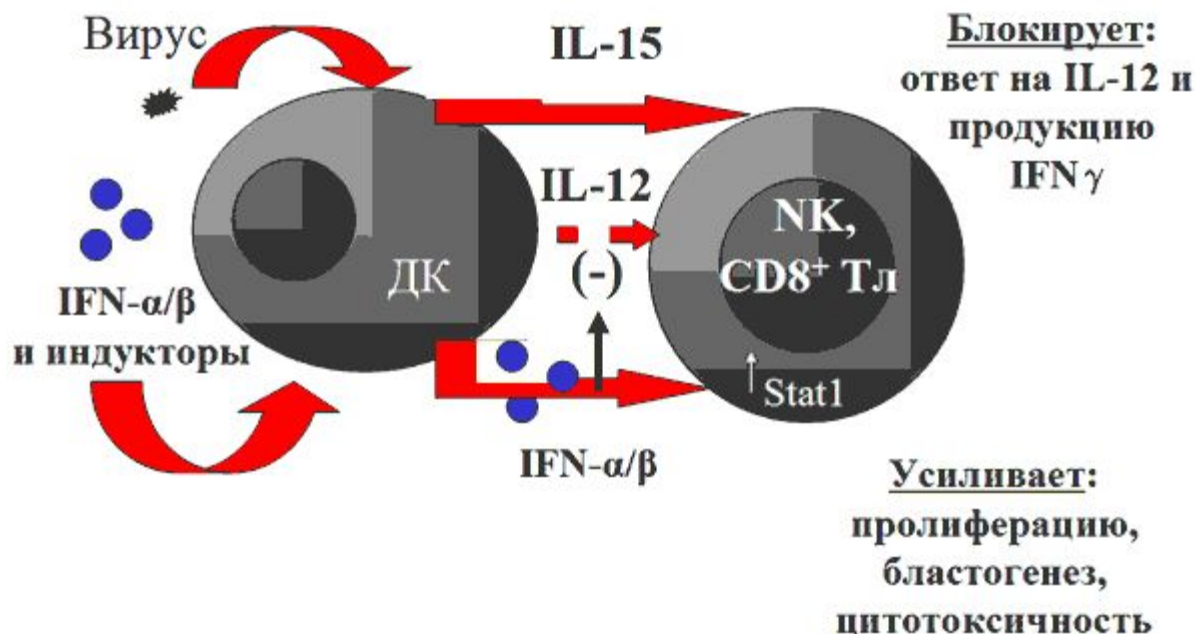
Высокие дозы ИФН α/β



усиленный противовирусный ответ

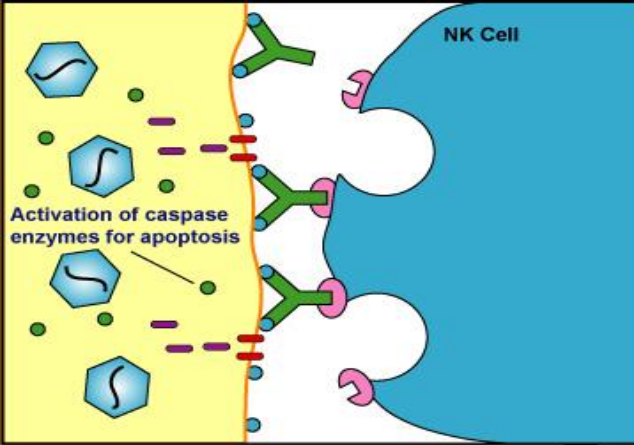
Иммунорегуляция:
Индукция NK
Ингибция продукции ИЛ-12
Ингибция продукции ИФН γ NK
Обеспечения ответа CD8⁺
Усиление экспрессии ИФН γ CD8⁺T

Роль ИФН α/β , ИЛ-12, ИЛ-15 в активации НК-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов



Гуморальные факторы.

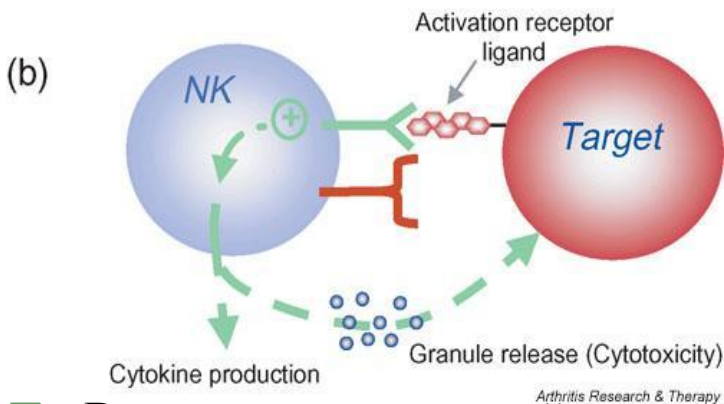
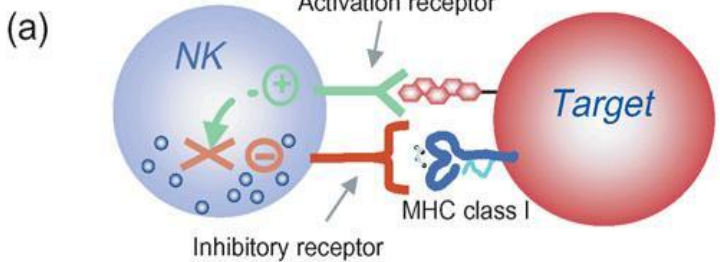
- **Комплемент** способен инактивировать некоторые вирусы (ретровирусы), имеют на поверхности белки, служащие рецептором для C1q компонента комплемента;
- **Нормальные антитела** – связывают внеклеточную форму вируса , а в присутствие комплемента лизируют клетки, зараженные вирусом.
- **Ингибиторы вирусов** – протеины, липопротеиды, мукополисахариды.
- Присутствуют в интактном организме.
- **Альфа-дефензины** – семейство положительно заряженных пептидов. Обладают антивирусной активностью. Взаимодействуют с HIV.(см. презентация естественный иммунитет)



Нормальные киллеры (NK-клетки)

- Нормальные киллеры или NK (от англ. natural killer) - это большие зернистые лимфоциты

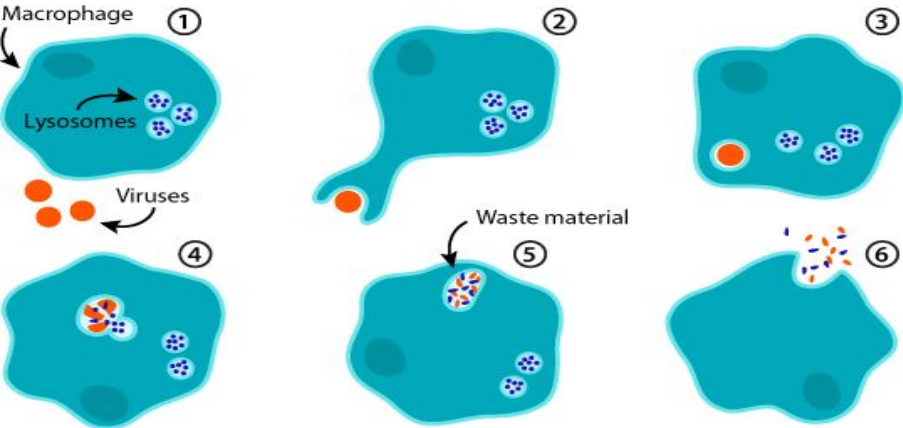
- У человека составляют примерно 5% лимфоцитов периферической крови.
- Лишены маркеров Т - и В-лимфоцитов.
- NK узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток.
- Узнавание клетки-мишени и сближение с ней происходит за счет рецепторов NK.
- В результате NK активируются, и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство.
- Главная роль здесь принадлежит перфोरину (цитотоксину), имеющему некоторое структурное сходство с компонентом комплемента C9 (антитела к перфोरину подавляют внеклеточное уничтожение).
- Перфорин встраивается в мембрану клетки - мишени и образует трансмембранные поры, что приводит к гибели клетки
- Кроме того, гранулы NK содержат две сериновые протеинкиназы, которые могут функционировать как цитотоксические факторы, но не вполне ясна их роль в NK-зависимом лизисе



Нормальные киллеры (NK-клетки)

- Механизм дифференциации нормальных и вирусинфицированных клеток связан с двумя рецепторами, экспрессирующимися на мембране НК-клеток. Один из них - NKR-P1 - является основным в реализации киллерной функции данных клеток.

- В результате взаимодействия этого рецептора с соответствующим лигандом на любой из возможных клеток создаются условия для реализации киллерного действия.
- При этом действие НК-клеток против собственных нативных клеток блокируется вторым рецептором - Ly49, способным контактировать с молекулами I класса МНС, что предотвращает лизис нативных собственных клеток.
- Инфицированные вирусом клетки становятся чувствительными к НК одним из двух способов.
 - ❖ некоторые вирусы подавляют белковый синтез в клетках хозяина, в результате селективно блокируется синтез молекул I класса МНС, индуцированный интерфероном, и Ly49-рецептор будет не в состоянии предотвращать киллерную активность НК-клеток.
 - ❖ некоторые вирусы препятствуют экспрессии молекул I класса МНС, что также делает вирусинфицированные клетки объектом киллерного действия НК-клеток.



Фагоцитирующие клетки

Моноциты и макрофаги являются одними из первых типов клеток, которые сталкиваются с вирионами в разных анатомических областях организма.

- ❑ Макрофаги обеспечивают противовирусную резистентность несколькими путями:
- ❑ **внешняя резистентность** проявляется в способности макрофагов инактивировать внеклеточно расположенные вирусы; угнетать вирусную репликацию в окружающих клетках за счет продукции интерферонов, других цитокинов и белков системы комплемента, обладающих противовирусными свойствами; разрушать инфицированные клетки, включая антителозависимую цитотоксичность;
- ❑ **внутренняя резистентность** характеризуется способностью макрофагов угнетать вирусную репликацию внутри самих макрофагов, связанную с их фагоцитарной функцией и, возможно, с блоком на отдельных стадиях репликации вируса; фагоцитоз вирионов, пораженных вирусом клеток, а также комплексов антиген - антитело может завершиться перевариванием, но многие вирусы реплицируются или, по крайней мере, выживают внутри макрофагов, что может быть источником распространения инфекции;

Противовирусный иммунитет

- При острых инфекциях с коротким периодом инкубации, высокой скоростью репродукции основная защита осуществляется факторами врожденного иммунитета.
- При продолжительной инфекции, генерализованной инфекции, на более поздних стадиях основная роль принадлежит адаптивному иммунитету.

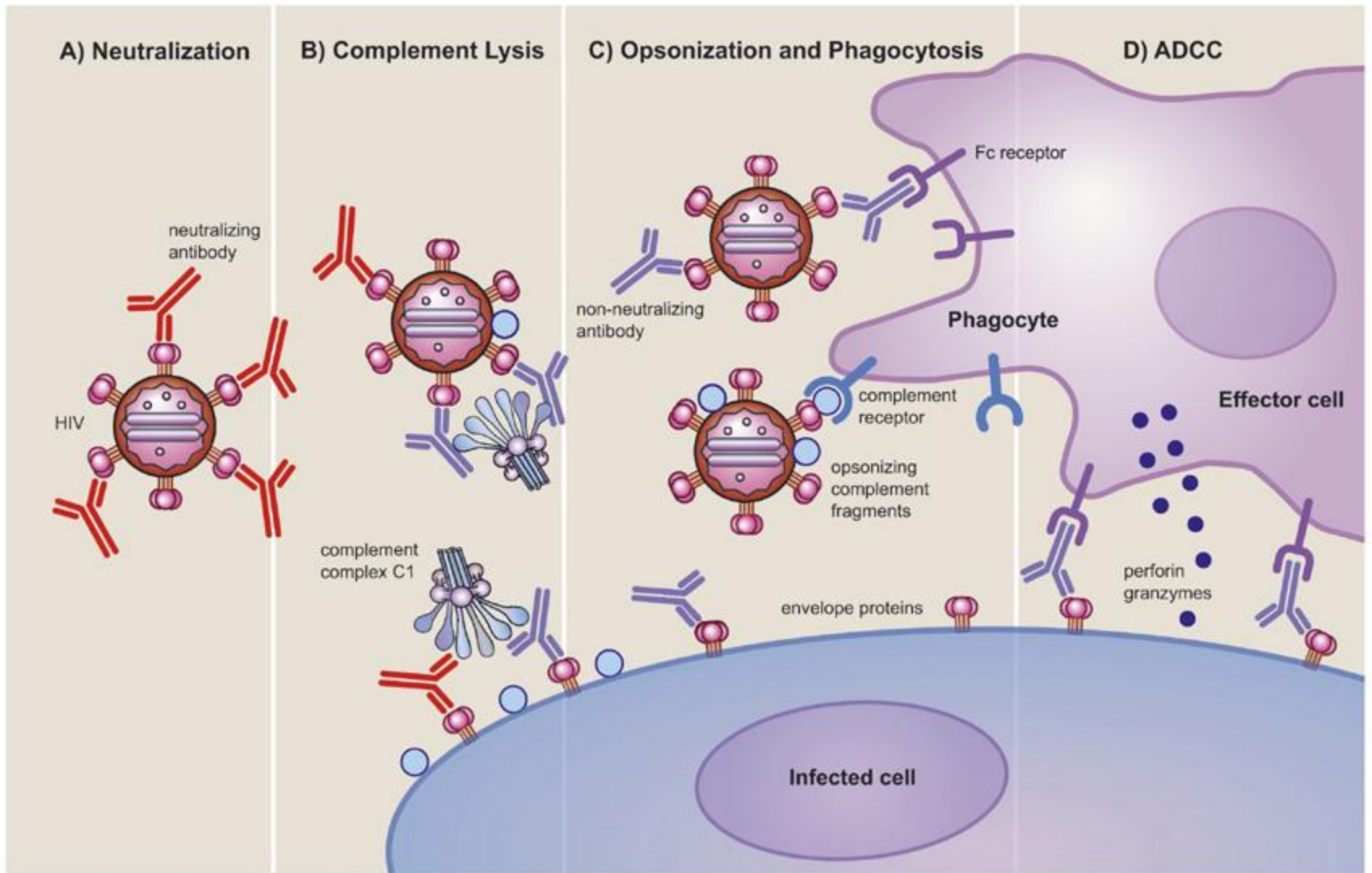
Гуморальные факторы адаптивного иммунитета

- При образовании комплекса антиген (вирион)-антитело происходит нейтрализация вируса, таким образом блокируется начальный этап взаимодействия вируса с клеткой
- Кроме того, антитела остаются прикрепленными к вирусам после проникновения внутрь клетки, таким образом осуществляется запуск внутриклеточного иммунного ответа, который блокирует вирионов в цитозоле клетки. Было показано, что клетки обладают рецепторами цитозольного IgG, белка, который распознаёт наличие антитела и включает мощную систему распада вируса.
- Антитела участвуют в разрушении инфицированных вирусом клеток, активируя систему комплемента.
- Антитела, связанные с вирусными антигенами на поверхности зараженных клеток обеспечивают антителозависимую цитотоксичность, опосредованную НК, макрофагами и нейтрофилами(при невысокой экспрессии, вирусных антигенов)

Гуморальные факторы адаптивного иммунитета

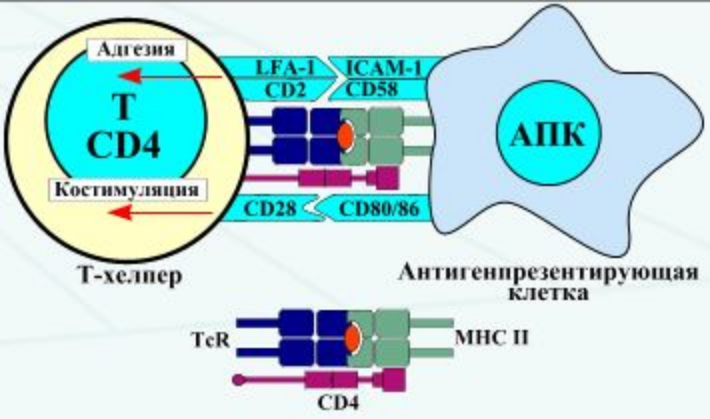
Антитела	Эффекты
1. Секреторный IgA	Блокирование связывания вируса с клеткой хозяина (предохраняют от инфицирования и реинфекции)
2. IgA, IgM, IgG	Блокирование проникновения вируса внутрь клетки-хозяина
3. IgM	Агглютинация вирусных частиц
4. IgM, IgG	Усиление фагоцитоза вирусных частиц (опсонизация вирусных частиц). Активация комплемента и лизис вирусных частиц

- ❑ Антитела малоэффективны в защите организма от хронических и медленных инфекций.
- ❑ Недостаточная концентрация антител может усиливать репродукцию вируса,
- ❑ В отдельных случаях антитела даже могут защищать вирус от действия протеолитических ферментов клетки, что в случае сохранения его жизнеспособности в конечном итоге приводит к усилению репликации вируса.



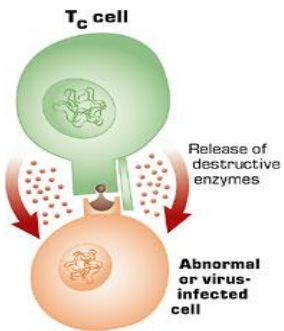
○ proteins = neutralizing antibody = non-neutralizing antibody ● opsonizing complement fragments complement complex C1 ● envelope proteins ● perforin granzymes Fc receptor complement receptor

from M. Huber & A. Trkola (2007) *Journal of Internal Medicine*, 262(1)

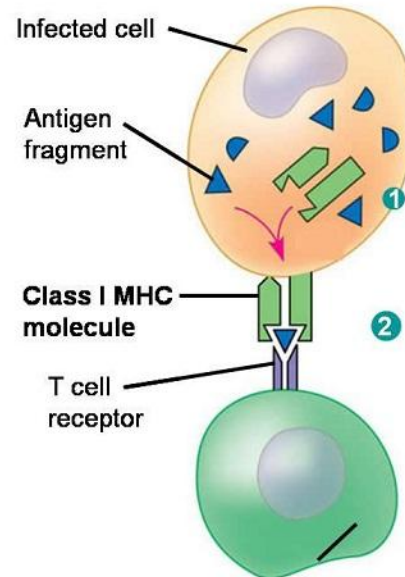


Противовирусный Т-клеточный иммунитет.

- Основной формой защиты организма от вирусных инфекций является клеточный иммунитет.
- Основными эффекторами клеточного противовирусного иммунитета являются Т-цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$ -клетки).
- При большинстве вирусных инфекций специфические Т-киллеры появляются через 3-4 дня после инфицирования, а пик их количества наблюдается к 7-10 дню. Это связано с тем, что процесс трансформации наивных Т-киллеров в эффекторные Т-киллеры сопряжен со сложными метаболическими и структурно-функциональными преобразованиями, которые сопровождаются пролиферацией и дифференцировкой клеток.
- Для цитотоксического действия Тс-лимфоцитам необходим непосредственный контакт с клеткой-мишенью. После этого происходит выделение Тс-лимфоцитом гранзимов или цитолизинов, вызывающих изменение мембранной проницаемости клетки-мишени.



Противовирусный Т- клеточный иммунитет.



(a) Cytotoxic T cell

- В отличие от В-системы иммунитета , которая нейтрализует антиген с помощью антител, Т-система уничтожает антигены, представленные на клетках, через прямое взаимодействие субпопуляции Т-клеток - специфических Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$ -клетки) с измененными собственными или чужеродными клетками.
- Вторая отличительная черта Т-клеток связана с особенностями распознавания антигена: Т-клетки распознают не собственно антигенный пептид (эпитоп), а его комплекс с молекулами I или II классов МНС
- Индуцированные вирусными антигенами Т-лимфоциты распознают и уничтожают только те зараженные клетки, на поверхности которых вирусный АГ сцеплен с АГ главного комплекса гистосовместимости (МНС класса I).
- Уничтожение зараженных клеток происходит на ранней стадии репродукции вирусов до появления нового поколения вирусных частиц.

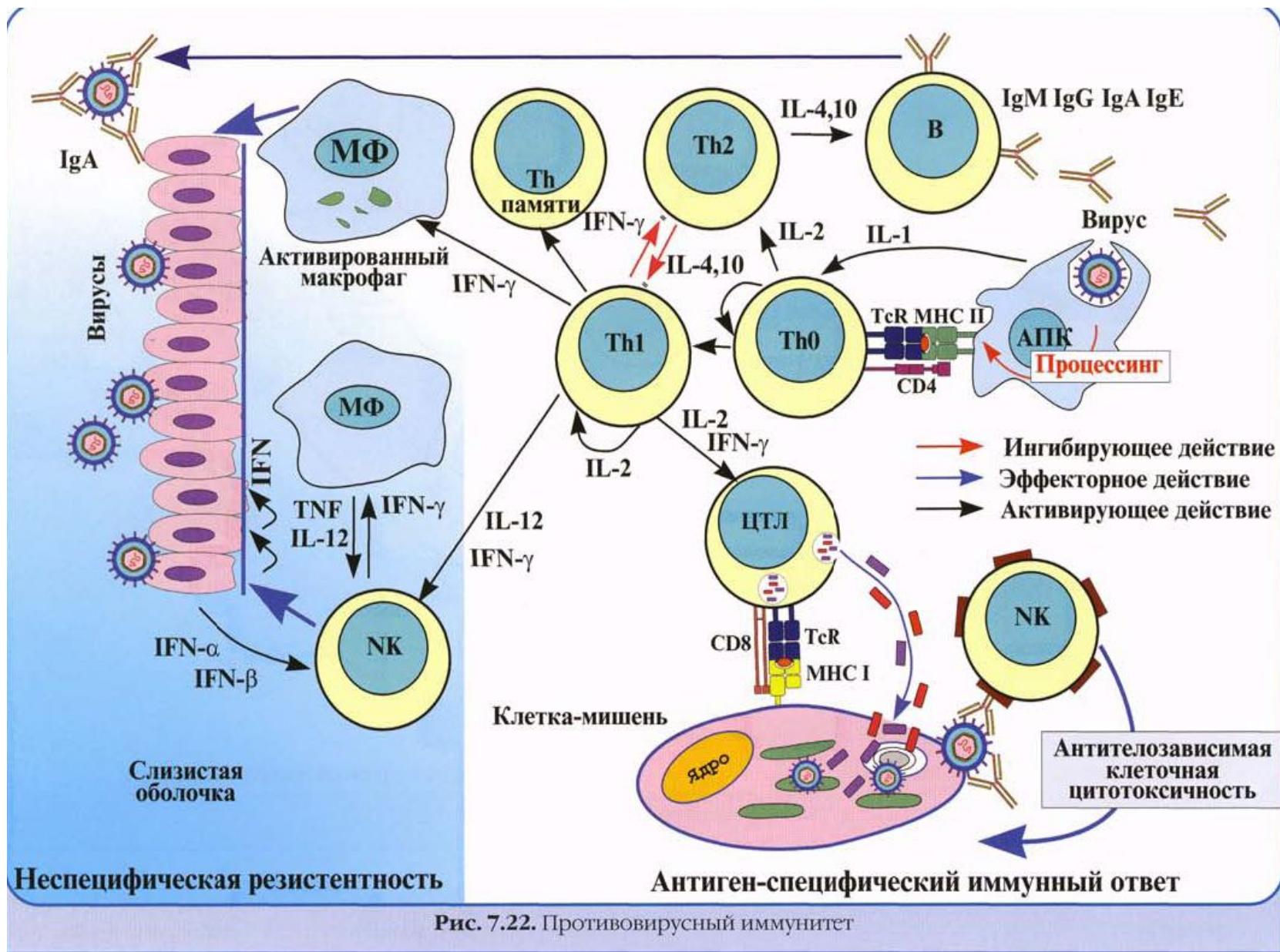


Рис. 7.22. Противовирусный иммунитет