

Врожденный иммунитет

К.м.н. Петровская Ю.А.

К.б.н. Леонов В.В.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет (*от англ. innate or natural immunity*) – совокупность факторов неспецифической резистентности, обеспечивающих немедленную защиту от инфекции (патогенов) и продуктов повреждения собственных клеток (Ярилин, 2010)



Скопление фагоцитов в личинке морской звезды вокруг занозы

Мечников Илья Ильич

(родился в 1845 г. под Харьковом, умер в 1916 г. в Париже)

***Нобелевская премия по физиологии и
медицине 1908 г.***

Важные факты про врожденный иммунитет

1. Защищает все виды живых существ, в то время как адаптивный иммунитет есть только у высших позвоночных.
2. Является и главной системой (сенсором) распознавания «чужого» (например, заражения патогенами), и первой линией защиты.
3. Кодировается относительно небольшим числом генов, которые не могут увеличивать разнообразия рецепторов с помощью соматических перестроек (как это происходит в адаптивном иммунитете).
4. Из-за ограниченности числа генов рецепторы (сенсоры) распознают не индивидуальный патоген, а целые классы патогенов.

Эффекторы врожденного иммунитета

- Фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки)
- Клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы/тучные клетки, эозинофилы)
- Натуральные киллеры (NK-клетки)
- Гуморальные факторы, или молекулы (белки комплемента, антимикробные белки, цитокины)

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» на начальных этапах врожденного иммунитета

- **Кто распознает?** – клетки миеломоноцитарного ряда
- **Что распознается?** – сходные консервативные структурные компоненты (или образы - «паттерны») у патогенов – PAMP
- **Чем распознают?** – паттернраспознающими рецепторами (PRR) – молекулярные структуры распознавания различных типов микроорганизмов

ВИДЫ РАМП

ЛПС
грамотрицательных
бактерий

Флагеллин

Зимозан
дрожжей
и др.
грибов

ПГ
грамположительных
бактерий

Вирусная
двухспиральная
РНК, ДНК

Липоарабиноманнан
микобактерий

Распознающие рецепторы врожденного иммунитета

- Мембранные (передают сигнал внутрь клетки):

Toll-подобные (TLR 1-10),

C-лектиновые,

Рецепторы-мусорщики (Scavenger-рецепторы)

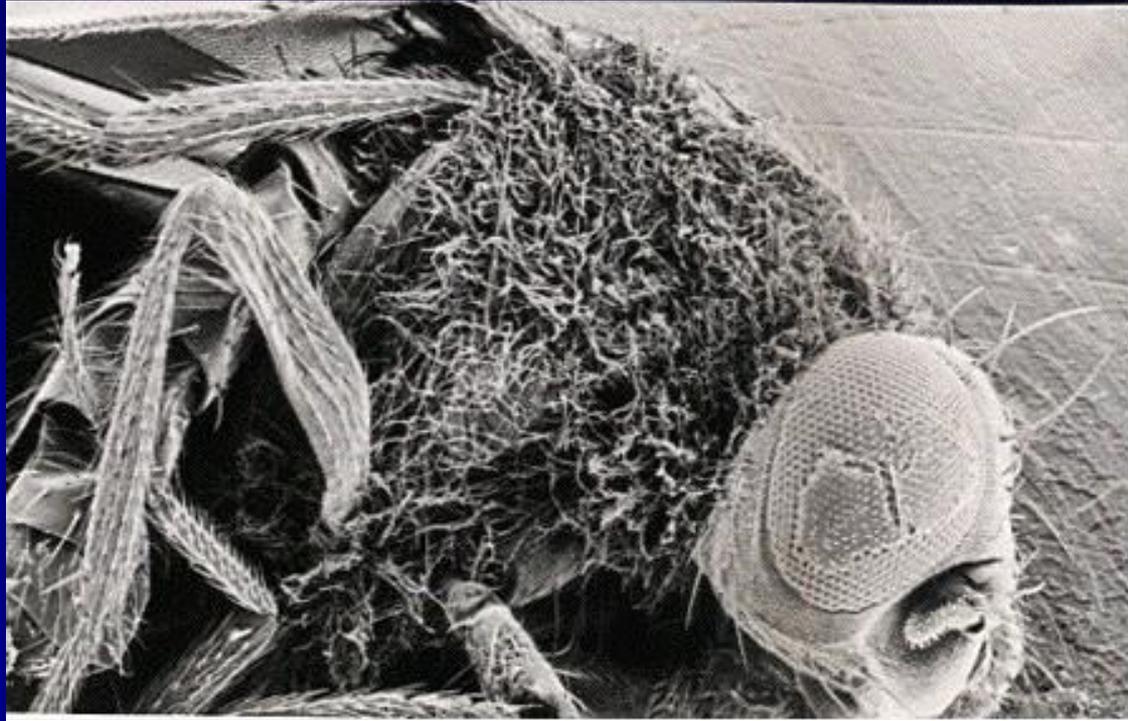
- Внутриклеточные (цитозольные):

NOD, RIG

- Секретируемые:

Пентаксины, коллектины, компоненты системы С, фиколины

TLR



**Мухи без гена Toll зарастают грибками и
погибают**

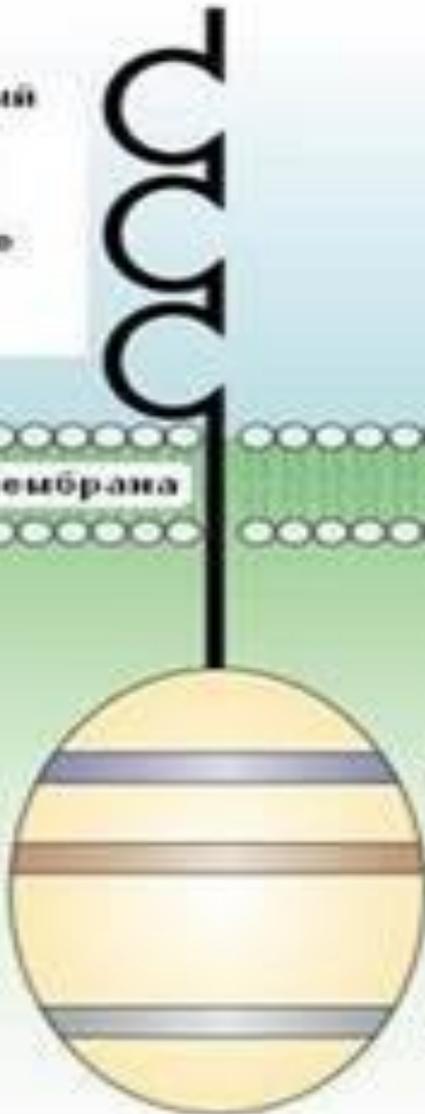
TLR

Клетки иммунной системы	Toll-подобные рецепторы
Нейтрофилы	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Моноциты/макрофаги	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8
Миелоидные дендритные клетки	TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10
Плазмацитоидные дендритные клетки	TLR 1, 6, 7, 9
В-лимфоциты	TLR 1, 3, 6, 7, 9, 10
Т-лимфоциты (Th1/Th2)	TLR 2, 3, 5, 9
Т-лимфоциты (регуляторные)	TLR 2, 5, 8

Внеклеточный домен, содержащий LRR-обогащенные лейциновые повторы



Клеточная мембрана



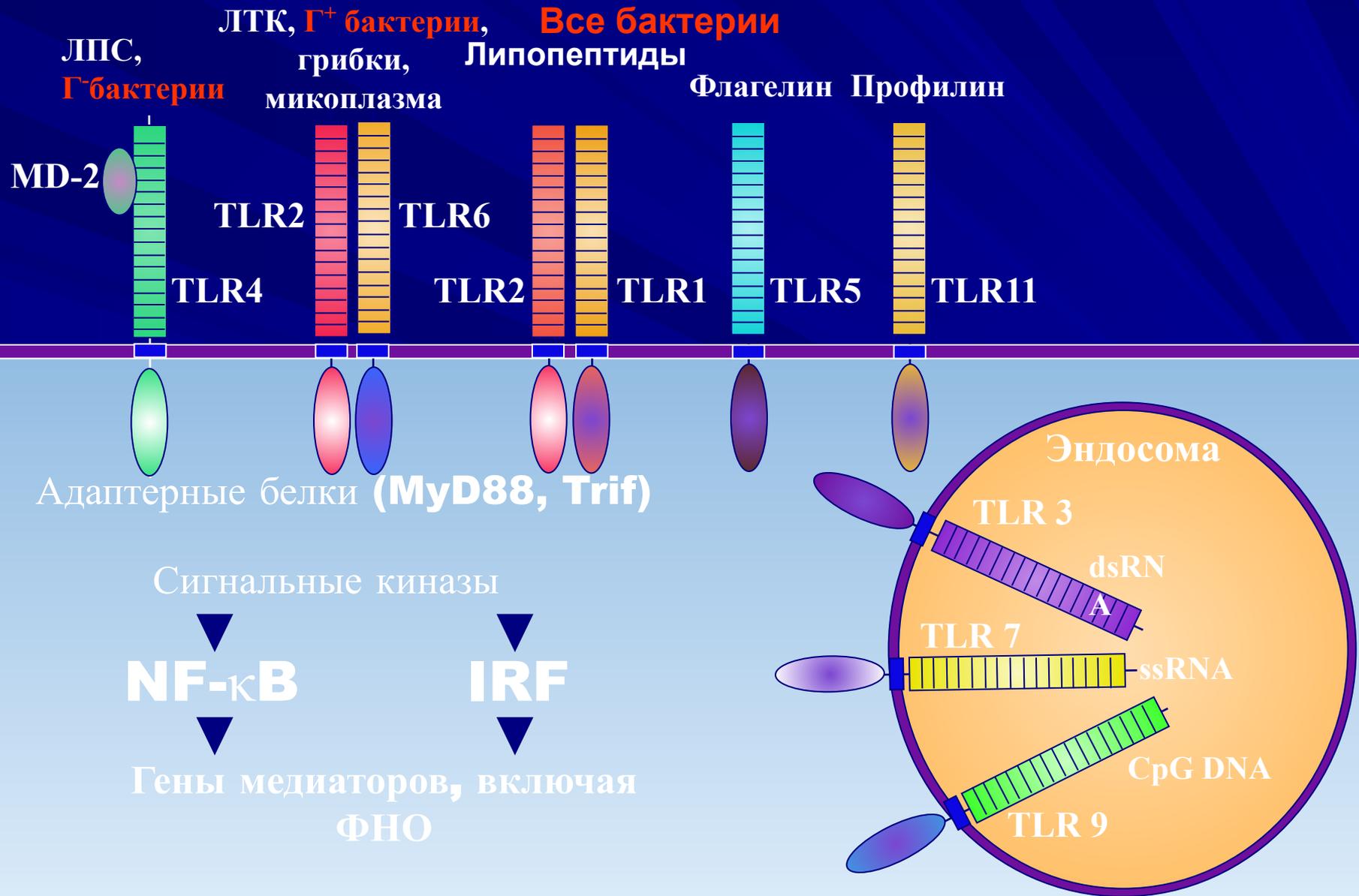
TIR-домен

Box 1

Box 2

Box 3

TLR семейство и его лиганды у человека и мыши



Воспаление

Это сложная защитная реакция организма на повреждение, вызванное действием патогенного раздражителя разной природы (биологической, механической, физической, химической).

TLR + PAMP → активация нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B → выброс цитокинов

- 1. Расширение сосудов (артериальная гиперемия)**
- 2. Повышение проницаемости сосудов**
- 3. Замедление кровотока, венозная гиперемия, стаз**
- 4. Транссудация жидкости, отек**
- 5. Эмиграция лейкоцитов, инфильтрация тканей**

Дополнительные факты про врожденный иммунитет

1. Принципиально разные стратегии распознавания:

во врожденном - рецептор узнает инвариантные химические структуры целого класса патогенов

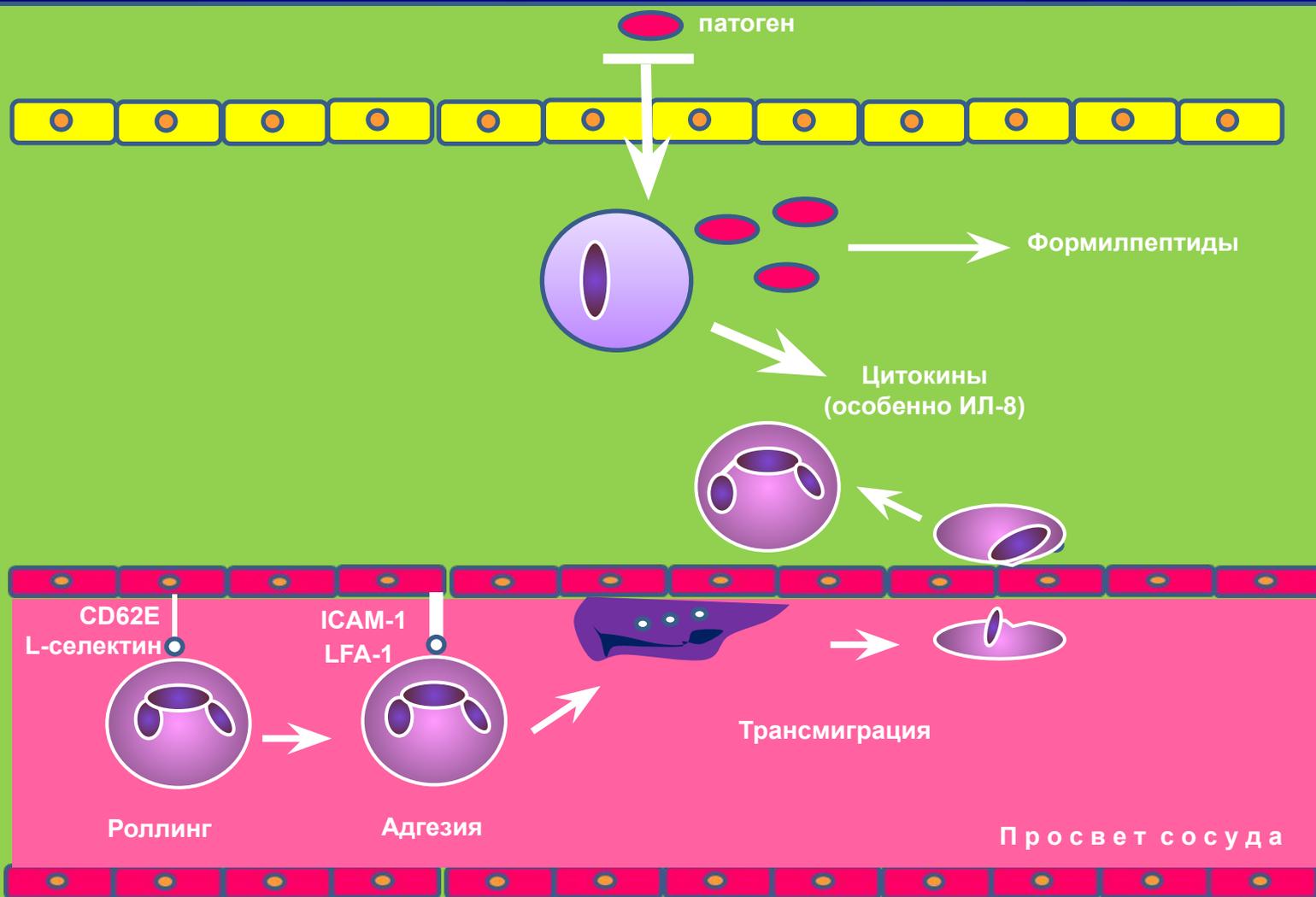
в адаптивном – генерируется набор рецепторов со случайной специфичностью, которые потом отбираются.

2. За каждую из двух ветвей иммунитета, в первом приближении, отвечают разные виды клеток иммунной системы (иммуноцитов).

Клетки адаптивного иммунитета - Т и В лимфоциты (а также НКТ клетки).

Клетки врожденного иммунитета – макрофаг , нейтрофилы, дендритные клетки, НК-клетки.

Транссосудистая миграция лейкоцитов



TLR

- TLR обеспечивают важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом, их активация приводит к экспрессии костимулирующих молекул на фагоцитах, и они превращаются в эффективные АПК

NOD-подобные рецепторы

- Впервые выявлены у растений
- Распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток организма (АТФ, кристаллы мочевой кислоты и др.)
- Вызывают развитие воспаления за счет индукции образования ИЛ-1, ИЛ-18 и др.
- Экспрессируются в ДК, макрофагах, эпителиальных клетках слизистых

Фагоцитоз

- **Фагоцитоз** – один из механизмов иммунной защиты от биологической агрессии, проявляющийся в распознавании, поглощении и переваривании корпускулярных частиц (размером более 0,5 мкм), в т.ч. микроорганизмов и погибших эндогенных клеток

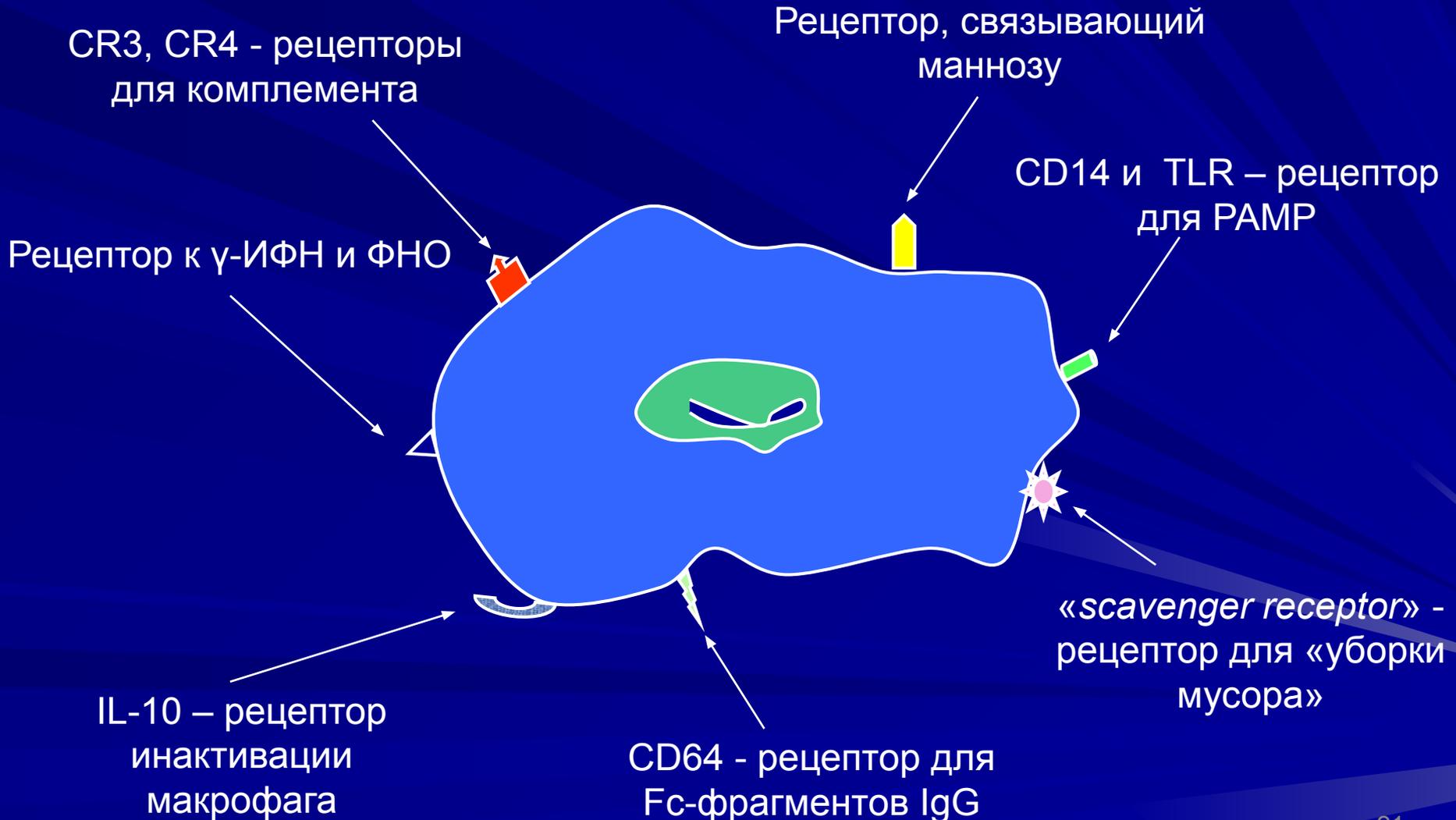
Фагоцитоз

- Фагоциты: макрофаги, моноциты, нейтрофилы
- Функции фагоцитов:
 1. Фагоцитарная
 2. Антигенпрезентирующая (для макрофагов)
 3. Секреторно-регуляторная
 4. Цитотоксическое действие

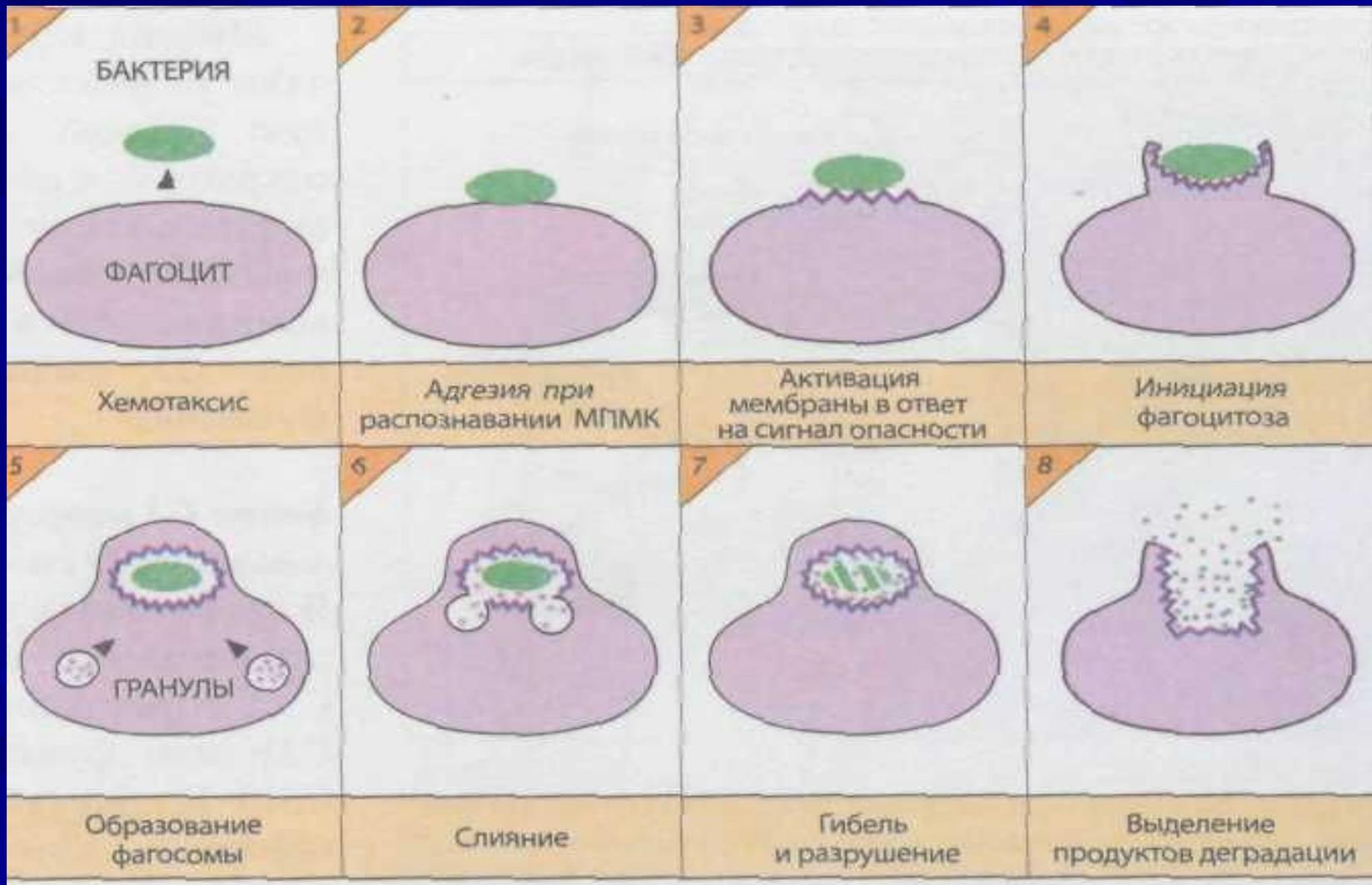
Фагоцитоз

- *Прямое распознавание* патогена с участием поверхностных рецепторов фагоцита
- *Опосредованное распознавание* включает связывание молекул сыворотки на поверхности патогена (**опсонизация**) и их последующее взаимодействие с рецепторами фагоцита

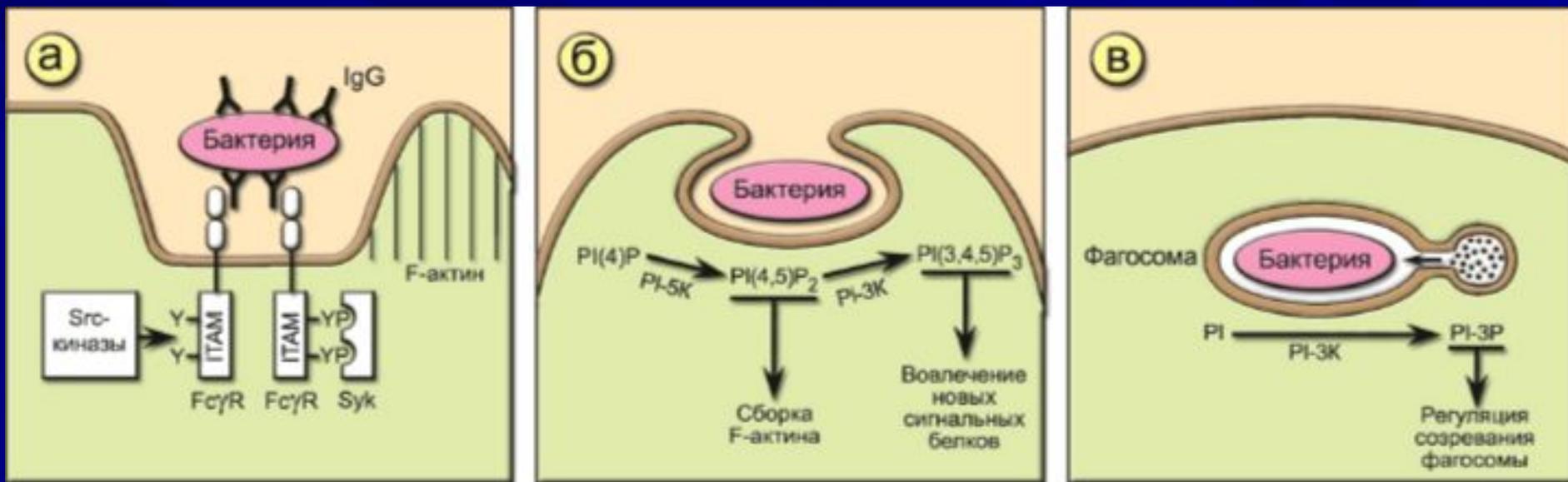
Рецепторы макрофагов



Стадии фагоцитоза



Стадии фагоцитоза

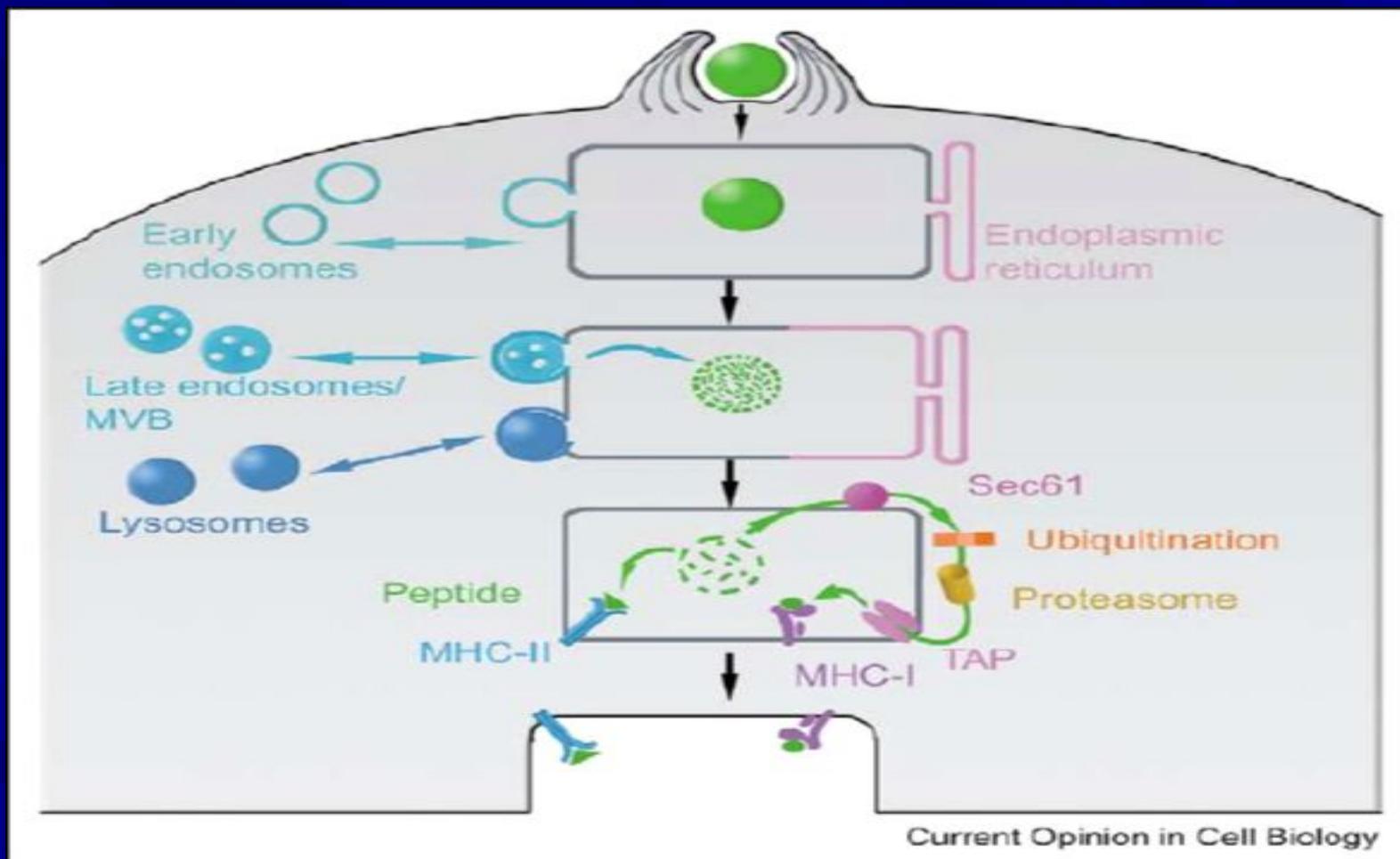


Адгезия

Погружение

Образование фагосомы

Стадии фагоцитоза



Созревание фагосомы

Стадии фагоцитоза

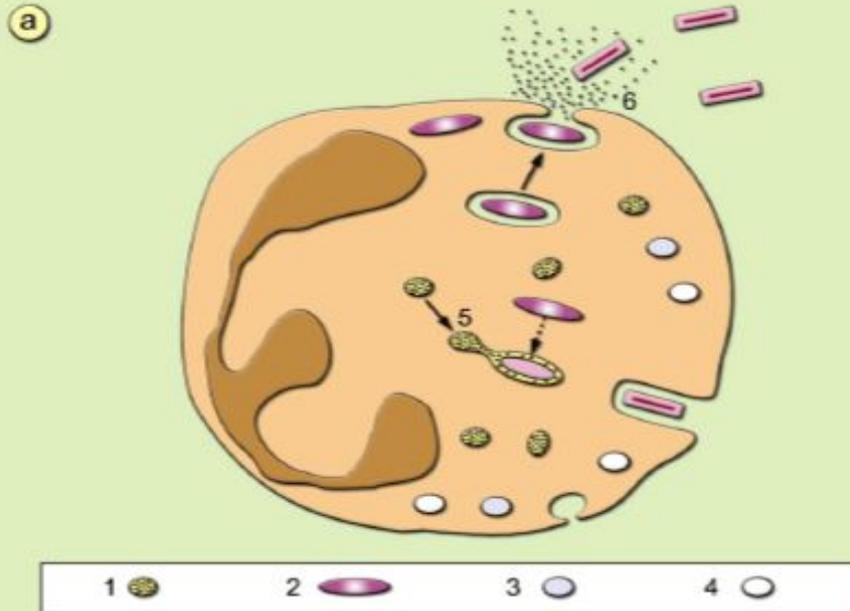
Механизмы бактерицидности

1. Кислородзависимый
2. Азотистые метаболиты
3. Кислород- и оксид азота-независимые
 - ферменты
 - антимикробные белки
 - закисление фагосомы

Нейтрофилы

Гранулы

1. Азурофильные (первичные)
2. Специфические (вторичные)
3. Желатиновые (третичные)
4. Секреторные везикулы

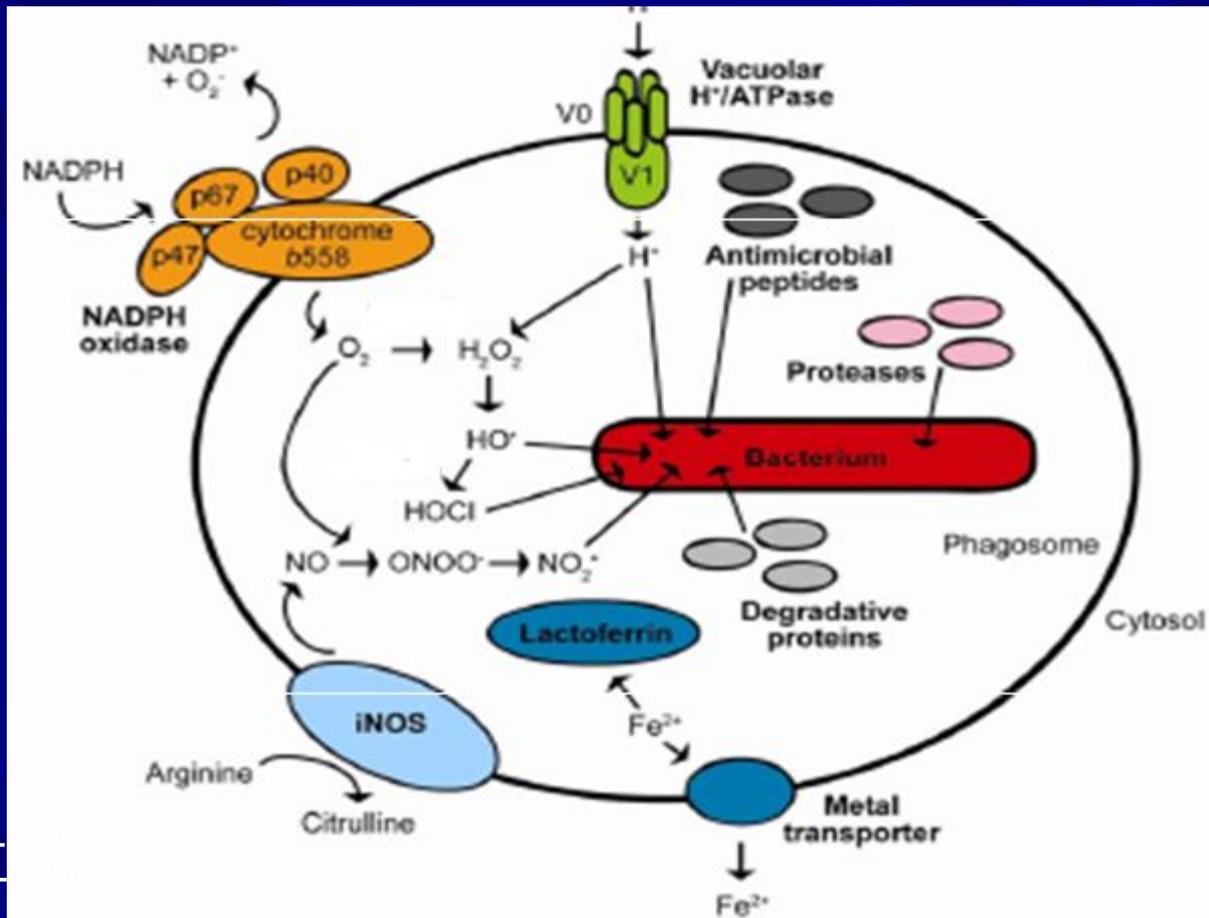


b

Антимикробные вещества гранул нейтрофилов

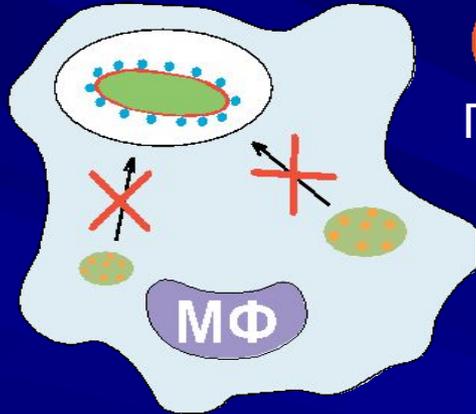
Азурофильные гранулы	Специфические гранулы
Миелопероксидаза	Лактоферрин
Дефензины	Лизоцим
Нейтральные протеазы: эластаза, кателпсин G, протеаза 3	Фосфолипаза A2
Азуроцидин	Белок, повышающий проницаемость бактерий
Белок, повышающий проницаемость бактерий	Кателицидин
Лизоцим	Липокартин
	Белок NGAL

Стадии фагоцитоза

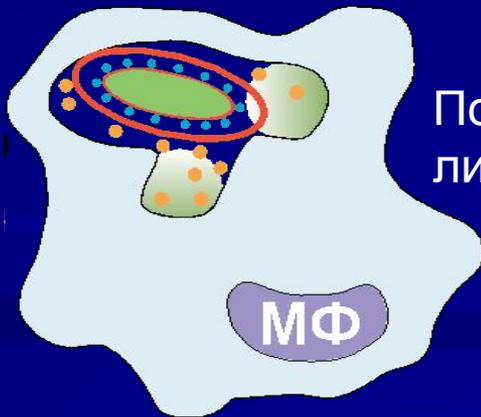


Flanagan RS, Cosio G & Grinstein S (2009). Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol* 7(5): 355-66.

Механизмы незавершенного фагоцитоза

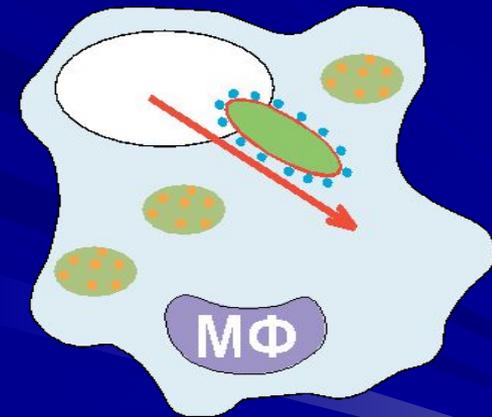


Подавление слияния
фагосом и лизосом

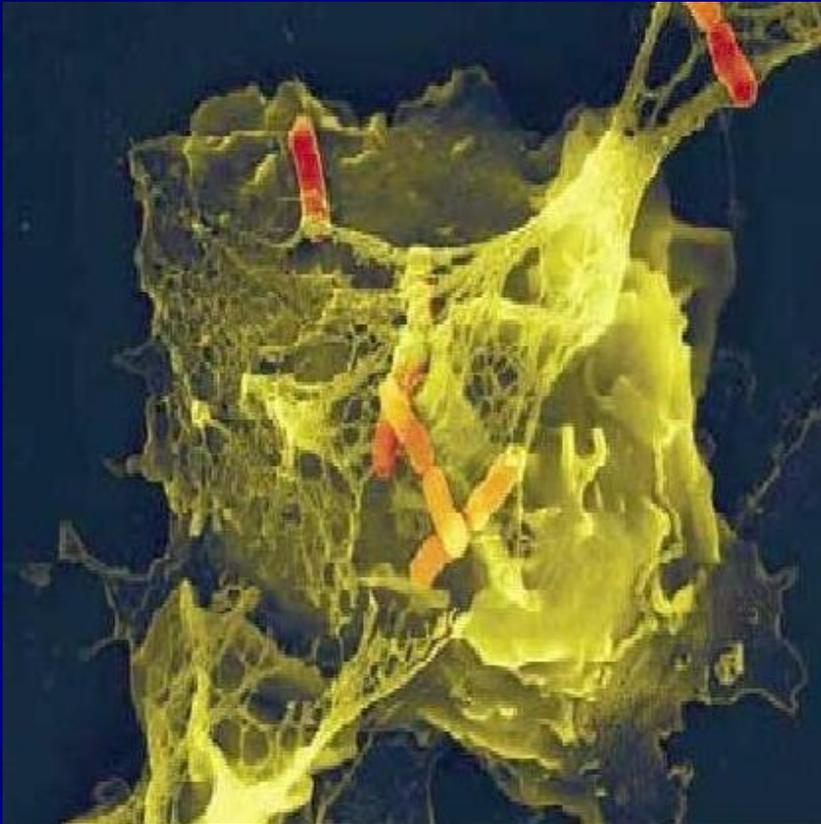


Подавление активности
лизосомальных ферментов

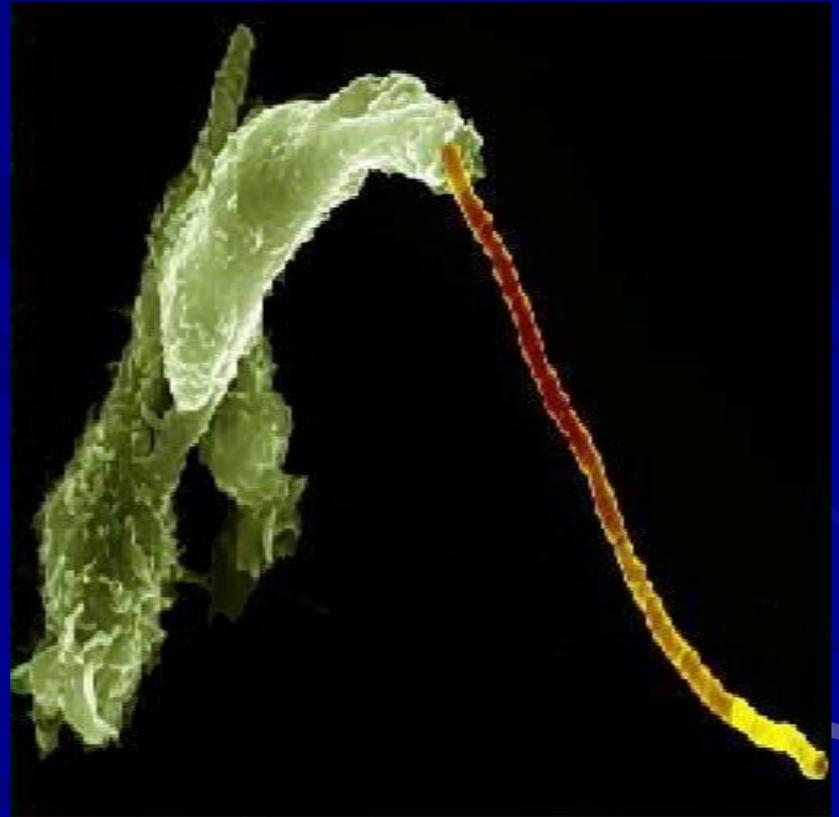
Внутриклеточная
персистенция в цитоплазме



Фагоцитоз



Нейтрофил с захваченными шигеллами

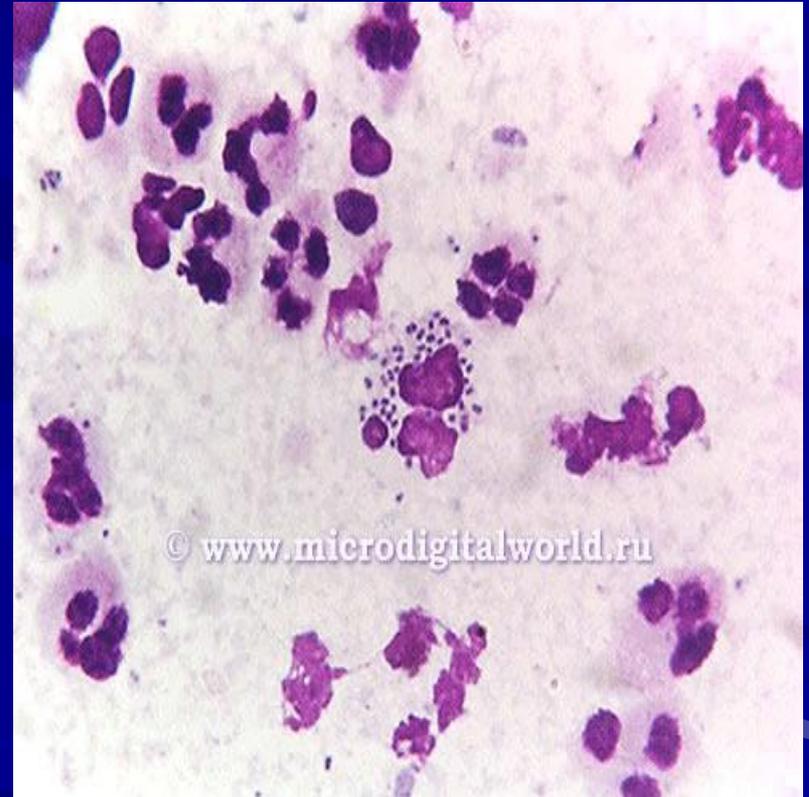


Нейтрофил поглощает бациллу сибирской язвы

Фагоцитоз



Макрофаг поглощает
кишечную палочку

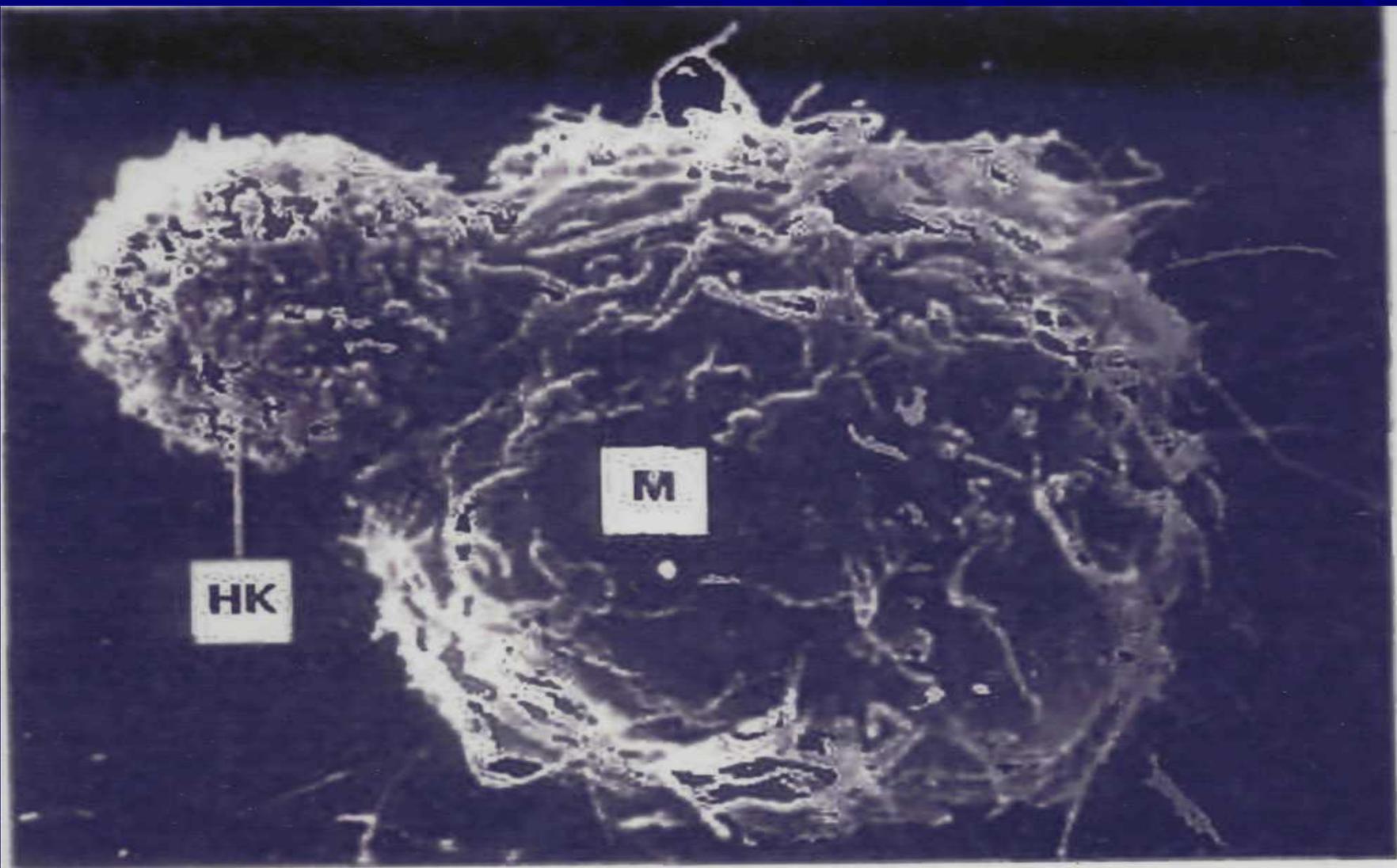


Незавершенный фагоцитоз
гонококка

НК-клетки

От англ. *natural killer* (НК, ЕК) – «природный убийца», т.н. нулевые лимфоциты

1. НК-клетки не распознают индивидуальные антигены, не имея соответствующих рецепторов
2. Популяция НК-клеток не клонирована и функционирует как целое
3. Для выполнения функций не требуется дополнительной дифференцировки НК-клеток, а необходима лишь кратковременная активация
4. НК-клетки не рециркулируют

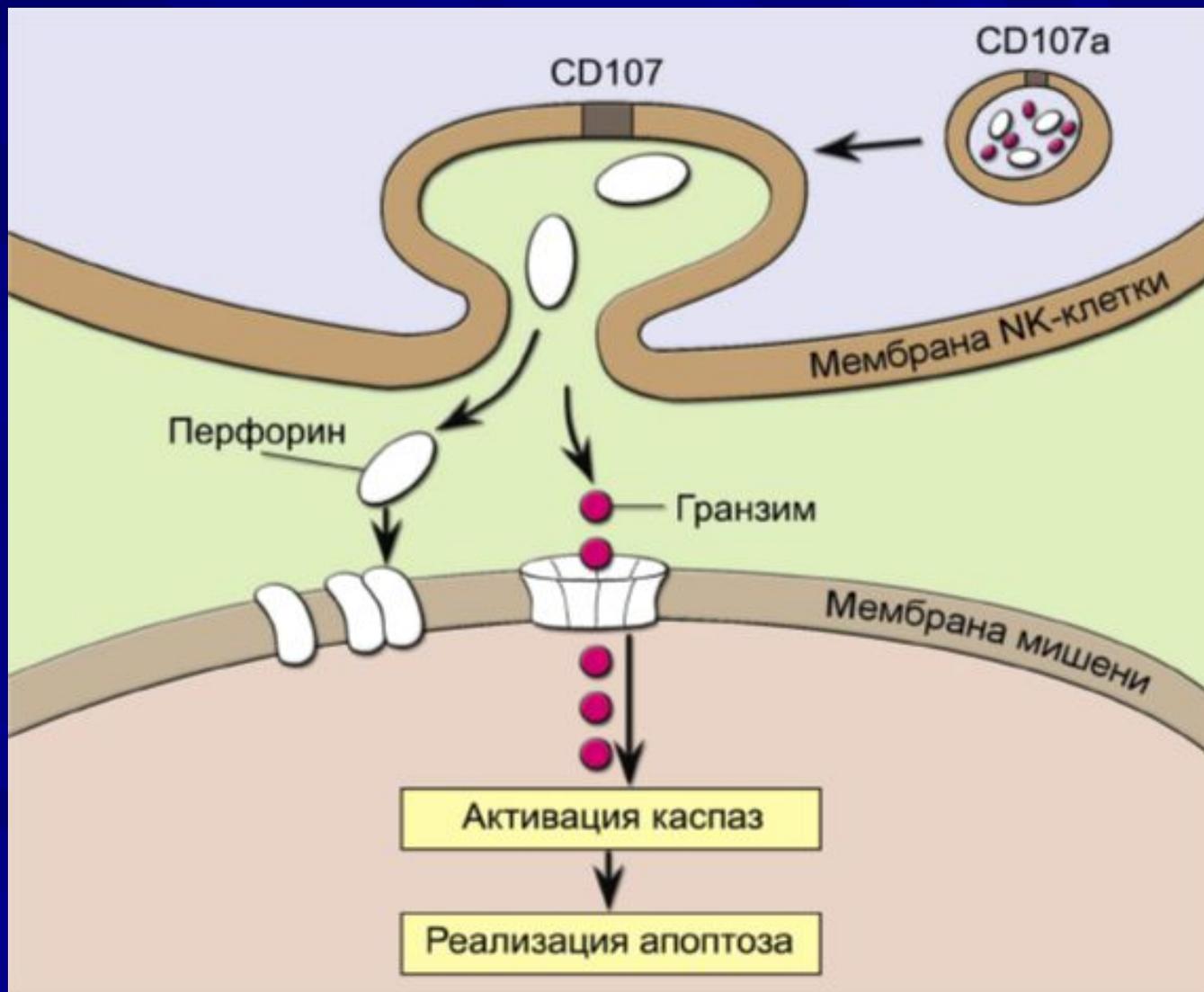


Нормальная клетка-киллер (НК) атакует клетку-мишень (М). x 4500.

НК-клетки

- В цитоплазме присутствуют большое количество гранул, содержащих перфорины и гранзимы
- При контакте образуются поры в мембране клеток-мишеней
- Гранзимы запускают апоптоз
- Контактный киллинг вирусинфицированных и опухолевых клеток

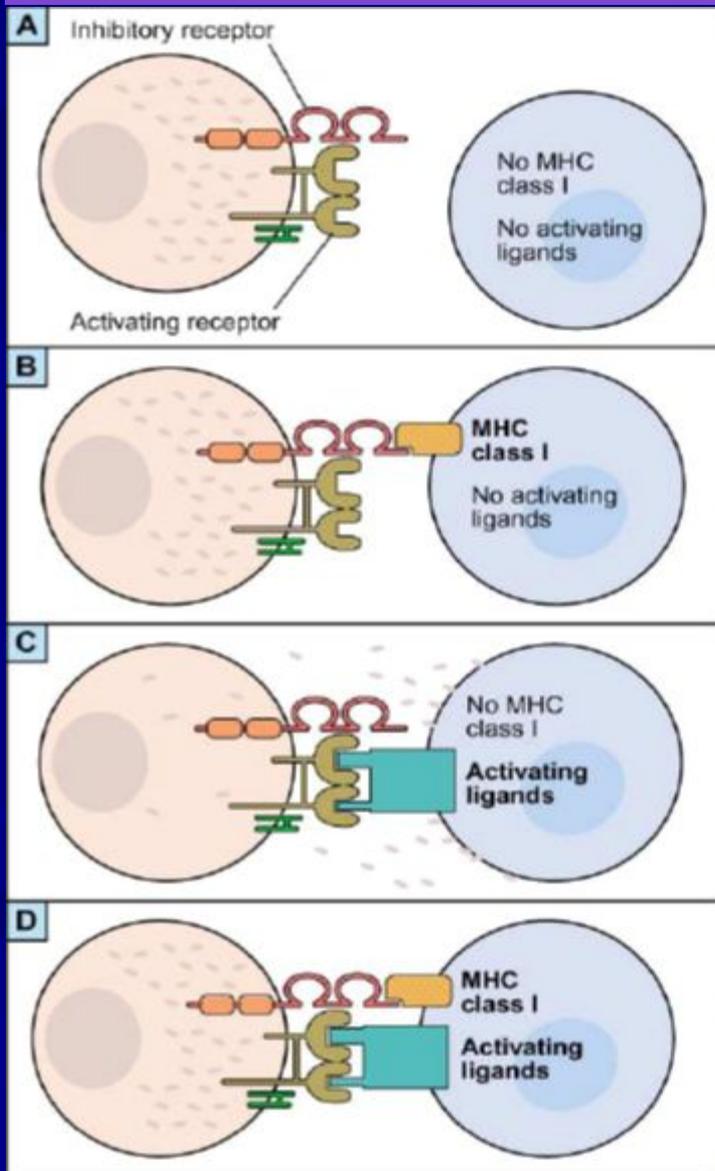
НК-киллинг



Рецепторы НК-клеток

Рецепторы	Мотив, передающий сигнал	Лиганд
Ингибирующие рецепторы		
KIR2/3DI (9 вариантов)	ITIM	HLA-A,B,C,G
CD94/NKG2 A, E, F	ITIM	HLA-E
LILBR 1-2	ITIM	HLA класс I
Активирующие рецепторы		
CD94/NKG2C	ITAM (DAP12)	HLA-E
NKG2D	YXXM (DAP10)	MIC A, B, ULBP 1-4
FcγRIII	ITAM	IgG1, IgG3
NK p30, p44, p46	ITAM (FcεRI, DAP12)	Не установлены

Варианты реагирования НК-клеток



Нет ни МНС-I,
ни активирующего
лиганда



Ответ
отсутствует

Есть МНС-I,
нет активирующего
лиганда



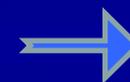
Ответ
отсутствует

Нет МНС-I,
есть активирующий лиганд



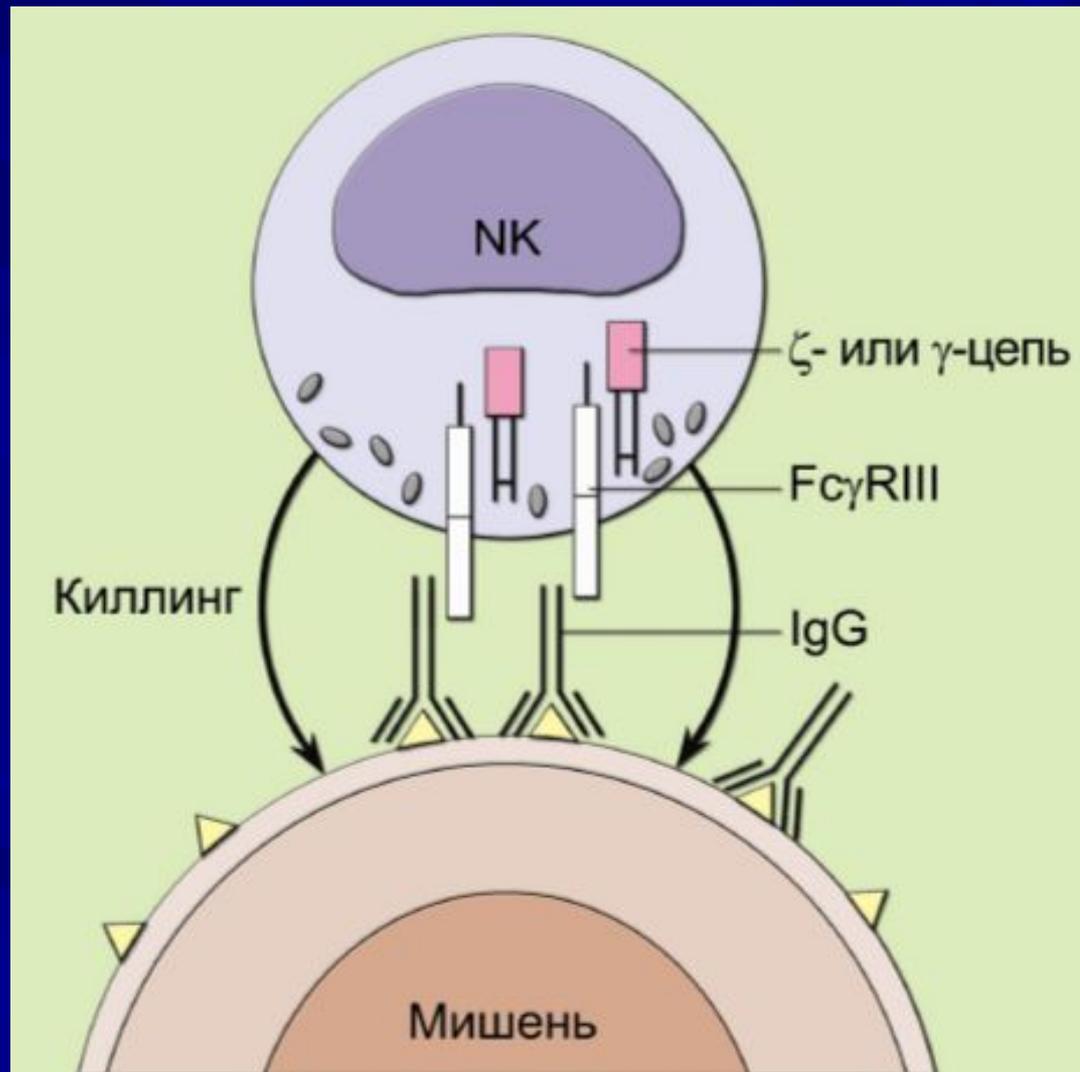
НК-клетка
повреждает клетку
мишень

Есть и МНС-I,
и активирующий
лиганд



Результат зависит
от баланса сигналов

Антителозависимая клеточная цитотоксичность



Врожденный иммунитет

- Распознавание и элиминация чужеродных агентов, а также погибших клеток путем фагоцитоза и бактериолизиса
- Развитие толерантности к комменсалам и антигенам пищи
- Инициация адаптивного иммунитета