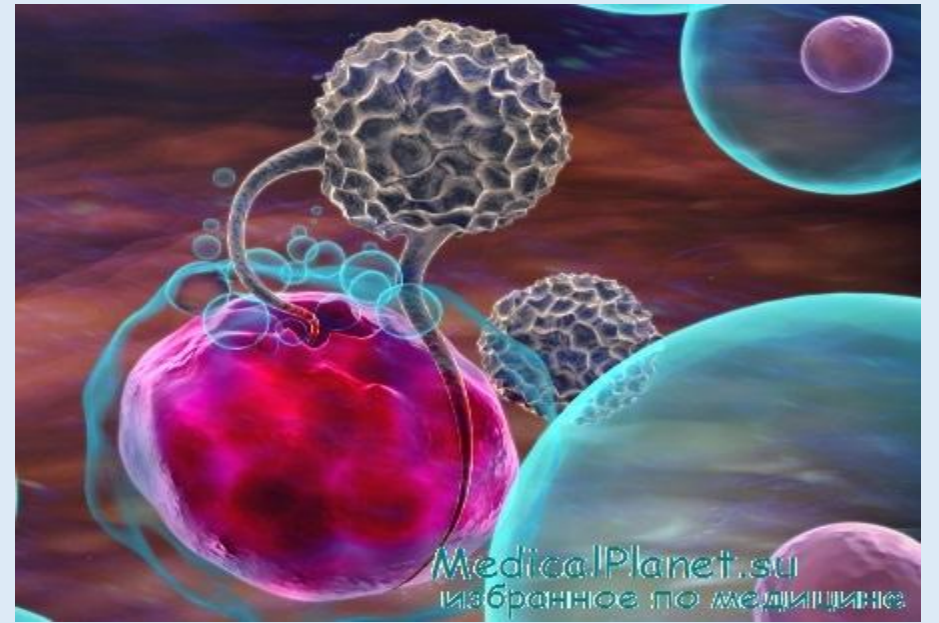


ТИХООКЕАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ



МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Забелина Наталия Робертовна,
доцент кафедры микробиологии и вирусологии,
канд. мед. наук, доцент

План лекции

- 1. КОМПОНЕНТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА
- 2. ПОНЯТИЕ О РЕЦЕПТОРАХ РАСПОЗНАВАНИЯ ЧУЖОГО
- 3. РОЛЬ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА
- 4. ФАГОЦИТОЗ
- 5. МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА
- 6. СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ

ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ:

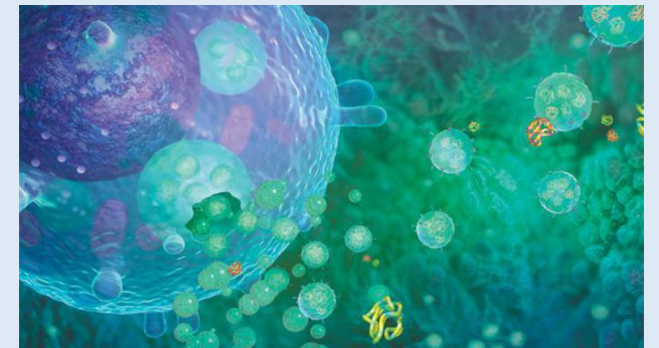
ФАГОЦИТОЗ

НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ

- ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ:

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ



Стерильное воспаление
(HSP, β -дефензины,
фибронектин,
продукты перекисного
окисления липидов и др.)

Удаление апоптотических
и некротических клеток

Функции врождённого иммунитета

Распознавание
РАМР микробов

Элиминация бактерий
из организма

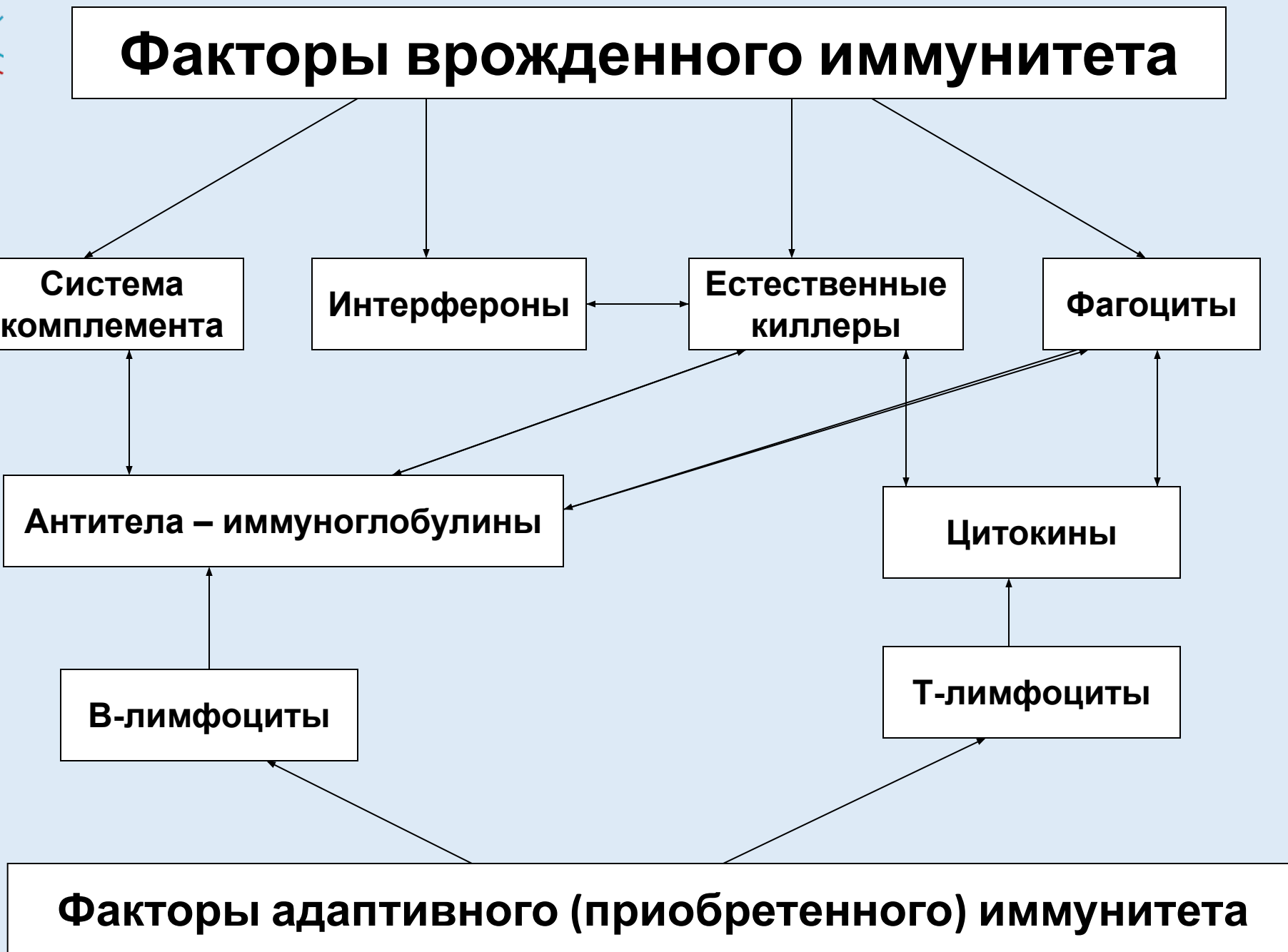
TLR

NLR

RLR

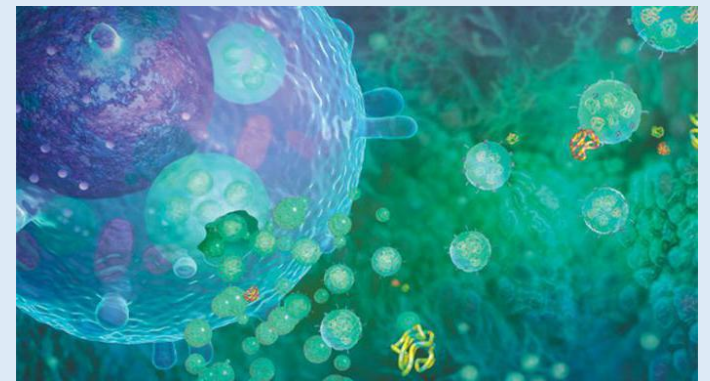
Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы



ОСНОВНОЕ СВОЙСТВО ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- НЕСПЕЦИФИЧНОСТЬ В РАСПОЗНАВАНИИ АНТИГЕНА
- МОЛЕКУЛЫ И КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НЕ ВЫРАБАТЫВАЮТ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ



Система врожденного иммунитета должна ИМЕТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ ОТЛИЧАТЬ СВОЕ ОТ ЧУЖОГО

- Фагоциты могут различать сходные структурные компоненты различных патогенов – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP pathogen-associated molecular patterns), которые принципиально отличаются от молекулярных структур клеток высших организмов.
- Для этого фагоциты имеют специальные паттерн-распознающие рецепторы – PRR (pattern recognition receptor).

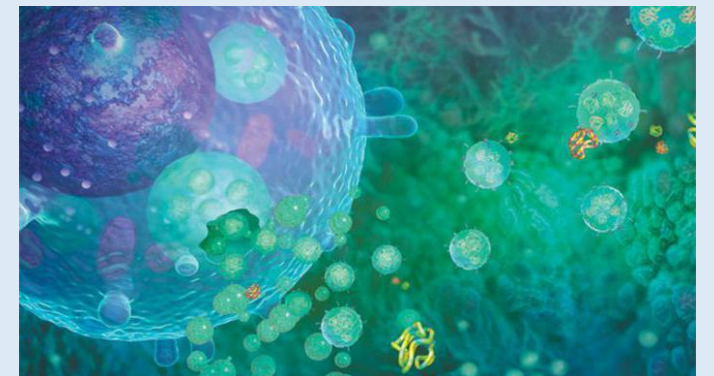
ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

RRR -расположены на клеточной мембране фагоцитов и дендритных клеток

- Примерами РАМР являются
- пептидогликаны клеточной стенки бактерий (МДП)
- тейхоевые кислоты Грам + бактерий
- ЛПС Грам – бактерий
- полисахариды (зимозан дрожжей, маннаны грибов)
- белки бактериальные и вирусные – флагеллин
- двуспиральная вирусная ДНК и РНК бактерий, содержащая немитилированные цитозин-гуанин последовательности (CpG)

PRR можно разделить на 3 группы

- рецепторы передачи сигналов
- рецепторы эндоцитоза
- секретируемые рецепторы

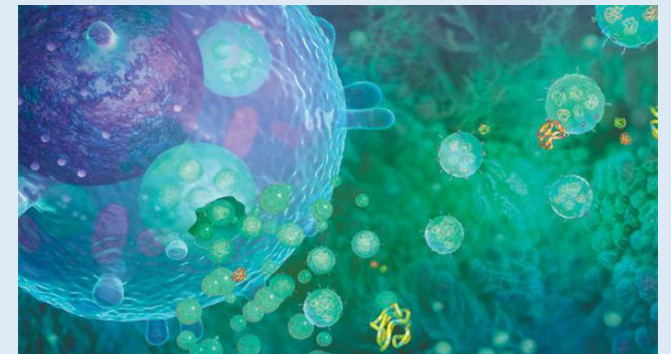


РЕЦЕПТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ

- TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
 - (toll-like receptor)
- сигнализируют о появлении чужого
- имеются на мембранах фагоцитов, дендритных клеток, В-лимфоцитов
- экспрессируются на поверхности клеток и внутриклеточно
- активируются фибриногеном, белками теплового шока и др. ЭНДОГЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

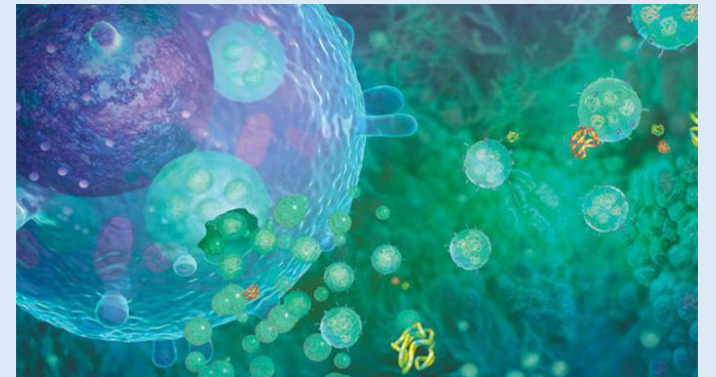
ЭНДОЦИТОЗНЫЕ, МЕМБРАННЫЕ PRR

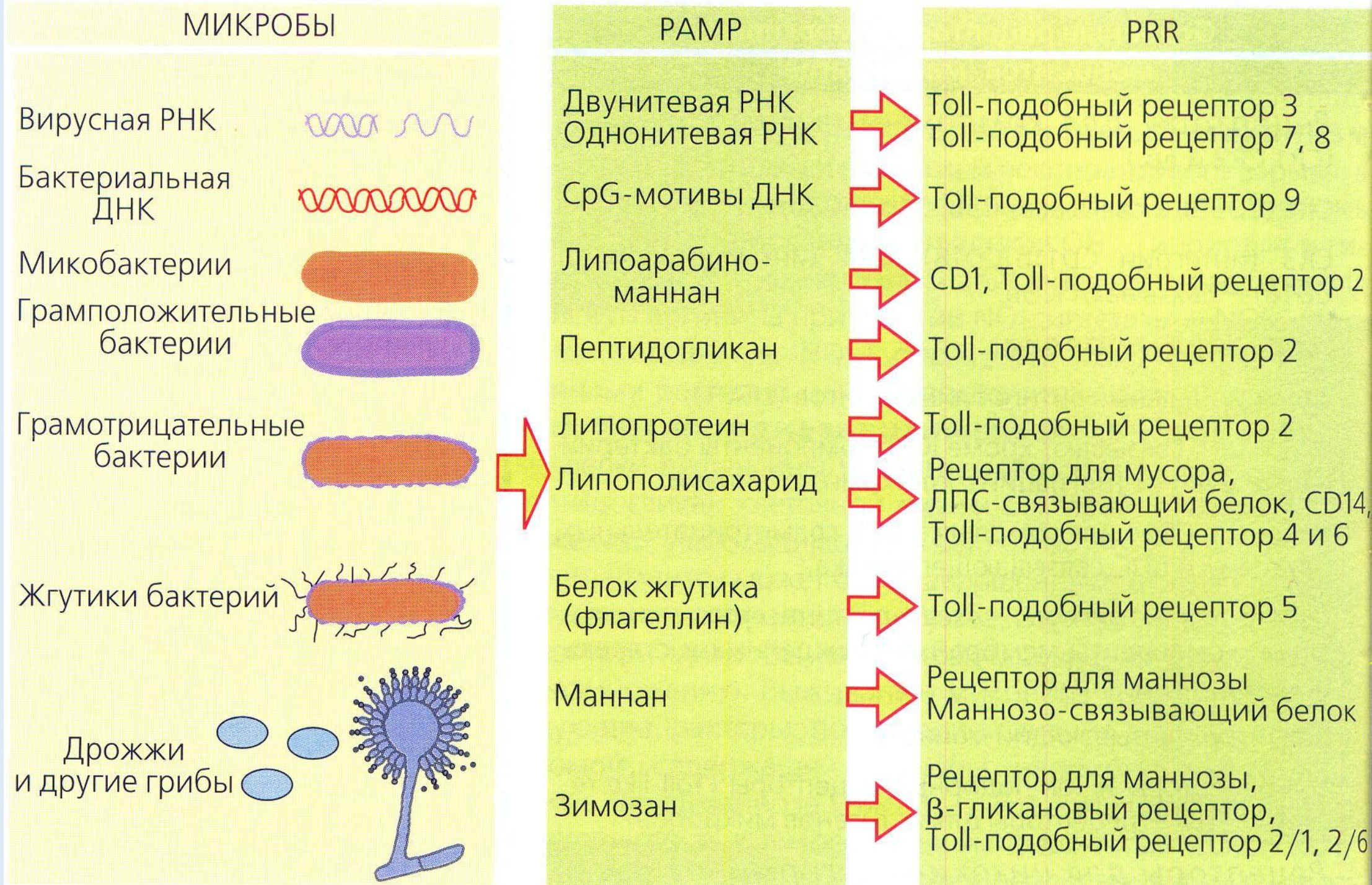
- Экспрессированы на поверхности фагоцитов
- Отвечают за поглощение и транспорт веществ, бактерий, вирусов к лизосомам
- Существуют в 2 вариантах: рецепторы для маннозы и рецепторы - мусорщики



СЕКРЕТИРУЕМЫЕ, РАСТВОРИМЫЕ, PRR

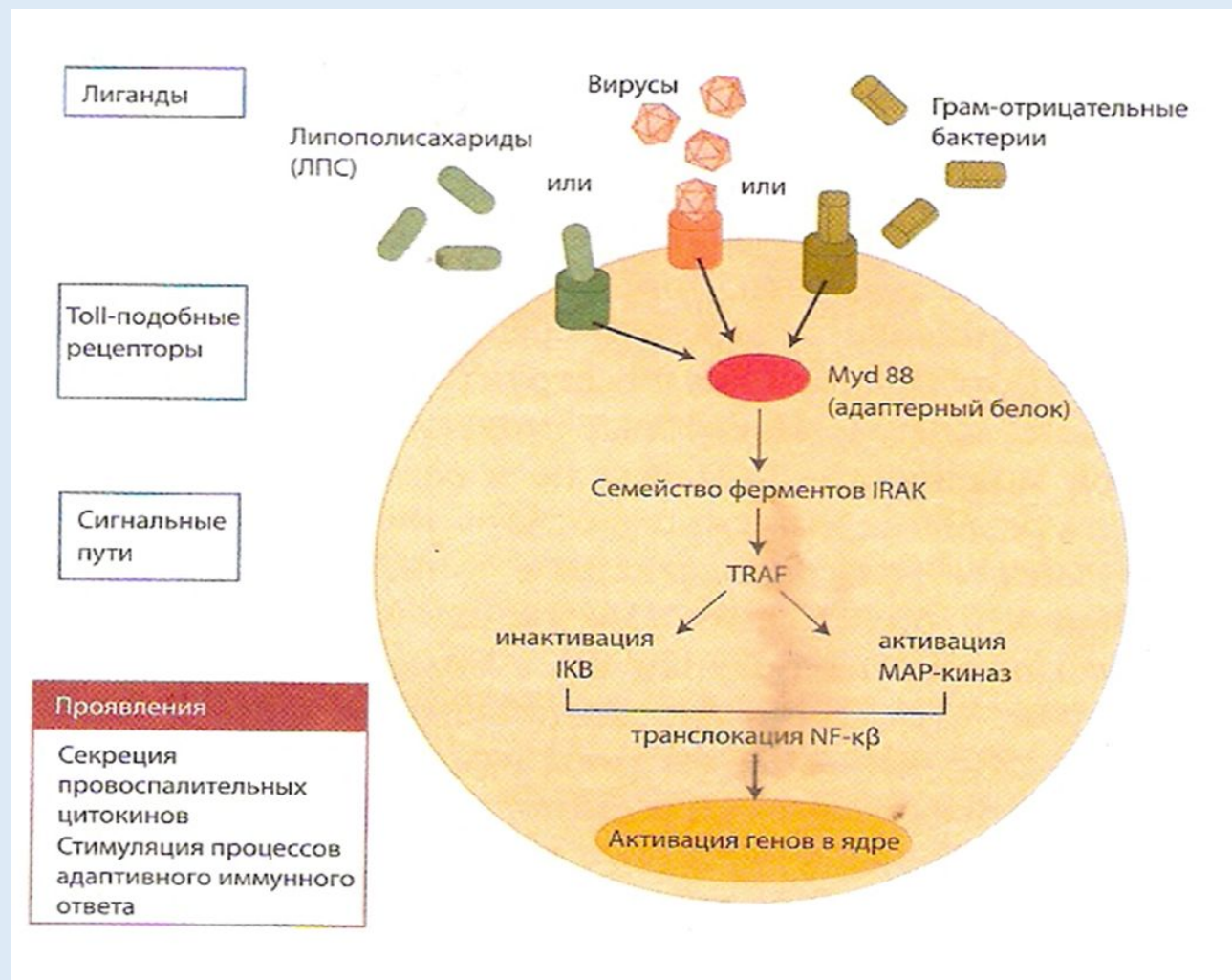
- Это опсонины, которые «обволакивают» поверхность антигена, облегчая фагоцитоз:
 1. Компонент C1 компонента
 2. С-реактивный белок
 3. ЛПС-связывающий белок
 4. Маннозосвязывающий лектин





- У человека установлены типы TLR 1 – 11 типов
- Все известные TLR представляют собой одноцепочечные трансмембранные полипептиды
- TLR конститутивно экспрессируются главным образом на клетках миеломоноцитарного ряда и различных популяциях лимфоцитов
- такая конститутивная экспрессия генов TLR свидетельствует о постоянной готовности лейкоцитов и других клеток к встрече и распознаванию антигена
- TLR-2 – распознает PAMP грамположительных микроорганизмов
- TLR-4 – распознает PAMP грамотрицательных микроорганизмов
- TLR-9 – распознает вирусы (точнее ДНК)

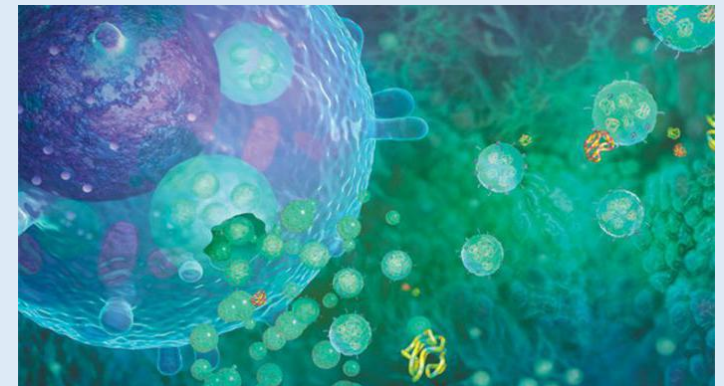
После связывания Toll-подобных рецепторов с соответствующими лигандами микроорганизмов различного происхождения происходит цепь внутриклеточных событий.



Эти структуры взаимодействуют со специализированными паттерн-распознающими (PRR) рецепторами на поверхности клеток доиммунного воспаления (макрофаг, дендритные клетки).

Основные функции PRR

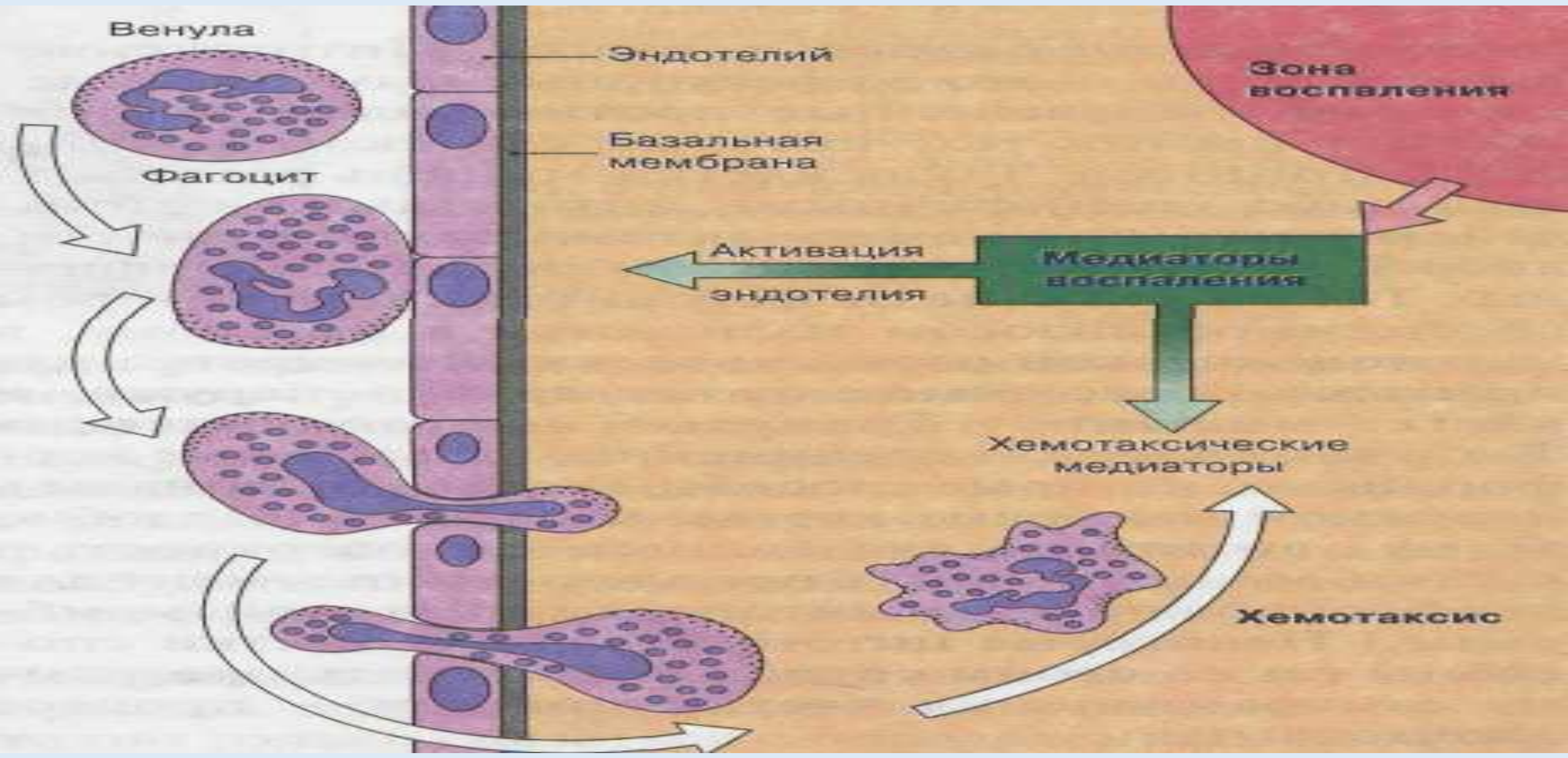
- опсонизация
- активация компонента
- синтез провоспалительных цитокинов
- индукция апоптоза
- фагоцитоз



ФАГОЦИТОЗ

ЭТО ПОГЛОЩЕНИЕ ГРАНУЛОЦИТАМИ
(НЕЙТРОФИЛАМИ, ЭОЗИНОФИЛАМИ,
БАЗОФИЛАМИ) И АГРАНУЛОЦИТАМИ
(МОНОЦИТАМИ/МАКРОФАГАМИ) ЧАСТИЦ
ДИАМЕТРОМ БОЛЕЕ 0,1 МКМ

Хемотаксис



Характеристики фагоцитирующих клеток

Клетки	Источник	Формы участия в защитных реакциях
Нейтрофилы	Костный мозг; после дифференцировки выходят в кровотоки	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных факторов
Эозинофилы	Тот же	Секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных факторов, направленных против паразитов (простейшие и гельминты)
Моноциты	Костный мозг; после дифференцировки промоноциты выходят в кровотоки	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных факторов (включая цитокины)
Макрофаги (клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, гистиоциты, перитонеальные макрофаги, клетки микроглии, макрофаги селезёнки и др.)	Моноциты периферической крови	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных факторов; синтез компонентов комплемента, активатора плазминогена и других протеаз; секреция медиаторов и компонентов клеточных мембран, включая продукты I и II классов МНС; участие в иммунных реакциях

Традиционно выделяют 8 стадий фагоцитоза:

- ❖ приближение к объекту фагоцитоза в результате хемотаксиса;
- ❖ адгезия;
- ❖ активация мембраны;
- ❖ погружение;
- ❖ образование фагосомы;
- ❖ слияние фагосомы и лизосомы;
- ❖ киллинг и расщепление объектов фагоцитоза;
- ❖ выброс продуктов деградации.



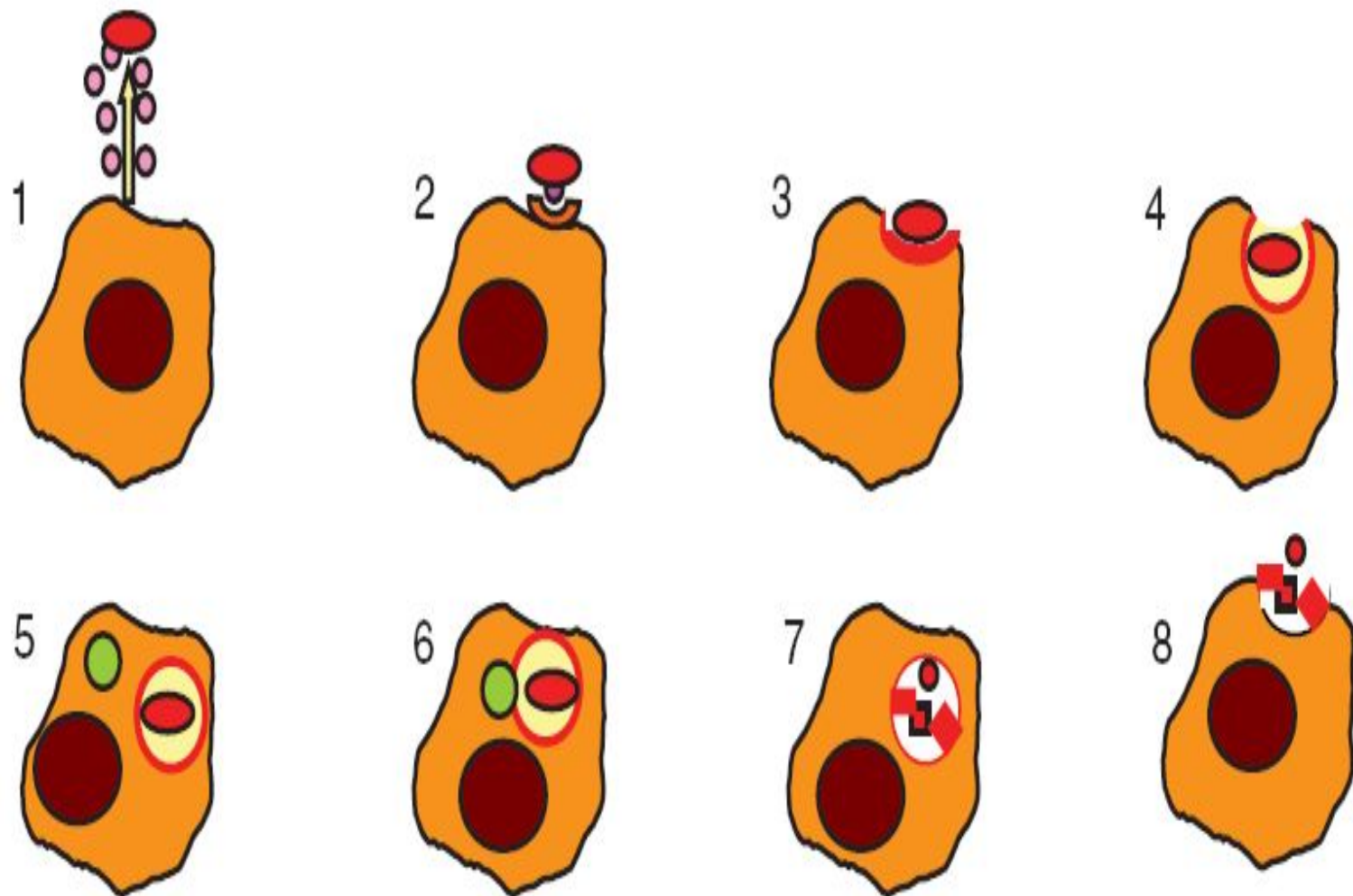


Рис. 2.25. Стадии фагоцитоза: 1 — хемотаксис; 2 — адгезия; 3 — активация мембраны; 4 — погружение; 5 — образование фагосомы; 6 — слияние фагосомы и лизосомы; 7 — киллинг и расщепление; 8 — выброс продуктов деградации

Условно весь процесс принято делить на несколько этапов.

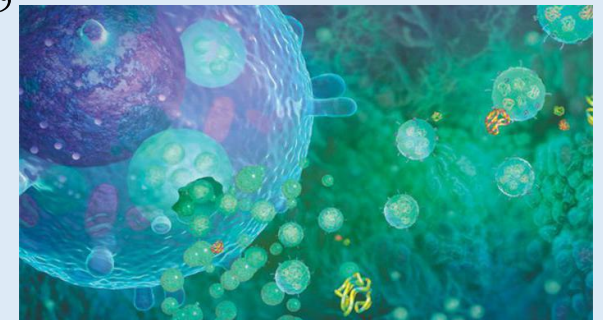
Первым из них считается хемотаксическое перемещение фагоцитирующей клетки к объекту фагоцитирования.

Аттрактантами для фагоцитов могут являться как вещества, выделяемые проникшим во внутреннюю среду чужеродным агентом, так и вещества, появившиеся в тканевой жидкости в результате воздействия чужеродного агента на клетки организма.



- Наиболее типичными хемоаттрактантами собственного происхождения являются:
- медиаторы воспаления (лейкотриен В4, гистамин и др.),
- продукты активации системы комплемента (С3а и С5а),
- образующиеся при запуске системы свертывания крови вещества (тромбин, фибрин),
- выделяемые различными клетками крови цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-2 и др.).

- Для этих веществ на поверхности фагоцитирующих клеток имеются специфические рецепторы, присоединение к которым действующего агента вызывает изменение связанного с рецепторами белка G, что приводит к запуску целого ряда процессов.
- повышается восприимчивость клеток к различного рода активирующим факторам,
- повышается секреторная активность фагоцитов,
- перестройка цитоскелета,
- поляризация клетки.

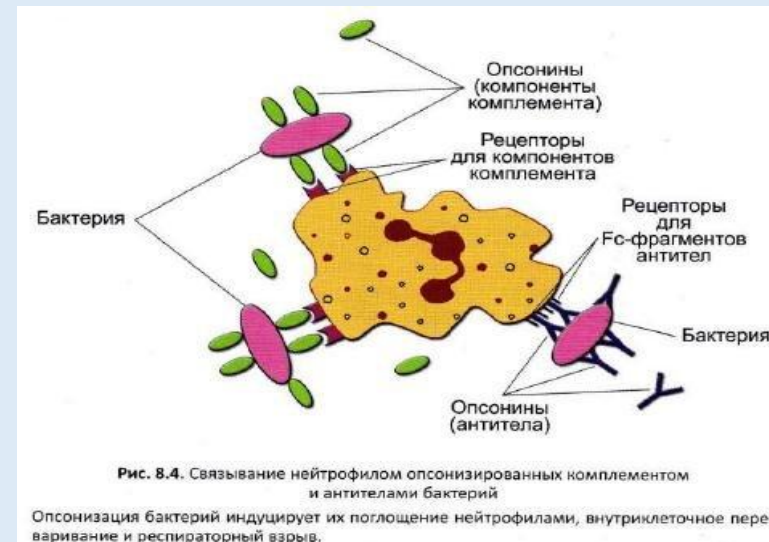
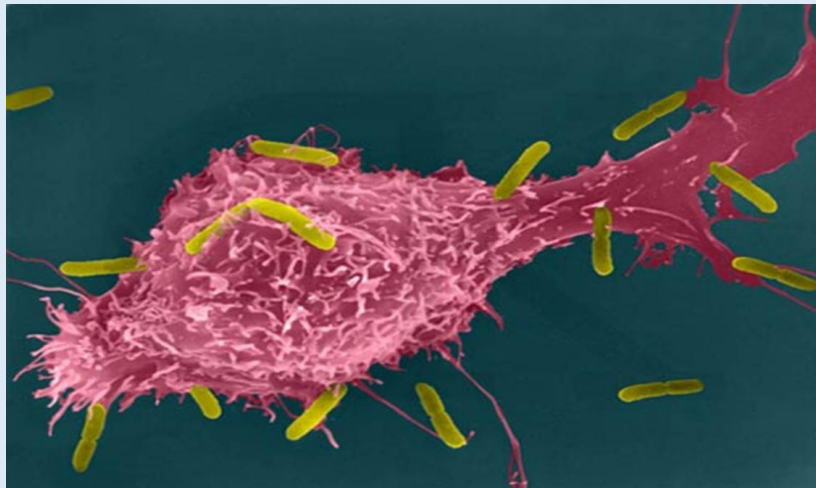


- Клетка из округлой становится треугольной, обращенной в сторону движения. В части цитоплазмы уменьшается количество органелл и появляется сеть состоящих из F-актина микрофиламентов, сокращение которых и определяет движение всей клетки в нужном направлении.







Связывание фагоцита и чужеродного объекта.

- Стадия прилипания включает опсонизацию, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза.
- Опсонизация - процесс адсорбции на поверхности чужеродного объекта опсонинов - веществ, являющихся молекулярными посредниками при взаимодействии фагоцитов с фагоцитируемым объектом.



Существует 2 основных варианта опсонизации: в одном случае опсонизирующие агенты — антитела класса IgG, а в другом — фрагмент С3-компонента комплемента С3b. Часто оба фактора опсонизируют клетку совместно.

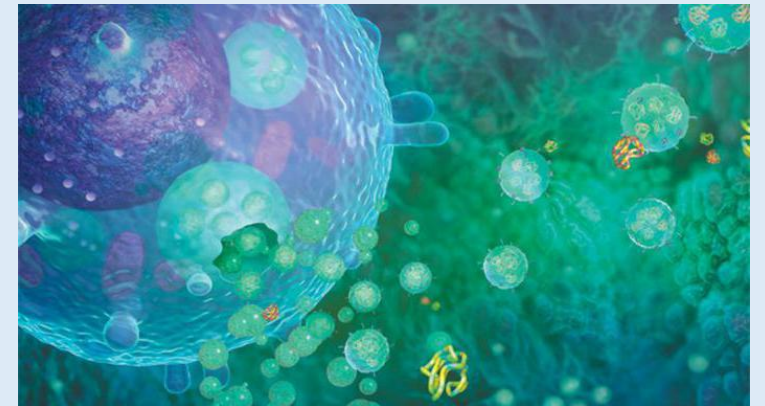
Опсонизация

Фагоцит	Опсонин	Связывание
1 	-	±
2 	Комплемент С3b	++
3 	Антитело	++
4 	Антитело и комплемент, компонент С3b	++++

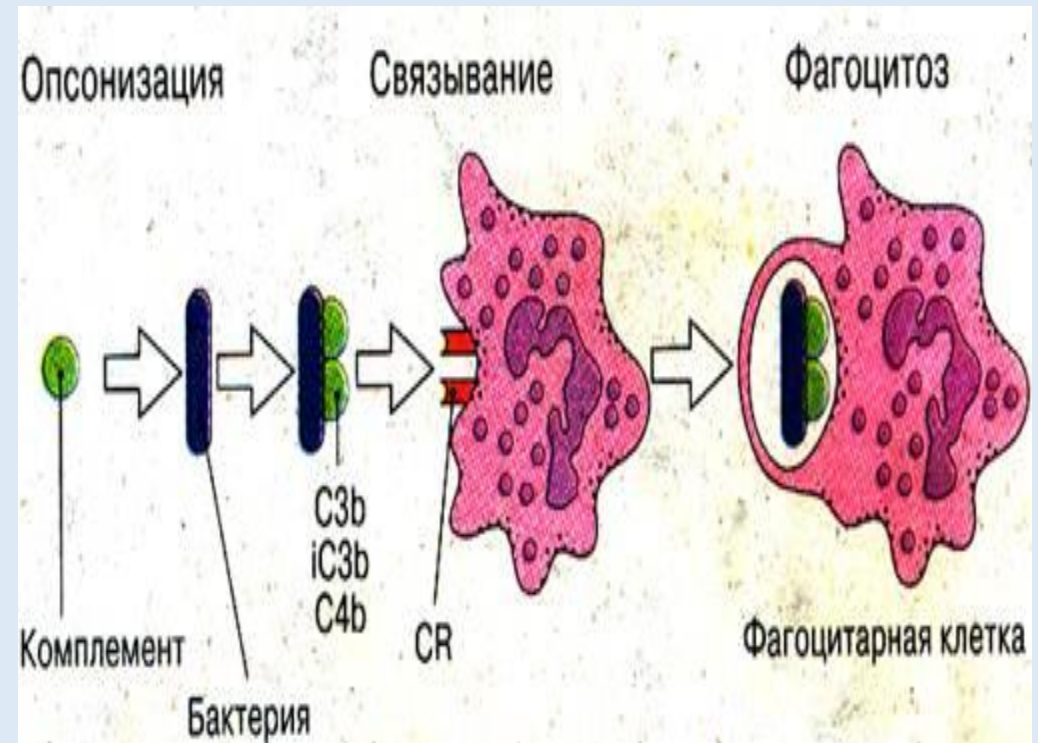
РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ОПСОНИНОВ (Fc- И C3-РЕЦЕПТОРЫ)

Распознавание патогенов и других клеток, опсонизированных антителами класса IgG, осуществляется с помощью Fc-рецепторов (FcγR), экспрессированных на поверхности фагоцитов.

Эти рецепторы распознают участки хвостовой части молекул иммуноглобулинов IgG-класса (в наибольшей степени субклассов IgG1 и IgG3).



С3-рецепторы играют важную роль в контроле активации комплемента, ингибируя связывание С3 с поверхностью собственных клеток и ускоряя отделение компонентов комплемента от иммунных комплексов.



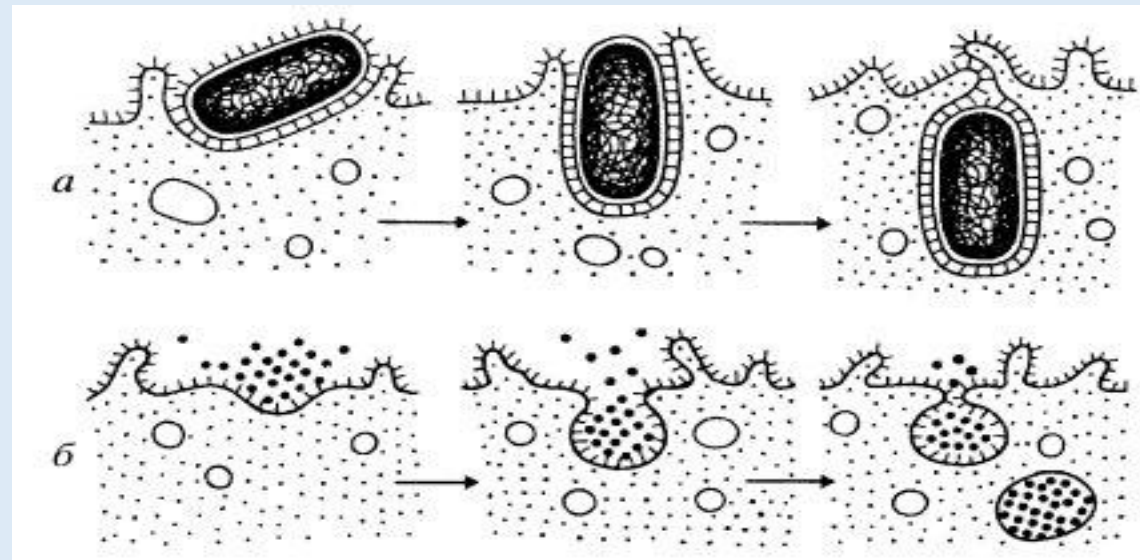
СТАДИЯ АКТИВАЦИИ МЕМБРАНЫ

На начальных стадиях фагоцитоза основные события происходят на обращенном к мишени участке поляризованной клетки, где должна сформироваться временная структура, называемая фагоцитарной чашей (*phagocytic cup*).

На поверхности патогена обычно фиксировано несколько молекул антител. Они обуславливают объединение Fc-рецепторов в кластеры в результате перекрестного сшивания. Это приводит к активации прилежащих к цитоплазматической части рецепторов тирозинкиназ.

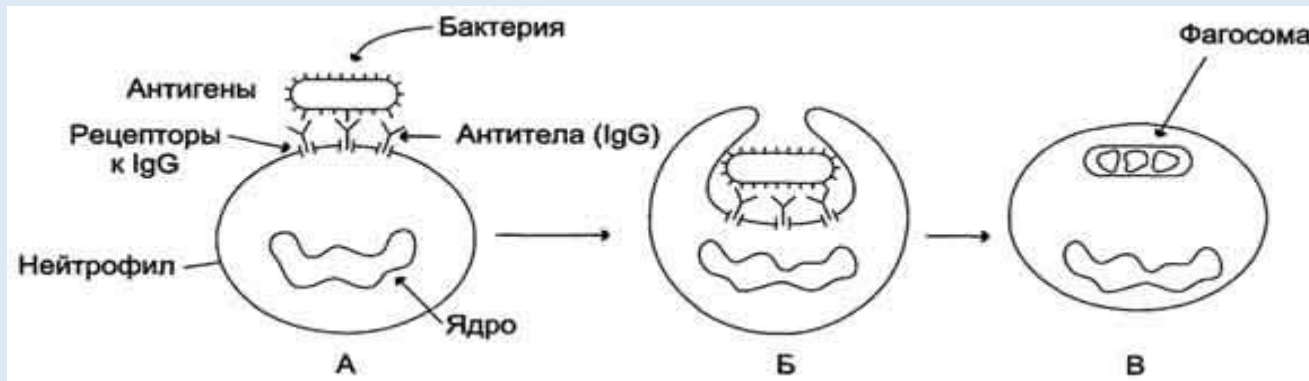
Эти киназы фосфорилируют цитоплазматические участки рецептора, в том числе остатки тирозина

Следующий этап активации направлен на образование продуктов, участвующих в полимеризации актина — процесс, на котором основан фагоцитоз. Нити актина окружают основание формирующейся фагоцитарной чаши. За их адгезию к мембране в этих участках отвечают белки, активируемые протеинкиназой С.



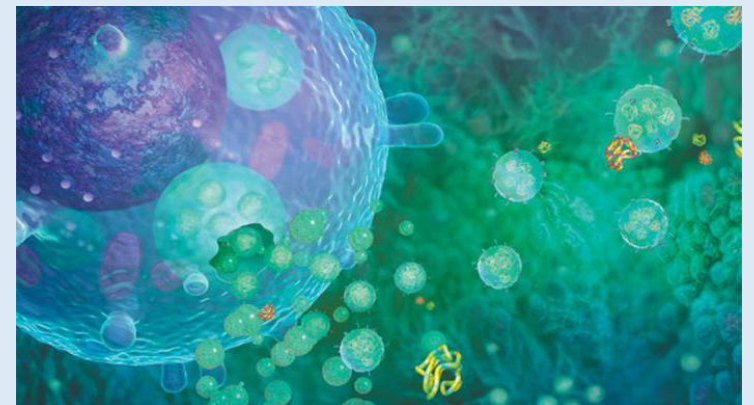
СТАДИИ ПОГРУЖЕНИЯ И ОБРАЗОВАНИЯ ФАГОСОМЫ.

Погружение частицы обусловлено сокращением нитей актина, сконцентрированных вокруг фагоцитарной чаши. Погружение формирующейся фагосомы в клетку завершается смыканием над ней мембраны, подобно застежке-молнии. Сразу после этого нити актина исчезают из окружения фагосомы. В то же время актиновые филаменты формируют нити, отходящие от фагосомы внутрь клетки, и их сокращение перемещает фагосому в глубь цитоплазмы.



Сразу после образования фагосома не несет бактерицидных веществ и ферментов, способных разрушить патоген.

Показатель созревания фагосомы — смена мембранных маркеров фагосом: сначала на ее мембране присутствуют маркеры ранних эндосом, затем они сменяются маркерами поздних эндосом. При созревании фагосомы претерпевают изменения, характерные для эндосом в целом. Слияние с эндосомами реализуется по механизму, сходному с механизмом доставки мембран к фагоцитарной чаше.



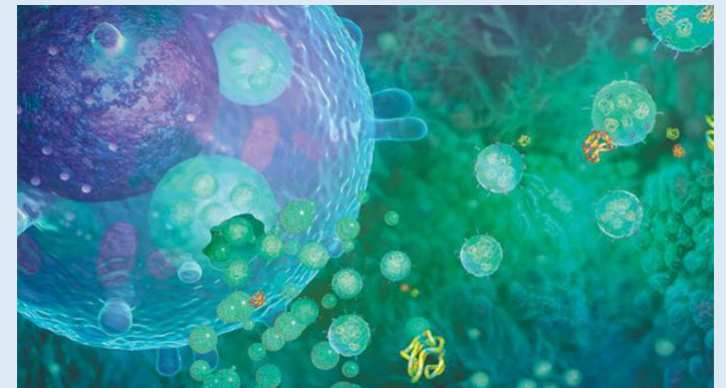
СЛИЯНИЕ ФАГОСОМЫ И ЛИЗОСОМЫ

Решающий вклад в созревание фагосом и обретение ими способности убивать и расщеплять поглощенные объекты вносят лизосомы. Слияние фагосомы и лизосомы рассматривают как момент формирования фаголизосомы. В нейтрофилах источник бактерицидных веществ и ферментов для фагосомы — специализированные лизосомоподобные гранулы — специфические (нейтральные, раньше всего сливающиеся с фагосомами), азурофильные (кислые, сливающиеся с фагосомами позже), желатиновые, а также секреторные гранулы.

- Сформированная фаголизосома — клеточная органелла, специализированная для осуществления киллинга и расщепления фагоцитированных корпускулярных объектов.

Стадия киллинга

обеспечивается наличием в фагоцитах бактерицидных факторов, которые выделяются в фагосому или окружающей объект среду (дистантный бактерицидный эффект). Киллинг жизнеспособных микроорганизмов осуществляется с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов.

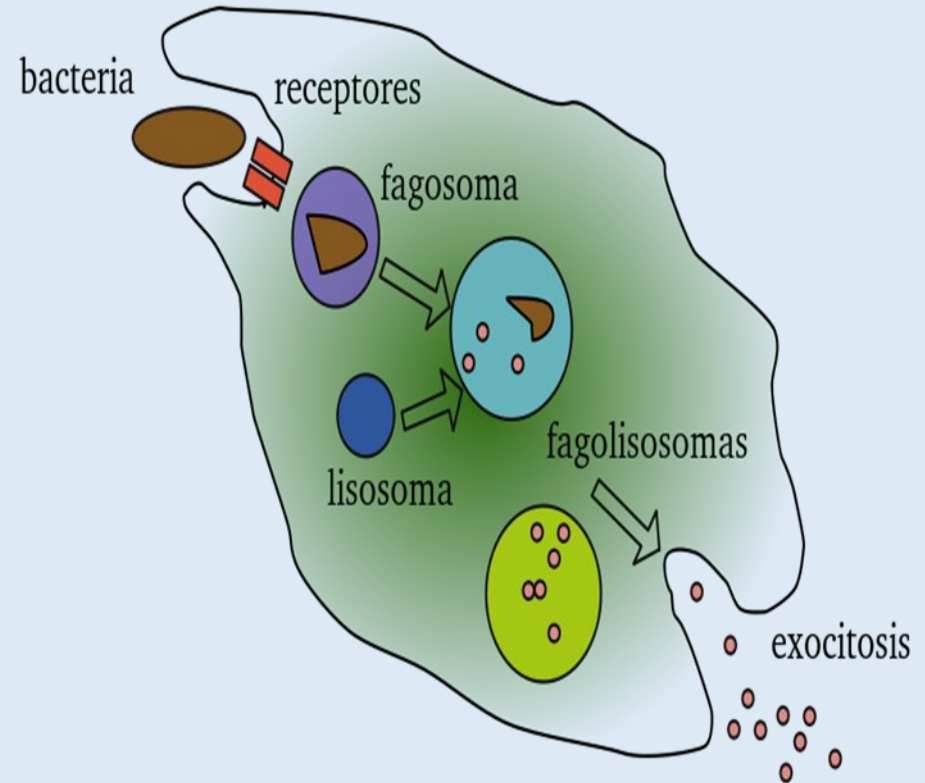


- Кислородзависимые механизмы связаны с образованием активных форм кислорода, обеспечивающих микробицидное действие
- К ним относят:
- Продукты «респираторного взрыва»: супероксидный анион-радикал, миелопероксидаза и др.
- Кислороднезависимые механизмы: гибель и разрушение микробов под влиянием факторов:
- Кислой среды фаголизосомы
- Гидролитических ферментов-лизоцима, щелочной фосфатазы
- Микробицидных белков и пептидов – катионных белков, лактоферрина, лизоцима.

Образующиеся активные радикалы обуславливают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действия указанных выше агентов, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных неферментных факторов (глутатион, витамины Е, С, жирные кислоты) и ферментов (устраняющий супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H_2O_2).

ВЫБРОС ФАГОЦИТАМИ ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ (ДЕГРАДУЛЯЦИЯ)

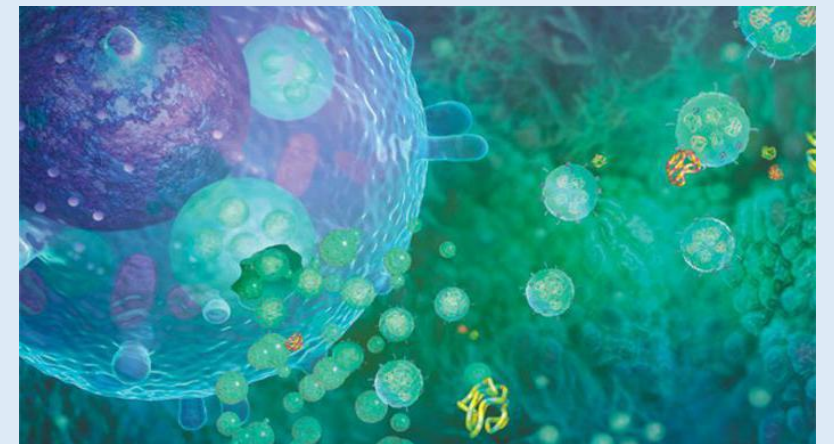
Заключительная фаза фагоцитоза — выброс содержимого фаголизосом путем дегрануляции. За счет сокращения нитей актомиозина фаголизосомы транспортируются по каркасу из микротрубочек к клеточной мембране и сливаются ней.



Образовавшиеся продукты какое-то время хранятся в остаточных тельцах и могут утилизироваться клеткой или выводиться из неё путём экзоцитоза.

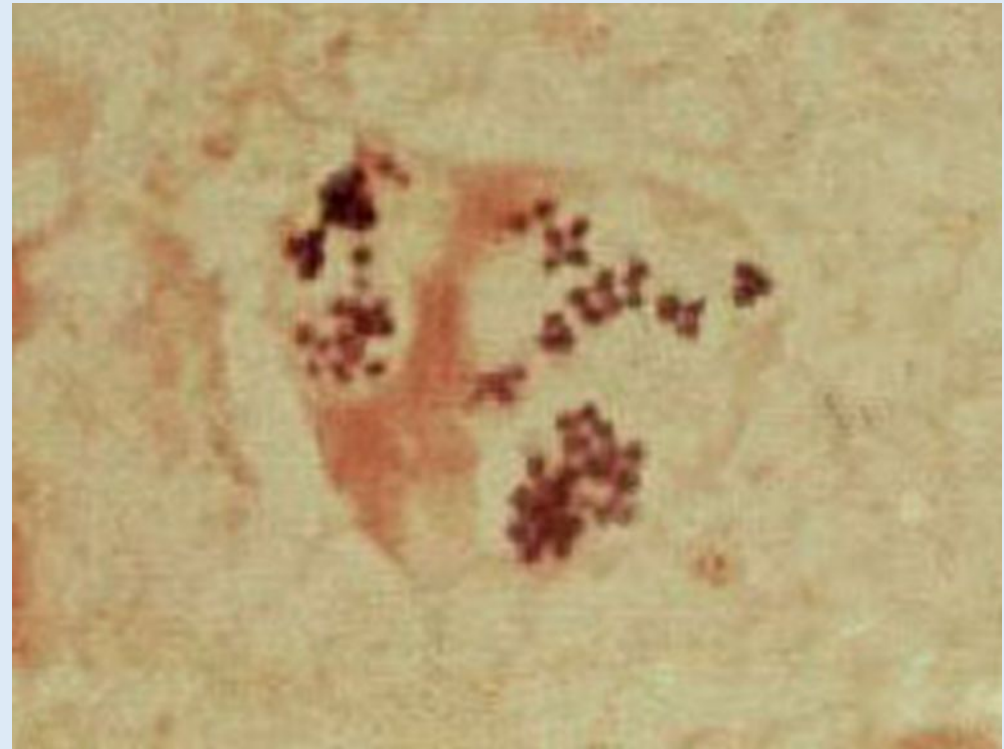
Незавершённый фагоцитоз

При незавершенном фагоцитозе чужеродные клетки, поглощенные фагоцитами, остаются жизнеспособными. Некоторые микроорганизмы, снабжённые капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосом и лизосом.

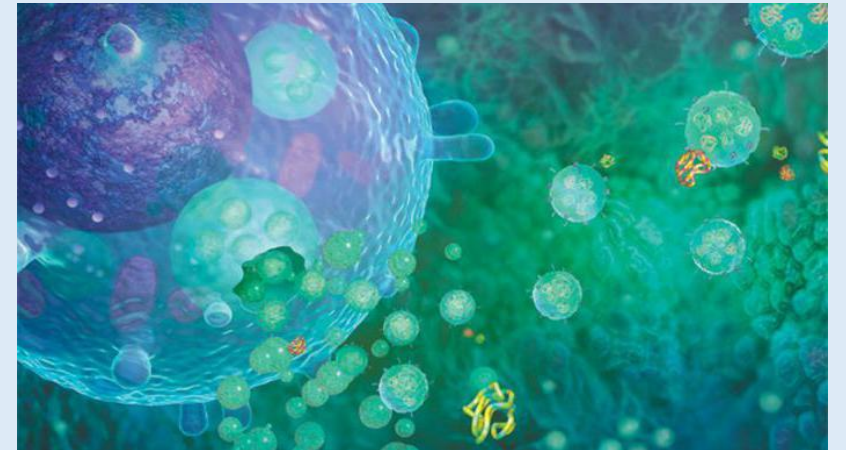


Незавершенный фагоцитоз

Примером незавершенного фагоцитоза является поглощение гонококков в организме, не имеющем к ним иммунитета. При незавершенном процессе фагоцитоза болезнетворные микроорганизмы сохраняются внутри фагоцитов, а также разносятся по всему организму. Так, в месте защитного механизма фагоцитоз становится проводником болезни, помогая микроорганизмам распространяться и размножаться. -



Многие факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только сохраняют жизнеспособность внутри клеток, но и способны размножаться. Персистирование патогенов опосредуют три основных механизма.



Механизмы незавершенного фагоцитоза

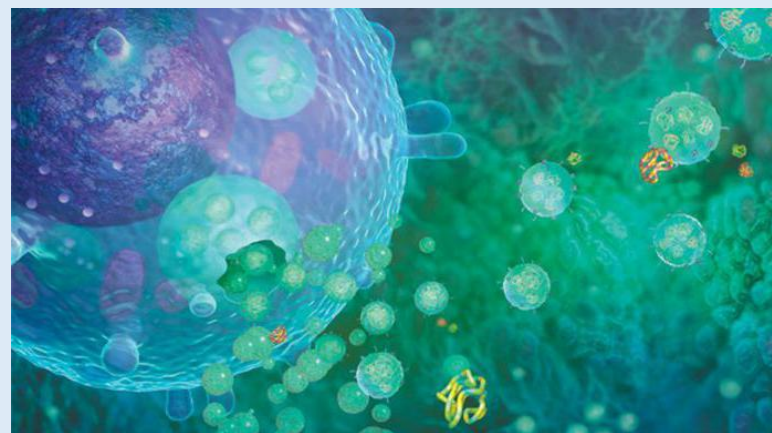
- Блокада фагосома–лизосомального слияния. Этот феномен обнаружен у вирусов (например, у вируса гриппа), бактерий (например, у микобактерий) и простейших (например, у токсоплазм).
- Резистентность к лизосомальным ферментам (например, гонококки и стафилококки).
- Способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (например, риккетсии).

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

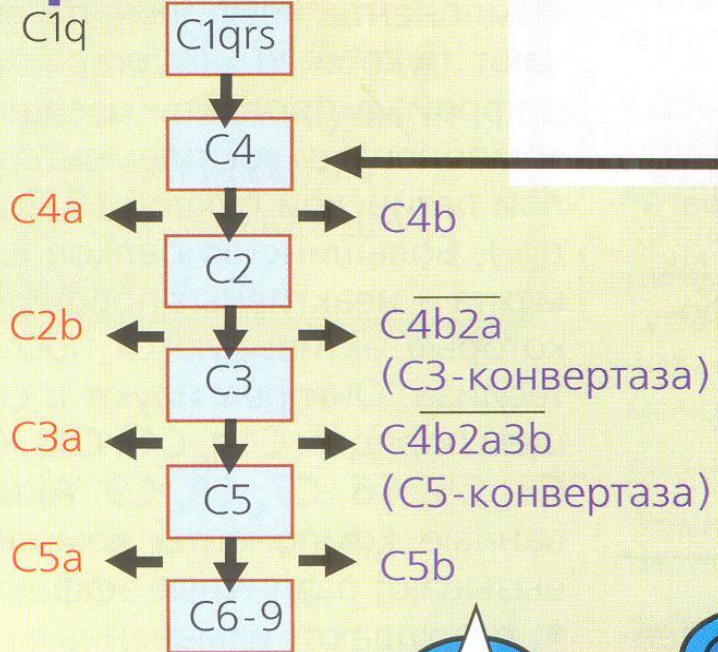
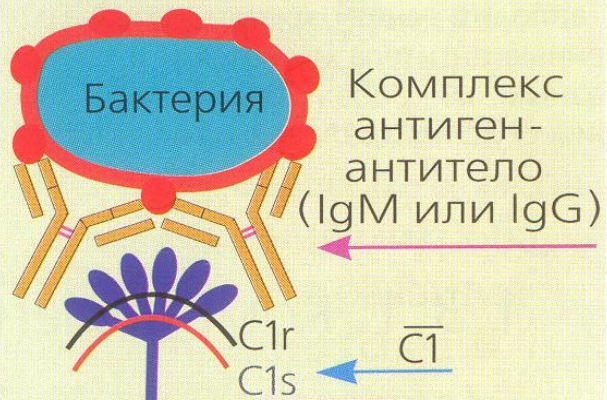


СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

СИСТЕМА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ (БОЛЕЕ 20
КОМПОНЕНТОВ), КОТОРЫЕ НАХОДЯТСЯ В
КРОВИ В НЕАКТИВНОМ СОСТОЯНИИ И МОГУТ
КАСКАДНО АКТИВИРОВАТЬСЯ ПРИ НАЛИЧИИ
АНТИГЕНА



Классический путь

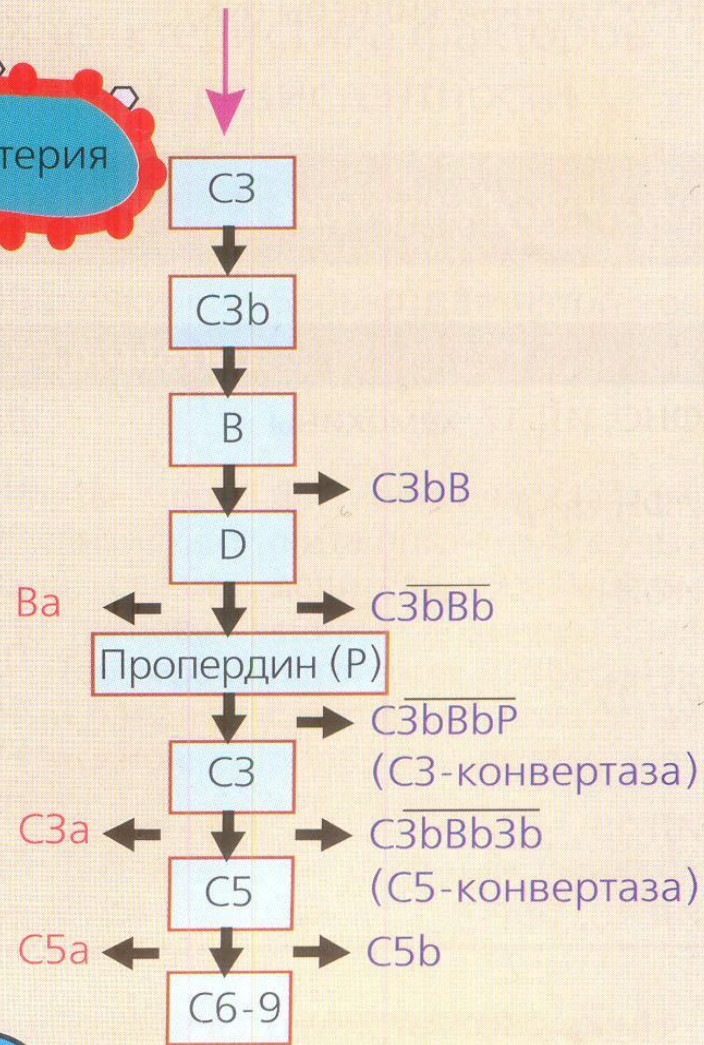


Мембрано-атакующий комплекс

Лектиновый путь



Альтернативный путь



Мембрано-атакующий комплекс

КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА

- АНТИТЕЛОЗАВИСИМЫЙ
- НАЧИНАЕТСЯ ПОСЛЕ ПРИСОЕДИНЕНИЯ C1 К КОМПЛЕКСУ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО
- C5-КОНВЕРТАЗА СИНТЕЗИРУЕТСЯ КАК КОНЕЧНЫЙ ПРОДУКТ КЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ АКТИВАЦИИ
- ДАЛЬНЕЙШАЯ АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ МЕМБРАНО-АТАКУЮЩЕГО КОМПЛЕКСА

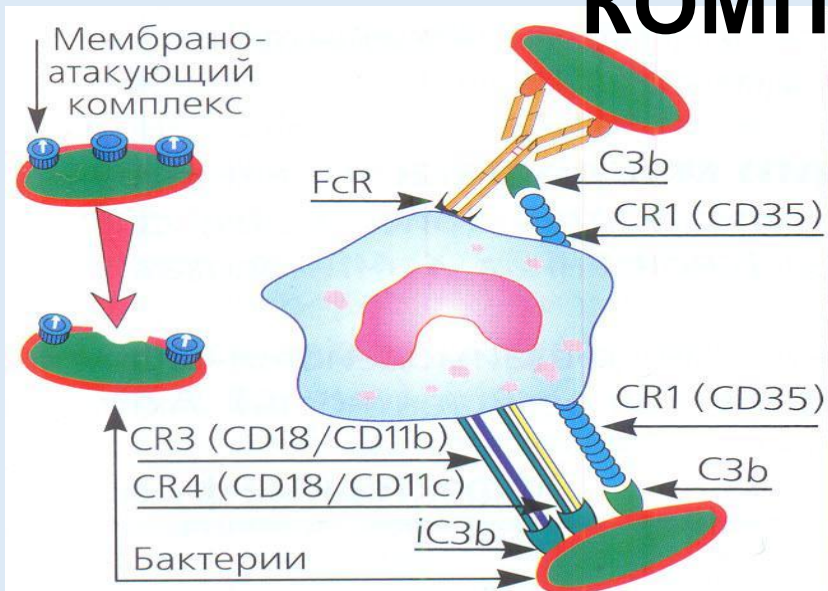
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА

- АКТИВАТОРЫ – КОМПОНЕНТЫ МИКРОБОВ,
АГРЕГАТЫ РАЗЛИЧНЫХ БЕЛКОВ
- ПРОИСХОДИТ **БЕЗ УЧАСТИЯ АНТИТЕЛ**
- БЕЗ УЧАСТИЯ C1, C4, C2
- НАЧИНАЕТСЯ С АКТИВАЦИИ **C3**
- ОБРАЗУЕТСЯ **C3/C5 –КОНВЕРТАЗА**
(ПРОТЕАЗА)

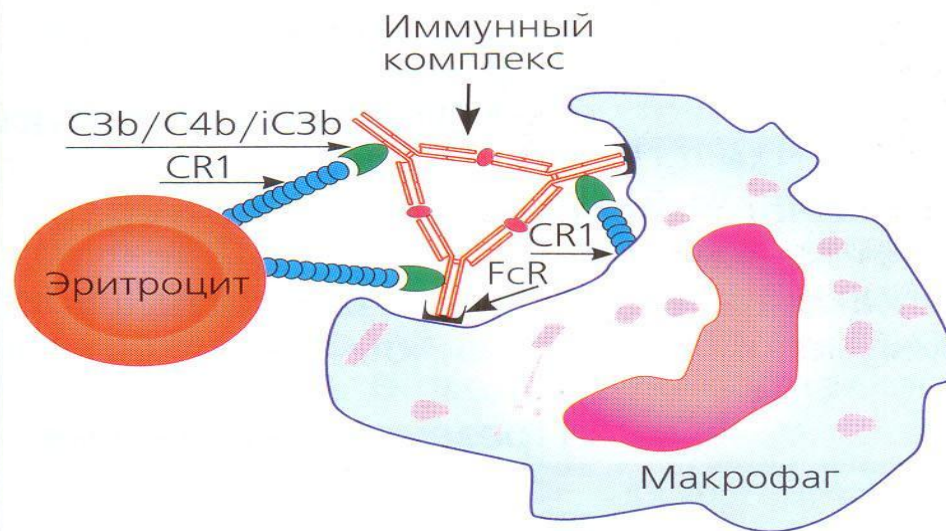
ЛЕКТИНОВЫЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА

- ИНИЦИИРУЕТСЯ МАННОЗОСВЯЗЫВАЮЩИМ БЕЛКОМ – ЛЕКТИНОМ КРОВИ, СТРУКТУРНЫМ АНАЛОГОМ C1q
- МСБ СВЯЗЫВАЕТСЯ С МАННОЗОЙ ПОВЕРХНОСТИ МИКРОБНОЙ КЛЕТКИ
- ПРОИСХОДИТ РАСЩЕПЛЕНИЕ C4, C2
- ОБРАЗУЕТСЯ C3-КОНВЕРТАЗА КЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ

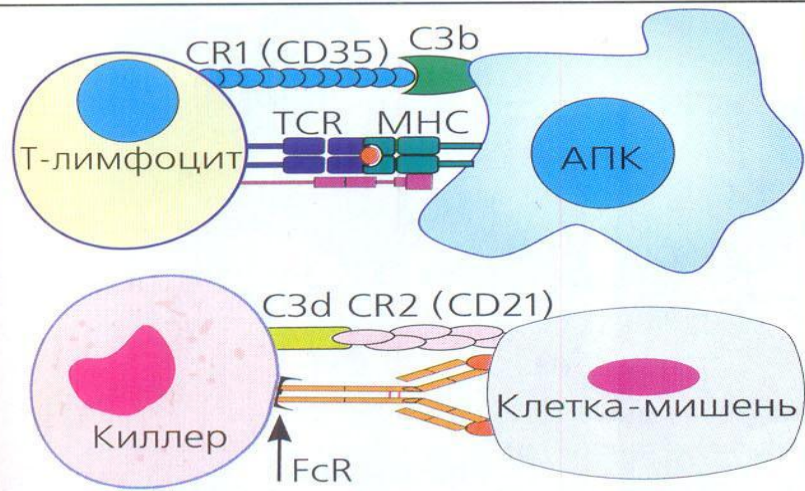
ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ КОМПЛЕМЕНТА



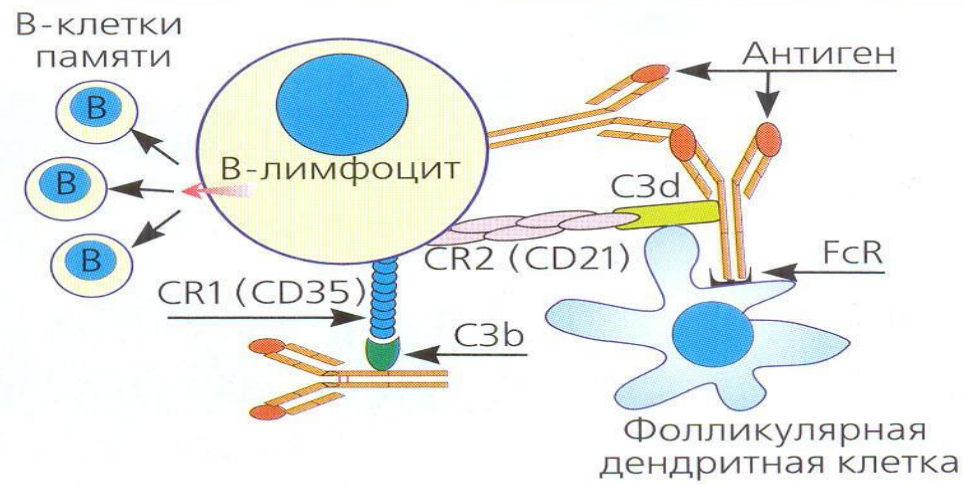
а) Антимикробный эффект



б) Удаление иммунных комплексов



в) Клеточная адгезия



г) Стимуляция В-лимфоцитов

Антимикробные пептиды

- Лизоцим.
- Содержится в сыворотке, крови, слюне, слезах и других тканевых жидкостях 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

Антимикробные пептиды

- 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 С3 компонента, который в свою очередь обладает выраженными антимикробными свойствами, стимулятором фагоцитоза. Все эти субстанции имеются в организме и не нужно времени на их образование

Антимикробные пептиды

- 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.

Белки острой фазы

- Пентраксины:
- - СРБ
- - Сывороточный амилоид Р
- Транспортные /связывающие белки
- - MBL (манонсвязывающий лектин)
- - LBP (ЛПС- связывающий белок)
- Протеазы / Ингибиторы протеаз
- Компоненты комплемента
- Факторы свертывания крови
- - фибриноген

Типы Th и их эффекторные функции

Th группа	Продукты клеток	Клетка-мишень	Возбудители инфекций
Th1	 <p>интерферон - γ IL - 2</p>	<p>Макрофаги Дендритные клетки</p> 	<p>Внутриклеточные бактерии Грибы Вирусы</p>
Th17	 <p>IL - 17A IL - 17F IL - 21 IL - 22</p>	<p>Нейтрофилы</p> 	<p>Бактерии Грибы</p>
Th2	 <p>IL - 4 IL - 13 IL - 5</p>	<p>Эозинофилы Базофилы</p> 	<p>Паразиты</p>

Благодарю за работу

