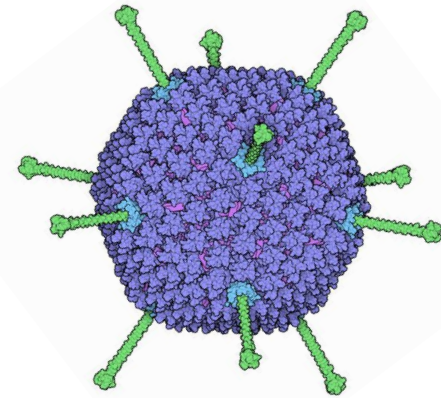


Система врожденного иммунитета

Чаплин А. В.

Чужеродные агенты

- Одной из важнейших опасностей для организма являются генетически чужеродные агенты:
 - Бактерии
 - Вирусы
 - Грибы
 - Простейшие
 - Многоклеточные паразиты
 - Опухолевые клетки



Аденовиру

с

- **Иммунитет** – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации.
- Те или иные способы защиты от чужеродных агентов присутствуют практически у всех живых существ. В эволюционной линии, ведущей к человеку, общий план строения иммунной системы был сформирован на уровне полостных рыб

Принципиальная схема работы



- В некоторых случаях все этапы осуществляются одним и тем же белком (например, лизоцим связывает бактериальный пептидогликан и расщепляет в нём гликозидные связи).
- Однако обычно распознавание осуществляется с помощью специфических **рецепторов**, инициирующих сигнальные каскады.

Два варианта распознавания

Врожденный иммунитет

- Структуры рецепторов закодированы в геноме человека.
- Распознавание и запуск реакции происходят немедленно.
- Эффективность не всегда является достаточной.

Адаптивный иммунитет

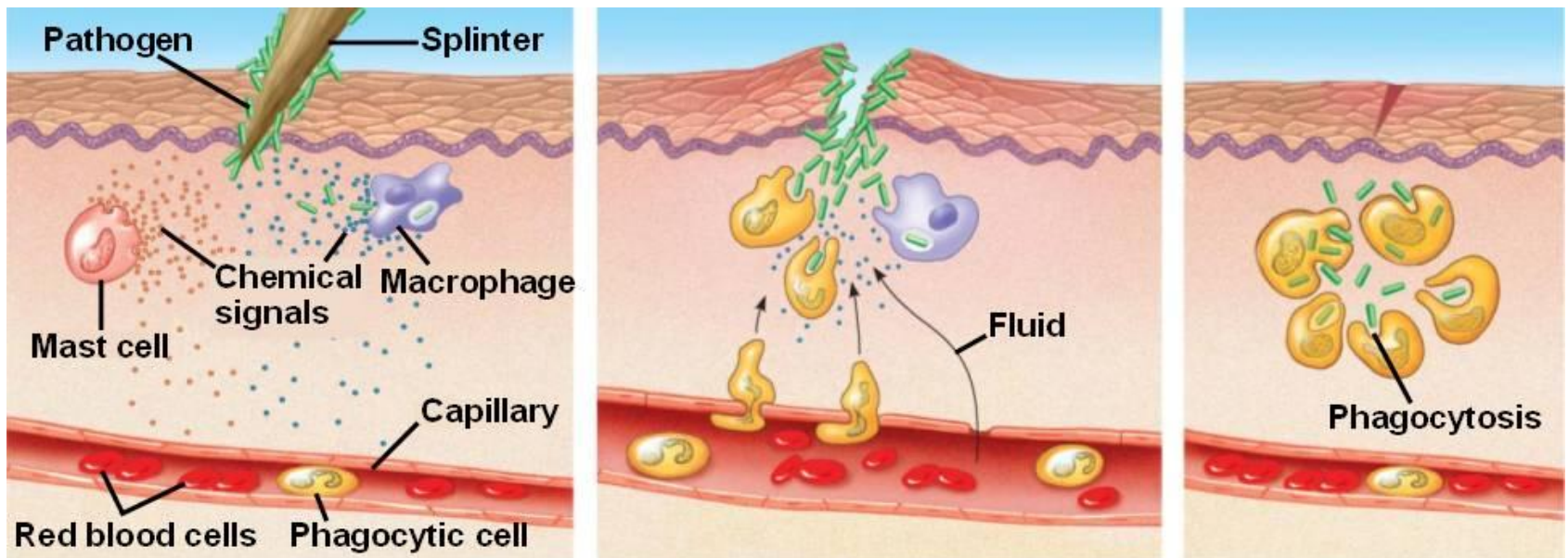
- Структуры рецепторов формируются в ходе жизни человека.
- Система является обучаемой: при первом контакте с чужеродным агентом реакция отложенная, при последующих – происходит немедленно.

Что распознает система врожденного иммунитета

1. Наличие **патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP)** – веществ и структур, которые эволюционно консервативны среди инфекционных агентов, но отсутствуют в организме человека. Примера PAMP являются липополисахарид, флагеллин, фрагменты пептидогликана.
2. Наличие **опасность-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP)** – веществ, которые высвобождаются из разрушенных клеток. Примерами DAMP служат белки HMGB1 и S100.
3. Отсутствие каких-либо молекул, которые должны быть на наших клетках. Например, естественные киллеры (NK-клетки) способны уничтожать клетки, не содержащие на поверхности главный комплекс гистосовместимости I класса.

Воспаление

- Типичным морфологическим проявлением реакции иммунной системы является воспаление.
- В ходе воспаления происходит расширение капилляров с повышением их проницаемости и замедлением кровотока. Через стенку сосудов мигрируют клетки, осуществляющие уничтожение инфекционных агентов.



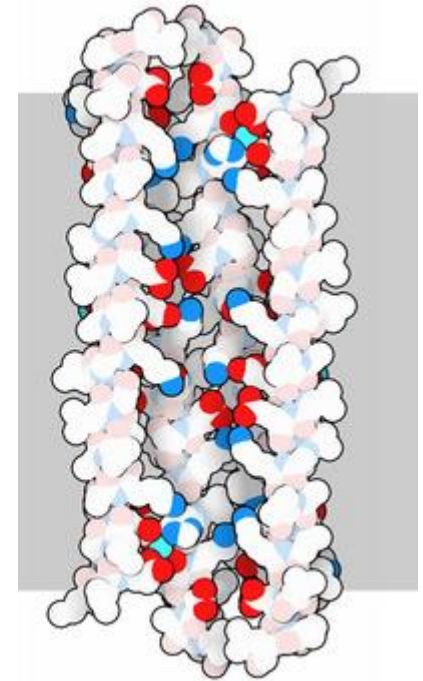
Какие барьеры стоят на пути проникновения инфекционного агента?

Анатомические барьеры

- В большинстве случаев микроорганизмы проникают в тело человека не напрямую через кровь, а вынуждены пройти через анатомические барьеры.
- Наиболее неспецифическими препятствиями для инфекционных агентов являются механические и химические:
 - **Кожа** – низкая температура, малая активность воды, pH около 5.5, отшелушивание.
 - **Желудочно-кишечный тракт** – перистальтика, экстремальные значения pH, желчные кислоты, пищеварительные ферменты.
 - **Дыхательные пути** – мукоцилиарный транспорт.
- Бактерии нормальной микрофлоры способны подавлять размножение патогенов за счёт конкуренции за питательные вещества, а также продукции антимикробных соединений.

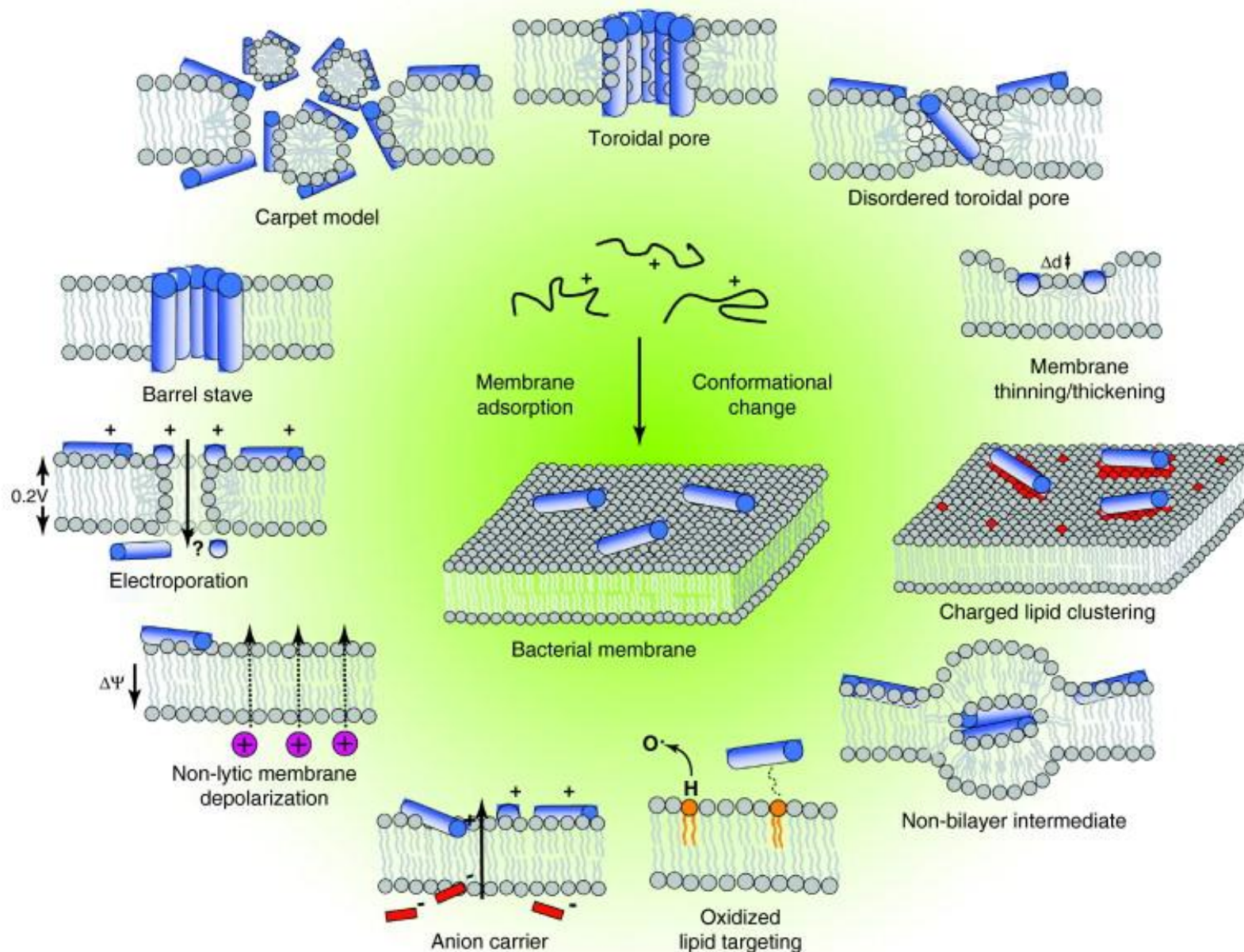
Антимикробные пептиды

- Антимикробные пептиды – синтезируются различными видами эпителиоцитов и лейкоцитов человека.
- Они имеют амфифильные свойства, и основным механизмом их действия является повреждение бактериальных мембран, которые имеют более выраженный отрицательный заряд поверхности по сравнению с эукариотическими мембранами.
- Основными антимикробными пептидами человека являются **дефензины**, **кателицидин (LL-37)**, **дермицидин**.



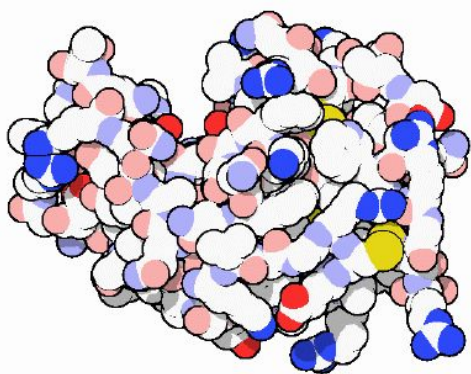
Гексамер
дермицидина,
пронизывающи
й
мембрану

Модели действия антимикробных пептидов

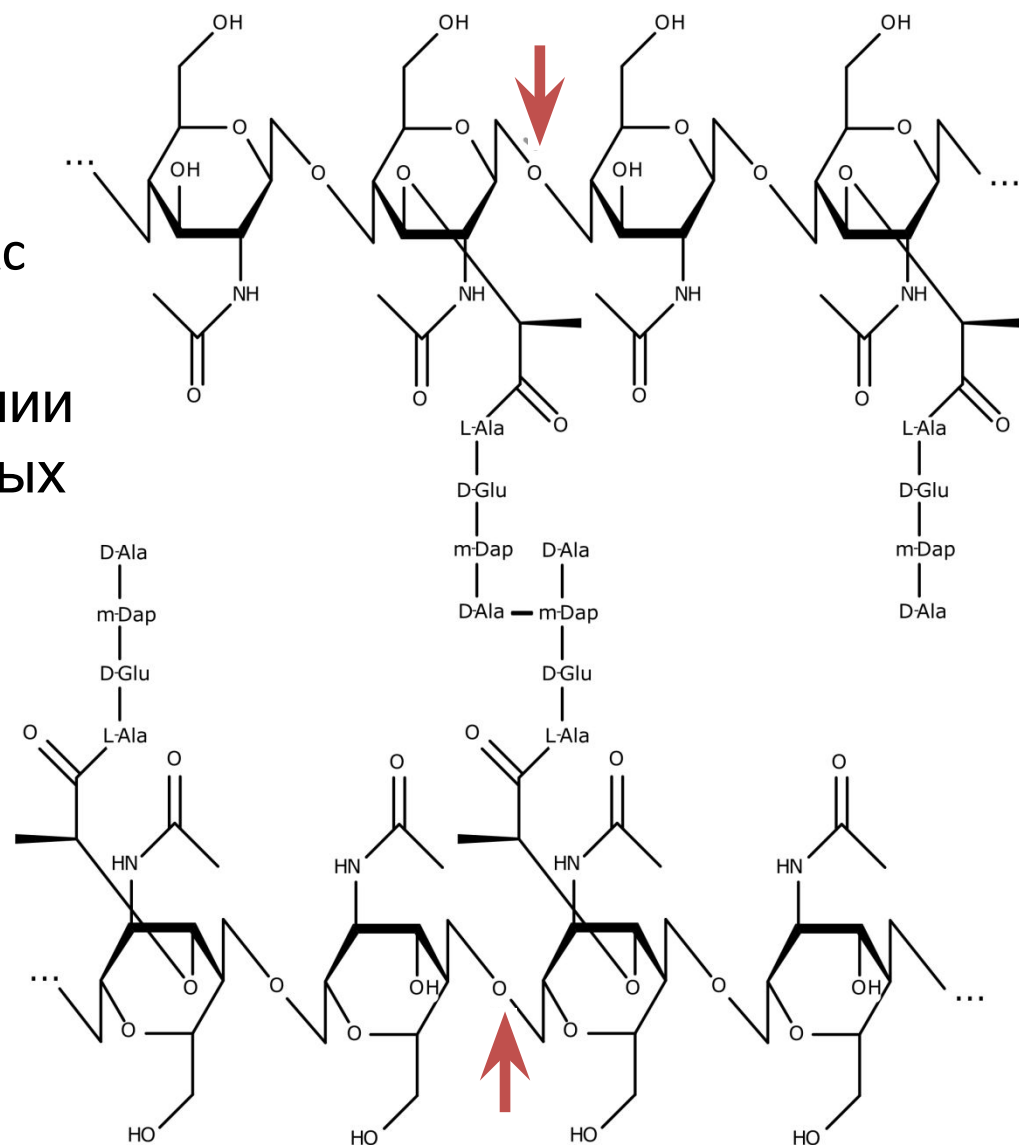


Лизоцим способен разрушать пептидогликан

- Лизоцим – это фермент, гидролизующий $\beta(1\rightarrow4)$ гликозидную связь между остатками MurNAc и GluNAc в пептидогликане.
- Высокоактивен в отношении многим грамположительных бактерий.

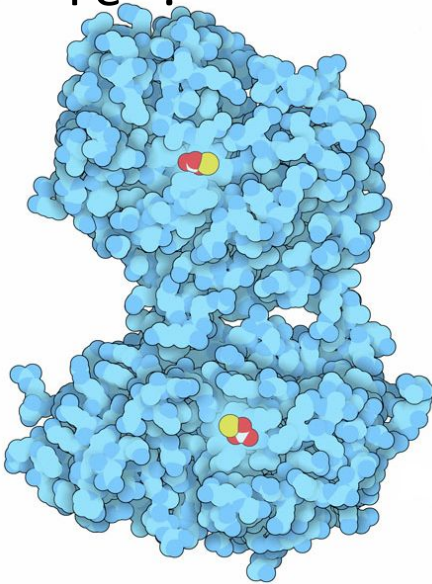


Лизоцим



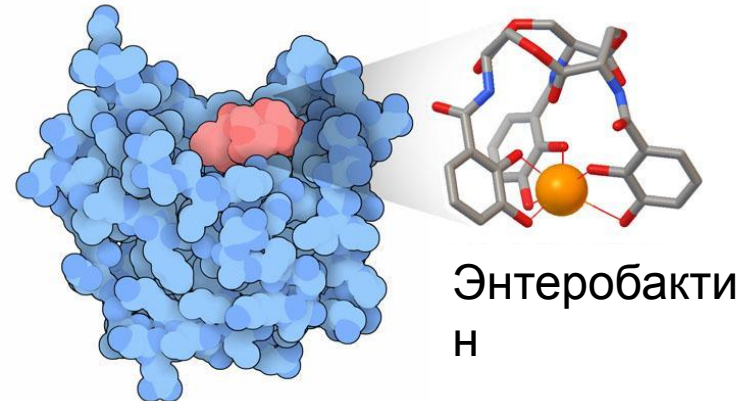
Конкуренция за ионы железа

- Усвоение железа бактериями обычно осуществляется за счёт синтеза **сидерофоров**, образующие комплексы с ионами Fe^{3+} .



- Лактоферрин** – белок, способный прочно связывать ионы Fe^{3+} , конкурируя за них с бактериальными сидерофорами. Также он имеет рибонуклеазную активность, а его фрагмент **лактоферрицин**, образующийся при протелитическом расщеплении, обладает свойствами антимикробного пептида.

- Сидерокалин** - белок, способный прочно связывать многие бактериальные сидерофоры, содержащие катехольные



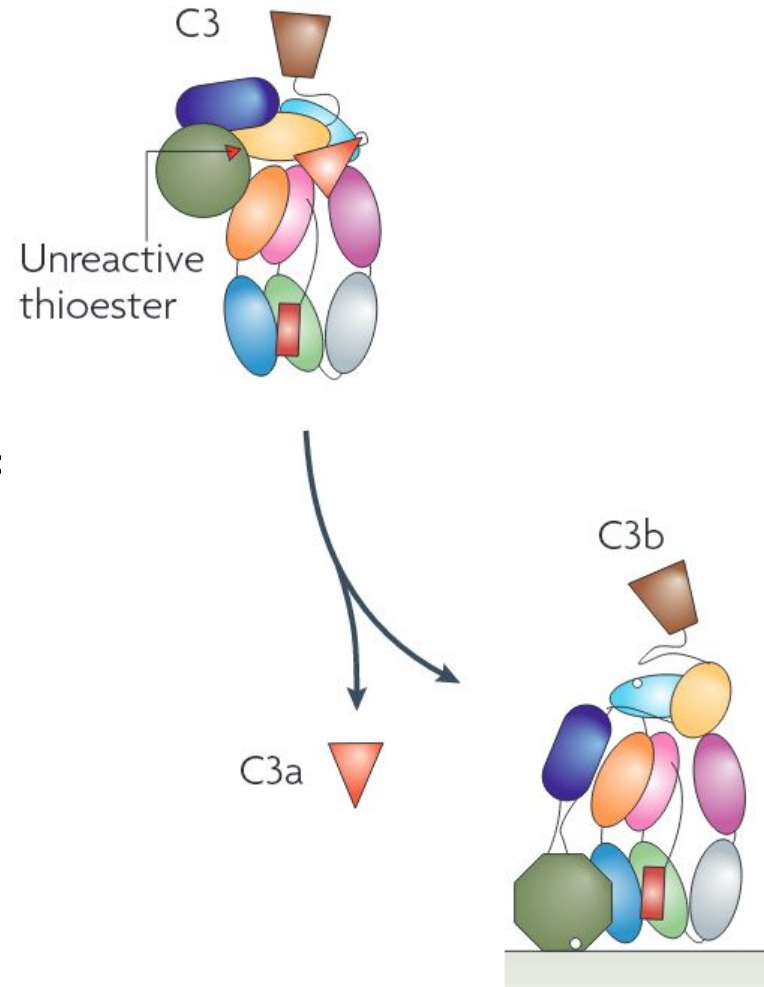
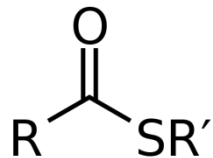
А существуют ли более сложные гуморальные механизмы защиты?

Система комплемента

- Комплемент – система из около 50 белков, циркулирующих в крови или связанных с поверхностью клеток.
- Девять основных белков системы были обозначены буквой «С», другие белки обозначаются как В, D, Р, Н и др.
- В норме компоненты системы комплемента преимущественно находятся в неактивной форме. Для приобретения биологической ферментативной активности они должны быть подвергнуты каскадной протеолитической активации.

Компонент комплемента C3

- Центральным и наиболее эволюционно древним компонентом комплемента является белок **C3**.
- Он содержит в своей структуре нестабильную сложнотиоэфирную связь.
- При протеолитическом расщеплении C3 на фрагменты C3a и C3b эта связь разрывается, и фрагмент C3b **ковалентно присоединяется** к ближайшей поверхности.

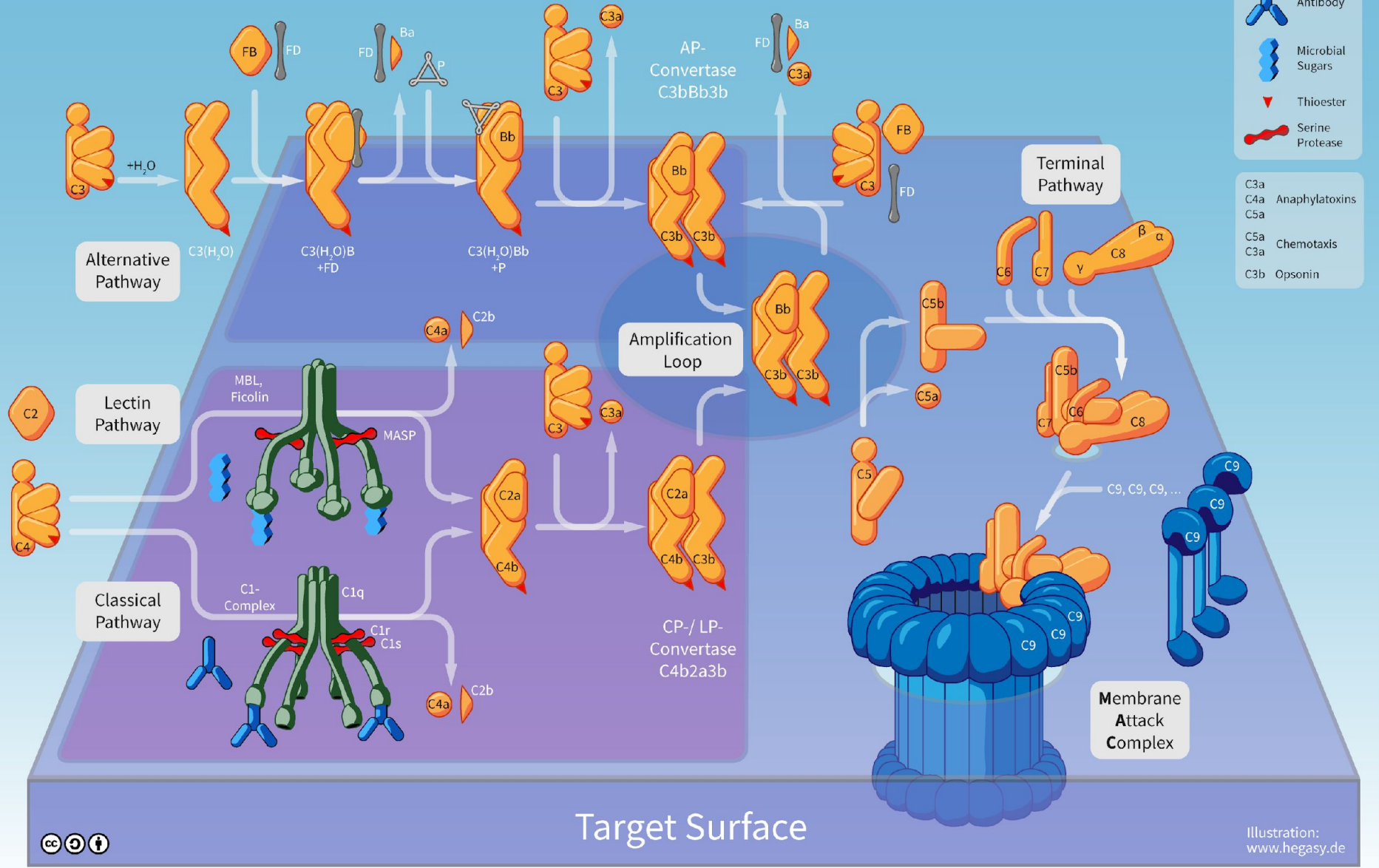




Complement System

- Properdin
- Antibody
- Microbial Sugars
- Thioester
- Serine Protease

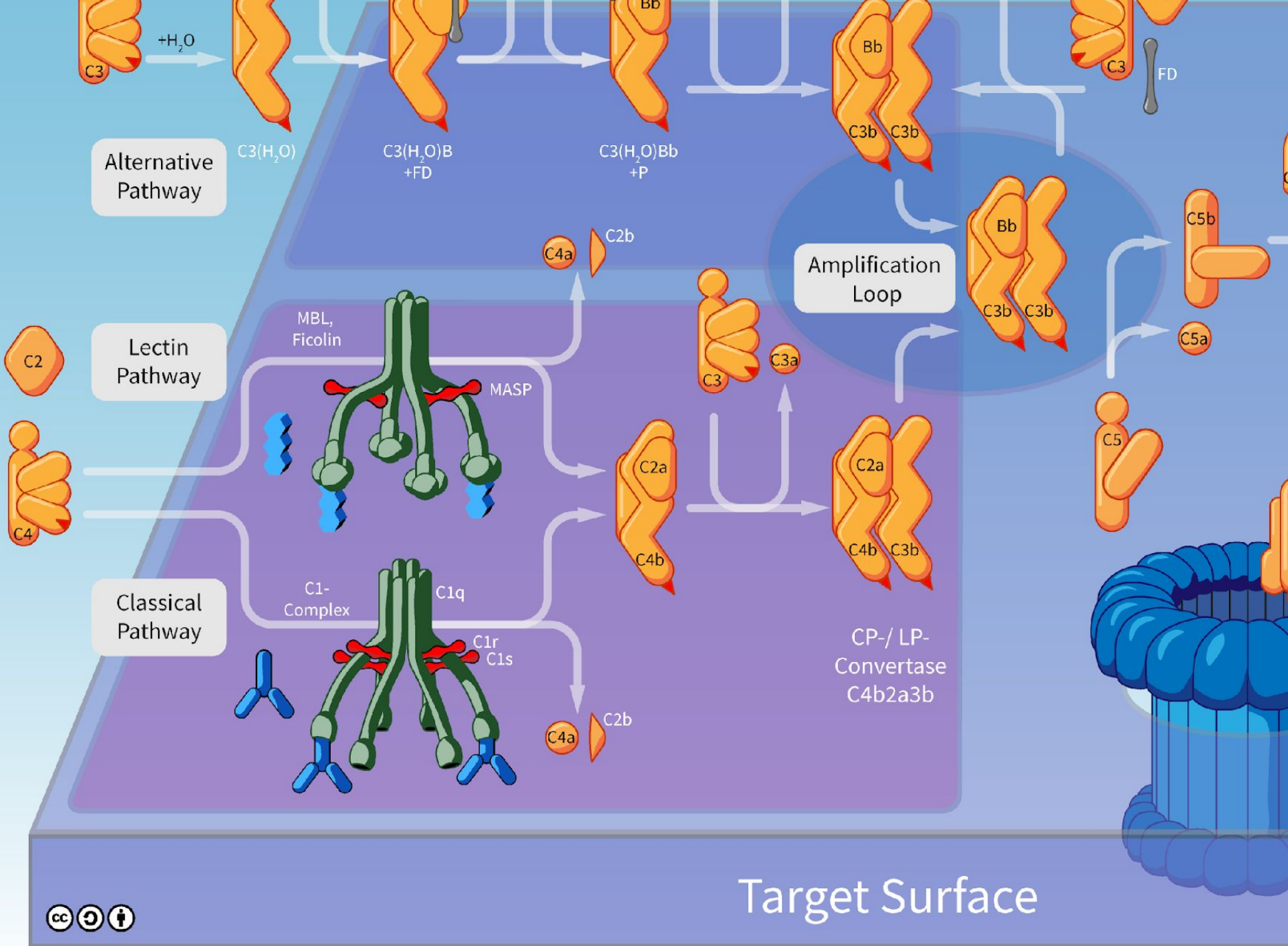
- C3a Anaphylatoxins
- C4a Anaphylatoxins
- C5a Chemotaxis
- C3b Opsonin



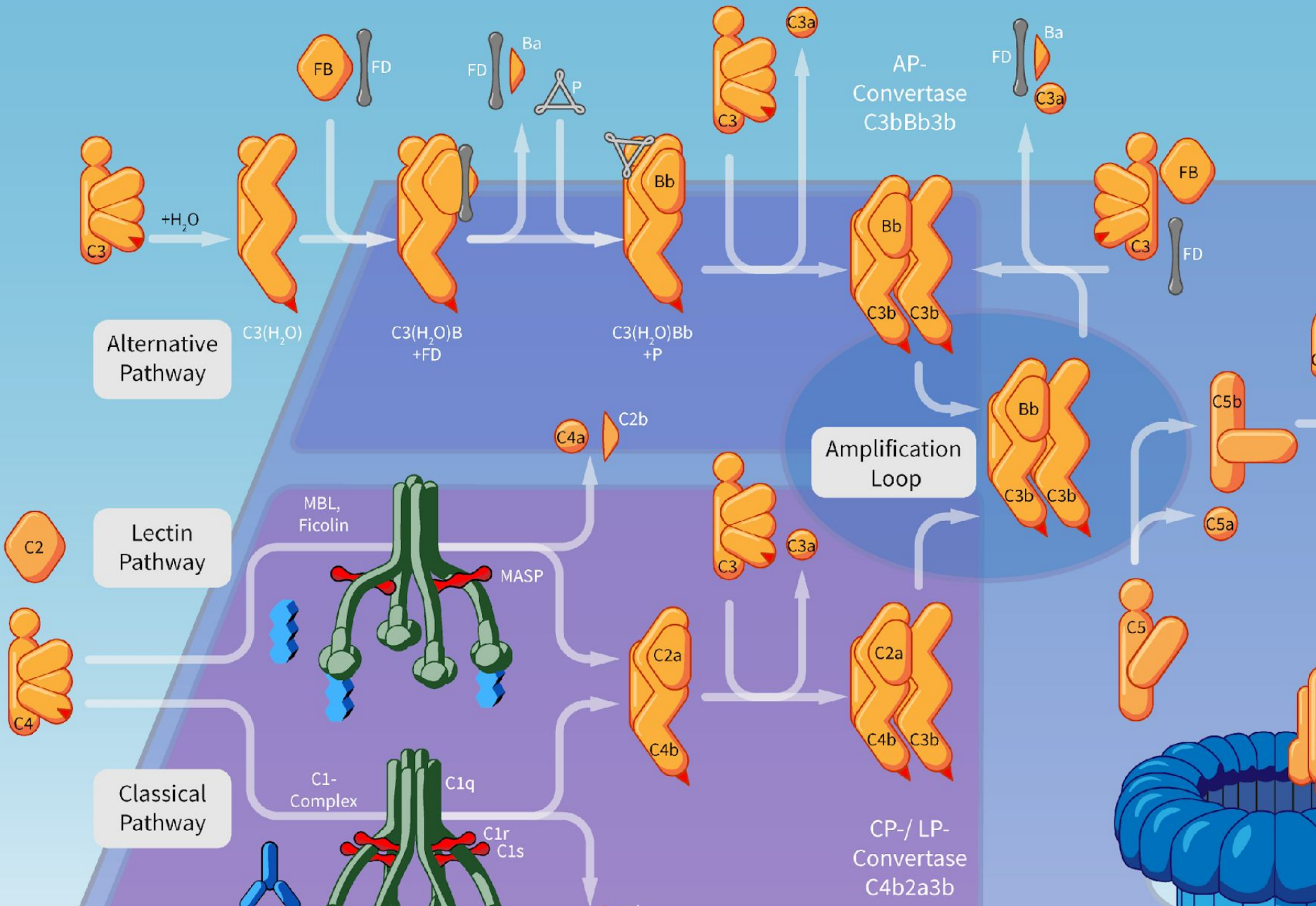
Target Surface

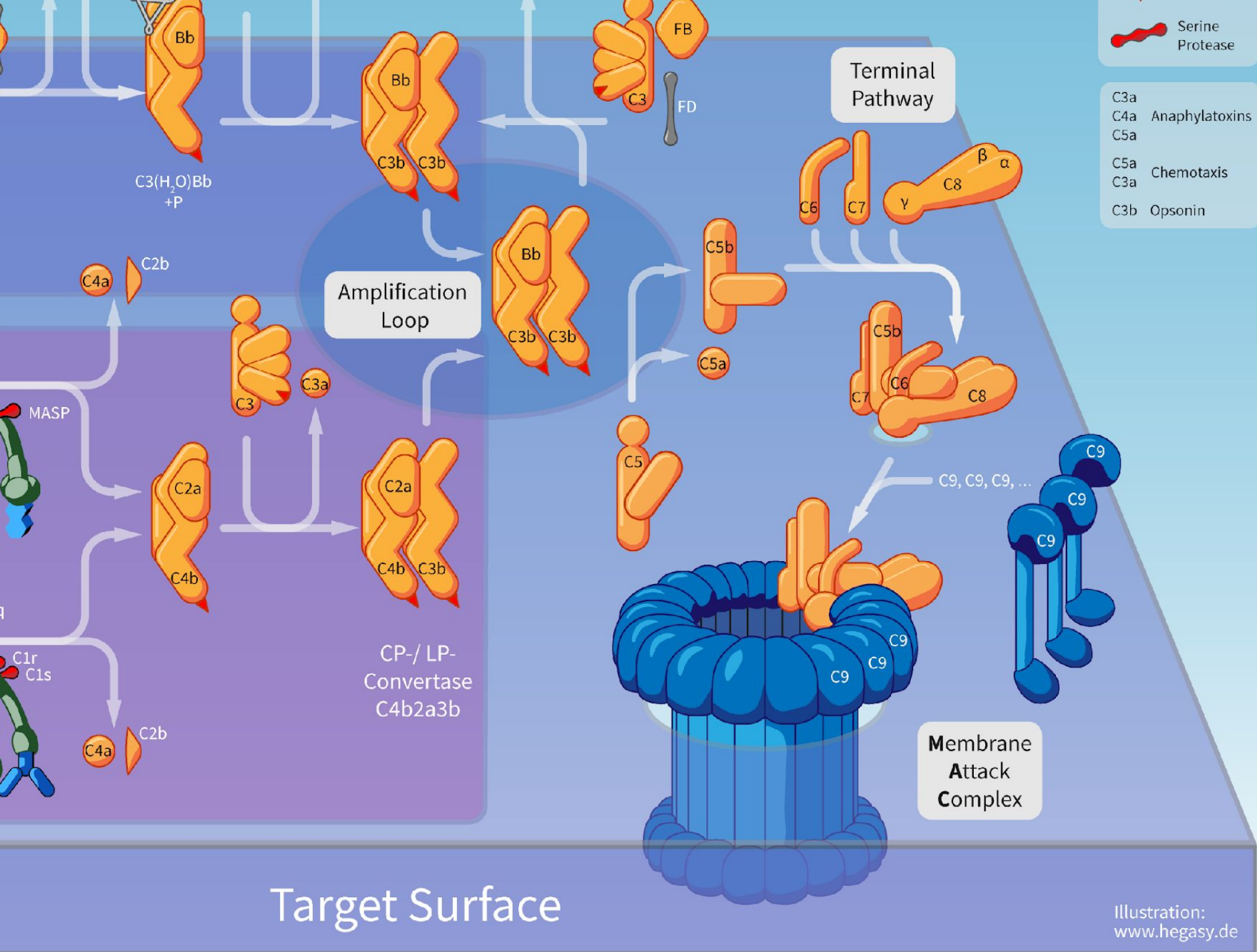


Illustration: www.hegasy.de



Complement





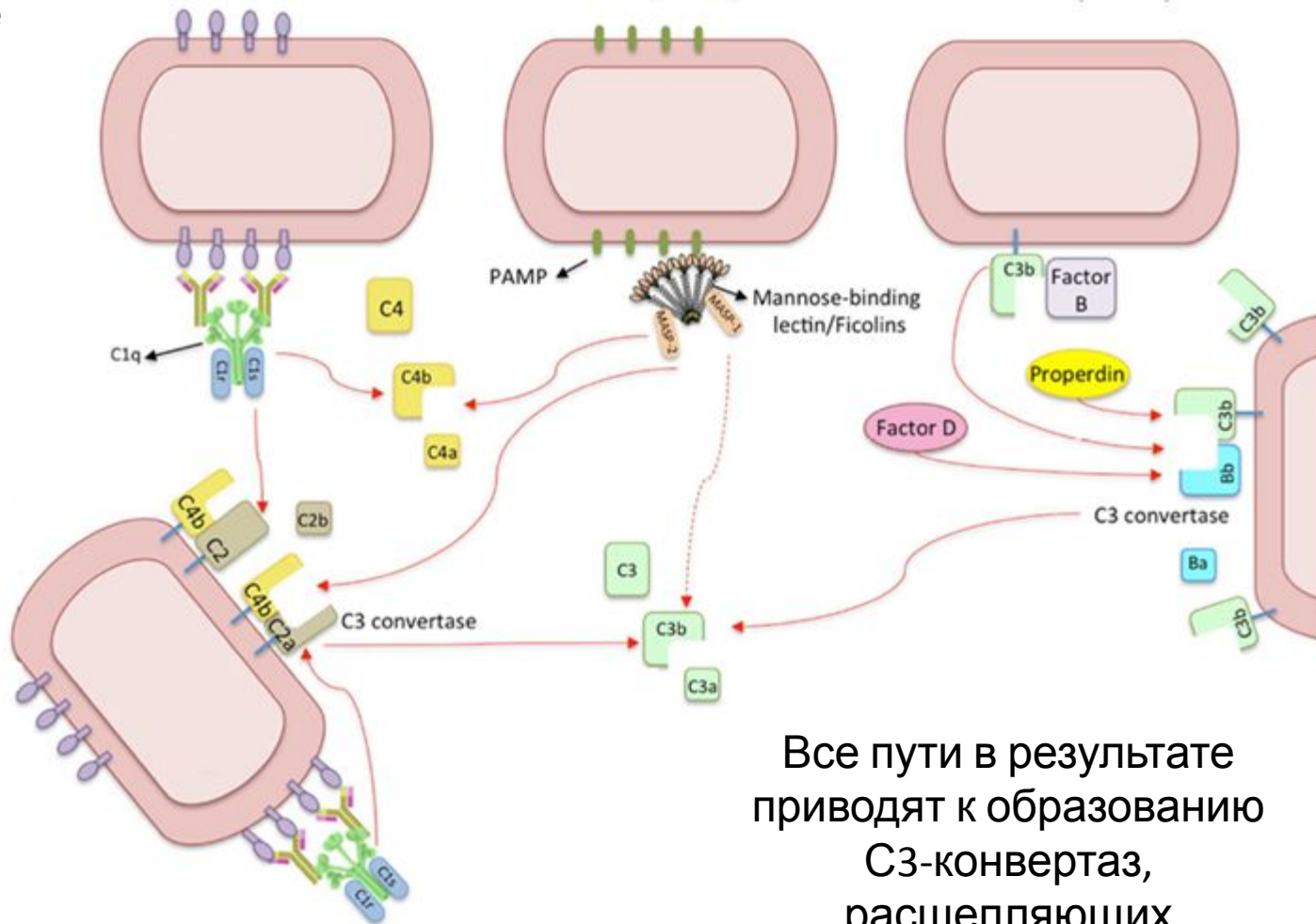
Target Surface

Пути активации комплемента

Классический путь
инициируется
комплексом
антиген-антитело

Лектиновый путь
инициируется
распознаванием

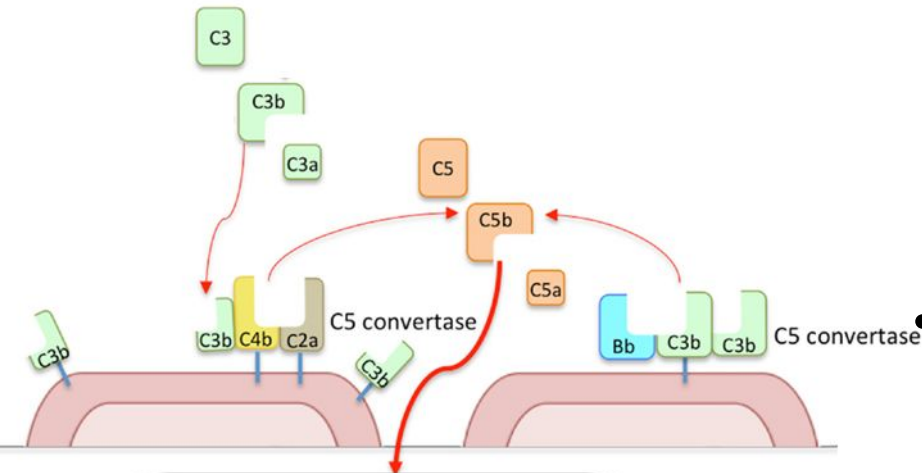
Альтернативный путь
инициируется
спонтанным
связыванием C3



Все пути в результате
приводят к образованию
C3-конвертаз,
расщепляющих
C3 на C3a и C3b

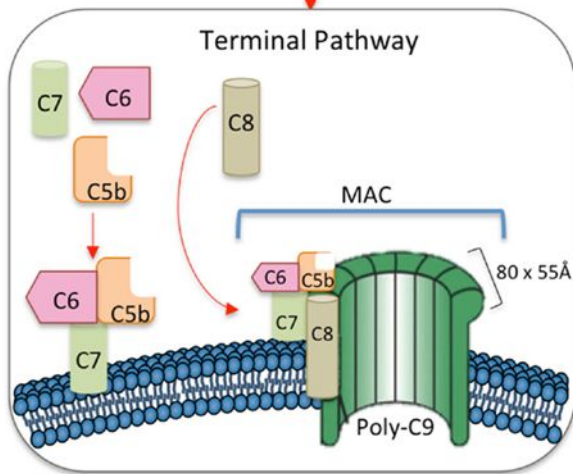
Результаты активации компонента

- Уничтожение клеток за счёт образования мембраноатакующих комплексов.



- Фрагменты C3b и C5b выступают как опсоины.

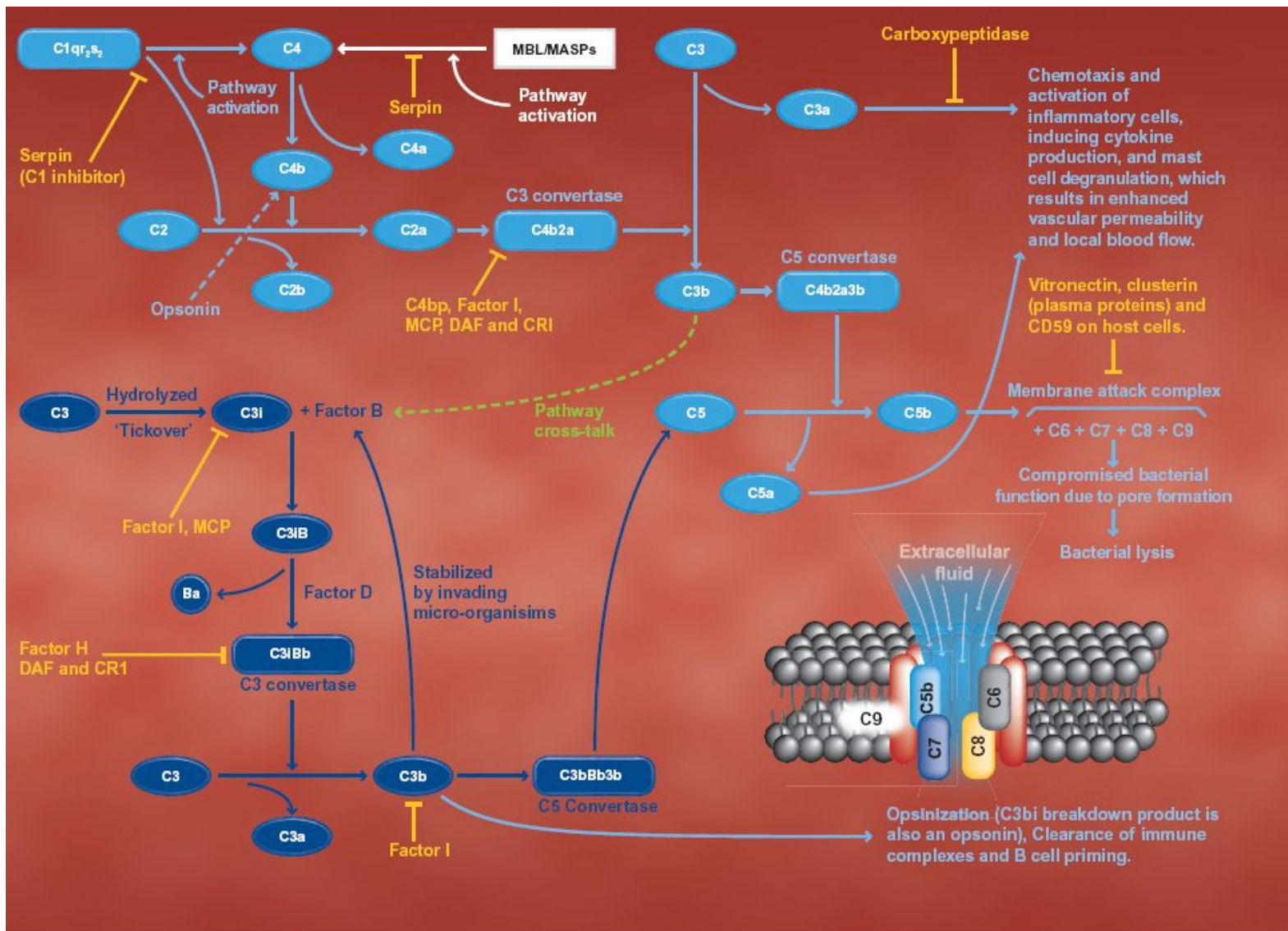
- Фрагменты C3a и C5a выступают как хемоаттрактанты, а также стимулируют дегрануляцию тучных клеток.



Если суммировать

- Пути активации:
 - Классический путь инициируется комплексом антиген-антитело
 - Лектиновый путь инициируется распознаванием углеводных остатков
 - Альтернативный путь инициируется спонтанным гидролизом связи в C3
- Эффекты активации:
 - Уничтожение клеток за счёт образования мембраноатакующих комплексов.
 - Фрагменты C3b и C5b выступают как опсонины.
 - Фрагменты C3a и C5a выступают как хемоаттрактанты, а также стимулируют дегрануляцию тучных клеток.

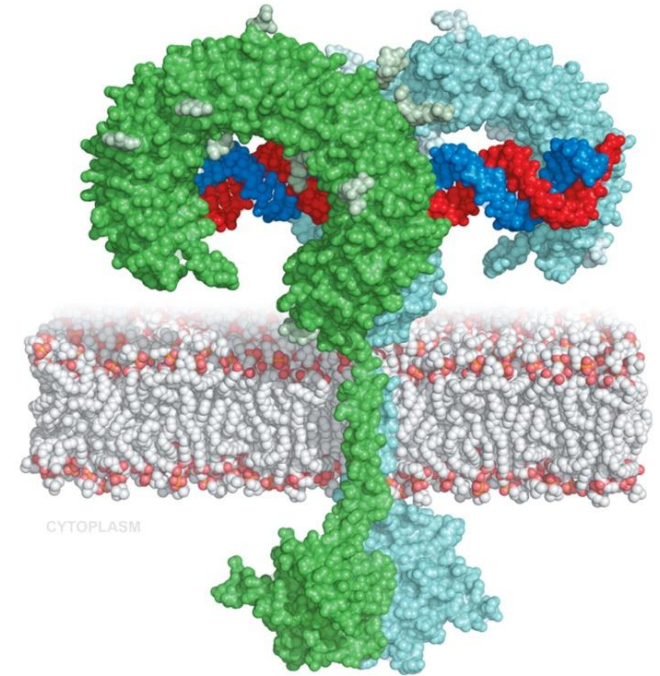
Система комплемента имеет множество ингибиторов – мембранных и растворимых белков



А как клетки человека распознают проникновение инфекционного агента?

Паттерн-распознающие рецепторы

- Связывание PAMP и DAMP осуществляется **паттерн-распознающими рецепторами (PRR)**.
- Среди них наиболее известно семейство **Toll-like рецепторов (TLR)**.
- Паттерн-распознающие рецепторы могут располагаться как снаружи, так и внутри клеток, вызывая различную реакцию на одни и те же лиганды.



Димер TLR3
в комплексе с
двухцепочечной
РНК

Примеры паттерн-распознающих рецепторов и их некоторых лигандов

На поверхности клетки

TLR2+TLR1	Триацил-липopeптиды	•
TLR2+TLR6	Диацил-липopeптиды	•
TLR4+MD-2	Липополисахарид	•
TLR5	Флагеллин	•
Mincle	Димиколат трегалозы	•
Dectin-1	β-глюкан	•
MRC1, MRC2	Концевые остатки маннозы и фукозы	••
FPR1, FPR2, FPR3	Формилметионин-содержащие пептиды	••
RAGE	Чужеродные лиганды (PAMP) белки HMGB1 и S100 (DAMP)	••

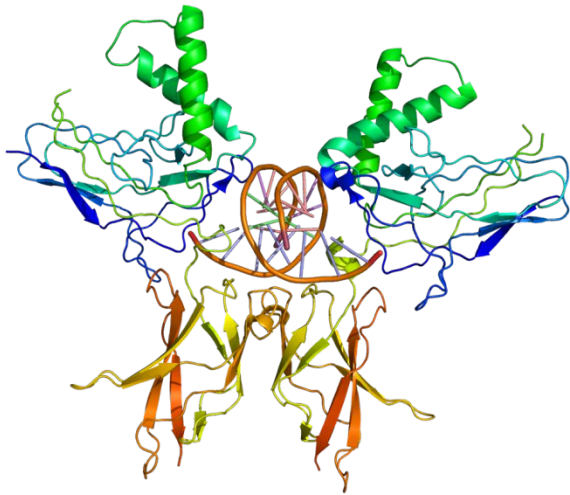
В

TLR3	эндосомах Двухцепочечная РНК	•
TLR7, TLR8	Одноцепочечная РНК	••
TLR9	Двухцепочечная ДНК с неметилированными CpG-участками	••

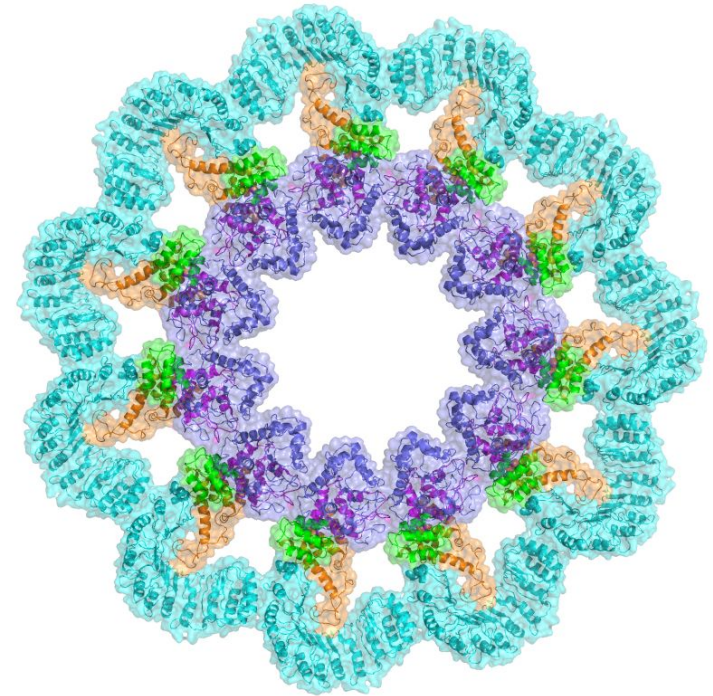
В

NOD1	цитоплазме D-Glu-mDAP	•
NOD2	MurNAc-L-Ala-D-Glu	•
NLRC4	Флагеллин	•
NAIP	Белки «иглы» T3SS	•
RIG-I, MDA-5	Двухцепочечная РНК	•
сGAS, AIM2	Двухцепочечная ДНК	••
•	Лиганды клеток человека	•

Ключевые события в передаче сигнала от паттерн-распознающих рецепторов



Высвобождение транскрипционных факторов семейства **NF-κB** за счёт разрушения их ингибиторов **IκB**.

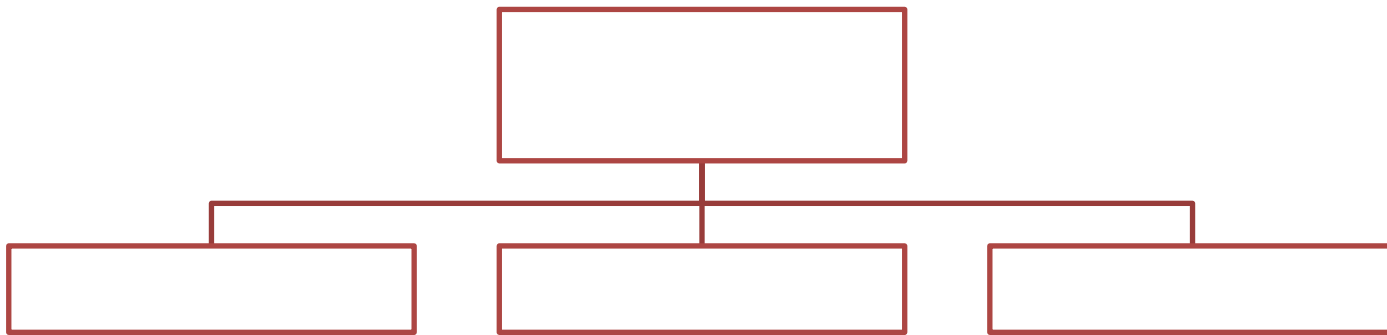


Сборка **инфламмасом** – крупных мультимерных комплексов, активирующих протеазу **каспазу-1**.

И к чему всё это ведёт?

Синтез цитокинов – лежит в основе иммунного ответа

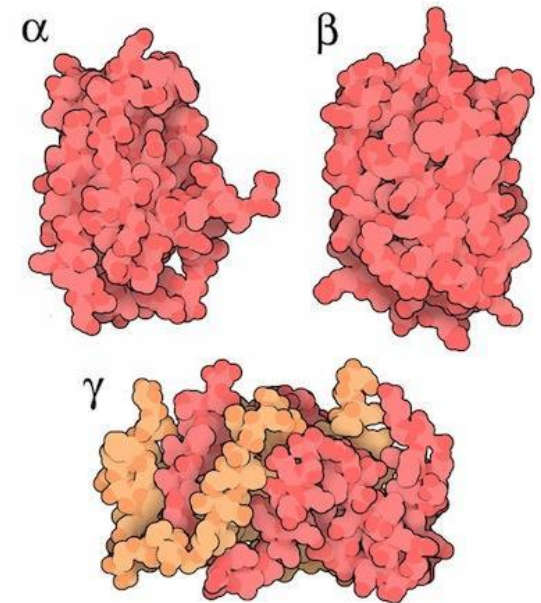
- **Цитокины** – это малые сигнальные белки, секретируемые широким спектром клеток.



- Цитокины активны в очень малых концентрациях, их секреция происходит кратковременно и строго регулируется.
- Продуцируются по принципу «сети»: в ответ на цитокиновый сигнал клетки синтезируют другие цитокины, которые воздействуют на следующие клетки и

Цитокины – условное деление на функциональные группы

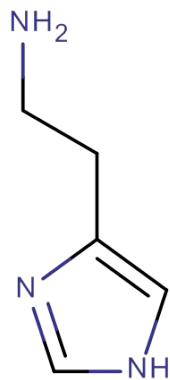
Функциональная группа	Отдельные примеры
Провоспалительные	ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-17
Противовоспалительные	ИЛ-10
Хемокины	ИЛ-8, CCL5
Колонiestимулирующие факторы	ИЛ-3, ИЛ-7, ГМ-КСФ
Противовирусные	ИФН- α , ИФН- β
Регулирующие тип иммунного ответа	ИЛ-4, ИФН- γ



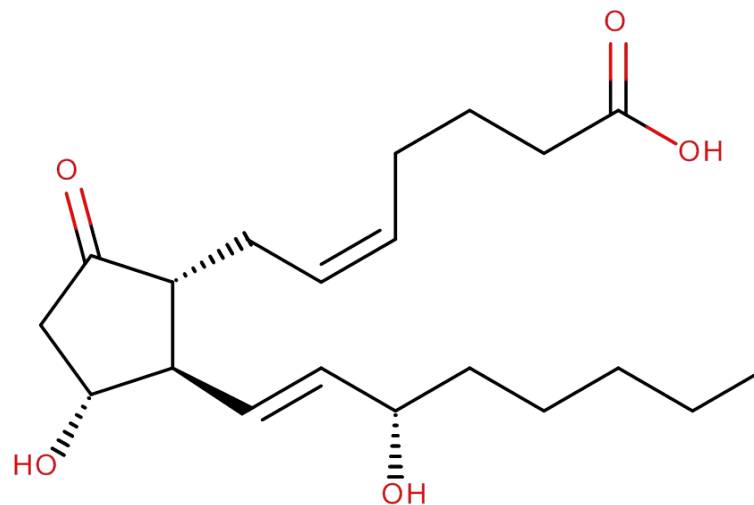
Интерфероны
 α , β и γ

Не только цитокины являются медиаторами воспаления

- Процессы, которые должны происходить максимально быстро в ходе воспаления – сосудистая реакция, болевые сигналы, свертывание крови – преимущественно регулируются не цитокинами, а активирующимися ферментами и низкомолекулярными веществами, такими как гистамин, серотонин, NO, эйкозаноиды, брадикинин.



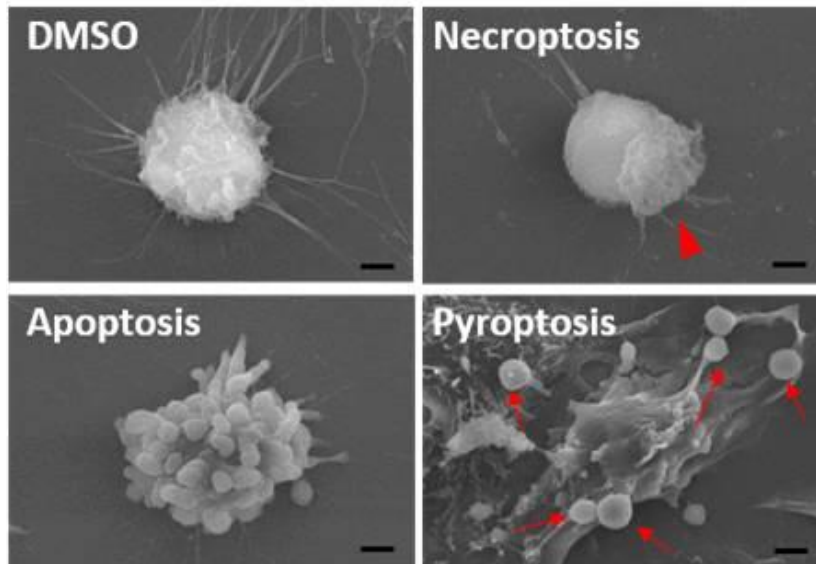
Гистами
н



Простагландин
E2

При воспалительной реакции часто происходит гибель клеток

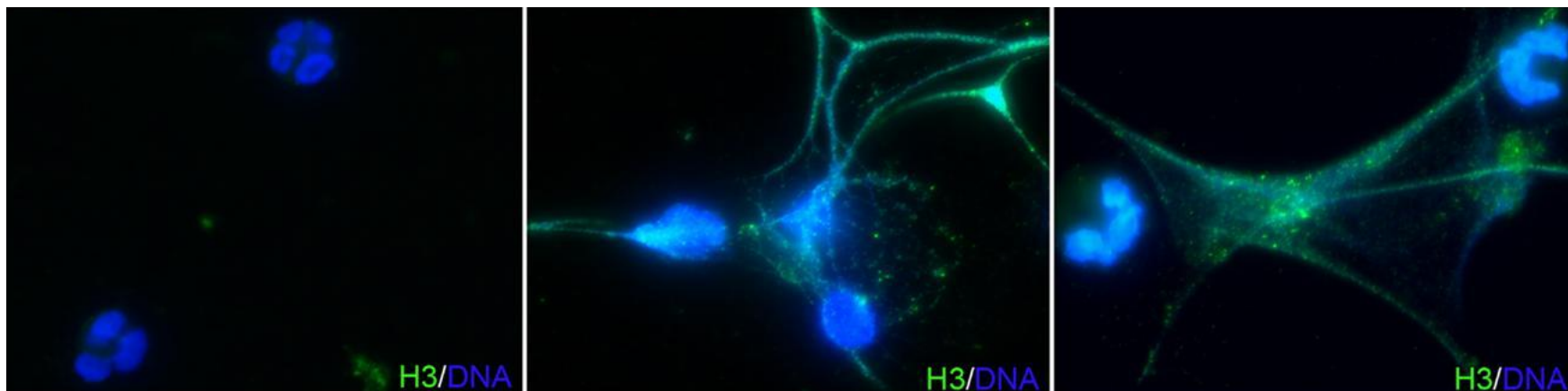
Тип клеточной гибели	Вызывается внутриклеточными сигналами?	Стимулирует воспалительную реакцию?
Некроз	Нет	Да
Апоптоз	Да	Нет
Некроптоз и пироптоз	Да	Да



- В случае проникновения внутриклеточных патогенов может быть выгодна запрограммированная клеточная гибель зараженных клеток, осуществляемая по механизмам некроптоза и пироптоза.

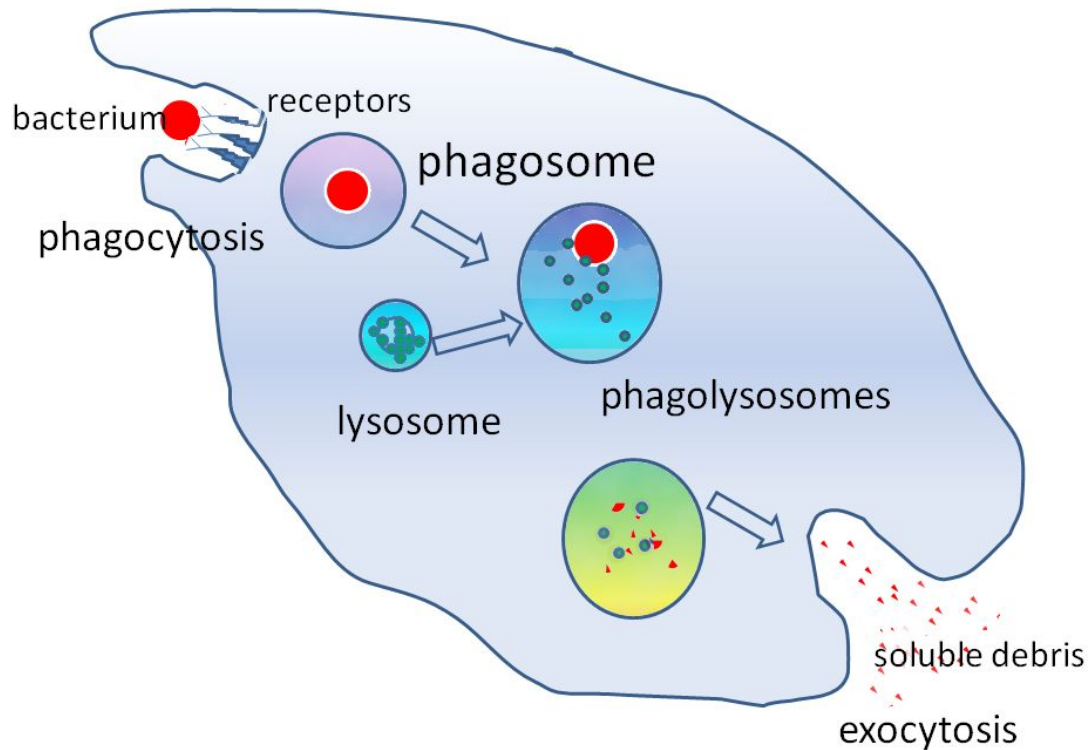
Нетоз – особый вид клеточной гибели

- **Нетоз (NETosis)** – это механизм запрограммированной клеточной гибели, характерный для гранулоцитов.
- Происходит деконденсация хромосом, разрушение внутренних мембран и адсорбция противомикробных белков на молекулах ДНК.
- Затем происходит разрыв цитоплазматической мембраны с высвобождением получившейся «ловушки» из ДНК (“Extracellular Trap”).
- Они способны уничтожать бактерий а также мешать их распространению по тканям.



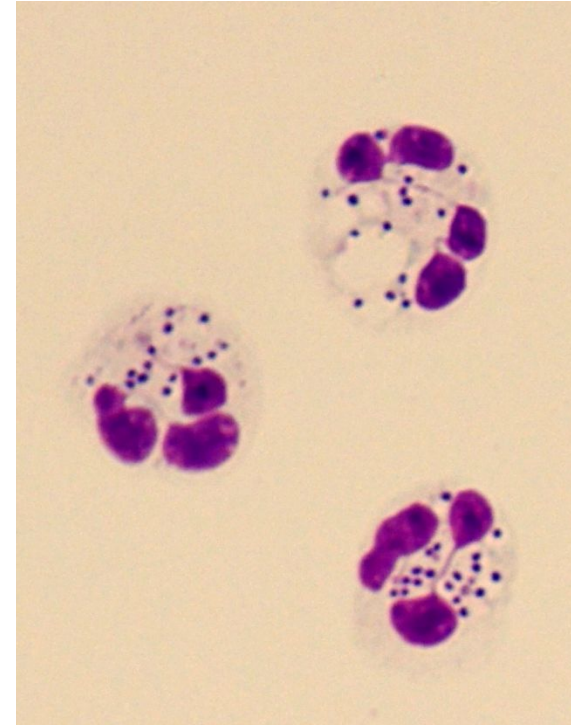
Фагоцитоз – один из основных противомикробных механизмов

- **Фагоцитоз** – это процесс распознавания, поглощения и ферментативного разрушения корпускулярных агентов, таких, как бактерии, некротизированные клетки или апоптотические тельца.



Какие клетки осуществляют фагоцитоз?

- «Профессиональные» фагоцитирующие клетки – это нейтрофилы, представители моноцитарно-макрофагального ряда, дендритные клетки, базофилы и тучные клетки.
- Некоторые виды фагоцитоза, например, поглощение апоптотических телец, способны осуществлять и «непрофессиональные» фагоциты - эпителиоциты, эндотелиоциты, фибробласты.

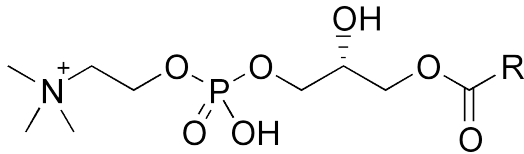


Стадии фагоцитоза

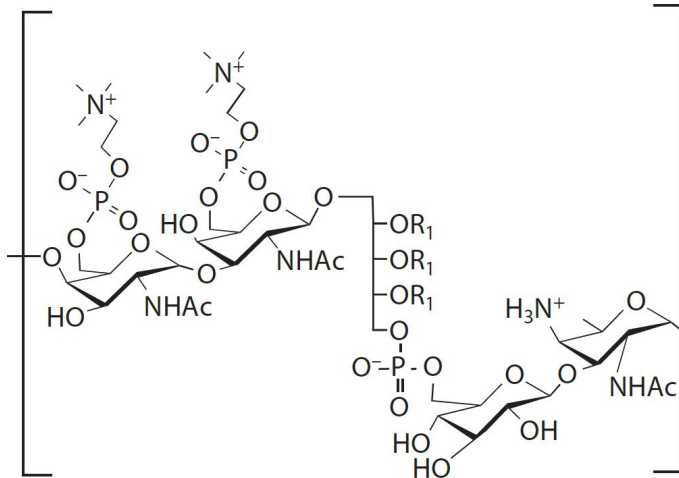
1. **Положительный хемотаксис** – активное передвижение фагоцита в направлении градиента концентрации хемоаттрактантов
2. **Адгезия** – прикрепление фагоцита к поглощаемой частице. Может происходить в двух вариантах:
 - *Рецептор к PAMP ← частица*. Макрофаги имеют на своей поверхности лектиновые рецепторы (например, Dectin-1), которые распознают специфические углеводные группы на поверхности поглощаемых частиц.
 - *Рецептор к опсонину ← опсонин ← частица*. Существует множество белков-опсонинов, которые могут прикрепляться к инфекционным агентам и способствовать их фагоцитозу. В этой роли могут выступать антитела, компоненты комплемента и растворимые паттерн-распознающие рецепторы

C-реактивный белок как пример типичного опсонина

- C-реактивный белок – это растворимый паттерн-распознающий рецептор, синтезирующийся печенью и циркулирующий в крови. Он способен связываться с остатками фосфохолина, помечая объекты для фагоцитоза.



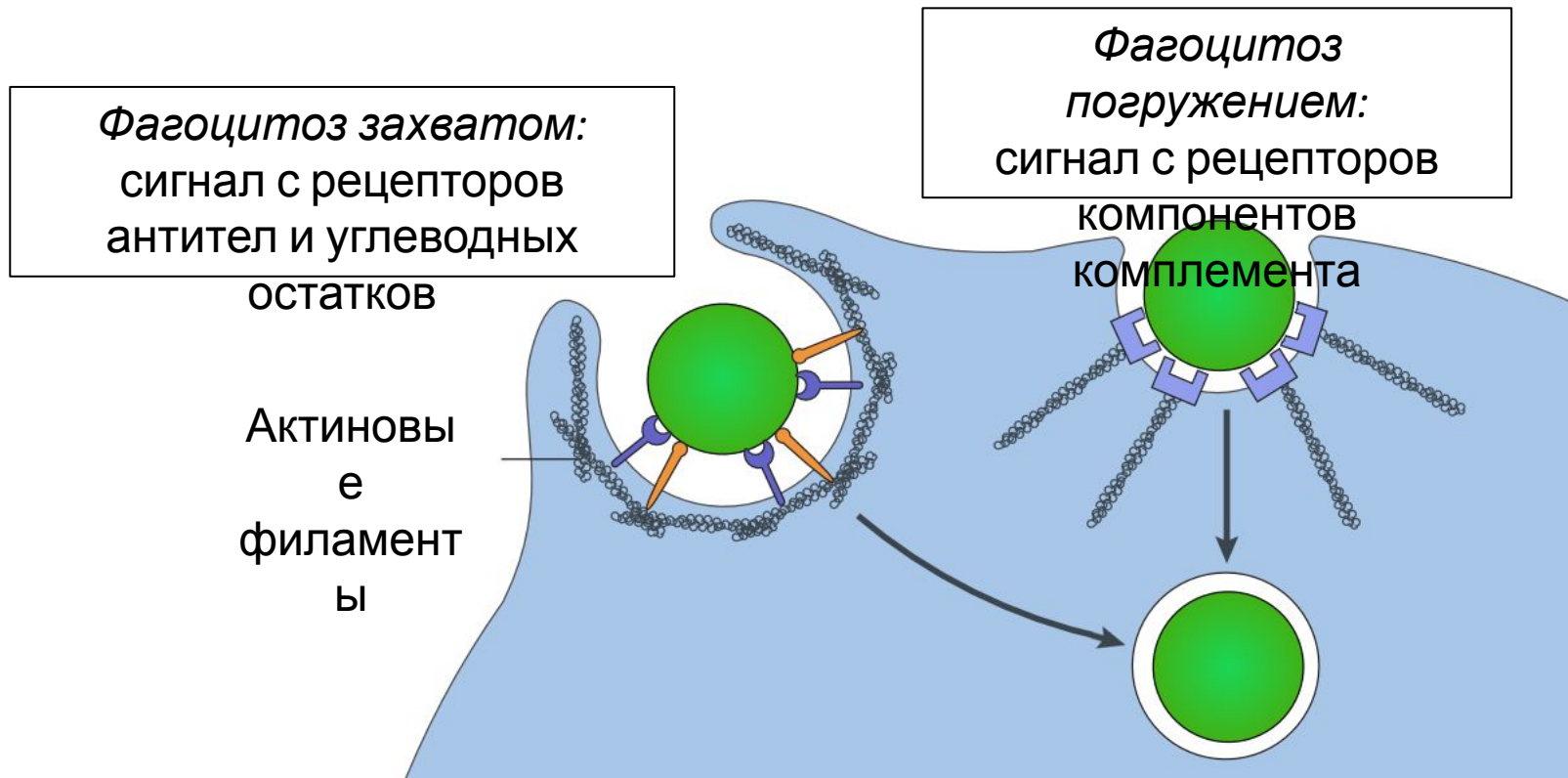
Лизофосфатидилхолин –
продукт
частичного гидролиза
фосфолипида
фосфатидилхолина.



C-полисахарид – полимерная
часть
тейхоевых и липотейхоевых
кислот
Streptococcus pneumoniae.

Стадии фагоцитоза

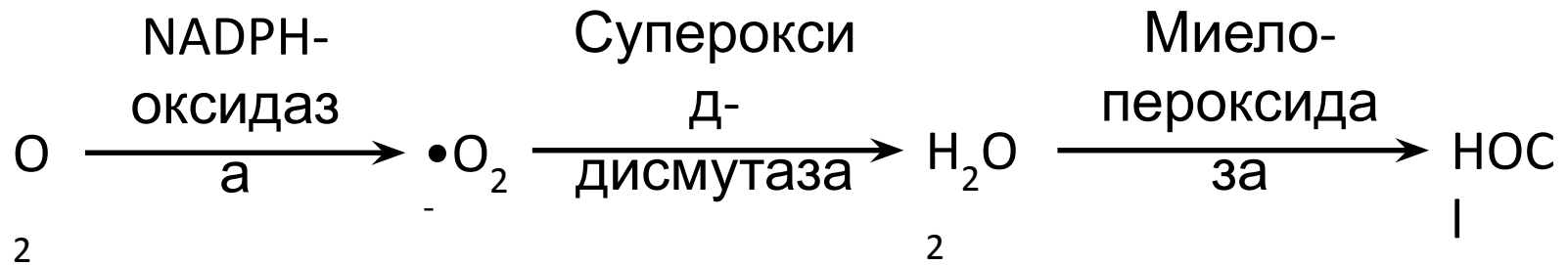
3. **Поглощение** – погружение фагоцитируемой частицы внутрь макрофага с образованием фагосомы.



Стадии фагоцитоза

4. **Внутриклеточное переваривание** – после формирования фагосома претерпевает «созревание», включающее в себя постепенное закисление содержимого и последующие слияние с лизосомой. Разрушение фагоцитированного объекта осуществляется двумя системами:

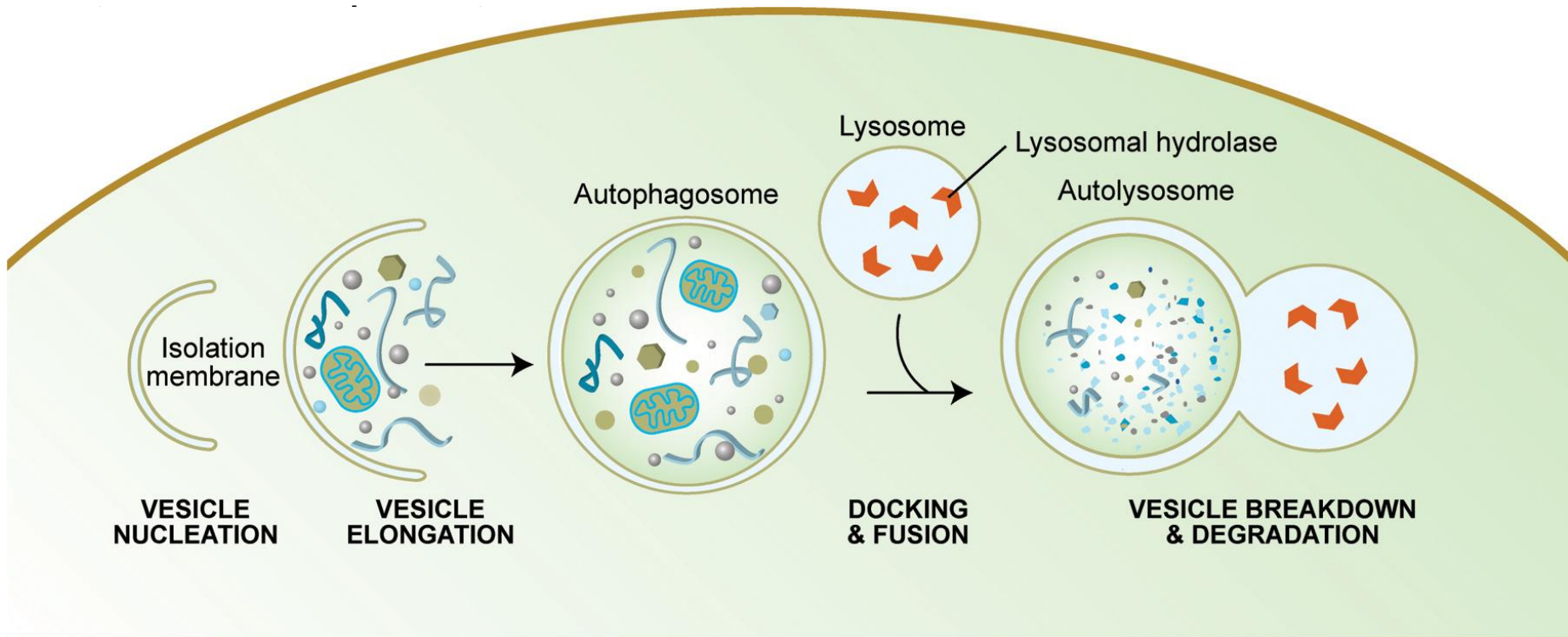
– *Кислородзависимая система* – обеспечивает формирование активных форм кислорода.



– *Кислороднезависимая система* – разрушает поглощенные частицы с помощью гидролитических ферментов, лактоферрина, антимикробных пептидов.

Аутофагия как способ борьбы с патогенами

- Аутофагия – процесс, в ходе которого клетка может избавляться от поврежденных органелл или внутриклеточных патогенов



- Аутофагия тесно связана с фагоцитозом и является эволюционно древним процессом, характерным для почти всех эукариот

Спасибо за внимание!