

ИММУНОЛОГИЯ

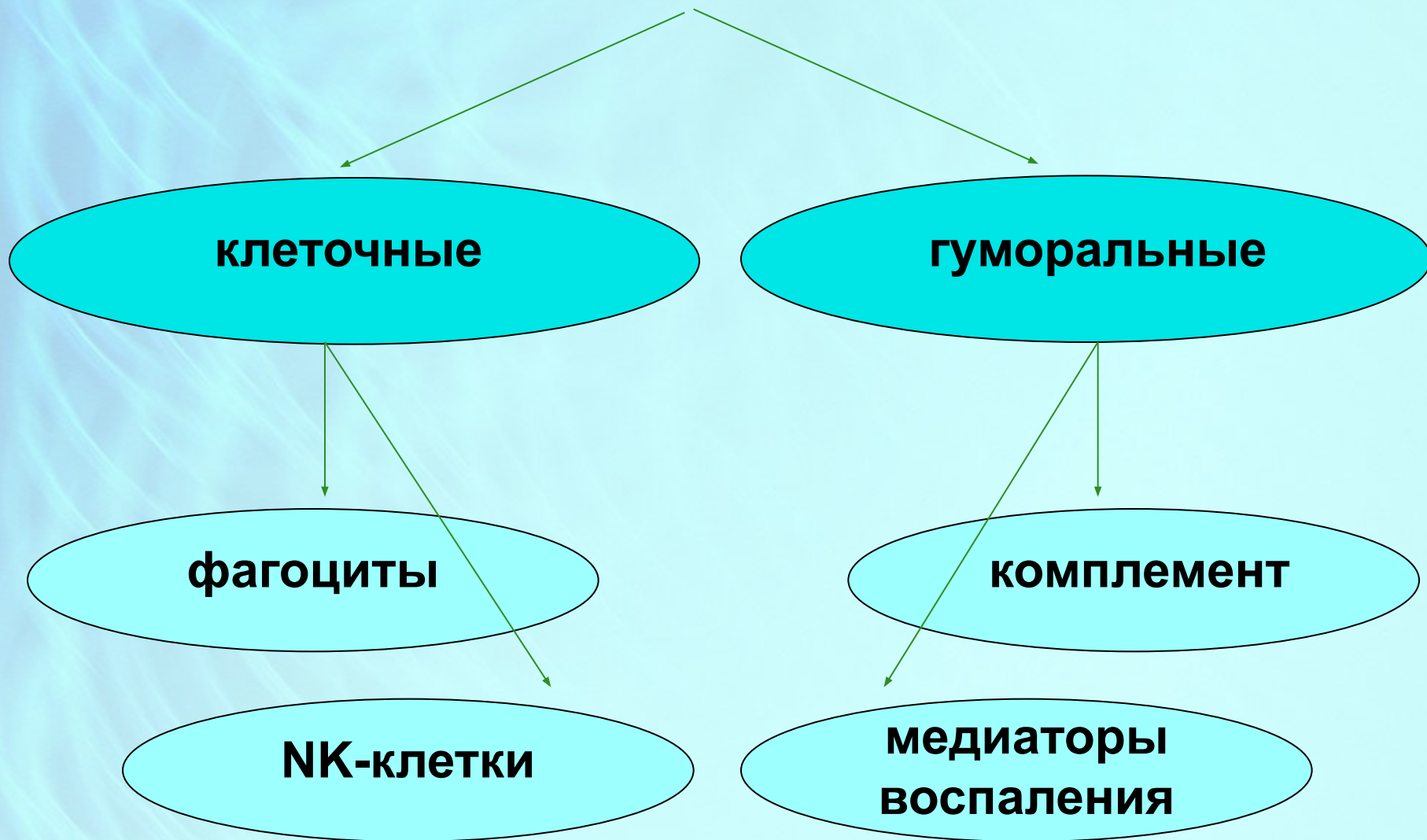
Врожденный иммунитет

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ – система предсуществующих защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство

ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА:

- не возникают вновь при встрече с патогеном;
- нет строго специфической реакции на антигены микроорганизмов;
- не способны сохранять память от первичного контакта с чужеродностью.

ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

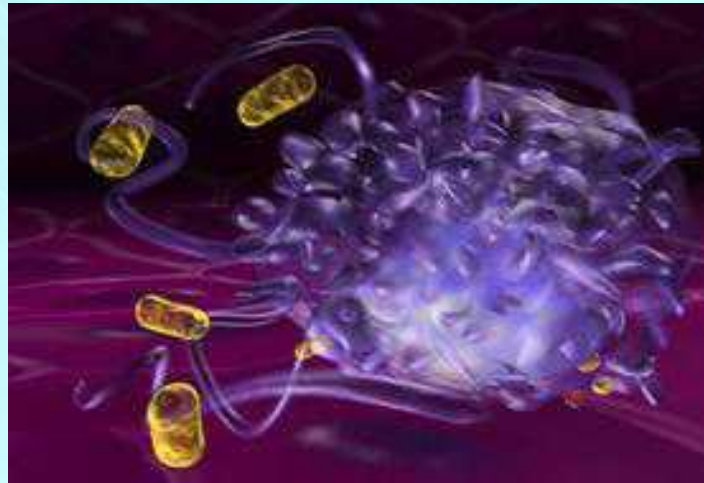


КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



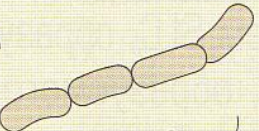
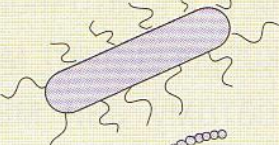
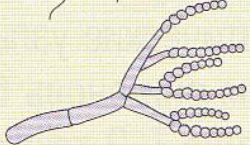


ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ФАГОЦИТОВ:

- РАСПОЗНАВАНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ (НЕПОСРЕДСТВЕННО ИЛИ ЧЕРЕЗ ОПСОНИЗАЦИЮ)
- ФАГОЦИТОЗ
- ГЕНЕРАЦИЯ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ ПАТОГЕНОВ И УЗНАЮЩИЕ ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Бактериальная ДНК		Молекулы патогенов	Клеточные рецепторы
Микобактерии		СрG	→ Toll-подобный рецептор 9
Грамположительные бактерии		ЛПС	→ Рецепторы-мусорщики, ЛПБ, CD14, TLR-4
Грамотрицательные бактерии		Липопротеины	→ Toll-подобный рецептор 2
Дрожжи		Пептидогликаны	→ CD14, TLR-2
		Липоарабиноманнан	→ CD1, TLR-2
		Маннан	→ Маннозный рецептор, маннозосвязывающий белок
		Зимозан	→ Маннозный рецептор, рецепторы β-глюкана, TLR-2

СрG – пары динуклеотидов цитозин/гуанин

ЛПС – липополисахариды (грамотрицательные бактерии)

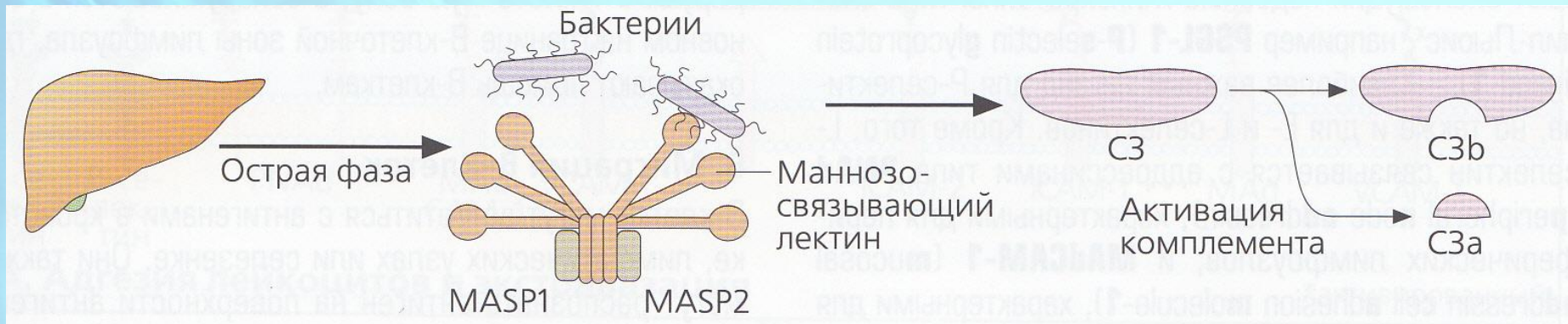
ЛПБ – ЛПС-связывающий белок (опсонин)

CD14 – опсониновый рецептор для комплекса ЛПС и ЛПБ

Липоарабиноманнан – гликолипид (микобактерии)

РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕН

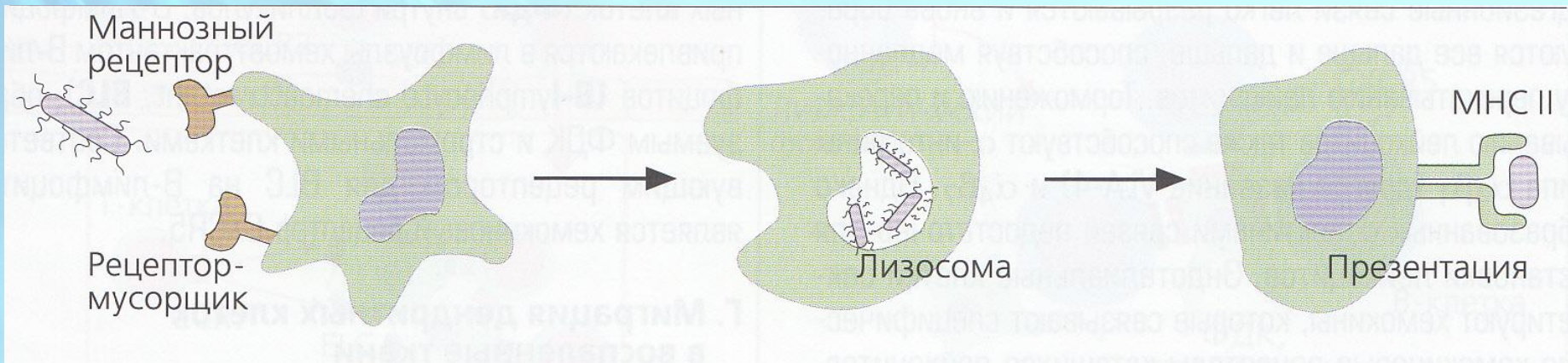
1. Секретируемые – опсонины, которые метят микроорганизмы для последующей деградациии системой комплемента (или для фагоцитоза)



Маннозосвязывающий лектин (белок острой фазы) содержит две протеиназы MASP 1 и 2, соответствующие C1r и C1s классического пути активации комплемента. При их активации происходит расщепление компонента комплемента C3 (лектиновый путь).

РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕН

2. Рецепторы эндоцитоза экспрессируются на поверхности фагоцитов и доставляют патоген в лизосомы

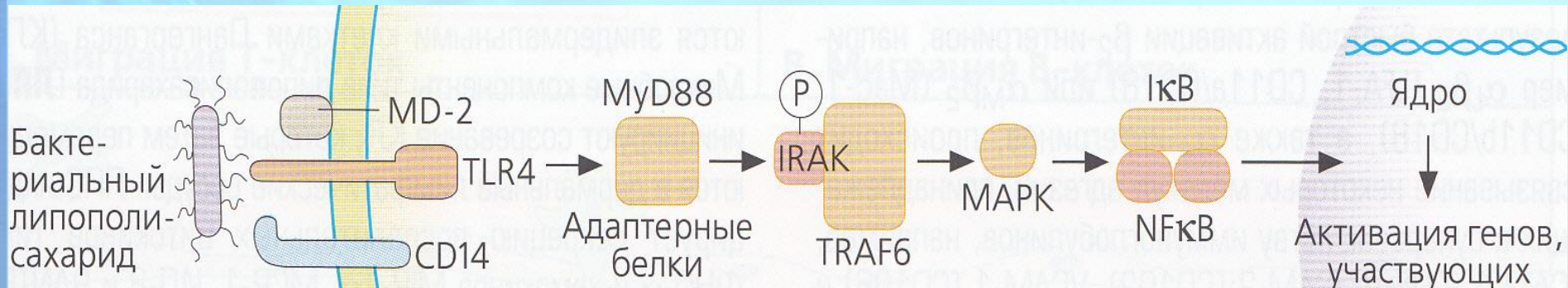


Маннозный рецептор узнает маннозный мотив на поверхности микробных клеток.

Рецепторы-мусорщики связываются с клеточной стенкой бактерий и удаляют их из циркуляции.

РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕН

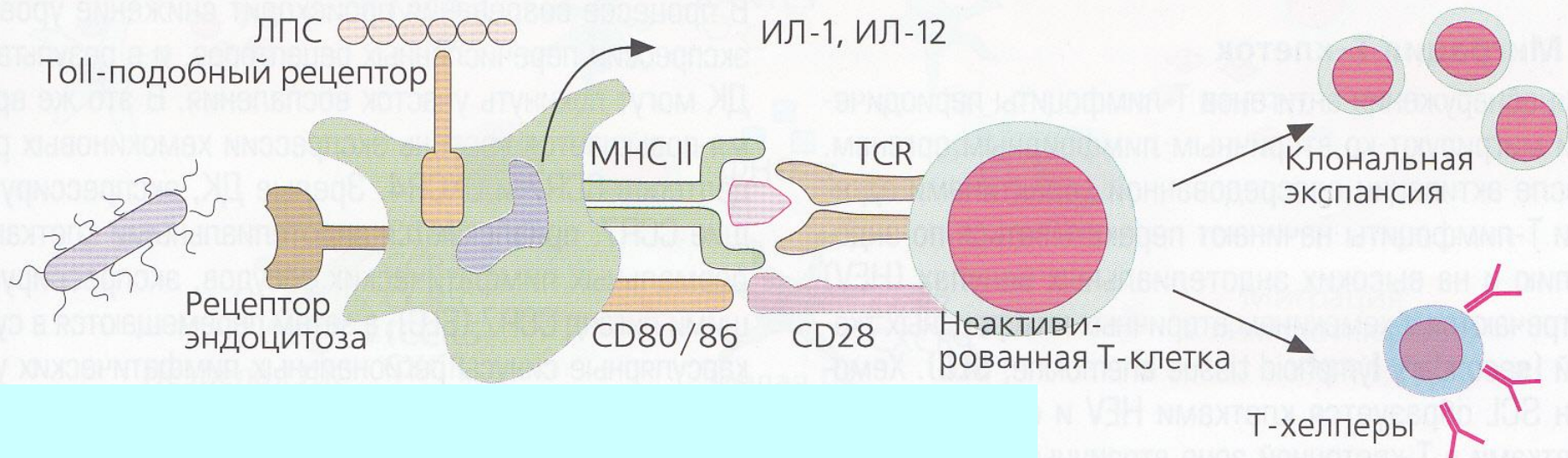
3. Сигнальные (Toll-подобные рецепторы – TLR)



Стадии передачи сигнала:

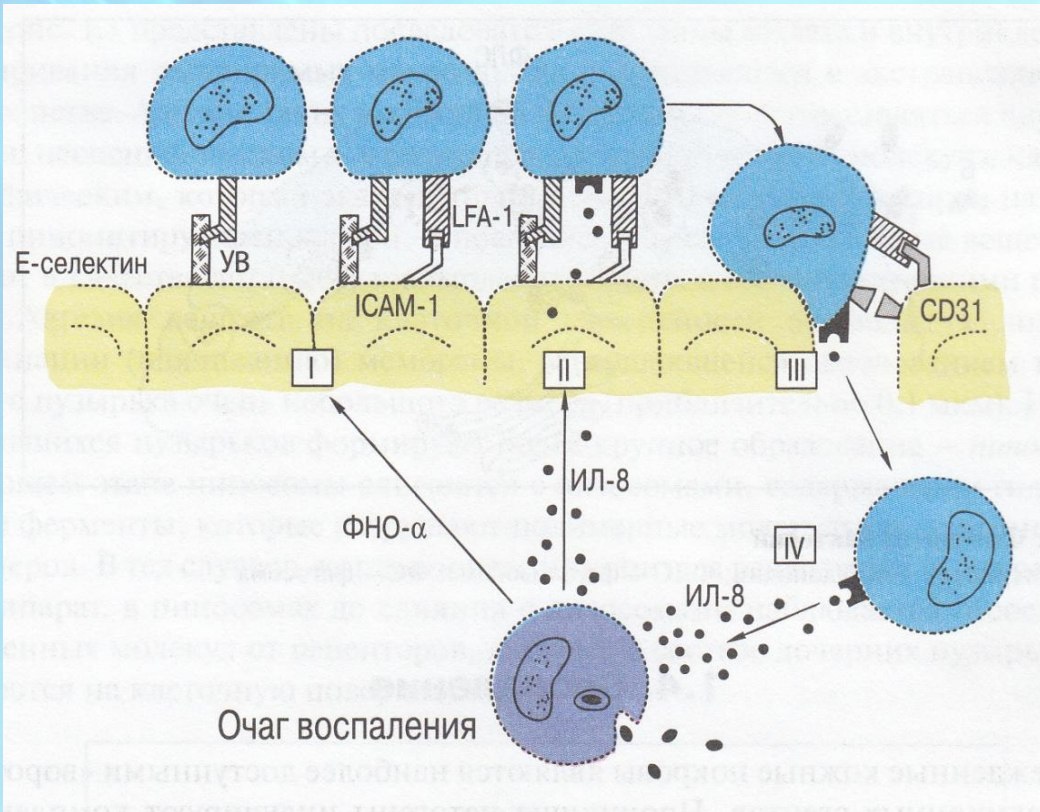
- связывание адаптерной молекулы MyD88;
- активация киназы IRAK (киназа, связанная с рецептором ИЛ-1) и адаптерной молекулы TRAF6 (фактор 6, связанный с рецептором ФНО);
- вовлечение митогенактивируемых протеинкиназ MAPK;
- высвобождение транскрипционного фактора NFκB из ингибиторного комплекса IκB, что индуцирует транскрипцию генов иммунного ответа.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ КАК СВЯЗЬ МЕЖДУ ВРОЖДЕННЫМ И ПРИБРЕТЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ



ДК экспрессируют сигнальные патогенраспознающие рецепторы (TLR) и рецепторы-мусорщики. TLR стимулируют созревание ДК и способствуют повышению экспрессии костимулирующих молекул (CD80/CD86), что стимулирует презентацию микробных пептидов. Через 3-5 дней начинается клональная экспансия Т-клеток.

АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ



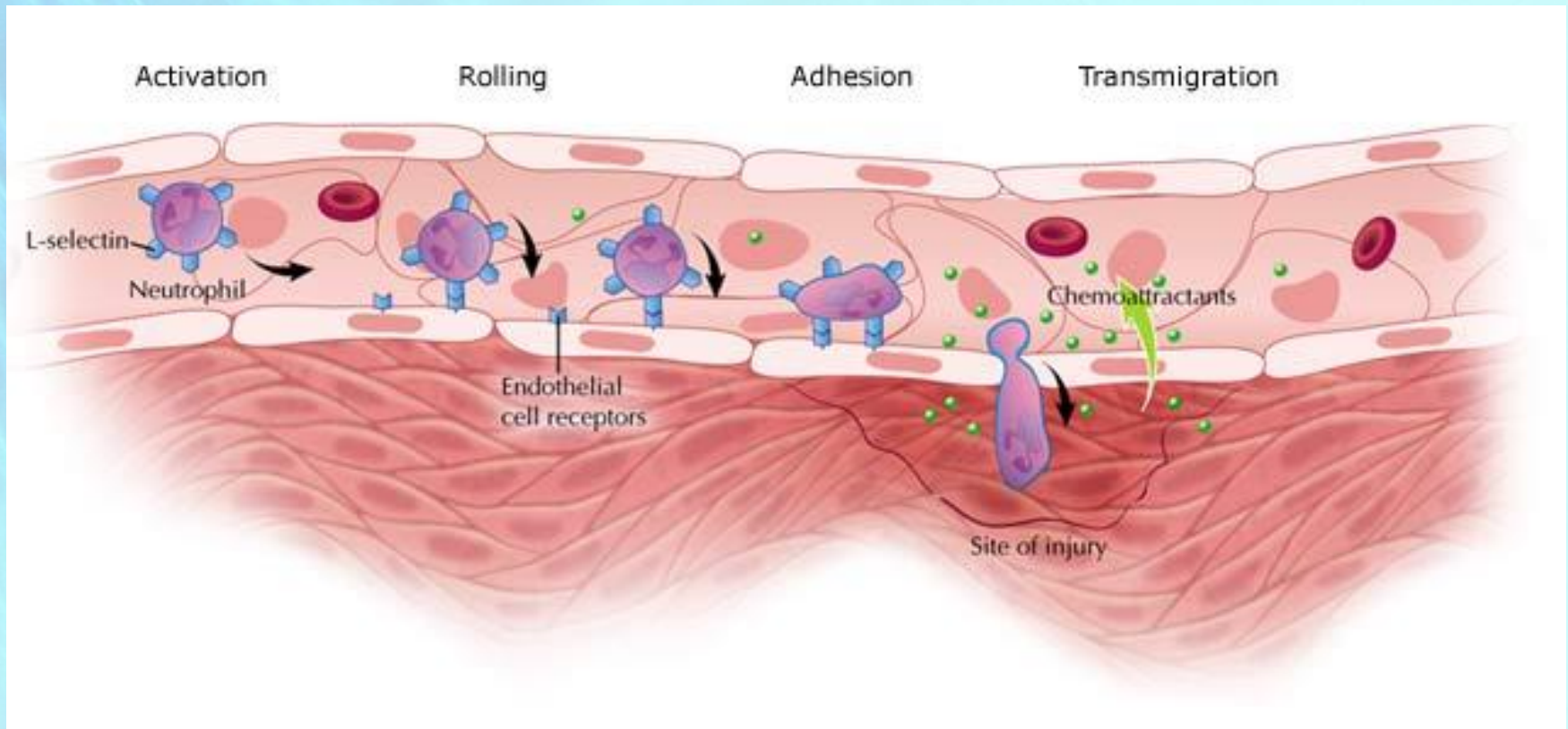
I этап: замедление движения лейкоцитов. Низкоаффинное взаимодействие адгезинов эндотелиальных клеток с лигандами лейкоцитов.

II этап: остановка движения лейкоцитов. ИЛ-8 взаимодействует со своим рецептором и усиливает аффинность взаимодействия LFA-1 с ICAM-1.

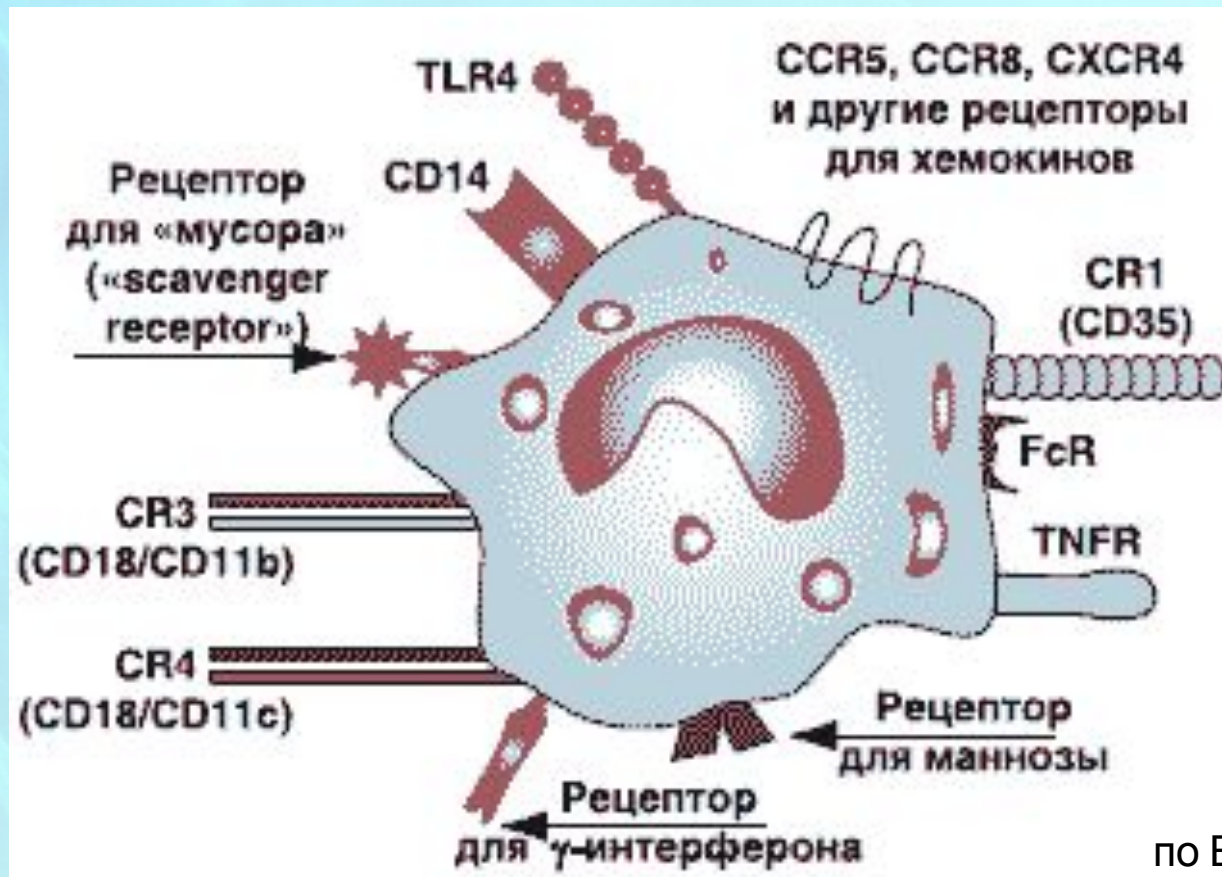
III этап: диапедез. Лейкоцит проходит между клетками эндотелия с помощью рецепторов CD31 и ICAM-1 – LFA-1.

IV этап: миграция в очаг воспаления. Лейкоцит перемещается против градиента плотности ИЛ-8 в зону воспаления.

АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ



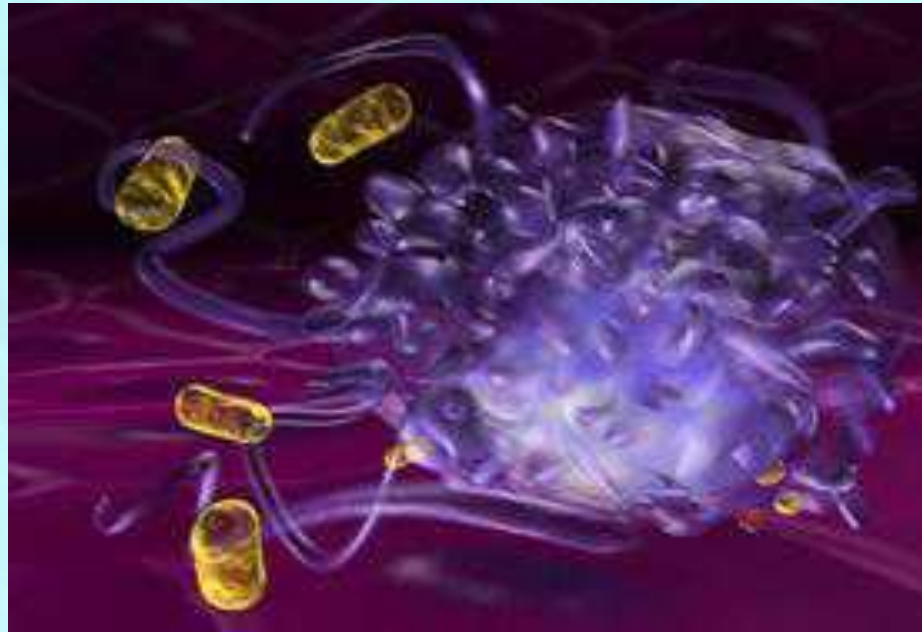
РЕЦЕПТОРЫ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ



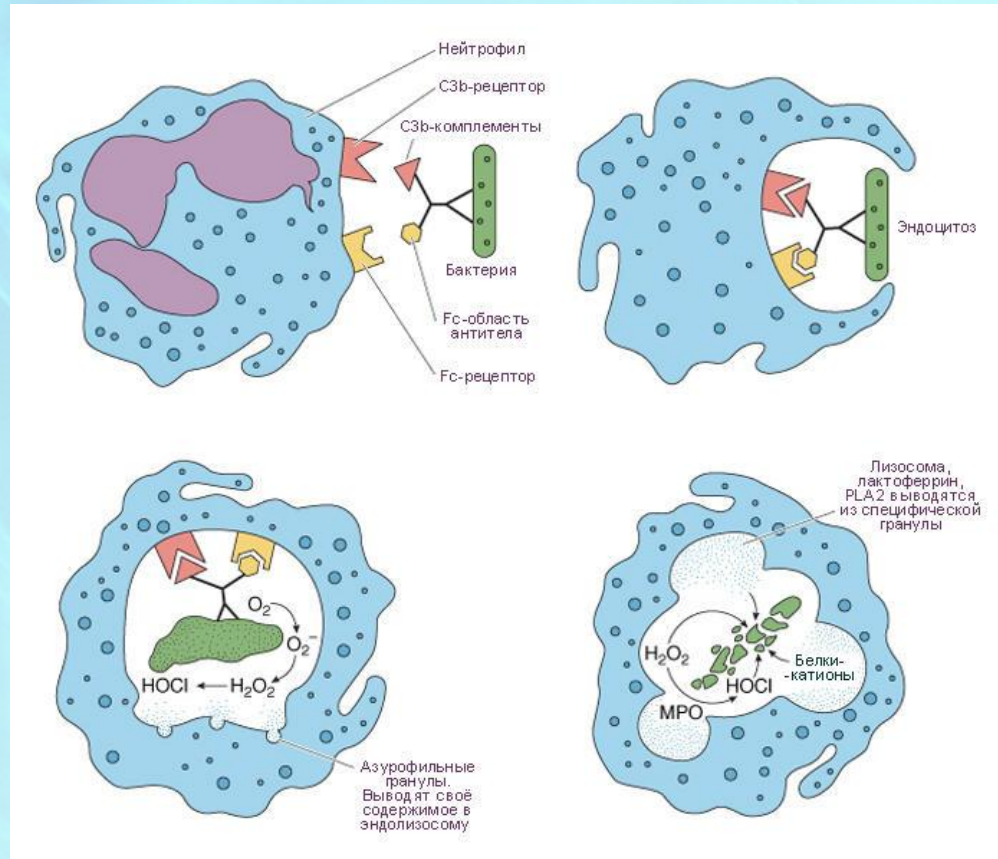
CCR- рецепторы для хемокинов; CD 14 – рецептор ЛПС грамотрицательных микроорганизмов; CR – рецептор для комплемента; TLR – один из вариантов Toll-like-рецепторов ; TNFR – рецептор для TNF-α; FcR – рецептор для

ФАГОЦИТОЗ

- процесс поглощения и переваривания клеткой (макрофагом, нейтрофилом) корпускулярного материала (бактерий, крупных вирусов, отмирающих собственных клеток организма или чужеродных клеток).



ФАГОЦИТОЗ



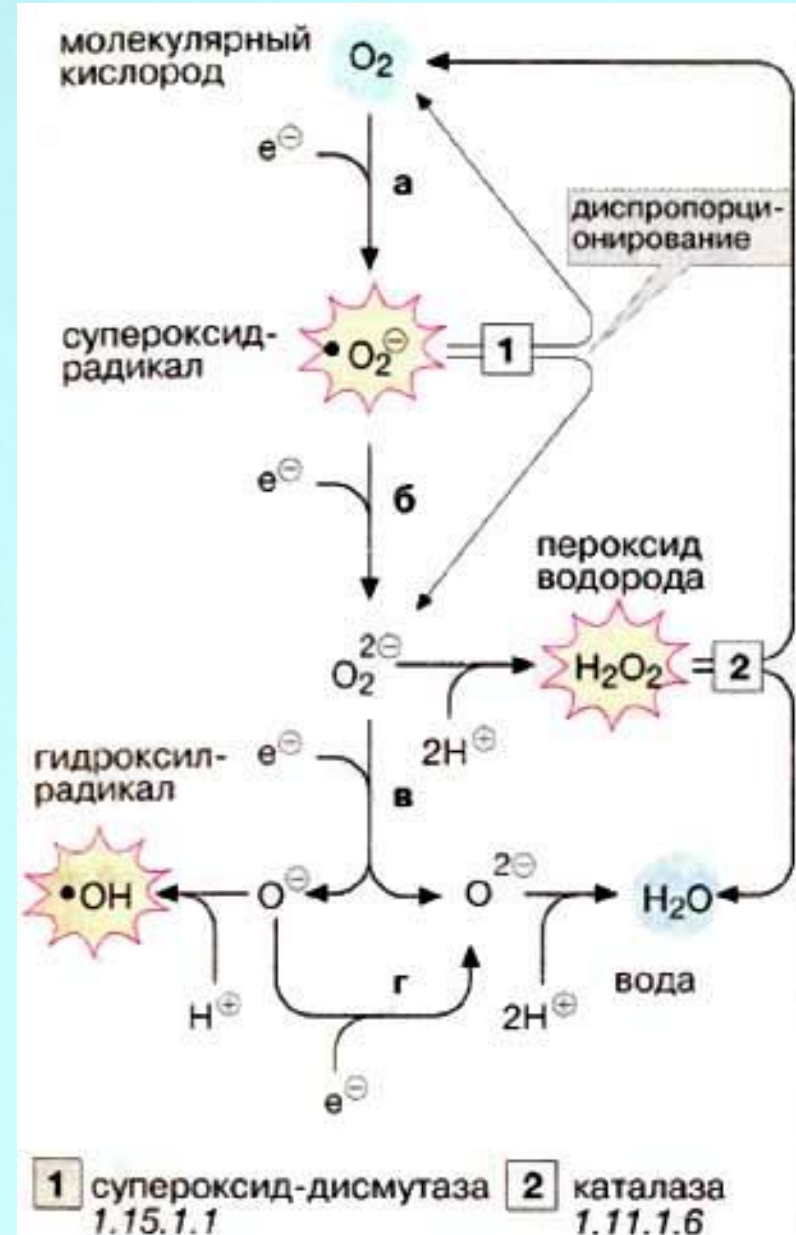
- Положительный таксис (бактериальные компоненты, C5a, ИЛ-8).
- Адгезия, или прилипание фагоцита к микробу (лектины микробов и фагоцитов, компоненты комплемента)
- Впячивание наружной мембраны фагоцита, образование фагосомы и ее слияние с лизосомой (фаголизосома).

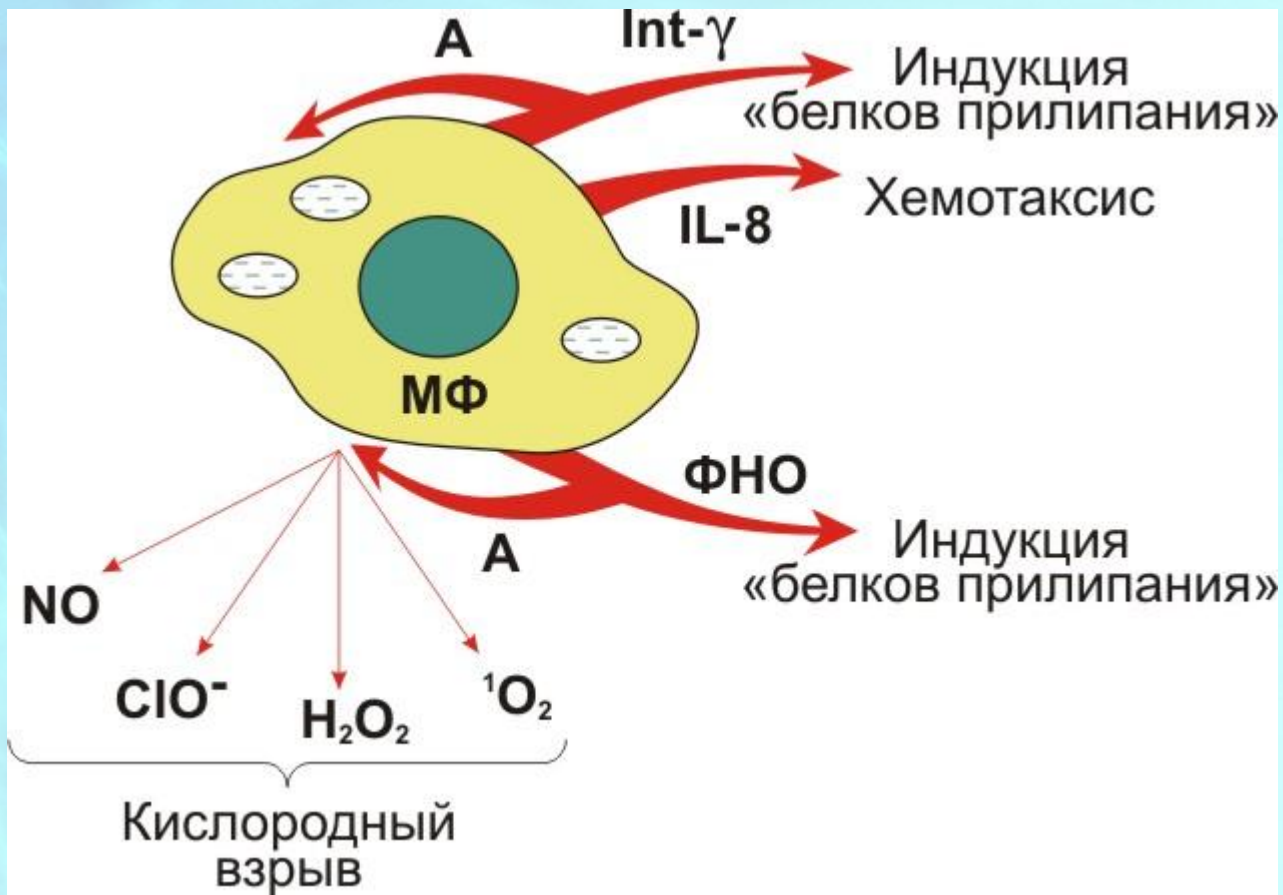
КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ

Молекулярный кислород поэтапно превращается в супероксидный анион-радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), синглетный молекулярный кислород ($\Delta g' \text{O}_2$), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$).

Эти свободные радикалы крайне токсичны для многих микроорганизмов.

После слияния с лизосомой, под действием миелопероксидазы, из пероксидов образуются дополнительные токсичные оксиданты (например, гипохлорит и гипоиодит).



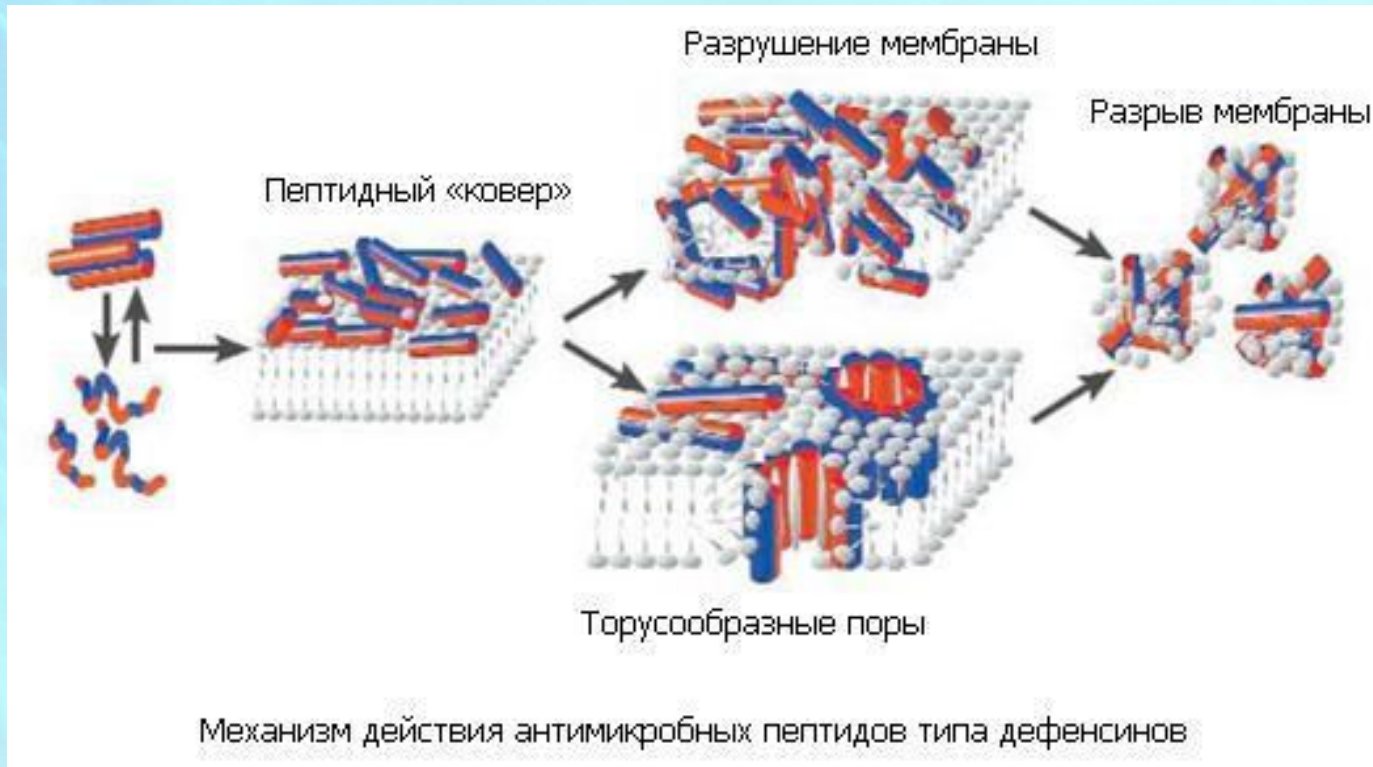


МФ - макрофаг; ФНО - фактор некроза опухолей; IL-8 - интерлейкин-8; А - аутоstimуляция МФ Int-γ и ФНО; NO - окись азота; ClO^- - гипохлорит; $^1\text{O}_2$ - синглетный кислород.

Кислородный взрыв - продукция активных форм кислорода.

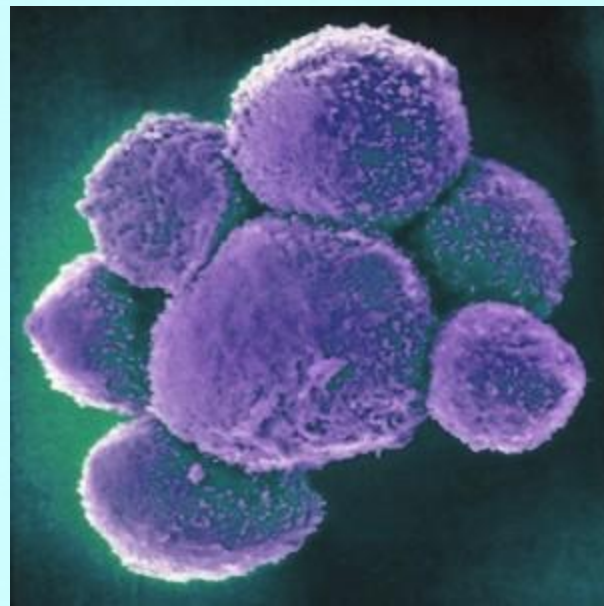
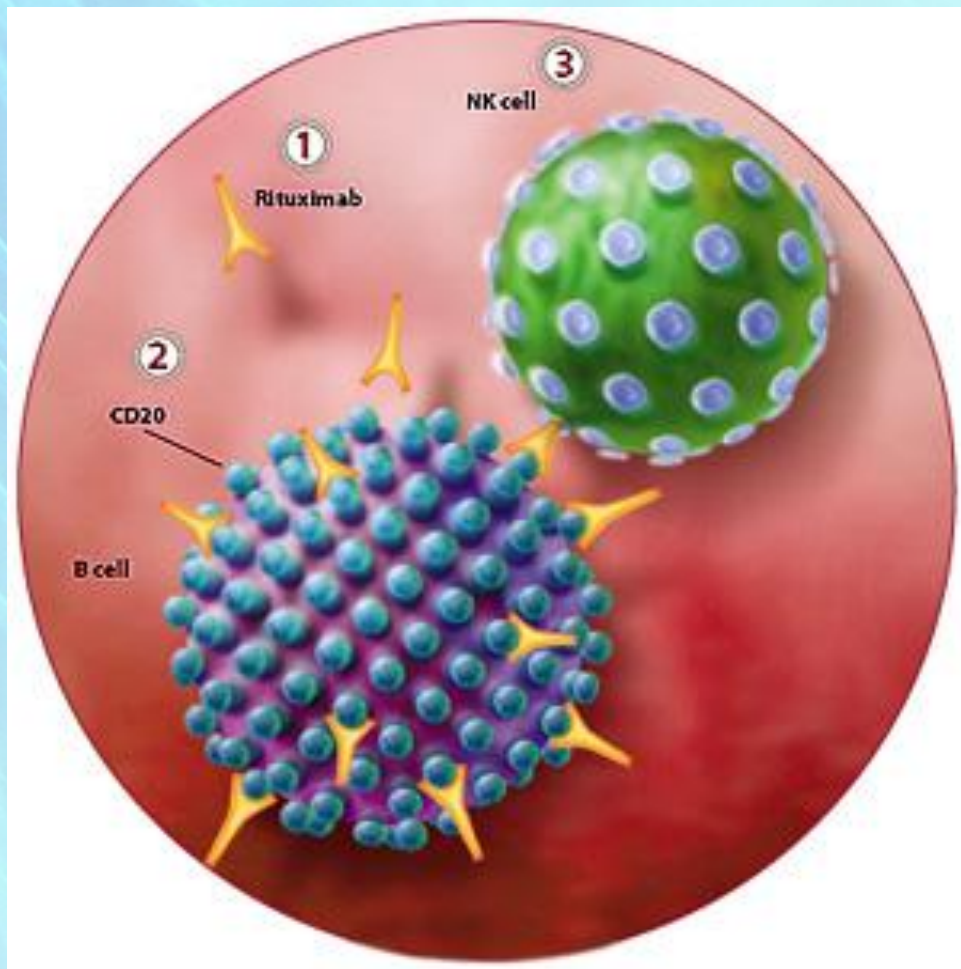
Внутри макрофага находятся гранулы, содержащие бактерии и их фрагменты.

КИСЛОРОДНЕЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ



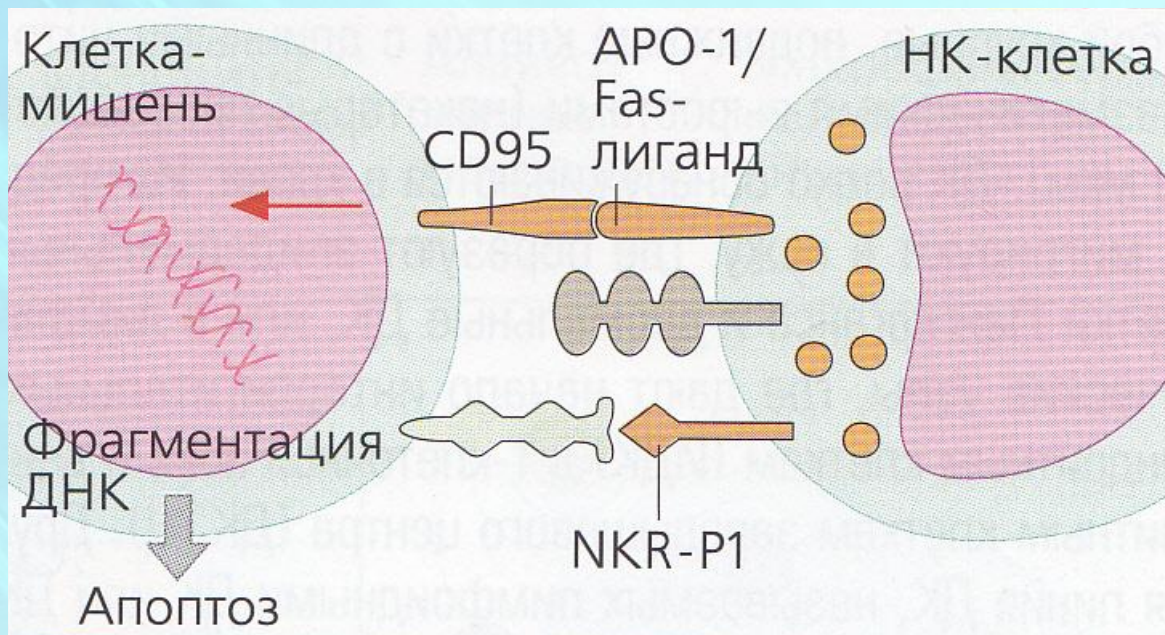
Фагоциты содержат белки дефенсины и катионные белки (катепсин G и азуроцидин). Дефенсины вызывают образование ионных каналов в мембране микробной клетки. Катионные белки обладают неферментативной антибиотической активностью в отношении грамотрицательных бактерий.

НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ



МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

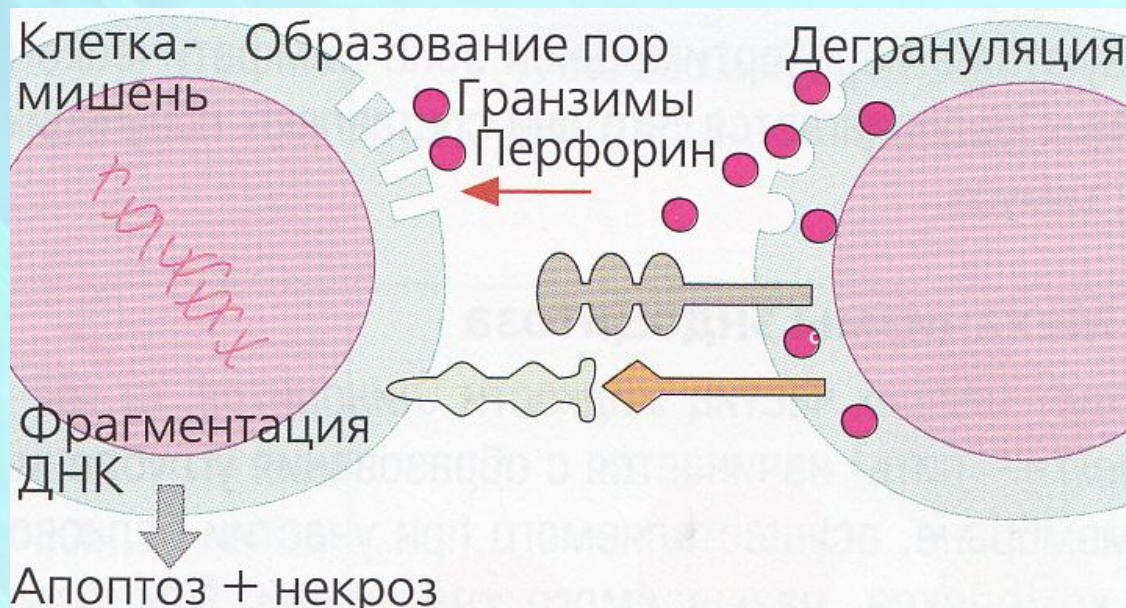
1. Несекреторный лизис



Если клетка-мишень имеет рецептор CD95 (Fas), она гибнет в результате апоптоза.

МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

2. Секреторный лизис

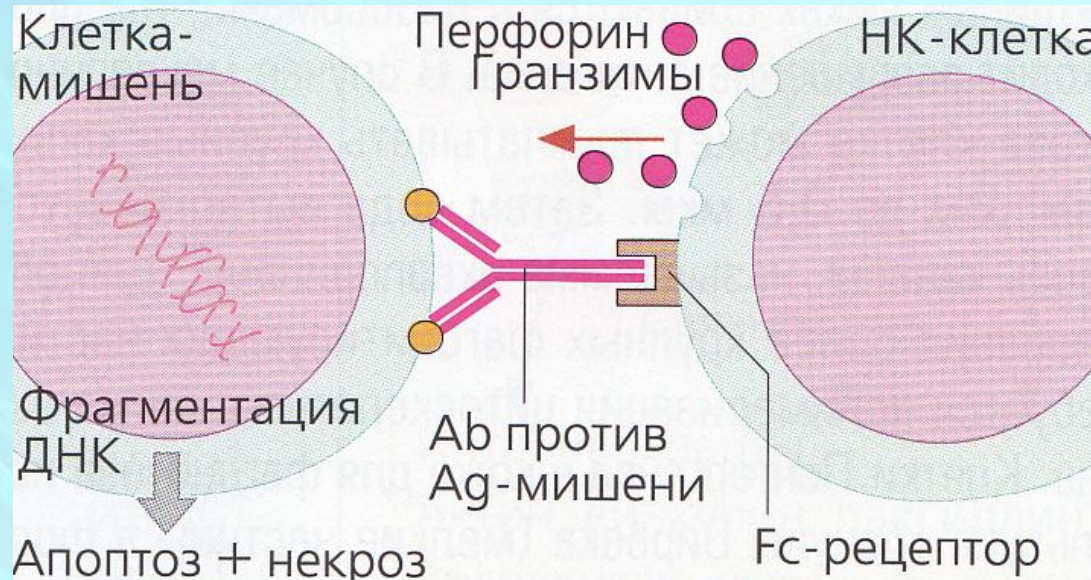


Перфорин – порообразующий белок, гранзимы – набор различных протеиназ.

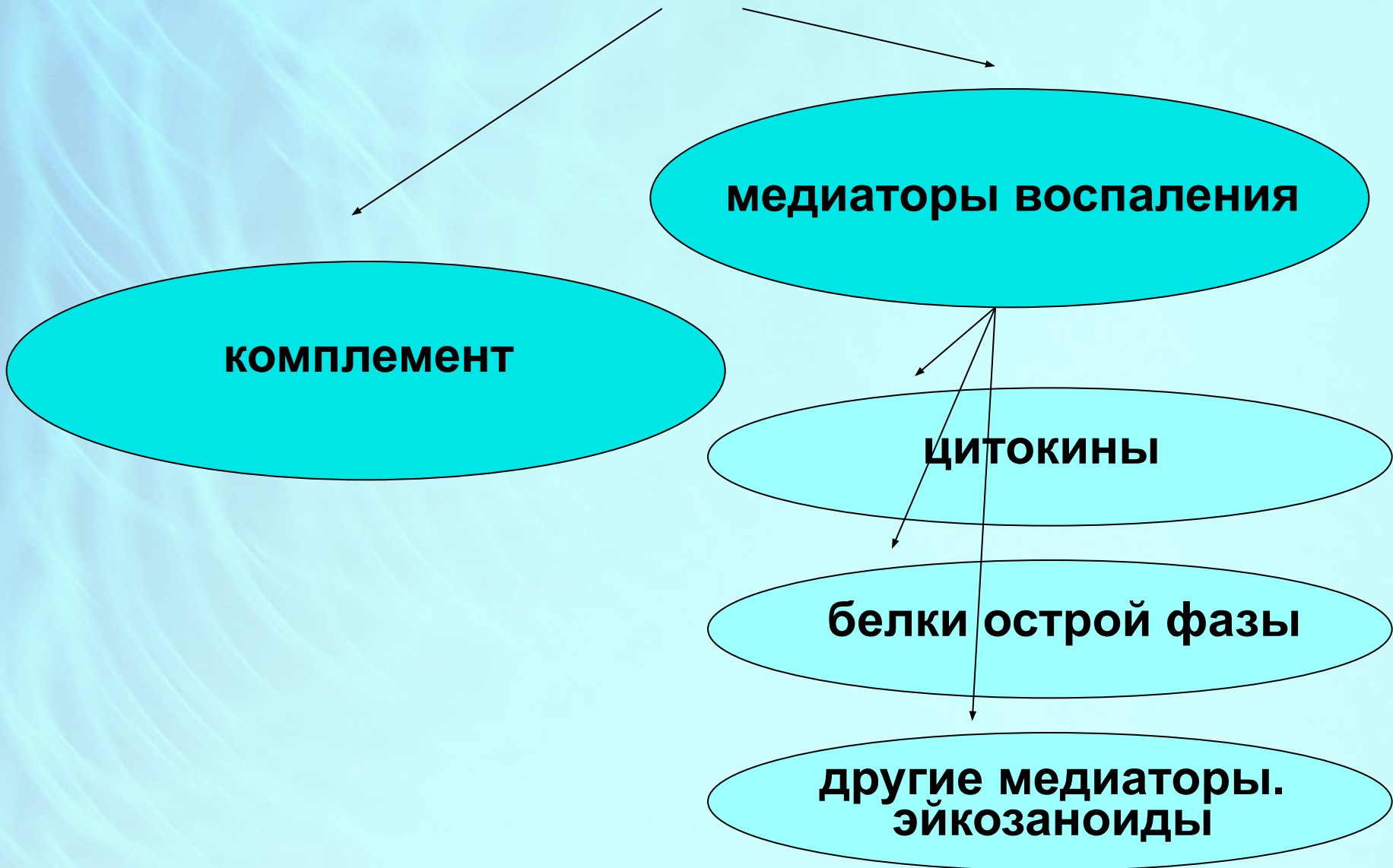
Гранзим В достигает клеточного ядра, где активируются каспазы белки, способствующие апоптозу) .

МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

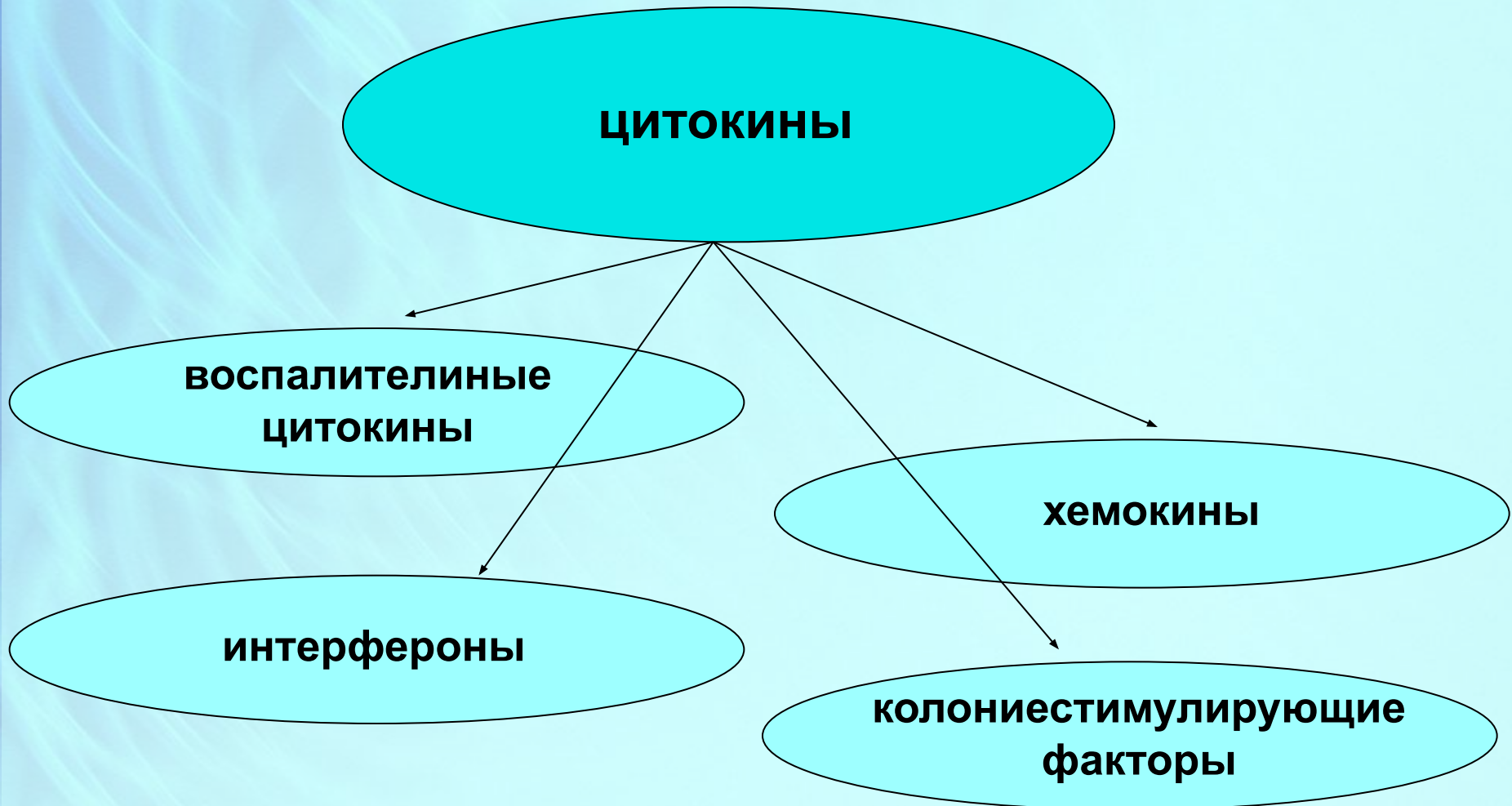
3. Антителозависимая клеточная ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ



ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

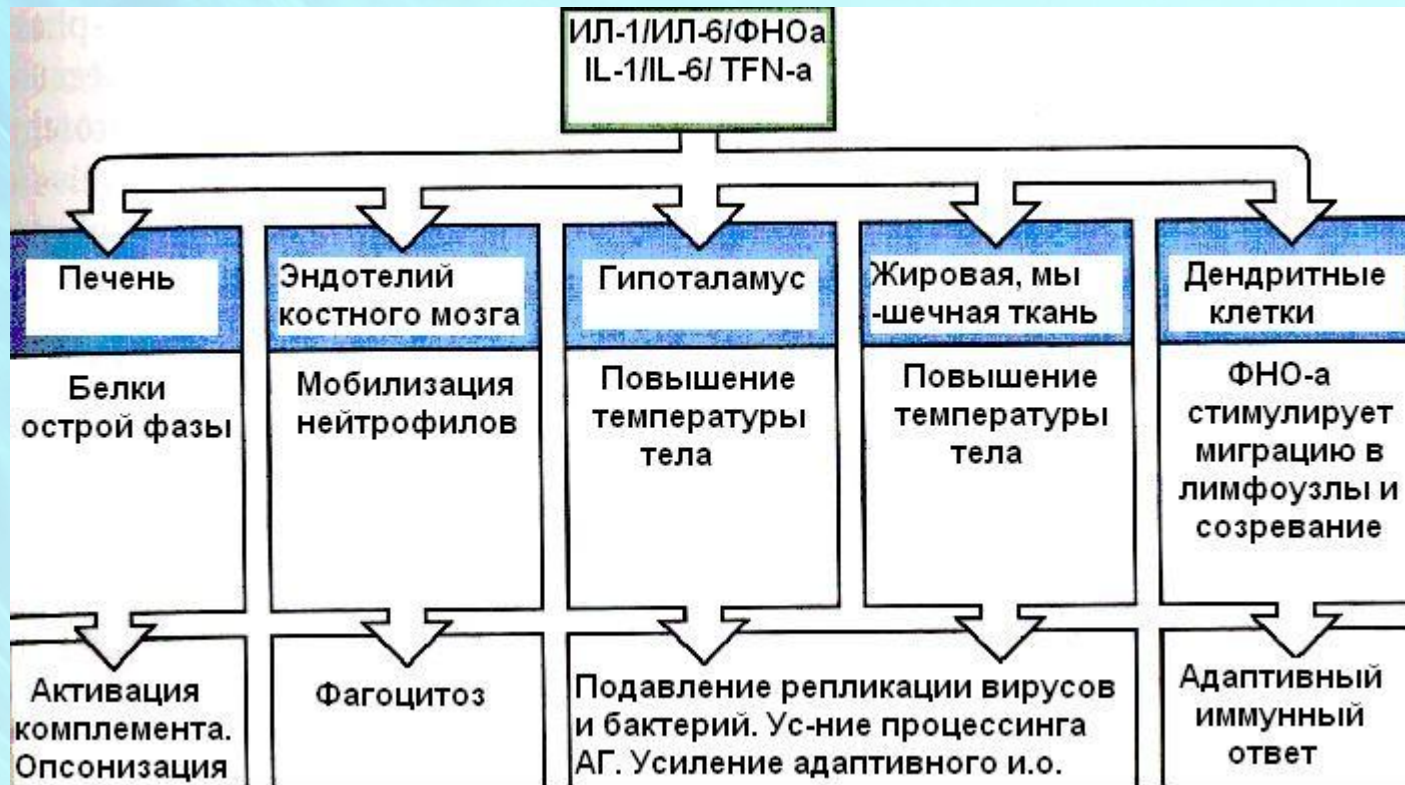


МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ



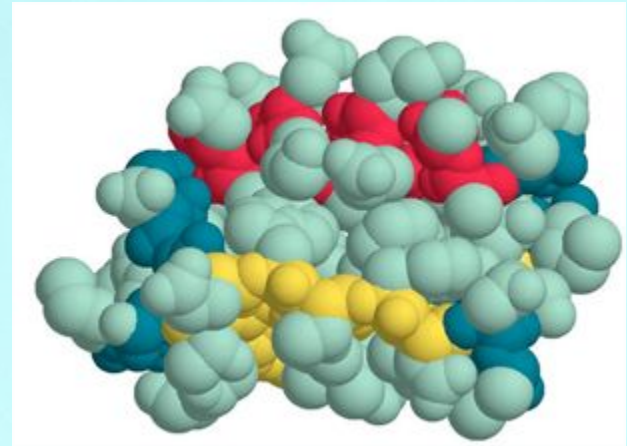
Cytokine	Number of Genes	Polypeptide Size	Cell Source	Cell Target
Type I IFN	~20 IFN- α ; 1 IFN- β	18 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, other (α); fibroblast, other (β)	All NK cell
Tumor necrosis factor	1	17 kD (homotrimer)	Mononuclear phagocyte, T cell	Neutrophil Endothelial cell Hypothalamus Liver Muscle, fat Thymocyte
Interleukin-1	2 (IL-1 α , IL-1 β)	17 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, other	Thymocyte Endothelial cell Hypothalamus Liver Muscle, fat
Interleukin-6	1	26 kD (homodimer)	Mononuclear phagocyte, endothelial cell, T cell	Thymocyte Mature B cell Liver
Chemokines	20+ related genes	8–10 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, endothelial cell; fibroblast; T cell; platelet	Leukocytes

Cytokine	Number of Genes	Polypeptide Size	Cell Source	Cell Target
Type I IFN	~20 IFN- α ; 1 IFN- β	18 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, other (α); fibroblast, other (β)	All NK cell
Tumor necrosis factor	1	17 kD (homotrimer)	Mononuclear phagocyte, T cell	Neutrophil Endothelial cell Hypothalamus Liver
Interleukin-1	2 (IL-1 α , IL-1 β)	17 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, other	Muscle, fat Thymocyte Thymocyte Endothelial cell Hypothalamus Liver
Interleukin-6	1	26 kD (homodimer)	Mononuclear phagocyte, endothelial cell, T cell	Muscle, fat Thymocyte Mature B cell Liver
Chemokines	20+ related genes	8-10 kD (monomer)	Mononuclear phagocyte, endothelial cell; fibroblast; T cell; platelet	Leukocytes



МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

белки острой фазы

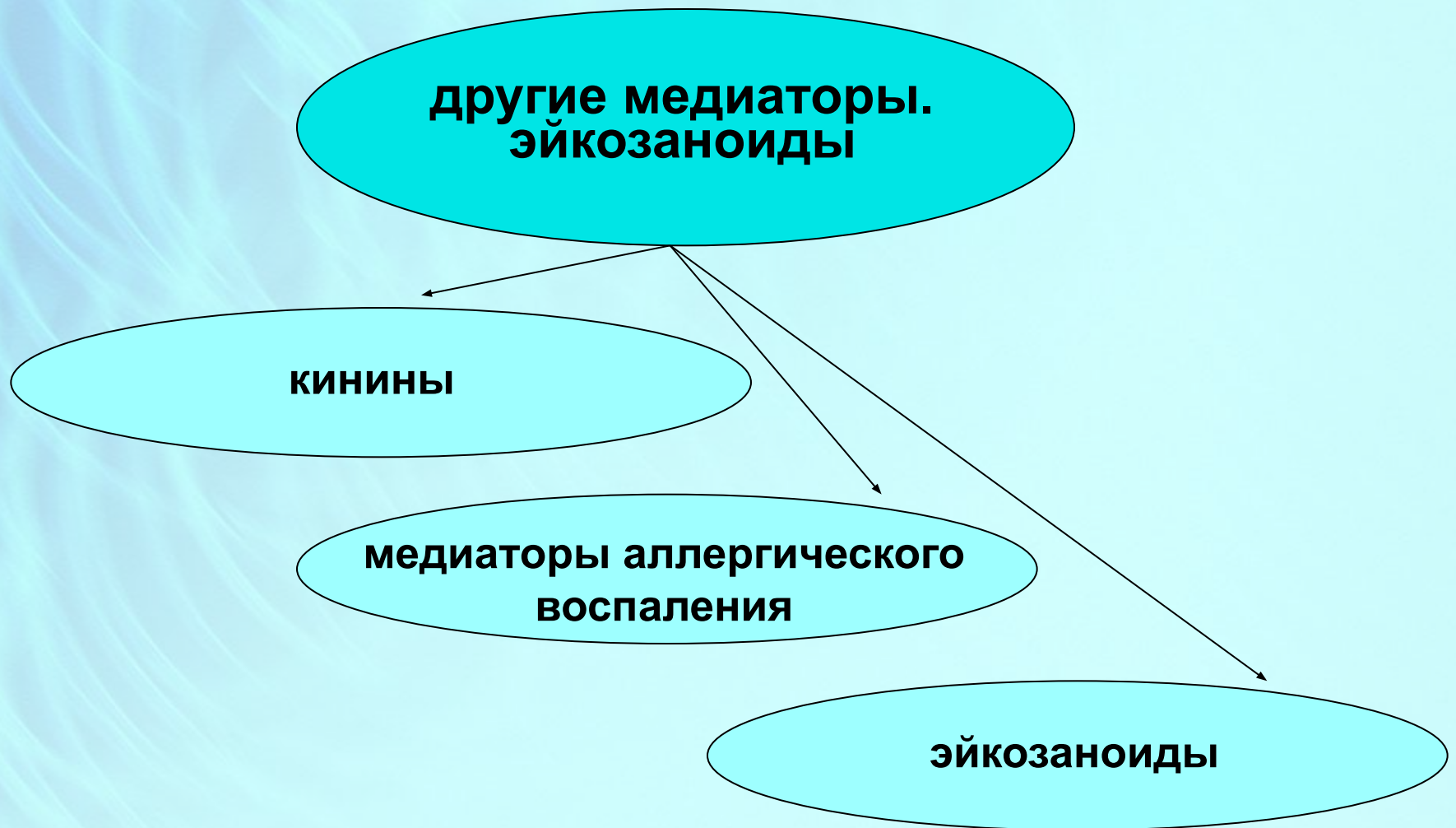


Группа белков, вырабатываемых гепатоцитами, синтез которых существенно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов, особенно **ИЛ-6**.

К ним относятся ***C-реактивный белок, фибриноген*** и др.

Выполняет функции опсоинов, хемотаксических факторов, активируют комплемент по альтернативному и классическому пути, регулируют выработку цитокинов.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ



Кинины

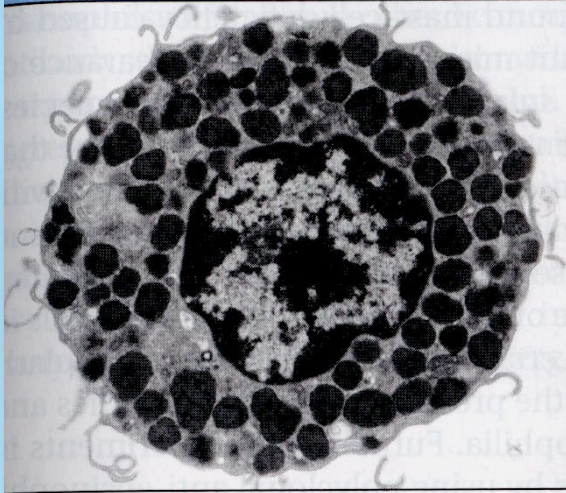
участвуют в реализации местных проявлений воспаления, действуя на мелкие сосуды. Кинины значительно расширяют венулы, снижают давление в микроциркуляции, повышают проницаемость сосудистой стенки, тем самым способствуют формированию отека и выходу лейкоцитов из сосудистого русла. Кроме того, они вызывают спазм гладкой мускулатуры, усиливают синтез арахидоновой кислоты и образование эйкозаноидов.

Основной участник событий – *брадикинин*.

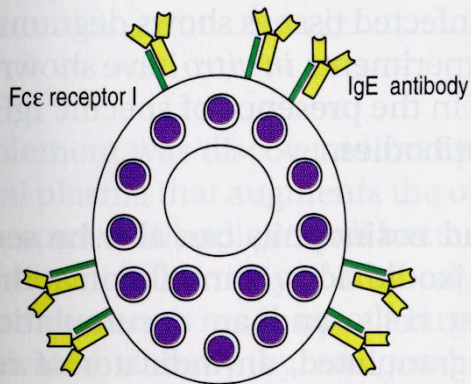
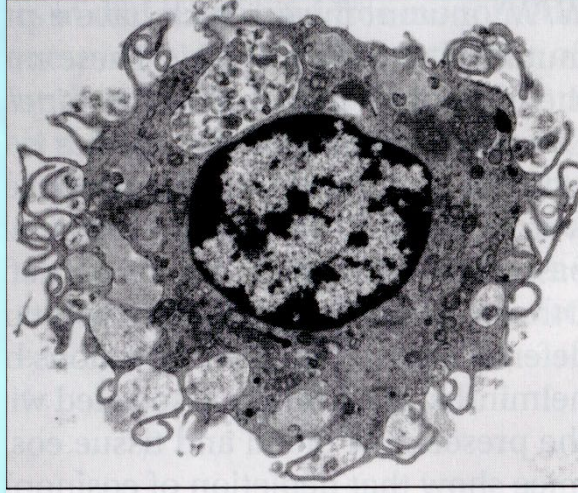
Образуется из высокомолекулярного кининогена путем его расщепления протеиназой – калликреином плазмы.

МЕДИАТОРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

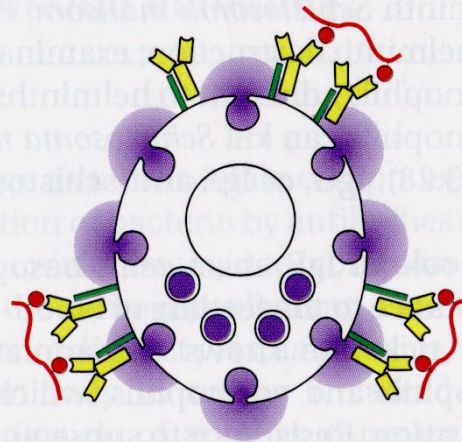
Resting mast cell



Activated mast cell



Resting mast cell contains granules containing histamine and other inflammatory mediators



Multivalent antigen crosslinks bound IgE antibody, causing release of granule contents

содержатся в гранулах тучных клеток и базофилов. Дегрануляция происходит под влиянием связывания IgE или белков комплемента C3a и C5a с рецепторами на поверхности этих клеток.

Медиаторы аллергического воспаления

Гистамин – медиатор аллергических реакций немедленного типа. Быстро освобождается при дегрануляции тучных клеток. Обуславливает расширение сосудов, повышение их проницаемости, зуд, в меньшей степени – спазм гладкой мускулатуры.

Гепарин – протеогликан, регулирует пролиферативную и миграционную активность клеток иммунной системы. Усиливает фагоцитоз, подавляет некоторые проявления цитотоксичности клеток, регулирует ГЗТ.

Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ, PAF) – продукт липидной природы. Синтезируется тучными клетками, базофилами, нейтрофилами и моноцитами при активации. Вызывает агрегацию тромбоцитов и способствует выбросу содержащихся в них ферментов и активных факторов. Повышает проницаемость сосудов.

Эйкозаноиды –

активные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, играющие определенную роль в развитии аллергии, воспаления и в иммунорегуляции.

Лейкотриены – эйкозаноиды, образующиеся при действии липооксигеназы. Относятся к основным факторам аллергических реакций. Выделяются через 5-20 мин после активации тучных клеток. Лейкотриены D₄, C₄ и E₄ обуславливают спазм гладкой мускулатуры, обладают хемотаксическим действием.

Простагландины – эйкозаноиды, образующиеся при действии циклооксигеназы. Простагландины D₂, E₂, F_{2a} и I₂ обладают сосудорасширяющим и хемотаксическим действием. Простагландин E₂, продуцируемый МФ, участвует в иммунорегуляции в качестве супрессирующего фактора.