



Учение об иммунитете

План лекции

- Определение и виды иммунитета (врожденный, приобретенный)
- Понятие об иммунной системе и иммунологической реактивности
- Врожденные антиген-неспецифические факторы иммунной реактивности организма
- Гуморальные антиген-неспецифические факторы иммунной защиты, система комплемента и ее иммунобиологическая активность
- Иммуноглобулины (антитела)
- Антигены тканевой совместимости и их генетический контроль
- Гормоны и цитокины иммунной системы
- Нейрогуморальная регуляция иммунной системы
- Иммунологическая толерантность

Происхождение слова «Иммунитет»

- Слово «иммунитет» происходит от латинского Immunitas – свободный от чего либо
- Основная функция иммунной системы – защита от инфекционных агентов

Фагоцитоз

- Осуществляется:
 - Полиморфноядерными лейкоцитами («микрофаги» по Мечникову)
 - Магрофагами

Стадии фагоцитоза

- Адгезия (основана на механизмах узнавания, основанных на распознавании углеводных остатков)
- Инициация поглощения (активация актин-миозиновой системы, образование псевдоподий)
- Образование фагосомы (плазматическая мембрана надвигается на частичку по типу застёжки молнии)
- Слияние цитоплазматических гранул с фагосомой
- Взаимодействие фагоцитированного агента с бактерицидными агентами

Уничтожение чужеродных клеток

- Кислородзависимые механизмы
- Кислороднезависимые механизмы

Критические механизмы в реализации фагоцитоза

- Сближение и адгезия (за счет хемотаксиса)
- Активация мембраны фагоцита
- Некоторые бактерии в результате мутаций начинают вырабатывать вещества, препятствующие адгезии и фагоцитозу
- Эффективность фагоцитоза увеличивает система комплемента

Необходимость в специфическом приобретенном иммунитете

- Связана с уклонением возбудителей от воздействия иммунной системы
- Должна быть система, обеспечивающая механизмы защиты от многих возбудителей, в том числе пока отсутствующих в природе
- Задача решается путем увеличения количества защитных механизмов и повышения их специфичности
- В значительной степени задача решается за счет наличия молекул, распознающих антиген: антител, антиген-распознающих рецепторов, молекул HLA

Свойства антител

- Наличие участка, связывающего антиген (вариабельный участок), имеется сотни тысяч и миллионы специфичностей
- Наличие участка, связывающегося с клетками иммунной системы (фагоциты) и комплементом (постоянный участок)
- Антитела активируют комплемент по классическому типу

Антителообразование и активация фагоцитоза

- Многие микроорганизмы активируют комплемент, адсорбируются на фагоцитах, но избегают фагоцитоза
- Добавление небольшого количества антител приводит к тому, что запускается фагоцитоз
- С возбудителем должно быть связано несколько молекул антител
- Предполагается, что имеет значение перекрестное связывание рецепторов на поверхности фагоцита
- Также несколько одновременно связанных антител обеспечивают на порядки большее связывание антител, чем одно антитело

Вторичный иммунный ответ. Клетки памяти

- При повторном введении антигена количество антител вырастает очень быстро (2-3 дня)
- Уровень антител при вторичном ответе значительно выше, чем при первичном
- Вторичный иммунный ответ переносится вместе с пересадкой лимфоцитов от иммунизированного животного, которому для создания одинаковых условий вводили другой антиген (неспецифический эффект иммунизации)
- Интенсивность вторичного ответа обусловлена увеличением количества клеток, способных воспринять антигенный стимул

Принципы распознавания зараженной клетки

- Чужеродный антиген должен экспрессироваться на поверхности клетки
- Вероятно он попадает на поверхность из спонтанно погибших микроорганизмов
- Антиген распознается вместе с поверхностным маркером (главный комплекс гистосовместимости)
- Распознавание антигена в комплексе с молекулой HLA запускает иммунный ответ

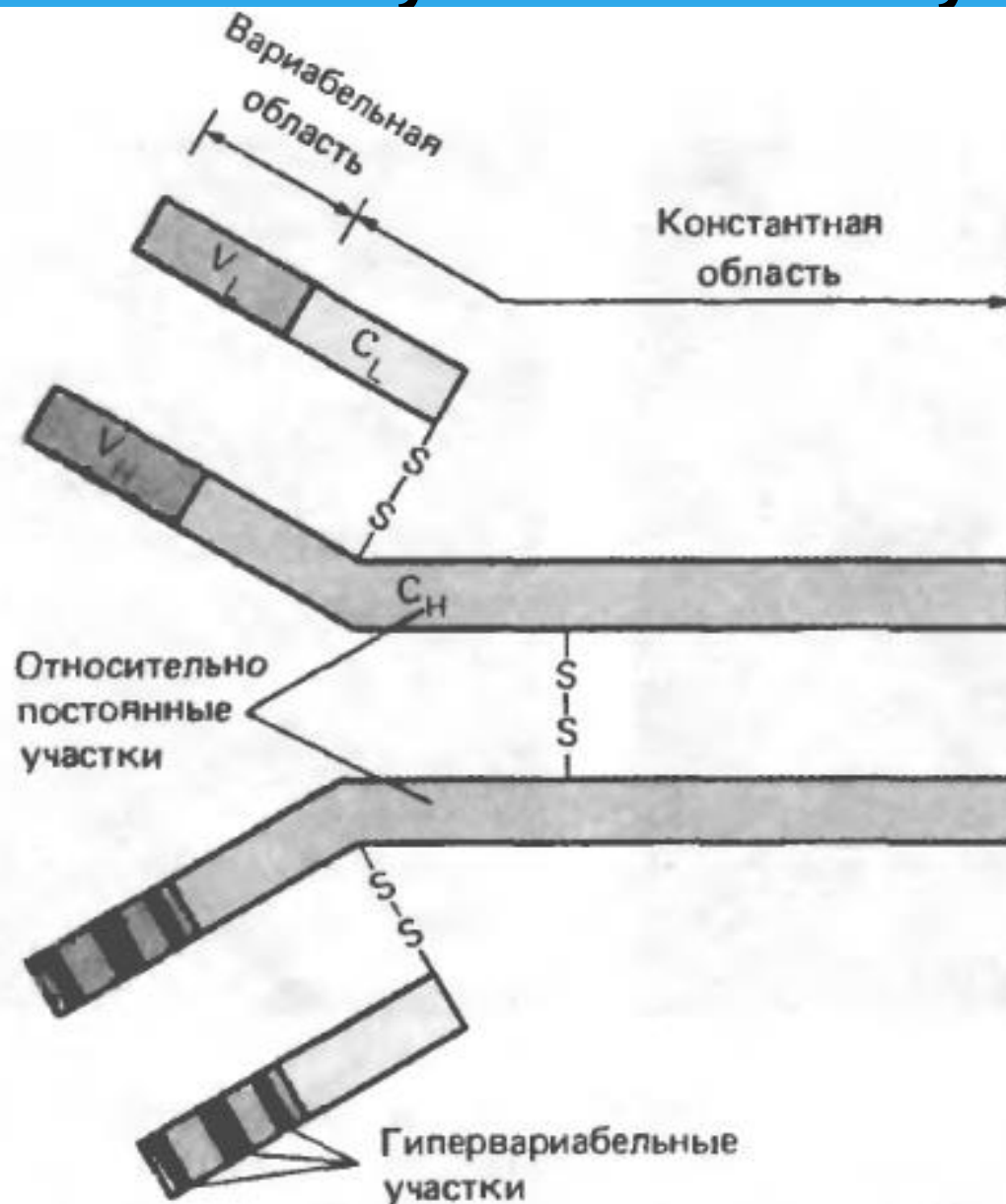
Типы иммунного ответа при реакции на внутриклеточный возбудитель

- Если зараженная клетка экспрессирует HLA II класса, то антиген презентруется Т-хелперам (CD4+) с выработкой интерлейкинов (интерферон), приводящих к гибели внутриклеточных возбудителей
- Если зараженная клетка экспрессирует HLA I класса, то она уничтожается цитотоксическими лимфоцитами (CD8+)
- Если к возбудителя, антигены которого экспрессированы на мембране, имеются антитела, то запускается антителозависимая цитотоксичность (натуральные киллеры)
- Для Т-лимфоцитов тоже характерен феномен клональной экспансии

Иммунология и иммунопатология

- Необычайно сильный иммунный ответ может служить причиной иммунопатологических аллергических реакций (5 типов)
- Нарушение толерантности к собственным антигенам приводит к аутоиммунным заболеваниям

Константные, переменные и гиперпеременные участки молекулы антител



Главный комплекс гистосовместимости. Классификация молекул МНС

- Молекулы МНС представляют собой мембраносвязанные гетеродимеры
- Представлены 2 основными классами:
 - Класс I (антигены А, В, С)
 - Класс II (антигены DR, DP, DQ)
 - Также существует III класс МНС

Источники многообразия антител

- Известно около 1 миллиона антигенных специфичностей
- Теория 1 белок – 1 ген предполагает наличие не меньшего количества генов
- При наличии такого количества генов сложно объяснить имеющиеся константные области иммуноглобулинов
- В связи с этим Драйнер и Бернет предположили, что переменные и константные участки антител кодируются отдельными генами, причем генов для переменных областей много
- Разнообразие генов увеличивается также за счет соматических мутаций

Механизмы и масштабы разнообразия ТКР

- Разнообразие создается рекомбинациями локусов цепей ТКР
- Соматический мутагенез не оказывает влияния на разнообразие ТКР
- Рассчитано, что при длине презентируемого пептида до 15 аминокислотных остатков разнообразие ТКР может достигать 10^{22} .
- При этом за все время жизни тимус покидает не более 10^9 клеток
- Разнообразие иммуноглобулинов также значительно превышает общее количество В-лимфоцитов

Значение различных типов Т-хелперов при заболеваниях

- Th1 – клеточный иммунитет (провоспалительные?)
 - Отторжение трансплантата
 - Рецидивирующие спонтанные аборты
 - Рассеянный склероз
- Th2 – клеточный иммунитет (противовоспалительные?)
 - Атопическая бронхиальная астма
 - СКВ

Механизмы распознавания клеток Т-киллерами

- **Производят поиск клеток, которые перестают экспрессировать молекулы МНС класса I**
- Активирующие рецепторы НК распознают комплекс молекул, присущих любой клетке организма
- Ингибирующие механизмы запускаются только молекулами МНС
- Любая содержащая ядро и лишенная МНС клетка активирует НК, что приводит к уничтожению клетки-мишени
- Система распознавания не специфична к антигену
- Второй механизм – АЗКЦ и зависит от природы антигена

Эффекторные механизмы цитотоксических лимфоцитов

- Выработка перфорина (белок, сходный C9) – образует поры в клеточной мембране
- Выработка гранзимов – сериновые протеазы, запускающие фрагментацию ДНК, апоптоз
- Запуск апоптоза через рецепторы FasI (лиганд CD95), ФНО

Эффекторные механизмы иммунной системы

- Т-клеточная цитотоксичность
 - Цитотоксические Т-клетки
 - Натуральные киллеры
- Фагоцитоз (контролируется Th1)
- Антителообразование (контролируется Th2)

Механизмы врожденного противовирусного иммунитета

- Кожа и слизистые оболочки
- Синтез интерферонов (изменение интенсивности обмена, экспрессия МНС II, синтез внутриклеточных белков)
- Нормальные киллеры (проявляется через 2 суток)
 - Активность НК находится в обратной зависимости от экспрессии МНС II
 - Существует механизм АЗКЦ

Механизмы приобретенного противовирусного иммунитета

- Активность CD8+ лимфоцитов (через молекулы МНС I – основной механизм)
- Активность Т-хелперов (за счет привлечения макрофагов)
 - Устранение отдельных видов Т-лимфоцитов (даже CD8+) не останавливает иммунный ответ – имеются многочисленные механизмы дублирования
- Антителообразование

Неспецифические механизмы иммунитета против бактерий

- **Фагоцитоз (основной механизм)**
- Активация комплемента (альтернативный, лектиновый пути)
- Выработка цитокинов (ФНО, ИЛ-1), интерферона, молекул адгезии
- Дегрануляция тучных клеток

Иммунитет к микотической инфекции

- Основной механизм борьбы с микозами – Т-клеточный иммунитет (ГЧЗТ)
- Предполагается, что Т-клетки стимулируют фагоцитоз, направленный на уничтожение грибов
- Врожденные дефициты миелопероксидазы не влияют на заражение микозами, что говорит о большей роли кислороднезависимых механизмов при этой форме иммунитета

Противопаразитарный иммунитет

- Паразиты могут менять антигенный состав на различных стадиях развития (малярия, трихинеллез)
- Частота заражения связана с антигенами МНС (малярия), генами, отвечающими за активацию макрофагов (лейшманиоз)
- Первая линия защиты для небольших паразитов – макрофаги, их удаление вызывает повышение частоты инфицирования. Один из основных механизмов – синтез NO (индуцируется ФНО и ИФ-альфа)
- Нейтрофилы способны уничтожать средних и крупных паразитов (шистосомы, трихинеллы)
- Эозинофилы и базофилы секретируют биологически-активные вещества, уничтожающие некоторых гельминтов. На ленточных червей они не действуют



Вопросы?