

«ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета



Тема лекции:

«Противоинфекционный иммунитет»



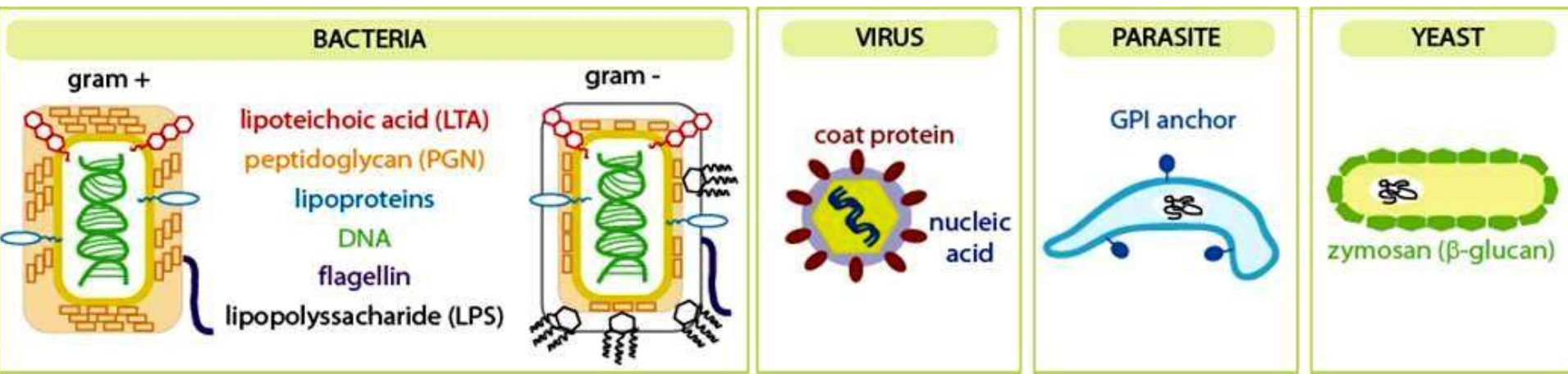
Противоинфекционный иммунитет

Этапы иммунного ответа на инфекционные агенты

- Начальный период, когда после внедрения инфекционного агента (ИА) реализуется первая линия иммунной защиты (механизмы врожденного иммунитета) и создаются условия для инициации механизмов системы адаптивного иммунитета (индуктивная фаза иммунного ответа)
- Эффекторная фаза адаптивного иммунного ответа

- Период устойчивости, обусловленный присутствием эффекторных факторов защиты, сформировавшихся в ходе иммунного ответа и сохранившие свою активность (антитела, ЦТЛ, др.)
- Период иммунологической памяти, гарантирующей более эффективную защиту при повторном проникновении инфекционного агента по сравнению с первичной инфекцией.

- ✓ **Гликаны** /Липогликаны, такие как липополисахарид, компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Пептидогликаны, такие как бактериальный мурамилдипептид β -1,3-глюканы из клеточной стенки различных видов грибов
- ✓ **Белки/ бактерии** флагеллин
- ✓ **Нуклеиновые кислоты** (РНК или ДНК)/ бактериальные НК могут быть обнаружены в структурах, таких как эндосомы, не характерных для наличия НК хозяина. Так, например, TLR7 распознают вирусную РНК в эндосомах.



CLR

- Transmembrane proteins localized at the **plasma membrane**
- Recognize **glycans** from the wall of fungi and some bacteria
- Activate kinase **syk** and **CARD9/MALT1/Bcl-10** adapter complex

Example: Dectin-1/CLEC7A recognizes β -1,3-glucans of the cell wall of various fungi species

NLR

- **Cytoplasmic** sensors
- Multiple subfamilies:
NLPRs recognize bacterial, viral, parasitic and fungal PAMPs
AIM2 detects viral and bacterial **DNA**
- Form multiprotein signalling complexes known as **inflammasomes**
- Activates caspase-1-mediated processing and activation of pro-interleukins IL-1 β and IL-18
- NOD1 and NOD2** recognize bacterial peptidoglycan

TLR

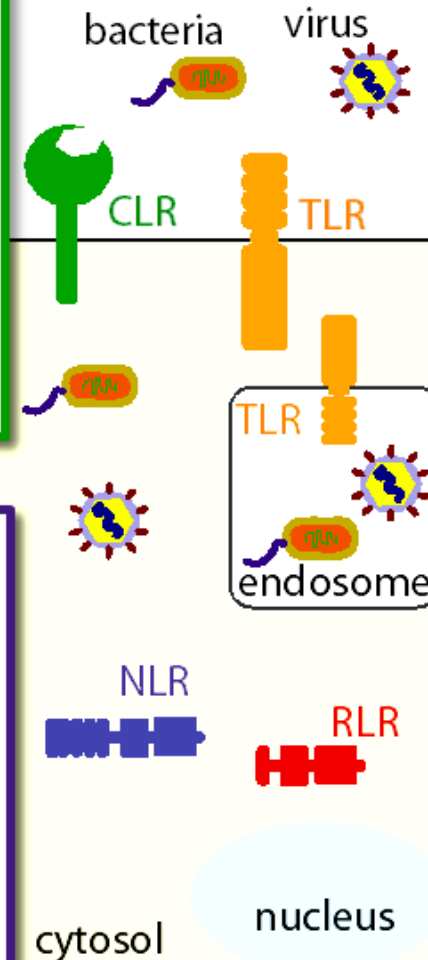
- Transmembrane proteins localized either at the **plasma membrane** or in **endosomes**
- Broad range of specificities recognizing **proteins, nucleic acids, glycans** etc...
- Activate **MAP kinase, NF κ B** and **IRF** pathways

Example: TLR4 recognizes lipopolysaccharide (LPS), a component of the gram-bacteria cell wall

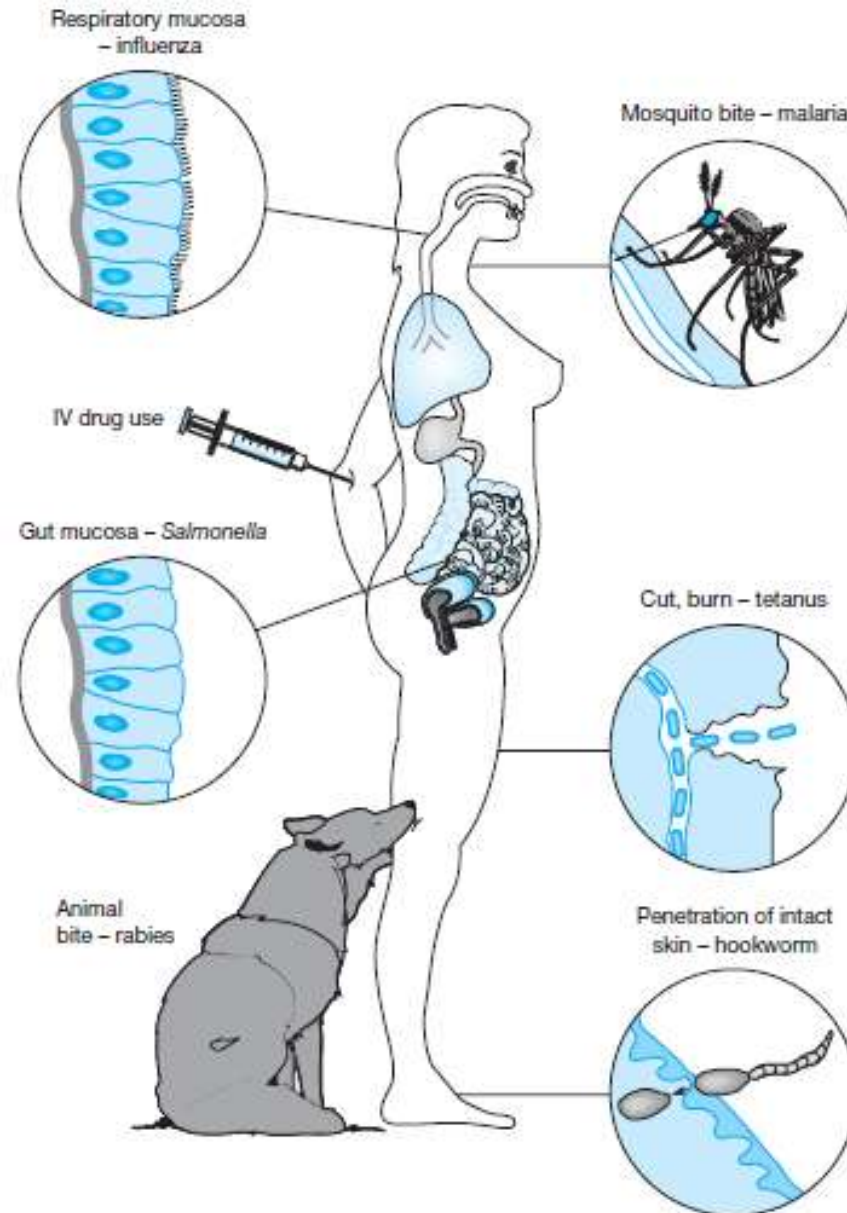
RLR

- **Cytoplasmic** sensors of **viral RNA**
- Signal via the mitochondrial adaptor protein **MAVS**
- Trigger antiviral responses including the production of type I interferon

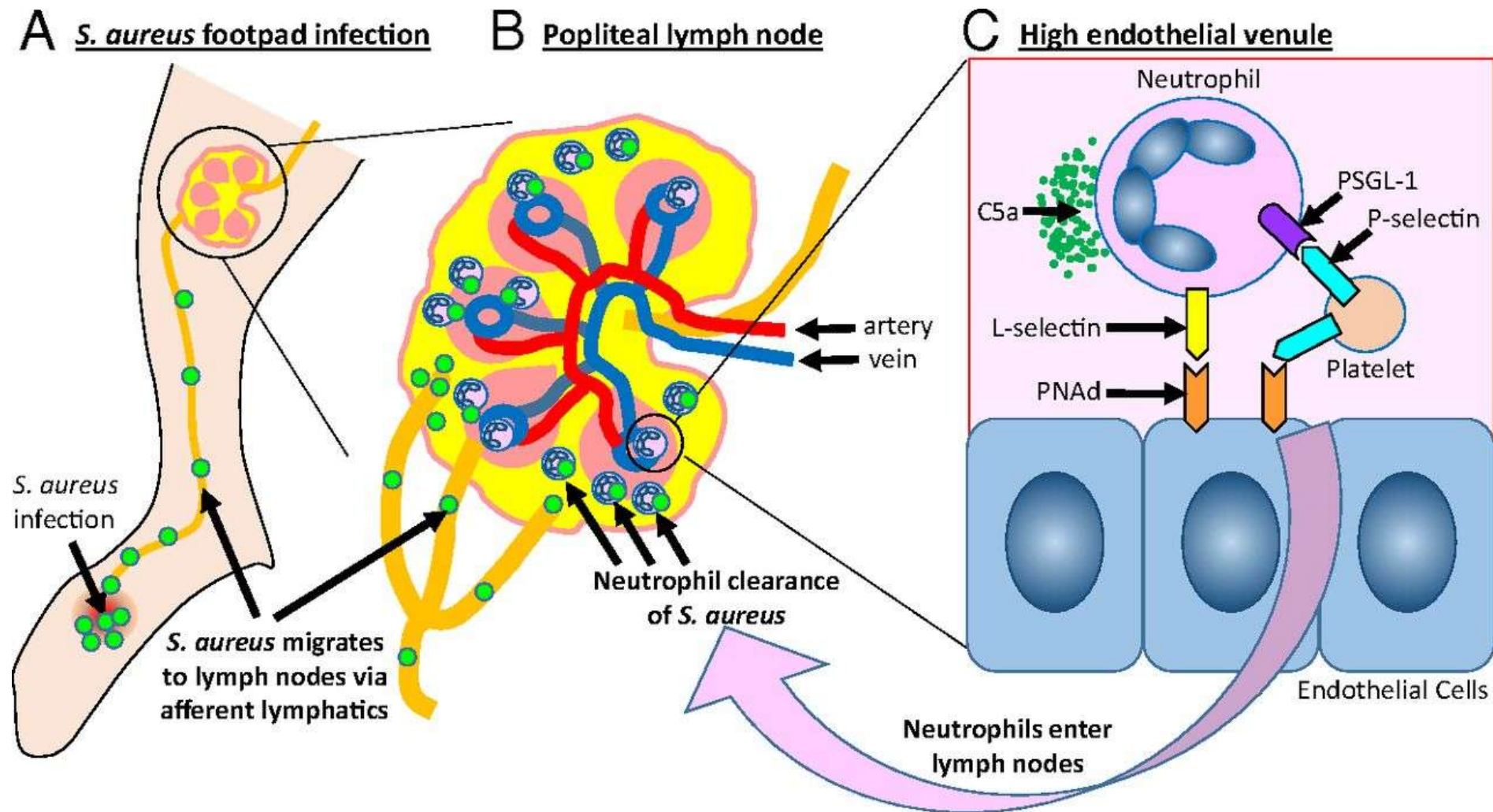
Examples: RIG-I and MDA5



Включение механизмов врожденного и приобретенного иммунитета⁶

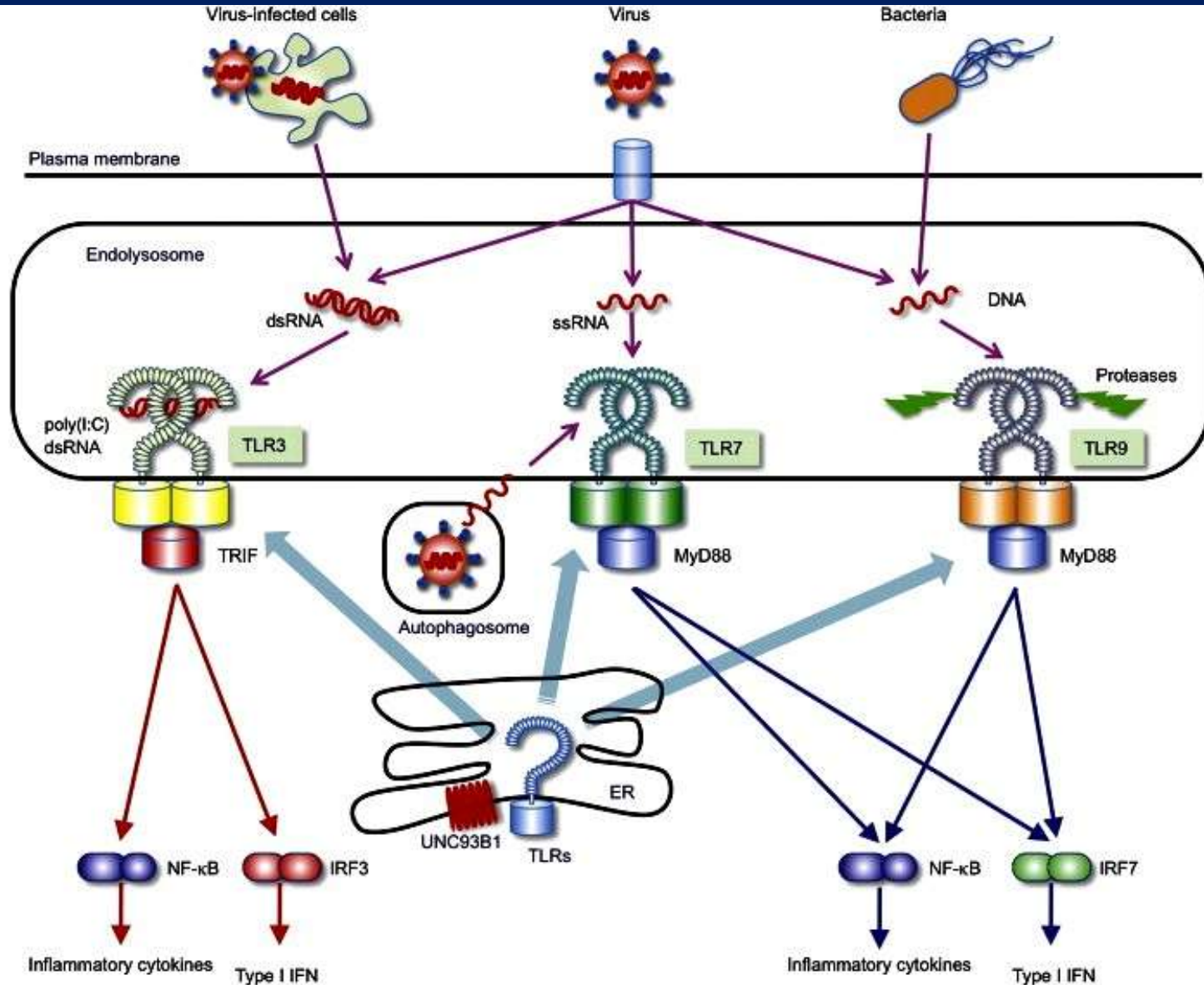


Включение механизмов врожденного и приобретенного иммунитета



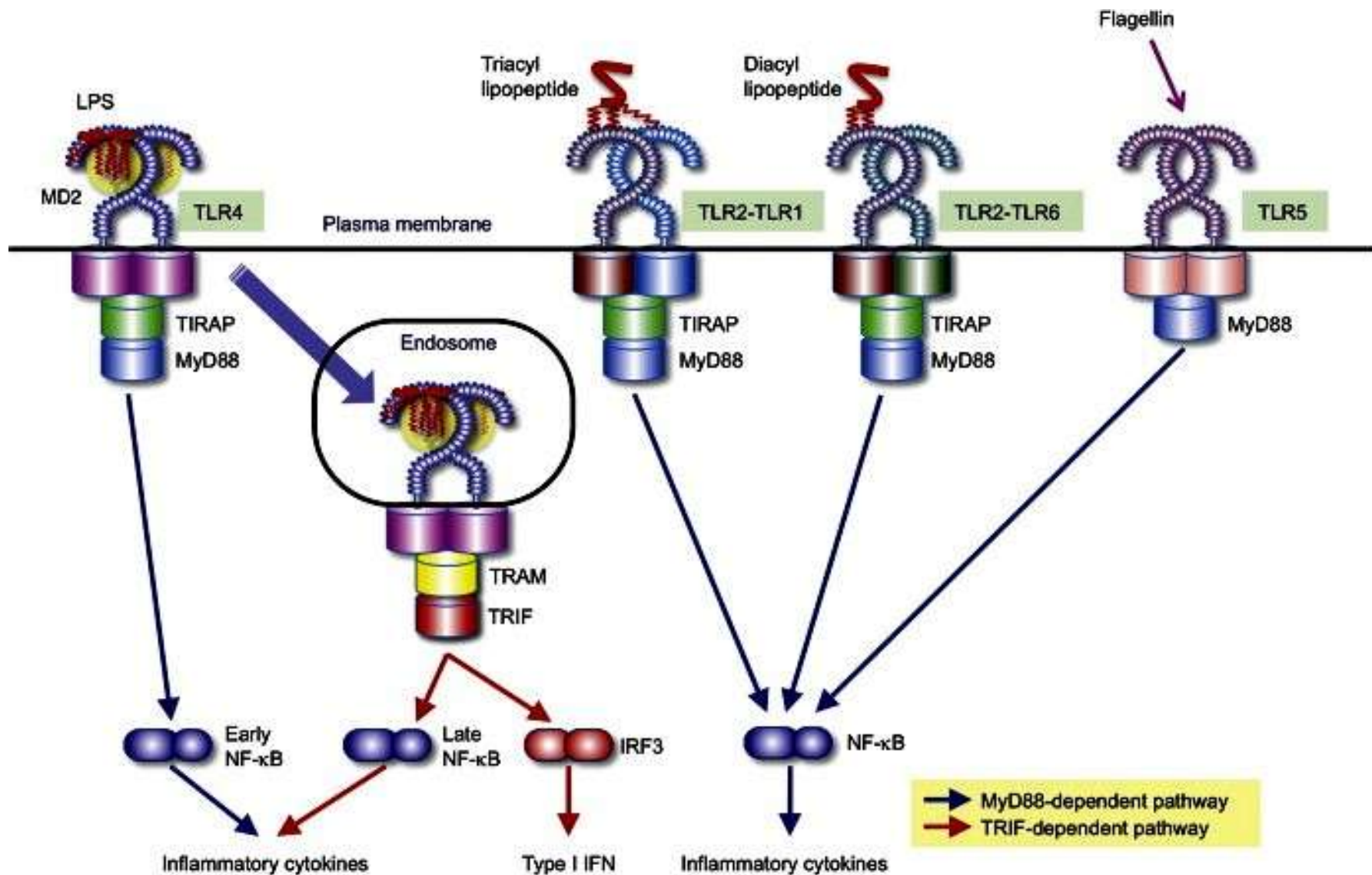
Реализация первой линии иммунной защиты

Распознавание РАРР TLR



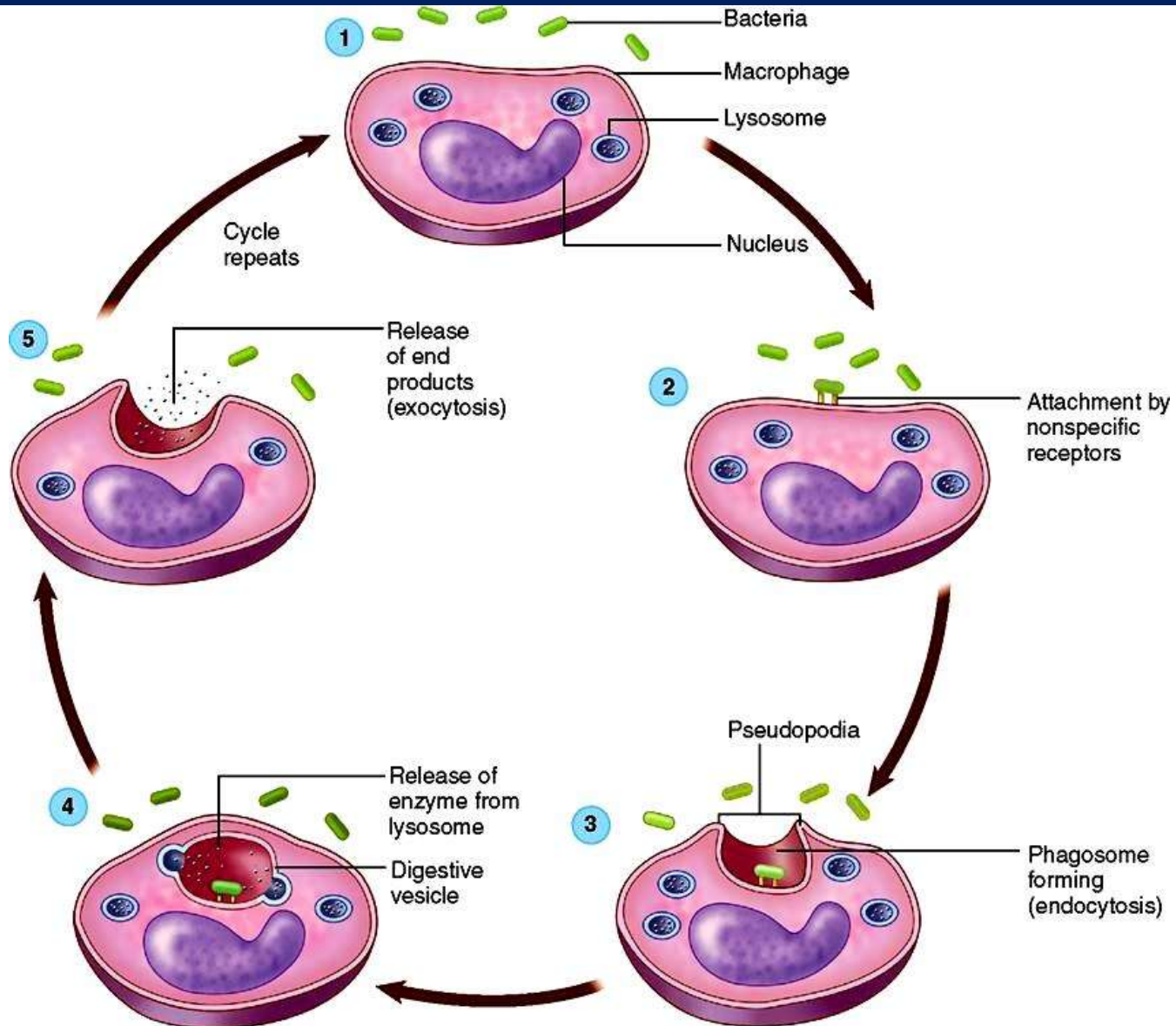
Реализация первой линии иммунной защиты

Распознавание PAMP TLR



Реализация первой линии иммунной защиты

Фагоцитоз



Реализация первой линии иммунной защиты

Фагоцитоз

В этот период:

- Реакция на внедрение бактерий, грибов, простейших : вырабатываются некоторые цитокины, стимулирующие фагоцитарную активность: НКТ секретируют IFN γ в самый ранний период реакции на патоген. Кроме того, активируются неспецифические бактерицидные факторы (дефензины), вырабатываемые не только миелоидными, но и эпителиальными клетками, что позволяет как эпителиальные, так и эндотелиальные клетки отнести к дополнительным клеткам врожденного иммунитета.
- Реакция на инфицирование вирусами - приводит к запуску выработки интерферонов I типа плазмоцитоидными ДК и частично макрофагами и др. клетками врожденного иммунитета (IFN α и IFN β), обладающих противовирусной активностью. Главными эффекторами противовирусного иммунитета на этом этапе служат НК-клетки, активируемые при распознавании стрессорных молекул на инфицированных клетках и дополнительно стимулируемые цитокинами, которые секретируют НКТ-клетки.

Инициация иммунного ответа связана с миелоидными ДК, которые, захватив антиген, транспортируют его в региональные лимфоузлы, где презентируют Т-лимфоцитам – CD4+ и CD8+. В отличие от клеток врожденного иммунитета, вовлекаемых в иммунный ответ тотально, клетки адаптивного иммунитета вступают в него в составе единичных клонов, активация которых осуществляется на основе специфичности их антигенраспознающих рецепторов. Клетки этих клонов активируются, выделяют аутокринный ростовой фактор IL2. Их численность многократно возрастает, и они дифференцируются в различные разновидности Т-хелперов, которые в зависимости от характера антигена индуцируют гуморальный или один из вариантов КИО

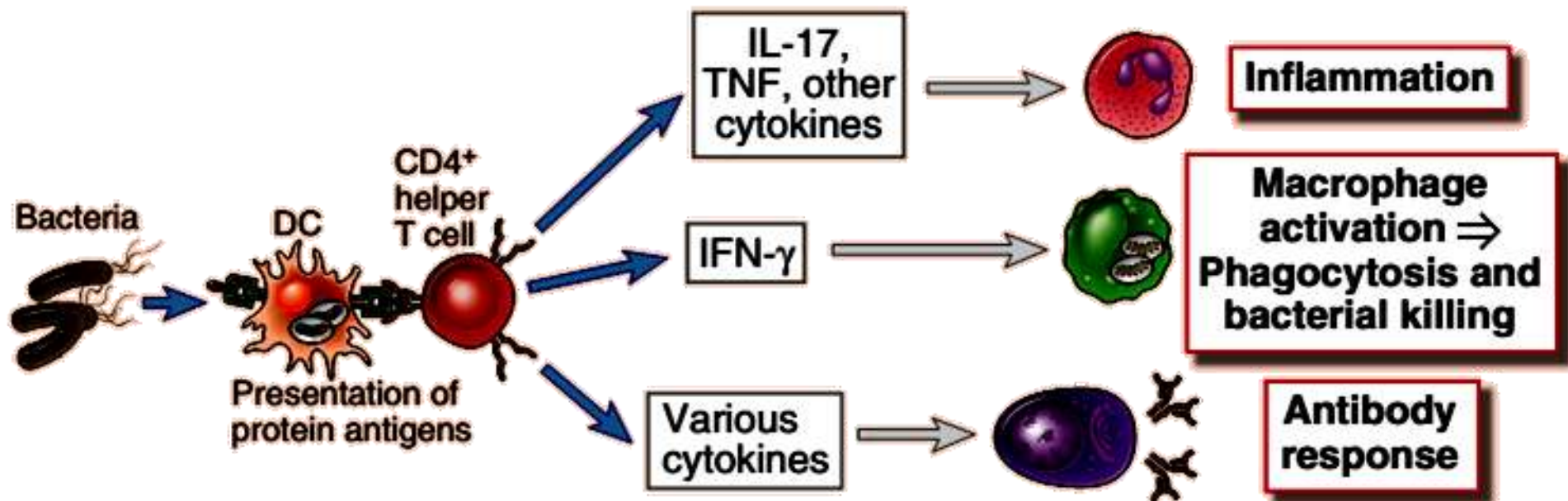
Эффекторная фаза адаптивного иммунного ответа.

Эффекторные механизмы адаптивного иммунитета:

- 1) нейтрализация антителами бактериальных экзотоксинов
 - 2) прямая блокада патогенов – ограничение их подвижности и способности преодолевать тканевые барьеры.
-
- Фагоцитоз с участием опсонинов или участием Th1-лимфоцитов при реализации воспалительного КИО остается основным механизмом разрушения патогенов бактериальной, грибковой и паразитарной природы.
 - В качестве главных эффекторов при элиминации внутриклеточных патогенов выступают цитотоксические Т-лимфоциты, обладающие, в отличие от естественных киллеров, специфичностью в отношении антигенов вирусов и других внутриклеточных патогенов.
 - Таким образом, в результате реализации факторов адаптивного иммунитета, основанных на усилении механизмов врожденного иммунитета, как правило, происходит разрушение и элиминация патогенов.

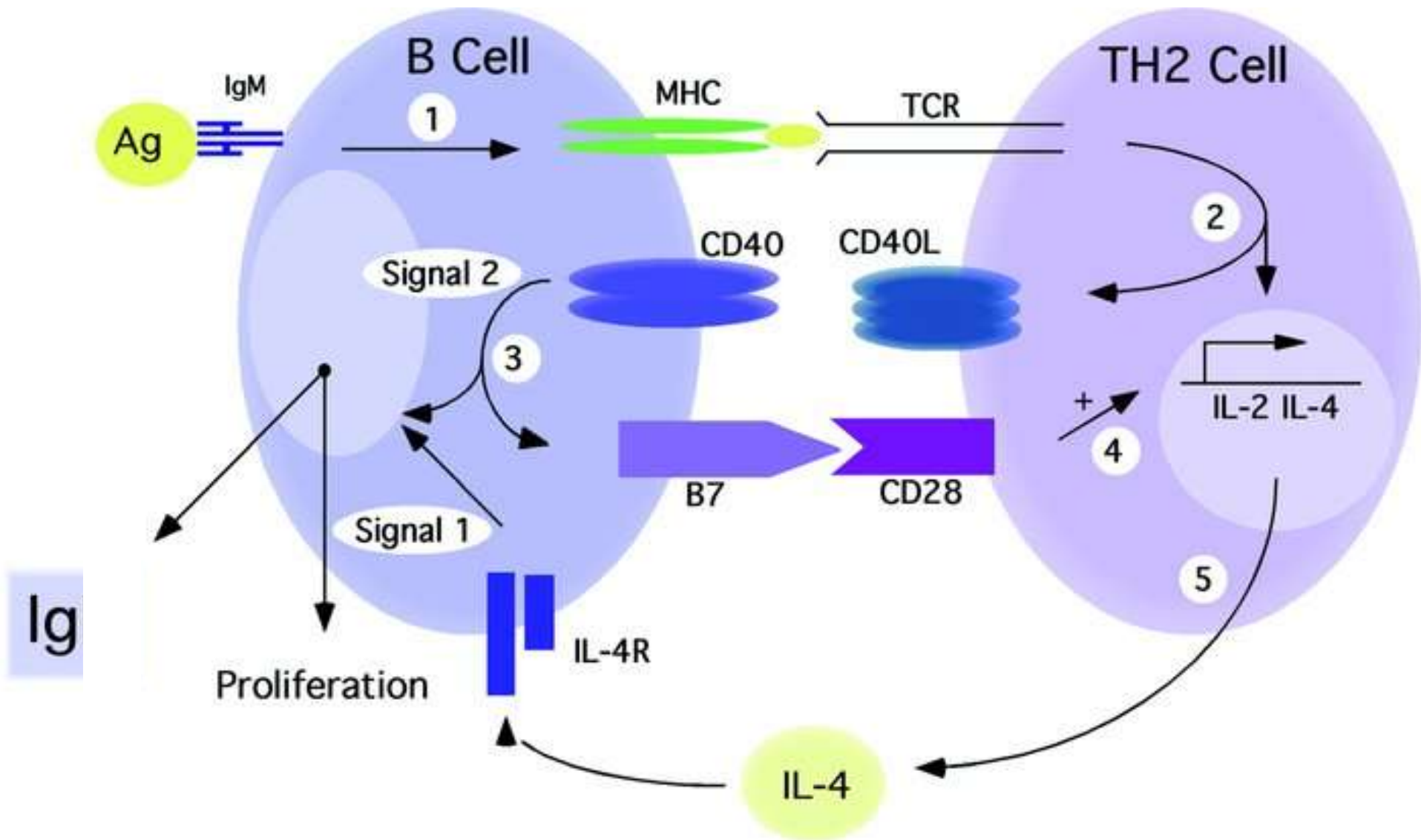
Защита против внеклеточных бактерий.

Независимо от пути поступления в организм, бактерии распознаются TLR макрофагов, тучных, эпителиальных и других клеток. Это приводит к включению механизмов первой линии защиты, связанной с реализацией факторов врожденного иммунитета с участием различных вариантов лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, NKT клеток и $\gamma\delta$ T-клеток (участвующих в бактериолизе).



Защита против внеклеточных бактерий

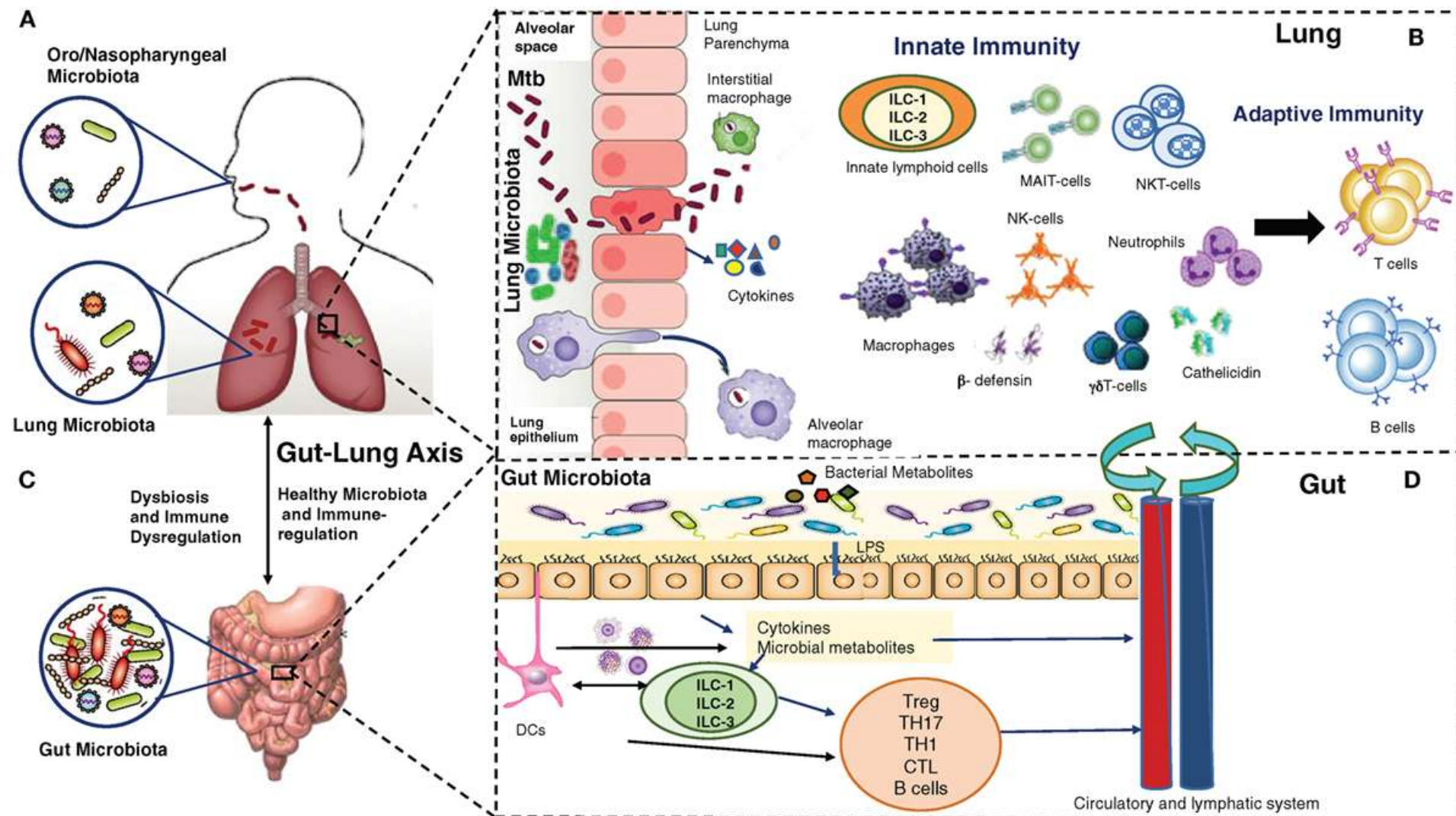
- Важнейшим фактором ранней защиты против внеклеточных патогенов – естественные антитела (IgM), пресинтезированные В1-клетками. Значительная часть этих антител специфична к распространенным антигенам бактерий – фосфорилхолину, липополисахариду, пептидогликанам и др.
- Связывание этих антител с бактериями обуславливает активацию системы комплемента по классическому пути, что способствует фагоцитозу (эффект опсонизации) и непосредственно индукция лизиса бактерий. Внеклеточные микроорганизмы становятся объектом действия и других гуморальных факторов врожденного иммунитета: пентраксины (являются опсонинами и активируют комплемент), активация комплемента по альтернативному и лектиновому путям и др.
- Независимо от эффективности защитной функции врожденного иммунитета при инфицировании бактериями происходит запуск механизмов адаптивного иммунитета. ДК захватывают бактерии и их продукты (экзотоксины) и доставляют их в региональный лимфоузел, где происходит презентация антигенного пептида CD4+ Т-лимфоцитам. При ответе на внеклеточные патогены активируются преимущественно Th2 клетки, хотя Th1- и Th17-клетки тоже образуются. Th17-клетки обеспечивают мобилизацию нейтрофилов. Th1-лимфоциты обеспечивают IFN γ -зависимую составляющую ГИО.



- В очагах поражения и лимфатических узлах В-лимфоциты с помощью BCR распознают антиген и презентируют его предобразованным специфическим Th2-лимфоцитам, затем получают сигнал через костимулирующую молекулу CD40, а IL4, секретируемый Th2, обеспечивает пролиферацию В-лимфоцитов.
- В последующем в лимфоидных фолликулах происходит формирование зародышевых центров, в которых происходит пролиферация, переключение изотипов BCR и повышение его сродства к антигену.
- Затем В-клетки мигрируют в апикальную зону зародышевых центров, где происходит дифференцировка плазматических клеток, которые мигрируя в красную пульпу селезенки, мозговые шнуры лимфоузлов и (преимущественно) костный мозг секретируют антитела.
- Антитела преимущественно класса IgA секретируются также в мукозальном отделе иммунной системы.
- В последующем антитела реализуют свои первичные и вторичные эффекторные функции, направленные на элиминацию антигена.

Защита против внутриклеточных патогенов, на примере *Micobacterium tuberculosis*.

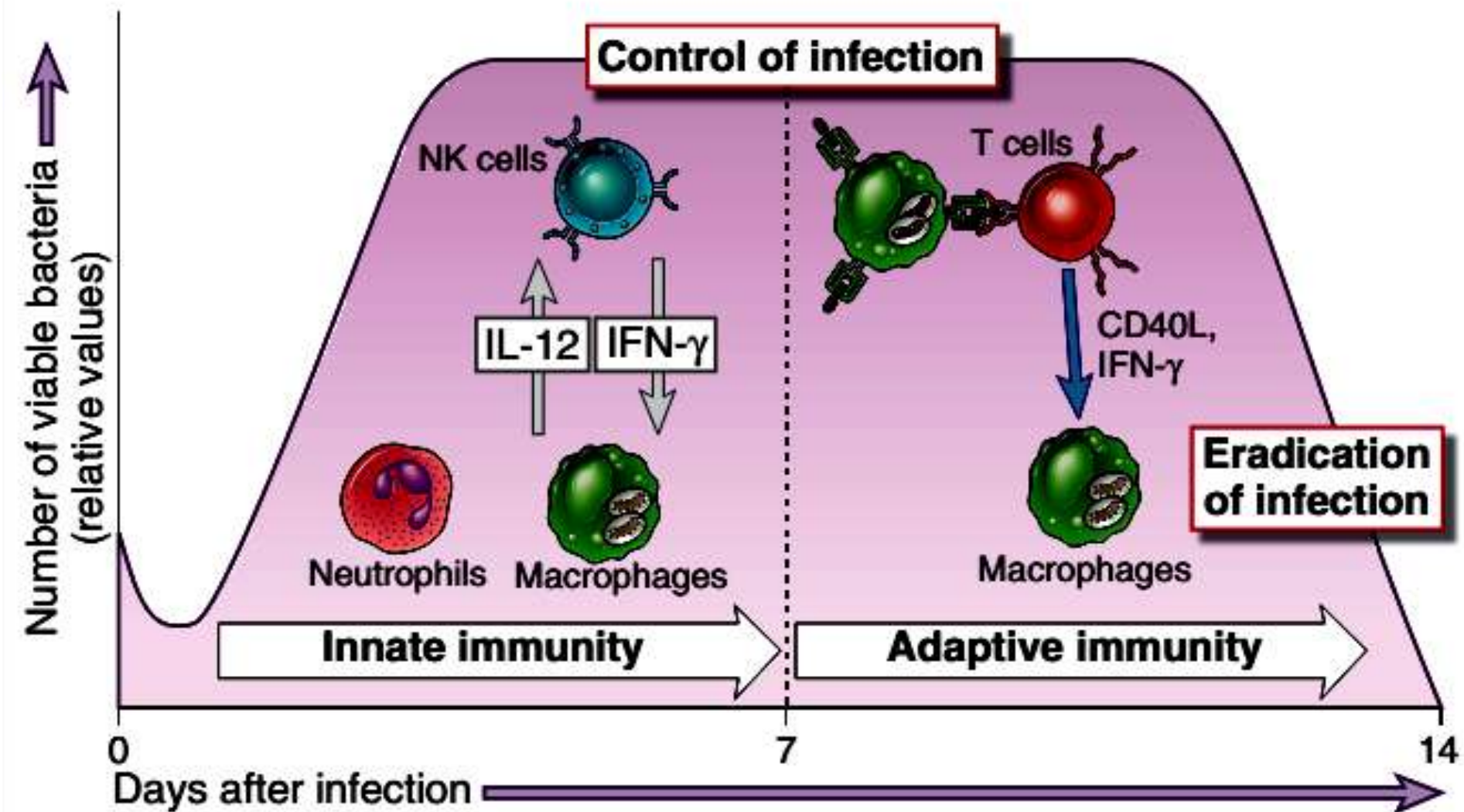
18



Защита против внутриклеточных патогенов, на примере *Micobacterium tuberculosis*.

- ❖ Микобактерии туберкулеза проникают через слизистые оболочки, обычно воздушно-капельным путем. Данные об участии факторов первой линии защиты ограничены, имеются сведения об участии в ранних эффекторных реакциях на микобактерии $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов.
- ❖ Макрофаги (альвеолярные) TLR-2 распознают в составе клеточной стенки микобактерии гликопротеиды и липотейхоевую кислоту, а TLR-4 распознает ЛПС. Макрофаги фагоцитируют микобактерии, но фагоцитоз оказывается незавершенным.
- ❖ Благодаря индукции антиапоптотического фактора Bcl-2 удлиняется срок жизни инфицированных макрофагов, которые превращаются из бактерицидных клеток в резервуары инфекционного агента. При невозможности развития эффективного Th1-ответа формируется гранулема, назначение которой состоит в ограничении распространения инфекции.
- ❖ В то же время эндоцитоз бактерий и их фрагментов дендритными клетками с их последующим транспортом в лимфатические узлы позволяет индуцировать адаптивный иммунный ответ.
- ❖ Способность микобактерий активировать дендритные клетки, в том числе через TLR-2 и TLR-4, обуславливает формирование DC1-типа и секрецию ими IL12, что предопределяет дифференцировку специфических Th1-лимфоцитов. Th1-клетки, реактивированные через TCR и костимулирующую молекулу CD28, начинают секретировать комплекс цитокинов, в том числе IFN γ , TNF α , которые усиливают образование оксида азота, в результате микобактерии, персистирующие в фагосомах макрофага погибают. Это является ключевым событием в осуществлении иммунной защиты организма от микобактерий.

Защита против внутриклеточных патогенов.



Иммунная защита против вирусов.

Противовирусный иммунитет

Неспецифические

- Естественные киллеры
- Интерфероны Тип I
- Фагоциты
- Комплемент
- TLR

Внеклеточные факторы

- Цитотоксические Т-клетки
- Естественные киллеры
- Иммуноглобулины
- Фагоциты
- Комплемент

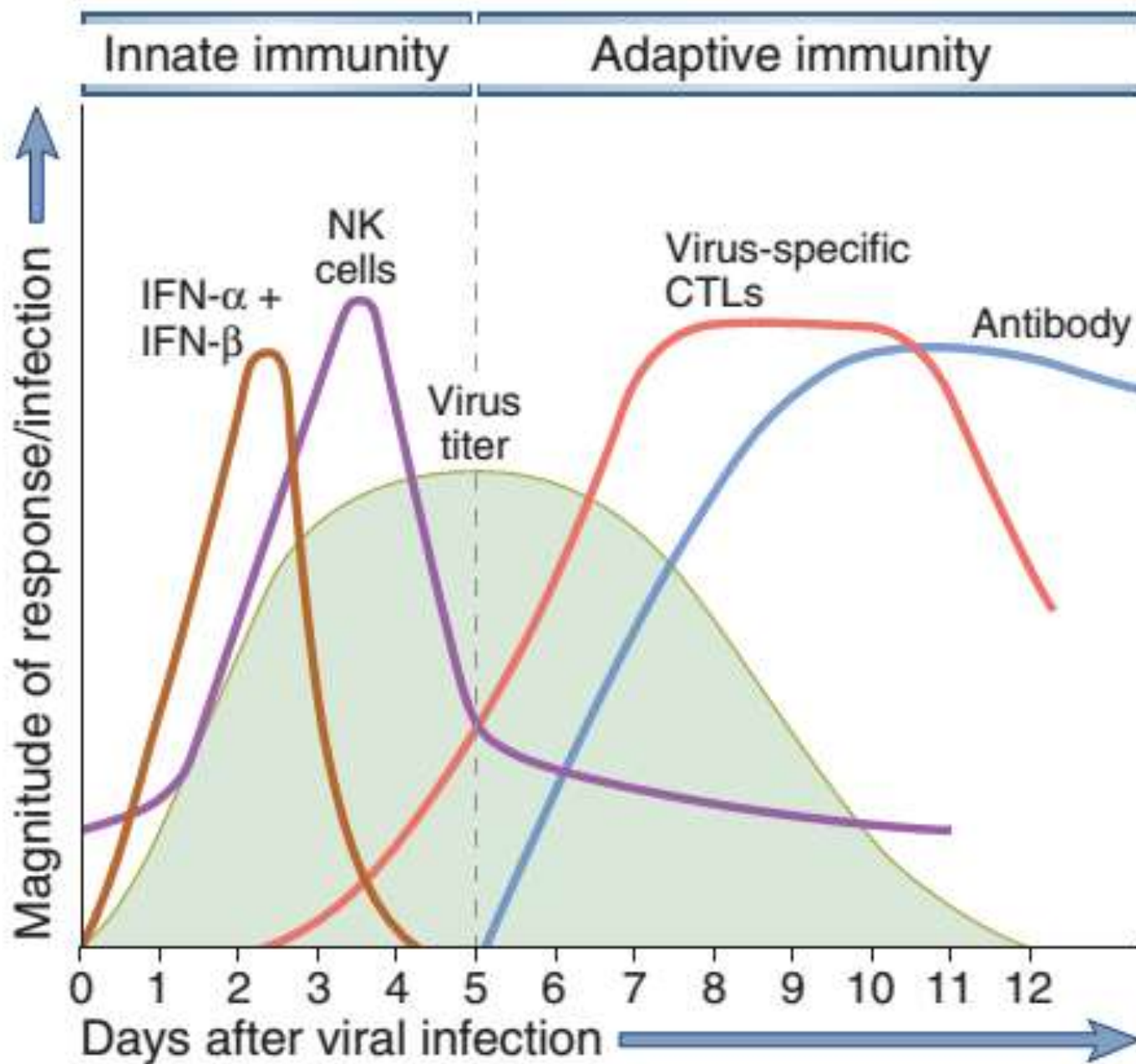
Специфические

- Цитотоксические Т-клетки
- иммуноглобулины

Внутриклеточные факторы

- Интерферон
- TLR

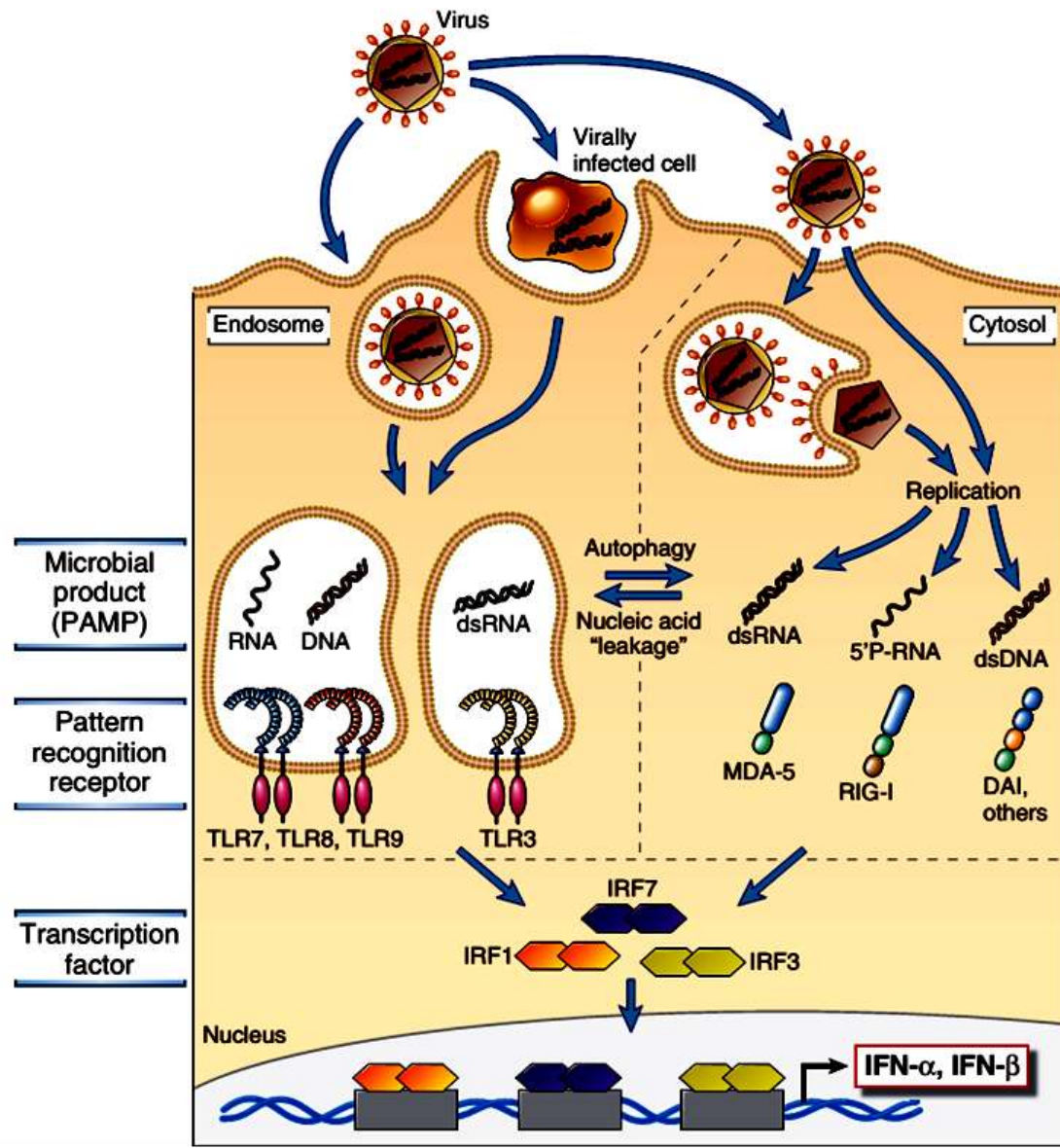
Иммунная защита против вирусов



Иммунная защита против вирусов

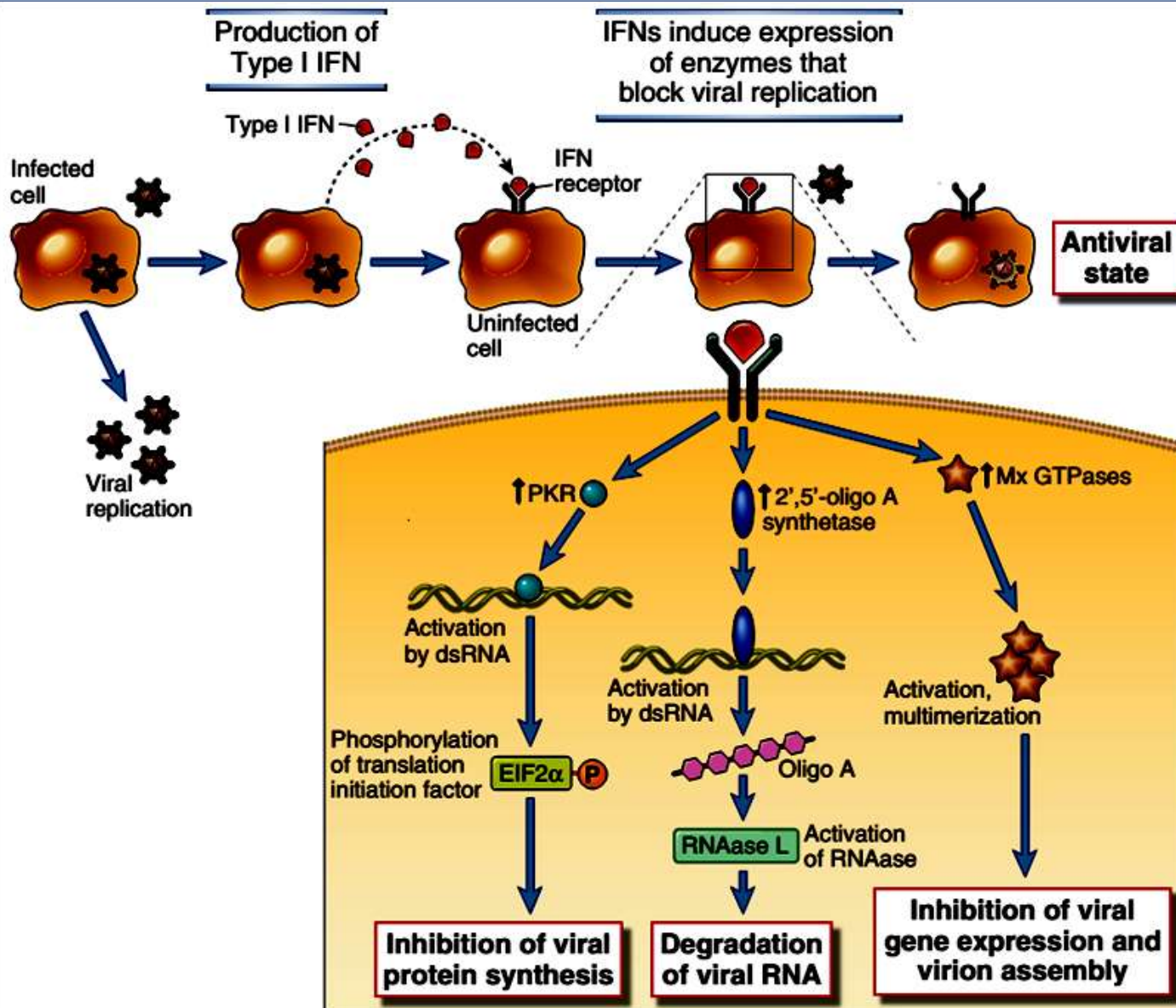
Противовирусное действие интерферонов

Вирусные НК и белки распознаются несколькими семействами клеточных рецепторов (TLRs и семейство цитозольных RIG-подобных рецепторов, также называемых RLRs, которое включает MDA-5, RIG-I, DAI и некоторые другие), которые активируют транскрипционные факторы (IRF-белки). Эти белки стимулируют синтез интерферонов 1-го типа: IFN- α и IFN- β .



Иммунная защита против вирусов

Противовирусное действие интерферонов



Иммунная защита против вирусов.

Иммунная защита против вирусов складывается из нескольких этапов.

1. Инфицированные клетки гибнут, их фрагменты поглощают макрофаги и ДК. Вирусные компоненты распознаются TLR внутри фаголизосом и сигнализируют о появлении PAMP. В результате происходит активация генов провоспалительных цитокинов и индукция синтеза интерферонов типа (α и β).
2. На поверхности инфицированной клетки экспрессируются стрессорные молекулы, сигнализирующие о нарушении физиологического состояния клетки. Их распознают NKT и секретируют γ -интерферон, а также NK –клетки, которые при условии утраты инфицированными клетками MHC I – активируются. Дополнительным стимулом для NK служит γ -интерферон, выделяемый NKT-лимфоцитами.
3. ДК презентруют вирусные молекулы клеткам специфических клонов CD4+T-лимфоцитов, распознающих через TCR вирусный пептид в составе MHC II, а также клонам CD8+ T-клеток, распознающим вирусный антиген в составе MHC I. В результате реализуется цитотоксический КИО с формированием Т-цитотоксических лимфоцитов, которые осуществляют лизис инфицированных клеток.
4. Свободные вирусные антигены распознаются BCR В-лимфоцитов, реализуется ГИО с секрецией антивирусных антител, которые распознают вирусные частицы, находящиеся вне клеток, что предотвращает инфицирование клеток и, возможно, способствует их элиминации макрофагами.

Таким образом, иммунная защита против вирусов формируется при участии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и реализуется с помощью 4 основных факторов – интерферона типа I, естественных и иммунных киллеров, нейтрализующих антител.