

ЛЕКЦИЯ

«БИОХИМИЯ ИММУНИТЕТА»

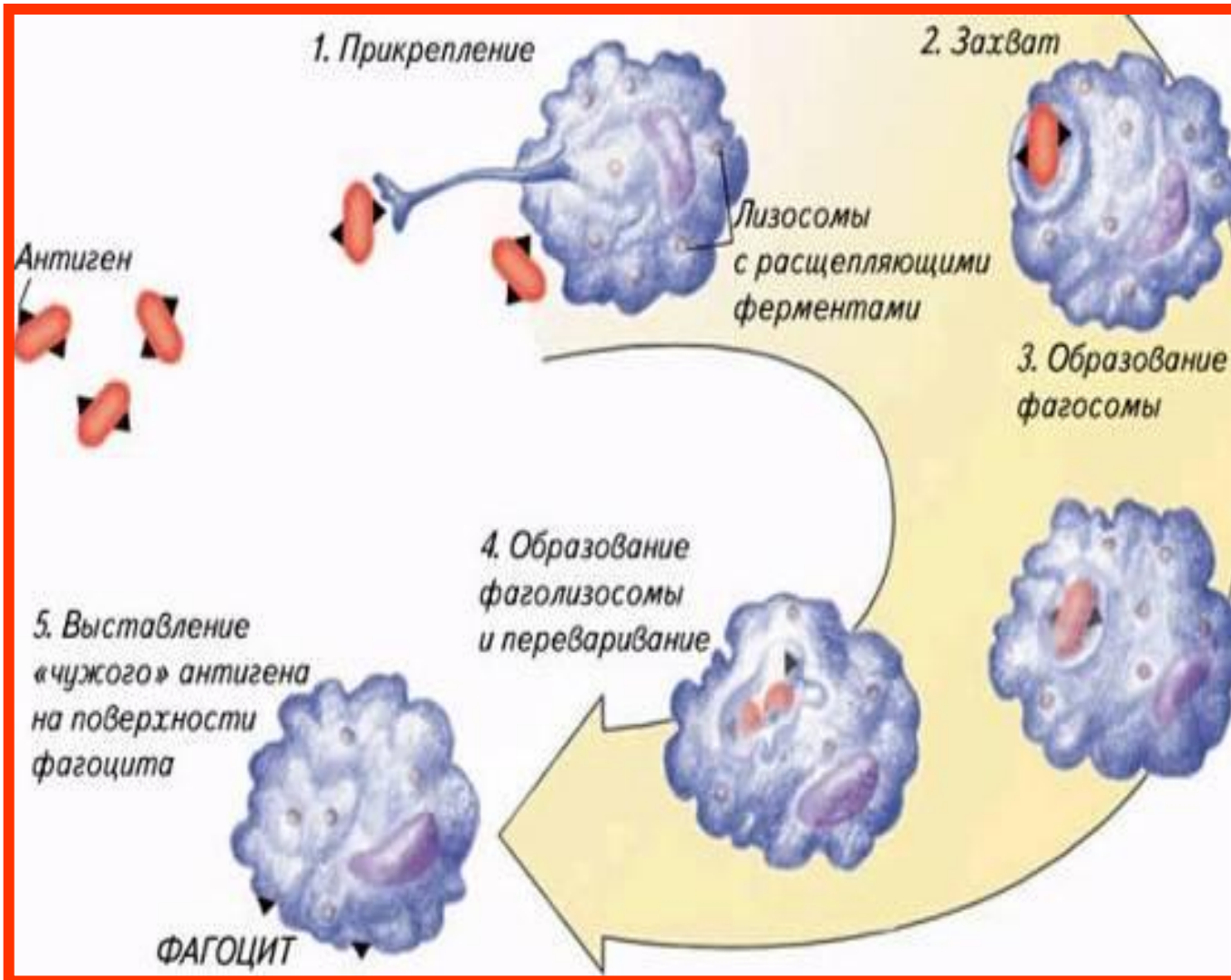
Иммунитет (от лат. *immunitas* – «избавление», «освобождение от чего-либо») – это невосприимчивость организма к различным инфекционным агентам, а также продуктам их жизнедеятельности, веществам и тканям, которые обладают чужеродными антигенными свойствами (например, ядам животного и растительного происхождения).

- Наиболее древний и стабильный механизм взаимодействия ткани с любыми внешними повреждающими факторами среды (антигенами) – это **фагоцитоз**.
- Фагоцитоз в организме осуществляется специальными клетками – макрофагами, микрофагами и моноцитами (клетками – предшественниками макрофагов).
- Это сложный многоступенчатый процесс захвата и уничтожения всех попавших в ткани чужеродных для них микрообъектов, не трогая собственные ткани и клетки.

Фагоцитоз включает несколько стадий:

- 1) направленное движение фагоцита к чужеродному для ткани объекту;
- 2) прикрепление фагоцита к нему;
- 3) распознавание микроба или антигена;
- 4) поглощение его клеткой фагоцита (собственно фагоцитоз);
- 5) умерщвление микроба с помощью ферментов, выделяемых клеткой;
- 6) переваривание микроба.

Клеточный(фагоцитарный) иммунитет (открыл И.И.Мечников в 1863г.)



*Фагоцитоз-
захват и
переваривание
бактерии.*

Фагоцитоз не всегда может обеспечить защиту организма от повреждения.

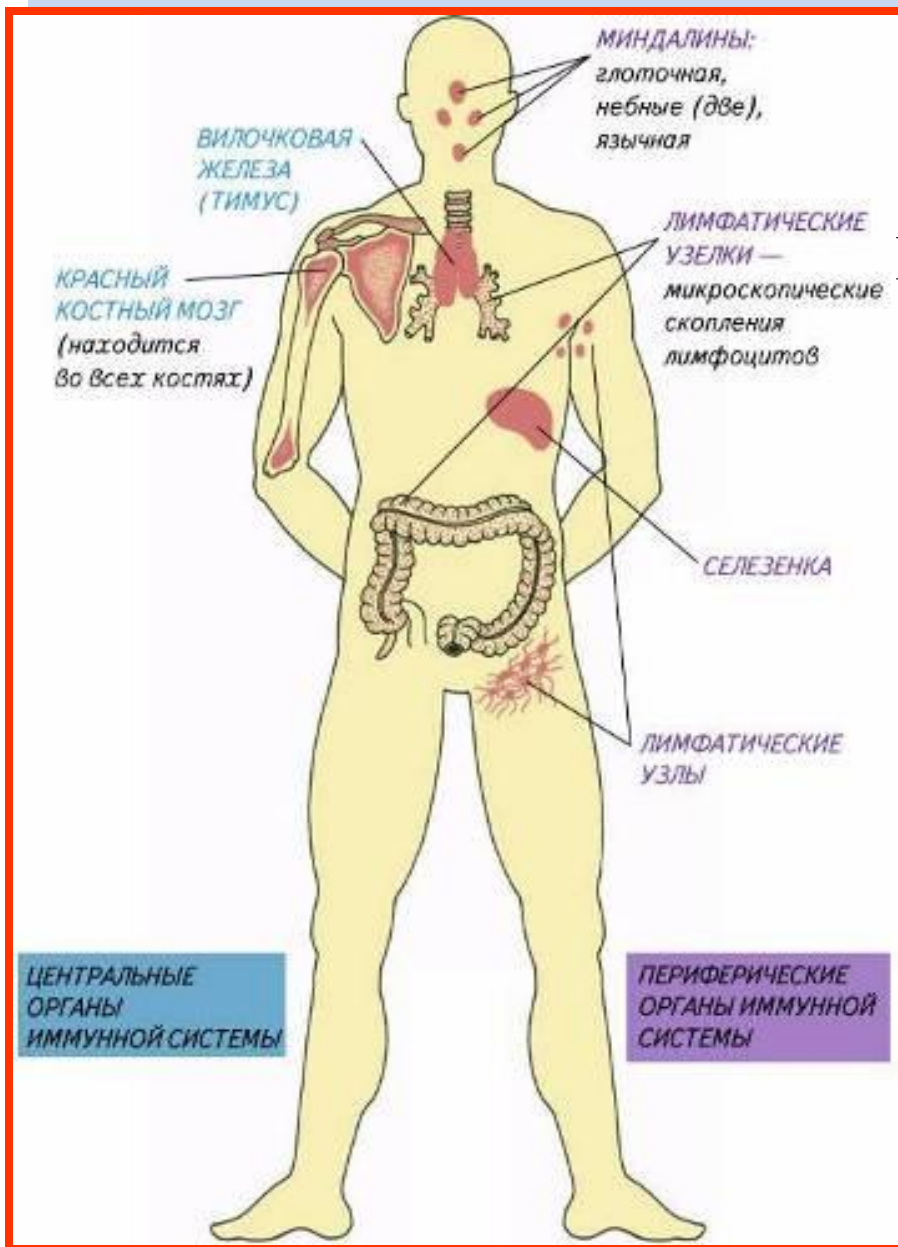
Способствует фагоцитозу:

- наличие в организме систем циркуляции межклеточной жидкости.
- это способствует более быстрой концентрации фагоцитов в местах проникновения повреждающего фактора в ткань
- способствует ускорению и направленности действия химических веществ (медиаторов), привлекающих фагоциты в нужную точку.

В процессе эволюции появилась специфическая система защиты, которая в отличие от локальной защиты при фагоцитозе действует на уровне целостного организма.

Система иммунитета защищает жизнеобеспечение всего организма, является высоко-специализированной системой, которая включается тогда, когда локальные неспецифические механизмы защиты исчерпывают свои возможности.

Иммунная система:

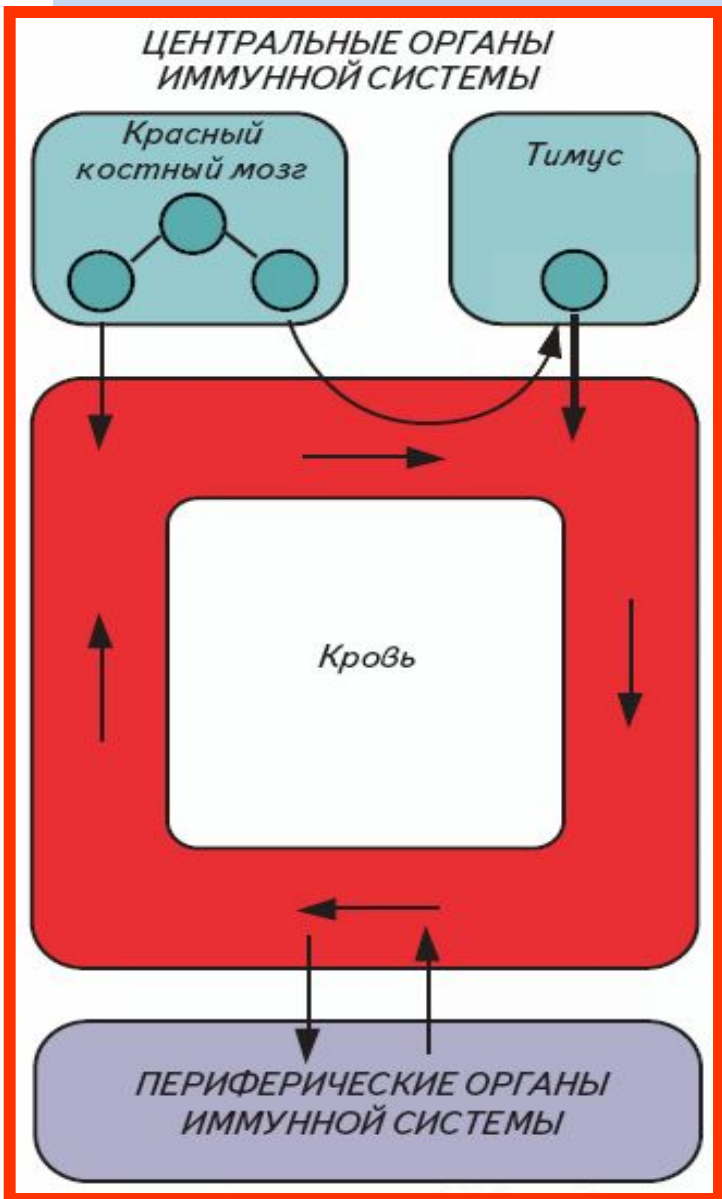


Центральные органы
(красный костный мозг,
тимус)

Периферические органы
(лимфатические узлы,
миндалины, селезёнка)

*Схема расположения органов
иммунной системы человека*

Центральная иммунная система



Образуются лимфоциты: в красном **костном мозгу** - **В-лимфоциты** и предшественники **Т-лимфоцитов**, а в **тимусе** - сами **Т-лимфоциты**. Т- и В-лимфоциты переносятся кровью в периферические органы, где дозревают и осуществляют свои функции.

Периферическая иммунная система



Миндалины расположены кольцом в слизистой оболочке глотки, окружая место входа в организм воздуха и пищи.

Лимфатические узелки расположены на границах с внешней средой - в слизистых оболочках дыхательных, пищеварительных, мочевых и половых путей, а также в коже.



Находящиеся в **селезенке** лимфоциты распознают чужеродные объекты в крови, которая «фильтруется» в этом органе.



В **лимфатических узлах** «фильтруется» лимфа, оттекающая от всех органов.

Виды иммунитета

**Врождённый
(пассивный)**

**Приобретённый
(активный)**

**Наследуется
ребёнком от
матери.**

**Появляется
после инфекц.
болезни.**

Естественный

**ВИДЫ
ИММУНИТЕТА**

Пассивный

**Появляется при действии
лечебной сыворотки.**

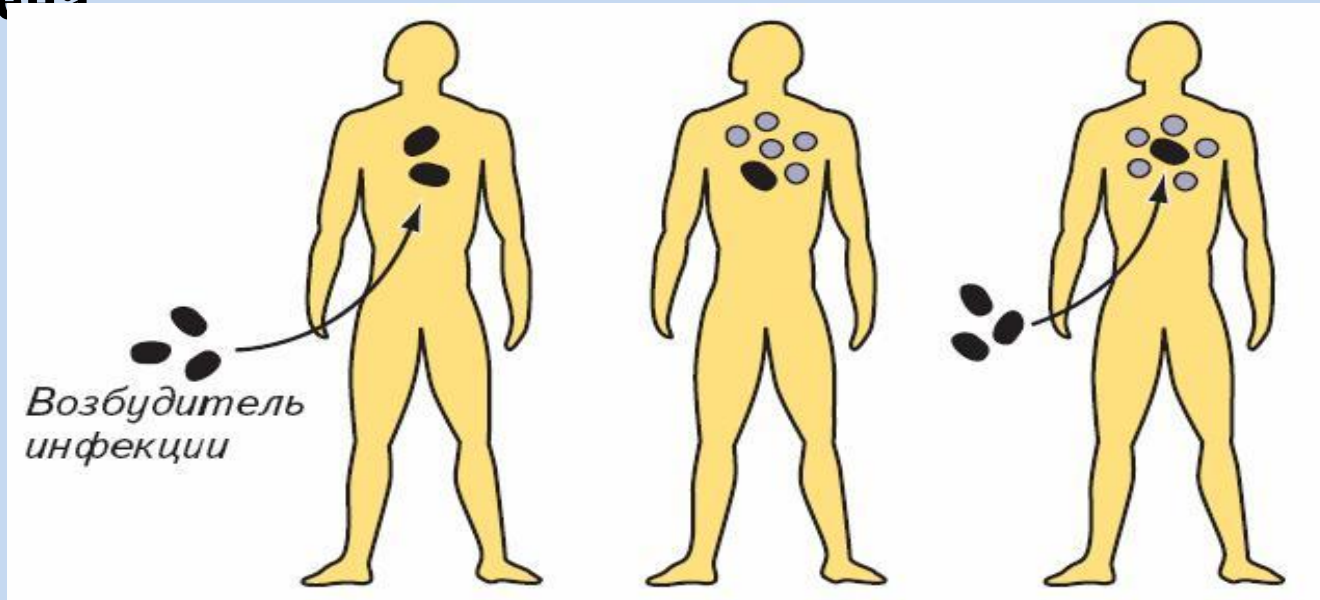
Искусственный

Активный

**Появляется после
прививки.**

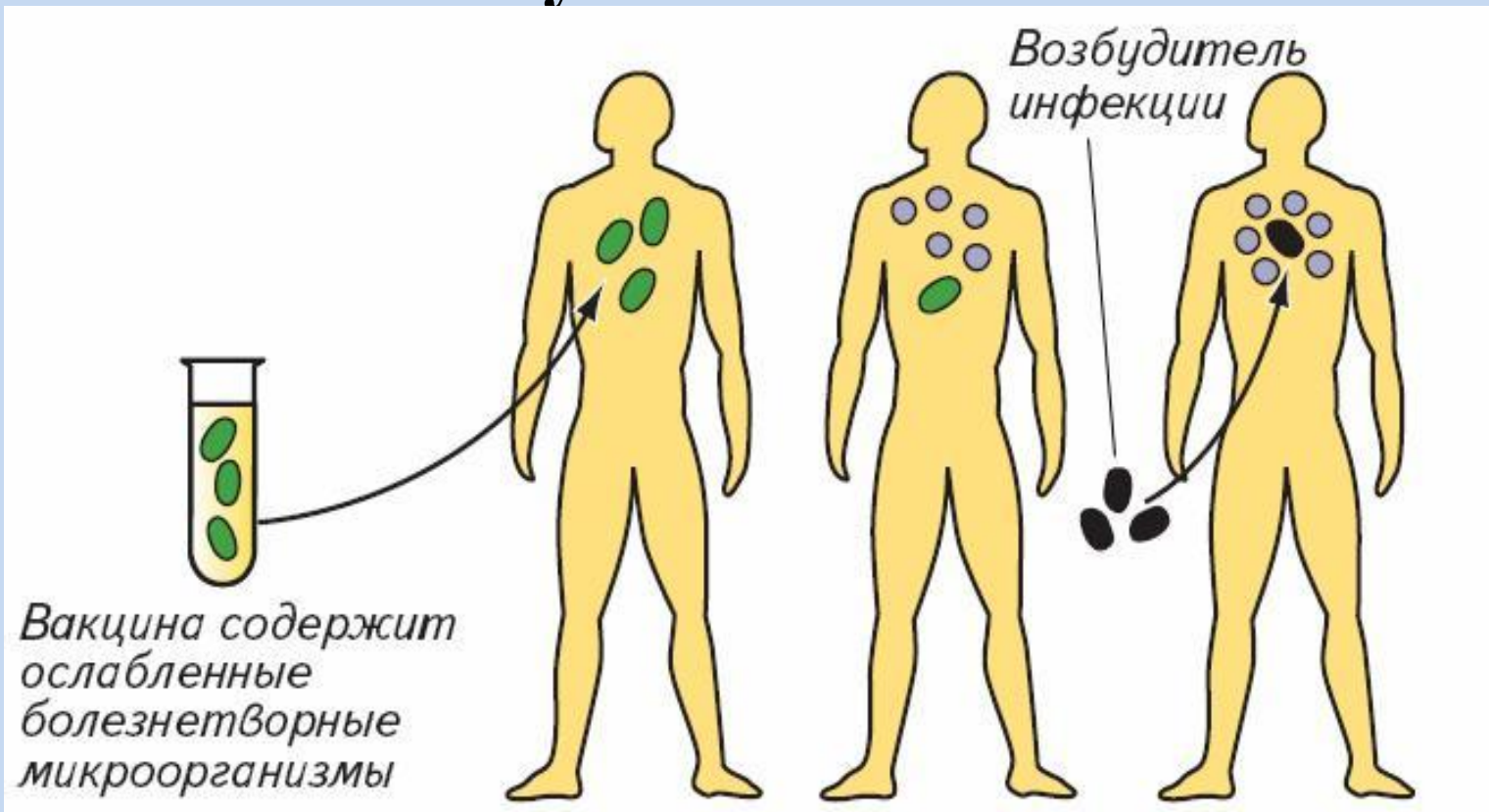
АКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Активный иммунитет (естественный, искусственный) формируется самим организмом в ответ на введение антигена



Естественный активный иммунитет возникает после перенесенного инфекционного заболевания.

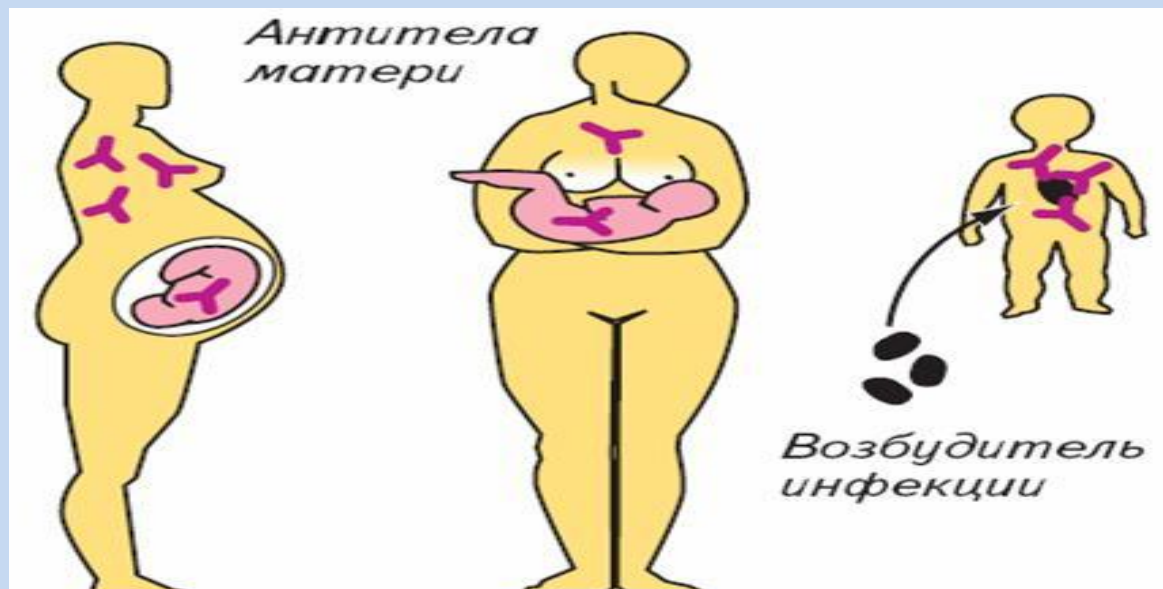
Активный иммунитет



Искусственный активный иммунитет возникает после введения вакцин.

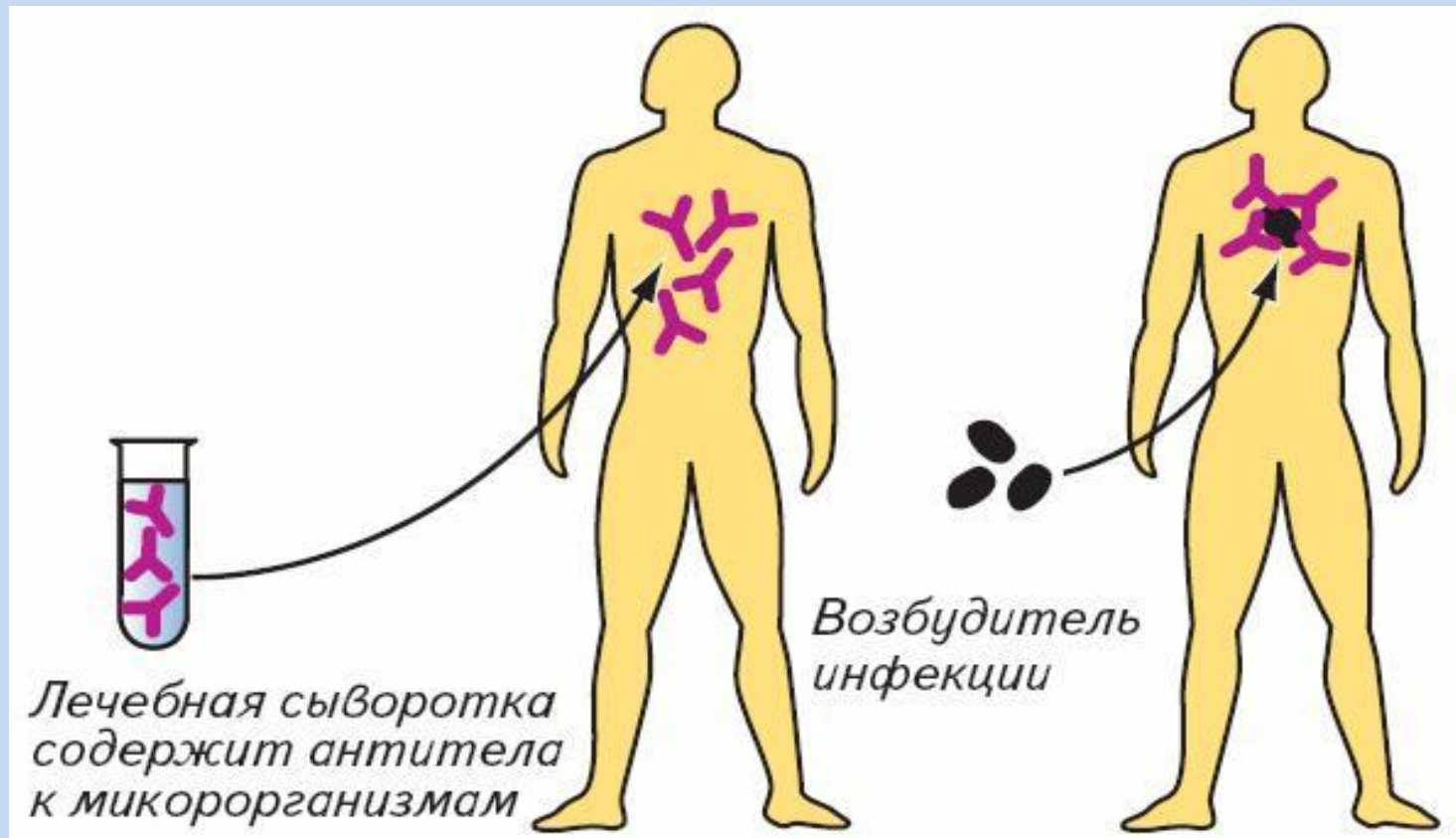
Пассивный иммунитет

Пассивный иммунитет (естественный, искусственный) создается за счет готовых антител, полученных от другого организма.



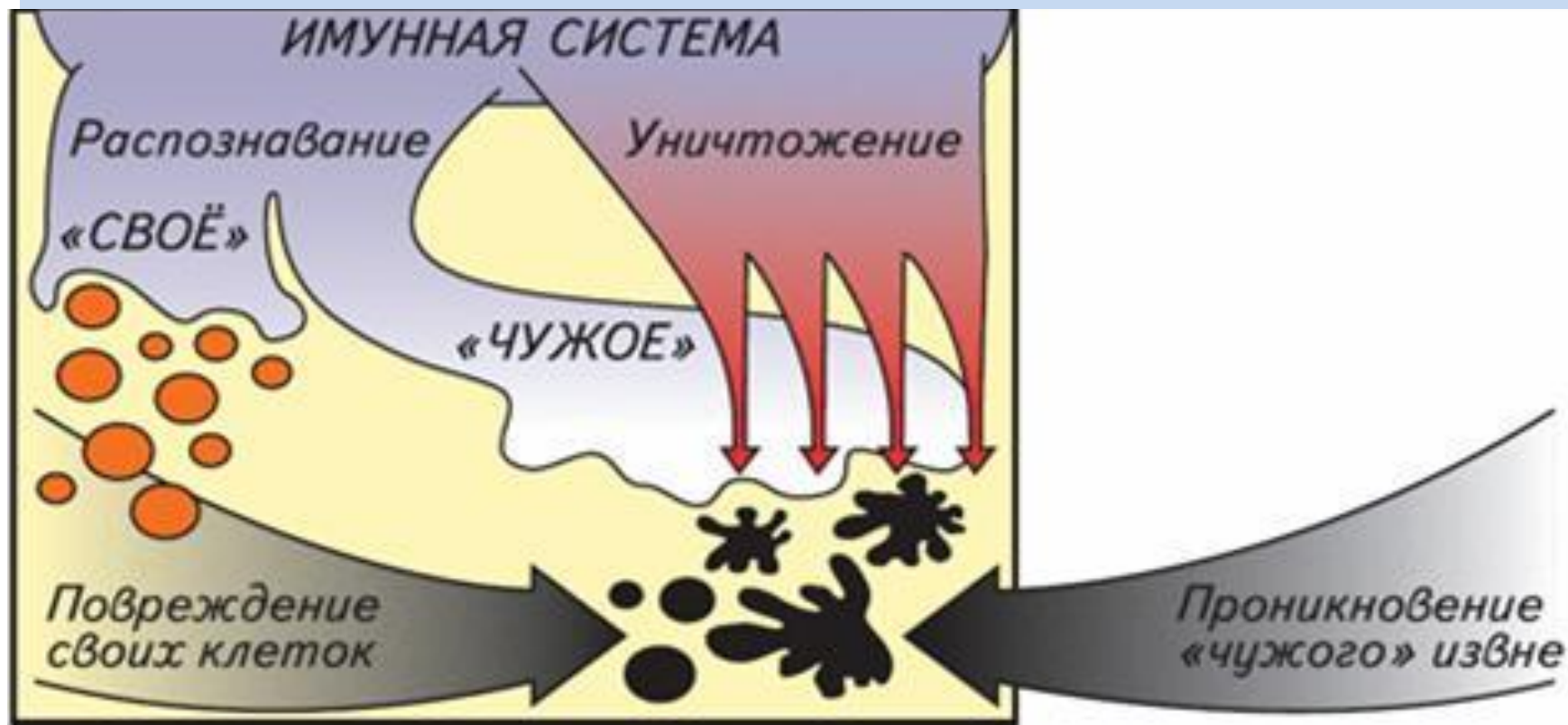
Естественный пассивный иммунитет создается антителами, передающимися от матери к ребенку.

Пассивный иммунитет



Искусственный пассивный иммунитет возникает после введения лечебных сывороток или в результате объемного переливания крови.

Работа иммунной системы



Особенность иммунной системы - способность ее главных клеток - лимфоцитов - распознавать генетически «свое» и «чужое».

Защита организма

1. Неспецифическая

- а) клеточная (макрофаги, нейтрофилы)
- б) гуморальная (С-реактивный белок, фибронектин, комплемент)

2. Специфическая

- а) Клеточная (Т-лимфоциты)
- б) Гуморальная (Ig)

Специфический клеточный иммунитет.

Клеточный иммунитет представлен различными популяциями В- и Т-лимфоцитов.

В – лимфоциты (эффекторы) – будущие плазматические клетки (плазмоциты), они вырабатывают антитела.

После того как В-лимфоциты покидают костный мозг, они короткое время циркулируют в кровяном русле, а затем происходит внедрение их в периферические органы. Они как бы торопятся осуществить свое предназначение, поскольку срок жизни этих лимфоцитов невелик – всего 7-10 дней. Разнообразие В-лимфоцитов формируется уже во время внутриутробного развития, причем каждый из них направлен против определенного антигена.

Свойства В-лимфоцитов

1. На своей поверхности В –л/ф несут молекулы Ig , которые функционируют как рецепторы для а/г.
2. Имеют рецепторы к Fc – фрагментам Ig и к компонентам комплемента.
3. Вырабатывают антитела.
4. В-л/ф не способны распознать чужеродные антигены без Т – клеток.

Свойства Т – лимфоцитов

1. Первичные стимуляторы В – л/ф и моноцитов крови и тканей.
2. Осуществляют эту функцию Т – л/ф путём выработки гуморальных факторов (интерлейкинов, хемокинов), либо путём прямого контакта с В – клетками.

T-л/ф несут на своей поверхности маркёры – которые объединены в кластеры (группы) дифференцировки (CD).

среди T-лимфоцитов выделяют несколько классов:

- **T-киллеры** (от англ. kill – «убивать») уничтожают раковые клетки,
- **T-хелперы** (от англ. help – «помогать») помогают вырабатывать антитела – иммуно-глобулины,
- **T-супрессоры** (от англ. suppress – «подавлять»), наоборот, подавляют выработку антител тогда, когда необходимо остановить иммунную реакцию.

Специфический гуморальный иммунитет.

Иммуноглобулины (антитела) – белки, вырабатываемые в организме плазматическими клетками в ответ на попадание в организм антигенов.

В молекуле иммуноглобулина различают два участка:

- **Fab** – фрагменты - переменные участки, с центрами связывания антигена.
- Один **Fc** - фрагмент, включающий тяжёлые цепи и не связывающий антигены.

Они соединяются с чужеродным веществом и образуют иммунный комплекс, циркулируют в крови и располагаются на поверхности слизистых оболочек. Главная особенность антител – способность связывать строго определенный антиген.

Выделяют 5 классов иммуноглобулинов:

Ig G, Ig M, Ig A, Ig E, Ig D.

JgM – ЭТОТ ВИД АНТИТЕЛ ПОЯВЛЯЕТСЯ САМЫМ ПЕРВЫМ ПРИ КОНТАКТЕ С АНТИГЕНОМ (МИКРОБОМ)

- повышение их титра в крови свидетельствует об остром воспалительном процессе
- JgM играют важную защитную роль при проникновении бактерий в кровь на ранних стадиях инфекции.

JgJ – антитела этого класса появляются через какое-то время после того, как произошел контакт с антигеном.

- Они участвуют в борьбе с микробами – образуют комплексы с антигенами на поверхности бактериальной клетки. В дальнейшем к ним присоединяются другие белки плазмы (так называемый комплемент), и бактериальная клетка лизируется (ее оболочка разрывается).
- Участвуют в возникновении некоторых аллергических реакций. Они составляют 80 % всех иммуноглобулинов человека
- Являются главным защитным фактором у ребенка первых недель жизни, так как обладают способностью проходить через плацентарный барьер в сыворотку крови плода.

JgA – вырабатываются лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на местное воздействие чужеродного агента, таким образом они защищают слизистые оболочки от микроорганизмов и аллергенов.

- тормозят прилипание микроорганизмов к поверхности клеток и тем самым препятствуют проникновению микробов во внутреннюю среду организма, что предупреждает развитие хронического местного воспаления.

JgD менее всего изучен. Исследователи предполагают, что он участвует в аутоиммунных процессах организма.

- По структуре моно- или димеры.
- Выполняют роль рецепторов антигенов.
- К этому классу иммуноглобулинов относятся антитела к ДНК и инсулину.

JgE – антитела этого класса взаимодействуют с рецепторами, которые располагаются на тучных клетках и базофилах. В результате происходит освобождение гистамина и других медиаторов аллергии, вследствие чего развивается аллергическая реакция.

- При повторном контакте с аллергеном взаимодействие JgE происходит на поверхности клеток крови, что приводит к развитию анафилактической аллергической реакции.
- Помимо реакций аллергии, JgE принимают участие в обеспечении противоглистного иммунитета.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС)

- Отторжение трансплантата,
- Являются поверхностными клеточными маркерами, распознаются Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами,
- Участвуют в процессах дифференцировки клеток у эмбриона,
- Входят в состав гормональных рецепторов

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

Гуморальное звено:

- Система комплимента
- Белки-опсонины
- Цитокины
- Белки острой фазы
- Интерфероны
- Фибронектин

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

- **Комплемент.** Это группа белковых соединений, участвующих в цепочке иммунных реакций.
- Комплемент может участвовать в уничтожении бактерий, подготавливая их к поглощению макрофагами.
- Система комплемента состоит из девяти сложных биохимических соединений. По изменению концентраций какого-либо из них можно судить о месте возможной патологии в звене иммунитета.

Комплемент – ферментная система, которая состоит из 11 белков сыворотки крови, составляющих 9 компонентов (от C1 до C9) комплемента.

Система комплемента способствует:

- стимуляции фагоцитоза,
- хемотаксиса (привлечения или отталкивания клеток),
- выделению фармакологически активных веществ (анафилотоксина, гистамина и др.),
- усиливает бактерицидные свойства сыворотки крови,
- активирует цитолиз (распад клеток)
- совместно с фагоцитами принимает участие в уничтожении микроорганизмов и антигенов.

Каждый из компонентов комплемента играет свою роль в иммунном ответе.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Существует два механизма активации:

- 1. КЛАССИЧЕСКИЙ**
- 2. АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ**

! Эти механизмы соединяются на уровне 5-го компонента и затем протекают одинаково.

Классический путь.

- Пусковым механизмом является образование комплекса "антиген-антитело" (АГ-АТ) на поверхности клетки-мишени. При этом в молекуле иммуноглобулина происходят конформационные изменения.
- В результате Ig приобретает способность связывать C_1q -компонент комплемента.
- К ним присоединяются C_1r и C_1s , и уже весь этот комплекс подвергается конформационной перестройке и превращается в C_1 -эстеразу, которая действует на C_4 , отщепляется C_4a , а C_4b входит в состав комплекса.
- Затем к комплексу присоединяется C_2 , формируя новый субстрат для действия C_1s , отщепляется C_2b , а C_2a входит в состав комплекса.

- Образовавшийся комплекс называется " C_3 -конвертаза", и под его действием отщепляется пептид C_3a , а C_3b входит в состав комплекса, который теперь называется " C_5 -конвертаза". C_5 -конвертаза действует на C_5 , отщепляет от него C_5a , а C_5b входит в состав комплекса.
- После этого с C_5b последовательно связываются C_6 , C_7 и C_8 . В результате образуется комплекс, способный присоединять 2 молекулы C_9 .

Если этот процесс протекает на поверхности клетки-мишени, то компоненты комплекса C_5b-C_9 образуют мембраноатакующий комплекс, который формирует на поверхности клетки-мишени трансмембранные каналы, полностью проницаемые для электролитов и воды. Клетка-мишень погибает.

Регуляция классического пути.

- Большинство компонентов активны только в составе комплекса. Их активные формы способны существовать очень короткое время. Если в течение этого времени они не встретятся со следующим компонентом, то активные формы теряют связь с комплексом и становятся неактивными. Если концентрация какого-то компонента ниже пороговой (критической), то работа системы комплемента не приведет к физиологическим последствиям.
- В регуляции работы системы комплемента также принимают участие эндогенные ингибиторы протеиназ. Самым эффективным из них является C_1 -ингибитор.

Альтернативный путь.

Отличие альтернативного пути от классического заключается в том, что для его запуска не нужно образования иммунных комплексов.

- Пусковым механизмом альтернативного пути является образование C_3b из C_3 под действием какого-либо пускового фактора: например, полисахаридов бактериальной клеточной стенки.
- C_3b образует комплекс с фактором "В" (C_3bB), который подвергается действию протеазы D (всегда активна в плазме крови!). В результате отщепляется "Ba" и образуется комплекс C_3bBb , который обладает протеолитической активностью в отношении C_5 - отщепляет от него C_5a .

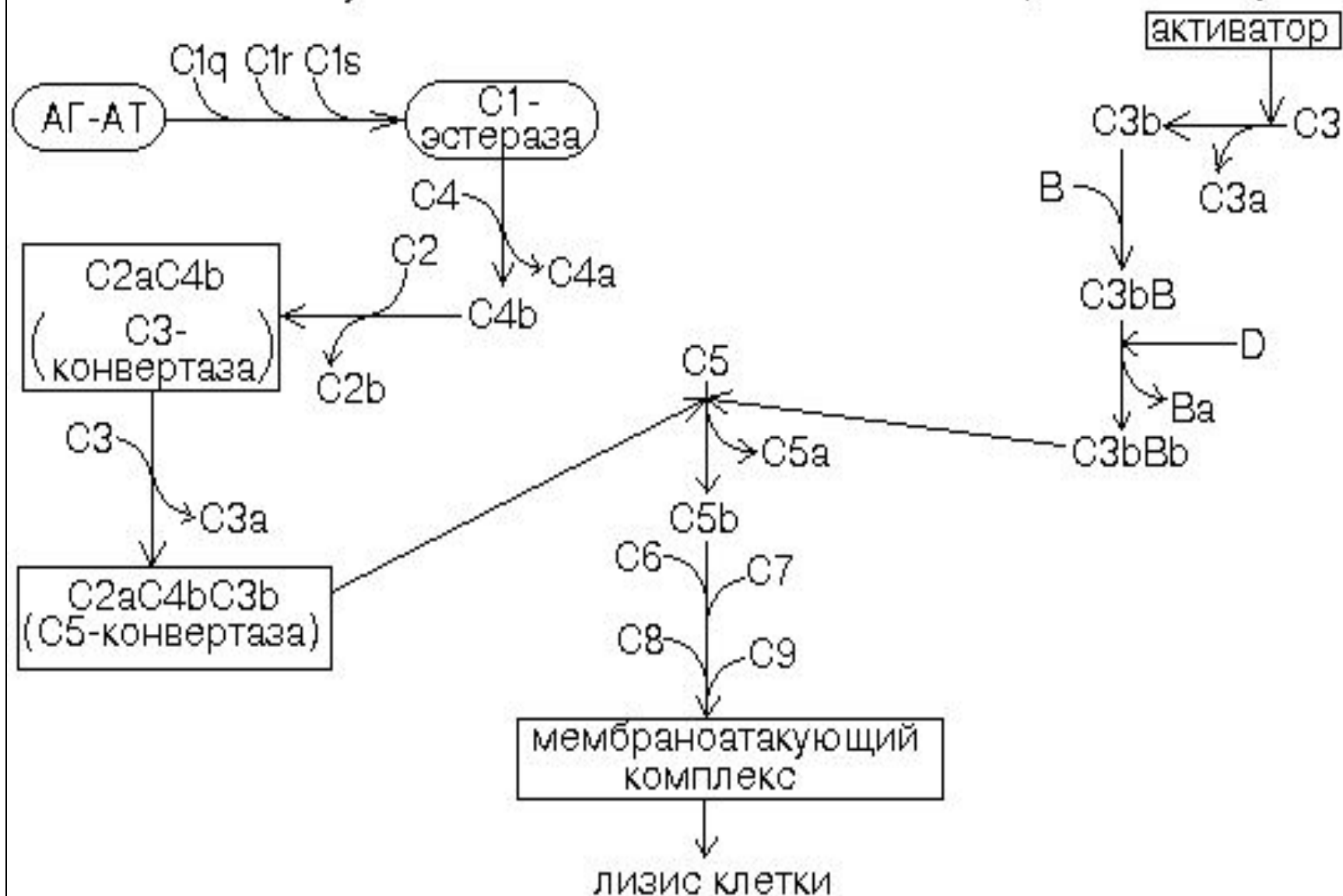
После этого реакции протекают так же, как и в классическом пути.

- Субстратом для C_3b является и C_3 , в результате чего образуется еще большее количество C_3b - наблюдается положительная обратная связь.
- Альтернативный путь в норме работает всегда и очень активно, что обеспечивает быстрый неспецифический ответ на внедрение чужеродных клеток.
- В регуляции работы системы комплемента принимают участие специфические ингибиторы, которые регулируют скорость работы ферментов ключевых реакций.

СХЕМА СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Классический путь

Альтернативный путь



Белки системы комплимента являются белками опсоинами. Кроме них к опсоинам относят -- фибронектин, антитела, а так же их фрагменты (тафтсин – фрагмент Ig G).

- Взаимодействие клеток иммунной системы осуществляется с помощью цитокинов. Это особые тканевые гормоны. Их синтезируют многие иммунные клетки. Это молекулярный «язык» межклеточного общения.
- К цитокинам относятся интерлейкины, лимфокины, хемокины, факторы – стимуляторы клеток, интерфероны, факторы супрессии, факторы некроза опухолей и др.

- По своей биологической активности цитокины превосходят многие биологически активные вещества (гистамина, серотонина, гепарина).
- Цитокины, в отличие от истинных гормонов, оказывают пара – и/или аутокринный эффект. Но некоторые из них (ИЛ – 1, ФНО) оказывают и общий т.е. отдалённый от места образования эффект.

Функции цитокинов:

- Участвуют в воспалительных реакциях
- в регуляции роста и дифференцировки клеток
- воздействуют на опухолевый рост
- участвуют в регенерации поврежденных клеток.

- Один из важных цитокинов – фактор некроза опухолей (ФНО). ФНО стимулирует клетки к высвобождению других цитокинов называемых хемокины – важные факторы воспаления. ФНО обладает цитостатическим и цитолитическим эффектами в отношении некоторых опухолей.
- ФНО вырабатывается нейтрофилами, активированными лимфоцитами, макрофагами, Т-киллерами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками.

- Среди цитокинов участвующих в воспалении это ИЛ-6 и γ -интерферон. Их уровень повышается преимущественно при разрешении острого воспалительного ответа в хронический.
- Кроме того известно, что гамма – ИФ, ИЛ-12 принимают участие в активации гуморального и клеточного звена иммунитета через активацию лимфоцитов.

ИЛ -2 по строению гликопротеид, он играют центральную роль в регуляции клеточного иммунитета, вызывает антигенную пролиферацию всех субпопуляций лимфоцитов.

Интерфероны – это семейство лимфокинов сходные по структуре и ряду функциям. Синтезируются в разных клетках после стимуляции.

- Важная функция интерферонов противовирусная активность.

Выделяют:

- α -интерфероны (лейкоцитарные).
- β -интерфероны (фибробластные).
- γ -интерфероны (стимулированные лимфоциты (В- и Т-лимфоциты)).

В клетке под действием интерферона дерепрессируются два гена и начинается синтез двух ферментов.

1. Протеинкиназа, которая фосфорилирует рибосомальный белок и фактор инициации необходимый для синтеза белка. Что приводит к снижению трансляции вирусных белков.
2. 2.5 – олигоаденилатсинтетаза - катализирует образование короткого полимера адениловой кислоты, что активирует латентную рибонуклеазу, которая расщепляет РНК вируса и хозяина.

Неспецифическую защиту клеточного звена составляют:

- Нейтрофилы
- Макрофаги
- Моноциты

Выделяют 4 группы нейтрофильных факторов воспаления:

- 1) Лизосомальные ферменты
- 2) Производные арахидоновой кислоты
- 3) Цитокины
- 4) АФК

Механизм активации нейтрофила:

1. В мембране активного нейтрофила появляются адгезивные белки – лейкоцитарные интегрины.
2. Возрастает количество рецепторов в мембране к опсонинам и цитокинам.
3. Активные Не вырабатывают больше медиаторов воспаления, чем нестимулированные Не.

КИСЛОРОДНЕЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ БАКТЕРИЦИДНОСТИ

| Белки и ферменты | Присутствие в фагоцитах |
|---|---|
| Лактоферрин | Нейтрофилы |
| Бактерицидный, увеличивающий проницаемость белков | Нейтрофилы |
| Лизоцим | Нейтрофилы, моноциты, макрофаги |
| Серпоцидины: катепсин G, эластаза, протеиназа 3, азуроцидин | Нейтрофилы, моноциты (но не макрофаги) |
| дефенсины | Нейтрофилы |

Дефенсины – группа лизосомальных белков. Избирательно влияют на микроорганизмы. Дефенсины в крови связываются с серпинами – ингибиторами сериновых протеаз. В результате дефенсины накапливаются на бактериальных мембранах (так как в них много кислых фосфолипидов) и оказывают эффекты.

Лактоферрин – негемовый железосвязывающий гликопротеин. Он прочно связывается с металлами переменной валентности. Это мешает микроорганизмам синтезировать цитохромы и другие ферменты.

Лизоцим – фермент
гидролизующий мукополисахарид
клеточной стенки бактерий.

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ механизмы биоцидности

В нейтрофилах при активации образуются активные формы кислорода: O_2^- , HO^{\cdot} , перекись водорода и т.д.

Ферментативные реакции:

NADPH – оксидаза фагоцитов,
миелопероксидазная,
микросомальные монооксигеназы,
ксантинооксидаза,
цитохром – с – оксидаза и т.д.