

БИОХИМИЯ ИММУНИТЕТА ИММУННАЯ СИСТЕМА

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ:

- КЛЕТОЧНАЯ
- ГУМОРАЛЬНАЯ

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ:

- КЛЕТОЧНАЯ
- ГУМОРАЛЬНАЯ

Различают три компонента неспецифического иммунитета

1) **ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ**: барьер кожи и слизистых, повышенная кислотность пота и желудочного сока

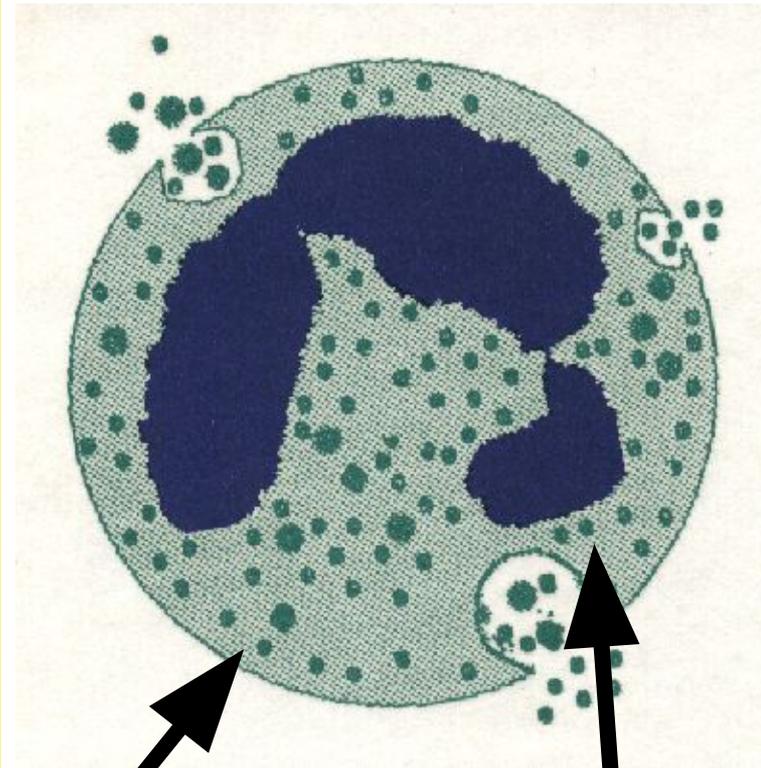
2) **ГУМОРАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ**: белки системы комплемента, опсонины – фибронектин и С-реактивный белок, цитокины

3) **КЛЕТОЧНЫЙ КОМПОНЕНТ**: **ГРАНУЛОЦИТЫ** (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы)

МОНОЦИТЫ и продукты их дифференцировки в тканях – **МАКРОФАГИ, НК-клетки (естественные киллеры) ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ**

- **НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ.**
- Эти клетки **одними из первых** реагируют на **внедрение болезнетворного агента, на любое изменение внутренней среды.** В крови взрослого человека нейтрофилы составляют **65-75%** от общего числа лейкоцитов

Нейтрофилы имеют сегментированное ядро, слабо развитый ЭПР, небольшое количество митохондрий, аппарат Гольджи и около 50-200 гранул различного вида и размеров. азурофильные гранулы: более крупные, диаметром 0,5-0,8 мкм, и более плотные; специфические гранулы: - более мелкие, диаметром 0,25-0,4 мкм, менее плотные



азурофильные
гранулы;

специфические
гранулы.

- **Нейтрофилы образуются в костном мозге из стволовых клеток - миелобластов в процессе прогрессирующей пролиферации (деления), который продолжается в течение 6 суток.**

- Затем происходит процесс созревания нейтрофилов, который также длится в течение 6 суток. Из костного мозга нейтрофилы выходят в кровоток, где их общее количество достигает 60 млрд.

- **Через 6-7 ч из крови они поступают в ткани или фиксируются на поверхности кровеносных сосудов.**
- **Свои функции нейтрофилы осуществляют в тканях, где переживают еще около 2-5 дней, после чего погибают.**

- **Функции нейтрофилов:**
- **1) наличие собственного движения,**
- **2) накопление на поверхности эндотелия в зоне воспаления,**
- **3) активное движение по направлению к микробам (хемотаксис),**

- **4) фагоцитоз,**
- **5) дегрануляция (секреция биологически активных веществ в наружную среду),**
- **6) бактерицидное действие и**
- **7) растворение погибших микробов**

- Главным источником энергии нейтрофилов является глюкоза. Более, чем 90% необходимой энергии (в виде АТФ) нейтрофилы получают за счет анаэробного гликолиза.
- Роль аэробных путей в образовании АТФ незначительна.
- Приблизительно 10% глюкозы превращается в пентозофосфатном цикле как источнике НАДФН₂.

- В ходе фагоцитоза скорость гликолиза (и увеличение образования лактата) **повышается на 25-30%**, а скорость реакций пентозофосфатного пути **повышается в 10 раз.** Одновременно **увеличивается интенсивность дыхания (в 10-20 раз) ("дыхательный взрыв")**.

Для реализации защитной функции фагоциты имеют

Кислород зависимые и

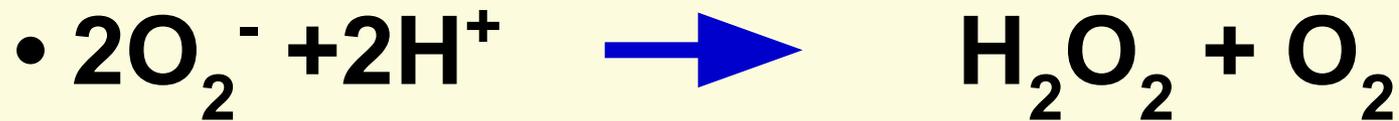
Кислород независимые механизмы.

- Кислород в нейтрофилах не тратится на получение энергии, т.к. он необходим для образования **активных радикалов кислорода**, с помощью которых **нейтрофилы уничтожают фагоцитированные микроорганизмы.**
- Это и есть **кислород зависимый механизм** защиты от инфекций

- **«ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ»** можно представить как **"комплекс четырех повышений"**:
 - 1) повышение потребления кислорода;
 - 2) повышение продуцирования кислородных радикалов O_2^- ; 3) повышение продуцирования H_2O_2 ;
 - 4) повышение скорости реакций пентозофосфатного цикла.



- **или** иногда эта реакция может протекать **неферментативным** путем:



- H_2O_2 может оказывать бактерицидное действие, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты и Fe^{2+} .

-

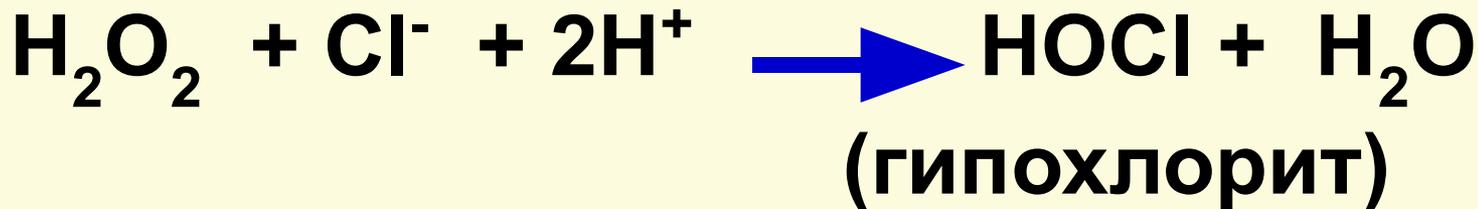
,

Пероксидазы фагоцитов

В **ЭОЗИНОФИЛАХ** – ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ
ПЕРОКСИДАЗА

В **НЕЙТРОФИЛАХ И МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ**
ЛОКАЛИЗОВАНА МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА

Микробицидная активностью
значительно возрастает в
присутствии анионов галогенов



- 1) Под действием **гипохлорита** происходит **хлорирование** **структур** **микробной мембраны**, которые при этом нарушаются, **а микробы гибнут.**



- 2) Другой механизм основан на том, что МПаза может работать как декарбоксилаза аминокислот:
- $\text{ClO}^- + \text{H}^+ + \text{RNH}_2\text{-CH-COOH}$
- $\text{RCHO} + \text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ + \text{Cl}^-$
- При этом разрушение аминокислот микробных мембран ведет к разрушению самих мембран. Кроме того, образованные в результате этой реакции альдегиды сами могут быть токсичными и, в свою очередь, разрушают мембраны микробов.

- II. На микробы губительное влияние оказывают также продукты **перекисного окисления липидов**.
- При этом возникает **радикал OH^*** :
- $\text{O}_2^- + \text{R-COOH} \longrightarrow \text{OH}^* + \text{OR}^- + \text{O}_2$
- Этот радикал нарушает целостность микробной мембраны и тем способствует его гибели

- Бактерицидные соединения не могут образоваться, если в наличии не будет необходимого количества промежуточных продуктов.
- Так, в реакции, катализируемой НАДФ.Н-оксидазой:
- $2O_2 + \text{НАДФН} \longrightarrow 2O_2^- + \text{НАДФ}^+ + H^+$, образуется НАДФ⁺, избыток которого ускоряет течение реакций пентозофосфатного цикла, особенно активность Г-6-Ф-ДГ и 6-Ф-глюконолактон-ДГ

- Если в цитоплазме нейтрофилов образуется избыток H_2O_2 , его необходимо устранить. Тогда под влиянием **глутатионпероксидазы** происходит следующая реакция:



- **Восстановление глутатиона** происходит в другой реакции:



- На поверхности цитоплазматической мембраны нейтрофилов локализуется НАДФ*Н-оксидаза, поэтому в результате ее действия большие количества O_2^- , H_2O_2 и $\underline{1}O_2$ (тоже необычайно реактивная форма кислорода, уничтожающая бактерии) оказываются в промежуточном веществе.

Кислороднезависимые механизмы биоцидности фагоцитов:

III. Бактерицидным действием
обладают специфические белки
которые содержатся в нейтрофилах:
Это лизоцим, лактоферрин,
катионные белки. Они лизируют
(растворяют) (лизоцим), убивают
(катионные белки) или задерживают
рост бактерий (лактоферрин).

Лактоферрины (дефенсины). Это группа **лизосомальных катионных белков** небольшой молекулярной массы и с **положительным зарядом..**

В данных белках до 30% аминокислот с гидрофобными боковыми цепями (лейцин, валин и др.). В молекуле находятся 3 S-S связи, придающие дефенсинам устойчивость к перевариванию.

- Дефенсины обладают повышенной сорбцией на бактериальных мембранах, обогащённых кислыми фосфолипидами (кардиолипин, фосфатидилглицерин)

- **Удержание железа** лактоферрином и трансферрином во внутренней среде животного организма – это **один из ведущих механизмов его защиты от инфекции и опухолевого роста**. В природе существует **жёсткая конкуренция** за **необходимые для роста и размножение железо** между клетками бактерий, низших грибов, простейших и опухолей, с одной стороны, и клетками организма-хозяина – с другой.

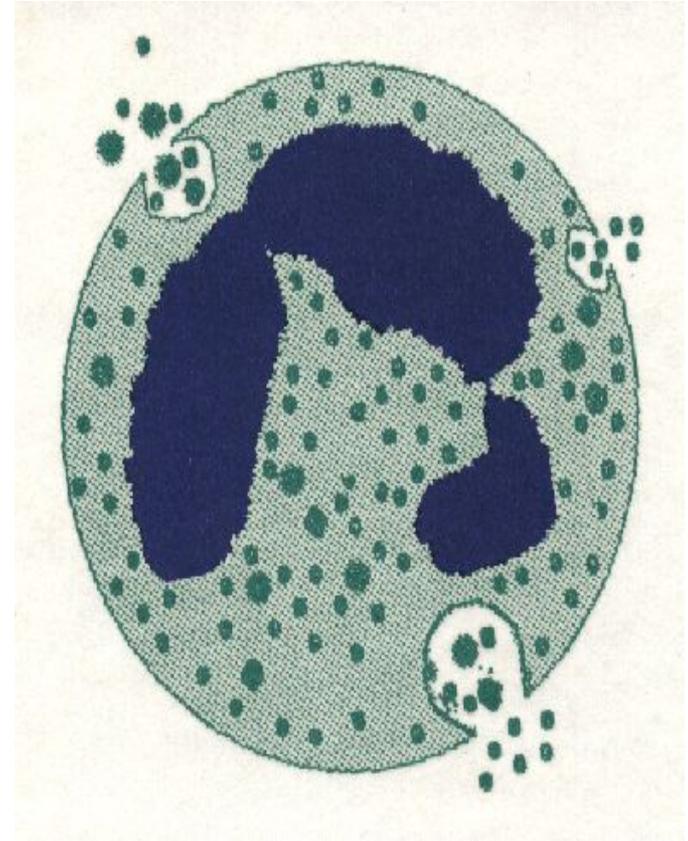
• П Е Р Е Р Ы В

- **Лизоцим** - один из составных компонентов гранулярной антимикробной системы **нейтрофилов** человека и животных. Лизоцим является катионным низкомолекулярным белком (15 кДа). Лизоцим действует на гликопротеид клеточной стенки бактерий, деполимеризуя таким способом один из ведущих компонентов оболочки бактерий.

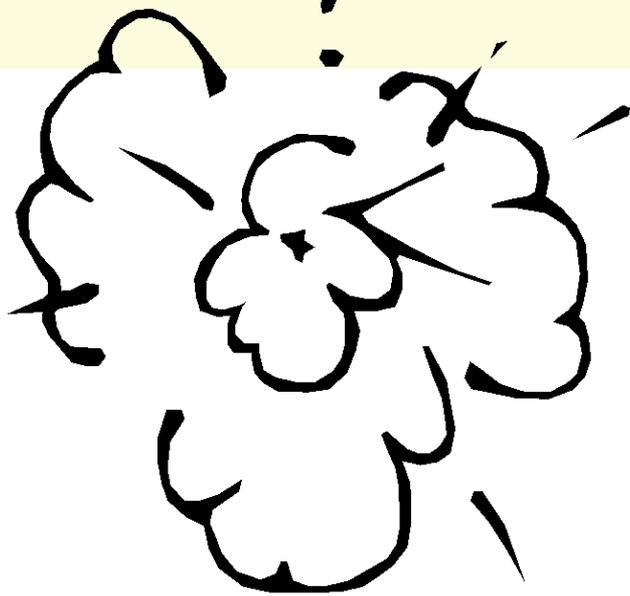
- **IV. Усиление гликолиза приводит к образованию большого количества молочной кислоты, которая токсична для многих бактерий.**
- **Накопление лактата ведет к падению рН, что служит дополнительным антимикробным фактором**

V. Функциональная активность
нейтрофилов связана также с
процессом **секреции**
биологически активных веществ:
лизосомальных ферментов,
катионных белков и др.

- **Секреция** может осуществляться путем дегрануляции, т.е. когда нейтрофил "выплевывает" какие-либо из гранул целиком или растворимые компоненты.



В стоматологии **наиболее**
распространенной **патологией,**
связанной с участием **лейкоцитов,**
являются воспалительные **заболевания**
полости рта, в первую очередь -
пародонтиты, гингивиты, стоматиты и
другие



- **Фагоцитирующие лейкоциты, накапливаясь в десневых карманах и в десневой жидкости, при "дыхательном взрыве" выделяют агрессивные кислородные радикалы, которые производят повреждения в мягких тканях десен.**

- Кроме того, лейкоциты в процессе фагоцитоза микробов, присутствующих в десневой жидкости, выделяют в десну и в ее жидкость гидролазные ферменты и кинины, которые сами вызывают и поддерживают воспаление.

- **Лейкоциты также выделяют простагландины, лейкотриены, которые обуславливают нарушение тонуса сосудов и иммунологические нарушения. В результате наблюдаются фазовые изменения состояния сосудов - дилатация (расширение) и спазмы**

• **МОНОЦИТЫ**

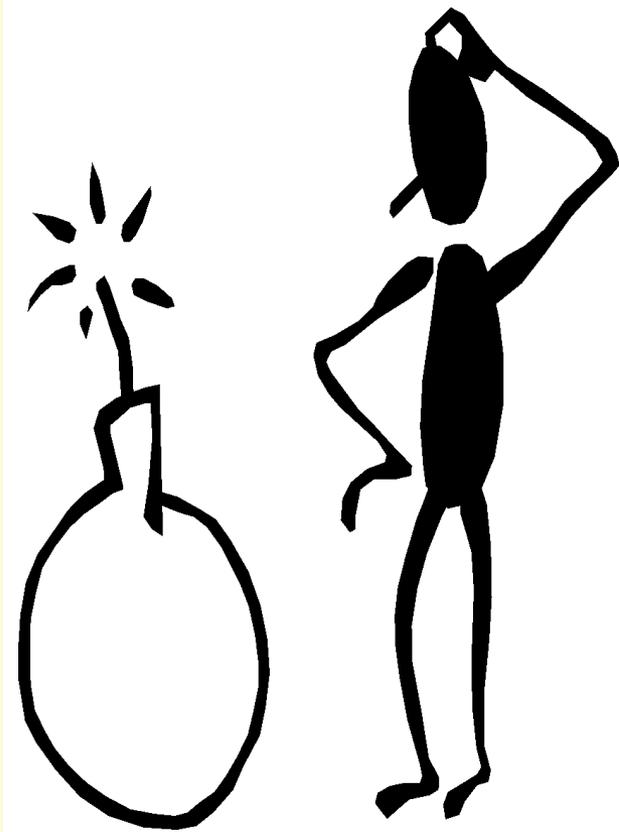
- **Это клетки крови, образующиеся в костном мозге. Они составляют 4-8% от всех клеток циркулирующей крови. Полупериод их нахождения в периферической крови составляет 22 ч. Они выходят в ткани, где превращаются в макрофаги (Мф) и накапливаются: **купферовские клетки** (в печени) **альвеолярные макрофаги** (в легких) **гистиоциты** (в соединительной ткани) и т.д.**

- В макрофагах есть все субклеточные структуры, особенно много лизосом.
- Энергию получают аэробным путем.
- Главной функцией моноцитов и макрофагов является эндоцитоз как растворимых веществ, так и корпускулярных (фагоцитоз). Эндоцитоз может быть как связанным с рецепторами, так и независимым от рецепторов (пиноцитоз). Например, с помощью пиноцитоза могут захватываться растворимые вещества с ММ от 340 (сахароза) до вещества с ММ близкой к ММ ДНК (2млн).

- **Фагоцитозу подвергаются молекулы, молекулярные комплексы или частицы размером 0,1-10,0 мкм. Объектом фагоцитоза Мф в первую очередь будут крупные частицы, например, клетки (вспомните эритрофаги), вирусы, пыль, агрессивные частицы (SiO_2) и т.д. Мф могут также захватывать микробы, но механизмы бактерицидного действия отличаются от механизмов в нейтрофилах.**

- Вначале происходит негидролитическое нарушение проницаемости мембраны микроба, а затем уже происходит его гидролитическое уничтожение.
- От функциональной активности макрофагов, так же, как и от функциональной активности нейтрофилов, зависит как **устойчивость** организма против самых разнообразных заболеваний, так и то, как быстро организм будет справляться с возникшим заболеванием.

- От функционального состояния нейтрофилов и макрофагов зависит, возникнет ли заболевание и как оно будет протекать.
- Известный писатель Бернард Шоу устами своего героя сказал: **«Лечите свои фагоциты и вы не будете иметь никаких проблем».**
- В этой шутке есть большая доля истины.



СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- ГУМОРАЛЬНЫЙ**
- КЛЕТОЧНЫЙ**

- В результате специфического гуморального иммунного ответа вырабатываются **специфические иммуноглобулины**.
- Вещество, способное вызывать иммунный ответ, называется **антигеном**.
- Иммуноглобулины или антитела синтезируются **плазматическими клетками**, которые образуются в результате нескольких митозов из В-лимфоцитов.

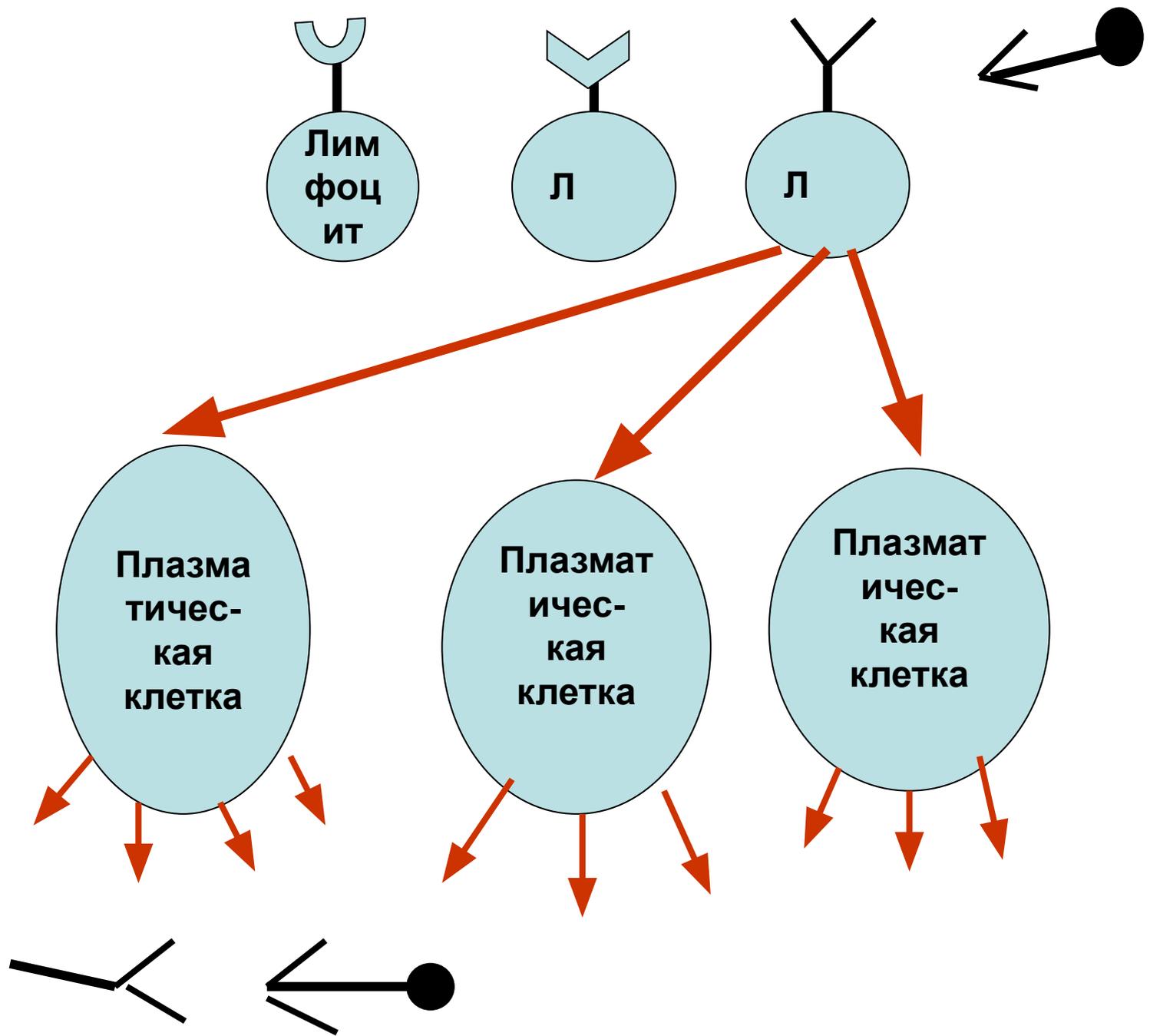
Чужеродные вещества малого размера не вызывают образования антител. Однако если они присоединены к макромолекулам, то образование специфических антител возможно. В этом случае макромолекула является носителем присоединенной химической группы, которую называют

гаптеном

Как только антиген проникает в организм человека, он встречается лицом к лицу с блестящим войском лимфоцитов, несущих различные рецепторы.

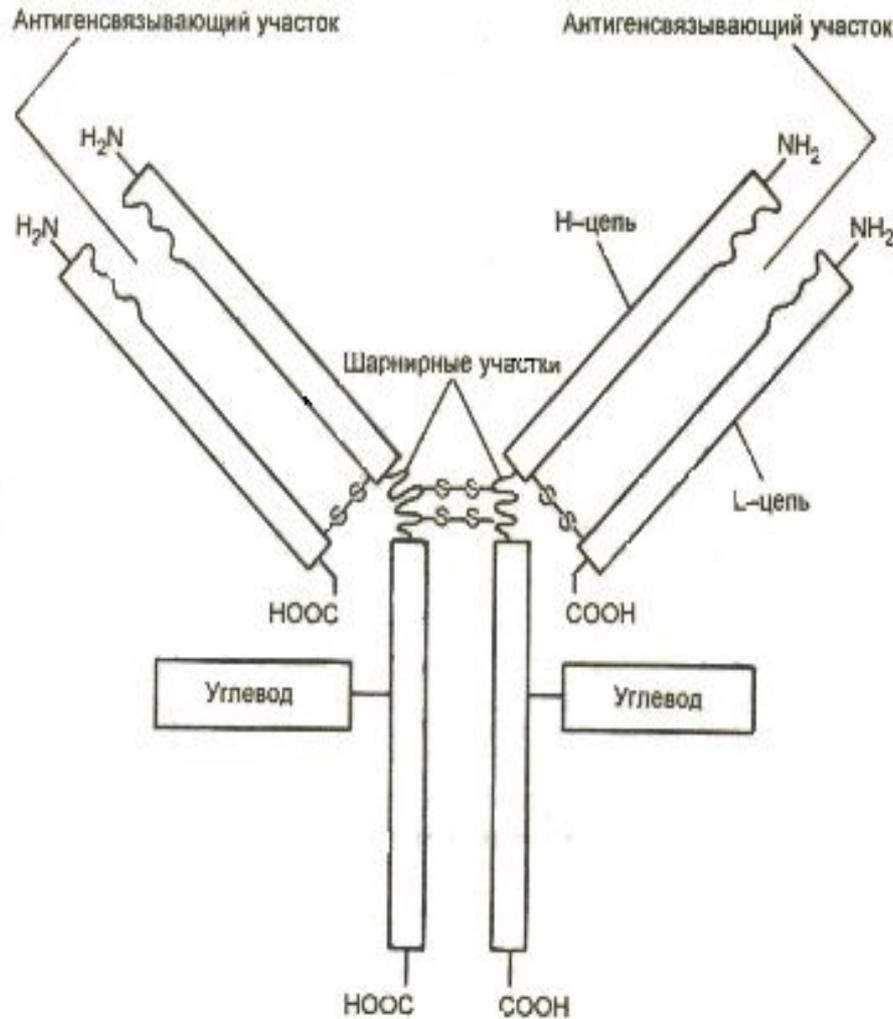
- **При этом у каждого антигена есть свой индивидуальный распознающий участок ("антигенная детерминанта"). Антиген соединяется только с теми рецепторами, которые **в точности ему соответствуют**. Лимфоциты, связавшие антиген, получают так называемый "пусковой сигнал" и превращаются **в плазматические клетки****

- Так антиген отбирает антитела, распознающие его с высокой эффективностью. Образуется большой клон плазматических клеток. Эти дочерние клетки будут уже синтезировать только тот вид антител, на который был запрограммирован. Поскольку эти антитела образовались в результате антигенного воздействия, то мы и говорим о приобретенном иммунном ответе.



- Плазматические клетки начинают усиленно производить именно те антитела, которые **соответствуют данному антигену**. Так антиген отбирает антитела, распознающие его с высокой эффективностью. Образуется **большой клон плазматических клеток**. Эти дочерние клетки будут уже синтезировать только тот вид антител, на который был запрограммирован. Поскольку эти антитела образовались в результате антигенного воздействия, то мы и говорим о **приобретенном иммунном ответе**.

СХЕМА СТРОЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА G



- Молекула антитела состоит из **двух тяжелых и двух легких цепей**, связанных между собой дисульфидными мостиками. Антитела вырабатываются лимфоцитами, а именно субпопуляцией лимфоцитов, которые называют малыми лимфоцитами (В-лимфоцитами).

- **Комплексы антиген(гаптен)-антитело образуются под действием тех же сил, что и фермент-субстратные комплексы. Сочетание слабых нековалентных связей типа электростатических, водородных и вандерваальсовых обеспечивают прочное и специфическое связывание. Гаптен или антиген довольно точно соответствуют связывающему участку по структуре. Специфичность связывания, хотя и очень высокая, но не абсолютная, т.е. одно антитело может связывать несколько разных антигенов, если они очень близки по строению.**

ИММУНОГЛОБУЛИН М.

- Содержатся в сыворотке в концентрации около 1 г/л.
- **не проходит через плаценту.** И если в крови плода обнаруживаются эти иммуноглобулины, то это указывает на внутриматочную инфекцию.
- Повышается при первичном иммунном ответе. Их уровень снижается при отдельных формах иммунодефицитов, а также при лимфоидных опухолях.
- Обеспечивает различия **по группам крови и Rh-фактору.**

ИММУНОГЛОБУЛИН G.

- Это основной класс иммуноглобулинов, в сыворотке крови их больше всего: примерно, 12 г/л. Его синтез увеличивается в период вторичного иммунного ответа.
- Это единственный иммуноглобулин, который способен проходить через плаценту и поэтому плод получает материнские антитела. Кроме того, эти антитела секретируются в большом количестве с материнским молоком и тем самым обеспечивают пассивный иммунитет новорожденному.

ИММУНОГЛОБУЛИН А

- Концентрация в крови 2 г/л., **не проходят через плаценту**. Помимо того, что этот иммуноглобулин находится в крови, он является также **секреторным иммуноглобулином**. IgA содержится в секретах слизистых (в слюне, слезной жидкости, молозиве, бронхиальном секрете). Иммуноглобулины этого класса связываются с микроорганизмами и препятствуют присоединению к поверхности клетки.
- Биологическая роль этого иммуноглобулина - в основном **в местной защите слизистых оболочек от инфекции**.

ИММУНОГЛОБУЛИН D

- Концентрация 0,3 г/л. не связывает комплемента, не проходит через плаценту. Выполняет роль рецептора для антигена в плазматической мембране В-лимфоцитов, другая его функция пока неизвестна.

ИММУНОГЛОБУЛИН E

- В крови в концентрациях 0,25 мг/л. IgE участвуют в аллергических реакциях.
- Присоединение антигена к IgE на клеточной поверхности вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение многих медиаторов. Эти медиаторы улучшают кровоснабжение, и благодаря этому, усиливается защитная реакция. Кроме того, эти вещества в большой мере ответственны за проявления **аллергических реакций.**