

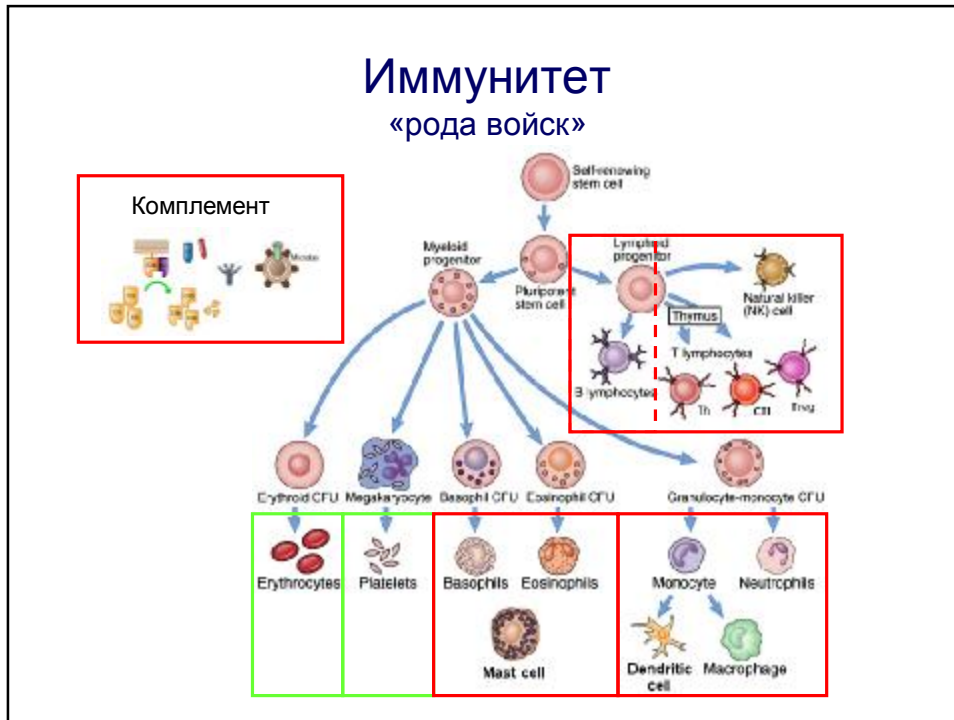
Обзорный курс иммунологии
или
«Как работает иммунная
система»

Д.Ю.Трофимов, 2008

3. Врожденный иммунитет

- Система комплемента
 - Профессиональные фагоциты
 - NK-cells
-

Иммунитет «рода войск»



Профессиональные фагоциты

Профессия - есть

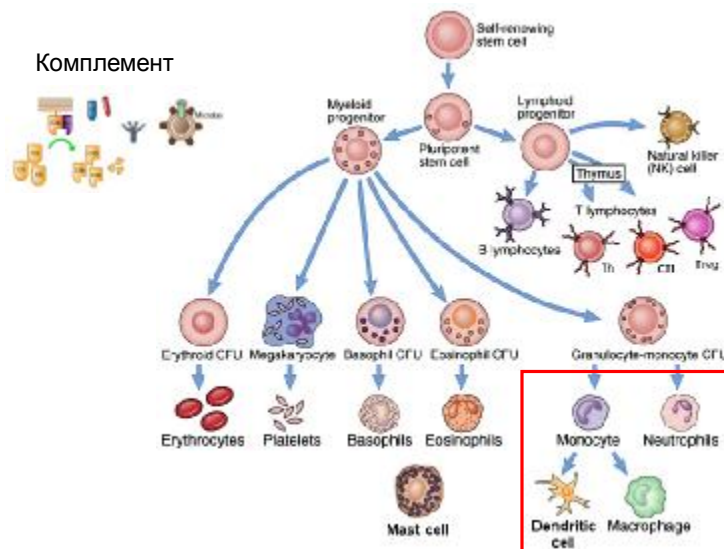
Наиболее важные фагоциты:

- Макрофаги
- Нейтрофилы

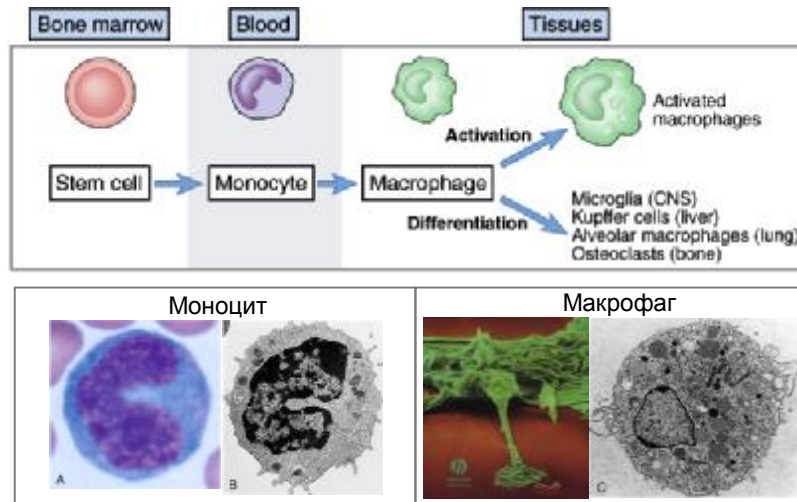
Три «источника» многообразия клеток иммунной системы (лирическое отступление)

1. Один и тот же тип клеток на разных стадиях «развития» часто называют по-разному
(например, моноциты и макрофаги)
2. Один и тот же тип клеток, но в различных тканях часто называют по-разному
(например, дендритные клетки и клетки лангерганса)
3. Просто, одни и те же клетки часто называют по-разному
(например, NK-cells и Large Granular Lymphocytes)

Иммунитет «рода войск»



Макрофаги стадии развития



Макрофаг основные характеристики


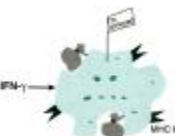
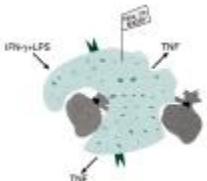
1. «В детстве» - моноцит
2. Место локализации:
моноциты – кровь (дни)
макрофаги – ткани
2. Время жизни – месяцы, годы
3. Основные функции:
 - утилизация мусора
 - презентация
 - сигнал «тревога» (TNF, IL-1, IL-12)
 - фагоцитоз
4. Может пролиферировать

Табл. Состав клеток крови

	шт. / мкл	%	Норма
Лейкоциты (всего)	7 400	100 %	4 500 – 11 000
Моноциты	300	4 %	200 - 800
Нейтрофилы	4 400	60 %	1 800 – 7 700
Лимфоциты	2 500	34 %	1 000 – 4 800
Эозинофилы	200	2,5 %	0 - 450
Базофилы	40	0,5 %	0 - 200

Макрофаг:

«дворник-резервист, пограничник»

	Состояние	Функции
	1. Покой	Утилизация «мусора»
	2. Активация (Primed)	Готовность встретить врага, подготовка к презентации
	3. Гиперактивация	Активная презентация, повышенный фагоцитоз, экспрессия TNF, IL-1, IL-12

Макрофаг:

«дворник-резервист, пограничник»

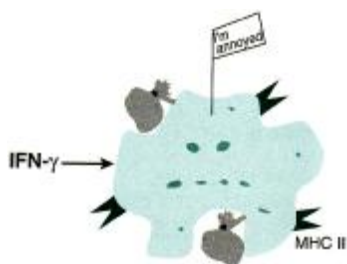


Состояние покоя

1. Основная функция - утилизация «мусора»
2. Низкая экспрессия MHC II
3. В таком состоянии может находиться «всю жизнь» (месяцы), если нет опасности.

Макрофаг:

«дворник-резервист, пограничник»

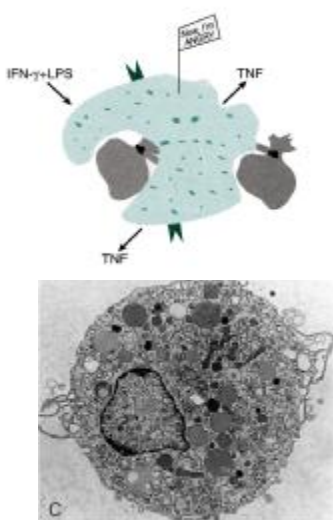


Активное состояние (primed)

1. Активация - вследствие получения сигнала тревоги (наиболее важный – IFN- γ).
2. Основная функция – готовность к презентации
3. Высокая экспрессия MHC II

Макрофаг:

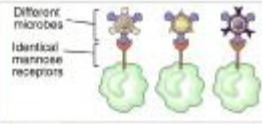
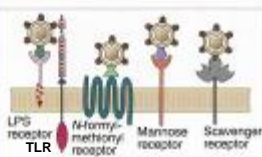
«дворник-резервист, пограничник»



Гиперактивное состояние («на поле боя»)

1. Активация - вследствие контакта с «врагом», а также с Т-хелперами
2. Основные функции – фагоцитоз и презентация, экспрессия TNF, IL-1, IL-12
3. Увеличение размеров, увеличение количества лизосом, активный фагоцитоз (включая «кислородный взрыв»), возможен выброс содержимого лизосом на поверхность многоклеточных паразитов

Врожденный иммунитет: «образ врага»

Innate immunity	
Specificity	For structures shared by classes of microbes ("molecular patterns") 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity 
Distribution of receptors	Nonclonal; identical receptors on all cells of the same lineage
Discrimination of self and nonself	Yes; host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions

Врожденный иммунитет: «система распознавания образов»

Molecular pattern of microbe	Source	Pattern recognition receptor of innate immunity	Principal innate immune response
dsRNA	Replicating viruses	Toll-like receptor	Type I interferon production by infected cells
LPS	Gram-negative bacterial cell wall	Toll-like receptor/CD14	Macrophage activation
Unmethylated CpG nucleotides	Bacterial DNA	Toll-like receptor	Macrophage activation
<i>N</i> -formylmethionyl peptides	Bacterial proteins	<i>N</i> -formylmethionyl peptide receptors	Neutrophil and macrophage activation
Mannose-rich glycans	Microbial glycoproteins or glycolipids	1. Macrophage mannose receptor 2. Plasma mannose-binding lectin	1. Phagocytosis 2. Opsonization, complement activation
Phosphorylcholine and related molecules	Microbial membranes	Plasma C-reactive protein	Opsonization, complement activation

Abbreviations: dsRNA, double-stranded RNA; LPS, lipopolysaccharide.

Нейтрофилы

«Настоящий солдат – тупой и решительный»

1. 60-70% белых клеток крови

2. Место локализации:

кровь - основное

ткани локально – миграция в случае получения сигнала тревоги

2. Время жизни – часы/дни (гибель «на поле боя» или через апоптоз)

3. Основные функции:

- фагоцитоз

4. Не может пролиферировать

Табл. Состав клеток крови

	шт. / мкл	%	Норма
Лейкоциты (всего)	7 400	100 %	4 500 – 11 000
Моноциты	300	4 %	200 - 800
Нейтрофилы	4 400	60 %	1 800 – 7 700
Лимфоциты	2 500	34 %	1 000 – 4 800
Эозинофилы	200	2,5 %	0 - 450
Базофилы	40	0,5 %	0 - 200

Нейтрофилы

«Настоящий солдат – тупой и решительный»

Основные вопросы:

1. Как узнать где и кого убивать, как туда добраться?

2. Оружие убийства

Нейтрофилы

«Где убивать, как туда попасть?»

Для справки:

1. Скорость движения клеток в крови – 1000 мкм / сек
2. Размер нейтрофила – 10-15 мкм

Если сравнивать с человеком: ок. 500км/ч

Нейтрофилы

«Где убивать, как туда попасть?»

Селектины (Selectins), интегрины (Integrins) и их лиганды – основа адресной и транспортной системы

Три состояния клеток (например, нейтрофилов) в кровотоке :

1. Плыть «сломя голову»



2. Притормозить, «катиться», «принюхиваться»



3. «Идти по следу», «лезть внутрь на рожон»



Нейтрофилы

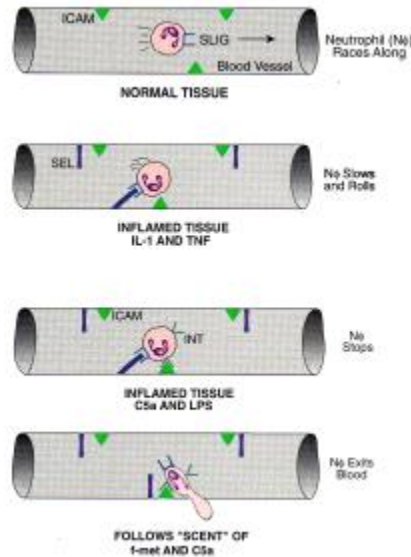
«Где убивать, как туда попасть?»

ICAM –
intercellular
adhesion
molecule

SLIG – selectin
ligand

SEL – selectin

INT - integrin

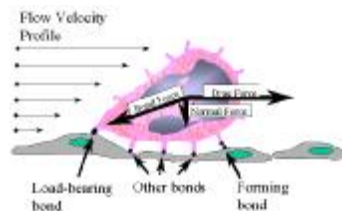


Нейтрофилы

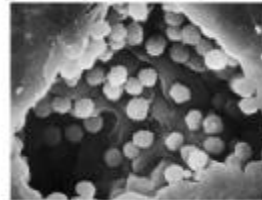
«Где убивать, как туда попасть?»

Селектины (Selectins) - замедлить скорость движения «нужных» клеток, перевести их в состояние «качения» (rolling). Низкое сродство селектинов и их лигандов (липучка). Начало экспрессии только после сигнала «тревога» - ок. 5-6 часов

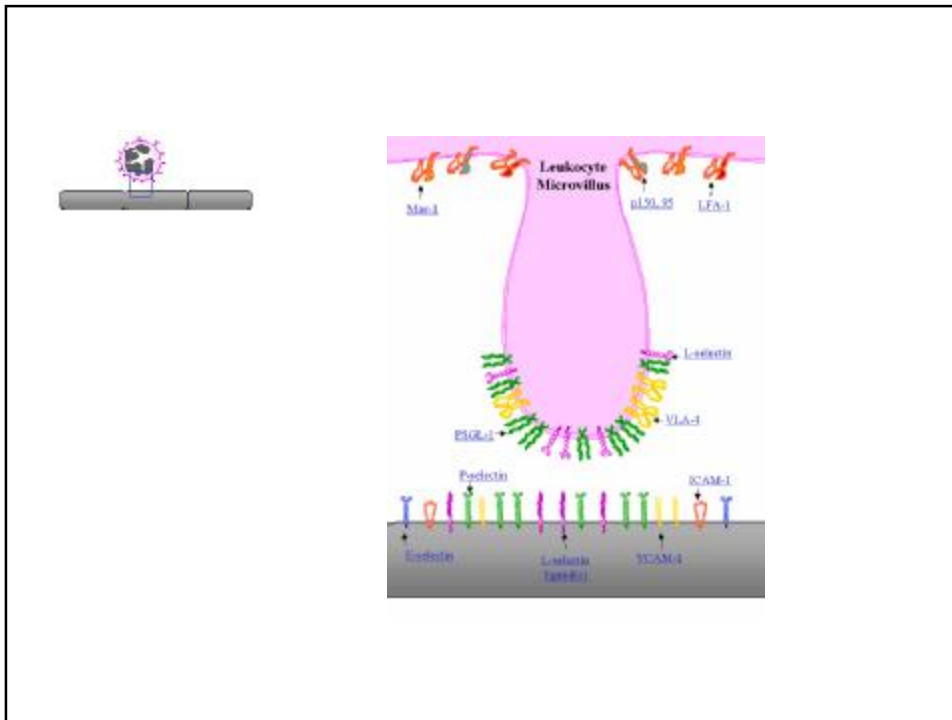
Интегрины (Integrins) - остановить нужную клетку в нужном месте и обеспечить возможность миграции в ткани. Заранее синтезированы в клетках.



Y cells binding to HIV: electron micrograph

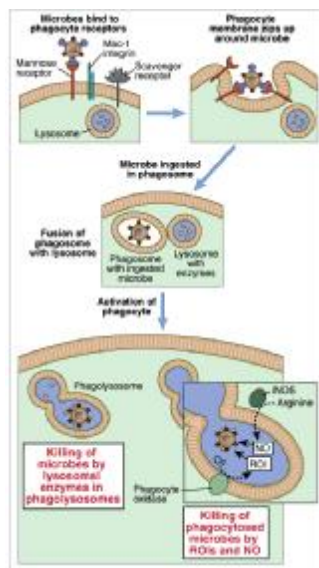


© Brewer 1995, Atlas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology, 5e www.studentconsult.com



Макрофаги и нейтрофилы

асенал



Оружие лизосом:

1. Активные производные кислорода.
2. Производные NO
3. Протеазы

Профессиональные фагоциты

Краткое содержание сказанного

1. Макрофаги и нейтрофилы – коллеги по профессии, работают совместно.
2. Макрофаги – пограничники («дворники-резервисты»). Основная работа – убирать мусор, если что, звать на помощь, презентировать врага. Макрофаги – созревшие в тканях моноциты. Живут долго (многие месяцы)
3. Нейтрофилы – наемные убийцы. До 70% всех белых клеток. Главная работа – убивать. Живут мало – многие часы (могут повредить нормальные ткани).
4. Рекрутирование осуществляется посредством системы селектинов и интегринов. Принцип двухзначного кода. Порядок «плыву», «торможу-принюхиваюсь», «внедряюсь».
5. Основной прием убийства – фагоцитоз. Три типа оружия внутри лизосом: O_2 и NO -производные, протеазы

Фагоцитоз: МУЛЬТИКИ

[..\MULT\phagocytosis.swf](#)

4. Презентация антигенов

Борьба с вирусами

Недостатки врожденного иммунитета в борьбе с вирусами:

- Вирусы просто и разнообразно устроены, быстро мутируют -> невозможно подобрать эффективную константную систему распознавания «по общим признакам»
- Как только попадают внутрь клетки, становятся недоступными

Что надо для успешной борьбы с вирусами:

- Быстро настраиваемая высокоспецифичная система распознавания
- Мешать проникновению вирусов в клетки
- Возможность «мониторить», что происходит внутри клеток

Функции системы презентации

1. Мониторинг внутреннего состояния клеток (МНС класс I)
2. Принцип двойного подтверждения при активации
3. Информация о происходящем вне клетки (особенно DC), возможность передавать информацию другим клеткам.
4. Признак «Я свой !»

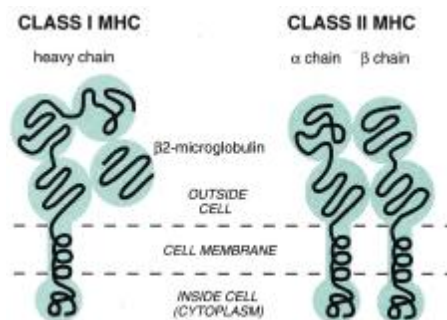
Что там внутри?

Стратегия мониторинга:

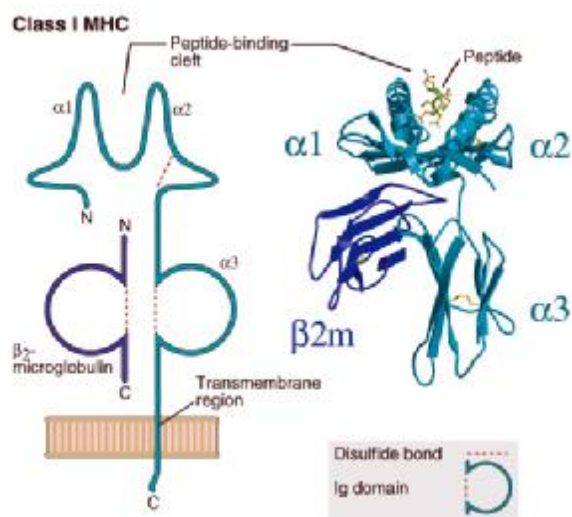
информационное табло или «предъявите справочку»

Табло (справка) №1
«Что там у Вас происходит?»

Табло (справка) №2
«Ничего подозрительного не замечали?»



HLA класс I строение молекул



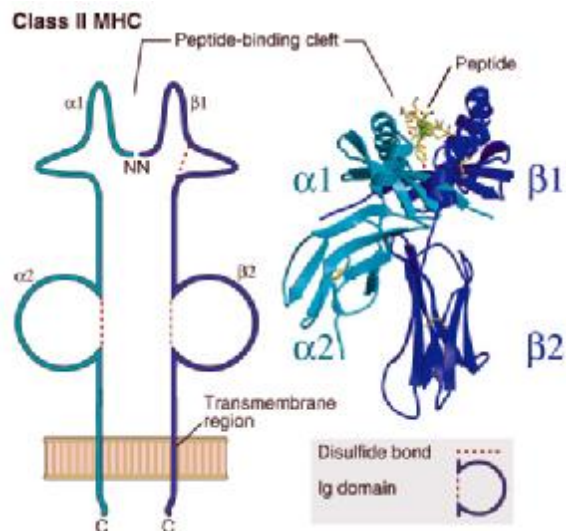
[3D](#)

HLA класс I разнообразие

1. Три типа молекул: HLA-A, HLA-B, HLA-C
Итого 6 у большинства людей – «от папы и от мамы»
2. Аллельный полиморфизм в популяции:

	HLA-A	HLA-B	HLA-C	Всего
Аллели	489	830	266	1585
Белки	390	711	210	1311

HLA класс II строение молекул

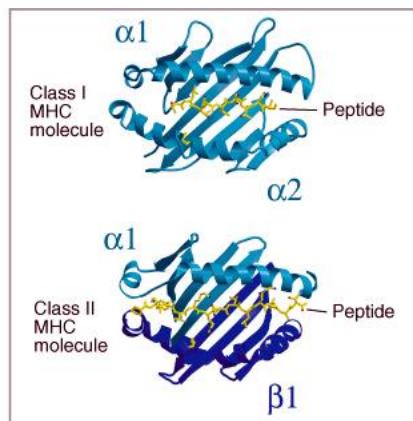
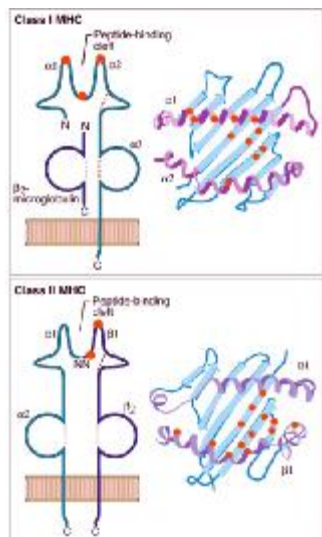


HLA класс II разнообразии

1. Казалось бы один тип молекул – HLA-D, но всё равно три: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Итого 6 у большинства людей – «от папы и от мамы»
2. Соответствие белок-ген: DR α - DRA, DR β - DRB и тд
3. Существуют псевдогены и работающие копии (DQA2, DRB2).
Основные гены отмечены цифрой «1»: DRB1, DQA1 и тд
4. Аллельный полиморфизм в популяции:

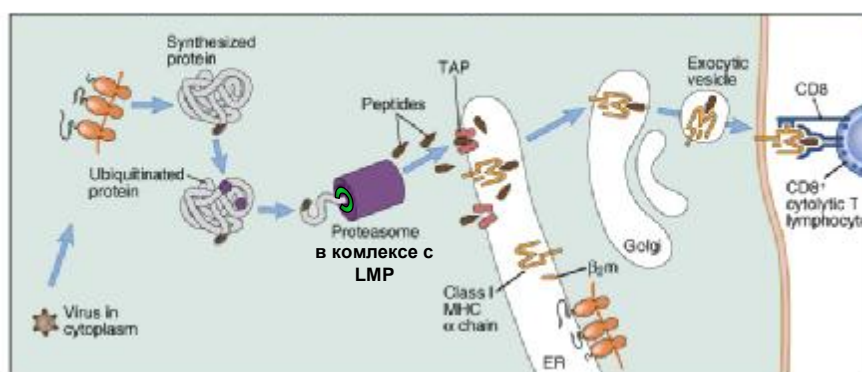
	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1
Аллели	3	545	34	78	23	125
Белки	2	451	25	57	14	112

Сравнение молекул МНС класса I и II



Размер пептидов:
МНС I – 8-11 аа
МНС II – 13-25 аа

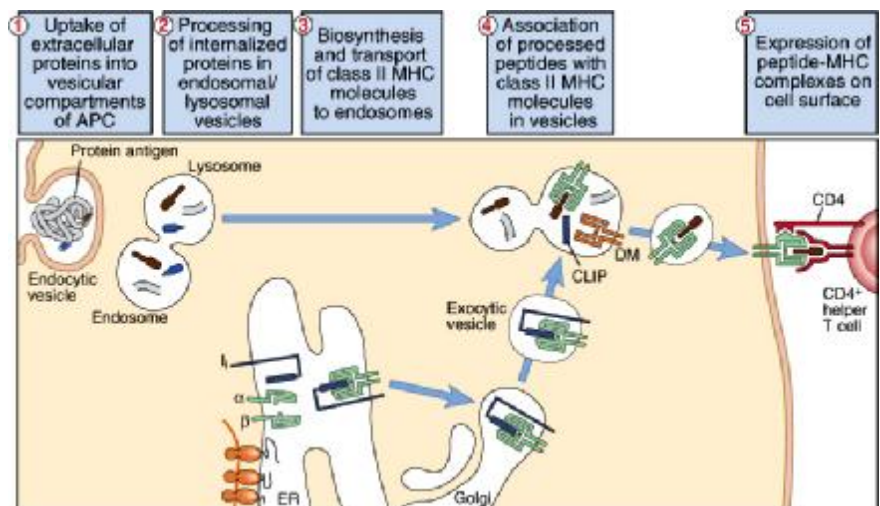
Процессинг и презентация МНС класс I



Ок. 30% всех синтезируемых в клетке белков – «брак»

[Proteasome](#)

Процессинг и презентация МНС класс II



Сравнение двух путей процессинга

