**Тема №2. Естественный (врожденный) и адаптивный иммунитет.**

Основные отличия между естественным и адаптивным иммунитетом.Структурные единицы, формирующие неспецифическую и специфическую иммунную защиту; свойства антигенов, их особенности в иммунном ответе.

**Врождённый иммунитет** - *наиболее ранний защитный механизм* как в эволюционном плане (он существует практически у всех многоклеточных), так и по времени ответа*, развивающегося* ***в первые часы и дни*** *после проникновения чужеродного материала во внутреннюю среду.*

Значительную часть патогенов инактивируют именно врождённые механизмы иммунитета, не доводя процесс до развития иммунного ответа с участием лимфоцитов. И только в том случае, если механизмы врождённого иммунитета не справляются с проникающими в организм патогенами, в «игру» включаются лимфоциты. При этом адаптивный иммунный ответ невозможен без вовлечения механизмов врождённого иммунитета.

К факторам неспецифической резистентности организма относят **барьерные ткани** (кожа и слизистые оболочки) - четкая граница, отделяющая внутреннюю среду организма от внешней.

**Факторы врождённого иммунитета**:

* первичные рецепторы для патогенов,
* система комплемента,
* фагоцитоз,
* эндогенные пептиды-антибиотики
* интерфероны

В недавнем прошлом существовало единственное понятие для обозначения **чужеродных агентов**, против которых может быть направлен иммунитет - антигены. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась и возникла необходимость в выделении нескольких групп таких агентов.

• **Образы патогенности,** или патогенассоциированные молекулярные паттерны *(Pathogen-associated molecular patterns —* **PAMP)** — группы молекул, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов).

Рецепторы для РАМР **(паттернраспознающие рецепторы)** позволяют распознавать все возможные типы патогенов.

Узнавание РАМР — основа распознавания во врожденном иммунитете

• **Антигены** — высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать развитие иммунного ответа.

Распознавание антигенов происходит индивидуально (а не по группам, как в случае РАМР). Антигены распознаются **антигенспецифическими рецепторами,** представленными только на лимфоцитах.

Распознавание антигенов связанно с возникновением адаптивного иммунитета.

• **Стрессорные молекулы** — собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие об опасности эндогенного происхождения.

Они распознаются рецепторами некоторых разновидностей лимфоцитов (например, естественными киллерами) и занимают промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом.

Родственную группу молекул образуют **образы опасности** *(danger-associated molecular patterns,* DAMP) — эндогенные молекулы, сигнализирующие о любом повреждающем воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т.д.).

Молекулы этих групп распознаются тремя типами **рецепторов клеток иммунной системы.**

1. Рецепторы, распознающие патогены.
2. Антигенраспознающие рецепторы.
3. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы.

• **Рецепторы, распознающие патогены** *(Pathogen-recognizing receptors,* PRR):

- мембранные,

-внутриклеточные (толл-подобные рецепторы(Toll-like receptors—TLR); внутриклеточные NOD-рецепторы (от *Nucleotide oligomerizing domains)*

- циркулирующие (C1q и белки острой фазы MBL (маннозосвязывающий лектин) и СРБ (С-реактивный белок).

Наибольшее количество и наиболее широкий спектр патогенраспознающих рецепторов экспрессируют миелоидные клетки врожденного иммунитета.

Патогенраспознающие рецепторы обладают *сродством к РАМР* и *некоторым эндогенным образам опасности*. Через эти рецепторы в клетку поступают сигналы, включающие гены воспаления.

• **Антигенраспознающие рецепторы** представлены только на В- и Т-лимфоцитах. Важная особенность этих рецепторов — гигантская вариабельность их антигенраспознающих доменов.

Выделяют **3 разновидности антигенраспознающих рецепторов**.

1. **В-клеточные рецепторы** (BCR — *B-cell reseptors),* представлены на В-клетках, имеют иммуноглобулиновую природу. При дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки в ходе иммунного ответа эти рецепторы секретируются в растворимой форме, называемой **антителами.**

BCR распознают свободный и связанный с мембраной фрагмент молекулы антигена, называемый **эпитопом.**

1. **Т-клеточные рецепторы** (TCR — *T-cell receptor)* существуют в двух вариантах. По названию входящих в их состав полипептидных цепей, эти рецепторы обозначают как αβTCR и γδTCR. Они представлены на мембране двух различных типов Т-клеток и не секретируются.

αβTCR распознает не нативный антиген, а его фрагмент (эпитоп), презентируемый в составе специализированных **молекул** **главного комплекса гистосовместимости** — МНС *(Major histocompatibility* *complex),* которые экспрессируются на поверхности клеток. Существует 2 класса молекул МНС — I и II.

MHC-I присутствуют на всех клетках и связывают эндогенные пептиды,

МНС-II экспрессированы только на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и связывают экзогенные пептиды.

В распознавании комплексов антигенного пептида с TCR и молекулами МНС принимают участие **корецепторы** — CD4 и CD8, обладающие сродством соответственно к молекулам МНС-II и MHC-I (но не к антигенному пептиду). Таким образом, антигенный пептид в составе молекул MHC-I распознают Т-клетки, несущие корецептор CD8, а в составе МНС-II — Т-клетки, несущие корецептор CD4.

Распознавание липидных эпитопов происходит при участии неклассических молекул МНС — CD1. Эти комплексы распознаются αβTCR ограниченной вариабельности, экспрессируемыми Т-клетками популяции **NKT.**

Условия распознавания антигена γδTCR реуептором изучены слабо; известно, что для этого не требуется образования комплекса фрагментов антигена с молекулами МНС.

• **Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы,** представлены преимущественно на естественных киллерах (NK-клетках).

Однако, в отличие от рассмотренных выше, рецепторы, распознающие стрессорные молекулы, нередко генерируют не активирующий, а ингибирующий сигнал.

**Функции врождённого иммунитета**

* Распознавание PAMP микробов (TLR, NLR, RLR).
* Асептическое воспаление и распознавание эндогенных DAMP (HSP, β-дефензимы, фибронектин, продукты перекисного окисления липидов и др.)
* Удаление апоптотических и некротических клеток.
* Элиминация бактерий из организма (гуморальные и клеточные факторы).

**Факторы неспецифической резистентности организма.**

**Первая линия иммунной защиты. Клеточные и гуморальные факторы**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Миелоидные клетки** | **Лимфоидные клетки** | **Эпителиальные и**  **другие клетки** |
| Фагоцитоз и внутри-  клеточный киллинг  (нейтрофилы, моноци-  ты, макрофаги).  Внеклеточный киллинг  (эозинофилы, нейтро-  филы) | Контактный киллинг  (NK- и NKT-клетки)  Активность γδТ-клеток | Под влиянием  активации могут  приобретать многие  защитные функции  миелидных клеток,  включая  фагоцитарную |
| Провоспалительные  цитокины  Дефензины | Естественные антитела  (продукты В1 -клеток)  Интерфероны I типа  (продукты плазмоцитоидных  дендритных клеток) | Система комплемента  (внеклеточный цитолиз,  опсонизация).  Белки острой фазы  (опсонизация и т.д.) |

Наиболее важную роль в запуске иммунных процессов играют **макрофаги** благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах *рецепторов, распознающих РАМР.* В процессе взамодействия антигенов с РАМР макрофаги активируются и начинают выделять провоспалительные **цитокины,** способствующие привлечению других клеток (например, эпителиальных, эндотелиальных, дендритных) без обязательного их контакта с патогенном. Также они привлекают **лейкоциты** из кровотока в очаг воспаления.

Сначала в очаг воспаления поступают наиболее мобильные лейкоциты - нейтрофилы, обладающие высоким защитным потенциалом, реализуемым главным образом в виде **фагоцитоза.** Затем мигрируют моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги, которые, помимо фагоцитоза, выполняют регуляторные функции.

Одновременно вовлекаются **вспомогательные гуморальные факторы**: происходит активация системы комплемента, синтезируются белки острой фазы, выделяются бактерицидные вещества.

Если механизмы врождённого иммунитета не могут сдержать развитие инфекции, запускается **адаптивный иммунный ответ**, который *развивается в ответ на контакт с конкретным антигеном.*

При этом в иммунный ответ вовлекаются только клоны лимфоцитов, специфически распознающие проникшие в организм чужеродные антигены. Эта специфическая адресная реакция называется иммунным ответом.

Таким образом, иммунный ответ - многоэтапный процесс с обязательным участием лимфоцитов и других клеток иммунной системы.

**Основные задачи иммунного ответа:**

• распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии (например, молекулы патогена) и представленного на поверхности модифицированных клеток (например, заражённых вирусами);

• деструкция патогена и повреждённых клеток;

• элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма;

• формирование иммунной памяти.

Выделяют **фазы иммунного ответа**:

-индуктивную реализуется в первые 7 сут после появления патогена в организме

-эффекторную (продуктивную).

В индуктивную фазу происходит:

1. презентация антигена, т.е. передача информации об антигене от клеток врождённого иммунитета (АПК) инициаторам адаптивного иммунитета - Т-хелперам.
2. Затем выбирается путь дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути: через индукцию дифференцировки разновидностей Т-хелперов (Th1, Th2, Th17 и других).

Эти клетки различаются, главным образом, спектром продуцируемых цитокинов, отвечающих за развитие двух важных ветвей иммунного ответа — **клеточного**, направленного на **элиминацию внутриклеточных патогенов**, и гуморального, играющего основную роль в борьбе с **внеклеточными патогенами и макропаразитами.**

1. Наконец, при участии этих Т-хелперов происходит параллельная дифференцировка эффекторных клеток и клеток памяти.

Эффекторная фаза иммунного ответа состоит в выполнении своих функций образовавшимися эффекторными клетками. Эта активность реализуется в форме клеточной или гуморальной иммунной защиты.

В конце иммунного ответа прогрессирование иммунных реакций замедляется и в результате приводит к их прекращению.

Дифференцировавшиеся в процессе иммунного ответа клетки памяти активируются только при повторной встрече с антигеном - при вторичном иммунном ответе. Он протекает так же, как первичный, но развивается быстрее и реализуется значительно эффективнее первичного.

**Особенности адаптивного иммунного ответа:**

1. Образование клонов лимфоцитов, несущих антигенраспознающие рецепторы различной специфичности. Связывание антигенраспознающего рецептора лимфоцита со специфичным лигандом необходимо, но ещё недостаточно для инициации иммунного ответа.
2. Присутствие корецепторов на мембране лимфоцитов, необходимых для развития иммунного ответа.

Для инициации иммунного ответа лимфоциту необходимо получить сигналы по «двум каналам» - от рецепторов для антигена и от корецепторов.

Дополнительные активирующие сигналы через корецепторы поступают в лимфоциты от АПК (ДК, макрофагов, покровного эпителия и др.).

При инициации иммунного ответа в лимфоидных органах лимфоцит распознаёт антиген и связывает лиганд и затем под влиянием стимулирующих и костимулирующих сигналов активируется и пролиферирует. В-лимфоцит додифференцируется в лимфоидных органах в плазматические клетки, вырабатывающие специфичные антитела. Антителообразование происходит в том же лимфоидном органе, либо плазматические клетки мигрируют в костный мозг. Сенсибилизированные Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, мигрируют в очаг поражения в ткани (выходят из крови), где разрушают инфицированные клетки, либо выделяют цитокины, вовлекающие в эту деструкцию макрофаги, эозинофилы, нормальные киллеры и другие лейкоциты.

Клетки врождённого иммунитета не имеют большого разнообразия рецепторов. Их рецепторы инвариантны, консервативны, кодируются зародышевыми генами, но именно эти рецепторы первыми избирательно связывают продукты микроорганизмов, отсутствующие у макроорганизмов.

**Взаимосвязь факторов врожденного и адаптивного иммунитета**

Особенности развития иммунного ответа определяются природой и локализацией патогенов.

В защите от внеклеточных патогенов преобладает гуморальный иммунный ответ. Основные эффекторные молекулы при этом — антитела. Антитела способны связываться с антигенами, представленными как на клеточной мембране, так и в свободной растворимой форме.

Более универсальны защитные механизмы, реализуемые антителами с участием других факторов или клеток. Главный из них - **опсонизация** - покрытие клеток молекулами иммуноглобулинов, облегчающими их распознавание и поглощение фагоцитами, ускоряет фагоцитоз патогенов.

Другой механизм защитного действия антител состоит **в активации комплемента по классическому пути**. Комплекс «антиген-антитело» связывает сывороточный фактор C1q, что вызывает каскадную активацию других компонентов комплемента. Этот процесс имеет 2 основных эффекта:

- опсонизация клеток, но не антителами, а продуктами расщепления СЗ-компонента - СЗb.

- цитолиз клетки за счет формирования мембраноатакующего комплекса.

Кроме того, опсонизированную антителами клетку распознают естественные киллеры, которые вызывают ее лизис по контактному механизму.

**Сходство механизмов врожденного и адаптивного иммунитета заключается в** киллинге патогенов или инфицированных клеток.

Таким образом, адаптивный иммунитет использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им специфичность и усиливая их путем контактных межклеточных взаимодействий и стимулирующего действия цитокинов.

Врожденный иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию,

необходимые для запуска адаптивного иммунитета.

В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врожденного иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность.