

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

2 курс, лечебный факультет

План лекции

- *ЦЕЛЬ: научить студентов пониманию особенностей строения и функционирования врожденного иммунитета.*
- Понятие о врожденном иммунитете и его особенностях и функциях
- Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета
- Характеристика клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета
- Рецепторы врожденного иммунитета

CD – антигенные маркеры клеток иммунной системы

MHC- главный комплекс гистосовместимости

Адгезия - прикрепление к объекту фагоцитоза

PAMP (pathogen-associated molecular patterns- патоген-ассоциированные молекулярные образцы) – консервативные патогенные структуры микроорганизмов, общие для разных патогенов.

Хемокины – регуляторы хемотаксиса различных клеток

Хемотаксис – направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемоаттрактантов)

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

- **Врожденный иммунитет** – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.
- **Приобретенный (адаптивный) иммунитет** - формируется в течение жизни под влиянием антигенной стимуляции.
- ***Врожденный и приобретенный иммунитет – это две взаимодействующие части иммунной системы, обеспечивающие развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции.***

Особенности врожденного иммунитета

распознавание и элиминация патогенов в первые минуты или часы после их проникновения в организм

отсутствие клональности - не образуют клонов, каждая клетка действует индивидуально

распознавание патогенов через рецепторы, экспрессированные на клетках (рецепторы - «мусорщики», маннозные, лектиновые, комплемента, Toll-подобные и др.)

Рецепторы системы врожденного иммунитета эволюционно законсервированы

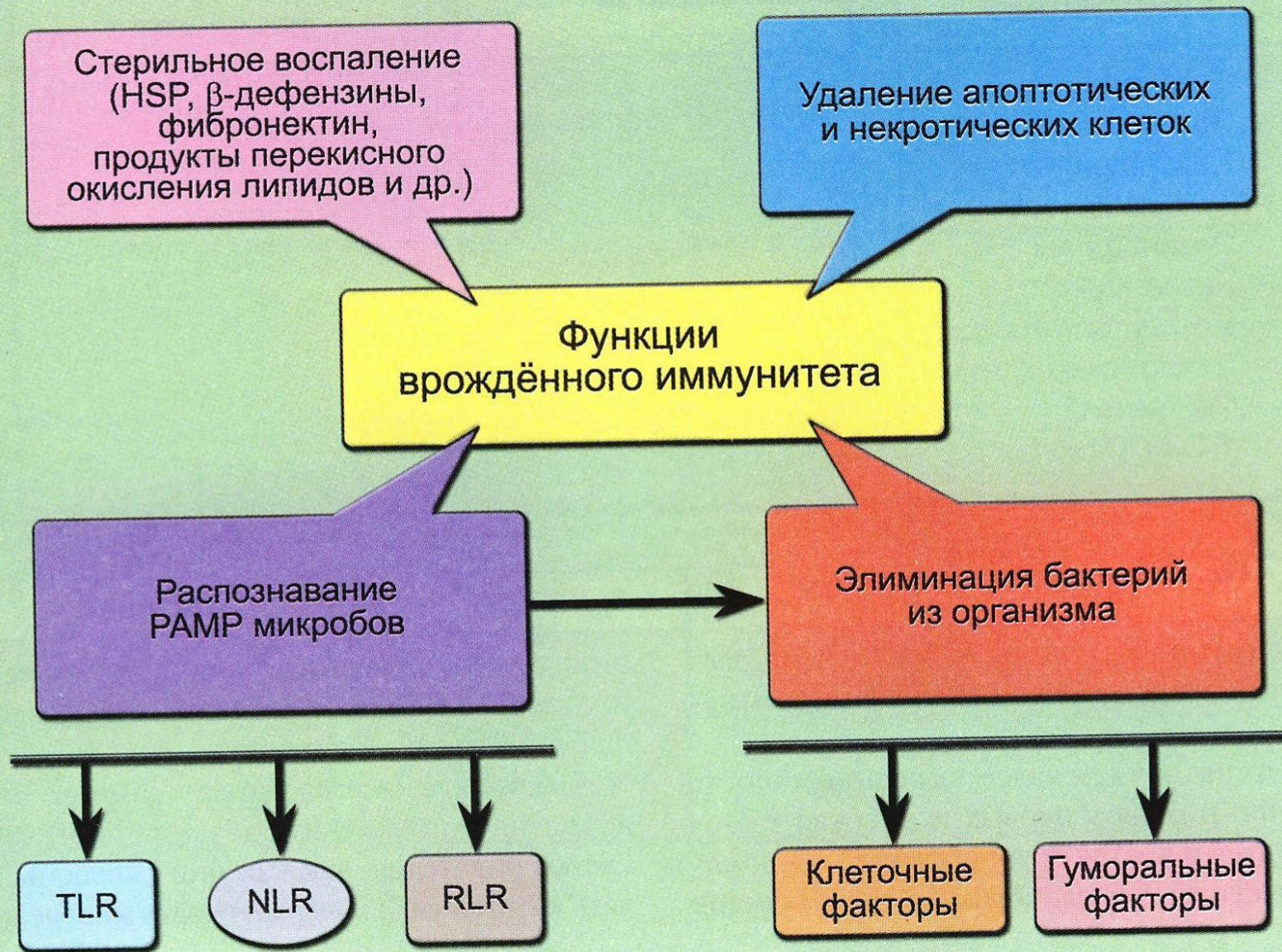
ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- факторы врожденного иммунитета не изменяются в процессе жизни, контролируются генами зародышевой линии и наследуются
- активация врожденного иммунитета не формирует иммунологической памяти, но является обязательным условием развития адаптивного иммунного ответа

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ ИММУНИТЕТЕ



ФУНКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА



МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

КЛЕТОЧНЫЕ :

Клетки врожденного иммунитета: мон/мф, дендритные клетки, НК, НКТ -клетки, НФ, ЭФ, БФ, тучные клетки, В1-клетки

Неиммунные клетки: эпителий слизистых оболочек, эндотелий, клетки эпидермиса, фибробласты и др.

ГУМОРАЛЬНЫЕ: белки острой фазы, провоспалительные цитокины и хемокины, комплемент и др.

Клетки иммунной системы

Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета

- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты/макрофаги
- Дендритные клетки
- NK-клетки
(CD3-CD16⁺/56⁺)

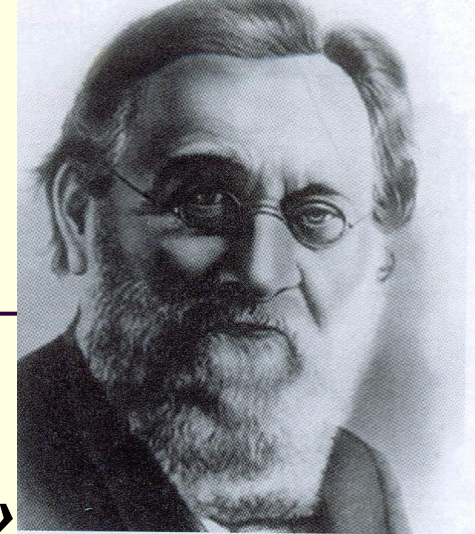
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки

- NKT-клетки
- $\gamma\delta$ T-клетки
- B1-клетки
(CD19⁺CD5⁺)

Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета

- CD3⁺CD4⁺
T-клетки
- CD3⁺CD8⁺
T-клетки
- B-клетки
(CD19⁺CD5⁻)

ФАГОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА



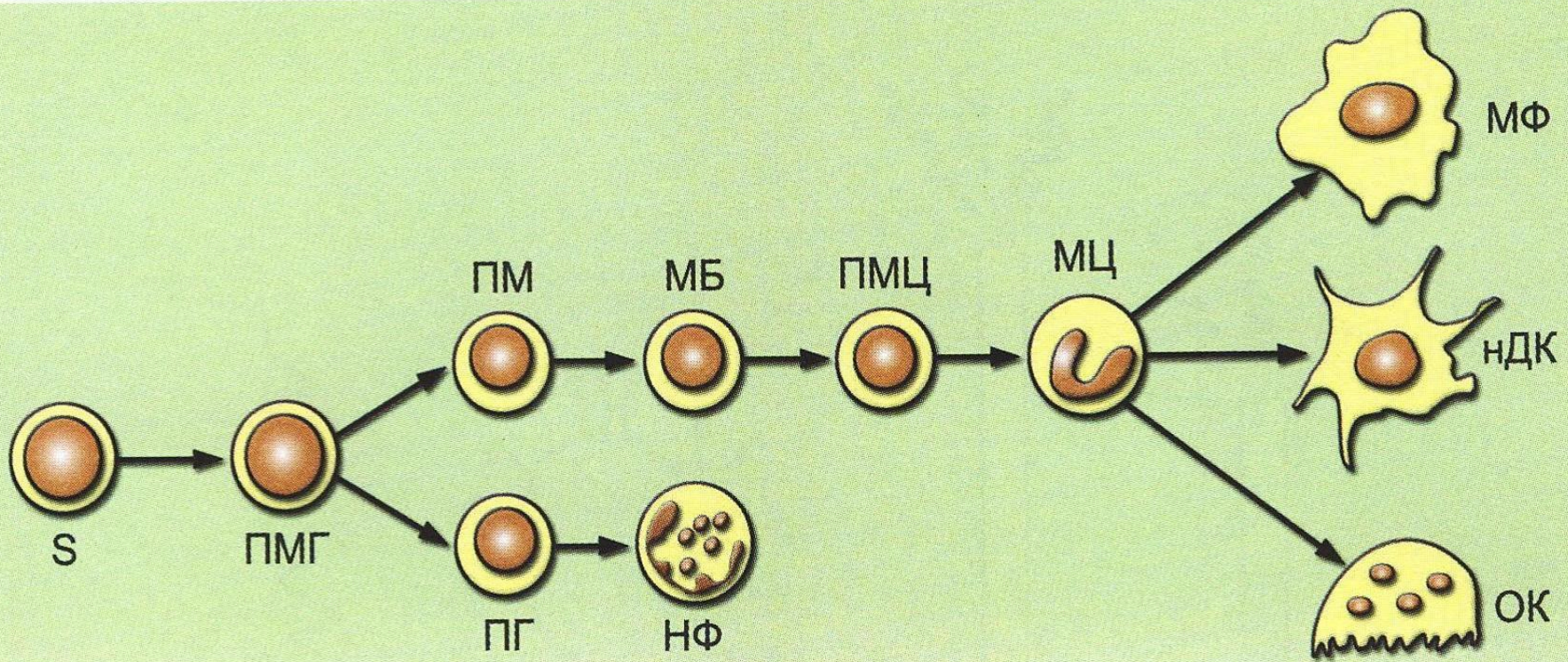
Представлена происходящими из миелоидной стволовой клетки «профессиональными фагоцитами»

- циркулирующими в крови (моноцитами и нейтрофилами)
- тканевыми фагоцитами (МФ и ДК)

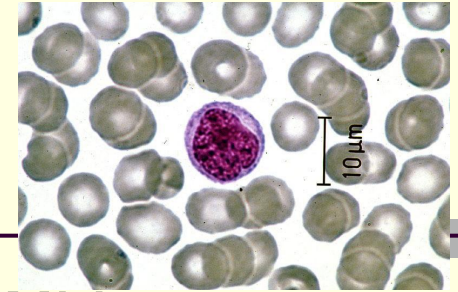
Функции:

- участие в реакциях врожденного иммунитета (фагоцитоз)
- регуляция адаптивного иммунитета (АГ-представляющая функция, активация Т-лф)

Этапы развития макрофагов

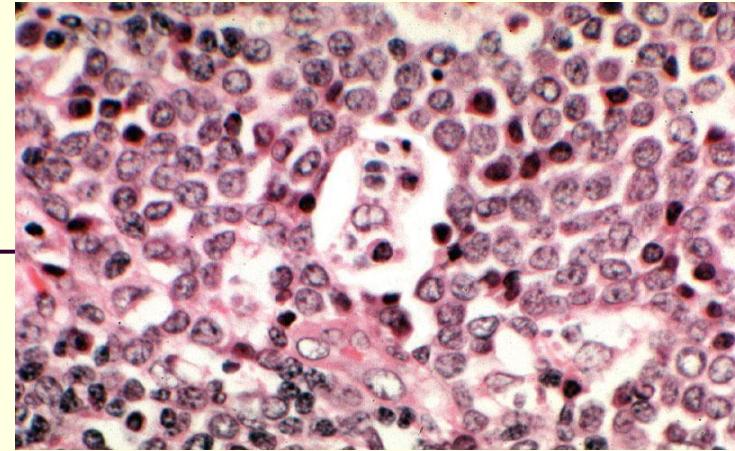


ХАРАКТЕРИСТИКА МОН/МФ



- компактное ядро округлой формы
- размеры - 10-18 мкм
- содержат ряд ферментов (кислая гидролаза, пероксидаза, неспецифическая эстераза и др)
- моноциты составляют 5-10% лейкоцитов периферической крови
- циркулируют в крови около суток, затем мигрируют в ткани, превращаясь с тканевые макрофаги

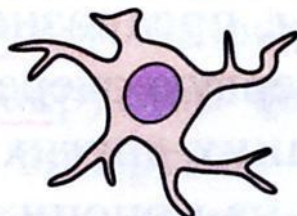
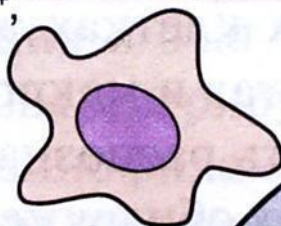
ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ



- Печень: Купферовские клетки (мф синусов)
- Легкие: альвеолярные макрофаги (подвижные)
- Селезенка: макрофаги селезенки (свободные, подвижные и фиксированные)
- Лимфоузлы: макрофаги лимфоузлов
- Костная ткань: остеокласты
- Нервная ткань: микроглия
- Соединительная ткань: гистиоциты
- Серозные полости: подвижные макрофаги плеврального и перитонеального экссудата

Резидентные макрофаги

F4/80^{high}, CD11b^{high},
CD68⁺, Dectin-1⁺,
SIGNR1⁺



Микроглия

F4/80⁺, CD11b⁺,
CD68⁺

Альвеолярные Мф

F4/80^{low}, CD68⁺,
Sialoadhesin⁺,
MR⁺, Dectin-1⁺



Воспалительные макрофаги

F4/80⁺, CD11b⁺,
CD68⁺, MR⁺,
Dectin-1⁺



Моноциты крови

F4/80^{low}, CD11b⁺,
CD68⁺, Dectin-1⁺

Воспалительные

CCr2⁺
CD62L⁺
Ly6C⁺
7/4⁺
(CD14⁺⁺)



Резидентные

CD43⁺
(CD16⁺)
(CD14⁺)

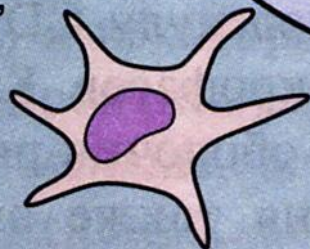
Клетки Купфера и др.

F4/80⁺, Sialoadhesin⁺,
CD68⁺, CD11b^{low/-}



Клетки Лангерганса

F4/80⁻, CD11b⁺,
CD68⁺, Langerin⁺,
MHCII⁺, Dectin-2⁺



Дендритные клетки

CD11c⁺, MHCII⁺,
CD68^{low}

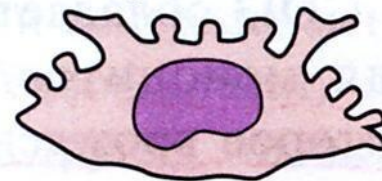
Макрофаги белой пульпы

CD68⁺



Макрофаги красной пульпы

F4/80⁺, CD68⁺,
CD11b^{low/-},
Sialoadhesin^{low},
MR⁺, Dectin-2⁺



Основные рецепторы и маркеры мон/мф

1. Рецепторы для:

- *Fc-фрагментов иммуноглобулинов*
- *компонентов комплемента (C3, C4)*

2. Toll-рецепторы (*взаимодействуют с соответствующими рецепторами бактериальной стенки*)

3. Рецепторы – «мусорщики» (*связывают компоненты поврежденных и стареющих клеток*)

4. Молекулы адгезии

5. Рецепторы, осуществляющие взаимодействие с лимфоцитарным иммунитетом:

- *рецепторы для цитокинов*
- *CD40, B7, MHC I – II – мембранные молекулы для контактов с комплементарными мембранными молекулами лимфоцитов*

Паттернраспознающие рецепторы (PAMPs)- консервативные структуры микробов общие для разных патогенов, распознаваемые с помощью паттернраспознающих рецепторов (PRRs)

Мембранные:

- Толл-подобные рецепторы (TLR) – распознают ПАМП (образцы патогенности)
- С-лектиновые рецепторы – углеводы
- Рецепторы «мусорщики» - распознают ЛПС, липотейхолиевую кислоту, апоптотические клетки
- Интегрины – распознают рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов, белки межклеточного матрикса

Внутриклеточные: NOD-подобные (нуклеотид-связывающийся олигополимеризующийся домен) и др. – локализуются внутриклеточно, распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток

Эти рецепторы эволюционно законсервированны, распознают PAMPs, включающие различные компоненты бактериальной стенки – ЛПС, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, флагеллин, бактериальную ДНК, вирусные РНК, глюканы и др.

Функции активированных фагоцитов

- **хемотаксис**
- **Фагоцитоз**
- **Роль клеток - «мусорщиков»**, разрушающих и элиминирующих поврежденные, дефектные, старые клетки организма
- **Секреция биологически активных веществ** (компоненты комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, ферменты, цитокины, ПМП, гормоны и др.)
- **Процессинг и представление антигена** (ДК, МФ)
- **Бактерицидность** (кислородзависимая и кислороднезависимая)
- Участие в процессах **регенерации и инволюции тканей**
- **Цитотоксичность** по отношению к опухолевым клеткам

ЭТАПЫ ФАГОЦИТОЗА

■ **Активация фагоцита** (*распознавание хемотаксических сигналов*)

■ **Хемотаксис** - направленная миграция в сторону увеличения хемотаксических факторов (*эндогенных - С5а, лейкотриен В4, ИЛ-1, иммунные комплексы; экзогенных – ЛПС, мурамилдипептид, денатурированные белки*);

■ **Адгезия** (прикрепление к объекту фагоцитоза)

■ **Эндоцитоз** (поглощение объекта)

■ **Процессинг** (переработка) объекта фагоцитоза и выведение продуктов распада из клетки

Опсонины

- **Процесс фагоцитоза усиливают опсонины – белки, обволакивающие микробы, корпускулярные антигены и усиливающие их фагоцитоз.**
- **Роль опсопинов выполняют иммуноглобулины (IgG1, IgG3, IgA), белки острой фазы, фибронектин, компоненты комплемента (C3b, C4b)**

Адгезия

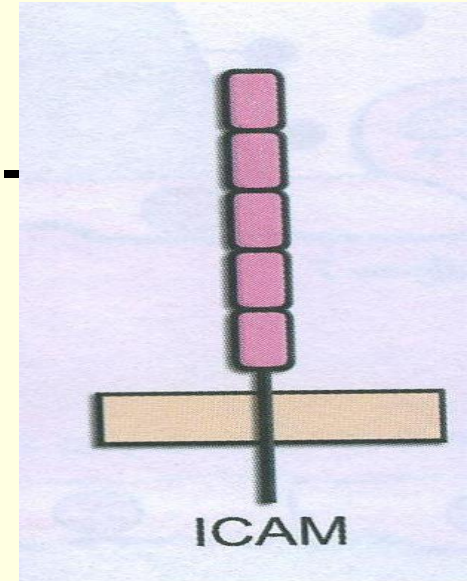
(типы молекул адгезии)

Селектины – инициируют взаимодействие лейкоцит-эндотелий (экспрессируются на эндотелии)

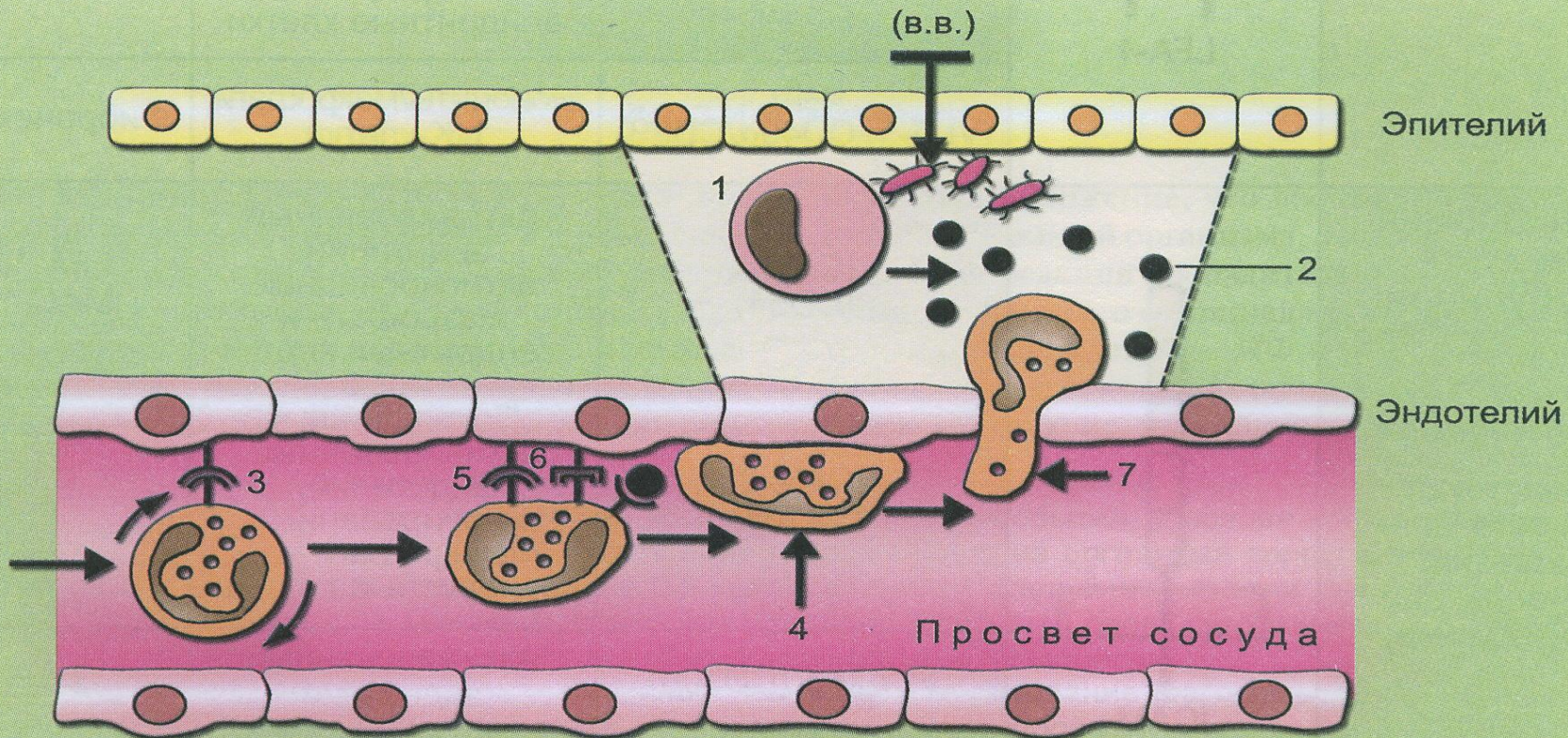
Интегрины – связываются с молекулой клеточной адгезии (экспрессируются на Мон/мф, НФ, ДК, НК, Т-лимф.)

Суперсемья иммуноглобулинов -
лиганды для интегринов

(экспрессируются на активированных МФ, ДК, эндотелии сосудов)



Нейтрофилы - 60-70% лейкоцитов крови, циркулируют в крови 8-10 часов



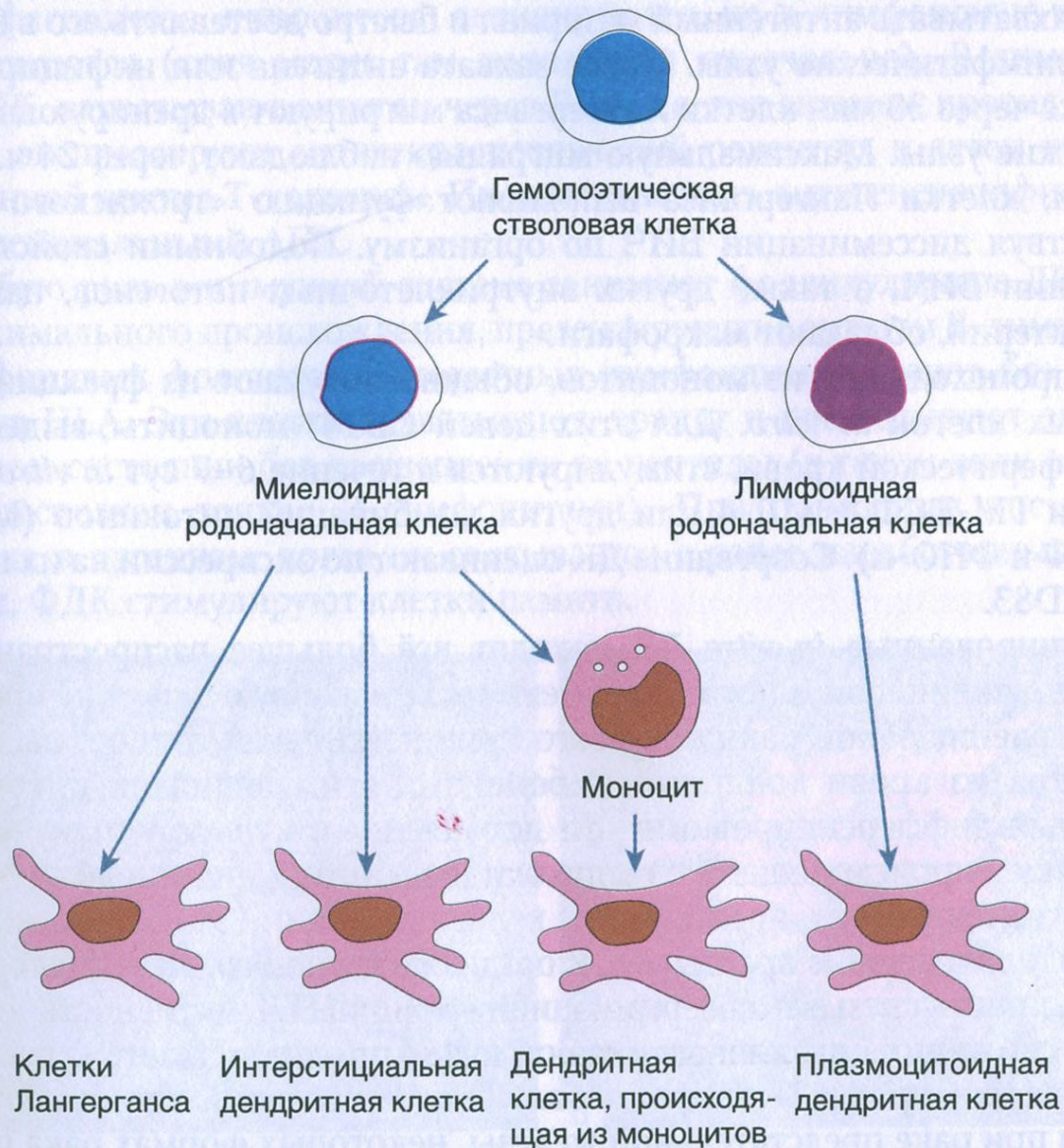
Этапы адгезии НФ:

- роллинг (перекатывание – с участием селектинов)
- адгезия – образование прочных связей между НФ и эндотелием
- трансэндотелиальная миграция в ткани за счет хемокинов

Механизмы бактерицидности фагоцитов

- **Кислородзависимые** – связанные с усилением окисления глюкозы и образованием перекиси, гидроксильных радикалов, супероксидных анионов, оксида азота
- **Кислороднезависимые** – связанные со снижением рН (до 4,0), синтезом лизоцима, протеолитических ферментов, липаз, катионных белков, лактоферрина

Дендритные клетки (две линии развития из ГСК)



Виды дендритных клеток

Миелоидные ДК

локализация: дерма (клетки Лангерганса), эпителий слизистых, интерстиций паренхиматозных органов

Функции: «неиммунный надзор» в нелимфоидных органах и тканях (захват и процессинг АГс молекулой МНС→миграция в региональные лимфоузлы→представление АГ наивным Т-лимфоцитам)






Плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК

локализация: Т-зоны периферических органов иммунной системы, кровь, лимфатические узлы, селезенка

Функции: в тимусе участвуют в негативной селекции Т-лимфоцитов (элиминации Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные АГ)

Лимфоидные дендритные клетки (ДК) - *антигенпредставляющие клетки, активирующие наивные Т-лимфоциты*

Функции:

-  поглощение АГ путем фагоцитоза, пиноцитоза, через FcR
-  процессинг АГ (переработка АГ до пептидов, формирование комплекса с молекулой МНС 2 класса, эксперссия на ЦПМ клетки)
-  переход из незрелых в зрелые ДК
-  миграция в дренирующие лимфоузлы
-  представление АГ Т-лимфоцитам

НК- клетки (Natural killer)

- большие гранулярные лимфоциты, составляют 10-12% лимфоцитов периферической крови, содержат цитотоксические белки (перфорин, гранзимы)
- распознают и убивают опухолевые, инфицированные вирусом, трансплантированные и др. клетки
- НКТ- неклассическая субпопуляция Т-лимфоцитов, сочетающая признаки Т-лимфоцитов и НК- клеток

В1- клетки

субпопуляция В-лимфоцитов, занимающая промежуточное положение между клетками врожденного и приобретенного иммунитета

Особенности:

- независимость синтеза антител от Т-лимфоцитов
- отсутствие иммунологической памяти
- синтез низкоаффинных IgM – антител к бактериальным ЛПС
- первая линия защиты от капсульных микроорганизмов

Гуморальные факторы врожденного иммунитета

- **Ферменты** (*способны расщеплять клеточные стенки патогенов*) – лизоцим, хитиназа, фосфолипаза А2
- **Белки и пептиды, нарушающие целостность микробной стенки** – ПМП (*дефензины, кателицидины*), комплемент, эозинофильный катионный протеин
- **Микробицидные сериновые протеазы**

Гуморальные факторы врожденного иммунитета

- *Белки, связывающие ионы металлов (Fe, Zn), необходимых для жизни патогенов* – лактоферрин, кальпротектин, мембранный белок - ионный насос фагосом МФ и НФ, выкачивающий ионы Fe, без которых не могут размножаться микроорганизмы
- *Ферменты, генерирующие O₂ и NO* (NADPH-оксидазная система, миелопероксидаза, индуцибельная NO-синтаза и др.)

Литература:

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.