2021, Иммунология. Лекция N1 (леч. ф-ты, весна)

Введение в иммунологию.

Иммунные механизмы воспаления.

Первичное распознавание “чужого” и “измененного своего”.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии.
Лекция Криворутченко Ю.Л. и Андроновской И.Б.

Врожденный иммунитет (ВИ)

(1) *возникает в филогенезе* (историческом формировании вида),

(2) зависит от конституции и генетических факторов,

(3) *мало специфичен*- факторы ВИ *не различают антигены* (не отличают один МО от другого МО),

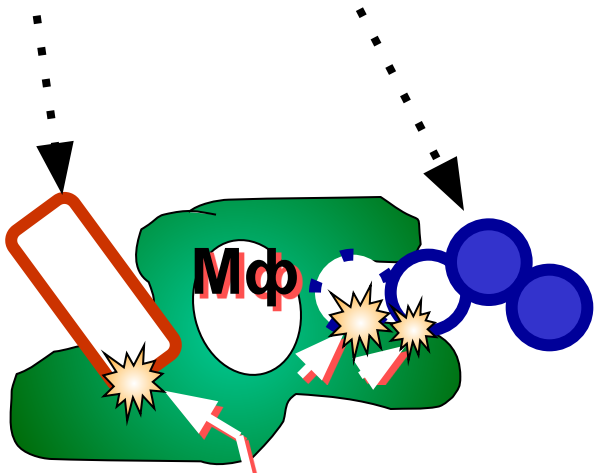
-реагируют на т.н. молекулярные шаблоны (molecular patterns) – молекулы, характерные для МО и поврежденных тканей человека;

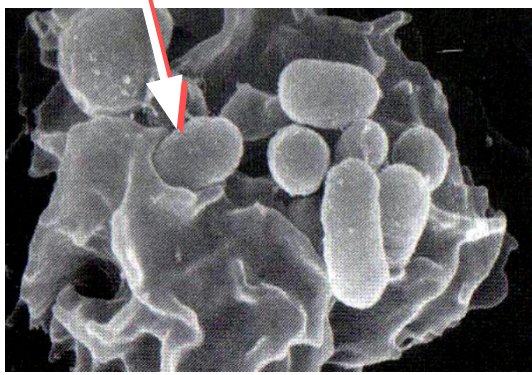
(4) *не зависит от* первичного контакта с антигеном МО;

(5) *не может быть усилен* при повторном контакте с антигеном;

(6) *действует одинаково* на разные МО;

(7) *действует до того*, как организм хозяина активирует





Кинетика врожденного и приобретенного иммунитета

Врожденный иммунитет

Эпителий

Фагоциты

Дендритные клетки

Белки плазмы

Естественные (нормальные) киллеры

Часы

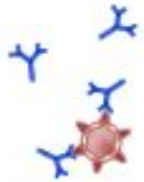
0 6 12

Приобретенный иммунитет – ЛИМФОЦИТЫ

Пролиферация активированных клеток

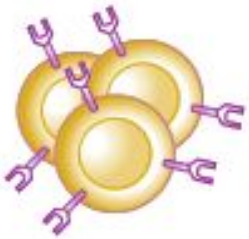
Наивные В клетки

Плазматические клетки

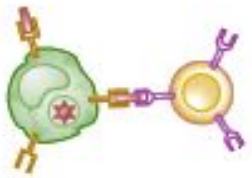


Антитела

Наивные Т клетки



Зрелые Т клетки



Эффекторные Т клетки

Дни

1 3 5

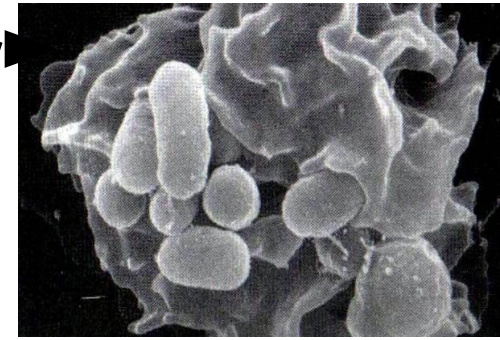
Time after infection

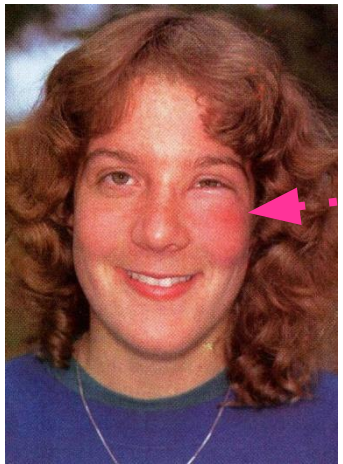
Факторы Врожденного Иммунитета

(1) **Физические** (механические) **барьерные факторы:** ***кожа*****,** ***слизистые*** **РТ, ЖКТ, Моче-Полового Тракта,** ***нормальная микрофлора*** **тела человека, и** ***химические вещества*****, ими синтезируемые;**

(2) **Белковые ф-ры:** ***комплемент*****,** ***интерферон*****;**

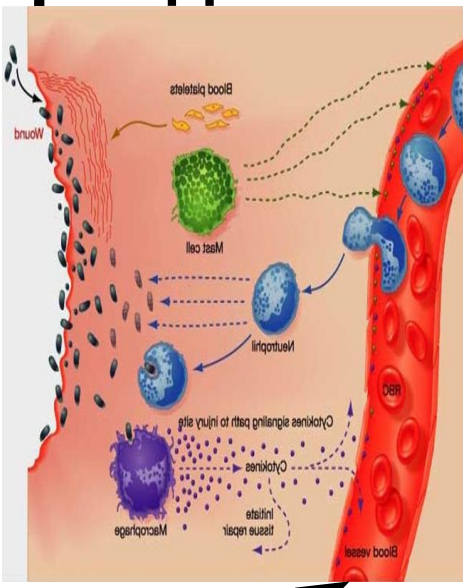
(3) **Клеточные факторы: гранулоциты, дендритные клетки,** ***макрофаги*** **и естественные киллеры;**



(4) 

Системная реакция воспаления.

Воспаление-сумма изменений в тканях в ответ на **повреждение** или **инфекцию**.



Сопровождается клиническими Симптомами:

rubor - покраснение,

tumor - отек,

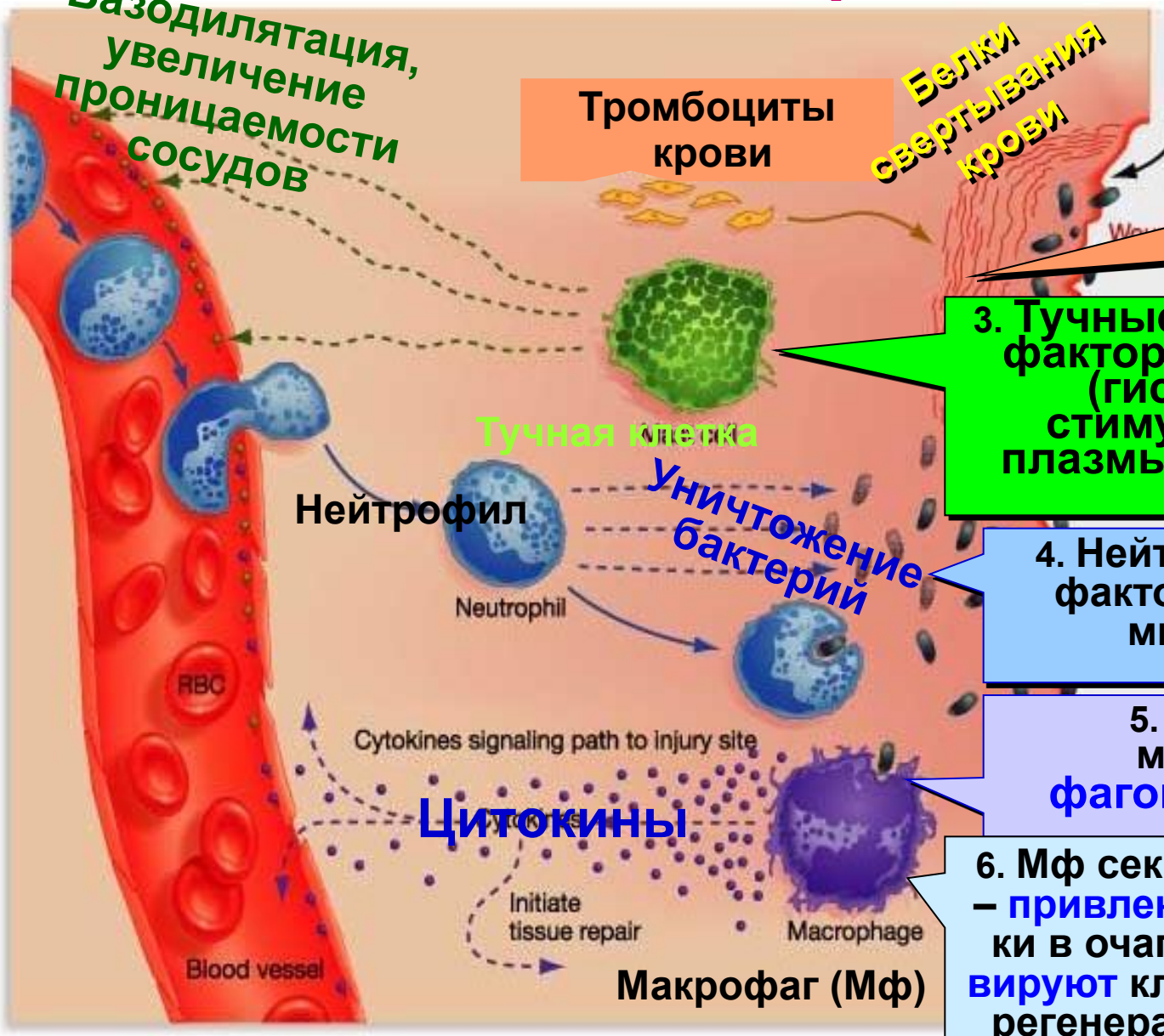
calor - гипертермия,

dolor - боль.

Они происходят от **усиления кровотока**, **проницаемости капилляров, выхода жидкости** и **клеток** из крови в тканевое пространство.

Воспаление начинается с **активации механизмов врожденного иммунитета** (системы комплемента и др.). Это ведет к продукции и высвобождению

Воспаление запускается распознаванием «не своего» или поврежденного своего



1. Бактерии попадают в рану

2. Тромбоциты выделяют белки свертывающей системы

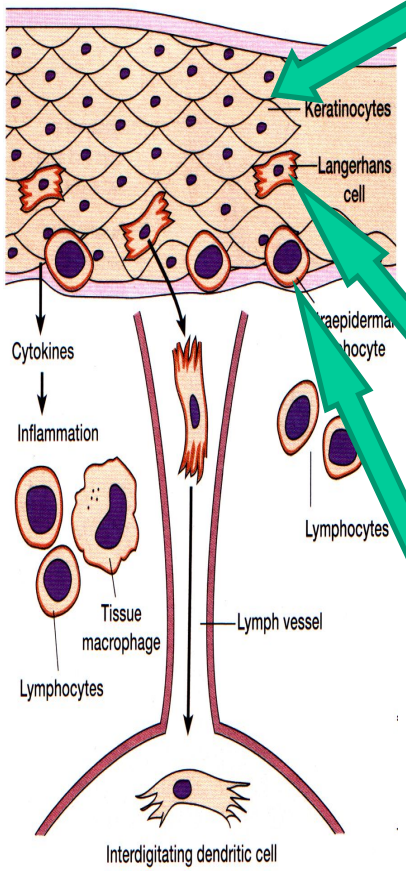
3. Тучные клетки выделяют факторы вазодилятации (гистамин и др.) – стимулируют выход плазмы крови и клеток в ткани

4. Нейтрофилы выделяют факторы, разрушающие микроорганизмы

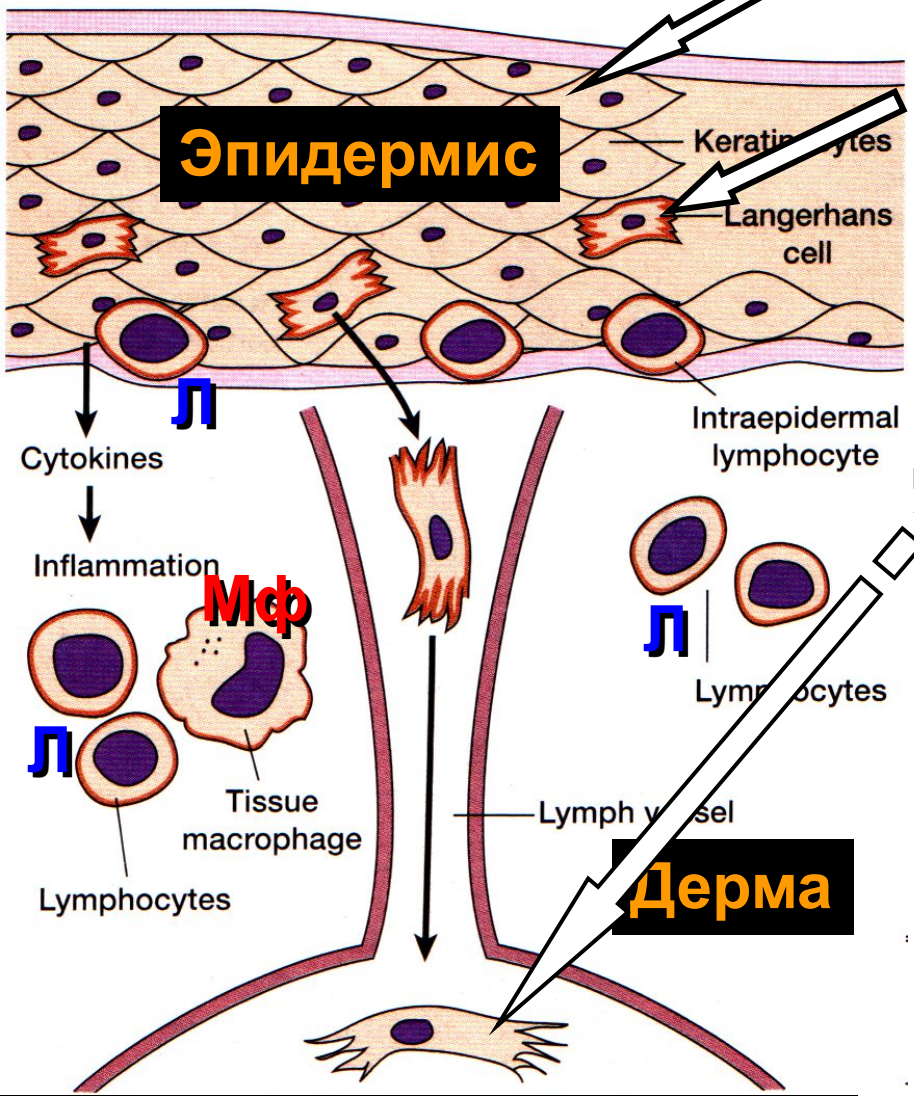
5. Нейтрофилы и макрофаги (Мф) фагоцитируют микробы

6. Мф секретируют цитокины – привлекают иммунные клетки в очаг воспаления и активируют клетки, участвующие в регенерации (фибробласты)

Физические барьерные факторы

Система	Механизмы и клетки	Химические вещества
Кожа 	**Десквамация** (слущивание), **Толстый слой кератиноцитов,** ***Пимфоидные ткани кожи*** **– клетки Лангерганса и эпидермальные**	**Жирные кислоты потовых желез и низкое pH**

Кожа



Кератиноциты: 90% эпидермиса, выделяют **цитокины**-вызывают **воспаление**;

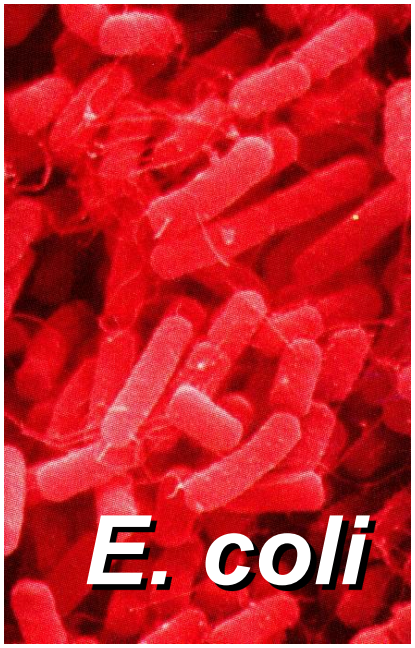
Клетки Лангерганса фагоцитируют МО, доставляют МО в ЛУ, где дифференцируются в дендритные клетки;

Дендритные клетки представляют антиген Т клеткам - взаимосвязь Неспецифической Резистентности и специфического иммунитета;

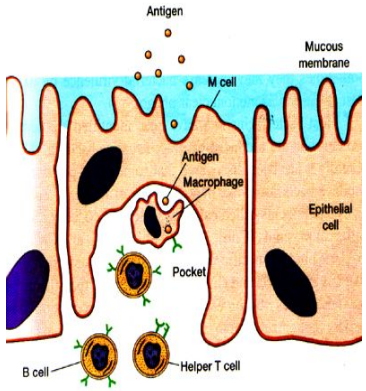
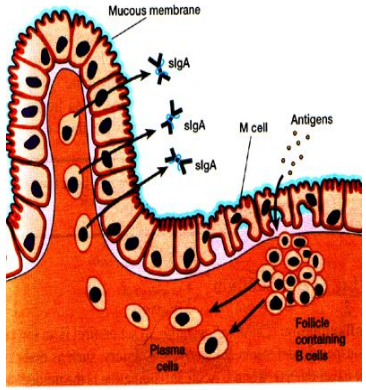
Внутрикожные лимфоциты (Л) - Т клетки;

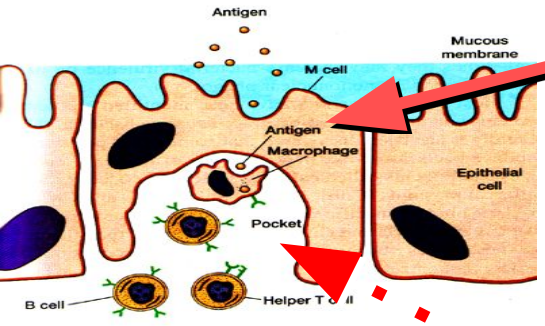
Макрофаги (Мф) дермы фагоцитируют микробы.

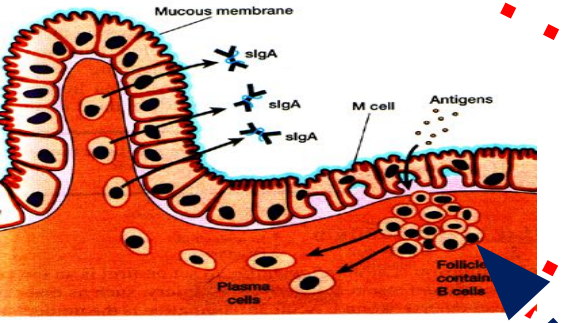
Микрофлора тела человека

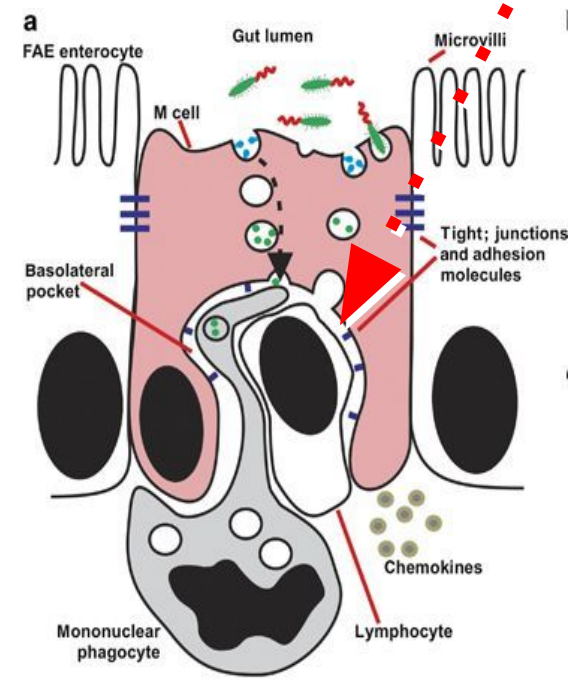
Система	Механизм	Химические вещества
Нор-мальная флора 	**Занимает экологические ниши тела человека, защищая их от колонизации патогенными МО**	*Синтезируются МО резидент-ной флоры:* **бактериоцины, низкомолеку-лярные жирные кислоты, другие кислоты (молочная)**

Физические барьерные факторы

Система	Механизмы и клетки	Химические вещества
Слизис-тые  	**- Строение носовой полости** (задерживает МО более 10 мкм), **- Мерцательный эпителий** (МО менее 10 мкм), **- Кашель, - Смывание МО мочой; - Лимфоидные**	**Бактерицидные компоненты слез, слюны, пота (лизоцим, пероксидаза, лактоферрин); гидролитические ферменты слюны, кислотность желудка, дефензины.**







Microfold cells (**М-клетки, М-кл**):

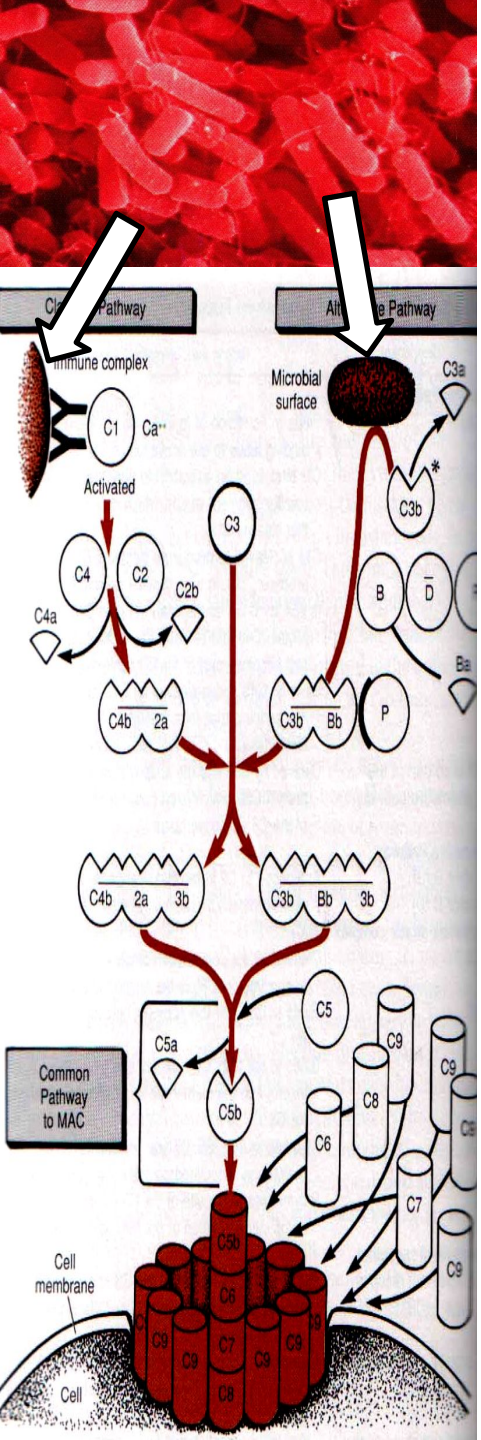
Функция - *захват антигена*.

М-клетки **М**укоза–**а**ссоциированной **л**имфоидной **т**кани (**MALT**) **имеют карман**, **содержащий Т и В лимфоциты, макрофаги (Мф).**

Мф разрушают микробы (МО).

М-кл *транспортируют* МО в лимфоидные фолликулы, **содержащие Т и В клетки, *активируют* В клетки к созреванию и синтезу секреторных иммуноглобулинов А (SIgA).**

Эти SIgA-антитела



Комплемент:

важный бактерицидный компонент врожденного иммунитета.

Представляет собой **систему белков** (**фракций**), состоящую из более чем **26 термочувствительных белков** нормальной сыворотки крови.

Основные функции:

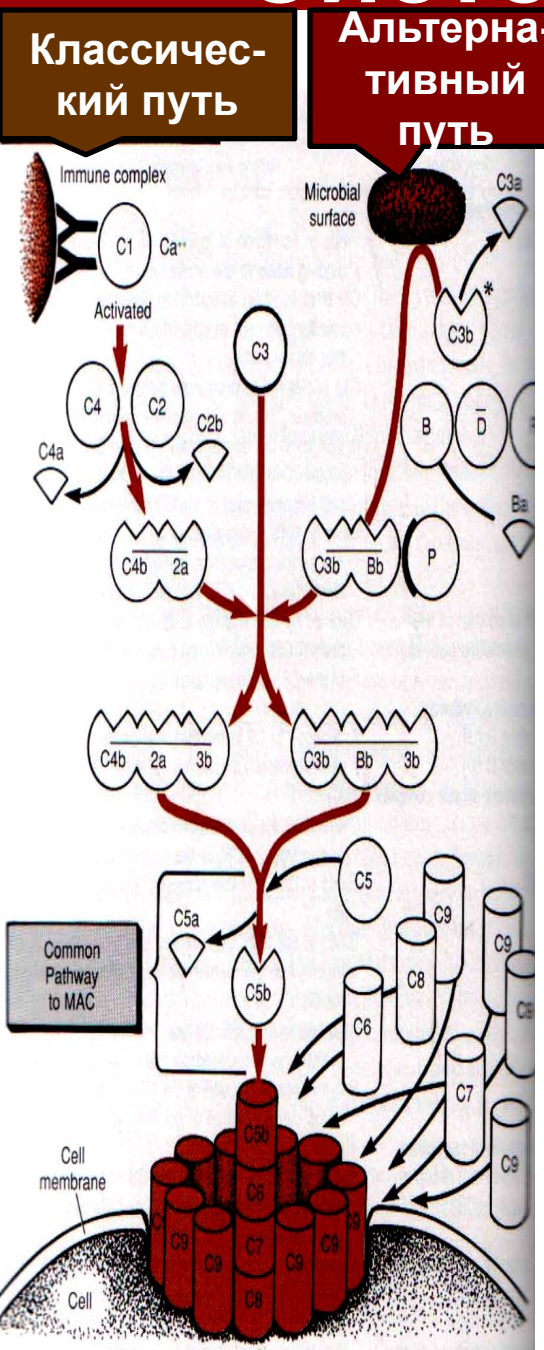
(1) Прямой **лизис** бактерий;

(2) Продукция веществ – **хемоаттрактантов** фагоцитов;

(3) Продукция **медиаторов воспаления**;

(4) **Опсонизация**, т.е. продукция веществ, усиливающих эффективность фагоцитоза.

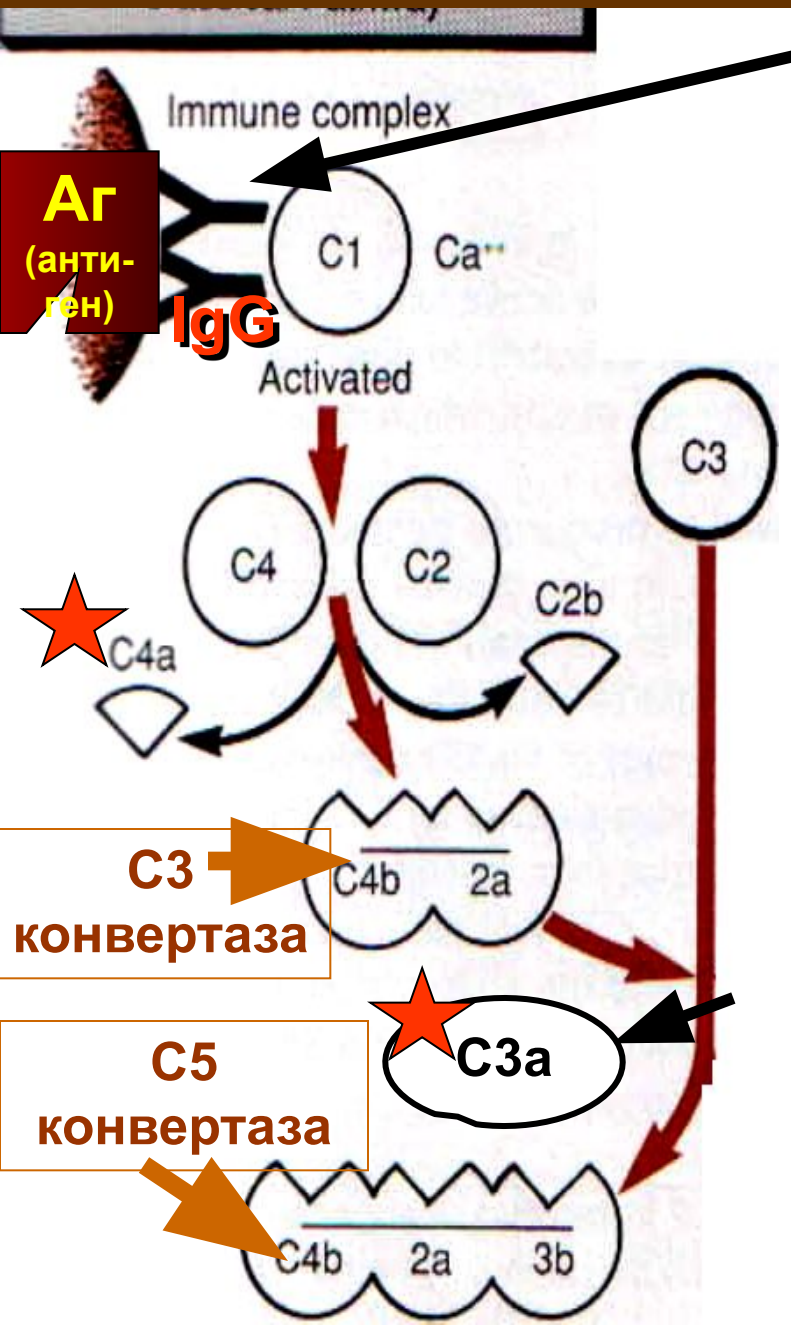
Система Комплемента (Ск)



Содержит 9 главных компонентов – C1- C9, компоненты B, D, P и регуляторные белки (факторы I и H, C1-ингибитор и др.).

- **Находится в крови в неактивном состоянии.**
- **Активируется 3 путями –класси-ческим, альтернативным и лектиновым** (первые 2 – основные).
- **Пути активации начинаются по-разному, с определенного этапа протекают аналогично и приво-дят к одинаковым результатам.**
- **Механизм активации–каскад фер-ментативных протеолитических**

Классический путь



активируется **комплесами антиген (Аг)-антитело (Ig):**

Аг-IgG и Аг-IgM.

C1 связывается с **комплексом,** активируется и **расщепляет C4 на C4a (анафилатоксин) и C4b - связывается с мембраной клетки.**

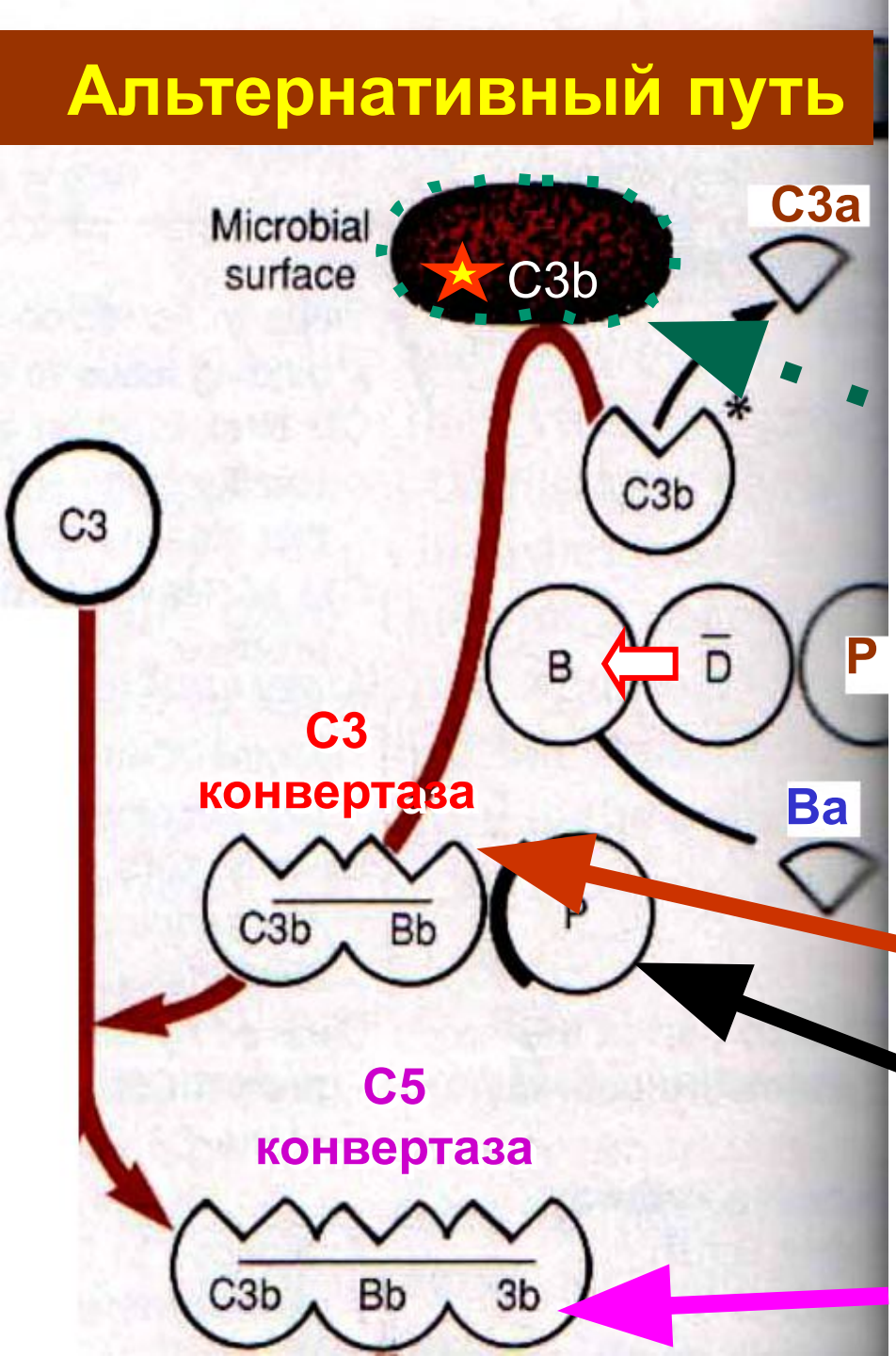
C2 связывается с **C4b** и расщепляется **C1 на C2b и C2a,** который становится частью

C3 конвертазы (фермента, расщепляющего C3).

C3 расщепляется **C3 конвертазой на анафилатоксин C3a**

и C3b - опсонин, а также может

Альтернативный путь



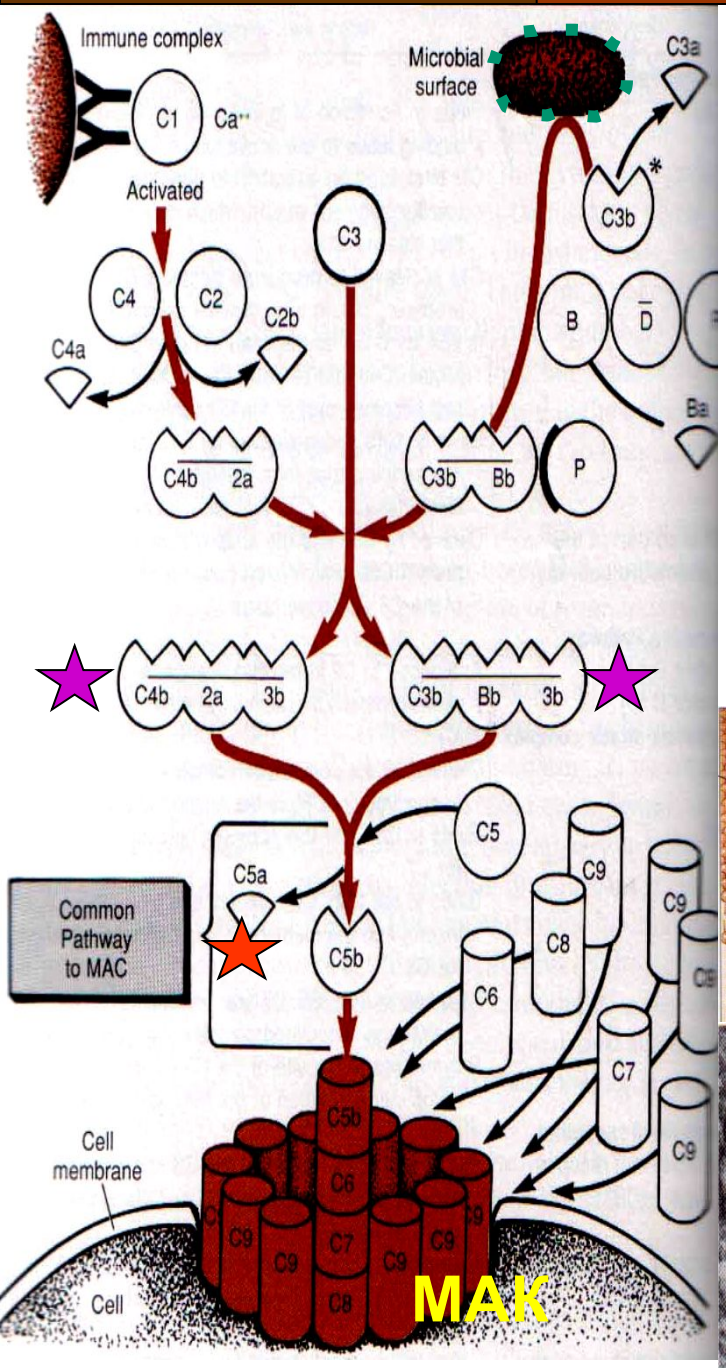
C3b в малых количествах спонтанно образуется в крови, но быстро разрушается.

Если **C3b** успеет связаться с микробным ЛПС или др. токсинами, то это стабилизирует **C3b** (первая стадия активации). Такой **C3b** реагирует с белком **B**, формируя комплекс **C3bB**.

Белок **B** этом комплексе расщепляется белком **D** на фрагменты **Ba** и **Bb**. **Bb** связывается с **C3b** и образует **C3 конвертазу**. Её стабилизирует фактор **P**.

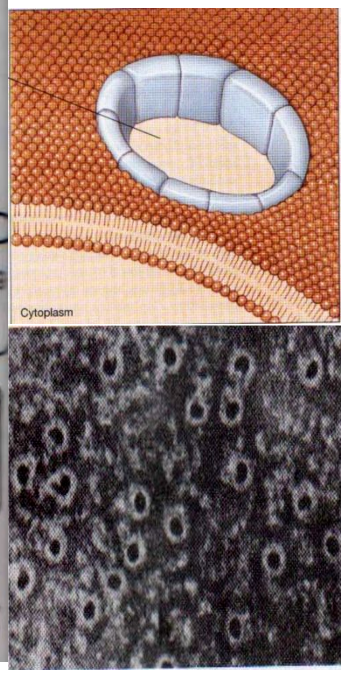
C3 конвертаза гидролизует новую порцию **C3** и

Классический и Альтернативный пути активации комплемента



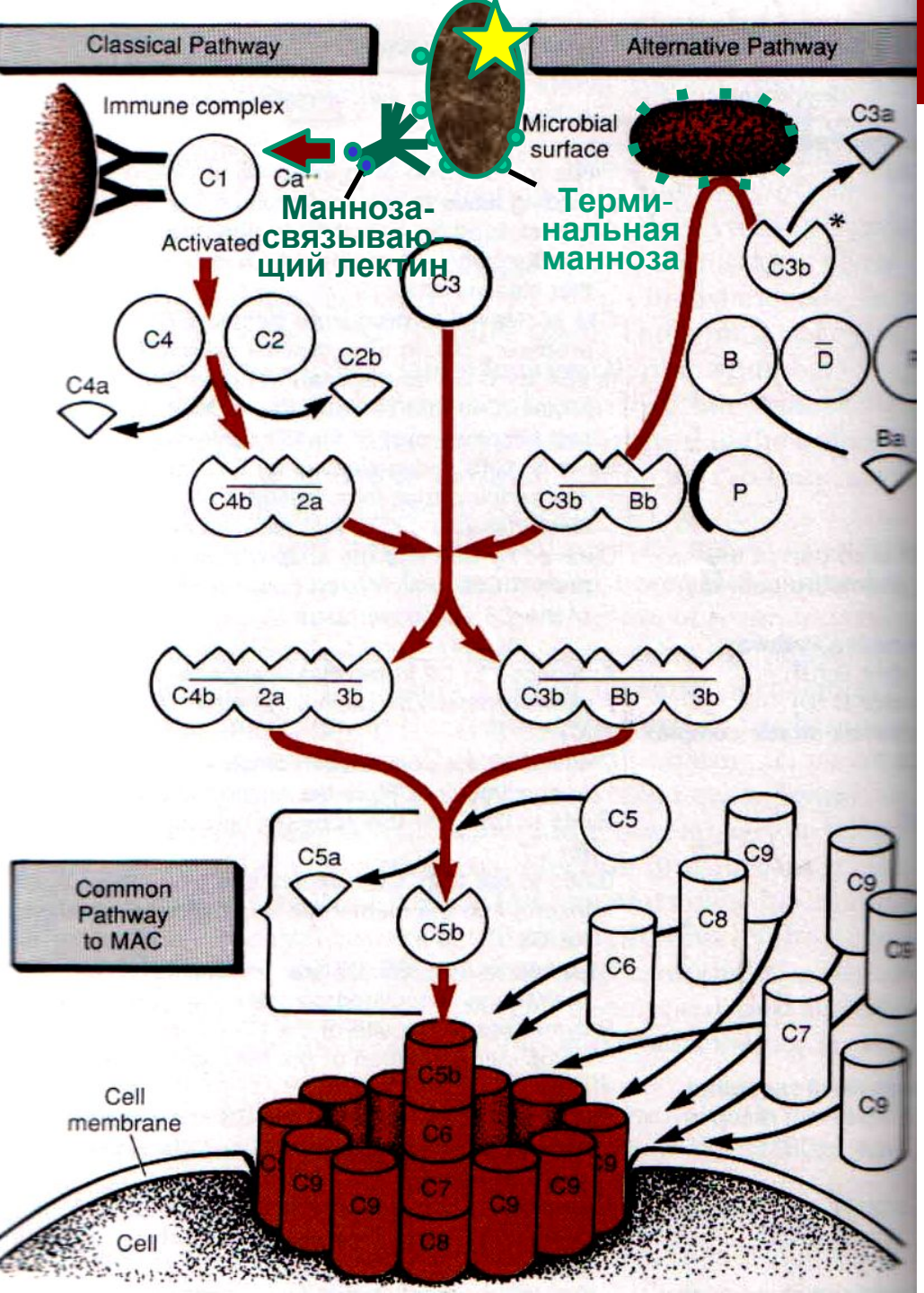
C5 конвертаза ★ во всех путях расщепляет C5 на C5a ★ (анафилатоксин и хемоаттрактант) и C5b. C5b участвует в образовании финального продукта – мембра-ноатакующего комплекса (МАК).

C5b служит якорем для связывания C6, C7, C8 и C9.



C9 полимеризуется в месте прикрепления комплекса C5-C8 и 10-15 молекул C9 завершашают образование литического МАК- он делает отверстия в МО путем внедрения в их мембраны мульти-мерных аггрегатов C9.

Комплемент



Система комплемента может быть ***активирована*** **тремя основными путями:**

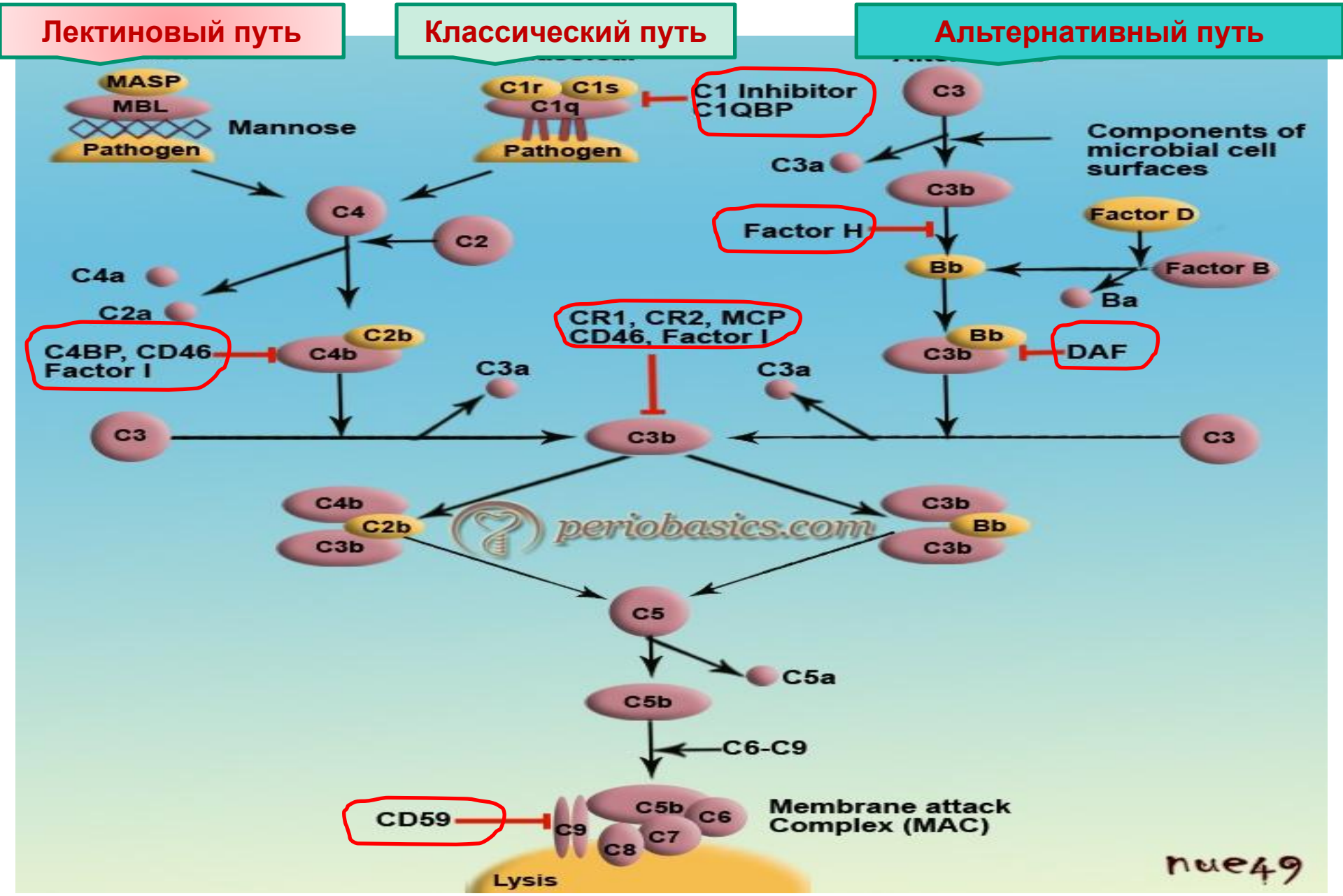
классическим,

альтернативным,

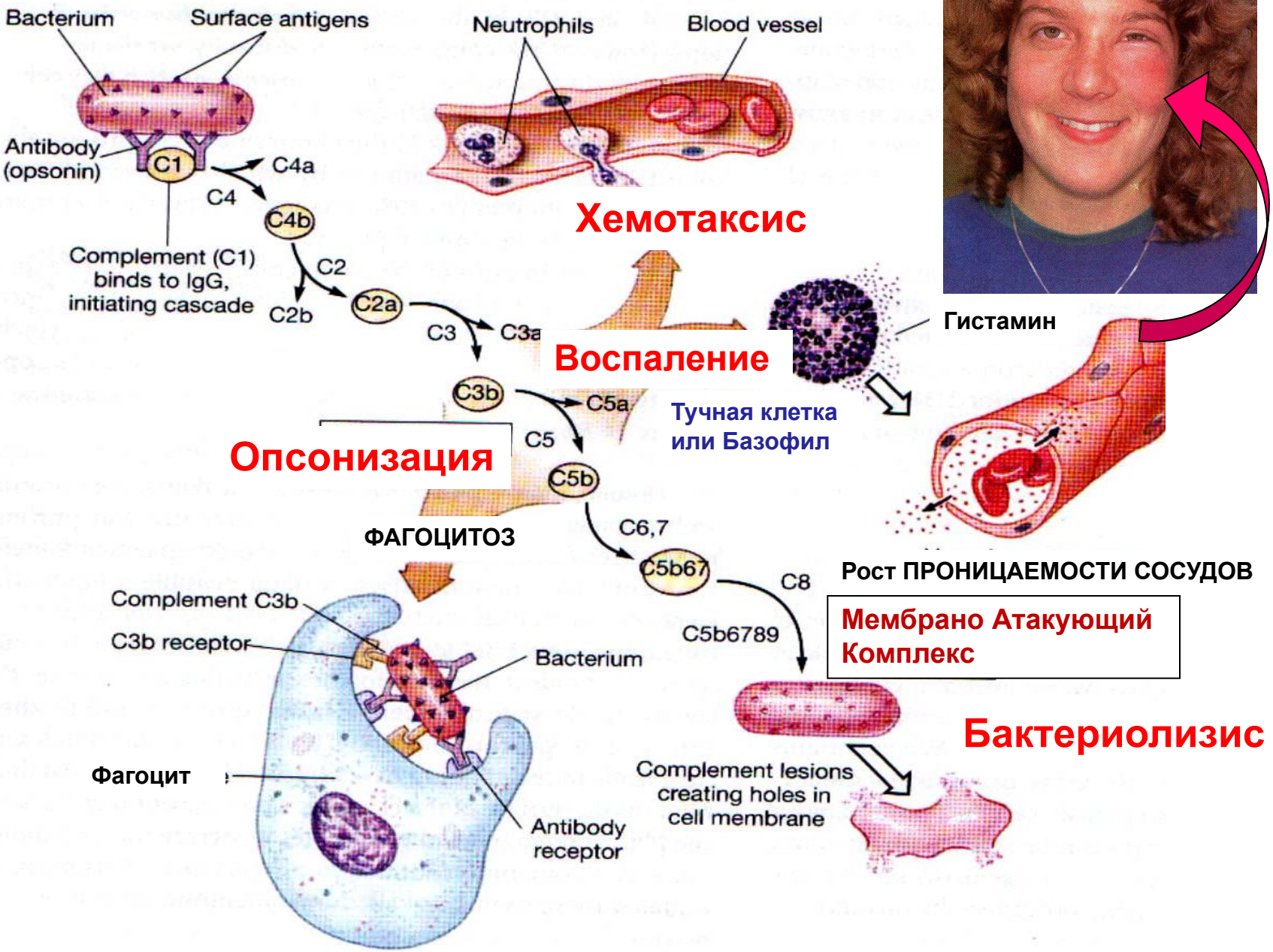
лектиновым(★).

Последний запуска-ется манозасвязы-вающим белком (лектином) человека, который реагирует с остат-ками маннозы в

Ингибиторы (⊥) Системы Комплемента



Эффекты комплемента



Интерферон (ИФН)

Интерфероны – гетерогенная группа видоспецифичных гликопротеидов, синтезируемых животными и человеком.

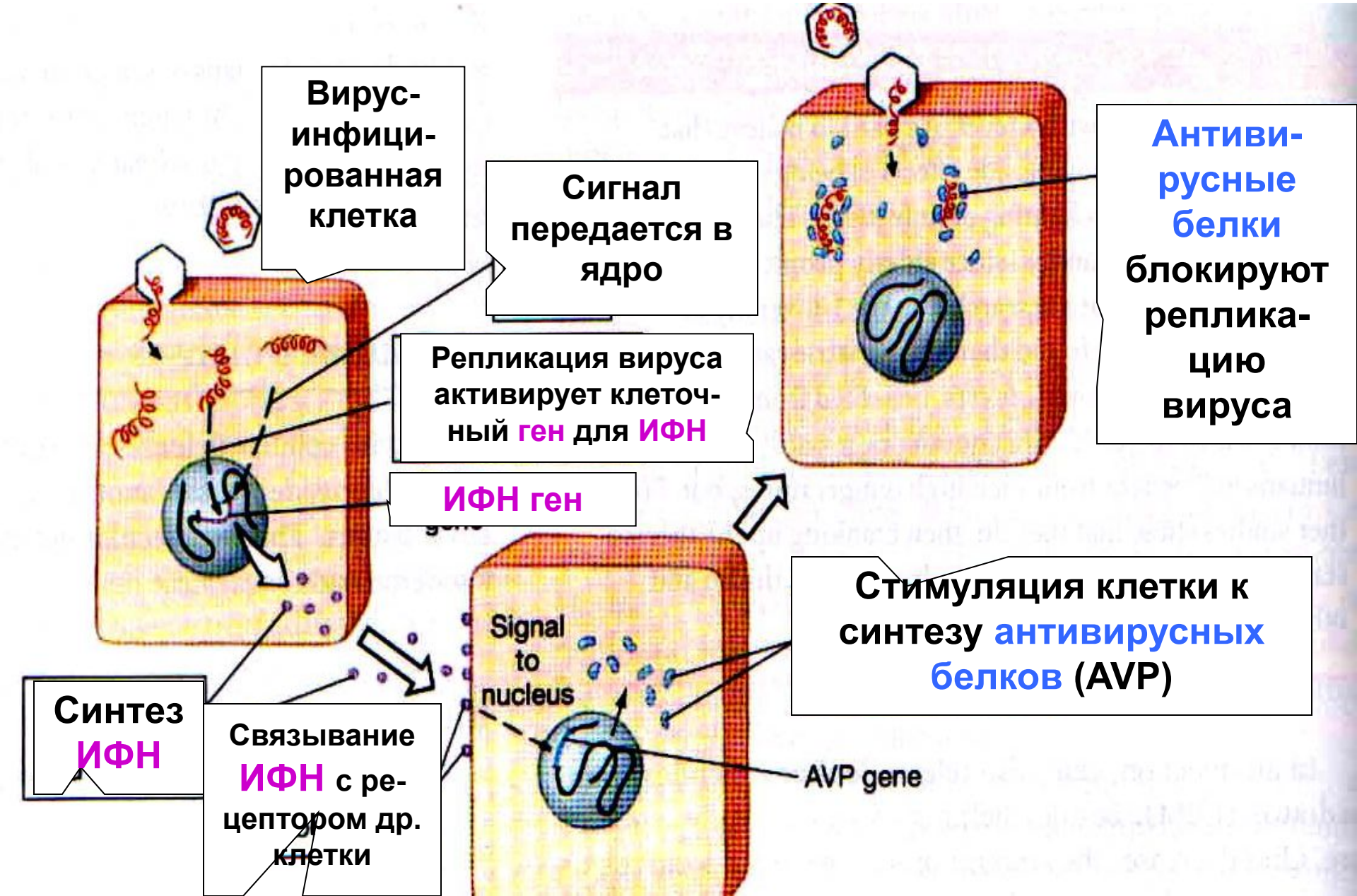
Они подразделяются на три группы:

альфа-ИФН синтезируется лейкоцитами и угнетает репликацию вирусов путем отмены трансляции вирусных белков;

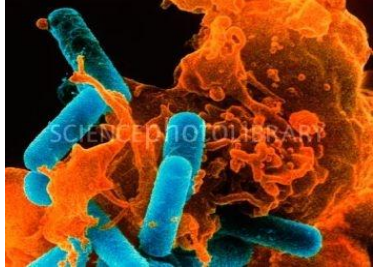
бета-ИФН синтезируется фибробластами и угнетает рост некоторых раковых клеток, а также вирусов;

гамма-ИФН синтезируется активированными Т клетками и некоторыми другими, и является мощным иммуномодулятором.

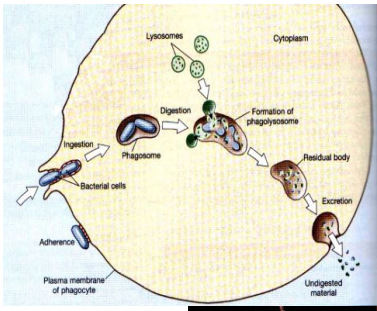
Механизм действия αИФН



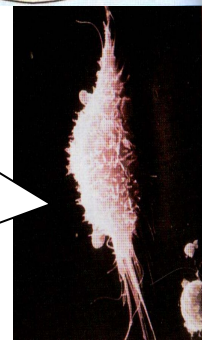
Фагоциты – Клетки врожденного иммунитета



Фагоцитоз (внутриклеточная инактивация МО)- эффективный механизм уничтожения бактерий.

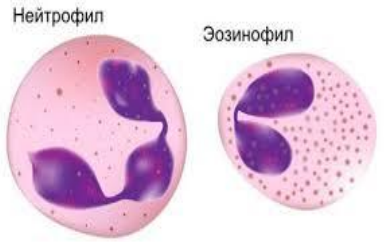


Клетки, участвующие в фагоцитозе, подразделяют на 2 группы:



Макрофаги-долгоживущие (7-50 суток) моноциты крови и тканевые макрофаги (Мф). Они двигаются в очаг воспаления под действием хемоаттрактантов (ХА).

К ХА относятся хемокины (*chemo*-tactic cyto-*kines*), их синтезиру эндотелия и резидентные макрофаги.



Микрофаги–короткоживущие (нейтрофилы 5-6, эозинофилы и базофилы – 8-12 суток) полиморфноядерные гранулоциты.

Хемокины (ХК)

Макрофаги и Микрофаги (Мф) *мигрируют в зараженный участок тела* под действием хемокинов.

ХК - малые полипептиды (8-12 kD).

Их продуцируют в участках заражения локальные клетки: Мф, нейтрофилы, клетки эндотелия,эпителия, фибробласты.

ХК связываются с хемокиновыми рецепторами на поверхности лимфоцитов, Мф и др. клеток.

ХК подразделяют на 4 семейства.

2 основные семейства хемокинов:

CC chemokines (CCL1-CCL28) и

CXC chemokines (CXCL1-CXCL16).

Хемокины (ХК)

Секреция ХК индуцируется в результате:

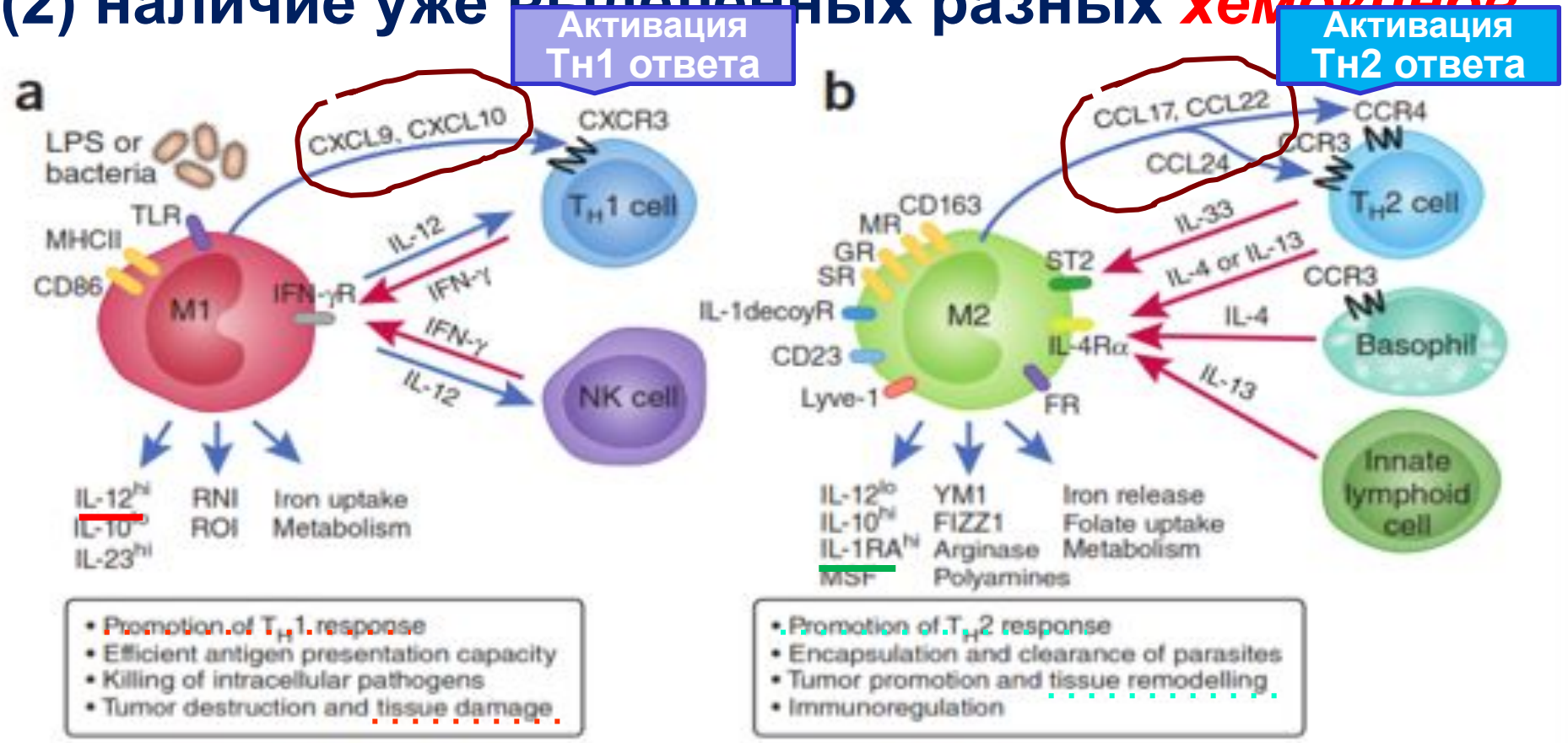
(1) *распознавания микробов* клетками человека через различные **клеточные рецепторы**,
(2) наличия уже **выделенных разных** *хемокинов* и
(3) под действием **провоспалительных цитокинов: TNF (ФНО -фактор некроза опухоли), IL-1 (ИЛ-1 – интерлейкин 1), IL-12 ,**

Секреция разных Хемокинов (ХК) разными типами Макрофагов (М1 и М2) влияет на тип иммунного ответа (ИО)

Основные хемокины: CXCL1-CXCL16 и CCL1-CCL28.

Секрецию ХК индуцирует: (1) *распознавание микробов рецепторами клеток* и

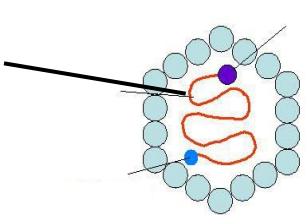
(2) наличие уже выделенных разных *хемокинов*

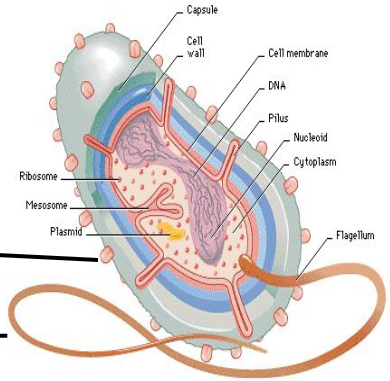


Распознавание микробов и собственных поврежденных клеток

Системы врожденного иммунитета *распознают* *МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ШАБЛОНЫ* (ПАТТЕРНЫ):

1. **Патоген-ассоциированные молекулярные шаблоны (pathogen–associated molecular patterns, PAMPs) - *молекулы*, характерные для *микробов*, которых нет у млекопитающих:**





- **вирусные дц и оц РНК,**
- **ЛПС,**
- **пилин,**
- **липотейхоевые кислоты,**
- **флагеллин,**
- **маннозо-обогащенные олигосахариды,**
- **неметилированные CpG ДНК** (cytidine–guanine dinucleotide) **бактерий,**

Распознавание микробов и собственных поврежденных клеток

Системы врожденного иммунитета *распознают*

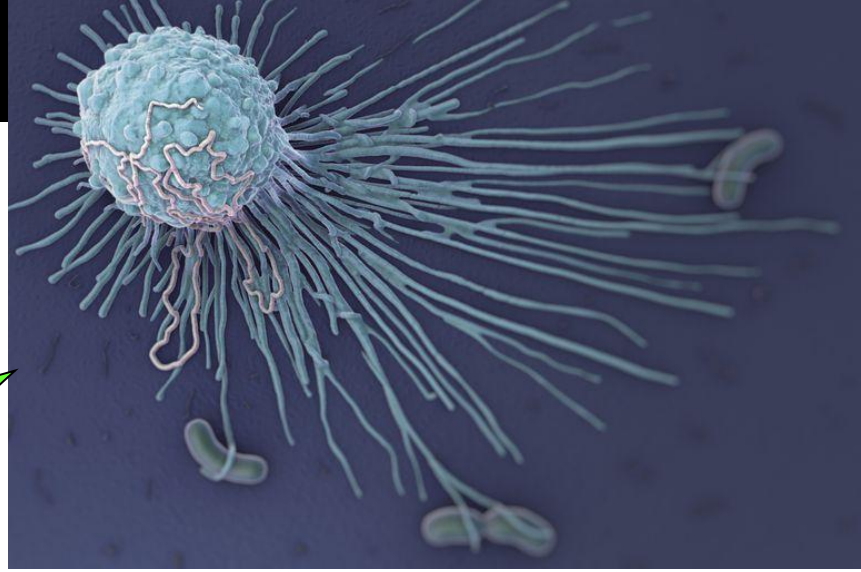
2. Повреждение-ассоциированные молекулярные шаблоны (ПАМШ) или **шаблоны повреждения**

(Damage-associated molecular patterns, DAMPs) - ***Эндогенные молекулы*****, продуцируемые собственными** ***поврежденными клетками*****:**

- белки теплового шока (HSPs),

- кристаллы мононатриевых уратов (при подагре),

Фагоцитоз



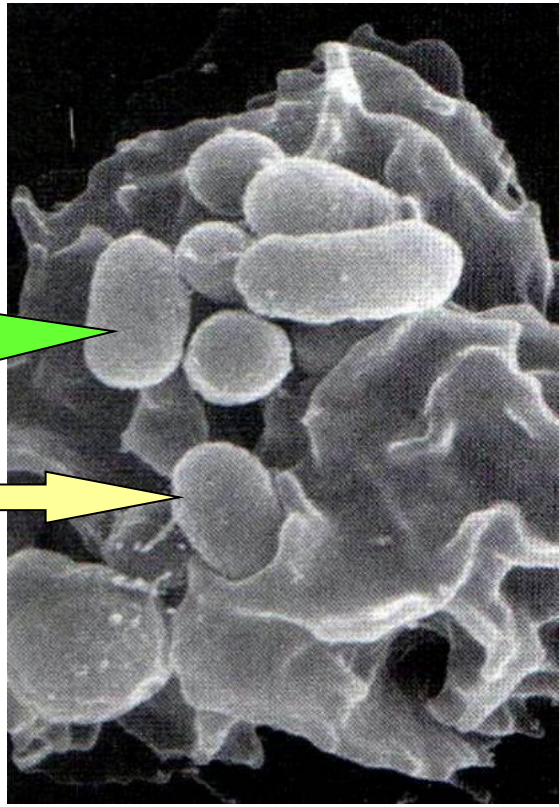
Процесс фагоцитоза разделяют на 4 стадии:

(1) Миграция (хемотаксис под действием хемокинов);

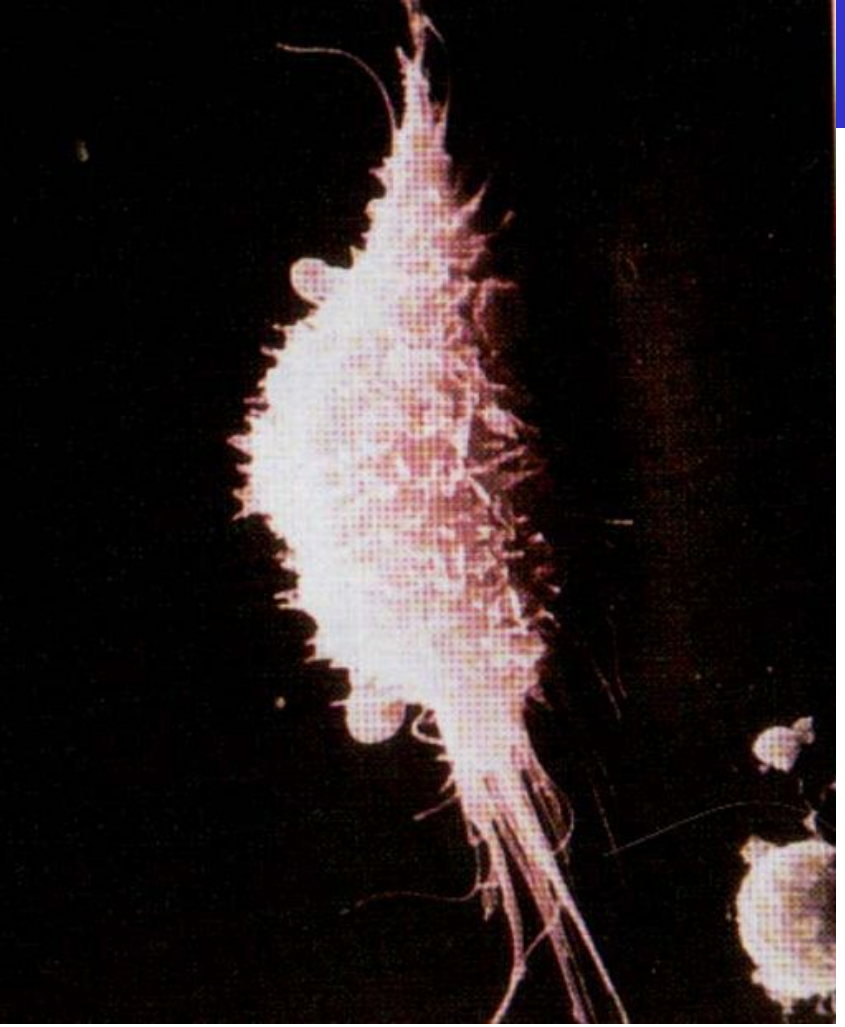
(2) Адсорбция МО;

(3) Поглощение МО;

(4) Переваривание или уничтожение МО.



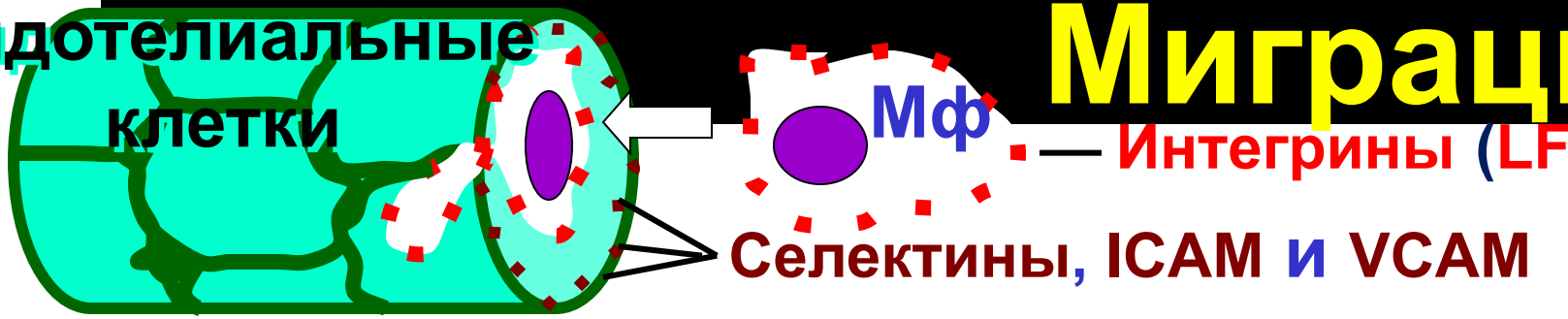
Миграция



Мф изменяет свою сферическую форму и «распластывается» на поверхности.

Фагоциты *двигаются* амебоидно- мигрируют *в* и *из* кровеносных сосудов (диапедез) под действием хемоаттрактантов (хемокинов CCL и CXCL типов, C3a и C5a фракций системы комплемента и др.).

Миграция



При миграции **фагоциты (Мф)** ***адгезируются*** **на эндотелий в очаге инфекции за счет** ***взаимодействия***

Интегринов, белков поверхности Мф

(LFA-1, leukocyte function - associated antigen 1**),**

с **разными специфичными рецепторами эндотелиальных клеток:**

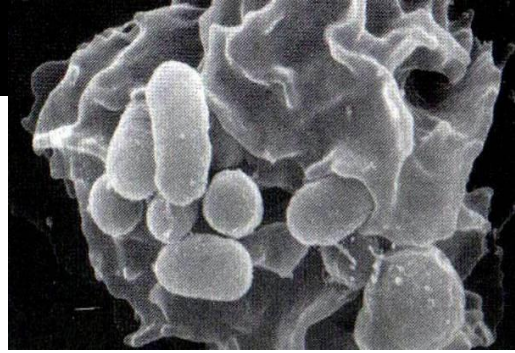
Селектинами,

ICAM, InterCellular Adhesion Molecules (ICAM-1 или CD54),

VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecules).

Все они - адгезивные молекулы межклеточного взаимодействия на поверхности

Адсорбция (адгезия)



–идет за счет прикрепления рецепторов фагоцитов к

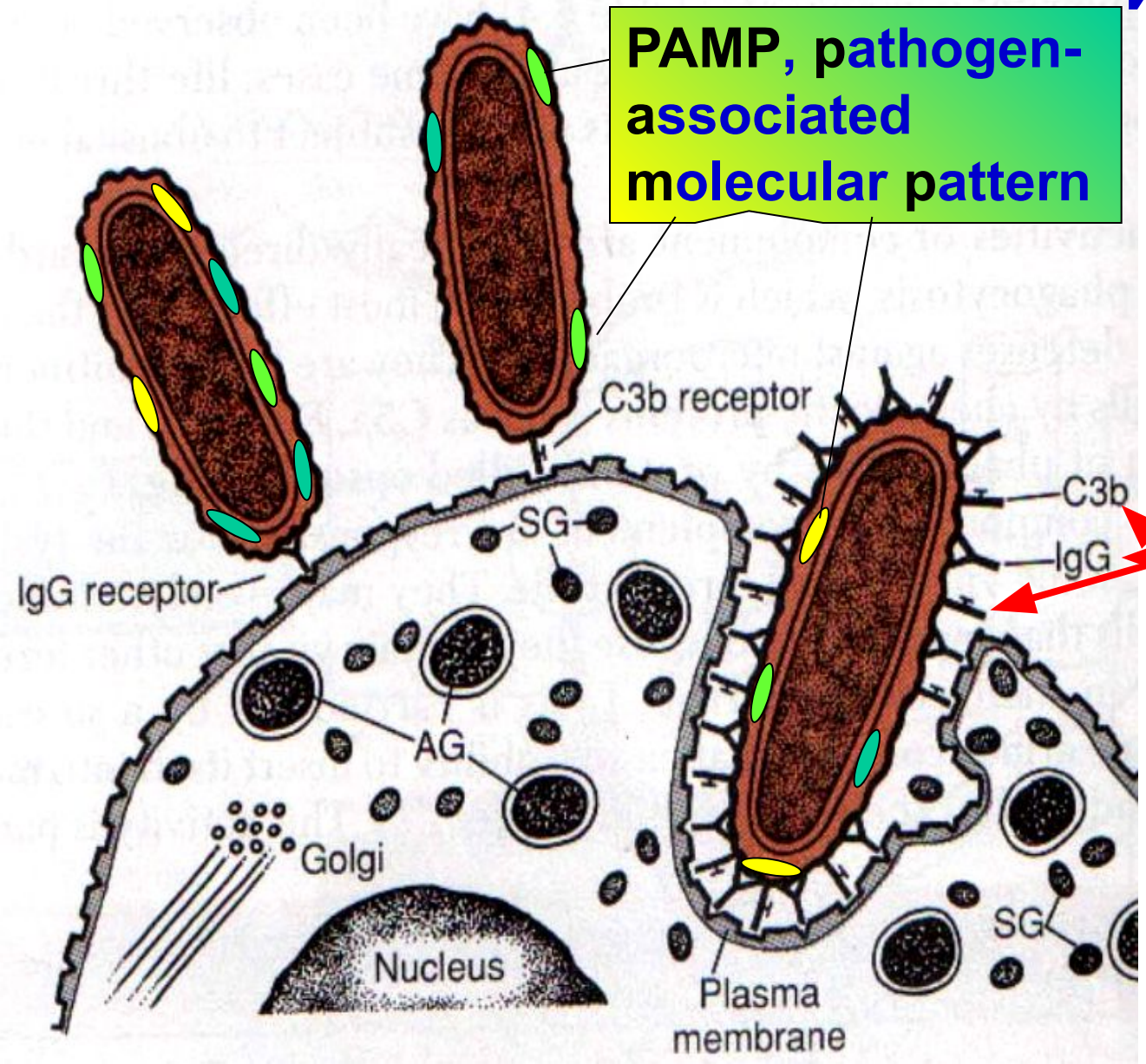
(1) патоген-связанным молекулярлярным шаблонам (PAMP, pathogen-associated molecular pattern) микробным полисахаридам и полинуклеотидам, и/или

(2) опсонинам (C3b комплемента, IgG антитела). Опсонины облегчают связывание фагоцитов с МО и повышают эффективность фагоцитоза.

Если C3b компонент комплемента или антитела (IgG) присоединяются к бактерии, то Мф гораздо эффективнее адсорбирует м

Поглощение МО может быть затруднено наличием у бактерий капсул.

Адсорбция

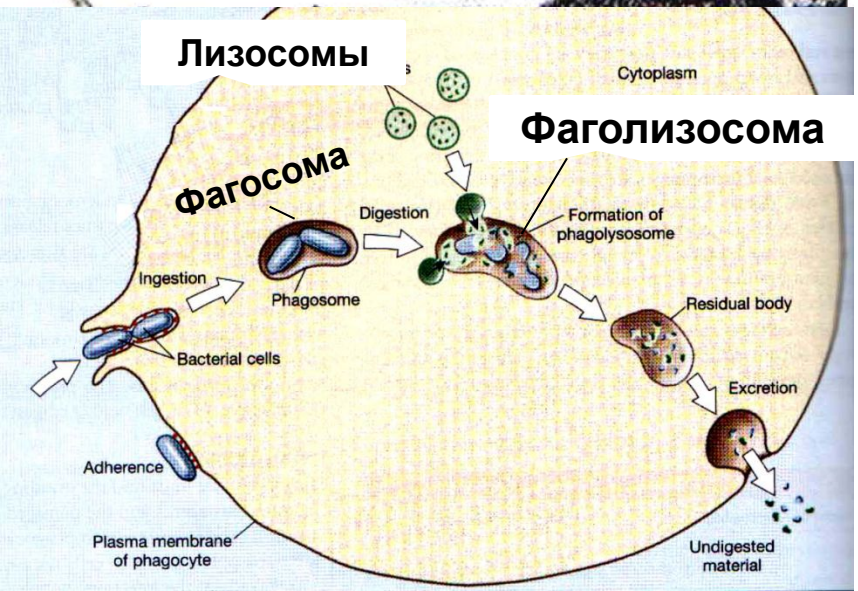


Антитело IgG и/ или C3b белок называют опсонинами, а процесс связывания их с поверх-ностью бакте-рии называют опсонизацией

AG-азурофильные гранулы,

SG-вторичные гранулы.

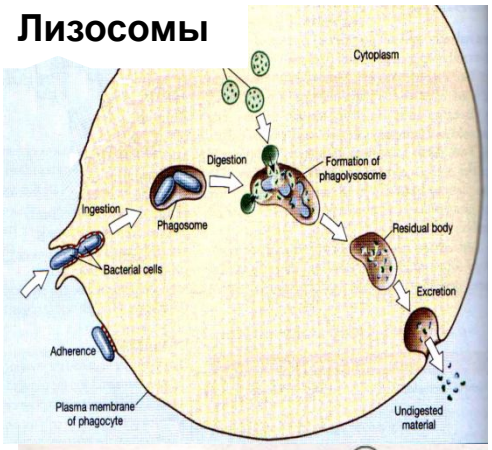
Поглощение и переваривание

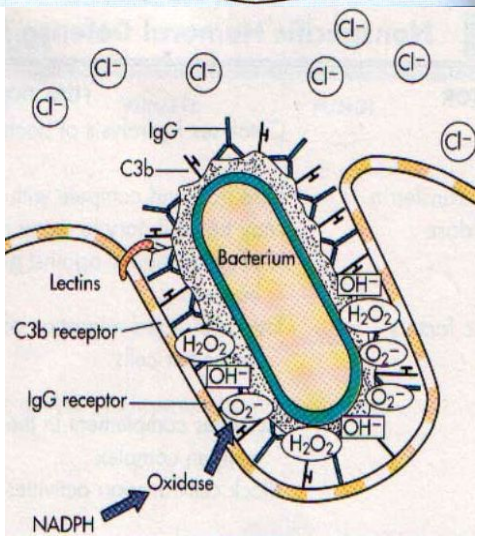


Поглощение идет путем впячивания мембраны фагоцита (Мф) вокруг бактерии и образования псевдоподий, окружающих микроб. Образуется цитоплазматическая вакуоль, называемая фагосомой.

Переваривание. В цитоплазме лизосомы Мф сливаются с фагосомами с образованием фаголизосомы.

Перева-ривание





Лизис бактерий идет 2 путями.

(1) Кислород-зависимый – за счет кислородного взрыва – NADPH- зависимой продукции микробицидных активных радикалов: Cl^-, O_2^-, пероксида водорода (H_2O_2), окиси азота (NO).

(2) Кислород-независимый путь обеспечивают заранее синтезиро-ванные *ферменты лизосом*:

лизоцим **(разрушает пептидогликан),**

лактоферрин **(связывает железо),**

катионные белки (катепсин С),

протеазы, нуклеазы, липазы

Лизосомальные гранулы могут выбрасывать ферменты как в фаголизосомы, так и во внеклеточное пространство

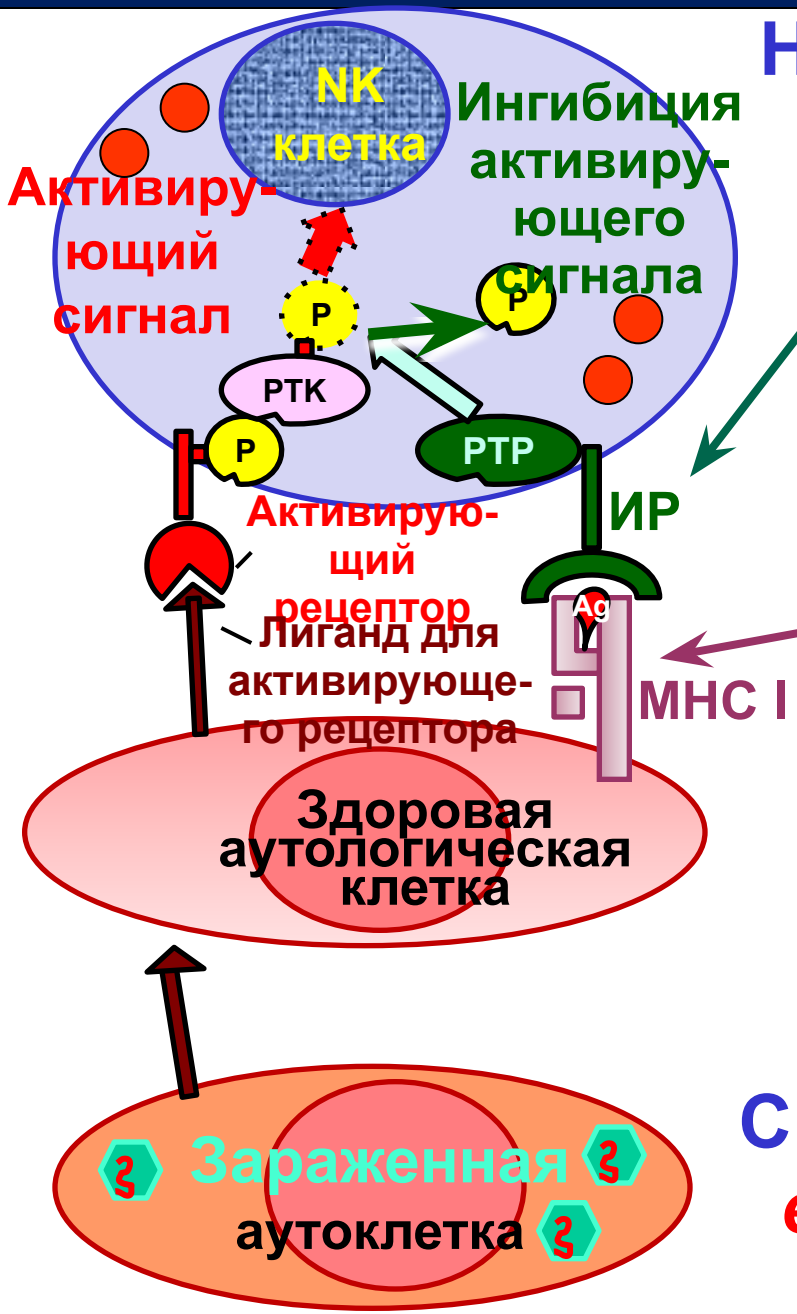
Естественные киллеры (ЕК,NK) – не фагоцитирующие клетки-убийцы врожденного иммунитета

- Лимфоцитоподобные клетки.
- Разрушают вирус-инфицированные и опухолевые клетки-мишени, не имеющие на поверхности правильно экспрессированных молекул MHC (Major Histocompatibility Complex) класса I (MHC I), играющих роль маркеров «своего».
- Вызывают внеклеточное разрушение клеток-мишеней путем:

  (1) секреции цитотоксинов (перфоринов и гранзимов) и

  (2) индукции апоптоза.
- Активируются вне зависимости от контакта с чужеродным антигеном (Аг).
- Не могут распознавать микробный антиген.
- Не могут быть стимулированы микробным Аг.

NK Распознают “недостающее свое”



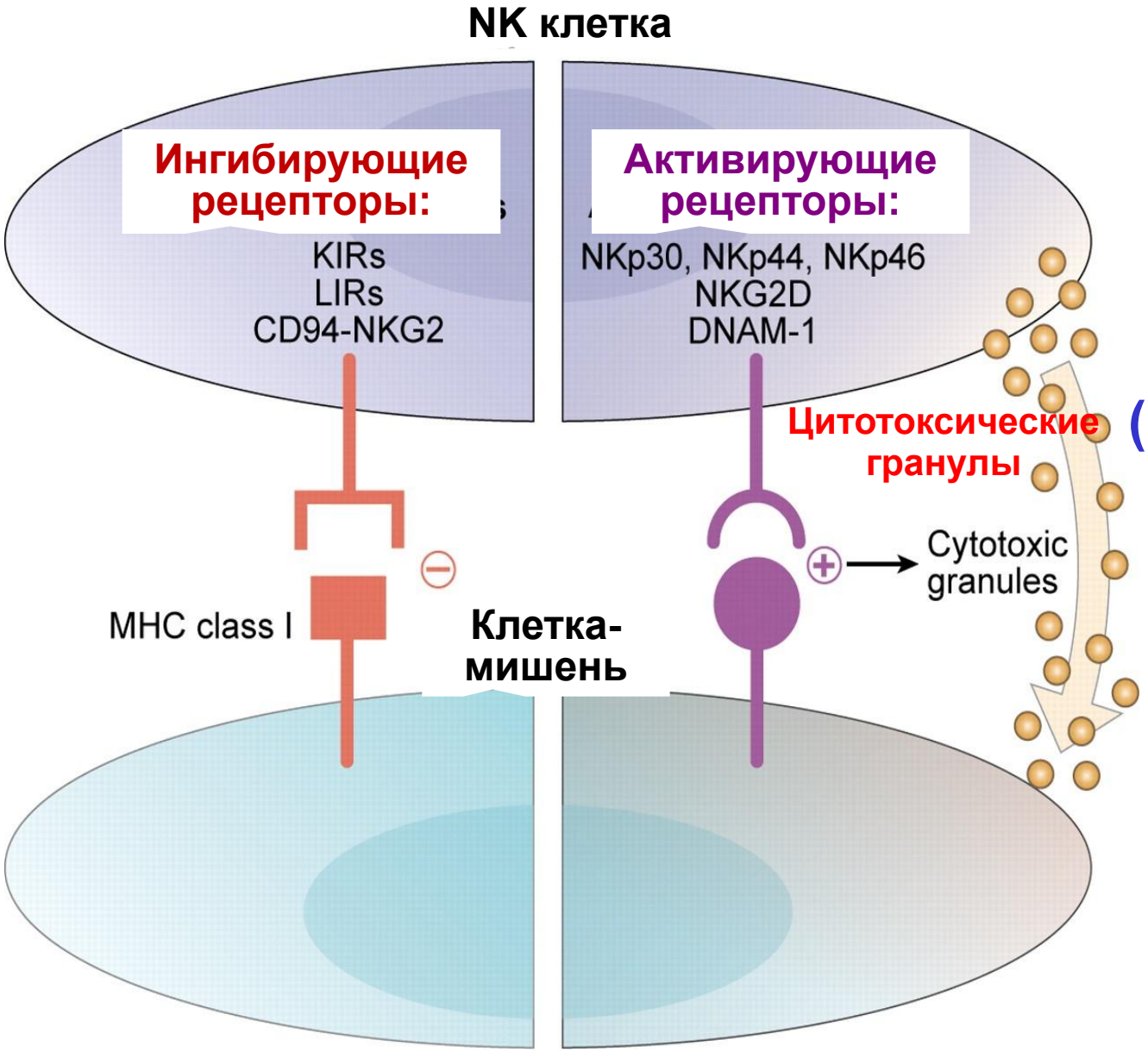
Нормальные клетки *экспрессируют* молекулы MHC I. NK клетки опознают MHC I своими ингибиторными рецепторами (ИР) как маркеры своего.

Факторы, *вызывающие* стресс клеток (внутриклеточные бактерии, вирусы) прекращают экспрессию MHC I.

NK клетки *воспринимают отсутствие* MHC I как признак инфекции или повреждения.

Свойство NK клеток *активироваться* клетками хозяина, которые не несут молекул MHC I класса называют

NK клетки убивают вирус-инфицированные и опухолевые клетки

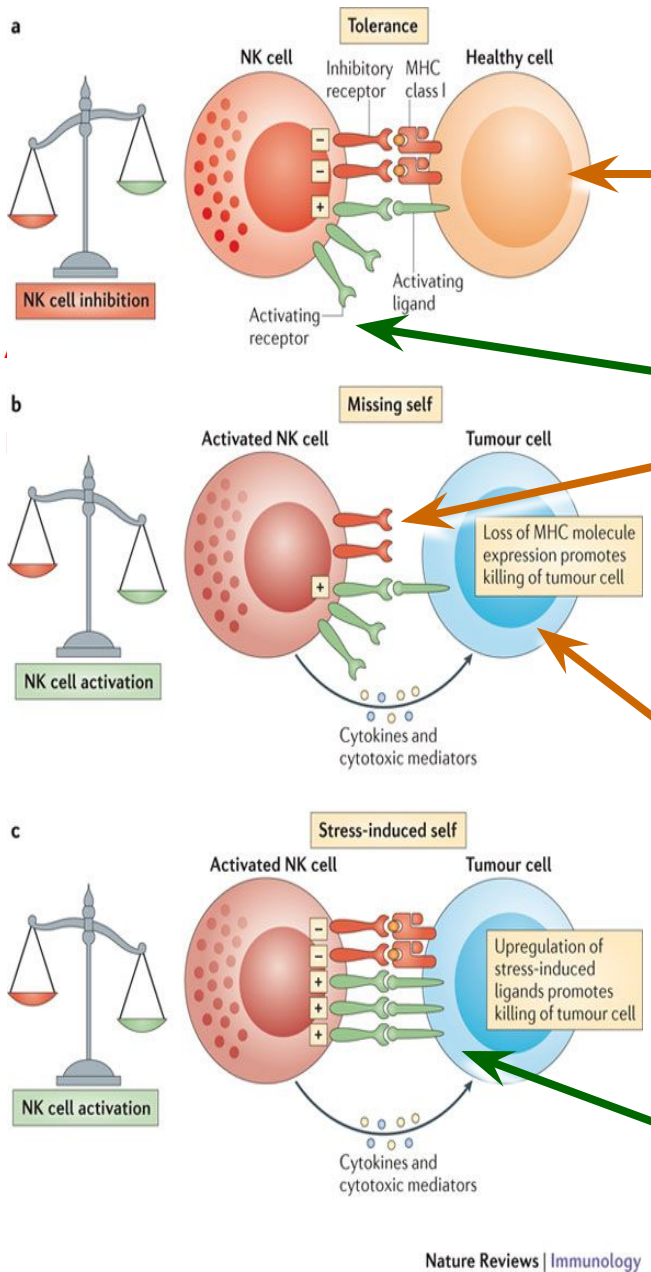


Вызывают **внеклеточное разрушение клеток-мишеней путем:**

(1) секреции **Цитотоксинов (перфоринов и гранзимов)**

(2) индукции **апоптоза.**

NK клетки (NK) убивают вирус-инфицированные и опухолевые клетки (КЛ)



NK отличают зараженные и стрессированные клетки от нормальных КЛ.

Активацию NK регулирует баланс между сигналами от активирующих и ингибирующих рецепторов.

NK распознают зараженные КЛ потому, что

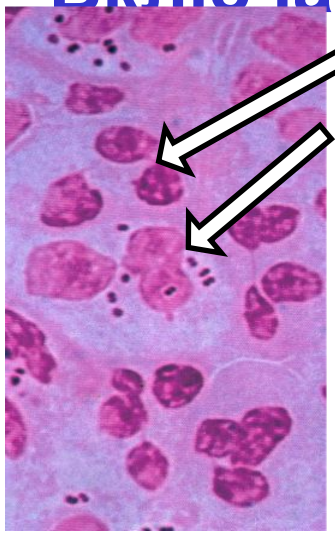
(1) Стресс, вызванный заражением КЛ, *снижает экспрессию (присутствие) белков главного комплекса гистосовместимости* I класса (MHC I) на поврежденных клетках.

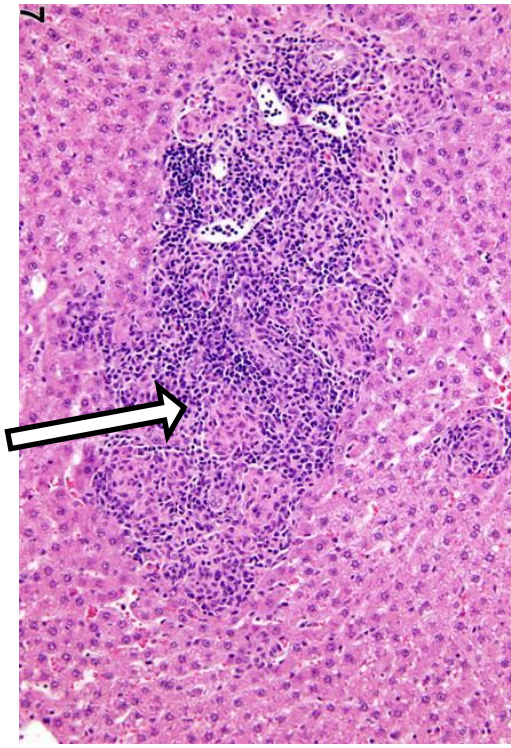
(2) Заражение КЛ вызывает *экс-*

Воспалительный ответ -основной процесс,

с помощью которого иммунная система борется с инфекцией и повреждением тканей.

-Включает *накопление* белков плазмы, жидкости, лейкоцитов, которые *выходят* из крови *в ткань в поврежденном месте и образуют* воспалительный инфильтрат (синие ядра лейкойитов).





Лейкоциты (нейтрофилы, моноциты) и белки плазмы (белки комплемента, антитела, белки острой фазы) в норме циркулируют в крови и:

(1) *привлекаются в место* инфицирования и повреждения, в котором

(2) выполняют эффекторные функции для

Развитие воспалительного ответа

можно разделить на 7 этапов:

(1) Начало воспаления - зависит от *первичного распознавания* “чужого (не своего)” и своих поврежденных клеток.

(2) *Вторичное распознавание* “чужого (не своего)”через процессинг и презентацию антигена.

(3) Развитие *адаптивного* иммунного ответа.

(4) *Накопление* иммунокомпетентных клеток и антител в очаге инфекции и повреждения.

(5) *Деструкция* “чужих” антигенов и своих поврежденных клеток с помощью иммунокомпетентных клеток и эффекторных молекул.

(6) *Выделение* продуктов разрушения экскреторными системами человеческого организма.

(7) Регенерация и восстановление.

Начало воспаления. Первичное распознавание "не своего" и своих поврежденных клеток

1. Системы врожденного иммунитета - компле-мента и резидентные клетки в тканях – тучные клетки (ТК), Макрофаги (Мф), Эндотелиоциты (ЭТ) *распознают* молекулярные шаблоны (МШ, атгл. molecular patterns) 2-х типов:

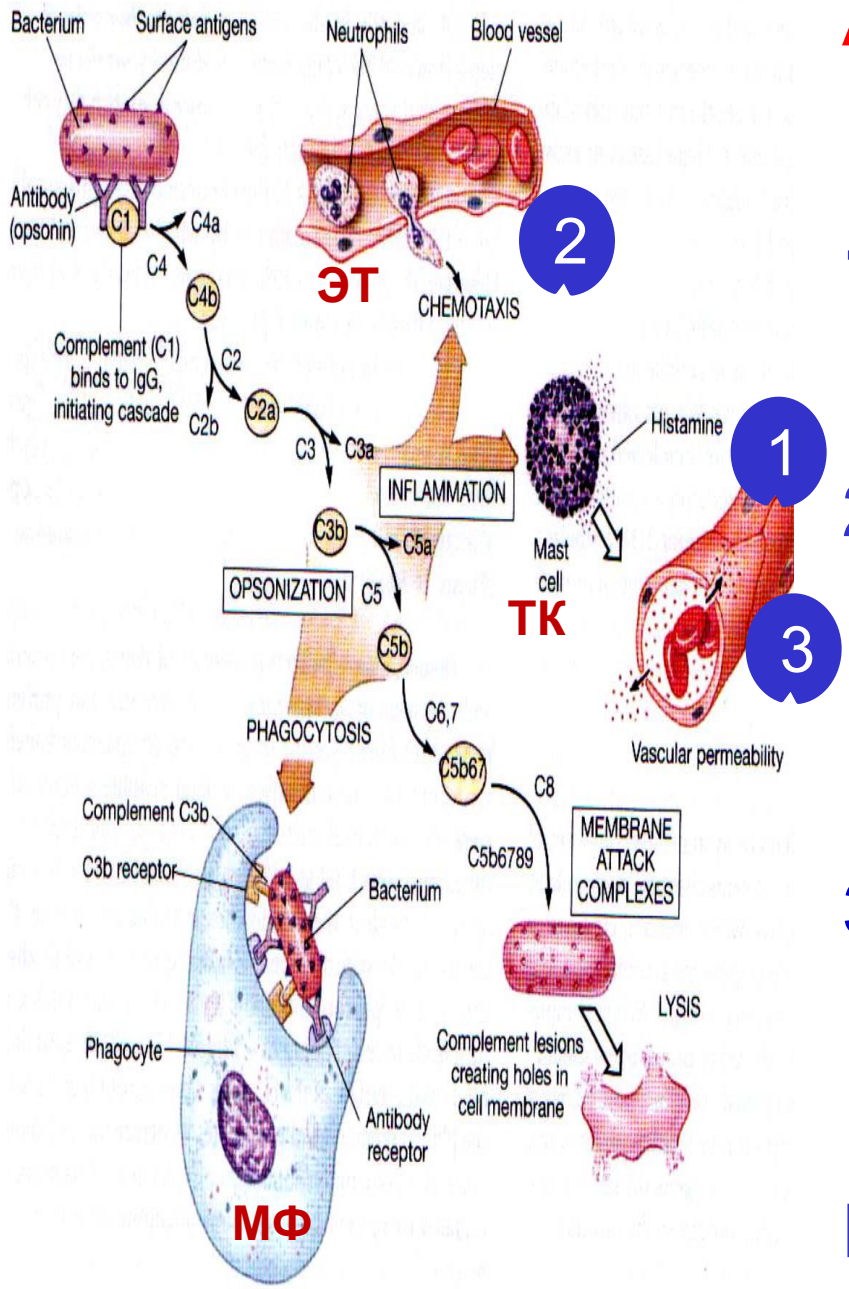
1.1. Pathogen–Associated Molecular Patterns (PAMPs), Патоген-ассоциированные МШ (ПАМШ)– микроб-ные молекулы, которых нет у млекопитающих;

1.2. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), Повреждение-ассоциированные МШ, эндогенные молекулы, продуцируемые поврежденными клетками.

2. Резидентные клетки, активированные PAMPs и DAMPs, выделяют цитокины (ИЛ-1) и медиаторы малой молекулярной массы (гистамин).

3. Эти цитокины и медиаторы запускают воспаление через активацию обратимых изменений в

Активация воспалительного ответа



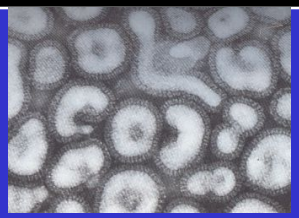
Активация изменений в кровеностых сосудах при воспалении включает:

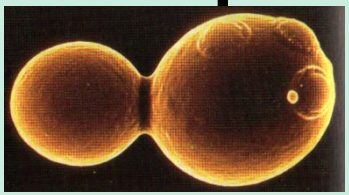
1) **усиление *кровотока* благодаря расширению артериол,**
2) **усиление *адгезии* цирку-лирующих лейкоцитов к эндотелию венул** (реакция интегринов с селектинами),
3) **рост *проницаемости* капилляров и венул для белков плазмы и жидкости.**

Все это обеспечивает доставку лейкоцитов и

PAMPs. Pathogen–Associated Molecular Patterns - Патоген-Ассоциированные Молекулярные Шаблоны

Нуклеиновые кислоты	Одноцепочечные РНК (ss RNA) Двуцепочечные РНК (ds RNA) Неметилированные CpG (cytidine–guanine dinucleotide) последовательности ДНК	Вирусы Вирусы, бактерии
Белки	Пилин Флагеллин *N*-формилметионин	Бактерии
Липиды клеточной стенки	ЛПС Липотейхоевая кислота	Грам-негативные бактерии Грам-позитивные
Углеводы	Маннан (линейный полимер сахара маннозы) Дектиновые глюканы	Грибы, бактерии Грибы





DAMPs. Damage-Associated Molecular Patterns –

Стресс-индуци-рован-ные белки	Белки теплового шока HSPs (heat shock proteins)	Шапероны - их концентра-ция значительно повыша-ется, если клетки подвер-гаются действию высокой температуры (42°С и более), метаболических ядов и др. стрессорных факторов. HSPs *реактивируют* термически инактивиро-ванные *ферменты* (РНК-полимеразу и др.).
Ядерные белки	HMGB1	
Кристал-лы	Мононатрие-вые ураты	Участвуют в развитии подагры (gout)
	-Фибронектин -Фибриноген -Олигосахариды	

Распознавание микробов и поврежденных клеток системой врожденного иммунитета

(1) Клеточные рецепторы для PAMPs и DAMPs называют

Паттерн (шаблон)-распознающими рецепторами

(pattern-recognition receptors, PRR или ШРР).

PRR *локализуются* в цитоплазме, цитоплазматичесих и эндосомальных мембранах разных клеток: дендритных, макрофагов и др. фагоцитов, В лимфоцитов, клеток эндотелия и эпителия.

К PRR относятся:

-Toll-like рецепторы (TLRs 1-9) для разных микробных молекул (ЛПС, пептидогликан, вирусные ДНК и РНК);

-NOD-like рецепторы (NOD 1/2, NALP) для флагеллина, МДП, пептидогликана, ЛПС, кристаллов уратов, продуктов повреждения клеток;

-RIG-like рецепторы (RIG-1, MDA-5) для РНК вирусов

PRR, клеточные Pattern-Recognition Receptors

PRRs	Локализация	Примеры	PAMP/DAMP лиганды
Toll-like рецепторы (TLRs)	Мембраны (плаз-матические и эндосом) В-клеток, фагоцитов, дендритных, эндотелиальных клеток.	TLRs 1-9	Разные микробные молекулы - ЛПС, пептидогликаны, вирусные нуклеиновые кислоты.
NOD-like рецепторы (NLRs)	Цитоплазма фагоцитов, эпителиальных и др. клеток.	NOD 1/2, NALP фамилия(инфламмасомы)	Пептидогликан, Флагеллин, ЛПС, МДП бактерий. Кристаллы уратов, продукты распада клеток.
RIG-like (RLRs)	Цитоплазма фагоцитов и др. клеток.	RIG-1, MDA-5	Вирусные нуклеиновые кислоты (РНК).
Лектино-подобные рецепторы С-типа	Цитоплазматические мембраны фагоцитов.	Маннозный рецептор	Углеводы микробов с терминальными остатками маннозы и фруктозы. Глюканы клеточных стенок грибов.
Рецепторы мусорщики	Цитоплазматические мембраны фагоцитов.	CD36 (Scavenger)	Микробные диацилглицериды
N-Formyl	Цитоплазматические	FPR, FPRL1	Пептиды, несущие груп-

PRRs, Toll-like рецепторы (TLRs)

Рецептор	PAMP/DAMP лиганды
TLR1	Липопептиды бактерий (бактерии, микобактерии)
TLR2	Липопептиды бактерий, Пептидогликан, HSP (heat shock protein hsp70) человека, зимозан грибов
TLR3	Вирусные двухцепочечные РНК (dsRNA)
TLR4	ЛПС, F белок вируса RSV, HSPs (hsp60,hsp70) человека, Фибронектин,Фибриноген,Олигосахариды гиалуроновой кислоты
TLR5	Бактериальный флагеллин
TLR6	Бактериальные липопептиды, зимозан грибов
TLR7	Вирусные одноцепочечные РНК, некоторые антивирусные препараты
TLR8	Вирусные одноцепочечные РНК, некоторые антивирусные препараты
TLR9	Группы CpG (cytidine–guanine dinucleotide) ДНК бактерий
TLR10	Не известно
TLR11	Уропатогенные бактерии

Toll-like рецепторы (TLRs) и их сигнальные пути

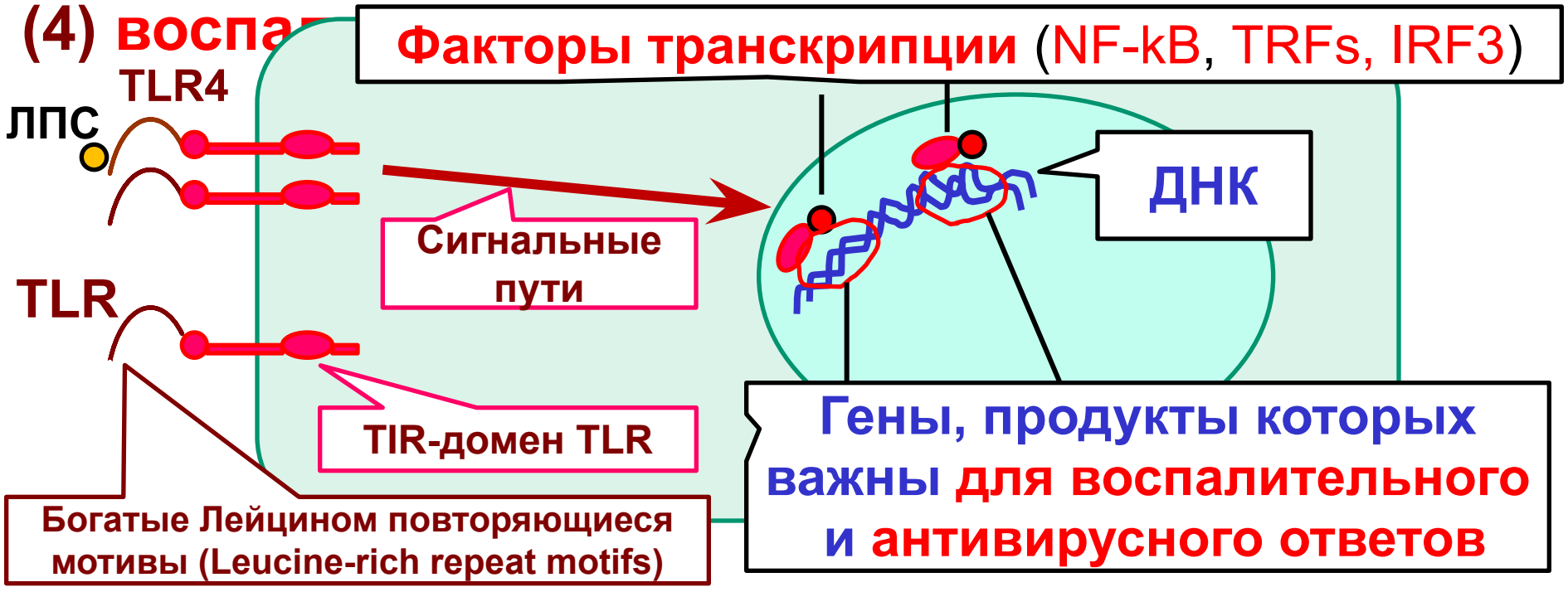
Распознавание **микробных лигандов (PAMPs) рецепторами TLR приводит к:**

(1) *активации* нескольких сигнальных путей и, в результате, к

(2) *активации* факторов транскрипции (NF-kB, TRFs, IRF3), что индуцирует

(3) *экспрессию генов*, продукты которых важны для

(4) воспа



Toll-like рецепторы (TLRs) и их сигнальные пути

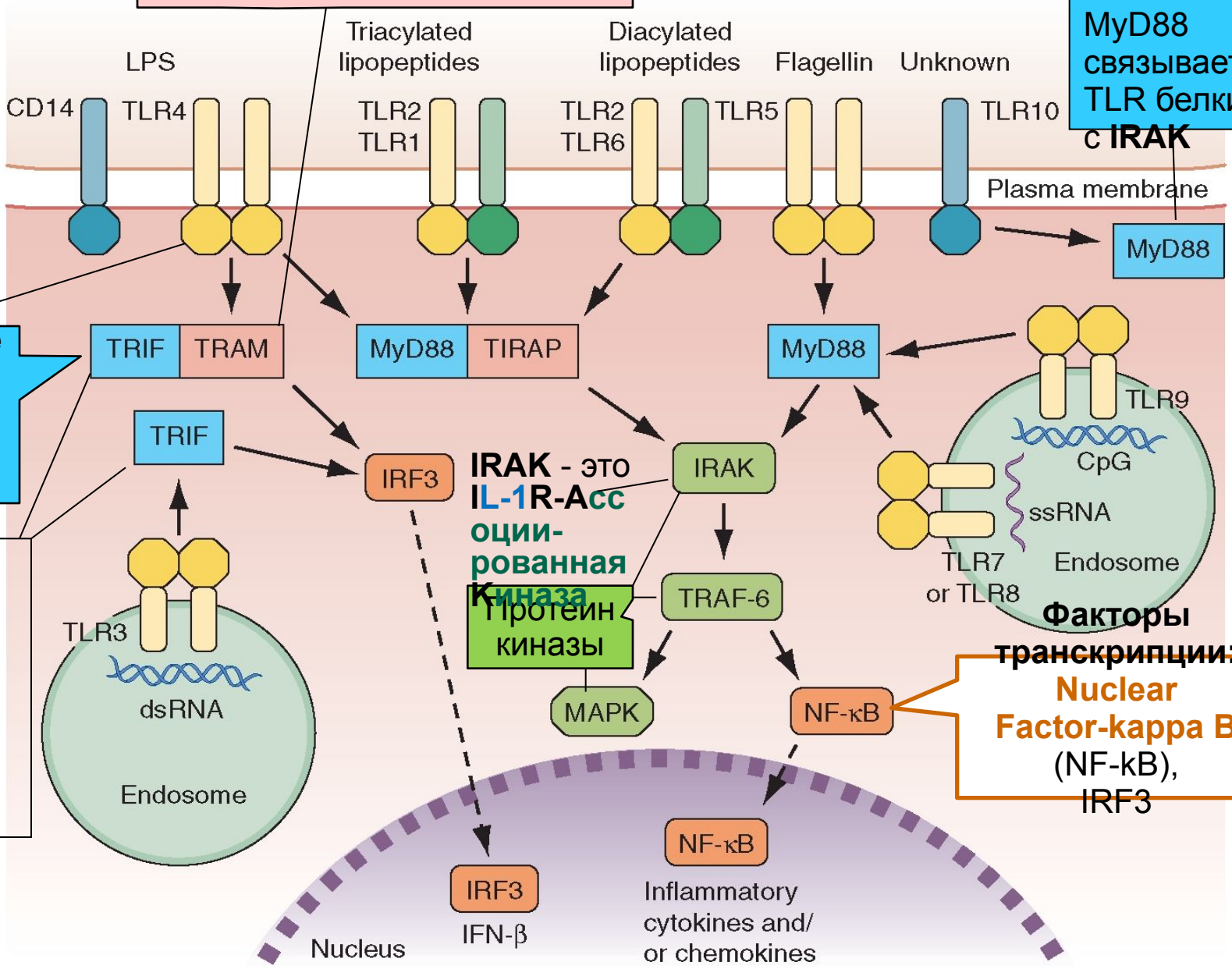
TRAM – это **TRIF-связанная Adaptor Molecule**

Адаптор-ный белок MyD88 связывает TLR белки с **IRAK**

TIR-домен- это **гомоло-гичный регион для молекул Toll / IL-1R**

Адапторные Белки (Adaptor proteins): TRIF, MyD88

TRIF – это **TIR-домен-содержащий адапторный белок, инду-цирующий экспрессию InterFeron-β** (IFN-β)



IRAK - это **IL-1R-Acc оции-рованная Киназа**

Протеин киназы

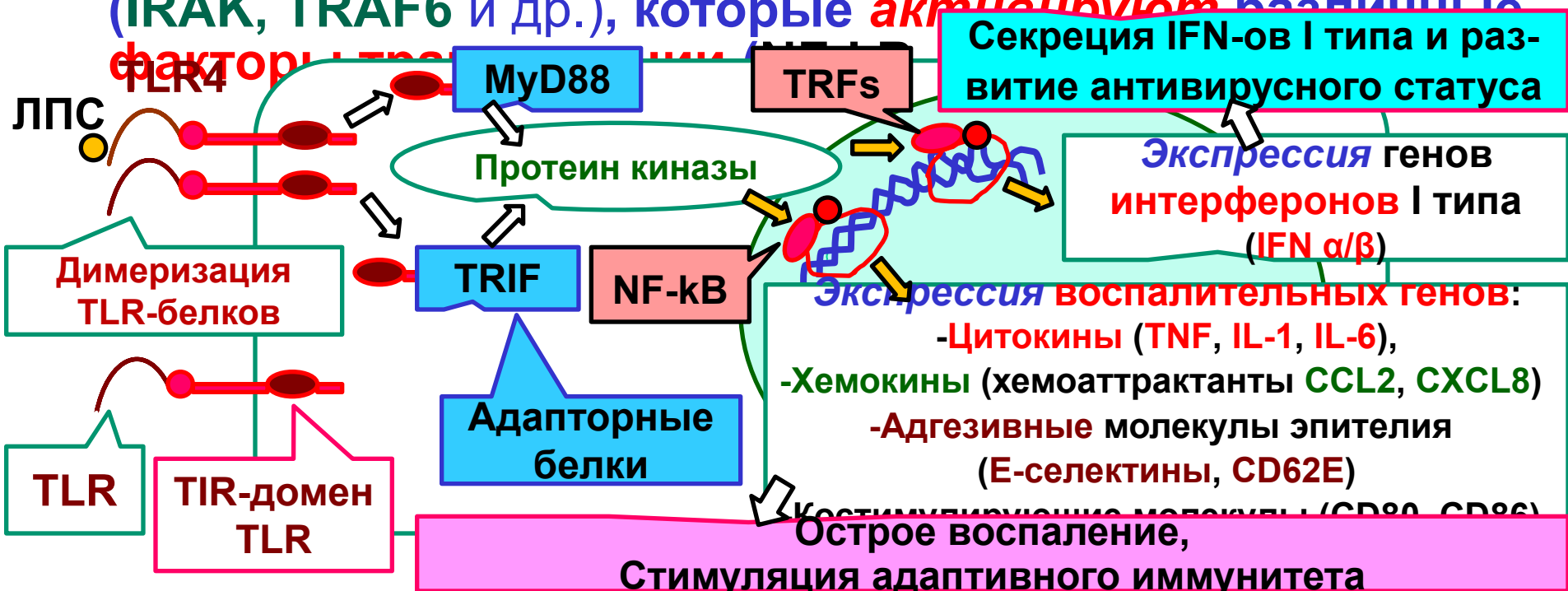
Факторы транскрипции: **Nuclear Factor-kappa B** (NF-kB), IRF3

Эффект TLR-распознавания лигандов PAMP/DAMP

Активация нескольких **сигнальных путей** в результате ***связывания*** **лиганда (ЛПС) *с* TLR (TLR4) ведет к *димеризации* молекул TLR-белков.** →

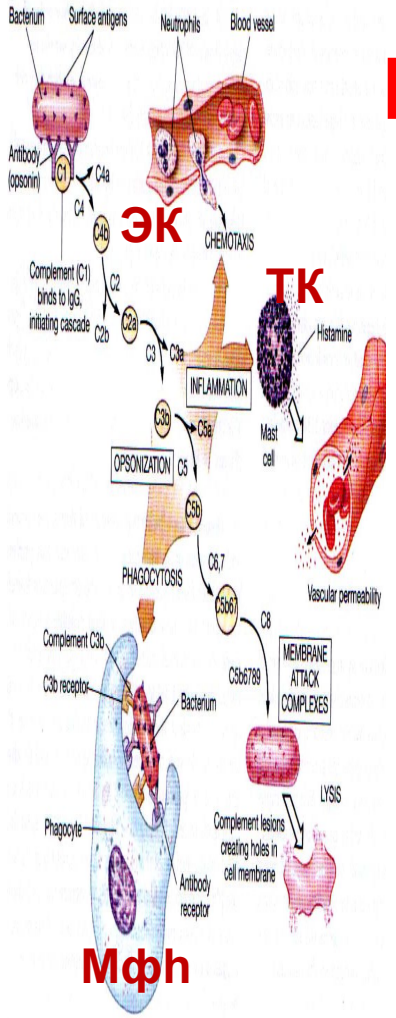
Димеризация TLR *вплотную приближает* TIR домены цитоплазматических порций (хвостов) каждой реагирующей молекулы белка TLR один к другому.

Это ведет к *активации* TIR домен-содержащих адаптор-ных белков (TRIF и/или **MyD88), которые усиливают *мобилизацию* и *активацию* различных протеин киназ (IRAK, TRAF6** и др.**), которые *активируют* различные факторы транскрипции (NF-kB**



PRR, Растворимые Pattern-Recognition Receptors

PRRs	Локали-зация	Примеры	PAMP/DAMP лиганды
Пентрак-сины	Плазма	С-реактивный белок	Фосфорилхолин и Фосфатидилэтанола-мин микробов
Коллек-тины	Плазма	Манноза-связыва-ющий лектин	Углеводы с терминаль-ной маннозой и фрукто-зой
	Альве-олы	Белки сурфактан-та SP-A и SP-D	Различные микробные структуры
Фиколи-ны	Плазма	Фиколин	N-ацетилглюкозамин и Липотейхоевая кислота – компоненты клеточной стенки грам-позитивных бактерий
Компле-мент	Плазма	C3	Микробные поверхнос-ти (ЛПС и др. лиганды)
Нату-	Плазма	IgM	Фосфорилхолин



Активация воспаления Провоспалительными Цитокинами

Все обратимые изменения в кровеносных сосудах в инфицированных тканях

(усиление *кровотока* из за расширения артериол, рост *адгезивности* циркулирующих лейкоцитов к эндотелию венул и повышение проницаемости кровеносных сосудов)

индуцируются* провоспалительными цитокинами и низкомолекулярными медиаторами**, изначально ***продуцируемыми в тканях такими **резидентными клетками**, как **тучные клетки (ТК),макрофаги (Мф), клетки эндотелия (ЭК).**

Эти цитокины и низкомолекулярные медиаторы секретируются в ответ на стимуляцию клеток PAMP и DAMP.

Главные провоспалительные ци-

Главные провоспалительные цитокины

Цитокин	Размер	Главные клеткипроизводители	Главные клетки-мишени (Биологический эффект)
ФНО Фактор некроза опухоли (TNF), tumor necrosis factor	17kD, 51kD гомотример	Макрофаги, Т лимфоциты	Эндотелиоциты (воспаление, коагуляция); Нейтрофилы (активация); Гипоталамус (лихорадка); Печень (синтез *белков острой фазы* - лимитируют распространение микробов или стимулируют иммунный ответ хозяина: С-реактивный белок, α_1-антитрипсин, α_2-макроглобулин, фибриноген, сывороточный амилоид А - белок); Мышцы, Жир (катаболизм – кахексия);

Главные провоспалительные цитокины

Цито-Кин	Раз-мер	Клетки произ-води-тели	Главные клетки-мишени (Биологический эффект)
ИЛ-1 (IL-1), Интер-лейкин-1	17kD зрелая форма, 33-kD пред-шест-венник	Макро-фаги, Эндоте-лиоци-ты, некоторые кл. Эпи-телия	Эндотелиоциты (активация → воспаление, коагуляция); Гипоталамус (лихорадка); Печень (синтез *белков ост-рой фазы* - лимитируют распро-странение микробов или стиму-лируют иммунный ответ хозяина: С-реактивный белок, α_1-ан-титрипсин, α_2-макроглобу-лин, фибриноген, сыворо-точный амилоид А - белок);
ИЛ-6 (IL-6), Интер-лейкин-6	19-23 kD	Макро-фаги, Эндоте-лиоци-	Печень (синтез *белков ост-рой фазы*); В лимфоциты (пролиферация антитело-продуцирующих клеток)