

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

# **Введение в ИММУНОЛОГИЮ.**



## **Иммунные механизмы воспаления.**

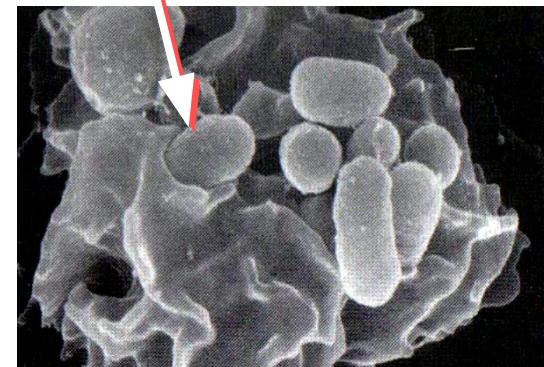
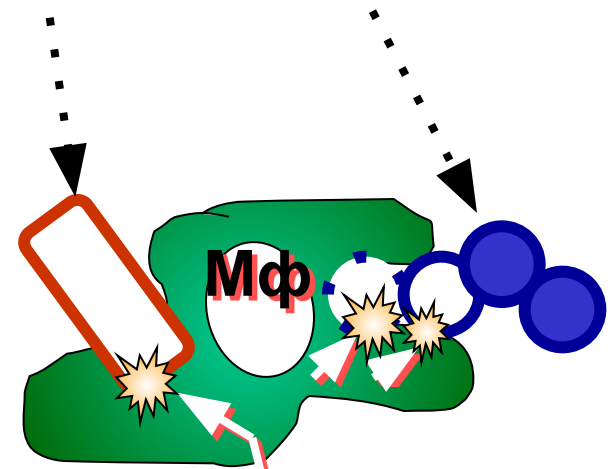
## **Первичное распознавание “чужого” и “измененного своего”.**

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**

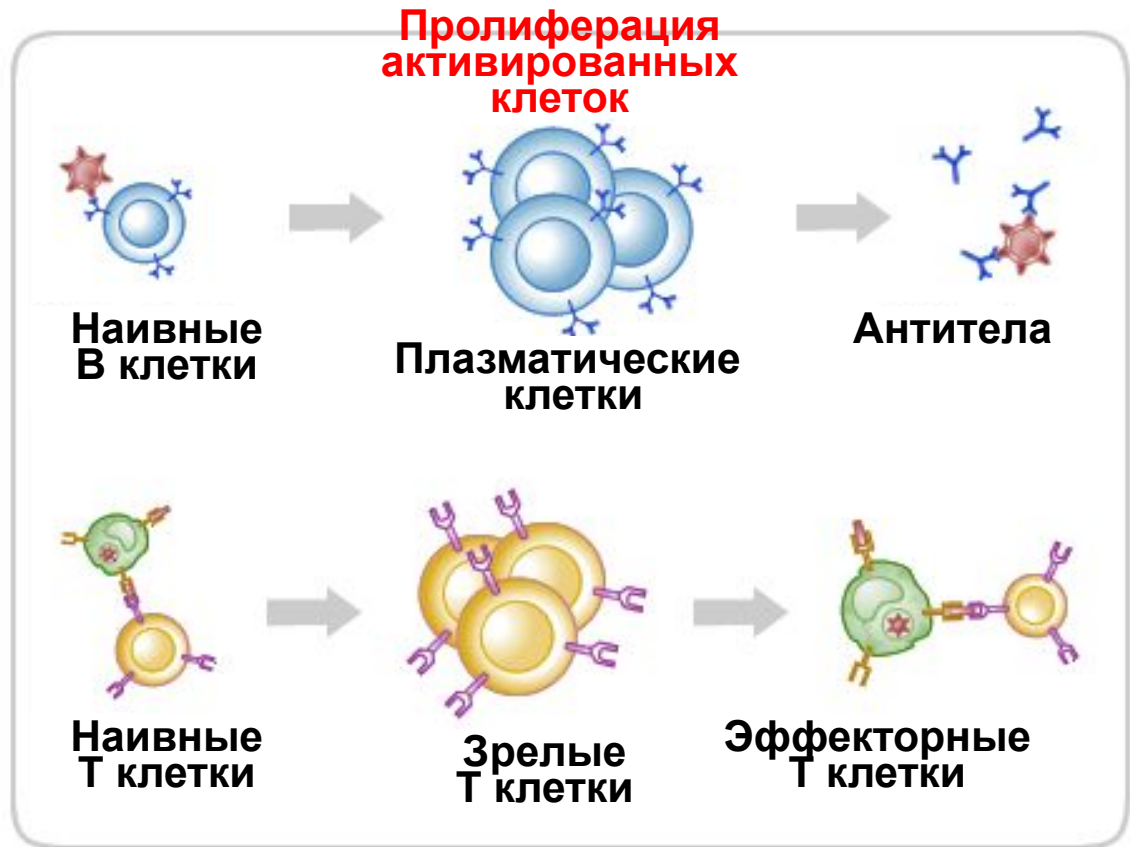


# Кинетика врожденного и приобретенного иммунитета

## Врожденный иммунитет

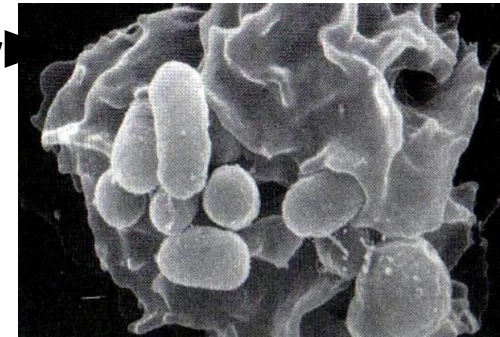


## Приобретенный иммунитет – ЛИМФОЦИТЫ

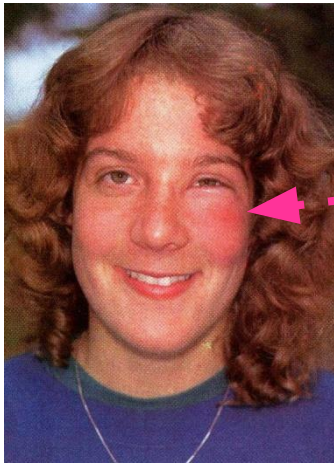


# Факторы Врожденного Иммуитета

- (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.**

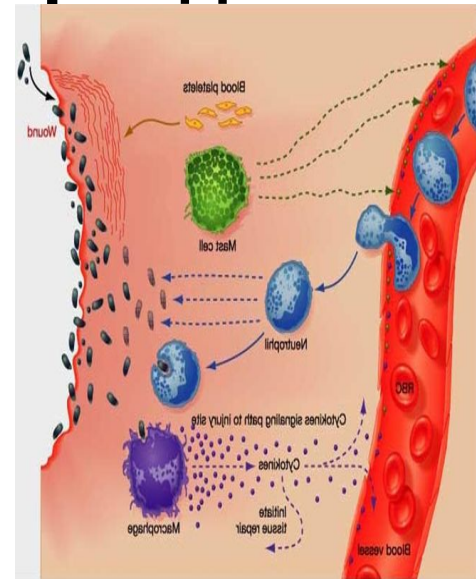




**Воспаление**-сумма изменений  
в тканях в ответ на повреждение  
или инфекцию.

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

Вазодилатация, увеличение проницаемости сосудов

Тромбоциты крови

Белки свертывания крови

1. Бактерии попадают в рану

2. Тромбоциты выделяют белки свертывающей системы

3. Тучные клетки выделяют факторы вазодилатации (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)

Тучная клетка

Нейтрофил

Neutrophil

Цитокины

Макрофаг (Мф)

Macrophage

Cytokines signaling path to injury site

Initiate tissue repair

Blood vessel

RBC

Уничтожение бактерий

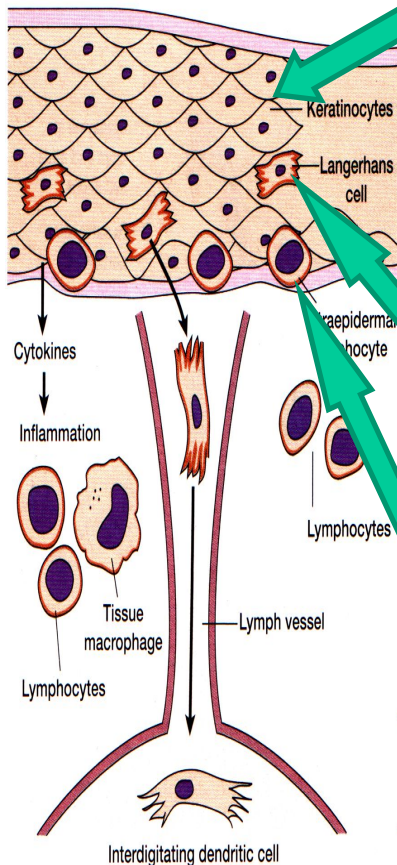
# Физические барьерные факторы

**Система**

**Механизмы и  
клетки**

**Химические  
вещества**

**Кожа**



**Десквамация**

(слущивание),

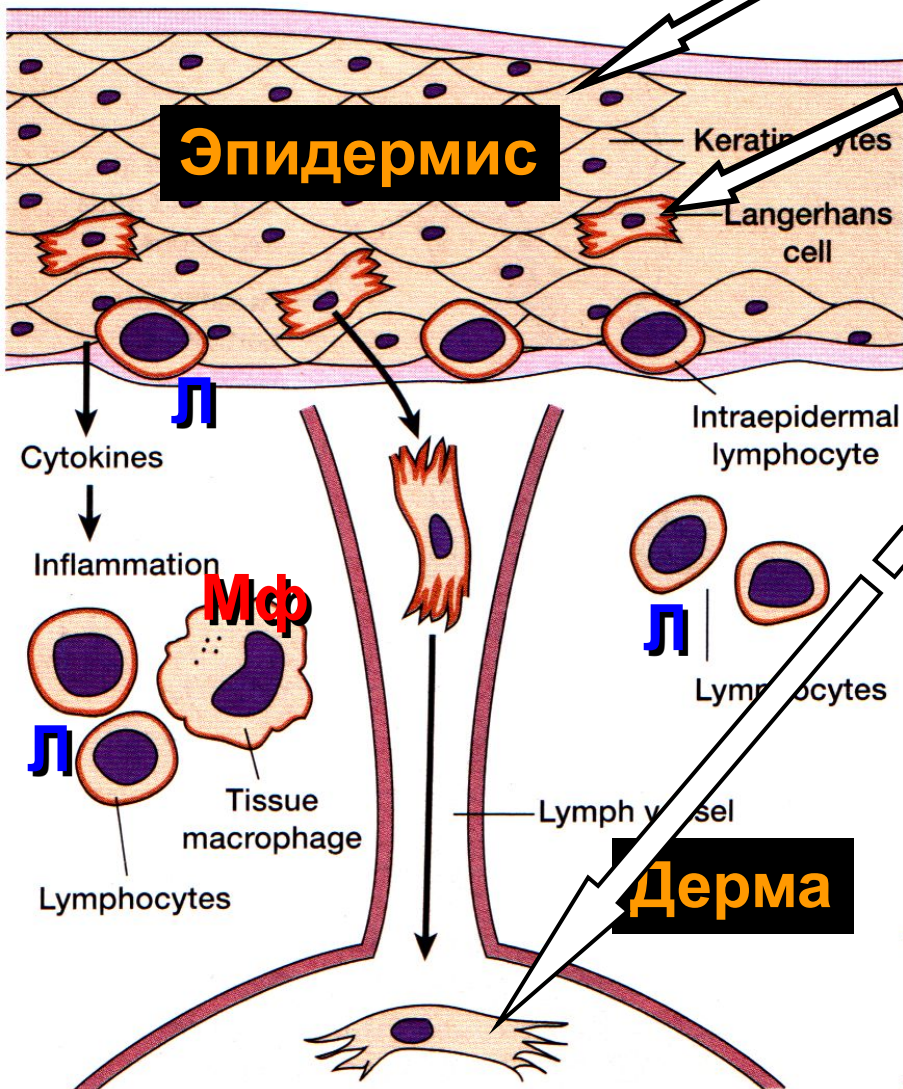
**Толстый слой  
кератиноцитов,**

**Лимфоидные  
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.

**Лимфатический узел (ЛУ)**



# Микрофлора тела человека

| <b>Система</b>   | <b>Механизм</b>   | <b>Химические вещества</b>   |
|--|---|--|
| <b>Нормальная флора</b><br><br><i>E. coli</i> | Занимает экологические ниши тела человека, защищая их от колонизации патогенными МО | <i>Синтезируются МО резидентной флоры:</i><br><b>бактериоцины, низкомолекулярные жирные кислоты, другие кислоты (молочная)</b> |

# Физические барьерные факторы

## Система

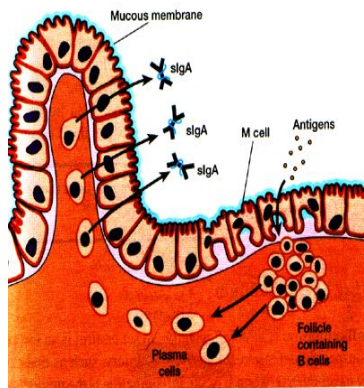
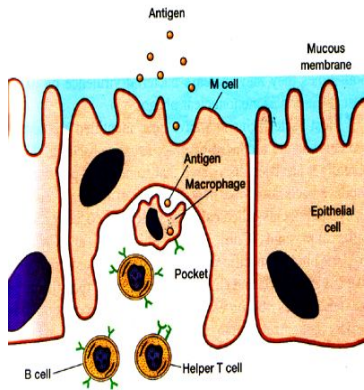
## Механизмы и клетки

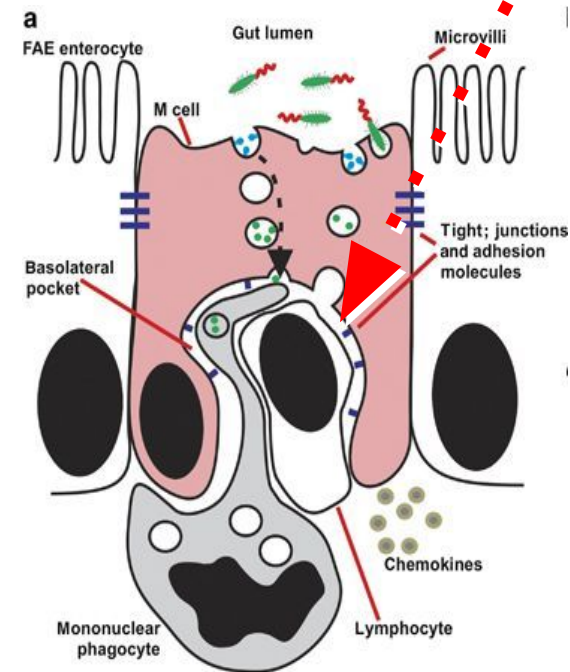
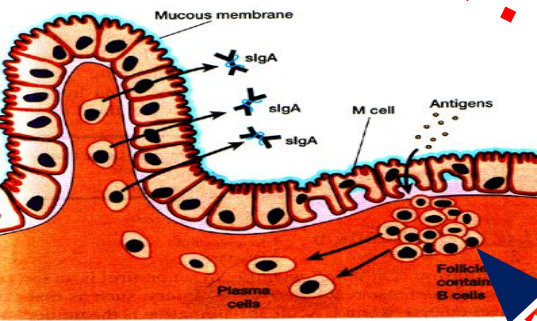
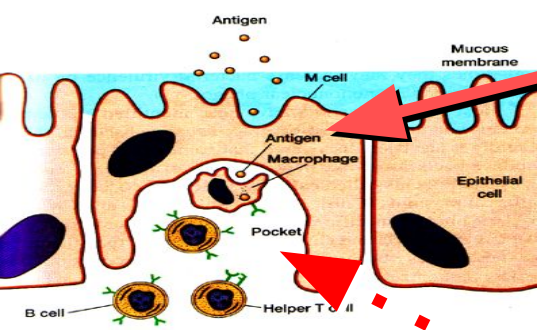
## Химические вещества

## Слизистые

- 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 Мукоса-ассоциированной

лимфоидной ткани (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 созре-

ванию и синтезу секреторных

иммуноглобулинов А (SIgA).

Эти SIgA-антитела

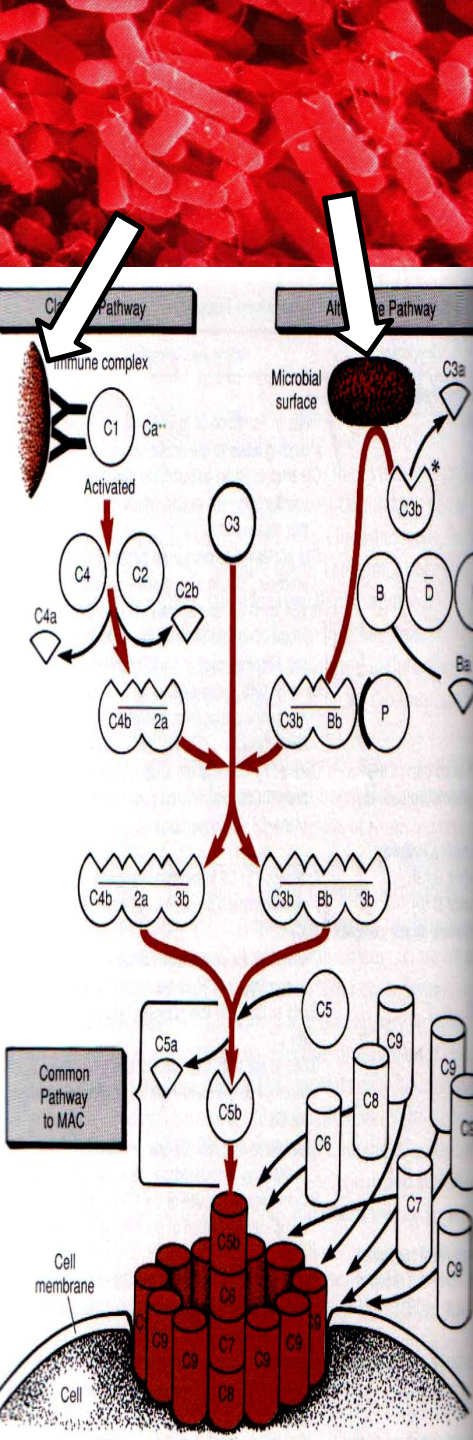
# Комплемент:

важный бактерицидный компонент врожденного иммунитета.

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

Основные функции:

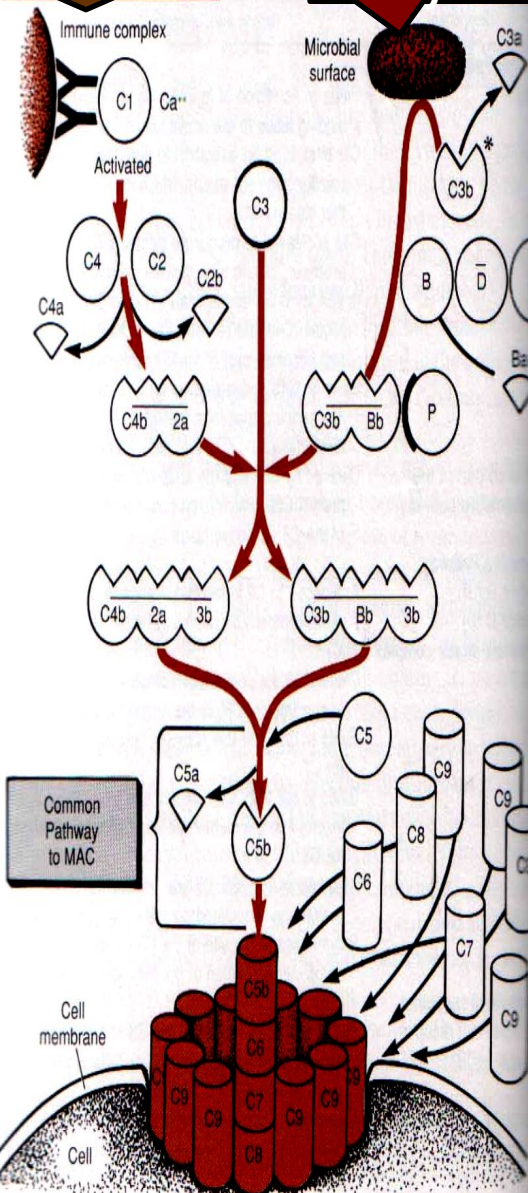
- (1) Прямой **лизис** бактерий;
- (2) Продукция веществ – **хемоаттрактантов** фагоцитов;
- (3) Продукция **медиаторов** воспаления;
- (4) **Опсонизация**, т.е. продукция веществ, усиливающих эффективность фагоцитоза.



# Система Комплемента (Ск)

**Классический путь**

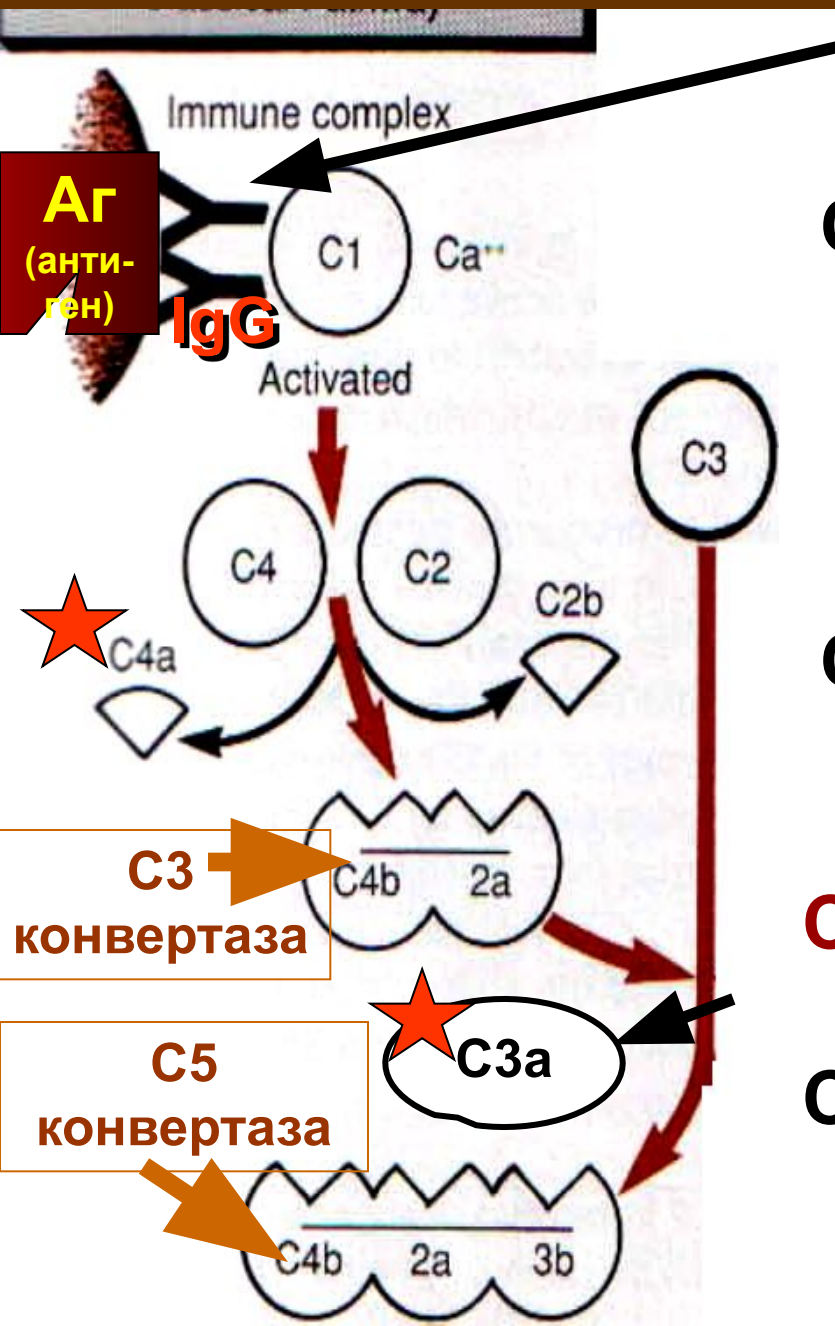
**Альтернативный путь**



Содержит 9 главных компонентов – С1- С9, компоненты В, D, Р и регуляторные белки (факторы I и Н, С1-ингибитор и др.).

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

# Классический путь



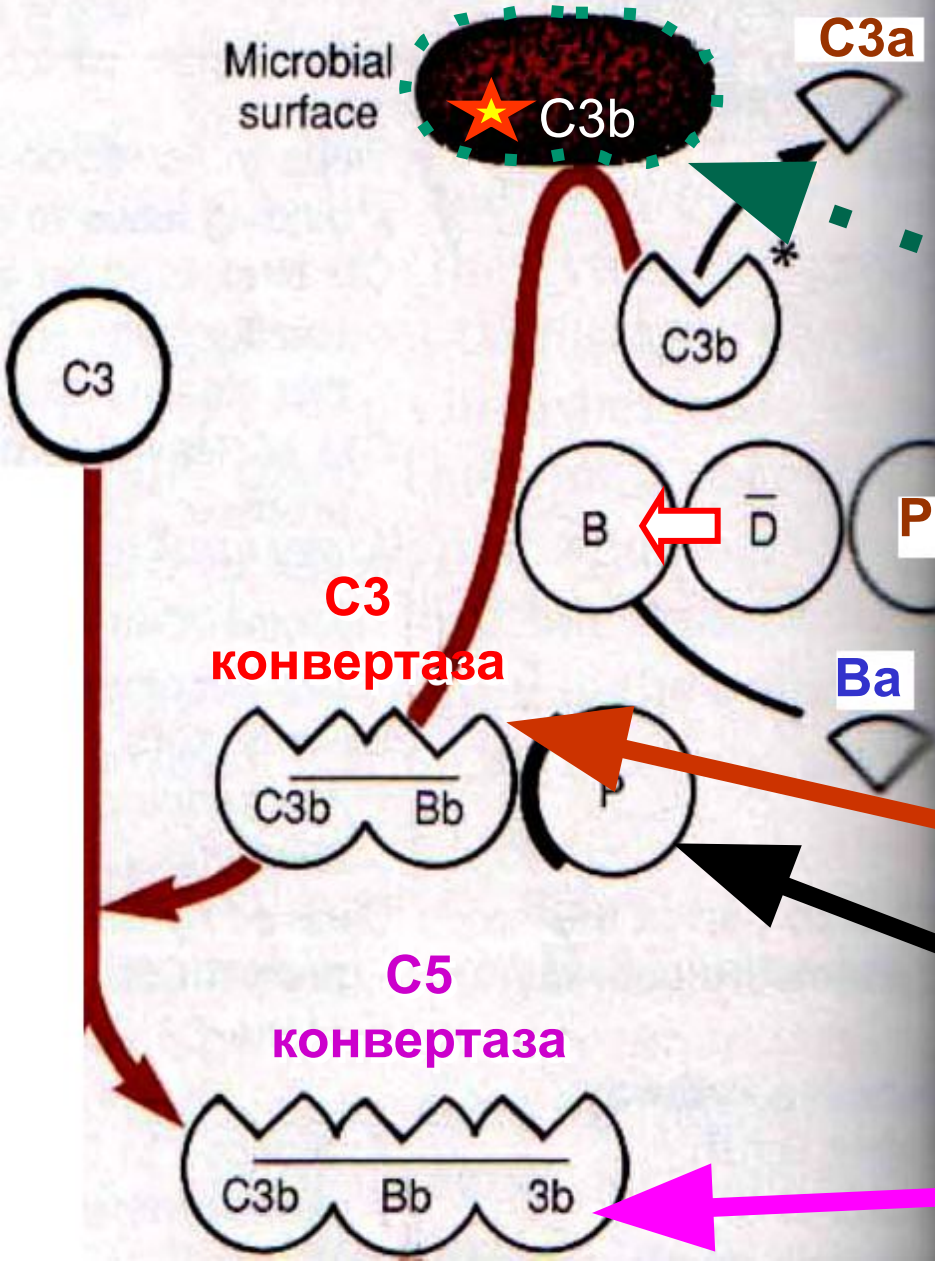
активируется комплексами антиген (Аг)-антитело (Ig): Аг-IgG и Аг-IgM.

C1 связывается с комплексом, активируется и расщепляет C4 на C4a (анафилаксин) 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 анафилаксин C3a и C3b - опсонин, а также может

# Альтернативный путь

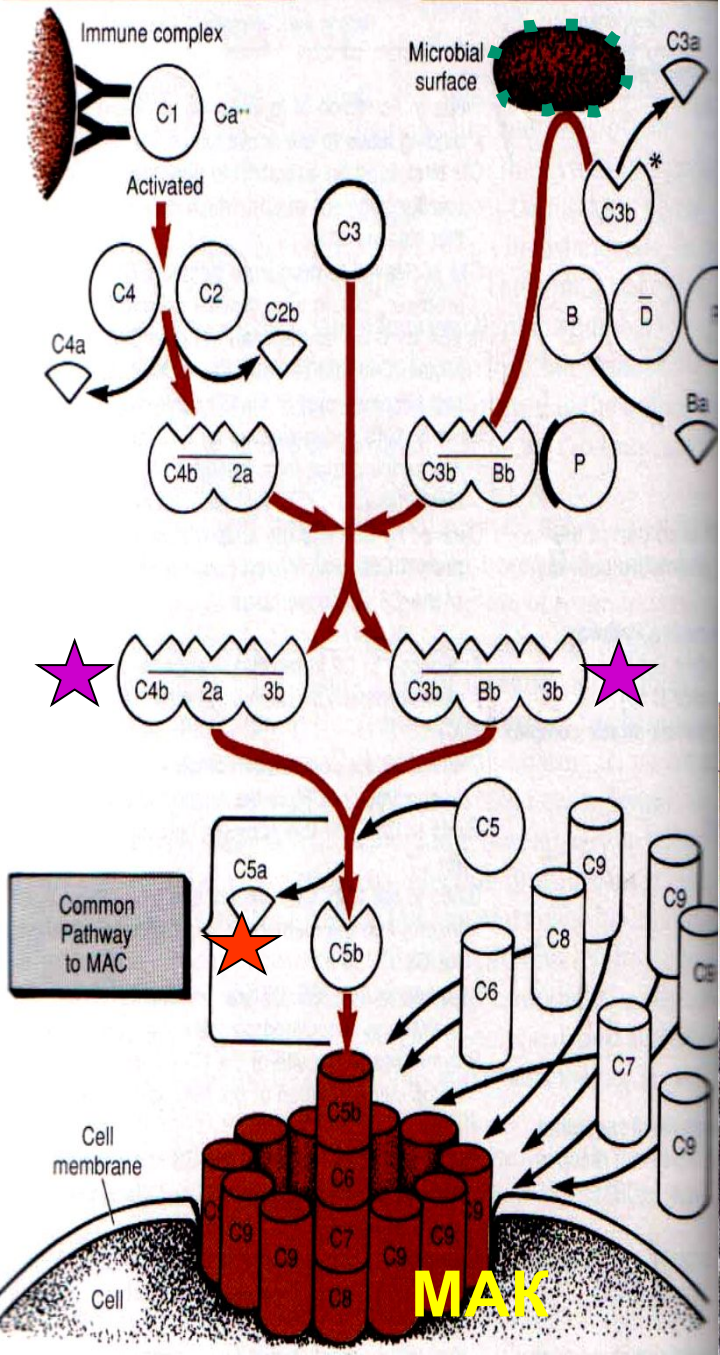


**C3b** в малых количествах спонтанно образуется в крови, но быстро разрушается.

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**.

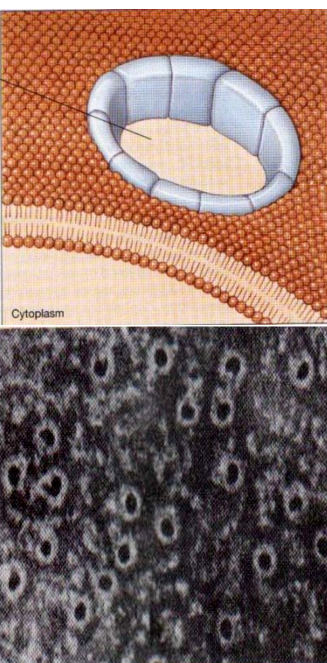
**C3 конвертаза** гидролизует новую порцию **C3** и образует **C5 конвертазу**.



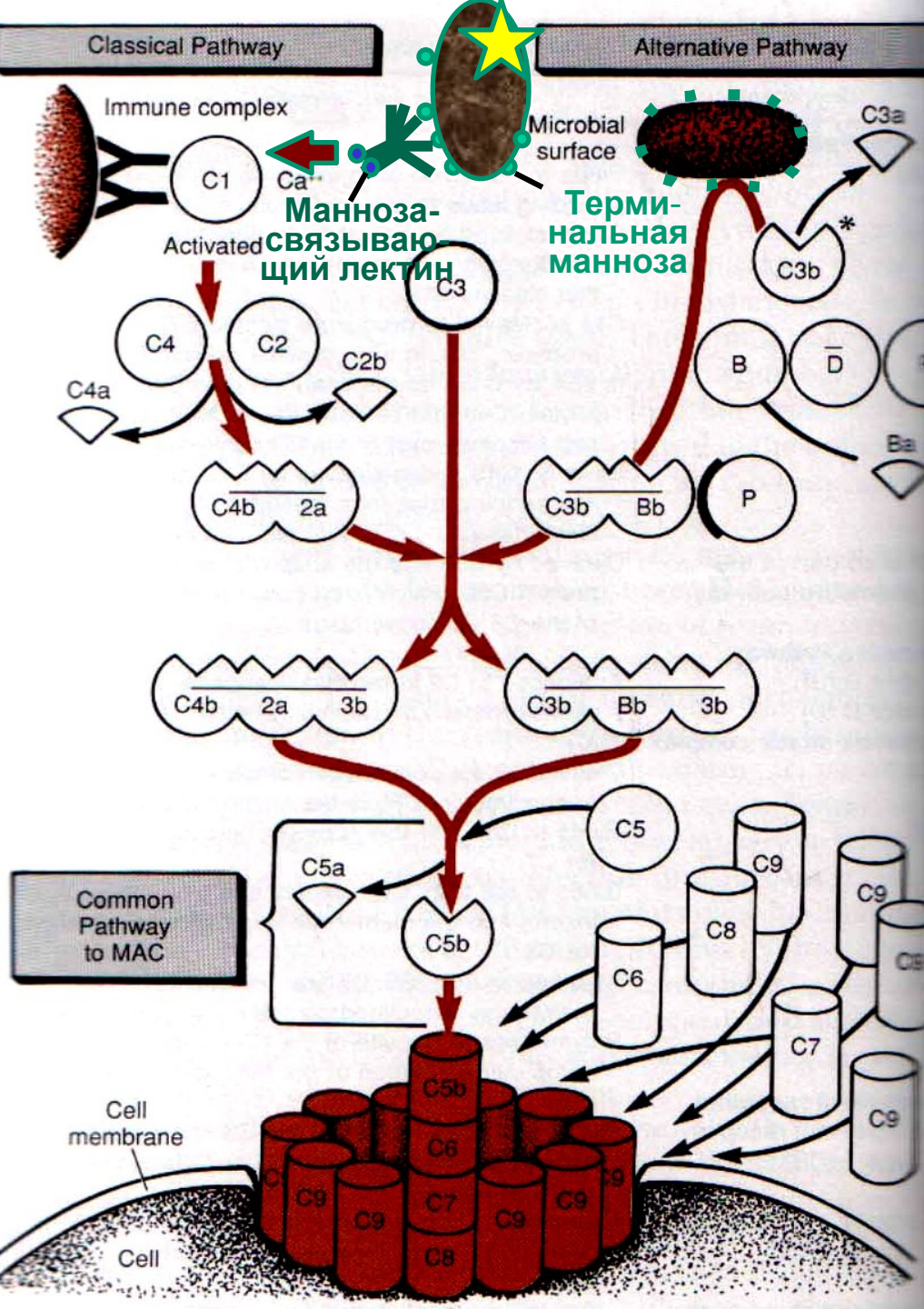
**C5 конвертаза** ★ во всех путях расщепляет **C5** на **C5a** ★ (анафилатоксин и хемоаттрактант) и **C5b**. **C5b** участвует в образовании финального продукта – мембраноатакующего комплекса (МАК).

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

**C9** полимеризуется в месте прикрепления комплекса **C5-C8** и 10-15 молекул **C9** завершают образование литического МАК - он делает отверстия в МО путем внедрения в их мембраны мультимерных агрегатов **C9**.







# Комплемент

Система комплемента может быть активирована тремя основными путями:

классическим, альтернативным, лектиновым (★).

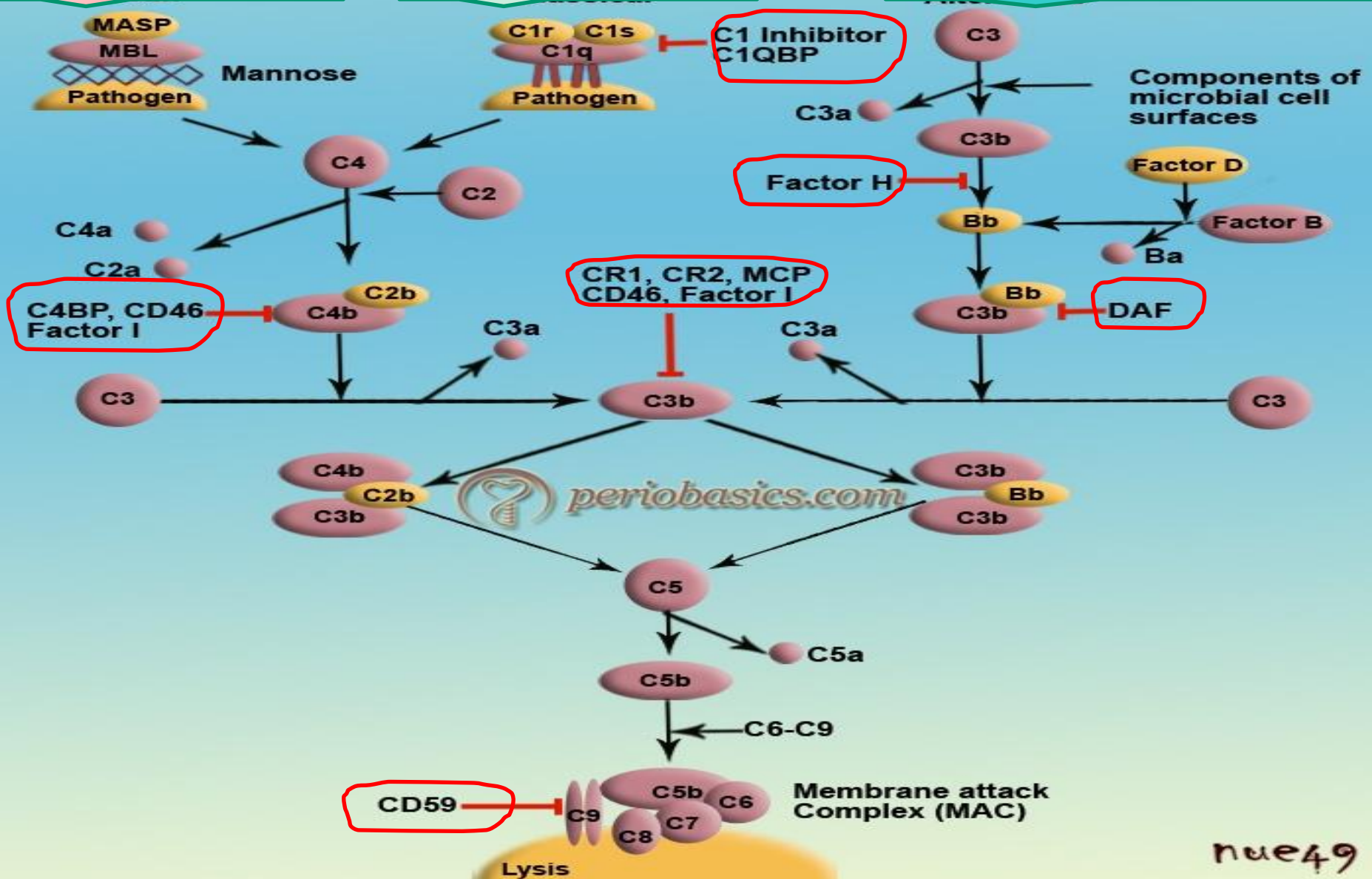
Последний запускается манозасвязывающим белком (лектином) человека, который реагирует с остатками маннозы в

# Ингибиторы (⊥) Системы Комплекмента

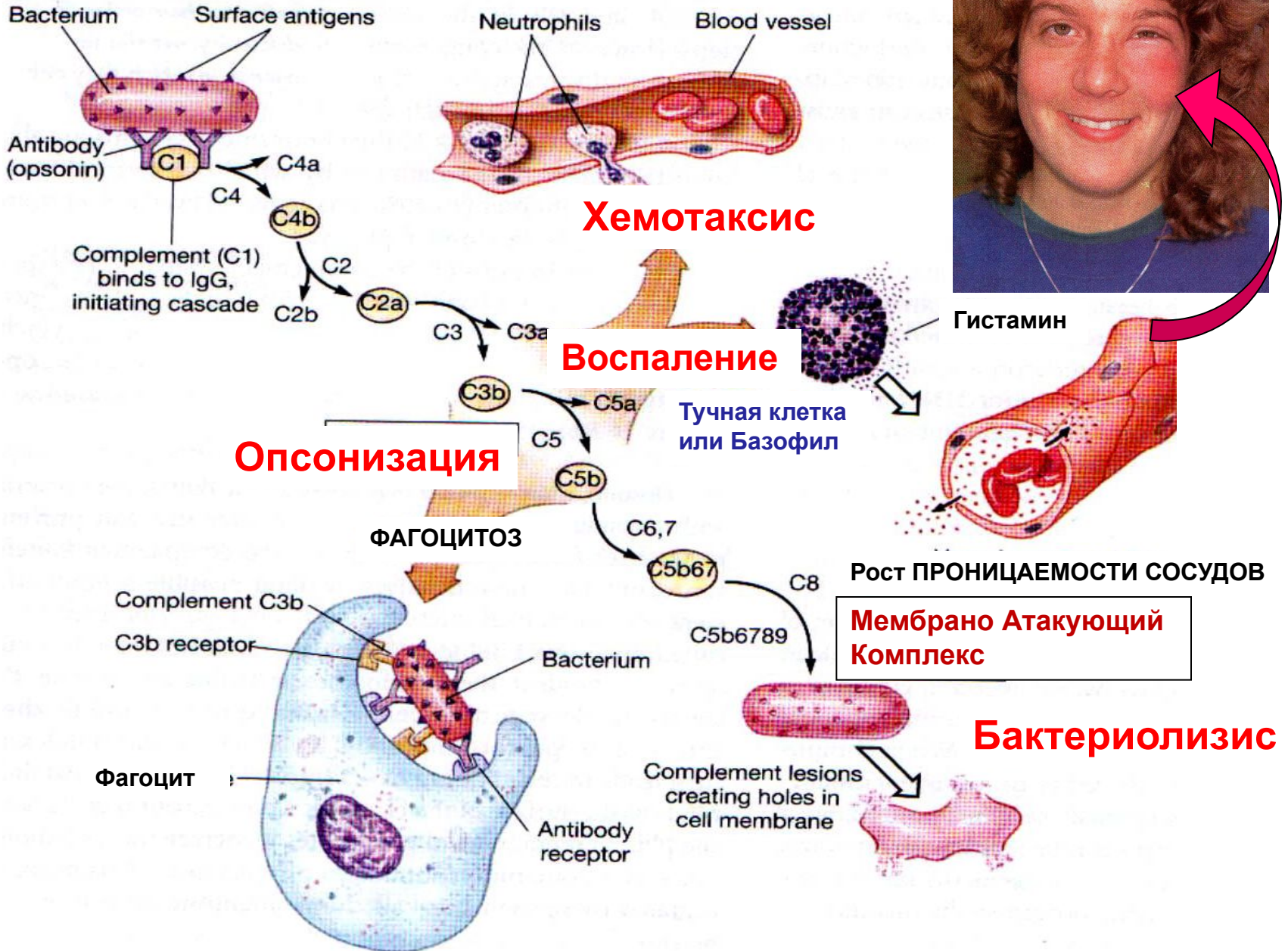
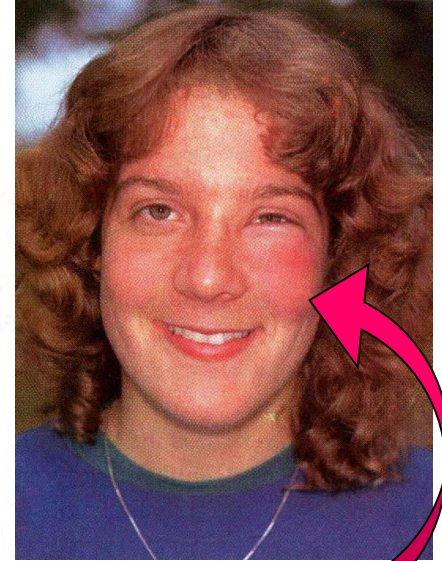
Лектиновый путь

Классический путь

Альтернативный путь



# Эффекты комплемента



# Интерферон (ИФН)

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

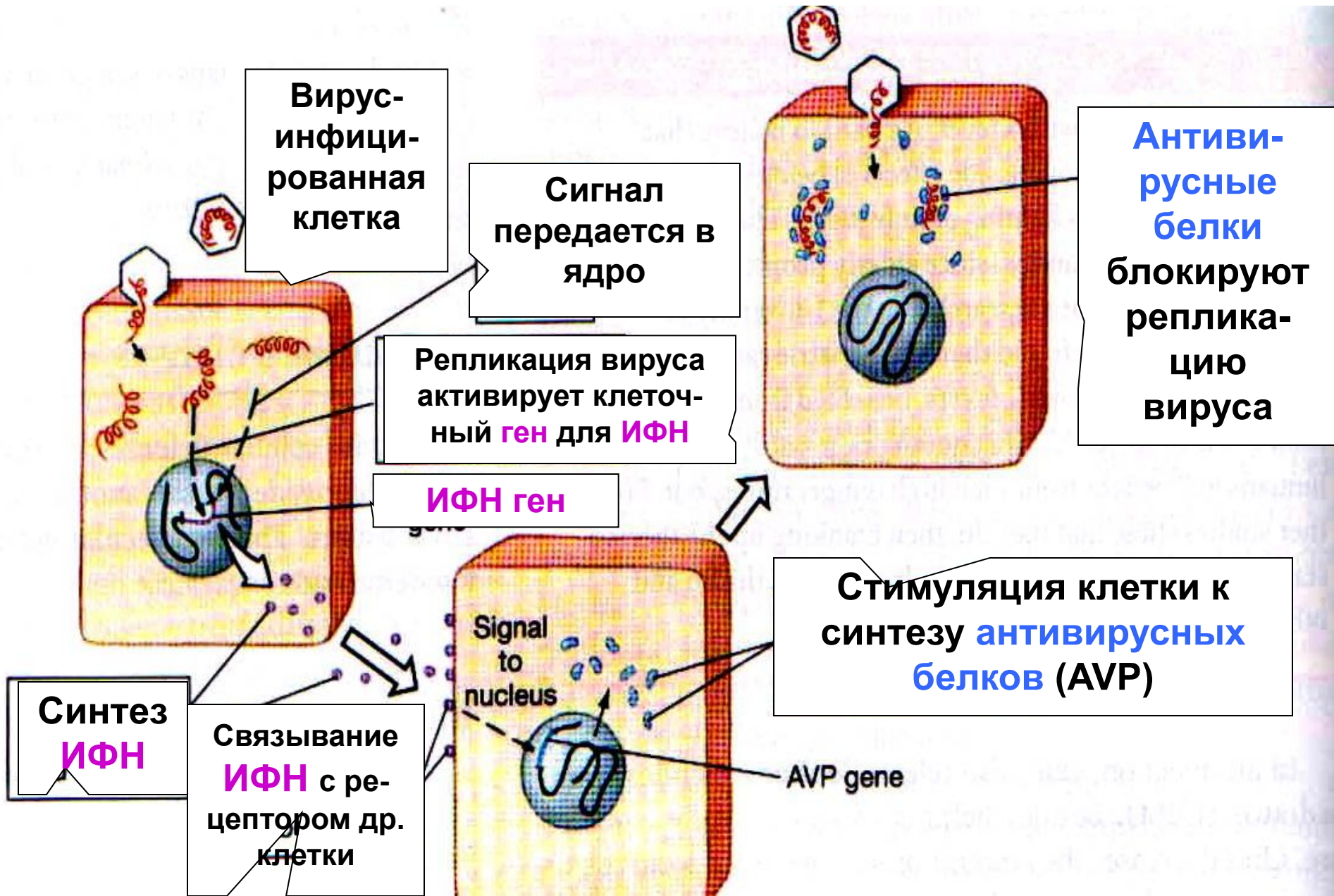
Они подразделяются на **три группы**:

**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 $\alpha$ ИФН



# Фагоциты – Клетки

## врожденного иммунитета

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

Клетки, участвующие в фагоцитозе,  
подразделяют на 2 группы:

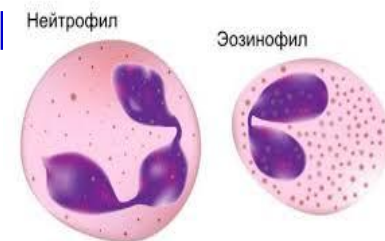
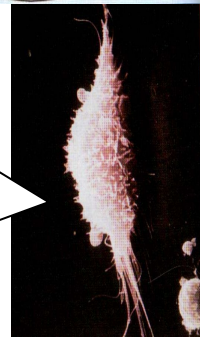
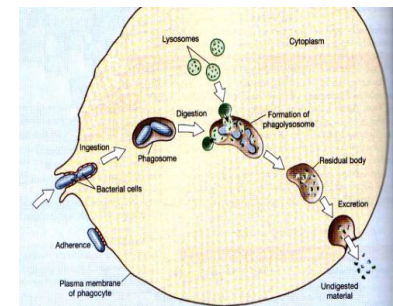
Макрофаги-долгоживущие (7-50 суток)

моноциты крови и тканевые макрофаги  
(Мф). Они двигаются в очаг воспаления  
под действием хемоаттрактантов (ХА).

К ХА относятся хемокины

(*chemo-tactic cyto-kines*), их синтезируют  
эндотелия и резидентные макрофаги.

Микрофаги–короткоживущие (нейтро-  
филы 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.**

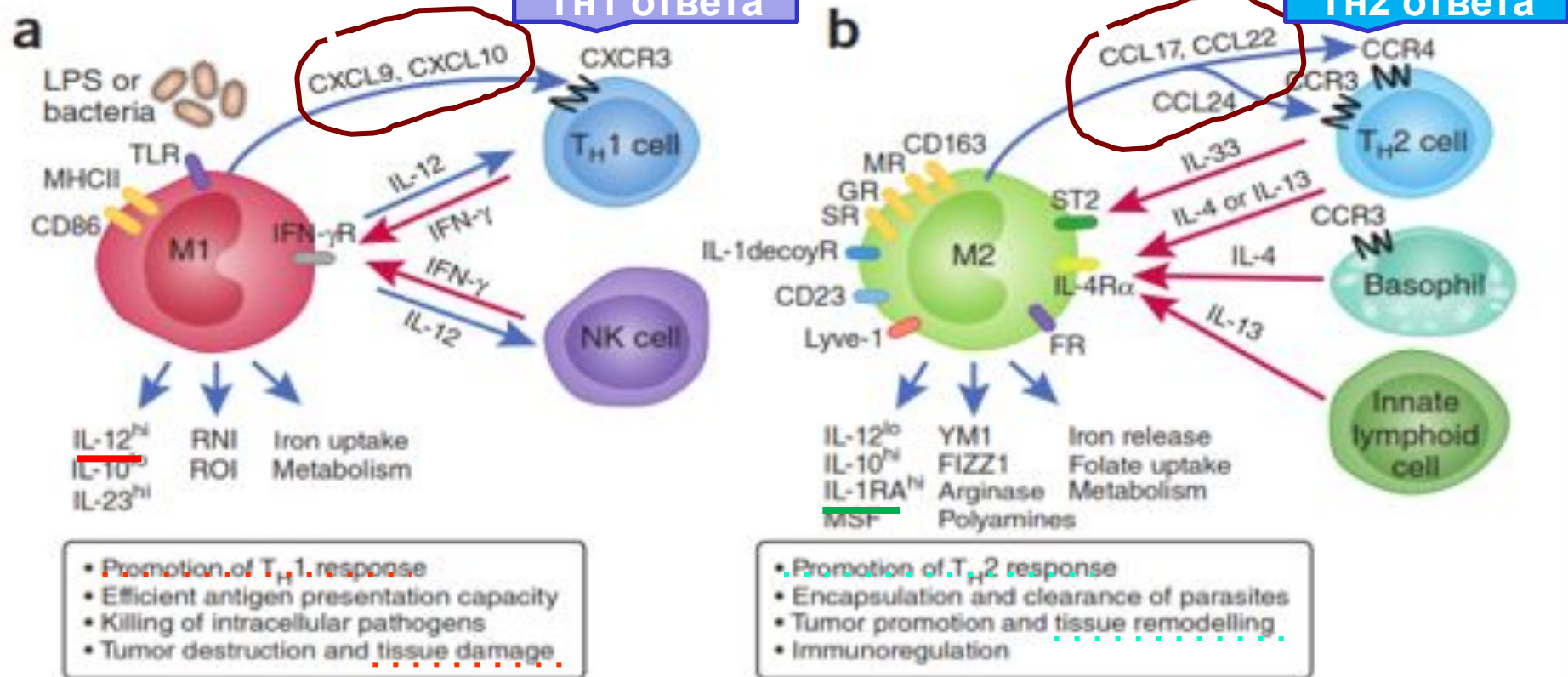


# Секреция разных **Хемокинов (ХК)** разными типами **Макрофагов (M1 и M2)** влияет на **ТИП ИММУННОГО ОТВЕТА (ИО)**

**Основные хемокины: CXCL1-CXCL16 и CCL1-CCL28.**

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

**(2) наличие уже выделенных разных хемокинов**



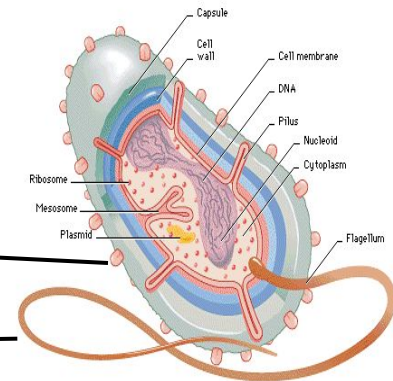
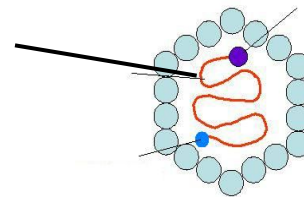
# Распознавание микробов и собственных поврежденных клеток

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),

старинные белки **HMGB1**

# Фагоцитоз

Процесс фагоцитоза  
разделяют на

**4** стадии:

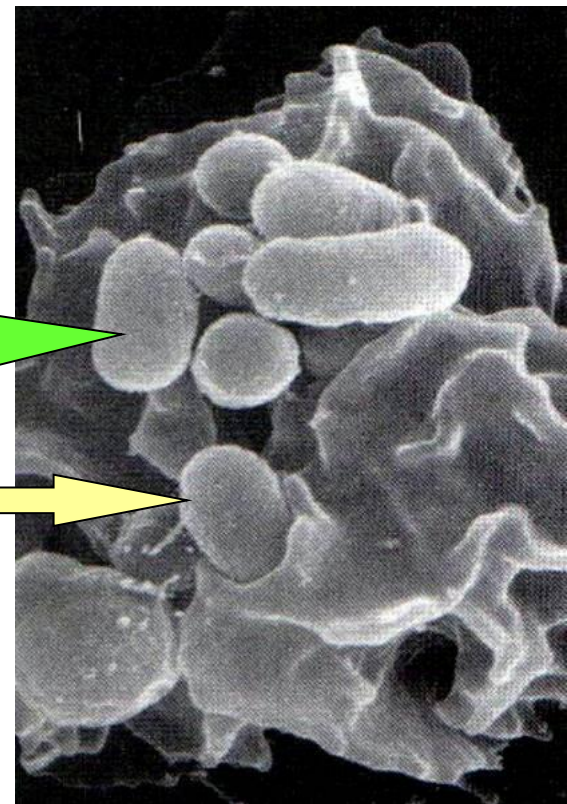
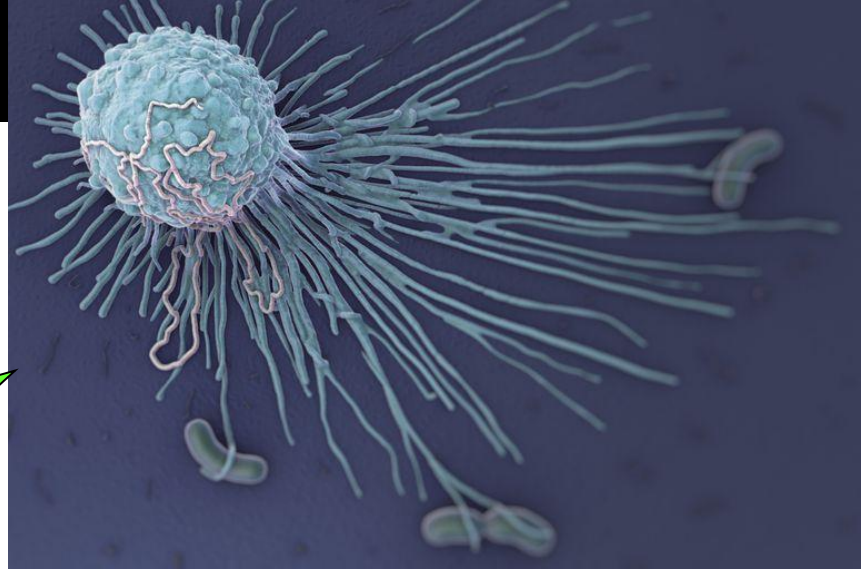
**(1) Миграция**

(хемотаксис под действием  
хемокинов);

**(2) Адсорбция МО;**

**(3) Поглощение МО;**

**(4) Переваривание или  
уничтожение МО.**



# Миграция

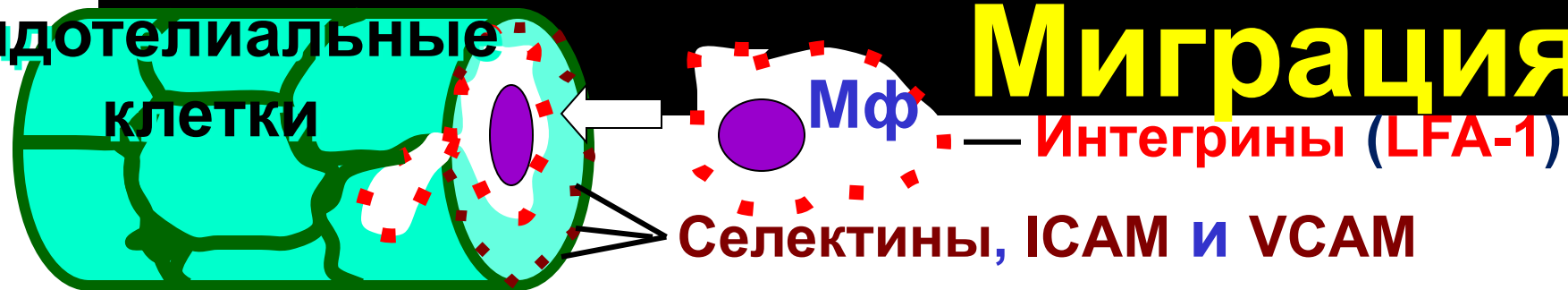
Фагоциты **двигаются**  
**амебоидно-** мигрируют  
**в и из** кровеносных  
сосудов (**диапедез**)  
под действием  
**хемоаттрактантов**  
(**хемокинов** CCL и  
CXCL типов,  
**C3a и C5a** фракций  
системы комплемента  
и др.).



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

Эндотелиальные  
клетки

# Миграция



— Интегрины (LFA-1)

Селектины, ICAM и VCAM

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

Интегринов, белков поверхности Mφ

(**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

молекулярным шаблонам (РАМР, pathogen-associated molecular pattern) микробным полисахаридам и полинуклеотидам, и/или

(2) опсонином (С3b компонента, IgG антитела).

Опсонины облегчают связывание фагоцитов с МО и повышают эффективность фагоцитоза.

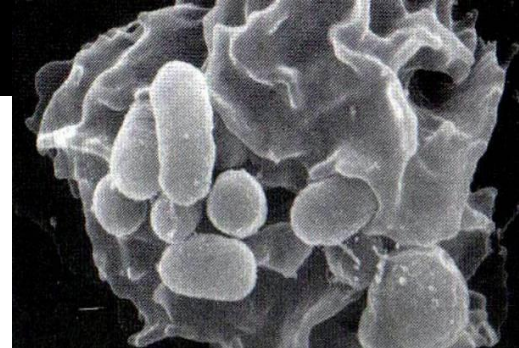
Если С3b компонент компонента или антитела (IgG) присоединяются к бактерии, то Мф

гораздо эффективнее адсорбирует м

Поглощение МО может быть

затруднено наличием у

бактерий капсул.

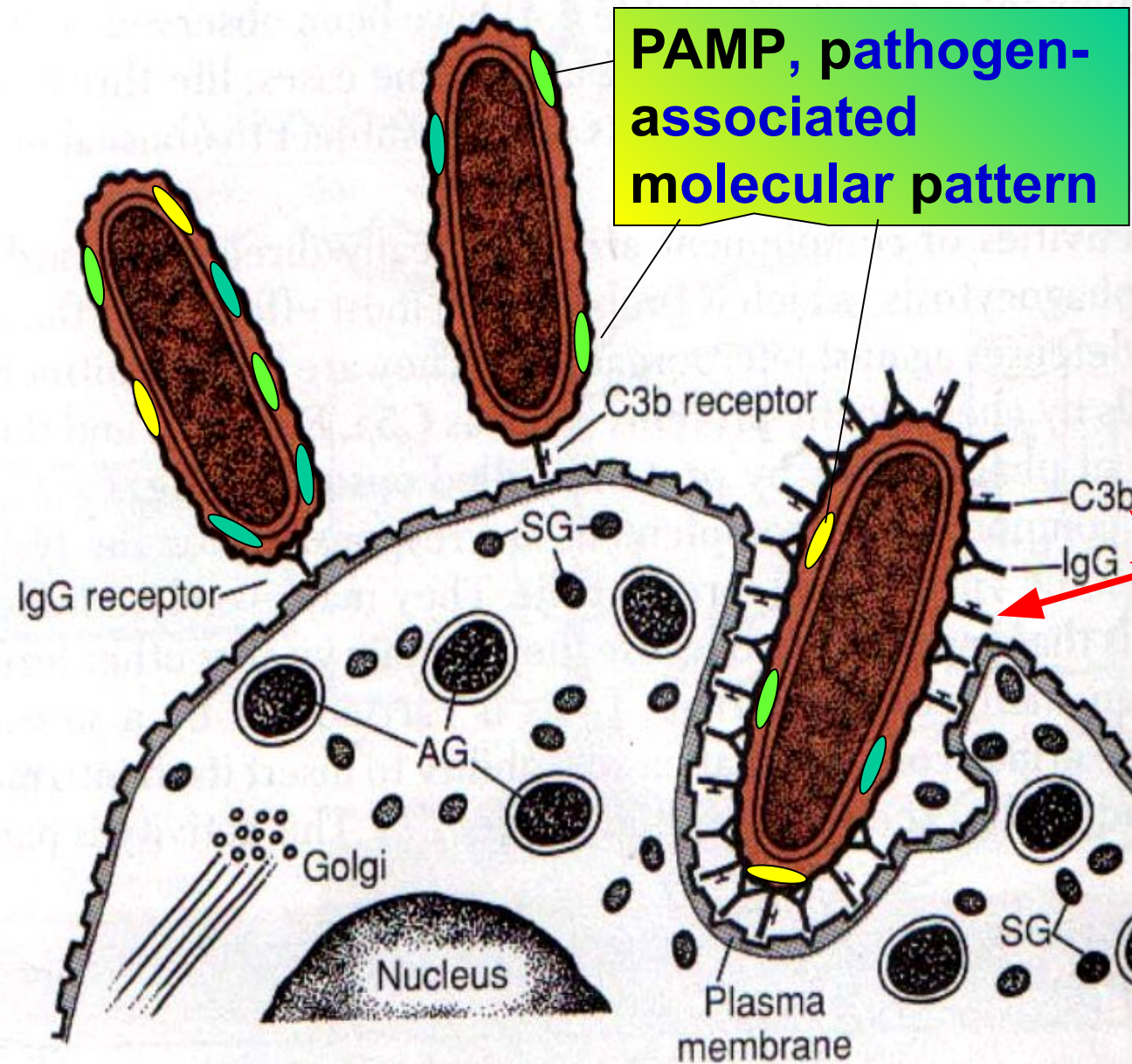


# Адсорбция

Антитело IgG и/или C3b белок

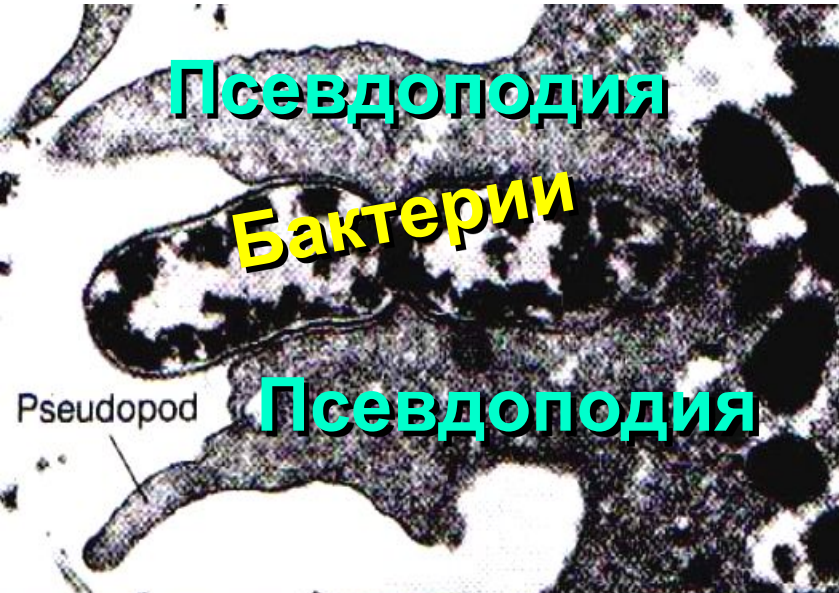
называют **опсонинами**, а процесс связывания их с поверхностью бактерии называют **опсонизацией**

**AG-**азурофильные гранулы,  
**SG-**вторичные гранулы.



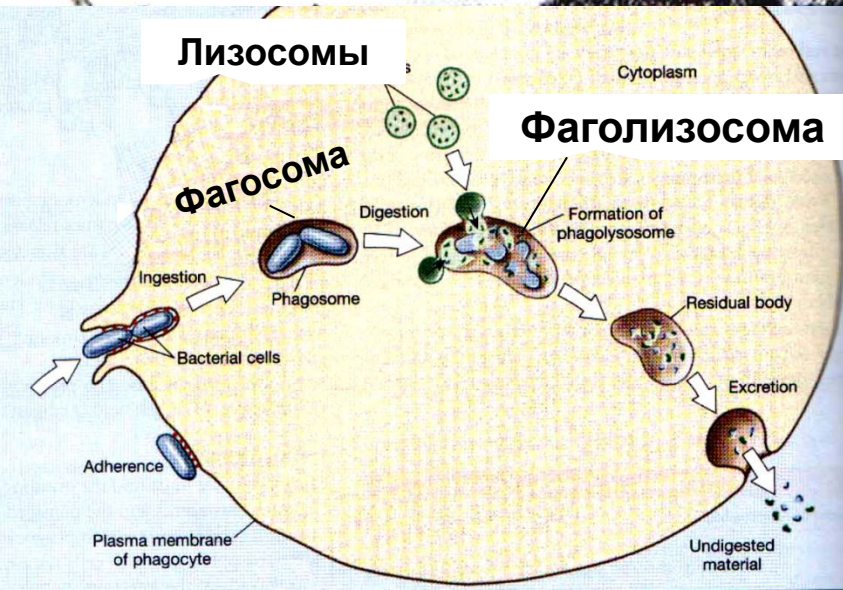


# Поглощение и переваривание



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.

# Переваривание

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-

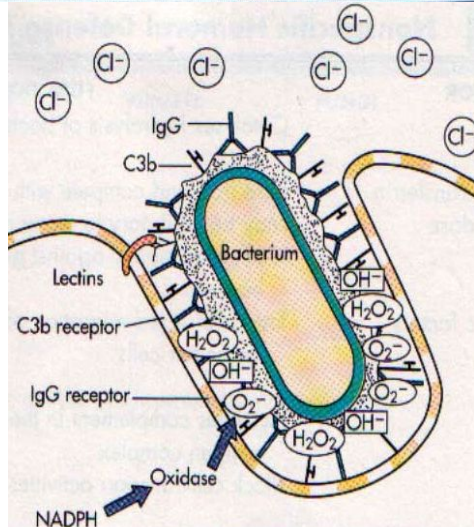
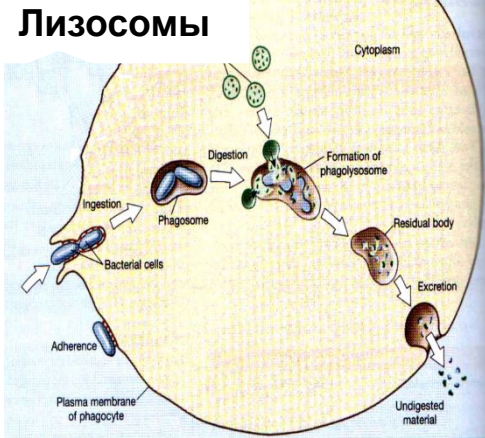
ванные ферменты лизосом:

*лизоцим* (разрушает пептидогликан),

*лактоферрин* (связывает железо),

*катионные белки (катепсин С),*

*протеазы, нуклеазы, липазы*

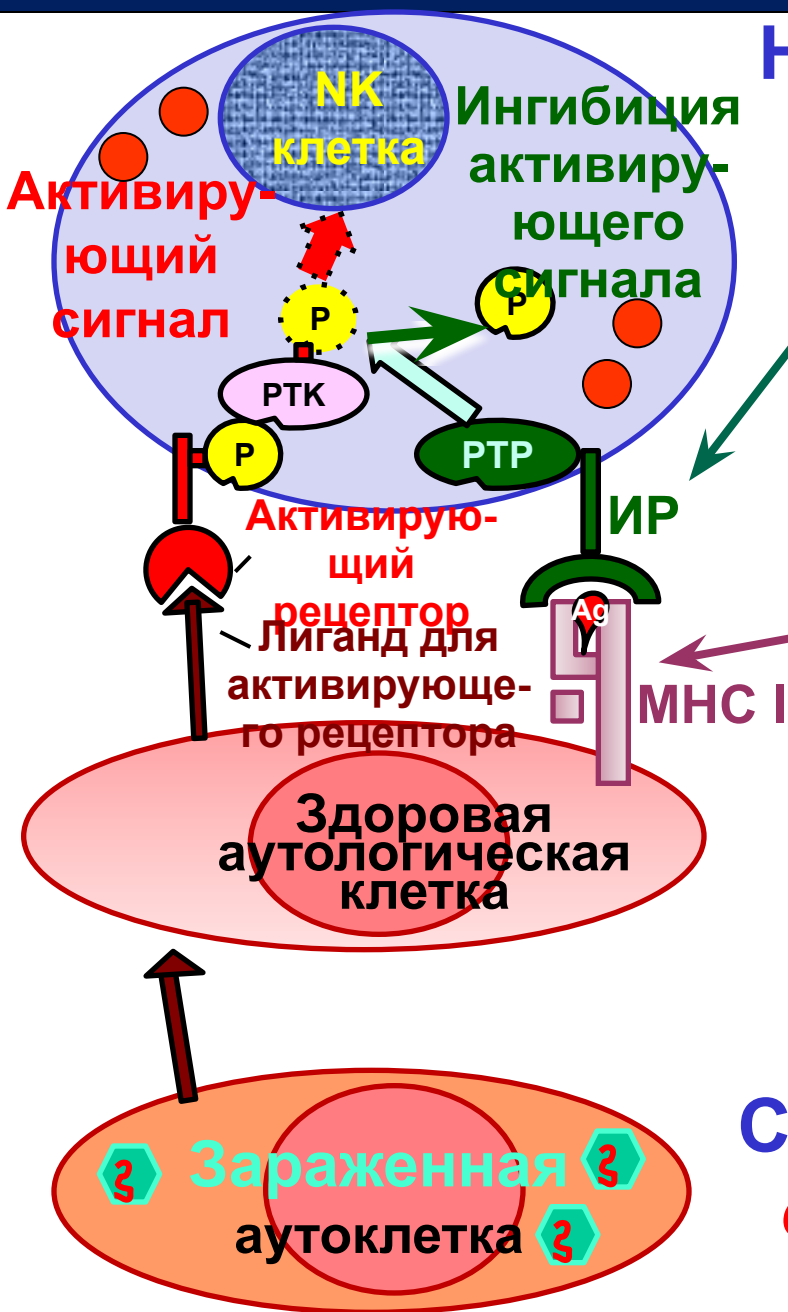


Лизосомальные гранулы могут выбрасывать ферменты как в фаголизосомы, так и во внеклеточное пространство

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

- **Лимфоцитоподобные клетки.**
- **Разрушают вирус-инфицированные и опухолевые клетки-мишени, не имеющие на поверхности правильно экспрессированных молекул МНС (Major Histocompatibility Complex) класса I (МНС 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 МНС I. **НК** клетки **опознают** МНС I своими ингибиторными рецепторами (ИР) как маркеры своего.

Факторы, вызывающие стресс клеток (внутриклеточные бактерии, вирусы) **прекращают** экспрессию МНС I. **НК** клетки **воспринимают** **отсутствие** МНС I как признак инфекции или повреждения.

Свойство НК клеток **активироваться** клетками хозяина, которые не несут молекул МНС I классифицирует

# NK клетки убивают вирус-инфицированные и опухолевые клетки

NK клетка

**Ингибирующие рецепторы:**

KIRs  
LIRs  
CD94-NKG2

**Активирующие рецепторы:**

NKp30, NKp44, NKp46  
NKG2D  
DNAM-1

MHC class I

Клетка-мишень

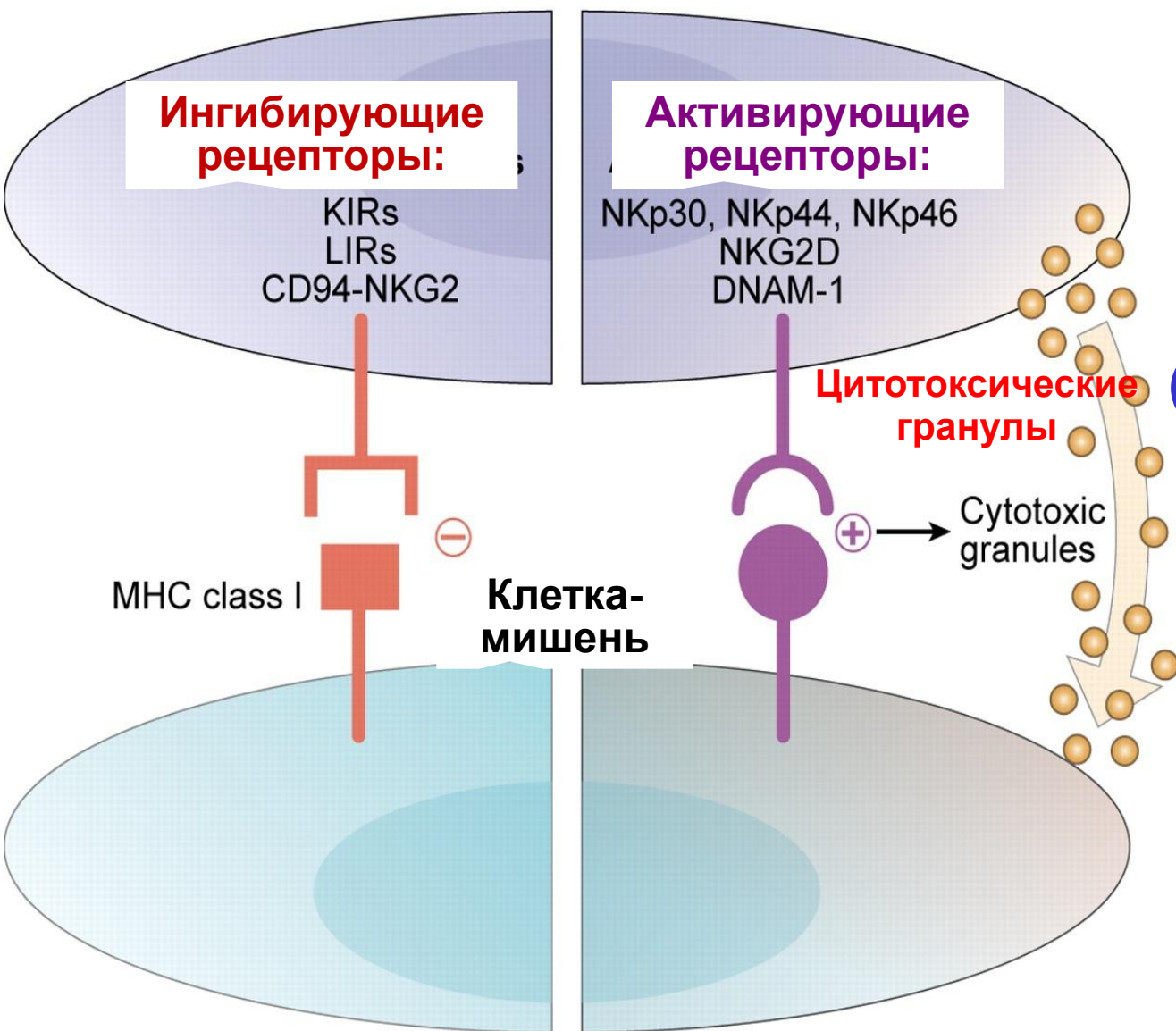
Цитотоксические гранулы

Cytotoxic granules

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)

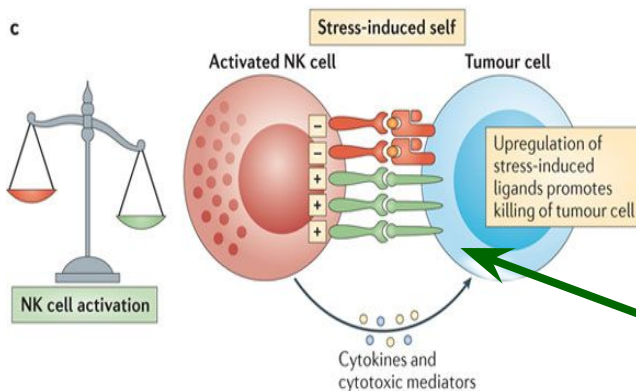
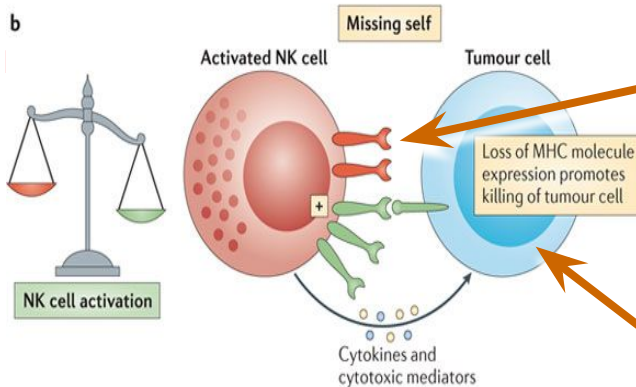
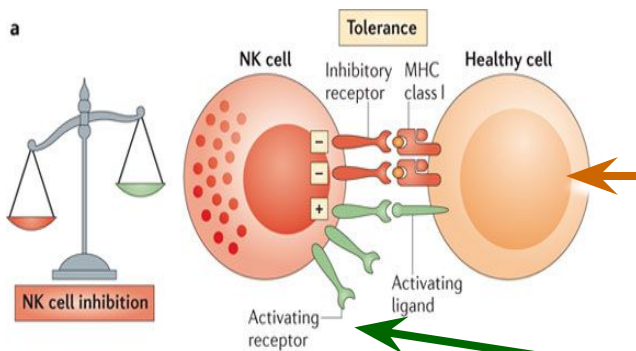
**NK отличают зараженные и стрессированные клетки от нормальных КЛ.**

**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**

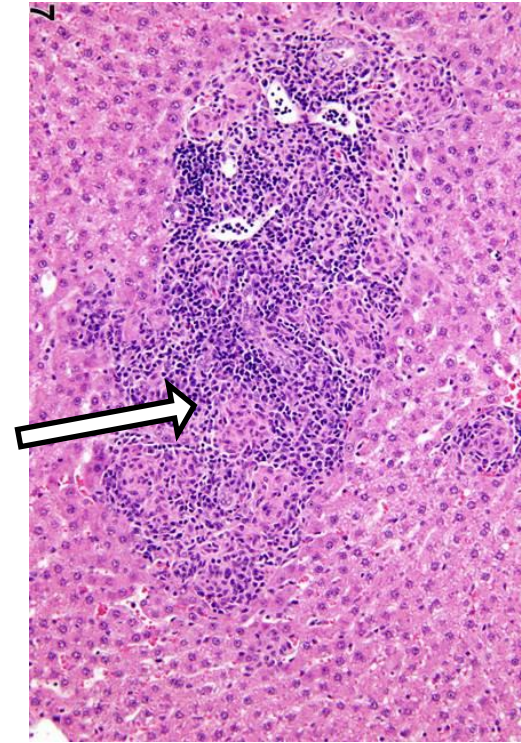
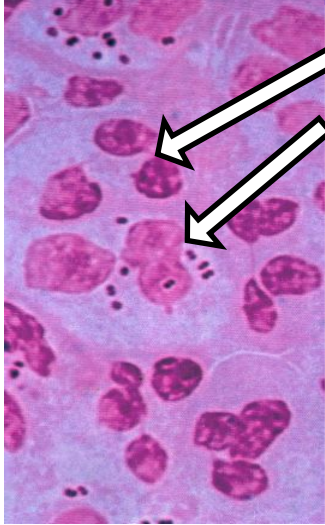
**плазмы, жидкости, лейкоцитов, которые выходят из крови в ткань в поврежденном месте и образуют воспалительный инфильтрат** (синие ядра лейкоцитов).

**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.

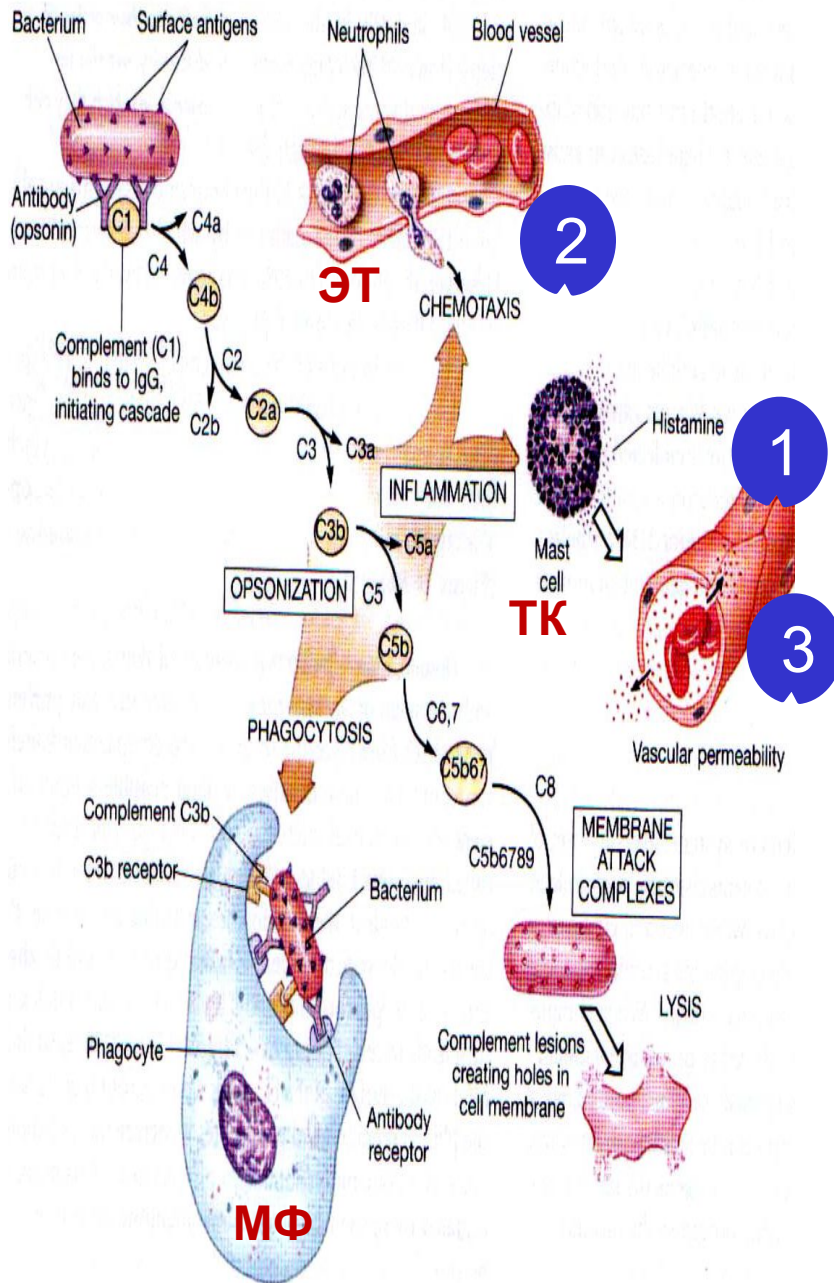




# **Начало воспаления. Первичное распознавание “не своего” и своих поврежденных клеток**

- 1. Системы врожденного иммунитета - комплемента 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)– микробные 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 кровеносных сосудах при воспалении включает:**

- 1) усиление кровотока** благодаря расширению артериол,
- 2) усиление адгезии** циркулирующих 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**

# РАМРs. Pathogen-Associated Molecular Patterns - Патоген-Ассоциированные Молекулярные Шаблоны

|                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| <b>Нуклеиновые кислоты</b>     | Одноцепочечные РНК (ss RNA)<br>Двухцепочечные РНК (ds RNA)<br>Неметилированные CpG (cytidine-guanine dinucleotide) последовательности ДНК | <b>Вирусы</b><br><b>Вирусы, бактерии</b><br> |
| <b>Белки</b>                   | <b>Пилин</b><br><b>Флагеллин</b><br><b>N-формилметионин</b>   | <b>Бактерии</b><br>                          |
| <b>Липиды клеточной стенки</b> | <b>ЛПС</b><br><b>Липотейхоевая кислота</b><br>        | <b>Грамм-негативные бактерии</b><br><b>Грамм-позитивные</b>   |
| <b>Углеводы</b>                | <b>Маннан</b> (линейный полимер сахара маннозы)<br><b>Дектиновые глюканы</b>  | <b>Грибы, бактерии</b><br><b>Грибы</b><br> |

# DAMPs. Damage-Associated Molecular Patterns –

|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| Стресс-индуцированные белки | Белки теплового шока HSPs (heat shock proteins)               | Шапероны - их концентрация значительно повышается, если клетки подвергаются действию высокой температуры (42°C и более), метаболитических ядов и др. стрессорных факторов. HSPs реактивируют термически инактивированные ферменты (РНК-полимеразу и др.). |
| Ядерные белки               | HMGB1   |   |
| Кристаллы                   | Мононатриевые ураты   | Участвуют в развитии подагры (gout)   |
|                             | -Фибронектин<br>-Фибриноген<br>-Олигосахариды<br>Гиапуриновой |   |

# 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, цитоплазматических 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   |
|--|--|--------------------------------------|---|
| <b>Toll-like рецепторы (TLRs)</b>        | <u>Мембраны</u> (плазматические и эндосом) В-клеток, фагоцитов, дендритных, эндотелиальных клеток. | TLRs 1-9                             | Разные микробные молекулы - ЛПС, пептидогликаны, вирусные нуклеиновые кислоты.                          |
| <b>NOD-like рецепторы (NLRs)</b>         | <u>Цитоплазма</u> фагоцитов, эпителиальных и др. клеток.   | NOD 1/2, NALP фамилля(инфлам-масомы) | Пептидогликан, Флагеллин, ЛПС, МДП бактерий. Кристаллы уратов, продукты распада клеток.                 |
| <b>RIG-like (RLRs)</b>                   | <u>Цитоплазма</u> фагоцитов и др. клеток.  | RIG-1, MDA-5                         | Вирусные нуклеиновые кислоты (РНК).   |
| <b>Лектино-подобные рецепторы С-типа</b> | <u>Цитоплазматические мембраны</u> фагоцитов.  | Маннозный рецептор                   | Углеводы микробов с терминальными остатками маннозы и фруктозы. <b>Глюканы клеточных стенок грибов.</b> |
| <b>Рецепторы мусорщики</b>               | Цитоплазматические <u>мембраны</u> фагоцитов.  | CD36 (Scavenger)                     | Микробные диацилглицериды   |
| <b>N -Formyl</b>                         | Цитоплазматические   | FPR, FPRL1                           | Пептиды, несущие групп-   |

# PRRs, Toll-like рецепторы (TLRs)

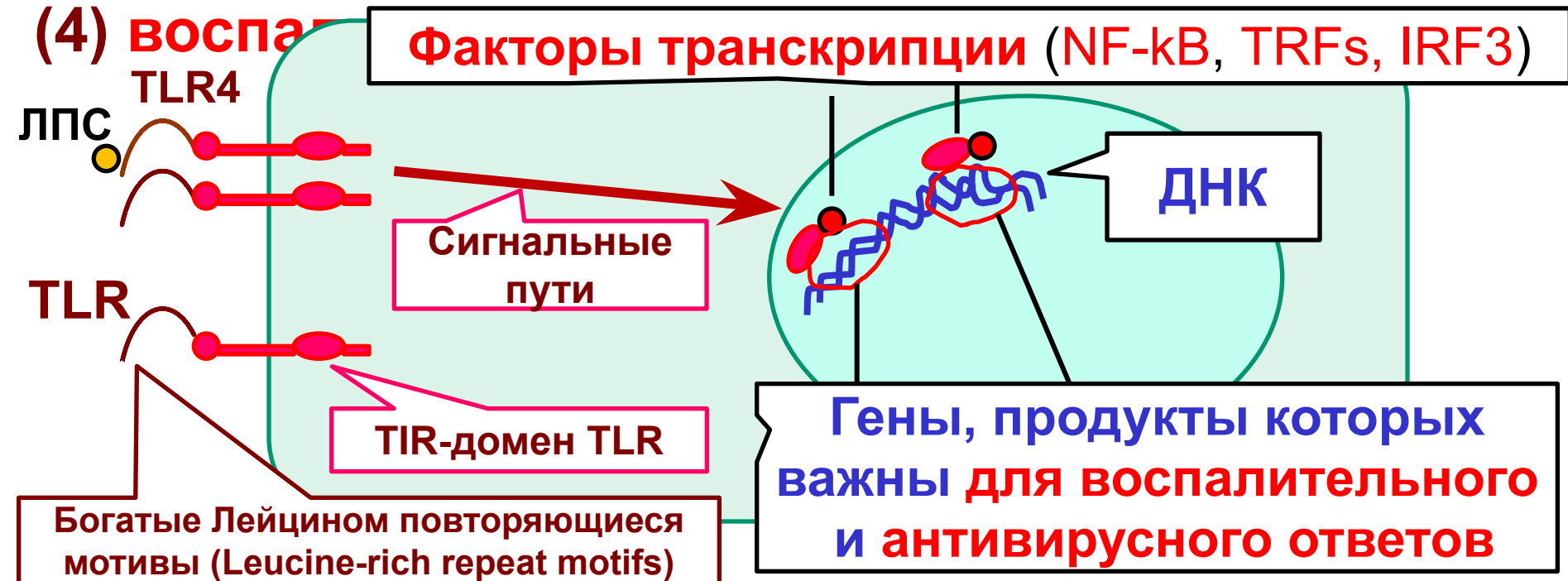
| Рецептор     | РАМР/DAMP лиганды   |
|--------------|---|
| <b>TLR1</b>  | Липопептиды бактерий (бактерии, микобактерии)   |
| <b>TLR2</b>  | Липопептиды бактерий, Пептидогликан, HSP (heat shock protein hsp70) человека, <b>зимозан грибов</b>               |
| <b>TLR3</b>  | Вирусные двухцепочечные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

# Toll-like рецепторы (TLRs) и их **сигнальные пути**

## Распознавание микробных лигандов (PAMPs)

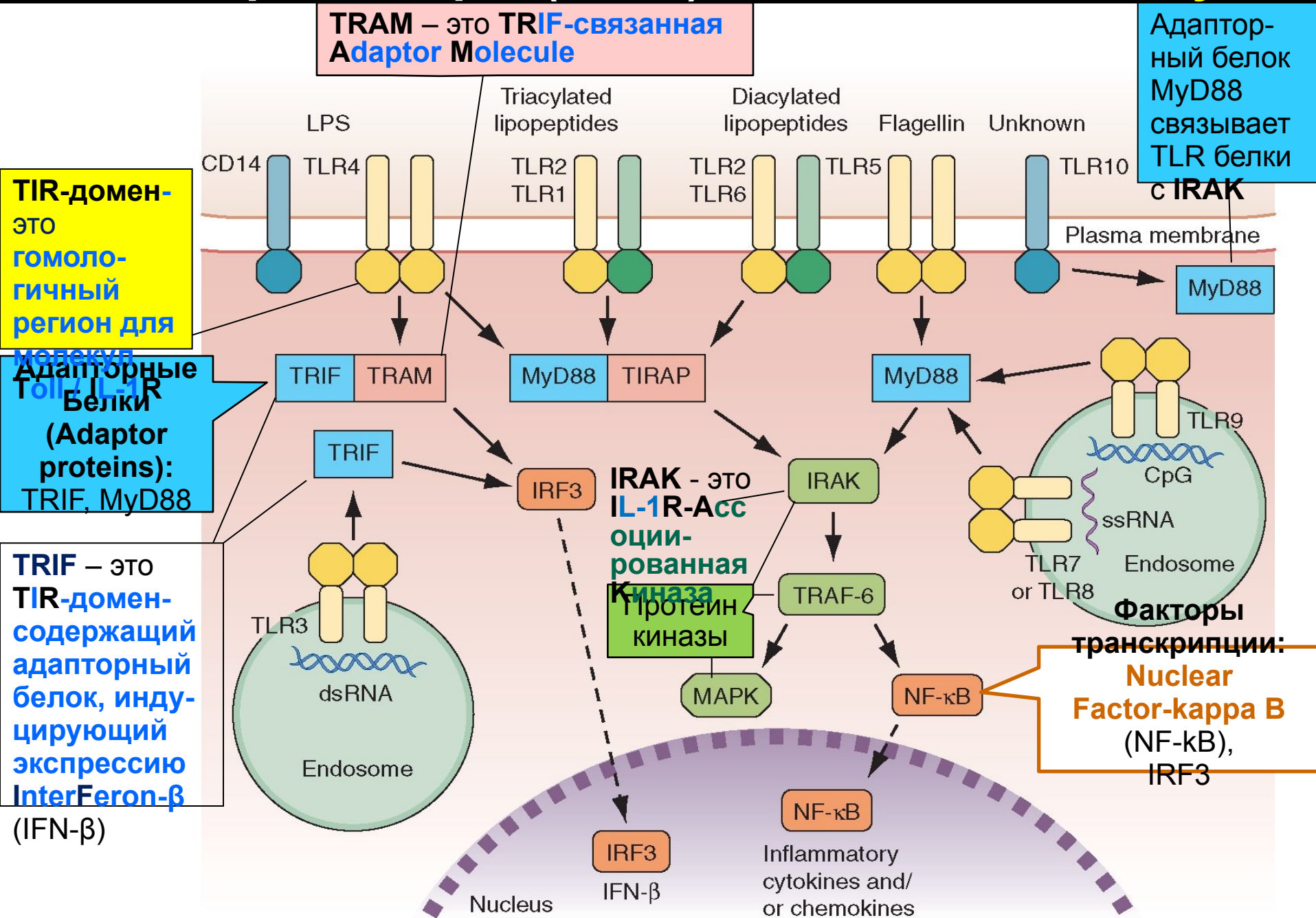
рецепторами TLR приводит к:

- (1) **активации** нескольких **сигнальных путей** и, в результате, к
- (2) **активации** факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, TRFs, IRF3), что индуцирует
- (3) **экспрессию генов**, продукты которых важны для
- (4) **воспаления**





# Toll-like рецепторы (TLRs) и их сигнальные пути

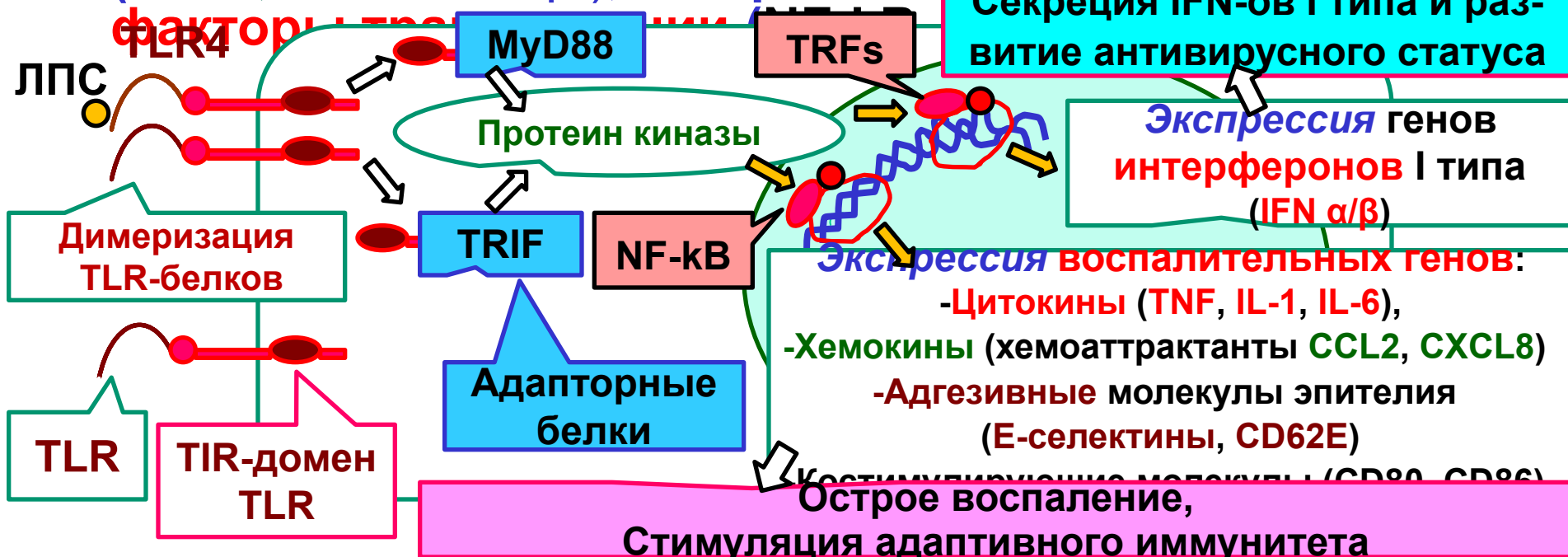


# Эффект TLR-распознавания лигандов РAMP/DAMP

**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 **адапторных белков** (TRIF и/или MyD88), которые усиливают **мобилизацию и активацию** различных протеинкиназ (IRAK, TRAF6 и др.), которые **активируют** различные



# PRR, Растворимые Pattern-Recognition Receptors

| PRRs        | Локализация | Примеры                       | РАМР/DAMP лиганды  |
|-------------|-------------|-------------------------------|--|
| Пентраксины | Плазма      | С-реактивный белок            | Фосфорилхолин и Фосфатидилэтаноламин микробов  |
| Коллектины  | Плазма      | Манноза-связывающий лектин    | Углеводы с терминальной маннозой и фруктозой   |
|             | Альвеолы    | Белки сурфактанта SP-A и SP-D | Различные микробные структуры  |
| Фиколины    | Плазма      | Фиколин                       | N-ацетилглюкозамин и Липотейхоевая кислота – компоненты клеточной стенки грам-положительных бактерий |
| Комплемент  | Плазма      | C3                            | Микробные поверхности (ЛПС и др. лиганды)  |
| Нату-       | Плазма      | IgM                           | Фосфорилхолин поверхности микробов   |

# Активация воспаления Провоспалительными Цитокинами

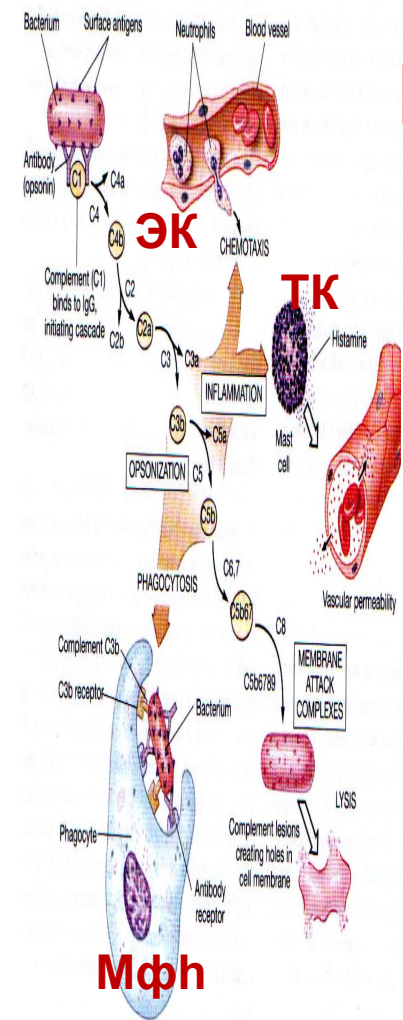
Все обратимые изменения в кровеносных сосудах в инфицированных тканях

(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 **РАМР** и **DAMP**.

Главные провоспалительные цитокины и фактор некроза опухоли



# Главные провоспалительные цитокины

| Цитокин  | Размер                             | Главные клетки-производители  | Главные клетки-мишени (Биологический эффект)   |
|--|------------------------------------|-------------------------------|--|
| ФНО<br>Фактор некроза опухоли (TNF), tumor necrosis factor | 17kD, 51kD<br>гомо-<br>три-<br>мер | Макрофаги,<br><br>Т лимфоциты | Эндотелиоциты (воспаление, коагуляция);<br>Нейтрофилы (активация);<br>Гипоталамус (лихорадка);<br>Печень (синтез <i>белков острой фазы</i> - лимитируют распространение микробов или стимулируют иммунный ответ хозяина: С-реактивный белок, $\alpha_1$ -антитрипсин, $\alpha_2$ -макроглобулин, фибриноген, сывороточный амилоид А - белок);<br>Мышцы, Жир (катаболизм – кахексия); |

# Главные провоспалительные цитокины

| Цито-Кин                          | Раз-мер  | Клетки произ-води-тели                                  | Главные клетки-мишени (Биологический эффект)  |
|-----------------------------------|--|---|---|
| <b>ИЛ-1 (IL-1), Интерлейкин-1</b> | <b>17kD</b><br>зрелая форма,<br><br><b>33-kD</b><br>предшественник | <b>Макрофаги, Эндотелиоциты, некоторые кл. Эпителия</b> | <b>Эндотелиоциты</b> (активация → воспаление, коагуляция);<br><b>Гипоталамус</b> (лихорадка);<br><b>Печень</b> (синтез <i>белков острой фазы</i> - лимитируют распространение микробов или стимулируют иммунный ответ хозяина: <b>С-реактивный белок, <math>\alpha_1</math>-антитрипсин, <math>\alpha_2</math>-макроглобулин, фибриноген, сывороточный амилоид А - белок</b> ); |
| <b>ИЛ-6 (IL-6), Интерлейкин-6</b> | <b>19-23 kD</b>  | <b>Макрофаги, Эндотелиоциты</b>                         | <b>Печень</b> (синтез <i>белков острой фазы</i> );<br><b>В лимфоциты</b> (пролиферация антитело-продуцирующих клеток)   |