

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

Введение в ИММУНОЛОГИЮ.



Иммунные механизмы воспаления.

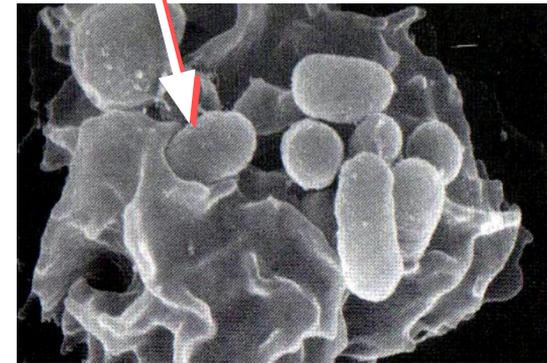
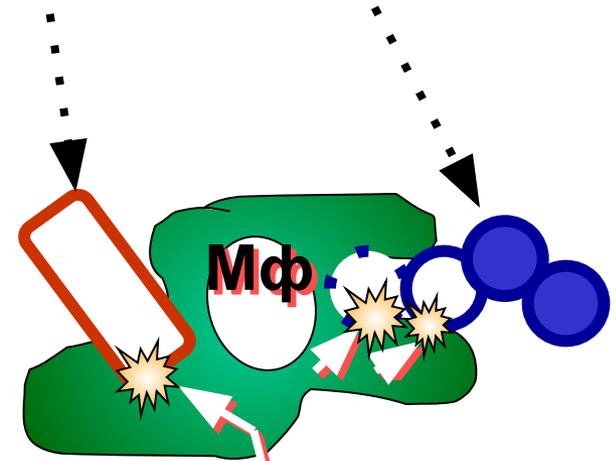
Первичное распознавание “чужого” и “измененного своего”.

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



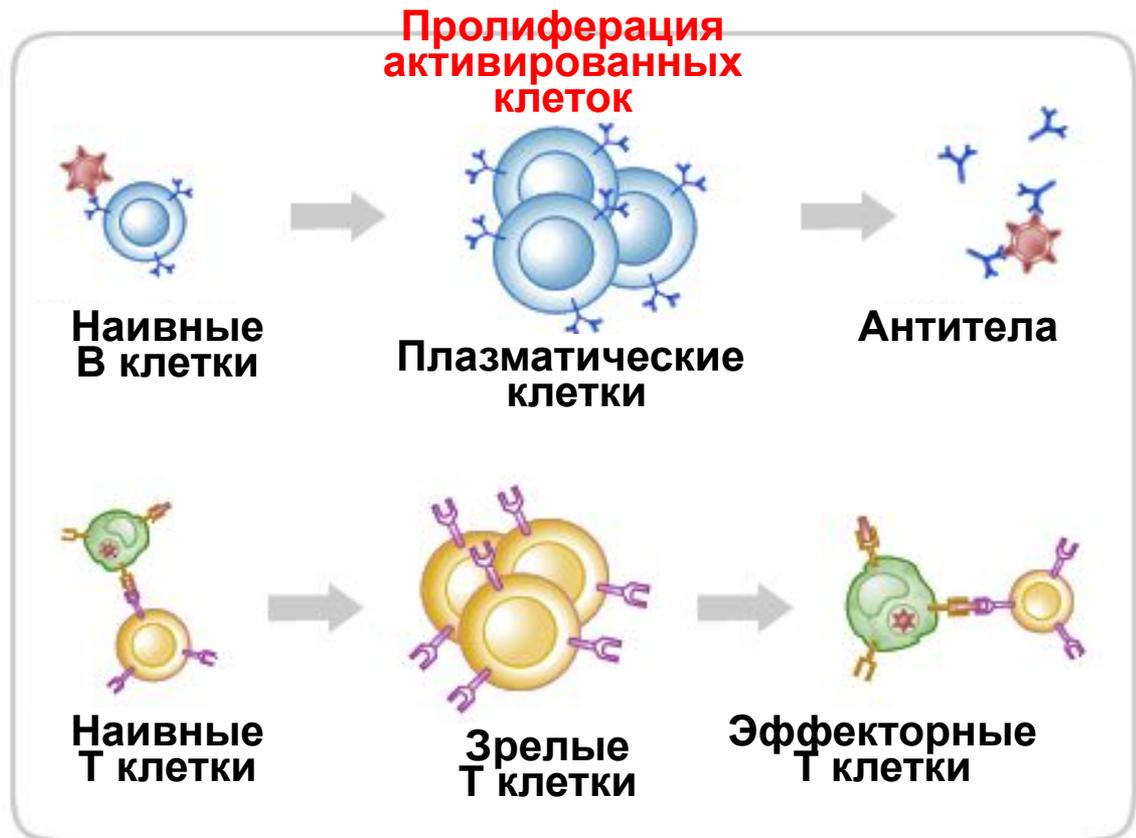
Часы

0

6

12

Приобретенный иммунитет – ЛИМФОЦИТЫ



Дни

1

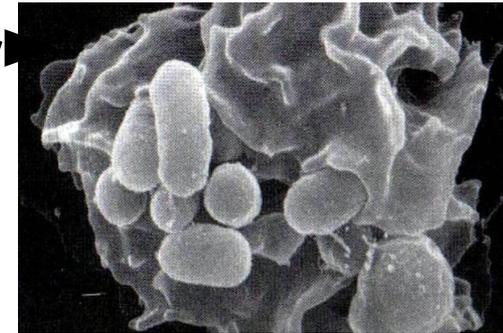
3

5

Time after infection

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.**

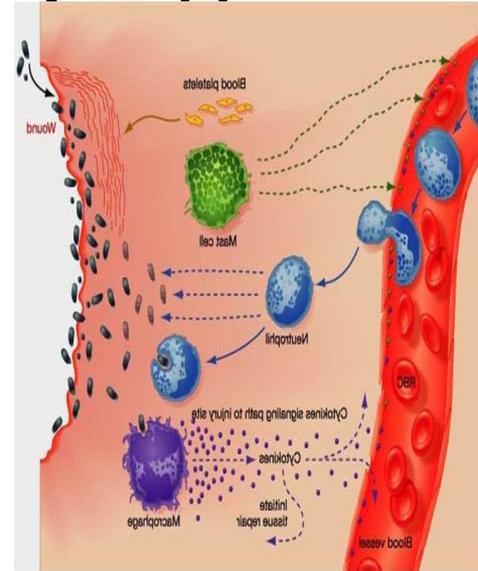




Воспаление-сумма изменений
в тканях в ответ на повреждение
или инфекцию.

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

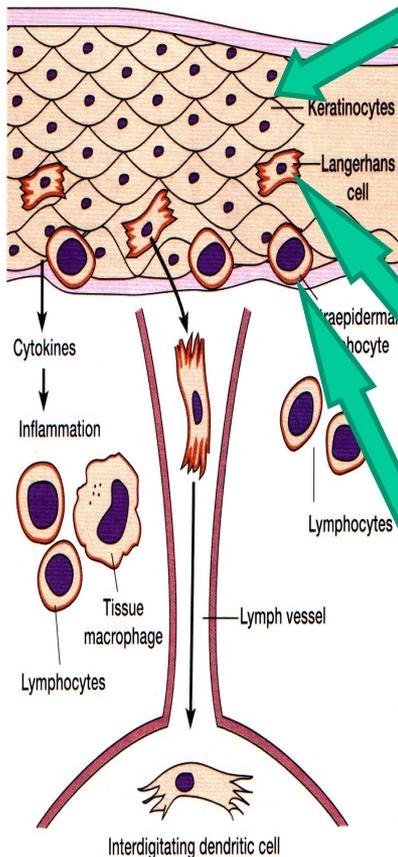
Физические барьерные факторы

Система

**Механизмы и
клетки**

**Химические
вещества**

Кожа



Десквамация

(слущивание),

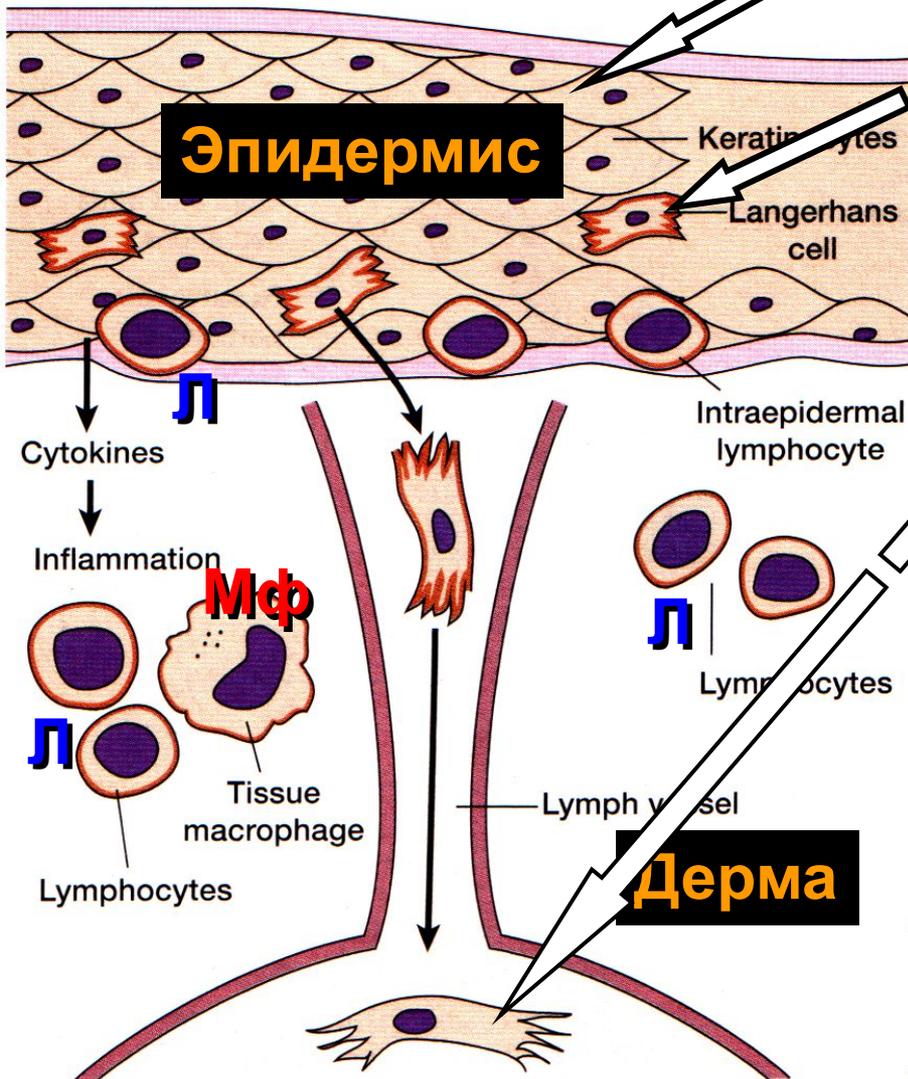
**Толстый слой
кератиноцитов,**

**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;

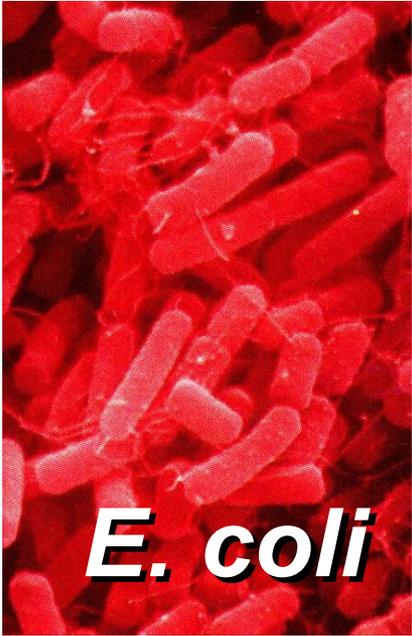
Дендритные клетки представляют антиген **Т** клеткам - взаимосвязь **Неспецифической Резистентности** и **специфического иммунитета**;

Внутрикожные лимфоциты (Л) - **Т** клетки;

Макрофаги (Мф) дермы фагоцитируют микробы.

Лимфатический узел (ЛУ)

Микрофлора тела человека

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

Физические барьерные факторы

Система

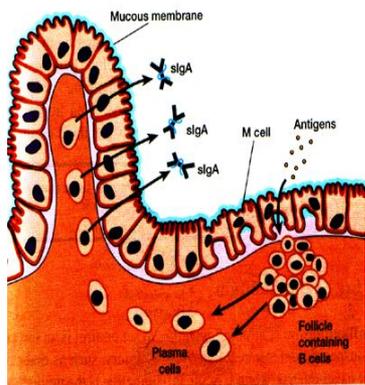
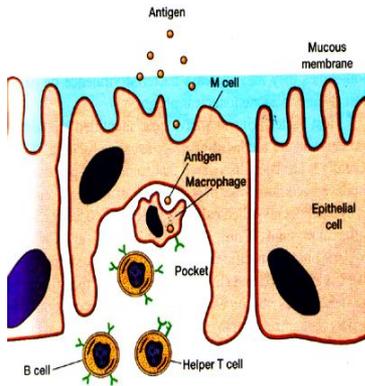
Механизмы и клетки

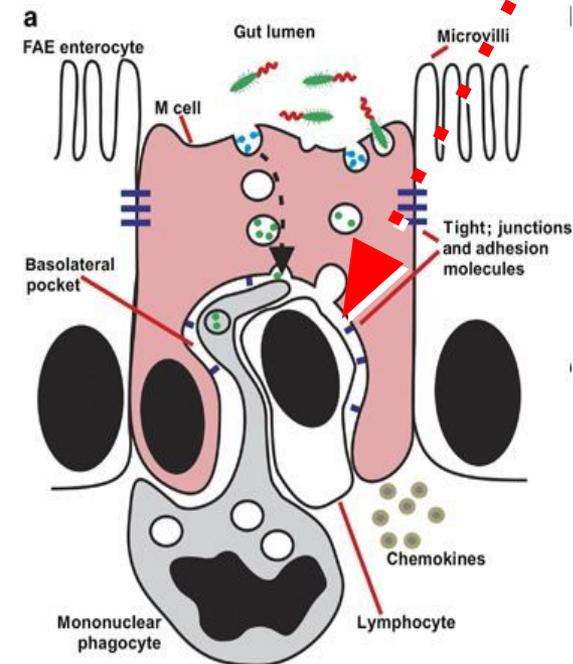
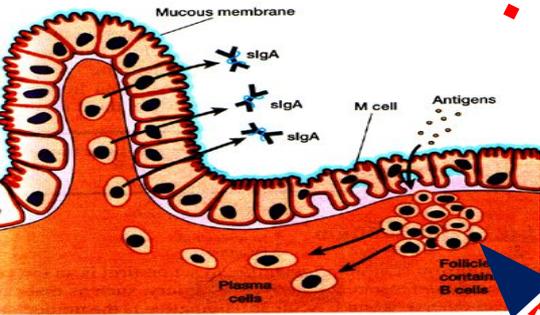
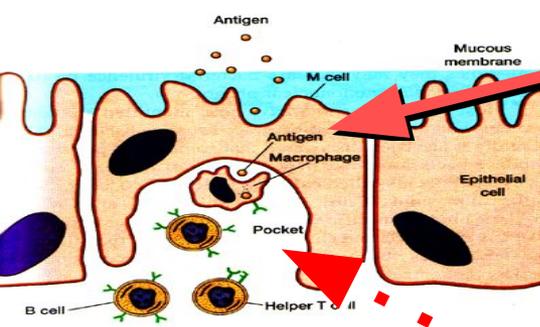
Химические вещества

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 Мукоза-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

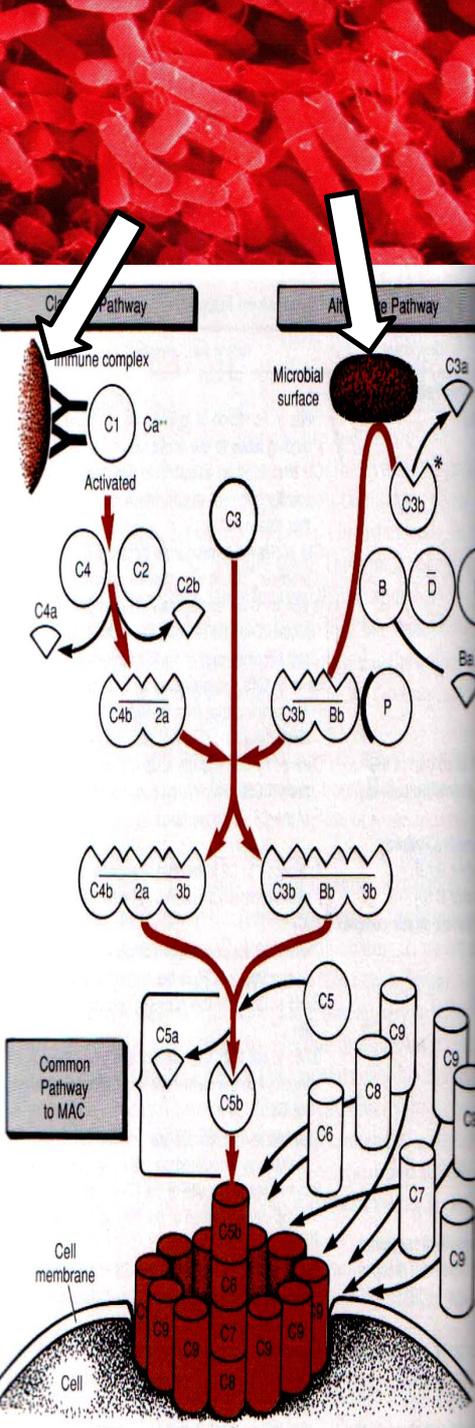
Комплемент:

важный бактерицидный компонент врожденного иммунитета.

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

Основные функции:

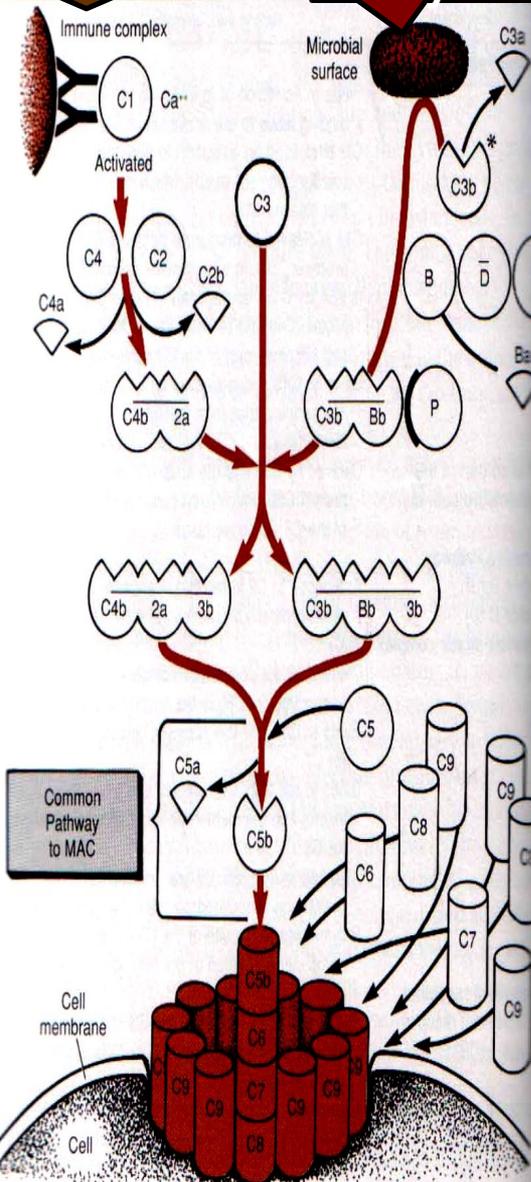
- (1) Прямой **лизис** бактерий;
- (2) Продукция веществ – **хемоаттрактантов** фагоцитов;
- (3) Продукция **медиаторов** воспаления;
- (4) **Опсонизация**, т.е. продукция веществ, усиливающих эффективность фагоцитоза.



Система Комплемента (Ск)

Классический путь

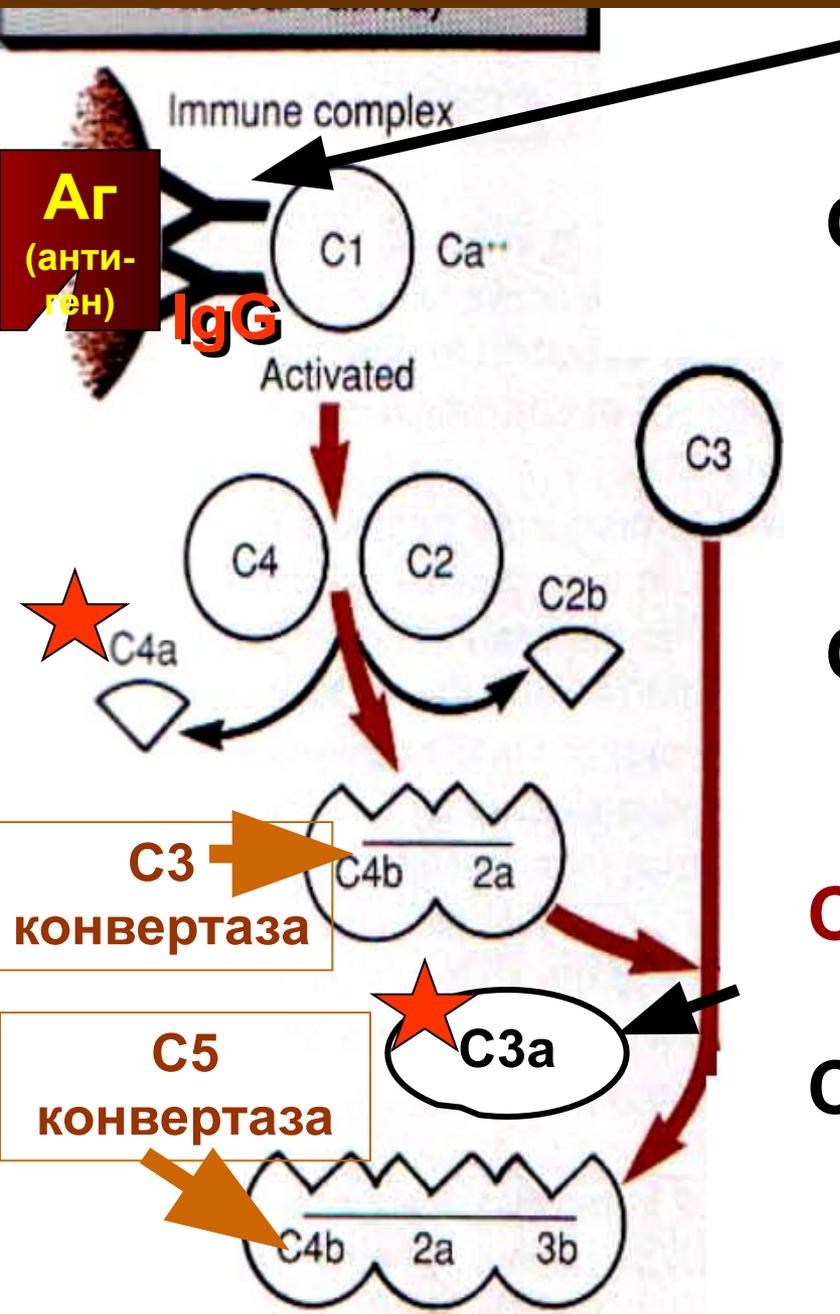
Альтернативный путь



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.

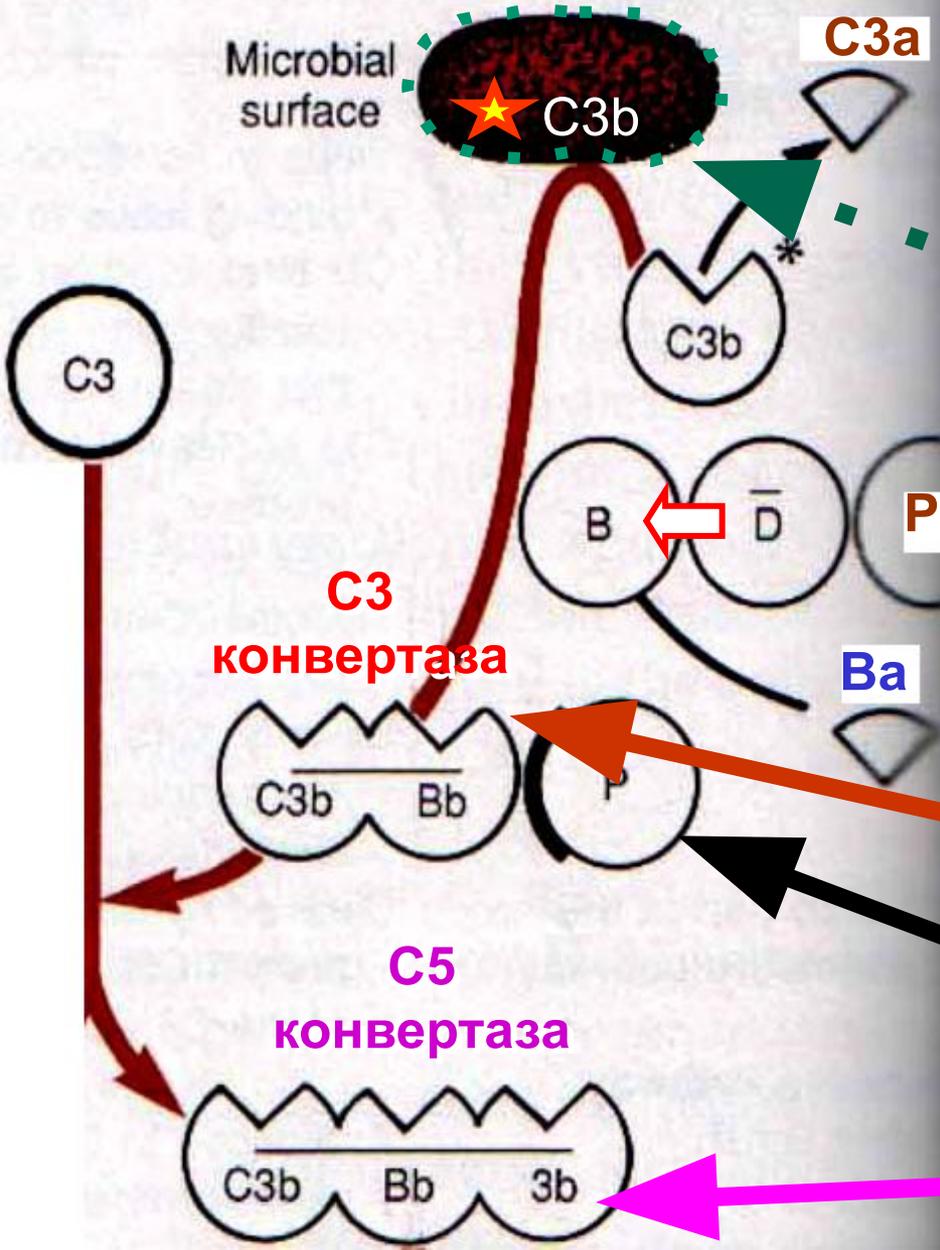
C1 связывается с комплексом, активируется и **расщепляет C4 на C4a (анафилатоксин)** и **C4b** - связывается с мембраной клетки.

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

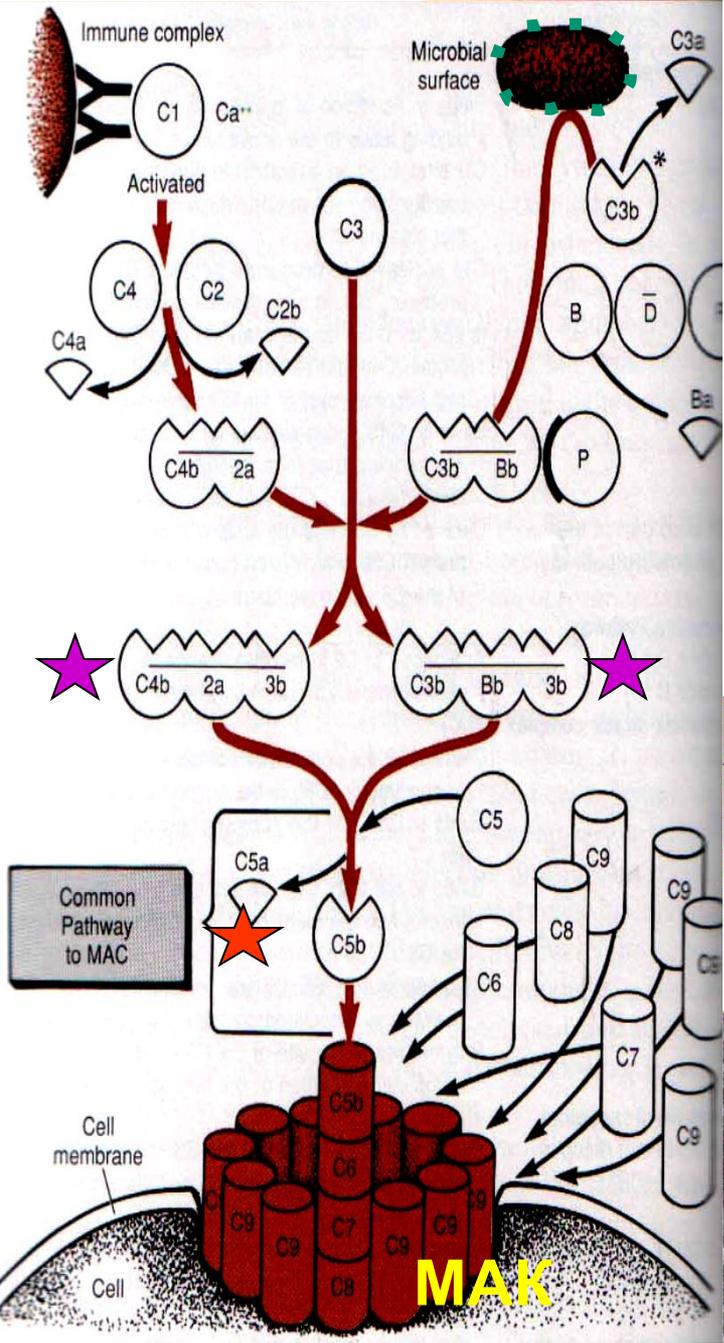


C3b в малых количествах спонтанно образуется в крови, но быстро разрушается.

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**.

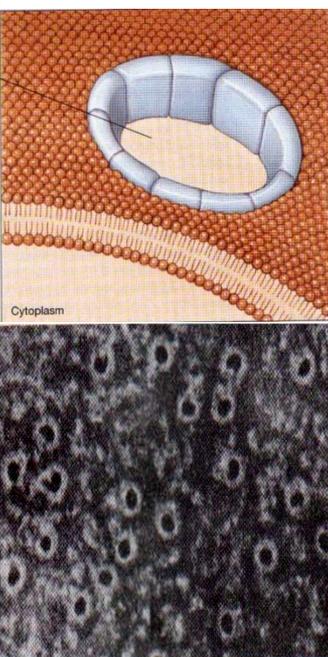
C3 конвертаза гидролизует новую порцию **C3** и образует **C5 конвертазу**.

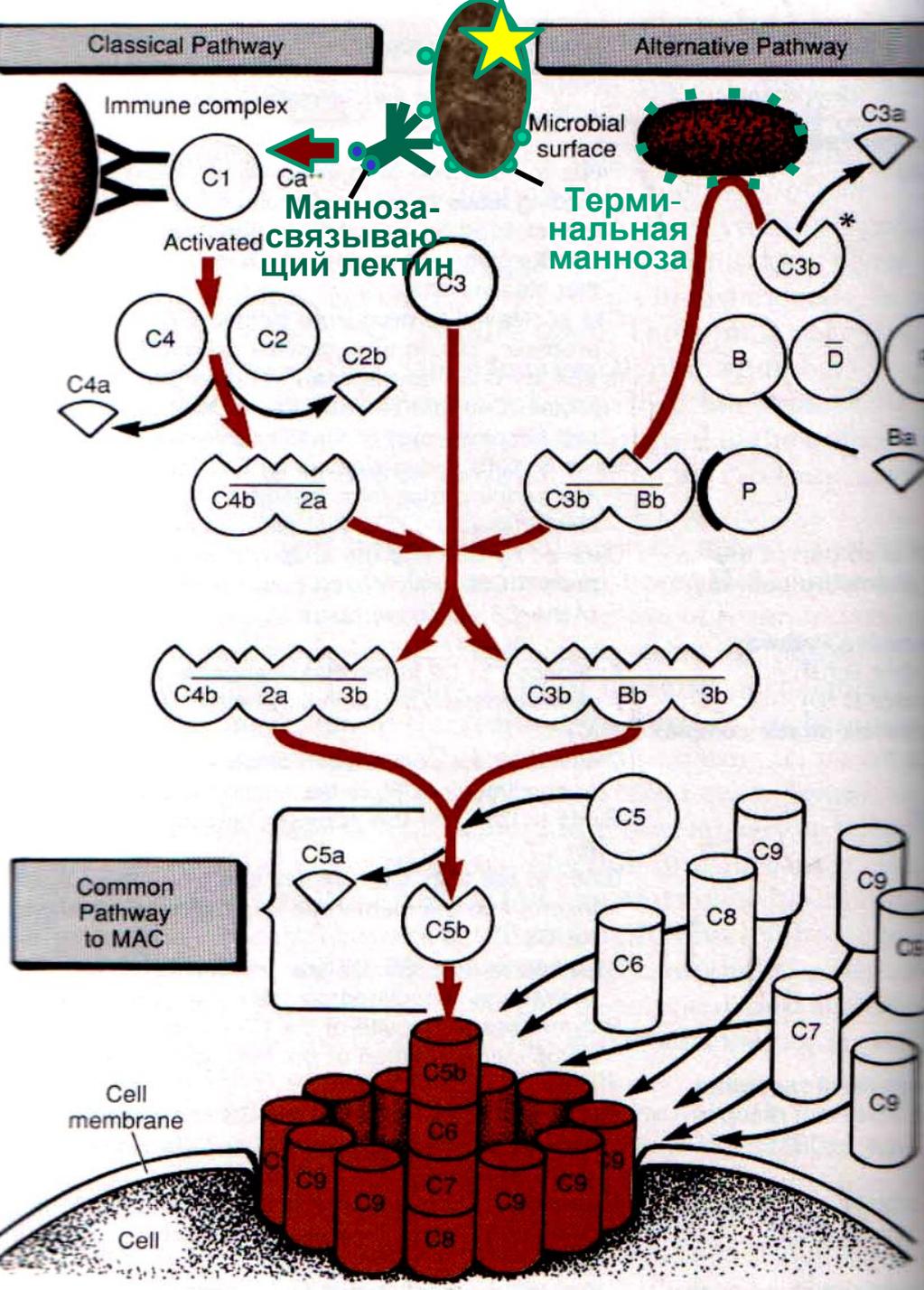


C5 конвертаза ★ во всех путях расщепляет **C5** на **C5a** ★ (анафилатоксин и хемоаттрактант) и **C5b**. **C5b** участвует в образовании финального продукта – мембраноатакующего комплекса (МАК).

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 (★).

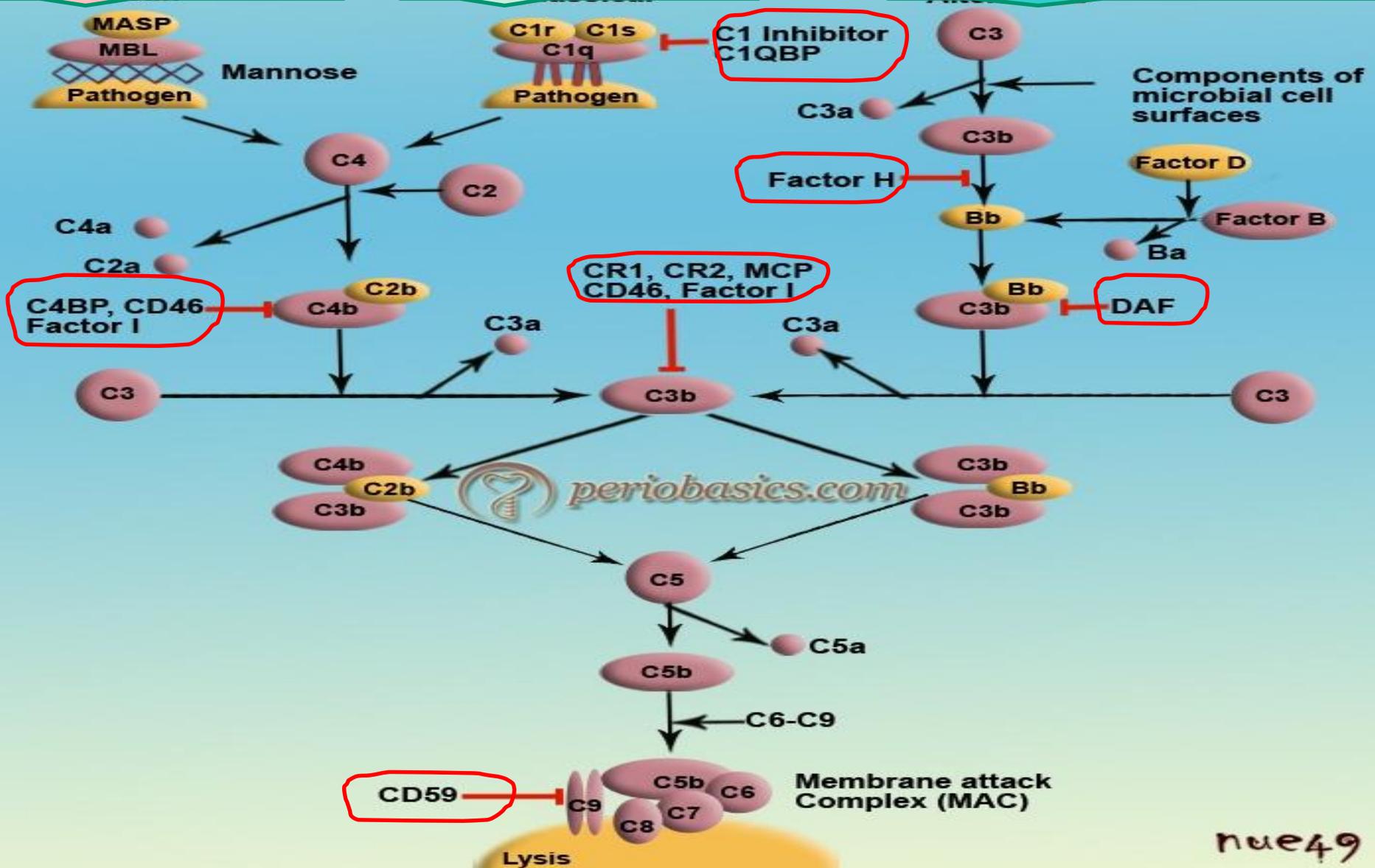
Последний запускается манозасвязывающим белком (лектином) человека, который реагирует с остатками маннозы в

Ингибиторы (⊥) Системы Комплекта

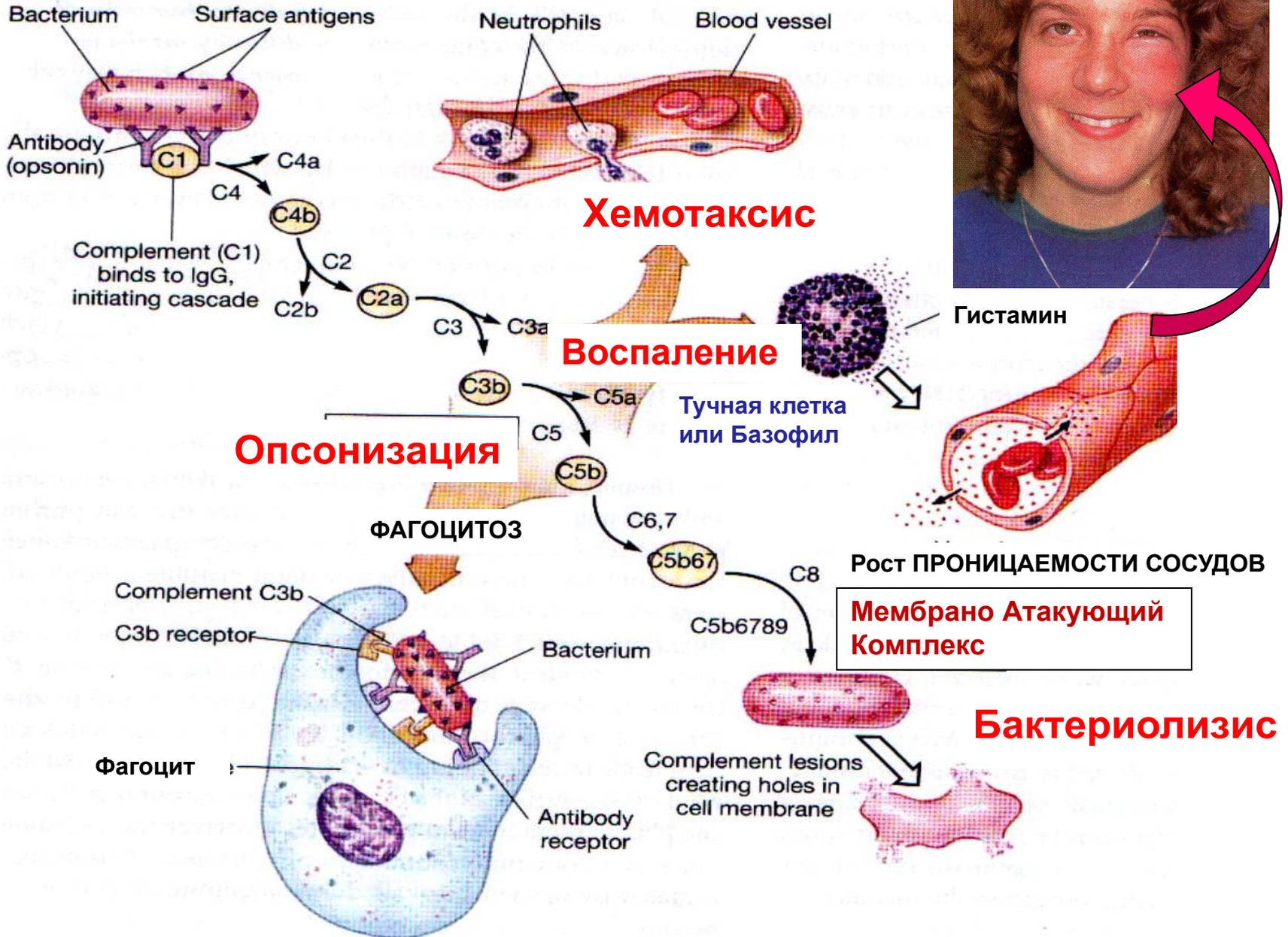
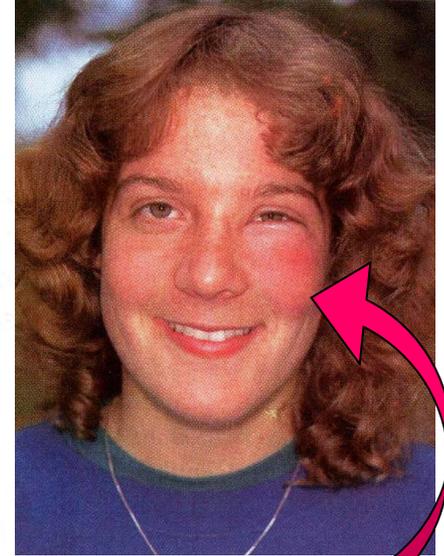
Лектиновый путь

Классический путь

Альтернативный путь



Эффекты комплемента



Интерферон (ИФН)

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

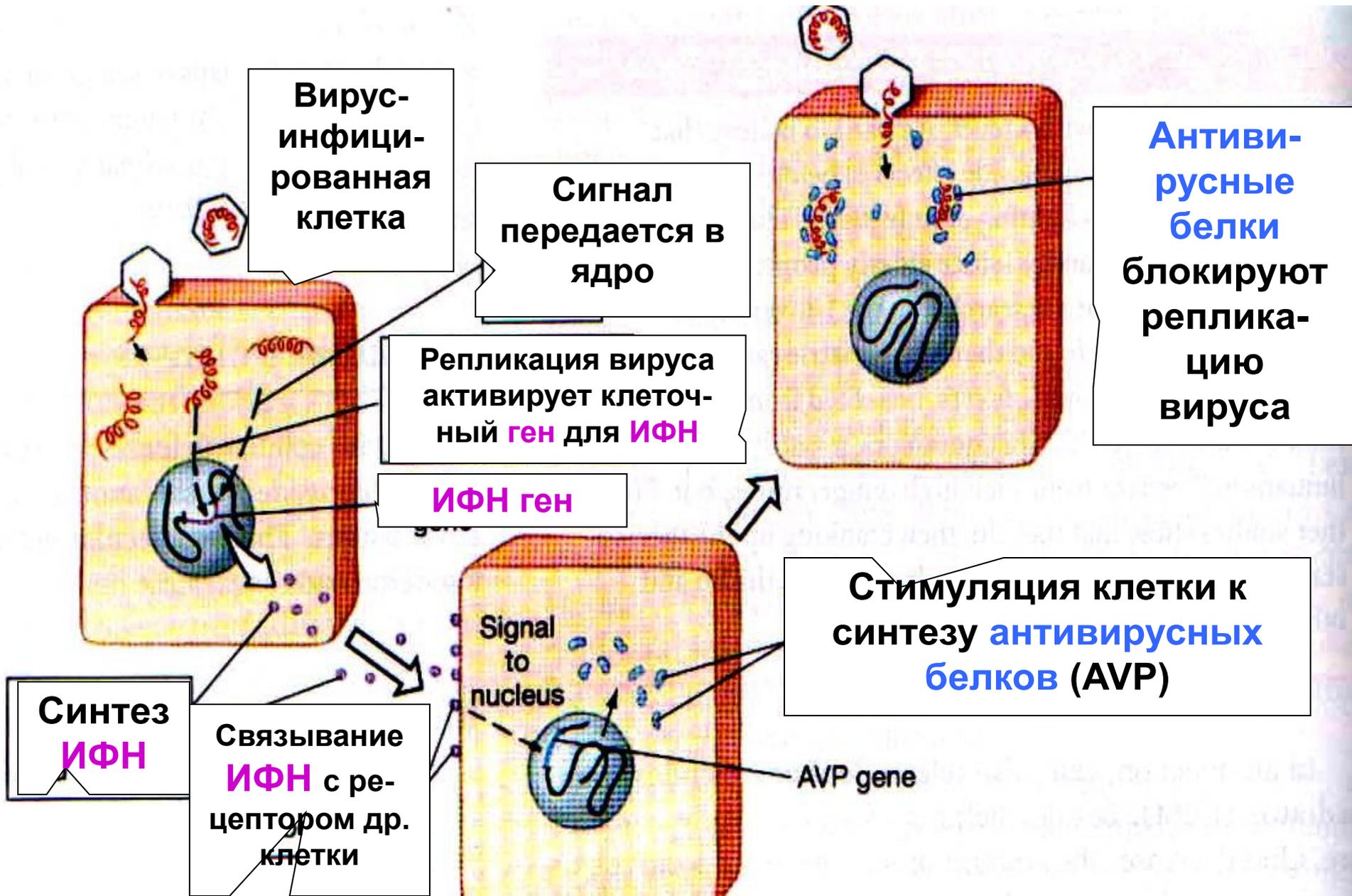
Они подразделяются на **три группы**:

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 α 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)

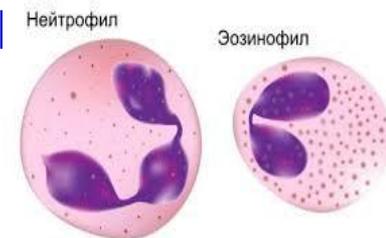
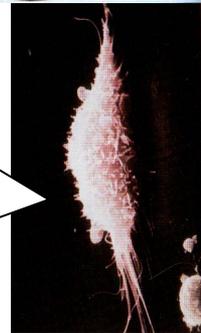
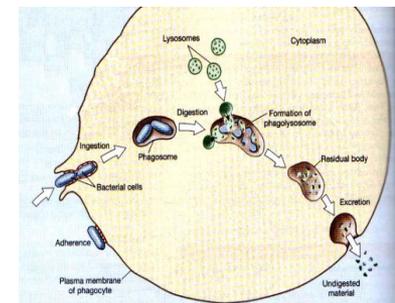
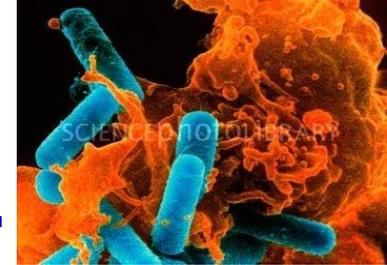
моноциты крови и тканевые макрофаги
(Мф). Они двигаются в очаг воспаления
под действием хемоаттрактантов (ХА).

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:

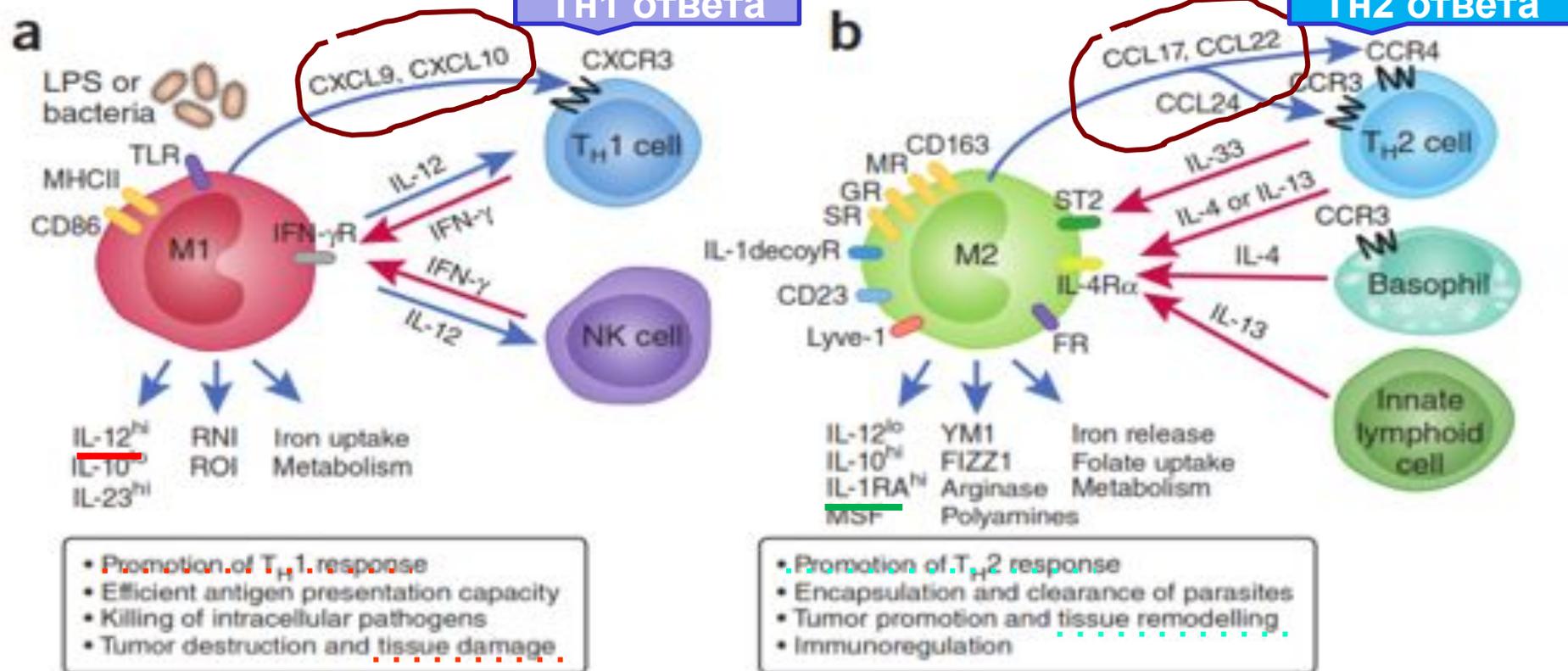
- (1) **распознавания микробов** клетками человека через различные **клеточные рецепторы**,
- (2) наличия уже **выделенных разных хемокинов** и
- (3) под действием **провоспалительных цитокинов**:
TNF (ФНО -фактор некроза опухоли),
IL-1 (ИЛ-1 – интерлейкин 1), **IL-12**.

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



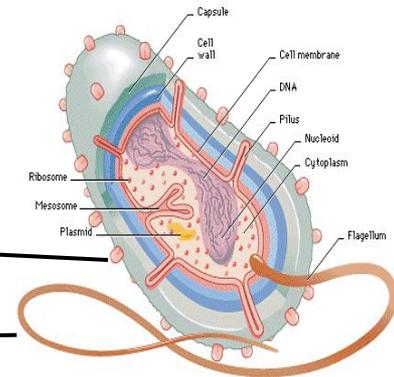
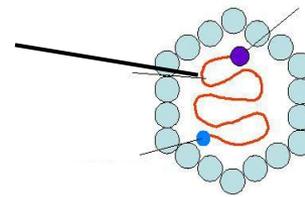
Распознавание микробов и собственных поврежденных клеток

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:

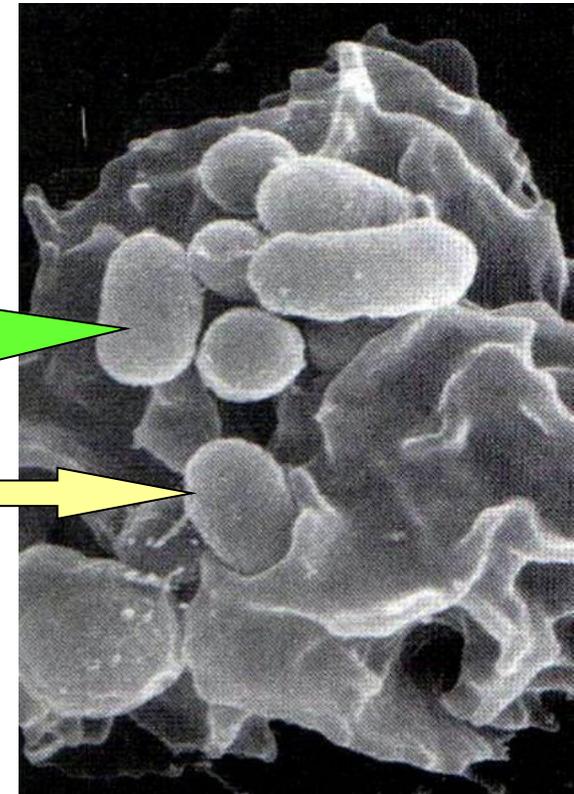
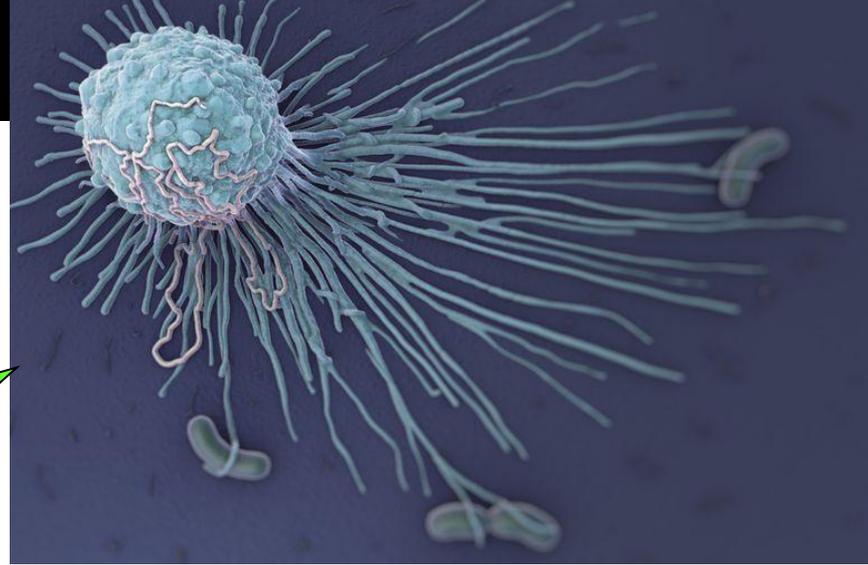
(1) Миграция

(хемотаксис под действием
хемокинов);

(2) Адсорбция МО;

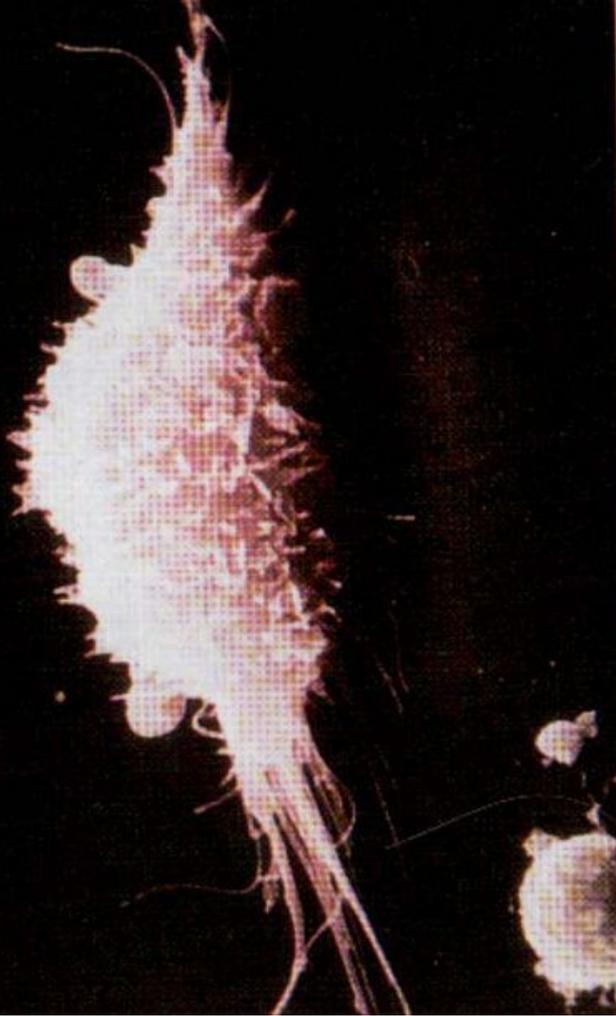
(3) Поглощение МО;

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



Миграция

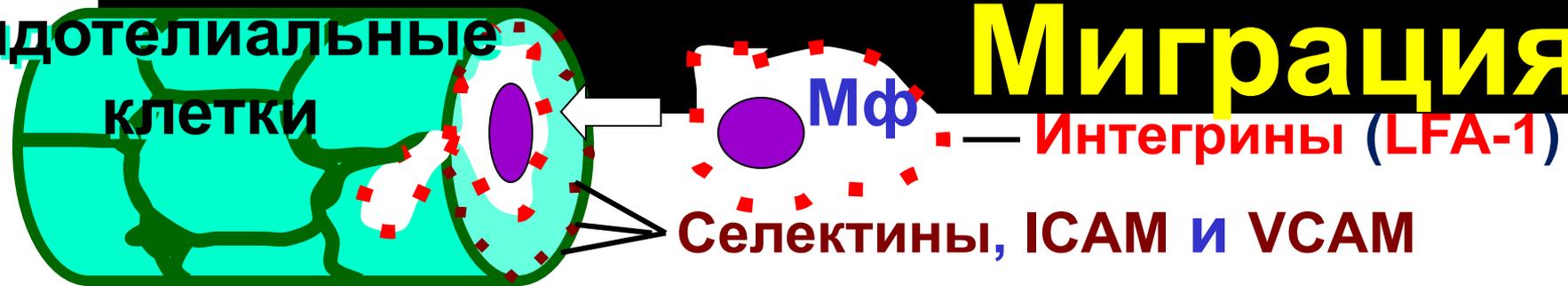
Фагоциты **двигаются**
амебоидно- мигрируют
в и из кровеносных
сосудов (**диапедез**)
под действием
хемоаттрактантов
(**хемокинов** CCL и
CXCL типов,
C3a и C5a фракций
системы комплемента
и др.).



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) опсонинам (С3b компонента, IgG антитела).

Опсонины облегчают связывание фагоцитов с МО и повышают эффективность фагоцитоза.

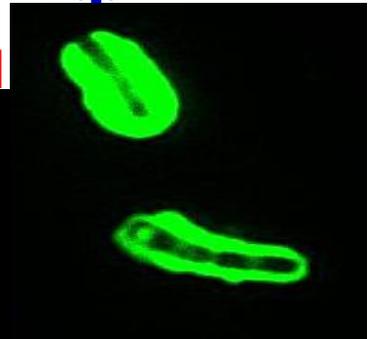
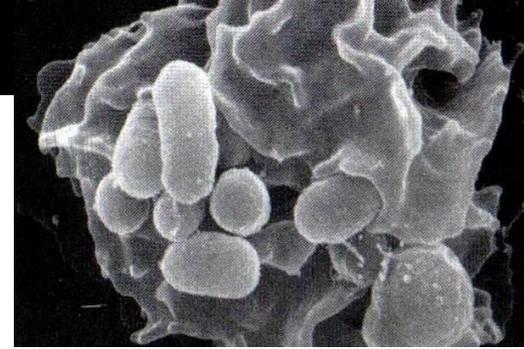
Если С3b компонент компонента или антитела (IgG) присоединяются к бактерии, то Мф

гораздо эффективнее адсорбирует м

Поглощение МО может быть

затруднено наличием у

бактерий капсул.

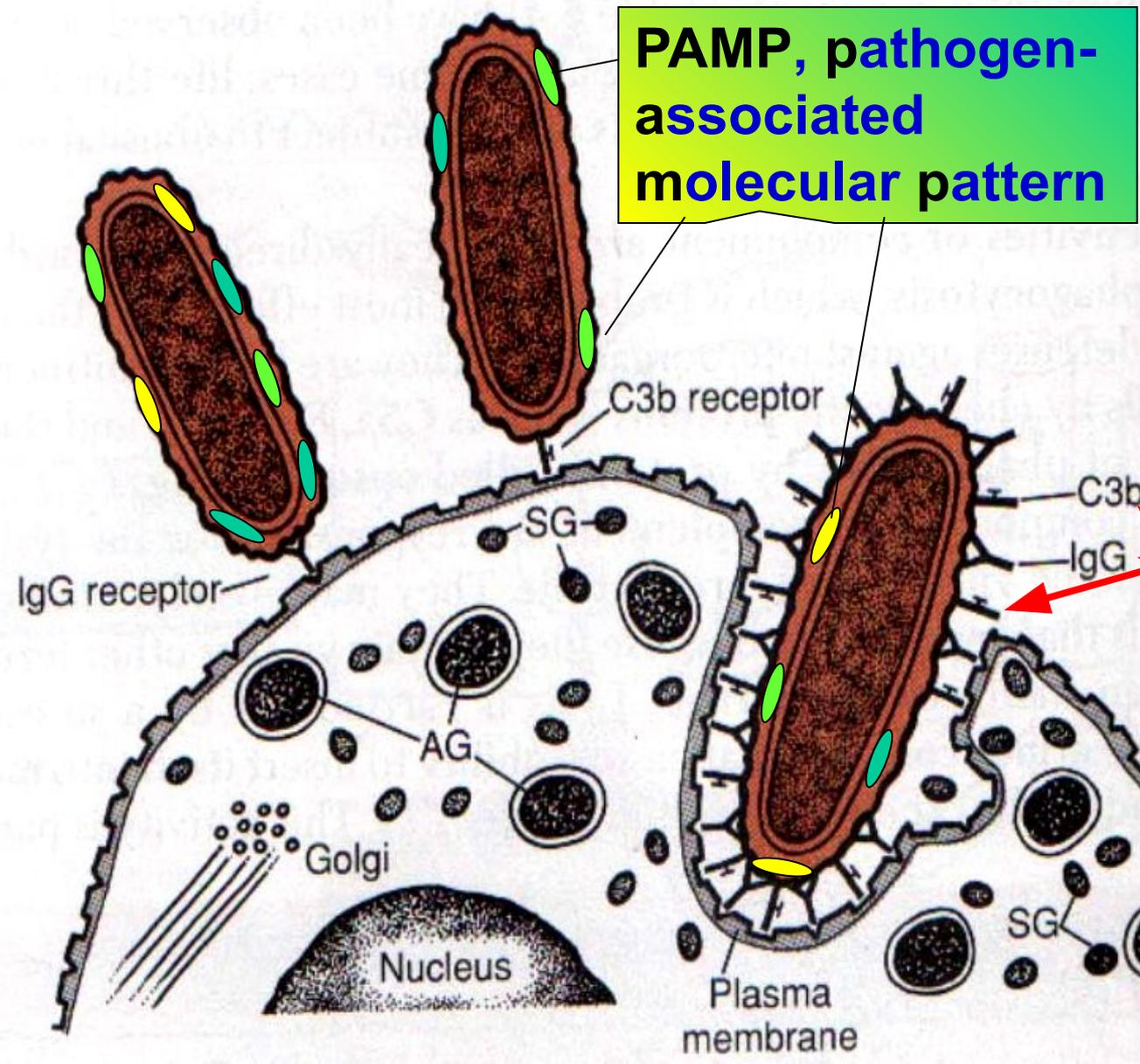


Адсорбция

Антитело IgG и/или C3b белок

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

AG-азурофильные гранулы,
SG-вторичные гранулы.

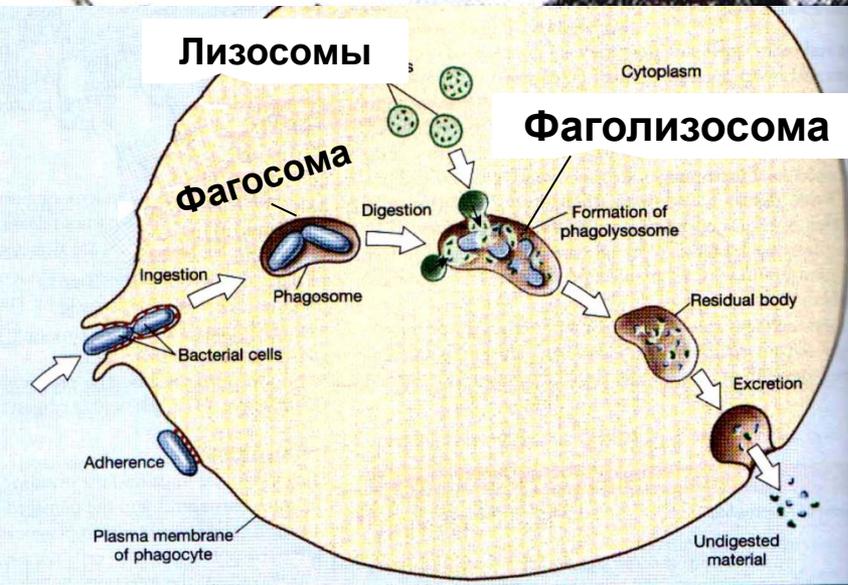


Поглощение и переваривание



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 синтезированные

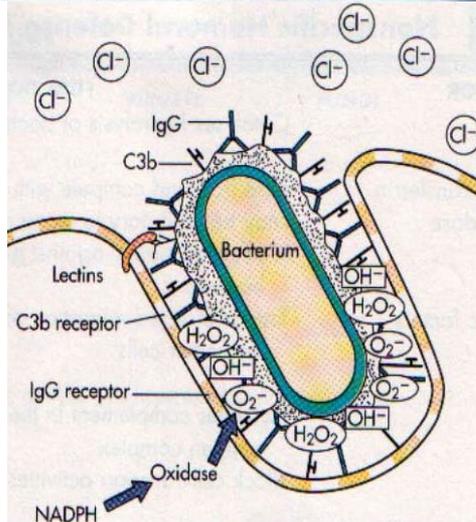
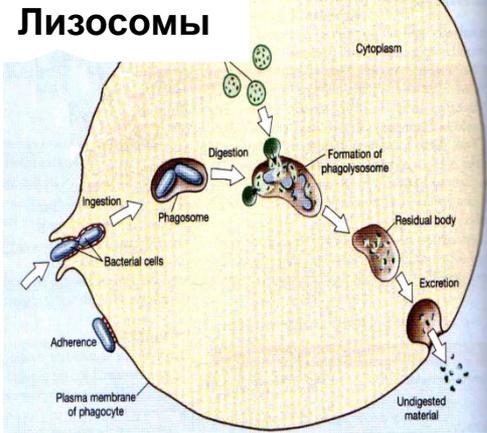
ферменты лизосом:

лизоцим (разрушает пептидогликан),

лактоферрин (связывает железо),

катионные белки (катепсин С),

протеазы, нуклеазы, липазы

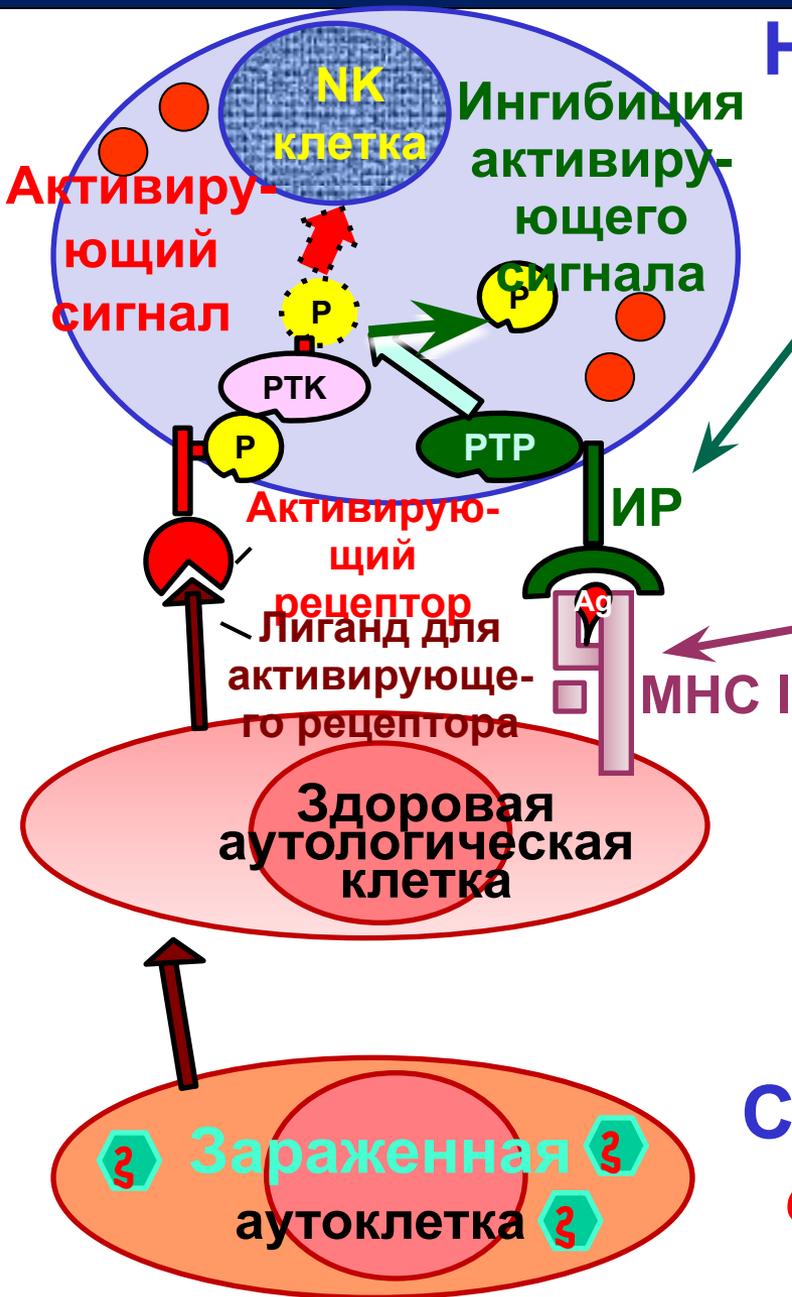


Лизосомальные гранулы могут выбрасывать ферменты как в фаголизосомы, так и во внеклеточное пространство

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. **NK** клетки опознают МНС I своими ингибиторными рецепторами (ИР) как маркеры своего.

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

Свойство **NK** 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

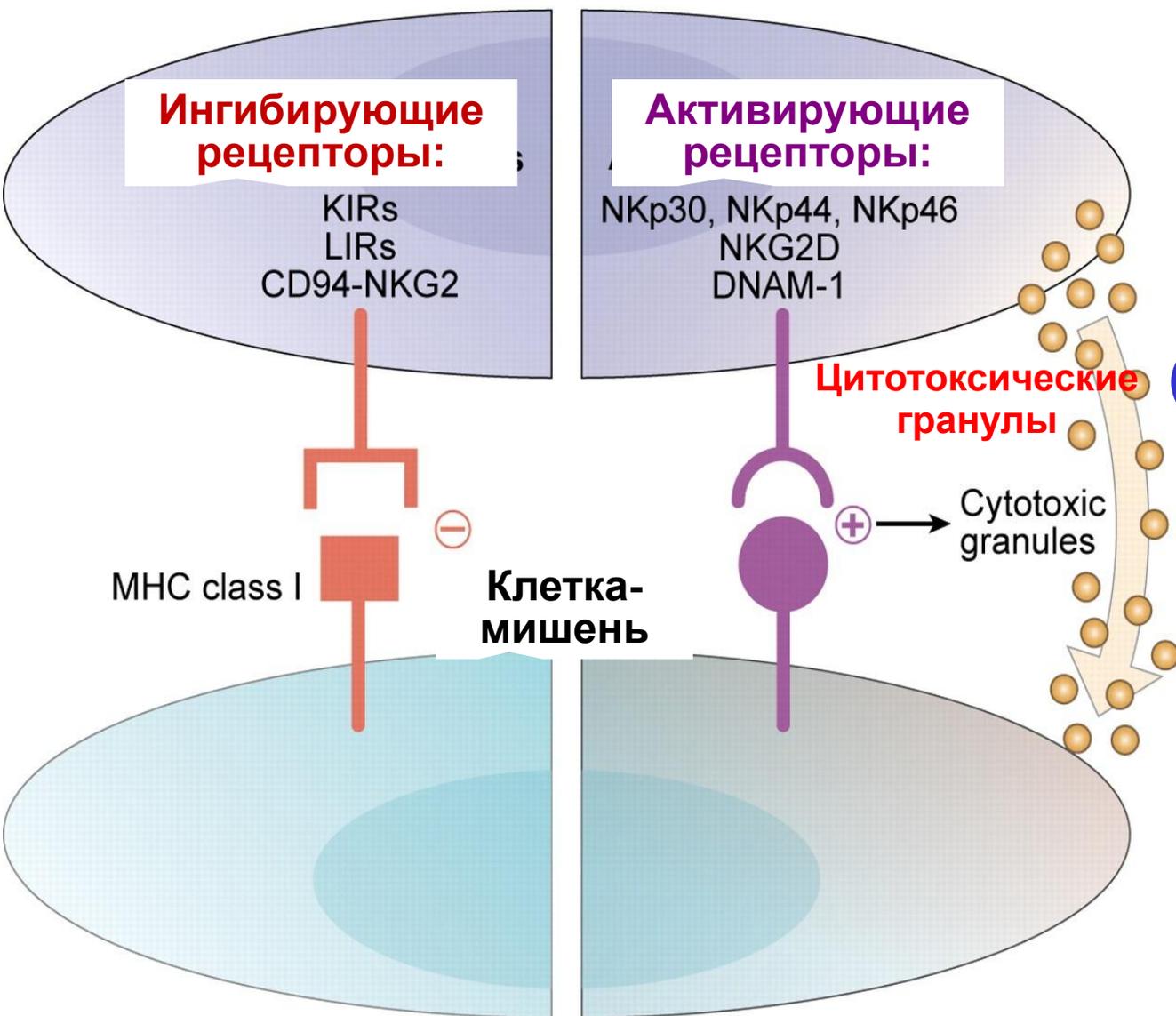
Цитотоксические гранулы

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)

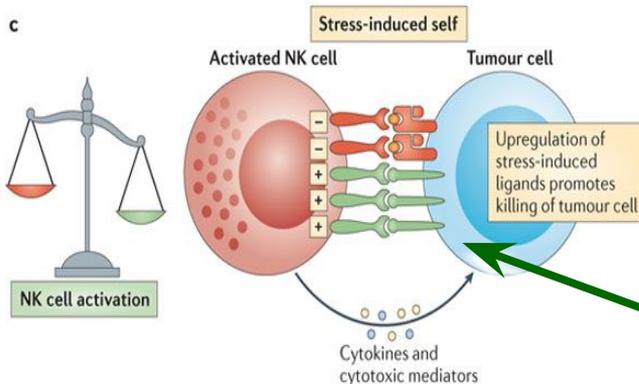
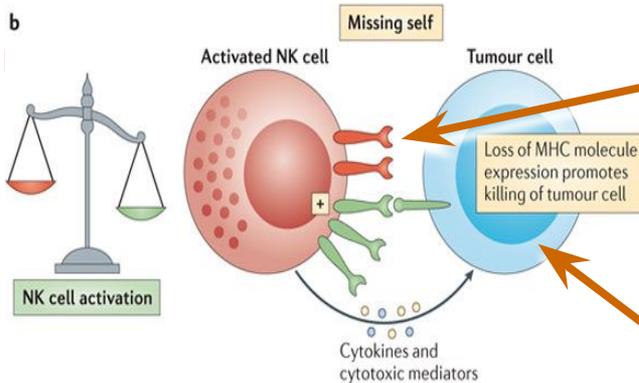
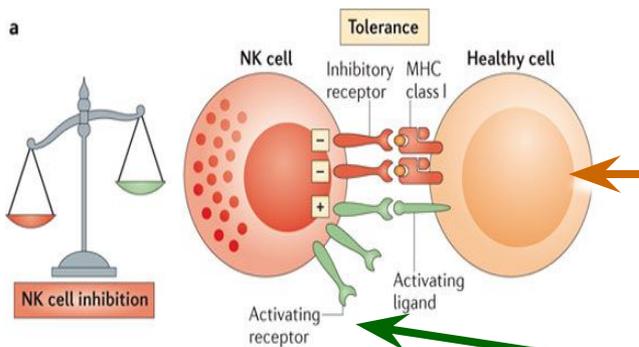
NK отличают зараженные и стрессированные клетки от нормальных КЛ.

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

NK распознают зараженные КЛ потому, что

(1) Стресс, вызванный заражением КЛ, снижает экспрессию (при-сутствии) 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**

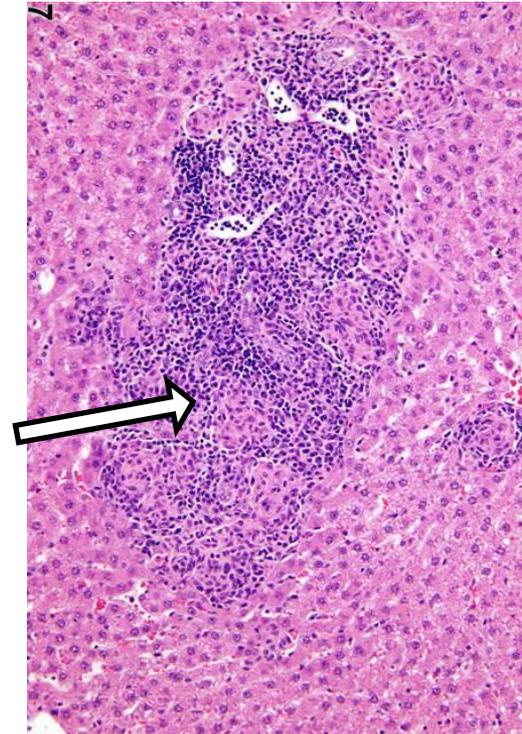
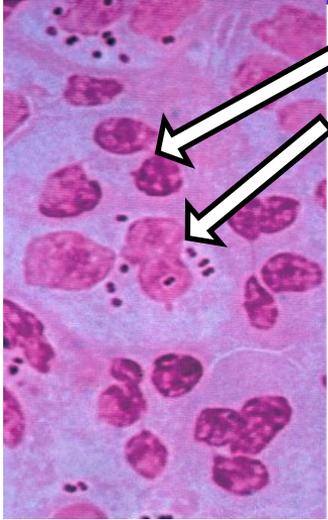
плазмы, жидкости, лейкоцитов, которые выходят из крови в ткань в поврежденном месте и образуют воспалительный инфильтрат (синие ядра лейкоцитов).

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:

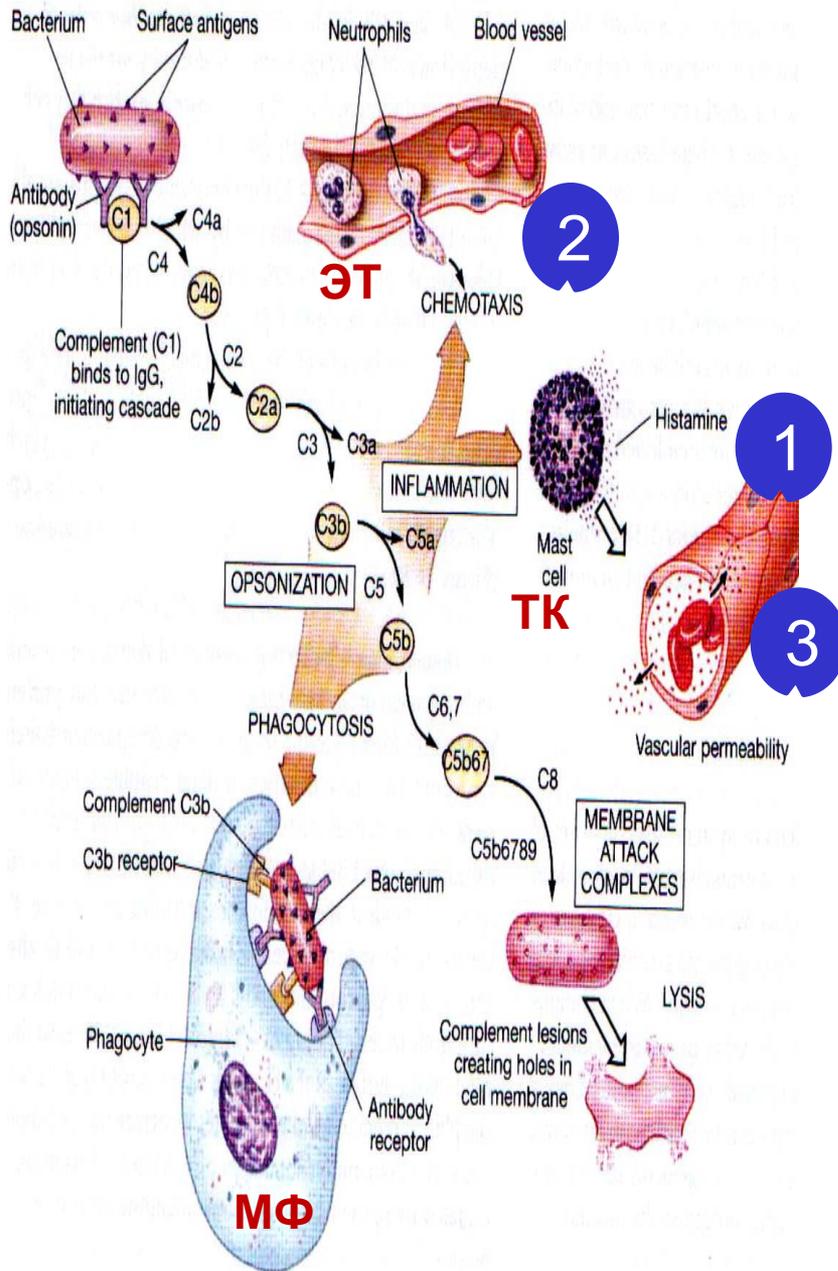
- (1) Начало воспаления - зависит от *первичного распознавания* “чужого (не своего)” и своих поврежденных клеток.
- (2) *Вторичное распознавание* “чужого (не своего)” через процессинг и презентацию антигена.
- (3) Развитие *адаптивного* иммунного ответа.
- (4) *Накопление* иммунокомпетентных клеток и 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



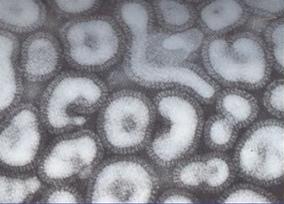
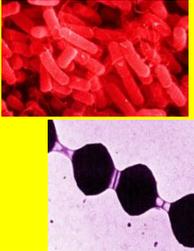
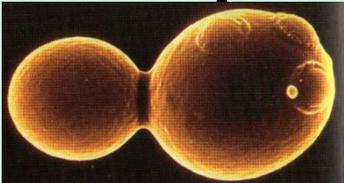
Активация изменений в кровеносных сосудах при воспалении включает:

- 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

Нуклеиновые кислоты	Одноцепочечные РНК (ss RNA) Двухцепочечные 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 	Грамм-негативные бактерии Грамм-позитивные
Углеводы	Маннан (линейный полимер сахара маннозы) Дектиновые глюканы	Грибы, бактерии Грибы 

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 -Фибриноген -Олигосахариды Гиапурановой	

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 **P**attern-**R**ecognition **R**eceptors

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

PRRs, Toll-like рецепторы (TLRs)

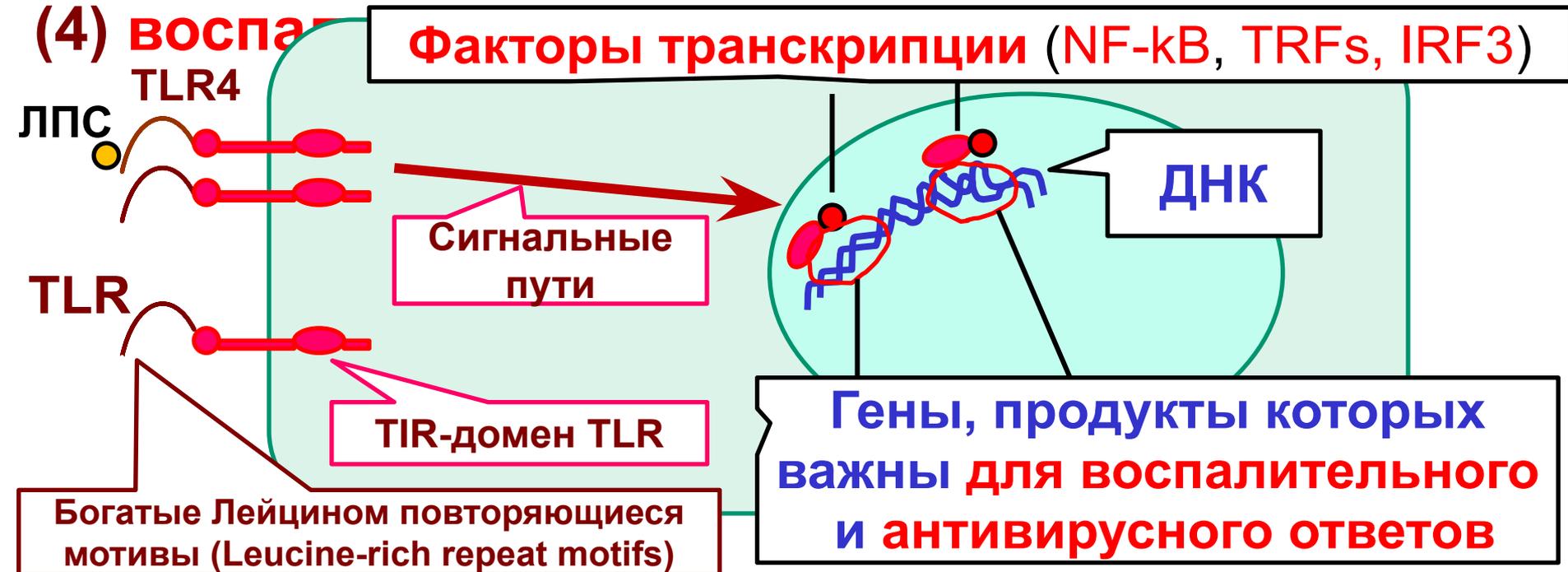
Рецептор	PAMP/DAMP лиганды
TLR1	Липопептиды бактерий (бактерии, микобактерии)
TLR2	Липопептиды бактерий, Пептидогликан, HSP (heat shock protein hsp70) человека, зимозан грибов
TLR3	Вирусные двухцепочечные РНК (dsRNA)
TLR4	ЛПС, F белок вируса RSV, HSPs (hsp60,hsp70) человека, Фибронектин, Фибриноген,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

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

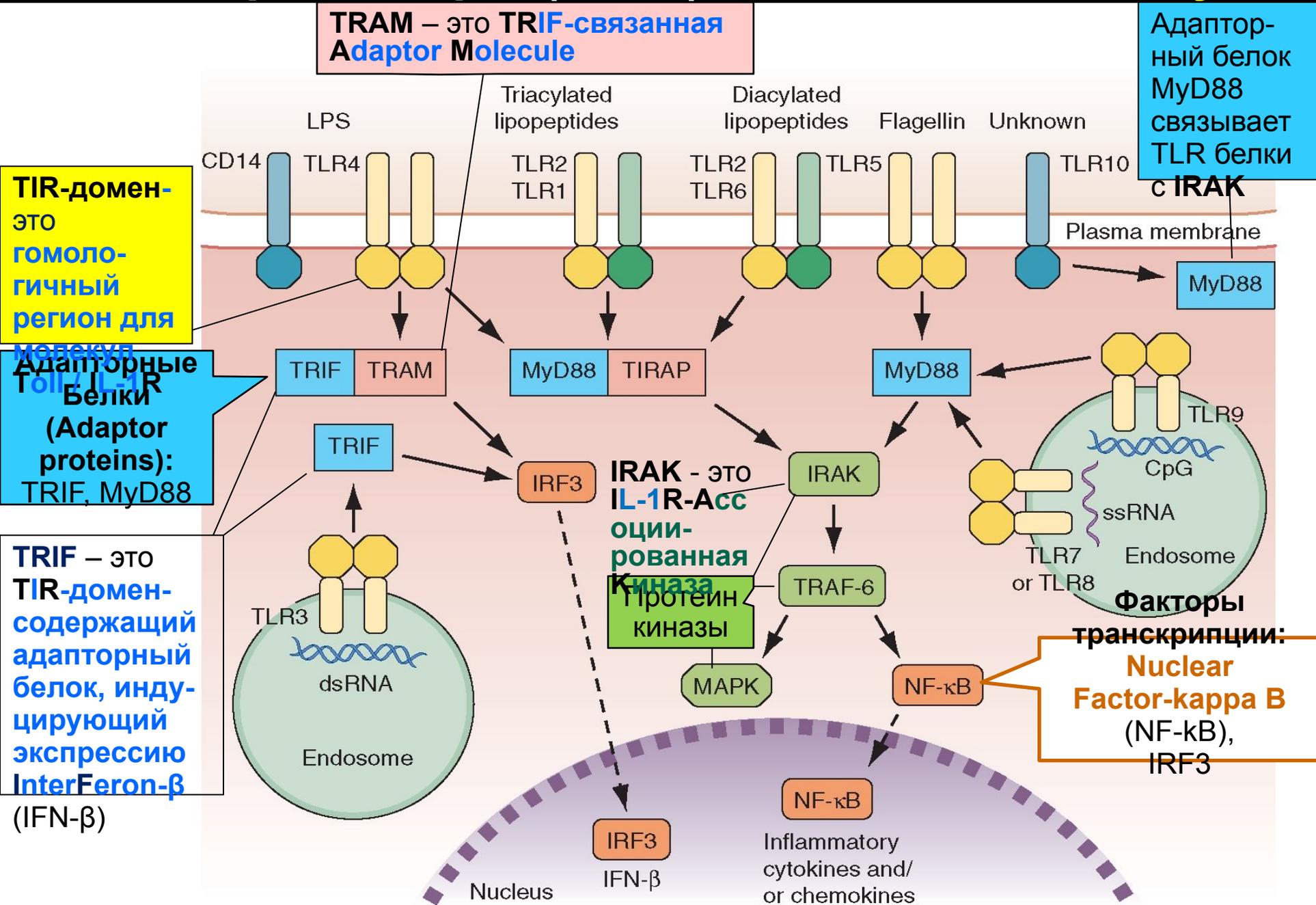
Распознавание микробных лигандов (PAMPs)

рецепторами TLR приводит к:

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



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

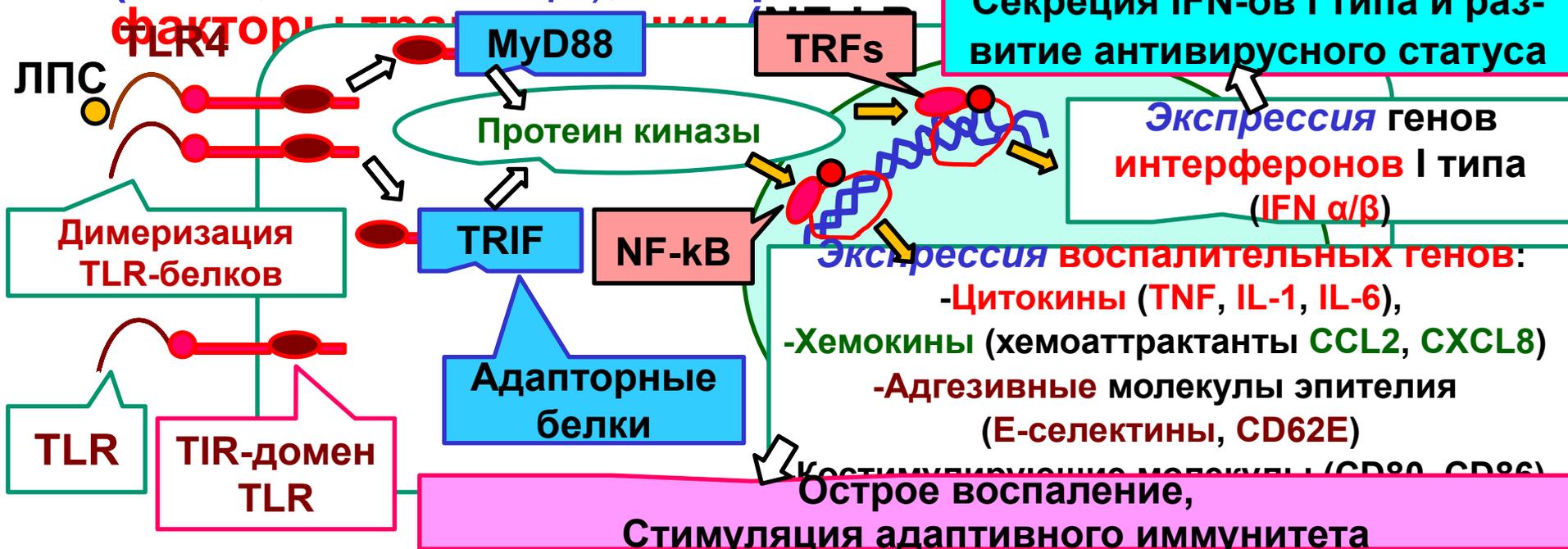


Эффект TLR-распознавания лигандов РАМР/ДАМР

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

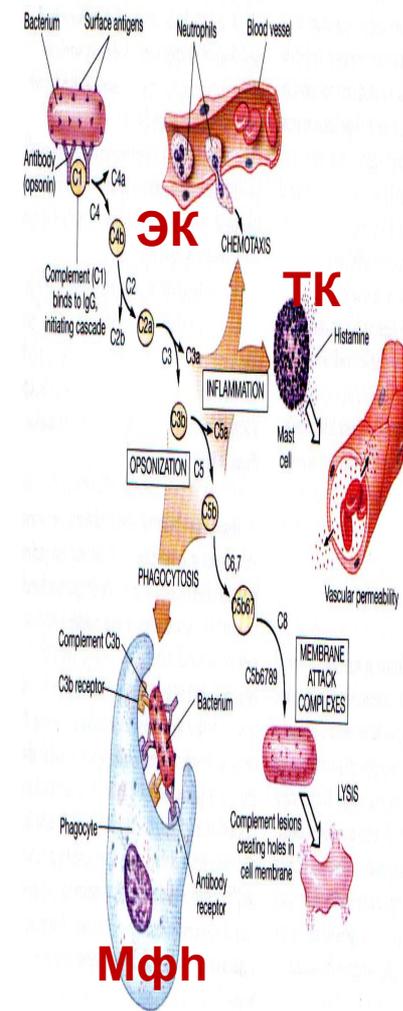
Все обратимые изменения в кровеносных сосудах в инфицированных тканях

(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 Фактор некроза опухоли (TNF), tumor necrosis factor	17kD, 51kD гомо- три- мер	Макрофаги, Т лимфоциты	Эндотелиоциты (воспаление, коагуляция); Нейтрофилы (активация); Гипоталамус (лихорадка); Печень (синтез <i>белков острой фазы</i> - 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), Интерлейкин-1	17kD зрелая форма, 33-kD предшественник	Макрофаги, Эндотелиоциты, некоторые кл. Эпителия	Эндотелиоциты (активация → воспаление, коагуляция); 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);
ИЛ-6 (IL-6), Интерлейкин-6	19-23 kD	Макрофаги, Эндотелиоци-	Печень (синтез белков острой фазы); В лимфоциты (пролиферация антитело-продуцирующих клеток)