

## ОМСУ РОССИЯ

# ЛЕКЦИЯ №2

**Механизмы естественной неспецифической резистентности**

### **Основные вопросы**

- 1. Рецепторы врожденного иммунитета, распознающие патоген - ассоциированные структуры микроорганизмов**
- 2. Макрофаги и другие клеточные факторы врожденного иммунитета.**
- 3. Нейтрофилы и нейтрофильные сети**
- 4. Фагоцитоз, виды и механизмы**
- 5. Система комплемента, пути активации и механизмы гуморальные факторы врожденного иммунитета**

# Ключевые слова

- CD – антигенные маркеры клеток иммунной системы
- МНС- главный комплекс гистосовместимости
- Адгезия - прикрепление к объекту фагоцитоза
- PAMP (pathogen-associated molecular patterns- патоген-ассоциированные молекулярные образцы) – консервативные патогенные структуры микроорганизмов, общие для разных патогенов.
- Хемокины – регуляторы хемотаксиса различных клеток
- Хемотаксис – направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемоаттрактантов)

# Факторы врожденного иммунитета

- Наследуются
- Действуют быстро
- Распознают опасность
- Память отсутствует
- Механизмы отличаются от адаптивного иммунитета

# ФУНКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА



- Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности – чужеродных субстанций, связанных с возбудителями инфекций и удаление их носителей с помощью комплекса реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз.

## Особенности врожденного иммунитета

- **распознавание и элиминация патогенов в первые минуты или часы** после их проникновения в организм
- **отсутствие клональности** - не образуют клонов, каждая клетка действует индивидуально
- **распознавание патогенов через рецепторы, экспрессированные на клетках** (рецепторы - «мусорщики», маннозные, лектиновые, комплемента, Toll-подобные и др.)
- **Рецепторы системы врожденного иммунитета эволюционно законсервированы**

# Недостатки неспецифического иммунитета

- При попадании в организм чужеродного агента ему противостоят сразу все факторы врожденного иммунитета, что порой неадекватно и дает много побочных эффектов.
- Факторы врожденного иммунитета не обладают способностью приспосабливаться к особенностям возбудителя, распознавать его и поэтому нет тонкой специфики при реагировании на него.
- Не остается иммунологической памяти.
- ***НО!!!!!!*** ***Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета. Через костимулирующие воздействия.***
- ***Адаптивный иммунитет практически не располагает собственными эффекторными механизмами, поэтому использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицельность и повышая их эффективность***

## Первая линия защиты:

- Кожа и слизистые ( анатомический барьер - **многослойный эпителий**);
- Нормальная микрофлора (колониционная резистентность);
- Неспецифические факторы осуществляют защиту против различных микроорганизмов (**кислая среда и муцины**)

## Вторая линия защиты:

Фагоцитоз и воспаление и Киллерные клетки;

Toll-like-рецепторы на фагоцитах

Система комплемента.

Цитокины врожденного иммунитета

## Другие линии защиты:

Барьерные функции лимфатических узлов.

Выделительные системы.

Противомикробные вещества.

Главный комплекс гистосовместимости.

# ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО (врожденного) ИММУНИТЕТА

клеточные

гуморальные

фагоциты

комплемент

NK-клетки

медиаторы  
воспаления

Распознавание «ВРАГА» в  
иммунитете  
КАК ЭТО ПРОИСХОДИТ ?

# Принципы иммунологического распознавания

## 1. «Микробное чужое» (безусловное чужое)

### Основа врожденного иммунитета.

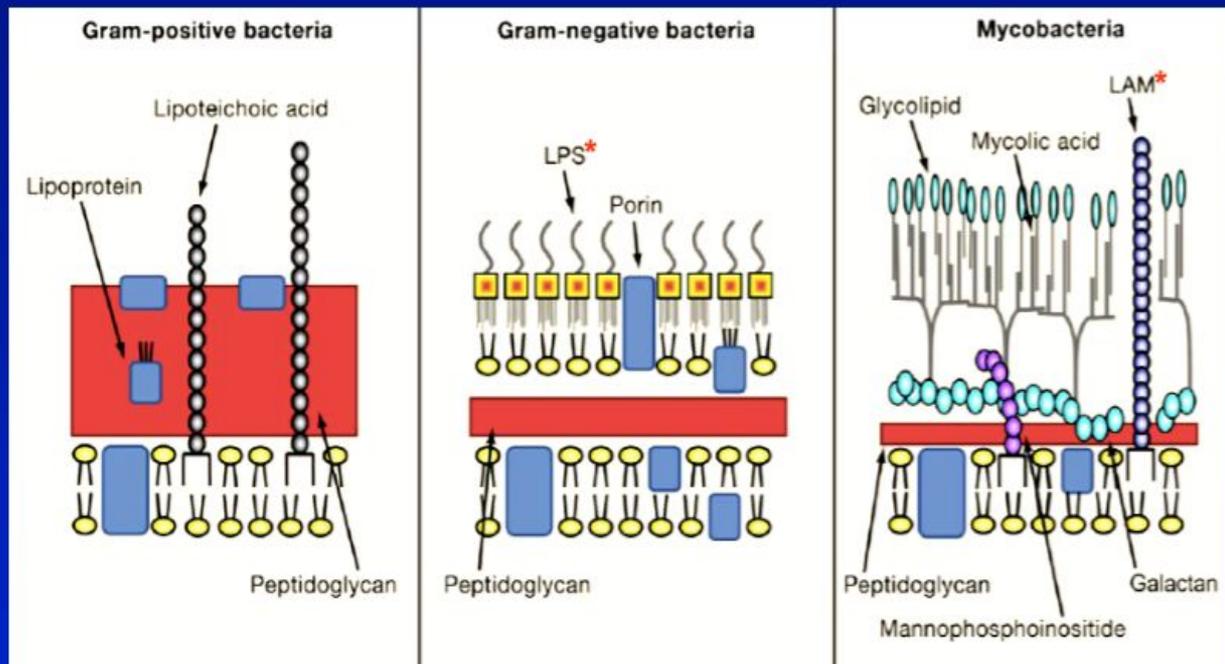
В основе лежит распознавание специальными рецепторами клетки хозяина (наприм. **ФАГОЦИТА**) химических структур (паттернов), которые есть только у микробов.

*К таким структурам относятся, компоненты клеточных стенок микроорганизмов(мо), так как ни их самих, ни их других фрагментов МО нет в клетках организма хозяина.*



## «Микробное чужое»:

### устройство клеточной стенки различных бактерий



\*Липополисахарид

\*Липоарабиноманнан

# Принципы иммунологического распознавания

- **Основа врожденного иммунитета.**
- **2. «Отсутствие своего» (молекулярный пароль) – для «естественных киллеров- НК клетки.**
- Способность НК распознавать «своё» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами расположенными на клетке «жертве».
- *Регуляторные рецепторы НК клетки, связываясь с ЗДОРОВЫМИ клетками, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию НК.*
- *А связывание активирующих рецепторов НК со своими лигандами (присутствующими только на повреждённых клетках) активизирует цитотоксическую функцию НК*



# Принципы иммунологического распознавания (характерно для приобретенного/адаптивного имм-та)

- 3. Распознавание антигена рецепторами В-лимфоцитов или антителами – основа приобретенного иммунитета.
- В основе лежит обычное *рецептор-лиганд* взаимодействие (по типу ключ должен подойти к замку).



# Принципы иммунологического распознавания (характерно для приобретенного/адаптивного ИММ-та)

4. «Чужое в  
контексте своего» -  
распознавание  
рецепторами Т  
лимфоцитов  
(хелперов)  
антигенной  
детерминанты  
презентированной  
макрофагом вместе  
с молекулой МНС



# Врожденный иммунитет распознавание.....

# Принципы иммунологического распознавания

## 1. «Микробное чужое» (безусловное чужое) -

Основа врожденного иммунитета.

В основе лежит распознавание специальными рецепторами клетки хозяина химических структур (паттернов), которые есть только у микробов.

*К таким структурам относятся, компоненты клеточных стенок микроорганизмов(мо), так как ни их самих, ни их других фрагментов МО нет в клетках организма хозяина.*



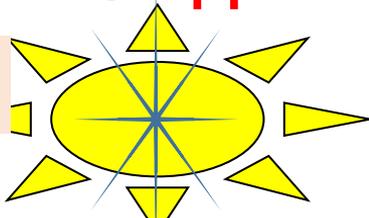
# Образы патогенности PAMP

- (Pathogen-associated molecular patterns - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) - группы молекул, характерные для патогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, паразиты), **НО отсутствующие в организме-хозяине.**
- *Рецепторы для распознавания PAMP имеют все многоклеточные организмы.*
- *PAMPs включают компоненты клеточной стенки бактерий – ЛПС, пептидогликан, липопротеин, гликолипид, флагеллин жгутиков, фрагменты ДНК и РНК бактерий и вирусов.*

# РАСПОЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНОВ

## РЕЦЕПТОРАМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Патогены



Патоген-ассоциированные  
молекулярные структуры или паттерны (PAMPs)



Паттерн распознающие рецепторы (PRRs)

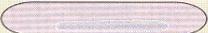
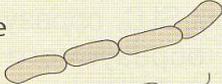
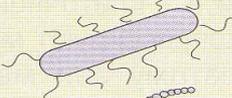
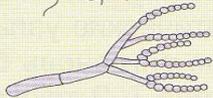


**Инфекционное воспаление**

- врожденный иммунитет (ВИ)

- Является первой линией защиты и сенсором одновременно
- Объекты распознавания это PAMP микробов
- **Из за ограниченности числа генов в геноме рецепторы-сенсоры распознают не молекулы, а их группы- паттерны**
- Без активации Вр. иммунитета не возможен запуск Адаптивного иммунитета

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ ПАТОГЕНОВ И УЗНАЮЩИЕ ИХ РЕЦЕПТОРЫ (примеры)

Бактериальная ДНК	Молекулы патогенов	Клеточные рецепторы
	СрG	→ Toll-подобный рецептор 9
Микобактерии 	ЛПС	→ Рецепторы-мусорщики, ЛПБ, CD14, TLR-4
Грамположительные бактерии 	Липопротеины	→ Toll-подобный рецептор 2
Грамотрицательные бактерии 	Пептидогликаны	→ CD14, TLR-2
Дрожжи 	Липоарабиноманнан	→ CD1, TLR-2
	Маннан	→ Маннозный рецептор, маннозосвязывающий белок
	Зимозан	→ Маннозный рецептор, рецепторы β-глюкана, TLR-2

ЛПС – липополисахариды (грамотрицательные бактерии)

ЛПБ – ЛПС-связывающий белок (опсонин)

CD14 – опсониновый рецептор для комплекса ЛПС и ЛПБ

Липоарабиноманнан – гликолипид (микобактерии)

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

## Секретируемые

- опсонины, которые метят микроорганизмы для последующей деградациии системой комплемента (или для фагоцитоза)
- **Маннозосвязывающий лектин** (*белок острой фазы*) содержит две протеиназы *MASP 1* и *2*, соответствующие *C1r* и *C1s* классического пути активации комплемента. При их активации происходит расщепление компонента комплемента *C3* (лектиновый путь).

## Мембранные

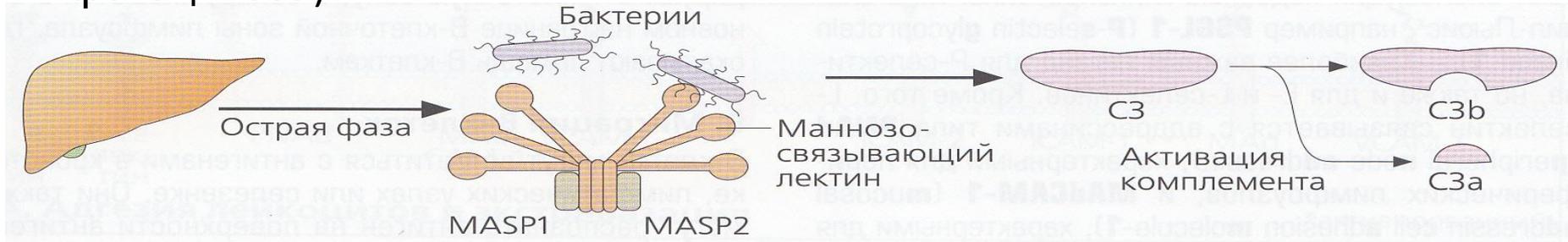
- **Толл-подобные рецепторы (TLR)** – распознают ПАМП (образцы патогенности)
- **-Рецепторы «мусорщики»** - распознают ЛПС, липотейхолиевую кислоту, апоптотические клетки
- **-Интегрины** – распознают рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов, белки межклеточного матрикса

## Цитозольные

- **NOD-подобные** (нуклеотид-связывающийся олигополимеризующийся домен) и др. – локализируются внутриклеточно, распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток или не кепированную ДНК или РНК вирусов

# РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕН (РАМР узнающие – рецепторы)

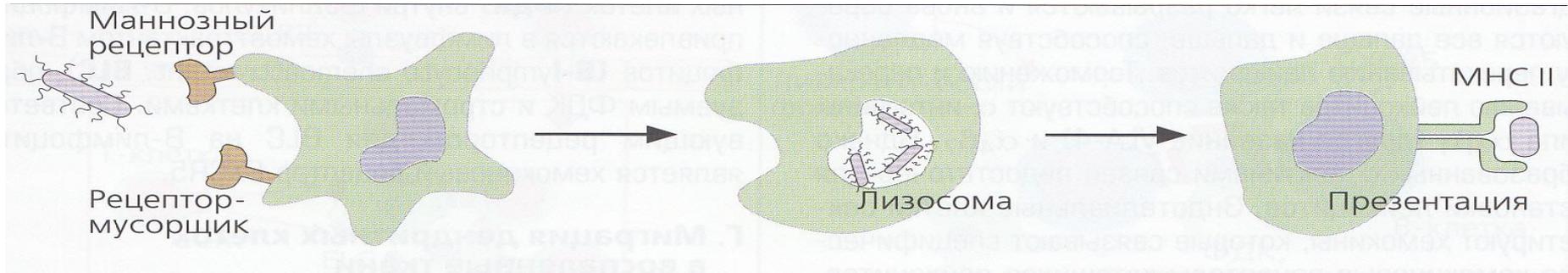
1. **Секретируемые** – опсонины, которые метят микроорганизмы для последующей деградации системой комплемента (или для фагоцитоза)



*Маннозосвязывающий лектин (белок острой фазы) содержит две протеиназы MASP 1 и 2, соответствующие C1r и C1s классического пути активации комплемента. При их активации происходит расщепление компонента комплемента C3 ( см. лекцию 2,3 и лектиновый путь акт. комплемента).*

# РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕН (РАМР узнающие – рецепторы)

## 2. Рецепторы эндоцитоза экспрессируются на поверхности фагоцитов и доставляют патоген в лизосомы



*Маннозный рецептор узнает маннозные остатки на поверхности микробных клеток.*

*Рецепторы-мусорщики связываются с клеточной стенкой бактерий и удаляют их из циркуляции.*

# Рецепторы врожденного иммунитета, распознающие патоген - ассоциированные структуры микроорганизмов

Рецепторы	Экспрессированы
Toll-подобные  NOD Маннозные  Мусорщики Активация NK	На мембранах МФ, ДК, моноцитов, тучных клеток, нейтрофилов и т.д. В цитоплазме На мембранах МФ, ДК, соматических клеток и .т.д На мембранах, МФ, ДК и т.д. На мембранах НК, МФ

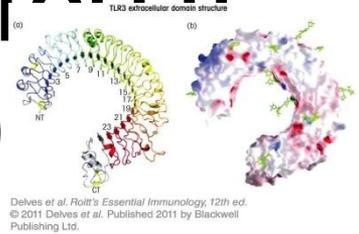
• Патогенраспознающие рецепторы обладают сродством к образам патогенности (РАМР). Через них в клетку поступают сигналы, включающие **«ГЕНЫ ВОСПАЛЕНИЯ»**, что обуславливает последующее развитие воспаления и проявления врожденного иммунитета.

• Рецепторы врожденного иммунитета напрямую узнают «МИКРОБНЫЕ ПАТТЕРНЫ» по характерным химическим группам!

Максимальный репертуар **R** представлен на макрофагах, дает возможность им распознавать все возможные паттерны.

# РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТОГЕНЫ

## 3. Сигнальные (Toll-подобные рецепторы – TLR)



**TLR рецепторы передачи сигналов** (Toll-like рецепторы – «звонящие», сигнализирующие о появлении чужого

**TLR** связываются с ПАМП и проводят активационные сигналы внутрь клетки, активируют ядерные факторы клетки (Экспрессия генов) и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, созревание макрофагов и дендритных клеток.

- *Патогенраспознающие рецепторы обладают сродством к образам патогенности (PAMP). Через них в клетку поступают сигналы, включающие «ГЕНЫ ВОСПАЛЕНИЯ», что обуславливает последующее развитие воспаления и проявления врожденного иммунитета*

# Стадии передачи сигнала TLR :

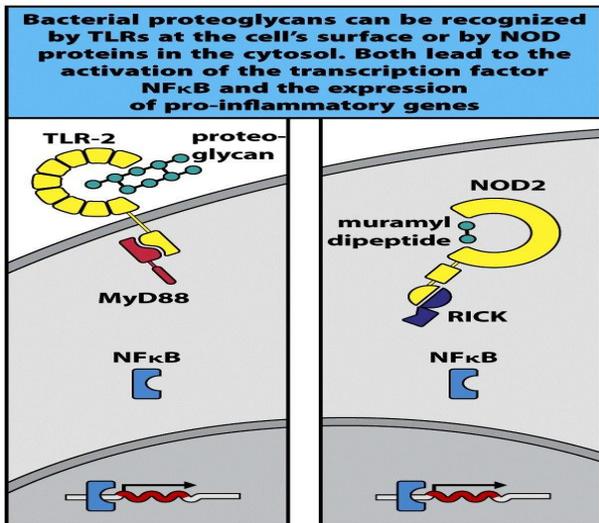
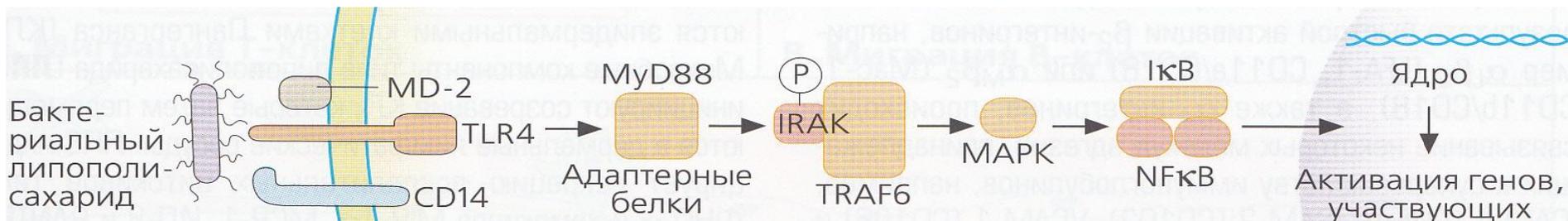


Figure 2-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- связывание адаптерной молекулы MyD88;
- активация киназ
- высвобождение транскрипционного фактора NFκB из ингибиторного комплекса IκB, что индуцирует транскрипцию генов иммунного ответа.

# **ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО (врожденного) ИММУНИТЕТА**

Клеточные факторы

**Факторы естественного (врожденного) иммунитета**



**Факторы приобретенного иммунитета**



# ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО (врожденного) ИММУНИТЕТА

клеточные

гуморальные

фагоциты

комплемент

NK-клетки

медиаторы  
воспаления

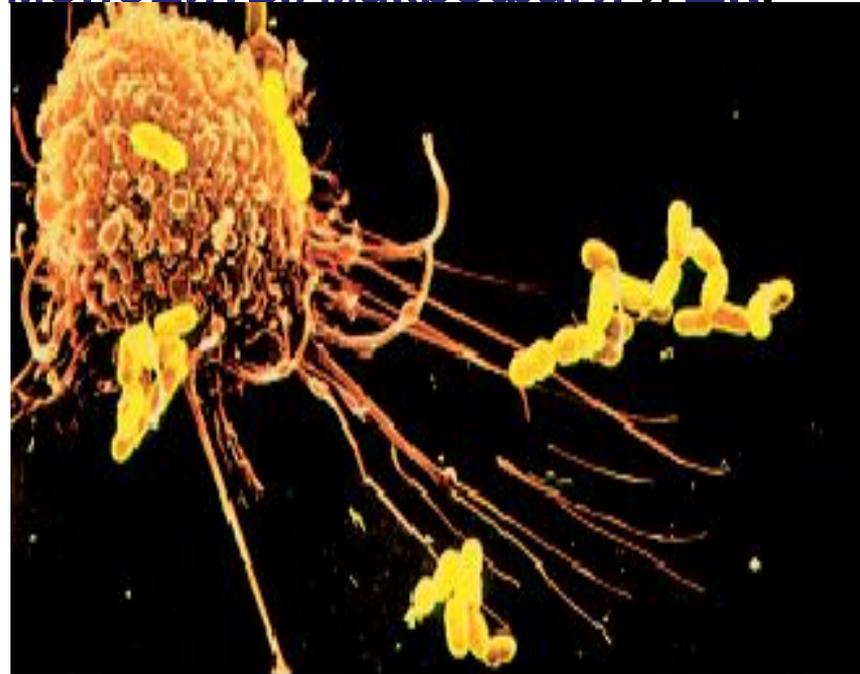
# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

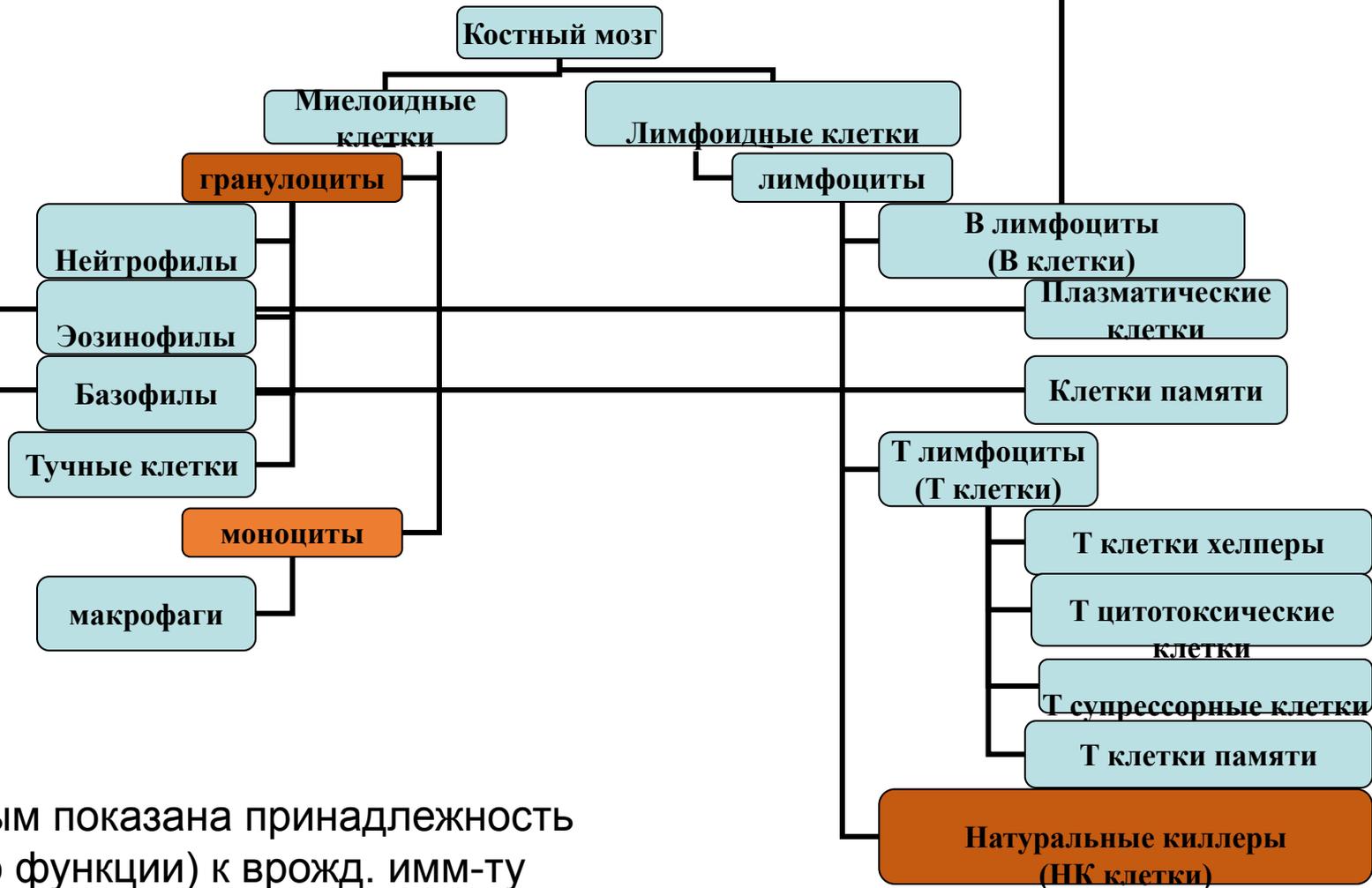


**Из за значительных различий в свойствах  
Моноцитов(макрофагов), ДК и нейтрофилов  
роли у них разноплановые и не заменяющие  
друг друга, несмотря на их общую функцию -  
фагоцитоз.**

- **ФАГОЦИТОЗ**- процесс поглощения и переваривания клеткой корпускулярного материала, частиц диаметром более 0,1 мкм, (бактерий, крупных макромолекулярных комплексов, отмирающих собственных клеток организма или чужеродных клеток).

- Основные клетки-фагоциты – **гранулоциты** (нейтрофилы) и **моноциты/макрофаги** и **ДК**.



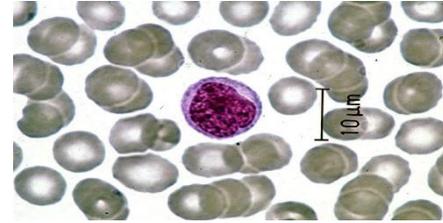


Оранжевым показана принадлежность клетки (по функции) к врожд. имм-ту

# •МОНОЦИТЫ и МАКРОФАГИ

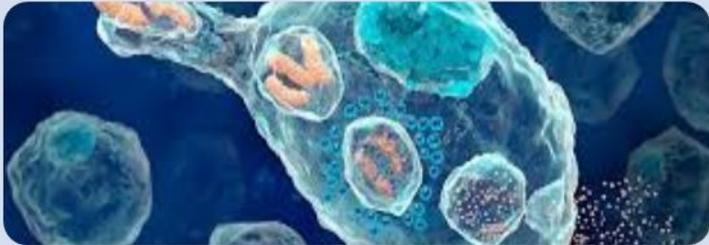
# ХАРАКТЕРИСТИКА МОН/МФ

- компактное ядро округлой формы
- размеры - 10-18 мкм
- содержат ряд ферментов (кислая гидролаза, пероксидаза, неспецифическая эстераза и др)
- моноциты составляют 5-10% лейкоцитов периферической крови
- *циркулируют в крови около суток, затем мигрируют в ткани, превращаясь в тканевые макрофаги*
- Время жизни месяцы
- Время активизации - часы
- Способность к фагоцитозу высокая
- Реутилизация фагосом возможна



# Моноциты/МАКРОФАГИ

## виды и фенотип



Воспалительные МОНОЦИТЫ  
CD14+CD16- превращаются в

**МАКРОФАГИ**

CD14+ рецептор для ЛПС/ЛПБелков что  
облегчает взаимодействие с TLR



РЕЗИДЕНТНЫЕ МОНОЦИТЫ  
CD14+CD16+, превращаются в

Резидентные ДЕНДРИТНЫЕ клетки  
и тканевые МФ (лимфоидных и не  
лимфоидных тканей)

**CD16+**

низкоаффинный  
рецептор для Ig

# ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ

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

## РАЗНОВИДНОСТИ МОНОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ

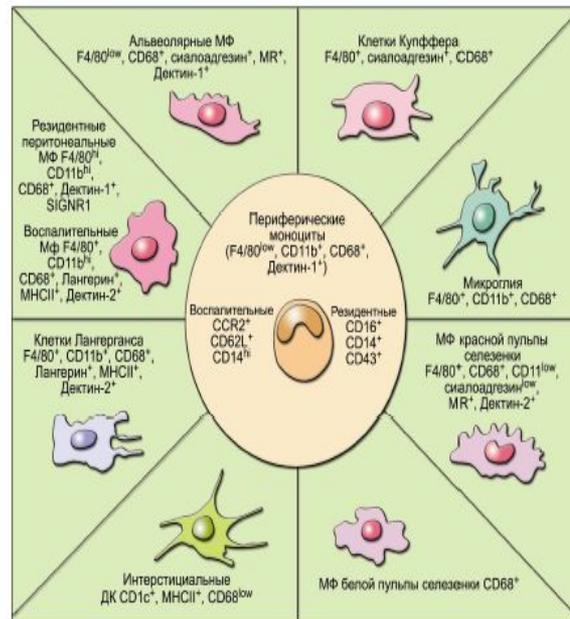
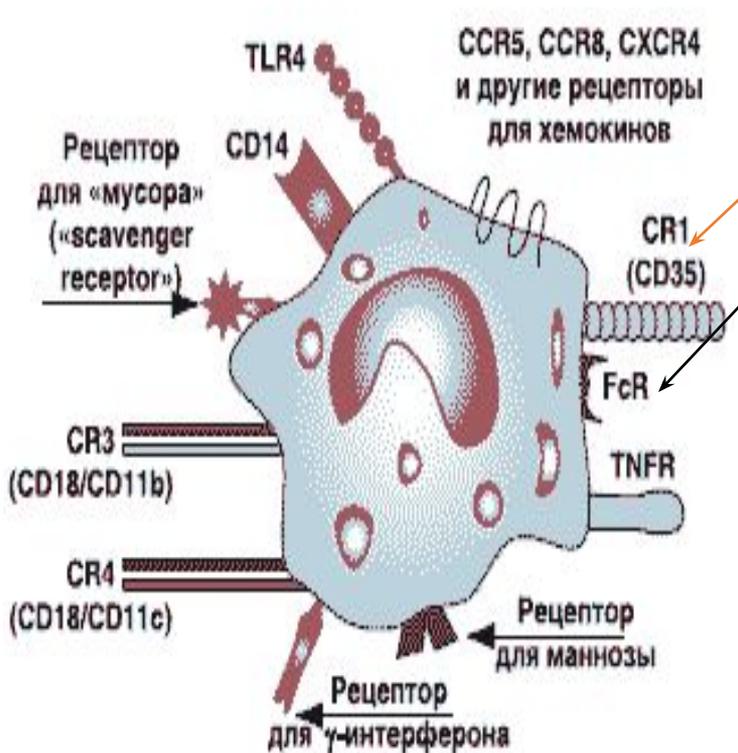


фото из Ярилин А.А. Иммунология атлас, М.2011

# Основные рецепторы и маркеры МЦ/МФ



## 1. Рецепторы для:

- Fc-фрагментов иммуноглобулинов
- компонентов комплемента (CR3, CR4)

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

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

## 4. Молекулы адгезии (селектины и интегрины) и хемокинов

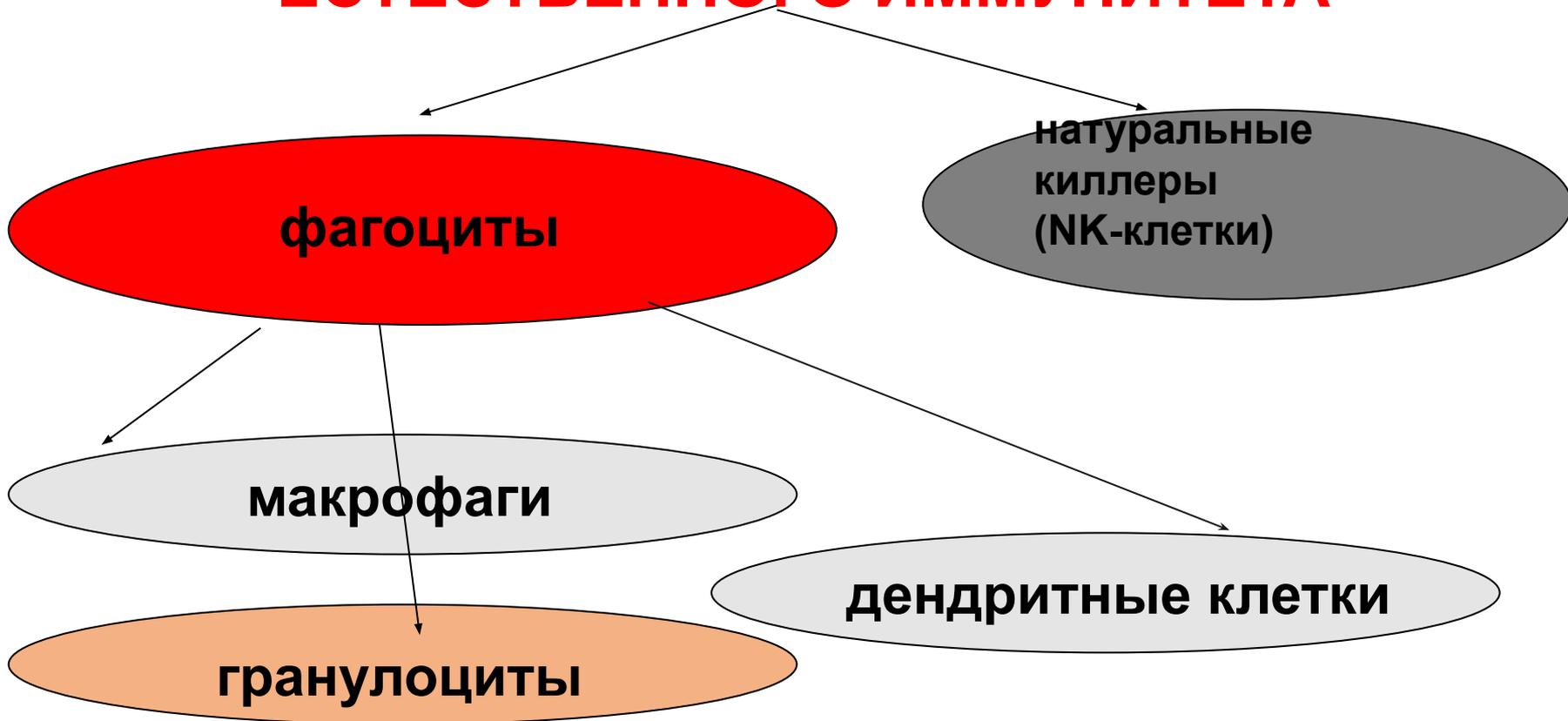
## 5. Рецепторы, осуществляющие взаимодействие с приобретенным иммунитетом:

- рецепторы для цитокинов

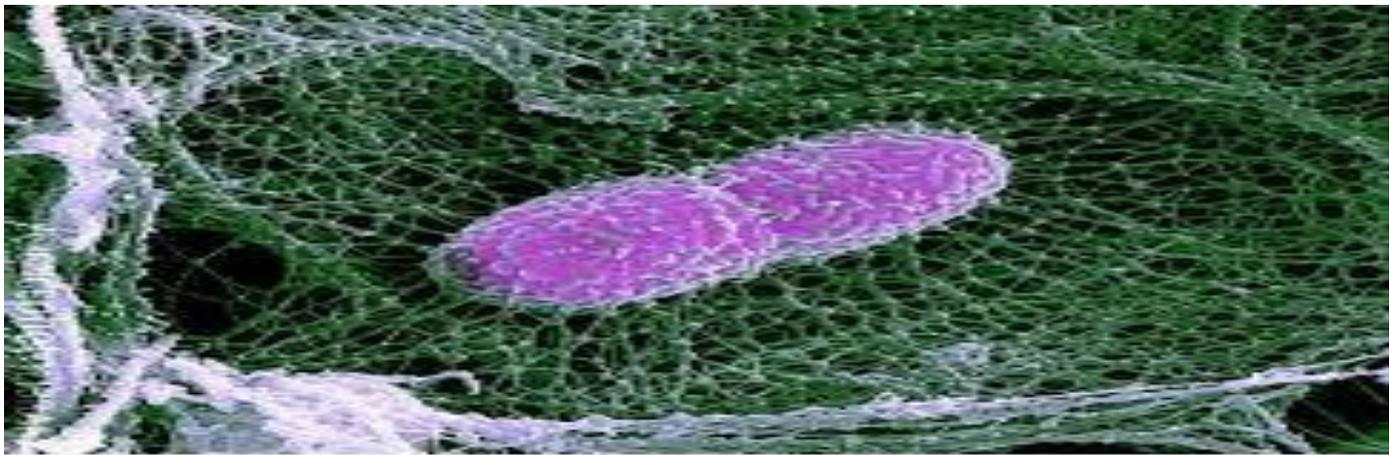
- CD40, B7, MHC I – II – мембранные молекулы для контактов с комплементарными мембранными молекулами лимфоцитов

CD 14 – рецептор для ЛПС грамотрицательных микроорганизмов; CR – рецептор для комплемента C3b; TLR – один из вариантов Toll-like-рецепторов ;

# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

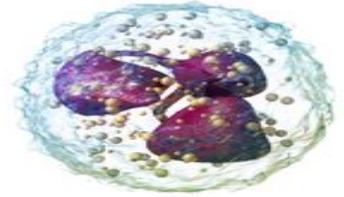


# • Нейтрофилы



*Klebsiella pneumoniae in NET*

# Нейтрофилы

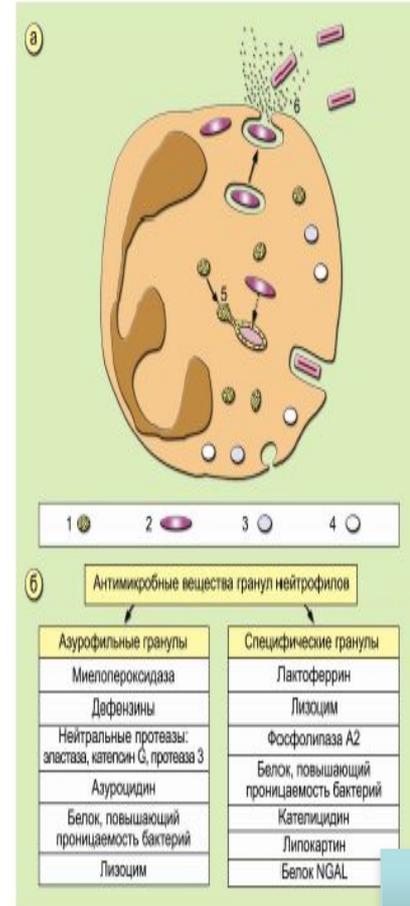


Neutrophil

- **Время созревания в костном мозге-до 14 дней**
- **Время жизни до 5 дней (далее спонтанный апоптоз- большинство #)**
- **Зрелые с  $d=7-12$  мкм, со сложным сегментированным ядром**
- **Через 6-10 часов выходят из кровеносного русла в интерстициальное пространство**
- **Время активизации минуты/секунды (оптимальны на ранних этапах)**
- **Способность к фагоцитозу очень высокая**
- **Образуют нейтрофильные сети**



- **Выделяют 4 типа гранул:**
- **1. Первичные гранулы /азурофильные -(33%)**  
мелкие ...содержат бактериостатические и бактерицидные вещества –миелопероксидаза, лизоцим и прочее...
- *Функция(F) – быстрая фаза бактериолиза.*
- *Образование начинается и завершается на стадии промиелоцита.*
- **2. Вторичные гранулы/специфические-(67%)--**  
лактоферрин и белок, связывающий витамин В12.  
*Лактоферрин связывает ионы железа, что способствует гибели бактерий.*
- NADPH – оксидаза (кислородный взрыв). Функция – медленная фаза бактериолиза.
- **3. Желатинозные гранулы** – обеспечение миграции через базальные мембраны.
- 4.Секреторные F –взаим. с микроокружением;



**ГРАНУЛЫ НЕЙТРОФИЛОВ:**

1. Азурофильные (первичные)
2. Специфические (вторичные)
3. Желатинозные (третичные)
4. Секреторные везикулы

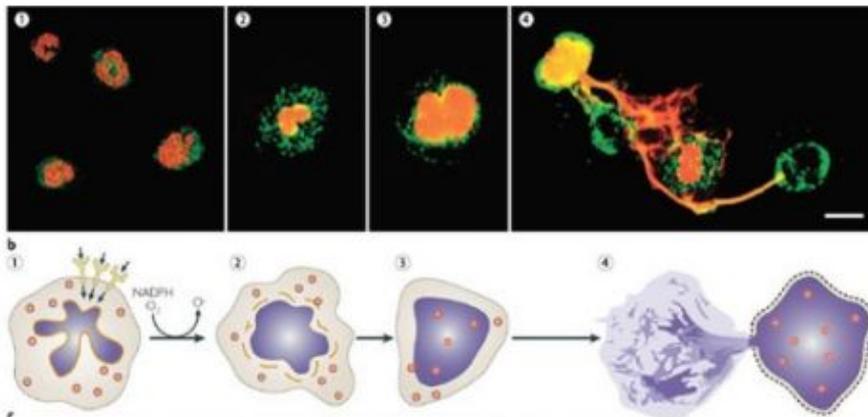
**ЭФФЕКТОРНЫЕ СТАДИИ:**

5. Формирование фаголизосомы
6. Дегрануляция

## Функциональные различия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов

Свойства	Нейтрофилы	Моноциты/макрофаги
Срок жизни	Короткий (3-5 сут)	Длительный (нед, мес)
Темп активации	Быстрый (минуты)	Более медленный (часы)
Длительность активации	Короткая (минуты)	Длительная (часы)
Способность к пиноцитозу	Умеренная	Высокая
Способность к фагоцитозу	Очень высокая	Высокая
Регенерация мембраны	Отсутствует	Происходит
Реутилизация фагосом	Невозможна	Возможна
Нелизосомная секреция	Отсутствует	Имеется

**Нейтрофильная экстрацеллюлярная сеть(Нетоз)**- внеклеточная ловушка нейтрофила, сеть из переплетенных нитей ДНК нейтрофила, перемешанных с гистоновыми белками и различными антимикробными молекулами из его гранул.



дезинтеграция ядерной оболочки и  
гранулярных мембран



появление сетевых структур

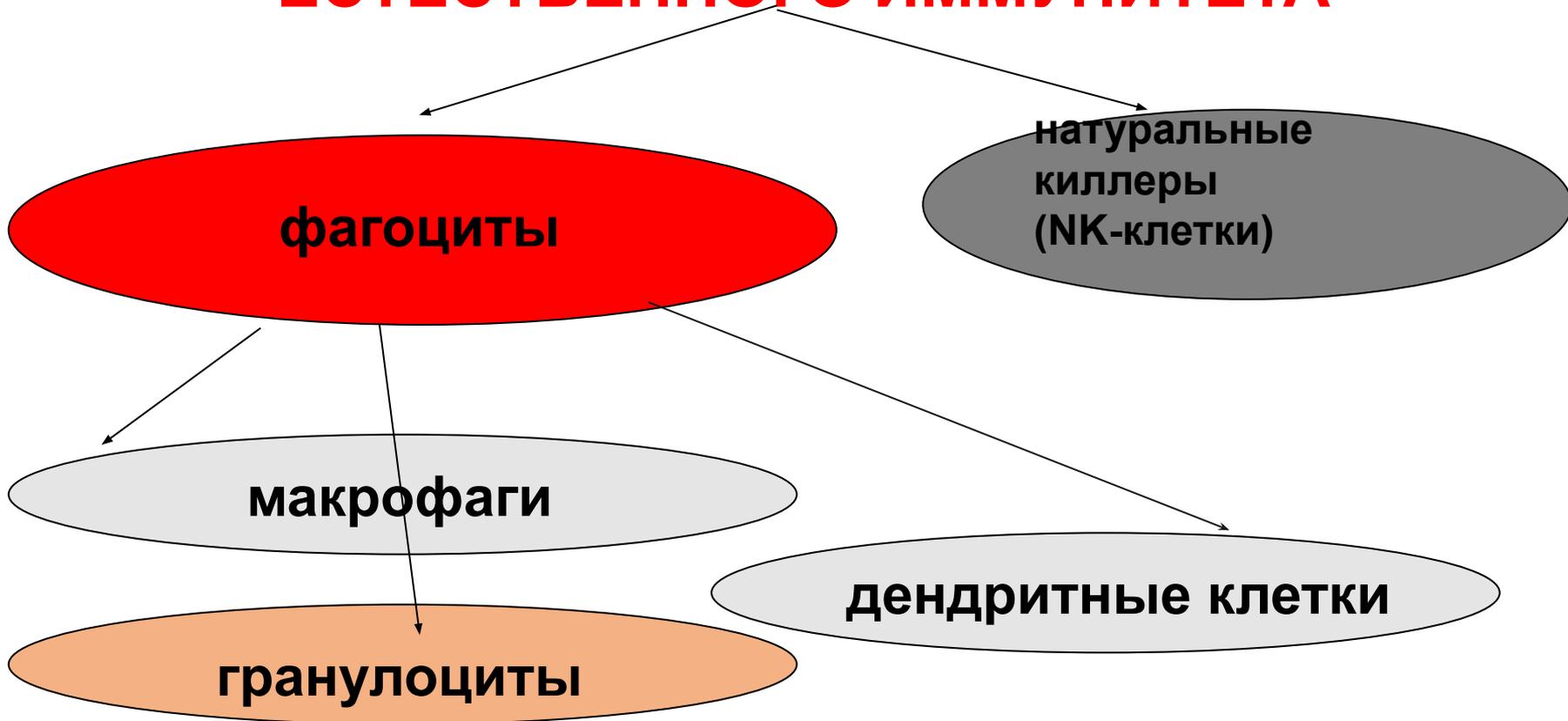


продукты гранул НГ залипают в  
сетях ядерной или  
митохондриальной ДНК

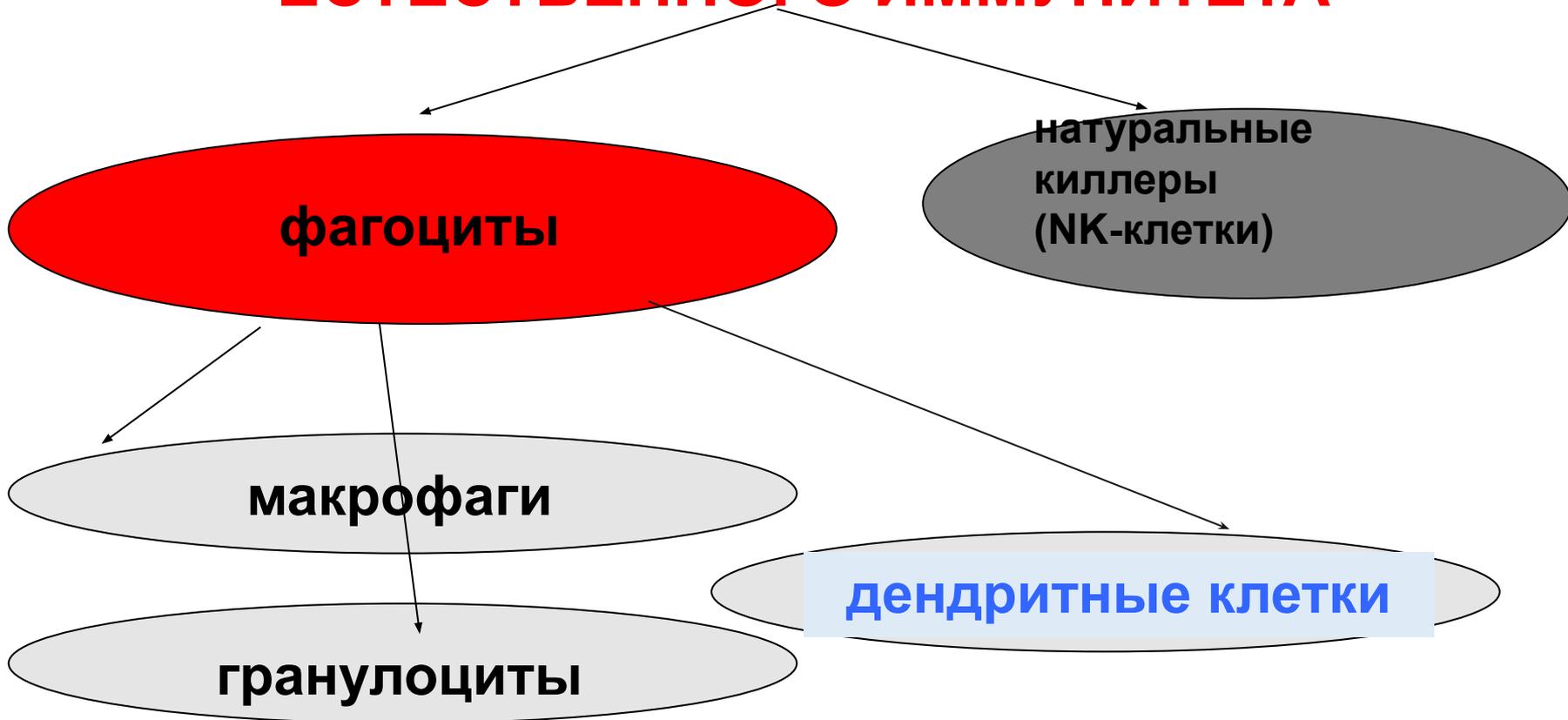


внеклеточный киллинг  
микроорганизмов

# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



- ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

# Дендритные клетки

- **миелоидные дендритные клетки ( mDC)** — происходят от общего миелоидного предшественника. Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены путём пино- и фагоцитоза
- Миелоидные ДК не экспрессируют популяционные маркеры других клеток иммунной системы такие как CD14 (моноциты, макрофаги и нейтрофилы).
- **плазмоцитоидные дендритные клетки ( pDC )** - клетки лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. экспрессируют TLR-9, лигандами которого являются олигонуклеотиды бактериальной ДНК. pDC секретируют в больших количествах интерфероны I типа являясь основными интерферон-продуцирующими клетками крови.

популяция антигенпрезентирующих клеток КМ. Крупные клетки (15-20 мкм) с многочисленными разветвлёнными

## отростками мембраны

- **Миелоидные ДК**

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

- **Лимфоидные ДК**

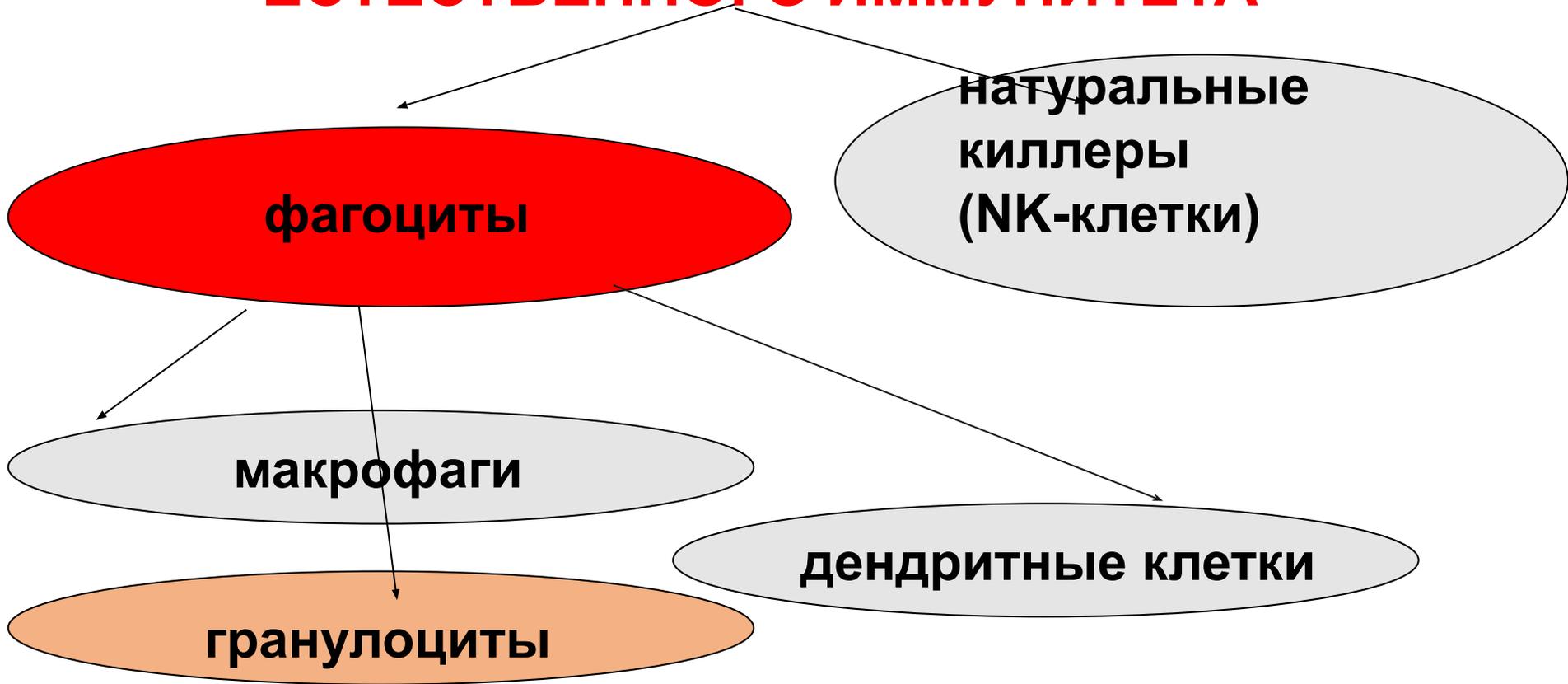
- **Функции:** в тимусе участвуют в негативной селекции Т-лимфоцитов (элиминации Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные АГ)

# Дендритные клетки (ДК) – ключевой элемент врожденного иммунитета



# Естественные (натуральные) киллеры

# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



# Естественные киллеры

клетки NK – “natural killers”

распознают через активирующие рецепторы и уничтожают на основе распознавания клетки-мишени, которые не экспрессируют или содержат измененные молекулы МНС 1 (инфицированные вирусом, опухолевые или старые клетки).

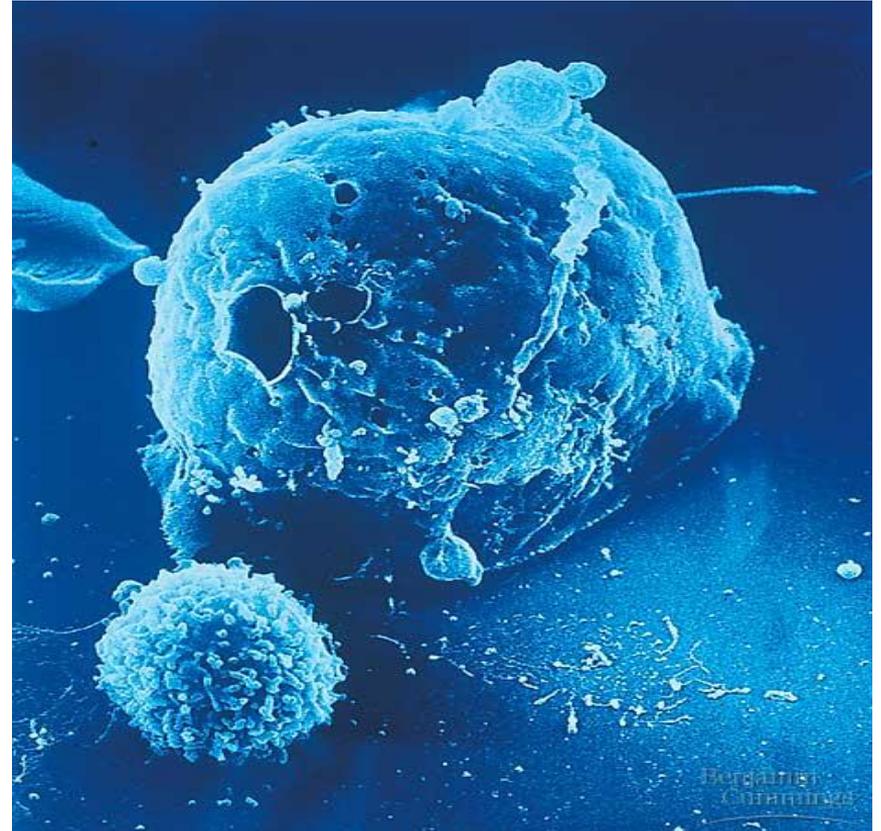
*Особый маркер на мембране CD56, отсутствуют CD3 рецепторы, характерные для T-лимфоцитов и иммуноглобулиновые – B-лимфоцитов.*

Большие гранулярные лимфоциты, составляют 10-12% лимфоцитов ,

**Субпопуляции :**

- cNK - цитотоксические натуральные киллеры (функция: перфорин-опосредованный антителозависимый цитолиз)
- regNK - регуляторные натуральные киллеры (синтез интерферона и перфорин-опосредованный цитолиз)
- *LTi-клетки – (lymphoid tissue inducer cells) – клетки – индукторы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми - развитие лимфоидной ткани в эмбриогенезе, кишечный гомеостаз, защита от внеклеточных патогенов*

# Клетки-киллеры атакуют измененную собственную клетку



# Мы это разбирали на первой части лекции

## Принципы иммунологического распознавания

- 3. «Отсутствие своего» (молекулярный пароль) – для «естественных киллеров- NK клетки».
- Способность NK распознавать «своё» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами расположенными на клетке «жертве».
- Молекулярный механизм состоит в том, что рецептор, распознающий маркер «не убий» посылает внутрь NK клетки ингибирующий сигнал, отменяющий «убийство по умолчанию».

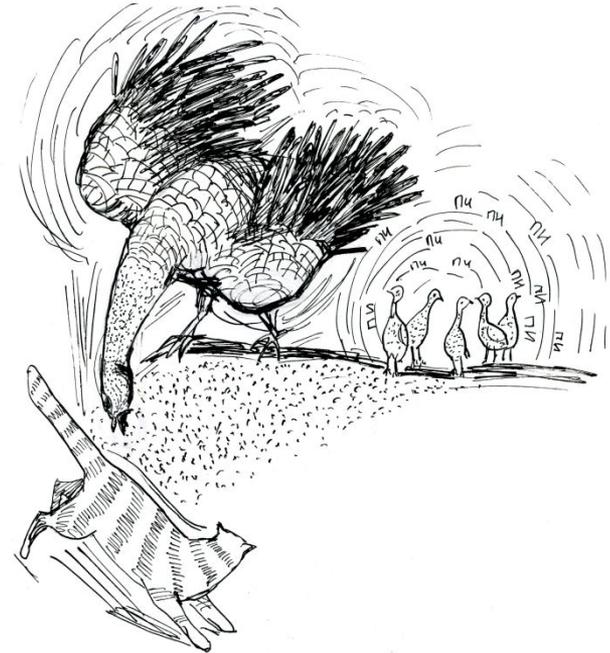


ИЛЛЮСТРАЦИЯ ИЗ ЛЕКЦИИ  
ПРОФ. С.А. НЕДОСПАСОВА

Активация киллера происходит лишь тогда, когда он не может узнать «свое» на поверхности клетки. При атаке выделяют гранулы **«перфорин»**- образует гидрофильные каналы в клетке-мишени. Через эти каналы проходит белок(протеаза)-**гранзим** – вызывая осмотический шок.



## Принцип действия НК - клетки.

Если естественные киллеры не находят на клетках рецептора МНС I класса, то запускается механизм контактного цитолиза (концепция «утраты своего»). Киллерная активность распространяется только на клетки, не имеющие или утратившие идентичность с естественным киллером.

**Разрушение мишеней происходит двумя путями: через выброс гранул и на основе рецепторных сигналов, запускающих апоптоз.**

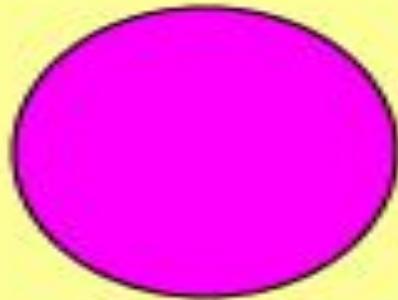
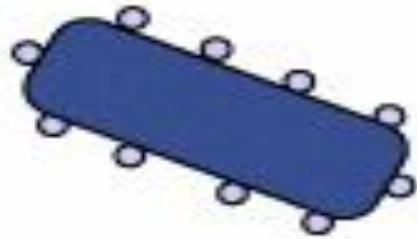
### **Контактный цитолиз:**

1. Распознавание мишени при отсутствии собственного рецептора (МНС I) и контакт (синапс).
  2. Активация киллера (выброс перфорина – образование трансмембранного канала в клетки без своего МНСI, а затем доставка гранзима, который направляет клетку по апоптотическому пути).
  3. **Программирование гибели может происходить без участия цитолитических гранул с помощью Fasлиганд -взаимодействия (параллельный или альтернативный механизм запуска апоптоза).**
  4. Уничтожение клетки-мишени (клетка-киллер не погибает).
- Цитотоксический механизм реализуется в течение 30-90 минут.

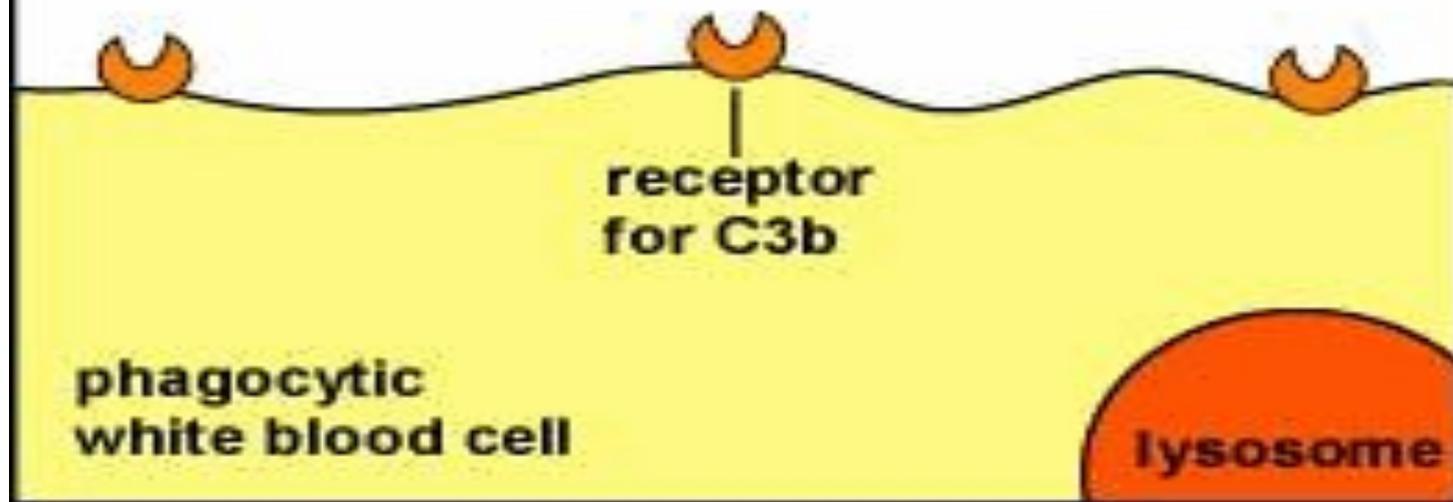
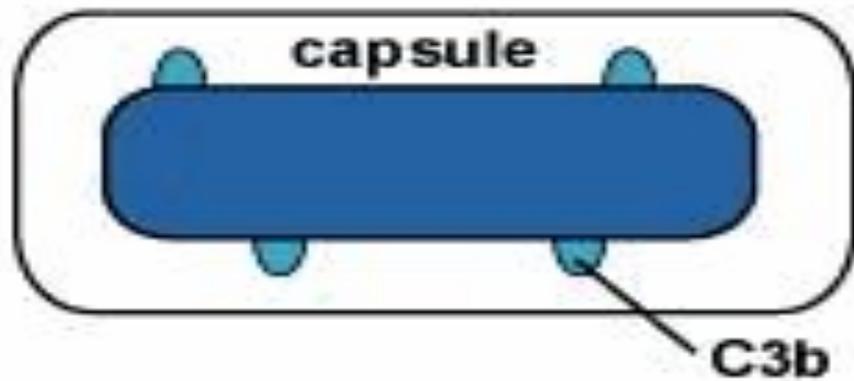
# ФАГОЦИТОЗ

# ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ФАГОЦИТОВ:

- **РАСПОЗНАВАНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ (НЕПОСРЕДСТВЕННО ИЛИ ЧЕРЕЗ ОПСОНИЗАЦИЮ) и ФАГОЦИТОЗ**
- **ГЕНЕРАЦИЯ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ** ( метаболиты арахидоновой кислоты, ферменты, цитокины и др.)
- **РОЛЬ - «мусорщиков»,** разрушающих и элиминирующих поврежденные, дефектные, старые клетки организма (апоптоз) и **ЦИТОТОКС ИЧНОСТЬ** по отношению к опухолевым клеткам.
- **ПРОЦЕССИНГ и представление антигена** ( только ДК, МФ)
- **БАКТЕРИЦИДНОСТЬ** (кислородзависимая и кислороднезависимая)



**phagocyte**



# ФАГОЦИТОЗ №1 (подготовка)

## Стадия фагоцитоза

Этапы:

**1. Роллинг (перекатывание)**

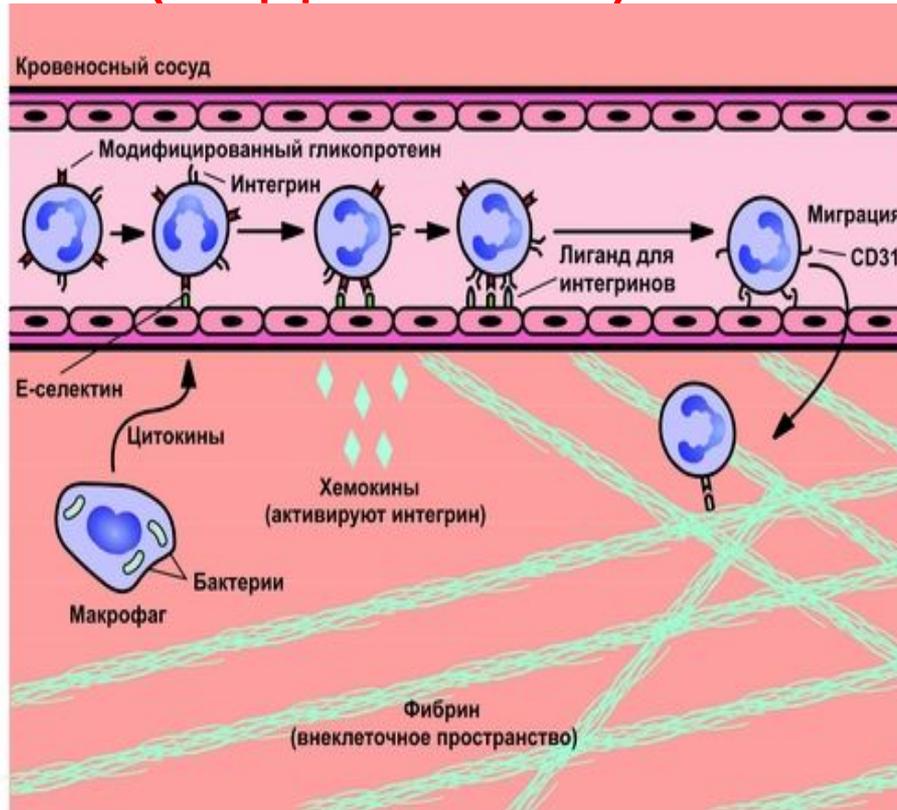
- при участии селектинов

**2. Адгезия**

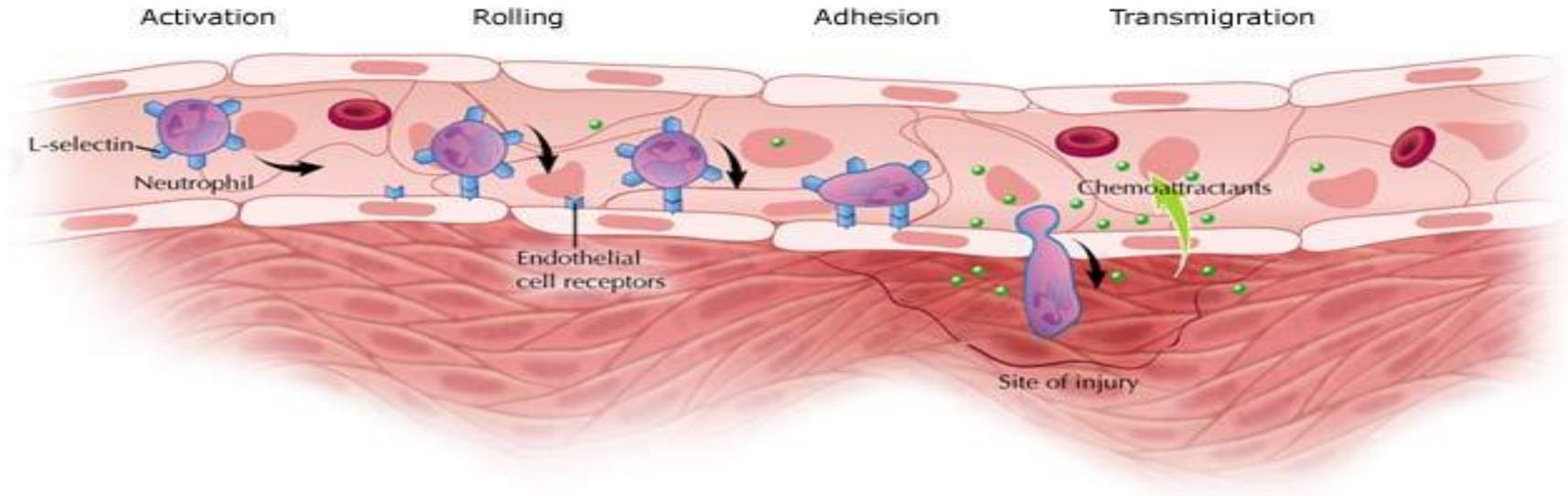
- за счет интегринов

**3. Трансэндотелиальная миграция**

- под действием хемокинов



# АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭКСТРАВАЗАЦИЯ



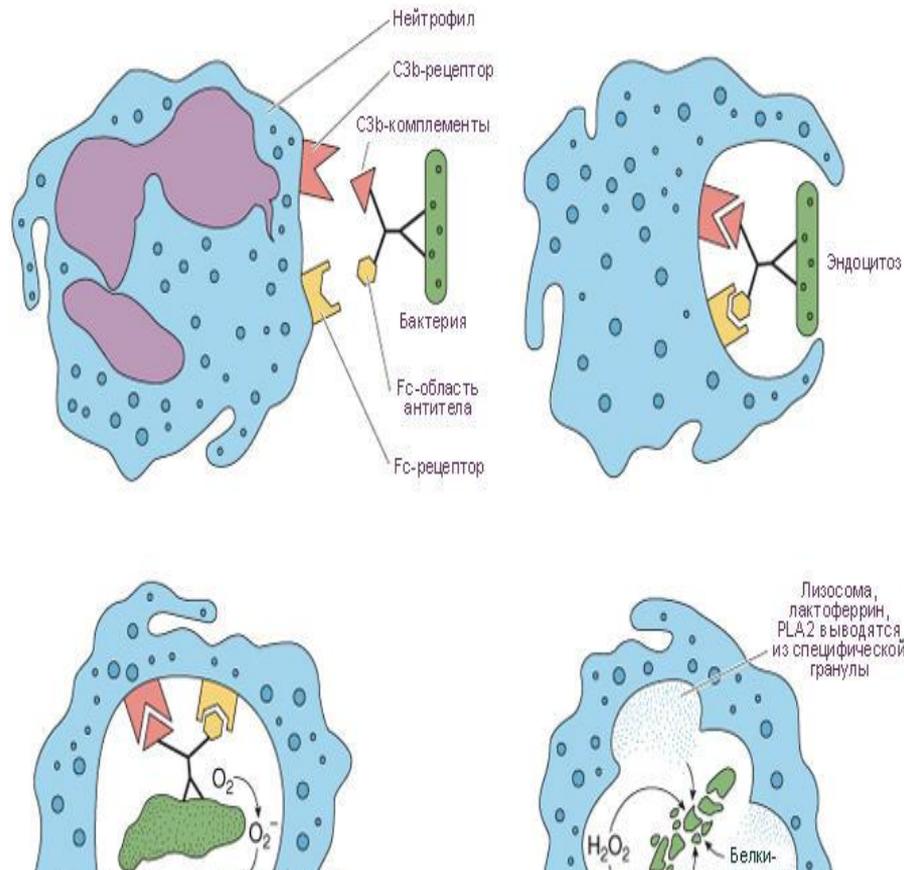
# ФАГОЦИТОЗ

## Стадии фагоцитоза:

Положительный  
таксис и  
экстравазация  
(бактериальные  
компоненты,  
C5a, ИЛ-8).



Адгезия к  
микробу –  
распознавание  
объекта.



# Опсонины

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

# Процесс фагоцитоза усиливают

**ОПСОНИНЫ** ( на слайде показано , что отличное качество фагоцитоза возможно лишь при сочетании действия опсоинов и антител)

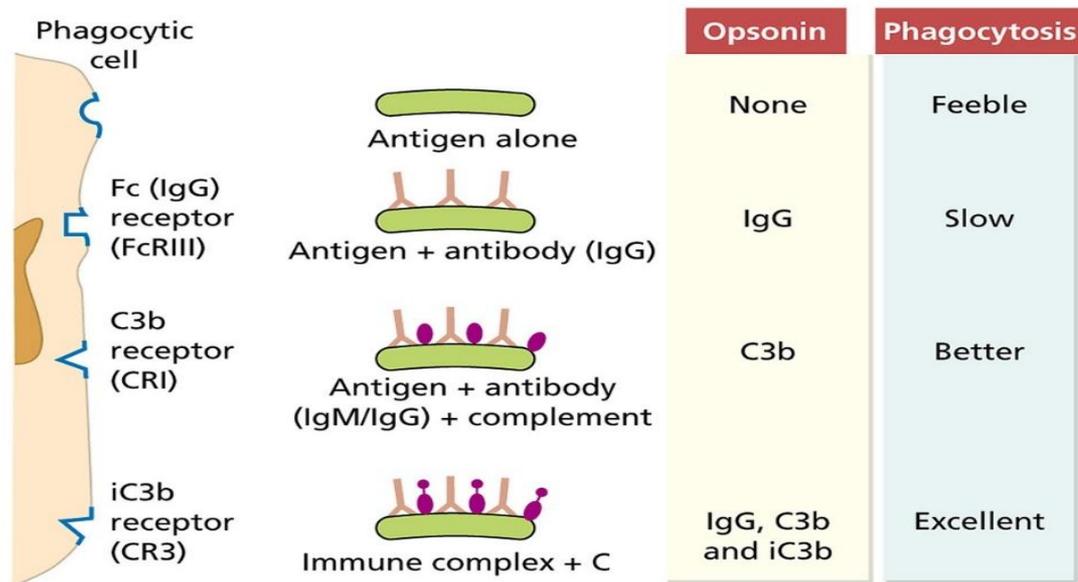


Fig. 1.22 Opsonins and the relationship to phagocytosis.

# ФАГОЦИТОЗ

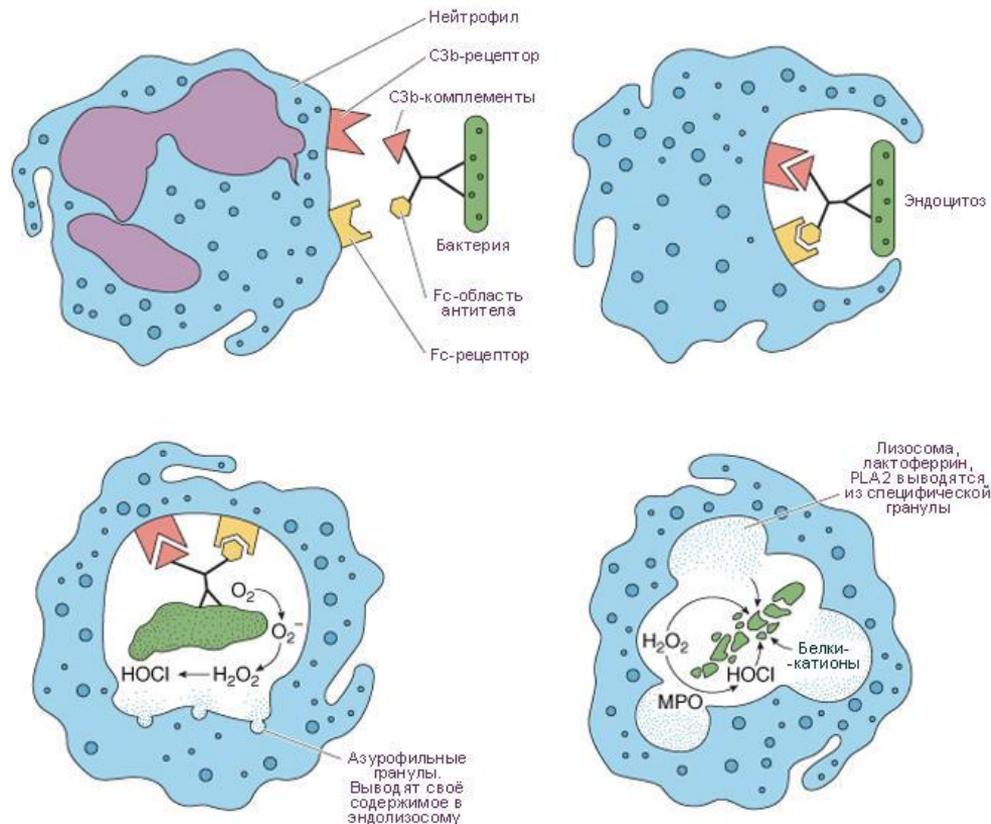
## Стадии фагоцитоза:

Адгезия к микробу с  
опсонизацией

( компоненты  
комплемента и АТ и R  
фагоцитов,)

Впячивание,  
образование и  
созревание фагосомы и  
ее слияние с лизосомой  
(фаголизосома).

Инактивация и  
разрушение микроба в  
фаголизосоме по мере  
«за кислнения» мембраны.



# Механизмы фагоцитоза завершенный и не завершенный фагоцитоз

# Киллинг ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ в фагоците

- 1. *кислородозависимые механизмы:*
  - метаболиты кислорода
  - метаболиты азота
- 2. *кислородонезависимые механизмы*
  - катионные белки
  - лизосомальные белки

# КИСЛОРОДЗАВИСИМЫИ (ОКСИДАЗОТНЫИ) МЕХАНИЗМ

Молекулярный кислород поэтапно превращается в супероксидный анион-радикал ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) и пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и гидроксильные радикалы ( $\cdot\text{OH}$ ).

Эти свободные радикалы крайне токсичны для многих микроорганизмов.

*После слияния с лизосомой, под действием миелопероксидазы, из пероксидов образуются дополнительные токсичные оксиданты (например, гипохлорит и гипоиодит).*

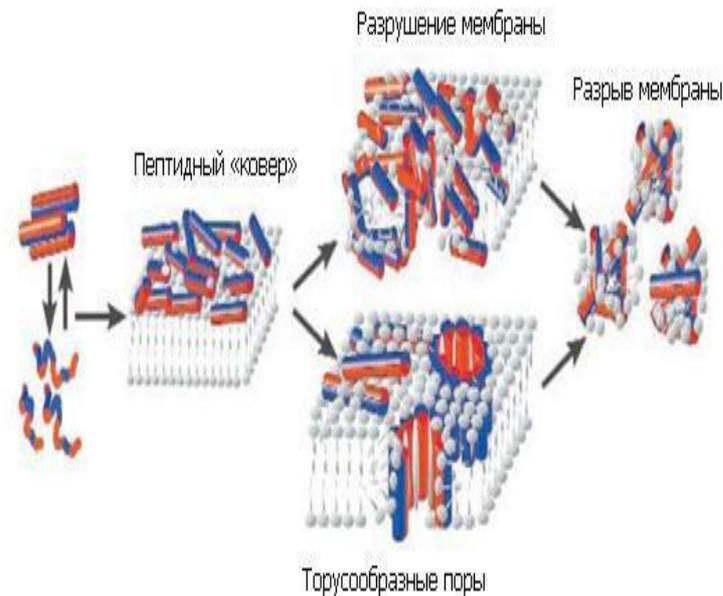
# КИСЛОРОДНЕЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Фагоциты содержат белки дефенсины и катионные белки (катепсин G и азуроцидин).

Дефенсины вызывают образование ионных каналов в мембране микробной клетки.

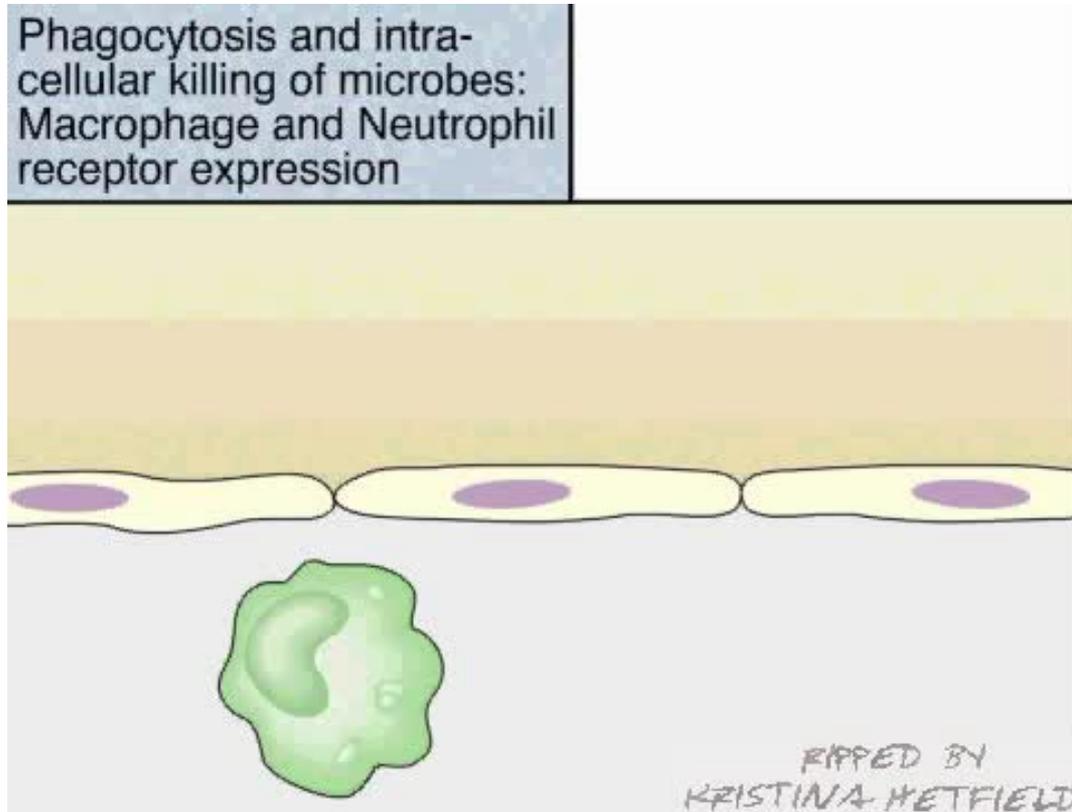
Катионные белки (аргинин, лизин, гистидин): деполяризация мембран, нарушение их целостности, утечка ионов из клетки.

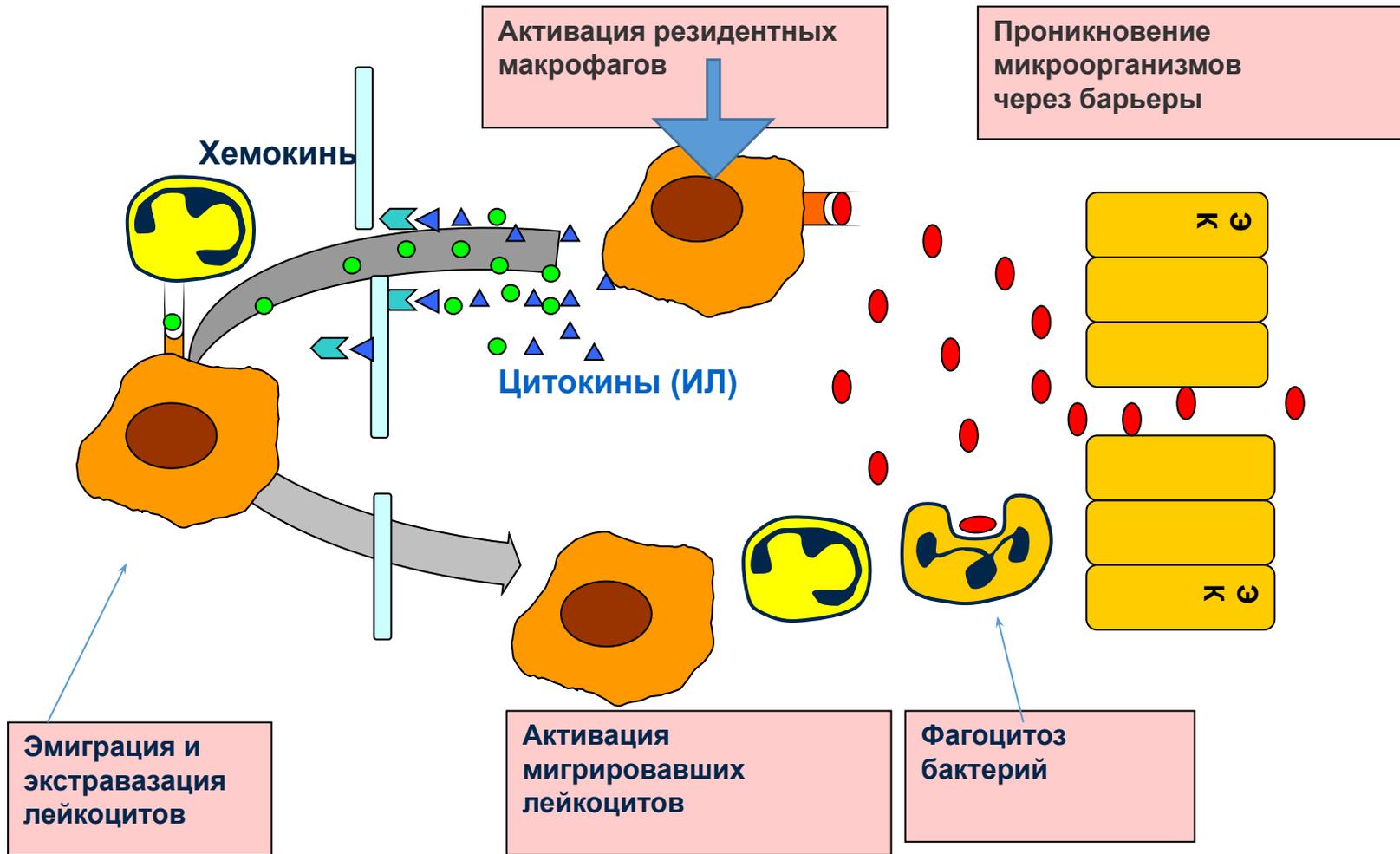
Отсутствие токсического действия на собственные клетки из-за разницы в составе фосфолипидов про- и эукариот.



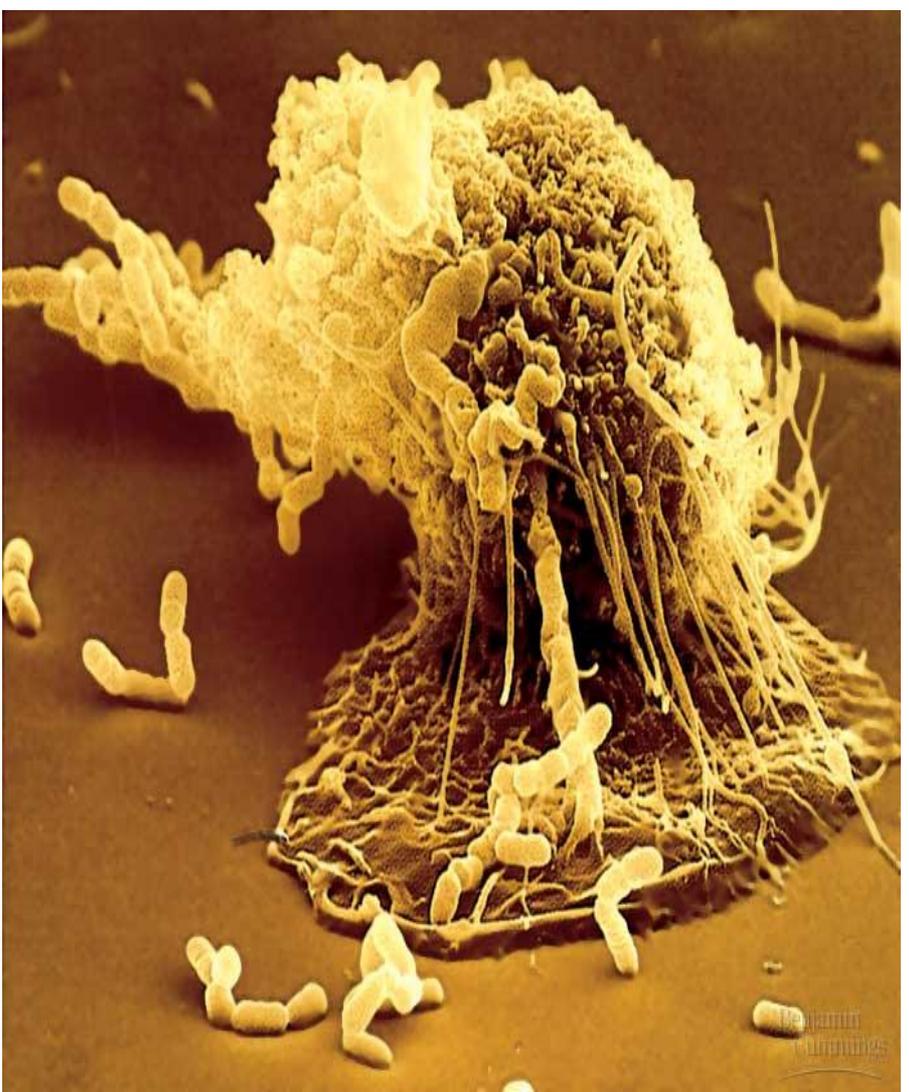
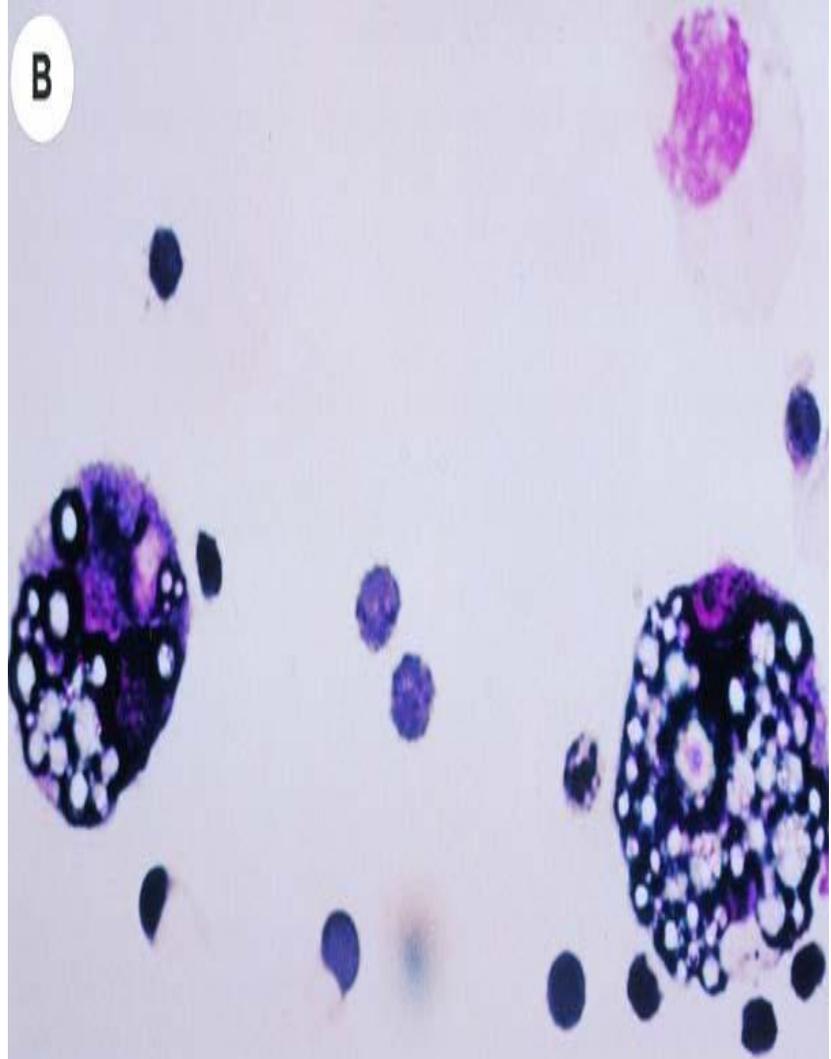
Механизм действия антимикробных пептидов типа дефенсинов

# Фагоцитоз (анимация)

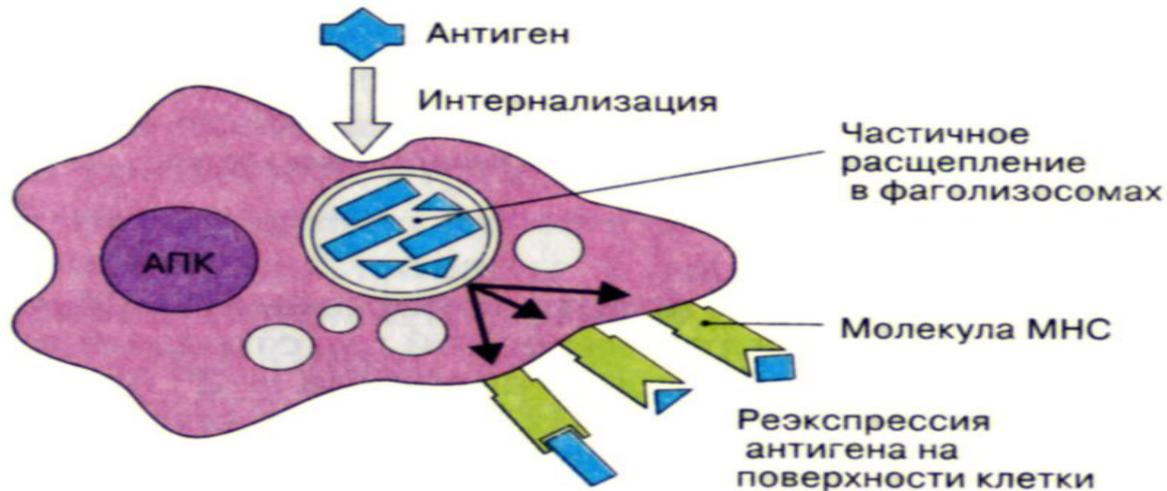




B

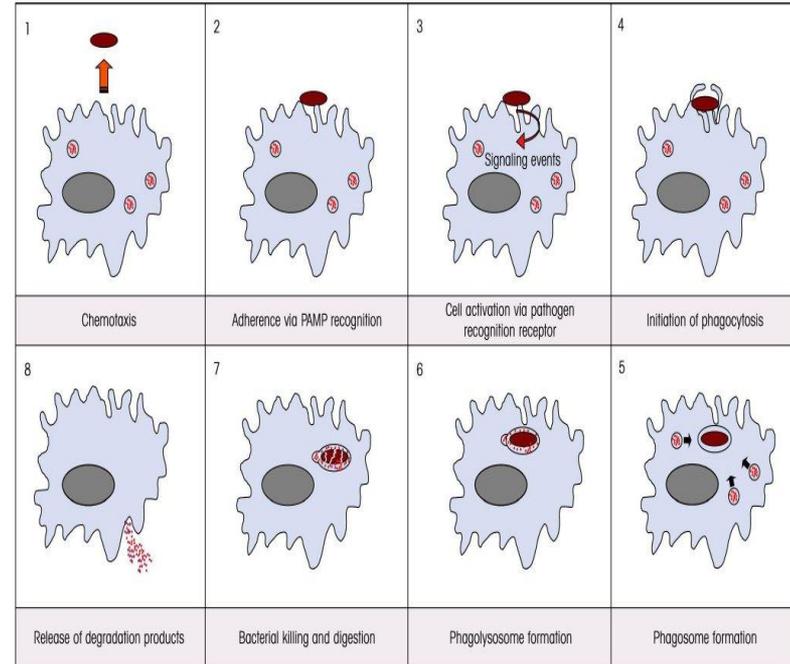


# Презентация антигена- правильное завершение миссии большинства фагоцитов



# ЭТАПЫ ФАГОЦИТОЗА (РЕЗЮМЕ)

- **Активация фагоцита** (*распознавание хемотаксических сигналов*)
- **Хемотаксис** - направленная миграция в сторону увеличения хемотаксических факторов (*эндогенных - C5a, лейкотриен B4, ИЛ-1, иммунные комплексы; экзогенных – ЛПС, мурамилдипептид, денатурированные белки*);
- **Адгезия** (прикрепление к объекту фагоцитоза) (*лектины микробов и фагоцитов, компоненты комплемента*)
- **Эндоцитоз** (поглощение объекта)
- **Процессинг** (переработка) объекта фагоцитоза и выведение продуктов распада из клетки



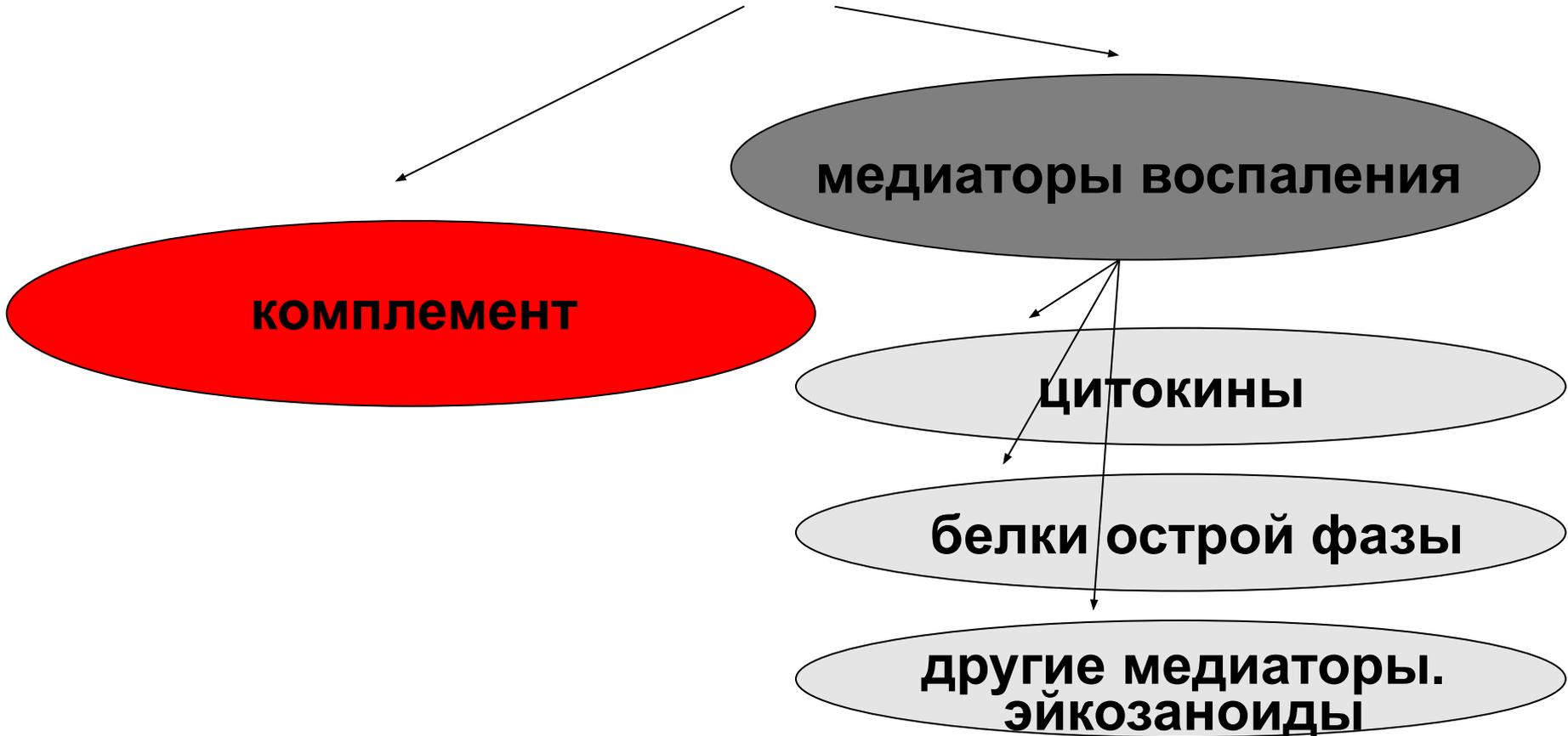
Delves et al. *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed. © 2011 Delves et al. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

# Незавершенный фагоцитоз

- В процессе захвата бактерий фагоциты образуют фагосому, которая постепенно созревает, формируя условия для киллинга бактерий (кислый рН, синтез токсических радикалов кислорода и азота, антимикробных пептидов, дефицит железа и пр.)
- Таким образом, созревание фагосом является важнейшим механизмом эффективного фагоцитоза, преодоление которого является основной стратегической целью внутриклеточных патогенов.
- *Бактерии способны активно разрушать синтезируемые фагоцитами*

# ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

# ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

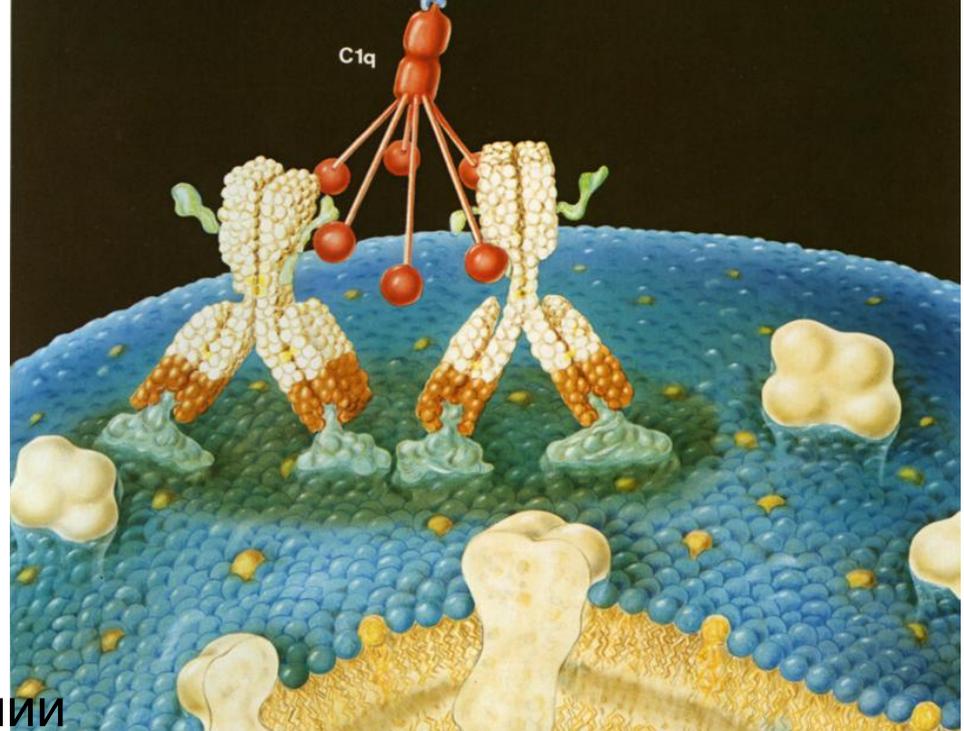


# Комплемент

**Система комплемента** – комплекс гликопротеидов сыворотки крови, участвующих в воспалении, опсонизации (обволакивании) антигенов для фагоцитоза, в непосредственном уничтожении микроорганизмов и других клеток.

Каскадно активируется при наличии в организме антигена.

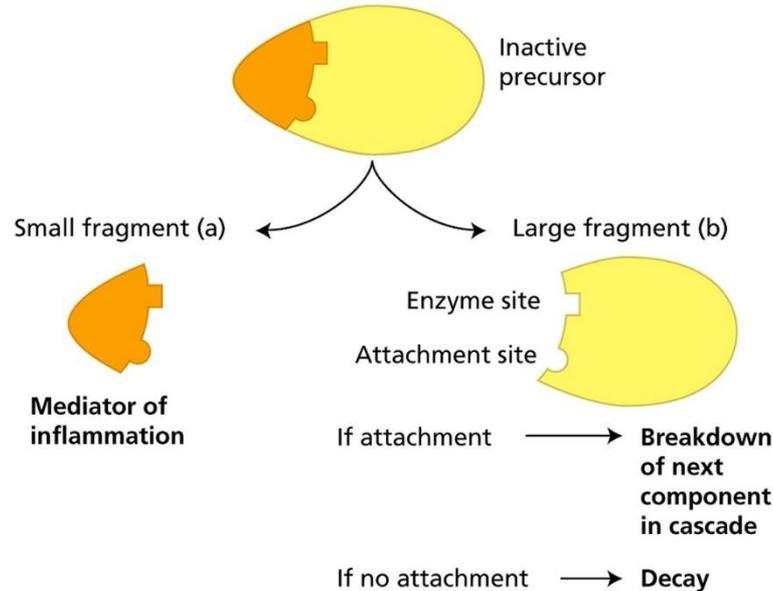
**90% БЕЛКОВ КОМПЛЕМЕНТА  
СИНТЕЗИРУЕТ ПЕЧЕНЬ.**



- Пути активации комплемента:

1. **Классический** – с участием факторов, активируемых иммунными комплексами.
2. **Альтернативный** – активация путем спонтанного гидролиза C3 с последующей амплификацией.
3. **Лектиновый** – активация на основе распознавания углеводов.

# Общие закономерности работы системы комплемента

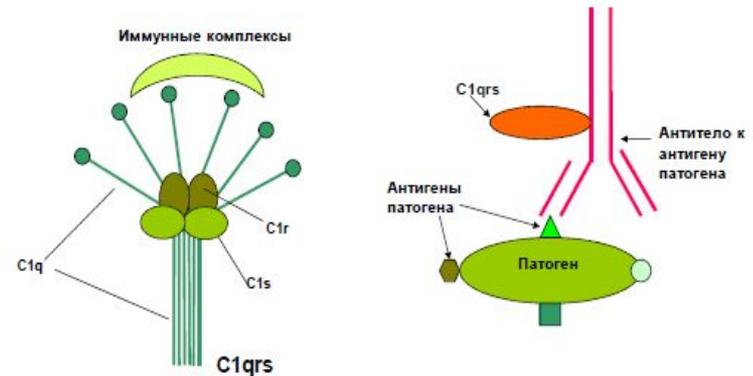


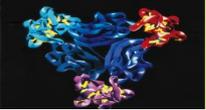
**Fig. 1.18** Basic principle underlying the cleavage of complement components.

# Общие закономерности работы системы комплемента

- Ранние компоненты системы комплемента являются протеиназами (конвертазами) .
- Они создают амплифицирующий ферментативный каскад реакций.
- **Классический путь** инициируется связыванием компонента C1 с несколькими молекулами IgG или с пентамерным IgM на поверхности микроорганизма .

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ C1qrs С АНТИТЕЛОМ В ИММУННОМ КОМПЛЕКСЕ





# Белки активирующие каскад КОМПЛЕМЕНТА

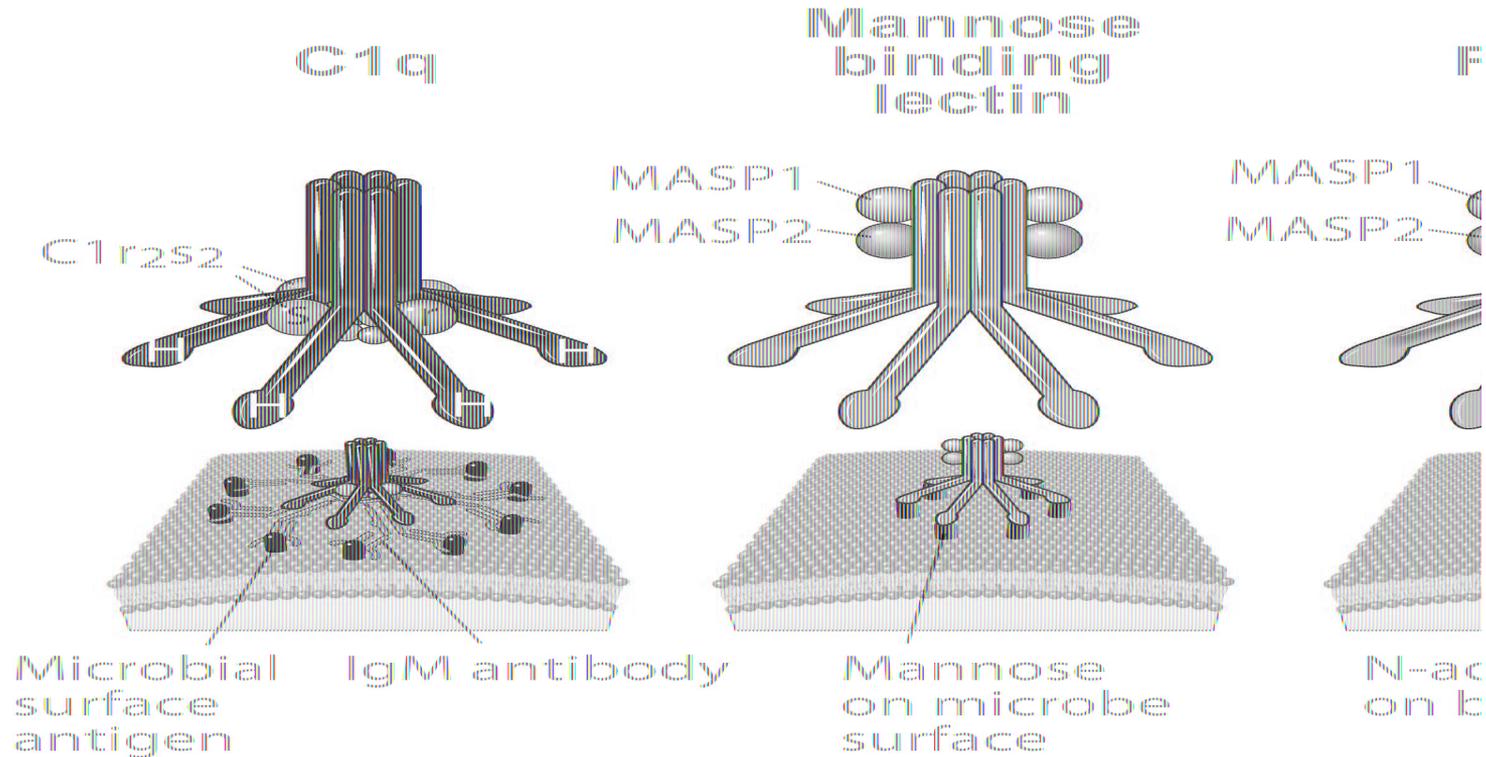
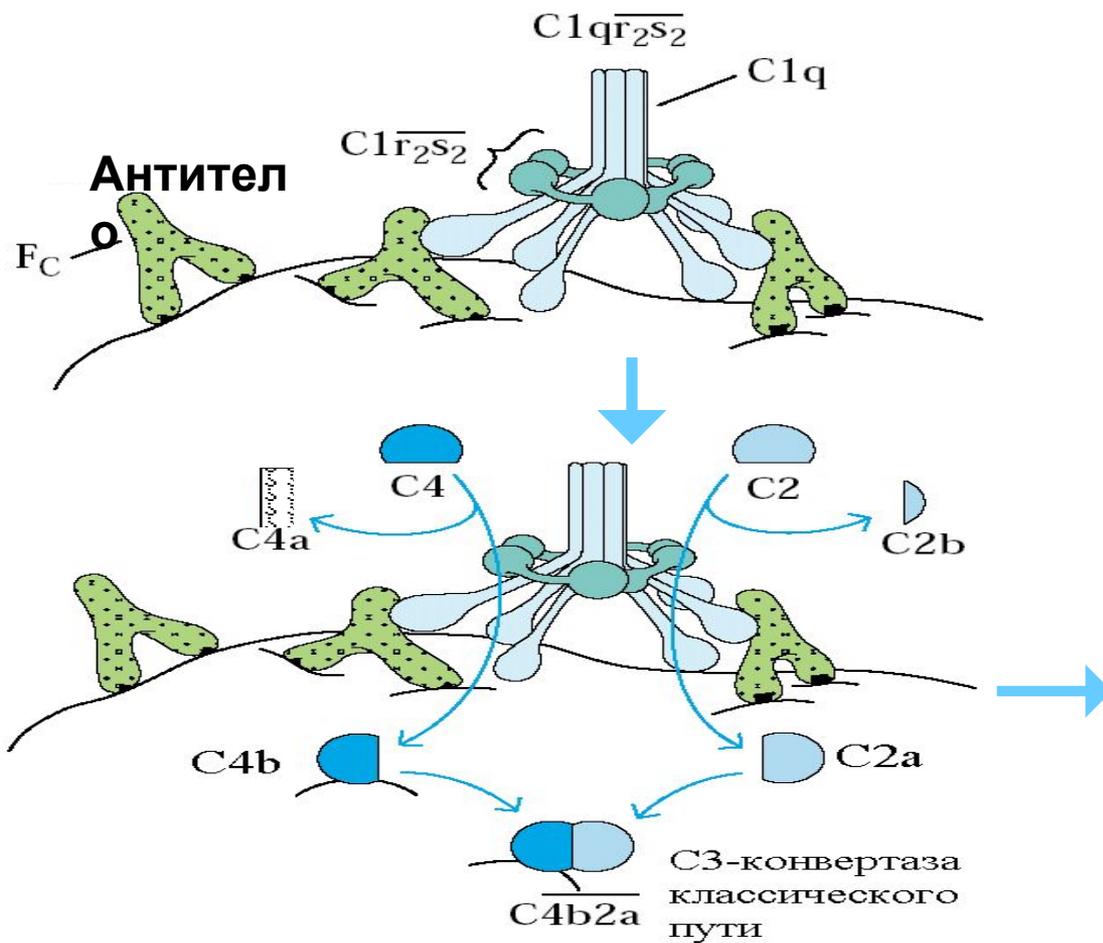


Fig. 4-10

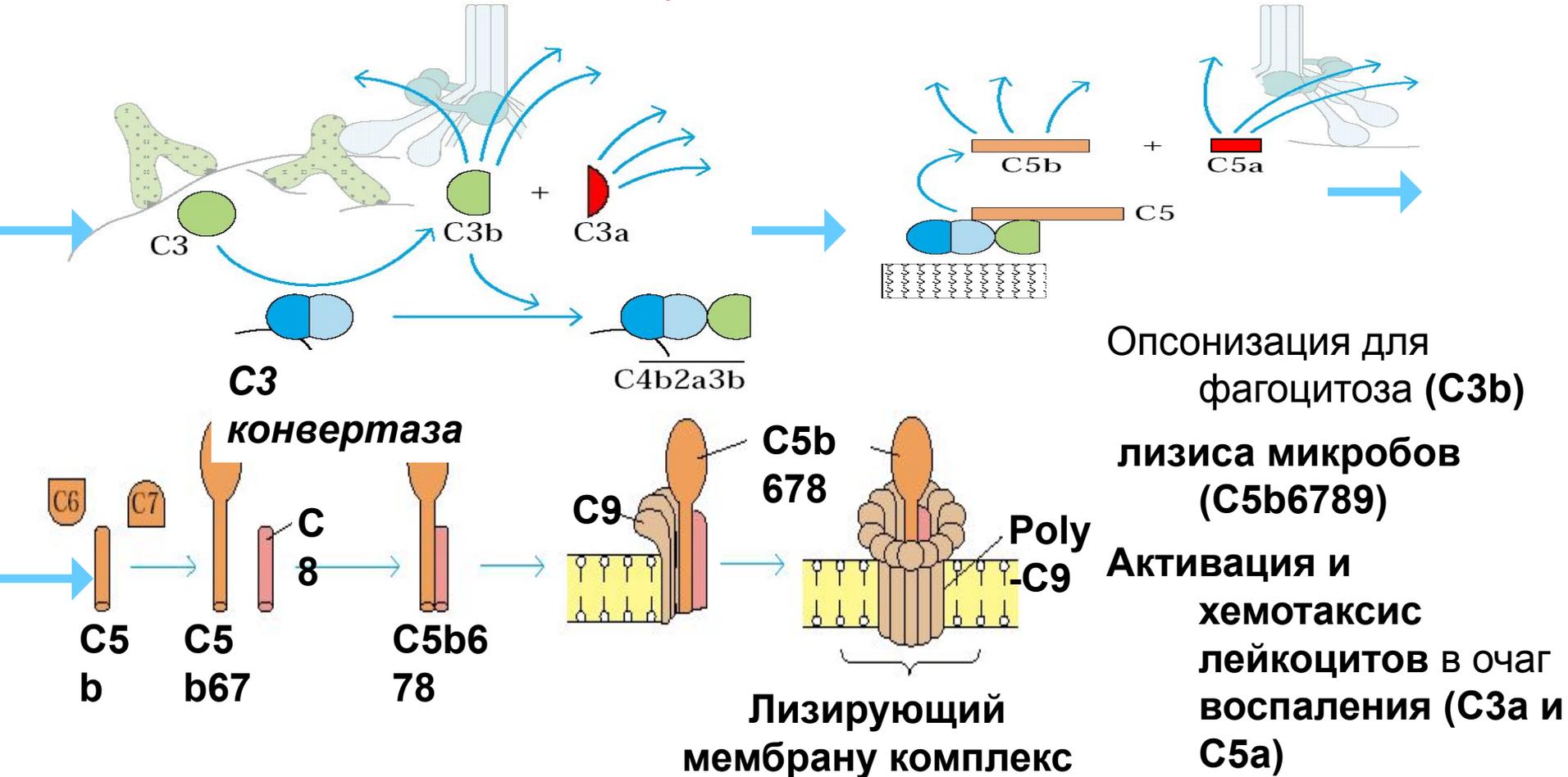


# Классический путь

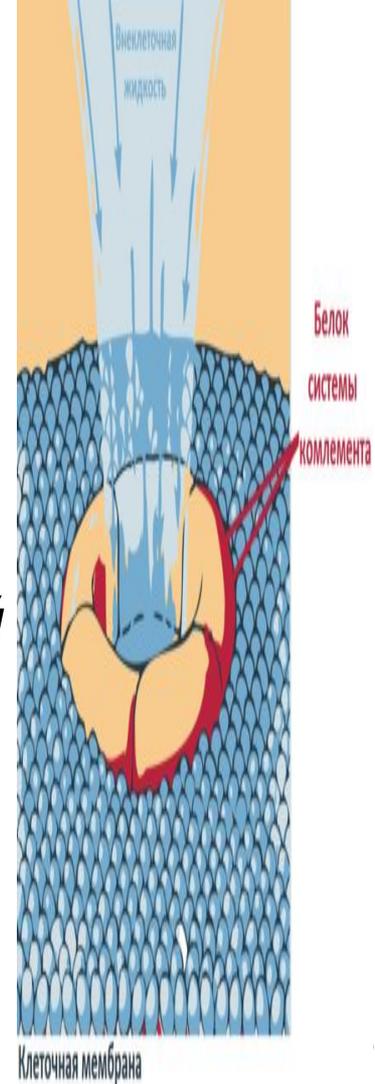
# Классический путь активации

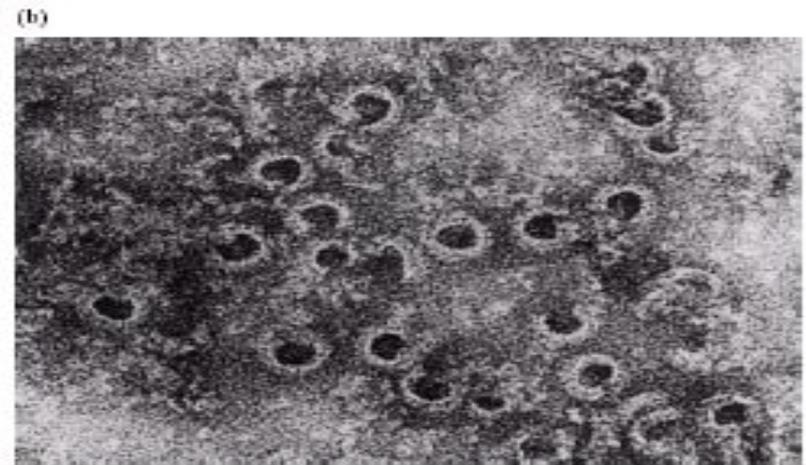
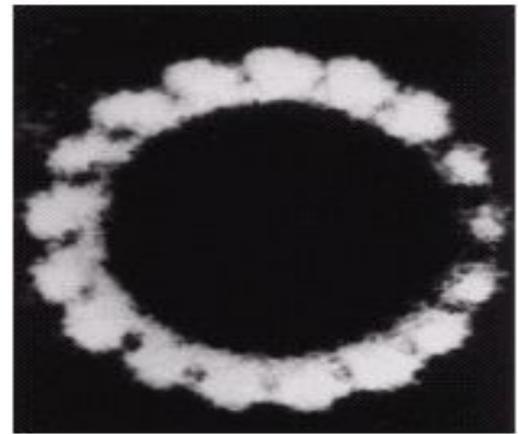
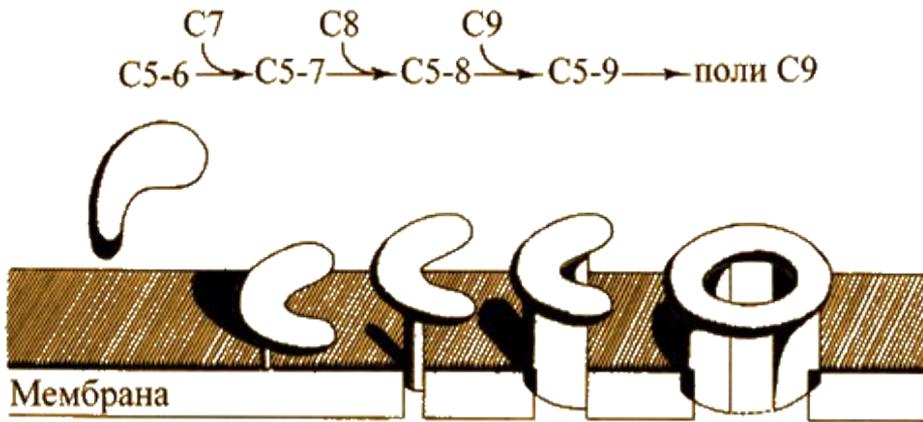


# Классический путь активации



- **Мембраноатакующий комплекс (МАК)** — это ионный канал (пора), в плазматической мембране бактериальной клетки, в формировании которого участвуют компоненты C3b, C5b, C6, C7, C8 и главным образом C9 .
- При этом молекулы C9 последовательно присоединяются к агрегату, формируя кольцевую структуру, через центр которой могут диффундировать небольшие молекулы, такие, как вода и ионы.
- Осмос способствует «накачиванию» воды внутрь бактериальной клетки, которая набухает и лопается (лизирует).



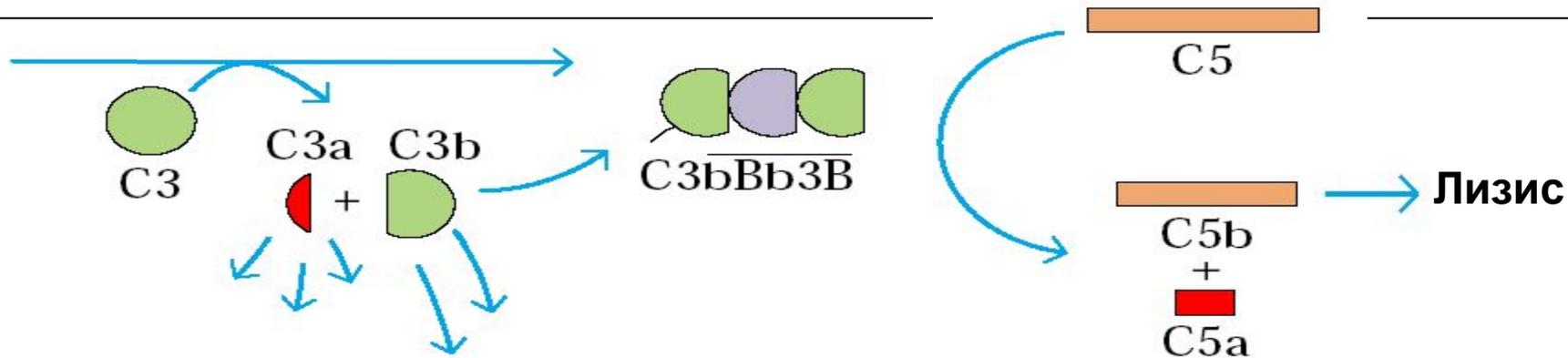
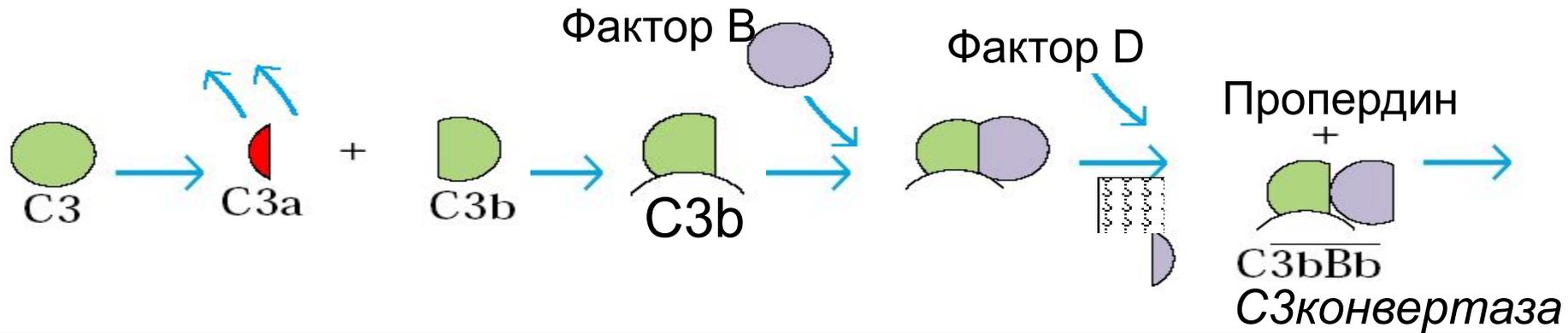


# Альтернативный путь

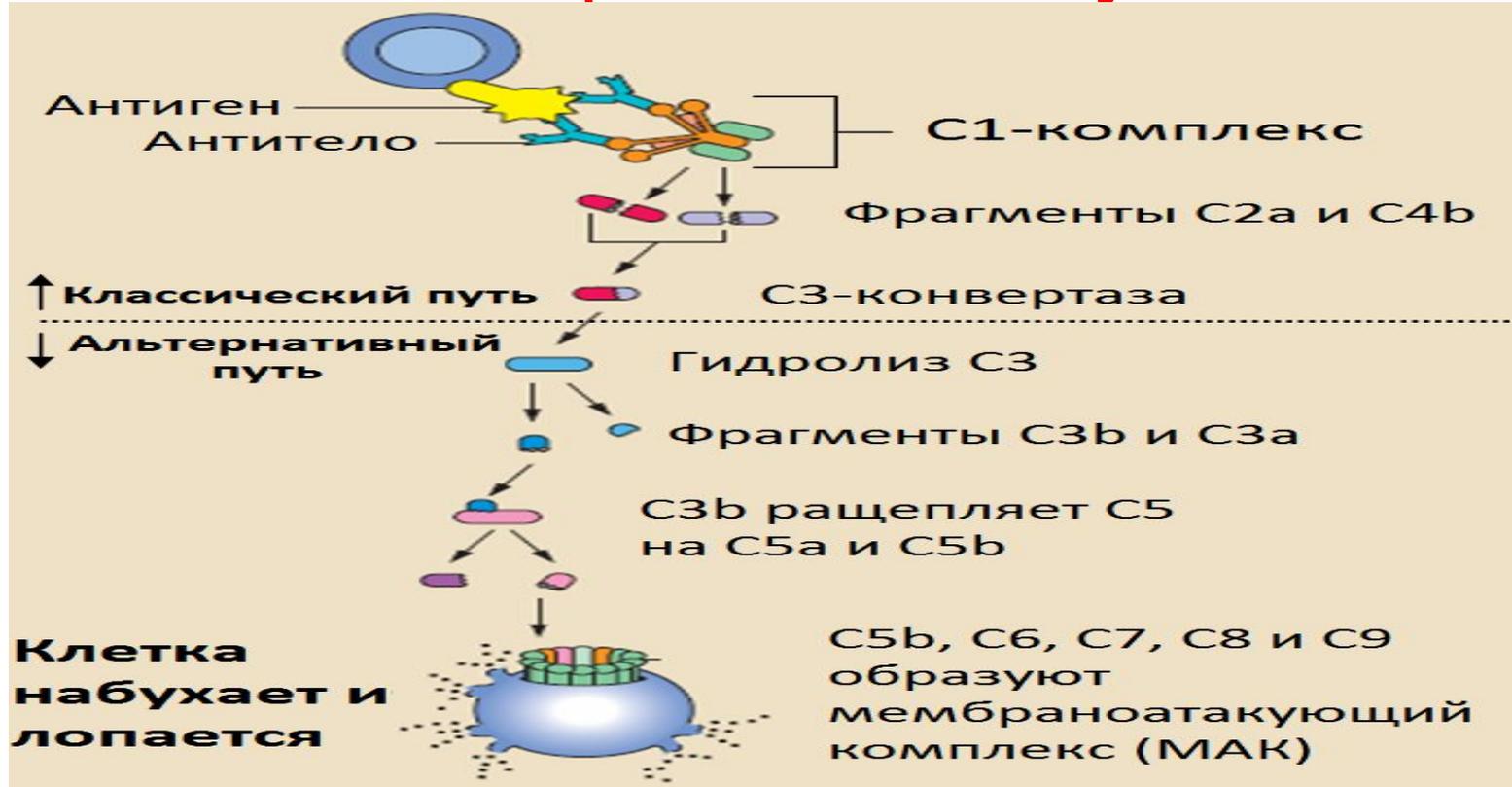
# Альтернативный путь

- инициируется связыванием фактора В, например, с бактериальным липополисахаридом (эндотоксином) или спонтанная диссоциация С3.
- И классический и альтернативный пути ведут к расщеплению компонента С3 комплемента на два фрагмента, обладающих различными функциями. Меньший фрагмент С3а принимает участие в развитии воспалительного процесса, индуцируя хемотаксис лейкоцитов к очагу воспаления (хемотаксис, воспалительные процессы). Более крупный фрагмент С3b связывается ковалентно на поверхности бактериальной клетки и инициирует цепь реакций, приводящих к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК)

# Альтернативный путь активации



# Сравнение классического и альтернативного путей



# Лектиновый путь активации

# Лектиновый путь активации

Сывороточный маннозосвязывающий МС рецептор, связываясь с концевыми маннозными группами на поверхности бактерий, взаимодействует с двумя сериновыми протеазами, гомологичными по структуре C1r и C1s. Происходит активация по классическому пути, но без антител.



## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ



*Система комплемента может действовать тремя различными способами:*

- **через хемотаксис:** *различные компоненты (факторы) комплемента могут привлекать иммунные клетки, которые атакуют бактерии и фагоцитируют их;*
- **через лизис:** *компоненты комплемента присоединяются к бактериальным мембранам, в результате чего образуется МАК;*
- **через опсонизацию:** *компоненты комплемента присоединяются к бактерии, в результате чего образуется метка для узнавания фагоцитирующими клетками (например, макрофагами и лейкоцитами). имеющими рецепторы к компонентам комплемента.*

## Выводы:

- Лизис,
- Опсонизация,
- Хемотаксис -

вот те три кита, на которых базируется действие комплемента.



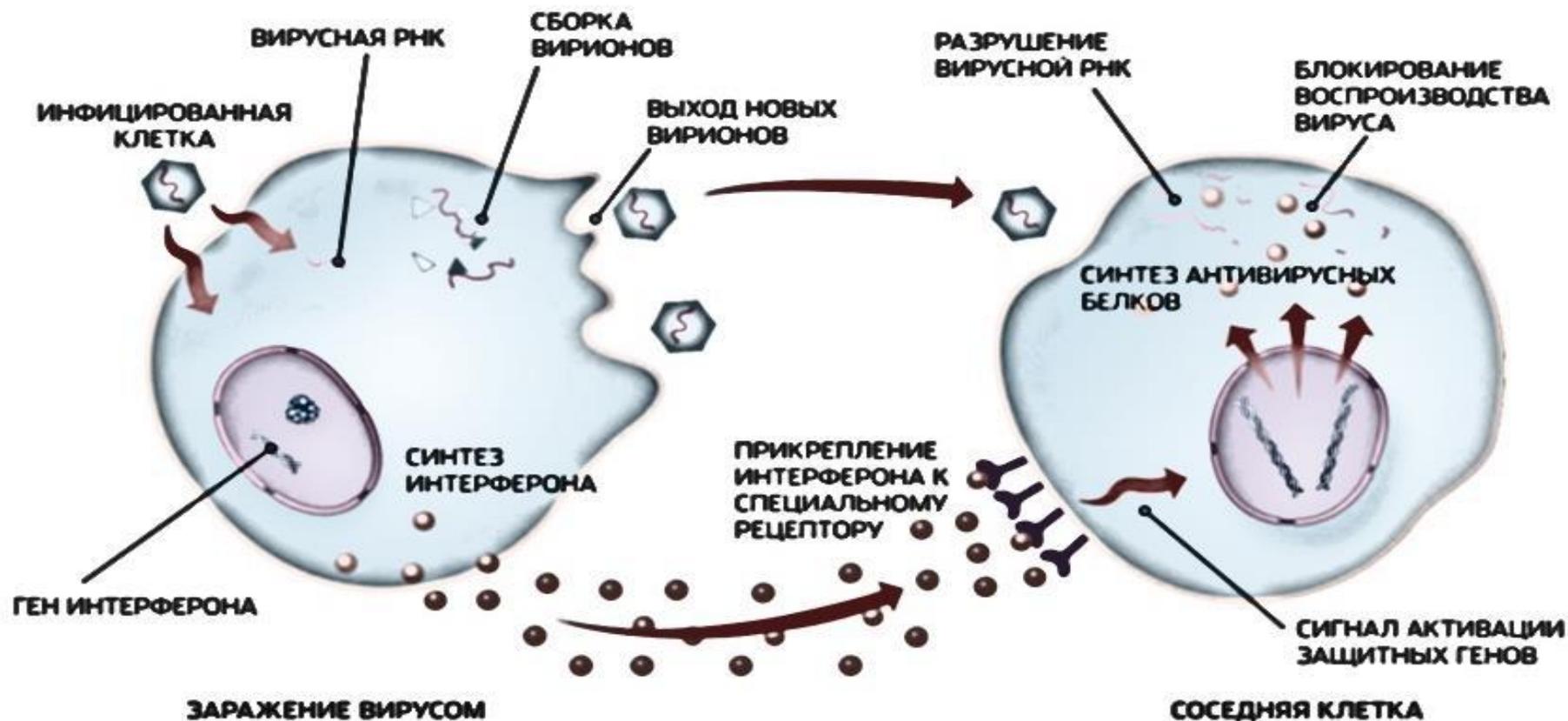
# Цитокины врожденного иммунитета и белки острой фазы

# Интерфероны

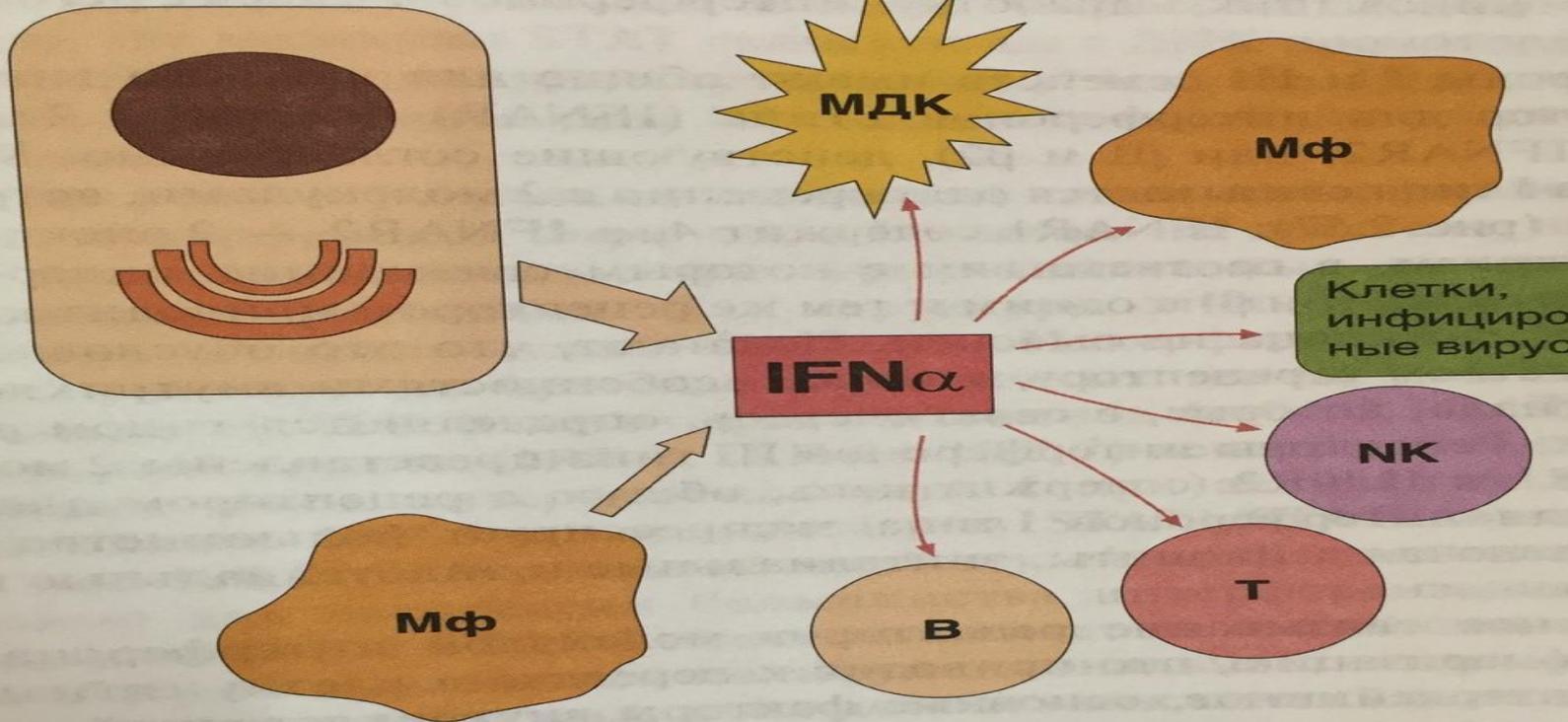
- **Интерфероны** - гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы. Блокируют репликацию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы.
- Интерферон – открыт в 1957 г Айзексом и Линдеманом при изучении интерференции вирусов (лат. inter-между , ferens-несущий).  
Интерференция – явление когда ткань инфицированная одним вирусом становится устойчивой к заражению другим вирусом.
- Различают две группы интерферонов:
  - **I тип - ИНФ- $\alpha$  и  $-\beta$**  - оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты
  - **II тип - ИНФ- $\gamma$**  - регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность.

# Интерфероны(ИФН) I типа

- **Источник ИФН: плазмоцитоидные ДК**
- **Индуктор : двуспиральная Рнк у млекопитающих нет такой молекулы**
- интерфероны не влияют на ранние этапы репликативного цикла (адсорбцию, пенетрацию и «раздевание» вирусов)
- Интерфероны (ифн) первого типа не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами (ганглиозиды или аналогичные структуры, содержащие олигосахара).
- При связывании интерферона с рецептором активируются гены, некоторые из которых кодируют образование продуктов с прямым антивирусным действием — протеинкиназы (подавление трансляции) и олигоденилат-синтетазы (разрушение вирусных НК).
- **Другие эффекты ИФН :**
- Усиливают продукцию ИФН пирогениное действие ИЛ-1 и понижение рН в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры.
- Индуцирует апоптоз некоторых опухолей.



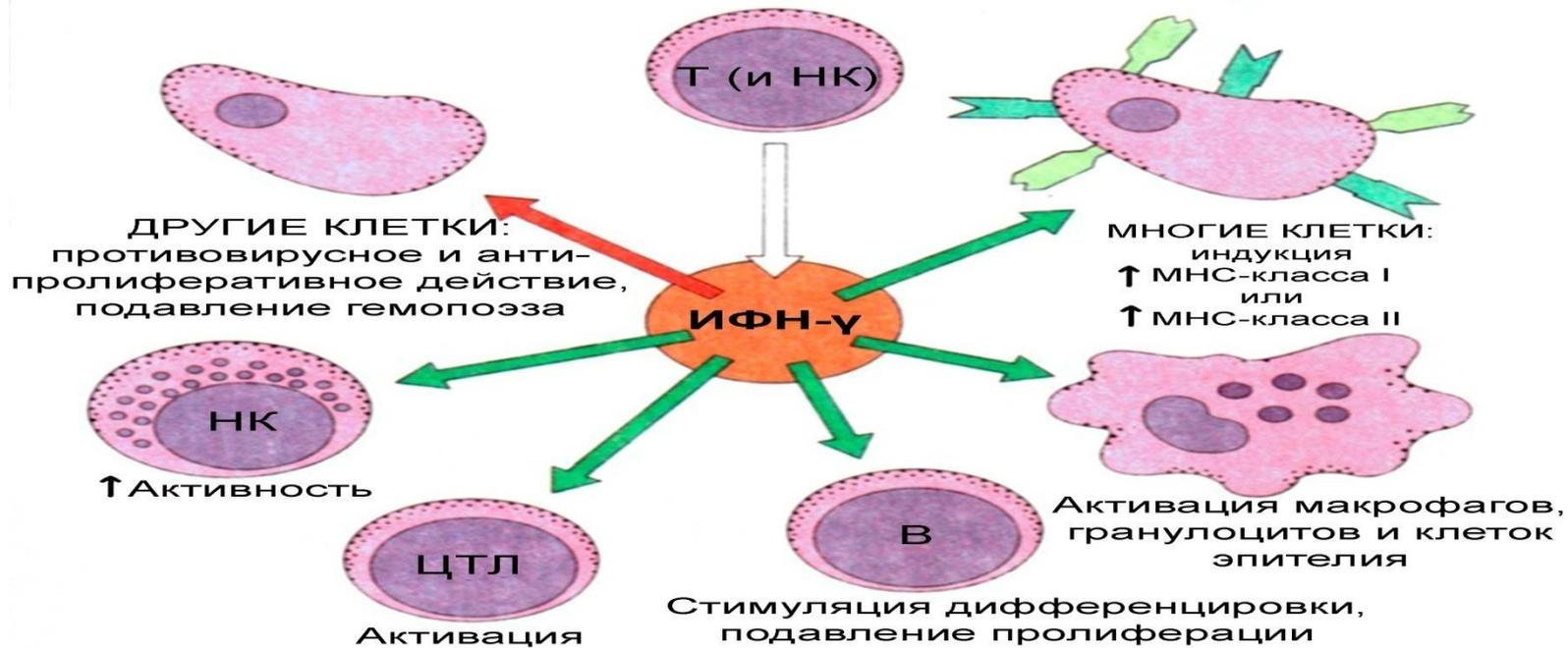
Плазмоцитоидная  
дендритная клетка



56. Основные клетки-продуценты и клетки-мишени интерферона

# Интерфероны II типа

- **ИФН- $\gamma$**  ("иммунный ИФН") продуцируется Т-лимфоцитами и НК.
- Стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов.
- Усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II.
- Стимулирует дифференцировку Т- хелперов
- Вместе со своим антагонистом ИЛ-4 поддерживает баланс Th1/Th2 (Т- хелперов).
- Регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также некоторых инфицированных и трансформированных клеток.
- Способствует повышению внутриклеточного содержания оксида азота, ингибирующего



# Растворимые рецепторы для патогенов. Пентраксины и Белки острой фазы:

- С-реактивный белок – связывается с С-полисахаридом бактерий (пневмококка *Streptococcus pneumoniae*) и усиливает фагоцитоз и активацию С 1 g фракции комплемента (классический путь).
- Синтезируется в печени и нарастает в ответ на ИЛ-6.
- СРБ способен активировать классический путь комплемента без участия антител благодаря взаимодействию с компонентом комплемента C1q , что делает его реальным участником системы механизмов врожденного иммунитета.
- Маннозосвязывающий белок активирует С по лектиновому пути, опсонин, синтезируется в печени.
- • Белки острой фазы, связывающие железо – трансферрин, гаптоглобин, гемопексин. Препятствуют размножению бактерий, нуждающихся в этих элементах.

# Пентраксины и Белки острой фазы:

- Пропердин – гамма-глобулин нормальной сыворотки. Активация комплемента по альтернативному пути
- Фибронектин – белок плазмы и тканевых жидкостей, синтезируется макрофагами. Обеспечивает опсонизацию, экранирует дефекты эндотелия, препятствует тромбообразованию.
- Бета-лизины – белки сыворотки крови, синтезируются тромбоцитами. Повреждение ЦПМ бактериальной клетки.

# Антимикробные пептиды

- 1. **Лизоцим** – фермент мурамидаза синтезируется макрофагами и нейтрофилами и вызывает гидролиз муреина (пептидогликана) клеточной стенки бактерий и их лизис.

## **Механизм действия:**

- Разрушение гликопротеидов клеточной стенки бактерии
- Лизис бактерий
- Активация фагоцитоза
- 2. Дефензины и кателицидины –пептиды, обладающие антимикробной активностью. Синтезируются макрофагами и нейтрофилами( $\alpha$ -дефензины), а также эпителиальными клетками кишечника, почек, мочевого пузыря

Спасибо за внимание

