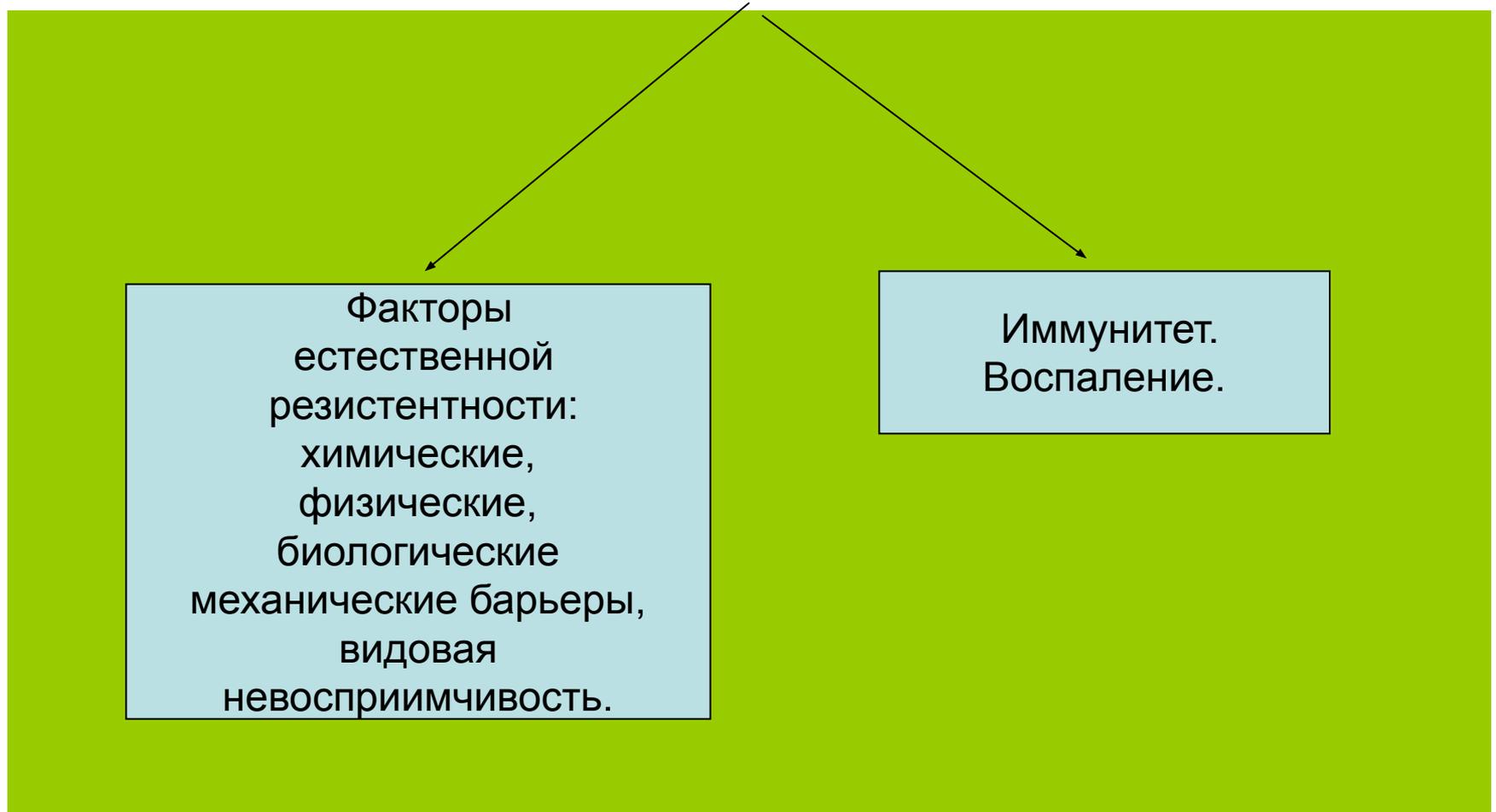


# Врожденный иммунитет.

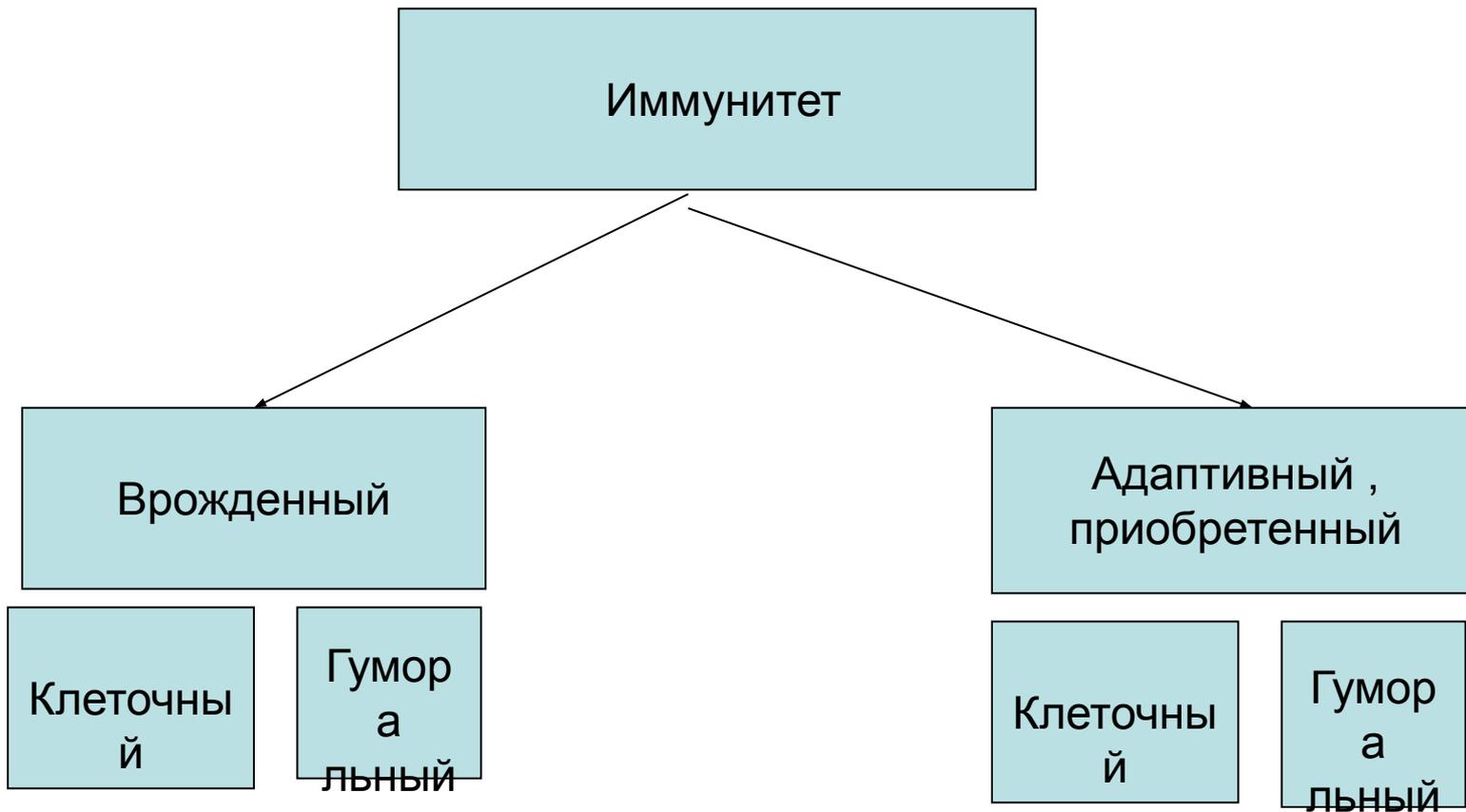
Патогенраспознающие  
рецепторы (PRR)

# Защитные механизмы организма.

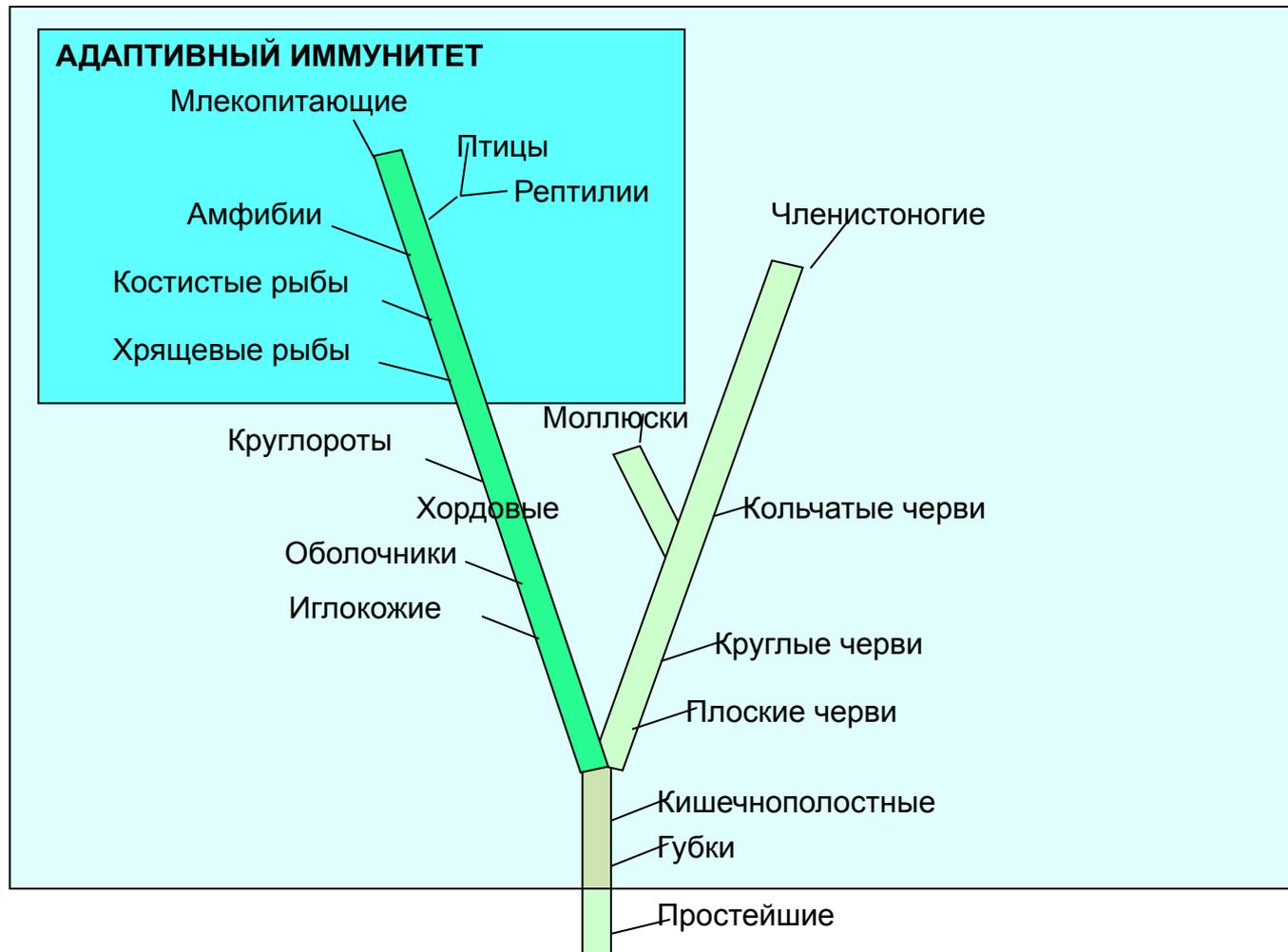


# Воспаление как защитный механизм.

- Единичная бактериальная клетка – бинарное деление пополам каждые 50 мин. – 500 млн. клеток за 24 часа.
- Живой организм должен защитить себя от микробной агрессии.
- Время защиты играет ключевое значение.



**Врожденный иммунитет у всех живых существ,  
адаптивный у высших позвоночных (1,5% видов  
животных организмов)**



- **Именно врожденный иммунитет является главной силой в борьбе с болезнями у всех живых существ. Приобретенный (адаптивный) иммунитет есть лишь у высших организмов, в том числе у человека, но его работа все же контролируется иммунитетом врожденным.**

# Врожденный иммунитет

- **Первая** линия защиты – **быстрореагирующие** (мин-часы), адаптивный **3-4 сут.**
- **Предсуществующие** иммунные механизмы.
- Это самые **древние** механизмы защиты (1,5 млрд. лет; адаптивный 500 млн. лет)
- Механизмы **врожденного иммунитета**, существуют у **всех живых существ**
- **Всю жизнь** .

- **Передаются от родителей потомкам по наследству, т.е. генетически детерминирован.**

- Неспецифические ??????

# Клеточные факторы врожденного иммунитета.

*Иммунные клетки:*

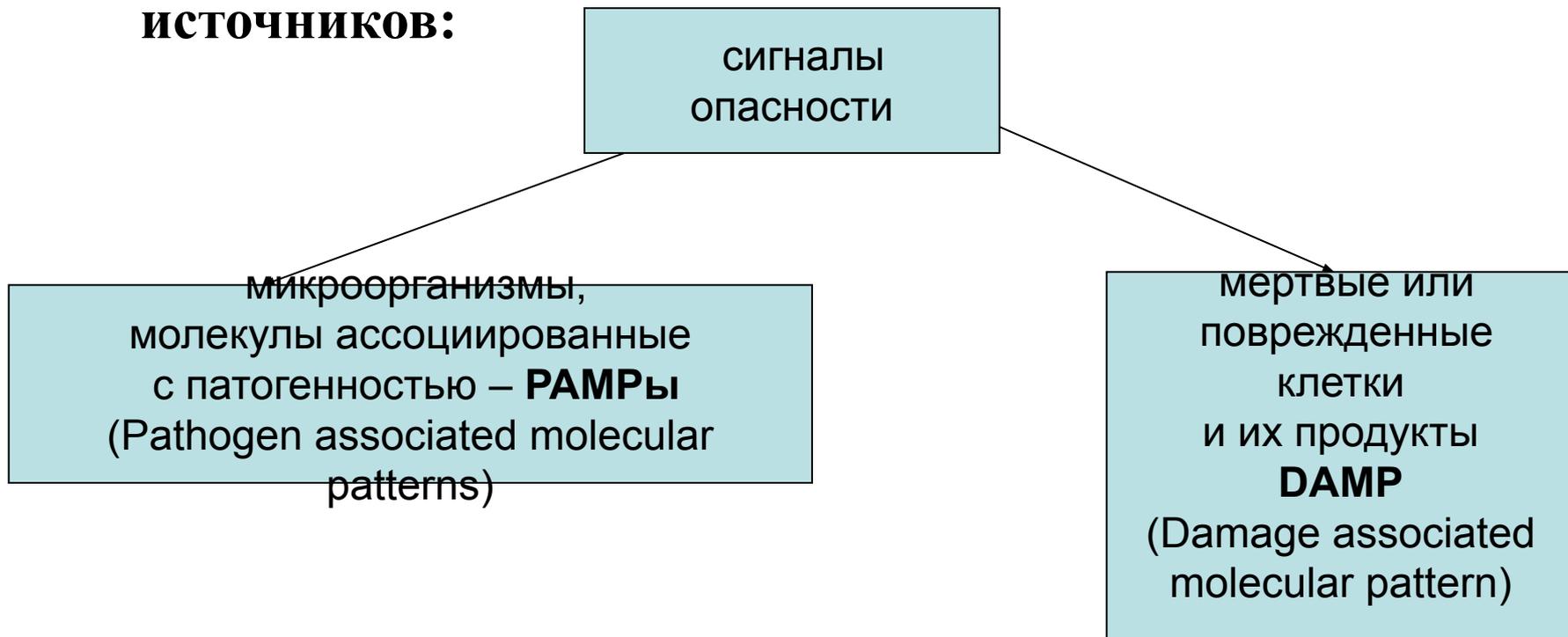
**МФ,  
нейтрофилы,  
эозинофилы,  
базофилы,  
ДК,  
НК,  
НКТ,  
тучные клетки,  
В1,  
Т-γδ**

*Неиммунные клетки:*

**Эпителиальные, эндотелиальные,  
клетки эпидермиса.**

# Воспаление развивается, когда организм получает сигнал об опасности.

- **Сигналы опасности исходят от внешних и внутренних источников:**



# РАМРы –

- Это – группы молекул, отсутствующие в организме - хозяина, характерны для возбудителей, связаны с **патогенностью**, это сигнал о проникновении в организм
- ***не просто чужеродного, а биологически агрессивного*** агента.

# **Рецепторы, распознающие PAMPы. Патогенраспознающие рецепторы PRR**

- **имеются у всех многоклеточных, включая животных и растения.**
- **Узнавание образов патогенности в большей степени функция врожденного иммунитета.**

# **Сигнальные рецепторы.**

**TLR, NLR, RIG-LR и др.**

# TLR

- **1. TLR (Toll like receptor) – рецепторы для РАМР-ов преимущественно на клетках или в клетках врожденного иммунитета.**
- **Рецепторы на клетках распознают внеклеточные патогены.**
- **Рецепторы в клетках на ЭР распознают внутриклеточные патогены (вирусы).**
- **14 различных TLR**

## Чарльз Джэнуэй (1943—2003).



- Джэнуэй предположил, что рецепторы будут распознавать какие-то химические структуры, характерные для целого класса патогенов.
- Иначе просто не хватит генов!

## Жюль Хоффманн



### **три важнейших вывода:**

Во-первых, примитивная мушка-дрозофила наделена мощным и эффективным врождённым иммунитетом.

Во-вторых, её клетки обладают рецепторами, распознающими возбудителей инфекции.

В-третьих, рецептор специфичен к определённым структурам.

Дрозофила, мутантная по гену Toll, заросла грибами и погибла, так как у неё нет иммунных рецепторов, распознающих возбудителей микозов.



# Руслан Меджитов



- **Руслан Меджитов** окончил Ташкентский университет, аспирантуру в МГУ, стал профессором Йельского университета (США) и восходящей звездой мировой иммунологии, первым обнаружил эти рецепторы на клетках человека.

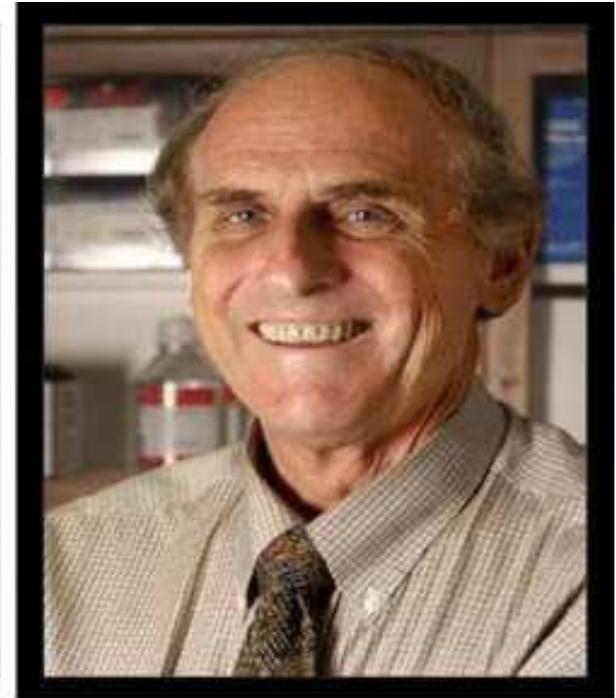
За открытия, касающиеся «Активации врожденного иммунитета» и «За открытие дендритных клеток и изучение их роли в адаптивном иммунитете»



**Брюс  
Бейтлер**



**Жюль  
Хоффманн**



**Ральф  
Штейнман**

# Нобелевская премия 2011 года.

- Премию делят **Брюс Ботлер**, профессор Университета Техаса в Далласе, и **Жюль Хоффман** из Института молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге.
- Вторая половина присуждена **Ральфу Штейнману**, профессору Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке.
- Штейнман скончался за три дня до объявления его нобелевским лауреатом.

**Жюль Хоффман** проводил серию опытов с мухами-дрозофилами.

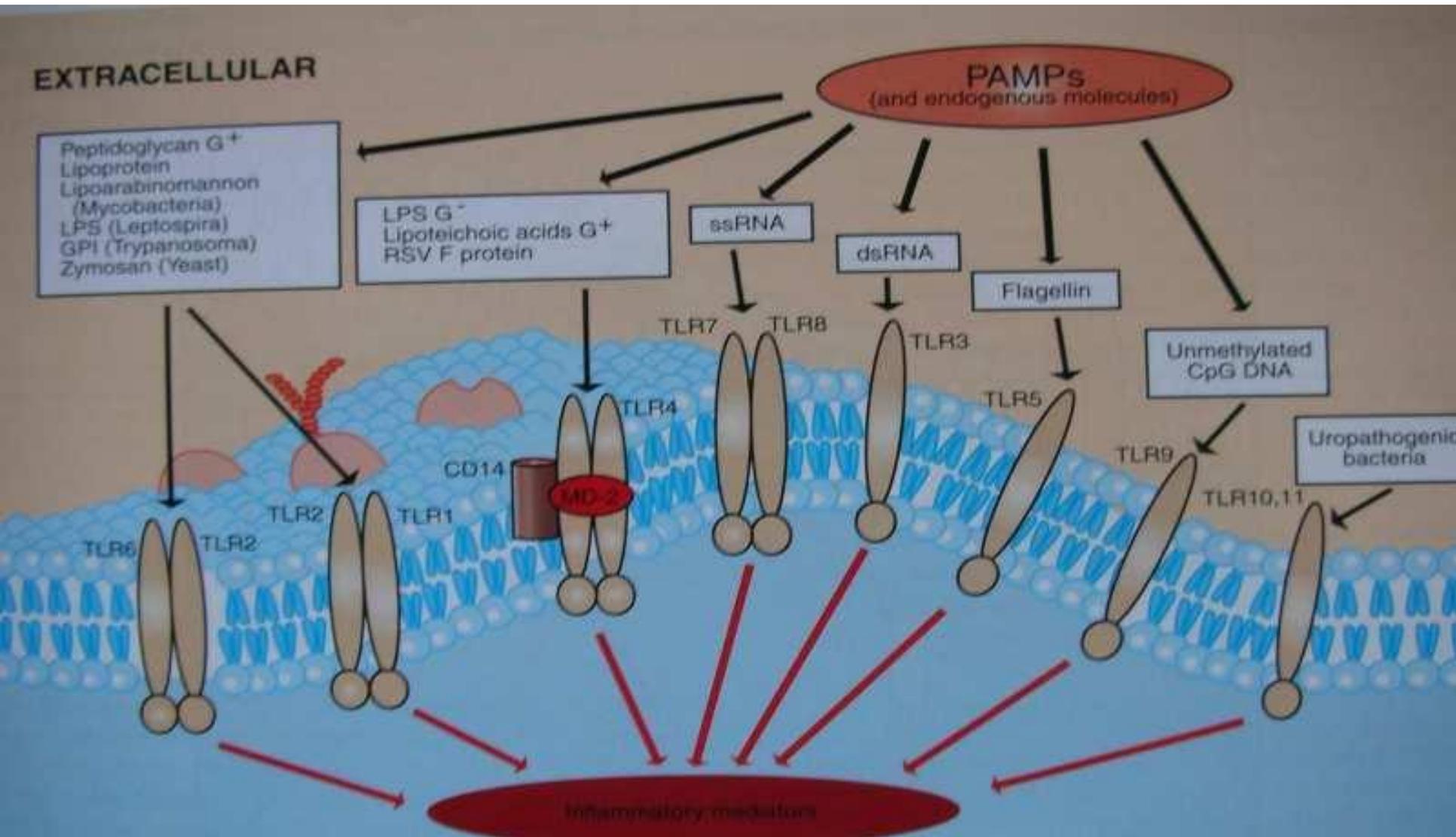
- Несколькими годами позднее подобный эксперимент, только на **мышях**, провели в лаборатории **Брюса Ботлера**.

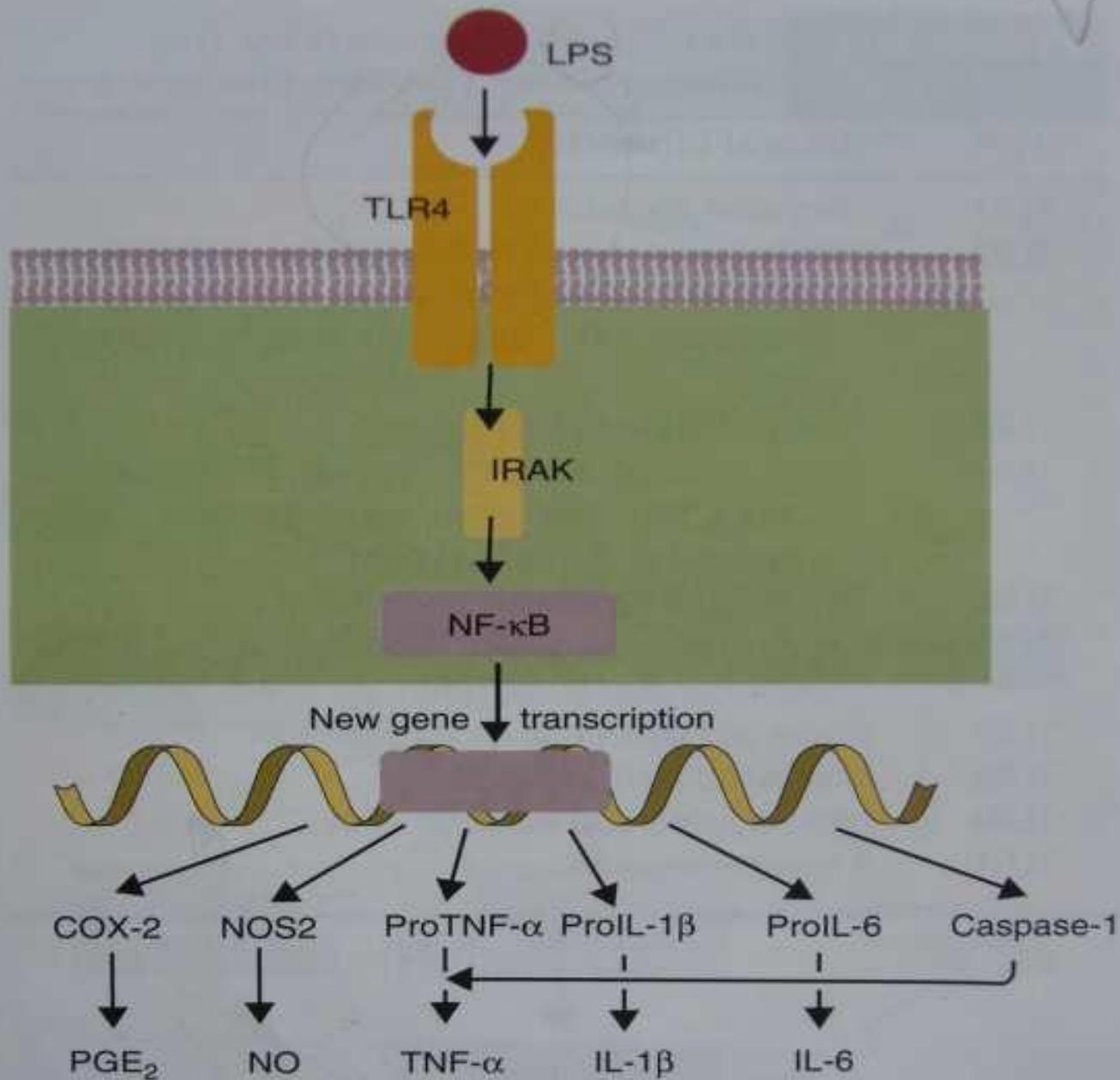
TLR	Лиганды
TLR1	Липопротеины.
TLR2	Пептидогликан, липопротеины, зимозан, некоторые ЛПС, липотейхоевые кислоты, БТШ, некротические клетки, спирохеты, микобактерии (
TLR3 ВНК	Двуспиральная РНК.
TLR4	ЛПС, липотейхоевые кислоты, вирусные белки, БТШ, фибриноген, насыщенные жирные кислоты, $\beta$ -дефензины,
TLR5	Флагеллин
TLR6	Некротические клетки, липопротеин, пептидогликан (с TLR2) Двуспиральная и односпиральная вирусная РНК
TLR7 ВНК	
TLR8 ВНК	Односпиральная РНК
TLR9 ВНК	Неметилированная CpG бактериальной ДНК (динуклеотид цитозин-гуанозин)
TLR10	
TLR11 (на ДК, МФ и эпит. Кл. мочевого тракта)	Уропатогенные бактерии и простейшие

# TLR могут кооперироваться для связывания с PAMP-ами

- TLR 2 + TLR6
  - TLR1+ TLR2
  - Есть основания предполагать, что TLR могут распознать все возможные инфекционные агенты.
- Липопептиды бактерий
  - Липопротеин микобактерий.

# РАМРы и TLR





## Сигнальные пути.

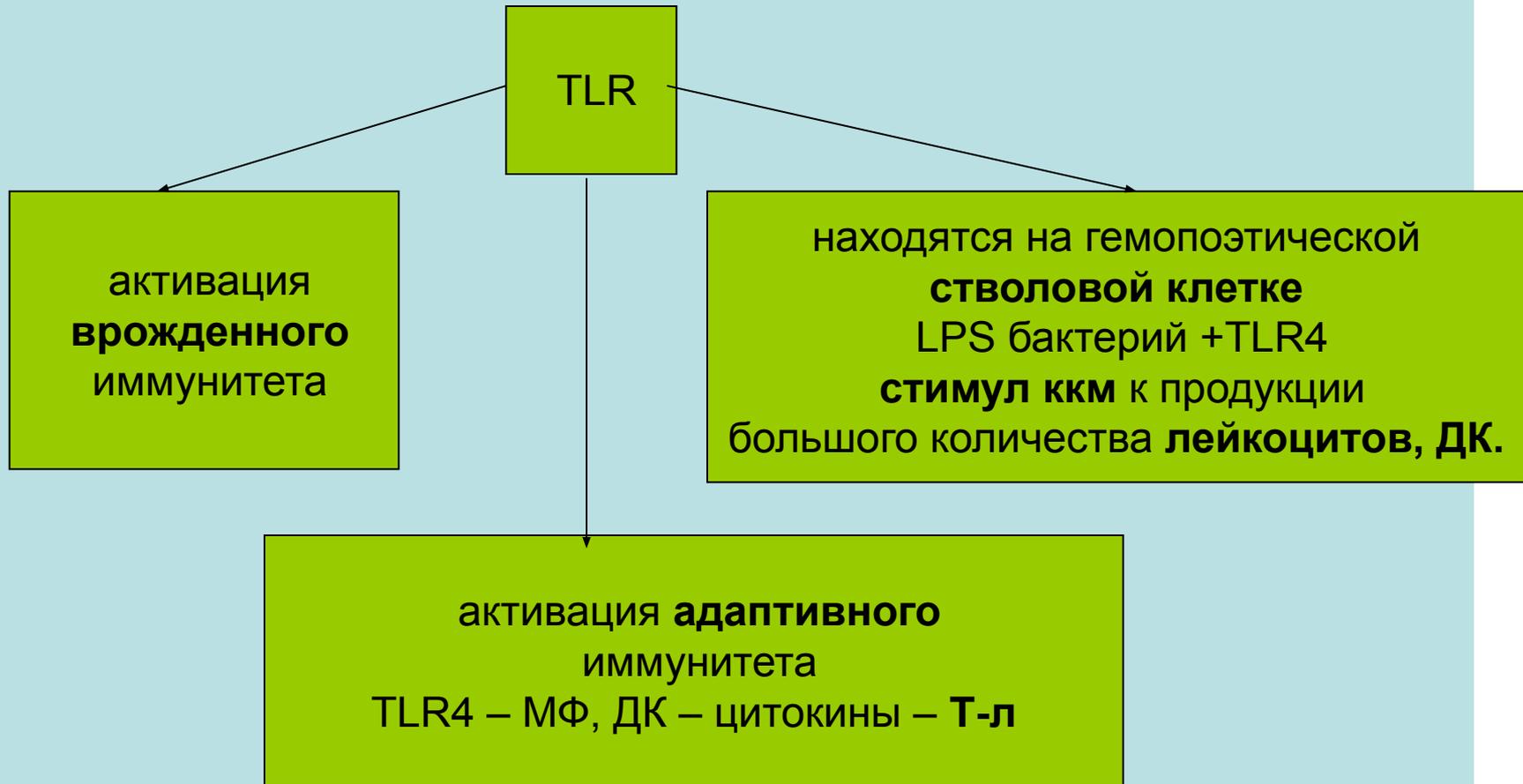
- Активирующий сигнал поступает в клетку.
- Это приводит к активации ядерного фактора транскрипции каппа В – NF-кВ.
- NF-кВ активирует гены, кодирующие провоспалительные **цитокины ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6**, ферменты для синтеза **NO** и **простогландина E2**
- **Цитокины**- это белки, регулирующие активность клеток иммунной системы.

# РАМРы +TLR запускают продукцию различных смесей цитокинов.

- TLR , распознающие молекулы бактерий, сигнализируют о синтезе цитокинов, оптимальных для защиты против большинства бактерий

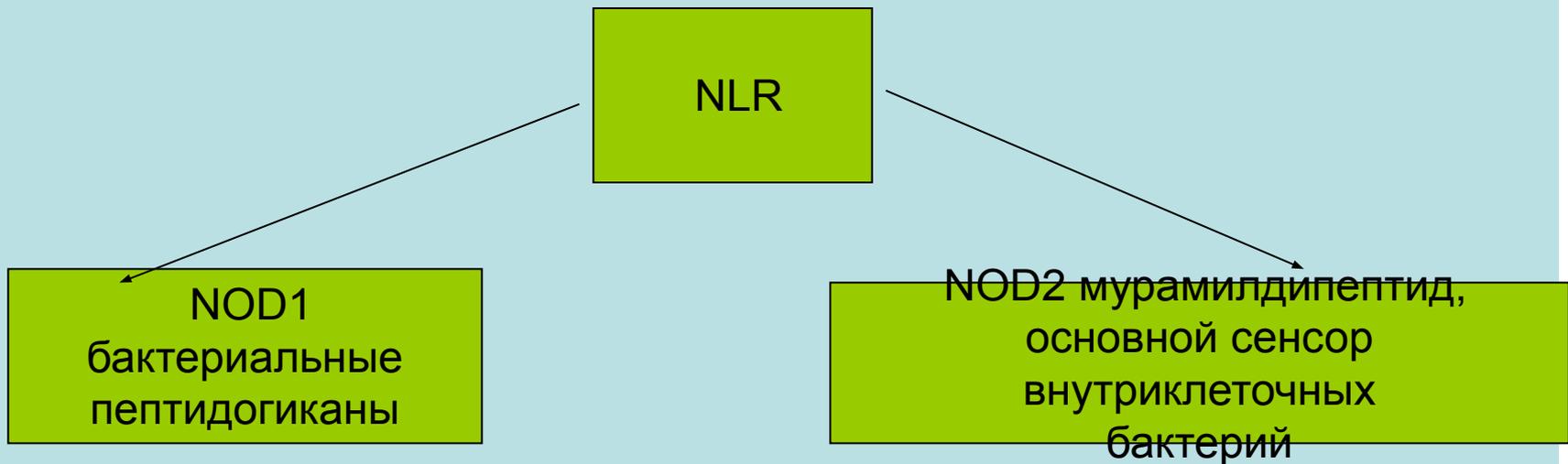
- TLR, распознающие вирусные молекулы, продуцируют антивирусные цитокины.

# Роль TLR.



## Другие PRR млекопитающих.

- **NLR (NOD – like receptor)- сигнальный рецептор, располагается внутри клетки. Распознают патоген в цитоплазме.**
- **Действуют совместно с TLR, сигнальный путь тот же.**

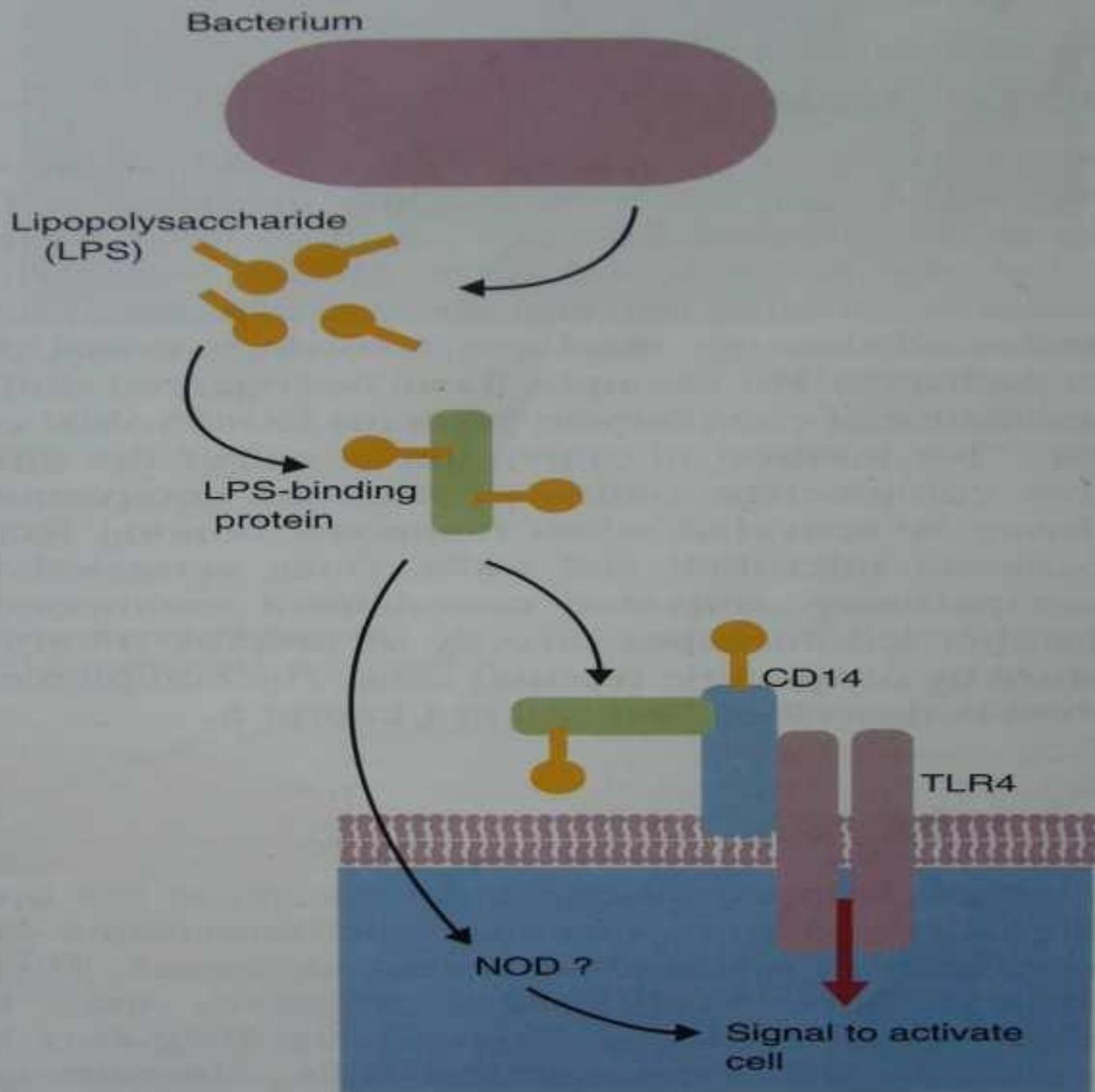


# **RIG - like receptor.**

- **Находится в цитоплазме** клеток, связывает **вирусную РНК.**
- **Инициируют** продукцию **антивирусных цитокинов – интерферонов ИФ $\alpha$ , ИФ $\beta$**

## Другие PRR на поверхности клеток

- **CD14** – бактериальные ЛПС
- **CD1** – бактериальные гликолипиды.
- **CD36** – бактериальные липопротеины, апоптотические клетки.
- **CD 48** – белок фимбрий.



# Эндоцитозные рецепторы

- 1. Рецепторы для уборки мусора**
- 2. Маннозные рецепторы**

## Рецепторы для уборки мусора **SR (Scavenger receptors)**.

- **Лиганды:** липотейхоевые кислоты ГР+ бактерий, пептидогликан, ЛПС, частицы кремнезема, латекса, апоптотические клетки и др.

## Маннозный рецептор – MR.

- Распознает **маннозу** некоторых бактерий и вирусов.
- Подвергаются **эндоцитозу, расщепляются** внутриклеточными лизосомальными ферментами.

**Секретируемые, растворимые PRR  
метят АГ для разрушения.**

**Опсонины.**

- **Опсонины – связываются с микробами и усиливают эндоцитоз (фагоцитоз):**
- Комплемент
- С - реактивный белок (сем. пентраксинов)
- МСЛ – маннозосвязывающий лектин (сем. коллектинов) связывается с углеводами, белками и липидами патогенов.
- ЛПС - связывающий белок.

## **PGRP –пептидогликан распознающий протеин.**

- **Обнаружен в гранулах нейтрофилов у человека, мышей, жвачных и свиней.**
- **Выходит из них при фагоцитозе.**
- **Связывает пептидогликаны бактерий и индуцирует продукцию антимикробных веществ – дефензинов.**
- *У жвачных связывает пептидогликан, липотейхоевые кислоты и ЛПС.*

# DAMP (Damage associated molecular pattern)

- **Гипотеза опасности – ответ клетки на какое-либо воздействие стресс-продуктами.**

# Стресс - молекулы собственного организма.

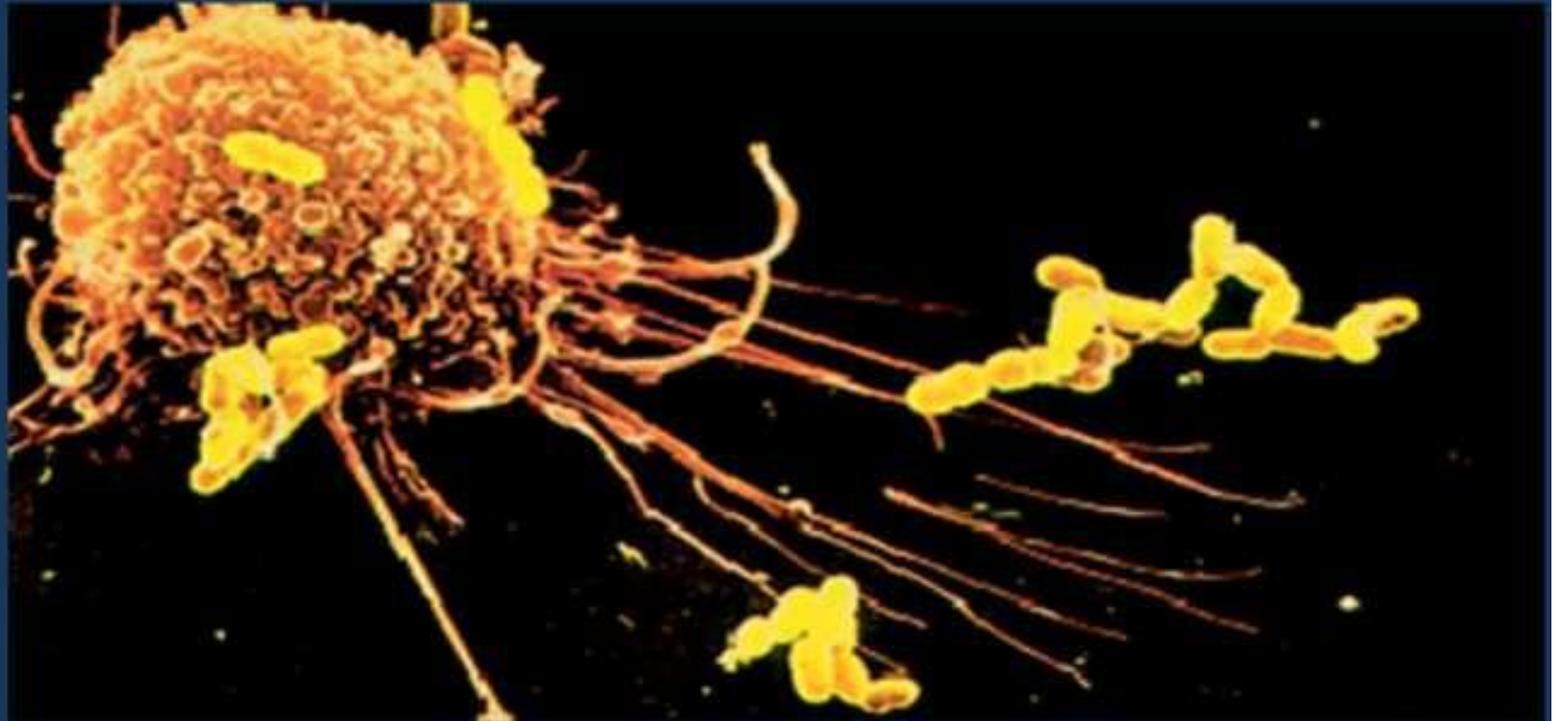
- **Продукты стрессированных клеток** в норме отсутствуют
- **Остатки** клеток при повреждении и гибели, стресс-молекулы: БТШ, мембранные фосфолипиды, молекулы, подобные МНС 1, пуриновые метаболиты, кальций связывающее семейство S100 – **эндогенные эквиваленты РАМР.**
- **Продукты синтеза** клеток врожденного иммунитета при активации – **антимикробные белки** (кателицидины, дефензины, нейротоксин эозинофилов, ИЛ-1, БТШ, гистон HMGB1 и др.)

# **Распознавание стресс-молекул собственного организма.**

- **Взаимодействуют с TLR 2,4, синтез провоспалительных цитокинов, активация клеток врожденного иммунитета, развитие воспаления.**

# Врожденный иммунитет.

- Распознавание → Разрушение → Удаление
  - PRR
- Комплекс механизмов,  
самый важный – **фагоцитоз,**  
**ЦИТОКИНЫ**



**ФАГОЦИТОЗ**