

РАСПОЗНАВАНИЕ ЧУЖОГО В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Ч. Джанеуэй, Р. Меджитов - понятие о распознавании паттернов (образов) патогенности = PAMP (*Pathogen-associated molecular pattern*)

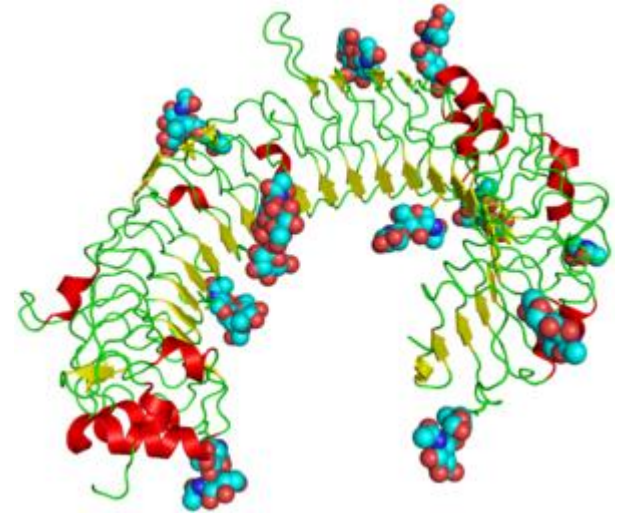
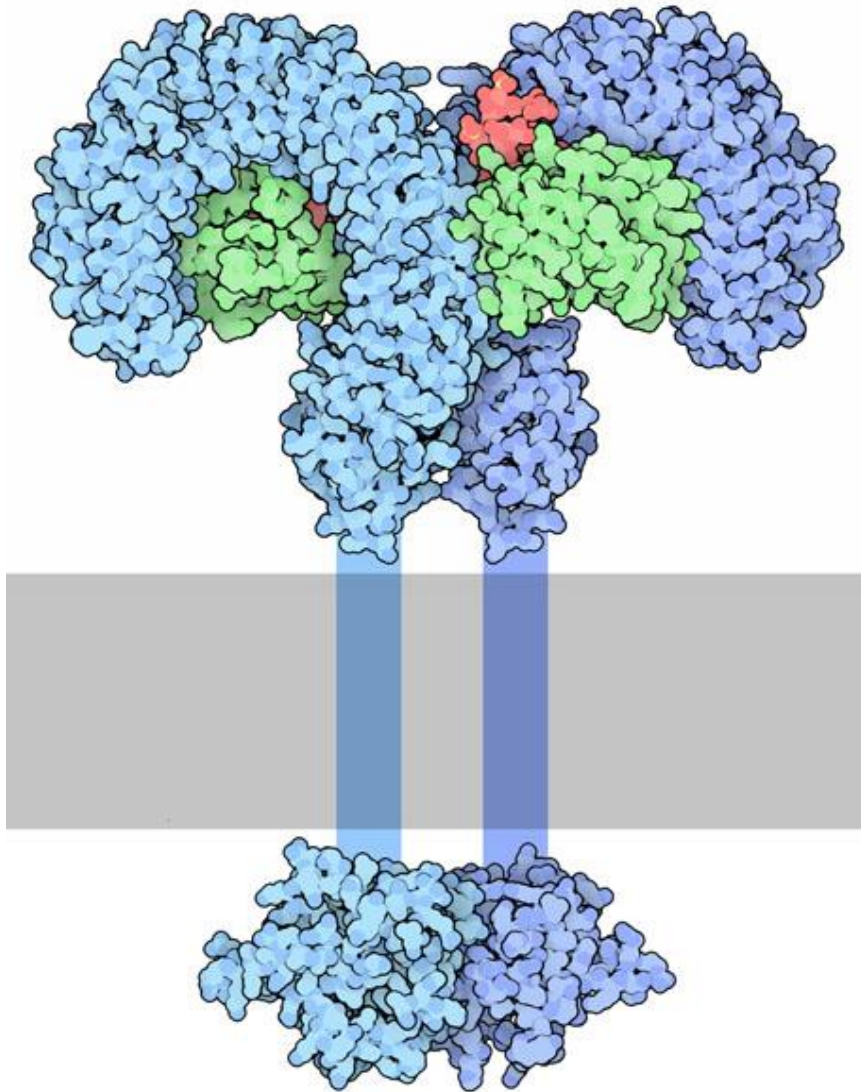
Главные особенности PAMP:

- чужеродность
- связь с патогенностью микроорганизмов
- консервативность

Рецепторы врожденного иммунитета

Мембранные	Внутриклеточные (цитозольные)	Секретируемые
<ul style="list-style-type: none">• Толл-подобные рецепторы (TLR 1–11)• С-лектины• <i>Scavenger</i>-рецепторы («мусорщики»)• Интегрины	<ul style="list-style-type: none">• NOD-подобные (NLR)• RIG-подобные (RLR)• DAI	<ul style="list-style-type: none">• Пентраксины• Коллектины• Компоненты системы комплемента• Фиколины
Распознавание PAMP, но и передача сигнала внутрь клетки.	Распознавание внутриклеточных патогенов и передача сигналов внутри клетки.	Облегчают распознавание патогенов клетками ВИ связываясь и их поверхностью.

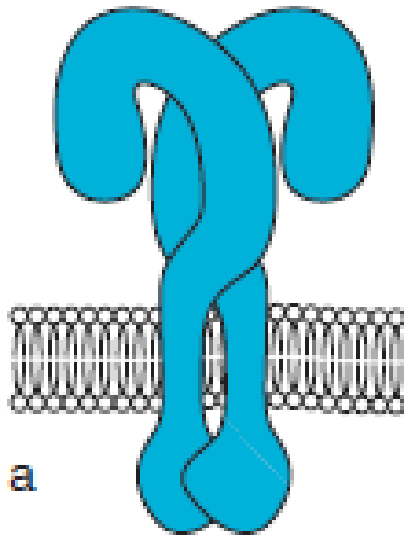
Toll-подобные рецепторы



Изогнутый повтор толл-подобного рецептора TLR3, богатый остатками лейцина

Toll-подобные рецепторы

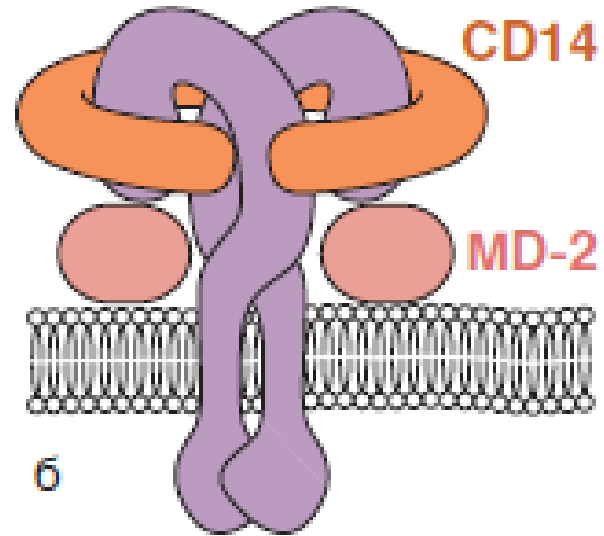
TLR3



а

Гомодимерный вариант

TLR4

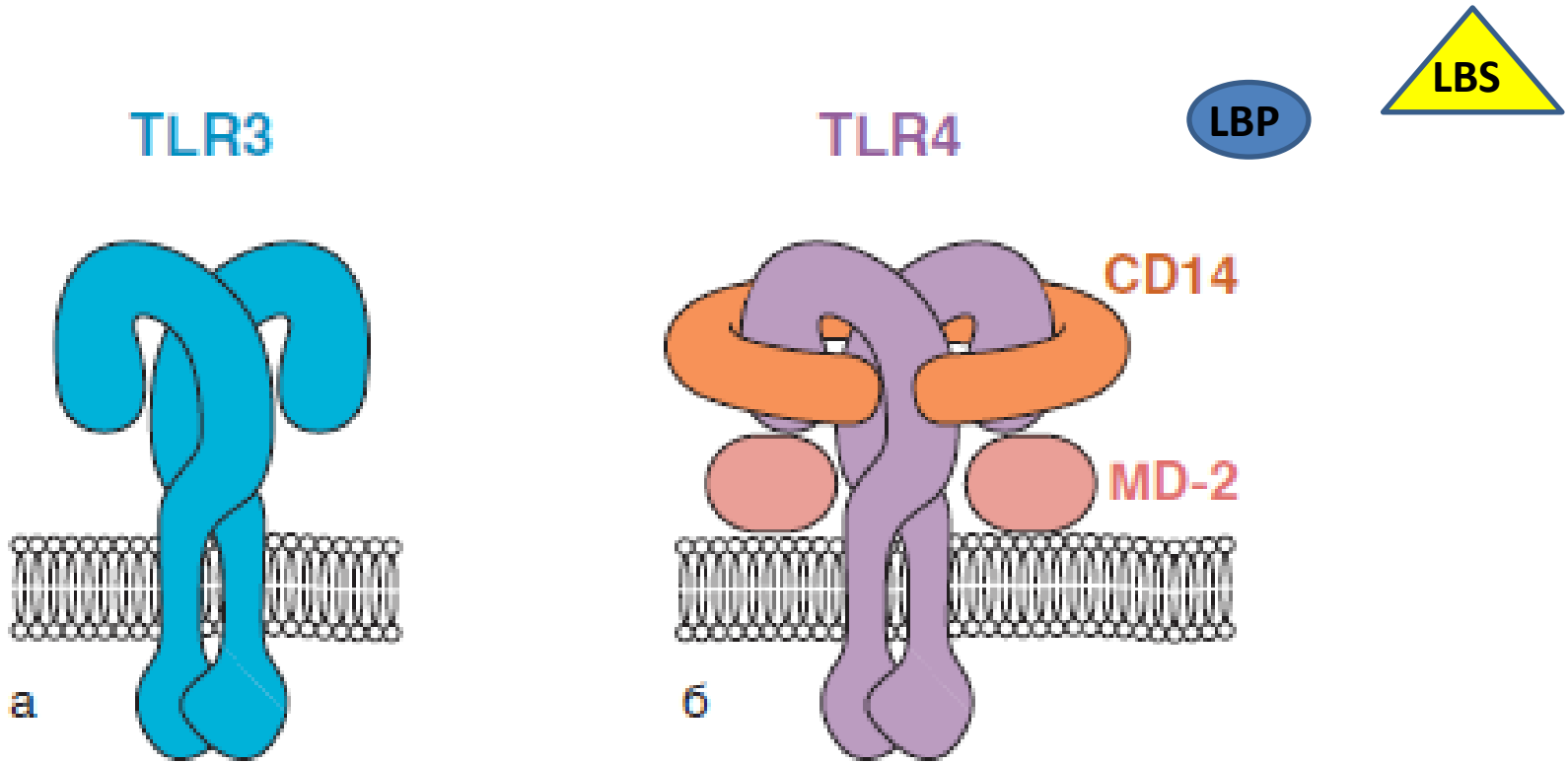


б

Мультимолекулярный комплекс

TLR — *Toll-like receptor*

Toll-подобные рецепторы

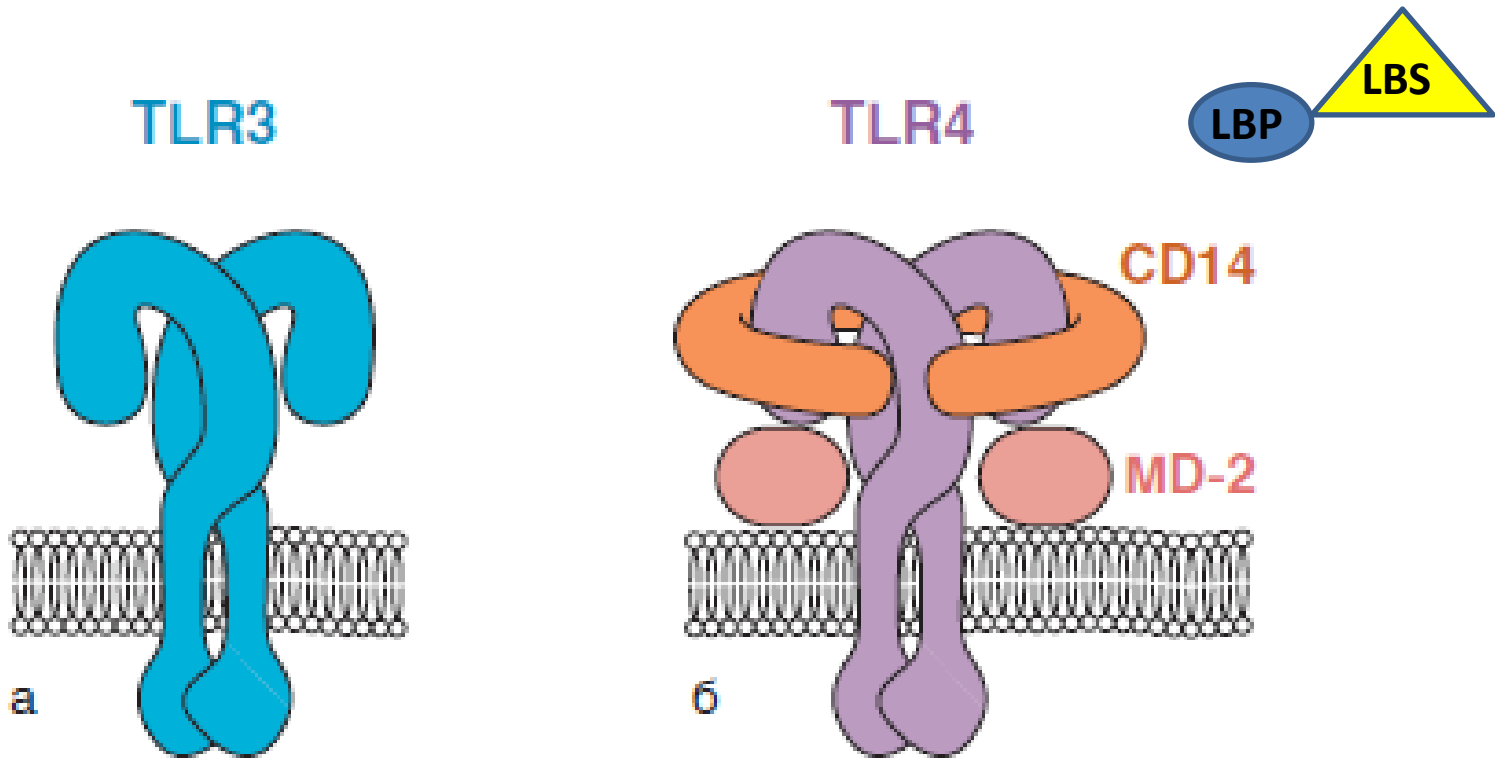


Гомодимерный вариант

Мультимолекулярный комплекс

TLR — *Toll-like receptor*

Toll-подобные рецепторы



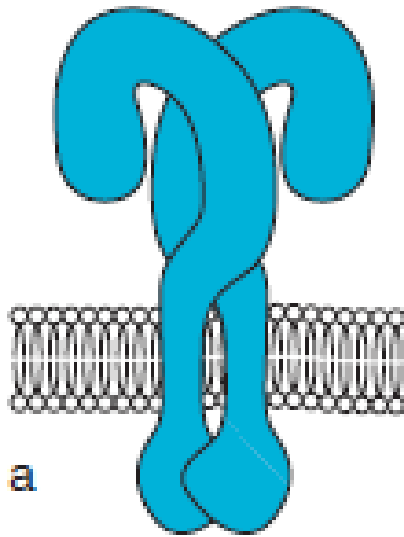
Гомодимерный вариант

Мультимолекулярный комплекс

TLR — *Toll-like receptor*

Toll-подобные рецепторы

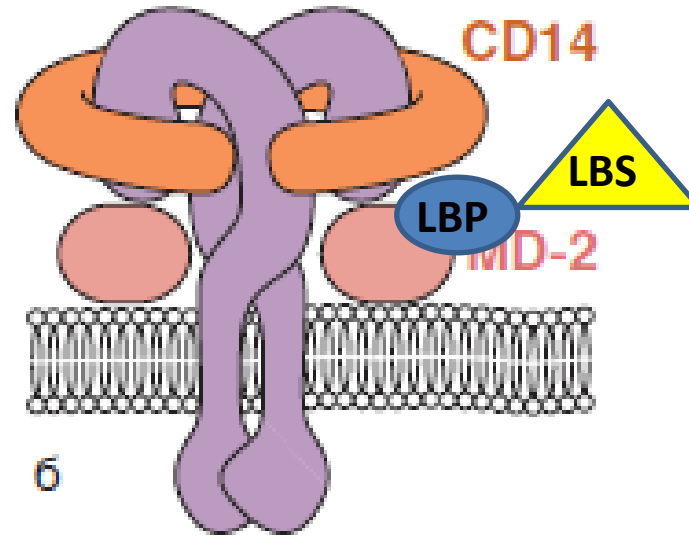
TLR3



а

Гомодимерный вариант

TLR4



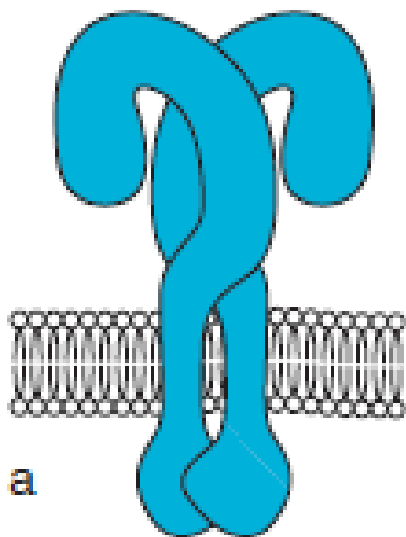
б

Мультимолекулярный комплекс

TLR — *Toll-like receptor*

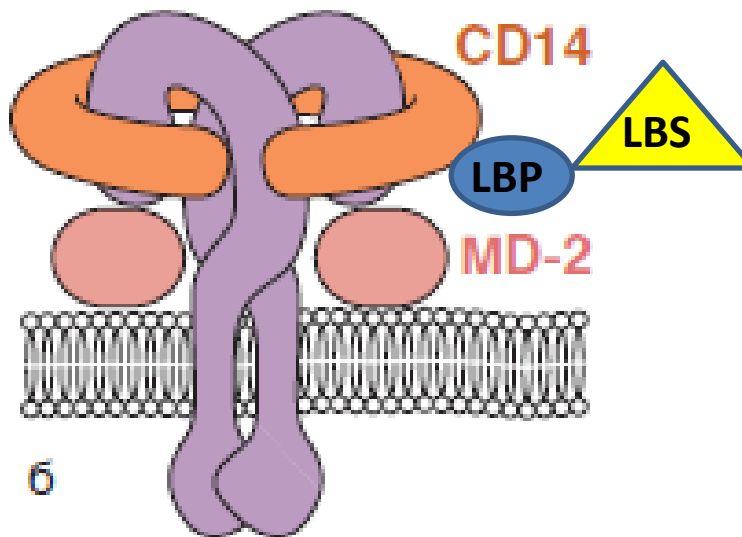
Toll-подобные рецепторы

TLR3



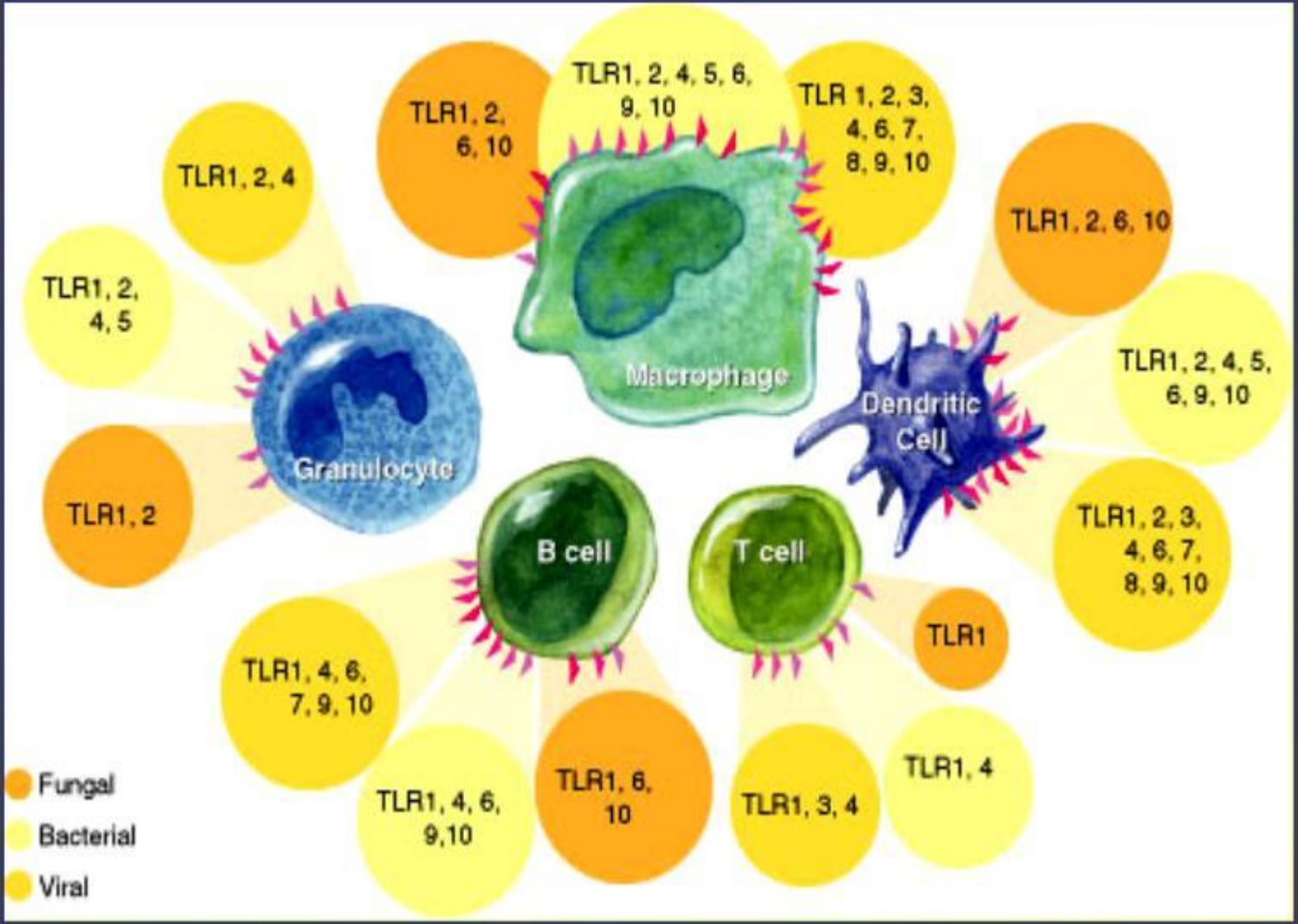
Гомодимерный вариант

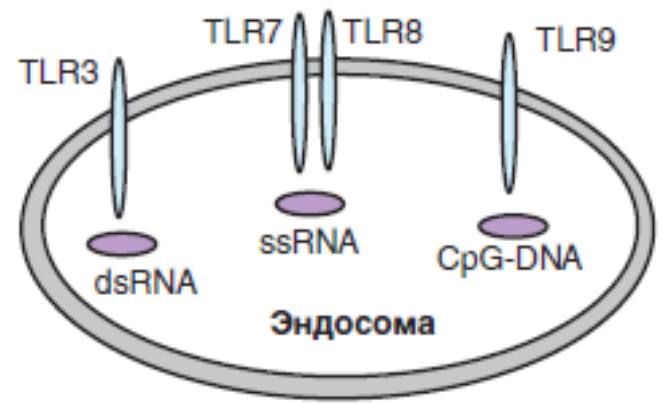
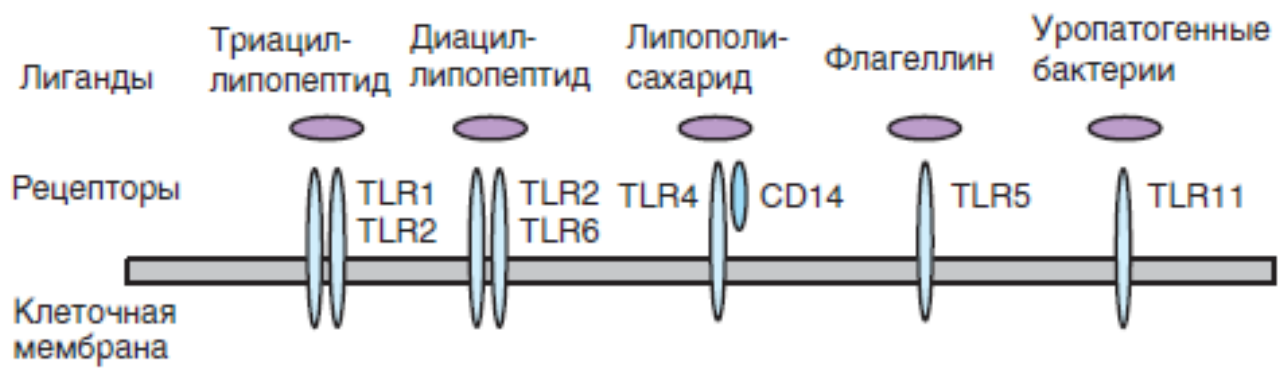
TLR4



Мультимолекулярный комплекс

TLR — *Toll-like receptor*



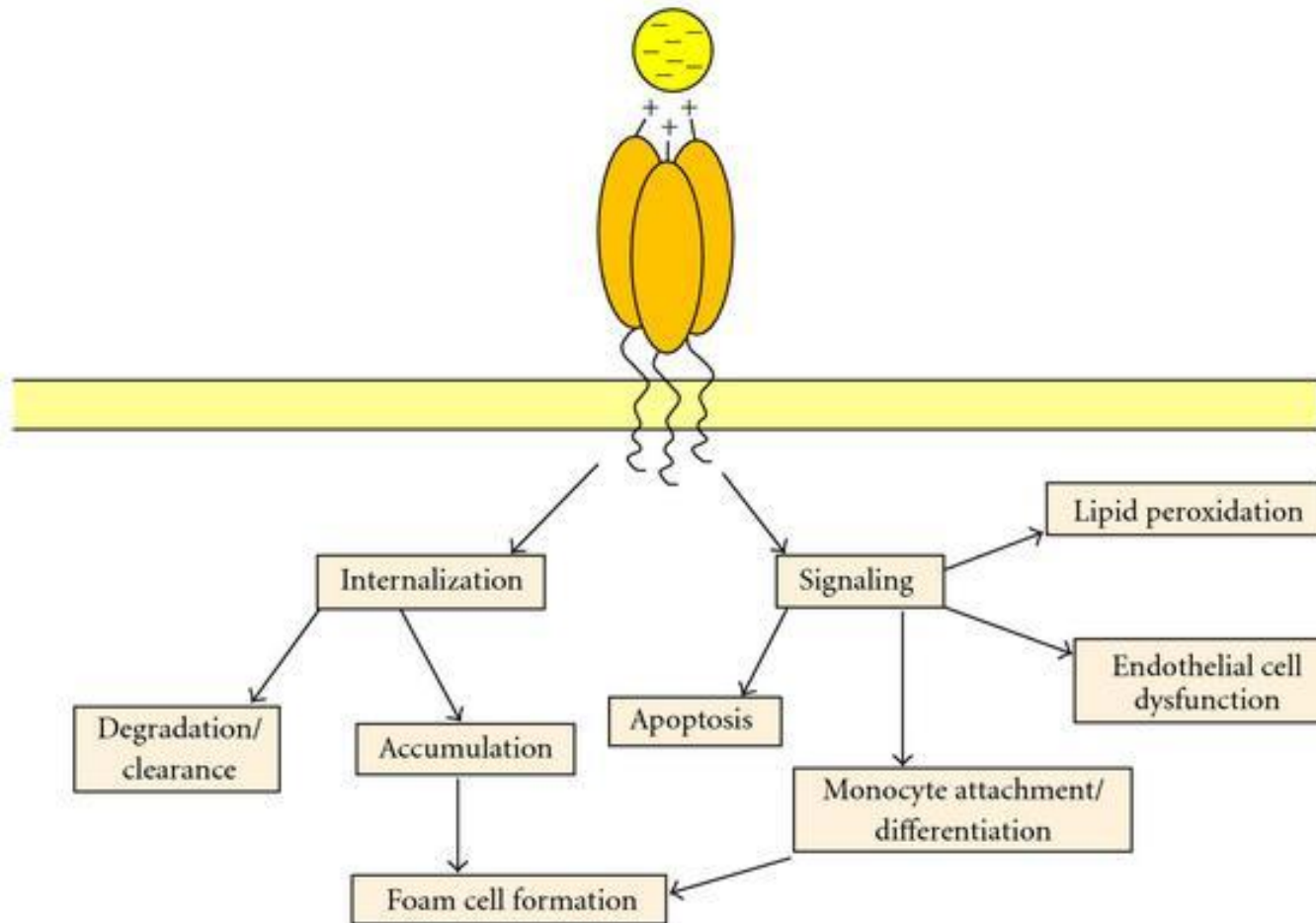


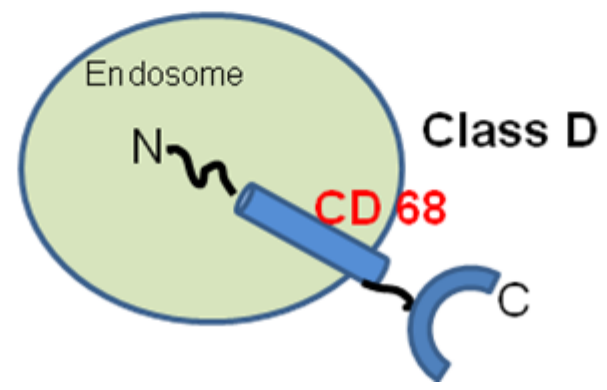
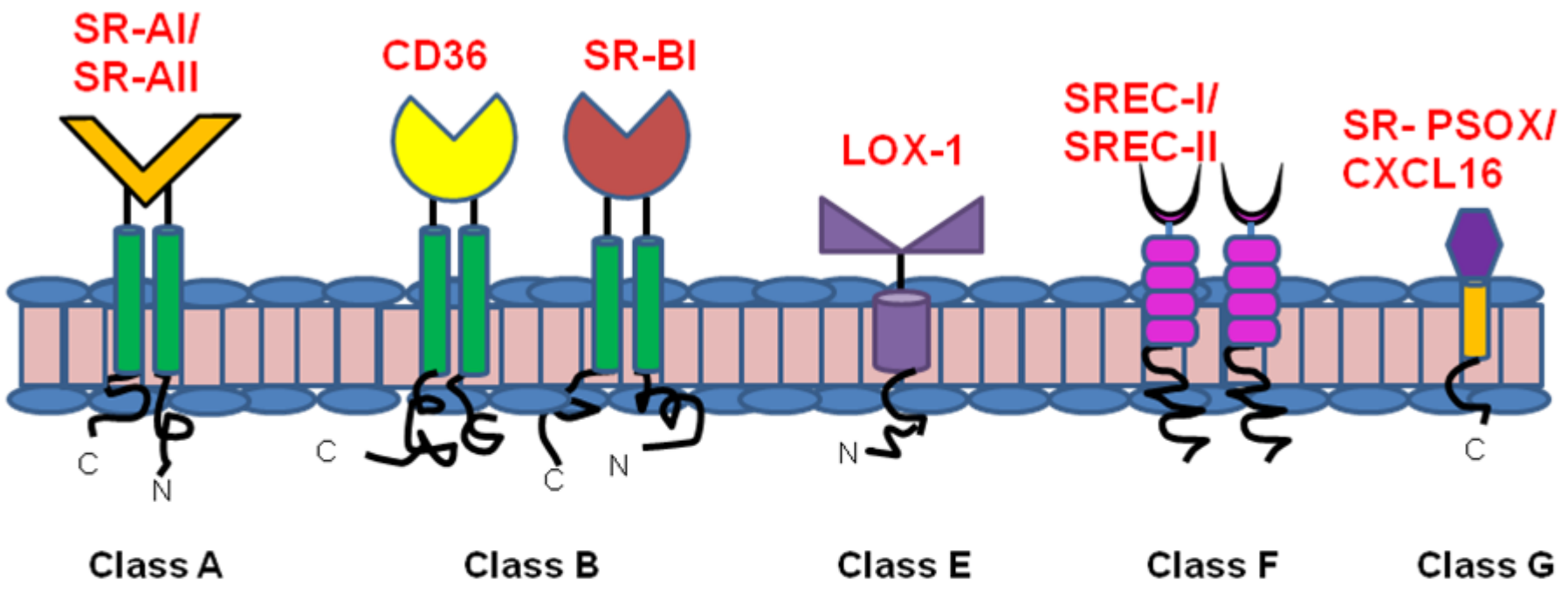
Характеристика и локализация Toll-подобных рецепторов

Рецептор	Клетки	Лиганды	Патогены	Активация экспрессии
TLR-1	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-2	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-3	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-4	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-5	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-6	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-7	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-8	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-9	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			
TLR-10	<u>Мо, Мф, Э, Н, Тк, Дк, Ек. В-л, Т-л, Т-р</u>			

Scavenger-рецепторы

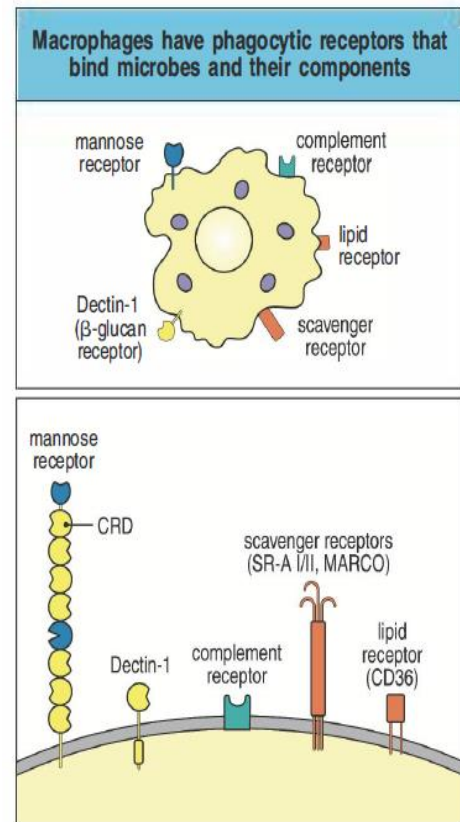
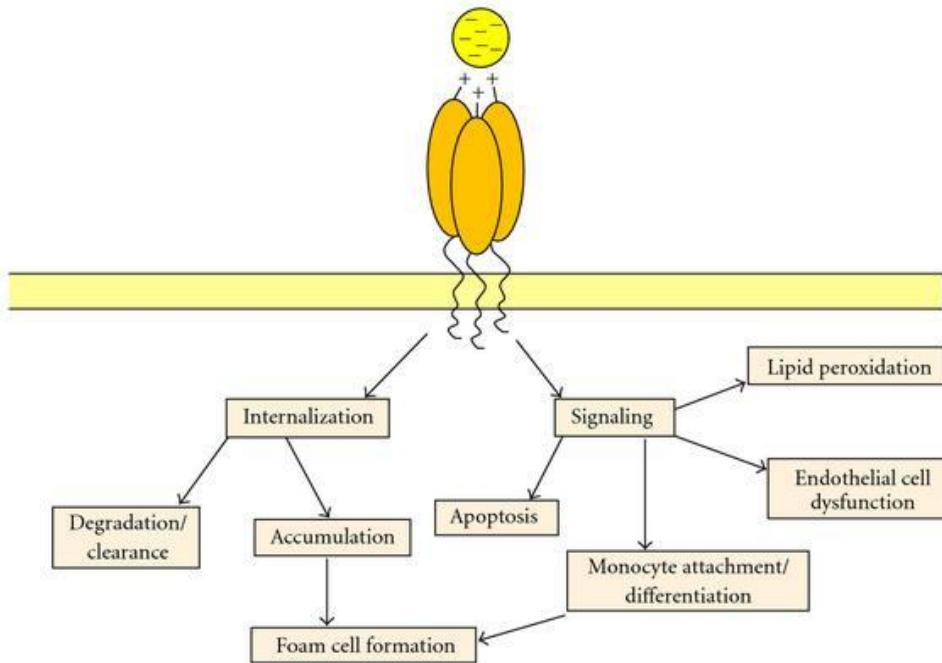
(рецепторы-мусорщики)



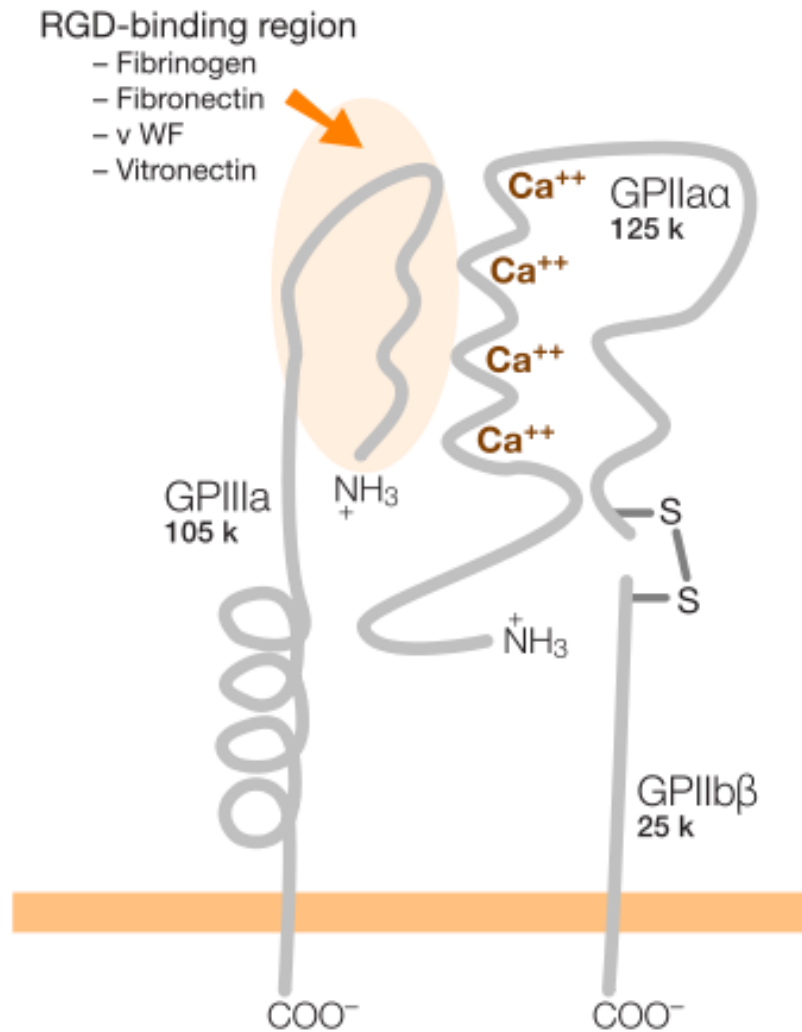


Scavenger-рецепторы

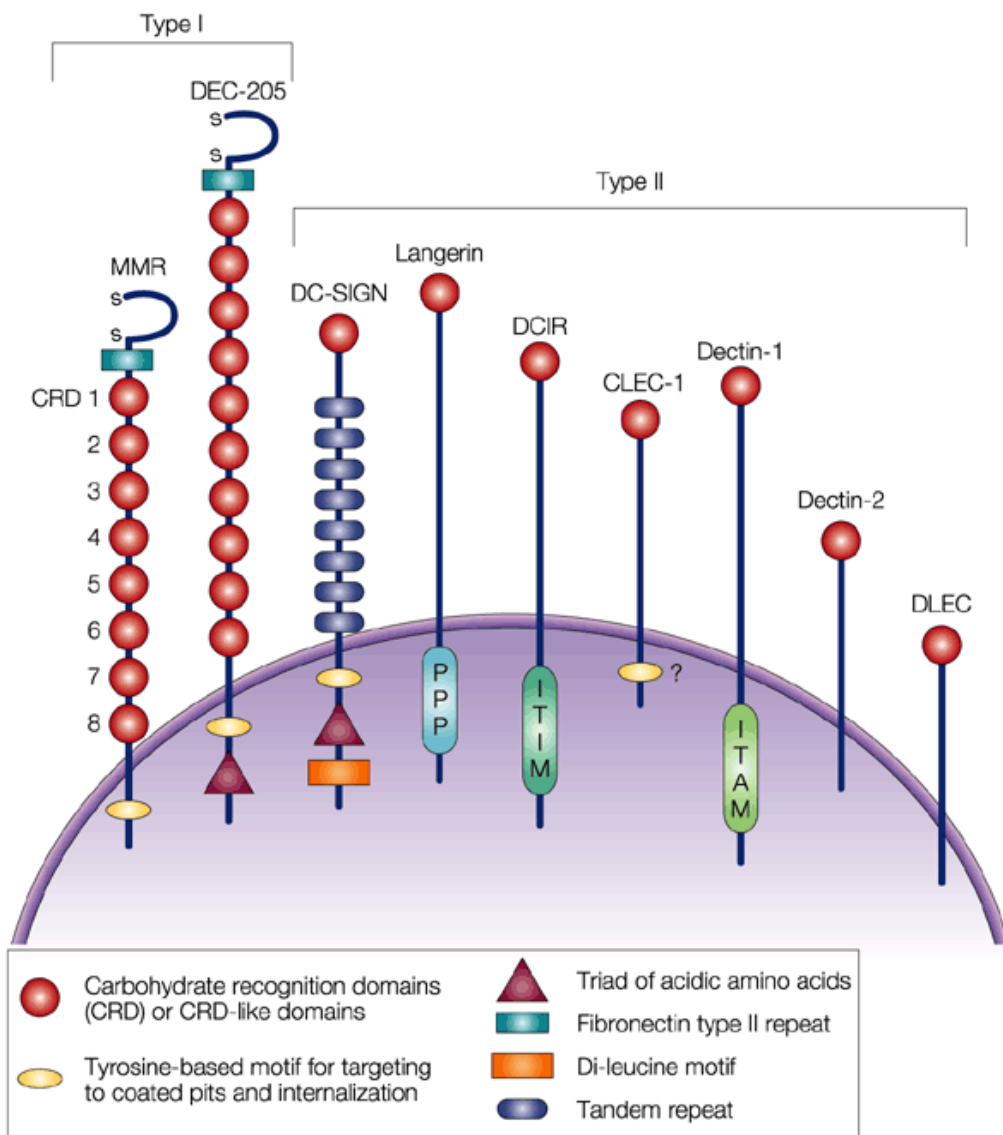
(рецепторы-мусорщики)



Интегрины



Лектиновые рецепторы



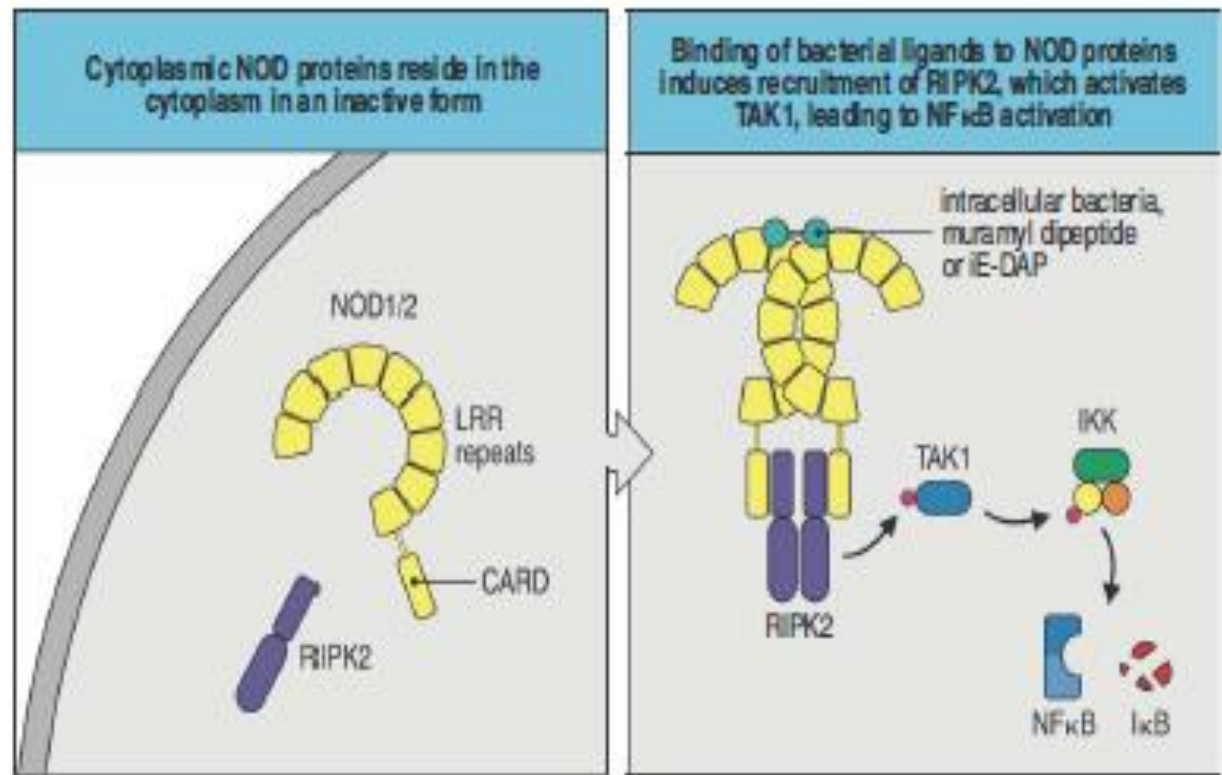
Для иммунных реакций наибольшее значение имеют С-лектины.

Из 17 групп С-лектинов роль паттернраспознающих рецепторов играют лектины 4 групп:

1. дектин-2, лангерин, DC-SIGN (группа II);
2. коллектины — маннозосвязывающий белок, сурфактантные белки А и D (группа III);
3. дектин-1 (группа V);
4. макрофагальный маннозный рецептор, DEC-205 (группа VI).

Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы

1. NLR (NOD-like receptor; NOD — Nucleotide-oligomerizing domain) Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, IPAF.



Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы

2. RLR (RIG-like receptors)

RIG-I и MDA5

3. DAI (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors — ДНК-зависимый активатор регуляторных факторов интерферона).

4. Растворимые внеклеточные патогенраспознающие молекулы

- коллектины
- пентраксины
- фиколины

Активация клеток врожденного иммунитета

Активация клетки - переход клетки в состояние, обеспечивающее выполнение ею своих функций.

Признаки активации клеток:

- появление новых молекул на поверхности клеток (в частности молекул адгезии и разнообразных рецепторов);
- секреция цитокинов и других гуморальных продуктов;
- усиление метаболизма.

Активация клеток врожденного иммунитета

Активация клетки - переход клетки в состояние, обеспечивающее выполнение ею своих функций.

Путь активации клетки

связывание рецепторами (**TLR**) лигандов (**PAMP**)



передачей в клетку активационного сигнала



трансформация сигнала в сигнал, индуцирующий экспрессию генов через сигнальные молекулы (**киназы и адаптерные белки**)



образование транскрипционных факторов



взаимодействие транскрипционного фактора с промотором соответствующего гена



активная экспрессия гена

Существует несколько сигнальных путей, активизирующих клетки врождённого иммунитета

Основные:

1. От TLR, локализованных на плазмалемме
2. От TLR, локализованных в эндолизосомах

1. Конформационные изменения внеклеточной части рецептора, передаются на внутриклеточный домен TIR

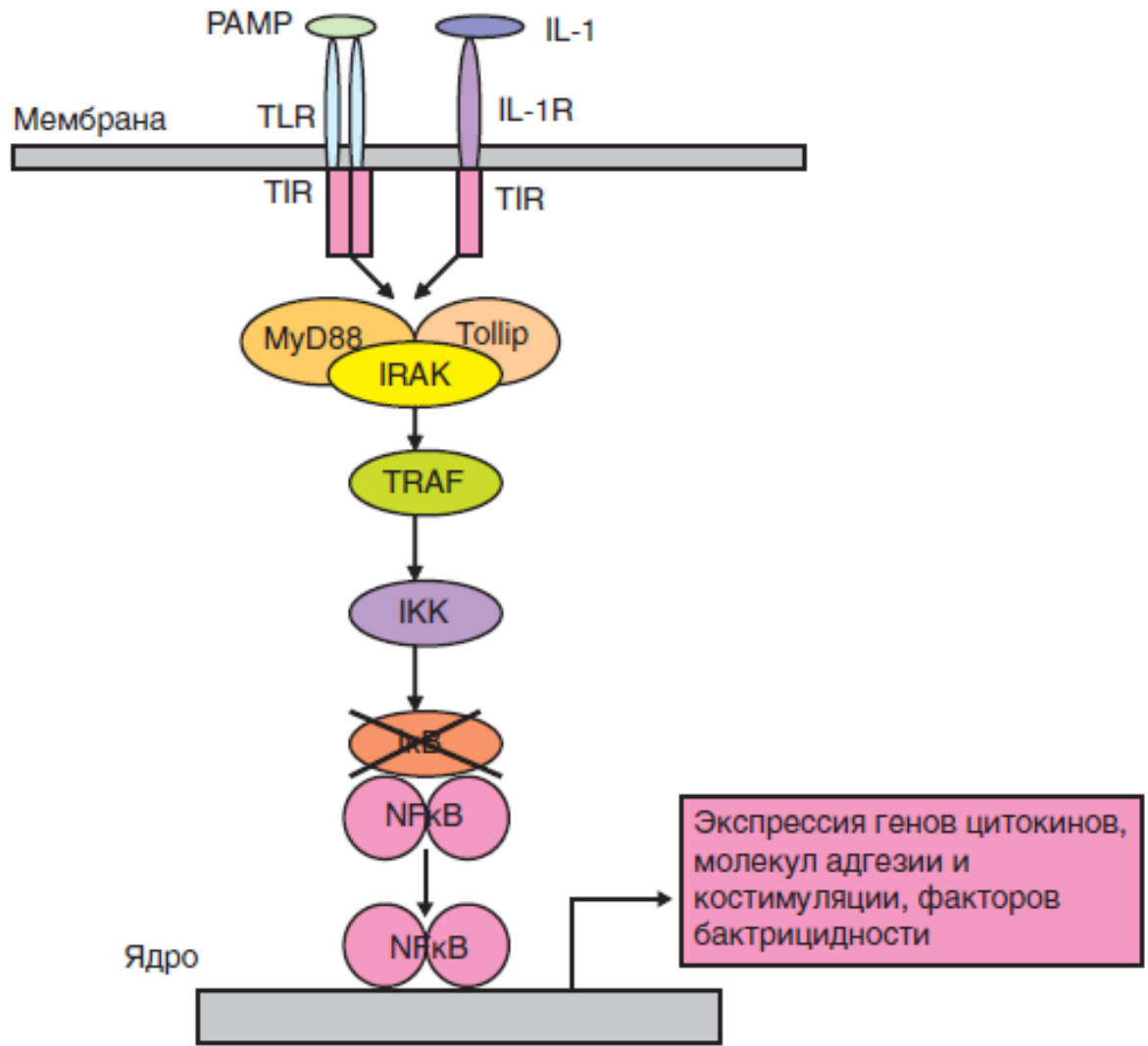


Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов

2.
Передача сигнала на
адаптерный белок
MyD88

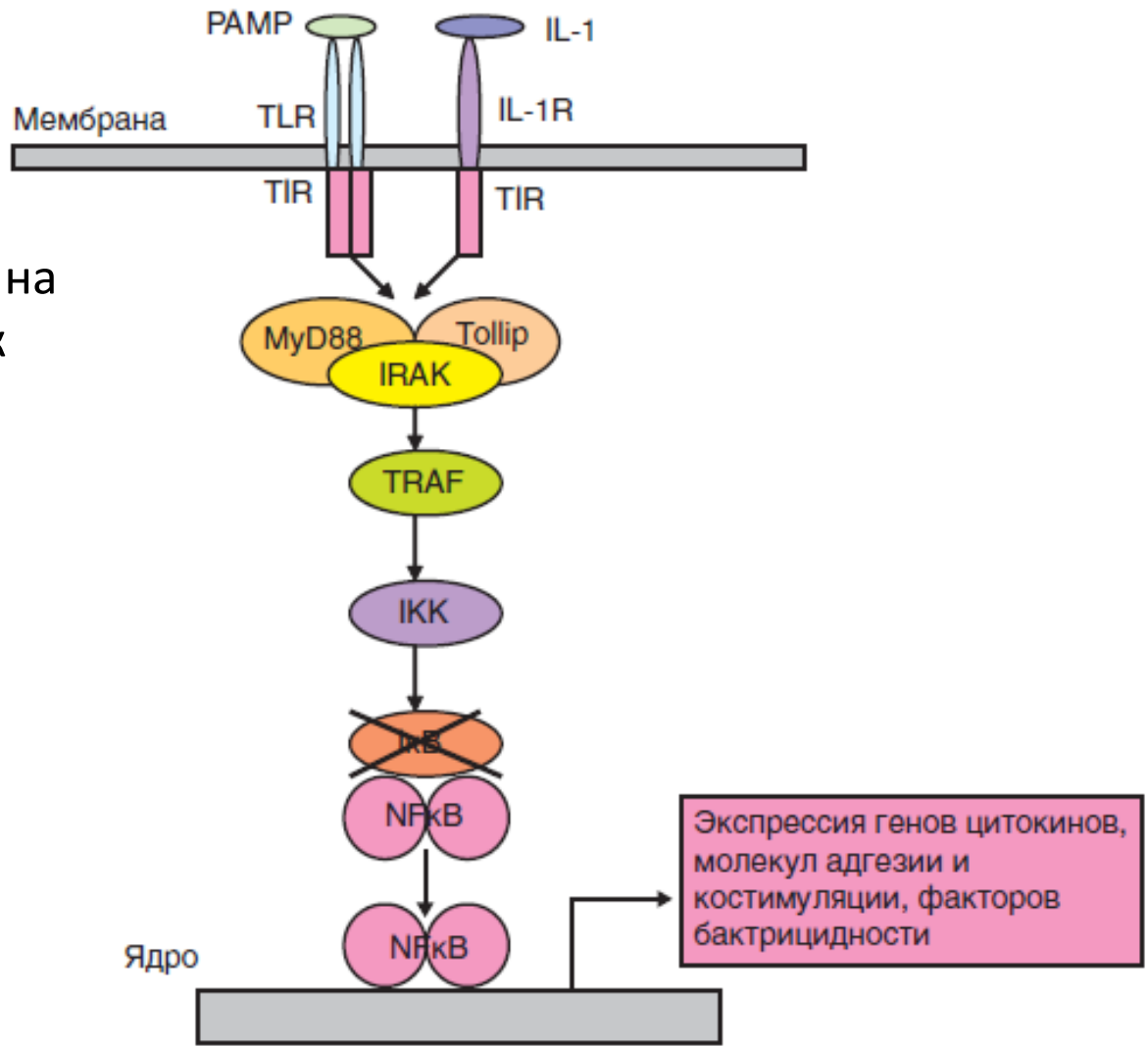


Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов

3.
Передача сигнала на
серинтреониновую
киназу IRAK-4

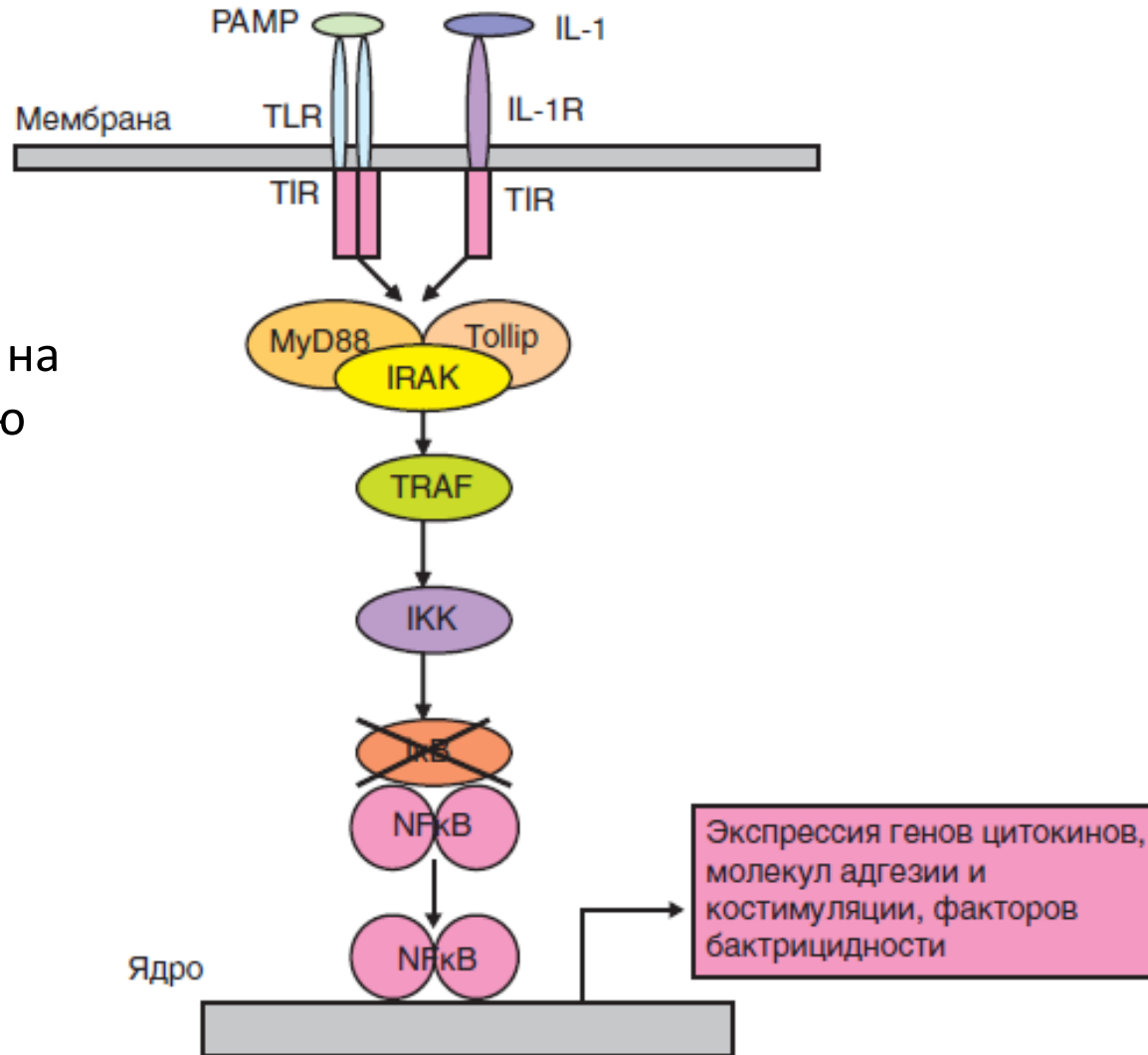


Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов

4.
Каскад реакций
активации сигнальных
ферментов

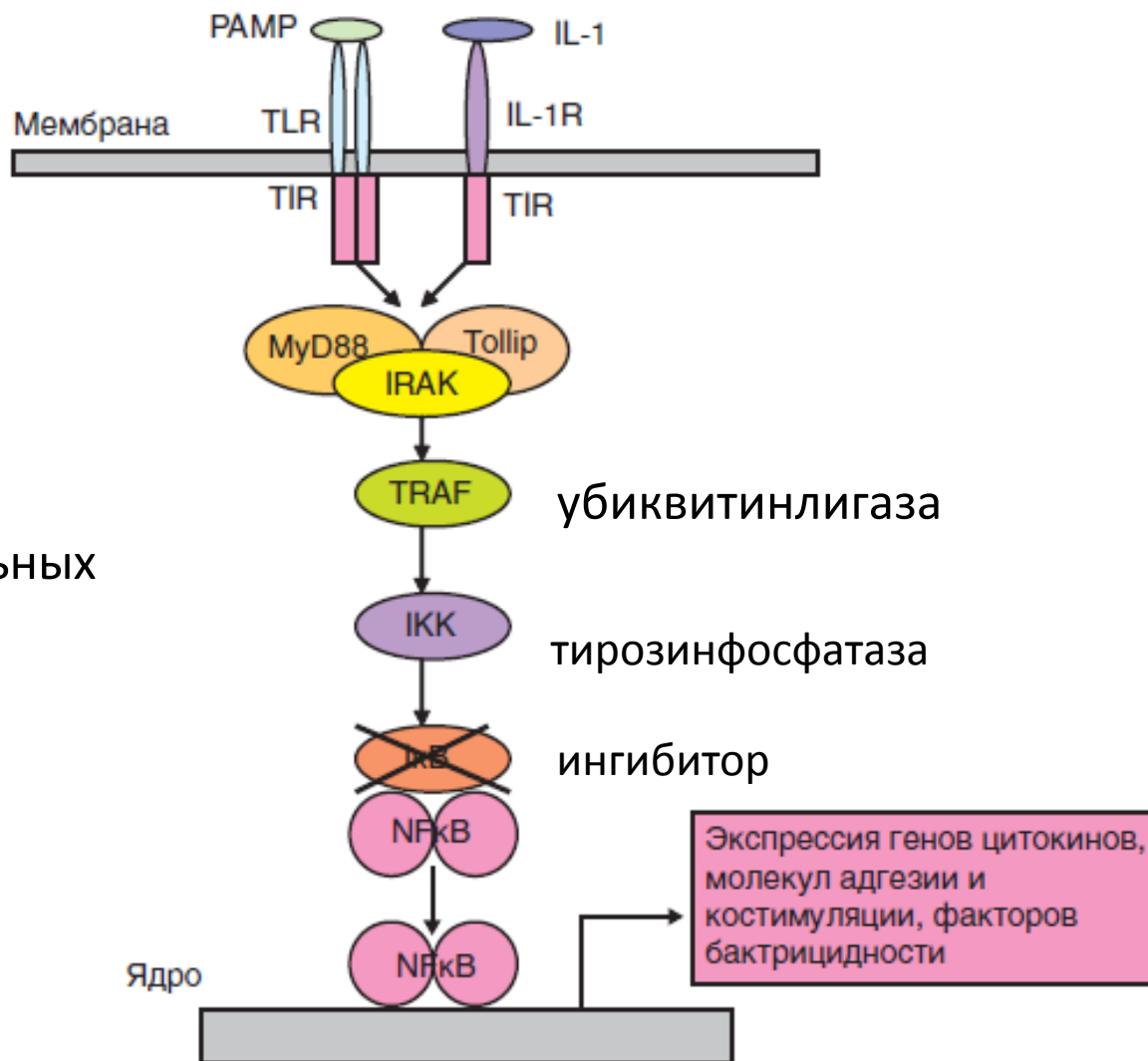
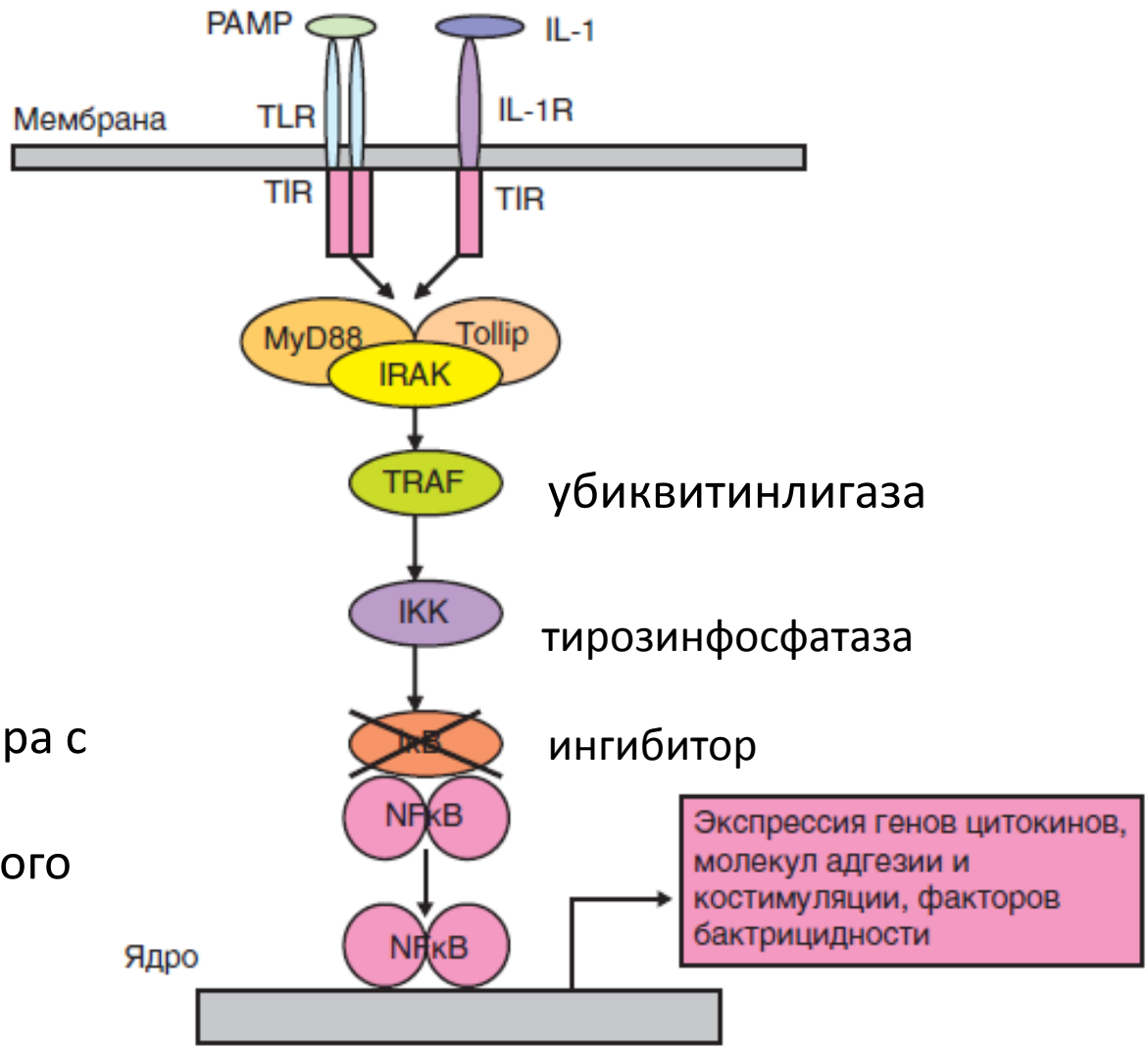
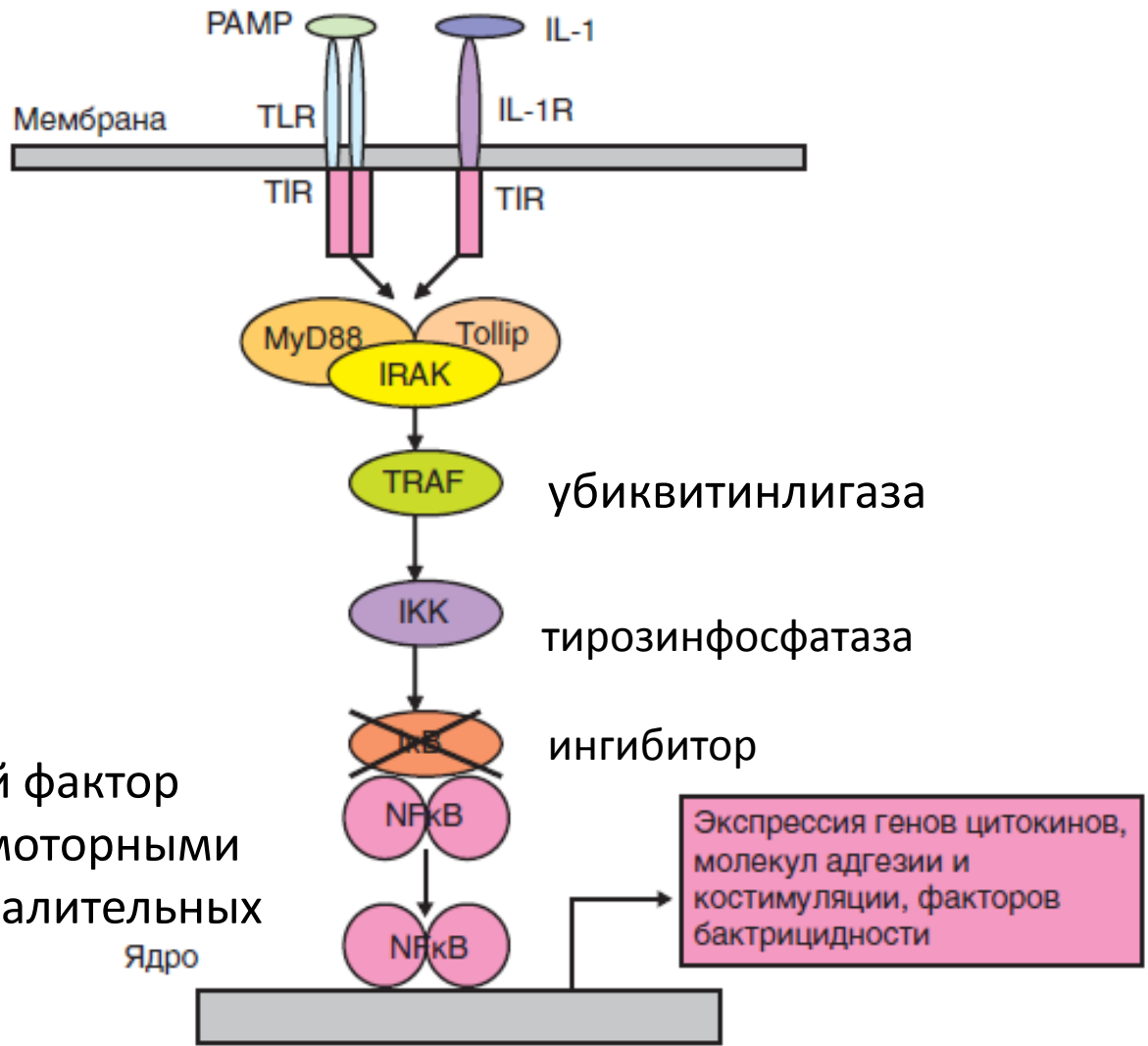


Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов



5.
Снятие ингибитора с
неактивного
транскрипционного
комплекса.

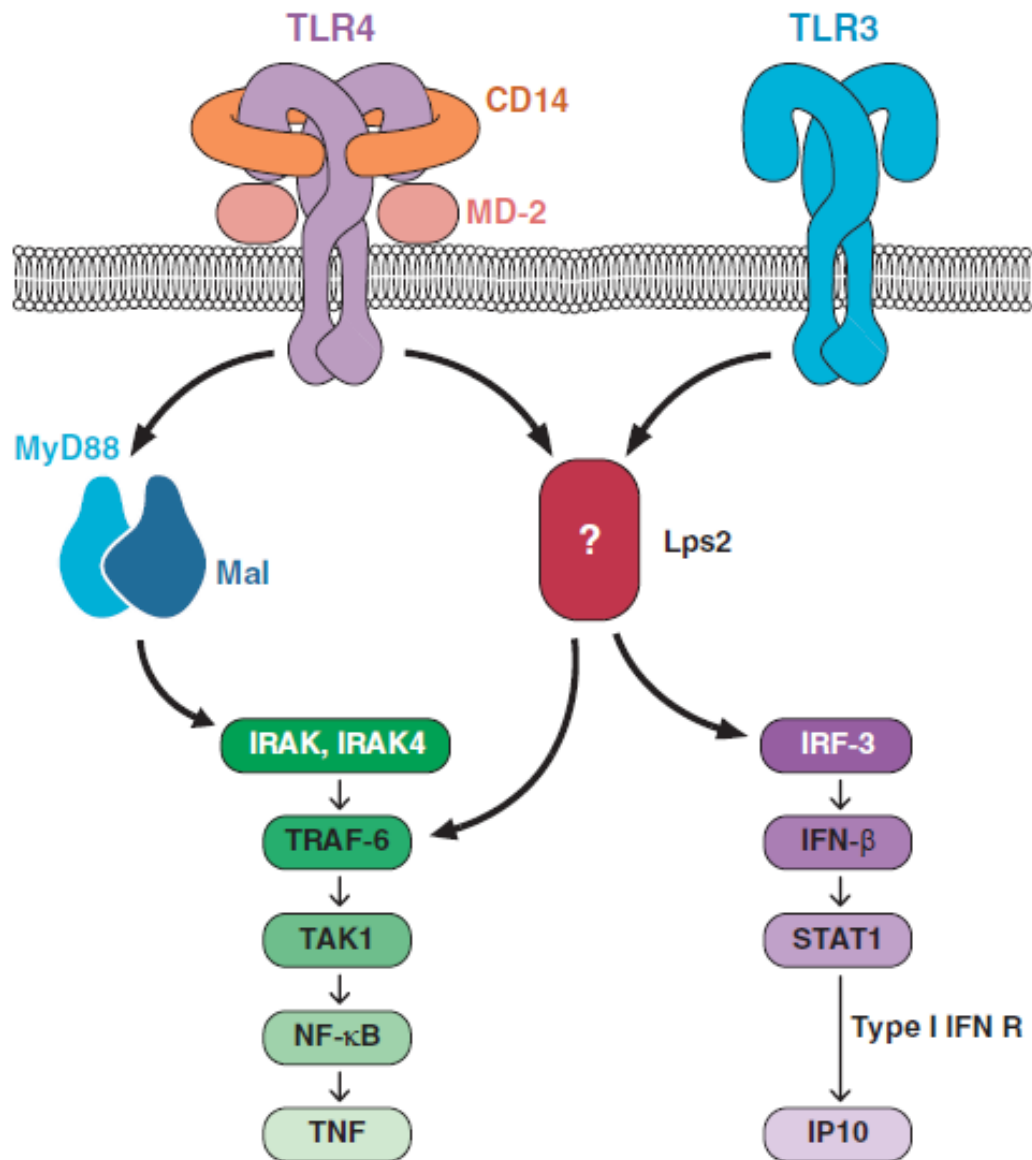
Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов



6. Транскрипционный фактор связывается с промоторными участками провоспалительных генов

Рис. 2.12. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов

Взаимодействие сигнальных путей, запускаемых при взаимодействии лигандов с Toll-подобными рецепторами



Основные транскрипционные факторы, участвующие в развитии воспаления и проявлениях врожденного иммунитета:

- NFκB (ключевой транскрипционный фактор противоспалительных генов),
- AP-1 (транскрипционный фактор для включения различных иммунологически значимых генов),
- IRF7 и IRF3 (транскрипционные факторы, ответственные за включение генов интерферонов — соответственно IFNα и IFNβ).

Таблица 2.12. Варианты активации макрофагов под влиянием различных сигналов

Показатель	Варианты активации		
	Классический	Альтернативный	Активация II типа
Активирующий сигнал	INF γ + TNF (TLR)	IL-4, IL-13	IgG-комплексы + TLR, CD40 или CD44
Секреторные продукты	\uparrow TNF, \uparrow IL-12, IL-1, IL-6	\uparrow IL-1RA IL-10	\uparrow IL-10, \downarrow IL-12, TNF, IL-1, IL-6
Поверхностные маркеры	\uparrow MHC-II, \uparrow CD86, \downarrow Маннозо-связывающий рецептор, \downarrow Fc γ -RII	\uparrow Маннозосвязывающий рецептор, \uparrow Рецепторы-мусорщики, \uparrow CD23, \downarrow CD14	\uparrow MHC II класса, \uparrow CD86
Ферменты	\uparrow NO-синтаза, \downarrow Аргиназа	\uparrow Аргиназа, \downarrow NO-синтаза	\downarrow NO-синтаза
Секретируемые хемокины	IP-10 (CXCL10), MIP-1 α (CCL3), MCP-1 (CCL2),	PARC-1 (CCL18), MDC (CCL22), TARC (CCL17)	Неизвестно
Биологические эффекты	Повышение бактерицидной и тумороцидной активности, презентация антигена	Ускорение регенерации, подавление пролиферации Т-клеток, уменьшение бактерицидности	Противовоспалительная активность, усиление антителопродукции

