

Молекулы адгезии

-Селектины

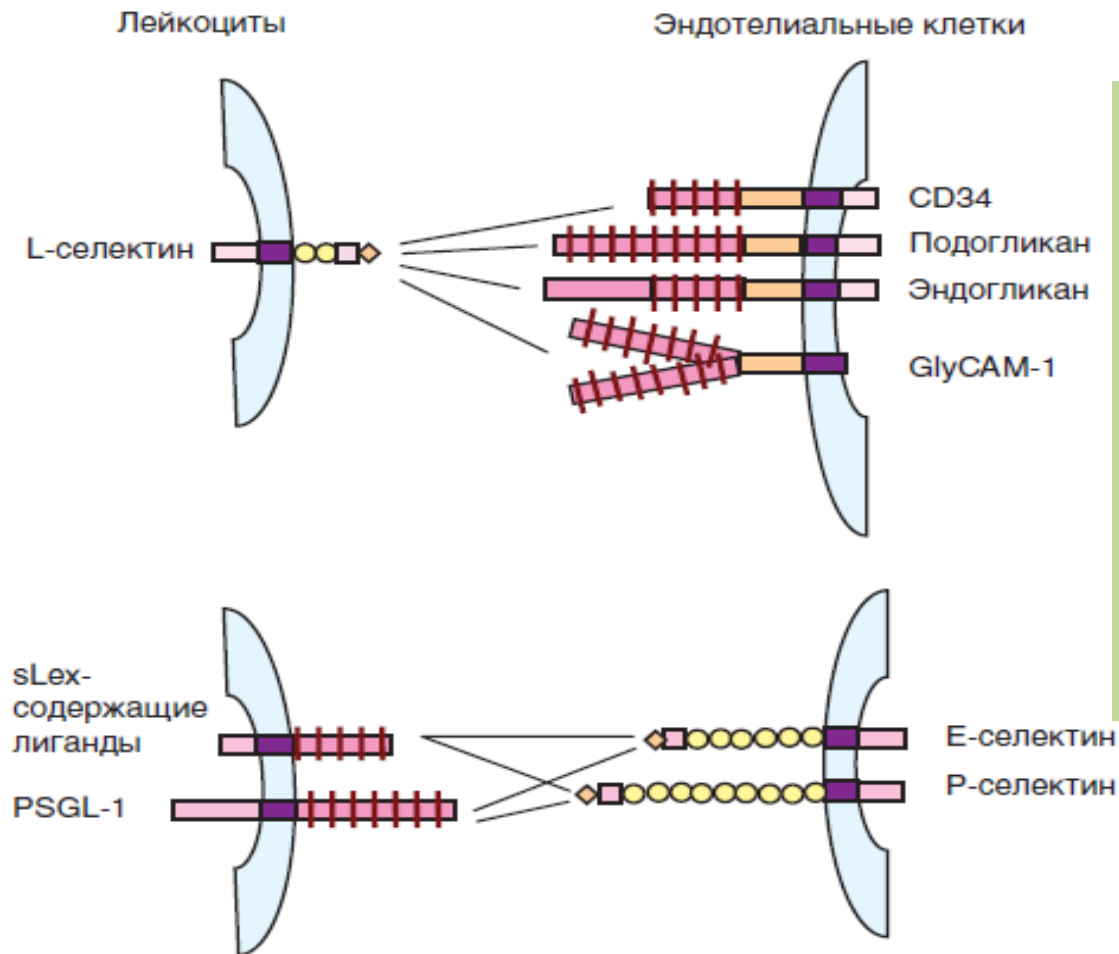
-Интегрины

-Молекулы суперсемейства
иммуноглобулинов

-Кадхерины

Молекулы адгезии

Селектины и их рецепторы (адрессины)



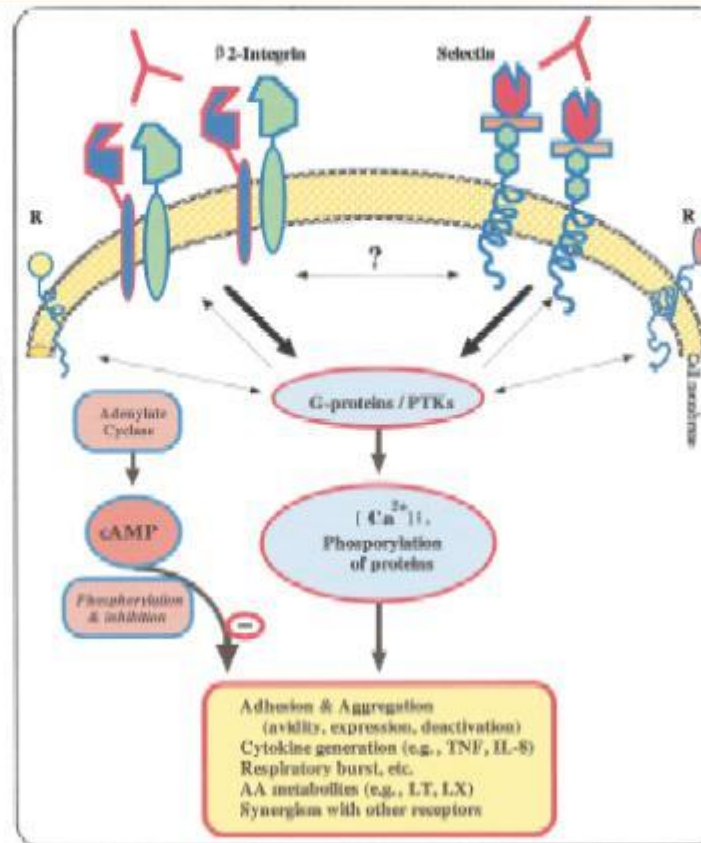
Основные группы селективов:

- P (от *Platelet* — тромбоцитарный),
- E (от *Endothelial* — эндотелиальный)
- L (от *Lymphocyte* — лимфоцитарный).

Рис. 2.14. Взаимодействие селективов и их рецепторов — адрессинов. Линии, соединяющие символы в правой и левой половинах рисунка, отражают способность молекул к взаимодействию

Селектины: в миграции и провоспалительном ответе лейкоцитов

Fig. 1. Regulation of leukocyte adhesion and functional responses through selectins. Ligand of selectin molecules on leukocytes initiates transmembrane signals that modulate specific functional responses, including β_2 -integrin, $[Ca^{2+}]_i$, intracellular calcium; PTKs, protein tyrosine kinases; R, receptor.



Гетеродимеры α - и β - цепей интегринов

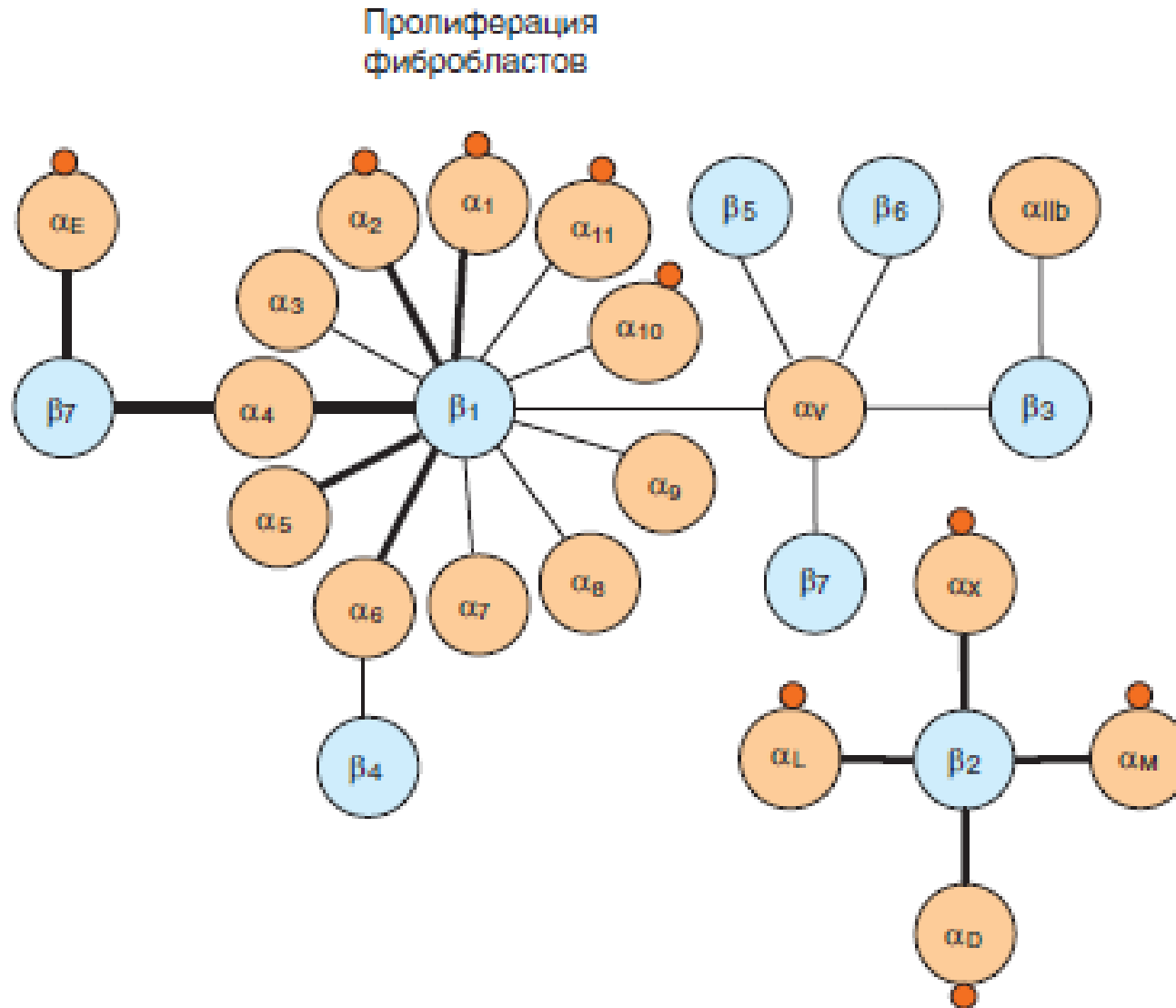


Рис. 2.15. Способность полипептидных α - и β -цепей интегринов формировать гетеродимеры (см. текст)

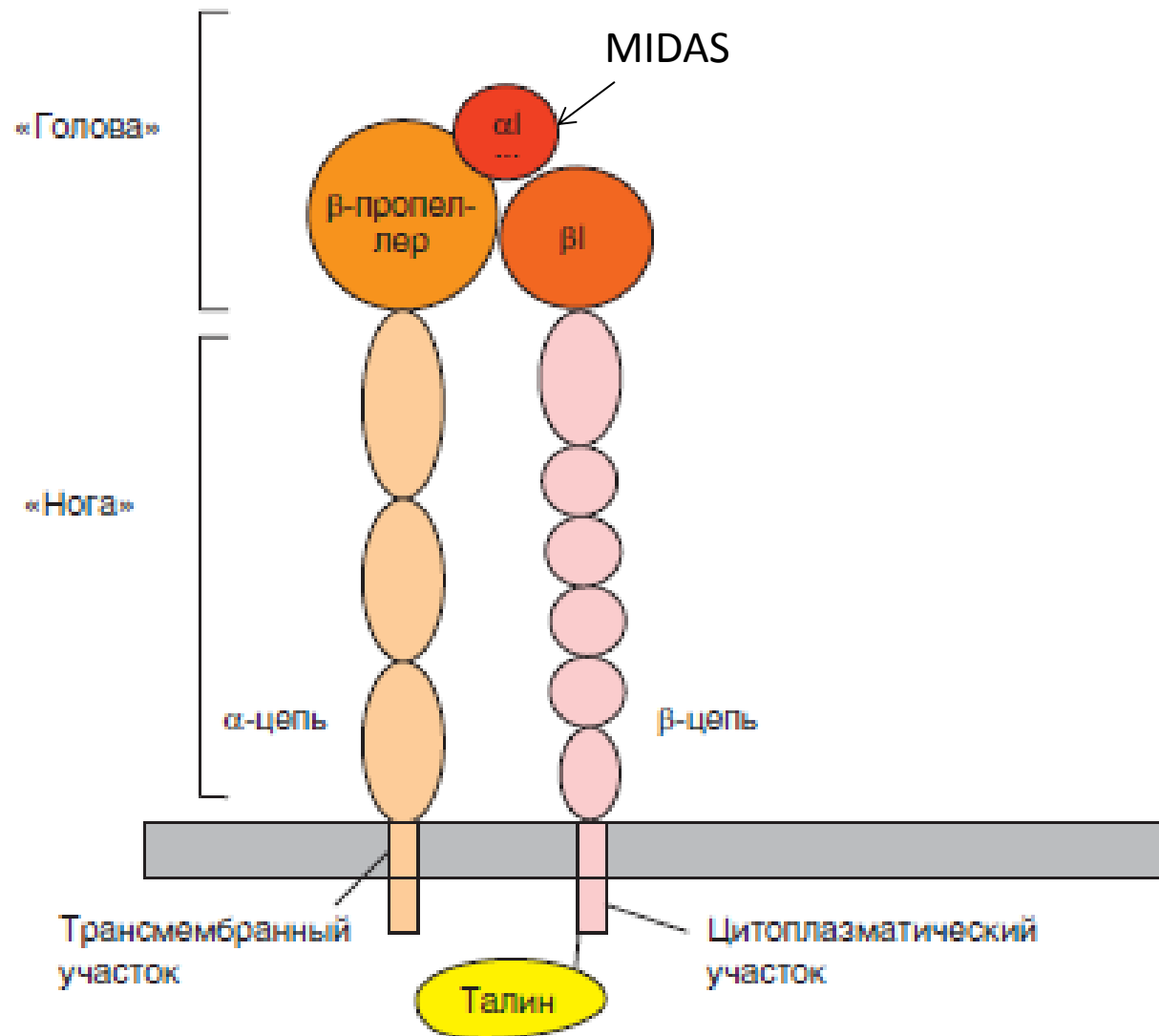
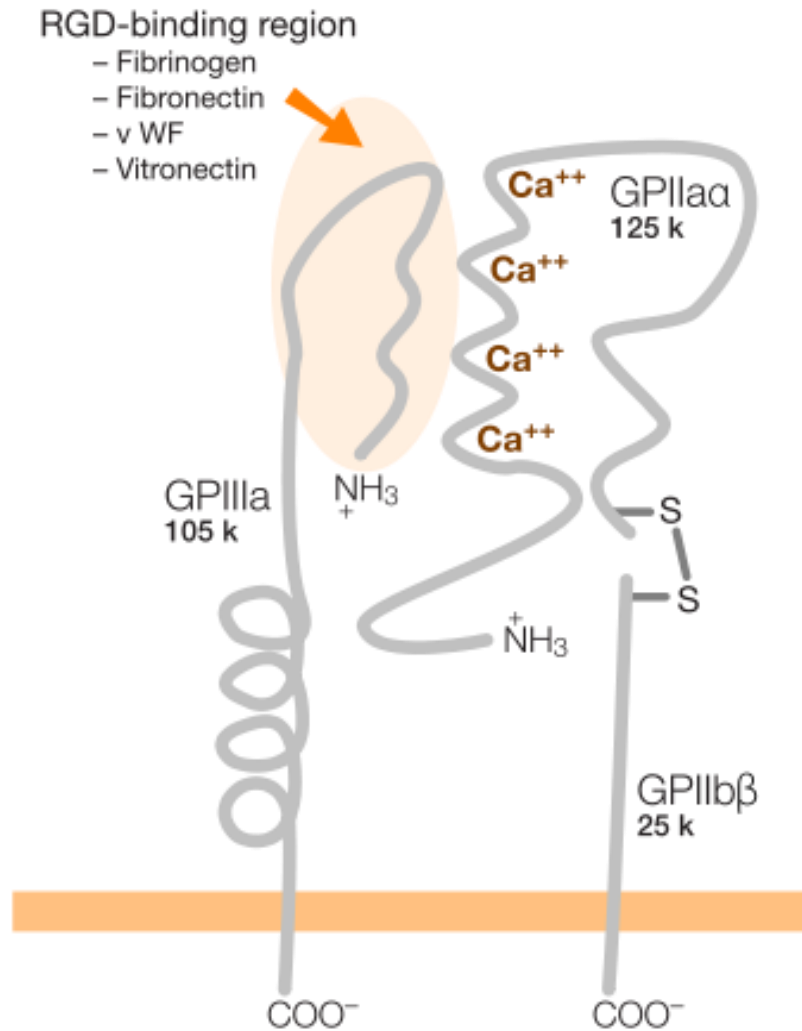


Рис. 2.16. Схематичное изображение структуры интегринов

Интегрины



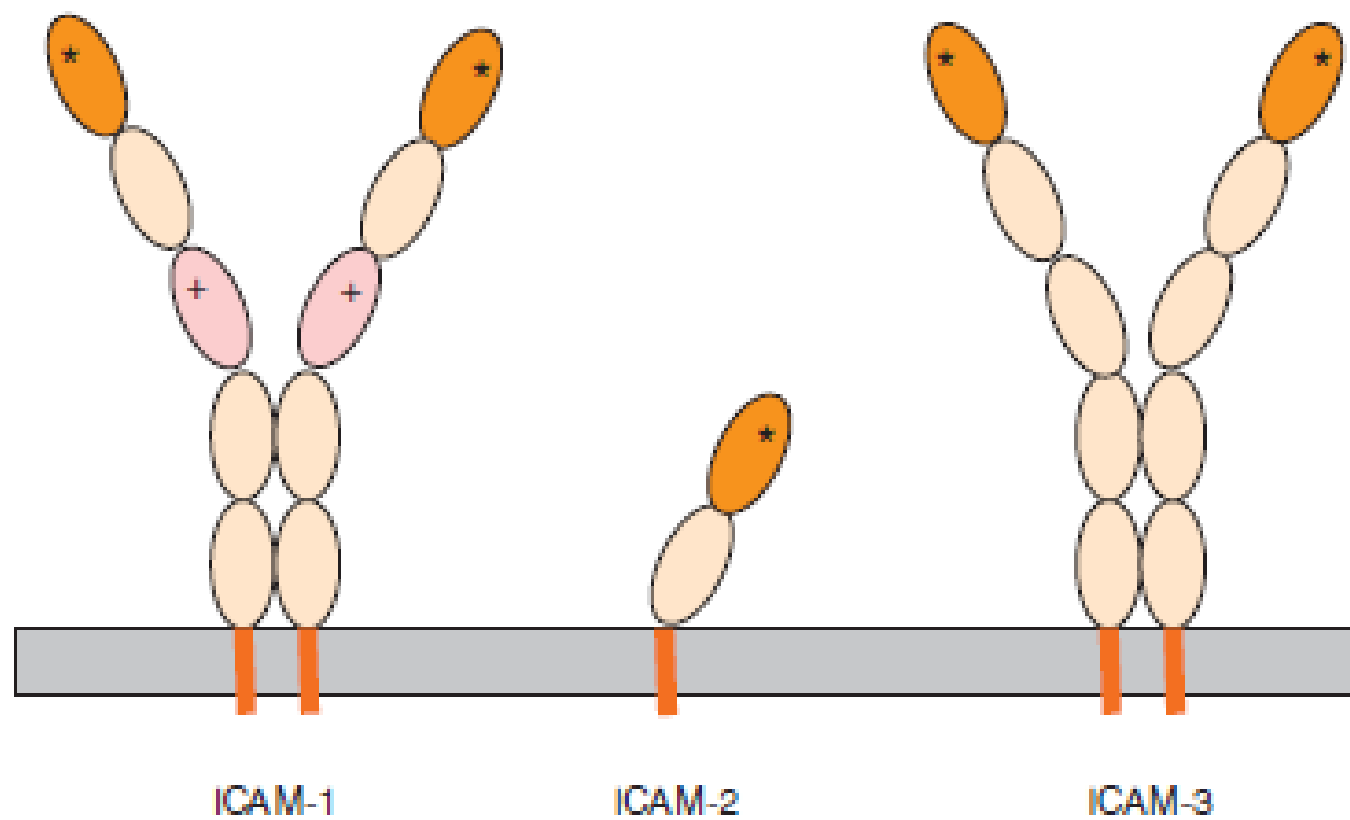
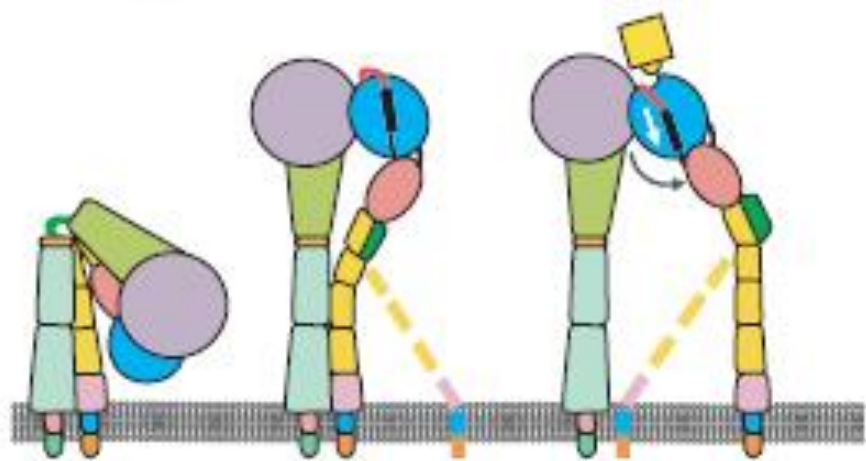


Рис. 2.17. Доменная структура трех главных предстванителей рецепторов β_2 -интегрино: * — рецепция LFA-1; + — рецепция Mac-1

Активация интегринов

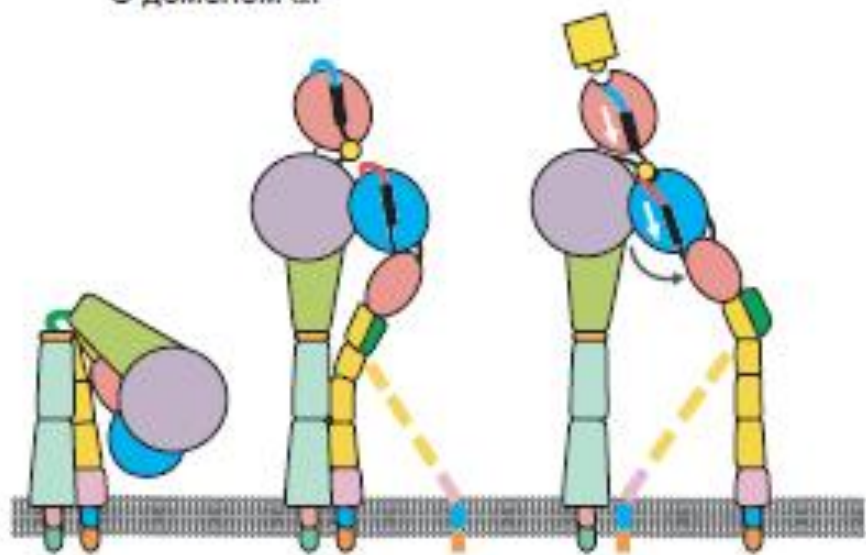
а

Без домена αI



б

С доменом αI



Хемокины

- секретируемые
- мембранные
- гомеостатические
- провоспалительные

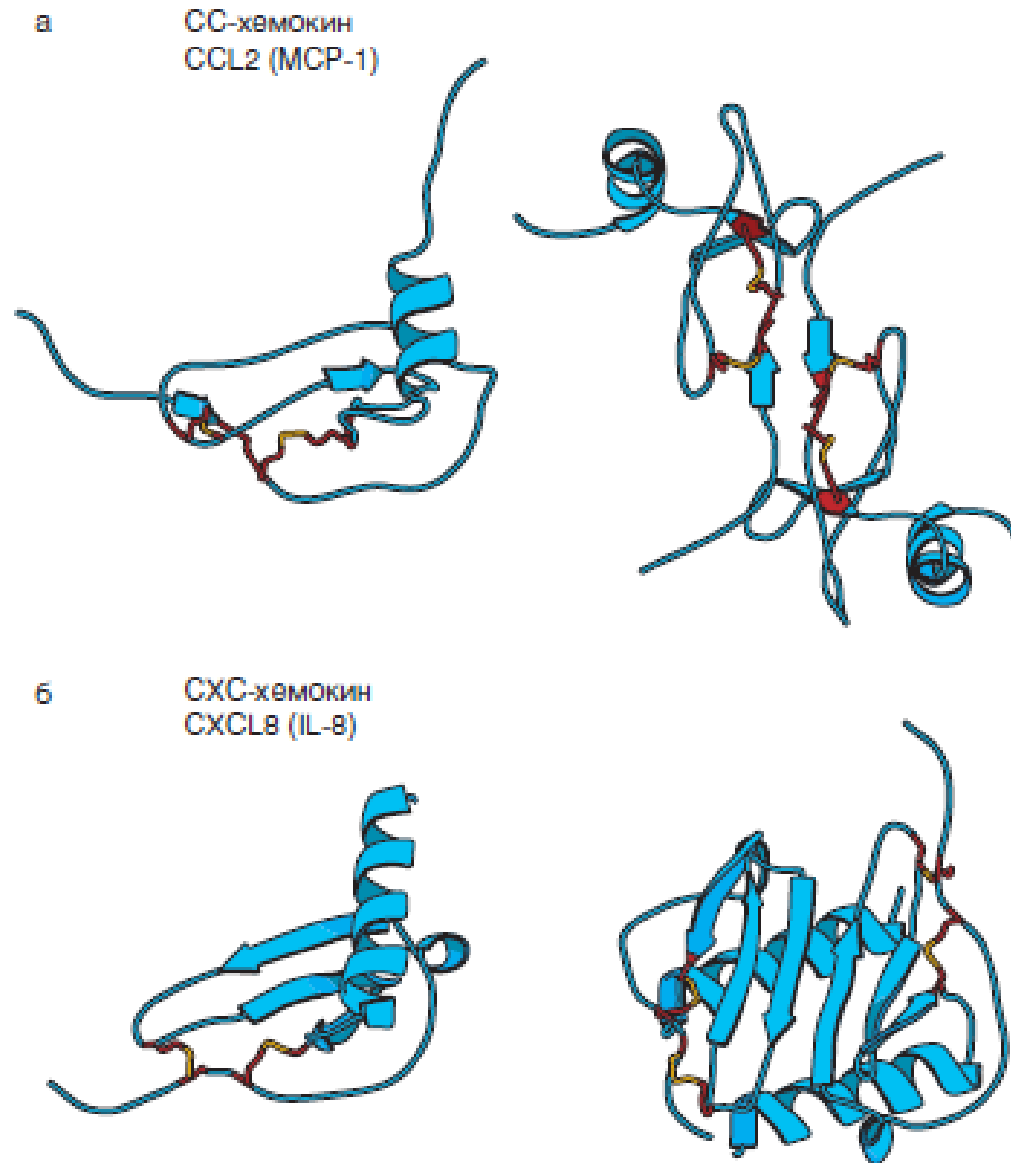


Рис. 2.19. Пространственные модели строения хемокинов: а — СС-хемокин; б — СХС-хемокин. Вид сбоку и сверху

Хемокиновый рецептор

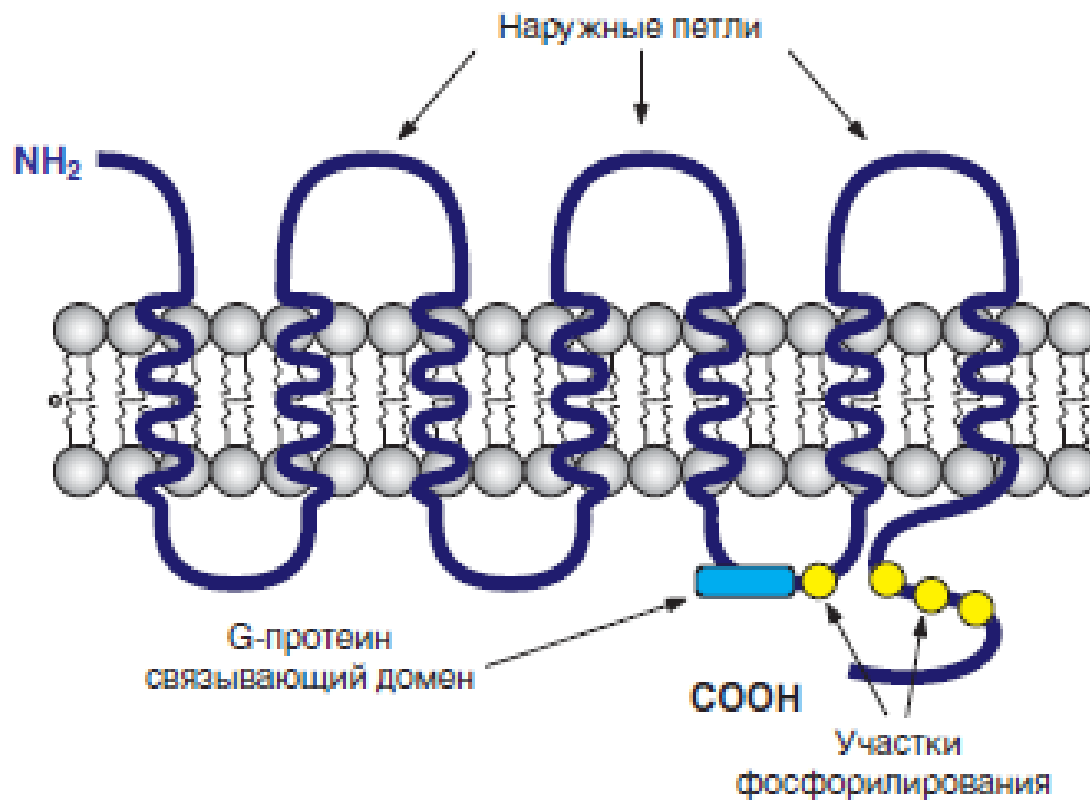


Рис. 2.20. Структура рецептора для хемокинов, его положение в клеточной мембране и связь с G-белком

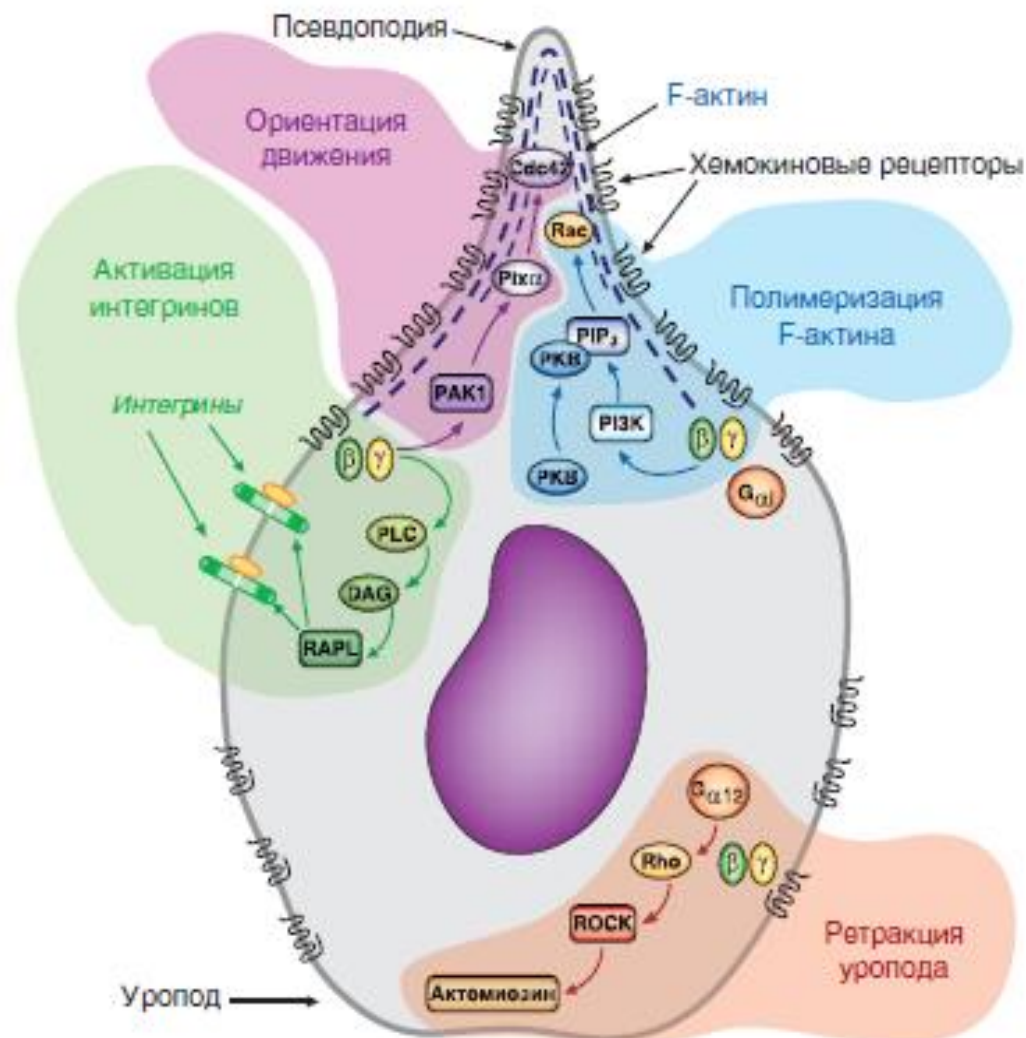


Рис. 2.22. Внутриклеточная передача сигнала и внутриклеточные процессы, обеспечивающие направленное движение клетки. Для осуществления хемотаксиса необходимы: полимеризация актина, регистрация градиента хемокина, усиление опосредованной интегринами адгезии и ретракция уropода вследствие формирования актинмиозиновых комплексов и их сокращения

Хемокины в очаге воспаления

Провоспалительные хемокины:

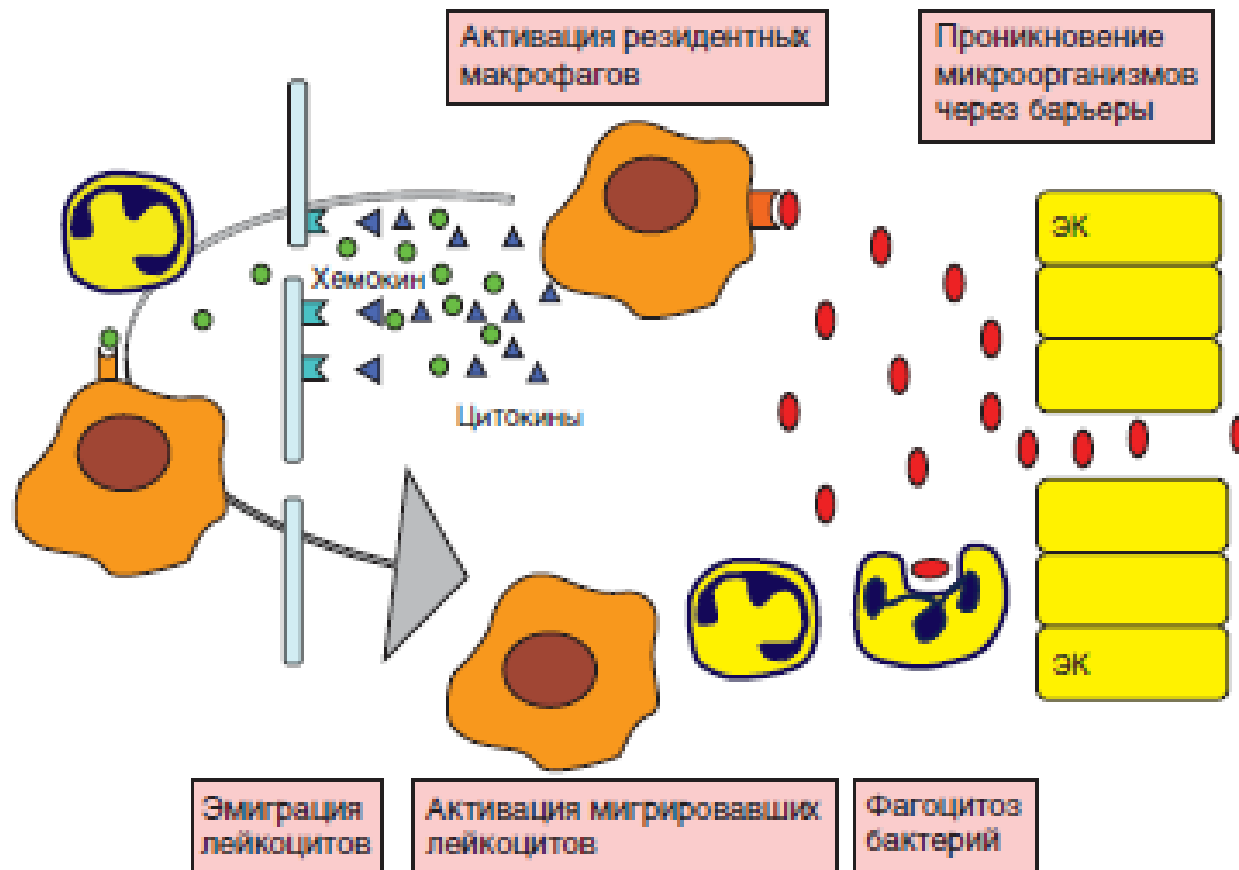
- IL-8
- CCL 1-25
- Фралактин
- MСC
- MIP

Функции:

1. Хемотаксис
2. Активация лейкоцитов
3. Антипатогенное действие
4. Участие в аллергических реакциях

Имиграция и хемотаксис лейкоцитов

Первичная реакция на инфицирование



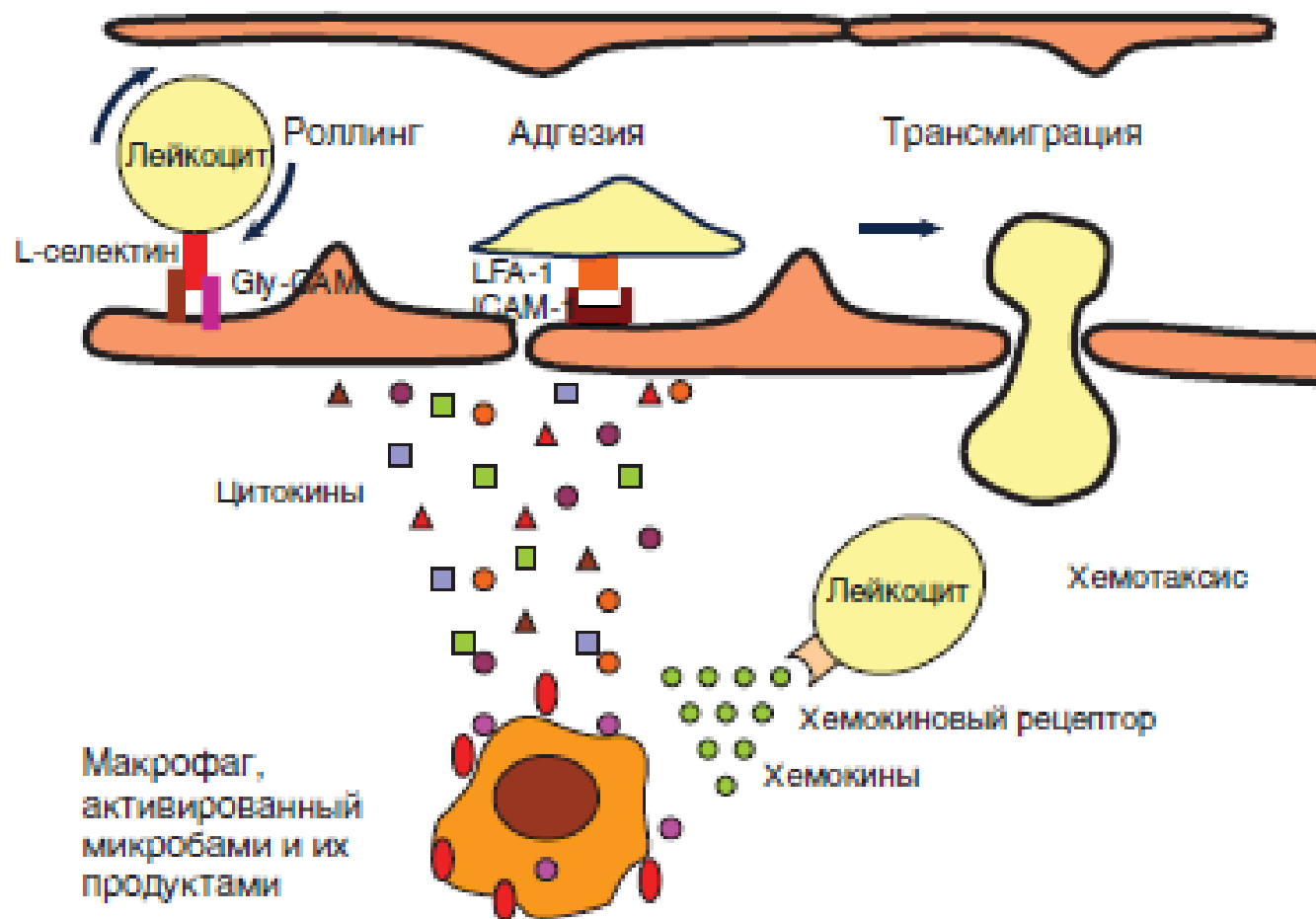
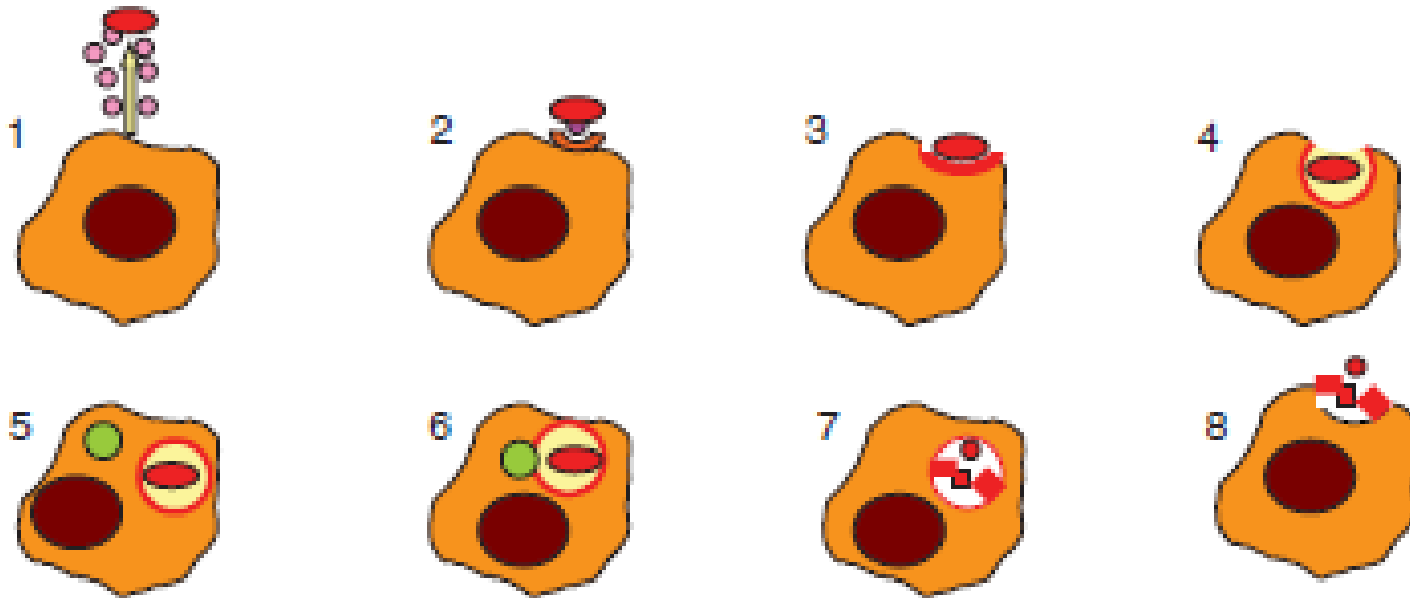


Рис. 2.24. Схема транссосудистой миграции лейкоцитов

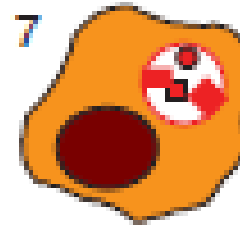
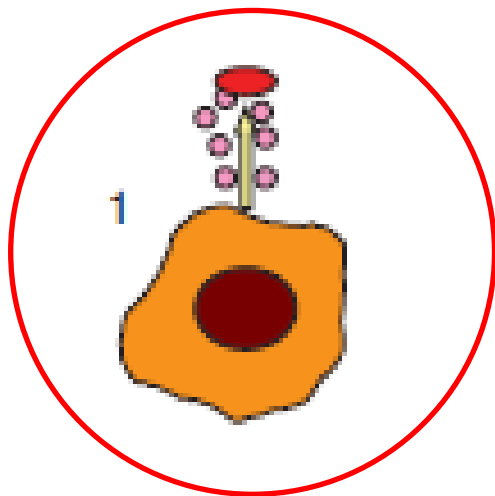
Фагоцитоз



Традиционно выделяют **8 стадий фагоцитоза** :

1. приближение к объекту фагоцитоза в результате хемотаксиса;
2. адгезия;
3. активация мембраны;
4. погружение;
5. образование фагосомы;
6. слияние фагосомы и лизосомы;
7. киллинг и расщепление объектов фагоцитоза;
8. выброс продуктов деградации.

Хемотаксис

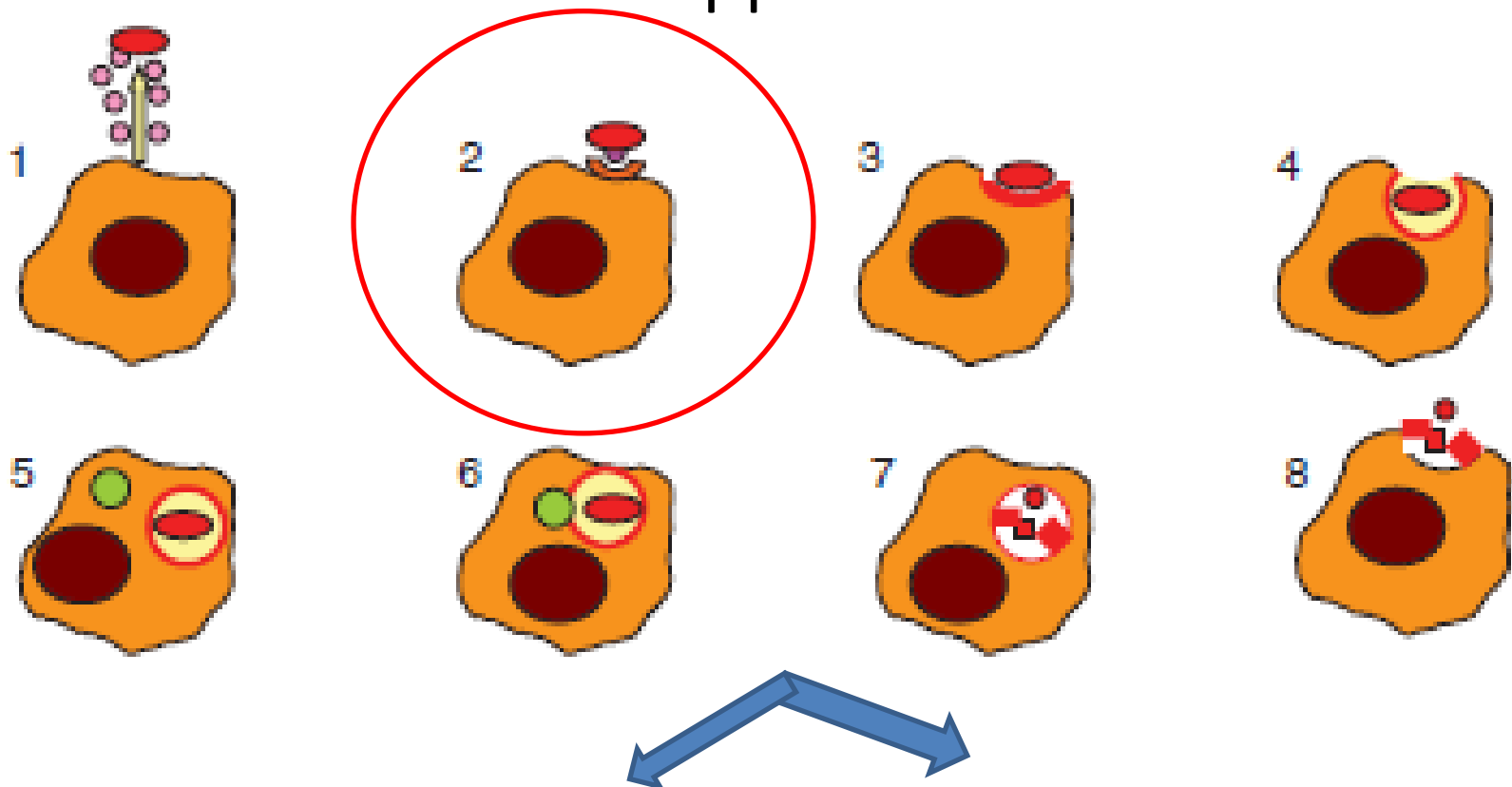


➤ Связан с процессом эмиграции лейкоцитов из кровяного русла.

➤ Хемотаксис является формой дистантного взаимодействия фагоцита и его объекта

➤ Благодаря хемотаксису к началу фагоцитоза клетка оказывается поляризованной.

Адгезия



Фагоцитоз неопсонизированного объекта

- *scavenger*-рецепторы

- рецепторы апоптотических клеток
($\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин, рецептор
фосфатидилсерина)

Фагоцитоз опсонизированного объекта

- *Fc* γ -рецепторы

- Рецепторы для компонента

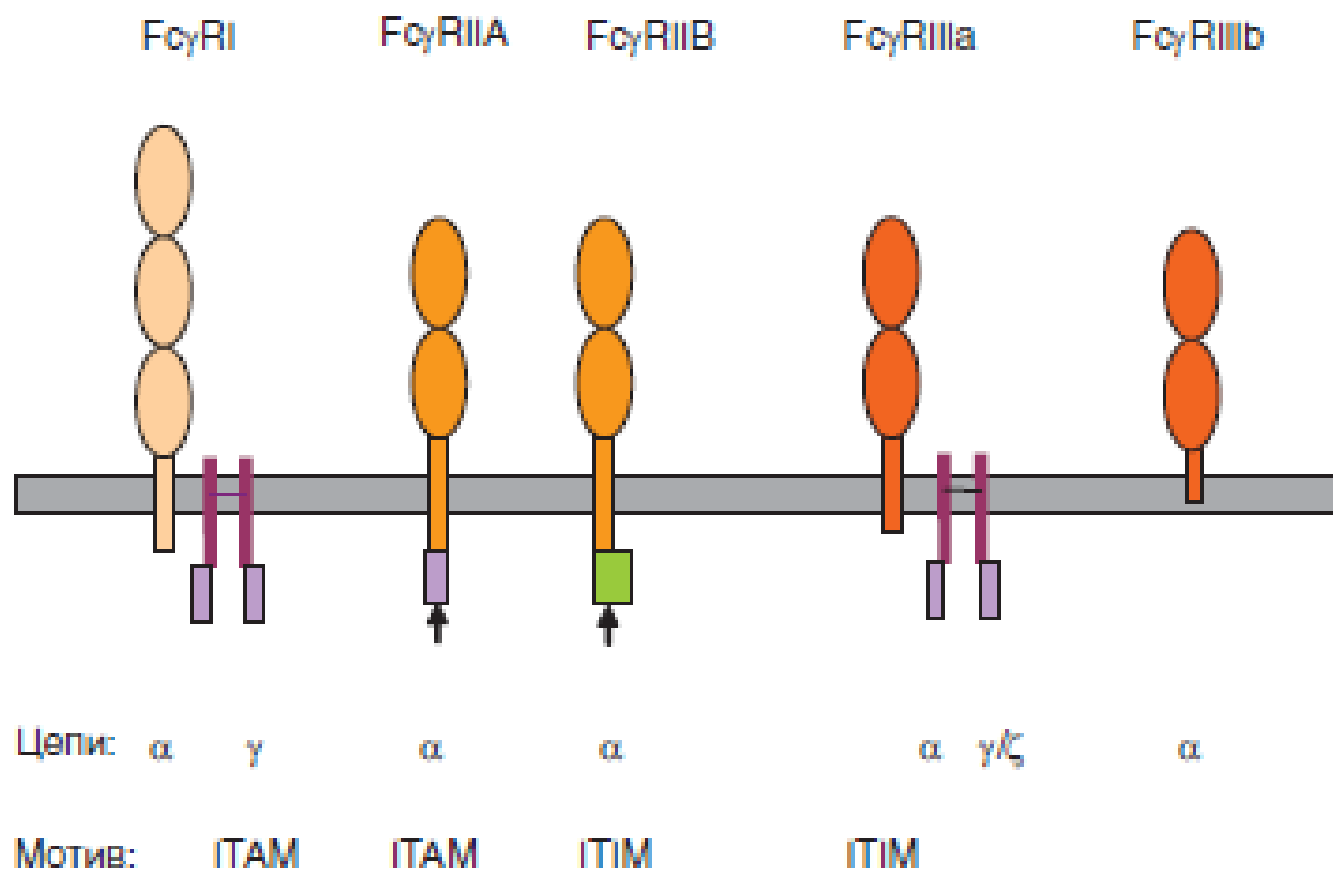
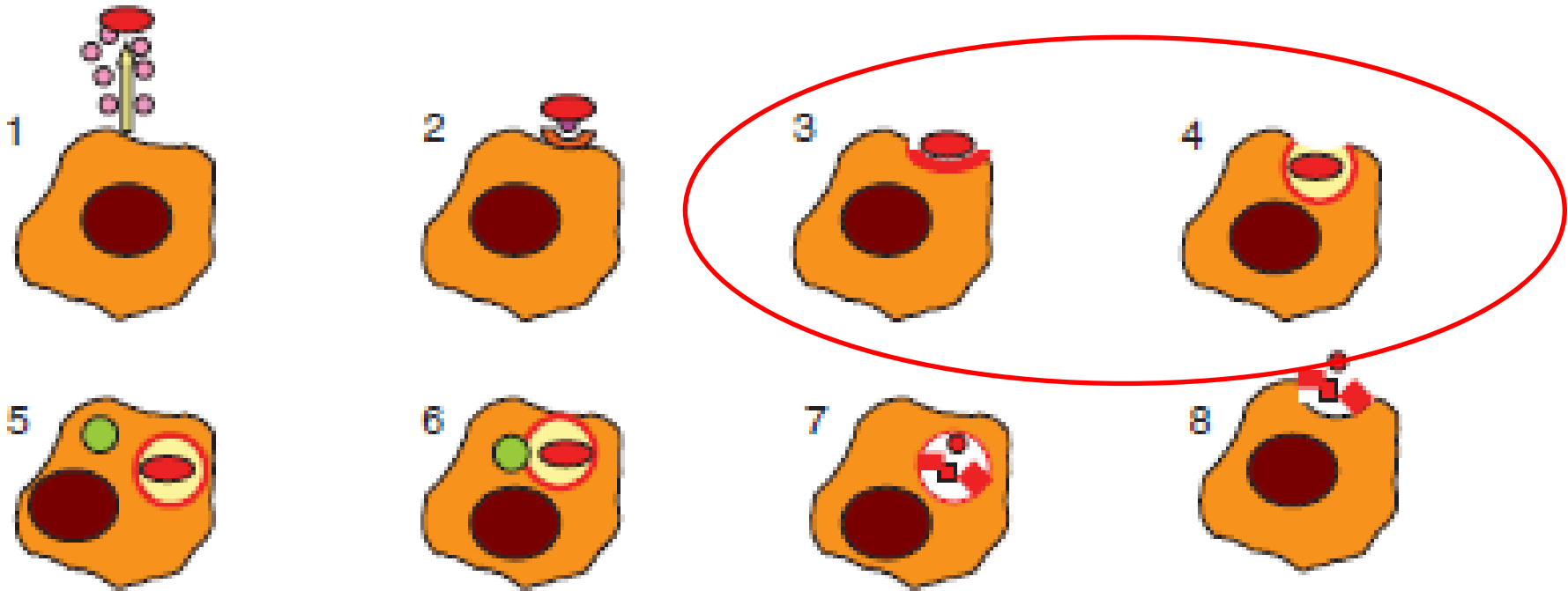


Рис. 2.26. Строение мембранных Fc-рецепторов. Особо акцентировано наличие в цитоплазматической части рецепторов мотивов, передающих активационные (ITAM) или ингибирующие (ITIM) сигналы. Линии, соединяющие изображения цепей, обозначают дисульфидные связи

Таблица 2.19. Рецепторы для компонентов комплемента на клетках человека

| Название | Лиганды | Молекулярная масса, кДа | Экспрессирующие клетки | Биологические функции |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------|---|---|
| CR1 (CD35) | C3b, iC3b, C4b, C3d | 160–250 | Эритроциты, моноциты/макрофаги | Опсонизация, расщепление C3b, клиренс иммунных комплексов |
| CR2 (CD21) | iC3b, C3dg, C3d | 140 | B-клетки, Т-клетки, естественные киллеры | Иммунорегуляция, связывание вируса Эпштейна–Барр |
| CR3 (CD11b/ CD18) | iC3b | 170/95 | Моноциты/макрофаги, нейтрофилы | Опсонизация, расщепление iC3b |
| CR4 (CD11c/ CD18) | C3b, iC3b, C3dg | 150/95 | Моноциты/макрофаги, нейтрофилы | Опсонизация |
| C3aR | C3a | 59 | Тучные клетки, базофилы, моноциты/макрофаги, нейтрофилы | Освобождение медиаторов, хемотаксис |
| C5aR | C5a | 43 | Нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы | Освобождение медиаторов, хемотаксис |
| C5L2 | C5a | 41 | Нейтрофилы, незрелые дендритные клетки | То же; выражено слабее |

Активация мембраны и формирование фагоцитарной чаши



Сигнальные процессы, запускаемые при адгезии опсонизированных клеток

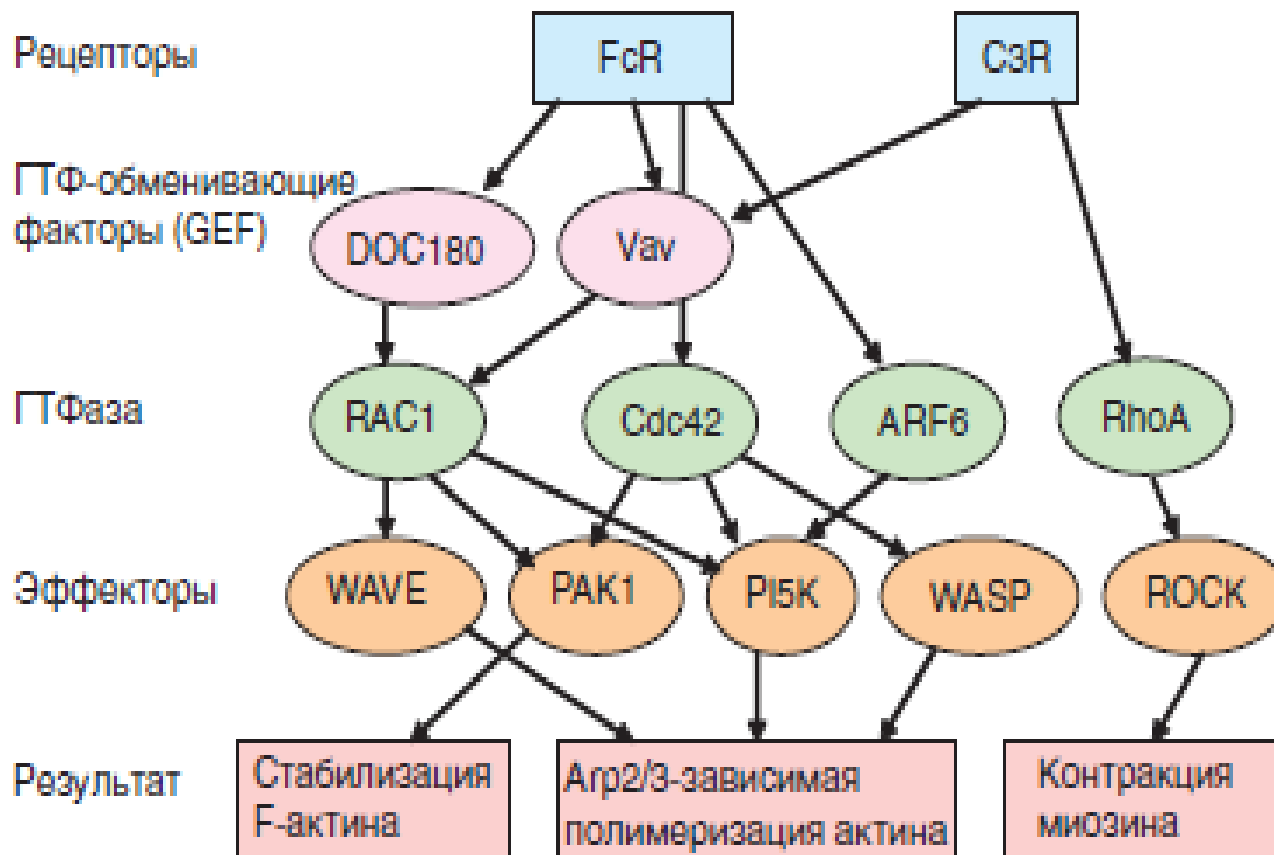


Рис. 2.27. Сигнальные пути, запускаемые связыванием рецепторов для опсонов

Образование фагосомы

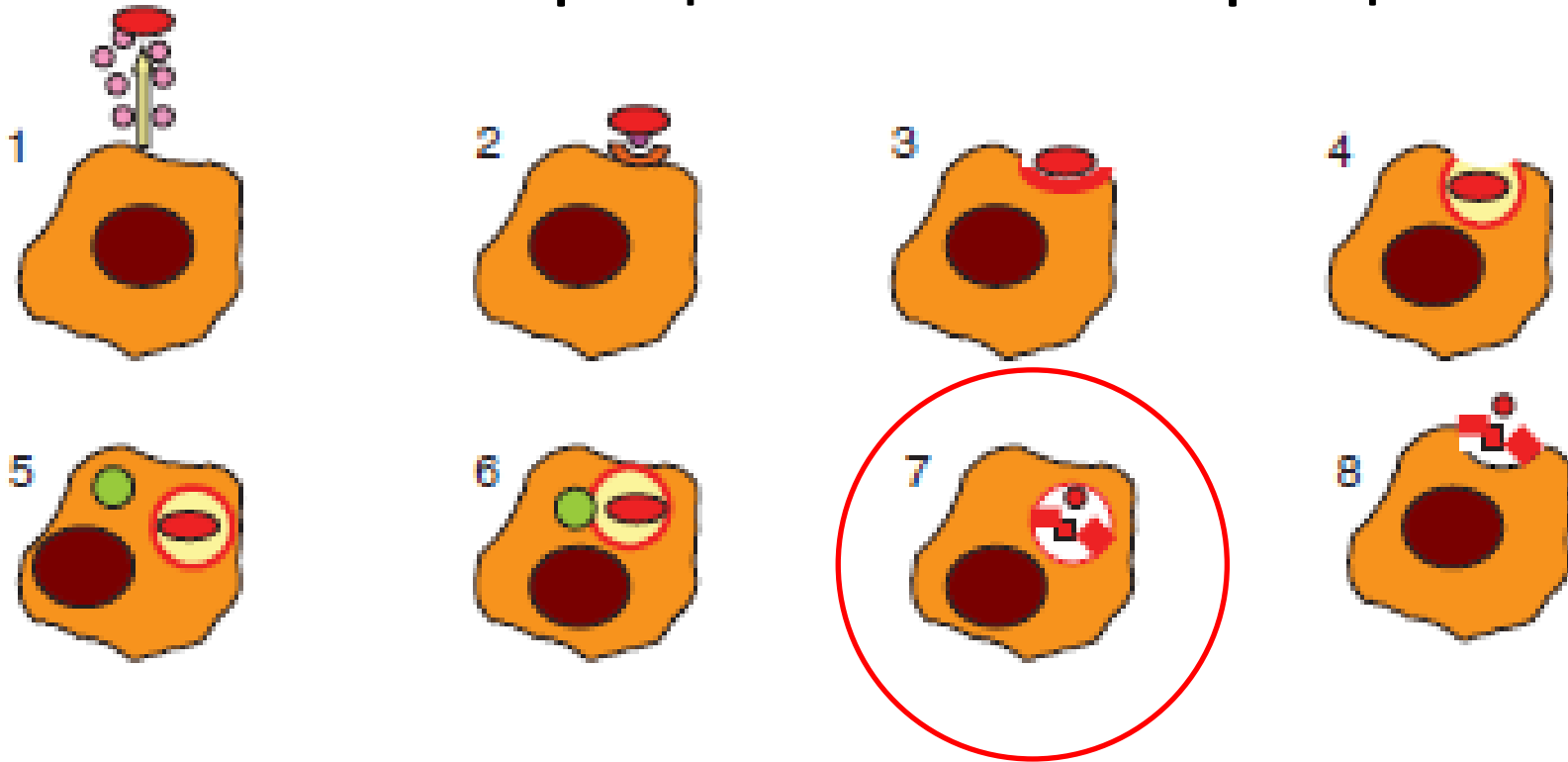


- В формировании псевдоподий главная роль принадлежит миозину X.
- Увеличение площади клеточной мембраны происходит за счет фокального экзоцитоза с участием белка VAMP3. Мембрана формирующейся фагосомы мозаична.
- Погружение частицы обусловлено сокращением нитей актина и зависит от ионов Ca^{2+} .

Слияние фагосомы с лизосомой



Киллинг и расщепление объектов фагоцитоза



Факторы, разрушающие объекты фагоцитоза:

1. кислородзависимые факторы:

- активные формы кислорода;
- галоидсодержащие соединения;

2. азотистые метаболиты;

3. кислород- и оксид азота-независимые факторы:

- факторы, обуславливающие локальное закисление;
- бактерицидные пептиды;
- катионные белки;
- ферменты;

Кислородзависимые факторы бактерицидности

Образование активных форм кислорода катализируется ферментом **NADPH-оксидазой (Phox)**.

Запуск кислородного взрыва.
Образование супероксидрадикала



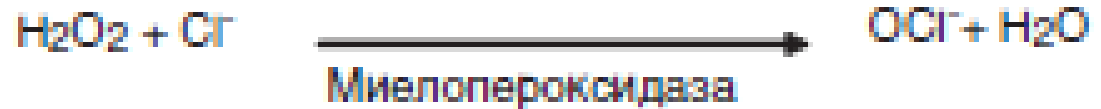
Спонтанная дисмутация.
Образование бактерицидных агентов



Реакции кислородного взрыва, катализируемые миелопероксидазой

Реакции,
катализируемые
миелопероксидазой.

Образование
галогидных
производных



Инактивация



Оксид азота и его производные

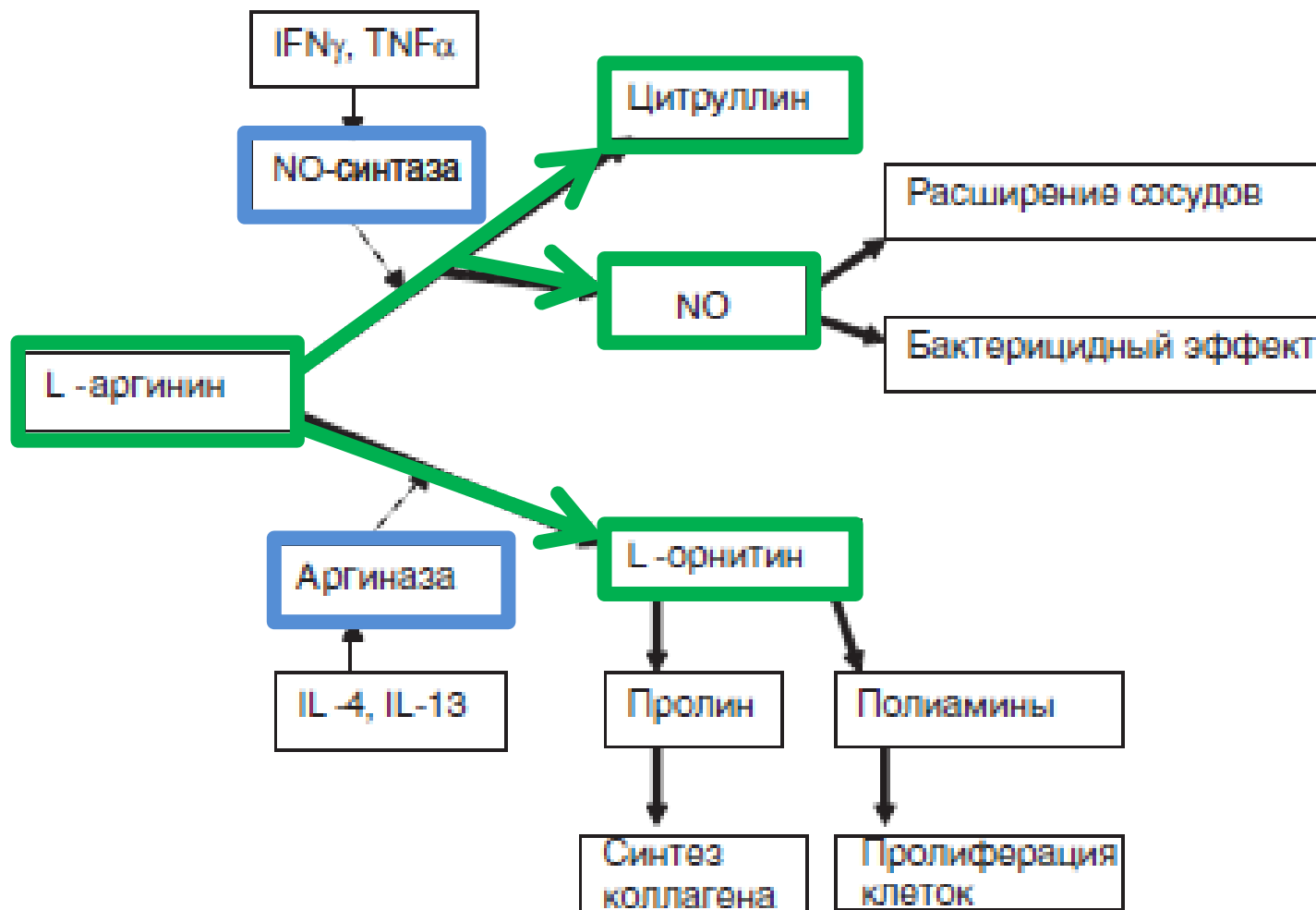


Рис. 2.30. Пути утилизации аргинина макрофагами и образование NO. Сплошные стрелки обозначают превращения веществ; прерывистые — влияние ферментов и цитокинов

Катионные белки

Лизоцим

Серпроцидины (от *Serine protease cidin*)

Лактоферрин

ВРІ-протеины (от *Bacteria permeability inducing*)

Бактерицидные пептиды

Дефензины

Кателицидины

Факторы бактерицидности фагоцитов

| Группа факторов или воздействие | |
|---------------------------------|--|
| Защеление (рН 4,5–5,0) | |
| Активные формы кислорода | |
| Активные формы азота | |
| Катионные белки | |
| Кислые гидролазы | |
| Бактерицидные пептиды | |

Факторы бактерицидности фагоцитов

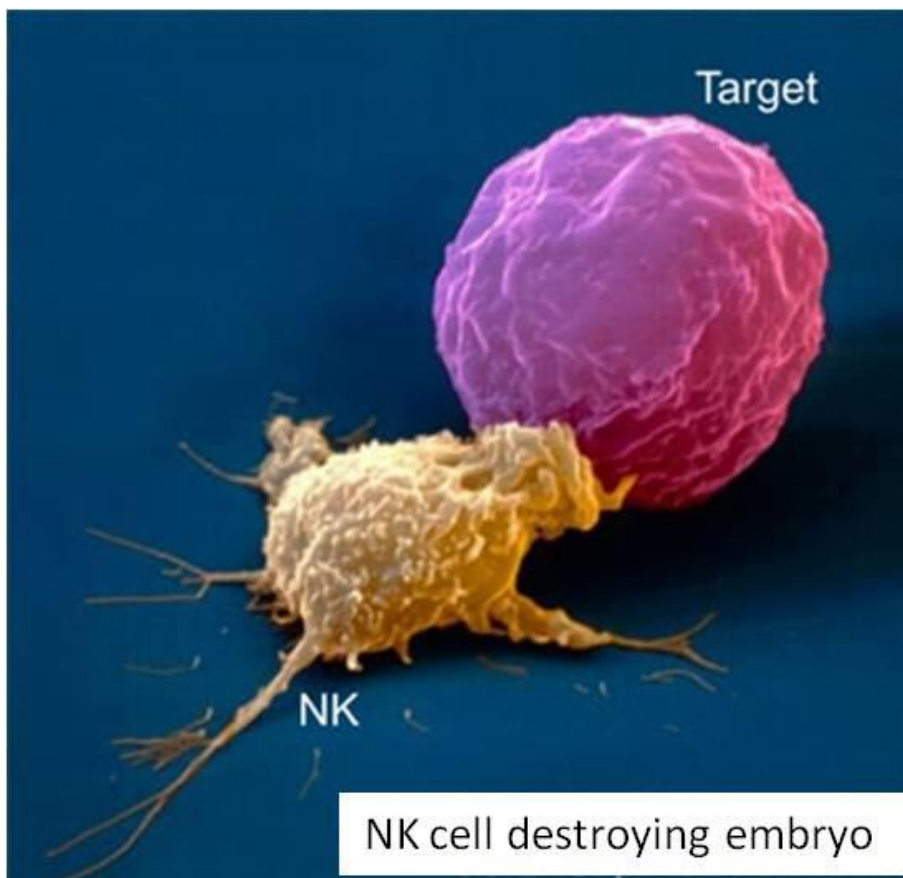
| Группа факторов или воздействие | Факторы |
|---------------------------------|---|
| Защеление (рН 4,5–5,0) | Результат активности V-АТФазы |
| Активные формы кислорода | *O ₂ ⁻ , H ₂ O ₂ , *ОН, ОН ⁻ , ОСl ⁻ , 'O ₂ , O ₃ |
| Активные формы азота | NO, OО*NO ₂ и т.д. |
| Катионные белки | Серпроцидины (катепсин G, эластаза, азурацидин и протеиназа-3), лизоцим, лактоферрин, BPI-белки |
| Кислые гидролазы | Миелопероксидаза, 5'-нуклеотидаза, β-арилсульфатаза, β-глюкуронидаза, кислая глицерофосфатаза и т.д. |
| Бактерицидные пептиды | Дефензины α и β, кателицидины |

Выброс фагоцитами продуктов деградации



ВКЛАД ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК ВО ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ - НК-клетки (от *Natural killer*)



Основные маркеры: -
CD56 и CD16

- азурофильные гранулы
(перфорин, гранзимы,
гранулизины)

Таблица 2.22. Сравнительная характеристика субпопуляций NK-клеток CD56^{hi} и CD56^{lo}

| Характеристика | CD56 ^{hi} | CD56 ^{lo} | LAK (CD56 ^{lo}) |
|------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------|
| Преимущественная локализация | Печень и другие солидные органы | Кровоток, селезенка, инфицированные органы, опухоли | Лимфоидные органы* |
| Экспрессия CD16 | ± | ++ | ± |

Функции NK-клеток

1. Цитотоксическая активность в отношении измененных клеток организма
2. Секреция цитокинов (в первую очередь IFN γ)

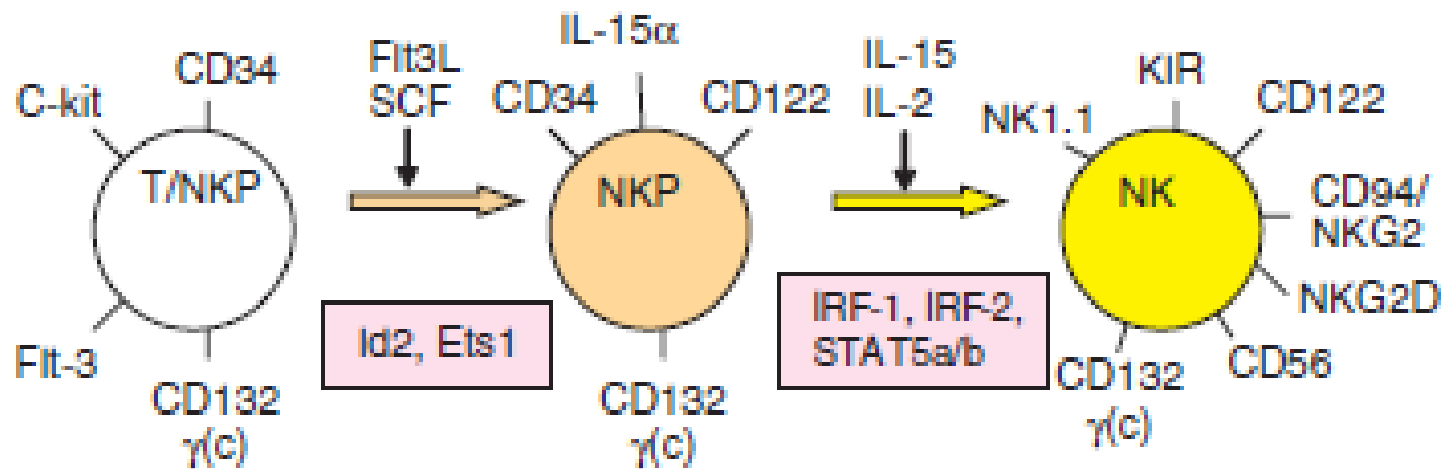
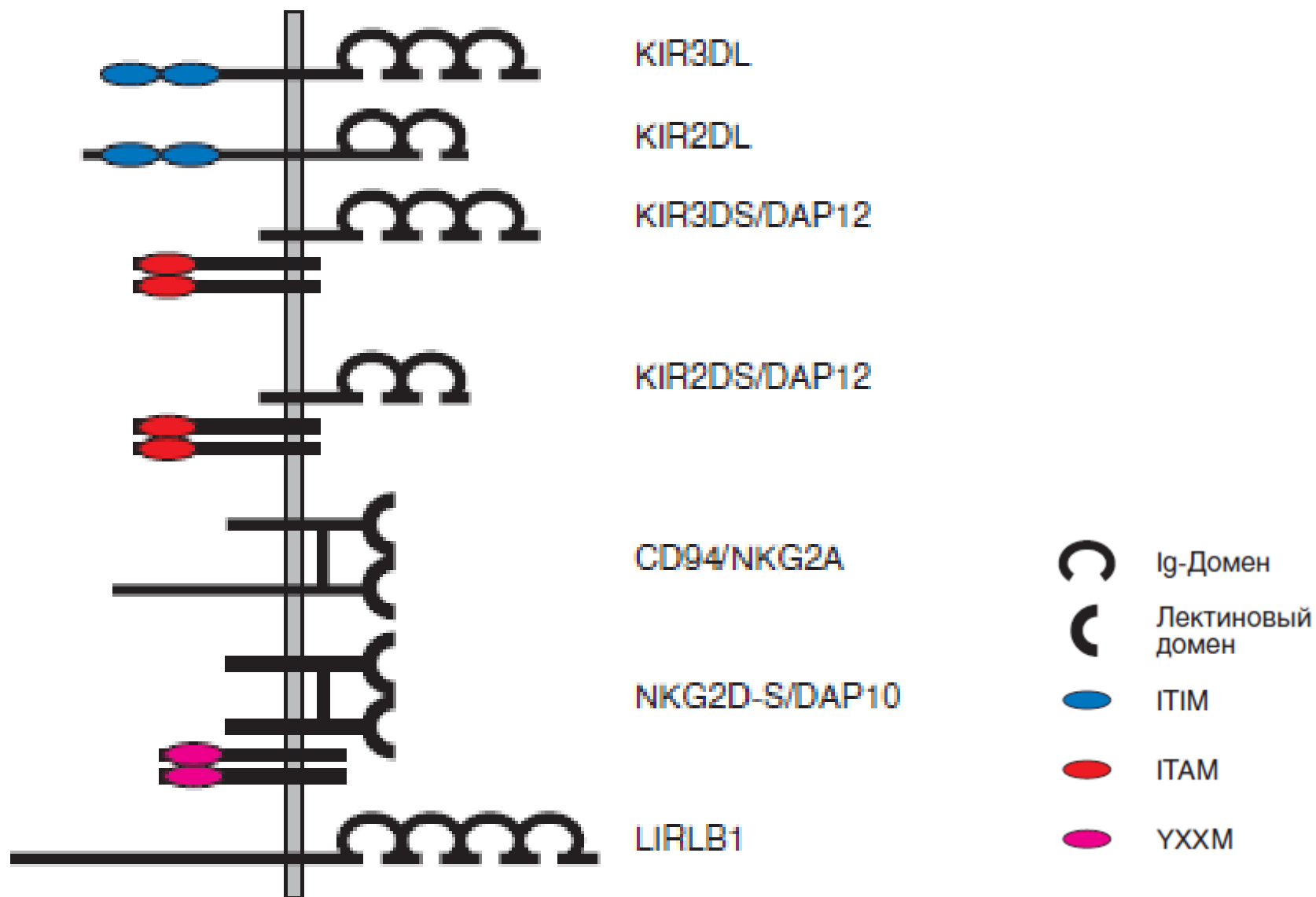


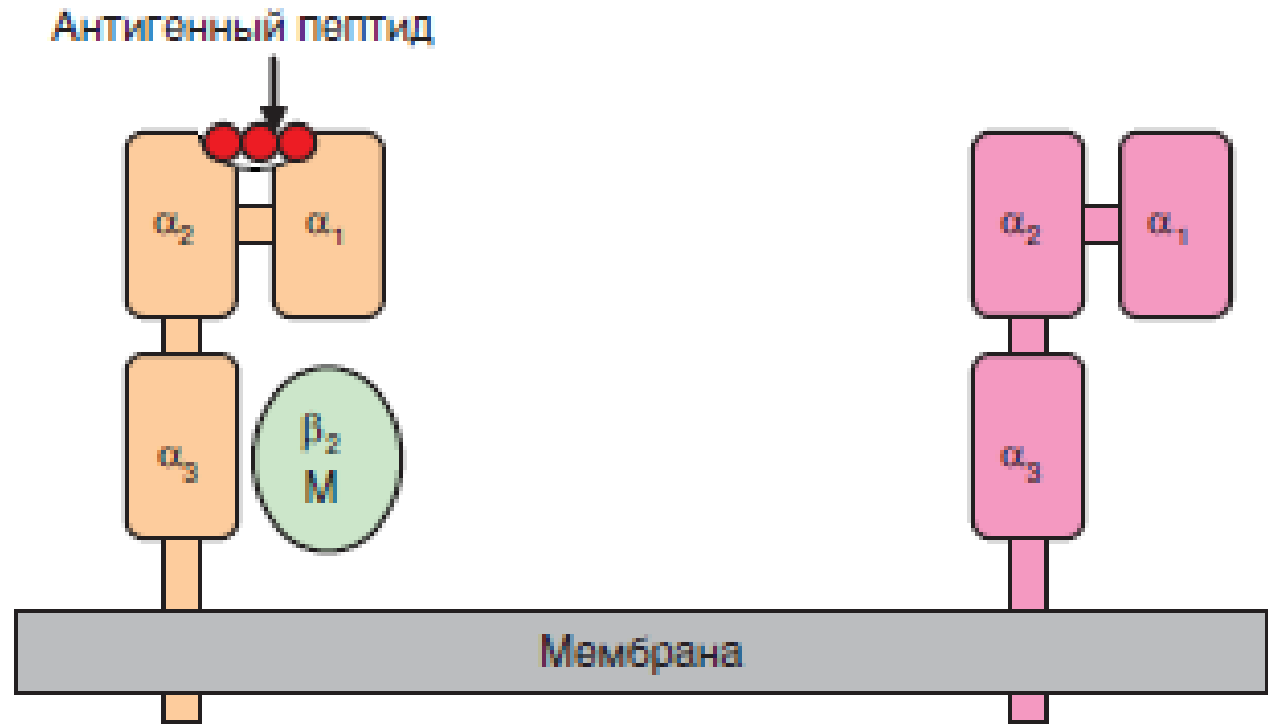
Рис. 2.32. Основные стадии развития естественных киллеров: общий предшественник NK- и T-лимфоцитов (T/NKP), специализированный предшественник NK-клеток (NKP) и зрелая NK-клетка. Указаны мембранные маркеры клеток; в прямоугольниках — дифференцировочные факторы, регулирующие соответствующую стадию развития

Рецепторы естественных киллеров



Рецепторы естественных киллеров

| Активирующие | | Ингибирующие | |
|---------------------|--|--------------|---|
| Рецепторы | Лиганды | Рецепторы | Лиганды |
| NKG2D | MICA и MICB | LILR | MHC-I (HLA-E) |
| KIR | HLA-C | KIR | MHC-I (HLA-C, реже HLA-A, HLA-B, HLA-G) |
| NCR | Стрессорные молекулы, индуцируемые вирусами. | | |
| Fc-рецептор FcγRIII | Антиген, опсонизированный IgG-антителами | | |



Молекула МНС класса I

Стрессорная молекула MIC

Рецепторы естественных киллеров

| Активирующие | | Ингибирующие | |
|---------------------|--|--------------|---|
| Рецепторы | Лиганды | Рецепторы | Лиганды |
| NKG2D | MICA и MICB | LILR | MHC-I (HLA-E) |
| KIR | HLA-C | KIR | MHC-I (HLA-C, реже HLA-A, HLA-B, HLA-G) |
| NCR | Стрессорные молекулы, индуцируемые вирусами. | | |
| Fc-рецептор FcγRIII | Антиген, опсонизированный IgG-антителами | | |

Концепция «потери своего»

| | |
|--|---|
| <p>а Ингибирующий рецептор</p> <p>Активирующий рецептор</p> <p>Нет ни МНС-I, ни активирующего лиганда</p> | <p>Ответ отсутствует</p> |
| <p>б</p> <p>Есть МНС-I, нет активирующего лиганда</p> | <p>Ответ отсутствует</p> |
| <p>в</p> <p>Нет МНС-I, есть активирующий лиганд</p> | <p>НК-клетка повреждает клетку-мишень</p> |
| <p>г</p> <p>Есть и МНС-I, и активирующий лиганд</p> | <p>Результат зависит от баланса сигналов</p> |

Контактный цитолиз

В реакции контактного цитолиза выделяют 4 этапа:

1. распознавание естественным киллером клетки-мишени и формирование с ней контакта;
2. активация естественных киллеров;
3. программирование гибели клеток-мишеней;
4. уничтожение клетки-мишени.

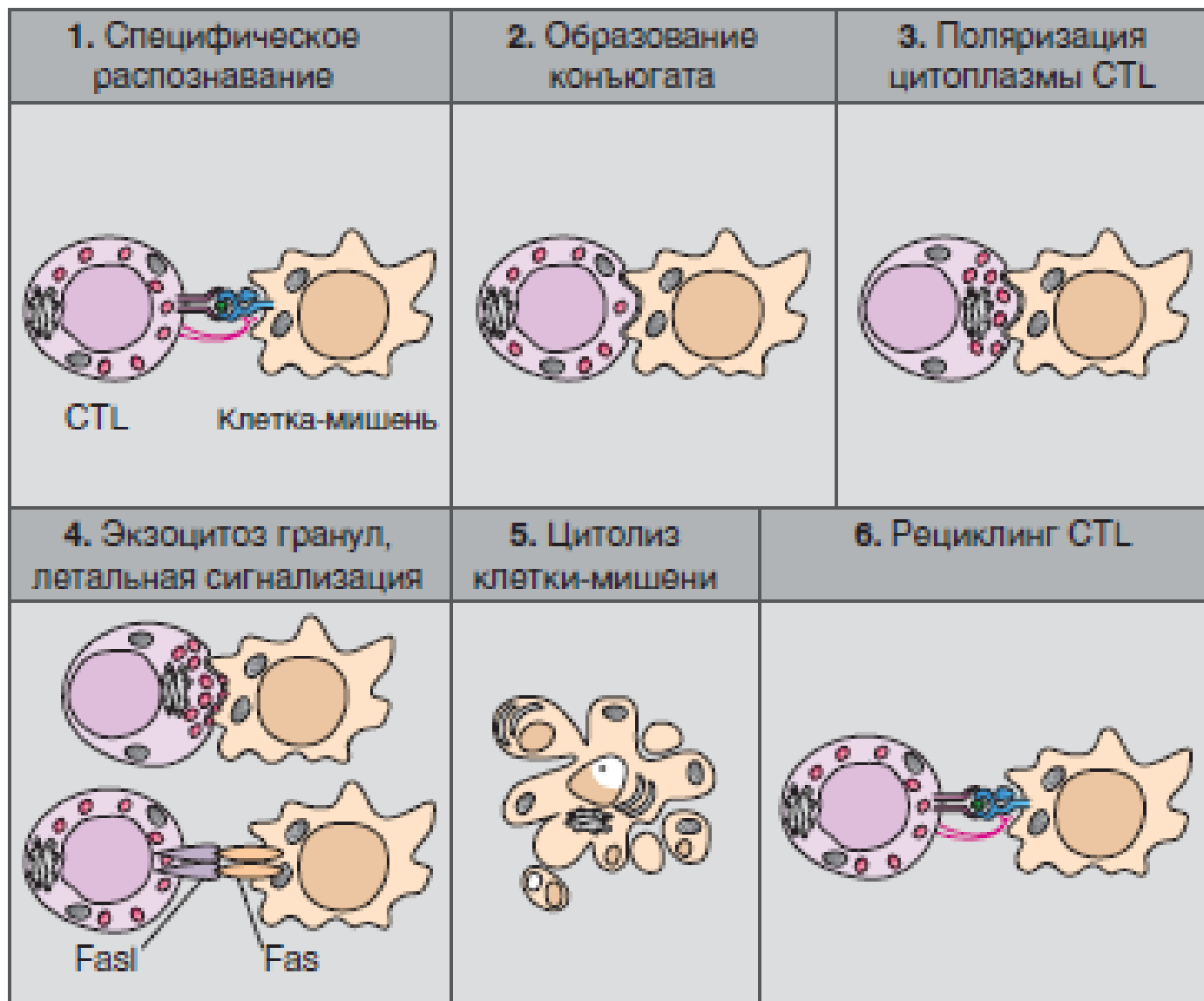


Рис. 2.37. Этапы клеточного цитолиза клетки-мишени естественным киллером

Структура цитолитического синапса

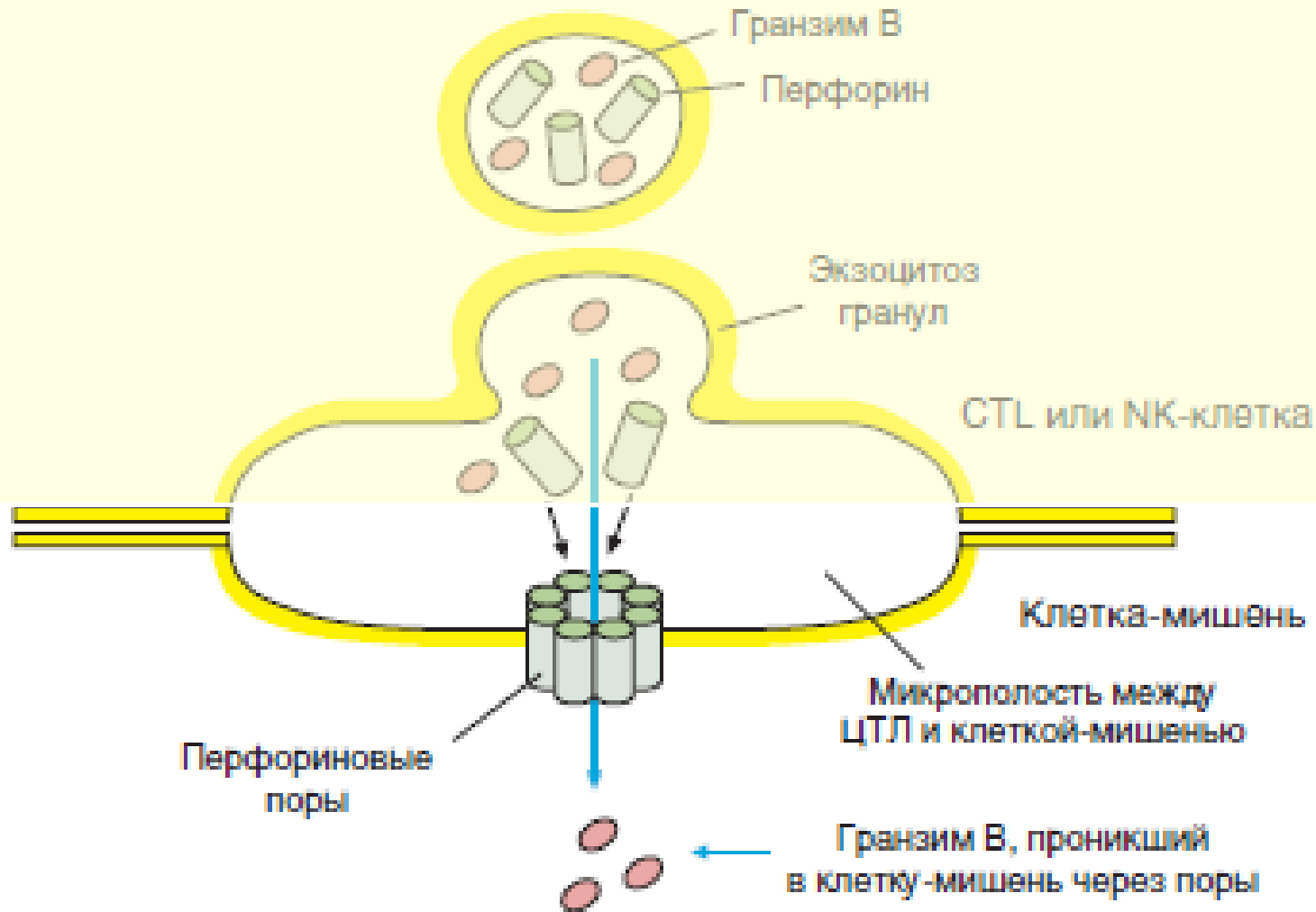


Рис. 2.36. Структура цитолитического синапса. Цитолитический синапс формируется при распознавании киллером клетки-мишени. Синапс стабилизируется молекулами адгезии. В его центральной части формируется микрополость, в которую секретруется перфорин, гранзимы и другие участвующие в цитолитическом процессе вещества. Секретция ориентирована таким образом, что акцептором этих веществ становится мембрана клетки-мишени. Далее — см. текст

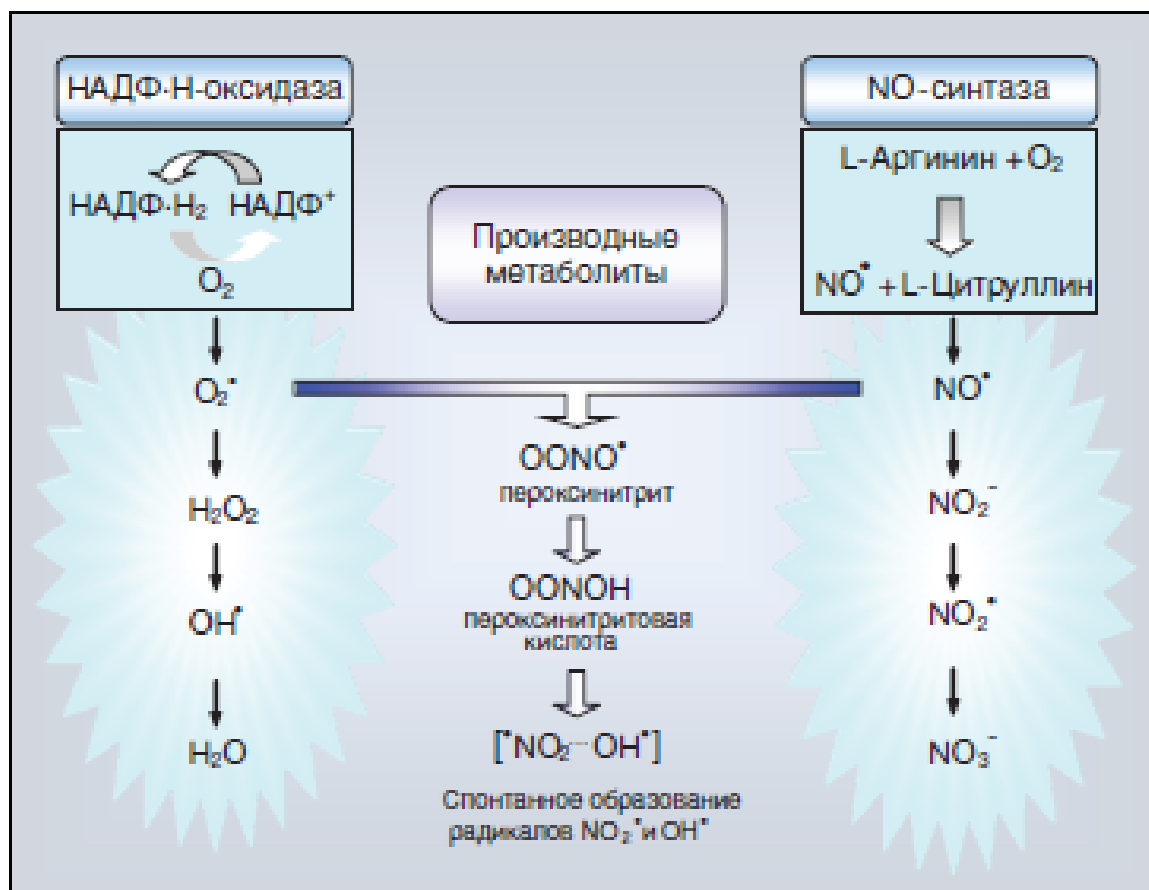


Рис. 2.31. Взаимодействие кислородного и азотистого путей формирования бактерицидных веществ. Образование под действием NO-синтазы бактерицидных окислов азота и их взаимодействие с супероксиданионом