

Гуморальные факторы врождённого иммунитета

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

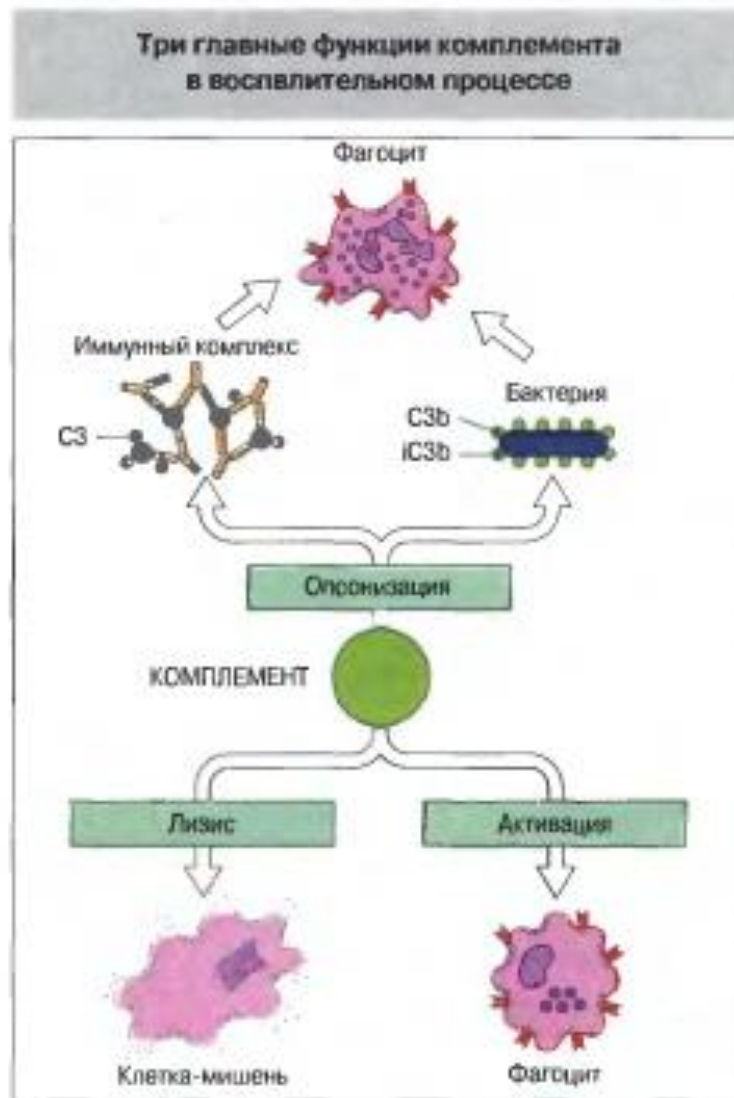
Система
КОМПЛЕМЕНТА

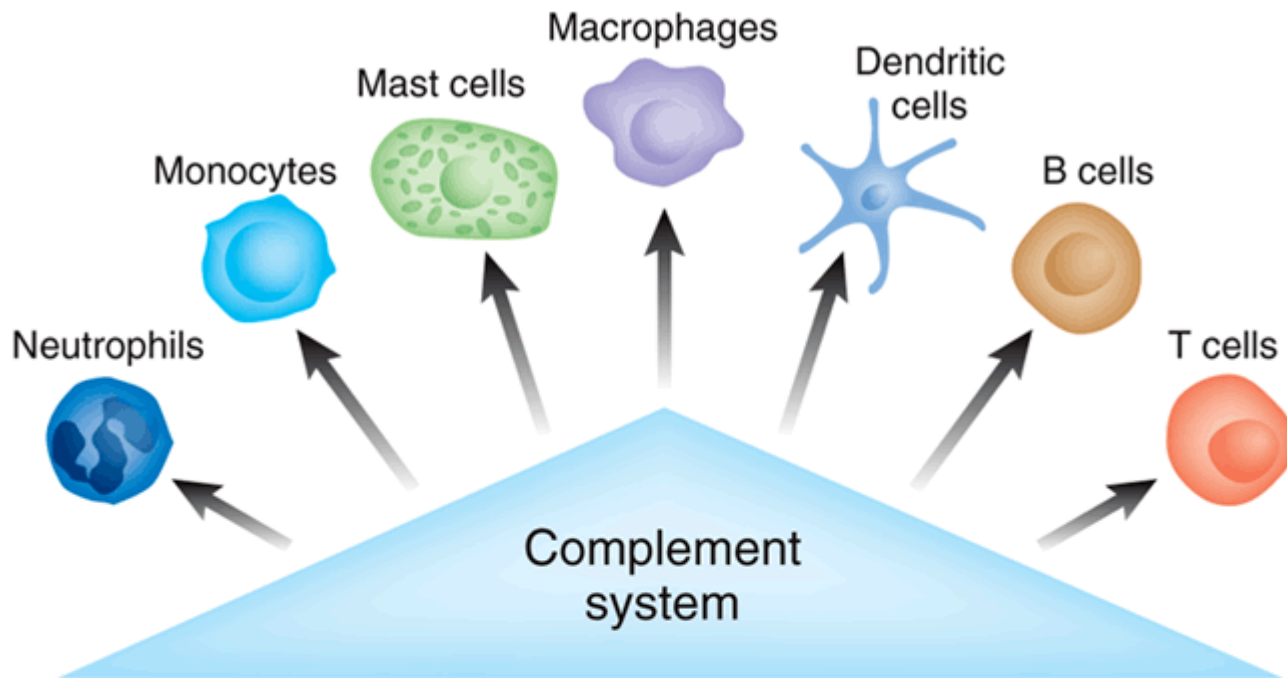
Цитокиновая
сеть

Бактерицид-
ные пептиды

Гуморальные
системы,
связанные с
воспалением

Система комплемента





Innate immunity

- Opsonization
- Lysis of pathogens
- Chemotaxis
- Inflammation
- Cell activation

Disposal system

- Clearance of immune complexes and apoptotic cells

Adaptive immunity

- Augmentation of antibody response
- Promotion of T-cell response
- Elimination of self-reactive B cells
- Enhancement of immunologic memory

Пути активации комплемента

- альтернативный
- лектиновый
- классический
- протеолитический

Активация системы комплемента осуществляется в три основных этапа (фазы):

- 1. запуск активации**
(происходит при участии факторов различной природы, не относящихся к системе комплемента);
- 2. формирование C3/C5-конвертаз**
- 3. лизис клеток-мишеней**

Факторы системы комплемента

Вырабатываются:

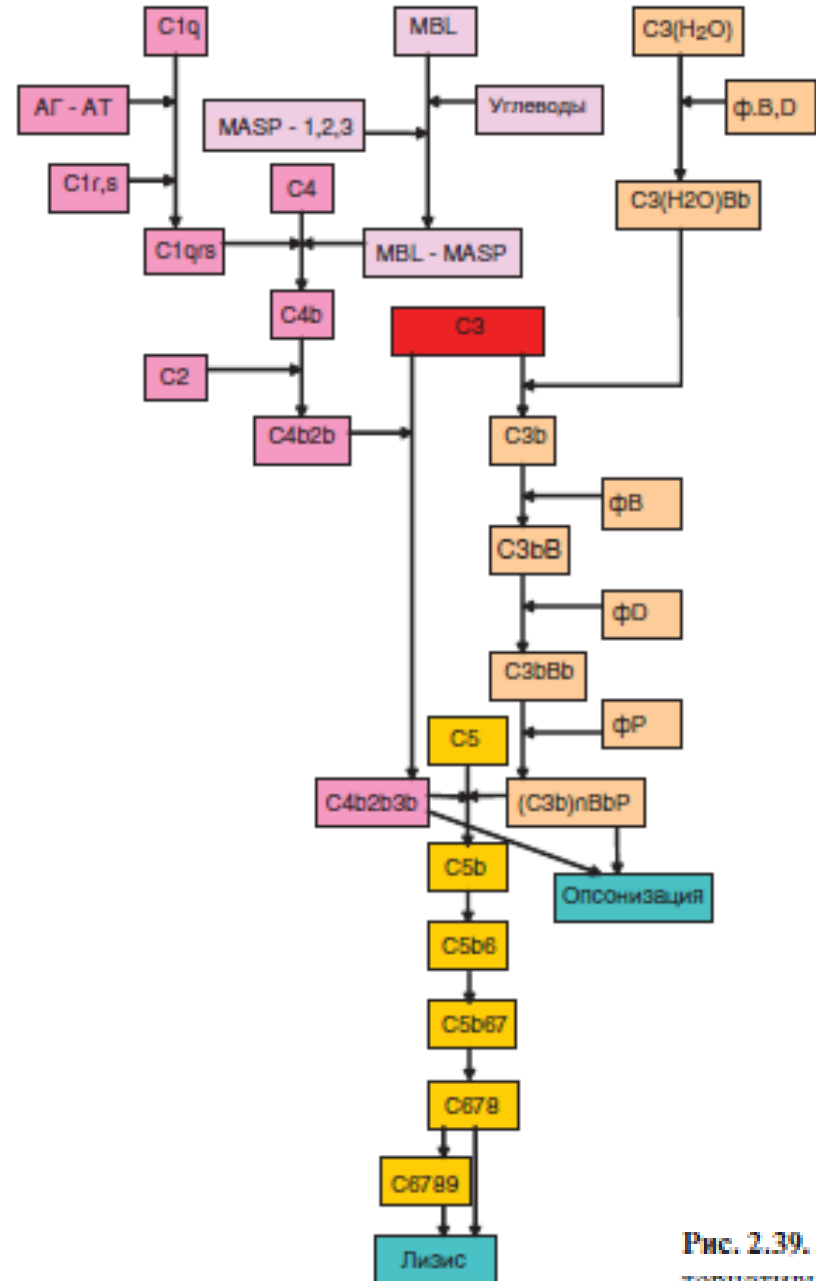
- гепатоцитами
- моноцитами/макрофагами
- клетками почечного эпителия
- эндотелиальными клетками
- нейтрофилами

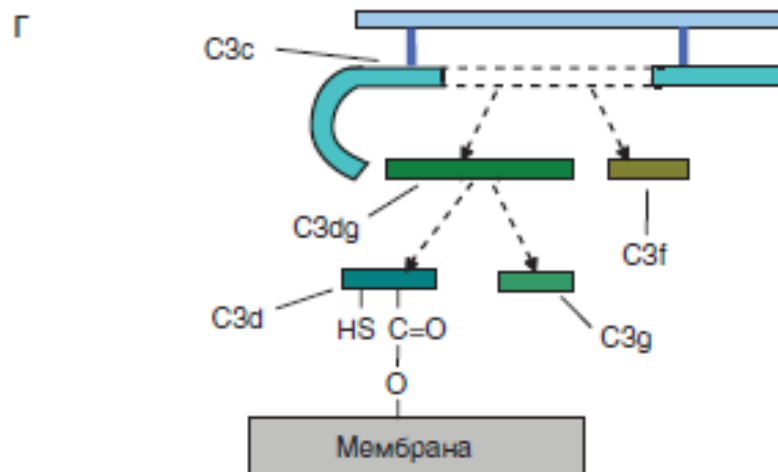
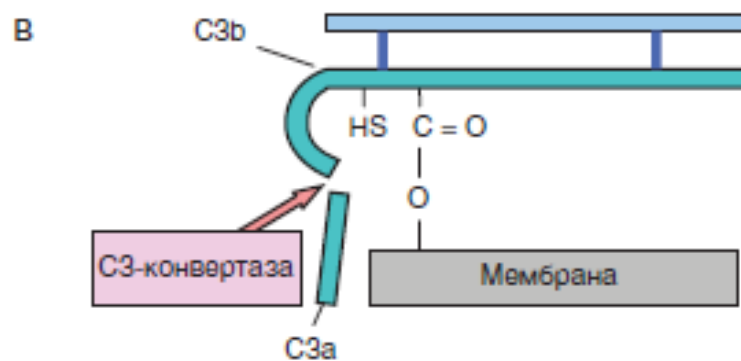
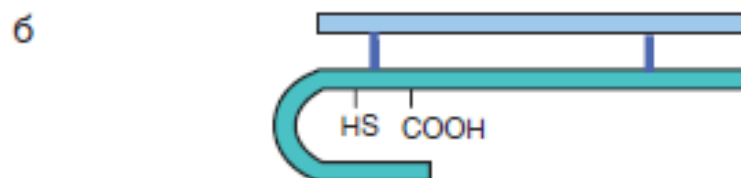
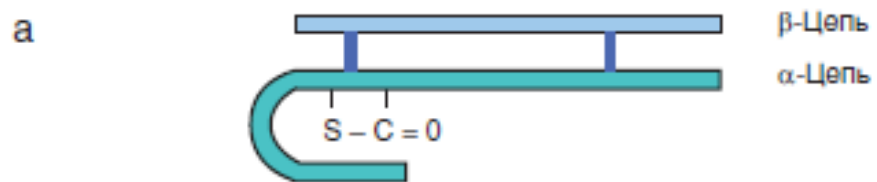
Под влиянием цитокинов (IFN γ , цитокины семейства IL-1) их секреция усиливается;

C3 и C4 содержат **тиоэфирную связь** между COOH-группой остатка глутаминовой кислоты и SH-группой цистеина. В молекуле C5 она утрачена в ходе филогенеза): В присутствии воды происходит гидролиз этой связи с восстановлением групп SH.

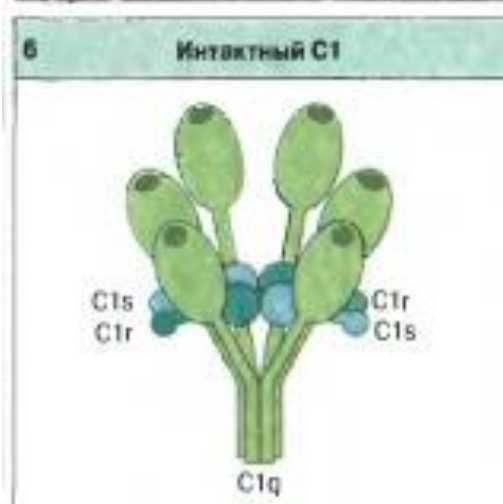
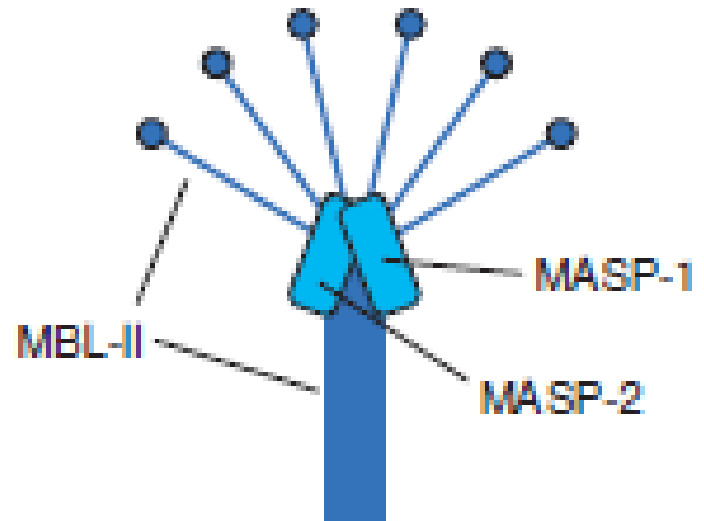
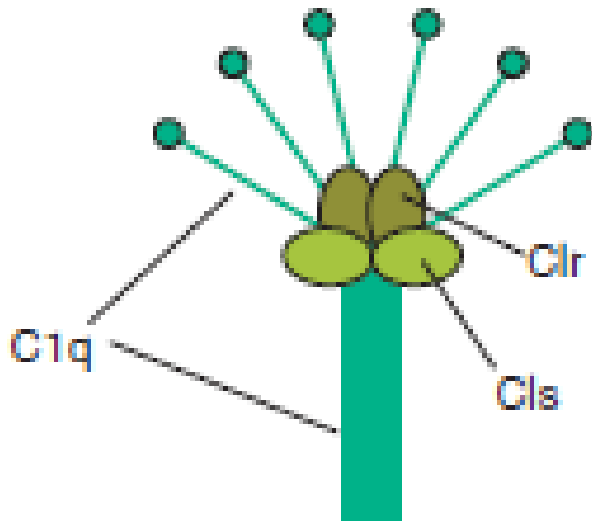


Рис. 2.39. Активация системы комплемента по классическому, лектиновому и альтернативному пути

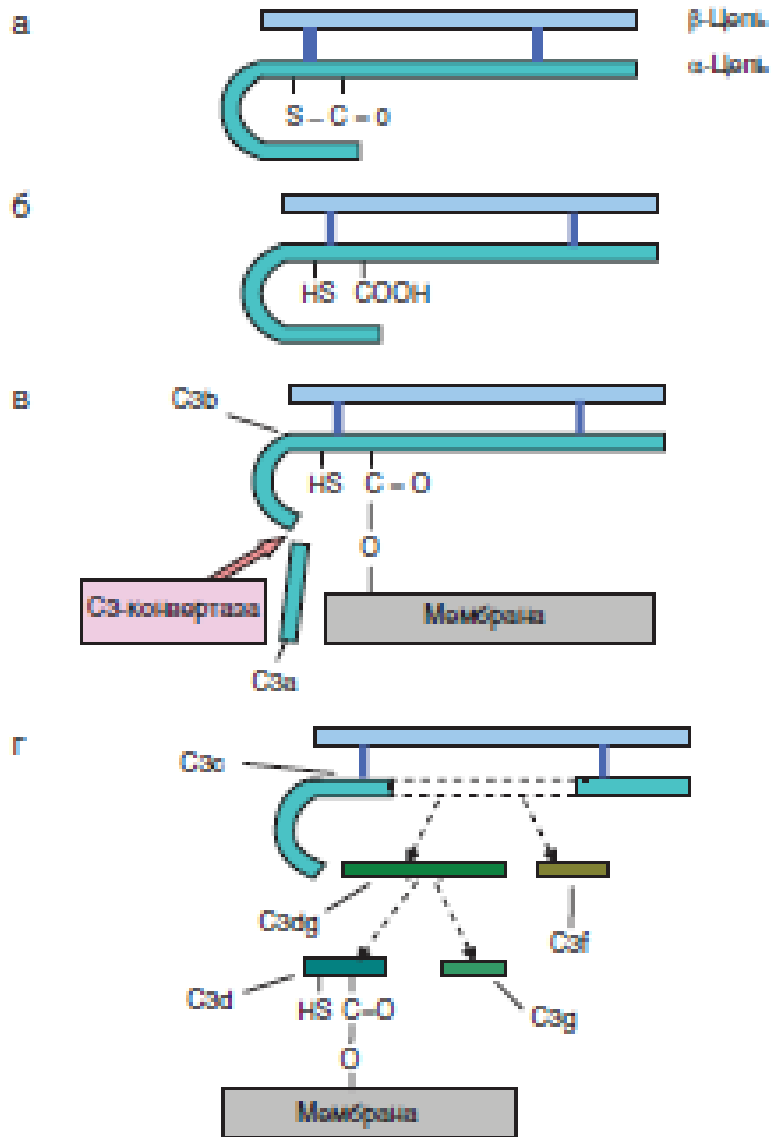




Пусковые молекулы классического и лектинового путей комплемента



Основная молекула системы комплемента — С3 (конвертаза)



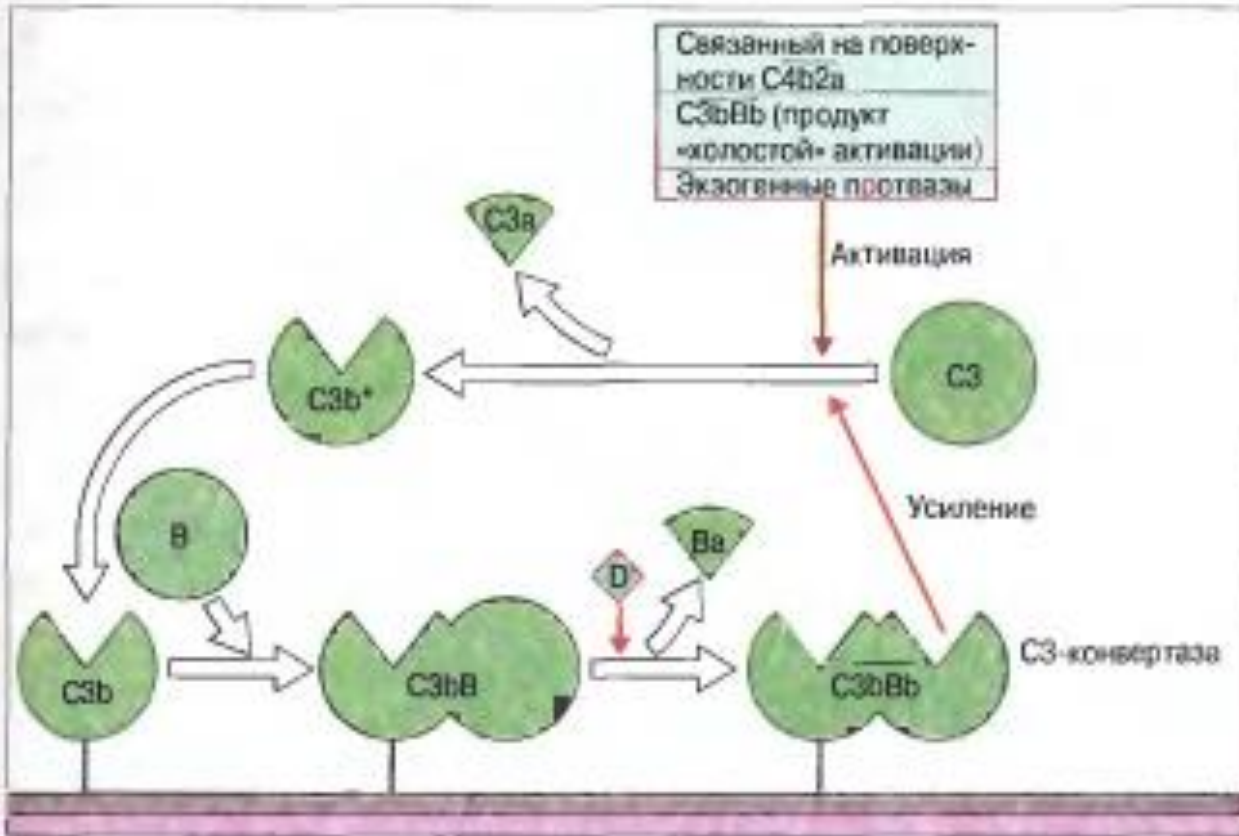
а — интактная молекула С3. В составе α-цепи есть экранированная тиоэфирная связь;

б — в определенных ситуациях тиоэфирная связь становится доступной для молекул воды и подвергается гидролизу;

в — при действии С3-конвертазы от α-цепи отщепляется фрагмент С3а, экранирующий тиоэфирную связь, впоследствии участвующую в образовании ковалентной связи с белками клеточной мембраны;

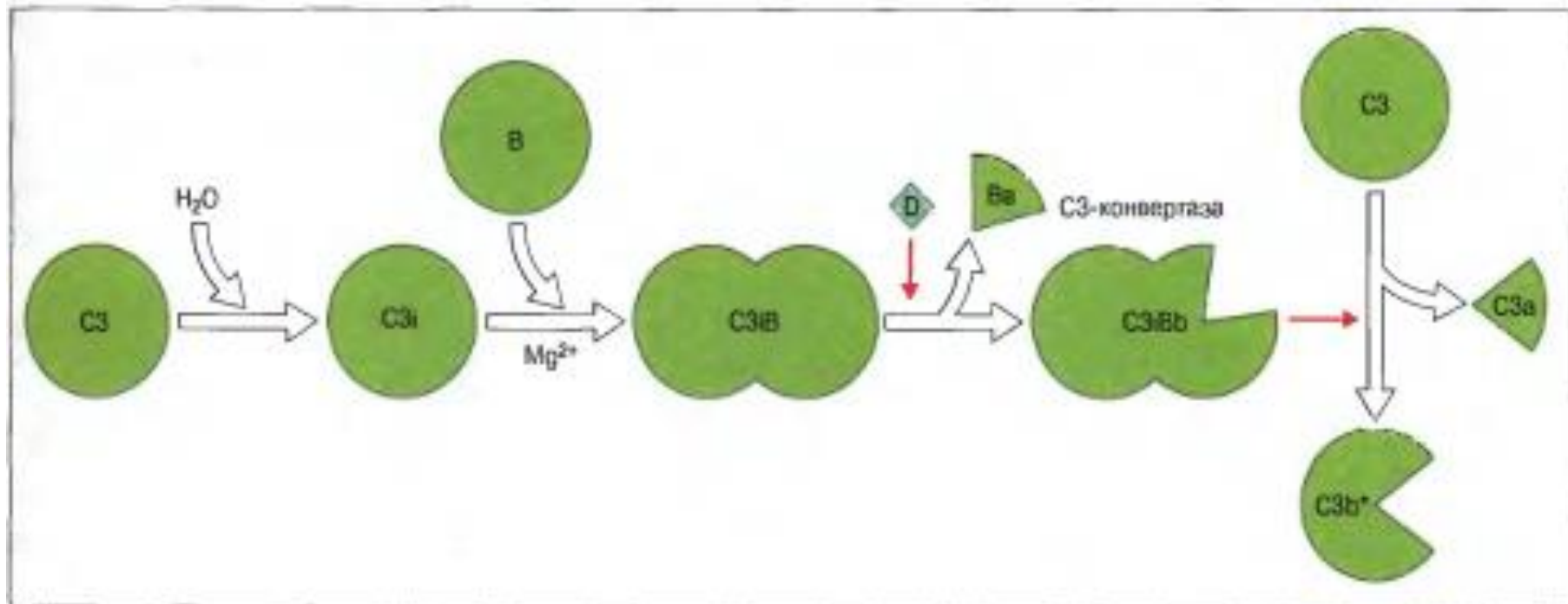
г — из фрагмента С3б под влиянием фактора I (с участием кофакторов) вырезаются фрагменты С3dg и С3f.

«Цикл усиления» активации C3



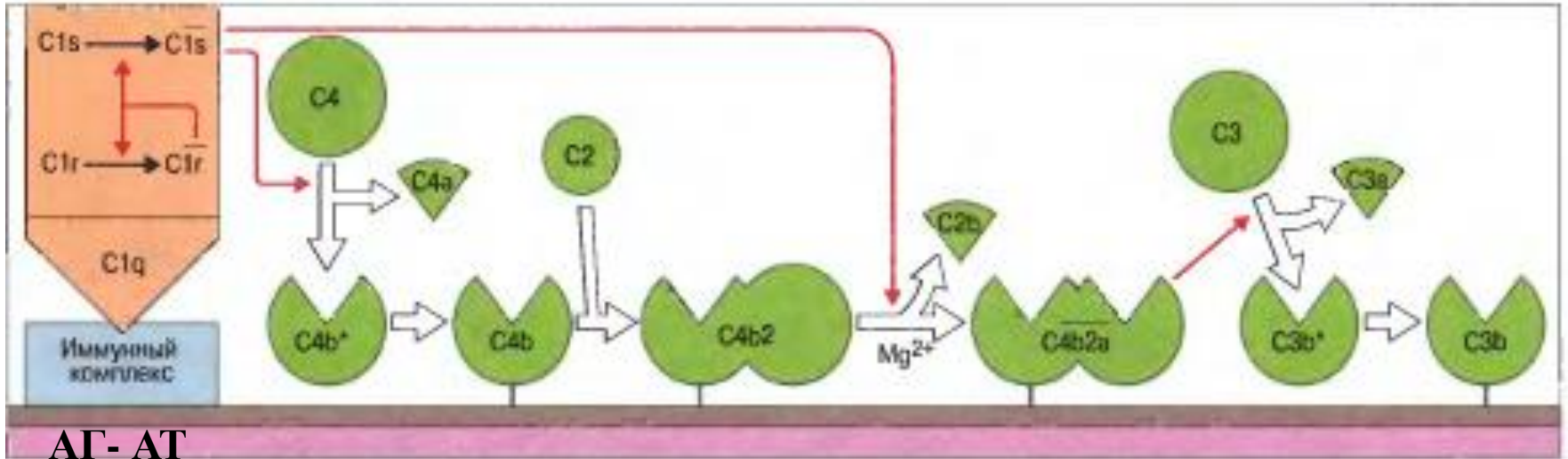
В стабилизации C-3 конвертазы участвует белок P (пропердин)

Активация комплемента по альтернативному пути



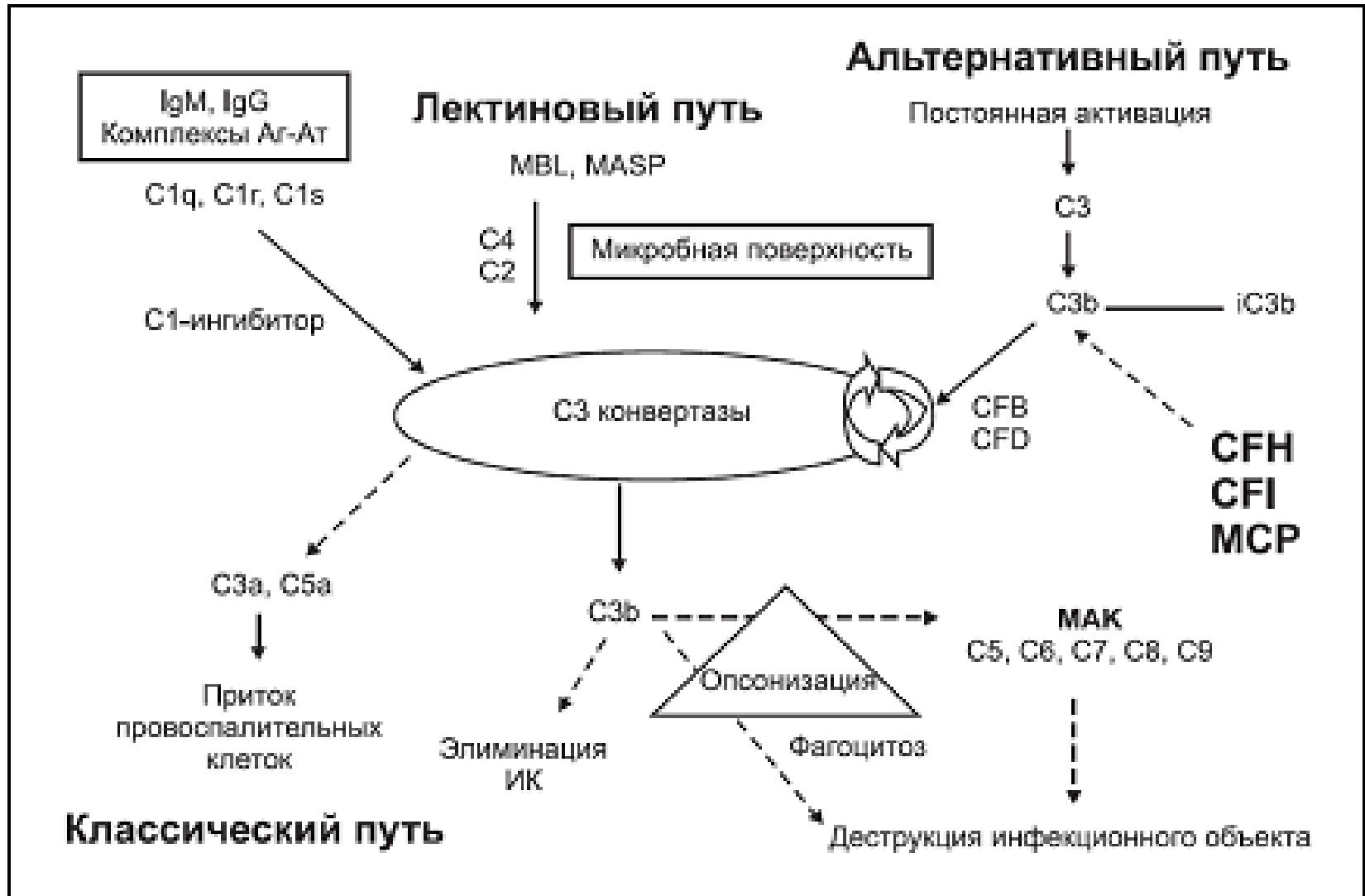
Активация комплемента по классическому пути

Классический путь активации комплемента



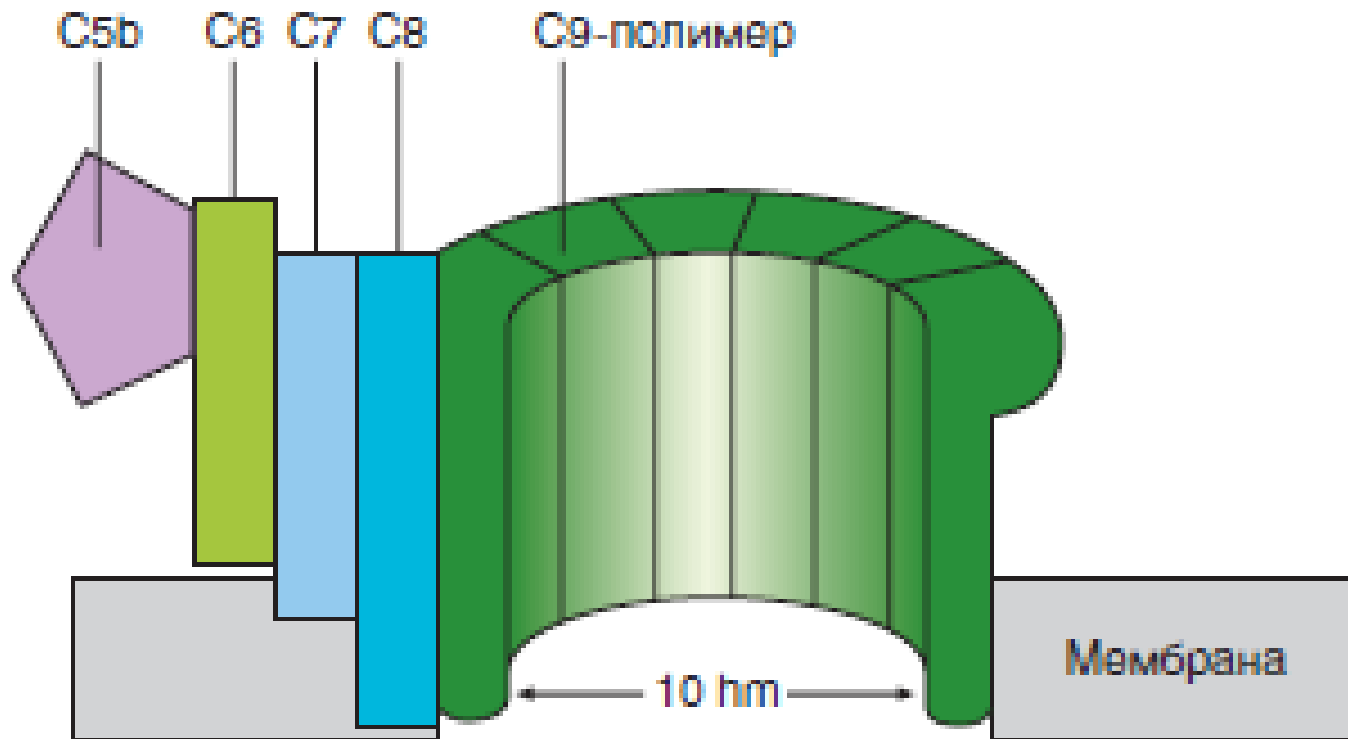
АГ-АТ

Активация комплемента по лектиновому пути





Литический комплекс комплемента



Функциональная активность белков системы комплемента

Функция	Белки
<p>Взаимодействие с комплексом антиген:антитело на поверхности чужеродной клетки</p> <p>Ферментативная активность по отношению к белкам системы комплемента</p> <p>Опсонины и белки, связанные с мембраной чужеродной клетки</p> <p>Медиаторы воспаления</p> <p>Белки, образующие поры в мембране чужеродных клеток</p>	<p>C1q</p> <p>C1r, C1s, C2b, Bb, D</p> <p>C4b, C3b</p> <p>C5a, C3a, C4a</p> <p>C5b, C6, C7, C8, C9</p>

Активаторы комплемента

	Иммуноглобулины	Микроорганизмы			Прочие
		вирусы	бактерии	прочие	
Классический путь	Комплексы IgM, IgG1, IgG2 или IgG3 с антигеном	Ретровирусы мыши, вирус везикулярного стоматита	–	Микоплазмы	Полианионы, в частности связанные с катионами, PO_4^{3-} (ДНК, липид А, кардиолипин), SO_4^{2-} (декстрансульфат, гепарин, хондроитинсульфат)
Лектиновый путь			Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии		Биополимеры с многочисленными концевыми остатками маннозы
Альтернативный путь	Комплексы IgG, IgA или IgE с антигеном (менее эффективны, чем при активации по классическому пути)	Клетки, инфицированные некоторыми вирусами (например, вирусом Эпштейна–Барр)	Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии	Трипаносомы, лейшмании, многие грибы	Декстрансульфат, гетерологичные эритроциты, полисахариды (например, агароза).

Рис. 4.3

В таблице перечислены основные активаторы комплемента по классическому, лектиновому и альтернативному механизмам.

Сопоставление классического и альтернативного путей активации комплемента



. Белки острой фазы воспаления.

Пентраксины

Транспортные
белки

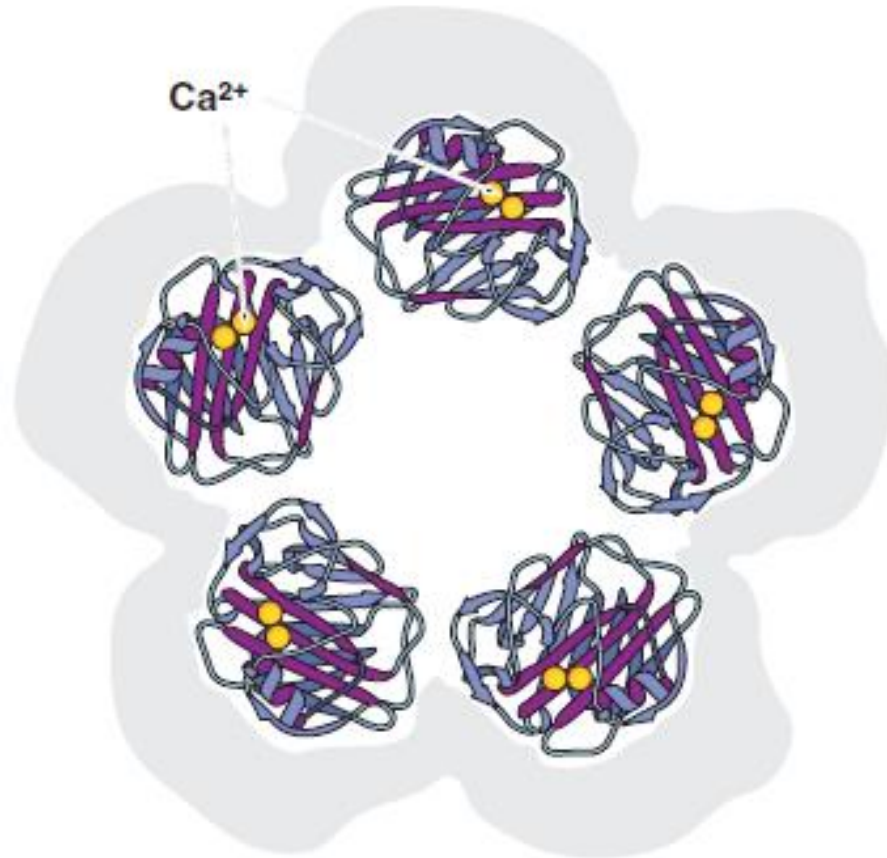
Протеазы

Ингибиторы
протеаз

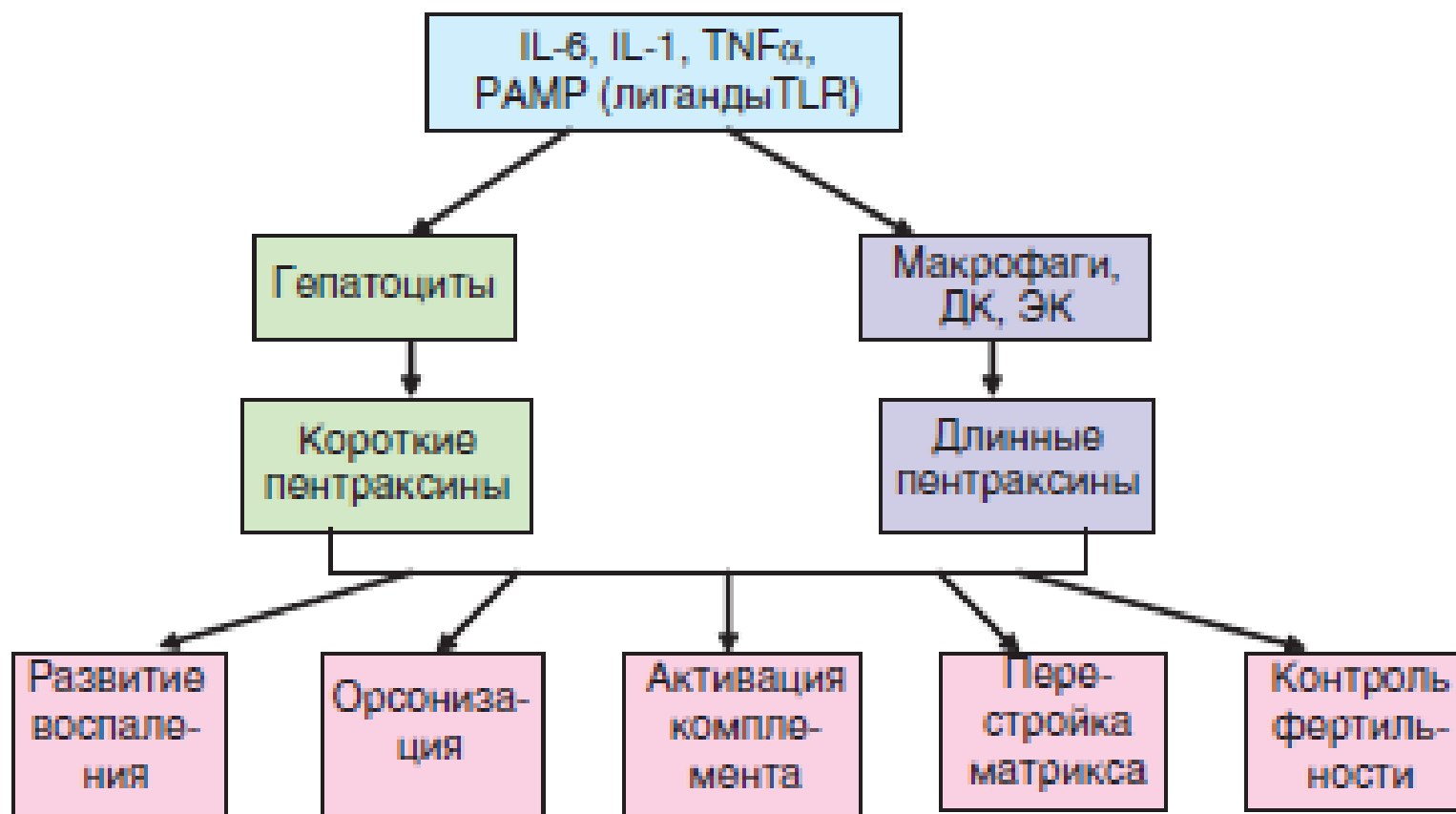
Компоненты
комплемента

Факторы свер-
тывания крови

Пентраксины

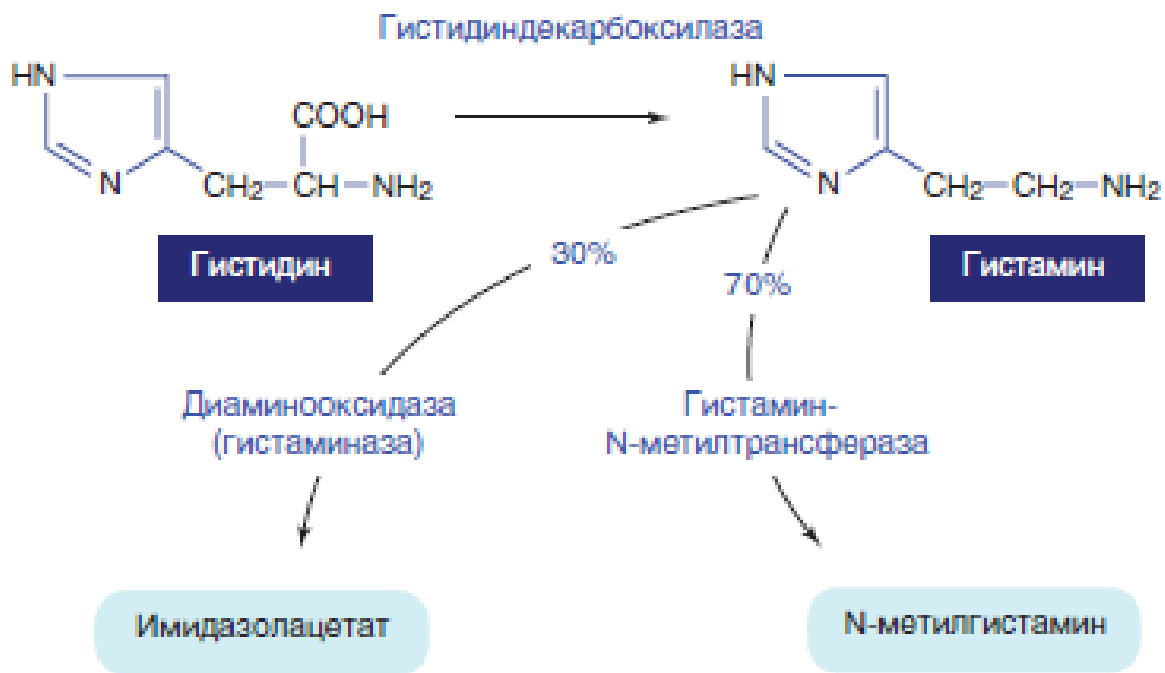


Происхождение и функции пентраксинов

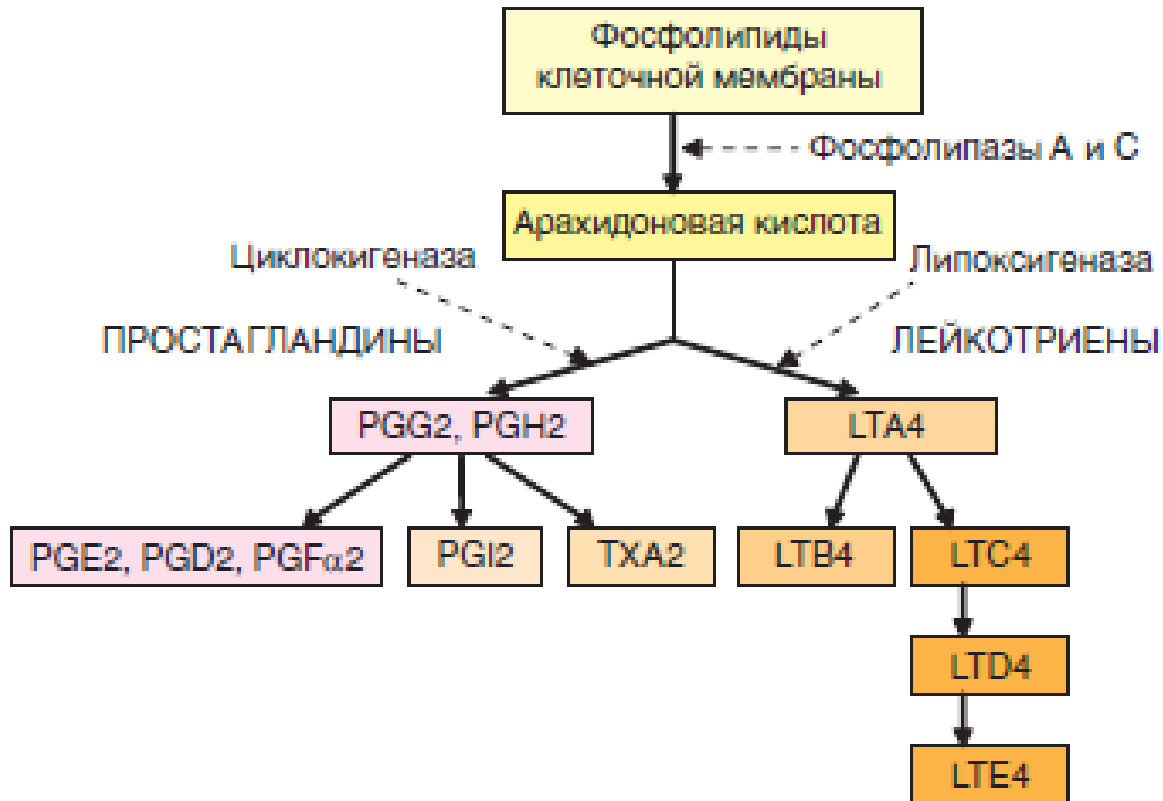


Биогенные амины

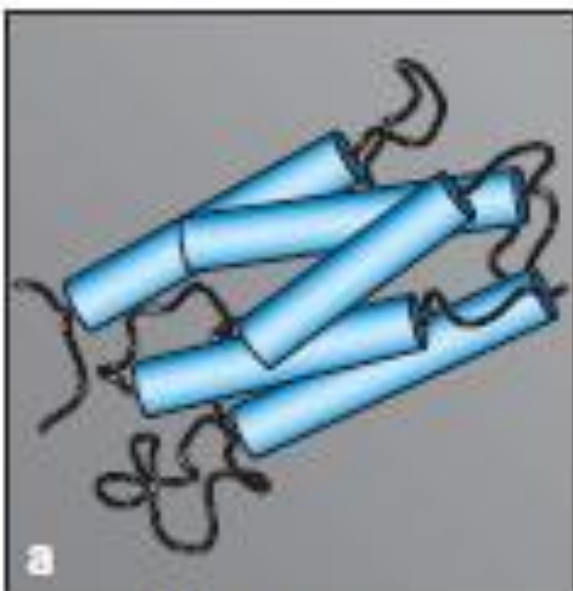
Гистамин и серотонин



Липидные медиаторы. Эйкозаноиды



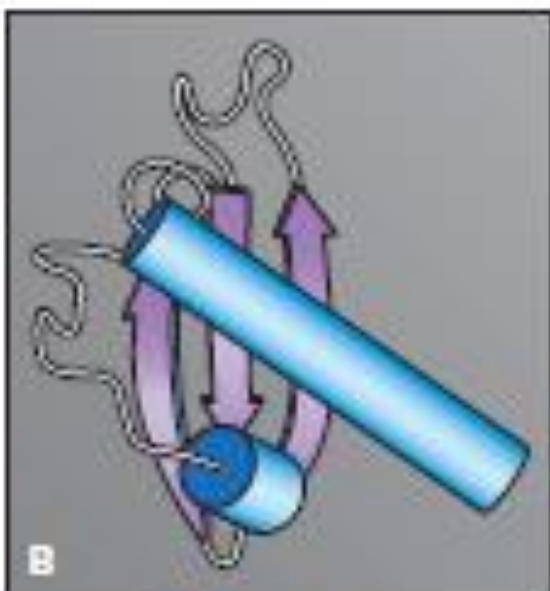
Метаболизм арахидоновой кислоты



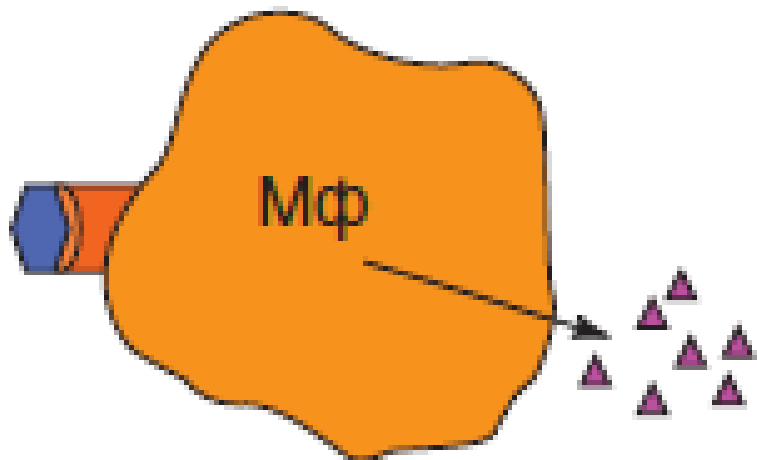
Молекулы с преобладанием α -спирали
IL-4



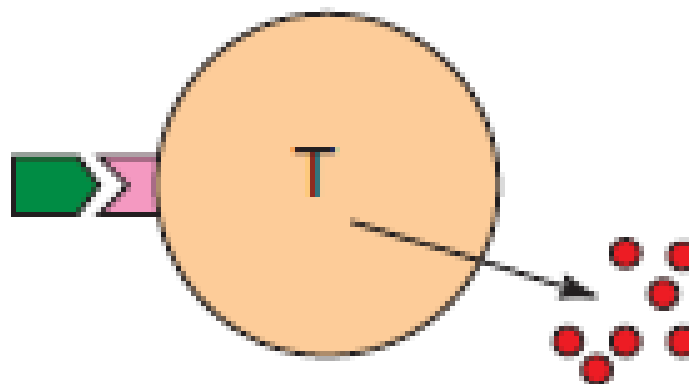
Молекулы с преобладанием β -слоев (β -сендвич)
TNF α



Молекулы, содержащие α -спираль и β -слои
IL-8



Активация патогенами через рецепторы



Активация антигеном через TCR

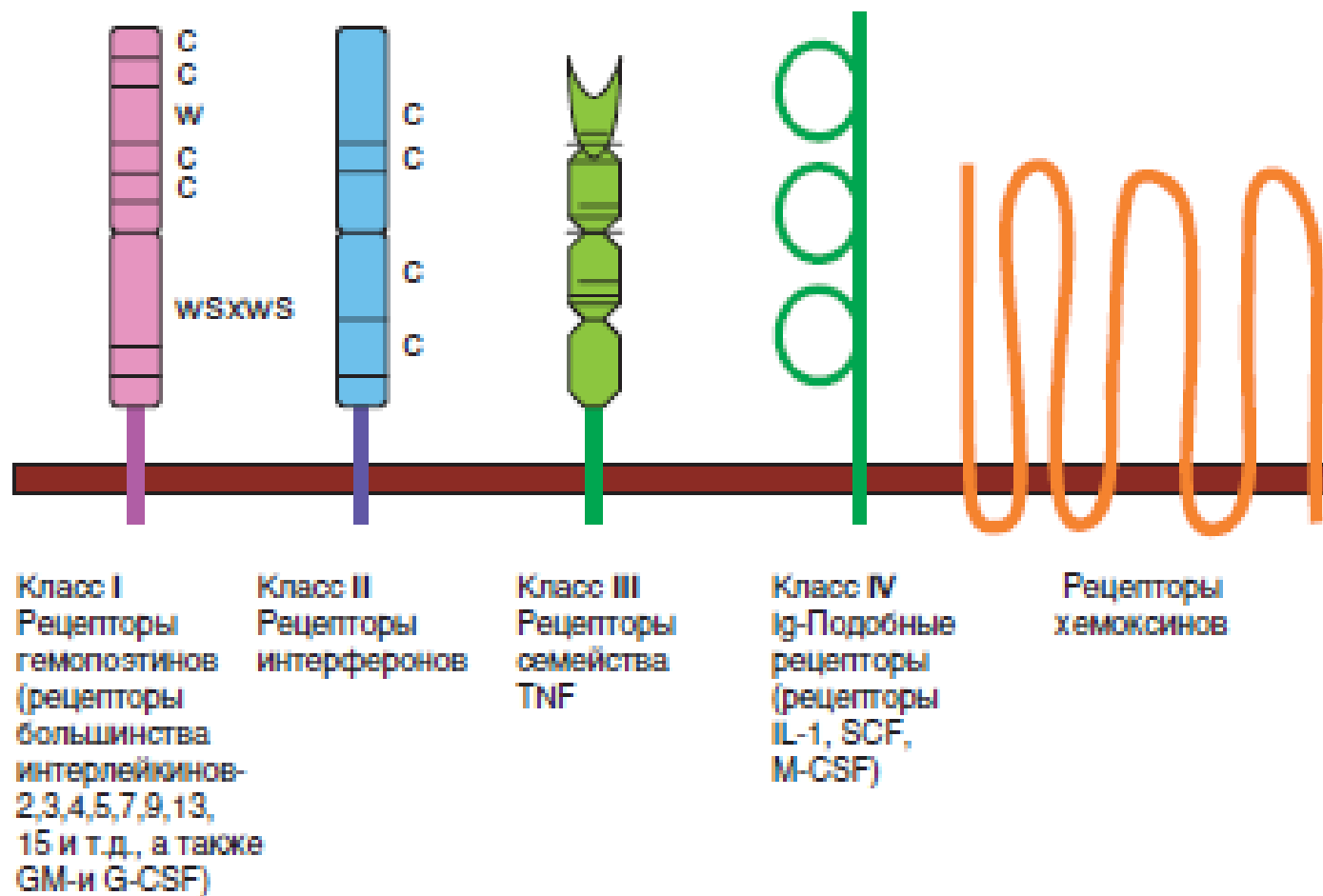


Рис. 2.50. Основные типы цитокиновых рецепторов

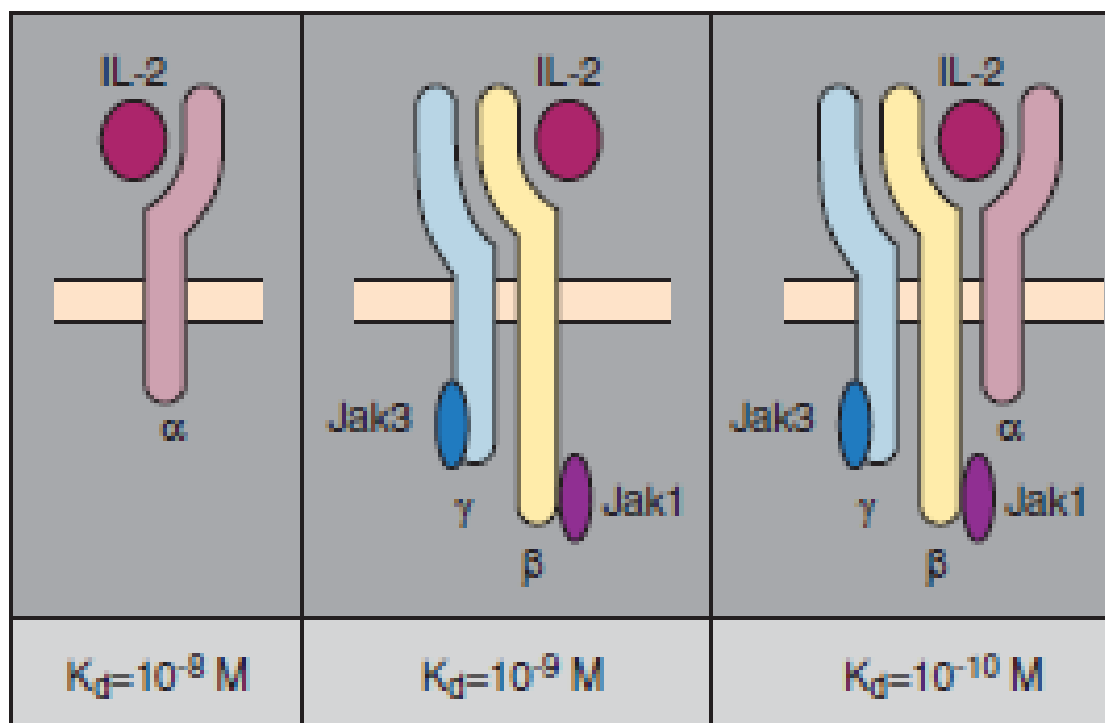
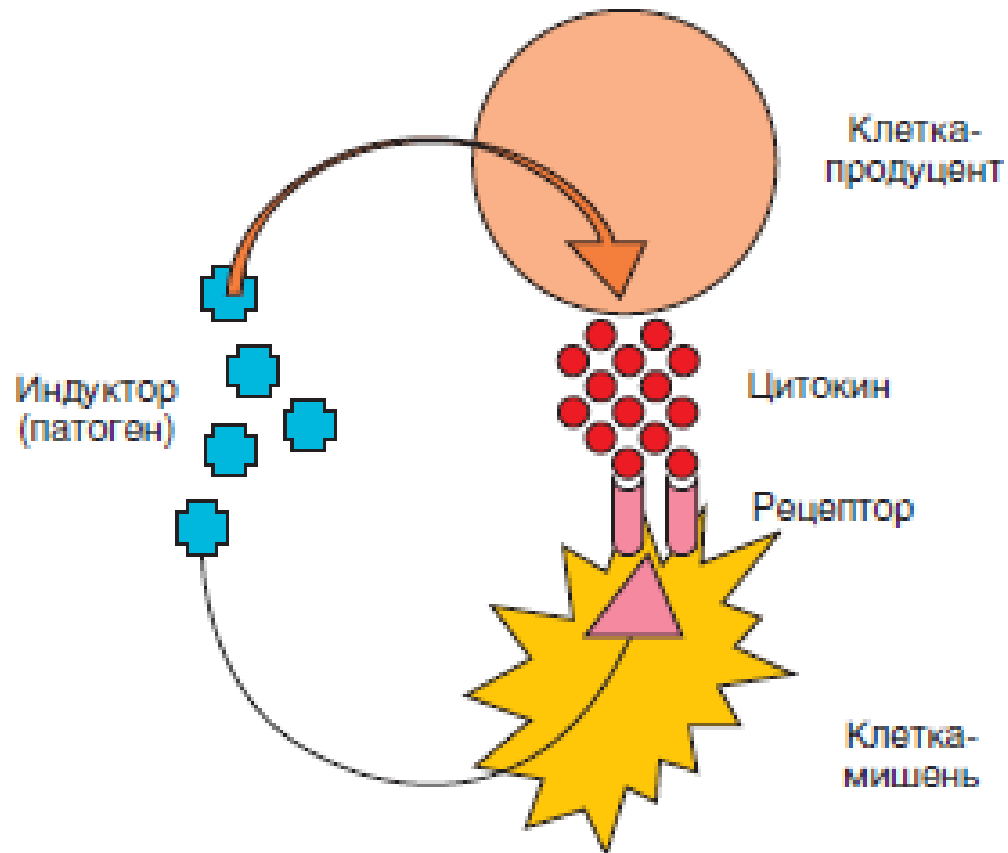
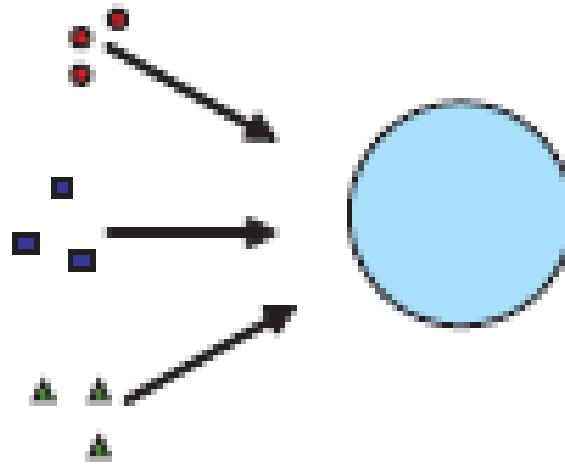


Рис. 2.51. Разновидности рецепторов для IL-2. Связь аффинности с субъединичным составом. Указаны цепи (α , β , γ), лиганд (IL-2) и Jak-киназы, связанные с полипептидными цепями

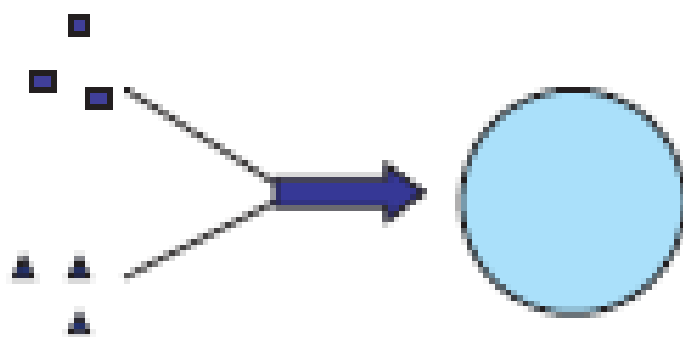
Локальность воздействия



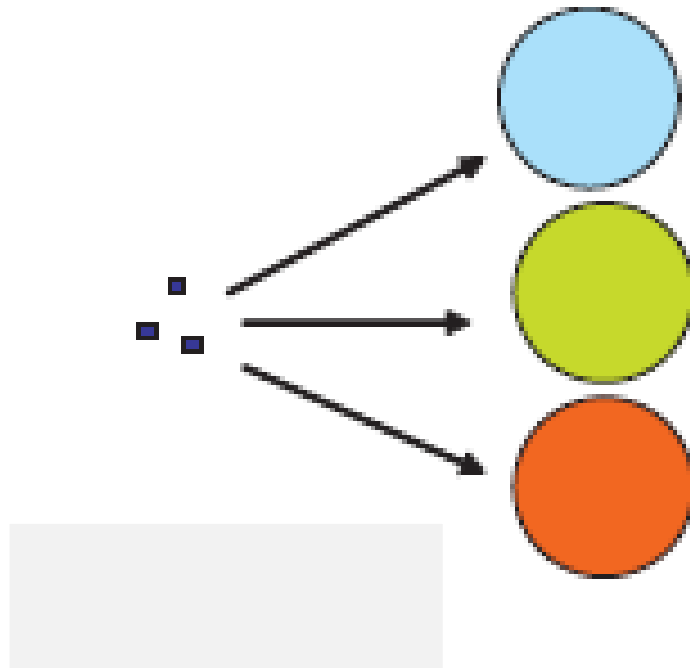
Избыточность



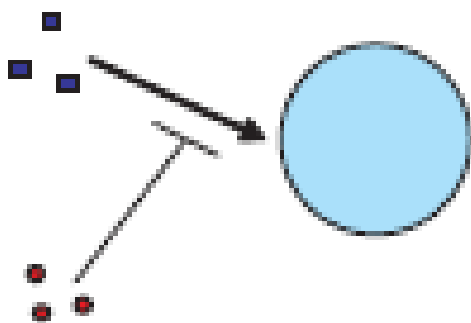
Синергизм



Плейотропность



АНТАГОНИЗМ



Цитокины и их рецепторы

TNF α



IL-1



IL-6



1- κ B (распад- κ B)

1- κ B

NF- κ B

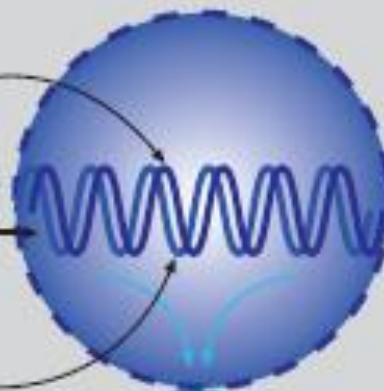
(фосфорилирование NF-IL6)

NF-IL6

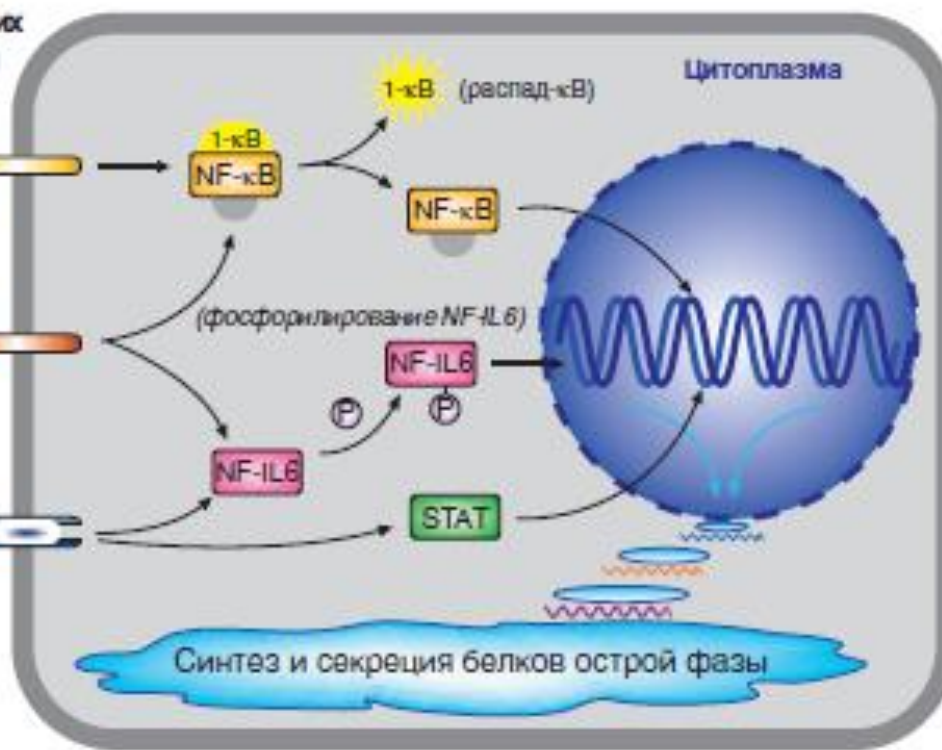
NF-IL6

STAT

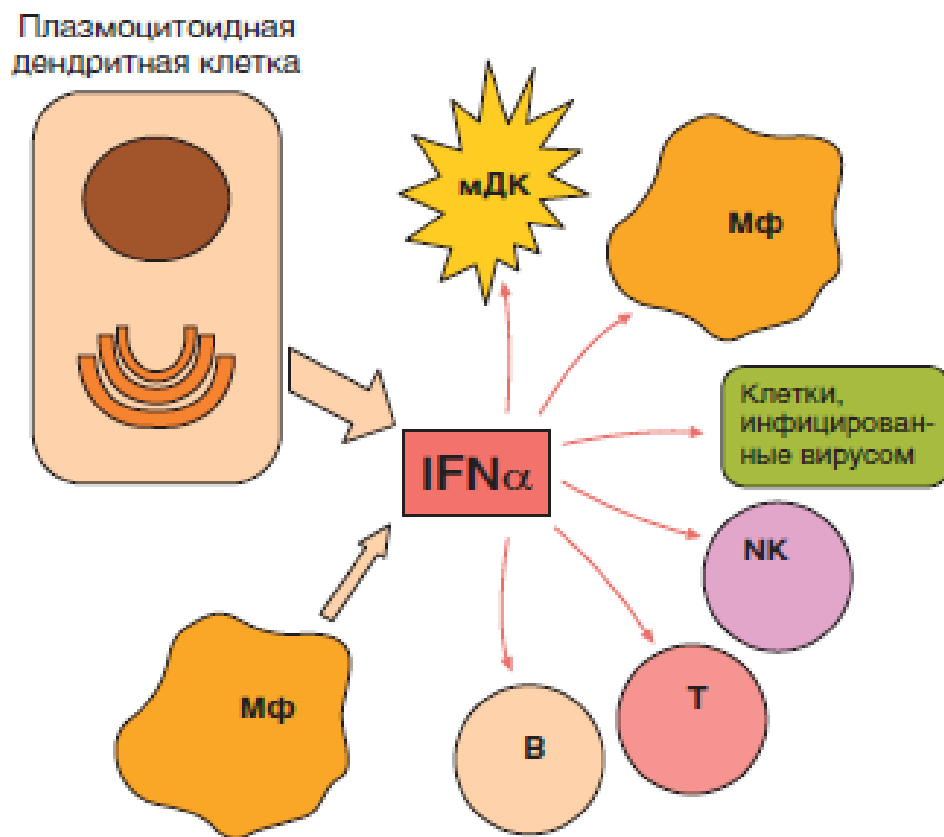
Цитоплазма



Синтез и секреция белков острой фазы



Интерфероны



Основные клетки-продуценты и клетки-мишени интерферона α

Механизмы прямого противовирусного действия интерферонов I типа

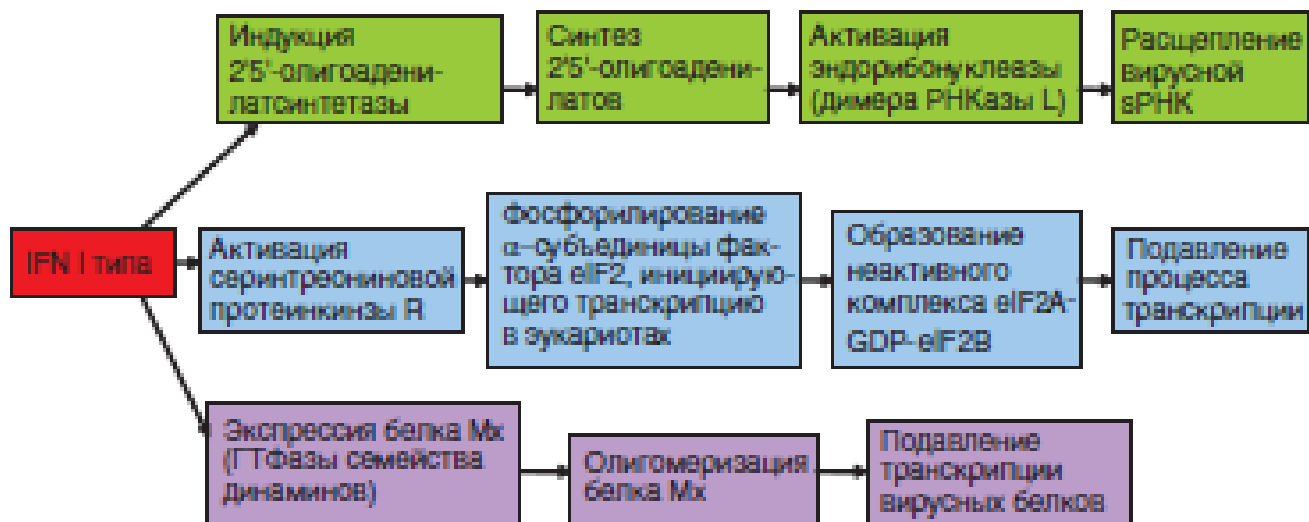


Рис. 2.58. Механизмы прямого противовирусного действия интерферонов I типа

Основные клетки-продуценты и клетки-мишени IFN γ

