

**Клеточные факторы врождённого
иммунитета.
Фагоцитоз и его стадии**

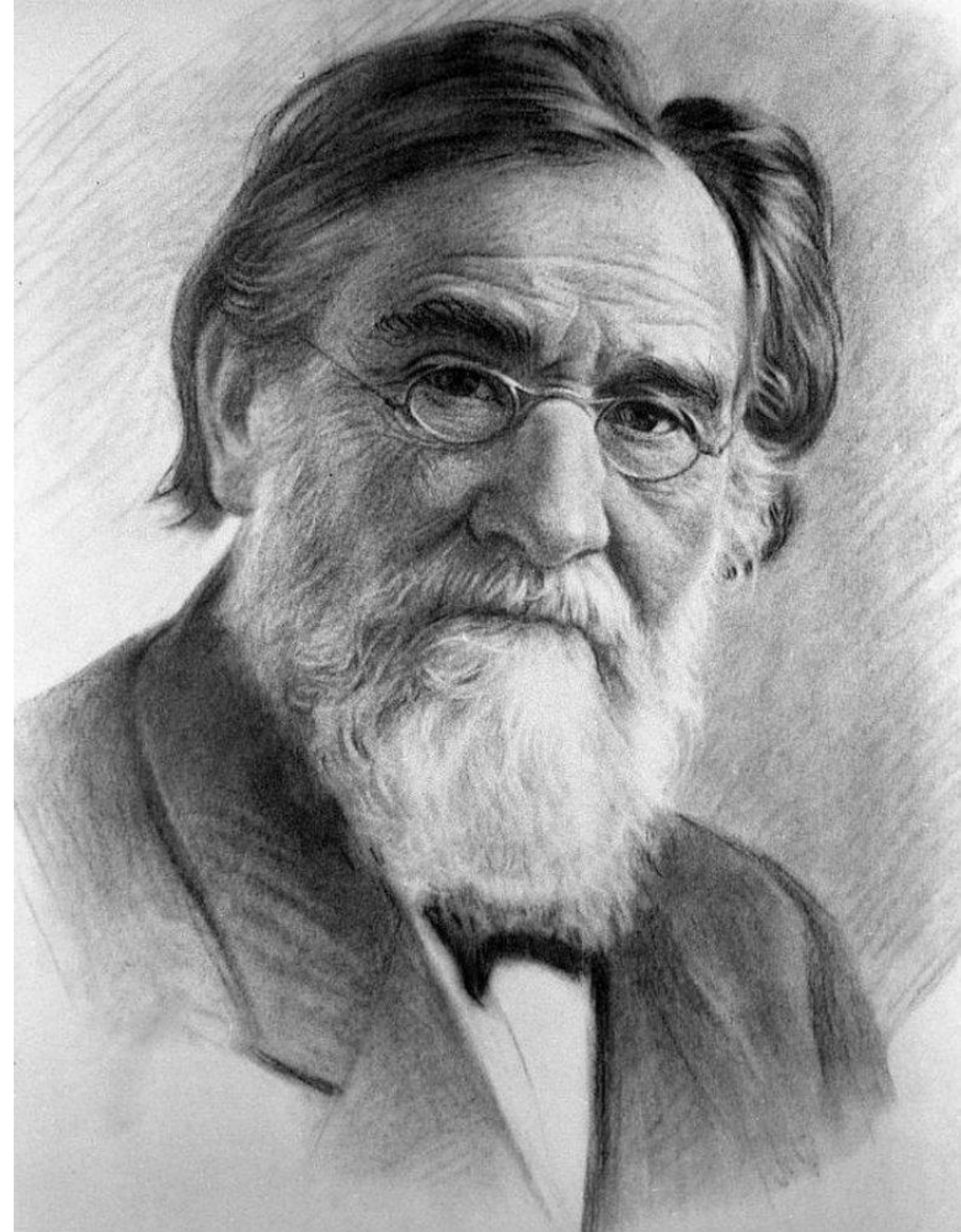
План занятия

- Клеточные факторы и определение фагоцитоза
- Виды и функции фагоцитирующих клеток
- Основные этапы фагоцитарной реакции
- Компоненты: рецепторы фагоцитов
- Молекулы адгезии: селектины, интегрины и хемокины
- Демонстрация фагоцитоза

Клеточные факторы

- Клеточные факторы – это молекулярные компоненты ряда специализированных клеток, а также выделяемые ими биологические вещества. Такие клетки обладают внутриклеточным киллингом или фагоцитозом.
- Фагоцитоз осуществляют полиморфно-ядерные лейкоциты и мононуклеарные фагоциты (профессиональные фагоциты). Нейтрофилы и мононуклеарные фагоциты (тканевые макрофаги и их предшественники моноциты, промоноциты и монобласты) имеют общее миелоидное происхождение из стволовой кроветворной клетки, но различаются рядом свойств.

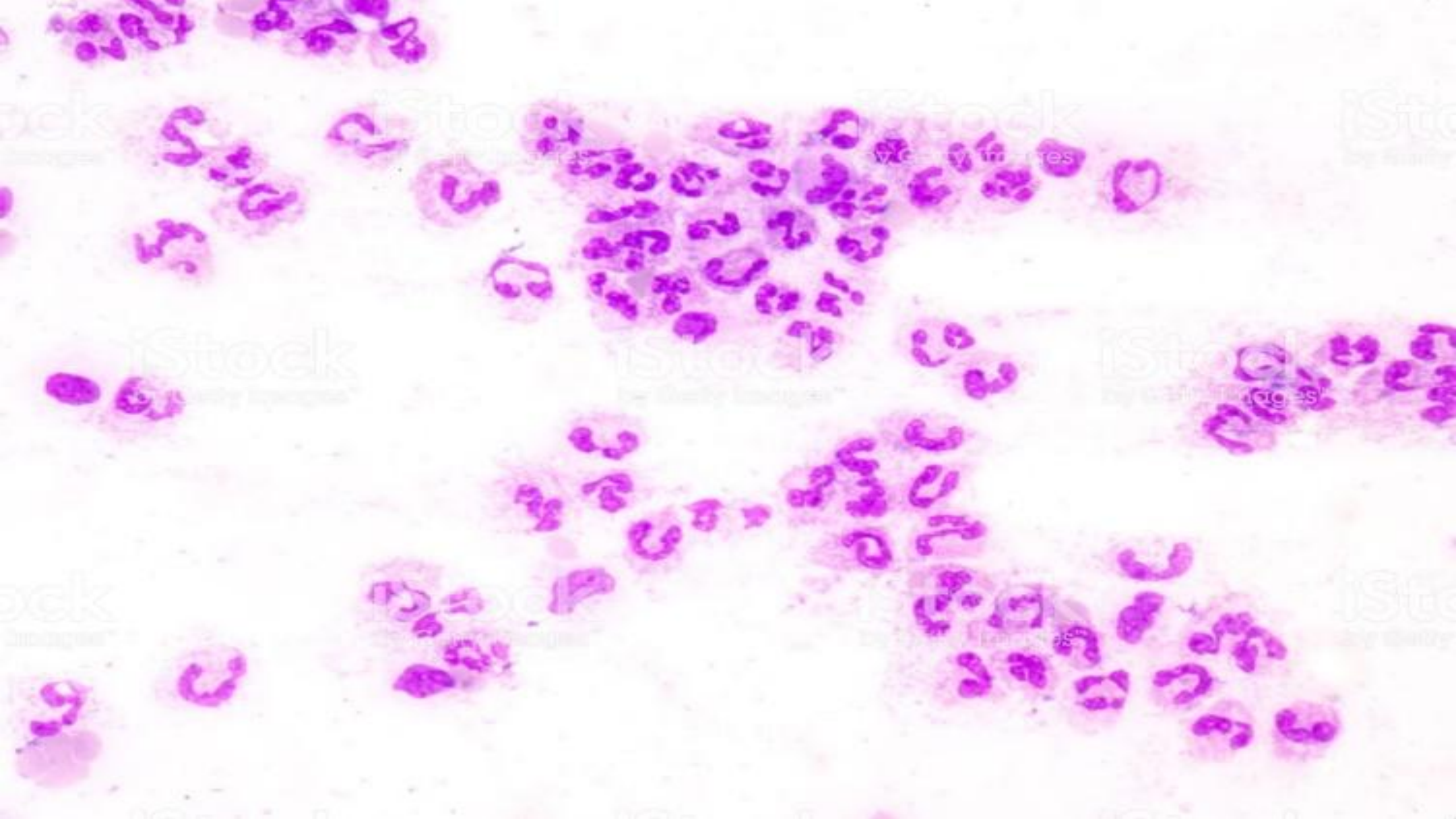
Фагоцитоз — процесс поглощения и переваривания инородных частиц. Является одним из видов эндоцитоза и пиноцитоза. Явление фагоцитоза впервые открыл в 1883 г. И.И. Мечников. За объяснение и демонстрацию фагоцитоза был удостоен в 1909 г. Нобелевской премии.



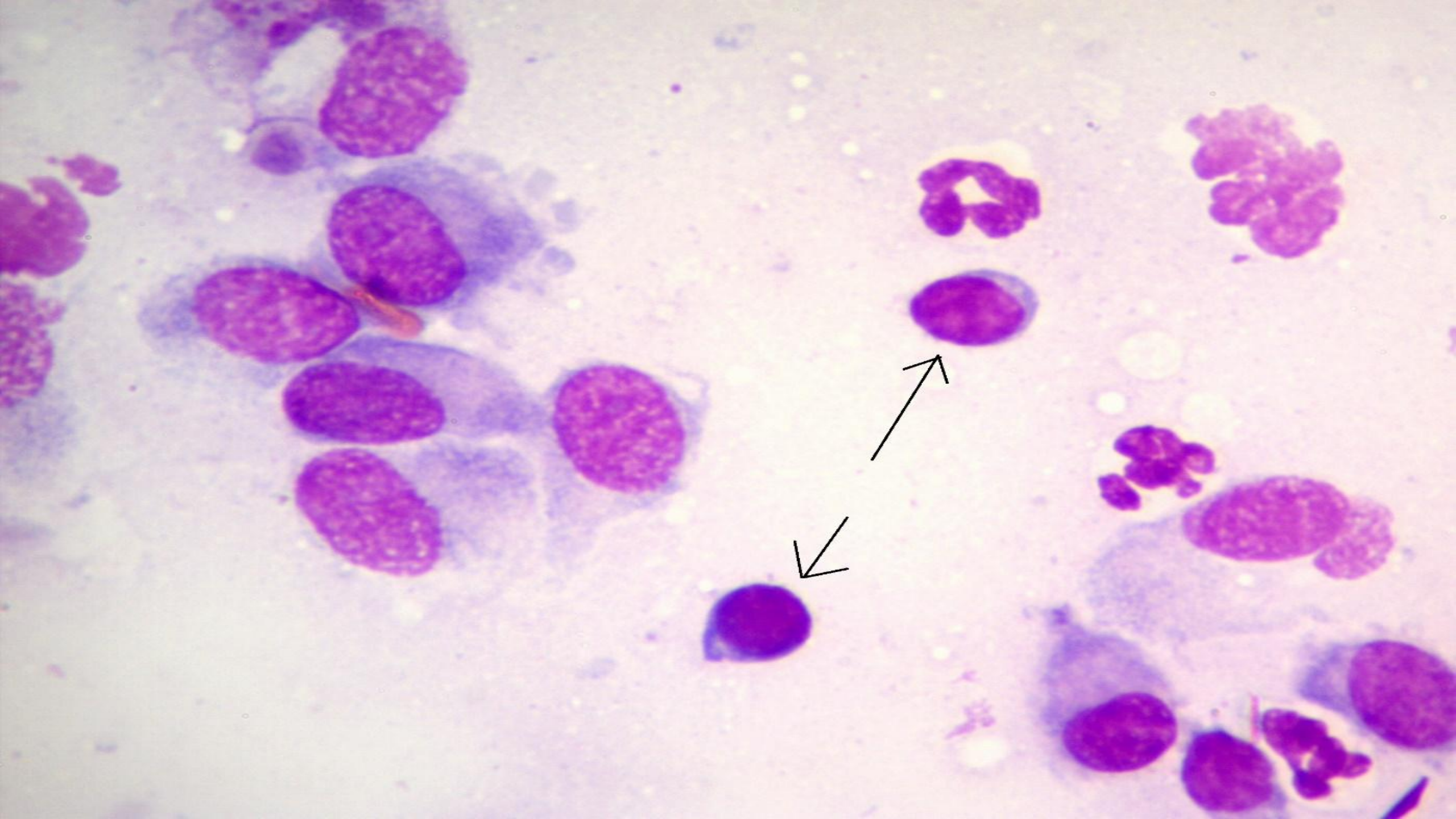
Виды фагоцитов

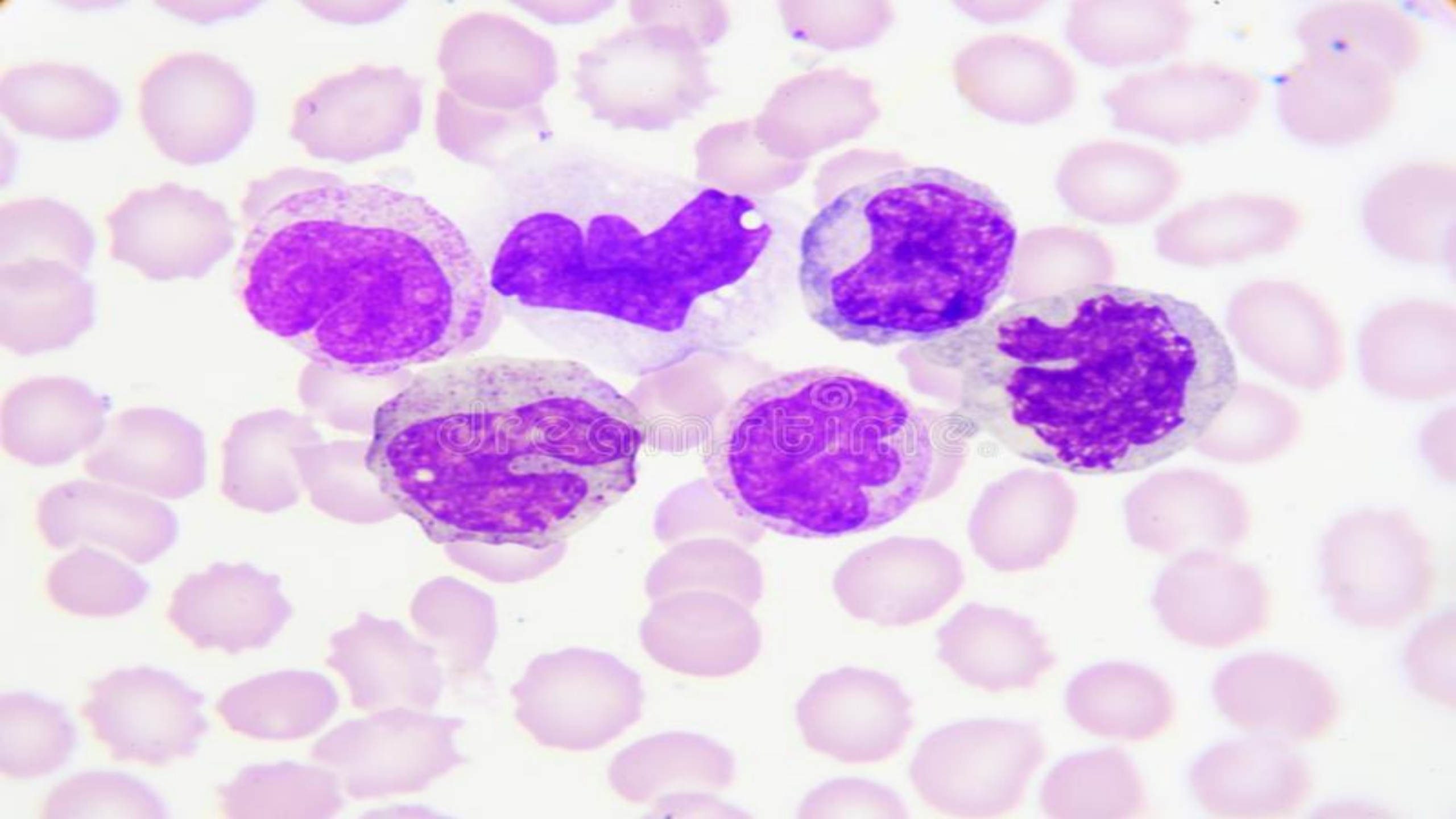
- Нейтрофилы (палочко- и сегментоядерные)
- Мононуклеарные лейкоциты (промоноциты, моноциты и тканевые макрофаги)
- Эозинофилы
- Базофилы
- Дендритные клетки (ДК)

- **Нейтрофилы (15 суток)** (палочко- и сегментоядерные) – многочисленная, способная к передвижению популяция фагоцитов, созревание которых начинается и заканчивается в ККМ. 70% всех нейтрофилов существуют как резерв, а под действием биологических медиаторов могут перемещаться через кровь в патологический очаг (органы и ткани) и развивать острый воспалительный ответ, где и погибают.

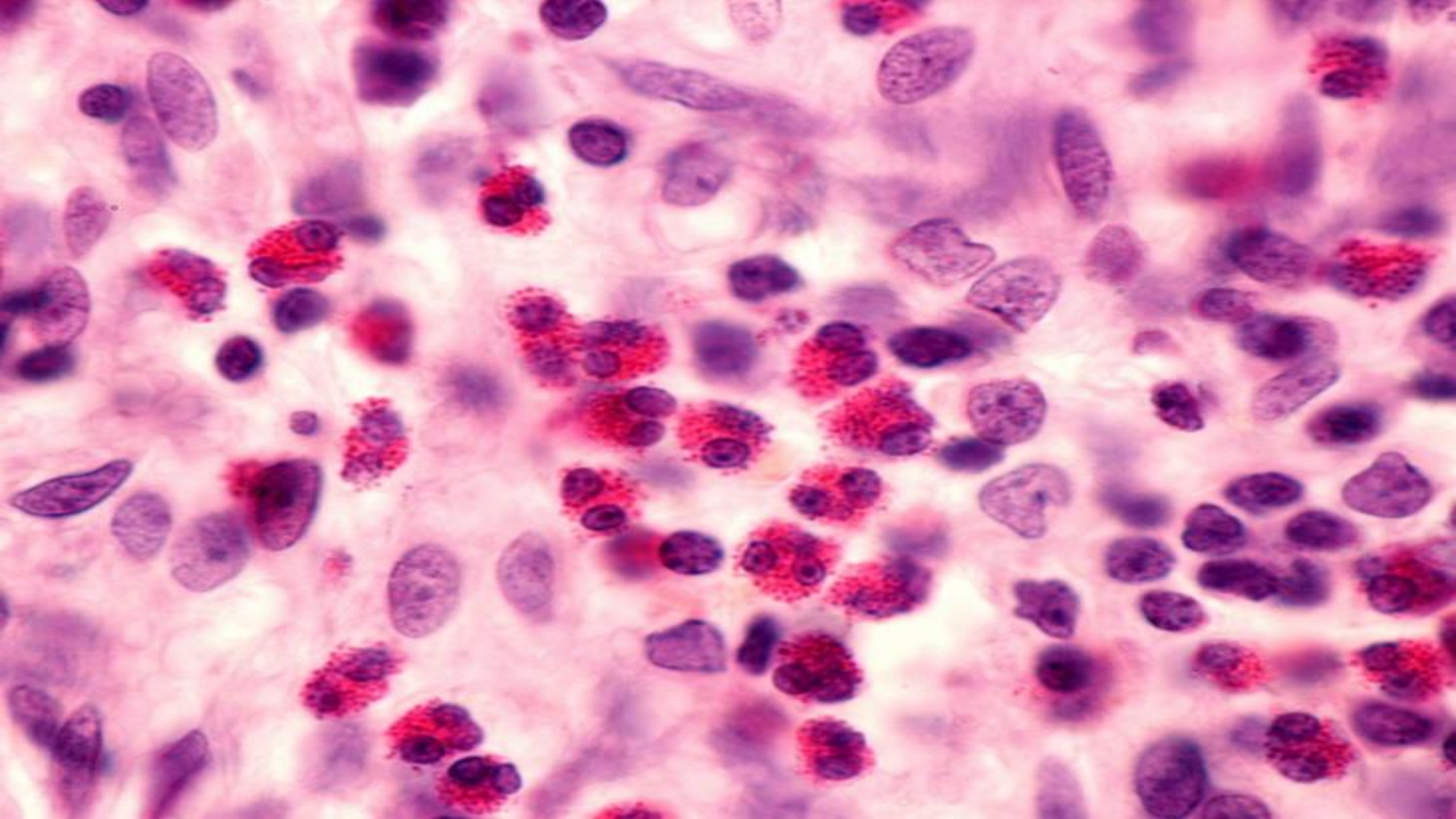


- **Мононуклеарные лейкоциты (40-60 суток)** (промоноциты, моноциты и тканевые макрофаги). Самый крупный вид лейкоцитов в крови с большой цитоплазмой, в которой много лизосом. Состоят из одного полиморфного рыхлого ядра бобовидной формы. Эти клетки являются самыми активными фагоцитами среди остальных. Моноциты ещё незрелые клетки, но попадая в ткани через кровь, созревают в тканевые макрофаги.

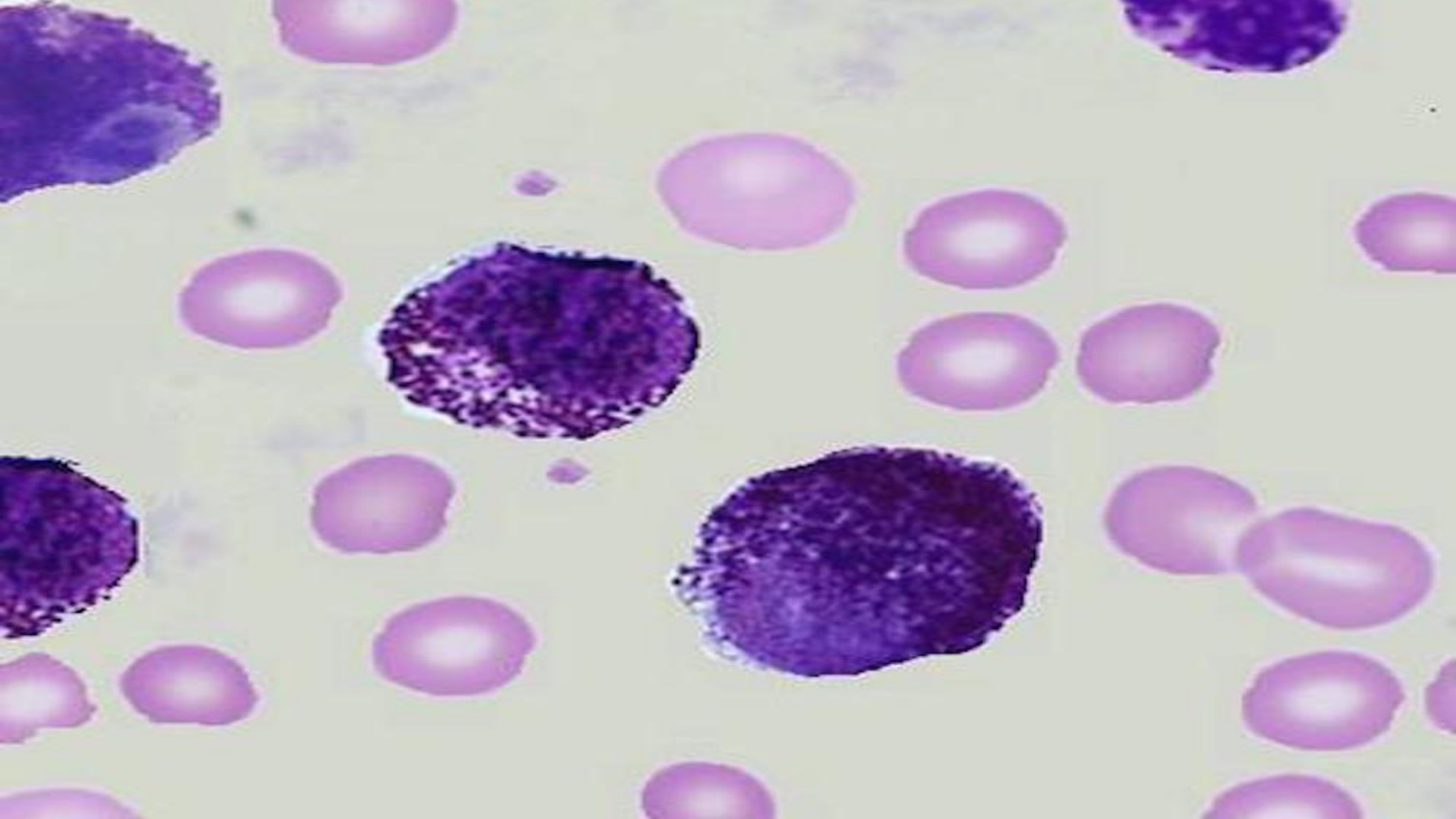




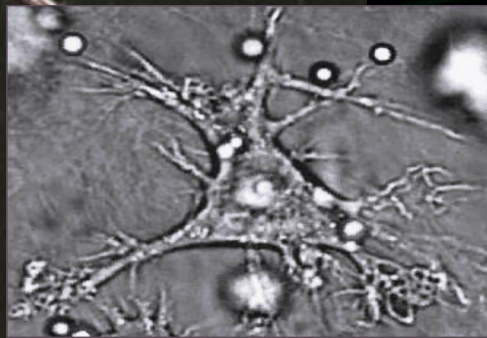
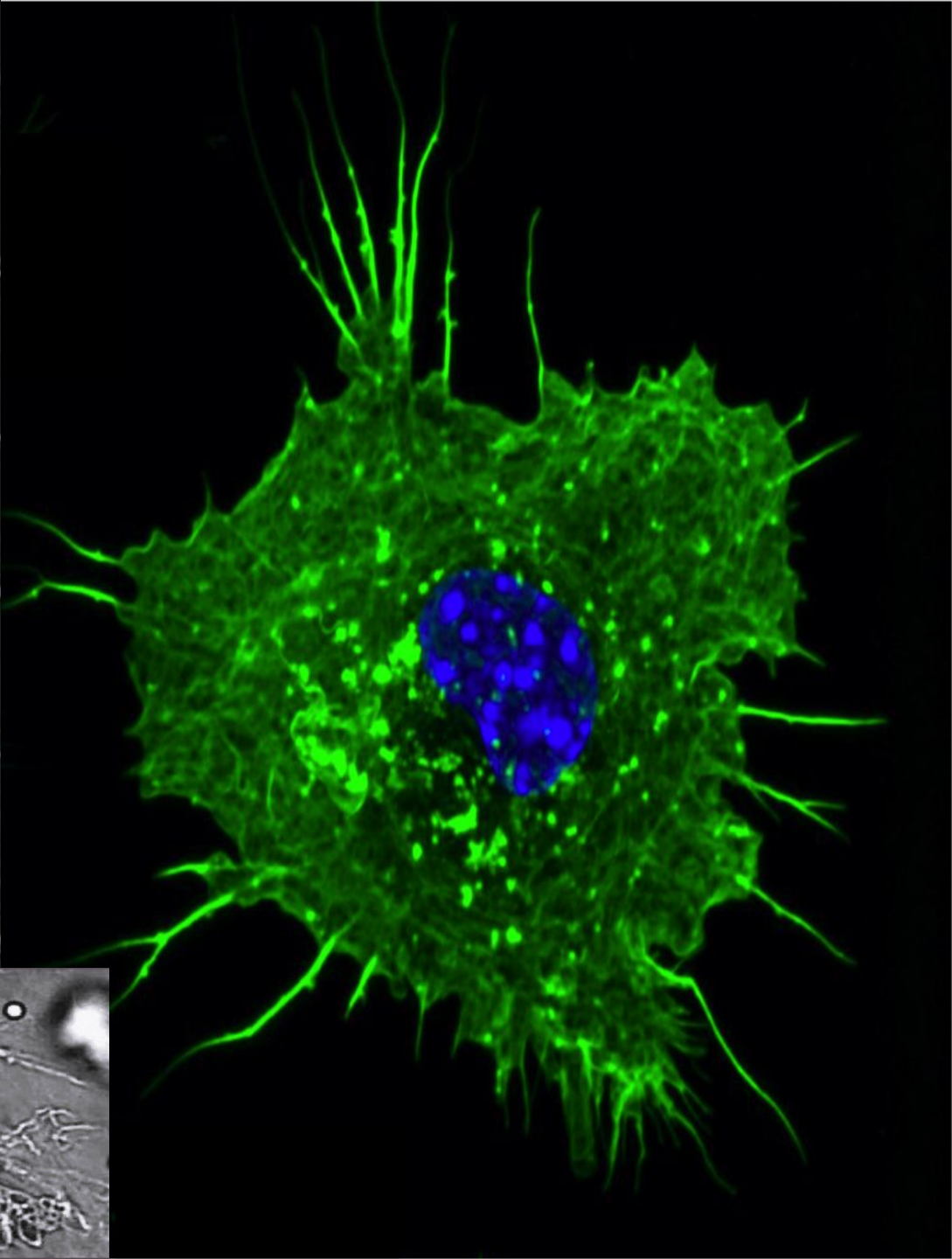
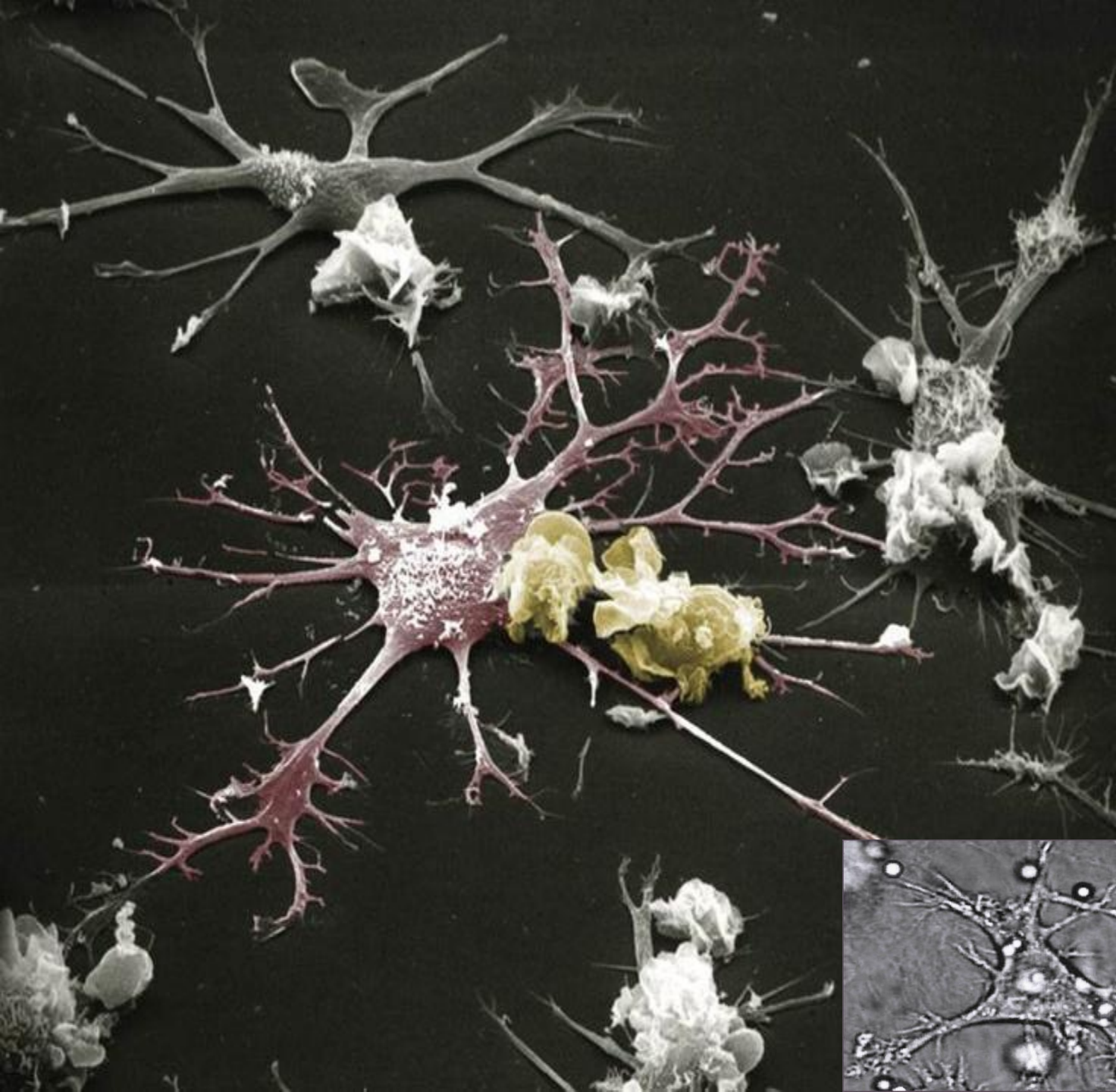
- **Эозинофилы (8-12 суток)** - полиморфно-ядерные лейкоциты. Обладают слабой фагоцитарной активностью. Эозинофилы способны к фагоцитозу, но его активность и эффективность значительно ниже, чем у нейтрофилов. Защищают от паразитарных организмов. Активация этих клеток приводит к выделению токсичных продуктов гранул, оказывающих губительное действие на гельминтов. Оказывают противопаразитарный иммунный ответ.



- **Базофилы (8-12 суток)** – очень крупные гранулоциты с базофильным S-образным ядром, которое не видно из-за цитоплазмы с гранулами. Дегрануляция содержимого гранул усиливает кровоток и проницаемость сосудов для привлечения в очаг новых клеток.



- **Дендритные клетки (DC)** — популяция антигенпредставляющих крупных клеток ККМ с овальным или круглым ядром и с многочисленными отростками мембраны. Осуществляют презентацию антигенов Т-клеткам и ведут контроль за дифференцировкой Т-лимфоцитов, регуляцией активации и супрессии иммунного ответа. Захватывают из окружающей среды различные антигены при помощи пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза. Поглощают антигены, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с МНС I (все ядросодержащие клетки) или МНС II (только в антигенпрезентирующих клетках (ДК, МФ, В-лимфоциты) классов.



Опсонины – белки сыворотки крови, обволакивающие микробы и корпускулярные АГ и усиливающие их фагоцитоз (IgG1, IgG3, частично IgA, белки острой фазы)



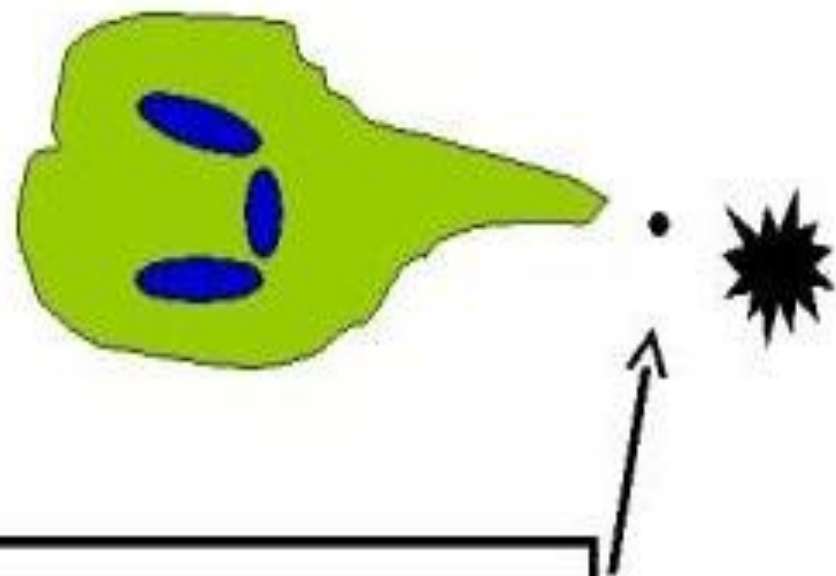
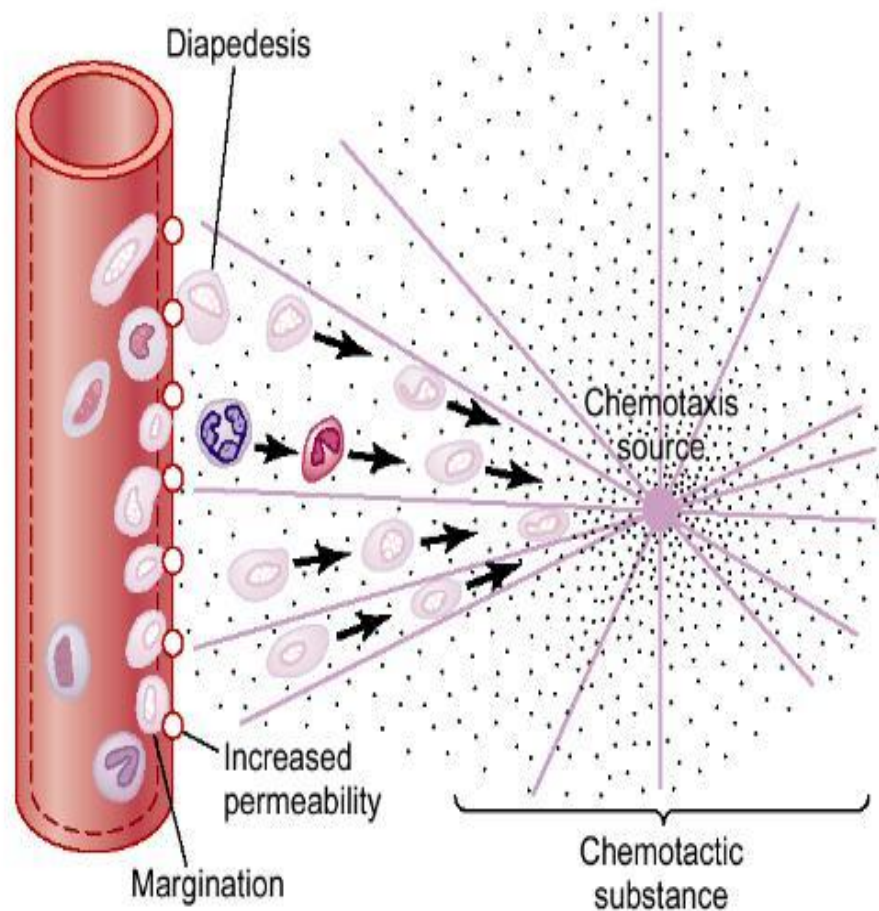
Рис. 1.27. Электронограмма ультратонкого среза стафилококка с иммуноглобулиновым покровом

Основные этапы фагоцитарной реакции

- Хемотаксис
- Адгезия
- Активация мембраны
- Погружение
- Образование фагосомы
- Образование фаголизосомы
- Киллинг и расщепление
- Выброс продуктов деградации

1. Хемотаксис — направленное движение клеток друг к другу или наоборот за счёт химических факторов (хемоттрактантов) (миграция лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления). Ряд провоспалительных цитокинов оказывает на лейкоциты хемотаксическое действие.

Диapedез и хемотаксис



Фактор хемотаксиса

2. Адгезия к объекту (сближение). Обусловлена наличием рецепторов для молекул, представленных на поверхности объекта. Распознавание осуществляется лектиноподобными рецепторами соответствующей специфичности, в первую очередь маннозосвязывающим белком и селектинами, присутствующими на поверхности фагоцитов.

- На поверхности фагоцита имеются рецепторы для хемоаттрактантов, в результате чего клетка чувствует градиент хемотаксического сигнала
- В эту стадию происходит опсонизация, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза
- В сыворотке крови находятся опсонины, соединения, которые способствуют активации фагоцитоза, а именно процесс узнавания чужеродного объекта и прилипание фагоцита к нему.



Адгезия

3. Активация мембраны. Подготовка объекта к поглощению путём активации протеинкиназы С и выхода ионов кальция из внутриклеточных депо.



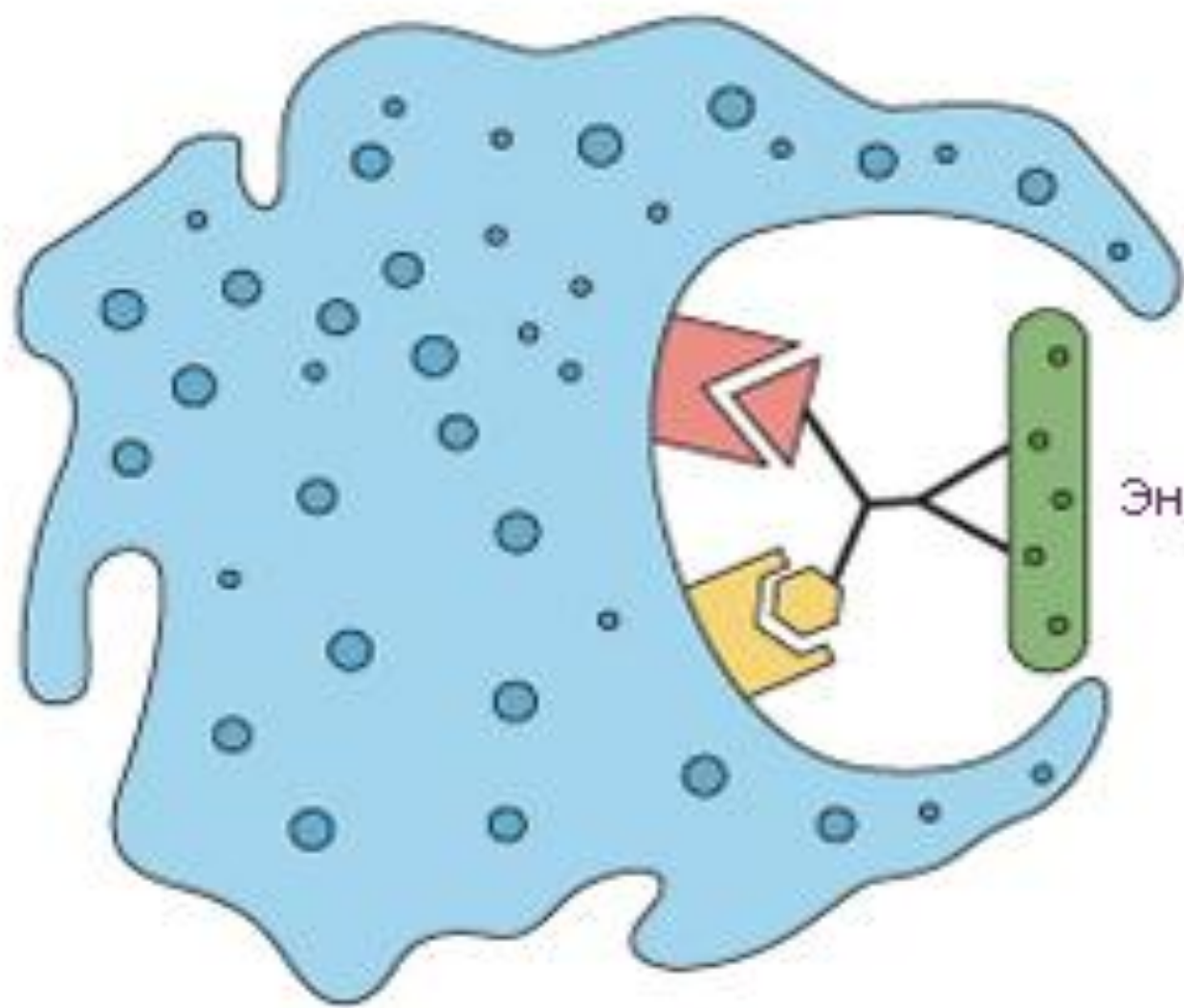
Активация
мембраны

4. Погружение. Обволакивание объекта.

- Взаимодействие опсопинов и поверхностных рецепторов фагоцита. Затем происходит обхват псевдоподиями чужеродной частицы и погружение её в цитоплазму фагоцита.



Начало
фагоцитоза



Эндоцитоз

- **5. Образование фагосомы.** Замыкание мембраны, погружение объекта с частью мембраны фагоцита внутрь клетки.

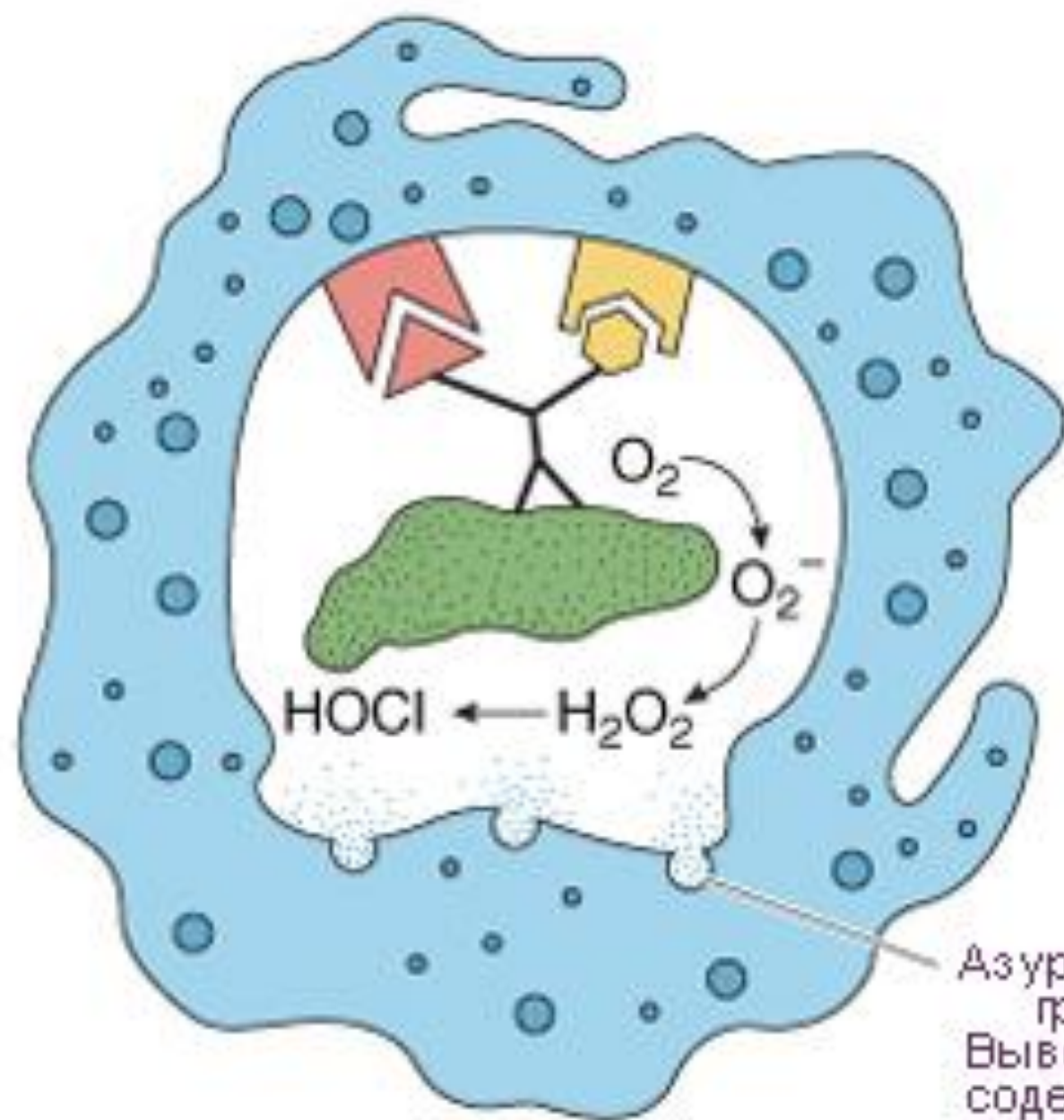


Образование
фагосомы

- **6. Образование фаголизосомы.** Слияние фагосомы с лизосомами. Содержимое лизосом фиксирует и обездвиживает патоген, после чего происходит бактериолизис. От негативного действия лизосом макрофаги защищаются супероксиддисмутазой.



Слияние

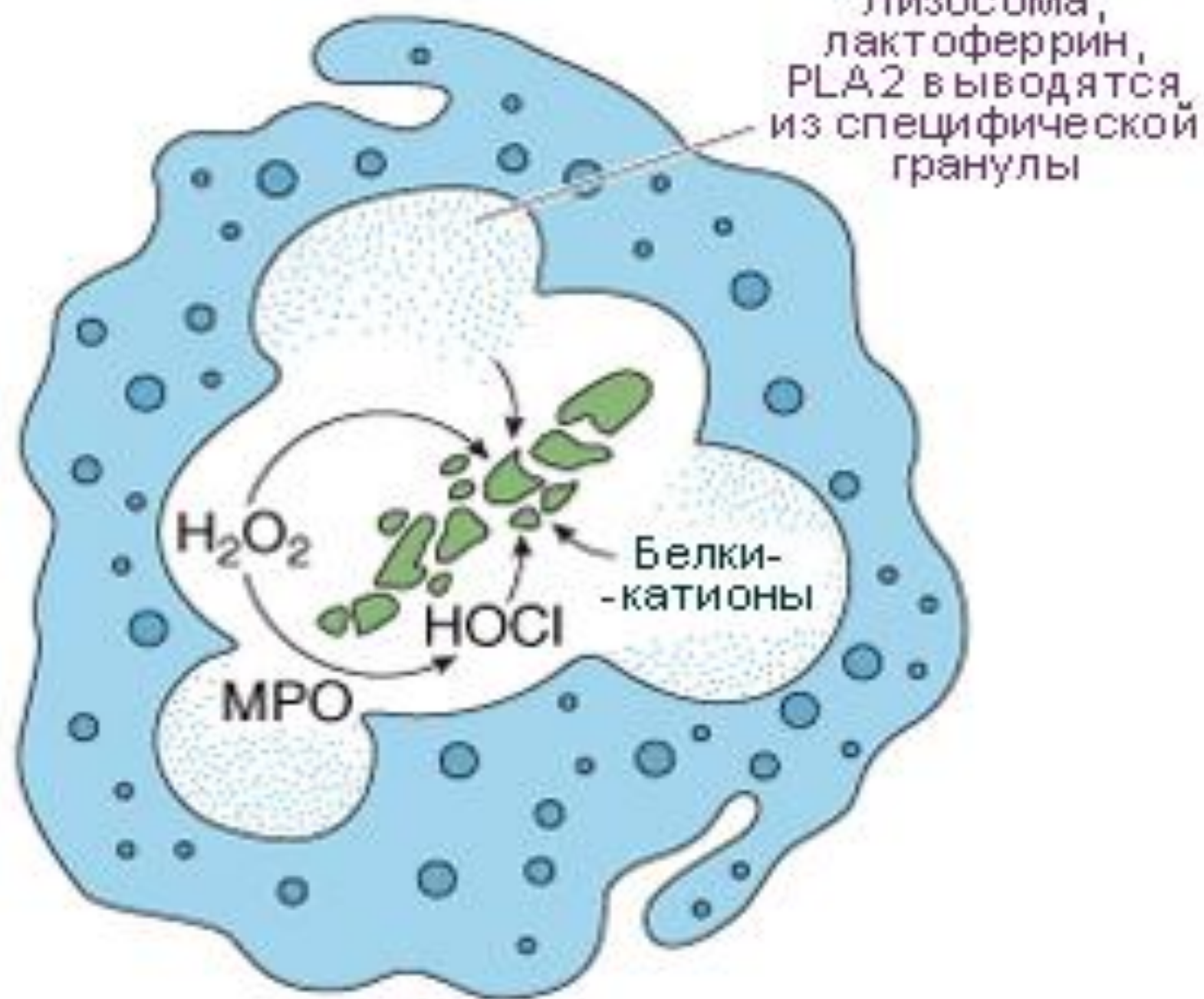


Азурофильные
гранулы.
Выводят своё
содержимое в
эндолизосому

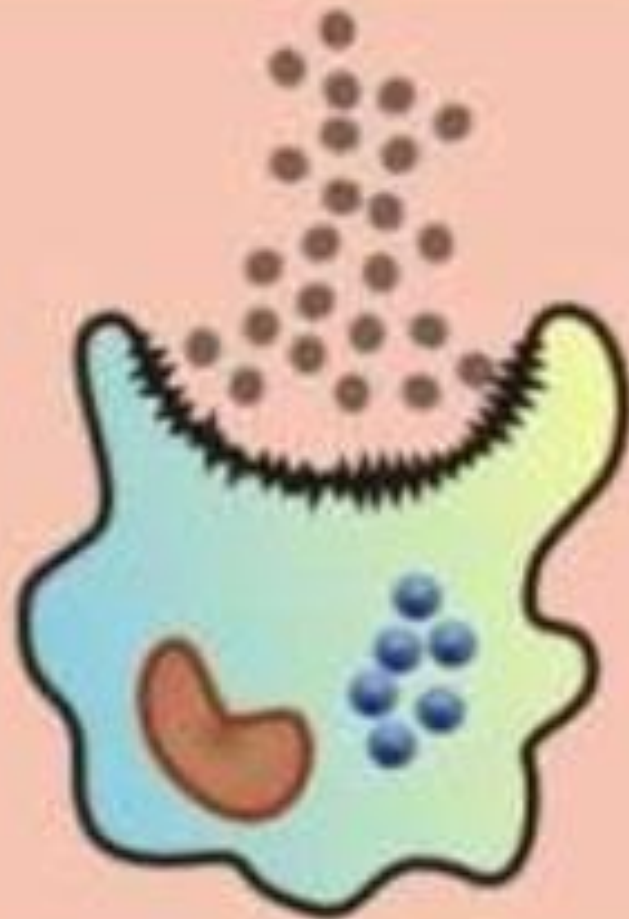
- **7. Киллинг и расщепление.** Использование пероксида водорода, лизоцима и др. для разрушения бактериальных клеток + высокая активность протеаз, нуклеаз, липаз и других ферментов



Процессинг



- **8. Выброс продуктов деградации.**



Выброс
продуктов
деградации

1. Хемотаксис



2. Адгезия



3. Активация мембраны



4. Погружение



5. Образование фагосомы



6. Слияние фагосомы и лизосом



7. Киллинг и расщепление



8. Выброс продуктов деградации



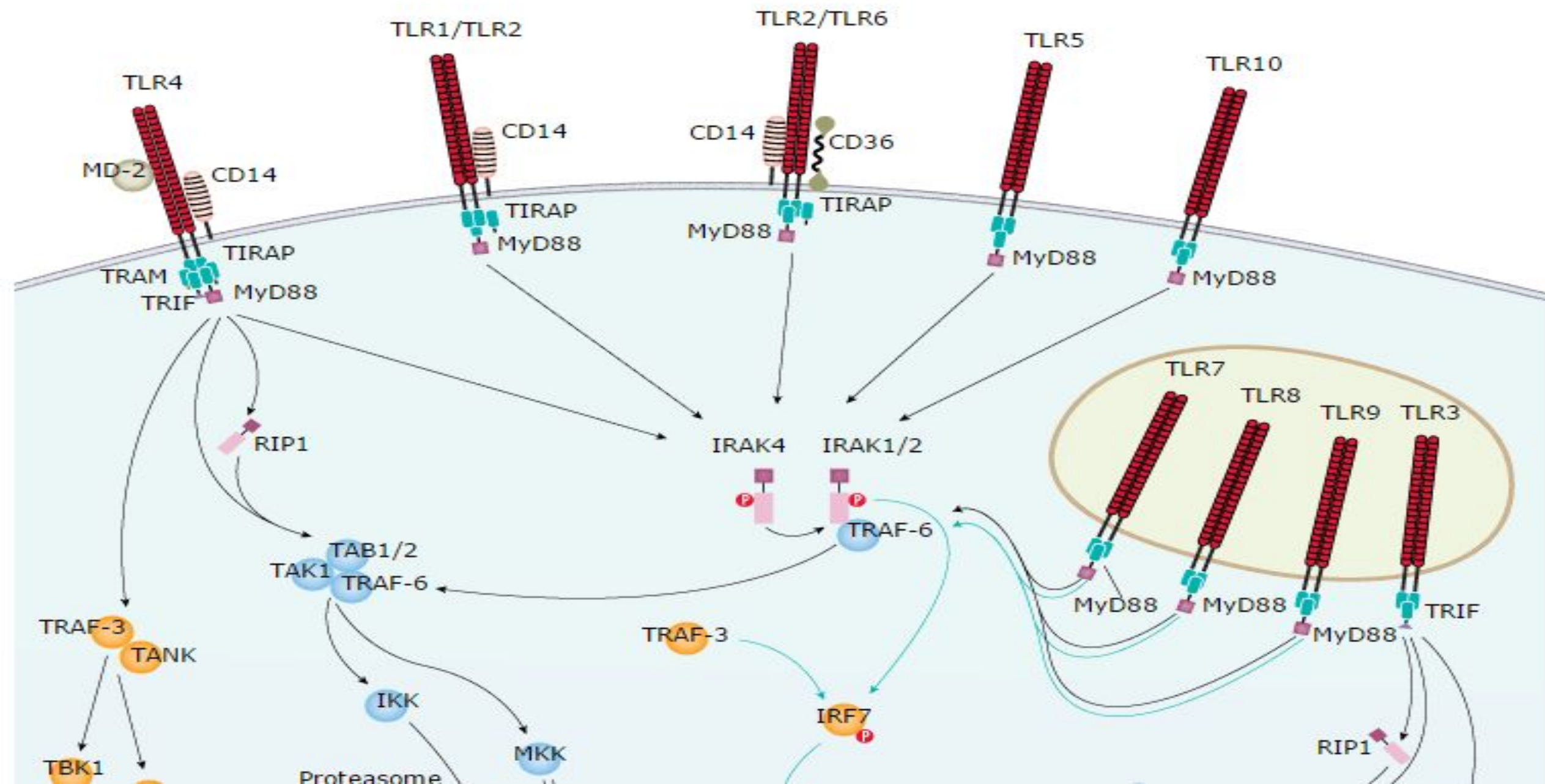
Компоненты: рецепторы фагоцитов

- Паттерн-распознающие рецепторы (ПРР)
- Лектиновые рецепторы
- Фагоцитарные рецепторы
- Рецепторы для хемокинов и хемотрактантов
- Гликопротеиновые рецепторы для цитокинов

Паттерн-распознающие рецепторы (ПРР) врожденного иммунитета - обеспечивают распознавание большинства патогенов и молекулярных структур, ассоциированных с опасными для жизни клеток воздействиями. Ведущими ПРР являются Толл-подобные рецепторы для распознавания чужого (Toll-like receptor – TLR):

- внеклеточные TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10
- внутриклеточные TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, а также NOD1 и NOD2-рецепторы.

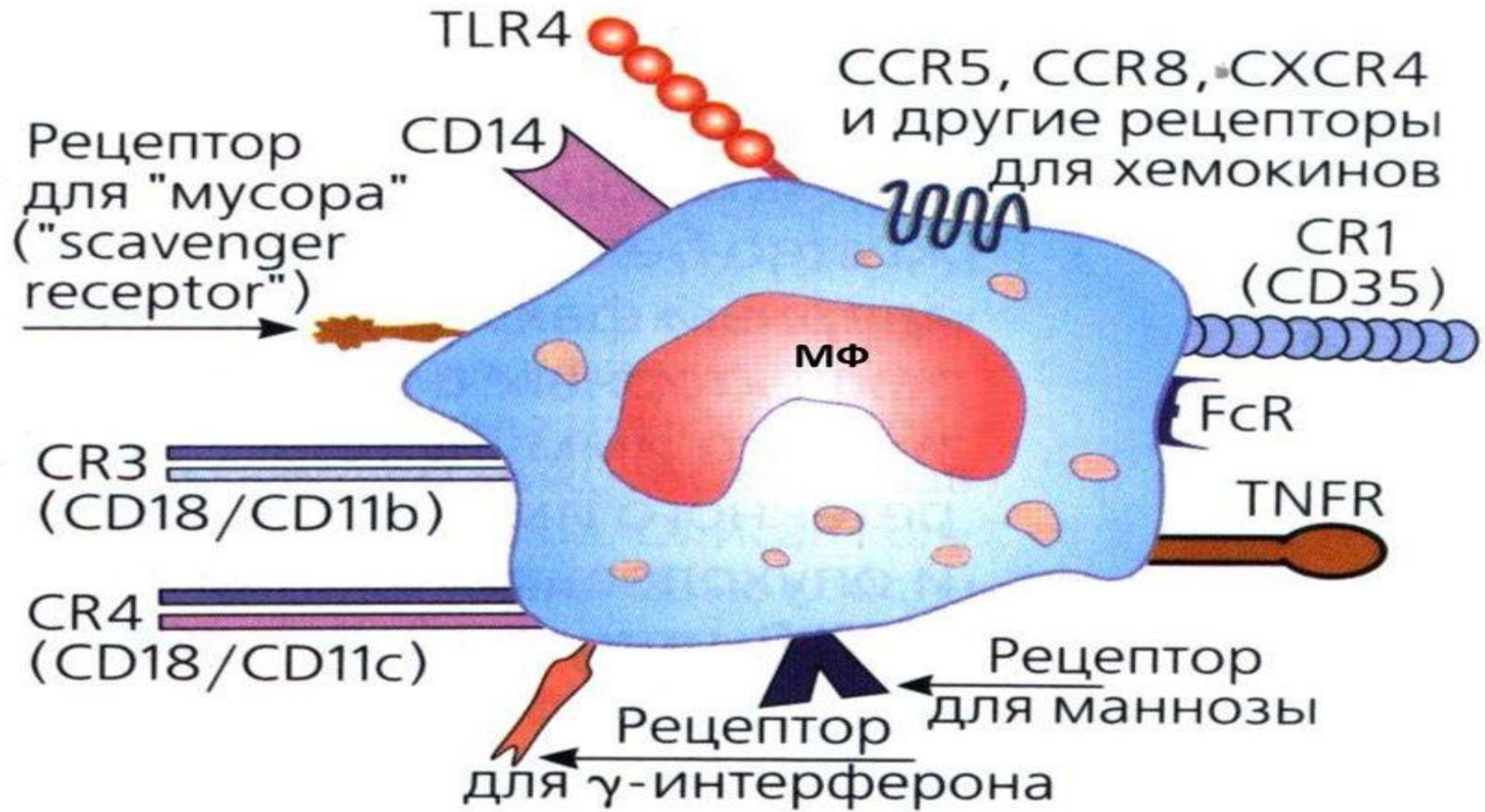
Toll-Like Receptor Signaling Pathways



Лектиновые рецепторы:

- маннозно-фукозные рецепторы, распознающие углеводные компоненты поверхностных структур микроорганизмов (бактерии). Стимулируется витамином Д.
- рецепторы для бактериального и клеточного мусора (скавенджер рецепторы / SCAR) - связывание фосфолипидных мембран и компонентов собственных разрушенных клеток. Участвуют в фагоцитозе поврежденных, умирающих клеток и патогенов. Делятся на несколько классов: А на макрофагах, В и С (на многих видах клеток). Рецептор класса А имеет 5 типов: SCARA 1-5

Рецепторы врожденного иммунитета



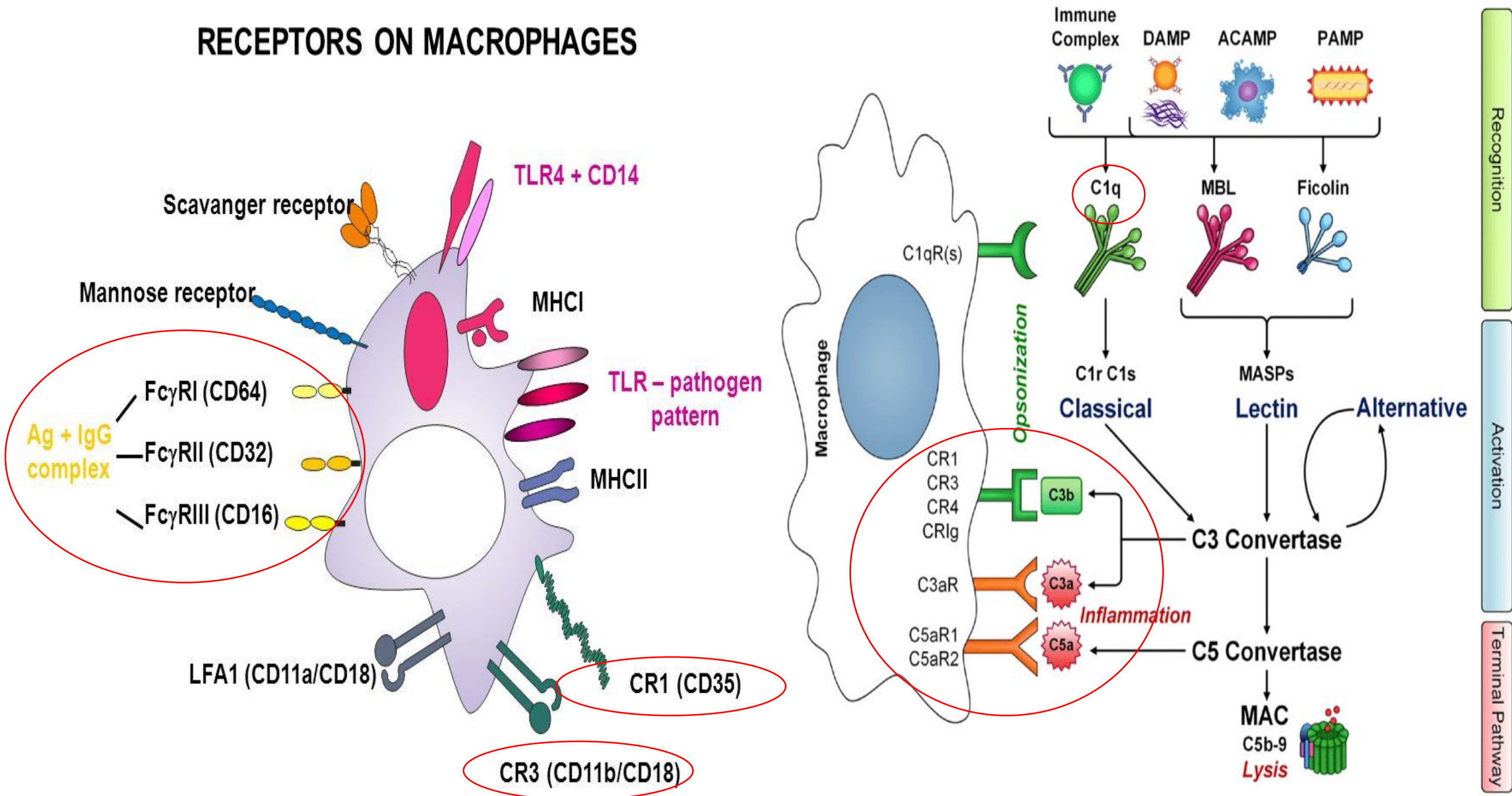
Фагоцитарные рецепторы - опосредованное распознавание опсонизированных антителами и комплементом патогенов и других чужеродных частиц и клеток.

- Fc-рецепторы и рецепторы для фрагментов активированного комплемента (*CR1, CR3 и CR4 + C3a, C5a, C5b67*, вызывающих хемотаксис МН/МФ в очаг воспаления, а также рецепторы для фрагмента C1q)
- Рецепторы для Fc-фрагментов IgG - связывание иммунных комплексов и фагоцитоз бактерий, меченные иммуноглобулинами и комплементом (эффект опсонизации)

Рецепторы для Fc-фрагментов IgG:

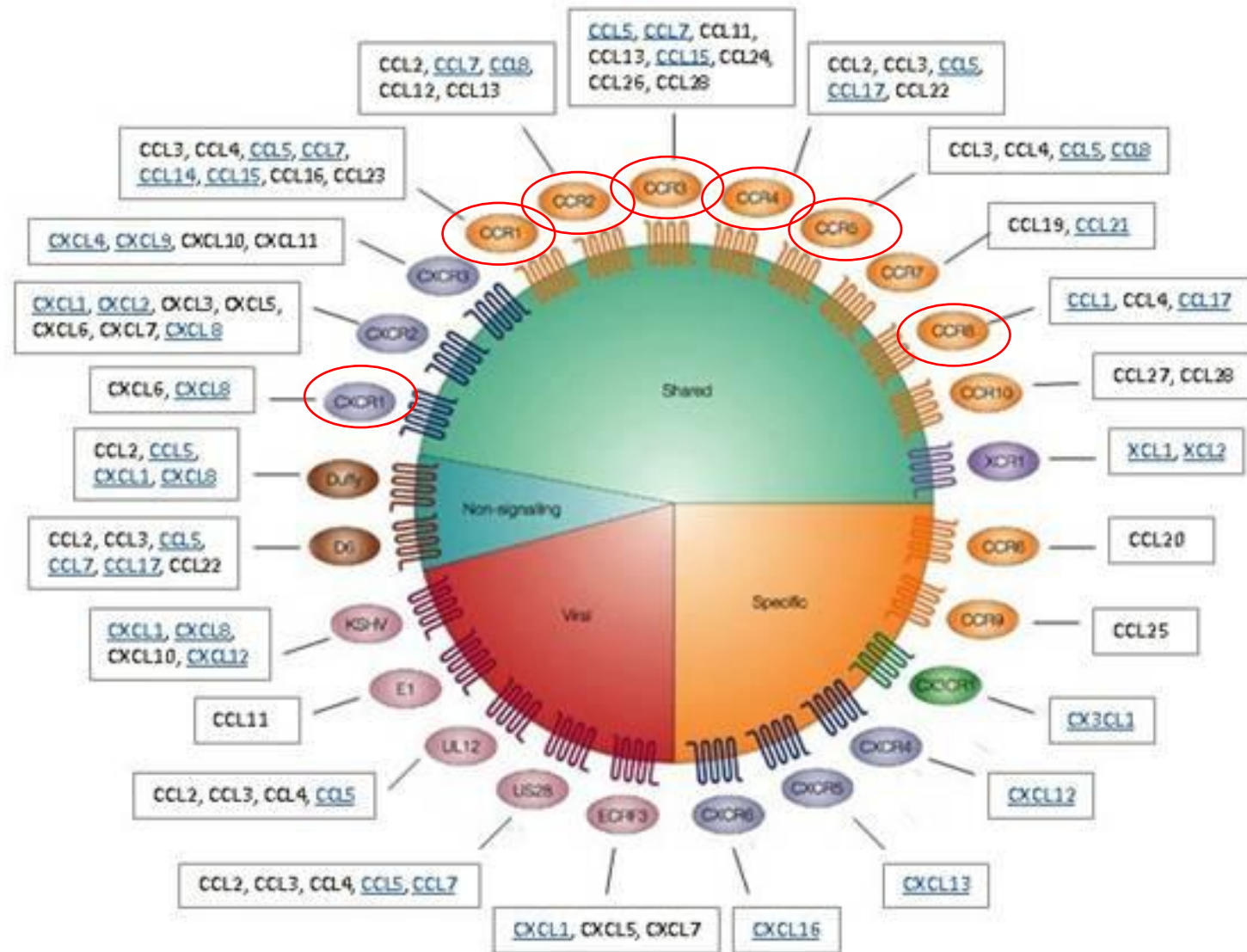
- FcγRI (CD64) - характеризуется высокой аффинностью для IgG и экспрессирован почти исключительно на макрофагах.
- FcγRII (CD32) низкоаффинный рецептор, экспрессирован на моноцитах и макрофагах.
- FcγRIII (CD16) экспрессирован на моноцитах и макрофагах, отличается низкой аффинностью для IgG и связывает иммунные комплексы или агрегированный IgG.

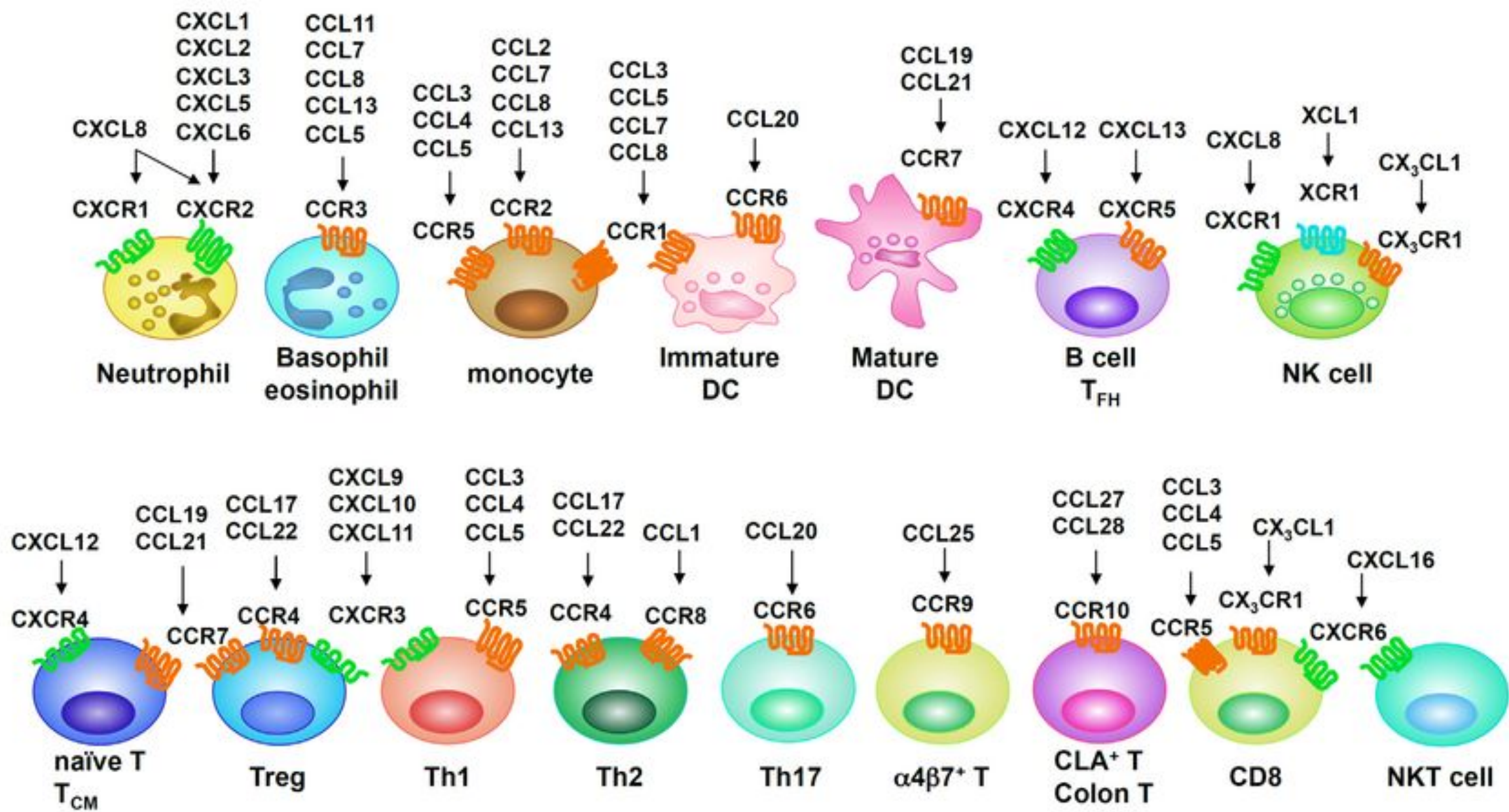
RECEPTORS ON MACROPHAGES



- Рецепторы для хемокинов и других хемоаттрактантов.
Взаимодействие с лимфоцитами и реагирование на любые изменения внутренней среды организма. Воспалительные хемокины (CXCR1, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR8 и др.), продуцируемые эпителиальными клетками и эндотелиальными клетками сосудов, а также резидентными МФ стимулируют хемотаксис новых клеток, участвующих в защите. Первыми в очаг воспаления поступают нейтрофилы, позднее начинается моноцитарно-макрофагальная инфильтрация.

Хемокины





Гликопротеиновые рецепторы для цитокинов. Служит первым звеном в цепи передачи активационного сигнала к ядру клетки (ГМ-КСФ или CD115). Позволяет дифференцировать моноциты и их предшественники от клеток гранулацитарного ряда.

- Рецепторы для IFN- γ (IFN γ RI и IFN γ RII), через которые происходит активация многих функций.
- Рецепторы для провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-12, ИЛ-18, ГМ-КСФ) участвующие в воспалительном ответе.

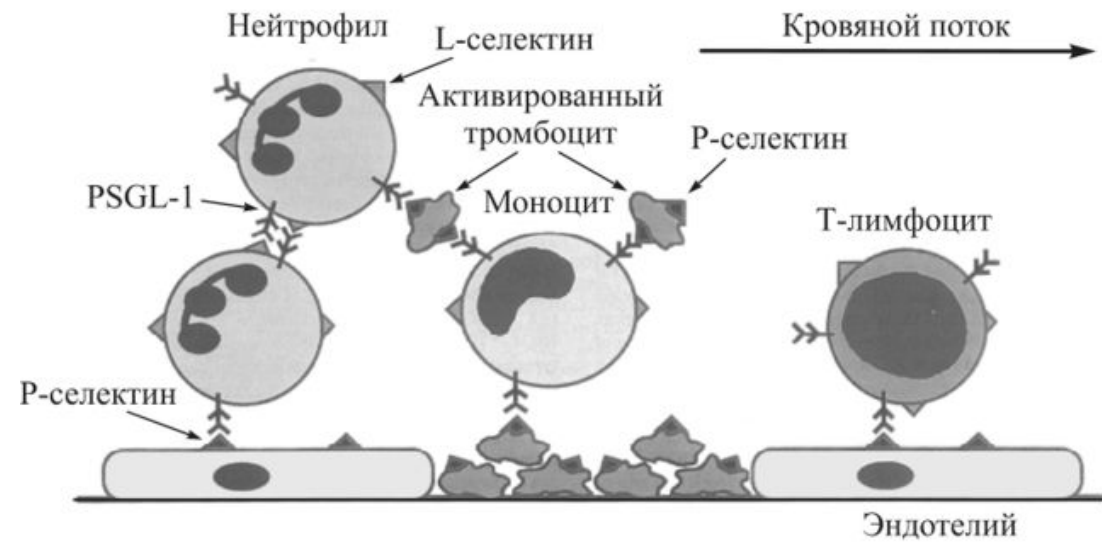
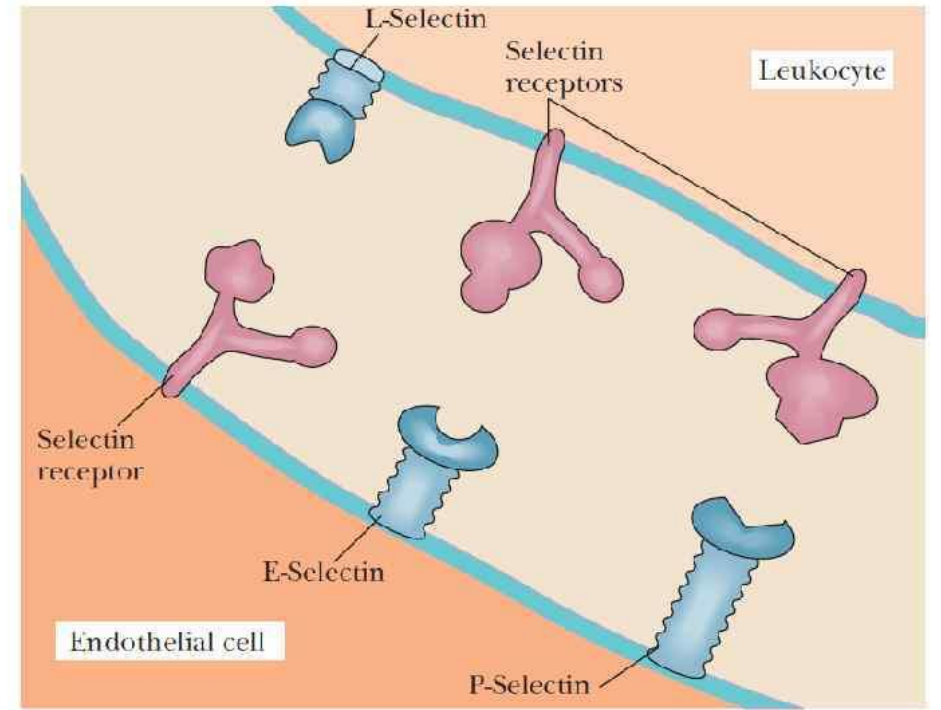
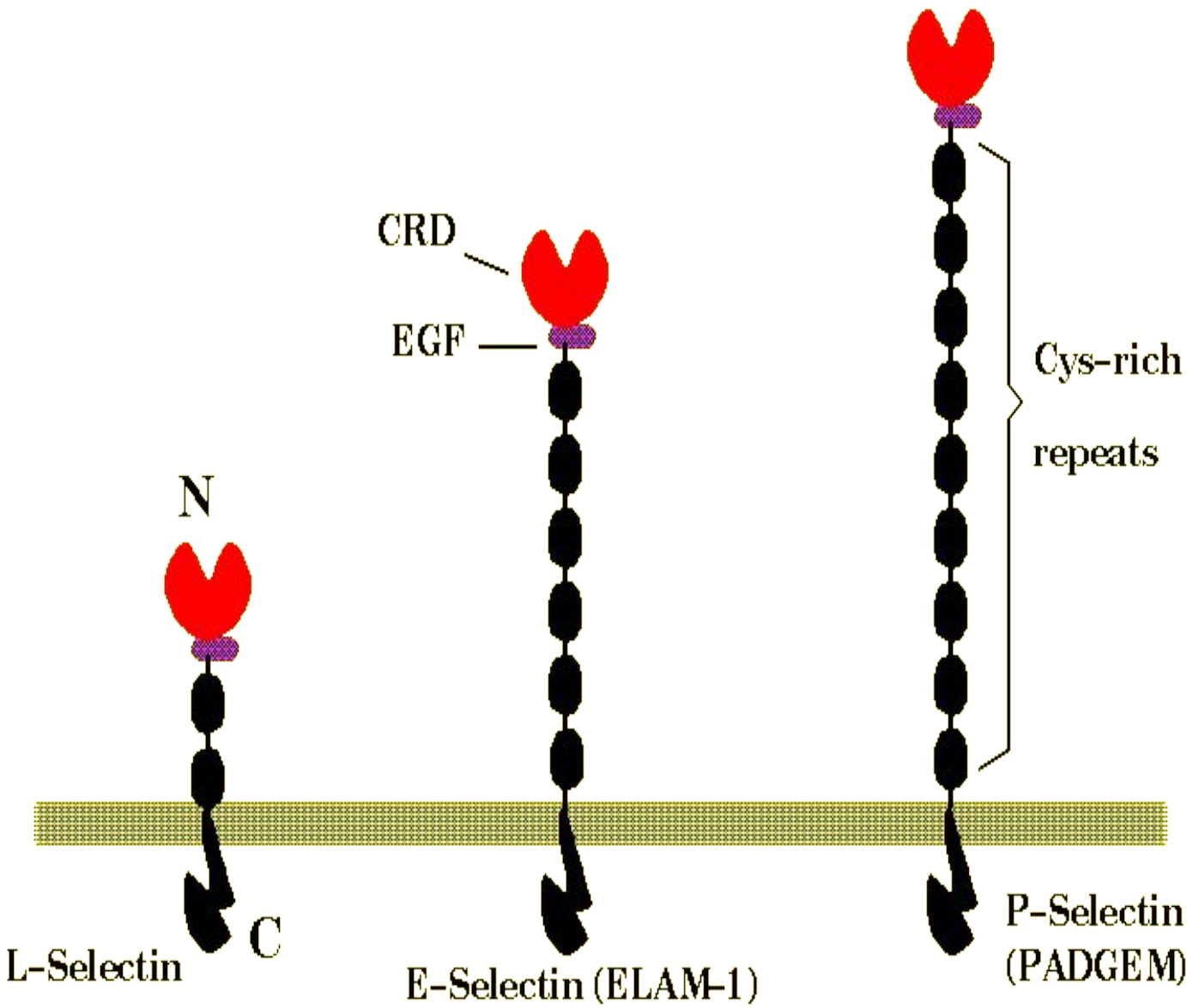
Молекулы адгезии

Молекулы адгезии – молекулы, отвечающие за контакт между клетками и их перемещением. Взаимодействие и перемещение всех миелиодных клеток происходит за счет:

- селектинов
- интегринов
- Кадхеринов
- молекул суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF).

Селектины— поверхностные молекулы, тканевые лектины (трансмембранные белки), экспрессирующиеся на лейкоцитах и эндотелиальных клетках и вовлекаются в лейкоцитарную адгезию, включая хоминг к лимфоидной ткани.

The Selectins are a group of membrane-attached mosaic proteins

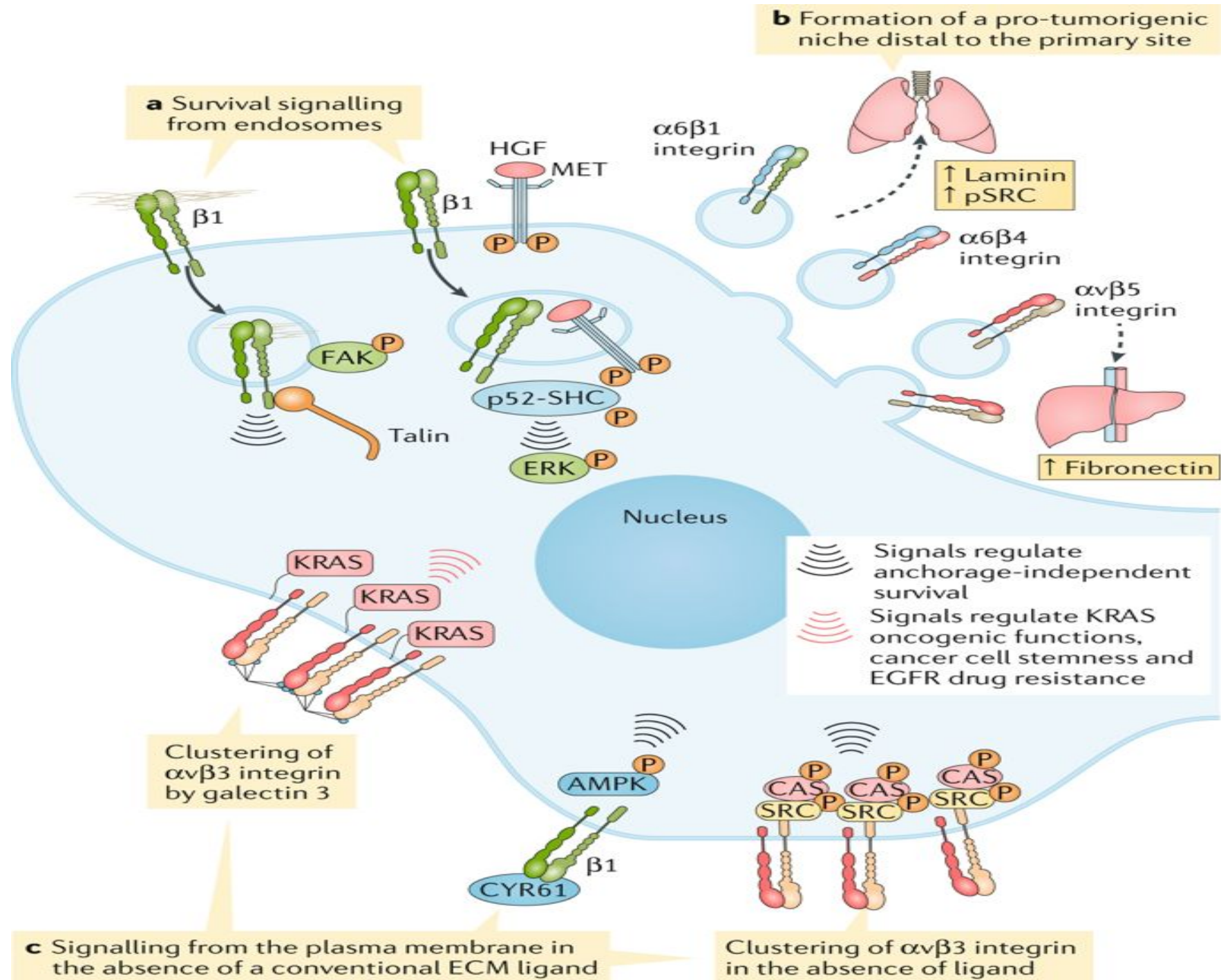


Интегрины — многофункциональные молекулы адгезии, которые проводят внутренние и внешние сигналы клетки. Благодаря им осуществляется эмиграция лейкоцитов из кровотока и поступления их в очаг воспаления, взаимодействия с клетками-мишенями и др. Выделяют несколько субсемейств:

- b1 (CD29 или VLA 1-6)
- b2 (CD18)
- b3 (CD61)

Хемокины - обширная группа цитокинов (полипептиды). Наряду с интегринами и селектинами могут выступать в роли молекул адгезии. Важны для направленного движения клеток. По функциональной роли выделяют:

- гомеостатические хемокины (распределение клеток, а именно лимфоцитов) по лимфоидным органам.
- провоспалительные хемокины (активация клеток и привлечение их в очаг воспаления)



a Survival signalling from endosomes

b Formation of a pro-tumorigenic niche distal to the primary site

c Signalling from the plasma membrane in the absence of a conventional ECM ligand

Clustering of $\alpha\beta3$ integrin by galectin 3

Clustering of $\alpha\beta3$ integrin in the absence of ligand

↑ Laminin
↑ pSRC

↑ Fibronectin

Legend:
 ☰ Signals regulate anchorage-independent survival
 ☰ Signals regulate KRAS oncogenic functions, cancer cell stemness and EGFR drug resistance

Молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) – молекулы, связывающие растворимые и поверхностные клеточные лиганды и играют важную роль в презентации антигенов, клеточной активации, дифференциации, межклеточной адгезии при различных воспалительных заболеваниях. Выделяют основные молекулы:

- TCR
- BCR
- Иммуноглобулины (Ig)
- Цитокиновые и Fc рецепторы
- HLA
- CTLA-4
- B7-1, B7-2
- ICAM1-ICAM-3 (активированные лимфоциты, моноциты, эозинофилы, фибробласты, эндотелий, эпителиальные клетки) (удержание тесного контакта клеток в процессе распознавания), VCAM-1 и др.

СУПЕРСЕМЕЙСТВО ИММУНОГЛОБУЛИНОВ включает в себя не только антитела

