



# Макрофаги.

## Классические взгляды и новая концепция

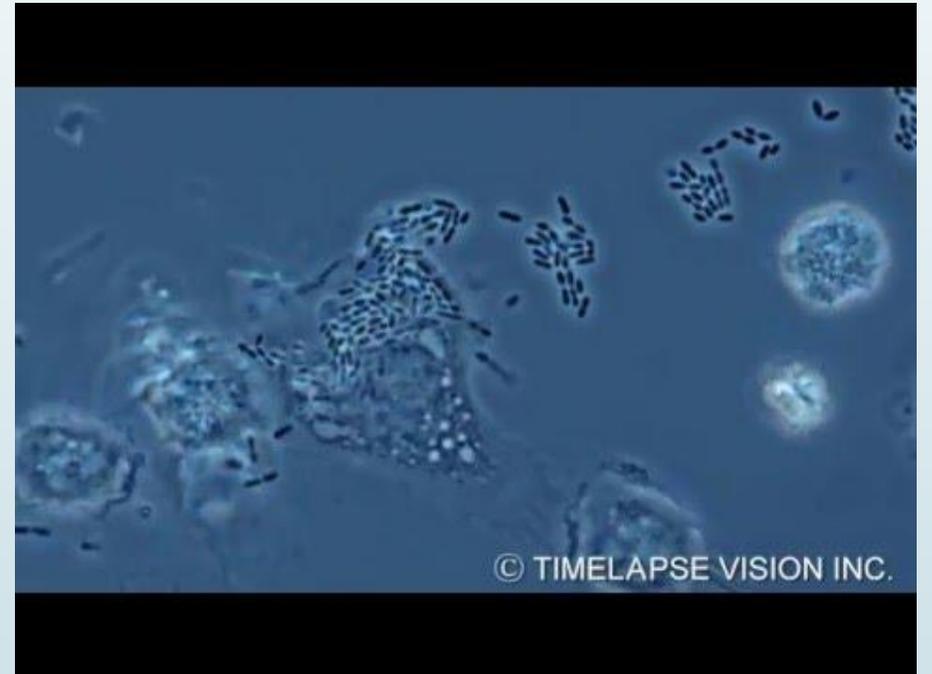
Kazarnovskii MS

MSU

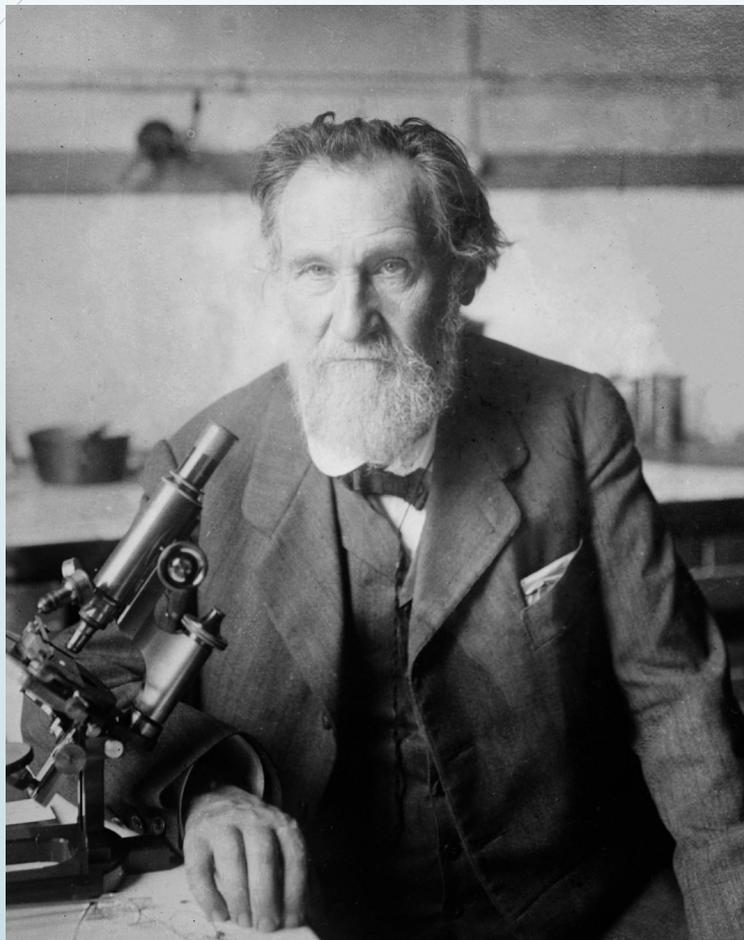
2015

# Ранние сведения о природе иммунитета

- 19 век – преобладают гуморалистические представления:
  - Воспаление – вредный процесс, повреждающий ткани хозяина
  - За выздоровление отвечают особые свойства крови и плазмы (например, способность сопротивляться гниению (1794), бактерицидность (1888))
- Бактериальная природа контагиозных заболеваний получила признание в 1880 году
- До 1884 года макрофаги – переносчики бактерий по организму



# Первооткрыватель роли макрофагов

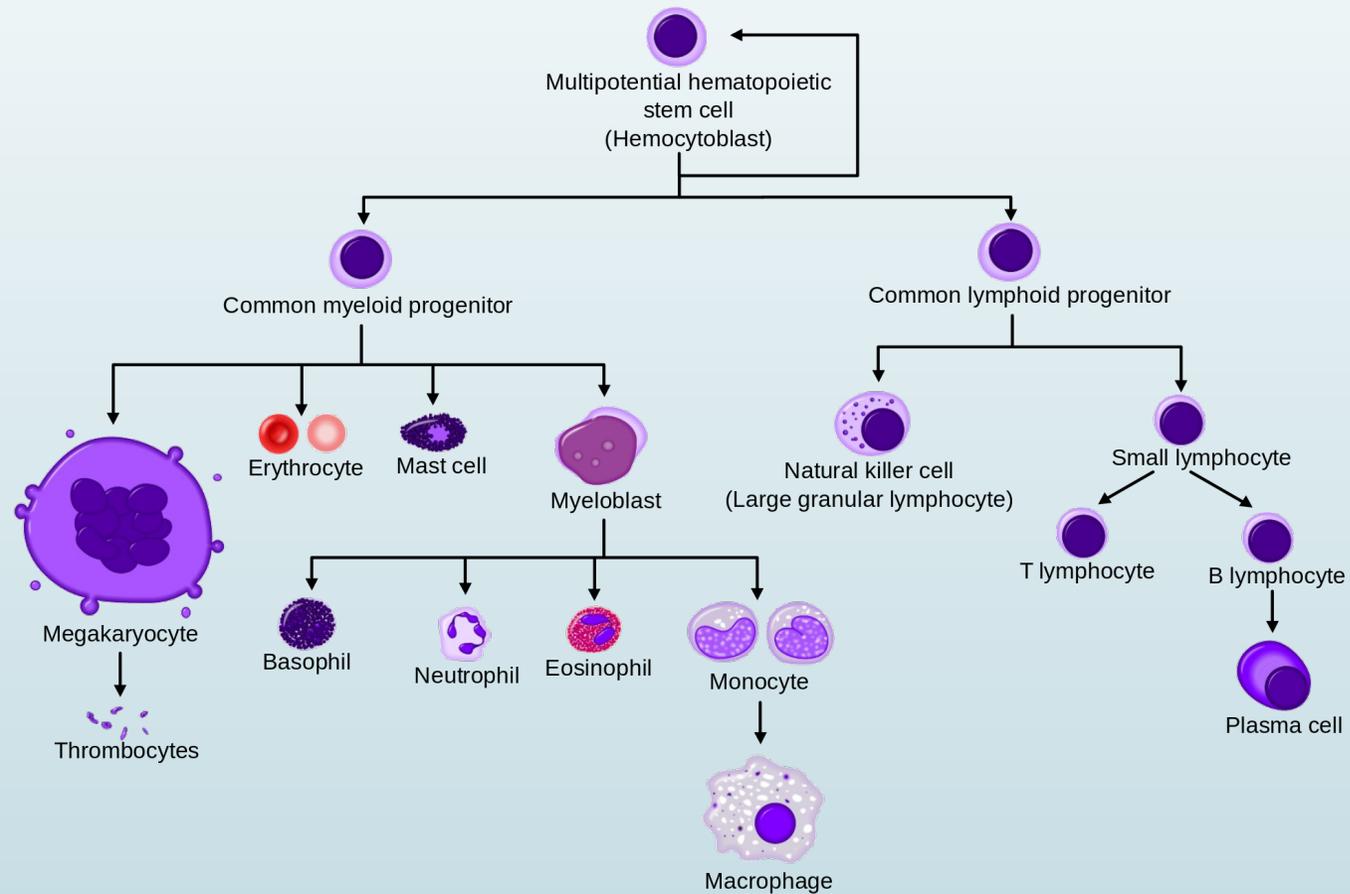


# Эксперимент Мечникова

- В теле прозрачной личинки морской звезды Мечников наблюдал за полиморфными мобильными клетками
- Повинуясь внезапному наитию, однажды вечером он внедрил в ее тело занозу, предполагая, что эти клетки попробуют избавиться организм от вторжения
- Наутро он увидел, что мобильные клетки со всего организма сползли к занозе и плотно ее облепили



# Происхождение макрофагов





# Роль макрофагов на различных этапах воспаления

# Запуск воспаления

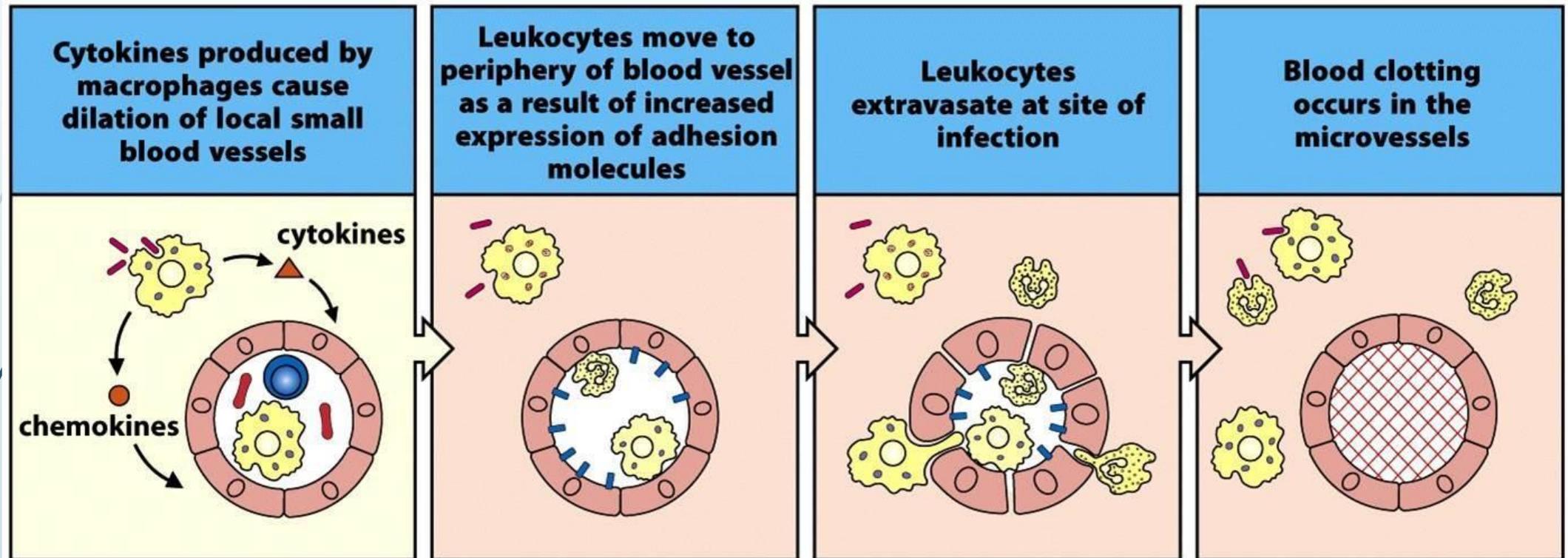
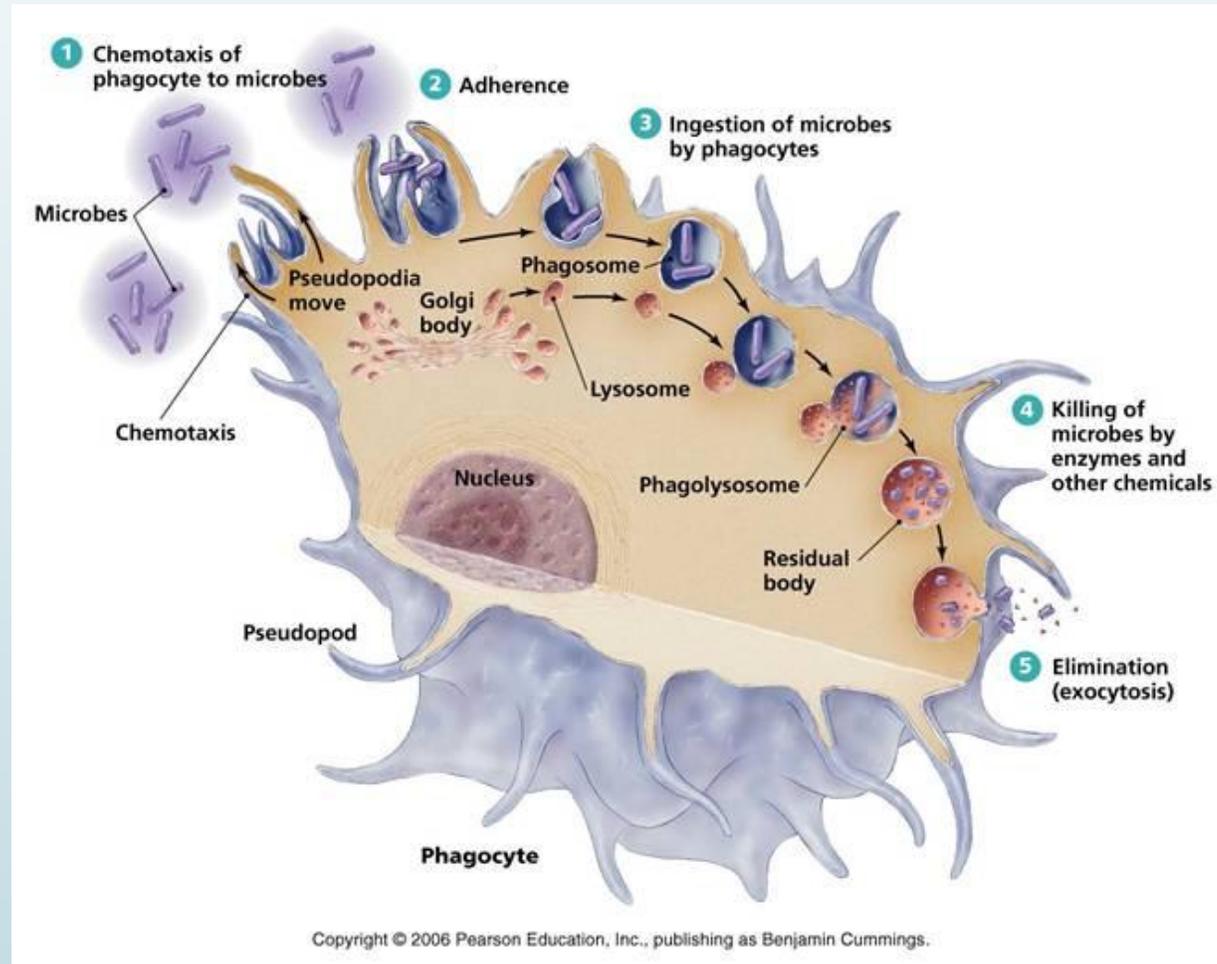


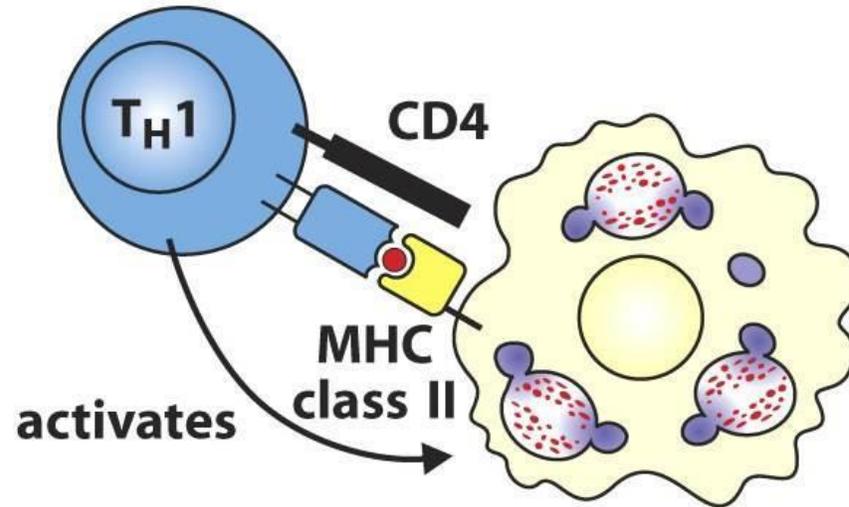
Figure 2-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Фагоцитоз и уничтожение возбудителей



# Ограниченная антиген-презентация

**T<sub>H</sub>1 cell recognizes complex of bacterial peptide with MHC class II and activates macrophage**



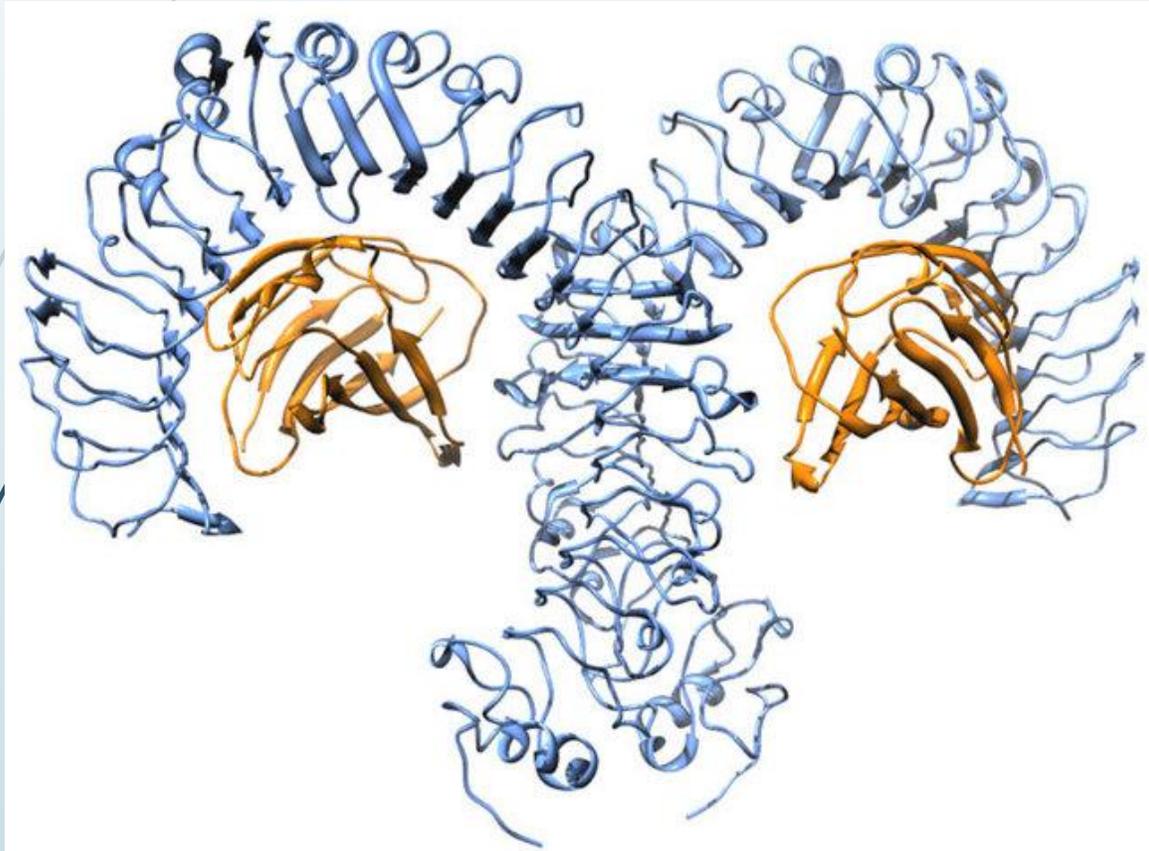


# Рецепторы макрофагов при воспалении

# Рецепторы и маркеры

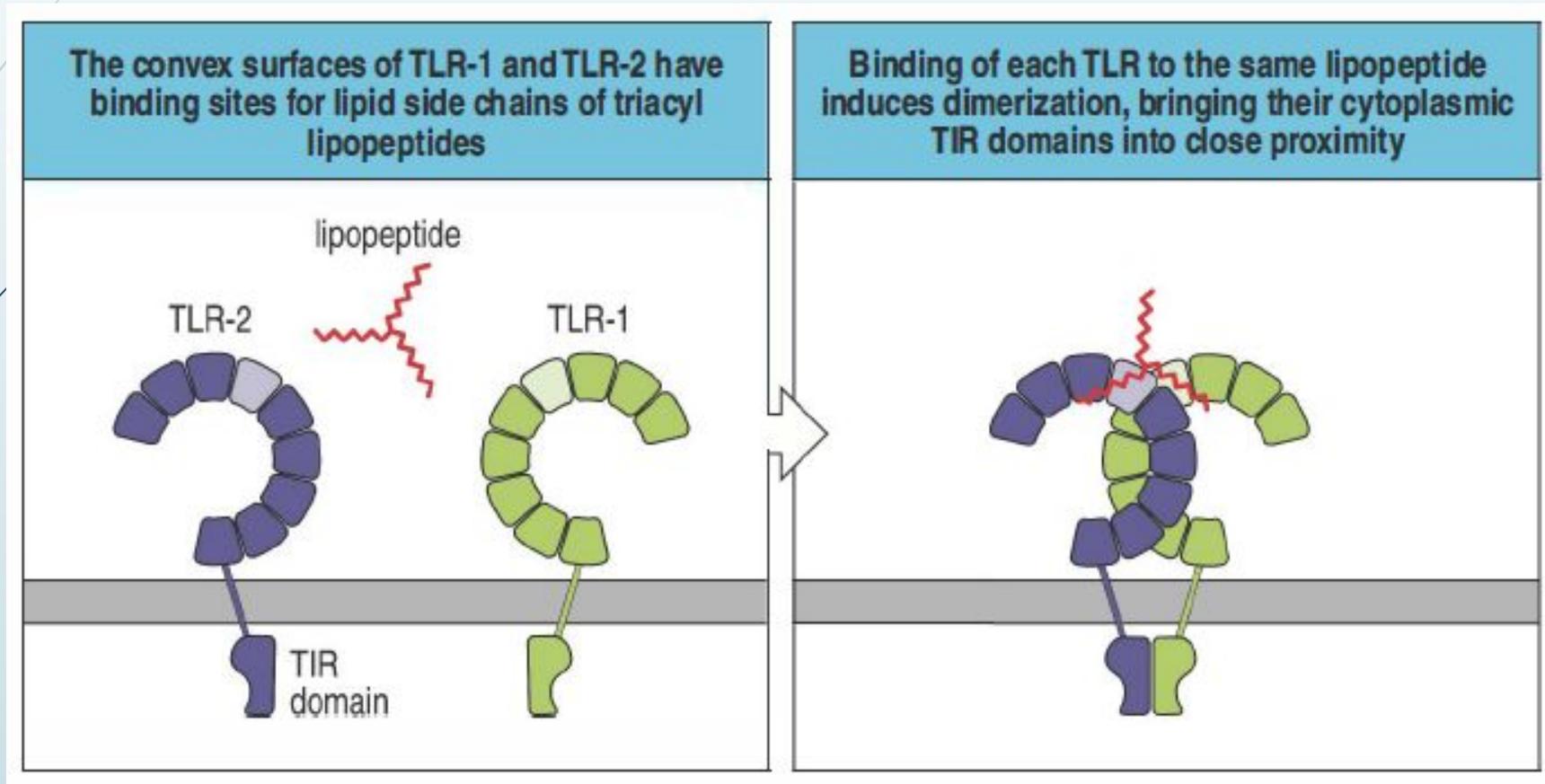
- Основная задача – распознать патоген или косвенные признаки его присутствия и активировать воспаление
- Классы рецепторов:
  - Сенсоры PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns)
    - Toll-like рецепторы
    - Nod-like рецепторы
    - Rig-like helicase 1 и MDA5
  - Рецепторы к опсонинам
  - Рецепторы, активирующие хемотаксис
  - Цитокиновые рецепторы
- Молекулы взаимодействия с адаптивным иммунитетом:
  - MHC-II
  - CD80/CD86

# Toll-like receptor – мембранный сенсор PAMP`ов

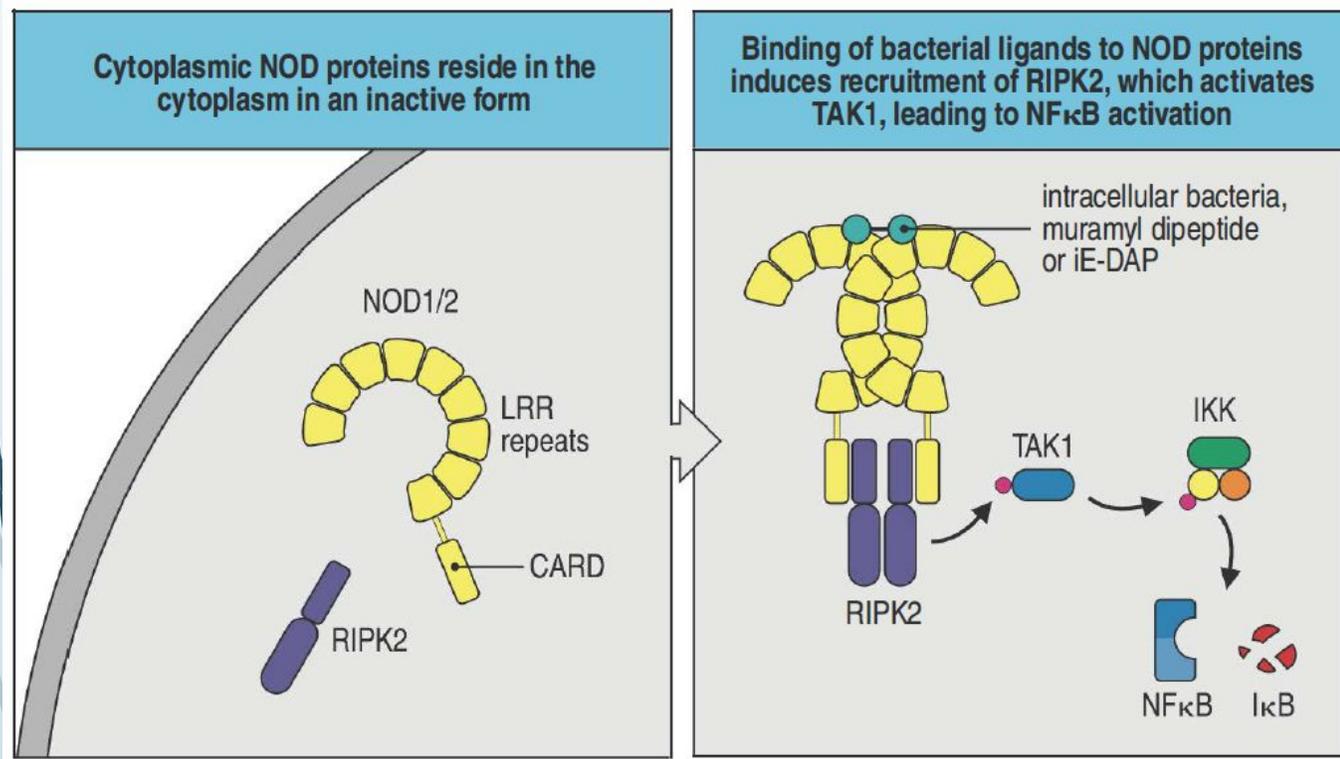


- Имеют специфическую форму в связи с наличием лейцин-богатых повторов
- Передача сигнала после димеризации
- Виды:
  - TLR-2/1, -2/6 – диацил- и триацил-липопротеины
  - **TLR-4 – липополисахарид (грам-), липотейхоевые кислоты (грам+)**
  - TLR-5 – флагеллин
  - TLR-3 – двуцепочечная РНК (эндосомальный рецептор)

# Принцип работы TLR

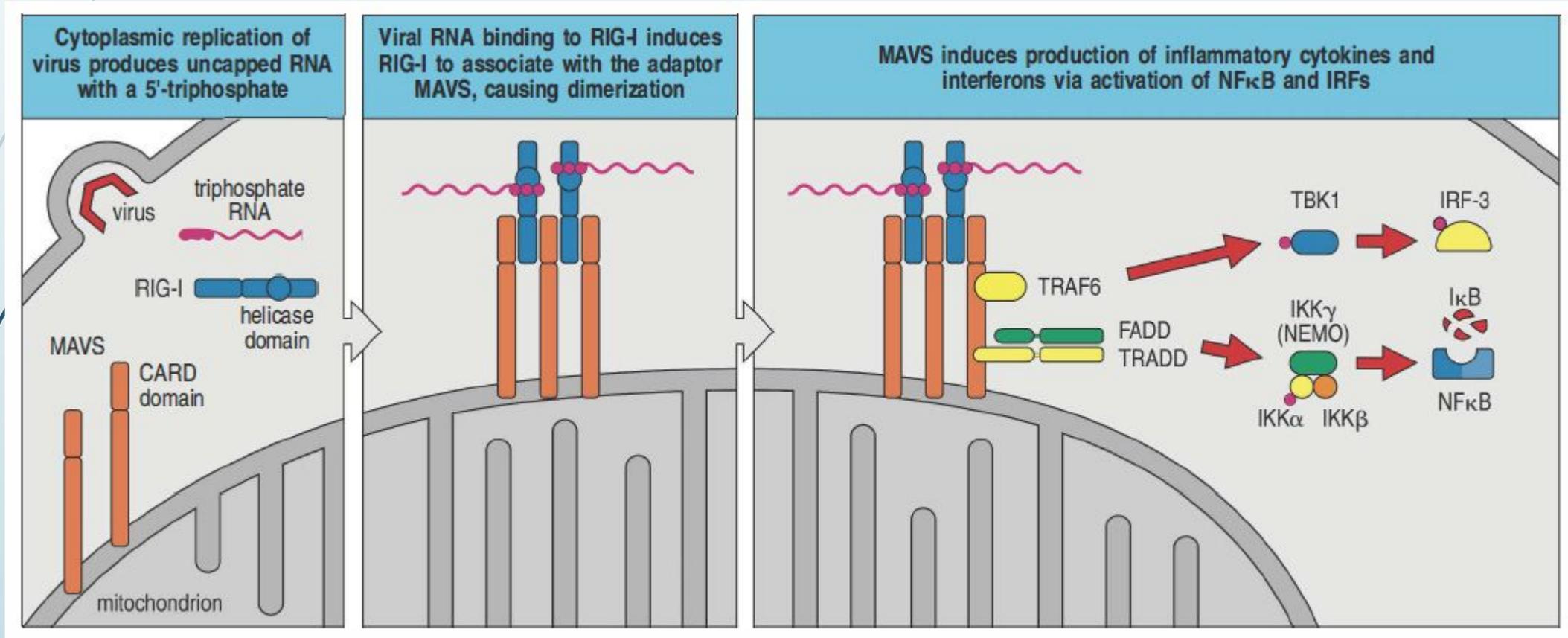


# NOD-like receptor – внутриклеточный сенсор PAMP`ов

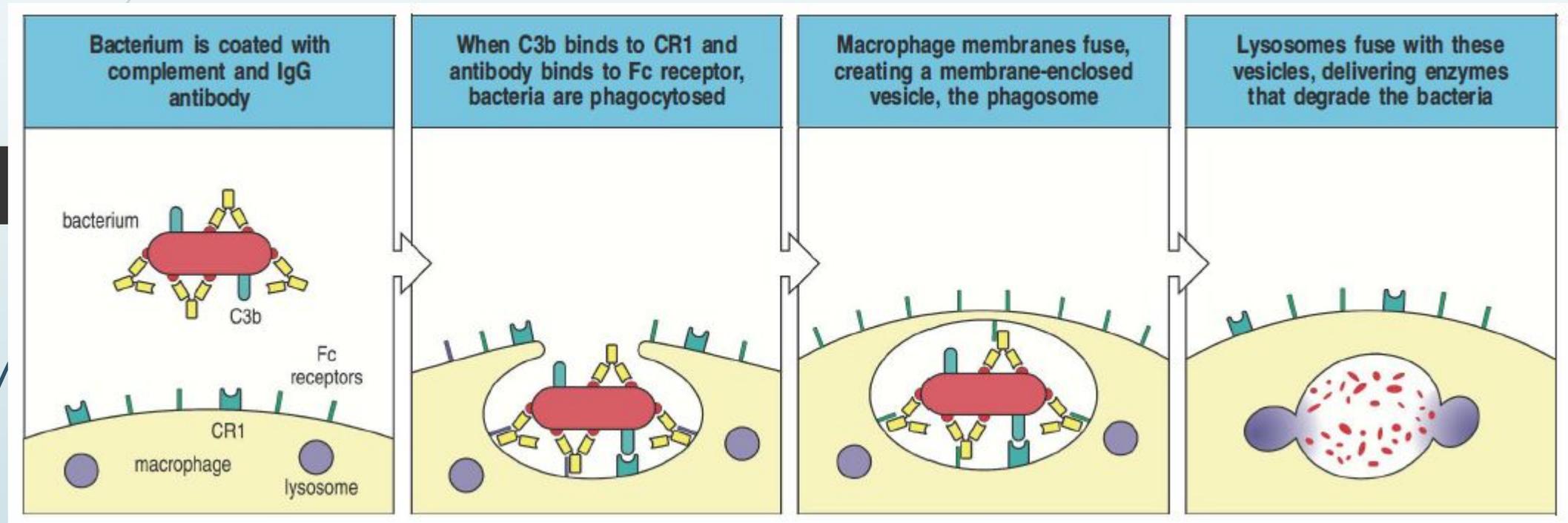


- NLR-1/2 - внутриклеточные сенсоры продуктов распада пептидогликана
- Активируют каскад киназ, приводящий к активации транскрипции NF-κB
- Активируют макрофаги аналогично TLR

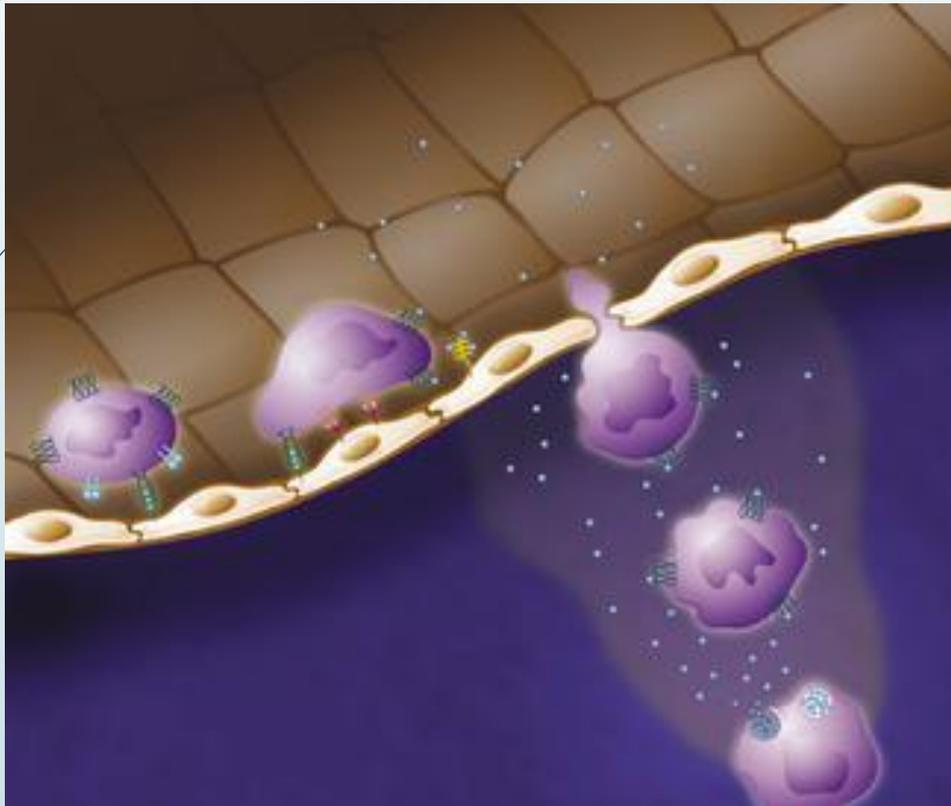
# RIG-I и MDA-5 – сенсоры неспецифических РНК



# Рецепторы опсопинов



# Рецепторы, активирующие хемотаксис

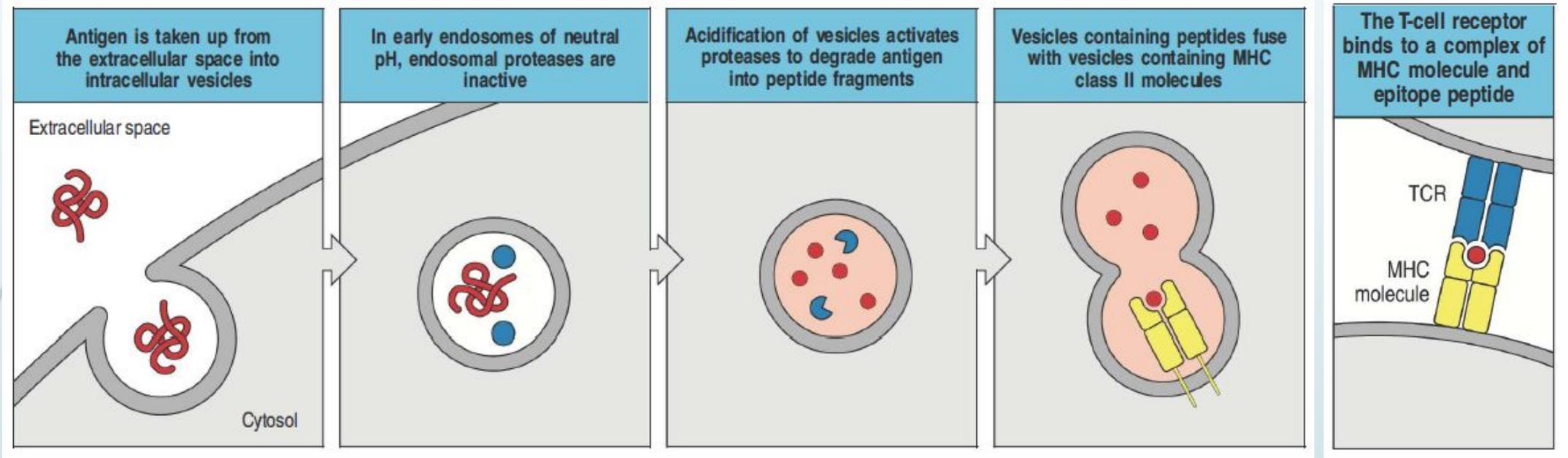


- Позволяют клетке определять направление на источник
- Основные группы:
  - Рецепторы C3a, C5a
  - Рецепторы хемокинов (например, знаменитый CCR5)
- Запускают направленное движение (хемотаксис) к источнику по градиенту концентрации

# Рецепторы цитокинов

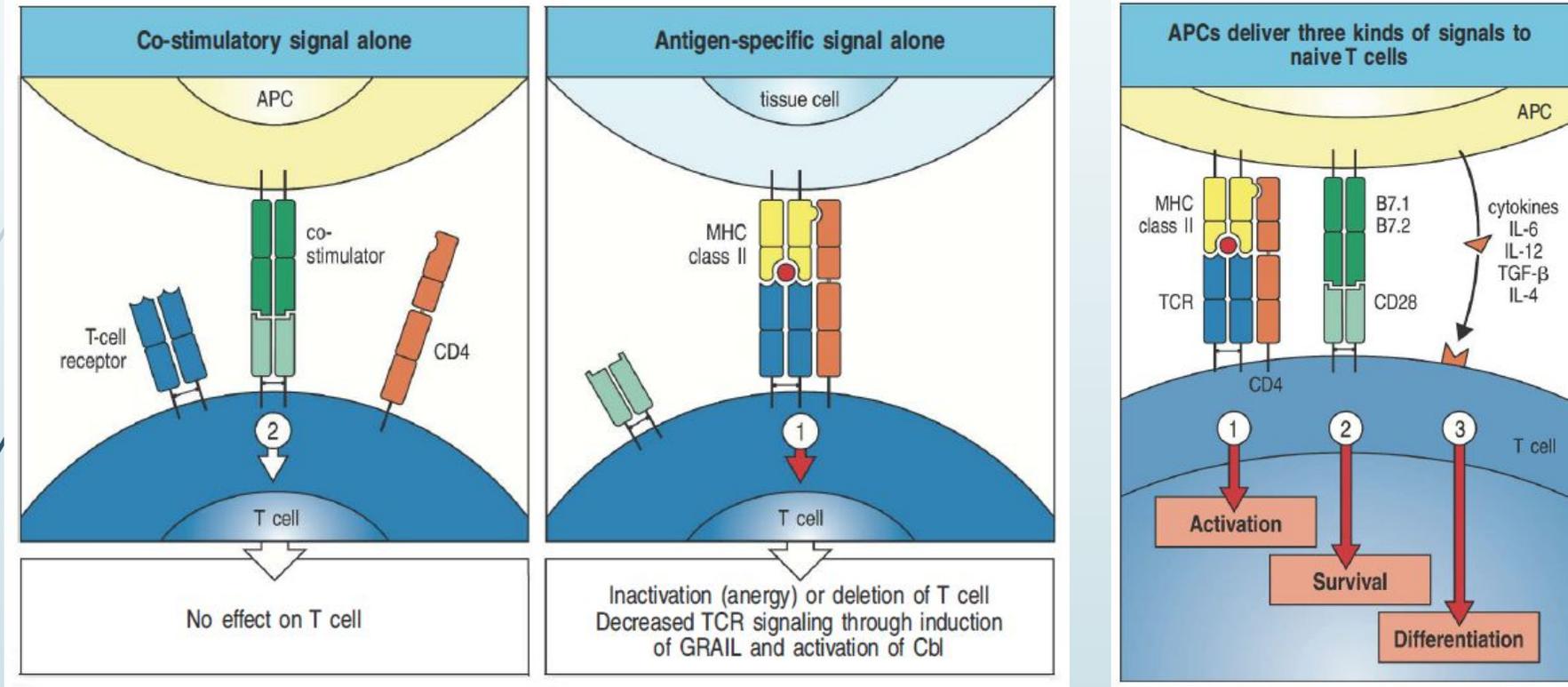
- CSF-1 (M-CSF) – выживание тканевых макрофагов и контроль их количества
- IL-3, GM-CSF – стимуляция макрофагальной дифференцировки
- IL-4 – **ингибирует** деление макрофагальных предшественников
- IFN- $\gamma$  – стимуляция фагоцитирующей активности
- TNF- $\alpha$  – аутокринная стимуляция макрофагов, активация моноцитов

# МНС – главный комплекс ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ



**Сигнал для адаптивного иммунитета «Я поймал вот это, посмотри».**

# Комплекс CD80/86 (B7.1/B7.2)

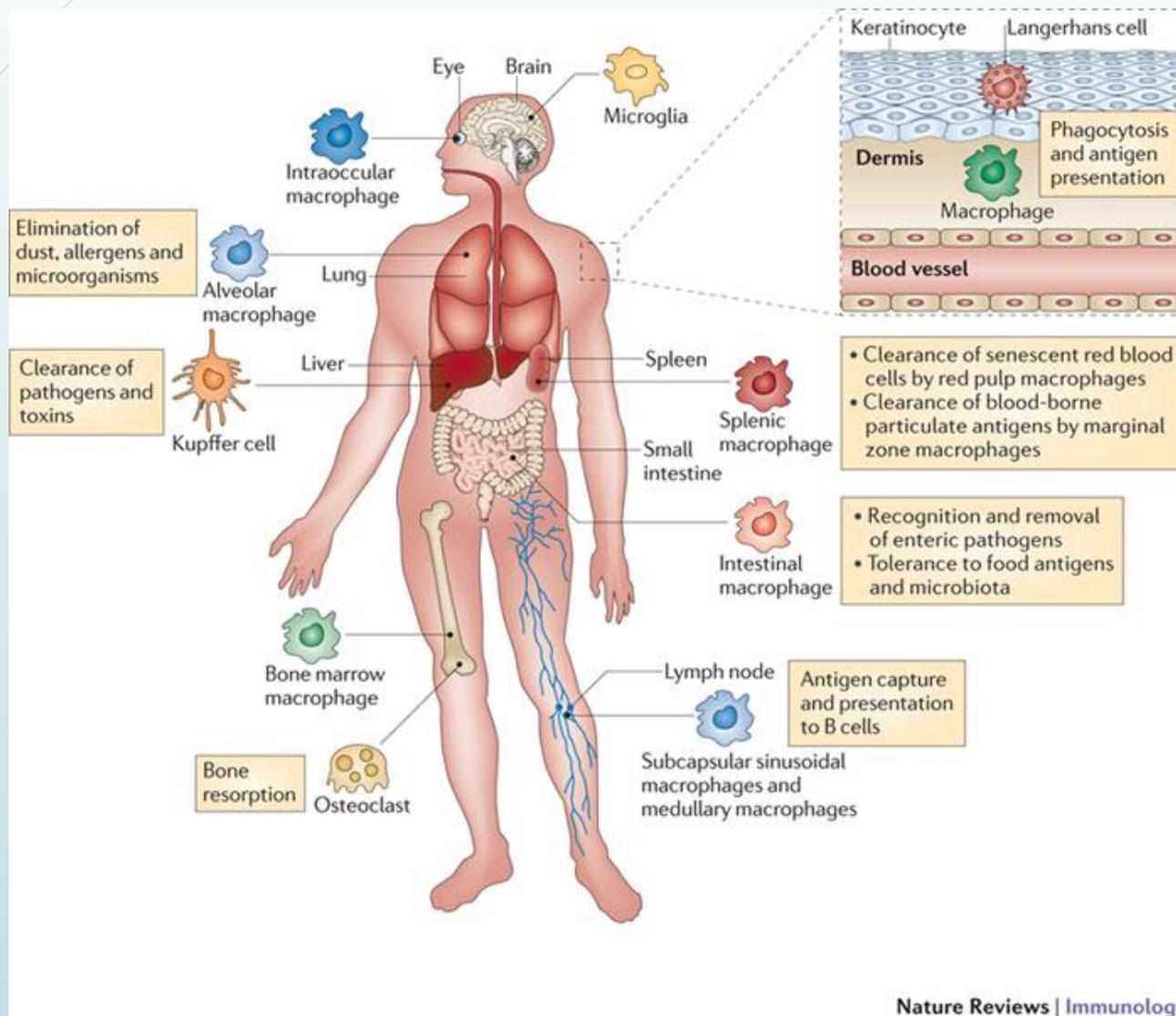


**Сигнал для адаптивного иммунитета «Там было плохо».**



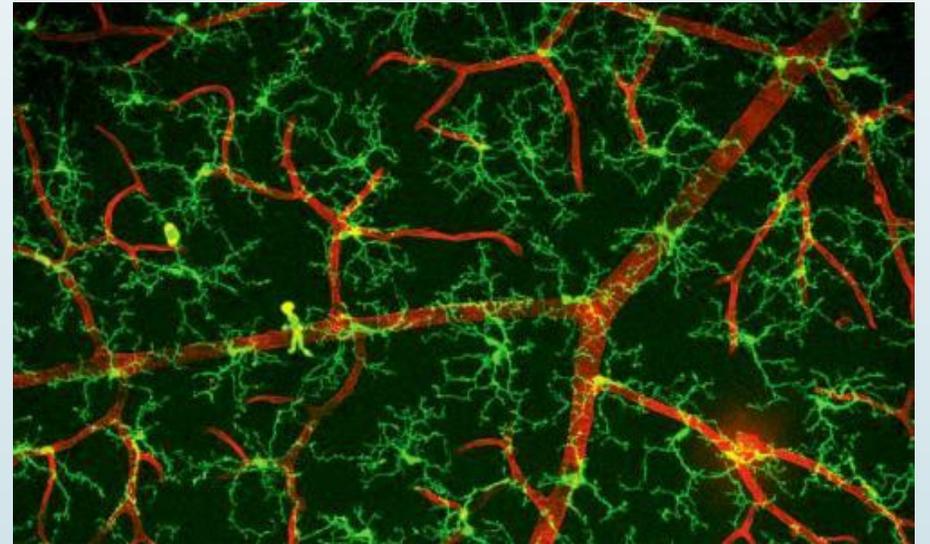
Чем занимаются макрофаги в  
отсутствие воспаления?

# Разнообразие макрофагов в тканях

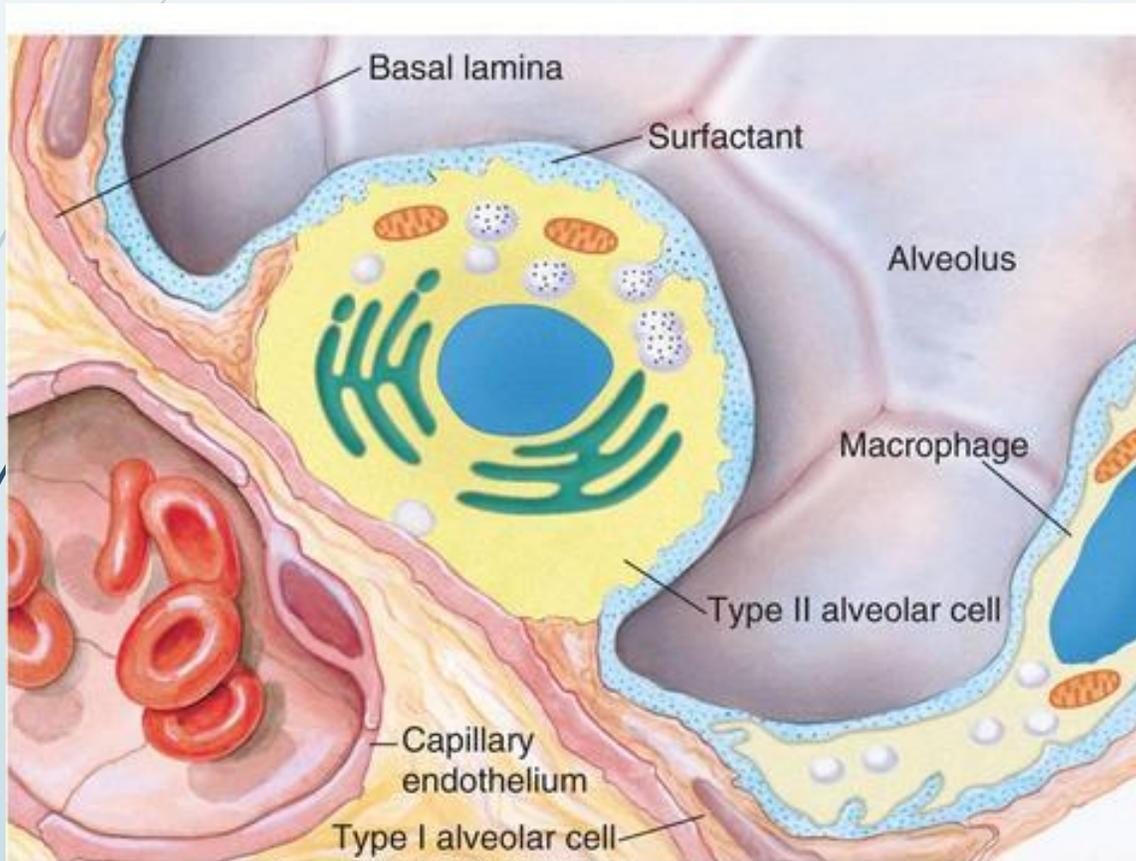


# Микроглия мозга

- Возникают из желточного мешка и всю жизнь организма восстанавливаются путем деления
- Функции:
  - «Настройка» синаптической сети при генезе и регенерации нервной ткани
  - Продукция хемокинов, привлекающих нейриты и астроциты в зону повреждения



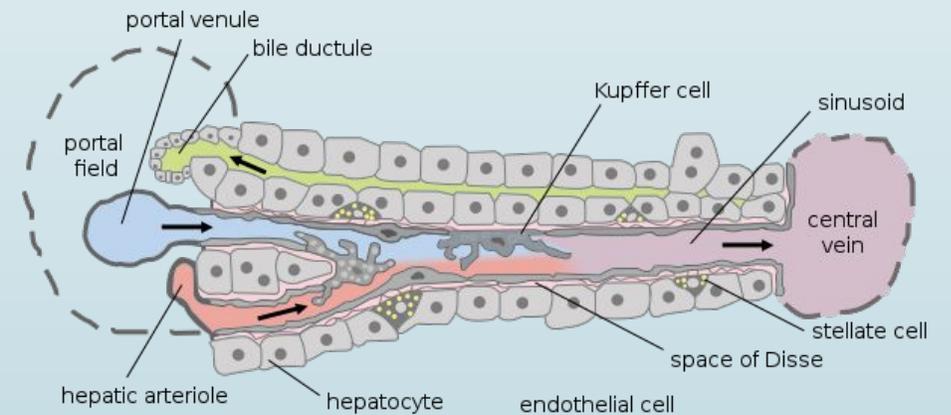
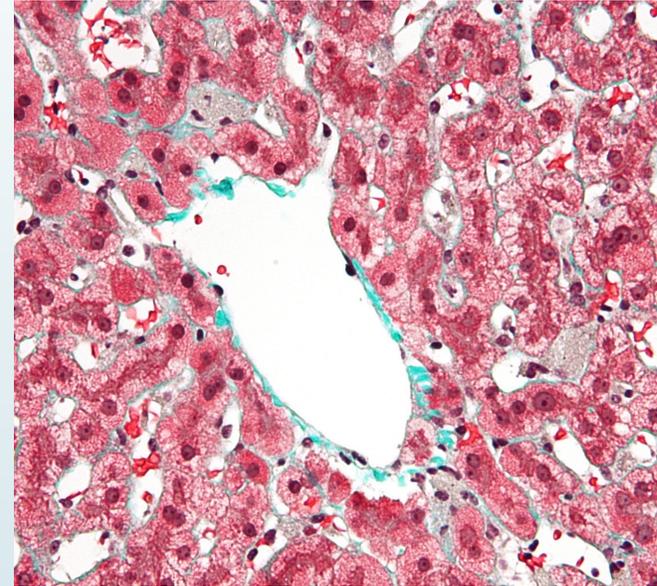
# Альвеолярные макрофаги



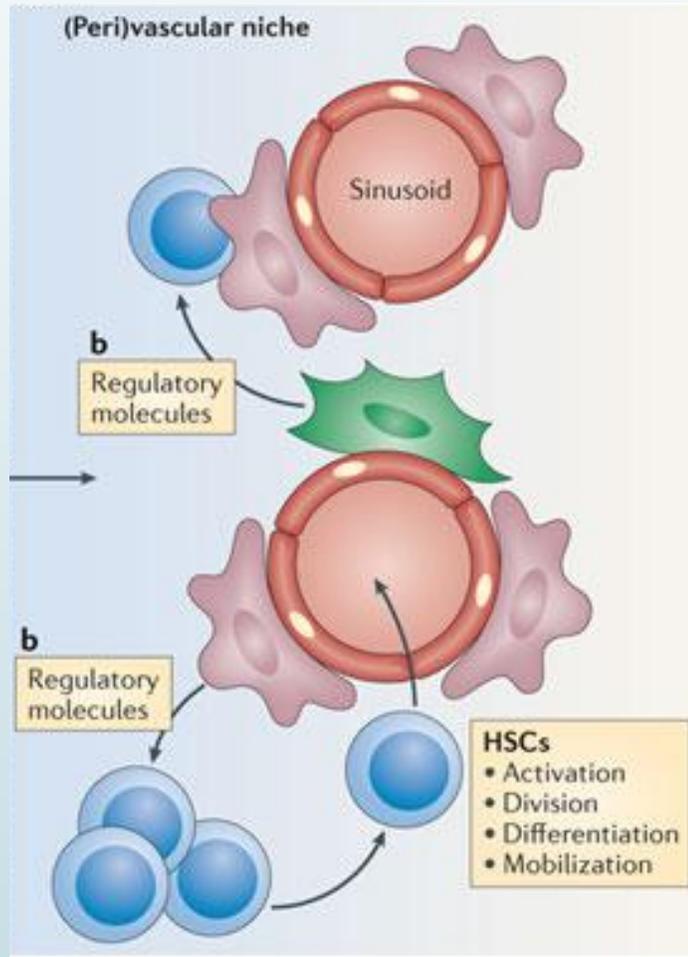
- Обновляются *in situ*, как и микроглия
- Функции:
  - Защита от аэрогенных инфекций
  - **Поглощение пыли**
  - **Поглощение сурфактанта**

# Купферовы клетки печени

- Возобновляются как посредством деления, так и из моноцитов крови
- Функции:
  - Первая линия детоксикации пищевых антигенов
  - Создание толерантности к пищевым антигенам
  - Хранение избыточного железа
  - Синтез белков печени на низком уровне



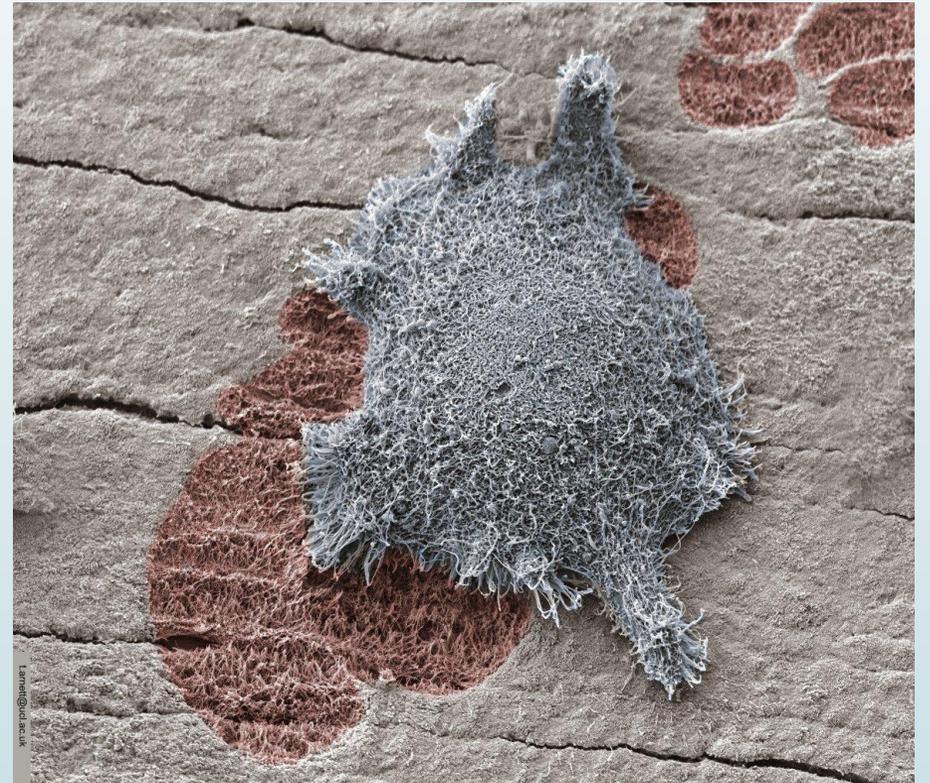
# Макрофаги костного мозга



- Окружают сосуды и ниши гематопозеза
- Функции:
  - Предоставление железа эритробластам
  - Контроль выхода клеток из костного мозга
  - Вероятно, контроль дифференцировки стволовых клеток в ответ на изменение состояния крови

# Остеокласты

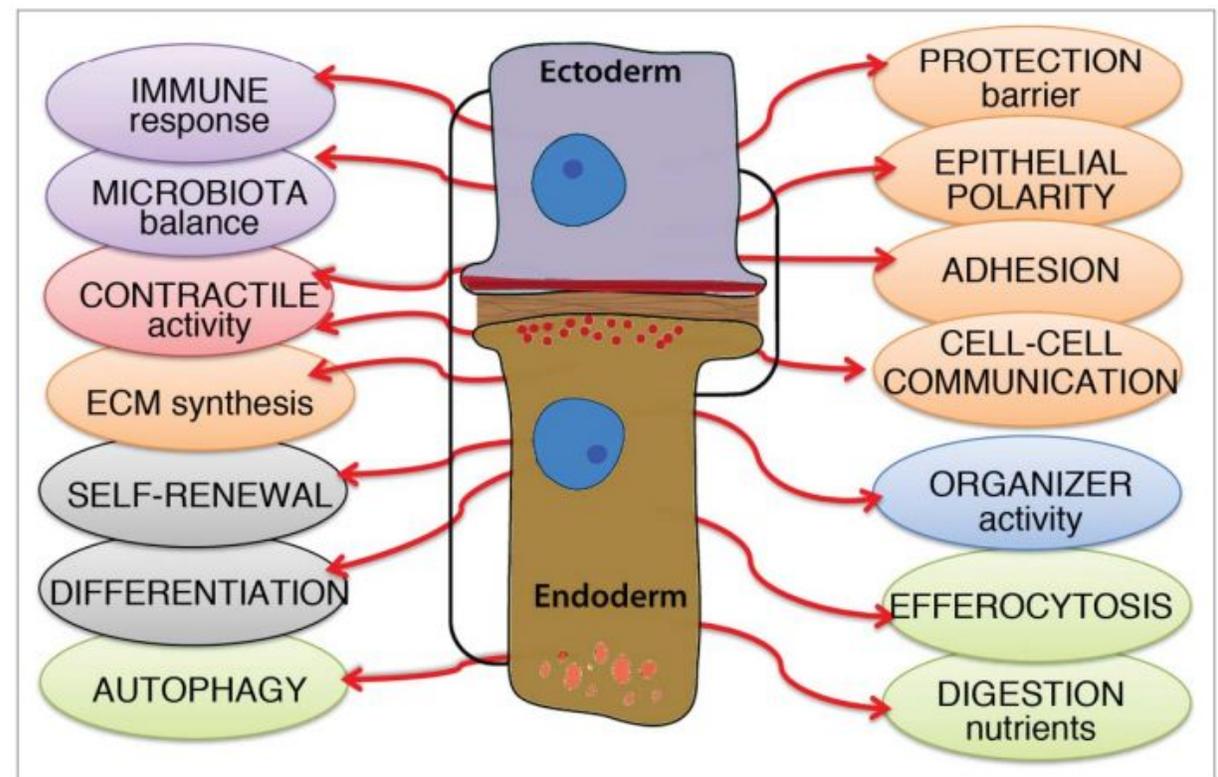
- Многоядерные клетки
- Возникают из моноцитов костного мозга
- Функция – резорбция костной ткани, высвобождение кальция





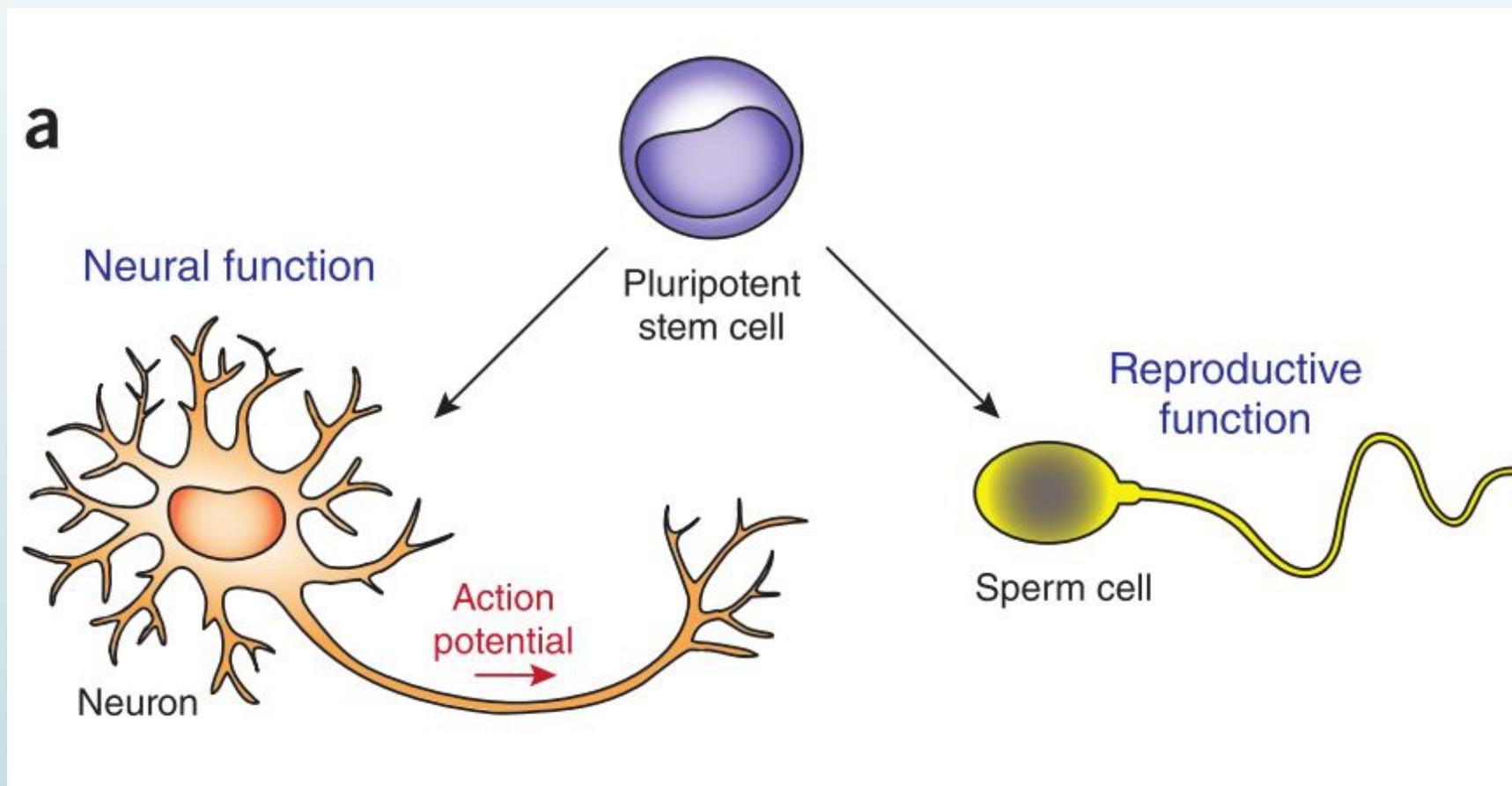
# Концепция вспомогательной клетки

# Полифункциональные клетки на примере типа Cnidaria



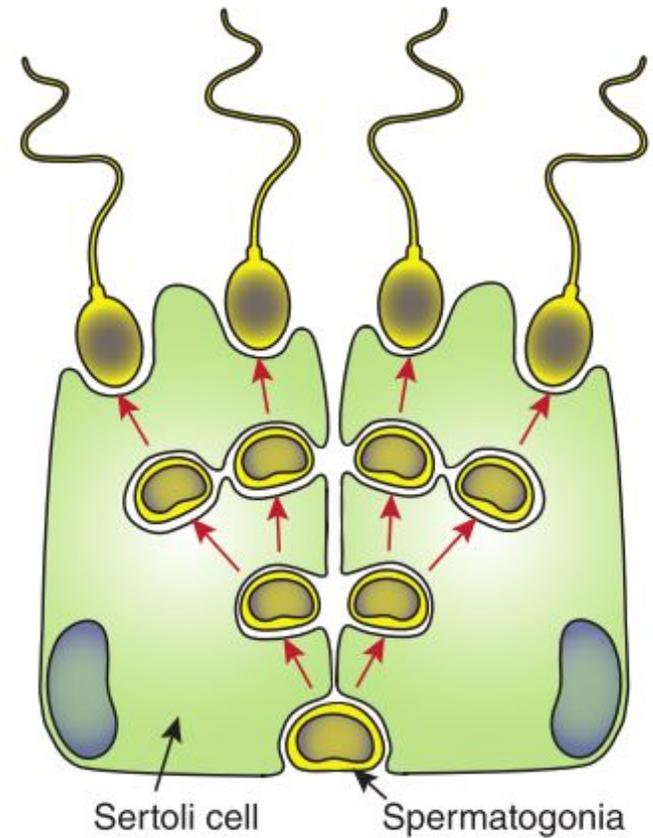
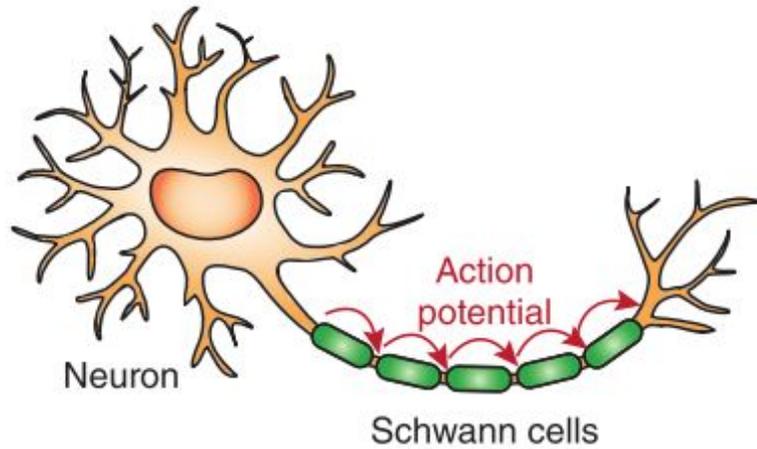
**Figure 3.** Summary scheme depicting the multiple functions of endodermal and ectodermal epithelial cells in *Hydra*. Note the functions that are common to both epithelial cell types (brackets).

# Основная функция

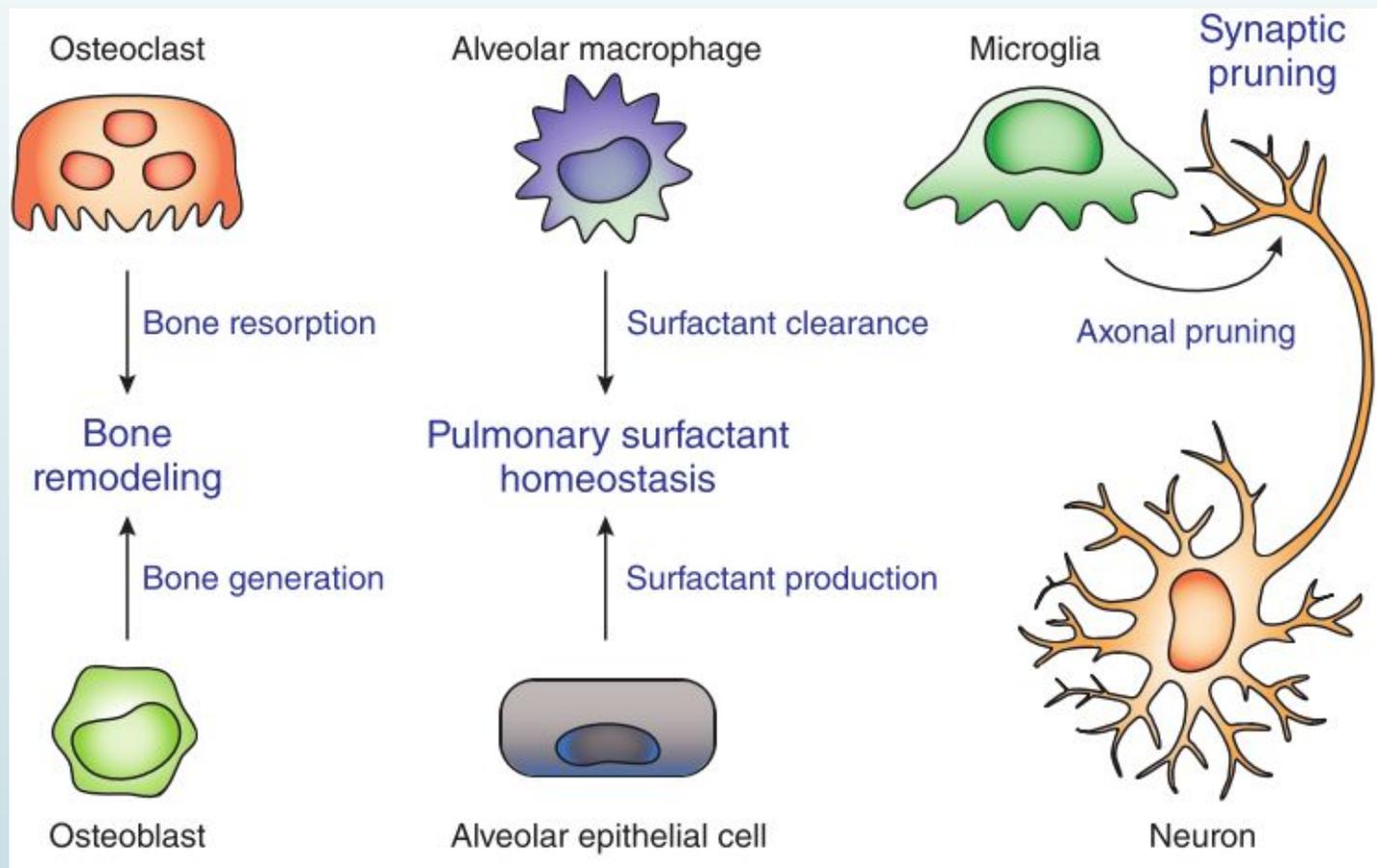


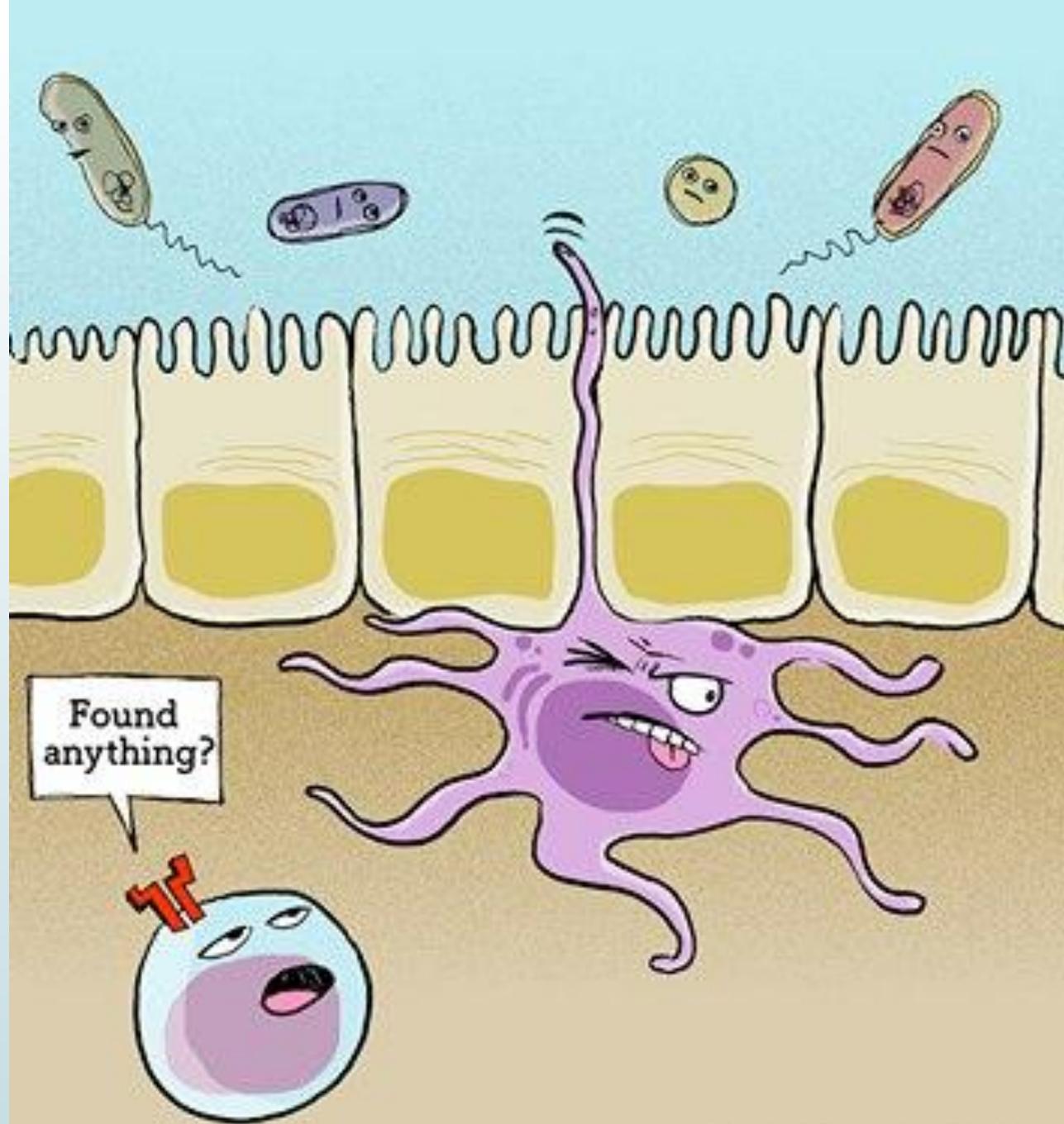
# Концепция вспомогательной функции

**b**



# Тканевые макрофаги – универсальные ассистенты





# Результат активации TLR

