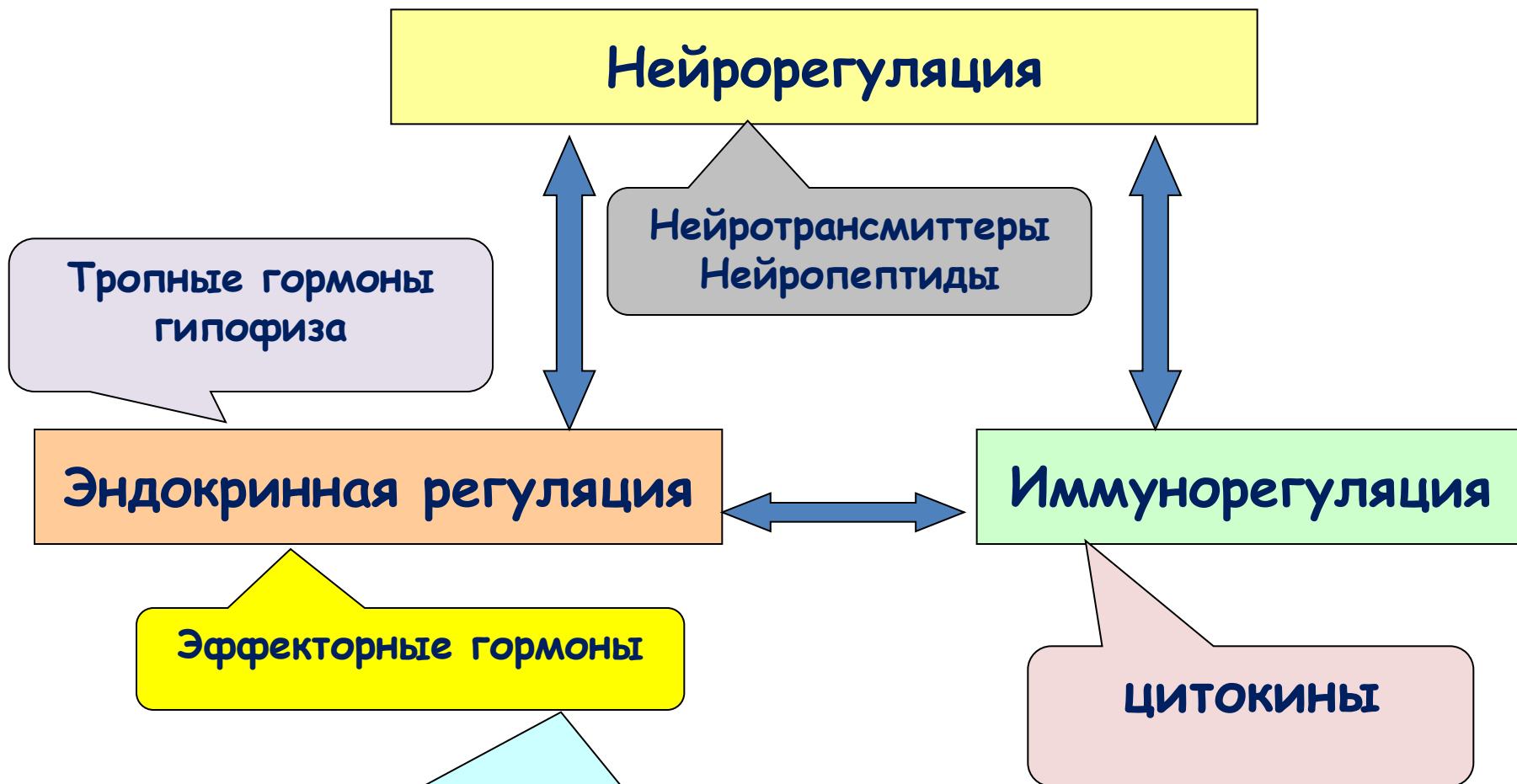


Регуляция иммунного ответа.  
Гормональная регуляция иммунных  
реакций.  
Система цитокинов.  
Интерфероны.  
Факторы роста.  
Интерлейкины.  
Факторы некроза опухолей.  
Система комплемента.

Лекция 5



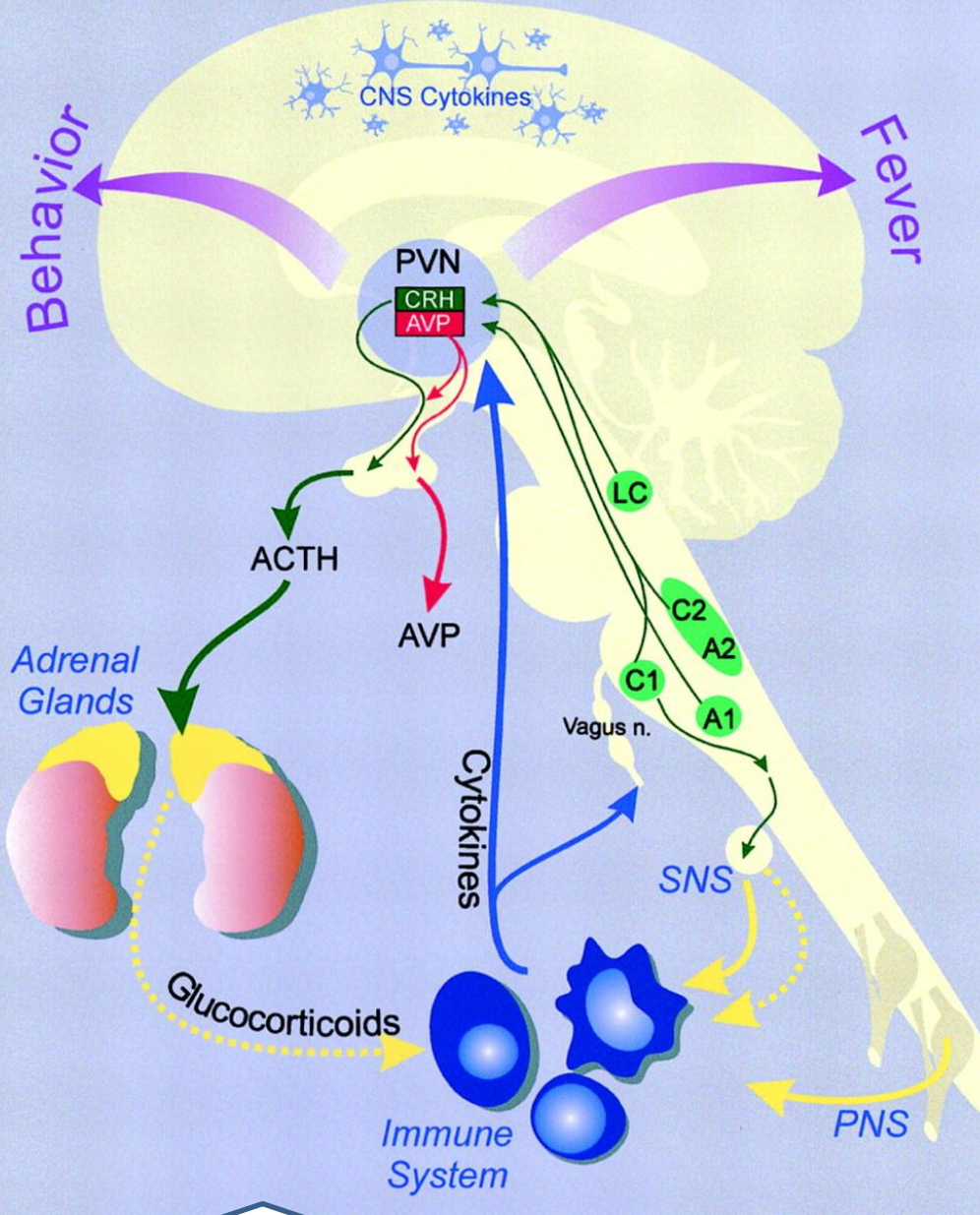
По степени сложности структурной организации ИС стоит на втором месте после нервной системы и между ними существует тесная функциональная связь

| Свойства                               | Нервная система                                                              | Иммунная система                                                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Умение<br>распознать<br>«свое» и чужое | +                                                                            | +                                                                         |
| Специфичность                          | Очень высокая                                                                | Очень высокая                                                             |
| Память                                 | Принцип сетей                                                                | Принцип сетей                                                             |
| Принцип<br>распространение<br>сигнала  | Принцип сетей                                                                | Принцип сетей                                                             |
| Автономность                           | Нервные клетки<br>могут действовать<br>только в составе<br>целостной системы | Иммунокомпетентные<br>клетки могут<br>действовать в<br>автономном режиме. |

# Единая нейро-иммуно-эндокринная система организма

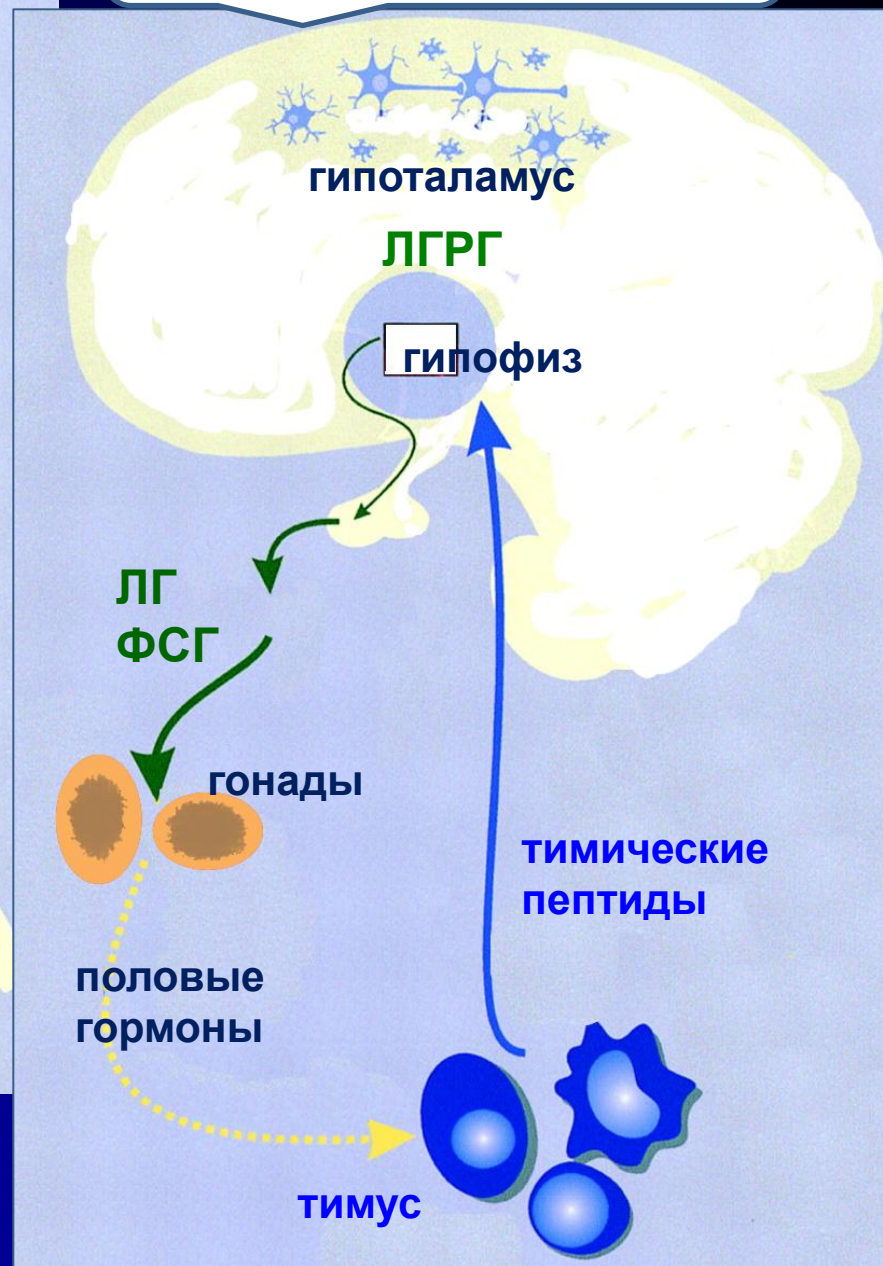
На клетках иммунной системы есть рецепторы к гормонам и биологически активным веществам:

- кортикостероиды,
- инсулин,
- соматотропный гормон,
- тестостерон,
- эстрадиол,
- $\beta$ -адренергические агенты,
- ацетилхолин,
- эндорфины, энкефалины и др.
- Ряд интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6) в ЦНС могут выполнять функцию нейромедиаторов
- Глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции
- Соматотропный гормон, тироксин и инсулин их стимулируют
- влияние на состояние иммунной системы стресса и циркадных ритмов.



Нейроиммунноэндокринные связи

## Связь ЦНС с тимусом и половыми гонадами



## Тип нервной системы

- «меланхолики» – иммунологически инертны
- у «холериков» – чаще развивается истощение ИС и болезнь чаще переходит в хроническую форму

## Достаточный ночной отдых

- во время сна активируется ИС
- хроническое недосыпание приводит к снижению продукции ИКК и преждевременному старению

## Иммунная Система

## Характер питания

## Экологические факторы

## Стресс

- легкий стресс стимулирует ИС («прививки» от драм жизни)
- Тяжелый, хронический стресс – ослабляет ИС (эндокринный дисбаланс)

ГКГ в малых дозах ( $< 300 \text{ нг/мл}$ ) поддерживают жизнеспособность тимоцитов  
Локально синтезируются в тимусе и замедляют инволюцию тимуса

# стресс

## Нарушения врожденного и адаптивного иммунитета

- ❖ повышение чувствительности к инфекциям
  - ❖ ослабление эффекта вакцинаций
  - ❖ рективация эндогенных вирусов
- ❖ повышение риска аутоиммунных и аллергических процессов при расположенности к ним
- ❖ замедление реабилитации после заболеваний
  - ❖ промоция\прогрессия опухолей
- ❖ повышение частоты возрастных заболеваний (СД-2, гипертензия)
  - ❖ замедление заживления ран
  - ❖ депрессия, поведенческие эффекты

Главная мишень ГКГ в тимусе -  $CD4+CD8+$  -Т-лимфоциты

Тип стресса

Первыми поражаются Т-лимфоциты, а затем – стромальные клетки

Патологии Тимуса

Тип старения

Первыми поражаются стромальные клетки, а затем – Т-лимфоциты.

# ЦИТОКИНЫ

- Гуморальная составляющая межклеточных взаимодействий в иммунной системе
- Это белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, которые являются медиаторами межклеточных коммуникаций при:
  - **ИММУННОМ ОТВЕТЕ**
  - **ГЕМОПОЭЗЕ**
  - **РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ,**
- Являются эффекторами некоторых реакций иммунитета и служат связующим звеном между иммунной и другими системами организма.

IL-4, -13,  
TGF- $\beta$ .

Регуляторы активации,  
пролиферации и  
дифференцировки  
лимфоцитов.

Их продуцируют сами  
лимфоциты

INF- $\gamma$  (активатор МФ и  
NK),

IL-8 (активатор НГ),  
IL-5 (активатор ЭОЗ),  
IL-9 (активатор ТК),  
IL-10 (ингибитор МФ),  
IL-12 (активатор ЦТЛ и  
NK).

Медиаторы  
доиммунного  
воспаления.

Их продуцируют  
клетки покровных  
тканей (тканевые  
макрофаги) в  
ответ на  
микробные  
продукты

По основному  
функциональному  
действию

Регуляторы  
иммунного  
воспаления.

Их продуцируют  
зрелые иммунные  
Т-лимфоциты и  
некоторые АПК

TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ ,  
INF- $\beta$ , IL-1,  
6, 12 и  
хемокины

Факторы роста  
клеток-  
предшественников.

Их продуцируют  
клетки стромы КМ,  
активированные ЛФ и  
МФ

IL-3 (лейкоциты), IL-7  
(пре-В- и пре-Т-лф),  
IL-11 (МГКЦ),  
GM-CSF, M-CSF, SCF  
(ТК).

# Распространенная классификация ЦИТОКИНОВ

- **интерлейкины** (факторы взаимодействия между лейкоцитами)
- **интерфероны** (цитокины с противовирусной активностью)
- **факторы некроза опухолей** (цитокины с цитотоксической активностью)
- **колониестимулирующие факторы** (гемопозитические цитокины).

| Клетки-продуценты                                       | Индукторы цитокинов                                       | Кинетика выработки                                        | Продуцируемые цитокины                                          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Стромальные клетки (фибробласты, эндотелиальные клетки) | Контактные взаимодействия, бактериальные продукты         | В пределах часа мРНК, через 3-4 ч пик секреции цитокинов  | ГМ-, Г-, М-КСФ; ИНФβ ИЛ-6,7,8,11                                |
| Моноциты/макрофаги                                      | Бактерии и их продукты, полиэлектролиты, форболовые эфиры | В пределах часа мРНК, через 6-14 ч пик секреции цитокинов | ИЛ-1,6; ФНОα ИЛ-10,12,15; ГМ-, Г-, М-КСФ, ТФРβ, ИНФα, хемокины. |
| Th1                                                     | Связывание антигена/митогена через TCR-CD3/CD28+ИЛ-12     | Через 5-8 часов мРНК, через 10-48 ч пик секреции цитокина | ИЛ-2, ИНФγ, ФНОα и β, ИЛ-3, ГМ-КСФ, хемокины                    |
| Th2                                                     | Связывание антигена/митогена ИЛ-4                         | Через 5-8 часов мРНК, через 24-48 ч пик секреции          | ИЛ-4,5,6,9,10,13,3 ; ГМ-КСФ,                                    |

# Уровень продукции цитокинов стромальными клетками

- *В норме невысок.*
- *Стимулами для выработки этих цитокинов в отсутствие повреждающих и патогенных факторов служат контакты с кроветворными клетками.*
- *Бактериальные продукты существенно усиливают выработку цитокинов не только в кроветворных органах, но и в очагах агрессии, что приводит к формированию экстрамедуллярных очагов кроветворения.*

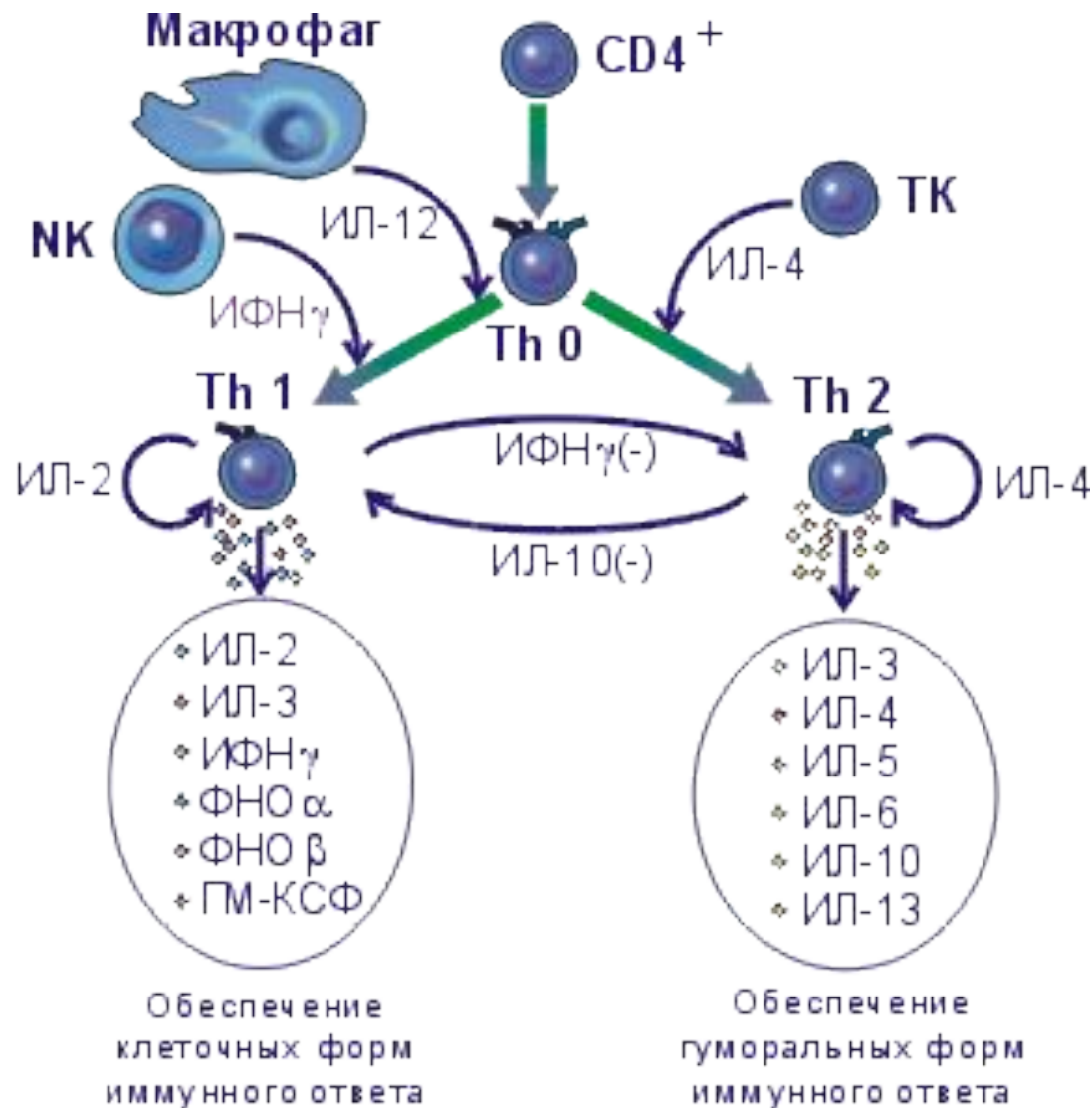
# **Выработка цитокинов клетками миелоидно-моноцитарного происхождения под влиянием:**

- бактериальных продуктов**
- многих метаболитов**
- самих цитокинов**
- пептидных факторов**
- полиэлектролитов**
- контактов с окружающими клетками**
- в процессе адгезии и фагоцитоза**

# Продуценты цитокинов (лимфокинов) – лимфоциты.

- Практически все разновидности лимфоцитов способны выделять цитокины, однако «профессиональными» продуцентами их являются CD4+хелперы.
- Покоящиеся лимфоциты не продуцируют гуморальных факторов.
- Активация клеток осуществляется в результате связывания антигенраспознающих рецепторов и корецепторов.

# Цитокины взаимосвязаны и образуют цельную систему взаимодействующих элементов - цитокиновую сеть



# Причины следовых количеств сывороточных цитокинов в норме:

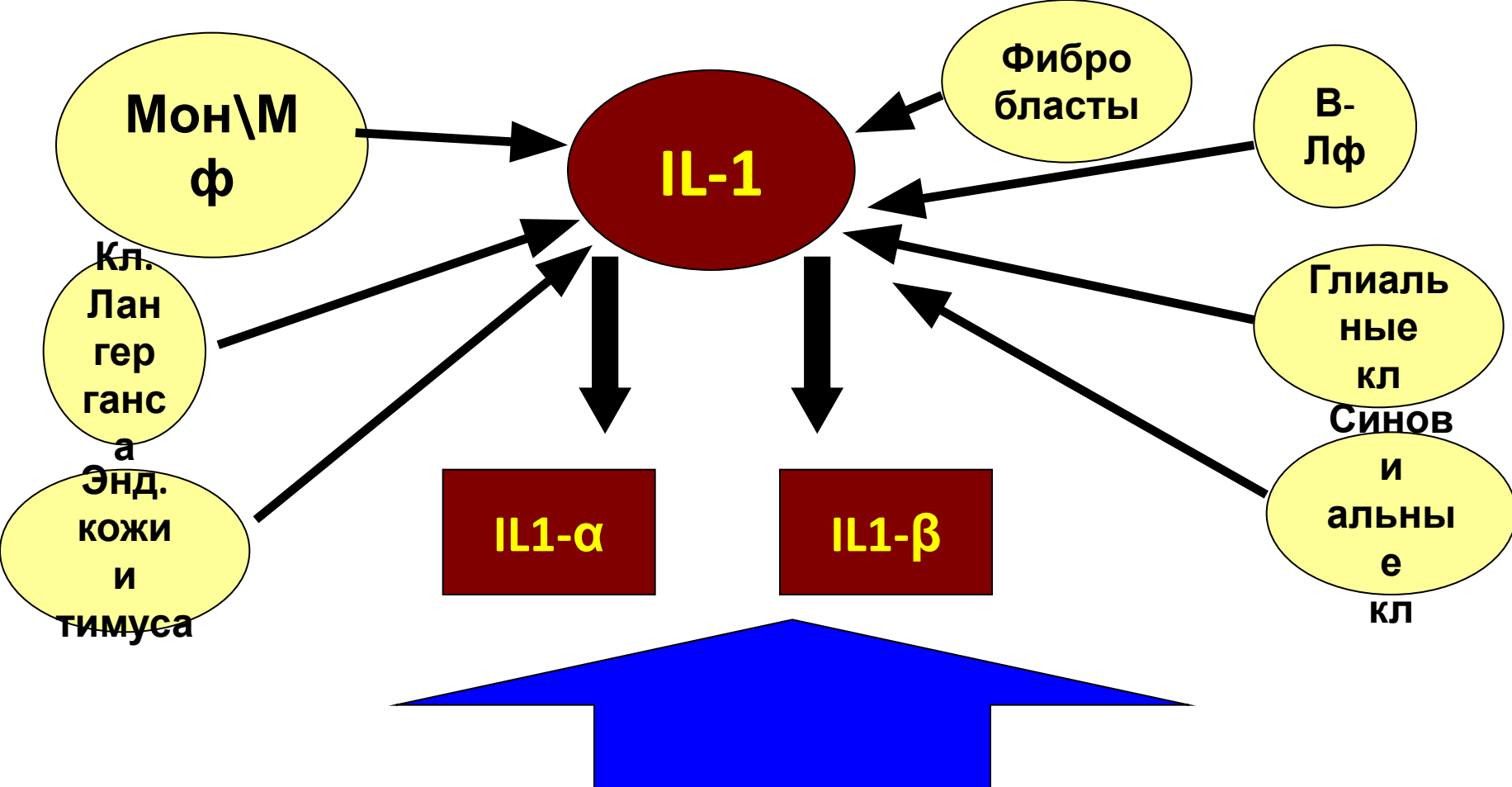
- чрезвычайно быстрое выведение цитокинов из кровотока через почки (время полужизни составляет обычно минуты).
- местно секретируемый цитокин полностью потребляется в том микрообъеме, в котором он проявляет свое действие

| Цитокины      | Спонтанная | Индукцированная | В сыворотке крови |
|---------------|------------|-----------------|-------------------|
| ИНФ-α (пг/мл) | 30-50      | 100-500         | 0-50              |
| ИЛ-1β (пг/мл) | 30-5       | 1000-5000       | 0-50              |
| ИЛ-2          | 0-5,0      | 10-100          | -                 |
| ИЛ-4          | 30-50      | 100-400         | 0-50              |
| ИЛ-6          | 30-50      | 1000-3000       | 0-50              |
| ИЛ-8          | 30-100     | 1000-5000       | 0-50              |
| ФНО-α         | 30-50      | 500-3000        | 0-50              |
| ИНФ-γ         | 30-50      | 1000-5000       | 0-500             |

# Интерлейкины

- В настоящее время известны гены и установлены аминокислотные последовательности более двух десятков интерлейкинов (IL-1...IL-22), которые играют важную роль в формировании иммунной защиты.
- При любом опухолевом росте имеются нарушения в системе интерлейкинов которые проявляются дисбалансом продукции и регуляции этих биологически активных веществ, изменением экспрессии соответствующих рецепторов.
- Интерлейкины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем.

- активирует Т-хелперы
- способствует экспрессии генов ИЛ-2 и рецепторов для него
- вызывает пролиферацию активированных В-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки
- способствует стимуляции антителообразования
- стимулирует миелопоэз и ранние этапы эритропоэза
- радиозащитный эффект
- провоспалительный агент
- повышает хемотаксис нейтрофилов
- способствует активации клеток в очаге воспаления
- усиливает продукцию других цитокинов,
- стимулирует фагоцитоз,
- генерацию супероксид-радикалов,
- вызывает дегрануляцию тучных клеток.



- два различных белка с практически идентичной активностью
- имеют близкую молекулярную массу (15 000—17 000)
- отличаются по изоэлектрической точке

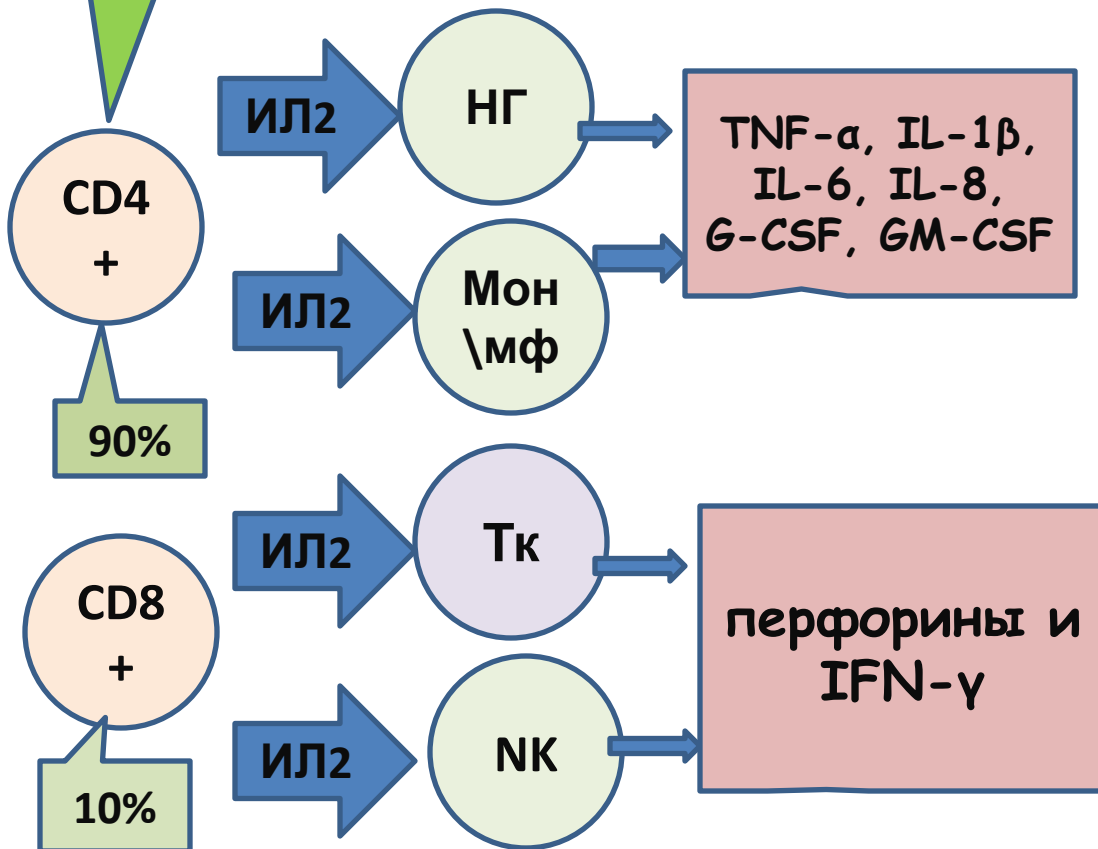
**Таким образом:**

ИЛ-1 (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и раИЛ-1) является цитокином широкого спектра действия, продуцируется преимущественно макрофагами и обуславливает:

- пусковые реакции иммунитета,
- играет ключевую роль в развитии воспаления,
  - участвует в регуляции гемопоза,
- является медиатором взаимодействий между иммунной и нервной системами.

# ИЛ-2

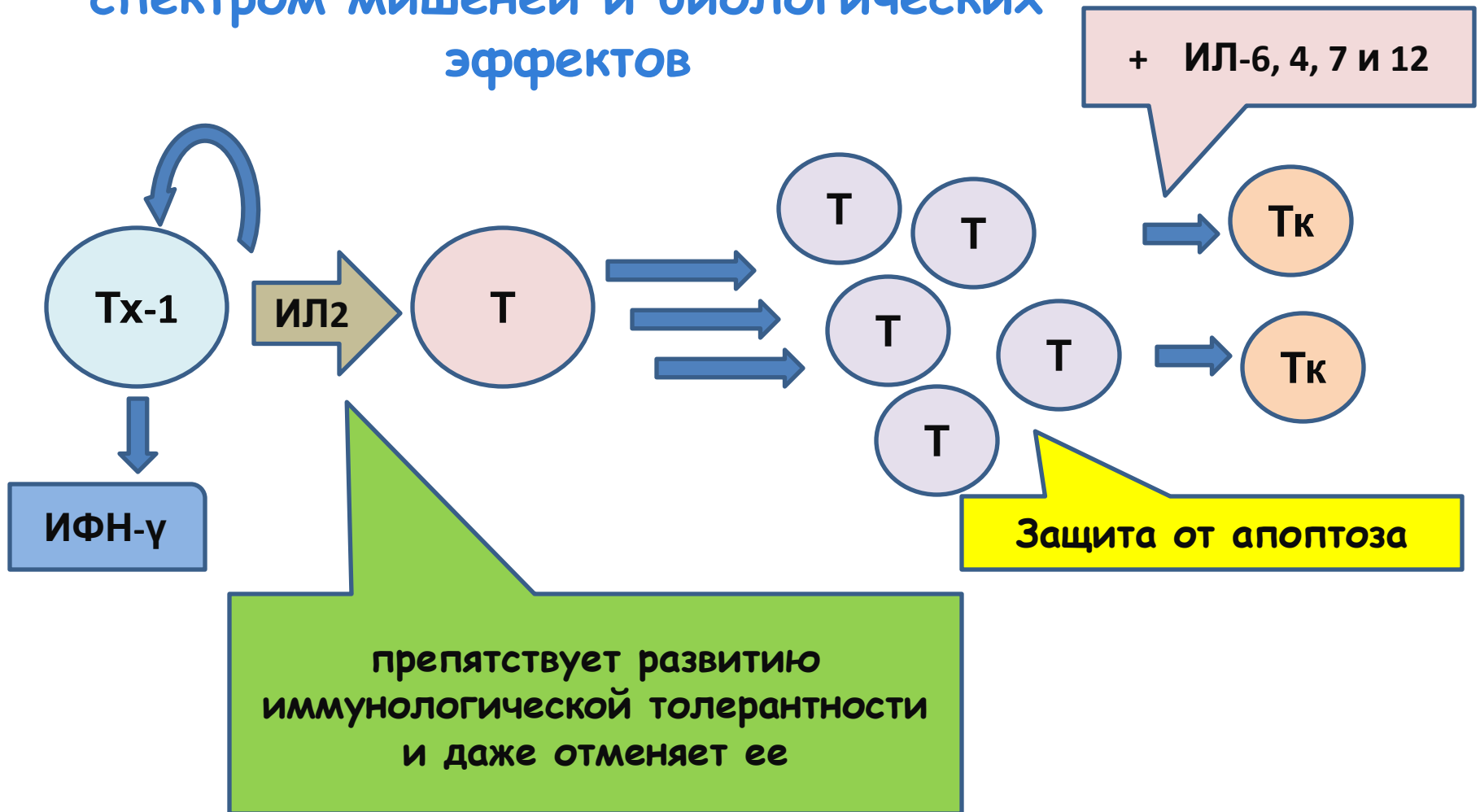
## Активированные Тх-1



Образование ИЛ-2 подавляют глюкокортикоиды (блокирующие активность гена ИЛ-2), оксимочевина, азатиоприн, ганглиозиды, дезоксиаденозин, а также простагландины и другие факторы, повышающие уровень цАМФ.

- ИЛ-2 обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех цитотоксических клеток.
- Он был первым интерлейкином, у которого была выявлена эта способность, и первым интерлейкином, который был применён для иммунотерапии рака.

# ИЛ-2 обладает относительно узким спектром мишеней и биологических эффектов



Таким образом,

- ИЛ-2 - фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, НК-клеток и В-лимфоцитов,
- продуцируется активированными Т-хелперами.
- является важнейшим медиатором иммунитета (особенно клеточного)
- участвует в реализации иммунной защиты и противоопухолевой резистентности.

# Интерлейкин-3

- Клетками -продуцентами ИЛ-3 являются Т-хелперы 1-го и 2-го классов, а также В-лимфоциты, миелоидные клетки, стромальные клетки костного мозга, астроциты головного мозга, кератиноциты

## Свойства ИЛ3

- Секреция ИЛ-3 подавляется глюкокортикоидами.
- Клетками-мишенями ИЛ-3 служат в основном юные, в том числе полипотентные, кроветворные предшественники.
- ИЛ-3 обеспечивает поддержание пролиферации стволовых клеток
- В сочетании с линейно-специфическими факторами ИЛ-3 усиливает образование различных специализированных колоний кроветворных клеток, возможно, подготавливая кроветворные клетки к проявлению их действия.

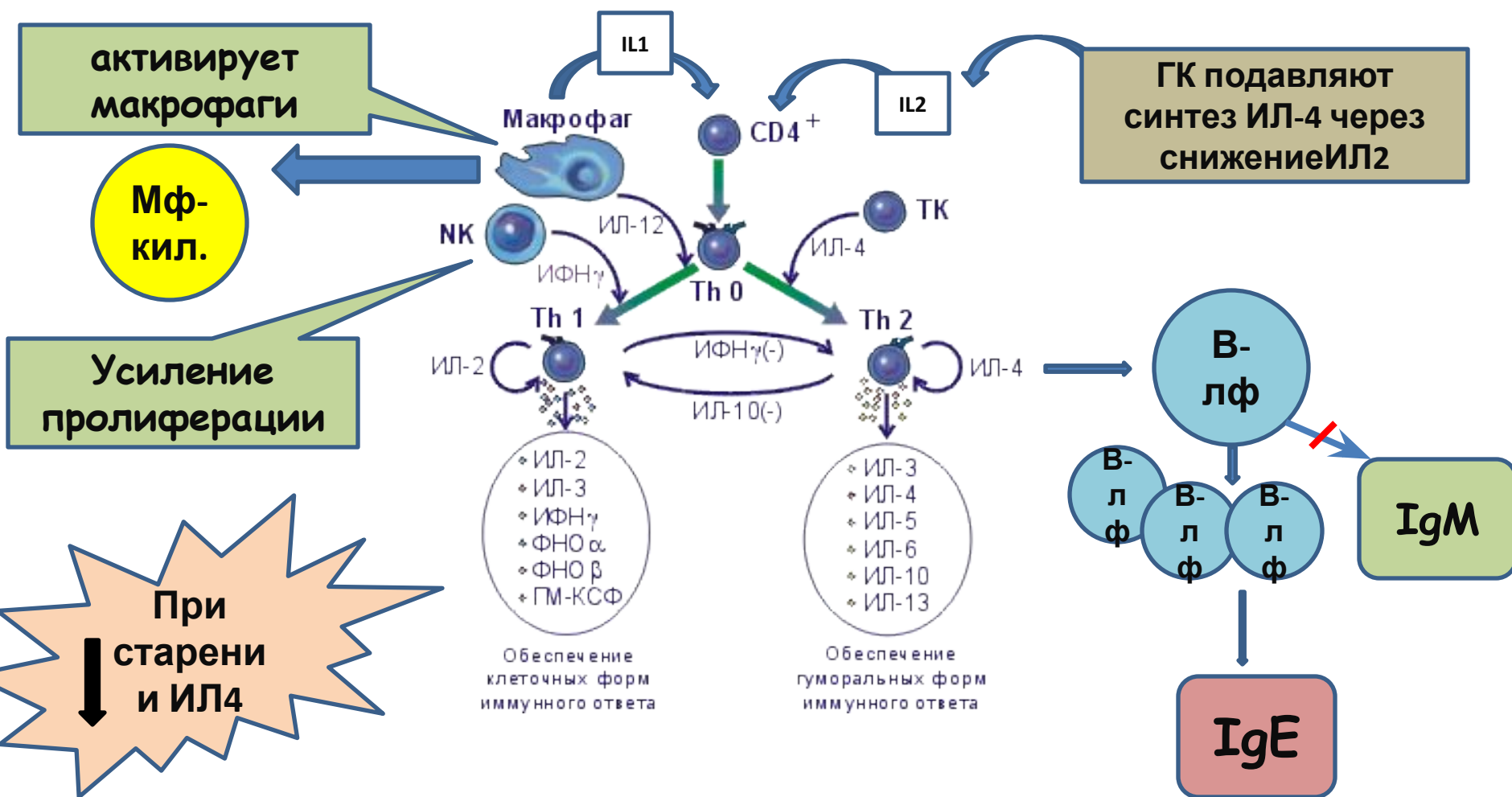
Таким образом,

- ИЛ-3 - продукт активированных Т-лимфоцитов,
- полипоэтин, влияющий в основном на ранние стадии гемопоэза и ответственный за его экстренную регуляцию
  - участвует в развитии тучных клеток
  - подавляет формирование НК-клеток
- является полипотентным активатором гемопоэтических клеток
- может усиливать опухолевую цитотоксичность Т-лимфоцитов

# ИЛ-4

Основные продуценты -  $CD4^+$  и  $CD8^+$ ,  
В-лф и Мф, ТБ  
Главные продуценты ИЛ-4 - Th2

- участвует в дифференцировке Т-хелперов: Th-0 в Th-1 и Th-2.
- контроль за регуляцией продукции TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-8,



Таким образом,

- ИЛ-4 является главным продуктом Th2-клеток, стимулирует их дифференцировку
- Он обуславливает пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов
- Влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, НК-клетки, базофилы
  - Является антагонистом цитокинов Th1
  - Способствует развитию аллергических реакций
- Обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием.

# ИЛ-6

адгезия

ФБ

Мон  
М  
ф

активация

Лф

геп

КЦ

Энд  
.

Опу  
хол  
ь

Тро  
фо  
бла  
ст

Продукты м\о,  
полиэлектrolиты, митогены,  
ИЛ-1,  $\text{ФНО}\alpha$ , ИФН, КСФ

Клетки-мишени ИЛ-6

соединительнотканнные элементы, клетки крови,  
иммунной и нейроэндокринной систем, печени.

**В иммунной системе – В-лимфоциты**

ИЛ-1  
и  
 $\text{ФНО}\alpha$

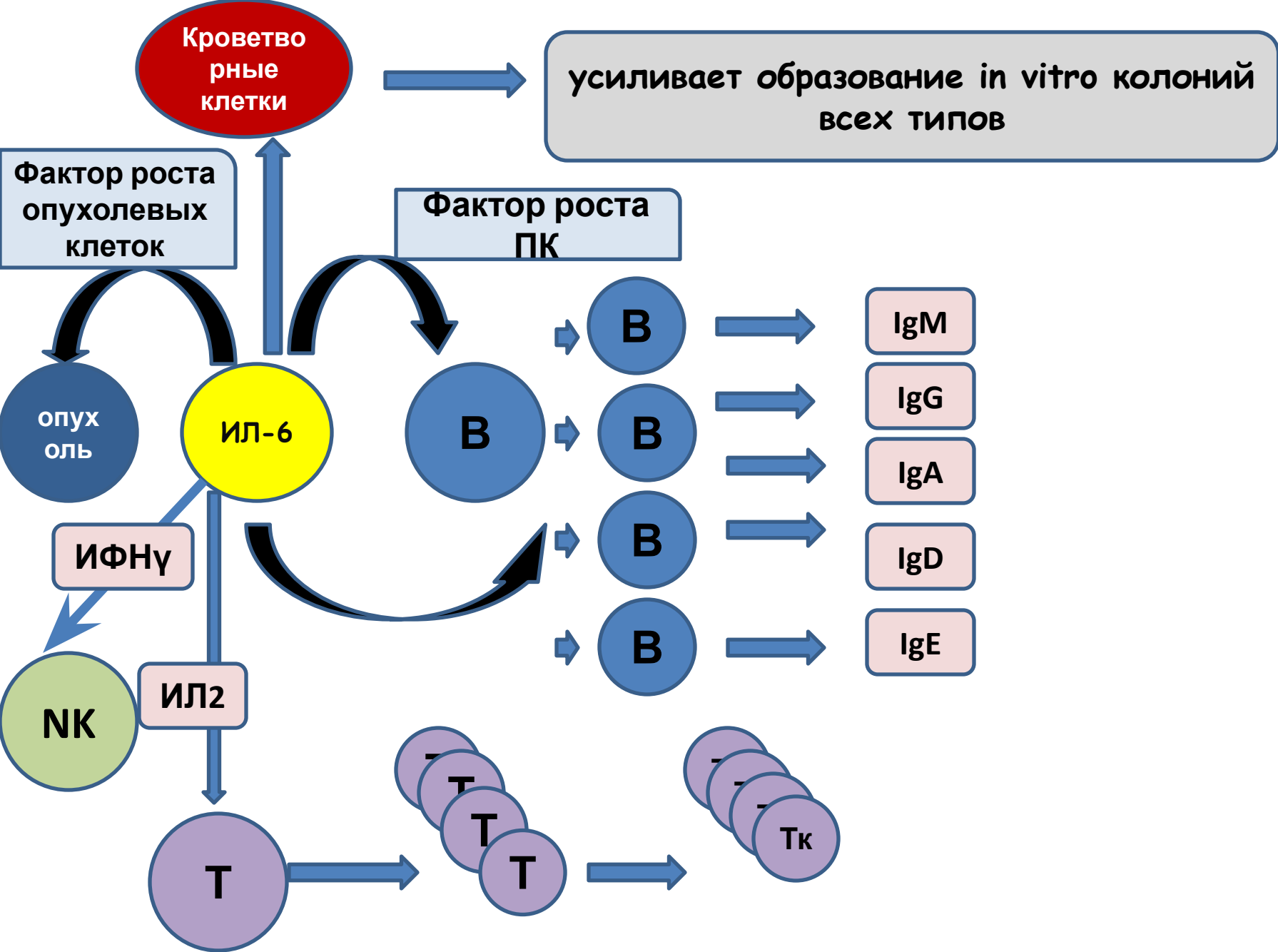
+

ИЛ-6

-

Биологические эффекты ИЛ-6 :

- участие в реализации воспалительной и иммунной реакций и кроветворения
  - влияние на синтез белков острой фазы гепатоцитами
- способствует обострению хронических и хронизации острых воспалительных процессов
- противовирусное действие



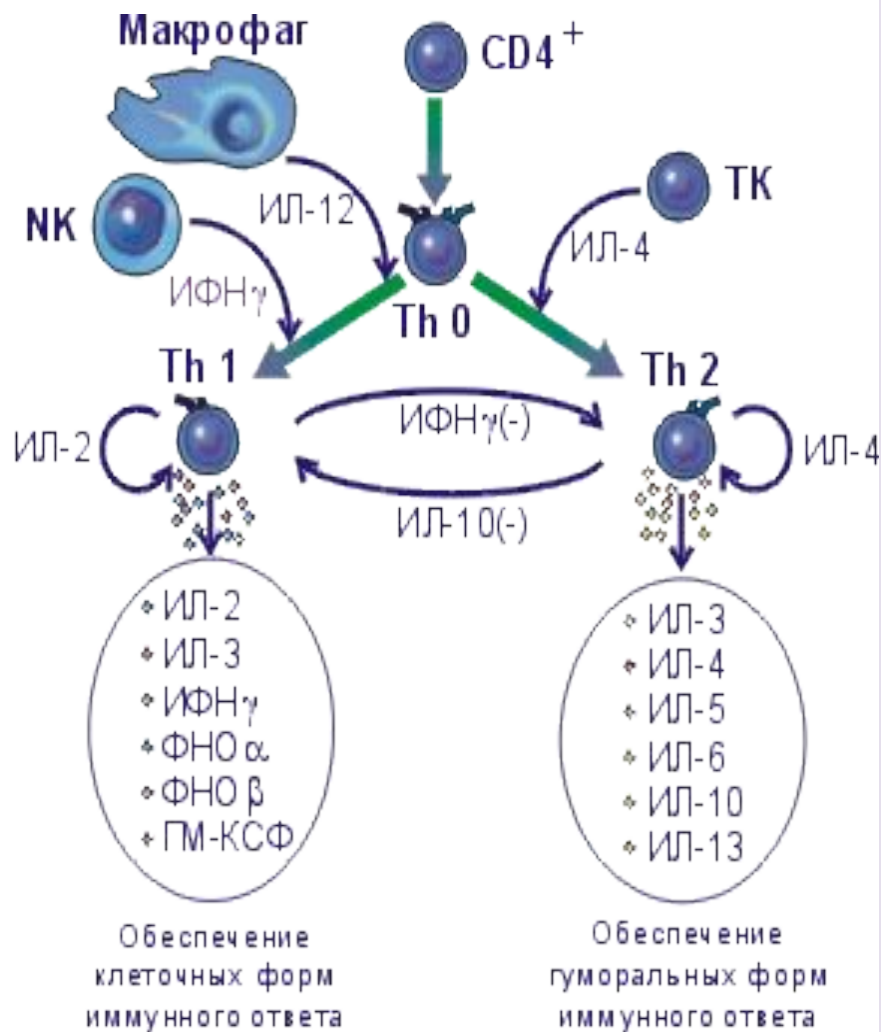
Таким образом,

- ИЛ-6 – полифункциональный цитокин, продуцируемый фибробластами, макрофагами и другими клетками
- Участвует в развитии воспаления, иммунных реакций, в регуляции кроветворения, служит ростовым фактором плазматических клеток, участвует в межсистемных взаимодействиях.

# Интерлейкин-8

- относится к группе хемоаттрактивных пептидов —  $\alpha$ -хемокинов.
- ИЛ-8 продуцируется многими типами клеток и обладает выраженными провоспалительными свойствами.
- Основным биологическим эффектом IL-8 является индукция хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и других клеток системы иммунитета.
- IL-8 усиливает ангиогенез *in vivo* и *in vitro*.

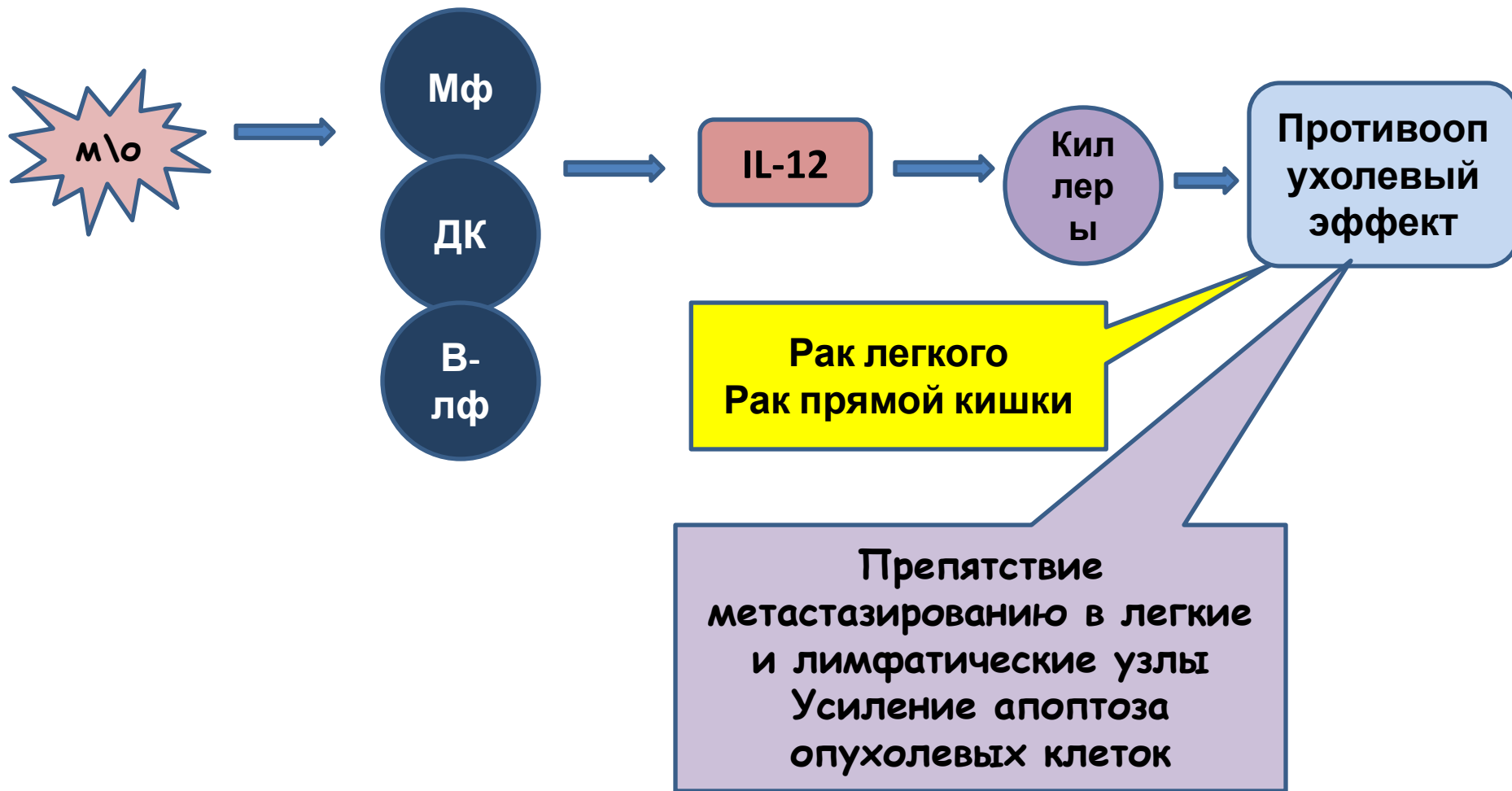
# Интерлейкин-10



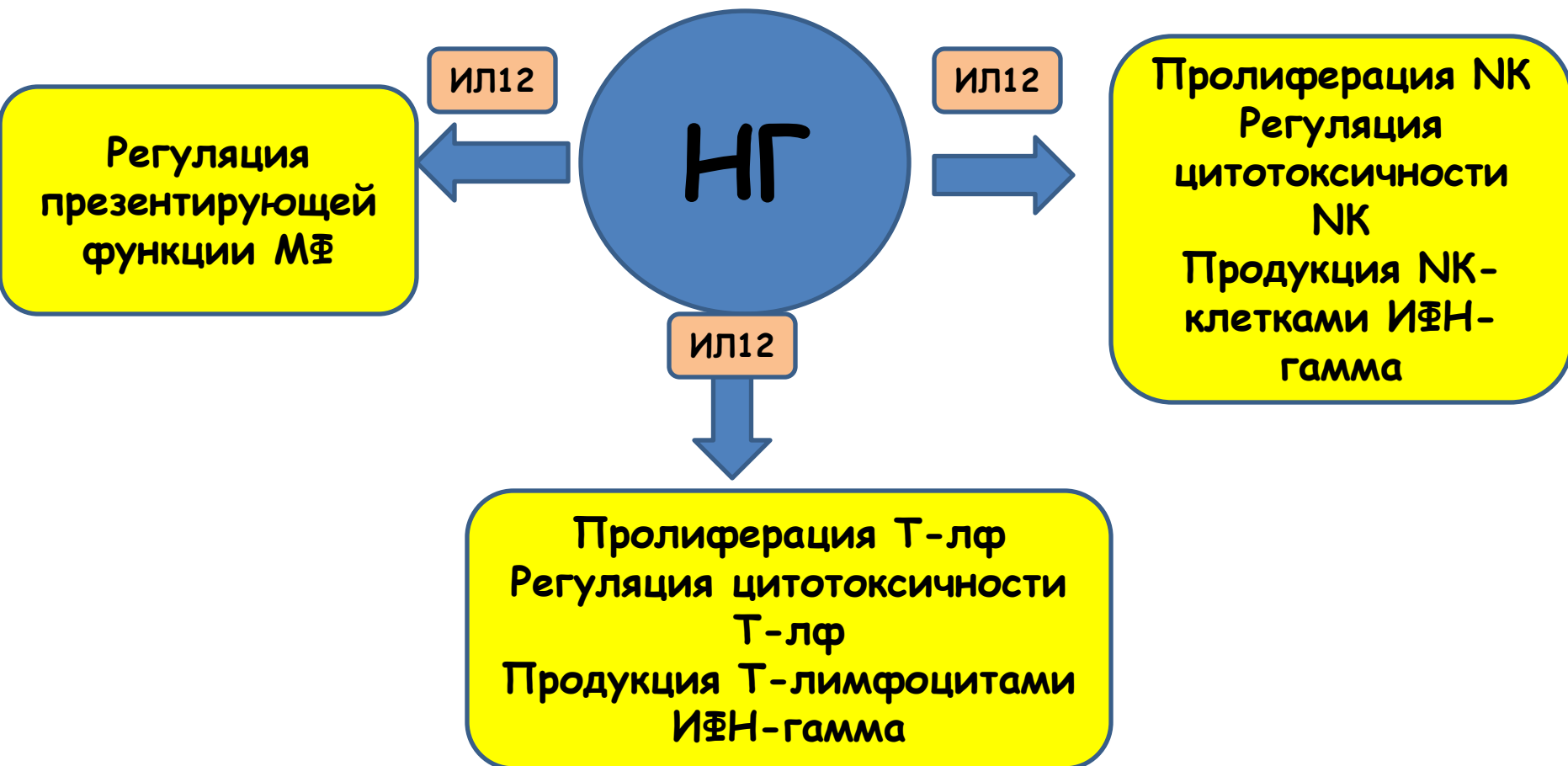
- продуцируется Th-1 и Th-2, мон\мф
- имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессорным эффектом
- **снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2.**
- снижает продукцию провоспалительных цитокинов
- усиливает продукцию RAIL-1
- уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию
- способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и реактивность организма

# Интерлейкин-12

- полипотентный активатор клеточного иммунитета с противоопухолевой и антиметастатической активностью.



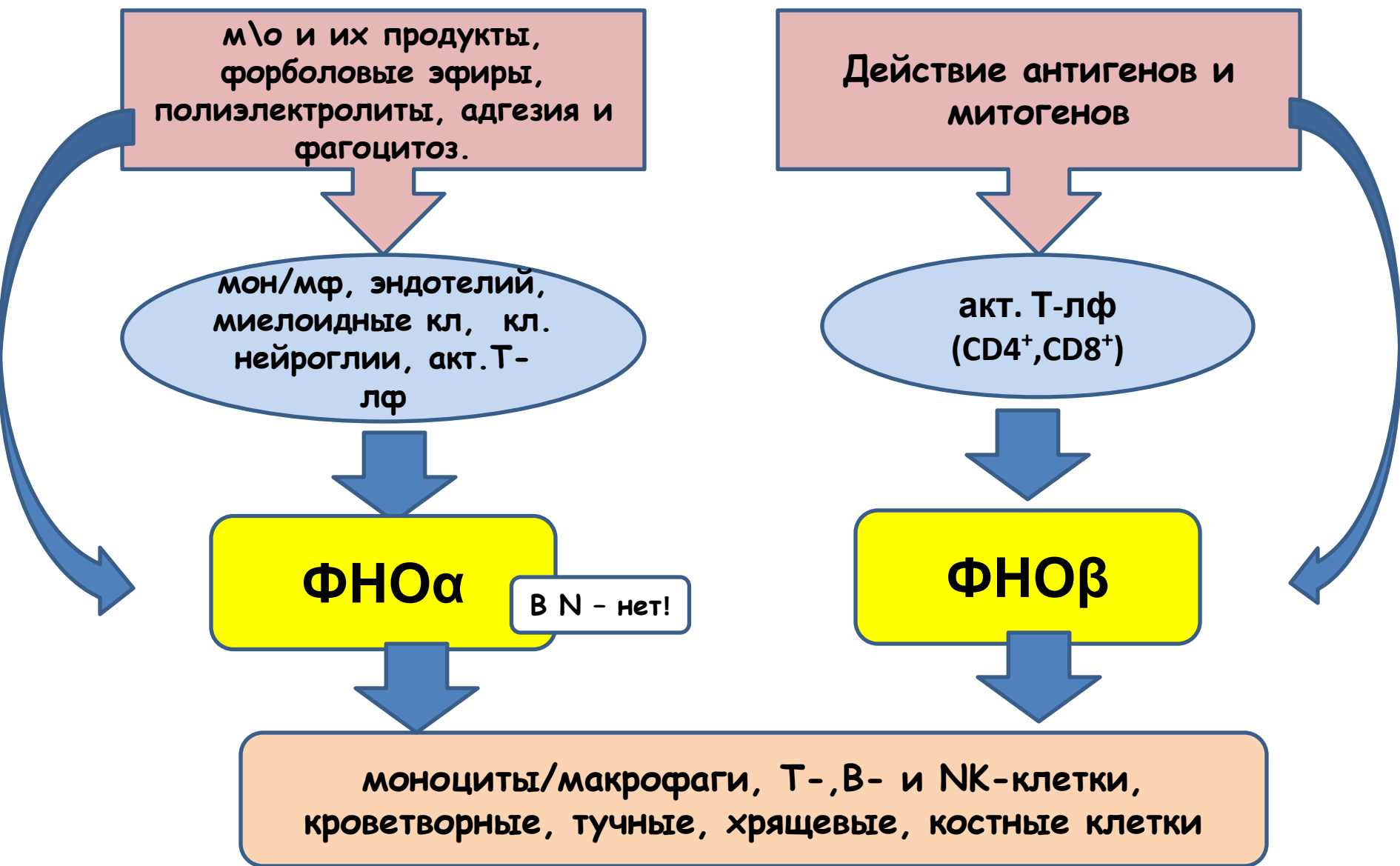
# ИЛ-12, секретируемый НГ, - мост между врожденным и адаптивным иммунитетом



# Факторы некроза опухолей

- В 1975 г. было обнаружено, что в сыворотке крови мышей, сенсibilизированных *M.bovis* и получивших затем инъекцию ЛПС, накапливается гуморальный фактор. Этот фактор вызывал рассасывание перевиваемой опухоли и обуславливал развитие геморрагического некроза на месте введения ЛПС.
- Цитокин, ответственный за этот эффект, был назван фактором некроза опухолей (ФНО).
- Еще ранее был описан продукт Т-лимфоцитов, участвующий в опосредовании иммунного цитолиза опухолевых клеток, названный лимфотоксином.
- Оказалось, что оба эти фактора действуют на один и тот же рецептор и вызывают сходные биологические эффекты.
- Поэтому оба фактора были включены в группу факторов некроза опухолей, причем первый получил обозначение ФНО $\alpha$ , а второй (лимфотоксин) — ФНО $\beta$

# ФНО $\alpha$ и $\beta$ отличаются по клеточному происхождению



# Биологические эффекты $\Phi\text{НО}\alpha$

- индукция апоптоза
  - генерация в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксидрадикалов, а также окиси азота.
  - участие в реализации цитотоксического действия NK
  - лизис опухолевых, инфицированных вирусом или инвазированных паразитами клеток.
  - усиление антителообразования
  - подавление гиперчувствительность замедленного типа,
  - влияние на процессы кроветворения (угнетение эритро-, миело- и лимфопоэза).
- Биологические эффекты  $\Phi\text{НО}\alpha$  свойственны также и для  $\Phi\text{НО}\beta$ , но выражены слабее

# Факторы роста (колониестимулирующие факторы)

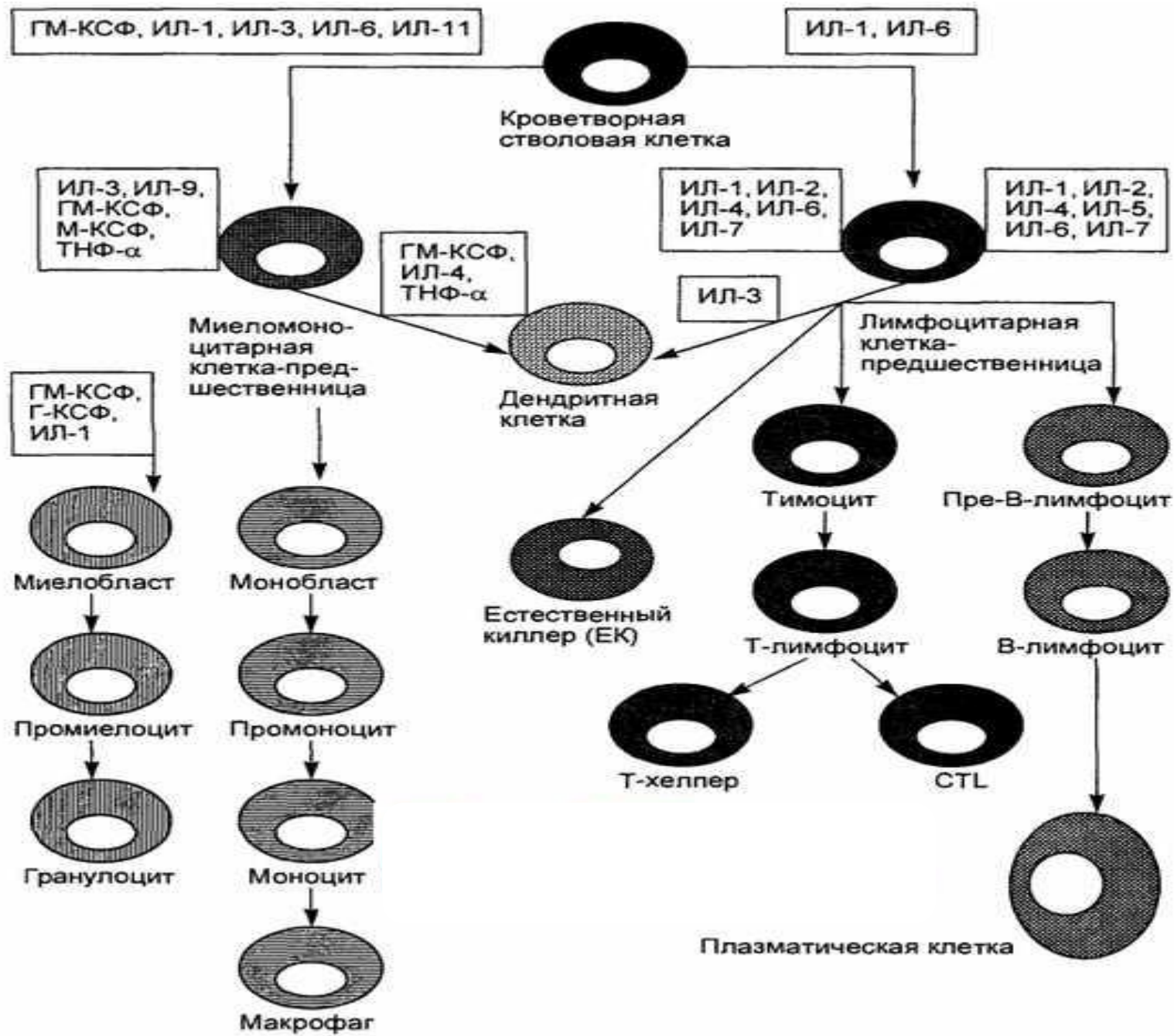
ИЛ-3, 7, 11

Гранулоцитарный  
колониестимулирую-  
щий фактор -  
Г-КСФ

Макрофагальный  
колониестимулирую-  
щий фактор -  
М-КСФ

Гранулоцитарно-  
макрофагальный  
колониестимулирую-  
щий фактор -  
ГМ-КСФ

- Все КСФ образуются клетками стромы костного мозга (фибробластами, эндотелиоцитами), макрофагами, активированными Т-лимфоцитами.
- физиологический уровень секреции КСФ в костном мозгу достигается благодаря слабым активирующим импульсам, возникающим при контактном взаимодействии клеток.
- Индукторами синтеза КСФ могут служат бактериальные продукты, полиэлектролиты, митогены и антигены.



# Трансформирующий фактор роста $\beta$ ( TGF- $\beta$ )

- TGF- $\beta$  – один из многофункциональных цитокинов, влияющих на рост клеток, их дифференцировку, апоптоз и фиброгенез.
- Существуют 3 изоформы TGF- $\beta$  (1-3), которые отличаются небольшими структурными изменениями и функциональными различиями
- TGF- $\beta$  синтезируется различными клетками (макрофагами, лимфоцитами, тромбоцитами, фибробластами).
- **Важнейшие функции TGF- $\beta$  –**
  - ✓ участие в регенерации тканей (стимулирует продукцию фибронектина и коллагена фибробластами, повышает их внедрение в экстрацеллюлярный матрикс)
  - ✓ синергист противовоспалительных цитокинов в подавлении продукции супероксидных и нитроксидных радикалов, действуя на фермент, участвующий в их образовании

# Функции изоформ TGF- $\beta$ в офтальмологии

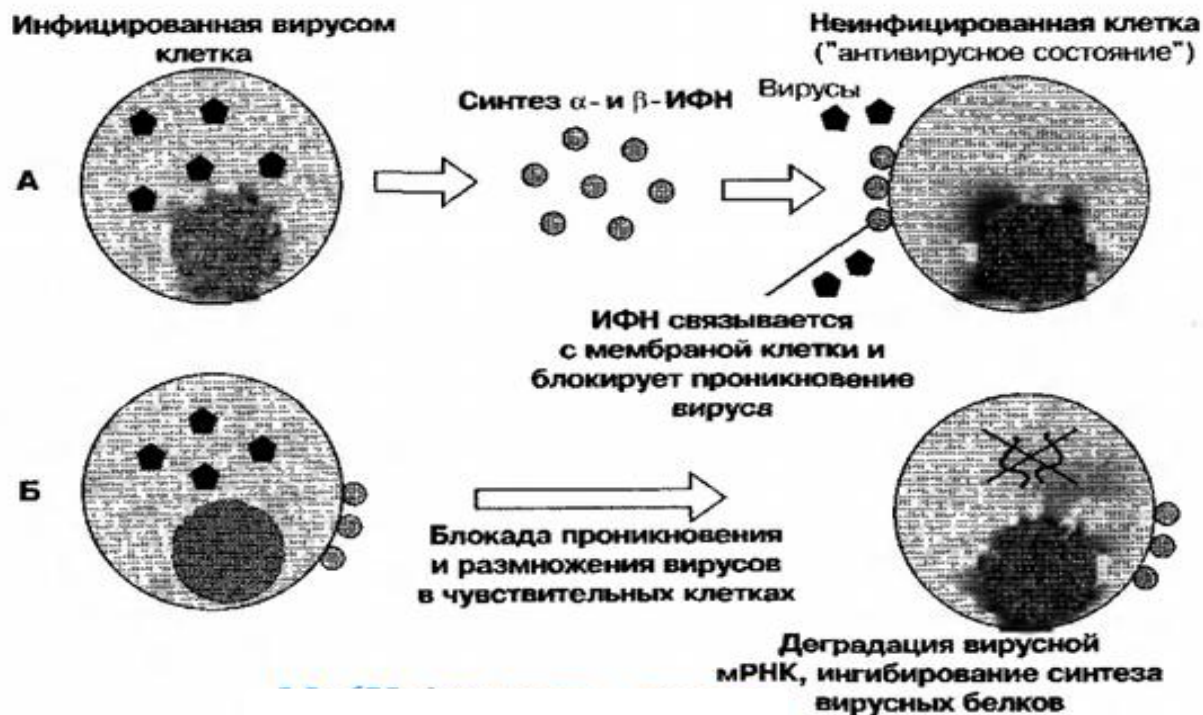
| Название изоформы                                                                                                                                                         | Функции                                                                                             | Последствия                                                                                                                                                                      | Ссылка                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| TGF- $\beta$ 1                                                                                                                                                            | индуцирует активацию и трансформацию кератоцитов роговицы в миофибробласты                          | при повреждении роговицы – существенное увеличение содержания TGF- $\beta$ 1 в эпителии и строме роговицы, в области рубца – увеличивается число фибробластов – развитие фиброза | Wu X.Y., Yang Y.M., Guo H. et al., 2006    |
| TGF- $\beta$ 2<br>(синтезируется клетками эндотелия роговицы, трабекулярной сети и цилиарного тела; обнаруживается в слезной жидкости, стекловидном теле, во влаге ПКГ; ) | Иммуносупрессивный цитокин, синергист противовоспалительных цитокинов, ингибция свободных радикалов | при повреждении ткани участвует в формировании экстрацеллюлярного матрикса, подавляет пролиферацию клеток, синтез ИФН $\gamma$ и провоспалительных цитокинов                     | М.М.Бикбов, Н.Е.Шевчук, А.Р. Халимов, 2013 |

# Интерфероны

- Интерферон был описан в 1957 г. как активная субстанция в аллантоисной жидкости эмбрионов кур, обработанных инактивированным вирусом гриппа.
- Эта субстанция индуцировала устойчивость к действию различных вирусов
- В 70-х годах появилось понятие «иммунный интерферон», т.е. интерферон, образующийся в процессе иммунной стимуляции.
- Кроме противовирусной активности у ИФН была обнаружена противоопухолевая и иммунорегуляторная активность.
- В настоящее время интерфероны выделены в особый класс цитокинов.
- В 1980 г. принята номенклатура интерферонов, согласно которой выделяют интерфероны:
  - $\alpha$  (макрофагальный),
  - $\beta$  (фибробластный)
  - $\gamma$  (лимфоцитарный, иммунный) интерфероны

# Характеристика классов интерферонов

| Класс ИФН | Клетки-продуценты                                                            | Индукторы                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИФН-альфа | В-лимфоциты и макрофаги                                                      | Опухолевые клетки, вирустрасформированные клетки, вирусы                                             |
| ИФН-бета  | Фибробласты и эпителиоидные клетки, макрофаги, NK-клетки, Т- и В-лимфобласты | РНК вирусов и бактерий<br>синтетические РНК (полирибонуклеотиды), митогены Т-клеток (конконавалин А) |
| ИФН-гамма | Т-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги                                  | Т-клеточные митогены (лектины, оксиданты, и др.) и большинство микроорганизмов                       |



**Механизмы антивирусного действия ИФН I.**

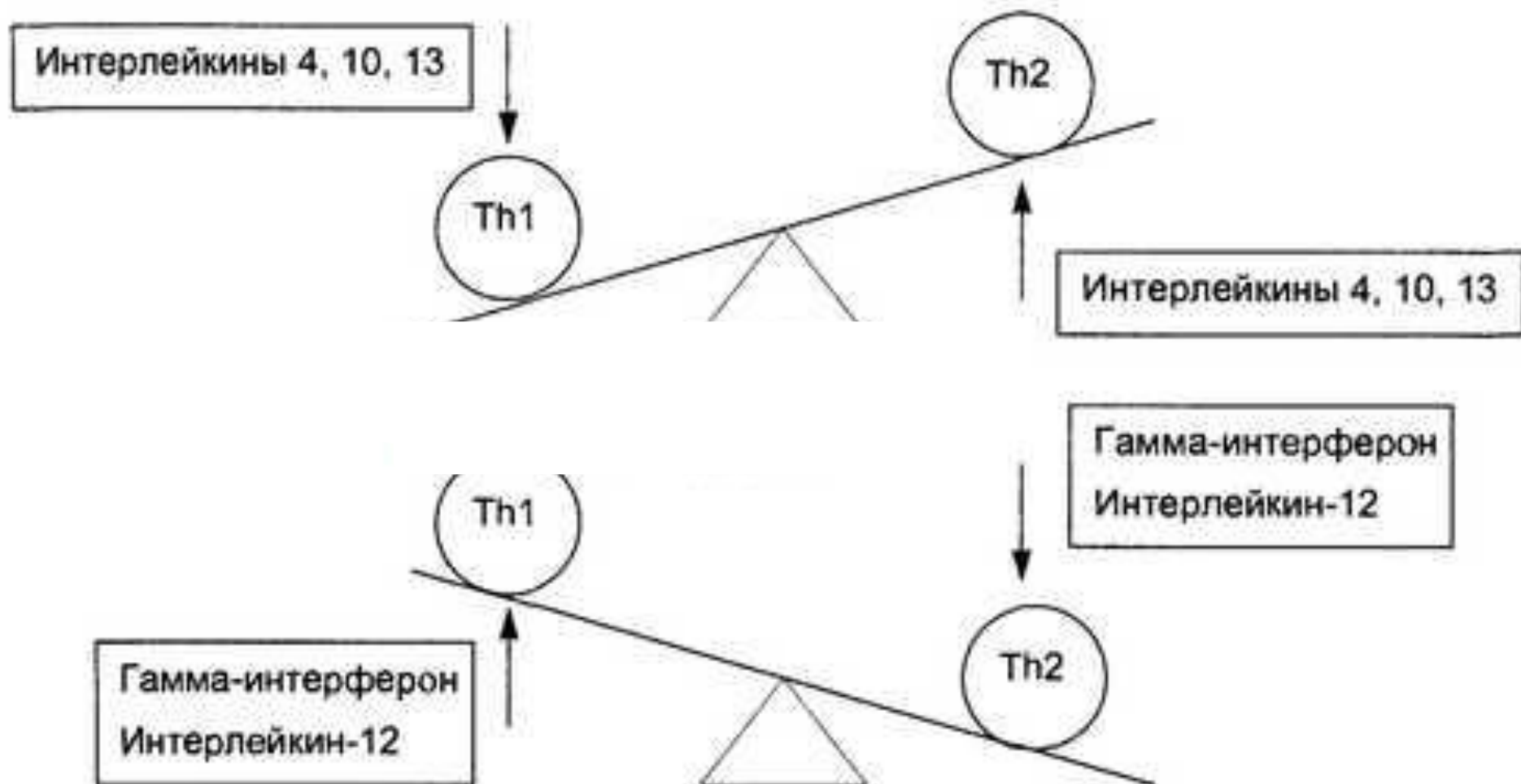
А — в неинфицированных вирусом клетках ИФН вызывает развитие «антивирусного состояния», блокируя проникновение в них вирусов.

Б — после проникновения вируса в клетки, обработанные ИФН, вирусная РНК индуцирует образование РНК-протеинкиназы.

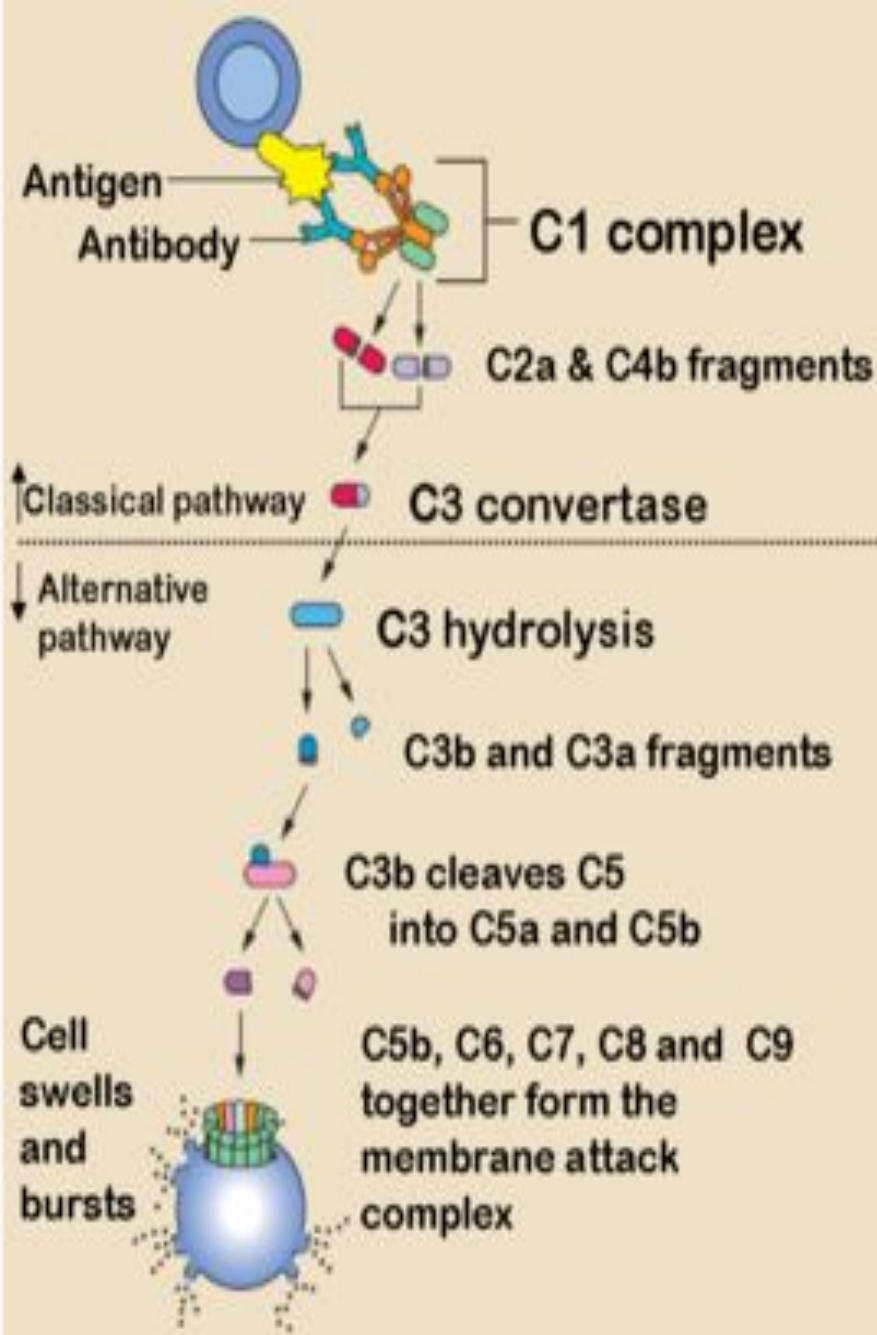
**Таким образом,**

- Интерфероны образуют группу полифункциональных белковых факторов с ярко выраженным противовирусным и противоопухолевым действием
- В основе их эффектов лежат разнообразные влияния на процессы транскрипции и трансляции, пролиферации и дифференцировки, экспрессии мембранных антигенов
  - ИФН $\gamma$ , кроме того, играет важную роль в иммунорегуляции, являясь ключевым цитокином клеточного иммунного ответа и ингибитором гуморального иммунного ответа.

# Регулирующая роль цитокинов: Цитокиновый баланс, от которого зависит преобладание клеточного или гуморального иммунного ответа

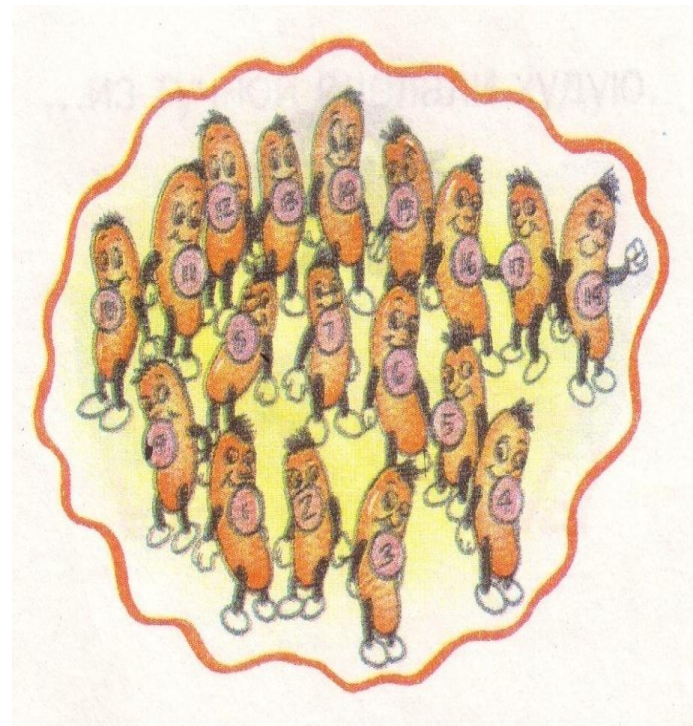


# Система комплемента



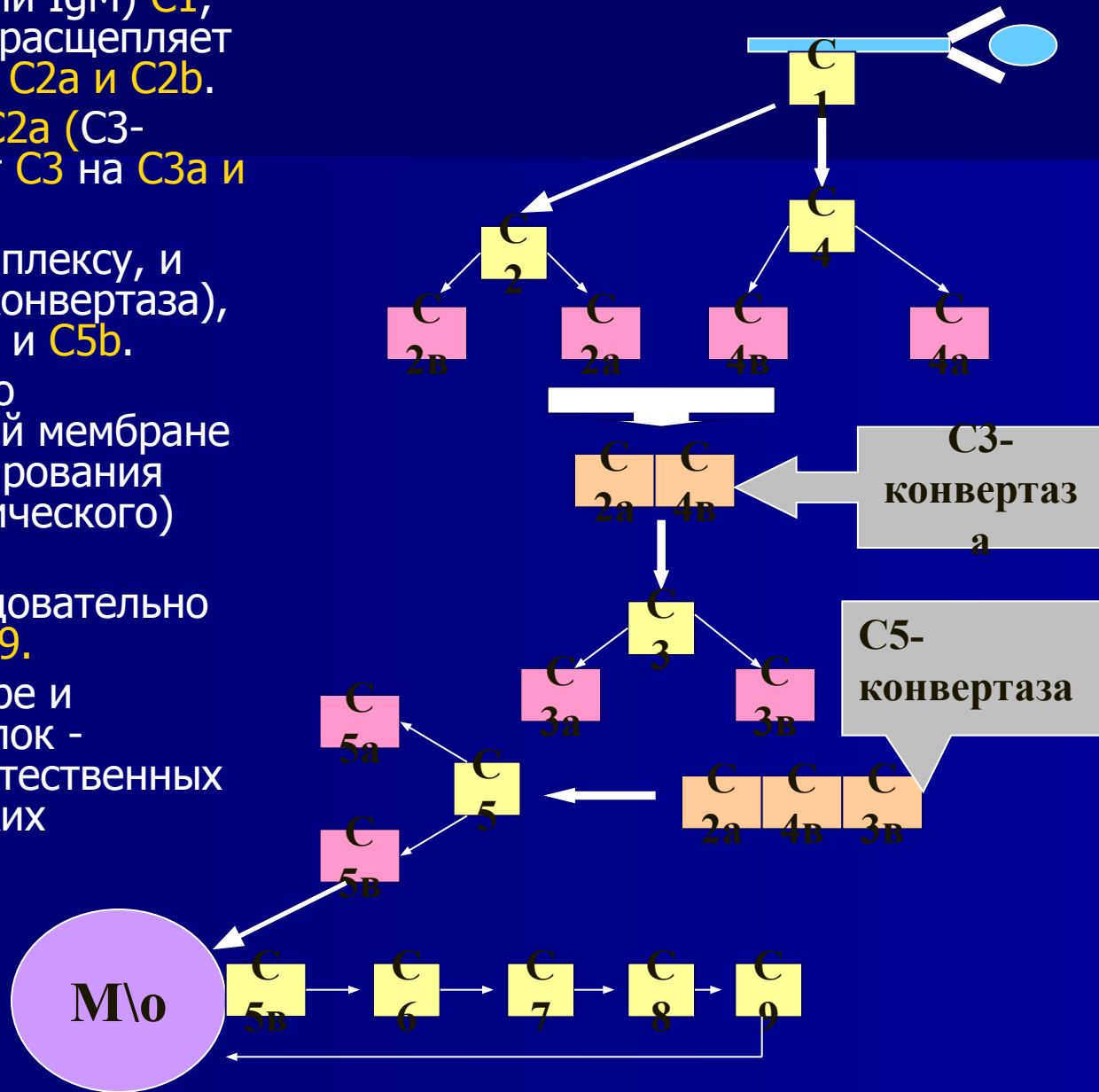
Комплекс растворимых белков и белков клеточной поверхности, взаимодействие которых опосредует разные биологические эффекты

- Комплемент – комплекс, состоящий из более 25 сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран.
- Основные компоненты комплемента получили обозначение от C1 до C9, остальные – выполняют регуляторные функции
- Компоненты комплемента циркулируют в крови в неактивной форме.
- При определенных условиях самопроизвольный каскад ферментативных реакций ведет к последовательной активации каждого из компонентов системы
- Подобно белкам свертывания крови комплемент активируется за счет каскадного процесса, когда продукт предыдущей реакции исполняет роль катализатора следующей.
- **Активация системы комплемента в основном осуществляется тремя путями:**
  - при помощи иммунных комплексов – классический путь)
  - без участия антител – альтернативный и лектиновый путь.



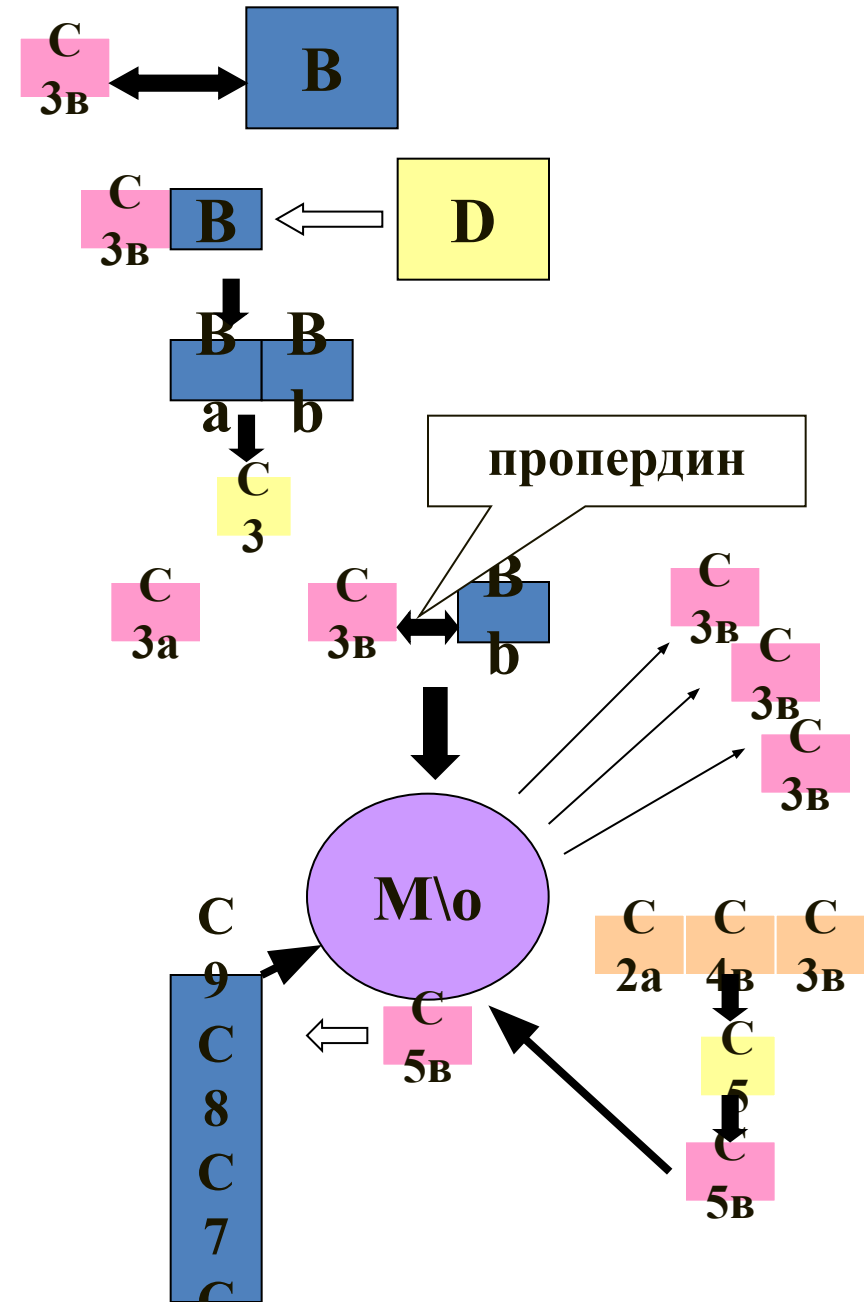
# Классический путь активации системы комплемента

- начинается связыванием с комплексом АГ-АТ (IgG или IgM) **C1**, который активируется и расщепляет **C4** на **C4a** и **C4b**, а **C2** - на **C2a** и **C2b**.
- образуется комплекс **C4bC2a** (**C3-конвертаза**) и расщепляет **C3** на **C3a** и **C3b**.
- **C3b** присоединяется к комплексу, и образует **C4bC2aC3b** (**C5-конвертаза**), расщепляющую **C5** на **C5a** и **C5b**.
- **C5b** может самостоятельно прикрепляться к клеточной мембране и создавать основу формирования мембранатакующего (литического) комплекса (C5-C9)
- С **C5b** на мембране последовательно связываются **C6, C7, C8, C9**.
- Компонент **C9** по структуре и свойствам напоминает белок - **перфорин** - цитотоксин естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов



# Альтернативный путь активации системы комплемента

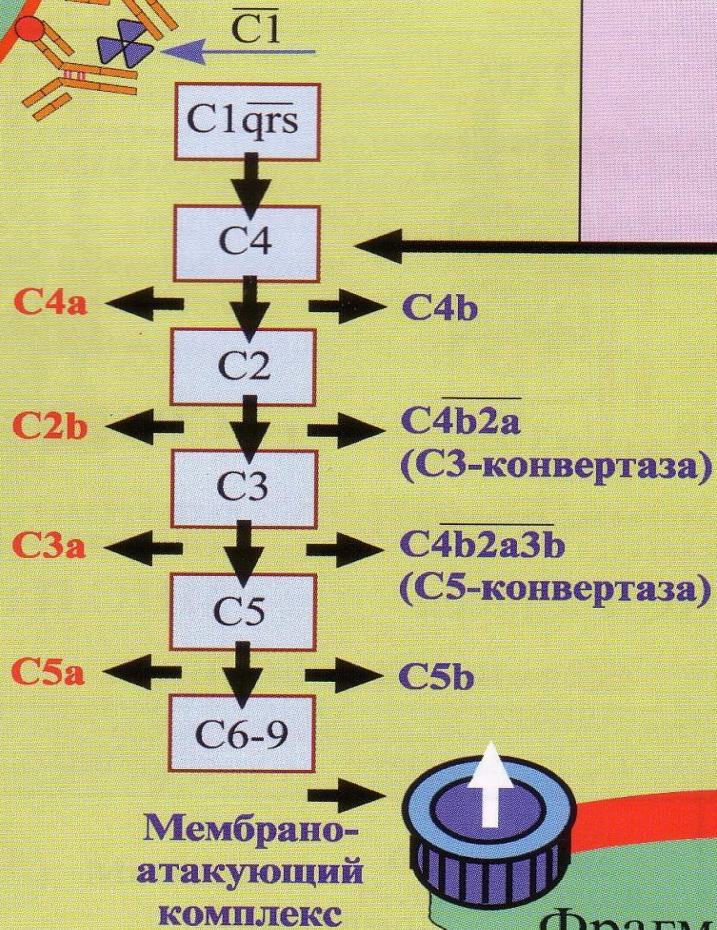
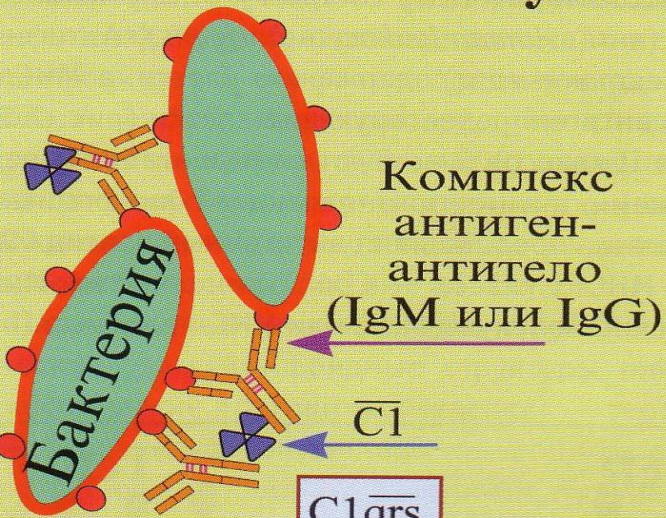
- начинается с фракции **C3b**, которая присутствует в сыворотке в низкой концентрации.
- Фактор **B** связывается с **C3b**, образуя комплекс **C3bB** (субстрат для фактора **D**).
- Под влиянием фактора **D** фактор **B** в этом комплексе расщепляется на **Ba** и **Bb**, - в составе комплекса остается **Bb** и расщепляет **C3** на **C3a** и **C3b**.
- Комплекс **C3bBb** очень не стабилен и для сохранения активности комплексируется с белком сыворотки крови (**пропердином**).
- Этот комплекс эффективно стабилизируют полисахариды, гликолипиды, гликопротеины поверхности микроорганизмов.
- При этом комплекс связывается с микробной поверхностью и катализирует продукцию больших количеств **C3b**.
- В дальнейшем образовавшийся комплекс приобретает свойства **C5-конвертазы** и запускает формирование литического комплекса



## Лектиновый (маннозный) путь активации

- Гомологичен классическому пути активации системы комплемента.
- Этот путь использует маннан-связывающий лектин (MBL)-белок, подобный C1q классического пути активации, который связывается с маннозными остатками и другими сахарами на мембране, что позволяет распознавать разнообразные болезнетворные микроорганизмы.
- MBL — белок, принадлежащий к лектиновой группе белков, которая производится печенью и может активировать каскад комплемента, связываясь с поверхностью патогена.
- MBL — 2 - молекула, которая формирует комплекс с MASP-I (Mannan-binding lectin Associated Serine Protease, MBL-связанная сериновая протеаза) и MASP-II. MASP-I и MASP-II - схожи с C1r и C1s классического пути активации

## Классический путь



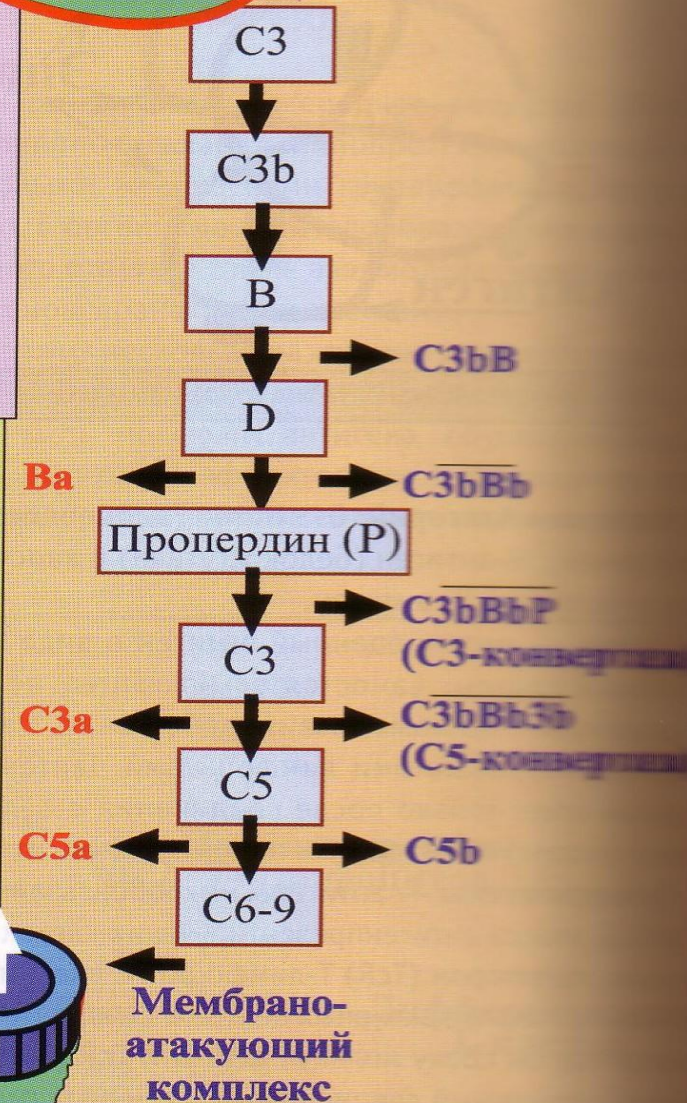
## Лектиновый путь



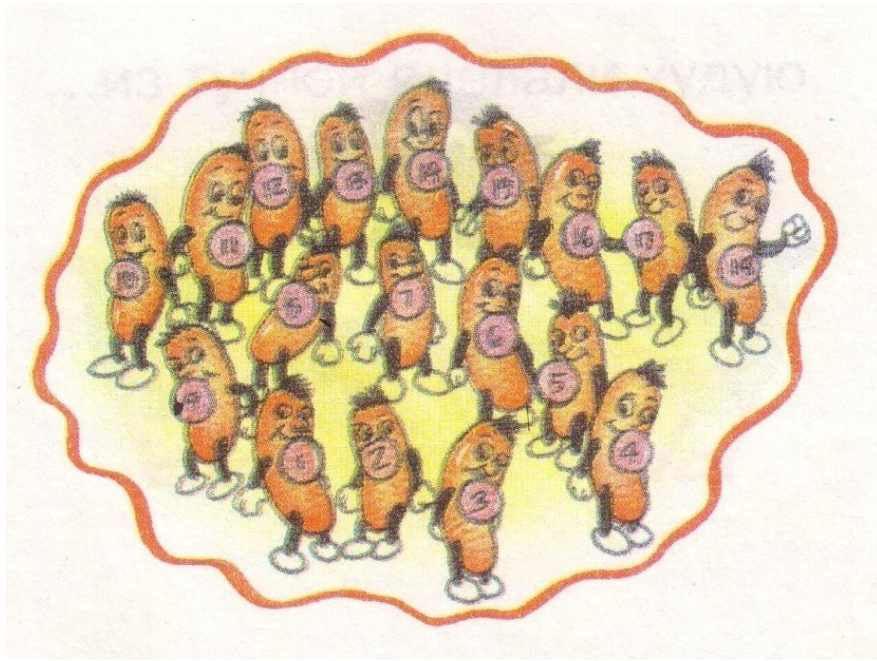
МСБ-ассоциированная сериновая протеаза

## Альтернативный путь

Бактерия



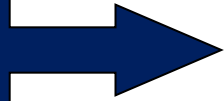
Фрагмент бактерии



- Среди биологических эффектов системы комплемента разрушение (лизис) патогенных бактерий является важнейшим защитным эффектом
- В процессе активации системы комплемента образуются отдельные фракции, обладающие биологической активностью

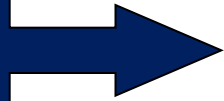
| Функции                                                               | Обозначения                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Связывание с комплексом антиген-антитело                              | C1g                              |
| Связывание с мембраной бактерии и опсонизация к фагоцитозу            | C4b<br>C3b                       |
| Протеазы, активирующие другие компоненты системы путём расщепления    | C1r<br>C1s<br>C2b                |
| Медиаторы воспаления (дегрануляция тучных клеток, сосудистые реакции) | C5a<br>C3a<br>C4a                |
| Мембраноатакующий комплекс (перфорация мембраны клетки-мишени)        | C5b<br>C6<br>C7<br>C8<br>C9      |
| Рецепторы для белков комплемента на клетках организма                 | CR1<br>CR2<br>CR3<br>CR4<br>C1gR |

**C3b**



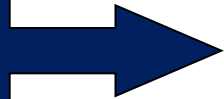
опсонизирующее действие,  
т.е. способствуют фагоцитозу бактерий,  
на поверхности которых идет активация  
системы комплемента

**C5a**



Сильнейший хемоаттрактант для  
фагоцитирующих клеток

**C3a и C5a**



«анафилатоксины»

- провоспалительные свойства
- способность повышать проницаемость сосудов
- вызывать спазм гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов, отек тканей, рекрутирование и активацию фагоцитов, деструкцию тканей