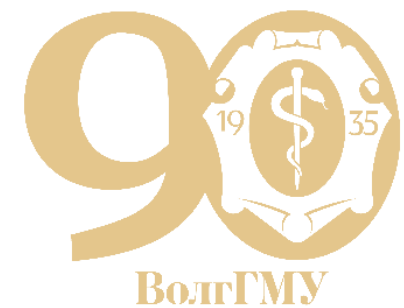




ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ

Патоген-ассоциированные молекулярные образы и образраспознающие рецепторы

volgmed.ru
nomusvolgmed.ru

2025 г.
Волгоград, Россия

Врождённый (неспецифический)
иммунитет обусловлен
анатомическими,
физиологическими, клеточными или
молекулярными особенностями,
закрепленными наследственно.

Врожденный иммунитет:

- **не имеет строгой специфичности к антигенам,**
- **не обладает памятью о первичном контакте с чужеродным агентом,**
- **передается по наследству от родителей,**
- **сохраняется всю жизнь,**
- **может быть преодолен, если дозы заражающего агента увеличатся или ослабят защитные функции организма.**

Врожденный иммунитет

- Клеточными факторами являются макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы (клетки миелоидного ряда).
- Это клетки эффекторы врожденного иммунитета.
- К гуморальным факторам относят систему комплемента, белки острой фазы, лизоцим, цитокины и т.д.

У микроорганизмов присутствуют специфические структуры, которые присущи только им и которые не встречаются в клетках человека (например, липополисахариды и тейхоевые кислоты клеточной стенки бактерий, двуцепочечная РНК вирусов).

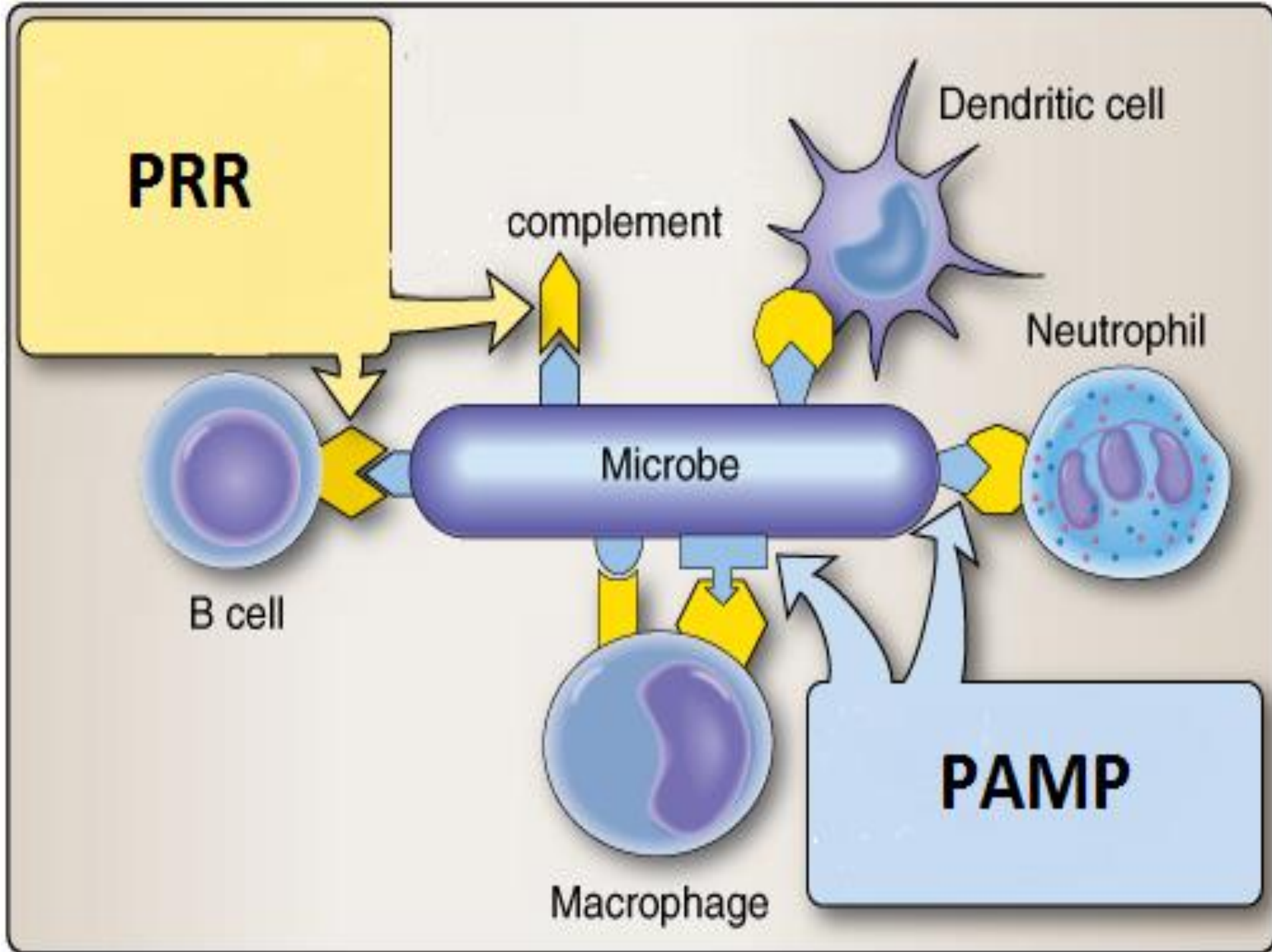
- Все это - (Pathogen-associated molecular patterns — **PAMP**) - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы) микроорганизмов.
- Образы патогенности, или **патогенассоциированные молекулярные паттерны** — группы молекул, как правило, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов).

- При этом **PAMP** однозначно связаны с патогенностью и поэтому могут рассматриваться как знаки опасности, сигнал о проникновении в организм не просто чужеродного, но биологически агрессивного агента.
- Узнавание **PAMP** — основа распознавания во врожденном иммунитете.

Многие клетки нашего организма (моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки, клетки эпителия кишечника и т.д.) распознают РAMP.

- Для этого у клеток имеются - **образ-распознающие рецепторы** (PRR - *Pattern Recognition Receptors* - **паттернраспознающие рецепторы**).
- К их числу относится группа **Толл-подобных рецепторов** (TLR).
- **Толл-подобные рецепторы** (toll — замечательный) — класс клеточных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ

- Так, TLR2 распознает тейхоевую кислоту, TLR4 – липополисахарид, TLR5 – флагеллин, TLR3 – двуцепочечную РНК.
- Наибольшее количество и наиболее широкий спектр патогенраспознающих рецепторов экспрессируют миелоидные клетки врожденного иммунитета.
- Эти рецепторы в состоянии «заметить» то, что может быть только у микроорганизмов, и обеспечить реакцию врожденной иммунной системы на разные типы инфекций



Антибактериальные вещества в тканях и жидкостях (гуморальные факторы)

§ Лизоцим

§ Комплемент

§ Белки острой фазы

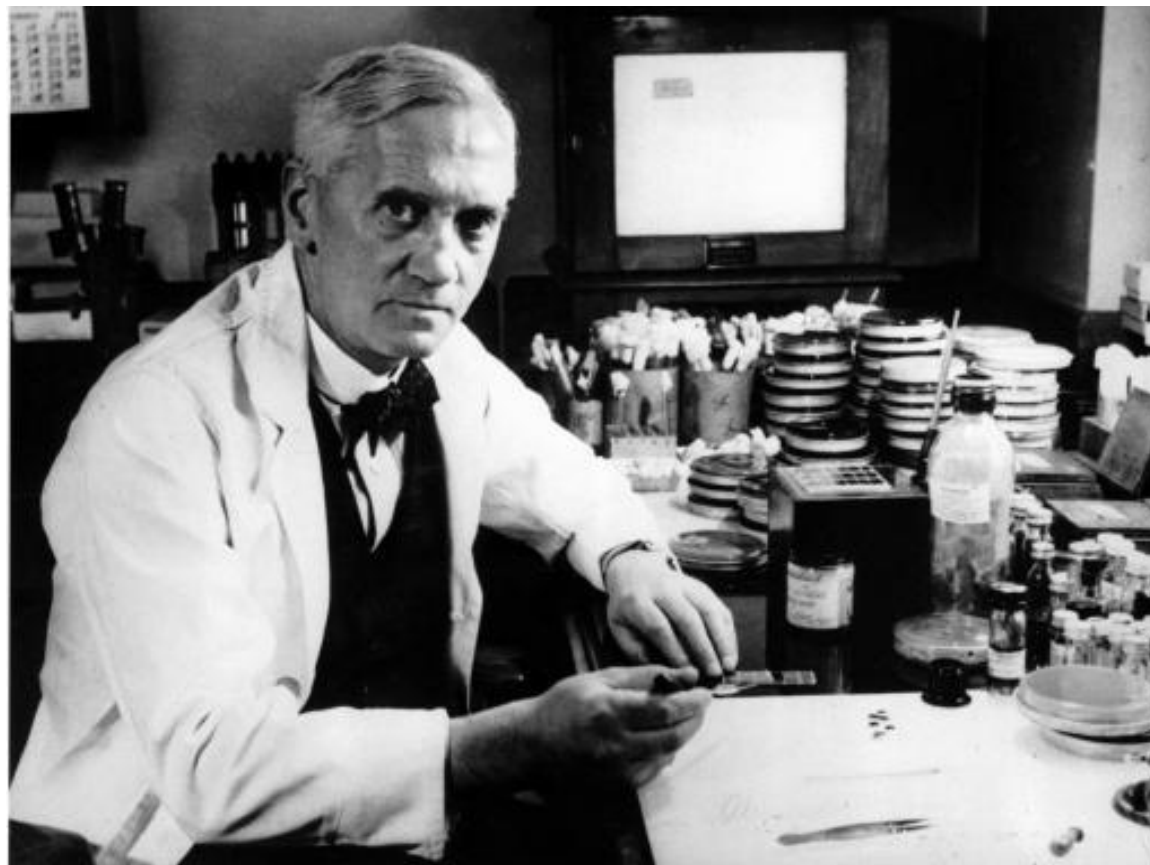
§ Интерфероны (ИФ)

§ Дефензины

Лизоцим

- § Фермент, разрушающий гликопротеины клеточной стенки бактерий.
- § Синтезируется фагоцитирующими клетками нашего организма;
- § Содержатся в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, слезной жидкости, грудном молоке, ротовой жидкости, слизи носоглотки.

**Лизоцим был
открыт
в 1922 году**



**Александр Флеминг
(1881-1955)**

Лактоферрин

- **Лактоферрин принадлежит к семейству белков, осуществляющих перенос железа в клетки и контролирующих уровень свободного железа в крови.**
- **Лактоферрин представлен в грудном молоке человека и других млекопитающих.**
- **Помимо молока лактоферрин содержится в плазме крови, в ротовой жидкости, слезной жидкости.**

Лактоферрин

посредством связывания ионов железа и других металлов переменной валентности из среды поверхностных структур оболочек микроорганизмов лишает последних жизненно важных микроэлементов, входящих в состав цитохромов дыхательной цепи, каталаз, пероксидаз и др. ферментов.

Дефензины (от английского defense – защита) – это группа положительно заряженных белков с антимикробной активностью.

Дефензины связываются с отрицательно заряженными микроорганизмами и формируют поры в их цитоплазматических мембранах – результатом этого является лизис микробной клетки



Комплемент

**(лат.complementum -
дополнение).**

**Термин ввел Пауль Эрлих в
1899 году.**

**Пауль Эрлих (1854— 1915)
немецкий врач, бактериолог,
химик и биохимик, один из
основоположников
химиотерапии, лауреат
Нобелевской премии (1908).**



Жюль Борде

(1870 — 1961)

**Бельгийский иммунолог и
бактериолог.**

**Лауреат Нобелевской
премии по физиологии и
медицине (1919 год) за
работы в области
иммунологии.**

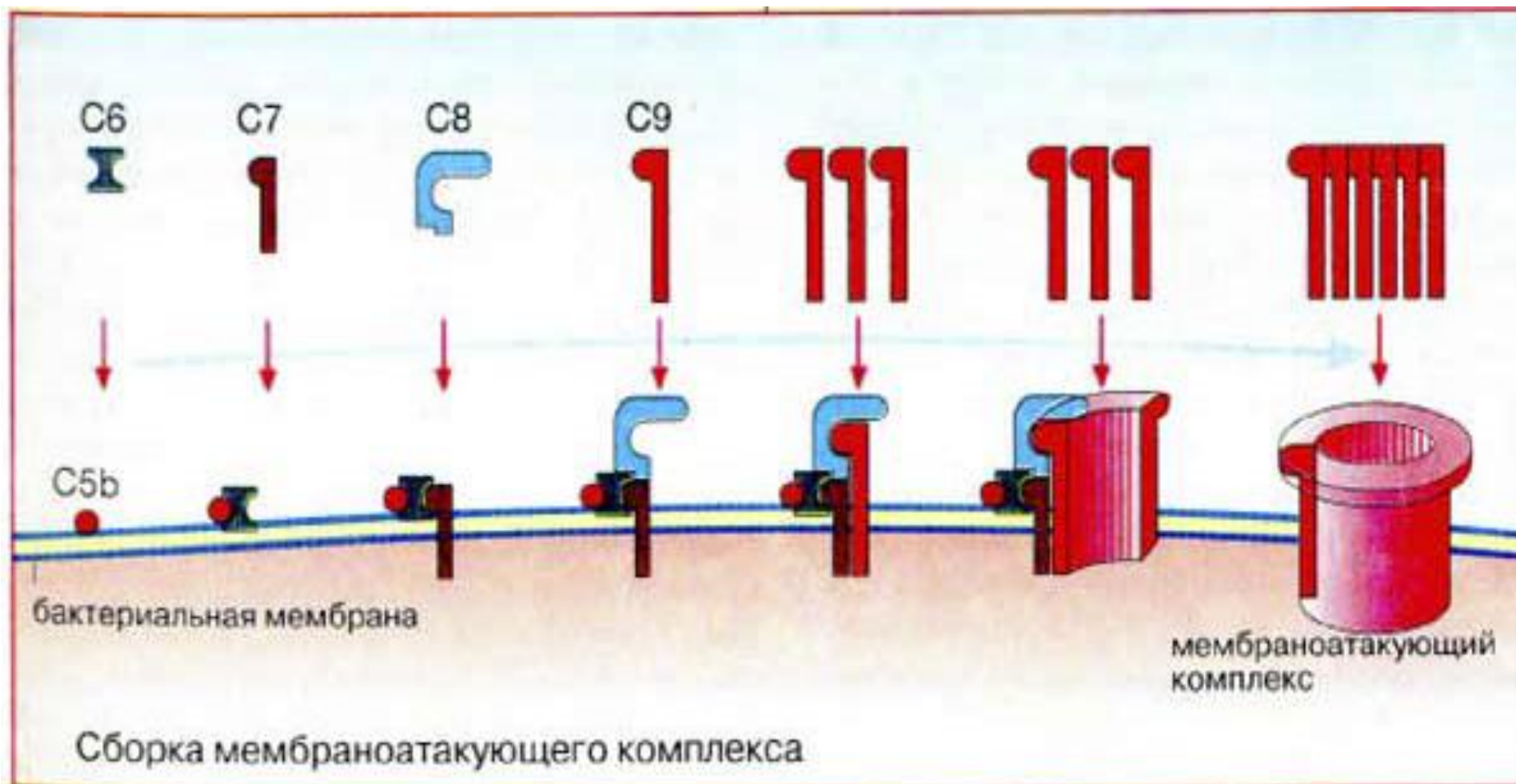
Комплемент - система белков,
включающая около 20
взаимодействующих компонентов
(9 основных компонентов: C1, C2,
C3, ..., C9), фактор В, фактор D и
ряд регуляторных белков.

**Белки комплемента синтезируются
в основном в печени.**

Комплемент

- Центральный компонент этого протеолитического каскада — **C3**.
- C3 расщепляется ферментным комплексом, который называется - **C3-конвертазой**.
- C3-конвертаза расщепляет C3 на два фрагмента, C3a и C3b.
- Фрагмент «**b**» - фермент, катализирует следующую реакцию.
- Фрагмент «**a**» - модулятор воспаления.
- **C3b** связывается с мембраной клетки-мишени рядом с C3-конвертазой.
- В результате образуется ферментный комплекс ещё больших размеров — **C5-конвертаза**.
- Затем C5-конвертаза расщепляет C5 на C5a и C5b.
- **C5b** инициирует сборку литического комплекса из поздних компонентов — от C5 до C9.

Мембрано-атакующий комплекс (МАК)



Комплемент активируется

тремя путями:

§ **классическим**

§ **альтернативным**

§ **лектиновым**

Классический путь

- По классическому пути комплемент активируется комплексом антиген-антитело.
- Для этого достаточно участия одной молекулы IgM или двух молекул IgG.
- Процесс начинается с присоединения к комплексу АГ+АТ компонента C1, который распадается на субъединицы.
- Далее в реакции участвуют «ранние» компоненты комплемента в такой последовательности: C4, C2, C3.
- Компонент комплемента C3 активирует компонент C5, который обладает свойством прикрепляться к мембране клетки.
- На компоненте C5 путем последовательного присоединения «поздних» компонентов C6, C7, C8, C9 образуется мембраноатакующий комплекс который нарушает целостность мембраны, и клетка погибает в результате осмотического лизиса.

Альтернативный путь

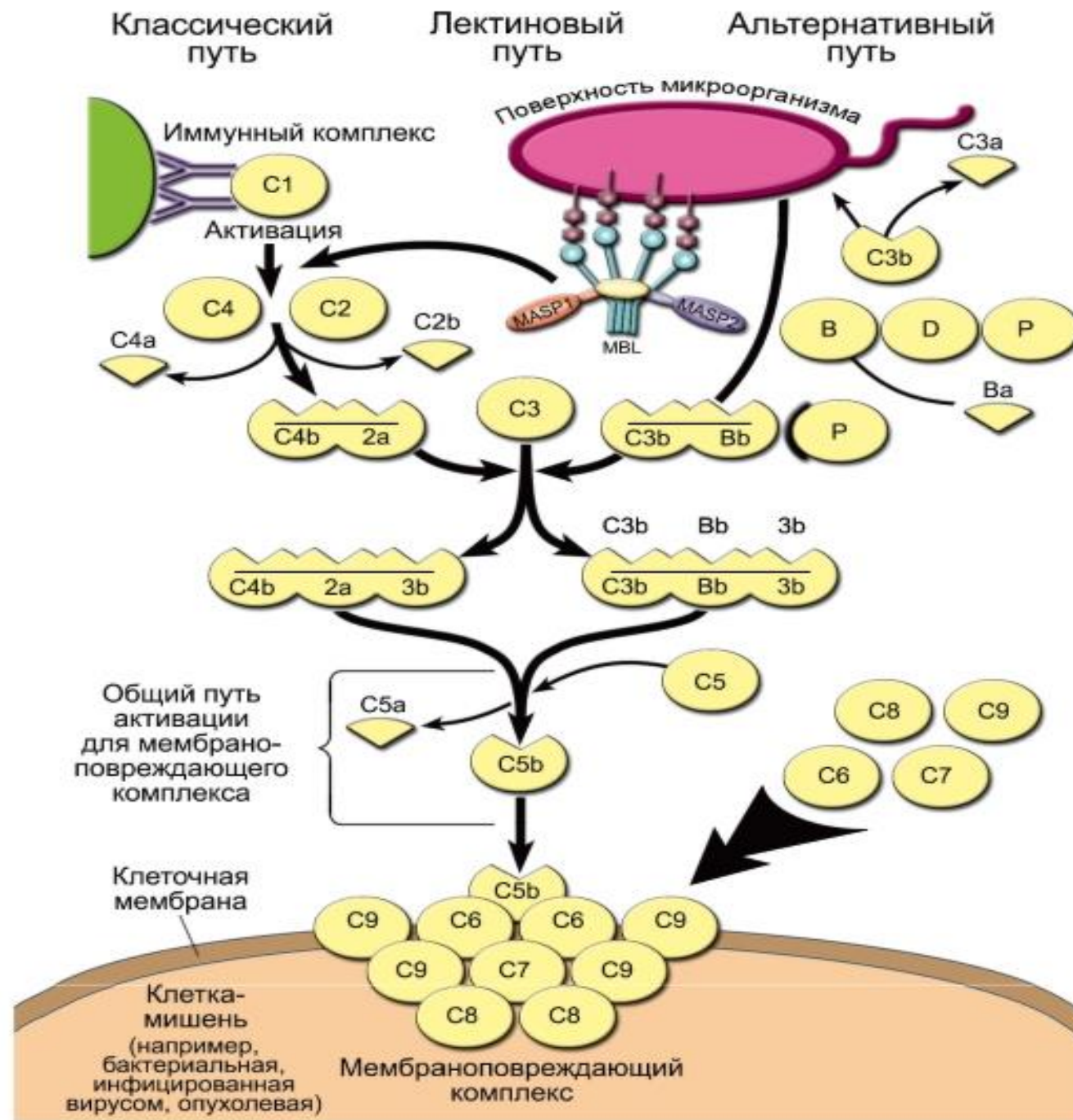
§ Альтернативный путь активации комплемента проходит **без участия** антител.

§ Каскадная цепная реакция пути начинается с взаимодействия антигена (**липополисахарида — компонента клеточной стенки бактерий**) с протеинами В, D и пропердином (Р) с последующей активацией компонента С3.

§ Далее реакция идет так же, как и при классическом пути — образуется МАК.

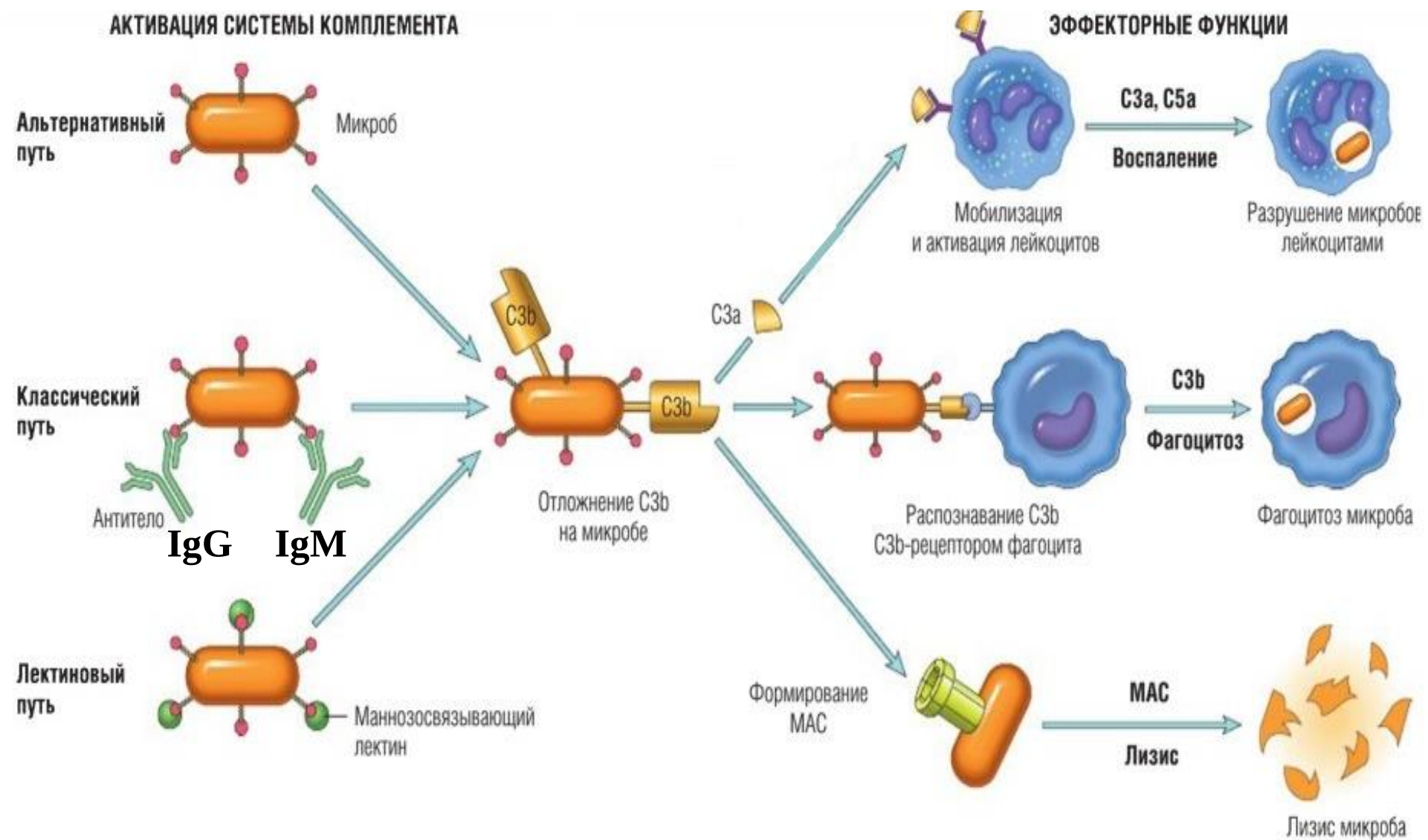
Лектиновый путь

- **Маннозо-связывающий лектин (МСЛ)** – гликопептид, синтезируемый печенью.
- МСЛ своей углеводной (лектиновой) частью связывается с маннозой, фруктозой или N-ацетилглюкозамином (образами патогенов), а белковой частью с компонентами системы комплемента или рецепторами фагоцитов



- **Опсонины** — группа веществ, ускоряющих фагоцитоз
- От греч. *orsonion* — снабжать пищей — делать вкусным - т.е. делают микробов "вкусными" для фагоцитов.
- Данные вещества связываются с объектами фагоцитоза и облегчают адгезию (прикрепление) фагоцитов к ним.
- Опсонины являются отдельные фракции компонента (C3b), МСЛ.
- Самыми мощными опсонины являются иммуноглобулины класса G, A.

Комплемент



Комплемент

Основные функции системы комплемента:

- § нарушение целостности цитоплазматических мембран микроорганизмов мембраноатакующим комплексом (МАК)**
- § стимуляция фагоцитоза**
- § индукция синтеза медиаторов воспалительного ответа**

ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА



Белки острой фазы

Обширная группа белков, обладающих антимикробным действием.

Способствуют:

§ фагоцитозу,

§ активации комплемента,

§ формированию и ликвидации воспалительного очага.

Интерфероны (IFN)

**Группа термостабильных низкомолекулярных белков,
обладающих противовирусным и иммуномодулирующим
действием**

Интерфероны (IFN)

- **Интерфероны были открыты в 1957 г. двумя английскими учеными А. Исааксом (A. Isaacs) и Дж. Линдеманном (J. Lindemann), которые нашли, что клетки организма, инфицированные вирусом, начинают вырабатывать и выделять в окружающую среду особый белок, препятствующий размножению вирусов в данных клетках.**
- **В дальнейшем было установлено, что наряду с вирусами способностью вызывать образование интерферона обладают многие микроорганизмы и некоторые вещества, полученные синтетическим путем.**

Интерфероны (IFN)

- В настоящее время известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре, биологическим свойствам и преобладающему механизму действия.
- Их подразделяют на три типа:
- **Тип I** - известный как вирусный интерферон, включает IFN- α (лейкоцитарный, синтезируется активированными моноцитами и В-лимфоцитами), IFN- β (фибробластный, синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками, макрофагами);
- **Тип II** - известный как иммунный, включает IFN- γ (синтезируется активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками);
- **Тип III** - был обнаружен позже типа I и типа II.

Интерфероны (IFN)

- IFN- α , IFN- β оказывают противовирусный и антипролиферативный эффекты.
- IFN- γ - участвует в реакциях иммунитета. Он начинает вырабатываться на последующих этапах инфекционного процесса уже сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Интерфероны (IFN)

- Интерфероны не действуют непосредственно на вирус.
- Они способны вызывать такие изменения в клетках, которые препятствуют размножению вирусов, формированию вирусных частиц и дальнейшему их распространению.
- Под их влиянием клетка становится резистентной к инфекции.
- Интерфероны являются первой линией защиты от вирусной инфекции, поскольку начинают вырабатываться сразу же после контакта с вирусом.

Клеточные механизмы защиты

Фагоцитозом называют поглощение клеткой инородных частиц.

Фагоцитоз осуществляется различными клетками, которые можно условно разделить на 2 группы:

§ «непрофессиональные» фагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) ;

§ «профессиональные» фагоциты (моноциты, макрофаги, дендритные клетки).

«Профессиональные» фагоциты способны в дальнейшем презентировать антиген лимфоцитам.

§ **Нейтрофилы** составляют значительную часть лейкоцитов периферической крови - 60-70%, или $2,5-7,5 \times 10^9$ клеток в 1 л крови.

§ **Нейтрофилы** формируются в костном мозге. Они покидают костный мозг на предпоследней стадии развития - палочкоядерной форме, или на последней - сегментоядерной.

§ Зрелый нейтрофил циркулирует 8-10 ч и поступает в ткани. Общая продолжительность жизни нейтрофила - 2-3 сут.

Внеклеточная нейтрофильная ловушка

- **Нетоз** (Neutrophil Extracellular Trap (NET))
- внеклеточная ловушка нейтрофила.
- Это сеть из переплетенных нитей ДНК нейтрофила, перемешанных с гистоновыми белками и различными антимикробными молекулами из его гранул.

Внеклеточная нейтрофильная ловушка

- На первом этапе активированный нейтрофил уплощается и прикрепляется к ближайшей поверхности.
- Затем сегменты ядра сливаются в одно целое, а мембрана ядра фрагментируется.
- Одновременно разрушаются гранулы, хранящие ферменты и антимикробные молекулы. В результате – ДНК нейтрофила, ядерные белки (*гистоны*) и молекулы гранул смешиваются, образуя рыхлую массу, сдерживаемую только плазматической мембраной.
- Дальше нейтрофил сокращает нити цитоскелета до тех пор, пока мембрана не рвется, и масса вырывается наружу, раскрываясь в виде облака из паутины молекул. На этом жизнь нейтрофила заканчивается.

Внеклеточная нейтрофильная ловушка

- **Сеть обладает электростатическим зарядом, который, как считается, удерживает бактерии, попавшие в нее.**
- **На место нейтрофилов после его гибели приходят макрофаги. Они и отвечают за подчистку территории от фрагментов NET и запутавшихся в них патогенных микробов.**

Процесс фагоцитоза имеет несколько стадий:

- §приближение фагоцита к объекту поглощения (хемотаксис)**
- §адсорбция поглощаемой частицы на поверхности фагоцита**
- §инвагинация клеточной мембраны с образованием фагосомы, содержащей поглощенную частицу**

**§ слияние фагосомы с лизосомой
клетки с образованием
фаголизосомы**

**§ активация лизосомальных
ферментов и переваривание с их
помощью чужеродного вещества в
фаголизосоме**

Процесс фагоцитоза

Различают фагоцитоз **завершённый** и **незавершённый**.

§ В результате **завершённого** фагоцитоза происходит лизис бактерий в фагоцитах.

§ При **незавершённом** фагоцитозе бактерии сохраняют жизнеспособность внутри фагоцита и могут даже размножаться в нем, вызывая его гибель.

Незавершённый фагоцитоз наблюдается, например, при гонорее.