

ЭФФЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Тема 6

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ



СОДЕРЖАНИЕ

- 1. Типы эффекторных реакций**
- 2. Главные формы В-эффекторных реакций**
- 3. Неспецифическое и/или специфическое воспаление**
- 4. Цитотоксические реакции**
- 5. Отторжение трансплантата**



ТИПЫ ЭФФЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ:


- физические и метаболические барьеры
- естественные антитела
- каталитические антитела
- неспецифическое воспаление
- система естественной цитотоксичности (NK-клетки и интерфероны)

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ:

- связывание антигена антителами с образованием иммунных комплексов и их последующая элиминация
- антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ)
- апоптоз клеток-мишеней, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+
- иммунное воспаление, инициированное CD4+ Т-лимфоцитами



НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- **Физические барьеры:** кожа, все слизистые оболочки, мерцательный эпителий и секреты, являются первой линией защиты. Многие патогены могут быть деградированы посредством *лизоцима, бактерицидных жирных кислот, β -дефензина, кислотности желудочного сока* и т.д. Печень имеет большое значение как **метаболический барьер**, включающий *систему цитохрома P450*.
- **Естественные неспецифические антитела** постоянно присутствуют в крови у здоровых лиц. Эти антитела класса IgM, направленные против Т-независимых антигенов, продуцируются CD5+ В-клетками (В-1). 

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

- Если всё-таки некоторые патогены проникнут внутрь тканей, то очень быстро развивается **неспецифическое воспаление**, которое чаще бывает острым, без участия антител, и может сопровождаться взаимодействием между нейтрофилами и эндотелиальными клетками. Эта реакция включает:
 - *«острофазную реакцию» белков плазмы*
 - *активацию комплемента по альтернативному пути*
 - *неспецифический фагоцитоз патогенов нейтрофилами и макрофагами*



«ОСТРОФАЗНАЯ» РЕАКЦИЯ

Toll-рецепторы - молекулы первого контакта со всеми возможными патогенами; запускают секрецию **IL1, IL6, TNF**.

IL1 инициирует воспалительную реакцию в целом, имеет многофункциональный провоспалительный эффект, может вызывать системную реакцию в виде лихорадки, гипотонии и шока; работает в синергизме с **IL6, TNF, IFNs** и **GM-CSF**.

C-реактивный белок (SRP) способен к неспецифическому связыванию некоторых патогенов, опсонизации и активации комплемента по классическому пути.

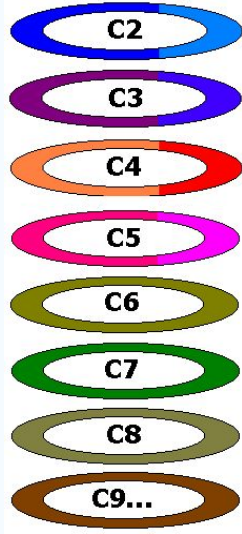
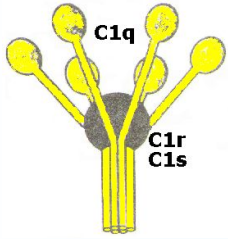
Маннозосвязывающий лектин (MBL) и **сурфактантные белки (SP-A и SP-D)** способны к опсонизации и активации комплемента по лектиновому пути (он близок к классическому).

Сывороточный амилоидный белок А (SAA) вызывает временную репарацию «ран» клеток и тканей при воспалении.

α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин играют важную роль как инактиваторы воспалительных медиаторов.



КОМПЛЕМЕНТ



Эта сывороточная система включает около 40 различных белков. Прежде всего это *9 основных компонентов*: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 и C9. C1 состоит из C1q, C1r и C1s субкомпонентов. Каждый из C2-C5 может быть расщеплён на *2 фрагмента*, более крупный и более мелкий. Они принимают участие в образовании конвертаз и имеют различные эффекты.

Имеется два пути активации комплемента:

- **«классический путь»**, который зависит от специфических антител в составе иммунных комплексов;
- **альтернативный**, неспецифический путь или шунт.

Регуляция комплемента осуществляется за счёт короткого срока жизни фрагментов и **регуляторных белков**: C1-ингибитора, факторов I и H, C4-связывающего белка, белка S, CD55, CD59 и др.



LPS



P (properdin)



\bar{D}



B



C3



C5



C6



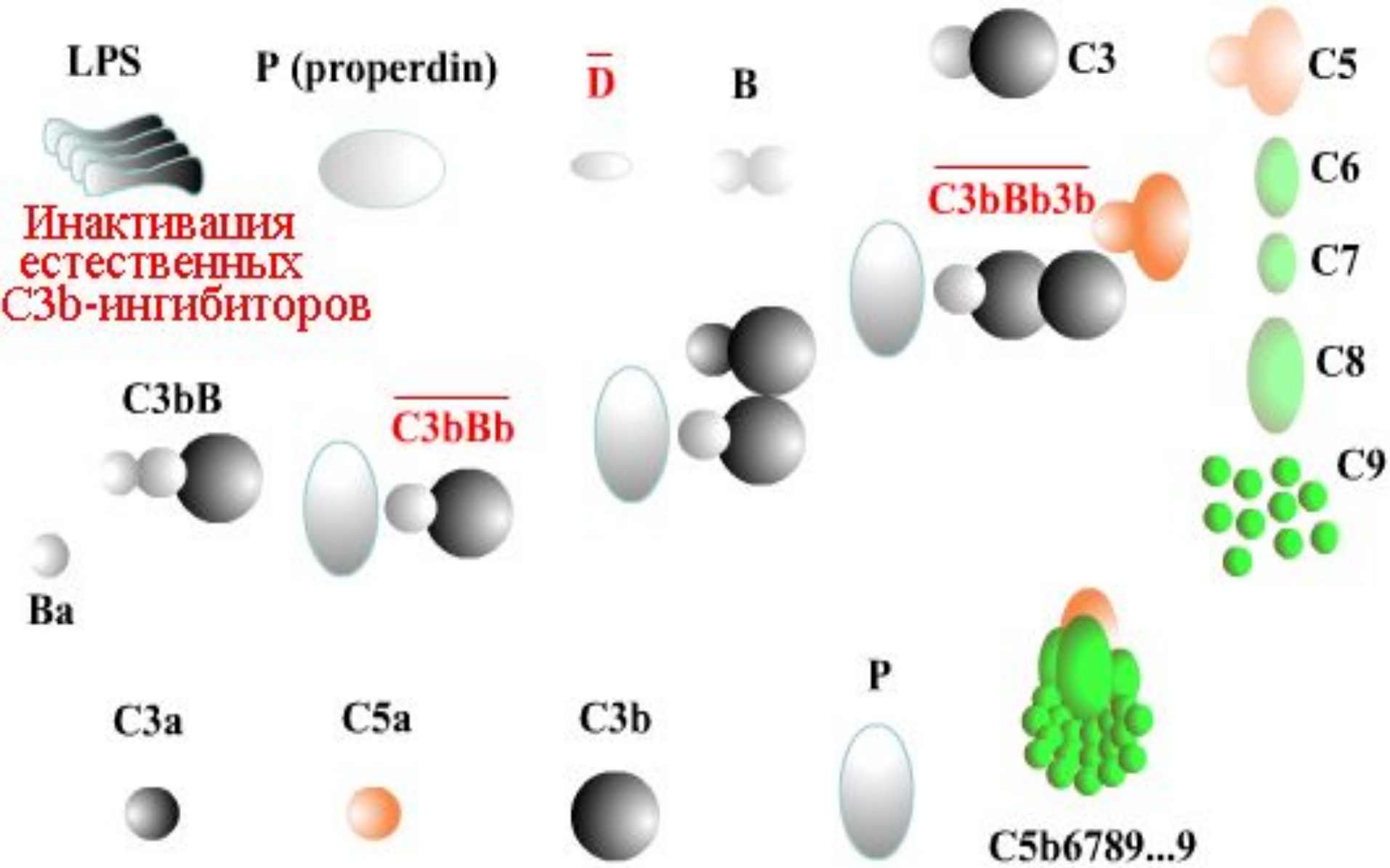
C7



C8



C9



Воспаление Опсонизация Цитотоксичность



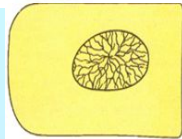
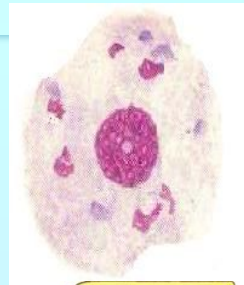
ФАГОЦИТОЗ

Нейтрофилы - самые быстрые клетки, которые мигрируют к патогену под влиянием *хемоаттрактантов*: ЛПС, С3а, С5а, IL1, IL8 и др. Перед поглощением частица связывается с *опсонинами* (CRP, С3b, фибронектин и др.), что облегчает её захват.



Основные стадии фагоцитоза следующие:

1. Хемотаксис
2. Опсонизация, адгезия и «респираторный взрыв»
3. Поглощение (эндоцитоз) и цитотоксичность
4. Деградация патогена и выброс (экзоцитоз)

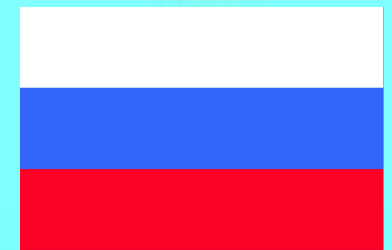


Макрофаги - другой вид фагоцитов. Любой фагоцитарный процесс часто сопровождается *активацией эпителия*, что стимулирует воспаление.





Нобелевский
лауреат
(1908)



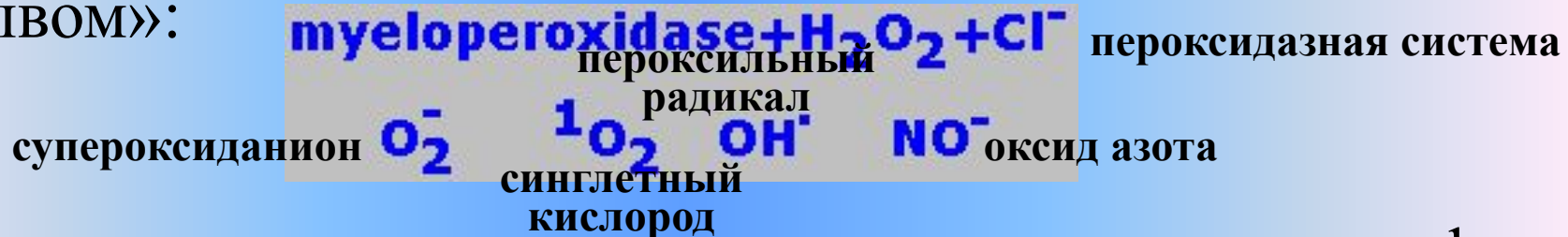
И.И.Мечников
(1845-1916)



МИКРОБИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ

Микробицидный потенциал нейтрофилов может быть реализован посредством кислородзависимых и кислороднезависимых микробицидных систем.

Кислородзависимые механизмы включаются в процесс в связи с «респираторным» или «метаболическим взрывом»:



Кислороднезависимые системы представлены факторами с прямым антимикробным эффектом:

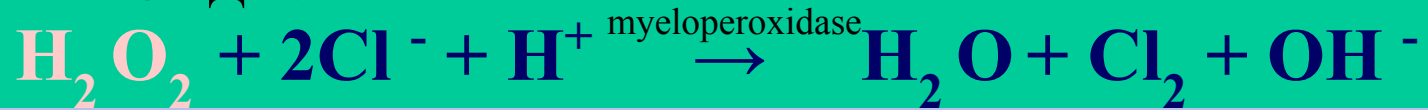
lysozyme **lactoferrin**
α defensin **hydrolases**

Если фагоцитоз незавершённый, то патоген персистирует!



КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ МИКРОБИЦИДНЫЕ СИСТЕМЫ

Система «миелопероксидаза- H_2O_2 -галлоид»:

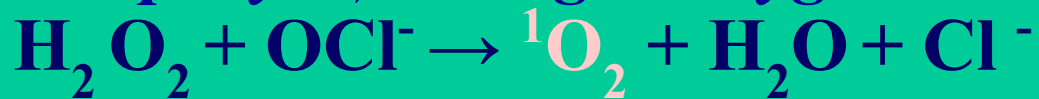


«Респираторный взрыв»:

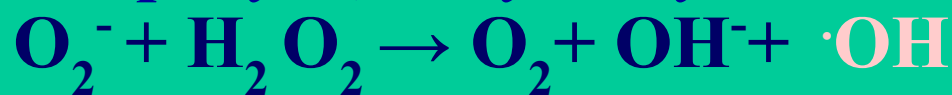
1. Продукция *superoxide anion*:



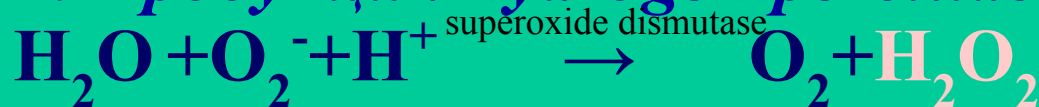
2. Продукция *singlet oxygen*:



3. Продукция *hydroxyl radical*:



4. Продукция *hydrogen peroxide*:



ЦИКЛ ОКСИДА АЗОТА



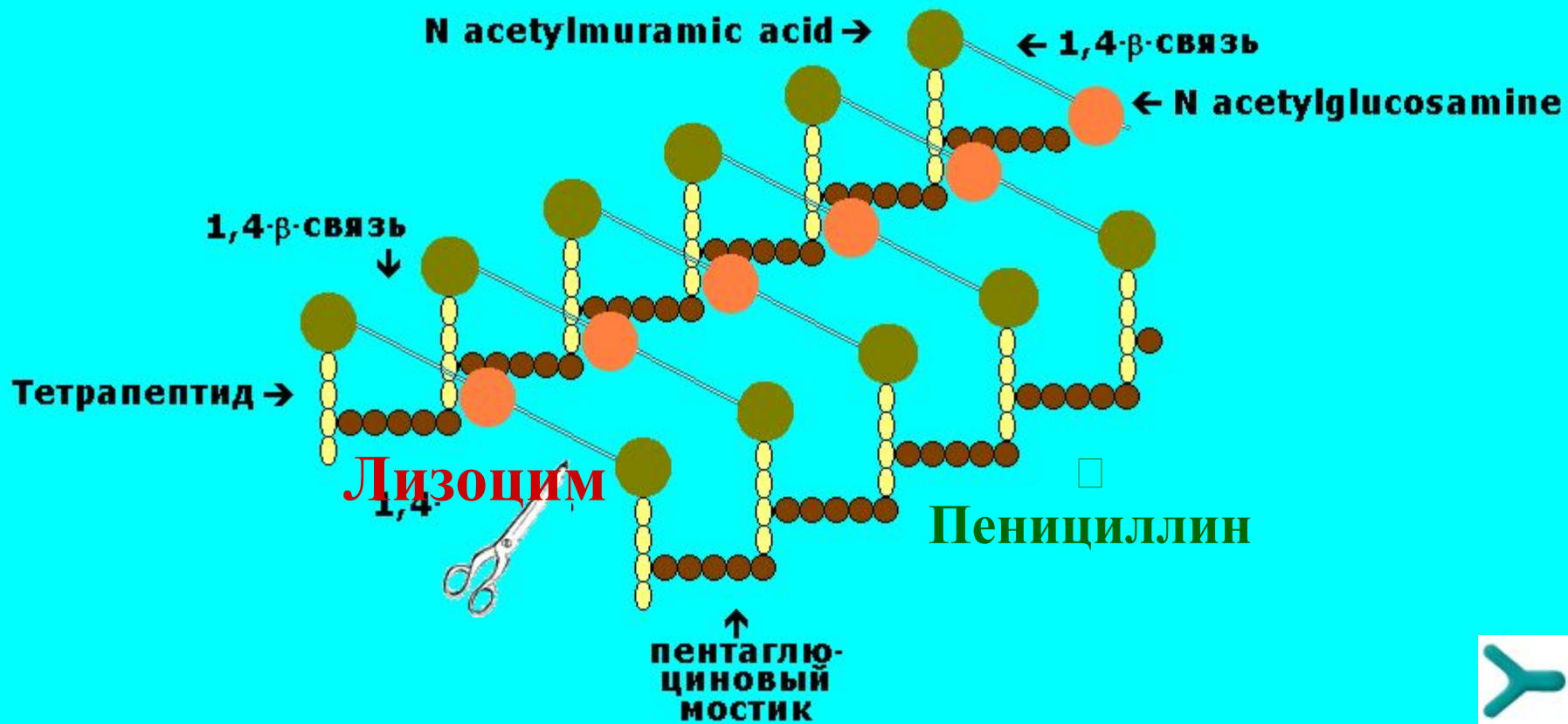
Оксид азота является главным микробицидным фактором при макрофагальном фагоцитозе

Все кислородные радикалы очень токсичны для микробов и самих фагоцитов!



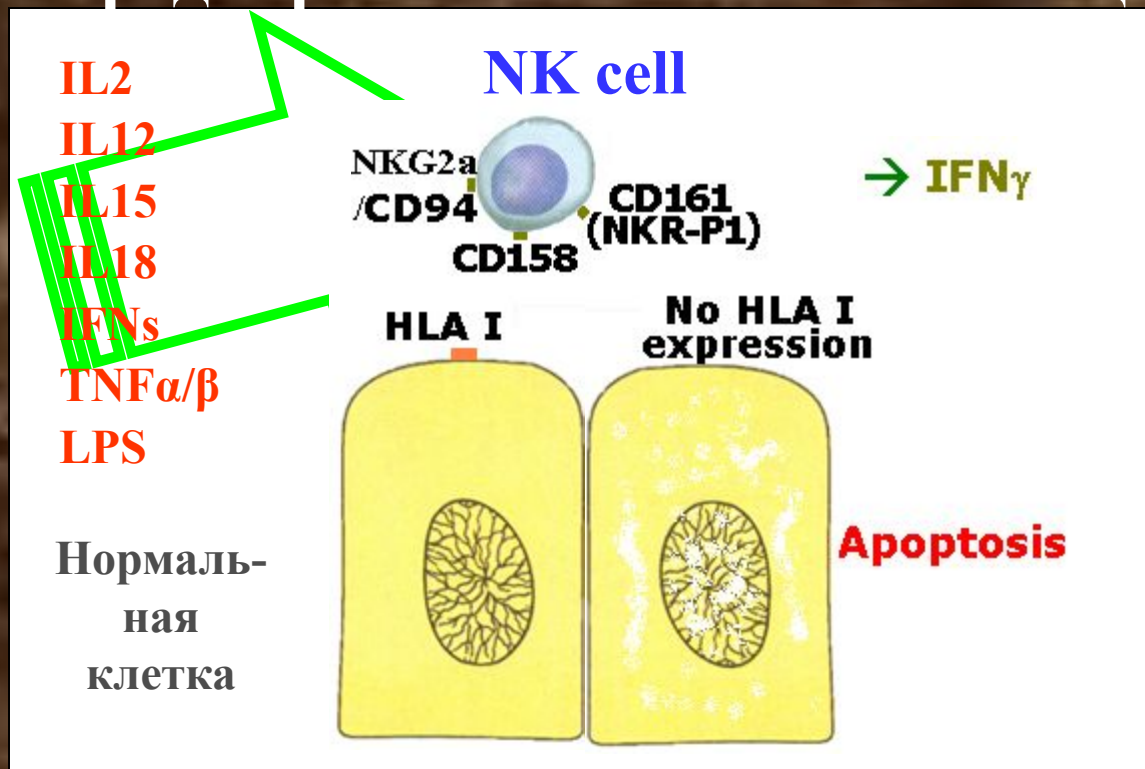
ЛИЗОЦИМ

Лизоцим расщепляет 1,4- β -связи между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмураминовой кислотой, которые являются мономерами пептидогликановых компонентов бактериальных мембран



СИСТЕМА ЕСТЕСТВЕННОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

Натуральные киллеры (NK-клетки) могут лизировать определённые клетки-мишени (опухолевые, инфицированные вирусами и собственные стареющие) без предварительной сенсibilизации

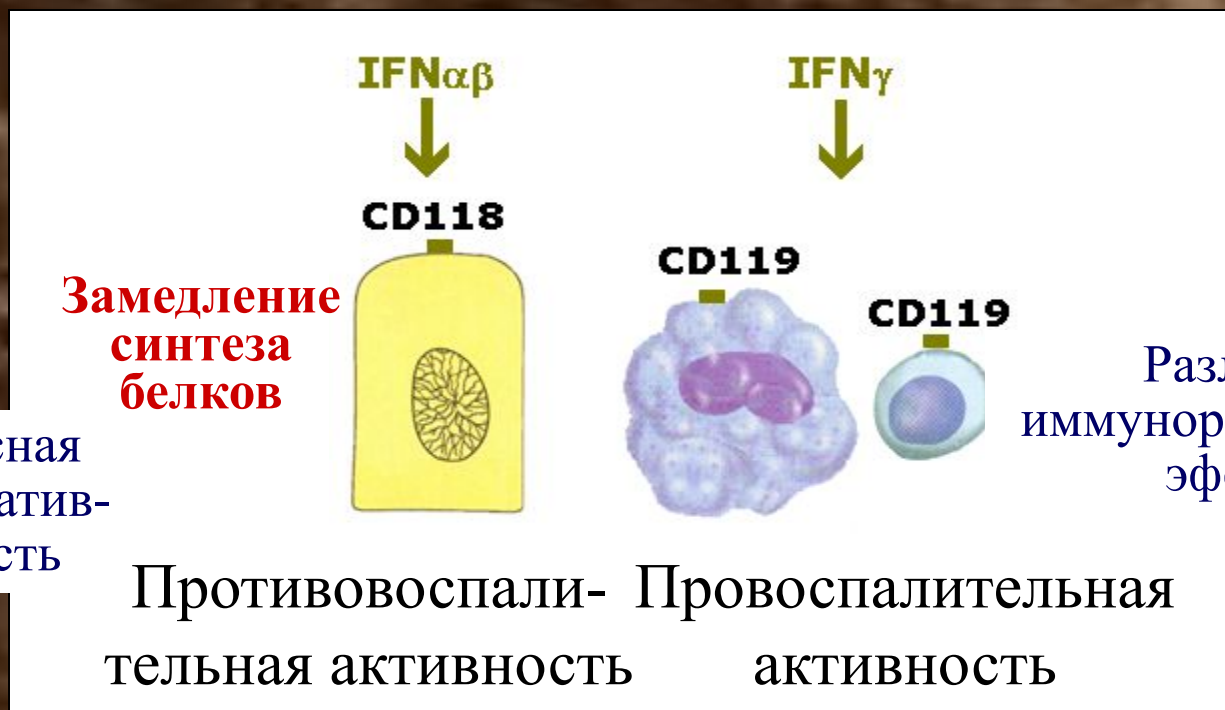


НК-клетки функционируют очень тесно с интерферонами



ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (IFN) α , β (тип I) и γ (тип II) являются пептидами, обладающими противовирусной, противоопухолевой, антипролиферативной, радиопротективной и иммунорегуляторной активностью



РЕЦЕПТОРЫ НК-КЛЕТОК

Молекула	Тип рецептора	Лиганды	Функция
CD158	KIR*	HLA-C	Ингибирующий
NKG2a/CD94	Лектиновый KIR*	HLA-E (HLA-G?)	Ингибирующий
CD85	LIR*	Все HLA I	Ингибирующий
CD56	KAR**	CD56, гепарин	Активирующий
CD161 (NKRP-1A)	KAR**	Не известно	Активирующий
NKG2c/CD94	Лектиновый KAR**	HLA-E (HLA-G?)	Активирующий
CD16	FcγRIII	IgG	АЗКЦ, фагоцитоз

*KIR (killer cell immunoglobulin-like inhibitory receptors) и LIR (leukocyte immunoglobulin-like inhibitory receptors) содержат ITIM (immunoreceptor tyrosine inhibitory motif).

**KAR (killer activating receptors) содержат ITAM (immunoreceptor tyrosine activating motif).



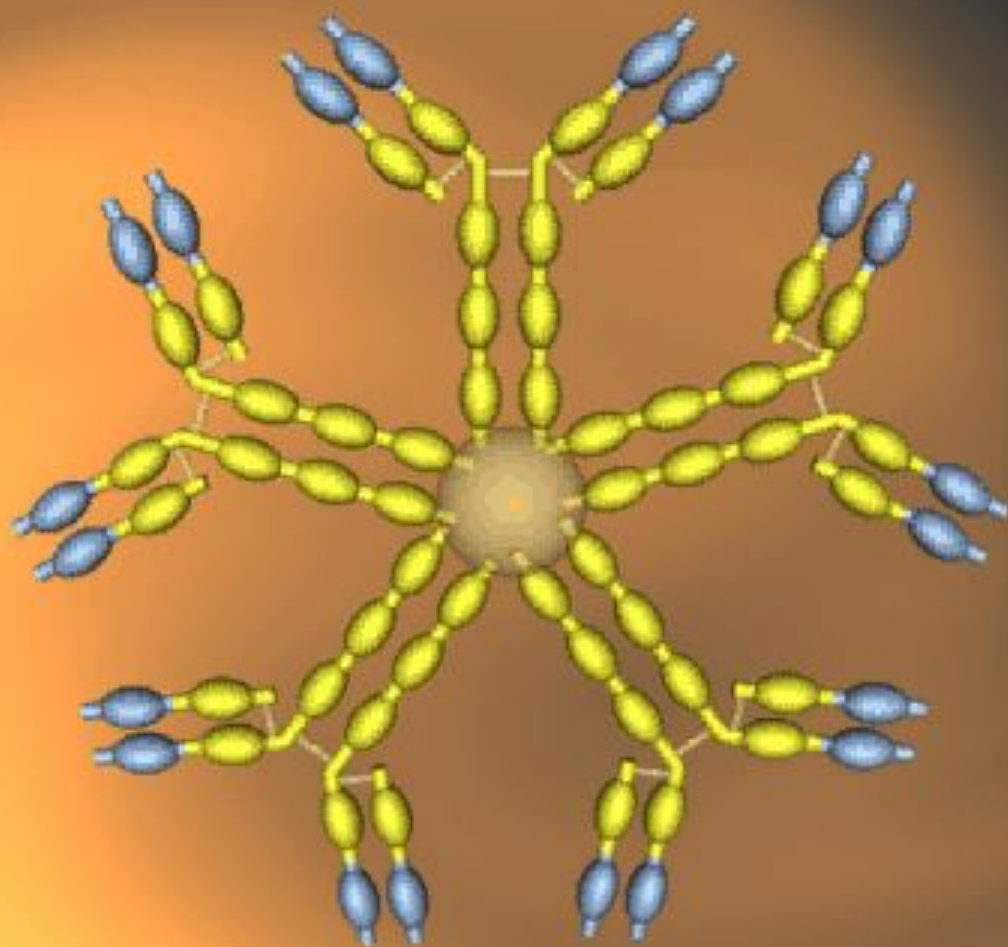
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В-ЗАВИСИМЫЕ

1. Связывание антигена с образованием иммунных комплексов:
 - а Его простая нейтрализация
 - б Деградация антигена посредством активации комплемента по классическому пути
 - в Опсонизация антигена антителами IgM/IgG и фагоцитоз
2. Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ), например, при отторжении трансплантата

Т-ЗАВИСИМЫЕ

1. Апоптоз клеток-мишеней, индуцированный цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками
2. Деградация антигена при иммунном воспалении, которое инициируется CD4⁺ Т-эффекторами и опосредуется активированными макрофагами и другими клетками (ГЗТ)



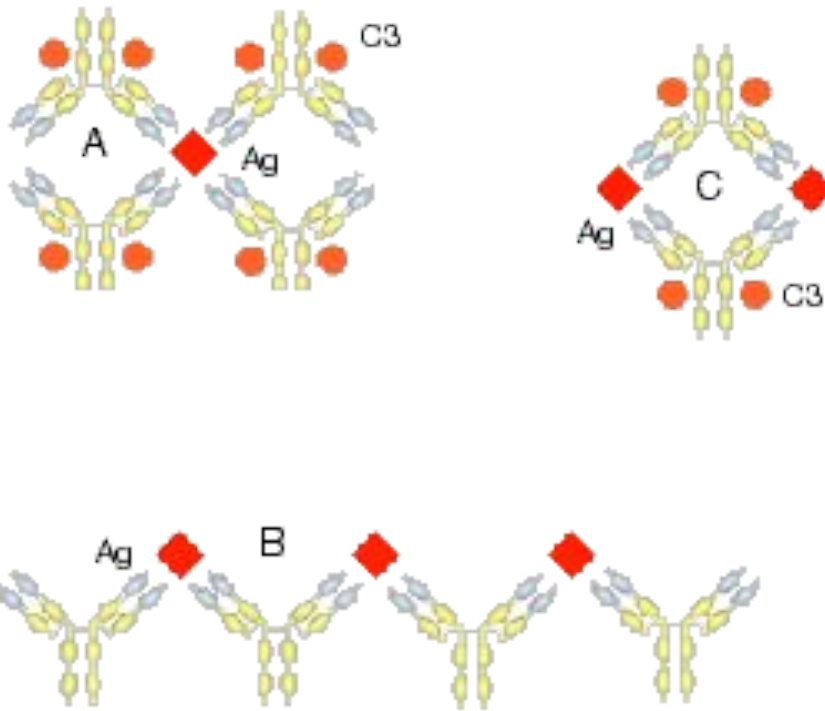


ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Патоген может быть нейтрализован путём образования иммунных комплексов ($Ag + Ab \pm C3b$). Если они содержат высокоаффинные по отношению к антигену антитела IgG или IgA, *нейтрализация антигена* может быть эффективной. Иммунные комплексы постоянно присутствуют в кровотоке в малых концентрациях, периодически повышаясь при инфекционных и воспалительных эпизодах. Однако окончательная эффективность зависит от особенностей строения комплексов.

Существуют крупные и маленькие, содержащие или не содержащие C3b иммунные комплексы.



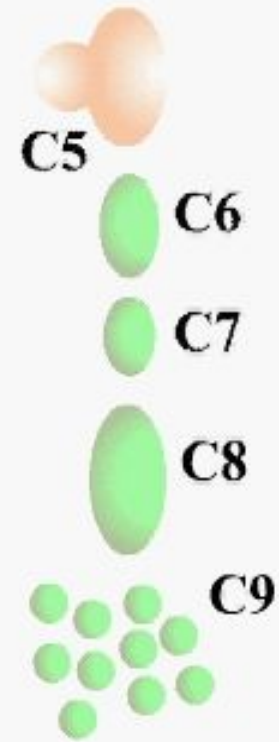
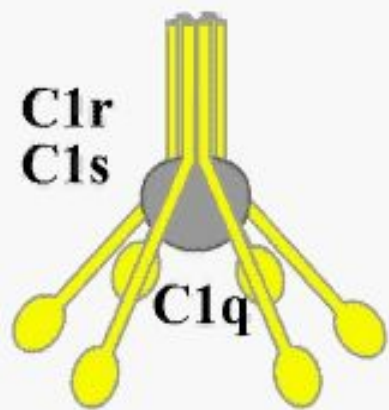


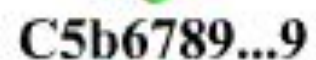
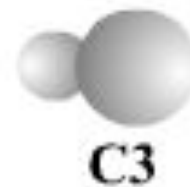
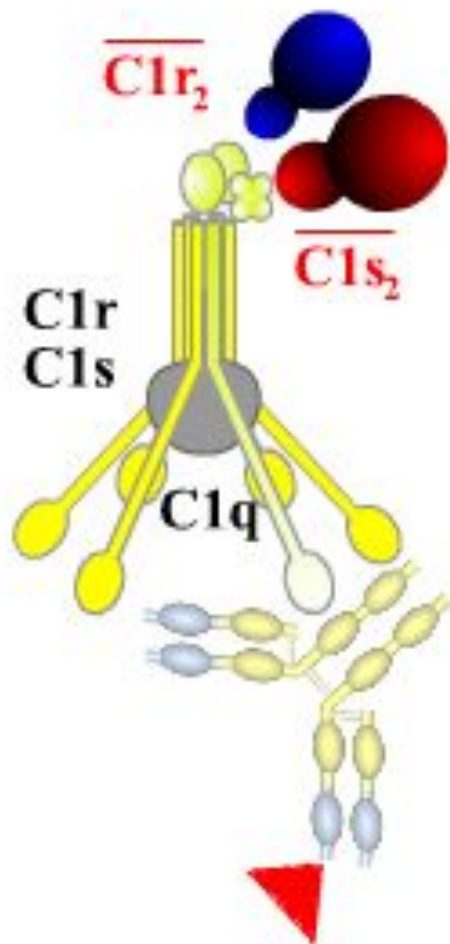
Другой тип крупных иммунных комплексов (B) сформирован по типу решётки (lattice) и не содержит C3b. Комплексы нерастворимы и потенциально патогенны, т.к. могут откладываться в эндотелии сосудов и вызывать воспаление.

Крупные иммунные комплексы (A) содержат большое количество иммуноглобулинов (много Fc-фрагментов), и C3b, транспортируются эритроцитами, хорошо фагоцитируются и элиминируются.

Маленькие иммунные комплексы (C) содержат C3b, растворимы, легко элиминируются, но могут вызывать дегрануляцию фагоцитов и активацию эндотелия.







Боль

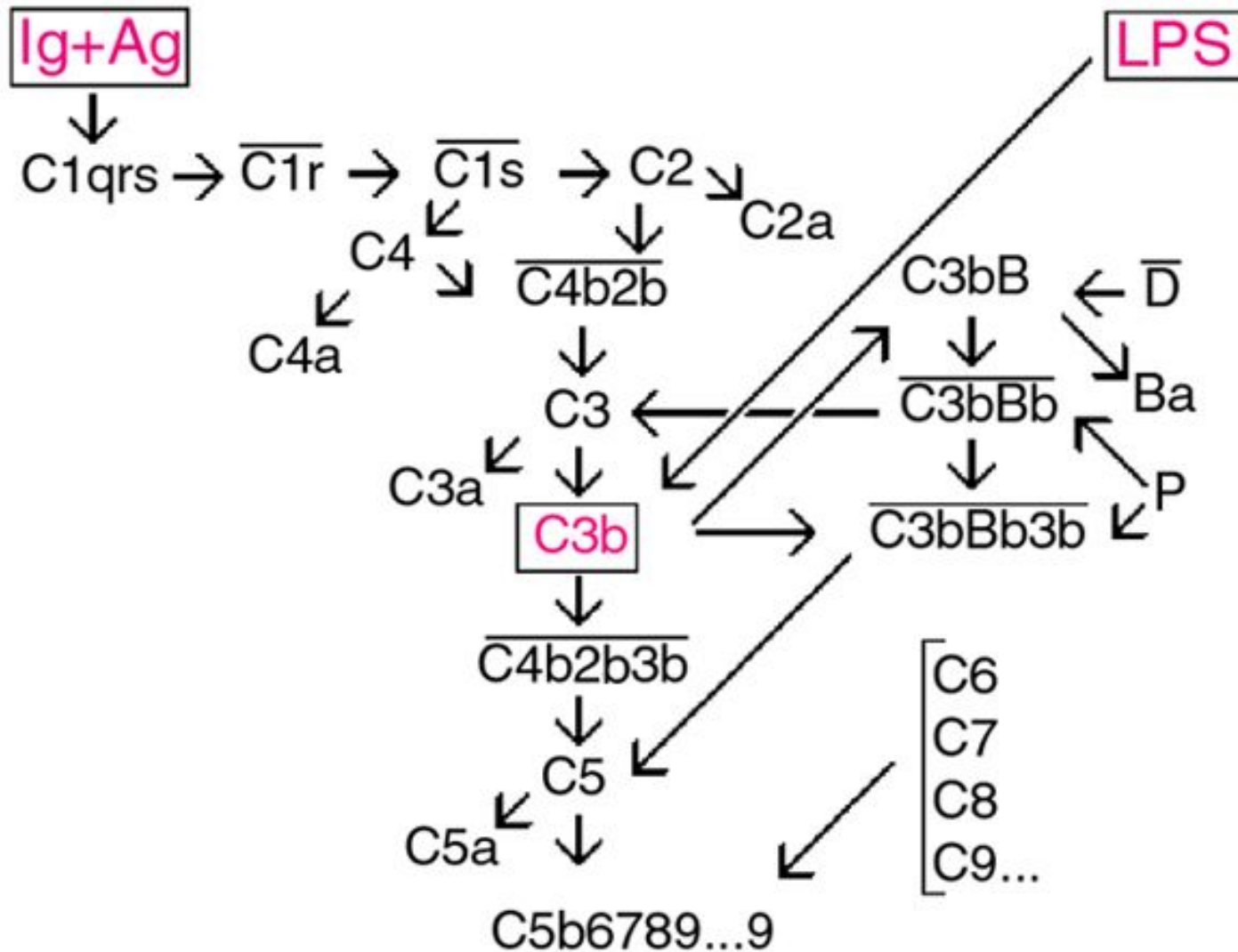
Воспаление

Опсонизация
Необходим для
альтернативного
пути

**Цито-
токсичность**



СУММАРНАЯ СХЕМА АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА



ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕМЕНТА

- Кининоподобная субстанция, **C2a**, может раздражать периферические сенсорные окончания, вызывая боль.
- Фрагмент **C4a** является потенциальным фактором для развития *отёка Квинке* в случае, если он не нейтрализуется. Некоторые пациенты, страдающие рецидивирующим наследственным отёком, имеют дефицит **C1 ингибитора**, который необходим для нейтрализации **C4a**.
- **Анафилатоксины, C3a и C5a**, обеспечивают хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, дегрануляцию тучных клеток и агрегацию тромбоцитов, что инициирует неспецифическое воспаление.
- **C3b** имеет опсонический эффект, который облегчает процесс фагоцитоза.
- **Мембранатакающий комплекс, C5b6789...9**, способен перфорировать стенки клеток-мишеней, вызывая их лизис.



ОПСОНИЗАЦИЯ АНТИТЕЛАМИ И ФАГОЦИТОЗ



- Хемотаксис фагоцита к патогену
- Опсонизация патогена антителами IgM/IgG
- Адгезия
- Активация мембраны («респираторный взрыв») и кислородзависимая цитотоксичность
- Эндоцитоз патогена
- Образование фагосомы
- Образование фаголизосомы и кислороднезависимая цитотоксичность
- Экзоцитоз деградированного патогена

Воспаление



АПОПТОЗ

- **Апоптоз** - это программированная гибель клетки, которая запускается различными неспецифическими (УФО, γ -излучение, химиотерапия, кислородные радикалы) и специфическими факторами (вирусы и др.). Этот процесс может быть как физиологическим, так и неблагоприятным - в зависимости от обстоятельств.
- **Первичный некроз** - это всегда патологический процесс, индуцированный чаще физическим повреждением клетки и сопровождаемый воспалительной реакцией.
- **Апоптоз** в переводе с греческого означает «опадение листьев с деревьев»



СТАДИИ КИЛЛИНГА КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ ПУТЁМ АПОПТОЗА

Распознавание **Ag/HLA I** с помощью **TCR/CD8**

Взаимодействия **TNF β -TNFRs** и **FasL-Fas (CD95)**

Высвобождение **перфоринов** и **гранзима В**

Активация **каспазного цикла**

Цитотоксическая CD8+ Т-клетка



Фрагментация ДНК

Блеббинг клетки (структура митохондрий сохраняется)

Фрагментация клетки

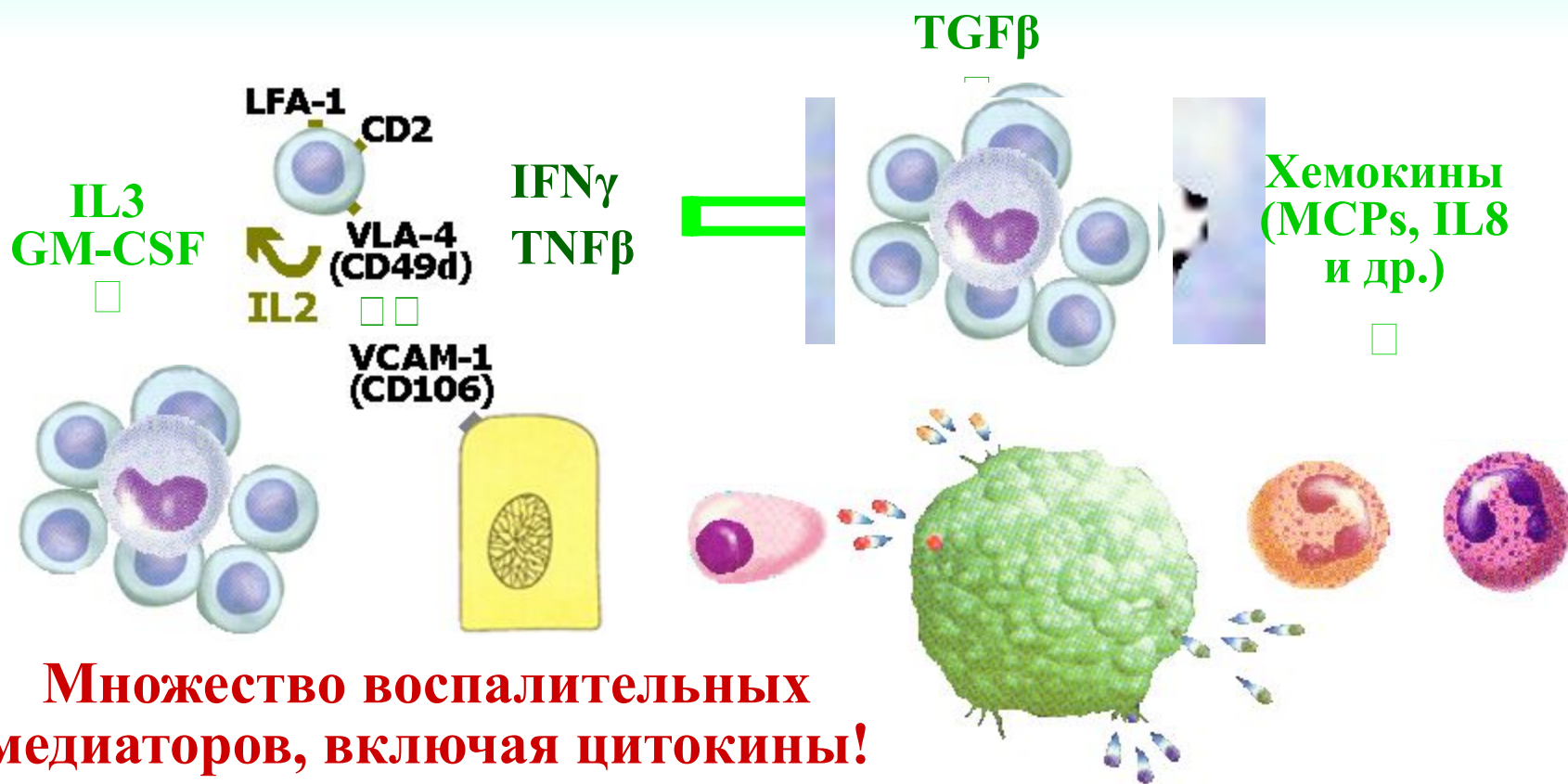
Образование апоптозных телец

Экспрессия молекул **семейства Bcl** отменяет апоптоз



ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Инфицированные макрофаги являются первой и главной мишенью для эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов, которые инициируют иммунное воспаление



Множество воспалительных медиаторов, включая цитокины!



ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ

- 1 Провоспалительные цитокины: IL1, IL8, IL18, **TNF $\alpha\beta$** , IFN γ , GM-CSF, MCPs, MIPs
- Фрагменты активированного компонента: C3a, C5a, C4a, C2a, C5b6789
- Лейкотриены, простагландины, PAF
- Кислородные радикалы (**NO** и др.)
- Протеолитические ферменты
- Гистамин и другие медиаторы тучных клеток
- Калликреин, брадикинин и другие кинины

TGF β

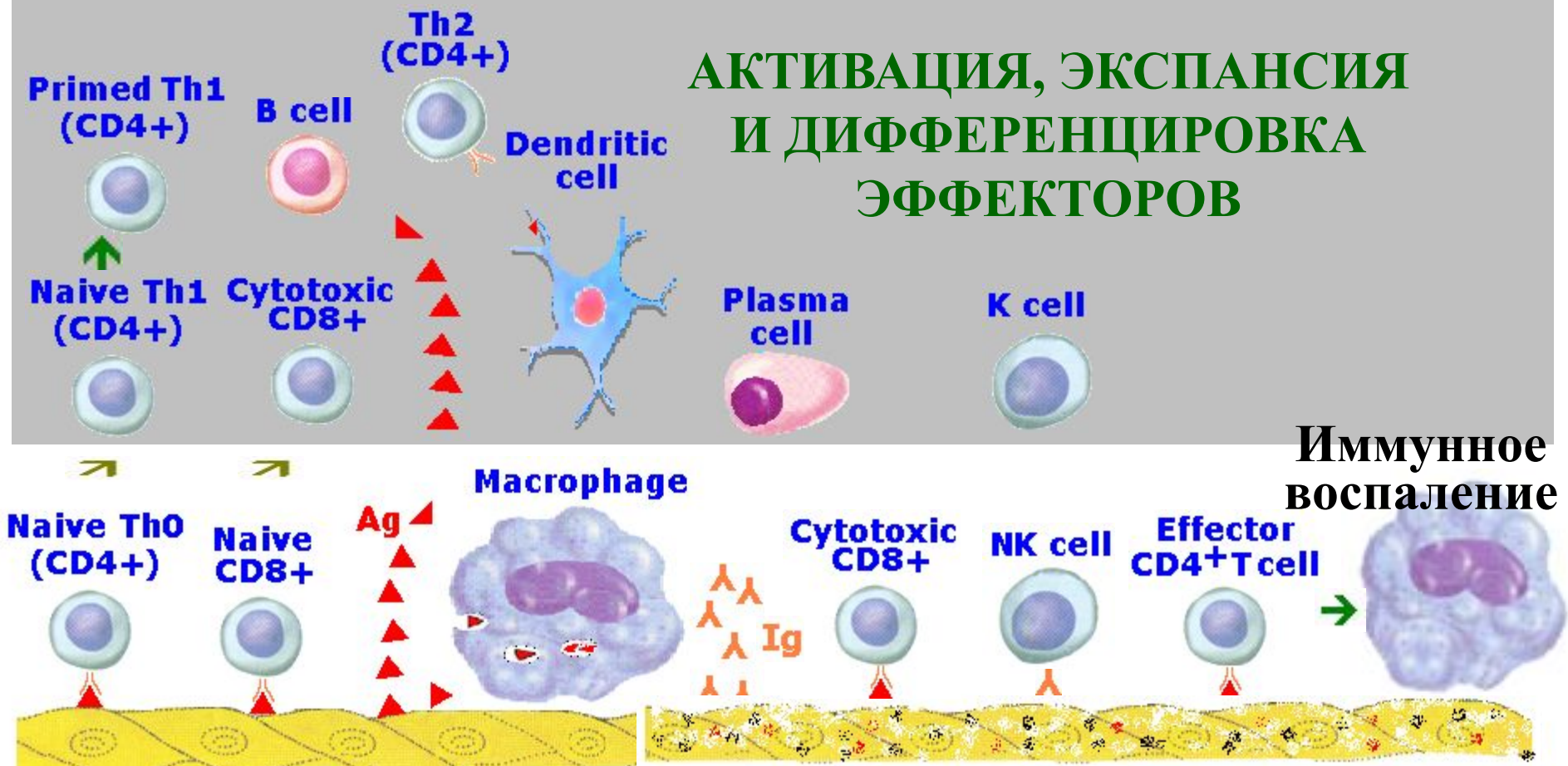
(ангиогенез,
фиброз)



ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Региональная лимфоидная ткань

АКТИВАЦИЯ, ЭКСПАНСИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЭФФЕКТОРОВ



РАСПОЗНАВАНИЕ

ЭФФЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ (ПЕРВИЧНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ)



