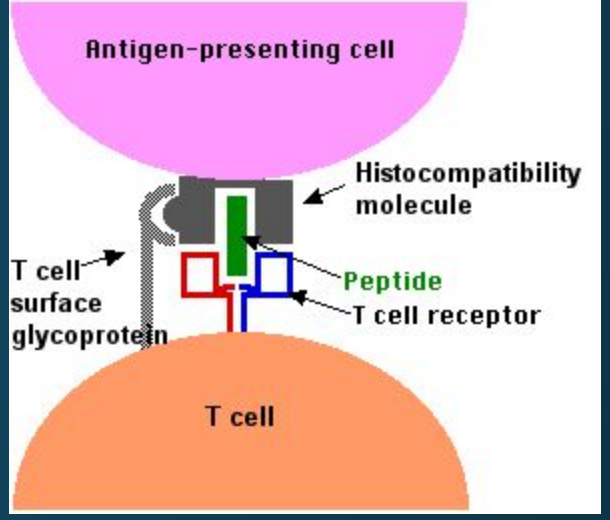
Эффекторные механизмы иммунитета

Функции клеточных систем иммунитета:

1. ***Эффекторные*** *реакции* – поглощение, разрушение и выведение антигена из организма;

2. ***Регуляторные*** *реакции* – инициирование, стимуляция и торможение иммунологических реакций.



Эффекторные механизмы иммунитета состоят в том, что распознавшие (связавшие) антиген рецепторы — TCR на поверхности Т-лимфоцита и/или иммуноглобулины в растворе физически подводят связанный антиген к таким клеткам или ферментам, которые специально предназначены для расщепления, окисления антигена до мелких метаболитов, которые организм может вывести через свои системы выделения (почки, ЖКТ)

Эффекторные механизмы иммунитета направлены на связывание и элиминацию патогенов.

Классификация эффекторных механизмов:

- **Антителозависимый,** или **гуморальный иммунитет**
- **Опосредованный клетками** (антителонезависимый), или **клеточный иммунитет**

Антителозависимые механизмы защиты от патогена

Таких механизмов по крайней мере 6:

• нейтрализация антителами патогенных свойств антигена самим фактом связывания в комплекс;
• элиминация и деструкция комплексов антиген—антитело фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами);
• деструкция комплексов антиген—антитело активированной системой комплемента;
• антителозависимая клеточная цитотоксичность NK и эозинофилов;
• сосудистые и гладкомышечные контрактильные реакции, инициируемые комплексом антиген—антитело с «наймом» тучных клеток и базофилов;
•реликтовые свойства антител (собственная протеазная или нуклеазная активность антител).

АНТИТЕЛОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Опсонизация и запуск системы комплемента

Связывание антител с антигеном является защитным:

- если антиген - сильный яд
- если антиген представлен на поверхности патогена

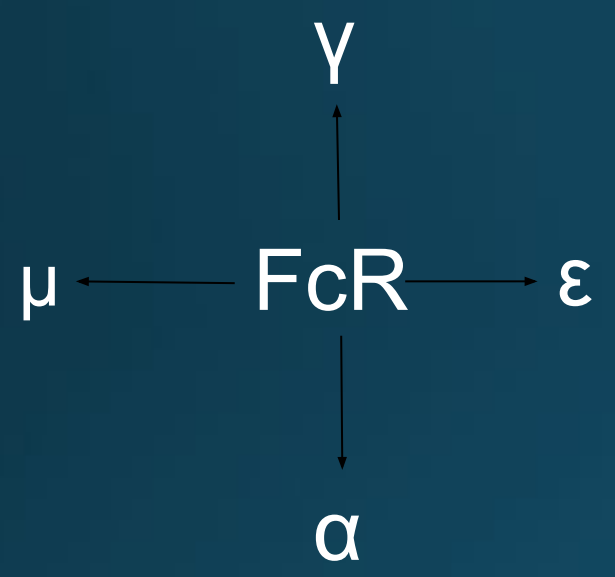
Способность связывать комплемент у иммуноглобулинов разных классов различается (IgM > IgG3 > IgG1).

Комплексы антиген-антитело-компоненты комплемента транспортируются эритроцитами, имеющими рецепторы для компонентов комплемента, в синусоиды селезёнки и печени, где их фагоцитируют и расщепят макрофаги.

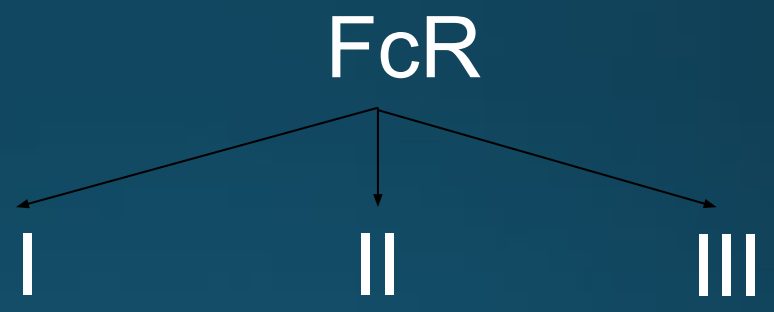
Fc-рецепторы

Fc-рецепторы (FcR) - семейство мембранных рецепторов клеток иммунной системы, главной функцией которой является распознавание и связывание Fc-фрагмента иммуноглобулинов, находящихся в свободном состоянии и в составе иммунного комплекса. FcR, наряду с TCR и BCR, можно отнести к иммунорецепторам, поскольку клетка-носитель FcR способна связать антиген (пусть и посредством антител) и отвечать на него. FcR выявлены не только на лимфоцитах, но и на всех известных лейкоцитах.

Типы и разновидности FcR



Греческая буква обозначает связываемый тип тяжелой цепи, т.е. изотип иммуноглобулина.



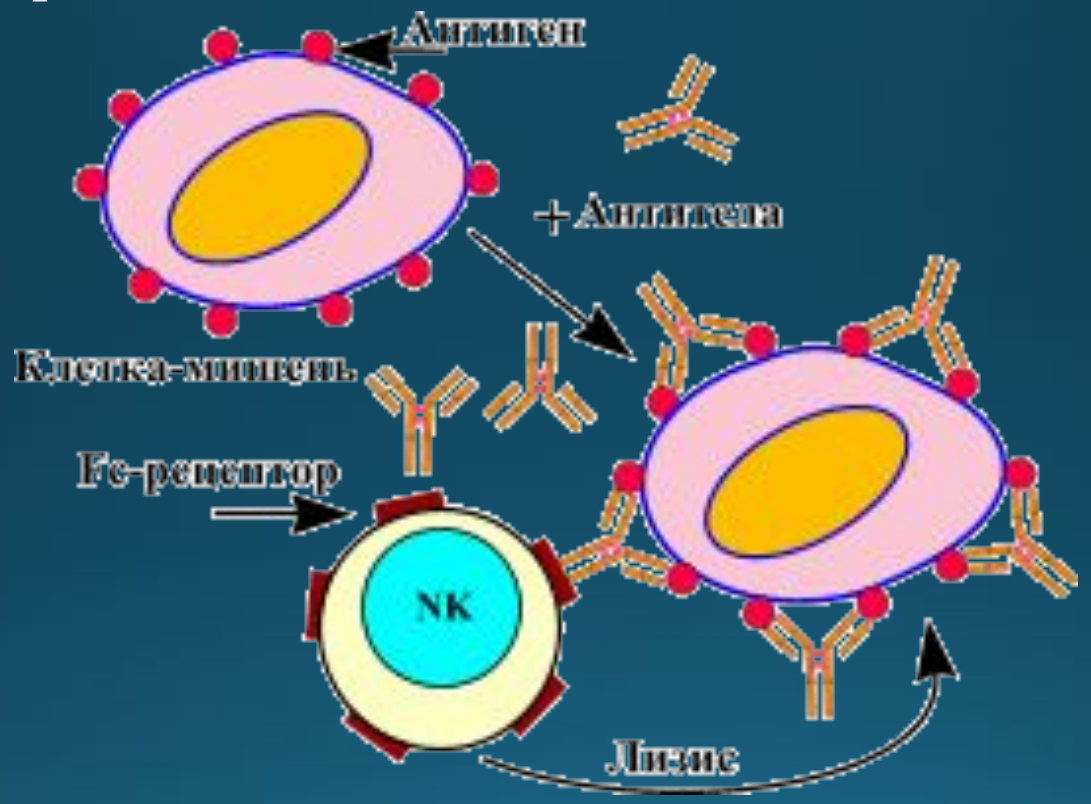
Аффинность рецептора

«Fc» означает, что лиганд для связывания — константный фрагмент («хвост») молекулы иммуноглобулина.

Таблица 8.2. Типы Fc-рецепторов

Свойства	Тип						
	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI*	FcαRI (CD89)
Структура (цепи, мол. масса x 1000)	α (72 000) У	α (40 000) (есть γ-подобный домен)	1 цепь, содержит ITIM	1 цепь, содержит ITIM	α (50 000 или 70 000); γ или ζ	α (45 000) β (33 000) У (9000)	α (55 000-75 000) У (9000)
Изотип связываемого иммуноглобулина, константа диссоциации	IgG1 (=IgG3> IgG4>IgG2), 10^8 M^{-1}	IgG1 (>IgG3=IgG2 >IgG4), 2×10^6 M^{-1}	IgG1 (=IgG3>IgG4 >IgG2), 2×10^6 M^{-1}	IgG1 (=IgG3>IgG4 >IgG2), 2×10^6 M^{-1}	IgG1 (=IgG3), 5×10^5 M^{-1}	IgE 10^{10} M^{-1}	IgA1 (=IgA2), 10^7 M^{-1}
На каких клетках экспрессирован	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты, клетки Лангерганса	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы	В-лимфоциты, тучные клетки	NK, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки	Тучные клетки, эозинофилы, базофилы, дендритные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы
Биологические эффекты при связывании	Стимуляция эндоцитоза, фагоцитоза, дыхательного взрыва, киллинга	Стимуляция эндоцитоза, дегрануляция эозинофилов	Поглощение рецептора и ингибиция стимуляции	Ингибиция стимуляции без поглощения рецептора	Стимуляция киллерной активности NK	Дегрануляция, эндоцитоз	Поглощение рецептора и индукция киллинга

Антителозависимая клеточная цитотоксичность

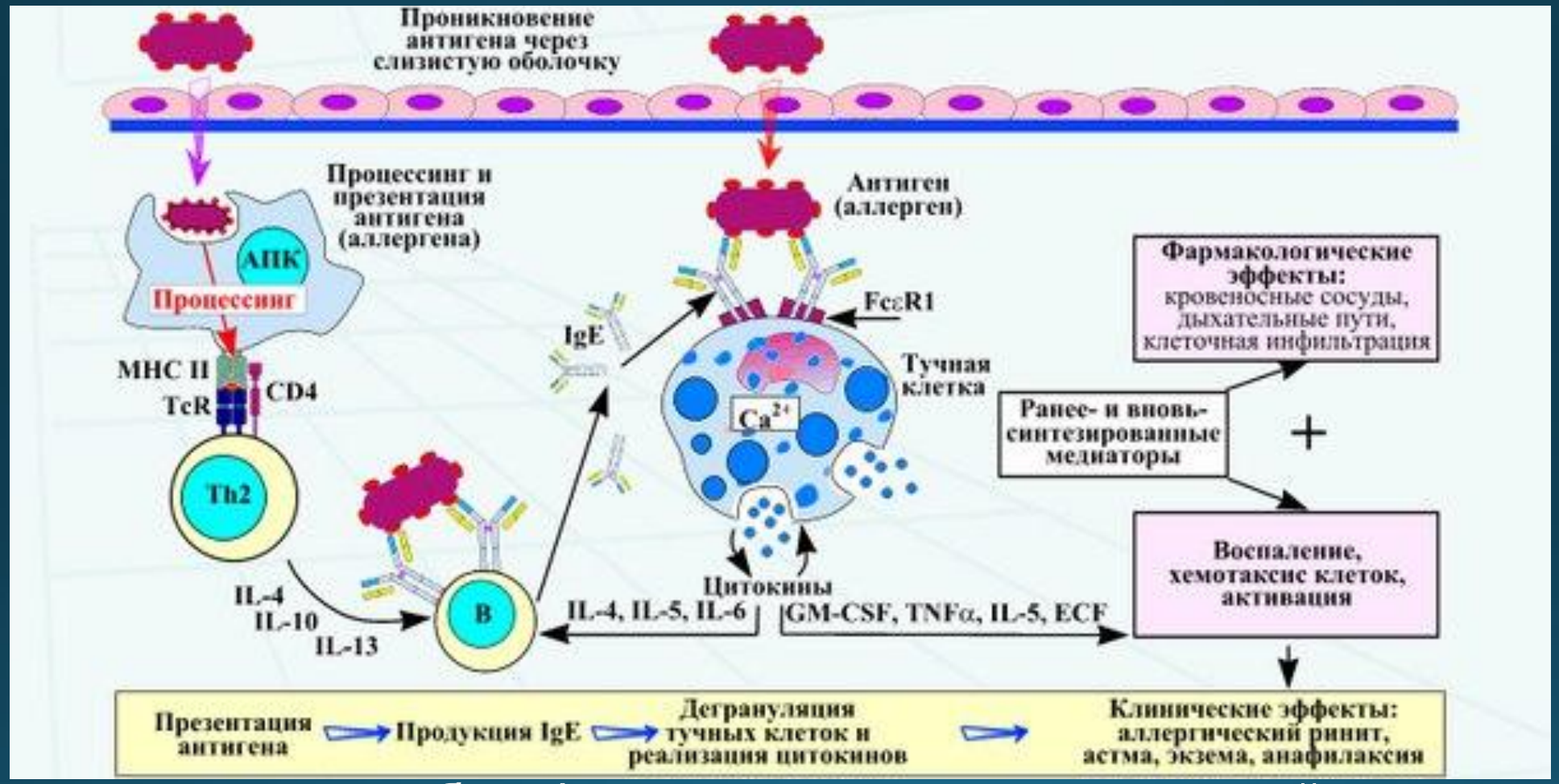


Феномен АнтителоЗависимой Клеточной ЦитоТоксичности (АЗКЦТ) проявляется, когда антитело связывает антиген на поверхности какой-либо клетки-мишени и через Fc-фрагмент привлекает для ее разрушения эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, эозинофилы и др.).

Таблица 8.3. **Биологически активные продукты эозинофилов**

Тип продукта	Конкретные продукты	Биологические эффекты
Ферменты	Эозинофильная пероксидаза	Вызывает выброс гистамина из тучных клеток; токсична за счет катализа галогенизации субстратов
	Эозинофильная коллагеназа	Вызывает «ремоделлинг» межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные протеины	Большой основный протеин (МБР — major basic protein)	Токсичен для гельминтов и собственных клеток, вызывает выброс гистамина из тучных клеток
	Эозинофильный катионный протеин (ECP — eosinophil cationic protein)	Токсичен для гельминтов и нейронов
	Нейротоксин эозинофилов (ENT — eosinophil-derived neurotoxin)	Токсичен для нейронов
Цитокины	IL-3, IL-5, GM-CSF	Стимулируют эозинопоэз в костном мозге; активируют эозинофилы на периферии
Хемокины	IL-8	Обеспечивает инфлюкс лейкоцитов в очаг
Липидные медиаторы	Лейкотриены C4 и D4	Сокращают гладкие мышцы; повышают проницаемость сосудов, усиливают секрецию слизи
	Тромбоцитактивирующий фактор (PAF — platelet-activating factor)	Усиливает продукцию липидных медиаторов; активирует нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты; является хемоаттрактантом для лейкоцитов

Гиперчувствительность немедленного типа



Цитокины тучных клеток и базофилов поддерживают иммунный сдвиг в дифференцировке субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов в сторону Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13), а также поддерживают дифференцировку и активацию эозинофилов (ИЛ-5, ИЛ-3, GM-CSF). Мишени для цитокинов - клетки гладкой мускулатуры и эндотелия.

Базофильные лейкоциты и тучные клетки

• **Тучные клетки** локализованы в соединительной ткани собственного слоя слизистых оболочек *(laminapropria mucosae),* в подкожной соединительной ткани и соединительной ткани, расположенной по ходу всех кровеносных сосудов.

- Тучные клетки слизистых оболочек из сериновых протеаз экспрессируют триптазу и химазу, секретируют минимум гистамина; из протеогликанов в них преобладает хондроитинсульфат; из метаболитов арахидоновой кислоты - лейкотриен С4 (LTC4).

- Тучные клетки соединительной ткани локализованы в серозных оболочках полостей тела и в лёгких. Из сериновых протеаз экспрессируют преимущественно триптазу, из протеогликанов - гепарин, секретируют много гистамина, из метаболитов арахидоновой кислоты в них преобладает простагландин D2.

Базофилы

Циркулируют в крови и мигрируют в ткани только в очаг воспаления (как нейтрофилы). На базофилах экспрессированы молекулы адгезии, важные для хоминга в очаг: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), CD44.

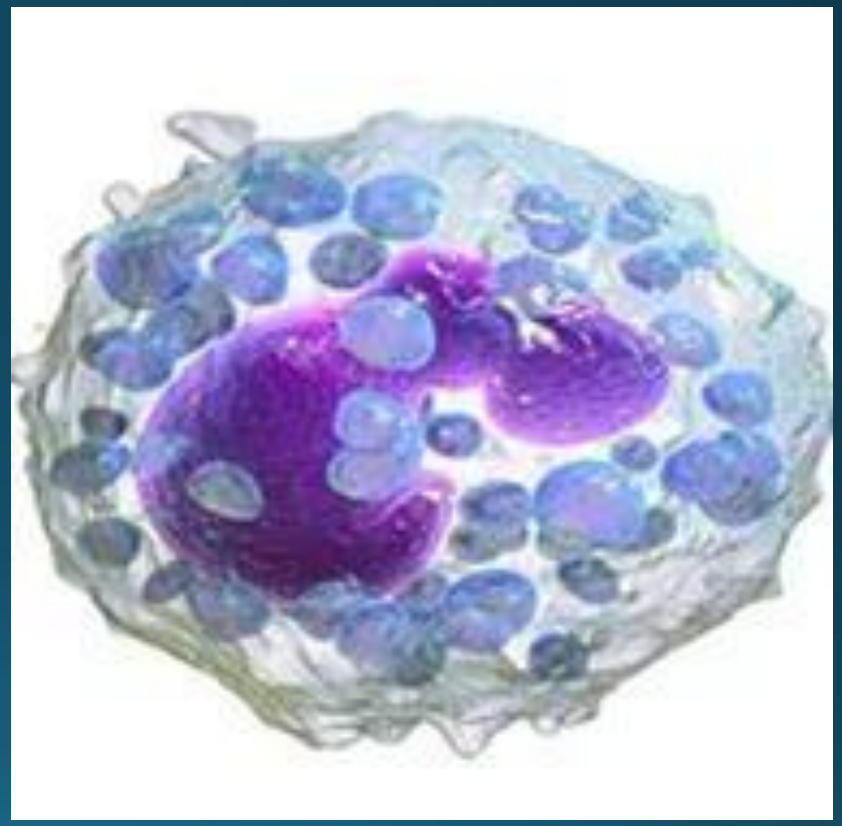


Таблица 8.4. **Медиаторы тучных клеток и базофилов и их биологические эффекты**

Тип медиатора	Примеры	Биологические эффекты
Ферменты	Триптаза и химаза (сериновые протеазы), катепсин G, карбоксипептидаза	Ремоделлинг матриксного вещества соединительной ткани
Вазоактивные амины	Гистамин (у человека); серотонин (у грызунов)	Расширение сосудов и повышение проницаемости; сокращение гладких мышц; токсичны для гельминтов
Протеогликаны	Гепарин, хондроитинсульфат	Связывают и удерживают ионными силами положительно заряженные молекулы биогенных аминов
Цитокины	TNF-α	Провоспалительное действие: активирует эндотелий и коагуляцию крови, стимулирует выработку цитокинов другими клетками в очаге воспаления
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Стимулируют дифференцировку и активацию эозинофилов
	IL-4, IL-13	Стимулируют дифференцировку субпопуляции Th2
Липидные медиаторы	Лейкотриены C4, D4, E4	Пролонгированное сокращение гладких мышц, повышение проницаемости сосудов, стимуляция секреции слизи
	Простагландины (PGD_2, PGE_2)	
	PAF (platelet-activating factor) — фактор активации тромбоцитов	Усиливает продукцию липидных медиаторов; хемоаттрактант и активатор для тромбоцитов, нейтрофилов, эозинофилов

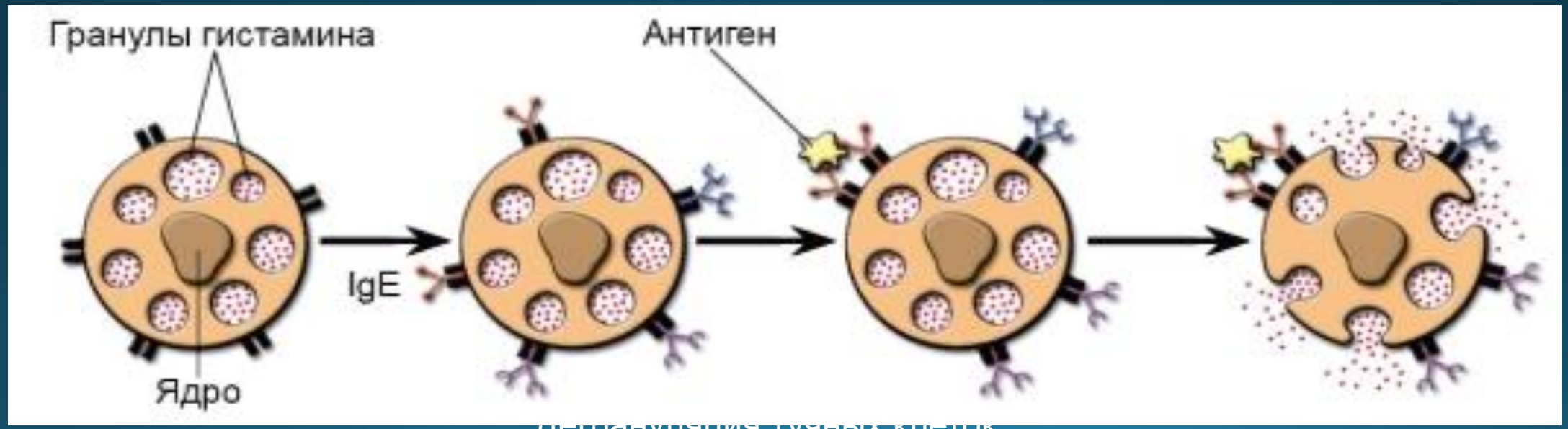
Медиаторы тучных клеток и базофилов

- Гистамин
- Липидные медиаторы

- **Простагландин D_2**
- **Лейкотриены** (LTC_4, LTD_4, LTE_4)
- **Фактор активации тромбоцитов** (ФАТ)
- **Ферменты** тучных клеток и базофилов
- **Цитокины** тучных клеток и базофилов

Активация

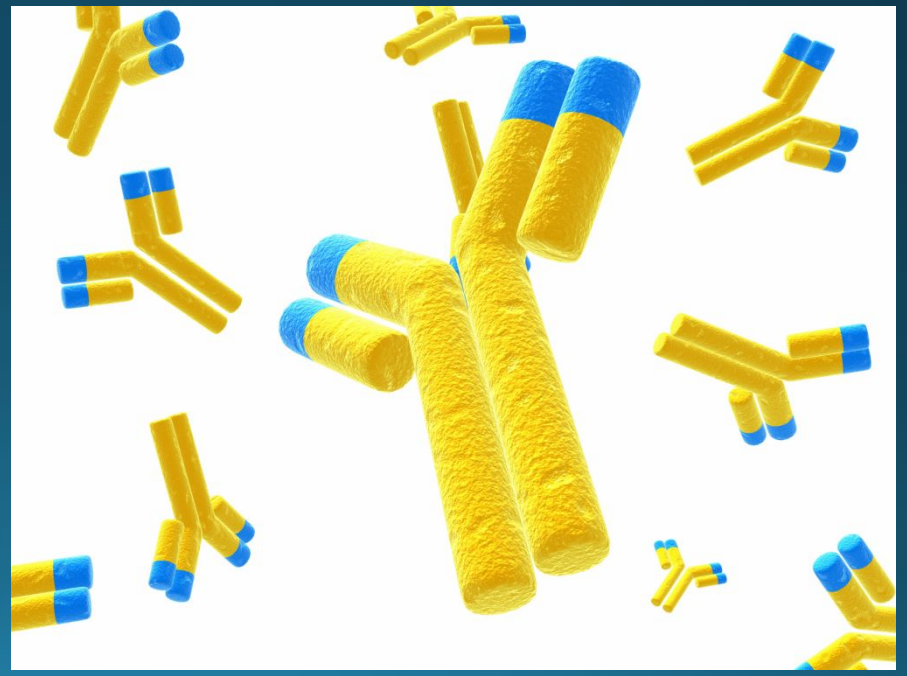
- **Гомотипная агрегация FceRI.** Клетки активируются комплексом IgE с антигеном или антителами к рецептору. FceRI способен связывать свободные IgE-антитела - до того, как они свяжут свой антиген. Клетки с комплексом IgE-FceRI на мембране тучных клеток находятся в состоянии готовности в считанные секунды и минуты осуществить дегрануляцию в ответ на распознавание поступившего антигена. Ход событий: антиген взаимодействует с Fabфрагментами IgE и активированная этим сигналом тучная клетка подвергается дегрануляции.
- **Анафилатоксины** - фрагменты компонентов системы комплемента, образующиеся при развитии каскада.
- **Медиаторы** из активированных нейтрофилов.
- **Нейромедиаторы** (норадреналин, вещество Р).



Дегрануляция тучных клеток

Реликтовые свойства антител

- пептидазная активность;
- способность связывать нуклеотиды и способность расщеплять полинуклеотиды;
- способность связывать металлы;
- способность связывать суперантигены.



ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ КЛЕТКАМИ

Антителонезависимые эффекторные механизмы иммунитета в первую очередь реализуют ЦТЛ. К ним относят $CD8^+$ Tαβ-лимфоциты и NKT-клетки - лимфоциты, одновременно экспрессирующие рецепторы NK- и Т-клеток. Есть Т-киллеры и среди Tγδ-лимфоцитов.

- **Киллерная функция.**

- Синтез цитотоксинов

- Накопление цитотоксинов

- Дегрануляция ЦТЛ

- Перфорин

- Гранзимы и апоптоз

- Лизис мишени

ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ КЛЕТКАМИ

• **Цитокины.** $CD8^+$ ЦТЛ продуцируют цитокины - ИФНγ, ФНОα и ФНОβ(лимфотоксин). Эффекты **ИФН**γ:

- непосредственно подавляет репликацию вирусов;

- индуцирует в клетках-мишенях повышенную экспрессию молекул MHC-I и MHC-II, способствуя более эффективной презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам: и для распознавания, и для киллинга;

- активирует макрофаги и NK-клетки;

- служит кофактором при индукции дифференцировки наивных $CD4^+$ Т лимфоцитов в Th1-клетки. Это означает, что $CD8^+$ ЦТЛ вносят вклад в развитие других эффекторных механизмов иммунного ответа - с участием Th1-лимфоцитов.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - воспаление тканей, «организуемое» $CD4^+$ Т-лимфоцитами субпопуляции Th1 - продуцентами ИФНγ. Клетками-исполнителями служат активированные макрофаги. Если в очаге инфекции происходит активация макрофага $CD4^+$ Th1-лимфоцитом, микробицидные возможности макрофага существенно увеличиваются, и он более эффективно разрушает поглощённые патогены.

Активация макрофага. Для активации макрофага необходимы 2 типа воздействия со стороны лимфоцитов:

• **контактное** - молекула CD40L на Thl-лимфоците связывается с молекулой CD40 на макрофаге;

• **цитокиновое -** ИФНγ, продуцируемый Th1-клеткой, $CD8^+$ ЦТЛ или NK-клеткой, связывается с рецептором на макрофаге;

Инфицированный макрофаг имеет больше шансов вступить во взаимодействие с Th1-клеткой, что обусловлено распознаванием Т-клеткой антигена на поверхности макрофага. В результате именно этот макрофаг получит активирующие сигналы от Т-клетки через интерферон и CD40L.

Ингибитор активации макрофагов - ИЛ-10.

Очаг воспаления

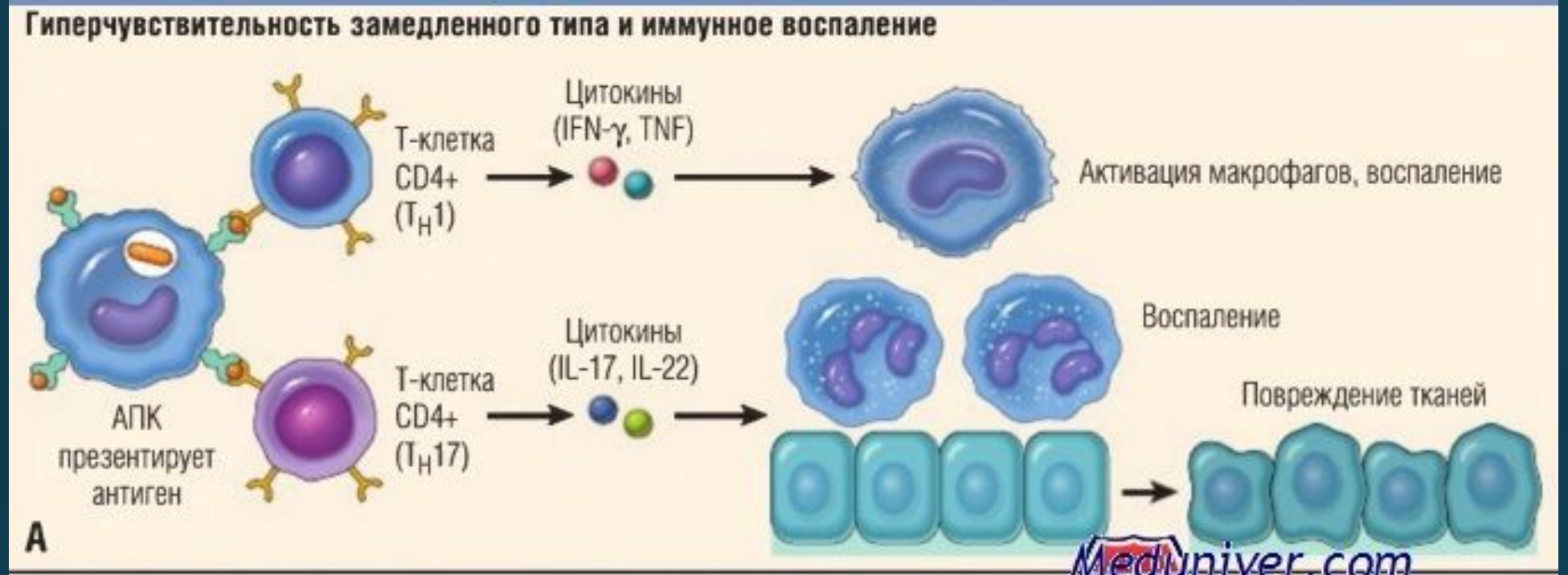
Цитокины активированных макрофагов – ФНОа(фактор некроза опухоли), ИЛ-1 и хемокины - создают очаг воспаления в виде плотных на ощупь узелков разного размера.

Среди клеток, присутствующих в очаге, в первые 6-8 ч преобладают нейтрофилы, затем макрофаги и Th1-лимфоциты. Плотность клеток в свежем очаге ГЗТ невелика.

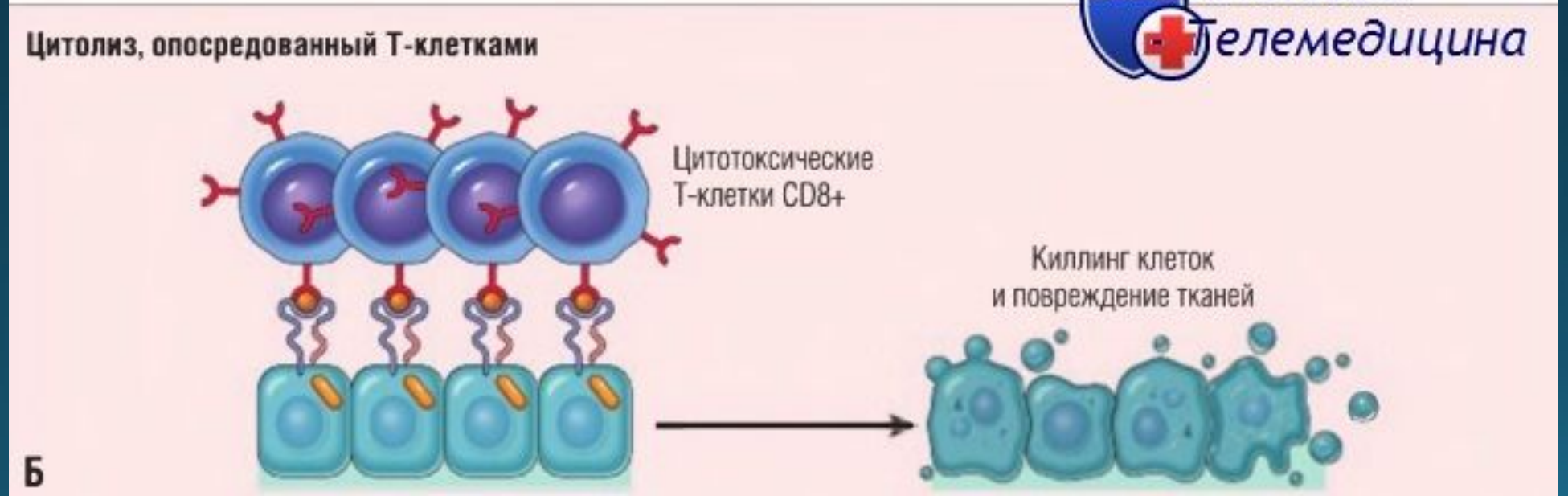
Сроки развития реакции. ГЗТ получила такое название, поскольку между моментом проникновения антигена в ткань и развитием характерного очага плотного воспаления проходит не менее 24-48 ч. После связывания антигена Th1-клетке требуется примерно 1 ч для индукции биосинтеза цитокинов, а также для синтеза и экспрессии на мембране молекулы CD40L.

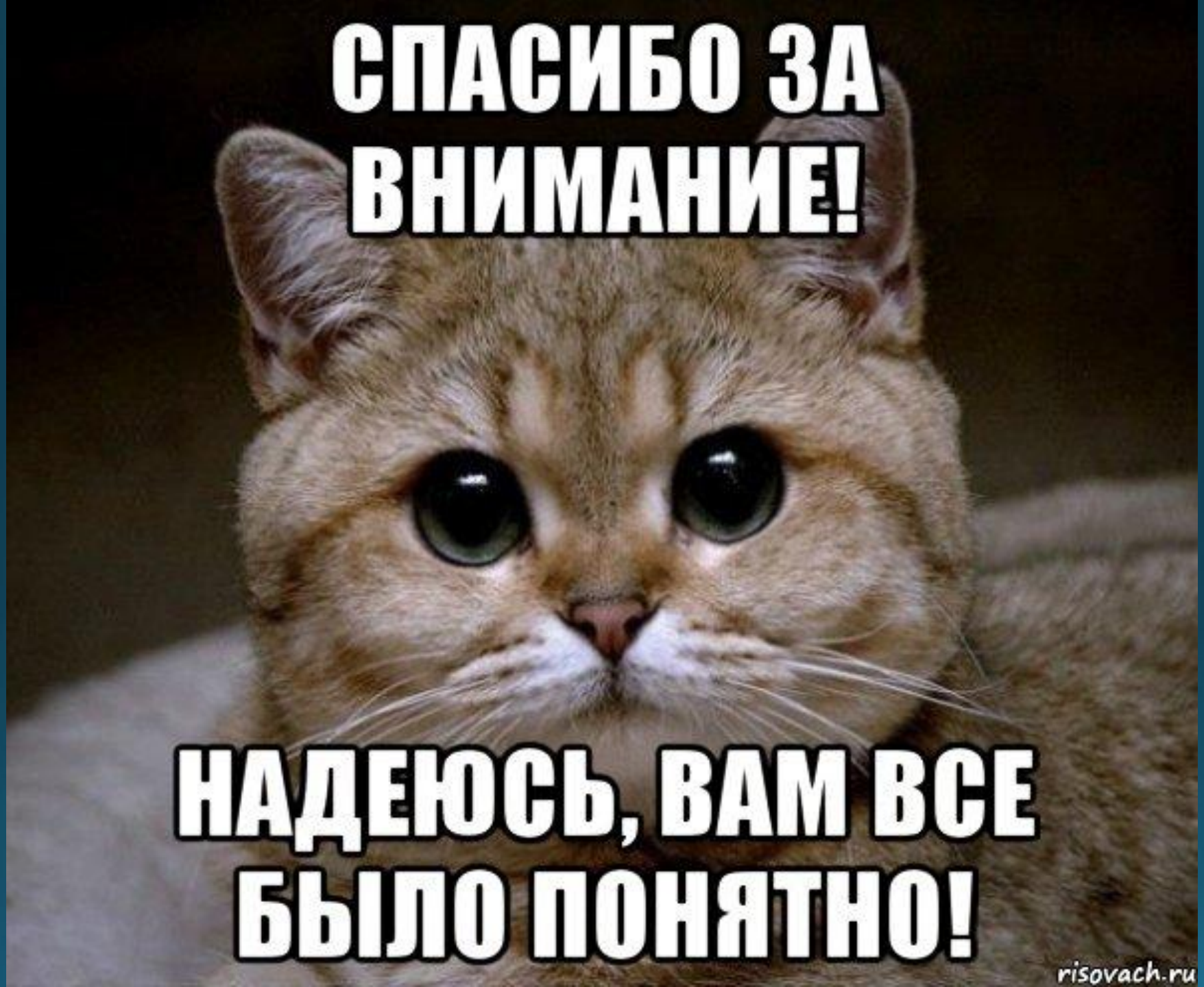
Эффекты факторов роста. Стандартная защитная реакция - развитие очага воспаления по типу ГЗТ, однако в патологических случаях цитокины, выделяемые активированными макрофагами, вызывают **фиброзное перерождение тканей:** тромбоцитарный фактор роста PDGF *(Platelet-Derived Growth Factor)* стимулирует пролиферацию фибробластов, а вырабатываемый $CD4^+$ Т-лимфоцитами и макрофагами ТФР-β стимулирует синтез коллагена. Кроме того, факторы роста, вырабатываемые макрофагами, вызывают образование дополнительных кровеносных сосудов - **ангиогенез.**

Реакция гиперчувствительности IV типа



Meduniver.com
Телемедицина




СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
НАДЕЮСЬ, ВАМ ВСЕ БЫЛО ПОНЯТНО!
risovach.ru