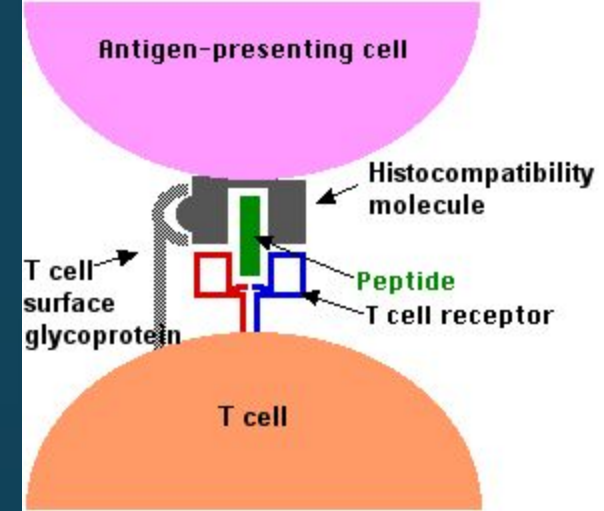


Эффекторные механизмы иммунитета

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 T-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 контракильные 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

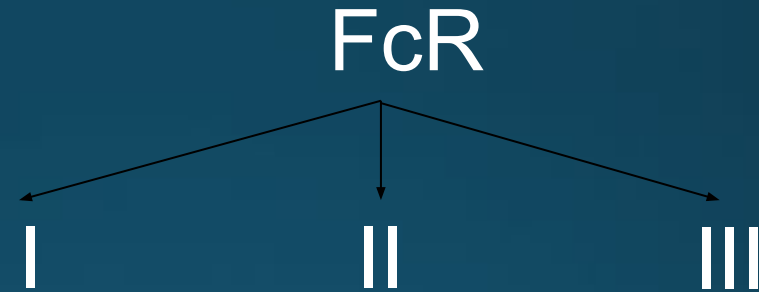
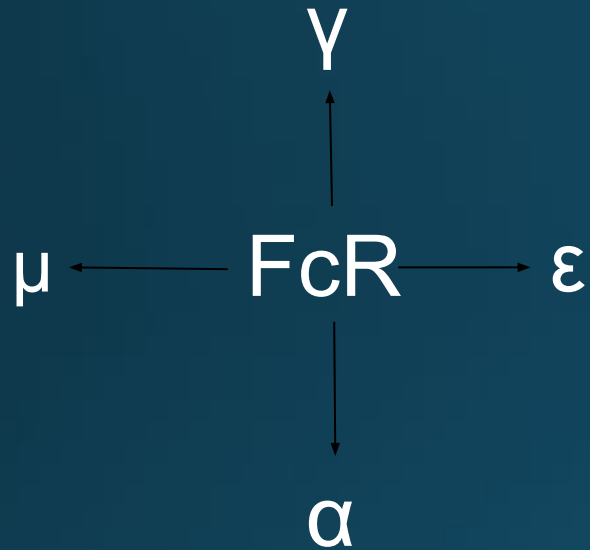
Способность связывать комплемент у иммуноглобулинов разных классов различается (IgM > IgG3 > IgG1).

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 ответить 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.

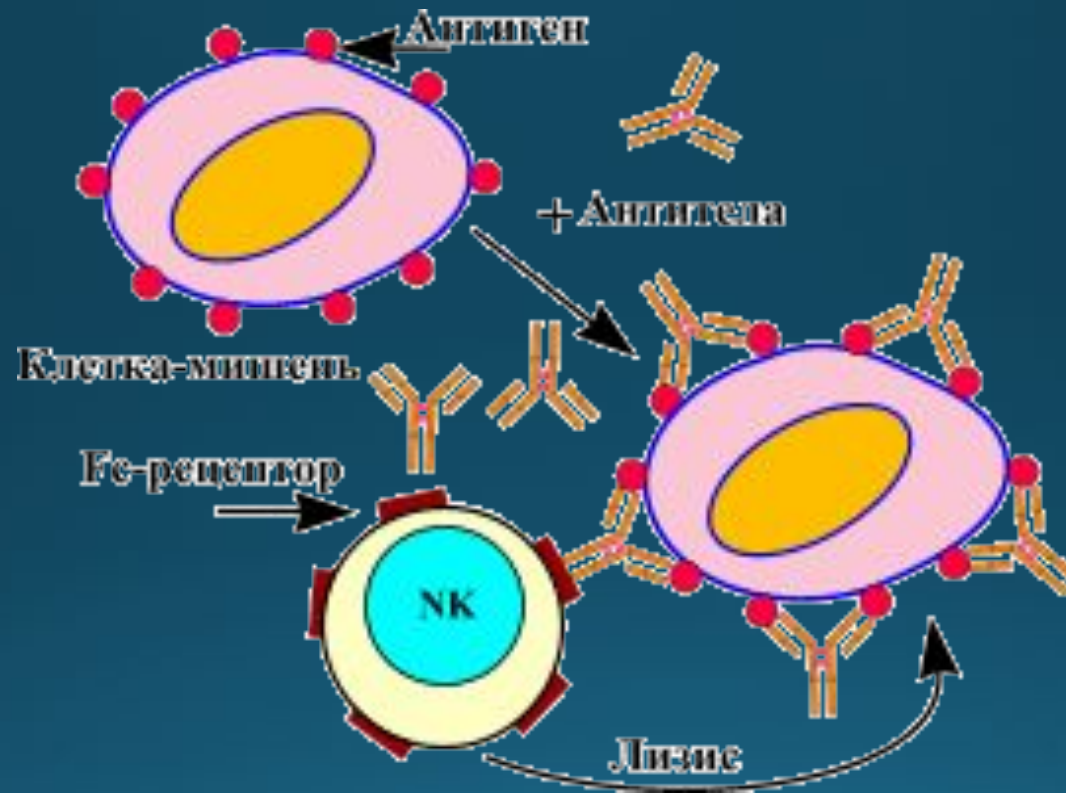
Аффинность рецептора

«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-по- добный домен)	1 цепь, содержит ITIM	1 цепь, содержит ITIM	α (50 000 или 70 000); у или ζ	α (45 000) β (33 000) У (9000)	α (55 000- 75 000) У (9000)
Изотип связы- ваемого имму- ноглобулина, константа дис- социации	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 клет- ках экспресси- рован	Макрофаги, нейтрофилы , эозинофилы , дендритные клетки	Макрофаги, нейтрофилы , эозинофилы , тромбоциты, клетки Лан- герганса	Макрофаги, нейтросфилы , эозинофилы	В-лимфоци- ты, тучные клетки	НК , эозино- филы, мак- рофаги, ней- трофилы , туч- ные клетки	Тучные клет- ки, эозино- филы , базо- филы , ден- дритные клет- ки	Макрофаги, нейтрофилы , эозинофилы
Биологические эффекты при связывании	Стимуляция эндоцитоза, фагоцитоза, дыхательного взрыва , кил- линга	Стимуляция эндоцитоза, дегрануляция эозинофилов	Поглощение рецептора и ингибция стимуляции	Ингибция стимуляции без погло- щения ре- цептора	Стимуляция киллерной активности НК	Дегрануля- ция, ЭНДО- ЦИТОЗ	Поглощение рецептора и индукция кил- линга

Антителозависимая клеточная цитотоксичность

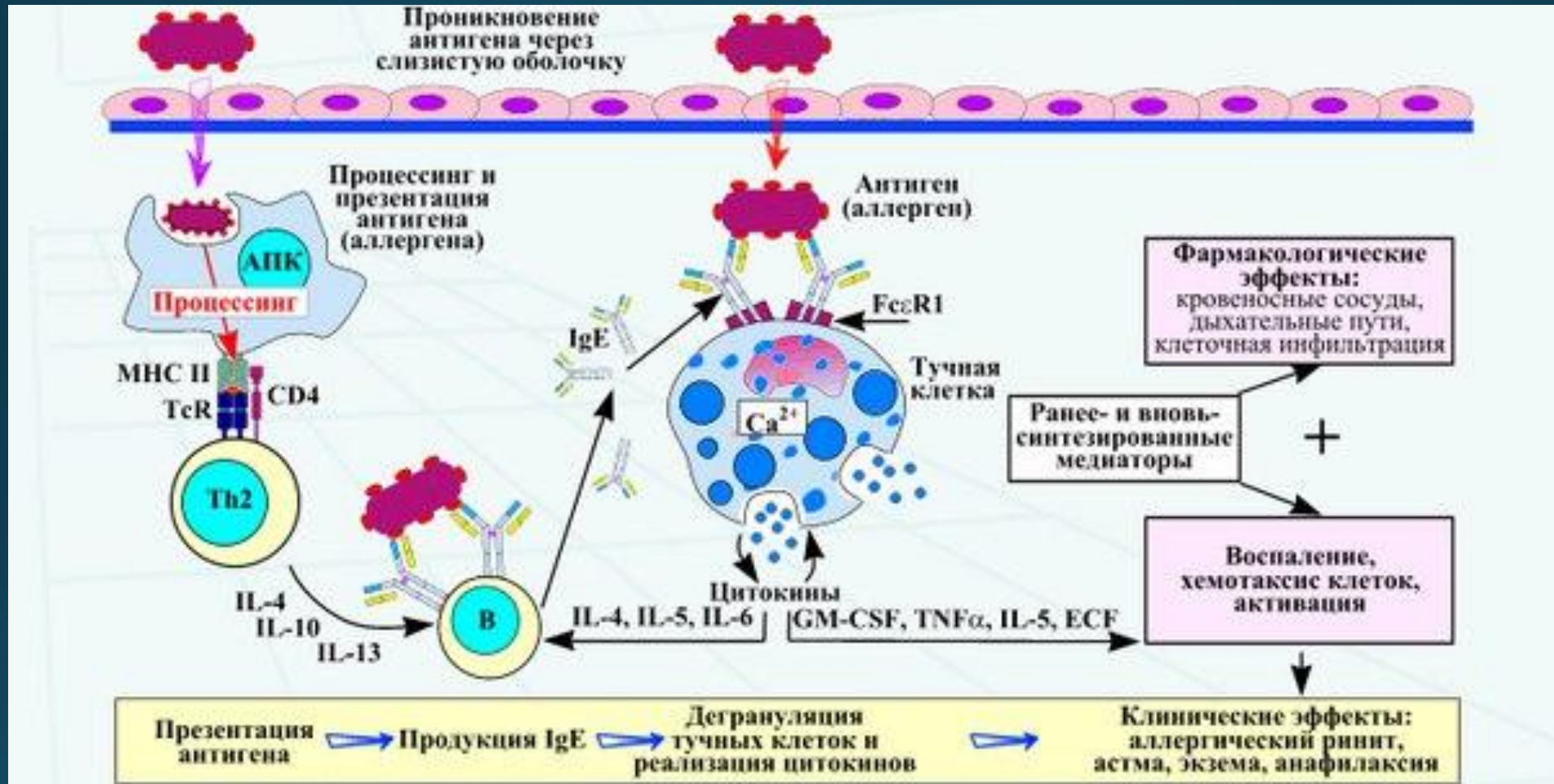


Феномен Антителозависимой Клеточной Цитотоксичности (АЗКЦТ) проявляется, когда антитело связывает антиген на поверхности какой-либо клетки-мишени и через Fc-фрагмент привлекает для ее разрушения эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, эозинофилы и др.).

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 «ремоделинг» межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные протеины	Большой основной протеин (МБР — major basic protein)	Токсичен для гельминтов и собственных клеток, вызывает выброс гистамина из тучных клеток
	Эозинофильный катионный протеин (ЕСР — eosinophil cationic protein) Нейротоксин эозинофилов (ЕНТ — eosinophil-derived neurotoxin)	Токсичен для гельминтов и нейронов 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
	Тромбоцитаактивирующий фактор (РАФ — 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 (*lamina propria 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 C4 (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.

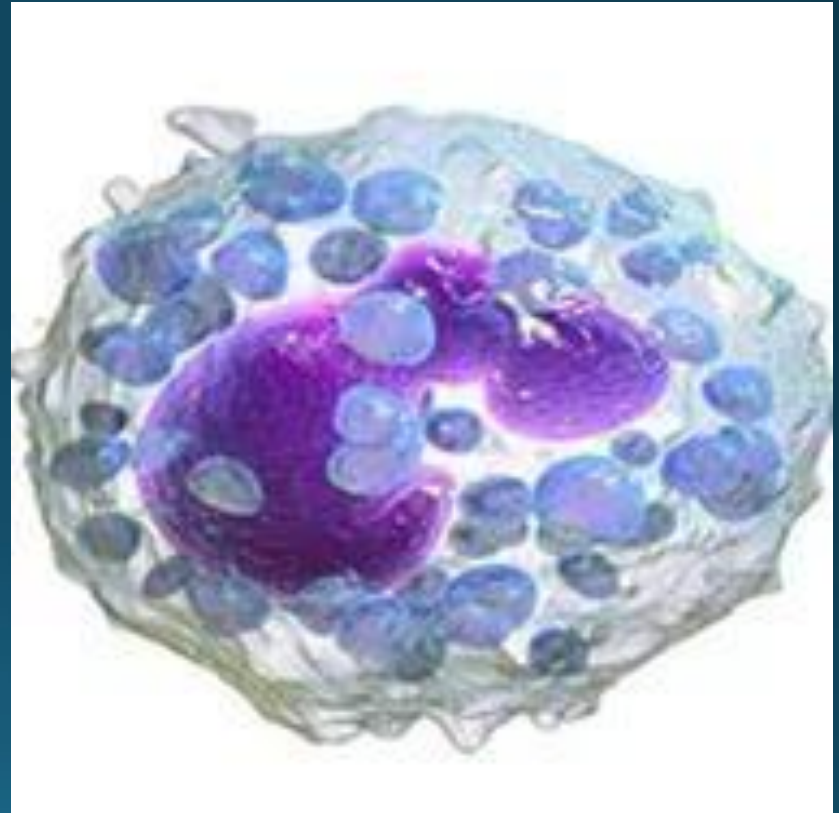


Таблица 8.4. Медиаторы тучных клеток и базофилов и их биологические эффекты

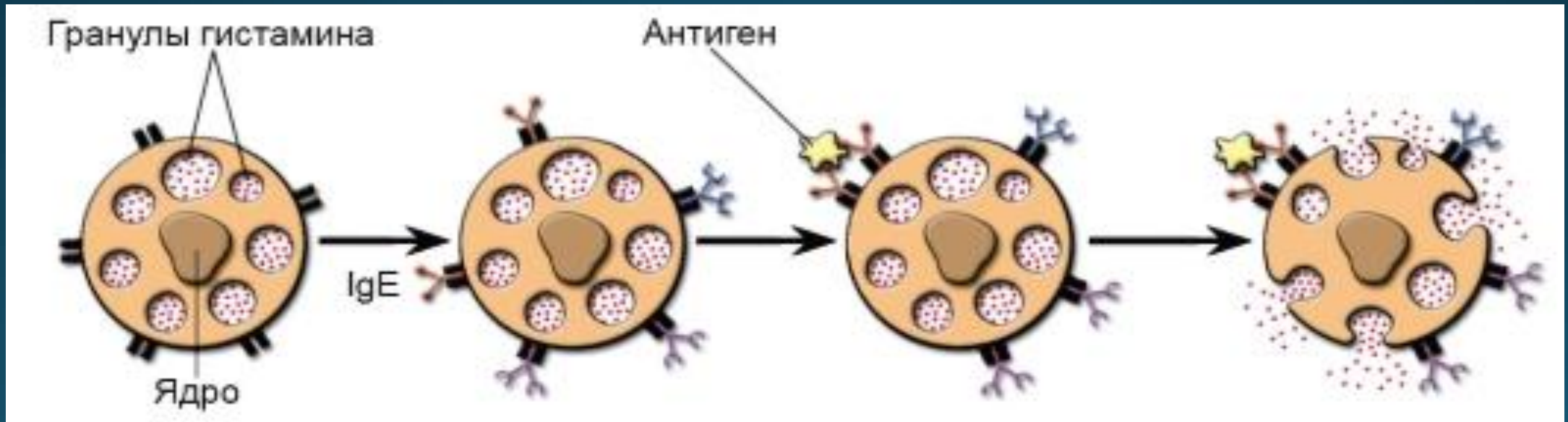
Тип медиатора	Примеры	Биологические эффекты
Ферменты	Триптаза и химаза (сериновые протеазы), катепсин G, карбоксипептидаза	Ремоделинг матриксного вещества соединительной ткани
Вазоактивные амины	Гистамин (у человека); серотонин (у грызунов)	Расширение сосудов и повышение проницаемости; сокращение гладких 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 C ₄ , D ₄ , E ₄	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

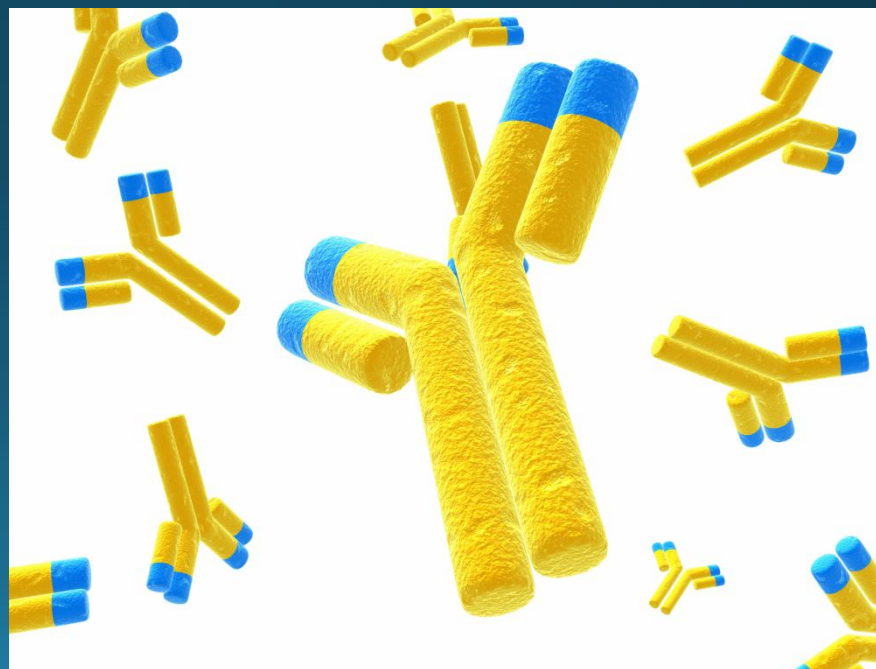
- **Гомотипная агрегация FcεRI.** Клетки активируются комплексом IgE с антигеном или антителами к рецептору. FcεRI способен связывать свободные IgE-антитела - до того, как они свяжут свой антиген. Клетки с комплексом IgE-FcεRI на мембране тучных клеток находятся в состоянии готовности в считанные секунды 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 P).



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 $CD8^+$ $T\alpha\beta$ -лимфоциты и НКТ-клетки - лимфоциты, одновременно экспрессирующие рецепторы НК- и Т-клеток. Есть Т-киллеры и среди $T\gamma\delta$ -лимфоцитов.

- Киллерная функция.
- Синтез цитотоксинов
- Накопление цитотоксинов
- Дегрануляция ЦТЛ
- Перфорин
- Гранзимы и апоптоз
- Лизис мишени

ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ КЛЕТКАМИ

- **Цитокины.** CD8⁺ ЦТЛ продуцируют цитокины - ИФН γ , ФНО α и ФНО β (лимфотоксин). Эффекты ИФН γ :
 - непосредственно подавляет репликацию вирусов;
 - индуцирует в клетках-мишенях повышенную экспрессию молекул МНС-I и МНС-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 ИФН γ . 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 Th1-лимфоците связывается с молекулой CD40 на макрофаге;
- **цитокиновое** - ИФН γ , 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 – ФНО α (фактор некроза опухоли), ИЛ-1 и хемокины - создают очаг воспаления в виде плотных на ощупь узелков разного размера.

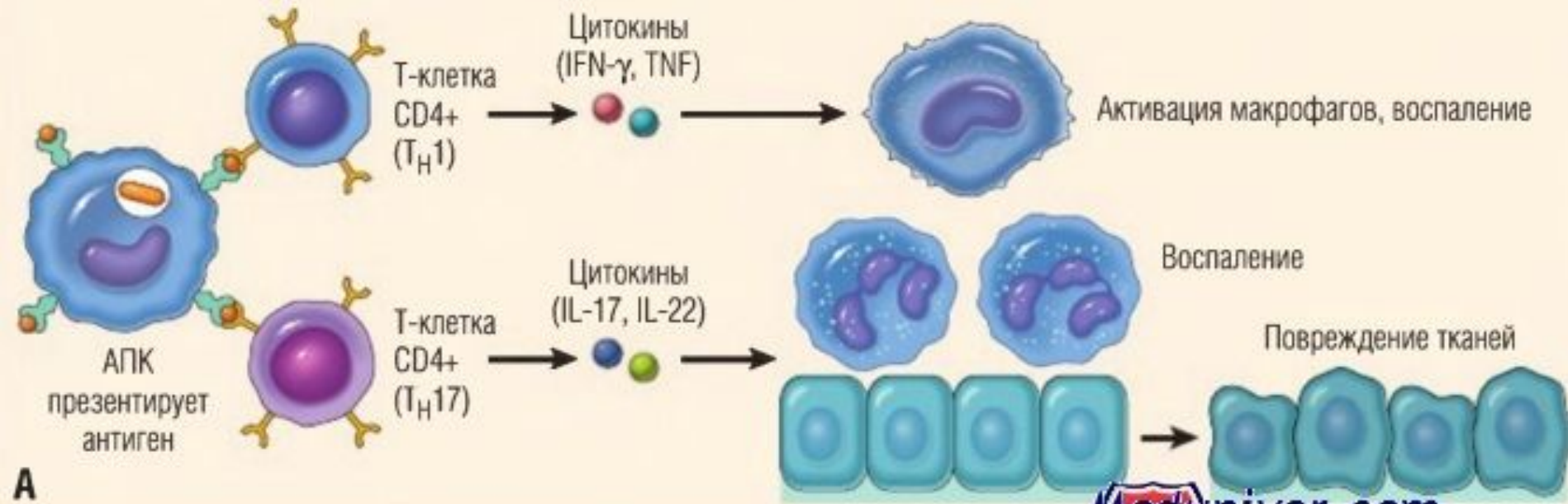
Среди клеток, присутствующих в очаге, в первые 6-8 ч преобладают нейтрофилы, затем макрофаги и Th1-лимфоциты. Плотность клеток в свежем очаге ГЗТ невелика.

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

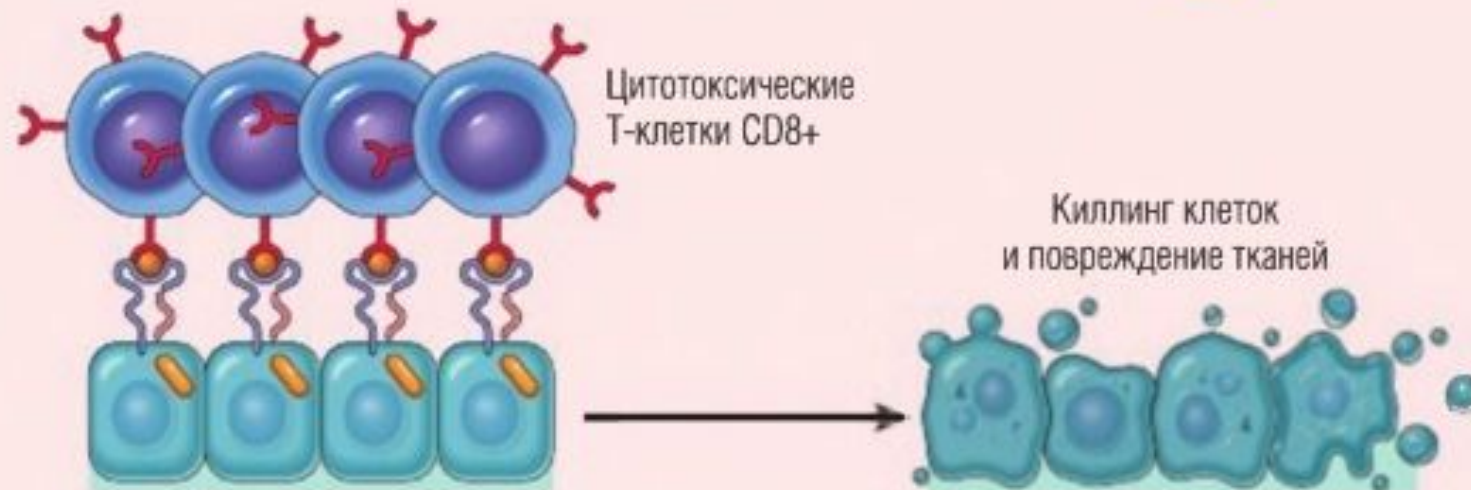
Гиперчувствительность замедленного типа и иммунное воспаление



Meduniver.com

Телемедицина

Цитоллиз, опосредованный Т-клетками





**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

**НАДЕЮСЬ, ВАМ ВСЕ
БЫЛО ПОНЯТНО!**