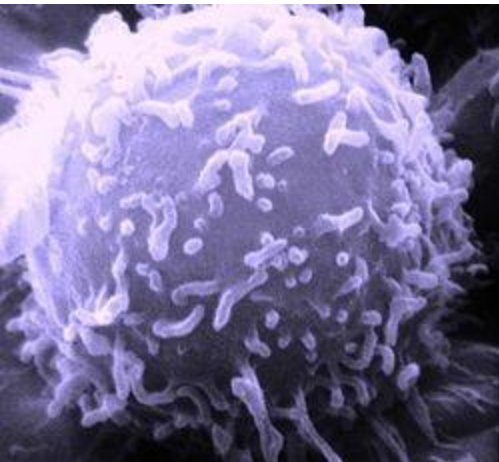


Лекция 3

**Т-клеточное звено иммунитета.
Субпопуляции Т-лимфоцитов.
Регуляторная роль CD4-лимфоцитов.
Иммунный ответ по Th1 пути.
Цитотоксические лимфоциты. В-
клеточное звено иммунитета.
Иммунный ответ по Th2 пути.
Иммунологическая память. Апоптоз
лимфоцитов.**

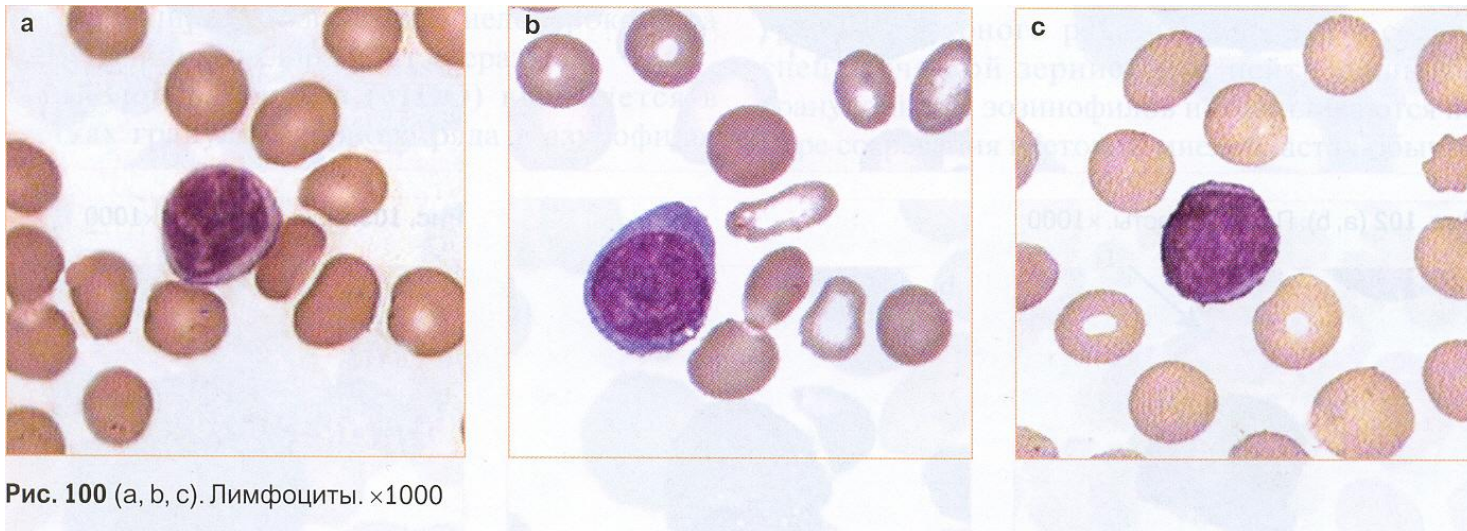


Лимфоцит – центральная фигура в иммунной системе

- В организме человека содержится 10^{13} лимфоцитов (каждая 10 клеток тела – лимфоцит), общая масса – 1,5 кг
- Лимфоциты не «сидят» постоянно в лимфоидных органах, а интенсивно циркулируют по организму между лимфоидными и нелимфоидными органами через лимфатические сосуды и кровь (рециркуляция).
- Через один лимфатический сосуд в течение одного часа проходит 10^8 лимфоцитов.
- Миграция лимфоцитов из крови в ткань и наоборот происходит через стенку сосудов, за счет специфического взаимодействия определенных молекул на мембране лимфоцита с определенными молекулами на мембране клеток эндотелия стенки сосудов (интегрины, адгезины, хоминг-рецепторы) и строго регулируется рядом факторов.
- Этот процесс получил название **homing-эффект лимфоцитов**

В развитии специфического иммунного ответа принимают участие три основных клеточных типа:

- В-лимфоциты,
- Т-лимфоциты
- антигенпрезентирующие клетки - АПК (макрофаги, дендритные клетки).



Т- и В-лимфоциты – истинные иммунокомпетентные клетки, способные:

- Распознавать АГ с помощью антигенспецифических рецепторов (TCR, BCR)
- Развивать антигенспецифические иммунные реакции, направленные на элиминацию АГ
- Создавать клоны себе подобных клеток после антигенной стимуляции
- Формировать иммунологическую память
- Развивать иммунологическую толерантность

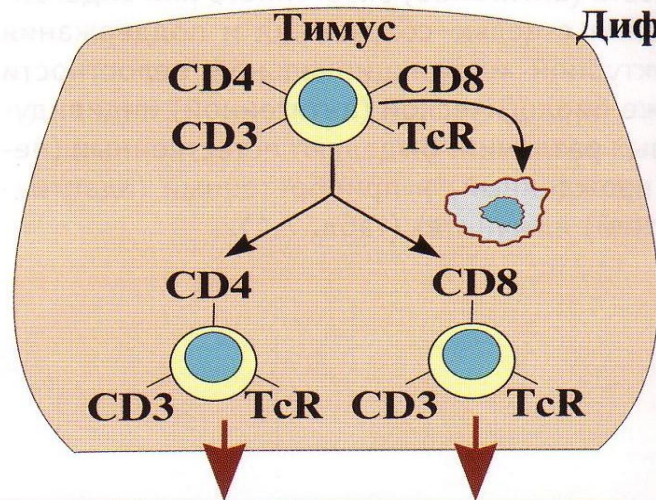
Другие клетки иммунной системы не способны реализовать полный набор свойств иммунокомпетентных клеток, им могут быть присущи отдельные свойства из перечисленных

Гемопоэтическая стволовая клетка



Моноцит
 Макрофаг (МФ)
 Нейтрофил
 Эозинофил
 Базофил
 Тучная клетка

Созревание В-лимфоцитов



Негативная селекция (апоптоз)

Позитивная селекция

CD20, IgM, IgD, CD14 (B-lymphocyte)
 CD4, CD3, TcR (T-lymphocyte)
 CD8, CD3, TcR (T-lymphocyte)

Циркуляция зрелых В- и Т-лимфоцитов

Вторичные лимфоидные органы и ткани (лимфатические узлы, селезенка, кожа и др.)

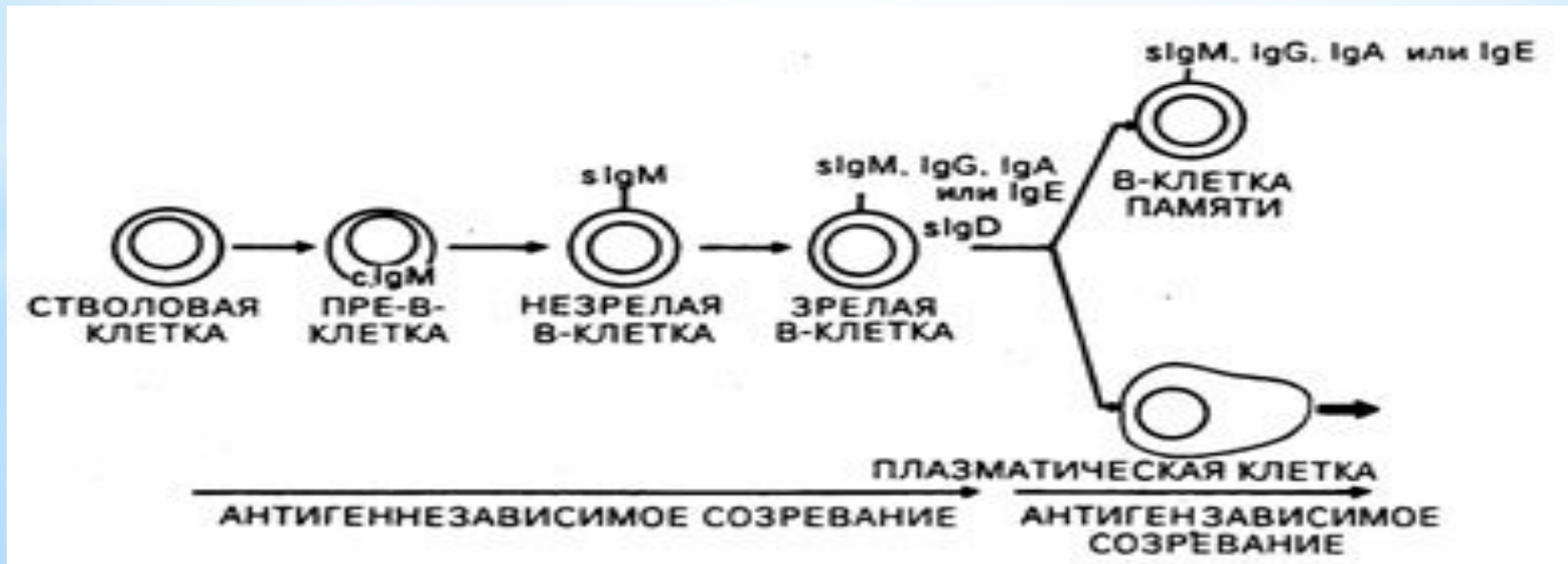


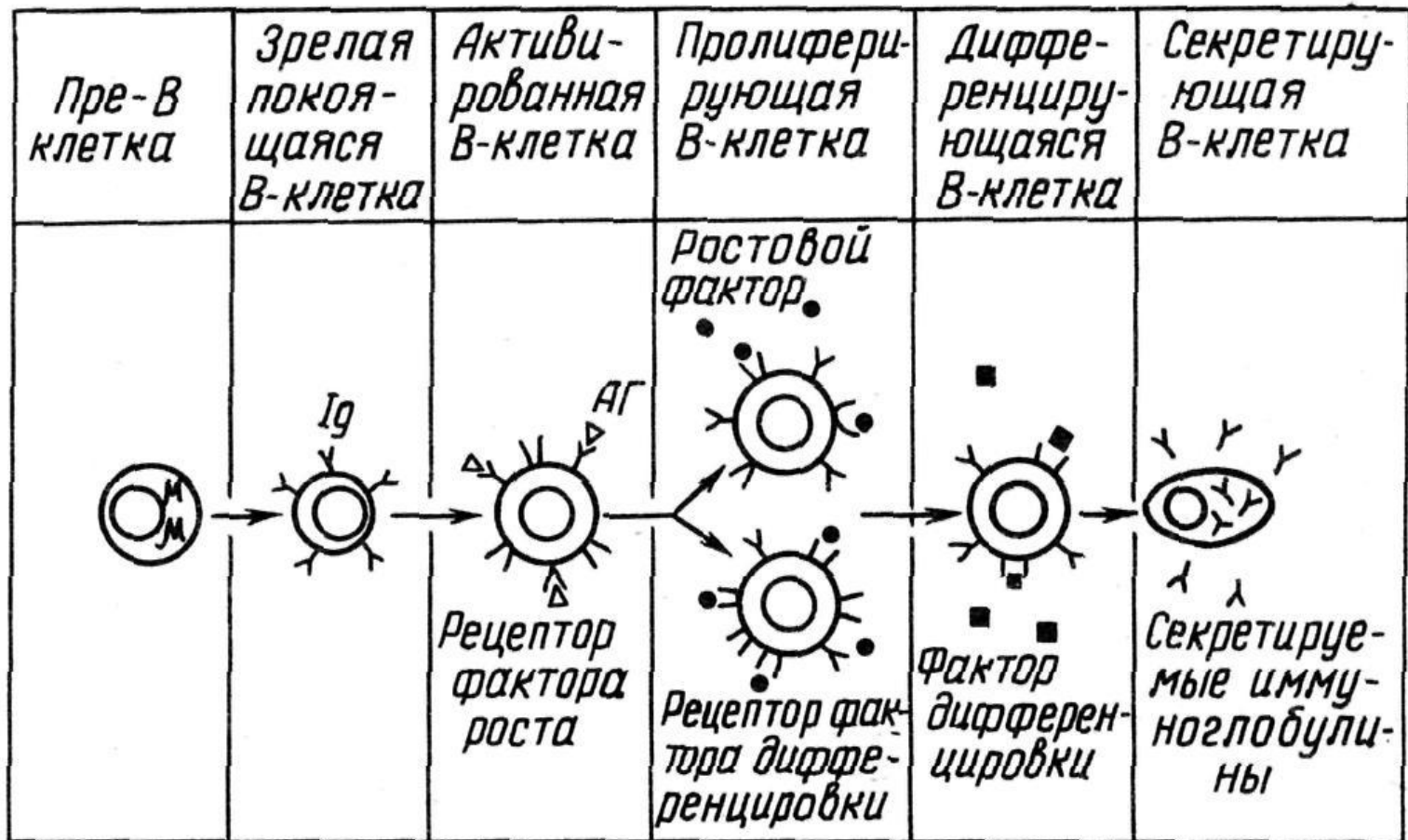
В развитии В- и Т-лимфоцитов выделяют 2 периода:

* **антиген-зависимый (иммунопоз)**

* **антигеннезависимый (лимфопоэз)**

- **Лимфопоэз** - образование (из стволовой кроветворной клетки), созревание и дифференцировка иммунокомпетентных клеток - происходит в центральных органах иммунной системы:
- в тимусе формируются Т-лимфоциты, а в красном костном мозге - В-лимфоциты





Общие антигены В-клеток

Пре-В

АГ покаящихся В-клеток

Антигены активации

Плазмаклеточные

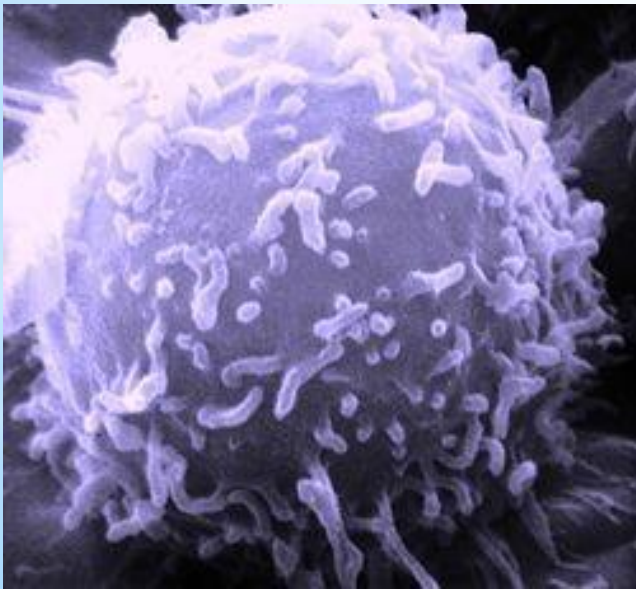
Экспрессия клеточных мембранных антигенов

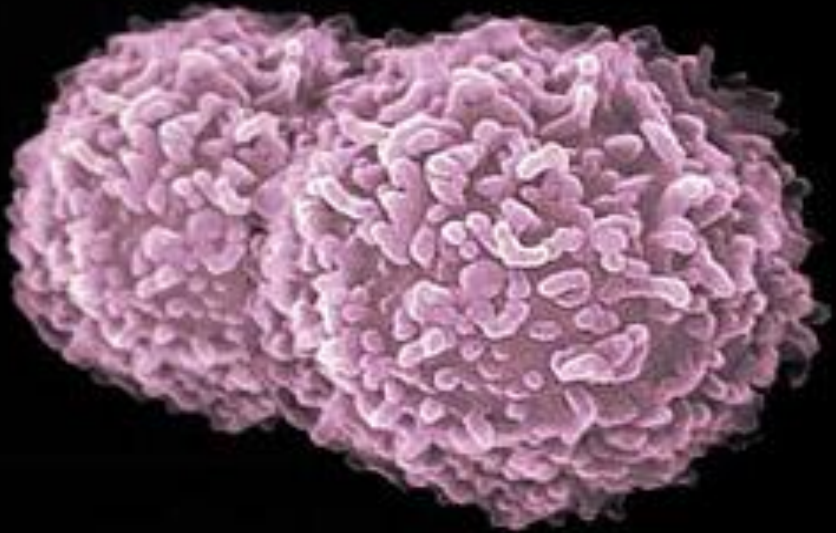
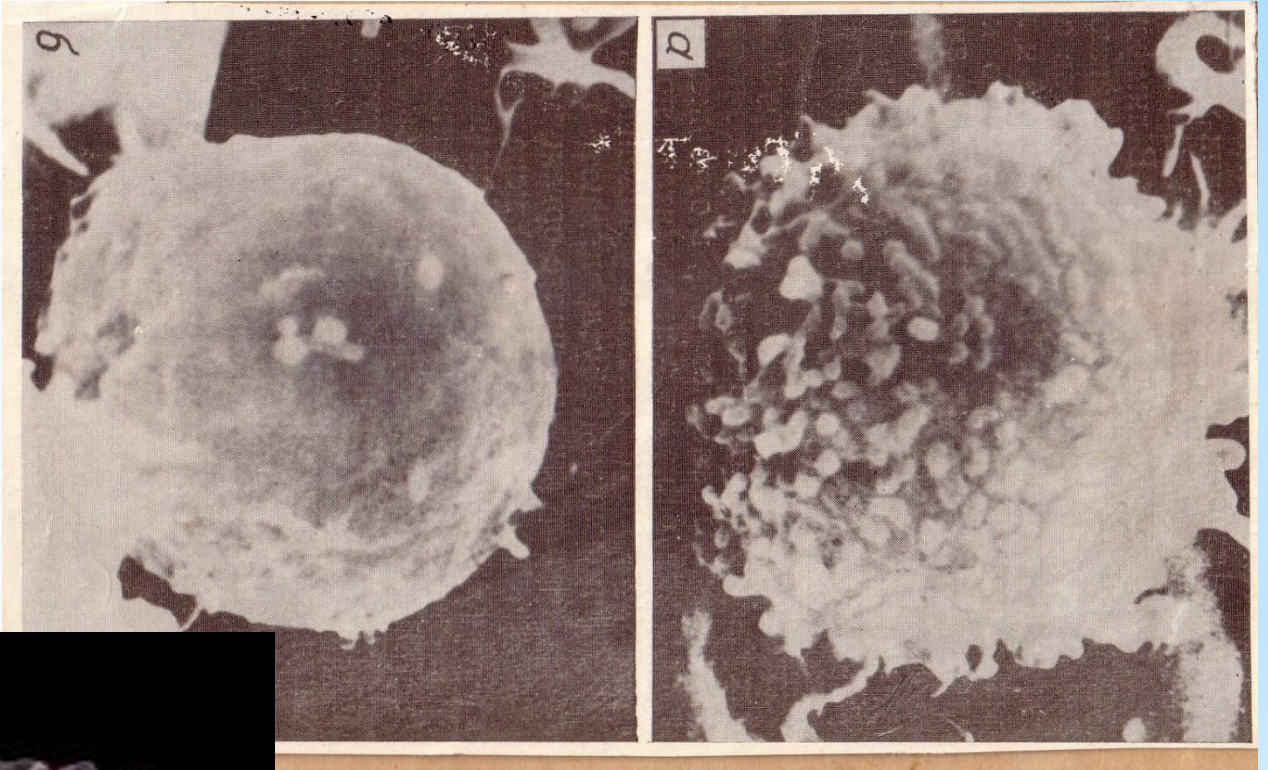
* В-лимфоциты – отвечают за гуморальный иммунный ответ

* Зрелые В-лимфоциты составляют 60-70% всех В-клеток крови. Срок жизни зрелых В-клеток меньше, чем Т-лимфоцитов (несколько суток)

* Наличие на их поверхности рецепторов для распознавания антигенов – молекулы иммуноглобулинов.

* После взаимодействия с антигеном В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, а также В-клетки памяти, которые при повторном введении АГ быстро активируются фолликулярными дендритными клетками и обеспечивают гуморальную защиту (20-30% – клетки памяти) – основа вакцинации





Типы молекул на поверхности В-лимфоцитов

Молекулы	Функции
Антигенраспознающий рецептор иммуноглобулиновой природы	Распознавание и связывание антигена
Адгезионные молекулы	Адгезия лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, к элементам внеклеточного матрикса
Костимулирующие молекулы	Участвуют в активации В-лимфоцитов после взаимодействия с антигеном
Рецепторы иммуноглобулинов	Связывают иммунные комплексы
Рецепторы компонентов комплемента	Участвуют в связывании иммунных комплексов
Рецепторы цитокинов	Связывают цитокины
Молекулы главного комплекса гистосовместимости	Участвуют в презентации антигенов

В-лимфоциты

B1 (CD5+)

Врожденная субпопуляция
В-лимфоцитов

Локализуются в лимфоидных
скоплениях слизистых
оболочек и кожи

B1a

В отсутствие АГ
дифференци
руются в
плазмобласты и
синтезируют
полиреактивные
IgM
(естественные
АТ)

B1b

Отвечают на АГ
пролиферацией,
дифференцировкой
в плазмоциты и
интезируют
специфические
антитела (IgA) на
Т-независимые АГ
(слизистые)

B2 (CD5-)

Зрелые В-лимфоциты

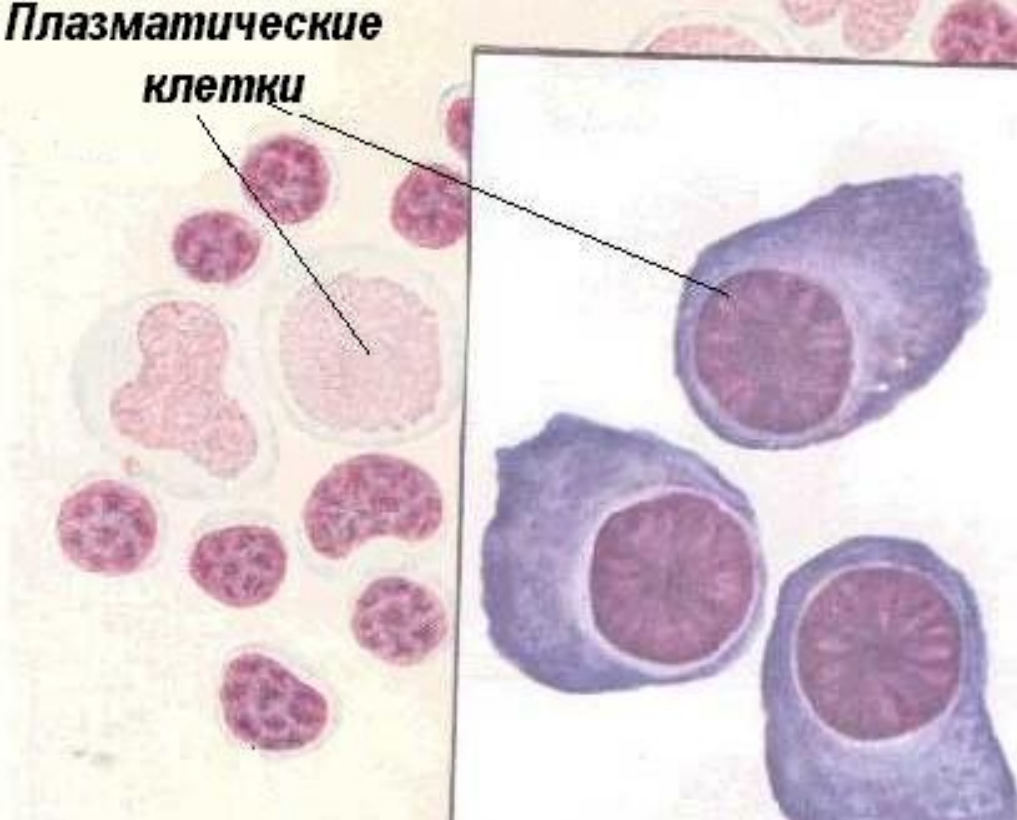
1. Основная популяция В-лимфоцитов
2. Необходима кооперация с Тх
3. Распознают АГ с помощью BCR, поглощают его, расщепляют и презентуют в составе MHC-II Т-х с последующей активацией и превращением в плазматическую клетку (АОК)
4. После превращения в АОК синтезируют Ig всех классов против бактерий и вирусов
3. Имеют поверхностные рецепторы в виде IgM, IgD, Ig

Также известны В-клетки маргинальной зоны:

- Занимают промежуточное положение между В1- и В2-клетками
- Располагаются в маргинальной зоне селезенки, у внутренней стенки синусов ЛУ, в эпителиальных криптах миндалин, под куполом пейеровых бляшек кишечника
- **Отвечают преимущественно на бактериальные ЛПС и ПС и быстро (3 дня) дифференцируются в плазмоциты**
- В отличие от В-2 лимфоцитов, они не требуют участия Тх, а от В-1 лимфоцитов - продуцируемый класс антител
- Крупные клетки с большим объемом цитоплазмы

Плазматические

клетки



Из своего неактивного состояния В-клетки могут быть стимулированы:

- к росту,
- к развитию синтетического аппарата,
- к делению,
- к созреванию и секреции антител

- Активация В-клеток также подразумевает "переключение классов Ig":
- первые антителопродуцирующие В-клетки продуцируют IgM;
- позднее при первичном ответе, а также при повторном ответе, преобладают IgG, IgA, а иногда IgE
- Синтез высокоаффинных IgG требует обязательного хелперного эффекта с участием Т-клеток.
- Продукт Тх-клеток (ИЛ-4), контролирует переключение В-лимфоцитов на продукцию IgE
- Возможна активация В-клеток и без участия Т-лимфоцитов. Этим отличаются некоторые молекулы с многократно повторёнными одинаковыми фрагментами, особенно полисахаридные полимеры, например, декстран. ("Т-независимые антигены«).

Т-лимфоциты – главная популяция в развитии клеточного иммунного ответа

- Развитие Т-лф зависит от тимуса, в котором происходит их формирование
- Наличие на мембране Т-клеток уникального рецептора – TCR, ассоциированного с CD3-рецептором, распознающего АГ-пептид, обеспечивает после связывания с АГ проведение сигнала внутрь клетки
- Основная масса Т-лимфоцитов имеет TCR, состоящий из α - и β -цепей ($\alpha\beta$ -TCR), но есть подкласс $\gamma\delta$ -TCR, которые подобно В-лимфоцитам распознают нативный АГ
- Когда зрелые Т-клетки покидают тимус, они являются либо CD4(+), либо CD8(+)-лимфоцитами.

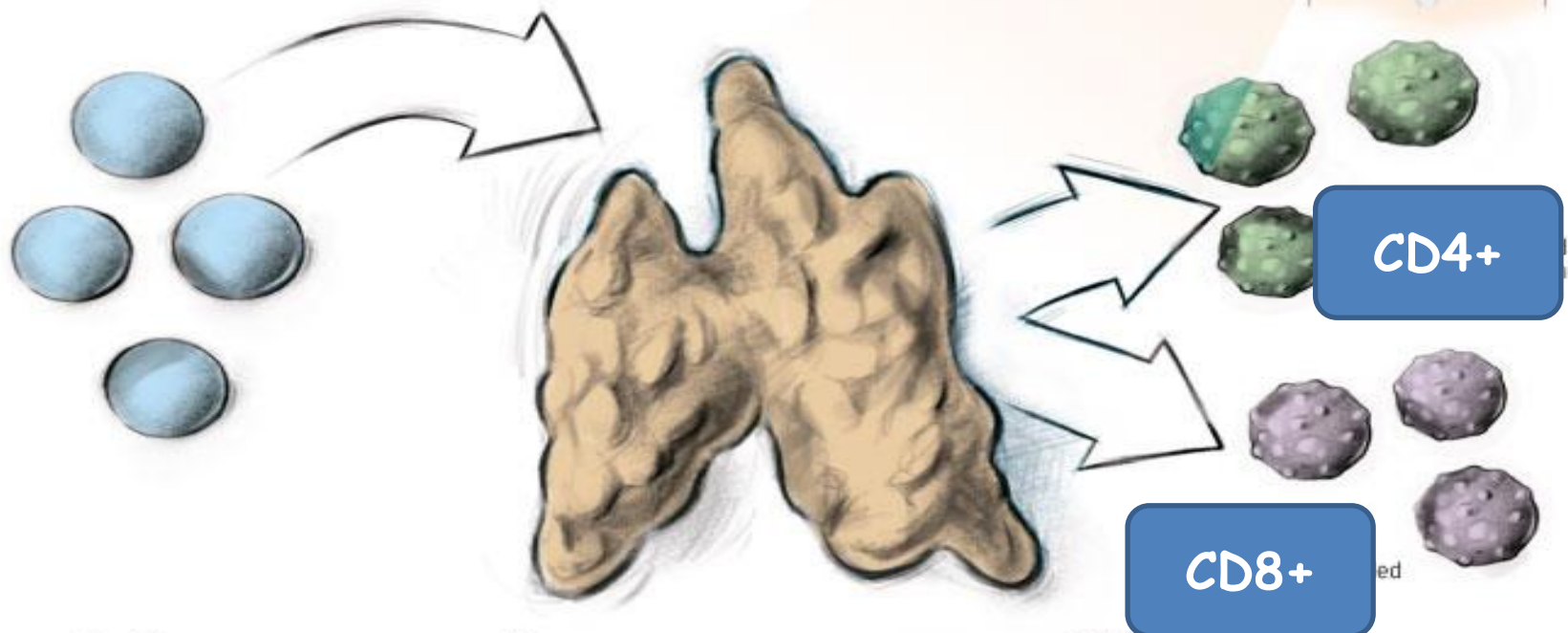
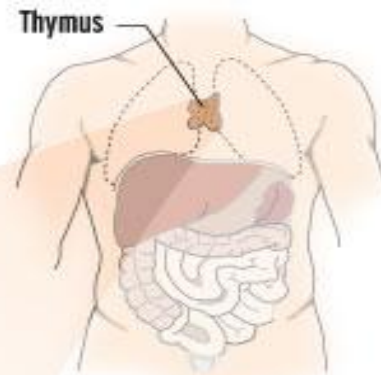
Основные субпопуляции CD4+ CD8+-лимфоцитов

Т-клетки-хелперы (T_H0, T_H1, T_H2, T_H17)

Регуляторные Т-клетки (T_{reg}, T_r1, T_H3)

Цитотоксические Т-клетки (CD8+, ЦТЛ)

Роль тимуса в Т-клеточной продукции



Тимоциты
(Т-клеточные
предшественники из
костного мозга)

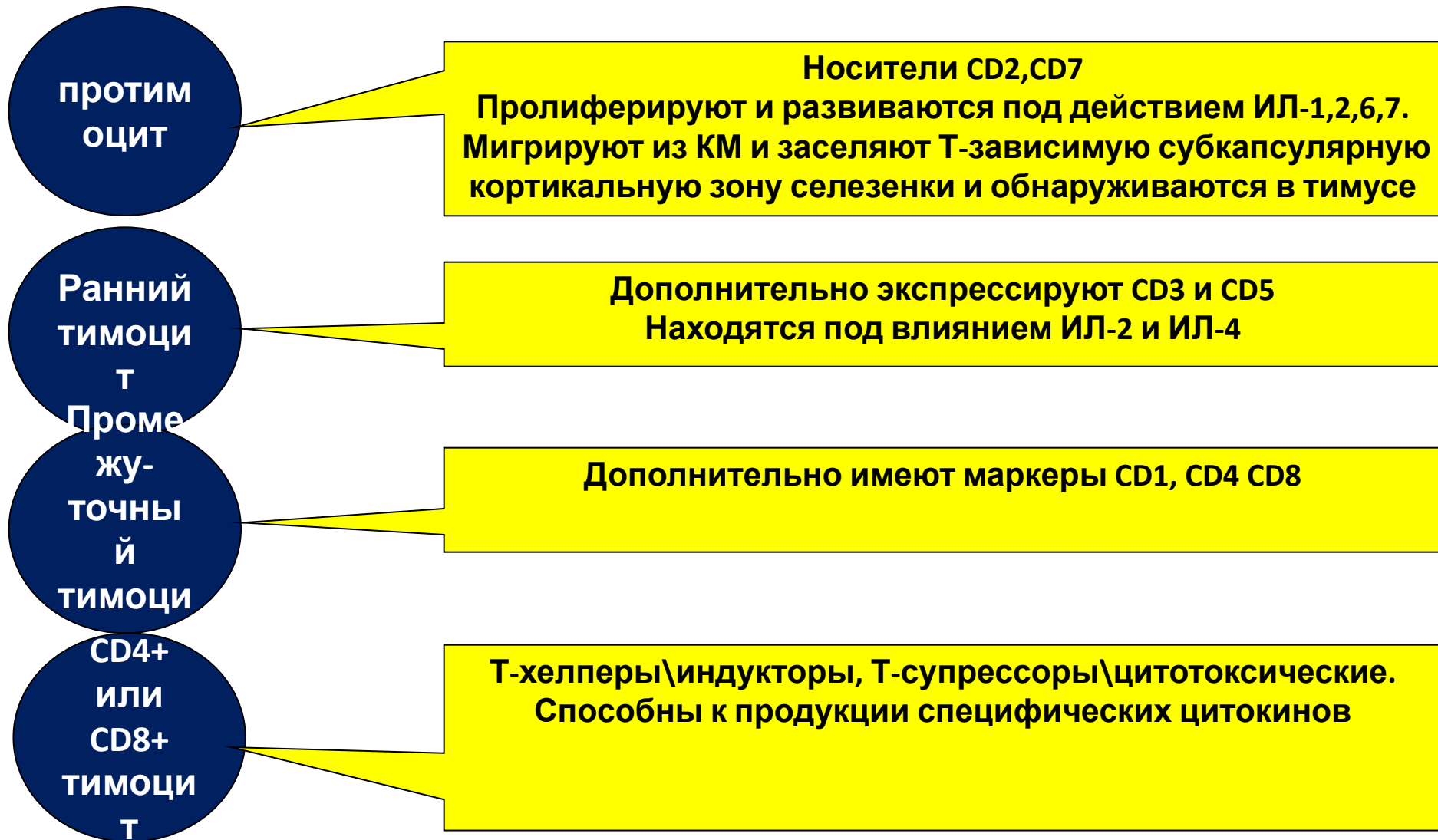
ТИМУС

Зрелые (наивные)
Т-лимфоциты

Типы молекул на поверхности Т-лимфоцитов

Молекулы	Функции
Антигенраспознающий рецептор: Т-клеточный рецептор	Распознавание и связывание комплекса: антигенный пептид + собственная молекула главного комплекса гистосовместимости
Корецепторы: CD4, CD8	Участвуют в связывании молекулы главного комплекса гистосовместимости
Адгезионные молекулы	Адгезия лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, к антигенпредставляющим клеткам, к элементам внеклеточного матрикса
Костимулирующие молекулы	Участвуют в активации Т-лимфоцитов после взаимодействия с антигеном
Рецепторы иммуноглобулинов	Связывают иммунные комплексы
Рецепторы цитокинов	Связывают цитокины

Стадии антиген-независимой дифференцировки Т-лимфоцитов



Т-лимфоциты

Периферические Т-лимфоциты-эффекторы

Т-лимфоциты-регуляторы

Т-лф -киллеры (CD8+)

Т-э ГЗТ

Т-х

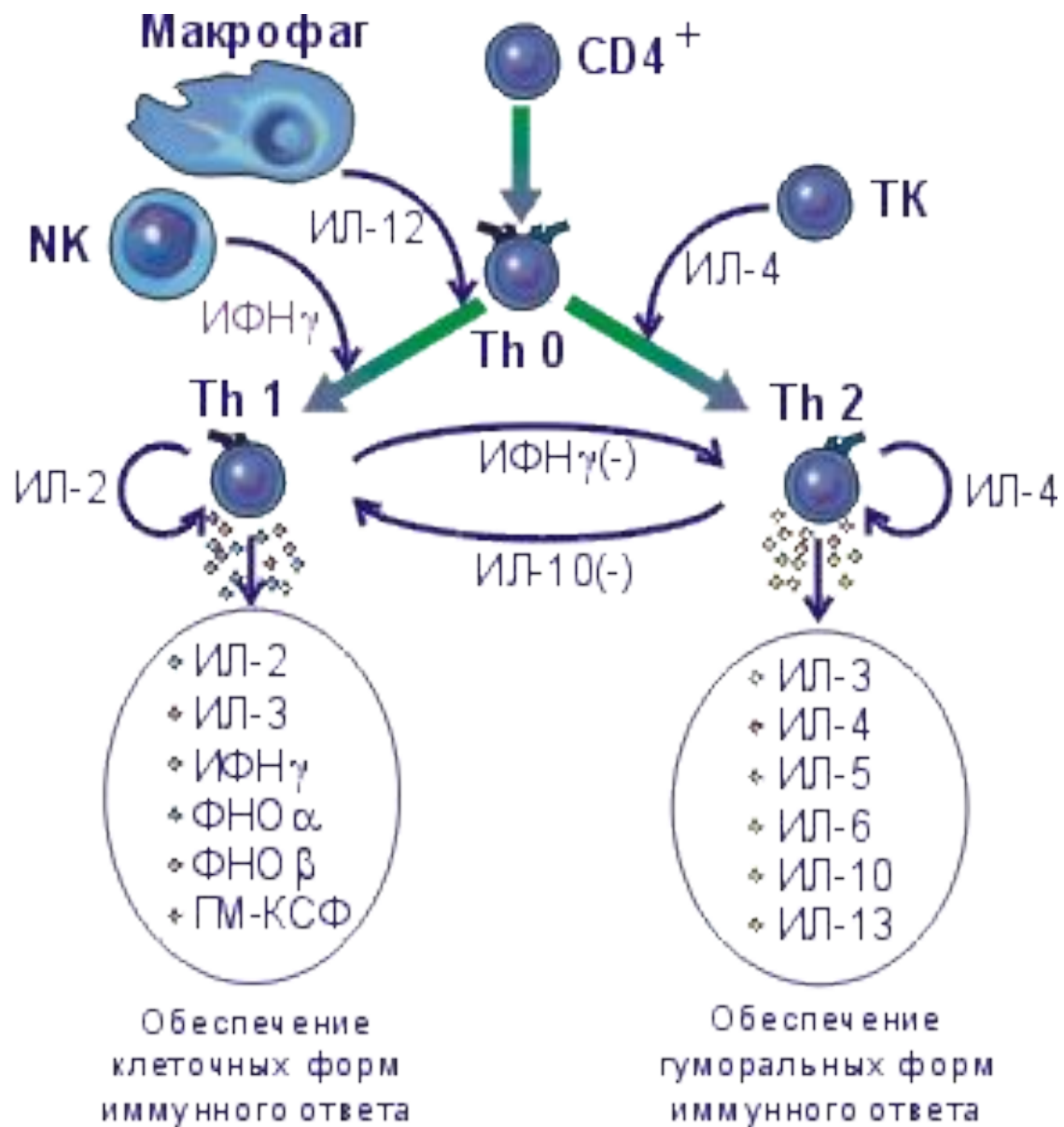
Распознают уникальные антигены, связанные с МСН-1 на поверхности любых клеток, и уничтожают такие клетки-мишени при помощи перфоринового лизиса напрямую.

Т-эффекторы ГЗТ реализуют свое действие, повышая активность макрофагов, т.е. придавая специфическую направленность реакциям врожденного иммунитета

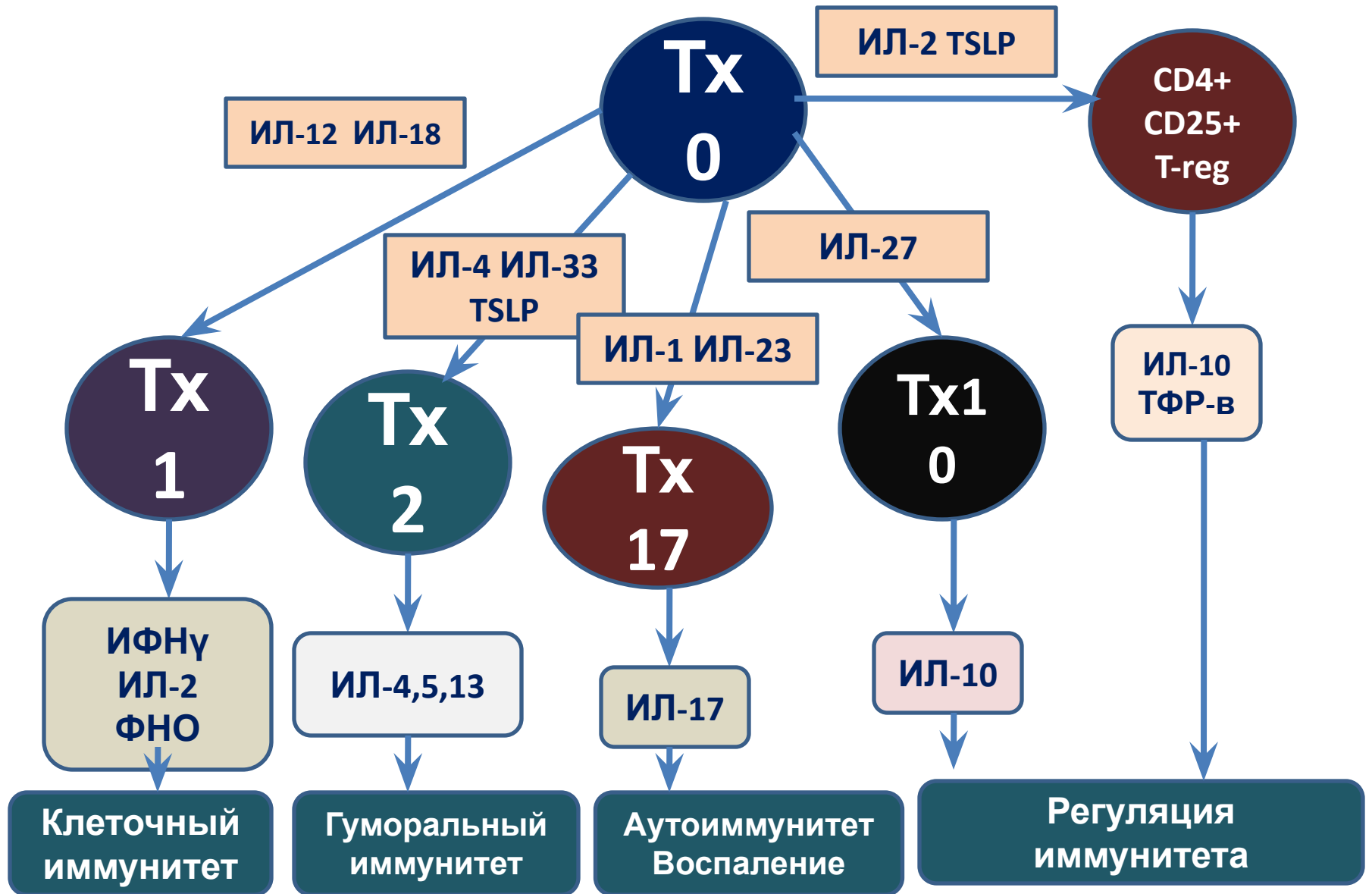
Регуляторные Т-клетки контролируют функции Т-эффекторов, Т-регуляторов и В-клеток путем различных Т-Т и Т-В взаимодействий

CD4⁺ - Т-хелперы - функциональная субпопуляция Т-клеток

- Продуцируют различные цитокины
- Участвуют в распознавания АГ в комплексе с HLA- II на АТК
- Участвуют в генерации цитотоксических Т-лимфоцитов
- Участвуют в межклеточной кооперации с В-лимфоцитами и стимулируют их пролиферацию и дифференцировку в ТК



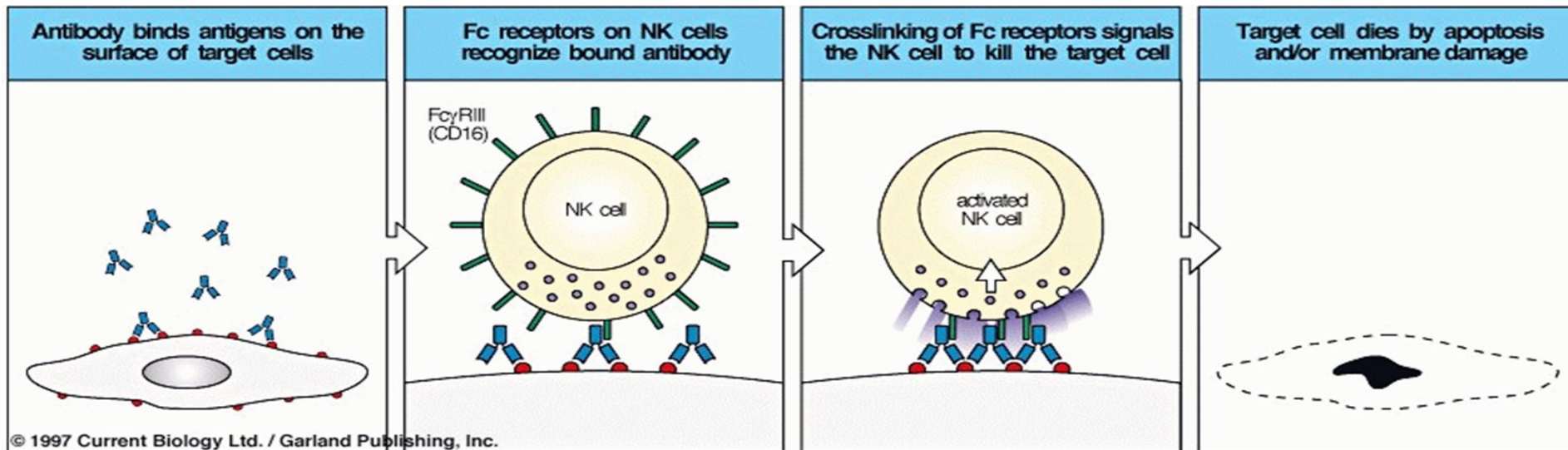
Дифференцировка Т-хелперных клонов





Цитотоксические CD8+-(ЦТЛ, Т-киллеры)

- Распознают антигены в комплексе с молекулами HLA- II и поражают:
- инфицированные вирусом клетки-мишени
- опухолевые клетки
- клетки трансплантата
- Накопление клеточных эфферторов происходит за 5-7 дней (на ранних этапах - на 2-3 день - эту функцию выполняют киллеры врожденного иммунитета - NK-лимфоциты)
- Механизм уничтожения распознанной клетки-мишени такой же как и у NK-клеток (с помощью перфоринов и сериновых протеаз, и конечного апоптоза)



ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕХ ГЛАВНЫХ ТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ

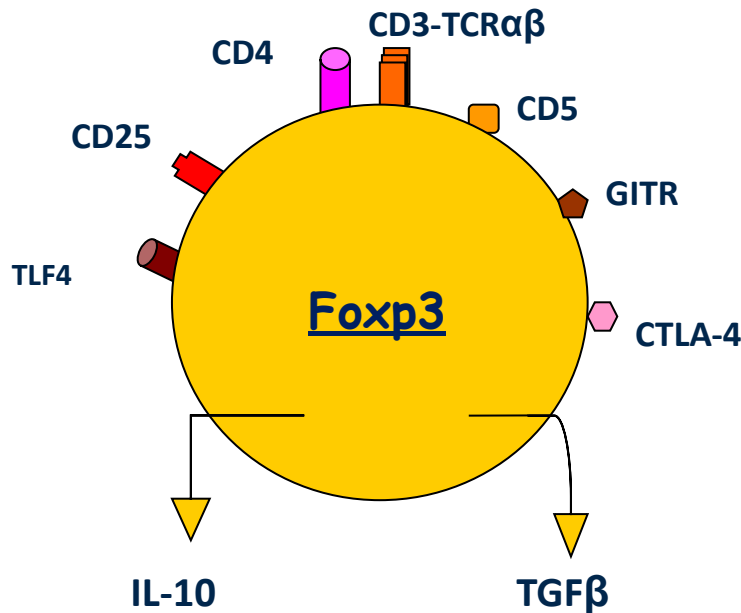
Тип клеток	CD8(+)	CD4(+)	CD4(+)
Распознаваемый комплекс	АГ+МНС-I	АГ+МНС-II	АГ+ МНС-II
Обозначение	CTL	Th1	Th2
Функция	Цитотоксическая	Активация макрофагов	Активация В-лимфоцитов
Основные продуцируемые молекулы	Перфорин	IFN- γ , GM-CSF, TNF- α	IL-4, IL-5
Дополнительно-продуцируемые молекулы	IFN- γ TNF- β TNF- α	IL-3, IL-2, TNF- β	IL-3, GM-CSF, IL-10, TGF- β

Регуляторные CD4+CD25+Foxp3+ - Т-лимфоциты (Treg)

Основная функция -
подавление активированных
аутоагрессивных клонов CD4+ и CD8+
Т-лимфоцитов и др. клеток,
поддержание толерантности к АГ плода
при беременности

Естественные,
развивающиеся в
тимусе, вне АГ-
стимуляции
(Treg)

ТФРβ, ИЛ-10
супрессия



Индукированные на
периферии из Тх0
(iTreg)
во время развития
ИО на АГ

ТФРβ, ИЛ-10
супрессия

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ЕСТЕСТВЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК

Аутоиммунный энцефаломиелит

Сахарный диабет I типа

Ревматоидный артрит

Миастения гравис

Хронический колит

Т-клеточный лейкоз/лимфома

Рак яичника

Рак легкого

Бронхиальная астма

Атопический дерматит

ВИЧ-инфекция

Содержание CD4+CD25+Foxp3+ Т-клеток часто снижено при атопическом дерматите; при обострении бронхиальной астмы; при пищевой аллергии.

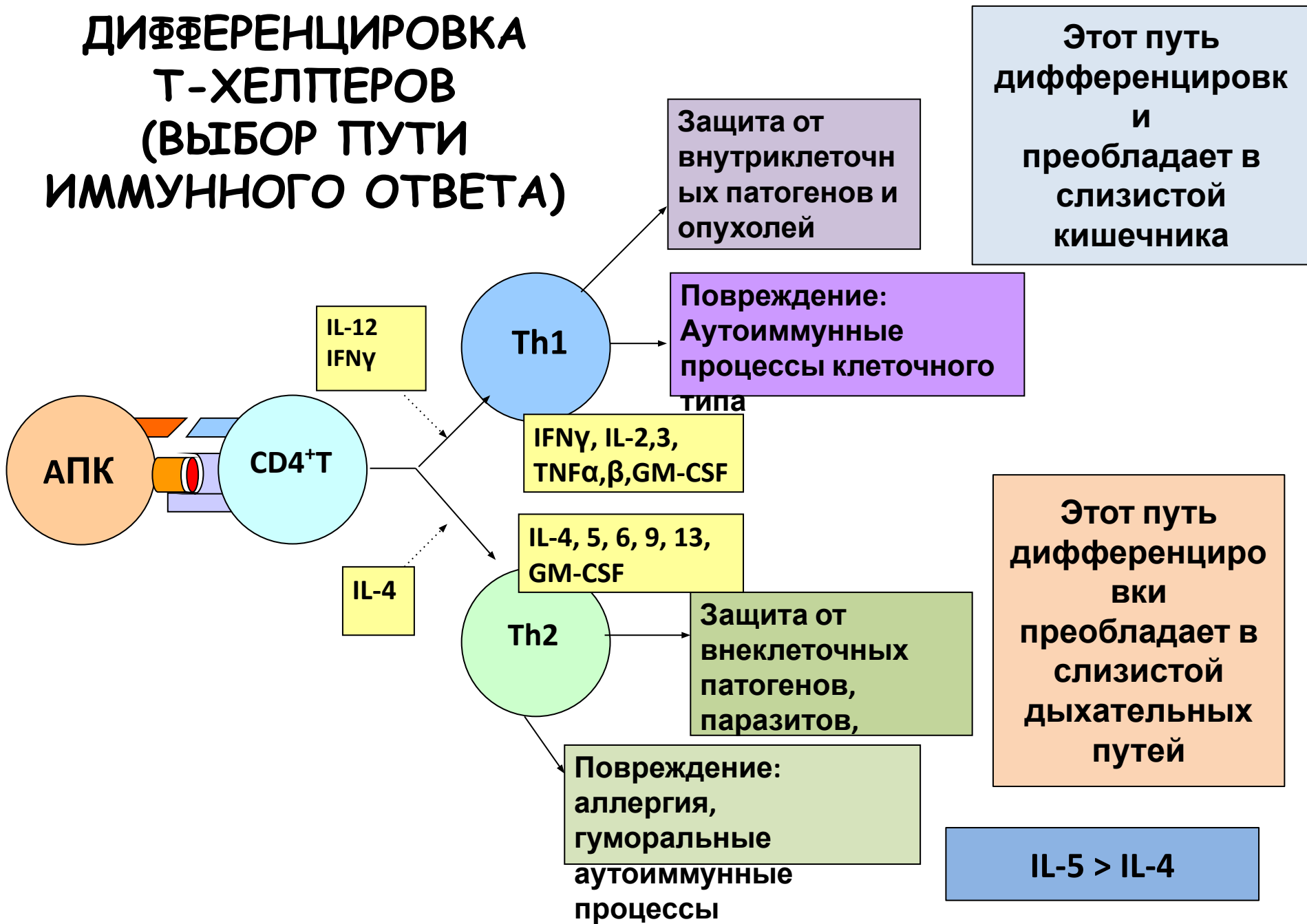
Содержание CD4+CD25+Foxp3+ Т-клеток коррелирует с успешной специфической иммунотерапией;

НКТ-лимфоциты

- Промежуточный вариант между клетками адаптивного и врожденного иммунитета
- Экспрессируют общую с НК-клетками молекулу **CD161** и **TCR** в комплексе с **CD3**
- Немногочисленная популяция клеток крови (0,01-1%), но среди интраэпителиальных клеток кишечника их доля составляет 80% от всех Т-клеток, а среди Т-лимфоцитов печени - 50%
- Основная функция НКТ-лимфоцитов - **иммунорегуляторная**



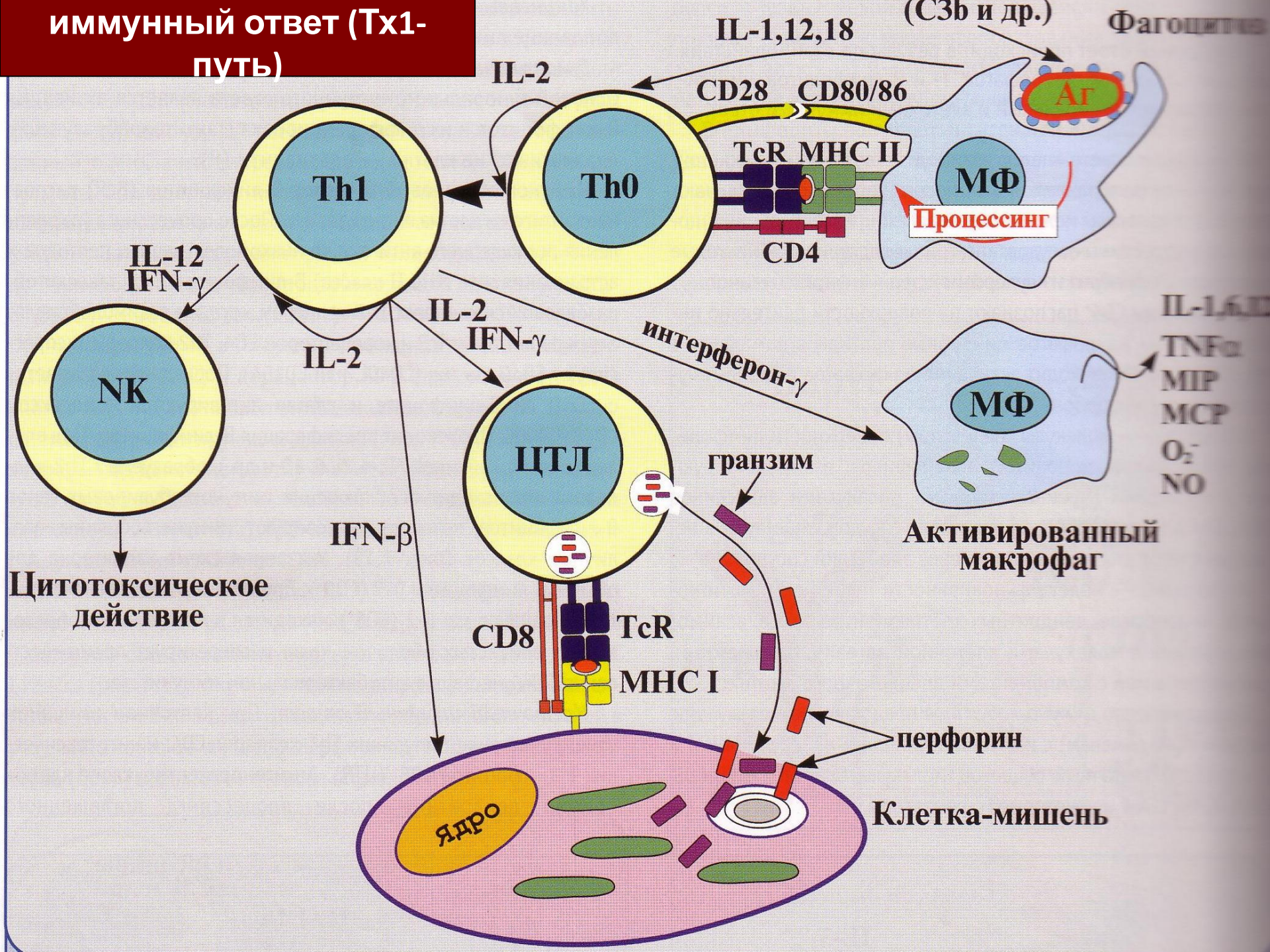
ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРОВ (ВЫБОР ПУТИ ИММУННОГО ОТВЕТА)



Клеточный иммунный ответ (иммунный ответ по Th-1 пути)

- Участвуют популяции Th-1 CD4+ и цитотоксические T-лимфоциты (CD8+)
- Антигенпредставляющие клетки, обычно дендритные, после процессинга поглощенного АГ представляют ЦТЛ микробные пептиды в комплексе с МНС1
- ЦТЛ через TCR и CD8 распознают микробный пептид и МНС1 (двойное распознавание)
- Под действием ИЛ-2 происходит пролиферация ЦТЛ, их активация и уничтожение микробного агента путем выброса из гранул цитотоксических белков (сериновых протеаз) и конечного апоптоза клеток с нарушенной мембраной

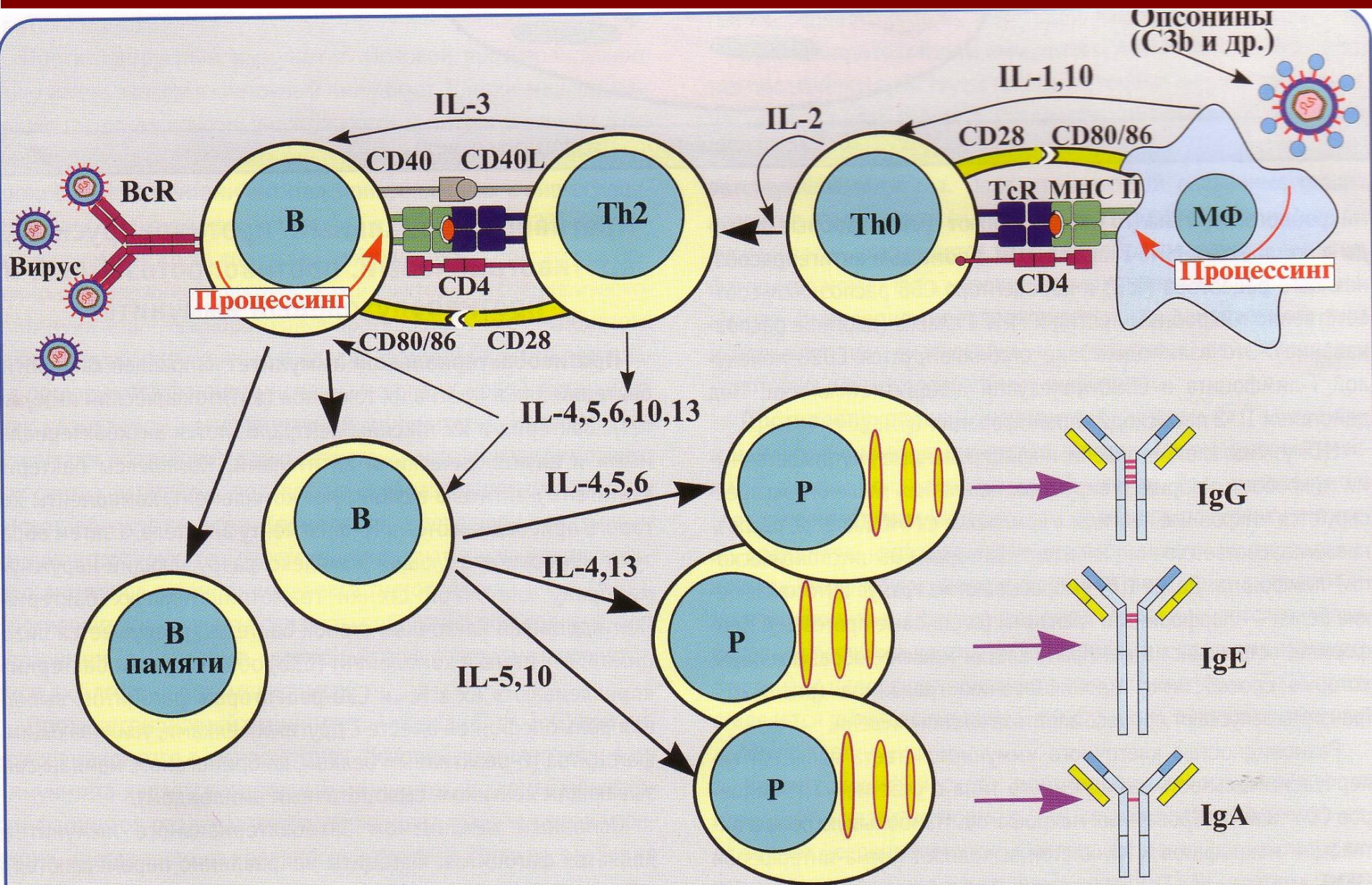
ИММУННЫЙ ОТВЕТ (Тх1-пути)



ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ (Тх1/Тх2-путь иммунного ответа)

- Активация В-лимфоцитов (B2 CD5-) и их дифференцировка в антителообразующие (АОК) плазматические клетки:
- Иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BCR) распознает антиген и клетка его поглощает
- В-клетка представляет образовавшийся комплекс Тх-2 через TCR и CD4
- Активация покоящихся В-лимфоцитов, их пролиферация с участием цитокинов Тх-2
- Популяция (B1 CD5+) находится в лимфоидных образованиях слизистых, кожи и синтезирует преимущественно IgM, участвуя в антибактериальном иммунитете

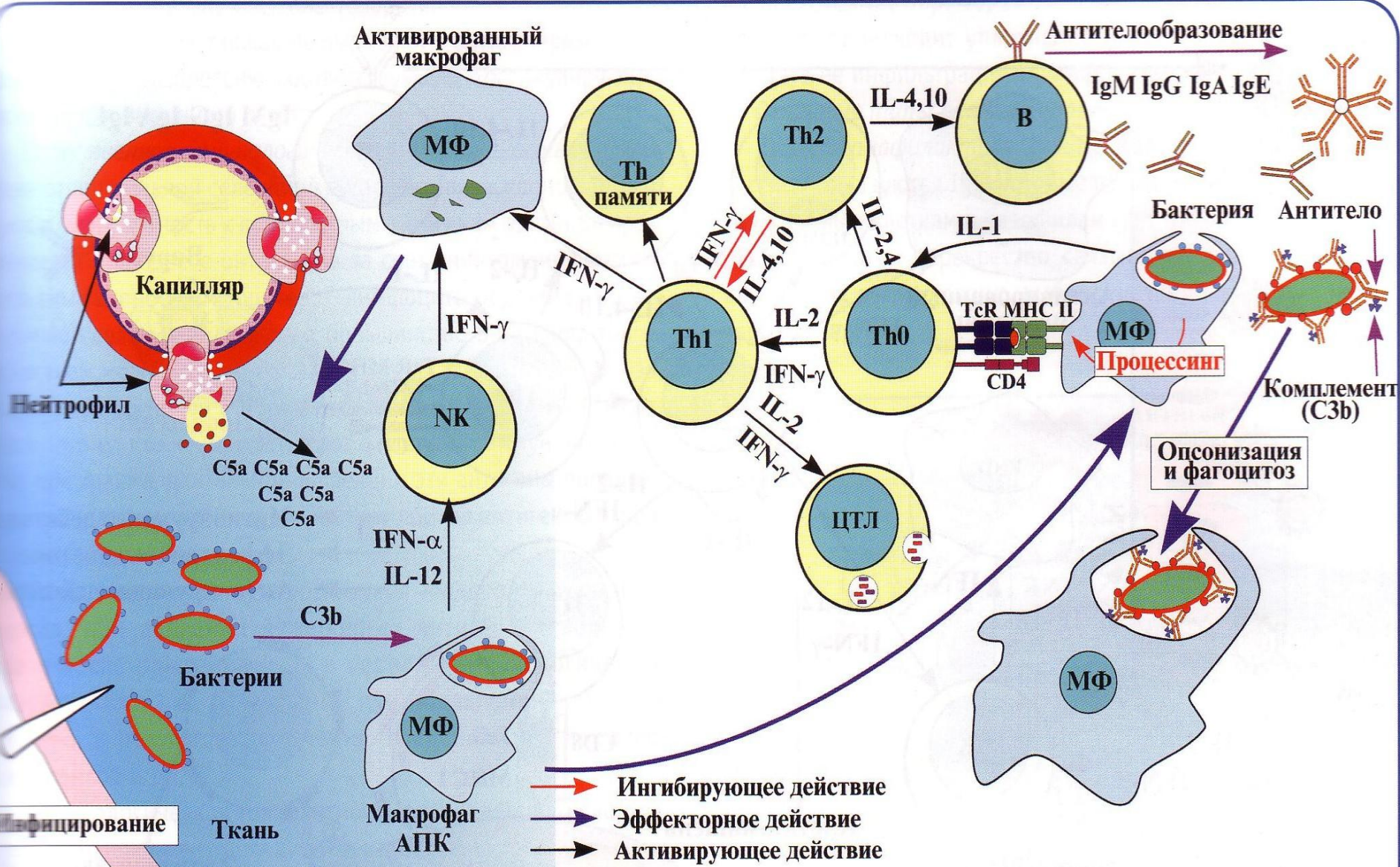
Схема гуморального иммунного ответа



Противобактериальный иммунитет (иммунный ответ по Th2-пути)

- Направлен против бактерий и их токсинов
- Бактерии и токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами
- Комплексы АГ-АТ активируют комплемент, мембранатакающий комплекс которого разрушает наружную мембрану грамотрицательных бактерий
- Пептидогликан клеточной стенки бактерий разрушается лизоцимом
- Антитела и комплемент (СЗв) обволакивают бактерии для дальнейшего иммунного фагоцитоза
- Основным механизмом противобактериального иммунитета – фагоцитоз
- Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторным IgA, который препятствует адгезии бактерий на эпителиоцитах

Антибактериальный иммунный ответ



Неспецифическая резистентность

Антиген-специфический иммунный ответ

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Характеристика	Клеточно-опосредованный иммунитет		Гуморальный иммунитет
Типичные возбудители	Вирусы	Микобактерии, лейшмании	Гноеродные кокки, клостридии
Локализация	Цитозоль АТК	Вакуоли в АТК	Внеклеточная жидкость
Типы АТК	ДК, инфицированные клетки	ДК, инфицированные макрофаги	АГ-специфические В-клетки
Эффекторные Т-лимфоциты	CTL, CD8(+)	Th1 CD4(+)	Th1 \ Th2 CD4(+)
Результат распознавания АГ и активации Т-лимфоцита	Уничтожение инфицированной клетки	Активация инфицированных Мф с повышением их биоцидности	Активация АГ-специфических В-клеток к продукции АТ

Иммунологическая память

- Способность иммунной системы (клеток памяти) отвечать ускоренно и усиленно на повторное введение антигена
- Основа анамнестического ответа на повторный контакт с антигеном (при вакцинации или при инфекции)



T-клетки памяти

- Долгоживущие лимфоциты, примированные АГ, но не достигшие стадии дифференцировки в клетку-эффектор
- Экспрессируют CD45RO (но не CD45RA!!), CD44, которые поддерживают их длительную рециркуляцию и самоподдержание
- При повторном контакте с тем же АГ формируют быстрый и активный ответ за счет аутоstimуляции секретиремым ИЛ2
- T-клетки памяти – основная мишень ВИЧ

T-клетки памяти могут формировать и при отсутствии контакта с чужеродными АГ:

- У здорового новорожденного – их до 20%,
- Образуются после лимфопении при регенерации иммунной системы
- С возрастом их количество растет, а спектр антигенного распознавания сужается

Формы клеточной гибели

- **Апоптоз**
- Аутофагия
- **Некроз**
- Митотическая катастрофа
- Ороговение и др.

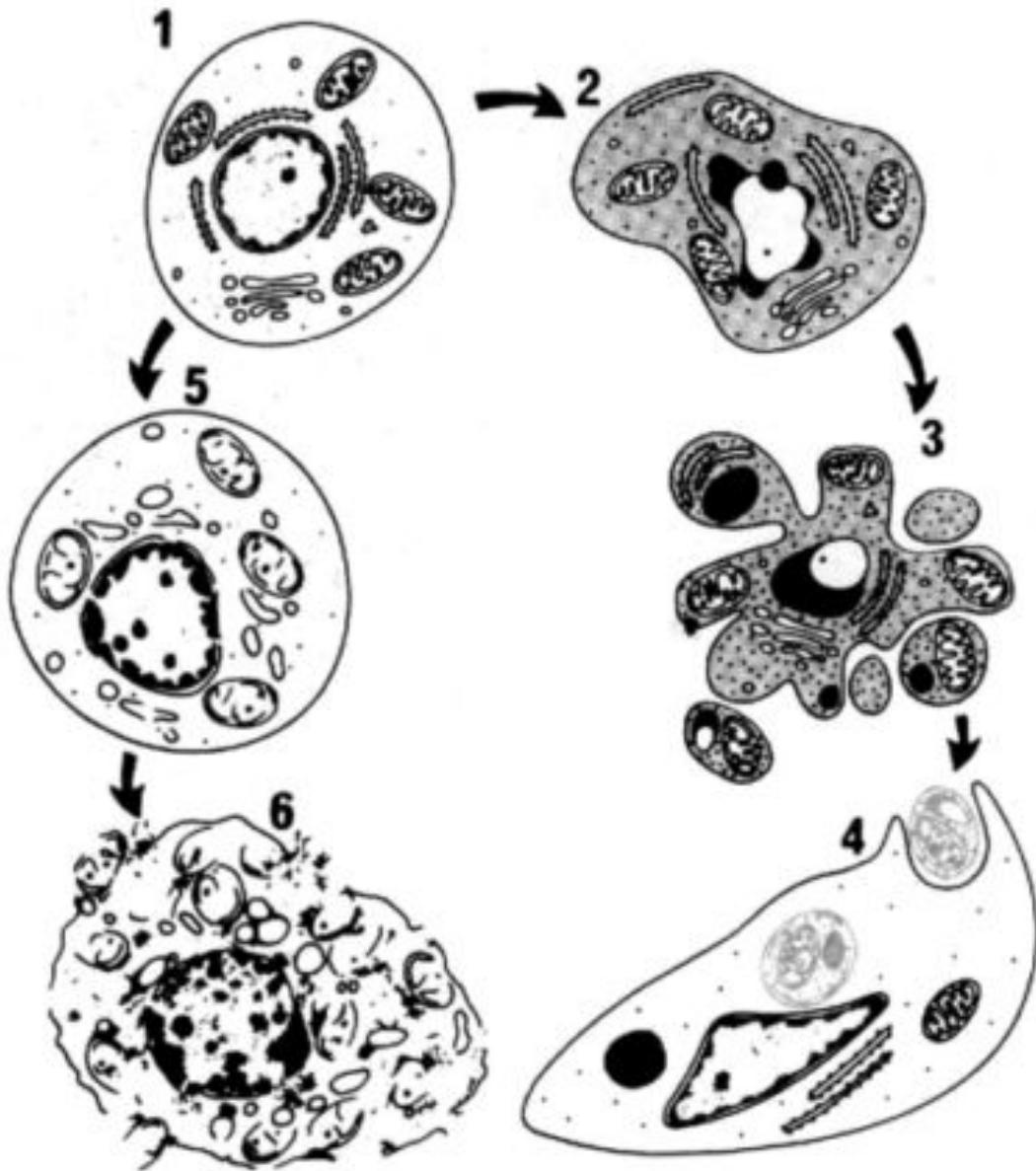
Классификация по данным Комитета по номенклатуре клеточной гибели NCCD, основанная на морфологических проявлениях (2005 г)

АПОПТОЗ

- Запрограммированная смерть клетки - процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани.
- Это механизм гибели клеток, который имеет ряд биохимических и морфологических отличий от **некроза**.
- Это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты.
- Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец ("апоптотические тельца"), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение соседними клетками (фагоцитоз)	Поглощение нейтрофилами и макрофагами (фагоцитоз)

Последовательность ультраструктурных изменений при апоптозе (справа) и некрозе (слева)



- 1 - нормальная клетка;
2 - начало апоптоза;
3 - фрагментация апоптотической клетки;
4 - фагоцитоз апоптотических телец окружающими клетками;
5 - гибель внутриклеточных структур при некрозе;
6 - разрушение клеточной мембраны.

Роль апоптоза в организме

Апоптоз необходим для элиминации из организма клеток:

- пораженных различными патогенами,
 - старых клеток, прекращающих выполнять свои функции,
- клеток гормонально-зависимых тканей при снижении концентрации гормонов.

Гибель лимфоцитов при апоптозе – важный механизм регуляции в иммунной системе и средство для поддержания иммунного гомеостаза в организме

Механизмы развития апоптоза

Стадии апоптоза

индукторная

Происходит
рецепция сигнала
и начальные
этапы его
передачи

эффекторная

Активируются
каспазы,
вызывающие
необратимые
изменения в
клетке

деградации

Реализуются
механизмы гибели
клетки

**Механизмы
индукции
апоптоза**

рецепторные

Действие внешних факторов
на мембранные рецепторы

митохондриальные

Активация
внутриклеточных сигналов