

**Лимфоциты-
как ключевые клетки
адаптивного иммунитета**

2 курс, лечебный факультет

План лекции

- Характеристика Т- и В-лимфоцитов как ключевых клеток адаптивного иммунного ответа
- Этапы дифференцировки, особенности субпопуляций, характеристика рецепторов и маркеров
- Антитела, биологические свойства, строение, характеристика классов иммуноглобулинов

Популяция лимфоцитов включает:

- Т-клетки
- В-клетки
- НК-клетки
- клетки промежуточного типа (Innate-like)- $\gamma\delta$ Т-, НКТ, В1-клетки, В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки.

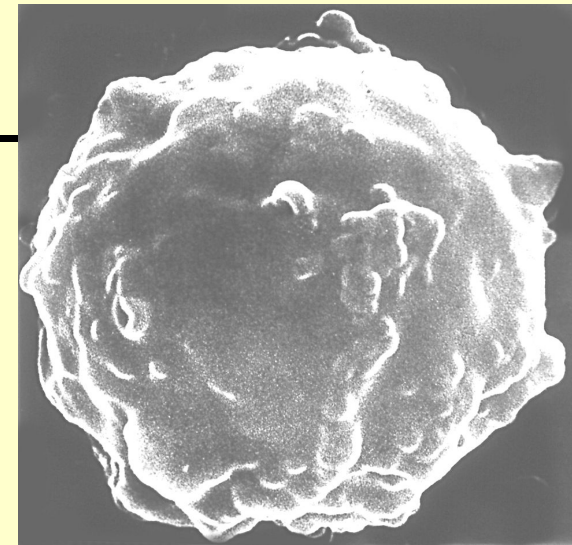
Характеристика классических Т- и В-клеток

- Наличие на поверхности антигенраспознающих рецепторов (TCR и BCR)
- Клональная структура
- Происхождение из одного лимфоидного предшественника



Т-лимфоциты – разновидность лимфоцитов, которые проходят основные этапы развития в тимусе

- Составляют **60-80%** лимфоидных клеток крови
- Морфологически неотличимы от В-лимфоцитов
- Дифференцируются по экспрессии маркерных молекул
- Общий маркер Т-лимфоцитов – молекулярный комплекс **TCR-CD3**



Функции Т-лимфоцитов

- ✓ иммунорегуляторная
- ✓ распознавание антигена и запуск иммунного ответа (*взаимодействие с АПК*)
- ✓ эффекторная

Субпопуляции Т-лимфоцитов

- ✓ хелперы CD3+CD4+ (ТХ₀, ТХ₁, ТХ₂, ТХ₁₇)
- ✓ цитотоксические (CD3+CD8+)
- ✓ Т-reg (CD4+CD25+) —
основная функция- контроль иммунного ответа, толерантности, супрессия избыточных иммунных процессов
- ✓ Т-клетки-памяти

Маркеры - *поверхностные (или внутриклеточные) структуры, характеризующие как отдельные типы лимфоцитов, так и определенные этапы их развития*

Варианты маркеров

1. поверхностные антигены,

в т.ч. дифференцировочные, появляющиеся и исчезающие в зависимости от стадии развития клетки или сохраняющиеся на всех стадиях клеточного цикла

2. поверхностные рецепторы - *распознающие структуры, с помощью которых клетки узнают антиген и воспринимают другие стимулы, необходимые для их жизнедеятельности*

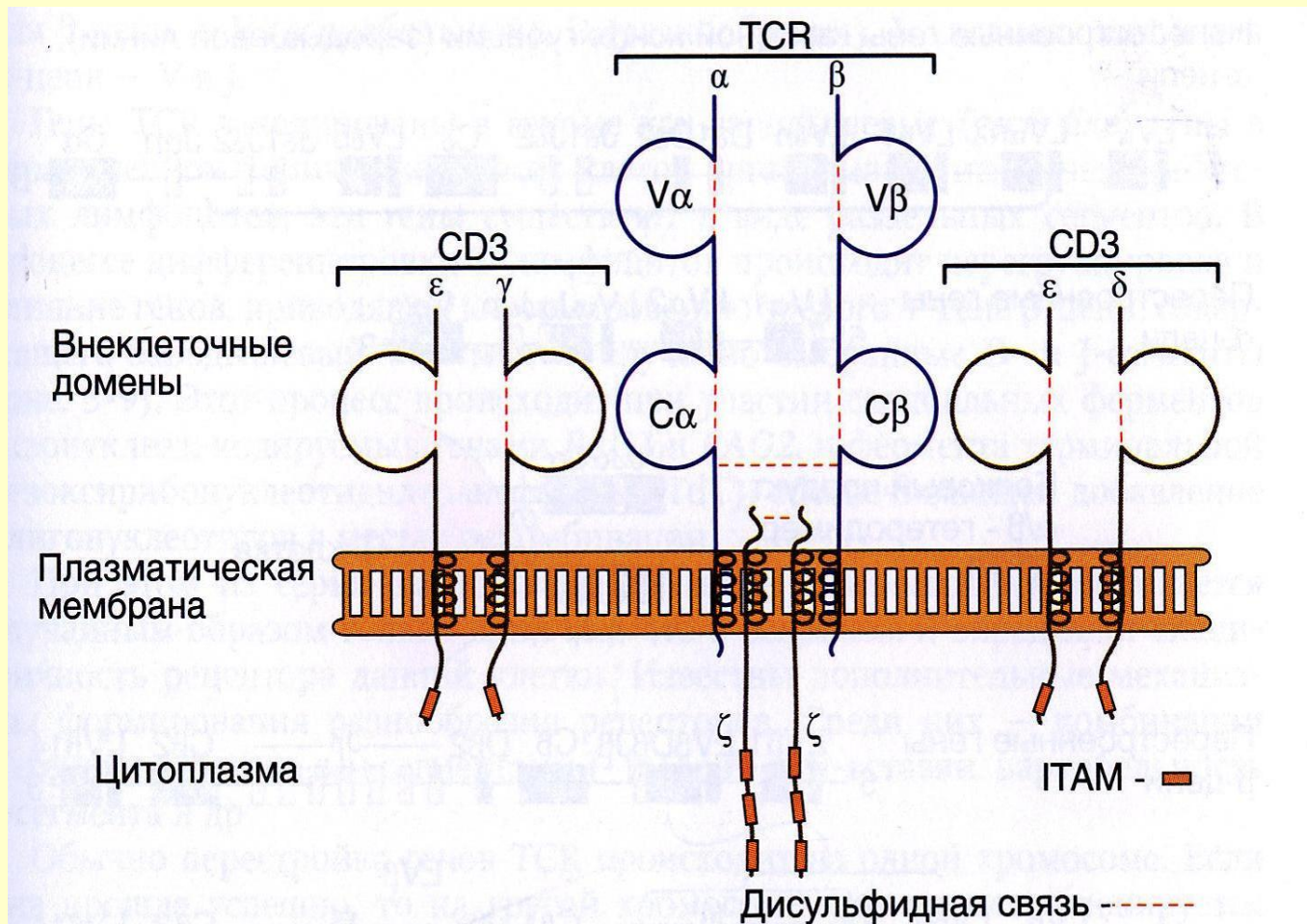
Рецепторы лимфоцитов –

макромолекулярные белковые структуры на поверхности лимфоцитов, с помощью которых распознаются антигены и др. иммунологически значимые молекулы.

- 1) антигенраспознающие рецепторы (TCR, BCR) -** позволяют специфически распознавать антиген;
- 2) рецепторы для иммунологически значимых продуктов иммунной системы (рецепторы к FcIg, компонентам комплемента, цитокинам и др.) -** необходимы для реализации различных функций иммунной системы;
- 3) рецепторы для продуктов неиммунного происхождения (гормонов, нейропептидов и др.), рецепторы адгезии.**

Т-клеточный антиген-распознающий рецептор (TCR) - комплекс, состоящий из α , β (γ , δ) цепей и молекулы CD3.

Функциональная роль CD3 – передача сигнала от α и β цепей внутрь клетки для запуска процессов активации и пролиферации клетки.



Особенности Т-клеточного рецептора (TCR)

- **TCR и молекула CD3 – основные маркеры Т-лимфоцитов**
- **Каждая Т-клетка может экспрессировать только один из типов TCR ($\alpha\beta$ или $\gamma\delta$)**
- **Большинство Т-лимфоцитов (95%) несут маркер TCR ($\alpha\beta$), локализуются в периферических лимфоидных органах, крови и лимфе**
- **$\gamma\delta$ Т-клетки составляют 1-3%, локализуются преимущественно в барьерных тканях**

Особенности распознавания антигенов Т-лимфоцитами

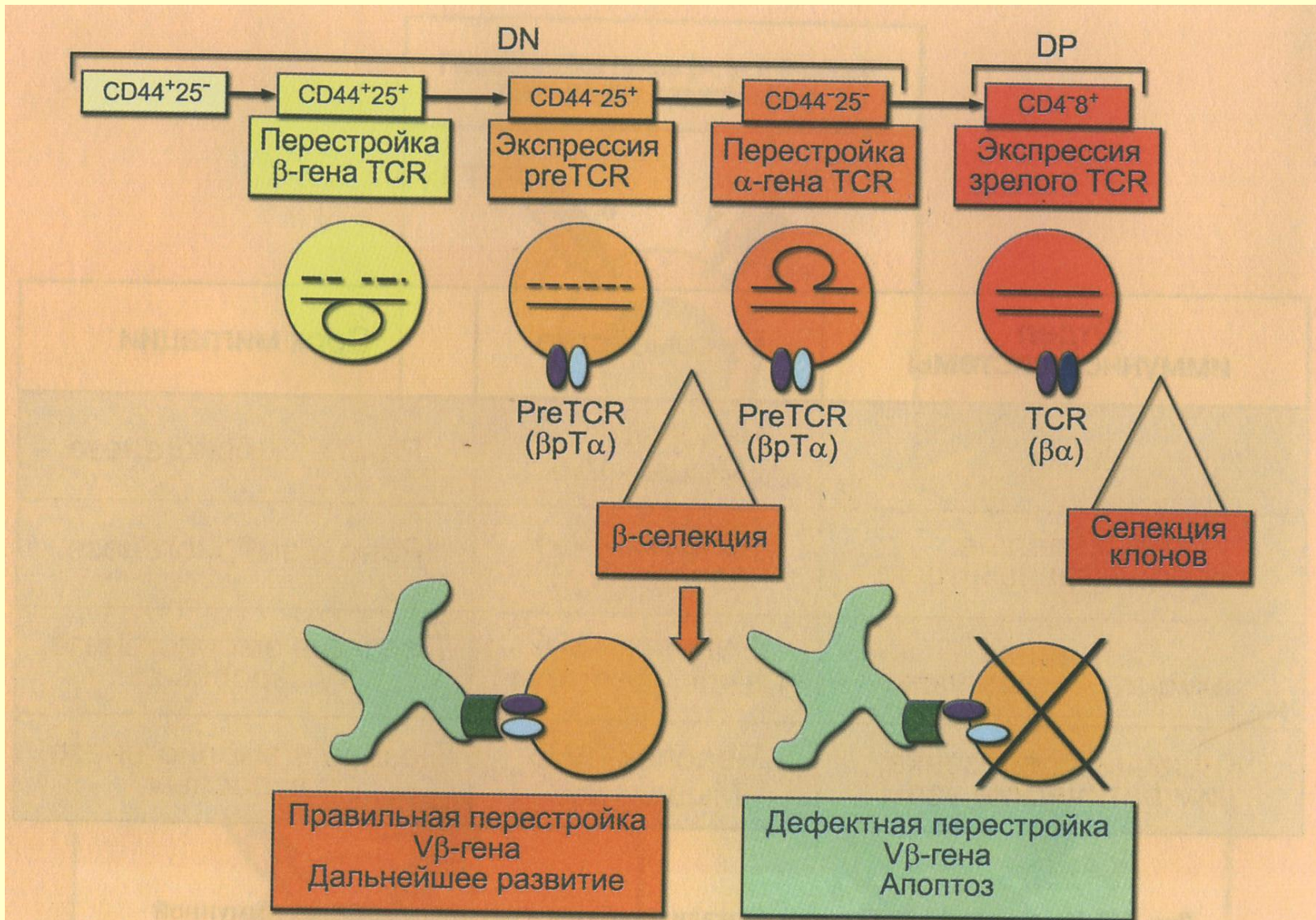
- Т-лимфоциты способны распознавать только одну антигенную детерминанту (*зрелый Т-лимфоцит экспрессирует на поверхности ~около $3 \cdot 10^5$ TCR одной специфичности*)
- Т-лимфоциты распознают АГ, представленный АПК в форме пептида, встроенного в аутологичной молекуле НЛА I или II класса

TCR распознает 2 компонента: «чужой» антигенный пептид в комплексе со «своей» НЛА- молекулой.

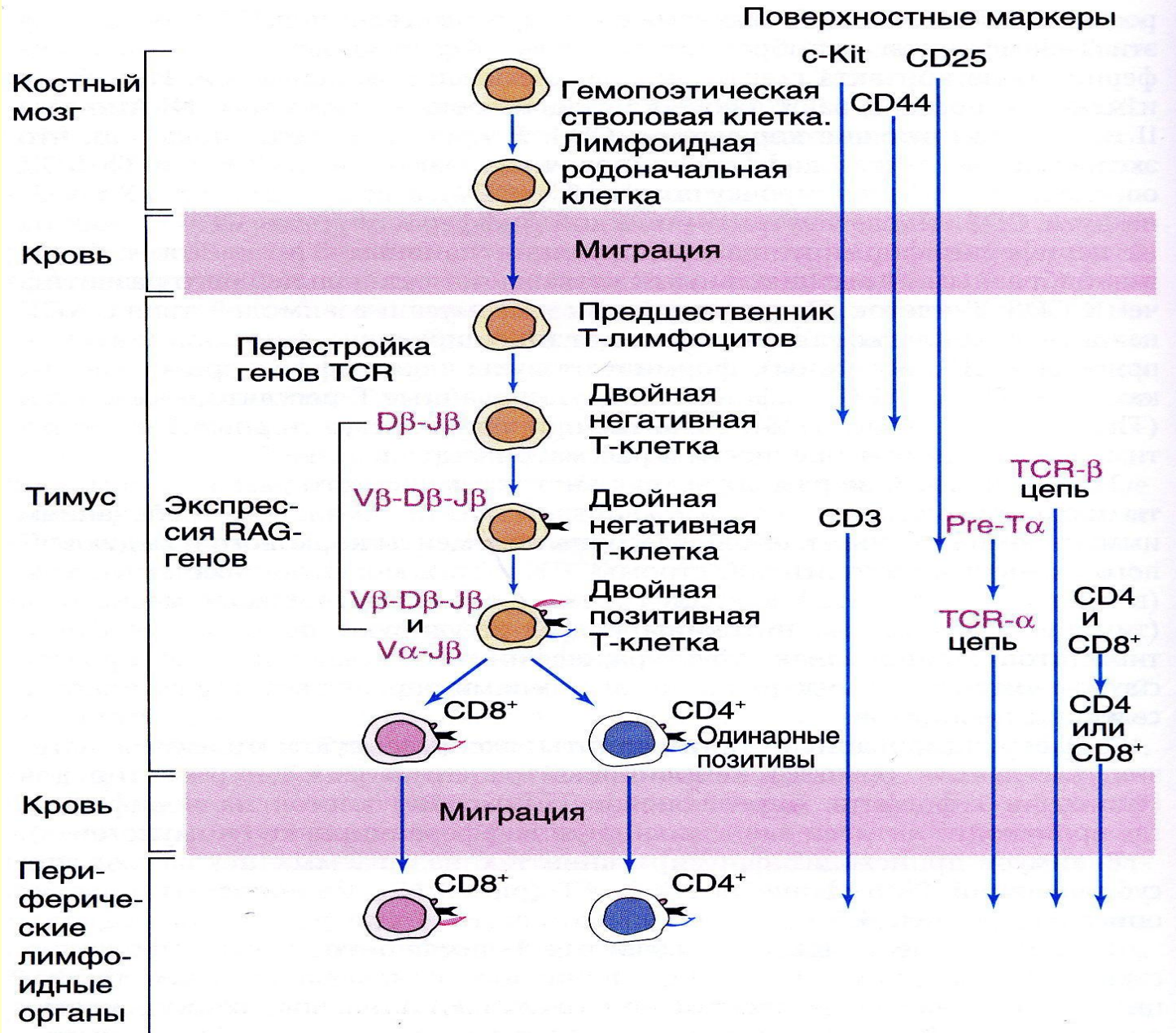
НЛА- молекула служит основой для обучения и селекции Т-лимфоцитов в отношении «своего».

«феномен двойного распознавания» Р. Цинкернагель (США) и П. Дохерти (Австралия) – 1970 г., Нобелевская премия.

Дифференцировка и селекция Т лимфоцитов на этапах формирования TCR



Дифференцировка Т-лимфоцитов



Этапы дифференцировки Т-лимфоцитов

- 1 этап:** миграция пре-Т лимфоцитов из костного мозга в тимус
- 2 этап:** перегруппировка генов TCR и формирование полноценного рецептора
- 3 этап:** положительная и отрицательная селекция Т-лимфоцитов в тимусе
- 4 этап:** формирование зрелых субпопуляций Т-лимфоцитов CD4 и CD8
- 5 этап:** эмиграция зрелых Т-лимфоцитов из тимуса

Дифференцировка Т-лимфоцитов

Антигеннезависимая (тимус)

- развитие толерантности Т-лимфоцитов к аутоантигенам (негативная и позитивная селекция)

- дифференцировка Т-лимфоцитов в Т-хелперы (CD4) Т-киллеры/супрессоры (CD8)

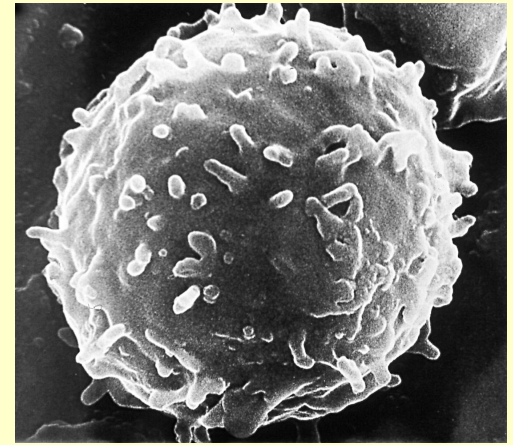
Антигензависимая (Т-зоны периферических лимфоидных органов) - взаимодействие наивных Т-лимфоцитов с антигеном

Характеристика Т-клеток

- Дифференцируются в тимусе на 2 субпопуляции «наивных» (T_0) клеток – $CD3+CD4+$ (хелперы) и $CD3+CD8+$ (цитотоксические)
 - Локализуется в паракортикальных зонах лимфоидных органов
 - Несут $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ ТКР, генетически запрограммированный для взаимодействия с антигеном в составе CD3 комплекса – проводника сигнала в клетку
 - В тканях под влиянием цитокинов T_{H0} дифференцируются в T_{H1} (ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН γ , ФНО α) → ЦТЛ или T_{H2} (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13)
- CD4+** распознают антигены в комплексе с молекулой HLA II, **CD8+** - HLA I класса

В-лимфоциты (bursa fabricius) - клетки
иммунной системы, через которые реализуются реакции
гуморального иммунного ответа

- составляют **10-20%** от всех лимфоцитов периферической крови
- экспрессируют иммуноглобулиновые рецепторы для антигена (**BCR**)
- способны дифференцироваться в плазматические клетки и **продуцировать антитела**
- выступают в роли **антигенпредставляющих клеток (АПК)**



Субпопуляции В-клеток

(B1, B2, В-клетки маргинальной зоны селезенки)

В2 – основная субпопуляция В-лимфоцитов

- *проходят лимфопоз в костном мозге, иммуногенез - в фолликулах периферических лимфоидных органов*

- *отвечают только на Т-зависимые антигены*

- *продуцируют антитела различных классов только при участии Т-клеток*

- *образуют В-клетки памяти*

В-клетки маргинальной зоны – обеспечивают тимуснезависимый иммунный ответ на инкапсулированные патогены

V1-лимфоциты (антибактериальный клон)

Особенности:

- *Поддерживают физиологическую регенерацию в течение всей жизни из стволовой клетки-предшественницы, пул которой у взрослых не пополняется.*
- *Образуются из стволовой клетки-предшественницы, отселяющейся в эмбриональном периоде из костного мозга на свою анатомическую территорию - в брюшную и плевральную полости.*
- *Место обитания – прибарьерные полости (брюшная и плевральная).*
- *Отвечают на T- независимые антигены, не нуждаются в помощи T-клеток при синтезе антител.*
 - *Продуцируют только антитела класса IgM.*
 - *Не образуют B-клеток памяти.*
 - *Предназначены для быстрой реакции на «просачивающиеся» через барьеры патогены.*

В-клеточный распознающий рецептор (BCR)

Состоит из мембранной формы IgD или IgM в комплексе с CD19 и CD20

BCR обеспечивает:

- ✓ связывание с антигеном, активацию, пролиферацию и созреванию В-лимфоцитов в АОК
- ✓ эндоцитоз и переработку антигена, возвращение пептидов переработанного антигена на поверхность В-клетки вместе с молекулами МНС II класса

Особенности Ig-рецепторов

В-лимфоцитов

- ✓ *рецепторы равномерно располагаются на поверхности В-лимфоцитов*
- ✓ *рецепторы обладают подвижностью и могут перемещаться по поверхности В-лимфоцита (присоединение антигена ведет к концентрированию комплексов рецептор-антиген на одном из полюсов клетки в виде “шапочки” с последующим поглощением ее клеткой)*
- ✓ *характеризуются высокой специфичностью*

Онтогенез В-лимфоцитов

Предшественники В-лимфоцитов обнаружены в островках гемопоэтической ткани эмбриональной печени на 8-9-й неделе эмбрионального развития плода, далее происходит в костном мозге.

Различают:

Пантигеннезависимую

дифференцировку В-лимфоцитов
(костный мозг)

Пантигензависимую дифференцировку
В-лимфоцитов (периферические органы
иммунной системы)

Стадии дифференцировки В-лимфоцитов

1 фаза (антигеннезависимая) происходит в костном мозге и включает 3 этапа:

1 этап - ранняя пре-В клетка (происходит перестройка генов иммуноглобулинов и формирование предшественника В-клеточного рецептора для антигена), экспрессия молекул адгезии (CD44)

2 этап - незрелая пре-В клетка (экспрессия антигенраспознающего рецептора на поверхности ЦПМ), экспрессия рецептора ИЛ-7

3 этап - зрелая покоящаяся В-клетка (индукция толерантности, отбор на аутореактивность, миграция в периферические лимфоидные органы)

2 фаза (антигензависимая) происходит в периферических органах иммунной системы

1 этап - активация зрелых В-лимфоцитов (после стимуляции антигеном, ЛПС, цитокинами и др.), пролиферация

2 этап - образование плазматических клеток (синтез иммуноглобулинов различных классов), В-клеток памяти

Плазматические клетки

(“фабрика антител”)

- ✓ в нормальных условиях отсутствуют в кровотоке
- ✓ основные зоны локализации - мозговые тяжи лимфатических узлов, красная пульпа селезенки, лимфоидные образования в слизистых оболочках ЖКТ, респираторного тракта
- ✓ хорошо развит секреторный аппарат, что позволяет им синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул Ig в секунду
- ✓ короткая продолжительность жизни (в среднем 2-3 дня)

В-клетки памяти

- долгоживущая популяция лимфоцитов, отличаются по темпам размножения
- обладают большой чувствительностью к гомологичному антигену
- обладают резистентностью к ионизирующему излучению
- рециркулируют
- имеют большую плотность Ig рецепторов на поверхности, что обеспечивает возможность реагирования на малые дозы антигенов

Антитела (иммуноглобулины) - особые растворимые белки, которые реализуют следующие функции:

- распознают и связывают антиген
- представляют антиген макрофагам и лимфоцитам
- обуславливают повреждение тканевых базофилов (тучных клеток)
 - лизируют клетки, содержащие чужеродные субстанции
- опсонизирующее влияние
- активируют систему комплемента

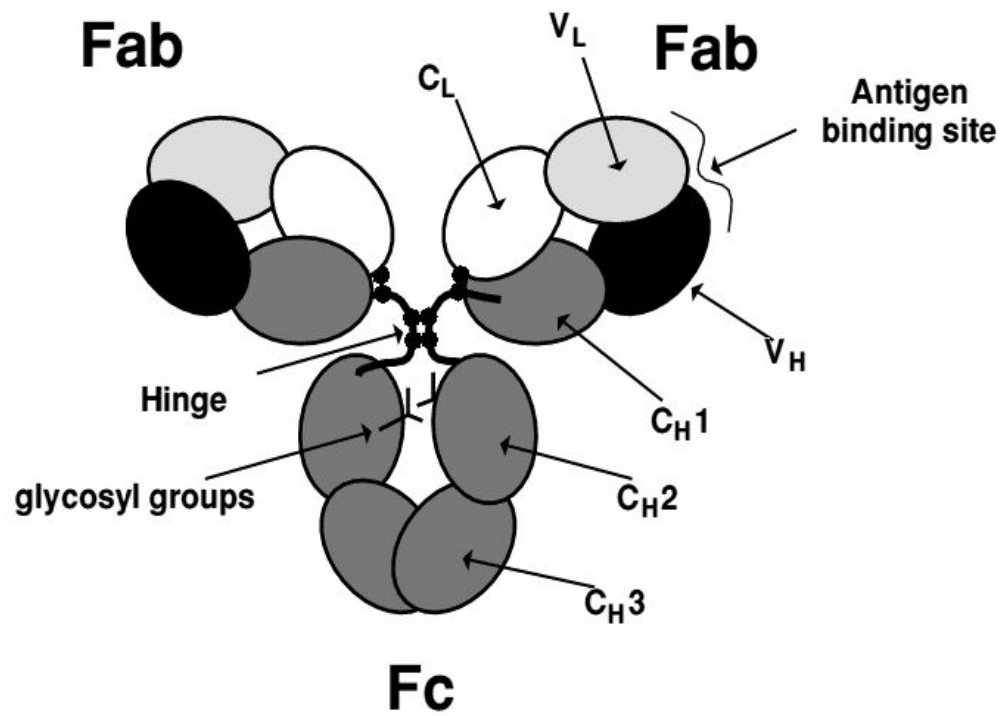
Свойства антител

специфичность - способность взаимодействовать только с комплементарным антигеном

валентность - количество антидетерминант (паратопов) в молекуле антитела

аффинность - прочность связи между детерминантами антигена (эпитопом) и антидетерминантами антитела (паротопом)

авидность - прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффинитетом и валентностью антигена)



Домен - структурный участок тяжелой (H) и легкой (L) цепей молекулы иммуноглобулина, соединенный дисульфидными связями

Виды и функции доменов

VL-VH – связывание антигена

CL-CN₁ – нековалентное соединение легкой и тяжелой цепей

Шарнирная область – обеспечение подвижности Fab фрагмента, влияние на функциональное состояние Fc фрагмента, связь тяжелых цепей.

CN₂ – активация комплемента

CN₃ – цитотропная активность (фиксация на клетках-мишенях)

Классы иммуноглобулинов

IgA, IgM, IgG, IgD, IgE

Типы тяжелых цепей (α , μ , γ , δ , ϵ)

Типы легких цепей (κ , λ)

*Одно антитело может иметь только один класс
тяжелых и легких цепей*

IgA

(иммуноглобулин А)

- ✓ *Существует в двух формах: сывороточной и секреторной. Период полураспада 6 суток.*
- ✓ *Обеспечивает защиту слизистых оболочек от инфекции.*
- ✓ *Составляет 10-15% от всех иммуноглобулинов.*

Ig M

(иммуноглобулин M)

- ✓ *макроглобулин, пентамер*
- ✓ *период полураспада 5-8 дней*
- ✓ *синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа*
- ✓ *эффективно агглютинирует антигены*
- ✓ *составляет 10% от всех иммуноглобулинов*

Ig G

(ИММУНОГЛОБУЛИН G)

- ✓ *имеет 4 подкласса: IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4 ,*
- ✓ *период полураспада 24 дня*
- ✓ *обеспечивает защиту от микроорганизмов и токсинов*
- ✓ *активирует компоненты комплемента*
- ✓ *проникает через плаценту*
- ✓ *составляет 75% от всех иммуноглобулинов*

Ig E **(иммуноглобулин E) –**

- ✓ *Реагин, период полураспада – 2-5 суток*
- ✓ *Уровень в крови увеличивается при аллергических заболеваниях.*



Ig D

(иммуноглобулин D)

- ✓ *большая часть связана с
поверхностной мембраной
В-лимфоцитов*
- ✓ *резко увеличивается при
беременности, миеломной болезни*

ФОРМЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Молекулы иммуноглобулина одной и той же специфичности присутствуют в организме в 2 физических состояниях – в растворе и на мембране клеток

в 3-х формах:

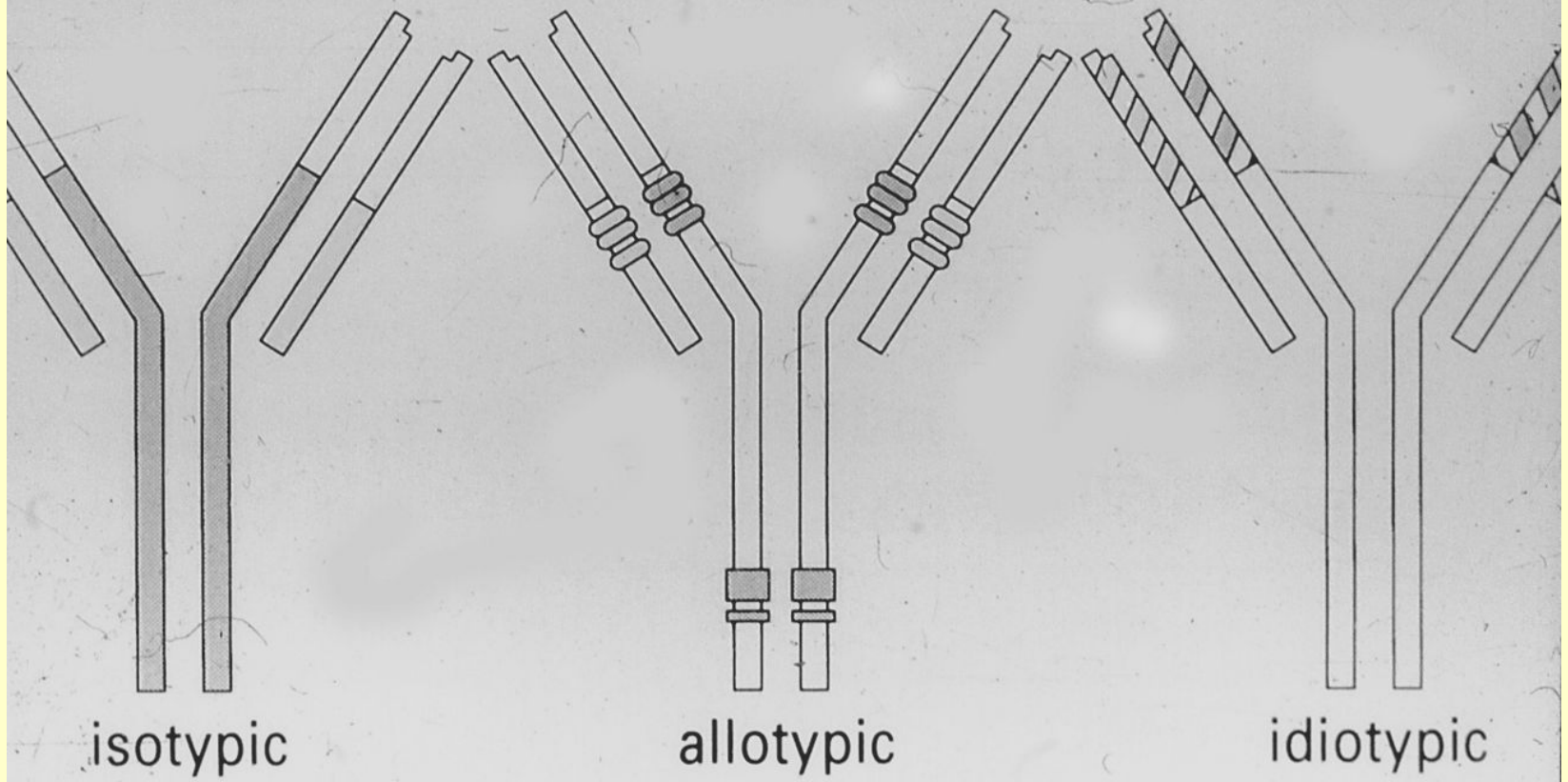
- растворимой - в крови и других биологических жидкостях*
- на мембране В-лимфоцита - в составе рецептора для антигена (BCR)*
- в связи с клетками (Fc-рецептором клетки)*

Изотипы, аллотипы и идиотипы

иммуноглобулинов

- ✓ **Изотипы** – варианты классов и подклассов иммуноглобулинов, отражающие разнообразие антител на уровне биологического вида, отличающиеся по строению тяжелых цепей (у человека 9 изотипов: M, G₁, G₂, G₃, G₄, A₁, A₂, E, D).
 - ✓ **Аллотипы** – варианты иммуноглобулинов в пределах одноименного изотипа, обусловлены генетическим разнообразием внутри вида (аллотипы IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄).
 - ✓ **Идиотипы** (*idiotypic* – уникальный) - антиидиотипические антитела, вырабатываются к идиотипам иммуноглобулинов.
- Идиотип* - антигенсвязывающий участок молекулы иммуноглобулина, являющийся антигенной детерминантой, к которым вырабатываются соответствующие (антиидиотипические) антитела.

Antibody variants



Первичный иммунодефицит



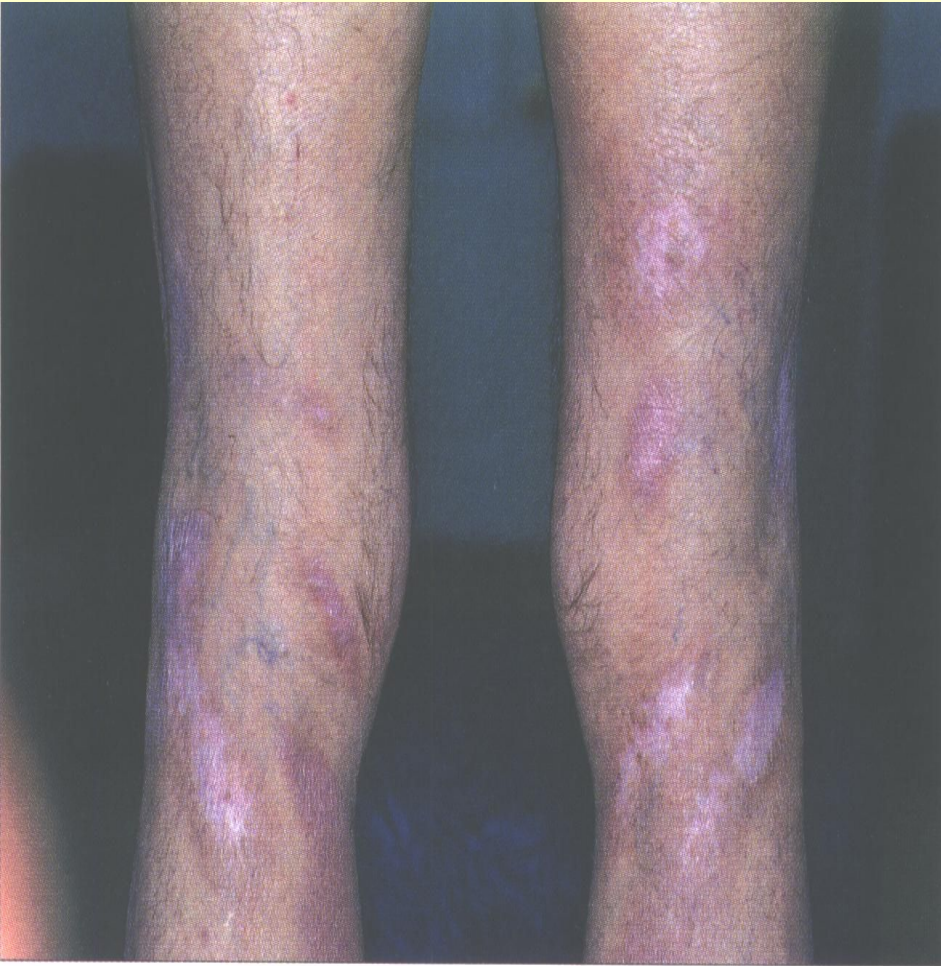
**Атопический дерматит, осложненный
вторичным иммунодефицитом (пиодермией)**



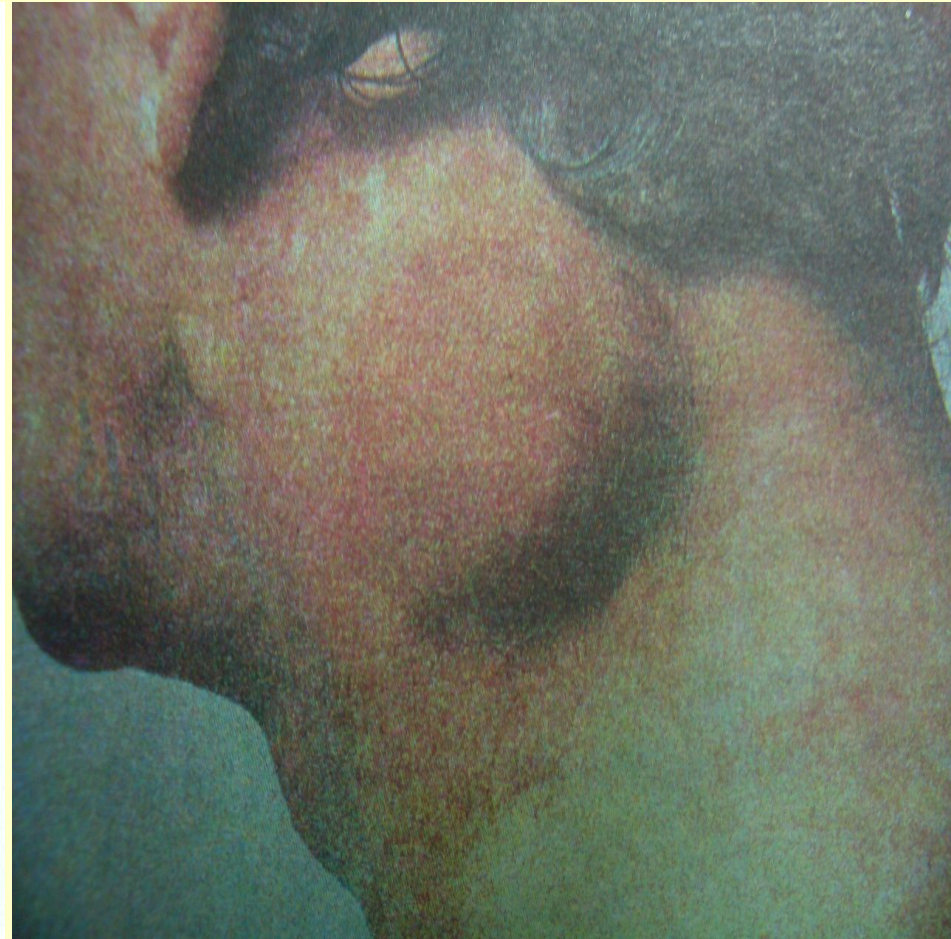
Кахексия у ВИЧ-инфицированного больного



Лимфома



КОЖИ



лимфоузла

Крапивница



Системная красная волчанка



Пузырчатка



Литература:

- 1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
- 2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
- 3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
- 4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.