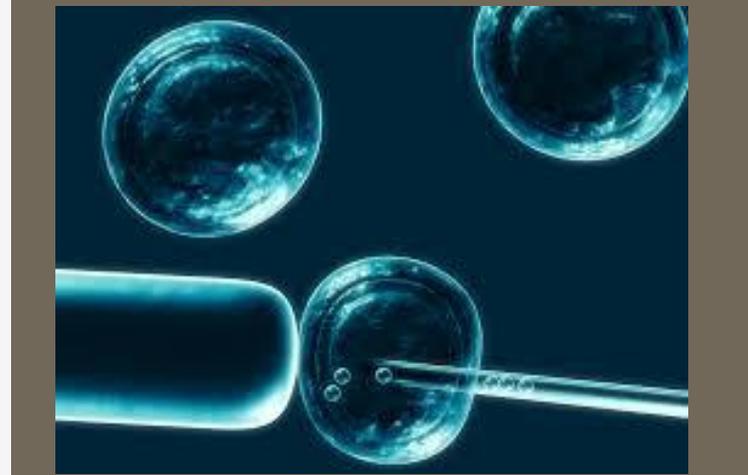
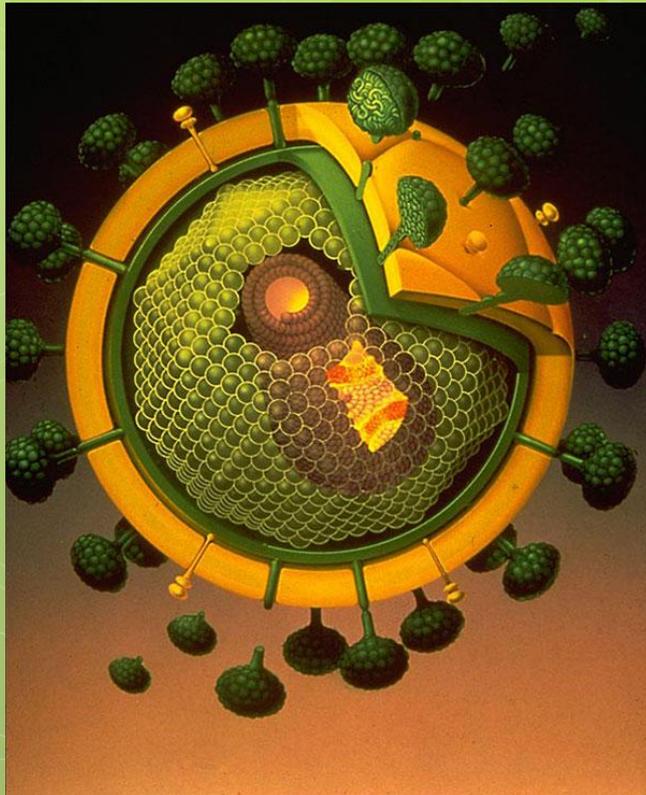
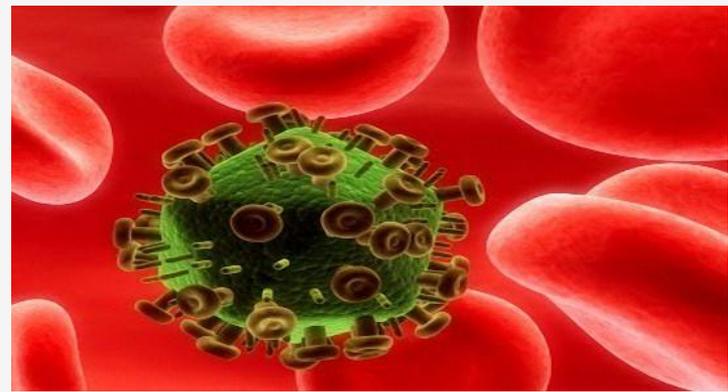


Иммунология

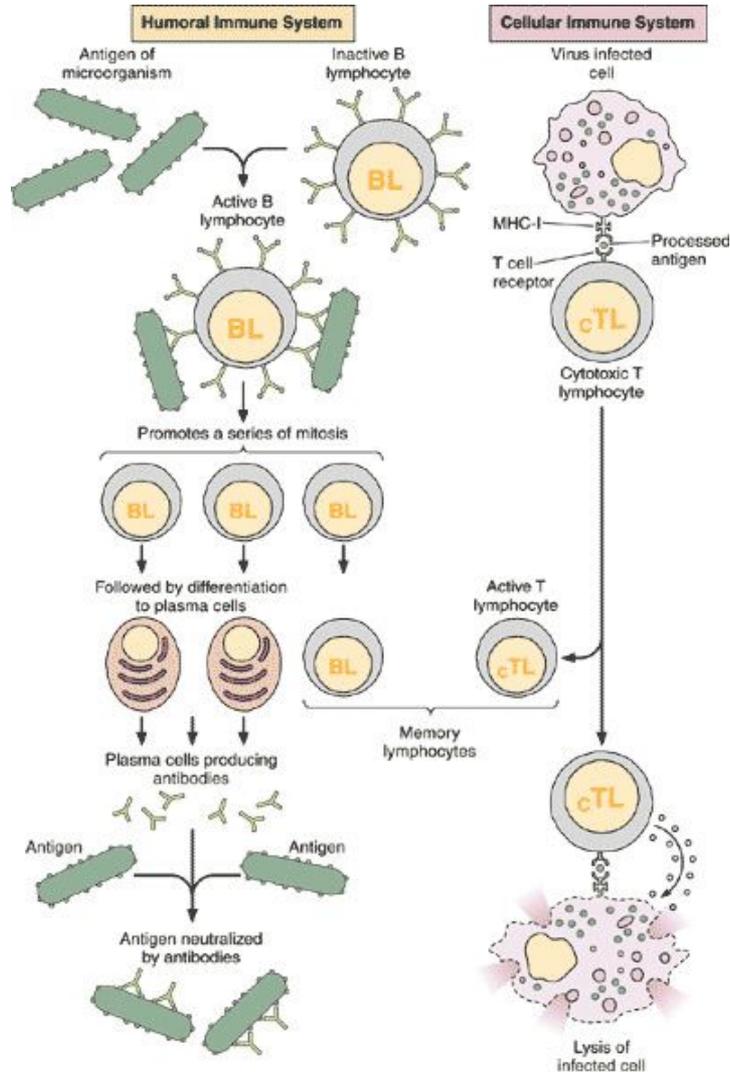


Лекция 2

1. Популяции клеток системы иммунитета
2. Стволовые кроветворные клетки



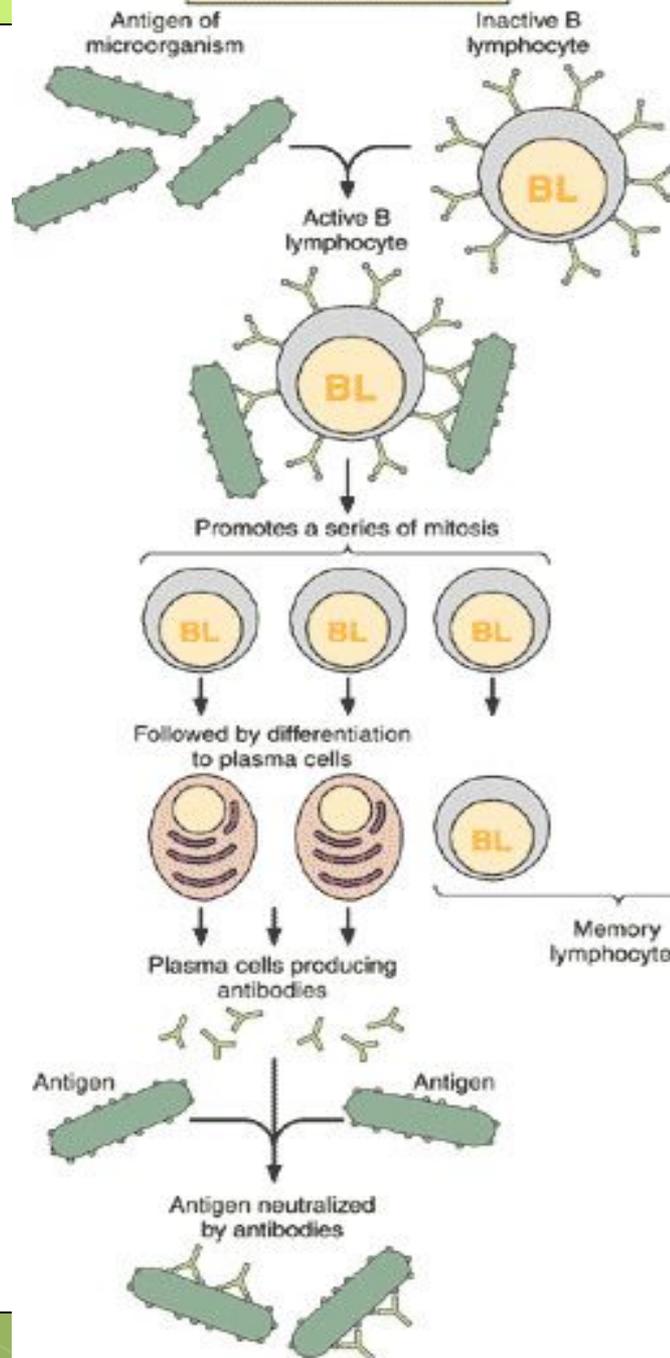
1. Популяции клеток системы иммунитета



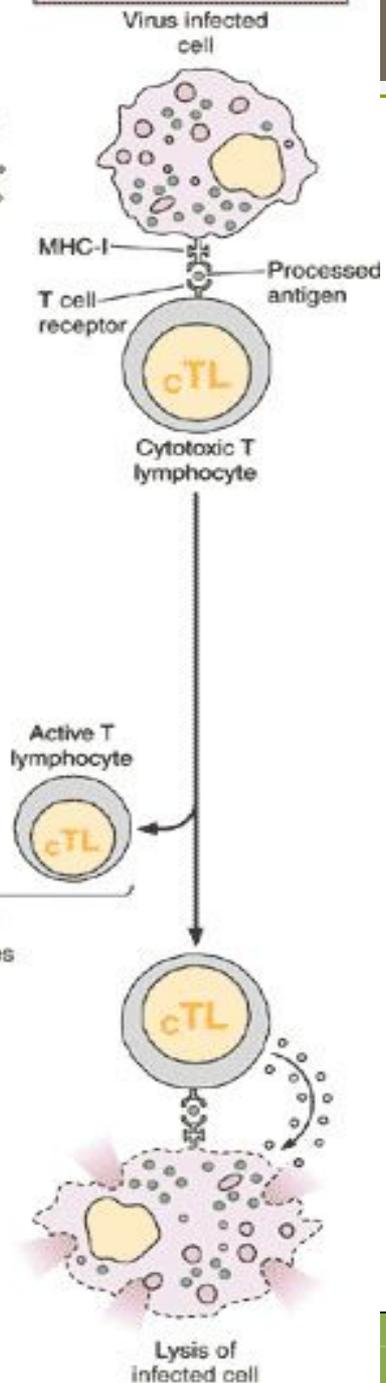
Функции клеточных систем иммунитета:

1. **Эффекторные** реакции – поглощение, разрушение и выведение антигена из организма;
2. **Регуляторные** реакции – инициирование, стимуляция и торможение иммунологических реакций.

Humoral Immune System



Cellular Immune System



ФУНКЦИИ

органов системы кроветворения и иммунной защиты

- образование форменных элементов крови
- надзор за клетками собственного организма
- обеспечение защиты от микроорганизмов и чужеродных веществ



ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ^[L]_[SEP]

Антиген-независимая дифференцировка и пролиферация Т и В лимфоцитов
(встреча с антигеном исключается)

- 1 — красный костный мозг
(в губчатом веществе плоских костей и эпифизах трубчатых костей;
до 12—18 лет — также в диафизах трубчатых костей)
- 2 — тимус (вилочковая, или зобная, железа).

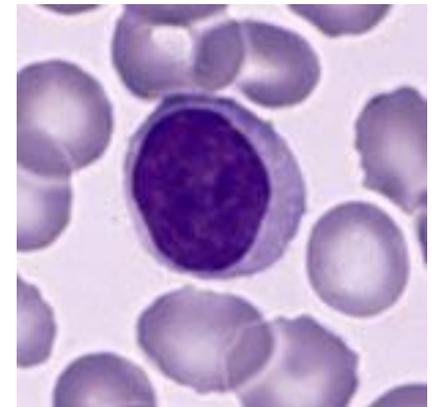
II. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ^[L]_[SEP]

Антиген-зависимая дифференцировка и пролиферация Т и В лимфоцитов
(только после встречи с антигеном)

1. Лимфоидная ткань слизистых оболочек^[L]_[SEP]
 - а) Глоточное лимфоидное кольцо (кольцо Пирогова)^[L]_[SEP]
 - б) В стенке тонкой кишки^[L]_[SEP]
 - в) В стенке червеобразного отростка^[L]_[SEP]
 - г) В стенке воздухоносных путей — бронхоассоциированная лимфоидная ткань.
2. Лимфатические узлы
3. Селезенка

Популяции клеток системы иммунитета

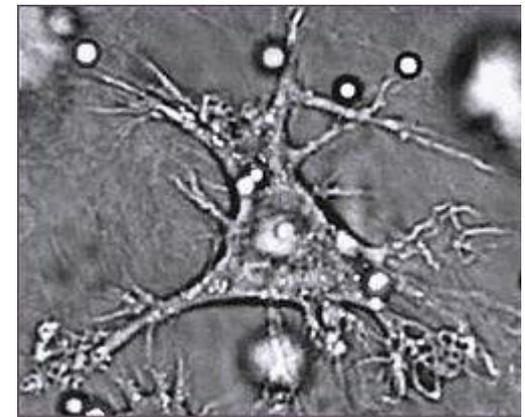
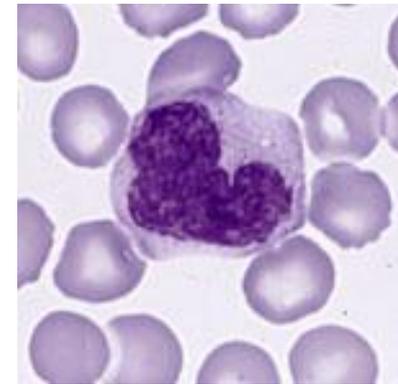
- 1. Родоначальные **стволовые кроветворные клетки** – центральные клетки иммунитета, способны к самоподдержанию, дифференцировке в множественные клеточные формы, миграции и рециркуляции, дают начало всем клеткам иммунитета.
- 2. **Лимфоциты** - округлые, 7-15 мкм, большое округлое ядро и цитоплазма в виде тонкого ободка, с ворсинками или без. Формируют **3 клеточных звена**:
 - 1) **Т-клеточное** звено – Т-лимфоциты, эффекторные реакции клеточного иммунитета (адаптивный) и регуляция иммунологических реакций;
 - 2) **В-клеточное** звено – В-лимфоциты, эффекторные реакции гуморального иммунитета (адаптивный) и регуляция иммунологических реакций;
 - 3) Звено **естественных киллеров** (большие гранулярные) – НК-лимфоциты – эффекторы врожденного иммунитета.



Свойство	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Молекулярная масса, кДа	950	150; субтип IgG3 — 165	150; димер — 300	185	190
Количество мономеров	5	1	1 или 2	1	1
Валентность	5	2	2 или 4	2	2
Изотип Н-цепи	μ	γ	α	δ	ε
Количество С-доменов в Н-цепи	4	3	3	3	4
Количество дисульфидных связей между Н-цепями	4	3—12	4 или 5	1	3
Содержание в сыворотке, мг/мл	1,5	13—14	3,5	0,03	0,00002—0,0005
Время полужизни, сут	5—10	23 (IgG3 — 7)	6	3	2
Клетки, связывающие антитело через Fc-рецепторы	—	Макрофаги, моноциты, нейтрофилы	Макрофаги, моноциты, нейтрофилы (слабо)	—	Тучные клетки, базофилы
Функции	Мембранный рецептор, первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ, защита от бактерий и вирусов	Преобладают в секретах слизистых оболочек	Мембранный рецептор	Реагины, защита от паразитов

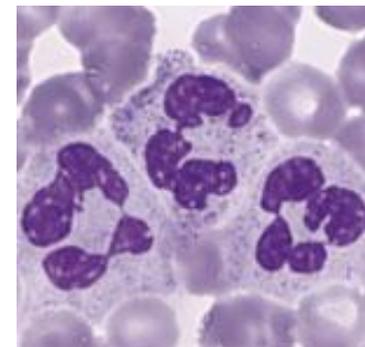
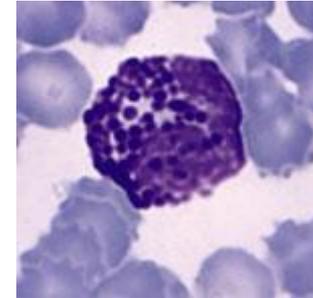
Популяции клеток системы иммунитета

- 3. Клетки **системы мононуклеарных фагоцитов** – макрофаги – эффекторы врожденного иммунитета: эндоцитоз (поглощение), разрушение антигена и адаптивного иммунитета: представляют пептиды фрагментированного антигена антигенраспознающим Т-лимфоцитам.
- 4. **Дендритные клетки** - антигенпредставляющие клетки, реакции эндоцитоза (в отличие от макрофагов) в виде макропиноцитоза.



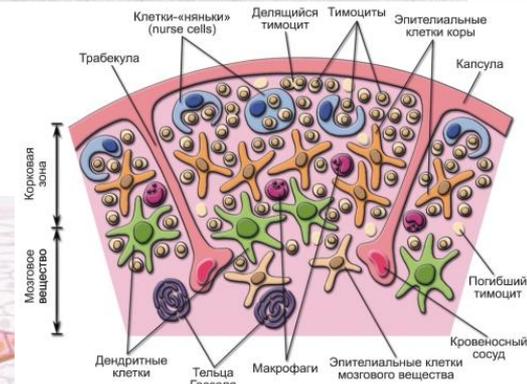
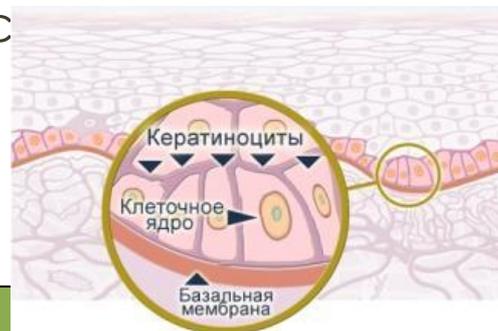
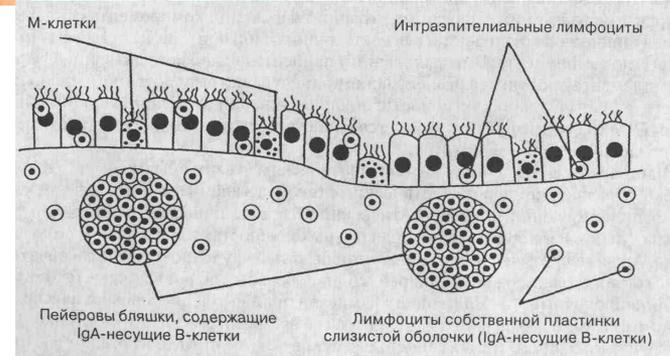
Популяции клеток системы иммунитета

- 5. **Гранулоциты** (полиморфноядерные лейкоциты):
 - 1) **базофилы** - совместно с тучными клетками развивают аллергические реакции – гиперчувствительность немедленного типа.
 - 2) **эозинофилы** и
 - 3) **нейтрофилы** –
- защитные реакции врожденного иммунитета, способны фагоцитировать и разрушать антиген (но не антигенпредставляющие), экспрессируют антигены класса I, являющиеся маркерными антигенами «своего» в организме.



Популяции клеток системы иммунитета

- 6. **Эритроциты** – транспортируют комплексы антиген-антитело-комплемент в селезенку и печень для их утилизации;
- 7. **Тромбоциты** – участвуют в процессах свертывания крови и депонируют биологически активные субстанции;
- 8. **Клетки эпителиальной ткани** – активизируются под влиянием антигена и продуцируют цитокины, через которые опосредуются эффекторные и регуляторные функции клеточных элементов иммунной системы (эпителиальные клетки тимуса, М-клетки ЖКТ, кератиноциты кожи и др.).



ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ



Нейтрофилы



Эозинофилы



Базофилы



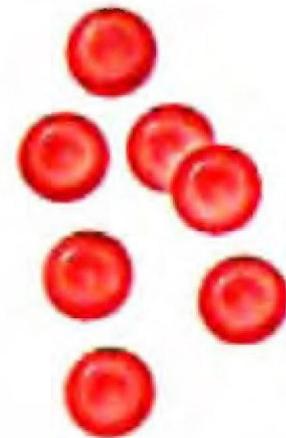
Лимфоциты



Моноциты



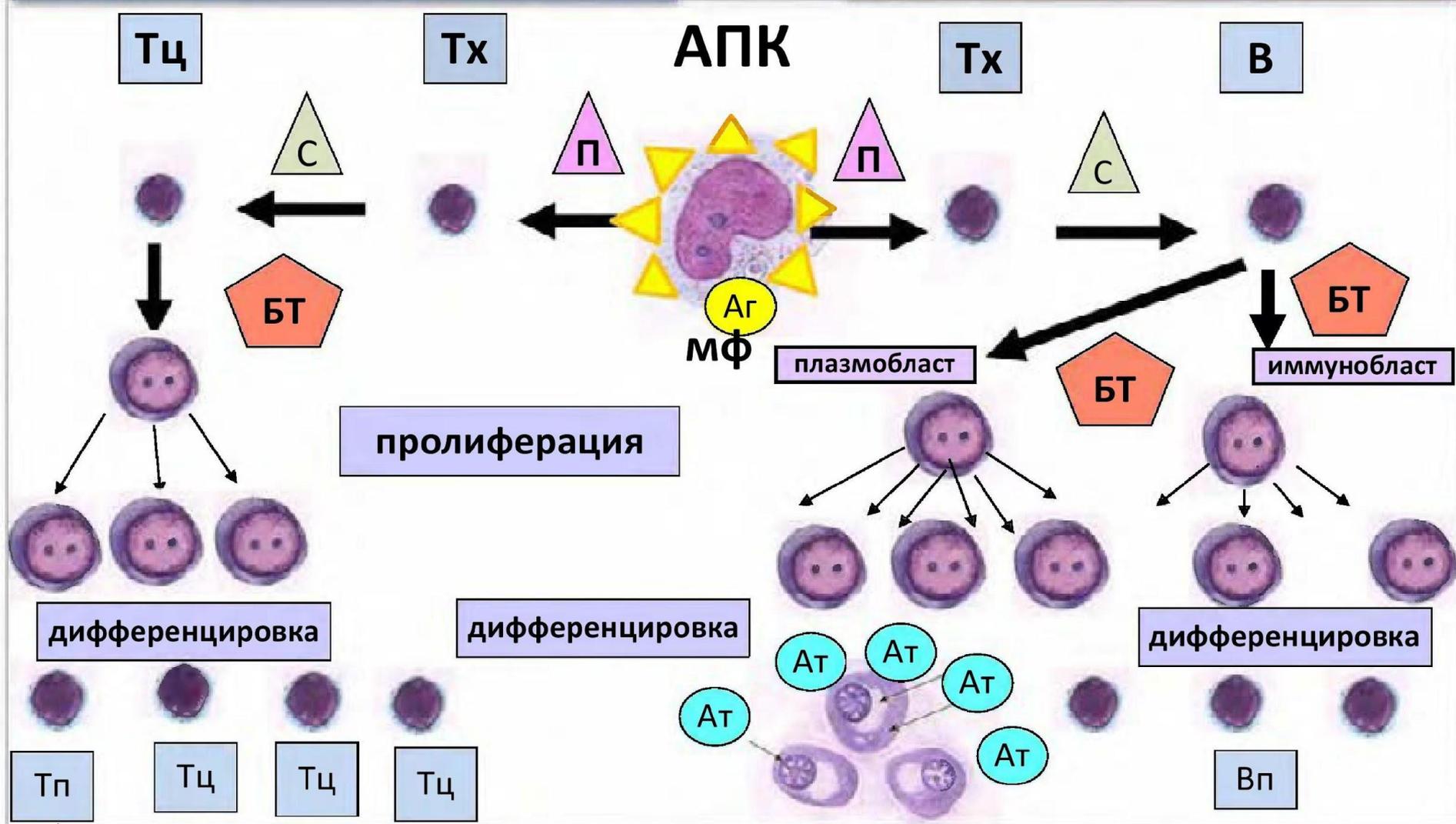
Тромбоциты



Эритроциты

Клеточный иммунитет

Гуморальный иммунитет



п

презентация

с

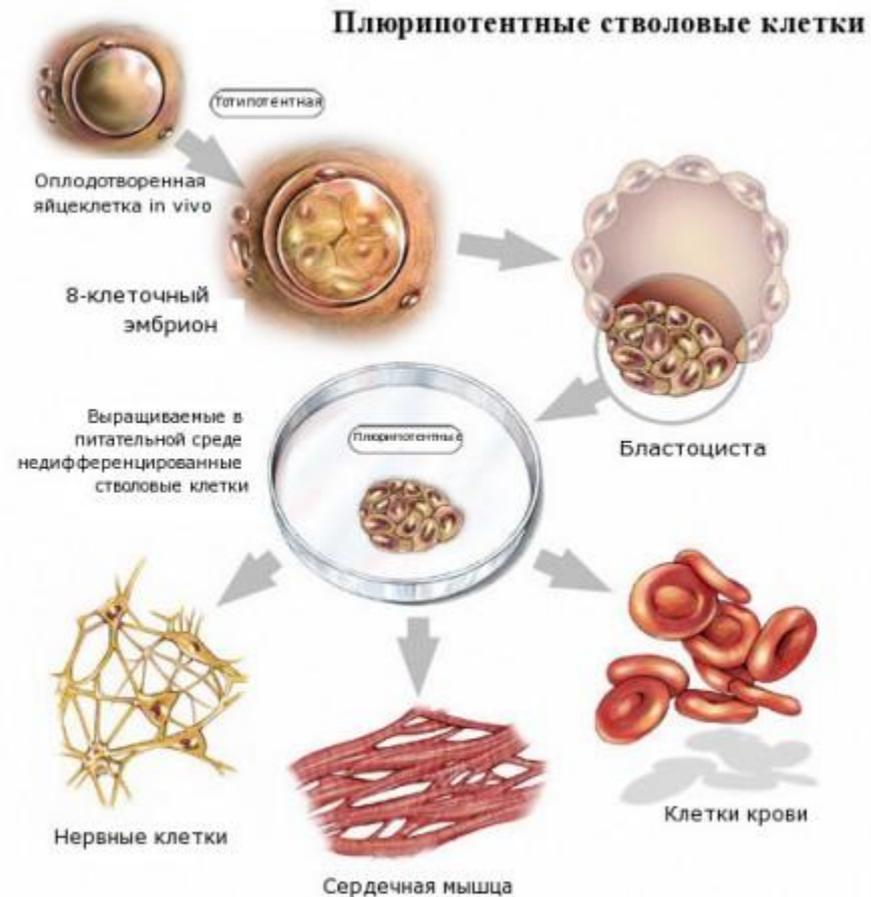
стимуляция

БТ

Бласт-трансформация

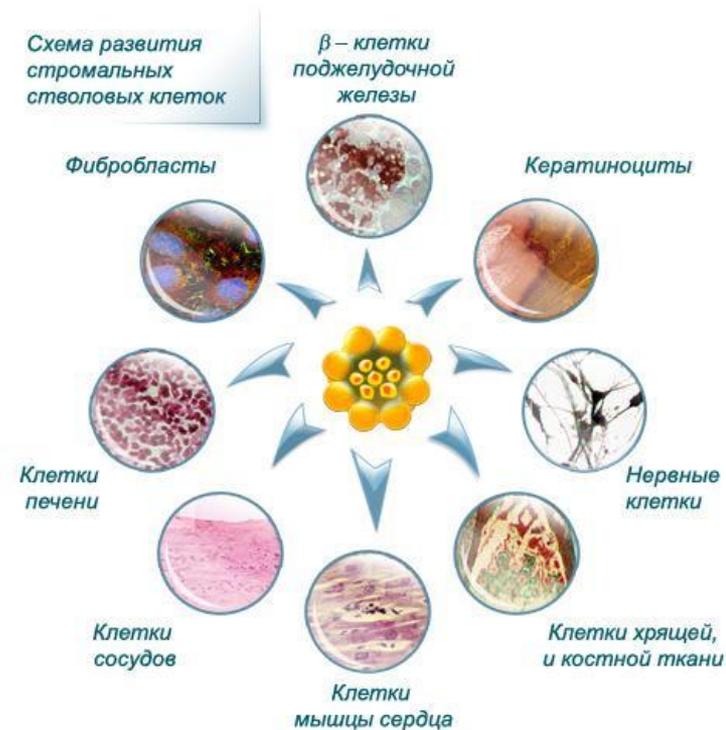
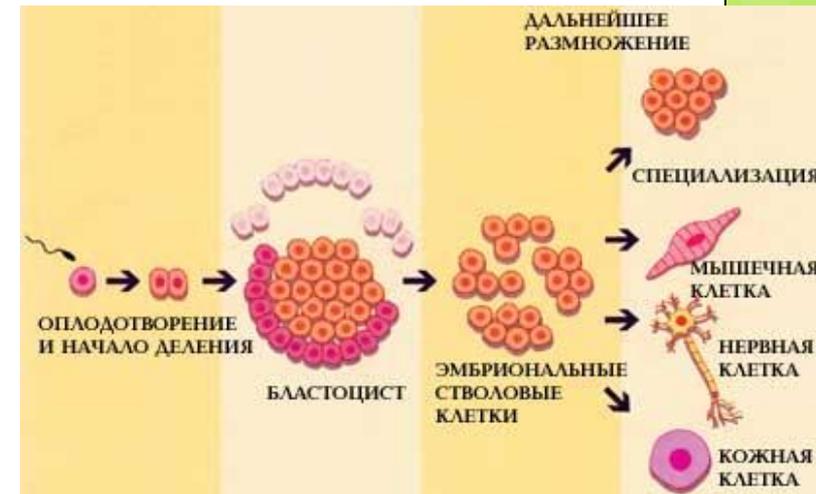
2. Стволовые кроветворные клетки

- 1. **Плюрипотентные стволовые клетки** – клетки-предшественники, способные дифференцироваться в клетки всех зародышевых слоев – энтодермы, эктодермы и мезодермы, это эмбриональные зародышевые клетки и эмбриональные стволовые клетки, способные дифференцироваться во все клетки тела.
- 2. **Мультипотентные стволовые клетки** – линейно-специфические стволовые клетки, формирующие различные *ткани* организма (в процессе онтогенеза) – гемопоэтические (системы кроветворения и иммунитета), нейронные стволовые клетки, стволовые клетки печени и поджелудочной железы.



□ **3. Линейно-специфические стволовые клетки на ранних этапах эмбриогенеза** – клетки гемангиобласта – предшественники клеток эндотелия и кроветворения – мигрируют в желточный мешок ⇒ в печень ⇒ в селезенку ⇒ костный мозг (всю жизнь) ⇒ тимус.

□ **4. Стромальные стволовые клетки** – формируют стромальное микроокружение в органах системы иммунитета для кроветворных и иммунных клеток, способны дифференцироваться, самоподдерживаться, характеризуются клональной природой.

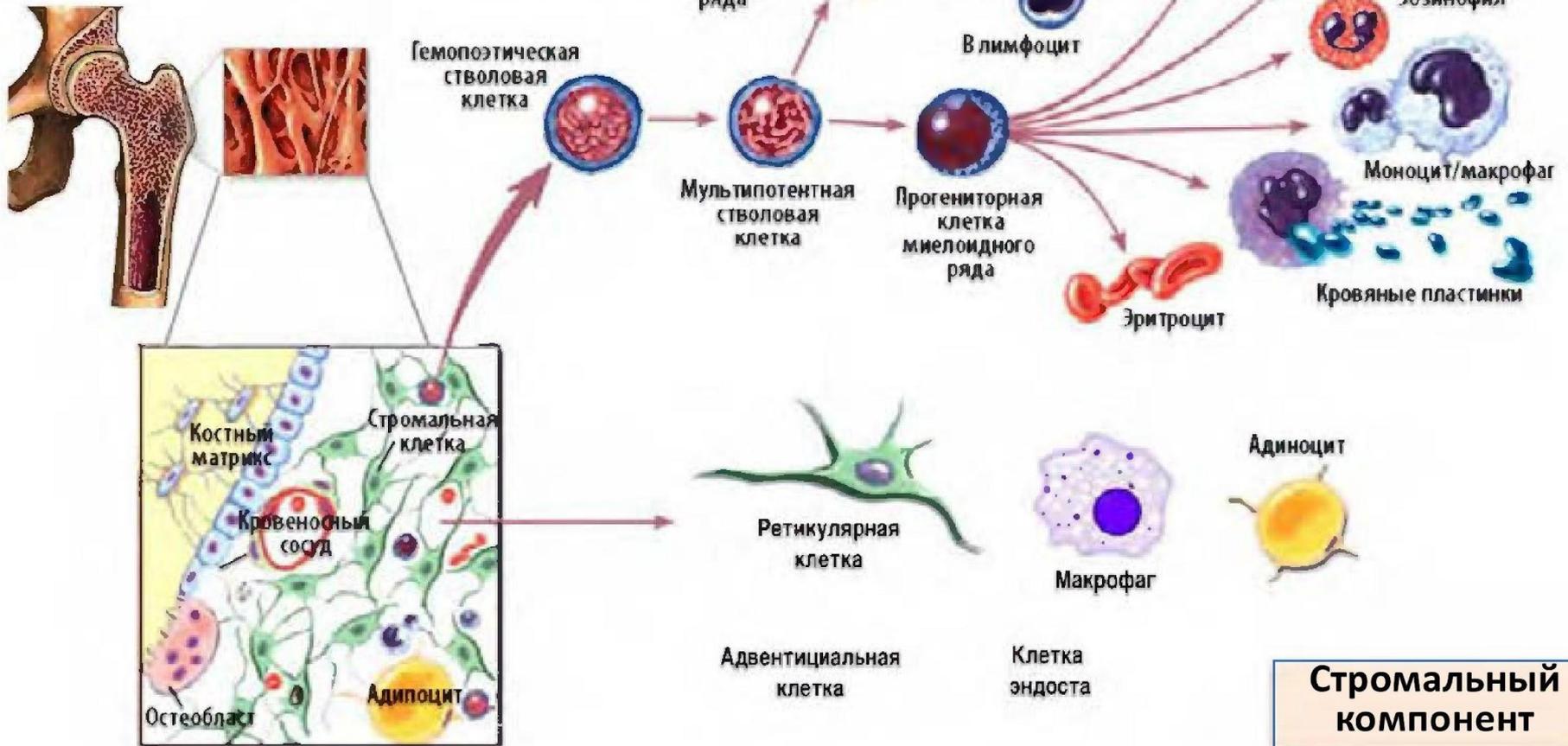


КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

- образование форменных элементов крови
- антиген-независимая дифференцировка В-лимфоцитов

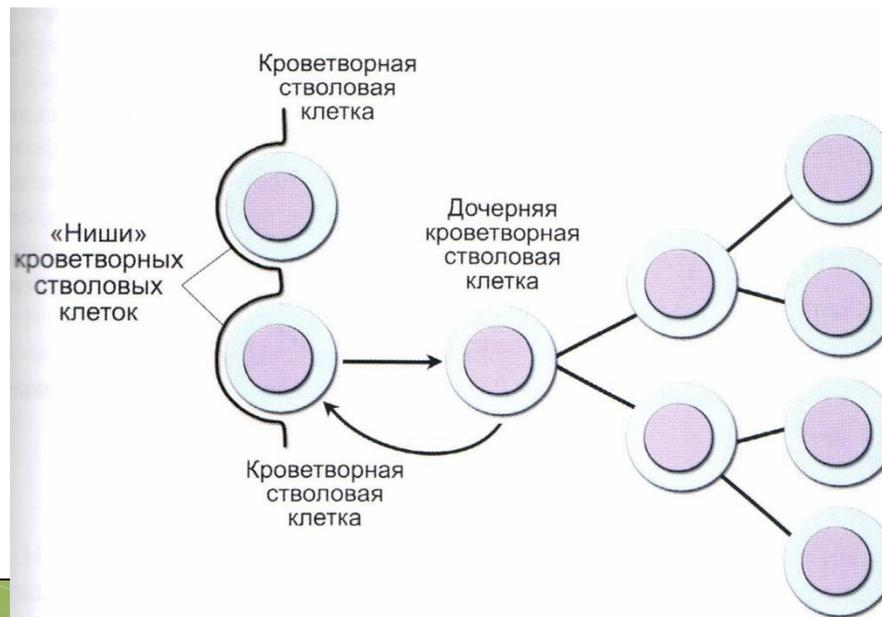
Сосудистый компонент

Гемопоэтический компонент

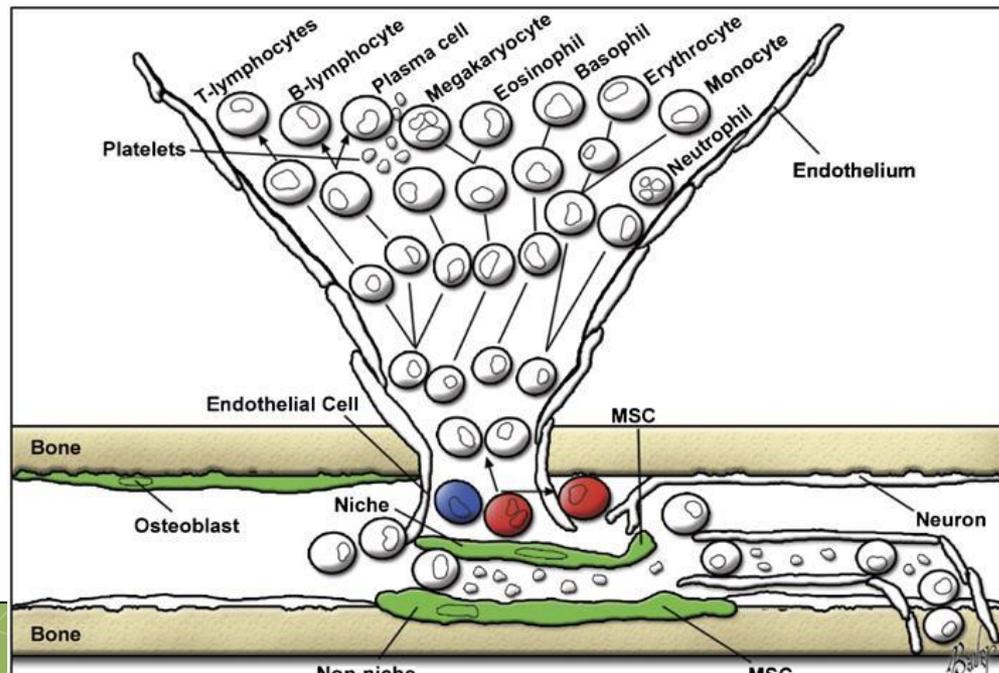


□ Локализация СКК в костном мозге

- СКК локализуются в фиксированном состоянии в костномозговых «нишах», где блокируется их способность к созреванию в более зрелые формы.
- При активации кроветворения СКК выселяется из «ниши» и вступает на путь деления. При этом одна из двух дочерних клеток способна занять освободившуюся «нишу» и преобразоваться в СКК. Другая дочерняя – размножается, дифференцируется, приобретает черты **коммитированности** - запрограммированность на определенное направление дифференцировки или синтез одного продукта, может оставаться свободной или при запросе формировать колонии клеток разных гистологических типов.



- Свободная дочерняя клетка претерпевает ограниченное число делений, снижающих ее репродуктивную способность, т.е. характеризуются *возрастной структурой*, образующиеся клетки созревают и способны на ответ.
- «Ниши» также включают *различные типы клеток*, формирующую микроокружение для СКК: поддерживают СКК в заякоренном состоянии (кадгерин, интегрины), продуцируют ряд факторов, необходимых для формирования сигнальных путей, контролирующих самоподдержание СКК и их дальнейший статус.



Дифференцировка СКК

Созревание LT-HSC \Rightarrow в ST-HSC \Rightarrow в MPP (не менее 3-х стадий) -

мультипотентные клетки.

Общий миелоидный и общий лимфоидный предшественники – **олигопотентные** клетки – их способность к дифференцировке ограничена миелоидным и лимфоидным рядом.

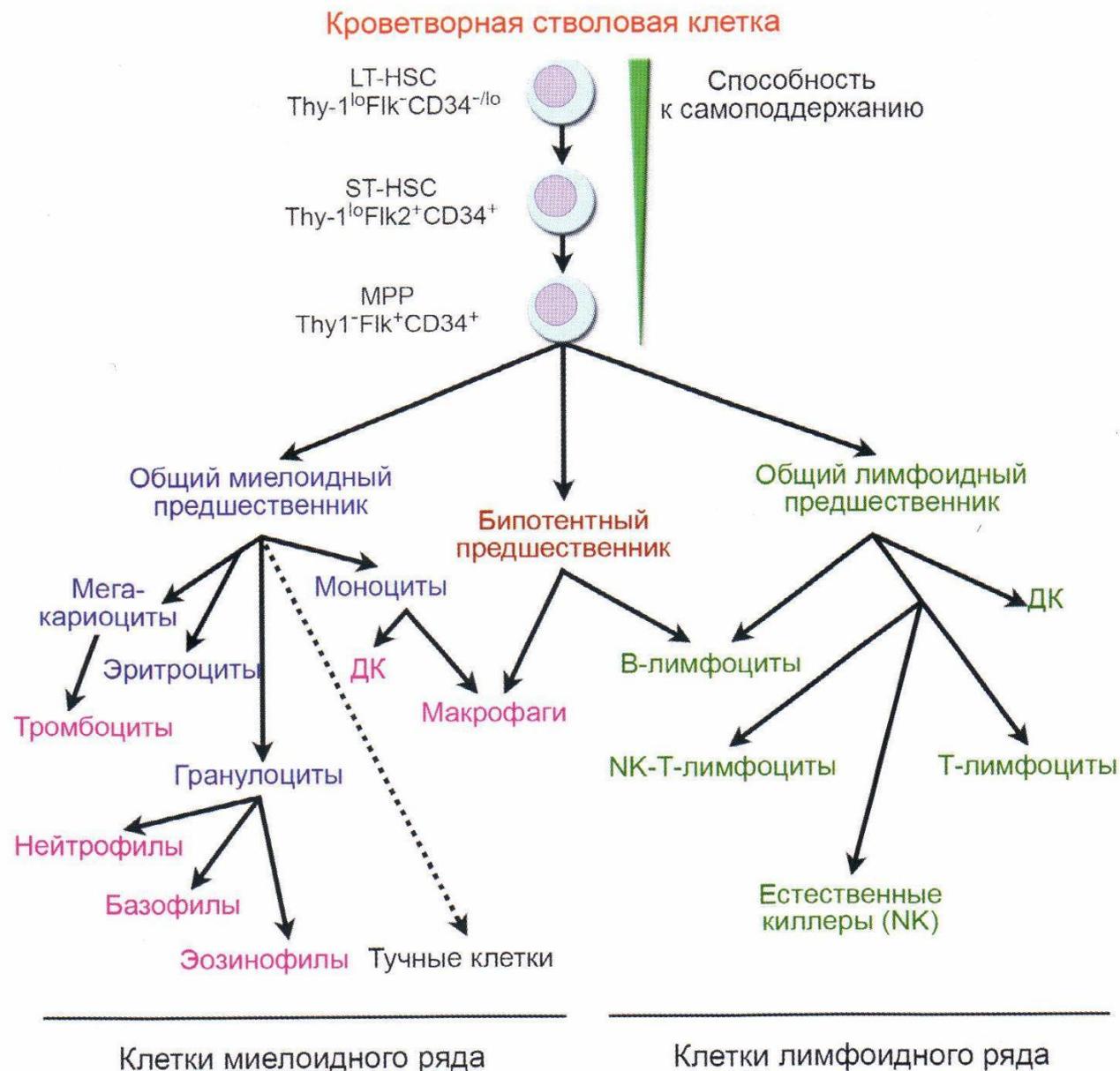
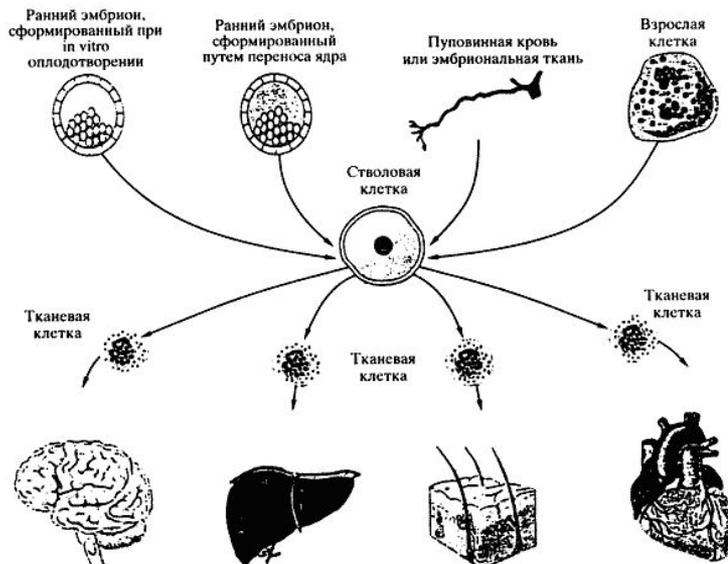


Рис. 2.3. Схема дифференцировки кроветворных стволовых клеток в зрелые клеточные формы миелоидного и лимфоидного рядов (M. Kondo и др., 2003; в модификации).

Пояснения в тексте. ДК — дендритные клетки

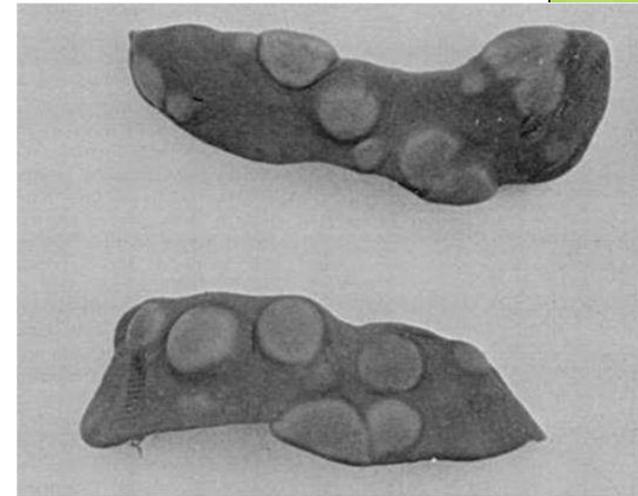
□ Пластичность СКК

- Клетки-предшественники по мере созревания и дифференцировки в отдельных случаях могут образовывать необычные для них клеточные формы – обладают свойством *пластичности* или *трансдифференцировки* (метаплазия или линейное переключение), пр. костномозговые СКК в клетки сердечной и скелетной мышц, ЦНС, печени, эпителия кишечника, кожи, легких, почки и др.
- Ряд авторов (М.Кucia и др., 2004) считают, что тканеспецифичные СКК – в костном мозгу, а тканеконмитированные – циркулируют в крови и, конкурируя за тканеспецифические ниши, заселяют их – поддерживают пул клеток в крови, необходимый определенным тканям при экстренной ситуации.
- Отсюда, большие перспективы лечебного применения СКК в медицинской и ветеринарной практике

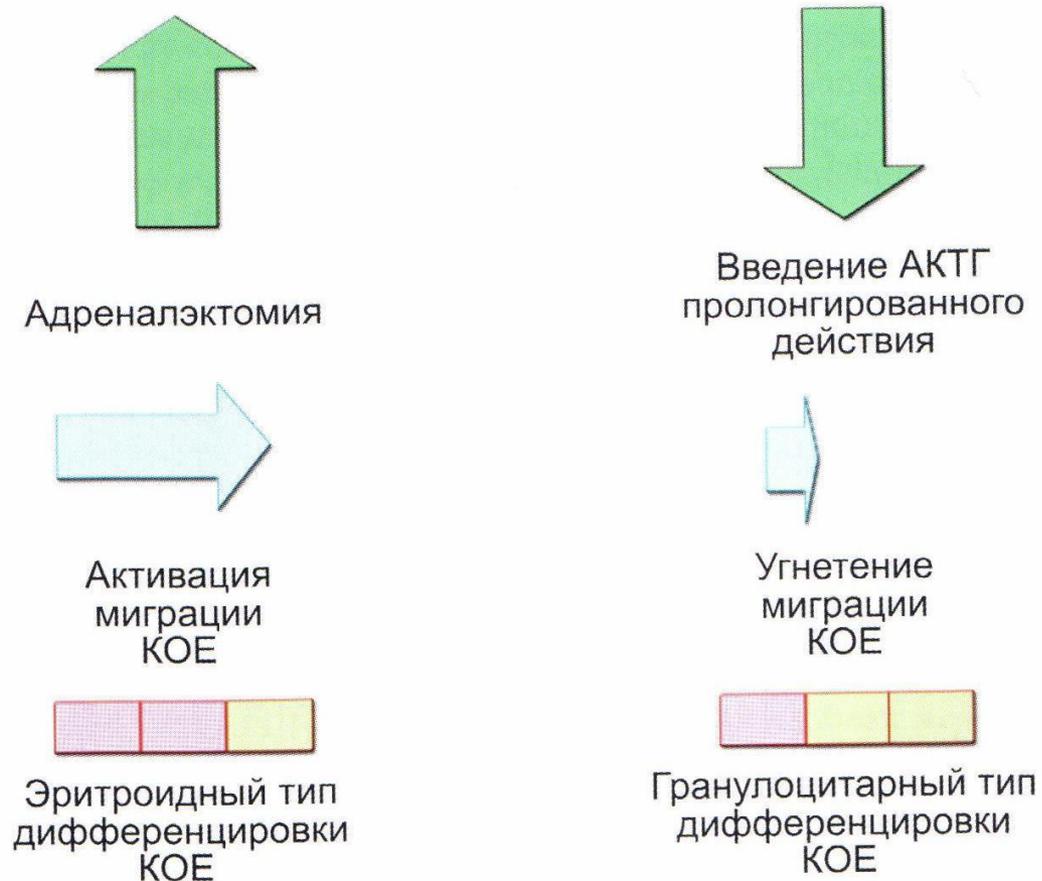


Культивирование СКК.

- Клетки **КОЕс - селезеночные колониобразующие единицы** – выявленные в костном мозгу, селезенке, периферической крови интактных животных, через 8-10 дней после переноса летально облученным мышам они формируют, в результате пролиферации и дифференцировки, макроскопически видимые колонии эритроидного (42-55%), гранулоцитарного (14-24%), мегакариоцитарного (18-21%) и смешанного (16-21%) типов (эритроидный + гранулоцитарный, эритроидный + мегакариоцитарный, гранулоцитарный + мегакариоцитарный, эритроидный + гранулоцитарный + мегакариоцитарный), каждая из которых состоит из 1 млн клеток (1 млн КОЕс образует 100 колоний).
- У сублетально облученных мышей колонии образуются из неповрежденных облучением СКК.
- Каждая колония представляет собой клон клеток от одной предшественницы, высокая пролиферативная активность, мигрируют, циркулируют, способны к самоподдержанию, при пересадке клеток одной колонии – образуются колонии трех гистологических типов, полипотентны, репопулируют (обживают) кроветворные и лимфоидные ткани, проявляют защитные свойства и обеспечивают клеточную основу для реакций клеточного и гуморального иммунитета.



□ Регуляция функций СКК



Функции размножения и дифференцировки, миграции и рециркуляции СКК находятся под контролем гипофиз-адреналовой системы и под совместным контролем тимуса и лимфоцитов: Т-дифференцирующих и В-хелперов (выработка цитокинов – эритропоэтин, интерлейкины и др.).

Рис. 2.4. Гормональная зависимость процессов миграции и дифференцировки кроветворных стволовых клеток