

ТЕМНИКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА
К.М.Н., ДОЦЕНТ
ЛЕКЦИЯ №3

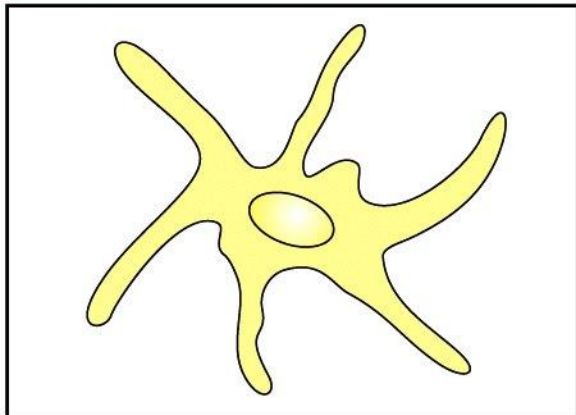
Основные вопросы:

- 1.Основные популяции лимфоцитов**
- 2.Т-клетки. Функции, фенотип клеток и субпопуляции.**
- 3.В-клетки. Функции, фенотип клеток и субпопуляции**
- 4.Цитокины адаптивного иммунитета. Основные свойства.**

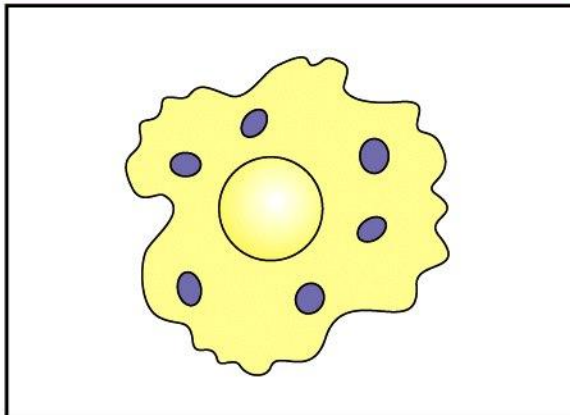
2019 г

повторяемОсновные АПК

Dendritic cell



Macrophage



B lymphocyte

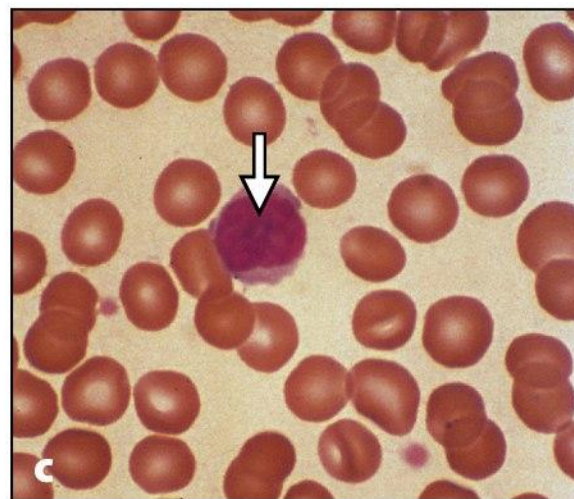
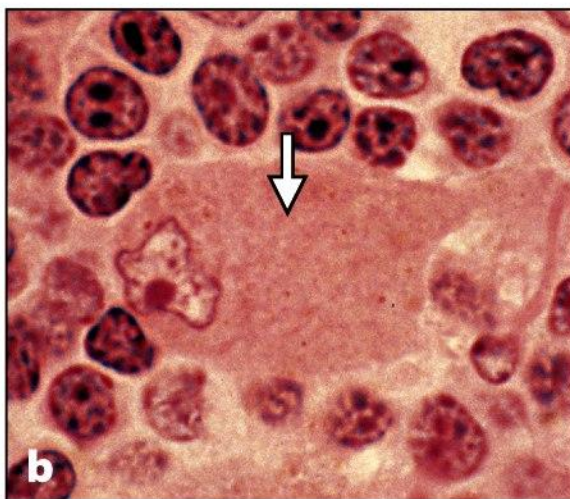
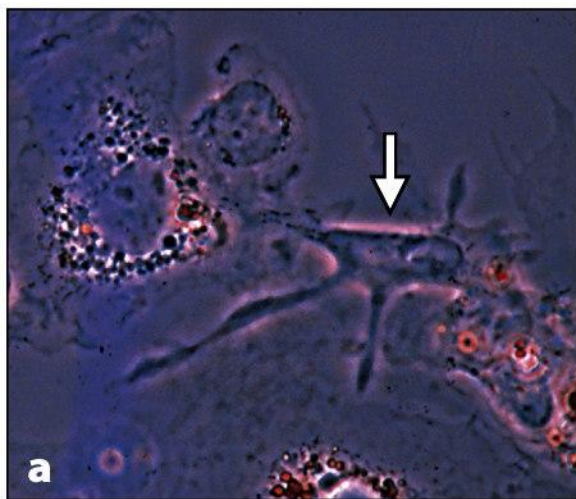
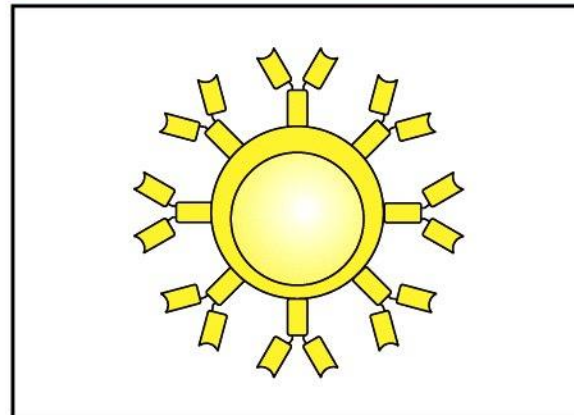


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ ЛИМФОЦИТОВ

CD маркер	Определяемый тип клеток
CD 1	тимоциты; клетки Лангергарса
CD 2	Т-лимфоциты; NK-клетки
CD 3	зрелые Т-лимфоциты; рецептор для АГ на Т-Лц
CD 4	Т-хелперы; моноциты
CD 8	Т-супрессоры\киллеры; ЕК-клетки
CD 16	NK-клетки
CD 19	зрелые и незрелые В-лимфоциты
CD 20	зрелые В-лимфоциты

клеточные ФАКТОРЫ ПРИБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Т-ЛИМФОЦИТЫ

**дендритные
клетки**

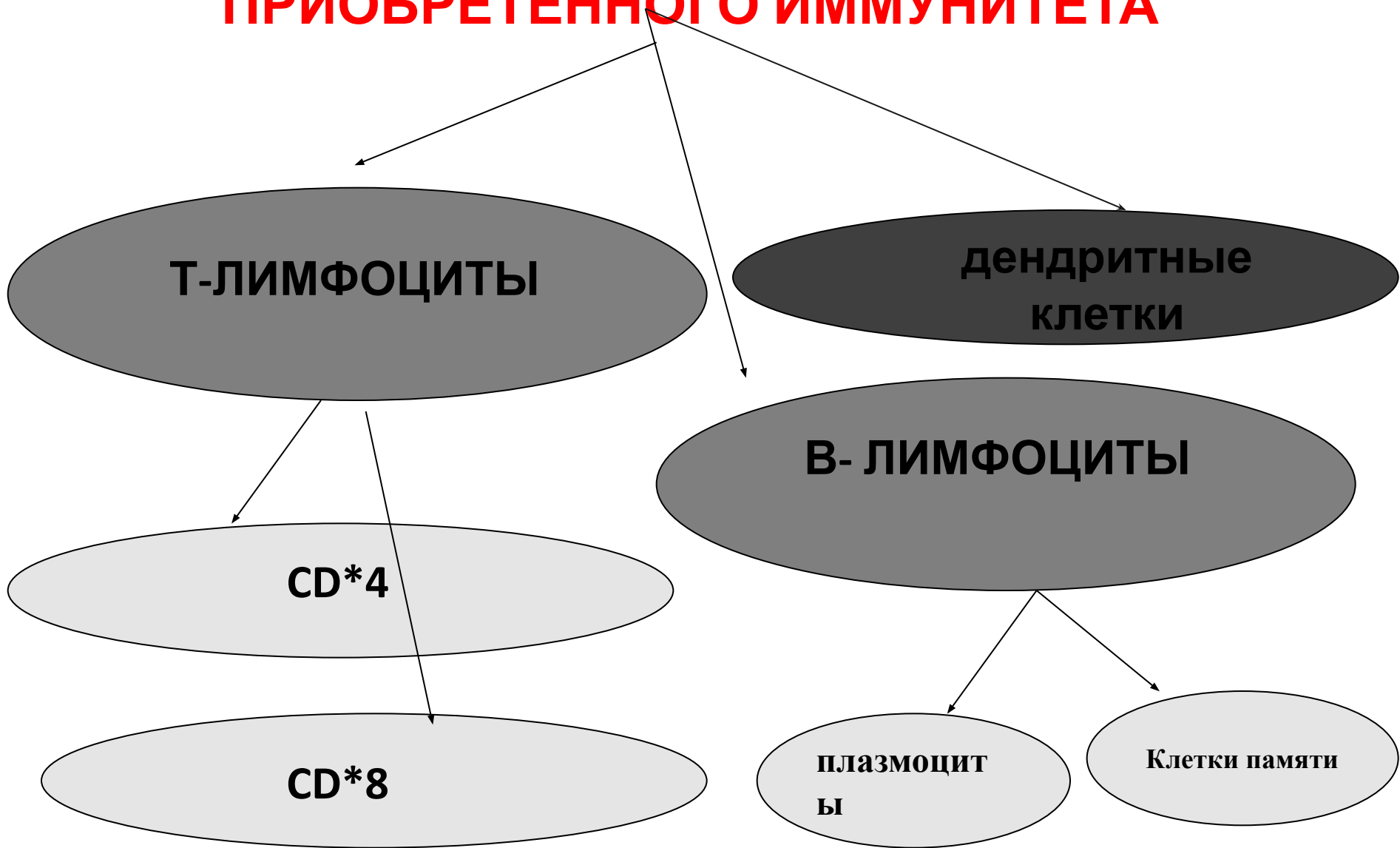
В- ЛИМФОЦИТЫ

CD*4

CD*8

**плазмоцит
ы**

Клетки памяти



Общие закономерности развития иммунокомпетентных клеток (ИКК)

АнтигенНезависимая дифференцировка

- Лейкоциты всех типов происходят от единой костномозговой полипотентной стволовой кроветворной клетки, популяция которой является самоподдерживающейся.
- Направление дифференцировки стволовых клеток (*выбор профессии клеткой*) определяется специфическим микроокружением их в очагах костномозгового кроветворения и продукцией специфических индукторов дифференцировки (цитокины).

В-лимфоциты весь цикл дифференцировки до зрелых В-клеток проходят в костном мозге (КМ)

Т-лимфоциты на стадии пре-Т-лимфоцитов мигрируют из КМ по кровотоку в тимус, в котором заканчивается их дифференцировка с образованием всех клеточных форм зрелых Т-клеток.

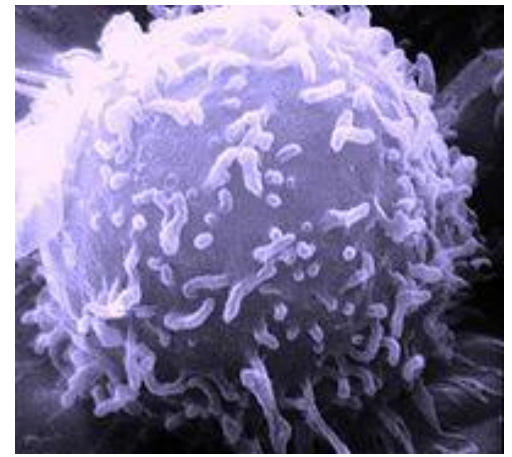
Цель дифференцировки : удалить большинство клонов лимфоцитов, имеющих детерминанты (реагирующим) к/на антигенам собственного организма (исход решает контакт с ДК, экспрессирующей эти антигены на своей поверхности). Таким способом контролируется основной механизм толерантности к клеточным антигенам своего организма.

- ***После созревания ИКК выходят в кровоток, по которому моноциты и гранулоциты мигрируют в ткани, а лимфоциты направляются во***

Общие закономерности развития иммунокомпетентных клеток (ИКК)

Антигензависимая дифференцировка

- Во вторичных лимфоидных органах - Т- и В-лимфоциты впервые контактируют с чужеродными для организма антигенами. Происходит отбор клеток имеющих рецептор к данному антигену....
- После контакта происходит размножение клонов Т- и В-клеток, специфичных к данному антигену, и дифференцировка большей части клеток этих клонов в конечные эффекторные короткоживущие клетки (Т-эффекторы и плазматические клетки из В-лимфоцитов).
- Часть Т- и В-лимфоцитов образует основу иммунологической памяти. Эти клетки частично мигрируют в другие вторичные лимфоидные органы, в результате чего постоянно рециркулируют лимфоциты-эффекторы и продуценты АТ, специфичных к антигену (вторичный иммунный ответ).



Т-лимфоциты

Т- лимфоциты – сложная по составу группа клеток.

На их долю приходится 75% всей популяции лимфоцитов.

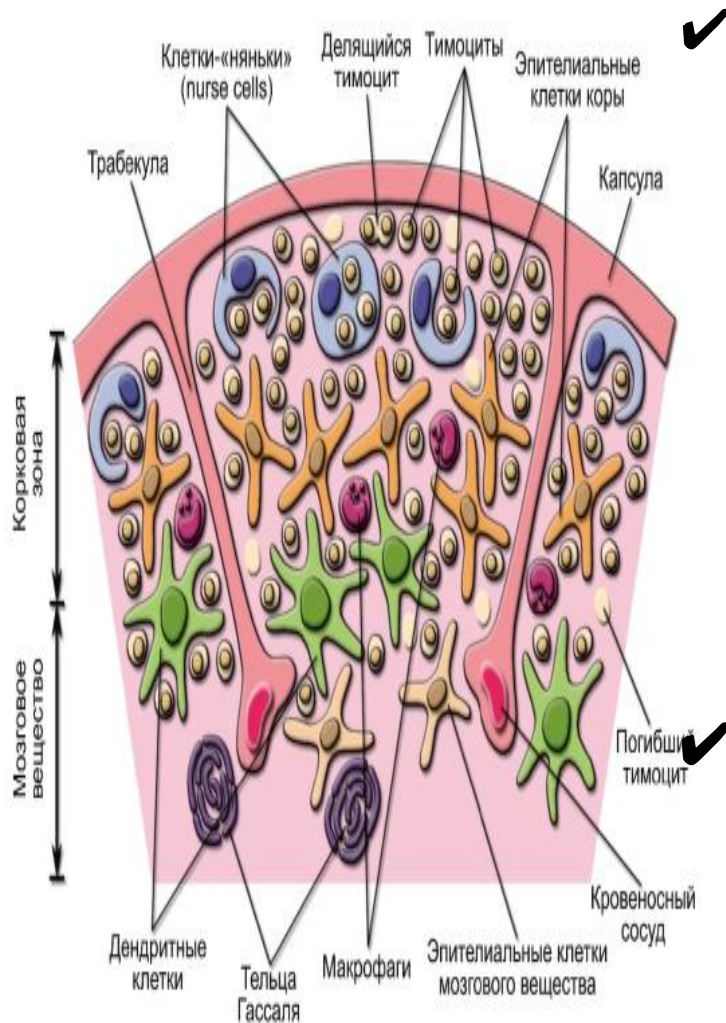
Продолжительность жизни – несколько месяцев или лет.

T- лимфоциты

Функции T- лимфоцитов :

- распознают процессированный и представленный на поверхности антиген-представляющих клеток (АПК) антиген.**
- отвечают за клеточный иммунитет, иммунные реакции клеточного типа.**
- отдельные субпопуляции (Th фолликулярные) помогают В-лимфоцитам реагировать на T-зависимые антигены выработкой антител.**

Морфология тимуса



✓ В тимусе (*thymus*) проходит лимфопоэз значительной части Т-лимфоцитов. В каждой доле тимуса выделяют 2 зоны: по периферии - корковая (*cortex*), в центре - мозговая (*medulla*). Объём органа заполнен эпителиальным каркасом (**эпителий**), в котором располагаются **тимоциты** (незрелые Т-лимфоциты тимуса), **ДК** и **макрофаги**. ДК расположены преимущественно в зоне, переходной между корковой и мозговой.

• **Эпителиальные клетки** своими отростками обхватывают тимоциты, поэтому их называют «*nurse cells*» (клетки-«няньки»). Эти клетки не только поддерживают развивающиеся тимоциты, но также продуцируют цитокины и молекулы хоминга.

Роль гуморальных и клеточных факторов тимуса

- Звездчатые эпителиальные клетки (клетки-няньки): секретируют растворимые тимические (или тимусные) гормоны — тимопоэтин, тимозин и другие, регулирующие процессы роста, созревания и дифференцировки Т-клеток и функциональную активность зрелых клеток иммунной системы.
- Взаимодействие со стромой тимуса дает возможность клеткам претерпевать клональную селекцию и созревать.
- Но более 90% тимоцитов погибают так и не выйдя из тимуса!!!!

Тимороциты: Гидрофильная разновидность всех клеток крови является единая стволовая клетка костного мозга.

Образование и созревание иммунокомпетентных клеток осуществляется в центральных органах иммунитета (Т- лимфоциты- в тимусе).

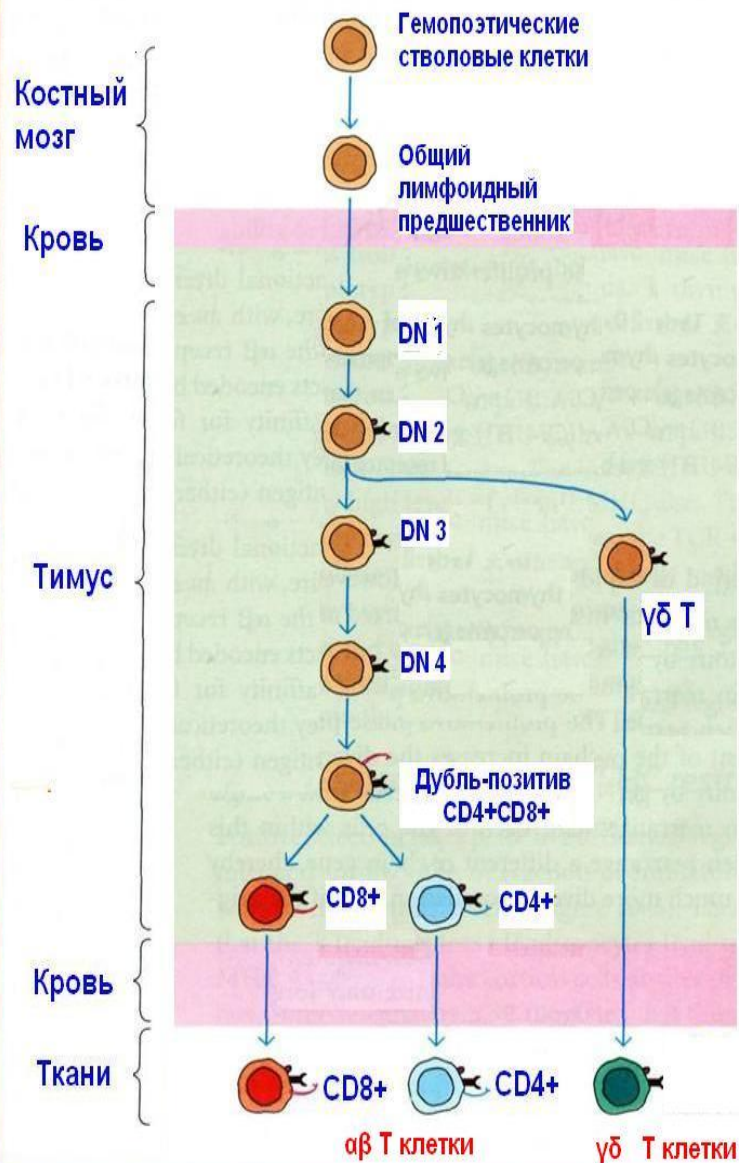
Клетки- предшественники Т- лимфоцитов попадают в тимус, где пре- Т- клетки (тимоциты) созревают, пролиферируют и проходят дифференцировку на отдельные субклассы в результате воздействия гормоноподобных полипептидных факторов, секретируемых эпителиальными клетками тимуса .

При дифференцировке Т- лимфоциты приобретают определенный набор мембранных CD- маркеров, по которым разделяются на функциональные субпопуляции.

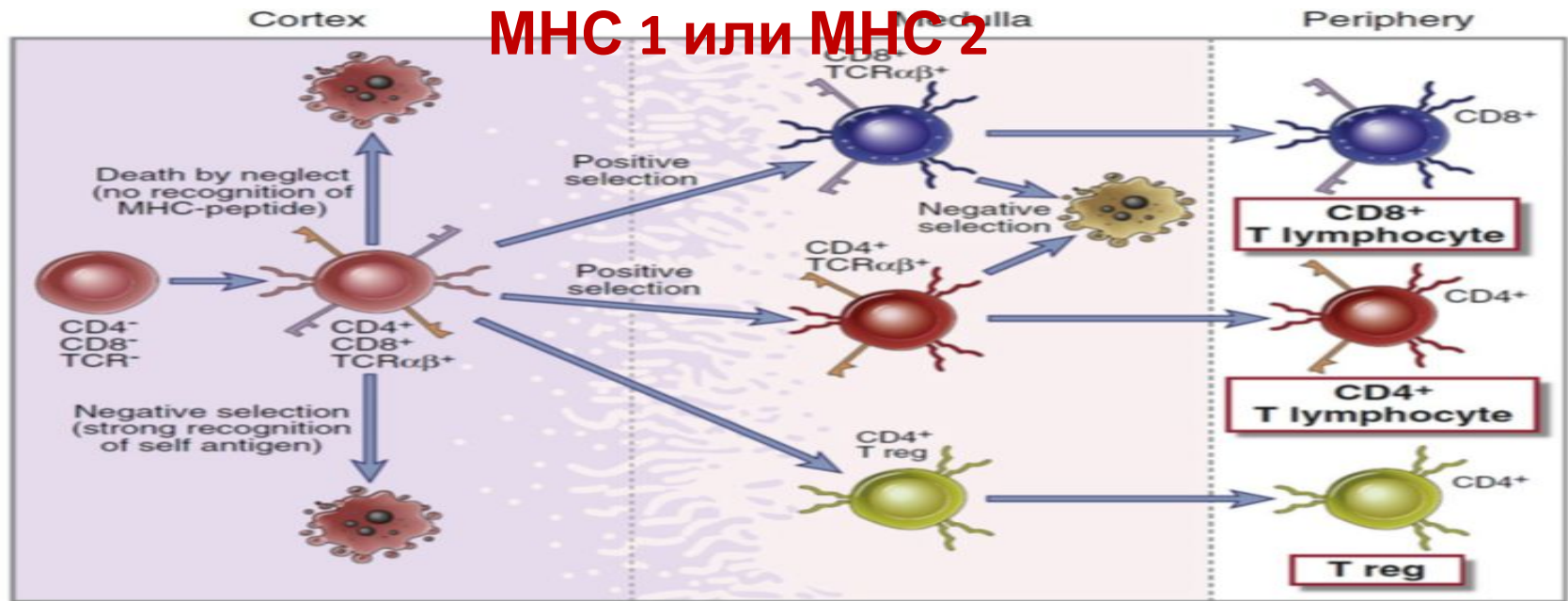
Взаимодействие со стромой тимуса дает возможность клеткам претерпевать клональную селекцию и созревать.

Но более 90% тимоцитов погибают так и не выйдя из тимуса!!!!

Развитие Т клеток в тимусе



**Развитие Т-клетки(выбор ею субпопуляции)
зависит от типа распознавания (контакта ее TCR с)
МНС 1 или МНС 2**



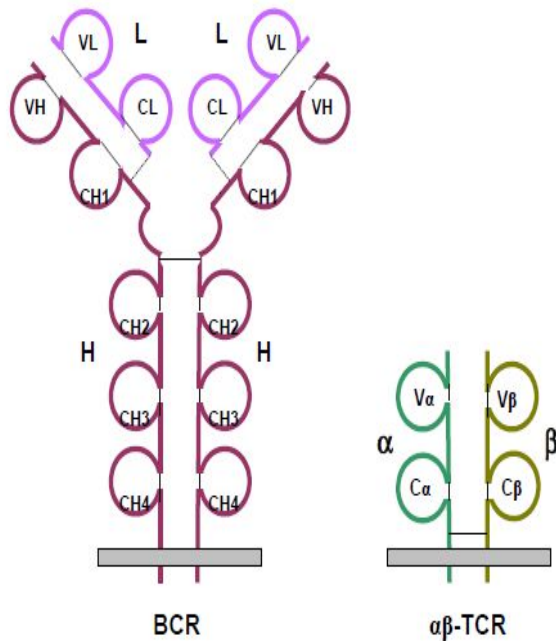
ular and molecular immunology / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S.Pillai / 8th edition / 2015

В зависимости от того какую молекулу АГ+МНС1 или МНС2 «узнает» Т-лимфоцит (его TCR) он дифференцируется в хелпер или киллер. Это происходит на этапе АнтигенНезависимой дифференцировки.

Рецепторы Т-лимфоцита

Антигенраспознающие участки рецепторов В лимфоцитов (BCR) и рецепторов Т-лимфоцитов (TCR)

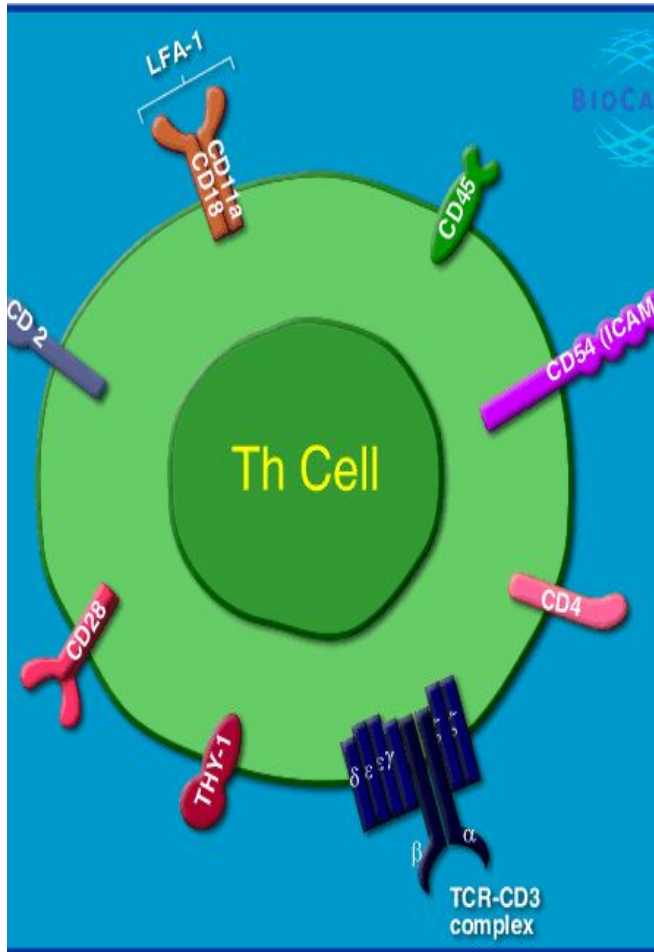
Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов (схема иммуноглобулиновых доменов)



Антиген-
распознающие
участки рецепторов
как Т, так и В-
лимфоцитов
образованы
вариабельными (V) –
участками:

- у Т-лимфоцита (TCR) – это V-зоны $\alpha\beta$ (реже $\gamma\delta$) цепей,
- у В-лимфоцита (BCR) – это V-зоны легких (L) и тяжелых (H) цепей.

Основные рецепторы на примере Т-хелпера



1. Существует два типа **TCR- Т- клеточн. рецептор**, каждый из которых присутствует на разных типах Т-лимфоцитов.
 - *TCR1* - гамма и дельта цепи характерен для «ранних» клеток в онтогенезе.
 - *TCR2* состоит из альфа- и бета-цепей, они совместно обуславливают распознавание специфичности антигена. У всех иммунокомпетентных Т-лимф. антигенный рецептор прочно связан в комплекс с **адапторной молекулой CD3**.
 - **Взаимодействие Т клеточного рецептора (TCR) и CD3 с рецептором МНС класса 1 или 2 определяет характер и реализацию иммунного ответа.**
2. **CD2 - молекула адгезии** присутствует на поверхности практически всех зрелых Т-лимфоцитов . Он идентичен рецептору эритроцитов барана и обеспечивает образование розеток с ними (ранее использ. как методика определения Т-клеток)
3. **CD28-** Костимулирующие молекулы экспрессируются на активированных лимфоцитах .
4. **CD4-** корецептор (доп. рецептор) для связи с МНС – 2 на АПК.

Популяции лимфоцитов

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты

Тимус

Т-хелперы, Th0
(наивные) CD4+

Т цитотоксические
CD8+

Контакт с
антигеном

Th1

T- reg

Th2

Th-fn

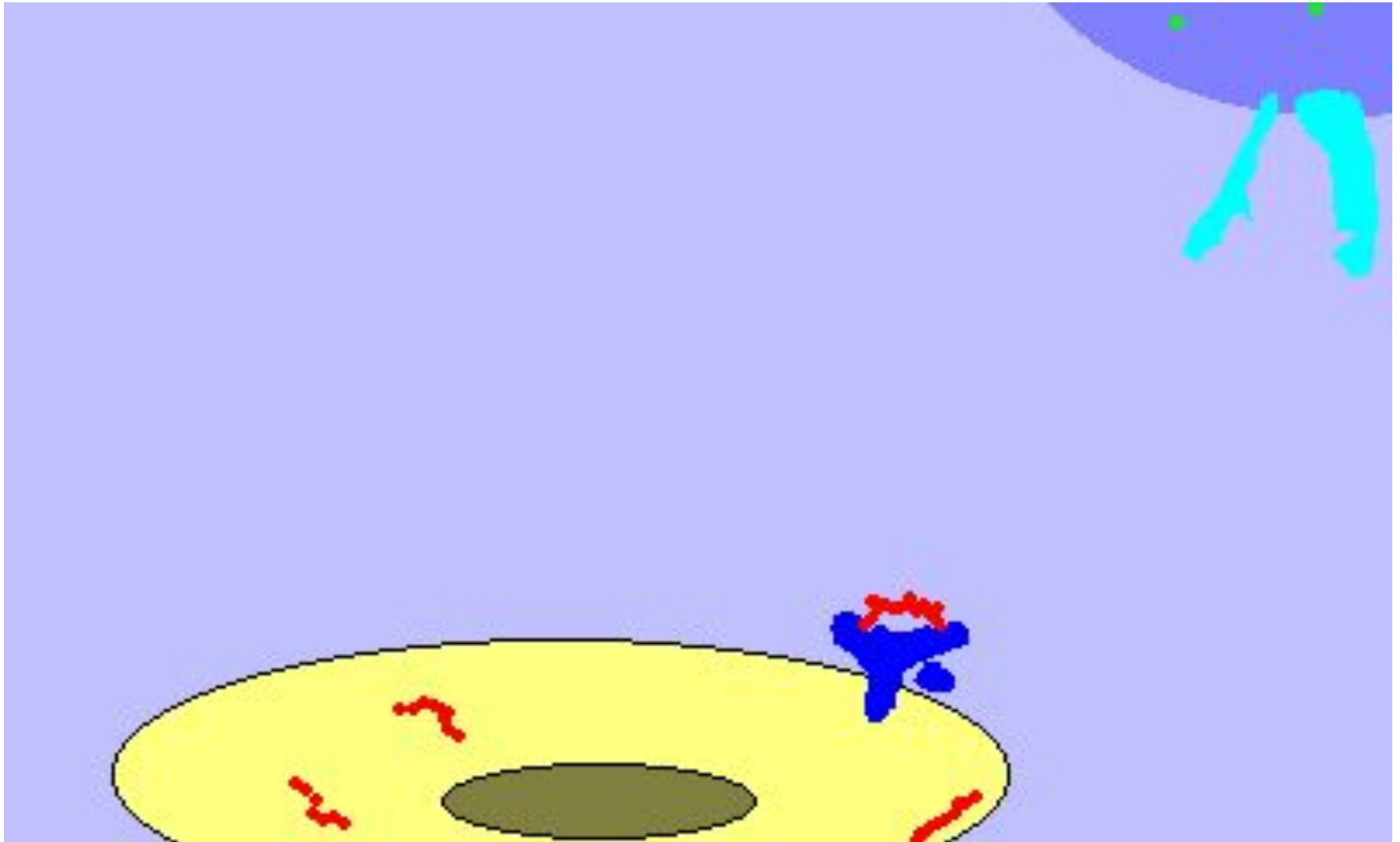
**Т-цитотоксические
Т-киллеры
(CTL или CD8+)**

Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ЛИМФ.

(кратко)

- Поверхностный маркер – CD3 (сигнальный комплекс, связанный с TCR), CD8 (рецептор к MHC I).
- Происхождение – из клеток-предшественников в тимусе.
- Выделяемые цитокины- медиаторы – IL-2, TNF- α , IFN- γ
- Роль в иммунном ответе – уничтожение вирус-инфицированных клеток и анализ клеток собственного организма на предмет - генетической чужеродности (клетки трансплантата, опухолевые)
- устранение клетки- мишени (АТ-зависимая цитотоксичность или апоптоз индуцированный перфорин и гранзим-атакой или ферментативное повреждение мишеней – перфорин, гранзимы. Так же цитотоксический Т лимфоцит может экспрессировать Fas-лиганд. При связывании Fas- рецептора с Fas-лигандом в клетку-мишень идет сигнал, активирующий в ней каспазы, что приводит к апоптозу

Т-киллер атакует клетку, на поверхности которой экспрессирован ассоциированный с МНС-I антиген, к которому комплементарен Т-клеточный рецептор киллера



Т-хелперы и их роль в иммунном ответе

Th0-лимфоциты (наивные)

- Поверхностный маркер – CD3, CD4 (рецептор к МНС II)
- Происхождение – из клеток-предшественников в тимусе
- Основные цитокины – IL-2, IL-4, IFN- γ
- Роль в иммунном ответе – первичное распознавание антигена и превращение в Th1, Th2 или другие субпопуляции хелперов.

Т-хелперы CD4+

- В зависимости от характера и презентации антигена (кто презентировал - макрофаги, В-клетки и др.) хелперы трансформируются в различные субпопуляции (например TH1 и TH2 или TH фолликулярные)
- Происходит «направление» наивного хелпера на ОПРЕДЕЛЕННЫЙ путь иммунного ответа с выработкой ОПРЕДЕЛЕННЫХ ЦИТОКИНОВ!!!
- *ЦЕЛЬ: создать оптимальный для данного патогена тип иммунного ответа (целью же!!!!иммунного ответа является элиминация патогена из организма).*

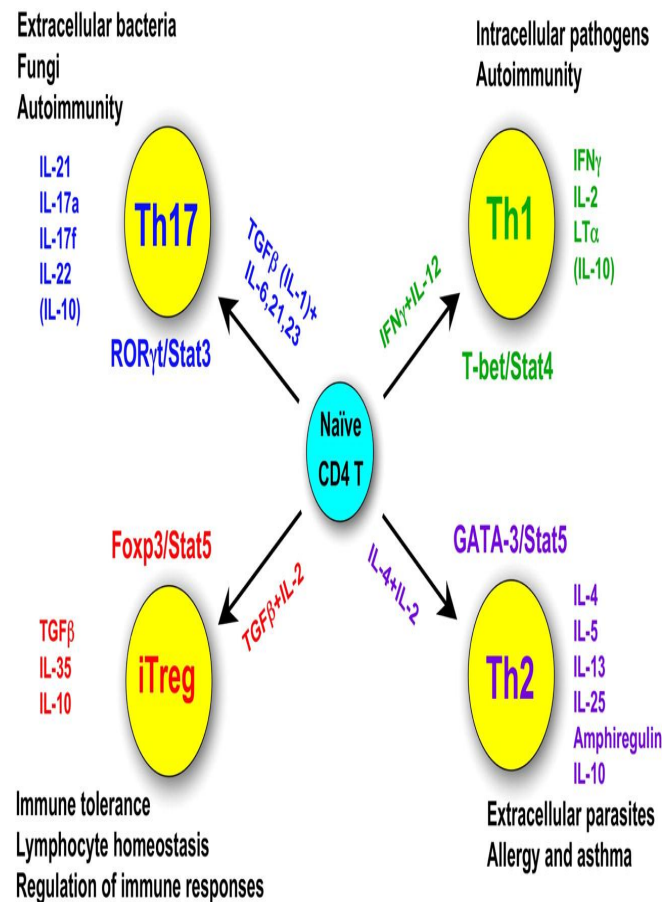
Сегодня по профилю продуцируемых цитокинов выделяют следующие субпопуляции CD 4+ лимфоцитов:

- Th1 – клеточный тип с участием макрофагов и Т-лимфоцитов (гранулема
 - при туберкулезе)
- Th2 – аллергический тип ответа с участием гистамина и простагландинов
- Th 17 – нейтрофильное воспаление
- Tfn (фолликулярные Т хелперы)- классический гуморальный ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Парадигма о Т-хелперах до 2012 года

Парадигма о Т-хелперах с 1986 до 2012 года

Роберт Коффман и Тимоти Моссмен впервые в 1986 году описали деление CD4+ Т-клеток, основанное на производстве разных цитокинов на 2 функциональные субпопуляции, названные Т-хелперами 1 и 2 типа



Публикация : CD4 T cells: fates, functions, and faults

Jinfang Zhu¹ and William E. Paul¹

[September 1, 2008; Blood: 112](#)

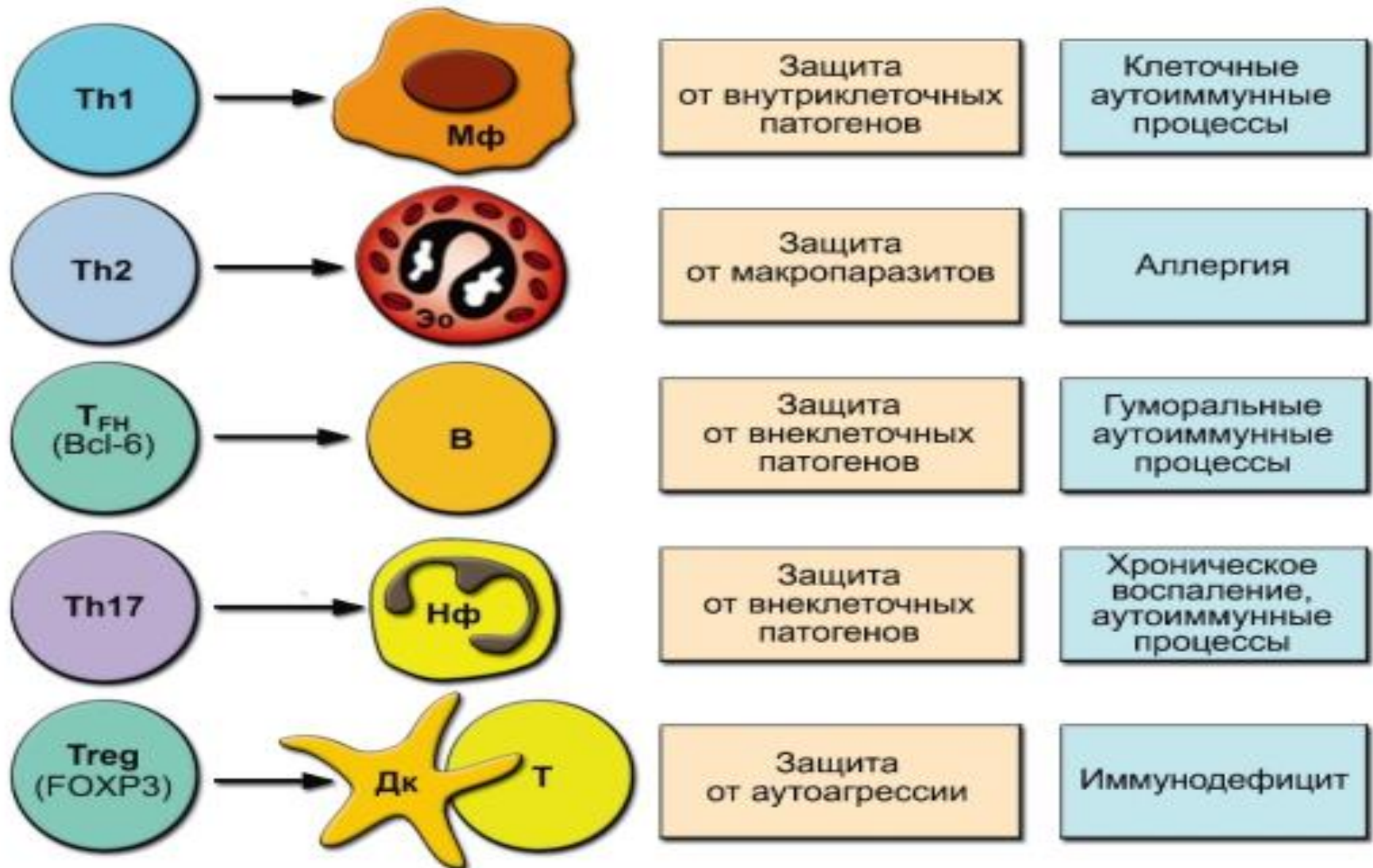
Парадигма о Т-хелперах после 2012 года

Активация разных эффекторных клеток цитокинами разных субпопуляций Т-хелперов:

ЗАЩИТА

/

ПАТОЛОГИЯ



Т-лимфоциты-участники адаптивного (антигенспецифического) ответа

Тип клеток	Функция клеток	Продукт
<u>Т- хелперы</u> Th-1 (CD4+)	Активация макрофагов Реакция ГЗТ Активация Т киллеров	IL-2, IFN-γ , TNF-β,
<u>Т- хелперы</u> Th-2 (CD4+)	Активация эозинофилов ответ на гельминты и простейших - эозинофильное воспаление Аллергическое воспаление	IL-4 , IL-5 привлекает и активирует эозинофилы , IL-10
<u>Т- хелперы</u> Th-fn (CD4+)	Усиление продукции антител В клетками	IL-21
<u>Т- хелперы</u> Th-17 (CD4+)	Инициация и усиление воспаления	IL-17 , IL-21 , IL-22
<u>Т-регуляторы</u> T-reg (CD4+CD25+ <i>foxP3</i>)	Выключение гуморального и клеточного ответов <u>Предотвращение аутоиммунного процесса.</u>	Супрессорные факторы, в том числе TGF-β
<u>Т- киллеры</u> (CD8+)	Убийство своих зараженных клеток. Усиление экспрессии HLA. Активация NK клеток.	Fas-L, IFN-γ, Перфорины Гранзимы

Дополнительный материал-
вне рамок курса

Другие субпопуляции Т-хелперов
(материал не входит в рамки программы курса- дополнительно)

Th17

Если в микроокружении наивного Т хелпера присутствуют ИЛ-1 β и ИЛ-23, то образуются Т – лимфоциты-хелперы, синтезирующие ИЛ-17.

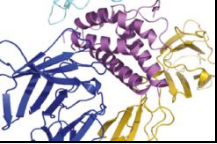
Th17 участвуют в развитии нейтрофильного воспаления на внеклеточные патогены, в том числе, в противогрибковом ответе, а также в развитии аутоиммунных процессов.

Th fn (T-follicular helper)

CD 4+ fn выполняют хелперную функцию в отношении В лимфоцитов.

Локализуются в В-клеточных фолликулах.

Вырабатывают хелперный цитокин ИЛ-21, стимулирующий через рецептор к ИЛ-21 на В-лимфоцитах, их активацию и дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие антитела.



Functions of T_H17 cells

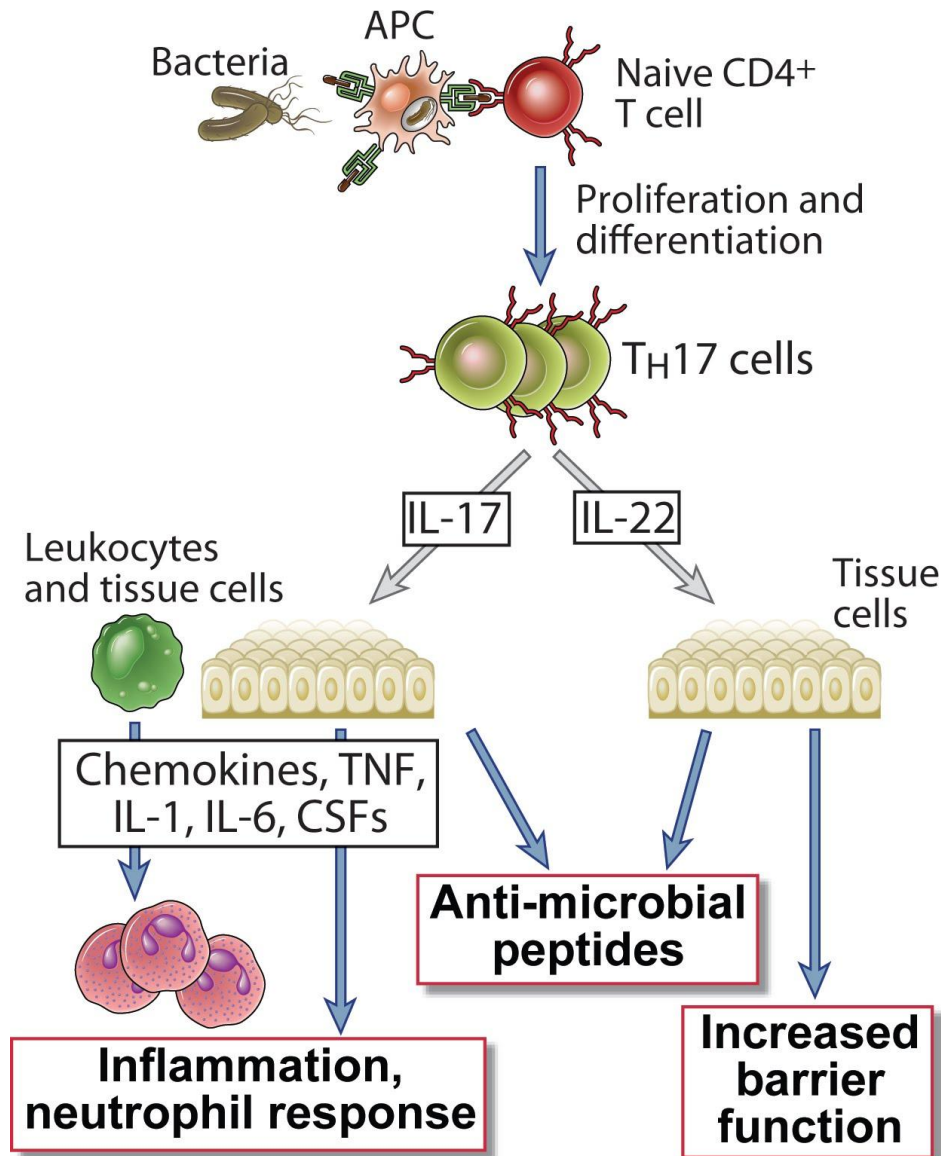


Fig. 10-10

Субпопуляции Т-хелперов: регуляторные клетки - Т reg (CD4+CD25+FOXP3 клетки) «Т- реги» или Т-супрессоры

Эти клетки способны подавлять активность АПК и практически все типы адаптивного иммунного ответа путем синтеза противовоспалительных цитокинов и с помощью прямого клеточного контакта.

Основные цитокины: Противовоспалительные цитокины Т reg - ИЛ-10 и ТГФβ (трансформирующий ростовой фактор бета)

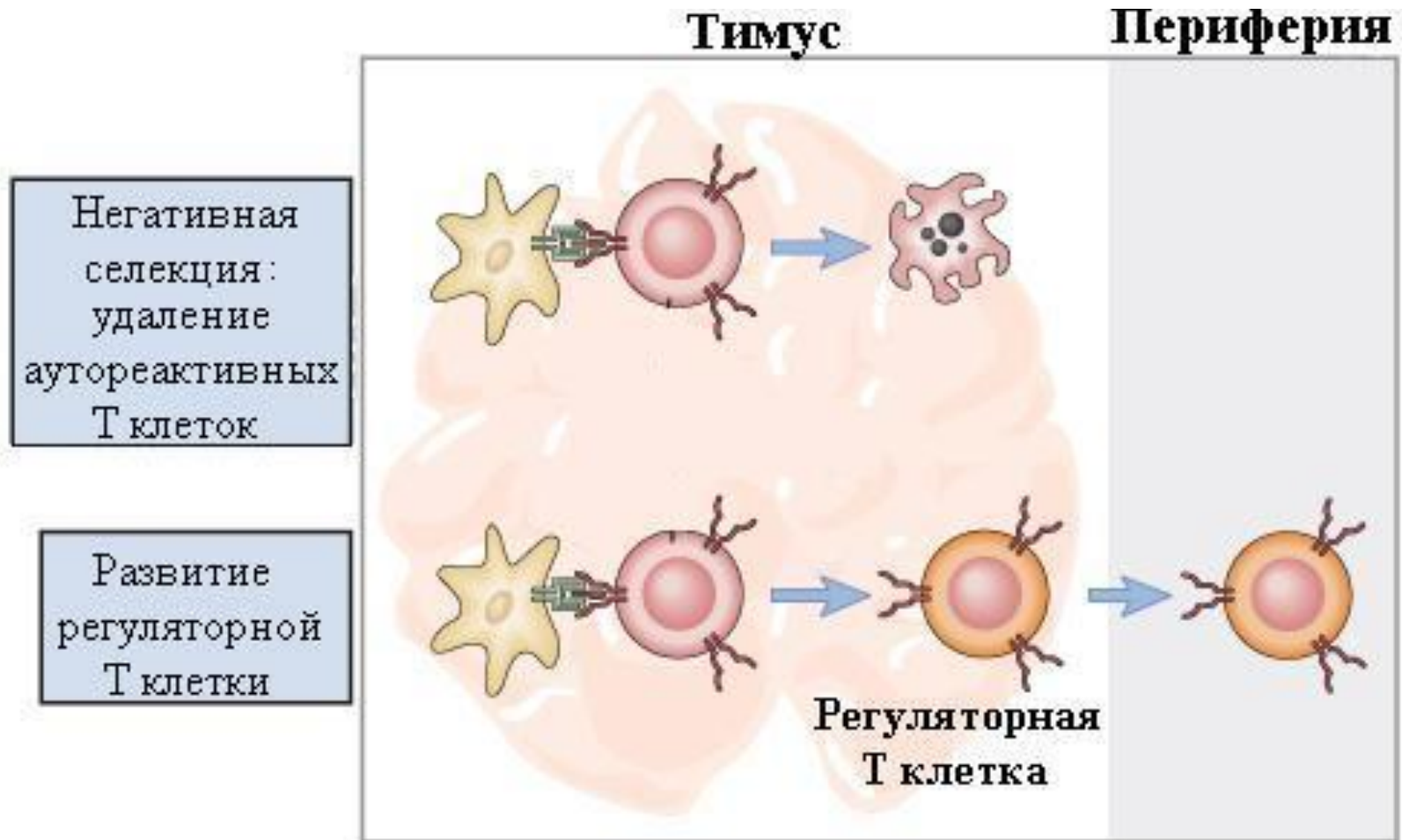
Их задача: супрессировать функции Th, блокировать аутоиммунную патологию, обеспечивая доминантную иммунологическую толерантность к собственным антигенам. Молекула Foxp3 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов.

Нормальная иммунная система эндогенно продуцирует в качестве нормальной субпопуляции CD4+ Тклетки, высоко специализированные на супрессорных функциях. СУЩЕСТВУЮТ естественные Treg-клетки и часть Treg клеток индуцируются из наивных Тклеток после их встречи с антигеном на периферии (адаптивные Tregклетки)

Дефицит или дисфункция этих клеток могут стать причинами аутоиммунных заболеваний, однако благоприятствуют выработке противоопухолевого иммунитета и могут препятствовать установлению трансплантационной толерантности.

Развитие натуральной регуляторной Т-клетки в тимусе

(Treg:CD4+CD25+FOXP3)



Окончание дополнительного
материала

Иммунологическая память. Субпопуляции клеток памяти

Иммунологическая память. Субпопуляции клеток памяти

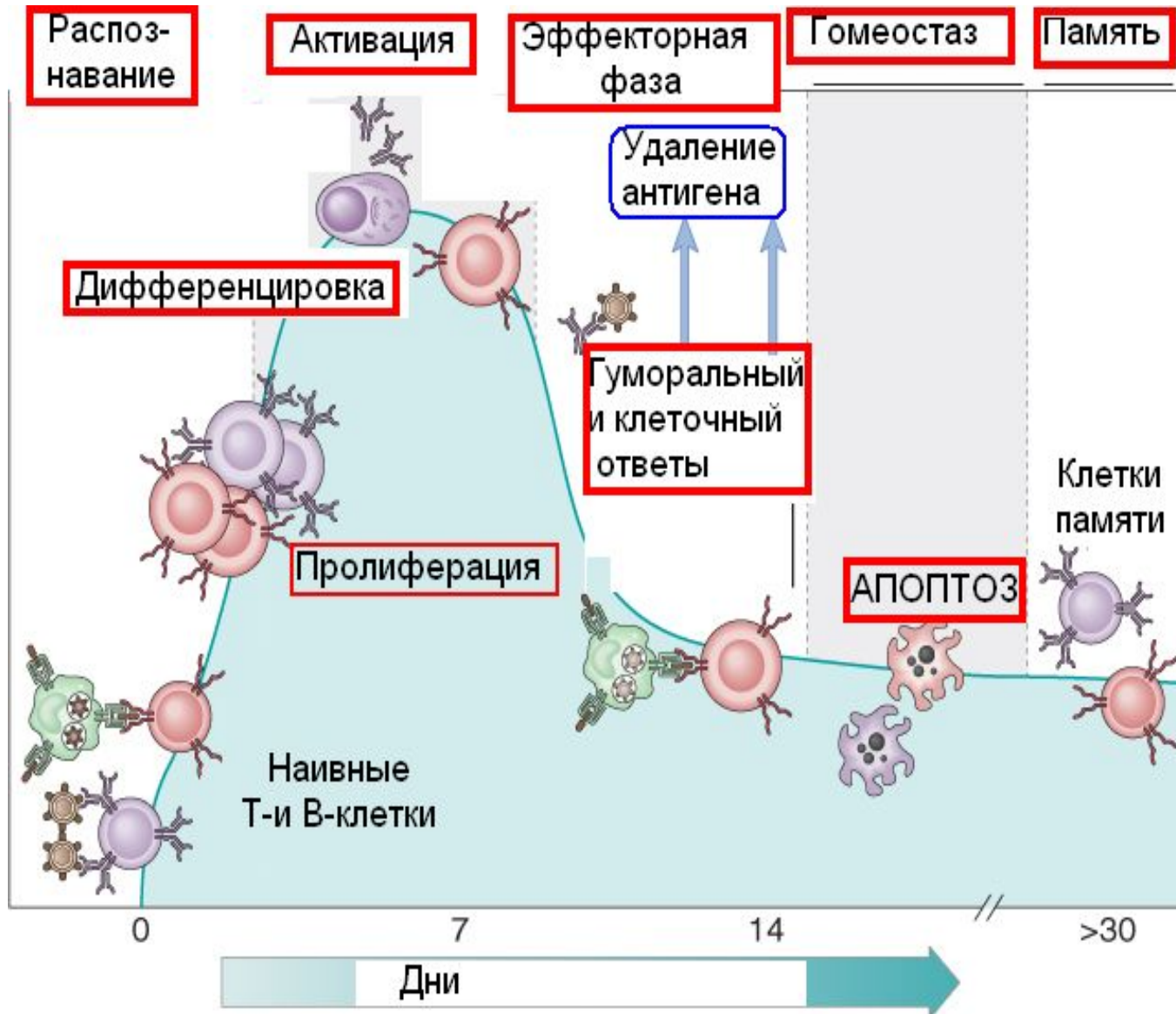
Иммунологическая память –

феномен более раннего и более сильного иммунного ответа организма -хозяина при повторном контакте с антигеном.

Благодаря клеткам памяти вторичный иммунный развивается так быстро и так мощно, что патоген элиминируется практически без клинических проявлений.

Биологический смысл иммунологической памяти-обеспечение продуктивной защиты организма при реинфекции, предотвращение развития заболевания в ответ на повторное попадание антигена.

Этапы иммунного ответа



- **распознавание антигена**
 - клональная экспансия Т- и В-лимфоцитов.
- дифференцировка эффекторных клеток
 - продукция антител
 - активация комплемента, активация фагоцитоза
- цитотоксичность
- **элиминация патогена**
- удаление ставших ненужными эффекторных клеток
- **сохранение клеток иммунологической памяти.**

Основные субпопуляции Т-клеток памяти в лимфоидной ткани локализируются Т клетки центральной памяти

Т клетки центральной
памяти экспрессируют
молекулы хемокинов

(CCR7)

и мигрируют в
лимфатические узлы.

Т клетки центральной
памяти способны к
быстрой активации в
ответ на повторное
проникновение в
организм антигена.

Постоянная
персистенция
антигенов при
хронических
инфекциях, опухолях и
аутоиммунных
заболеваниях снижает
число Т-клеток
центральной памяти.
Постепенно наступает
«истощение» пула Т
клеток центральной
памяти.

Основные субпопуляции Т-клеток памяти:

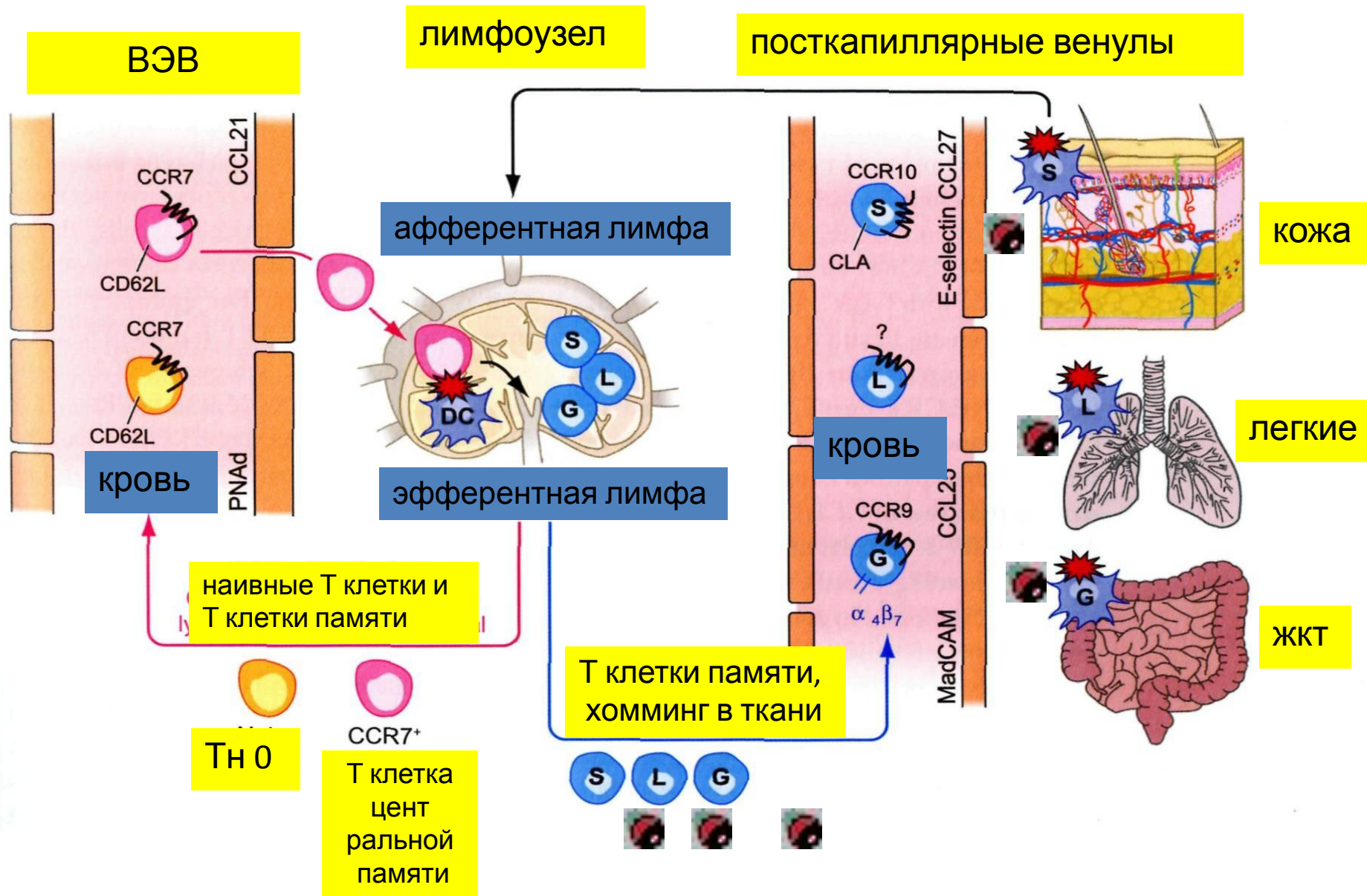
Т-клетки эффекторной памяти (T_{EM})

Т-клетки эффекторной памяти T_{EM} являются терминально дифференцированными клетками, которые постоянно рециркулируют в организме: через селезенку, кровь, в ткани и т.д. в «поисках» антигена.

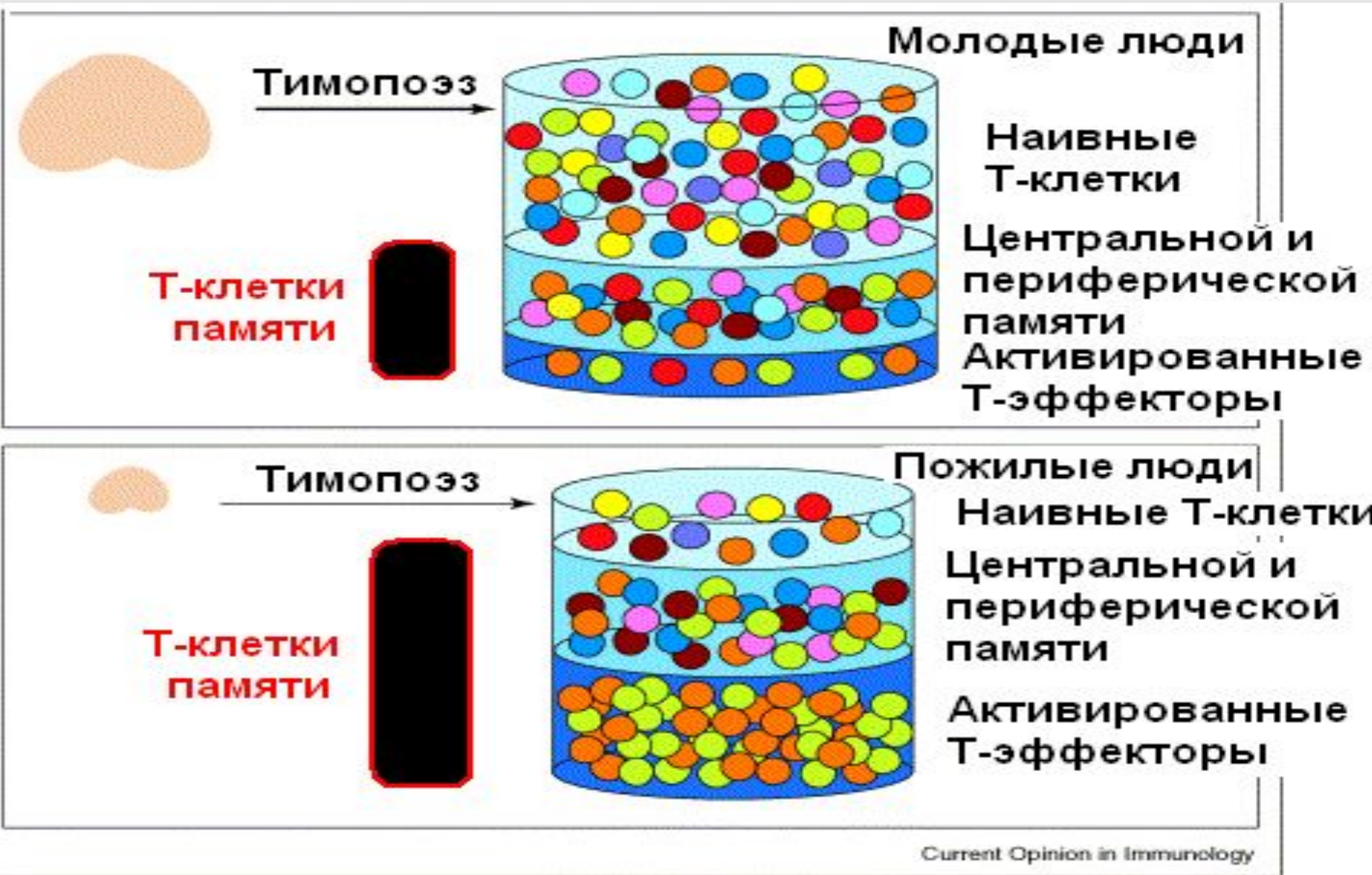
При аутоиммунных заболеваниях истощение пула T_{EM} не происходит.

T_{EM} у больных с аутоиммунными заболеваниями способствуют поддержанию хронического аутоиммунного воспаления.

Миграция Т-клеток памяти в ткани: кожу, легкие, кишечник



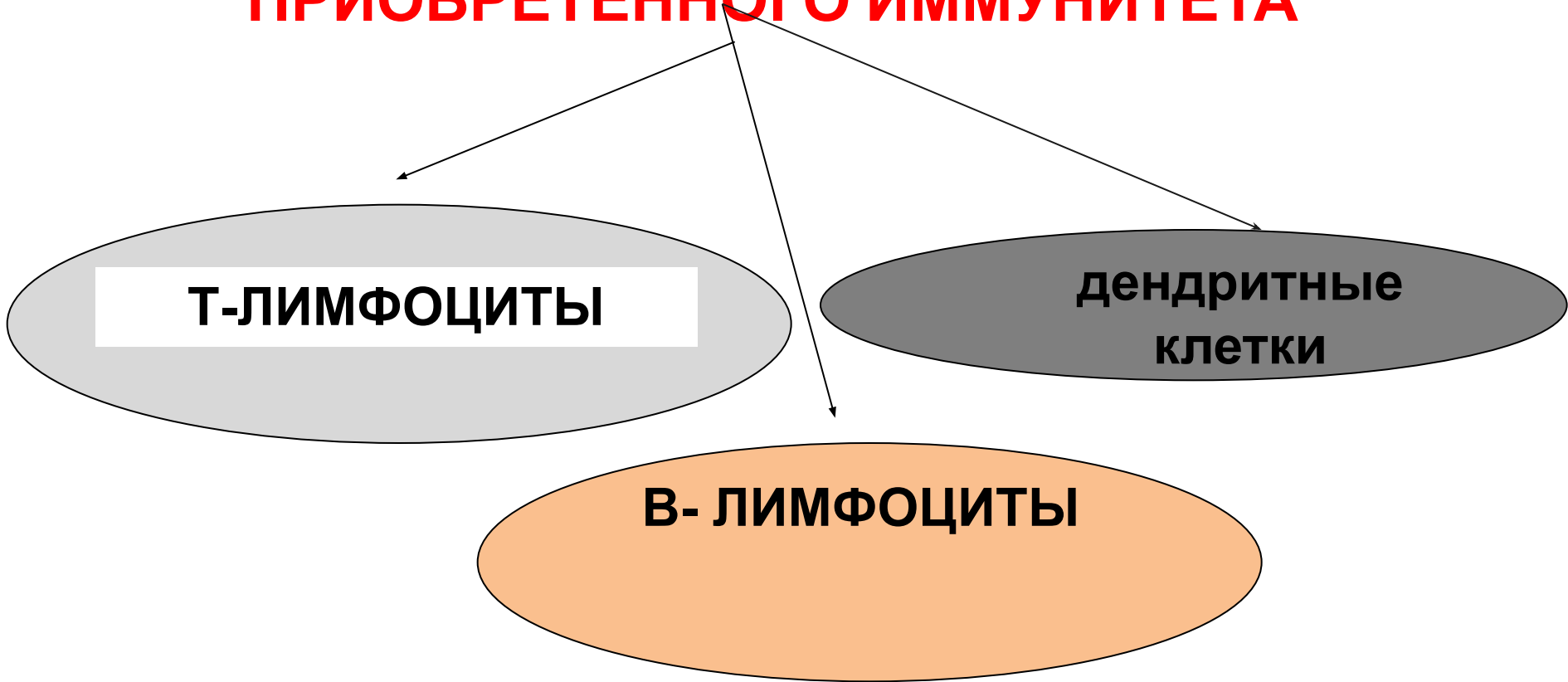
Число Т-клеток памяти в организме увеличивается с возрастом



Что способствует формированию долговременной памяти на патоген?

- Свойства самого антигена (иммуногенность), а также свойства иммунной системы организма.
 - Повторные воздействия патогена (заражение, циркуляция возбудителя в окружающей среде).
- Латентная инфекция в организме, например, в ЛОР – органах, урогенитальном тракте).
 - Длительное сохранение антигена в составе иммунных комплексов на дендритных клетках в фолликулах ЛУ.

ФАКТОРЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА



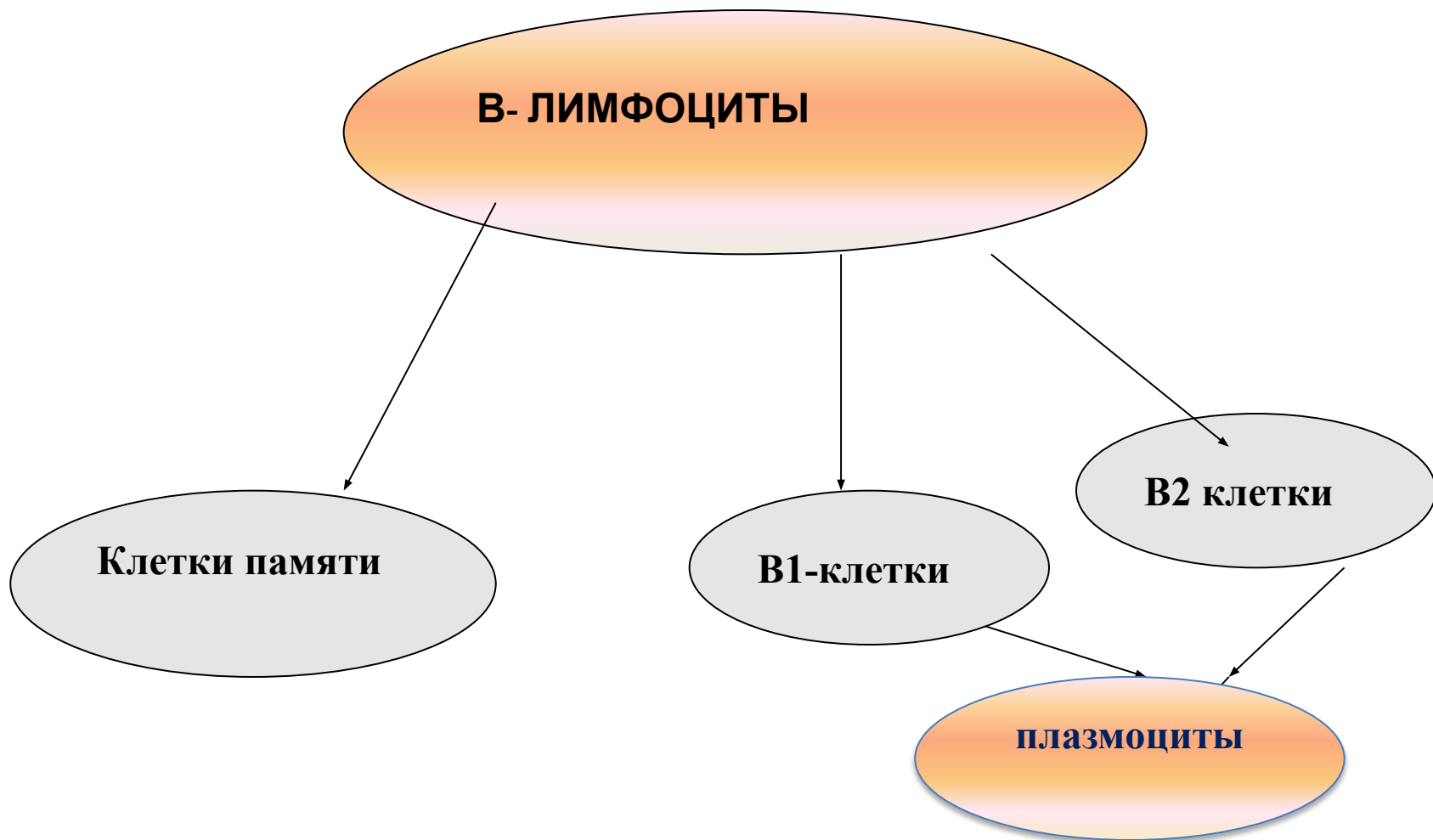
```
graph TD; A[ФАКТОРЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА] --> B(Т-ЛИМФОЦИТЫ); A --> C(дендритные клетки); A --> D(В- ЛИМФОЦИТЫ);
```

Т-ЛИМФОЦИТЫ

**дендритные
клетки**

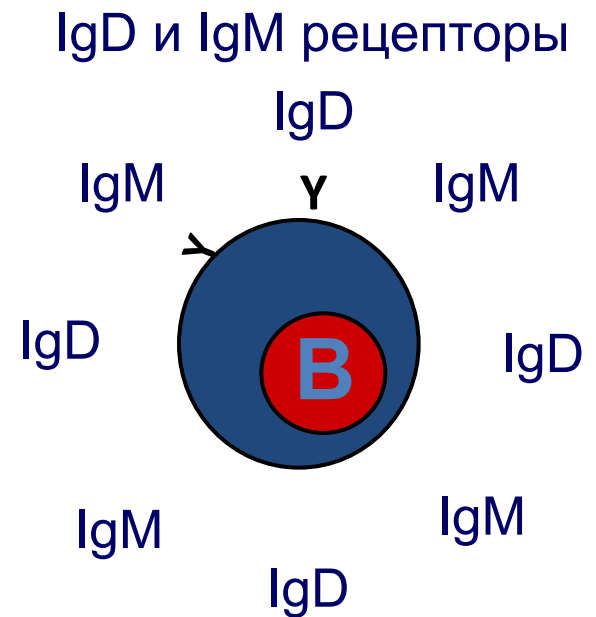
В- ЛИМФОЦИТЫ

клеточные ФАКТОРЫ ПРИБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА



В-лимфоциты (bursa fabricius)

клетки иммунной системы,
через которые реализуются
свойства гуморального
иммунного ответа
(не более 20 %).



Характеристика В-клеток:

функции:

- способность дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать антитела;
- выступать в роли антигенпредставляющих клеток (*только если Антиген нативный- растворимый*).
- **Растворимые антигены** - белки, полисахариды, липополисахариды.

Типы В-клеток

- В1-лимфоциты отвечают на Т независимые антигены (нативный или растворимый антиген), не нуждаются в помощи Т-клеток при синтезе антител, продуцируют антитела класса Ig M. Не образуют В-клеток памяти. Находятся в MALT.
- В2-лимфоциты отвечают только на Т зависимые антигены, продуцируют антитела различных классов только при участии Т-клеток хелперов, образуют В-клетки памяти.
- В-супрессоры - это категория незрелых В-лимфоцитов (пре-В), которые тормозят выработку антител, функции эффекторных Т-лимфоцитов. Основное местонахождение - костный мозг.

Рецепторы В-лимфоцитов

- узнающим антиген, является IgM/D рецептор.
- Это мономерный иммуноглобулин. Число молекул рецептора достигает 10 - 100тыс. на клетку.
- Рецепторы для Fc-фрагмента АТ,
- CD19, CD20, CD22 (участвуют в клеточной активации),
- рецепторы к компонентам комплемента C3b ,
- молекулы МНС классов I и II

Рецепторы *В-лимфоцитов*

- BCR
- CD19 - самый ранний маркер В-клеток, .
- CD20 - маркер В-клеток, характеризующий поздние сроки стадии дифференцировки.
- CD21 – рецептор для С3 компонента комплемента и вируса Эпштейна - Барр
- CD22 – маркер зрелых В-клеток
- !!! **CD40** – рецептор для взаимодействия В-клеток с Т-лимфоцитами (через лиганд CD40L), следствием чего является активация и дифференцировка в плазматические клетки (костимуляция)
- Антигены МНС II класса

В-клеточный распознающий рецептор (BCR)

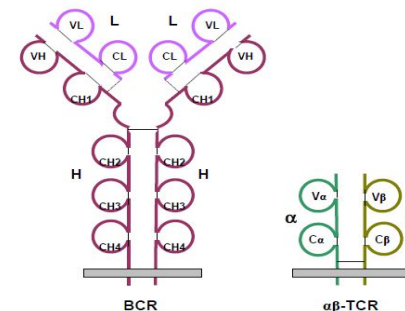
Состоит из мембранной формы Ig D или Ig M в комплексе с коререцепторными молекулами CD19 и CD20.

BCR обеспечивает:

- ✓ связывание с антигеном, активацию, пролиферацию и созреванию В-лимфоцитов (стимулирующие сигналы)
- ✓ Взаимодействие **BCR** В-клетки вместе с молекулами МНС II класса для заинтересованных Т-Хелперов.

- ❖ рецепторы равномерно располагаются на поверхности В-лимфоцитов;
- ❖ рецепторы обладают подвижностью и могут перемещаться по поверхности В-лимфоцита-поляризация рецептора
- ❖ Характеризуются высоким сродством к АГ (специфичность)

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов
(схема иммуноглобулиновых доменов)



Онтогенез В-лимфоцитов

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

Позже образование В-клеток в ней прекращается и далее происходит в костном мозге.

Различают:

□ антигеннезависимую

дифференцировку В-лимфоцитов
(костный мозг)

□ антигензависимую

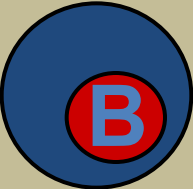
дифференцировку В-лимфоцитов
(периферические органы иммунной системы)

Плазмоцит

Плазматические клетки (“МАМы антител”)

- нет в кровотоке
- локализация – ЛУ, селезенка и лимфоидные образования в слизистых оболочках ЖКТ, респираторного тракта (МАЛТ И БАЛТ).
- Высокоспециализированные – 50% матричной РНК кодирует синтез Ig; развит ЭПР, что позволяет им синтезировать и секретировать везикулах несколько тысяч молекул Ig в секунду,
- короткая продолжительность жизни (в среднем 4-7 недель в ЛУ или селезенке, в экспериментах до 5 дней)
- Мембранных маркеров мало: CD 138, CXCR4 (CD 19 нет)

Сопоставление характеристик В-лимфоцита и плазматической клетки

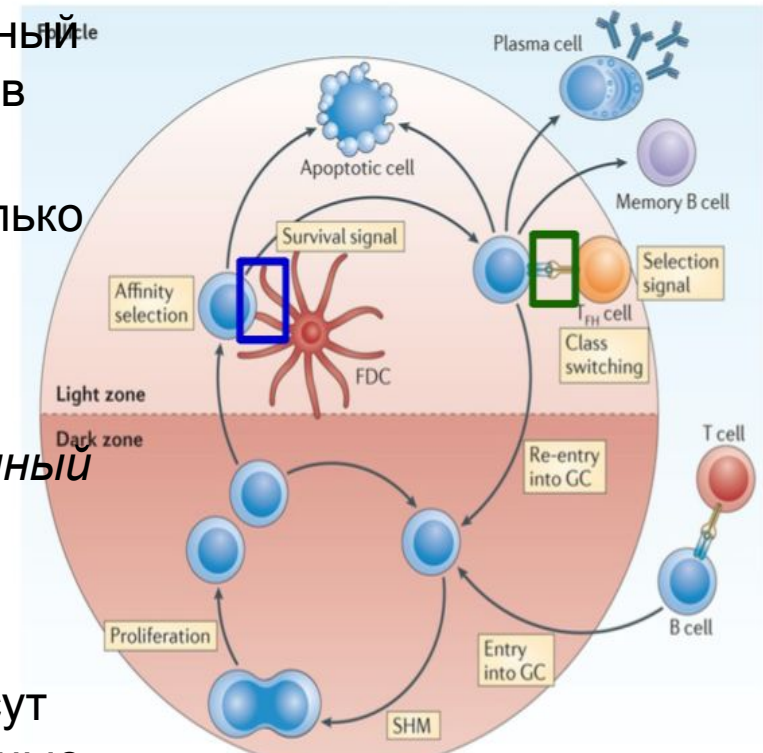
	уровень экспрессии			соматические мутации
	Ig	МНС II	Ig секреция	
 Зрелый В лимфоцит	Высокий	Да	нет	да
 Плазматическая клетка	низкий	нет	да	нет

Центр размножения ЛУ (зародышевые центры)

- Особая область в лимфатических узлах или селезенке, в которой обнаруживается интенсивная пролиферация (деление) и гибель (апоптоз) клеток.
- Большинство клеток в таком центре - это В-лимфоциты.
- Центры размножения являются местами *соматического гипермутирования* и *созревания аффинности АТ* в В-лимфоцитах, вызываемых антигеном.

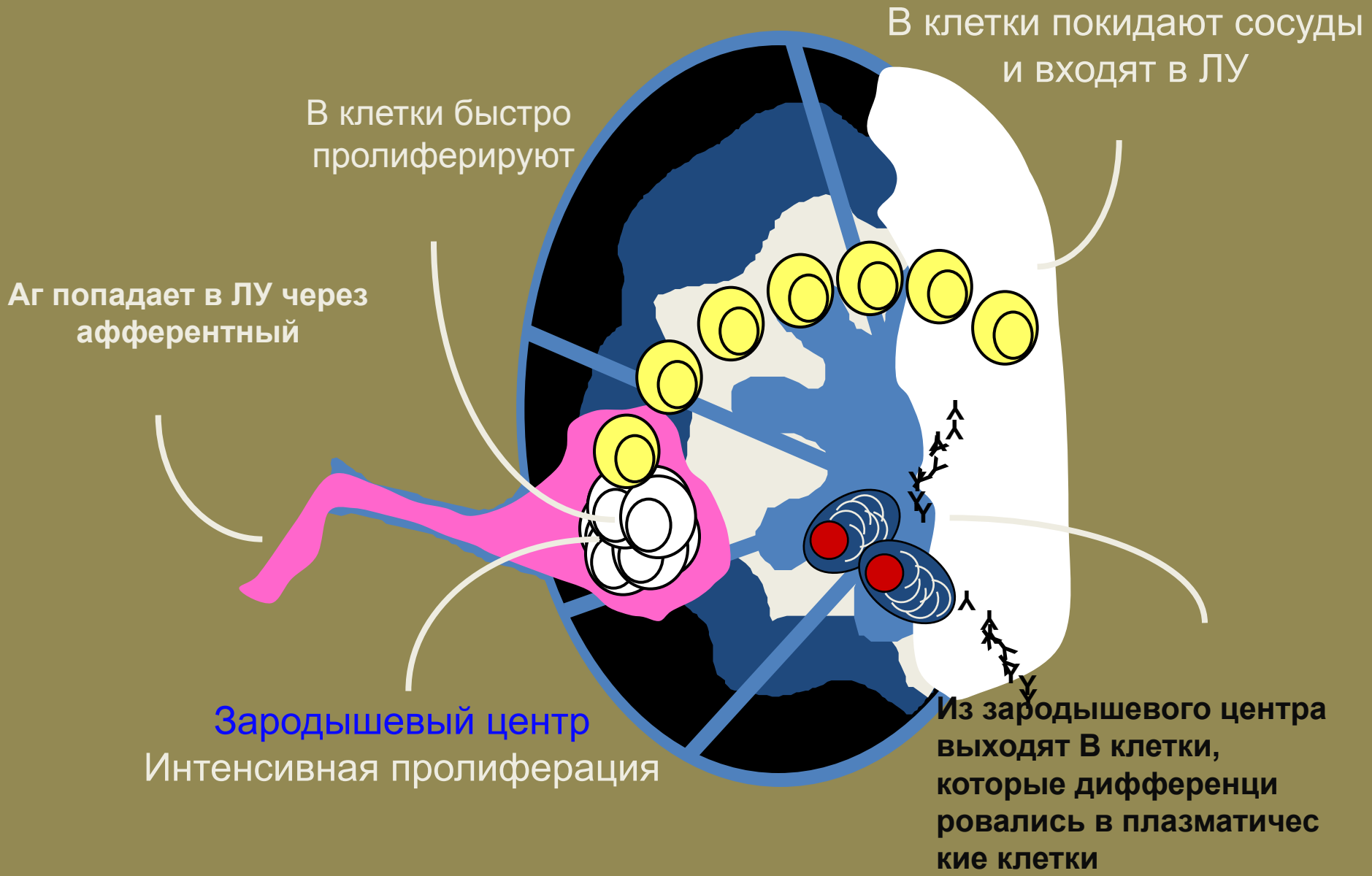
Зародышевые центры – ЗЦ (дифференцировка и селекция В-лимфоцитов)

- ТЕМНАЯ ЗОНА:
- В-л связавшие АГ и получившие дополнительный сигнал от Т-лимфоцитов хелперов мигрируют в ЗЦ.
- Превращение в В-бласты (на поверхности только Ig M)
- СВЕТЛАЯ ЗОНА: Прекращение деления и мутагенеза. В-центроциты.
- *Цель: отобрать В-клетки несущие В-клеточный рецептор с максимальным сродством к АГ*
каждому АГ соответствует свой РАСПОЗНАЮЩИЙ рецептор на клетке.
- Фолликулярные дендритные клетки (фДК) несут на своей поверхности различные фиксированные Аг или иммунные комплексы, количество их ограничено.
- Поэтому происходит «здоровая» конкуренция В-л за контакт с ДК- сигнал к выживанию (нет апоптоза).
- *Самые быстрые В-лимфоциты и*



**Дополнительный сигнал
повышающий
жизнеспособность В-
клетки взаимодействие ее
с
Т-фолликулярными
хелперами (ИЛ 21)**

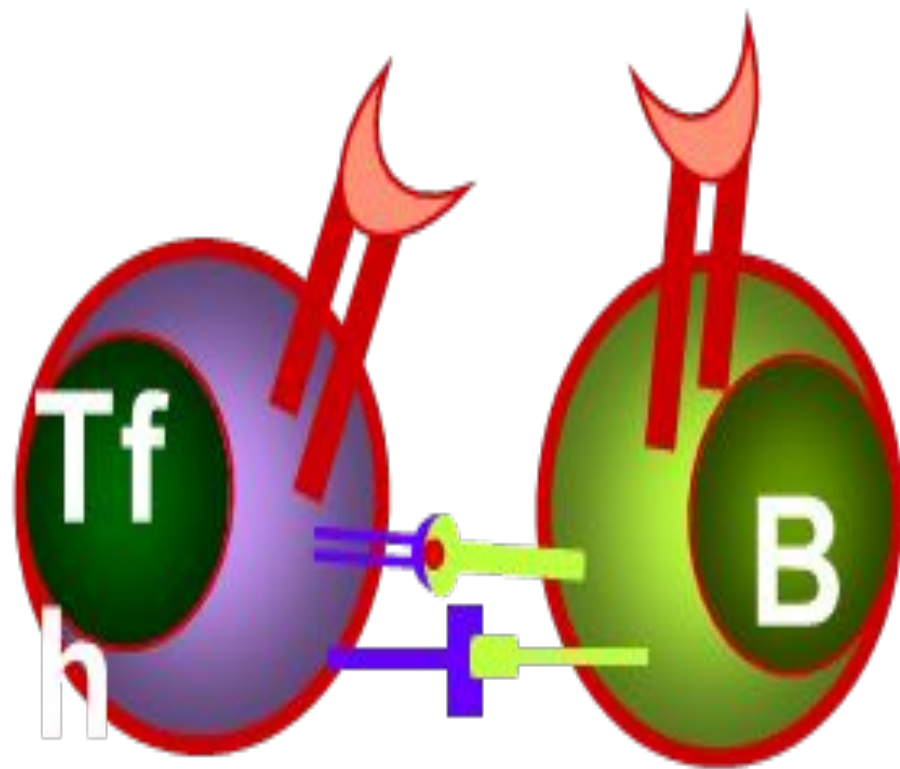
Рециркулирующие В – клетки встречаются со «ИСКОМЫМ» антигеном в лимфоузле



роль Tfh (фолликулярных Т хелперов)

На территории
лимфоидного фолликула в
ЛУ под контролем Tfh
происходит :

- 1) первичное
распознавание антигена;
- 2) селекция и выживание
В-клеток зародышевого
центра;
- 3) дифференцировка В-
клеток либо в
короткоживущие
плазматические клетки
либо в В-клетки памяти
зародышевых центров .



CD40L-CD40

Взаимодействие В-клеток с микроокружением

- **Итог: ОТБОР КЛЕТОК АНТИТЕЛОПРОДУЦЕНТОВ**
- 1. гибель клеток несущих низкоафинный рецептор ИГ или
- 2. выживание клеток несущих высокоафинный рецептор ИГ.

В результате контакта активированных В-лимфоцитов и Т-хелперов происходит дальнейшая дифференцировка В клеток в 2-х направлениях- превращение в:

- короткоживущие плазматические клетки (большинство клеток),
- или в
- долгоживущие клетки памяти – зародышевых центров

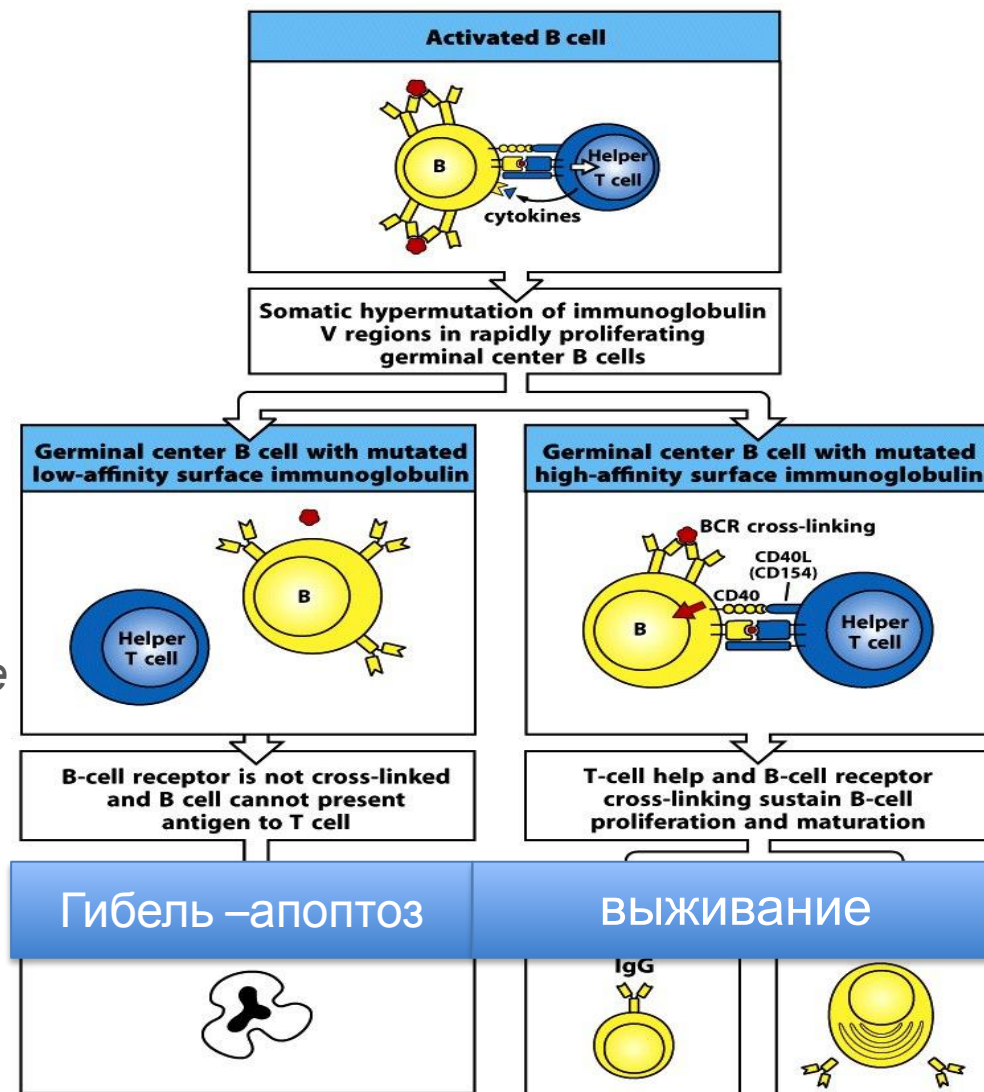


Figure 9-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Первичный иммунный ответ

Плазматические клетки при первичном ответе синтезируют антитела с неизмененным, не прошедшим гиперсоматической мутации антигенсвязывающим регионом – то есть низкоаффинные антитела (в основном IgM)

Вторичный иммунный ответ (повторное попадание антигена)

Под контролем Т-хелперов
фолликулярных происходит:

быстрая дифференцировка
клеток памяти- В в
плазматические клетки при
повторном введении
антигена.

Результатом вторичного
ответа является синтез
высокоаффинных антител
разных классов
плазматическими клетками

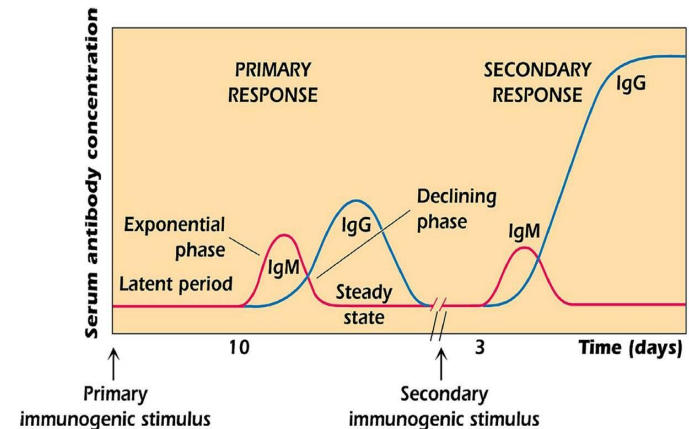


Figure 5.12. The kinetics of an antibody response.

ЦИТОКИНЫ

(смотри лекцию №2)

Цитокины

Цитокины – небольшие белки (8-80 кДа), действующие аутокринно или паракринно.

Виды:

- Интерлейкины
- Интерфероны
- Колонiestимулирующие факторы
- Факторы некроза опухолей
- Факторы роста
- Хемокины

Функции цитокинов

- регуляция гемопоэза
- регуляция иммунного ответа и воспалительных процессов
- участие в ангиогенезе
- апоптоз
- хемотаксис
- эмбриогенез

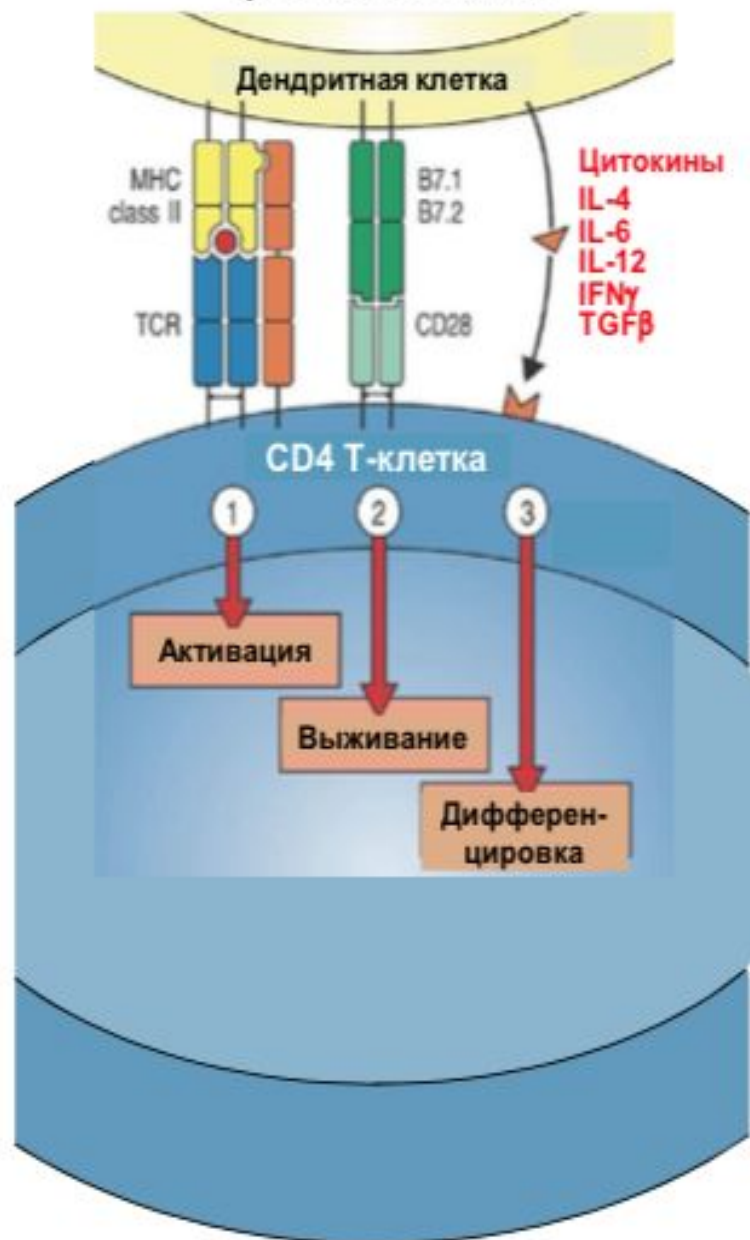
*Взаимодействие клеток
иммунной системы в ходе
иммунного ответа(общие
закономерности)*

КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Иммунный синапс – основа кооперации клеток

- Синапс – область соприкосновения клеток, где происходит обмен сигнальными молекулами. В образовании иммунного синапса участвуют белки адгезии.
- Особенности:
- В ЛУ (разные зоны в зависимости от ответа)
- Возникает резкая поляризация рецепторов на клетках участников
- Возрастает в тысячи раз количество представленных рецепторов и их аффинность к лигандам
- Длительность от 6 до 12 часов и чем дольше тем лучше
- В результате презентации антигена и костимуляционных взаимоотношений происходит активация и пролиферация избранных клонов Т-хелперов (рецепторы которых распознали антиген).

Антиген-презентирующие клетки передают наивным Т-клеткам три типа сигналов



СИГНАЛ 1 (антигенное распознавание):

группа взаимодействующих молекул на АПК (макрофаг или ДК) и Т лимфоците, обеспечивающих распознавание антигена Т-лимфоцитом: (Например :

- ❖ для Т лимфоцита-хелпера: это антиген, упакованный в молекулу МНС 2 класса.
- ❖ Для Т-цитотоксического лимфоцита: TCR (Т-клеточный рецептор) в комплексе с молекулой CD 3 и корецептором CD 4.)

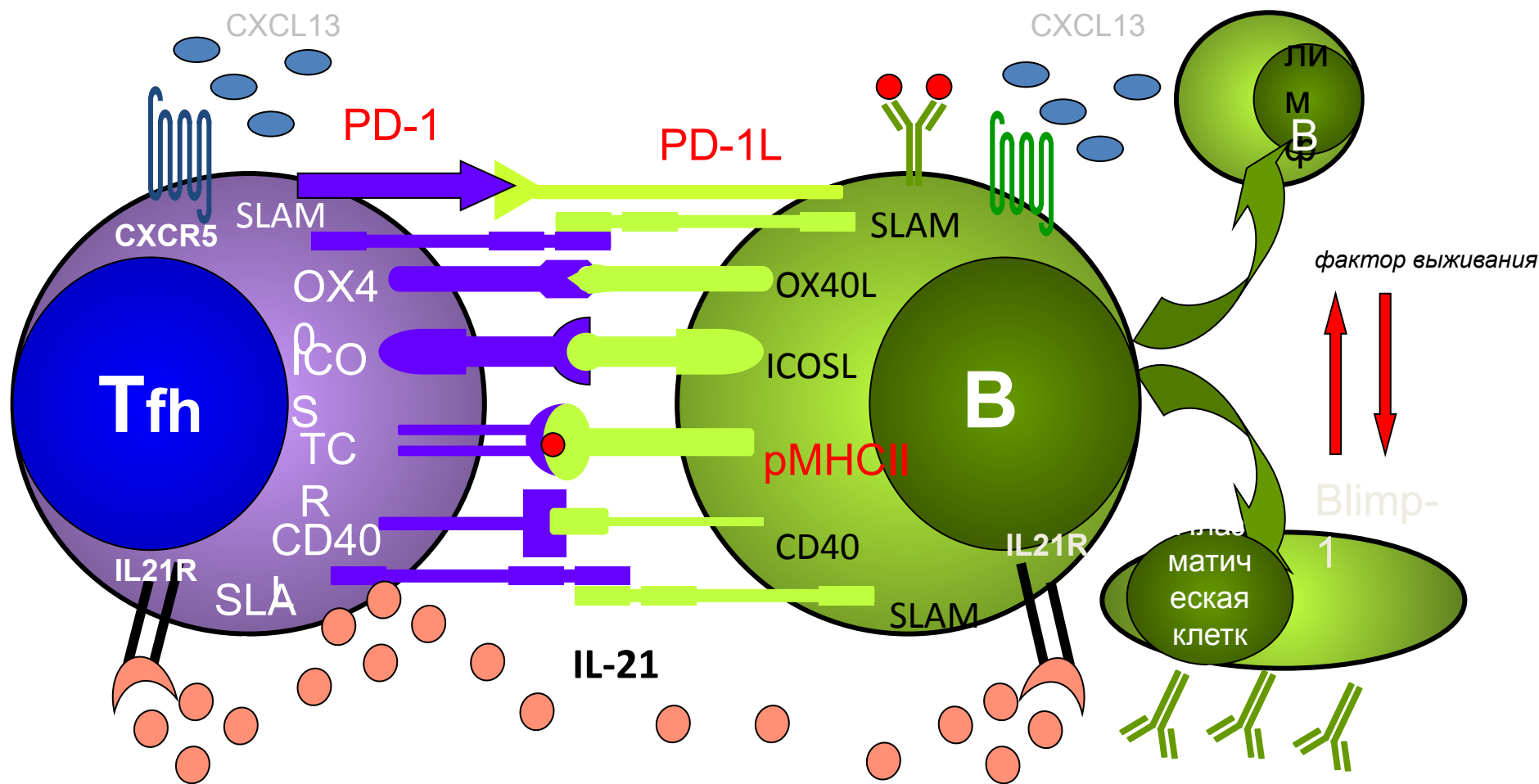
СИГНАЛ 2 (Костимулирующие взаимодействия):

- Например: CD40L(здесь не показан) расположенный на Т –хелпере (индуцирует переключение классов ИГ в В-лимфоците, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов).

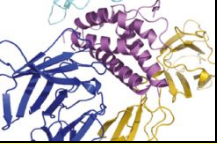
АПК дополнительно стимулирует (костимулирует)

Т-лимфоциты, распознавшие антигенный пептид.

«синапс»: В лимфоцит –Т-хелпер



- Отсутствие экспрессии костимулирующих молекул антигенпрезентирующими клетками приводит к тому, что иммунный ответ не развивается -это является одним из механизмов формирования периферической толерантности к антигенам или отсутствия выживания клеток иммунной системы потенциально могущих продуцировать антитела.



Значение костимуляции для активации Т-клеток

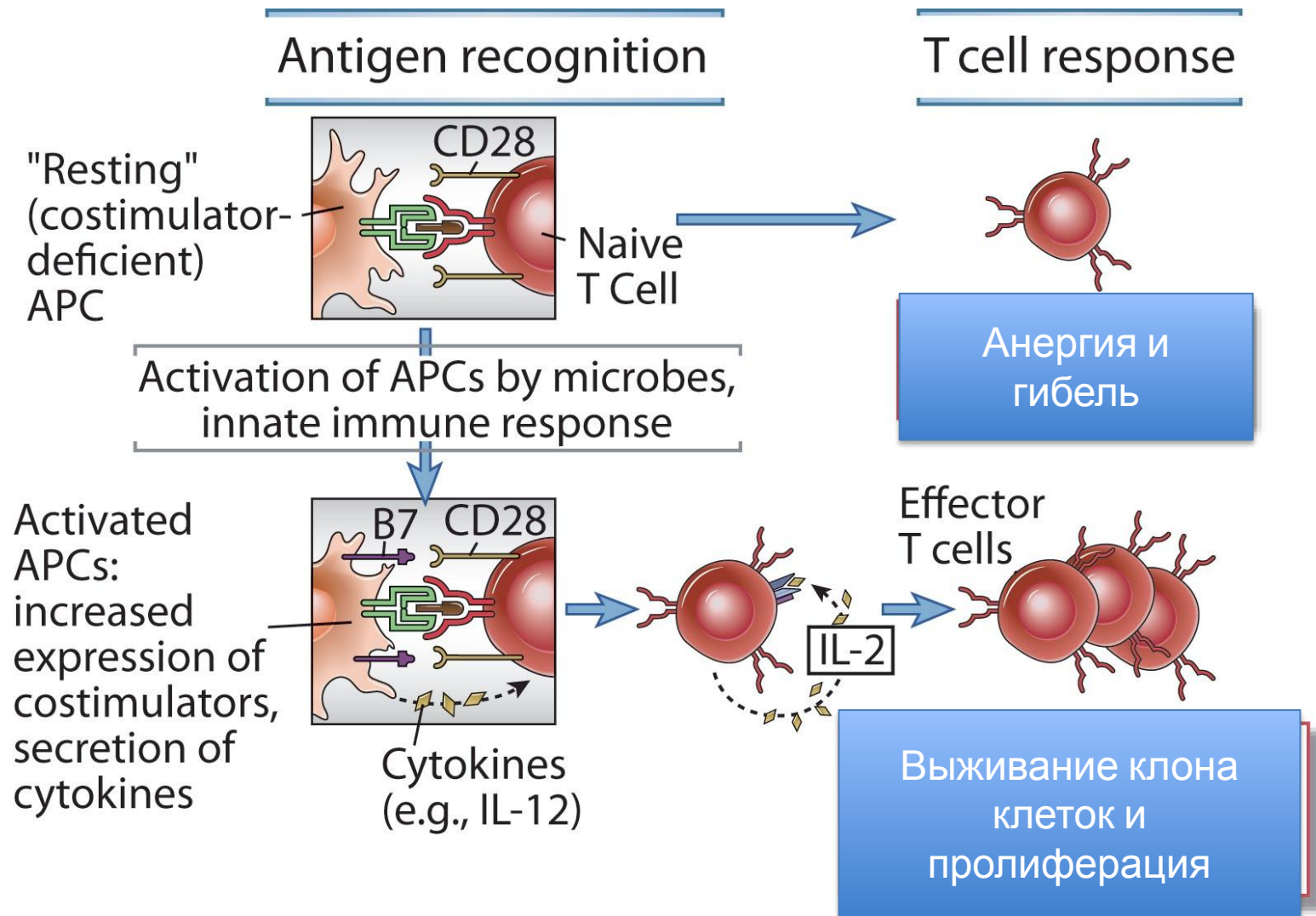
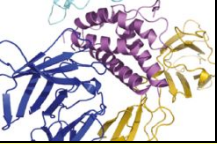


Fig. 9-3



Роль CD40 рецептора активации T клеток

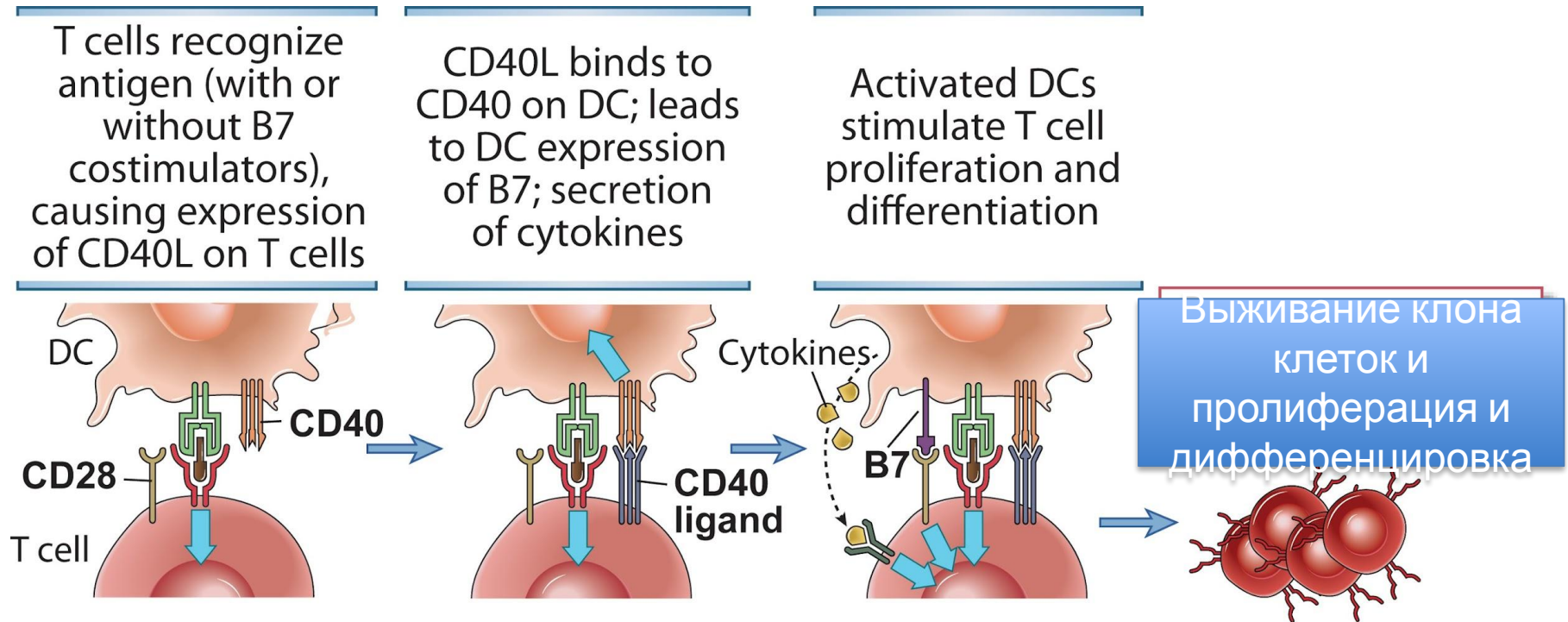


Fig. 9-6

Это интересно...

- Помимо стимулирующих воздействий в иммунной системе предусмотрены и подавляющие воздействия.
- Рецептор PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 наряду с CTLA4 рецепторами являются представителями системы «иммунологических контрольных точек», основной функцией которых является регуляция и модуляция иммунного ответа.
- PD-1 предотвращает активацию Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает ауто толерантность (запуск апоптоза).
- PD-L1 – лиганд, экспрессируемый опухолевыми клетками. На поверхности иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов) присутствует белок PD-1
- Когда Т-лимфоцит контактирует с раковой клеткой рецептор PD-1 связывается с имеющимся на ее поверхности лигандом PD-L1.
- В лимфоците тормозится пролиферация, не происходит выделение цитокинов.
- Таким образом, раковая опухоль отражает иммунную атаку и продолжает свой дальнейший рост.
- Оценка уровня экспрессии молекулы PD-L1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза эффективности и продолжительности лечения злокачественных

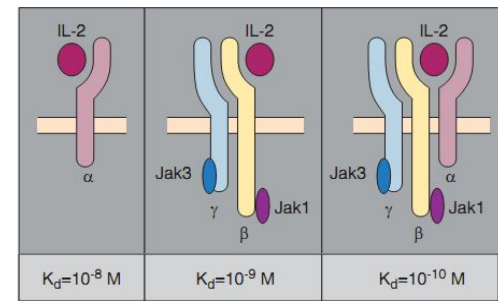
Клеточный тип иммунного ответа

КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Клеточный тип иммунного
ответа
(*инициаторы: макрофаги и
дендр. клетки*)

Переход Th 0 в Th 1
Основной цитокин: IFN- γ , TNF- α ,
IL-2

Клеточный тип иммунного ответа (ИО)



Основные цитокины, определяющие тип иммунного ответа производятся АПК (ДК).

Основные продуценты цитокинов в адаптивном иммунитете –Т лимфоциты-хелперы (CD4+).

Покоящиеся Т лимфоциты-хелперы не производят цитокины.

При распознавании антигена TCR (Т-клеточным рецептором) и взаимодействии костимулирующих молекул происходит активация синтеза цитокинов.

В запуске ответа цитотоксических Т-лимфоцитов участвуют:

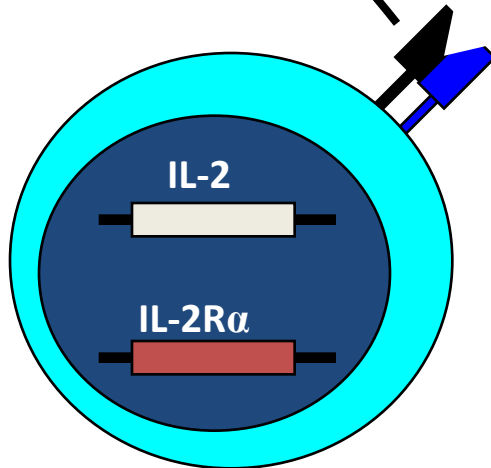
1. Интерферон-гамма .
2. Интерлейкин-2.

Роль Интерлейкина-2:

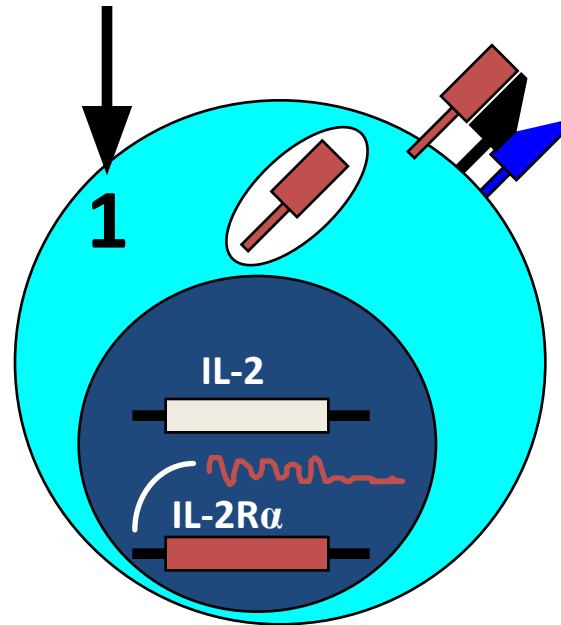
в обычном состоянии рецептор к ИЛ-2 (IL 2 R) не активен и не экспрессируется «дополняющая цепь рецептора».

Низкоаффинный
IL-2 рецептор

Покоящаяся
Т клетка



антиген



При синтезе дополняющей цепи рецептор для IL 2 становится активен. Костимулирующие сигналы активируют ядерные факторы транскрипции, это приводит к повышению продукции собственного интерлейкина -2 более, чем в 100 раз.

Связывание IL 2 рецептором для IL 2 запускает процесс пролиферации Т лимфоцитов, т.е. клональную экспансию.

Клеточный тип иммунного ответа (ИО)

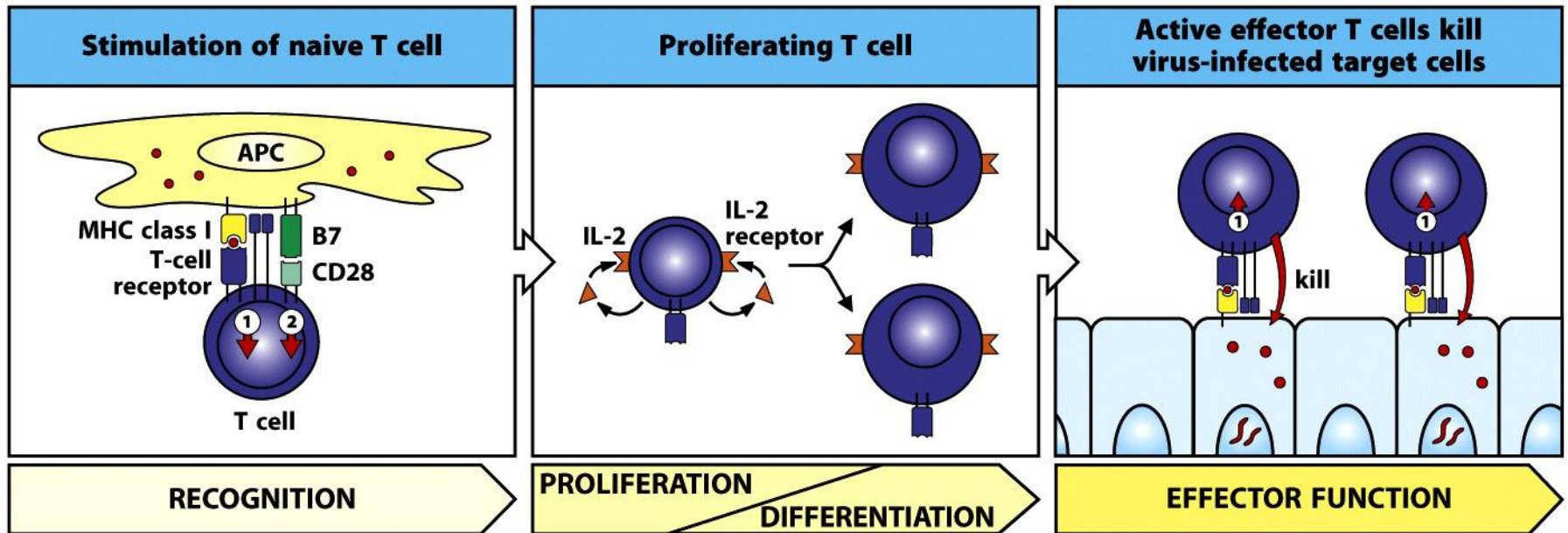


Figure 8-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

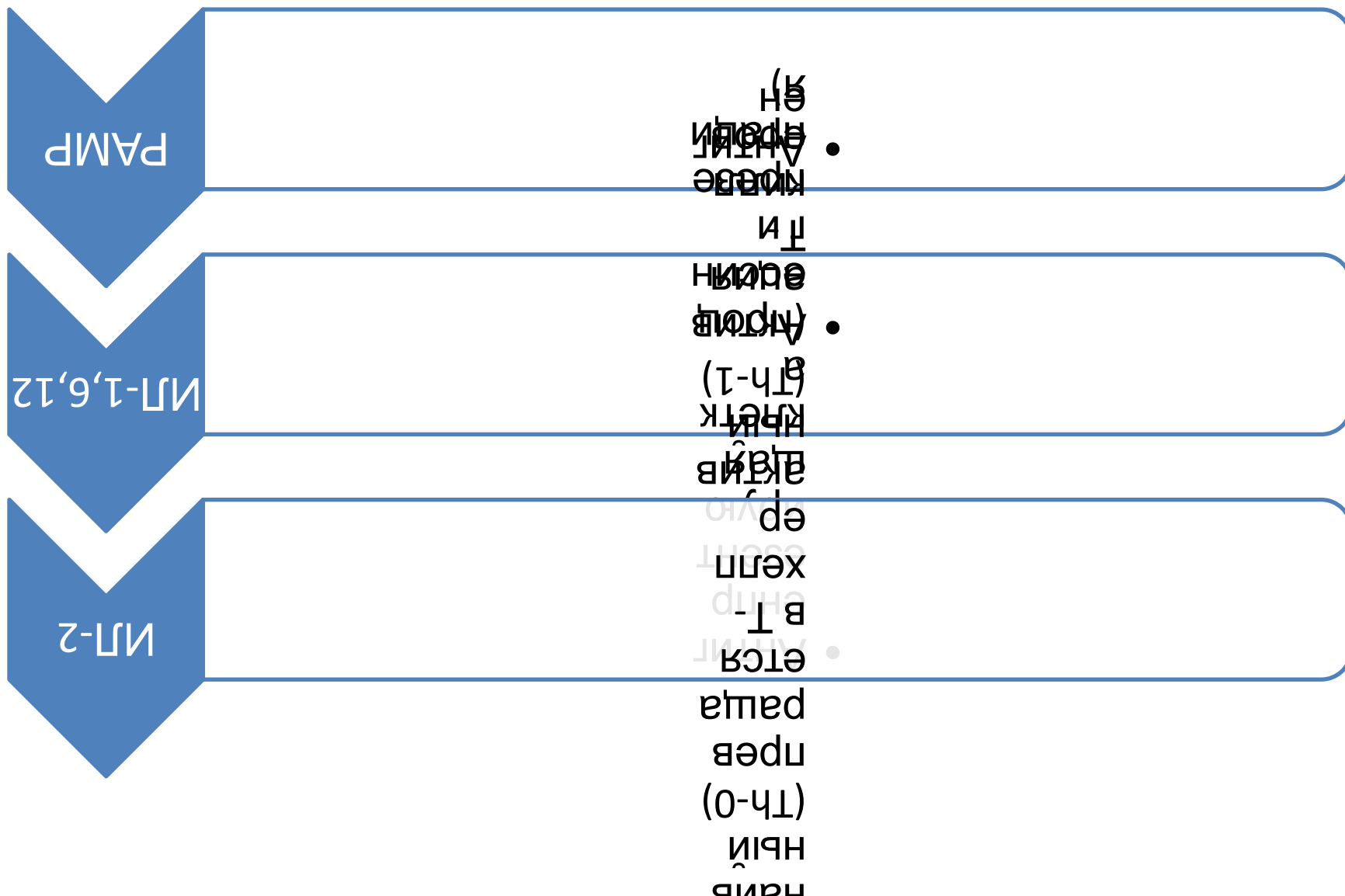
ИЛ-2

Пролиферация и созревание Т-клеток,
повышение уровня экспрессии рецептора к ИЛ-2

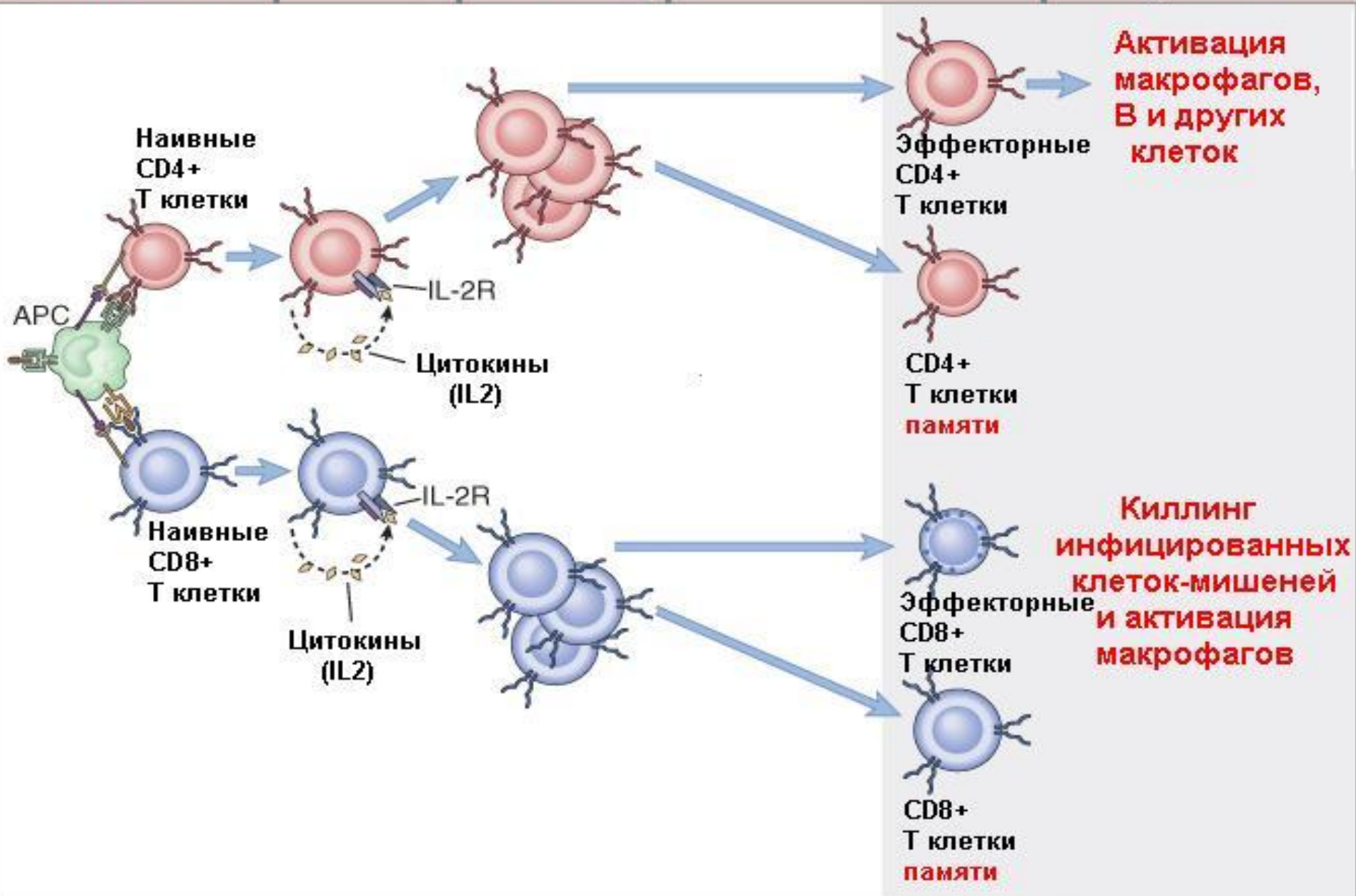
Этапы клеточного типа иммунного ответа (ИО)

- ◆ Происходит взаимодействие: комплекса МНС II + антигенный пептид на поверхности дендритной клетки с корцептором CD4 и с комплексом TcR/CD3 на поверхности наивного Т-хелпера (Th 0).
 - ДК активируются и начинают синтезировать цитокины которые вместе с ИФН-γ способствуют дифференцировке наивного Т хелпера в Т хелпер 1 типа (Th 0 превращается в Th 1).
- ◆ Происходит контакт кл. киллера и активированного хелпера Th 1 (выработка ИЛ-2), это приводит к активации CD8+ лимфоцита-киллера (клональная экспансия киллеров).
- ◆ Активированные Th 1 начинают продуцировать интерферон-гамма, способствующий активации цитотоксических свойств CD8+ Т лимфоцитов, их дифференцировке в эффекторные клетки-киллеры.

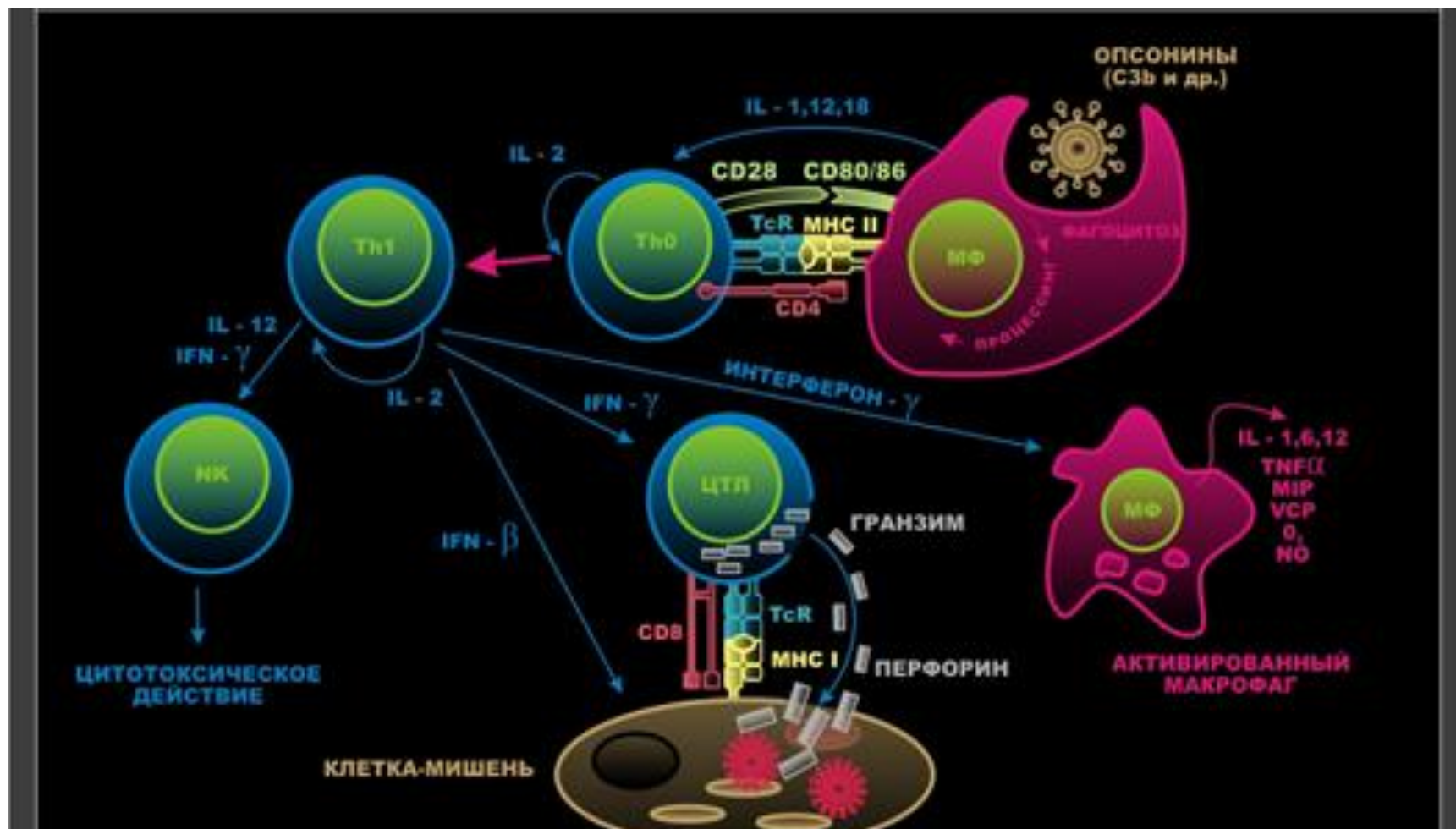
Общая схема клеточного иммунного ответа



Распознавание антигена	Активация	Клональная экспансия	Дифференцировка	Эффекторные функции
------------------------	-----------	----------------------	-----------------	---------------------



Клеточный тип иммунного ответа (схема)



Гуморальный тип иммунного ответа

КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Гуморальный тип иммунного
ответа (инициаторы: В-
лимфоциты и дендр. клетки)

Переход Th 0 в Th fn, Th-2

Основной Цитокин IL-21,4,6

- Основные «участники» синапсов в зависимости от типа и вида распознаваемого Аг это либо :
- Дуэт :В-лимфоцит и ДК
- Трио: В-лимфоцит+Т-хелпер и ДК
- От чего это зависит?

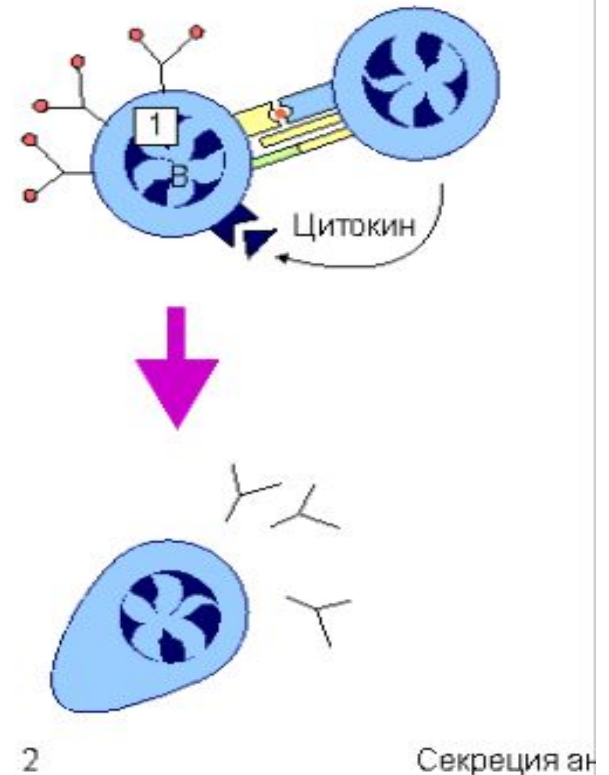
В зависимости от состава
антигена выделяю
ТИМУСзависимые АГ и Тимус не
зависимые

Тимусзависимые АГ

Нужна помощь хелперов для В-лимфоцитов для распознавания АГ

Тимусзависимые АГ

- Антигены, которым необходима помощь со стороны Т-клеток, получили название тимусзависимых антигенов.
- При адекватном включении в ответ Т-хелперов и формировании в результате двух сигналов для В-клеток: от поверхностного **РЕЦЕПТОРА -BCR** про взаимодействовавшего с АГ и костимулирующих молекул, создаются условия для полноценного развития В-клеток в антителопродуценты и формируются клетки памяти.



Ivan Roitt. "Essential Immunology". 1991.
Seventh edition. Eli Benjamini, Sidney Leskowitz.
"Immunology". 1991. Second edition.

Взаимодействие между Т и В клетками это двунаправленный процесс (костимуляция)

Презентация комплекса МНС-2 и АГ и костимулирующие молекулы
В – клетка презентует АГ Т-хелперу

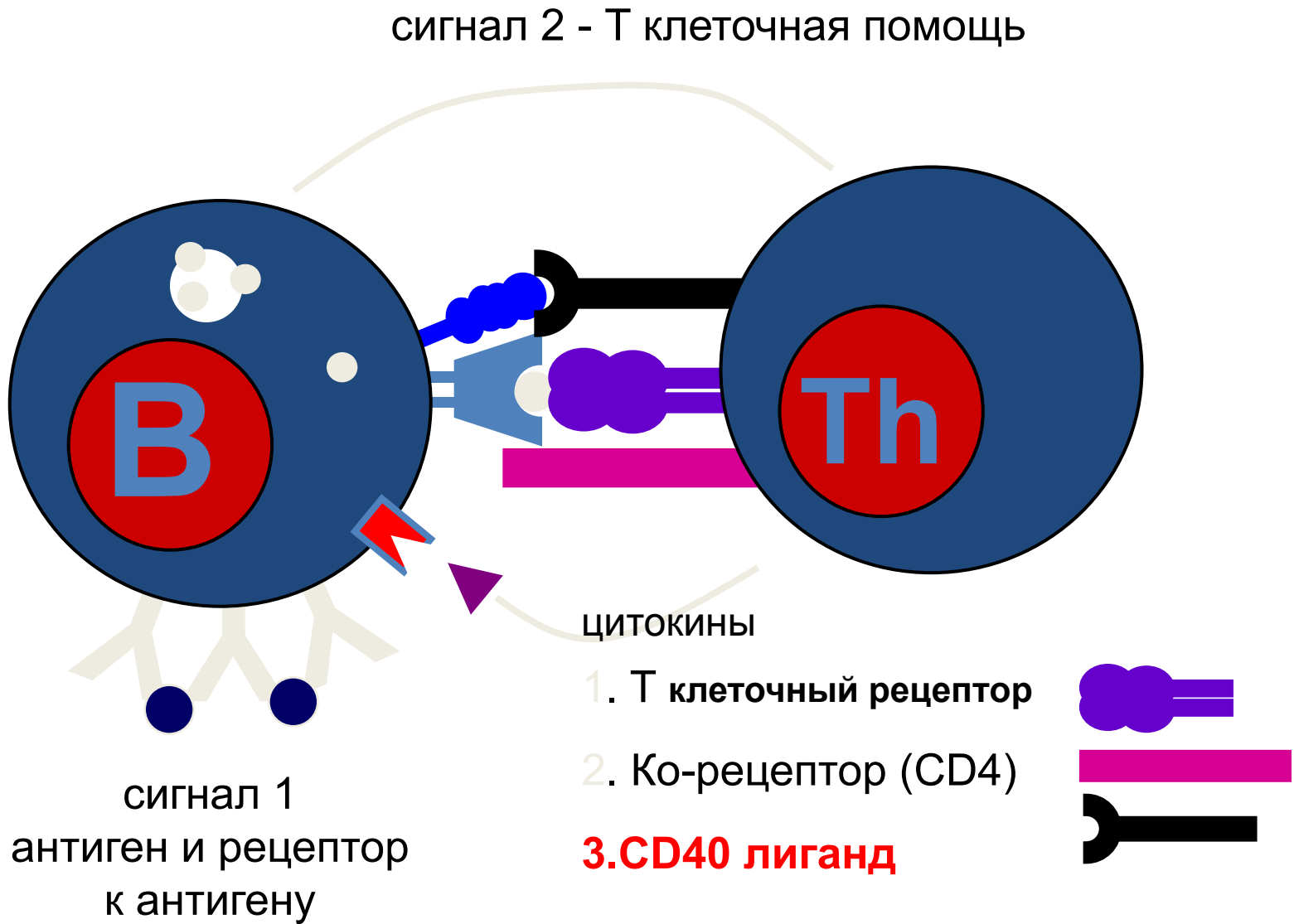


Th продуцирует ИЛ 21, 4, 6

Что приводит к митозу и дифференцировке В-лимфоцитов

ИЛ-21 – выживание лимфоцитов в центрах размножения
ИЛ-4 и ИЛ-6
пролиферация В-лимфоцитов и ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Т клетки помогают В клеткам



Тимусзависимые АГ

Для чего это создано??????

Потому, что созревание аффинности АТ это процесс гипермутирования генов, кодирующих гипервариабельные области АТ это легко может привести к созреванию клона В-Лимфоцитов вырабатывающих Аутореактивные АТ

- Зачем такие сложности?????
- Если В-клетки взаимодействовали с антигеном (АГ), но не получили помощи со стороны хелперных Т-клеток, развивается функциональное подавление клетки – анергия и ее гибель.

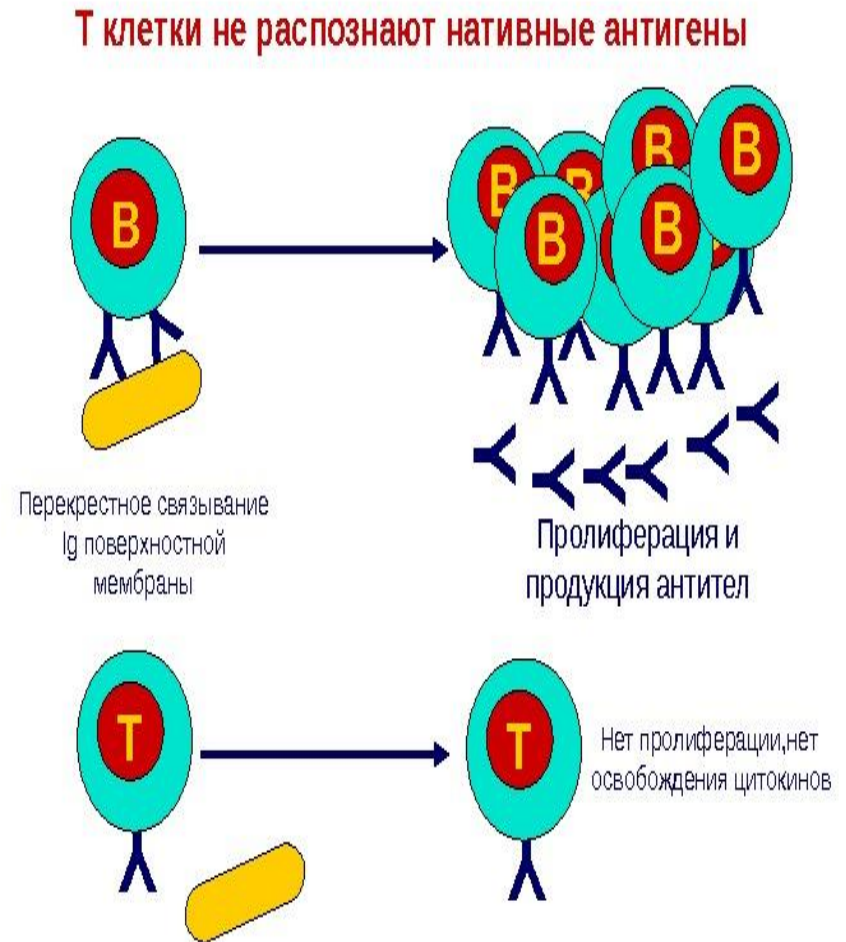
Тимусзависимые АГ

*для распознавания АГ хелпер не
нужен*

*В-лимфоцит справится САМ в
одиночку!*

Распознавание нативных антигенов лимфоцитами:

Нативный – т.е. природный, не расщепленный антиген, способны самостоятельно распознавать только В лимфоциты с помощью В-клеточных рецепторов - мембранносвязанных молекул иммуноглобулинов.



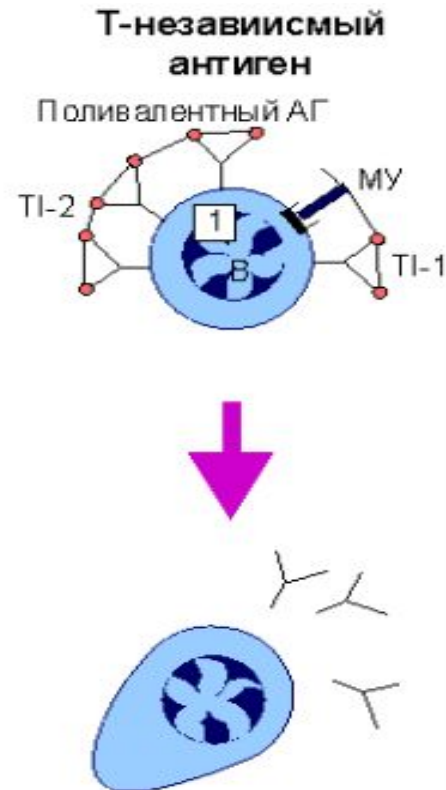
Тимуснезависимые АГ без участия хелперов

- Например АГ с митогенным участком (МУ), который формирует второй сигнал для В-клеток и тем самым заменяет помощь со стороны Th. Это прямая индукция пролиферации В-клеток.

Эти АГ способны активировать различные клоны В-лимфоцитов, специфичных к др. АГ!!!!

ПОЛИКЛОНАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ

ЭТО «скорая помощь» в самом начале развития инфекции. НО не происходит повышения аффинности антител, не создаются клетки памяти. Так как все эти процессы требуют участия хелперных лимфоцитов.

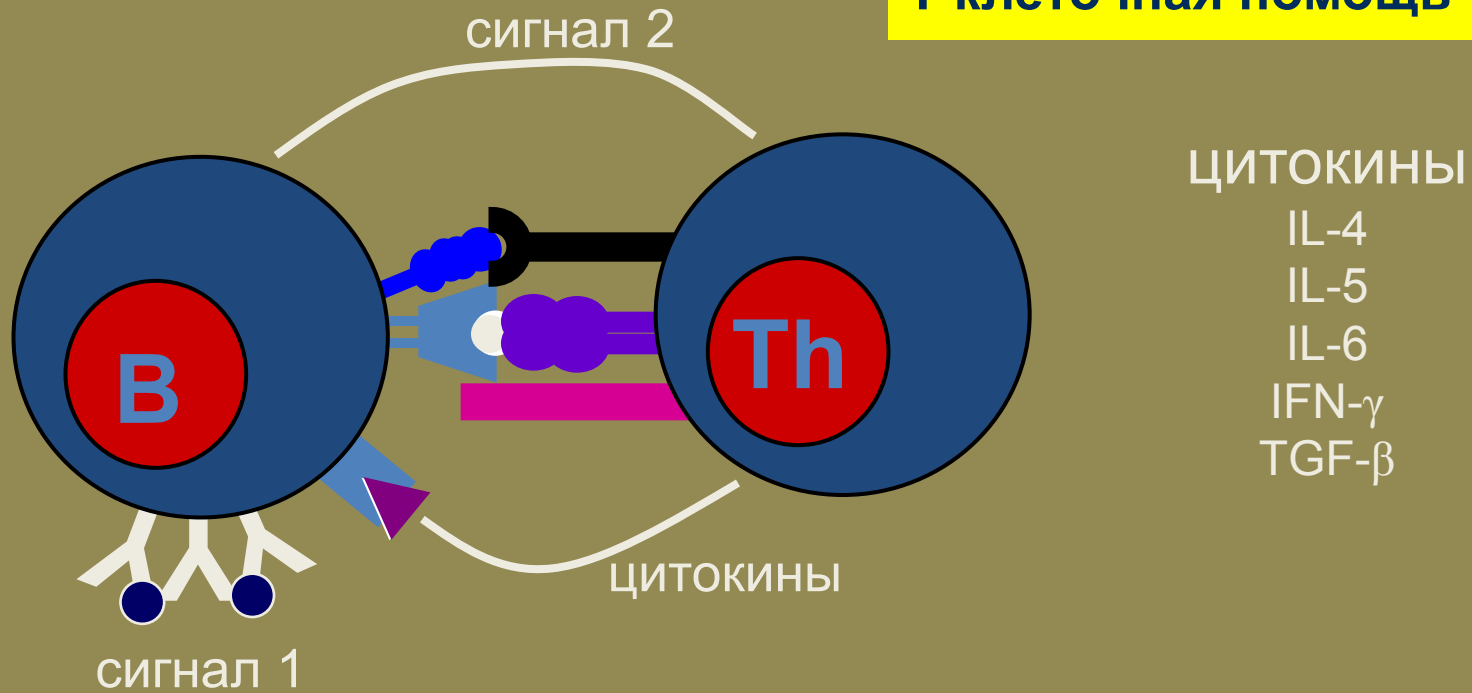


Eli Benjamini, Sidney Leskowitz.
"Immunology". 1991. Second edition.

- Первичный гуморальный ответ на **тимуснезависимые АГ (Тi)** немного слабее, чем на Т-зависимые АГ, но достигает пика раньше. В обоих случаях это всегда продукция Ig M.
- При вторичном иммунном ответе в случае с **Тi** не происходит переключения изотипов АТ (с Ig M на IgG) и повышения аффинности вырабатываемых Это АТ характерно для В1 клеток!
- Отсутствие активации со стороны молекулы
- Практически не формируется пул клеток-

Тнезависимый имунный ответ не требует сложных клеточных взаимодействий и обеспечивает БЫСТРЫЙ! Иммунный ответ, но не качественный.
Что обеспечивает преимущество при выживании.

Т клеточная помощь - сигнал 2



Сигналы 1 и 2 повышают предотвращают апоптоз В- лимфоцита

сигналы 1 и 2 позволяют В – **клеткам выживать**

Т клетки регулируют выживаемость В клеток и, таким образом, контролируют клональную экспансию(размножение) В лимфоцитов. Участвуют в формировании клеток памяти.

Роль цитокинов в гуморальном иммунитете

цитокин	эффект
ИЛ-21	Пролиферация – сигнал к выживанию Th-fn
IL-2	Индуктор активации Т и В клеток.
ИЛ-4	Повышение уровня экспрессии молекул МНС II класса, Fc-рецепторов и рецепторов к ИЛ-2 на поверхности Т- и В-лимфоцитов. Способствует переключению классов Ig на IgE-изотип.
ИЛ-6	Созревание и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов

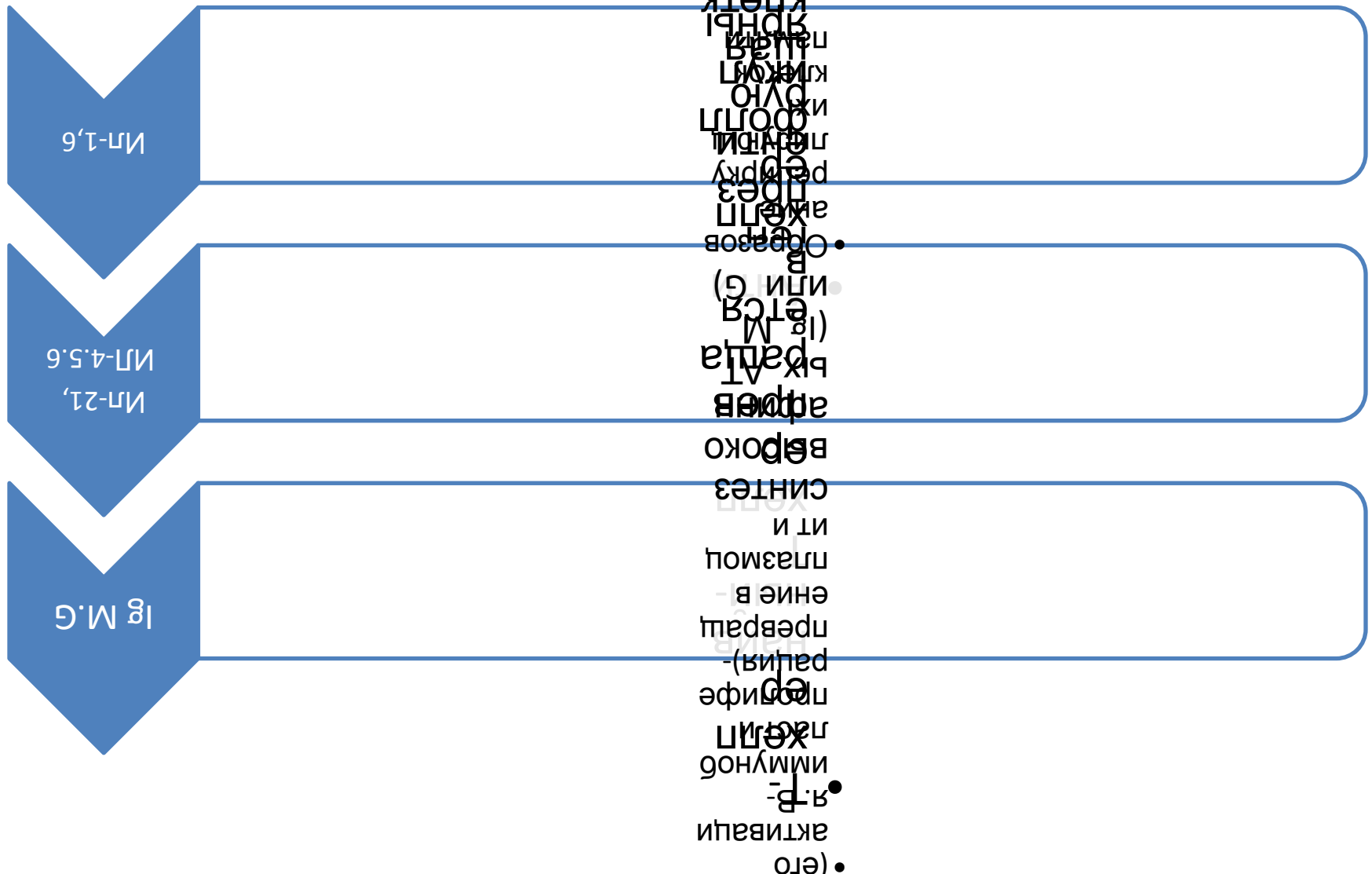
Этапы гуморального ИО

- ❖ Наивные В- клетки сами распознают растворимый антиген (АГ) (без участия макрофага) или связанный на поверхности макрофага (МНС + пептид), антиген с помощью своего В-клеточного рецептора (BCR).
- ❖ В-лимфоциты процессируют этот антиген и экспрессируют комплекс АГ – пептид – МНС II на свою мембрану
 - активация В-клеток, повышение экспрессии костимулирующих молекул и перемещение активированных В клеток к границе с Т-зоной лимфоузла- навстречу к фолликулярному Т хелперу (T_{fh}), распознавшему с помощью ДК **этот же антиген**.
- ❖ На границе Т- и В-зон лимфоузла происходит контакт активированных В-клеток и активированных T_{fh} (Т -хелперов фолликулярных).
- ❖ В-клетка активно «ведет за собой» контактирующую с ней Т-клетку в лимфоидный фолликул- для запуска гуморального ответа на этот антиген.
- ❖ В результате контакта активированных В-лимфоцитов и T_{fh} происходит дальнейшая дифференцировка В клеток в 2-х направлениях- превращение в:
 - короткоживущие плазматические клетки (большинство клеток), или в
 - долгоживущие клетки памяти – В_m (В - memory) зародышевых центров.

Общая схема гуморального иммунного ответа (Т-независимые АГ)



Общая схема гуморального иммунного ответа (Т зависимые АГ)



Фазы развития гуморального иммунного ответа

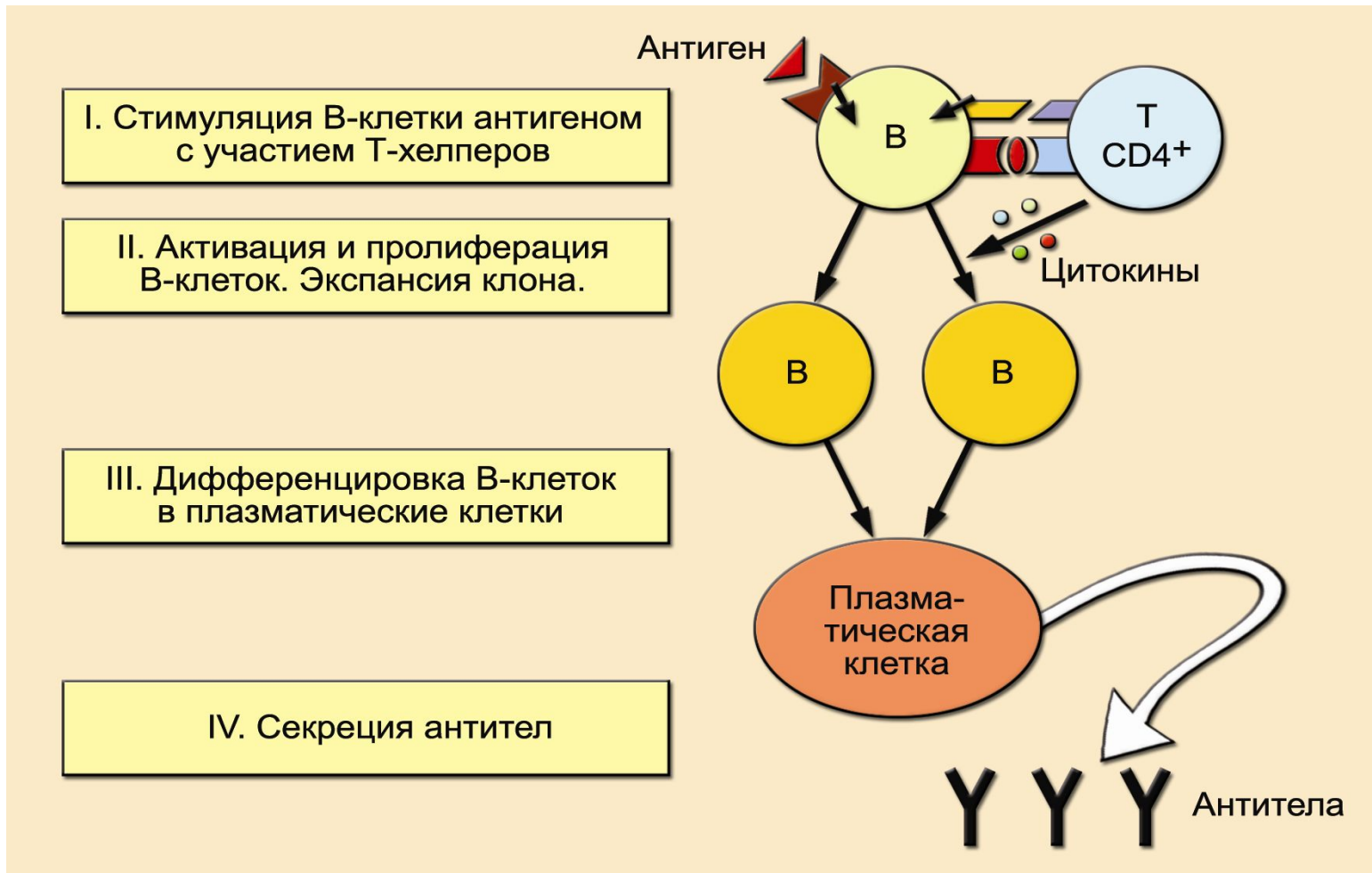
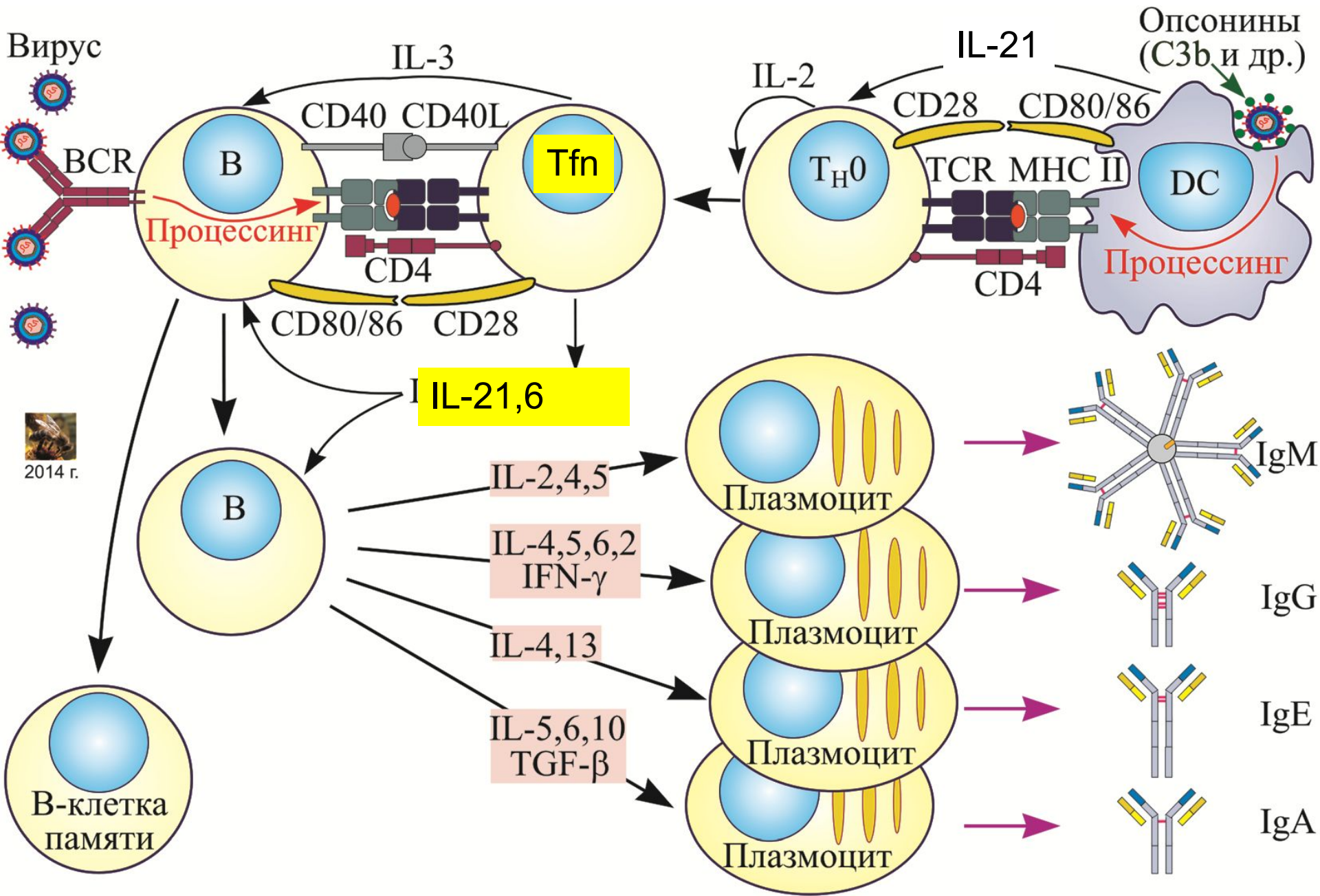


Схема гуморального иммунного ответа



КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ (общая схема)

КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПОГЛОЩЕНИЕ И ПРОЦЕССИНГ АГ МФ

1

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ АГ ЧЕРЕЗ МНС Т-ЛЦ CD4+

2

УЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА Т-ЛЦ CD4+ И ИХ АКТИВ.

3

УЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА В-ЛЦ И ИХ АКТИВ.

4

В- ЛЦ - в ТПК, синтез антител

5

АГ + АТ, АКТИВАЦИЯ СИСТ. КОМПЛ. И МФ, ИФ

6

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ АГ ЧЕРЕЗ МНС 1 типа Т-КИЛЛЕРАМ

7

ИНДУКЦИЯ Т- И В-КЛЕТОК ИММУННОЙ ПАМЯТИ

8

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!!!!

