Лимфоциты и их роль в иммунной системе

Лимфоциты

округлые клетки диаметром 7—9 мкм с круглым или бобовидным ядром и узкой цитоплазмой, бедной цитоплазматическими гранулами, но богатые рибосомами и большие гранулярные клетки.

Главные клетки иммунной системы; образуются в КМ, активно функционируют в лимфоидной ткани.

Главная функция ЛФ :

- в узнавании чужеродного АГ и участии в адекватном иммунологическом ответе организма.

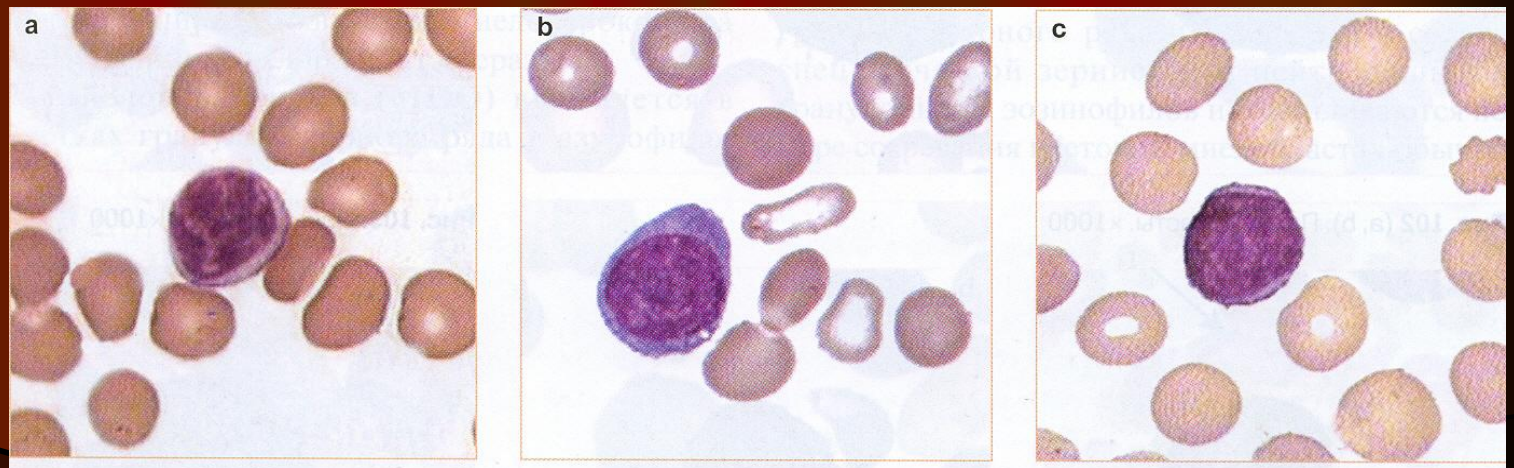


Рис. 100 (a, b, c). Лимфоциты. ×1000

Разные субпопуляции лимфоцитов выполняют различные функции:

- обеспечение эффективного клеточного иммунитета (в том числе отторжение трансплантата, уничтожение опухолевых клеток);
- формирование гуморального ответа (синтез АТ к чужеродным белкам - Ig разных классов);
- регуляция иммунного ответа и координации работы всей иммунной системы в целом (выделение цитокинов);
- обеспечение иммунологической памяти (способности к ускоренному и усиленному ИО при повторной встрече с чужеродным АГ).

По функциональным признакам различают три типа лимфоцитов:

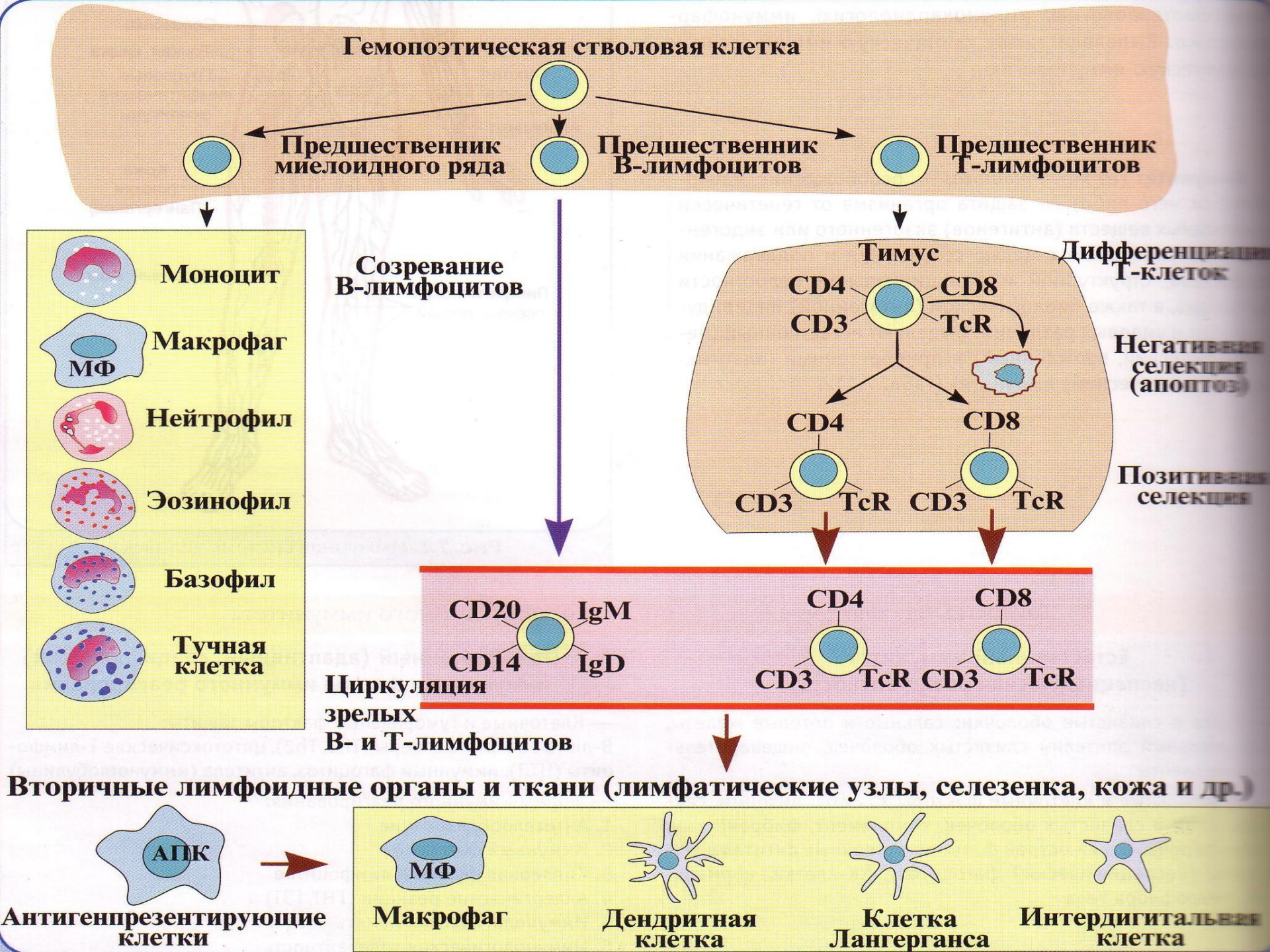
В-клеткиВ-клетки, Т-клеткиВ-клетки, Т-клетки, NK-клетки.

- *В-лимфоциты* распознают чужеродные структуры (антигены распознают чужеродные структуры (антигены) вырабатывая при этом специфические антитела (белковые молекулы, направленные против чужеродных структур).
- *Т-лимфоциты* выполняют функцию регуляции иммунитета. Т-помощники стимулируют выработку антител, а Т-reg тормозят её.
- NK-лимфоциты осуществляют контроль над качеством клеток организма. При этом NK-лимфоциты способны разрушать клетки, которые по своим свойствам отличаются от нормальных клеток, например, раковые клетки.

- Содержание Т-лимфоцитов в крови составляет 65—80 % от общего количества лимфоцитов, В-лимфоцитов — 8—20 %, NK-лимфоцитов — 5—20 %.

Характеристика основных популяций лимфоцитов человека

Признак	В-лимфоциты	Т-лимфоциты	NK-клетки
Где развиваются клетки	Костный мозг	Костный мозг, вилочковая железа	Костный мозг, селезенка
Рецептор для антигена	Иммуноглобулин	Два типа димеров TCR (αβ или γδ)	Отсутствует
Основные мембранные маркеры	CD19, 20, 21, 72 CD5	CD3, 2, 5, 7 CD4 и CD8	CD16, 56, 57
Содержание в крови	8-20%	65-80%	5-20%
Рециркуляция	Слабая	Сильная	Умеренная
Функция	Предшественники клеток, секретирующих антитела (плазмоцитов)	Предшественники эффекторов клеточного иммунитета, регуляторные клетки	ЕК


Гемопоэтическая стволовая клетка
Предшественник миелоидного ряда
Предшественник В-лимфоцитов
Предшественник Т-лимфоцитов
Моноцит
Макрофаг
МФ
Нейтрофил
Эозинофил
Базофил
Тучная клетка
Созревание В-лимфоцитов
Тимус
Дифференцировка Т-клеток
CD4
CD8
CD3
TcR
Негативная селекция (апоптоз)
Позитивная селекция
CD20
IgM
CD14
IgD
Циркуляция зрелых В- и Т-лимфоцитов
Вторичные лимфоидные органы и ткани (лимфатические узлы, селезенка, кожа и др.)
АПК
Антигенпрезентирующие клетки
Макрофаг
Дендритная клетка
Клетка Лангерганса
Интердигитальная клетка

Лимфоциты при своем формировании проходят особый, только им присущий этап, который имеет прямое отношение к иммунной специфике: на определенной стадии развития на поверхности лимфоцитов появляются рецепторы для АГ

Основа рецептора -Т-клеточный рецептор, или TCR (от англ. T cell receptor).

Т-лимфоциты

Развивающиеся в тимусе

Двухстадийная селекция:

1. Отбор АГ-распознающих клеток
2. Отбор аутореактивных клеток

Дифференцировка на функциональные субпопуляции:

- Т-хелперы
- Т-киллеры

лимфоциты

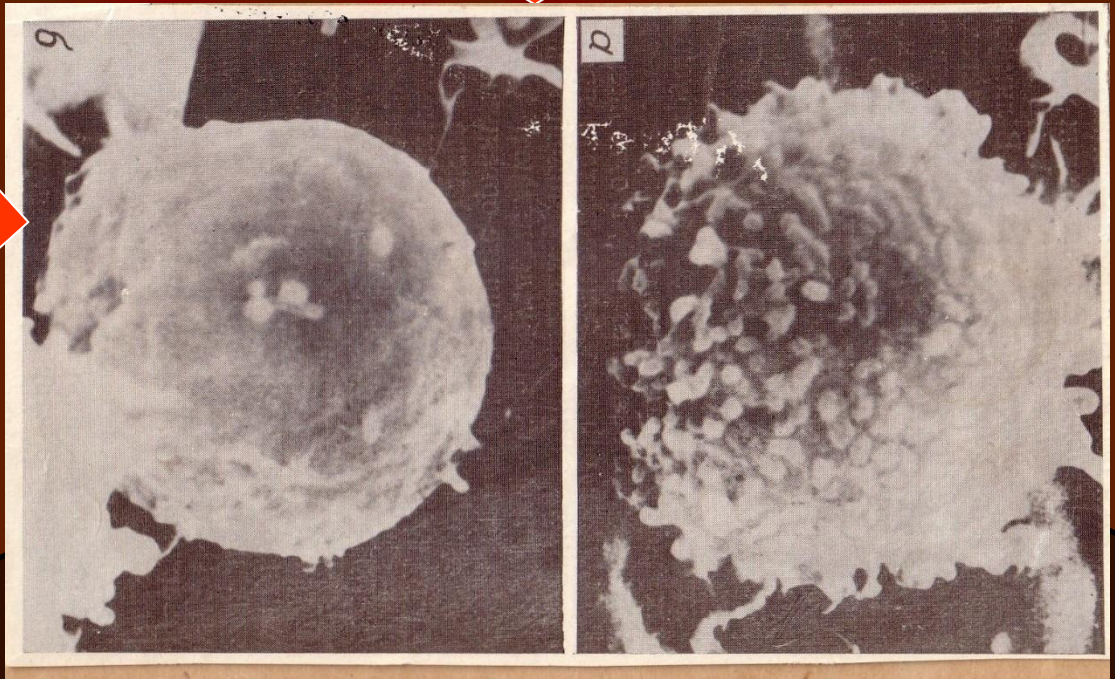
Завершающие развитие в КМ

В-лимфоциты

Расселение в лимфоидных органах и скоплениях

Основа рецептора – молекула Ig

Т-лимфоциты



Т-лимфоцит

- развиваются в тимусе из предшественников — *претимоцитов*, поступающих из КМ.
- В тимусе Т-л дифференцируются, приобретая Т-клеточные рецепторы (*TCR*)-АГ распознающие и поверхностные маркеры.
- Играют важную роль в приобретённом иммунном ответе.

Обеспечивают:

- распознавание и уничтожение клеток, несущих чужеродные антигены
- усиливают действие моноцитовусиливают действие моноцитов, NK-клеток
- принимают участие в переключении *изотипов* *иммуноглобулинов*
- (в начале И.о. *В-л* синтезируют *IgM*, позже переключаются на продукцию *IgG*, *IgE*, *IgA*).
- у всех Т-л на мембране присутствует комплекс CD3+, связанный с *TCR* и обеспечивающий передачу сигнала о взаимодействии TCR с АГ
- в зависимости от типа Т-л у него на поверхности имеются молекулы *CD4* (*Т-хелпер*) или CD8 (*Т-киллер*).

- Лишь небольшая часть претимоцитов созревает в Т-клетки — в процессе отбора тимоциты, не обладающие необходимыми рецепторами или имеющие рецепторы к антигенам собственного организма, погибают путем апоптоза.

Существует несколько видов Т-лимфоцитов

- Т-хелперы
- Т-киллеры
- Т-регуляторы
- Т-клетки памяти

Т-хелперы(*helper* — помощник)

- главной функцией является усиление адаптивного и.о.

Активируют *Т-киллеры*, *В-л*, *моноциты*, *NK-клетки*, *презентируя* им фрагменты чужеродного АГ при прямом контакте, и гуморально, выделяя *цитокины*.

фенотипический признак Т-х наличие на поверхности клетки *CD4+*.

- распознают АГ при взаимодействии (*TCR*) с АГ, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости 2 класса (*МНС*-II).

Выделяют несколько подтипов Т-х:

- **Т-хелперы 0** (Th0) — «наивные» недифференцированные Т-х;
- **Т-хелперы 1** (Th1) — способствуют развитию клеточного и.о., активируя Т-киллеры; основной цитокин — ИФН-гамма;
- **Т-хелперы 2** (Th2) — активируют В-л, способствуя развитию гуморального и.о.; продуцируют ИЛ 4, 5 и 13;
- **Т-хелперы 3** (Т-reg, Т-регуляторы,) — экспрессируют Re **CD25 и Foxp3**, секретируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta) и супрессируют и.о.
- **Т-хелперы 17** (Th17) — подтип Т-х, который продуцирует в больших количествах провоспалительный цитокин — IL-17. Показана роль Th17-клеток в развитии аутоиммуной патологии.

В определении эффекторных механизмов и.о. важный этап- дифференцировка CD4 (Т-х)В определении эффекторных механизмов и.о. важный этап- дифференцировка CD4 (Т-х) на субпопуляции: ТН1В определении эффекторных механизмов и. о. важный этап- дифференцировка CD4 (Т-х) на субпопуляции: ТН1 и ТН2

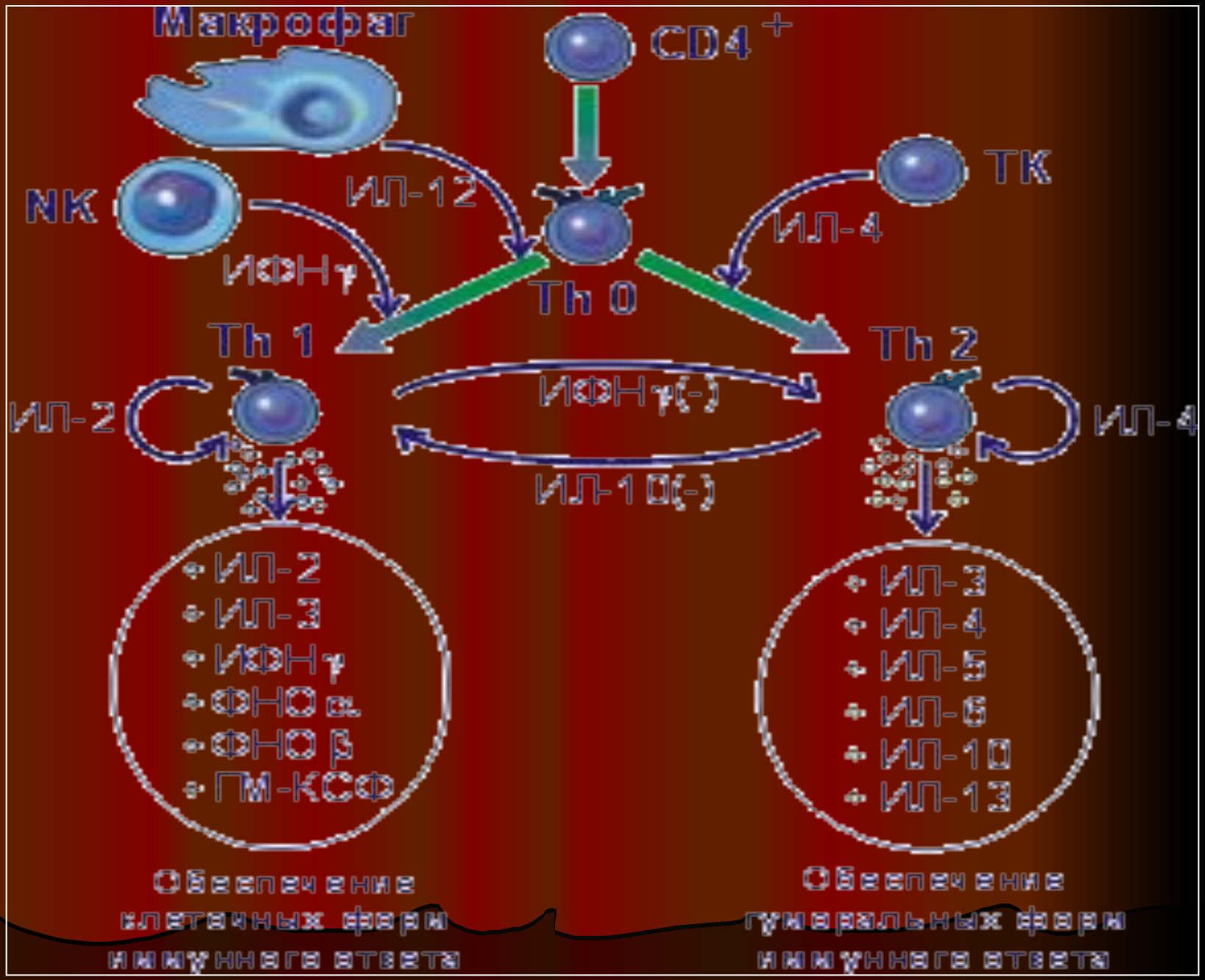
- различаются по набору синтезируемых ими цитокинов , и от этого зависит, какой из 2-х типов и.о. будет реализован.

- ТН1-клетки: ИФ-гаммаТН1-клетки: ИФ-гамма , ФНО-бетаТН1-клетки: ИФ-гамма , ФНО-бета и ИЛ-2ТН1-клетки: ИФ-гамма , ФНО-бета и ИЛ-2 и участвуют в опосредованных клетками воспалительных реакциях.
- Некоторые из цитокинов, выделяемые ТН1, обладают провоспалительной активностью
- стимулируют цитотоксические клетки и Т-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа .

- ТН2 синтезируют ИЛ-4ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6 , ИЛ-9ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6 , ИЛ-9 , ИЛ-10ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6 , ИЛ-9 , ИЛ-10 и ИЛ-13ТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6 , ИЛ-9 , ИЛ-10 и ИЛ-13 и усиливают образование АТТН2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ-5 , ИЛ-6 , ИЛ-9 , ИЛ-10 и ИЛ-13 и усиливают образование АТ , особенно IgE .
- В этом случае возможна стимуляция гиперпродукции антител и

Типы Т-хелперов и продуцируемые ими цитокины

Тип Т-х	Секретируемые цитокины	Ответ на действие цитокинов
Th0	ИЛ-2, слабо — ИЛ-3,4,5,6,10,13, ИФНγ,ФНОα и β, ГМ-КСФ	ИЛ-12 и ИФНγ индуцирует развитие в направлении Th1, ИЛ-4 и ТФРβ — в направлении Th2
Th1	ИФНγ, ИЛ-2, ФНОα и β, ИЛ-3, ГМ-КСФ, хемокины	ИЛ-2 - фактор роста, ИЛ-10 - ингибитор
Th2	ИЛ-4, 5,6,9,10,13,3; ГМ-КСФ, хемокины	ИЛ-2 и ИЛ-4 — факторы роста, ИФНγ и ИЛ-10 — ингибиторы


Макрофаг
CD4 +
NK
ИЛ-12
ТК
ИЛ-4
ИФНγ
Th 0
Th 1
Th 2
ИЛ-2
ИФНγ(-)
ИЛ-4
ИЛ-10(-)
ИЛ-2
ИЛ-3
ИФНγ
ФНО α
ФНО β
ГМ-КСФ
ИЛ-3
ИЛ-4
ИЛ-5
ИЛ-6
ИЛ-10
ИЛ-13
Обеспечение клеточных форм иммунного ответа
Обеспечение гуморальных форм иммунного ответа

Иммунный ответ развивается в направлении либо ТН1-либо ТН2-типа.

На характер дифференцировки Т-х и профиль цитокинов, определяющих тип ответа, могут влиять следующие факторы:

- профиль и количественное соотношение цитокинов, выделяемых под действием АГ;
- доза антигена;
- антигенпрезентирующие клетки и выделяемые ими цитокины;

Иммунный ответ не всегда строго поляризован по ТН1- и по ТН2-типу, так как, возможно, имеются и другие субпопуляции Т-х.

Цитотоксические Т-л, Т-киллеры (CTL)

- CD8+лф, осуществляющие лизис, осуществляющие лизис повреждённых клеток собственного организма,поражённых внутриклеточными *паразитами* (*вирусами*, бактериями бактериями), опухолевые клетки.

основной компонент антивирусного иммунитета.

Формирование и размножение цитотоксических Т-лимфоцитов

- развиваются в тимусе.
- проходят положительную (выживают , хорошо распознающие МНС) и отрицательную (уничтожаются клетки, активирующиеся собственными АГ организма) селекцию.
- Предшественники Т-к активируются комплексом АГ и молекул МНС класса I,
- размножаются и созревают под действием ИЛ-2
- Т-к циркулируют по *кровеносной* и лимфатической системам, периодически возвращаясь (*хоминг лимфоцитов*) в лимфоидные органы (селезёнку, *лимфатические узлы* и др.)
- При получении сигнала активации от Т-х клон Т-киллеров начинает пролиферацию (размножение).

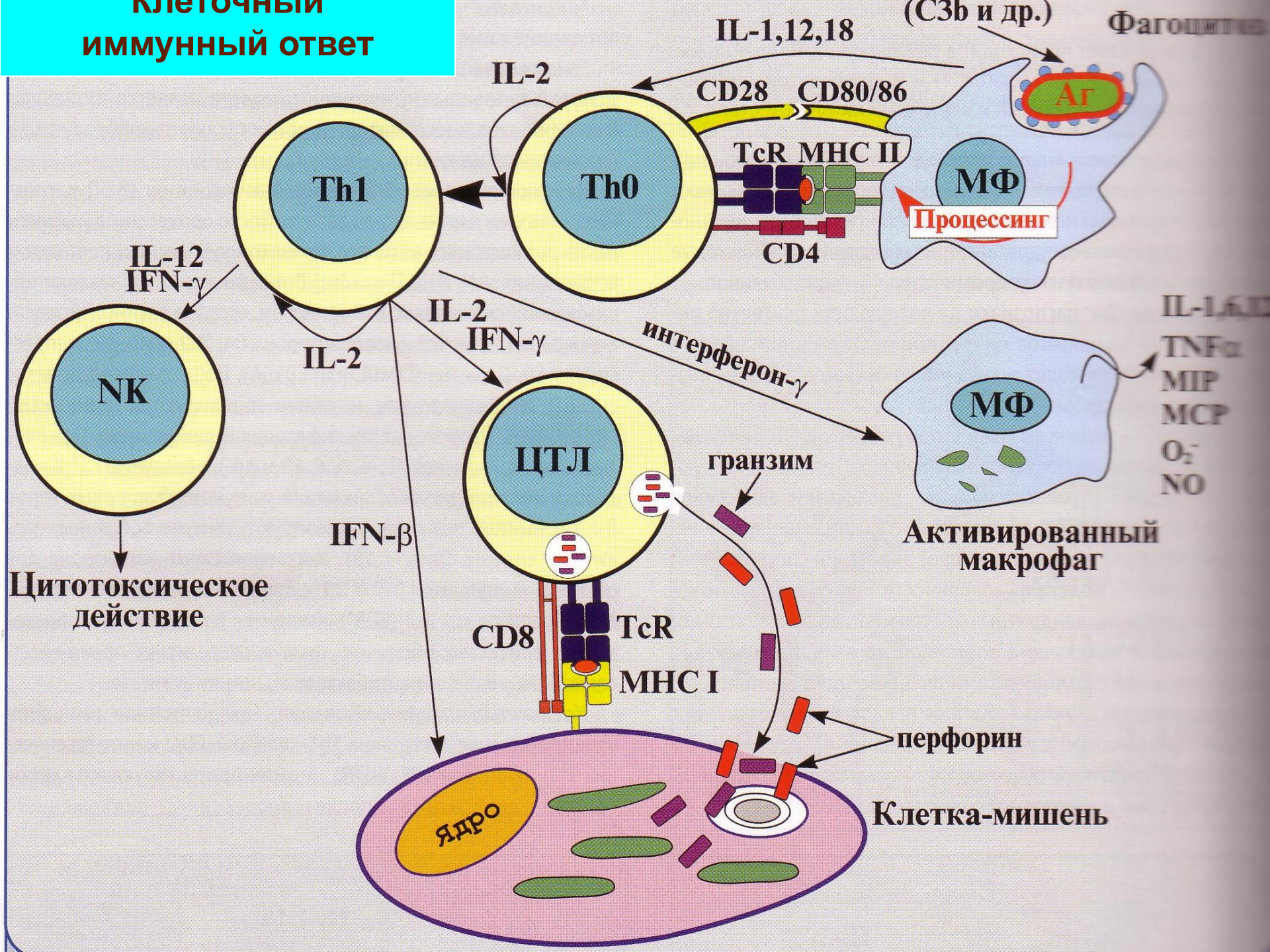
Механизм действия

- Т-к непосредственно контактируют с повреждёнными клетками и разрушают их.
- специфически распознают определённый АГ и убивают только клетки с этим АГ
- узнают АГ на поверхности клетки в комплексе с молекулами *МНС* 1
- в случае обнаружения чужеродного АГ уничтожает ее до начала репликации
- продуцирует – ИФН- у , который ограничивает проникновение вируса в соседние клетки.
- примерно 10 % Т-к (CD4+), способна распознавать АГв ассоциации с молекулами МНС класса II
- опухолевые клетки, лишённые МНС I, Т-к не распознаются.
- Т-к убивают клетки с чужеродным АГ, к которому имеют Re, вставляя в их мембраны *перфорины* (белки, образующие широкое незакрывающееся отверстие в мембране) и впрыскивая внутрь токсины (*гранзимы*).
- в некоторых случаях Т-киллеры запускают апоптоз заражённой клетки через взаимодействие с мембранными рецепторами.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕХ ГЛАВНЫХ ТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ

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

Клеточный иммунный ответ



Регуляторные Т-л- CD25+FOXP3+

- **Т-супрессоры** (*suppressor T cells, Treg*) — центральные регуляторы *иммунного ответа*.
- Основная функция — контролировать силу и продолжительность и.о. через регуляцию функции Т-эффекторных клеткок (*Т-х* и Т-*ц клеток*).
- Эти клетки экспрессируют FOXP3 — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию *цитокинов* участвующих в супрессии иммунного ответа.
- клетки обозначают, как FOXP3+ регуляторные Т-клетки (FOXP3+ Treg cells).
- важным маркером Т-рег клеток является экспрессия рецептораважным маркером Т-рег клеток является экспрессия рецептора к ИЛ--2 — *CD25*, - это обозначают как CD25+ клетки.
- Помимо этих основных маркёров Treg клетки на своей *мембране* экспрессируют *CD62L*, изоформы мембрано-связанной фосфатазы *CD45*.
- Различают несколько разных типов регуляторных Т-клеток:
- естественные Т-регуляторные клетки (Т-reg1)
- индуцибельные Т-регуляторные клетки (iT-reg)- образуются под влиянием различных факторов на периферии, например, в региональных ЛУ.

Механизмы иммуносупрессии Т-регуляторными клетками

Для супрессии и.о. Treg выделяют *цитокины*: **TGF-beta**, IL-10, IFN-gamma, IL-35, а также экспрессируют на своей поверхности рецептор CTLA-4.

Существуют несколько механизмов супрессии:

- прямой, при непосредственном контакте между клетками
- дистантный, через растворимые цитокины.
- Мишенями действия Treg клеток являются Т-эффекторные клетки, и дендритные клеткиМишенями действия Treg клеток являются Т-эффекторные клетки, и дендритные клетки, презентирующими антиген и активирующими Т-клетки.
- При дистантном механизме цитокины, связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибирует их активацию,супрессируя и.о.
- Treg клетки, взаимодействуя с рецептором **CD86** на дендритных клетках при помощи **CTLA-4**, способны ингибировать функцию активации дендритными клетками Т-клеток.
- При прямом механизме супрессии Treg взаимодействуют с эффекторными Т-клетками и гранзим В действует через перфорины, образующие канал, вызывая апоптоз в этих клетках, тем самым элиминируя активные Т-клетки.

Т-хелперы 17

- Th17 - третий тип Т-х, который был открыт в *2005* и назван так из-за продукции ИЛ-17
- характеризуются экспрессией ИЛ -17 (IL-17A), IL17F, ИЛ -6 , ФНОα и ИЛ-22

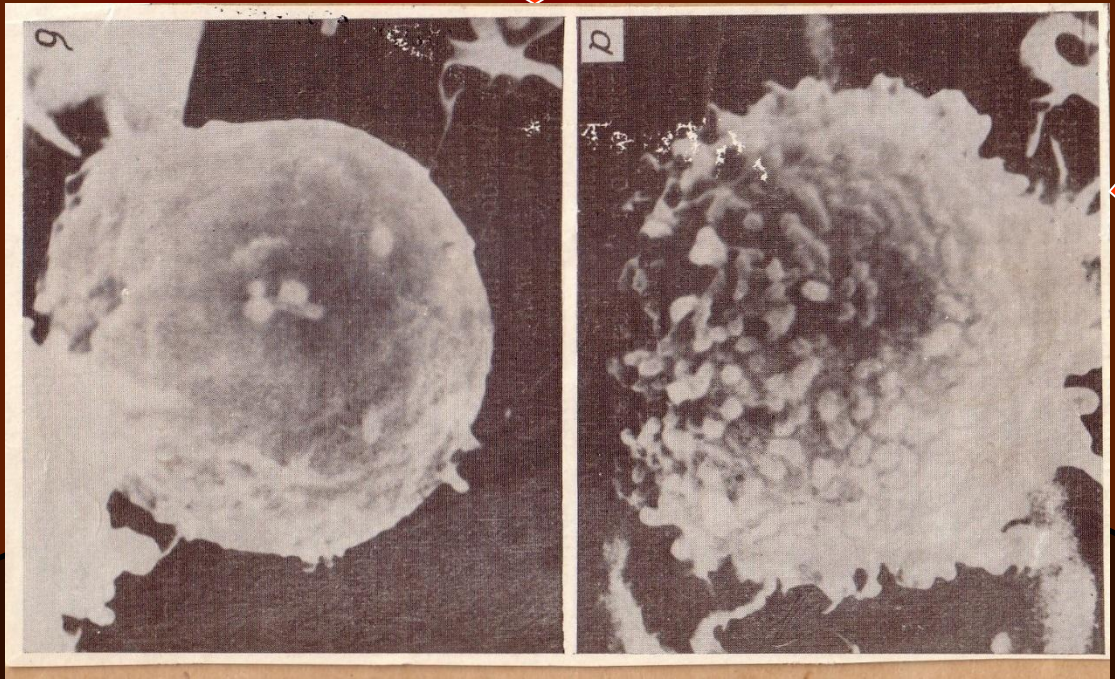
Происхождение Т-хелперов 17 типа

- После взаимодействия АГ в комплексе с MHCII с Т-клеточным Re -Th0 могут дифференцироваться в направлении Th17 под воздействием ИЛ1-бета, ИЛ-6, TGFbeta, ИЛ-23.
- Эти цитокины активируют экспрессию транскрипционного фактора RORgamma выполняющего ключевую роль в реализации программы дифференциации Th17.
- Многие другие транскрипционные факторы - STAT3, IRF4 и BATF также играют важную роль в поддержании Th17 фенотипа.
- **Функции Th17**
- защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно эллиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов.
- Кроме того, Т-хелперы 17 часто ассоциированны с различными аутоиммунными процессами, и с аллергическими реакциями.
- В настоящее время накопилось много свидетельств в участии T-helper 17 клеток в регуляции противоопухолевго иммуного ответа.

Т-клетки памяти

- хранят информацию о ранее действовавших антигенаххранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют вторичный иммунный ответхранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют вторичный иммунный ответ, осуществляющийся в более короткие сроки, чем первичный иммунный ответ, так как минует основные стадии этого процесса.

В-лимфоциты



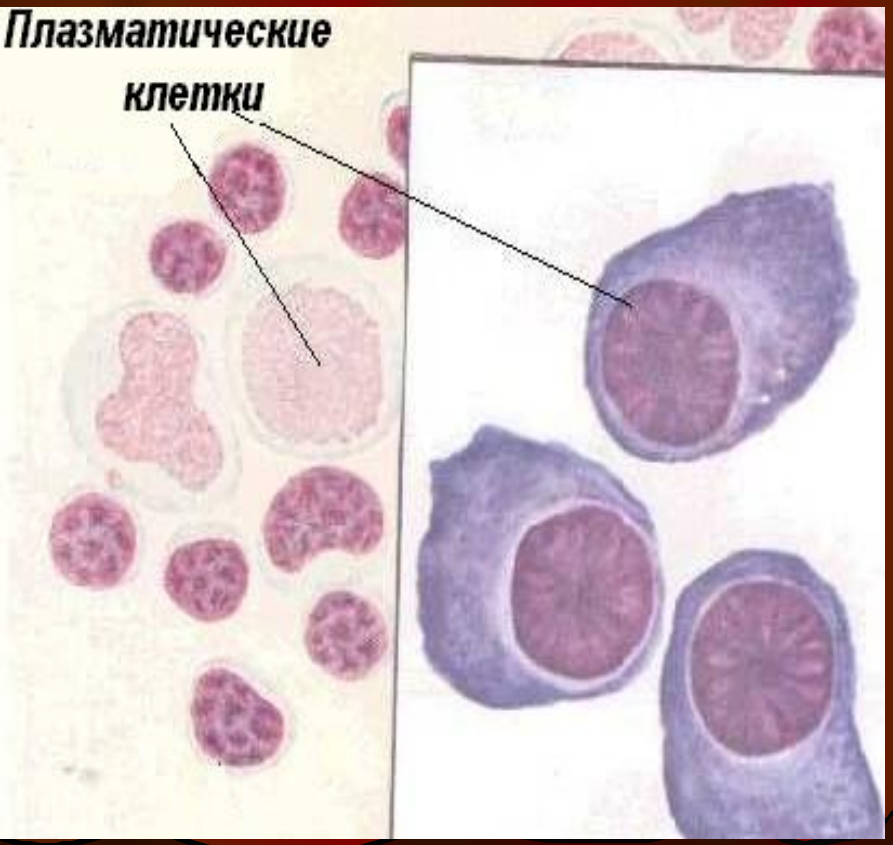
В-лимфоциты

- (*от bursa fabricii птиц, где впервые были обнаружены*) — функциональный тип лф, играющих важную роль в обеспечении *гуморального специфического иммунитета*.
- **Основной характеристикой В-л является наличие на их поверхности Re для распознавания АГ - молекулы иммуноглобулинов.**
- **После взаимодействия Re с АГ В-л дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины.**
- **Первые антителопроизводящие 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 Т-клеток, ИЛ-4, контролирует переключение на продукцию IgE**
- **Возможна активация В-клеток и без участия Т-лимфоцитов (ответ на "Т-независимые антигены«).**

Различают:

В-клетки («наивные» В-л)- неактивированные ,не контактировавшие с АГ

- В-клетки памяти - активированые В-л, после кооперации с Т-клетками перешедшие в стадию малых лимфоцитов.
- долгоживущий клон В-л, обеспечивает быстрый и.о., выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном введении того же АГ- обеспечивают долговременный иммунитет.



- Плазматические клетки- последний этап дифференцировки активированных В-л.

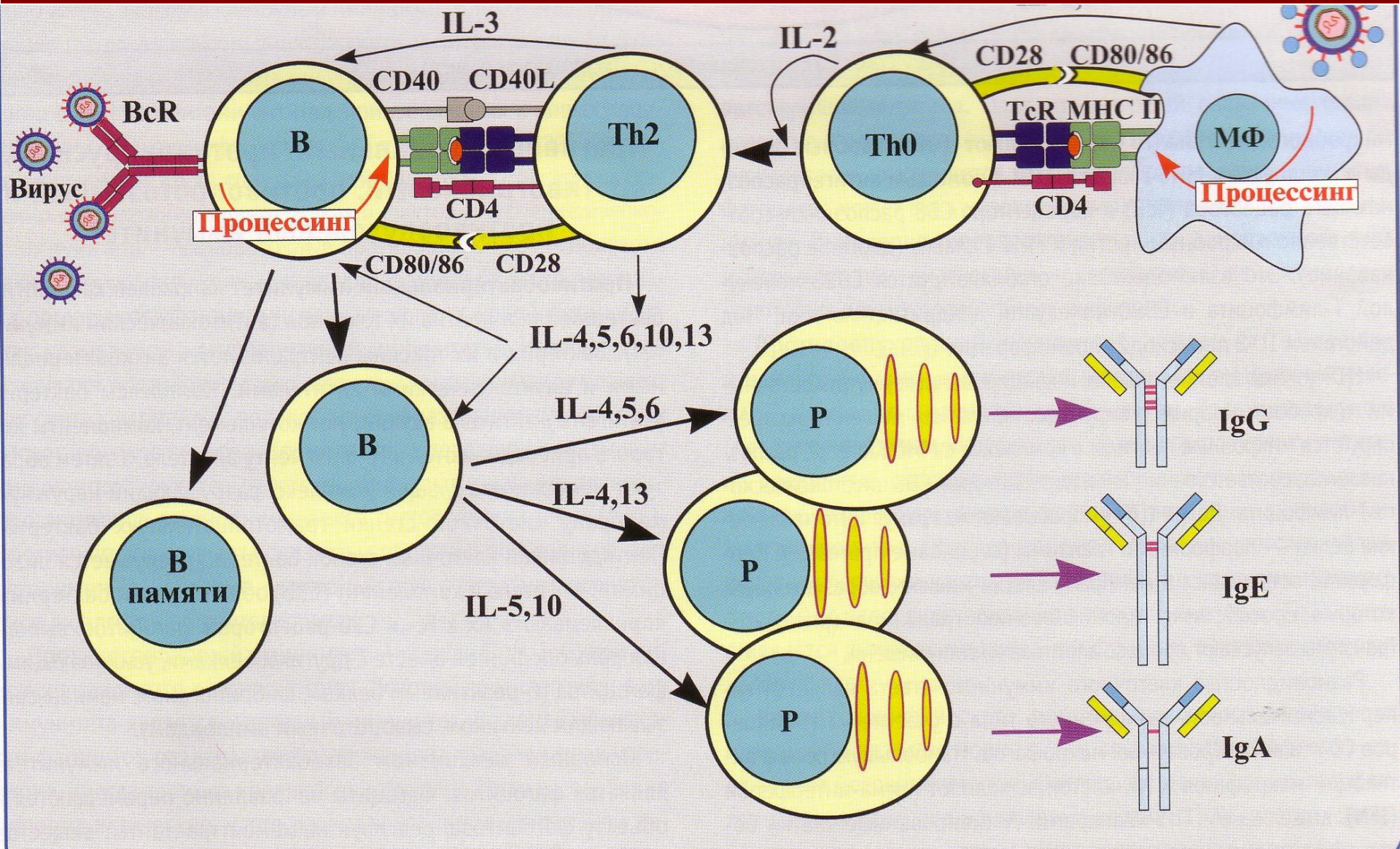
несут мало мембранных АТ и способны секретировать растворимые АТ

. Являются большими клетками с эксцентрично расположенным ядром и развитым синтетическим аппаратом- шероховатый эндоплазматический ретикулум. Являются большими клетками с эксцентрично расположенным ядром и развитым синтетическим аппаратом- шероховатый эндоплазматический ретикулум занимает почти всю цитоплазму, также развит и аппарат Гольджи. Являются короткоживущими клетками (2-3 дня) и быстро

Маркеры В-клеток

- Характерно наличие поверхностных мембрано-связанных АТ, относящихся к классам IgM и IgD.
- В комплексе с с другими поверхностными молекулами иммуноглобулины формируют антиген-распознающий рецептивный комплекс, ответственный за узнавание антигена.
- антигены МНС класса II, важные в кооперации с Т-клетками
- на некоторых клонах В- лимфоцитов присутствует CD5 маркер, общий с Т-клетками.
- Рецепторы C3b компонента комплемента(Cr1, CD35) и C3d (Cr2,CD21) имеют определённую роль в активации В-клеток.
- маркеры CD19, CD20 и CD22 используются для идентификации В-лимфоцитов
- Fc-рецепторы.

Активация В –л-развитие гуморального иммунного ответа



Роль В-лимфоцитов в презентации антигена

- В-клетки способны поглощать свои мембранные Ig вместе со связанным ими АГ, а затем презентировать фрагменты антигена в комплексе с МНС класса II.
- При низкой концентрации АГ и при вторичном иммунном ответе В-клетки могут выполнять роль основных антигенпрезентирующих клеток.
- **В1- и В2-клетки**
- В-1— это большая группа В-клеток- 5% от общей популяции
- появляются в течение эмбрионального периода.
- На поверхности экспрессируют IgM и небольшое количество (или вовсе не экспрессируют) IgD.
- Маркером этих клеток является CD5+
- В эмбриональном периоде В-1 клетки появляются из стволовых клеток костного мозга.
- в постнатальном периоде их популяция обновляется за счёт собственной пролиферации
- Клетки В-1 популяции хуже отвечают на антигены белковой природы, чем на углеводные антигены.

В-лимфоциты

B1(CD5+)

слизистых
оболочек и кожи
2.Секретируют,в основном, IgM
против бактерий
3.На их поверхности
экспрессируется только IgM
1.Локализуются в лимфоидных
скоплениях
4. Покидают КМ еще в
эмбриогенезе и регенерируют
на периферии

B2(CD5-)

1.Основная популяция
В-лимфоцитов
2.После превращения в АОК
синтезируют Ig всех классов
против бактерий и вирусов
3.Имеют поверхностные
рецепторы в виде IgM, IgD,
IgG

Естественные киллеры, натуральные киллеры (ЕК,*NK*)

- большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против:
- опухолевых клеток
- клеток, зараженных *вирусами*

NK-клетки рассматривают как отдельный класс *лимфоцитов*.

NK выполняют цитотоксические и *цитокин*-продуцирующие функции.

NK являются одним из важнейших компонентов клеточного врождённого иммунитета.

NK формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов).

не имеют Т-клеточных рецепторов, CD3, или поверхностных иммуноглобулинов,

несут на своей поверхности маркеры CD16 и CD56 у людей

Около 80% NK несут CD8.

были названными ЕК, поскольку, они не требовали активации для уничтожения клеток, не несущих маркеров главного комплекса гистосовместимости I типа.

фракция клеток, лишенных маркеров Т- и В-лимфоцитов, обозначаемая как 0-клетки

способны лизировать определенные клетки-мишени без предварительного контакта и развития иммунного ответа.

идентифицируются морфологически как большие гранулярные лимфоциты.
содержание в крови составляет 5—20% от общего числа лимфоцитов.
По размеру они соответствуют большим лимфоцитам (12—15 мкм в диаметре при 7—9 мкм для малых лимфоцитов)

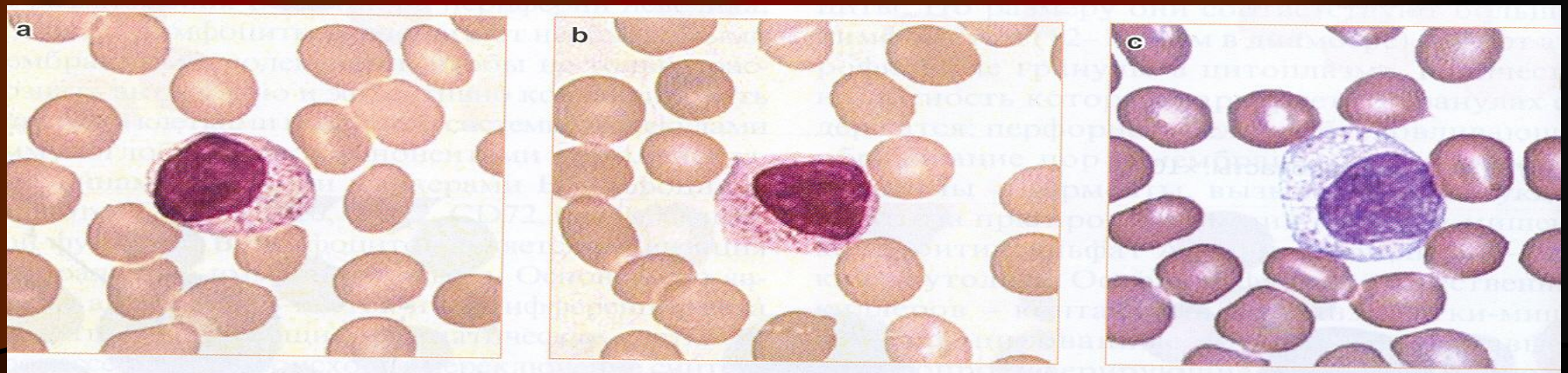


Рис. 101 (a, b, c). Большие гранулярные лимфоциты. ×1000

Рецепторы естественных киллеров

- Способность NK распознавать «своё» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами.
- У NK существует сложная система рецепторов, распознающих молекулы собственных клеток организма.
- Кроме того, NK имеют множество рецепторов к стресс-индуцированным клеточным лигандам, которые свидетельствуют о повреждении клетки.

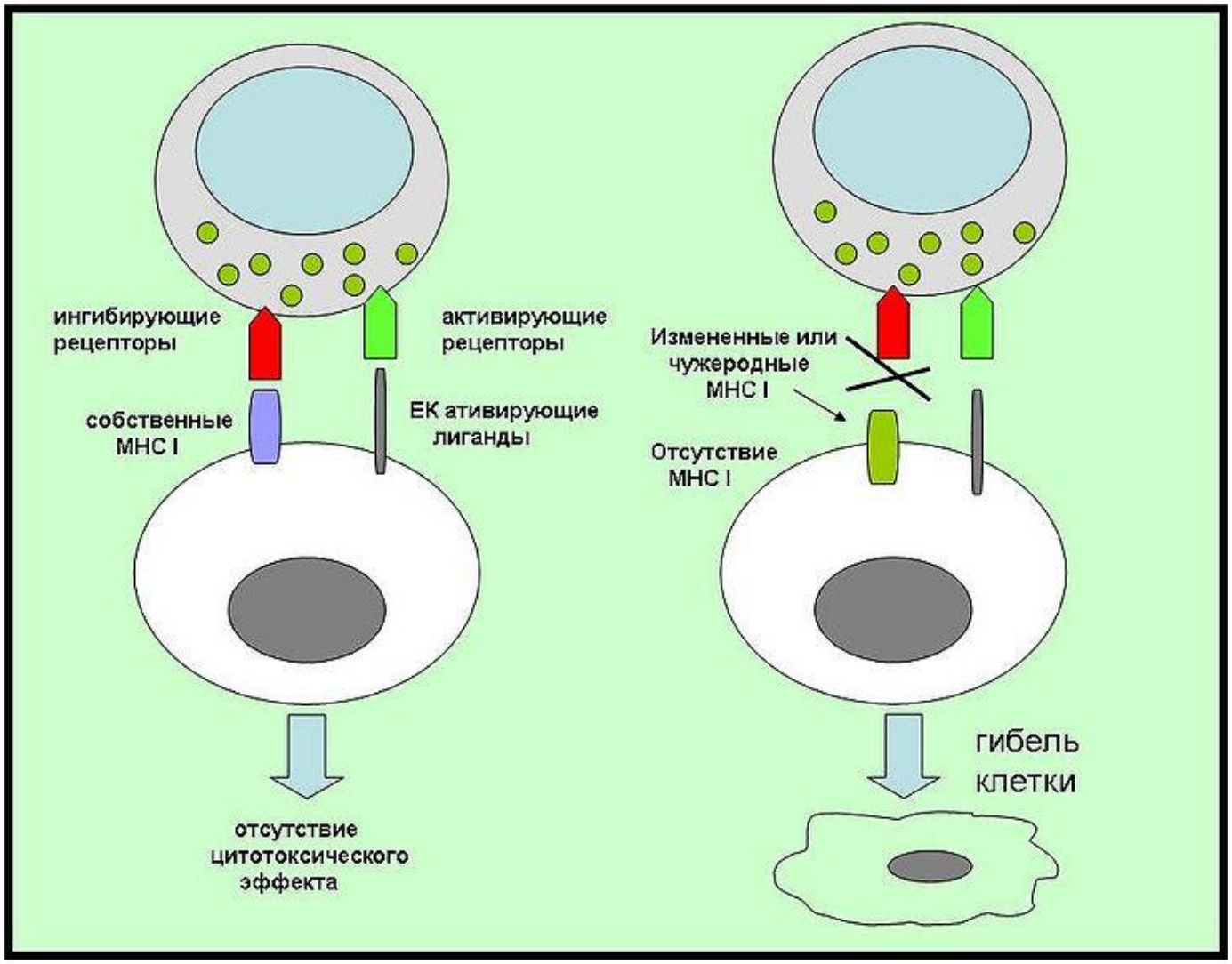
(естественные Re цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors (NCRs), NKG2D.) Они активируют цитотоксические функции NK.

- Цитокиновые рецепторы
  - Цитокины играют ключевую роль в активации NK. Поскольку эти молекулы секретируются клетками при вирусной инфекции, они служат сигналом для NK о присутствии вирусных патогенов.

  В активации NK принимают участие цитокины IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 и CCL5.
- Fc рецепторы
  - NK, как и макрофагиNK, как и макрофаги, нейтрофилыNK, как и макрофаги, нейтрофилы и тучные клеткиNK, как и макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, несут Fc рецепторы, которые активируют клетку при связывании с Fc фрагментами антител. Это позволяет NK атаковать инфицированные клетки одновременно с гуморальным ответом и лизировать клетки с помощью антител-зависимого цитотоксического действия.
- Активирующие и ингибирующие рецепторы

Общая схема. Ингибирующий и активирующий сигналы NK.

- Для предотвращения атаки на неповрежденные клетки на поверхности NK имеется система регуляторных Re (inhibitory NK cell receptors).
- Эти Re можно разделить на 2 больших семейства:
  - killer lectin-like receptors (**KLRs**) — гомологи рецепторов-*лектинов* С типа.
  - killer cell immunoglobulin -like receptors (**KIRs**) — рецепторы, содержащие *иммуноглобулин*-подобные домены.
- Связывание активирующих Re NK со своими лигандами (присутствующими только на повреждённых клетках) активирует цитотоксическую функцию NK.
- Регуляторные рецепторы, связываясь с неповреждёнными молекулами *МНС* **I**, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию NK .



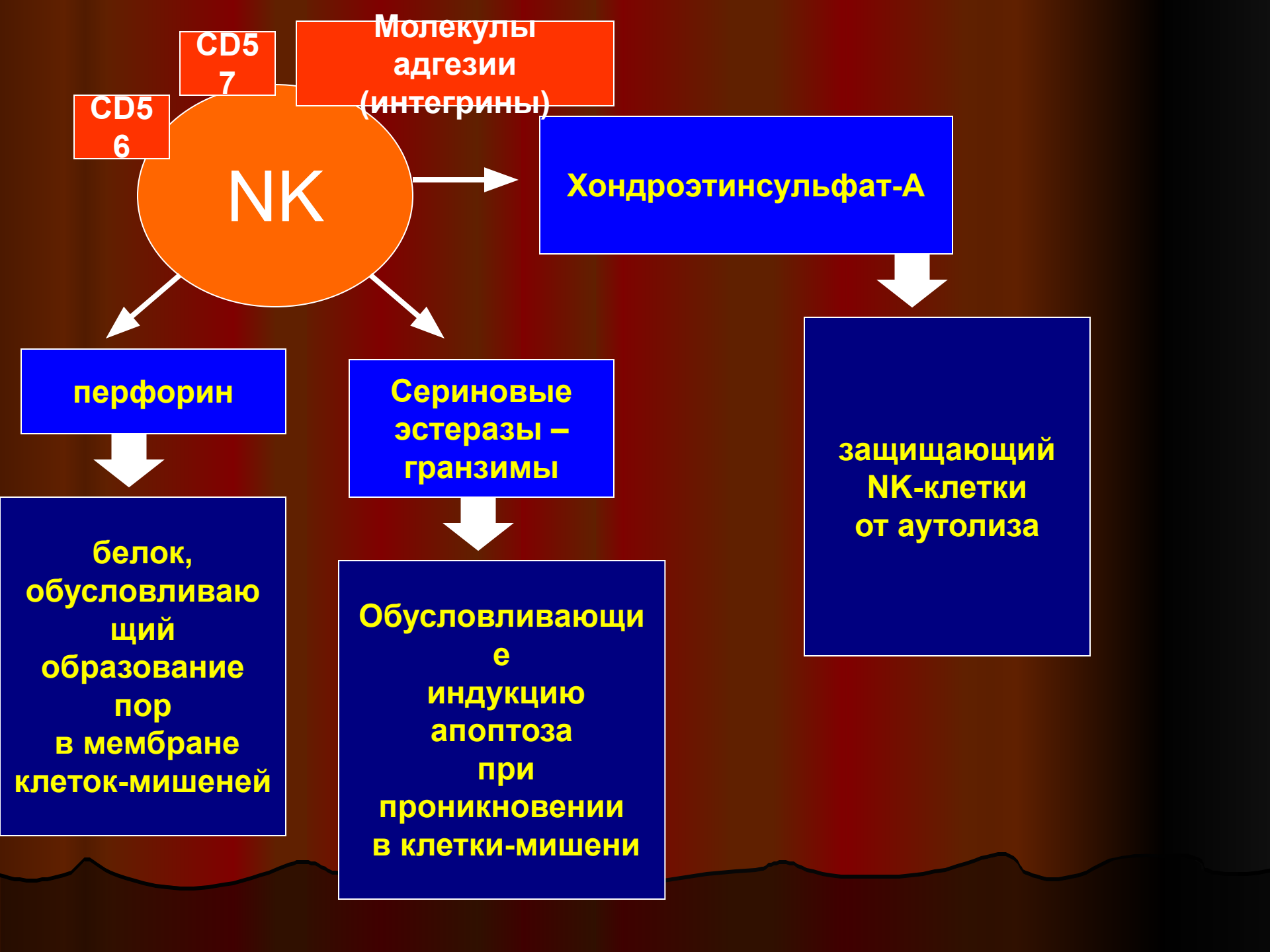
- Ингибирующий и активирующий сигналы NK

Механизм действия

- NK являются цитотоксичными;
- в их цитоплазме находятся гранулы, содержащие перфорин и протеазы.

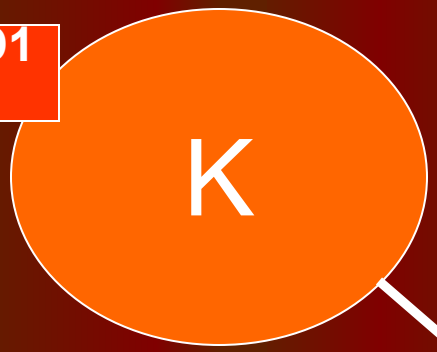
Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу или осмотическому лизису клетки.

Выбор между апоптозом и лизисом имеет большое значение, поскольку при лизисе зараженной вирусом клетки произойдет освобождение вирионов, а апоптоз приведет к разрушению вирусов вместе с клеткой.


CD56
CD57
Молекулы адгезии (интегрины)
NK
Хондроэтинсульфат-А
перфорин
Сериновые эстеразы – гранзимы
защищающий NK-клетки от аутолиза
белок, обусловливающий образование пор в мембране клеток-мишеней
Обусловливающие индукцию апоптоза при проникновении в клетки-мишени

Субфракция NK

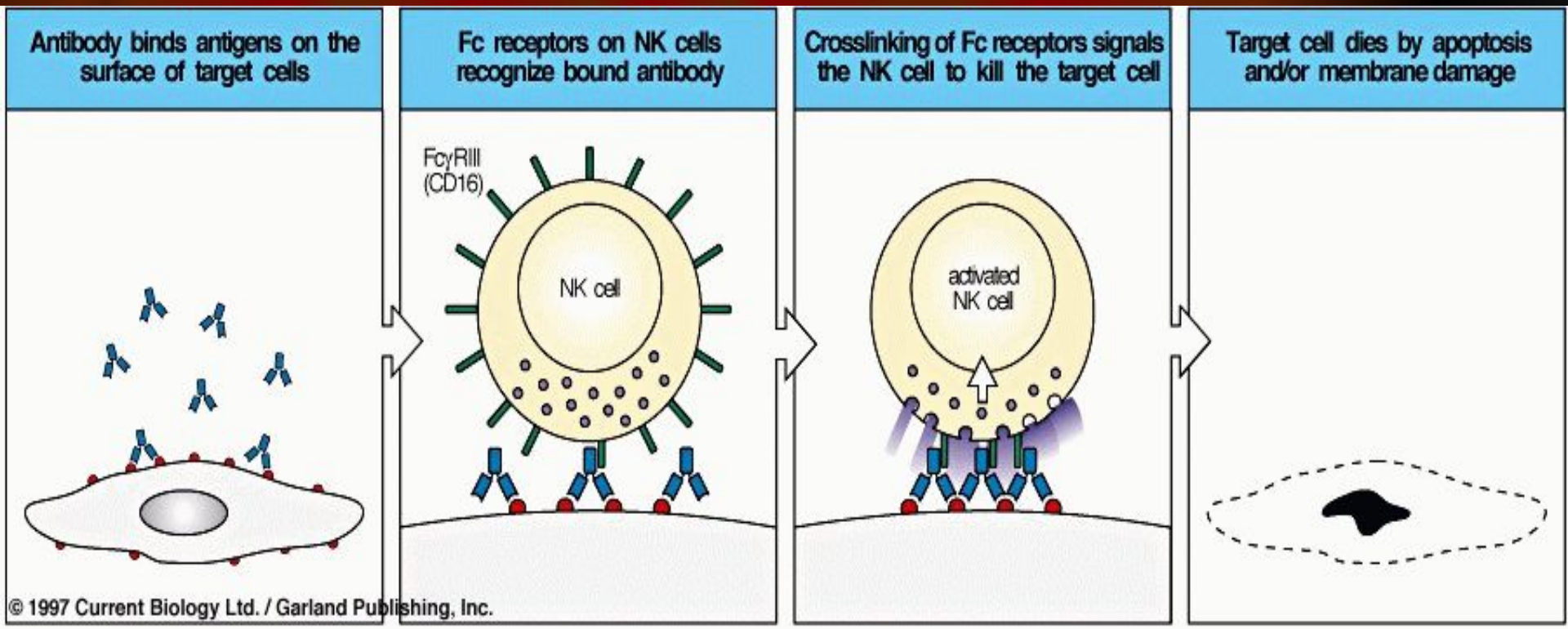
CD16



Рецептор для IgG (FcgRIII)

- Связывание агрегированных IgG1 и IgG3
- Участие в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности

Цитотоксическая функция ЕК-клеток



Активация лимфоцитов

- Активация — многозначное понятие. Ее суть сводится к переходу клетки в состояние, с которым связаны выполнение функций и проявление специфической активности клетки
- В связи с этим под активацией лимфоцитов понимают процессы, приводящие к делению этих клеток.
- В узком смысле активация — это переход лимфоцитов из фазы покоя (Go) в фазу G_1 клеточного цикла.
- Третьим вариантом исхода состояния активации лимфоцитов является их программированная гибель — апоптоз

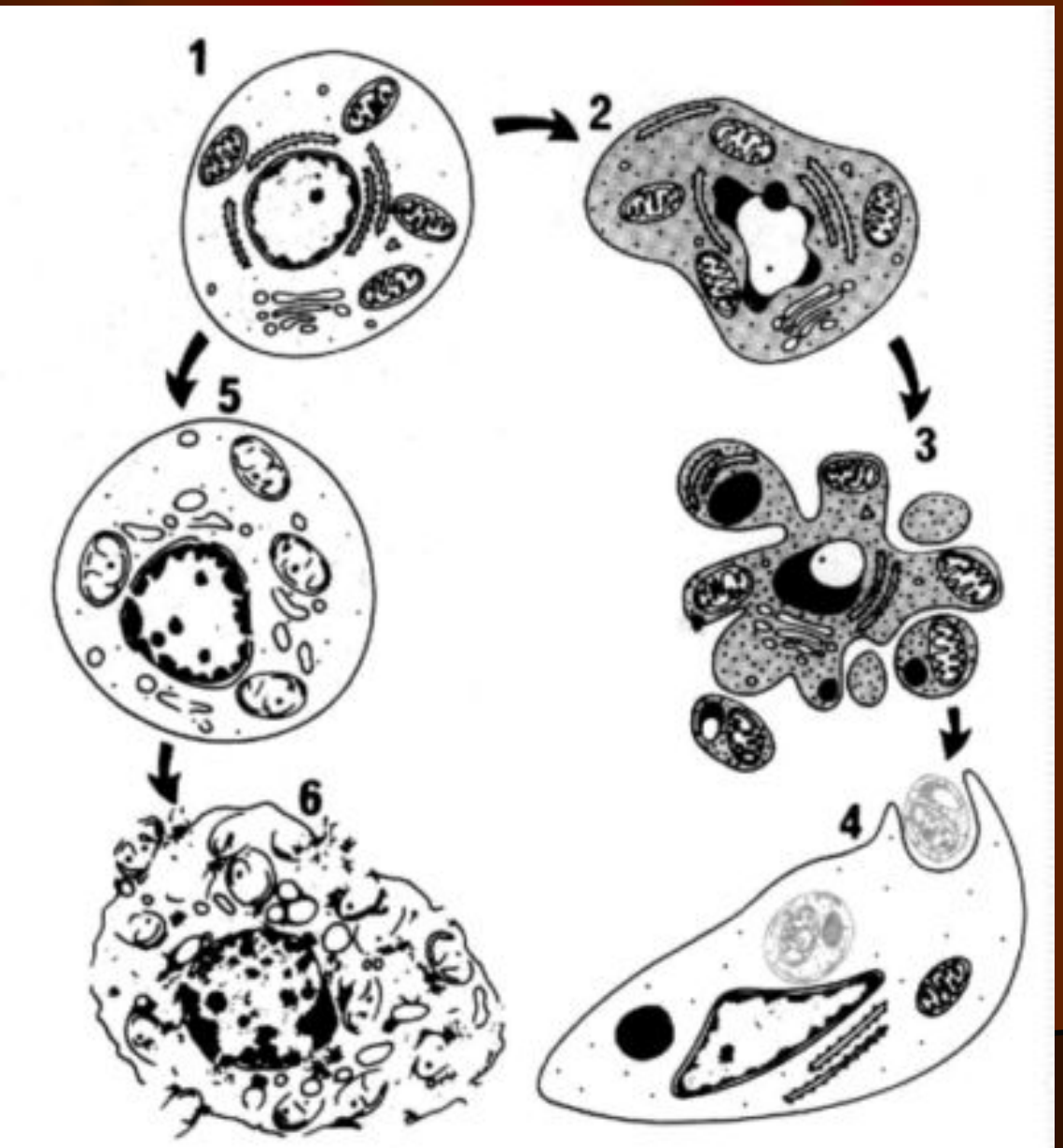
Апоптоз

- Апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани.
- Апоптоз – это механизм гибели клеток, который имеет ряд биохимических и морфологических отличий от некроза.
- Апоптоз – это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных 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

Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

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 эндогенными 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

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.