

Лекция № 13.

Т- и В- лимфоциты. Рецепторы, субпопуляции. Кооперация клеток в иммунном ответе

МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

2022-2023

К клеткам иммунной системы относят *лимфоциты, макрофаги и другие антиген-представляющие клетки* (А-клетки, от англ. accessory - вспомогательный), а также так называемую *третью популяцию клеток* (т. е. клеток, не имеющих основных поверхностных маркеров Т- и В-лимфоцитов, А-клеток).

По функциональным свойствам все иммунокомпетентные клетки разделяют на *эффлекторные* и *регуляторные*. Взаимодействие клеток в иммунном ответе осуществляется с помощью гуморальных медиаторов - **цитокинов**. Основные клетки иммунной системы - Т- и В-лимфоциты.

Лимфоциты.

В организме лимфоциты постоянно рециркулируют между зонами скопления лимфоидной ткани. Расположение лимфоцитов в лимфоидных органах и их миграция по кровеносному и лимфатическому руслу строго упорядочены и связаны с функциями различных субпопуляций.

Лимфоциты имеют общую морфологическую характеристику, однако их функции, поверхностные CD (от cluster differentiation) маркеры, индивидуальное (клональное) происхождение, различны.

По наличию поверхностных CD маркеров лимфоциты разделяют на функционально различные популяции и субпопуляции, прежде всего на **Т-** (*тимусзависимые*, прошедшие первичную дифференцировку в тимусе)

лимфоциты и **В-** (bursa-зависимые, прошедшие созревание в сумке Фабрициуса у птиц или его аналогах у млекопитающих) лимфоциты.

Т- лимфоциты.

Локализация.

Обычно локализуются в так называемых Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов (периартикулярно в белой пульпе селезенки и паракортикальных зонах лимфоузлов).

Функции.

Т-лимфоциты распознают процессированный и представленный на поверхности антиген-представляющих (А) клеток антиген. Они отвечают за *клеточный иммунитет*, иммунные реакции клеточного типа. Отдельные субпопуляции помогают В-лимфоцитам реагировать на *Т- зависимые антигены* выработкой антител.

Происхождение и созревание.

Родоначальницей всех клеток крови, в том числе лимфоцитов, является **единая стволовая клетка костного мозга**. Она генерирует два типа клеток-предшественников - лимфоидную стволовую клетку и предшественника клеток красной крови, от которой происходят и клетки-предшественники лейкоцитов и макрофагов.

Образование и созревание иммунокомпетентных клеток осуществляется

в центральных органах иммунитета (для Т-лимфоцитов - в тимусе). Клетки-предшественники Т-лимфоцитов попадают в тимус, где пре-Т-клетки (тимоциты) созревают, пролиферируют и проходят дифференцировку на отдельные субклассы в результате взаимодействия с эпителиальными и дендритными клетками стромы и воздействия гормоноподобных полипептидных факторов, секретируемых эпителиальными клетками тимуса (альфа1- тимозин, тимопоэтин, тимулин и др.).

При дифференцировке Т-лимфоциты приобретают *определенный набор мембранных CD-маркеров*. Т-клетки разделяют на субпопуляции в соответствии с их функцией и профилем CD-маркеров.

Т-лимфоциты распознают антигены с помощью двух типов мембранных гликопротеинов - Т-клеточных рецепторов (семейство Ig-подобных молекул) и CD3, нековалентно связанных между собой. Их рецепторы, в отличие от антител и рецепторов В-лимфоцитов, не распознают свободно циркулирующие антигены. Они распознают пептидные фрагменты, представляемые им А-клетками через комплекс чужеродных веществ с соответствующим белком главной системы гистосовместимости 1 и 2 класса.

Выделяют три основные группы Т- лимфоцитов -

помощники, (активаторы), эффекторы и регуляторы.

Первая группа - помощники (активаторы), в состав которых входят Т-хелперы 1, Т-хелперы 2, индукторы Т-хелперов, индукторы Т-супрессоров.

1. Т-хелперы 1 несут рецепторы CD4 (как и Т-хелперы 2) и CD44, отвечают за созревание Т-цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров), активируют Т-хелперы 2 и цитотоксическую функцию макрофагов, секретируют ИЛ-2, ИЛ-3 и другие цитокины.

2. Т-хелперы 2 имеют общий для хелперов CD4 и специфический CD28 рецепторы, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в антителпродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител, тормозят функцию Т-хелперов1, секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.

3. Индукторы Т-хелперов несут CD29, отвечают за экспрессию антигенов HLA класса 2 на макрофагах и других А-клетках.

4. Индукторы Т-супрессоров несут CD45 специфический рецептор, отвечают за секрецию ИЛ-1 макрофагами, активацию дифференцировки предшественников Т-супрессоров.

Вторая группа - Т-эффекторы. В нее входит только одна субпопуляция.

5. *T-цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры).*

Имеют специфический рецептор CD8, лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены (трансплантат, опухоль, вирус и др.). ЦТЛ распознают чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого антигена в комплексе с молекулой класса 1 HLA в плазматической мембране клетки-мишени.

Третья группа - Т-клетки-регуляторы.

Представлена двумя основными субпопуляциями.

6. *T-супрессоры* имеют важное значение в регуляции иммунитета, обеспечивая подавление функций Т-хелперов 1 и 2, В-лимфоцитов. Имеют рецепторы CD11, CD8. Группа функционально разнородна. Их активация происходит в результате непосредственной стимуляции антигеном без существенного участия главной системы гистосовместимости.

7. *T-контсупрессоры.* Не имеют CD4, CD8, имеют рецептор к особому *лейкину*. Способствуют подавлению функций Т-супрессоров, вырабатывают резистентность Т-хелперов к эффекту Т-супрессоров.

В-лимфоциты.

Существует несколько подтипов В-лимфоцитов. Основная функция

В-клеток - эффекторное участие в гуморальных иммунных реакциях, дифференциация в результате антигенной стимуляции в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Образование В-клеток у плода происходит в печени, в дальнейшем - в костном мозге. Процесс созревания В-клеток осуществляется в две стадии - *антиген-независимую и антиген-зависимую*.

Антиген-независимая фаза. В-лимфоцит в процессе созревания проходит стадию *пре-В-лимфоцита* - активно пролиферирующей клетки, имеющей цитоплазматические Н-цепи типа С мю (т.е. IgM). Следующая стадия - *незрелый В-лимфоцит* характеризуется появлением мембранного (рецепторного) IgM на поверхности. Конечная стадия антигеннезависимой дифференцировки - образование *зрелого В-лимфоцита*, который может иметь два мембранных рецептора с одинаковой антигенной специфичностью (изотипа) - IgM и IgD. Зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг и заселяют селезенку, лимфоузлы и другие скопления лимфоидной ткани, где их развитие задерживается до встречи со "своим" антигеном, т.е. до осуществления антиген-зависимой дифференцировки.

Антиген-зависимая дифференцировка включает активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки

и В- клетки памяти. Активация осуществляется различными путями, что зависит от свойств антигенов и участия других клеток (макрофагов, Т- хелперов). Большинство антигенов, индуцирующих синтез антител, для индукции иммунного ответа требуют участия Т- клеток- *тимус-зависимые антигены*. *Тимус- независимые антигены* (ЛПС, высокомолекулярные синтетические полимеры) способны стимулировать синтез антител без помощи Т- лимфоцитов.

В- лимфоцит с помощью своих иммуноглобулиновых рецепторов распознает и связывает антиген. Одновременно с В- клеткой антиген по представлению макрофага распознается Т- хелпером (Т- хелпером 2), который активируется и начинает синтезировать факторы роста и дифференцировки. Активированный этими факторами В- лимфоцит претерпевает ряд делений и одновременно дифференцируется в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Пути активации В- клеток и кооперации клеток в иммунном ответе на различные антигены и с участием популяций имеющих и не имеющих антиген Lyb5 популяций В- клеток отличаются. Активация В- лимфоцитов может осуществляться:

- Т- зависимым антигеном при участии белков МНС класса 2 Т- хелпера;

- Т-независимым антигеном, имеющим в составе митогенные компоненты;
- поликлональным активатором (ЛПС);
- анти- мю иммуноглобулинами;
- Т- независимым антигеном, не имеющим митогенного компонента.

Кооперация клеток в иммунном ответе.

В формировании иммунного ответа включаются все звенья иммунной системы- системы макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, комплемента, интерферонов и главная система гистосовместимости.

В кратком виде можно выделить следующие этапы.

1. Поглощение и процессинг антигена макрофагом.
2. Представление процессированного антигена макрофагом с помощью белка главной системы гистосовместимости класса 2 Т-хелперам.
3. Узнавание антигена Т-хелперами и их активация.
4. Узнавание антигена и активация В-лимфоцитов.
5. Дифференциация В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез антител.
6. Взаимодействие антител с антигеном, активация систем комплемента и макрофагов, интерферонов.
7. Представление при участии белков МНС класса 1 чужеродных

антигенов Т-киллерам, разрушение инфицированных чужеродными антигенами клеток Т-киллерами.

8. Индукция Т- и В-клеток иммунной памяти, способных специфически распознавать антиген и участвовать во вторичном иммунном ответе (антигенстимулированные лимфоциты).

Клетки иммунной памяти.

Поддержание долгоживущих и метаболически малоактивных клеток памяти, рециркулирующих в организме, является основой длительного сохранения приобретенного иммунитета. Состояние иммунной памяти обусловлено не только длительностью жизни Т- и В-клеток памяти, но и их антигенной стимуляцией. Длительное сохранение антигенов в организме обеспечивается дендритными клетками (депо антигенов), сохраняющими их на своей поверхности.

Дендритные клетки - популяции отростчатых клеток лимфоидной ткани костномозгового (моноцитарного) генеза, представляющая антигенные пептиды Т-лимфоцитам и сохраняющая антигены на своей поверхности. К ним относятся фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезенки, клетки Лангерханса кожи и дыхательных путей, М-клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта, дендритные эпителиальные клетки тимуса.

CD антигены.

Кластерная дифференциация поверхностных молекул (антигенов) клеток, прежде всего лейкоцитов, шагает далеко вперед. К настоящему времени CD антигены- не абстрактные маркеры, а функционально значимые для клетки рецепторы, домены и детерминанты, в том числе исходно не являющиеся специфическими для лейкоцитов.

Важнейшими дифференцировочными антигенами T- лимфоцитов человека являются следующие.

1. CD2 - антиген, характерный для T- лимфоцитов, тимоцитов, НК клеток. Он идентичен рецептору эритроцитов барана и обеспечивает образование розеток с ними (методика определения T- клеток).

2. CD3 - необходимы для функционирования любых T- клеточных рецепторов (ТКР). Молекулы CD3 имеют все субклассы T- лимфоцитов. Взаимодействие ТКР- CD3 (она состоит из 5 субъединиц) с представляющей антиген молекулой МНС класса 1 или 2 определяет характер и реализацию иммунного ответа.

3. CD4. Эти рецепторы имеют T- хелперы 1 и 2 и T- индукторы. Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул МНС класса 2. Является специфическим рецептором для оболочечных белков вируса иммунодефицита человека ВИЧ- 1 (gp120) и

ВИЧ-2.

4. CD8. Популяция CD8⁺ Т-лимфоцитов включает цитотоксические и супрессорные клетки. При контакте с клеткой-мишенью CD8 выступает в роли корецептора для белков HLA класса 1.

Дифференцировочные рецепторы В- лимфоцитов.

На поверхности В-лимфоцитов может находиться до 150 тысяч рецепторов, среди которых описано более 40 типов с различными функциями. Среди них - рецепторы к Fc-компоненту иммуноглобулинов, к С3 компоненту комплемента, антигенспецифические Ig рецепторы, рецепторы к различным факторам роста и дифференцировки.

Краткая характеристика методов оценки Т- и В-лимфоцитов.

Для выявления В-лимфоцитов используют метод розеткообразования с эритроцитами, обработанными антителами и комплементом (ЕАС-РОК), спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши, метод флюоресцирующих антител с моноклональными антителами (МКА) к рецепторам В-клеток (CD78, CD79a,b, мембранные Ig).

Для количественной оценки Т-лимфоцитов используют метод спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е- РОК), для выявления субпопуляций (например, Т-хелперов и Т-супрессоров) - иммунофлюоресцентный метод с МКА к CD рецепторам, для

определения Т-киллеров - тесты цитотоксичности.

Функциональную активность Т- и В-клеток можно оценить в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на различные Т- и В-митогены.

Сенсибилизированные Т-лимфоциты, участвующие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) можно определить по выделению одного из цитокинов - MIF (миграцию ингибирующего фактора) в реакции торможения миграции лейкоцитов (лимфоцитов) - РТМЛ. *Подробнее о методах оценки иммунной системы- в лекциях по клинической иммунологии.*

Одной из особенностей иммунокомпетентных клеток, особенно Т-лимфоцитов, является способность продуцировать большое количество растворимых веществ - **цитокинов (интерлейкинов)**, осуществляющих регуляторные функции. Они обеспечивают согласованную работу всех систем и факторов иммунной системы, благодаря прямым и обратным связям между различными системами и субпопуляциями клеток обеспечивают устойчивую саморегуляцию иммунной системы. Их определение дает дополнительное представление о состоянии иммунной системы.

В целом гомеостаз организма обеспечивается согласованной работой (взаимодействием) иммунной, эндокринной и нервной систем.