

Клеточный тип ИММУННОГО ОТВЕТА.

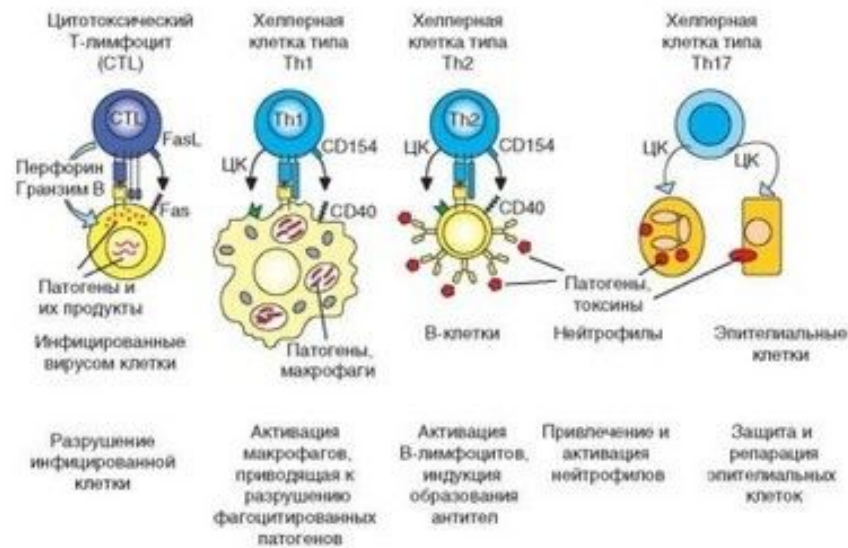
Выполнила: студентка группы 4802

Васильева Алина Петровна.

Введение.

- ▶ Клеточный иммунитет (англ. Cell-mediated immunity) – такой тип иммунного ответа, в котором не участвуют ни антитела, ни система комплемента. В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины.
- ▶ Система клеточного иммунитета выполняет защитные функции следующими способами:
- ▶ путём активации антиген-специфических цитотоксичных Т-лимфоцитов, которые могут вызывать апоптоз соматических клеток, демонстрируя на поверхности эпитопы чужеродных антигенов, например, клеток, заражённых вирусами, содержащими бактерии и клеток опухолей, демонстрирующих опухолевые антигены;
- ▶ путём активации макрофагов и натуральных киллеров, которые разрушают внутриклеточные патогены;
- ▶ путём стимулирования секреции цитокинов, которые оказывают влияние на другие клетки иммунной системы, принимающие участие в адаптивном иммунном ответе и врождённом иммунном ответе.
- ▶ Клеточный иммунитет направлен преимущественно против микроорганизмов, которые выживают в фагоцитах и против микроорганизмов, поражающие другие клетки. Система клеточного иммунитета особенно эффективна против клеток, инфицированных вирусами, и принимает участие в защите от грибов, простейших, внутриклеточных бактерий и против клеток опухолей. Также система клеточного иммунитета играет важную роль в отторжении тканей.

Клеточный иммунный ответ.



Типы эффекторных Т-клеток и их функции. Взаимодействие адаптивных Т-клеток с эффекторами или мишенями, имеющими отношение к реализации иммунной защиты.

Из сказанного выше следует, что клеточный иммунный ответ, осуществляемый Т-лимфоцитами, направлен на защиту от внутриклеточных патогенов. В зависимости от локализации патогенов в цитозоле или в гранулах различают 2 варианта клеточного иммунного ответа – цитотоксический и воспалительный. Характер иммунного ответа в наибольшей степени зависит от доминирующего направления дифференцировки Т-клеток, играющих универсальную роль в развитии иммунного ответа: они выступают в качестве не только хелперов и регуляторов, но и эффекторов, выполняющих собственные защитные функции. На рис. представлены 4 основных типа эффекторных Т-клеток, определяющих развитие иммунного ответа во всех его вариантах.

Цитотоксический Т-клеточный
иммунный ответ.

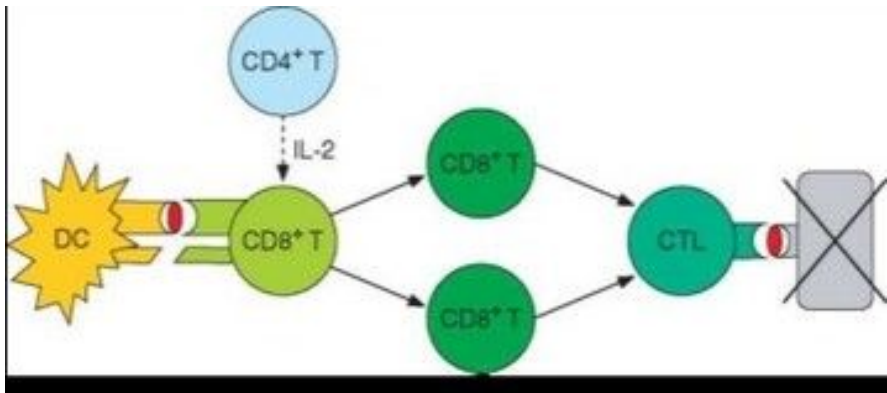
Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ.

- ▶ Цитотоксический иммунный ответ осуществляют Т-лимфоциты, экспрессирующие корецептор CD8. Это определяет главную особенность процесса распознавания антигенов при цитотоксическом ответе: антигенный пептид презентруется в составе молекул МНС-I (поскольку именно к этим молекулам проявляет сродство корецептор CD8). Особая важность этого варианта распознавания обусловлена тем, что, в отличие от молекул МНС-II, молекулы МНС-I локализуются на всех ядродержащих клетках организма, а не только на специализированных АПК. Вторая особенность этой формы иммунного ответа состоит в том, что в основе его эффекторных механизмов лежит контактный цитолиз, т.е. та же форма цитолиза, которая характерна для естественных киллеров – лимфоидных клеток врожденного иммунитета. Фактически цитотоксические Т-лимфоциты дублируют функции естественных киллеров, однако Т-клетки реализуют контактный цитолиз на основе специфического распознавания конкретных антигенов возбудителя и формируют иммунологическую память (табл.).

Естественные и индуцированные цитотоксические Т-лимфоциты.

Тип цитолиза	Эффекторные клетки	Распознаваемые молекулы	Роль распознавания МНС-I	Механизм цитолиза	Клональность	Память
Естественный цитолиз	НК-клетки (естественные киллеры)	Стрессорные молекулы (активирующее действие), молекулы МНС-I (ингибирующее действие)	Подавляет реакцию	Контактный цитолиз с участием перфорина и гранзимов	Нет	Нет
Иммунный цитолиз	CD8+ Цитотоксические Т-лимфоциты	Комплекс антигенного пептида и МНС-I	Обеспечивают презентацию антигенного пептида	Контактный цитолиз с участием перфорина и гранзимов. Fas-зависимый апоптоз	Есть	Есть

Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4этапа.



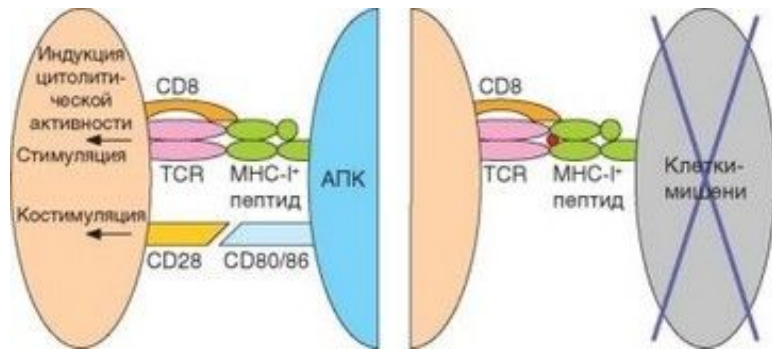
- ▶ I. Презентация II. Пролиферация III. Дифференцировка IV. Цитолиз антигена клеток клона цитотоксических клеток-мишеней Т-лимфоцитов (ЦТЛ)

- I. Презентация дендритными клетками антигена CD8+ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
- II. IL-2 -зависимая пролиферация CD8+ Т-клеток, аутокринная или индуцируемая CD4+ Т-лимфоцитами.
- III. Дифференцировка CD8+ Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферации.
- IV. Реализация цитолиза клеток-мишеней.

Распознавание антигенного пептида и активация CD8 T-клеток.

- ▶ Вирусом может быть инфицирована практически любая клетка организма. Однако запуск цитотоксического иммунного ответа при контакте CD8⁺ Т-лимфоцита с любой инфицированной клеткой, не являющейся при этом АПК, невозможен в связи с отсутствием костимуляции. Активация CD8⁺ Т-клетки с последующей дифференцировкой в Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит) возможна только при презентации ей АПК антигенного пептида в составе молекулы МНС-I (при первичном иммунном ответе — дендритной).
- ▶ Канонический механизм включения антигенного пептида в молекулу МНС-I может быть реализован только при инфицировании АПК, что действительно может иметь место, но происходит не при любой вирусной инфекции. В типичном случае вирус или его антигены попадают в АПК в результате эндоцитоза (пино- или фагоцитоза) и оказываются в компартменте МПС, что приводит к встраиванию антигенного пептида в молекулы МНС-II. Противоречие разрешается благодаря срабатыванию механизма перекрестной презентации, состоящего в транспортировке антигенного материала из компартмента МПС в цитозоль или непосредственно в эндоплазматический ретикулум, в котором происходит встраивание фрагментов антигена внеклеточного происхождения в молекулы МНС-I. Это создает возможность распознавания такого пептида CD8⁺ Т-клетками — будущими цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Распознавание антигенного пептида и активация CD8 Т-клеток.



- ▶ Особенности распознавания антигена при индукции развития цитотоксических Т-лимфоцитов и реализации их эффекторного действия. При индукции цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа необходимы не только распознавание антигенного пептида в составе молекулы МНС-I, но и костимуляция. При реализации цитолиза требуется распознавание антигена, но не костимуляция пептида CD8+ Т-клетке также осуществляется с участием иммунного синапса и включает обязательную костимуляцию за счет взаимодействия молекулы CD28 Т-лимфоцита с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 АПК. Гуморальным факторам, вырабатываемым дендритными клетками (IL-12, IFN α), принадлежит вспомогательная роль в костимуляции. Сигнальные пути, приводящие к активации CD8+ Т-клеток, идентичны таковым для CD4+ Т-клеток, поскольку оба типа корецепторов (CD4 и CD8) ассоциированы с одними и теми же тирозинкиназами Lck. Известно, что часть CD8+ Т-клеток не экспрессирует CD28. Механизм презентации антигена таким клеткам не установлен. По некоторым данным, CD8+CD28- Т-лимфоциты являются не эффекторными, а регуляторными Т-клетками.

- ▶ Презентация антигенного пептида CD8+ Т-клеткам происходит практически так же, как и презентация пептидов CD4+ Т-клеткам. Отличие заключается в том, что в распознавании комплекса пептид-МНС-I в качестве корецептора участвует молекула CD8. В соответствии с особенностями строения антигенсвязывающей щели пептид, встраиваемый в молекулу МНС-I, имеет более стандартный размер (8-10 остатков), закорен в двух позициях и не выходит за пределы щели. Расположение варьирующих остатков, формирующих участки, распознаваемые ТCR и корецептором CD8+ Т-клетки в молекуле МНС-I отличается от такового в молекуле МНС-II.

Роль Т-хелперов и IL-2 в ответе CD8 Т-клеток.

- ▶ Долгое время участие CD4+ Т-хелперов в развитии цитотоксического ответа подвергали сомнению. Однако в настоящее время показано, что для развития эффективного антивирусного ответа CD8+ Т-клетки должны получить стимулы от CD4+ Т-клеток. Они включают контактную и гуморальную составляющие. Контактные стимулы Т-хелперы передают через костимулирующую молекулу CD40, гуморальные – через рецепторы для IL-2.
- ▶ Спектр генов, экспрессируемых при активации CD8+ и CD4+ Т-клетками, сходен, но не идентичен. Помимо включения в случае CD8+ клеток дифференцировочной программы, обеспечивающей реализацию механизмов цитолиза, эта разница касается преимущественно степени экспрессии гена IL2. Активированные CD8+ Т-клетки экспрессируют в большом количестве альфа-цепь рецептора для IL-2, что приводит к формированию его высокоаффинной формы. Однако сам ген IL2 экспрессируется слабее, чем в CD4+ Т-клетках. Выраженность экспрессии гена IL2 зависит от интенсивности стимуляции дендритными клетками в процессе презентации антигена. В результате уровень секреции IL-2 может существенно варьировать и в разной степени обеспечивать потребность в этом цитокине на этапе пролиферативной экспансии клонов Т-лимфоцитов.

Роль Т-хелперов и IL-2 в ответе CD8 Т-клеток.

- ▶ Именно степень самообеспечения активированных CD8+ Т-клеток аутокринным ростовым фактором (IL-2) определяет роль Т-хелперов в развитии цитотоксических Т-лимфоцитов и цитотоксического иммунного ответа в целом. Если CD8+ Т-клетки при распознавании презентируемого им дендритными клетками пептида получают достаточно сильный сигнал, развивающиеся цитотоксические Т-лимфоциты активно секретируют IL-2 и полностью обеспечивая свою потребность в этом факторе. При более слабой стимуляции синтез IL-2 Т-киллерами менее интенсивный, поэтому возникает потребность в экзогенном IL-2, источником которого служат CD4+ Т-хелперы. Этим роль Т-хелперов в цитотоксическом ответе не ограничивается. Они секретируют IFN γ , усиливающий экспрессию молекул МНС обоих классов. Действуя на дендритные или другие АПК, IFN γ повышает число мембранных молекул МНС-I на их поверхности, что влечет за собой повышение числа мембранных молекул, несущих антигенный пептид, а следовательно увеличивает число взаимодействий с TCR и делает передачу сигнала более интенсивной. Аналогичным действием обладают интерфероны класса I, продуцируемые плазмоцитоидными дендритными клетками и макрофагами. IL-12, секретируемый макрофагами и дендритными клетками, усиливает экспрессию как молекул МНС, так и костимулирующих молекул. В результате повышения эффективности презентации CD8+ Т-клетки получают стимул, достаточный для индукции синтеза необходимого количества IL-2.

Роль Т-хелперов и IL-2 в ответе CD8 Т-клеток.

- ▶ Таким образом, хотя CD8+ Т-клетки, вовлекаемые в цитотоксический иммунный ответ, способны действовать самостоятельно, они могут нуждаться в помощи со стороны Т-хелперов, дендритных клеток и макрофагов. Прежде всего эта помощь состоит в обеспечении CD8+ Т-клеток ростовым фактором IL-2 для эффективной пролиферативной экспансии клонов, участвующих в иммунном ответе. В качестве ростового фактора для активированных CD8+ Т-клеток могут выступать некоторые другие цитокины (IL-7, IL-15, IL-4) или их комбинации. Трудно сказать, насколько велик вклад этих цитокинов в физиологических условиях развития цитотоксического иммунного ответа. В отсутствие IL-2 (например, при нокауте его гена) цитотоксический ответ ослабляется, но не очень сильно.
- ▶ Пролиферативная экспансия клонов CD8+ Т-клеток длится 5–7 суток, за которые клетки проходят 6–8 делений. При вирусных инфекциях эти лимфоциты осуществляют 15–20 делений за несколько более длительный период. Интенсивность деления активированных CD8+ Т-клеток выше, чем любых других лимфоцитов, вовлекаемых в иммунный ответ. Пролиферация обеспечивает увеличение численности цитотоксических Т-клеток в 50 000 раз, чего достаточно для реализации их эффекторной функции. При острых вирусных инфекциях у мышей пик численности цитотоксических Т-лимфоцитов достигается уже на 7-е сутки, а к 15-м суткам их количество снижается.

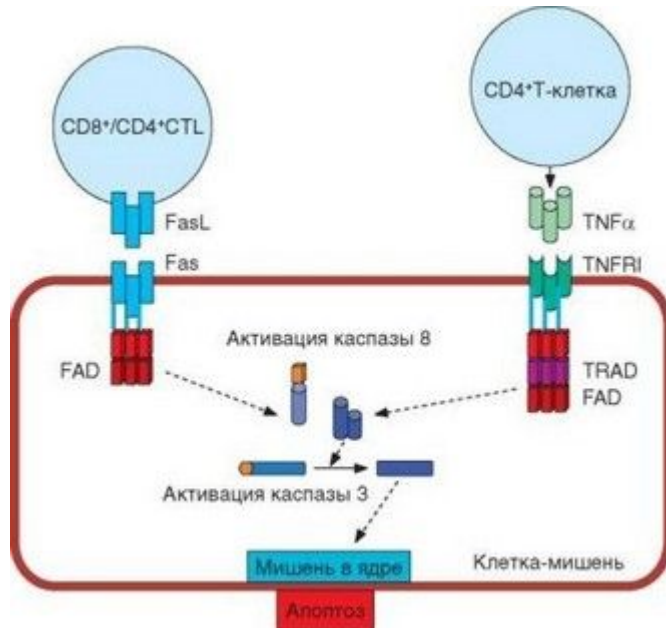
Цитотоксические Т-лимфоциты.

- ▶ Как и в случае Т-хелперов, дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов начинается в процессе их пролиферативной экспансии. Основа этого процесса – экспрессия комплекса генов, кодирующих молекулы, которые обеспечивают реализацию цитотоксической функции, прежде всего белков перфоринового комплекса и Fas-лиганда. Дифференцировка слабо влияет на морфологию клетки. Цитотоксический Т-лимфоцит имеет несколько больший размер, чем наивный CD8⁺ Т-лимфоцит и, что особенно существенно, содержит в цитоплазме лизосомоподобные гранулы. В гранулах содержатся белки, участвующие в реализации цитолиза – перфорин, гранзимы, гранулизин, их мембраны несут белок CD107.
- ▶ В процессе дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов существенно изменяется экспрессия ими мембранных молекул. Для любых эффекторных Т-клеток (а также Т-клеток памяти) характерно изменение структуры мембранной молекулы CD45. Выше эта молекула упоминалась в связи с ее участием в активации Т-клеток. При дифференцировке Т-клеток в эффекторы и клетки памяти происходят изменения во внеклеточных доменах молекулы CD45. Внеклеточную часть этой очень большой молекулы кодируют 7 экзонов. Три из них (как и кодируемые ими домены с содержащимися в них эпитопами) обозначают буквами А, В и С. В наивных Т-клетках транскрибируемая мРНК транслируется в полном объеме и формируется белок, содержащий домены (и, соответственно, антигенные эпитопы) А, В и С.

Цитотоксические Т-лимфоциты.

- ▶ В процессе дифференцировки в эффекторные клетки происходит сплайсинг участков РНК, кодируемых экзонами сначала А, затем В и, наконец, С. Соответственно белковый продукт лишается доменов А, В и С. Продукт, содержащий все названные домены, обозначают как CD45RA (молекулярная масса – 220 кДа), промежуточные продукты – CD45RB и CD45RC (соответственно 200 кДа и 190 кДа), а продукт конечной модификации РНК, лишенный всех названных доменов, называют CD45R0 (180 кДа). Наивные Т-клетки экспрессируют CD45RA, эффекторные Т-клетки – различные переходные формы и CD45R0, Т-клетки памяти – только CD45R0.
- ▶ Изменения затрагивают также комплекс мембранных молекул, определяющих направление миграции клеток. Молекулы, свойственные наивным Т-клеткам («рецептор хоминга» во вторичные лимфоидные органы CD62L, хемокиновый рецептор CCR7, направляющий клетки в Т-зоны), исчезают и заменяются другими. Эффекторные клетки приобретают ринтегрины (в частности, VLA-4), а также – р7-интегрины (αEP7-интегрин направляет миграцию в слизистые оболочки, а α4P7-интегрин – только в их кишечный отдел). В ходе дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов усиливается экспрессия ими р2-интегрин LFA-1 – функционально важной молекулы, обеспечивающей контакт с клеткой-мишенью. Этот интегрин впервые обнаружили именно на цитотоксических Т-лимфоцитах и его название – функциональный антиген лимфоцитов (Lymphocyte functional antigen) – отражает его роль в реализации киллерной функции Т-клеток. Хемокиновый рецептор CCR7 практически исчезает с поверхности Т-киллеров и заменяется рецепторами CCR4, CCR6 и других цитокинов, обуславливающих миграцию клеток не в лимфоидные органы, а в барьерные ткани и очаги воспаления.

Иммунный Т-клеточный цитолиз.



- ▶ Механизмы реализации цитотоксического эффекта через индукцию апоптоза.

- ▶ Цитолиз клеток-мишеней цитотоксическими Т-лимфоцитами осуществляется с использованием механизмов, практически идентичных тем, которые реализуются при цитолизе, осуществляемом естественными киллерами. Цитолиз клеток Т-лимфоцитами происходит также в 4 этапа:
 1. распознавание клетки-мишени;
 2. формирование конъюгата киллера и клетки-мишени с их поляризацией;
 3. экзоцитоз гранул (программирование лизиса);
 4. индукция гибели клетки-мишени.
- ▶ Распознавание цитотоксическим Т-лимфоцитом клетки-мишени осуществляется с участием практически тех же молекул, которые формируют иммунный синапс при презентации антигенного пептида АПК. Центральное событие при этом – распознавание комплекса антигенного пептида с молекулой МНС-I, осуществляемое TCR и корецептором CD8. Наиболее существенное отличие состоит в том, что клетки-мишени лишены костимулирующих молекул, и поэтому костимуляция при распознавании клетки-мишени отсутствует (см. рис.).

Иммунный Т-клеточный цитоллиз.

- ▶ Как и при цитоллизе, осуществляемом естественными киллерами, между цитотоксическим Т-лимфоцитом и клеткой-мишенью формируется синапс, называемый цитолитическим. Формирование синапса также происходит с участием мембранных рафтов. Прочность синапса определяют молекулы адгезии, локализованные вначале в центре синапса, а затем оттесняемые на периферию. Обычно при формировании синапса основную роль в адгезии играют молекулы V α 2-интегрина LFA-1 на Т-клетке и его рецептор ICAM-1 – на клетке-партнере. При взаимодействии цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью вовлечение этой пары молекул лимитируется экспрессией ICAM-1. Являясь активационной молекулой, ICAM-1 не всегда присутствует на клетках-мишенях. Однако в условиях трансформации (например, опухолевой) ICAM-1 экспрессируется на поверхности клетки. Более стабильно участие в формировании синапса молекул CD2 (на Т-клетке) и CD58 (на клетке-мишени), поскольку CD58 присутствует на большинстве клеток. Определенную роль в формировании синапса могут играть V β -интегрины, в частности VLA-4, которые появляются в ходе дифференцировки на поверхности цитотоксических Т-клеток. Центральная часть синапса, как обычно, занята молекулами, осуществляющими специфическое распознавание – TCR и CD8 на Т-клетке и MHC-I, несущей антигенный пептид, на клетке-мишени. Цитолитический синапс в данном случае ориентирован преимущественно на организацию цитолитического процесса. Происходит поляризация Т-клетки (как и клетки-мишени) и ориентация элементов ее цитоскелета (микротрубочек и микрофиламентов) на осуществление экзоцитоза. Одновременно происходит формирование в синапсе микрополости, в которую секретятся перфорин и гранзимы. Благодаря формированию центра, организующего микротрубочки (MTOC – Microtubule-organizing center), перфоринсодержащие гранулы перемещаются к мишени и освобождают свое содержимое в полость, сформированную в зоне контакта клеток.

Иммунный Т-клеточный цитолиз.

- ▶ Перфорин, поступающий в микрополость, в присутствии ионов Ca^{2+} изменяет свою конформацию: на поверхности молекулы экспонируются гидрофобные участки, позволяющие перфोरину внедриться в мембрану клетки-мишени, где он полимеризуется. Обычно возникает канал диаметром около 16 нм (10–20 нм), включающий 10–20 молекул перфорина. Через такие каналы в клетку проникает гранзим В, который, являясь протеазой хемотрипсинового типа, расщепляет внутриклеточные сериновые протеазы (каспазы), запуская тем самым механизм апоптоза клетки-мишени. Одна из его мишеней — исполнительная каспаза 3. Наиболее важным является действие гранзима В на фактор Bid, включающий митохондриальный путь апоптоза. Гранулизин способствует запуску апоптоза через сфингомиелиновый механизм. Этап проникновения в клетку-мишень ферментов, индуцирующих апоптоз, традиционно называют программированием лизиса. Этот термин подчеркивает, что клетка-мишень еще жива, но уже обречена: ее отсоединение от цитотоксического Т-лимфоцита не предотвращает лизис. После отделения от обреченной клетки-мишени цитотоксический Т-лимфоцит может совершить еще несколько цитолитических актов (феномен рециклинга Т-киллеров).
- ▶ После реализации цитолиза по перфоринзависимому механизму на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита остается метка в виде молекулы CD107 (LAMP — Lysosome-associated membrane protein) — белка, содержащегося в мембране цитотоксических гранул (и вообще лизосом). При экзоцитозе CD107 выносится на поверхность клетки и некоторое время присутствует в составе наружной мембраны. Благодаря этой метке удастся определить численность цитотоксических Т-лимфоцитов (а также естественных киллеров), выполнивших свою функцию.

Fas-зависимый цитолиз.

- ▶ Цитотоксические Т-лимфоциты используют еще один механизм контактного киллинга, причем в большей степени, чем естественные киллеры. Его суть состоит в передаче летального сигнала без экзоцитоза гранул – путем прямого контактного взаимодействия клеток, реализуемого через специализированные рецепторы и лиганды. При этом включается рецепторный механизм индукции апоптоза.
- ▶ Реализация апоптотического механизма цитолиза клетки-мишени при действии цитотоксических Т-лимфоцитов происходит с участием Fas-лиганда, экспрессируемого Т-клеткой, и Fas-рецептора клетки-мишени. Наличие этого рецептора на поверхности клетки-мишени служит условием реализации данного механизма апоптоза. Fas-рецептор, относимый к активационным молекулам, присутствует на поверхности многих клеток человека и млекопитающих. Его экспрессии способствует инфицирование вирусом и опухолевая трансформация. Реже апоптоз клеток-мишеней вызывает TNF α при условии его распознавания рецептором I типа – TNFRI (p55). Этот вариант апоптоза больше характерен для CD4⁺ Т-клеток, в определенных обстоятельствах способных индуцировать программированную гибель клеток.

Миграция клеток при цитотоксическом иммунном ответе.

- ▶ Цитотоксический клеточный иммунный ответ участвует преимущественно в защите от вирусных инфекций, а также от некоторых одноклеточных патогенов (лямблии, трихомонады). Кроме того, ему принадлежит важная роль в противоопухолевой защите. Источником антигенов при этом служат ткани, пораженные внутриклеточными патогенами данного типа – чаще всего эпителий барьерных тканей (слизистой оболочки респираторного тракта) или солидных органов (например, печени). Отсюда дендритные клетки доставляют антигенные пептиды в лимфоидные органы, в типичном случае – в региональные лимфатические узлы. В Т-зонах этих органов (паракортикальных зонах лимфоузлов, параартериальных муфтах селезенки) антигены презентруются одновременно CD8+ и CD4+ Т-клеткам. Здесь же происходит пролиферативная экспансия клонов и дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов.
- ▶ Благодаря смене мембранных молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, о чем говорилось выше, цитотоксические Т-лимфоциты мигрируют в нелимфоидные ткани, преимущественно барьерные. В эпителии слизистой оболочки кишечника они составляют преобладающий клеточный тип.

Миграция клеток при цитотоксическом иммунном ответе.

- ▶ В очагах инфицирования вирусами и другими патогенами цитотоксические Т-лимфоциты реализуют иммунный цитолиз. Поскольку его основные варианты сводятся к индукции апоптоза клеток-мишеней, которые удаляются путем фагоцитоза еще до их распада, цитолиз не сопровождается развитием воспалительной реакции и повреждением тканей.
- ▶ Цитотоксические реакции, осуществляемые естественными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами, отличаются друг от друга в основном специфичностью цитолиза (Т-клетки атакуют клетки, презентующие в составе МНС-I чужеродные пептиды). Таким образом, клетки адаптивного иммунитета используют эффекторную реакцию, сформировавшуюся в рамках врожденного иммунитета, проявляя при этом более высокую избирательность, прицельность действия. Другое приобретение адаптивного иммунитета – формирование иммунологической памяти, благодаря чему при повторном инфицировании тем же вирусом пораженные клетки устраняются быстрее и эффективнее.

Миграция клеток при цитотоксическом иммунном ответе.

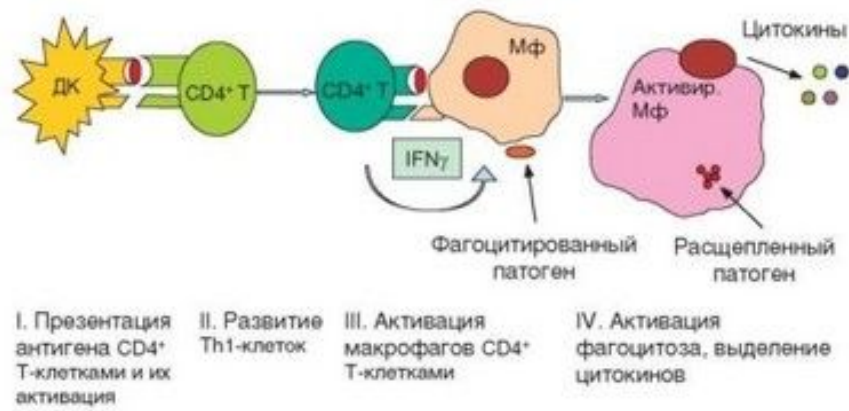
- ▶ После успешного завершения цитотоксического иммунного ответа происходит быстрая и радикальная ликвидация последствий реакции для самой иммунной системы – устранение последствий интенсивной экспансии клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, участвовавших в иммунном ответе. В течение нескольких дней после завершения ответа 90–95% цитотоксических Т-лимфоцитов подвергается апоптозу. В то же время завершается формирование популяции CD8+ Т-клеток памяти, которые сами по себе лишены цитотоксической активности, но быстро приобретают ее при повторном распознавании специфического антигена.

Воспалительный Т-клеточный
иммунный ответ.

Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.

- ▶ Эта форма иммунного ответа предназначена для защиты от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазматических гранулах — микроорганизмов, фагоцитированных клетками, но не разрушенных из-за недостатка адекватных эффекторных механизмов или их блокады патогенами. Типичные представители таких патогенов — различные виды микобактерий, а также многие простейшие (например, лейшмании, хламидии), риккетсии, плазмодии, грибы (кандиды) и др.

Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.



- ▶ Схема развития клеточного иммунного ответа воспалительного типа.

- ▶ Клеточный иммунный ответ воспалительного типа осуществляется в 4 этапа (рис.).
- ▶ Презентация дендритными клетками антигена CD4+ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
- ▶ Развитие хелперных Т-лимфоцитов.
- ▶ Презентация антигена макрофагами ранее сформировавшимся Т-хелперам, их взаимная активация и выделение цитокинов.
- ▶ Активация цитолиза в фагосомах макрофагов.

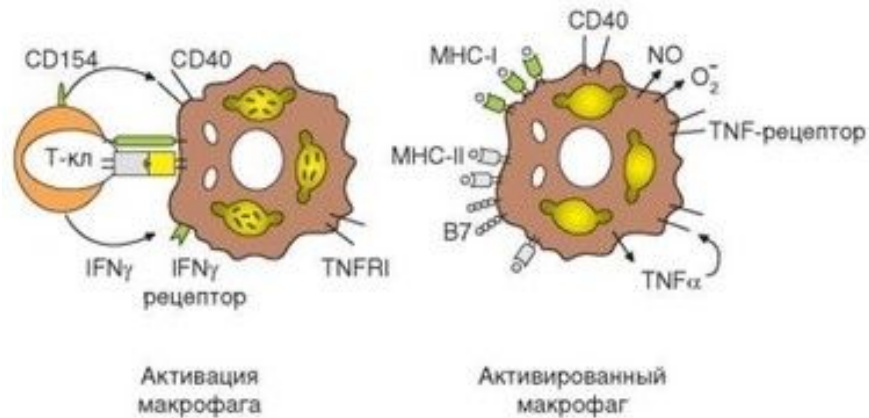
Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.

- ▶ За реализацию этой формы защиты отвечают Th1-клетки и макрофаги. Th1-клетки формируются на этапе запуска иммунного ответа и отвечают за специфическую составляющую реакции (распознавание антигена и направление реакции на его носителя). Макрофаги выступают в качестве эффекторных клеток. Начальный этап реакции против внутриклеточных патогенов, локализованных в фаголизосомах, осуществляется так же, как при запуске любой формы иммунного ответа: дендритные клетки, захватившие патоген или его фрагмент, презентируют антигенный пептид CD4+ Т-клеткам, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в хелперные Т-лимфоциты. Уже на этапе распознавания антигена происходит ориентация дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в хелперы Th1-типа, которая затем поддерживается цитокинами, продуцируемыми дендритными клетками – IL-12, IFN γ .

Активирующее взаимодействие Th1-клеток с макрофагами.

- ▶ Этот этап характерен именно для воспалительного иммунного ответа. Он состоит во взаимодействии специфических ТМ-клеток с макрофагами, которые содержат на своей поверхности молекулы МНС-II, несущие пептидный фрагмент антигена. При взаимодействии формируется иммунный синапс. В результате генерируются активирующие сигналы, направленные как в ТМ-клетку, так и в макрофаг. В ТМ-лимфоцит сигналы поступают через молекулы TCR/CD4 и CD28. В результате этой повторной стимуляции Т-клетки (первая стимуляция была вызвана презентацией антигена дендритной клеткой) происходит усиление выработки цитокинов, важных для реализации последующих событий (в частности IFN γ и TNF α).
- ▶ Стимуляция макрофага при взаимодействии с ТМ-клеткой реализуется с помощью двух механизмов (рис.). Один из них – контактный – через костимулирующую молекулу CD40, с которой связывается ее лиганд CD154. CD40 спонтанно экспрессируется макрофагами, тогда как ее лиганд появляется на поверхности ТМ-клеток в результате активации при формировании иммунного синапса. В передаче сигнала от молекулы CD40 участвуют адапторные факторы TRAF-1, TRAF-2, TRAF-6. В результате происходят активация фактора NF- κ B и запуск Ras-зависимой ветви MAP-каскада, завершающейся формированием транскрипционного фактора c-Jun. Второй механизм активации опосредуется IFN γ . При связывании этого цитокина с рецептором включается сигнальный путь, вовлекающий киназы Jak1 и Jak2, транскрипционный фактор STAT1, а также дополнительные пути с участием MAP-каскада.

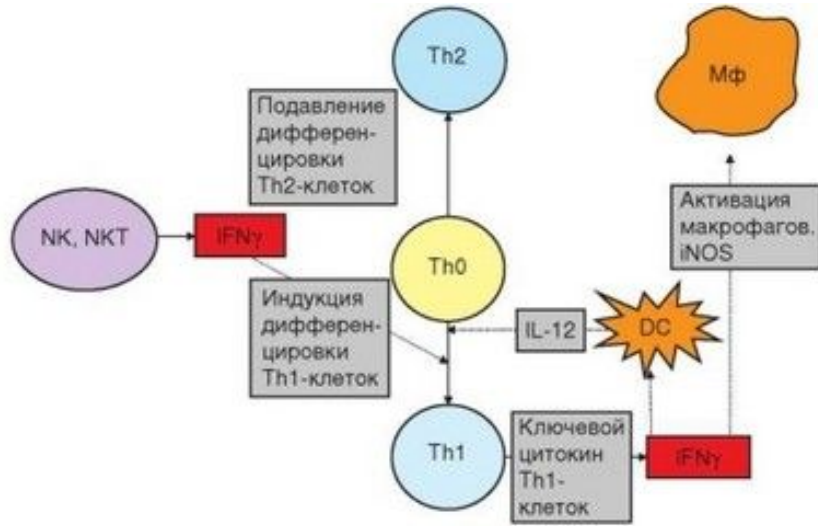
Активирующее взаимодействие Th1-клеток с макрофагами.



- ▶ Активация макрофагов Т-хелперами. Показаны механизмы воздействия Th1-клеток на макрофаги (контактный и опосредованный цитокинами), а также индуцируемые Т-клетками проявления активации макрофагов.

- ▶ Результат активации макрофагов – экспрессия многочисленных генов, приводящая к повышению содержания на поверхности клетки молекул MHC-I и особенно MHC-II, сборке NADPH-оксидазы, активации ферментов окислительного метаболизма. Наиболее специфичное проявление ответа макрофагов на стимулирующее действие IFN γ – экспрессия гена индуцибельной NO-синтазы. Именно NO и его производные, такие как пероксинитрит (OO*NO), вызывают гибель микобактерий и других внутриклеточных патогенов, сохранившихся и даже размножившихся в фагосомах. Все эффекты IFN γ , в том числе способность индуцировать образование NO-синтазы, усиливаются TNF α , продуцируемым как Th1-клетками, так и самими макрофагами. Эффективность действия цитокинов, вырабатываемых ТМ-клетками, существенно повышается в связи с сосредоточением их секреции в области контакта с макрофагами. Это, кроме того, уменьшает активацию посторонних клеток и их повреждение. Для обеспечения этой ориентированной секреции необходима поляризация клеток в ходе формирования иммунного синапса.

Активирующее взаимодействие Th1-клеток с макрофагами.



- ▶ Роль интерферона у в дифференцировке и реализации функций Т-хелперов. Интерферон, продуцируемый клетками врожденного иммунитета, определяет направление развития адаптивного иммунного ответа, в ходе которого он также секретируется Th1-клетками и активирует основные эффекторы воспалительной формы клеточного ответа — макрофаги

- ▶ Особого внимания заслуживает взаимодействие цитокинов IL-12 и IFN γ при воспалительном иммунном ответе (рис.). Экспрессия IL-12 в макрофагах индуцируется при связывании PAMP с TLR. Экспрессия гена IL12 — один из результатов сигнального пути, вовлекающего адапторный белок MyD88 и транскрипционный фактор NF-kB. IL-12 играет решающую роль в индукции дифференцировки ТМ-клеток и стимулирует выработку этими клетками IFN γ , один из важнейших эффектов которого — усиление выработки макрофагами IL-12. Таким образом, эти цитокины вместе с рецепторами и сигнальными путями, ответственными за экспрессию их генов, образуют единую функциональную систему, которой принадлежит ключевая роль в реализации воспалительной формы клеточного иммунного ответа. Дефекты в любом звене этой системы приводят к развитию иммунодефицитов, сопровождающихся повышенной чувствительностью к микобактериям и другим патогенам, в ответ на которые вовлечены Т-клетки и макрофаги.

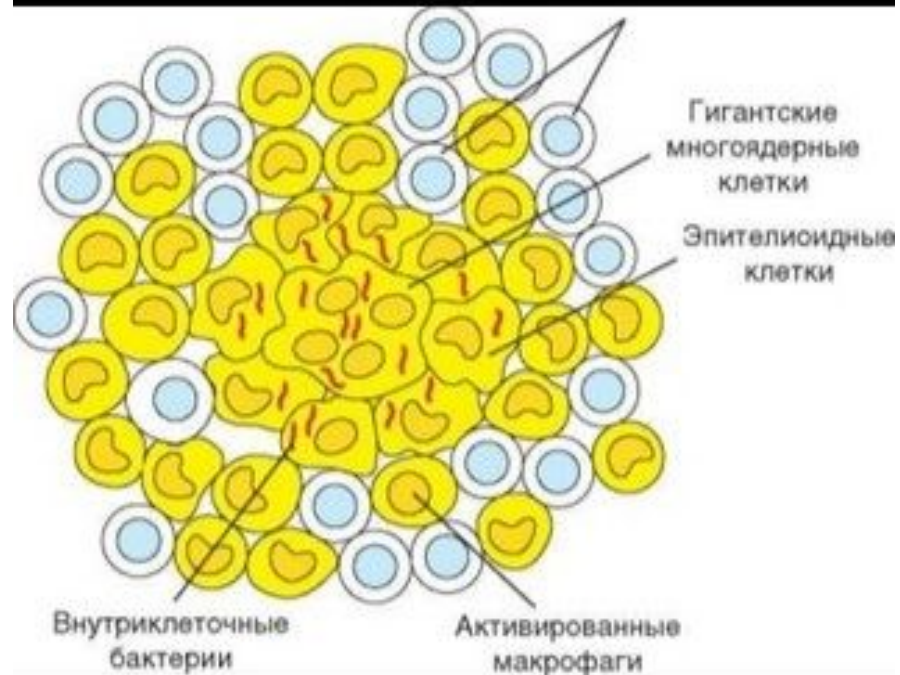
Воспалительная составляющая Th1-клеточного иммунного ответа.

- ▶ В отличие от цитотоксического иммунного ответа, не связанного очевидным образом с воспалительной реакцией, иммунный ответ, опосредованный TW-клетками, полностью реализуется в ее рамках. Запуск ответа происходит по классической схеме. В очаге инфицирования (обычно в барьерных тканях) дендритные клетки поглощают патоген или его фрагмент и транспортируют его в региональный лимфатический узел или иные вторичные лимфоидные органы. Дифференцировавшиеся специфические Xb1-клетки поступают в рециркуляцию. Подобно цитотоксическим Т-лимфоцитам, они утрачивают мембранные молекулы, направляющие их миграцию в лимфоидные органы (CD62L, CCR7) и приобретают обычные свойства эффекторных клеток, включая усиленную экспрессию мембранных интегринов (LFA-1, VLA-4) и рецепторов для хемокинов, секретируемых в очагах воспаления и барьерных тканях (для Th1-клеток – CXCR3, CCR5, CCR2 и др.).
- ▶ Оказавшись в очагах инфицирования, Th1-клетки в кооперации с макрофагами осуществляют реакции, описанные выше. В результате взаимодействия этих клеток, особенно действия IFN γ , происходит максимально выраженная активация макрофагов. Эта активация результативна с точки зрения защиты от внутриклеточных патогенов, но деструктивна для окружающих тканей. Активированные макрофаги выделяют весь спектр своих секреторных продуктов. Он включает разнообразные провоспалительные факторы и факторы бактерицидности. К последним относят активные формы кислорода, их галоидные производные, оксид азота и его дериваты, ферменты и т.д. Среда в окружении таких клеток закисляется. Поскольку контакт макрофагов с Th1-клетками к этому моменту прекращается, секреция уже не носит ориентированного характера. Выделяемые молекулы выступают как факторы внеклеточной микробицидности и одновременно вызывают повреждение окружающих нормальных клеток организма. Таким образом, продукты Th1-клеток дополнительно усиливают воспалительную реакцию, в то же время придавая ей специфичность в отношении конкретных возбудителей.

Иммунное воспаление.

- ▶ Вариант воспаления, реализуемый с участием Th1-клеток, называют иммунным воспалением, а сам Th1-клеточный иммунный ответ носит название воспалительного клеточного иммунного ответа. В рамках этой формы иммунного ответа особенно ярко проявляется соотношение факторов врожденного и адаптивного иммунитета: эффекторным механизмом служит типичная реакция врожденного иммунитета — фагоцитоз, однако он усиливается и приобретает специфичность в отношении конкретных антигенов благодаря вовлечению в реакцию клеток адаптивного иммунитета.

Гранулема.



- ▶ При неэффективном клеточном ответе воспалительного типа, т.е. в случаях, когда разрушения и переваривания внутриклеточных патогенов не происходит, формируется гранулема (рис.). Гранулема представляет собой морфологическую структуру округлой формы, в центре которой расположены инфицированные макрофаги, а также клеточный детрит и патогены, освободившиеся в результате разрушения макрофагов. Вследствие слияния макрофагов образуются гигантские многоядерные клетки. Некоторые макрофаги претерпевают морфологические изменения, приобретая фенотип так называемых эпителиоидных клеток. Периферическая часть гранулемы образована активированными макрофагами, лишенными патогенов, и Т-лимфоцитами (преимущественно ТМ-клетками). Т-клетки постоянно перемещаются, причем эта подвижность важна для сохранения структурной целостности гранулемы. Формирование гранулемы сопряжено с деструкцией ткани и нарушением функционирования большого участка пораженных органов (например, легких при туберкулезе), что делает ее патологическим образованием. С другой стороны, гранулема представляет способ изоляции патогена, с уничтожением которого иммунная система не справляется, и в этом смысле выступает как защитное приспособление организма.