

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Факультет лечебный

Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

Реферат на тему:

«Т-лимфоцит. (Определение, характеристика, маркеры и рецепторы, распределение в организме).

Исполнитель: Куликова Кристина Олеговна

Курс 1 группа 4

Руководитель: Гринева Мария Рафаиловна, к. м. н., доцент

Иваново, 2020

Оглавление

Введение	3
Основная часть	4
Определение Т-лимфоцитов	4
Характеристика и виды лимфоцитов	5
Маркеры и рецепторы	7
Аллергическая реакция	12
Распределение Т-лимфоцитов в организме и функции	13
Вывод	14
Список используемой литературы	15

Введение

T-лимфоциты играют очень важную роль в иммунной системе человека и эта тема актуальна для современной медицины.

T-лимфоциты представляют одну из главных ролей в формировании иммунного наблюдения среди лимфоцитов. В крови на долю T-лимфоцитов доводится 0-70% всех лимфоцитов. Активность T-клеток направлена против зараженной вирусом клетки организма, а также на защиту от грибов и паразитов. T-Клетки принимают активное участие в процессе отторжения чужеродной ткани и помогают в формировании гуморального иммунного ответа. Регуляторные T-клетки удерживают иммунную систему организма от нападения на собственные ткани. Их использование позволит лечить самые разные заболевания и, возможно, решить проблему отторжения трансплантированных органов.

Морфология и метаболизм лимфоцитов являются морфологическим эквивалентом, структурной основой иммунной системы. Они определяют суть иммунной функции, изменяясь в ходе иммунной реакции, обеспечивают динамику последней, их нарушения лежат в основе иммунопатологических процессов.

T-лимфоциты ответственны за распознавание и уничтожение опухолевых клеток

Цель реферата : изучение роли T-лимфоцитов в клеточном иммунитете человека, дать Определение, характеристику, маркеры и рецепторы, распределение в организме.

Основная часть.

Определение Т-лимфоцитов

Т-лимфоциты — самая многочисленная популяция лимфоцитов, составляющая 70—90% лимфоцитов крови. Они дифференцируются в вилочковой железе — тимусе (отсюда их название), поступают в кровь и лимфу и заселяют Т-зоны в периферических органах иммунной системы — лимфатических узлах (глубокая часть коркового вещества), селезенке (периартериальные владалища лимфоидных узелков), в одиночных и множественных фолликулах различных органов, в которых под влиянием антигенов образуются Т-иммуноциты (эффektorные) и Т-клетки памяти.

Характеристика и виды лимфоцитов

Для Т-лимфоцитов характерно наличие на плазмолемме особых рецепторов, способных специфически распознавать и связывать антигены. Эти рецепторы являются продуктами генов иммунного ответа [Iг-гены, (immune response)]. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный иммунитет, участвуют в регуляции гуморального иммунитета, осуществляют продукцию цитокинов при действии антигенов.

В популяции Т-лимфоцитов различают несколько функциональных групп клеток: цитотоксические лимфоциты (Тц), или Т-киллеры (Тк), Т-хелперы (Тх), Т-супрессоры (Тс). Тк участвуют в реакциях клеточного иммунитета, обеспечивая разрушение (лизис) чужеродных клеток и собственных измененных клеток (например, опухолевых клеток). Рецепторы позволяют им распознавать белки вирусов и опухолевых клеток на их поверхности. При этом активизация Тц (киллеров) происходит под влиянием антигенов гистосовместимости на поверхности чужеродных клеток.

Кроме того, Т-лимфоциты участвуют в регуляции гуморального иммунитета с помощью Тх и Тс. Тх стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов, образование из них плазмоцитов и продукцию иммуноглобулинов (Iг). Тх имеют поверхностные рецепторы, которые связываются с белками на плазмолемме В-клеток и макрофагов, стимулируя Тх и макрофаги к пролиферации, продукции интерлейкинов (пептидных гормонов), а В-клетки — к продукции антител.

Таким образом, главной функцией Тх является распознавание чужеродных антигенов (представляемых макрофагами), секреция интерлейкинов, стимулирующих В-лимфоциты и другие клетки для участия в иммунных реакциях.

Снижение в крови числа Тх ведет к ослаблению защитных реакций организма (эти лица более подвержены инфекциям). Отмечено резкое снижение числа Тх у лиц, инфицированных вирусом СПИДа.

Тс способны ингибировать активность Тх, В-лимфоцитов и плазмоцитов. Они участвуют в аллергических реакциях, реакциях гиперчувствительности. Тс подавляют дифференцировку В-лимфоцитов.

Одной из основных функций Т-лимфоцитов является продукция цитокинов, которые оказывают стимулирующее или тормозящее влияние на клетки, участвующие в иммунном ответе (хемотаксические факторы, макрофаги ингибирующий фактор — МИФ, неспецифические цитотоксические вещества и др.).

Подробнее разберемся в видах Т-лимфоцитов.

Выделяют три основные группы Т- лимфоцитов- помощники (активаторы), эффекторы, регуляторы .

Первая группа- помощники (активаторы), в состав которых входят Т-хелперы1, Т- хелперы2, индукторы Т- хелперов, индукторы Т- супрессоров.

1. Т- хелперы1 несут рецепторы CD4 (как и Т- хелперы2) и CD44, отвечают за созревание Т- цитотоксических лимфоцитов (Т- киллеров), активируют Т-

хелперы² и цитотоксическую функцию макрофагов, секретируют ИЛ-2, ИЛ-3 и другие цитокины.

2. Т- хелперы² 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. Т- 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. Т- 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. Т- контрсупрессоры. Не имеют CD4, CD8, имеют рецептор к особому лейкину. Способствуют подавлению функций Т- супрессоров, вырабатывают резистентность Т- хелперов к эффекту Т- супрессоров.

Маркеры и рецепторы

В процессе дифференцировки лимфоцитов на их поверхности появляются специфические мембранные молекулы гликопротеидов. Такие молекулы (антигены) можно обнаружить с помощью специфических моноклональных антител. Получены моноклональные антитела, которые реагируют лишь с одним антигеном клеточной мембраны. С помощью набора моноклональных антител можно идентифицировать субпопуляции лимфоцитов. Имеются наборы антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека. Антитела составляют относительно немного групп (или «кластеров»), каждая из которых узнает один единственный белок клеточной поверхности. Создана номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека, выявляемых моноклональными антителами. Эта CD-номенклатура (CD — cluster of differentiation — кластер дифференцировки) базируется на группах моноклональных антител, реагирующих с одними и теми же дифференцировочными антигенами.

Получены многоклональные антитела к ряду дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов человека. При определении общей популяции Т-клеток могут быть использованы моноклональные антитела специфичностей CD (CD2, CD3, CD5, CD6, CD7).

Известны дифференцировочные антигены Т-клеток, которые характерны либо для определенных стадий онтогенеза, либо для различающихся по функциональной активности субпопуляций. Так, CD1 — маркер ранней фазы созревания Т-клеток в вилочковой железе. В процессе дифференцировки тимоцитов на их поверхности экспрессируются одновременно маркеры CD4 и CD8. Однако в последующем маркер CD4 исчезает с части клеток и сохраняется только на субпопуляции, переставшей экспрессировать антиген CD8. Зрелые CD4⁺ клетки являются Т_H. Антиген CD8 экспрессируется примерно на 1/3 периферических Т-клеток, которые созревают из CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов. Субпопуляция CD8⁺ Т-клеток включает цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты. Антитела к гликопротеинам CD4 и CD8 широко используются для того, чтобы различать и разделять Т-клетки соответственно на Т_H и Т_C.

Кроме дифференцировочных антигенов, известны специфические маркеры Т-лимфоцитов.

Т-клеточные рецепторы для антигенов представляют собой антителоподобные гетеродимеры, состоящие из полипептидных α - и β -цепей. Каждая из цепей имеет длину в 280 аминокислот, большая внеклеточная часть каждой цепи свернута в два Ig-подобных домена: один варибельный (V) и один константный (C). Антителоподобный гетеродимер кодируется генами, которые собираются из нескольких генных сегментов в процессе развития Т-клеток в вилочковой железе.

Несмотря на то, что Т- и В-клетки довольно легко идентифицировать по поверхностным маркерам (T3 или CD3 на Т-клетках и поверхностные Ig на В-клетках), следует иметь также представление о наиболее важных дифференцировочных антигенах Т-лимфоцитов человека. Важнейшими

из них являются:

1. CD2 (от англ. Cluster of differentiation – кластер дифференцировки) – это антиген, обнаруживаемый на всех зрелых периферических Т-лимфоцитах (идентичен "рецептору эритроцитов барана", именно он обеспечивает образование розеток с эритроцитами барана – методика выявления Т-клеток). CD2 принимает участие в процессе неспецифической активации Т-клеток, что играет важную роль при созревании клеток в тимусе, т.к. пролиферация тимоцитов индуцируется до начала экспрессии специфического антигенного процесса.
2. CD3 – это мембраносвязанный белковый комплекс, состоящий из пяти гликопротеинов, связанный с антигенспецифическим рецептором (Ti). Этот комплекс "CD3+Ti" и представляет собой антигенспецифический Т-клеточный рецептор периферических Т-лимфоцитов человека. Связывание антигена, ассоциированного с детерминантами МНС, является специфическим сигналом для активации зрелой Т-клетки. При этом CD3 участвует в передаче сигнала внутрь клетки. Непосредственным результатом связывания антигена с рецептором является поступление в клетку ионов Ca^{2+} .
3. CD4 – антиген гликопротеиновой природы, который экспрессирует примерно на 2/3 периферических Т-лимфоцитов. На этапе созревания клеток в тимусе CD4 экспрессируется всеми клетками, а в ходе их дифференцировки сохраняется только на субпопуляции, переставшей экспрессировать CD8-антиген. В периферической крови примерно 5% клеток несут одновременно маркеры CD4 и CD8. Зрелые CD4+-Т-клетки включают Т-лимфоциты, функционально характеризуемые как хелперы и индукторы. При контакте Т-лимфоцитов (Ti/h – индукторов хелперов) с антигенпрезентирующей клеткой CD4 выступает в роли специфического места связывания детерминант белковых молекул МНС класса II. Особое значение имеет факт связывание молекулой CD4 оболочечных белков вируса иммунодефицита человека – возбудителя СПИД, что в результате эндоцитоза приводит к проникновению вируса внутрь клеток субпопуляции Ti/h.
4. CD8 – антиген, который экспрессируется примерно на 1/3 периферических Т-клеток, созревающих из CD4+/CD8+-Т-лимфоцитов. Субпопуляция CD8+-Т-клеток включает цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты. При контакте с клеткой-мишенью CD8 выступает в роли рецептора неpolиморфных детерминант белков МНС класса I.
5. Антиген CD45R присутствует примерно на 50% Т-клеток (он экспрессируется также В-клетками и моноцитами). Клетки CD4+/CD45R идентифицированы как индукторы супрессоров, что дает возможность косвенно определять также функционально активные индукторы хелперов.
6. Антиген CD25 – гликопротеин, идентифицированный как низкоаффинный

рецептор к интерлейкину-2 (ИЛ-2). Совместно с белком 75К антиген CD25 образует высокоаффинный рецептор ИЛ-2. CD25 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах.

Схема Иммунного ответа

Проникший в организм вирус эндоцитируется макрофагами и затем частично разрушается в эндоплазматическом ретикулуме (1). Рисунок 1(стр 13). В результате образуются чужеродные фрагменты, которые экспонируются на клеточной поверхности макрофагов (2). Эти фрагменты «презентируются» специальной группой мембранных белков. Комплекс из вирусного фрагмента и белка главного комплекса гистосовместимости [ГКГС (МНС)] распознается и связывается Т-клетками с помощью специфических (Т-клеточных) рецепторов. Среди огромного числа Т-клеток только немногие обладают подходящим рецептором (3), Связывание приводит к активации этих Т-клеток и появлению их селективных копий (4, "клональная селекция"). В активации Т-клеток участвуют различные гормоноподобные Сигнальные

белки, интерлейкины. Эти белки секретируются теми клетками иммунной системы, которые активируются при связывании с Т-клетками. Так, активированные макрофаги с презентуемым вирусным фрагментом секретируют ИЛ-1 (5), а Т-клетки продуцируют ИЛ-2 (6), который стимулирует их собственное клональное копирование и репликацию Т-хелперных клеток.

Клонированные и активированные Т-клетки осуществляют различные функции в зависимости от их типа. ^ Цитотоксические Т-клетки (на схеме зеленого цвета) способны узнавать и связывать те клетки организма, которые инфицированы вирусами и на своих рецепторах ГКГС несут фрагменты вируса (7). Цитотоксические Т-клетки секретируют перфорин — белок, который делает проницаемой мембрану связанной инфицированной клетки, что и приводит к ее лизису (8).

Т-Хелперы (на схеме голубого цвета), напротив, связываются с В-клетками, которые презентуют на своей поверхности фрагменты вируса, связанные с белком ГКГС (9). Это ведет к селективному клонированию индивидуальных В-клеток и их массивной пролиферации, Интерлейкин стимулирует (10) созревание В-клеток — превращение в плазматические клетки (11), способные синтезировать и секретировать антитела (12).

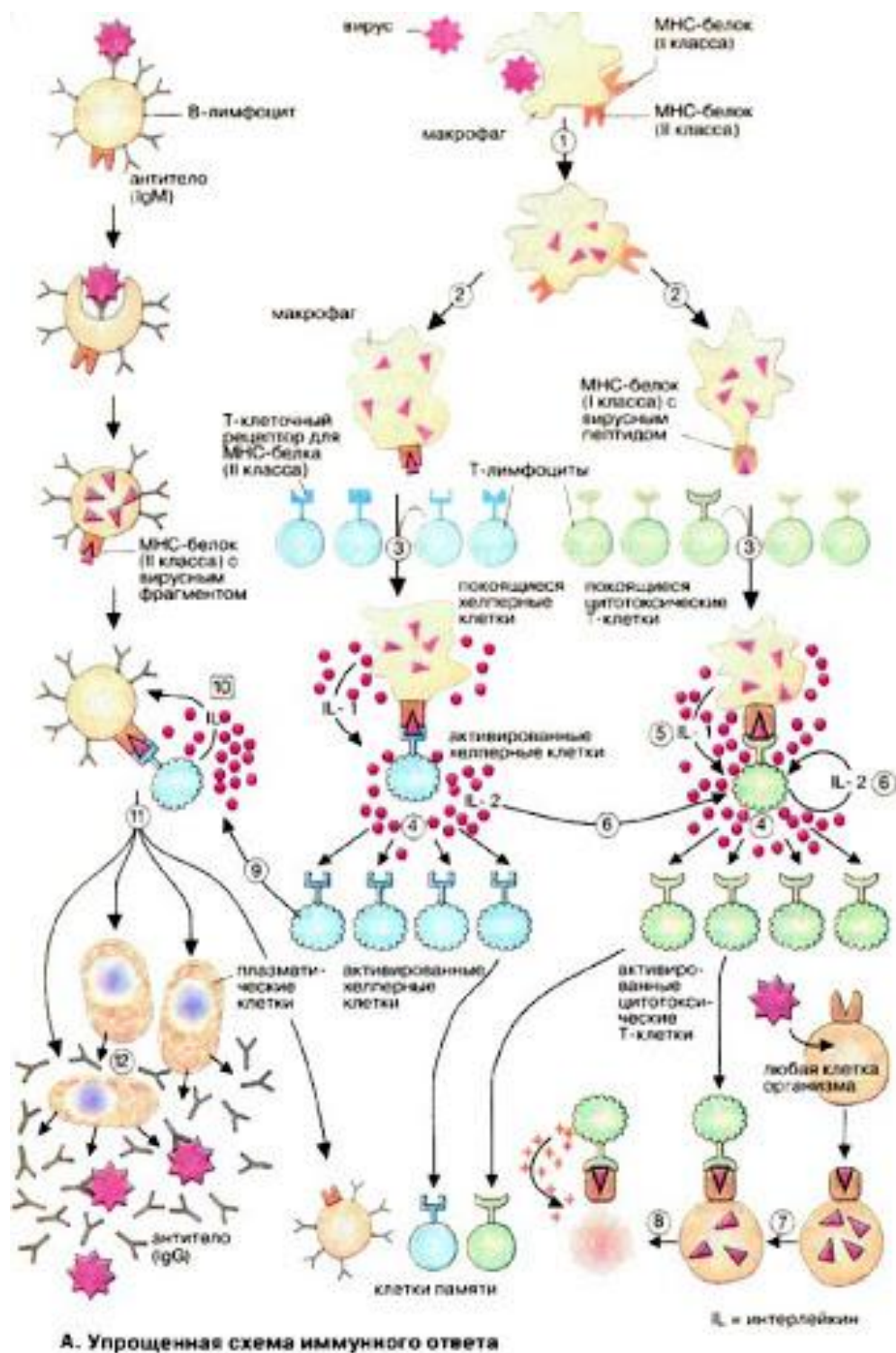


Рис.1- схема иммунного ответа

Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка

Пре-Т-клетки мигрируют из костного мозга через кровь в центральный орган иммунной системы — вилочковую железу (тимус). Еще в период эмбрионального развития в вилочковой железе создается микроокружение, имеющее значение для дифференцировки Т-лимфоцитов. В формировании микроокружения особая роль отводится ретикулоэпителиальным клеткам этой

железы, способным к продукции ряда биологически активных веществ. Мигрирующие в вилочковую железу пре-Т-клетки приобретают способность реагировать на стимулы микроокружения. Пре-Т-клетки в вилочковой железе пролиферируют, трансформируются в Т-лимфоциты, несущие характерные мембранные антигены (CD4+, CD8+). Т-лимфоциты генерируют и «поставляют» в кровообращение и в тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов 3 типа лимфоцитов: Тц, Тх и Тс. Мигрирующие из вилочковой железы «девственные» Т-лимфоциты (виргильные Т-лимфоциты) являются короткоживущими. Специфическое взаимодействие с антигеном в периферических лимфоидных органах служит началом процессов их пролиферации и дифференцировки в зрелые и долгоживущие клетки (Т-эффекторные и Т-клетки памяти), составляющие большую часть рециркулирующих Т-лимфоцитов.

Из вилочковой железы мигрируют не все клетки. Часть Т-лимфоцитов погибает. Существует мнение, что причиной их гибели служит присоединение антигена к антигенспецифическому рецептору. В вилочковой железе нет чужеродных антигенов, поэтому данный механизм может служить для удаления Т-лимфоцитов, способных реагировать с собственными структурами организма, т.е. выполнять функцию защиты от аутоиммунных реакций. Гибель части лимфоцитов является генетически запрограммированной (апоптоз).

Аллергическая реакция

Аллергическая реакция — это особый тип иммунной реакции, которая не защищает организм, а вредит ему. Она возникает при каких-либо нарушениях в иммунной системе.

Как и при нормальном иммунном ответе, описанном выше, появление антигена вызывает быстрое деление лимфоцитов с образованием клеток, вырабатывающих антитела к данному антигену. Затем происходит связывание антитела с антигеном. В данном случае организм утрачивает способность отличать потенциально опасные вещества от безвредных.

В случае аллергической реакции антиген называется аллергеном. Аллергические реакции всегда направлены против веществ, которые сами по себе не опасны. Вред организму в таких случаях причиняет сама аллергическая реакция. Например, у людей с нормальным иммунитетом микроскопические клещи домашней пыли, частицы пыльцы и моллюски не вызывают никаких проблем со здоровьем, в то время как у лиц, страдающих аллергией, они могут вызвать тяжелые симптомы, болезнь и иногда даже смерть. Развитие аллергии протекает в две стадии. Первая стадия — начальная индукция аллергии, или сенсibilизация. Она заключается в том, что у человека формируется чувствительность к определенному веществу, аллергия. Вторая стадия — разрешающая, наступает при повторном контакте больного с данным аллергеном и сопровождается аллергическим приступом. Первая встреча с аллергеном не вызывает приступа, но если произошла сенсibilизация организма, то каждое последующее столкновение с данным аллергеном провоцирует аллергическую реакцию. В 1960-х двое британских иммунологов, П. Гелл и Р. Кумбс, опубликовали классификацию реакций гиперчувствительности, или аллергии. Несмотря на некоторые ограничения, эта классификация считается наиболее приемлемой и широко используется. Согласно ей аллергические реакции делятся на четыре типа. Однако надо

заметить, что термин «аллергия» часто используется только в отношении гиперчувствительности типа I.

- Реакции типа I являются немедленными или анафилактическими реакциями, в которых аллергены связываются со специфическими антителами, IgE, с последующим выделением биологически активных веществ тучными и другими клетками. К этой группе относятся такие хорошо известные аллергические заболевания, как сенная лихорадка, астма и экзема.

- Реакции типа II имеют место, когда антитела реагируют с антигенами клеток и тканей или когда антитела, связываясь с поверхностью клеток, делают их более уязвимыми для разрушения с помощью моноцитов. К этому типу относятся многие аутоиммунные заболевания и реакции несовместимости при переливании крови неподходящей группы.

- Реакции типа III связаны с отложением комплексов антиген — антитело в тканях и кровеносных сосудах. Обуславливают такие заболевания, как сывороточная болезнь, легкое «фермера», а также, возможно, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания.

- Реакции типа IV относятся к реакциям гиперчувствительности замедленного типа и вызываются сенсibilизированными T-лимфоцитами после контакта со специфическим антигеном. Это опосредованный клетками иммунный ответ, протекающий без участия антител. Реакции гиперчувствительности замедленного типа обуславливают контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии и отторжение трансплантатов. В случае контактного дерматита аллергены называются гаптенами, типичный пример — гормоны и другие лекарства. Гаптены связываются с белками кожи, образуя полноценный аллерген.

Распределение T-лимфоцитов в организме.

Клетки, покидая тимус по кровеносным сосудам, мигрирует в периферические, лимфоидные органы. В зависимости от характера лимфоидных образований количество лимфоцитов определенных субпопуляций в них варьирует.

Так, более 70% клеток лимфатических узлов представлено T-клетками, среди которых 30% составляют T-киллеры и около 40% T-хелперы,

Напротив, в органах, которые несут основную нагрузку по продукции антител (селезенка, пейеровы бляшки кишечника) количество T-клеток снижено и составляет не более 30% от общего числа лимфоцитов.

Функции T-лимфоцитов

- распознавание антигенных детерминант (эпитопов) - обеспечивается благодаря наличию на их плазмолемме T-клеточных рецепторов (ТКР);
- элиминация антигенов - осуществляется сенсibilизированными лимфоцитами (киллерами);
- регуляция иммунного ответа - обеспечивается специальными субпопуляциями клеток, активирующих и угнетающих иммунные реакции;
- регуляция гемопоэза (путем выделения гемопоэтических факторов);
- регуляция пролиферации нелимфоидных клеток, участие в поддержании структурного гомеостаза (путем секреции цитокинов)

Вывод

В последнее время количество аутоиммунных, иммунодефицитных и лимфопролиферативных заболеваний значительно возросло. Они в основном сопровождаются изменениями метаболизма лимфоцитов. Применение цитоэнзимологической характеристики лимфоцитов раскрывает новые возможности для описания этих процессов

Лимфоцит-функциональная и морфологическая единица иммунной системы. В настоящее время подробному изучению подвергается первая функция. Прделав эту работу, я бы хотела вам показать понятия основных иммунных реакций, роль Т-лимфоцитов в клеточном иммунитете человека, рассказать о характеристиках, маркерах и рецепторах Т-лимфоцитов и предоставить распределение их в организме.

Изучение природы Т-лимфоцитов важно, т.к связь опухолевых антигенов с антигенами главного комплекса гистосовместимости объединяет две проблемы- изучение механизмов трансплантационного и исследование противоопухолевого иммунитета. Т-киллерам принадлежит ведущая роль в отторжении нормального или опухолевого аллотрансплантата.

Список используемой литературы

Клиническая иммунология. Руководство для врачей/ Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. - 272 с.: ил.

Клиническая иммунология и аллергология/ Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. - М., Практика, 2000. - 806 с.

Г.С. Катинас. Ткани внутренней среды. Кровь. - СПб.: Отдел оперативной полиграфии НИИХ СПбГУ. 1997. - 16 с.

Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов 2006