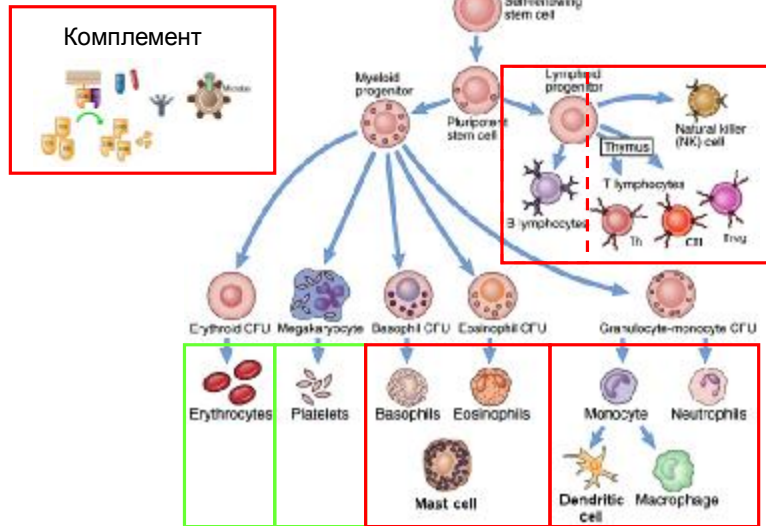


Обзорный курс иммунологии  
или  
«Как работает иммунная  
система»

*Д.Ю.Трофимов, 2008*

5. NK и CTL – «клетки-убийцы»

# Иммунитет «рода войск»



## Клетки - убийцы

Killer Cells



## Борьба с вирусами

### Недостатки врожденного иммунитета в борьбе с вирусами:

- Вирусы просто и разнообразно устроены, быстро мутируют -> невозможно подобрать эффективную константную систему распознавания «по общим признакам»
- Как только попадают внутрь клетки, становятся недоступными

### Что надо для успешной борьбы с вирусами:

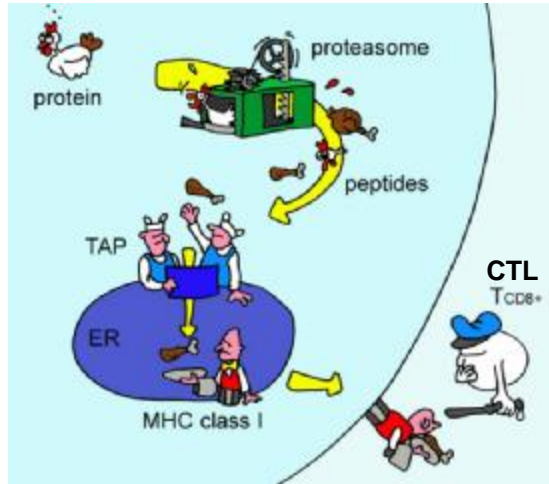
- Быстро настраиваемая высокоспецифичная система распознавания
- Мешать проникновению вирусов в клетки
- Возможность «мониторить», что происходит внутри клеток

## Функции системы презентации

1. Мониторинг внутреннего состояния клеток (МНС класс I)
2. Принцип двойного подтверждения при активации
3. Информация о происходящем вне клетки (особенно DC)
4. Признак «Я свой !»

## Функции системы презентации

1. Мониторинг внутреннего состояния клеток (МНС класс I)



## Cytolytic T Lymphocytes (CTL) «наша милиция нас бережёт»



Class	Functions	Antigen receptor	Selected phenotype markers	Percent of total lymphocytes		
				Blood	Lymph node	Spleen
<b>T lymphocytes</b>						
CD4 <sup>+</sup> (Helper T lymphocytes)	Stimuli for B cell growth and differentiation (humoral immunity) Macrophage activation by secreted cytokines (cell-mediated immunity)	$\alpha\beta$ heterodimers	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>	50-60*	50-60	50-60
CD8 <sup>+</sup> (Cytolytic T lymphocytes)	Killing of virus-infected cells, tumor cells; rejection of allografts (cell-mediated immunity)	$\alpha\beta$ heterodimers	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>+</sup>	20-25	15-20	10-15
B lymphocytes	Antibody production (humoral immunity)	Surface antibody (immunoglobulin)	Fc receptors; class II MHC; CD19; CD21	10-15	20-25	40-45
Natural killer cells	Killing of virus-infected cells, tumor cells; antibody-dependent cellular toxicity	Killer cell Ig-like receptor C-type lectins	Fc receptor for IgG (CD16)	~10	Rare	~10

\*In most tissues, the ratio of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> to CD8<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> cells is about 2:1.

Всего: ок.2500 шт/мл крови

The major classes of lymphocytes, their functions and selected surface molecules, and numbers in different tissues are shown. Some T lymphocytes, called regulatory cells (not included), function to inhibit immune responses and differ in phenotype and function from helper and cytolytic T cells. Smaller populations of lymphocytes, such as NK-T cells and  $\gamma\delta$  T cells, are also not listed.

# Cytolytic T Lymphocytes (CTL)

«наша милиция нас бережёт»

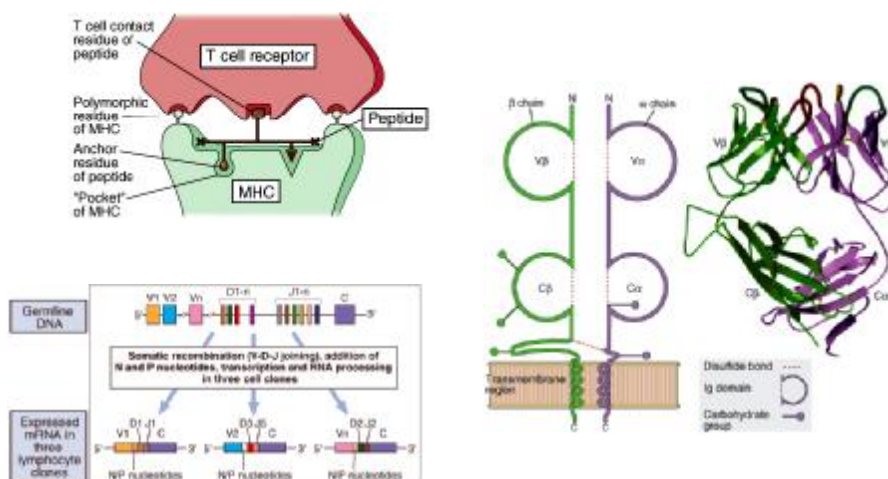


## Важно знать:

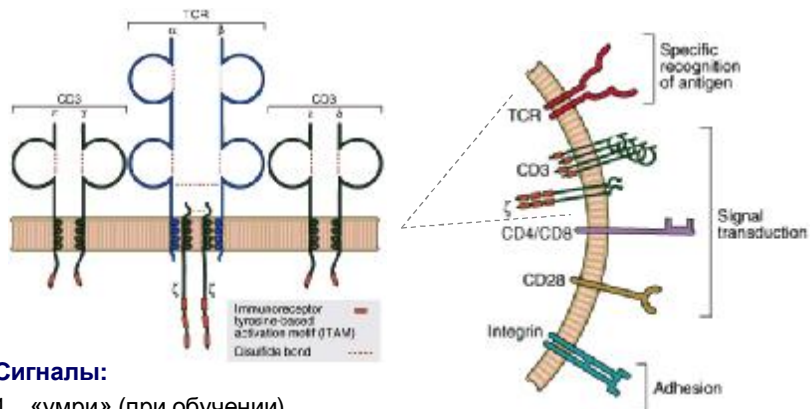
- Как устроена система распознавания (рецепторы)
- Какое оружие убийства
- Как активируются

# T cell receptor (TCR)

«система распознавания»



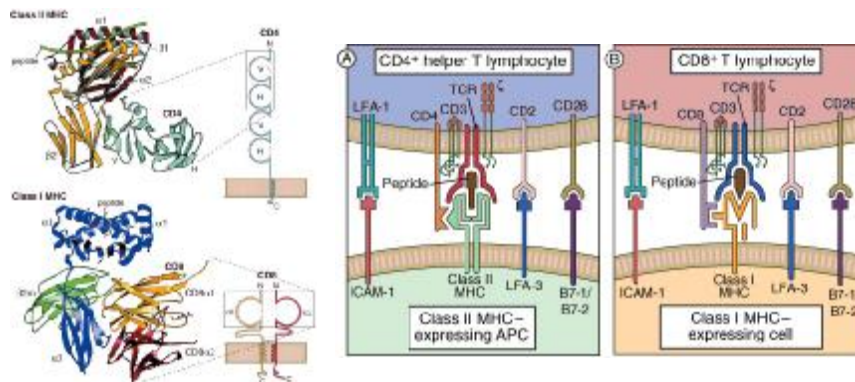
## T cell receptor (TCR) TCR-комплекс



### Сигналы:

1. «умри» (при обучении)
2. «действуй» zeta
3. «бездействуй» (anergized)

## T cell receptor (TCR) CD4 vs CD8



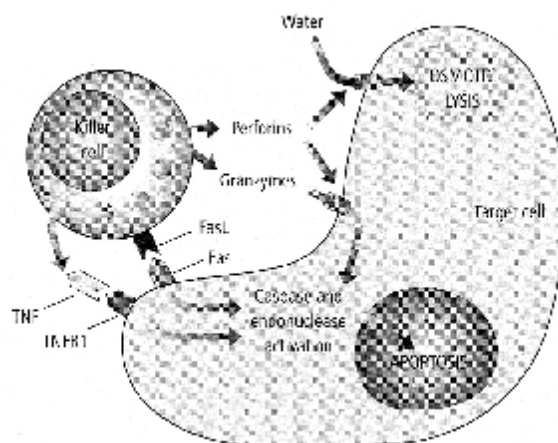
## Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) «оружие»



### Оружие - мастерское склонение к самоубийству (апоптоз)

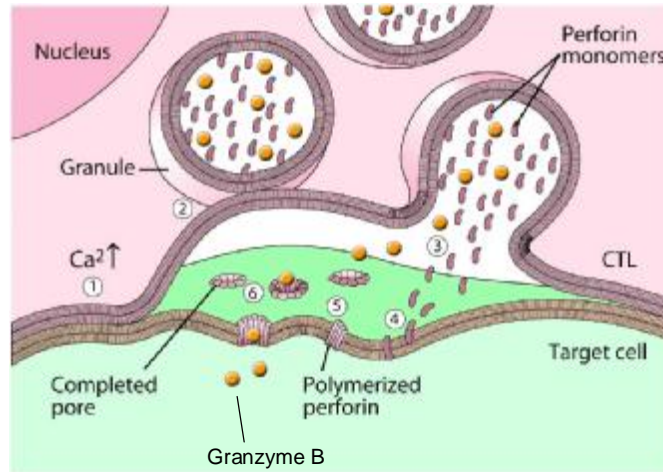
- «Насильно»:
  - 1) perforins, granzymes
- «По-доброму»:
  - 2) Fas / FasL
  - 3) TNF

## АПОПТОЗ – мастерское склонение к самоубийству



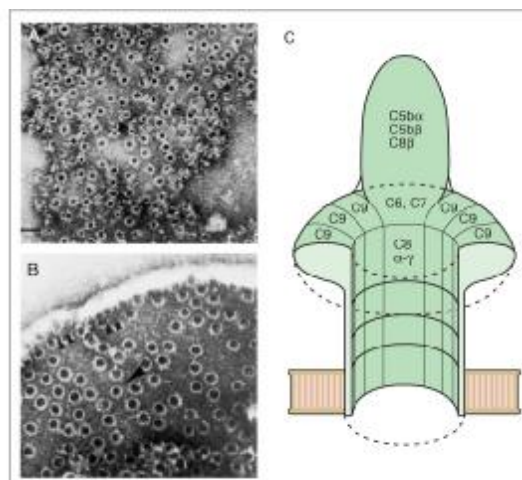
## CTL

«насильное самоубийство»



## CTL

действие перфоринов



Structure of the MAC in cell membranes.

**A.** Complement lesions in erythrocyte membranes. The lesions consist of holes approximately 100 Å in diameter that are formed by poly-C9 tubular complexes.

**B.** For comparison, membrane lesions induced on a target cell by a cloned CTL line. The lesions appear morphologically similar to complement-mediated lesions, except for a larger internal diameter (160 Å). CTL- and NK cell-induced membrane lesions are formed by tubular complexes of a polymerized protein (perforin), which is homologous to C9.

**C.** A model of the subunit arrangement of the MAC. The transmembrane region consists of 12 to 15 C9 molecules arranged as a tubule, in addition to single molecules of C6, C7, and C8 α and γ chains. The C5bα, C5bβ, and C8β chains form an appendage that projects above the transmembrane pore.

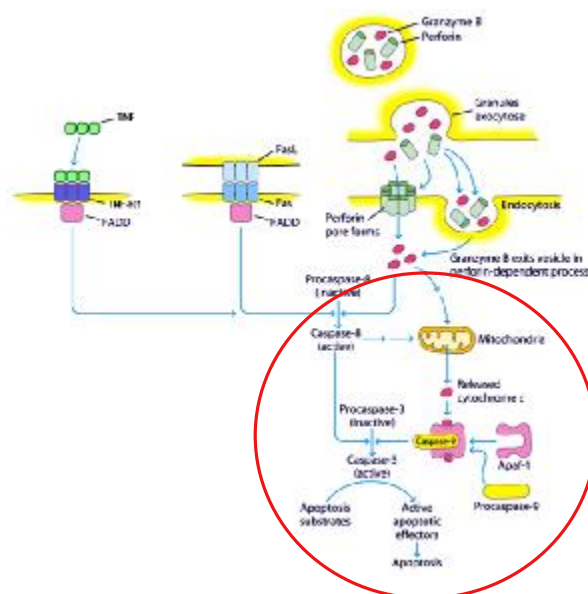
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



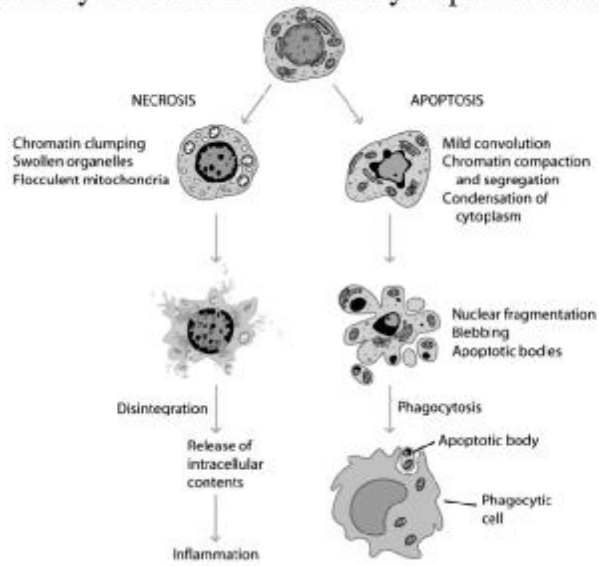
## CTL действие перфоринов



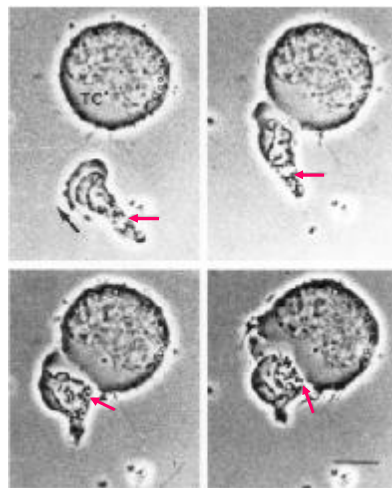
## CTL – «варианты действия»



Cell death by necrosis is more likely to produce inflammation.

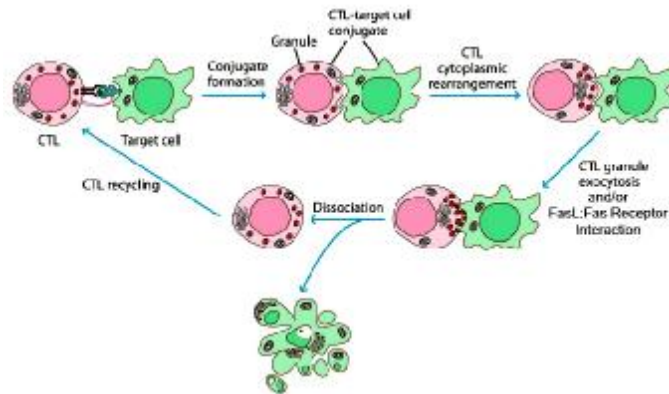


Ориентация секреторных компонентов CTL по направлению к клетке-мишени



## CTL

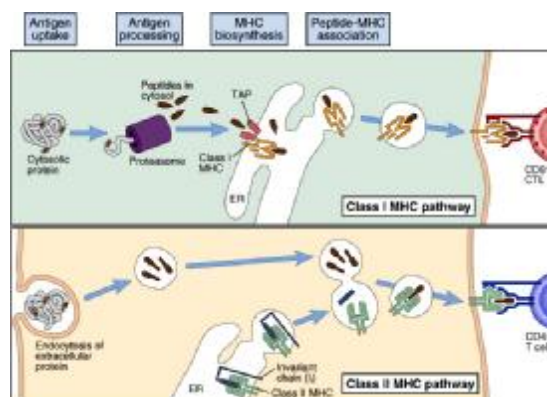
### Схема «вынужденного самоубийства»



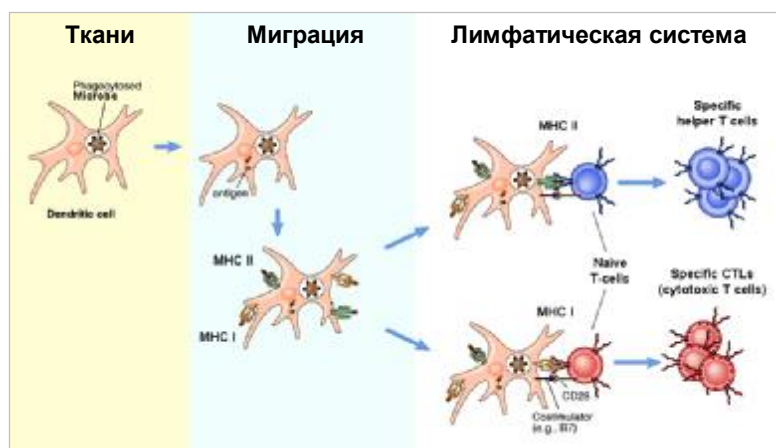
## Активация CTLs «проблема классики»

- Неактивированные CTL, как и все «наивные» лимфоциты находятся в лимфатической системе, а враг тем временем...

### Два классических пути презентации антигенов



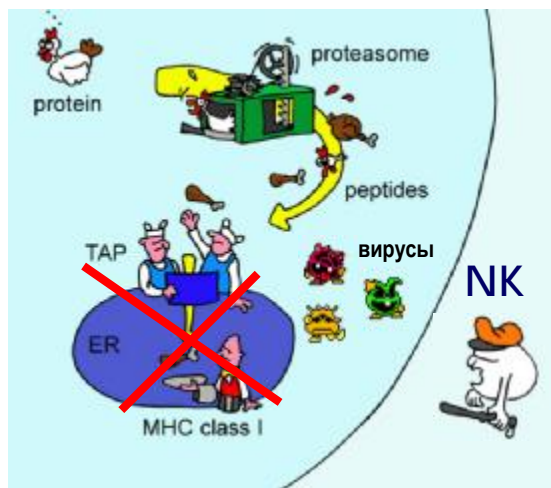
## Кросс-презентация (Cross-priming) «мы пойдем другим путём»



## CTLs «память»

CTL обладают иммунологической памятью

«если кто-то кое-где ...»



## НК клетки «ОМОН»



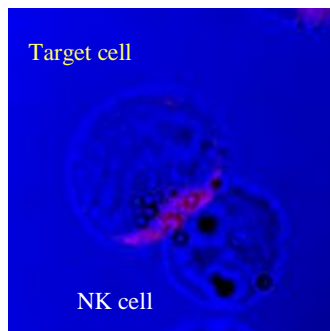
Class	Functions	Antigen receptor	Selected phenotype markers	Percent of total lymphocytes		
				Blood	Lymph node	Spleen
<b>T lymphocytes</b>						
CD4 <sup>+</sup> (Helper T lymphocytes)	Stimuli for B cell growth and differentiation (humoral immunity) Macrophage activation by secreted cytokines (cell-mediated immunity)	$\alpha\beta$ heterodimers	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>	50-60*	50-60	50-60
CD8 <sup>+</sup> (Cytolytic T lymphocytes)	Killing of virus-infected cells, tumor cells; rejection of allografts (cell-mediated immunity)	$\alpha\beta$ heterodimers	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>+</sup>	20-25	15-20	10-15
B lymphocytes	Antibody production (humoral immunity)	Surface antibody (immunoglobulin)	Fc receptors; class II MHC; CD19; CD21	10-15	20-25	40-45
Natural killer cells	Killing of virus-infected cells, tumor cells; antibody-dependent cellular toxicity	Killer cell Ig-like receptor <b>C-type lectins</b>	Fc receptor for IgG (CD16)	~10	Rare	~10

\*In most tissues, the ratio of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> to CD8<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> cells is about 2:1.

Всего: ок.2500 шт/мл крови

The major classes of lymphocytes, their functions and selected surface molecules, and numbers in different tissues are shown. Some T lymphocytes, called regulatory cells (not included), function to inhibit immune responses and differ in phenotype and function from helper and cytolytic T cells. Smaller populations of lymphocytes, such as NK-T cells and  $\gamma\delta$  T cells, are also not listed.

## НК клетки «ОМОН»



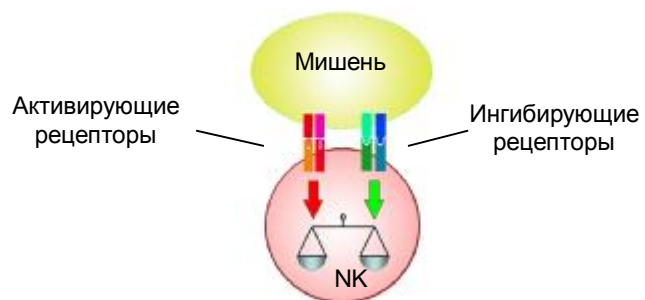
## НК клетки «ОМОН»



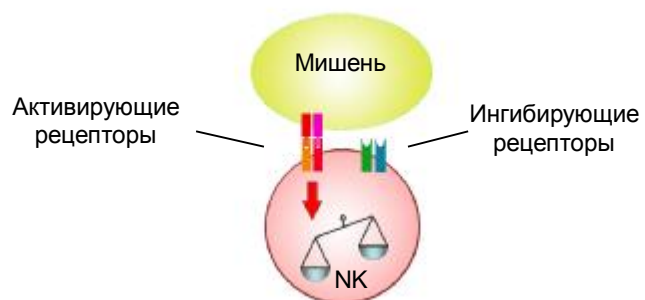
### Важно знать:

- Как устроена система распознавания (рецепторы)
- Какое оружие убийства  
То же, что у CTL + ADCC
- Как активируются  
Никак! Потому и «натуральные»

## НК клетки «Весы»

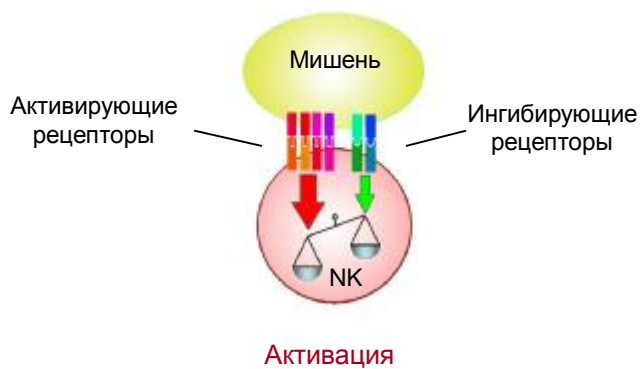


## НК клетки «Весы»



Активация

## НК клетки «Весы»



## Функции системы презентации

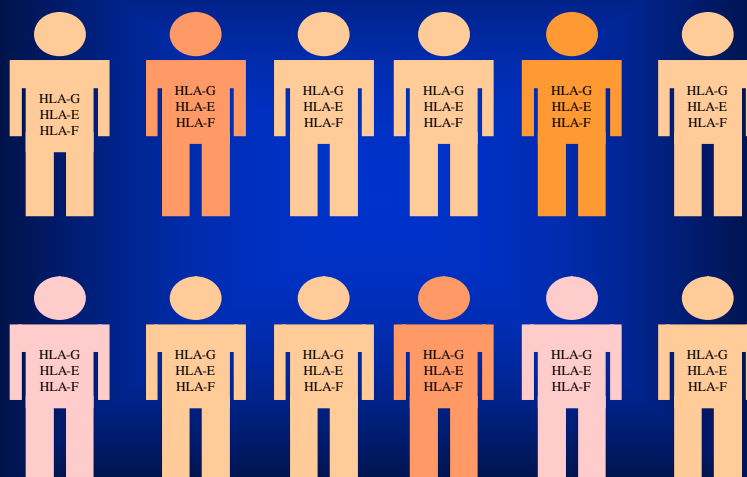
1. Мониторинг внутреннего состояния клеток (МНС класс I)
2. Принцип двойного подтверждения при активации
3. Информация о происходящем вне клетки (особенно DC)
4. Признак «Я свой!»



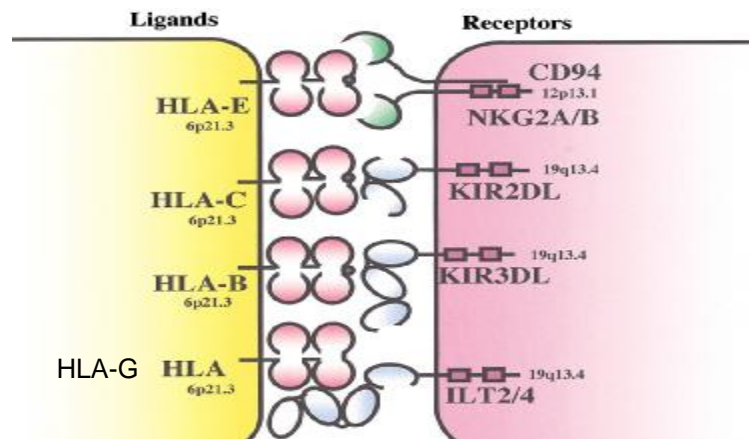
**«Классические» молекулы HLA класса Ia  
очень полиморфны в популяции**



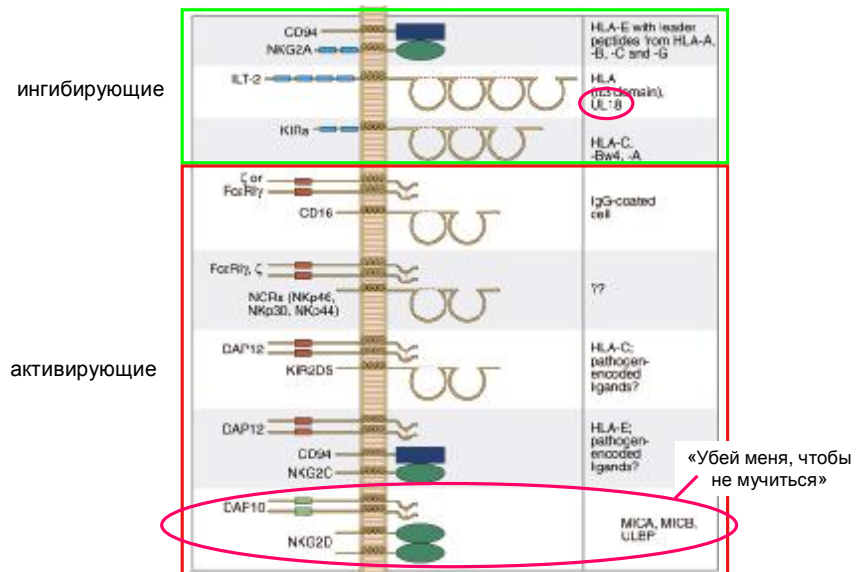
**«Не классические» молекулы HLA класса Ib  
почти мономорфны в популяции**



## Human NK cell receptors for HLA



## Система рецепторов НК клеток



## НК клетки «Оружие»



Оружие как у CTL + ADCC

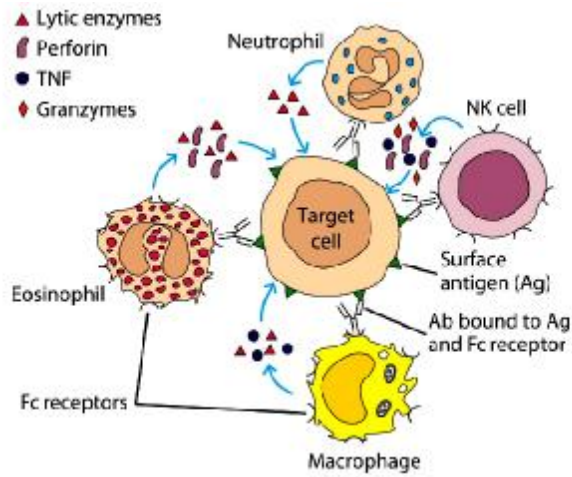
## Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)

Requires recognition of antibody bound to target cells

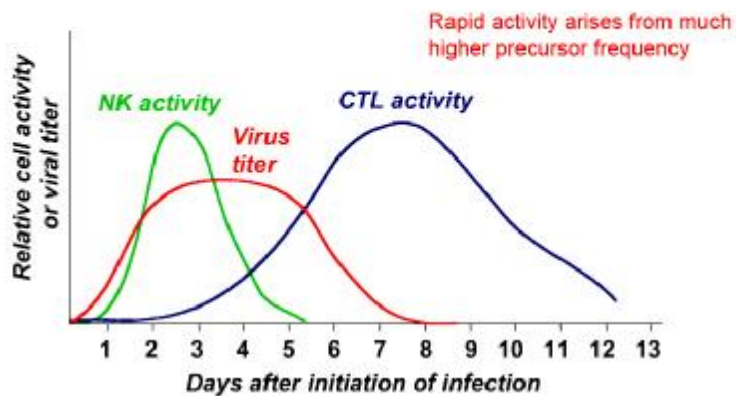
Antibody recruits various effector cells due to recognition by Fc receptors.

NK cells, macrophages, monocytes, neutrophils and eosinophils.

## Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)



NK cells function almost immediately;  
Limit infection until CTL and antibody response  
can be established.



## Cytotoxic T cells vs NK cells

### Cytotoxic T cells



### NK cells

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Реагируют на «чужое»</li></ul>                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Реагируют на потерю «своего» и на «мольбу убить»</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• TCR - рецептор</li></ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Система активирующих и ингибирующих рецепторов</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Антиген-специфичны</li></ul>                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Антиген-<u>не</u>специфичны</li></ul>                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Необходима активация (priming) - дни до ответа</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Не требуют активации - быстрый ответ, часы</li></ul>       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• MHC-restricted</li></ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• MHC non-restricted</li></ul>                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Обладают памятью</li></ul>                               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Не обладают памятью, хотя зачем она им?</li></ul>          |

## Что запомнить.

- CTL и NK делают общее дело:
  - CTL проверяют нет ли в клетках организма «чужих» пептидов, презентированных молекулами HLA класса I
  - NK проверяют наличие самих молекул HLA класса I («не прячет ли кто чего»).
- Ещё NK участвуют в ADCC и ...?