Иммунопоэз: созревание Т - и В-клеточных рецепторов. Роль факторов микроокружения. Механизмы положительной и отрицательной селекции. Основные субпопуляции лимфоцитов.

Цикл 1 – иммунология.

Занятие № 3.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

Центральные органы иммунитета - красный костный мозг и тимус.

В центральных органах иммунитета происходит первый, антигеннезависимый этап дифференцировки лимфоцитов –

то есть «созревание» уникальных моноспецифичных рецепторов.

В костном мозге происходит образование и дифференцировка всех типов клеток крови на основе самоподдерживающейся популяции стволовых клеток, дифференцировка В-лимфоцитов.

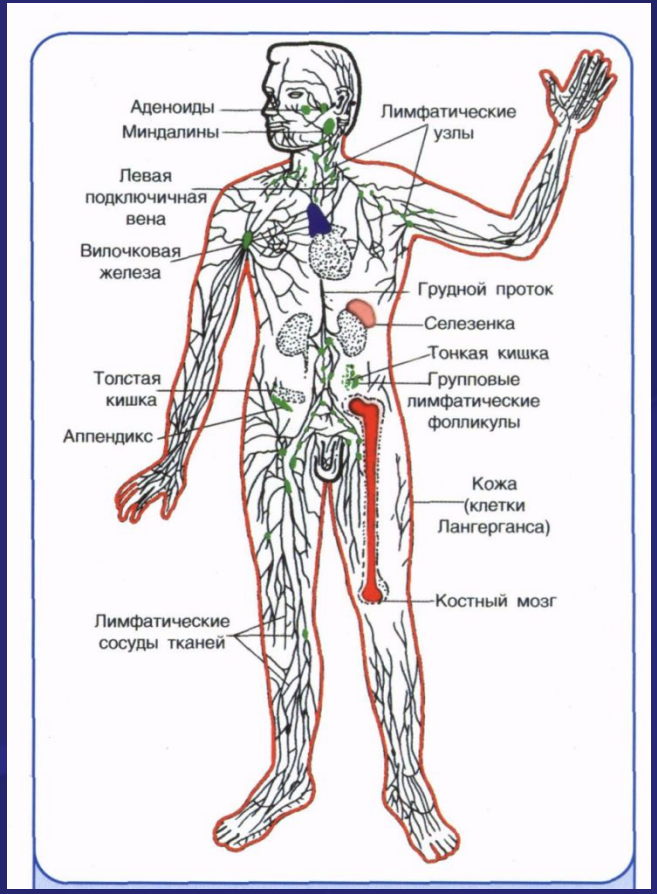
Тимус является «школой компетентности Т-лимфоцитов», в вилочковую железу мигрируют пре – Т-клетки из костного мозга.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

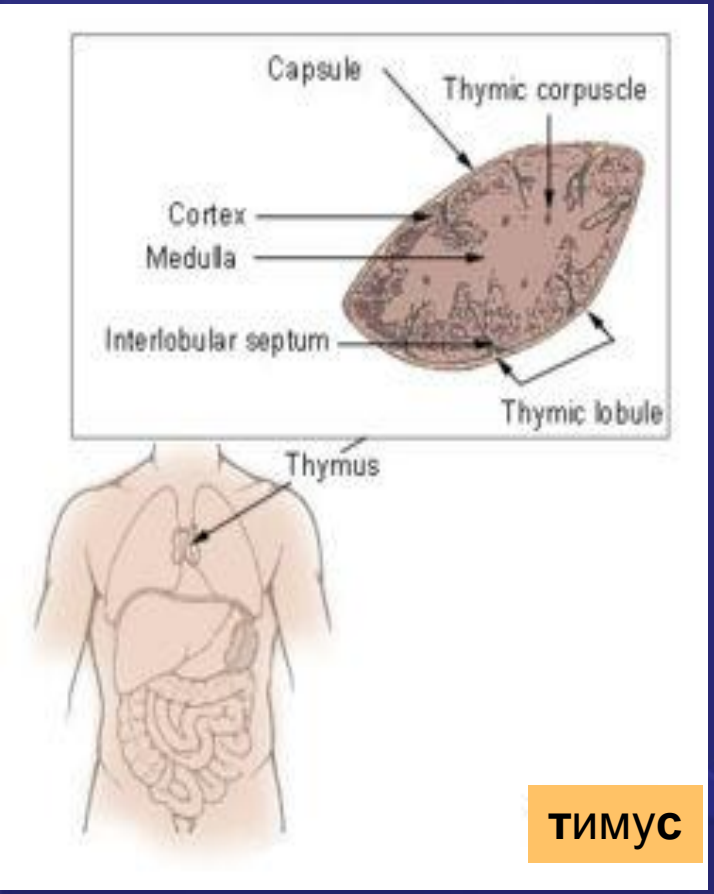
Клетки становятся <u>иммунокомпетентными</u> – то есть способными различать разные молекулы чужеродных структур.

Эта способность заложена в геноме лимфоцитов, <u>присутствия антигенов на этом этапе не требуется</u>.

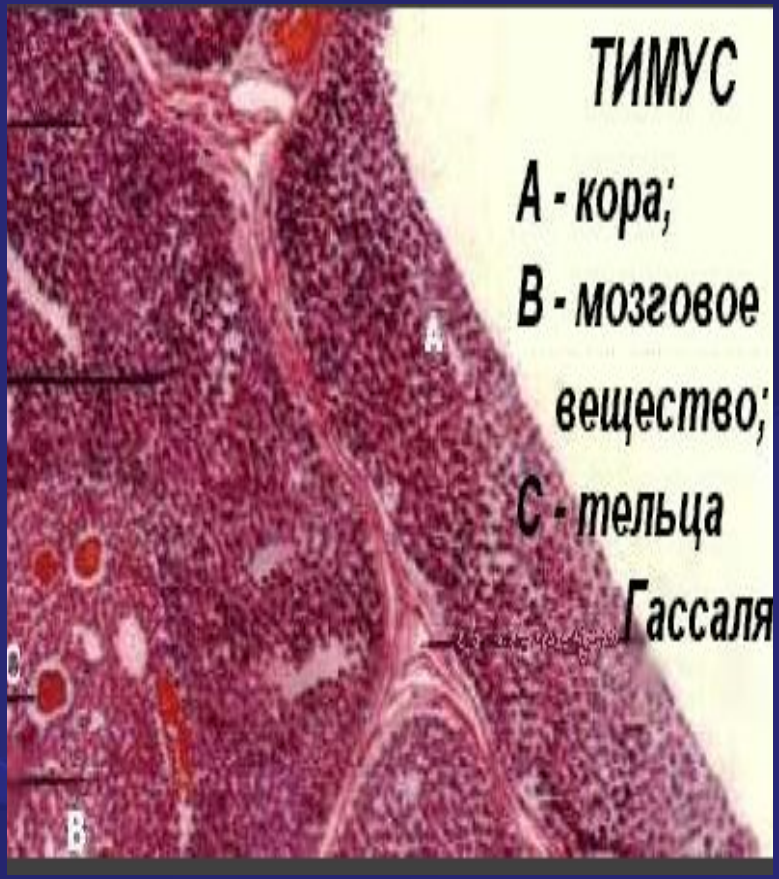
В центральных органах иммунитета формируется способность клеток реагировать <u>в будущем (на периферии)</u> на «чужое» по принципу: <u>один лимфоцит – один антиген</u>.



Центральные органы иммунитета: тимус



тимус

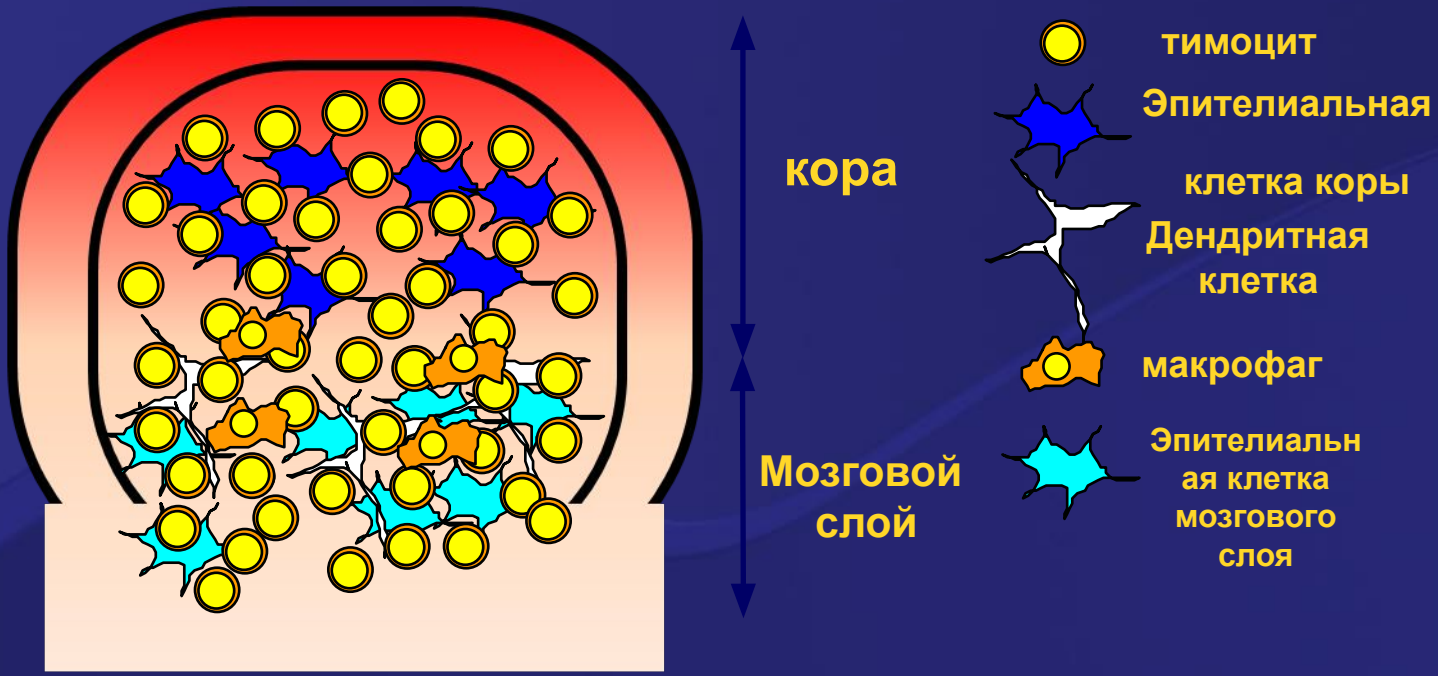


ТИМУС

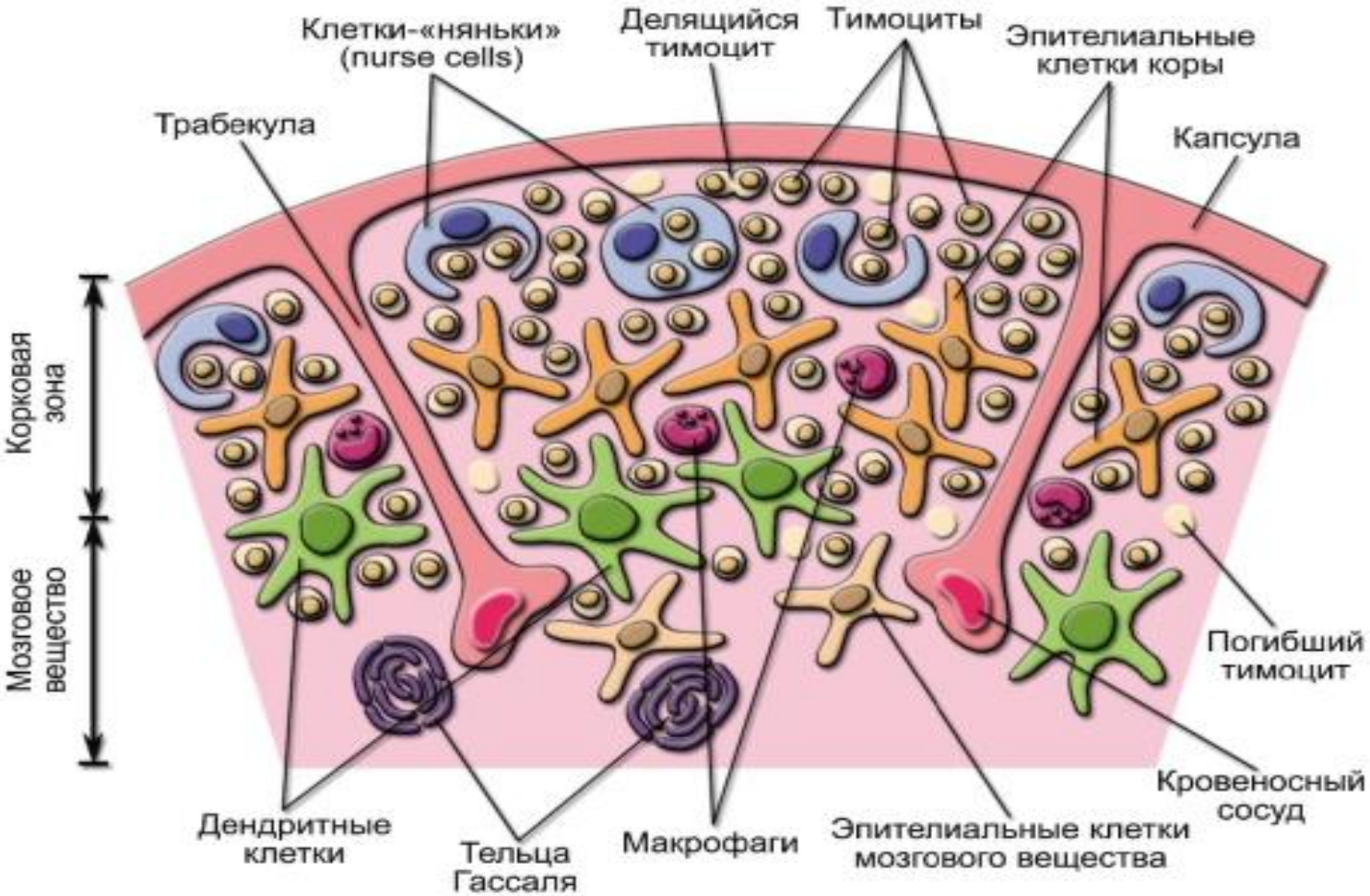
Дольчатая структура с эпителиальными клетками стромы и соединительной тканью

Строма обеспечивает микроокружение для развития и селекции Т клеток

Снаружи –кора, внутри –мозговой слой , внутри – тимоциты (Т-лимфоциты, мигрировавшие из костного мозга)



Клетки коры и мозгового вещества тимуса



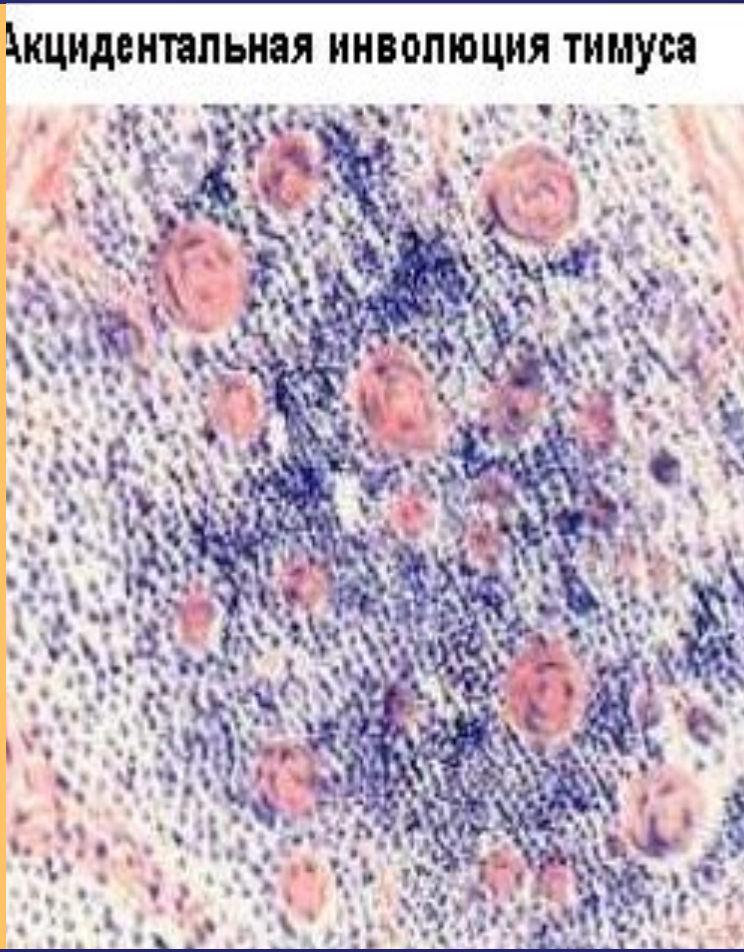
Тимус - биологические часы: масса тимуса

новорожденные	15.15 г
1 – 5 лет	25.6 г
6 – 10 лет	29.4 г
11 – 15 лет	29.4 г
16 – 20 лет	26.2 г
21 – 25 лет	21.0 г
26 – 30 лет	19.5 г
31 – 35 лет	20.1 г
36 – 45 лет	19.0 г
46 – 55 лет	17.3 г
56 – 65 лет	14.3 г
66 – 90 лет	14.06 г

Тимус - биологические часы

Для пожилых характерно:

- большое число клеток памяти (встречи со многими антигенами)
- сниженное число наивных Т-клеток (старение тимуса)
- снижение не только числа наивных Т-клеток, но и разнообразия репертуара их Т-клеточных рецепторов
- снижение возможности формирования адекватного иммунного ответа на ранее незнакомую инфекцию.



Созревание Т-лимфоцитов в тимусе: 1 этап

Структурная часть тимуса	Клетки, обеспечивающие созревание Т-лимфоцитов	Функции	Селекция
Кора	Клетки-няньки – эпителиальные клетки тимуса. В корковом слое тимуса находится большая часть тимоцитов (85-95%)	Синтез «гормонов» тимуса –тимулин, тимозины, тимопоэтины, обеспечивают ранние этапы дифференциров ки Т лимфоцитов	+ селекция – уничтожаются клетки, не способные связывать собственные МНС - антигены , на выходе –либо CD4+клетки (распознают МНС II класса) либо CD8+ (МНС I)

Созревание Т-лимфоцитов в тимусе: 2 этап

Структурная часть тимуса	Клетки, обеспечивающие созревание Т-лимфоцитов	Функции	Селекция
Мозговой слой	Дендритные клетки, макрофаги	Встречают CD4+ и CD8+ клетки на границе коркового и мозгового слоя, представляют им в комплексе с МНС – молекулами аутоантигены	«-» селекция: уничтожаются те лимфоциты, которые отвечают на аутоантиген – всего погибает 80-90% Т-клеток

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА: положительная и отрицательная селекция (отбор) клеток

В центральных органах иммунитета происходят процессы селекции клонов лимфоцитов (Т-лимфоцитов - в тимусе, В-лимфоцитов - в костном мозге).

Биологический смысл селекции, происходящей в центральных органах иммунитета – **выход в периферическую кровь функционально зрелых и неаутореактивных лимфоцитов.**

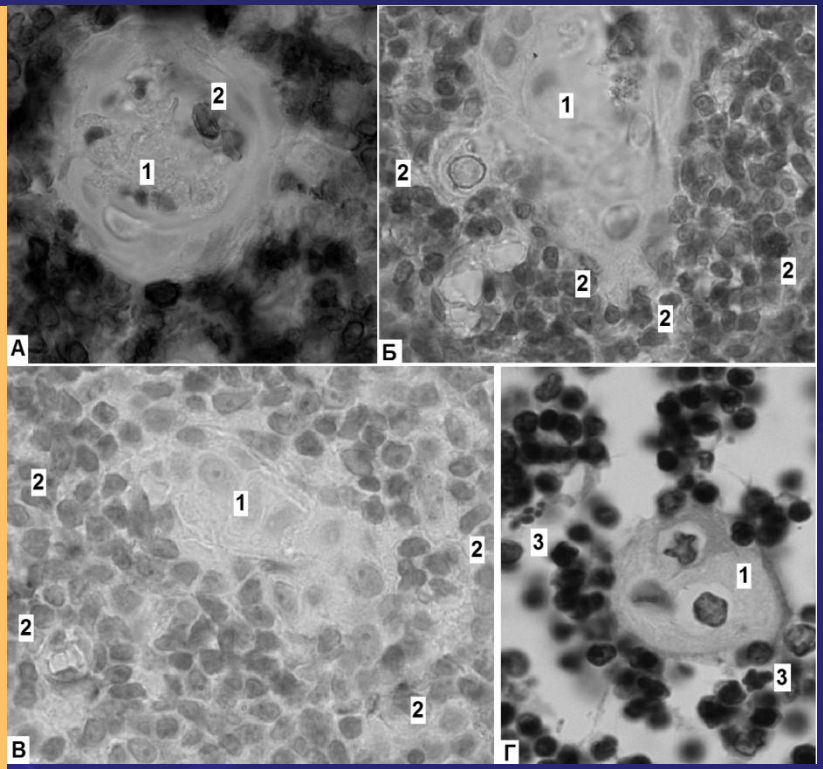
Селекция обеспечивается поддержанием клонов, распознающих пептиды в составе «своих» молекул главного комплекса гистосовместимости **(положительная селекция)**, и устранением аутореактивных клонов **(отрицательная селекция).**

Интенсивность отбора тимоцитов

Т клетки созревают в тимусе,

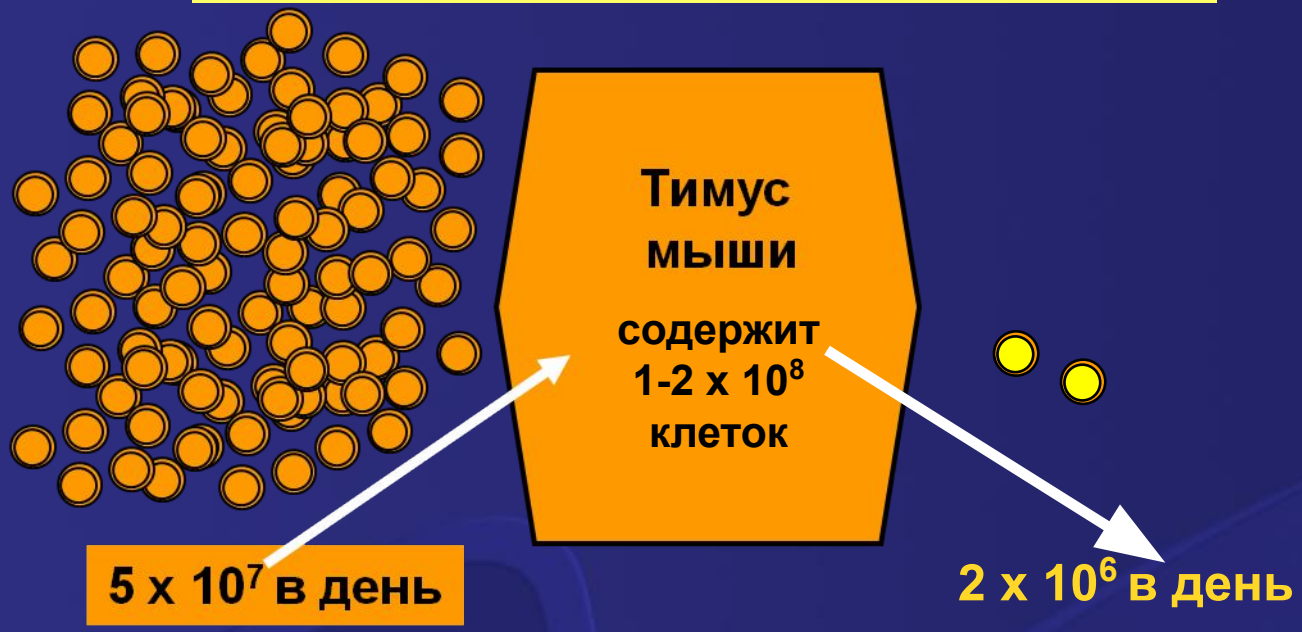
но гораздо больше Т-клеток погибает в тимусе (не проходят ± селекцию).

98% клеток погибает в тимусе без развития воспаления и изменения размеров тимуса.



1 – тельце Гассаля,
2 –тимоциты,
3 – апоптотические тимоциты.

Т клетки созревают в тимусе, но гораздо больше Т- клеток погибает



98% клеток погибает в тимусе без развития воспаления и изменения размеров тимуса.

Макрофаги тимуса фагоцитируют апоптозные тимоциты.

Строение Т рецепторов

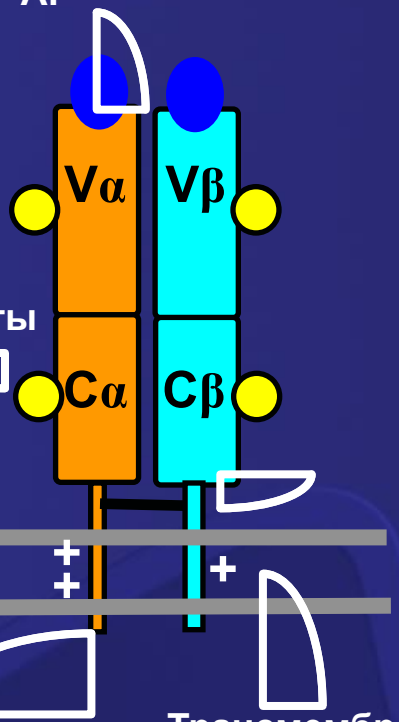
Т клеточный рецептор имеет α и β -цепи (есть альтернативные рецепторы, которые имеют γ и δ цепи- обеспечивают иммунитет слизистых оболочек, первичный ответ при инфекции).

Каждая α и β цепь в составе Т рецептора имеет:

- 1 наружный вариабельный Vдомен
- 1 наружный константный С – домен;
- трансмембранный сегмент;
- цитоплазматический хвостик (короткий).

Т-клеточный рецептор

Место связывание АГ

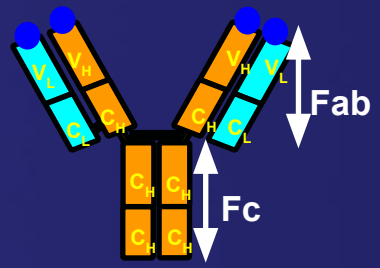


карбогидраты

Цитоплазматический хвост

Трансмембранная область

для сравнения:BCR - Ig Fab фрагмент



Структура домена: гены Ig

моновалентность

Нет альтернативных константных регионов

гетеродимеры, цепи связаны дисульфидными мостиками

Очень короткий цитоплазматический хвост

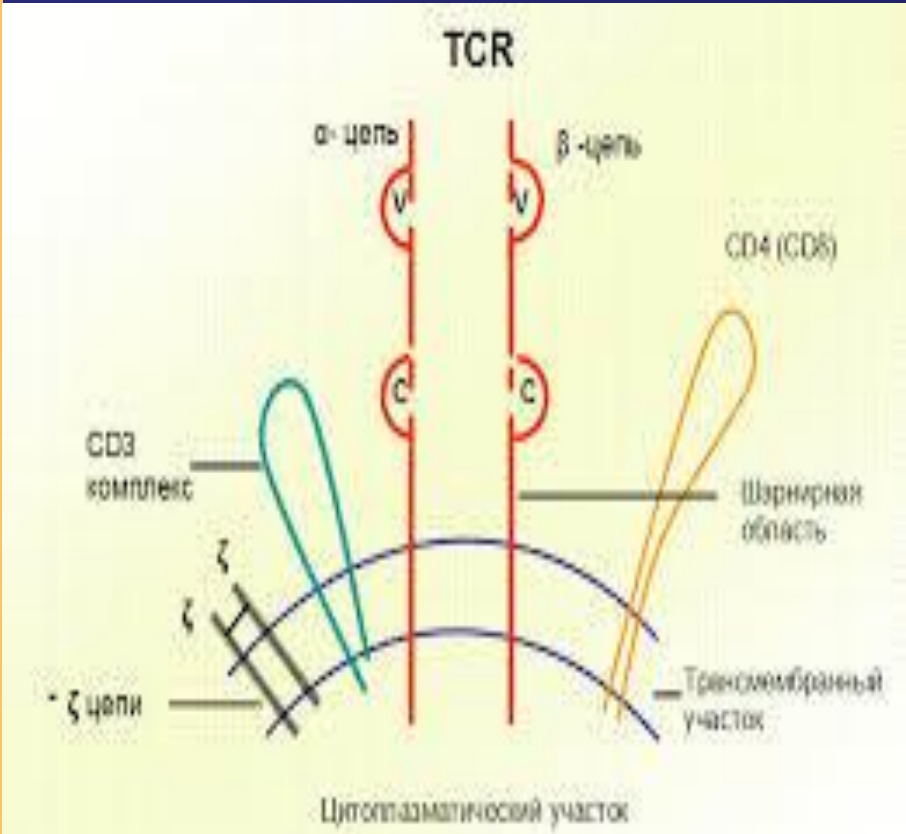
Место связывания антигена образовано Vα и Vβ областями

30,000 TcR одной специфичности на клетку

Какие клетки выходят на периферию из тимуса?

В результате позитивной и негативной селекции в кровоток поступают только те Т-лимфоциты, которые :

- имеют моноспецифичный Т- клеточный рецептор (TcR);
- распознают молекулы МНС I класса (CD 8+Т-цитотоксические) или МНС II класса (CD 4+ Т-хелперы)
- не способны распознавать аутоантигены (то есть не аутореактивные Т лимфоциты).

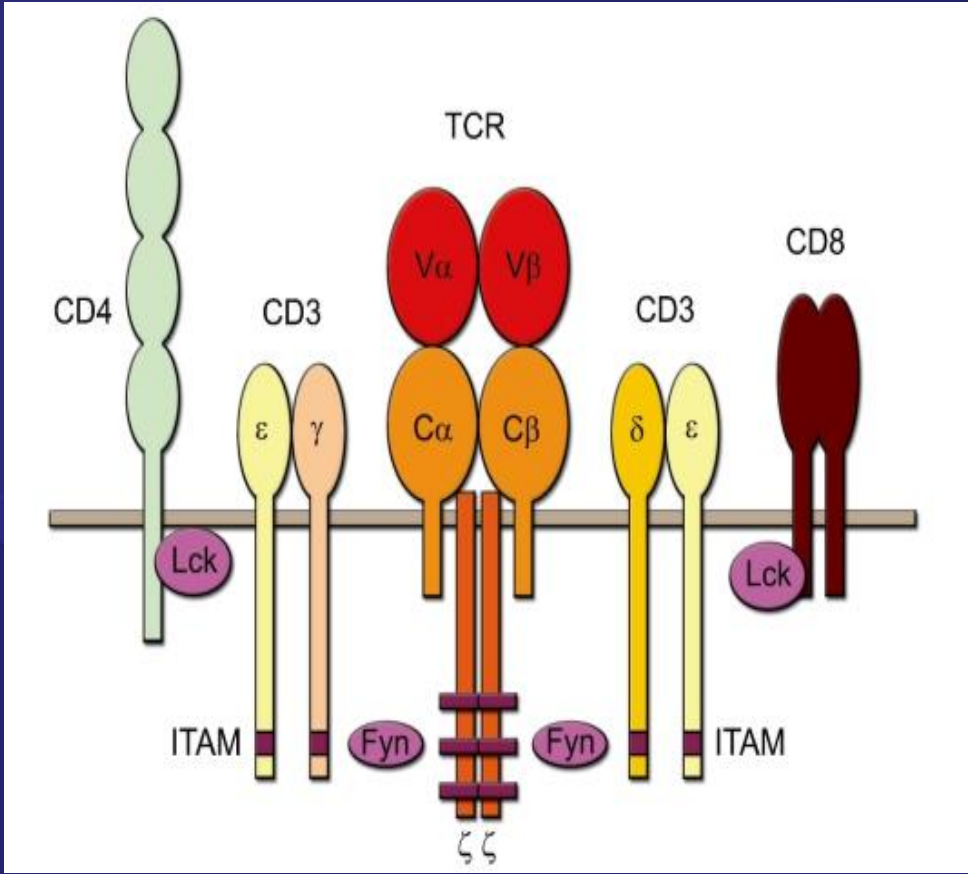


АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЙ КОМПЛЕКС Т-ЛИМФОЦИТА

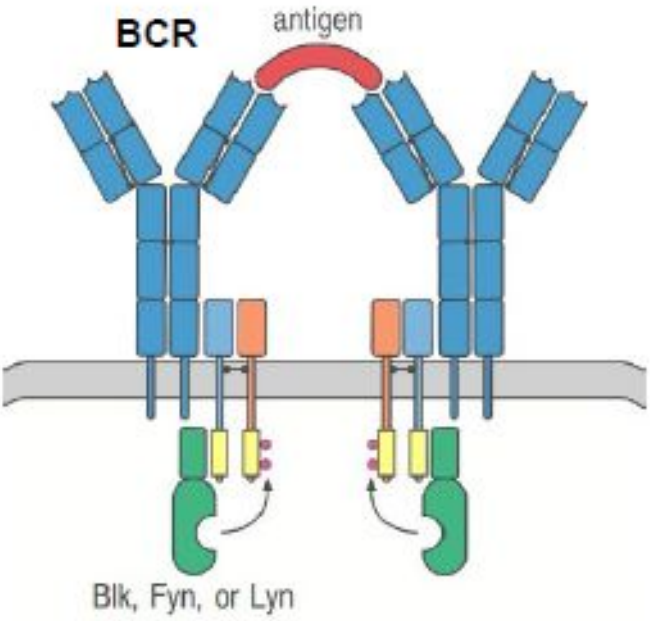
Строение Т рецепторного комплекса (TCR/ CD3)

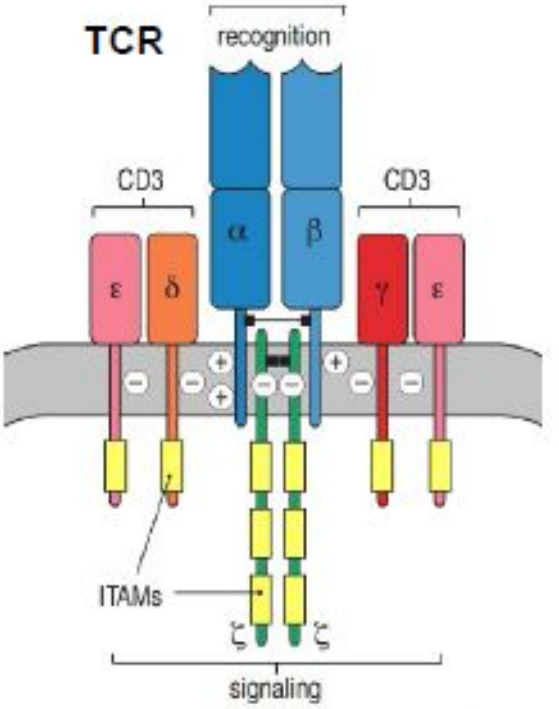
На клеточной поверхности αβ -Т клеточный рецептор (или γδ) расположен в непосредственной близости к комплексу, называемому CD 3 .

Через комплекс CD 3 происходит передача сигнала с Т клеточного рецептора в клетку.



Антигенные рецепторы лимфоцитов





Кластеризацию молекул В-клеточного рецептора обеспечивает связывание с мультивалентным лигандом

В кластеризации молекул Т-клеточного рецептора важную роль играют заряженные аминокислоты в составе трансмембранных доменов

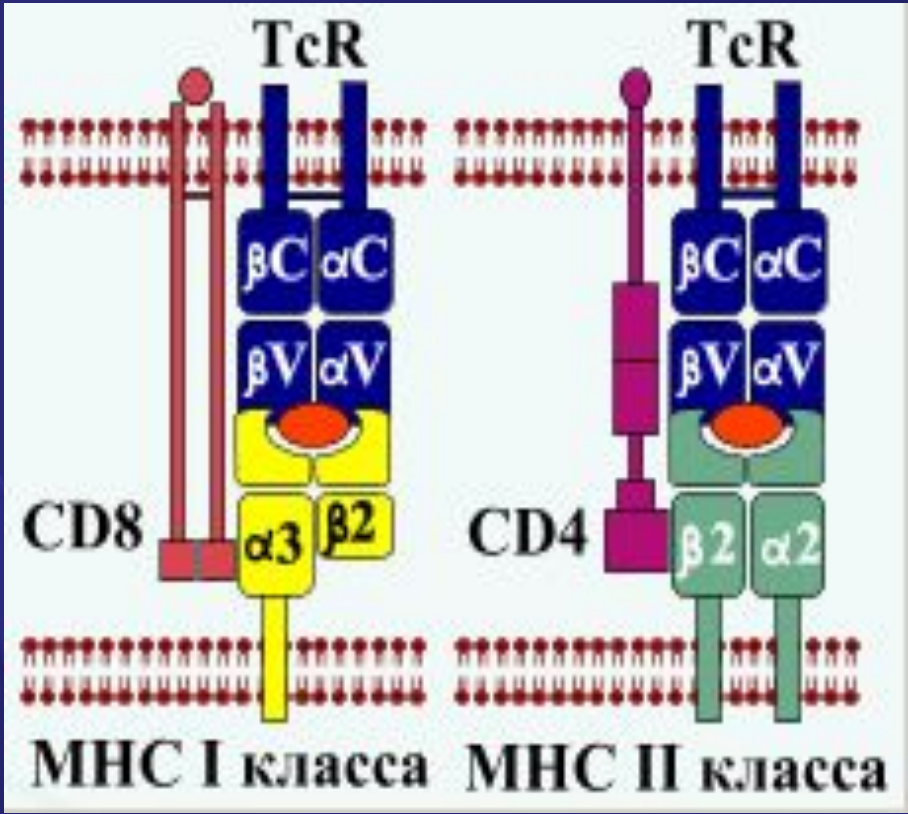
Заряженные аминокислоты:
отрицательно при pH=7: аспартат, глутамат
положительно при pH=7: лизин, аргинин, гистидин

Строение корецепторов (CD 4 или CD8)

Корецепторы (CD 4 или CD8) расположены на мембране Т лимфоцита рядом с комплексом TCR/ CD3.

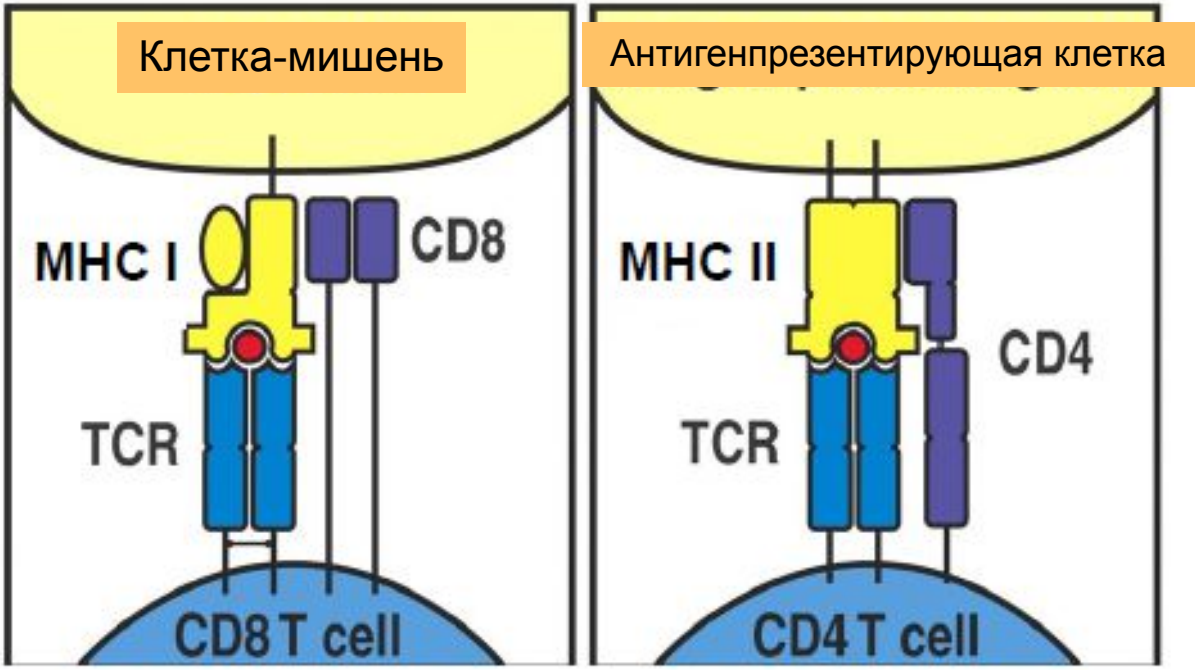
Корецепторы «узнают» молекулы МНС антигенпрезентирующих клеток, а рецептор распознает фрагменты антигена.

Поверхностная мембрана Т - лимфоцита



Поверхностная мембрана АПК

Ко-рецепторы Т-лимфоцитов, CD4 и CD8, связываются с МНС разных классов



Цитотоксические Т-клетки несут на поверхности ко-рецептор CD8, который обеспечивает узнавание антигенов в комплексе с МНС I на поверхности клеток-мишеней

Т-клетки, экспрессирующие ко-рецептор CD4, узнают антигены в комплексе с МНС II на поверхности антиген-презентирующих клеток

Процесс созревания тимоцитов: этапы формирования корецепторов

Корецепторы:

- CD4 – распознает молекулы MHC II
- CD8 – распознает молекулы MHC I

В коре находятся незрелые тимоциты:

двойные негативные (CD3/TcR CD4 - 8-)

двойные позитивные (CD3/TcR CD4+ 8+)

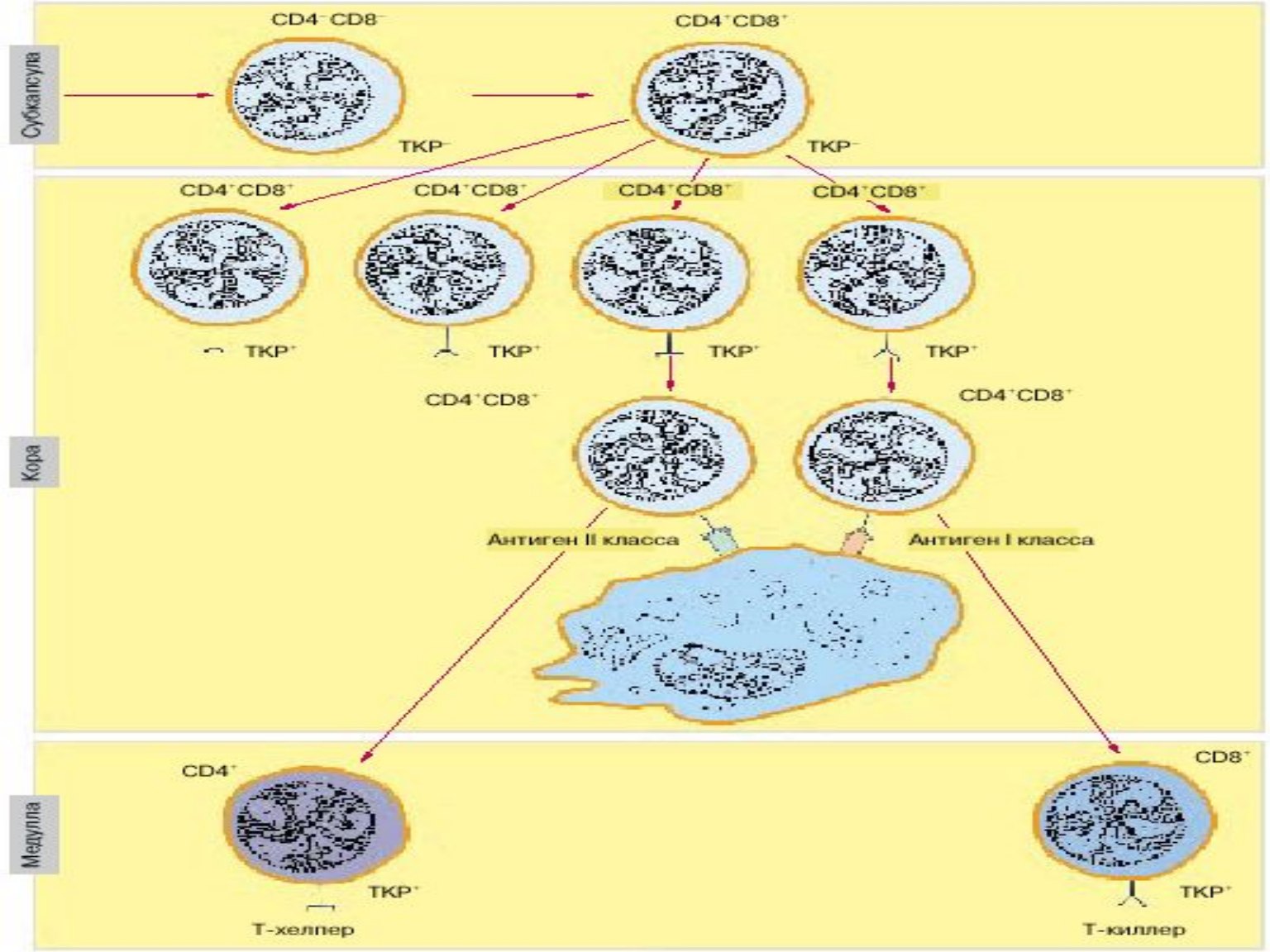
При переходе в мозговой слой клетки теряют либо CD4, либо CD8 и становятся однопозитивными.

В мозговом слое - зрелые однопозитивные тимоциты, их -2 типа:

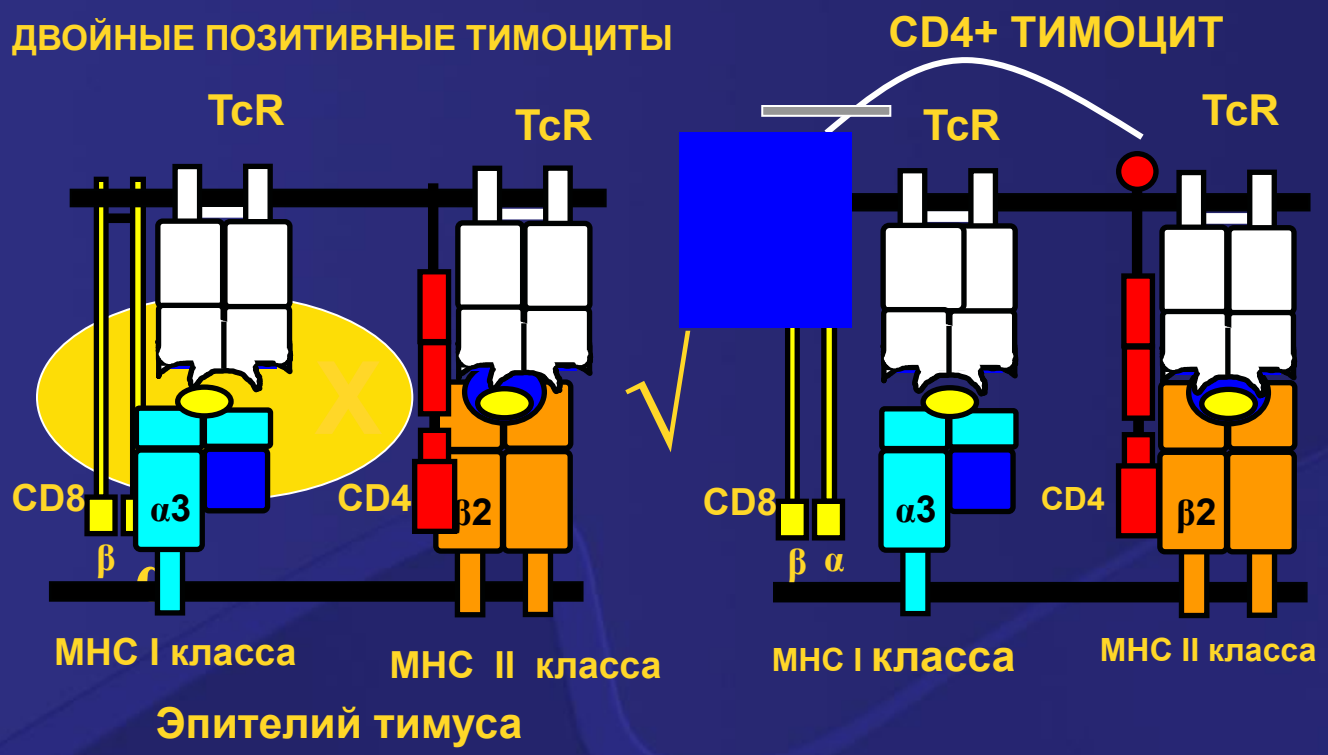
(CD3/TcR CD4+) –Т – хелперы

(CD3/TcR CD8+) –Т – цитотоксические

Такими они и выходят в кровоток.


Субкапсула
CD4⁻CD8⁻
CD4⁺CD8⁺
ТКР⁻
ТКР⁻
Кора
CD4⁺CD8⁺
CD4⁺CD8⁺
CD4⁺CD8⁺
CD4⁺CD8⁺
ТКР⁺
ТКР⁺
ТКР⁺
ТКР⁺
CD4⁺CD8⁺
CD4⁺CD8⁺
Антиген II класса
Антиген I класса
Медулла
CD4⁺
ТКР⁺
Т-хелпер
CD8⁺
ТКР⁺
Т-киллер

Переход от двойных позитивных **Т клеток к однопозитивным**



Сигнал с CD4 отменяет экспрессию CD8 и наоборот

Реаранжировка генов Т-клеточных рецепторов

При «созревании» рецепторов Т лимфоцитов в тимусе

гены α- β- или γ- и δ-цепей претерпевают рекомбинацию ДНК (реаранжировку генов, кодирующих Т клеточные рецепторы).

У **α- β-Т –лимфоцитов сначала перестраиваются гены β-цепи , потом-гены α- цепи Т клеточного рецептора.**

Теоретически реаранжировка генов TCR обеспечивает **10^{16}-10^{18}**

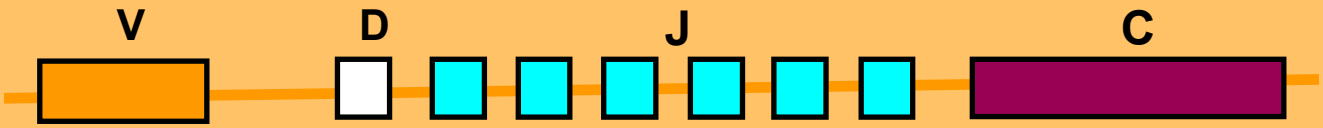
вариантов Т клеточных рецепторов ;

реально это разнообразие ограничено числом TCR лимфоцитов в организме до **10^{9}.**

Реаранжировка генов, кодирующих β -цепь Т рецептора

Изначальная конфигурация генов, кодирующих β цепь:

эти гены находятся в хромосоме в виде повторяющихся сегментов, принадлежащих к трем классам: V (variable), D (diversity) и J (joining), а также один или несколько инвариантных константных регионов C (constant).



Изначальная конфигурация

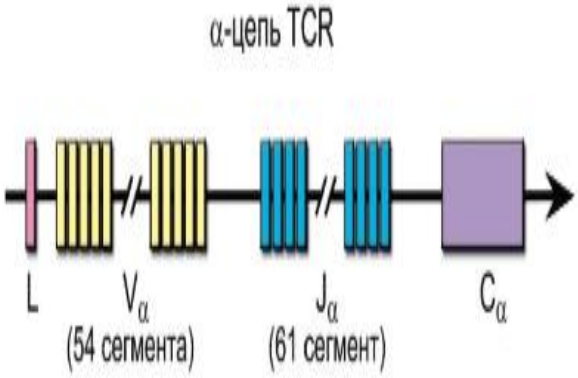
Реаранжировка генов Тклеточного рецептора (TCR)

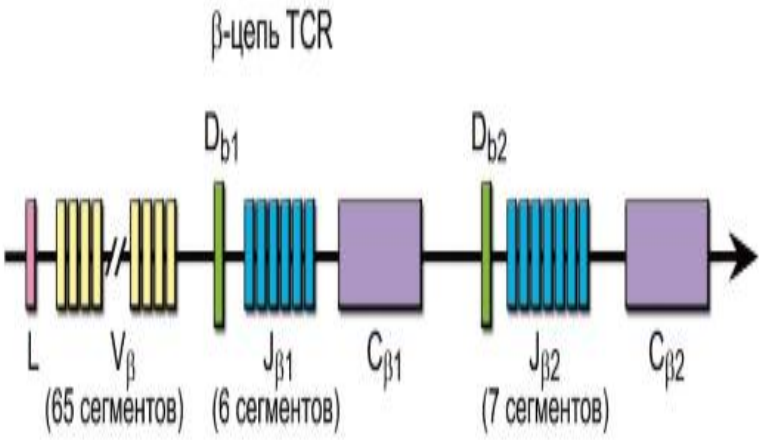
Рекомбинация ДНК происходит при объединении V-, D- и J-сегментов, катализируется комплексом рекомбиназ.

После перестройки VJ в генах α-цепи и VDJ в генах β-цепи,а также после присоединения некодируемых N- и P-нуклеотидов , с ДНК транскрибируется РНК.

Объединение с С-сегментом и удаление лишних (неиспользуемых) J-сегментов происходит при сплайсинге первичного транскрипта.

Соматическому гипермутагенезу гены TCR не подвергаются..



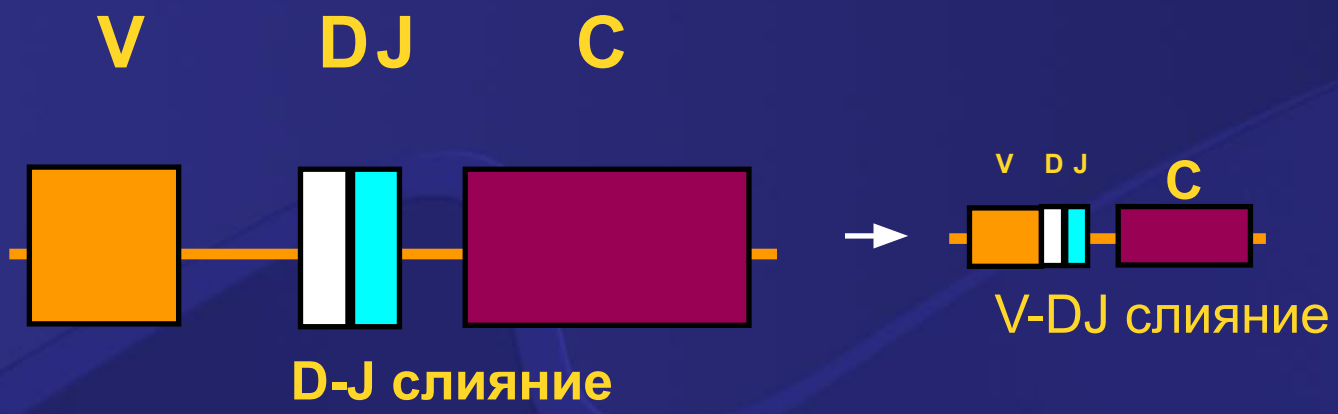


Реаранжировка генов, кодирующих Т рецептор, путем соматической рекомбинации

1 этап – слияние генов D-J

2 этап - слияние генов V-DJ

3 этап – сборка β цепи



Реаранжировка генов, кодирующих α -цепь Т рецептора, сборка Т рецептора

При реаранжировке генов α -цепи Т клеточного рецептора происходят те же этапы, что и при перестройке генов β - цепи.

По окончании реаранжировки генов α цепи

происходит считывание м РНК , построение белков, совместная сборка β и α - цепей, экспрессия на поверхностную мембрану Т-рецепторного комплекса.

Т клетки уже могут распознать антиген и взаимодействовать с молекулами МНС I и II

классов через корецепторы - CD4 и CD8.

После этого начинаются процессы отрицательной селекции (им предоставляют аутоантигены).

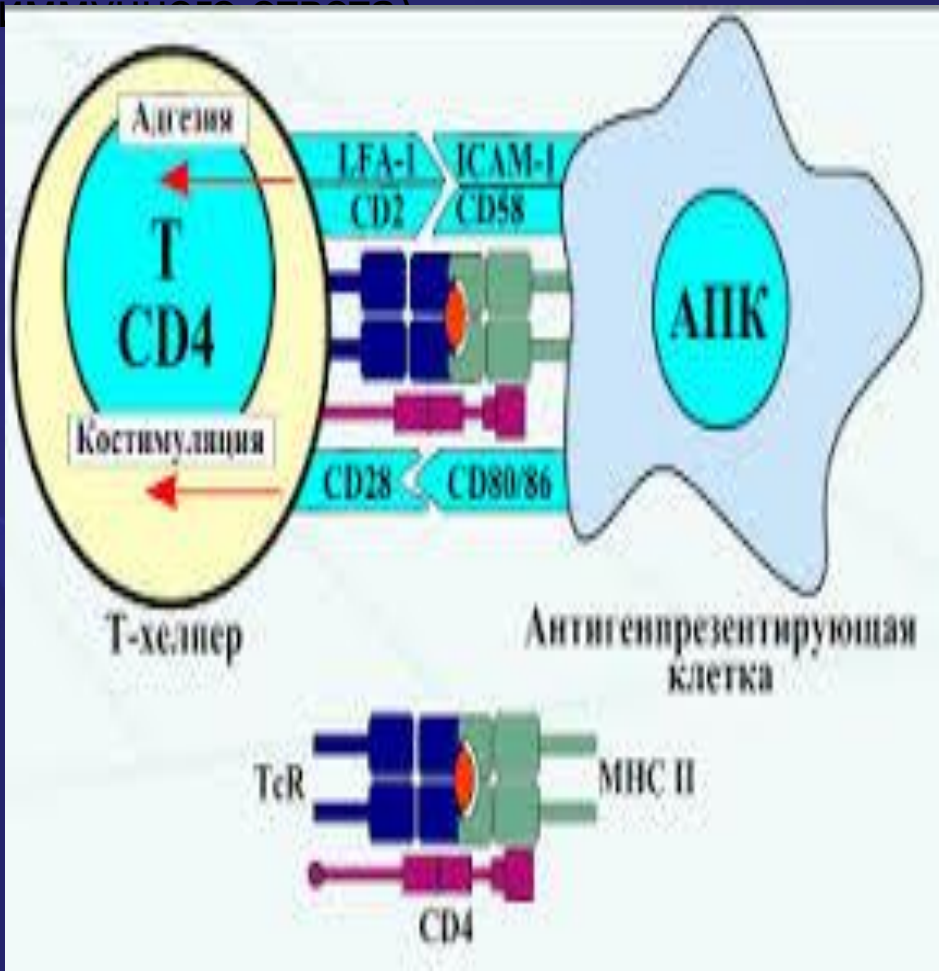
Каким образом развивается аутотолерантность к антигенам, отсутствующим в тимусе?

- Т клетки, несущие TcR , и вступающие во взаимодействие с антигенами тимуса, уничтожаются (отрицательная селекция).
- Но! Некоторые аутоантигены не экспрессируются в тимусе – т.е. с ними тимоцит встретится впервые, когда он выйдет на периферию в качестве наивного Т лимфоцита.
- Вывод: клеточная толерантность должна развиваться и вне тимуса.

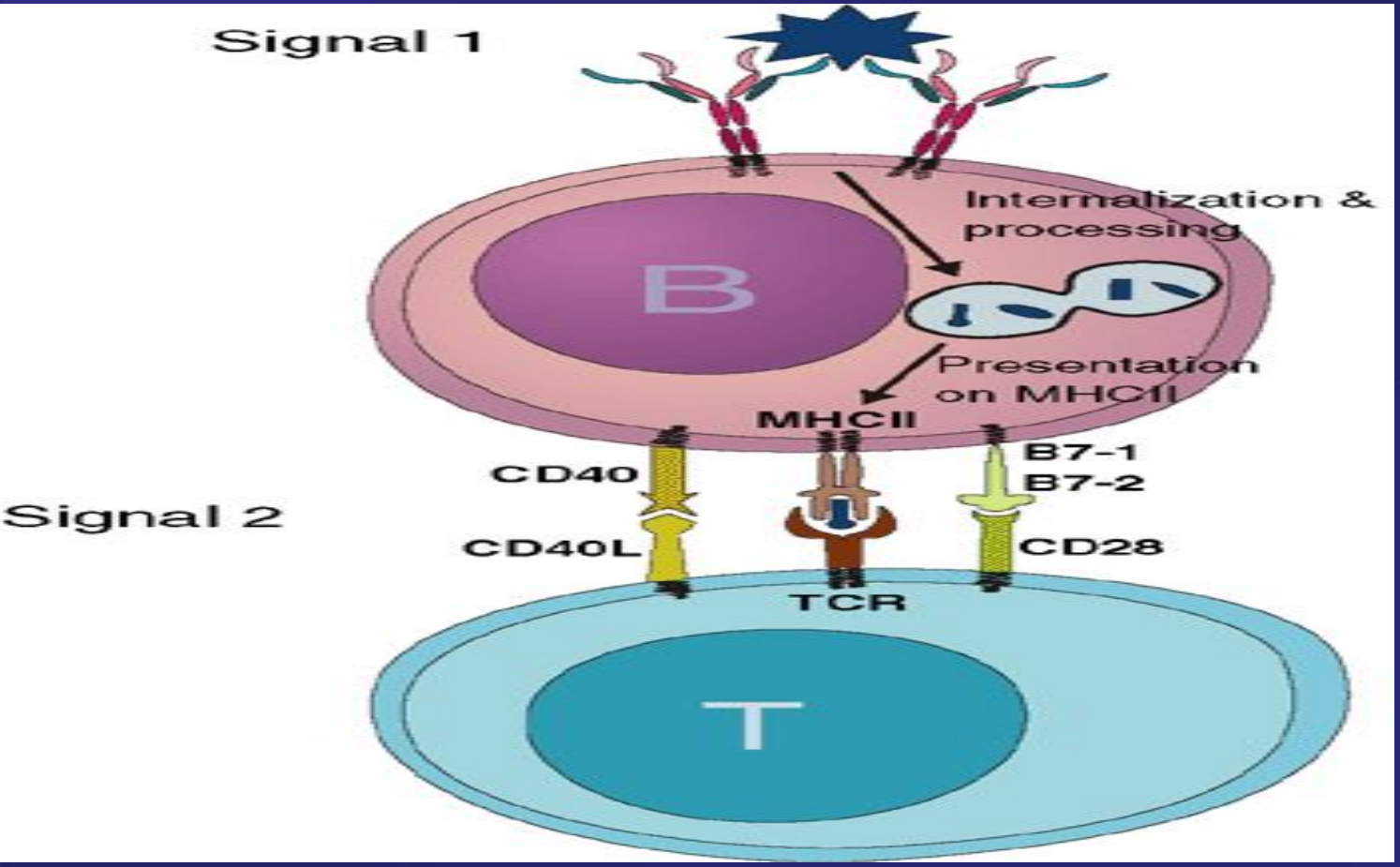
Костимуляция (иммунный ответ) ;
отсутствие костимуляции (анергия, толерантность).

Процесс презентации антигенов сопровождается или не сопровождается <u>костимуляцией:</u>

АПК эксперссируют или не экспрессируют молекулы костимуляции , лигандами для которых являются молекулы на поверхности Тклетки.



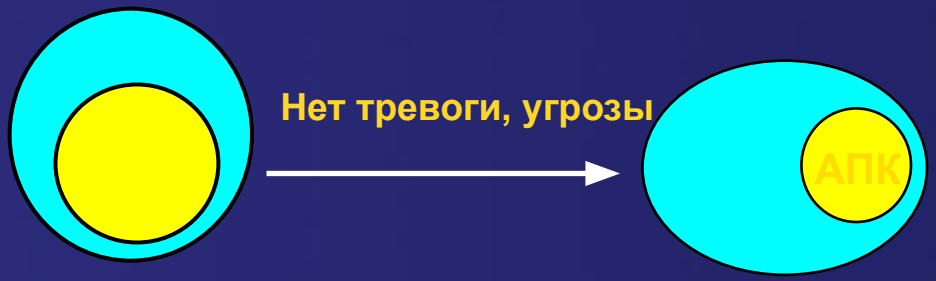
Ко- стимулирующие молекулярные взаимодействия на АПК и Тлимфоците: CD40-CD 40L и комплекс B7-CD 28



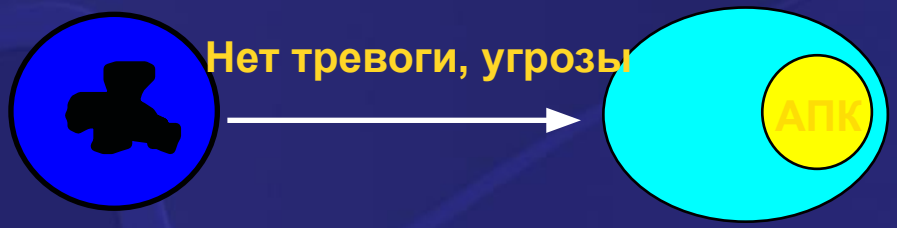
Гипотезы повреждения и костимуляции

Полная экспрессия функций Т лимфоцитов зависит от того, когда и где экспрессируются костимуляторные молекулы

Клетки, контактирующие только с аутоАГ



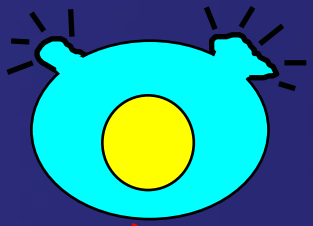
Смерть клетки путем апоптоза. Физиологическая гибель.

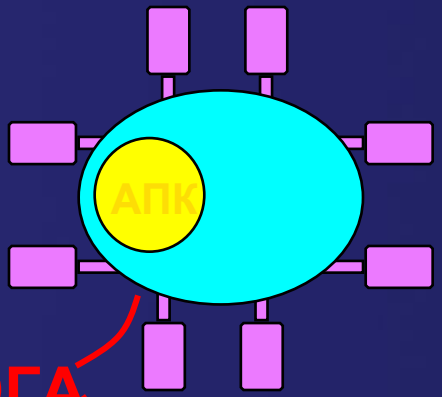


Нет активации АПК, нет иммунного ответа

Гипотеза угрозы

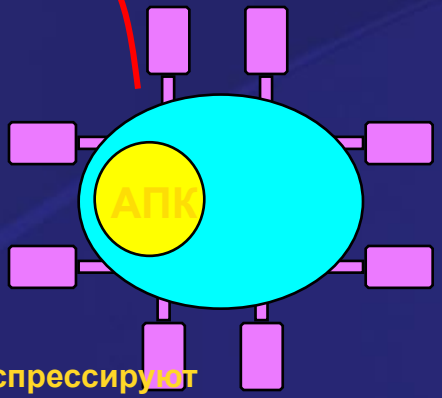
Клеточная смерть путем некроза напр. повреждение ткани, вирусная инфекция





ТРЕВОГА

Патогены, распознанные рецепторами



АПК , определившие сигналы угрозы, экспрессируют костимулирующие молекулы, активируют Т – клетки и иммунный ответ

Зрелые Т-лимфоциты: жизненный путь на периферии

Выжившие в результате положительной и отрицательной селекции Т-клетки выходят из тимуса в кровоток — **это наивные Т-лимфоциты, еще не встречавшиеся с антигеном**.

Наивная Т-клетка циркулирует по крови и периодически заходит в лимфоузлы, где в Т-клеточной зоне контактирует с антигенпрезентирующими клетками.

АПК, представляя антигены, «отбирают» Т лимфоциты, чей рецептор наиболее подходит к антигену, и дают таким клеткам сигналы для преимущественного выживания, активации, пролиферации и дифференцировки –для обеспечения адекватного иммунного ответа на АГ

Зрелые Т-лимфоциты: жизненный путь на периферии

После встречи с антигеном в лимфоузле Т-клетка с помощью цитокинов, костимуляционных молекул АПК приобретает способность **клонироваться** (у всех ее потомков – одинаковые моноспецифичные Т-рецепторы, распознающие АГ).

Среди потомков делящегося Т лимфоцита появляются:

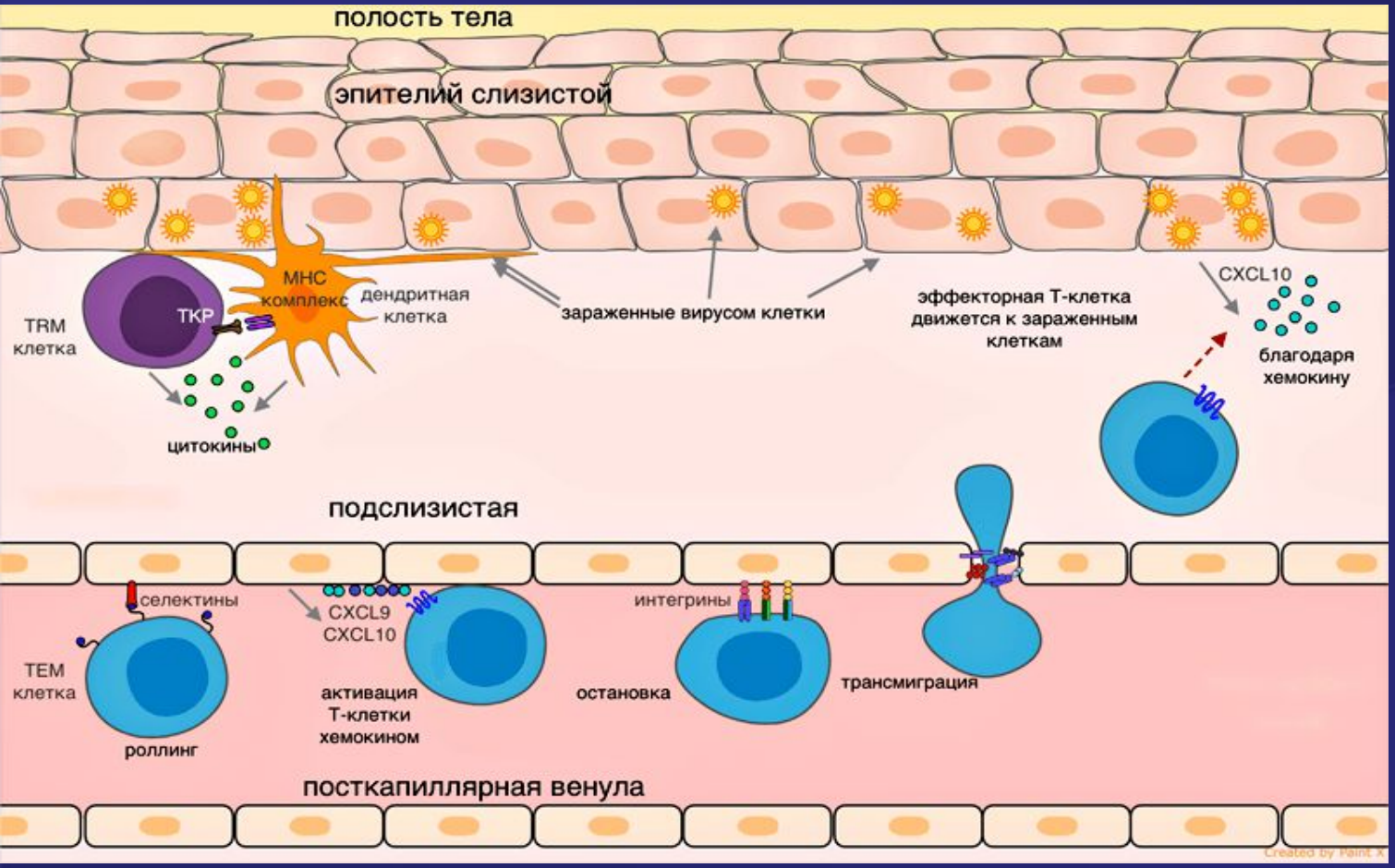
- клетки центральной памяти (T_{CM} - stem cell memory T cells),
- короткоживущие эффекторные клетки, осуществляющие иммунную реакцию (SLEC или T_{EMRA}-клетки),
- эффекторные клетки-предшественники памяти T_{EM},

Все эти клетки выходят из лимфоузла, переме щаются по крови.

Эффекторные клетки затем могут выйти из кровотока для осуществления иммунного ответа в периферической ткани органа, где находится патоген (пример – вирусная инфекция).

К моменту окончания иммунного ответа большинство эффекторных клеток погибает, 5-10% остаются в виде клеток памяти.

Эмиграция эффекторной Т-клетки в ткань при вирусной инфекции



Зрелые Т-лимфоциты: рециркулирующие и резидентные

Лимфоциты рециркулируют по лимфе и кровотоку в поисках антигена, который нужно распознать и запустить иммунный ответ.

Часть Т-лимфоцитов находится не в крови и не в лимфоузлах, а в органах, не относящихся к иммунной системе – резидентные Т лимфоциты тканей, которые являются потомками эффекторных Т клеток, потерявших способность рециркулирвать.

- Некоторые периферические для иммунной системы ткани, (слизистая тонкой кишки, брюшная полость и др.) позволяют эффекторным Т-лимфоцитам проникать внутрь свободно;
- Другие ткани (ЦНС, слизистые половых органов, легкие, эпидермис, глаза) практически не пропускают Т лимфоциты(не экспрессируют молекулы хоминга –аддресины или экспрессируют в очень небольших количествах); большой поток эффекторных Т-клеток в эти ткани наблюдается только при реакции воспаления.

ОТКРЫТИЕ В - КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

1954 - Bruce Glick, США

Изучение функции Фабрициевой сумки (bursa Fabricius), лимфоидного органа в области клоаки у курицы

Бурсэктомия у кур не приводила к видимым эффектам

Бурсэктомированных цыплят использовали в экспериментах по получению антител к антигенам *Salmonella*

Ни у одного из бурсэктомированных цыплят не было обнаружено антител против Salmonella

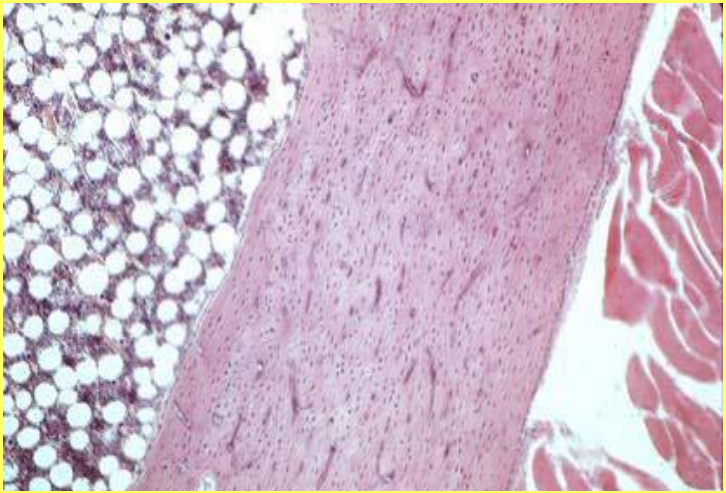
Было установлено, что бурса – это орган, в котором развиваются антителообразующие клетки – поэтому их назвали В клетками у млекопитающих bursa Fabricius отсутствует

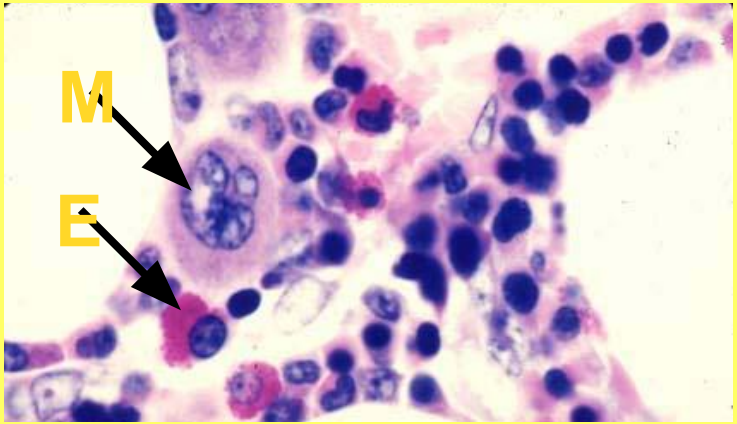
Происхождение В клеток и орган, в котором созревают В-клетки

В клетки начинают развиваться в фетальной печени

После рождения их развитие продолжается в костном мозге

Костный мозг





Стадии развития В лимфоцита

1). **Стволовая клетка**

2) **Общий лимфоидный предшественник** для В- и Т-клеточного пути развития - наиболее ранняя лимфоидная клетка, для которой еще не определилось одно из двух направлений развития;

3а) **Ранняя про-В-клетка-** ближайший потомок предыдущего клеточного типа и предшественник последующих, продвинутых в дифференцировке клеточных типов (приставка **"про" от англ. progenitor);**

3б) **Поздняя про-В-клетка**

4) **пре-В-клетка** - клеточный тип, окончательно вышедший на В-клеточный путь развития (**приставка "пре" от англ. precursor);**

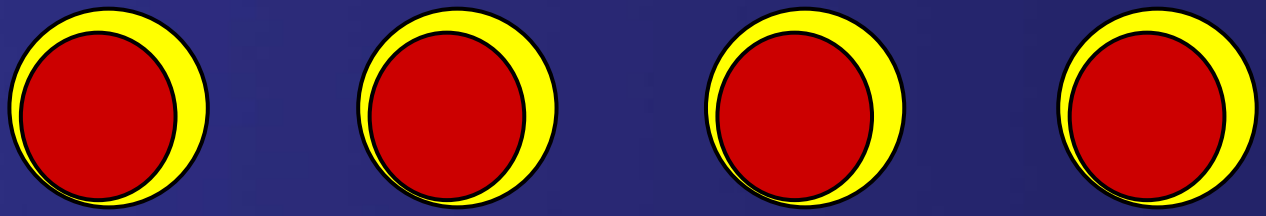
5) **незрелая В-клетка** - завершающая костномозговое развитие клеточная форма, которая активно экспрессирует В рецептор - поверхносный иммуноглобулин и находится в стадии отбора на способность взаимодействовать с собственными антигенами;

6) **зрелая В-клетка -**клеточный тип периферии, способный взаимодействовать только с чужеродными антигенами;

7) **Плазматическая клетка (плазмоцит)**

эффекторная, антителопродуцирующая клеточная форма, которая образуется из зрелой В-клетки после ее контакта с антигеном и синтезирует антитела (иммуноглобулины)

Стадии развития В клеток



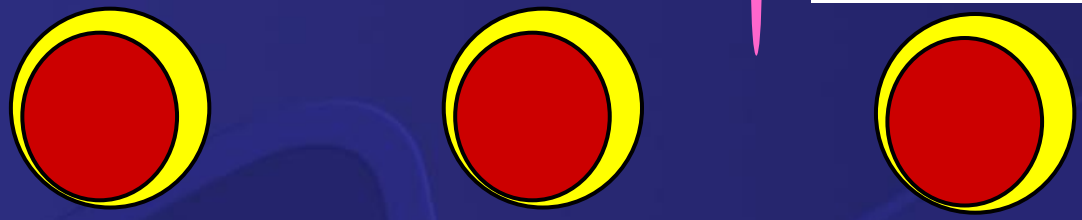
Стволовая клетка

Ранняя про - В

Поздняя про - В

Большая пре - В

периферическая



Малая пре -В

Незрелая В

зрелая В клетка

На каждой стадии развития происходит реаранжировка генов тяжелых и легких цепей Ig, экспрессия поверхностных Ig, экспрессия адгезионных молекул и рецепторов к цитокинам

Стадии развития В клеток

Ранние этапы развития В-лимфоцитов зависят от прямого контактного взаимодействия со стромой.

В результате этих контактов происходит пролиферациия В-лимфоцитов и переход их на следующую стадию развития – **поздних про-В-клеток.**

На более поздних этапах развития В-лимфоцитов требуются гуморальные факторов стромы костного мозга – цитокины(ИЛ-7)

На поверхности **поздних про-В-клеток** экспрессируется рецептор к ИЛ-7.

Под влиянием ИЛ-7 про-В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в **ранние пре-В-клетки,** характеризующиеся наличием в их цитоплазме **тяжелой μ (мю)-** полипептидной цепи иммуноглобулина М.

Стадии развития В клеток

В дальнейшем **ранние пре-В-клетки,** трансформируются в **малые пре-В-лимфоциты,**

у некоторых из которых в цитоплазме помимо μ - тяжелой полипептидной цепи выявляются молекулы иммуноглобулина появляются

легкие цепи иммуноглобулина (или каппа, или лямбда), далее происходит **экспрессия на поверхностную мембрану мономерных иммуноглобулинов М.**

. **Иммуноглобулины М и являются антиген-распознающими рецепторами В-клеток.**

Антигенная специфичность рецепторов генетически детерминирована.

Далее происходит экспрессия на клетках иммуноглобулинов класса D (IgD) .

С экспрессией на лимфоцитах иммуноглобулинов D **завершается этап антиген-независимого созревания В-клеток.**

Развитие В клеток в костном мозге

Более 75% созревающих в костном мозге В-клеток не попадает в кровоток, а погибает путем апоптоза и поглощается костномозговыми макрофагами.

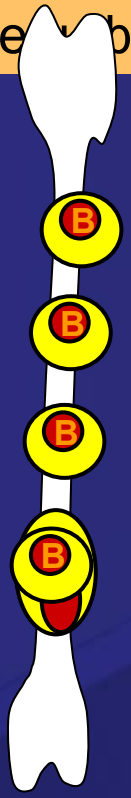
+ селекция происходит при взаимодействии В - клеток и клеток стромы – остаются В-клетки с продуктивной перестройкой генов иммуноглобулинов (Ig).

- селекция происходит при взаимодействии В-клеток и антигенпредставляющих клеток (АПК), презентирующих фрагменты аутоантигенов

Выжившие клетки продолжают созревать и достигают центрального венозного синуса.

На всех этапах созревания В-клеток важную роль играет связь В-клеток с клетками стромы (микроокружение) и присутствие цитокинов – в частности, интерлейкина -7.

Развитие В клеток в костном мозге: «созревание» моноспецифичных рецепторов, «+» и «-» селекция



Регуляция созревания В рецепторов

Каждая В – клетка - моноспецифична

Уничтожение аутореактивных В - клеток

Выход полноценных, но еще незрелых В клеток на периферию (сначала в селезенку, затем - в лимфатические узлы)

Костный мозг обеспечивает
МИКРООКРУЖЕНИЕ ДЛЯ СОЗРЕВАНИЯ ,
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И РАЗВИТИЯ В КЛЕТОК

Созревающие В клетки
Клетки стромы

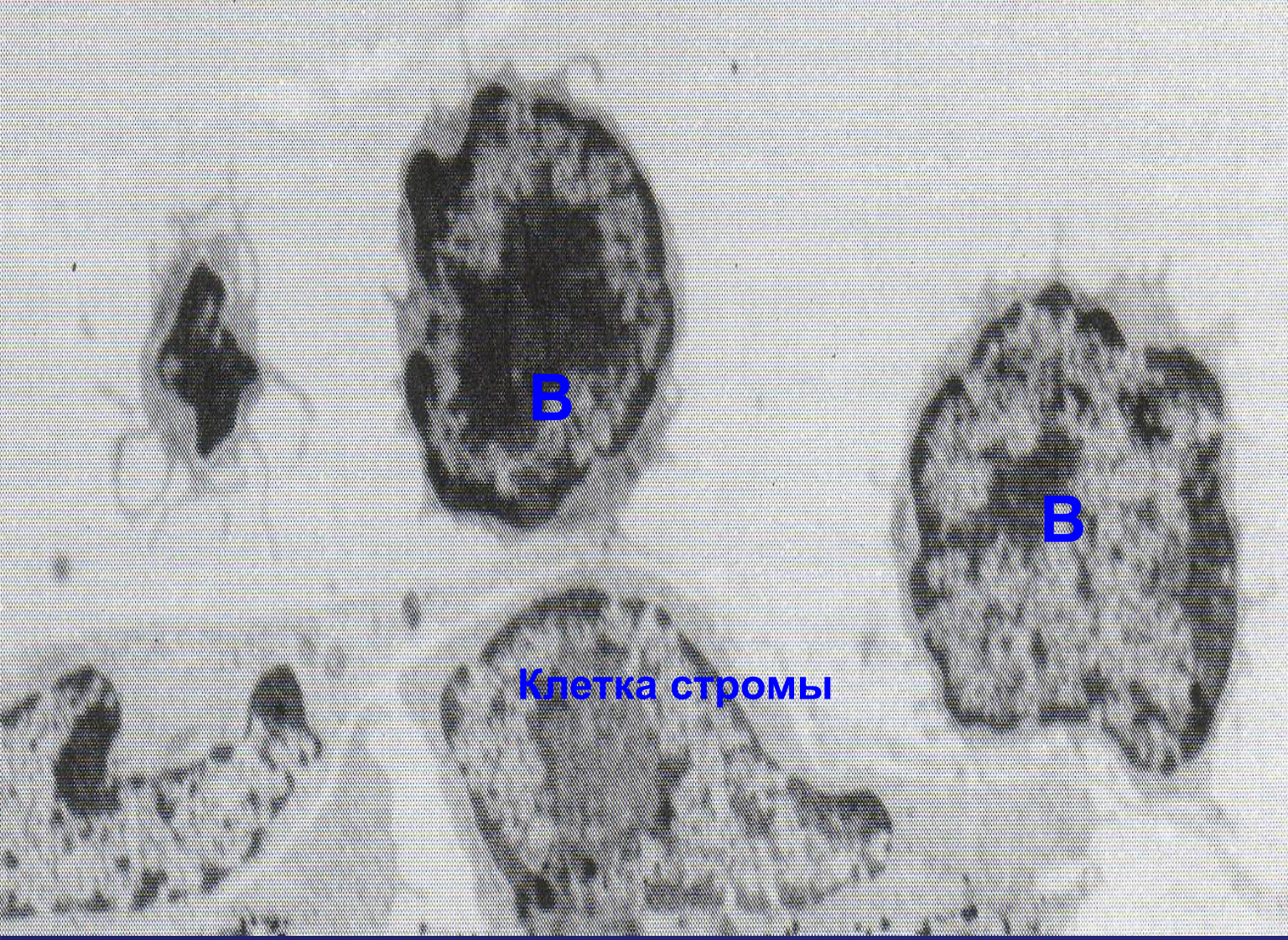
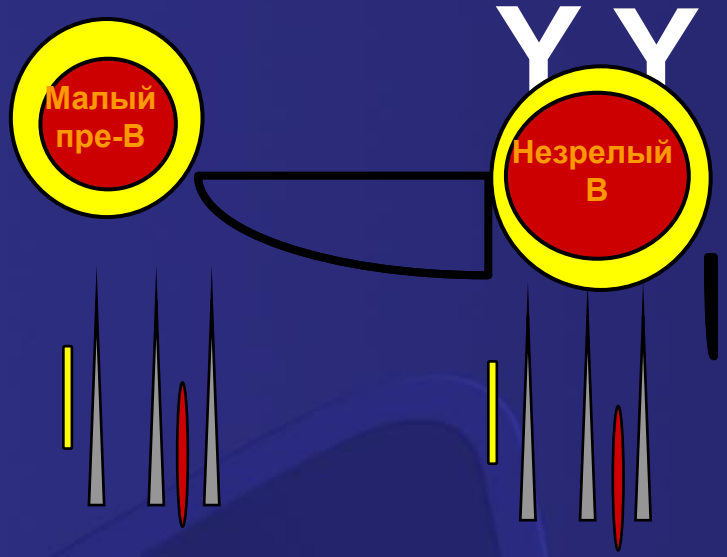

В
В
Клетка стромы

Схема развития В – клеток в костном мозге

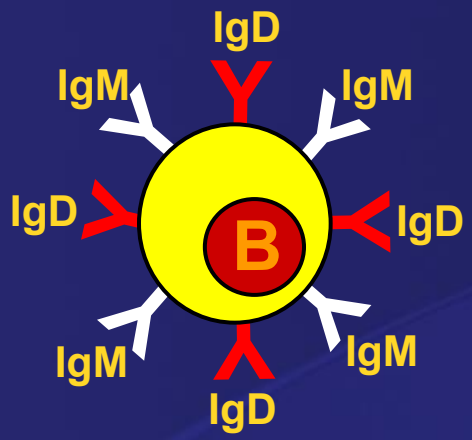
В - клеточная аутотолерантность – выход зрелых В клеток из костного мозга



Малый пре –В не несет рецепторы

Незрелый В-лимфоцит не распознает ауто Аг

IgD и IgM рецепторы



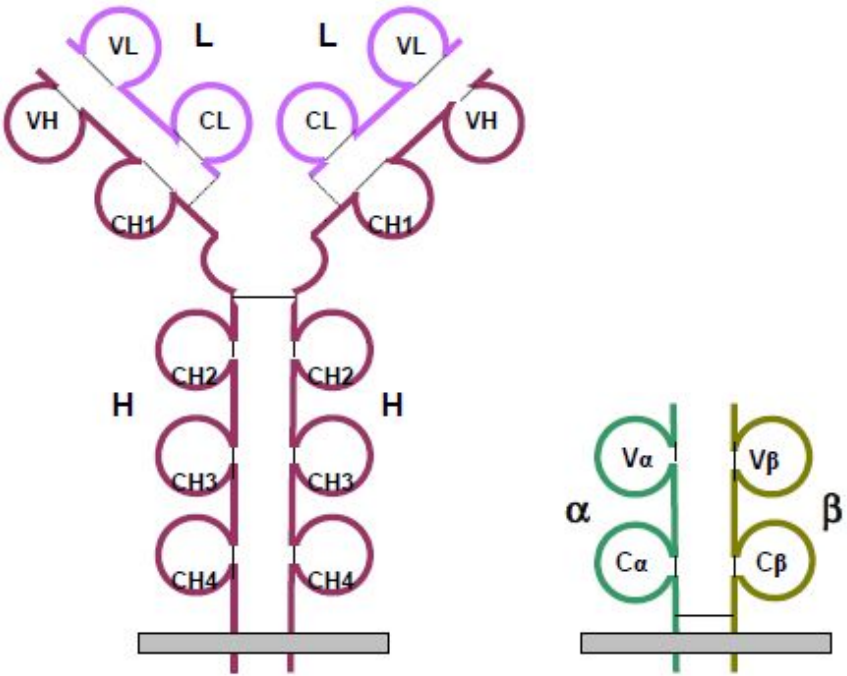
Зрелый В-лимфоцит выходит на периферию

Постулаты теории клональной селекции

- Каждый В лимфоцит имеет **рецептор уникальной специфичности.**
- Высокоаффинное (прочное) взаимодействие рецептора с антигеном приводит к активации В - лимфоцита.

- Специфичность рецептора сохраняется в процессе пролиферации и дифференцировки лимфоцита.
- Лимфоциты с рецепторами, специфичными к собственным антигенам (потенциально аутоагрессивные), удаляются на ранней стадии дифференцировки.

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов
(схема иммуноглобулиновых доменов)



BCR αβ-TCR

Гены молекул иммуноглобулинов (Ig)

Каждая молекула Ig состоит из 2 тяжелых (H) и двух легких (L) цепей, в каждой из этих цепей присутствуют константные (C) и вариабельные (V) области.

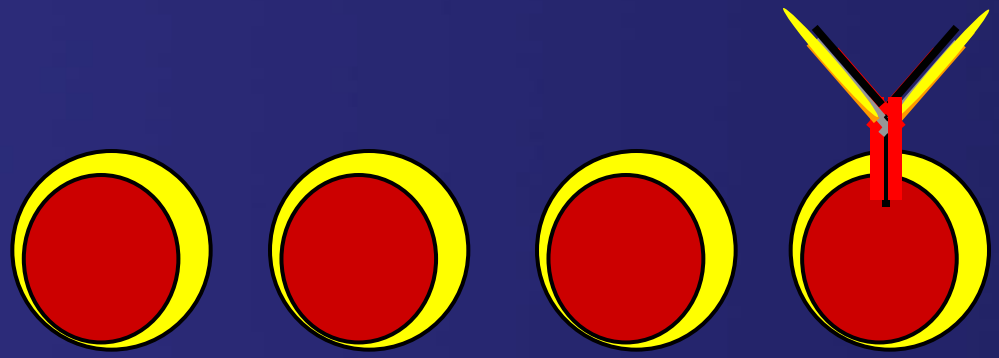
Вариабельные (V) и константные (C) области иммуноглобулиновых молекул кодируются отдельными генами.

Для вариабельных областей существует множество генов (V1-Vn), а для константой части молекулы Ig – один C-ген.

<u>Легкие цепи</u> иммуноглобулинов кодируются генными сегментами V и J.

<u>Тяжелые цепи</u> кодируются сегментами V и J, а также дополнительным сегментом (D).

Стадии дифференцировки определяются реаранжировкой генов Ig



Стадии созревания	Стволовая клетка	Ранний про-В	Поздний про-В	Большой пре-В
конфигурация генов IgH		От D_H до J_H	От V_H до D_HJ_H	$V_HD_HJ_H$

Пре-В клетка экспрес сирует рецептор

Гены легких цепей Ig пока не реаранжируются

Реаранжировка генов, кодирующих легкие цепи молекулы Ig

После завершения перестройки (реаранжировки) генов, кодирующих тяжелые цепи молекулы Ig, начинается перестройка генов легких цепей.

Всего существует 2 типа легких цепей –либо каппа, либо лямбда.

После этого на поверхности незрелого В лимфоцита появляется В - клеточный рецептор, состоящий из двух тяжелых цепей(Н) и двух легких (L).

Схема перестройки генов иммуноглобулинов

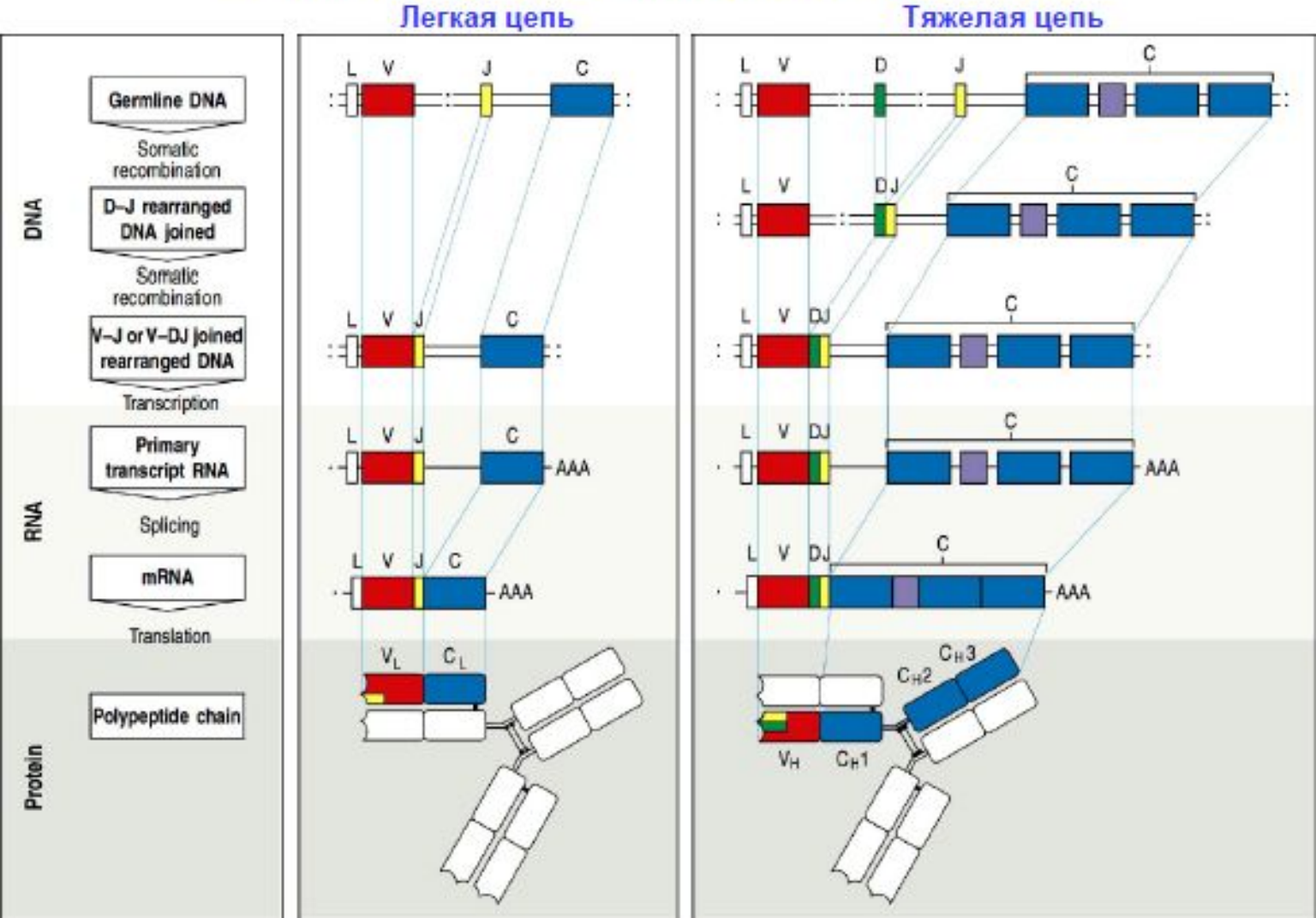
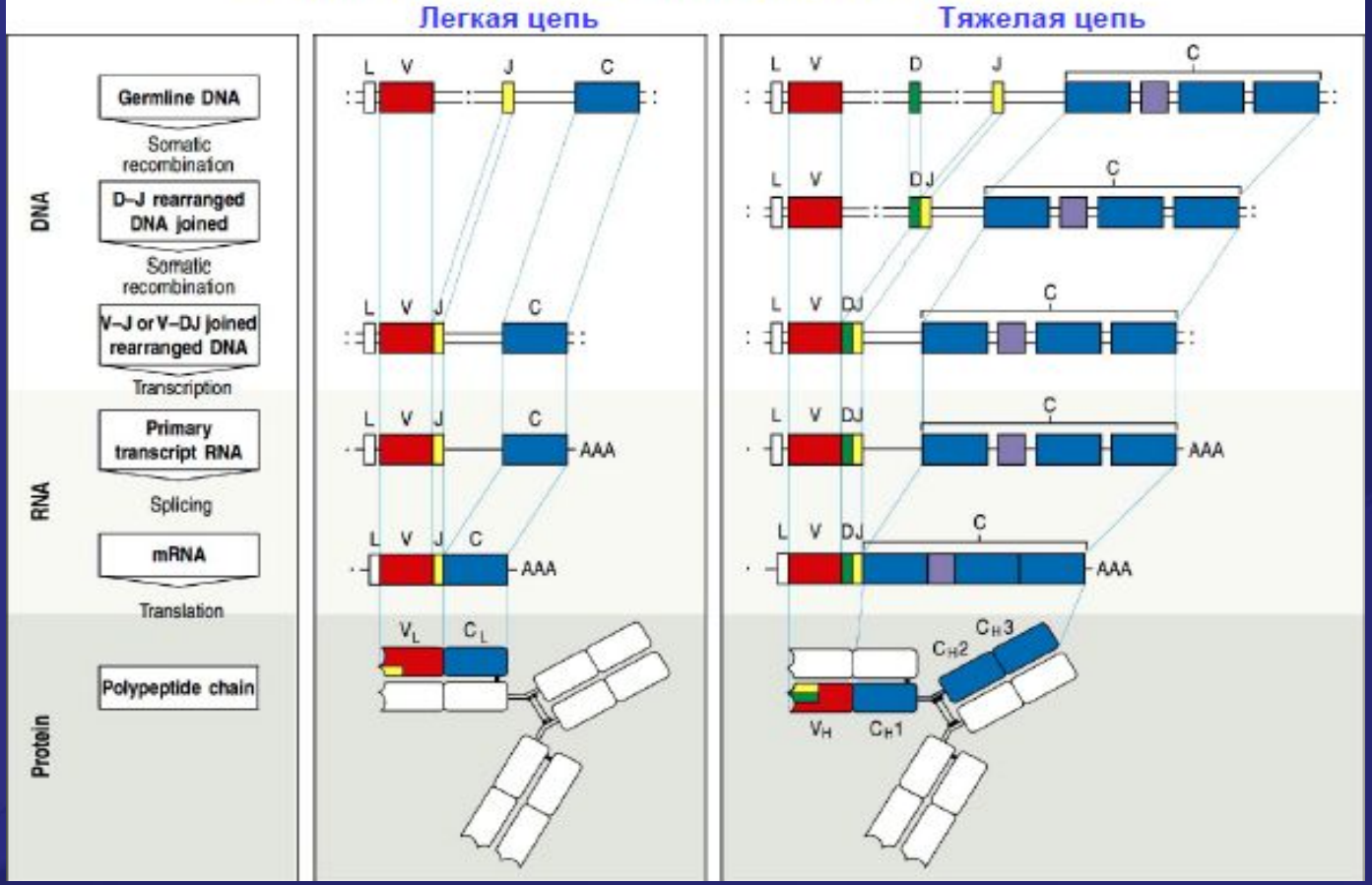


Схема перестройки генов иммуноглобулинов



Положительная и отрицательная селекция В лимфоцитов в костном мозге

<u>+ селекция</u> происходит при взаимодействии В - клеток и клеток стромы – остаются В-клетки с продуктивной перестройкой генов иммуноглобулинов (Ig), остальные – уничтожаются апоптозом.

<u>- селекция</u> – уничтожение аутореактивных В-лимфоцитов может происходить и в костном мозге, и в селезенке – в органе, в который мигрирует большинство новообразованных В –клеток в период внутриутробного развития.

Гены Ig молекул

До встречи с антигеном:

Рекомбинации ограниченного числа генных сегментов

V, D и J

создают бесконечное число моноспецифичных

В рецепторов (их намного больше, чем антигенов)

После встречи с антигеном:

После антигенной стимуляции – во время иммунного ответа на антиген

в генах легких и тяжелых цепей молекул иммуноглобулинов в пролиферирующих В лимфоцитов **происходят точечные соматические мутации**

(более тонкая «подгонка» АТ к АГ).

Дальнейшие этапы развития В-лимфоцитов

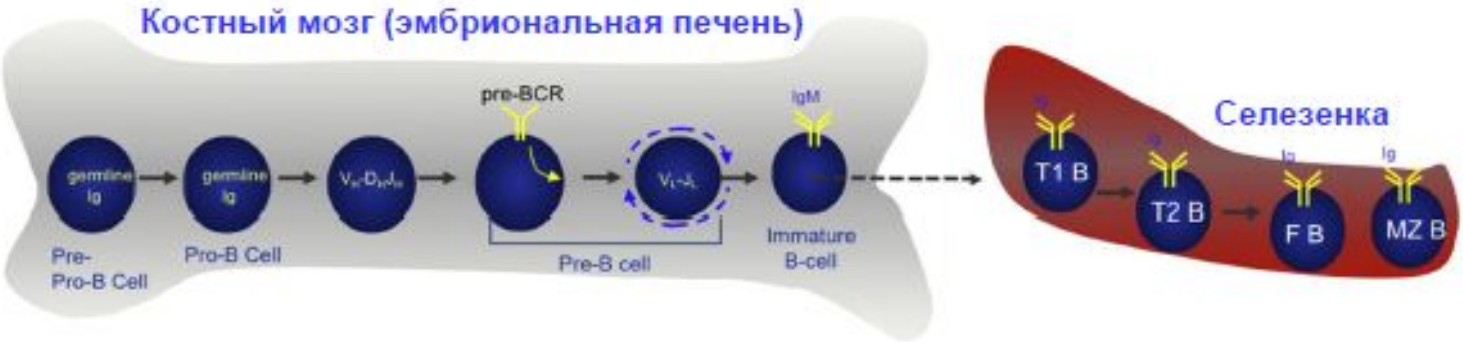
Из костного мозга уже отобранные В-лимфоциты попадают с током крови в первичные фолликулы селезенки.

В селезенке происходит ряд этапов функционального «дозревания» В лимфоцитов, включая экспрессию МНС II класса на их поверхностной мембране.

Далее В лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы – для встречи с комплементарным их рецептору антигеном.

До встречи с антигеном В лимфоцит называется «наивным».

Развитие эффекторных В лимфоцитов



Формирование репертуара специфичностей лимфоцитарных рецепторов происходит в первичных лимфоидных органах (в случае В-лимфоцитов - в костном мозге). При этом в каждой клетке-предшественнике происходит последовательность генетических событий, которую можно разделить на молекулярно определяемые стадии. Костный мозг покидает незрелый В-лимфоцит, несущий на поверхности иммуноглобулин уникальной специфичности.

T1B, T2B - переходные (transitional) В-клетки; FB - фолликулярные В-клетки; MZB - В-клетки маргинальной зоны. Не показаны: В1 клетки.

Выход зрелых В клеток на периферию

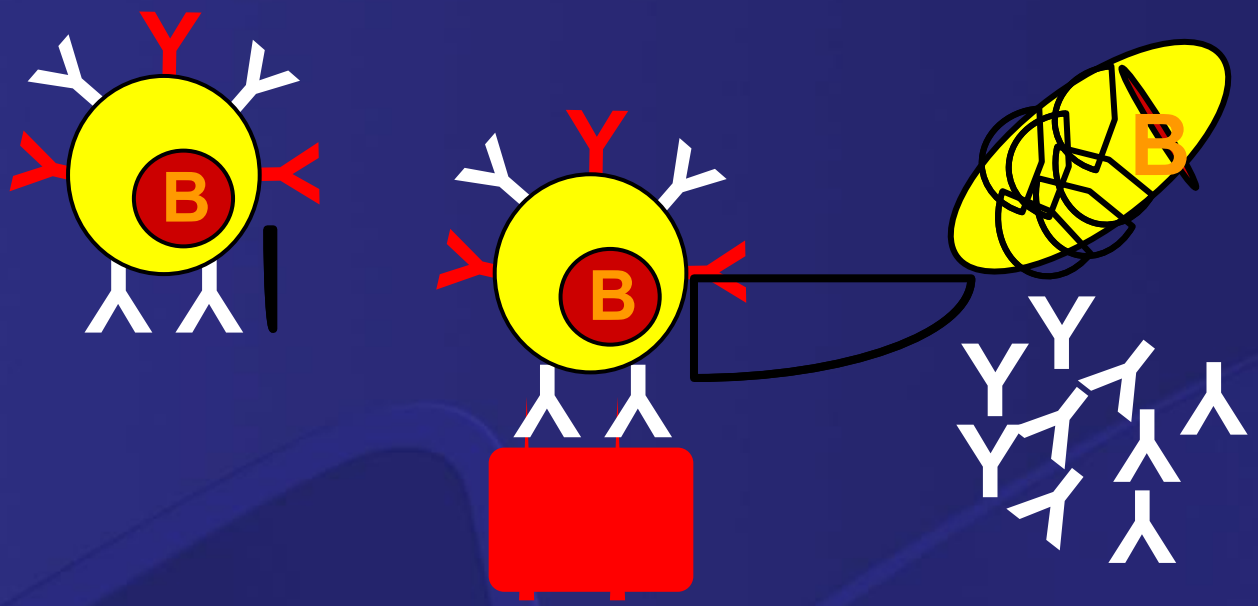
Из костного мозга выходят только те В –лимфоциты, у которых успешно произошла реаранжировка генов тяжелых и легких цепей Ig молекул, причем эти В –лимфоциты не активируются в ответ на аутоантигены –то есть не являются аутореактивными.

Все остальные в клетки погибают в костном мозге путем апоптоза.

На поверхности отобранных В лимфоцитов экспрессируются IgM и IgD –Ig рецепторы, которые синтезируются с одной ДНК путем альтернативного сплайсинга.

Рециркулирующие В – клетки встречаются со «своим» антигеном в лимфоузле

Дифференцировка В – клеток на периферии



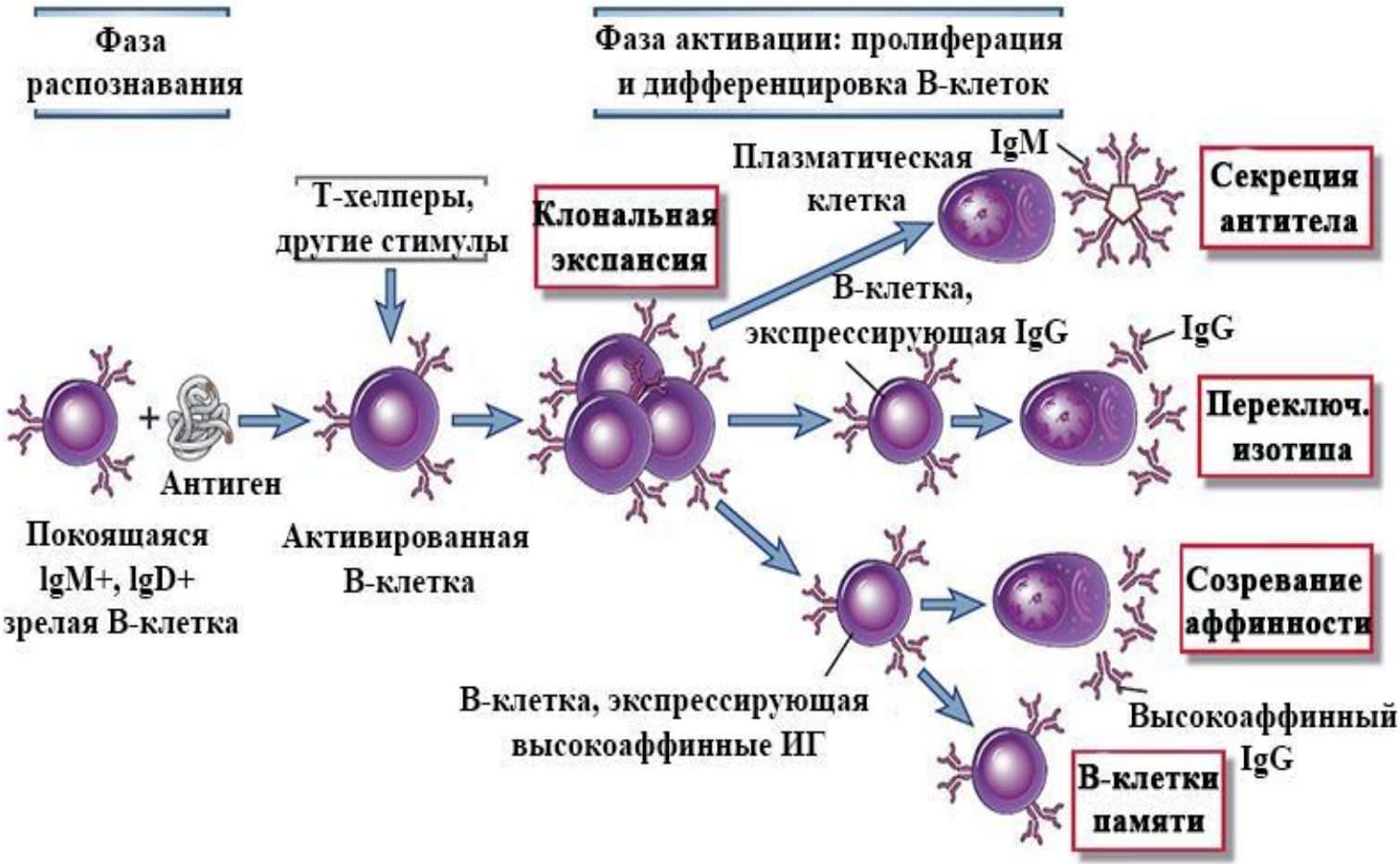
Зрелый периферический В -лимфоцит

Распознал неауто-АГ на периферии

Ig - секретирующая плазматическая клетка

продукция антител плазматической клеткой

Схема ответа В-лимфоцитов на антиген



Субпопуляции В лимфоцитов: В1 и В2

В 2 (CD 5-) лимфоциты связывают белковые антигены, им нужна помощь Т-хелперов, они синтезируют иммуноглобулины разных классов в процессе адаптивного гуморального иммунного ответа.

В 1 (CD 5+) популяция лимфоцитов реагируют на полисахариды капсулы бактерий или компоненты их стенки(такие антигены называются Т – независимыми), при ответе на Т- независимые антигены В –лимфоцитам не нужна помощь Т-хелперов.

Поскольку большинство антигенов – белковой природы, популяция **В 2 лимфоцитов намного более многочисленная по сравнению с В1.**

Субпопуляция В1 лимфоцитов

После активации В1 клетки секретируют анти-полисахаридные антитела класса М (IgM), которые присоединяются к поверхности бактериальной клетки.

Распознают эпитопы АГ с повторяющимися структурами - фосфотидилхолин, липополисахариды и др.

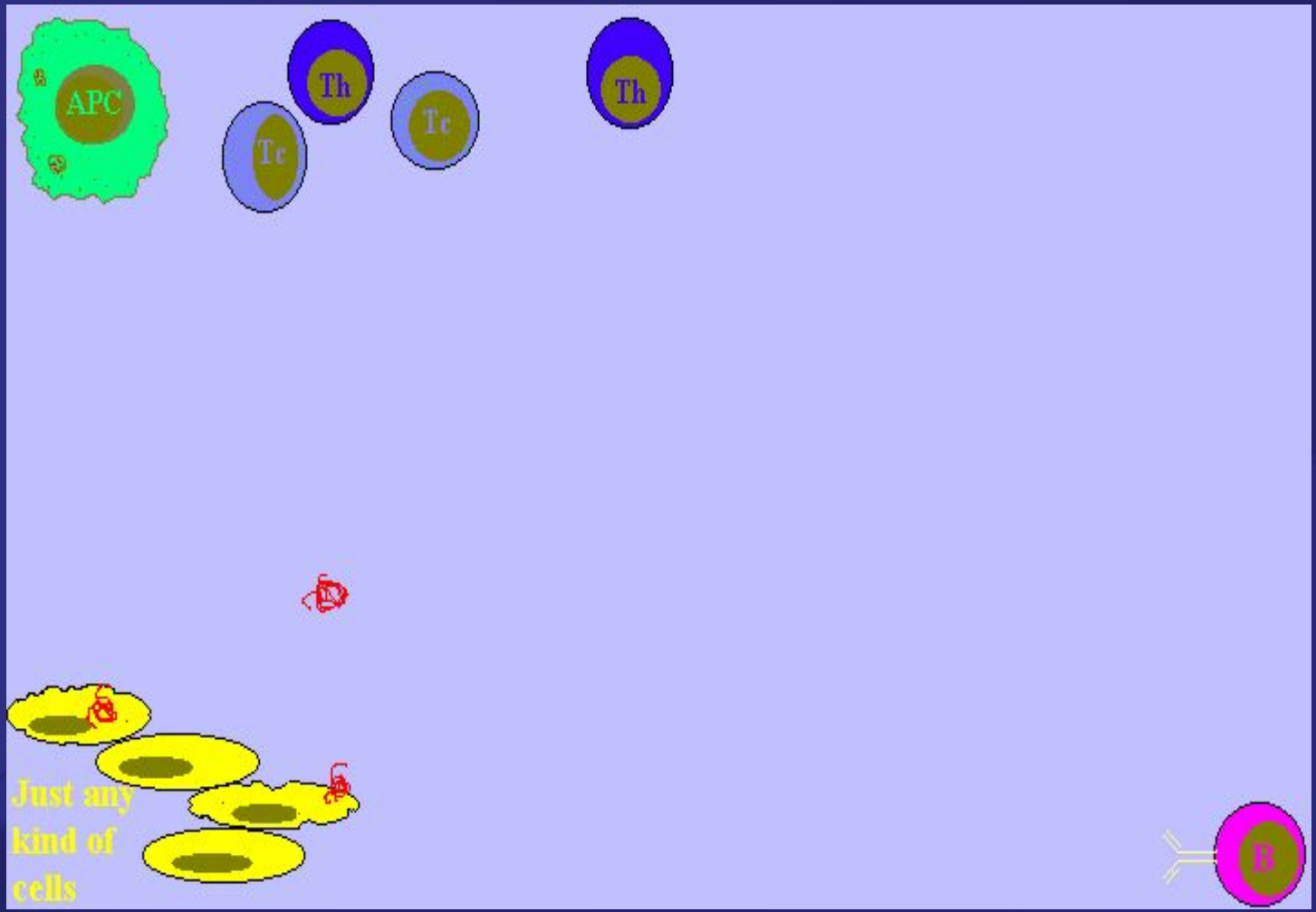
Далее происходит активация системы комплемента и быстрый комплемент – зависимый лизис бактериальной клетки.

Нет иммунологической памяти; нет более высокой эффективности ответа при повторном введении антигена.

В 1 клетки производят иммуноглобулины только класса М . Для этого им не требуется помощь Т - лимфоцитов - хелперов.

Изотипы иммуноглобулинов	Обычно IgM (M>>G)	(M>G)	IgM/IgD, IgG, IgA, IgE (G>M)
Дополнительный маркёр	CD5 (на B1a), CD11b		CD23
Перестройка генов Ig	Используется ограниченное число V-сегментов	Многообразие частично ограничено	Используются все механизмы генерации разнообразия
N-вставки	Мало или нет	Есть	Много
Соматический мутагенез	Отсутствует	?	Есть
Синтез антител	Спонтанный	Индуцированный	Индуцированный
Локализация	В серозных полостях	В маргинальных зонах (MZ) селезёнки	Во вторичных лимфоидных органах, в крови
Обновление	Самоподдержание	Замещение новообразованными клетками	Длительный срок жизни
Память	?	+/-	++

Взаимодействие АПК, Т- и В- лимфоцитов в ходе иммунного ответа на АГ



Вопросы к занятию № 3а

1. Какова роль тимуса в процессе дифференцировки Т-лимфоцитов?
2. Каков биологический смысл положительной и отрицательной селекции?
3. Каковы механизмы формирования разнообразия Т- клеточных рецепторов?
4. Опишите строение Т- клеточного рецептора .
5. Перечислите основные субпопуляции Т лимфоцитов.
6. Опишите строение В - клеточного рецептора.
7. Назовите субпопуляции В-лимфоцитов.
8. Опишите этапы антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов.
9. Опишите процесс антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов.
10. Какие клетки являются конечной стадией развития В-лимфоцитов?

Тестовые задания к занятию №3

11. Антигеннезависимая дифференцировка Т лимфоцитов происходит в:

- щитовидной железе
- тимусе
- лимфатических узлах
- селезенке
- гипоталамусе

2. Специфичность Т-клеточного рецептора закладывается на стадии:

- двойной негативной клетки
- двойной позитивной клетки
- одинарной позитивной клетки
- после выхода Т-лимфоцита из тимуса
- при взаимодействии с макрофагом

Тестовые задания к занятию №3

3. Общим маркером Т-лимфоцитов является молекула:

- CD 3
- CD 4
- CD 8
- CD 16
- CD 34

4. Для Т-лимфоцитов-хелперов характерны маркеры:

- CD 3 ; CD 4
- CD 3; CD 8
- CD 4; CD 8
- CD 16; CD 56
- CD 4; CD 117

Тестовые задания к занятию №3

5. Для цитотоксических Т-лимфоцитов характерны маркеры:

- CD 3 ; CD 4
- CD 3; CD 8
- CD 4; CD 8
- CD 16; CD 56
- CD 4; CD 117

6. Антигеннезависимая дифференцировка В лимфоцитов происходит в:

- щитовидной железе
- тимусе
- лимфатических узлах
- селезенке
- красном костном мозге

Тестовые задания к занятию № 3

7. Зародышевые гены тяжелых цепей иммуноглобулинов включают регионы:

- B
- DP
- V
- D
- J

8. Основными маркерами В-лимфоцитов являются:

- CD 3
- CD 21
- CD 19
- CD 34
- CD 4

Тестовые задания к занятию № 3

9. <u>На поверхности зрелых В-лимфоцитов присутствуют в качестве В-рецепторов:</u>

- Ig E
- IgM
- IgG
- IgD
- IgA

<u>10. Конечной стадией антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов являются:</u>

- Естественные киллеры
- Макрофаги
- Т-лимфоциты
- Плазматические клетки
- В1-лимфоциты