

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.

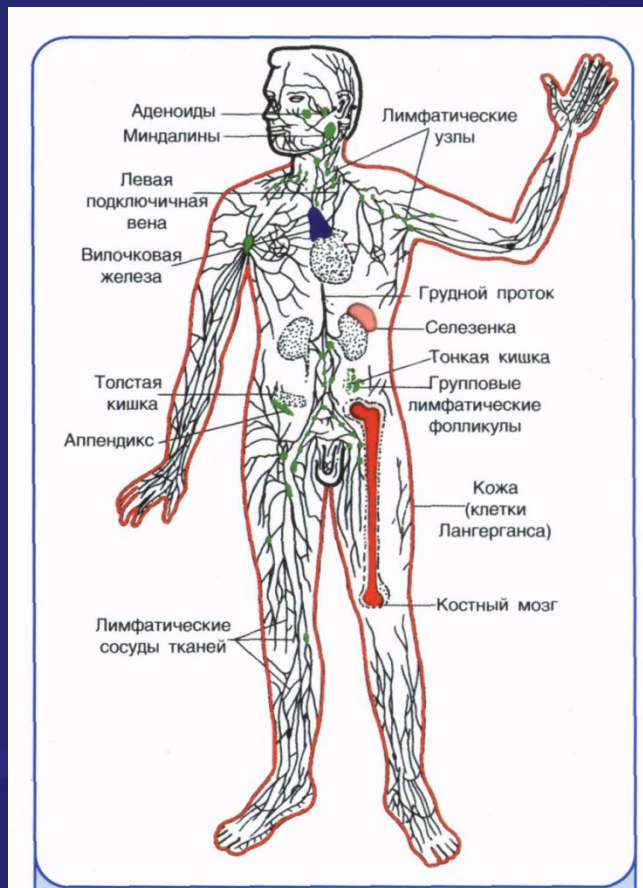
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

Клетки становятся

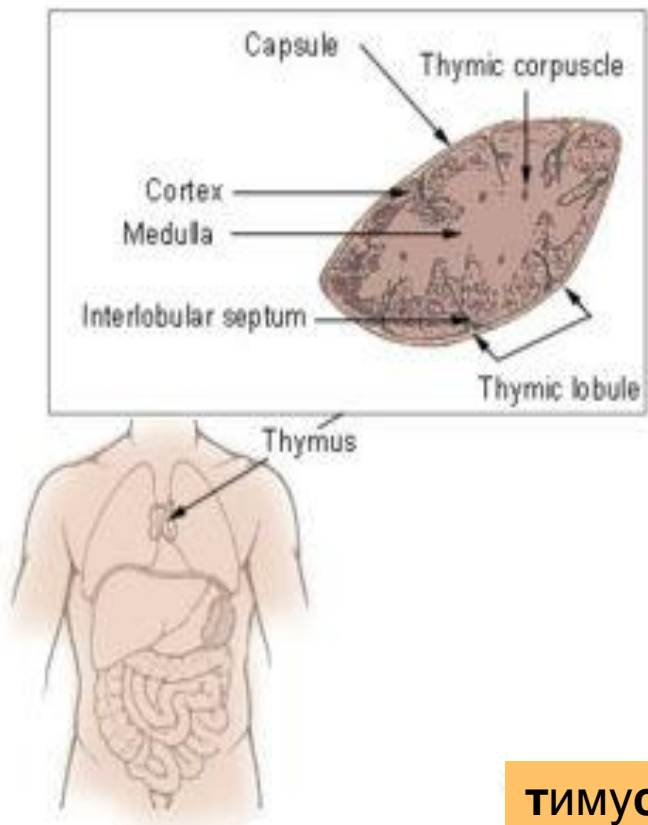
иммунокомпетентными – то есть способными различать разные молекулы чужеродных структур.

Эта способность заложена в геноме лимфоцитов, присутствия антигенов на этом этапе не требуется.

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



Центральные органы иммунитета: тимус



тимус

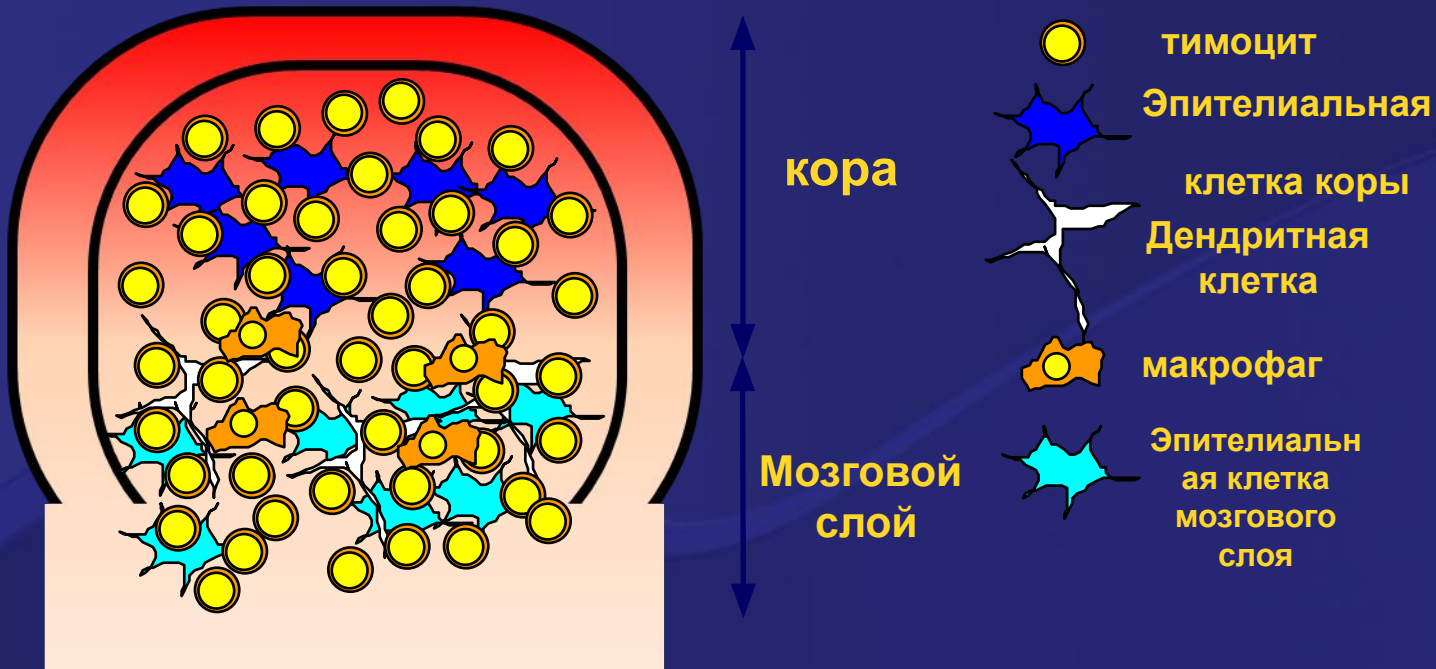


ТИМУС

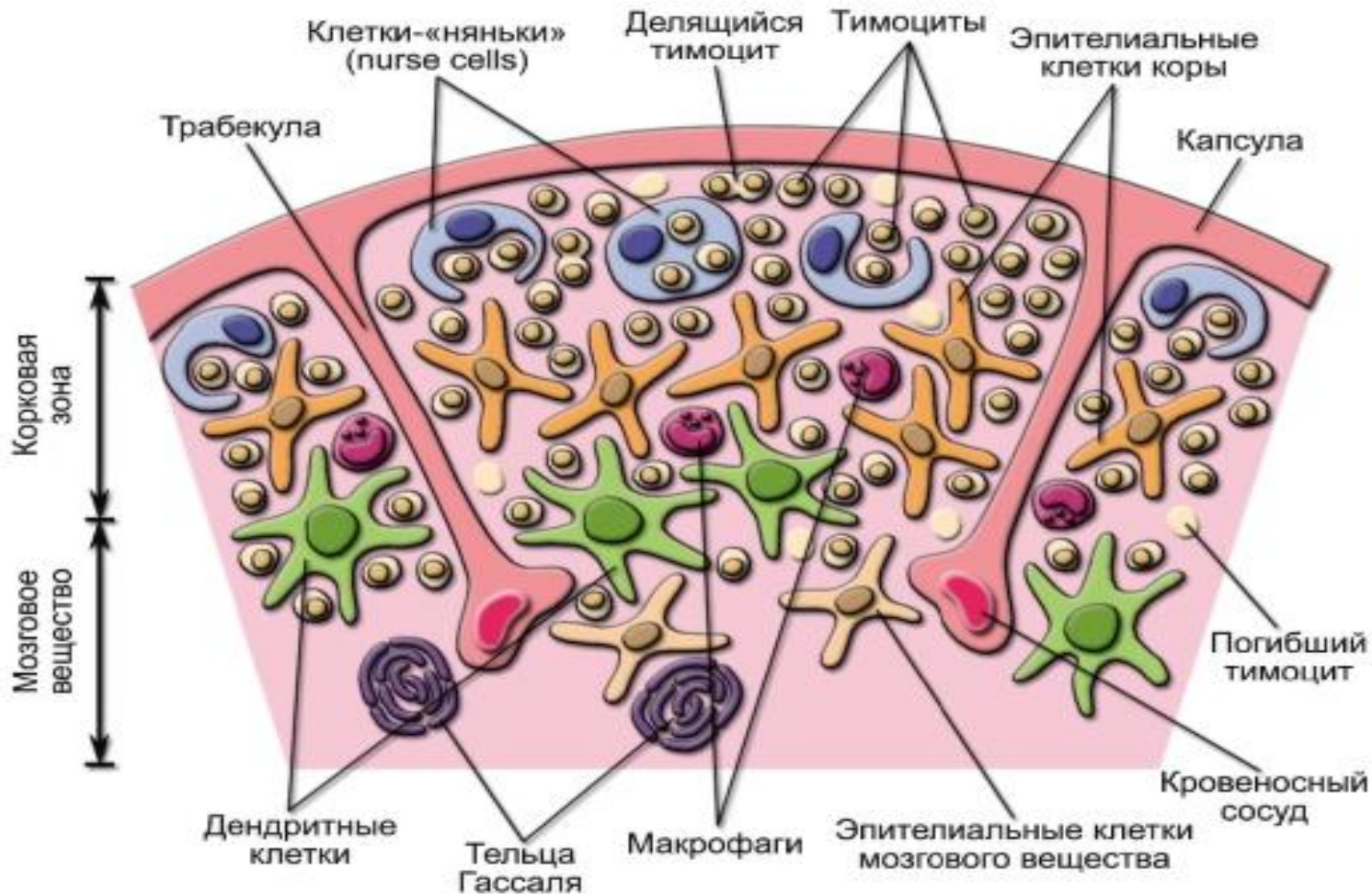
Дольчатая структура с эпителиальными клетками стромы и соединительной тканью

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

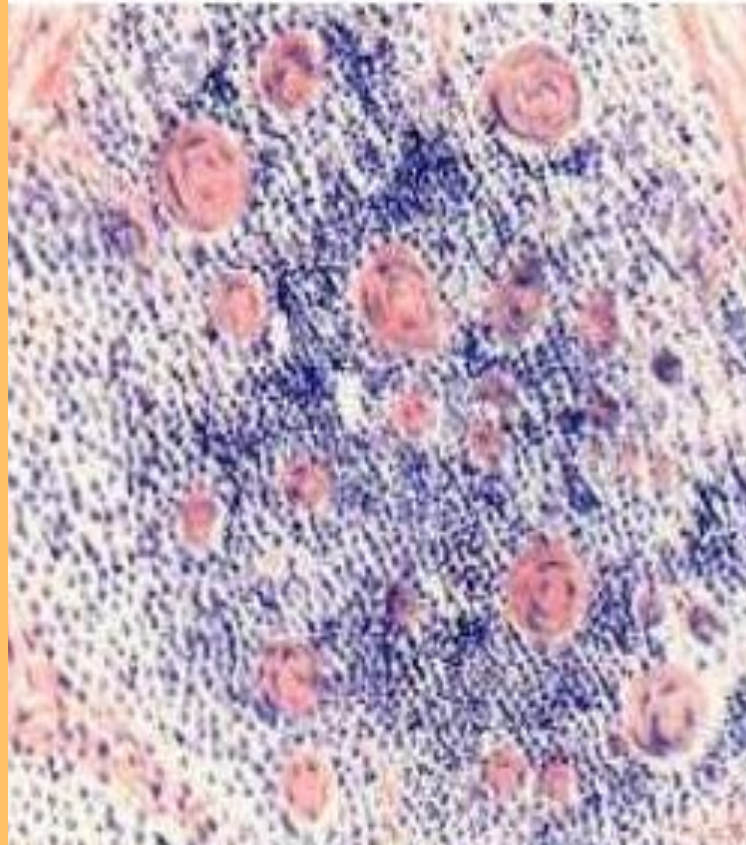


Тимус - биологические часы

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.

Акцидентальная инволюция тимуса



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 –<u>тимулин</u>, <u>тимозины</u>, <u>тимопоэтины</u>, обеспечивают ранние этапы дифференцировки 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	<u>«-» селекция:</u> 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).

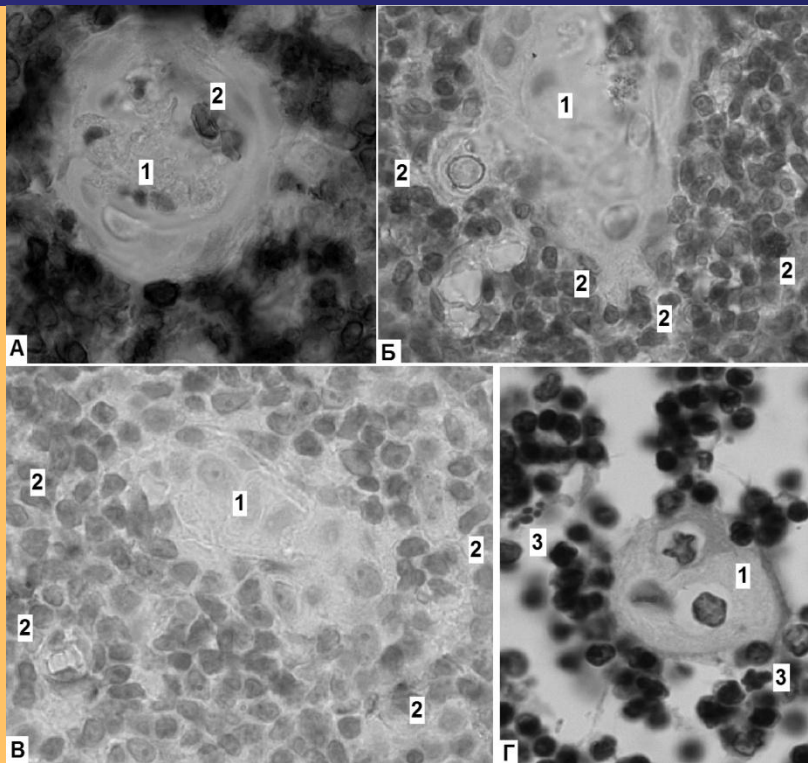
Биологический смысл селекции, происходящей в центральных органах иммунитета – **выход в периферическую кровь функционально зрелых и неаутореактивных лимфоцитов.**

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

Интенсивность отбора тимоцитов

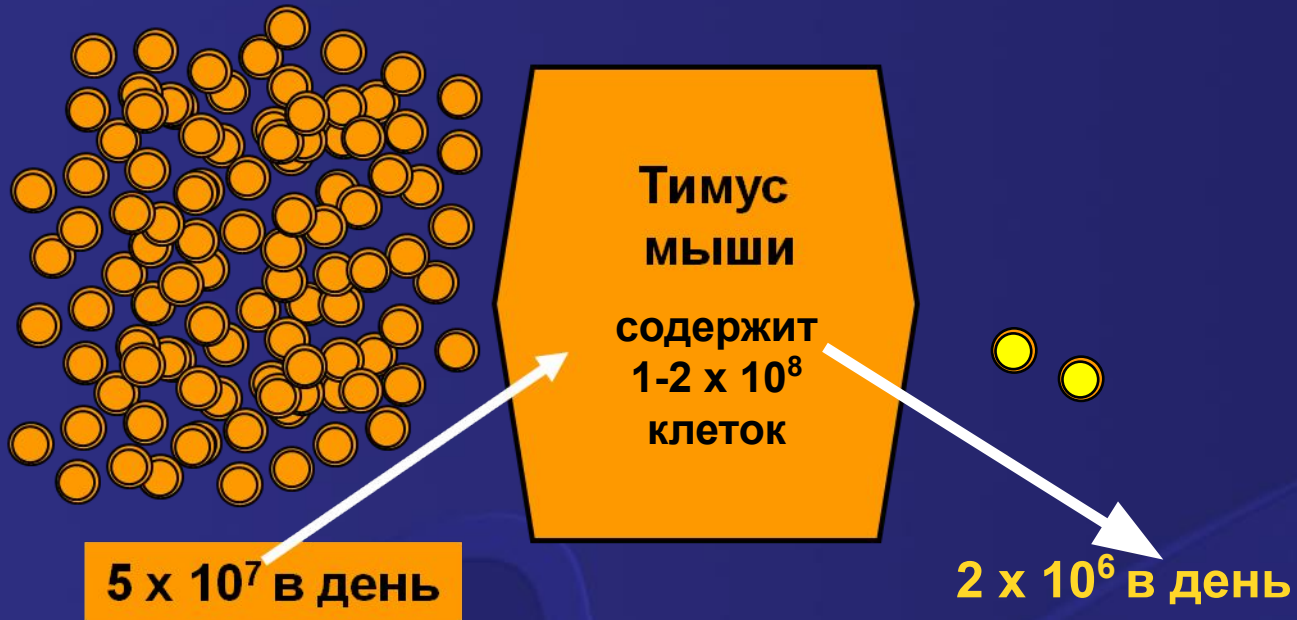
Т клетки созревают в тимусе,
но гораздо больше Т-
клеток погибает в
тимусе (не проходят ±
селекцию).

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

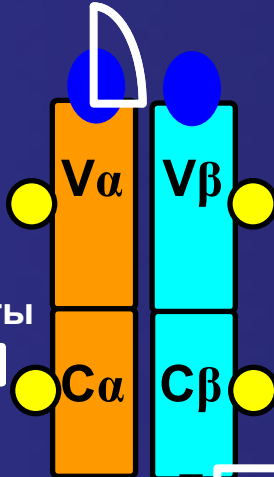
Т клеточный рецептор имеет α и β -цепи (есть альтернативные рецепторы, которые имеют γ и δ цепи- обеспечивают иммунитет слизистых оболочек, первичный ответ при инфекции).

Каждая α и β цепь в составе Т рецептора имеет:

- 1 наружный переменный V-домен
- 1 наружный константный C – домен;
- трансмембранный сегмент;
- цитоплазматический хвостик (короткий).

Т-клеточный рецептор

Место связывания
АГ

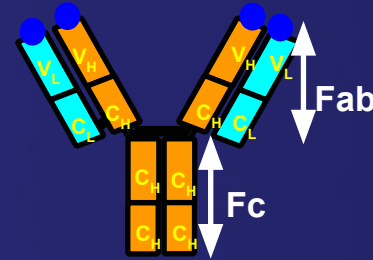


карбогидраты

Цитоплазматический хвост

Трансмембранная область

для сравнения: BCR - Ig Fab фрагмент



Структура домена: гены Ig
моновалентность

Нет альтернативных константных
регионов

гетеродимеры, цепи связаны
дисульфидными мостиками

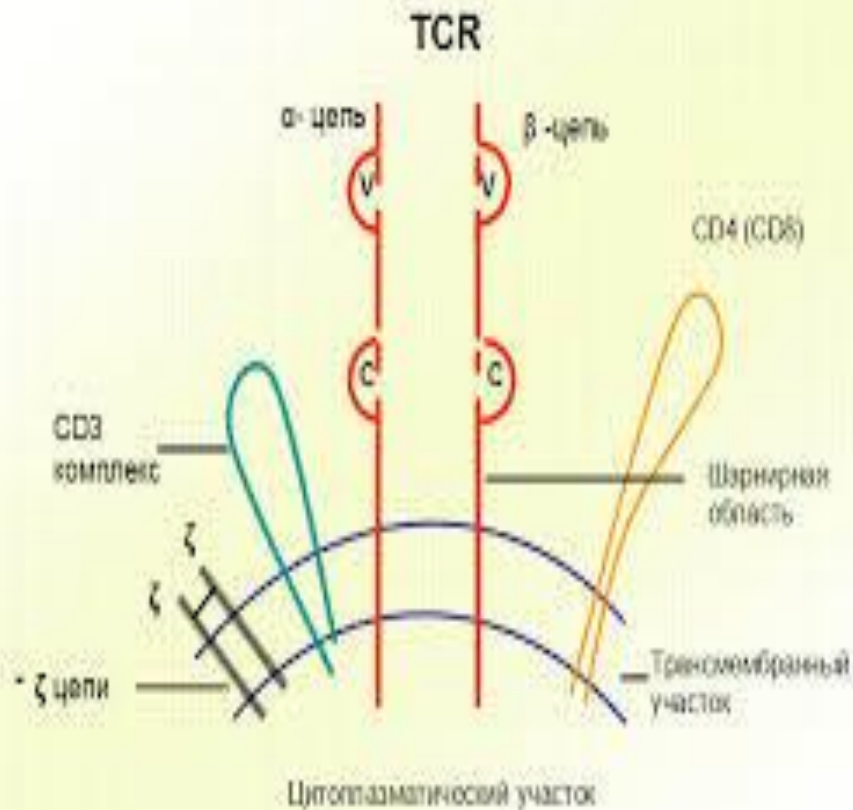
Очень короткий
цитоплазматический хвост

Место связывания антигена
образовано Vα и Vβ областями

30,000 TcR одной специфичности
на клетку

Какие клетки выходят на периферию из тимуса?

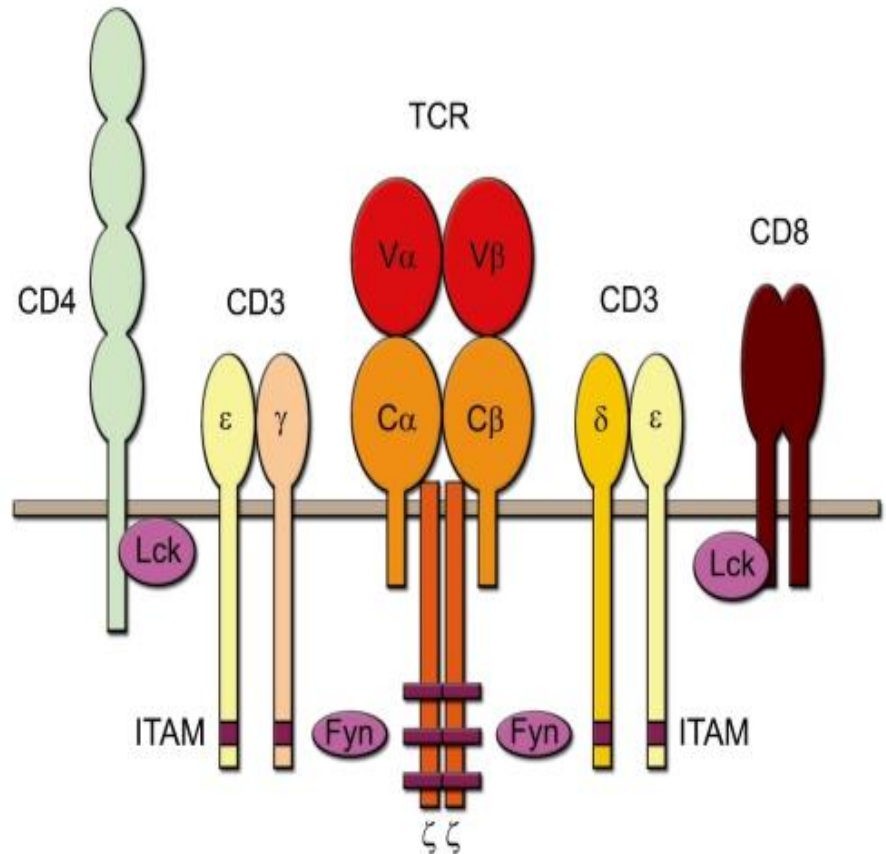
- В результате позитивной и негативной селекции в кровотоки поступают только те Т-лимфоциты, которые :
- имеют моноспецифичный Т-клеточный рецептор (TcR);
 - распознают молекулы MHC I класса (CD 8+ Т-цитотоксические) или MHC II класса (CD 4+ Т-хелперы)
 - не способны распознавать аутоантигены (то есть не аутореактивные Т-лимфоциты).



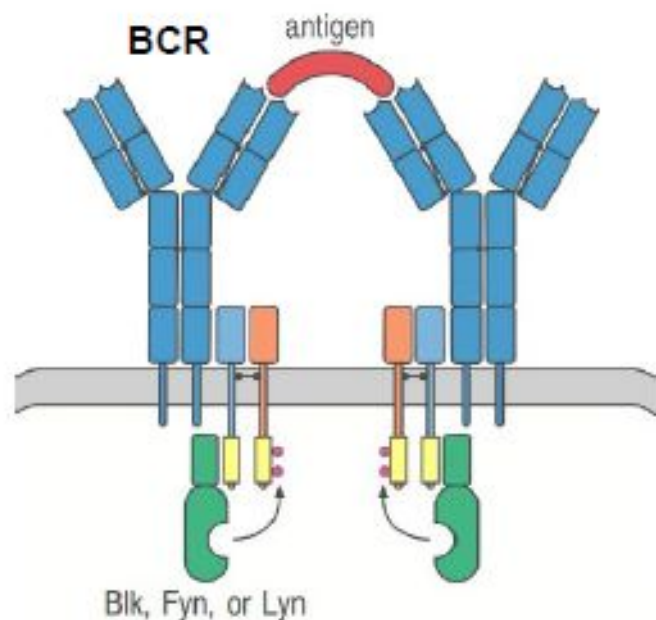
АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЙ КОМПЛЕКС Т-ЛИМФОЦИТА

Строение Т рецепторного комплекса (TCR/ CD3)

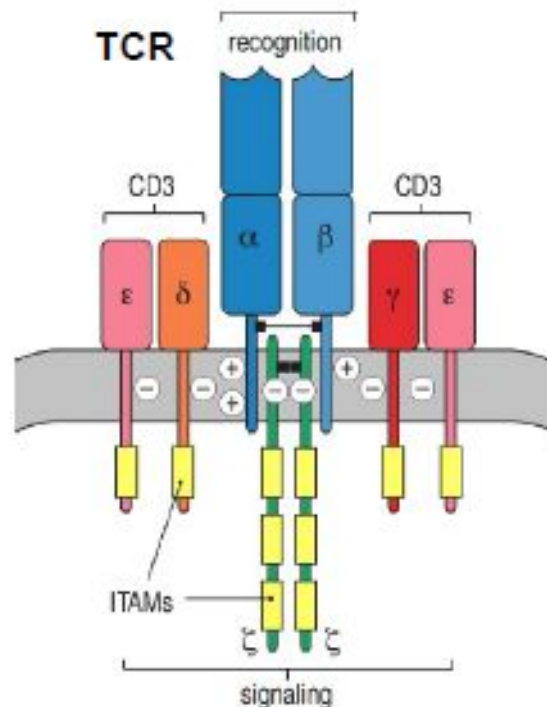
На клеточной поверхности $\alpha\beta$ -Т клеточный рецептор (или $\gamma\delta$) расположен в непосредственной близости к комплексу, называемому CD 3 . Через комплекс CD 3 происходит передача сигнала с Т клеточного рецептора в клетку .



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

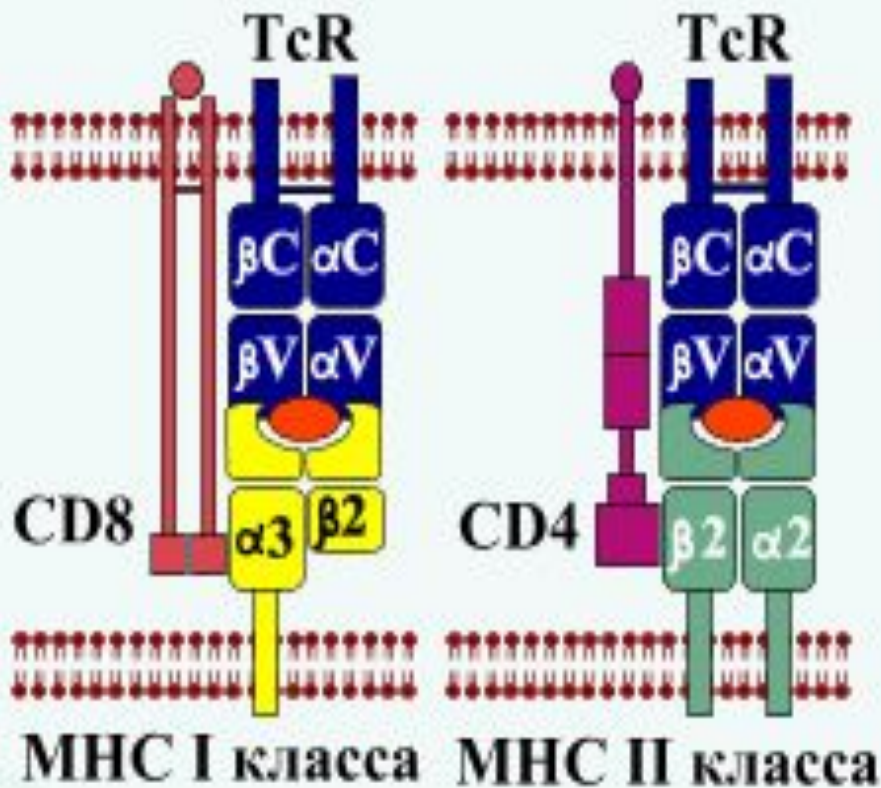
Заряженные аминокислоты:
отрицательно при pH=7: аспартат, глутамат
положительно при pH=7: лизин, аргинин, гистидин

Строение корцепторов (CD 4 или CD8)

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

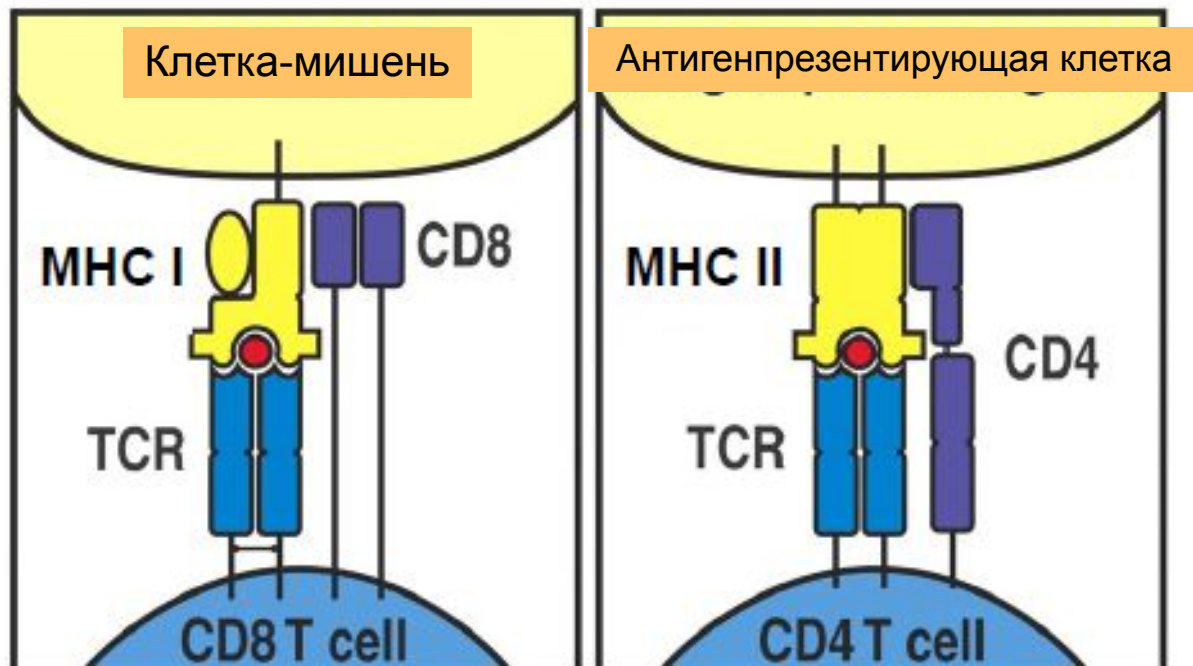
Корцепторы «узнают» молекулы МНС антигенпрезентирующих клеток, а рецептор распознает фрагменты антигена.

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 МНС II
- CD8 – распознает молекулы МНС 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

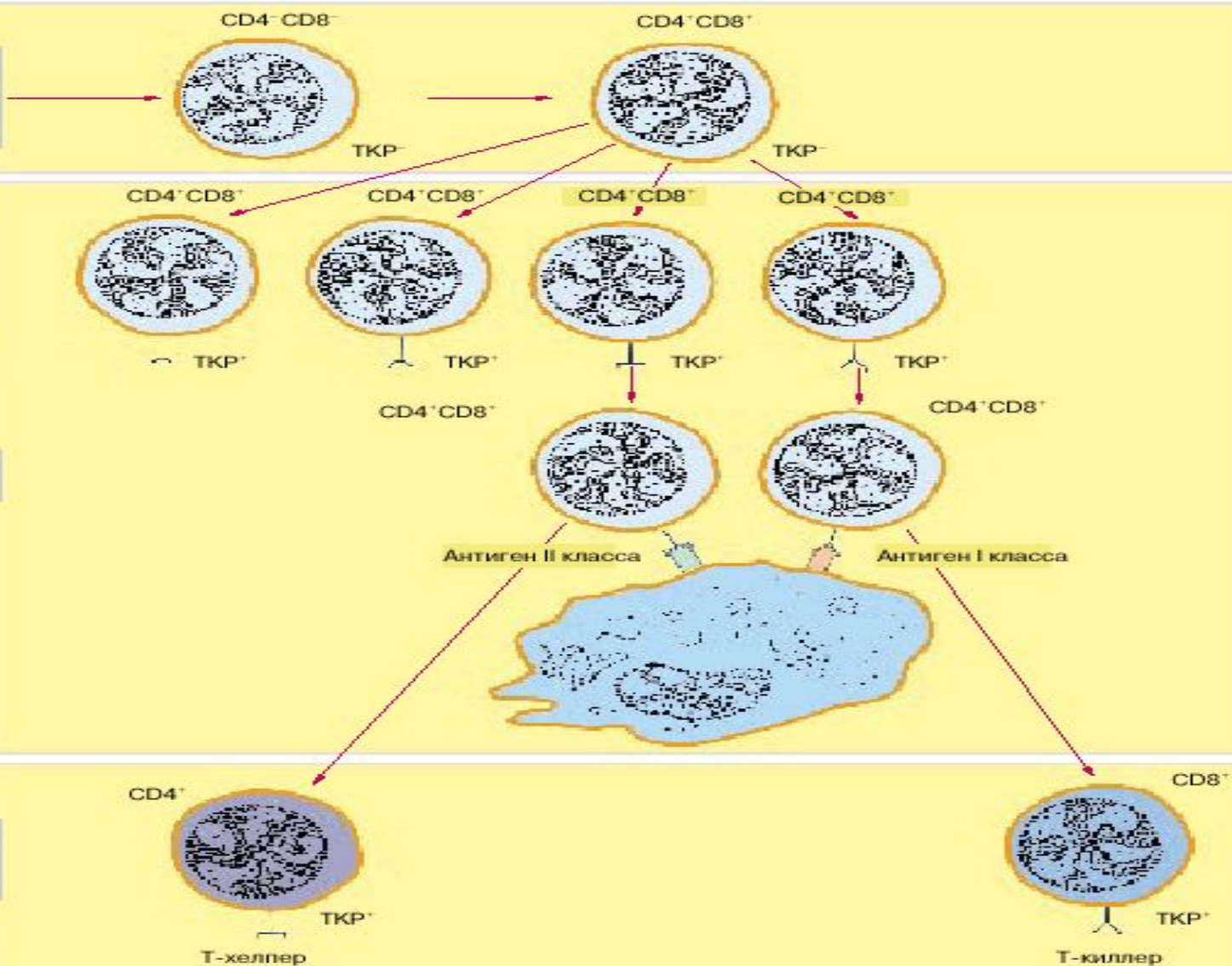
(CD3/TcR CD8+) –Т – цитотоксические

Таковыми они и выходят в кровоток.

Субкапсула

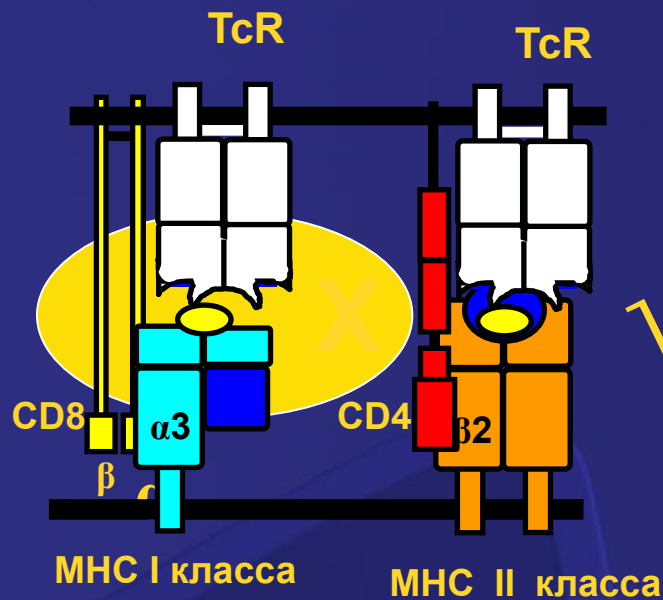
Кора

Медулла

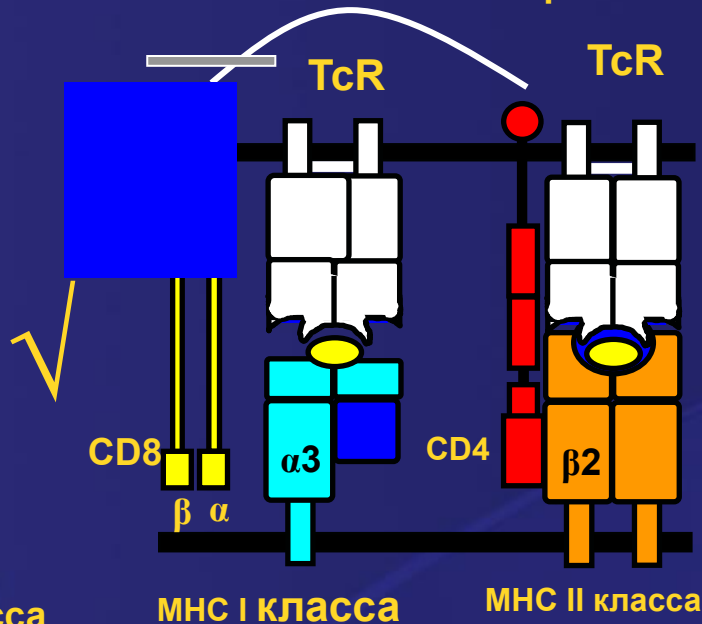


Переход от двойных позитивных Т клеток к однопозитивным

ДВОЙНЫЕ ПОЗИТИВНЫЕ ТИМОЦИТЫ



CD4+ ТИМОЦИТ



Эпителий тимуса

Сигнал с CD4 отменяет экспрессию CD8 и наоборот

Реаранжировка генов Т-клеточных рецепторов

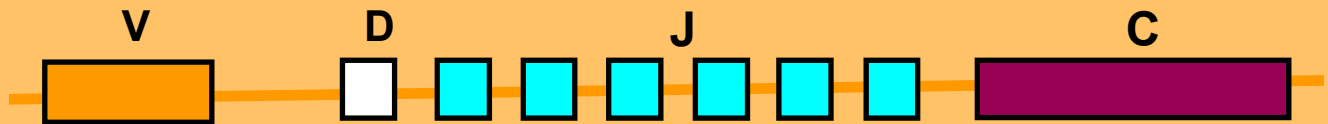
При «созревании» рецепторов Т лимфоцитов в тимусе **гены α - β - или γ - и δ -цепей** претерпевают рекомбинацию ДНК (реаранжировку генов, кодирующих Т клеточные рецепторы).

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** .

Рearанжировка 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)

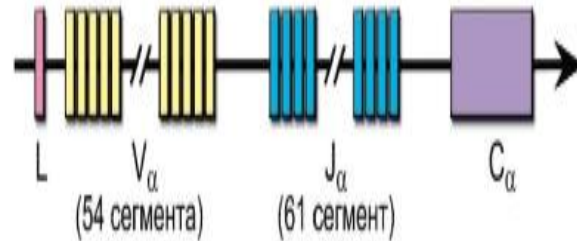
Рекомбинация ДНК происходит при объединении V-, D- и J-сегментов, катализируется комплексом рекомбиназ.

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.

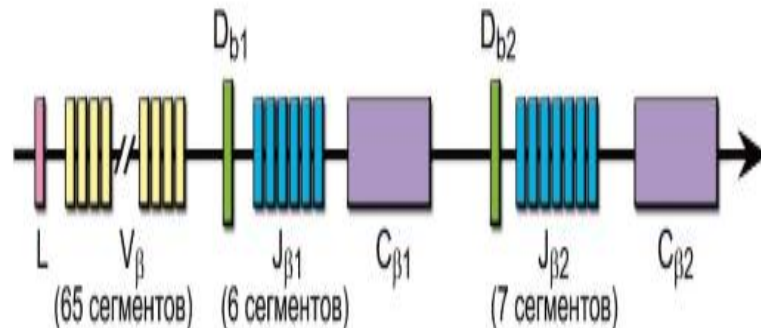
Объединение с C-сегментом и удаление лишних (неиспользуемых) J-сегментов происходит при сплайсинге первичного транскрипта.

Соматическому гипермутагенезу гены TCR не подвергаются.

α -цепь TCR



β -цепь TCR



Рearранжировка 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 поверхность 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).

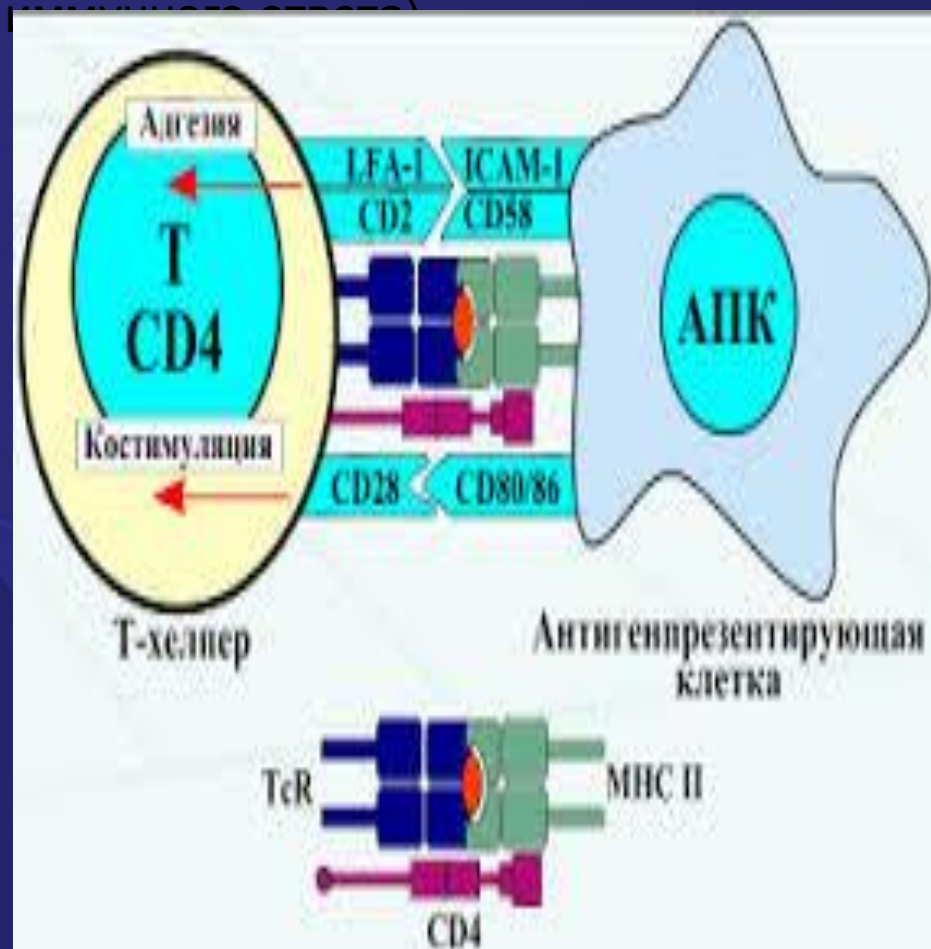
Каким образом развивается ауто толерантность к антигенам, отсутствующим в тимусе?

- 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.

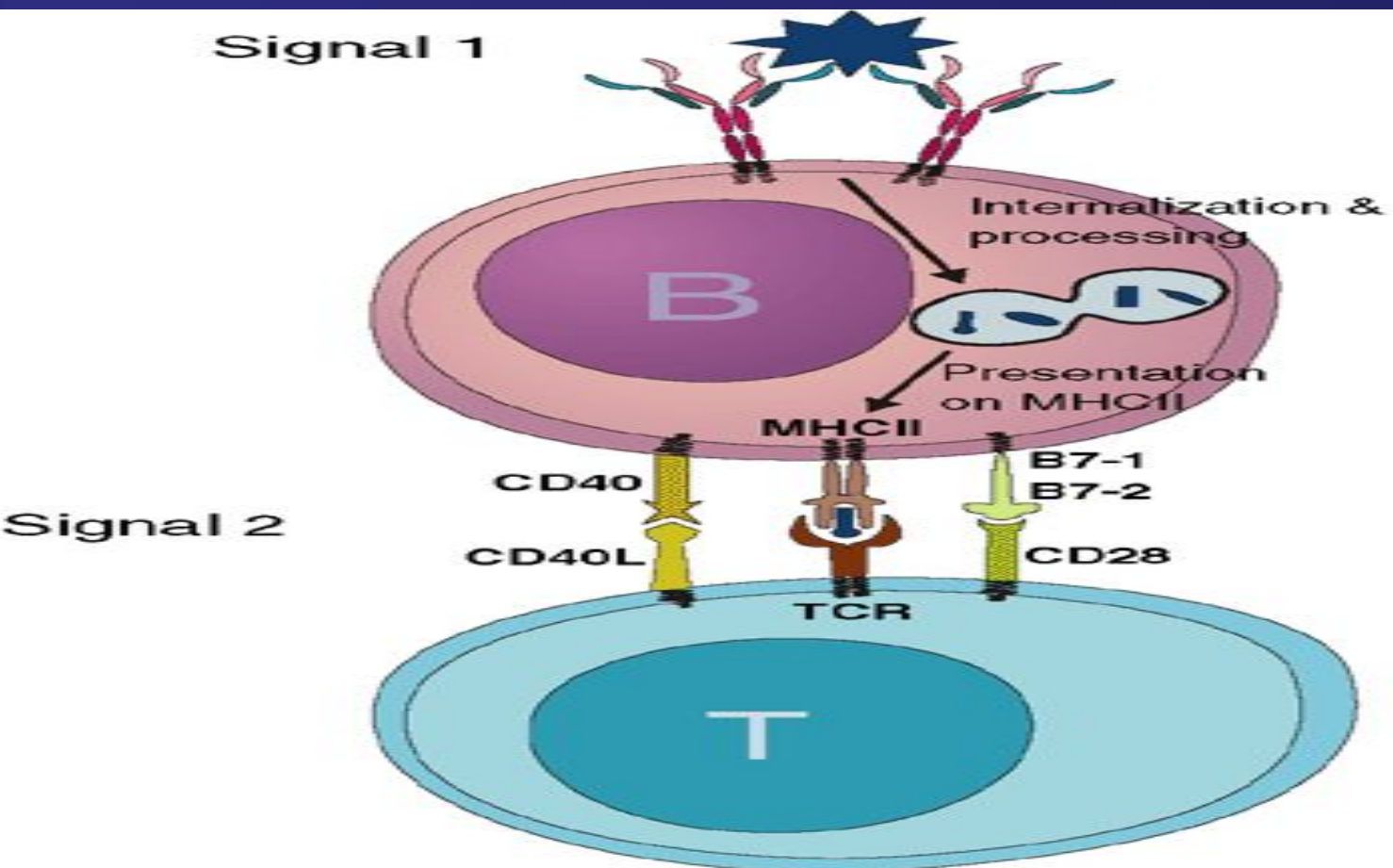
Костимуляция (иммунный ответ) ;
отсутствие костимуляции (анергия, толерантность).

Процесс презентации
антигенов
сопровождается
или не
сопровождается
костимуляцией:

АПК эксперссируют
или не
эксперссируют
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

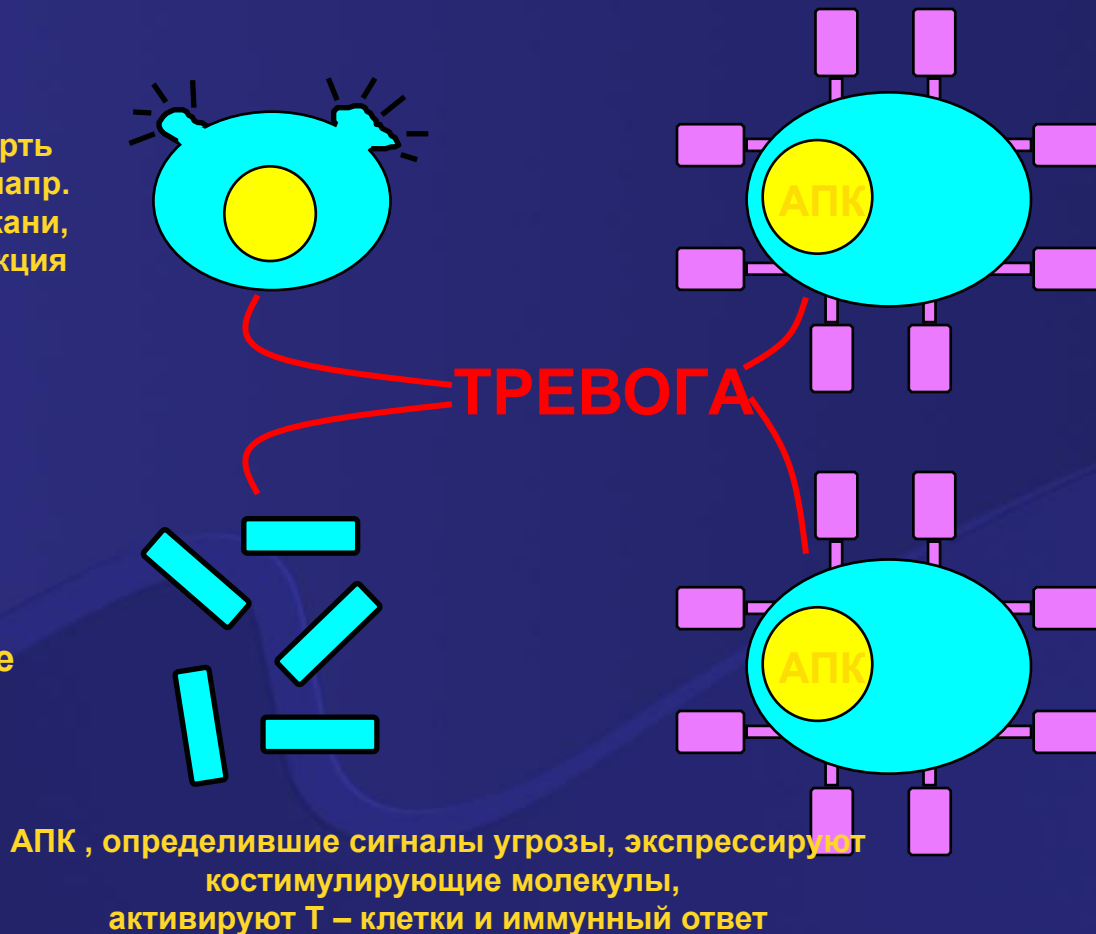


Нет активации АПК, нет иммунного ответа

Гипотеза угрозы

Клеточная смерть
путем некроза напр.
повреждение ткани,
вирусная инфекция

Патогены,
распознанные
рецепторами



Зрелые Т-лимфоциты: жизненный путь на периферии

Выжившие в результате положительной и отрицательной селекции Т-клетки выходят из тимуса в кровотоки — **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:

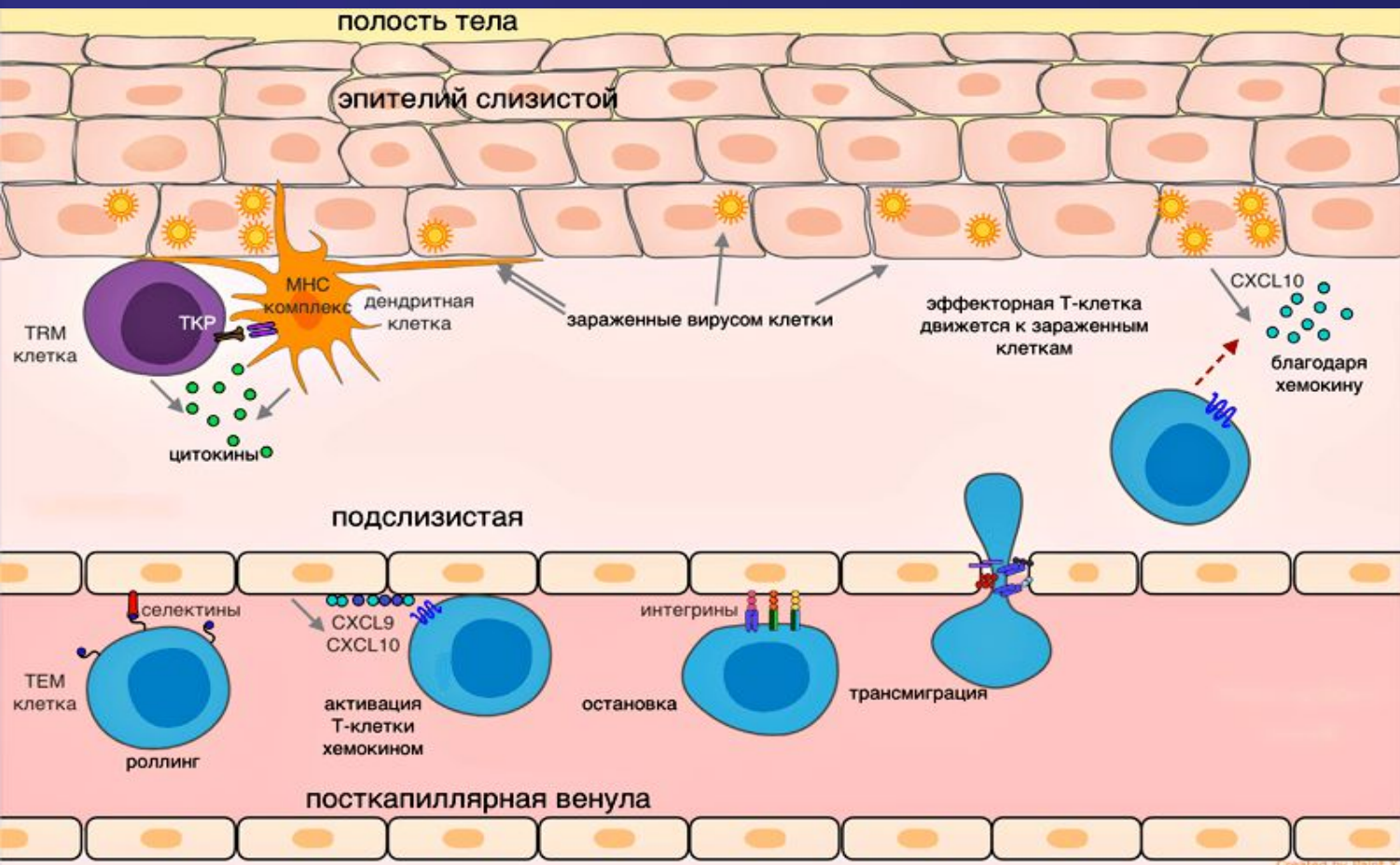
- клетки центральной памяти (T_{CM} - stem cell memory T cells),
- короткоживущие эффекторные клетки, осуществляющие иммунную реакцию (SLEC или T_{EMRA} -клетки),
 - эффекторные клетки-предшественники памяти T_{EM} ,

Все эти клетки выходят из лимфоузла, перемещаются 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 рециркулировать.

- 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 –адресины 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 клоака у курицы

Бурсэктомия у кур не приводила к видимым эффектам

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

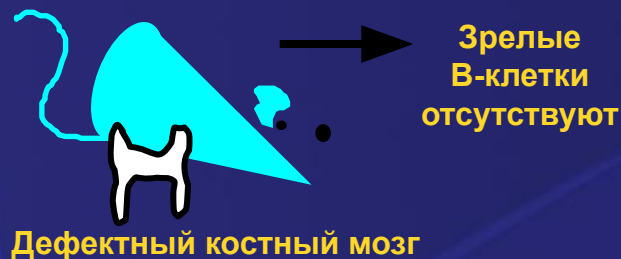


Ни у одного из бурсэктомированных цыплят не было обнаружено антител против *Salmonella*

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

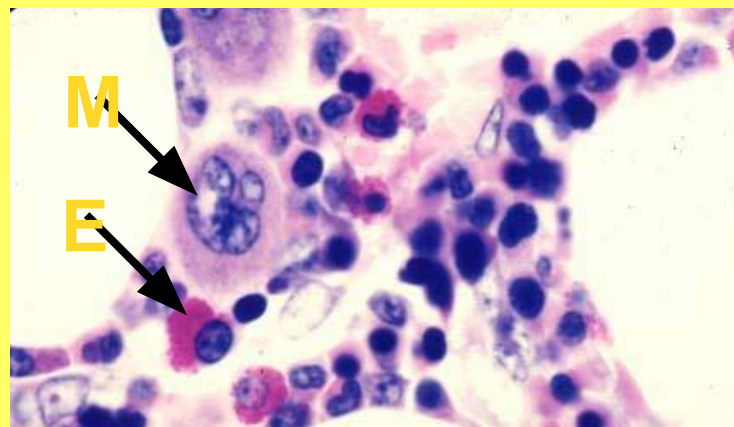
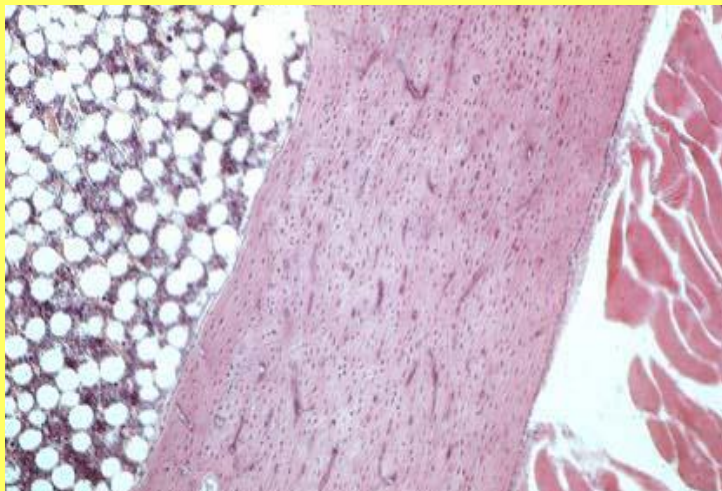
Перенос меченых клеток
фетальной печени



В клетки начинают развиваться в фетальной печени

После рождения их развитие продолжается в костном мозге

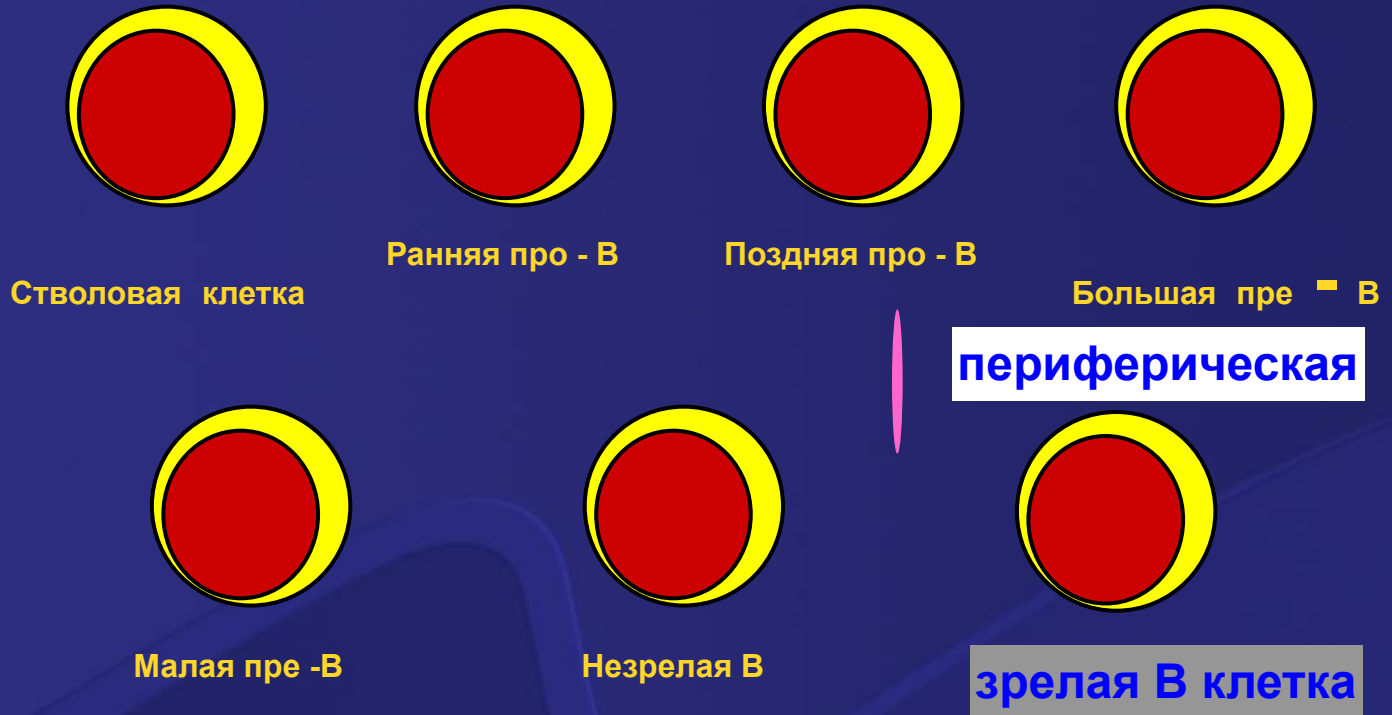
Костный мозг



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 - поверхностный 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



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 пролиферация В-лимфоцитов и переход их на следующую стадию развития – **поздних про-В-клеток**.

На более поздних этапах развития В-лимфоцитов требуются гуморальные факторы 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

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 кровотоки, а погибает путем апоптоза и поглощается костномозговыми макрофагами.

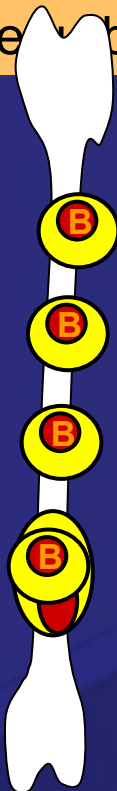
+ селекция происходит при взаимодействии В - клеток и клеток стромы – остаются В-клетки с продуктивной перестройкой генов иммуноглобулинов (Ig).

- селекция происходит при взаимодействии В-клеток и антигенпредставляющих клеток (АПК), презентующих 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



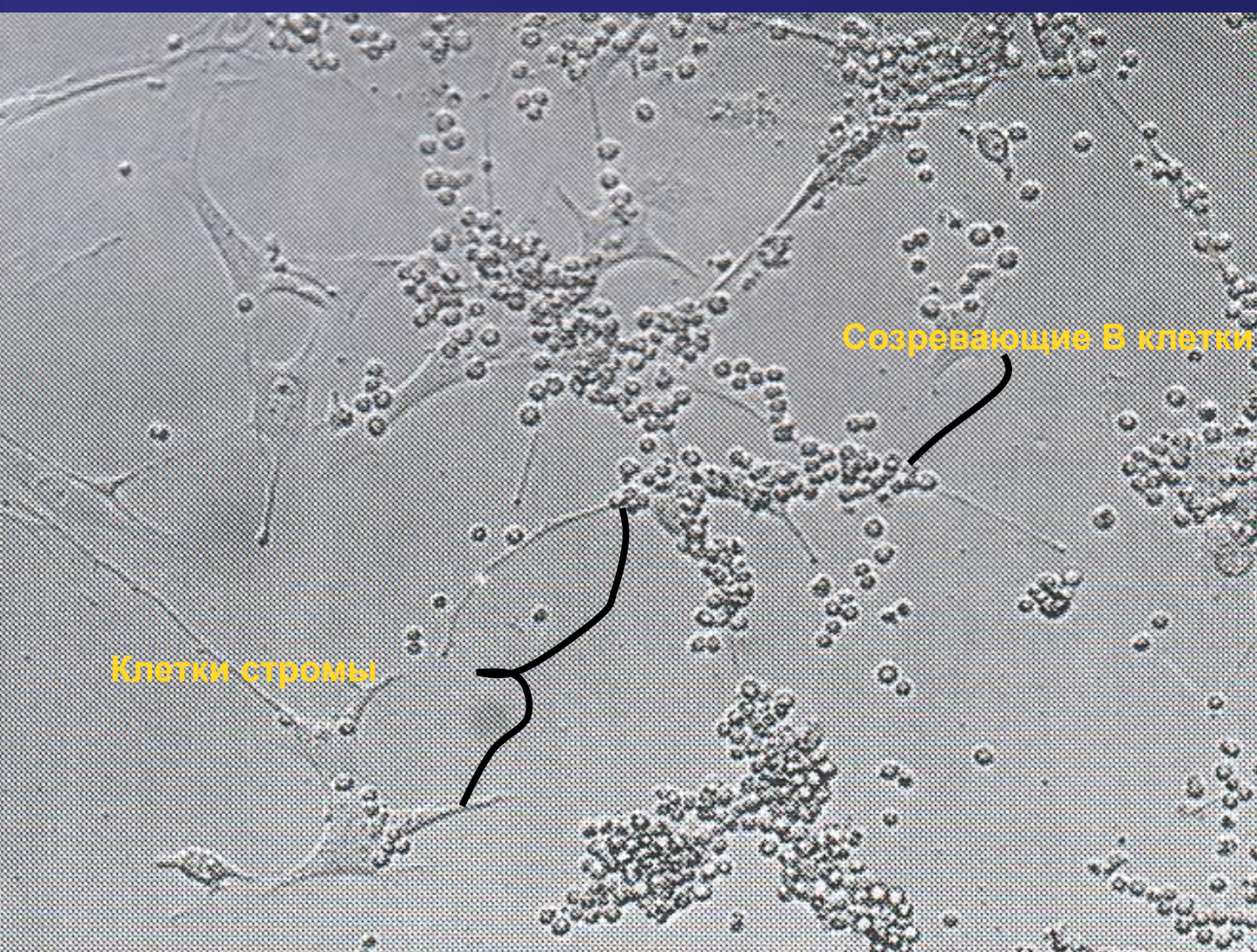
Регуляция созревания В рецепторов

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

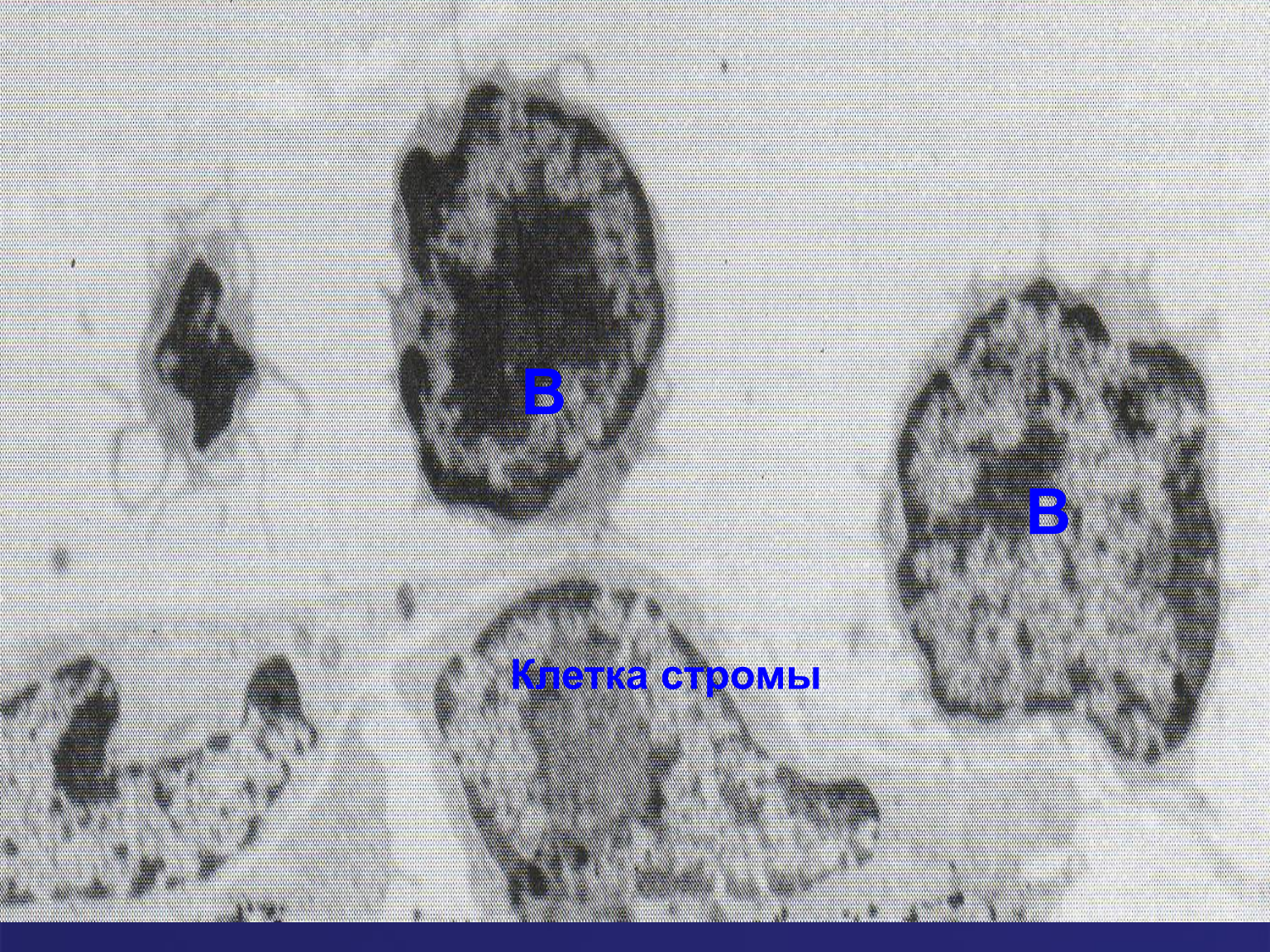
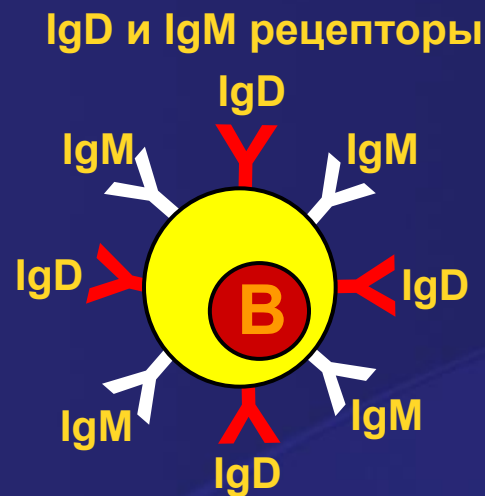
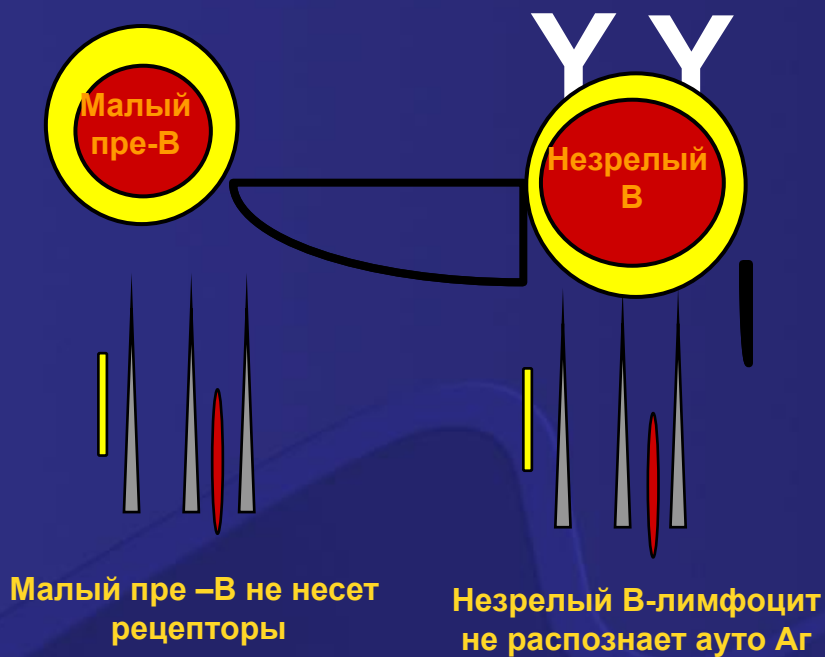


Схема развития В – клеток в костном мозге



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



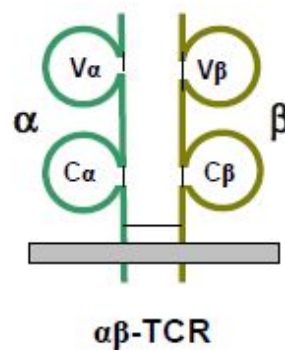
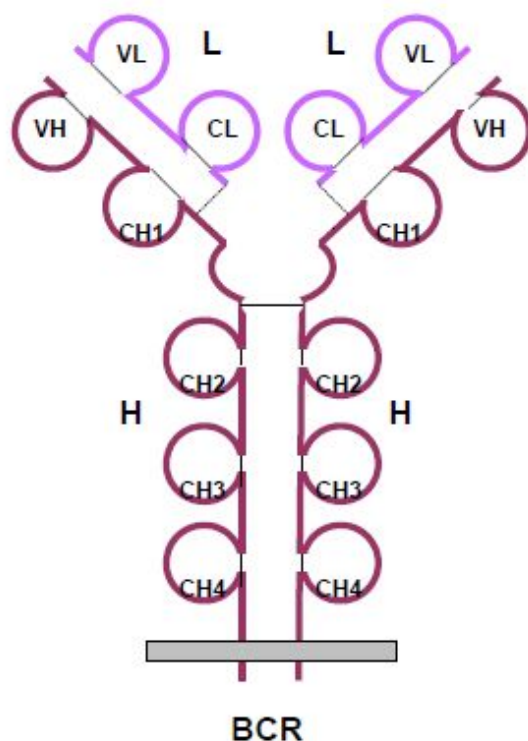
Зрелый В-лимфоцит
выходит
на периферию

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)



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 переменные (V) области.

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

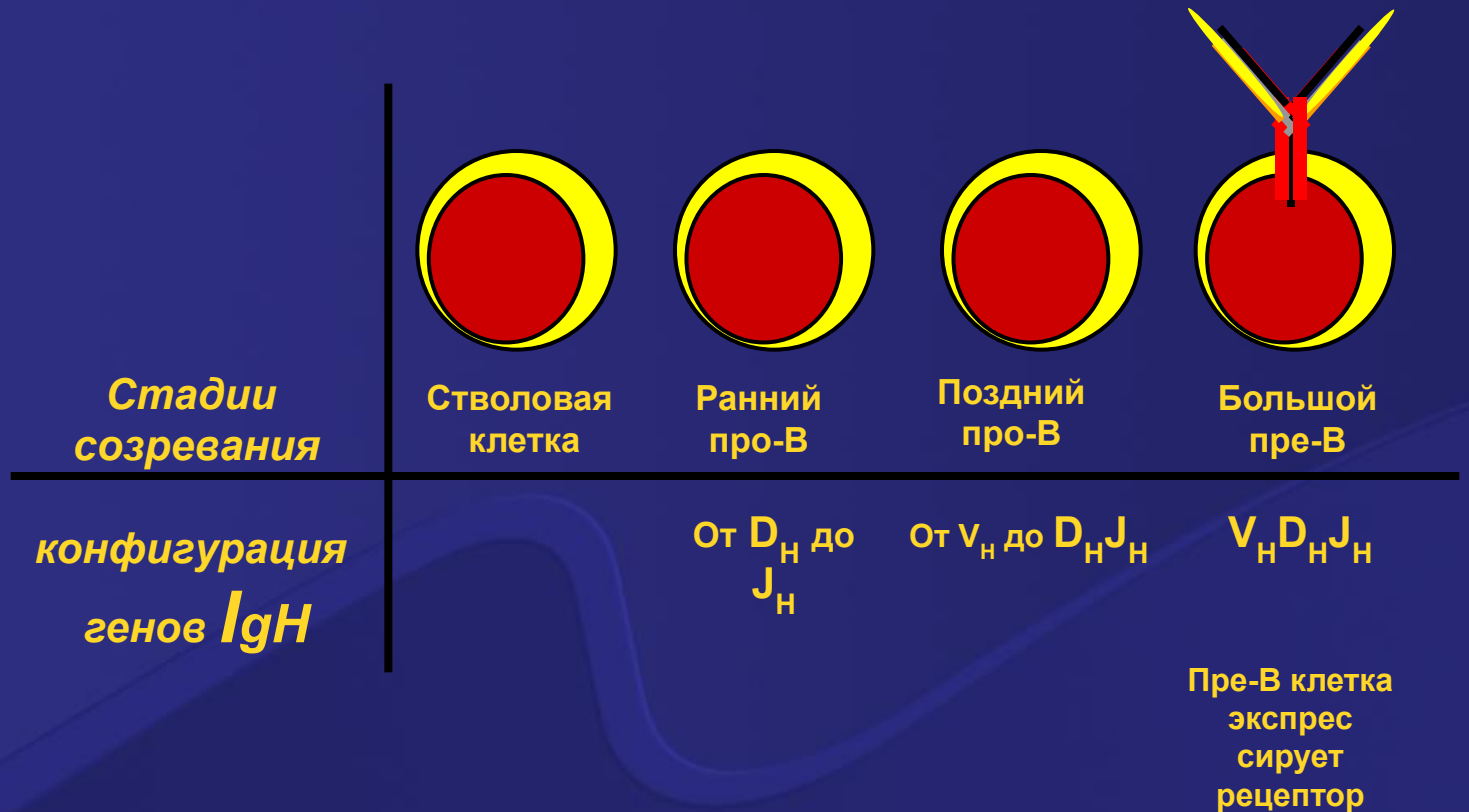
Для переменных областей существует множество генов (V1-Vn), а для константной части молекулы Ig – один C-ген.

Легкие цепи

иммуноглобулинов кодируются генными сегментами V и J.

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

Стадии дифференцировки определяются реаранжировкой генов Ig



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(H) и двух легких (L).

Схема перестройки генов иммуноглобулинов

Легкая цепь

Тяжелая цепь

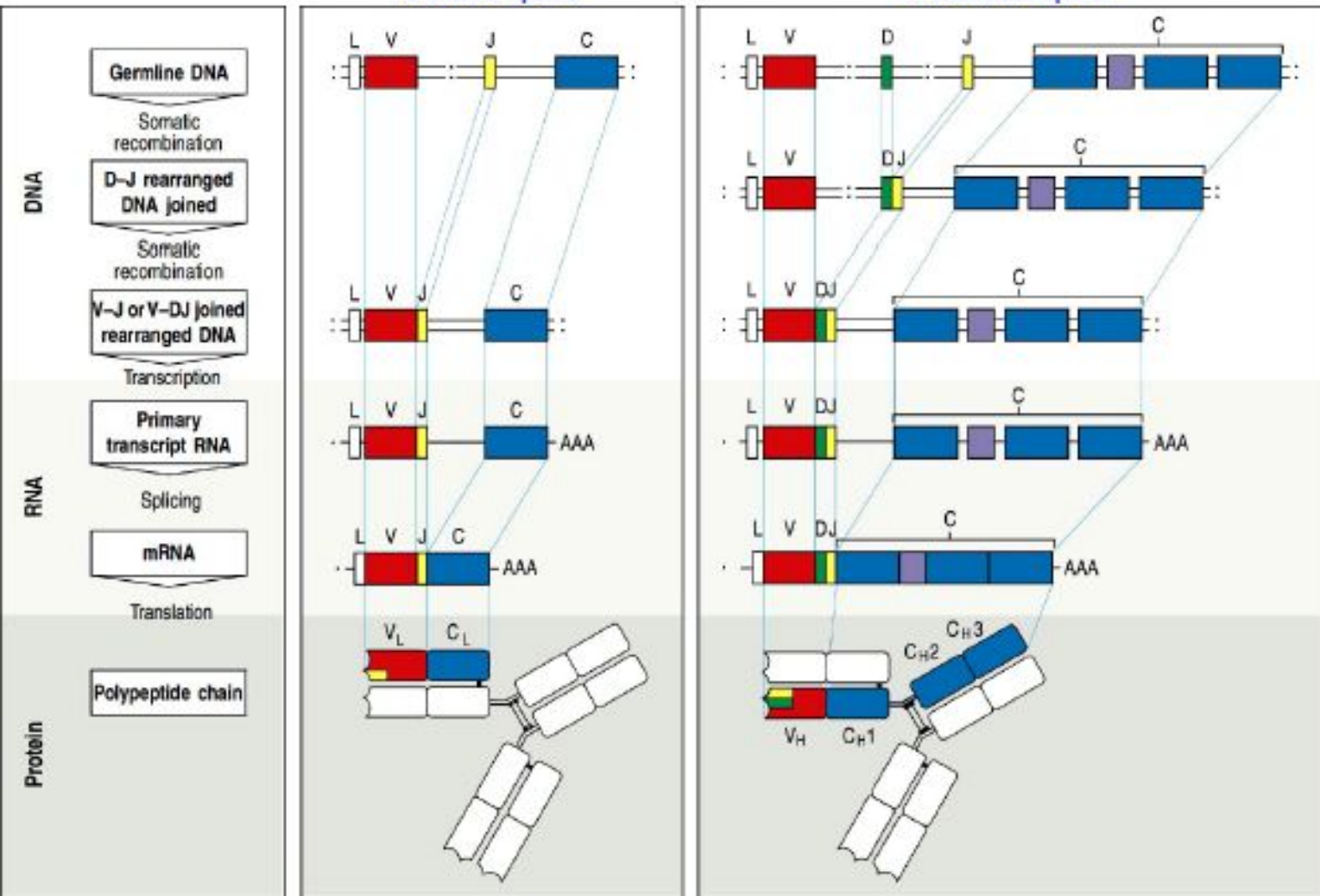
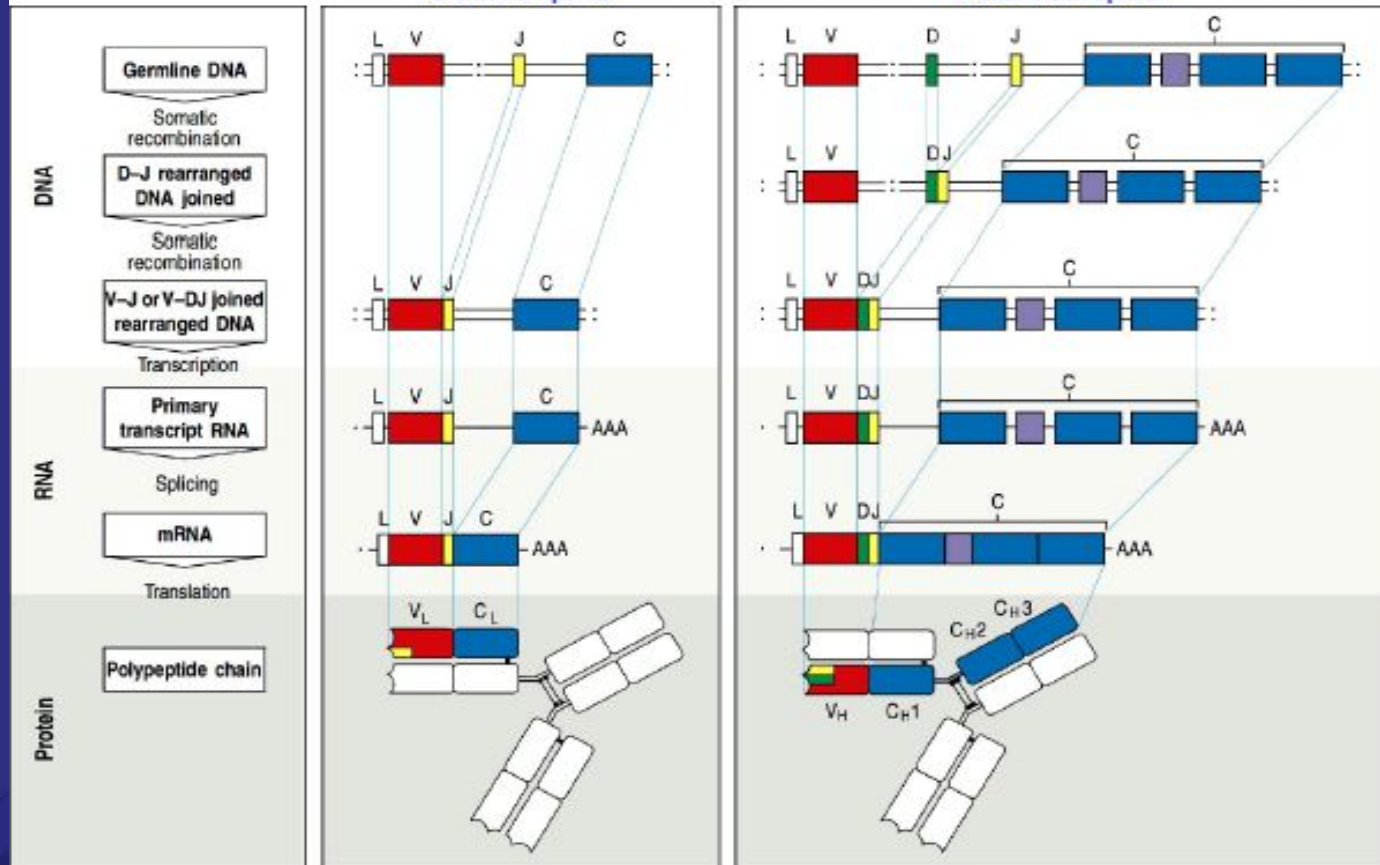


Схема перестройки генов иммуноглобулинов

Легкая цепь

Тяжелая цепь



Положительная и отрицательная селекция В лимфоцитов в костном мозге

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

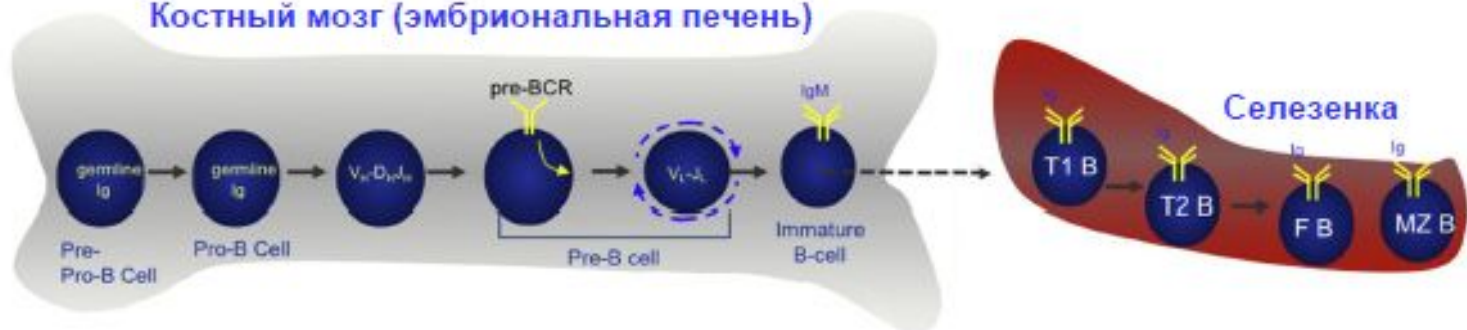
В селезенке происходит ряд этапов функционального «дозревания» В лимфоцитов, включая экспрессию МНС II класса на их поверхностной мембране.

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

Костный мозг (эмбриональная печень)



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: B1 клетки.

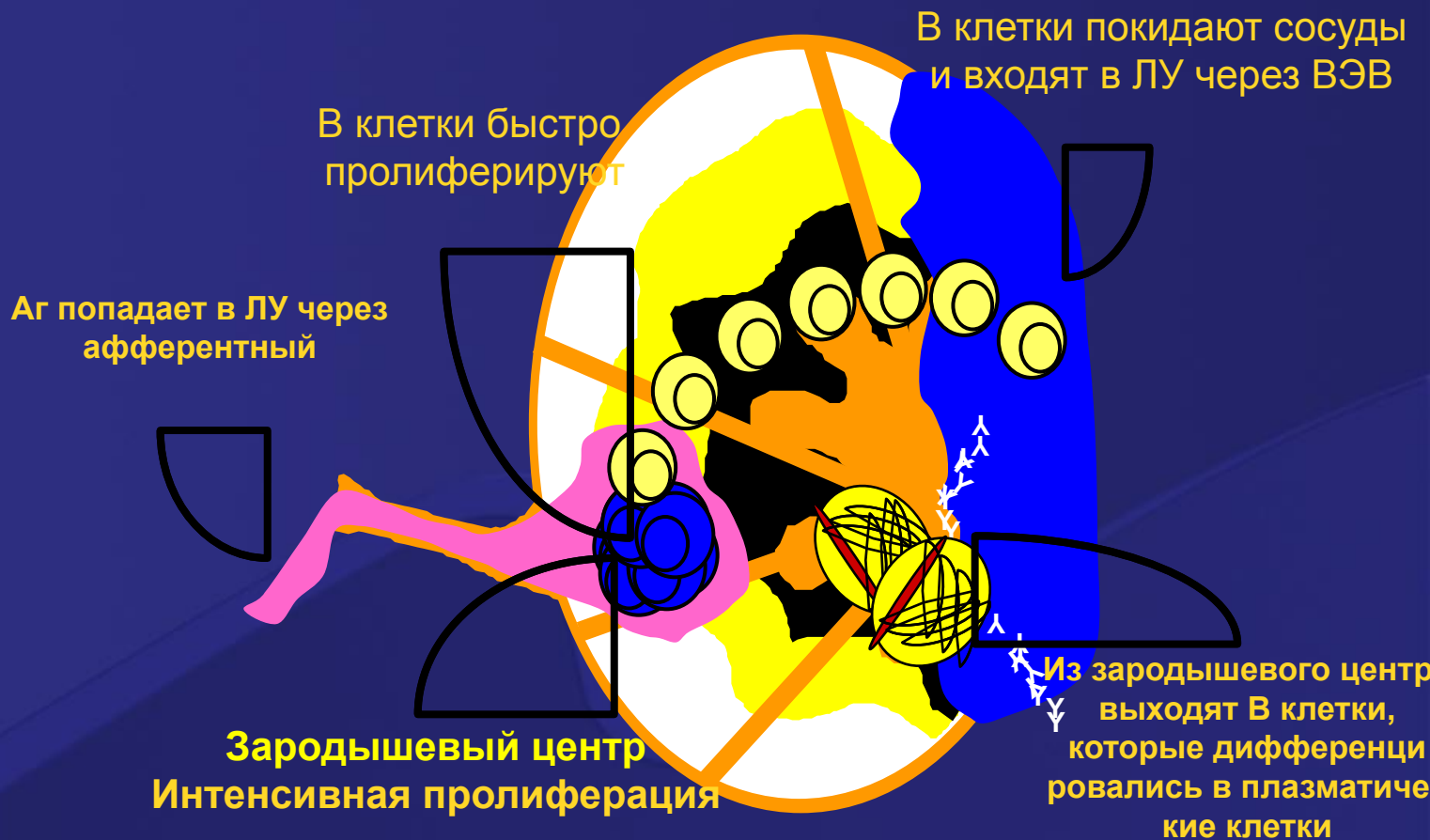
Выход зрелых В клеток на периферию

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.

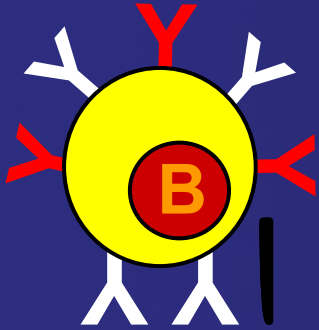
Все остальные в клетки погибают в костном мозге путем апоптоза.

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

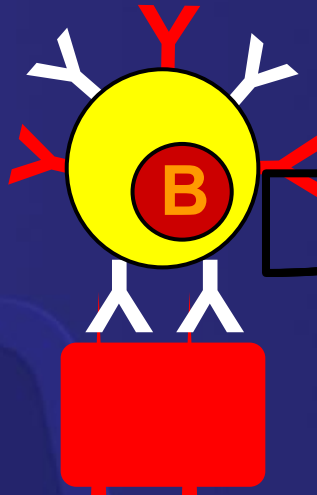
Рециркулирующие В – клетки встречаются со «своим» антигеном в лимфоузле



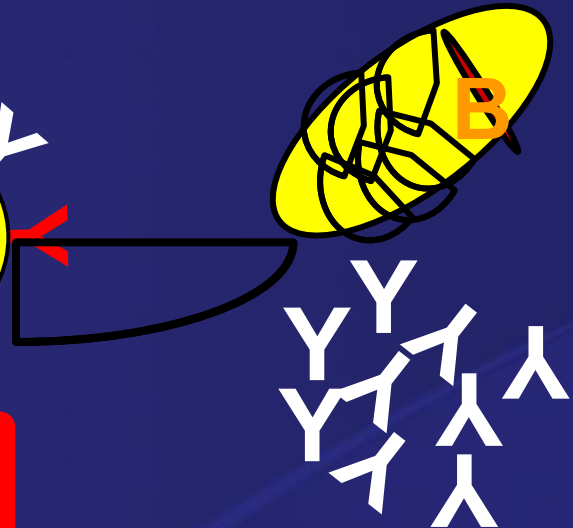
Дифференцировка В – клеток на периферии



Зрелый периферический
В -лимфоцит

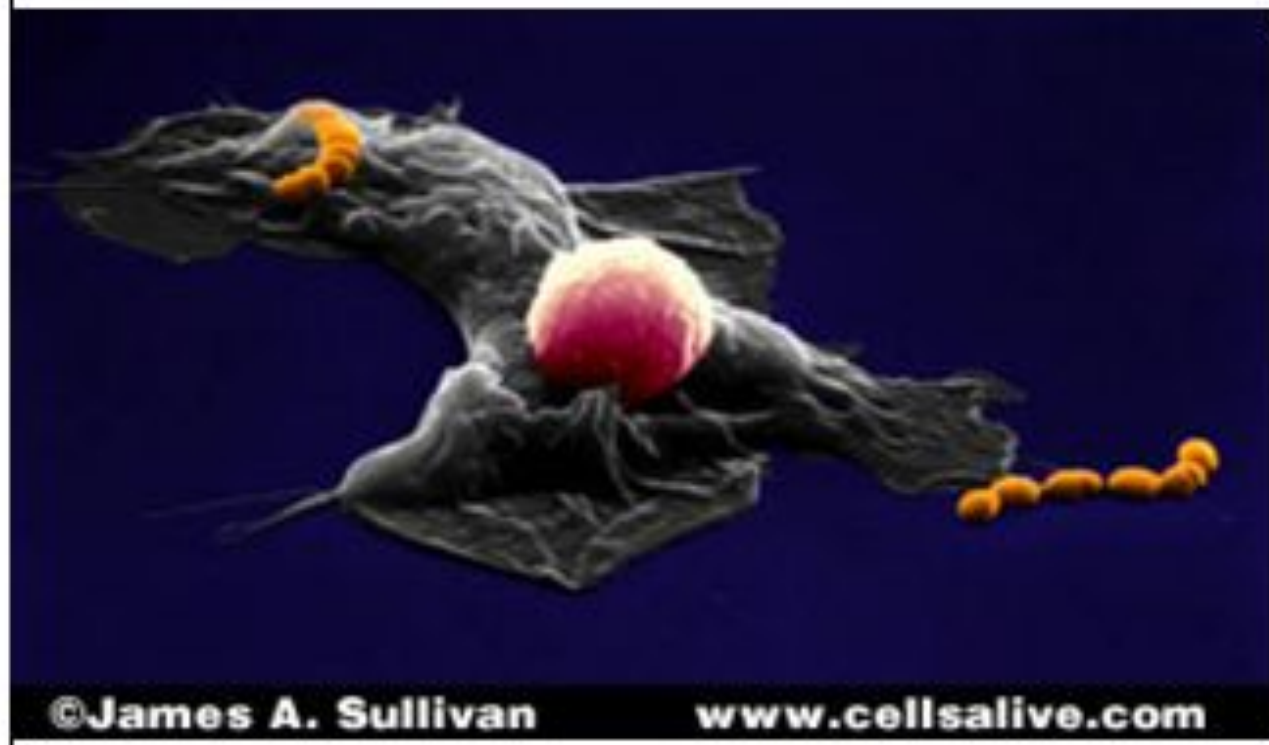


Распознал
неауто-АГ
на периферии



Ig - секретирующая
плазматическая клетка

продукция антител плазматической клеткой



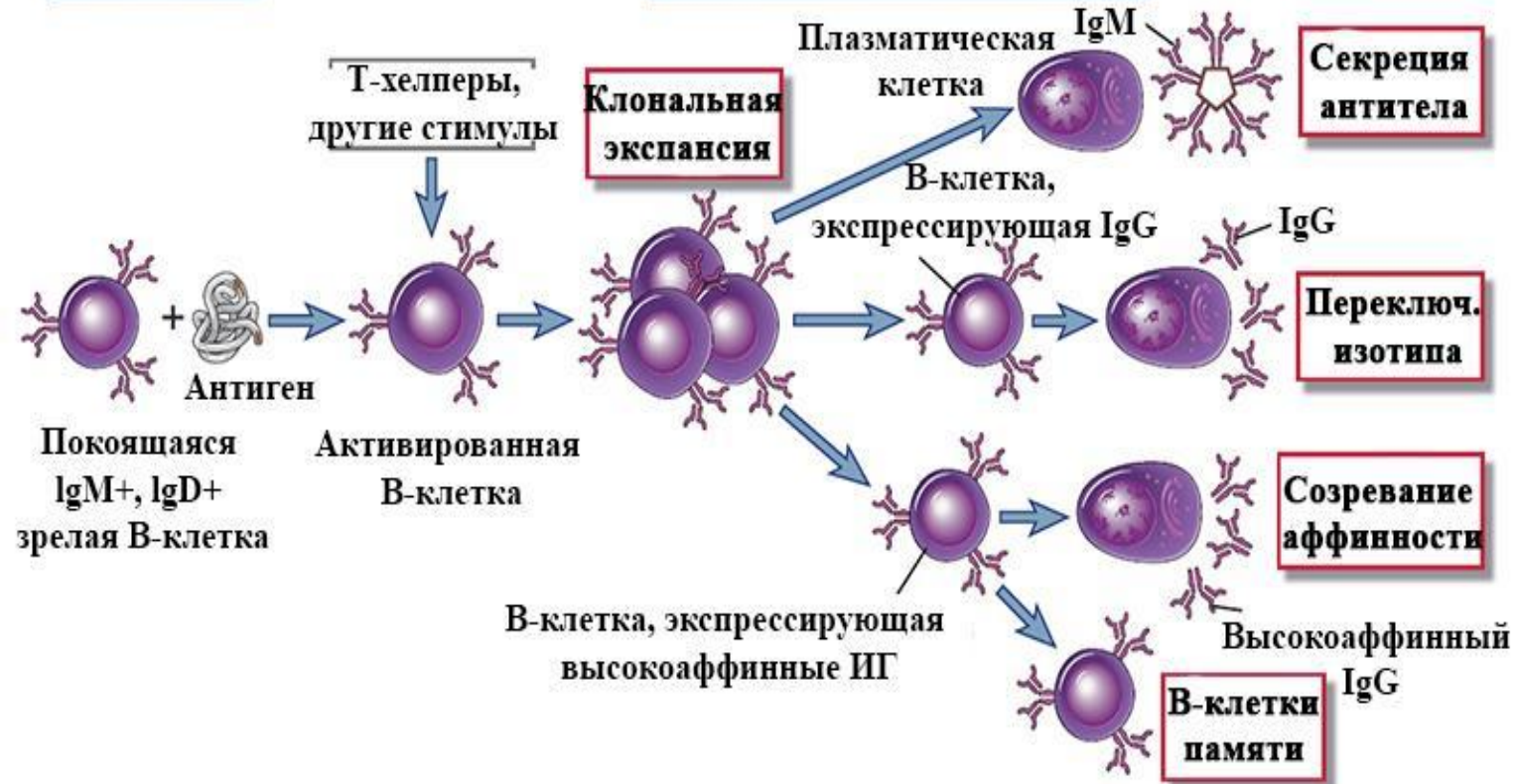
©James A. Sullivan

www.cellsalive.com

Схема ответа В-лимфоцитов на антиген

Фаза
распознавания

Фаза активации: пролиферация
и дифференцировка В-клеток



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.

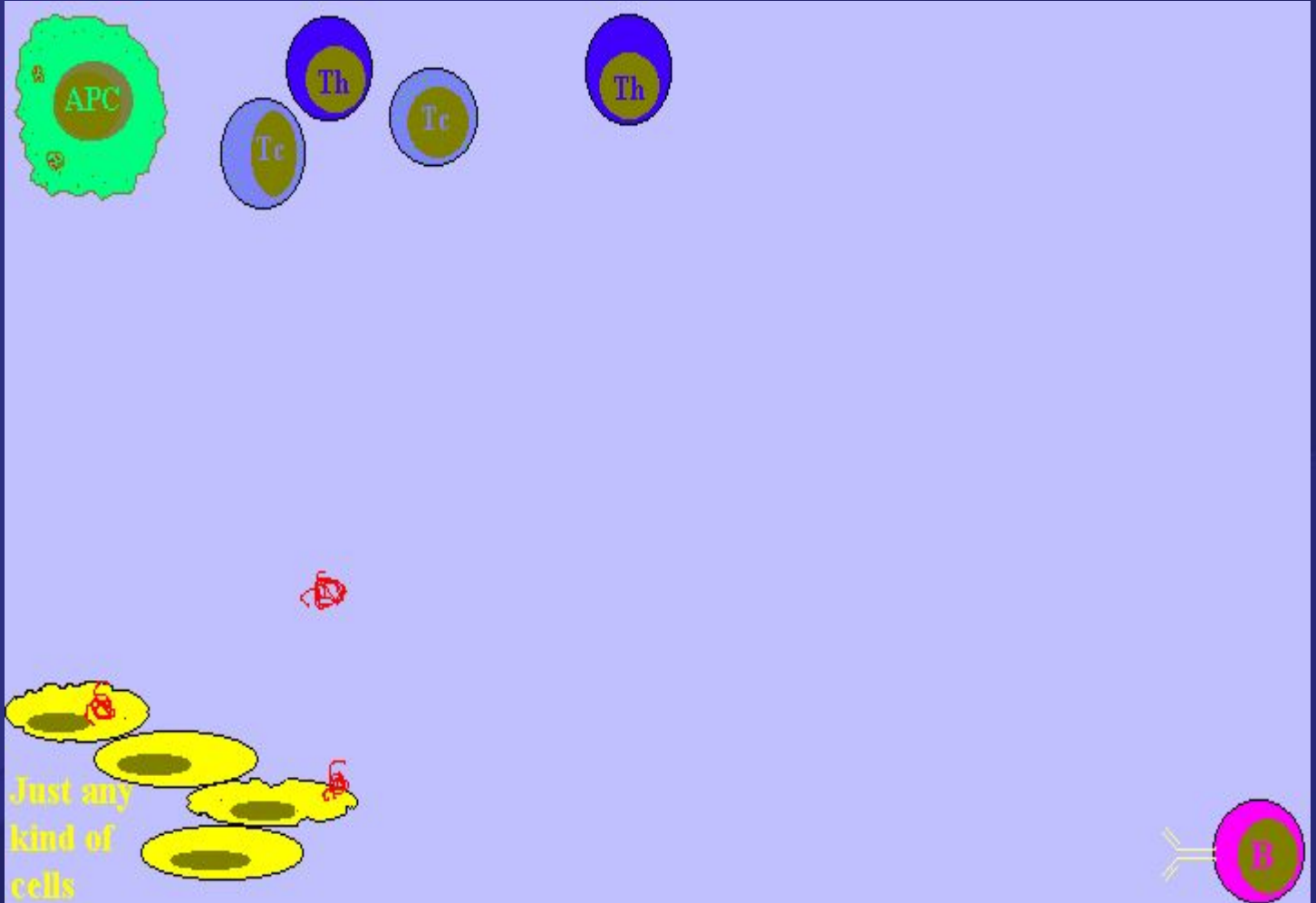
Нет иммунологической памяти; нет более высокой эффективности ответа при повторном введении антигена.

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 маркер	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	Индукцированный	Индукцированный
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. На поверхности зрелых В-лимфоцитов присутствуют в качестве В-рецепторов:

- Ig E
- IgM
- IgG
- IgD
- IgA

10. Конечной стадией антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов являются:

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