



# АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ. Т- и В- лимфоциты: дифференцировка, субпопуляции, функциональная активность

**Ю.А. ПЕТРОВСКАЯ**

**В.В. ЛЕОНОВ**

**Ханты-Мансийская государственная медицинская академия**

# Основные характеристики адаптивного иммунитета

1. Ключевые клетки Т- и В-л/ф, клональный принцип организации
2. Молекулы и R закладываются на ранних этапах онтогенеза из небольшого количества зародышевых генов
3. Соматическая рекомбинация генов распознающих рецепторов создает уникальный репертуар, способный распознать любой АГ
4. Высочайшая специфичность распознавания

# Основные характеристики адаптивного иммунитета

5. Высочайшая чувствительность  
(распознавание на уровне отдельных молекул)
6. Иммунологическая индивидуальность
7. Иммунологическая память (запоминает ранние контакты с АГ)
8. Иммунологическая толерантность

# Характеристика Т-л/ф

## Функции:

1. Специфическое распознавание АГ (TCR)
2. Реализация клеточного иммунного ответа
3. Взаимодействие с В-лимфоцитами

**Основной специфический маркер:**

TCR – CD3

# Происхождение и развитие Т-л/ф

## **АГ-независимая дифференцировка:**

- образование клеток
- пролиферация
- формирование антигенраспознающего рецептора, корецепторов
- селекция лимфоцитов

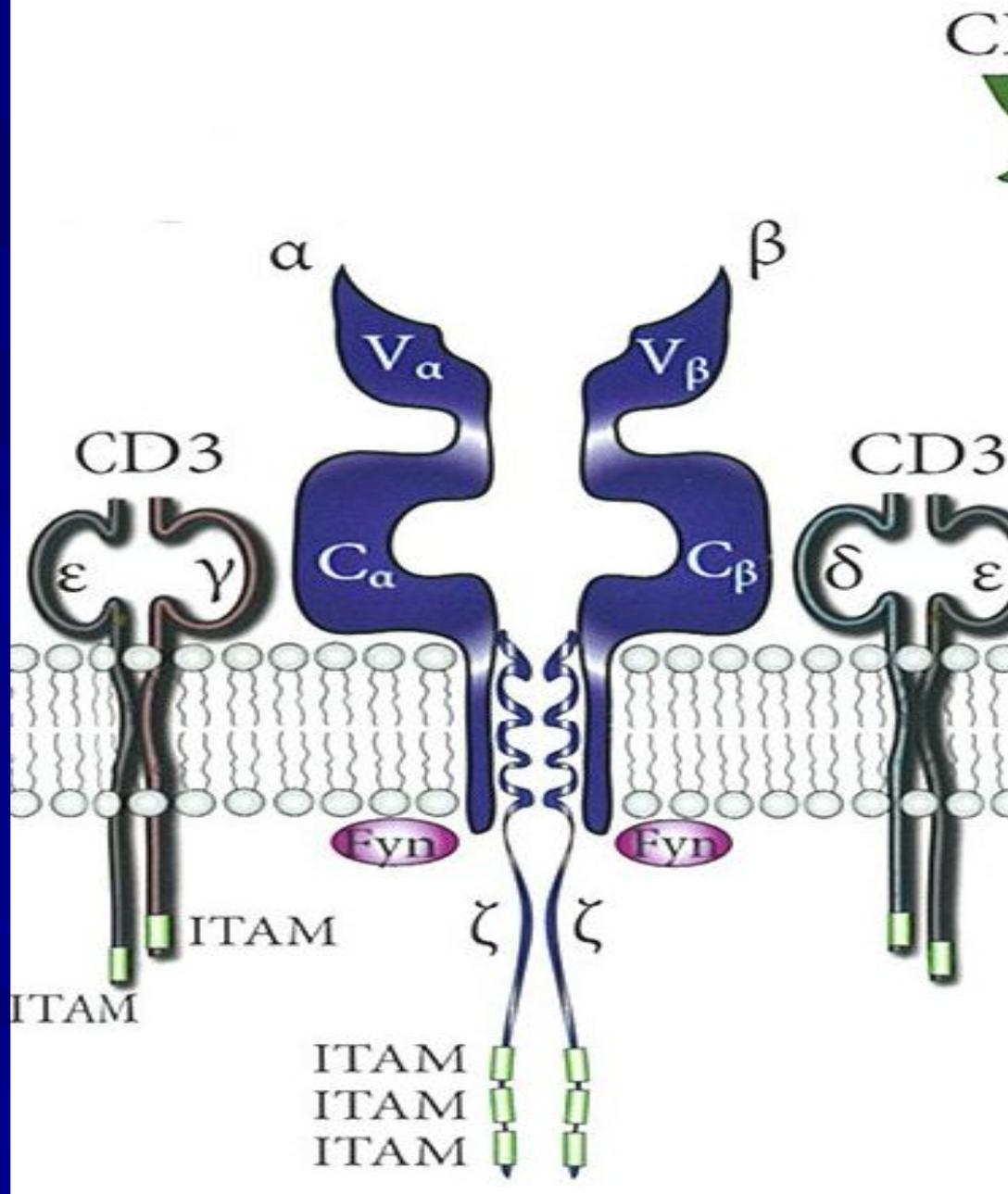
# Происхождение и развитие Т-л/ф

- **Общий лимфоидный предшественник (Common Lymphoid Progenitor, CLP, CD34, CD117) мигрирует из костного мозга в тимус**
- **Для созревания Т-л/ф необходимы эпителиальные клетки тимуса и пептидные медиаторы- гормоны тимуса (тимулин, тимозины, тимопоэтины)**

# Дифференцировка в тимусе.

## Строение TCR

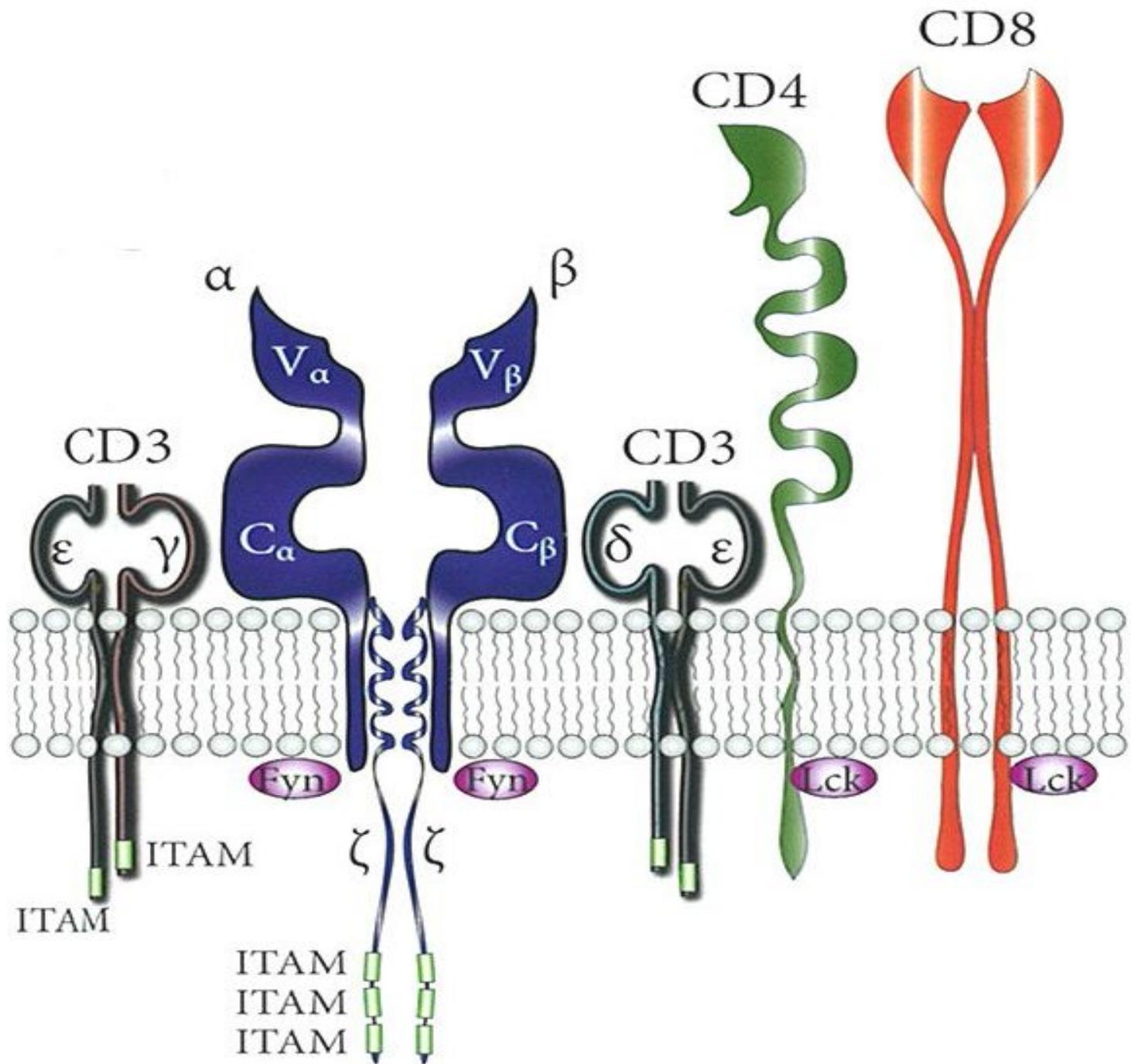
- **TCR** обеспечивает распознавание АГ пептидов, встроенных в молекулы **MHC** клеток собственного организма
- В состав TCR входит:
  - димер, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей (антигенраспознающая функция)
  - комплекс сигнальных молекул (CD3), состоящий из цепей  $\gamma, \delta, \epsilon, \zeta$  (активация Т-л/ф в процессе взаимодействия с комплексом MHC-антигенный пептид)



# Дифференцировка в тимусе.

## Строение TCR

- **Корецепторные молекулы CD8 и CD4** способствуют более эффективному взаимодействию с молекулами МНС, а также участвуют в активации клетки.
- **CD8 и CD4 тесно связаны с TCR**



# TCR рецептор Т-лимфоцитов

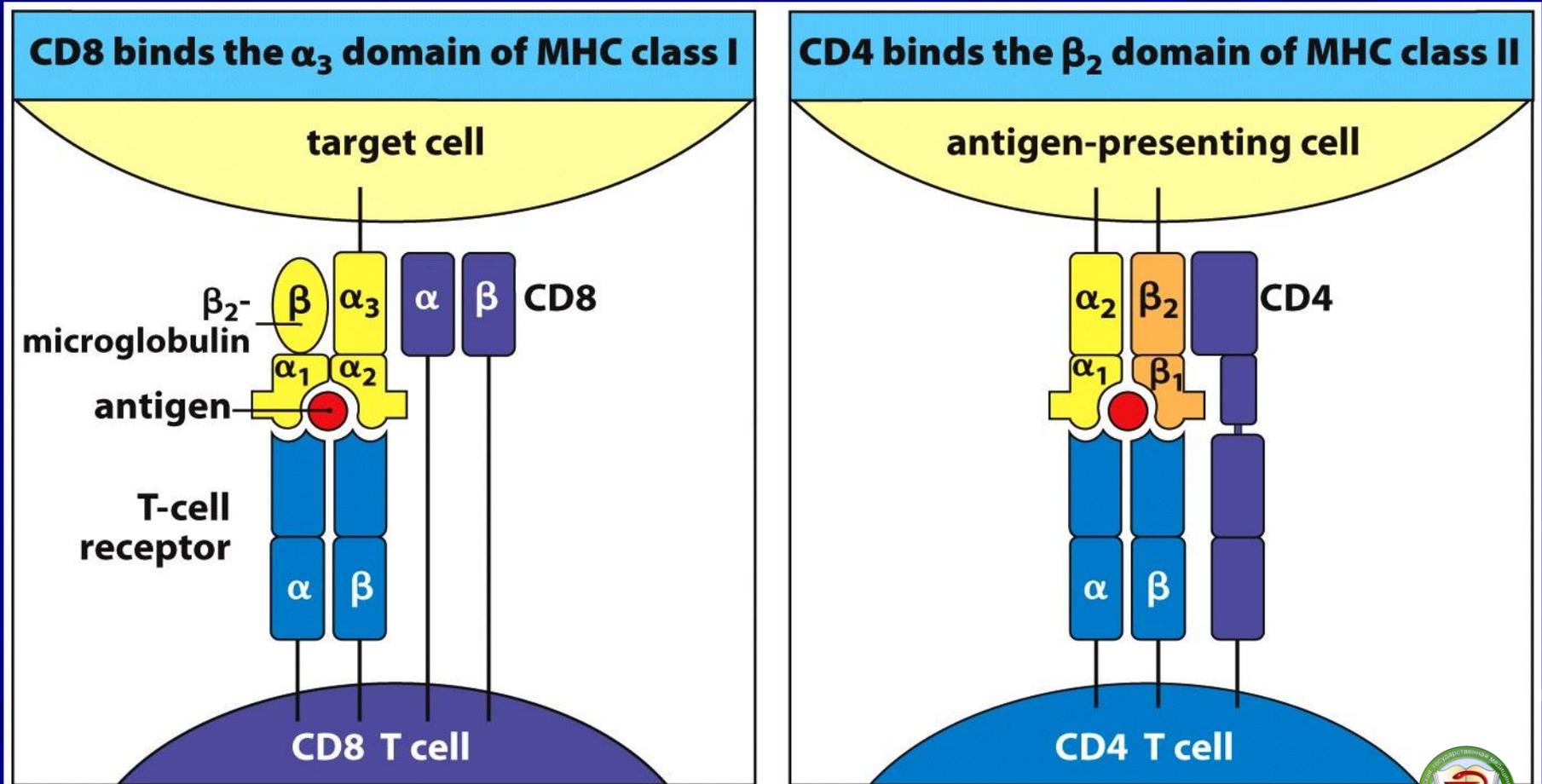


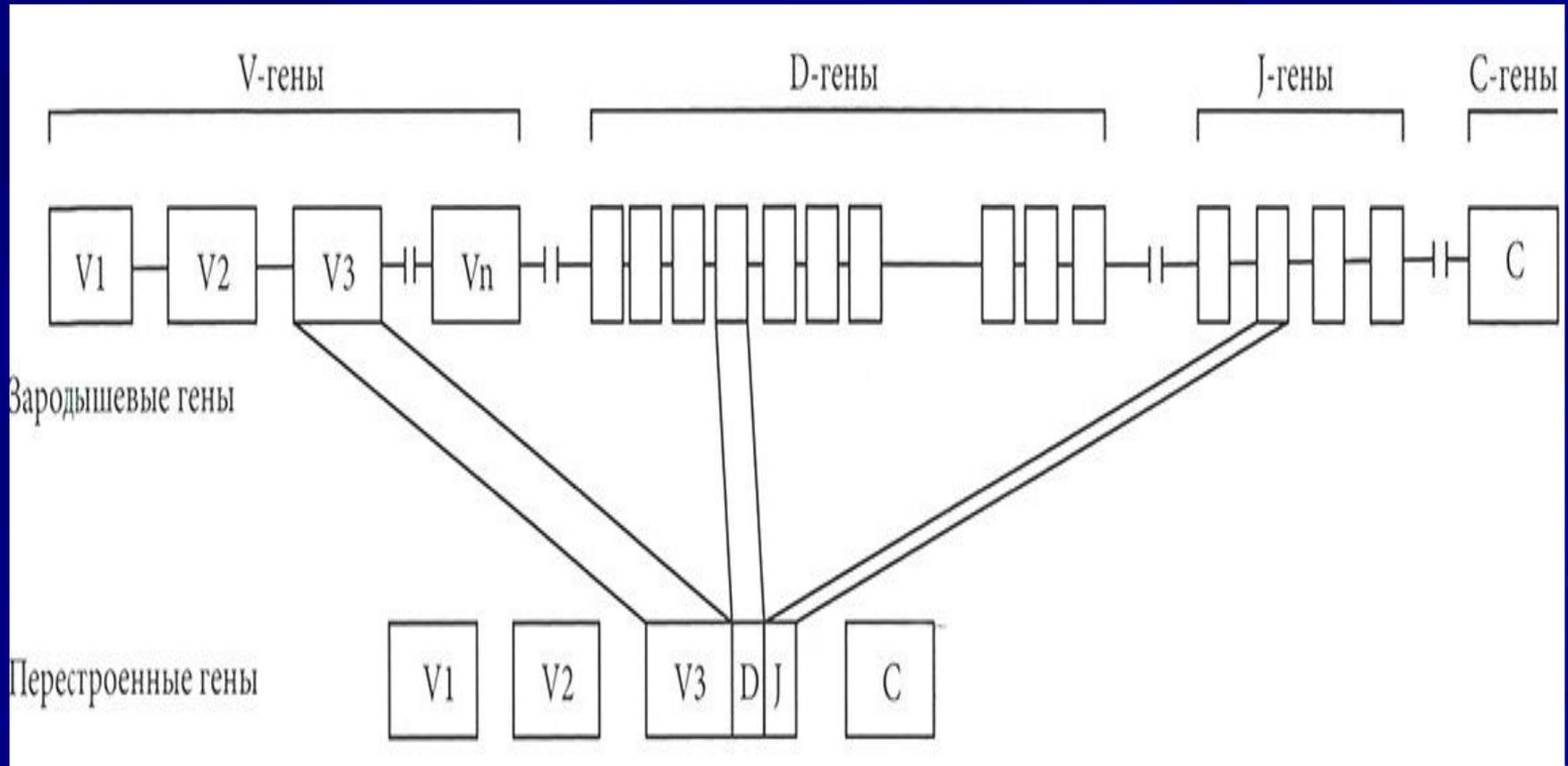
Figure 5.14 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



# Формирование вариабельности TCR

- Вариабельность TCR $\alpha\beta$   $10_{16}$  –  $10_{19}$  вариантов
- Общее количество генов у человека  $< 3 \times 10_4$
- Разнообразие антигенраспознающих рецепторов T-л/ф обеспечивается в результате перегруппировки (реаранжировки) генов TCR
- Реаранжировка контролируется эндонуклеазами
- Терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (TdT) обеспечивает добавление олигонуклеотидов в местах рекомбинации

# Формирование variability TCR



# Факторы, определяющие разнообразие TCR

Источник variability	α-цепь	β-цепь	γ-цепь	δ-цепь
Число функционирующих V-сегментов	45	41	4-6	3
Число вариантов D-сегментов	-	2	-	2
Число вариантов J-сегментов	45	41	3	2
Неточность разрывов/соединений нити ДНК	+	+	+	+
Использование 3 рамок считывания D-сегментов	-	++	-	-
N- (благодаря ферменту TdT) и P- (благодаря разрешению «шпилек») нуклеотиды	+	++	+	++
Число комбинаций V(D)J		$10^3$		70
Число комбинаций цепей		$10^{11}$		$10^6$
Всего вариантов		$10^{16}$		$10^9$

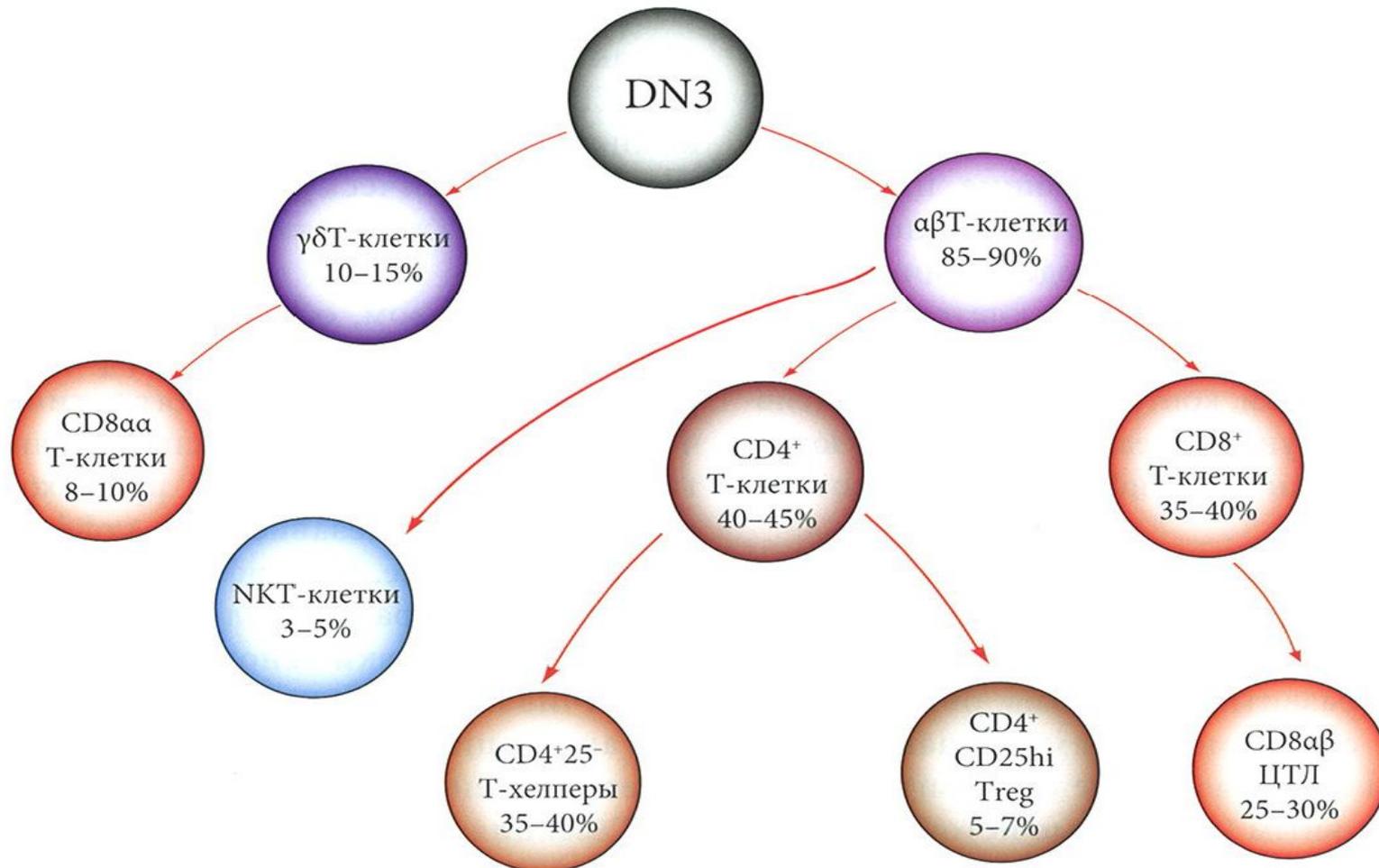
# Стадии дифференцировки Т-л/ф

- Двойные негативные клетки (Double Negative, **DN**) CD4-CD8-
- Двойные позитивные клетки (Double Positive, **DP**) CD4+CD8+
- Моноположительные клетки (Single Positive, **SP**) CD4+ (хелперные или регуляторные) или CD8+ (цитотоксические)

# Селекция Т-лимфоцитов

- Обеспечивает отбор только тех Т-л/ф, которые способны к распознаванию АГ, но безопасны для собственного организма.
- **Позитивная селекция** на стадии DP (взаимодействие TCR с MHC I и II)
- **Негативная селекция** – элиминация тимоцитов, способных связывать комплекс MHC-пептид со слишком высоким сродством

# Основные субпопуляции Т-л/ф



# CD4+

- **CD4+CD25- T-x** (продуцируют цитокины, необходимые для полноценного ИО и определяющие его направленность:
  - $T_x1$  (клеточный иммунный ответ)
  - $T_x2$  (гуморальный иммунный ответ)
- **CD4+CD25+ Treg** (контролируют интенсивность иммунных реакций и участвуют в поддержании аутоотолерантности)

# CD8+

- **ЦТЛ** - лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные или видоизмененные клетки организма (аутоантигены).

# CD4-CD8-

- **γδТ-лимфоциты,**  
1-15%

в коже, слизистой оболочке ЖКТ

**функция:** цитокинпродуцирующая, цитотоксическая (распознают нативные антигенные структуры не только белковой природы, без процессинга и презентации)

# НКТ-клетки

- **CD56, KIR, TCR-CD3**
- **Функция:** цитотоксическая и регуляторная, продуценты  $\gamma$  ИНФ

# Антигеннезависимая дифференцировка в тимусе

- Формирование антигенспецифического TCR
- Специфичность TCR определяется в процессе перегруппировки генов
- Корецепторы обеспечивают дополнительный активационный сигнал и усиливают взаимодействие с комплексом MHC-АГ

# Антигеннезависимая дифференцировка в тимусе

- Селекция клеток, распознающих аутологичный комплекс МНС-пептид со средним сродством (способны распознавать, но не опасны для собственного организма)
- Разделение на функциональные субпопуляции: Тх (CD4+),  
Treg (CD4+CD25+)  
Т-киллеры (ЦТЛ, CD8+)

# Характеристика В-л/ф

- **BCR** (способен связываться с нативными АГ, не требуют презентации в комплексе с МНС)
- **Функция:** реализация гуморального адаптивного ИО преимущественно на внеклеточных патогенов;  
АГ-распознающая и презентирующая

# Субпопуляции В-л/ф

- **В1 л/ф** (CD5+ В1а и CD5- В1b), в брюшной и плевральной полостях; распознают ТНЗ АГ, секретируют IgM, не формируют клеток памяти, роль в первичной защите
- **В2 л/ф** (CD5-) CD9+/10+/19,20,21,23,24+/37+  
Широкое разнообразие BCR, распознают ТЗ АГ, продуцируют АТ разных классов, дифференцируются в В-клетки памяти

# Строение BCR

- Представляет собой молекулу Ig (2H2L), встроенную в мембрану В-л/ф, обычно мономер IgM и IgD
- $V_L$  и  $V_H$  - антигенсвязывающие участки BCR
- **Корецепторы** –  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$  (CD79a и CD79b), участвуют в трансдукции



# АГ-независимая дифференцировка

- Формирование ВСР
- Этапы дифференцировки В-лимфоцитов
- Селекция лимфоцитов

# Этапы дифференцировки

- **CLR**
- **Про-В клетка** (рекомбиназы RAG1 и RAG2, реаранжировка генов H-цепей BCR, пре-BCR → инактивация генов RAG, интенсивная пролиферация)
- **Пре-В клетка** (рекомбиназы RAG1 и RAG2, реаранжировка генов L-цепей BCR, окончательное формирование BCR).
- **Незрелый В-л/ф** (BCR: IgM), миграция в периф.
- **Зрелая В-клетка** (BCR: IgM, IgD)

# Селекция В-л/ф

- Незрелые В-клетки (IgM+) взаимодействуют с помощью BCR с аутоантигенами растворенными и связанными с поверхностью клеток → дальнейшее развитие или индукция анергии, апоптоз