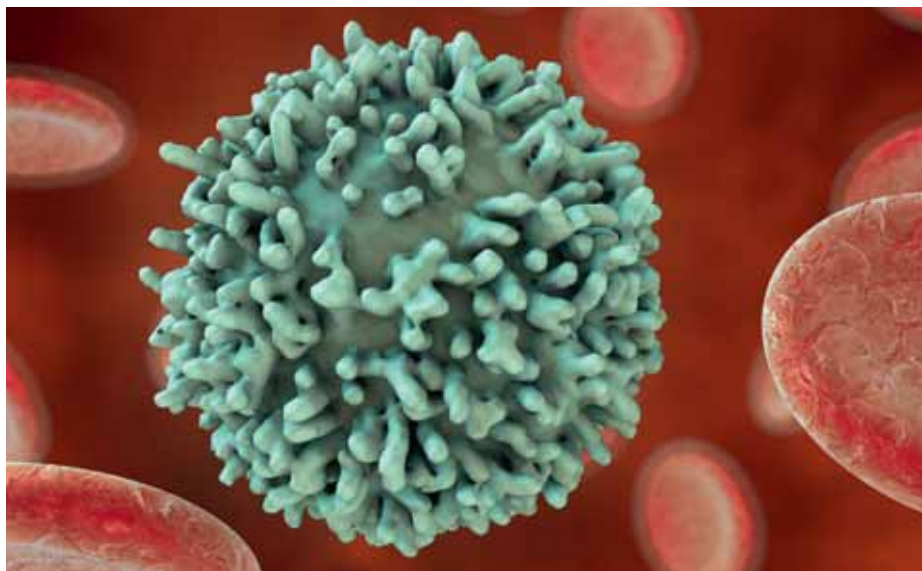


# Защитники организма: В-лимфоциты

На страницах журнала «Фармацевт Практик» (№ 2, 2018) мы рассказывали о Т-лимфоцитах (Т-клетках) — популяции клеток иммунной системы, обеспечивающей клеточный иммунитет, то есть непосредственно взаимодействующей с антигенами. В нелегком деле защиты организма от чужеродных молекул они действуют в тесном сотрудничестве с В-лимфоцитами (В-клетками), ответственными за формирование антител и гуморальный иммунитет. Чем примечательны В-клетки? Как происходит синтез антител? Как используют В-клетки и антитела в медицинской практике?



на поверхности которого расположен рецептор, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов и структурно схожий с антителом. Рецептор состоит из двух идентичных тяжелых и двух идентичных легких цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Легкие и часть тяжелых цепей формируют вариабельную область, которая и обеспечивает высокоспецифичное распознавание и связывание того или иного антигена. Важно отметить, что антигенраспознающие рецепторы В-клеток, в отличие от Т-клеток, не проходят положительной (проверка на функциональность) и отрицательной (на отсутствие специфичности к собственным антигенам) селекции.

Как и в случае антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов, рецепторы В-клеток должны быть готовы распознать любой возможный антиген, а значит, должно быть несметное количество их вариантов. Чтобы его обеспечить, используется механизм, который не имеет аналогов за пределами адаптивной иммунной системы позвоночных и основан на генерации в ДНК лимфоцитов огромного разнообразия случайных кодирующих последовательностей. В результате каждый клон В-клетки получает уникальный рецептор, который реагирует только с одним антигеном. В организме каждого индивидуума имеется до 1 млрд различных специфичностей В-лимфоцитов.

Зрелые покоящиеся В-клетки поступают из костного мозга во вторичные лимфоидные органы — селезенку и лимфатические узлы, где происходят их активация, деление и дифференцировка.

Имуноглобулиновые молекулы, находящиеся на поверхности зрелого покоящегося В-лимфоцита, могут слушиваться и циркулировать в периферической крови, представляя собой внушительную по количеству и многообразию коллекцию антител. Если им попадет соответствующий антиген, они образуют с ним иммунный комплекс и запускают каскад реакций, приводящих к уничтожению антигена. Таким образом, еще не активированные антигенами В-клетки помогают механизмам врожденного иммунитета.

Однако главная миссия В-лимфоцитов — продукция специфических антител — требует, чтобы антиген связался с мембранным В-клеточным антигенраспознающим рецептором. Так начинается вторая фаза созревания В-лимфоцита — антигензависимая.

## ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ КЛЕТКА

После связывания антигена В-клетки активируются, начинают делиться и формировать клон специфических плазматических клеток, которые синтезируют специфические к антигену антитела. Поскольку В-лимфоцит запрограммирован на синтез иммуноглобулина одной специфичности, антитела, секретируемые плазматиче-

## ПОДГОТОВКА К ВСТРЕЧЕ С АНТИГЕНОМ

В-лимфоциты выполняют различные функции, но важнейшая из них — продукция антител. В-лимфоциты образуются у эмбриона из гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга (как и Т-лимфоциты), после чего проходят дифференцировку в печени, а затем — в костном мозге. После рождения человека В-лимфоциты постоянно образуются из стволовой клетки в костном мозге, после чего проходят две фазы созревания: антигеннезависимую и антигензависимую.

Первая фаза, как очевидно из названия, не требует участия антигена, а является подготовкой к встрече с ним. Ее итог — образование зрелого покоящегося В-лимфоцита,

ской клеткой, будут идентичны своему оригиналу — поверхностному рецептору В-лимфоцита и, следовательно, будут хорошо связываться с антигеном. Так антиген сам отбирает антитела, распознающие его с высокой эффективностью.

Для активации В-клетке необходимо участие Т-лимфоцита (хелпера), который распознает комплекс антигена с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и если распознавание произошло, активирует В-лимфоцит. На этой стадии и отсеиваются В-лимфоциты, грозящие аутоагрессией или просто неэффективные, так как Т-лимфоциты, которые могли бы их активировать, были элиминированы в процессе селекции в тимусе. Случается, что В-лимфоциты могут начать синтез специфических антител без участия Т-хелперов. Такой иммунный ответ называют Т-независимым, и его могут вызывать лишь некоторые антигены, например, полисахариды клеточных стенок бактерий.

После активации В-клетка проходит через процесс, называемый соматической гипермутацией. Она начинает часто делиться, и при каждом делении в участок ДНК, который кодирует вариабельный регион антитела, вносятся новые мутации. Очевидно, что В-клетки, которые лучше распознают антиген, будут чаще и успешнее активироваться. Таким образом, путем естественного отбора будут получены В-клетки, антитела которых наилучшим образом распознают какой-то антиген. В итоге В-лимфоцит становится плазматической клеткой, которая начинает производить специфические к антигену антитела.

Активированные В-лимфоциты в результате кооперации с Т-клетками могут переходить в стадию малых лимфоцитов, становясь клетками памяти. Это долгоживущие клоны, которые при повторной встрече с антигеном обеспечивают быстрый иммунный ответ и выработку большого количества антител. Они позволяют иммунной системе «помнить» антиген на протяжении многих лет после прекращения его действия.

### АНТИГЕН-АНТИТЕЛО

Реакция антиген-антитело проходит в две фазы. Первая — специфическое соединение антигенсвязывающего центра антитела с соответствующими группами антигена. Вторая фаза — визуально наблюдаемая реакция, которая зависит от природы антигена и может проявляться как нейтрализация, агглютинация, преципитация. Какие-либо токсины могут быть лишены активности в результате взаимодействия с антителом. Также антитела могут взаимодействовать одновременно с несколькими антигенами — микробными клетками, белковыми молекулами, склеивая их между собой и вызывая агглютинацию или преципитацию соответственно. Склеенные конгломераты бактерий или нерастворимые комплексы белков не так опасны.

Важную роль в реакции антиген-антитело играет комплемент. Он способен разрушать большинство антигенов, с которыми уже связалось антитело, например, лизировать клеточные стенки бактерий. Кроме того, комплемент усиливает активность фагоцитов и обеспечивает развитие воспалительной реакции. Некоторые антитела (их называют бактериолизинами, цитоллизинами, гемолизинами) могут вызывать лизис антигена. Кроме того, антитела усиливают активность фагоцитов в отношении антигенов.

### В-КЛЕТКИ В МЕДИЦИНЕ

После открытия антител не прекращались попытки поставить их на службу медицине. Особенно заманчивым представлялось использование моноклональных антител (МКА) — продуктов одного клона В-лимфоцитов, направленных только к одной детерминанте антигена и имеющих одинаковые характеристики. Однако нормальные В-лимфоциты, выделенные из сыворотки крови, в культуре не делятся. Чтобы сделать возможным их поддержание в культуре, в 1975 г. было предложено слить В-лимфоцит, который производит нужное антитело, с клеткой, способной неограниченно делиться в культуре,

а именно раковой клеткой. Полученный гибрид, так называемая гибридома, хорошо делится и растет в культуре и при этом продуцирует МКА.

МКА для применения в клинической практике были со временем «гуманизированы»: теперь их можно многократно вводить людям практически без риска развития блокирующего иммунного ответа, а фармакокинетические параметры этих препаратов приближены к эндогенным антителам человека. В качестве «биофабрик» по производству МКА вместо гибридом стали использовать фаговые экспрессионные библиотеки в *E. coli*, трансгенные растения, системы бесклеточного синтеза.

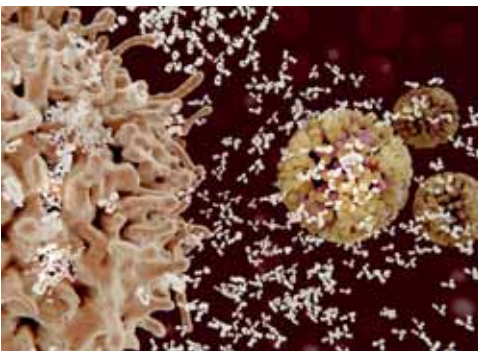
Сегодня МКА представляют собой одну из наиболее революционных сфер фармакологии. Именно эти агенты дают надежду на лечение онкологических и многих орфанных заболеваний, рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона, ревматоидного артрита и др.

Терапевтическое действие МКА может осуществляться различными путями:

- клеточная или комплемент-опосредованная цитотоксичность;
- прямая цитотоксичность за счет доставки повреждающего агента (токсинов, цитостатиков, радиоизотопа) в клетку;
- блокада функционально важных рецепторов на клетках, химический антагонизм;
- связывание и инактивация лигандов для рецепторов;
- расщепление «патологических» молекул-регуляторов и «срезание» клеточных рецепторов (для этого используют антитела с ферментативной активностью — абзимы).

В мире зарегистрированы сотни ЛС, содержащих МКА. Они предназначены для проведения таргетной терапии тяжелых заболеваний человека и позволяют выжить тем, кого вчера считали обреченным, вернуть активность, улучшить качество жизни. К сожалению, высокая стоимость препаратов на основе МКА пока препятствует их широкому применению.

**Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук**



#### Типы дефектов функции В-лимфоцитов:

- количественная или функциональная недостаточность, которая приводит к развитию иммунодефицитных состояний, проявляющихся прежде всего рецидивирующими гнойными инфекциями (пневмония, синусит, отит и др.);
- нарушения в распознавании антигена, что обуславливает развитие аутоиммунных процессов;
- гиперреактивность, проявляющаяся развитием аллергических заболеваний