

WITOLD CYBULSKI

Receptory limfocytów

Zakład Histologii i Embriologii Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Jedną z charakterystycznych cech żywej komórki jest zdolność reagowania na bodźce natury chemicznej, które komórka może rozpoznać i zareagować specyficznie dzięki posiadaniu odpowiednich receptorów. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budzą receptory limfocytów.

Limfocyty cechują się dość jednolitą budową, ze względu jednak na ich różne pochodzenie i właściwości można podzielić je na dwie zasadnicze populacje: limfocyty B i T.

Limfocyty B — dojrzewają u ptaków w *bursa Fabricii*, natomiast u ssaków nie rozstrzygnięto ostatecznie, który z narządów ma zasadnicze znaczenie dla ich dojrzewania. Do niedawna sądzono, że odpowiednikiem torby stekowej są kępki Peyera i migdałki podniebienne, obecnie jednak przyjmuje się, że dojrzewanie części limfocytów odbywa się już w szpiku kostnym i być może w śledzionie. Limfocyty B po przejściu do ośrodków rozmnażania grudek chłonnych śledziony i węzłów chłonnych przekształcają się w komórki plazmatyczne wytwarzające przeciwciała, związane są więc z odpornością typu humoralnego, najważniejszą zaś ich rolą jest walka z czynnikiem zakaźnym i zabezpieczenie przed jego penetracją w ustroju.

Limfocyty T — dojrzewają w grasicy. Odgrywają one zasadniczą rolę w odporności typu komórkowego, cechują się zdolnością rozpoznawania antygenów i w następstwie stymulacji antygenowej wydzielają biologicznie czynne substancje określane mianem limfokin, które powodują m.in. gromadzenie się komórek żerowych w miejscu wtargnięcia antygenów, pobudzenie innych komórek do podziału oraz wywierają działanie niszczące. Rola limfocytów T polega również na współdziałaniu z limfocytami B w odpowiedzi typu humoralnego.

Najważniejszymi dla funkcji limfocytów są receptory wiążące antygen i tym właśnie receptorom poświęca się najwięcej uwagi.

Receptory limfocytów B wiążące antygen

Nazywane są receptorami immunoglobulinowymi (IgR), gdyż mają budowę identyczną z wolnymi immunoglobulinami uwalnianymi do środowiska. Mamy zatem do czynienia z sytuacją, że jedne immunoglobuliny związane są z błoną komórkową, a drugie w stanie wolnym opuszczają komórkę. W celu wytłumaczenia tego faktu zaproponowano kilka hipotez, jednak najbardziej prawdopodobna wydaje się ostatnia, która sugeruje, że za syntezę IgR lim-

focytów B i wolnych immunoglobulin odpowiadają różne mRNA. Części stałe łańcuchów ciężkich IgR są dłuższe i zawierają dodatkowe aminokwasy tworzące fragment o własnościach hydrofobowych, odpowiedzialny za związanie z błoną komórkową.

Na powierzchni limfocyta mogą jednocześnie współistnieć IgR, które można wykryć za pomocą znakowanych przeciwciał skierowanych przeciw immunoglobulinom należącym do różnych klas, przy czym receptory te mogą przesuwać się w płaszczyźnie błony i poprzez następujące po sobie procesy, takie jak: skupianie się IgR w drobne plamkowate skupiska, a następnie agregacja tych plamek na jednym biegunie z wytworzeniem charakterystycznej czapeczki — prowadzą do endocytozy skupionych na biegunie limfocyta kompleksów.

Podczas uważnego śledzenia właściwości limfocytów, ich receptorów, wiązania antygenów, a zwłaszcza formowania się komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej zaskakująco okazał się fakt, że brak jest korelacji między połączeniem antygenów z IgR limfocytów B, a aktywnością tych ostatnich, co wyrażałoby się ich proliferacją i wspomnianą już odpowiedzią immunologiczną. Nieliczne bowiem tylko antygeny mogą bezpośrednio aktywować limfocyty B — są to tzw. antygeny grasicznie-zależne, do których zalicza się m.in. lipopolisacharydy ze ściany bakterii gramujemnych, wielocukrowce pneumokokowe, czy też oczyszczoną tuberkulinę. Antygeny te stymulują jedynie odpowiedź typu humoralnego w postaci produkcji przeciwciał głównie klasy IgM.

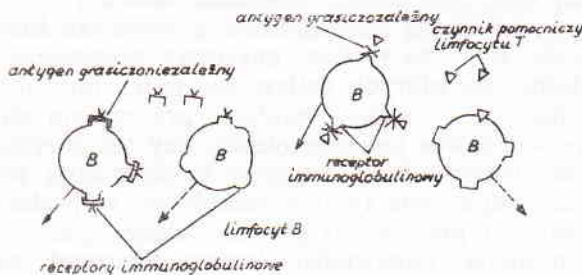
Indukcja odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów B w większości przypadków jest uzależniona od współdziałania z limfocytami T. Limfocyty T stają się niezbędne w przypadku zadziałania tzw. antygenów grasicznie-zależnych, tj. tych antygenów, które nie są zdolne do bezpośredniej aktywacji limfocytów B. Dopiero po uwolnieniu przez limfocyt T pewnych czynników humoralnych, łączne oddziaływanie tych czynników z antygenem grasicznie-zależnym prowadzi do aktywacji limfocytów B.

Obserwacje te stały się punktem wyjścia do przedstawienia dwu teorii: hipotezy dwu sygnałów oraz hipotezy jednego sygnału.

Hipoteza dwu sygnałów (1) zakłada, że aktywacja limfocyta B jest następstwem zadziałania dwu sygnałów. Jeden z tych sygnałów ma pochodzić bezpośrednio z antygenów i w jego przekazywaniu pośredniczą IgR, natomiast drugi sygnał przekazywany jest przez czyn-

nik pomocniczy limfocyta T, przy czym receptor (akceptor) biorący udział w przenoszeniu tego sygnału nie został dotąd bliżej poznany.

Hipoteza jednego sygnału (6) zakłada, że do aktywacji limfocyta B dochodzi już po zadziałaniu jednego sygnału, który przekazywany jest bądź to przez czynnik aktywujący limfocyta T — w przypadku stymulacji antygenów grasiczozależnych, bądź też sygnał ten zawarty jest w samym antygenie grasiczozależnym, co sprawia że kooperacja limfocytów T w tym układzie nie jest konieczna. Teoria ta zatem w sposób wyraźny zmniejsza znaczenie IgR limfocytów B, co opiera się na spostrzeżeniu, że wszystkie antygeny grasiczozależne mają własności poliklonalnych aktywatorów limfocytów B, tzn. że działając w odpowiednio wysokich stężeniach zdolne są do pobudzenia wszystkich limfocytów B bez względu na swoistość IgR. Czynnikiem pomocniczym limfocyta T posiada natomiast zdolność swobodnego wiązania antygeny i w odpowiedzi na antygen grasiczozależny aktywuje te limfocyty B, które związały określony antygen. W tych warunkach przy odpowiednio wysokim stężeniu swoistych czynników pomocniczych wydzielonych przez limfocyty T może dojść do podobnej sytuacji jak przy zadziałaniu poliklonalnych aktywatorów limfocytów B, a więc do aktywacji wszystkich limfocytów B bez względu na swoistość ich IgR (ryc. 1).



Ryc. 1. Ilustracja hipotezy jednego sygnału dla aktywacji limfocytów B

W oparciu o przytoczone rozważania, poparte obserwacją empiryczną, hipoteza jednego sygnału znajduje więcej zwolenników.

Receptory limfocytów T wiążące antygen

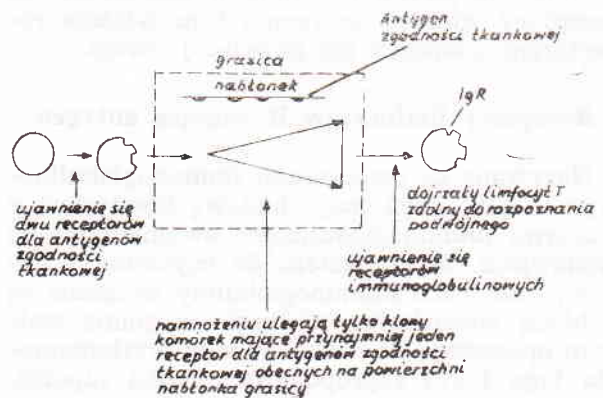
Przy pomocy dosyć czułych metod, jak: znakowanie białek powierzchni komórki radioaktywnym jodem, ich solubilizacja i wytrącanie swoistymi przeciwciałami przeciw immunoglobulinom, można wykryć IgR na powierzchni limfocytów T, przy czym jest ich mniej niż na limfocytach B i wydają się różnić od analogicznych receptorów limfocytów B. Istnienie niektórych powierzchniowych markerów limfocytów T pozwala na podzielenie tych komórek na szereg subpopulacji, np. pomoc-

nicze limfocyty T (Th) współdziałają z limfocytami B w odpowiedzi typu humoralnego, supresorowe limfocyty T mają zdolność hamowania tej odpowiedzi, a cytotoksyczne limfocyty T niszczą określone komórki docelowe.

Do niedawna przyjmowano, że dla zaistnienia cytotoksyczności konieczna jest zgodność między cytotoksycznymi limfocytami T i transformowanymi wirusem komórkami docelowymi w zakresie antygenów głównego systemu zgodności tkankowej (MHC), co tłumaczyło się brakiem lizy komórek allogenicznych transformowanych wirusem. Okazuje się jednak, że indukcja odpowiedzi cytotoksycznej *in vivo* nie podlega temu zjawisku. W oparciu o poczynione obserwacje wysunięto dwie alternatywne hipotezy:

— hipotezę zmiany własnych antygenów — która zakłada, że koniecznym warunkiem cytotoksyczności jest interakcja między antygenem wirusowym i antygenem zgodności tkankowej w następstwie której dochodzi do takich zmian antygenów zgodności tkankowej, że umożliwia to ich rozpoznanie przez receptory cytotoksycznych limfocytów T,

— hipotezę podwójnego rozpoznania (9) — zakładającą możliwość wystąpienia efektu cytotoksycznego dopiero wtedy, gdy cytotoksyczny limfocyt T połączy się z dwoma różnymi antygenami za pomocą odpowiednich receptorów. Jeden z tych receptorów (—IgR) łączyłby się z antygenem wirusowym, drugi natomiast miałby zdolność rozpoznania określonego antygeny zgodności tkankowej, reprezentowałyby więc typ receptorów, których nie można wykryć za pomocą znakowanych przeciwciał przeciw immunoglobulinom. Przyjęcie teorii podwójnego rozpoznania, przy założeniu dwu receptorów dla antygenów głównego systemu zgodności tkankowej, posłużyło do zaproponowania trzyreceptorowego modelu namnażania limfocytów T (ryc. 2). Dojrzałe limfocyty zatem zdolne są zawsze do rozpoznania własnych antygenów zgodności tkankowej za pomocą nieimmunoglobulinowych receptorów, niektóre z nich zdolne są również do rozpoznania okreś-

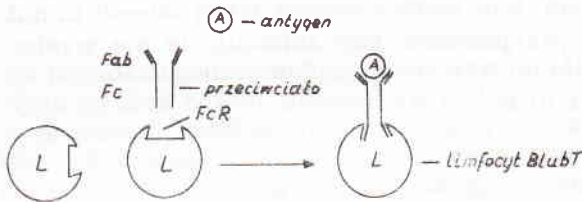


Ryc. 2. Schemat etapów dojrzewania limfocytów T

lonego alloantygeny za pomocą drugiego receptora nieimmunoglobulinowego.

Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał (FcR)

Występują one również na powierzchni makrofagów, granulocytów i komórek nowotworowych. Jest rzeczą charakterystyczną, że FcR nie wykazują wyraźnego powinowactwa do wolnych immunoglobulin, które nie związały antygeny. Powinowactwo to znacznie wzrasta po przyłączeniu antygeny do fragmentu Fab przeciwciała, co związane jest ze zmianami zachodzącymi w obrębie trzeciej pętli części stałej łańcucha ciężkiego fragmentu Fc (ryc. 3).

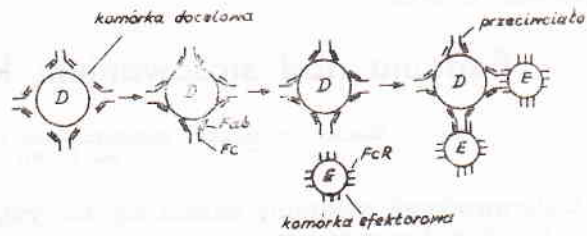


Ryc. 3.

Limfocyty mające receptory o wysokim powinowactwie zdolne są do wywoływania efektu cytotoksycznego wobec jakichkolwiek komórek opłaszczonych przeciwciałami odpowiedniej klasy. Cytotoksyczność ta polega na tym, że określone przeciwciała wiążą się w sposób swoisty z antygenami komórki docelowej i po przyłączeniu się komórek efektorowych mających FcR dla przeciwciał opłaszczających dochodzi do niszczenia komórki docelowej (ryc. 4). Na limfocytach wykryto FcR dla przeciwciał klasy: IgG, IgM, IgA, IgE. Niektóre limfocyty wydają się również posiadać receptory dla fragmentu wydzielniczego przeciwciał klasy IgA. Ok. 90% limfocytów B ma zarówno FcR dla IgG i IgM. Na powierzchni limfocytów T przeważają FcR dla IgM (ok. 75% — limfocyty posiadające te receptory odpowiadają limfocytom T pomocniczym), natomiast ok. 20% limfocytów T posiada FcR dla IgG (— odpowiadają limfocytom T supresorowym). FcR występują też na powierzchni limfocytów tzw. trzeciej populacji, tj. nie mających markerów limfocytów B i T. Do limfocytów tych należą również tzw. komórki K (killer cells), które biorą udział w tzw. efekcie cytotoksycznym, tzn. wykazując nadwrażliwość na określone antygeny komórkowe powodują śmierć komórki docelowej. FcR na powierzchni komórek K wydają się posiadać większą chwytność i są gęściej ułożone oraz wykazują oporność na działanie trypsyny, w przeciwieństwie do FcR na powierzchni limfocytów B.

Receptory dla składników dopełniacza (CR)

Występują one głównie na powierzchni limfocytów B, w nieco mniejszej ilości stwierdza się je na powierzchni limfocytów T. Rozróż-



Ryc. 4. Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał

nia się dwa receptory dla składników dopełniacza: CR-1 i CR-2. CR-1 wiąże region C3C składnika C3b oraz C4b. CR-2 łączy natomiast składnik C3d i w trakcie różnicowania się komórek pojawia się pierwszy, a w późniejszym okresie przestaje być wykrywalny.

Innymi receptorami limfocytów są receptory odpowiedzialne za tworzenie rozetek z erytrocytami. Tworzenie spontanicznych rozetek z erytrocytami owcy nieopłaszczonych przeciwciałami jest powszechnie stosowane do identyfikacji ludzkich limfocytów T. Natomiast rozetki utworzone przez erytrocyty opłaszczone przeciwciałami służą do wykrywania FcR. Jeszcze innym rodzajem są rozetki utworzone przez erytrocyty opłaszczone przeciwciałami w obecności dopełniacza, które służą odpowiednio do identyfikacji CR. Ludzkie limfocyty T tworzą spontaniczne rozetki z erytrocytami małpy rezus, a limfocyty B i limfocyty trzeciej populacji z erytrocytami małp *Macacuss sp.* i z erytrocytami mysimi. Ponadto na powierzchni limfocytów B występują receptory dla wirusa Ebstein — Barra, a na limfocytach T dla wirusa odry.

Na powierzchni limfocytów występują też inne receptory, jak np. dla autakoidów typu histaminy, prostaglandyn, poza tym dla insuliny czy adenozyliny — znaczenie tych receptorów nie jest dokładnie poznane; wiadomo np. że histamina działa supresyjnie na odpowiedź immunologiczną. Obecność różnych receptorów na limfocytach ułatwia klasyfikowanie tych komórek, umożliwia izolację ich subpopulacji, jak również pozwala na identyfikację wywodzących się z nich komórek nowotworowych. Pozwala na dokładne prześledzenie reakcji antygen — przeciwciało i kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej.

Piśmiennictwo

1. Bretscher P. A.: *Transplant. Rev.* 23, 37, 1975.
2. Bryła J.: *Regulacja metabolizmu komórki*. PWN, 1983, s. 250—252.
3. Jakóbskiak M., Kawalec M.: *Post. Biol. Kom.* 9, 101, 1982.
4. Kawiak J., Mirecka J., Warchol J. (red.): *Podstawy cytofizjologii*. PWN, 1981, s. 64—72.
5. Mackiewicz S.: *Zarys immunologii*. PZWL, 1979, s. 16—19.
6. Möller G.: *Transplant. Rev.* 23, 126, 1975.
7. Schollenberger A., Bakalarska A.: *Medycyna Wet.* 31, 463, 1975.
8. Williamson A. R.: *Nature* 283, 527, 1980.
9. Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Althage A., Cooper S., Klein P. A., Klein J.: *J. exp. Med.* 147, 882, 1978.

Adres autora: lek. wet. Witold Cybulski, ul. Kleniewskich 6/40, 20-093 Lublin