

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ивановская Государственная
Медицинская Академия» Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Реферат на тему:

«Стволовая кроветворная клетка»

Выполнили работу студентки 1 курса 9 группы лечебного
факультета

Дьякова Валерия и Зайцева Ангелина

1. Что такое полипотентная стволовая клетка?

Согласно современной схеме кроветворения предложенной А.И. Воробьевым и И.Л. Чертковым (1973), все клетки крови подразделяются на 3 большие отдела: родоначальные (или стволовые) кроветворные (1-2% от общей массы клеток крови), промежуточные (25-40%) и зрелые (60- 75%). В пределах этих 3 отделов все клетки крови дополнительно разделены на 6 классов:

- I. Полипотентные стволовые кроветворные клетки.
- II. Полиолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- III. Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- IV. Бласты.
- V. Созревающие клетки.
- VI. Зрелые клетки.

Стволовые кроветворные клетки (СКК)- гетерогенная популяция родоначальных морфологически нераспознаваемых клеток кроветворной системы. По степени дифференцированности и пролиферативному потенциалу выделяют полипотентные стволовые (I класс), полиолигопотентные (II класс) и моноолигопотентные (III класс) коммитированные клетки-предшественницы.

Полипотентная стволовая кроветворная клетка (англ. stem cell). Малодифференцированная **клетка**, способная к самоподдержанию, пролиферации и дифференцировке в родоначальные **стволовые клетки** для миело- и лимфопоэза. Впервые вопрос о полипотентности стволовой гемопоэтической клетки поставил выдающийся русский гистолог А.А. Максимов. В 20-х годах XX в. он заявил, что стволовая клетка подобна костномозговому малому лимфоциту, обладает способностью к самоподдержанию и из нее развиваются все клетки крови (эритроциты, моноциты, тромбоциты, лимфоциты).

2. В чем заключалось «Учение о стволовых клетках» А.А. Максимова?

Чсть открытия СК принадлежит русскому ученому-гистологу Александру Александровичу Максиму (1874–1928 гг.; членкорреспондент Российской Академии наук, профессор, начальник кафедры гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии, основоположник унитарной теории

крововетворения). В 1908 г. он сделал доклад на съезде Немецкого гематологического общества в Берлине о том, что в нашем организме пожизненно сохраняются недифференцированные клетки, которые могут превращаться в специализированные клетки крови и соединительной ткани. Позднее, А.А. Максимов назвал эти клетки «стволовыми», имея в виду, что они находятся в «стволе» — основе кроветворного древа.

Труды А.А. Максимова явились предтечей революционных открытий в области гемотрансфузиологии и гематологии, создания тканевой терапии как весьма перспективного направления в лечении многих тяжелых заболеваний человека.

3. Описание стволовых клеток.

Стволовая клетка (Stammzelle, stem cell) – это недифференцированная клетка, которая способна поддерживать численность собственной популяции и быть родоначальницей хотя бы одного вида зрелых клеток. Стволовые клетки неодинаковы по дифференцировочным потенциалам.

Классификация стволовых клеток по дифференцировочным потенциалам

1. Тотипотентные стволовые клетки - способны дифференцироваться в любую зрелую клетку организма и формировать организм в целом. Пример: эмбриональные стволовые клетки первых 2-4 суток развития человека.

2. Плюрипотентные стволовые клетки – способны дифференцироваться в определенный (но не в любой) тип клеток разных тканей, не способны формировать организм в целом. Пример: клетки зародышевых листков и эмбриональных зачатков; стволовые стромальные клетки (стволовые механоциты, мультипотентные мезенхимоподобные стволовые клетки). Из стволовых стромальных клеток могут развиваться фибробласты, остеобласты, хондробласты, адипобласты.

3. Мультипотентные стволовые клетки – источник развития разных клеток в составе одной ткани. Пример: стволовые кроветворные клетки – дифференцируются в различные форменные элементы крови.

4. Унипотентные стволовые клетки – дифференцируются только в один вид клеток. Пример: стволовые клетки для гамет.

По происхождению и источнику выделения СК можно разделить на следующие группы:

1. *Эмбриональные стволовые клетки* получают из внутренней клеточной массы бластоциста, которые формируются к 4–7-му дню развития после оплодотворения. Эти СК способны дифференцироваться во все типы клеток

взрослого организма. Основным источником ЭСК является абортивный материал или материал, оставшийся после искусственного оплодотворения. Обнаружение и выделение СК происходит с помощью маркеров (наличие на поверхности этих клеток специфических белков). Существует серия поверхностных маркеров, характеризующих плюрипотентные ЭСК человека. К ним относятся ранние эмбриональные антигены SSEA-3 и SSEA-4 [41, 55].
Характеристики ЭСК:

- повышенная активность теломеразы;
- нормальный кариотип;
- способность к интенсивной пролиферации;
- минимальное количество рецепторов;
- тотипатентность с возможностью дифференцировки в любую клеточную линию;
- рост клонами.

Однако экспериментальные работы с человеческим эмбрионом сопряжены со значительными морально-этическими и религиозными проблемами. *Фетальные СК* получают из абортивного материала на 9–12 неделе беременности. Фетальные стволовые клетки — это смесь мультипотентных и унипотентных стволовых клеток.

СК пуповинной и плацентарной крови (СКП). Источником стволовых клеток с огромным потенциалом является плацентарнопуповинная кровь. Шанс сохранить СК новорожденного ребенка дается только один раз в жизни — во время родов. В противном случае и пуповина, и плацента подвергнутся «утилизации», то есть будут уничтожены. Эта же участь постигает и уникальную пуповинную кровь. Сохранение СК можно рассматривать, как одну из форм «биологического» медицинского страхования — однажды полученные СК могут храниться десятилетиями. В случае необходимости, их останется только извлечь из криогенного хранилища и разморозить, не тратя время и средства на поиск и приобретение донорских клеток. Эти СК можно использовать для восстановления любых тканей и органов и лечения разных заболеваний. СК, выделенные из пуповинной крови, не экспрессируют HLA-DR антигены. В пуповинной крови есть небольшая популяция CD34+ клеток (около 1 %), не несущих линейных антигенов (CD34+/Lin-). СК пуповинной крови являются плюрипотентными и имеют целый ряд преимуществ перед клетками из костного мозга и периферической крови. Они менее зрелые, обладают наибольшим потенциалом к делению и дифференцировке.

Вероятность инфицирования пуповинной крови минимальная. СК пуповинной крови характеризуются меньшей иммуногенностью при аллогенных трансплантациях, поэтому могут быть использованы при неполной совместимости по HLA-антигенам.

СК выделены из многих тканей* плода (фетальные СК): печени, костного мозга, селезенки, крови; почки, и легкого- (Sessarego et al., 2008; Gucciardb et al., 2009; Pozzobon et al., 2010). Они; обладают достаточно высокой способностью к пролиферации и пластичностью. Однако исследование- фетальных СК человека встречает те же препятствия, что; и изучение ЭСК.

Фетальные СК обнаруженные в> экстраэмбриональных тканях: плаценте (Yen e/ al., 2005), амниотической мембране (Toda eí a/., 2007), амниотической жидкости (АЖ) (De Coppi et al., 2007a), пуповине (Romanov et al., 2003) и пуповинной крови (Marcus, Woodbury, 2008). Эти клетки пролиферируют активнее, чем СК тканей взрослого организма и способны дифференцироваться в производные разных зародышевых листков. Способ получения? этих клеток исключает все возможные этические проблемы: клетки; АЖ получают в ходе процедуры амниоцентеза (второй триместр беременности); либо во время кесарева сечения (третий триместр). Амниотическая мембрана, плацента, пуповина и пуповинная кровь становятся доступны сразу после родов.

СК были выделены также из многих дифференцированных тканей: взрослого организма, в том числе из костного- мозга (Bianco et al., 2001; Mosna et al., 2010), скелетных мышц (Williams et al., 1999), жировой ткани (Киселева, Васильев, 2009); периферической крови (Zvaiflëretral., 2000); синовиальной" мембраны (De Bari- et al., 2001), надкостницы. (Ringe et al.,2008), пульпы зуба (Ballini et al., 2007); Эти клетки обладают более ограниченной способностью к пролиферации и дифференцировке, чем ЭСК и фетальные СК. Кроме того, в организме взрослого человека СК мало (в костном мозге.они составляют всего 0,001%-0,01% от общего числа клеток) и их число уменьшается; с возрастом (Sessarego et al., 2008). Вr некоторых случаях (например; при выделении клеток из костного мозга) процедура получения.материала сложна и травматична.

МИКРООКРУЖЕНИЕ

Миелоидная и лимфоидная ткани относятся к тканям внутренней среды и являются разновидностями соединительной ткани. В них представлены две основные клеточные линии – клетки ретикулярной ткани и гемопоэтические

клетки, т.е. для них характерно наличие стромальных и гемопоэтических элементов, образующих единое функциональное целое.

Ретикулярные, а также жировые, тучные и остеогенные клетки вместе с межклеточным веществом формируют микроокружение для гемопоэтических элементов. Структуры микроокружения и гемопоэтические клетки функционируют в неразрывной связи друг с другом. Микроокружение оказывает воздействие на дифференцировку клеток крови при контакте с их рецепторами или путем выделения специфических факторов.

РЕГУЛЯЦИЯ

Стволовые кроветворные клетки в стадии созревания находятся под строгим регулирующим контролем, механизм которого достаточно не изучен. В регуляции процессов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток большую роль играют:

1. Стромальное микроокружение:

– клеточный компонент: фибробласты, жировые клетки, макрофаги, остеобласты, эндотелиальные клетки;

– внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс, который составляют продукты секреции стромальных клеток: коллаген, фибронектин, ламинин, гликозаминогликаны и другие белковые компоненты.

2. Факторы роста – обеспечивают пролиферацию и дифференцировку стволовых кроветворных клеток, и последующие стадии их развития.

Факторы роста включают:

– колониестимулирующие факторы (КСФ) – стимулируют гемопоэз. Среди них наиболее изучены факторы, стимулирующие развитие гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ);

– ингибирующие факторы – тормозят гемопоэз. Выделен ингибирующий лейкемию фактор (ЛИФ), который тормозит пролиферацию и дифференцировку моноцитов-макрофагов;

– интерлейкины.

3. Факторы транскрипции – влияют на экспрессию генов, определяют направление дифференцировки гемопоэтических клеток (поэтины).

4. Витамин В12 – необходим для стимуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток.

Свойства СК:

1. Они неспециализированы - т. е. не имеют тканеспецифичных структур, позволяющих выполнять специализированные функции;
2. Способны к пролиферации т. е. к длительному размножению и продукции большого числа клеток;
3. Способны к дифференцировке - процессу специализации клеток;
4. Способны к асимметричному делению, т. е. из каждой стволовой клетки при митозе образуются две дочерние, одна из которых идентична родительской и остается стволовой, другая дифференцируется в специализированные клетки. Этот процесс нарушается с возрастом, у пожилых людей меньше СК, чем у детей и взрослых, но какое-то количество их сохраняется до глубокой старости;
5. Путем миграции к зоне повреждения СК способствуют регенерации. Таким образом, ЭСК дают начало всем типам клеток человеческого организма.

Колониеобразующие единицы - клетки, способные пролиферировать с образованием колоний в культуре или в органах другого организма. К ним относятся, например, стволовые клетки крови.

- Получение стволовых клеток из пуповинной крови
Пуповинная кровь принадлежит новорожденному ребенку и содержит в несколько раз больше стволовых клеток, которые находятся на разных степенях зрелости, чем кровь взрослого человека. До конца 80-х годов прошлого века пуповинная кровь практически не использовалась для нужд ребенка или его родителей. Первые трансплантации стволовых клеток пуповинной крови показали ее эффективность и целесообразности персонального хранения. Если пуповинная кровь не собирается она уничтожается вместе с плацентой. Сбор пуповинной крови после рождения ребенка - уникальная, однократная возможность обеспечить запас стволовых клеток без каких-либо медицинских манипуляций и введения препаратов. Получение стволовых клеток из любых других частей пуповины и плаценты - это широко распространенный миф.
Преимущества пуповинной крови.

•
Пуповинная кровь – наиболее богатая стволовыми клетками субстанция человеческого организма.

В пуповинной крови присутствуют молодые стволовые клетки с неограниченным потенциалом деления и дифференцировки.

Получение стволовых клеток у взрослого человека (донора)

Если пуповинная кровь не была заготовлена непосредственно после родов, стволовые клетки могут быть получены из периферической крови здоровых, совершеннолетних доноров при соблюдении определенных условий. Клетки могут быть использованы для лечения гематологических и онкологических больных (трансплантация стволовых клеток крови собственно больного или здорового донора при заболеваниях крови или солидных опухолях). В гематологии, радиомедицине, иммунологии и других областях медицины: трансплантация клеток крови донора при приобретенных или врожденных апластических анемиях; острая и хроническая лучевая болезнь, врожденные иммунодефицитные состояния; рассеянный склероз; ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.

Лимфоциты происходят из коммитированных стволовых клеток, которые развиваются из плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Дифференцировка зависит от множества клеточных и гормональных факторов микроокружения, а также других специализированных клеток крови, происходящих из этих плюрипотентных стволовых клеток. Лимфопоэз имеет черты сходства с общим гемопоэзом: зависит от контактов клеток-предшественниц со стро-мальными клетками и от влияния цитокинов.

Стволовые клетки представляют собой плюрипотентные клетки, способные к самоподдержанию (самообновлению). Некоторые из их дочерних клеток дают специфические, необратимо дифференцированные клеточные типы, тогда как другие дочерние клетки остаются стволовыми клетками. В клеточном пуле сохраняется постоянное число плюрипотентных стволовых клеток, причем клетки, вовлеченные в дифференцировку, замещаются дочерними клетками из этого пула.

Плюрипотентные стволовые клетки крови Принято считать, что все клетки крови развиваются из единого типа стволовой клетки в костном мозгу. Так как эта клетка способна давать начало всем типам клеток крови, она известна как плюрипотентная стволовая клетка. Такие клетки пролиферируют и дают одну линию клеток, впоследствии превращающихся в лимфоциты (лимфоидные клетки), и другую линию клеток, которые дадут миелоидные клетки, развивающиеся в костном мозгу (гранулоциты, моноциты, эритроциты и мегакариоциты). На ранних стадиях своего развития лимфоидные клетки мигрируют из костного мозга в тимус, лимфатические узлы, селезенку и другие лимфоидные структуры, где они пролиферируют.

Класс I— Предшественниками всех клеток являются плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки костного мозга. Содержание стволовых клеток не превышает в кроветворной ткани долей процента. Стволовые клетки дифференцируются по всем росткам кроветворения (это и означает плюрипотентность); они способны к самоподдержанию, пролиферации, циркуляции в крови, миграции в другие органы кроветворения.

Класс II— полустволовые, ограниченно полипотентные клетки – предшественницы: а) миелопоэза; б) лимфоцитопоэза. Каждая из них дает клон клеток, но только миелоидных или лимфоидных. В процессе миелопоэза образуются все форменные элементы крови, кроме лимфоцитов — эритроциты, гранулоциты, моноциты и тромбоциты. Миелопоэз происходит в миелоидной ткани, расположенной в эпифизах трубчатых и полостях многих губчатых костей. Ткань, в которой происходит миелопоэз, называется миелоидной. Лимфопоэз происходит в лимфатических узлах, селезенке, тимусе и костном мозге.

Класс III— унипотентные клетки-предшественницы, они могут дифференцироваться только в одном направлении, при культивировании этих клеток на питательных средах они образуют колонии клеток одной линии, поэтому их называют также колониеобразующими единицами (КОЕ). Частота деления этих клеток и способность дифференцироваться дальше зависят от содержания в крови особых биологически активных веществ — поэтинов, специфичных для каждого ряда кроветворения. Эритропоэтин — регулятор эритропоэза, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) регулируют продукцию нейтрофилов и моноцитов, гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) регулирует образование нейтрофилов.

В этом классе клеток существует предшественник В-лимфоцитов, предшественник Т-лимфоцитов.

Клетки трех названных классов схемы кроветворения, морфологически нераспознаваемые, существуют в двух формах: бластной и лимфоцитоподобной. Бластную форму приобретают делящиеся клетки, находящиеся в фазе синтеза ДНК.

МИЕЛОИДНЫЕ КЛЕТКИ

У человека миелопоэз начинается в печени, примерно на 6 неделе внутриутробного развития. Изучение роста колоний из индивидуальных стволовых клеток *in vitro* показало, что первая образующаяся из ГСК клетка-предшественник представляет собой колониеобразующую единицу, которая может дать начало образованию гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов. Созревание этих клеток происходит под влиянием

колониестимулирующих факторов и ряда интерлейкинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6. Все они играют важную роль в положительной регуляции гемопоэза и продуцируются главным образом стромальными клетками костного мозга, но также и зрелыми формами дифференцированных миелоидных и лимфоидных клеток. Другие цитокины могут осуществлять понижающую регуляцию гемопоэза.

Нейтрофилы и моноциты развиваются из общих клеток-предшественников.

Образование нейтрофилов

Клеткой - предшественником нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов служит КОЕ-ГМ. При дифференцировке в нейтрофилы клетки проходят несколько морфологических стадий. Из миелобластов образуются промиелоциты и затем миелоциты, которые созревают и поступают в кровотоки в виде нейтрофилов. Однонаправленная дифференцировка клеток КОЕ-ГМ в зрелые нейтрофилы обусловлена появлением у них на разных стадиях развития рецепторов для специфических факторов роста и дифференцировки.

По мере созревания гранулоцитов на их поверхности исчезают или появляются поверхностные дифференцировочные маркеры. Например, клетки КОЕ-ГМ экспрессируют молекулы МНС класса II и маркер CD38, отсутствующие на зрелых нейтрофилах. К другим молекулам поверхности, экспрессируемым в процессе дифференцировки, относятся CD 13, CD 14, CD 15, CD29, VLA-4, лейкоцитарные интегрин CD11a, b, c и d в ассоциации с P2-цепями CD 18, рецепторы комплемента и Pcy-рецепторы.

Функциональную активность гранулоцитов, находящихся на различных стадиях созревания, оценить трудно, но, по-видимому, полным функциональным потенциалом обладают только зрелые клетки. Ряд данных свидетельствует о том, что активность нейтрофилов, определяемая по фагоцитозу или хемотаксису, у плода ниже, чем в зрелом организме. Однако это может быть отчасти связано с меньшим содержанием опсонинов в сыворотке плода, а не с особенностями самих клеток. Для приобретения активности нейтрофилам необходимо непосредственное взаимодействие с микроорганизмами или с цитокинами, образующимися при иммунном ответе на антиген, в присутствии опсонинов. Это может лимитировать активность нейтрофилов на раннем этапе развития организма. Активация нейтрофилов цитокинами и хемокинами является также необходимым условием их миграции из крови в ткани.

ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ

Недавно проведенные эксперименты на мышах показали, что общий предшественник лимфоидных клеток впервые появляется в каудальной части спланхноплевры. Клетки-предшественники, вероятно, мигрируют с кровотоком в желточный мешок, а затем в первичные лимфоидные органы - тимус и печень плода, где они развиваются соответственно в Т - и В-клетки. Зрелые лимфоциты перемещаются затем во вторичные лимфоидные ткани, где приобретают способность реагировать на антиген.

Т-клетки развиваются в тимусе.

Образование Т-клеток начинается с миграции стволовых клеток.

Тимус развивается из третьего глоточного кармана в виде эпителиального зачатка эндо - и эктодермального происхождения, который заселяется стволовыми клетками из крови. Для формирования огромного разнообразия зрелых Т-клеток с различной специфичностью антигенных рецепторов требуется, по-видимому, относительно немного стволовых клеток. В образовании закладки тимуса, по крайней мере у мыши, участвуют два слоя эмбриональной ткани: эктодерма третьей жаберной щели, из которой формируется эпителий корковой зоны тимуса, и эндодерма третьего глоточного кармана, дифференцирующаяся в эпителий мозговой зоны тимуса.

Как показывают экспериментальные исследования, миграция стволовых клеток в тимус происходит не случайно, а в ответ на хемотаксические сигналы, периодически исходящие из зачатка тимуса. Одним из хемоаттрактантов может служить Р2-микроглобулин. компонент молекул МНС класса I. У птиц колонизация тимуса стволовыми клетками происходит двумя или тремя волнами, но у млекопитающих такой волнообразный процесс не доказан. Попав в тимус, стволовые клетки под влиянием эпителиального микроокружения начинают дифференцироваться в тимические лимфоциты. Неясно, являются ли стволовые клетки "пре-Т-клетками", т.е. начинается ли их дифференцировка в Т-клетки еще до проникновения в тимус. Хотя стволовые клетки экспрессируют CD7, многие данные указывают на их полипотентность. Из гемопоэтических клеток-предшественников, выделенных из тимуса, *in vitro* развиваются гранулоциты, АПК, З К, В-клетки и клетки миелоидного ряда. Это означает, что проникающие в зачаток тимуса костномозговые клетки сохраняют исходную пол и потентность.

Созревание Т-клеток происходит по мере перемещения тимоцитов из корковой зоны в мозговую.

Тимус состоит из долек, в каждой из которых различают корковую и мозговую зоны. В этих зонах присутствуют эпителиальные клетки, макрофаги и имеющие костномозговое происхождение интердигитатные клетки с высоким уровнем экспрессии антигенов МНС класса II. Для дифференцировки Т-лимфоцитов необходимы клетки всех этих трех типов. Например, специализированные эпителиальные клетки из периферических областей корковой зоны тимуса содержат тимоциты в своих цитоплазматических "карманах" и могут участвовать в процессе их "обучения". Поступающие из костного мозга стволовые клетки в первую очередь колонизируют подкапсульный слой тимуса. Они развиваются в крупные, активно пролиферирующие лимфобласты, которые и дают начало популяции тимоцитов.

В корковой зоне тимуса присутствует гораздо больше развивающихся лимфоцитов, чем в мозговой зоне. Изучение функции клеток и их поверхностных маркеров показывает, что тимоциты корковой зоны являются менее зрелыми, чем тимоциты мозговой зоны. Судя по этому, тимоциты мигрируют из коркового слоя в мозговую, где происходит их созревание. Полностью созревшие Т-клетки покидают тимус через посткапиллярные вены, расположенные в зоне соединения коркового и мозгового слоев. Однако могут существовать и другие пути выхода клеток из тимуса, в том числе через лимфатические сосуды.

В процессе созревания Т-клетки меняют свой фенотип.

Процесс превращения стволовых клеток в зрелые Т-клетки, как и созревание гранулоцитов и моноцитов, сопровождается появлением или исчезновением на их поверхности "дифференцировочных" маркеров, имеющих функциональное значение. Анализ генов, кодирующих сф - и гд-рецепторы Т-клеток, а также изучение смены поверхностных антигенов показывают, что дифференцировка Т-клеток в тимусе происходит по меньшей мере в двух направлениях. Неясно, различаются ли эти пути с самого начала; вероятнее всего, они представляют собой ответвления от одного общего исходного пути. Лишь очень небольшая доля зрелых лимфоцитов тимуса экспрессирует гд-ФкС. Большинство же тимоцитов дифференцируется в клетки с бв-ФкС; на их долю приходится более 99% Т-лимфоцитов, присутствующих во вторичных лимфоидных тканях и крови.

Фенотипический анализ обнаруживает последовательные изменения в антигенном составе клеточной мембраны при созревании Т-клеток. Изменения фенотипа упрощенно можно представить в виде трехстадийной модели.

Тимоциты I стадии Стадия I включает две фазы. В первой фазе клетки экспрессируют CD44 и CD25, но при этом они дважды отрицательные - CD4⁻, CD8⁻; гены ТкР сохраняют гаметную конфигурацию. Клетки, находящиеся в этой фазе, способны дифференцироваться и в других направлениях. Во второй фазе они теряют CD44, но все еще остаются отрицательными и по CD4, и по CD8; перестраивается ген в-цепи ТкР.45 этот период тимоциты экспрессируют цитоплазматическую форму молекулы CD3, образующей комплекс с ТкР, и таким образом коммитированы к дифференцировке в Т-клетки. Экспрессия CD7, наряду с CD2 и CD5, продолжается. На этой стадии экспрессируются и маркеры пролиферации, такие как рецептор трансферрина и CD38. Следует обратить внимание на то, что ни один из маркеров пролиферации не специфичен для Т-клеточного пути дифференцировки. Однако для ранних тимоцитов этот путь предопределяется перестройкой гена в-цепи ТкР и экспрессией в цитоплазме комплекса CD3.

Тимоциты II стадии На долю этих клеток всегда приходится примерно 85% всех лимфоидных клеток тимуса. Для них характерен фенотип CD1⁺, CD44⁻, CD25⁻, но при этом они дважды положительные - CD4⁺, CD8⁺. В промежуточных тимоцитах происходит перестройка генов, кодирующих б-цепь ТкР; на клеточной поверхности с низкой плотностью экспрессируются обе цепи бв-рецептора в ассоциации с комплексом CD3.

Тимоциты III стадии На этой стадии происходят резкие изменения фенотипа клеток, а именно потеря CD1, экспрессия на мембране с высокой плотностью комплекса бв-ФкС - CD3 и разделение клеток на два подтипа, экспрессирующих один CD4, другой CD8. Большинство тимоцитов на этой стадии лишены CD38 и рецептора трансферрина и их практически невозможно отличить от зрелых Т-клеток крови. Все эти клетки, обнаруживаемые в мозговой зоне тимуса, экспрессируют рецептор CD44, предположительно участвующий в миграции и хоминге лимфоцитов в периферических лимфоидных тканях. На этой стадии экспрессируется также L-селектин.

Разнообразие Т-клеточных рецепторов формируется в тимусе.

Т-клетки способны распознавать огромное количество разнообразных антигенов. В процессе созревания этих клеток в тимусе гены бв - и гд-ФкС

претерпевают соматическую рекомбинацию, образуя функциональные гены для различных Т-клеточных рецепторов. Цепи α и β кодируются сегментами V, D и J, тогда как для синтеза γ - и δ -цепей служат только сегменты V и J. Первыми в процессе созревания Т-клеток перестраиваются гены ТкР, кодирующие γ -цепи, а затем уже гены α - и β -цепей. В результате случайных сочетаний разных генных сегментов возникает множество продуктивных перестроек. Это обеспечивает экспрессию разнообразных пептидных последовательностей вариабельных участков обеих цепей ТкР. Тимоциты, в которых перестройка генов оказывается непродуктивной, погибают. Как и при создании разнообразия В-клеточных рецепторов, важнейшую роль в процессе перестройки, обуславливающей разнообразие Т-клеточных рецепторов для антигенов, играют два активирующих рекомбинацию гена - RAG-1 и RAG-2.

Вначале ТкР экспрессируются на клеточной поверхности с низкой плотностью. Это характерно для Т-клеток подкапсульного и наружного слоев корковой зоны тимуса, в которых клетки активно пролиферируют.

"Альтернативные" формы ТкР в процессе созревания.

Исследования на трансгенных мышах показали, что в ранней стадии онтогенеза Т-клетки могут экспрессировать альтернативные формы ТкР, которые, возможно, участвуют в передаче дифференцировочных сигналов. Это димеры α -ФкС, ассоциированные с CD3 в отсутствие α -ТкР; мембраносвязанные цепи α -ФкС, ассоциированные с фосфатидилинозитолом, а не CD3; γ -цепи ТкР, ассоциированные на поверхности клетки с неполным комплексом CD3 и без β -цепи ТкР. Наконец, возможна экспрессия "суррогатной" β -цепи, роль которой, по-видимому, выполняет недавно идентифицированный гликопротеин 33 кДа. Не исключено, что такие рецепторы, как и "суррогатные" пре-В-клеточные рецепторы, принимают участие в процессах пролиферации, созревания и селекции на ранних стадиях дифференцировки лимфоцитов.

В тимусе происходит положительная и отрицательная селекция развивающихся Т-клеток. Положительная селекция Т-клетки распознают антигенные пептиды только представленными в "контексте" собственных молекул МНС на поверхности АПК. В действительности Т-клетки осуществляют двойное распознавание - и антигенных пептидов, и полиморфной части молекул МНС. Положительная селекция заключается в том, что дальнейшей дифференцировке подвергаются только те клетки, ТкР которых обладают невысокой аффинностью к собственным молекулам МНС. По имеющимся данным, положительную селекцию осуществляют

эпителиальные клетки тимуса, выступающие в роли АПК. Т-клетки, рецепторы которых обладают очень высокой или очень низкой аффинностью к собственным молекулам МНС, подвергаются в корковой зоне тимуса апоптозу и погибают. Апоптоз - это запрограммированное "самоубийство" клетки, осуществляемое активированными эндогенными нуклеазами путем расщепления ДНК на фрагменты.

Т-клетки с рецепторами, обладающими невысокой аффинностью, избегают апоптоза, выживают и продолжают путь созревания.

Отрицательная селекция Некоторые Т-клетки, прошедшие положительную селекцию, могут обладать рецепторами, распознающими не молекулы МНС, а другие компоненты собственных тканей. Такие клетки выбраковываются путем "отрицательной селекции", происходящей в более глубоких слоях корковой зоны тимуса, в месте соединения корковой и мозговой зон и в мозговой зоне. Тимоциты взаимодействуют с собственными антигенами, которые презентуются интердигитатными клетками. Дальнейшее созревание "разрешается" только тем тимоцитам, которые лишены способности распознавать собственные антигены; остальные подвергаются апоптозу и разрушаются. Эти отмирающие тимоциты, как и любые другие апоптотические клетки тимуса, в глубоких слоях корковой зоны фагоцитируются макрофагами, содержащими окрашивающиеся тельца. Существование отрицательной селекции недавно было убедительно доказано в исследованиях на мышах, у которых экспрессированные в тимусе эндогенные суперантигены вызывают элиминацию Т-клеток, несущих ТкР с той или иной Хв-цепью

Т-клетки на этой стадии созревания продолжают экспрессировать ТкР с высокой плотностью, но теряют либо CD4, либо CD8, становясь моноположительными зрелыми тимоцитами. Эти разные субпопуляции CD4+ - и CD8+-клеток, обладая специальными рецепторами хоминга, мигрируют в периферические лимфоидные ткани, где функционируют как зрелые хелперные и цитотоксические Т-клетки соответственно. Тимус покидает менее 5% тимоцитов; остальные погибают в процессе селекции или вследствие неспособности экспрессировать антигенные рецепторы.

Таким образом, мы объяснили значимость и важность стволовых клеток, а также объяснили их функции, характеристики, свойства и регуляцию.

4.Список используемой литературы:

- 1.Н. И. МЕЗЕН, З. Б. КВАЧЕВА, Л. М. СЫЧИК «СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ» Учебно-методическое пособие
2. «Стволовые клетки: миф и реальность.» Бекбосынова А.М.
3. dommedika.com
4. cell-biology.ru
5. М. В. Дроздова «Часть I. Гематология. Общая часть»
6. «Гистология. Эмбриология. Цитология.» Бойчук Н.В, Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А.