

Гуморальный иммунный ответ опосредован антителами, которые секретируют плазматические клетки

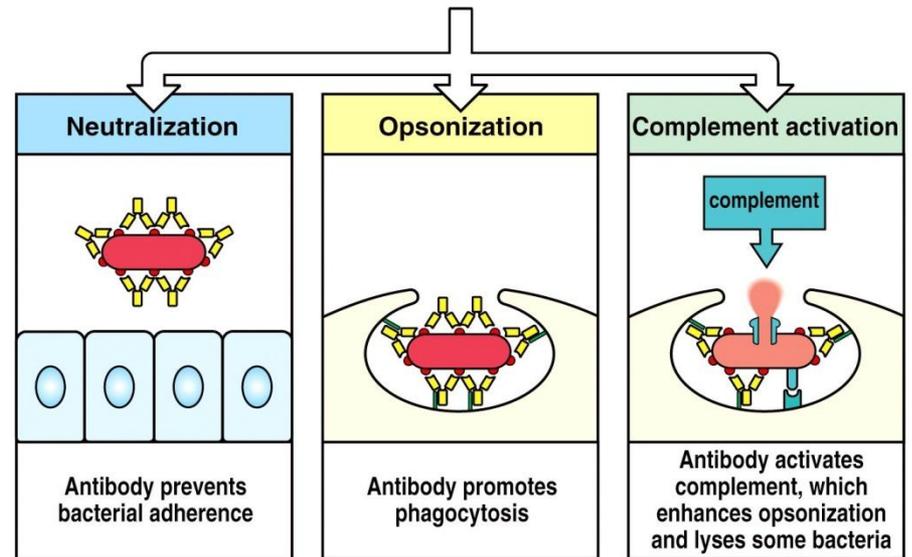
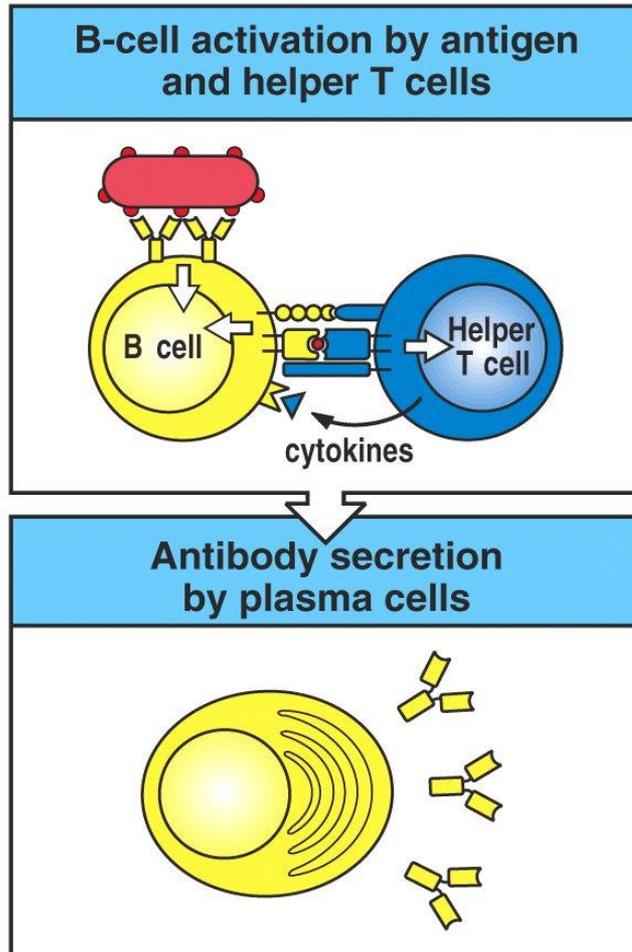
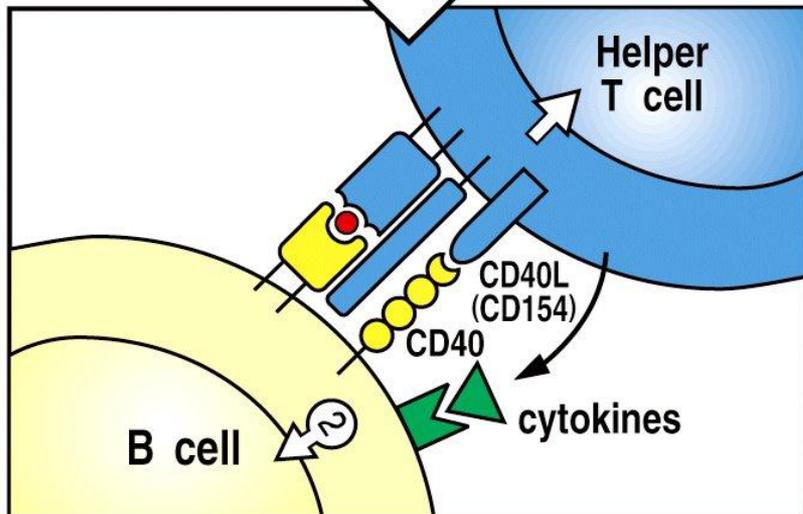
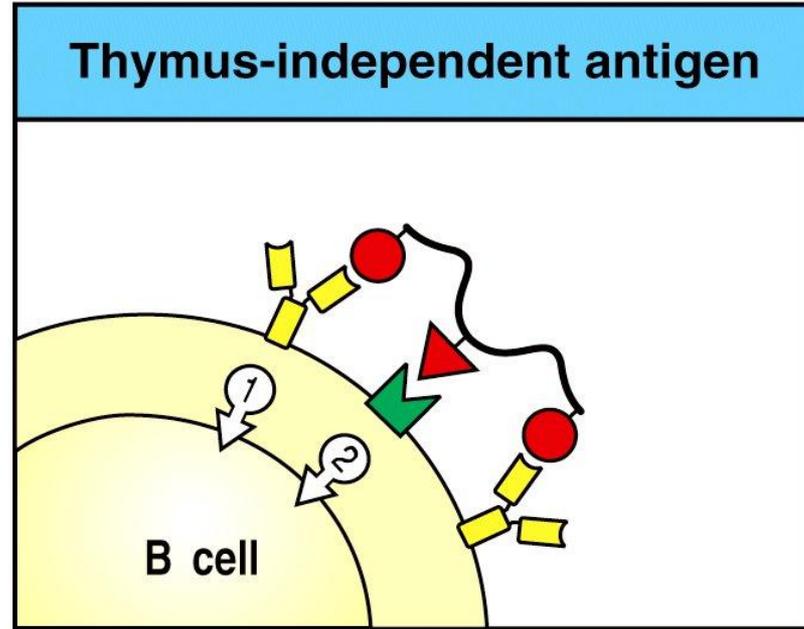
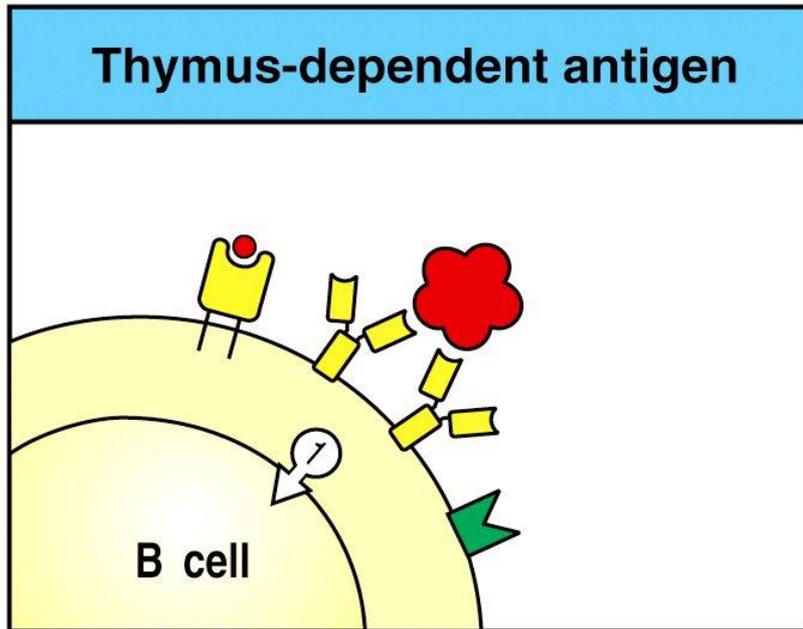


Figure 9-1 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 9-1 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Для активации В-лимфоцита требуется второй сигнал



В случае тимусзависимого АГ это сигнал через CD40 + цитокин (IL-4,5,6).

В случае тимуснезависимого АГ - Toll-like receptor или просто обширная сшивка мембранного IgM полимерным АГ

Для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов необходимо, чтобы они распознавали эпитопы одного и того же антигенного комплекса

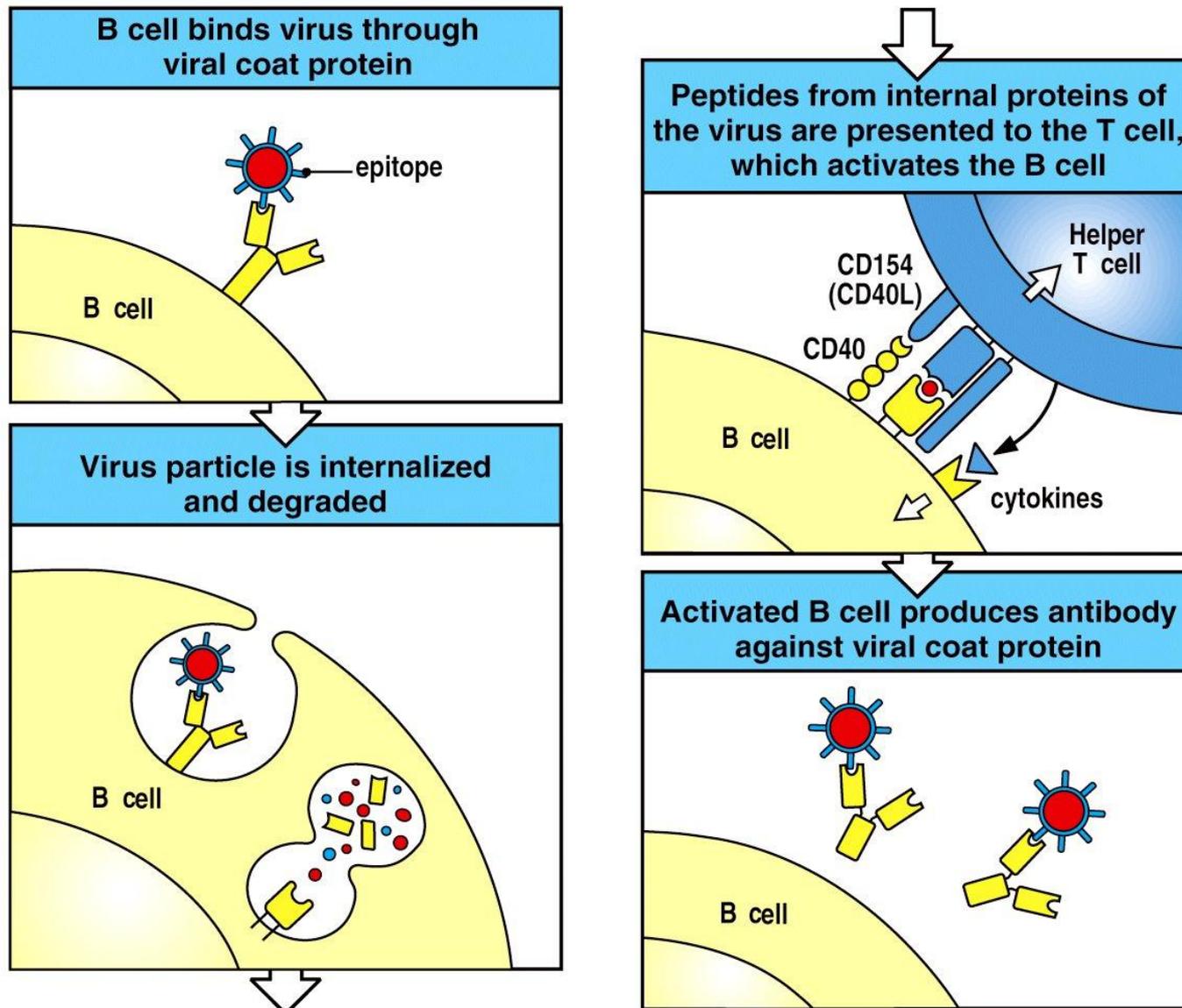


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Белковый антиген в составе гликопротеида позволяет Т-лимфоцитам «помогать» В-клеткам, специфичным к полисахариду

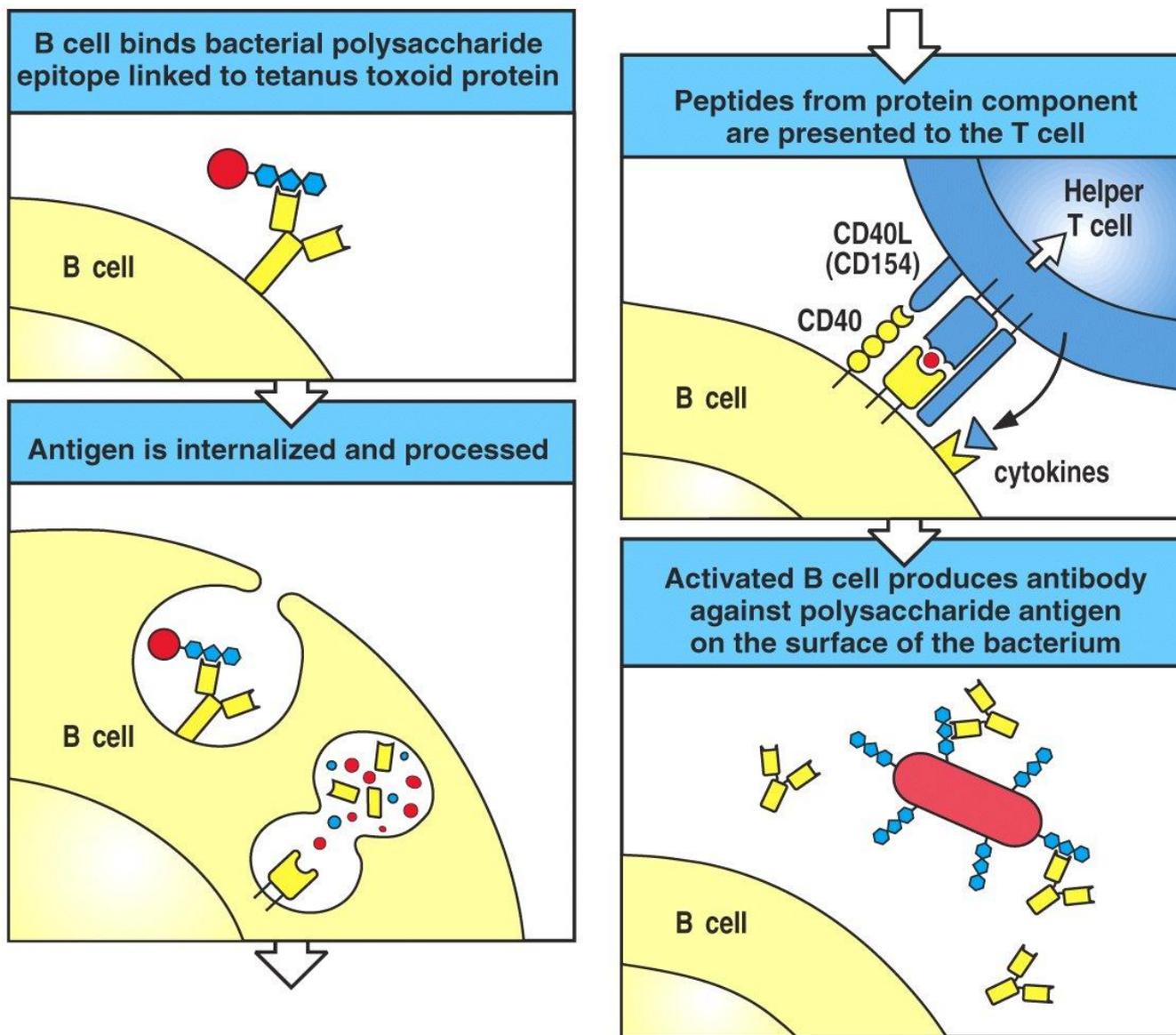
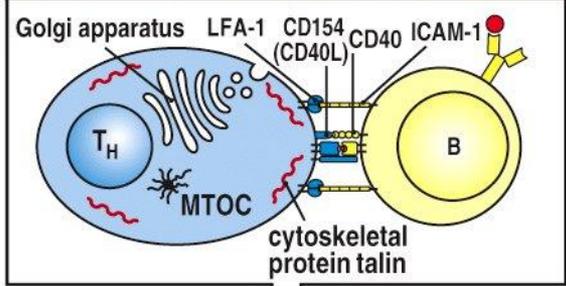


Figure 9-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

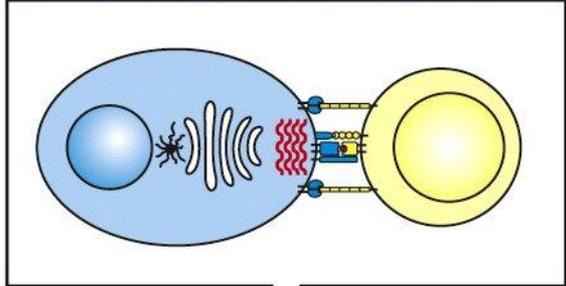
Helper T cell adheres to the B cell and begins to synthesize IL-4 and CD40 ligand



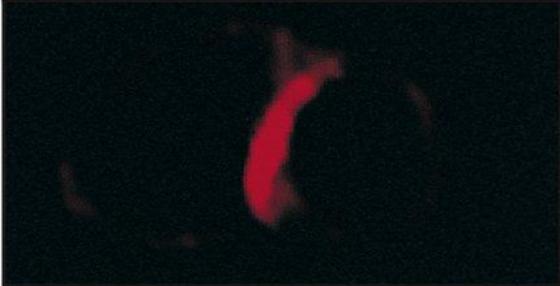
Specific recognition between T cell and B cell



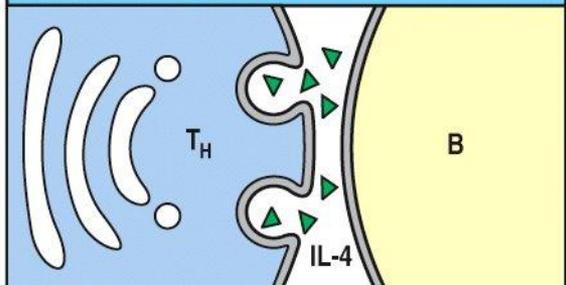
The helper T cell reorients its cytoskeleton and secretory apparatus toward the B cell



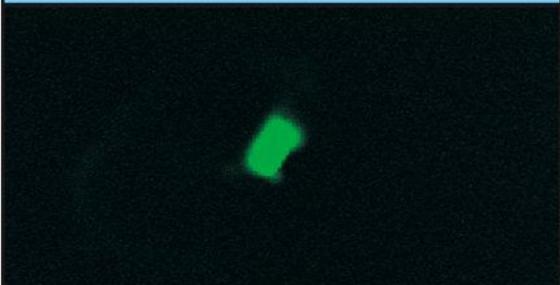
Stain for talin



IL-4 is released into and is confined to the space between the B cell and the T cell



Stain for IL-4



Армированный Т-хелпер, -Т_{ФН} или Th2 при взаимодействии с антигенспецифическим В-лимфоцитом через TCR/МНСII/пептид, LFA-1/ICAM-1 и CD40L/CD40 поляризуется и секретирует IL-4 и другие цитокины в точке контакта.

Figure 9-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Различные цитокины вызывают переключение различных изотипов тяжелых цепей

Role of cytokines in regulating Ig isotype expression

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активизация транскрипции в С-регионе генов тяжелых цепей предшествует переключению изотипов

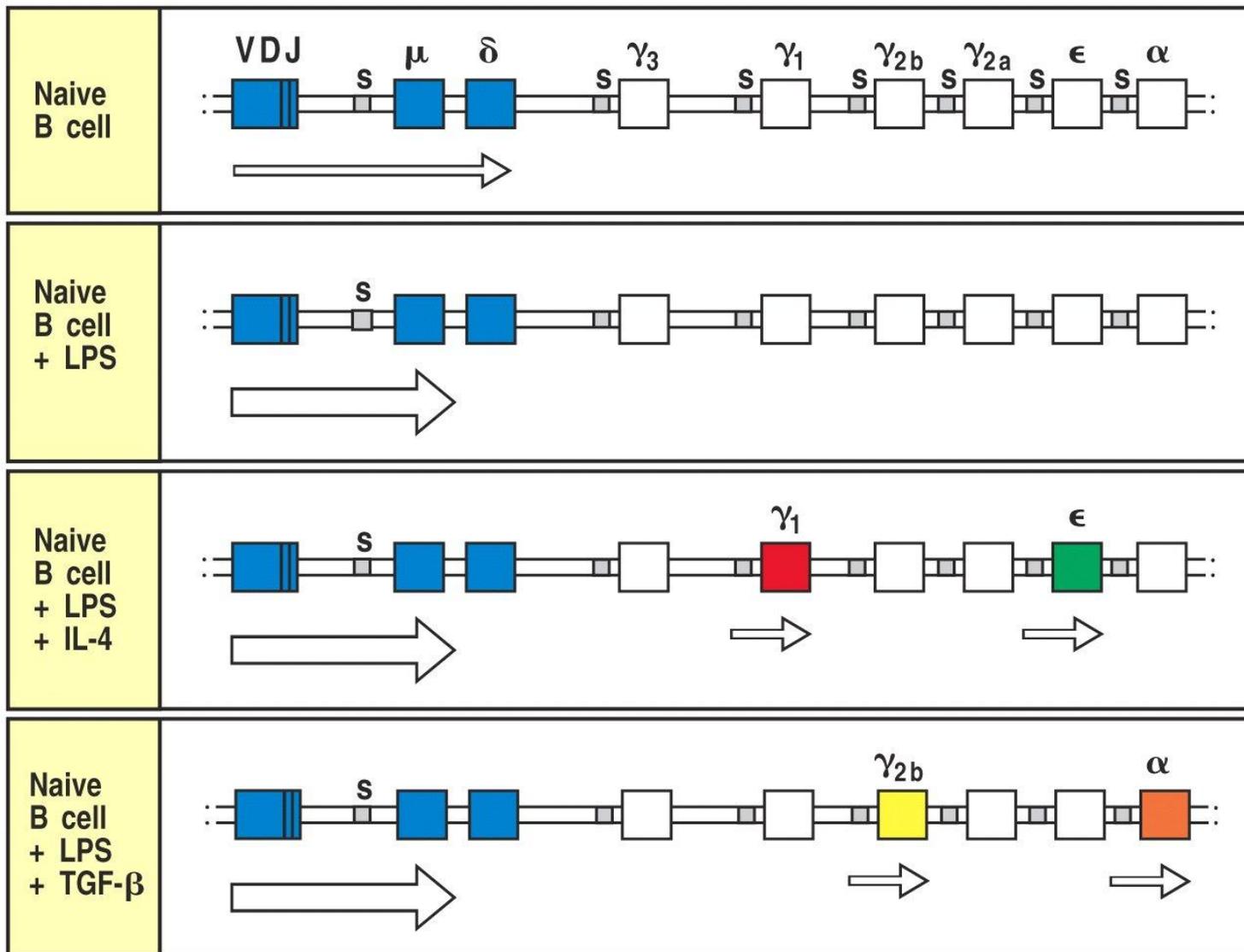


Figure 9-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

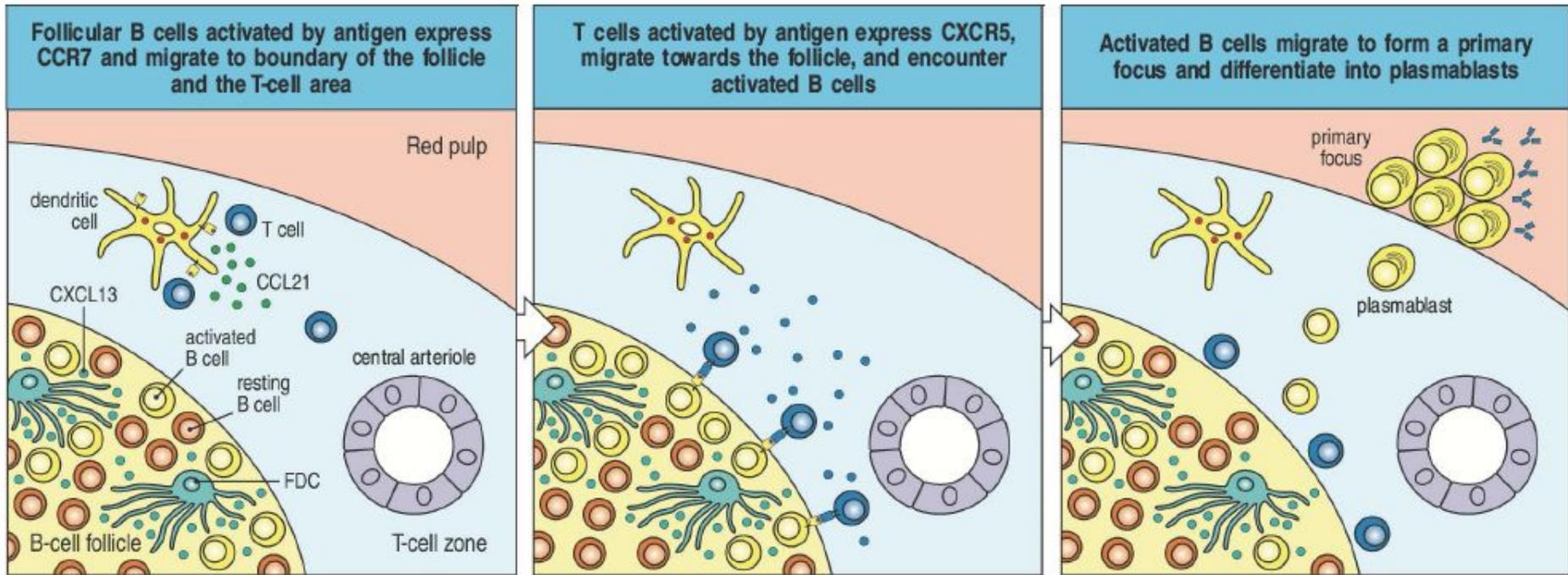


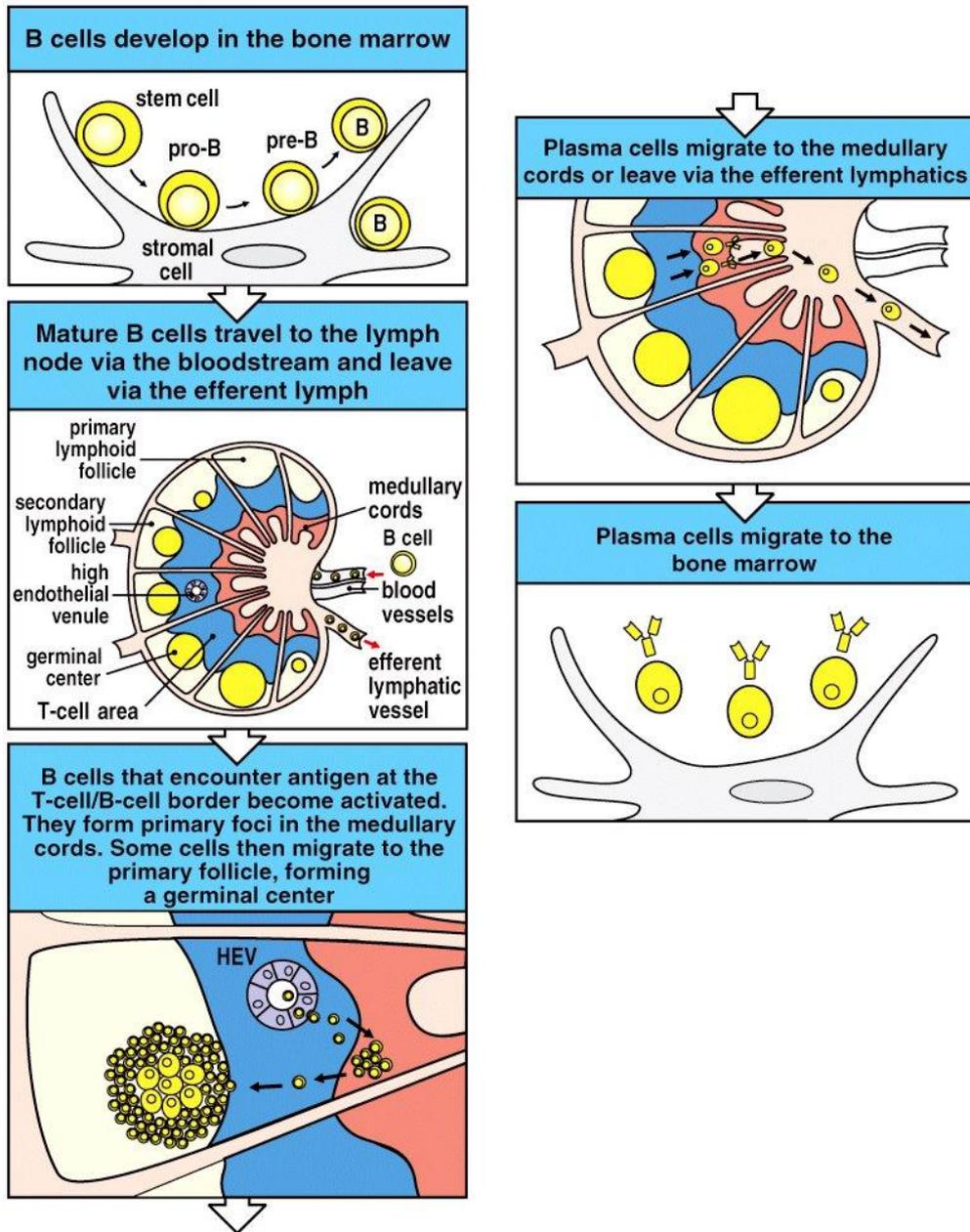
Fig. 10.7 Antigen-binding B cells meet T cells at the border between the T-cell area and a B-cell follicle in secondary lymphoid tissue. B-cell activation in the spleen is shown here. On entry into the spleen from the blood through the marginal sinus (not shown), naive CCR7-positive T cells and CXCR5-positive B cells home to distinct regions where the chemokines CCL21 and CXCL13, respectively, are being produced (first panel). If a B cell encounters its antigen, either on a follicular dendritic cell (FDC) or a macrophage, it migrates toward the border between the follicle and the T-cell area. There it may encounter a T cell that

has migrated to this border after being activated by its antigen on the surface of an antigen-presenting dendritic cell in the T-cell area (second panel). Through linked recognition, the T-cell-B-cell interaction produces an initial proliferation of B cells (third panel). In the spleen, the activated lymphocytes then migrate to the border of the T-cell zone and the red pulp, where they continue to proliferate and where some of the B cells differentiate into plasmablasts, forming a so-called primary focus. These plasmablasts then undergo terminal differentiation into antibody-secreting plasma cells.

Покоящиеся В-лимфоциты способны реагировать с Т-клетками, делиться, подвергаться соматическим гипермутациям и переключению изотипов тяжелых цепей. Плазматические клетки интенсивно секретируют антитела, но теряют способность реагировать с АГ и Т-клетками

Property						
Intrinsic				Inducible		
B-lineage cell	Surface Ig	Surface MHC class II	High-rate Ig secretion	Growth	Somatic hypermutation	Isotype switch
 Resting B cell	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes
 Plasmablast	High	Yes	Yes	Yes	Unknown	Yes
 Plasma cell	Low	No	Yes	No	No	No

Figure 9-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



В-лимфоциты развиваются в костном мозге. Зрелые В-клетки попадают в лимфатический узел через кровь, а покидают через эфферентные лимфатические сосуды. В-клетки, которые встретили АГ на границе между Т- и В-клеточными зонами, активируются и формируют первичные фокусы в медуллярных тяжах. Затем мигрируют в первичные фолликулы, формируя герминальный центр. Плазматические клетки мигрируют в медуллярные тяжи или покидают узел с лимфой. Дифференцированные плазматические клетки мигрируют в костный мозг.

Figure 9-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

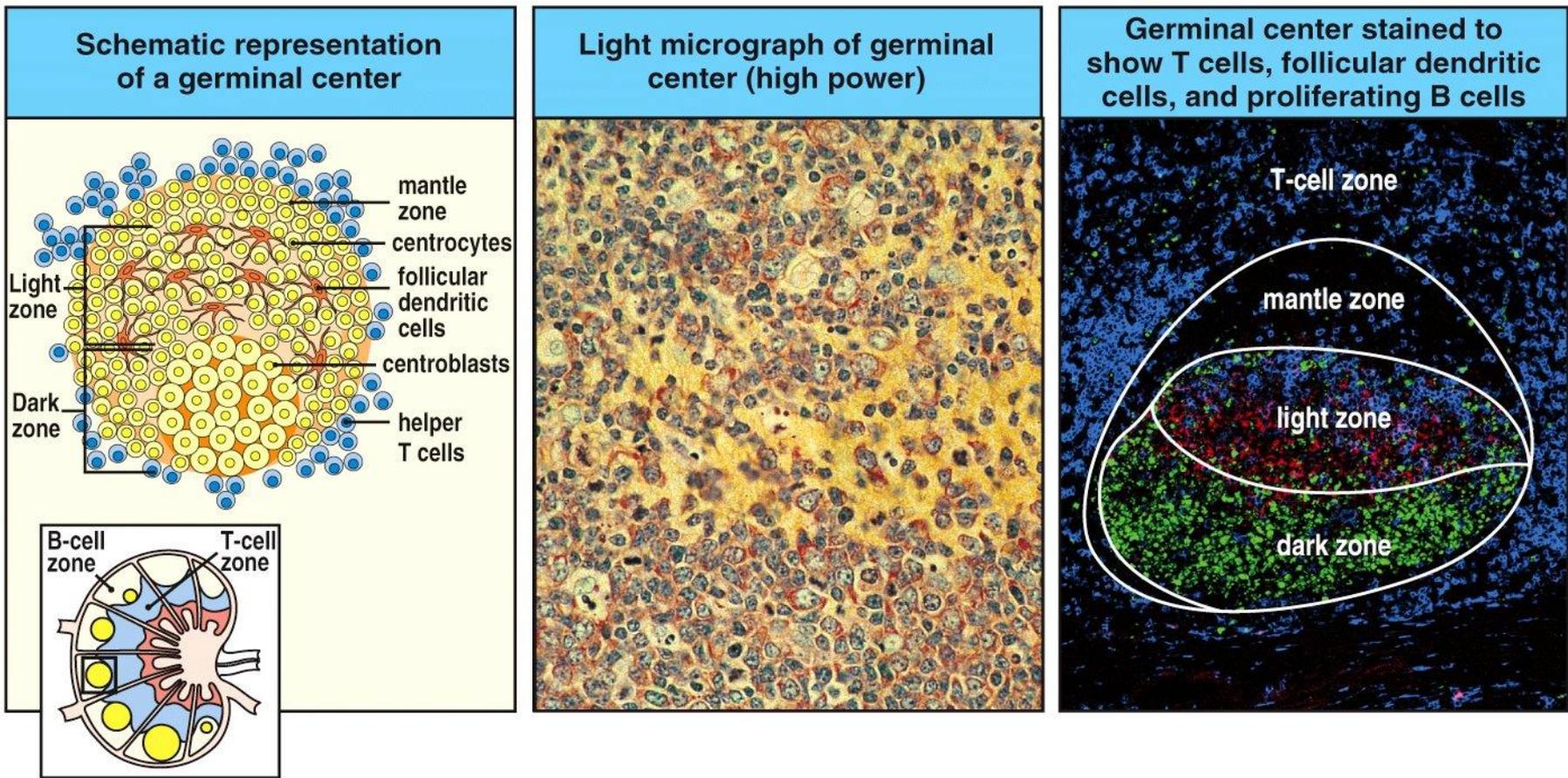


Figure 9-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Герминальный центр формирует специфическое микроокружение, в котором происходят пролиферация В-клеток, соматические гипермутации и селекция по способности связывать АГ. Пролиферирующие В-клетки присутствуют в т.н. темной зоне (зеленые). Сеть фолликулярных дендритных клеток занимает светлую зону (красные). Клетки CD4 (синие) находятся в Т-клеточной зоне. Их также много в светлой зоне. Малые рециркулирующие В-лимфоциты находятся в зоне мантии на границе В-клеточного фолликула.

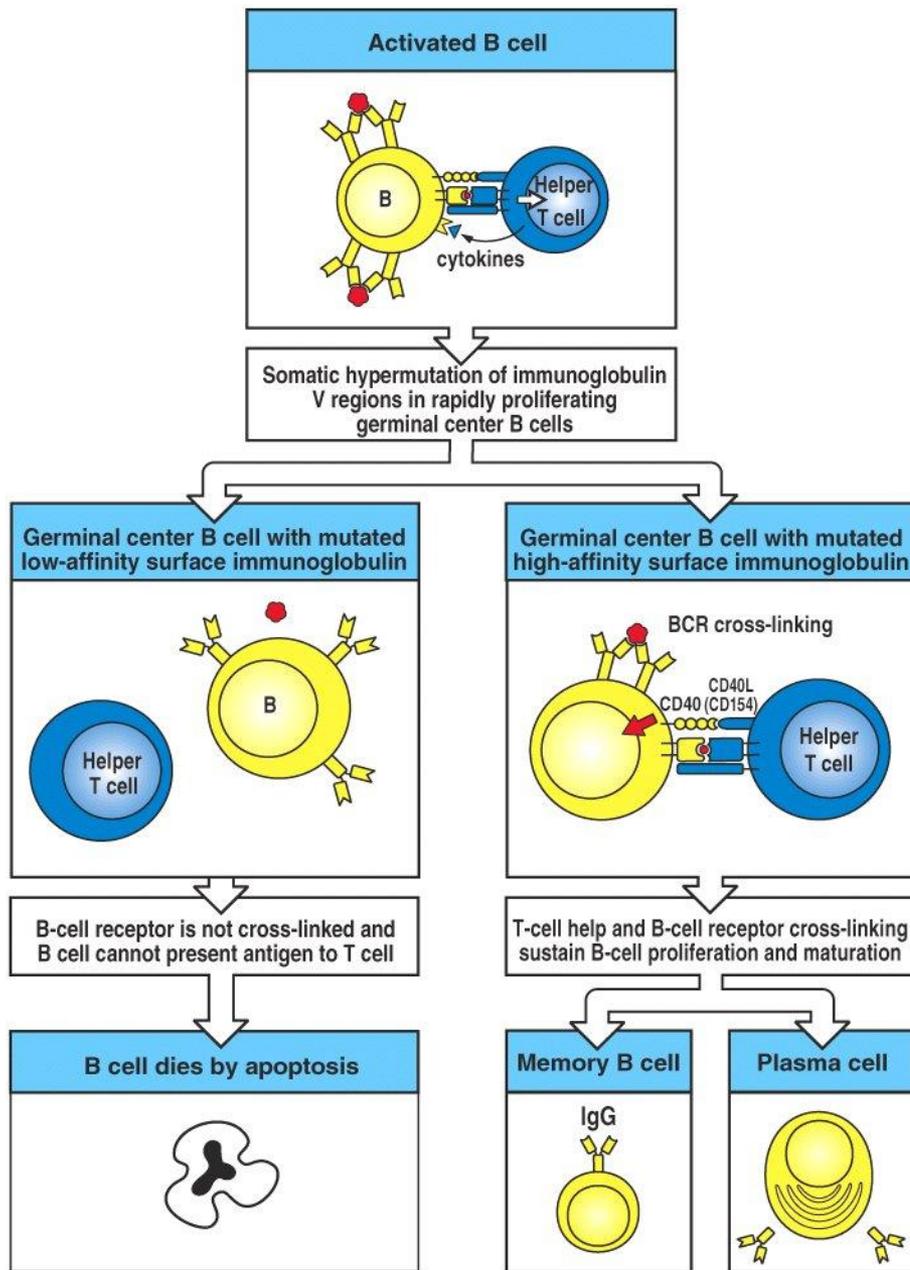


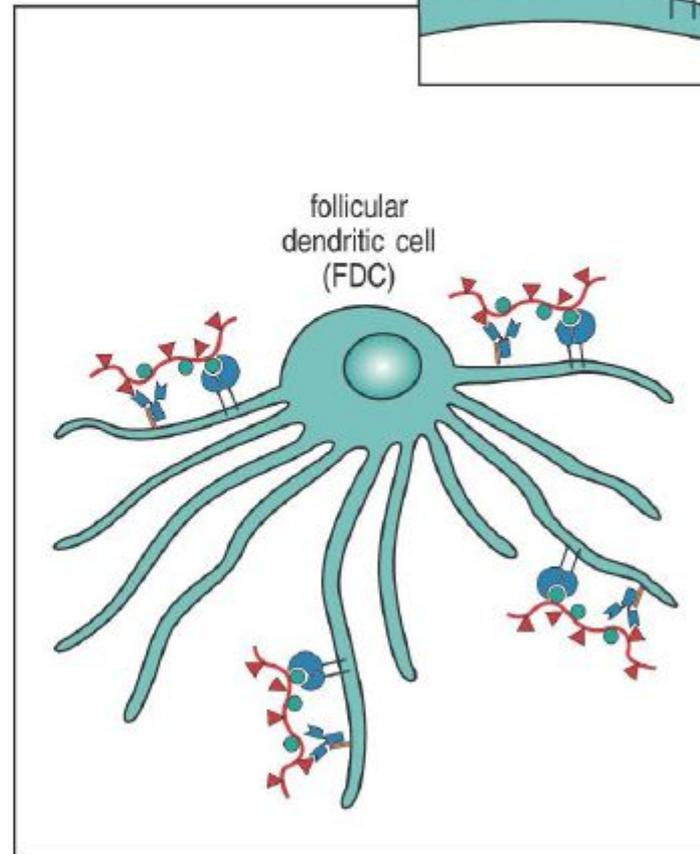
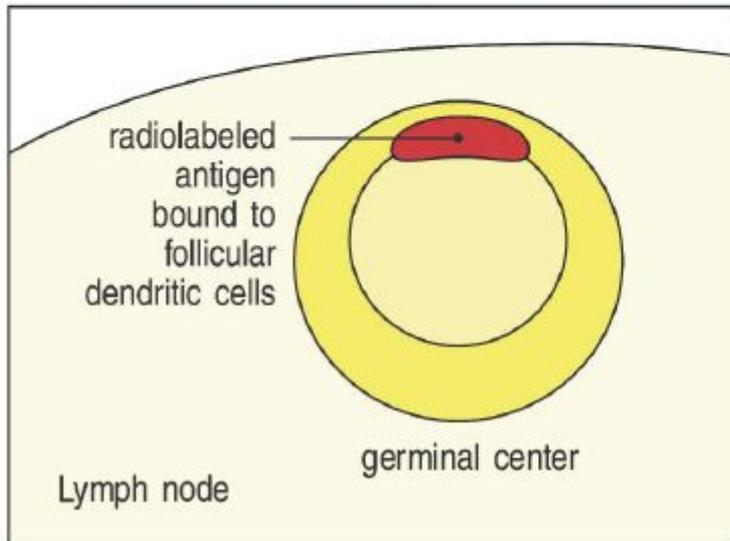
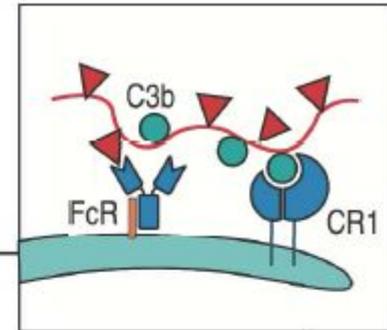
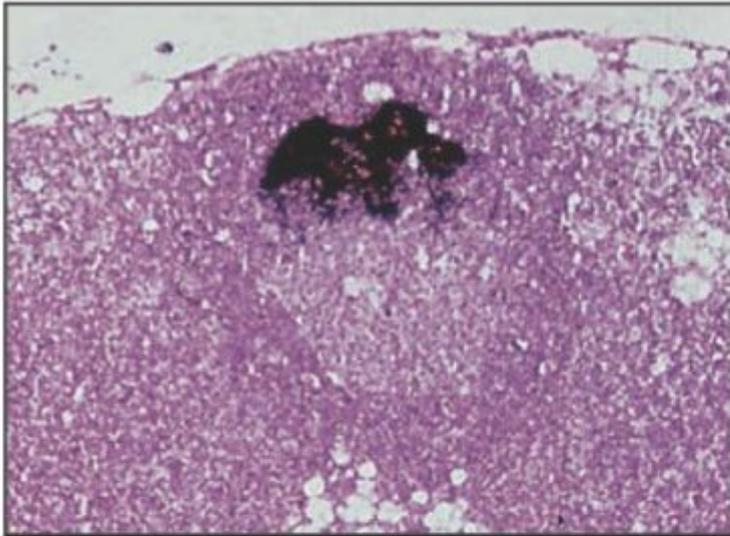
Figure 9-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Функционирование и стабильность герминального центра зависит от костимуляции В-лимфоцитов с T_{FH} через ICOSL/ICOS и контактное взаимодействие через рецепторы SLAM, ответственные за гомотипическую адгезию лимфоцитов.

В герминальном центре активированные В-клетки подвергаются мутациям и селекции высокоаффинных мутантов, что приводит к плазматическим клеткам, продуцирующим высокоаффинные АТ, и к высокоаффинным В-клеткам памяти.

Rax5, Bcl6 -
IRF4, BLIMP1 +

Комплексы АГ/АТ связываются с поверхностью фолликулярных дендритных клеток через FcR и рецепторы комплемента CR1 и CR2. В такой форме АГ может длительно сохраняться в лимфатическом узле



Тимуснезависимые антигены типа 1 (TI-1) обладают способностью прямо индуцировать деление В-клеток. Образцом может служить LPS, который связывается с LPS-связывающим протеином и CD14 и затем TLR-4. В низких концентрациях TI-1 вызывают специфические В-клеточные ответы, а в высоких - поликлональную активацию В-клеток. NK- и NKT-клетки могут регулировать ответы такого типа

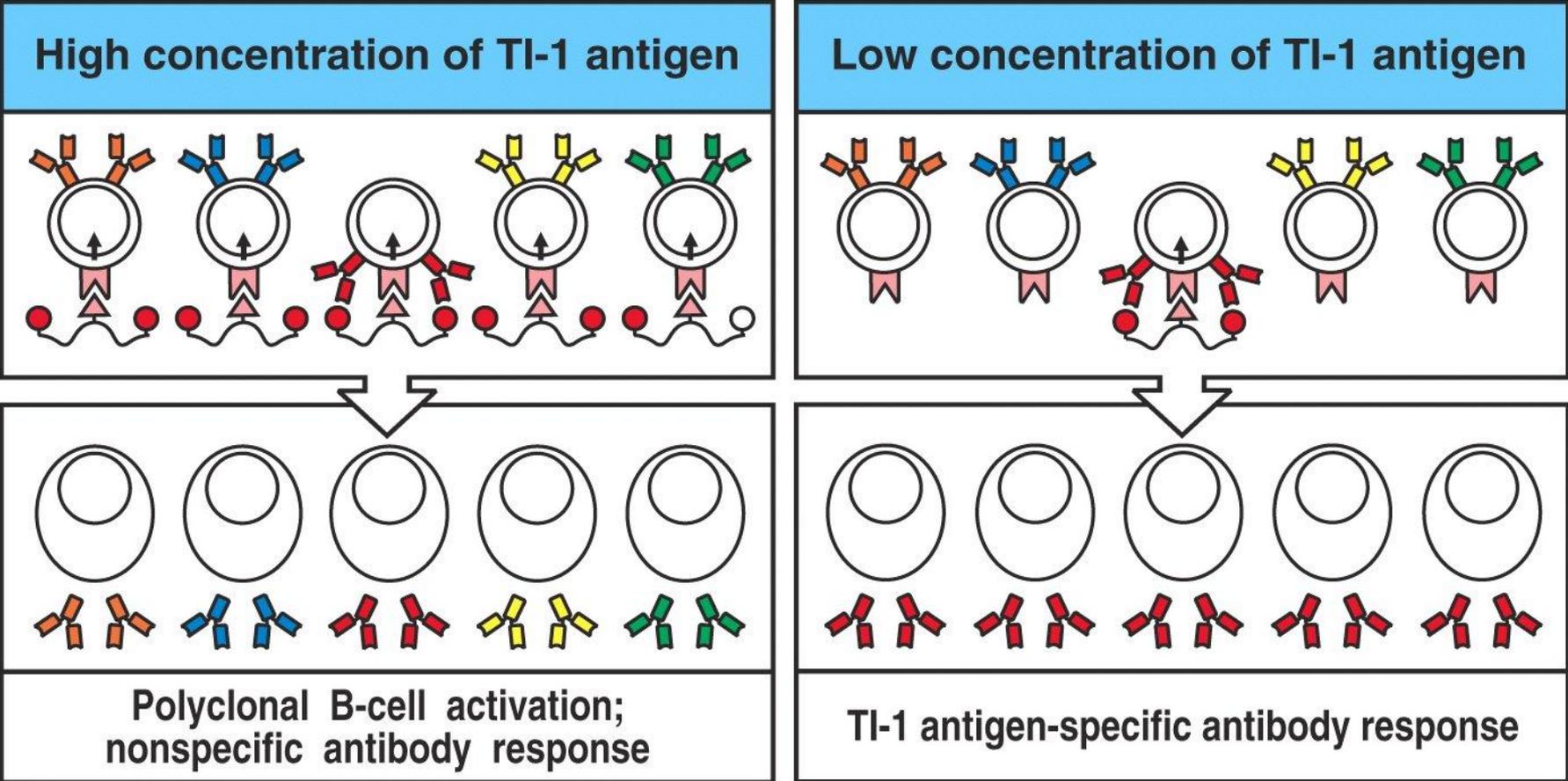
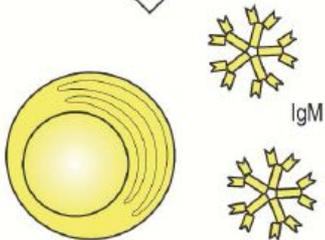
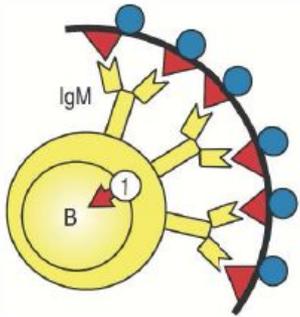
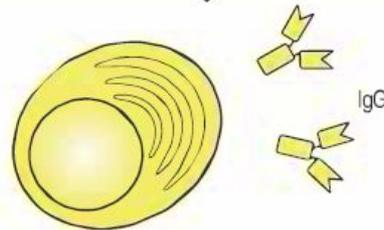
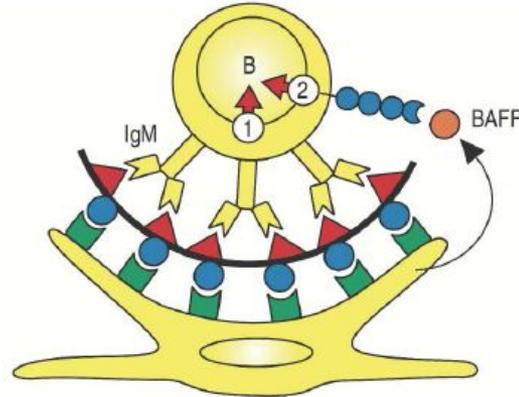


Figure 9-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

TI-2 antigens alone can signal B cells to produce IgM antibody



Activated dendritic cells release a cytokine, BAFF, that augments production of antibody against TI-2 antigens and induces class switching



Тимуснезависимые антигены типа 2 (TI-2) не обладают внутренне присущей способностью активировать В-клетки, но содержат повторяющиеся эпитопы. Ответ значительно усиливается цитокинами. Цитокин активированных дендритных клеток BAFF может усиливать продукцию антител и переключение изотипов тяжелых цепей.

Свойства различных типов антигенов, которые вызывают гуморальные антительные ответы

	TD antigen	TI-1 antigen	TI-2 antigen
Antibody response in infants	Yes	Yes	No
Antibody production in congenitally athymic individual	No	Yes	Yes
Antibody response in absence of all T cells	No	Yes	No
Primes T cells	Yes	No	No
Polyclonal B-cell activation	No	Yes	No
Requires repeating epitopes	No	No	Yes
Examples of antigen	Diphtheria toxin Viral hemagglutinin Purified protein derivative (PPD) of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacterial lipopolysaccharide <i>Brucella abortus</i>	Pneumococcal polysaccharide <i>Salmonella</i> polymerized flagellin Dextran Hapten-conjugated Ficoll (polysucrose)

Figure 9-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3 × 10 ⁻⁵

Figure 9-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Димеры IgA могут транспортироваться через эпителий путем трансцитоза

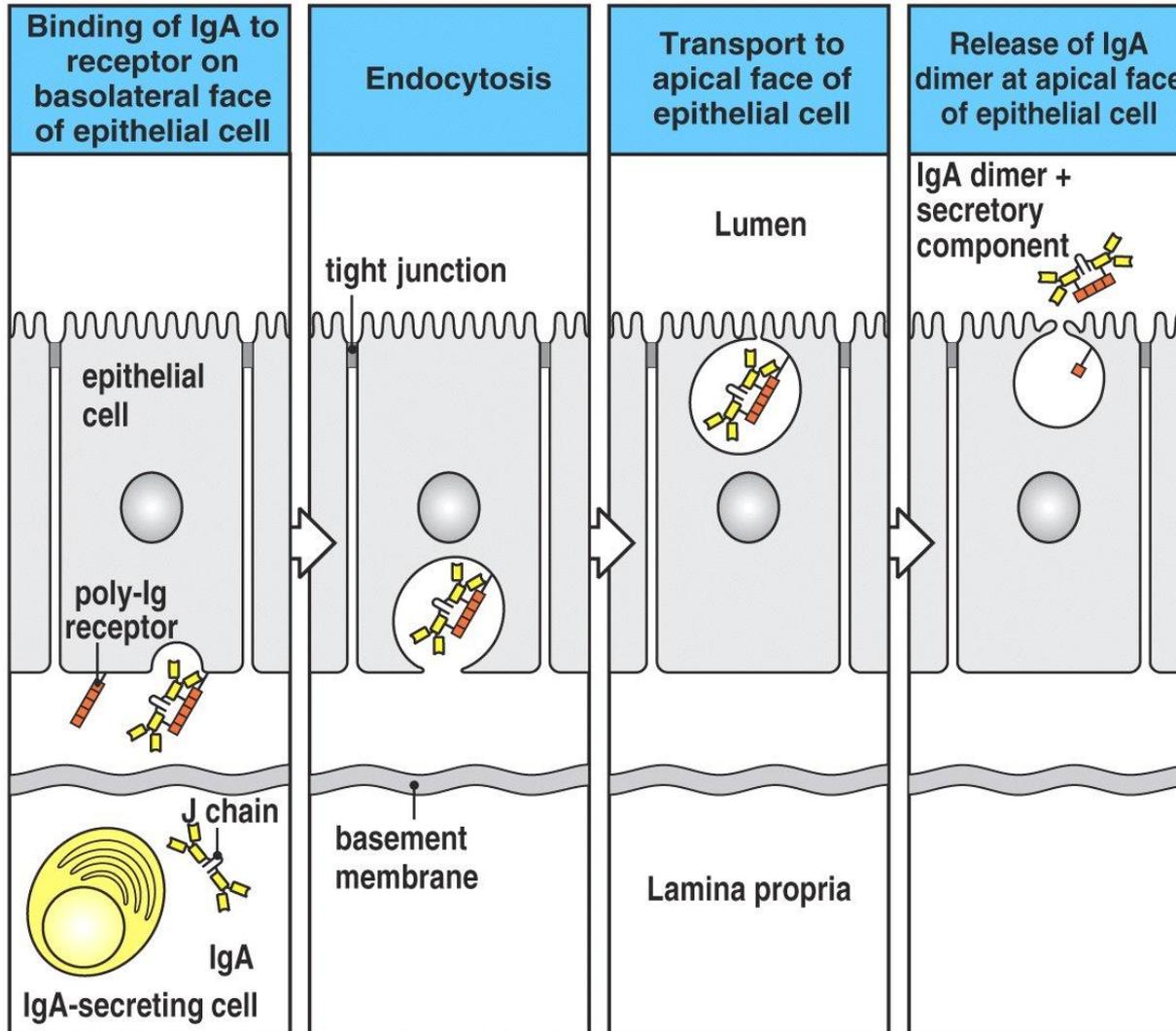


Figure 9-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Неонатальный Fc-рецептор (FcRn – продукт гена FCGRT)
Молекула сходна с молекулами MHC класса I, но неспособна к связыванию пептидов

FcRn способен к связыванию с Fc-фрагментом IgG и переносу его

- 1) через плаценту в ходе внутриутробного развития человека
- 2) через эпителий тонкого кишечника у новорожденных из материнского молока
- 3) через мембрану эндосом для предотвращения деградации и реутилизации IgG, поглощенного в ходе интернализации или эндоцитоза

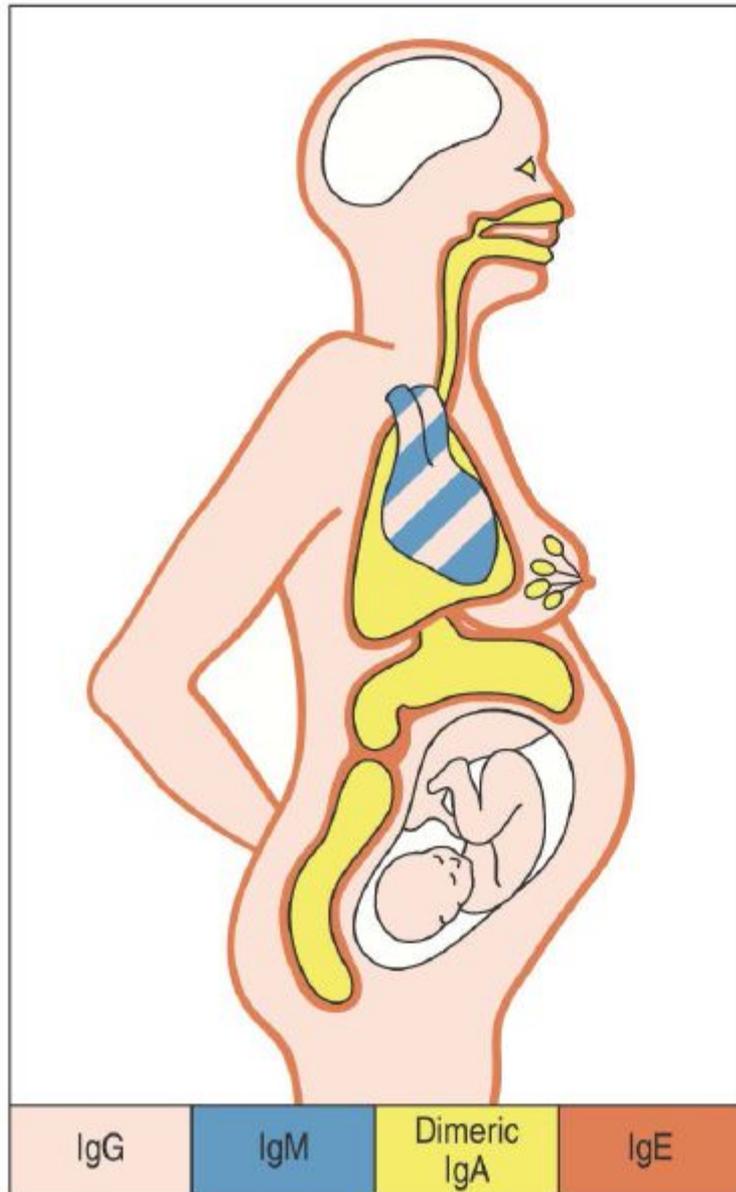


Fig. 10.24 Immunoglobulin classes are selectively distributed in the body. IgG and IgM predominate in blood (shown here for simplicity by IgM and IgG in the heart), whereas IgG and monomeric IgA are the major antibodies in extracellular fluid within the body. Dimeric IgA predominates in secretions across epithelia, including breast milk. The fetus receives IgG from the mother by transplacental transport. IgE is found mainly associated with mast cells just beneath epithelial surfaces (especially of the respiratory tract, gastrointestinal tract, and skin). The brain is normally devoid of immunoglobulin.

Блокада связывания токсинов и вирусов с клетками

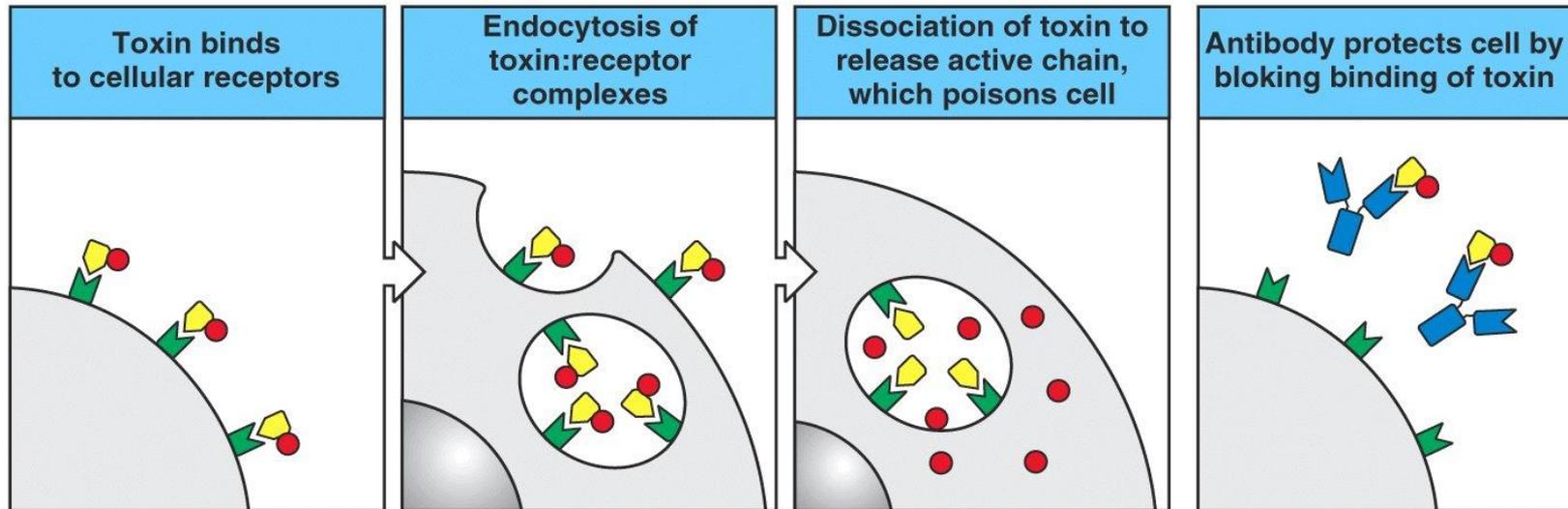


Figure 9-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

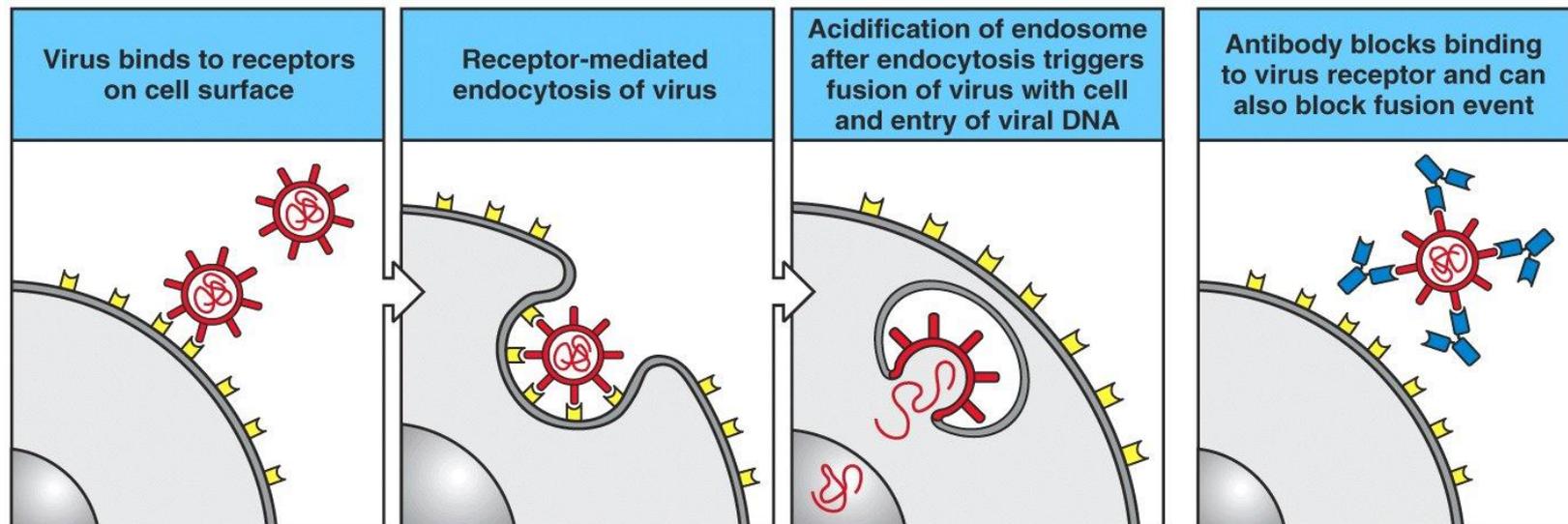


Figure 9-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Блокада интернализации и колонизации клеток бактериями

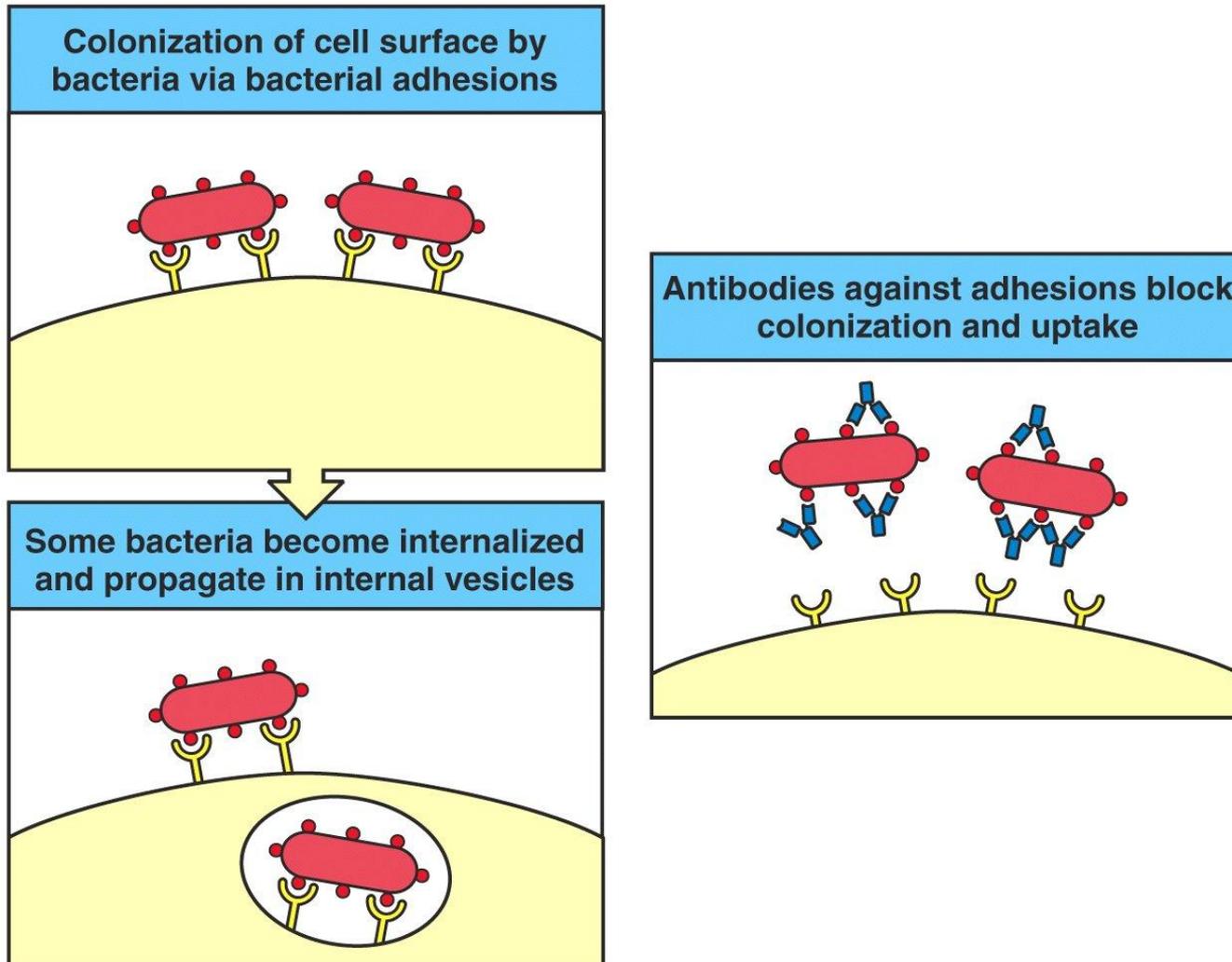


Figure 9-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активация литической функции комплемента

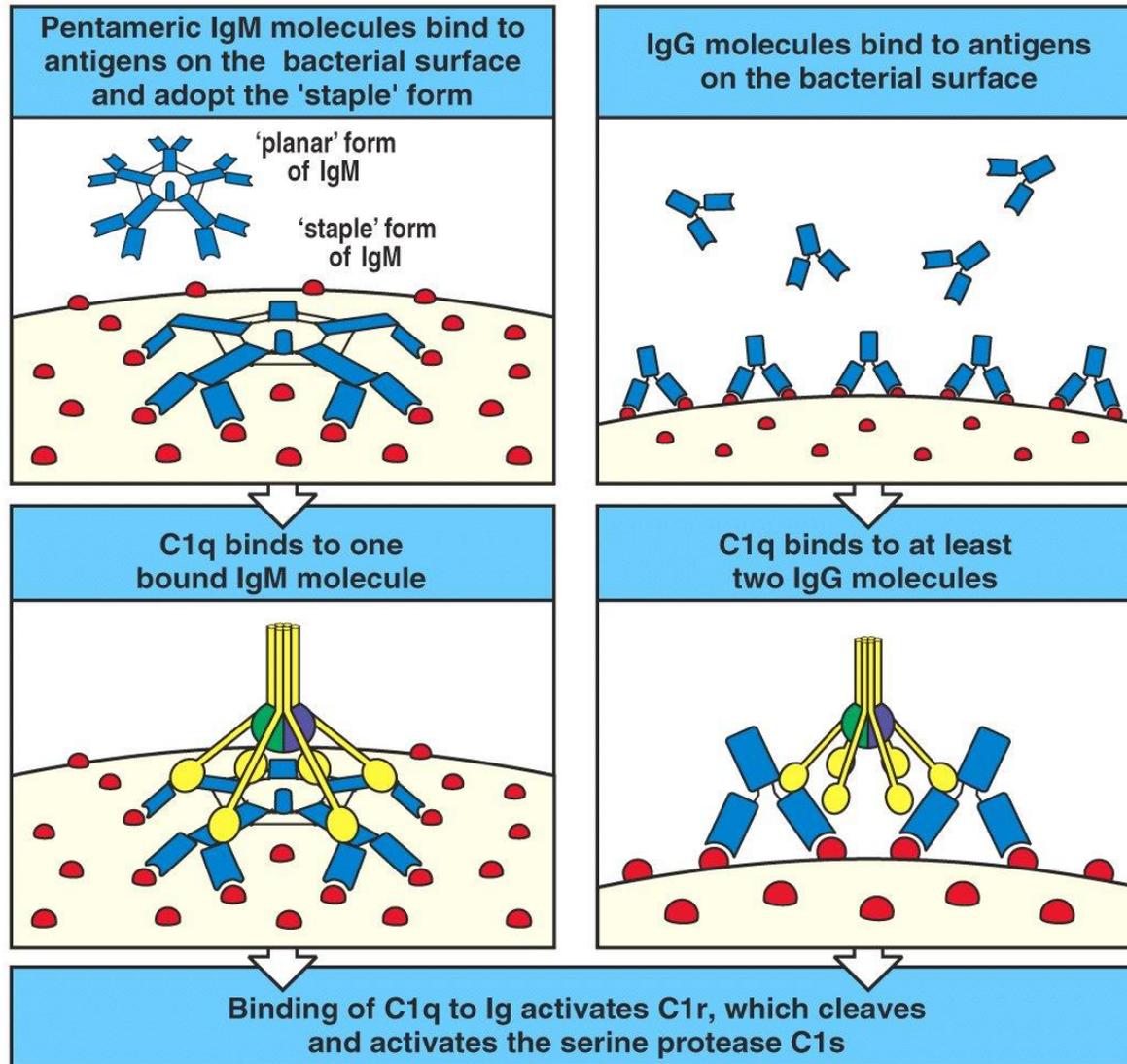


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Три пути активации комплемента

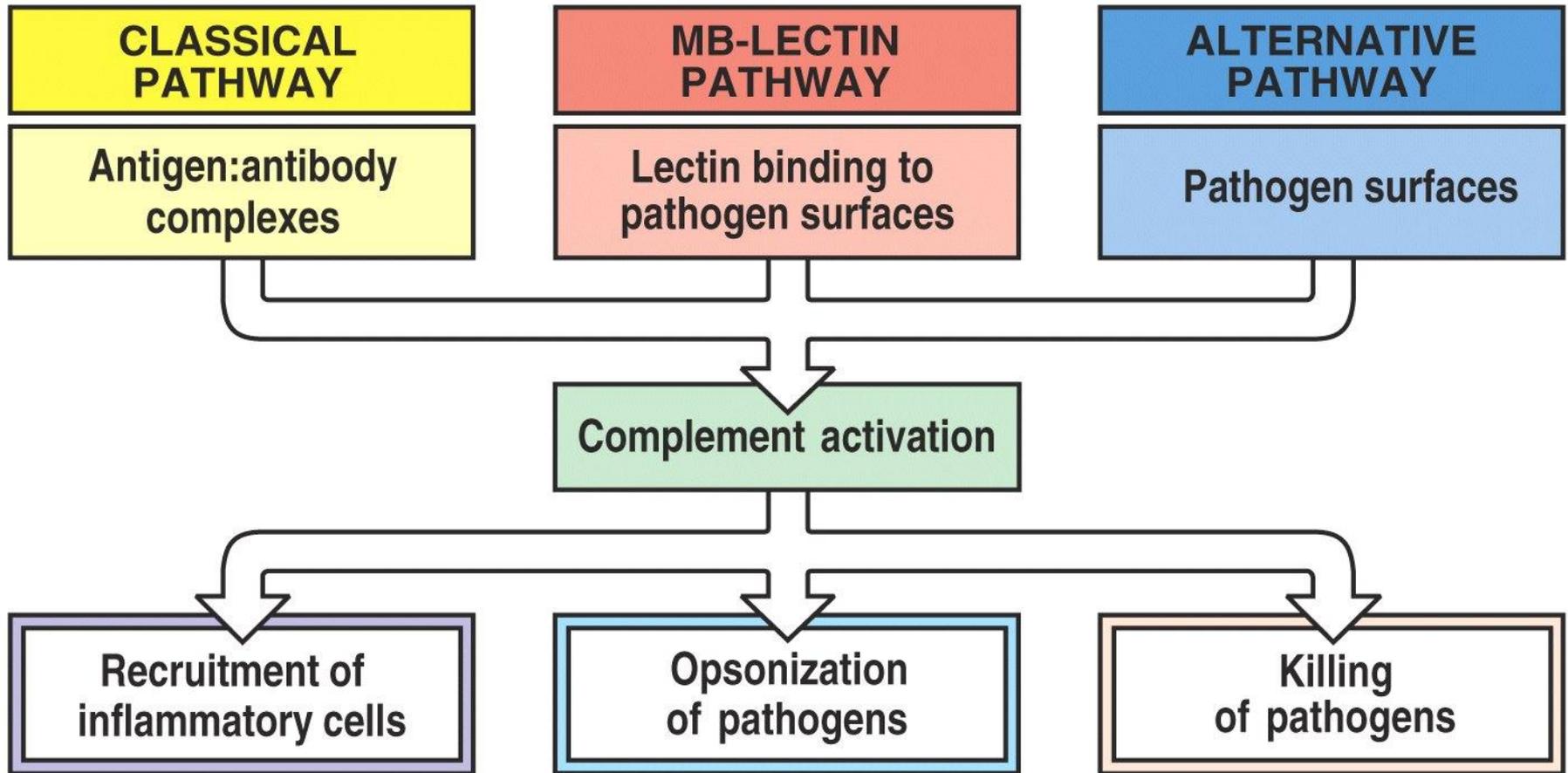


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Функциональные свойства участников каскада активации комплемента

Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to mannose on bacteria	MBL
Activating enzymes	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a

Functional protein classes in the complement system	
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Complement-regulatory proteins	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Figure 2-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Участники классического пути активации комплемента

Proteins of the classical pathway of complement activation		
Native component	Active form	Function of the active form
C1 (C1q: C1r ₂ :C1s ₂)	C1q	Binds directly to pathogen surfaces or indirectly to antibody bound to pathogens, thus allowing autoactivation of C1r
	C1r	Cleaves C1s to active protease
	C1s	Cleaves C4 and C2
C4	C4b	Covalently binds to pathogen and opsonizes it. Binds C2 for cleavage by C1s
	C4a	Peptide mediator of inflammation(weak activity)
C2	C2b	Active enzyme of classical pathway C3/C5 convertase: cleaves C3 and C5
	C2a	Precursor of vasoactive C2 kinin
C3	C3b	Many molecules of C3b bind to pathogen surface and act as opsonins. Initiates amplification via the alternative pathway. Binds C5 for cleavage by C2b
	C3a	Peptide mediator of inflammation(intermediate activity)

Figure 2-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Участники альтернативного пути активации комплемента

Proteins of the alternative pathway of complement activation		
Native component	Active fragments	Function
C3	C3b	Binds to pathogen surface, binds B for cleavage by D, C3bBb is C3 convertase and C3b ₂ Bb is C5 convertase
Factor B (B)	Ba	Small fragment of B, unknown function
	Bb	Bb is active enzyme of the C3 convertase C3bBb and C5 convertase C3b ₂ Bb
Factor D (D)	D	Plasma serine protease, cleaves B when it is bound to C3b to Ba and Bb
Properdin (P)	P	Plasma protein with affinity for the C3bBb convertase on bacterial cells

Figure 2-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Рецепторы к белкам комплемента на поверхности клеток ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein- Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein-Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes

Figure 2-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активация опсонизирующей функции комплемента

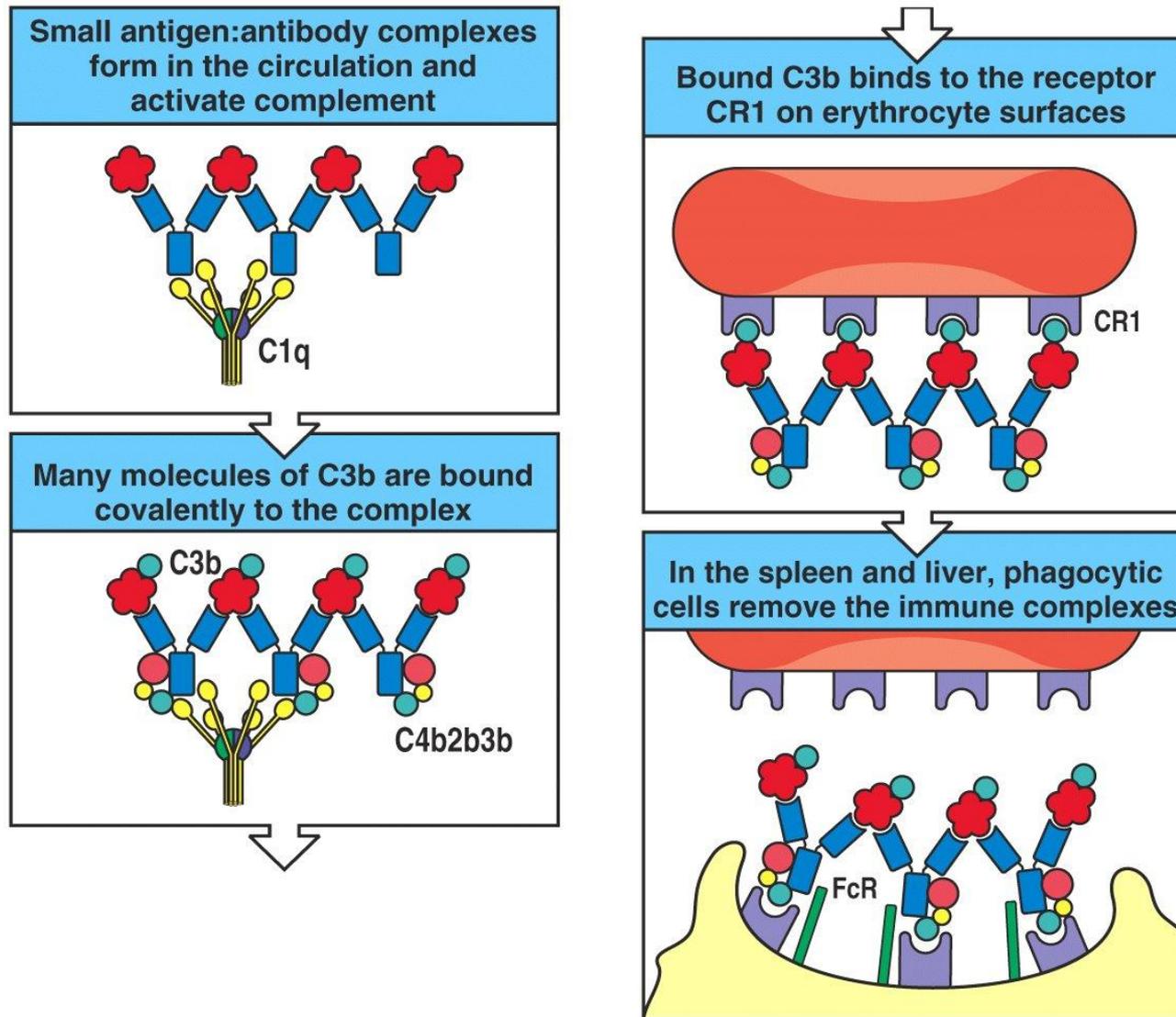


Figure 9-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Fc-рецепторы различаются по связыванию с иммуноглобулинами и по выполняемым функциям

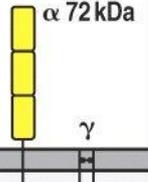
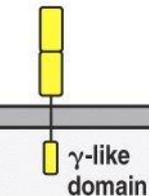
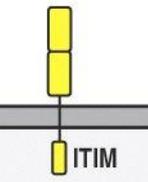
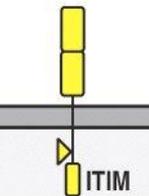
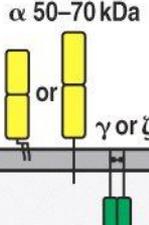
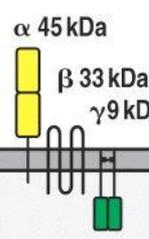
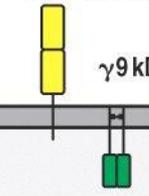
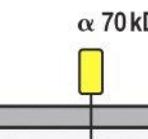
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)	Fcα/μR
Structure								
Binding	IgG1 10^8 M^{-1}	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	IgE 10^{10} M^{-1}	IgA1, IgA2 10^7 M^{-1}	IgA, IgM $3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$
Order of affinity	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3		IgA1=IgA2	1) IgM 2) IgA
Cell type	Macrophages Neutrophils [†] Eosinophils [†] Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils [†] Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils [†]	Macrophages B cells
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing	Uptake

Figure 9-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Опсонизирующая функция антител

Эозинофилы, атакующие личинку шистосомы в присутствии сыворотки инфицированного пациента

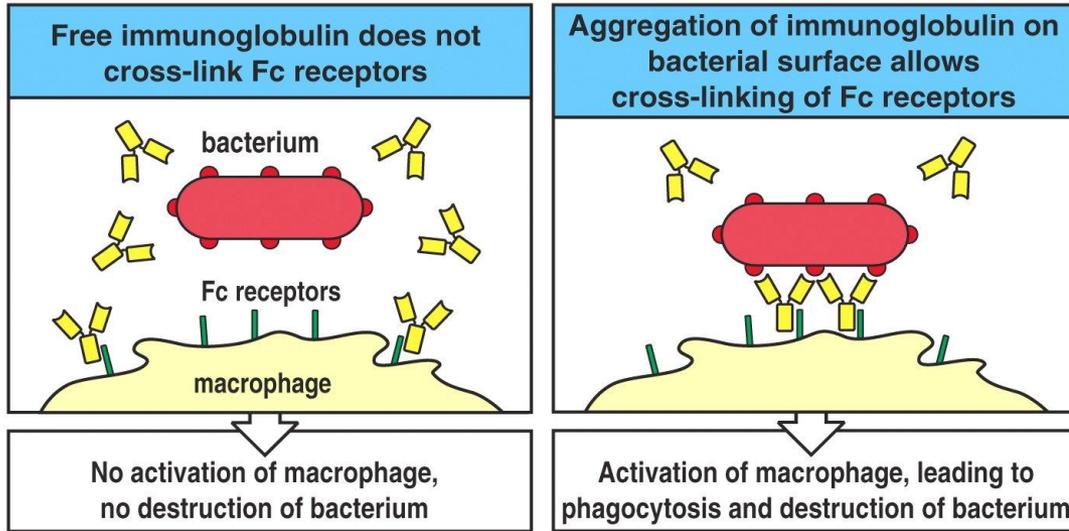


Figure 9-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

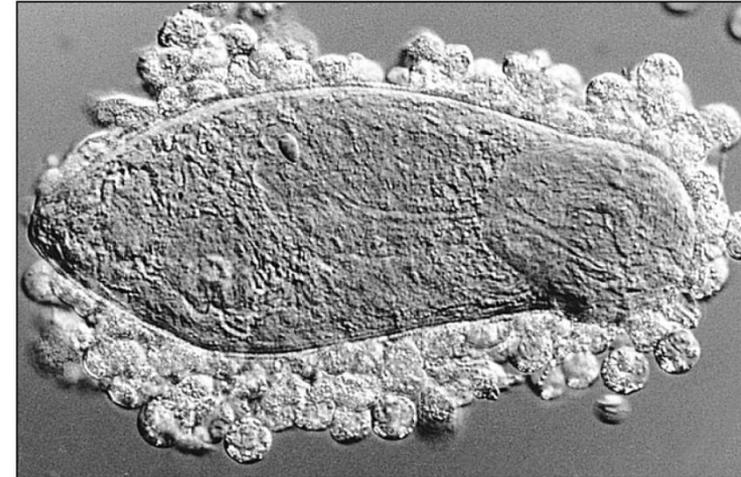


Figure 9-33 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

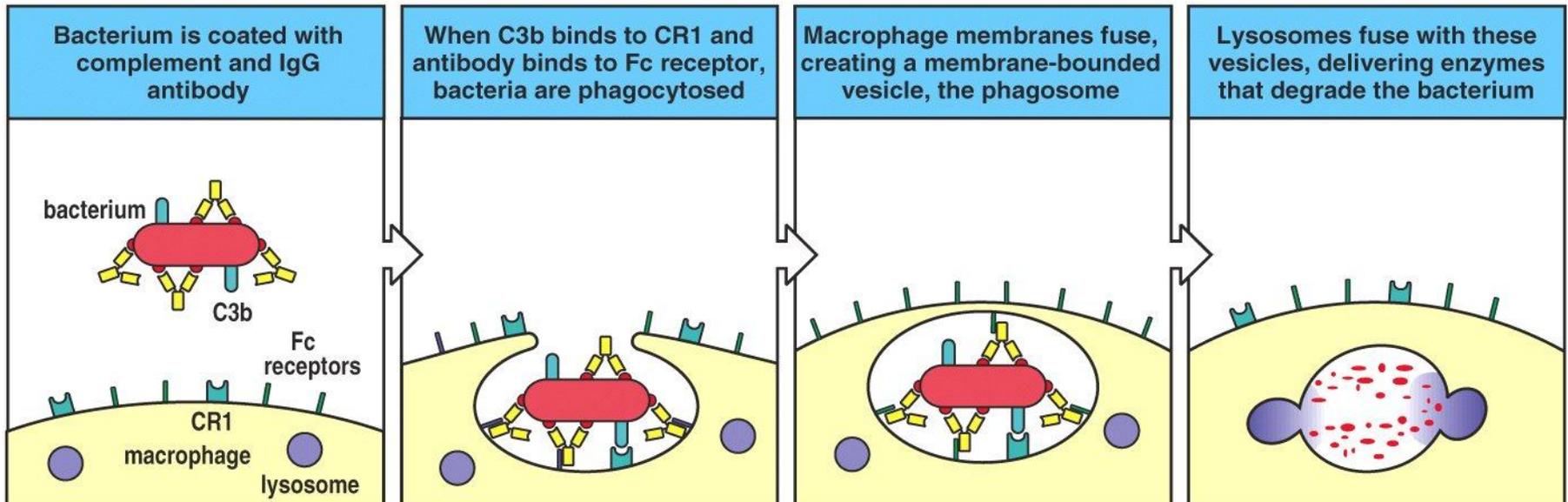


Figure 9-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности: клетка-мишень, покрытая антителами, становится объектом взаимодействия с естественным киллером через $Fc\gamma RIII$, передающим сигнал NK клетке убить мишень

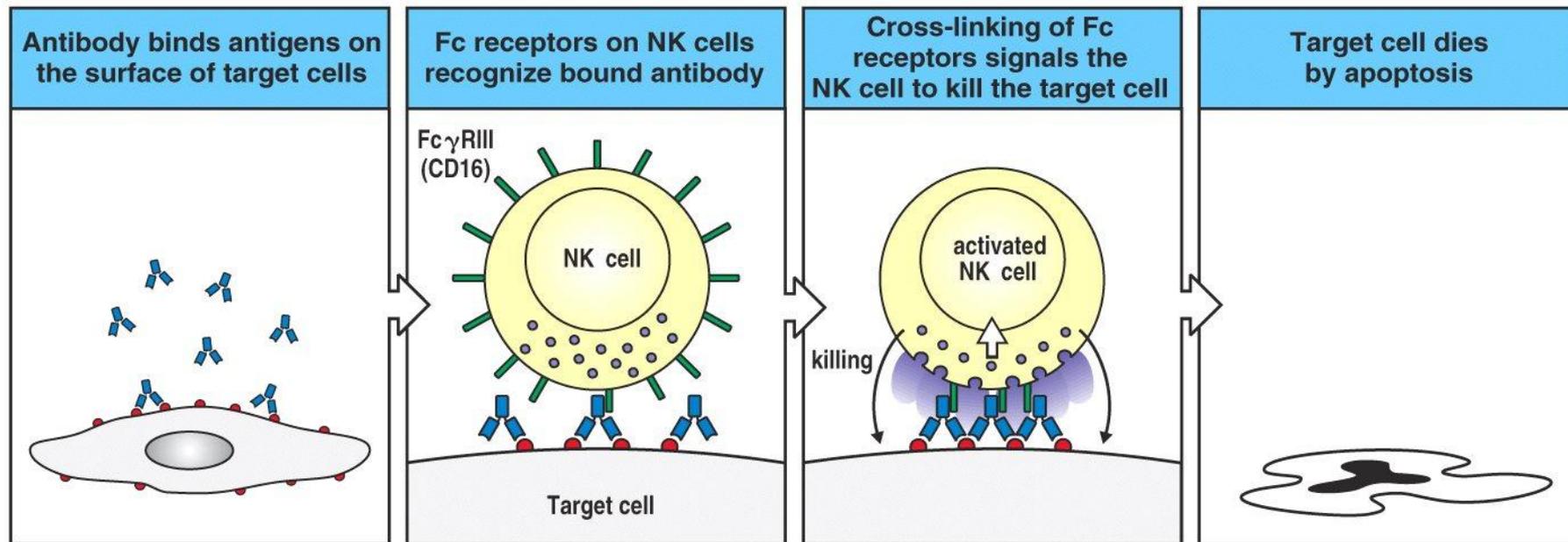


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Перекрестное связывание антител IgE на поверхности тучной клетки ведет к быстрому освобождению воспалительных медиаторов

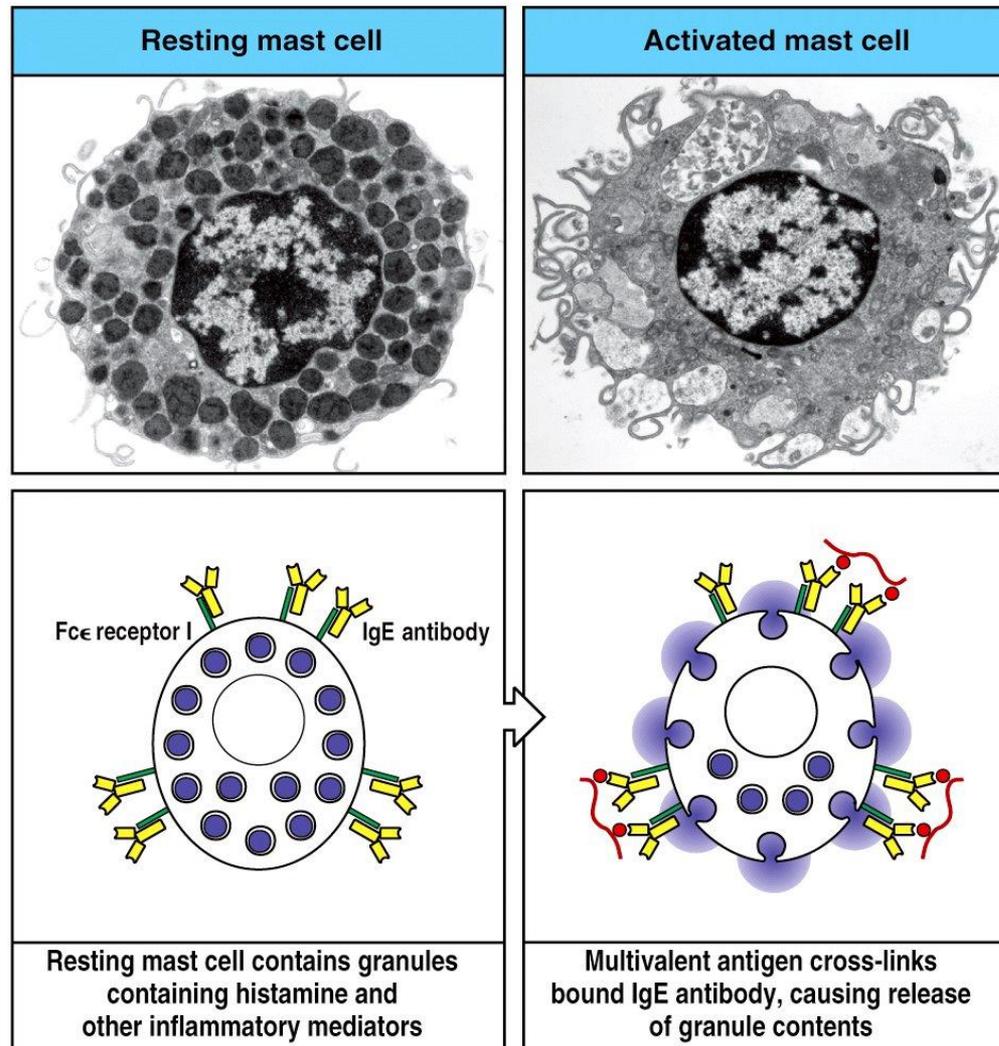


Figure 9-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Сравнение титров IgE методом пассивной кожной анафилаксии

