

В-лимфоцит

В-клетки, от bursa fabricii птиц, где впервые были обнаружены) — функциональный тип лимфоцитов, играющих важную роль в обеспечении гуморального иммунитета



Рецепторы зрелого В-лимфоцита


- В-клеточный рецептор (BCR)
- Маркерные рецепторы:
 - CD19, CD20, CD21, CD22
- Иммуноглобулины формируют антиген-распознающий рецептивный комплекс, ответственный за узнавание антигена



Функции В-лимфоцитов

- В-лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунный ответ, вырабатывая антитела
(Humor – жидкость)
- В-лимфоциты выполняют функцию антиген-представляющих клеток

Гуморальный иммунитет



The diagram features a dark blue background with a large yellow circle on the left and a large red circle at the bottom left. A cluster of small blue dots is positioned above the yellow circle. A light blue arrow curves from the top right towards the central text box. The central text box is dark teal with white text. To its right is a white-bordered box containing a bulleted list. Below the teal box is a purple rounded rectangle with white text.

Обеспечивает
защиту от
внеклеточно
расположенных
патогенов:

- Бактерии и их токсины
- Вирусы — в период нахождения вне клетки

Дистантный ответ
(антитела действуют
на расстоянии от
клетки-продуцента)

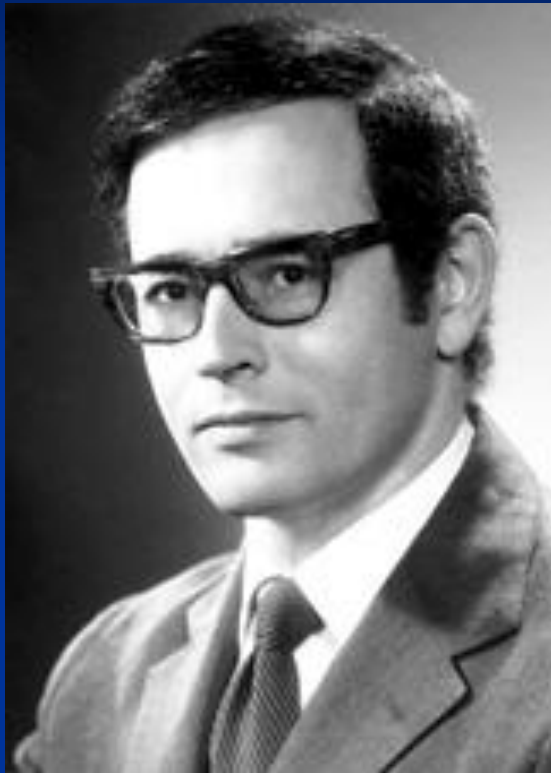
Антитела (иммуноглобулины, Ig)

Особый класс
гликопротеинов,
присутствующих на
поверхности В-клеток в
виде мембраносвязанных
рецепторов и в сыворотке
крови и тканевой
жидкости в виде
растворимых молекул

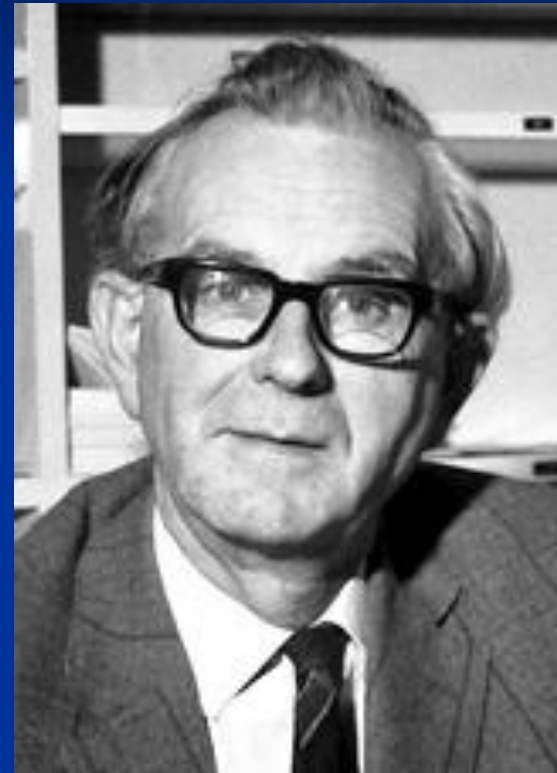




1972 – Нобелевская премия
за РАСШИФРОВКУ СТРУКТУРЫ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



Дж. М. Эдельман
1929



Р.Р. Портер
1917-1985

Строение антител

Антитела (Ат) —
эффекторные
молекулы
гуморального
иммунитета. Синтез
антител запускают
Аг, поступающие в
организм извне или
образующиеся
эндогенно. Как
правило, АТ
специфически
взаимодействует с
комплементарным
Аг.

Тяжёлые и лёгкие цепи Ig состоят из
аминокислотных остатков и
соединены дисульфидными (-S-S-)
связями

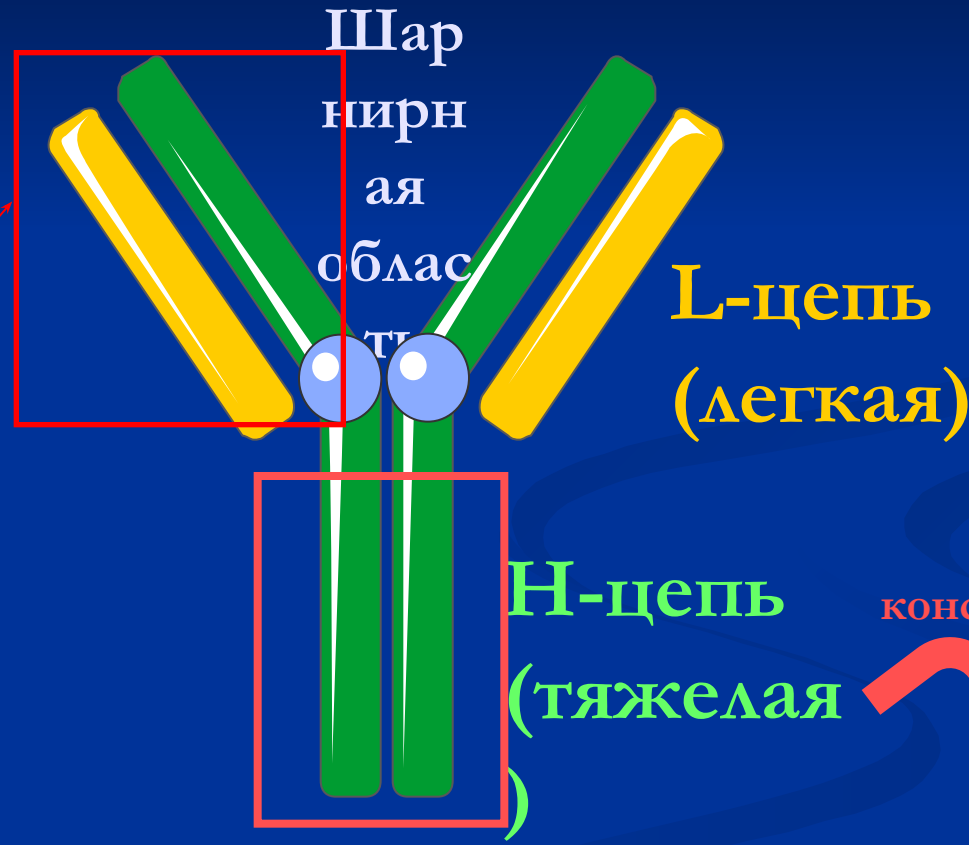


Строение антител

В цепях различают

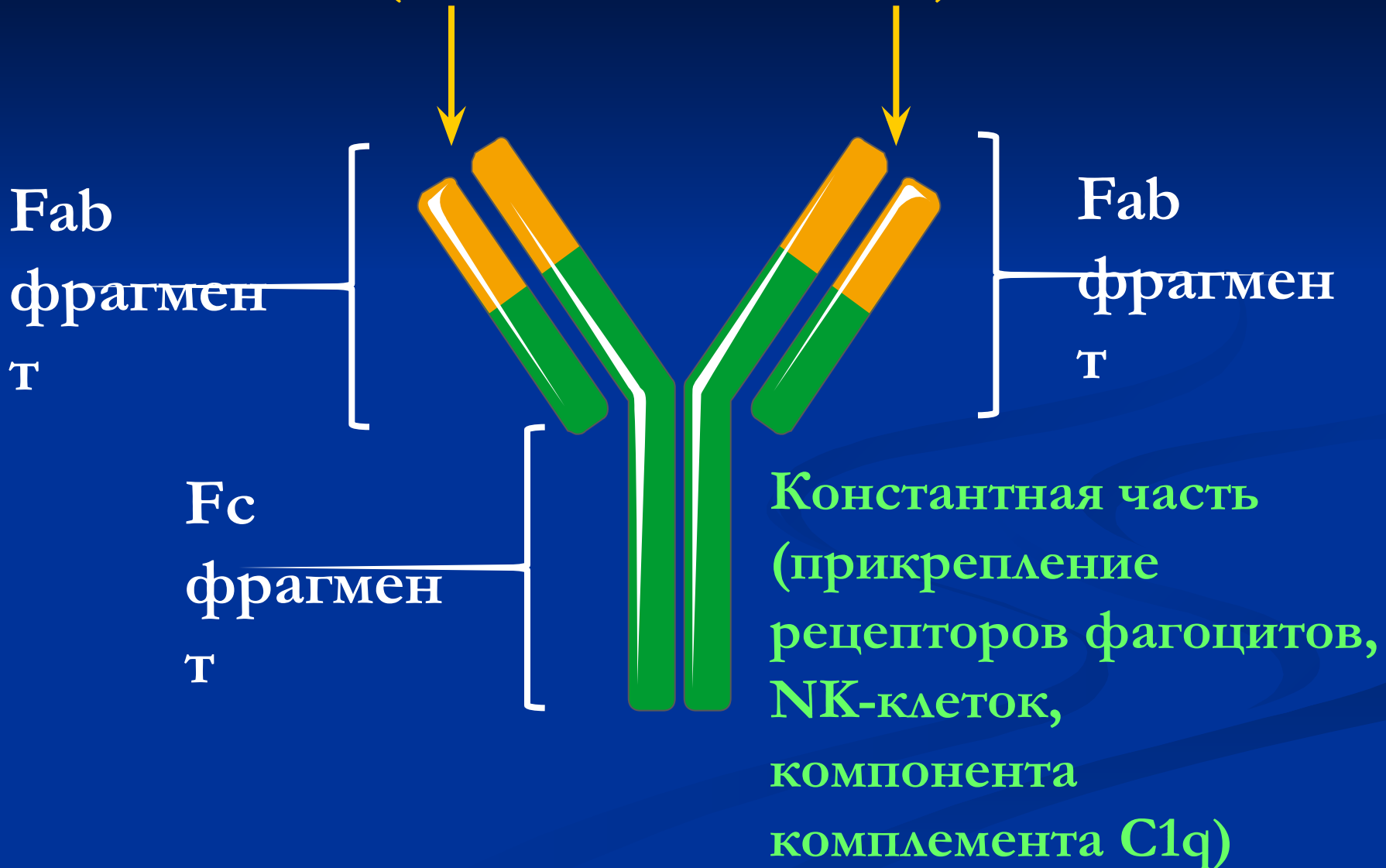
вариабельную область, или V-область [от англ. various, разный]

Fab-фрагмент [от англ. fragment fragment, + antigen binding, связывающий Ag]

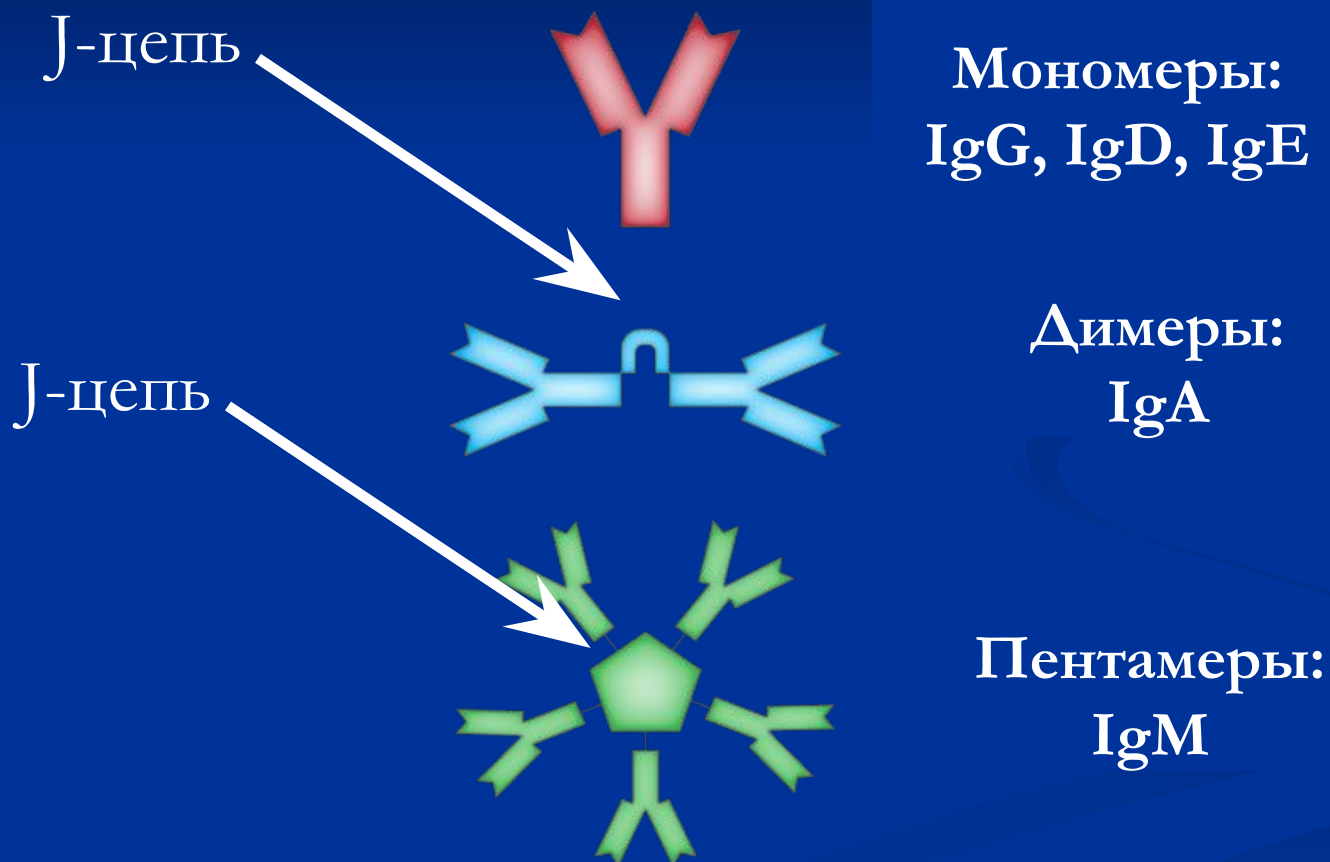


Константная область молекулы называется Fc-фрагмент [от англ. fragment crystallizable, фрагмент кристаллизации]

Вариабельные части (связь с антигеном)

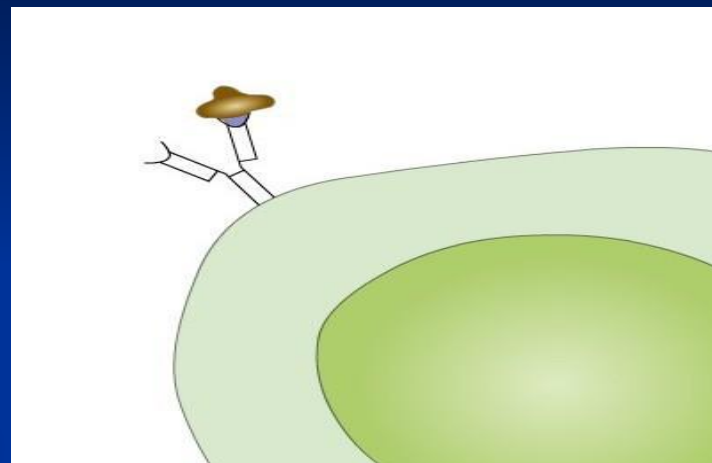


В зависимости от класса и исполняемых функций антитела могут существовать как в мономерной форме (IgG, IgD, IgE, сывороточный IgA) так и в олигомерной форме (димер-секреторный IgA, пентамер — IgM)

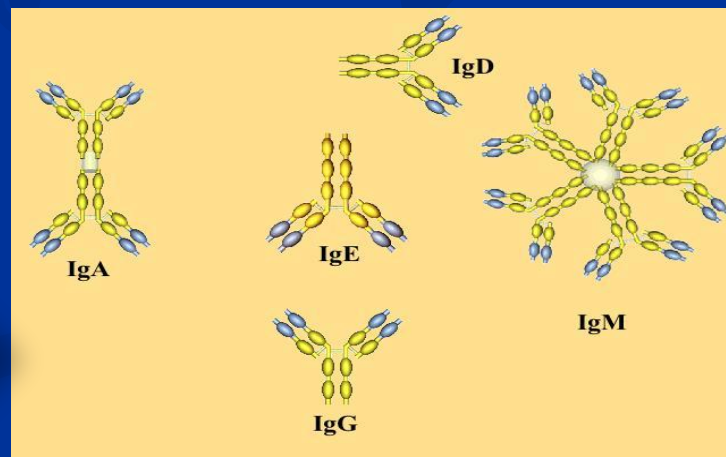


Иммуноглобулины

- Мембранные –
в составе рецепторов
В-лимфоцитов



- Растворимые –
в биологических
жидкостях
(мономеры и
полимеры)



**Различают пять классов
(изотипов) иммуноглобулинов,
различающихся:**

-величиной

-зарядом

-последовательностью аминокислот

-содержанием углеводов

Классы иммуноглобулинов

Признак	IgA	IgM	IgG	IgD	IgE
Н-цепь	α-альфа	μ-мю	γ-гамма	δ-дельта	ε-эпсилон
L-цепи	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Функции	Защита слизистых	Первичный ответ	Вторичный ответ	Маркер зр. В- клетки	Анти- паразитарные аллергия
Проходит через плаценту	-	-	ДА	-	-
Нормы в г/л	1-2	1-2	10-12	-	<0,00025

Происхождение и развитие В-лимфоцитов

Проходит в
костном мозге,
ДО ВСТРЕЧИ С
АНТИГЕНОМ

Включает созревание В-
лимфоцитов, происходит -
по генетической программе,
заложенной в В-лимфоцитах
и под влиянием
микроокружения костного
мозга

Ранние этапы развития
В-лимфоцитов зависят
от прямого контактного
взаимодействия со
стромальными
элементами.

Антиген-независимый этап —

Микроокружение В-клеток в костном мозге

■ Клеточное:

- Ретикулярные клетки,
Фибробласты
- Эндотелиоциты
- Макрофаги
- Лимфоциты
- Тучные клетки

■ Молекулярное:

- Коллаген
- Фибронектин
- Ламинин
- Гликозаминогликаны
- Цитокины
 - IL-1
 - IL-3
 - IL-7

В эмбриогенезе человека первые В-лимфоциты появляются в печени и затем в костном мозге.

После рождения В-клеточный иммунопоэз происходит в основном в костном мозге

где В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий:

лимфоидная клетка-предшественник —> ранняя про-В-клетка —>

поздняя про-В-клетка ->
->

большая пре-В-клетка

малая пре-В-клетка ->

незрелая В-клетка ->

зрелая В-клетка.

В ходе созревания В-лимфоцитов:

- У них формируются антигенраспознающие рецепторы
- Они приобретают способность синтезировать антитела к определенному антигену (реализуется эта способность позже)

АГ-независимый этап развития В-лимфоцитов (в костном мозге)

Стадии	События
ПСК (полипотентная)	Гены H- и L-цепей в зародышевом состоянии
ЛСК (лимфоидная)	
Про-В	Начало реаранжировки
Пре-В	Реаранжированы гены H-цепей, появление в цитоплазме μ -цепи
Незрелый В	Реаранжированы гены L-цепей, появление на мембране IgM
Зрелый В	Появление на мембране IgD (IgM также остается)

Генетическая природа многообразия антител

- В предшественниках В-лимфоцитов имеется исходная библиотека генов, участвующих в синтезе иммуноглобулинов
 - V - переменные гены,
 - D - гены разнообразия,
 - J - связующие гены,
 - C - константные гены
- При созревании В-лимфоцита происходят генные реаранжировки – часть генов случайным образом удаляется, оставшиеся соединяются, формируя уникальный ген, кодирующий одну из цепей иммуноглобулинов в данном В-лимфоците
- Так формируется множество В-лимфоцитов, каждый из которых имеет свой, уникальный ВСР

**Зрелые В-лимфоциты
мигрируют где формируют
первичные фолликулы**

**в периферические лимфоидные органы
(лимфатические узлы, селезенку),**

**где формируют первичные
фолликулы**

Антиген-зависимый этап



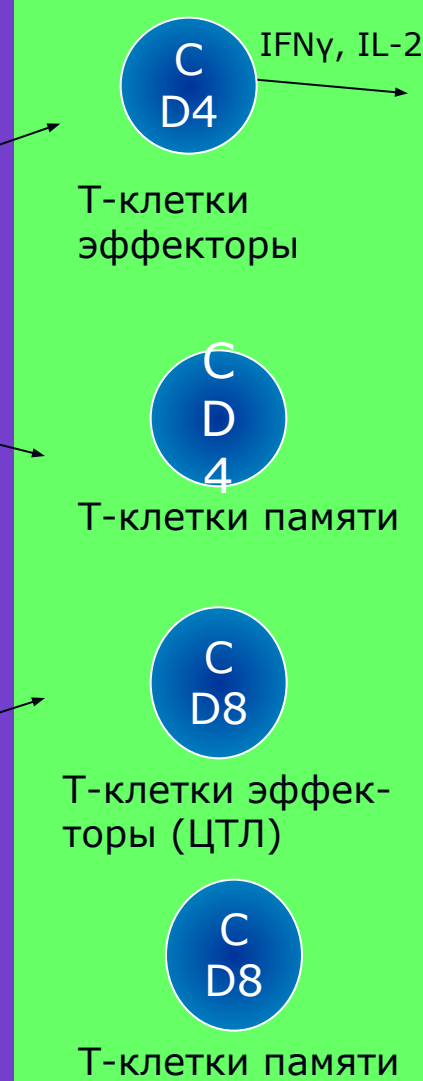
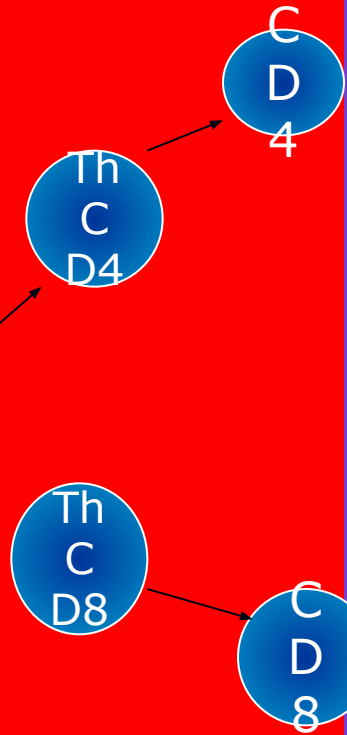
происходит в В-зонах периферических лимфоидных органов, где происходят встреча антигена с соответствующим В-рецепторным лимфоцитом, активация и трансформация последнего в иммунобласт – плазмобласт, а затем образуется клон клеток, среди которых различают:

**В-лимфоциты
памяти**

**плазмоциты,
которые являются
эффекторными
клетками
гуморального
иммунитета**

Они синтезируют и выделяют в кровь или лимфу иммуноглобулины (антитела) разных классов, которые образуют комплексы антиген – антитело, нейтрализуя антигены. Иммунные комплексы затем фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами.

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА (Th1-путь)



Активация макрофагов, НК, В-клеток и др.

Киллинг инфицированных клеток-мишеней и активация макрофагов (перфорин-гранзимовый киллер)

РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА

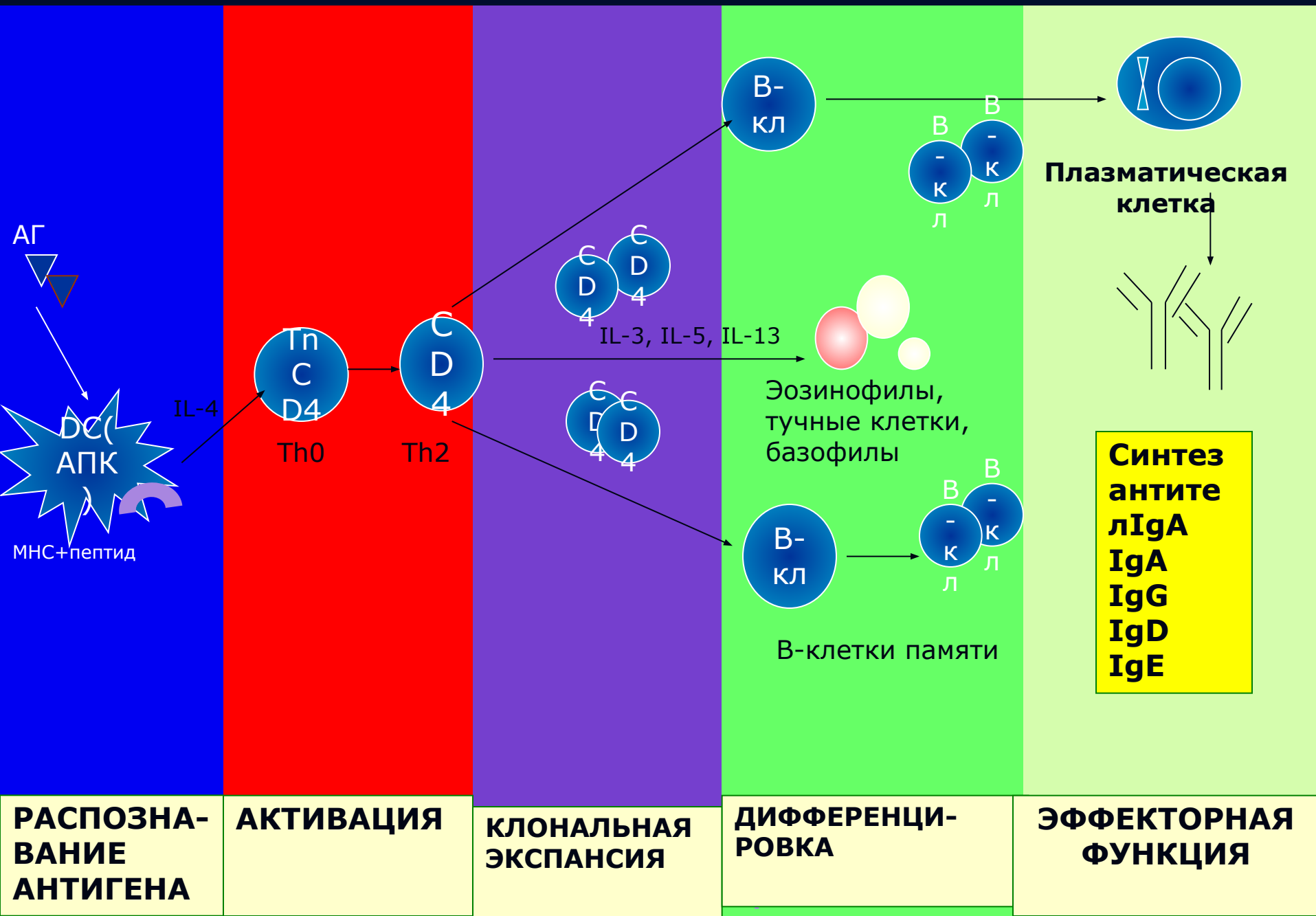
АКТИВАЦИЯ

КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

ЭФФЕКТОРНАЯ ФУНКЦИЯ

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА (Th2-путь)



АГ-зависимый этап развития В-лимфоцитов

- Происходит после встречи зрелых В-клеток с антигеном
- В-лимфоциты дифференцируются:
 - В плазматические клетки, которые вырабатывают большое количество антител
 - В В-клетки памяти, сохраняющие память о встрече с антигеном на случай его повторного попадания в организм

Плазматические клетки

- Крупные клетки с эксцентрично расположенным ядром
- Хорошо развит шероховатый ЭПР — выраженная способность к продукции иммуноглобулинов

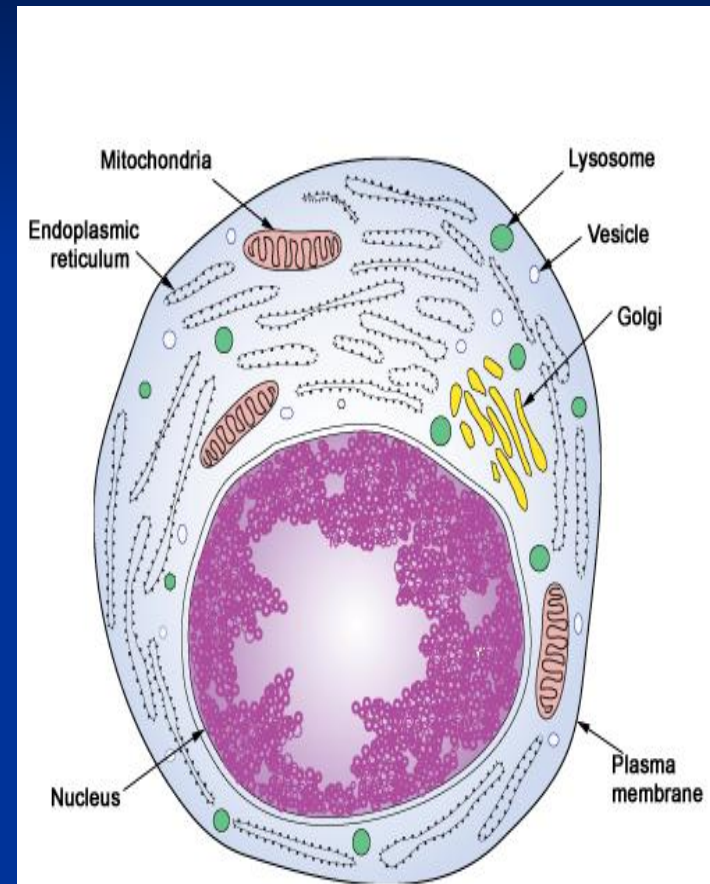


그림 제작: 김태섭

В-клетки памяти

- Морфология – малые лимфоциты
- Долгоживущие клетки – память долго сохраняется
- Клетки памяти находятся в клеточном цикле, а наивные лимфоциты – в фазе покоя (G0)
- Ряд стадий развития клетками памяти уже пройден

Поэтому вторичный иммунный ответ развивается быстрее, чем первичный

Лабораторная оценка В-звена иммунитета

- Определение числа В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD21, CD22) иммунофлюоресцентным методом (проточная цитофлюориметрия)
- Определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини или с помощью иммуноферментного анализа

Ориентировочные нормы (в % от общего числа лимфоцитов крови)

Показатель	CD-маркер	Норма
Т-лимфоциты	CD3	60-80%
Т-хелперы	CD4	40-60%
Т-цитотоксические	CD8	20-30%
Иммунорегуляторный индекс	CD4/CD8	1,5-2,2
В-лимфоциты	CD19, CD20, CD21, CD22	10-20%
НК-клетки (естественные киллеры)	CD16, CD56	10-20%

В-звено иммунитета.

Гуморальный
иммунный ответ

Часть 2

Гуморальный иммунный ответ

Стадии гуморального иммунного ответа

1. Проникновение антигена
2. Распознавание антигена
3. Передача внешнего сигнала внутрь В-лимфоцита и его активация
4. Клональная экспансия (размножение В-лимфоцита, распознавшего АГ)
5. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазмocyты и В-клетки памяти
6. Выработка плазмocyтами антител к антигену, вызвавшему ответ
7. Эффекторная стадия – действие антител против антигенов

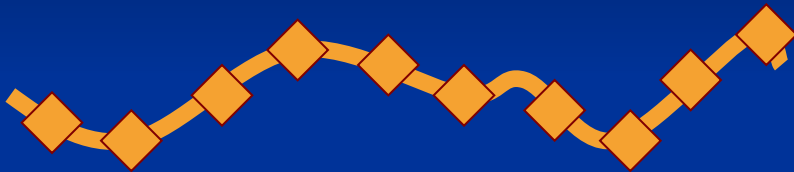
Проникновение антигена

- Через кожу – распознавание в лимфоузлах
- Через слизистые – распознавание в МАЛТ
- В кровь – распознавание в селезенке

- Ответ В-лимфоцитов на АГ зависит от характера АГ, которые подразделяются на:
 - Т-лимфоцит независимые
 - Т-лимфоцит зависимые

T-независимые АГ

- Полисахариды, ЛПС
- Крупные



- Многократно повторяющиеся эпитопы
- Распознаются В1-лимфоцитами

T-зависимые АГ

- Белки
- Мелкие



- Эпитопы разные
- Распознаются В2-лимфоцитами

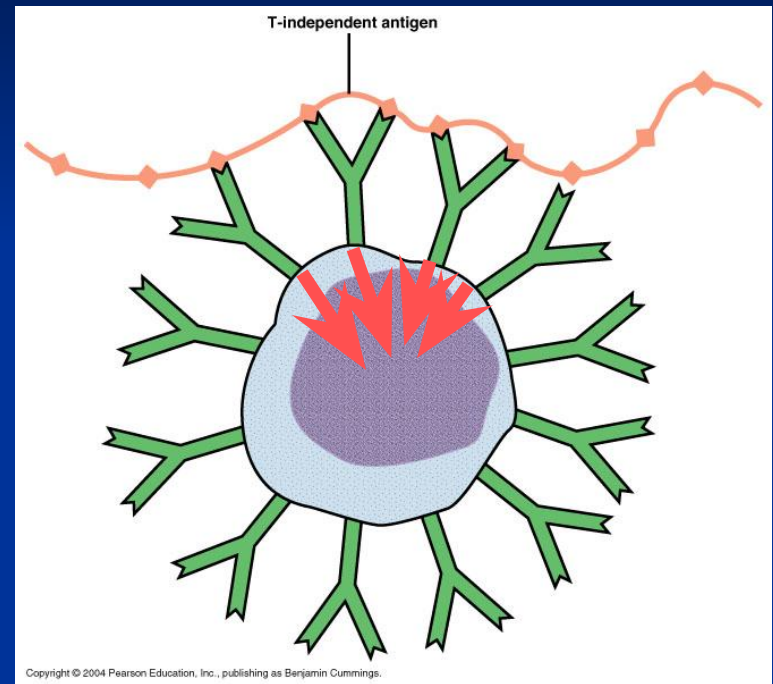
CD5+(B-1), CD5-(B-2)

- CD5+(B-1)
субпопуляция В-лимфоцитов, экспрессирующая мембранный белок CD5. Реагирует на Т-независимые антигены (компоненты бактериальных клеток)

- CD5-(B-2)
лимфоциты — субпопуляция В-лимфоцитов, не экспрессирующая CD5 молекулу

Распознавание и ответ на Т-независимые антигены

- Т-независимые антигены В-лимфоцит распознает несколькими рецепторами →
- Сигнал сильный, его достаточно для активации



- После активации В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки, выделяющие антитела (IgM) → эффекторная стадия

Т-зависимый антиген

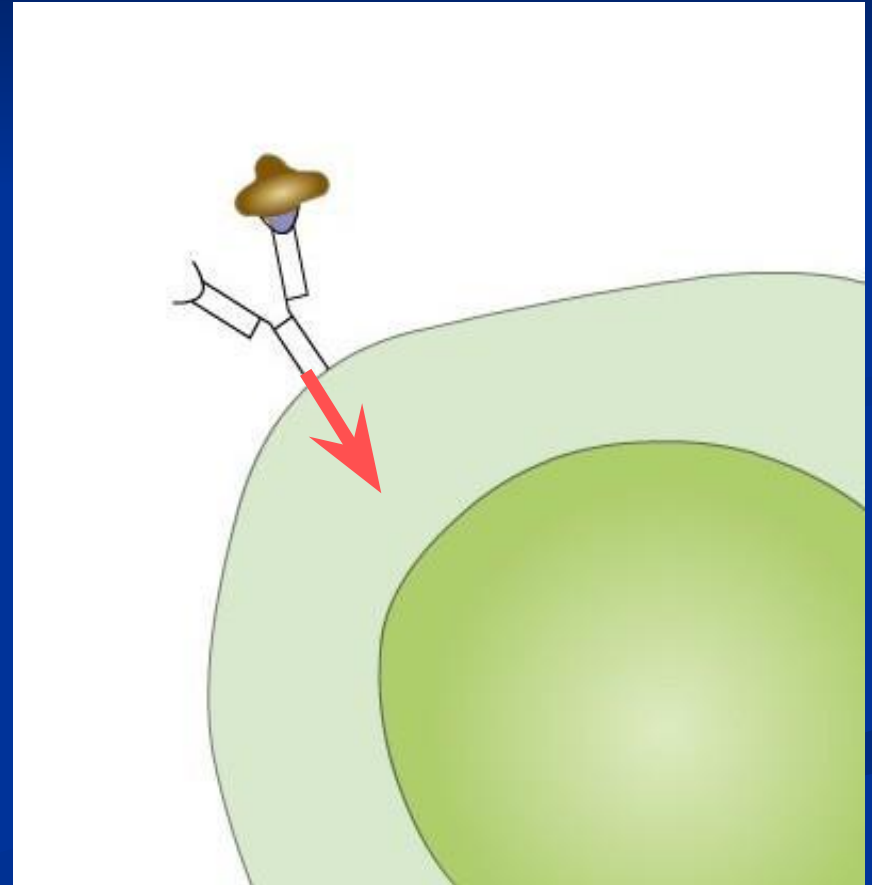


Т-независимый антиген



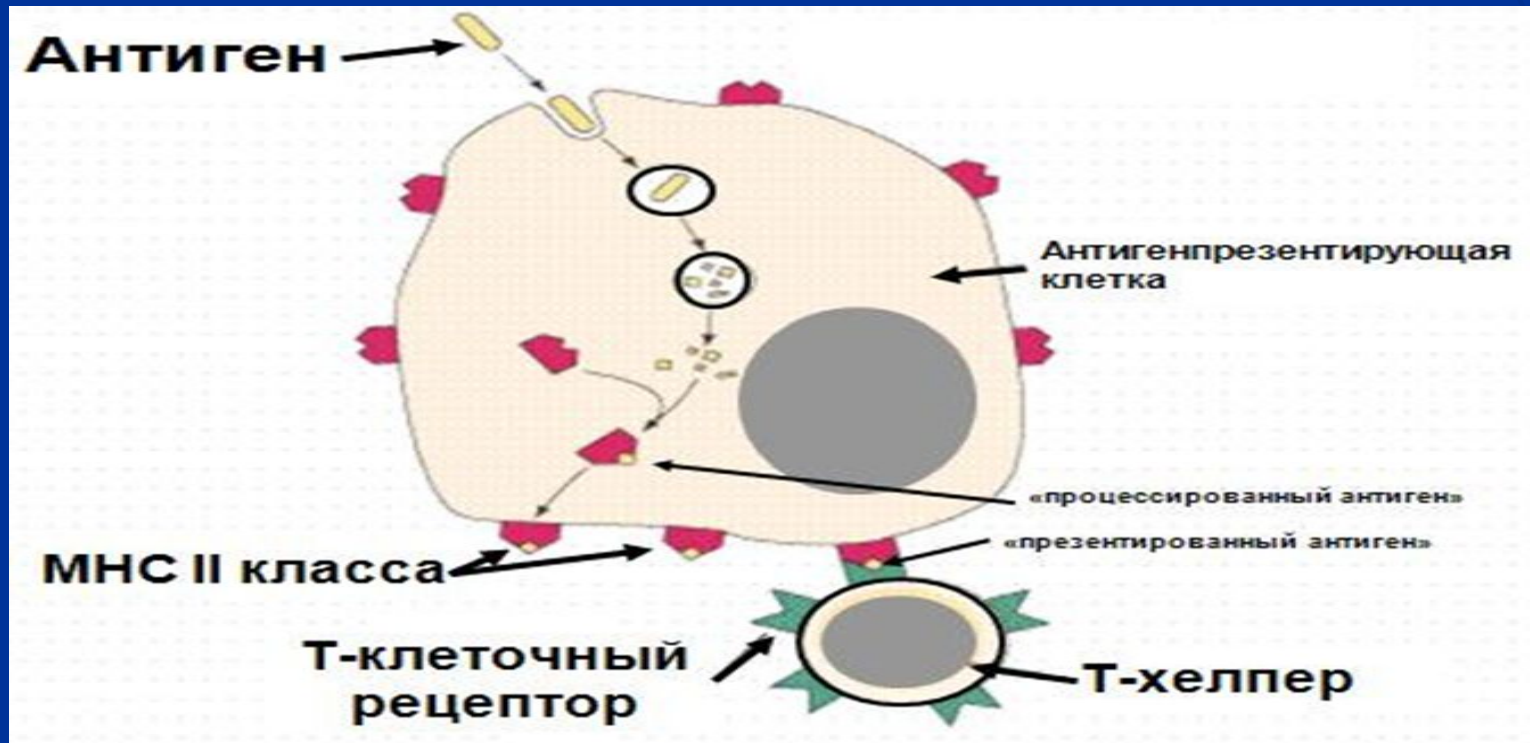
Распознавание Т-зависимых антигенов

- Т-зависимые антигены В-лимфоцит распознает одним рецептором →
- Сигнал слабый, его для активации недостаточно, требуется помощь Т-хелперов



Взаимодействие В-лимфоцита с Т-хелпером-2

- В-лимфоцит работает как АПК: поглощает АГ, расщепляет его до пептидов и в комплексе с НСА-II представляет Т-хелперу-2 («просит о помощи»)



Т-хелперы

- Т-лимфоциты, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, НК-клетки, презентирруя им фрагменты чужеродного антигена при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Основным фенотипическим признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы CD4.

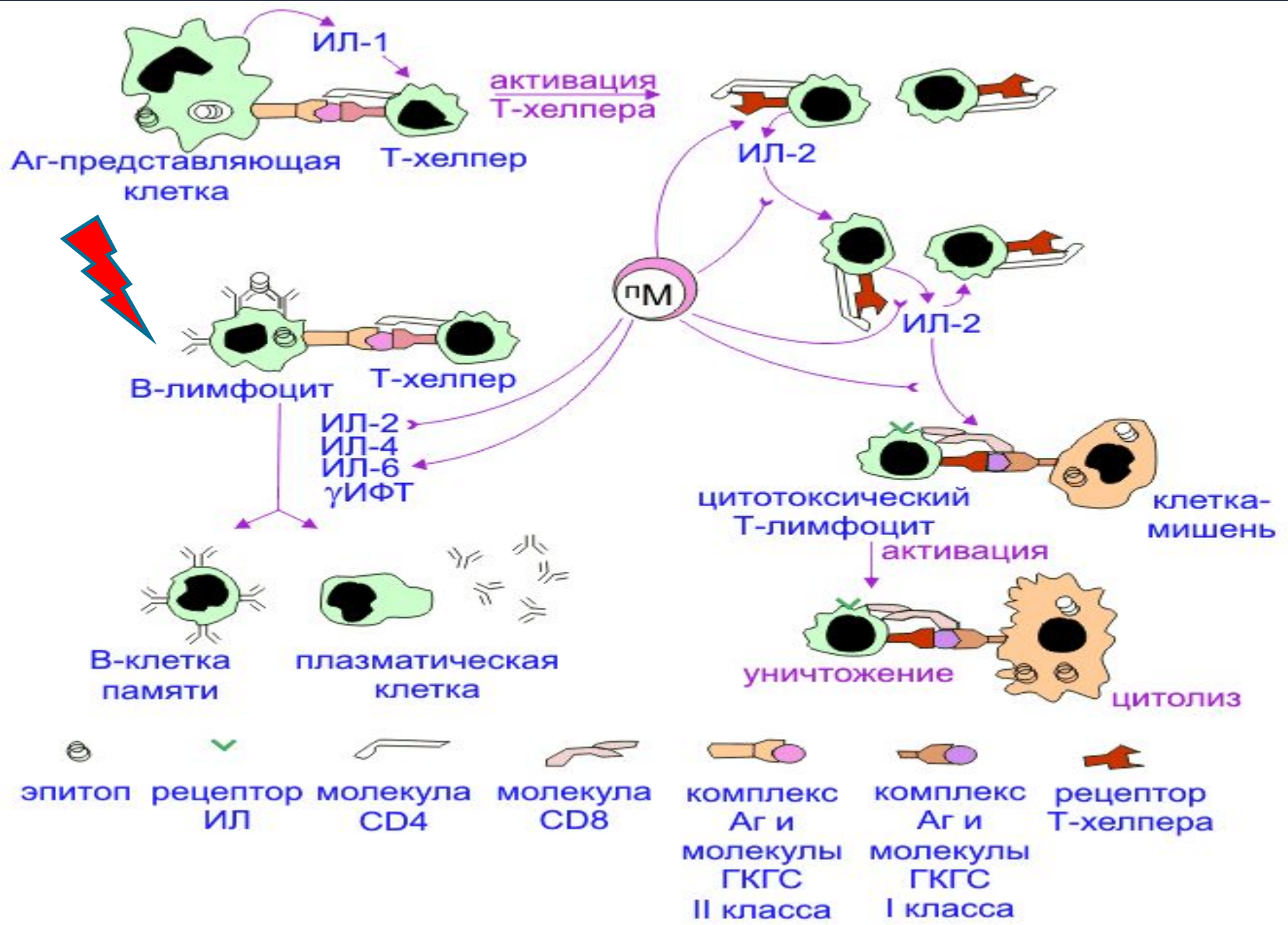
T-хелперы

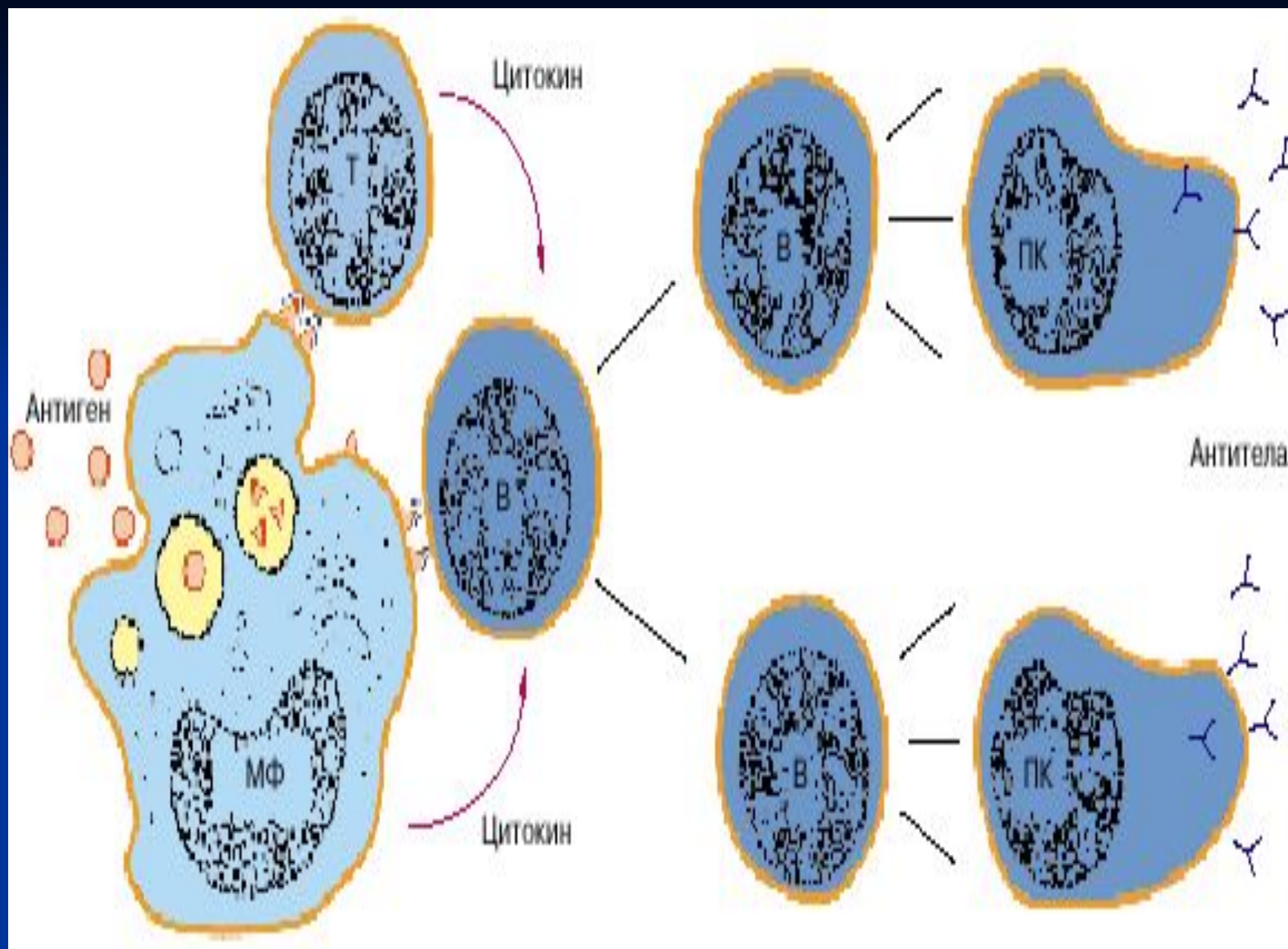
- T-хелперы распознают антигены при взаимодействии их T-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости 2 класса (МНС-II).

Взаимодействие В-лимфоцита с Т-хелпером-2

Т-хелпер-2 распознает
представляемый АГ,
«убеждается», что помощь
действительно необходима, и
«помогает», выделяя ИЛ-4

**Это приводит к активации
В-лимфоцита**





- После активации В-лимфоциты размножаются (клональная экспансия)
- Часть В-лимфоцитов начинает продуцировать IgM (первичный ответ)
- Другая часть В-лимфоцитов мигрирует в зародышевые центры лимфоидных фолликулов, где происходит:
 - Продолжение клональной экспансии
 - Переключение с синтеза IgM на синтез IgG, IgA

**эффекторная
стадия**

**Плазмоциты в большом
количестве выделяют антитела**

**происходит селекция наиболее специфичных
клонов В-лимфоцитов, которые и
дифференцируются в плазмоциты и В-клетки
памяти**

Эффекторные механизмы гуморального иммунитета

АНТИТЕЛА обеспечивают:

- Нейтрализацию токсинов, вирусов
- Агглютинацию бактерий, их
обездвиживание
- Антителозависимый комплемент-
опосредованный цитолиз
- Антителозависимый фагоцитоз
- Антителозависимую клеточную
цитотоксичность (АЗКЦТ)

Нейтрализация вирусов и токсинов



- Антитела, связываясь с вирусами и токсинами, не дают им взаимодействовать с клетками организма



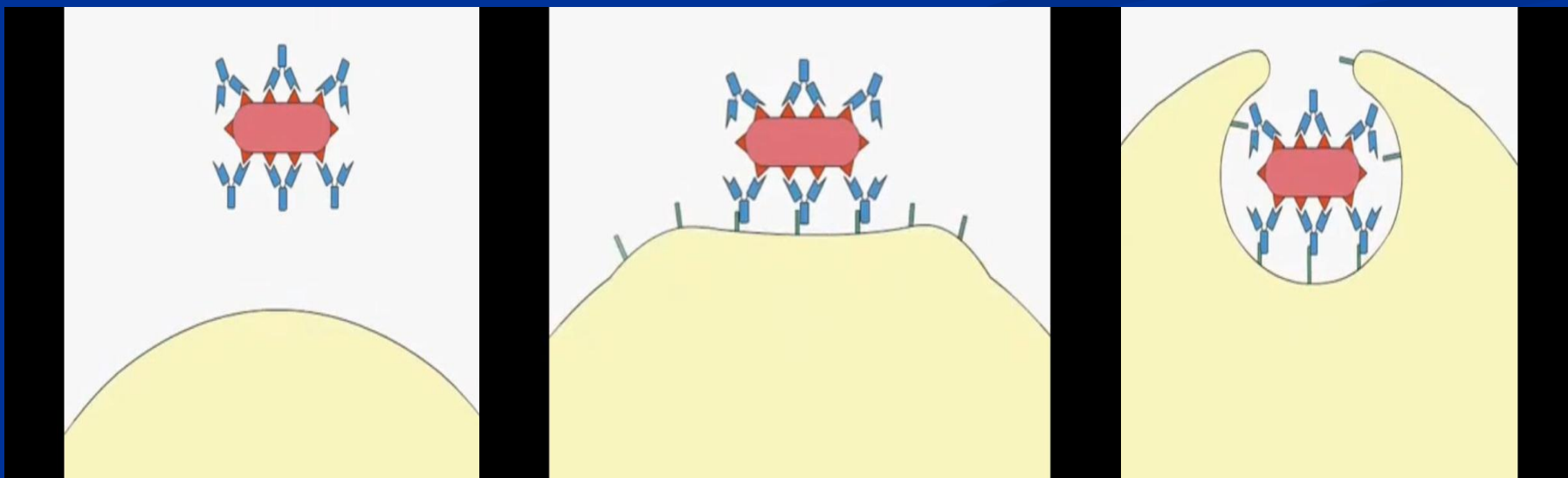
Антителозависимый
комплемент-опосредованный цитолиз



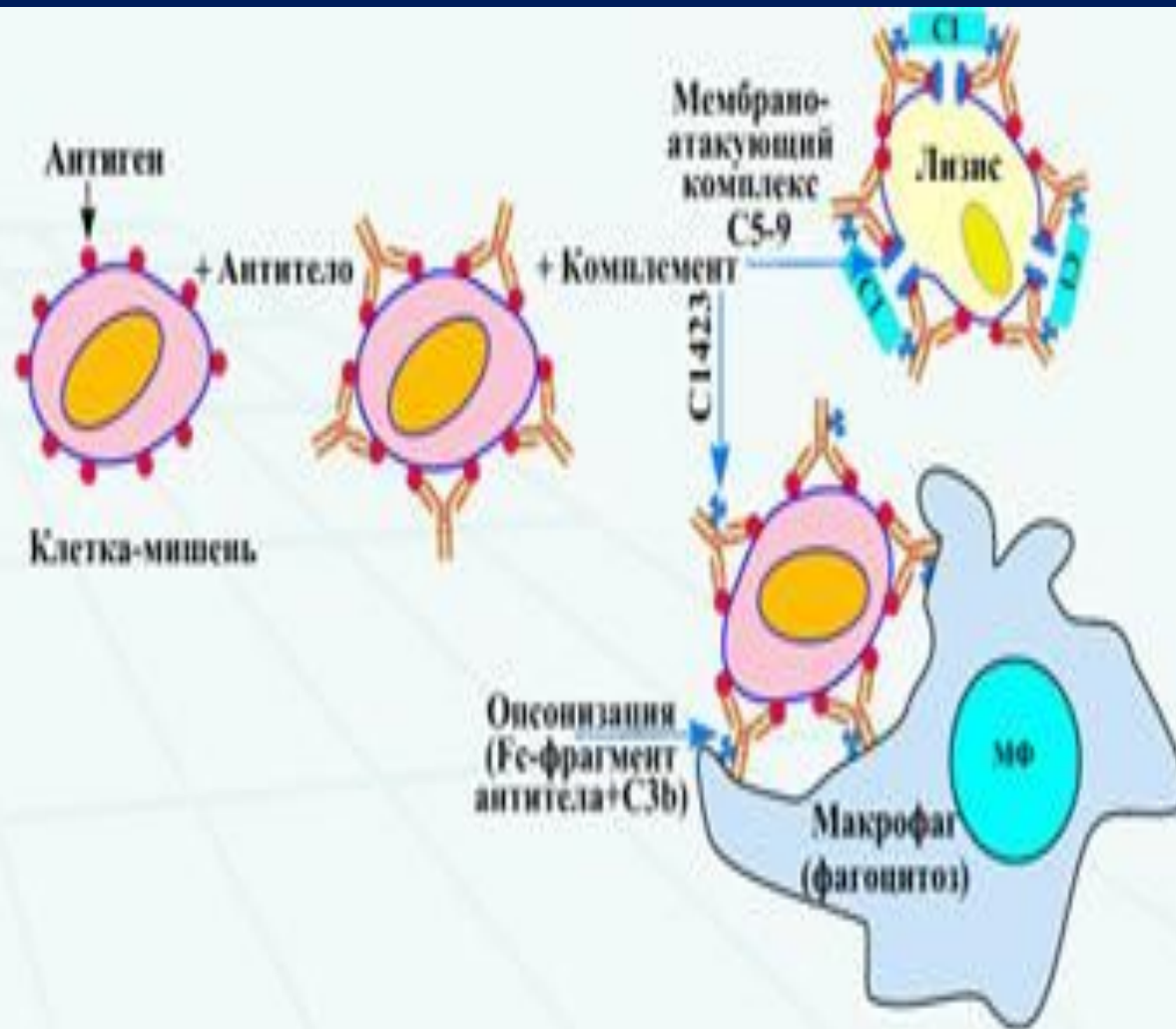
Уничтожение клеток-мишеней, покрытых антителами, с помощью комплемента, активируемого по классическому пути

АНТИТЕЛОЗАВИСИМЫЙ ФАГОЦИТОЗ

- Фагоциты, имеющие рецептор к Fc-фрагменту IgG (CD16), способны поглощать клетки-мишени, помеченные антителами
- (АТ действуют как опсонины)



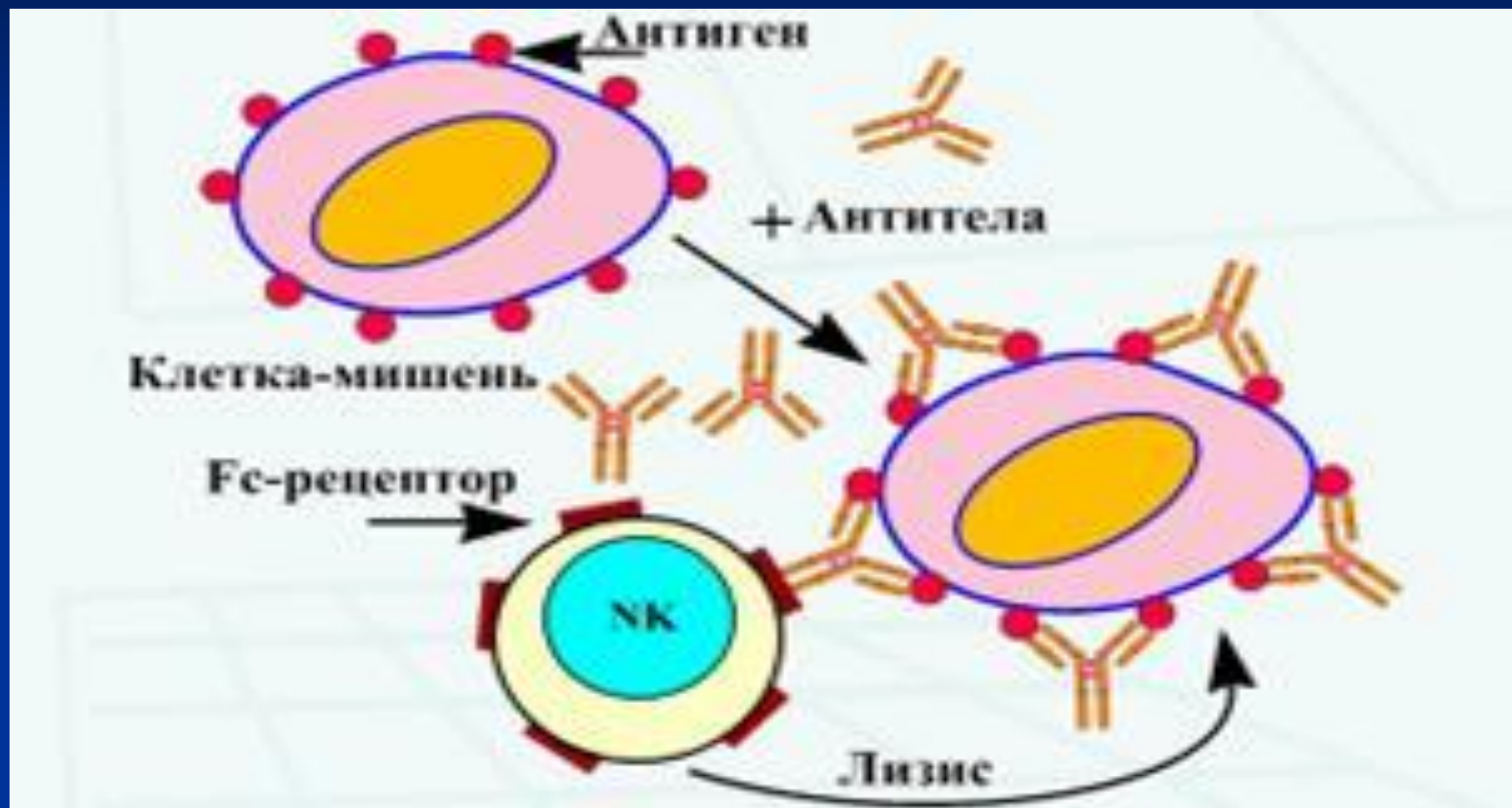
Нейтрализация вирусов и ТОКСИНОВ



Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦТ)

- Клетки, имеющие рецептор CD16, способны разрушать мишени, покрытые антителами, путем выделения токсических медиаторов
 - NK-клетки
 - Нейтрофилы
 - Моноциты, макрофаги

Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦТ)

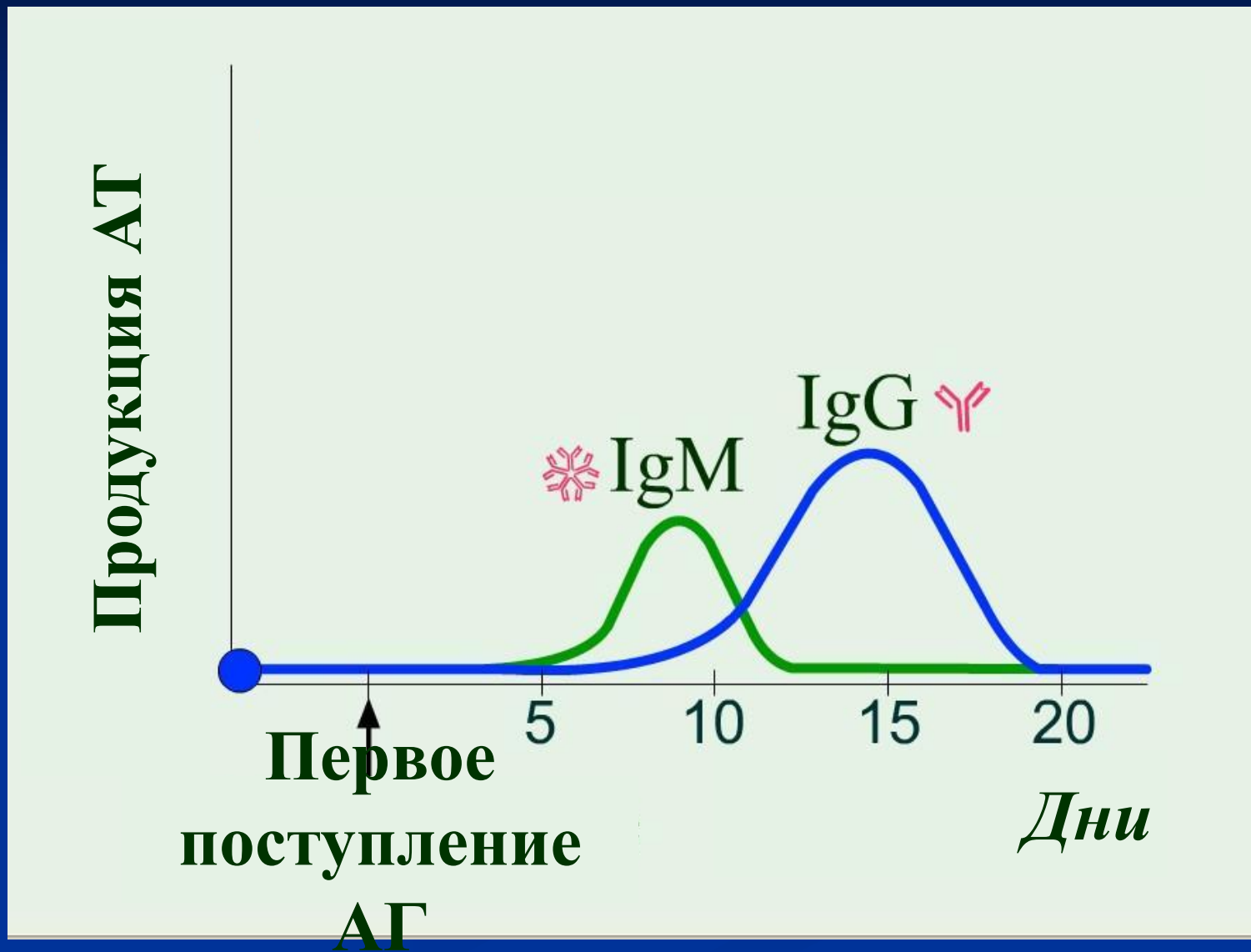


Первичный
и
вторичный
иммунный ответ

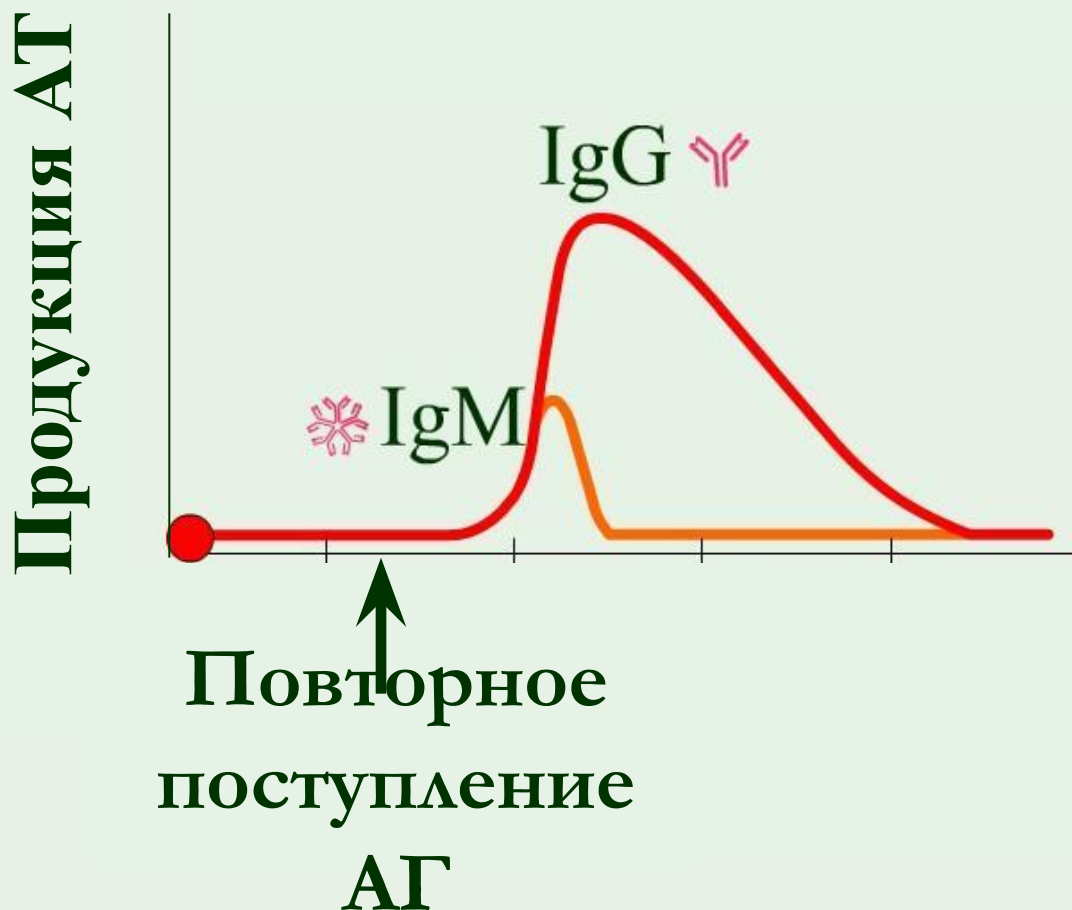
Первичный и вторичный иммунный ответ

	Первичный (первый контакт с АГ)	Вторичный (повторные контакты с АГ)
Реагирующая на АГ клетка	Наивный В-лимфоцит	В-клетка памяти
Задержка ответа	4 – 7 суток	1 – 3 суток
Основные Ig	IgM, <i>в конце - IgG</i>	IgG
Аффинность IgG-антител к АГ	Низкая	Высокая
Интенсивность ответа	Низкая	В 100 – 1000 раз выше, чем при первичном

Первичный иммунный ответ



Вторичный иммунный ответ



Аффинность – сродство антигенсвязывающего участка антитела к эпитопу антигена

Низкая
аффинность

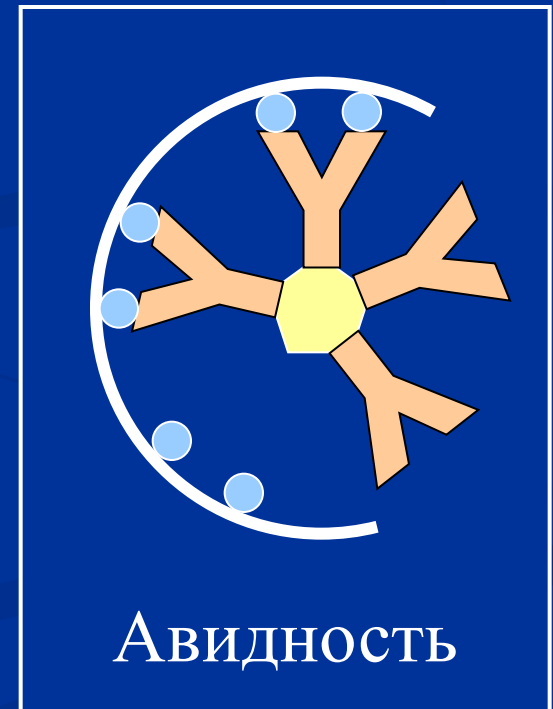
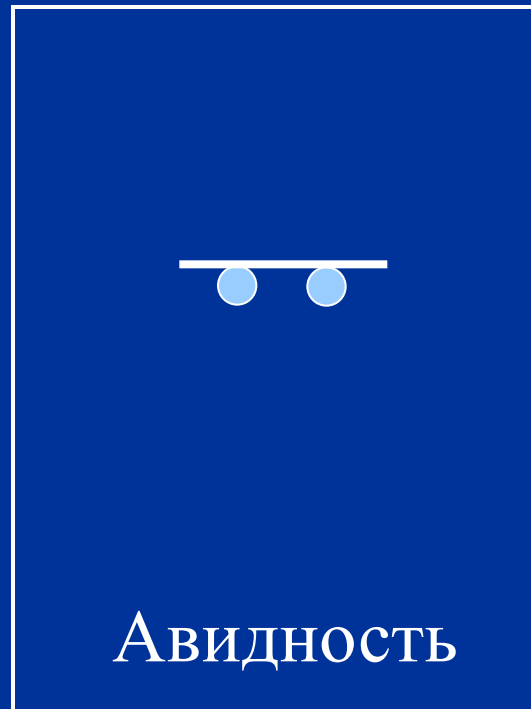
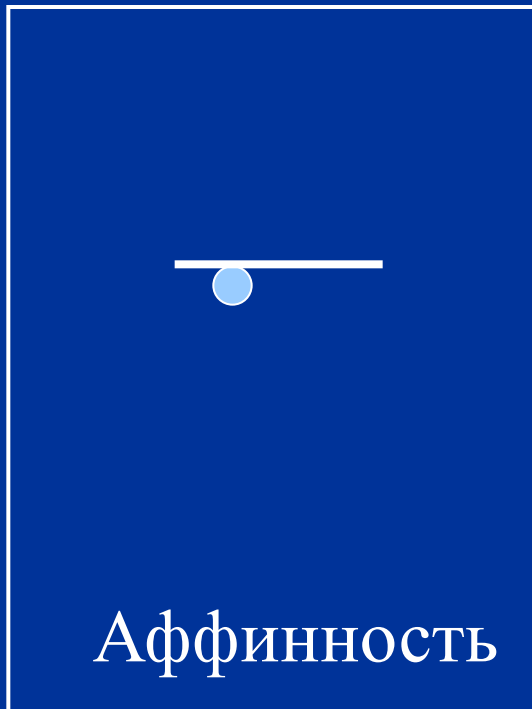


Высокая
аффинность



АВИДНОСТЬ

- Суммарное сродство всех антигенсвязывающих участков антитела и эпитопов антигена



Клиническое значение

- В ходе иммунного ответа в результате соматических мутаций и отбора наиболее высокоаффинных клонов В-лимфоцитов происходит повышение сродства антител к антигенам
 - При первичном ответе – в 100 раз
 - При каждой повторной иммунизации – в 10-100 раз
- Таким образом, определяя Ig и их авидность, можно установить давность инфицирования
 - Присутствуют только IgM – первичное инфицирование
 - IgG низкоавидные – недавнее первичное инфицирование
 - IgG высокоавидные – хроническая или давно перенесенная инфекция

■ Благодарю за внимание