

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

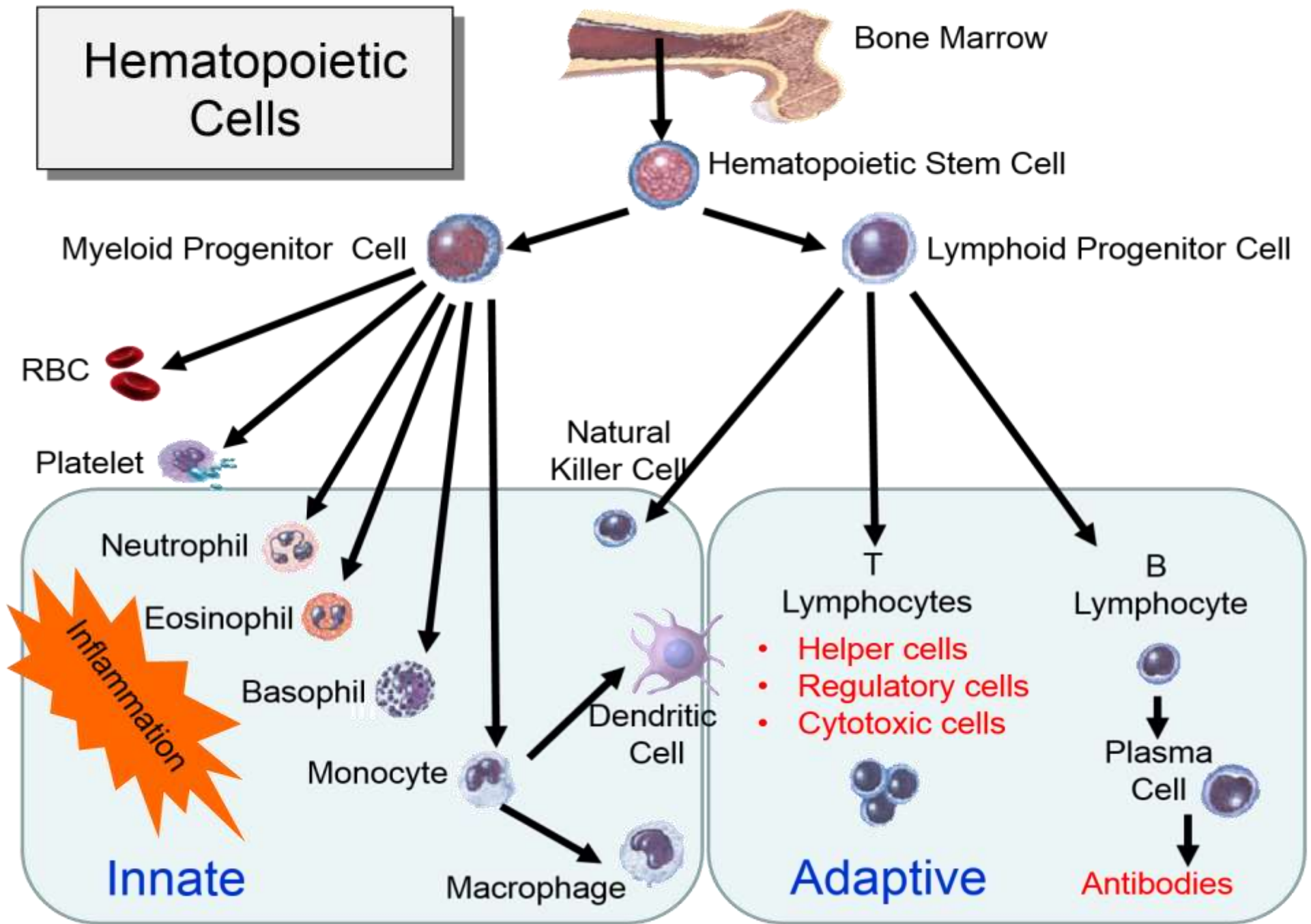
В- ЛИМФОЦИТЫ

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ (Ги)

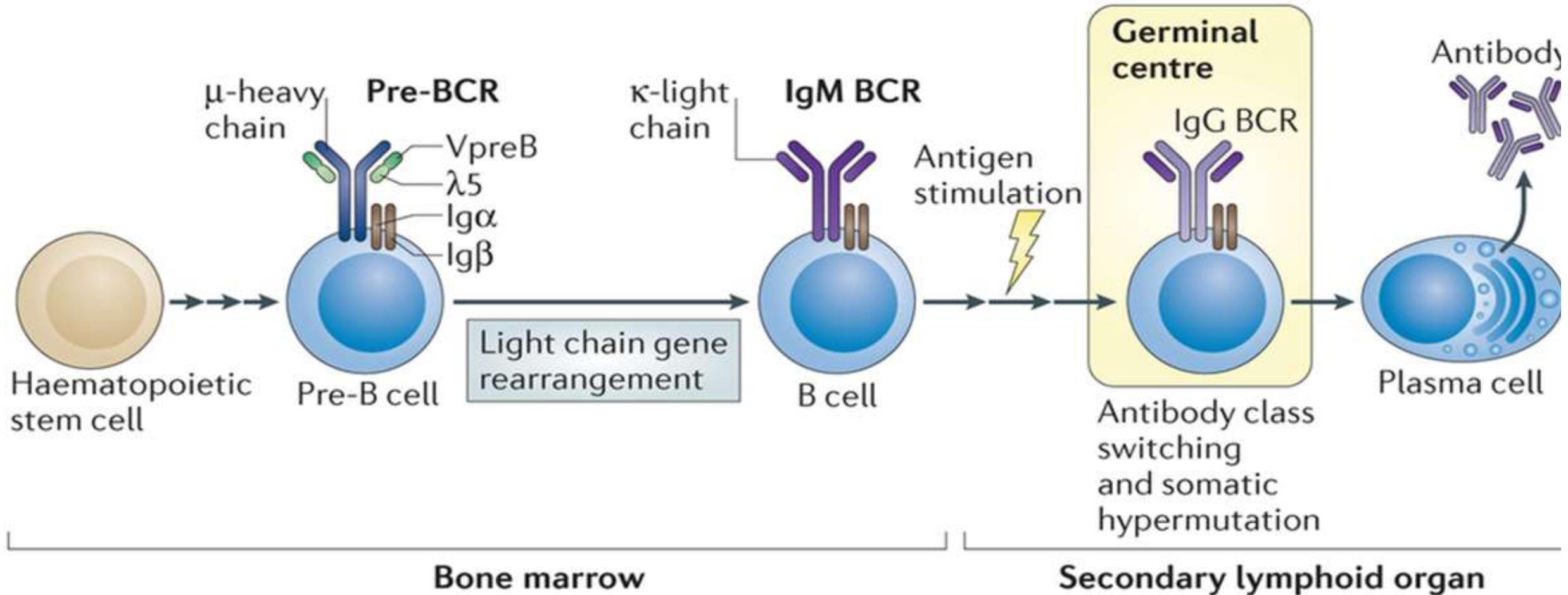
Ги ответ является компонентом эффективного приобретенного иммунитета против неинвазивных (внеклеточных) бактерий, гельминтов, вирусов во внеклеточной области и против токсинов биологических агентов.

Этот тип иммунитета в основном осуществляется В-лимфоцитами.

Другие клетки: лимфоциты CPA и T-CD4.

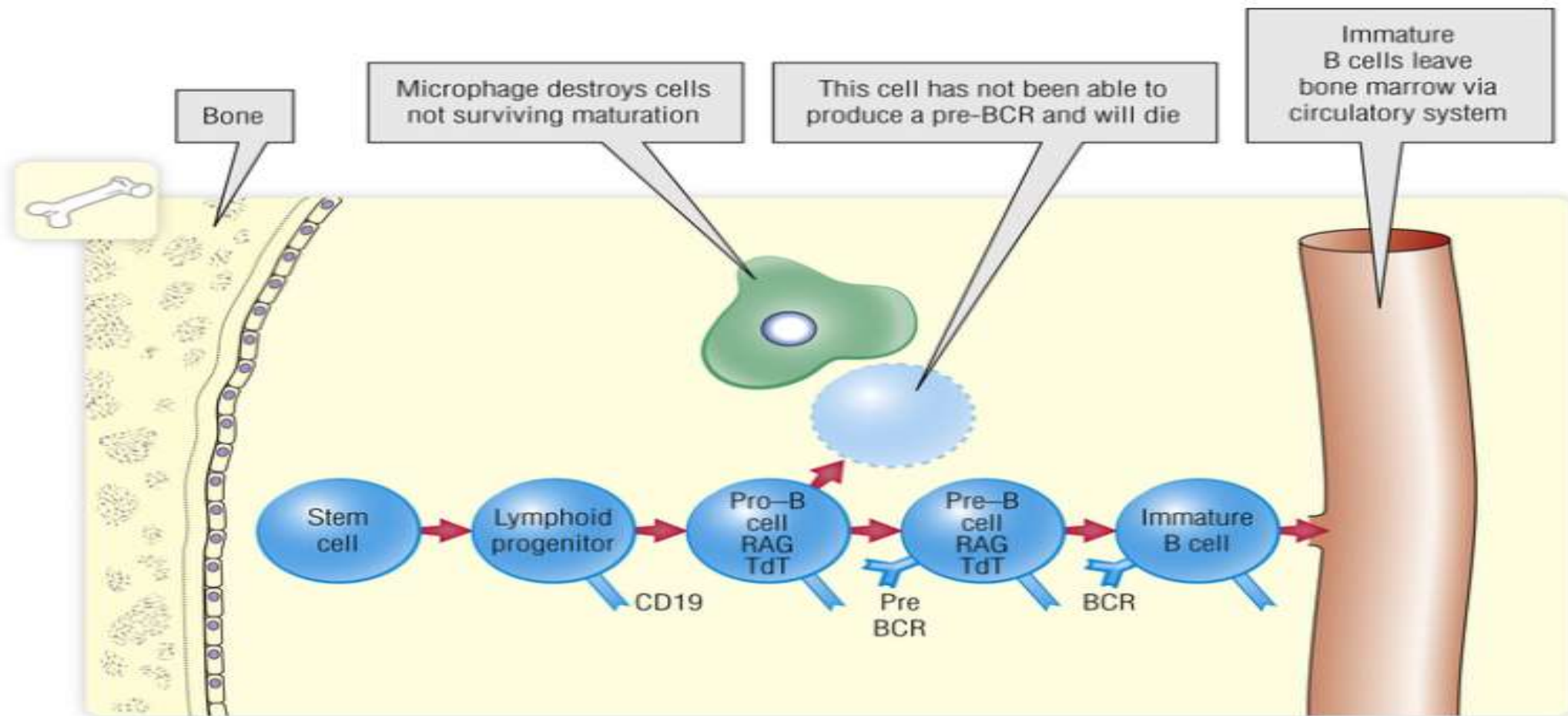


Созревание В-лимфоцитов = экспрессия рецепторов распознавания в костном мозге благодаря прямому взаимодействию со стромальными клетками, и на поздних стадиях под действием цитокинов (особенно ИЛ-7) Секретируемого стромальными клетками.

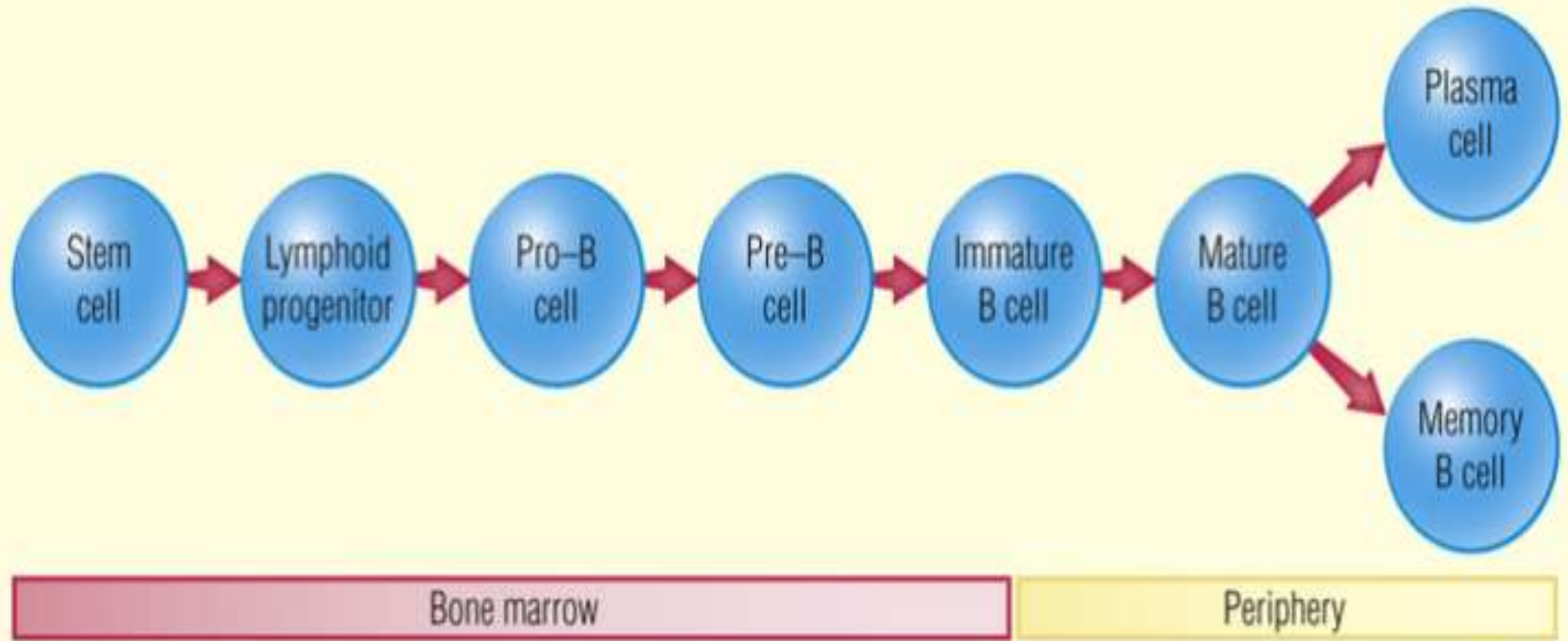


ЛБ в костном мозге, подвержены отрицательному отбору:

- разрушение клеток, не выживших при созревании;
- разрушение клеток, не дающих начало предшественникам;
- разрушение клеток, которые, как и Т-лимфоциты, демонстрируют тесную связь с аутоантигеном (ауто-Аг) - риск аутоиммунного воздействия.



- **Во вторичных лимфоидных органах В-лимфоциты располагаются в:**
- **фолликулах наружной коры в лимфатических узлах,**
- **фолликулах в пейеровых бляшках,**
- **фолликулах периферической зоны в белой пульпе селезенки (тимонезависимые области).**



Зрелые LB и их рецепторы:

- ◆ Рецептор антигена – BCR – B-клеточный рецептор
- ● CD79, CD19
- ● Рецептор Fc-фрагмента IgG
- ● Рецептор фракции комплемента C3d (CR2 или CD21)
- ■ Рецепторы интерлейкинов (IL)
- ☐ Белки главного комплекса гистосовместимости II



**В-лимфоцит
является
профессиональ
антигенпрезенти
рующейклеткой.**

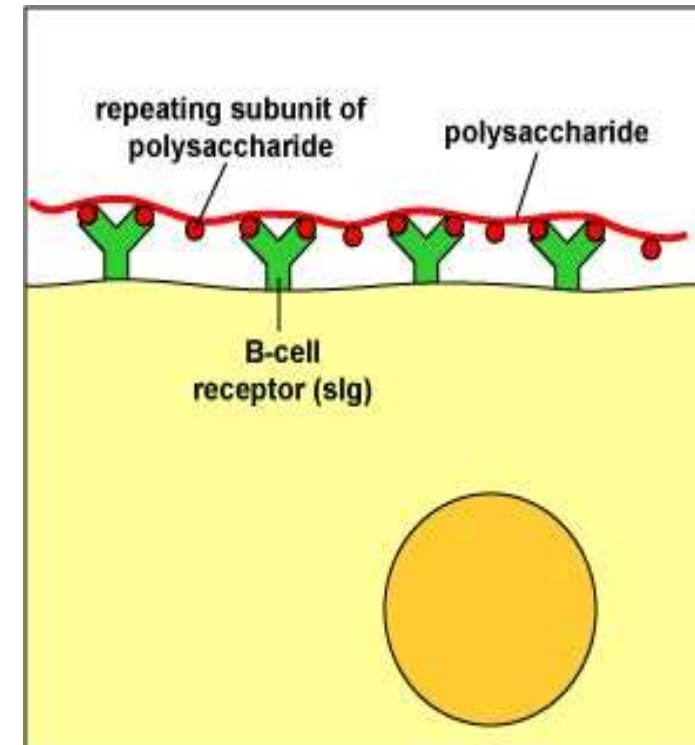
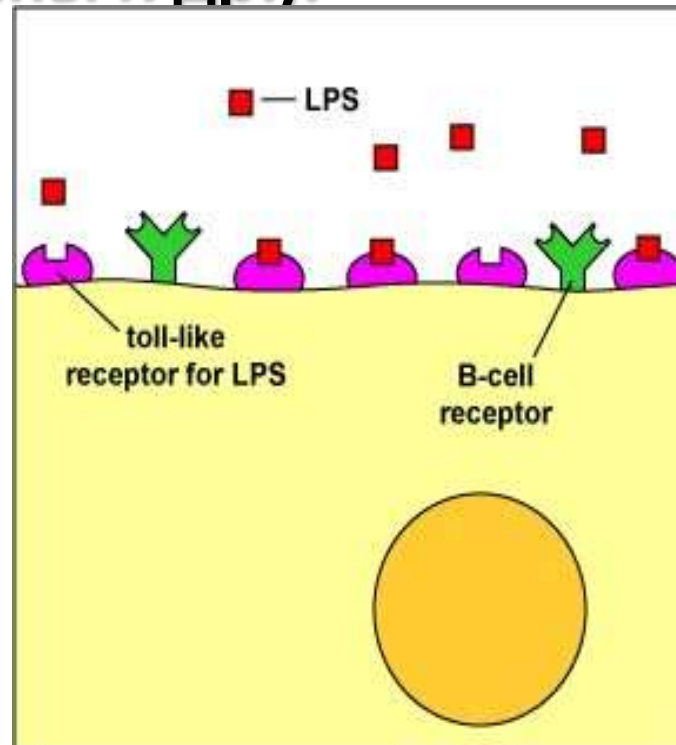
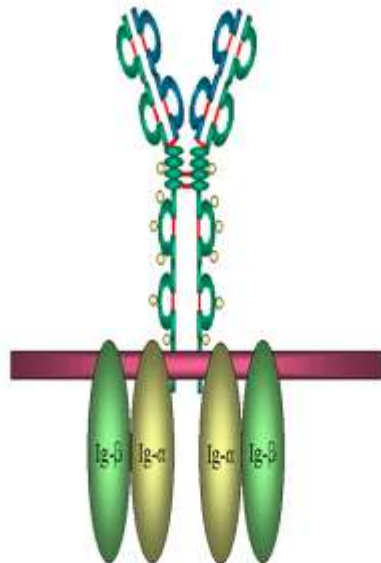
- ◆ **Использование
СМН II дляCD4**
- ◆ **Использование
СМН I для CD8**

Рецептор Ag (BCR).

Он представлен молекулами иммуноглобулинов - мономерами Ig M и Ig D (мембранная форма антител), связанными с 2 белками $Ig\alpha$ и $Ig\beta$ (CD79).

BCR взаимодействует с антигенными молекулами/эпитопами в растворах или фиксированными на клеточных мембранах (нативные макромолекулы – белки, липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты, малые химические группы и др.).

B Cell Antigen Receptor (BcR)



В-лимфоциты составляют 10-15% всех лимфоцитов, при этом у них короткая жизнь, в среднем 3-5 дней.

Как и Т-лимфоциты, наивные В-лимфоциты представляют собой клетки, которые еще не встретились с Аг.

Они заселяют периферические лимфоидные органы, со временем выходят в кровь для распознавания Аг.

После взаимодействия с Аг следует их активация, пролиферация и дифференцировка в эффекторные клетки:

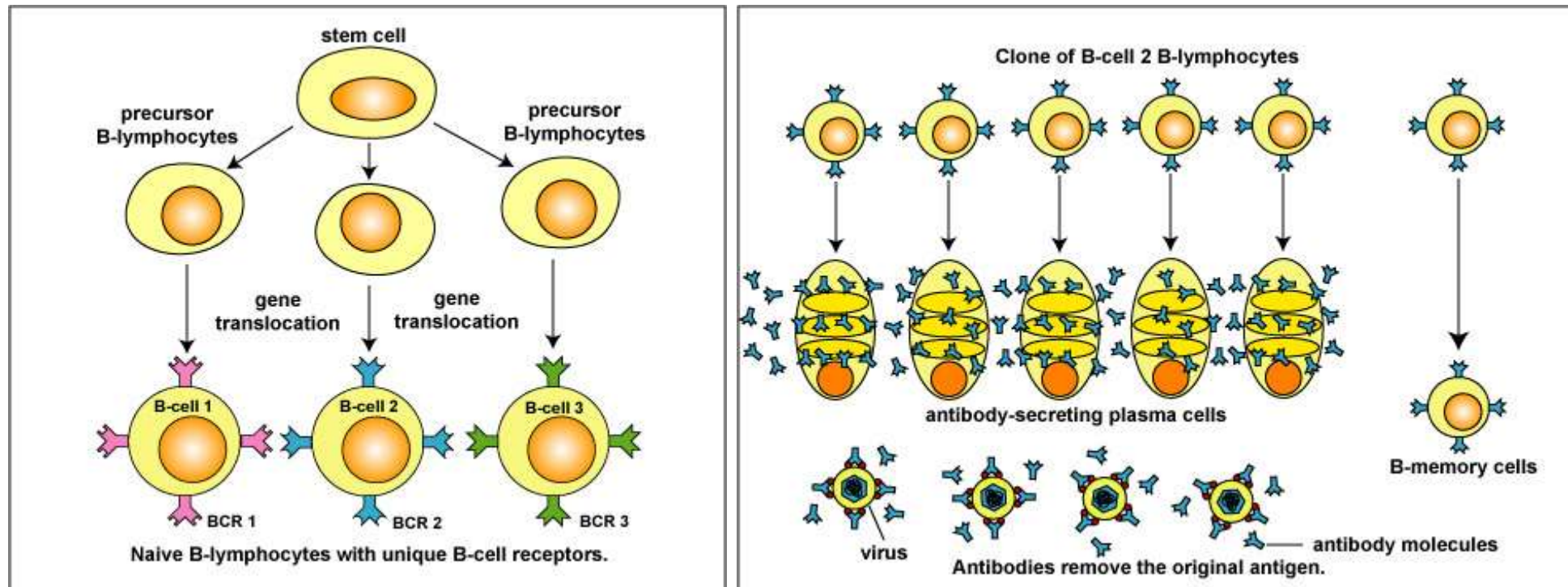
◆ В-лимфоциты – антителпродуцирующие плазматические клетки (Ас).

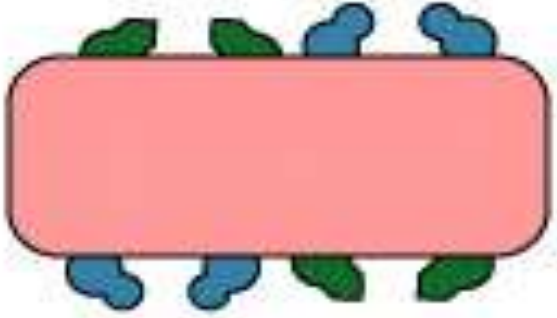
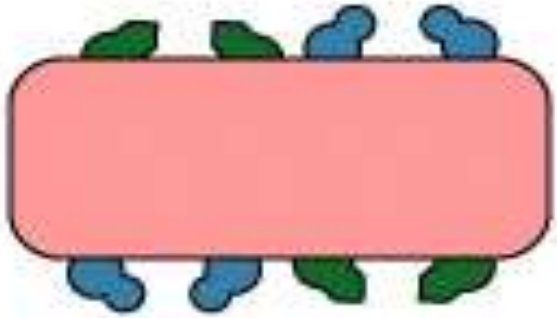
◆ В-лимфоциты – клетки памяти.

В организме содержится 10⁷-10⁹ различных клонов ЛВ (наивных лимфоцитов), каждый из которых имеет

Стабильный ВСР, по вариантам Аг.

ВСР распознает антигены (растворимые, корпускулярные) по их конфигурациям.





Стадии гуморального иммунного ответа

1. Встреча Ag с CPA. Это происходит на входных воротах для микроорганизмов.
2. Специфическое узнавание Ag. Происходит во вторичных лимфоидных органах, обеспечиваемый наивными В- и Т-лимфоцитами через рецепторы для Ag (BCR и TCR соответственно).

Важно:

- ◆ В-лимфоциты могут распознавать конформационные поверхностные эпитопы нативных молекул Ag.
- ◆ Т-лимфоциты распознают только линейные эпитопы белковых АГ представленные CPA в ассоциации с молекулами CMH II - LThelper-CD4.

3. Активация, пролиферация и дифференцировка Т- или В-лимфоцитов в эффекторные клетки и Т- или В-клетки памяти.

Координация этих процессов обеспечивается прямыми клеточными контактами и цитокинами, выделяемыми различными клетками.

4. Реализация эффекта (нейтрализация, опсонизация, лизис и др.).

Возникает в месте заражения.

- Стадии гуморального иммунного ответа

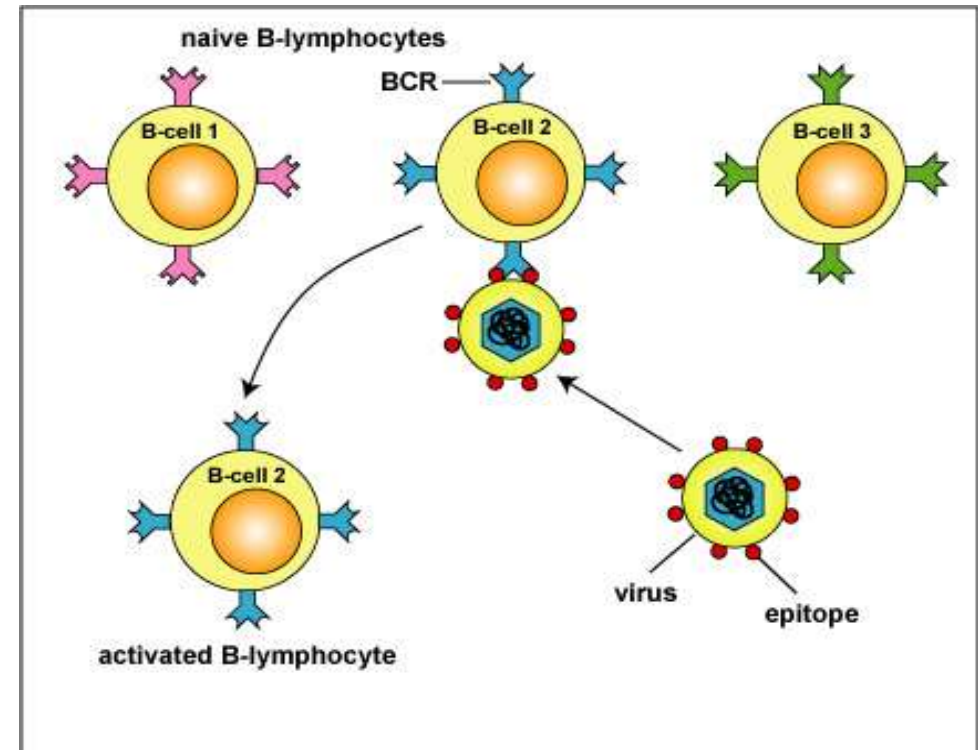
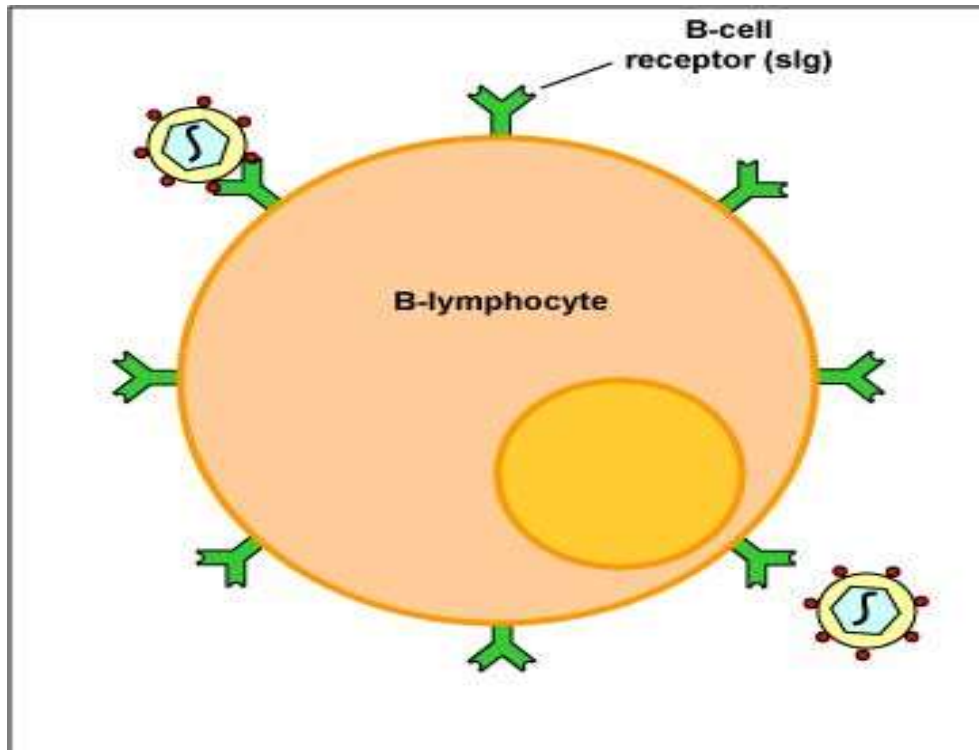
Встреча Ag с CPA

- Это происходит на уровне входа в организм (дендритные клетки, макрофаги) и во вторичных лимфоидных органах (В-лимфоциты).
- ♦ Если АГ поступает непосредственно в кровь, то встреча происходит в селезенке.
- ♦ При проникновении АГ через дыхательные пути – в миндалины и лимфоидную ткань бронхов и слизистые оболочки.
- ♦ При проникновении АГ через кишечный тракт – пейеровы бляшки, солитарные фолликулы.
- ♦ При проникновении АГ через кожу – в дермальную лимфоидную ткань.

II. Стадия распознавания

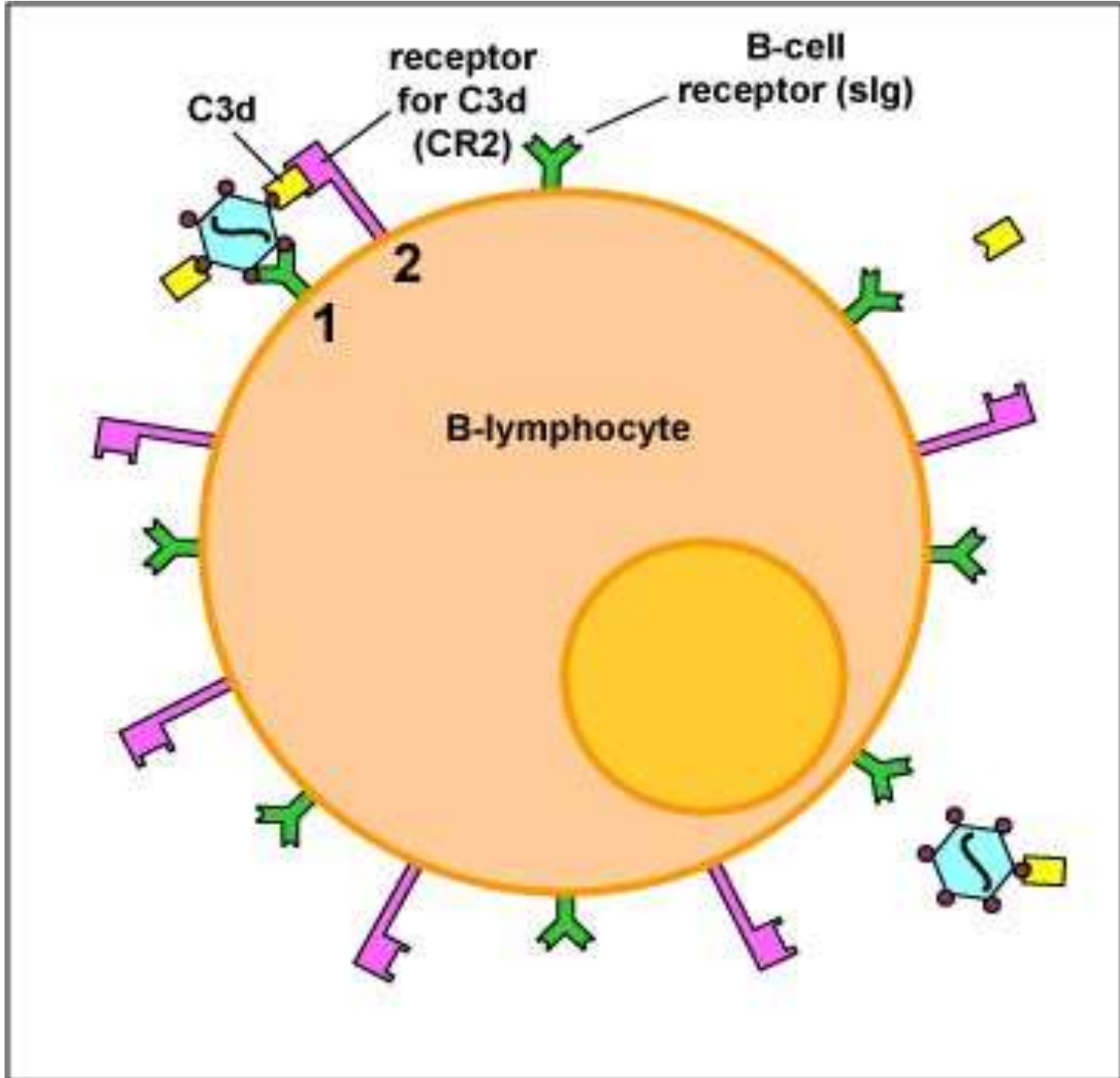
Распознавание эпитопов АГ специфическим рецептором (BCR) на поверхности наивных В-лимфоцитов (клональная селекция), что приводит к активации ЛБ.

Наивный В-лимфоцит распознает эпитопы с помощью молекул Ig M и Ig D (BCR) на их поверхности.



Активация В-лимфоцитов Аг-Т-зависимыми белками осуществляются поэтапно:

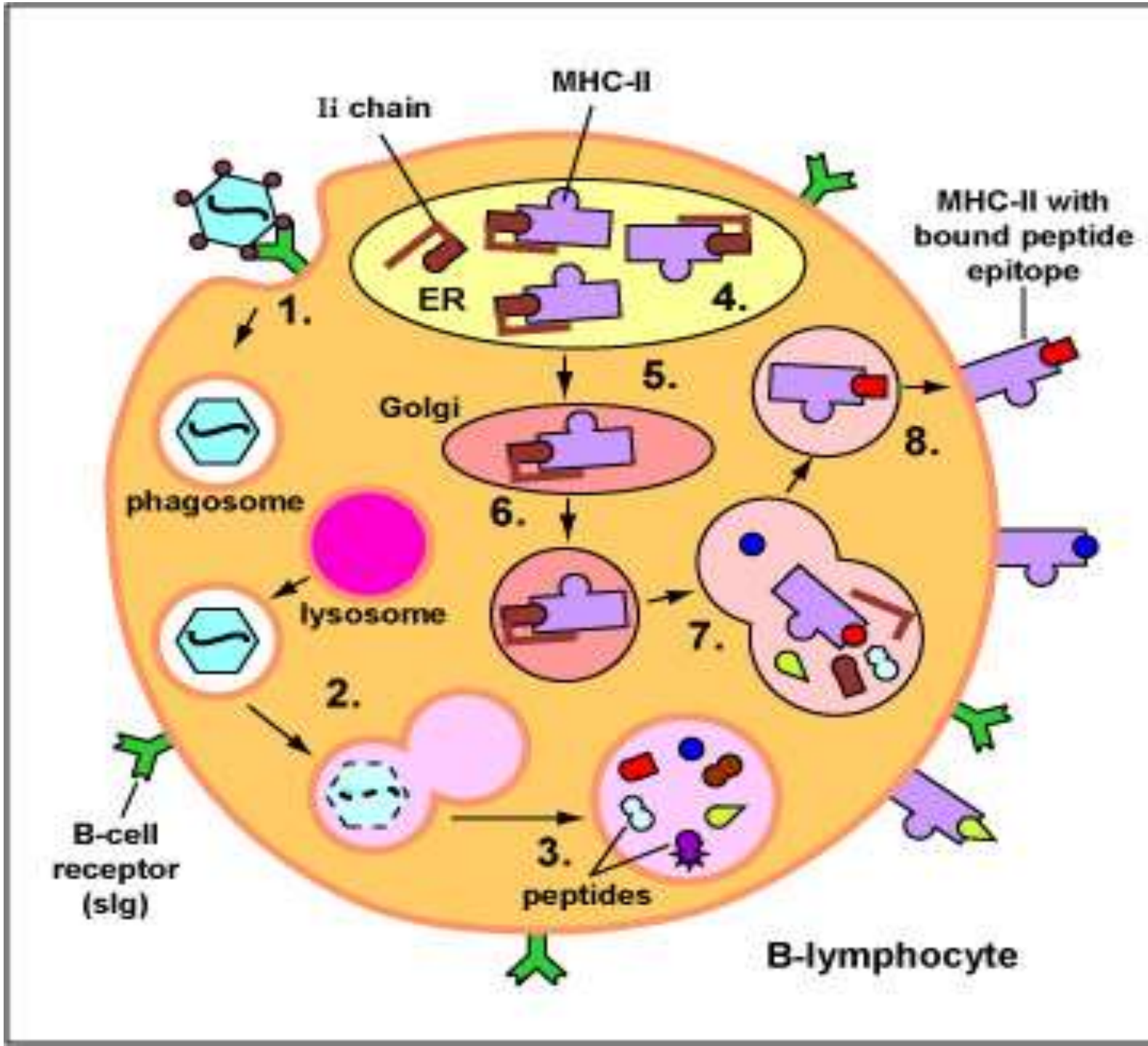
- 1. Фиксация белка Аг на LB с помощью Ig G и Ig M.**
- 2. Взаимодействие ЛБ с ЛТ-h , предварительно активированным тем же Аг.**
- 3. Вовлечение костимулирующих систем (например, CD21/CR2 для фиксации фракции C3d, CD40R-CD40L, IL-4).**



Этап 1. Фиксация белка Ag на ЛБ с помощью Ig G, Ig M.

Последствия:

- Экспрессия цитокиновых рецепторов.
- Экспрессия костимулирующих молекул (CD80/CD86).
- Экспрессия молекул CMH II.
- Экспрессия молекул адгезии (благоприятствует взаимодействию ЛБ с ЛТ- h).
- интернализация Ag, его процессинг и презентация пептидов в ассоциации с CMH-II).



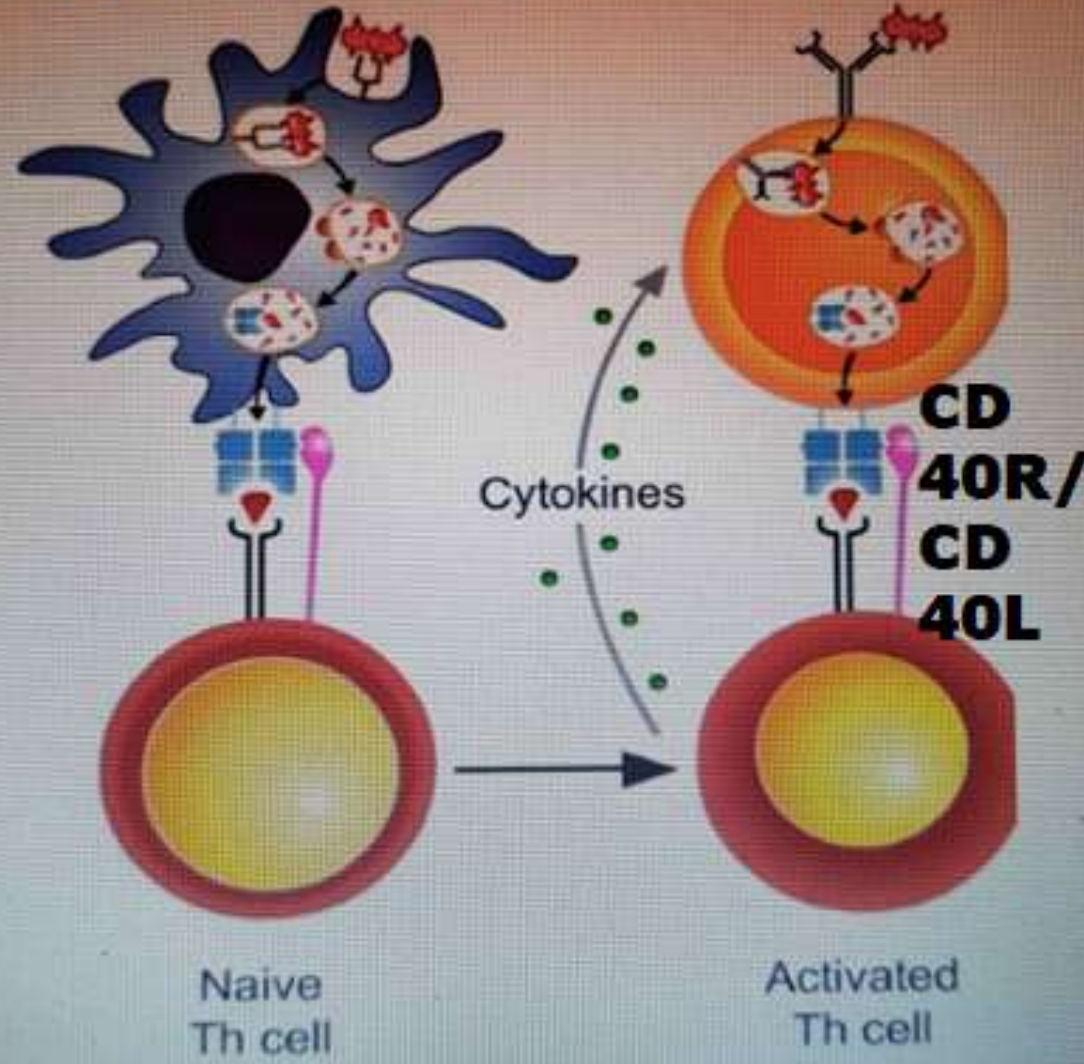
Стадия активации ЛВ

Для полной активации ЛВ необходим костимулирующий сигнал, полученный от LT-хелперов, предварительно активированных дендритными клетками (CPA), презентующими эпитопы того же Ag.

Этот сигнал опосредован поверхностными костимулирующими молекулами (CD40R/CD40L) и цитокинами, секретруемыми Th (например, IL-4).

Antigen-presenting cell

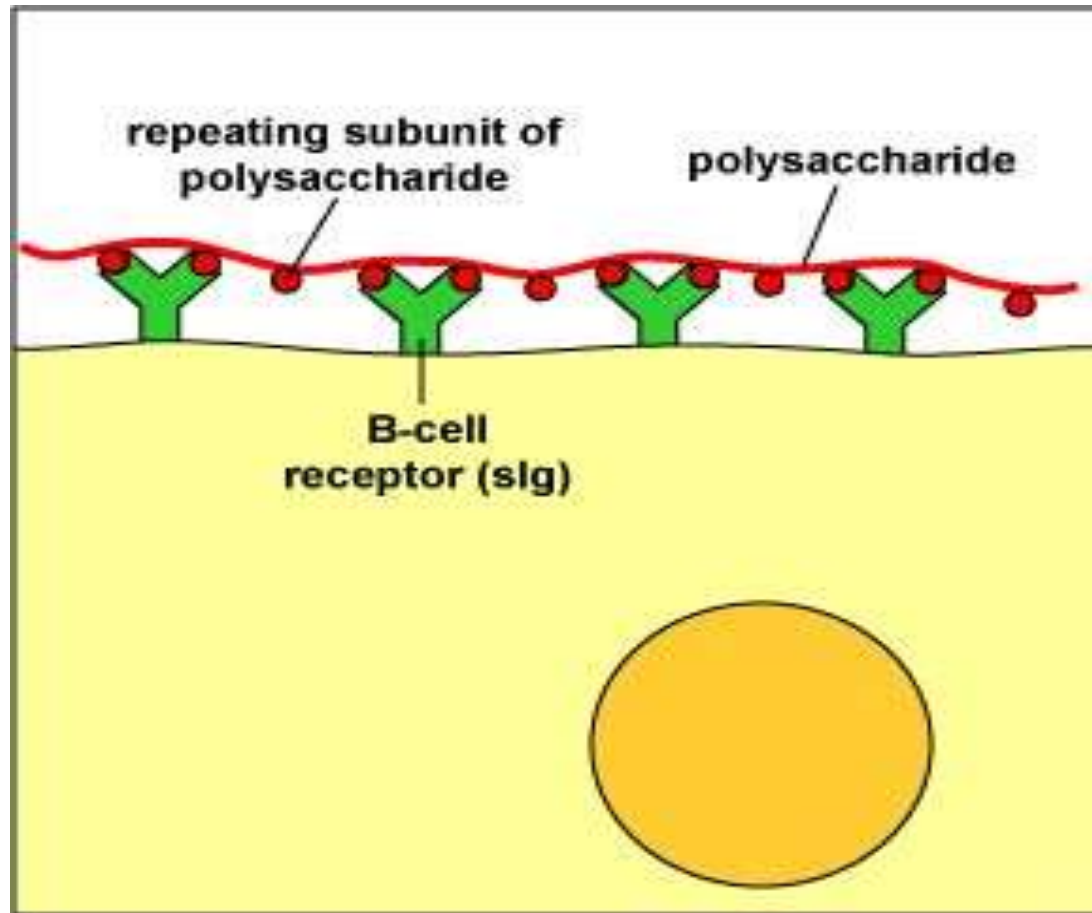
B cell



Последствия активации ЛБ

- 1. Клональная экспансия (пролиферация) В-лимфоцитов.
- 2. Дифференцировка в плазматические клетки.
- 3. Секреция Ig.

T-независимые антигены (полисахариды, липополисахариды, липиды и др.) своим непосредственным присоединением к BCR они активируют В-лимфоциты, так что LB вести себя как иммунокомпетентная клетка



Активация LB этими антигенами приводит к образованию клона плазматических клеток. В-лимфоциты памяти не образуются.

Активация В-лимфоцитов независимым Т- Ag

После активации LB Ag-Т-независимым (Ag небелковый) следует пролиферация LB в клонидентичные клетки (клональная экспансия) и дифференцировка в плазматические клетки, которые будут синтезировать и секретировать Ac класса (изотип)

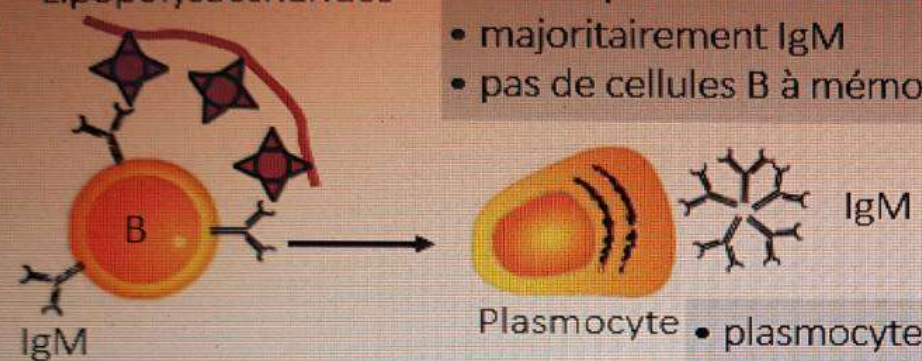
Ig M с пониженной аффинностью, имеющий паратоп идентичен BCR.

В-лимфоциты памяти не образуются.

Réponse TI

Polysaccharides
Lipopolysaccharides

- plasmocytes de courte durée de vie
- anticorps de faible affinité
- majoritairement IgM
- pas de cellules B à mémoire

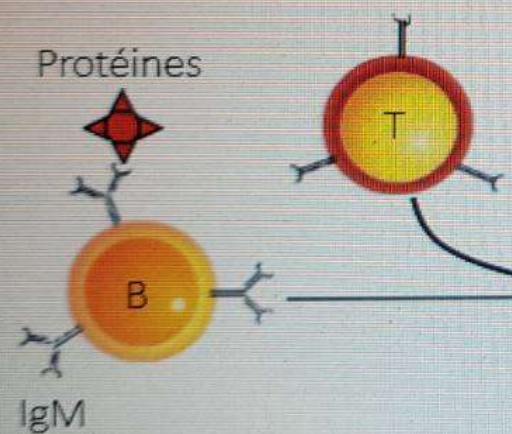


- plasmocytes de courte durée de vie
- anticorps de faible affinité
- majoritairement IgM
- pas de cellules B à mémoire

- plasmocytes à longue durée de vie
- anticorps d'affinité élevée
- IgM, IgG, IgA ou IgE
- cellules B à mémoire

Réponse TD

Protéines



Plasmocyte extra-folliculaire

Plasmocyte folliculaire

extra-folliculaire
folliculaire



Temps après l'infection Quelques heures Quelques jours 2 à 3 semaines

Важно:

Если В-лимфоцит был активирован Т-зависимым Аг (белком), то стимуляция пролиферации будет происходить только за счет взаимодействия между В-лимфоцитом и Th -лимфоцитом, активированным тем же Аг.

В- и Т-лимфоциты имеют одинаковую антигенную специфичность, только: LB распознают нативные (конформационные) эпитопы и LT-h распознают пептидные фрагменты этого Аг, представленные CPA-CMH II.

Важно:

Наивный В-лимфоцит встречается Т-зависимый Аг во вторичных лимфоидных органах (В-зоны), ведя себя как КПА, выполняя следующие шаги:

- захват,
- обработка,
- представление комплекса Аг-СМН-II на поверхности мембраны для возможного контакта с Т_H-CD4.

Важно:

ЛТ-ч мигрирует в лимфоидные фолликулы, в которых они встречаются с ЛВ, активированными тем же Аг.

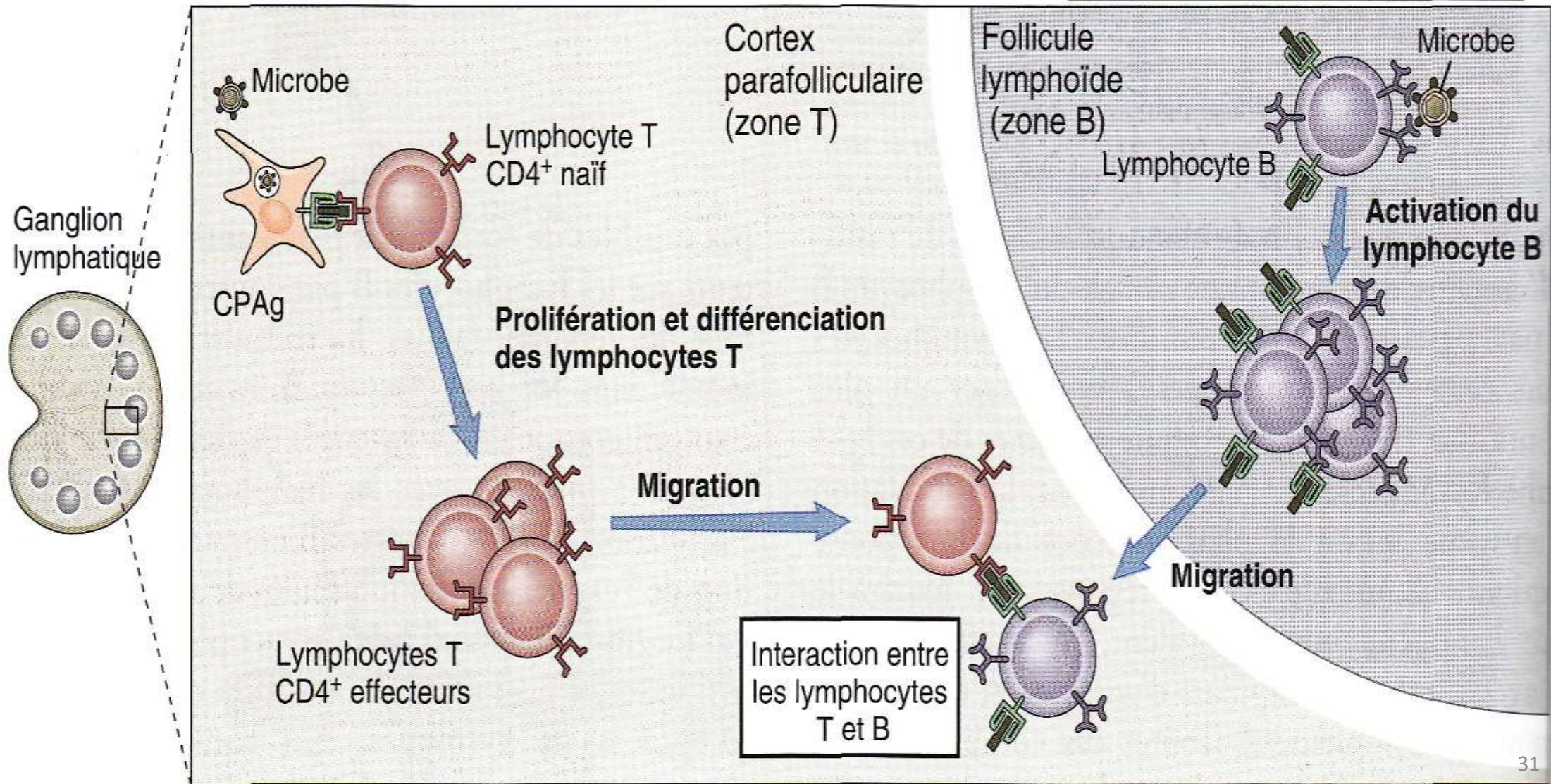
Комплекс TCR/CD4 на LT-h распознает комплекс Ag/СМН II на активированном ЛВ.

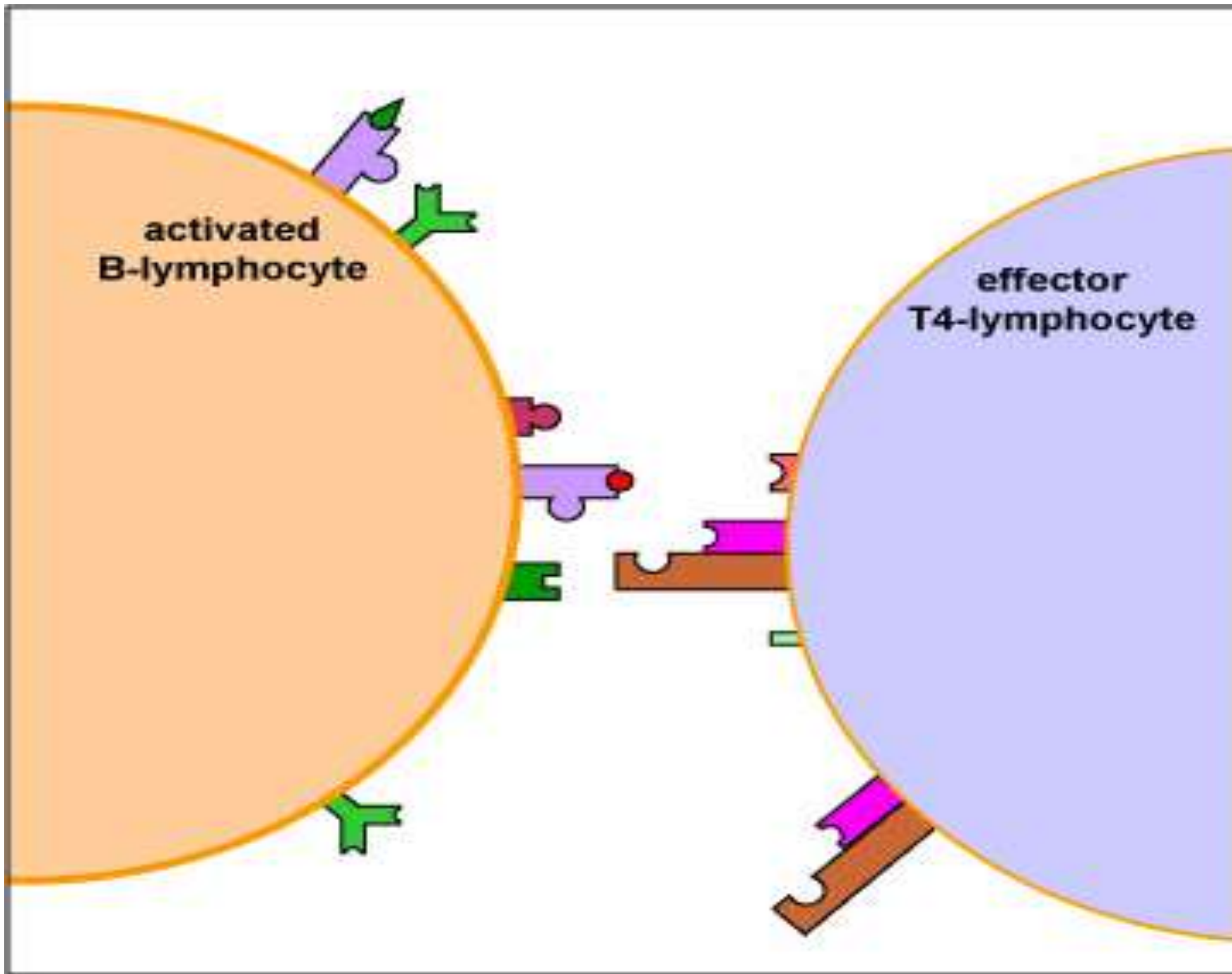
Позднее образуются другие костимулирующие связи (B7/CD28, CD40R/CD40L).

Стимулированные Th-лимфоциты секретируют цитокины, которые будут действовать на Ag-активированные В-лимфоциты (вторичный активирующий сигнал).

Présentation de l'antigène et activation des lymphocytes T

Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B





- Цитокины, высвобождаемые ЛТ, индуцируют пролиферацию активированных ЛВ, стимулируют их дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие Ас-Ig M (экстрафолликулярная дифференцировка) с паратопом (активным центром), идентичным ВСР на В-лимфоците (100-2000 Ас/сек, синтезируемым плазматическая клетка).
- Но: **клон памяти не формируется.**

Некоторые ЛБ возвращаются в фолликулы и под влиянием цитокинов, продуцируемых ЛТ-h, дифференцируются в Ig-секретирующие плазматические клетки других классов (изотипическое переключение) с оптимизацией аффинности Ig (фолликулярная дифференцировка):

$IFN\gamma \rightarrow IgG1, IgG3;$

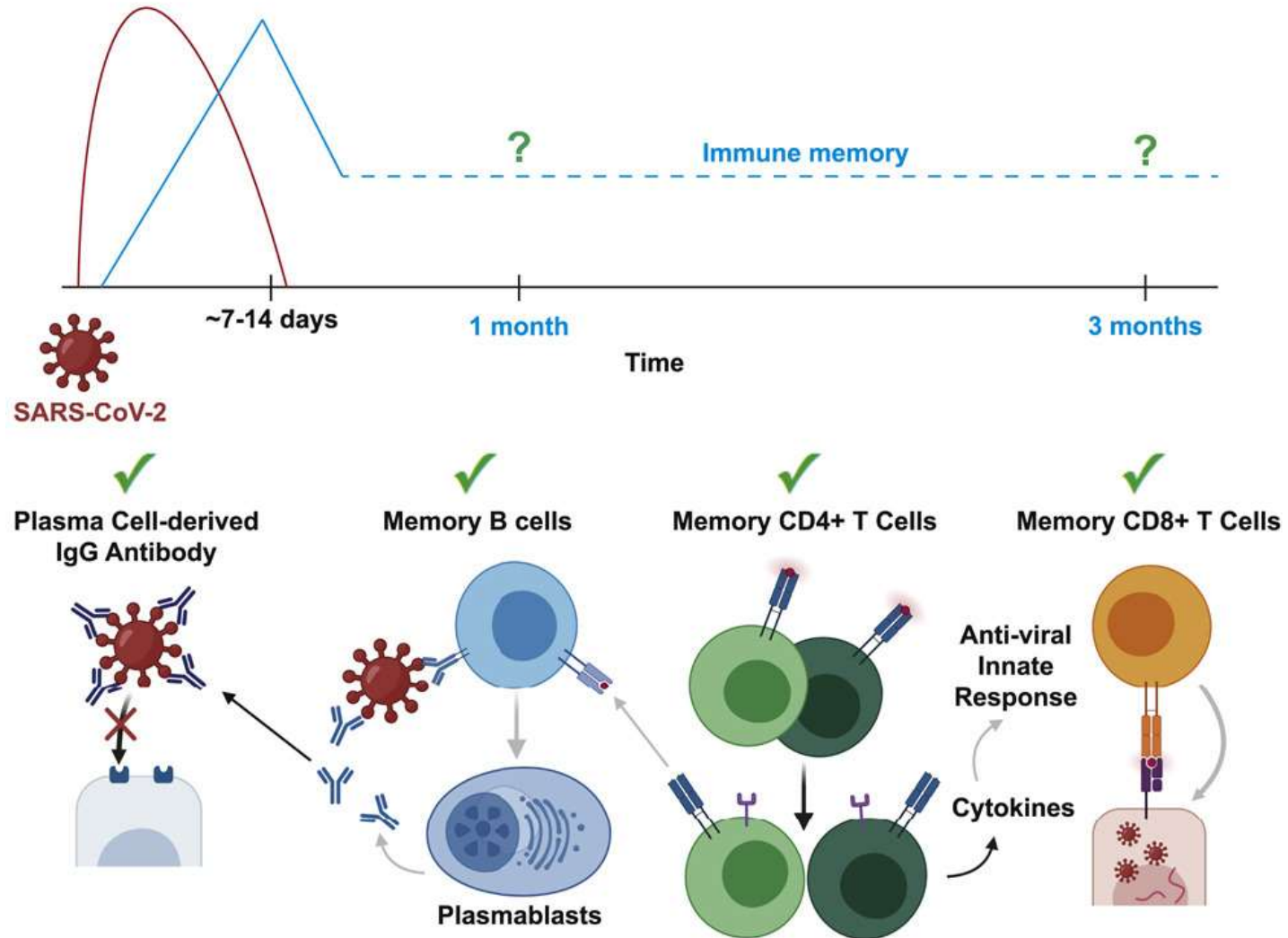
$ИЛ-4 \rightarrow IgG4, IgE;$

$TGF \beta \rightarrow IgA.$

- Плазмоциты остаются в периферических лимфоидных органах, а секретируемые At поступают в кровоток.
- Некоторые плазматические клетки мигрируют в костный мозг, продолжая продуцировать At в течение длительного времени (месяцы, годы) даже после элиминации Ag.
- В случае инфекции слизистых оболочек плазматические клетки будут находиться на их уровне (т. е. *Lamina propria*), продуцируя Ac (например, Ig A).

- Некоторые из активированных LB превращаются в ячейки памяти.
- ЛБ памяти не выделяют At, они циркулируют в крови и выживают в течение нескольких месяцев или лет, будучи готовыми реагировать на повторное проникновение Ag.

Does functional SARS-CoV-2 specific immune memory form and persist after mild COVID-19?



Основные события взаимодействия Ag-Ас

1. Агглютинация бактерий (IgM, IgG).
2. Опсонизация бактерий и усиление фагоцитоза (IgG, IgA).
3. Классическая активация комплемента и опсонизация с помощью C3b.
4. Стимуляция воспаления C3a, C5a (IgM, IgG).


Основные события взаимодействия Ag-Ас

5. Нейтрализация - блокирование присоединения токсинов/ферментов, адгезии бактерий, вирусов к клеточным рецепторам (IgM, IgG, IgA).
6. Клеточная или антителозависимая цитотоксичность.
7. IgG стимулирует дегрануляцию NK-клеток (следствие - разрушение инфицированных вирусом или опухолевых клеток).
8. IgE стимулирует дегрануляцию эозинофилов (уничтожение гельминтов).
9. Дегрануляция тучных клеток – IgE вызывают анафилактические реакции.

RESULTS: Antibody-Antigen Binding

Agglutination


Reduces number of infectious units to be dealt with



Bacteria

Activation of complement

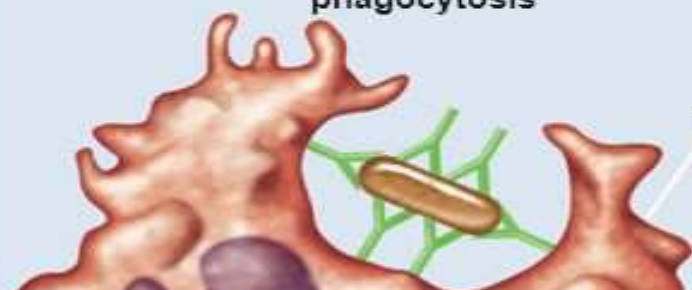
Causes inflammation and cell lysis



Complement

Opsonization

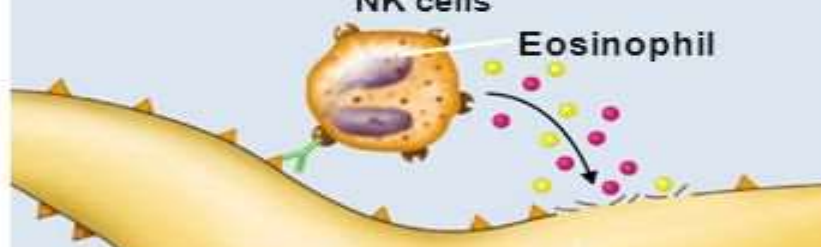
Coating antigen with antibody enhances phagocytosis



Phagocyte

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

Antibodies attached to target cell cause destruction by macrophages, eosinophils, and NK cells

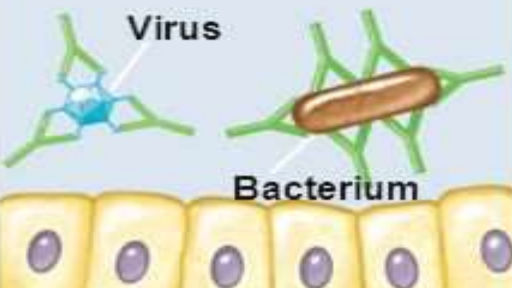


Eosinophil

Large target cell (parasite)

Neutralization

Blocks adhesion of bacteria and viruses to mucosa



Virus

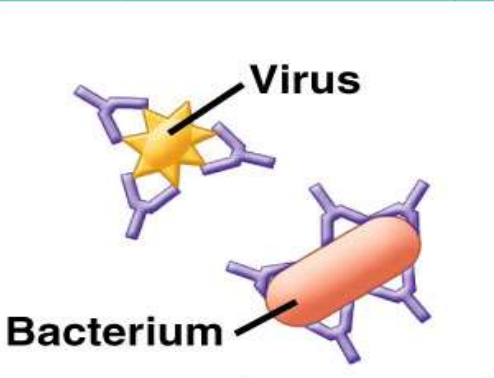
Bacterium

Toxin

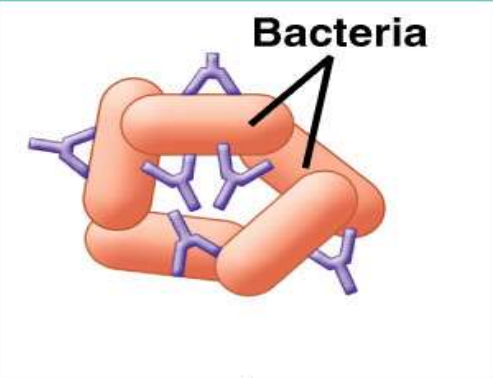
Blocks attachment of toxin

Binding of antibodies to antigens inactivates antigens by

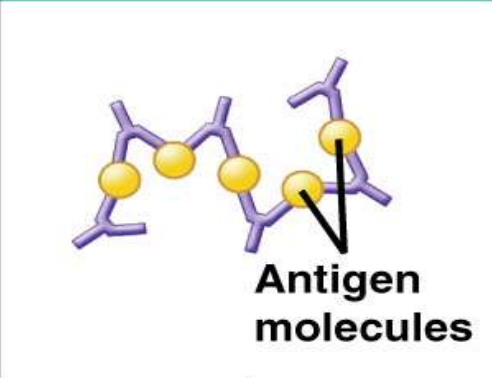
Neutralization
(blocks viral binding sites; coats bacteria)



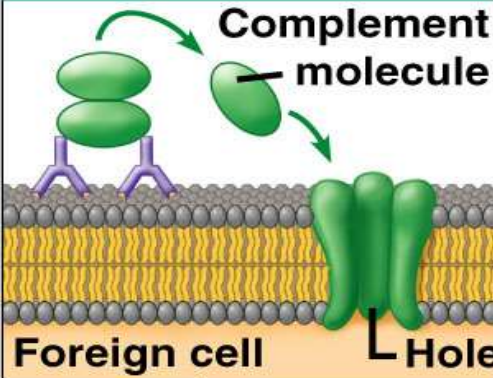
Agglutination of microbes



Precipitation of dissolved antigens

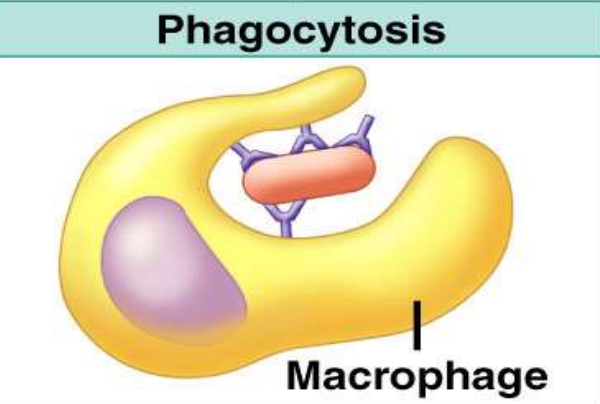


Activation of complement system



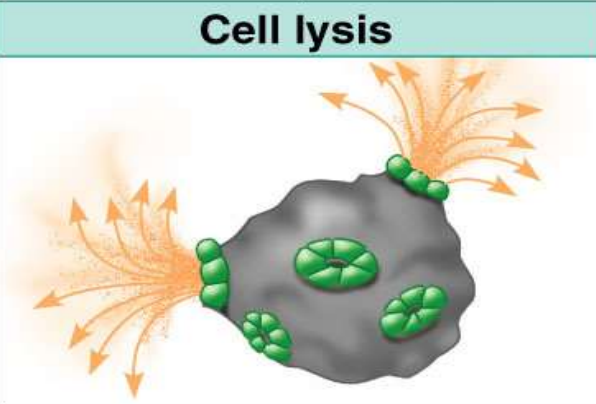
Enhances

Phagocytosis



Leads to

Cell lysis



Первичный гуморальный ответ (при первом контакте с Ag)

Фаза 1 - латентная - длится 4-7 дней, до появления At: распознавание, процессинг Ag, дифференцировка В-лимфоцитов.

Фаза 2 – логарифмическая – титр At нарастает, достигая максимума на 10-15-е сутки. Вначале происходит продукция Ig M, через 4-5 дней. Далее продукция IgG или других изотипов Ig (под влиянием цитокинов, продуцируемых LT-h).

Фаза 3 - максимальное производство At. Продолжительность варьируется в зависимости от Ag.

4 фаза - снижение титра At (снижение) - В случае белкового Ag длится недели, полисахаридного Ag - месяцы, вирусного Ag - годы.

Первичный иммунный ответ индуцирует образование В-клеток памяти.

Вторичная гуморальная реакция (при повторном контакте с тем же Ag).

Обеспечивается LB с иммунологической памятью

Короткий латентный период (часы).

Быстрое повышение титра Ac.

Максимальный титр Ac сохраняется в течение более длительного времени.

Повышенное сродство Ат к Ag.

Производство антител IgG.

- Сыворотка крови, полученная из организма, иммунизированного АГ, содержит большое разнообразие молекул Ат, продуцируемых разными клонами ЛВ. Это поликлональные Ат.
- Моноклональные абсолютно идентичны в результате слияния ЛВ с опухолевой клеткой.
- Таким образом, полученная гибридома размножается подобно опухолевой клетке и секретирует гомогенные антитела (BCR) и может быть полезна при обнаружении рецепторов на поверхности клеток-используют в лечении путем антагонизации различных белков.

