

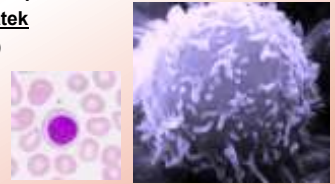
**Ivana FELLNEROVÁ**  
Katedra zoologie PŘF UP v Olomouci

**5.**  
**Specifická imunita:**  
**B lymfocyty**  
2015/10



### B lymfocyty: obecná charakteristika

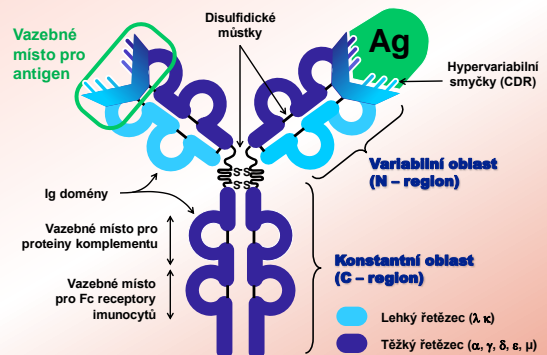
- ❑ Představitelé specifické, tzv. látkové (humorální) imunity
- ❑ Jsou nejmenší z leukocytů. Morfologicky nerozlišitelné od T lymfocytů
- ❑ Rozpoznávají přímo extracelulární antigen
- ❑ Jsou specializované k produkci různých typů protilátek (imunoglobulinů, Ig)



## Protilátky (Imunoglobuliny)

# Ig

### IMUNOGLOBULINY ( $\gamma$ globuliny)



## Imunoglobulinová superrodina

Řada polymorfni molekuly imunitního systému (vč. Ig) mají společný evoluční původ. Vedle vysoce variabilních oblastí, obsahují morfologicky podobnou globulární strukturu

### Ig doménu

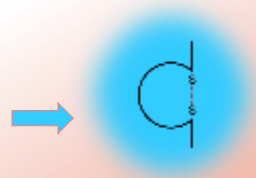
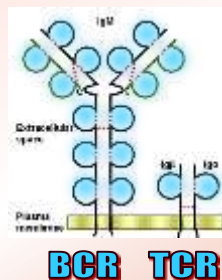
(poprvé popsána u imunoglobulinů)

Molekuly obsahující Ig doménu tvoří tzv.

## IMUNOGLOBULINOVOU SUPERRODINU

## Imunoglobulinová doména (Ig doména)

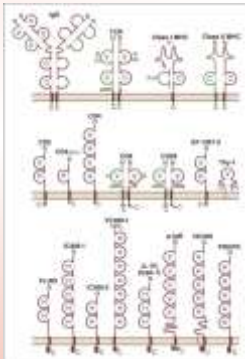
Ig doména je globulární struktura vyskytující se u mnoha proteinů imunitního systému



## Zástupci imunoglobulinové superrodiny

Je známo více než 40 druhů imunitních molekul, obsahujících Ig doménu:

- Rozpoznávací a regulační molekuly:**  
Ig, BCR, TCR, MHC proteiny, CD2, CD3, CD4, CD8 molekuly, Fc receptory
- Adhezní molekuly :**  
ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1
- Receptory pro PDGFR**  
(= platelet growth factor)

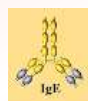


## IZOTYPY (třídy) imunoglobulinů

Liší se: počtem monomerních „y“ jednotek, počtem Ig domén, počtem cystidinových (disulfidických) můstků a typem spojení jednotek



**DIMER**  
C domény: 2 páry



**MONOMER**  
C domény: 3 páry



**MONOMER**  
Nebo  
**PENTAMER**  
C domény:  
3 páry



**MONOMER**  
C domény: 2 páry



**MONOMER**  
C domény: 2 páry

## IZOTYPY IgM a IgD



- Výskyt na povrchu nezralých i zralých B lymfocytů (monomer)
- Výskyt v séru (pentamer) – uvolňovány spontánně B1 a marginálními B2 lymfocyty jako přirozené protilátky (první izotyp, tvořící se po setkání s Ag)
- Vázba na mikrobiální antigeny
- Aktivace komplementu
- Poločas rozpadu – cca 6 dní

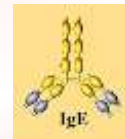


- Výskyt v séru
- Výskyt na povrchu B lymfocytů (folikulární B2 lymfocyty)
- Vázané na membránu představují receptor pro antigen

## IZOTYP IgG a IgE



- Nejpočetnější cirkulující protilátky (70-75%)
- Výskyt v séru a intersticiální tekutině
- Existuje několik podtříd (IgG1, IgG2, IgG3...)
- Prostupuje přes placentu
- Poločas rozpadu cca 21 dní
- Oponizace a neutralizace antigenu
- Aktivace komplementu (vázba na protein komplementu C1)



- Produkce je aktivovaná Th2 lymfocyty, které produkují IL-4; působením IL-4 prochází B lymfocyt izotypovým přesmykem těžkého řetězce
- Monomer cirkulující v krvi; váže se na Fc receptor mastocytů a bazofilů
- obrana proti parazitickým červy
- zodpovědnost za hypersensitivitu (atopické e.)
- Poločas rozpadu cca 2 dny

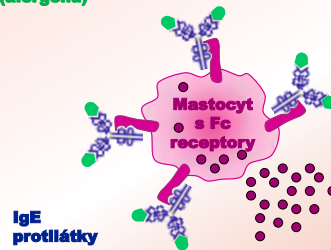
## Vazba IgE na Fc mastocytů

- Velmi podobné bazofilům (tkáňové formy bazofilů)
- Výskyt v pojivových tkáních a slizničních epitelech. vlivem mikroprostředí diferencují do různých subpopulací
- Mají Fc receptor s vysokou afinitou k IgE protilátkám, které snadno rozpoznávají povrchové molekuly mnohobuněčných parazitů
- Obsahují granula s hydrolytickými enzymy (přímé poškození parazita), heparinem, histaminem (vazodilatace spojená s tvorbou ochranného hlenu na sliznici; působení na hl. svalstvo – kašel, peristaltika napomáhající vypuzení parazita)



## Vazba IgE na Fc mastocytů

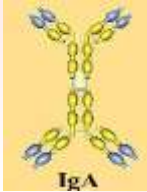
Vazba antigenu (alergenu)



Degranulace mastocytu

Alergická reakce (až anafylaktický šok)

## IZOTYP IgA



- Produkovány plazmatickými B lymfocyty ve sliznicích na základě izotypového přesmyku
- Vyskytují se ve dvou formách slizniční (dimer) serózní (mono-, di-, trimer)
- V dýchací a trávicí sliznici tvoří více než polovinu denní produkce protilátek (v krvi tvoří jen ¼ protilátek)
- Existuje několik podtříd (IgA1, IgA2, ...)
- Prostupují přes epitelové buňky transcytózou (za pomoci poly-Ig receptoru)
- Chrání sliznice
- Opsonizace a neutralizace antigenu
- Kromě sliznic vyskyt v séru, slizích, slinách, mléku

# VÝVOJ B lymfocytů

## Vznik a diferenciace B lymfocytů



HSC (hemopoetická kmenová buňka) dává vznik všem typům krevních a imunitních buněk:

Různé typy lymfocytů vč. NK buněk vznikají z CLP (společný lymfoidní progenitor).

Prekursor pro B lymfocytární řadu dává vznik základním typům B lymfocytů:

- B1 lymfocyty
- B2 lymfocyty
  - Folikulární B lymfocyty
  - Marginální B lymfocyty

## Podtypy B lymfocytů - přehled

### B1 Vznikají z **fetální hemopoetické kmenové buňky** (FL HSC)

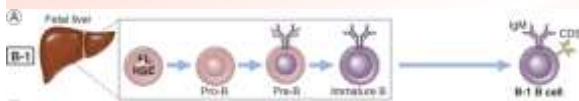


### B2 (**marginální a folikulární B lymfocyty**)

Vznikají z **hemopoetické kmenové buňky** kostní dřeně (BM HSC)

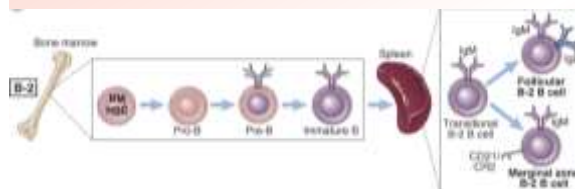


## B 1 lymfocyty



- Vznikají v ranné fázi ontogenetického vývoje
- Tvoří menší podíl ze všech B lymfocytů
- Koncentrují se hl. na sliznicích (střevní, dýchací)
- Receptory se vyznačují menší variabilitou
- Rozpoznávají běžné mikrobiální antigeny (hl. mukopolysacharidy)
- Spontánně produkují IgM protilátky (označované jako „přirozené“ protože nepotřebují ke své produkci stimulaci antigenem)
- Jsou zdrojem velkého podílu IgA

## B 2 lymfocyty



Nezralé B2 lymfocyty uvolněné z kostní dřeně (exprimují pouze IgM) se ve slezině diferencují na folikulární a marginální B lymfocyty

- **Folikulární B lymfocyty** představují hlavní skupinu cirkulujících B lymfocytů (exprimují IgM a IgD)
- **Marginální B lymfocyty** představují minoritní skupinu B lymfocytů zůstávající ve slezině, produkující spontánně IgM proti antigenům běžných mikroorganismů

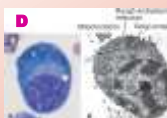
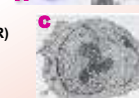
## Folikulární B 2 lymfocyty - cirkulace

- Nezralé B2 lymfocyty uvolněné z kostní dřeně (exprimují pouze IgM) jsou krví transportovány do sleziny (přes otevřené arterioly do červené dřeně sleziny)
- Dále se putují do bílé dřeně, kde se diferencují na folikulární a marginální B lymfocyty
- **Folikulární B lymfocyty** představují hlavní skupinu cirkulujících B lymfocytů (exprimují IgM a IgD); označují se jako **zralé, nalvní** B lymfocyty (nesetkaly se s antigenem)
- **Zralé nalvní B lymfocyty** putují ze sleziny do folikulů lymfatických uzlin a slizniční tkáně, kde je, díky koncentraci antigenů velká pravděpodobnost na setkání s Ag a diferenciaci na efektorové plazmatické buňky

## Stimulace receptoru B lymfocytu

- **Zralé nalvní B lymfocyty** putují ze sleziny do folikulů lymfatických uzlin a slizniční tkáně, kde je, díky koncentraci antigenů velká pravděpodobnost na setkání s Ag
- Při úspěšné stimulaci receptoru B lymfocytu (BCR) se aktivovaný lymfocyt zvětšuje a prolifereuje: vznikají větší buňky, tzv. **lymfoblasty (C)**
- Část lymfoblastů se diferencuje na efektorové **plazmatické buňky (D)** (větší, zvětšené ER), které produkují protilátky
- Menší část lymfoblastů se diferencuje na **paměťové buňky** (menší, klidová stádia) která migrují do tkání nebo zůstávají v sekundárních lymfatických orgánech

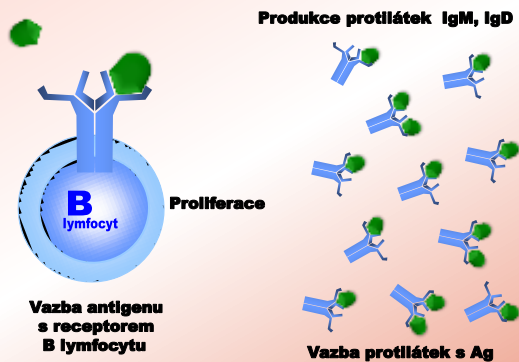
Nalvní B lymfocyt ve světelném (A) a elektronovém mikroskopu (B)



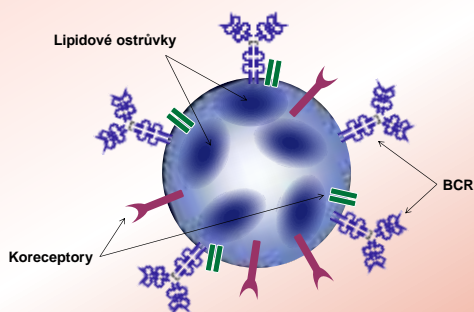
# Stimulace B lymfocytů

- Stimulace volným antigenem
- Stimulace za účasti Th lymfocytů

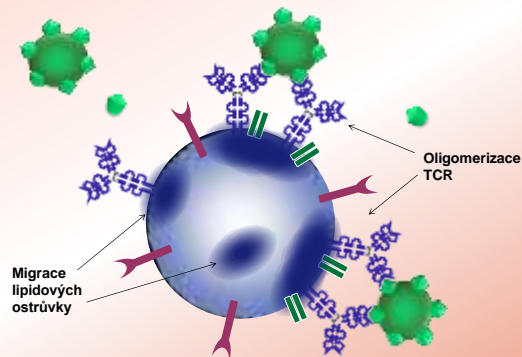
## Stimulace receptoru B lymfocytu



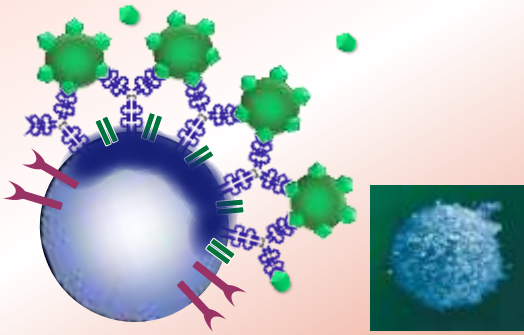
## Fáze polarizace B lymfocytu



## Fáze polarizace B lymfocytu



### Fáze polarizace a vytvoření „čepičky“



### Vztah: BCR a protilátka

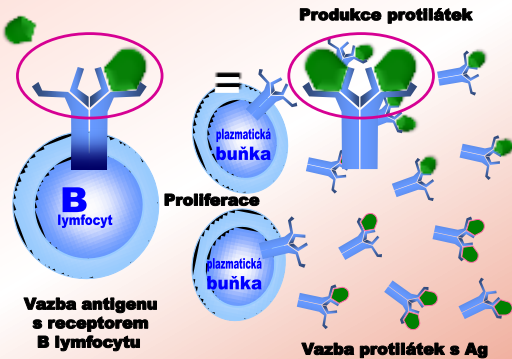
Membránový  
**receptor**  
B lymfocytu (BCR)

**Jaký je vztah ?**

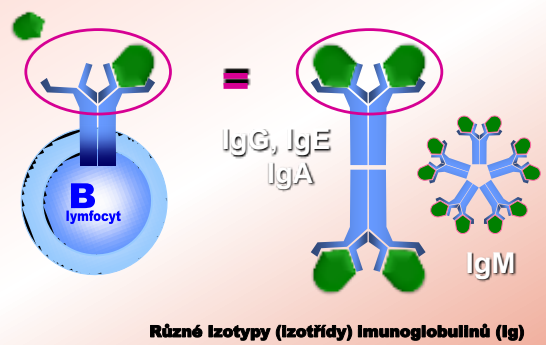


**protilátka**  
(imunoglobulin)

### Stimulace receptoru B lymfocytu

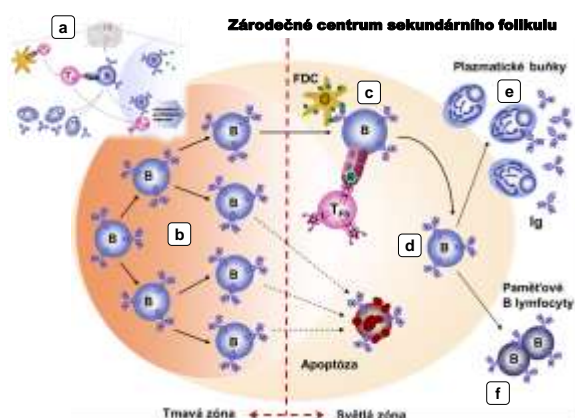
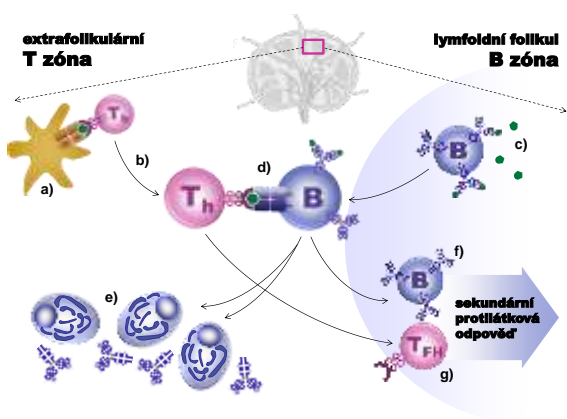
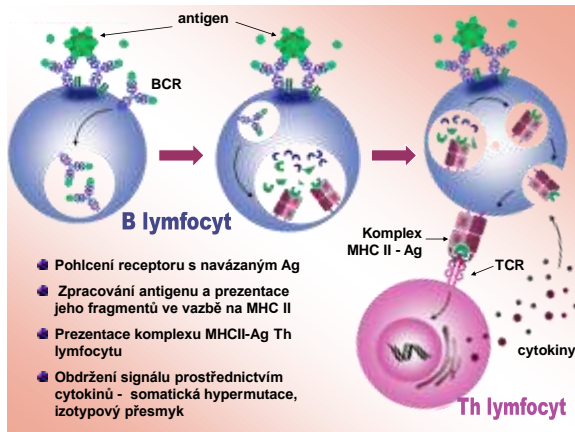


### B lymfocyt: receptor x protilátka



# Stimulace B lymfocytů

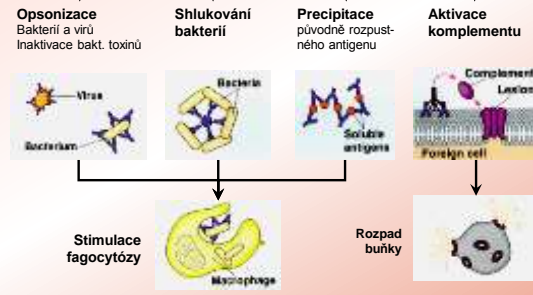
- Stimulace za účasti Th lymfocytů
- Vznik protilátek závislých na T lymfocytech





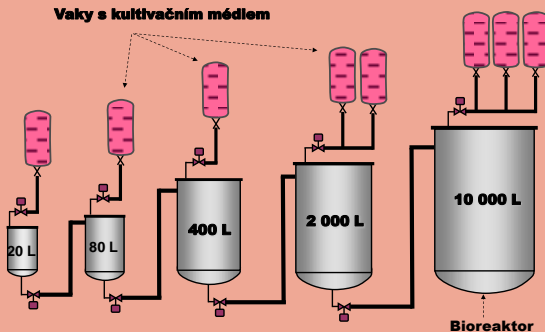
# Význam protilátek v imunitních reakcích

## Vazba „antigen-protilátka“: K ČEMU TO JE ???



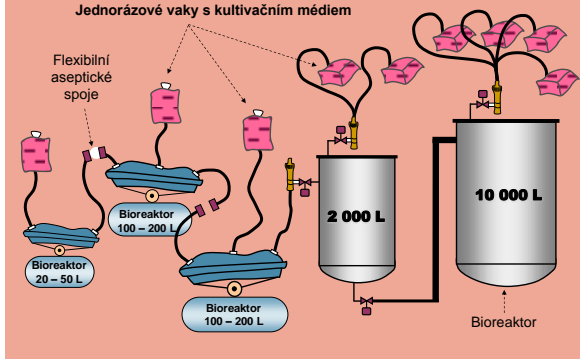
## Průmyslová výroba protilátek – fermentační kaskáda

### Vaky s kulturačním médiem

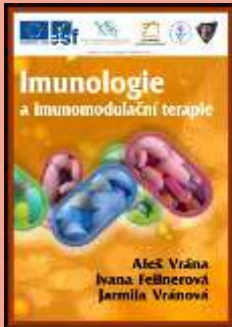


## Průmyslová výroba protilátek – fermentační kaskáda

### Jednorázové vaky s kulturačním médiem



**Více v publikaci  
Imunologie a imunomodulační terapie**



<http://cit.vfu.cz/fyziolmed/>



**Teva – Opava Komárov**

