

第九章 B 淋巴细胞

一、概述

1. B 淋巴细胞的命名:

最早发现于鸟类的法氏囊 (Bursa of Fabricius), 在人类发现于骨髓中, 其中产生的淋巴样干细胞, 在骨髓内分化发育成为 B 细胞, 故将其称为**骨髓依赖淋巴细胞**(bone dependent lymphocyte, B lymphocyte), 简称为 B 淋巴细胞。它来源于骨髓, 并在骨髓中发育成熟。

2. 分布:

血液:	占外周血淋巴细胞的 10%-20%
骨髓:	为主要的淋巴细胞
淋巴结:	占淋巴细胞总数的 1/4
脾脏:	占淋巴细胞总数的 1/2

3. B 细胞的主要生物学功能:

- (1) 产生抗体, 介导特异性体液免疫应答。
- (2) 加工提呈抗原。
- (3) 免疫调节。

第一节 B 细胞的分化发育

一、BCR 的基因结构及其重排

BCR 即 B 细胞表面的免疫球蛋白 (膜型免疫球蛋白, mIg), 其编码基因在胚系阶段是由分割开的基因片段形式存在, 在 T、B 淋巴细胞发生过程中通过重排的过程组合、拼接而成, 从而产生巨大数量特异的抗原受体以识别不同的抗原。

1. BCR 的胚系基因结构

胚系基因: 是指未成熟细胞的基因 www.med126.com

1. V 区基因和 C 区基因

- 1) 每种肽链的编码基因可分为编码 V 区的 V 区基因和编码 C 区的 C 区基因两大部分。
- 2) 重链 V 区基因: 是由三种胚系基因片段: V、D、J 片段拼接而成
- 3) 轻链 V 区基因: 是由 V、J 两个基因片段拼接成
- 4) BCR 的各个 V 基因片断之前还有前导序列 (L 序列), 编码前导肽
- 5) V 区基因的下游是编码 C 区的 C 区基因
- 6) 在 BCR V 区的胚系基因结构中 V、D、J 片段各有多个, 在一个淋巴细胞中, 一种基因片段中只有一个片段参与组成抗原受体 V 区的编码基因。

7) BCR 各条肽链的编码基因位于不同的染色体上。

BCR: H 链~14 号染色体 κ 链~2 号染色体

λ 链~22 号染色体

2.BCR 的基因重排及其机制

(1) 重组酶

重组激活酶:识别切除 RSS 序列

末端脱氧核苷酸转移酶:将 N-核苷酸加到 DNA 的断端。

DNA 外切酶; DNA 合成酶等。

先 V 区重排成 V(D)J 基因片段(重组酶作用), 再与 C 区基因片段连接。先重链重排再轻链重排。

3.等位基因排斥

一个 B 细胞克隆只表达一种 BCR, 只分泌一种抗体。对于遗传上是杂合子的个体来说, 保证 B 细胞克隆单一的特异性以及只表达一种 Ig 型的轻链, 主要是通过等位排斥和同种型排斥的机制来实现的。等位排斥(allelic exclusion)是指 B 细胞中位于一对染色体上的轻链或重链基因, 其中只有一条染色体上的基因得到表达, 先重排成功的重链抑制了另一条染色体上重链基因的重排。同种型排斥(isotype exclusion)是指 K 轻链和入轻链之间的排斥, K 轻链基因表达成功即抑制入轻链基因的表达。在人 Ig 中, c 链和入链之比约 65: 35, 而在小鼠 Ig 中, K 链与入链之比约为 95: 5。

(二)、抗原识别受体多样性产生的机制

免疫系统中 T 细胞库和 B 细胞库分别包容了所有特异性不同的 T 细胞克隆和 B 细胞克隆, 但它们却都来自于同一个祖细胞, 在淋巴细胞发育过程中抗原受体的多样性产生机制既有相似的方面, 又有不同的特点。

www.med126.com

1.组合造成的多样性

2.连接造成的多样性 CDR3 区位于 V、J 和 V、D、J 片段连接处, 两片段之间的连接可以丢失或加入数个核苷酸, 从而显著增加了 CDR3 的多样性, 增加了抗原识别受体多样性的数目。如 N 区插入 N-核苷酸, 但只有在重链的编码区才有这种插入, 在轻链上则无此种现象。

3.体细胞高频突变造成的多样性

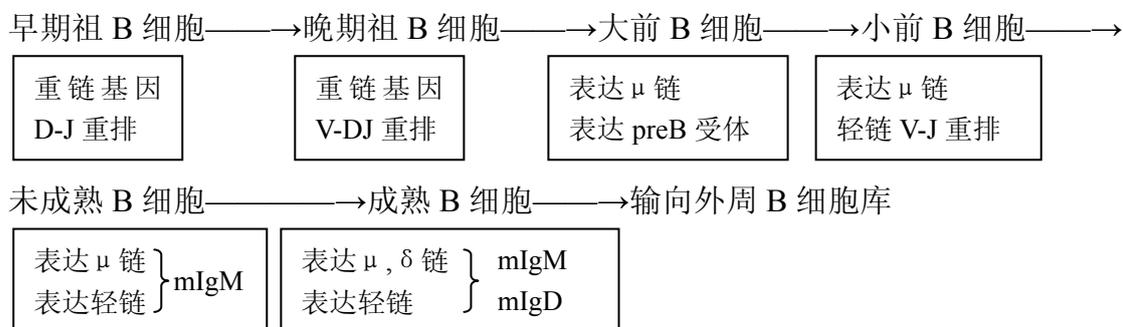
体细胞高频突变概念: 在已成熟 B 细胞的重排过的 V 区基因上发生的高频率突变。

特点:

1) 发生在受抗原刺激后

2) 主要的突变方式为点突变, 发生在已经重排过的 V 区基因, 结果导致 BCR 或抗体结合能力改变。如果在抗体应答过程中, 特别是再次免疫后抗体的亲和力升高的现象, 称为抗体亲和力成熟 (affinity maturation)。

(三) B 细胞在中枢免疫器官中的分化发育



(四) B 细胞中枢免疫耐受的形成

1. 克隆清除: 凋亡, 未成熟 B 细胞骨髓内结合自身 Ag 引起细胞凋亡
2. 受体编辑不成功: 凋亡
3. 无能 (anergy):
未成熟 B 细胞结合自身 Ag 导致 mIgM 表达下降, 使其对 Ag 刺激不应答。

第二节 B 淋巴细胞的表面分子及其作用

B 细胞的表面分子种类: BCR complex; 替代性 BCR complex; CD19/CD21/CD81 信号复合物; 协同信号分子; 结合丝裂原的膜分子; 补体受体; Fc 受体

(一)、B 细胞抗原受体复合物

BCR-Ig α /Ig β 形成 B 细胞的抗原识别单位

1. BCR (即 mIg)

- (1) 结构特点: 同 Ig, 四肽链结构, V 与 C 区, HVR。
- (2) 类型及分布: mIgM, 主要分布于未成熟 B 细胞和成熟 B 细胞膜表面
mIgD, 主要分布于成熟 B 细胞膜表面

成熟 B 细胞的 BCR 主要为 mIgM 和 mIgD, 不成熟 B: mIgM。

- (3) 功能: 结合特异性的抗原, 产生第一活化信号

2. Ig α (CD79a)/Ig β (CD79b)

- (1) 结构: 均为单链, 胞浆区各含 1 个 ITAM, IgSF 成员, 组成异二聚体;
mIg 与异二聚体非共价结合——BCR 复合物

- (2) 功能:

①转导抗原与 BCR 结合产生的信号。

②参与 Ig 链从胞内向胞膜的转运过程。

3. BCR 与 TCR 的比较

BCR 与 TCR 的比较

	BCR 复合物	TCR 复合物
组成:	mIg-Ig α /Ig β	TCR-CD3 复合物
结合抗原	抗原-BCR	抗原肽: MHC 分子--TCR
识别抗原	直接结合游离抗原	不能与游离抗原结合
应答	可与任何蛋白质抗原应答	只能与 MHC 分子:抗原肽应答
识别表位	识别构象表位或线性表位	识别线性表位

4、替代性 BCR 复合物 (surrogate BCR complex)

替代性 BCR 复合物主要表达于 Pro-B 和 Pre-B 细胞膜表面。 μ H 和 PreB 链组成 BCR, 再与 CD79 组成替代性 BCR 复合物 (surrogate BCR complex)。是早期 B 细胞必不可少的信号提供分子。它可以促进 B 细胞分化与成熟。

1). 表达: pro-B 和 pre-B 细胞

2). 组成: μ H- ψ L 与 Ig α 、Ig β

3). 结构: 为 IgSF 成员

μ H 链 共价结合

ψ L—— λ 5 链, -非共价结合-, Vpre-B 链, 替代性 BCR

CD79a/CD79b 异二聚体

4). 功能: pro-B 细胞的 μ H- ψ L 与一些现在还不清楚的配体结合, 传递 pre-B 细胞进一步分化所必不可少的信号。

www.med126.com

(二)、B 细胞共受体

1. CD19/CD21 / CD81/CD225(B 细胞活化辅助受体)

B 细胞表面的 CD19 与 CD21 分子非共价结合, 并与 CD81 和 CD225 相联, 形成 B 细胞特异的多分子活化辅助受体。

2.CD72—CD100(B 细胞和 T 细胞膜上): 起着双向调节 B 细胞激活的左右。

(1) 自身交联时抑制第一信号的刺激

(2) CD72 与 CD100 结合时增强第一信号的作用。

(三)、协同刺激分子 (co-stimulating signal molecules)

通过 B 细胞表面协同刺激分子与 Th 细胞表面的协同刺激分子结合为成熟 B 细胞的活化提供第二信号(协同刺激信号)。

1. CD40

- (1) 分子生物学：属 TNFRSF；
- (2) 表达：成熟 B、M/M ϕ 、DC 等。
- (3) 功能：CD40—CD40L (CD154, 属 TNFSF, 活化 T 表达)
 - ① B 细胞活化的协同刺激信号 (信号 2)
 - ② 诱导记忆 B 细胞形成
 - ③ 参与 B 细胞的阳性选择和阴性选择。

2. CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2)

- (1) 分子生物学：单链、膜外 V、C 样结构域，胞浆区无同源性。IgSF。
- (2) 表达：静息 B 不/低表达，活化 B 表达量增加，APC。
- (3) 功能：CD80/CD86-CD28 CD80/CD86-CD152 (CTLA-4)
 - ① T 细胞激活信号 2
 - ② 抑制 T 细胞活化 CD152 只表达于活化 T 细胞，含 ITIM。

3. CD27—CD70(T 细胞膜)：促进 B 细胞分化为浆细胞

4. CD70(活化 B 细胞)--CD27 (T 细胞膜)：诱导 CD45RA⁺CD4⁺T 细胞分化为 Tr，抑制抗体产生。

5. 其他粘附分子：

ICAM-1(CD54), LFA-1(CD11a/CD18)

(四)、其他表面分子

1. CD20

www.med126.com

表达于 B 细胞各前体细胞及成熟 B 细胞，

调节 B 细胞增殖和分化：可能通过调节跨膜钙离子流动，直接对 B 细胞起作用。

2. CD22 CD22 为单链结构，有 α 与 β 两种异型。

特异表达于 B 细胞，但浆细胞不表达 CD22。

CD22—唾液酸聚糖分子 (如 CD45RO、CD75) 结合，

介导 B 细胞—单核细胞、B-T 及 B-B 细胞之间的作用。

3. CD32 (Fc γ R II)

40kDa, 跨膜糖蛋白，IgSF, 胞膜外区有二个 Ig 样功能区，

IgG 低亲和力受体，

表达：（除红细胞外）所有血细胞。

功能：FcγR II 对 IgG 单体亲和力低，但易与 IgG 复合体结合。

FcγR II B 胞浆区含 ITIM，抑制 B 增殖。

总结：B 细胞与 T 细胞的主要区别

	T 细胞	B 细胞
占外周血中淋巴细胞数	65%-80%	10%-20%
功能	细胞免疫、免疫调节 免疫调节	体液免疫、提呈抗原 免疫调节
抗原受体	TCR-CD3 复合体	mIg-Igα/Igβ 复合物
协同信号	CD28—B7 分子	CD40—CD40L
补体受体	-	+
CD2(SRBC-R)	+	-
丝裂原受体	PHA-R, ConA-R, PWM-R	LPS-R, SPA-R PWM-R

第三节 B 淋巴细胞的亚群

根据 CD5 的表达与否，可将 B 细胞分为 B-1 细胞（CD5⁺B 细胞）和 B-2 细胞（CD5⁻B 细胞）。

(一) B-1 细胞

(1) 分布：腹膜腔、胸膜腔和肠粘膜固有层中

(2) 表面标志：CD5⁺、mIgM⁺、CD23⁻

(3) 抗原识别谱：较窄(主要为 TI 抗原、自身抗原)

(4) 应答特点：www.med126.com

① BCR 直接结合多糖抗原(TI-Ag),发生交联而被激活;

② 不需 Th、APC 的参与

③ 产生以 IgM 为主的低亲和力抗体,特异性低,可以与多种抗原表位结合

④ 无抗体类别转换;无免疫记忆;无再次应答。

(5) B1 细胞可能的功能：参与非特异性免疫应答

① 产生抗细菌抗体而抗微生物感染

② 产生多反应性自身抗体而清除变性的自身抗原

③ 诱导自身免疫病

(二)、B-2 细胞

- (1) 分布:脾脏、全身淋巴结及淋巴组织等
- (2) 表面标志: CD5⁻、mIgM⁺和mIgD⁺
- (3) 抗原识别谱:广泛, 为 TD-Ag
- (4) 应答特点:
 - ① 识别的抗原为 TD-Ag, 需双信号活化。
 - ② 需 Th、APC 的参与。
 - ③ 产生的抗体以 IgG 为主, 亲和力高, 特异性强。
 - ④ 抗体类别转换。
 - ⑤ 有免疫记忆和再次免疫应答。
- (5) 功能: 主要参与特异性体液免疫应答

B-1 细胞和 B-2 细胞群的比较:

性 质	B-1 细胞	B-2 细胞
初次产生的时间	胎儿期	出生后
更新的方式	自我更新	由骨髓产生
分布	肠腔、腹腔、胸腔、腹壁	脾脏、淋巴结
自发性 Ig 的产生	高	低
特异性	多反应性	单特异性, 尤在免疫后
分泌的 Ig 的同种型	IgM、IgG	IgG、IgM
体细胞高频突变	低/无	高
对多糖抗原的应答	是	可能
对蛋白质抗原的应答	可能	是
功 能	www.med126.com 产生低亲和力Ig 参与粘膜 抗细菌感染, 参与自身免疫免疫应答	产生高亲和力Ig, 执行体液 免疫应答; 提呈抗原, 调节 免疫性疾病

第四节 B 淋巴细胞的功能

(一)、产生抗体, 介导特异性的体液免疫应答

1. 抗体的中和作用: 主要抑制胞内寄生菌, 病毒的感染以及中和细菌的外毒素作用。
2. 抗体的调理作用: 主要针对胞外复制细菌感染的作用。
3. 抗体的激活补体作用: 主要杀伤, 溶解胞外寄生菌。

4. ADCC 作用：首先复习其概念然后结合下图介绍其杀伤靶细胞的过程。

(二)、提呈可溶性抗原作用

注意：要强调只有活化的 B 细胞才具有此功能

可溶性 Ag+BCR---B 细胞→吞饮→加工处理→Ag 肽-MHC- II 类分子复合物→供 TCR 识别

三、激活的 B 细胞分泌细胞因子参与免疫调节、炎症反应及造血过程

IL-7 : 刺激早期 B 细胞增殖

IL-4、13、TNF : 抑制早期 B 细胞增殖

IFN- γ 、 IL-6、TNF: 激活巨噬细胞、DC

IFN- γ 、IL-2、12: 激活 NK 细胞

小 结

1. B 细胞膜表面有多种分子，其中 BCR 复合物是 B 细胞识别抗原产生第一活化信号的主要膜分子，这种结合需要 **CD19/CD21 / CD81/CD225** 等辅助受体的参与；**CD40** 分子是介导 B 细胞第二活化信号的主要膜分子，其结合的配体是 **CD40L**。此外，B 细胞表面还有 **CD35(CR1)**和 **CD21(CR2)**等 2 种补体受体，其与相应的配体结合后也可参与 B 细胞的激活；
- 2.根据 CD5 的表达与否，可将 B 细胞分为 **B-1 细胞 (CD5+B 细胞)** 和 **B-2 细胞 (CD5-B 细胞)**。这 2 种 B 细胞的膜表面标志、识别的抗原以及应答的特点等方面均有明显的差异。另外亦可按 B 细胞处于不同的免疫功能状态分为：静息 B 细胞(初始 B 细胞)、活化 B 细胞、浆细胞（抗体分泌细胞）、记忆 B 细胞。
- 3.B 淋巴细胞的功能主要有 3 个方面：产生抗体，介导特异性的体液免疫；活化 B、记忆 B 细胞参与提呈抗原作用；**激活的 B 细胞分泌细胞因子参与免疫调节、炎症反应及造血过程。**