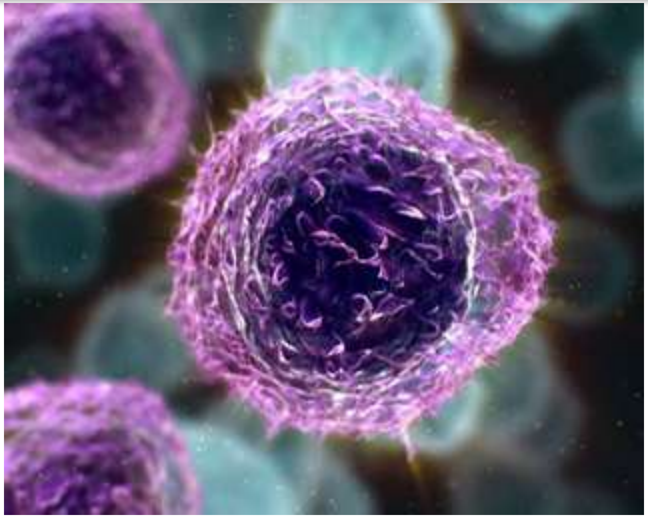
«Основы иммунологии»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета

Тема лекции:

«Адаптивный иммунитет. Иммунный ответ по гуморальному пути»

В-лимфоциты



В-лимфоциты -функциональный тип лимфоцитов, играющих важную роль в обеспечении гуморального иммунитета. При контакте с антигеном или стимуляции со стороны Т-клеток некоторые В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, способные к продукции антител. Другие активированные В-лимфоциты превращаются в В-клетки памяти.

Основные функции В-лимфоцитов:

- Дифференцировка в плазматические клетки и продукция антител;
- Выступать в роли антигенпредставляющих клеток

- ✓ Важными дифференцировочными CD маркерами В-лимфоцитов периферической крови являются – CD 19, CD 20, CD 72.
- ✓ В процессе созревания плазматическая клетка первоначально готова синтезировать только IgM.
- ✓ Сдвиг в сторону IgG, или IgA, или IgE происходит под влиянием цитокинов окружающей среды

В-лимфоциты

В-лимфоцит продуцирует антитела только одной специфичности

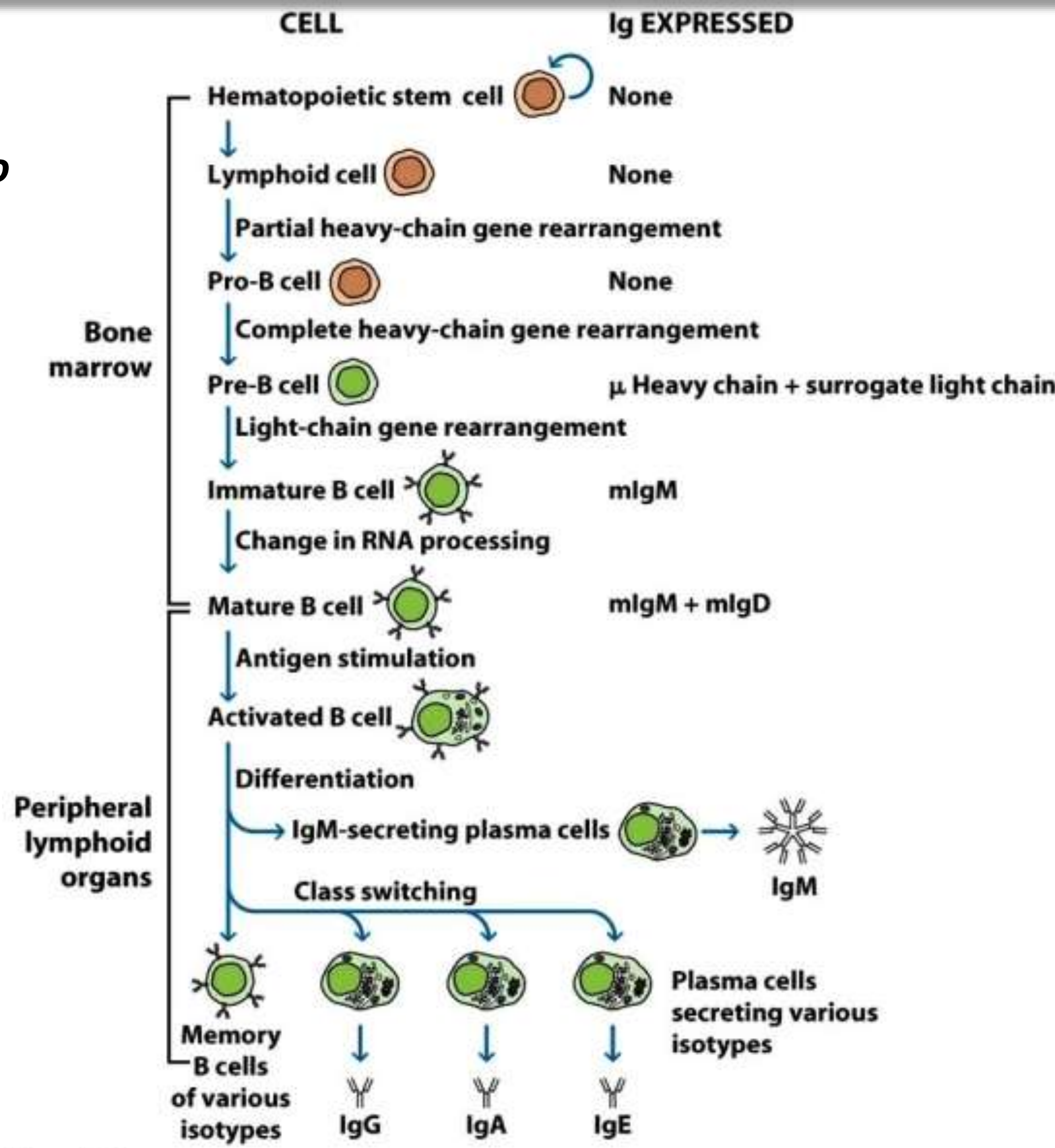
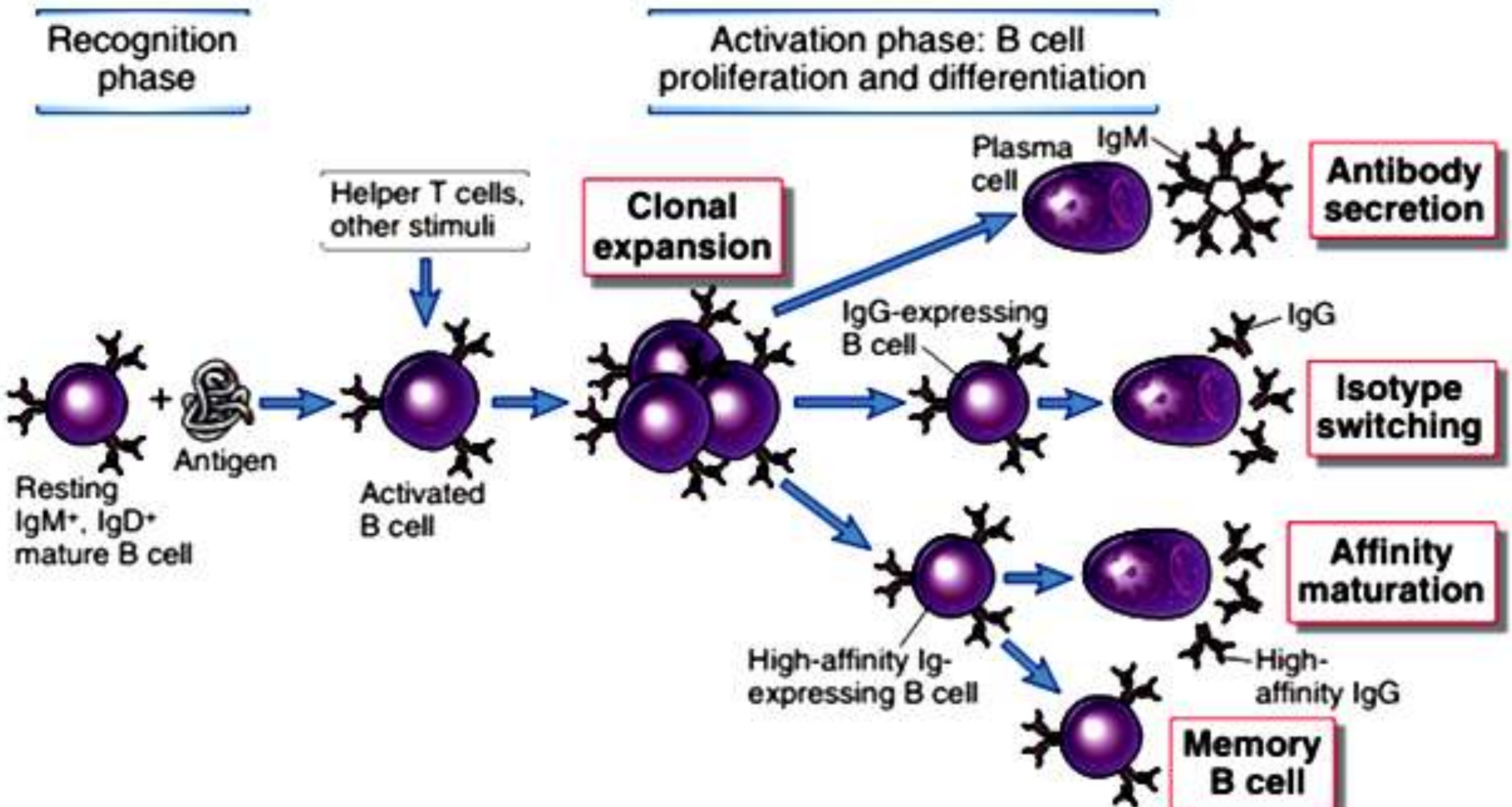


Figure 5-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

В-лимфоцит продуцирует антитела только одного класса

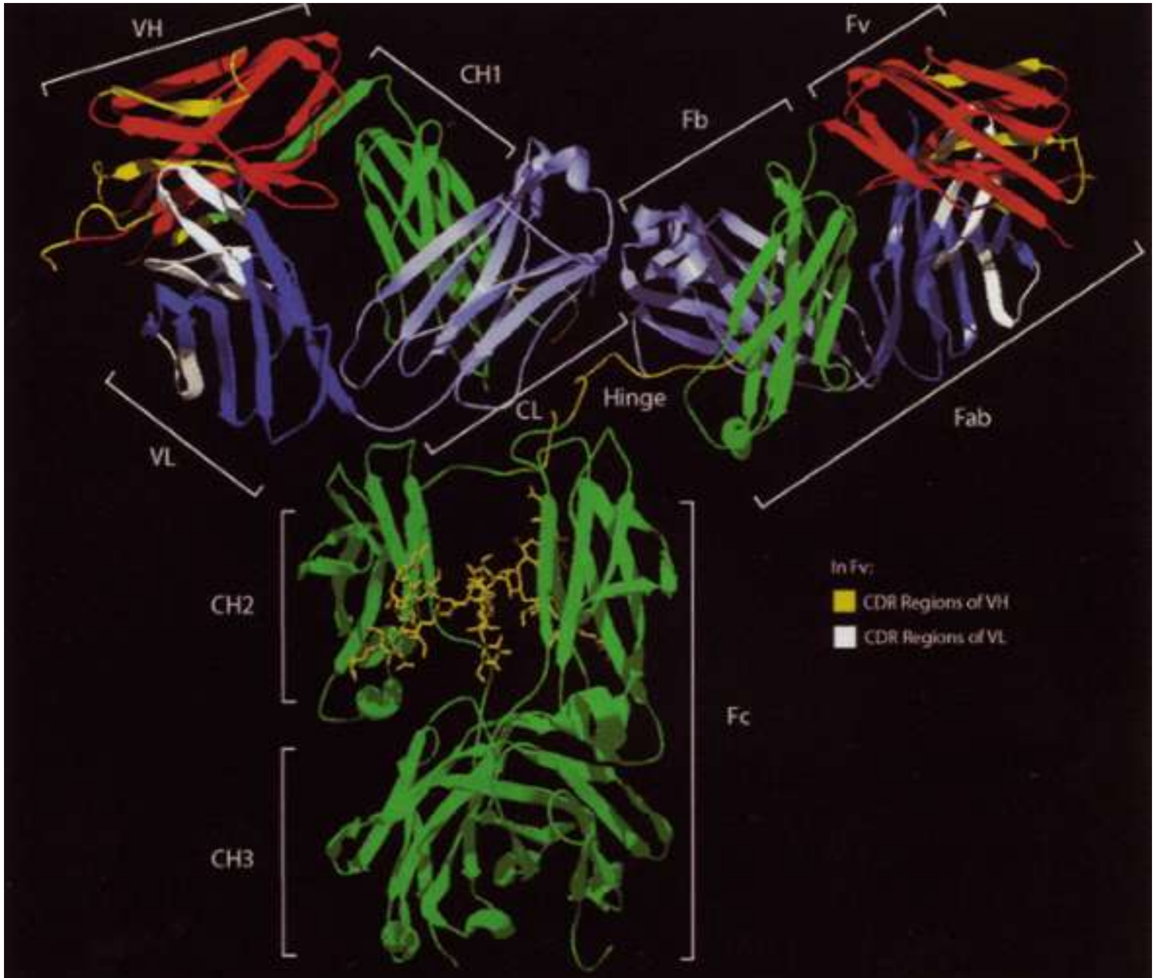
Фазы гуморального иммунного ответа



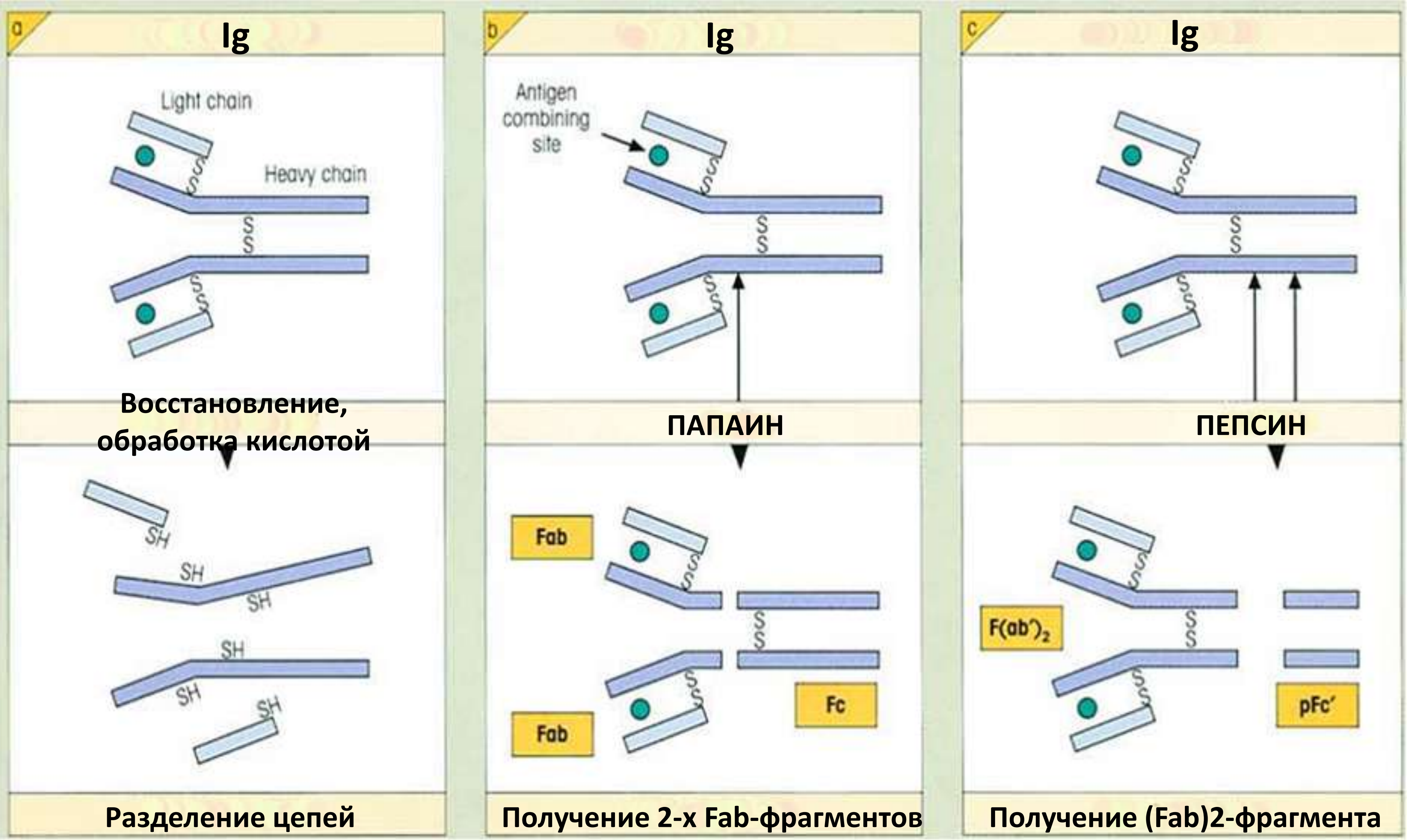
При связывании антигена с соответствующим рецептором и под влиянием цитокинов, вырабатываемых моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, происходит активация В-лимфоцитов, которые начинают делиться и дифференцироваться в плазматические клетки. Часть активированных В-лимфоцитов превращаются в клетки памяти, которые обеспечивают более быстрый и эффективный иммунный ответ при повторном контакте с антигеном.

Иммуноглобулины (Ig)

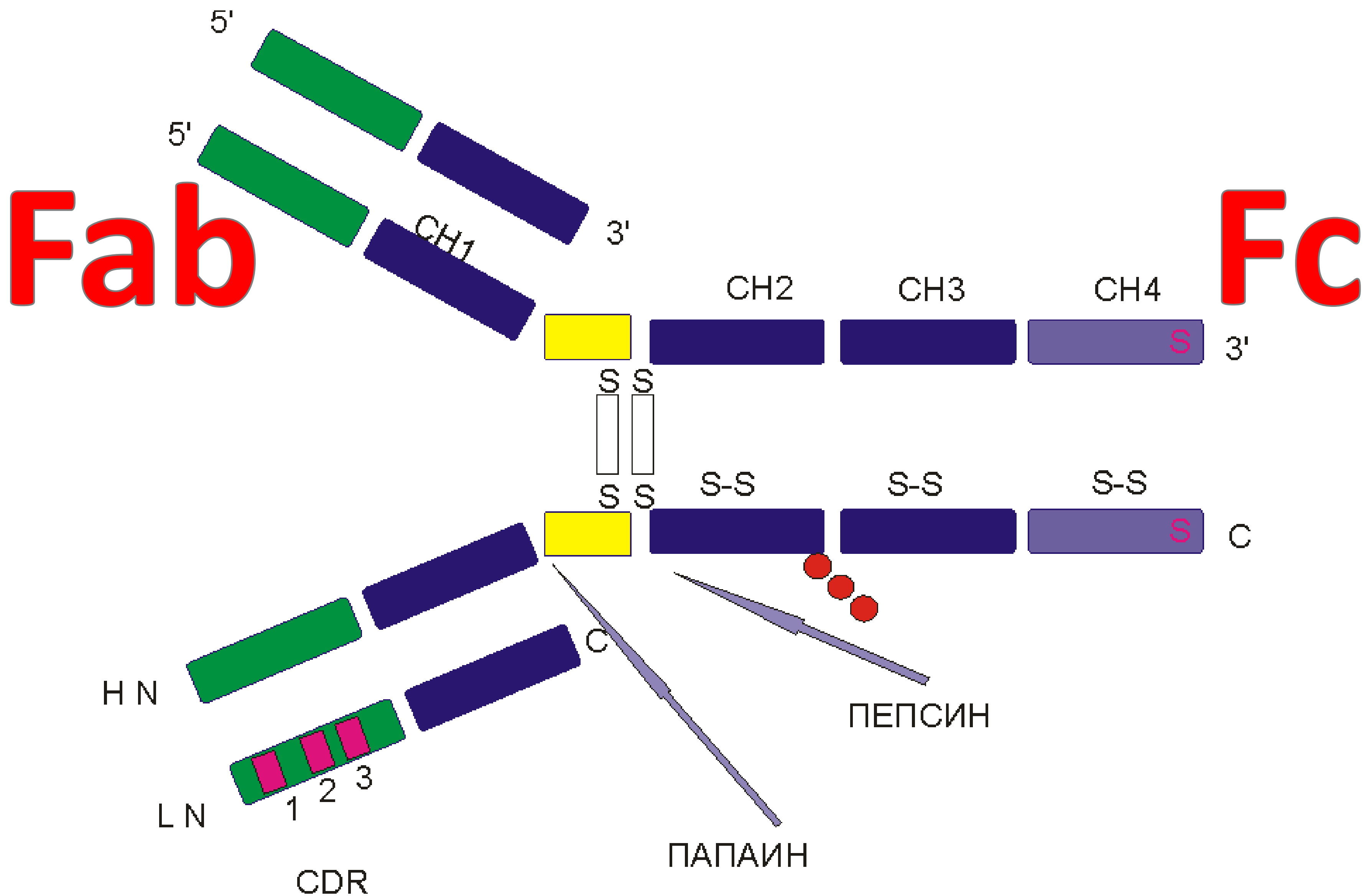
АНТИТЕЛА — это белки (точнее гликопротеины), которые синтезируются под влиянием антигенов и специфически с ними реагируют. Это белки гаммаглобулиновой фракции, поэтому их называют ***ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ***



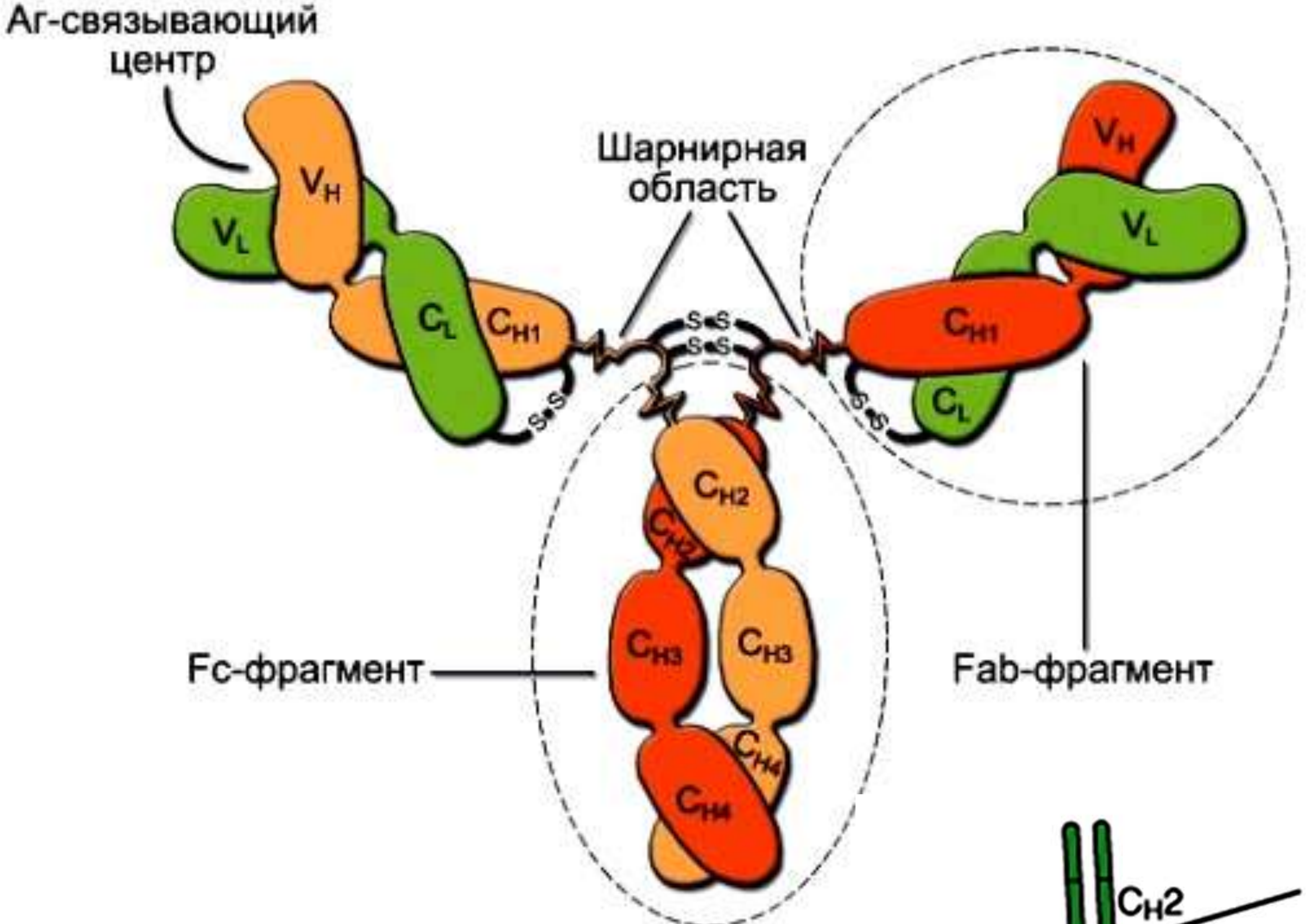
Ig. Строение.

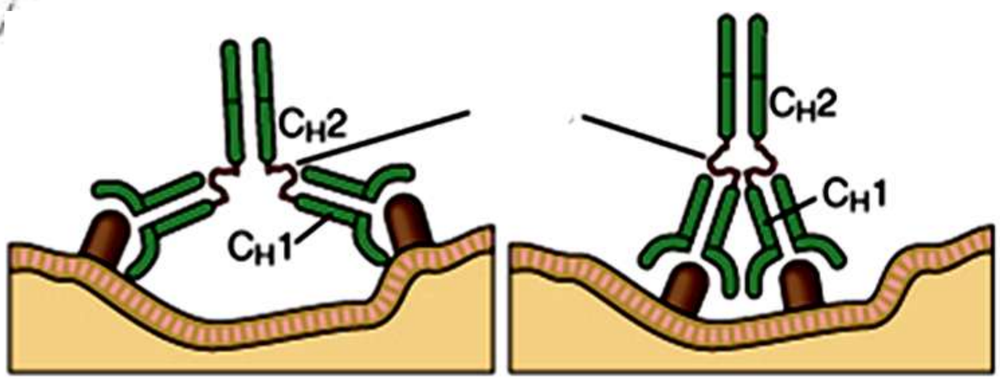

a
Ig
Light chain
Heavy chain
S S
Восстановление, обработка кислотой
SH
Разделение цепей
b
Ig
Antigen combining site
ПАПАИН
Fab
Fab
Fc
Получение 2-х Fab-фрагментов
c
Ig
ПЕПСИН
F(ab')2
pFc'
Получение (Fab)2-фрагмента

Ig. Строение.

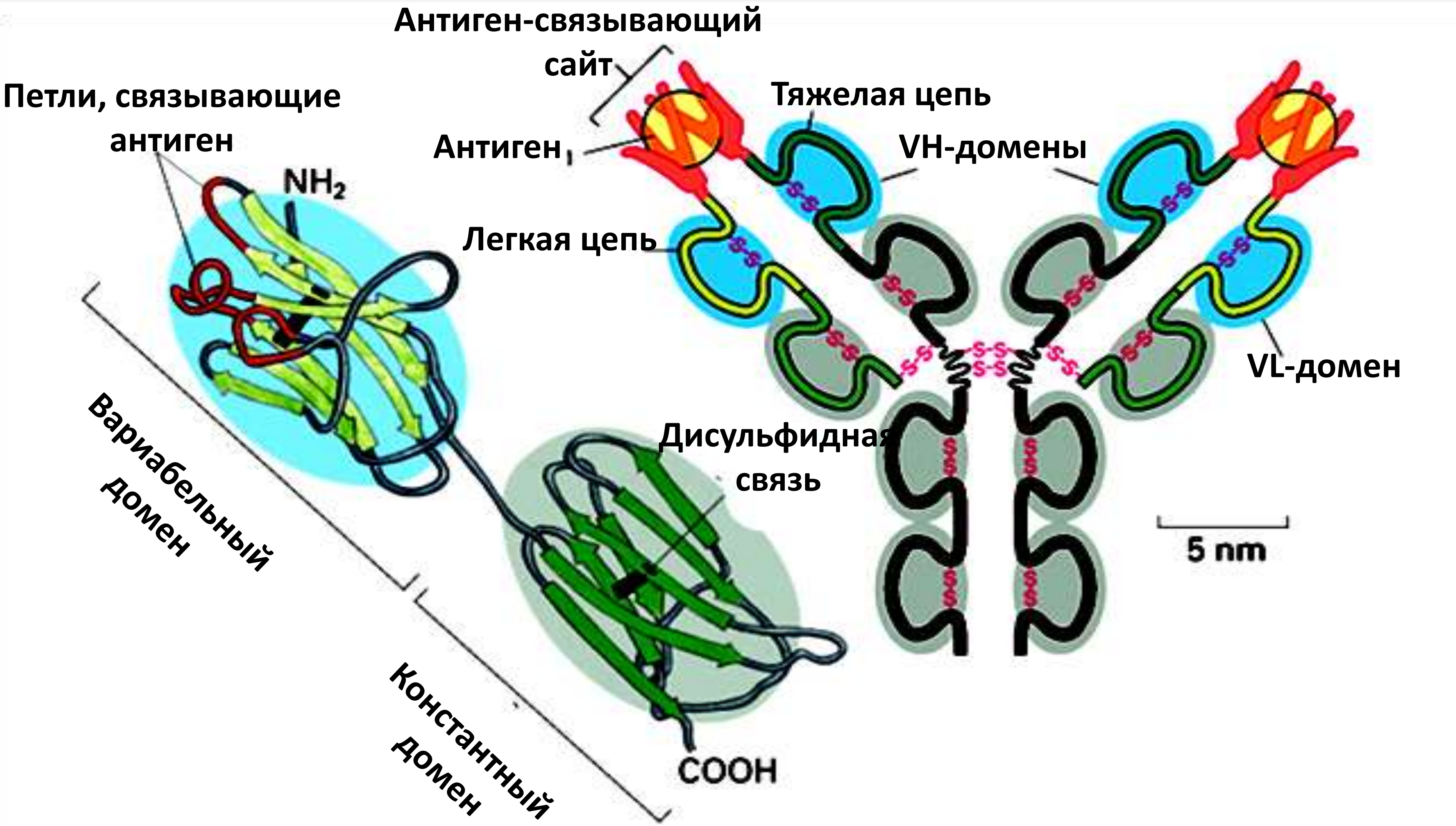

5'
5'
Fab
CH1
3'
CH2
CH3
CH4
Fc
S
3'
S S
S S
S-S
S-S
S-S
S
C
C
H N
L N
1
2
3
CDR
ПАПАИН
ПЕПСИН

Ig. Шарнирный участок.





Ig. Вариабельный участок.



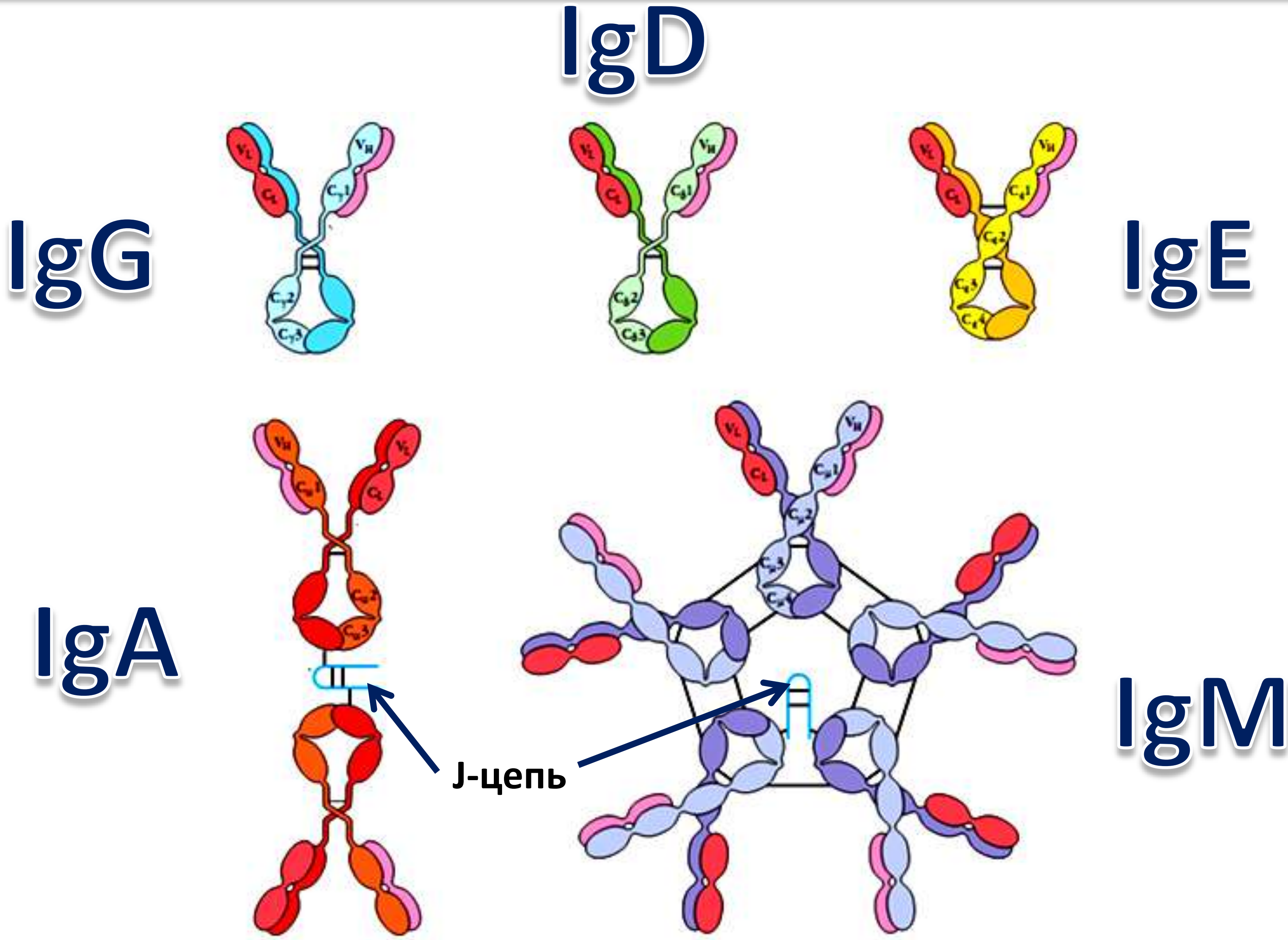
Ig. Вариабельный участок.

V-область легкой цепи содержит петли CDR1, CDR2 и CDR3, Гипервариабельные области тяжелый цепей (не показаны) также расположены в трех петлях. Все шесть петель взаимодействуют друг с другом и образует Аг-связывающий сайт антитела.

CDRs в тяжелых и легких цепях Ig представляют собой петли, выступающие над поверхностью двух V-доменов. Их комбинация образует Аг-связывающую поверхность.

- Основная часть структурной вариабельности различных антител ограничивается тремя короткими участками V-области тяжелых цепей и тремя участками V-области легких цепей.
- Эти особенные участки известны под названием гипервариабельных сегментов. Они соответствуют трем выступающим петлям, которые соединяют между собой β-цепи V-доменов иммуноглобулинов.
- Каждый из гипервариабельных участков имеет длину в 10 аминокислотных остатков и окружен более консервативными последовательностями.

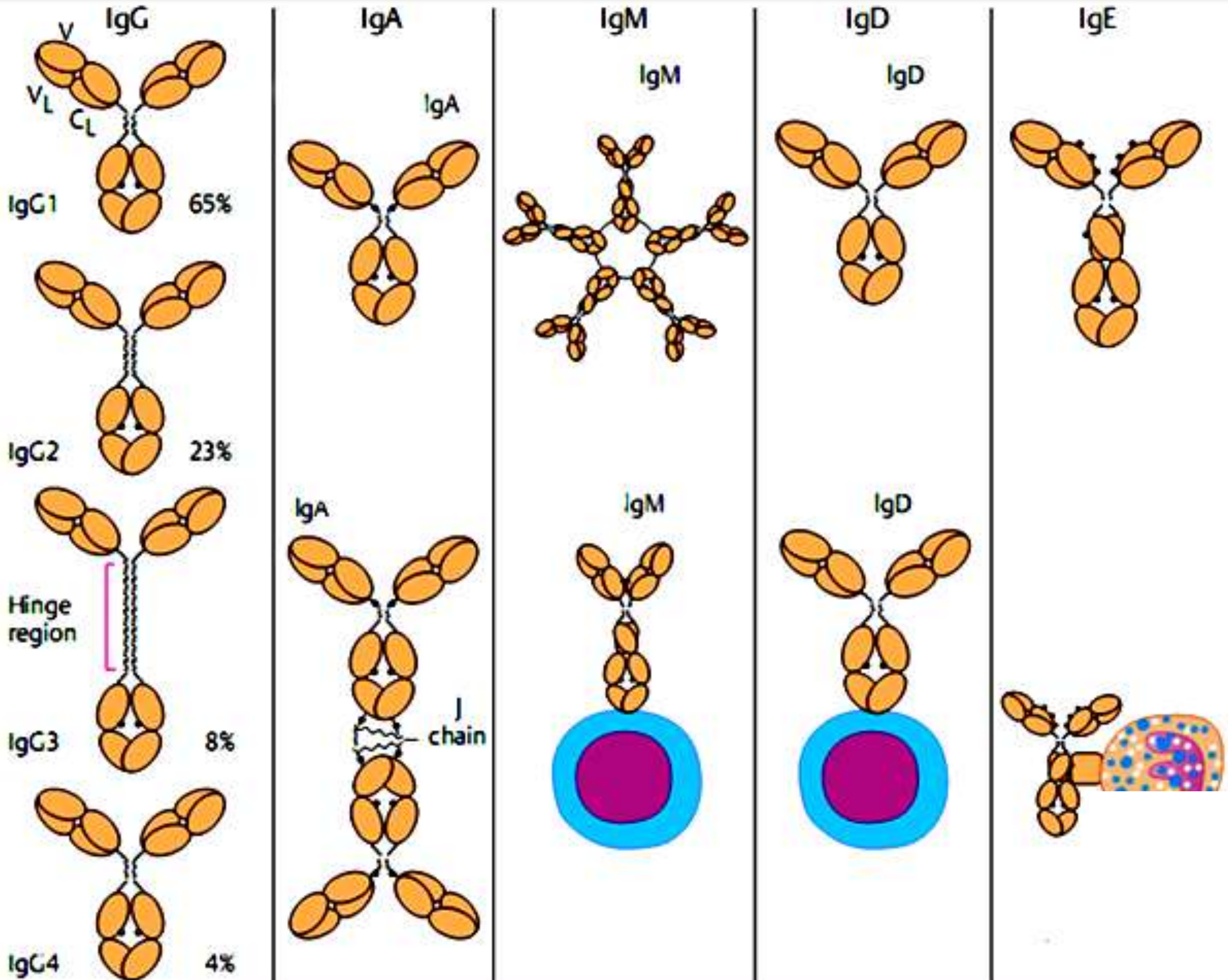
Изотипы антител.



Изотипы антител.

- Классы антител также называются изотипами, и обозначаются как IgA, IgM, IgG, IgE, IgD.
- Подклассами являются IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- С-регионы тяжелых цепей иммуноглобулинов одного класса имеют одну и ту же аминокислотную последовательность.
- Тяжелые цепи обозначаются буквами греческого алфавита в соответствии с классом иммунглобулинов: IgA1 содержит тяжелые цепи α1; IgA2, α2; IgD, δ; IgE, ε; IgG1, γ1; IgG2, γ2; IgG3, γ3; IgG4, γ4; и IgM, μ.
- У иммуноглобулинов IgM и IgE С-регионоы насчитывается по 4, а в остальных антителах – по 3. Эти домены обозначаются C_H и нумеруются от амино- к карбоксильным концам молекулы (например, C_H1, C_H2, и т.д.).

Изотипы антител.



	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
%	80%	13%	6%	0.1%	0.002%
время полужизни	23	6	5	3	2.5

Основы связывания Ат-Аг

- Аг-связывающие участки многих антител образуют плоские поверхности, связывающие пространственные эпитопы макромолекул, позволяя антителам взаимодействовать с крупными макромолекулами.

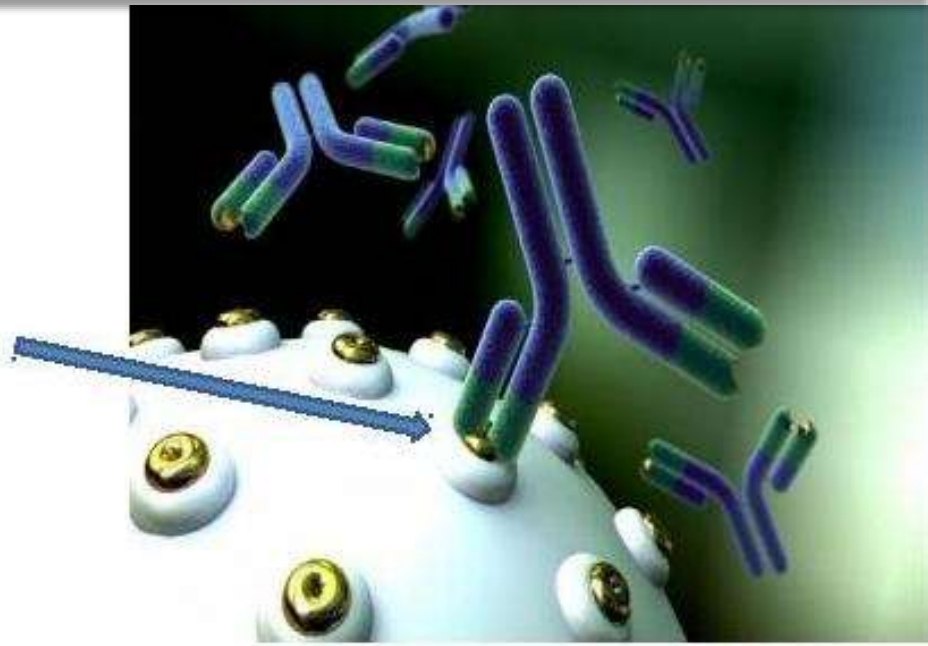
- Взаимодействие Ат с Аг основано на их неоквалентном обратимом связывании.

- **АКТИВНЫЙ ЦЕНТР Ig** (паратоп) - участок молекулы антитела, являющийся структурой, комплементарной (специфичной) детерминантой группе антигена.

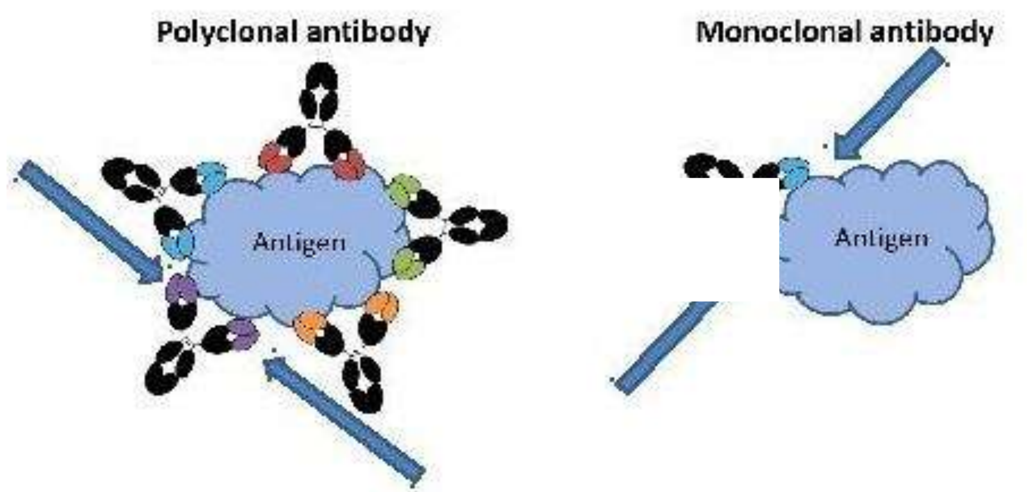
- Иногда антигенсвязывающие центры молекулы антитела могут связываться с несколькими различными антигенными детерминантами (обычно эти антигенные детерминанты очень схожи). Такие антитела называют ***перекрестно-реагирующими***, способными к полиспецифическому связыванию.
- ***Специфичность*** антител — это способность Ig реагировать только с определенным антигеном. Феномен специфичности основан на наличии активных центров в молекуле антител, вступающих в контакт с соответствующими детерминантами антигена.
- ***Валентность*** антител — это количество активных центров в молекуле антитела. Валентность Ig G равна двум.

Аффинность. Авидность.

Аффинность – прочность (энергия) связи одного антиген-связывающиего центра антитела с индивидуальным эпитопом антигена.



Авидность - суммарная сила взаимодействия антитела с антигеном и определяется аффинностью антител и числом антиген-связывающих центров

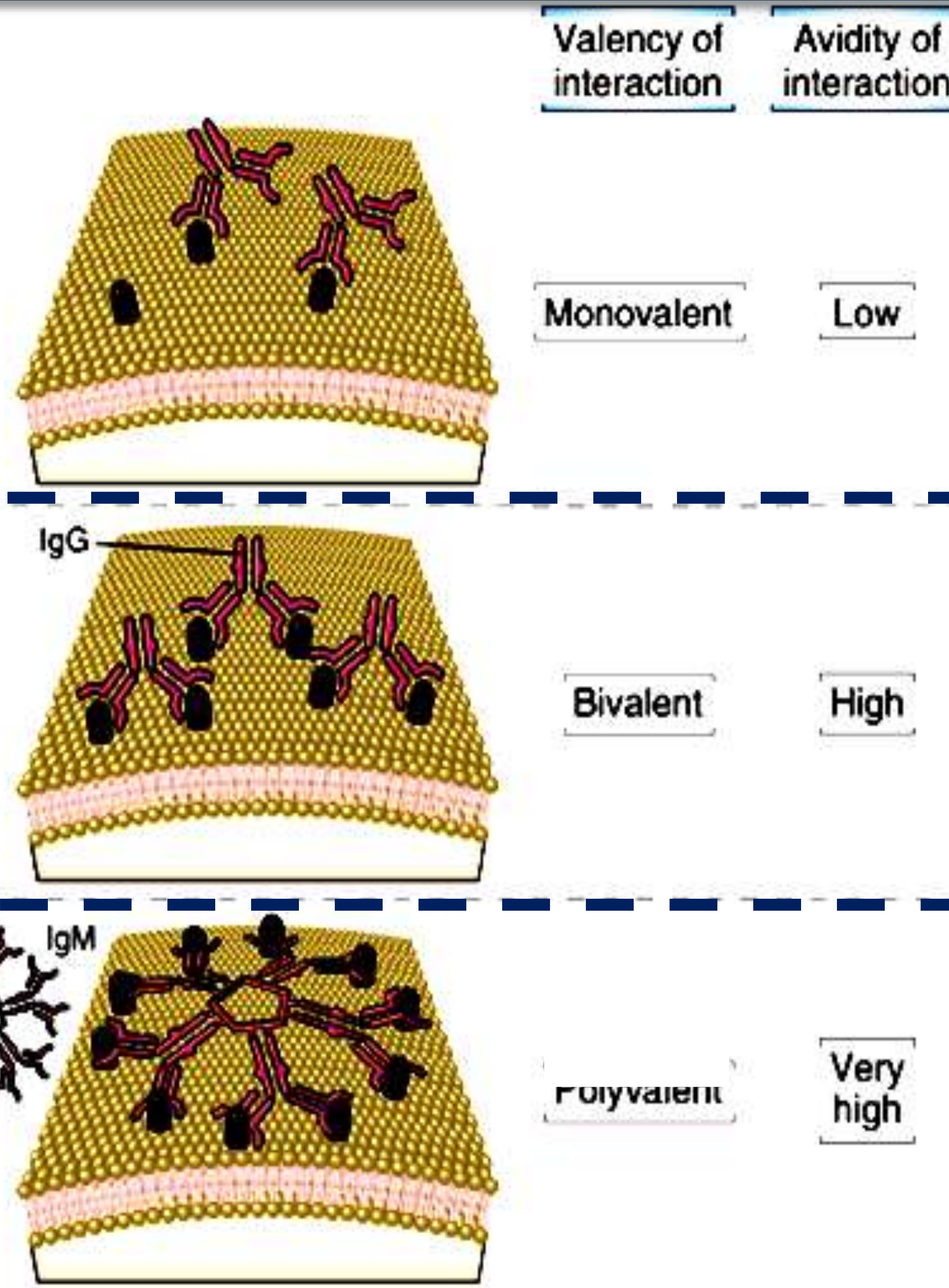


Аффинность. Авидность.

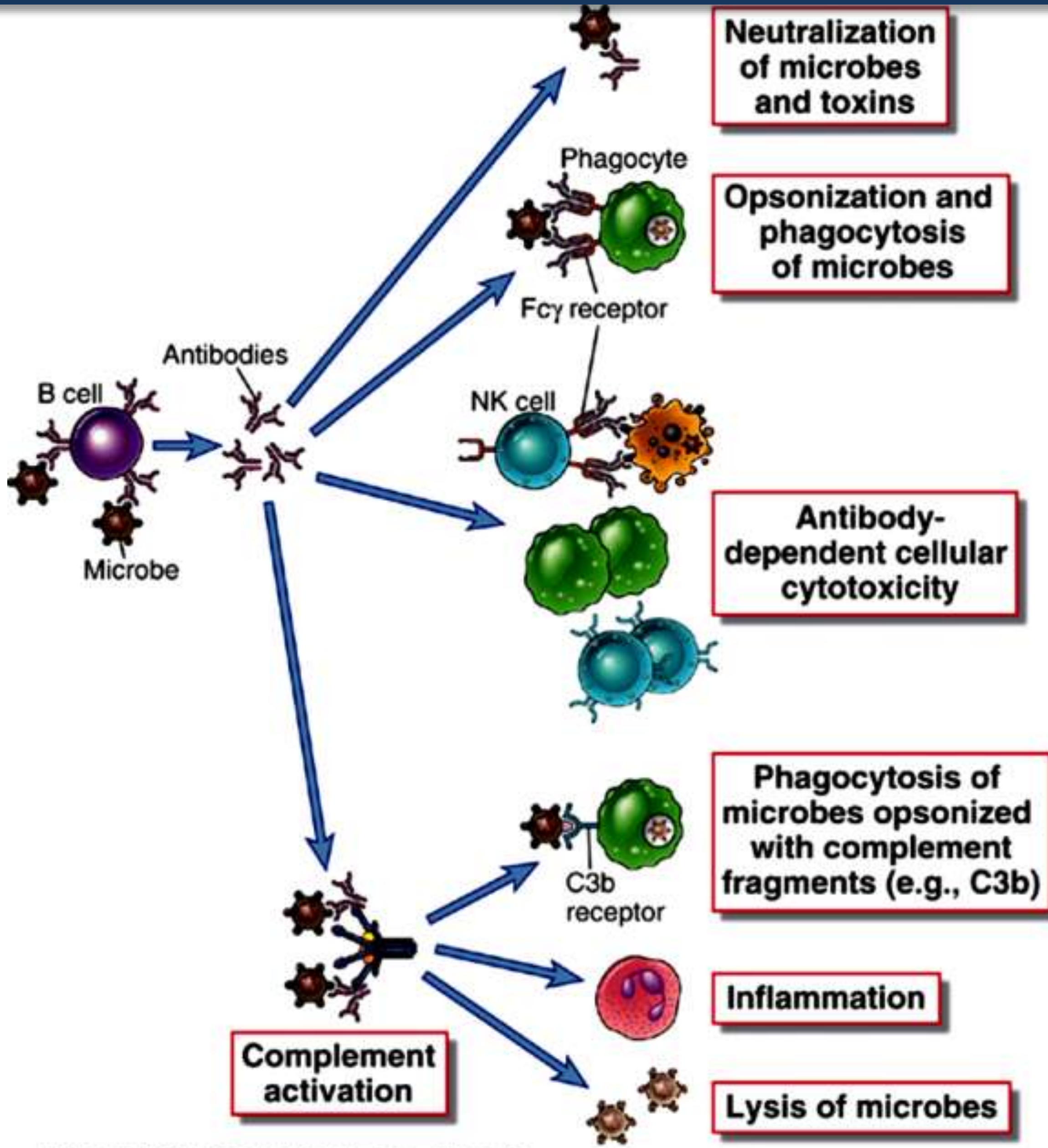
Моновалентные Аг или эпитопы, далеко расположенные друг от друга на клеточной поверхности, взаимодействуют с единственным Аг-связывающим участком Ат. Хотя аффинность такого взаимодействия может быть высокой, итоговая авидность окажется относительно низкой.

Если повторяющиеся антигенные детерминанты на поверхности клетки расположены достаточно близко, они взаимодействуют с обоими Аг-связывающими участками каждой молекулы IgG. В этом случае говорят о высокоавидном бивалентном взаимодействии.

IgM несет 10 одинаковых Аг-связывающих участков, которые могут связать до 10 одинаковых детерминат на клеточной поверхности, приводя к поливалентному высокоавидному взаимодействию.



Эффекторные функции антител.



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Эффекторные функции антител.

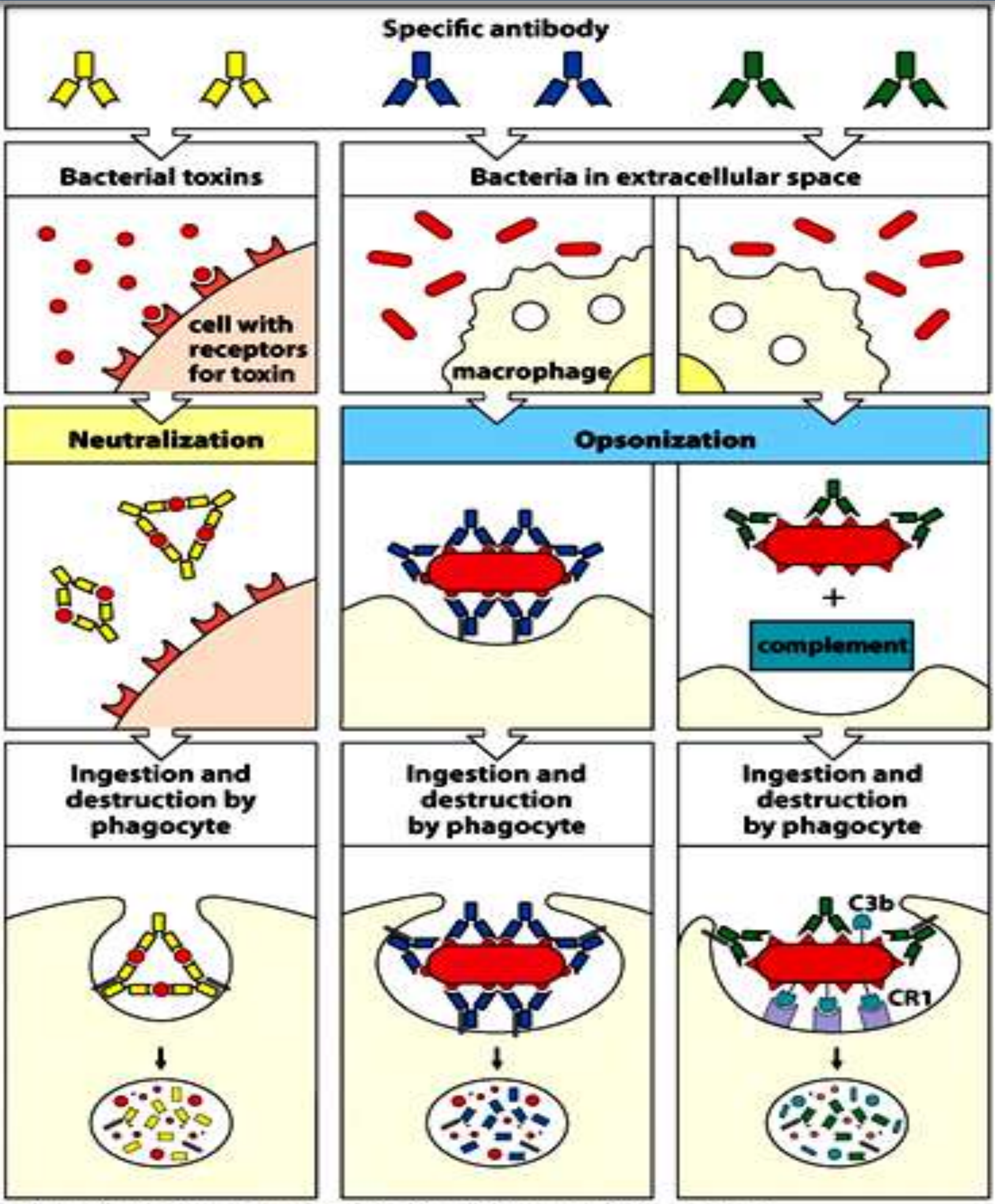
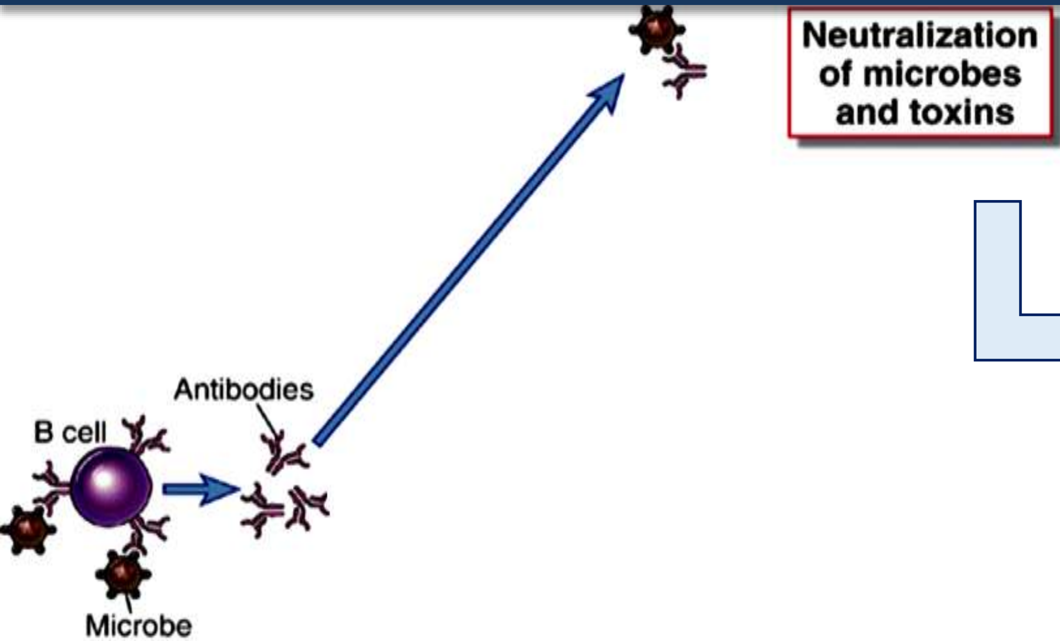
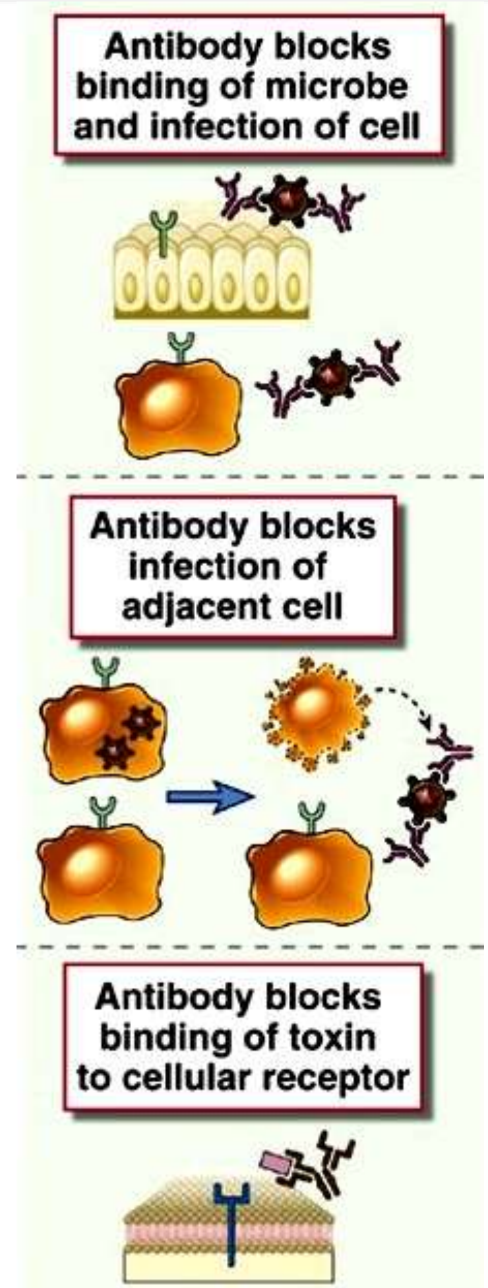


Figure 3.14 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Эффекторные функции антител.



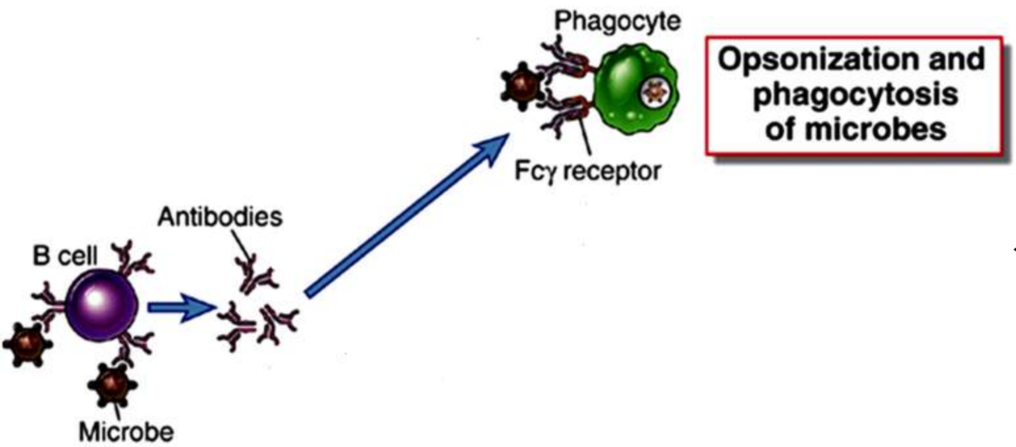


1. Ig предотвращают связывание микробов с клетками и таким образом подавляют способность микробов инфицировать клетки организма-хозяина.

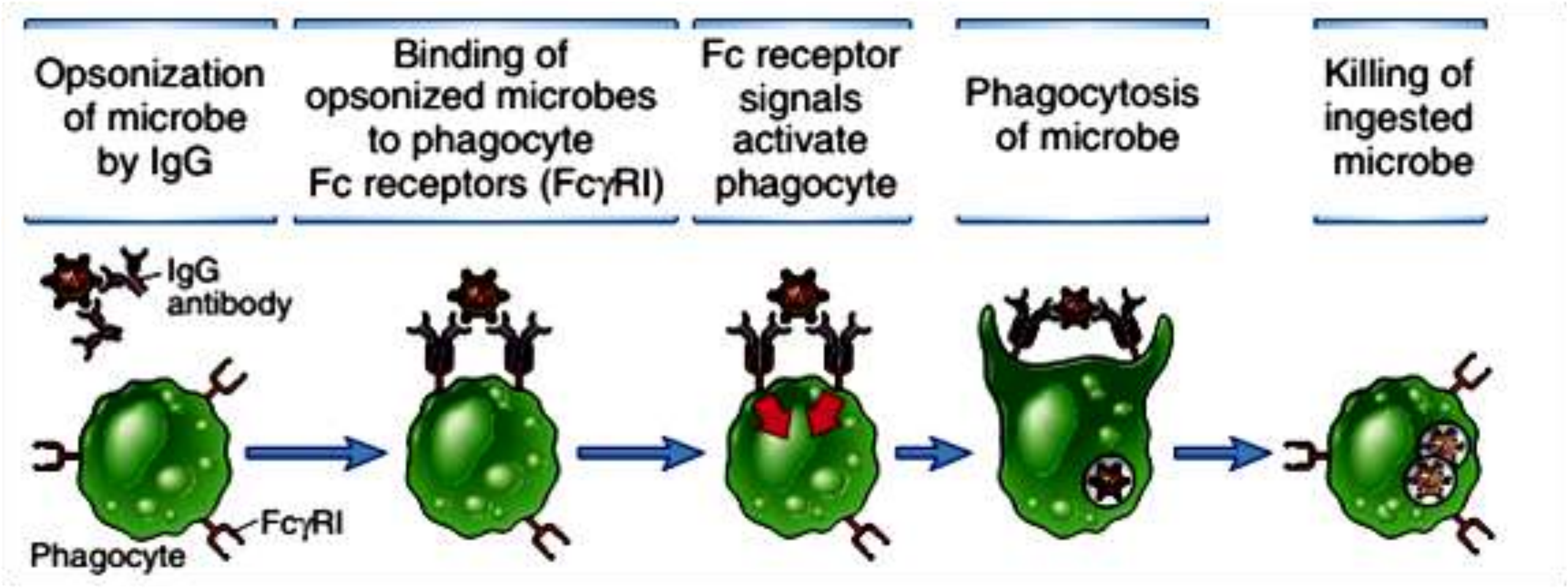
2. Ig ингибируют распространение микробов от инфицированных клеток к близлежащим неинфицированным клеткам.

3. Ig блокируют связывание токсинов с клетками и предотвращают их патологическое воздействие.

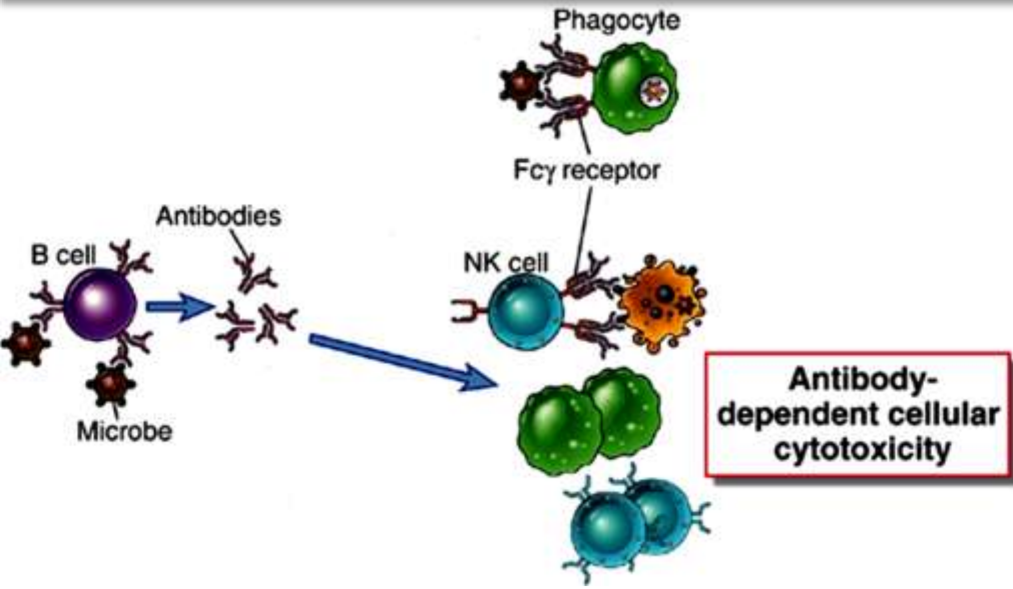
Эффекторные функции антител.



- ✓ Определенные подклассы IgG связываются с микробами и делают их распозноваемыми Fc-рецепторами на фагоцитах.
- ✓ Сигнал от Fc-рецепторов индуцирует фагоцитоз опсонизированных микробов и активирует фагоциты для разрушения микробов.



Эффекторные функции антител.



- Определенные подклассы IgG связываются с клетками
- Fc-область связавшихся Ig распознается Fcγ-рецептором NK-клеток
- NK-клетки активируются и способны уничтожать клетки, покрытые антителами.