Гуморальный иммунный ответ

к.б.н. Дружинина Т.А.

гуморальный иммунитет —

- Обусловлен В-лимфоцитарным иммунитетом.

Особенности гуморального иммунитета

1) иммунологическая специфичность (один антиген – одно антитело);
2) при инфекциях усиленная продукция соответствующих антител;
3) способность сохранять память о первой встрече с антигеном.

Именно последнее свойство специфического иммунитета лежит в основе вакцинации.

Иммуноглобулины (Ig) образуются плазматическими клетками

- **Плазматическая клетка – конечная стадия дифференцировки В-лимфоцита**

Иммуноглобулины - структурно связанные гликопротеины, обладающие активностью антител

Антитела и иммуноглобулины – синонимы

Созревание В-лимфоцита проходит 2 стадии: антигензависимая и антигеннезависимая

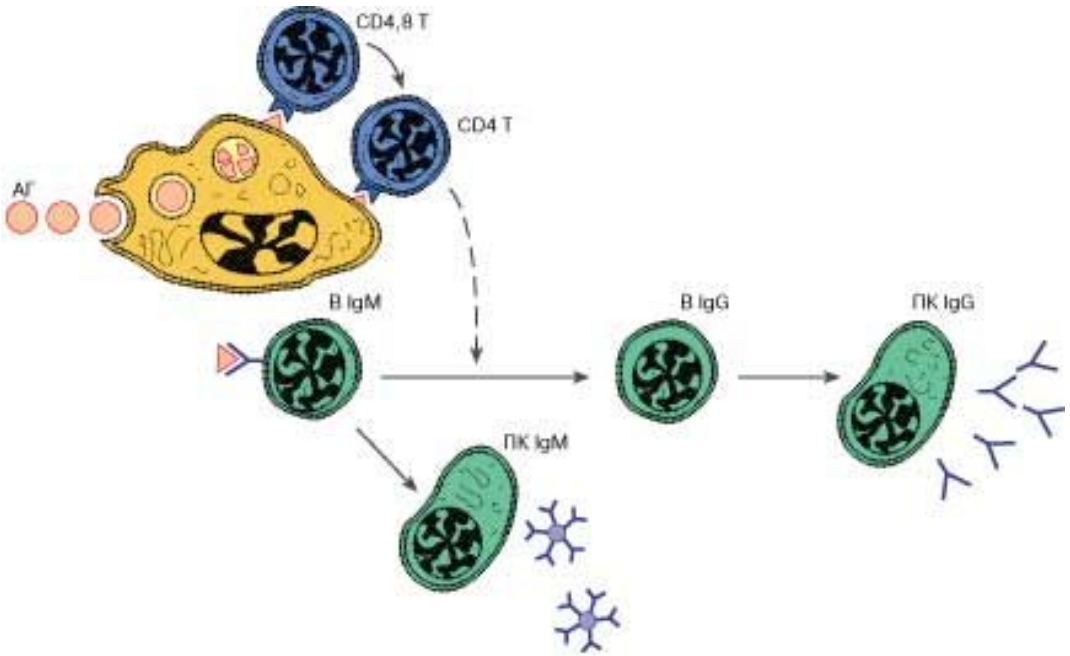
– антигеннезависимая, проходит в костном мозге и заканчивается образованием зрелого покоящегося В-лф

- - антигензависимая - Зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг и заселяют селезенку, лимфатические узлы и другие скопления лимфатических клеток, где их дифференцировка происходит после встречи с соответствующим АГ (плазматическая клетка – синтез антител: клетки памяти)
- При встрече с АГ антитела образуют ИК → нейтрализация АГ, активация Со, активация фагоцитоза.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов:

АГ связывается с В-клеточным АГ-распознающим R → В-кл активируются, пролиферируют и формируется клон специфических плазматических клеток.

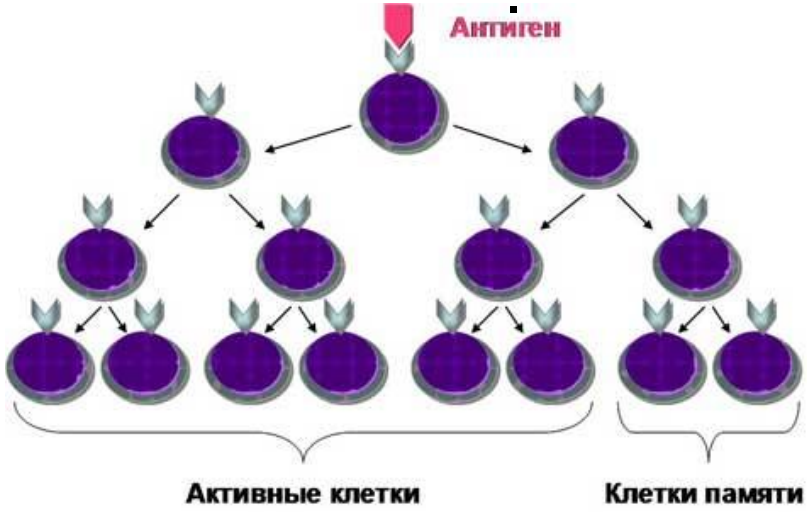
Во время иммунного ответа может происходить переключение синтеза Ig на различные классы (IgM→IgG →IgA →IgE).



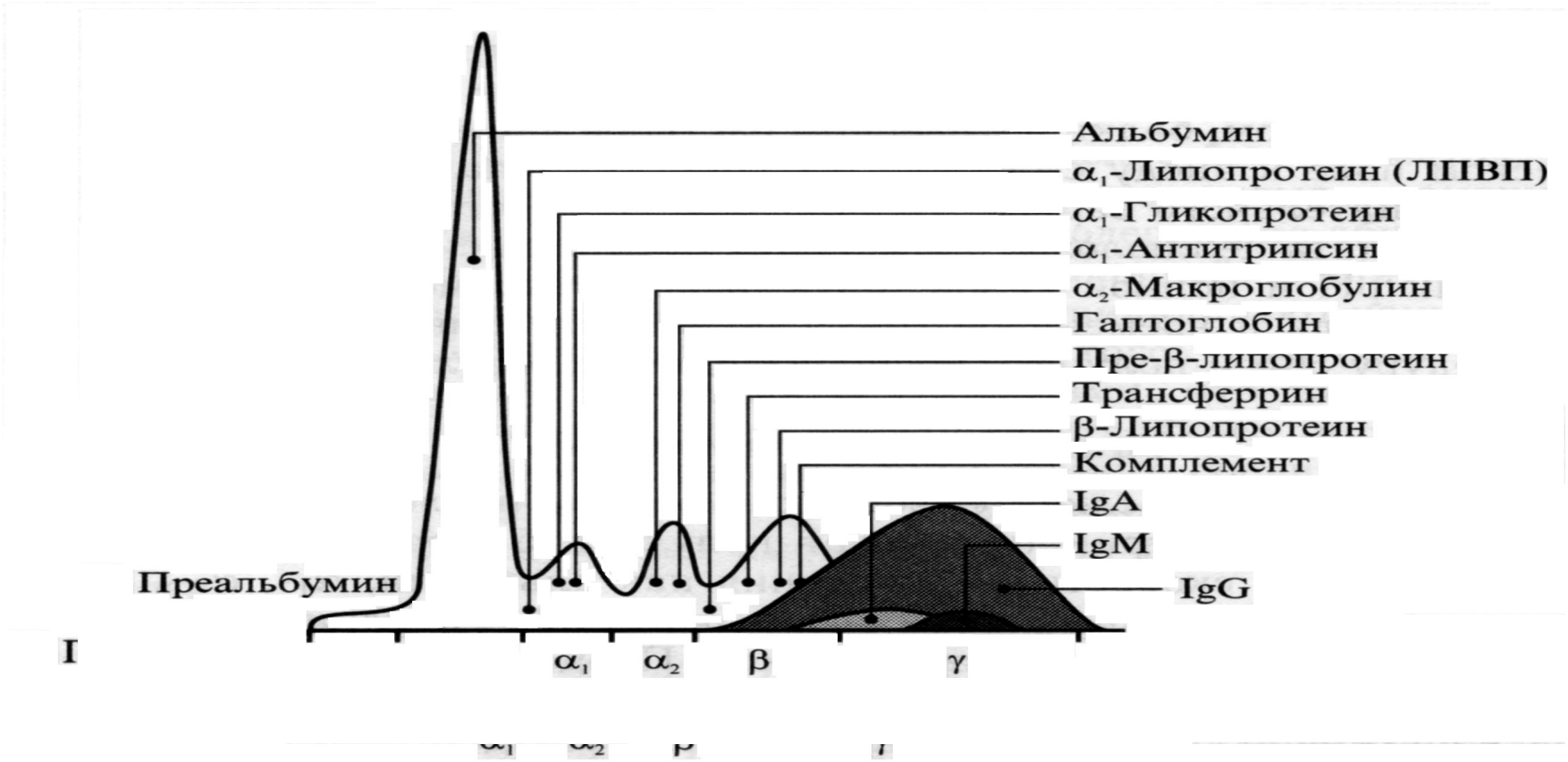
При переключении изотипов иммуноглобулинов их антигенная-специфичность не меняется!
Как правило, для продукции АТ В-лф требуется участие Т-хелперов (CD4+) - т.н. Т-зависимый иммунный ответ, но может протекать и без Т-лф. Это Т-независимый иммунный ответ (напр. на полисахаридыбактерий)

Клетки памяти

- Не все индуцированные антигеном В-лимфоциты подвергаются дифференцировке до конца. Часть из них после нескольких циклов деления перестает размножаться и образует субклон клеток памяти (из одной В-клетки образуется около 1000 клеток памяти).
- Клетки памяти определяют продолжительность приобретенного иммунитета. При повторном контакте с данным антигеном они быстро превращаются в клетки-эффекторы).



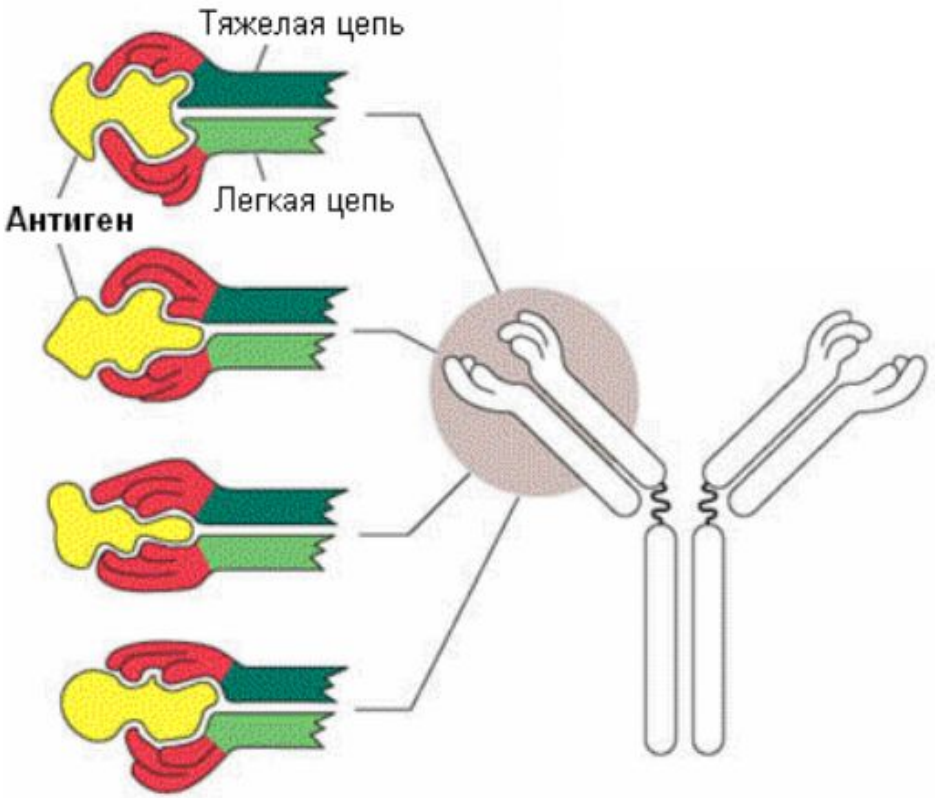
Иг относят к Y-глобулинам и составляют 15-20% белков сыворотки



Свойства Ig: 1) специфичность

- способность реагировать только с определенным АГ.

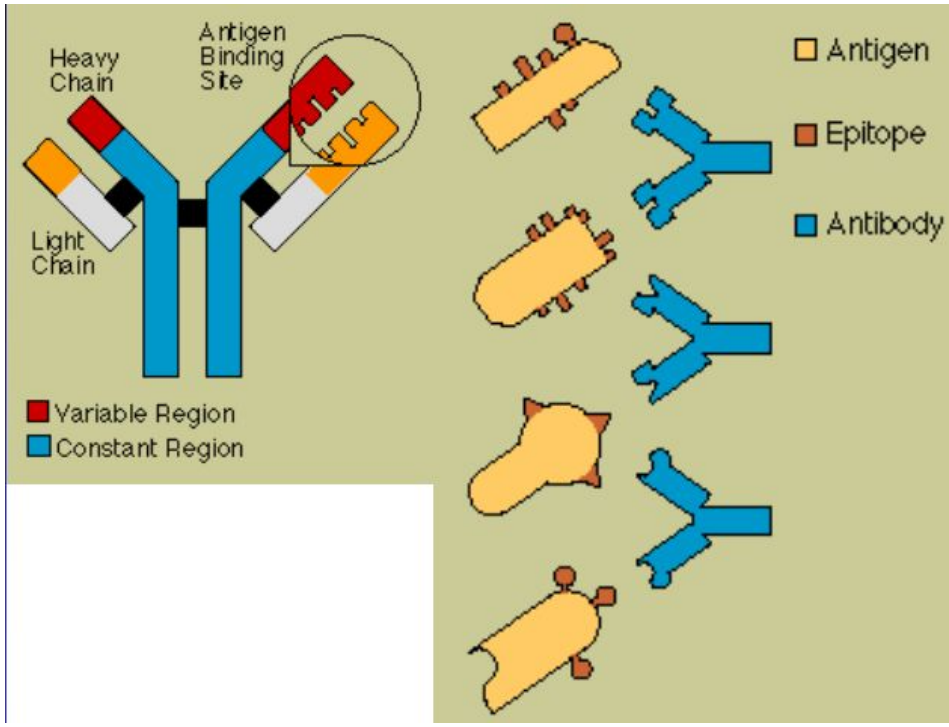
Благодаря абсолютной специфичности своего действия, Ig могут оказывать свое нейтрализующее действие в минимальных концентрациях. Так, например, для нейтрализации одного вируса достаточно всего лишь одной молекулы Ig и 500-1500 (!) молекул противовирусного препарата.



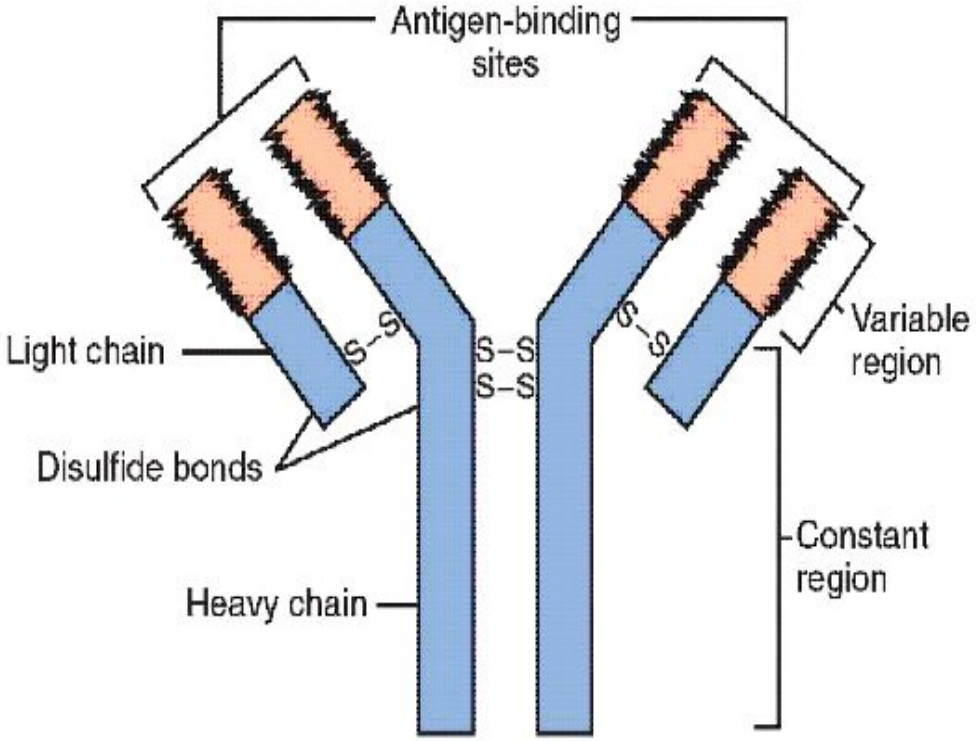
2) Валентность антител

Это количество антигенсвязывающ их участков в молекуле Ig.

В основном Ig бивалентны, но могут быть 5- и 10-валентные АТ.



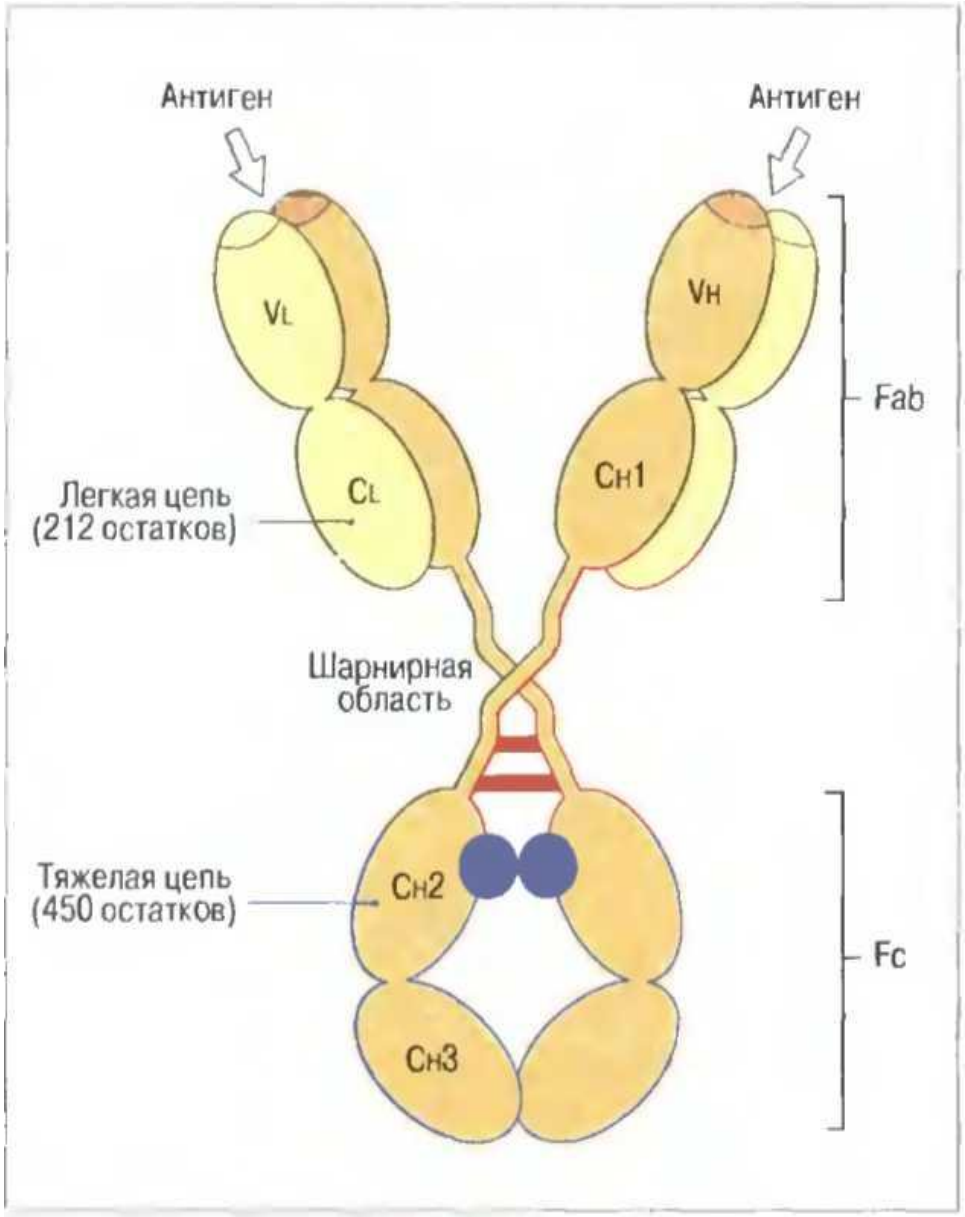
В 1962 г. Р. Портер на основании данных, полученных при расщеплении кроличьих ИГ в присутствии меркаптоэтанола, предложил схему строения Ig, согласно которой молекула Ig состоит из 4-х цепей: 2 тяжелые и 2 легкие, связанных дисульфидными связями



Строение молекулы Ig

При расщеплении папаином в шарнирной области молекула расщепляется на 3 фрагмента: 2 одинаковых Fab (antigen binding fragment) и один Fc (fragment constant)

Fc-фрагменты идентичны в пределах одного класса ИГ. Они обеспечивают взаимодействие комплекса АГ-АТ с комплементом, фагоцитами, эозинофилами, тучными клетками

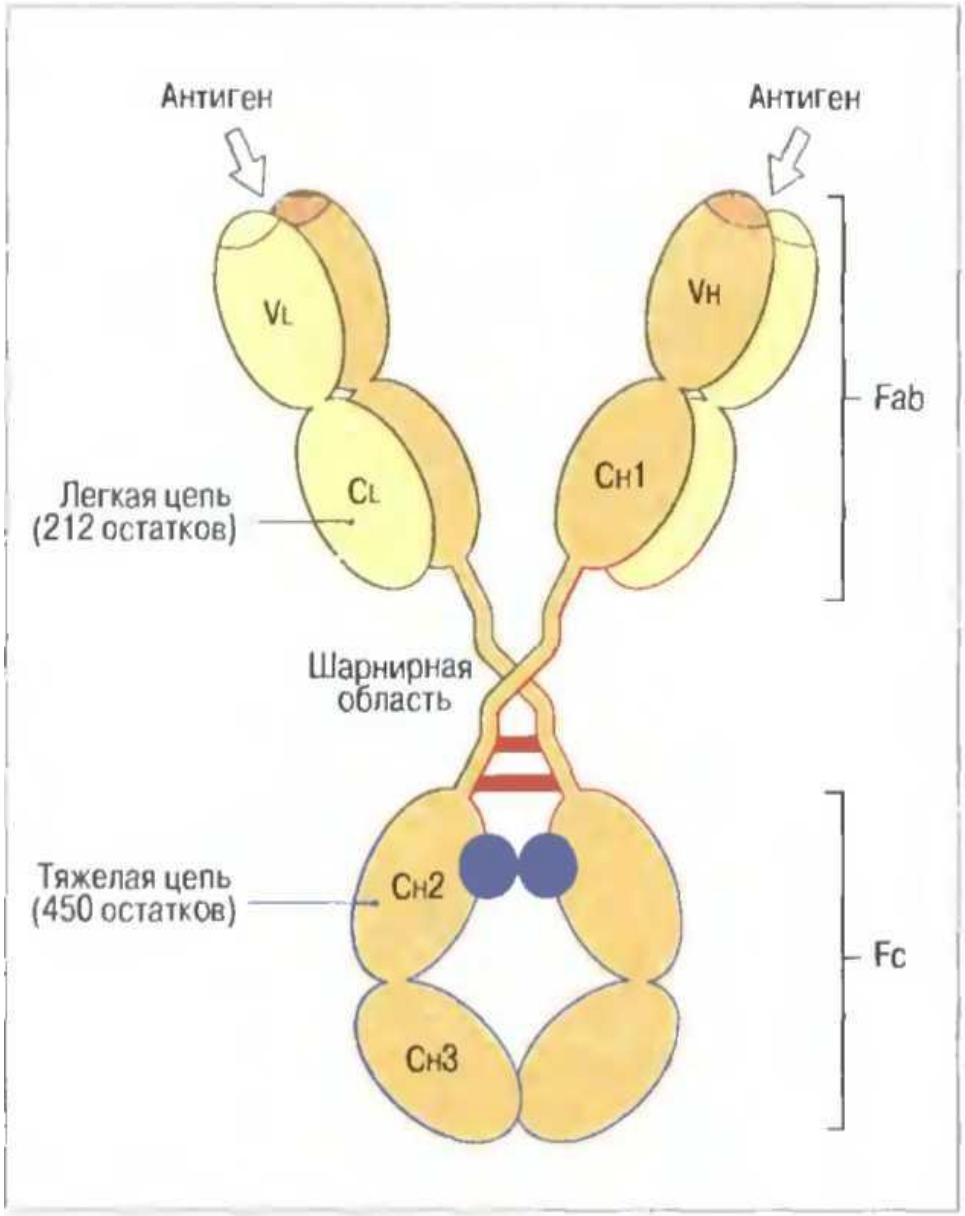


Строение молекулы Ig

Вторичная структура п/п цепей представлена доменами

Домен-структурная единица молекуля ИГ состоит из 100-110 аминокислотных остатков.

В тяжелых и легких цепях ИГ обнаружены константные (с постоянным аминокислотным составом) и вариабельные (с изменяющимся аминокислотным составом) участки



Связывание Аг

- В гипервариабельных участках тяжелых и легких цепей происходит комплементарное связывание эпитопа Аг. У мономерных Ig – 2 участка связывания, димерных – 4, пентамерного – 10.
- Аффинность – сила химической связи одного Аг с одним активным центром Ig

Аффинность IgG > IgM

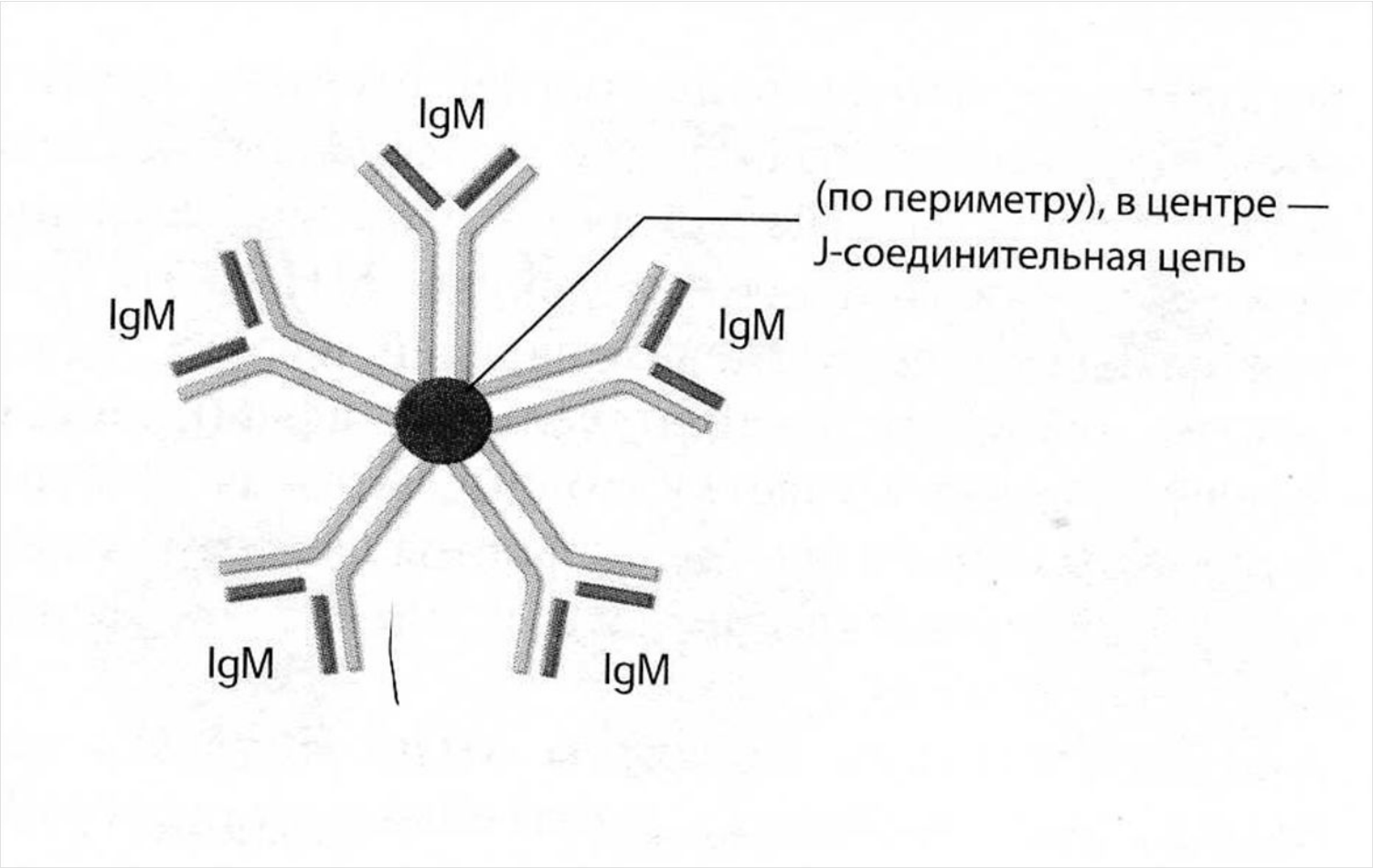
- Авидность – сила связывания цельной молекулы Ат со всеми эпитопами антигена

Авидность IgM - наибольшая

Легкие цепи состоят из 2-х доменов. 2 типа χ (каппа) и λ (лямбда). Плазматическая клетка продуцирует только 1 тип легких цепей АТ либо χ, либо λ. У человека χ-цепи в молекуле IgG составляет 70%, а λ-цепи – 30%.

Тяжелые цепи определяют класс Ig, обозначаются греческими буквами, им соответствуют названия классов соответственно латинскиой аббревиатуре:
тяжелай цепь -μ соответственно класс– IgM; Y – IgG; α – IgA; ε – IgE; δ – IgD
Каждая цепь IgG, IgA, IgD состоит из 4 доменов (1-VC и 3C-доменов, IgM и IgE содержат дополнительно один CH4 домен).

Иммуноглобулин М - пентамер



IgM

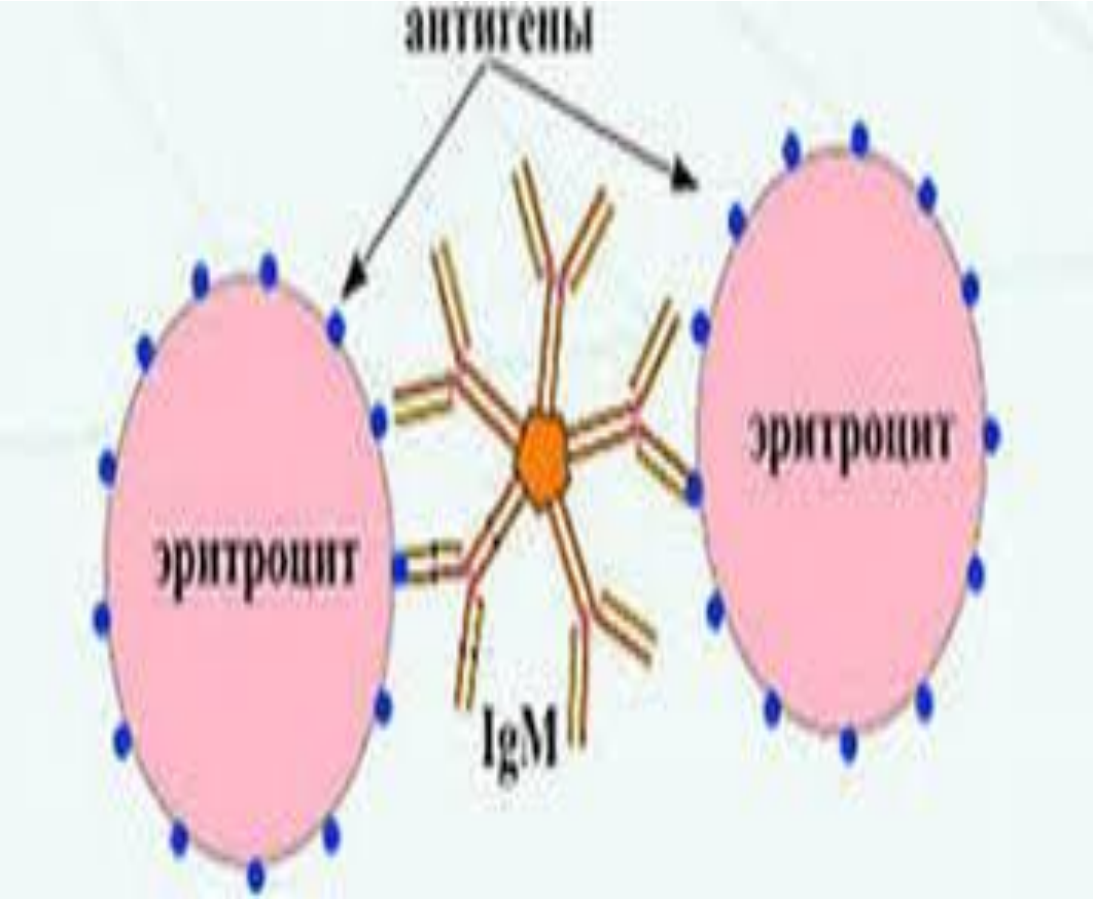
- (М.м. 970 кДа) – наиболее ранний в филогенетическом и онтогенетическом отношении.
- Число АГ-связывающих сайтов – 10;
- Норма: 1,5 – 2,5 г/л;
- Период полувыведения – 6 суток;
- Не проходит через плаценту
- у новорожденных в основном синтезируется этот класс;
- иммунный ответ реализуется быстро, но и АТ быстро исчезают;
- Связывает комплемент;
- Основная масса антибак-териальных антител, связывает зндотоксин
- Хорошо выражены агглютинирующие свойства, что используется в лабораторной практике
- К IgM относятся холодовые агглютинины в сыворотке больных, страдающих АИГА и ревматоидный фактор;

Агглютинация Эр

1 этап –специфическое связывание антител на поверхности эритроцитов,

что приводит к снижению поверхностного потенциала клеток

2 этап - сближение клеток приводит к тому, что один центр антитела соединяется с одним АГ, а другой антигенсвязывающий центр этой же иммуноглобулиновой молекулы с АГ, находящимся на другом эритроците и т д, в результате образуются видимые глазом агглютинаты



АИГА, обусловленная полными холодовыми агглютининами

- Относятся к IgM

IgM активен при +4С, поэтому симптомокомплекс развивается при низких температурах (синдром Рейно, тромбофлебит, тромбоз, трофические изменения)
Холодовая форма отличается аутоагглютинацией эритроцитов - мешает определению количества эритроцитов, группы крови - исчезает при подогреве крови.

Антитела имеют специфичность к эритроцитарным антигенам системы Ii,Pp

Основная функция – первичный иммунный ответ.

IgG (М.м. 150 000 Да).

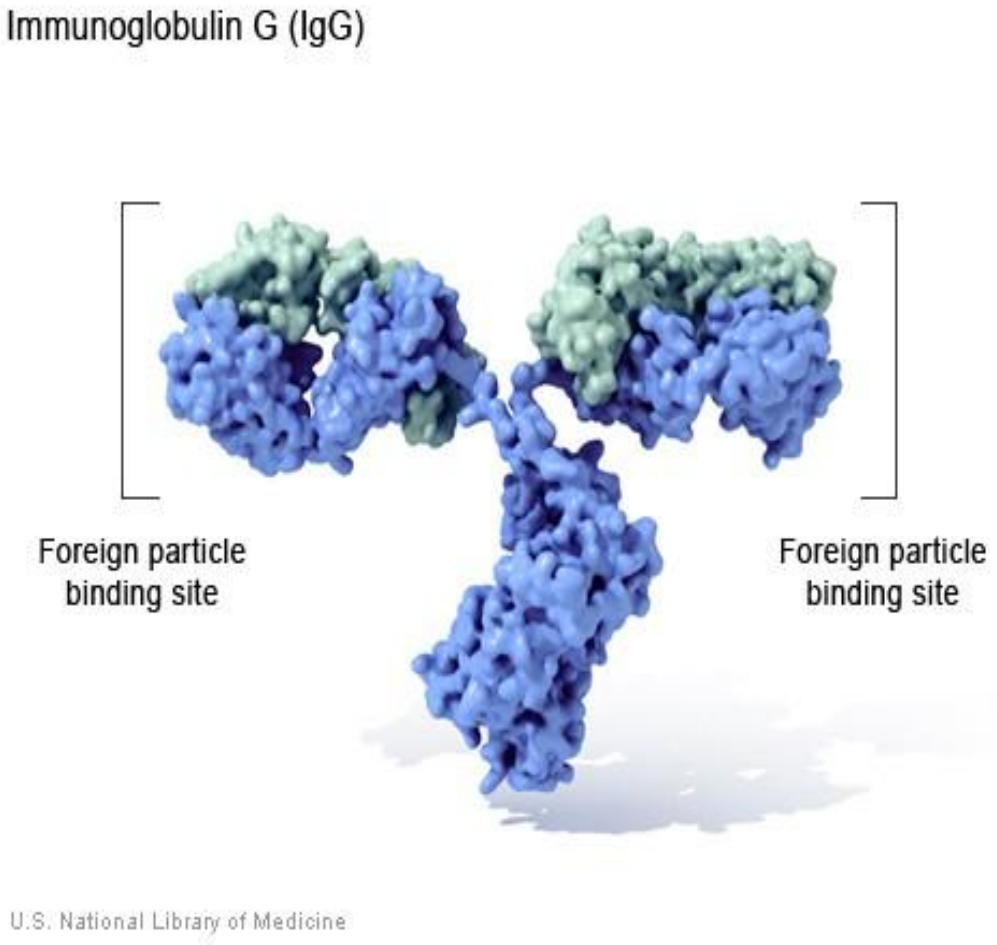
Синтезируется более длительный период после действия АГ и обеспечивает иммунологическую память;

Норма: 8,0-13,0 г/л, на него приходится 70 % от всех иммуноглобулинов;

Имеет 4 подкласса:

G_1,G_2, G_3, G_4.

Передается через плаценту



IgG

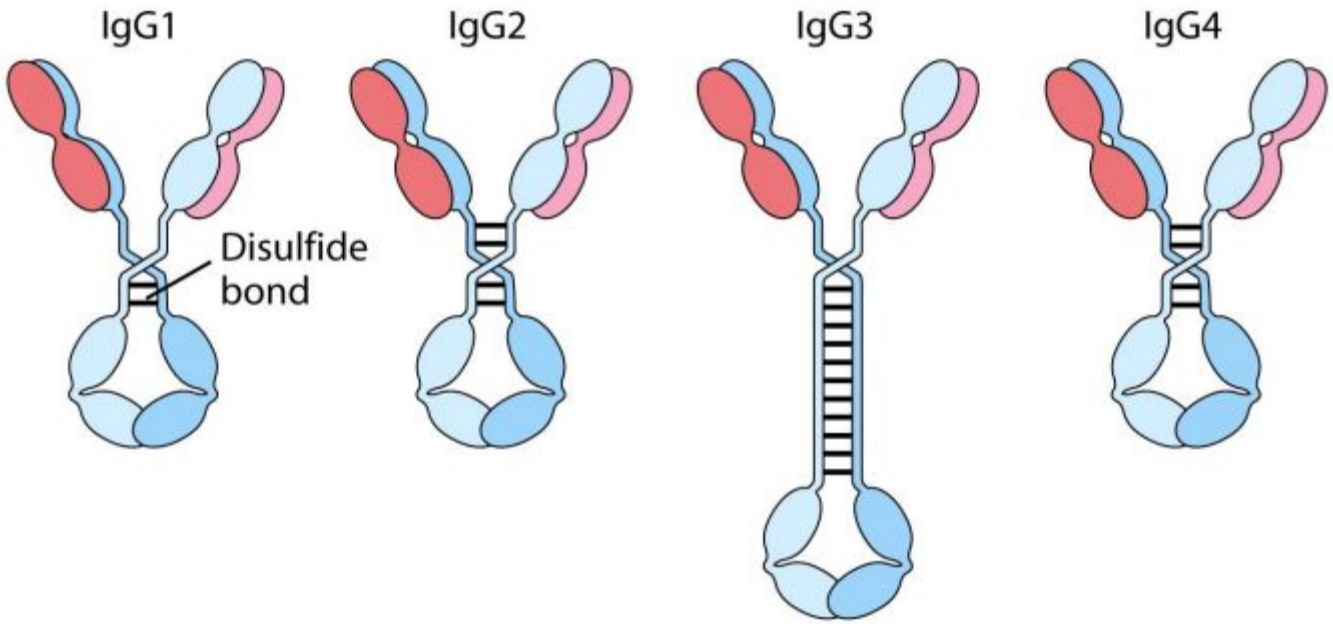
- Обладает свойствами нейтрализации вирусов, токсинов;
- Обладает опсонизирующими свойствами, усиливая фагоцитоз;
- Связывает комплемент

Основная функция IgG – вторичный иммунный ответ.

- В молекуле IgG выделяют 4 типа тяжелых цепей γ. По этим цепям Ig делят на 4 подкласса.
- IgG1- 70%. Основной реактант при формировании АТ против полисахаридных оболочек вирусов и капсул бактерий. В составе иммунных комплексов (ИК) активирует классический путь комплемента.
- IgG2 – 20%. Формирует иммунный ответ на полисахариды таких бактерий как пневмококки, стрептококки и др. Менее эффективно активирует комплемент.
- IgG3- 6 %. Обдадает высоким сродством к белковым АГ. Является самым сильным активатором системы комплемента. Связывается с лимфоцитами через Fc-фрагмент.
- IgG4- 4 %.Обеспечивает реакцию на хроническую стимуляцию АГ. Блокирует IgE-зависимые реакции. Не активирует комплемент.

Субклассы IgG

Сходны по своей структуре, хотя кодируются четырьмя разными генами. Наиболее значимые различия заключаются в аминокислотном составе и структуре шарнирной зоны.



IgG – единственный проходит через плаценту

- Все имеющиеся у новорожденного ребенка АТ получены пренатально, т.е. до рождения. Они обеспечивают ребенку защиту в первые месяцы жизни. Примерно до 6 месяцев у детей циркулируют материнские антитела, затем формируется свой собственный пул антител. IgG проникают через плацентарный барьер, начиная с 4-го месяца беременности. Максимальное количество передается в последние 2 месяца беременности. Поэтому при рождении у ребенка содержится столько же IgG, сколько в сыворотке крови матери. Однако к 6 месяцам материнские IgG постепенно разрушаются – т.н. **«физиологический провал».** У здоровых детей этот период проходит незаметно, т.к. формируются собственные антитела. К тому же начинает работать Т-клеточное звено иммунной системы.

IgG (продолжение)

Т.к. максимальное количество Ig поступает в организм плода на поздних стадиях беременности, «физиологический провал» IgG выражен у недоношенных детей. Поэтому у детей, родившихся на сроке беременности 26-32 недели, гораздо чаще возникают бактериальные инфекции. Для профилактики – назначают заместительную терапию Ig до нормализации синтеза собственных Ig.

IgA

IgA – различают 3 типа ИГ данного класса. Сывороточный мономерный (М.м. 160 000 Да) и димерный (М.м. 380 000 Да), секреторный – SIgA

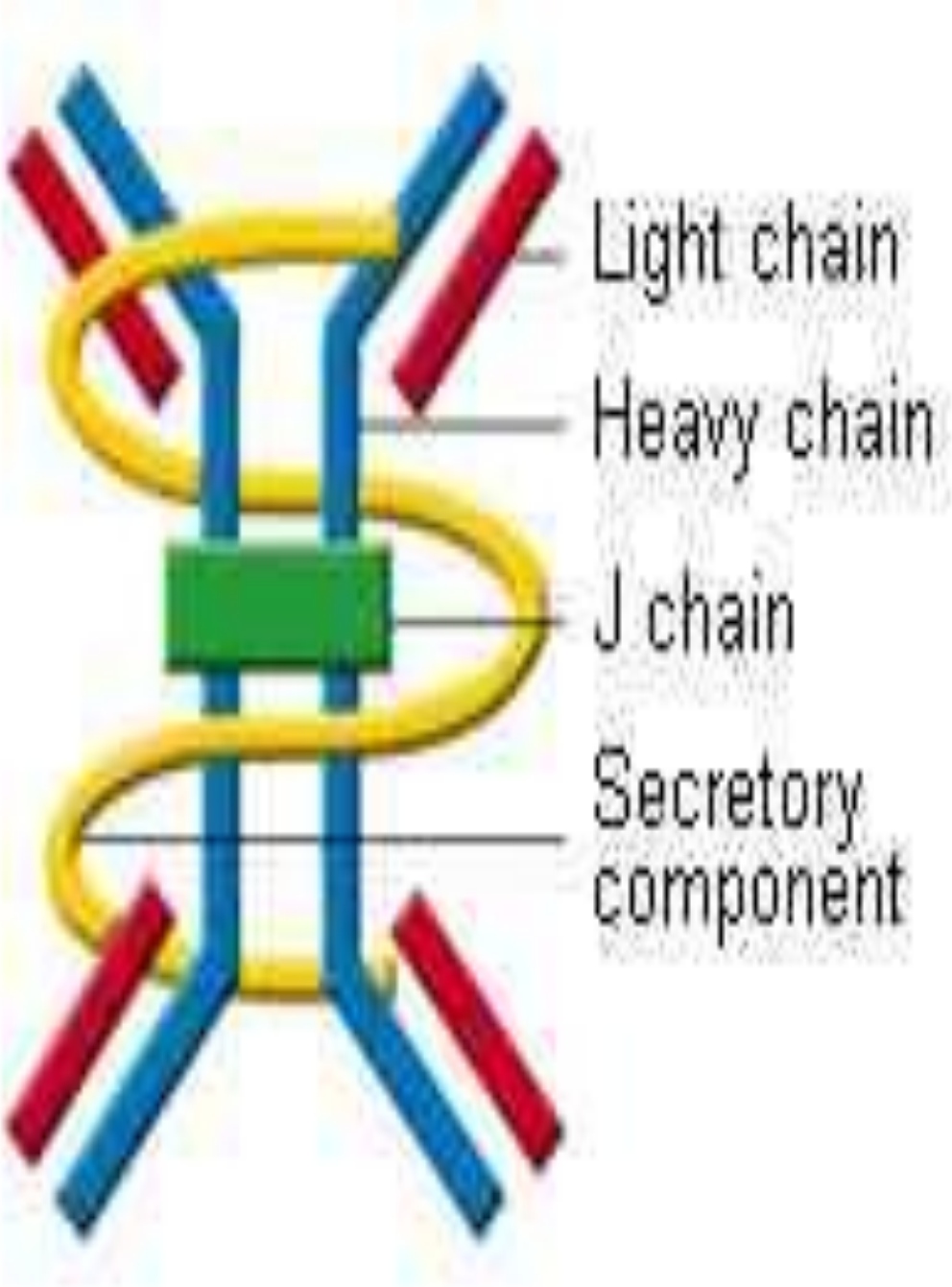
Секреторный компонет предохраняет молекулу IgA от воздействия протеолитических ферментов слизистых

Различают 2 подкласса:IgA1, IgA2

Норма 1,5 – 2,5 г/л;

Не передается через плаценту;

Содержится в грудном молоке:



IgA

- Не активирует систему комплемента;
- Играет ведущую роль в противовирусной защите;
- Обеспечивает местный иммунитет слизистых, т.н. мукозальный иммунитет.

IgE – описан в 70-е г.г. японскими учеными K. Ishisaki и T. Ishisaki. М.м. 190 000 Да.

Отличается высоким содержанием полисахаридов;

В его состав входит CH4-домен

Fc фрагментом связан с поверхностью тканевых базофилов;

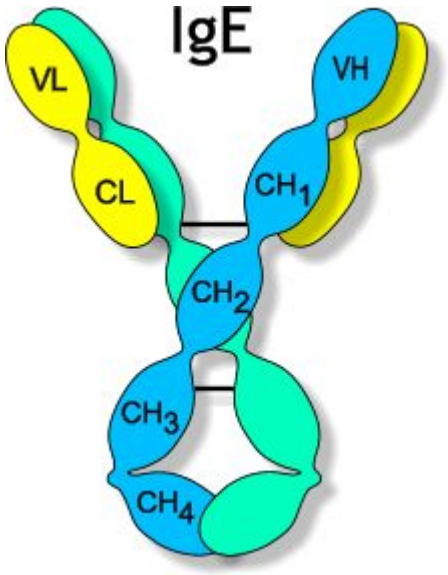
Участвует в аллергических реакциях I типа;

Содержание в сыворотке – 0,0002 г/л;

Участвует в защите от паразитарных инфекций;

Синтезируется в основном в коже, лимфоидной ткани дыхательных путей и кишечника;

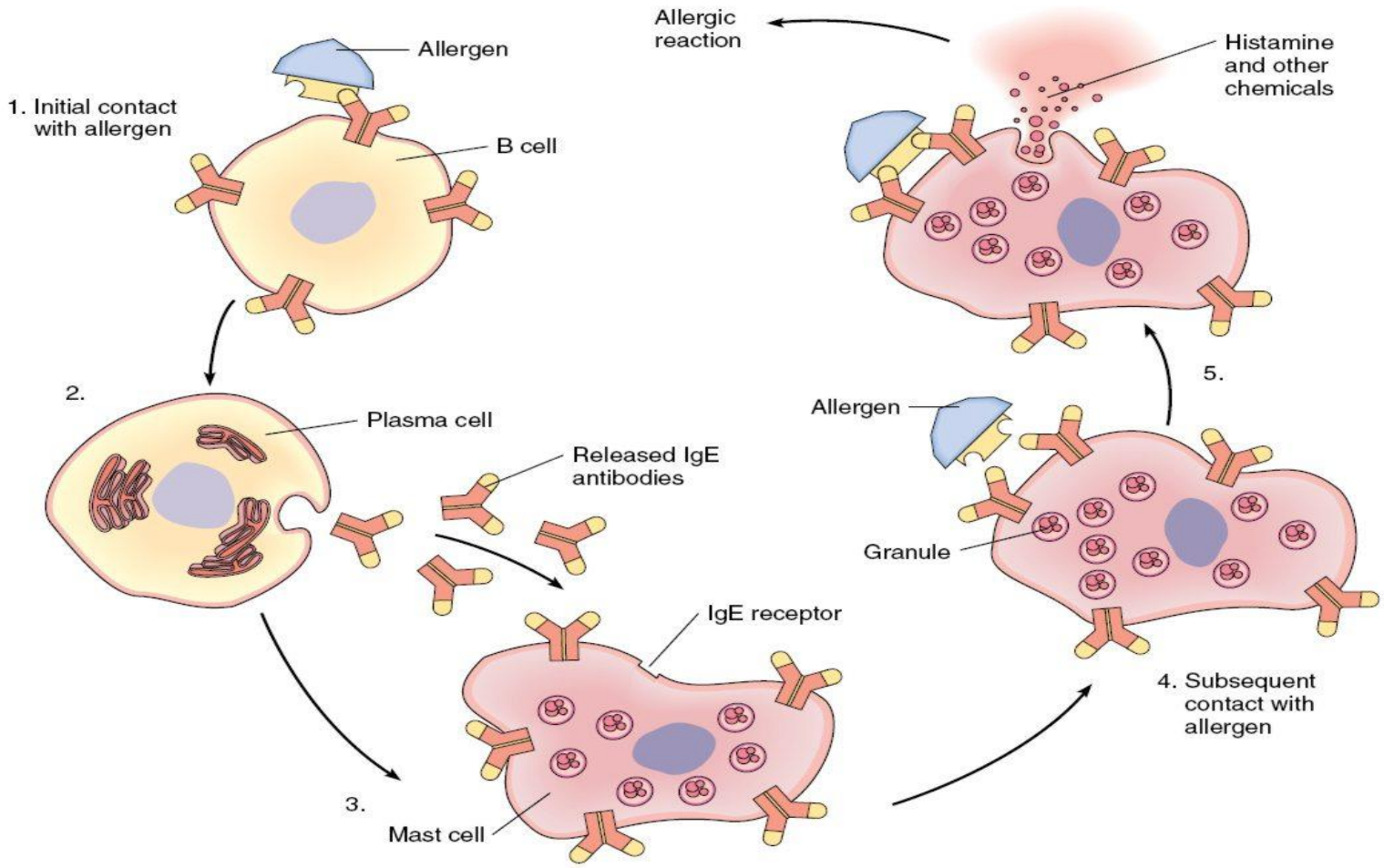
Не активирует систему комплемента.

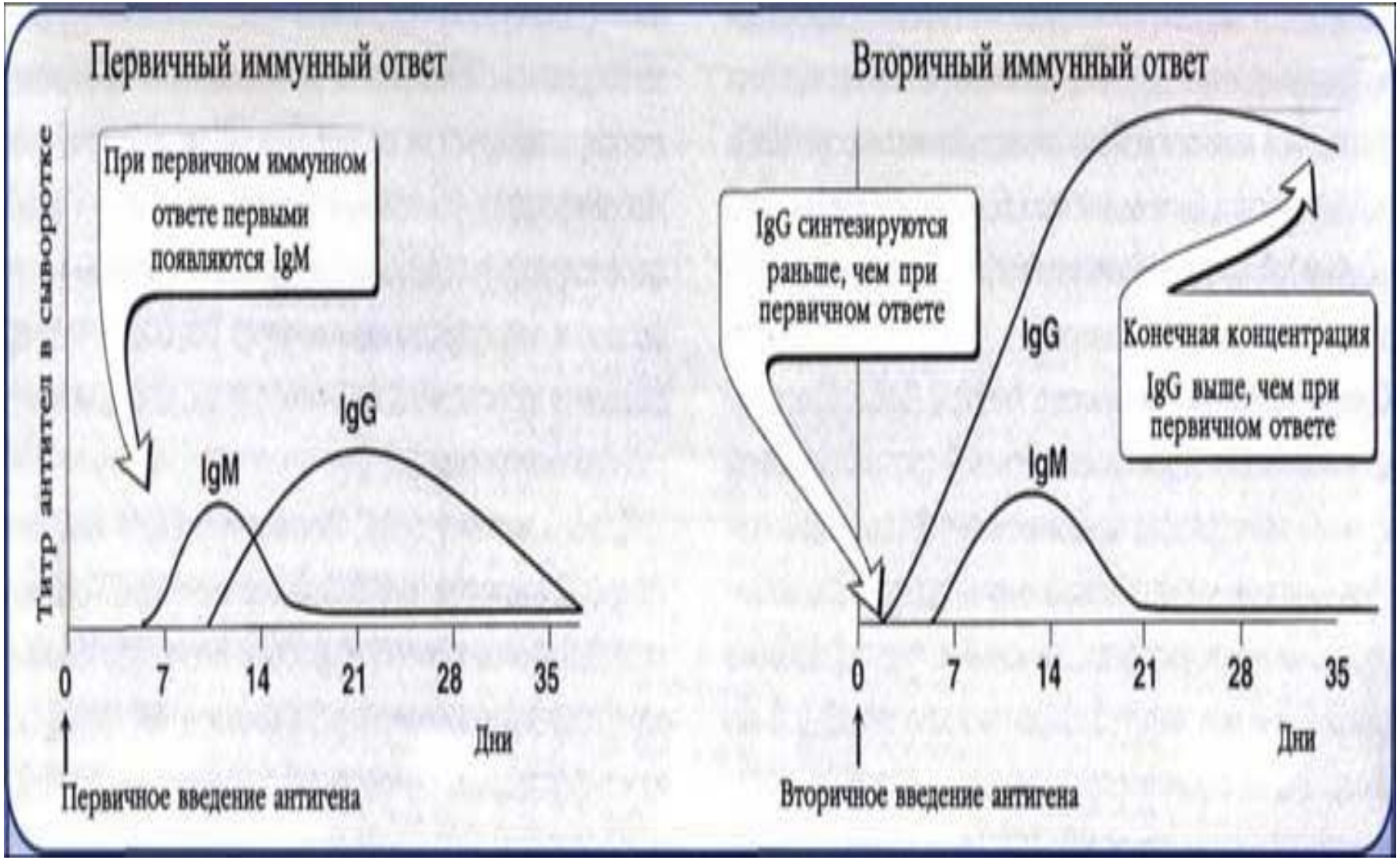


IgE в антипаразитарном иммунитете

- Этот Ig играет существенное значение в антипаразитарном иммунитете (аскариды, токсокары, эхинококки, трихинеллы и др.). ***Противогельминтная зашита.***

Участие IgE в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности



IgD (М.м. 184 000 Да).
В основном представлен на В-лимфоцитов в качестве антигенраспознающих рецепторов
Содержание в сыворотке – 0,01 – 0,02 г/л;
Повышается при миеломной болезни, при беременности и аутоиммунном тиреоидите

Динамика образования АТ