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

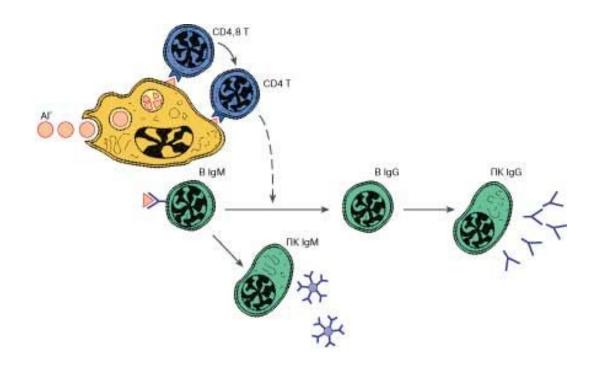
Антитела и иммуноглобулины – синонимы

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 Влимфоцитов:

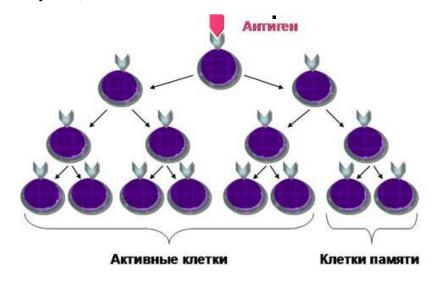
- АГ связывается с В-клеточным АГ-распознающим R → В-кл активируются, пролиферируют и формируется клон специфических плазматических клеток.
- Во время иммунного ответа может происходить переключение синтеза \lg на различные классы (\lg M \rightarrow \lg G \rightarrow \lg A \rightarrow \lg E).



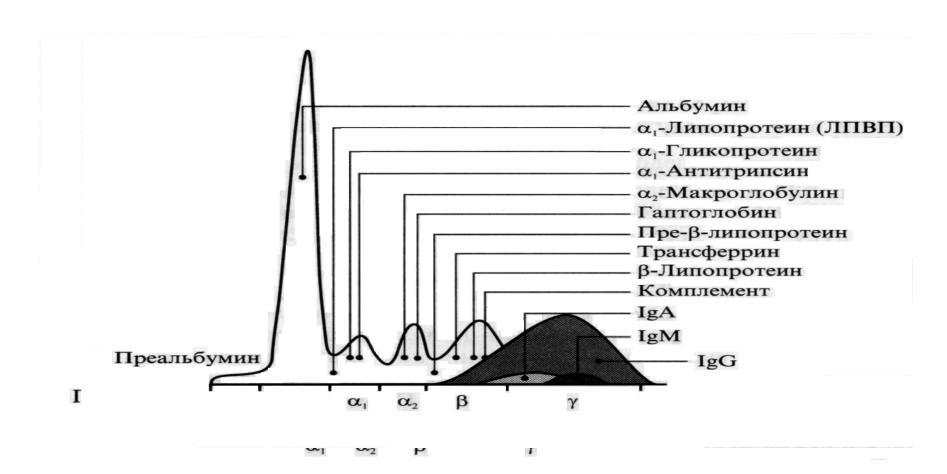
При переключении изотипов иммуноглобулинов их антигенная-специфичность не меняется! Как правило, для продукции АТ В-лф требуется участие Т-хелперов (CD4+) - т.н. Т-зависимый иммунный ответ, но может протекать и без Т-лф. Это Т-независимый иммунный ответ (напр. на полисахаридыбактерий)

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).



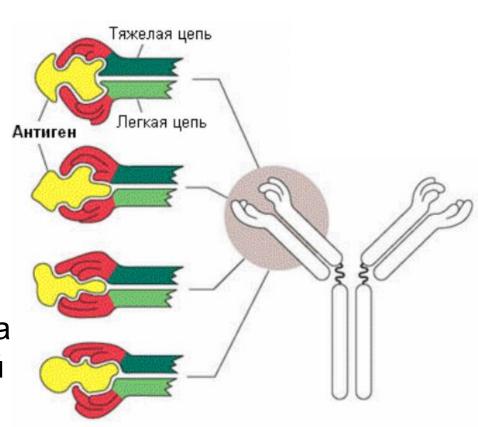
Иг относят к Y-глобулинам и составляют 15-20% белков сыворотки



Свойства Ig: 1) специфичность

- способность реагировать только с определенным АГ.

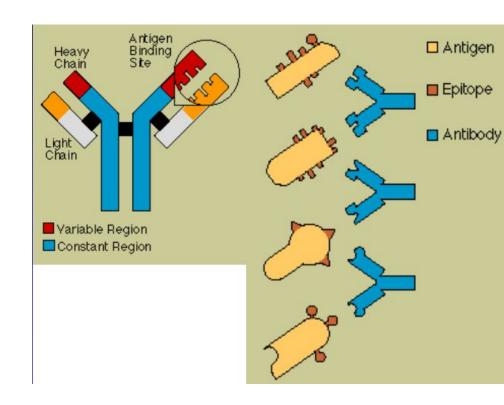
Благодаря абсолютной специфичности своего действия, Ig могут оказывать свое нейтрализующее действие в минимальных концентрациях. Так, например, для нейтрализации одного вируса достаточно всего лишь одной молекулы Ig и 500-1500 (!) молекул противовирусного препарата.



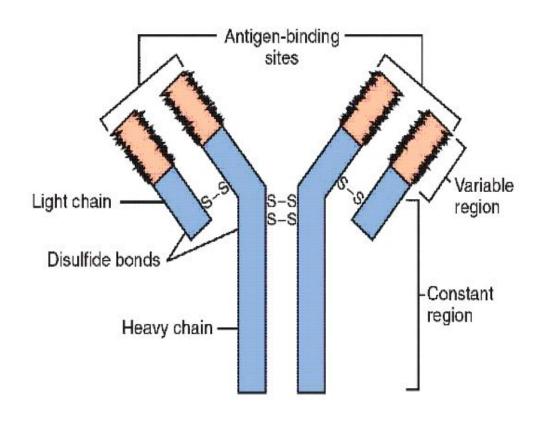
2) Валентность антител

Это количество антигенсвязывающ их участков в молекуле Ig.

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

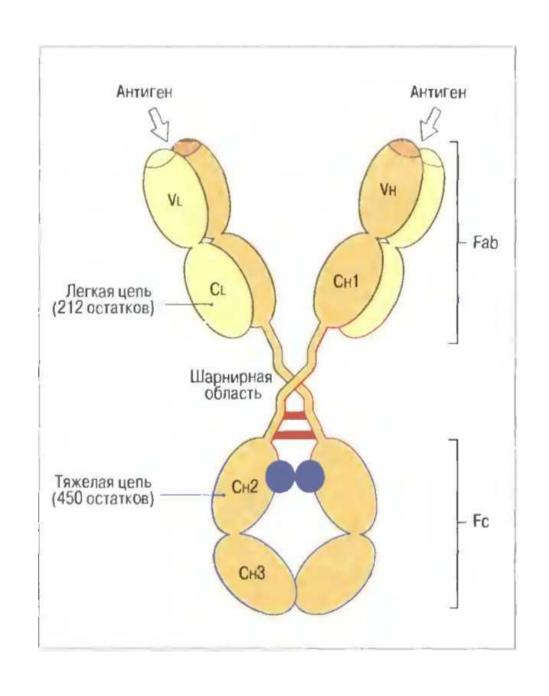


В 1962 г. Р. Портер на основании данных, полученных при расщеплении кроличьих ИГ в присутствии меркаптоэтанола, предложил схему строения Ig, согласно которой молекула Ig состоит из 4-х цепей: 2 тяжелые и 2 легкие, связанных дисульфидными связями



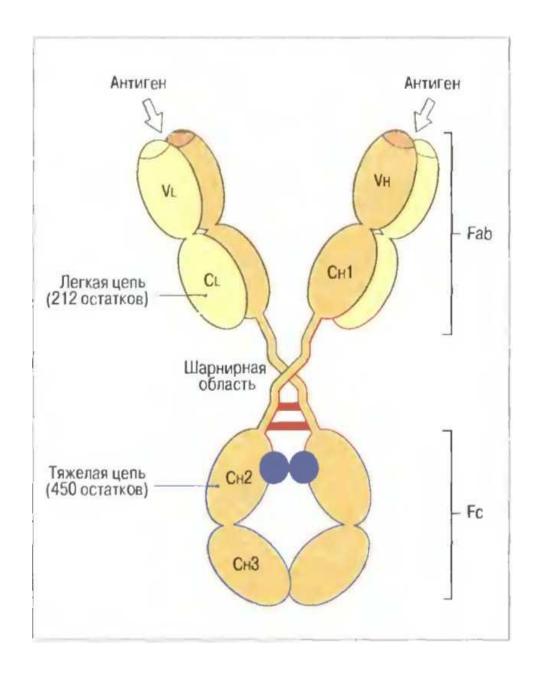
Строение молекулы Ig

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,



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 аминокиспотным 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

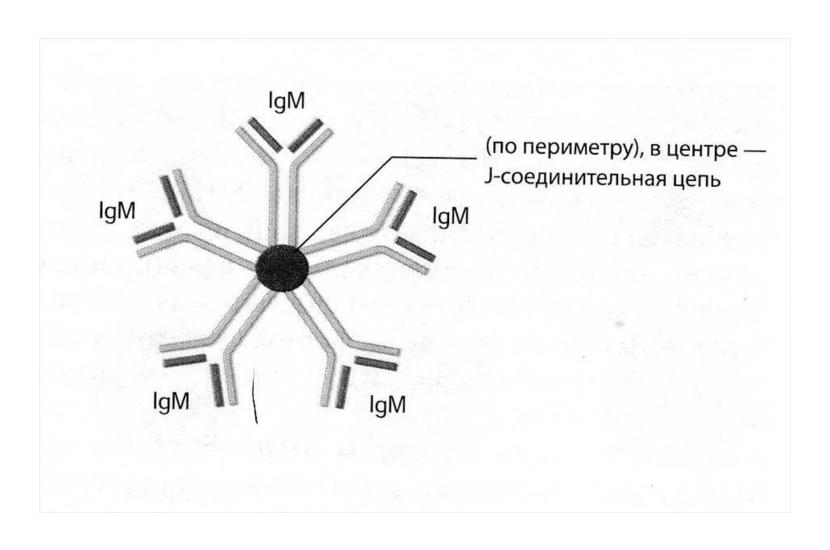
Легкие цепи состоят из 2-х доменов. 2 типа χ (каппа) и λ (лямбда). Плазматическая клетка продуцирует только 1 тип легких цепей АТ либо х, либо λ. У человека χ-цепи в молекуле IgG составляет 70%, а λ-цепи – 30%.

Тяжелые цепи определяют класс Ig, обозначаются греческими буквами, им соответствуют названия классов соответственно латинскиой аббревиатуре:

тяжелай цепь - μ соответственно класс– lgM; Y – lgG; α – lgA; ϵ – lgE; δ – lgD

Каждая цепь IgG, IgA, IgD состоит из 4 доменов (1-VC и 3C-доменов, IgM и IgE содержат дополнительно один СН4 домен).

Иммуноглобулин М - пентамер



IgM

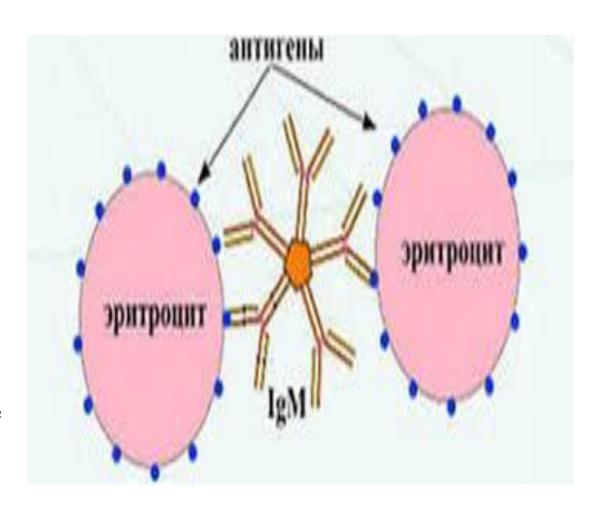
 (М.м. 970 кДа) – наиболее ранний в филогенетическом и онтогенетическом отношении. Число АГ-связывающих сайтов – 10; Hорма: 1,5 – 2,5 г/л; Период полувыведения – 6 суток; Не проходит через плаценту у новорожденных в основном синтезируется этот класс; иммунный ответ реализуется быстро, но и АТ быстро исчезают; 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 li,Pp

Основная функция – первичный иммунный ответ.



lgG (М.м. 150 000 Да).

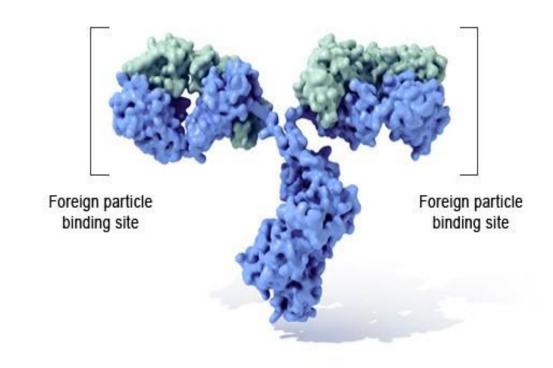
Синтезируется более длительный период после действия АГ и обеспечивает иммунологическую память;

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

Immunoglobulin G (IgG)



U.S. National Library of Medicine

IgG

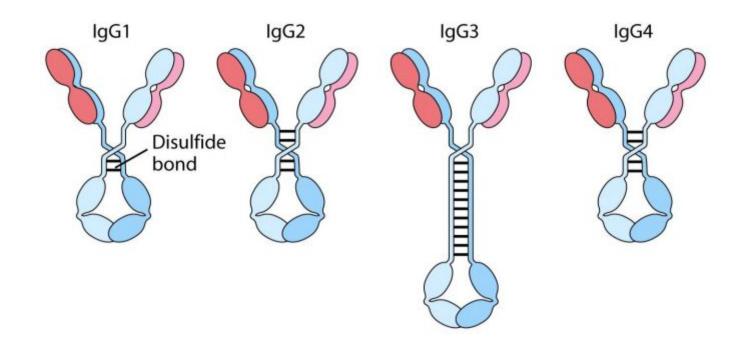
- •Обладает свойствами нейтрализации вирусов, токсинов;
- •Обладает опсонизирующими свойствами, усиливая фагоцитоз;
 - •Связывает комплемент

Основная функция lgG – вторичный иммунный ответ.

В молекуле IgG выделяют 4 типа тяжелых цепей ү. 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 Тклеточное 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 lg.

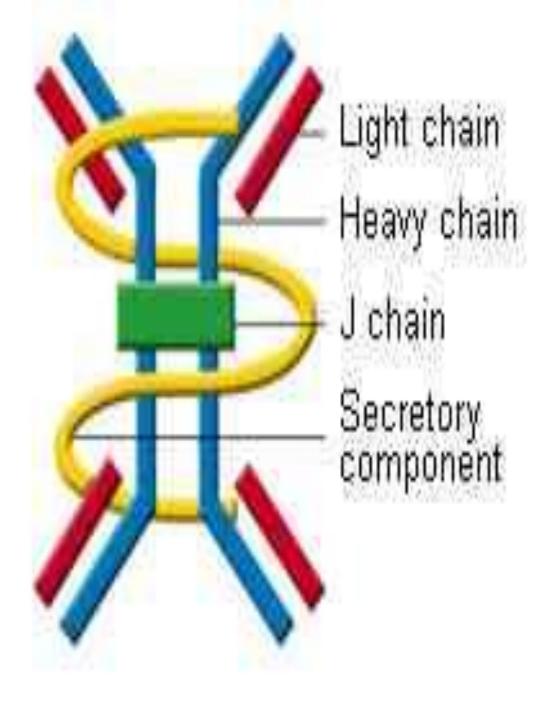
IgA

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:

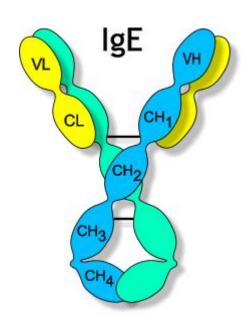


IgA

- •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 К. Ishisaki и Т. Ishisaki. М.м. 190 000 Да.

Отличается высоким содержанием полисахаридов; В его состав входит СН4-домен Fc фрагментом связан c 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.

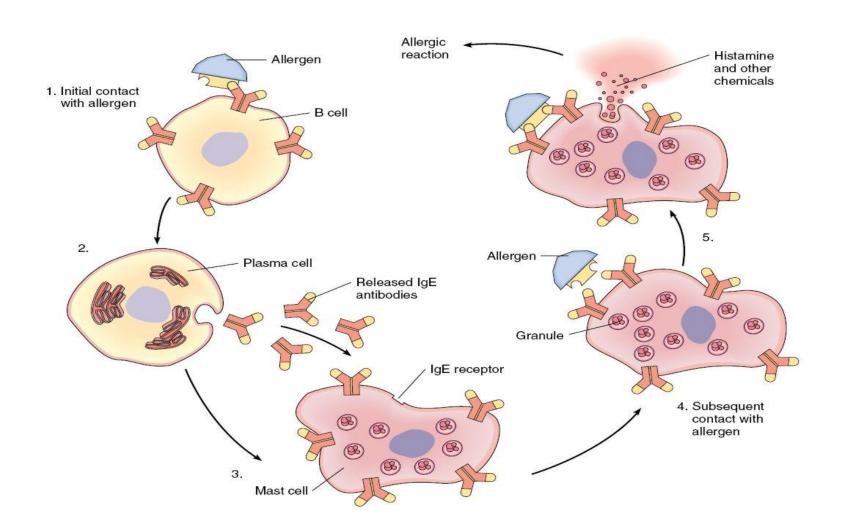


IgE в антипаразитарном иммунитете

• 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 Влимфоцитов 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

