

АНТИТЕЛА

Титова Татьяна Николаевна
Кафедра лабораторной диагностики ИПО БГМУ

Уфа-2014

Основные формы проявления иммунитета:

- антителообразование,
- иммунный фагоцитоз,
- опосредованный клетками киллинг,
- реакции гиперчувствительности,
- формирование иммунологической памяти,
- формирование иммунологической толерантности.



Антитела (иммуноглобулины)

- белки, специфически реагирующие с антигенами.

Относятся к гамма-глобулиновой фракции белков сыворотки крови (15-25%, т.е. 10-20 г/л),

Вырабатываются в ответ на введение антигена В-лимфоцитами и плазматическими клетками.

Участвуют во многих иммунологических реакциях.

Различаются по структуре, антигенному составу, выполняемым функциям.



Молекулярное строение антител

2 пары полипептидных цепей:

тяжелые H (от англ. *heavy* - тяжелый) - 550-660 аминокислотных остатков,

легкие L (от англ. *Light* - легкий) - 220 аминокислотных остатков.

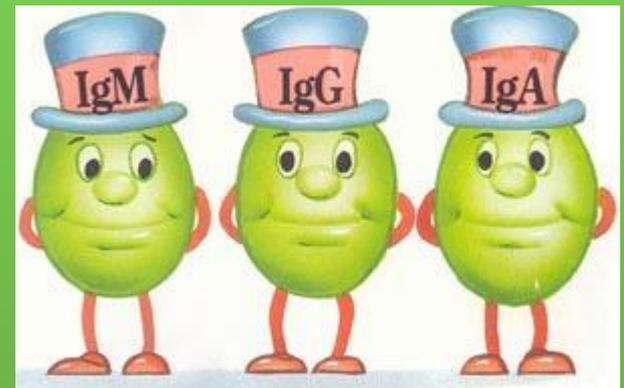
Типы цепей определяется первичной аминокислотной последовательностью:

- легкие - 2 типов (каппа и лямбда)
- тяжелые - 5 типов (альфа, гамма, мю, эпсилон и дельта)

Вторичная структура определяется доменным строением (глобулы).

В тяжелой цепи 4—5 доменов, а в легкой - 2.

Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислотных остатков.



Домены различаются по постоянству аминокислотного состава.

C-домены - постоянная структура полипептидной цепи,

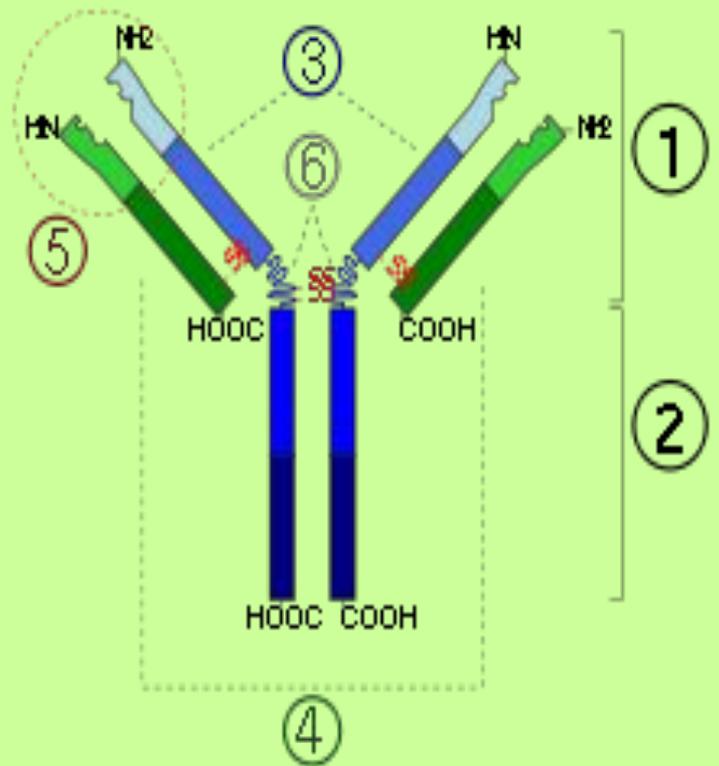
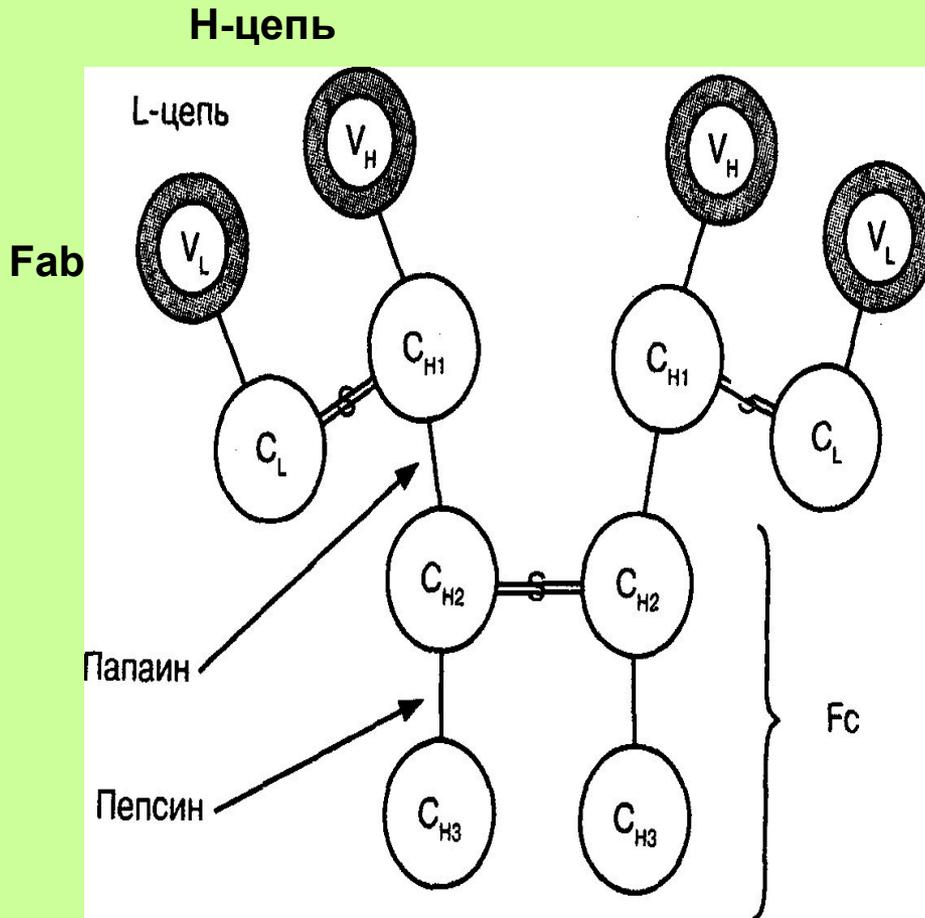
V-домены - переменная структура.

Антигенсвязывающий центр (паратоп) образуют V-домены легкой и тяжелой цепи.

Fab-фрагмент - связывающийся с антигеном.

Fc-фрагмент (*кристаллизующийся*) – отвечает за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма (Fc-рецепторы) и некоторыми микробными суперантигенами (например, белком А стафилококка).

Молекулярное строение антител



Дополнительные полипептидные цепи:

J-пептид (от англ. *join* — соединяю) - обеспечивает превращение IgM и IgA в секреторную форму.

S-пептид (от англ. *secret* — секрет) - обеспечивает перенос молекулы Ig через эпителиальную клетку в просвет органа (транзитоз) и предохраняет ее в секрете слизистых от ферментативного расщепления.

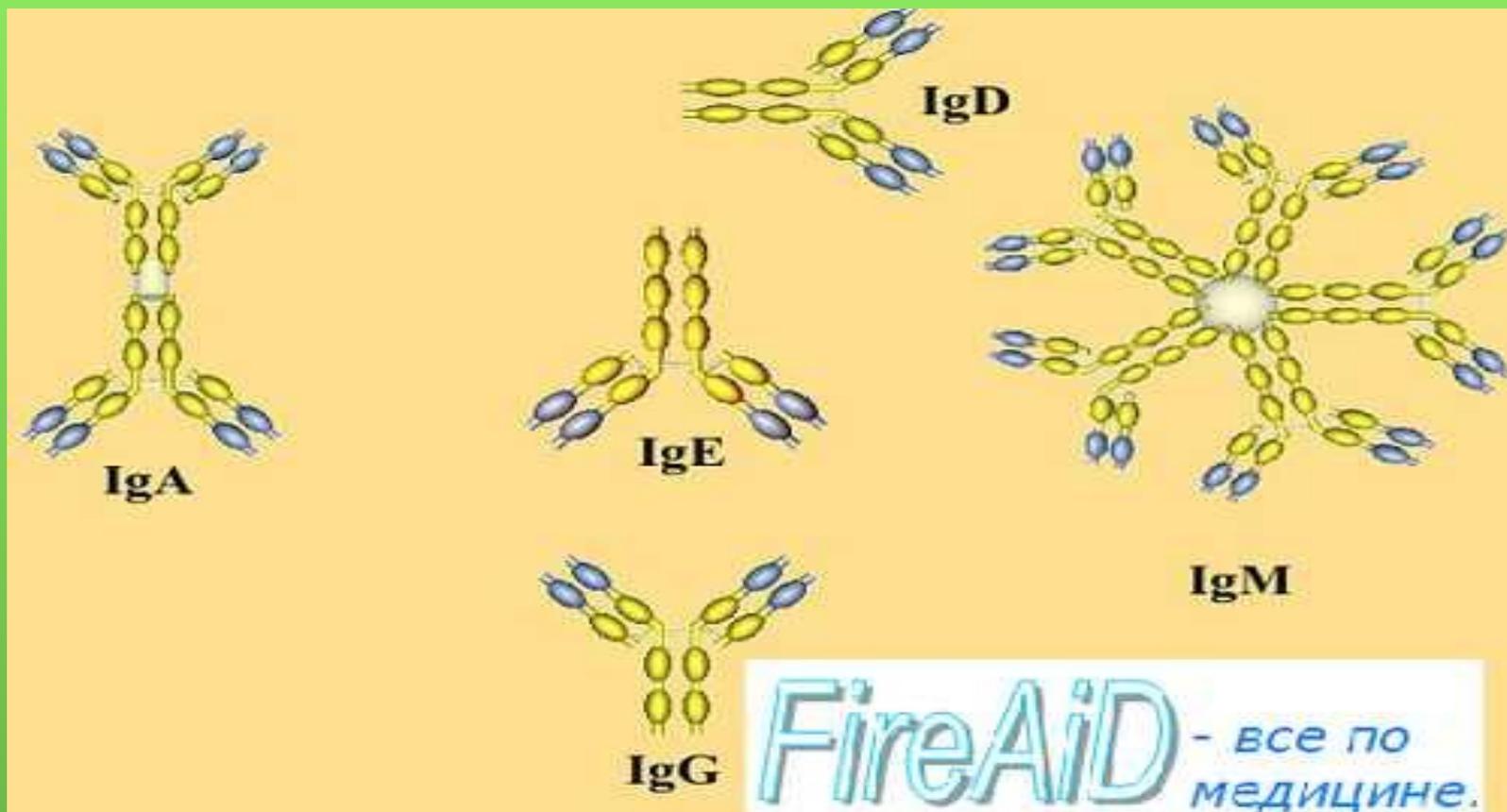
M-пептид (от англ. *membrane* — мембрана) - фиксирует рецепторный Ig на мембране иммунокомпетентной клетки и проводит рецепторный сигнал через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки.



В зависимости от особенностей молекулярного строения тяжелой цепи различают **5 классов иммуноглобулинов:**

IgA, IgG, IgM, IgE и IgD (альфа, гамма, мю, эпсилон и дельта).

Все они построены из одних и тех же элементов:



Иммуноглобулины класса G.

Составляют 70—80 % всех сывороточных Ig (12 г/л).
Период полураспада IgG - 21 день.

Имеет 2 антигенсвязывающих центра (2-валентный).

Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками.

Хорошо определяется в сыворотке крови на пике первичного и при вторичном иммунном ответе.

Обладает высокой аффинностью.



Имуноглобулины класса G.

Легко проходит через плацентарный барьер (обеспечивает гуморальный иммунитет новорожденного в первые 3—4 месяца жизни).

Способен выделяться в секрет слизистых (в т.ч. в молоко матери).

Функции:

- обеспечивает нейтрализацию, опсонизацию и маркирование антигена,
- запускает комплемент-опосредованный цитолиз,
- запускает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.



Иммуноглобулины класса М.

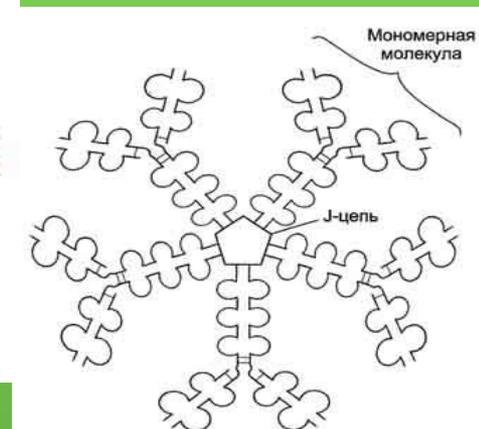
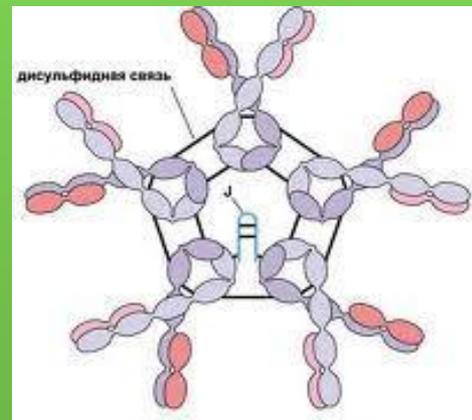
Составляют 5-10 % всех сывороточных Ig (около 1 г/л).
Период полураспада IgM - 5 дней.

Пентамер. Имеет 10 антигенсвязывающих центров (10-валентный).

Синтезируется предшественниками и зрелыми В-лимфоцитами.

Образуется в начале первичного иммунного ответа.

Первым начинает синтезироваться в организме новорожденного.
Обладает высокой авидностью.



Иммуноглобулины класса M.

Участвует в формировании сывороточного и секреторного гуморального иммунитета.

Не проходит через плаценту.

Функции:

- обеспечивает нейтрализацию, опсонизацию и маркирование антигена,
- наиболее эффективный активатор комплемента по классическому пути,
- запускает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.



Иммуноглобулины класса А.

Около 60 % всех IgA содержится в секретах слизистых.

Сывороточный IgA

Составляет 10—15 % всех сывороточных Ig (2,5 г/л).

Период полураспада IgA - 6 дней.

Мономер, имеет 2 антигенсвязывающих центра (2-валентный).

Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками.

Хорошо определяется в сыворотке крови на пике первичного и при вторичном иммунном ответе.

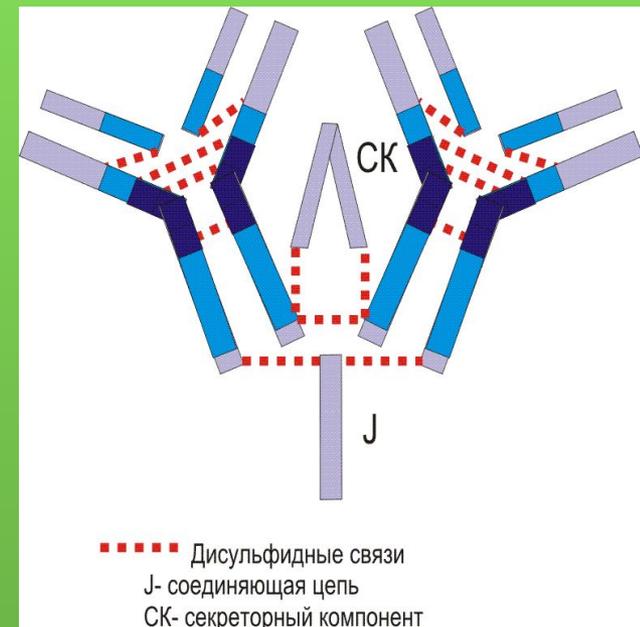
Обладает высокой аффинностью.

Не связывает комплемент.

Не проходит через плацентарный барьер.

Функции:

- обеспечивает нейтрализацию, опсонизацию и маркирование антигена,
- запускает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.



Иммуноглобулины класса E.

Содержание в сыворотке крови - около 0,002 % (0,00025 г/л).

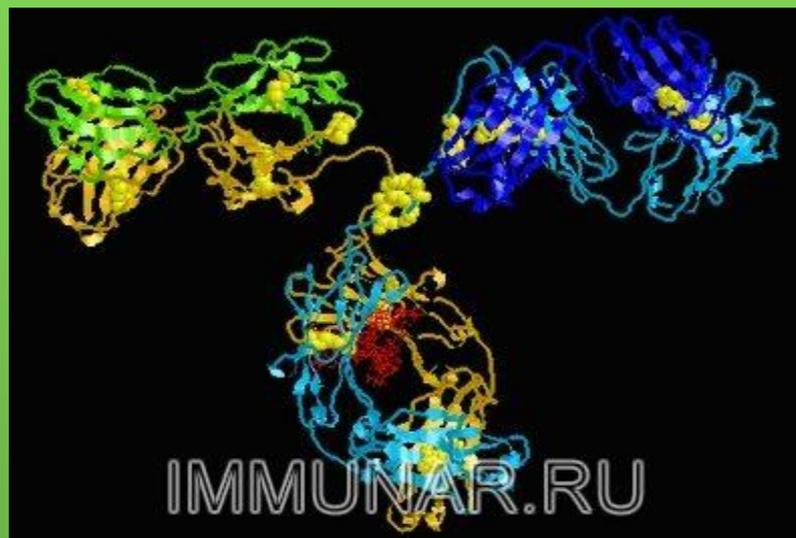
Мономер, имеет 2 антигенсвязывающих центра (2-валентный).

Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками преимущественно в лимфоидной ткани бронхолегочного дерева и ЖКТ.

Не связывает комплемент.

Не проходит через плацентарный барьер.

- Участвует в развитии гиперчувствительности немедленного типа (реакция I типа).



Иммуноглобулины класса D.

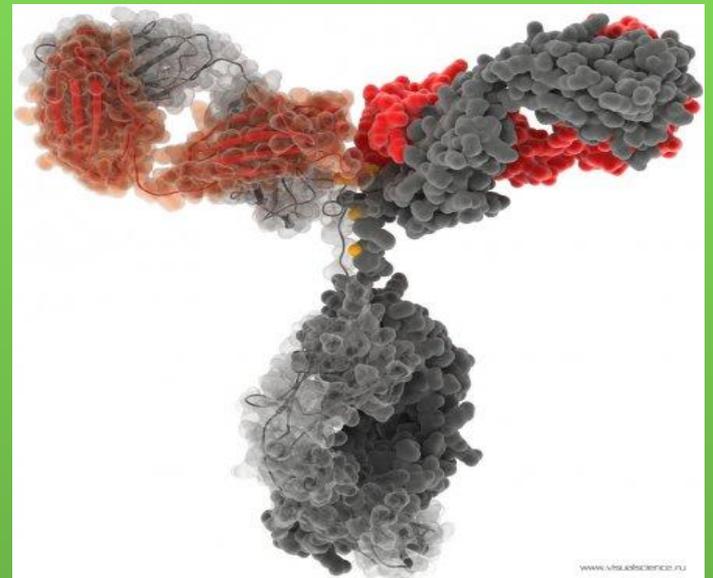
Составляют 0,2 % от всех сывороточных Ig (около 0,03г/л).

Мономер, имеет 2 антигенсвязывающих центра (2-валентный).

Не связывает комплемент.

Не проходит через плацентарный барьер.

Является рецептором предшественников В-лимфоцитов.



Рецепторные (мембранные) иммуноглобулины.

Локализуются на цитоплазматической мембране В-лимфоцитов.
Выполняют функции антигенспецифических рецепторов.

Структурное отличие - дополнительный М-пептид, благодаря которому они фиксируются в цитоплазматической мембране иммунокомпетентной клетки.

Нормальные (естественные) антитела.

К ним относятся

- антитела, направленные против эритроцитарных антигенов групп крови (система АВО),
- антитела, направленные против бактерий кишечной группы, кокков и некоторых вирусов.

Постоянно образуются в организме без явной антигенной стимуляции.

Отражают готовность макроорганизма к иммунному реагированию.

Моноклональные антитела - антитела с паратопом строго определенной специфичности.

Такие антитела вырабатывает гибридома.

Гибридома – гибридная клетка, полученная путем слияния иммунных В-лимфоцитов с миеломной (опухолевой) клеткой («бессмертный» антителопродуцент).

Хорошо размножается

- в искусственных питательных средах
- в организме животных

и в неограниченном количестве вырабатывает антитела.

Гибридомные моноклональные антитела применяют при создании диагностических и лечебных иммунобиологических препаратов.



Полные антитела образуют в реакции агглютинации или преципитации (*in vitro*) хорошо различимую глазом макромолекулярную структуру гигантского иммунного комплекса.

К ним относятся полимерные IgM, некоторые IgA и IgG.

Неполные антитела специфически связываются с антигеном, но не образуют видимого комплекса.

Выявить неполные антитела можно при помощи *реакции Кумбса*



Взаимодействие антитела с антигеном

Антигенсвязывающий центр, или паратоп (локализован в Fab-фрагменте) взаимодействует с **антигенной детерминантой (эпитопом)**.

Уравнение взаимодействия антигена и антитела : $[АГ] + [АТ] \rightleftharpoons [ИК]$.

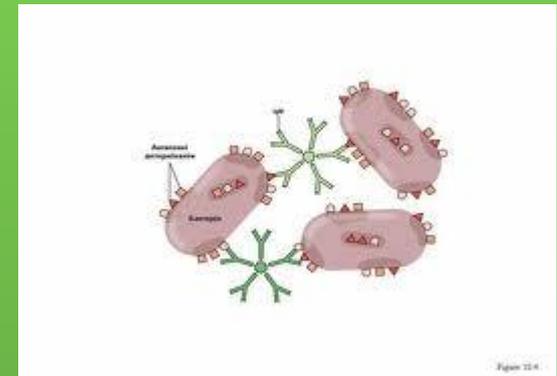
Специфичность – способность антител связываться со строго определенным эпитопом.

Аффинность — сила специфического взаимодействия антитела с антигеном.

Зависит от степени соответствия (комплементарности) паратопа и эпитопа.

Авидность - прочность связывания антитела и антигена.

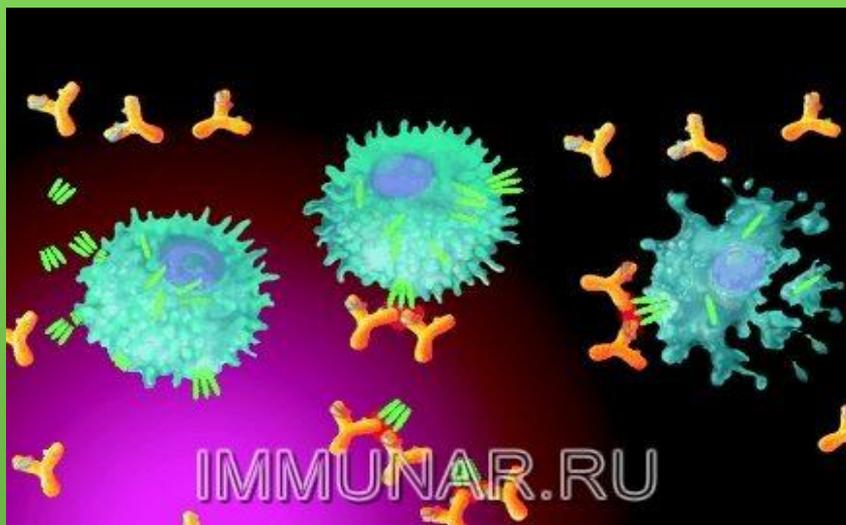
Определяется аффинностью Ig и числом антигенсвязывающих центров (IgM).



Нейтрализация - связывание и блокирование паратопом иммуноглобулина активного центра биологически активной молекулы (токсина, рецептора, лекарственного препарата и пр.)

Имеет обратимый характер в случае распада иммунного комплекса и требует подключения других механизмов иммунной защиты (фагоцитоз, лизис).

На принципе нейтрализации основан механизм действия антитоксических, противовирусных и многих других *лечебных иммунных сывороток*.



Фазы развития специфического иммунного ответа.

Латентная фаза (*скрытая, или индуктивная*). Начинается с перестройки иммунной системы: происходит переработка и представление антигена иммунокомпетентным клеткам и запуск пролиферации В-лимфоцитов. Не сопровождается появлением антител.

Логарифмическая фаза. Наблюдается интенсивный прирост количества антигенспецифичных В-лимфоцитов, => нарастание титров специфических антител.

Стационарная фаза. Количество специфических антител и синтезирующих их клеток достигает максимума и стабилизируется.

Фаза снижения. Наблюдается постепенное уменьшение численности клонов специфических В-лимфоцитов и титров соответствующих антител.

Может продолжаться продукция небольших количеств антител в течение длительного времени. Это способствует поддержанию резистентности организма к возбудителю иммунного ответа.

Первичный ответ - иммунная реакция на первое воздействие антигена.

Вторичный ответ - ответ на повторное воздействие антигена.
Проходит те же этапы.

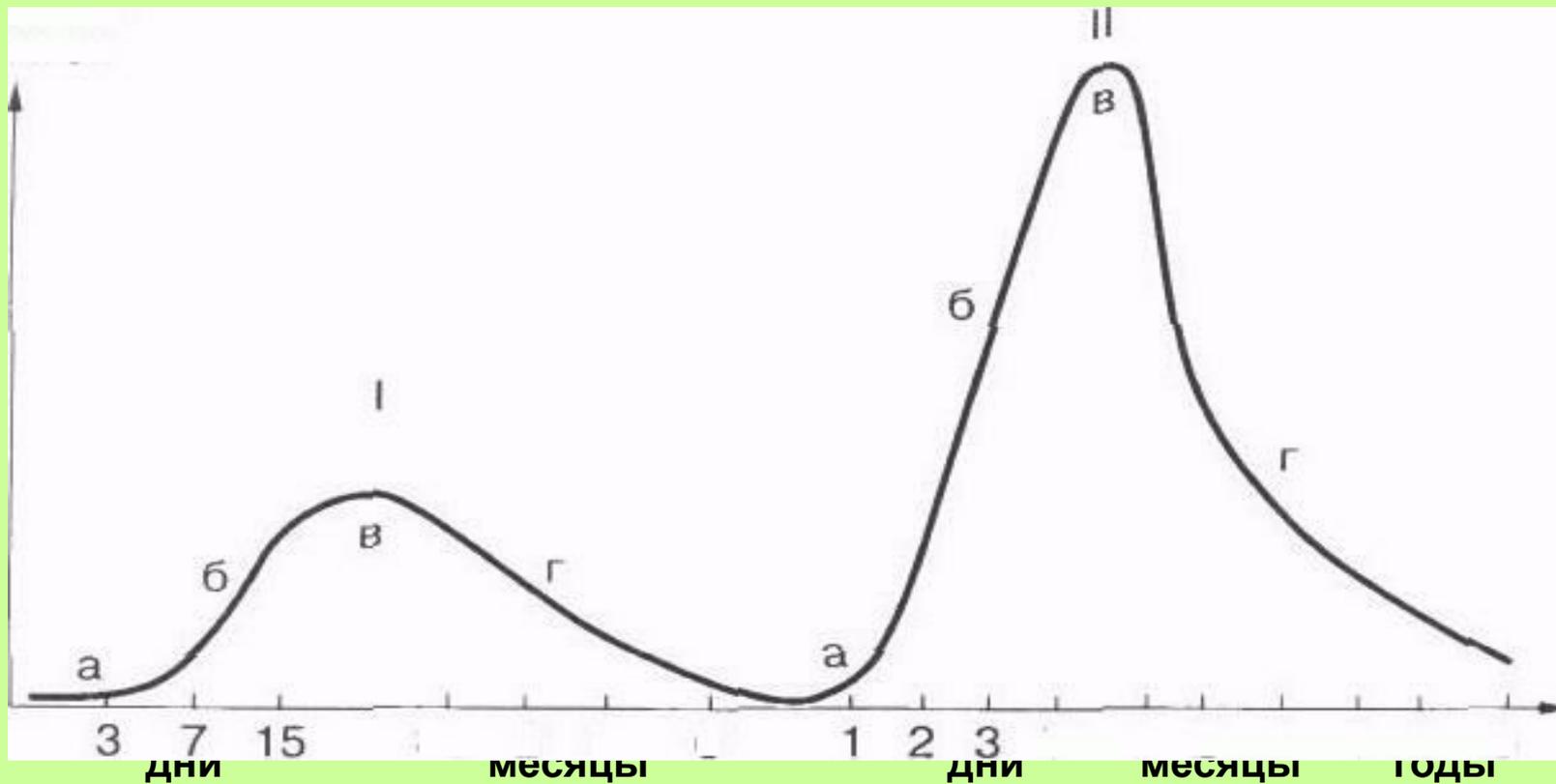
Отличие: антиген воздействует на подготовленный (сенсibilизированный) организм, обладающий иммунологической памятью; => все этапы проходят вдвое быстрее, а интенсивность иммунной реакции значительно выше.

Используется при вакцинопрофилактике.



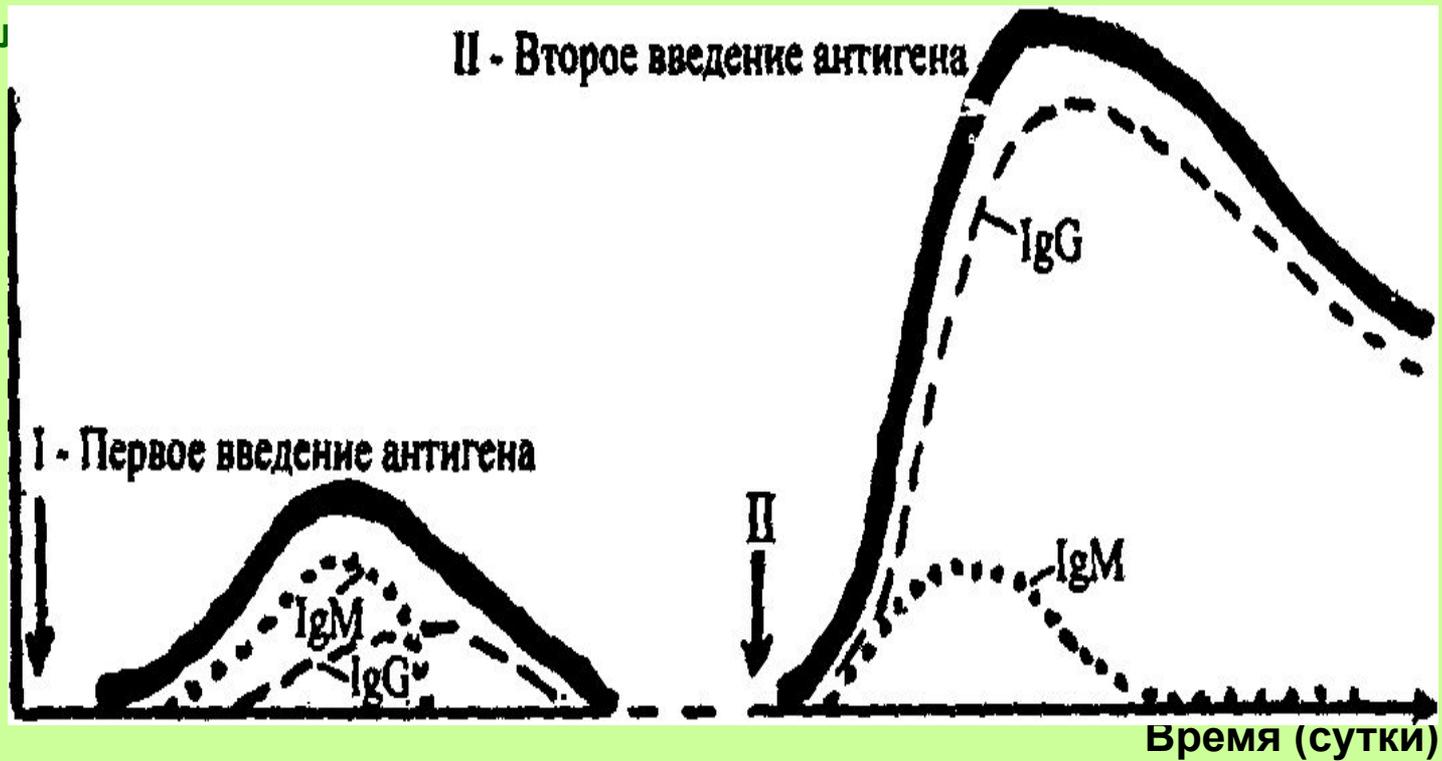
Первичный и вторичный иммунный ответ

Уровень антител



Первичный и вторичный иммунный ответ

Уровень
антител



Иммунологическая память

- способность организма при повторной встрече с антигеном формировать вторичный иммунный ответ.

Имеет высокую специфичность к конкретному антигену.

Распространяется на гуморальное и клеточное звено иммунитета.

Обусловлена В- и Т-лимфоцитами.

Образуется практически всегда и сохраняется годами и т.д.

Организм надежно защищен от повторных антигенных интервенций.



Два наиболее вероятных механизма формирования иммунологической памяти .

1. Длительное сохранение антигена в организме, что поддерживает в напряжении иммунную систему.

Пример: инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистирующие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и т.д.

Наличие долгоживущих дендритных АПК, способных длительно сохранять и презентировать антиген.

2. В процессе развития иммунного ответа часть антигенореактивных Т- или В-лимфоцитов дифференцируется в малые покоящиеся клетки - **клетки иммунологической памяти.**

Они отличаются высокой специфичностью и большой продолжительностью жизни (до 10 лет и более).

Обеспечивают постоянную готовность к повторному контакту с антигеном.

Феномен иммунологической памяти

используется при **вакцинации**.

Создается напряженный иммунитет и поддерживается длительное время на защитном уровне (*ревакцинациями*).



СПАСИБО за ВНИМАНИЕ

