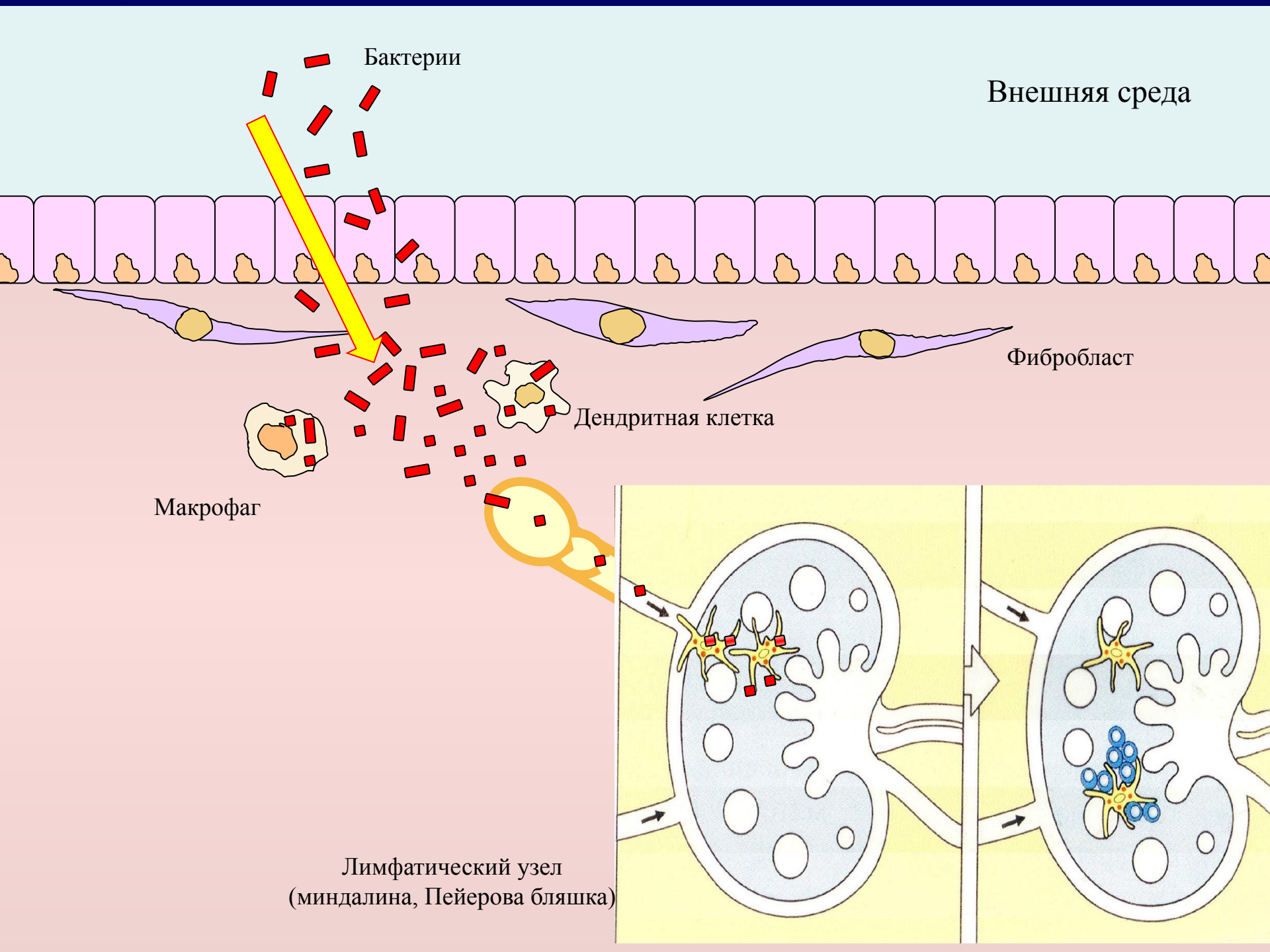
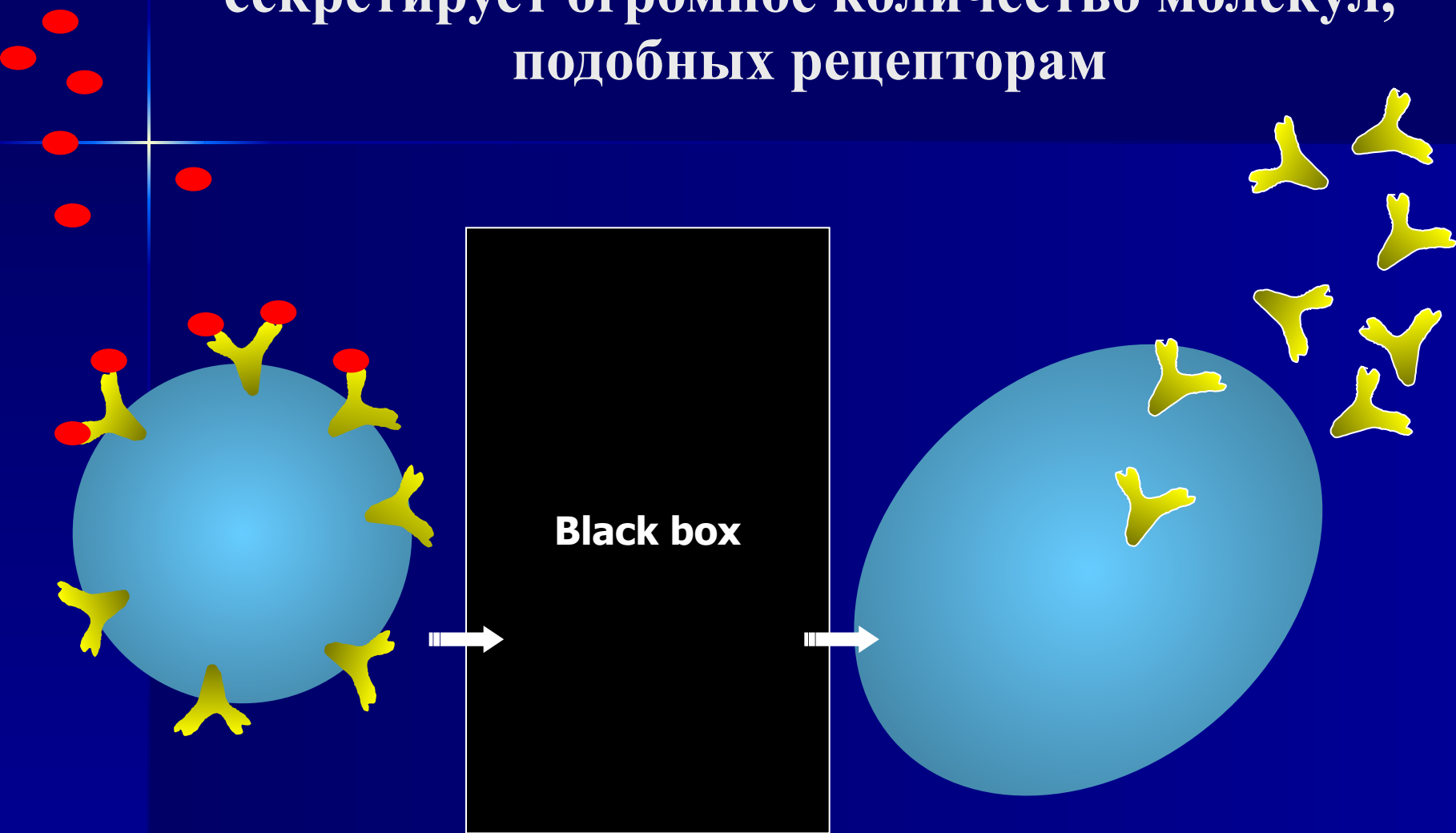


# Защитные функции антител

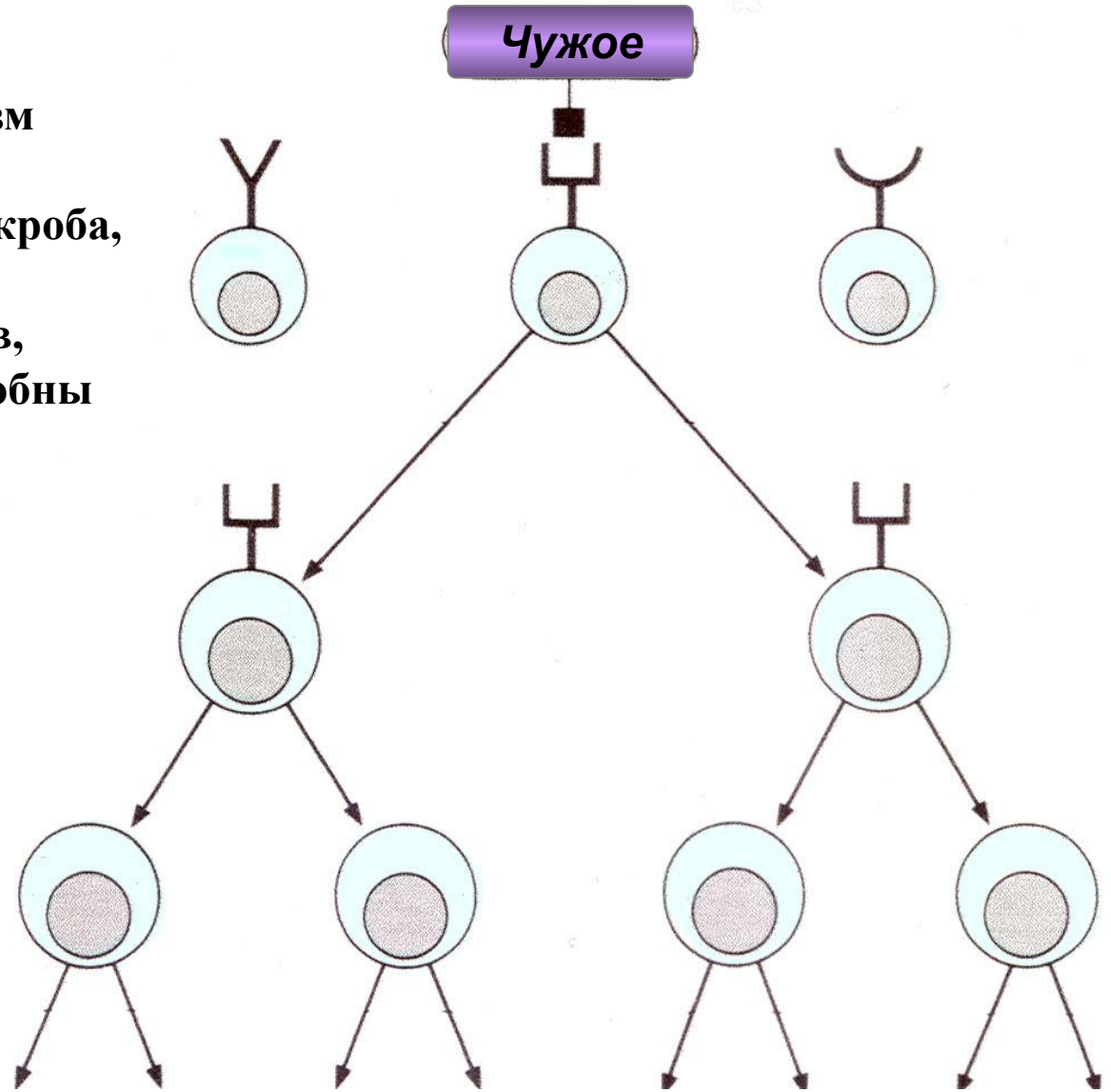
Лекция 9



**В-клетка, у которой сработали рецепторы, секретит огромное количество молекул, подобных рецепторам**



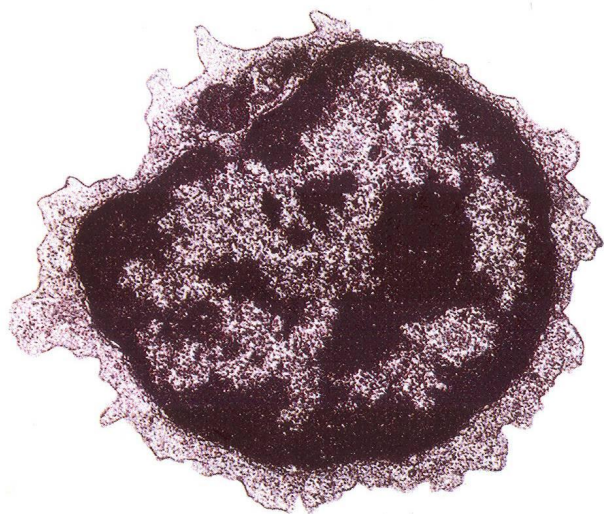
**При попадании в организм чужеродных веществ, например, компонент микроба, происходит селективное размножение лимфоцитов, рецепторы которых способны связать данное вещество**



В-лимфоциты, «схватившие» антиген ,  
не только размножаются (~ 1 деление в сутки),  
но и сильно изменяются – дифференцируются.

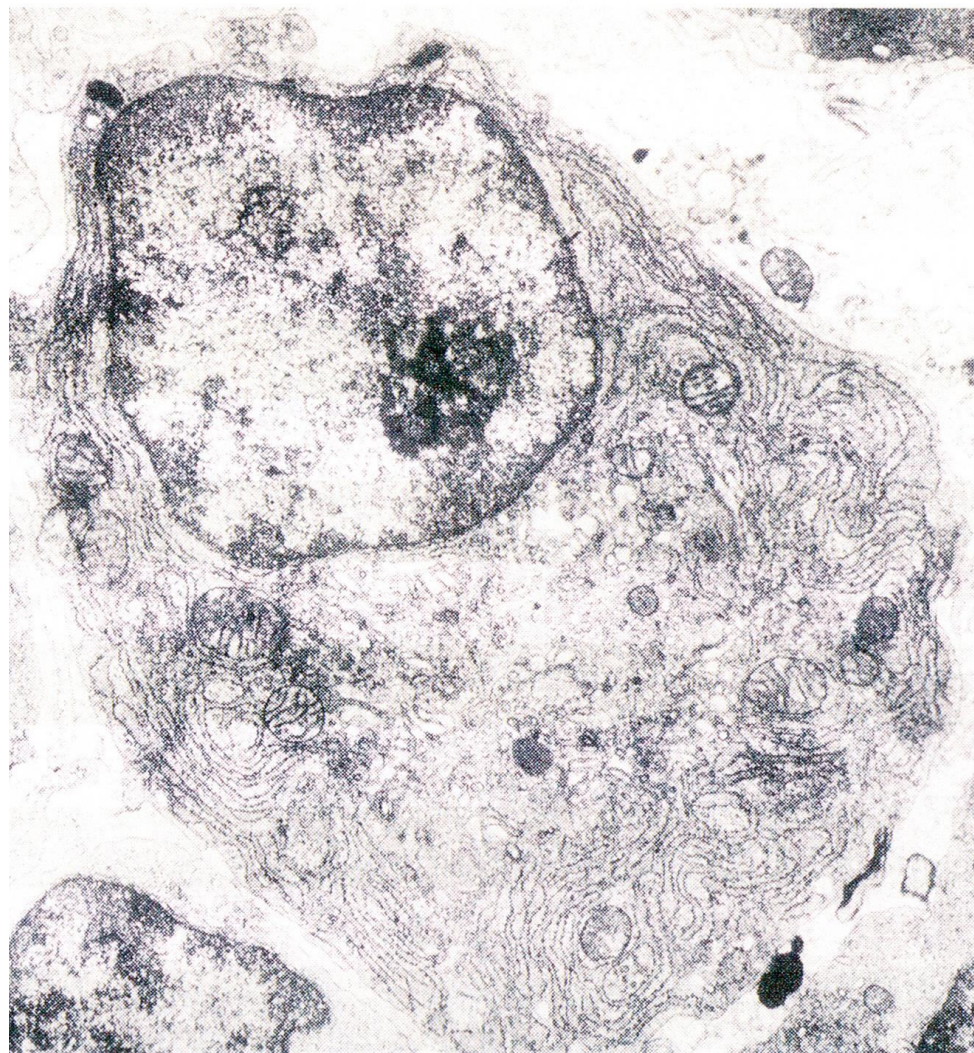
Значительные изменения клетки, сопровождающиеся изменением активности многих генов, изменением структуры клетки и ее функциональных свойств, называется клеточной дифференцировкой.

В-лимфоциты, «схватившие» антиген, дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие триллионы молекул антител, идентичных их Ig-рецепторам. Эта дифференцировка – терминальная, то есть плазматическая клетка больше ни во что не превращается, живет несколько дней и гибнет.



В клетка

клетка

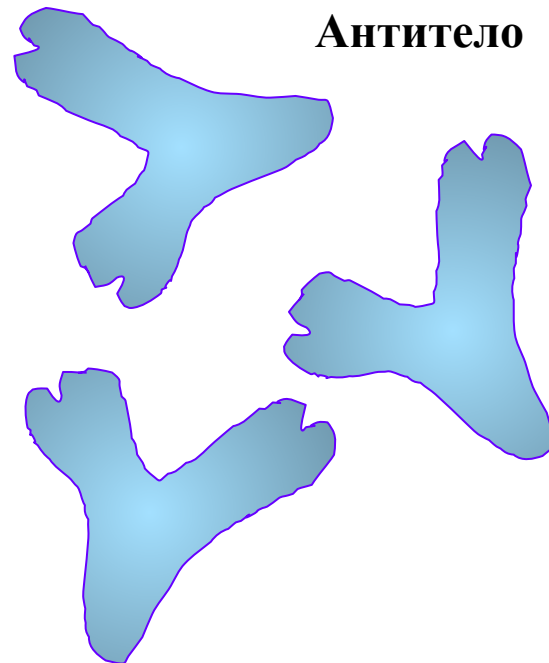


Плазматическая

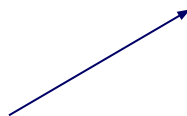
**Антиген**



**Антитело**



**В клетка**



Антитела находят соответствующие антигены и связываются с ними.

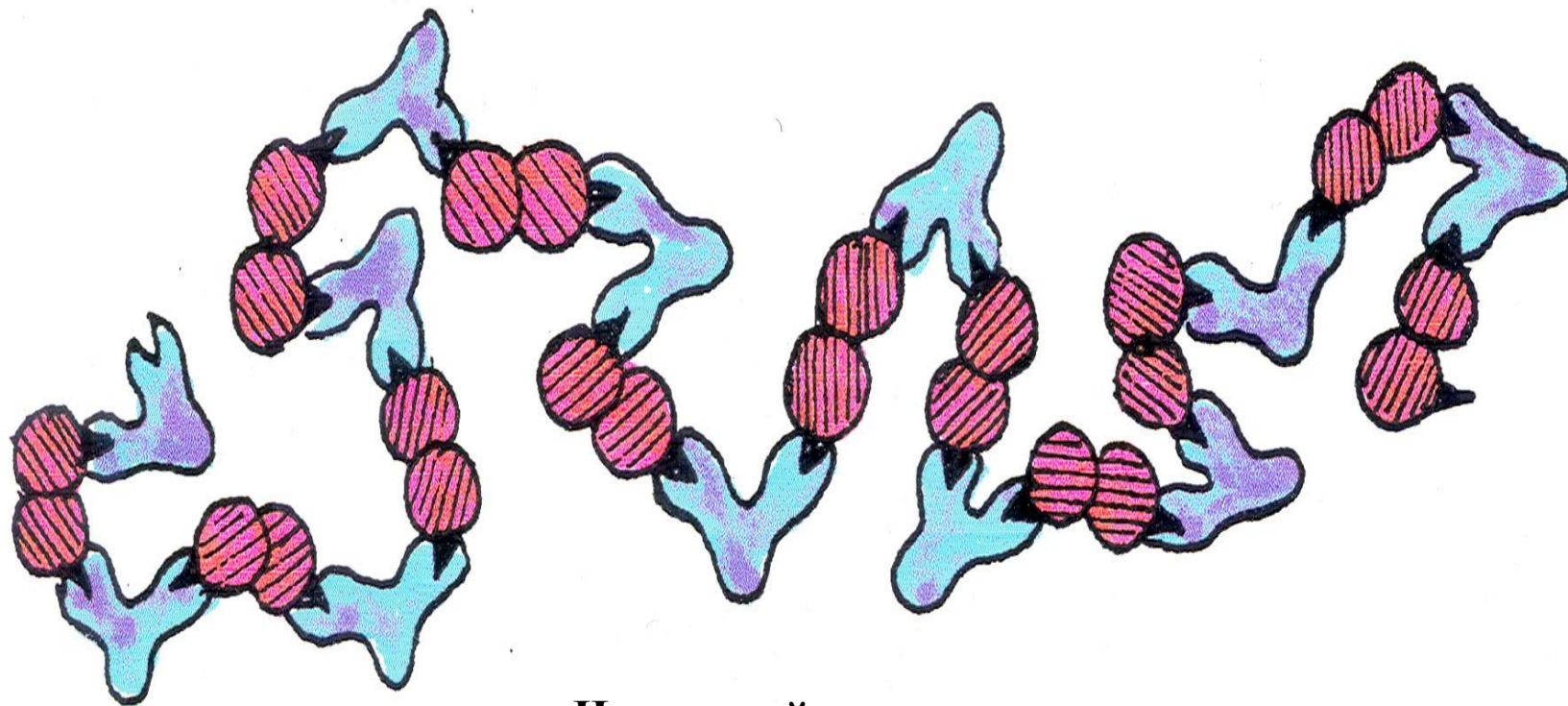
Растворимые антигены переводятся в нерастворимые комплексы [антиген + антитело].



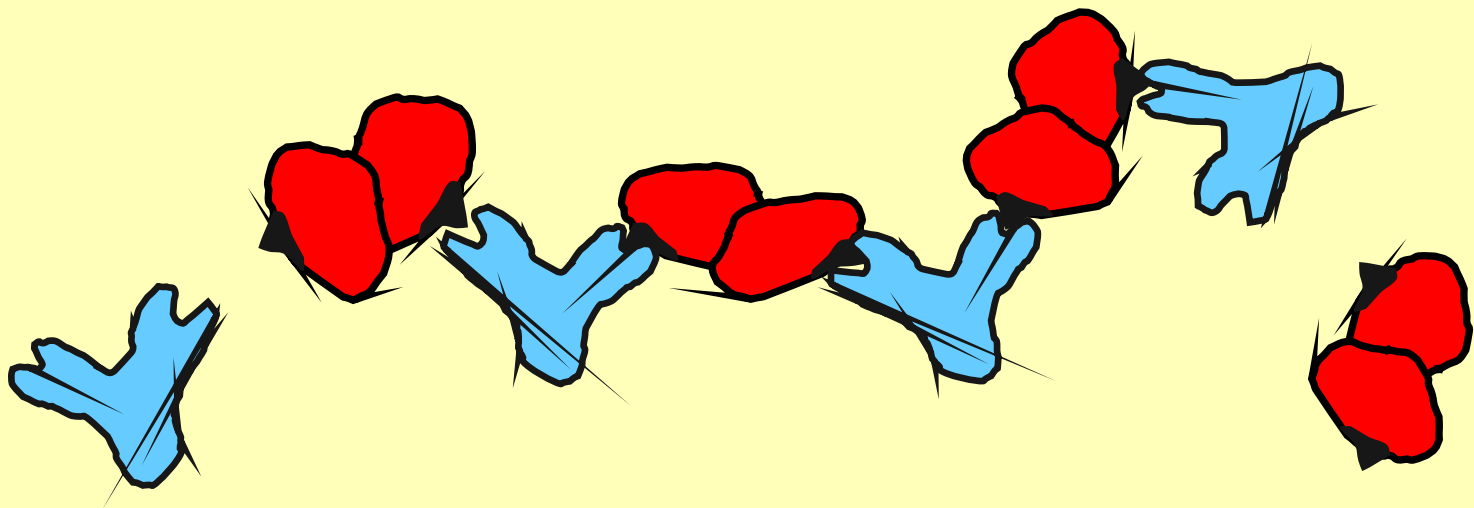
**Антиген**



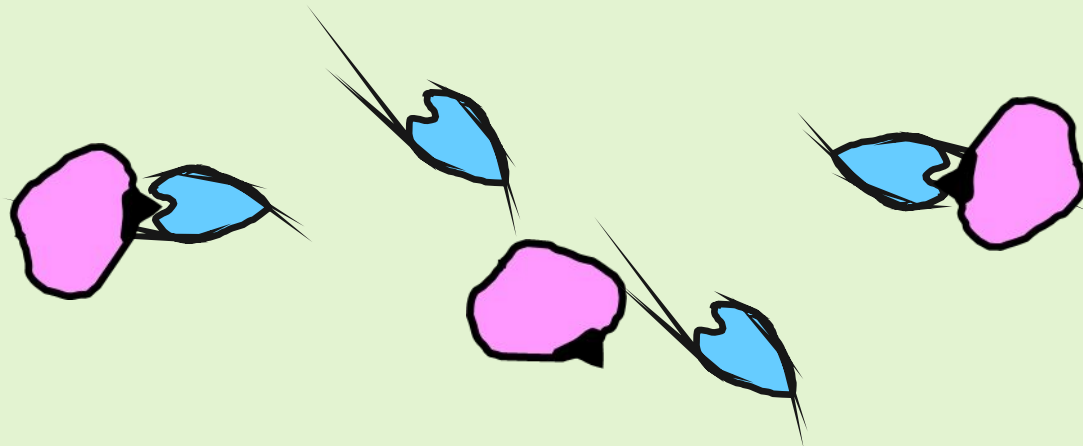
**Антитело**

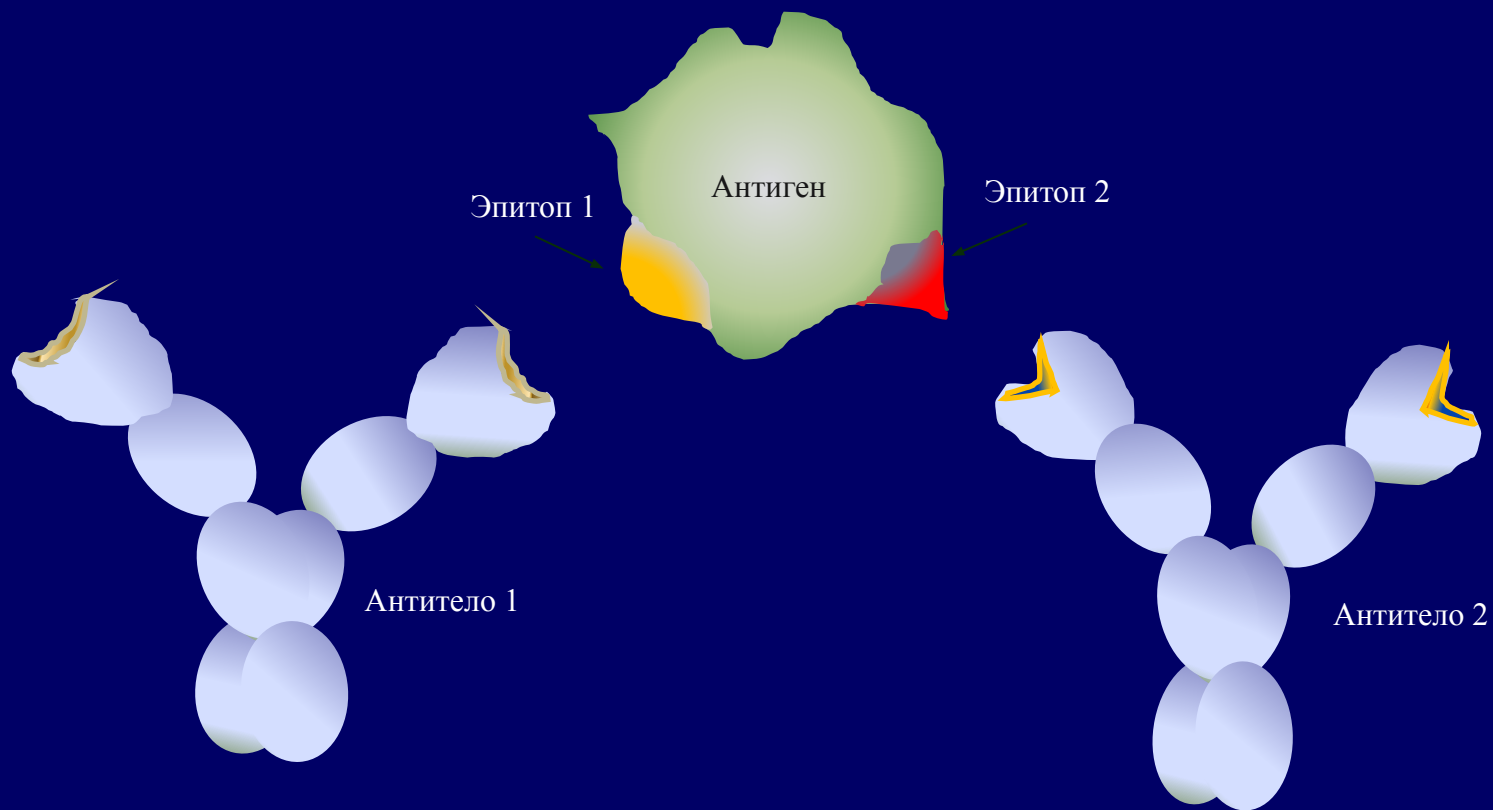


**Иммунный комплекс**

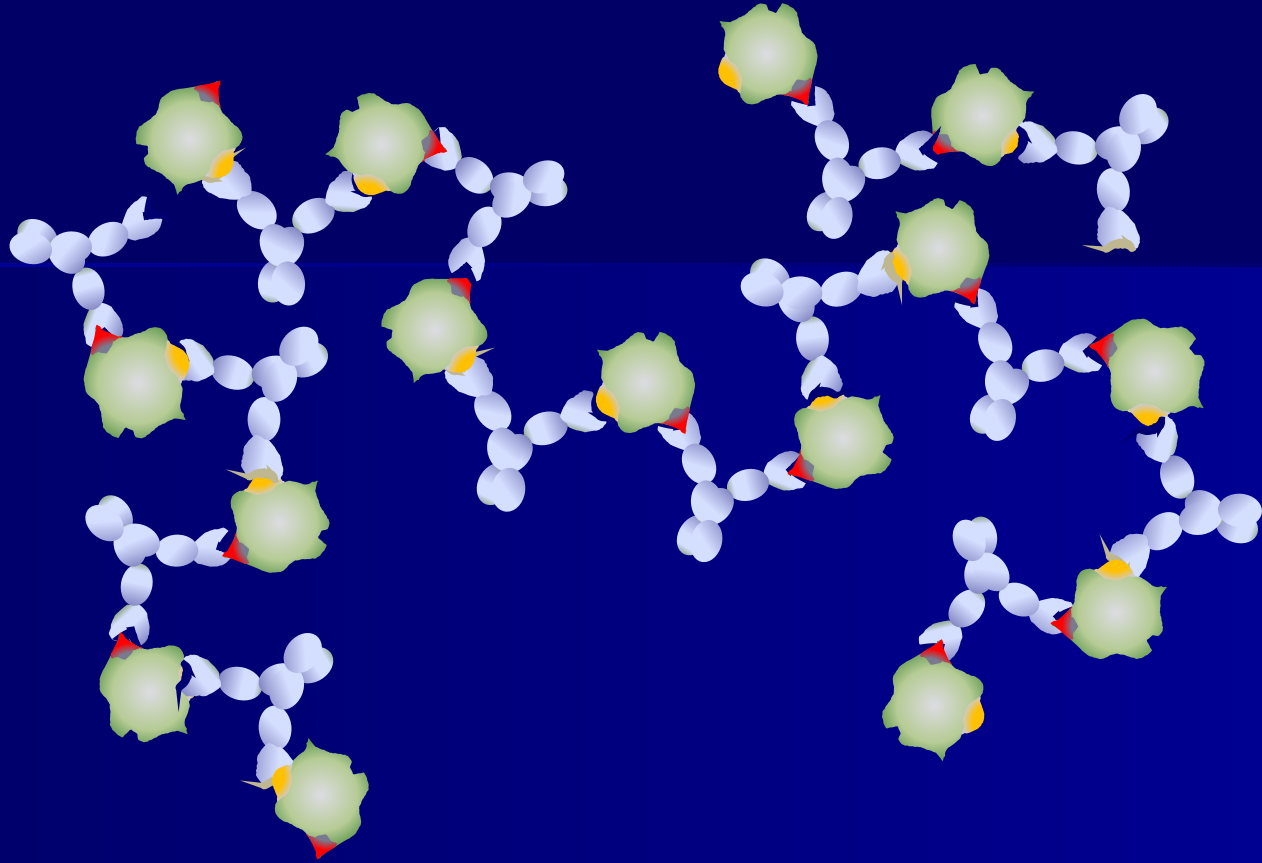


**Наличие двух «хваталок» на молекуле антитела и хотя бы двух эпитопов на молекуле антигена являются необходимым условием образования мультимолекулярных комплексов [антиген+антитело]**





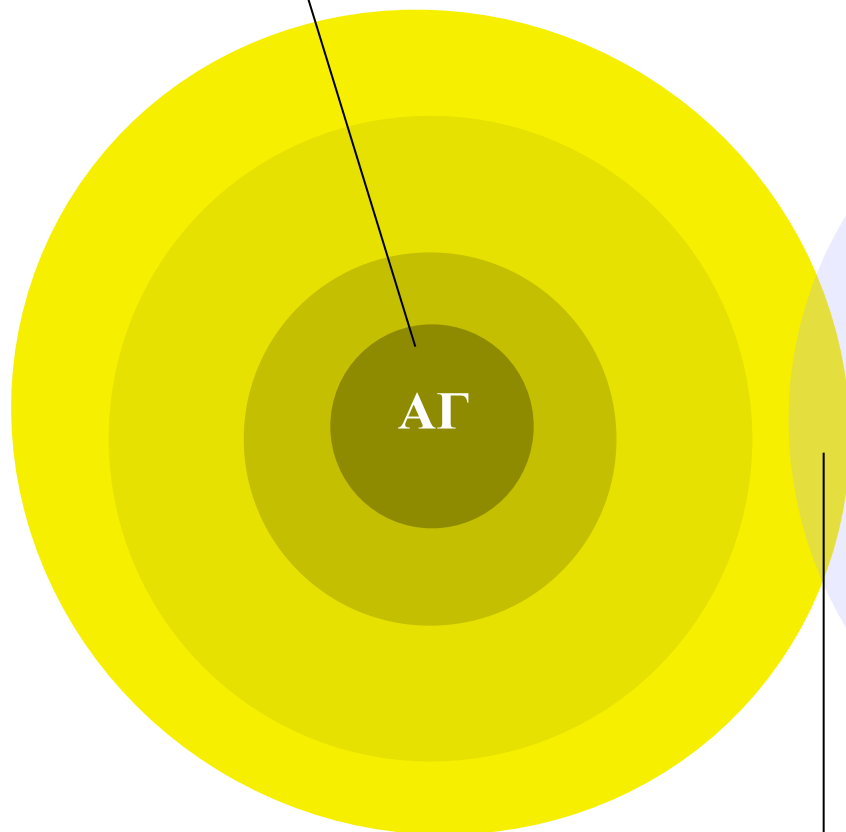
## Мультимолекулярный комплекс [Ag + At]



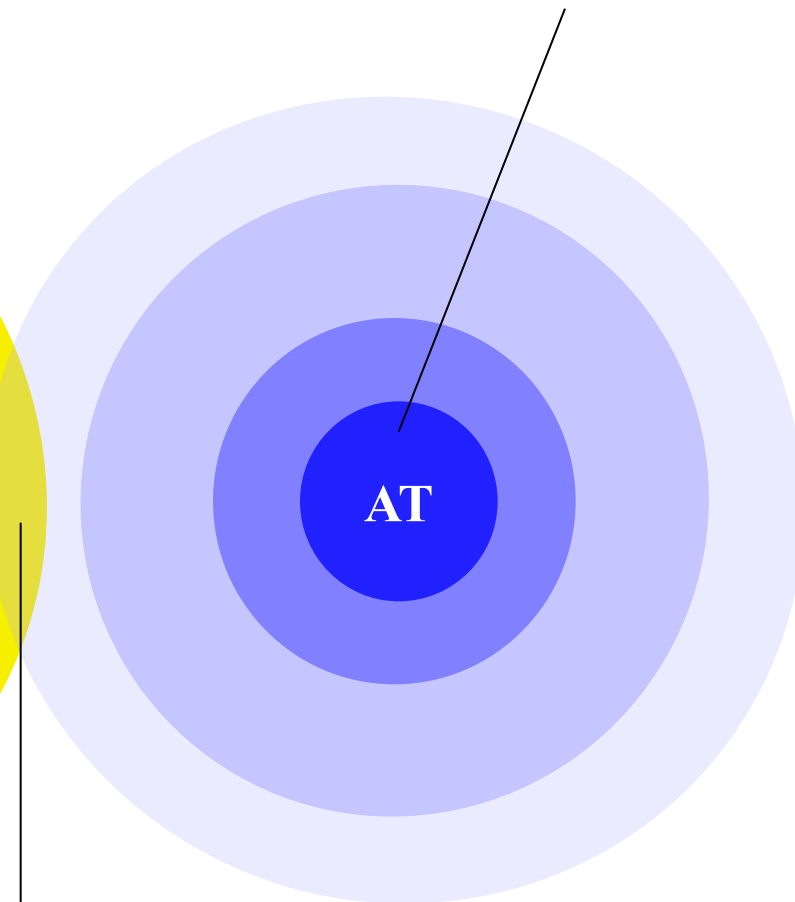
### Условия образования мультимолекулярных комплексов:

1. Антитело должно иметь два Fab-фрагмента, чтобы хвататься за два идентичных эпитопа (бивалентность антитела).  
Однорукий Fab' –фрагмент не образует мультимолекулярных комплексов.
2. На одной молекуле антигена должно быть не менее двух эпитопов (они могут быть разными или идентичными).
3. Моноклональное антитело может преципитировать только антиген, имеющий два идентичных эпитопа (например, гомодимерный белковый антиген).
4. Для преципитации мономерного белка нужно два моноклональных антитела к разным эпитопам этого белка.
5. Во всех перечисленных выше вариантах мультимолекулярные комплексы образуются при эквимолекулярных концентрациях антигена и антитела. При избытке антигена или антитела мультимолекулярные комплексы не образуются.

Антиген



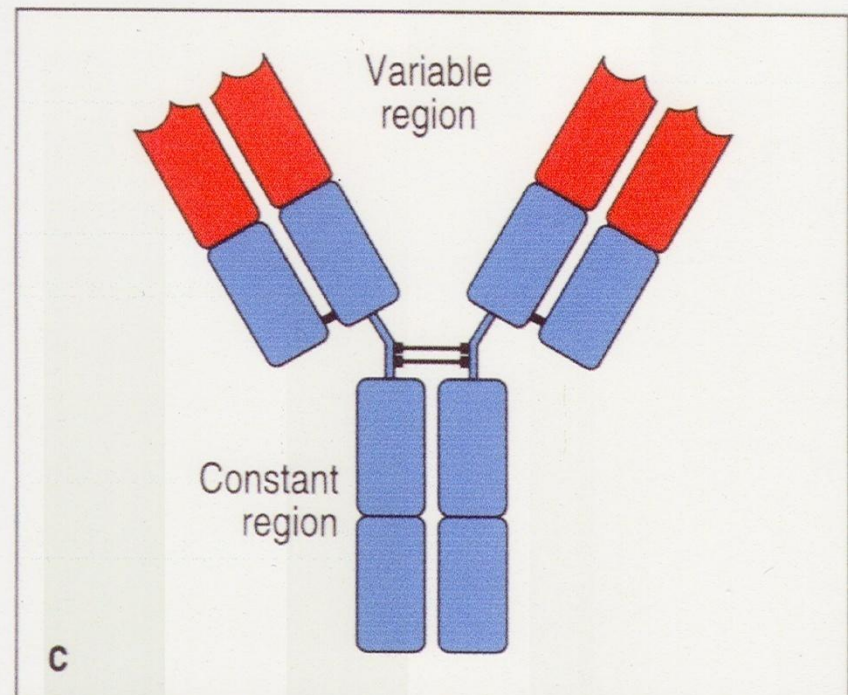
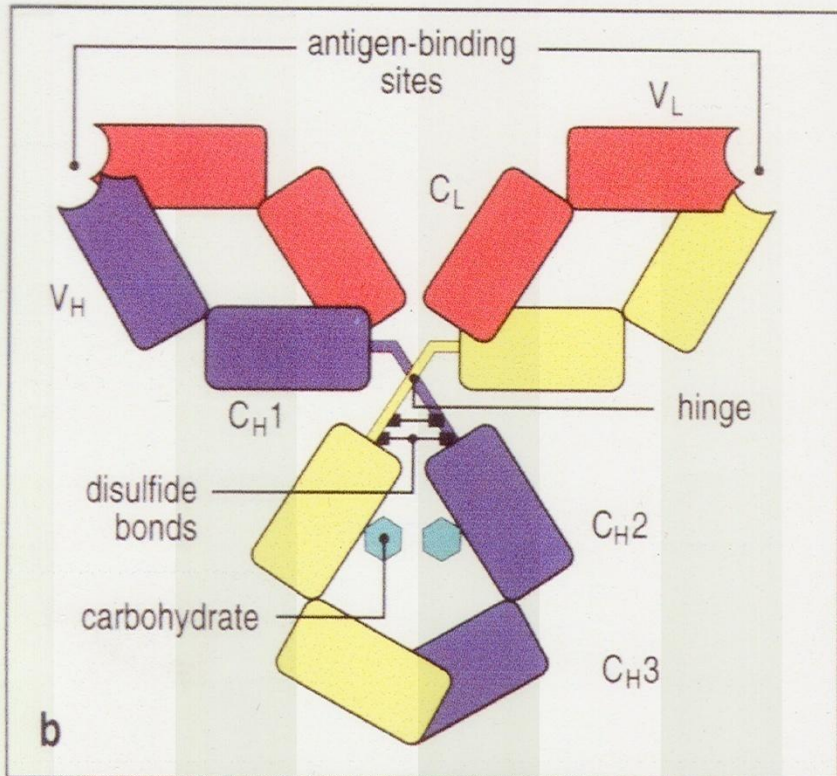
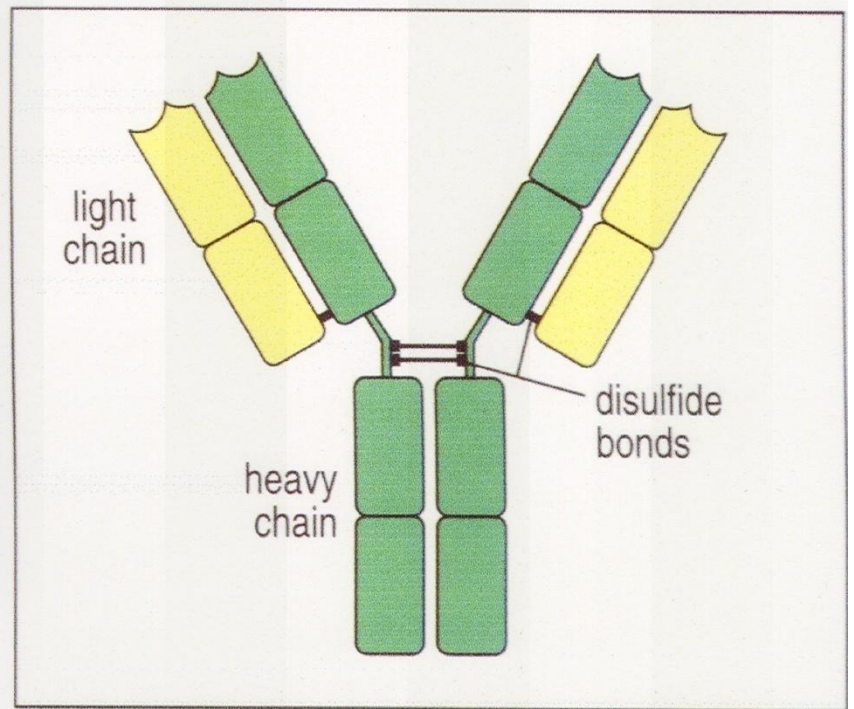
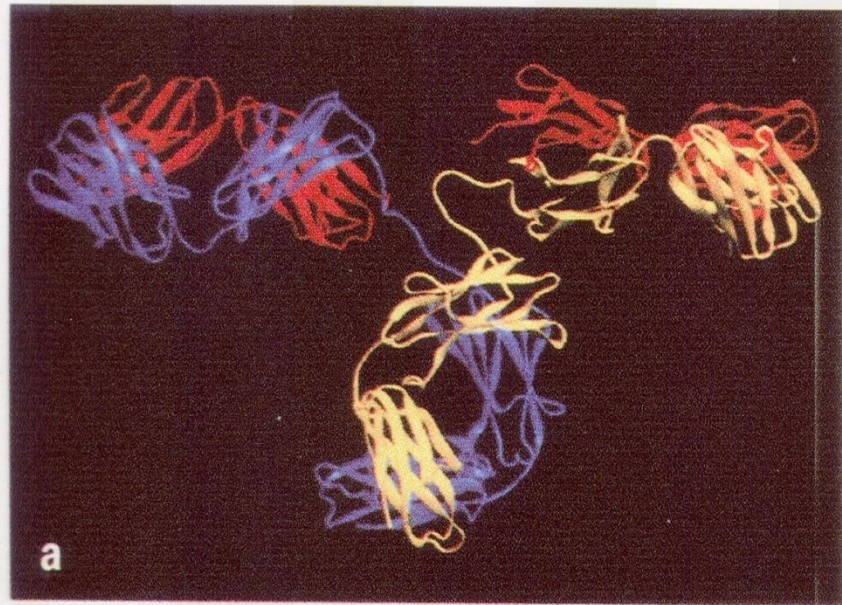
Антитело

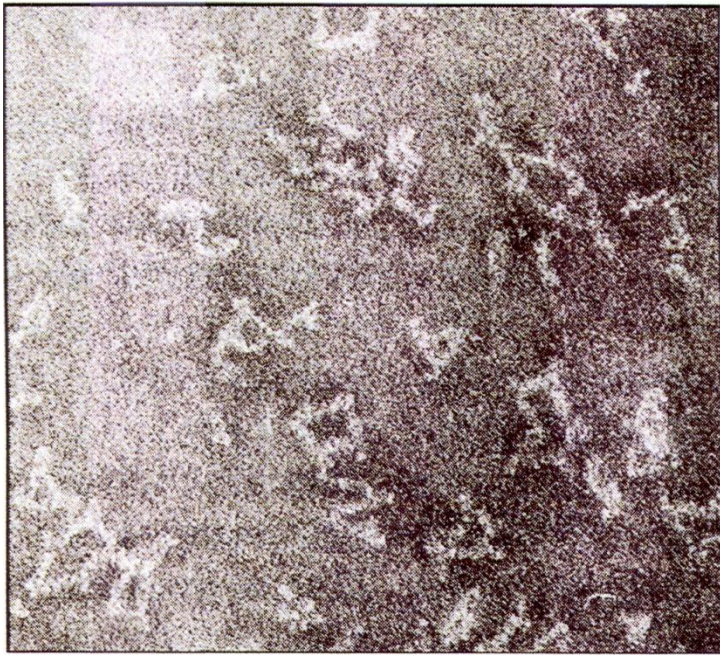


Комплекс [Антиген+Антитело]

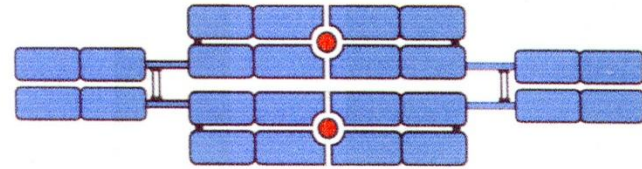




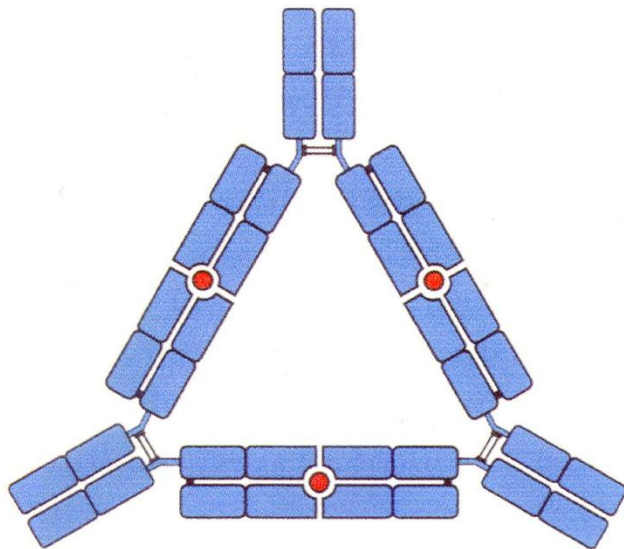




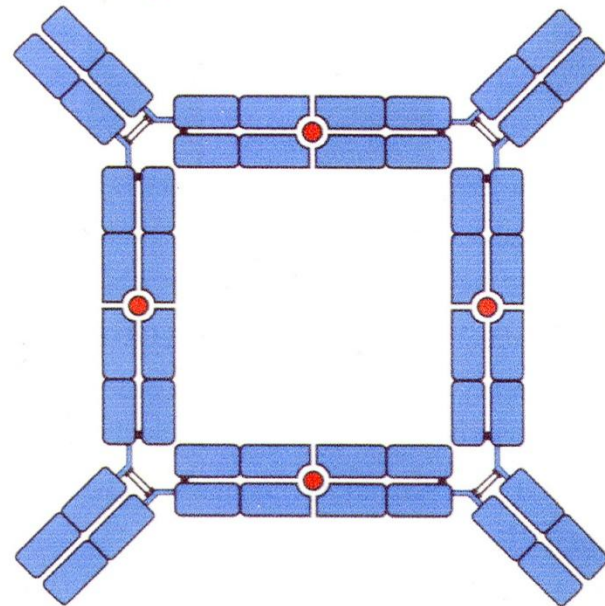
Angle between arms is  $0^\circ$



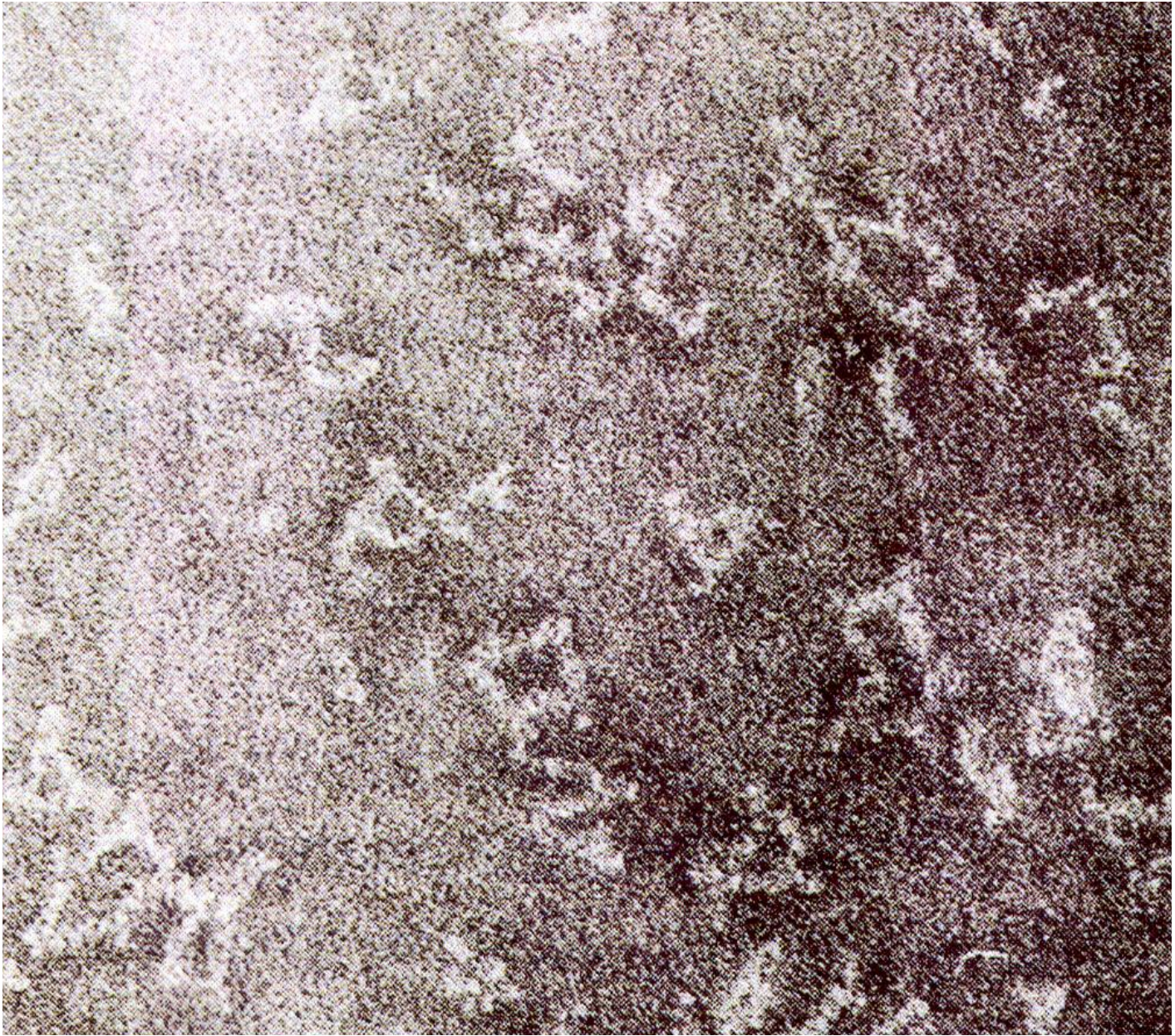
Angle between arms is  $60^\circ$



Angle between arms is  $90^\circ$







Как и от чего можно защититься с помощью антител?



Римский додекаэдр – не известно, зачем он был нужен

# ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ АНТИТЕЛ

- Нейтрализация токсина
- Удаление токсина в виде иммунных комплексов
- Нейтрализация вируса
- Препятствие адгезии бактерий
- Активация комплемента на поверхности вирусов, бактерий и других существ
- Опсонизация бактерий, вирусов и других патогенов (за счет антител и комплемента)
- Нацеливание киллеров (через FcR)
- Защита границ за пределами организма (IgA)

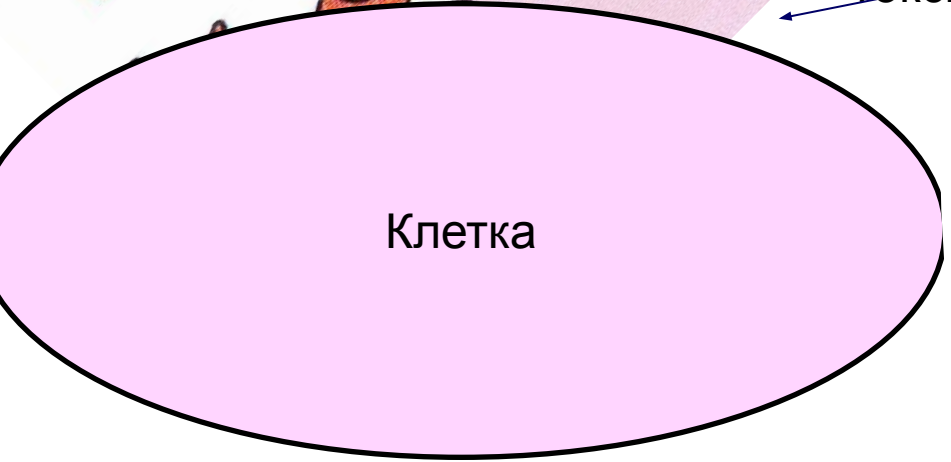
Токсин



Рецепто  
токсина



Клетка



Зачастую вред наносит не бактерия, а ее  
ТОКСИНЫ.

В таких случаях, если обезвредить  
токсины, то присутствие бактерий не  
вызовет болезни (примеры – холера,  
дифтерия, столбняк и др.)

*мал клан, да баноч*

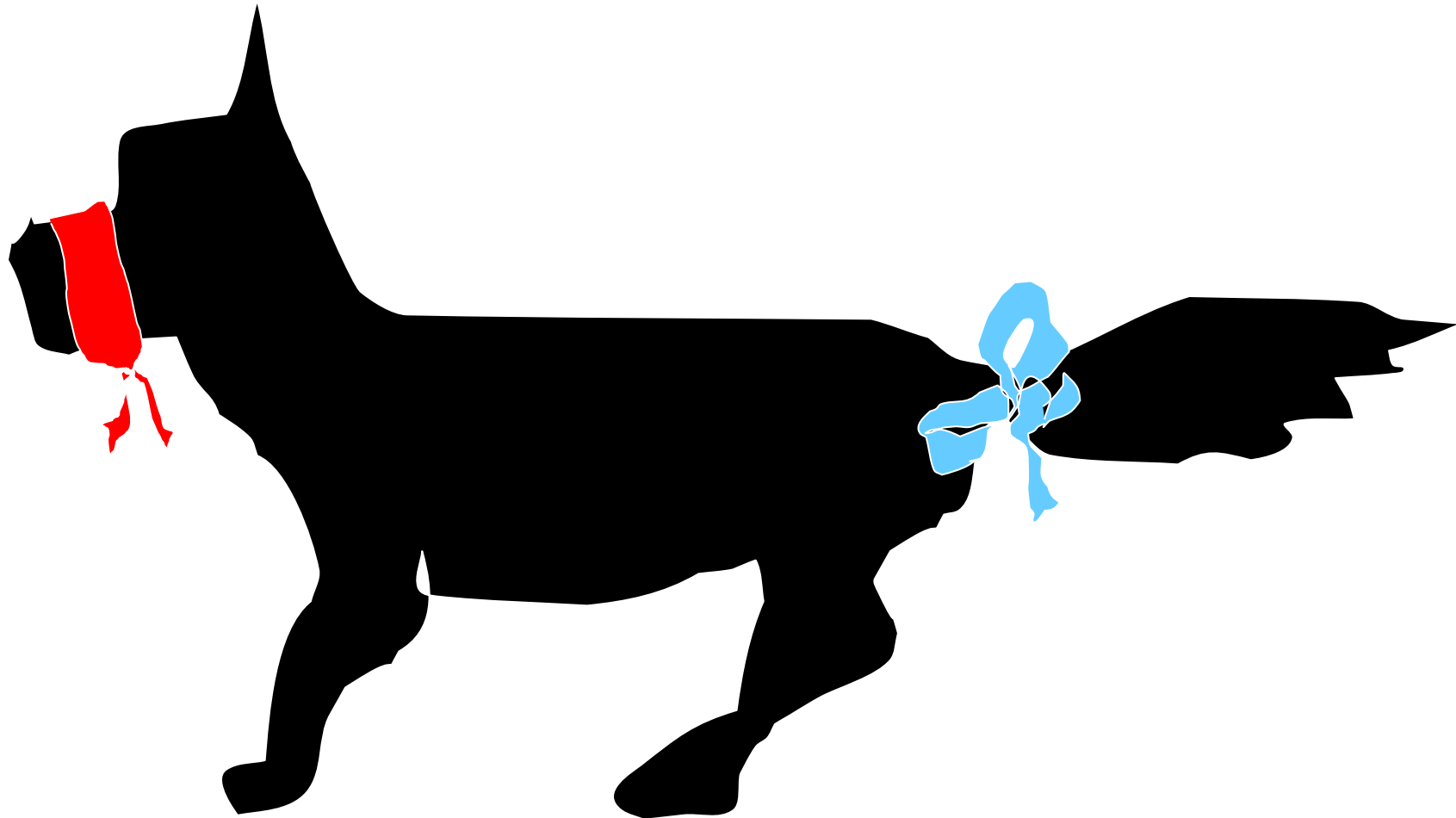
*Старая истина –*

# TISSUE DAMAGE CAUSED BY INFECTIONS

Disease	Organism	Toxin	Effects <i>in vivo</i>
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus toxin	Blocks inhibitory neuron action leading to chronic muscle contraction
Diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtheria toxin	Inhibits protein synthesis leading to epithelial cell damage and myocarditis
Gas gangrene	<i>Clostridium perfringens</i>	Clostridial toxin	Phospholipase activation leading to cell death
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera toxin	Activates adenylate cyclase, elevates cAMP in cells, leading to changes in intestinal epithelial cells that cause loss of water and electrolytes
Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax toxic complex	Increases vascular permeability leading to edema, hemorrhage, and circulatory collapse
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulinum toxin	Blocks release of acetylcholine leading to paralysis
Whooping cough	<i>Bordetella pertussis</i>	Pertussis toxin	ADP-ribosylation of G proteins leading to lymphoproliferation
		Tracheal cytotoxin	Inhibits cilia and causes epithelial cell loss
Scarlet fever	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erythrogenic toxin	Vasodilation leading to scarlet fever rash
		Leukocidin Streptolysins	Kill phagocytes, allowing bacterial survival
Food poisoning	<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcal enterotoxin	Acts on intestinal neurons to induce vomiting. Also a potent T-cell mitogen (SE superantigen)
Toxic-shock syndrome	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxic-shock syndrome toxin	Causes hypotension and skin loss. Also a potent T-cell mitogen (TSST-1 superantigen)

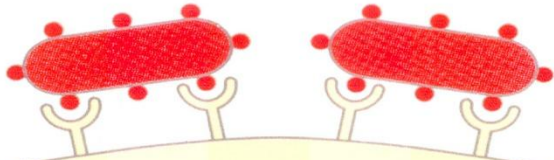


# Нейтрализация опасного зверя

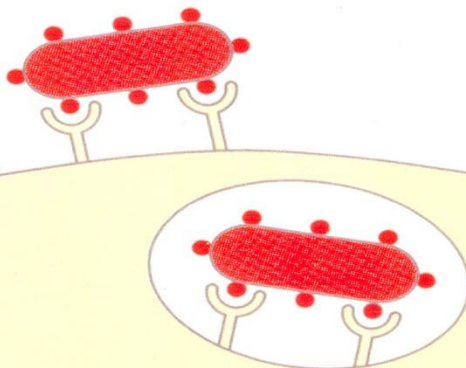




Colonization of cell surface by bacteria via bacterial adhesins

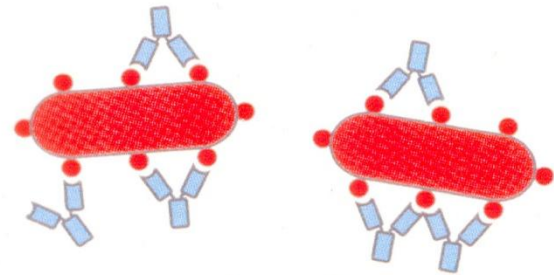


Some bacteria become internalized and propagate in internal vesicles



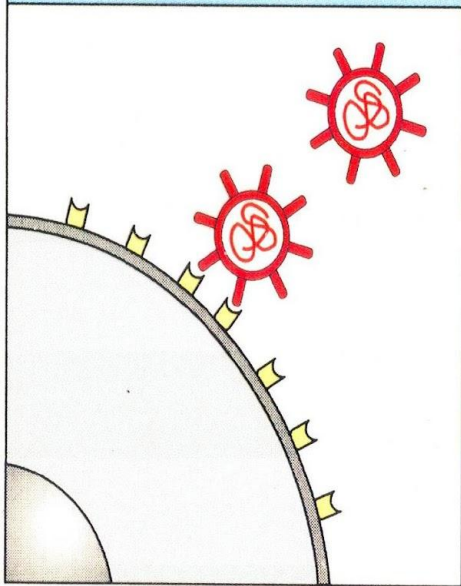
## Антитела препятствуют адгезии бактерий

Antibodies against adhesins block colonization and uptake

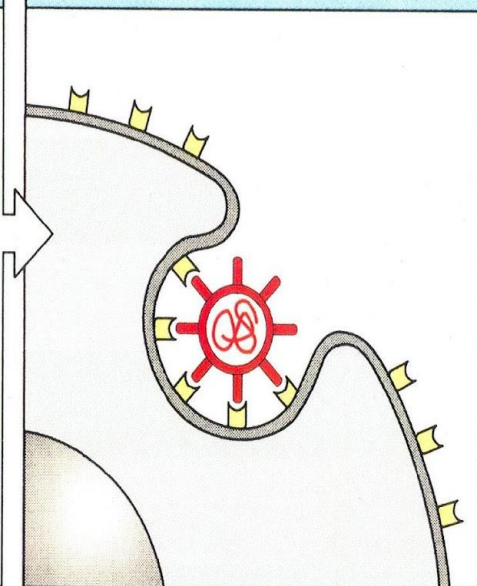


# Антитела нейтрализуют вирусы

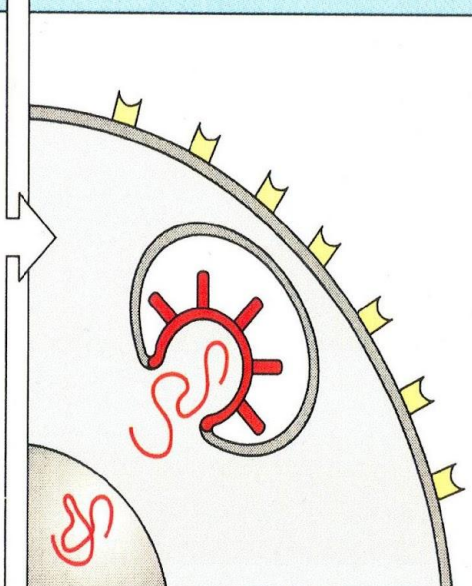
Viruses bind to receptor on cell surface



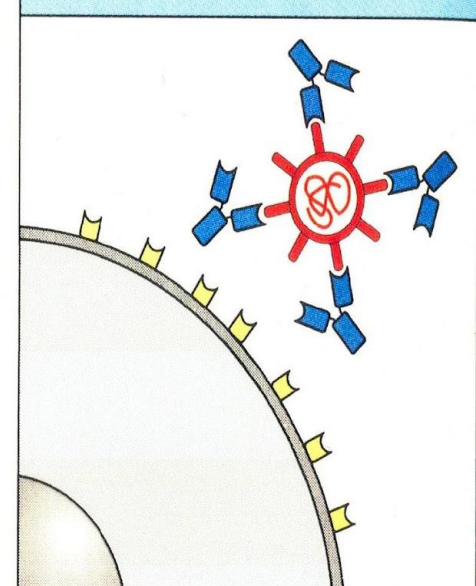
Receptor-mediated endocytosis of virus



Acidification of endosome after endocytosis triggers fusion of virus with cell and entry of viral DNA

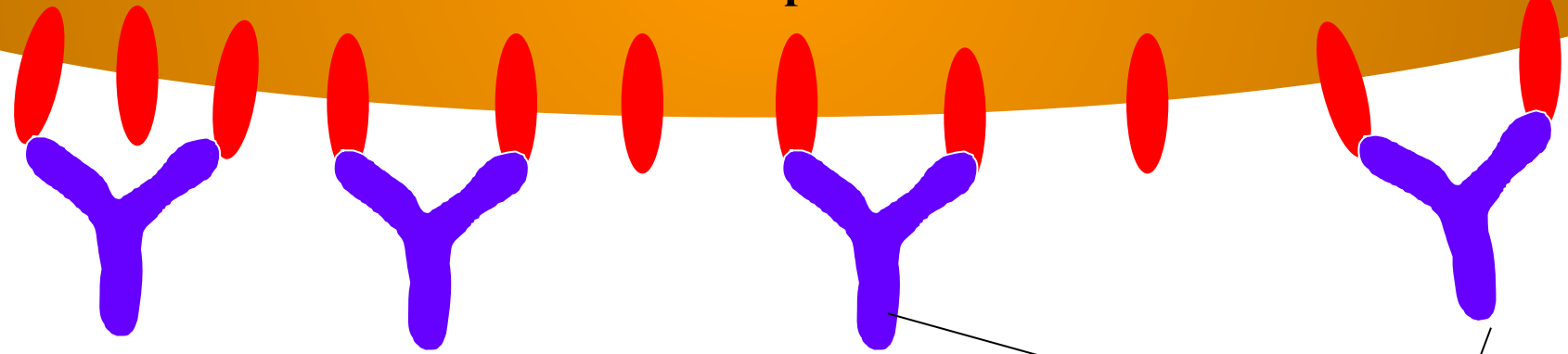


Antibody blocks binding to virus receptor and can also block fusion event

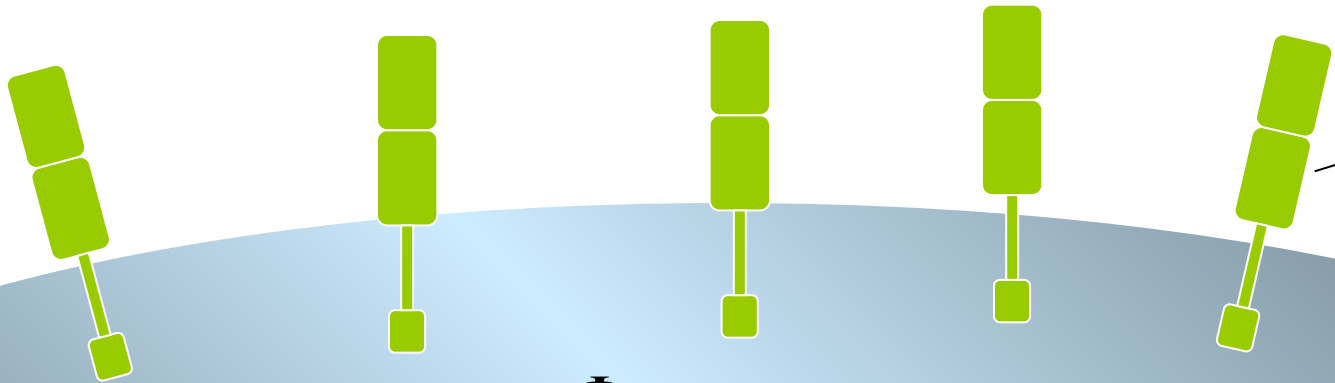


**Антитела опсонизируют поверхность микробов**

**Микроб**



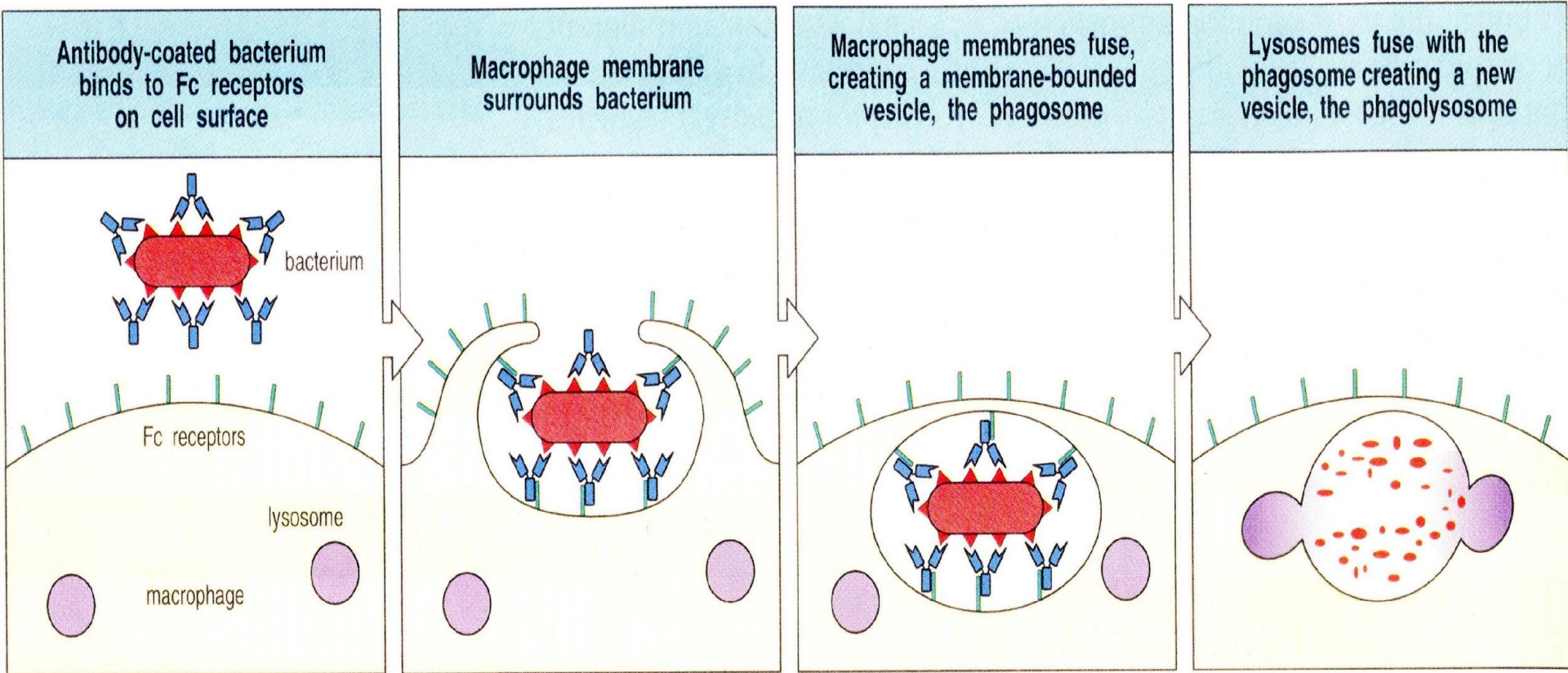
**Fc-фрагмент Ig**

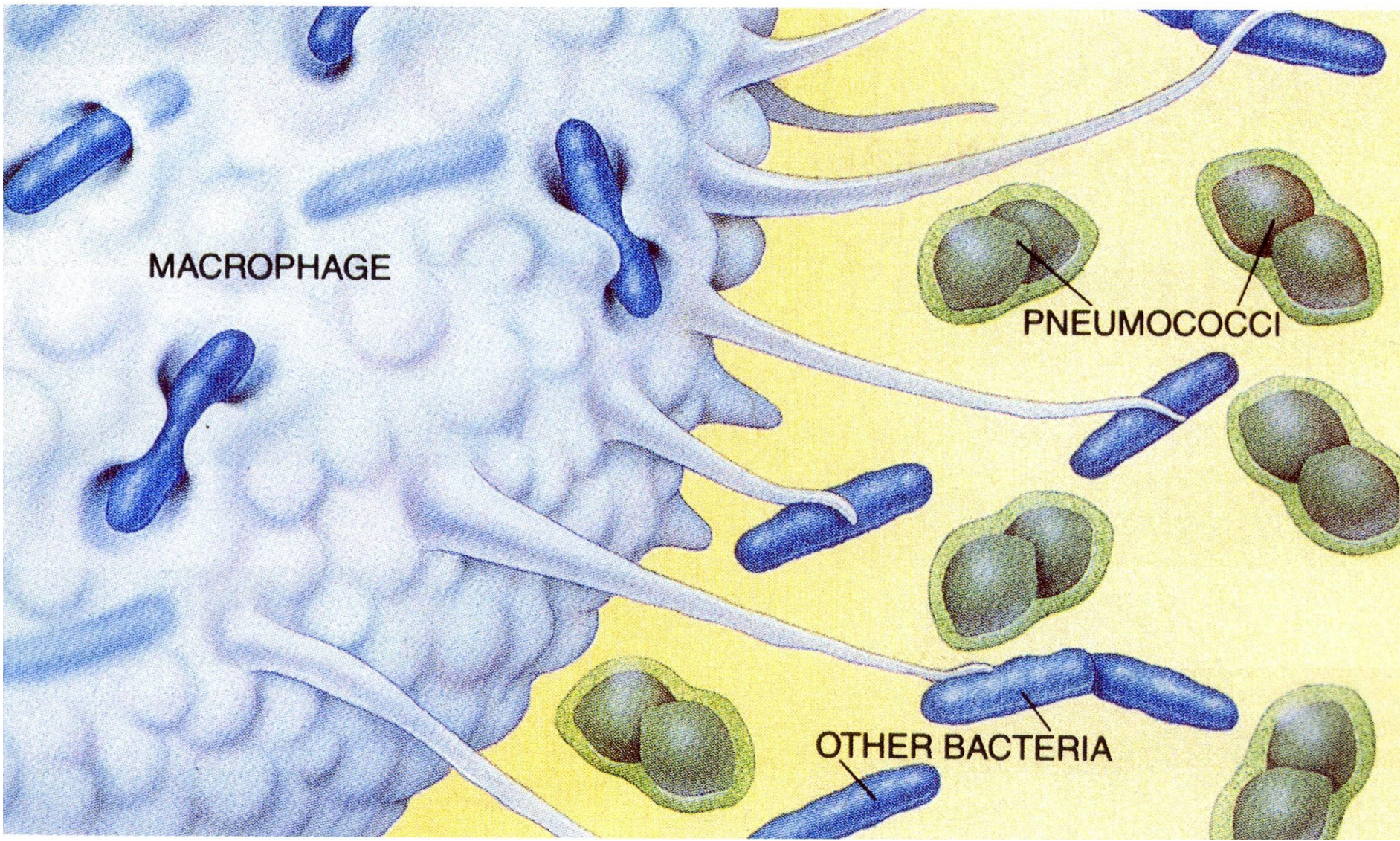


**Fc-рецептор**

**Фагоцит**

# Fc-рецепторы фагоцитов облегчают фагоцитоз частиц, покрытых антителами



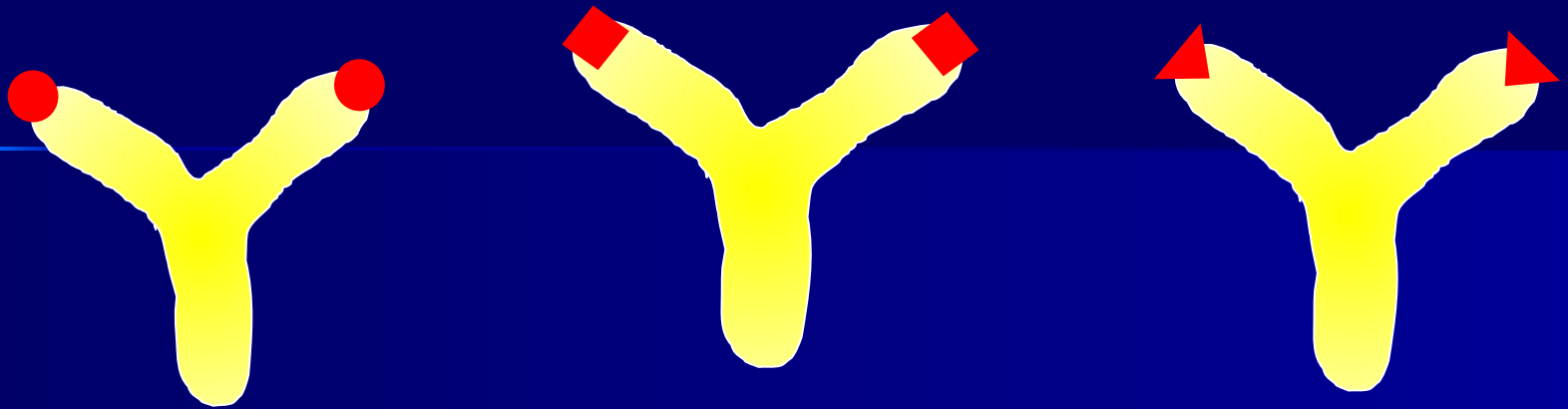


MACROPHAGE

PNEUMOCOCCI

OTHER BACTERIA

$10^8$  молекулярных инструментов, чтобы найти «чужое»,



и всего 1 молекулярный инструмент, чтобы удалить эти  $10^8$  вариантов «чужого»



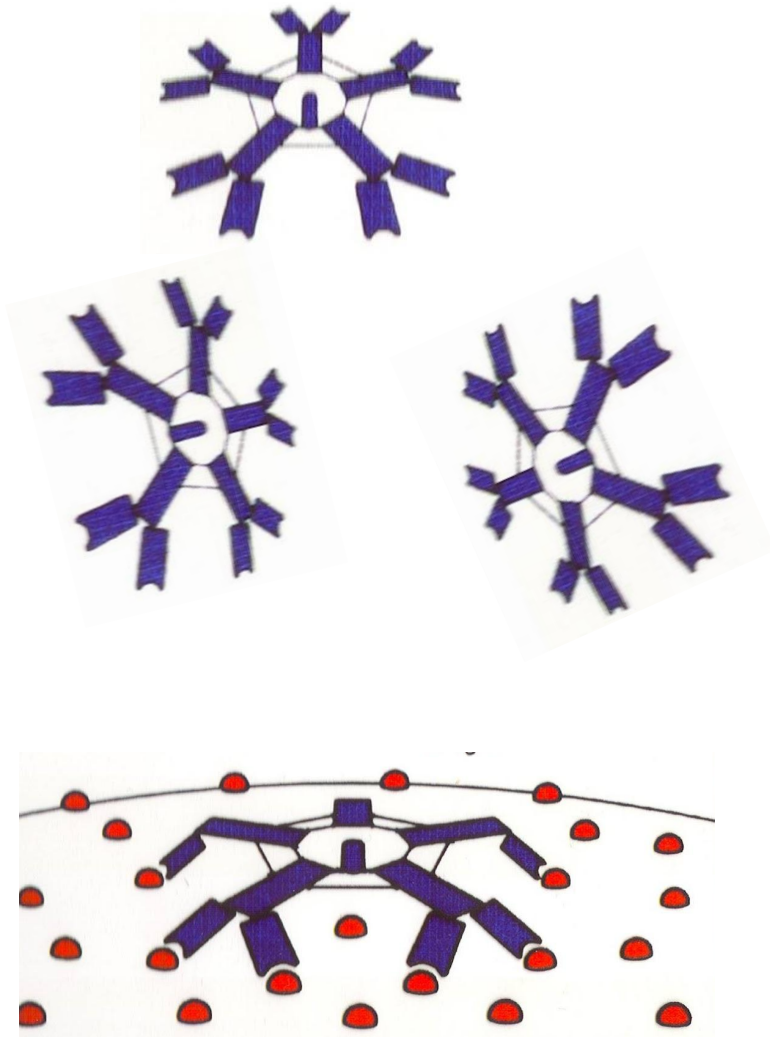
Fc-рецептор

**Комплексы [антиген + антитело] активируют комплемент**



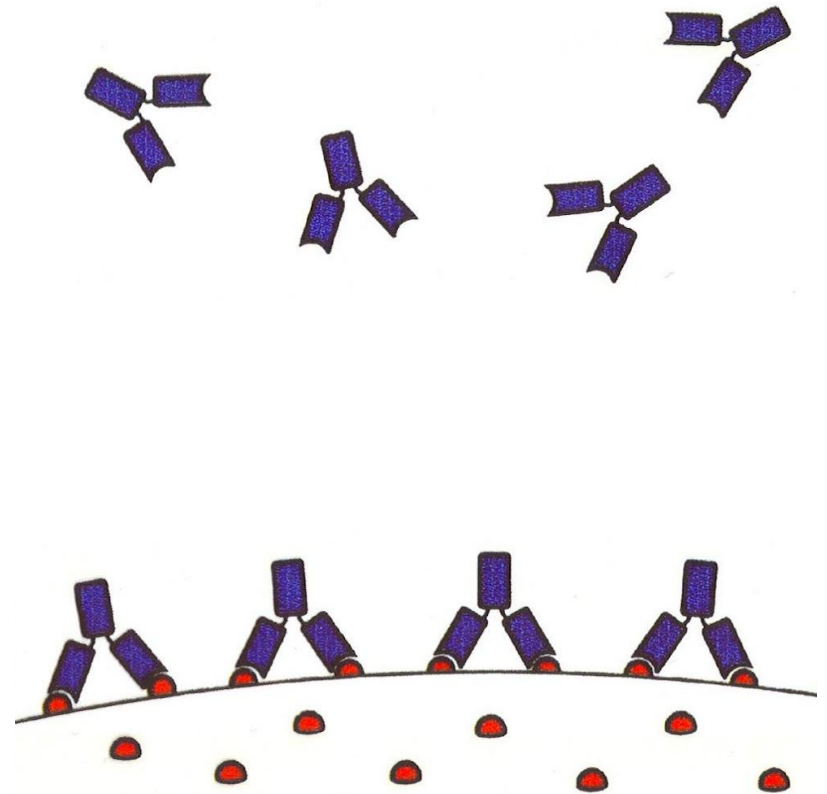
## Антитело класса IgM

(пентамер, вырабатывается в первые дни)

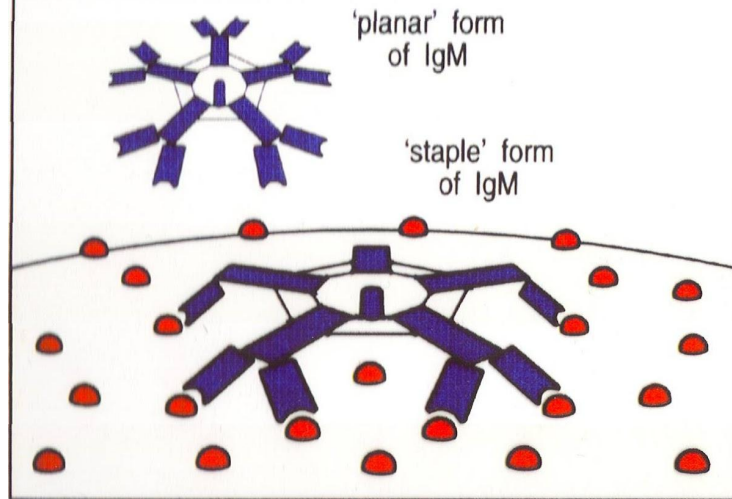


## Антитело класса IgG

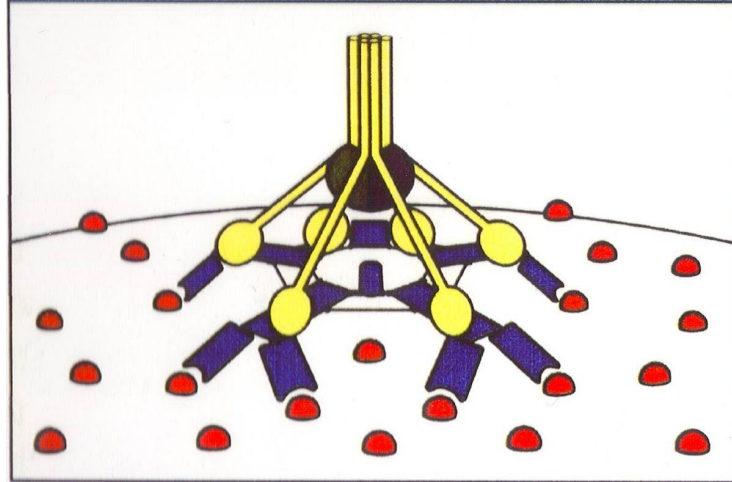
(мономер, вырабатывается, начиная со 2-й недели)



**Pentameric IgM molecules bind to antigens on bacterial surface and adopt 'staple' form**

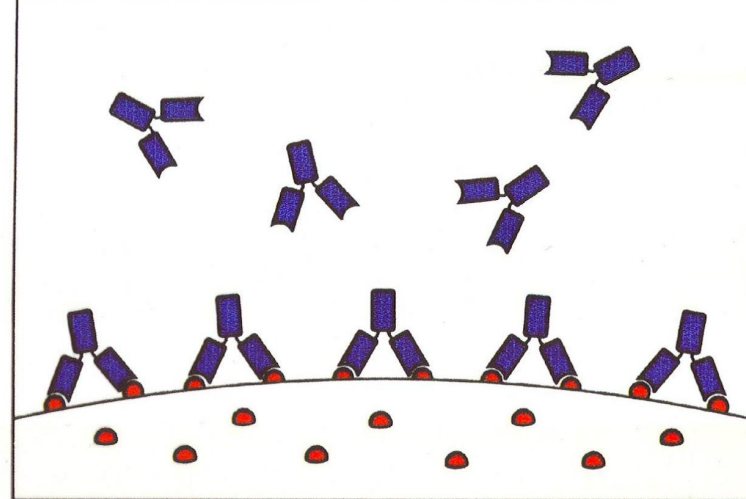


**C1q binds to one bound IgM molecule**

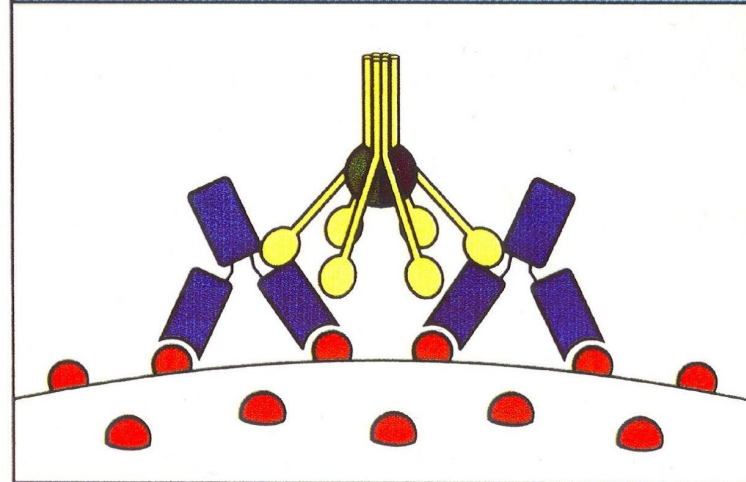


**Binding of C1q to Ig activates C1r, which cleaves and activates the serine protease C1s**

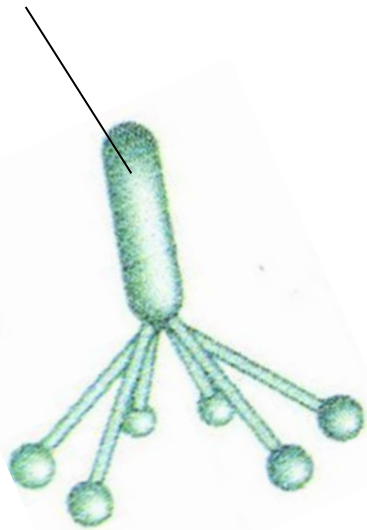
**IgG molecules bind to antigens on bacterial surface**



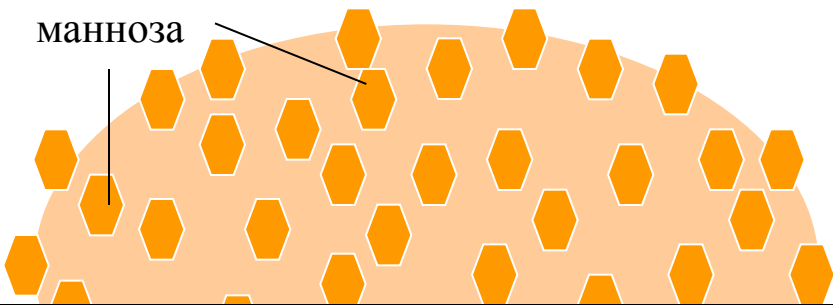
**C1q binds to at least two IgG molecules**



# Маннан-связывающий лектин

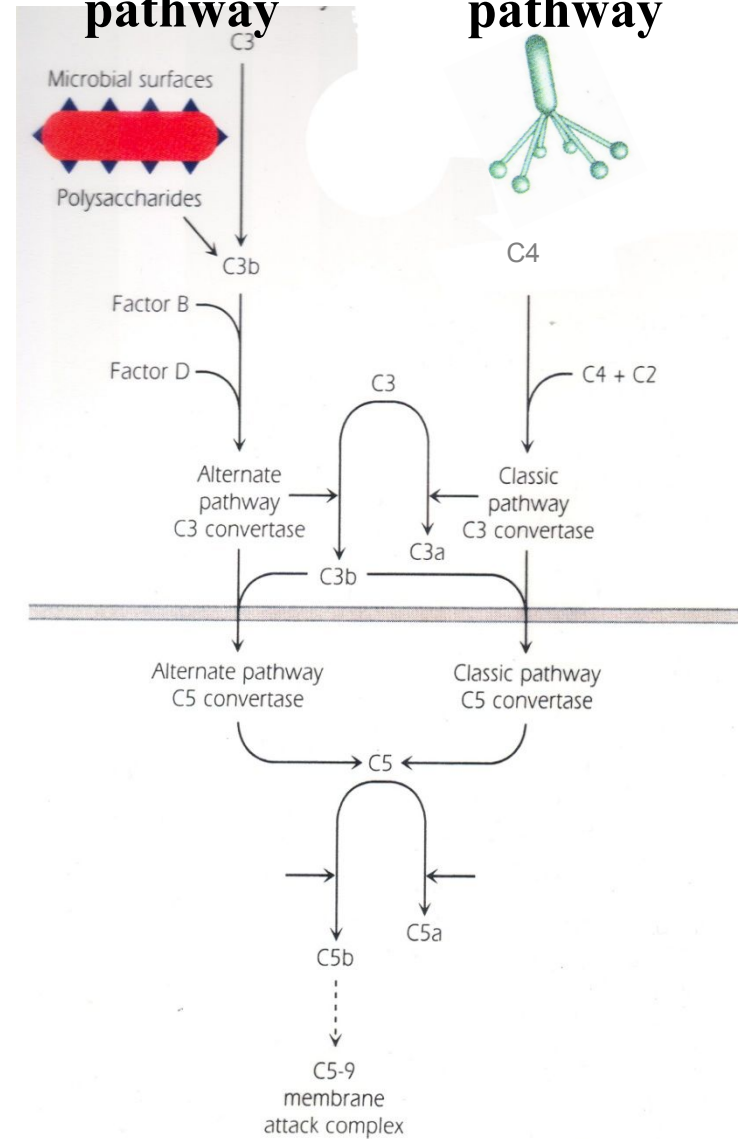


Концевая манноза

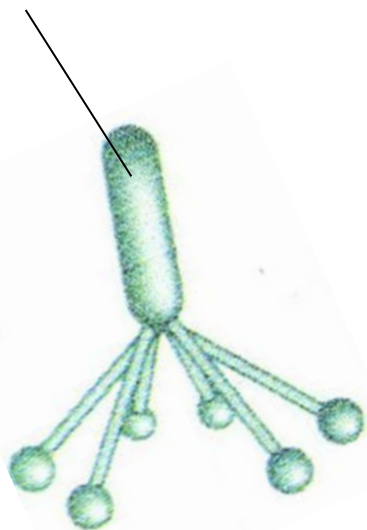


## Alternative pathway

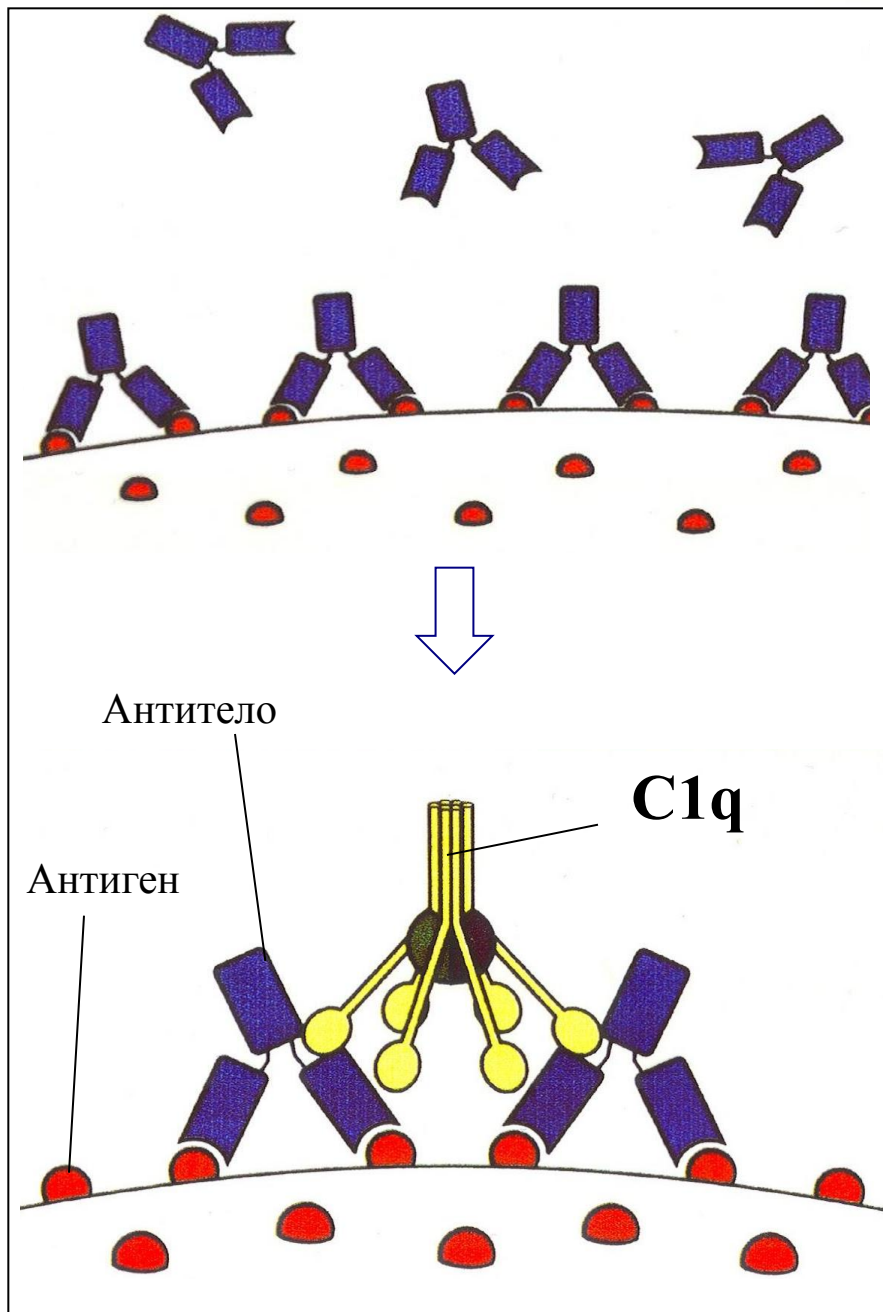
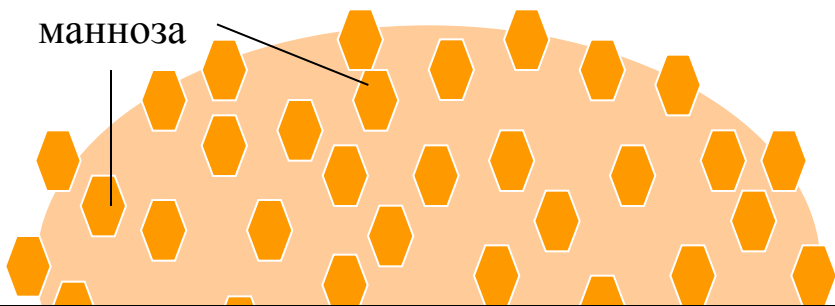
## Lectin pathway



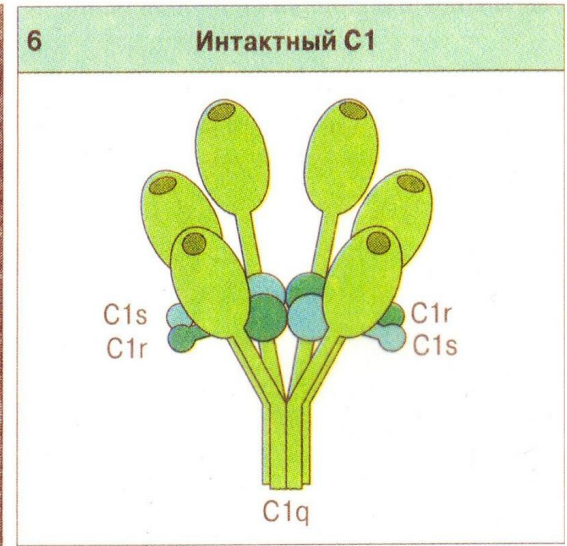
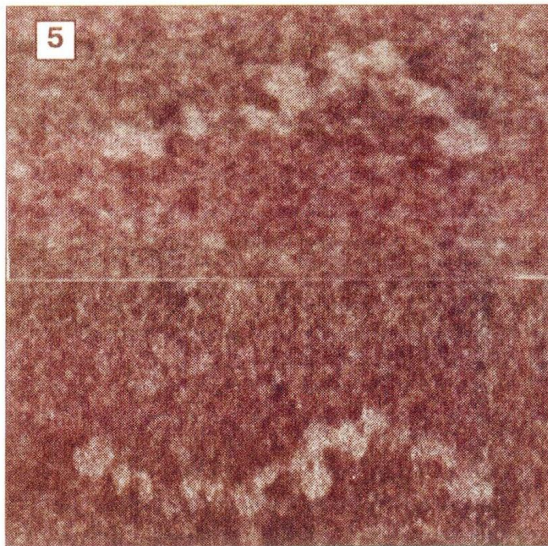
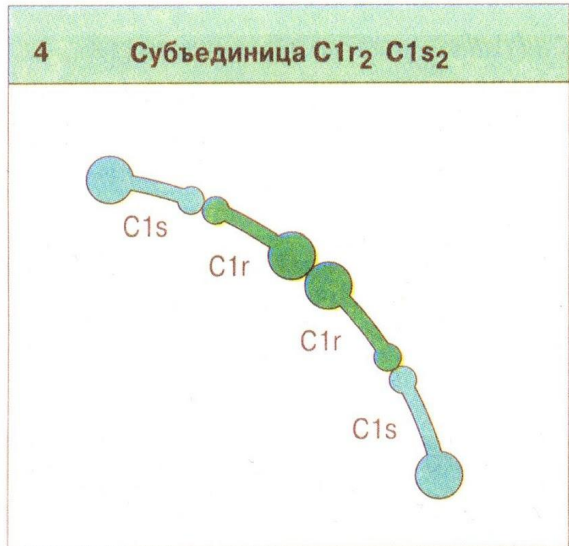
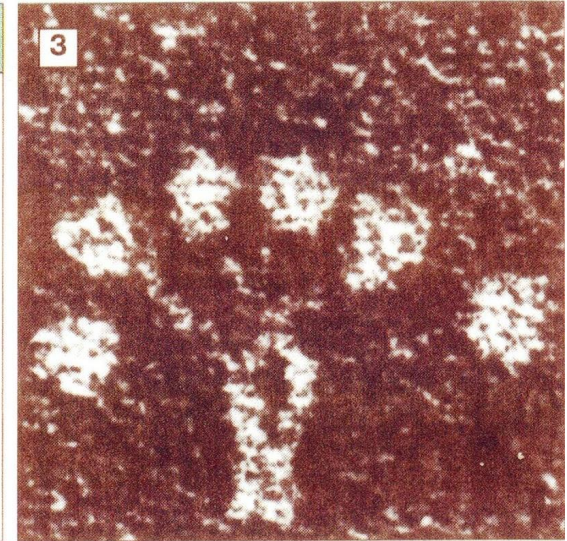
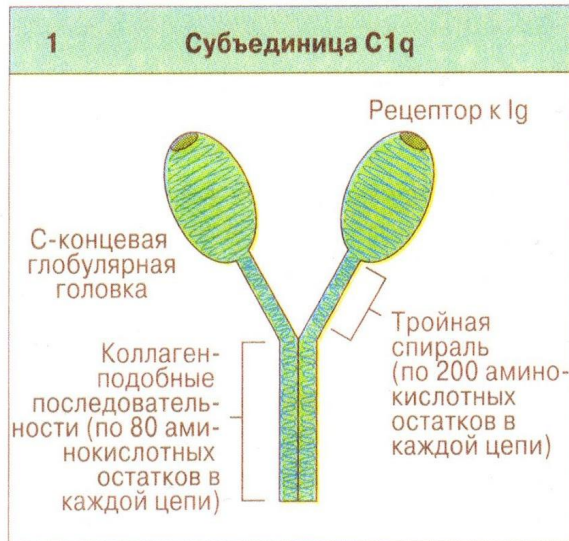
# Маннан-связывающий лектин



Концевая  
манноза



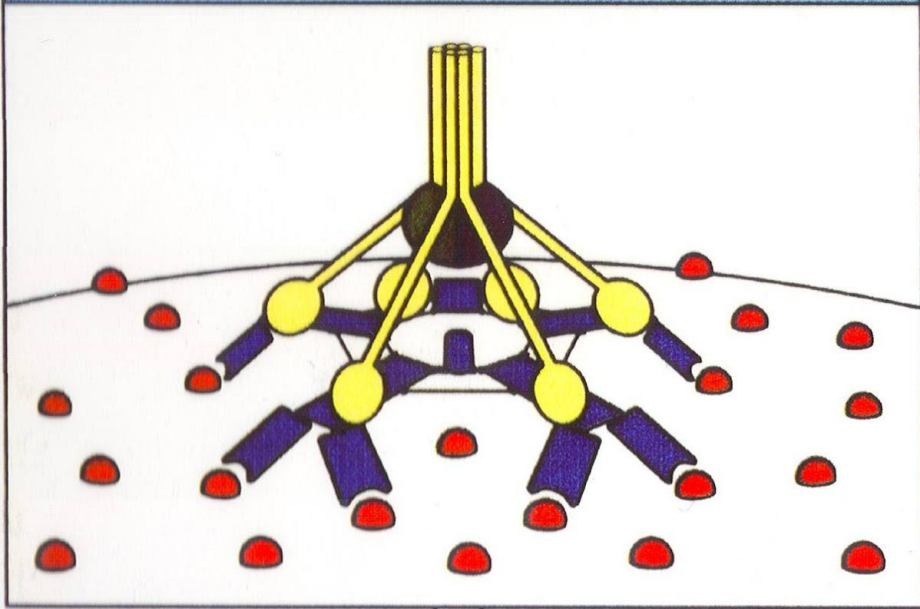
## Структура C1



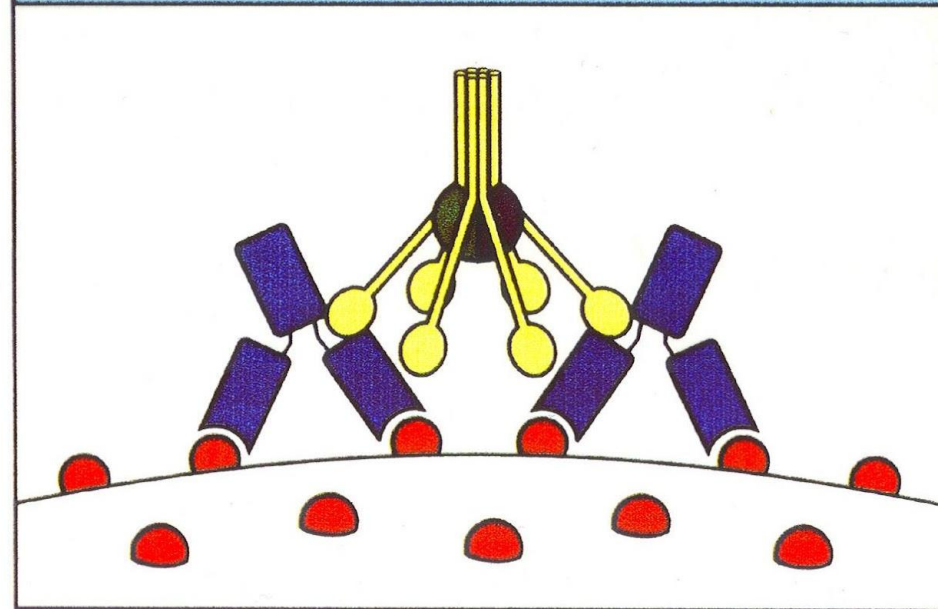
Каждая субъединица C1q имеет Y-образную форму, при этом обе ветви Y оканчиваются сферическими головками (1). Молекула C1q образована тремя такими субъединицами, соединенными вместе (2, 3). Субъединица состоит из шести, а целая молекула C1q из 18 полипептидных цепей. Сферические головки субъединиц служат рецепторами для Fc-области IgG и образуют кольцо по периметру молекулы C1q. Пары

молекул C1r и C1s, объединенные в одну структурную единицу (4, 5), располагаются поперек молекулы C1q (6). Каталитические участки C1r и C1s находятся рядом в центре кольца. Взаимное сцепление всех единиц комплекса C1 зависит от  $Ca^{2+}$ . [3 и 5 по Ross G.D. (см. дополнит. лит.); фото любезно предоставлены д-ром N. Hughes-Jones.]

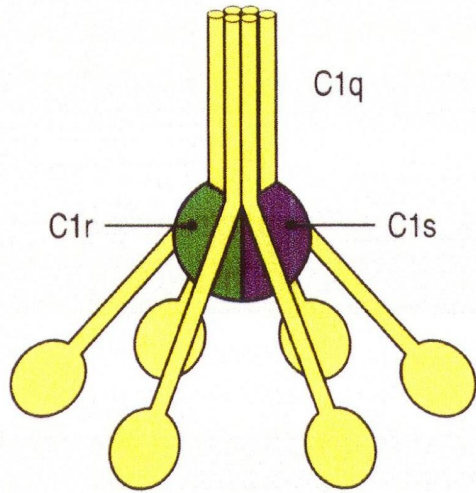
**C1q binds to one bound IgM molecule**



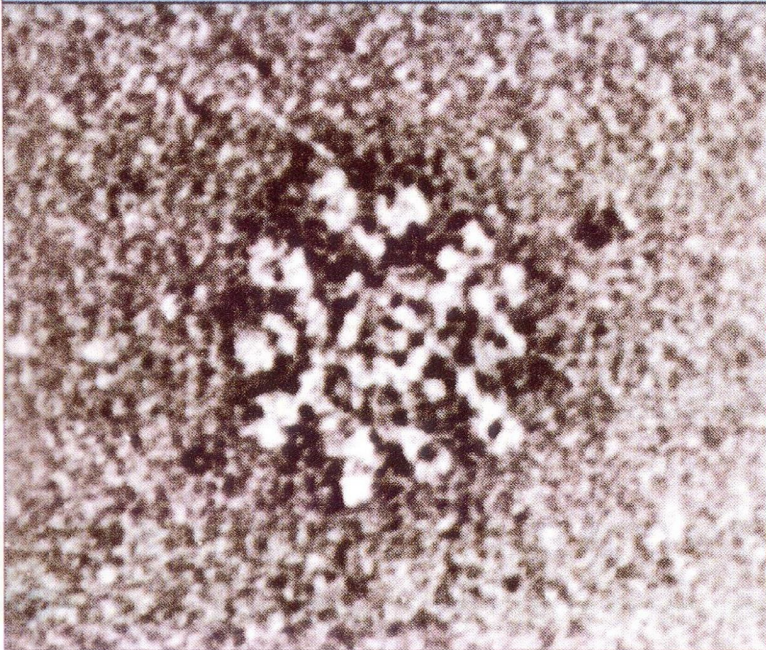
**C1q binds to at least two IgG molecules**



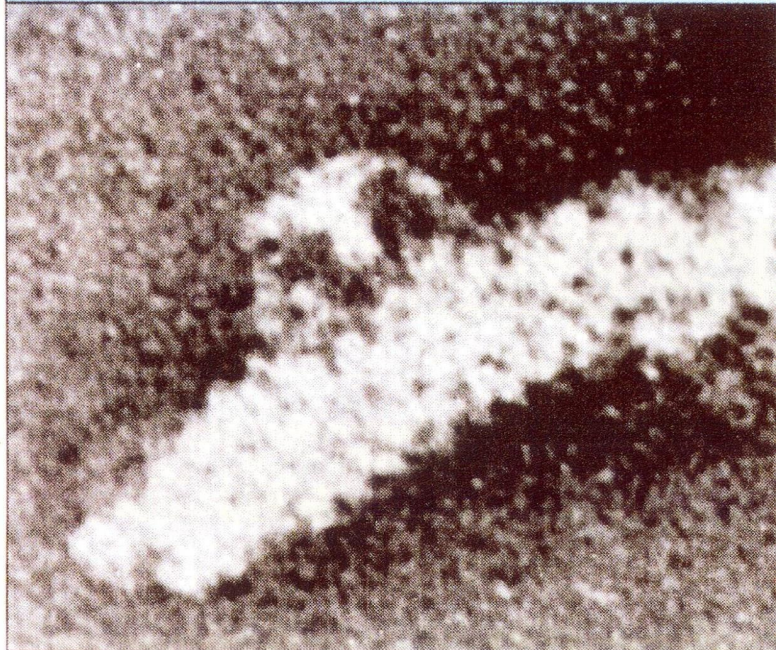
**Binding of C1q to Ig activates C1r, which cleaves and activates the serine protease C1s**



IgM 'planar' conformation

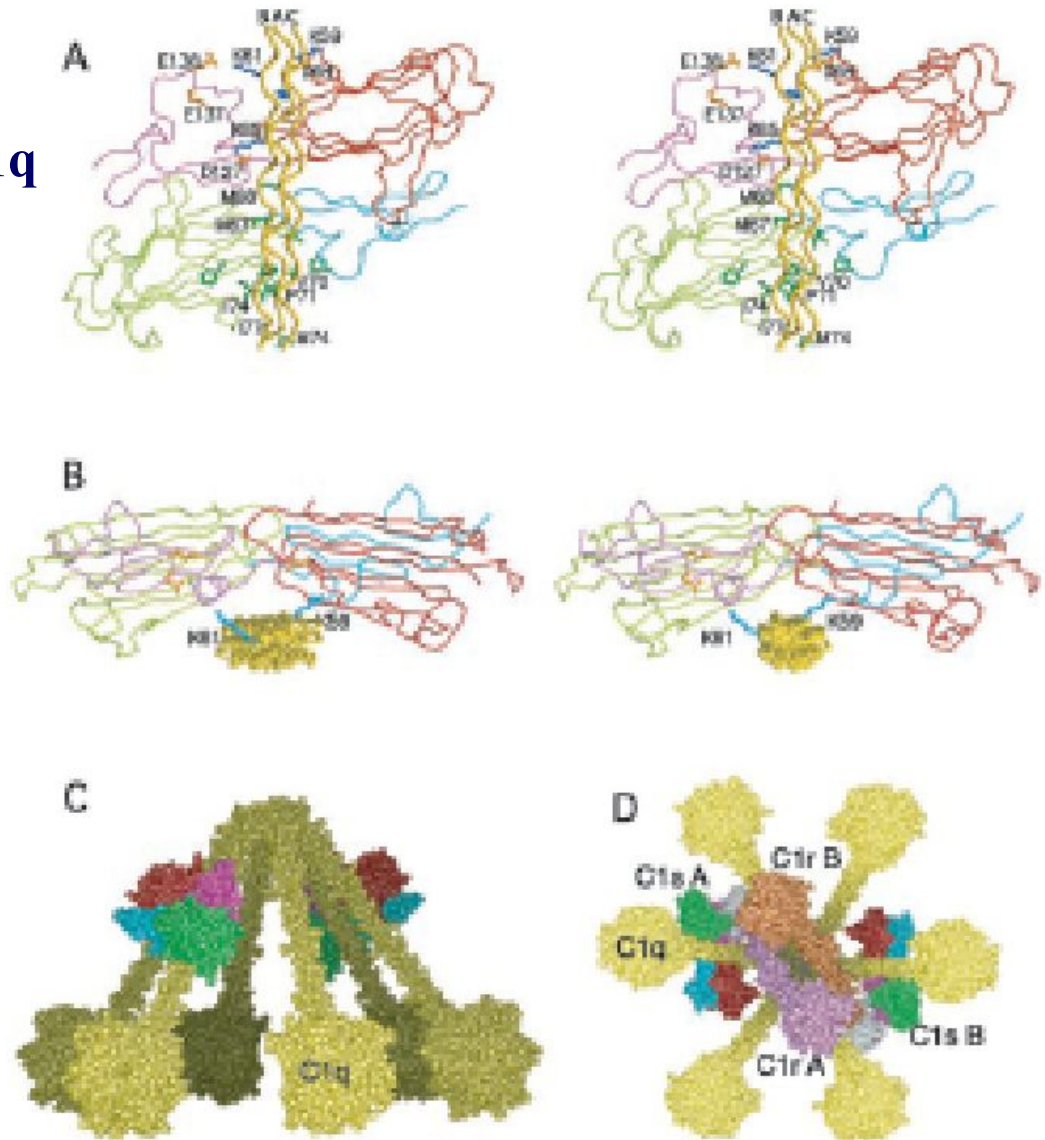


IgM 'staple' conformation

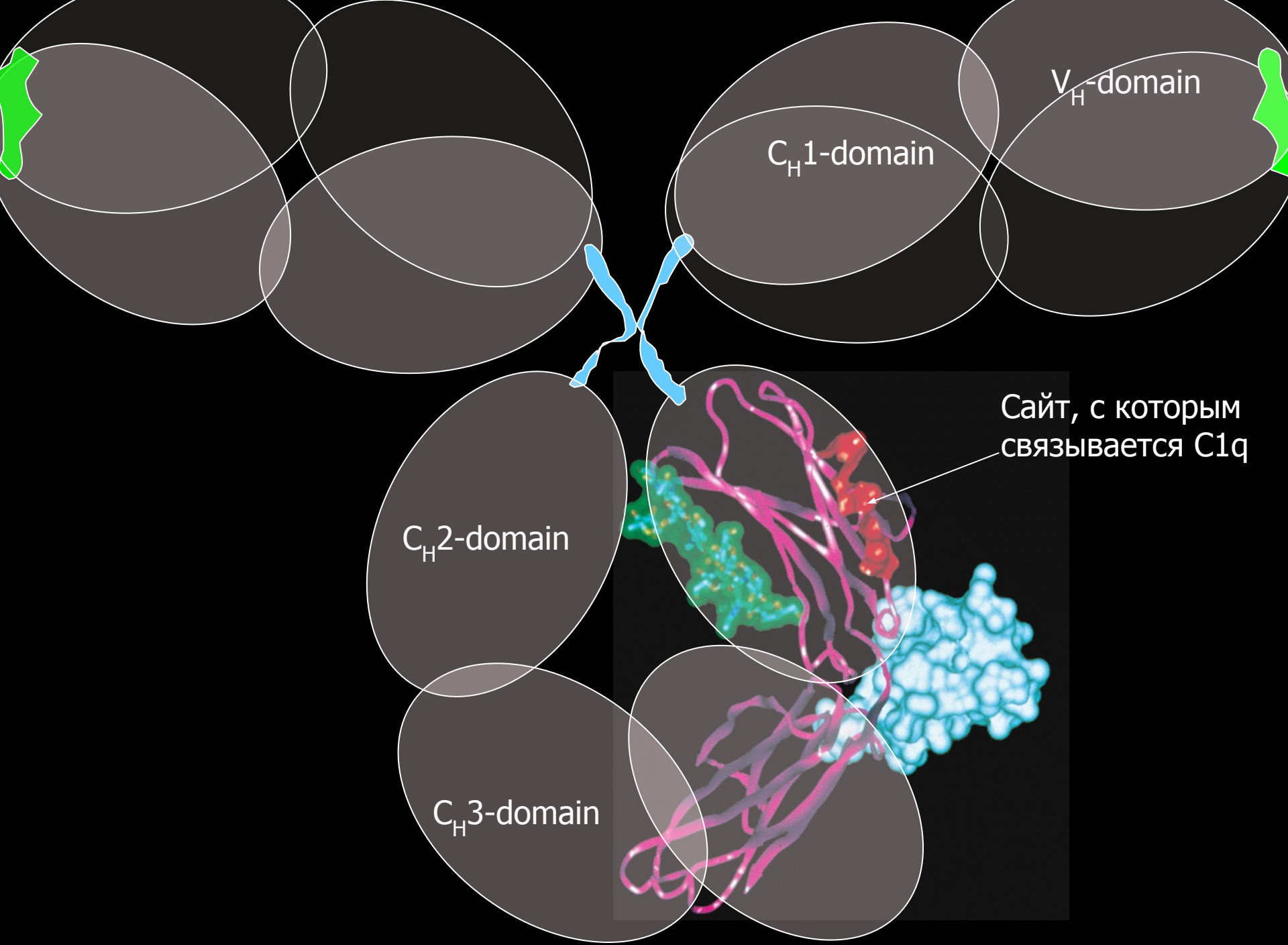


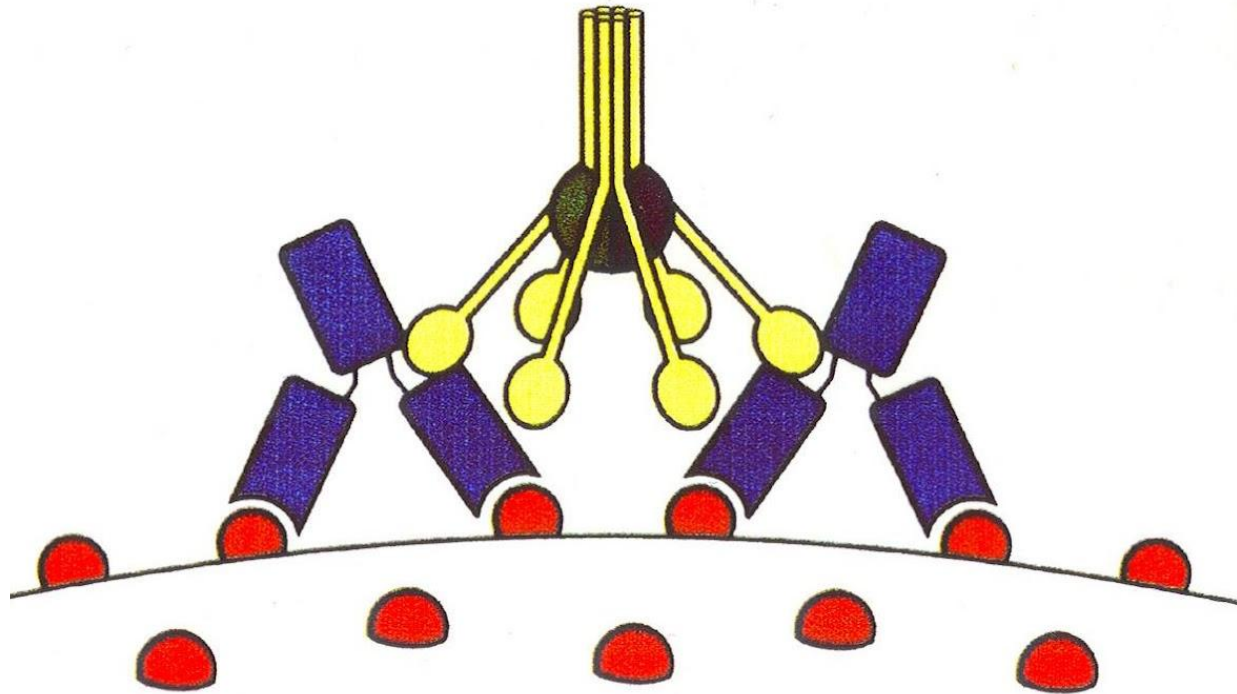
## Рентгеновская структура C1q

FIG. 8. Model of the C1q/C1r/C1s interface in C1. *A*, stereo view down the 2-fold symmetry axis of the C1r/C1s CUB1-EGF heterodimer. *B*, stereo view perpendicular to the 2-fold symmetry axis. The C1q collagen-like triple helix is in yellow, C1r is in red (CUB1 module) and pink (EGF), and C1s is in green (CUB1) and blue (EGF). *Lys*<sup>480</sup> and *Lys*<sup>521</sup> of C1q are not modified; *Lys*<sup>521</sup> is hydroxylated but not glycosylated (48). *C*, schematic model of C1q highlighting the location of the C1q/C1r/C1s interfaces. *D*, bottom view of a refined C1 model based on the present study and previous data (2, 18). The catalytic domain of C1r is shown in brown (molecule A) and purple (molecule B). The CUB2 module of C1r is shown in gray. Other colors are as in *A*. The CUB2 module and the catalytic domain of C1s have been omitted for clarity.







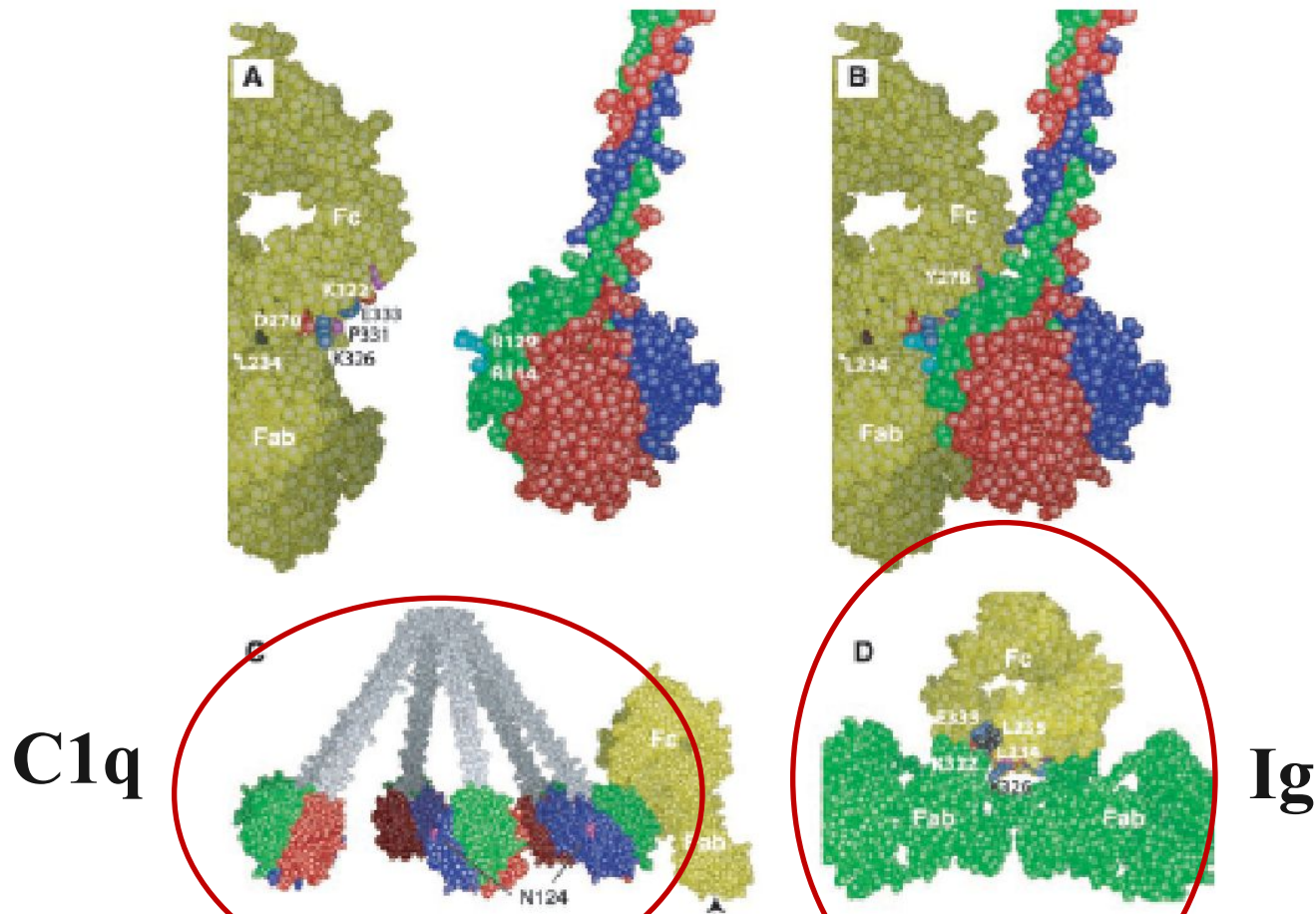


**Посадку C1q на две молекулы Ig можно реконструировать с учетом рентгеновской структуры молекул (см. следующие два слайда)**

# Модель взаимодействия C1q с Fc-фрагментом антитела (IgG)

46980

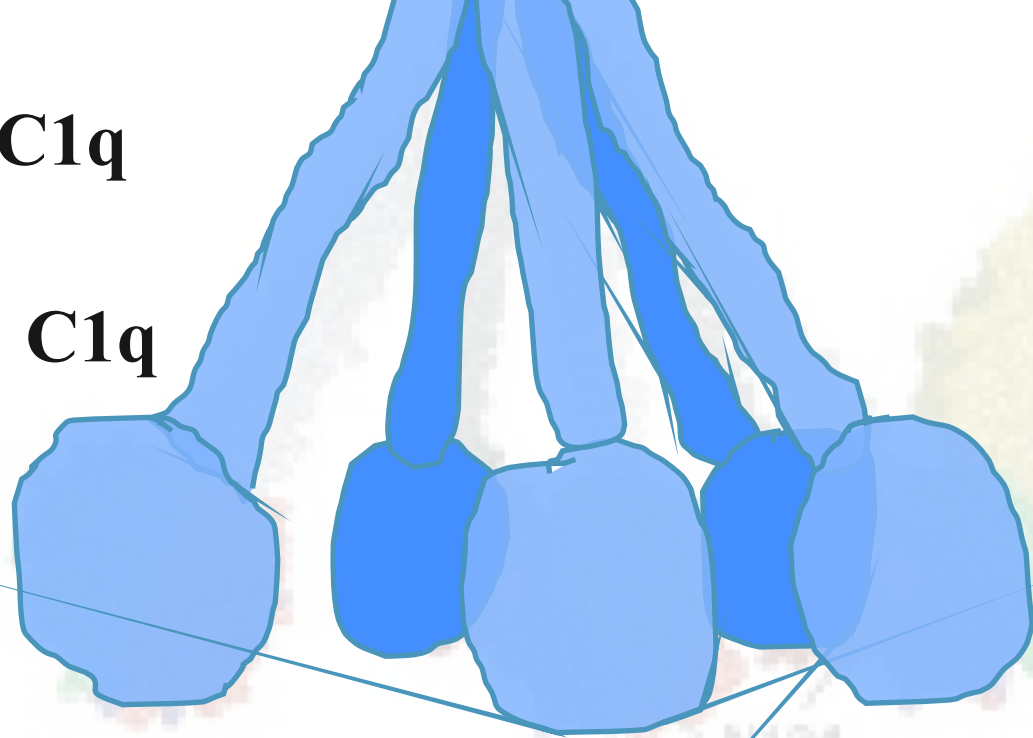
Structure of the C1q Globular Domain



**FIG. 8.** The C1q-IgG1 interaction. **A**, space-filling representation of the proposed interacting faces of human IgG1 b12 (93, 97) and C1q head, showing their shape complementarity. The IgG Fc domain and Fab arms are indicated. Color coding for the mutated residues of IgG1 (9, 41, 42) is as follows. Major charged residues crucial for this interaction (Asp-270, Lys-322) are red, charged residues impairing the interaction (Lys-326, Glu-328) are blue, other crucial residues in the contacting zone (Pro-329, Pro-331) are orange, and those in the hinge region (Leu-234, Leu-238) are black. The arginine residue of C1q B proposed as possible interaction site are displayed in light blue. **B**, same representation of the C1q-IgG1 assembly. **C**, overall view of the interaction between C1q and IgG1. The C1q model was constructed as described under "Experimental Procedures." The black arrow indicates the antigenic site. N124 indicates the position of the carbohydrate chain attached to the C1q A subunit. **D**, structure of Mg(87) highlighting the inability of this IgG1 molecule to bind C1q. The residue color coding is the same as in **A**. The Fab arms are shown in green.

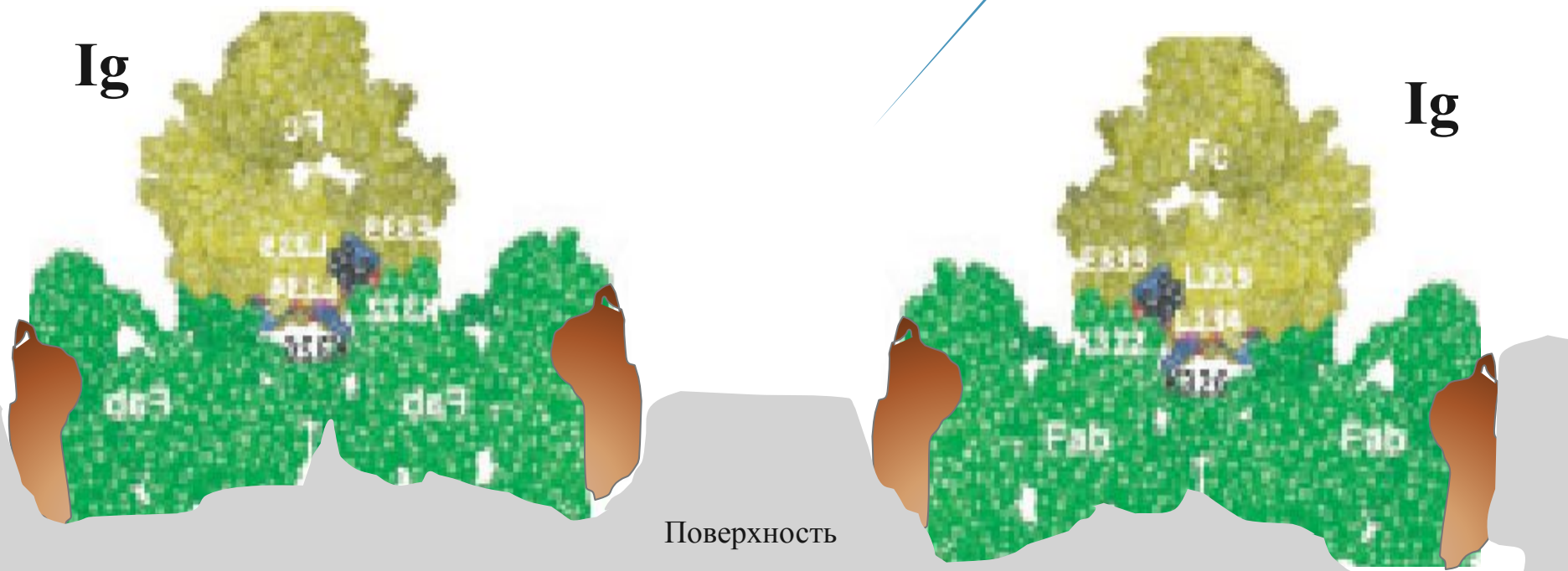
**C1q**

**C1q**



**Ig**

**Ig**



Поверхность

Движение коллагеноподобных стержней молекулы маннан-связывающего лектина перемещает субъединицы MASP, что приводит к их суперпозиции и активации

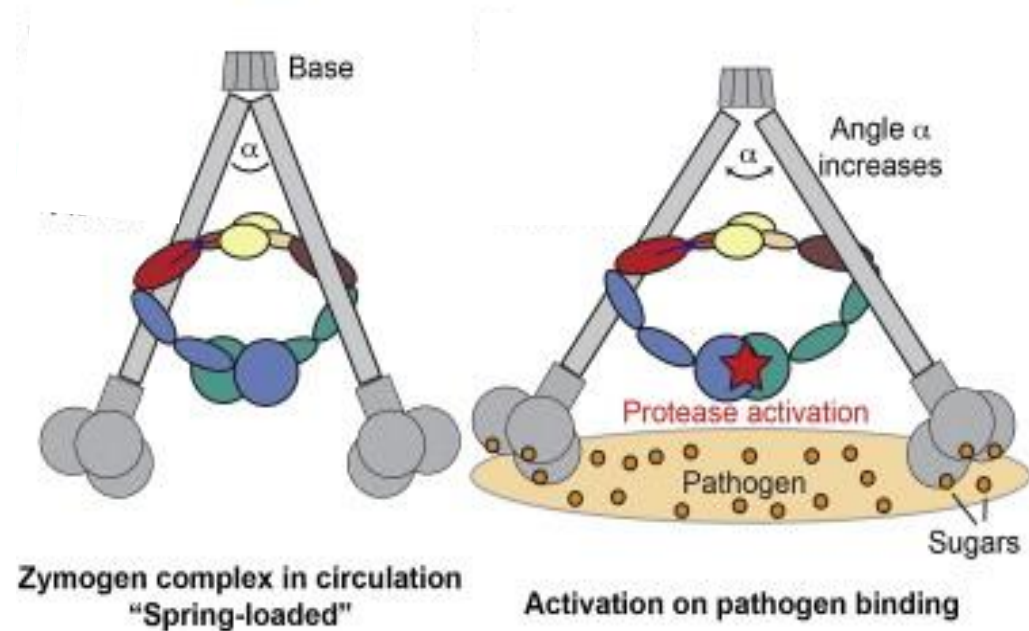
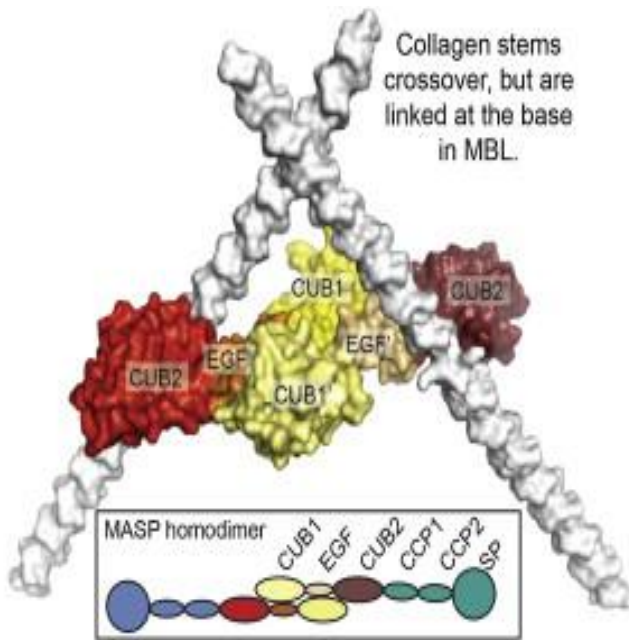


Figure 6 Structural Basis of Complement Activation in the Lectin Pathway (A) Superimposition of the structures of the MBL/MASP-1 complex with the human CUB1-EGF-CUB2 (PDB: [3DEM](https://www.rcsb.org/structure/3DEM)) and extension of...

Alexandre R. Gingras , Umakhanth Venkatraman Girija , Anthony H. Keeble , Roshni Panchal , Daniel A. Mitchell , Pet...

**Structural Basis of Mannan-Binding Lectin Recognition by Its Associated Serine Protease MASP-1: Implications for Complement Activation**

[dx.doi.org/10.1016/j.str.2011.08.014](https://doi.org/10.1016/j.str.2011.08.014)

**C2** □ **C2a + C2b**

**C4** □ **C4a + C4b**



**C3** □ **C3a + C3b**

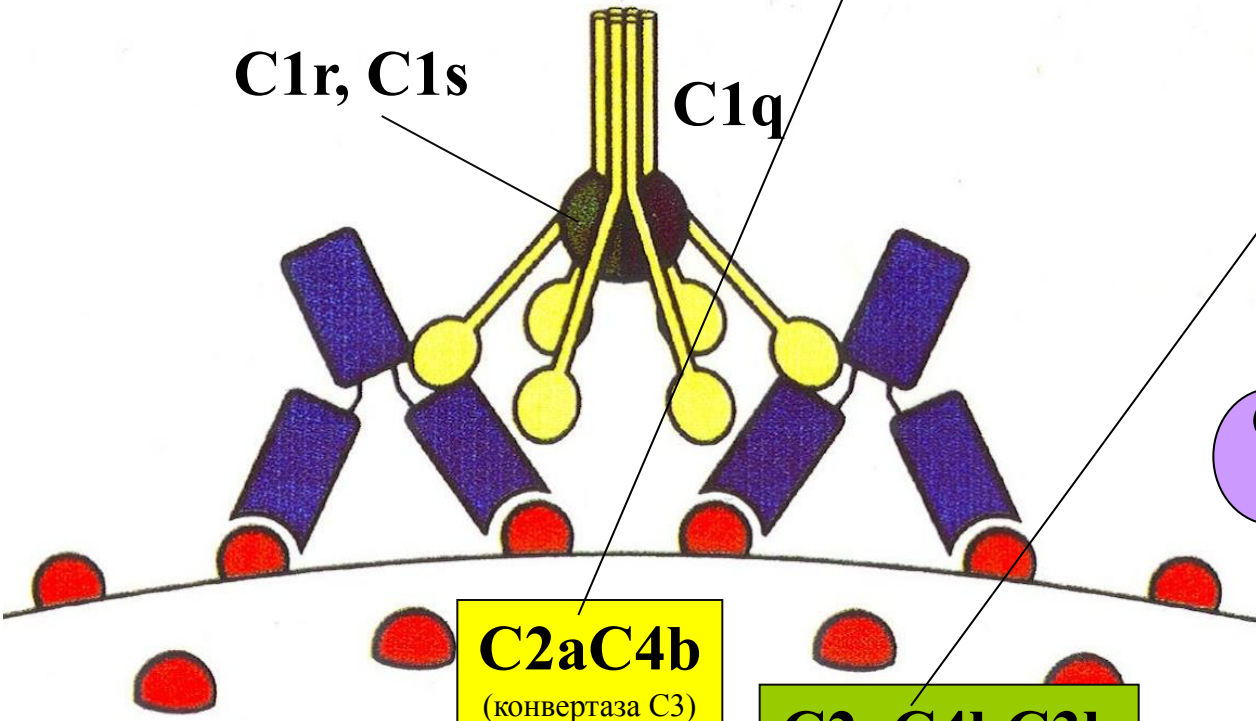


**C5** □ **C5a + C5b**



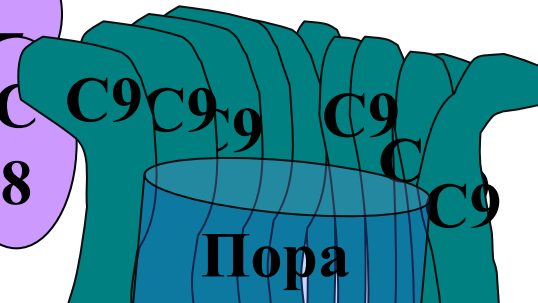
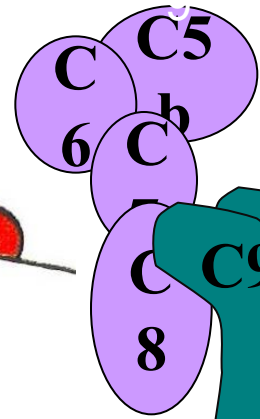
**C1r, C1s**

**C1q**



**C2aC4b**  
(конвертаза C3)

**C2aC4bC3b**  
(конвертаза C5)

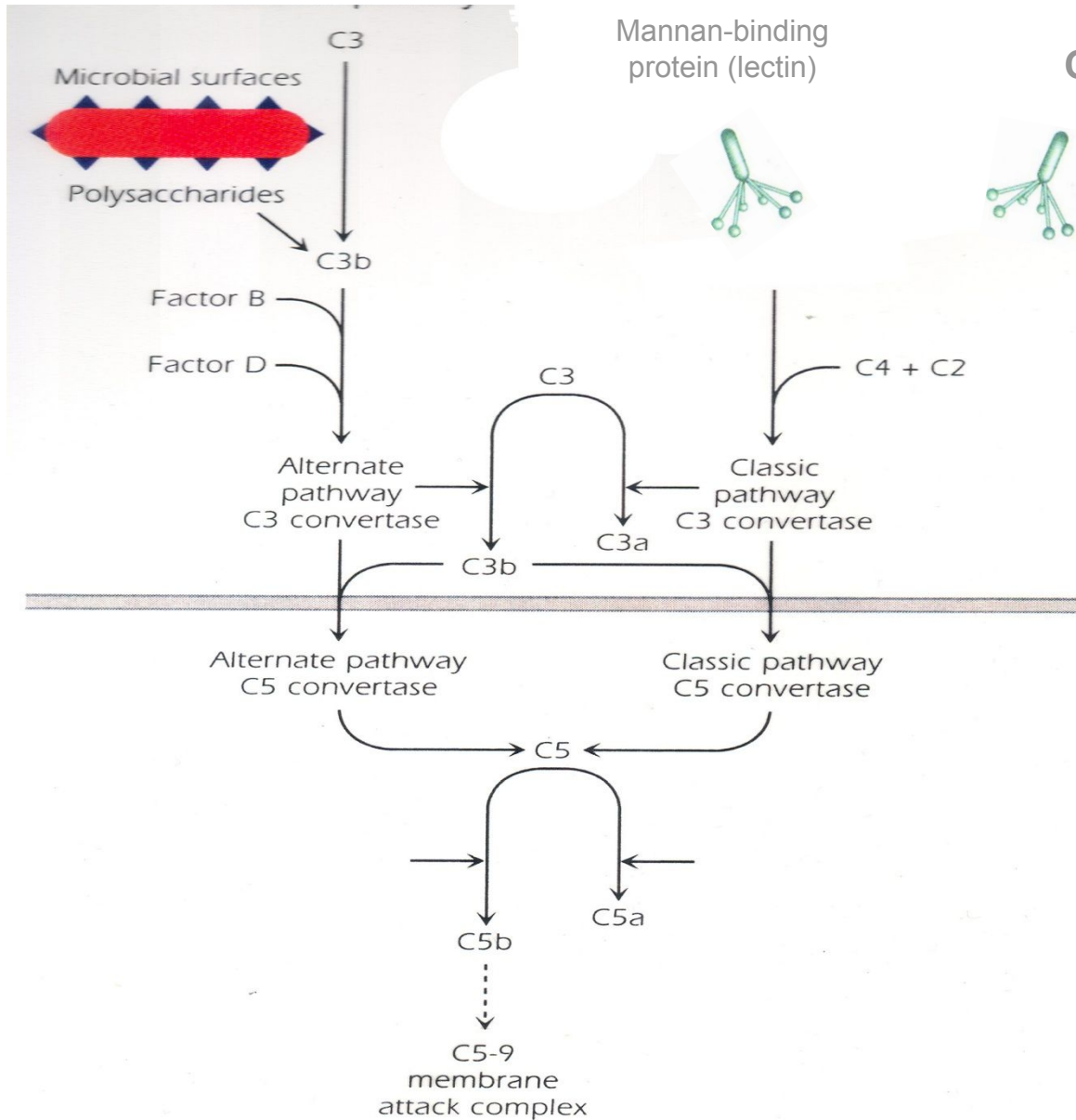


**Пора**

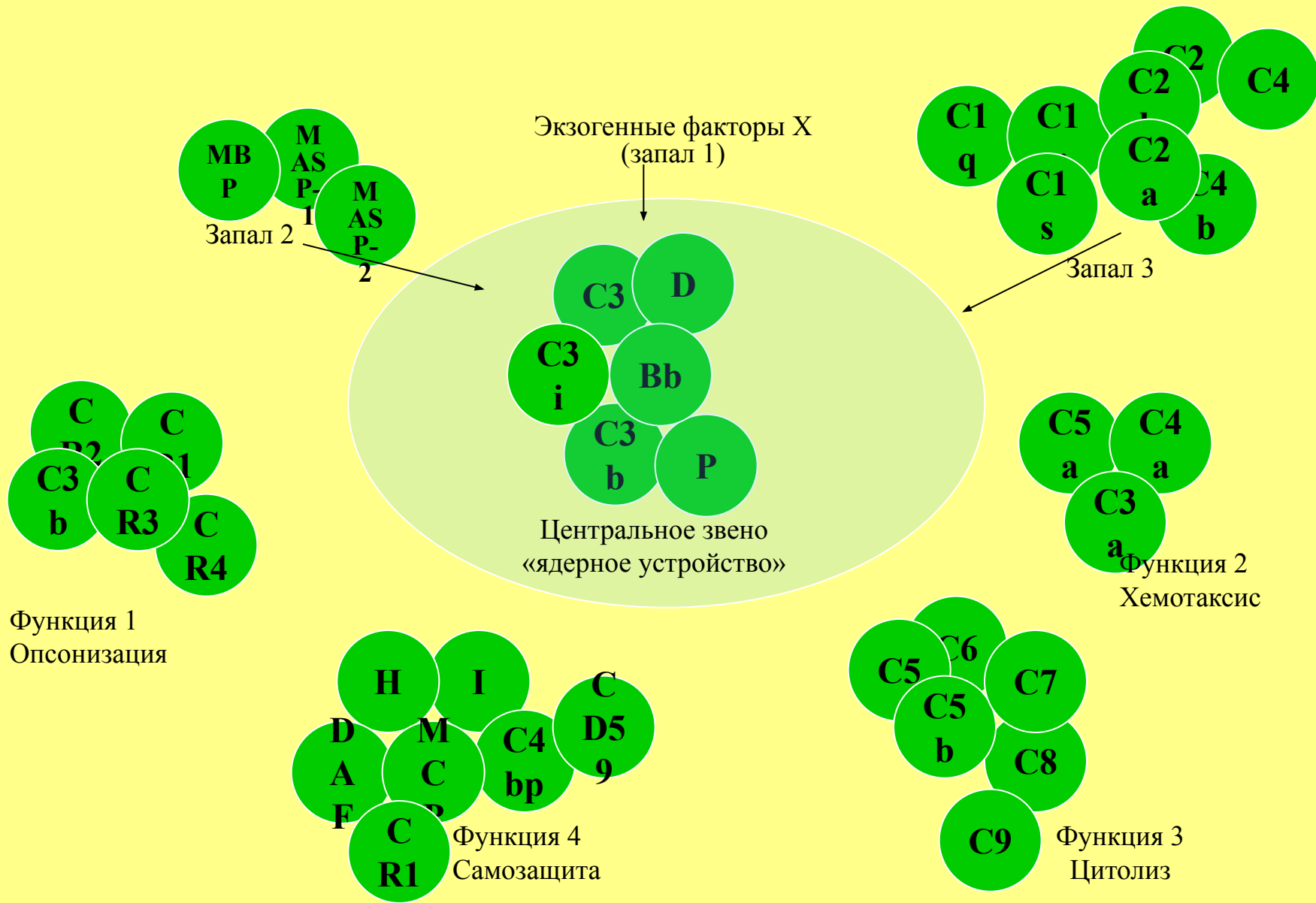
# Alternative pathway

# Lectin pathway

# Classical pathway



# Функциональные блоки системы комплемента



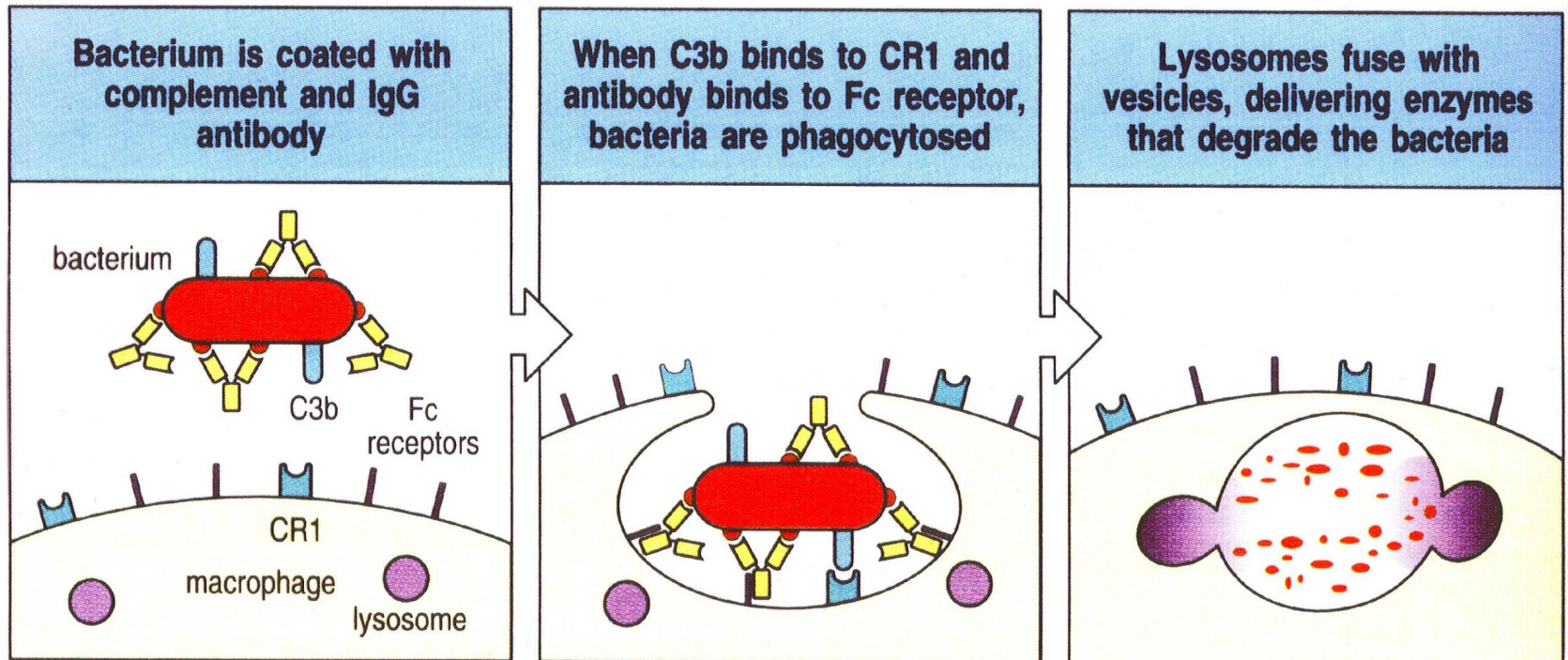




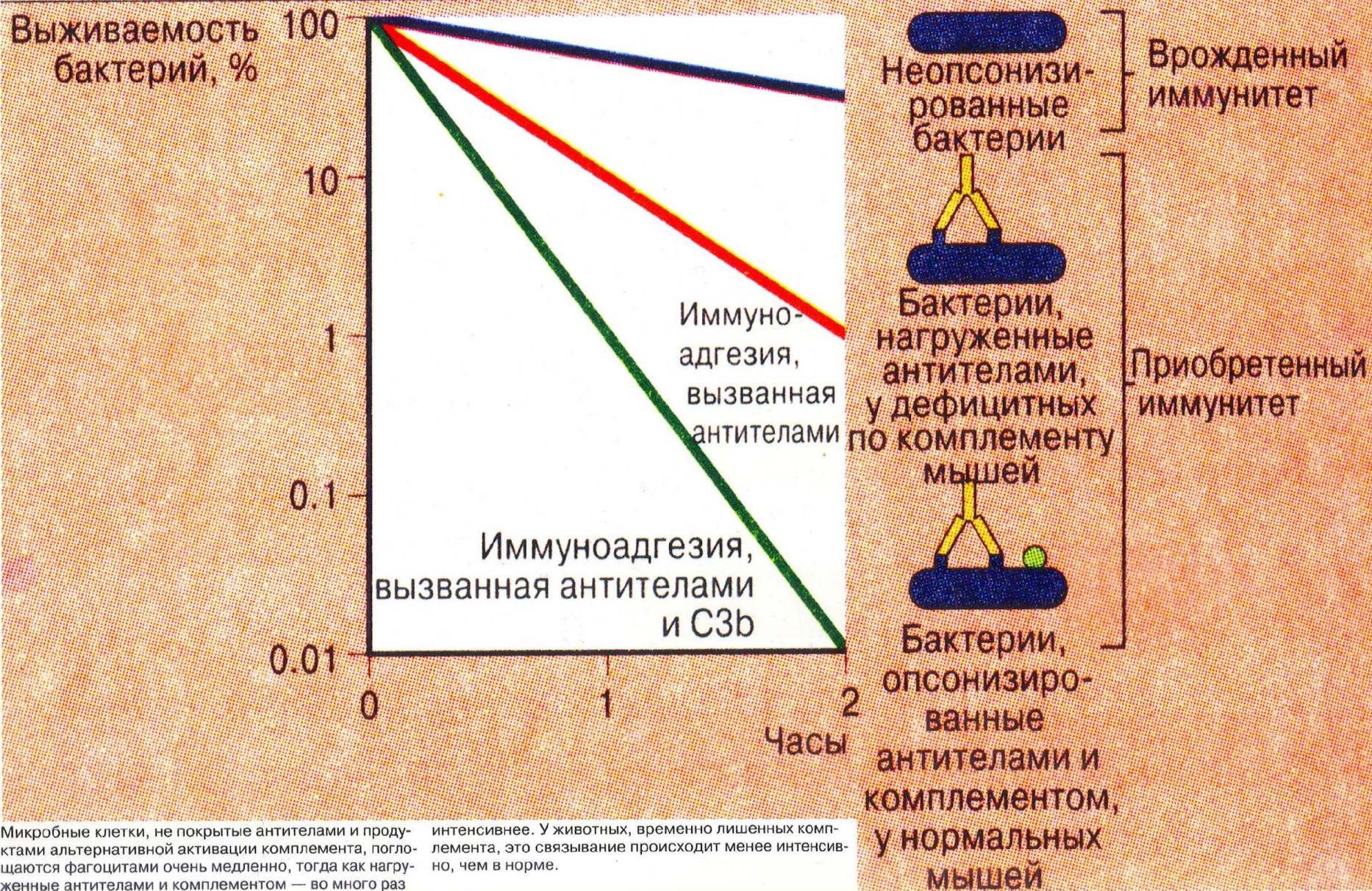
# ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ АНТИТЕЛ

- Нейтрализация токсина
- Удаление токсина в виде иммунных комплексов
- Нейтрализация вируса
- Препятствие адгезии бактерий
- Активация комплемента на поверхности вирусов, бактерий и других существ

# Антитела и комплемент синергичны при опсонизации микроорганизмов



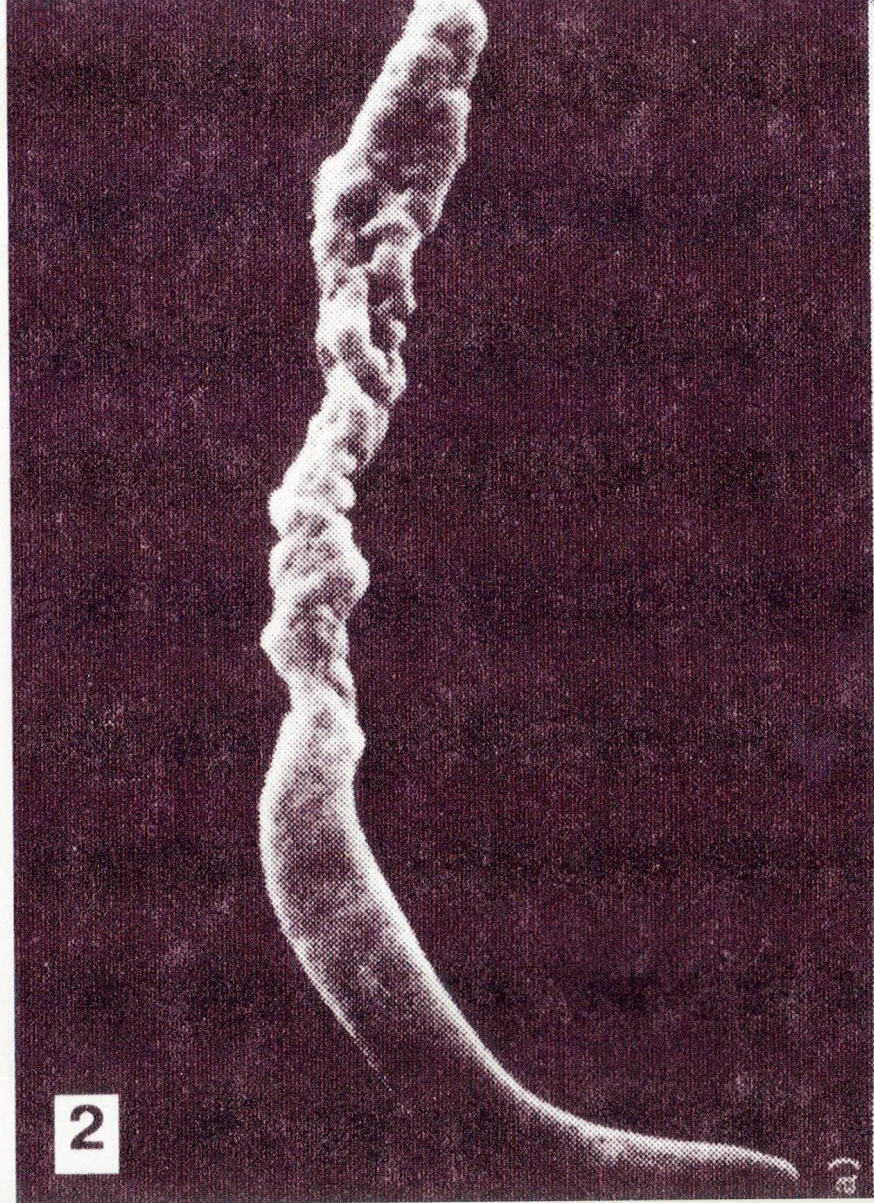
# Влияние антител и комплемента на скорость удаления вирулентных бактерий из кровотока



Микробные клетки, не покрытые антителами и продуктами альтернативной активации комплемента, поглощаются фагоцитами очень медленно, тогда как нагруженные антителами и комплементом — во много раз

интенсивнее. У животных, временно лишенных комплемента, это связывание происходит менее интенсивно, чем в норме.

**Антитела и комплемент повреждают даже многоклеточных паразитов**

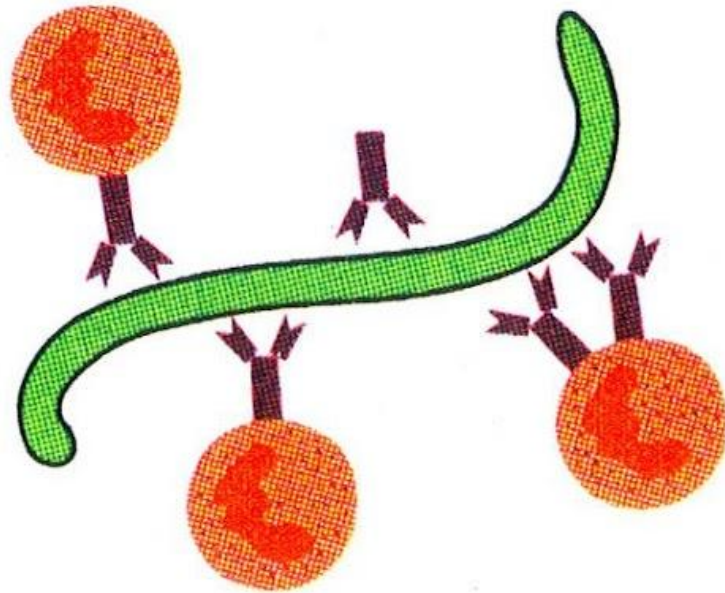


**Непосредственное действие специфических антител на спорозоиты малярийного паразита.** Эти микрофотографии, сделанные с помощью сканирующего электронного микроскопа, показывают спорозоит *Plasmodium berghei*, возбудителя малярии грызунов, до (1) и после (2) инкубации с иммунной сывороткой. Антитела повреждают поверхность спорозои-

та, действуя на наружную мембрану, и вызывают потерю жидкости. Специфические антитела обеспечивают защиту от инфекции *Plasmodium* spp. на определенных внеклеточных стадиях жизненного цикла. Антитела являются специфическими для каждой стадии. (Фото любезно предоставлены д-ром R. Nussenzweig.)

Антитела в роли «черной» метки,  
по которой клетки-киллеры атакуют паразитов

**Паразитические черви, «меченые» антителами IgG и IgE, подвергаются атаке эозинофильными гранулоцитами**





# ЭОЗИНОФИЛ



Содержимое гранул эозинофила токсично  
для многоклеточных паразитов  
и некоторых бактерий:

## **Eosinophil granule major basic protein**

[//en.wikipedia.org/wiki/Major\\_basic\\_protein](http://en.wikipedia.org/wiki/Major_basic_protein)

Образует кристаллическое ядро эозинофильной гранулы, участвует в защите от паразитов как цитотоксин. 117 аа мощный фермент против гельминтов, токсичен в отношении некоторых бактерий.

Может оказывать токсические эффекты на организм хозяина: высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, активация нейтрофилов и макрофагов, повреждение эпителиальных клеток, бронхоспазм

## **Eosinophil peroxidase**

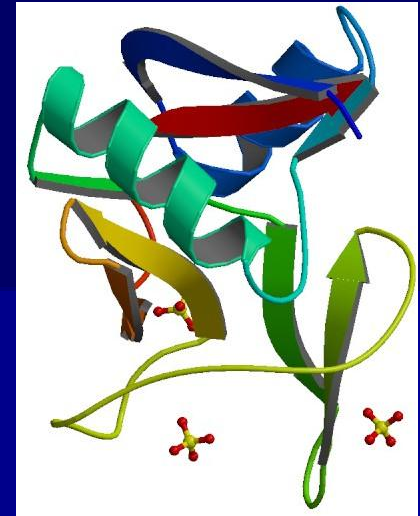
окислитель, образует гипохлорит анион и другие активные субстанции с бактерицидной активностью

## **RNase, DNase, Collagenase**

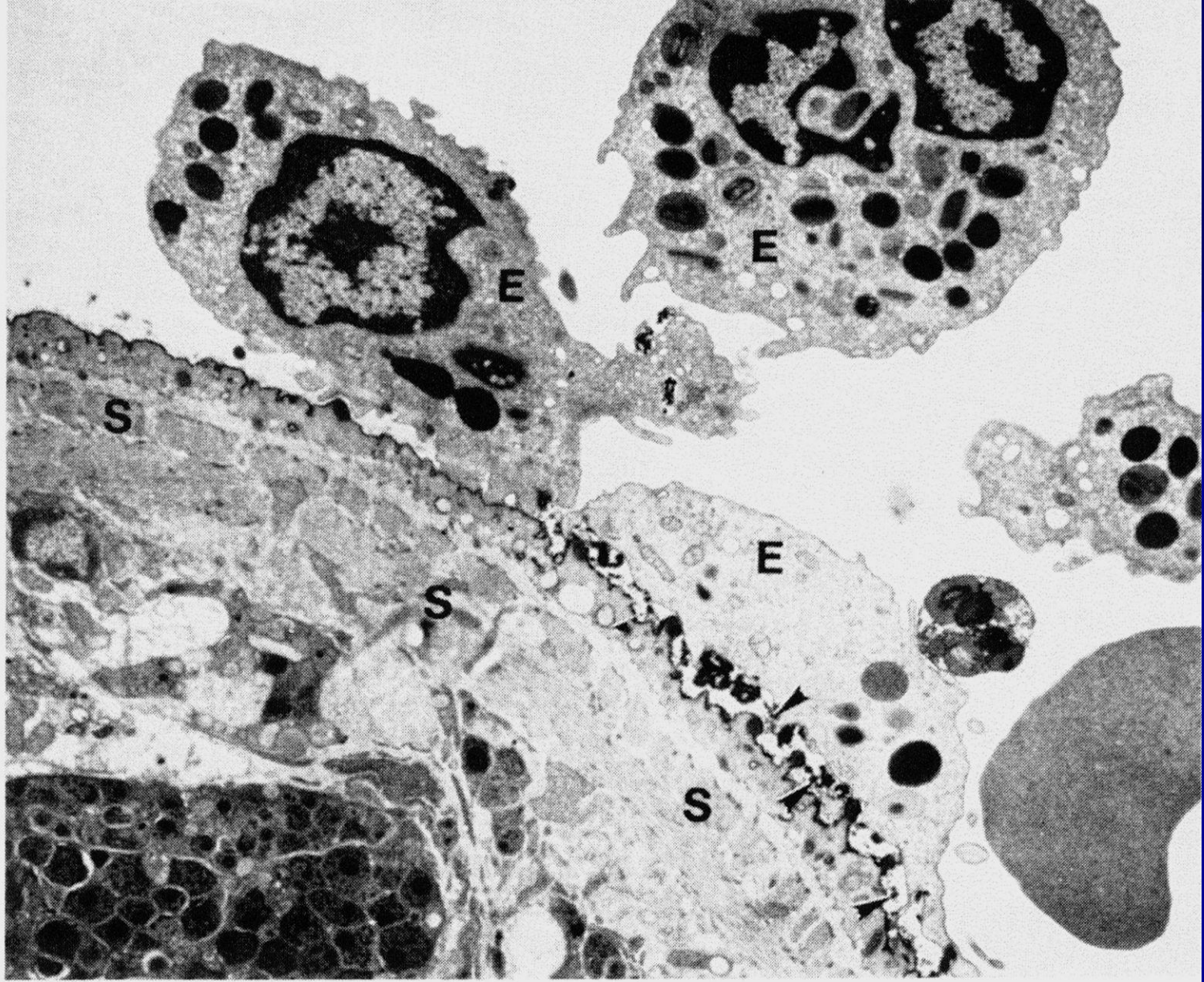
## **Defensins**

## **Histamine**

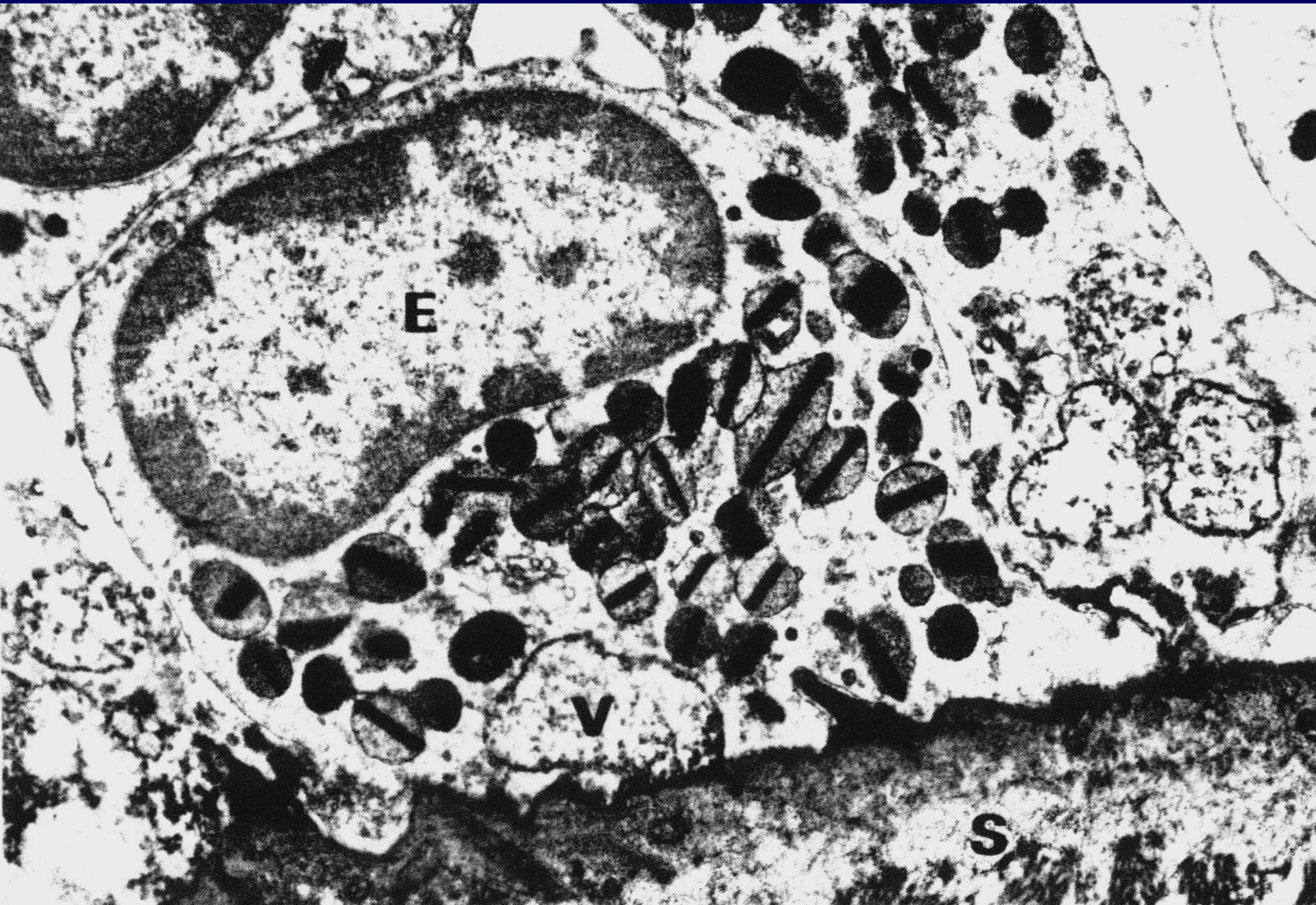
[http://en.wikipedia.org/wiki/Eosinophil\\_granulocyte](http://en.wikipedia.org/wiki/Eosinophil_granulocyte)

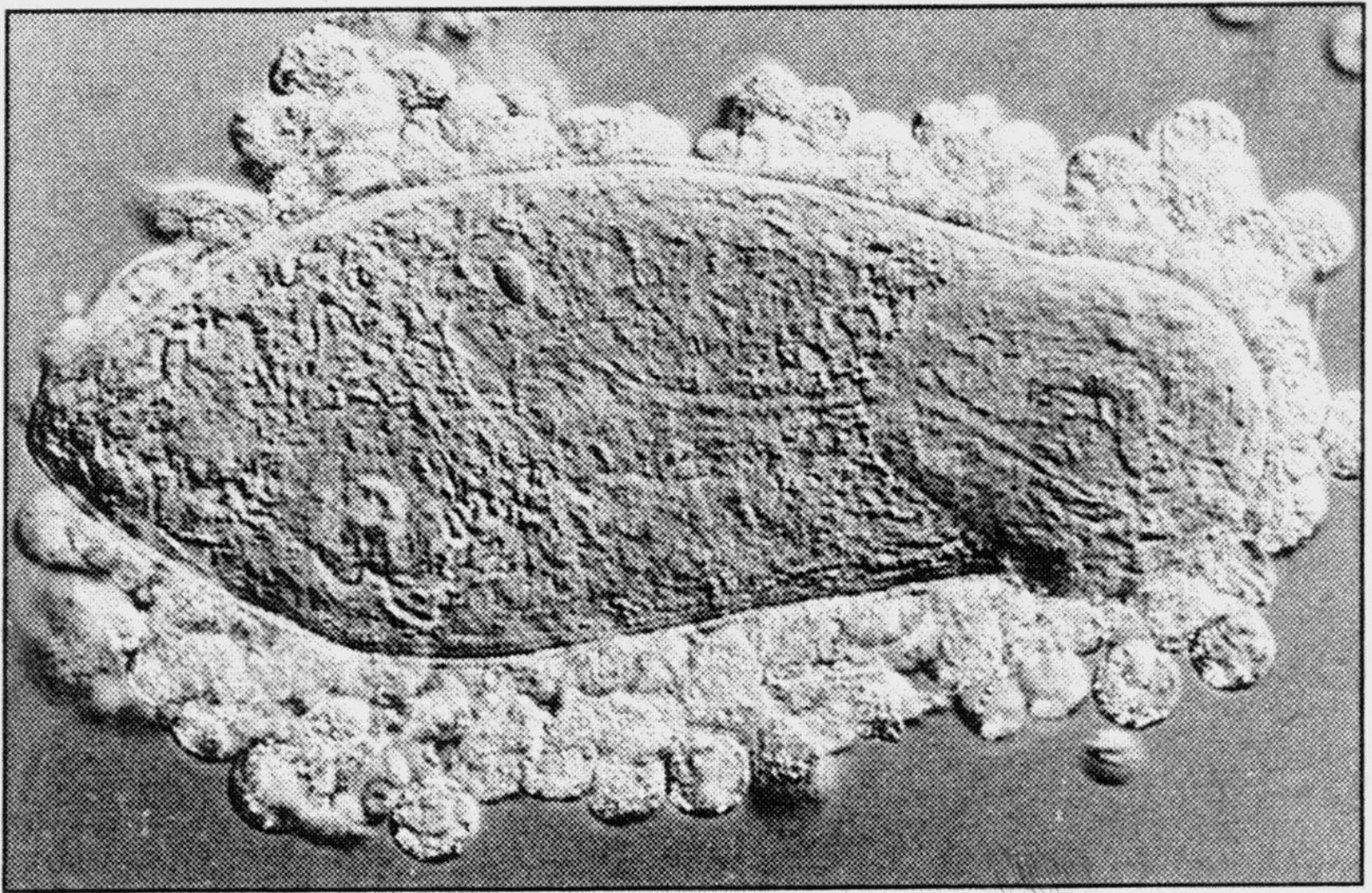


MBP



Electron micrograph ( $\times 6,000$ ) of eosinophils (E) adhering to an antibody-coated schistosomulum (S). The cell on the left has not yet degranulated, but the one on the right has discharged electron-dense material (arrows), which can be seen between the cell and the worm. [Photograph courtesy of Dr. J. Caulfield, Harvard Medical School.]





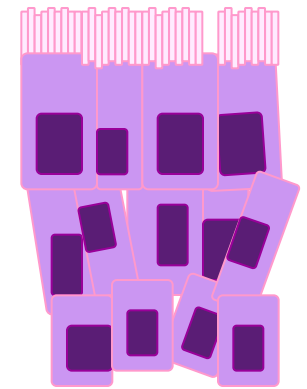
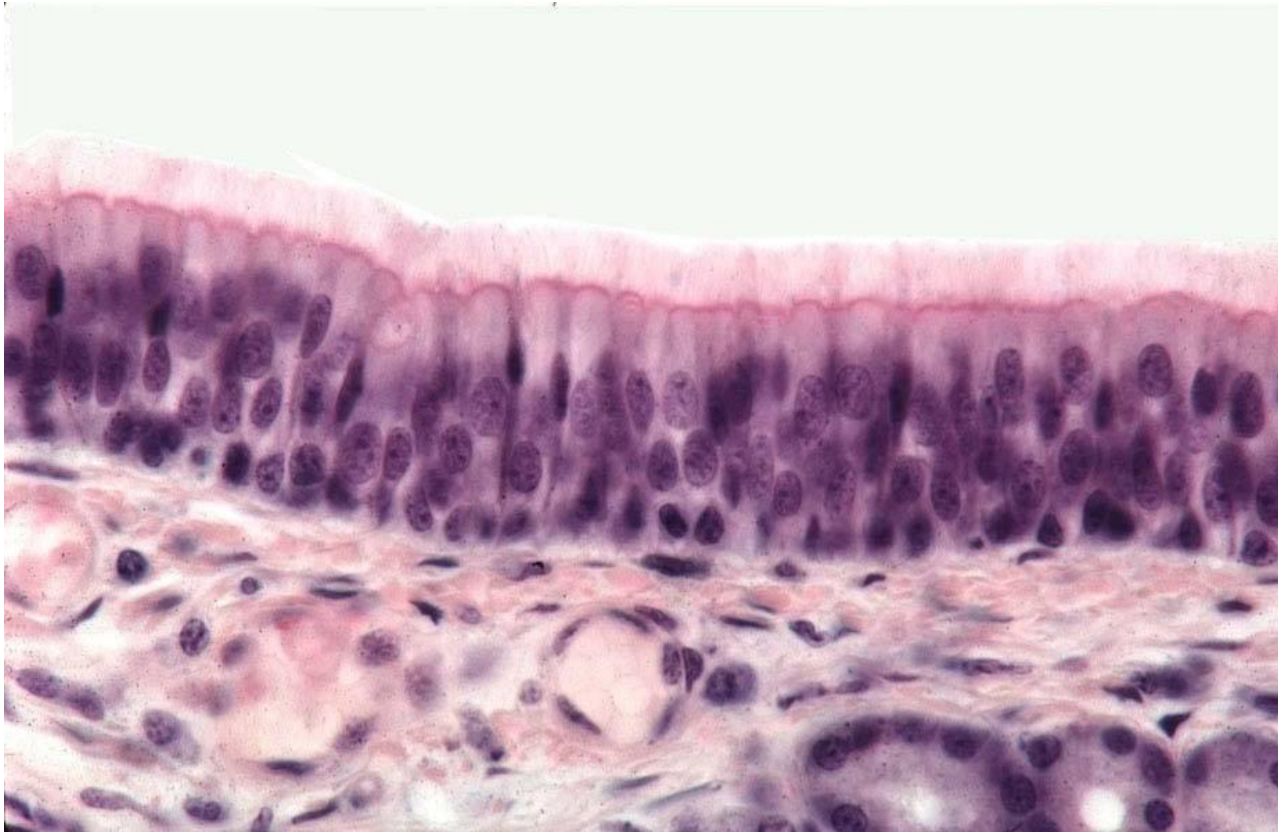
**Eosinophils attacking a schistosome larva in the presence of serum from an infected patient.**

Large parasites, such as worms, cannot be ingested by phagocytes; however, when the worm is coated with antibody,

especially IgE, eosinophils can attack it via the high-affinity Fc $\epsilon$ RI. Similar attacks can be mounted by other Fc receptor-bearing cells on various large targets. Photograph courtesy of A Butterworth.

Антитела защищают нас не только внутри,  
но и снаружи,  
на границе с внешним миром

# Эпителий носовых ходов

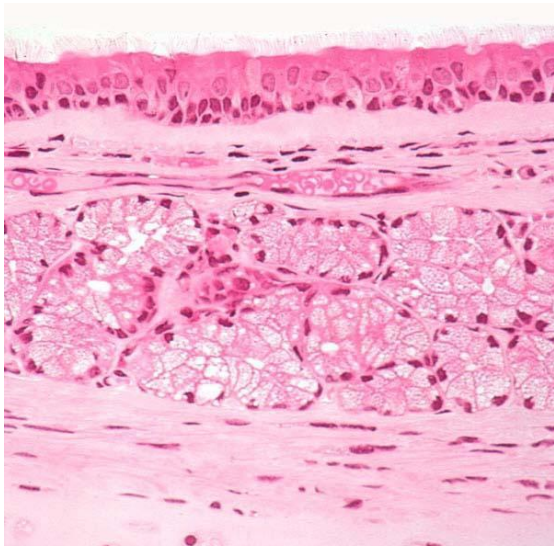


Многослойный  
реснитчатый  
эпителий

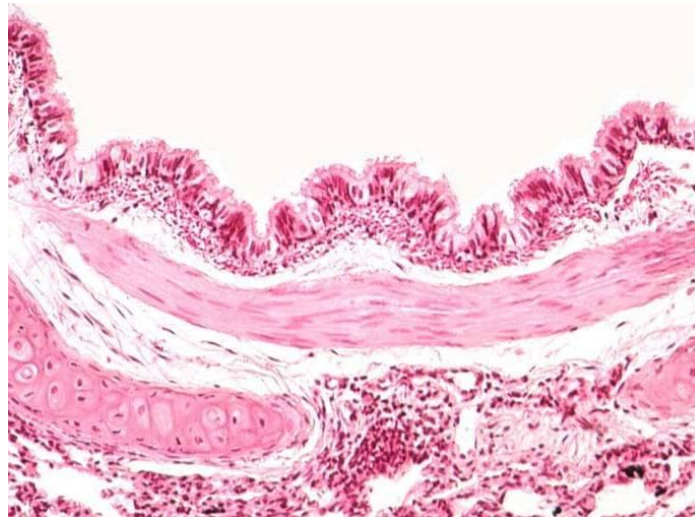
Гистологический препарат  
x270

Схема

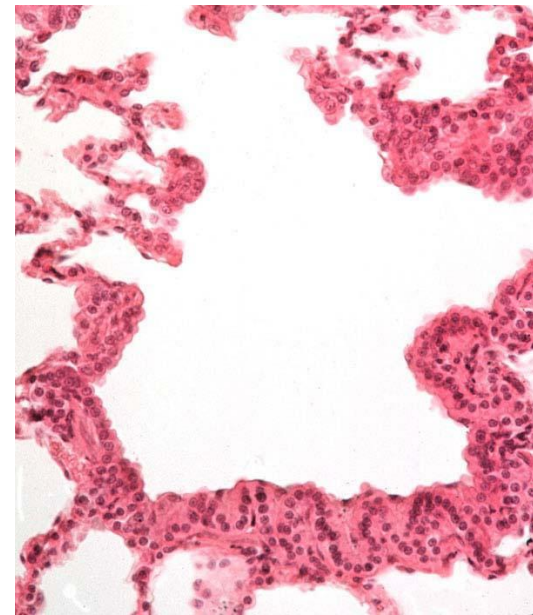
# Эпителий дыхательных путей



**Трахея**



**Бронх**



**Терминальный  
бронх**



# ILEUM

## villus

L - lumen

V – villus

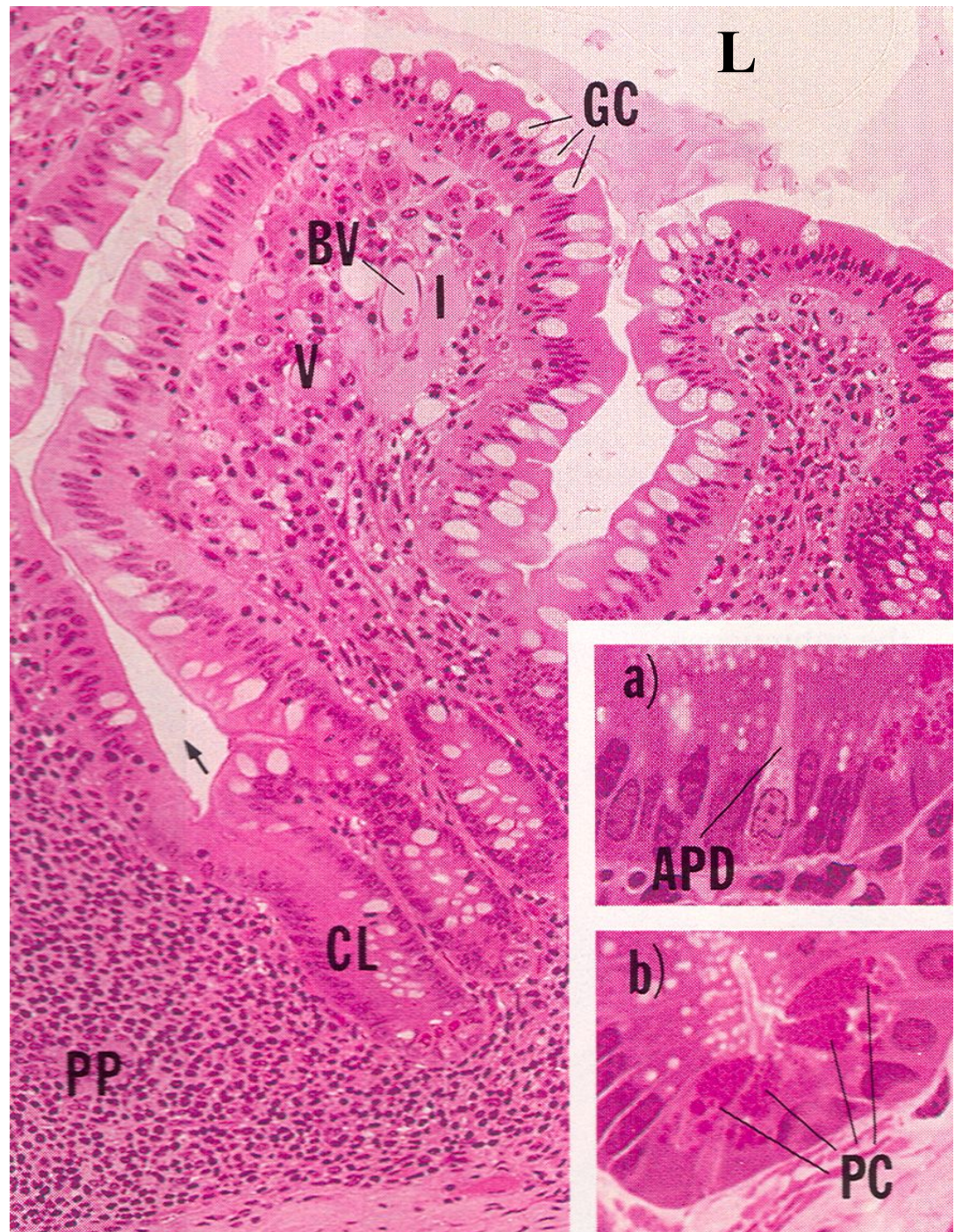
CL – crypt of Lieberkuhn

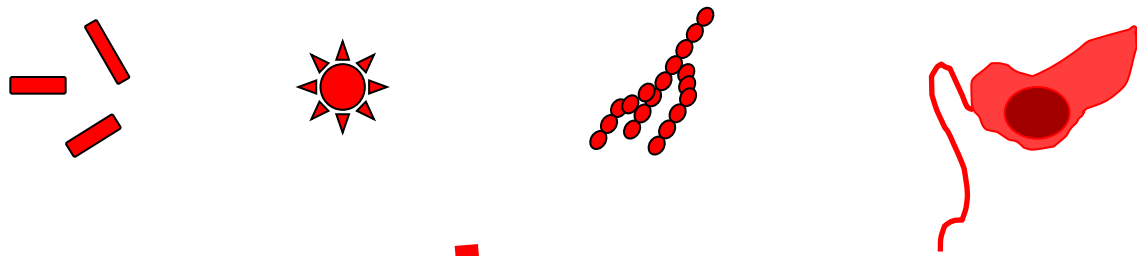
GC - goblet cell

PC – Paneth cell

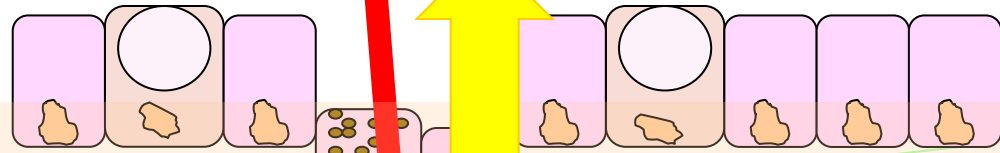
PP – Peyer's patch

BV – blood vessel

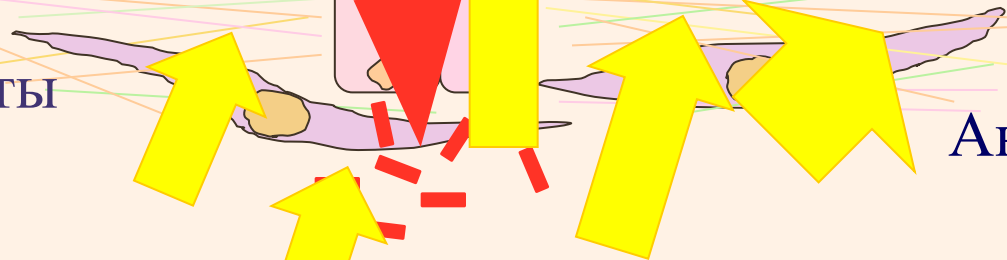




Эпителий



Фибробласты

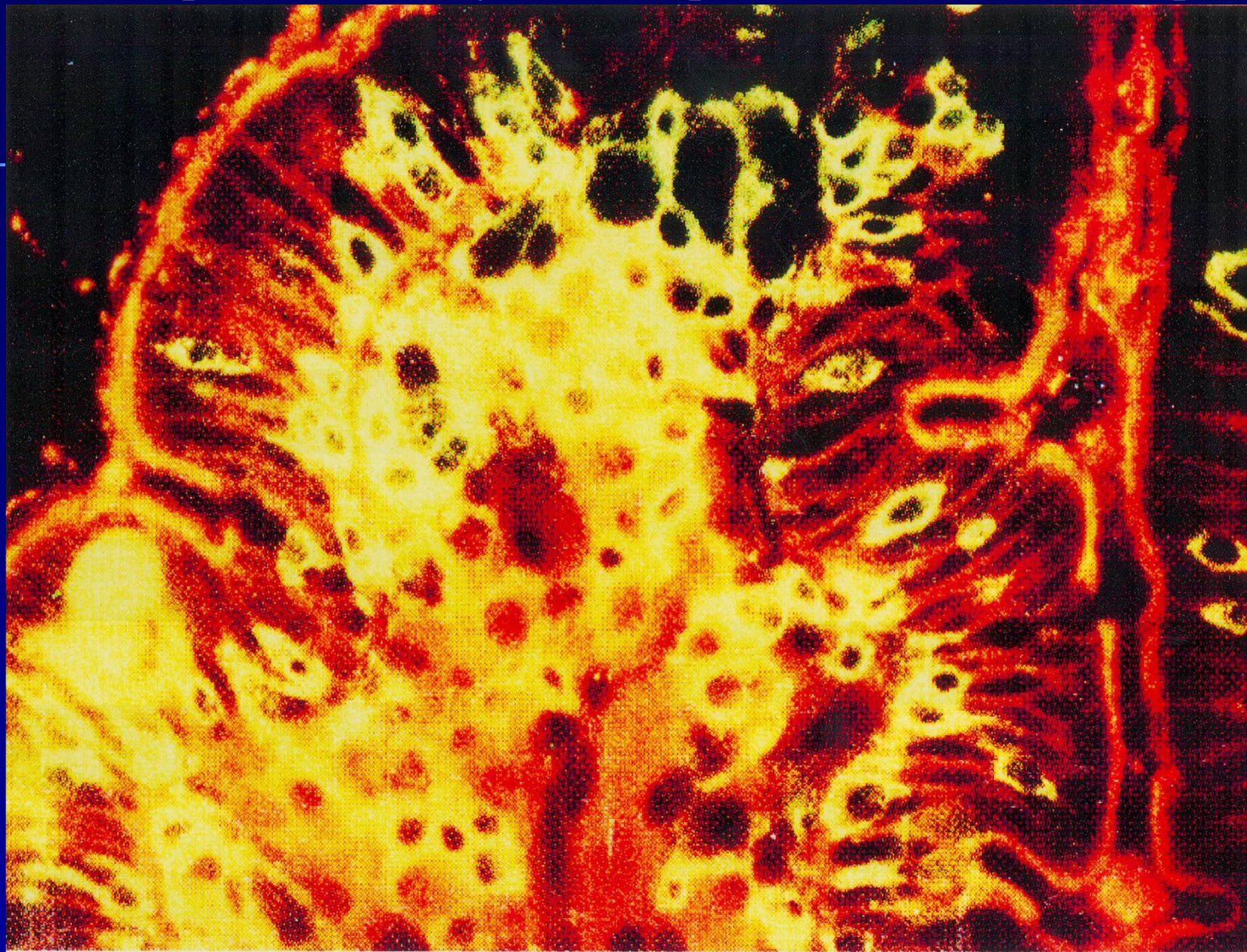


Антитело

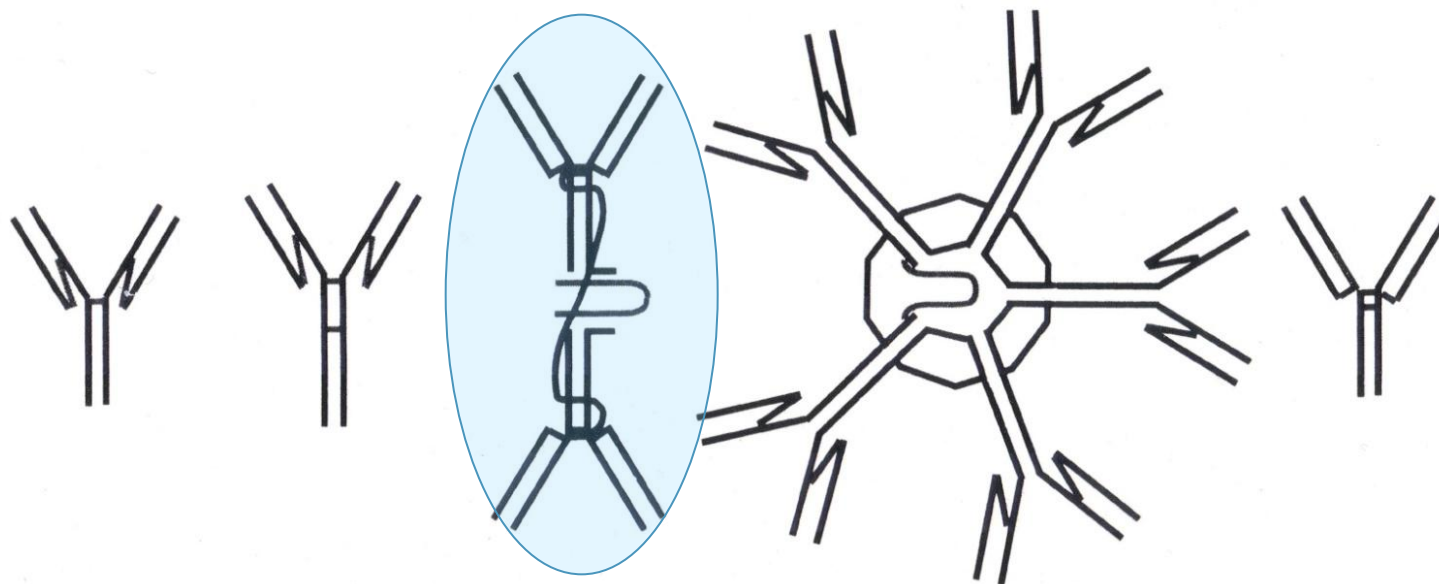
Плазматические  
клетки



Антитела транспортируются на поверхности, служащие границей между нашим организмом и внешней средой.



# Через эпителии секретуются антитела изотипа IgA



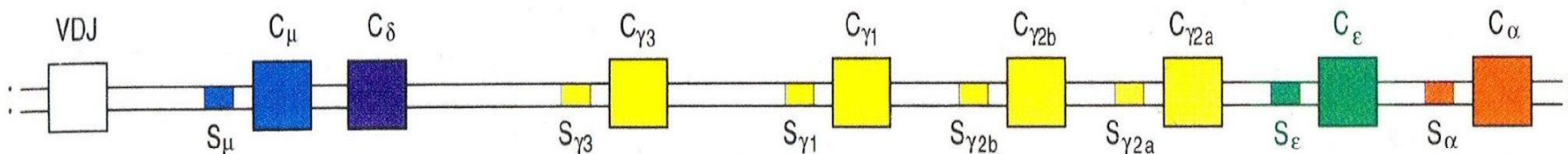
IgD

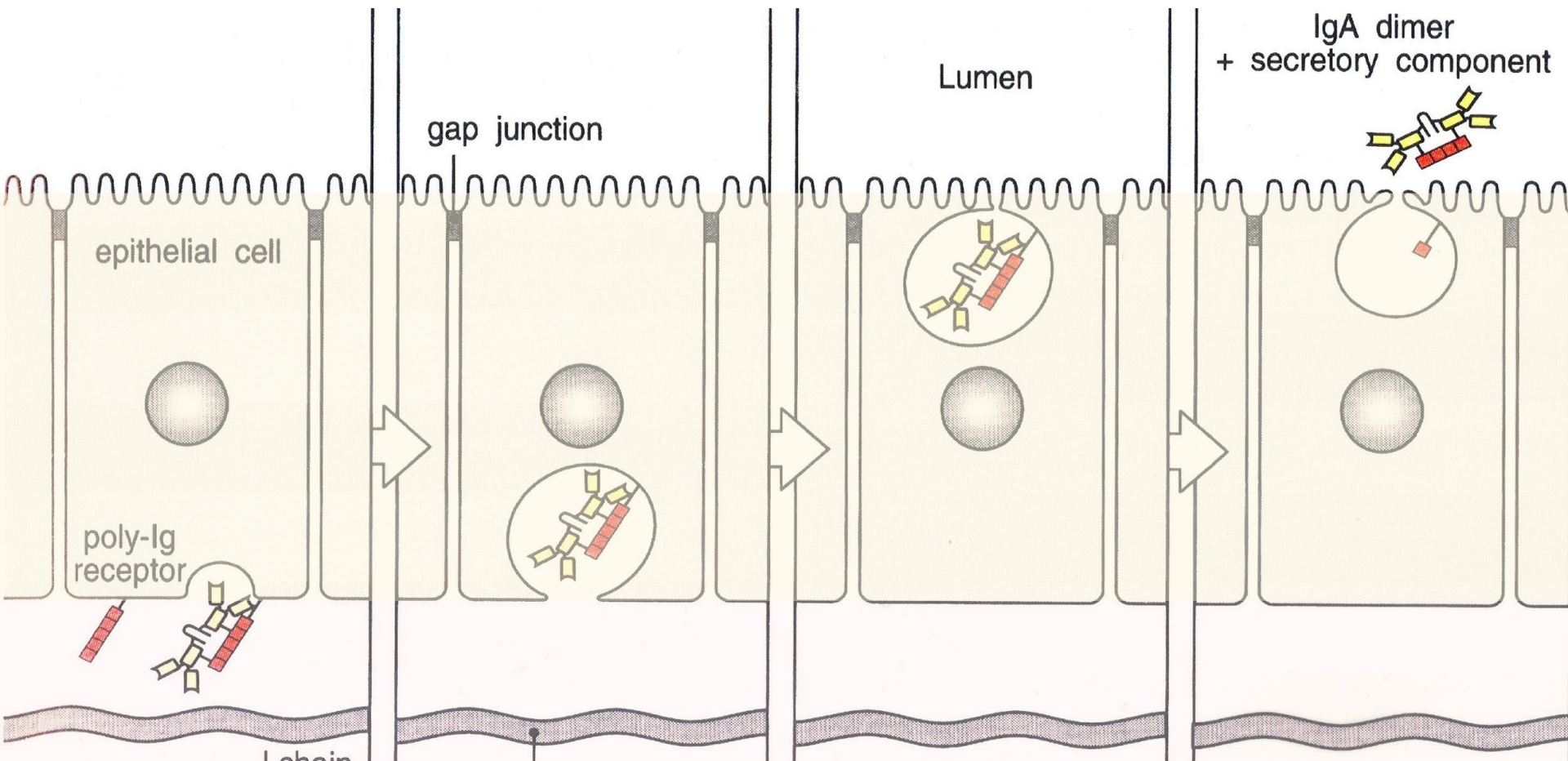
IgE

IgA

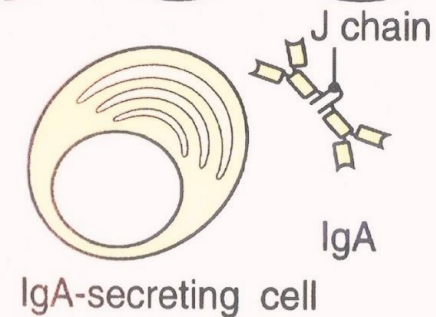
IgM

IgG





b: Poly-Ig receptor переносит IgA или IgM внутри эпителиальной клетки на ее внешнюю (апикальную) мембрану. Здесь ферменты отрезают большой кусок poly-Ig-рецептора, освобождая секреторный IgA, который состоит из IgA и куска рецептора.



Особенно эффективно poly-Ig-рецептор переносит антитела через эпителий молочной железы и печени.

В случае молочной железы это обеспечивает ребенка молоком, в котором есть антитела матери.

В случае печени – секретирующиеся антитела попадают вместе с желчью в кишечник.

Что они делают?



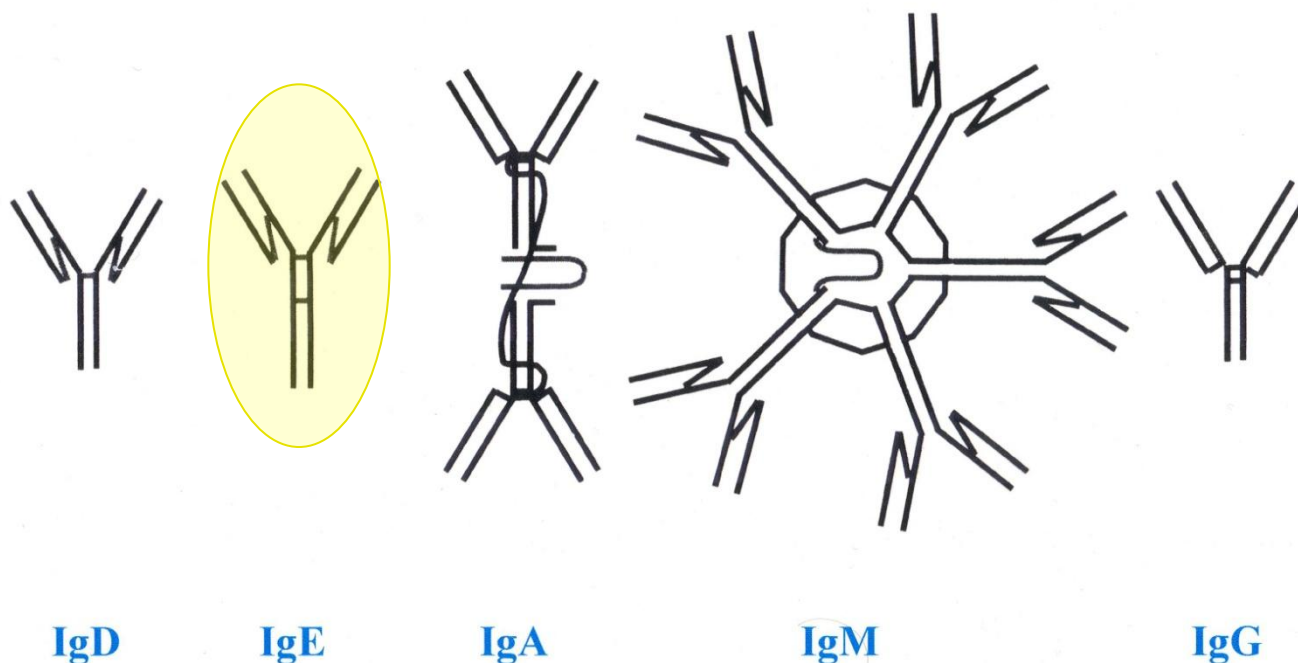
Они очищаются от паразитов

**Антитела сообщают собаке (лошади):**

- 1. О том, что на теле поселился паразит**
- 2. Точно указывают место, где этот паразит сидит**
- 3. Заставляют неистово избавляться от паразита**



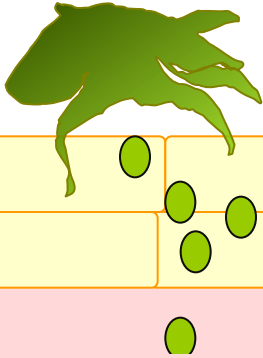
Антитела изотипа IgE синтезируются в очень малых количествах в ответ на вторжение малых количеств чужих антигенов, их концентрация в крови не выше 50-100 нг/мл.



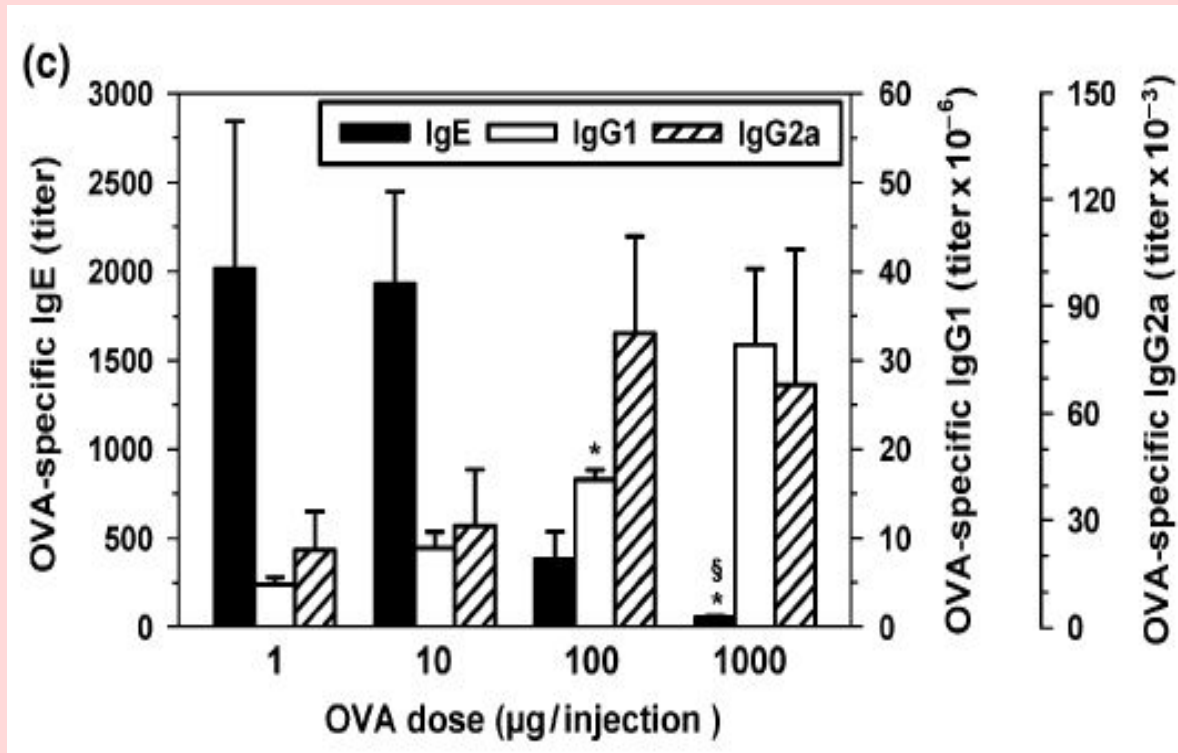
Антитела IgG производятся в больших количествах (до 1-10 мг/мл) в ответ на вторжение больших количеств чужих антигенов. В этом случае IgG в 100 000 раз больше, чем IgE.

При малых концентрациях антигена  
производится мало антител класса IgG, доминируют антитела класса IgE

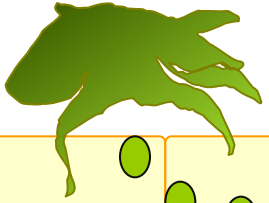
Паразит



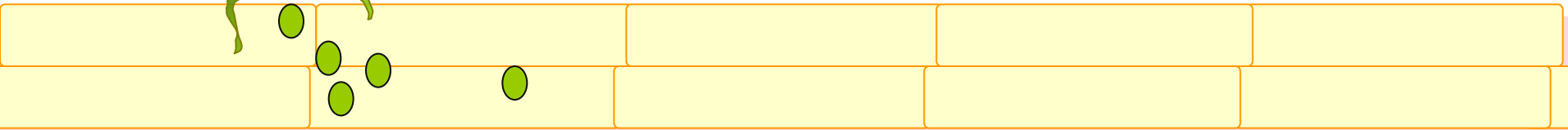
Эпителий



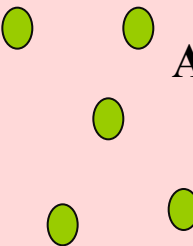
**Паразит**



**Эпителий**

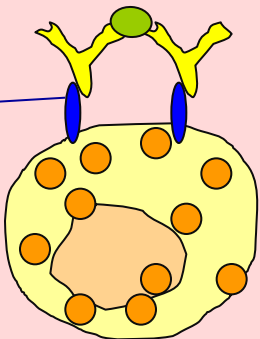


**Антигены паразита**



**[Fc-рецептор + IgE]**

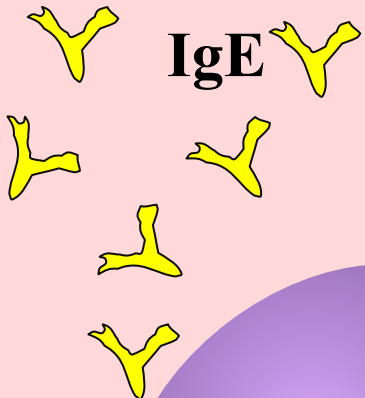
$K_a \sim 10^{10}$



**Тучная клетка,  
эозинофил**



**IgE**



**Клетка, секретирующая  
антитела класса IgE**



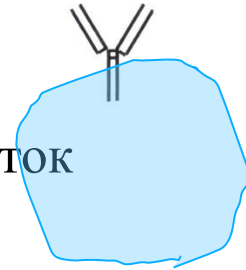
Антитела IgE служат рецепторами антигенов в мембране тучных клеток.

Это позволяет тучным клеткам запускать следующие защитные реакции:

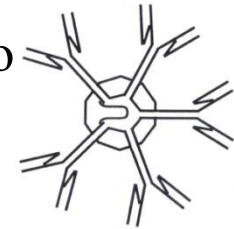
- *воспаление* в ткани, где паразитирует червь или насекомое,
- *зуд*, который точно указывает локализацию паразита и побуждает к действиям, направленным на его удаление

## Изотипы антител имеют разные защитные функции

Мономеры IgD и IgM служат рецепторами на поверхности В-клеток



Пентамеры IgM – ранние антитела с низкой аффинностью и высокой авидностью

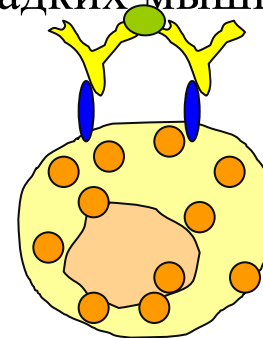


Димеры IgA – секретируются на эпителиях, чтобы защищать внешние границы тела



Мономеры IgE имеют удлиненный «хвост», которым они прочно присоединяются к Fcε-рецепторам на тучных клетках.

Если антиген попадает вновь, то тучные клетки дегранулируются, выбрасывая гистамин и другие вещества гранул, что вызывает сильный зуд и воспаление кожи, выделение слизи и сокращение гладких мышц в стенке слизистых оболочек.





# ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ АНТИТЕЛ

- Нейтрализация токсина
- Удаление токсина в виде иммунных комплексов
- Нейтрализация вируса
- Препятствие адгезии бактерий
- Активация комплемента на поверхности вирусов, бактерий и других существ
- Опсонизация бактерий, вирусов и других патогенов (за счет антител и комплемента)
- Нацеливание киллеров (IgG, IgE)
- Защита границ за пределами организма (IgA)
- Зудящие реакции (IgE)