



Иммуноглобулины



Зеркало Венеры (1898), Sir Edward Burne-Jones / Museu Calouste Gulbenkian Lisbon / The Bridgeman Art Library)

Иммуноглобулины

Особые растворимые белки с определенной химической структурой, которые присутствуют в сыворотке крови и других биологических жидкостях и которые организм вырабатывает для связывания разнообразных антигенов

Все At – иммуноглобулины (Ig), не все иммуноглобулины At

Обозначение: «Ig»

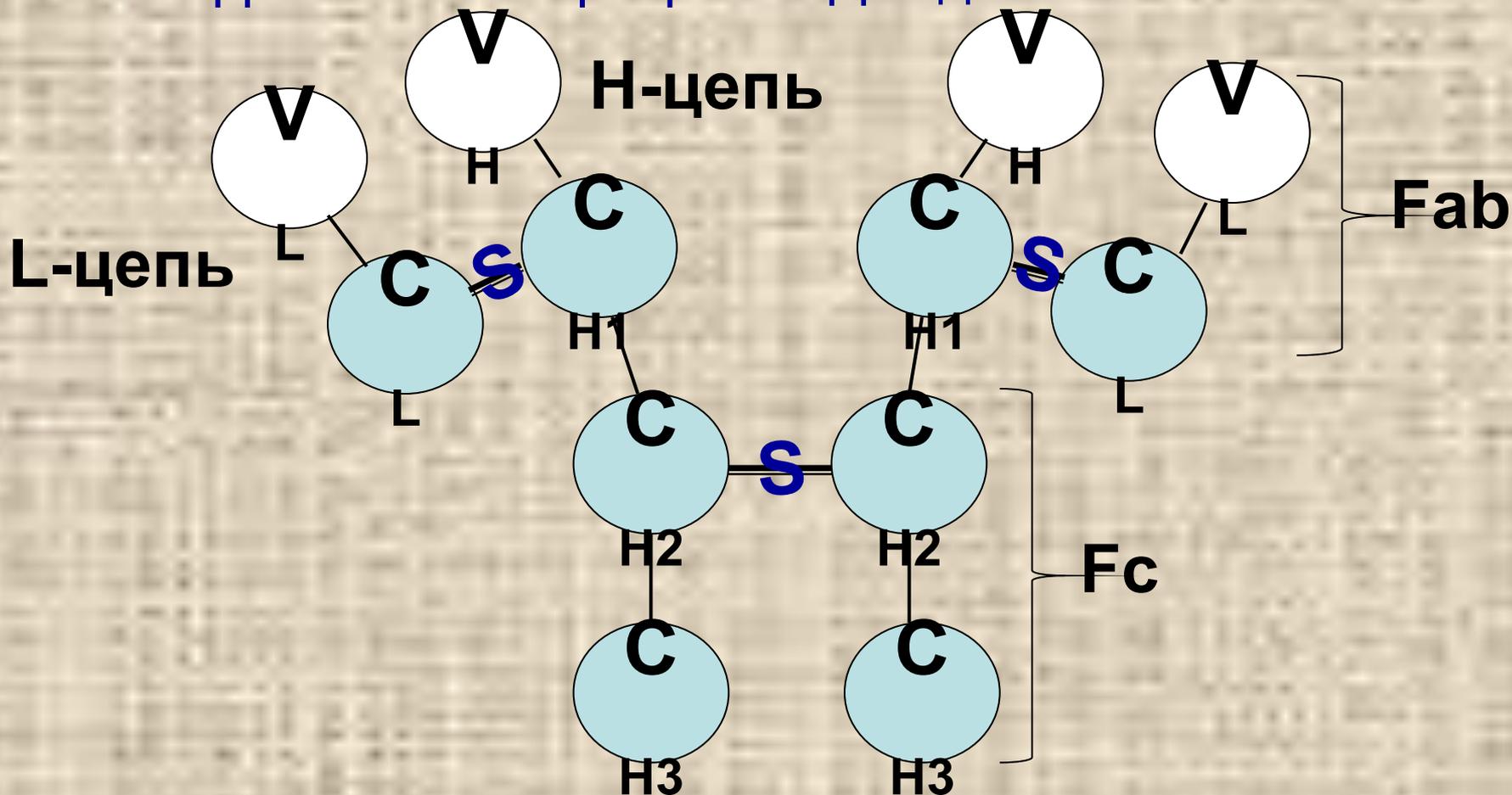
Существует 5 классов Ig (M, G, A, E, D)

Арабская цифра обозначает субкласс (подкласс) Ig: IgG₁

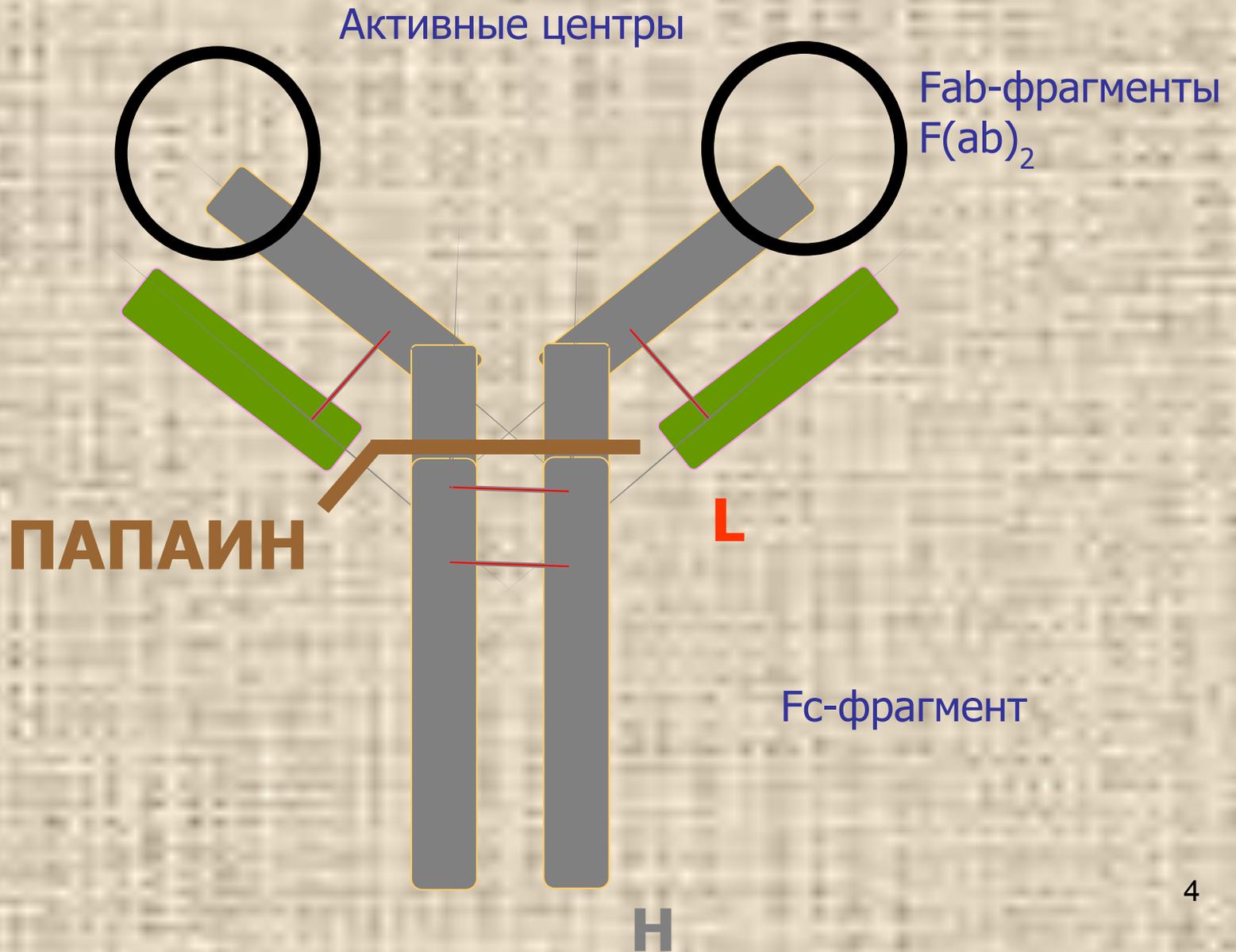
Субклассы вместе обозначают как изотипы (всего 9)

Структура иммуноглобулинов

Расшифрована Р. Портером и Д. Эдельманом в 1958 г

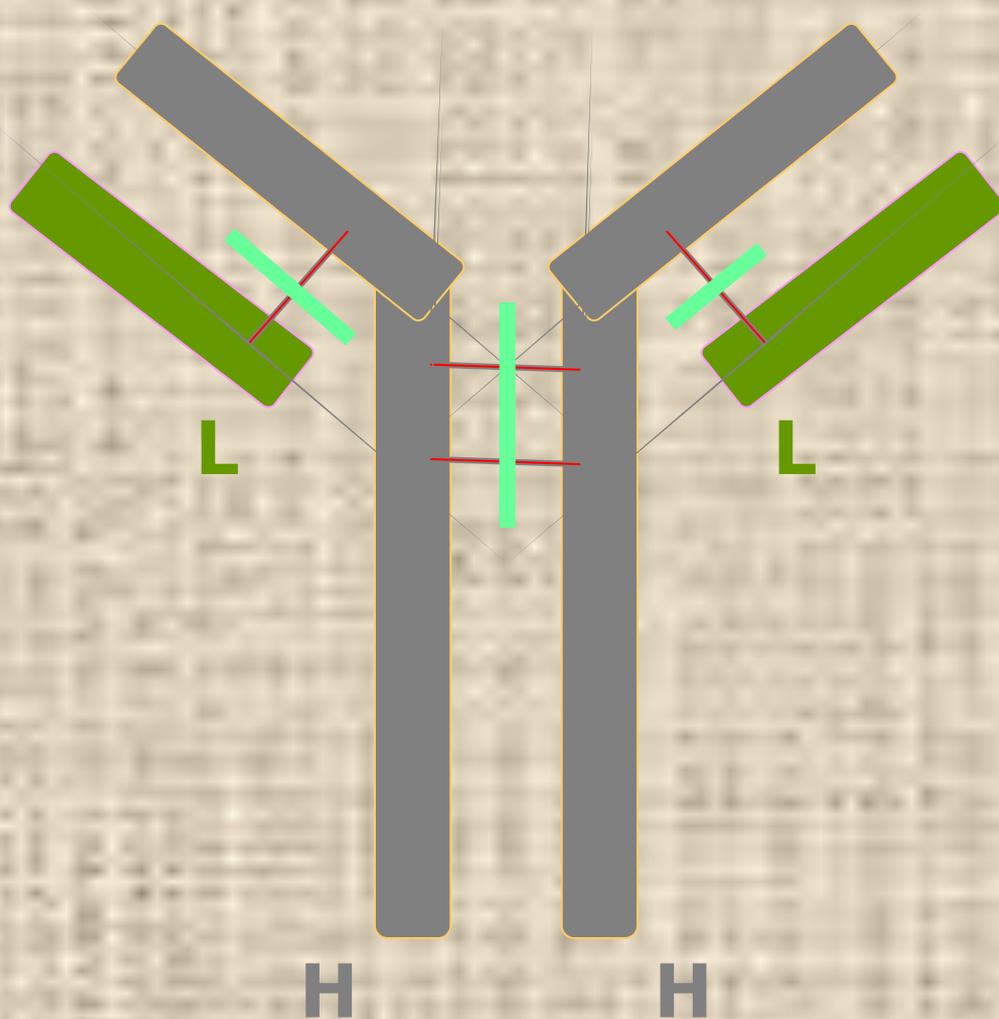


Структура иммуноглобулинов



Структура иммуноглобулинов

Меркаптоэтанол



Функции доменов

V_L и V_H – формируют активный центр антитела за счет гипервариабельных последовательностей аминокислот (их по три в каждом из указанных доменов);

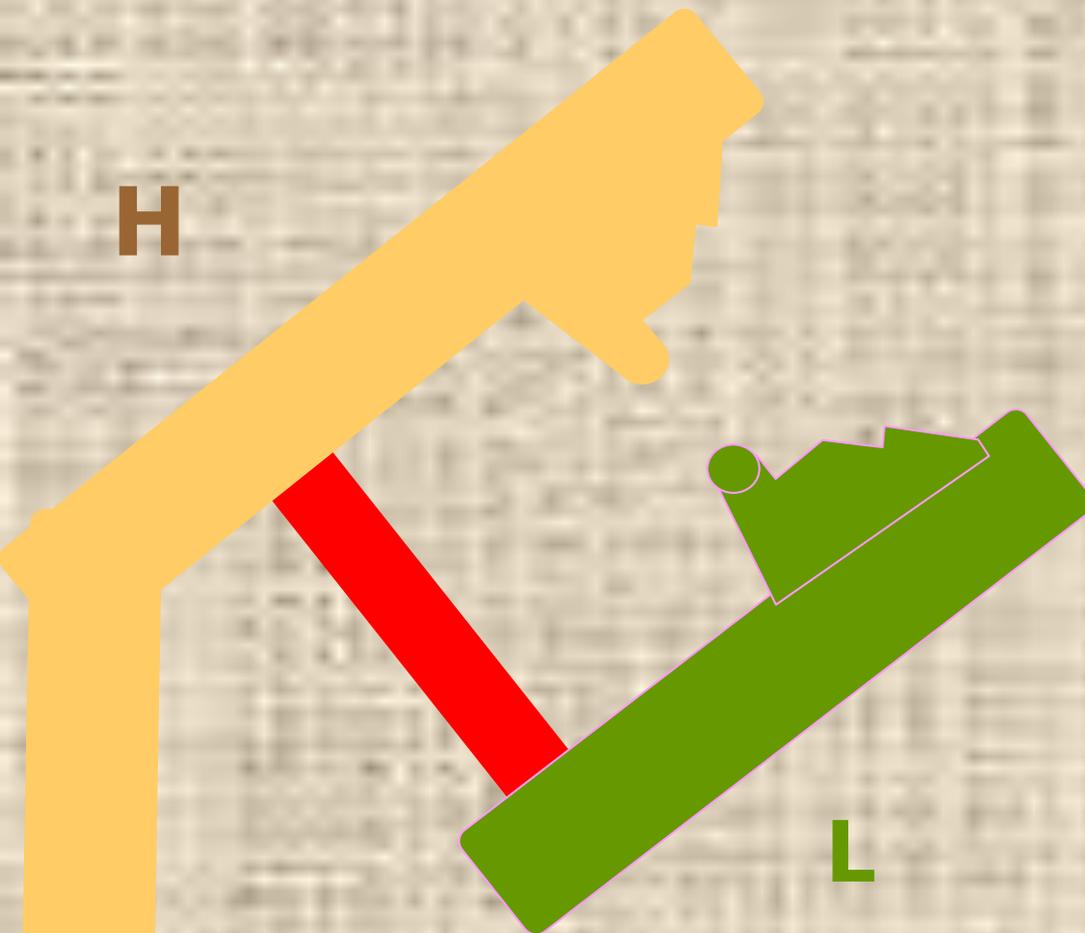
C_L и C_{H1} – участвуют в формировании шарнирной области иммуноглобулина;

C_{H2} – участвует в связывании комплемента;

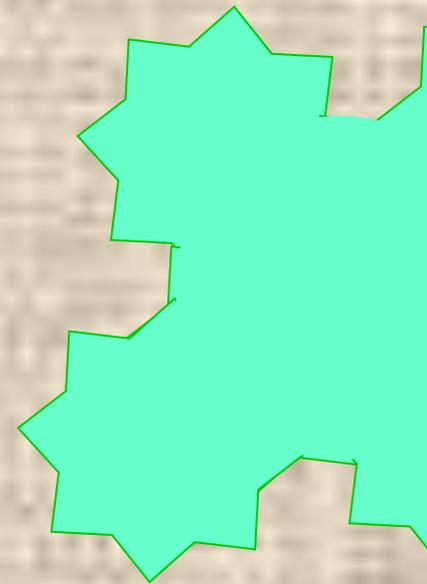
C_{H3} – участвует в прикреплении IgG к нейтрофилам и макрофагам

Активный центр Ig (паратоп)

Центр связывания с антигенной детерминантой



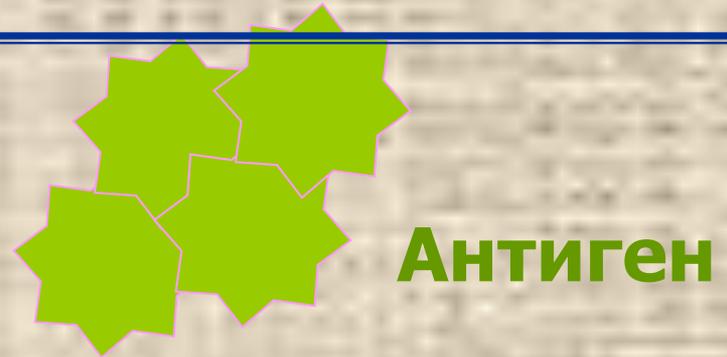
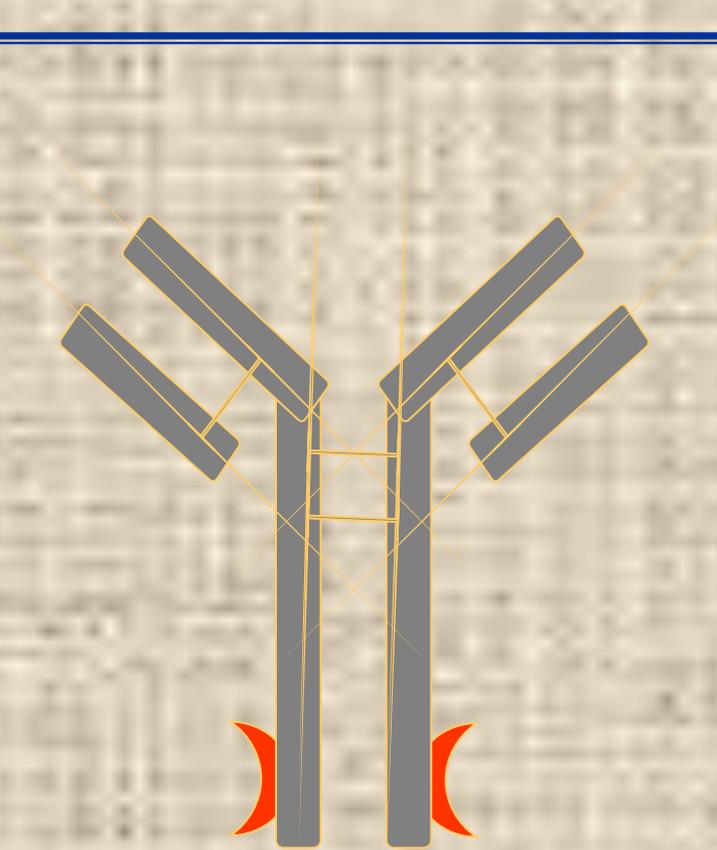
Антиген



Свойства активного центра Ig

- 1. Аффинность** - это прочность связи между антигенной детерминантой и активным центром антитела.
- 2. Авидность** – это способность к образованию прочного соединения между мультивалентным антигеном и антителом, соответственно, авидность IgM > димера IgA > мономера IgA и IgG
- 3. Валентность** – количество активных центров в молекуле антител: для IgM – теоретически 10, а практически из-за стерических эффектов – не больше 5; для IgG – 2; а для IgA – если *мономер* – 2, если *димер* (сывороточный или секреторный) – 4.

Схема активации комплемента



Ag+At+K = большой иммунный комплекс

Иммунные комплексы

1. Комплекс **AgAt** - малый иммунный комплекс (циркулирующий иммунный комплекс - ЦИК)
2. Комплекс **AgAtK** - большой иммунный комплекс (БИК)

Большие иммунные комплексы, в отличие от малых, распознаются и поглощаются макрофагами. Таким образом происходит удаление антигенов из кровеносного русла

Классификация Ig по специфичности антигенных детерминант

Изотипы Ig - стабильные участки, характерные для всех антител данного класса, классифицируются по антигенной специфичности H-цепей. (IgA, IgD, IgG, IgE).

Аллотипы Ig - стабильные участки, характерные для всех антител данного класса, вырабатываемых данным конкретным организмом.

Идиотипы Ig - переменные участки, аминокислотная последовательность которых специфична для антител против конкретного антигена.

Виды антител

Полные At

Как минимум 2 валентно, то есть имеет 2 Ag-связывающих центра и способно вызывать агрегацию Ag.

Неполные At (блокирующие)

Одновалентны. Ag-связывающий центр такого At дефектен, его комплекс только связывает или блокирует Ag.

Моноклональные At

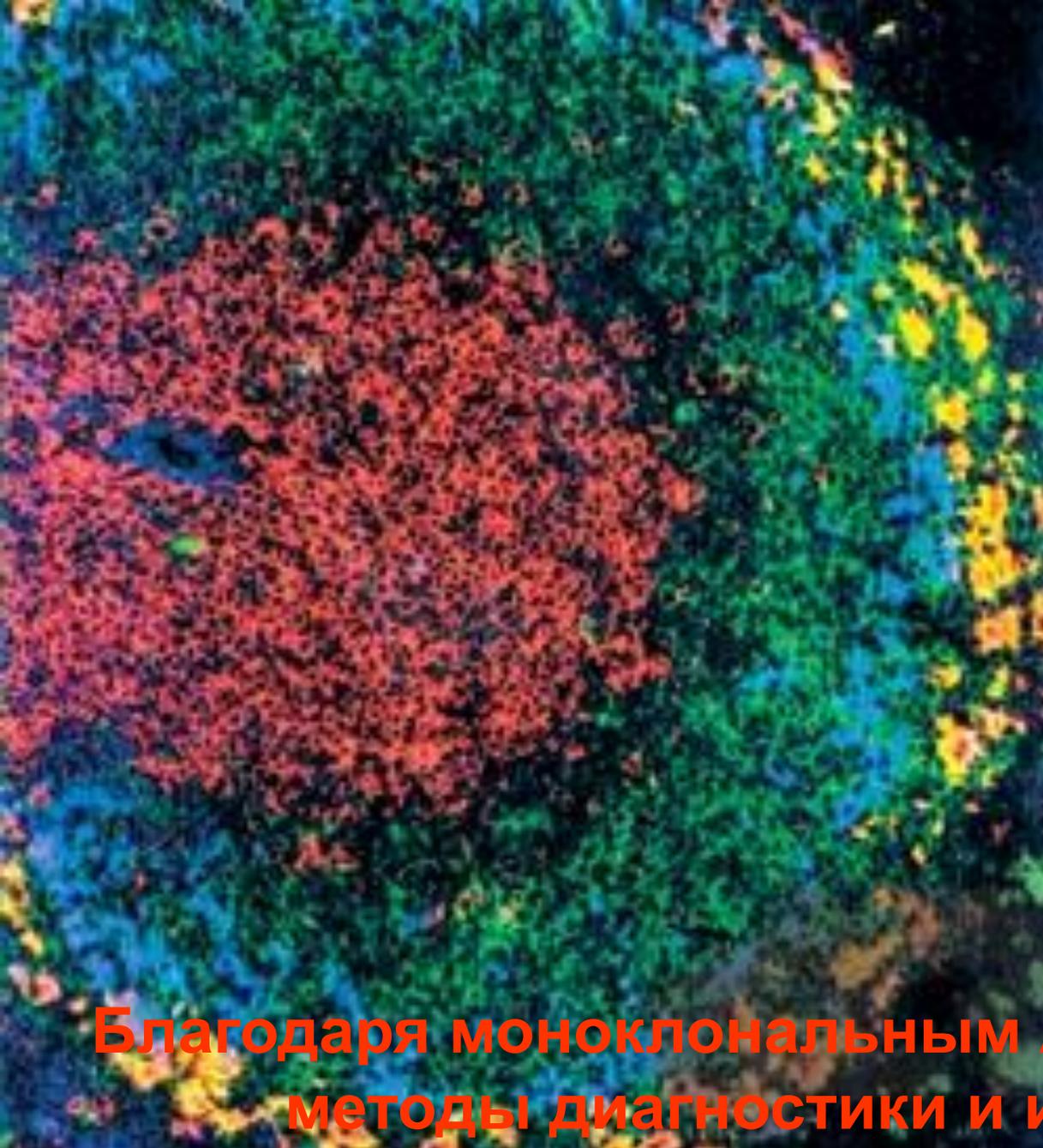
Молекулы Ig, продуцируемые отдельным лимфоцитом и его потомками (клон плазмоцитов), несут один и тот же идиотип.

Получение моноклональных антител

Метод гибридом

Искусственное получение клеток – продуцентов моноклональных At стало возможным в **ГИБРИДОМЕ**.

Гибридом – гибрид нормальной антителообразующей и опухолевой клеток, который дает потомство, обладающее бессмертием опухолевой клетки и способностью к синтезу антител, унаследованной от нормальной клетки.



Моноклональные антитела

прикрепляются строго только к своим мишеням эпитопам и могут доставлять к ним определенные молекулы.

На снимке: участок ткани, в котором разные типы клеток окрашены четырьмя видами моноклональных At, несущих флуоресцентные маркеры разных цветов

Благодаря моноклональным At существуют методы диагностики и изучения злокачественных опухолей

Классы иммуноглобулинов

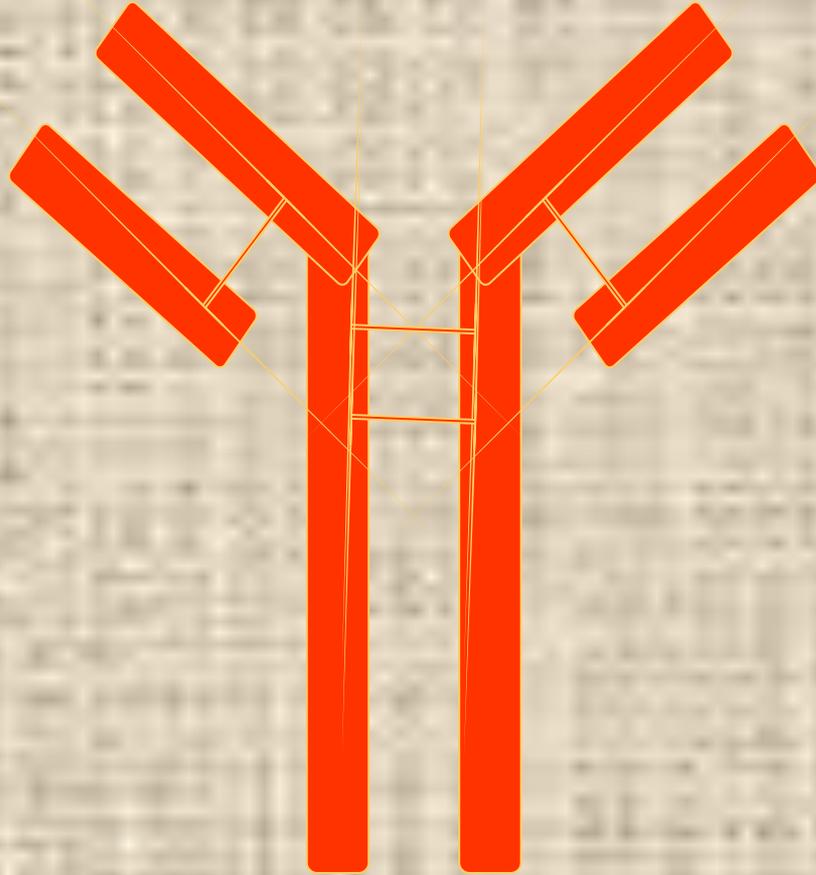
- **IgG** - отвечает за общий инфекционный иммунитет
- **IgM** - отвечает за общий инфекционный иммунитет
- **IgA** - отвечает за общий и местный инфекционный иммунитет
- **IgD** - рецептор В-лимфоцитов
- **IgE** - отвечает за аллергические реакции

Выделяют на основании константных участков L- и H-цепей

L-цепь: κ и λ

H-цепь: μ , γ , δ , α , ϵ

Иммуноглобулин G



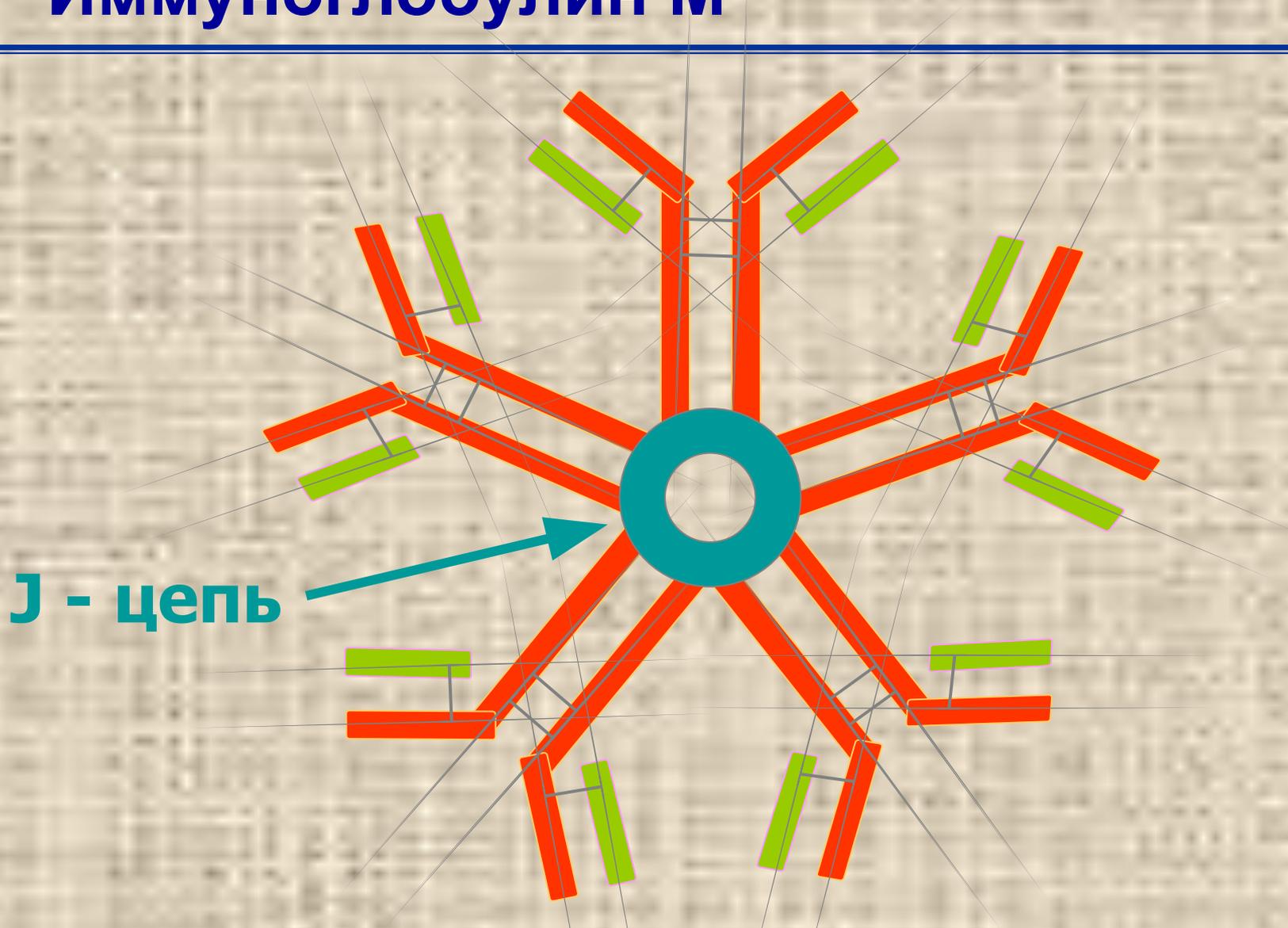
Характеристики IgG

- Строение тяжелой H-цепи – γ , состоит из 4 доменов; строение легкой L-цепи – κ или λ , состоит из 2 доменов; формула (содержание цепей) – $2H2L$; коэффициент седиментации - $7S$;
- Составляет примерно 80% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 150 кДа;
- Концентрация в крови - 7-17 г/л;
- Период полувыведения из крови – 23 дня;
- Содержание углеводов – 3%;
- Подклассы – IgG1-4;
- Активация комплемента по классическому пути;
- Проходит через плаценту;
- Участвует в нейтрализации токсинов, опсонизации, агглютинации, бактериолизе
- Наличие высоких титров IgG к Ag конкретного возбудителя указывает на то, что организм находится на стадии реконвалесценции или конкретное заболевание перенесено недавно

Характеристики подклассов IgG

Характеристика	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Подкласс H-цепей	γ1	γ2	γ3	γ4
Количество дисульфидных связей между H-цепями	2	4	>10	2
Процентное содержание среди сывороточного IgG	65-70	23-28	4-7	3-4
Активация комплемента по классическому пути	+	+	+	+
Присоединение к Fc-рецептору нейтрофилов	+	+	+	+
Присоединение к Fc-рецептору моноцитов	+	-	+	-

Иммуноглобулин М



J - цепь

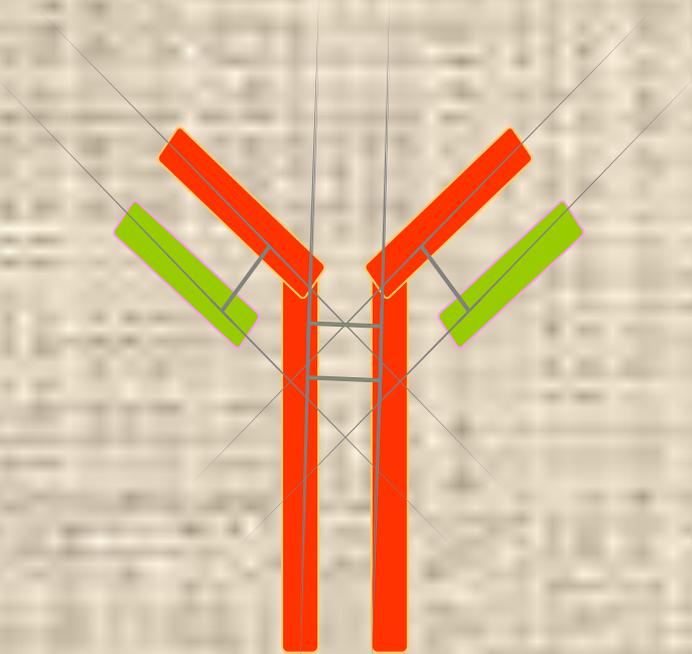
Характеристики IgM

- Строение тяжелой H-цепи – μ (состоит из 5 доменов); строение легкой L-цепи – κ или λ (состоит из 2 доменов); формула (содержание цепей) – $10H10L$ (пять молекул, аналогичных IgG, связанных между собой пептидной J-цепью); коэффициент седиментации - 19S;
- Составляет примерно 5-8% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 900 кДа;
- Концентрация в крови – 0,7-2 г/л;
- Период полувыведения из крови – 5 дней;
- Содержание углеводов – 12 %;
- Подклассы – IgM1-2;

Характеристики IgM

- Активация комплемента по классическому пути (IgM >> IgG);
- Не проходит через плаценту;
- Участвует в нейтрализации токсинов, опсонизации, агглютинации, бактериолизе
- Наличие высоких титров IgM к Ag конкретного возбудителя указывает на острый инфекционный процесс

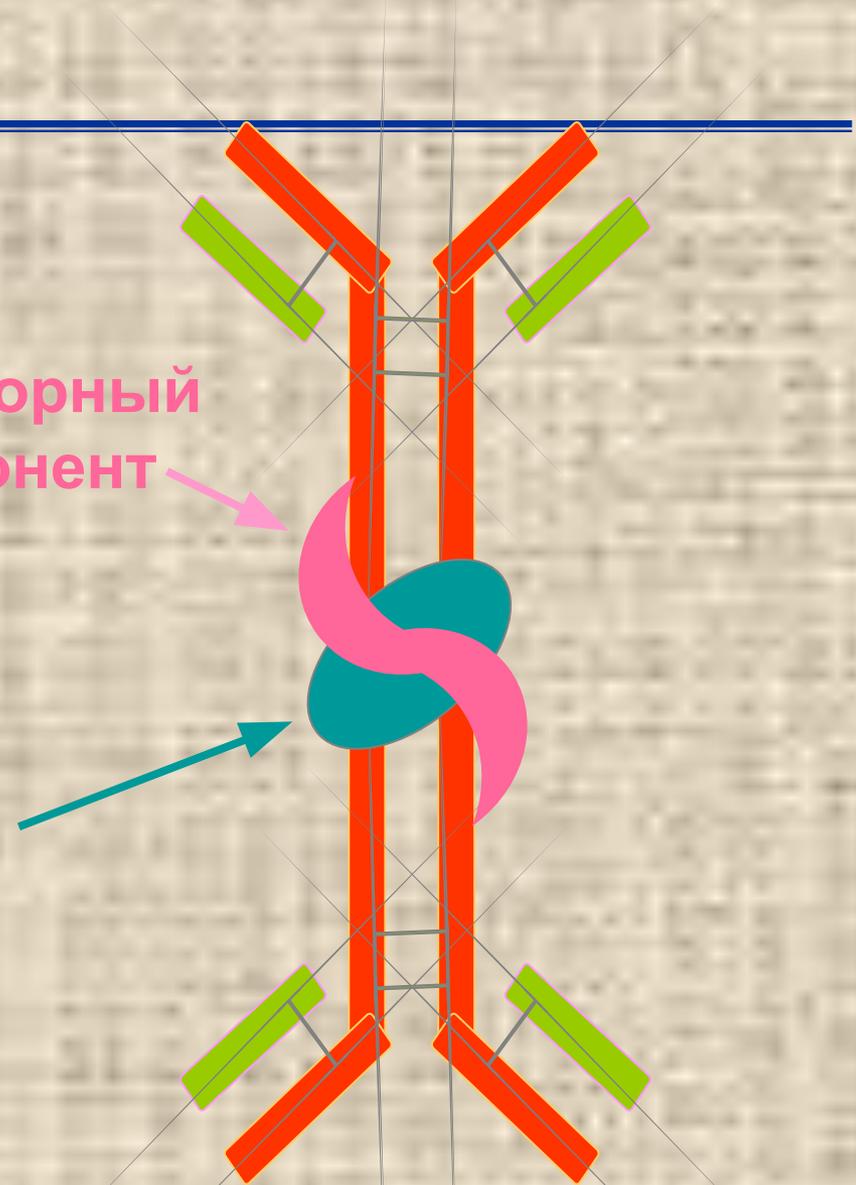
Иммуноглобулин А



Сывороточный IgA

Секреторный компонент

Ј-цепь



Секреторный IgA (sIgA)²²

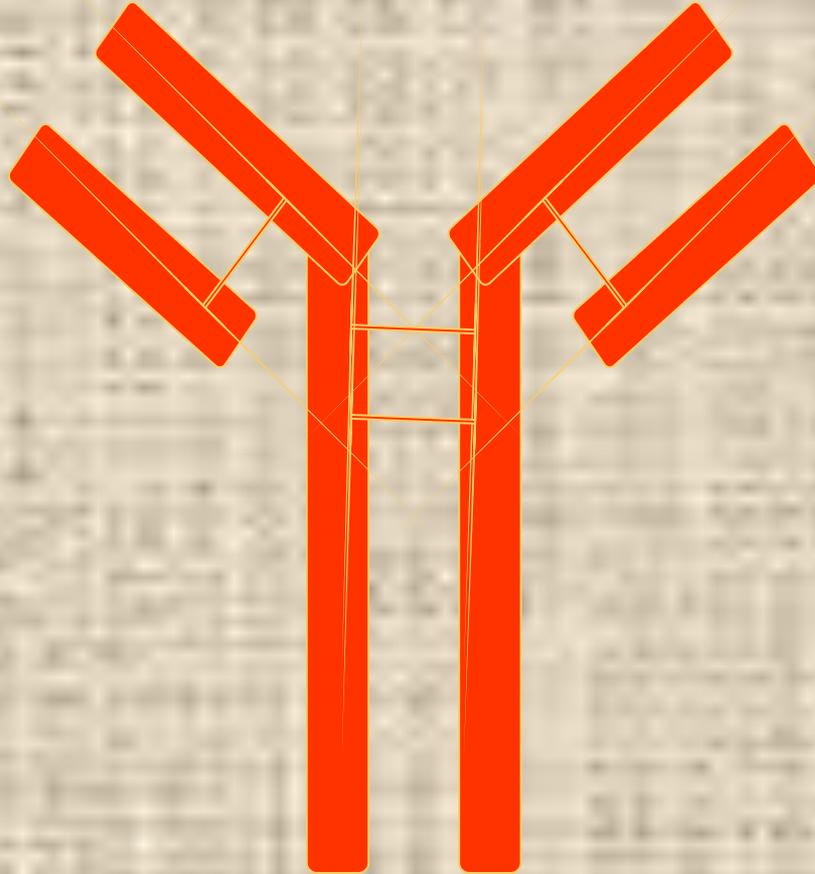
Характеристики IgA

- Строение тяжелой H-цепи – α ; строение легкой L-цепи – κ или λ ; существует в сыворотке в виде мономера и димера, в секретах (молоке, молозиве, слюне, слезной жидкости, желчи, моче, секретах ЖКТ, бронхов и влагалища) – в виде димера; соответственно, формула (содержание цепей) – $2H2L$, $4H4L$ (две молекулы, связанных между собой пептидной J-цепью) и $4H4L$ (J-цепь и секреторный компонент); соответственно, коэффициент седиментации - 7S, 9S и 11S;

Характеристики IgA

- Составляет примерно 10-15% сывороточных Ig и весь секреторный Ig (sIgA);
- Молекулярная масса – 170, 350 или 400 (для sIgA) кДа;
- Концентрация в крови - 1,7- 5 г/л;
- Период полувыведения из крови – 6 дней;
- Содержание углеводов – 7 %;
- Подклассы – IgA1 (в сыворотке), IgA2 (в секретах);
- Активация комплемента по альтернативному пути (IgM >> IgG >> IgA);
- Не проходит через плаценту;
- Участвует в нейтрализации токсинов и агглютинации;
- Обеспечивает местный иммунитет

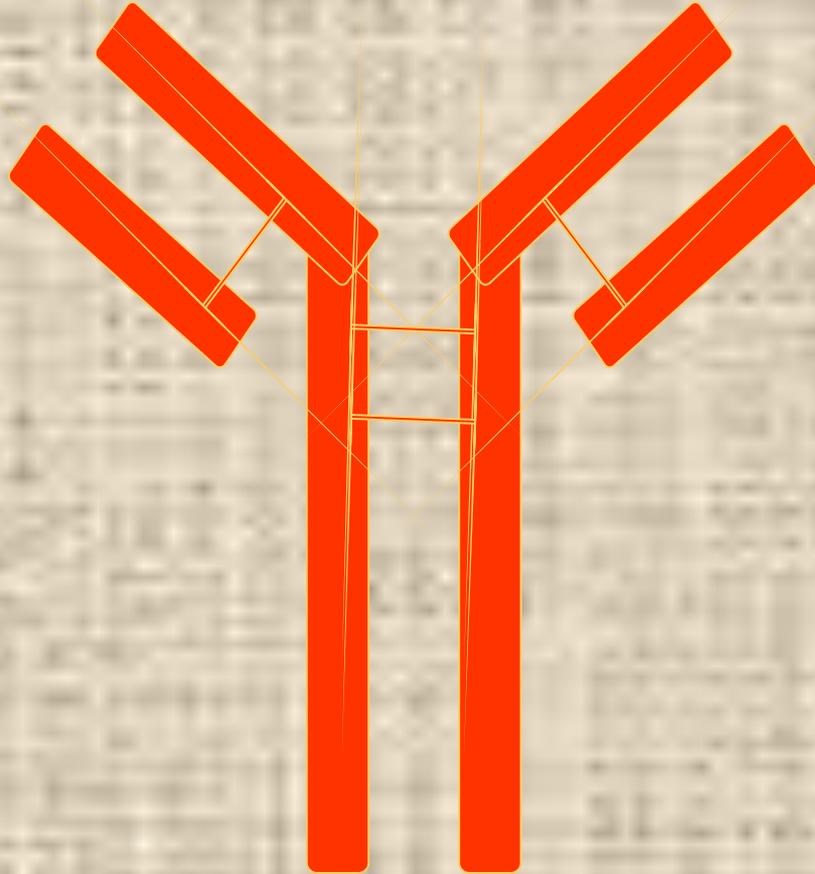
Иммуноглобулин D



Характеристики IgD

- Строение тяжелой H-цепи – δ (состоит из 5 доменов); строение легкой L-цепи – κ или λ (состоит из 2 доменов); формула (содержание цепей) – $2H2L$; коэффициент седиментации 7S
- Составляет примерно 1% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 180 кДа;
- Концентрация в крови - 0,03-0,2 г/л;
- Период полувыведения из крови – 3 дня;
- Содержание углеводов – %;
- Подклассы – нет;
- Не активирует комплемент;
- Не проходит через плаценту;
- Участвует в дифференцировке В-клеток и аутоиммунных процессах
- Обладает противовирусным действием

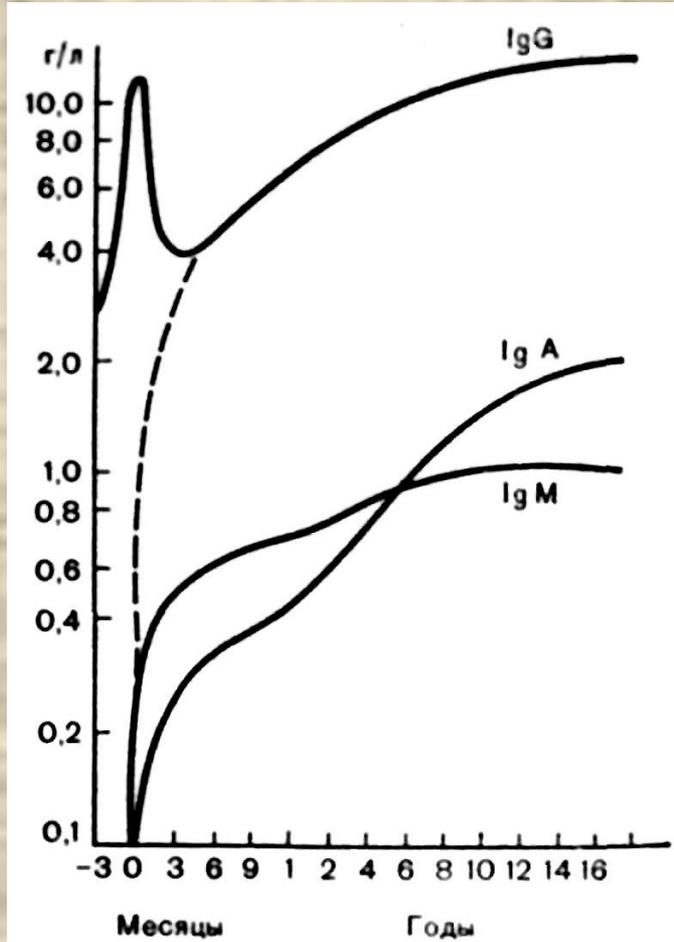
Иммуноглобулин E



Характеристики IgE

- Строение тяжелой H-цепи – ϵ (состоит из 5 доменов); строение легкой L-цепи – κ или λ (состоит из 2 доменов); формула (содержание цепей) – $2H2L$; коэффициент седиментации 8S
- Составляет примерно 0,1% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 190 кДа;
- Концентрация в крови - $(2-4) \cdot 10^{-3}$ г/л;
- Период полувыведения из крови – 2 дня;
- Содержание углеводов – %;
- Подклассы – нет;
- Не активирует комплемент;
- Не проходит через плаценту;
- Защищает участки тела, подверженные травматизации и микробной атаке – инициирует острое воспаление
- Связывается с тучными клетками, что сопровождается освобождением БАВ (аллергия)

Возрастные изменения концентрации иммуноглобулинов в крови человека



Содержание **IgM** в сыворотке крови ребенка достигает нормы взрослого человека к 1 году жизни, содержание **IgG** — к 5 годам, а для **IgA** — к 13 годам. У каждого 700 человека **IgA** в крови и секретах слизистых вообще отсутствует — это селективная агаммаглобулинемия по **IgA**.

Состояния, при которых наблюдаются значительные отклонения в сыворотки крови

- Концентрация **IgG** резко возрастает во время инфекционных заболеваний, при болезнях печени и аутоиммунных болезнях (системной красной волчанке)
- Концентрация **IgG** снижается при гипо- и агаммаглобулинемиях, при некоторых опухолях иммунной системы
- Концентрация **IgM** резко увеличивается при перинатальных инфекциях (краснуха), инфекционных поражениях иммунной системы (СПИД), острых гепатитах, а снижается при гипо- и агаммаглобулинемиях
- Уровень **сывороточного IgA** возрастает при перинатальных инфекциях, заболеваниях кишечника и дыхательных путей, снижается при атаксии и телеангиоэктазии, гипо- и агаммаглобулинемиях и некоторых опухолях иммунной системы

Функции Ig

1. Нейтрализация токсинов и вирусов.
2. Опсонизация бактериальных клеток и Ag.
3. Активация системы комплемента комплексом AgAt.

Динамика антителообразования

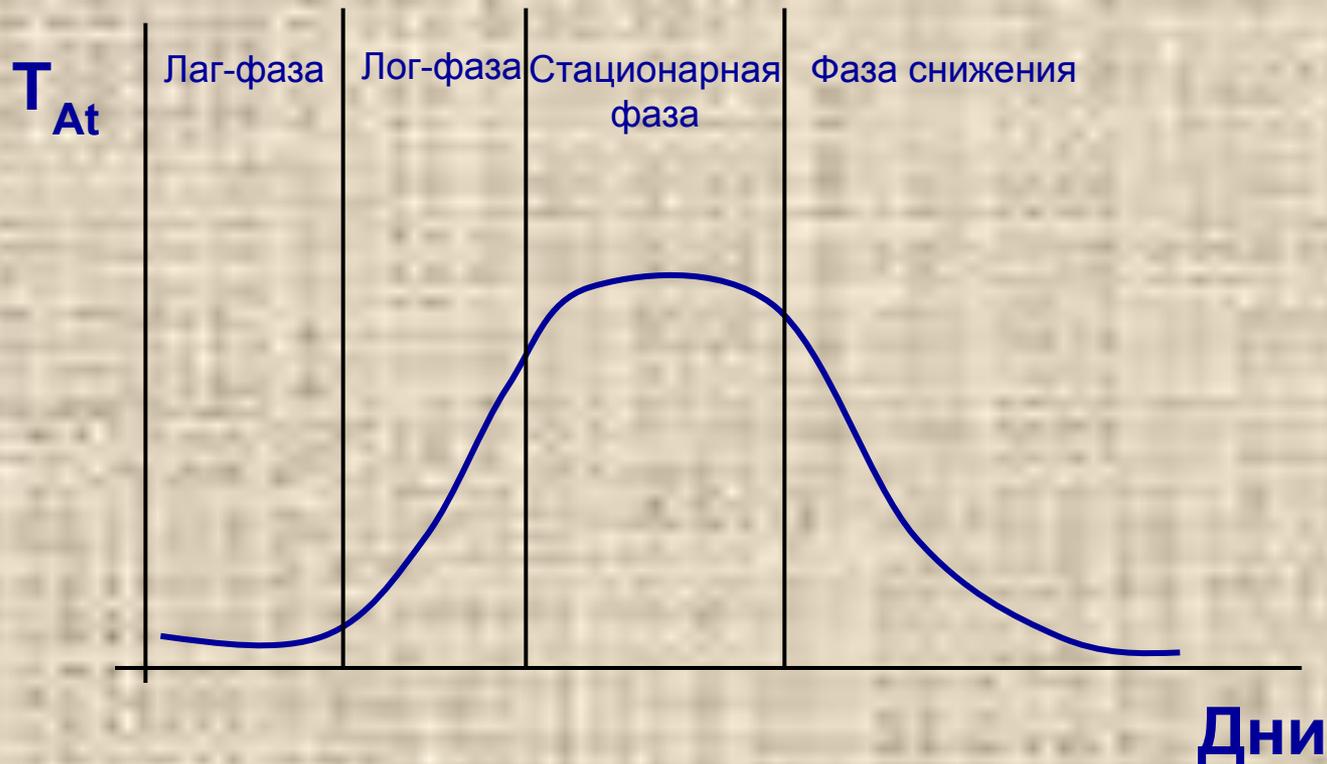
Факторы, определяющие динамику антителообразования:

1. Доза и физические свойства Ag
2. Способ введения
3. Кратность введения
4. Реактивность и резистентность организма



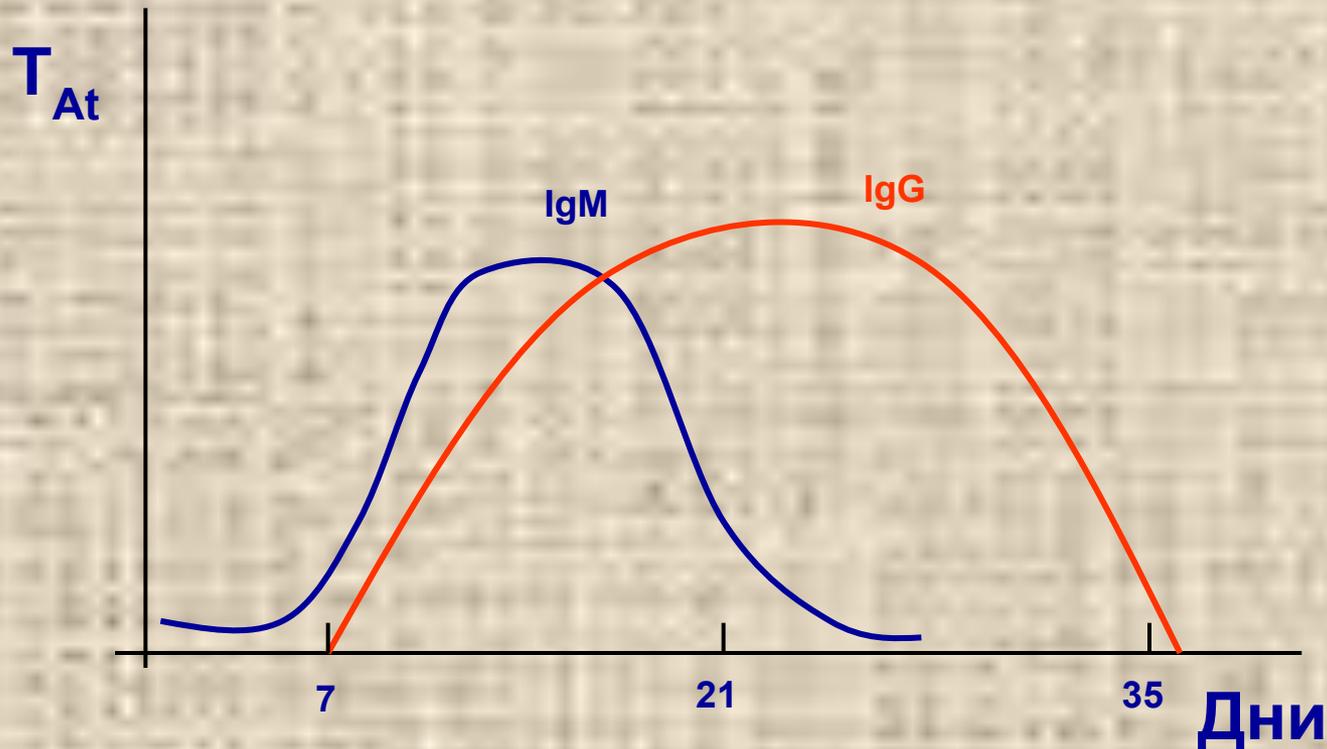
Динамика антителообразования

Первичный иммунный ответ



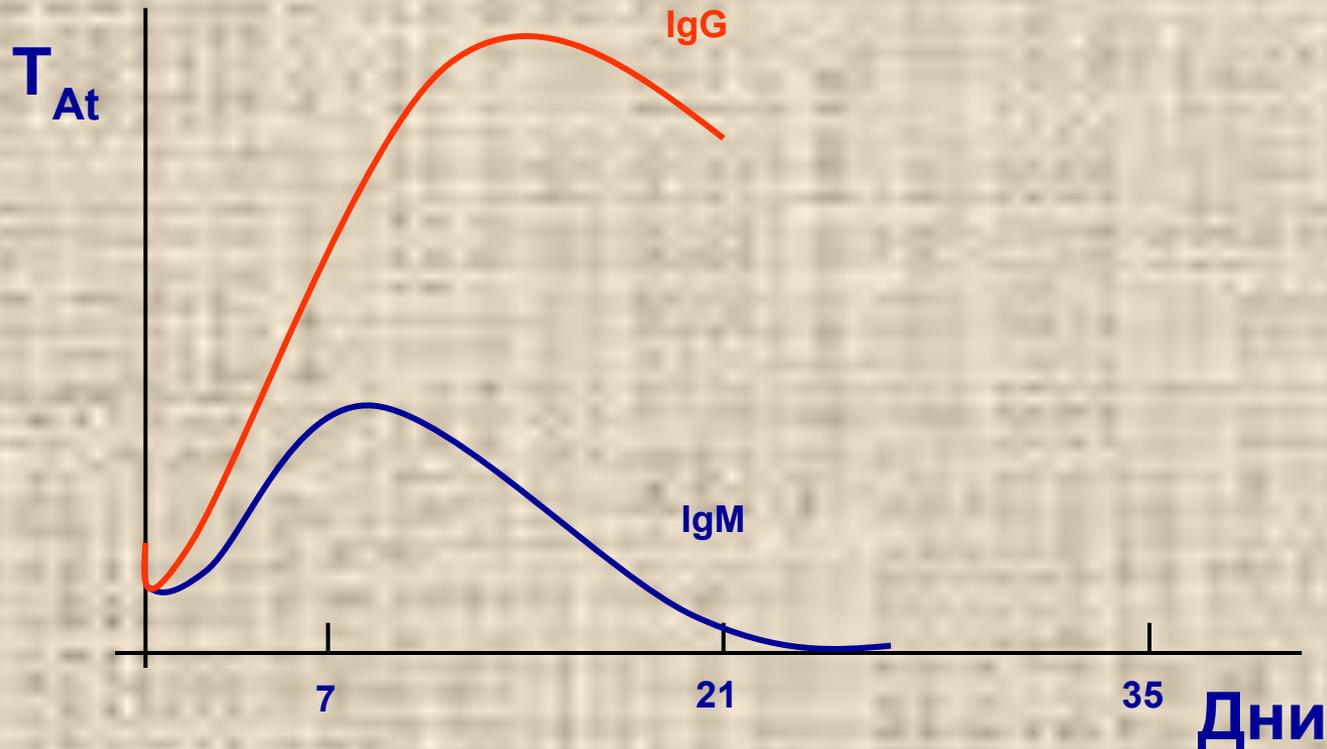
Динамика антителообразования

Первичный иммунный ответ



Динамика антителообразования

Вторичный иммунный ответ



Механизм переключения синтеза антител с одного класса на другой

1.