

«Гуморальный иммунный ответ.
Основные этапы развития».

Цикл 1 – иммунология.
Занятие № 4.

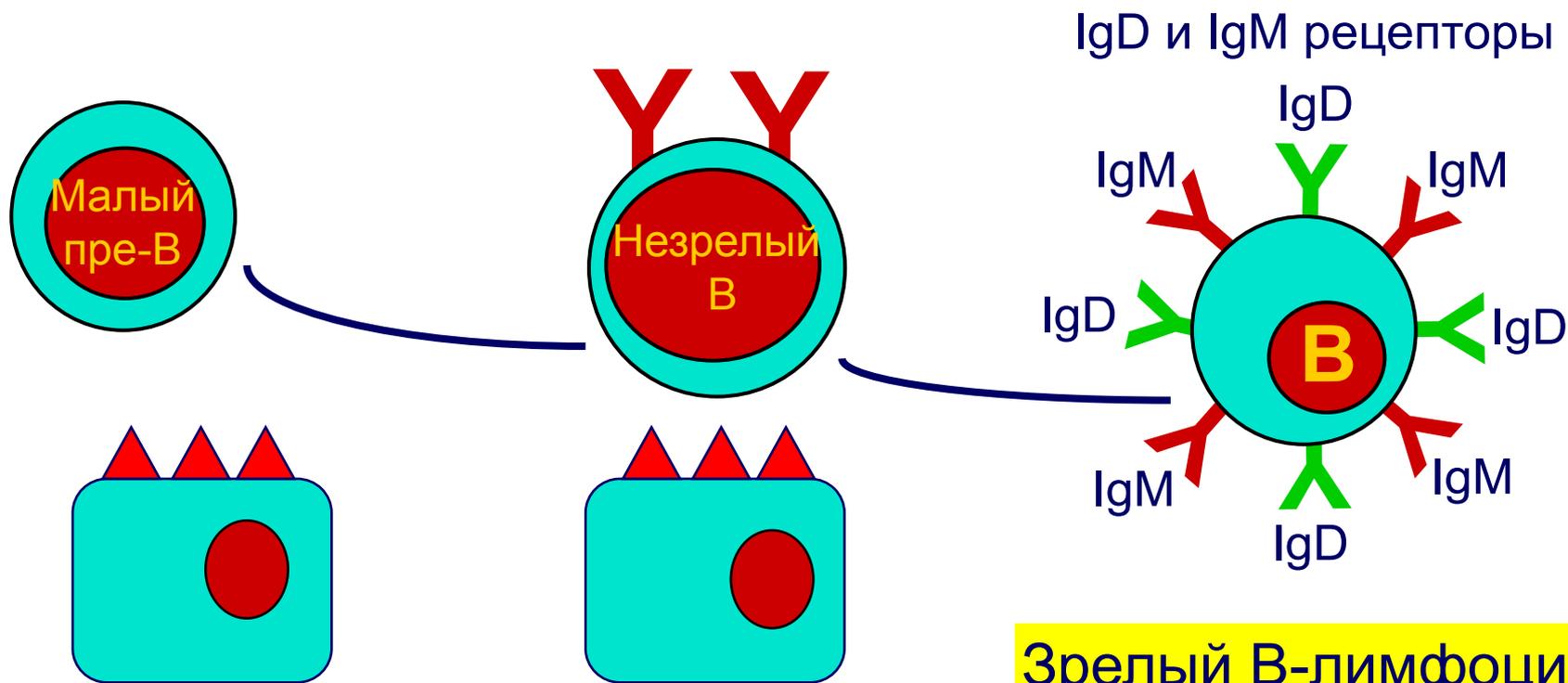
Выход зрелых В клеток на периферию

Из костного мозга выходят только те В – лимфоциты, у которых успешно произошла **реаранжировка генов тяжелых и легких цепей молекул иммуноглобулинов (Ig)**, причем эти В – лимфоциты не активируются в ответ на аутоантигены – то есть **не являются аутореактивными.**

Все остальные в клетки погибают в костном мозге путем апоптоза.

На поверхности отобранных В лимфоцитов экспрессируются **IgM и IgD – Ig рецепторы**, которые синтезируются с одной ДНК путем альтернативного сплайсинга.

В - клеточная аутоотолерантность – выход зрелых В клеток из костного мозга



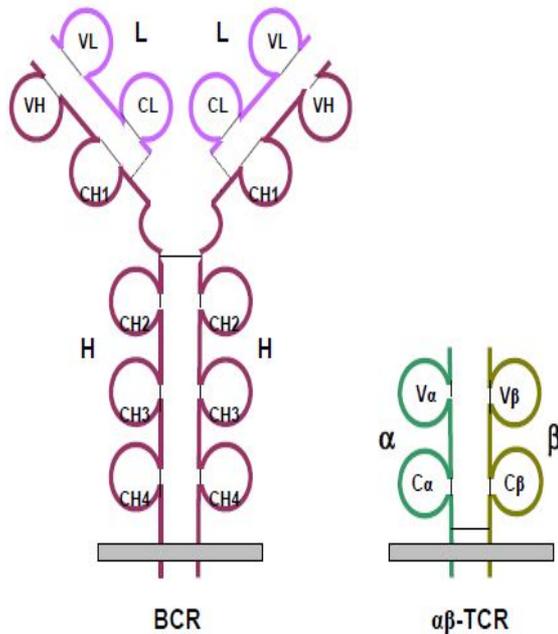
Малый пре –В не несет рецепторы

Незрелый В-лимфоцит не распознает ауто АГ

Зрелый В-лимфоцит выходит на периферию

Антигенраспознающие участки рецепторов В лимфоцитов (BCR) и рецепторов Т-лимфоцитов (TCR)

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов (схема иммуноглобулиновых доменов)



Антиген-распознающие участки рецепторов как Т, так и В-лимфоцитов образованы переменными (V) – участками:

- у Т-лимфоцита – это V-зоны $\alpha\beta$ (или $\gamma\delta$) цепей,
- у В-лимфоцита – это V – зоны легких (L) и тяжелых (H) цепей.

Постулаты теории клональной селекции

- Каждый В лимфоцит имеет рецептор уникальной специфичности.
- Высокоаффинное (прочное) взаимодействие рецептора с антигеном приводит к активации лимфоцита.

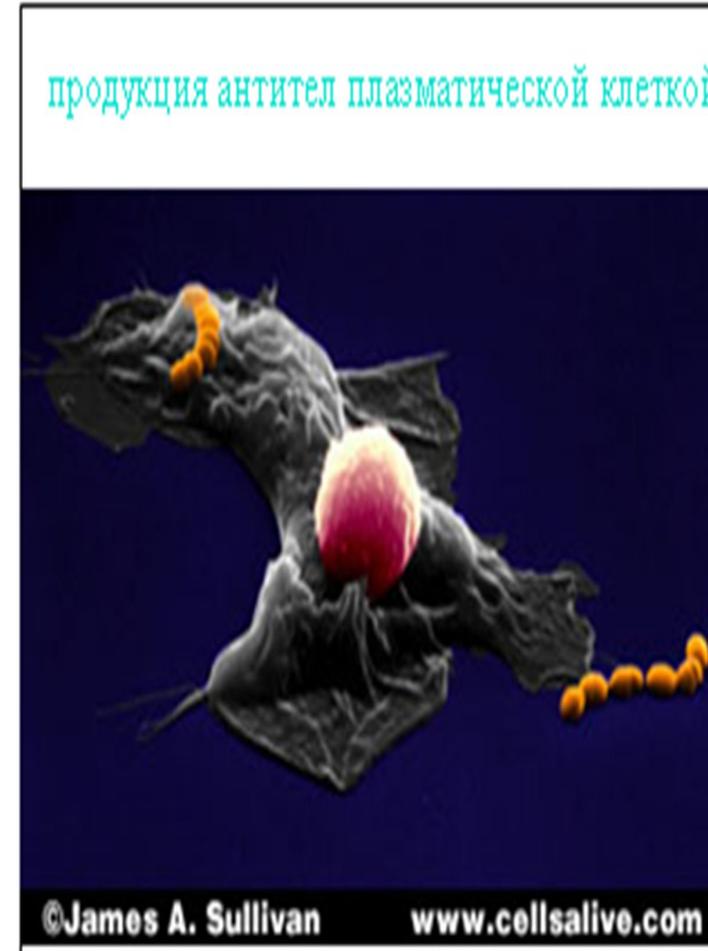
Специфичность рецептора сохраняется в процессе пролиферации и дифференцировки лимфоцита.

Что определяет специфичность В-клеточного рецептора?

Антигенраспознающий участок молекулы поверхностно связанного иммуноглобулина, распознающий только одну антигенную детерминанту.

Антигензависимая дифференцировка В лимфоцитов

Плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины — антитела, распознающие своими Fab-фрагментами антигены. Наряду с В-клетками памяти, плазматические клетки являются **конечным этапом антигензависимой дифференцировки В — лимфоцита, активированного антигеном.**



Гены, кодирующие молекулы иммуноглобулинов (Ig)

Синтез иммуноглобулинов значительно отличается от синтеза других белков:

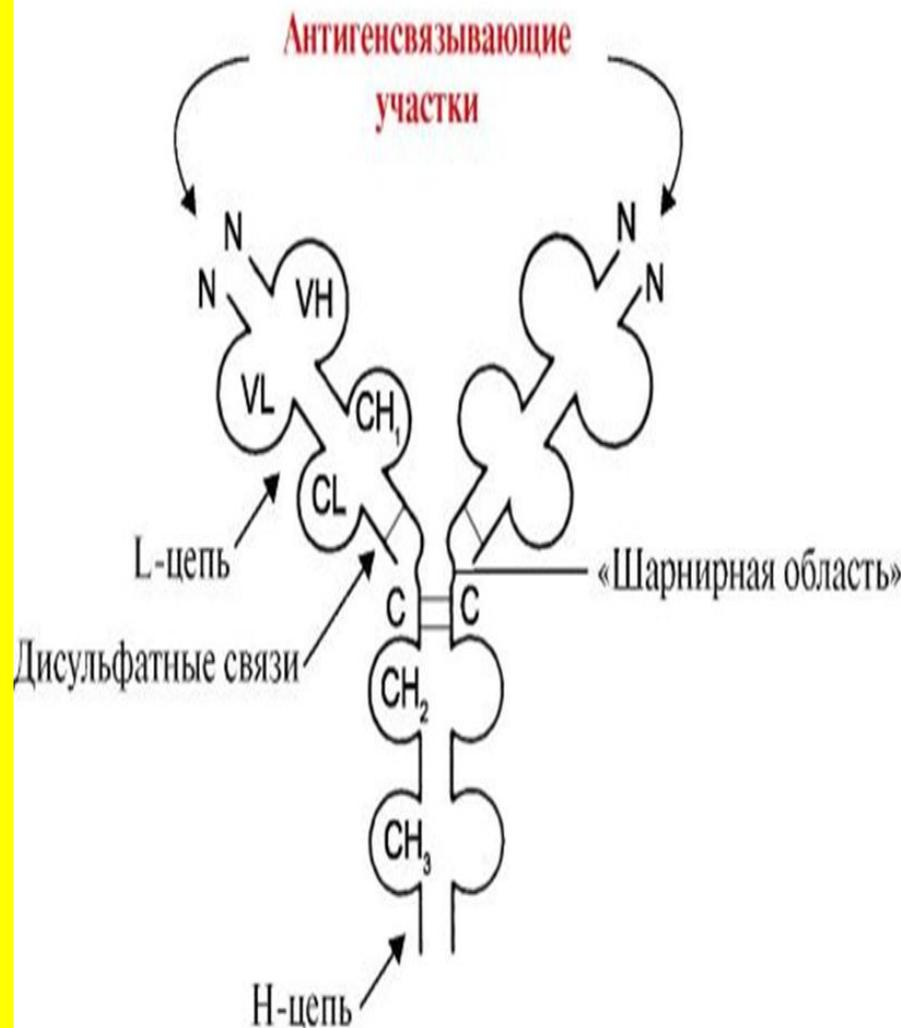
вариабельные (V) и константные (C) области иммуноглобулиновых молекул кодируются отдельными группами генов.

- каждая из L-цепей кодируется группой из 3-х различных генов,
- каждая из H-цепей - четырьмя генами.

Таким образом обеспечивается огромное разнообразие структуры антител, их специфичность к различным антигенам.

В организме человека потенциально возможен синтез приблизительно

1 миллиона различных антител.



Строение молекулы иммуноглобулинов (Ig)

Каждая молекула Ig
состоит из:

двух тяжелых (H) и двух легких (L) цепей,

в каждой из этих цепей присутствуют:

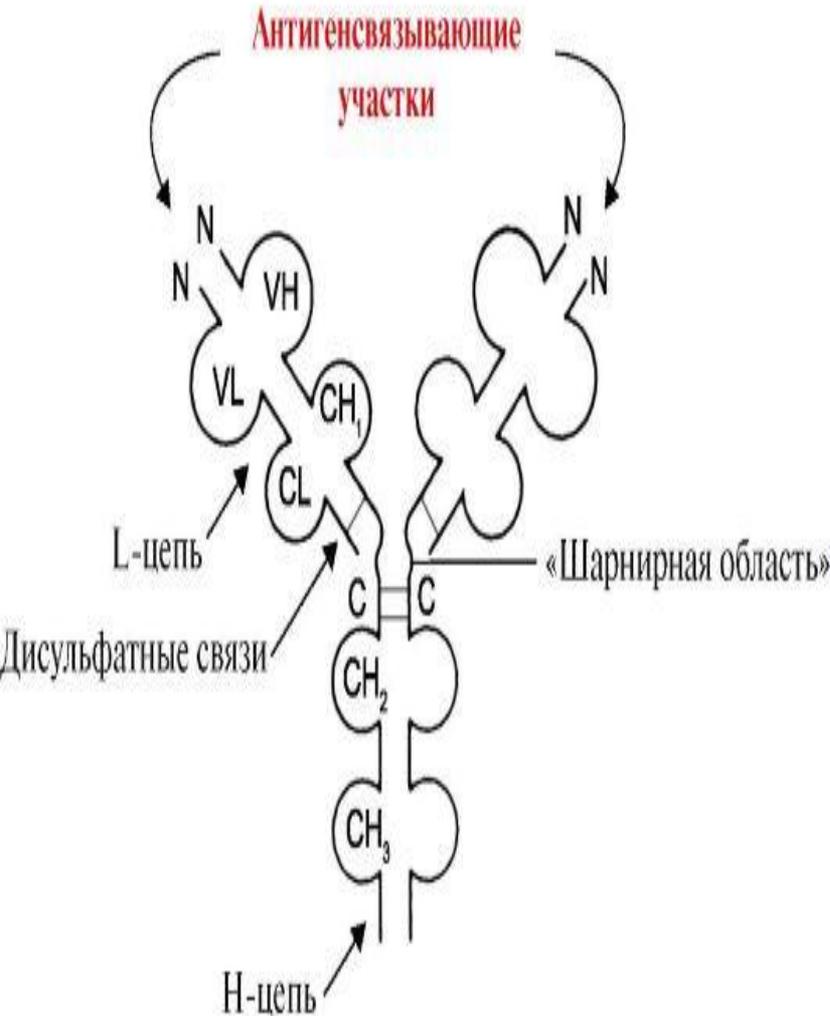
константные (C)

вариабельные (V) области.

Каждая из двух тяжелых цепей (H) имеет 3 константных участка (CH₁, CH₂, CH₃) и 1- вариабельный (VH) .

Каждая из двух легких цепей состоит из 1 константного (CL) и 1 вариабельного (V L) участка.

Антигенраспознающие участки молекулы Ig образуются терминальными вариабельными участками тяжелых и легких цепей.



Полярность молекулы Ig: Fab и Fc -фрагменты

Fab-фрагмент(antigen binding)-уникальная для каждого Ig часть молекулы

Fc –(constant) - одинаковая для всех иммуноглобулинов часть молекулы

Легкая цепь, начиная с N-конца, и такой же по длине участок H-цепи формируют вариабельный участок - Fab-фрагмент. Fab - фрагмент может связываться с ответствующим антигеном или его эпитопом. Именно этот участок обеспечивает специфичность связи иммуноглобулина со «своим»-комплементарным антигеном.

Fab-фрагменты у всех иммуноглобулинов – различны, в отличие от Fc (константного участка)

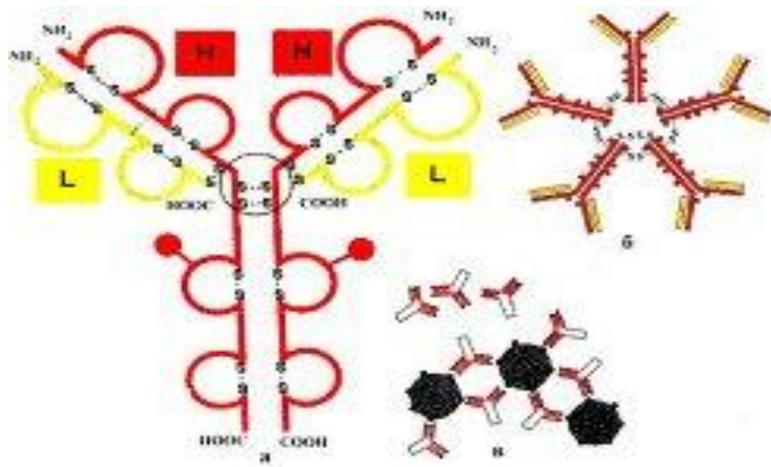
Fc-фрагмент - формируется за счет H- (тяжелых) цепей. По строению тяжелых цепей выделяют 5 классов антител:

- IgM (тяжелая цепь μ);
- IgG (тяжелая цепь γ);
- IgA(тяжелая цепь α);
- IgD(тяжелая цепь δ);
- IgE(тяжелая цепь ϵ).

Взаимодействие Fab-фрагмента с АГ приводит к изменению конформации молекулы иммуноглобулина, при этом становится доступным тот или иной участок в пределах Fc-фрагмента.

Взаимодействие открывшегося активного центра с первым компонентом системы комплемента приводит к активации системы комплемента по классическому пути, а взаимодействие Fc –фрагмента с Fc-рецепторами многих клеток приводит к активации их функций (фагоцитоз, цитотоксичность и др.),

Fc - фрагмент обеспечивает прохождение IgG через плаценту.



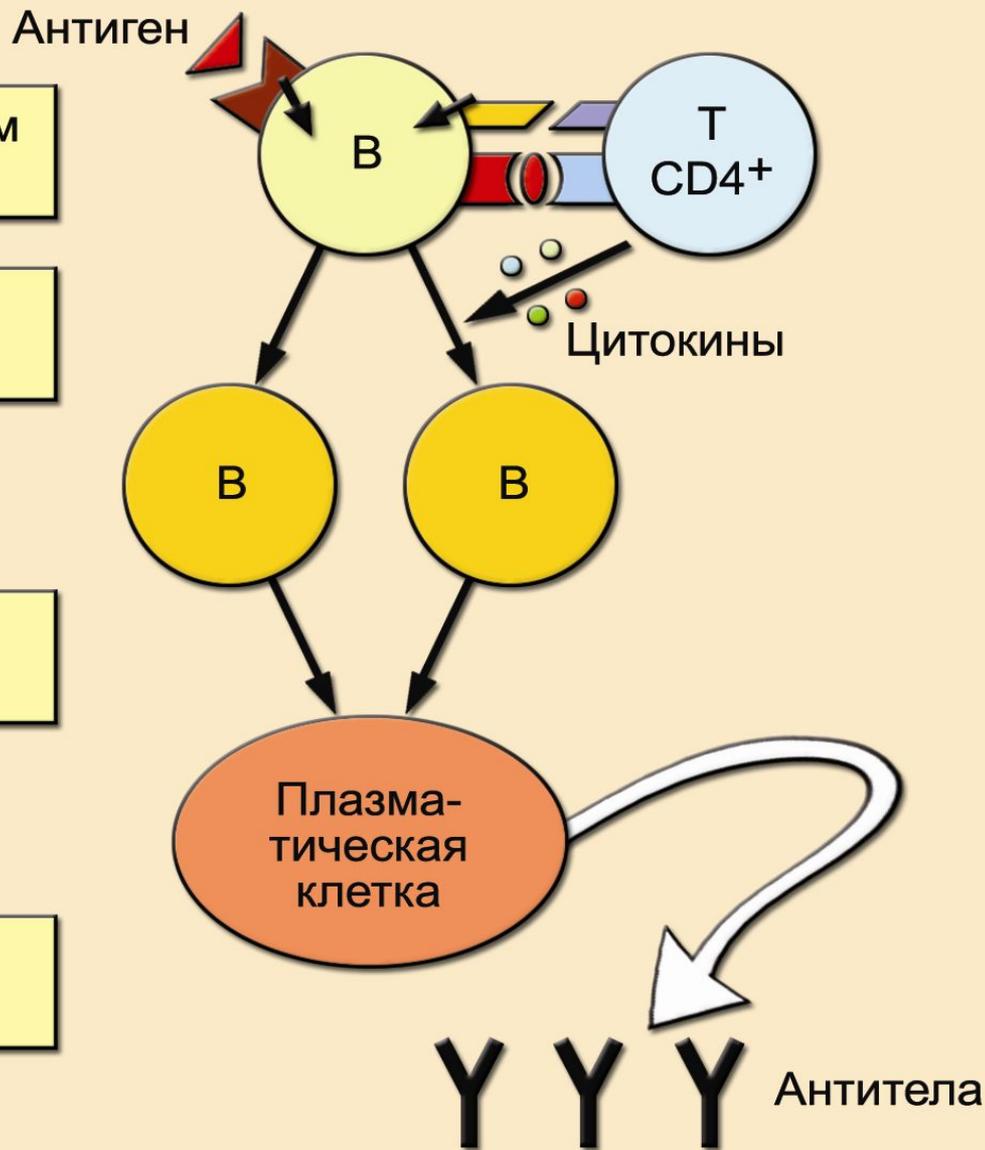
Фазы развития гуморального иммунного ответа

I. Стимуляция В-клетки антигеном с участием Т-хелперов

II. Активация и пролиферация В-клеток. Экспансия клона.

III. Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки

IV. Секреция антител



Периферия: расположение, строение и функция лимфатических узлов(ЛУ)

Лимфоузлы находятся на стыке лимфатических и кровеносных сосудов:

**по лимфе из тканей
поступают**

- клетки, готовые к презентации антигена(АПК),
- а также свободный антиген.

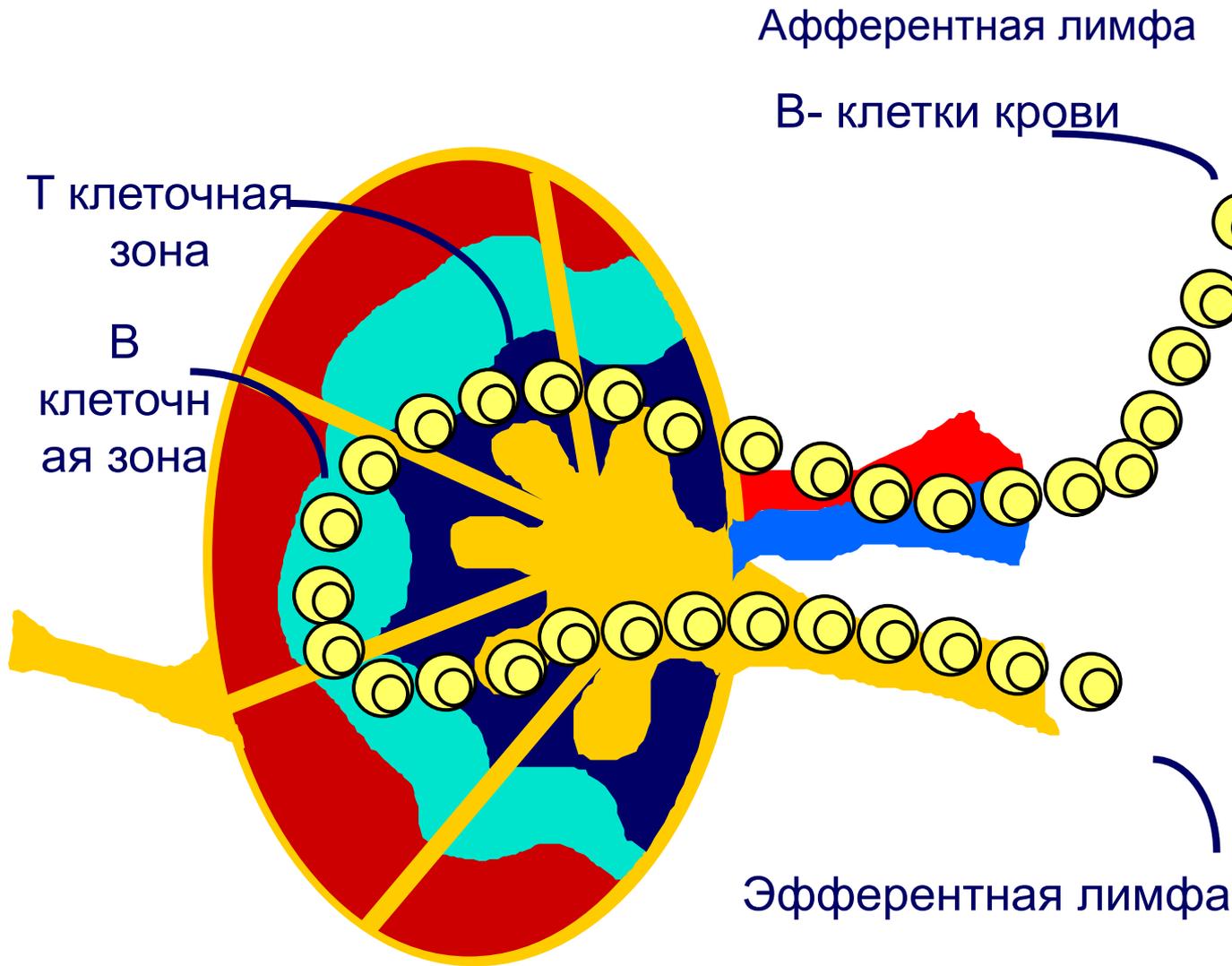
**Из кровотока в ЛУ
поступают клетки:**

- Т лимфоциты для возможной встречи со «своим» антигеном, презентируемым дендритными клетками (ДК),
- В клетки – для возможной встречи со свободным антигеном, который они могут распознать с помощью BCR.

Функции вторичных лимфоидных органов

- «Входов» в ЛУ намного больше, чем «выходов», то есть ЛУ – своеобразные фильтры, способствующие задержке антигенов, что ограничивает распространение АГ в макроорганизме.
- «Зонирование» ЛУ обеспечивает контакт между антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами.
- «Зонирование» ЛУ и постоянное присутствие в них фолликулярных Т-хелперов обеспечивает контакт между В лимфоцитами и фолликулярными Т-хелперами.
- Строение ЛУ обеспечивает ниши для дифференцировки эффекторных клеток иммунного ответа (зародышевые или вторичные фолликулы).

Строение ЛУ

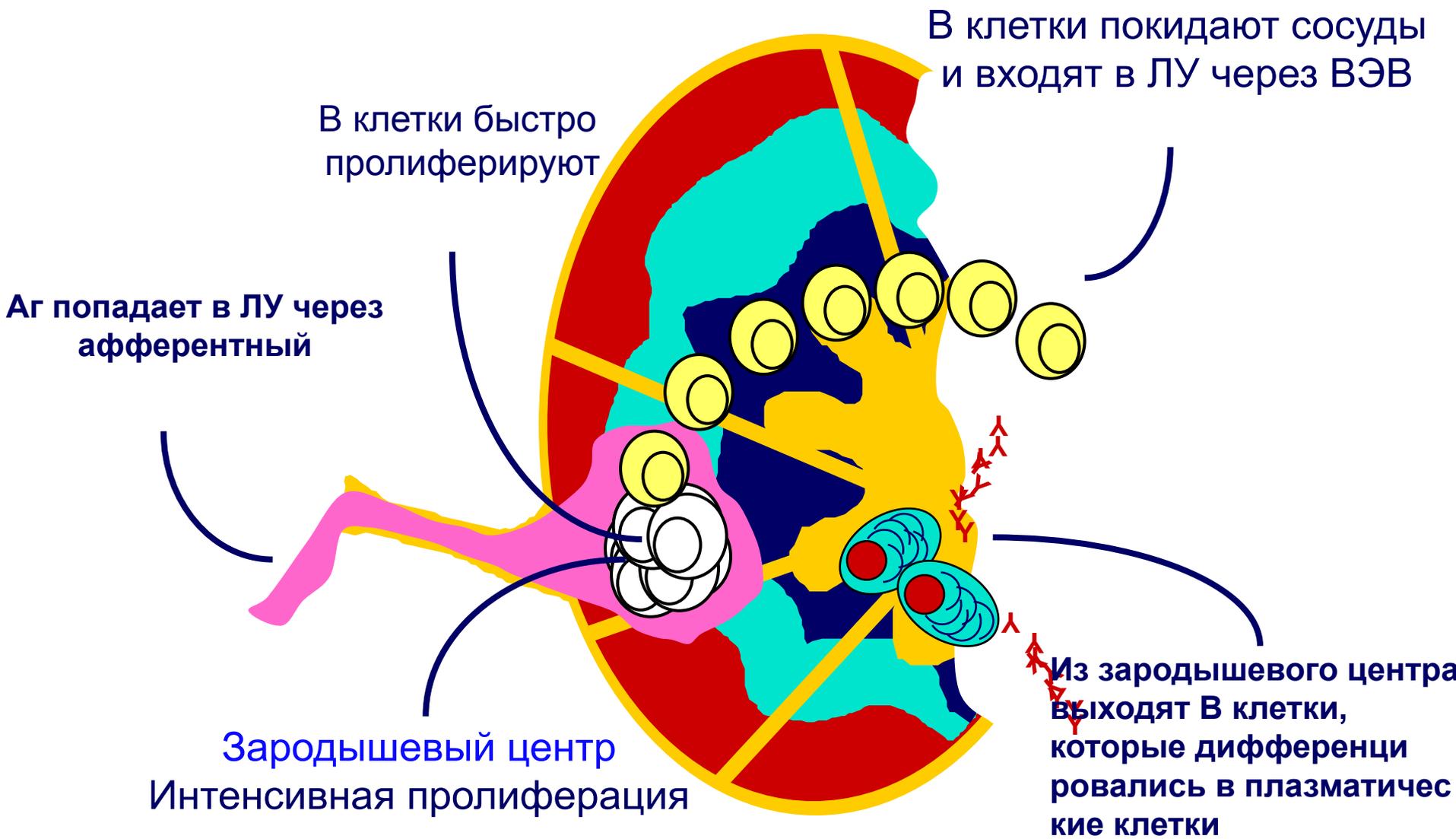


Афферентный (приносящий) и эфферентный (выносящий) лимфатические сосуды. Снаружи капсула, под капсулой - кора – В-клеточная зона, в ней потом сформируются зародышевые центры – места интенсивного размножения клеток. Паракортикальная зона – Т-клеточная зона

Жизненный цикл В - лимфоцитов на периферии - в ЛУ

- В - клетки покидают сосуды и входят в ЛУ через ВЭВ (венулы с высоким эндотелием).
- АГ попадает в ЛУ через афферентный приносящий лимфатический сосуд.
- После встречи наивного В лимфоцита с антигеном и контакта с Т-фолликулярным лимфоцитом-хелпером (T_{fh}), В-лимфоцит входит в цикл пролиферации.
- Его потомки, несущие идентичные рецепторы, комплементарные к антигену, во вторичных фолликулах образуют зародышевые центры.
- В зародышевых центрах интенсивная пролиферация сочетается с соматическими гипермутациями реаранжированных ранее V – генов и селекцией клеток, несущих высокоаффинные для данного антигена рецепторы.
- Примерно 5% клеток дифференцируются в долгоживущие В клетки памяти.
- Подавляющее большинство клеток превращаются в короткоживущие плазматические клетки.
- Из зародышевого центра выходят плазматические клетки – потомки В лимфоцитов, синтезирующие антитела.

Рециркулирующие В – клетки встречаются со «своим» антигеном в лимфоузле



Биологический смысл соматических гипермутаций

В зародышевых центрах интенсивная пролиферация В-клеток сочетается:

- с соматическими гипермутациями реаранжированных ранее V-генов
- с селекцией клеток, несущих высокоаффинные для данного антигена рецепторы.

Гипермутации с частотой 2-4% происходят в генах V – областей IgG и IgA, реже - IgM и характеризуются заменой одного нуклеотида (так называемые SNPs).

Биологический смысл: в результате таких гипермутаций повышается аффинность секретируемых антител – то есть сила их связи с антигеном.

В результате соматических гипермутаций происходит более полная «подгонка» антител к антигену.

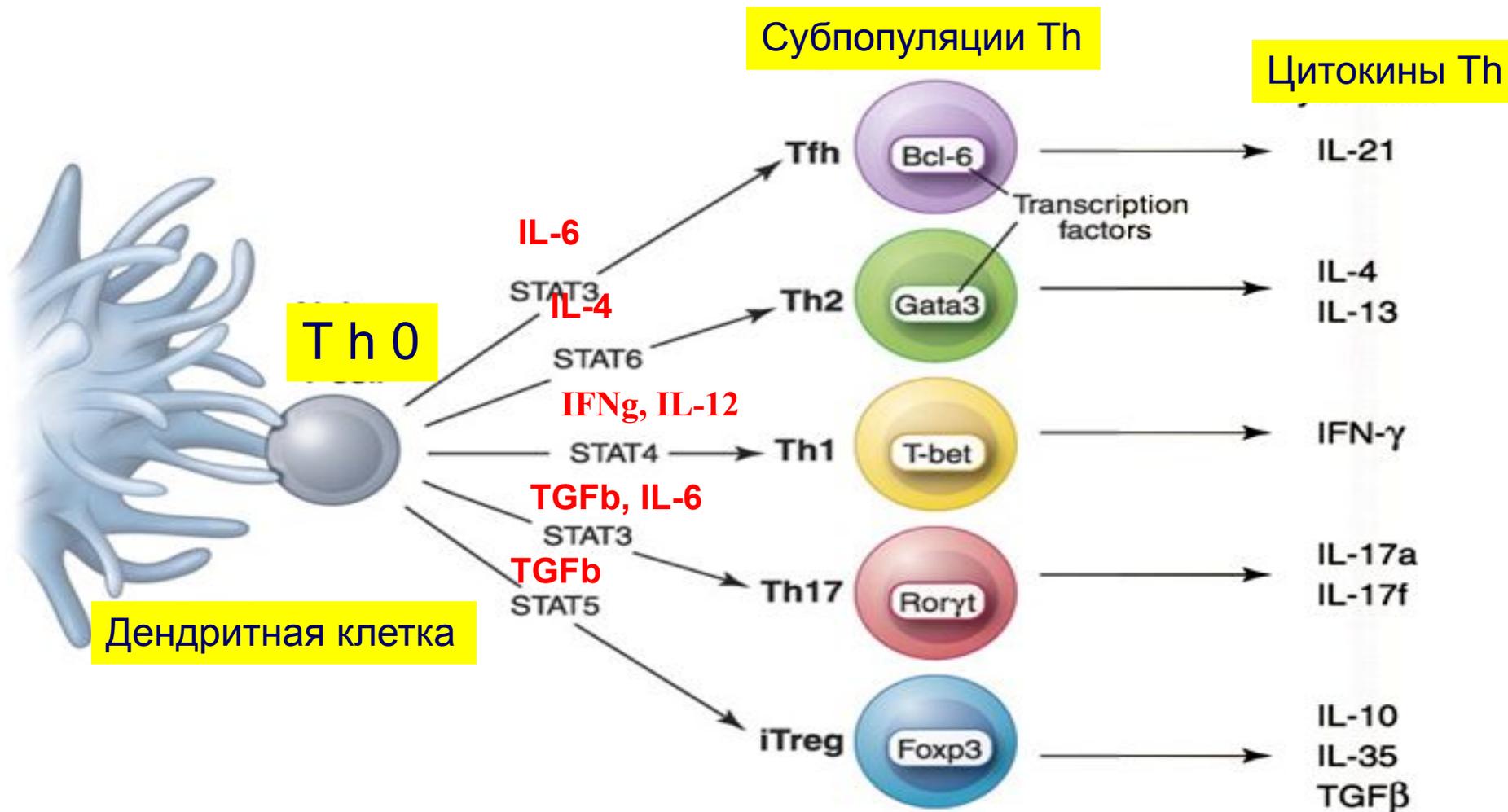
События в лимфоузле – после встречи В лимфоцита с комплементарным его рецептору антигеном

После соматических гипермутаций в V-областях генов иммуноглобулино в происходит отбор клеток, наиболее комплементарных к антигену- т.е. – антигензависимая селекция В-лимфоцитов.

После завершения процесса гипермутации для отобранных клеток есть **2 пути развития** :

1. Превращение в короткоживущие плазматические клетки, синтезирующие антитела.
2. Превращение в долгоживущие В - клетки памяти, которые при повторном попадании антигена будут превращаться в плазматические клетки, сразу синтезирующие высокоаффинные антитела

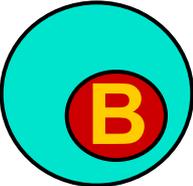
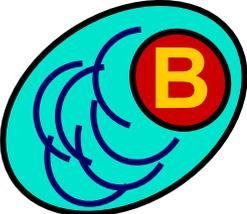
Развитие Т-хелперов различных типов под влиянием цитокиновых сигналов от дендритных клеток



Тип иммунного ответа определяет цитокиновое микроокружение, которое для наивных Тхелперов (Th 0) создают активированные антигеном дендритные клетки

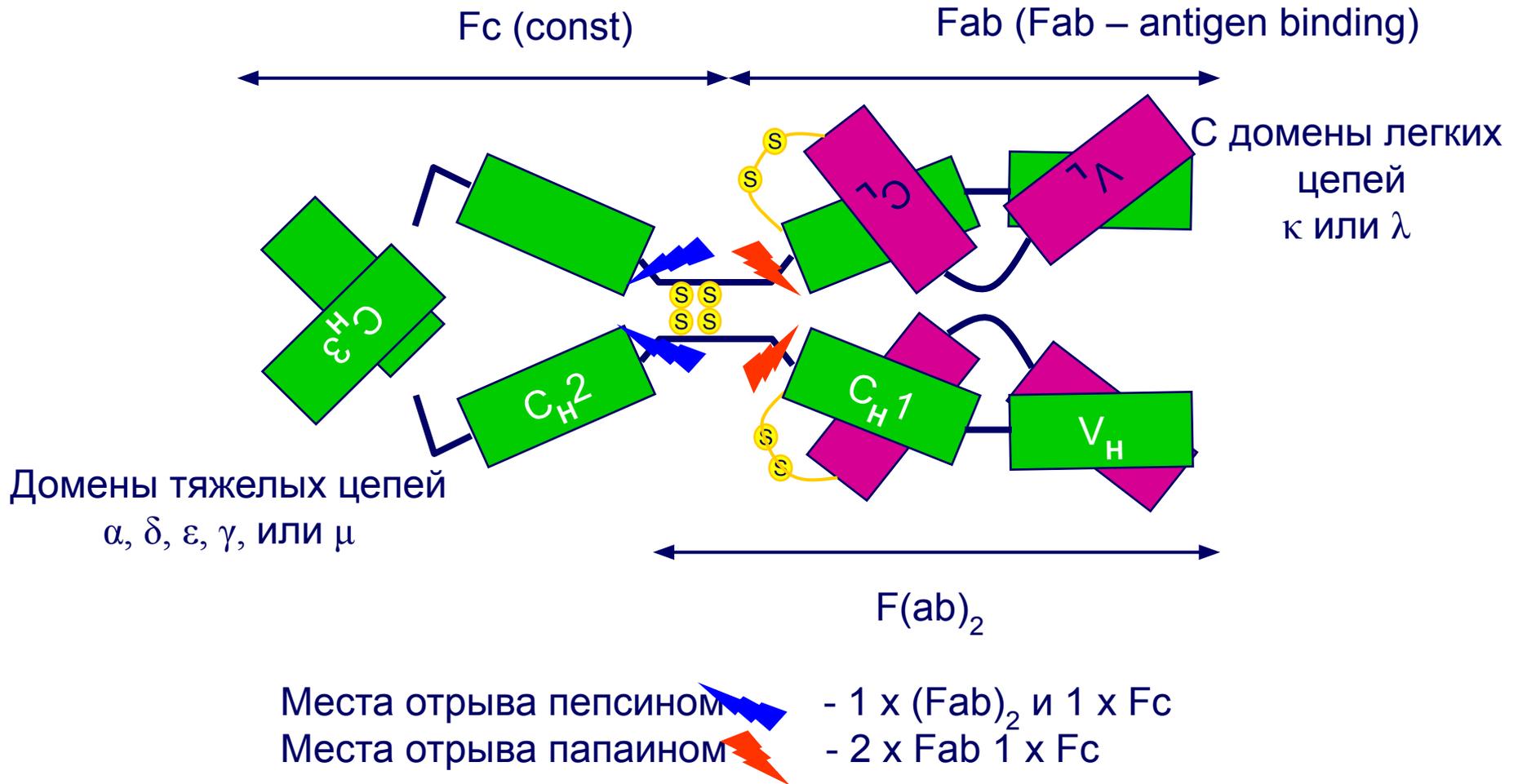
Основные цитокины дендритных клеток	Образующиеся типы Т-хелперов (из Th 0)	Цитокины сформированных типов Т-хелперов, тип ответа
Интерлейкин-6	Tfn (Т хелпер фолликулярный – оседлый в ЛУ)	Интерлейкин 21, гуморальный тип ответа
Интерлейкин -4	Th 2(Т хелпер 2 типа)	Интерлейкины 4,5,9,13 синтез IgE ,аллергия
Интерлейкин 12, интерферон -гамма	Th 1(Т хелпер 1 типа)	Интерферон гамма Клеточный тип ответа
Трансформирующий ростовой фактор β , интерлейкин 6	Th 17(Т хелпер 17)	Интерлейкин17 Воспалительный «нейтрофильный» ответ
Трансформирующий ростовой фактор β	iT reg (индуцибельный Т регуляторный хелпер)	Интерлейкин17 Воспалительный «нейтрофильный» ответ

Сопоставление характеристик В-лимфоцита и плазматической клетки

	уровень экспрессии	переключение	рост	соматические
 Зрелый В лимфоцит	Ig	МНС II	Ig секрция	мутации изотипов
	Высокий да	Да	нет	да да
 Плазматическая клетка	низкий	нет	да	нет нет
	нет			

Полярность молекулы иммуноглобулина : Fc и Fab - фрагменты

Домены –компактно уложенные структуры, устойчивые к действию протеаз; по типу тяжелых цепей называются классы иммуноглобулинов α -цепь-(IgA); δ – (IgD); ϵ (IgE); γ – (IgG); μ (IgM)



Функции (Fab – antigen binding) фрагментов в молекулах Ig

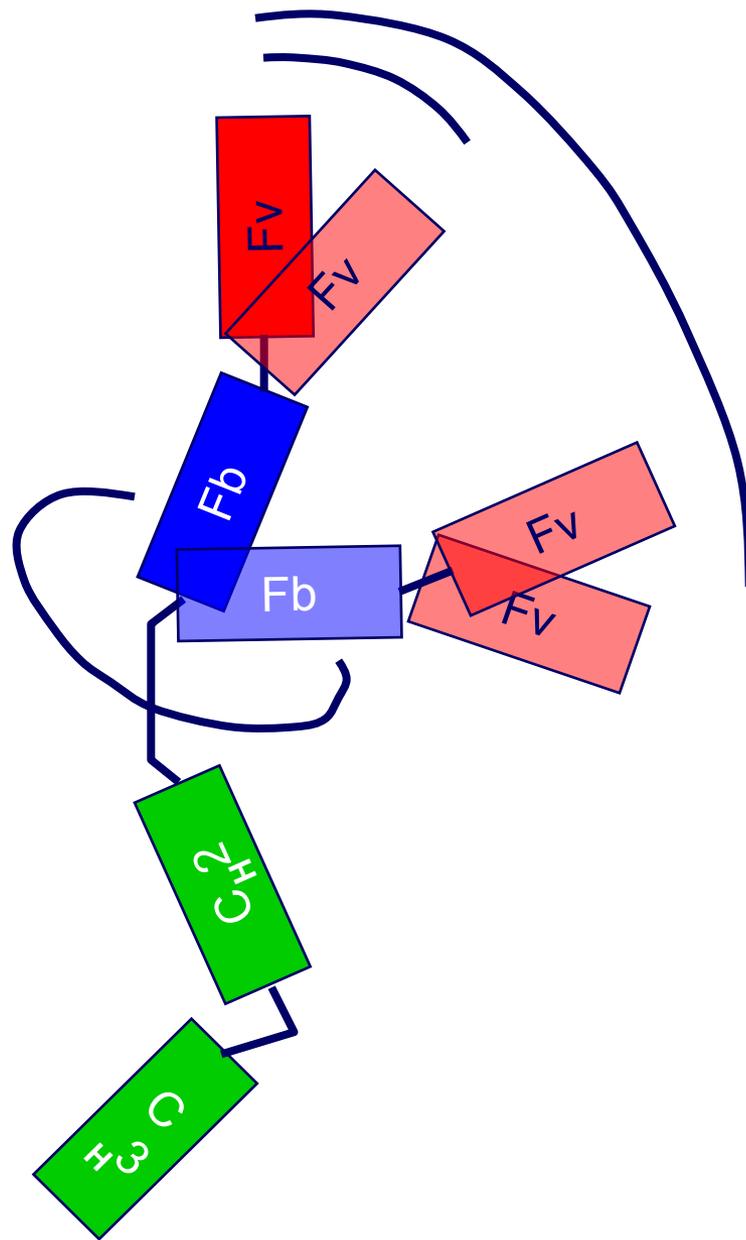
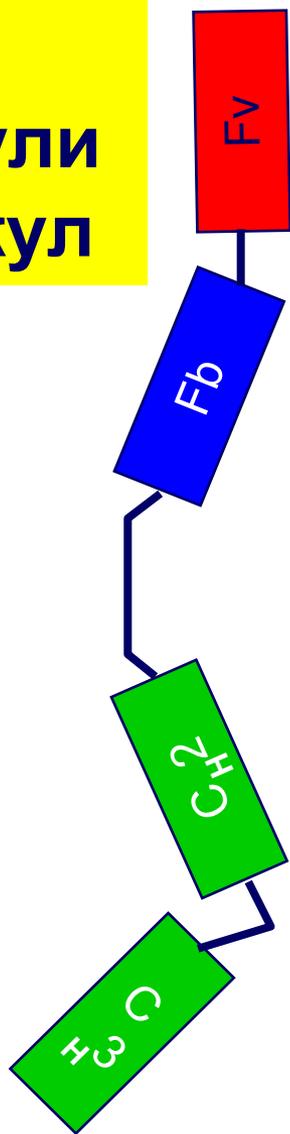
(Fab)₂ фрагмент способен:

- Распознавать антиген.
- Преципитировать антиген.
- Запускать процессинг антигенов.
- Блокировать активные сайты токсинов или патоген - ассоциированных молекул.
- Блокировать взаимодействие между организмом –хозяином и чужеродными молекулами.

Но (Fab)₂ не может активировать:

- Воспаление и эффекторные функции клеток.
- Воспаление и эффекторные функции комплемента.
- Запуск процессинга антигенов.

**Гибкость
иммуноглобули-
новых молекул**



Классы иммуноглобулинов(Ig) и их содержание в сыворотке крови

Класс Ig	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
% от общего уровня Ig	6	80**	13	0 – 1	0,002
Срок полужизни, сут.	5,1	23*	5,8	2,8	2,5
Скорость синтеза, мг/кг в сутки	6,6	33	24	0,4	0,016
Функции	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ	Секреторные антитела	Мембранный рецептор	Реагины, защита от паразитов

* Среди класса IgG субклассы: IgG1 -65, IgG2-23, IgG3-8%, IgG4 -4%

IgM

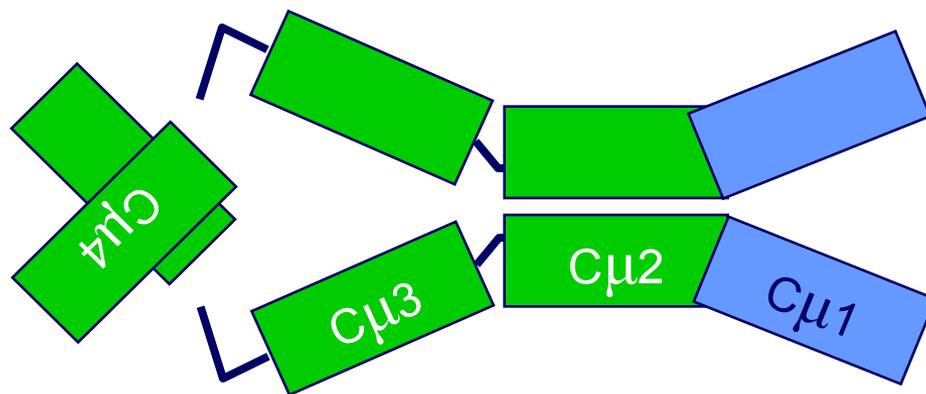
**Мономер –
рецептор на В-лимфоците**

**Пентамер – свободно
циркулирует в крови**

- Синтезируются первыми, составляют 6-10% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови.
- Короткий период синтеза и полураспада (4- 8 суток).
- Валентность молекулы: 10 активных центров, которые способны связывать антигены.
- Функции: агглютинация бактерий, нейтрализация вирусов, активация системы комплемента, активация фагоцитоза, способствуют элиминации возбудителя из кровеносного русла.
- Характерна низкая аффинность (сила связи АТ с АГ).
- 90% специфических антиэндотоксинных АТ относятся к IgM.
- Самая высокая способность к активации комплемента и агглютинации бактерий.
- Антитела «экстренной помощи» -первыми синтезируются, сразу агглютинируют большое количество бактерий, запускают активацию комплемента и фагоцитоз.
- Антитела, свидетельствующие об острой фазе инфекционного процесса.

Мономерный IgM

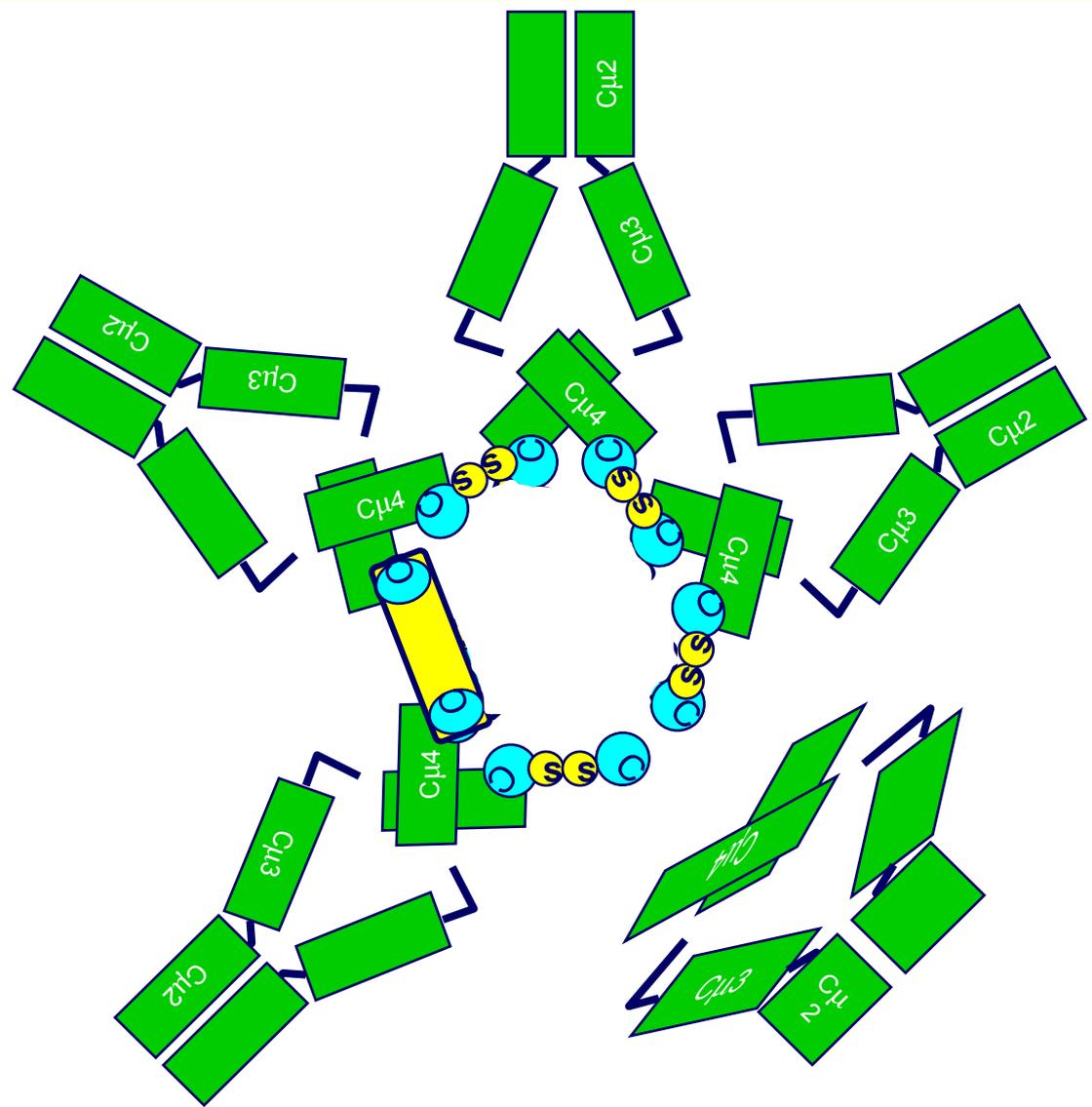
На поверхности В клетки IgM существует только как мономер
мономерный IgM имеет очень низкую аффинность к антигену



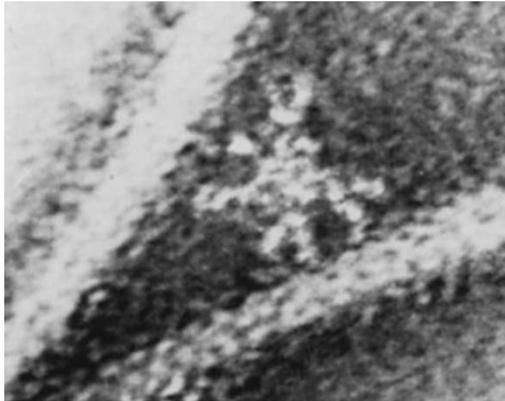
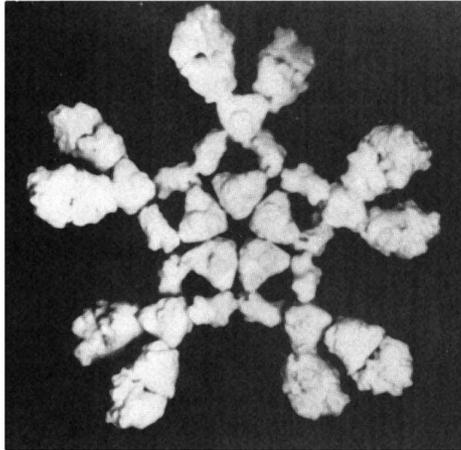
Показаны только
константные
области молекулы

МУЛЬТИМЕРИЗАЦИЯ: из 5 молекул IgM-формируется пентамер

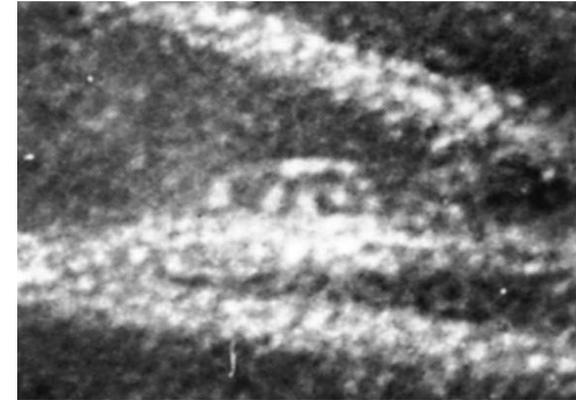
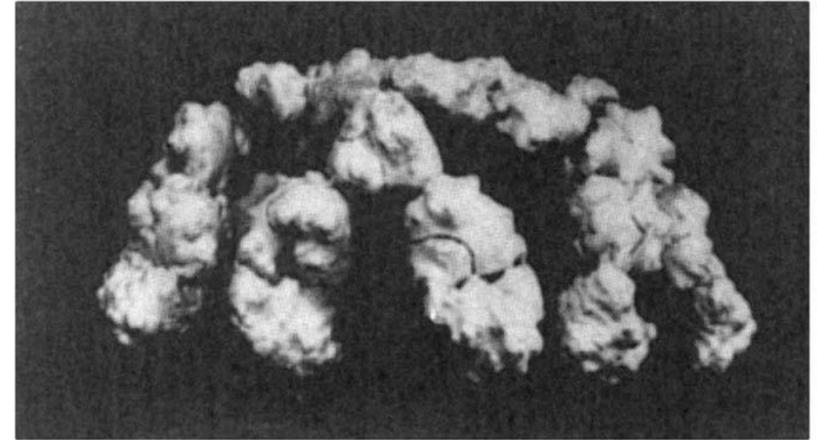
1. 2 мономера IgM (показаны только Fc)
2. Цистеины в J цепях формируют дисульфидные мостики с цистеинами каждого мономера
3. J цепи соединяются дисульфидными мостиками
4. присоединяется J цепь другой мономерной молекулы IgM
5. Цикл повторяется
6. Формируется пентамер.



Изменение конформации молекулы IgM, вызванное связыванием Fab-фрагментов с антигеном



До взаимодействия с антигеном -
форма «снежинки».
Не фиксирует комплемент.



Форма «краба» - конформация
молекулы IgM , вызванная связыванием
АТ с АГ.
Эффективно фиксирует 1-й компонент
системы комплемента.

Иммуноглобулины класса М - IgM

Тяжелая цепь:	<i>μ - Мю</i>
Время полужизни:	<i>5 - 10 дней</i>
% от Ig сыворотки:	<i>10</i>
Уровень в сыворотке	<i>0.25 - 3.1 (мг мл-1):</i>
Активация комплемента:	<i>++++ классический путь</i>
Взаимодействие с клетками:	<i>фагоцитоз через C3b рецепторы эпителиальные клетки = полимерный IgR</i>
Перенос через плаценту :	<i>нет</i>
Аффинность к Аг:	<i>мономерный IgM — валентность = 2 пентамерный IgM - валентность = 10</i>

IgG – мономер

- Самое высокое содержание в крови - до 80% от общего числа всех Ig.
- Период полураспада 20-28 дней, синтез в течение суток от 13 до 30 мг/кг.
- Единственный Ig, проходящий через плаценту, к родам концентрация достигает максимума, но быстро снижается.
- Являются высоко специфичными АТ с высокой аффинностью, выполняют эффекторные и регуляторные функции, антитела вторичного ответа (В клетки памяти).
- Опсонизируют патогены и активируют фагоцитоз, нейтрализуют антигены и ауто-АТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунокомпетентных клеток, контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов, воздействуют на активность лимфоцитов и моноцитов.
- Ресинтез и распад IgG находятся в равновесии, скорость ресинтеза зависит от связывания с Fc-фрагментами.
- Выделяют 4 субкласса : IgG1; IgG2; IgG3; IgG4, которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и свойствам.

Имуноглобулины класса G - IgG

Тяжелые цепи:	<i>γ 1 γ 2 γ3 γ4 - гамма 1 - 4</i>			
Время полужизни :	<i>IgG1</i>	<i>21 - 24 дней</i>	<i>IgG2</i>	<i>21 - 24 дней</i>
	<i>IgG3</i>	<i>7 - 8 дней</i>	<i>IgG4</i>	<i>21 - 24 дней</i>
уровень (мг мл⁻¹):	<i>IgG1</i>	<i>5 - 12</i>	<i>IgG2</i>	<i>2 - 6</i>
	<i>IgG3</i>	<i>0.5 - 1</i>	<i>IgG4</i>	<i>0.2 - 1</i>
% от Ig сыворотки:	<i>IgG1</i>	<i>45 - 53</i>	<i>IgG2</i>	<i>11 - 15</i>
	<i>IgG3</i>	<i>3 - 6</i>	<i>IgG4</i>	<i>1 - 4</i>
Активация комплемента:	<i>IgG1</i>	<i>+++</i>	<i>IgG2</i>	<i>+</i>
	<i>IgG3</i>	<i>++++</i>	<i>IgG4</i>	<i>нет</i>
Взаимодействие с клетками:	<i>все субклассы через IgG рецепторы на МФ</i>			
Перенос через плаценту:	<i>IgG1</i>	<i>++</i>	<i>IgG2</i>	<i>+</i>
	<i>IgG3</i>	<i>++</i>	<i>IgG4</i>	<i>++</i>

IgA- димер

Секреторный -sIgA

Сывороточный-IgA

Выделяют 2 субкласса: IgA1 (90%) и IgA2 (10%).

- Содержание IgA в сыворотке крови составляет 13% от общего количества иммуноглобулинов.
- Период полураспада антител класса A составляет 4-5 суток.
- Секреторный IgA содержится в молоке, молозиве, слюне, в слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче. В состав sIgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию бактериальных ферментов.
- **Основной вид иммуноглобулинов, участвующих в местном иммунитете.**
- **Молекулы sIgA препятствуют прикреплению бактерий к слизистой, нейтрализуют энтеротоксины, активируют фагоцитоз, участвуют в альтернативном и лектиновом пути активации системы комплемента.**

И.И.Мечников и А.М.Безредка - учение о местном иммунитете

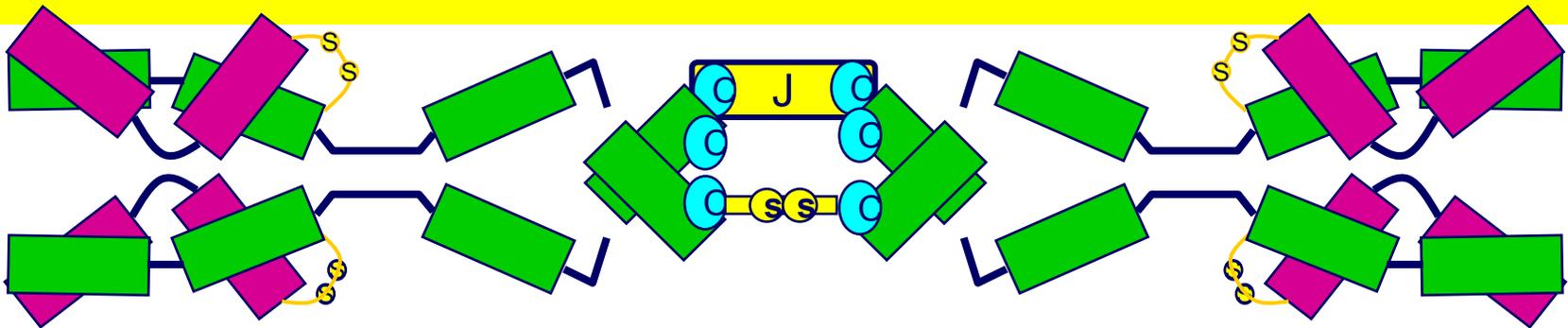


IgA -мономерный, димерный и и секреторный

Существует 2 субкласса IgA

IgA1 в основном присутствует в сыворотке и продуцируется костномозговыми В клетками

IgA2 в основном присутствует в секретах, молозиве и молоке и продуцируется В клетками, локализованными в слизистых

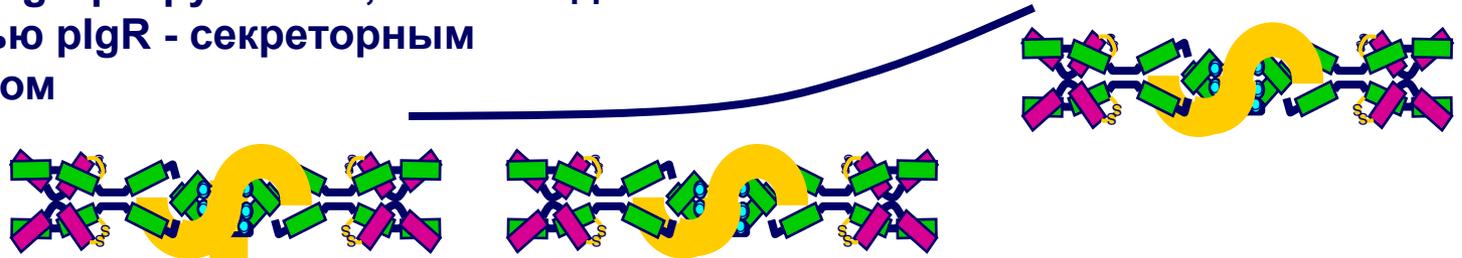


Строение молекулы секреторного иммуноглобулина класса A: 2 мономера IgA, соединенных между собой.

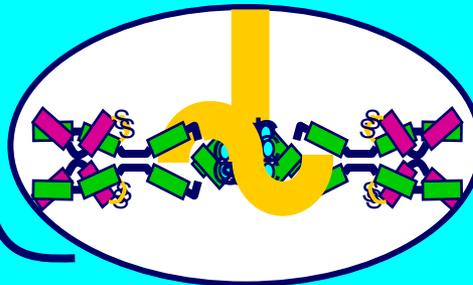
Валентность =4.

Секреторный IgA (sIgA) - транцитоз

комплекс pIgR разрушается, освобождается IgA с частью pIgR - секреторным компонентом



IgA и pIgR транспортируются к апикальной поверхности в везикулах



Эпителиальная клетка



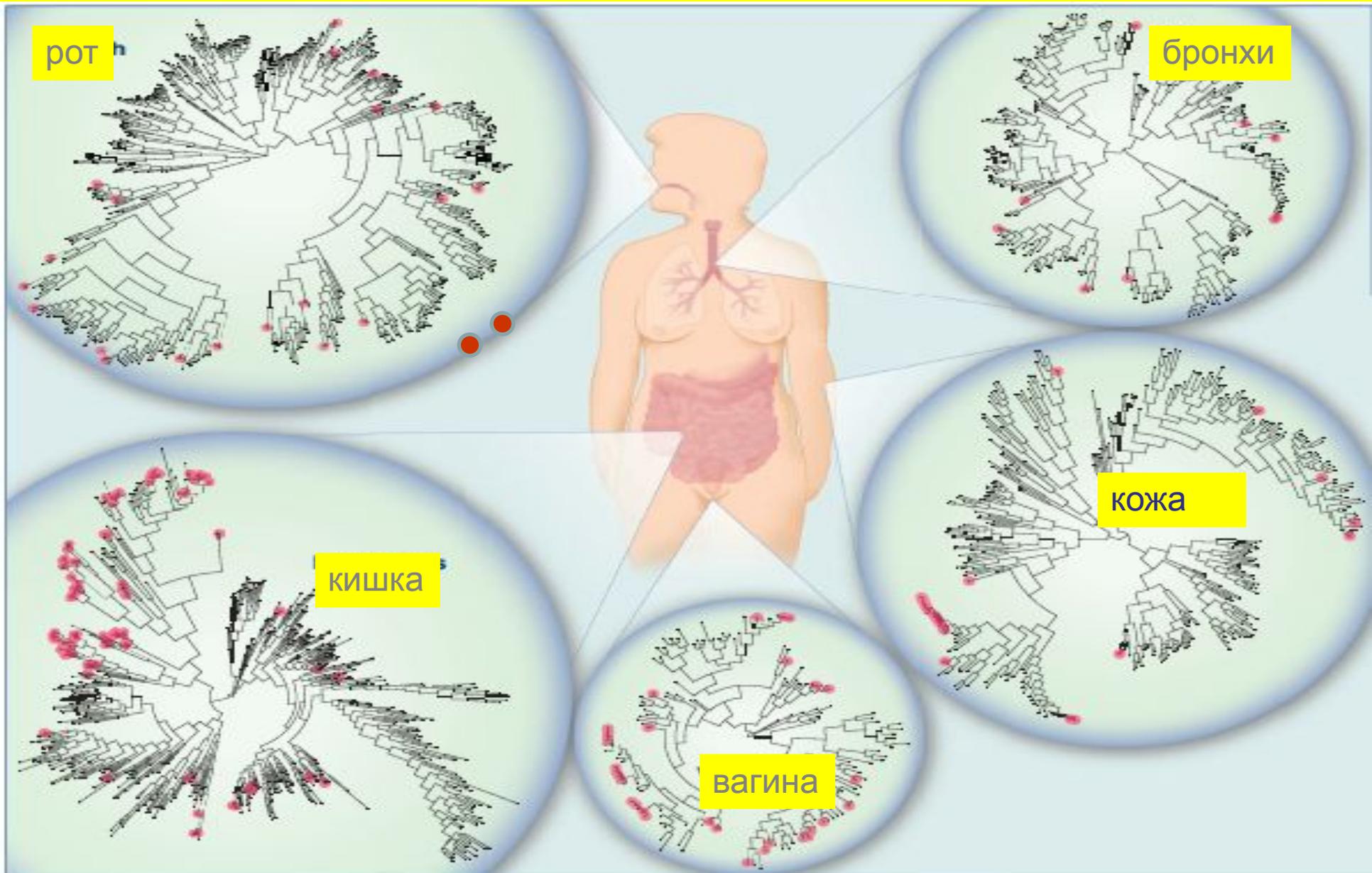
pIgR и IgA интернализируются

полимерные Ig-рецепторы экспрессируются на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, захватывают IgA, продуцируемые в слизистой

В клетки подслизистого слоя продуцируют димерные IgA

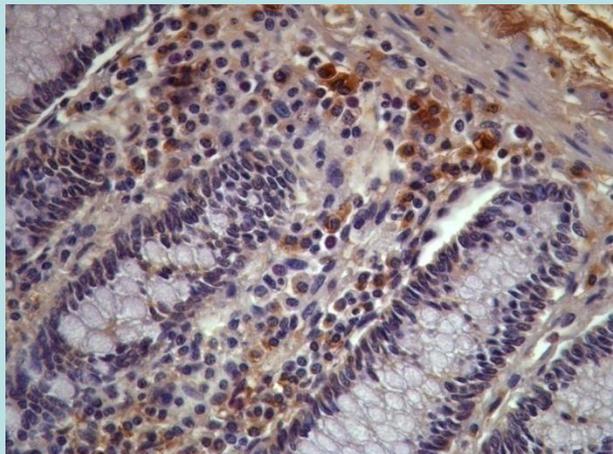
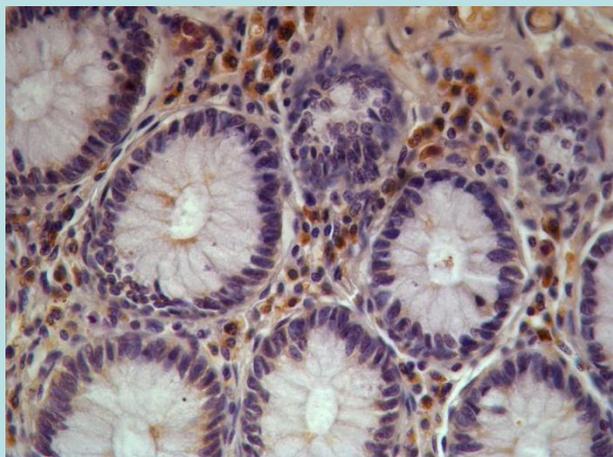
В

Места продукции секреторного IgA в организме человека



Секреторный IgA

Плазмоциты-продуценты IgA
в lamina propria толстой кишки

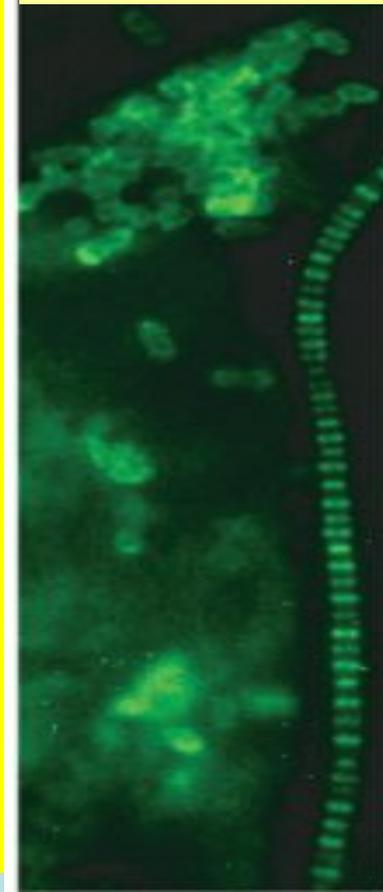


Продукция в организме
взрослого человека -
2,5-3,0 грамма в сутки.

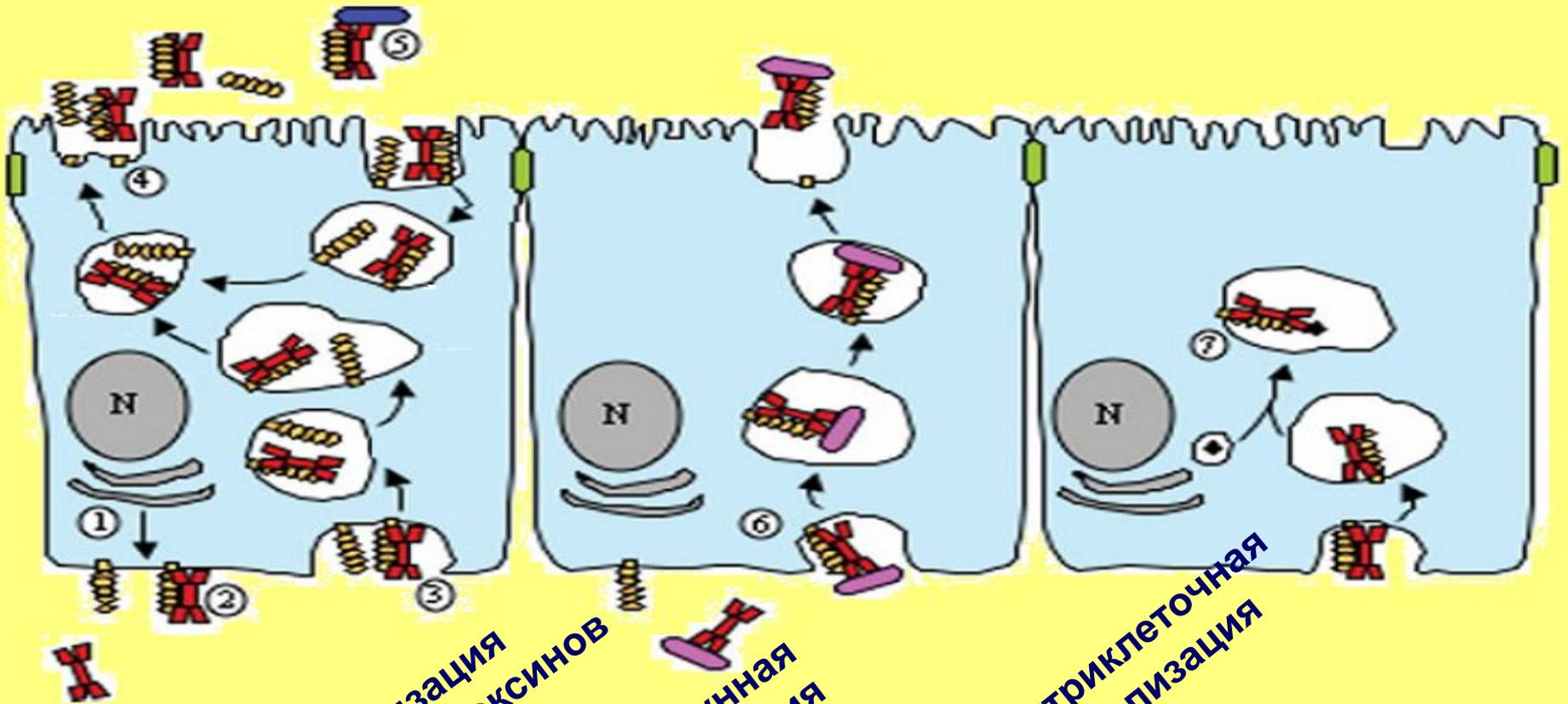
80% всех плазматических
клеток организма
локализованы в
подслизистом слое
пищеварительного и
респираторного
трактов.

Поверхность каждой
бактерии покрыта 10^7
молекул sIgA

Бактерии,
покрытые IgA



ФУНКЦИИ sIgA



Нейтрализация
вирусов и токсинов

Иммунная
эксекреция
антигенов

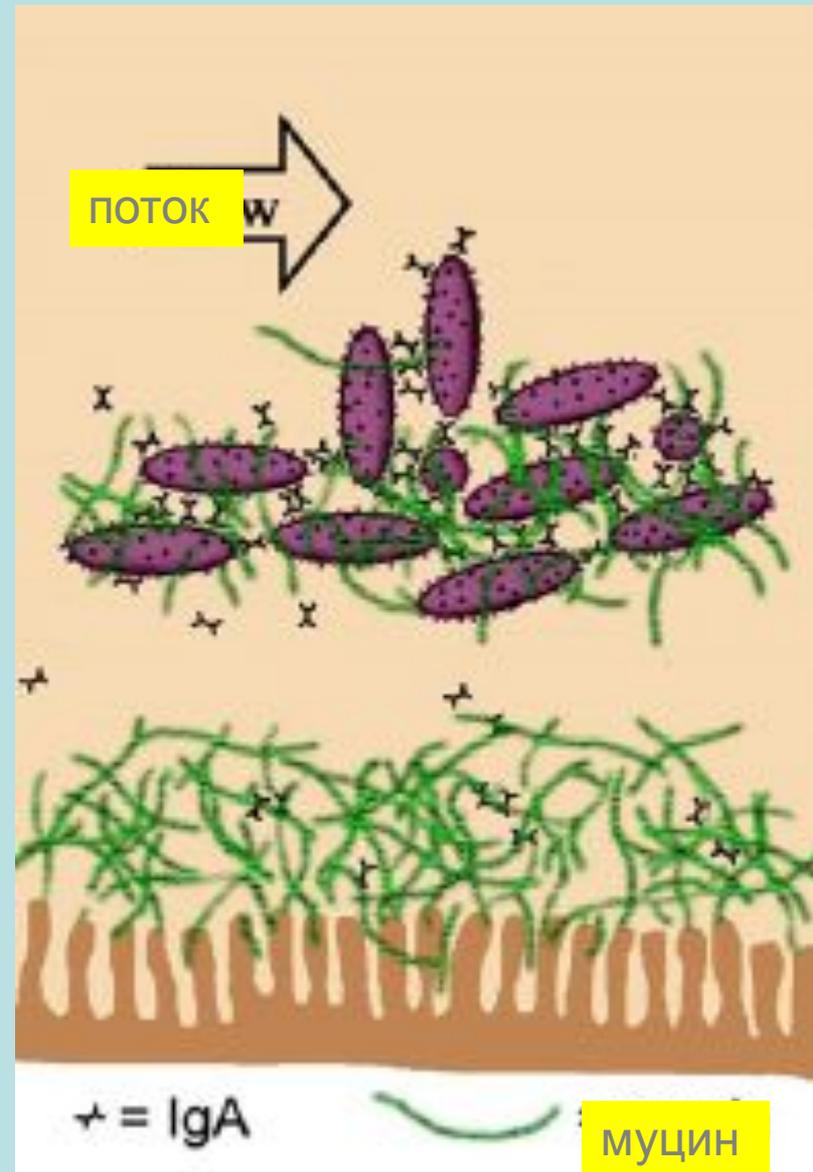
Внутриклеточная
нейтрализация
вирусов

ФУНКЦИИ sIgA

**Иммунное исключение
(агглютинация вирусов и
бактерий) в просвете
пищеварительного тракта.**

sIgA, взаимодействуя с
бактериями, не повреждает их, а
только способствует их
вымыванию.

Механизм иммунного исключения
эффективен лишь в отношении
ПЛАНКТОННЫХ ФОРМ бактерий.



Иммуноглобулины класса А - IgA

Тяжелые цепи:	$\alpha 1$ или $\alpha 2$ - альфа 1 или 2
Время полужизни:	IgA1 5 - 7 дней IgA2 4 - 6 дней
Уровень в сыворотке (мг мл-1):	IgA1 1.4 - 4.2 IgA2 0.2 - 0.5
% от Ig сыворотки :	IgA1 11 - 14 IgA2 1 - 4
Активация комплемента:	IgA1 – альтернативный и лектиновый путь IgA2 - нет
Взаимодействие с клетками:	эпителий - через pIgR фагоциты -через IgAR
Перенос через плаценту :	нет

IgE - мономер

- В сыворотке крови крайне мало - 0,002% от общего количества Ig (введены специальные международные единицы измерения -МЕ).
- Только IgE могут связываться в свободном виде с рецепторами тучных клеток, эозинофилов, базофилов, дендритных клетках, что приводит к высвобождению биологически активных веществ.
- Период полураспада в сыворотке крови 2-3 дня, а в коже – 9-14 дней, на рецепторах клеток срок полужизни IgE значительно повышается.
- Основное местонахождения в организме – на высокоаффинных IgE - рецепторах тучных клеток, базофилов.
- Ключевая роль при аллергических реакциях немедленного типа: уровень IgE значительно повышается у людей, страдающих аллергией.
- Участвует в защите организма от паразитов (гельминтозы, грибы).

Иммуноглобулины класса E - IgE

Тяжелые цепи:	ε - эpsilon
Время полужизни:	1 - 5 дней
Уровень в сыворотке	0.0001 - 0.0002
% от Ig сыворотки :	0.004
Активация комплемента :	нет
Взаимодействие :	через высокоаффинные IgE R тучных клеток, базофилов, рецепторы эозинофилов, клеток Лангерганса; низкоаффинные IgE R лимфоцитов , моноцитов
Перенос через плаценту :	нет

IgE появился позже в эволюции в связи с его ролью в защите от паразитарных инфекций

Большинство IgE – молекул абсорбируется на IgE рецепторах эффекторных клеток

IgE также тесно связан с аллергией

IgD - мономер

- Является антигенспецифичным рецептором на поверхности В-лимфоцитов.
- Биологическое значение до конца не определено.
- Содержание в крови менее 1% от общего количества Ig.
- Период полураспада 2-8 дней.
- Участвует в дифференцировке В-клеток.
- Способствует развитию антиидиотипического ответа.
- Участвуют в аутоиммунных процессах.
- Участвует в развитии местного иммунитета, обладает антивирусной активностью, в редких случаях может активировать комплемент.
- Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани.

Иммуноглобулины класса D - IgD

Тяжелая цепь:	δ - дельта
Время полужизни:	2 - 8 дней
% Ig в сыворотке:	0.2
уровень (мг мл ⁻¹):	0.03 - 0.4
Активация комплемента:	нет
взаимодействие:	T клетки через лектиноподобный IgD R
Перенос через плаценту:	нет

IgD ко-экспрессируется вместе с IgM на В клетке в результате альтернативного РНК - сплайсинга

IgD –плазматические клетки обнаружены в назальной слизистой– однако функции этого класса иммуноглобулинов не ясны

Различия в аминокислотной последовательности молекул антител

Изотипические различия между иммуноглобулиновыми молекулами:

у каждого изотипа Ig - одинаковая аминокислотная последовательность в антигенсвязывающем центре молекулы (то есть изотипы – это IgM, IgD, IgG, IgA, IgE, синтезируемые одним типом В лимфоцита).

- Аллотипические различия – разные последовательности аминокислот в константных областях тяжелых цепей у разных особей 1 вида.
- Идиотипы – различия в аминокислотных последовательностях в антигенсвязывающих центрах молекул Ig (в гипервариабельных участках).

Роль антигенпрезентирующих клеток (АПК) в активации В лимфоцитов при ответе на Т- зависимые антигены (большинство белковых антигенов)

- Информацию об антигене Т- и В-лимфоцитам передают антигенпредставляющие клетки (АПК),
- АПК осуществляют процессинг антигена и предоставляют его в иммуногенной форме лимфоцитам в виде комплекса: антигенный пептид+ молекула МНС.
- В зародышевых центрах ЛУ роль АПК играют дендритные клетки.

Разные участки молекулы Т-зависимых антигенов одновременно распознаются и Т- и В-лимфоцитами, В-лимфоциты распознают эпитопы антигенов, а Т-лимфоциты – белки-носители антигена.

Взаимодействие Т и В лимфоцитов при ответе на Т-зависимые антигены (белковые АГ)

Мембранносвязанный IgR(рецептор) на В лимфоците взаимодействует с антигеном, доставленным В – лимфоциту дендритными клетками.

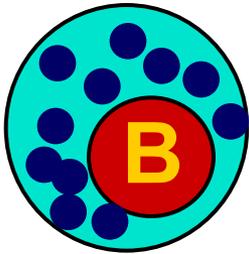
Путем рецептор-опосредованного эндоцитоза АГ попадает внутрь В лимфоцита, где он процессируется, фрагменты антигена упаковываются в молекулы МНС II и выносятся на клеточную поверхность В лимфоцита.

Взаимодействие Т и В лимфоцитов при ответе на Т-зависимые антигены

Комплекс МНС II +АГ пептид распознается Т-клеточным рецептором (TCR), а молекула МНС II – корецептором (CD4), после этого распознавания в Т клетку идет первый сигнал активации.

- Молекулы CD80/CD86 на поверхности В клетки связываются с молекулой CD 28 на поверхности Т-клетки, в Т-клетку идет второй сигнал активации.
- Молекула CD40L на поверхности Т-клетки связывается с молекулой CD40 на поверхности В клетки – в В клетку идет сильнейший сигнал к активации

Антигены процессируются В - клеткой



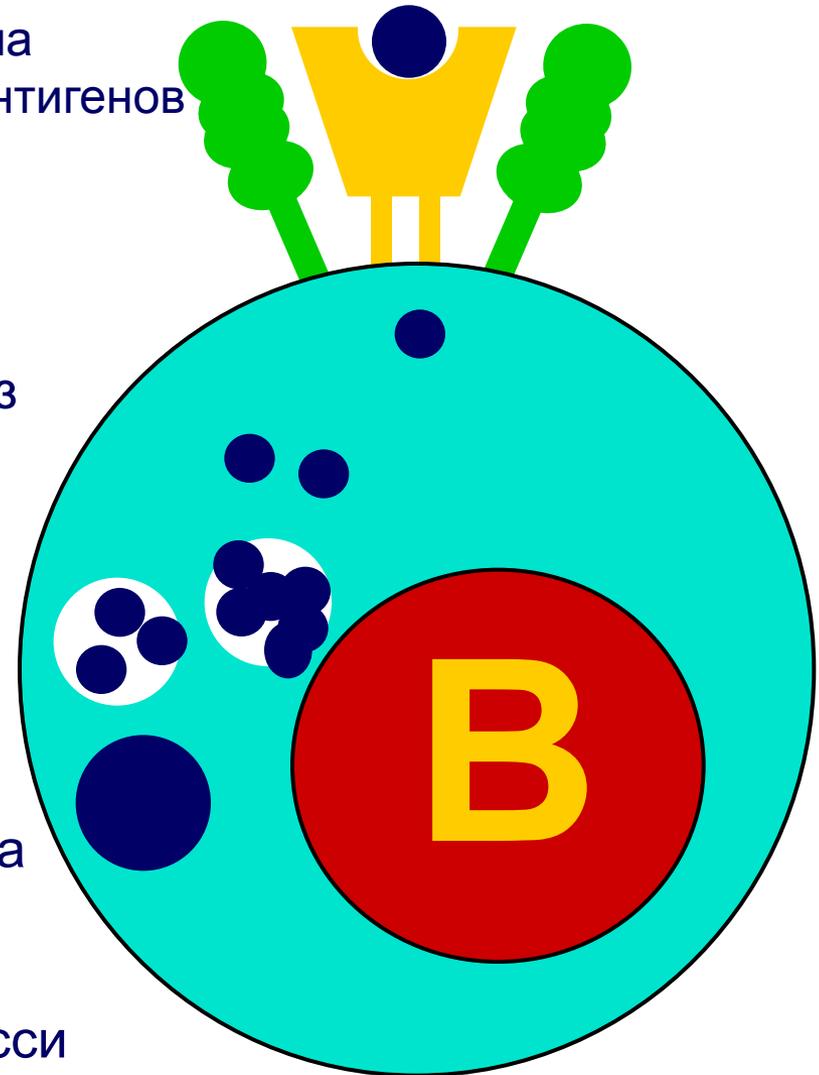
1. Связывание антигена максимизирует захват антигенов

2. Связывание и интернализация через Ig вызывает экспрессию CD40

3. Антиген подвергается процессингу

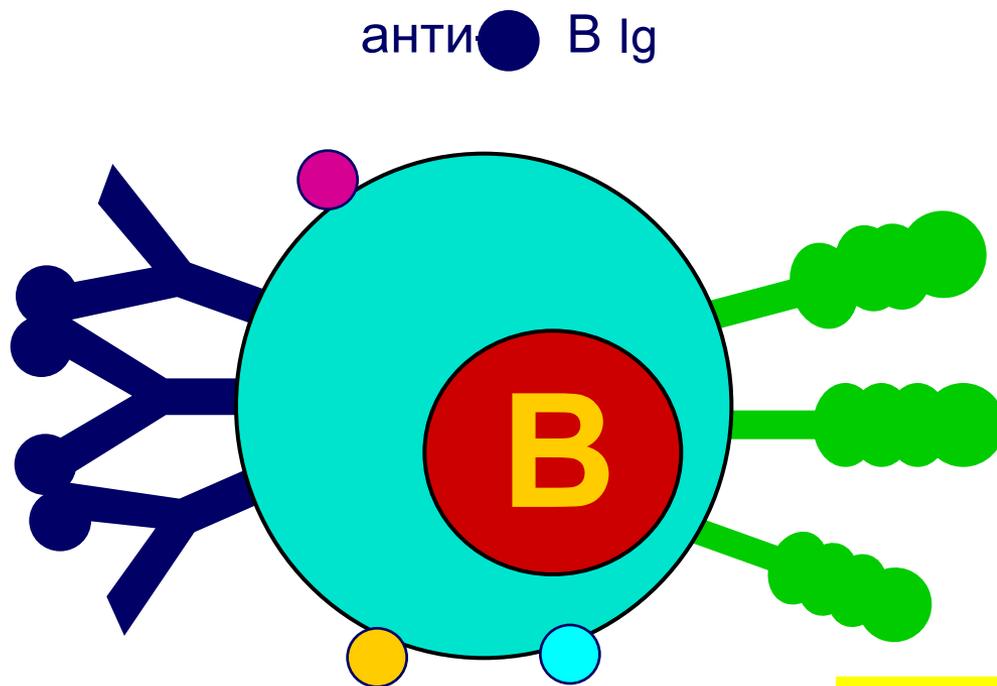
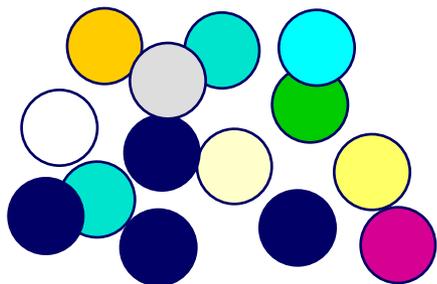
4. Пептидные фрагменты АГ упаковываются в молекулы МНСII класса внутри клетки.

5. Комплексы МНСII+АГ пептид экспрессируются на поверхность В лимфоцита



Активация антигеном В лимфоцита – экспрессия молекулы CD40

ДК презентируют
РАЗЛИЧНЫЕ АНТИГЕНЫ



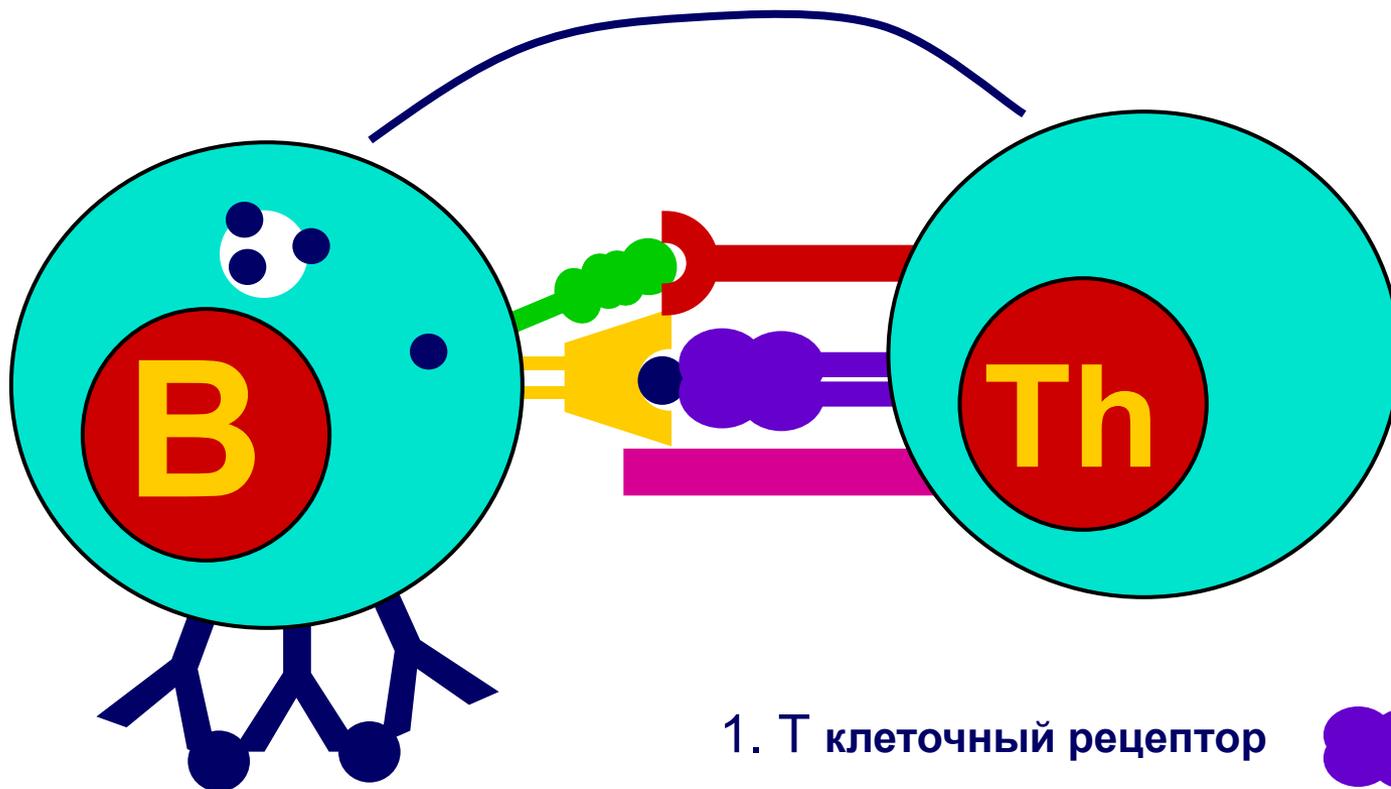
Поверхностный Ig захватывает АГ

Перекрестное связывание рецепторов с антигенами активирует В клетку

Активированные В клетки экспрессируют CD40

Т клетки помогают В клеткам

сигнал 2 - Т клеточная помощь

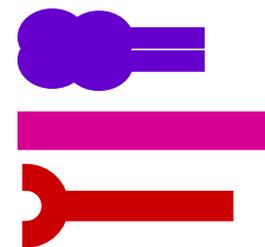


сигнал 1
антиген и рецептор
к антигену

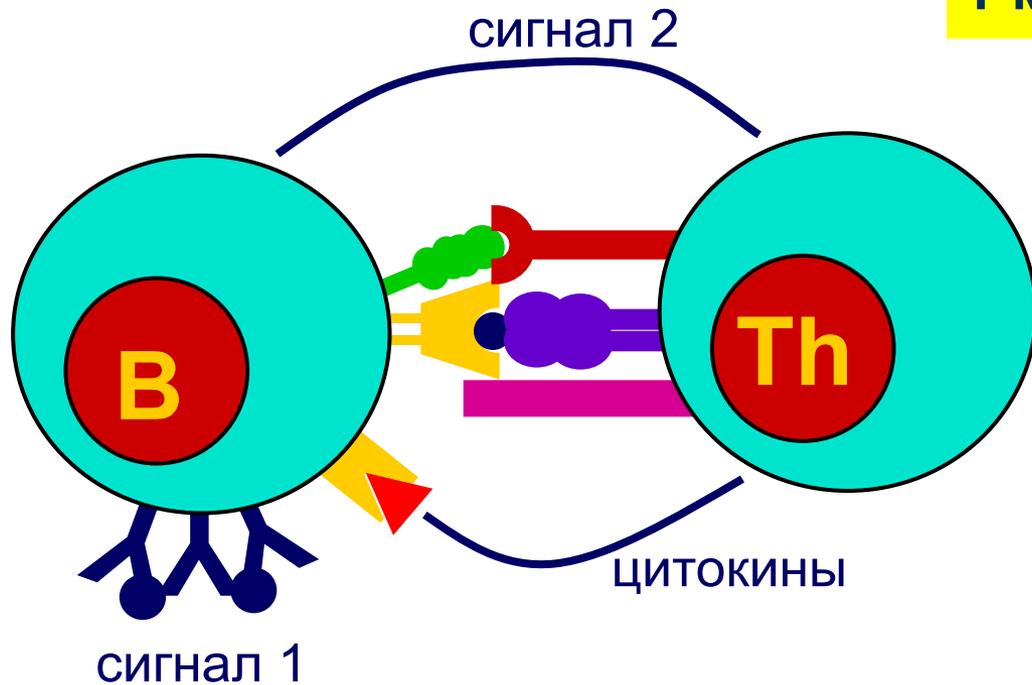
1. Т клеточный рецептор

2. Ко-рецептор (CD4)

3. CD40 лиганд



Т клеточная помощь - сигнал 2



ЦИТОКИНЫ

IL-4

IL-5

IL-6

IFN- γ

TGF- β

В клетки погибают путем апоптоза, однако сигналы 1 и 2 повышают экспрессию Bcl-X_L на В клетках, а Bcl-X_L предотвращают апоптоз

сигналы 1 и 2 позволяют В – клеткам выживать

Т клетки регулируют выживаемость В клеток и, таким образом, контролируют клональную экспансию В лимфоцитов

Цитокиновая активация В клеток

- Активированные Т хелперы секретируют цитокины, активирующие В клетки.

- IL-2 –индуктор активации Т и В клеток.
- IL-4 –действует на ранней стадии активации и пролиферации В клеток.
- IL-6 –активатор В -клеточной дифференцировки.

Ответ В клеток на Т-независимые антигены

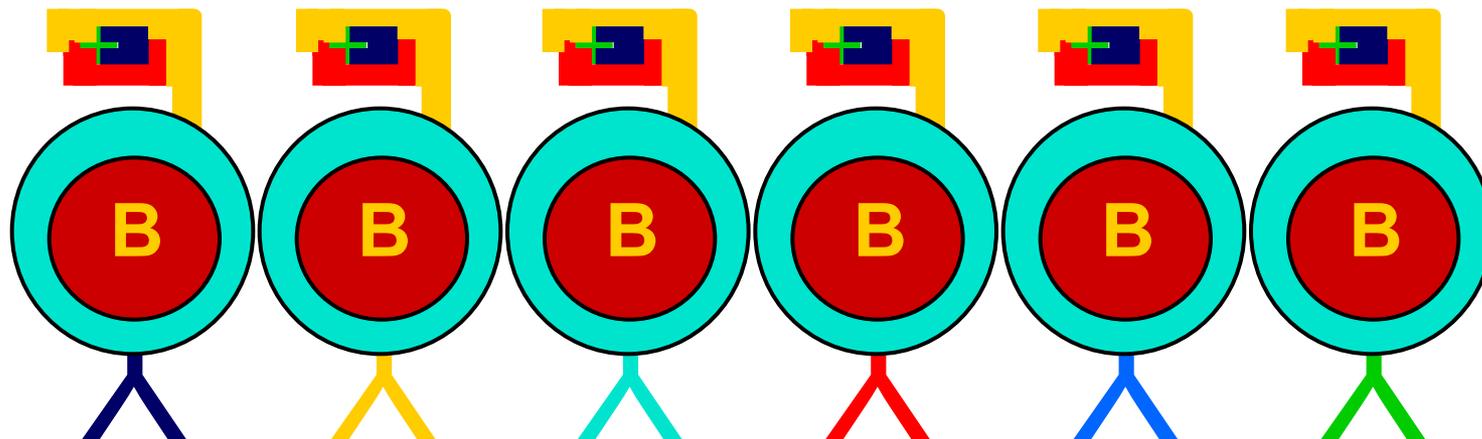
При ответе на Т-независимые антигены В лимфоцитам не нужна помощь Т-лимфоцитов.

Т - независимые антигены – липополисахариды бактерий, бактериальные углеводы – декстран, леван, белки бактерий – флагеллин, эндотоксин и другие (не белковые АГ).

Все Т-независимые АГ представляют собой молекулы с часто повторяющимися структурными участками, в высоких концентрациях они являются **МИТОГЕНАМИ** – то есть способны активировать многие клоны В – клеток (поликлональная активация), в низких концентрациях – только специфические клоны В клеток.

T независимые антигены (липополисахариды)

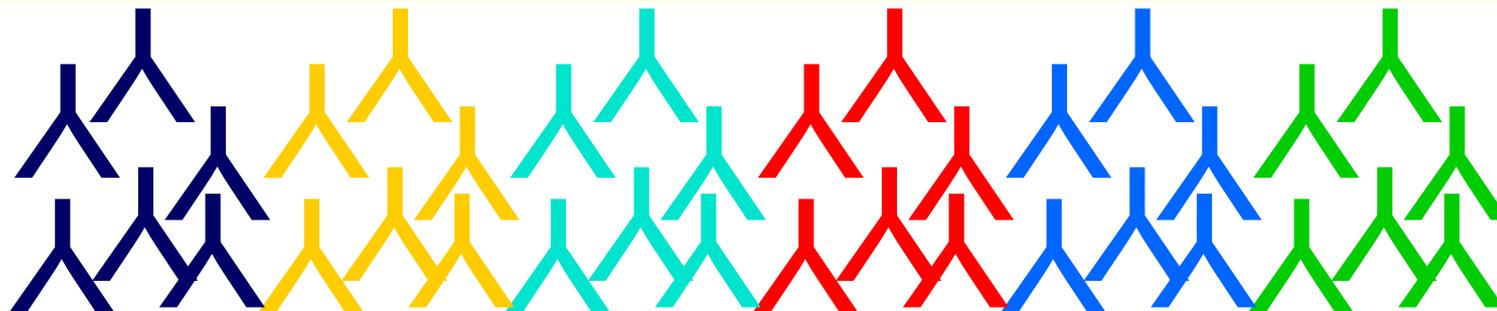
LPS связывается с CD14, LPS BCR и TLR4



6 различных B клеток, для активации которых требуется 6 различных АГ

Высокая доза LPS вызывает поликлональную активацию всех 6 типов B-клеток, независимо от их специфичности.

Поэтому T-независимые антигены называются МИТОГЕНАМИ



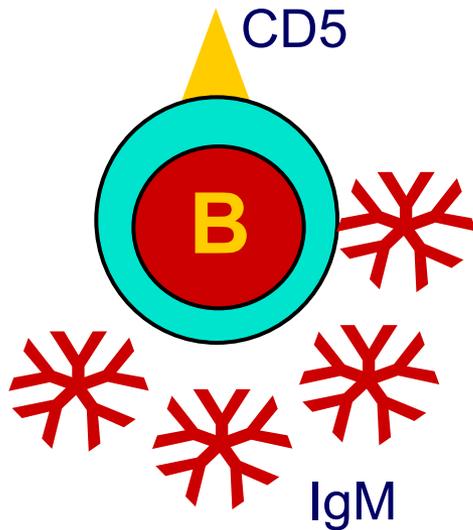
Ответ В клеток на Т- независимые антигены

В ответе В клеток на Т- независимые антигены отсутствует взаимодействие Т- и В-клеток, нет взаимодействия молекул CD40-CD 40L, нет сильного сигнала к активации В клеток.

Первичный ответ – слабый, слабое формирование клеточной памяти. Такой ответ в основном осуществляет В1 популяция клеток, синтезирующих только IgM –антитела (нет переключения изотипов).

В-1 клетки

Распознают эпитопы АГ с повторяющимися структурами
- фосфотидилхолин, липополисахариды и др.



Синтезируют только «натуральные антитела» IgM

Не являются (?) частью адаптивного иммунитета:

- нет иммунологической памяти
- нет более высокой эффективности ответа при повторном введении АГ
- присутствуют с рождения

Могут производить Ig без помощи Т клеток

Эффекторные механизмы защиты против внеклеточных патогенов с помощью антител

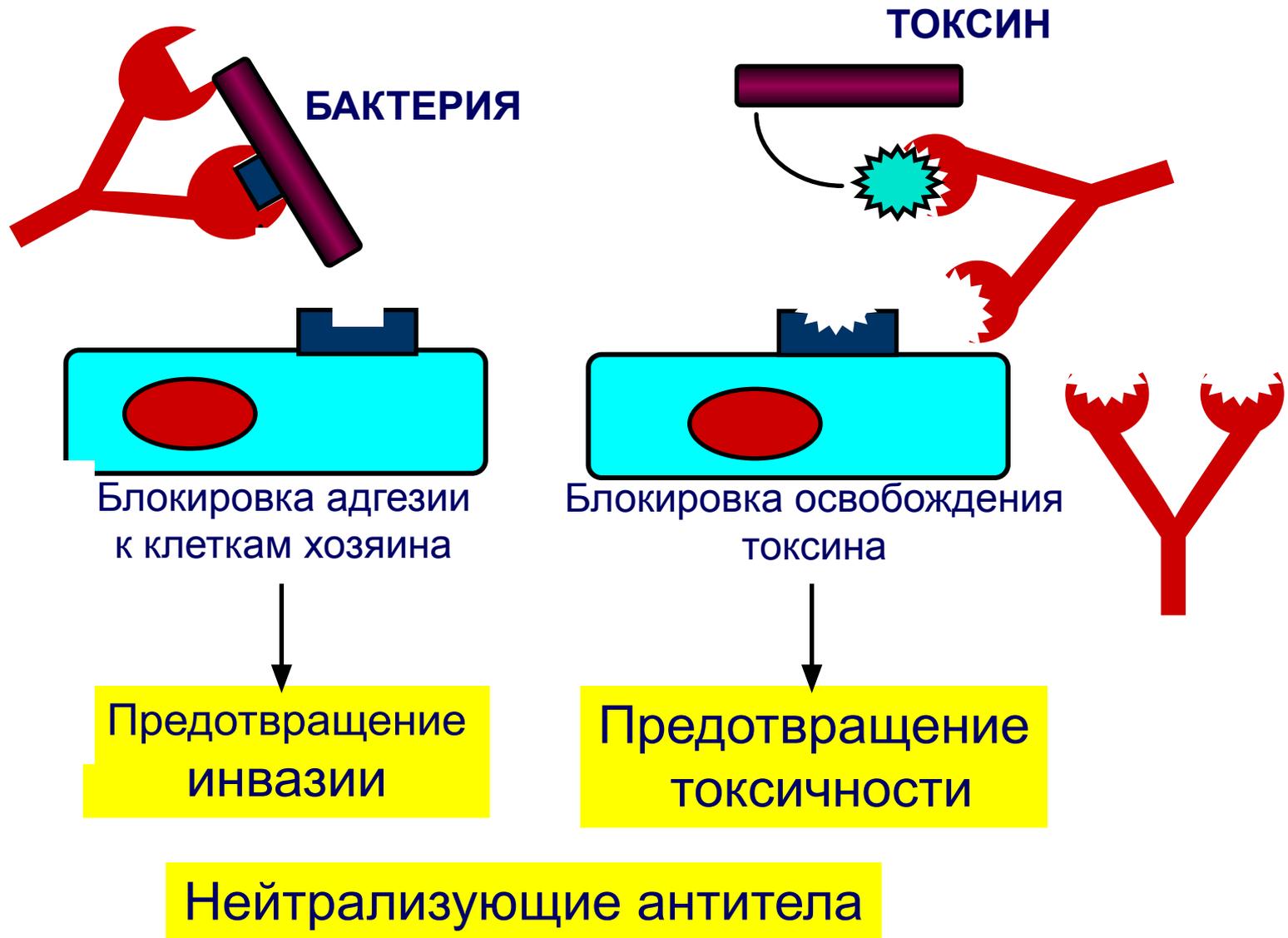
Каков биологический смысл и итог
гуморального иммунного ответа?

Что антитела способны делать?

Каковы их основные свойства?

- Нейтрализация.
- Опсонизация.
- Активация системы комплемента.

Эффекторные механизмы защиты против внеклеточных патогенов НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ



Эффекторный механизм защиты против внеклеточных патогенов

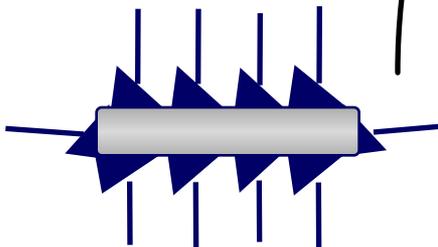
ОПСОНИЗАЦИЯ

Внеклеточная бактерия

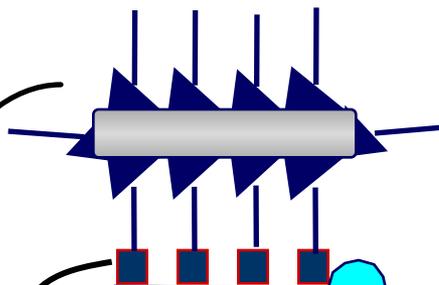


+

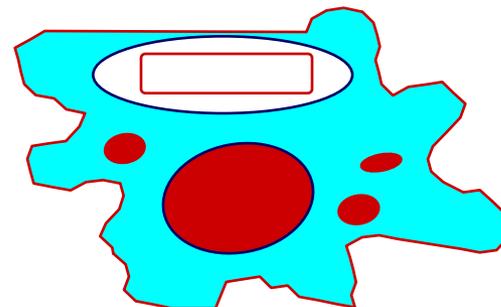
AT



ОПСОНИЗАЦИЯ

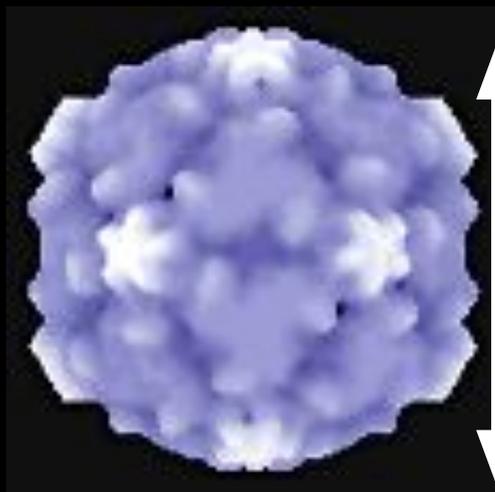


Связывание с Fc рецептором



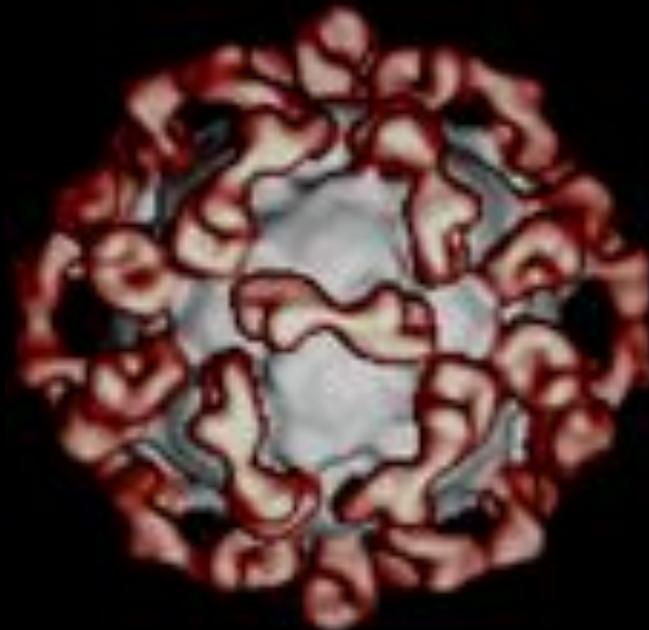
фагоцитоз

Модель
нейтрализации
риновируса
моноклональ-
ными антителами

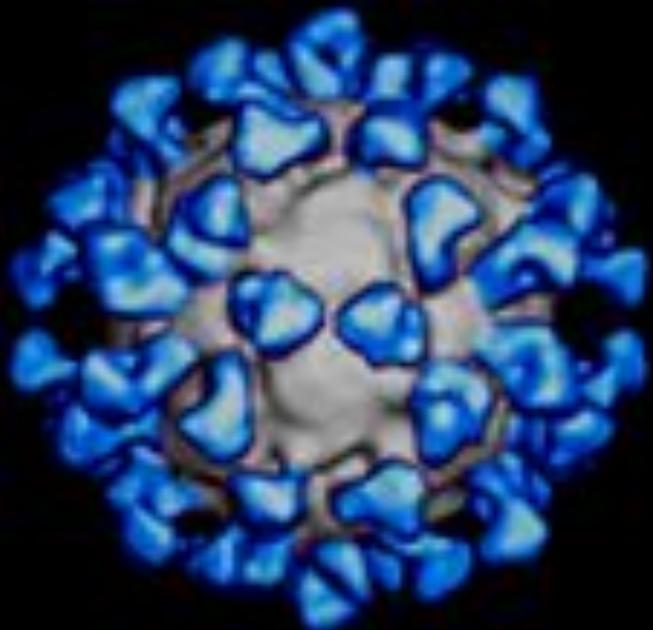


30nm

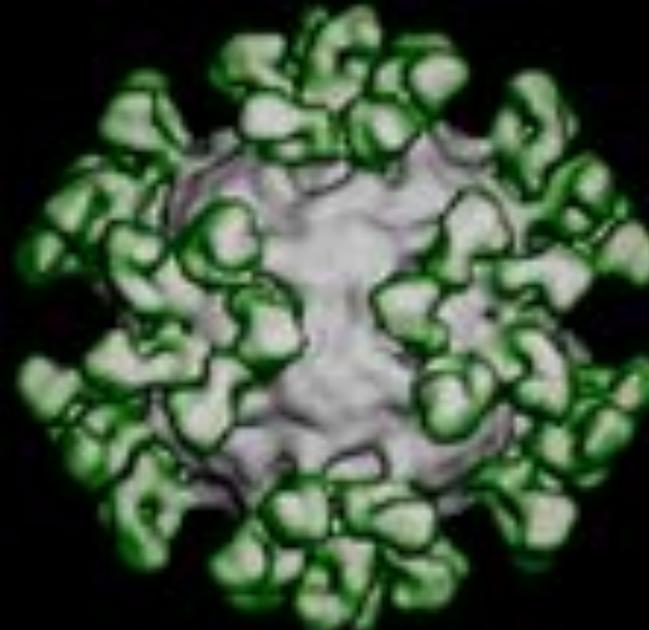
Риновирус человека



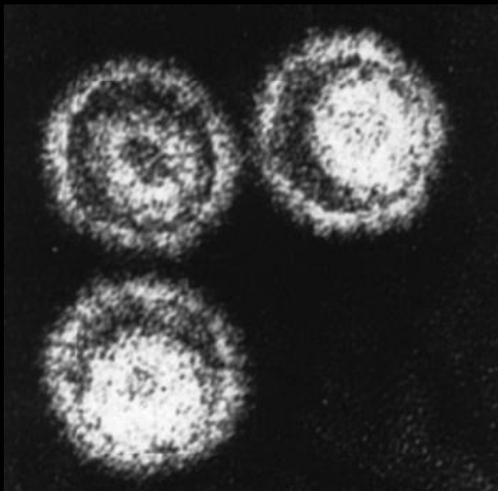
30 нейтрализующих монАТ



60 нейтрализующих монАТ Fab региона

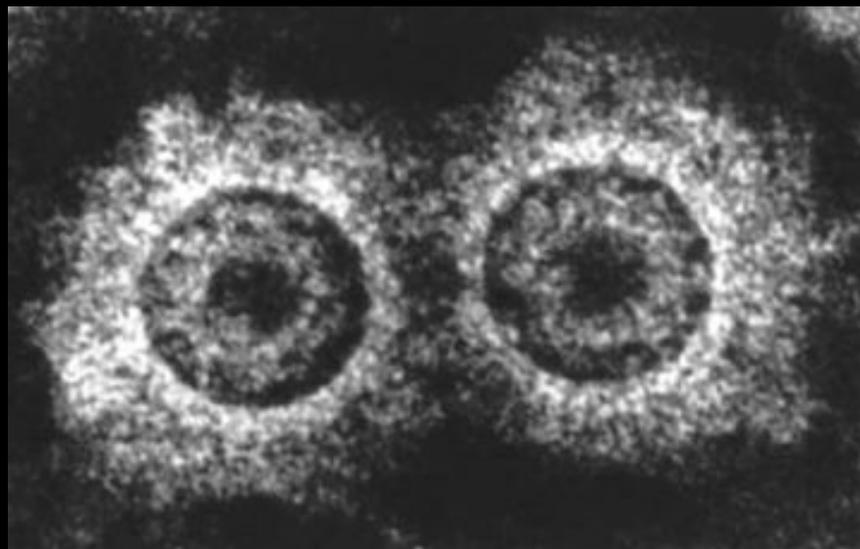


60 нейтрализующих монАТ Fab региона

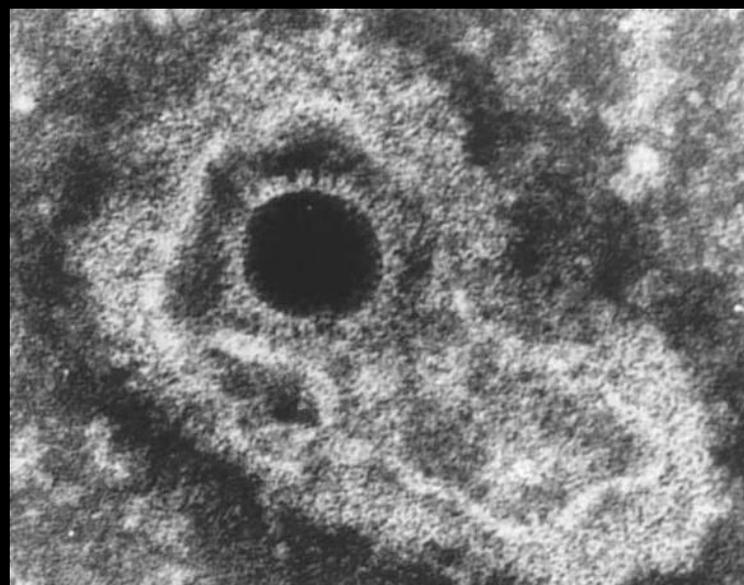


Негативно окрашенный
EBV

Электронная фотография антител и
компонентов системы комплемента,
опсонизирующих вирус Epstein Barr
(EBV)



EBV, покрытый «коронай» из
анти-EBV -антител



EBV, покрытый антителами и
компонентами комплемента

Эффекторные механизмы защиты против внеклеточных патогенов

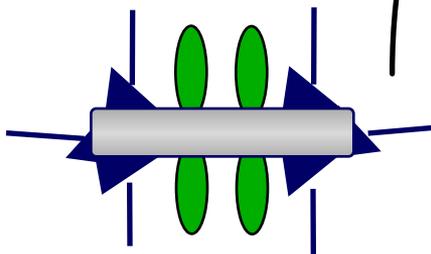
Активация системы комплемента

Бактерия в плазме



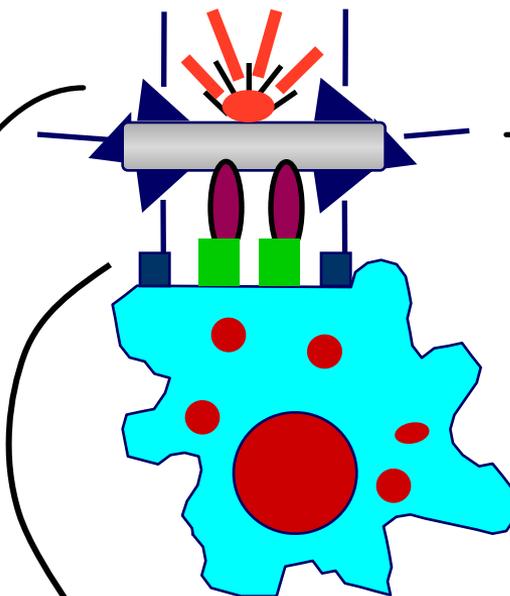
+

↑ АТ+
комплемента

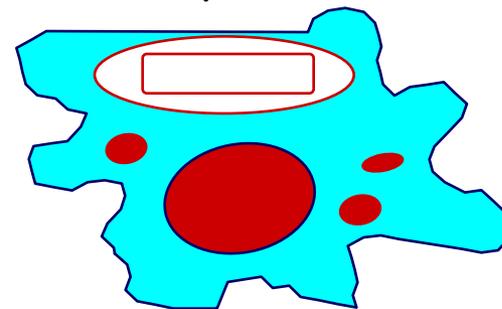


опсонизация

ЛИЗИС

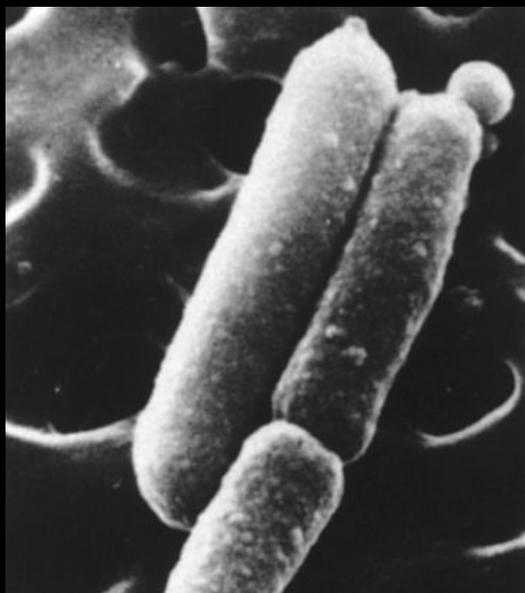


Комплемента и
Fc рецепторное
связывание



фагоцитоз

Электронная фотография действия антител и компонентов системы комплемента на бактерии



E. coli



**антитела + вызванное комплементом
разрушение *E. coli***

Вопросы

1. Фазы адаптивного иммунного ответа.
2. Типы иммунного ответа и факторы, их определяющие.
3. В-лимфоцит как антигенпредставляющая клетка.
4. Взаимодействие В-лимфоцита и Т-лимфоцита-хелпера.
5. Активация и пролиферация В-лимфоцитов.
6. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки и клетки памяти.
7. Общая характеристика и строение молекулы иммуноглобулина.
8. Характеристика классов иммуноглобулинов.
9. Механизмы взаимодействия антигенов и антител
10. Свойства и эффекторные функции антител.

Тестовые вопросы

Антитела обладают способностью:

1. Расщеплять антиген
2. Активировать комплемент
3. Специфически связывать антиген
4. Фагоцитировать антиген
5. Экспрессировать антиген

Основным классом иммуноглобулинов, участвующим в защите слизистых оболочек, является:

1. IgA
2. IgG
3. IgE
4. IgD
5. IgM

Тестовые вопросы

К «цитотфильным» иммуноглобулинам относятся:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Основными иммуноглобулинами вторичного ответа являются:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Тестовые вопросы

Активировать систему комплемента по классическому пути способны:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Изотипы иммуноглобулинов определяются:

1. Строением легких цепей.
2. Строением тяжелых цепей.
3. Способностью образовывать глобулярные структуры.
4. Способностью активировать комплемент.
5. Способностью диффундировать в ткани.

Тестовые вопросы

Через плаценту проникает:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Основными иммуноглобулинами первичного ответа являются:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgD
5. IgE

Тестовые вопросы

К «цитофильным» иммуноглобулинам относятся:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Основными иммуноглобулинами вторичного ответа являются:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD