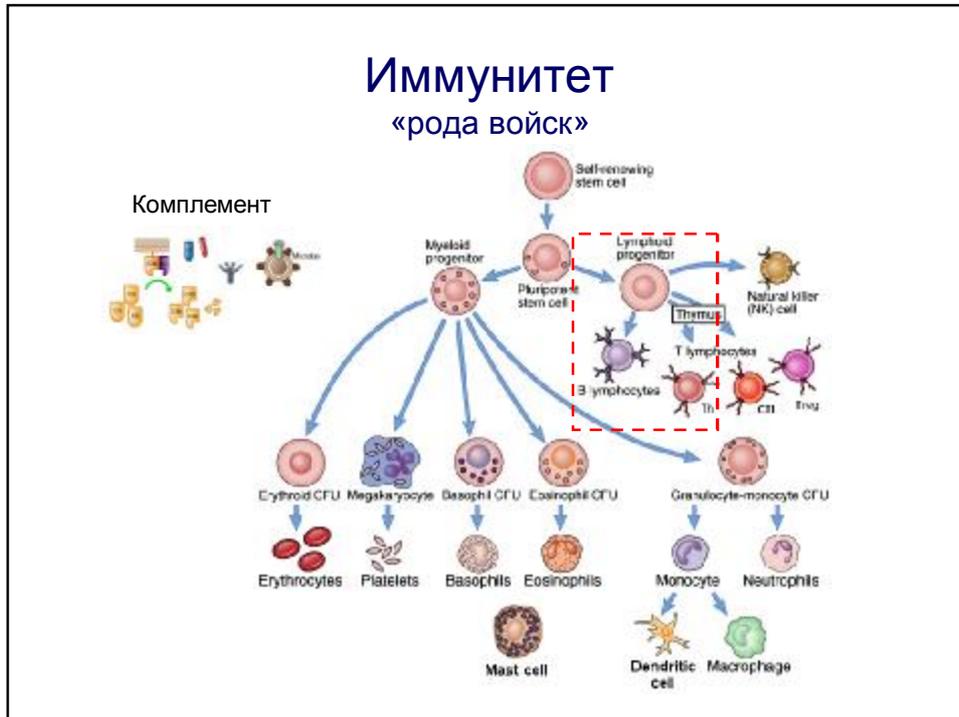


Обзорный курс иммунологии  
или  
«Как работает иммунная  
система»

*Д.Ю.Трофимов, 2008*

4. Антитела и В-клетки

# Иммунитет «рода войск»



## Зачем нужны антитела?

- Оружие (самое распространённое мнение)

- Система распознавания «свой-чужой»

## Зачем нужны антитела?

- 99% животных обходятся только физическими барьерами и врожденным иммунитетом.
- Эволюционно адаптивный иммунитет возник совсем недавно. Есть только у позвоночных и то по-разному.

## Эволюция иммунной системы

	Innate immunity			Adaptive immunity	
	Phagocytes	NK cells	Antibodies	T and B lymphocytes	Lymph nodes
<b>Invertebrates</b>					
Protozoa	+	-	-	-	-
Sponges	+	-	-	-	-
Annelids	+	+	-	-	-
Arthropods	+	-	-	-	-
<b>Vertebrates</b>					
Elasmobranchs (sharks, skates, rays)	+	+	+ (IgM only)	+	-
Teleosts (common fish)	+	+	+ (IgM, others?)	+	-
Amphibians	+	+	+ (2 or 3 classes)	+	-
Reptiles	+	+	+ (3 classes)	+	-
Birds	+	+	+ (3 classes)	+	+ (some species)
Mammals	+	+	+ (7 or 8 classes)	+	+

Key: +, present; -, absent.

## Зачем нужны антитела?

- **Чем более сложный организм**, тем:
  - больше различных типов тканей
  - сложнее межклеточные коммуникации



Большое разнообразие собственных поверхностных молекул

- **Микробы:**
  - чем сложнее организм, тем больше различных патогенов
  - микробы, особенно вирусы, быстро изменяются



Большое разнообразие патогенов

---

Сложно создать консервативную (константную) систему распознавания «свой-чужой»

## Зачем нужны антитела?

- **Антитела – гибкая, самонастраивающаяся (в пределах жизни организма) система распознавания «свой-чужой»**

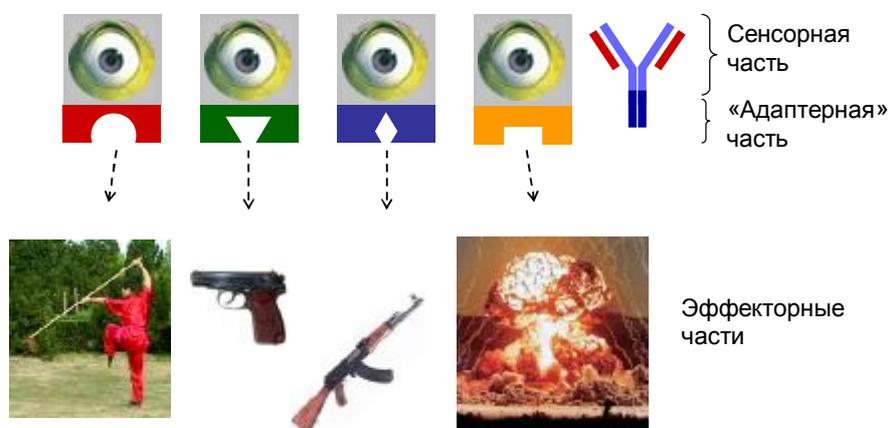
## Строение антител



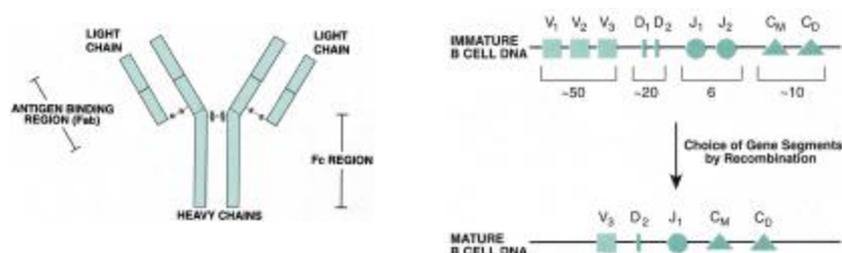
## Проблема выбора

вариант 3 — «один тип глаз, много разных адаптеров»

### принцип строения антител



## Строение сенсорной части антиген связывающая область (Fab)



### Источники разнообразия:

- Комбинаторика при перестройке генов
- Независимый выбор легкой и тяжелой цепей
- «Ошибки при сшивке» фрагментов
- Тонкая настройка – соматические мутации при пролиферации В-клеток

ок.  $10^8$  вариантов

## Строение сенсорной части «соревнование» хромосом

- Перестройка генов начинается на обеих хромосомах
- При перестройке высока вероятность возникновения «стоп»-кодона, поэтому после ее завершения – пробный синтез.
- Если с первой неудача, тестируется вторая
- Для легкой цепи – четыре попытки (две на хромосомах 2 ( $\kappa$ ) и две на хромосомах 22 ( $\lambda$ ))
- Для тяжелой цепи только две попытки на хромосомах 14
- В случае успеха (полномерная цепь) – остальные варианты «блокируются»
- Если нет удачного варианта – смерть через апоптоз

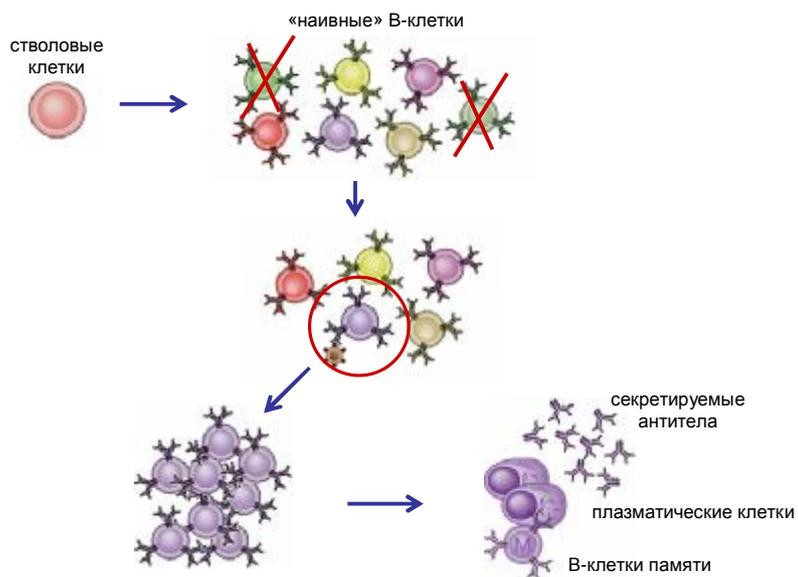


**Либо один вариант полноценного антитела, либо апоптоз**

## Эффекторные механизмы «виды оружия»

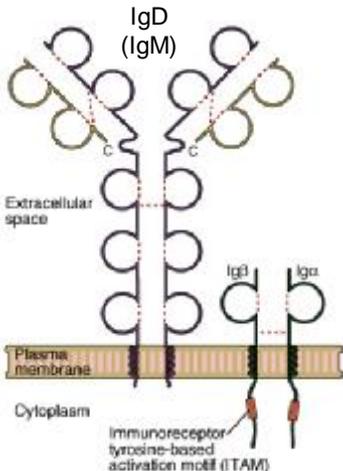
- Система комплемента
- Фагоцитоз и ADCC (Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity NK, CTL)
- Агглютинация
- Дегрануляция эозинофилов, базофилов и тучных клеток
- Нейтрализация

## Принцип клональной селекции



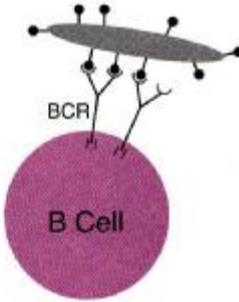
# Активация В-клеток

В-клеточный рецептор (BCR)

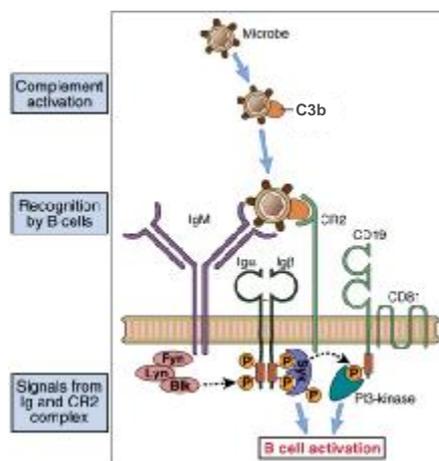


# Активация В-клеток

Кросслинкинг



## Активация В-клеток Корецептор BCR

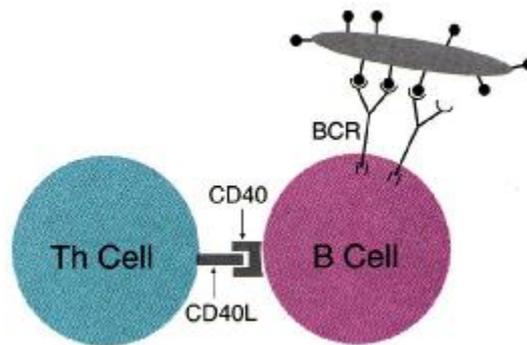


## Активация В-клеток Принцип двойного подтверждения

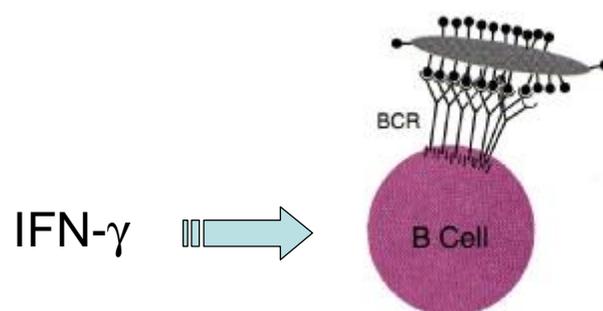
Для активации В-клеток необходимы два сигнала:

- Специфичный - BCR
- Неспецифичный

### Активация В-клеток Th – зависимая активация



### Активация В-клеток Th – независимая активация



## Активация В-клеток поликлональная активация

Митоген – удачное оружие врага

- Очень мощный кросслинк сигнальных молекул (не BCR !)
- Неспецифичный, значительно ослабляет специфичный иммунный ответ

## Активация В-клеток резюме

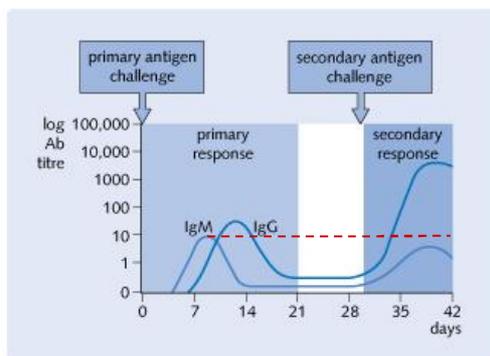
Для активации В-клеток необходимы два сигнала:

- Специфичный - BCR
- Неспецифичный:
  - Th-зависимая активация - взаимодействие с Т-хелперами через CD40/CD40L
  - INF- $\gamma$  при условии сильного кросслинка BCR

Сигнал от CR2 корецептора (система комплемента) существенно (ок.100 раз) усиливает сигнал, снижая требования к кросслинку.

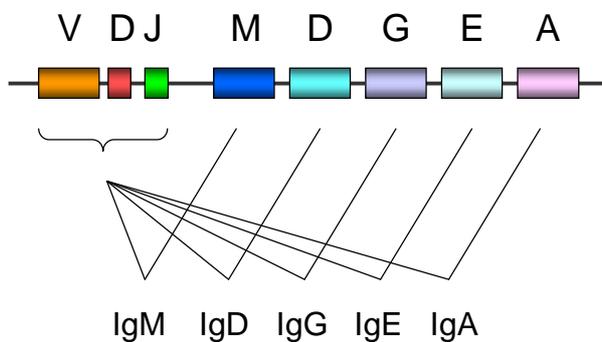
Активация митоген – промах иммунной системы

## IgM и IgG



© Elsevier. Novak: Crash Course: Immunology - [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

## Переключение типов



## Типы антител

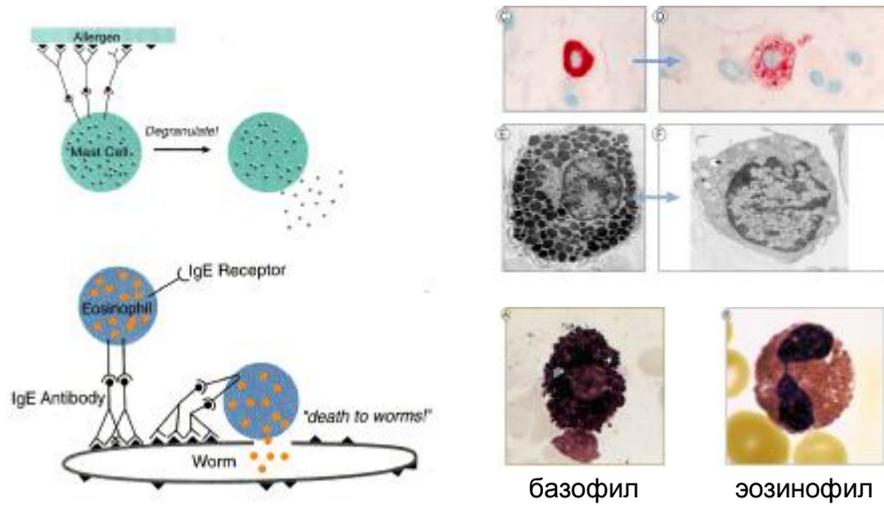
- Система комплемента                      IgM                      
- Фагоцитоз и ADCC                              IgG                      
- Агглютинация                                      IgA                      
- Дегрануляция эозинофилов, базофилов и тучных клеток                      IgE                      
- Рецептор В-клеток                                      IgD                      
- Нейтрализация                                      IgG, IgM, IgA

ADCC - Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity NK, CTL

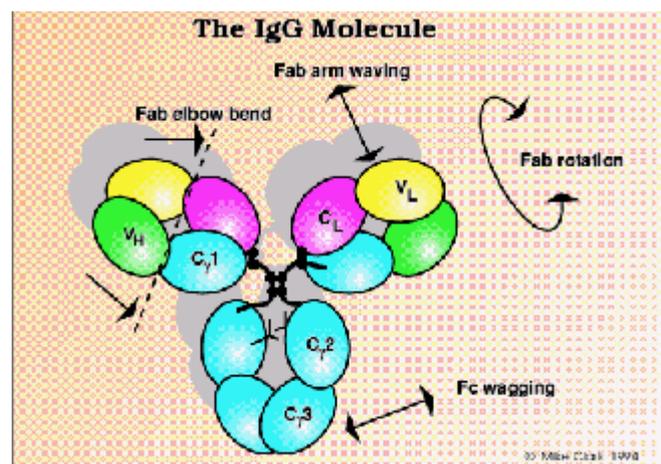
## Свойства антител

ANTIBODY CLASS	ANTIBODY PROPERTIES
IgM	Great Complement Fixer Good Opsonizer First Antibody Made
IgA	Resistant to Stomach Acid Protects Mucosal Surfaces Secreted in Milk
IgG	OK Complement Fixer Good Opsonizer Helps NK Cells Kill (ADCC) Can Cross Placenta
IgE	Defends Against Parasites Causes Anaphylactic Shock Causes Allergies

## Basophiles, Mast cells, Eosinophils

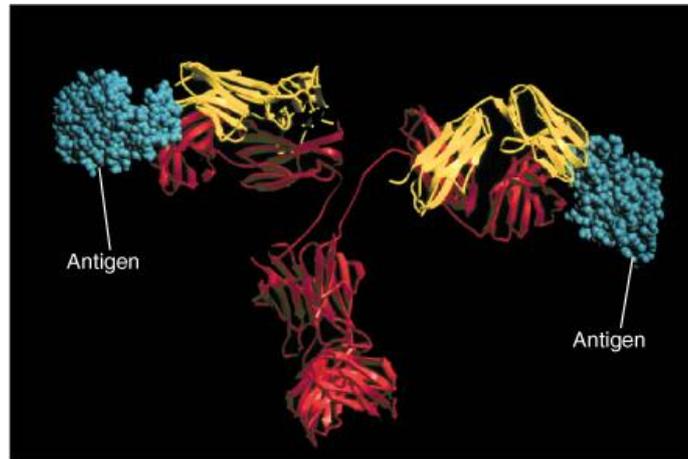


## Гибкость антител



IgG

## Итоги по антителам

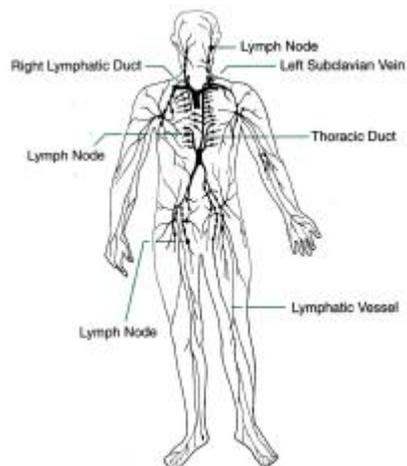


антитела

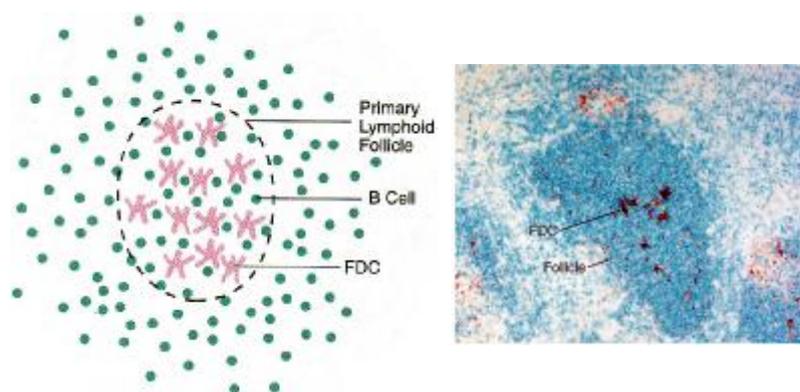
## Лимфатическая система

## Зачем нужна лимфатическая система?

« Место встречи изменить нельзя »

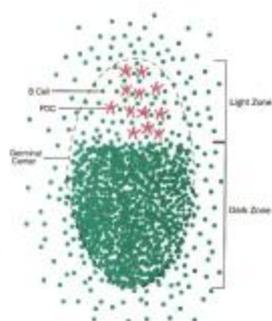


## Вторичные лимфоидные органы лимфатические фолликулы

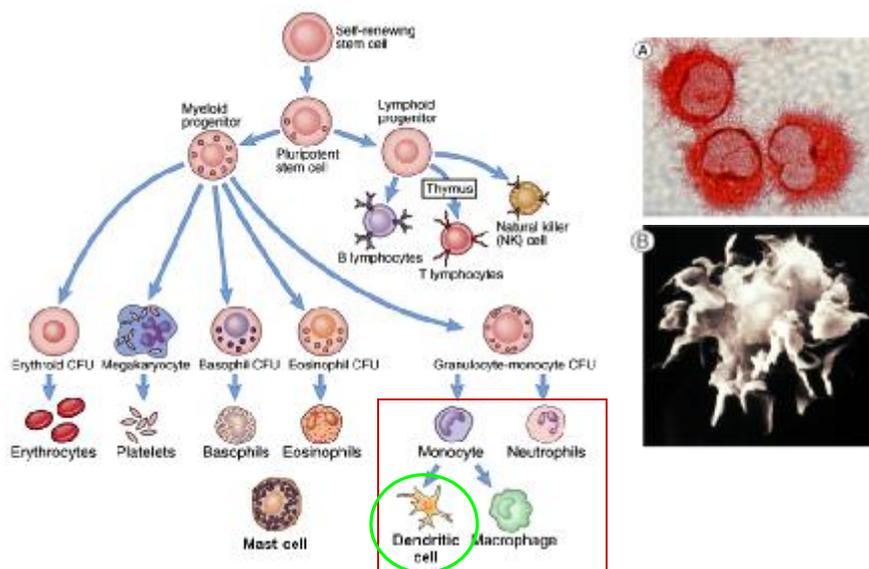


Система комплемента крайне (дважды) важна!

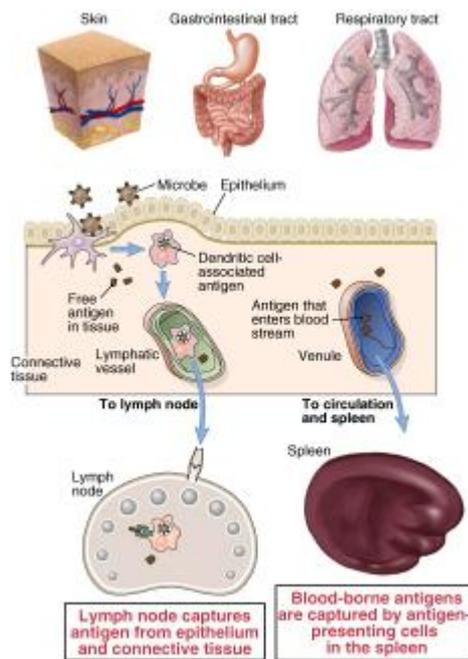
## Вторичные лимфоидные органы лимфатические фолликулы



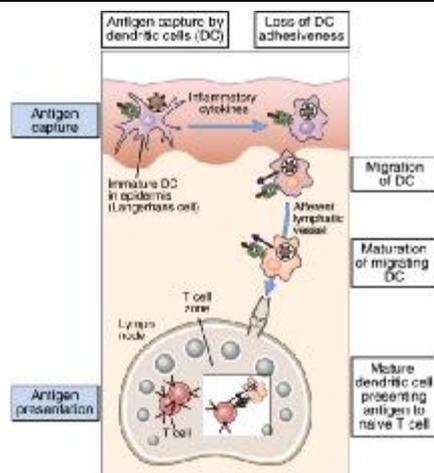
## Дендритные клетки



## Дендритные клетки – «гонцы с поля боя»

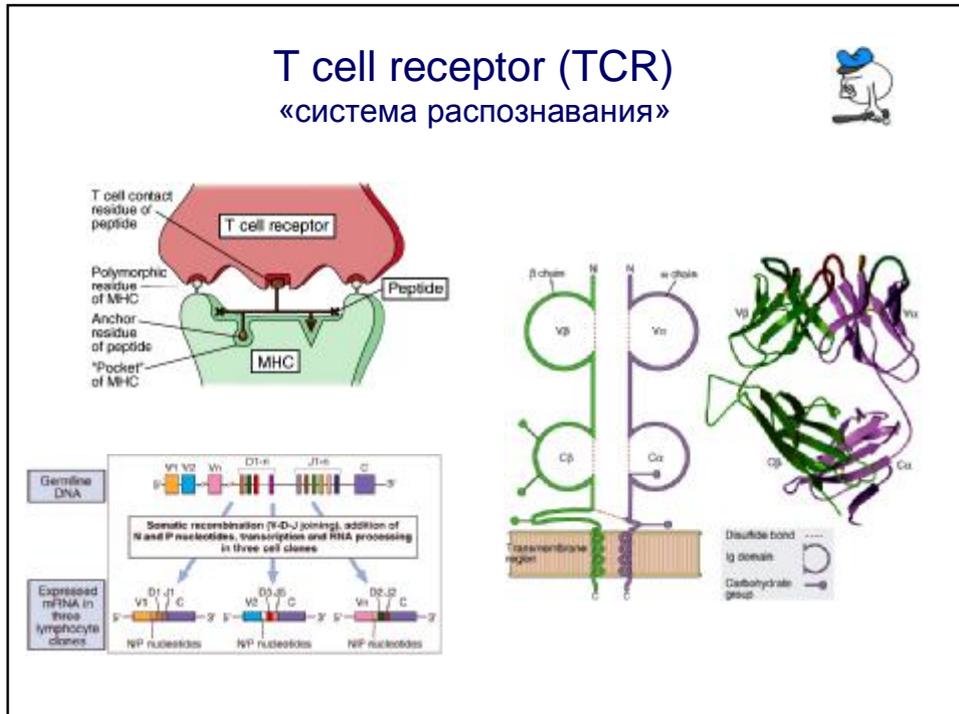


## Созревание дендритных клеток

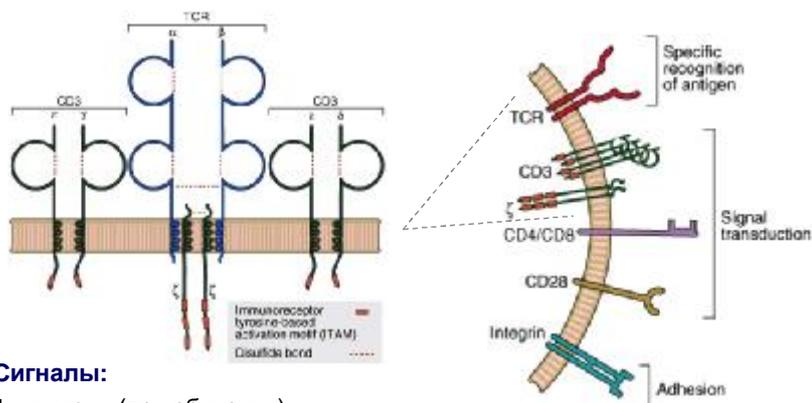


	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	-- or low	++
Class II MHC molecules	-	>100
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 <sup>4</sup>	~7 x 10 <sup>6</sup>

## T cell receptor (TCR) «система распознавания»



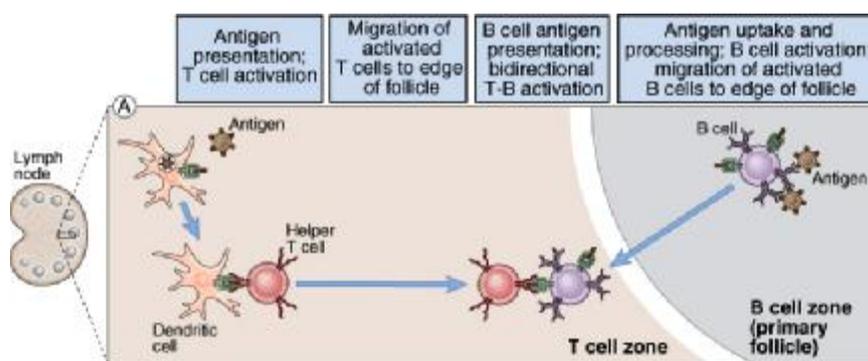
## T cell receptor (TCR) TCR-комплекс



### Сигналы:

1. «умри» (при обучении)
2. «действуй» zeta
3. «бездействуй» (anergized)

## Вторичные лимфоидные органы лимфатические фолликулы



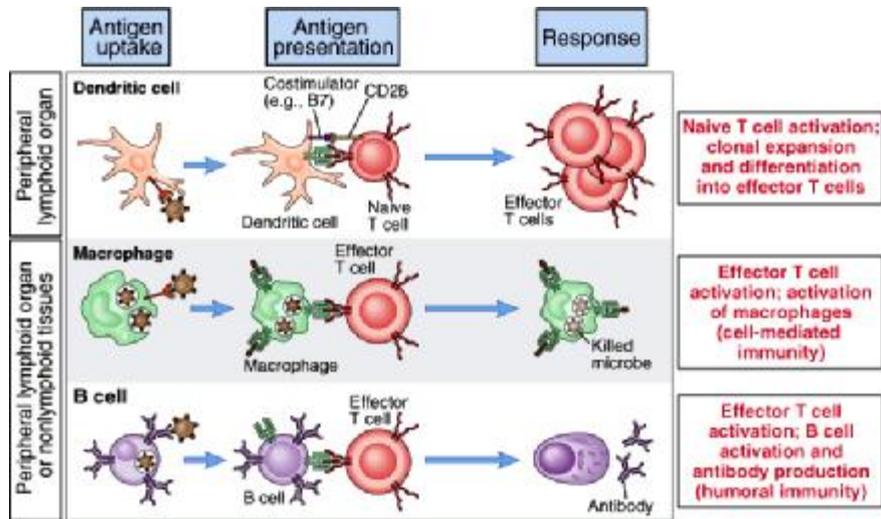
## Роль Th-лимфоцитов

### Контроль иммунного ответа:

1. Второй подтверждающий сигнал для В-клеток
2. Каскадное усиление/ обратная связь активации большинства клеток иммунной системы через презентацию антигенов и выработку цитокинов
3. Определение типа иммунного ответа путем синтеза конкретных наборов цитокинов (например, Th1 и Th2), **НО** по подсказке дендритных клеток.

Th1 – IL2, INF- $\gamma$ , TNF	активация макрофагов, переключение на IgG
Th2 – IL-4, IL-5, IL-10	переключение на IgE, IgA

## Презентация молекулами HLA класса II («зачем она нужна»)



## Иммунитет «рода войск»

