**Тема №4. Антитела/иммуноглобулины.**

ВОПРОСЫ

1. Строение иммуноглобулинов.
2. Какие структурные особенности иммуноглобулинов определяют их функциональные различия?
3. Свойства антител?
4. Характеристика Ig M.
5. Характеристика Ig G.
6. Характеристика Ig A.
7. Характеристика Ig Е.

**Антитело** (АТ) - растворимый гликопротеин с определённой биохимической структурой -иммуноглобулин. Антителаприсутствуют в сыворотке крови и других биологических жидкостях и предназначен для связывания антигена.

Антитела связывают антиген непосредственно в том виде, в каком он проникает в организм (в нативнойконформации). При этом времени на предварительную метаболическую обработку антигена не требуется, поэтому антитела – оченьважный фактор пассивного иммунитета - безотлагательной защиты организма (например, от сильных ядов, при укусах змей, скорпионов, пчёл и др.).

Антитела конкретной специфичности синтезируются исключительно B-лимфоцитами одного клона. При дифференцировке каждый B-лимфоцит и его дочерние клетки (клон B-лимфоцитов) приобретают способность синтезировать единственный вариант антител с уникальной структурой антигенсвязывающего центра молекулы.

Вся совокупность B-лимфоцитов организма способна синтезировать огромное разнообразие специфичностей антител - около 106-109.

Антитела - белки, имеющие глобулярную вторичную структуру и принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов.

**К суперсемейству иммуноглобулинов принадлежат**:

-белки главного комплекса гистосовместимости (MHC),

-некоторые молекулы адгезии [LFA-2 (CD2), ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и др.],

-Т-клеточные рецепторы (TCR),

-отдельные рецепторы цитокинов [для ИЛ-1 типов I и II, ИЛ-6, M-CSF, c-kit (CD117)], -рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов (FcαR, FcγRI, FcγRII),

-мембранные молекулы CD3, CD4, CD8, CD80 и др.

**Изотипы** – классы и подклассы иммуноглобулинов.

**Аллотипы** – индивидуальные аллельные варианты в пределах одного изотипа.

**Идиотипы** – антигенные варианты иммуноглобулинов;

(Идиотопы - детерминанты активных центров, служащие маркерами индивидуальных антител).

**СТРОЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ**

**Фрагменты молекулы Ig:**

Папаин расщепляет молекулы иммуноглобулинов на **2 типафрагментов** — 2 **Fab***(Fragmentantigenbinding)* и **Fc***(Fragmentcristallizable).*

**Fab –** связывает антиген

**Fc –** обеспечивает взаимодействие АТ и комплексов антиген-антитело (АГ-АТ) с системой комплемента, фагоцитами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками.

Иммуноглобулины содержащих **2вида парных полипептидных цепей**:

-**лёгкие** (*Light*), с низкой молекулярной массой, содержат 2 домена (1 вариабельный - VL и 1 константный - CL).

Выделяют два типа L-цепей — к и λ, функциональные различия между ними не выявлены.

-**тяжёлые** (*Heavy*), с высокой молекулярной массой, содержат 4 домена (1 вариабельный - VH и 3 константных - CH1, CH2, CH3), тяжелые цепи (**H-цепи) молекул IgM и IgE** содержат дополнительный домен СH4).

Тяжелые цепи определяют различия между классами иммуноглобулинов, т.е. обусловливает разделение Н-цепей и молекул иммуноглобулинов на **изотипы,** или **классы.**

Выделяют **5 основных изотипов Н-цепей** — μ, γ, α, δ и ε и соответственно в зависимости от структуры Н-цепей выделяют **5 классов молекул иммуноглобулинов** — IgM, IgG, IgA, IgDи IgE.

Иммуноглобулины классов **IgG и IgA разделяют наподклассы** в зависимости от особенностей Н-цепей. У человека выделяют 4 подкласса IgG— IgGl, IgG2, IgG3, IgG4 и 2 подкласса IgA — IgAlи IgA2.

Все 4 цепи соединены вместе дисульфидными связями.

Вторичная структура полипептидных цепей представлена доменами.

Специфичность определяется первичной структурой антигенраспознающих**вариабельных доменов**(**V***).* V-домены тяжелых и легкихцепей (VH и VL) участвуют в формировании антигенсвязывающего участка,или активного центра антител.

Внутри V-доменов и выделяют **3гипервариабельных участка**: CDR1, CDR2, CDR3 (ComplementarityDeterminingRegion) – областей молекулы, определяющих ее комплементарность антигену.

Сверхвысокая вариабельность CDR и активных центров обеспечивает уникальность молекул иммуноглобулинов, синтезируемых В-лимфоцитами одного клона. Поскольку мономерные иммуноглобулины содержат по две пары Н- и L-цепей, молекула содержит два антигенсвязывающих участка.

Промежутки между гипервариабельными участками называются **каркасными областями** (FWR-FrameWorkRegion, их **4**- FWR1, FWR2, FWR3, FWR4). Они выполняют «скелетную» функцию, могут обладать ферментативной активностью, связывать ионы металлов исуперантигены.

Структура остальных доменов молекулы иммуноглобулина постоянна, они называются **константными (С-доменами***).* Функция С-доменов -эффекторная, т.е. взаимодействиес рецепторами клеток, активация комплемента и т.д.

IgG всех субклассов, а также IgD и IgE представляют собой мономерныемолекулы. Растворимые молекулыIgA и IgM формируют полимеры — димерIgA и пентамерIgM. В их состав,помимо классических полипептидных цепей, входит соединительная**J-цепь***(joining)*, связанная с Н-цепью дисульфидной связью.J-цепь отвечает за стабилизацию полимера. Мономерныеединицы в IgA и IgM соединяются дисульфидными связями в С-концевойчасти Н-цепей.

В составе присутствующих в секретах молекул IgA содержится секреторный компонент (SC). Его роль-защита молекулы IgA от действия протеаз, содержащихся в высокихконцентрациях в пищеварительных и иных секретах, также секреторный компонент представляет собой частьполи-Ig-рецептоpa, участвующего в транспортировке молекулы IgA черезэпителиальный пласт в слизистых оболочках.

**ФОРМЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ**

-**растворимая**- в крови и др. биологических жидкостях, представляет собой секретируемый клеткой иммуноглобулин,

-**трансмембранная**- на мембране в составе В-клеточного рецептора (BCR). Трансмембранная форма для всех классов является мономером.

Мембранный иммуноглобулин — специфический маркер В-клеток, экспрессирован на всех зрелых В-лимфоцитах.

На наивных (не контактировавших с АГ) В-клетках преобладает IgM.

На зрелых наивных В-клетках наряду с IgM присутствует IgD.

В-клетки крови и вторичных лимфоидных органов несут на своей поверхности преимущественно IgG, а В-клетки слизистых оболочек — IgA.

Структура мембранных иммуноглобулинов совпадает со структурой растворимых антител соответствующей специфичности за исключением их С-концевого участка. Мембранный иммуноглобулин содержит гидрофобный трансмембранный участок, обеспечивающий заякоривание молекулы на клеточной мембране.

-**связанная** – за Fc-конец связываются с Fc-рецепторами на поверхности макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, В-лимфоцитов, тучных клеток. Все АТ, кроме IgE, фиксируются на эффекторных клетках только в комплексе с АГ.

**Эпитоп** – участок молекулы АГ, непосредственно участвующий в образовании ионных, ванн-дер-ваальсовых, водородных, гидрофобных связей.

Сродство между АТ и АГ характеризуется афинностью и авидностью.

**Афинность** - сила химической связи одного антигенного эпитопа с одним из активных центров молекулы иммуноглобулина.

**Авидность**- сила связи целой молекулы антитела со всеми антигенными эпитопами, которые ей удалось связать.

**Роль иммуноглобулинов различных классов**в иммунной защите организма различна.

**IgM -** составляет 10% сывороточных иммуноглобулинов. Существует в сыворотке в виде пентамера, состоящего из 5-и субъединиц мономерногоIgM. В виде мономеров его молекулы присутствуют на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Ранее других начинает секретироватьсяIgM. Это большинство антител при первичном иммунном ответе.

IgM-антитела обладают высокой способностью связывать комплемент и активировать его по классическому пути, агглютинировать и лизировать клетки-мишени. Но относительно низким сродством к антигену, которое не возрастает в процессе иммунного ответа (отсутствует созревание аффинитета).Недостаточная функциональная эффективность IgM-антител обусловленатакже отсутствием на эффекторных клетках иммунной системы рецепторовдля Fc-части молекулы IgM. Роль IgM-антител – экстреннаязащита организма на ранних этапах иммунного ответа.Период полураспада для них составляет 5 суток.

**IgG**-антитела– составляет 80% сывороточных иммуноглобулинов, появляются на поздних этапах первичного (через 5 суток после появления IgM) и при вторичном иммунном ответе, обладают рядомпреимуществ перед IgM-антителами, связываются с макрофагами, моноцитами, нейтрофилами через FcR.Это – минимальный по своей массе иммуноглобулин, за счет чего он способен проникать через плаценту от матери к плоду; в то же время его молекулы самые долгоживущие в организме – период полураспада для них составляет 23 дня.

СубтипыIgG различаютсяпо эффекторным свойствам:

- IgGl составляют более половины всех антител, образующихся при иммунном ответе.

-IgGl и IgG3 эффективны в привлечении фагоцитов и киллерных клеток (распознаютсяFcγ-рецепторами различных типов).IgGl,IgG2 и IgG3 активируюткомплемент по классическому пути.

- Защитная активность IgG2- и IgG4-антител выражена незначительно в связи со слабым взаимодействием с Fcγ- и рецепторами комплемента.Их роль - прямаянейтрализация патогенов (бактерий и вирусов).

Осуществляют защитную функцию, благодаря опсонизирующей, бактерицидной, токсин- и вируснейтрализующей способностям.

В первые дни жизни ребенка этот иммуноглобулин является для него основным защитным фактором, так как поступает к нему до рождения через плаценту, а затем – и с молоком матери.

**IgA** — составляет 15% сывороточных иммуноглобулинов, основной иммуноглобулин секретов слизистых оболочек и главный фактор их специфической защиты; синтезируется в эпителиальных клетках.Секреторный IgA связывается с поверхностью патогенов, блокируя их адгезию на слизистых оболочках и подвижность, препятствуют проникновению во внутреннюю среду организма.Назначение сывороточного IgA менее понятно.Клетки, связывающие этот иммуноглобулин через FcR: макрофаги/моноциты, нейтрофилы(слабо).IgAактивирует комплемент по альтернативному пути.

**IgD**- составляет менее 0,1% сывороточных иммуноглобулинов, экспрессируется в составе BCR; роль IgD в сыворотке крови не установлена.

Установлено, что с этим классом могут быть связаны антитела против инсулина, пенициллина. Появляется в организме при различных физиологических состояниях на короткий срок, срок полужизни 3 суток, но при некоторых заболеваниях (например, СКВ) их удельный вес среди других иммуноглобулинов достигает 40-50%.

**IgE -**составляет менее 0,01% сывороточных иммуноглобулинов, обладает значительной активностью в защитеот паразитов, играет ключевую роль при аллергии немедленного типа. Обладает высокой биологической активностью, цитофильностью, то есть способностью присоединяться к клеткам. Он накапливается преимущественно в тканях слизистых и кожных оболочек, где сорбируется за счет Fс-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. В результате присоединения к нему специфического антигена происходит дегрануляция этих клеток, и биологически активные вещества – медиаторы аллергии – выходят из них (гепарин, гистамин, серотонин и другие).