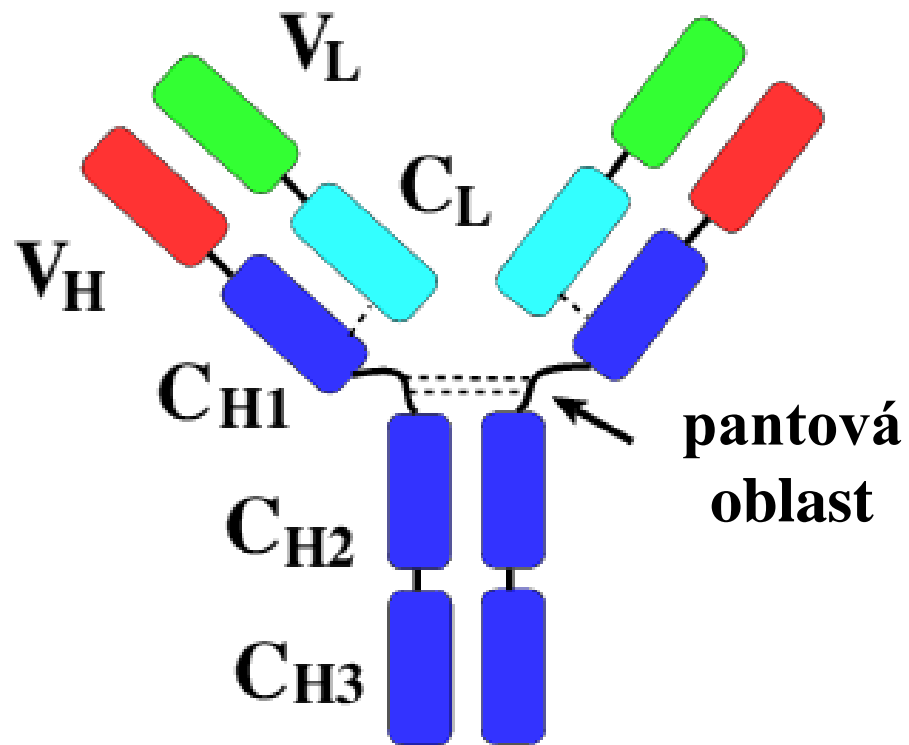


Protilátky

Struktura Ig: lehké a těžké řetězce



Struktura Ig: lehké a těžké řetězce

Lehké řetězce:

- κ , λ (65 : 35 u člověka)
- 23 kDa
- 215 aminokyselin

Struktura Ig: lehké a těžké řetězce

Těžké řetězce:

- 5 izotypových tříd
- Různá molekulová hmotnost
- 4 domény (IgG, IgD, IgA) nebo 5 domén (IgM, IgE)
- 440 - 450 aminokyselin

Struktura Ig: fleksibilita

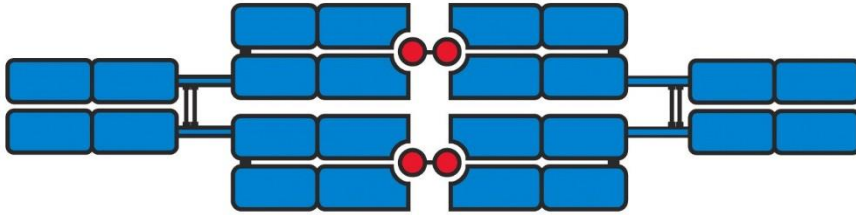


Figure 3-4 part 2 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

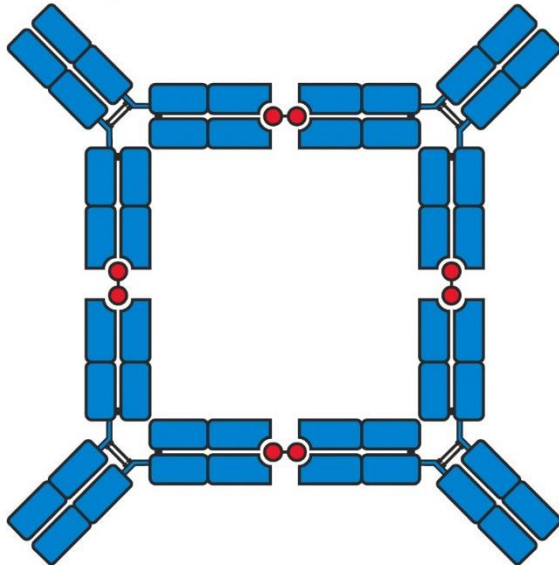


Figure 3-4 part 4 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

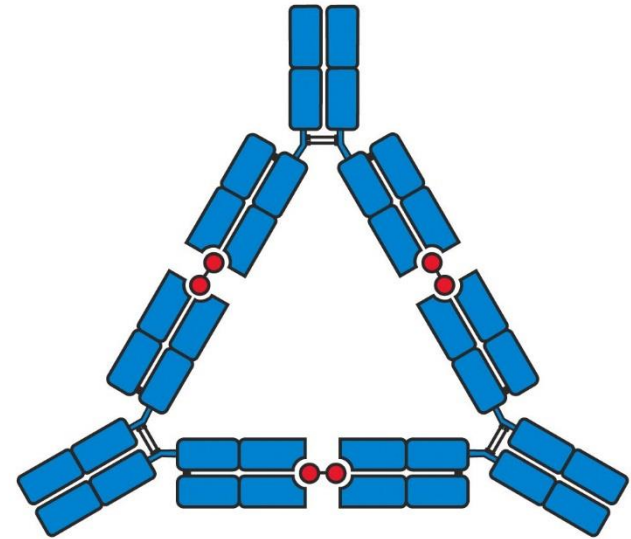


Figure 3-4 part 3 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: proteolytické štěpení

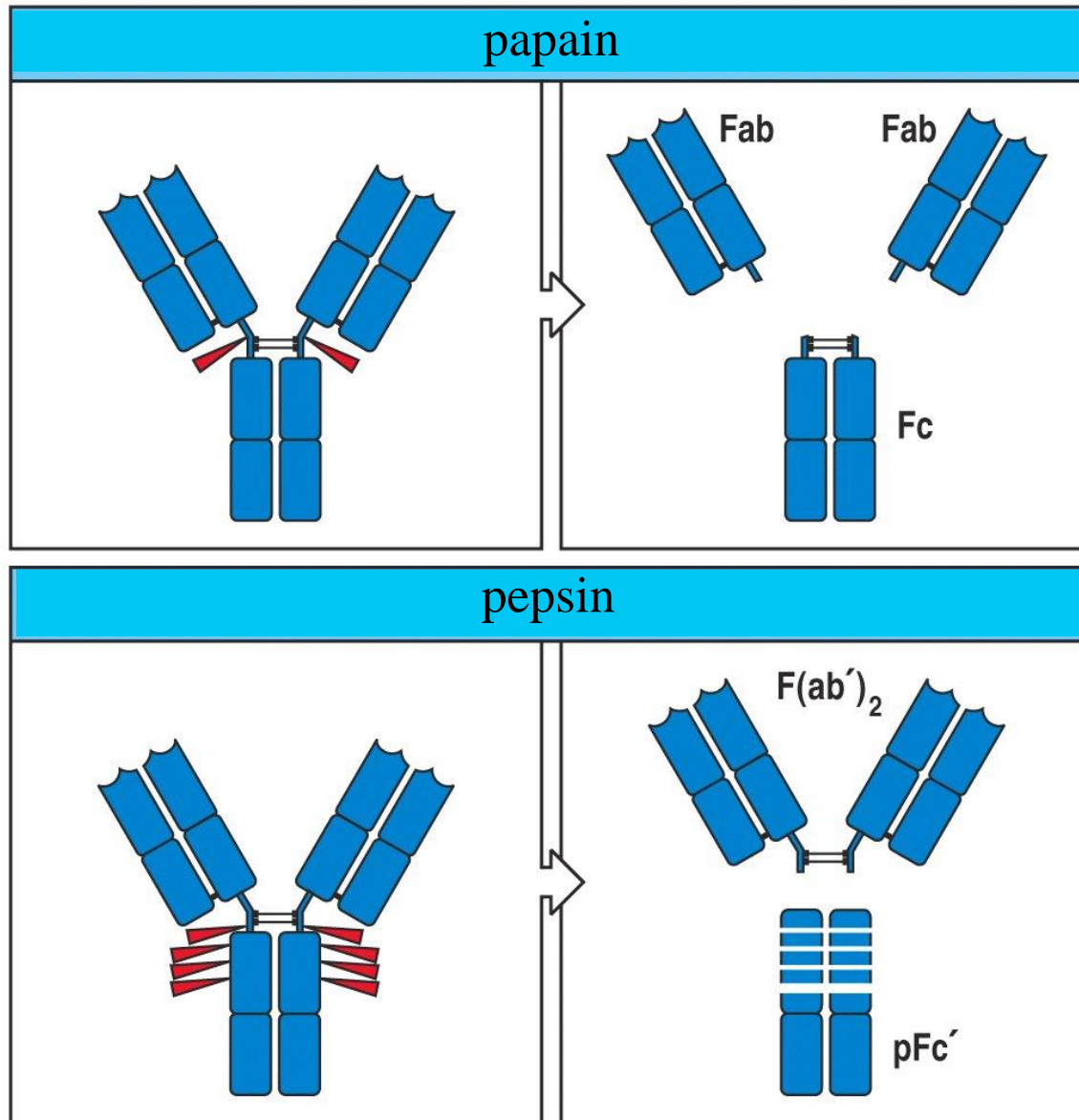
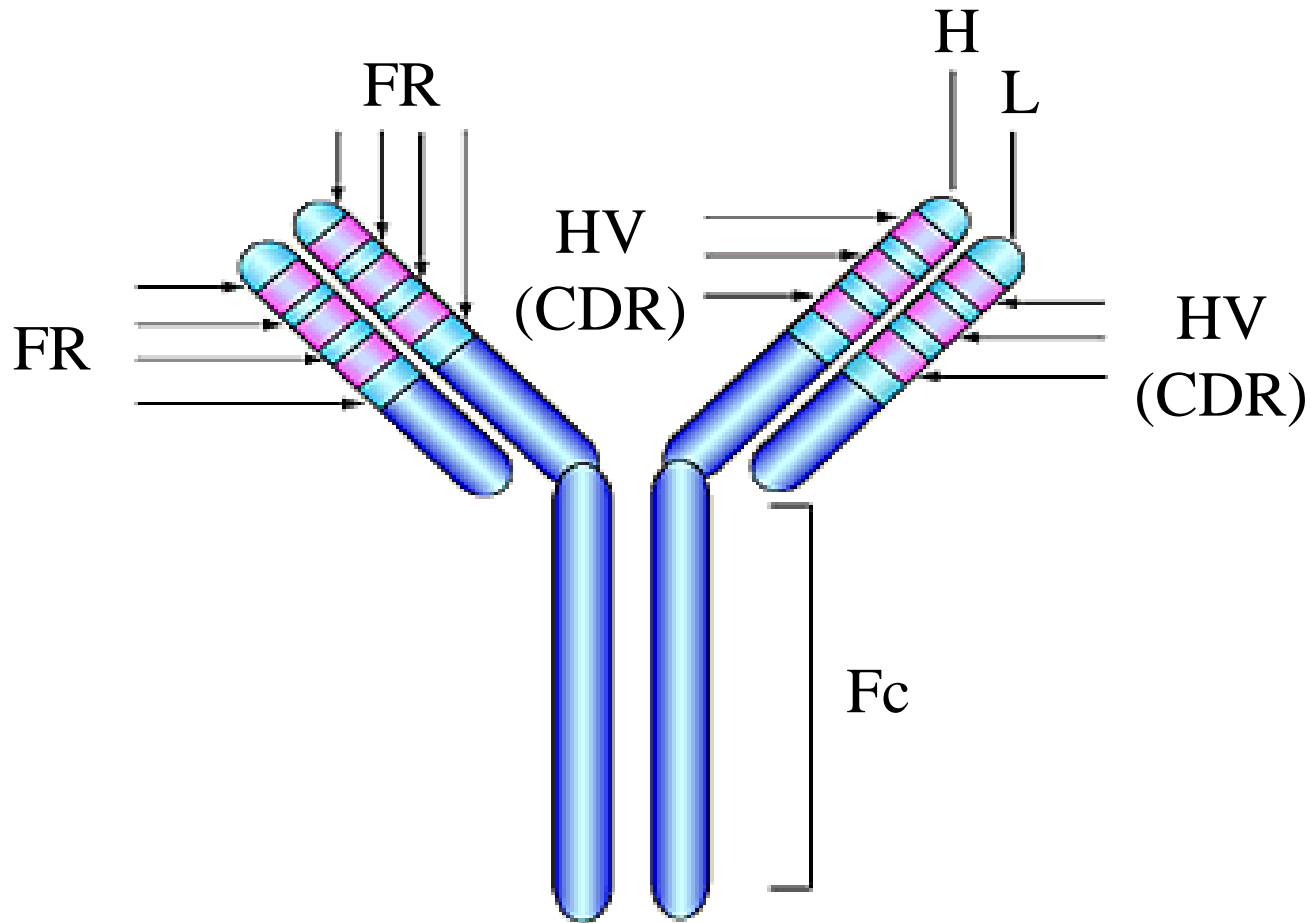


Figure 3-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: hypervariabilní úseky



CDR = oblasti určující komplementárnost

FR = kostrová oblast

Struktura Ig: hypervariabilní úseky

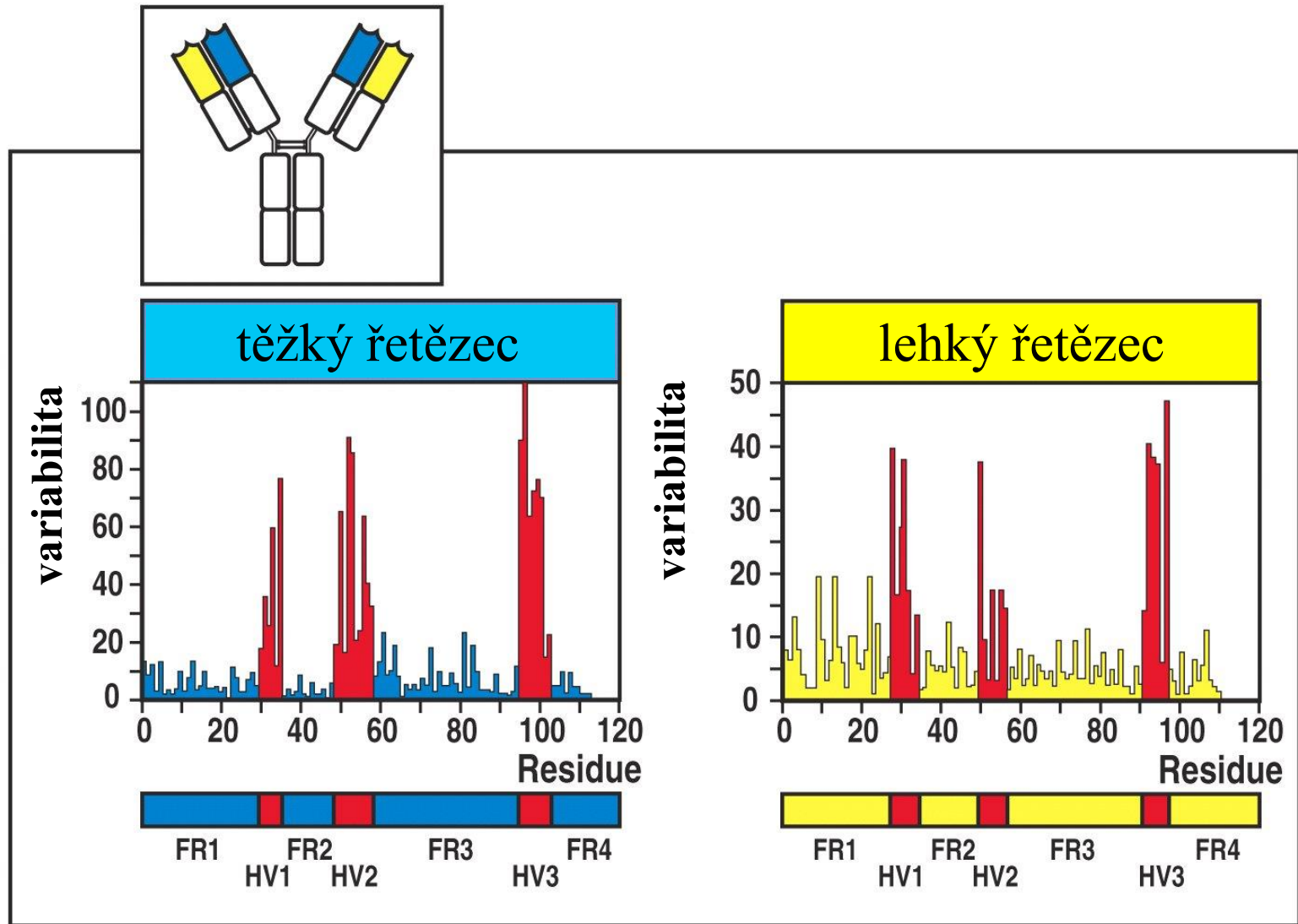
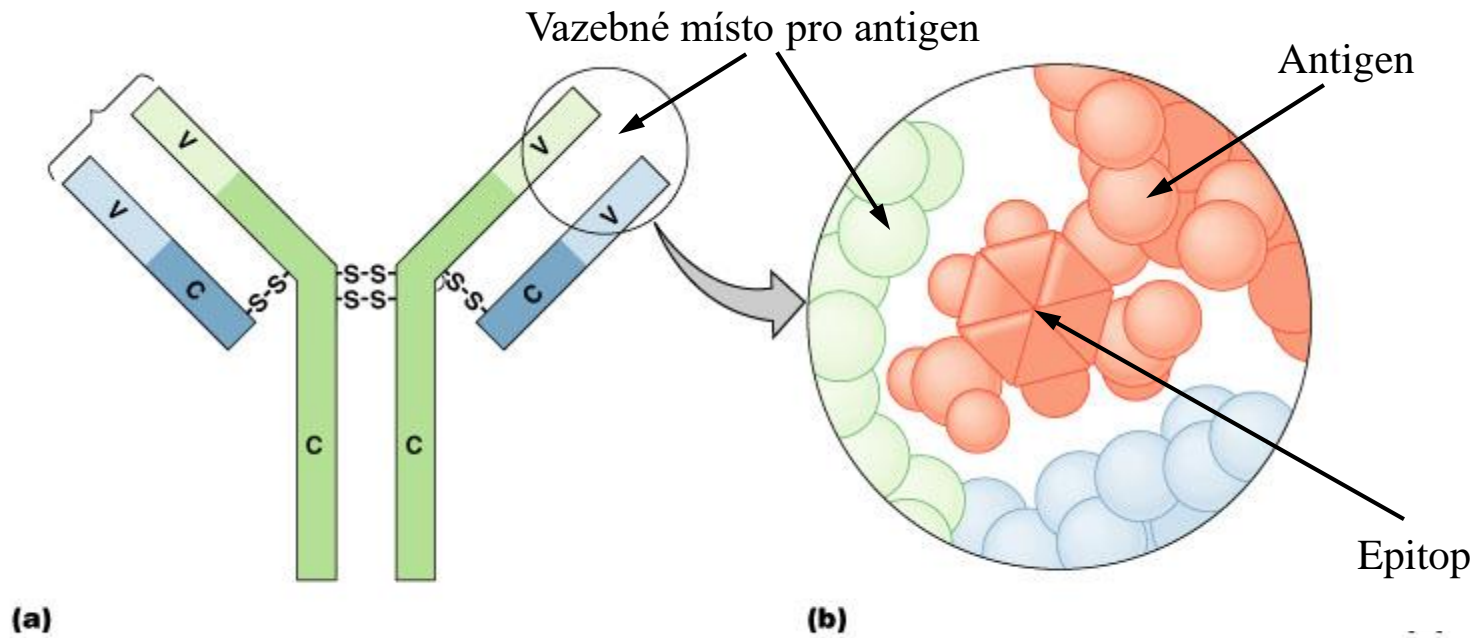
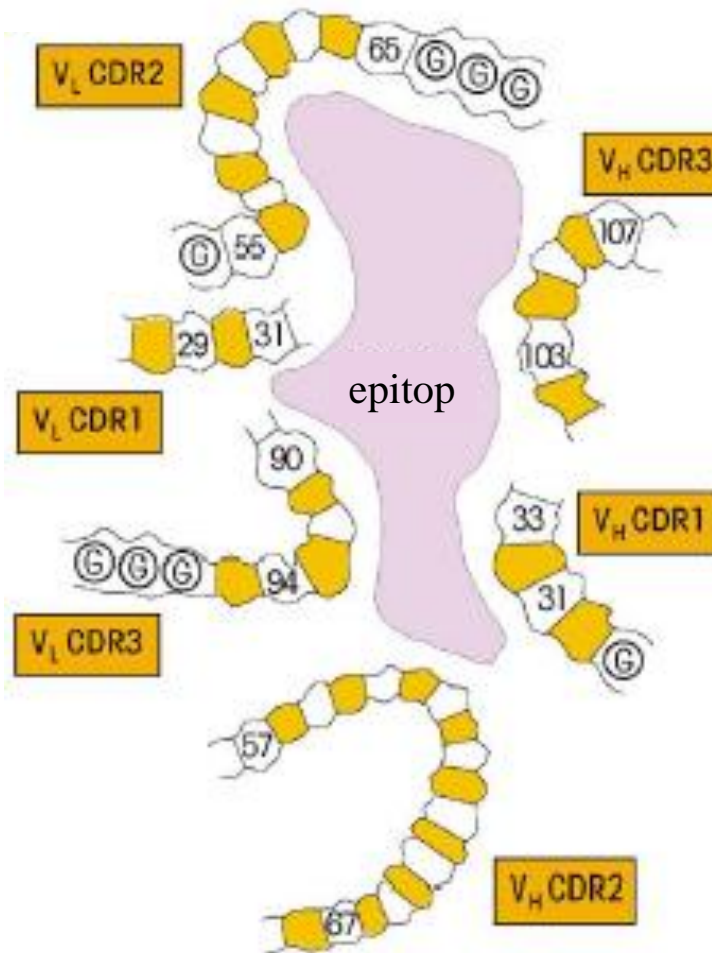


Figure 3-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: vazebné místo pro antigen



Struktúra Ig: vazebné miesto pro antigen



Struktura Ig: izotypové třídy

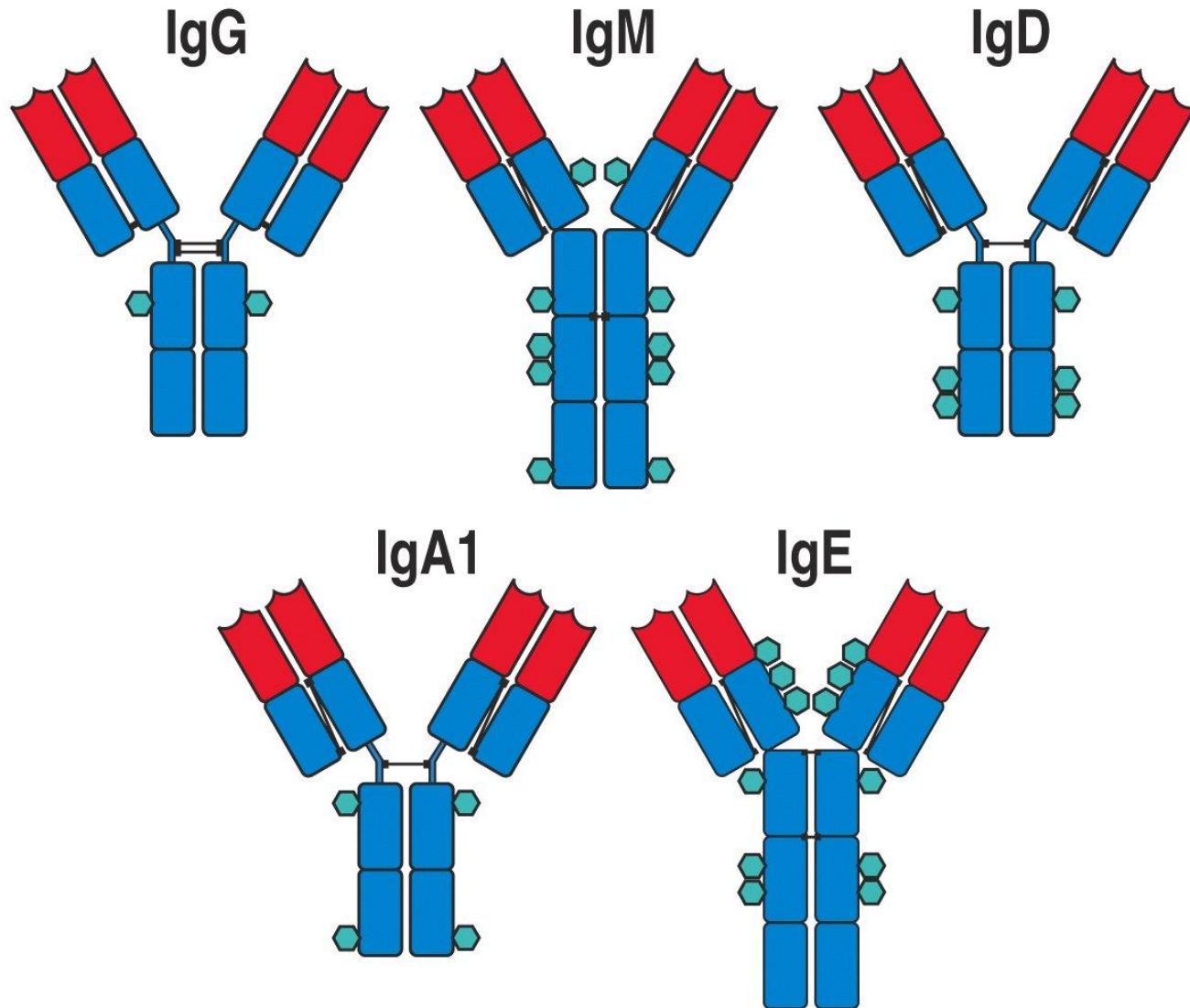




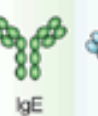


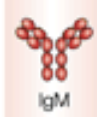
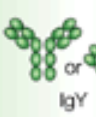











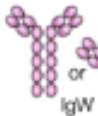
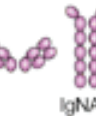



Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: izotypové třídy

		přeskupování gen. segmentů, hypermutace	izotypový přesmyk	germinální centra
	 IgM  IgD  IgG  IgE  IgA	+	+	+
	 IgM  IgY or  IgY  IgA	+	+	+
	 IgM  IgY  IgX	+	+	-
	 IgM  IgD	+	-	-
	 IgM  IgW or  IgNAR	+	-	-
	žádné Ig	?	-	-

Struktura Ig: izotypové třídy

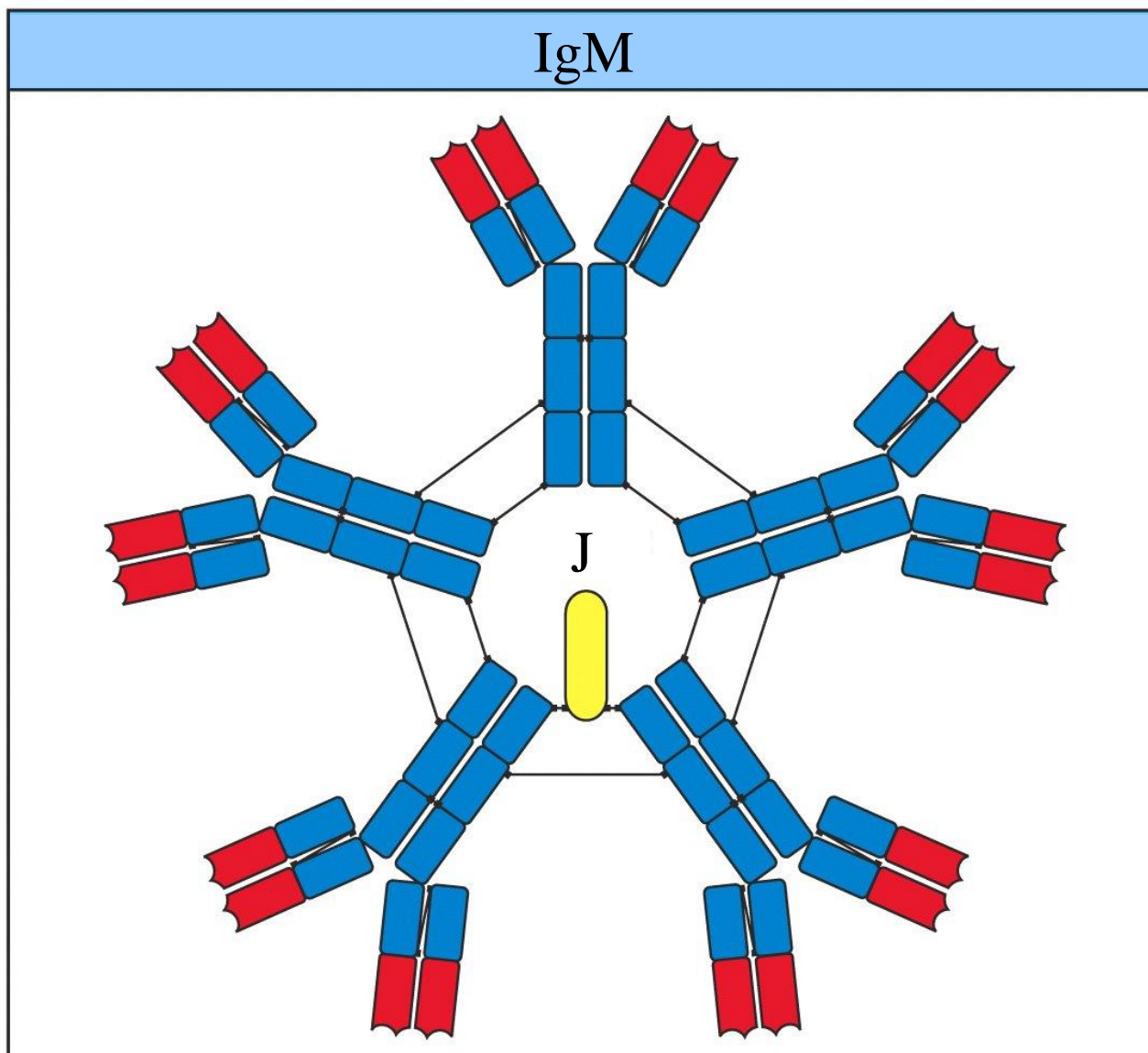


Figure 4-23 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: izotypové třídy

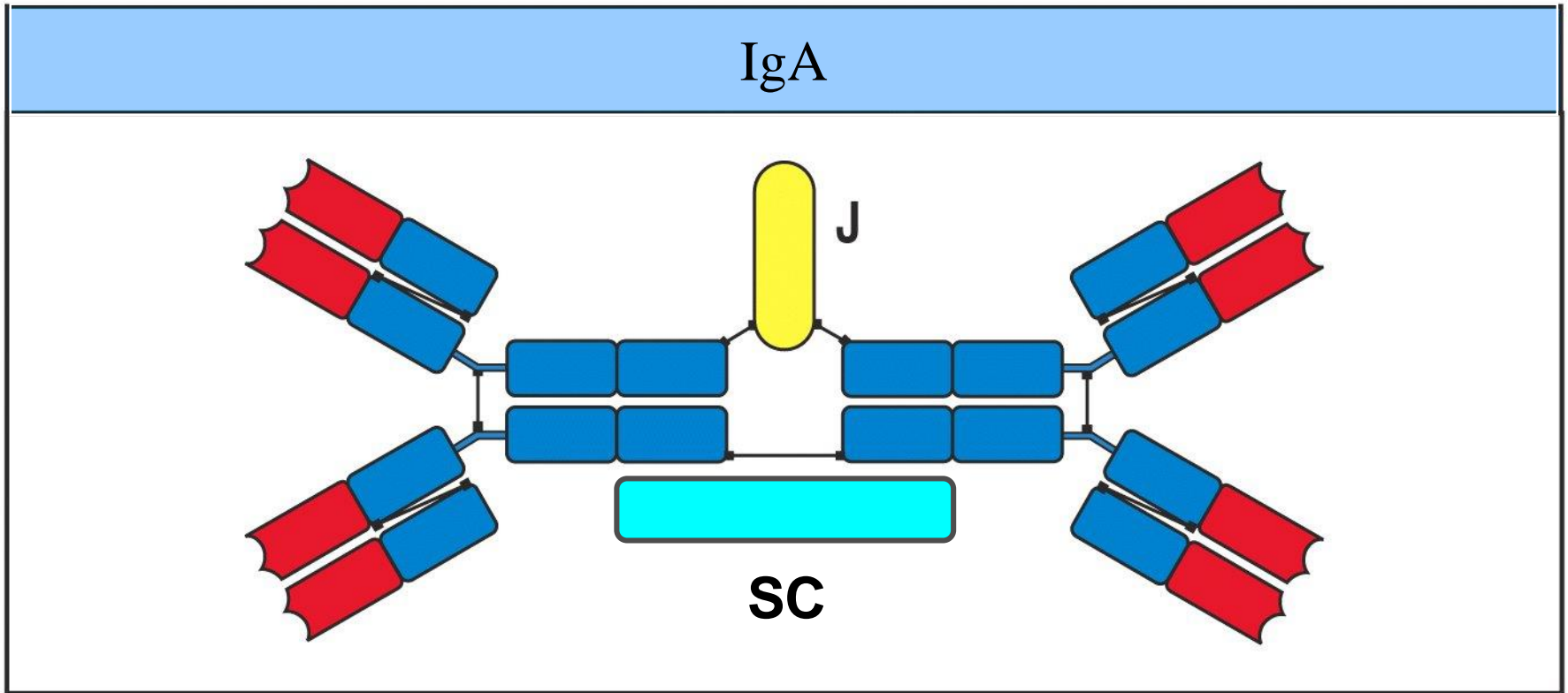


Figure 4-23 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: izotypové třídy

Ig									
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Těžký řetězec	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	μ	α_1	α_2	δ	ϵ
Mw (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Hladina v séru (mg/ml)	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.03	5×10^{-5}
Životnost v séru (dny)	21	20	7	21	10	6	6	3	2

Figure 4-17 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: izotypy, allotypy, idiotypy

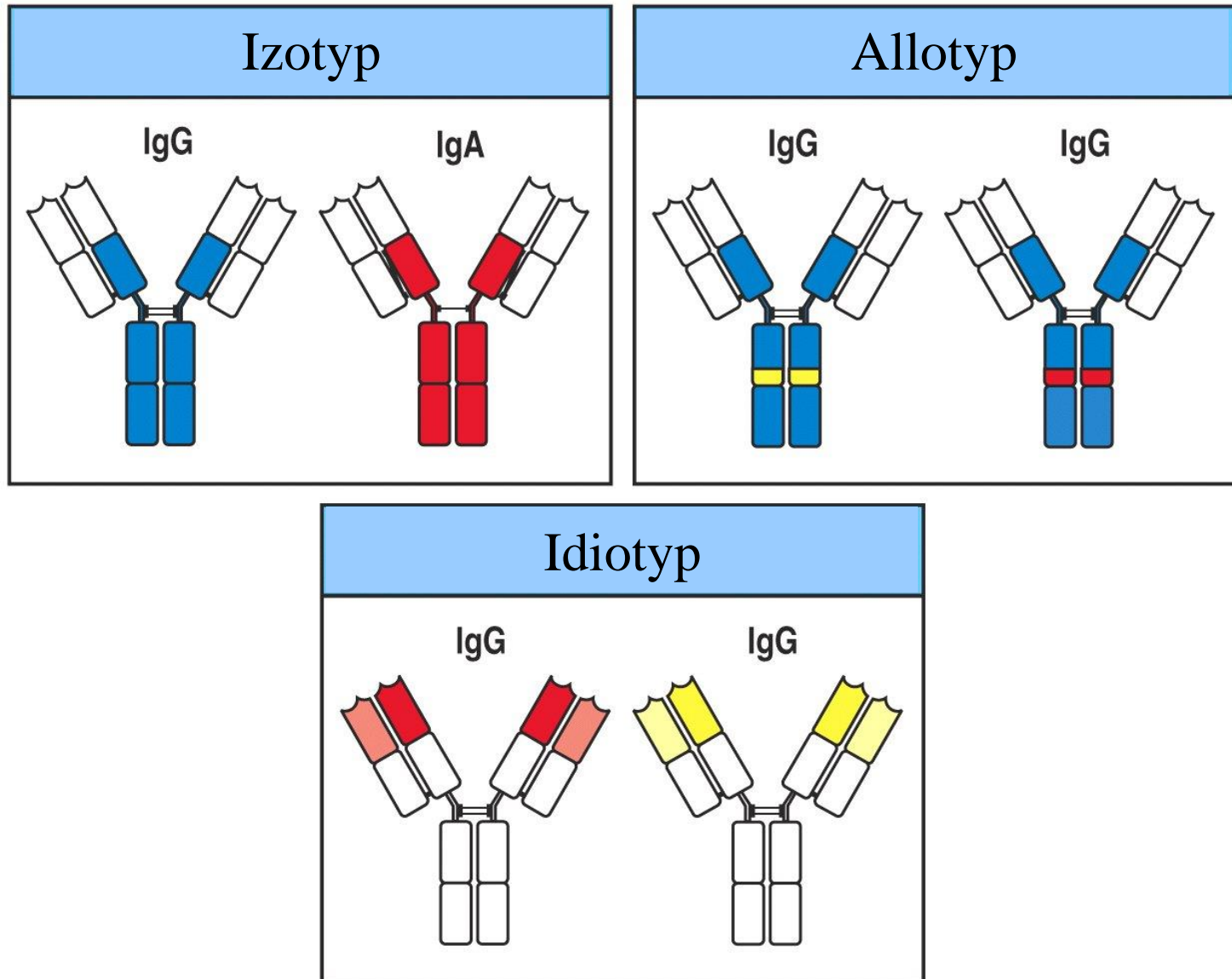
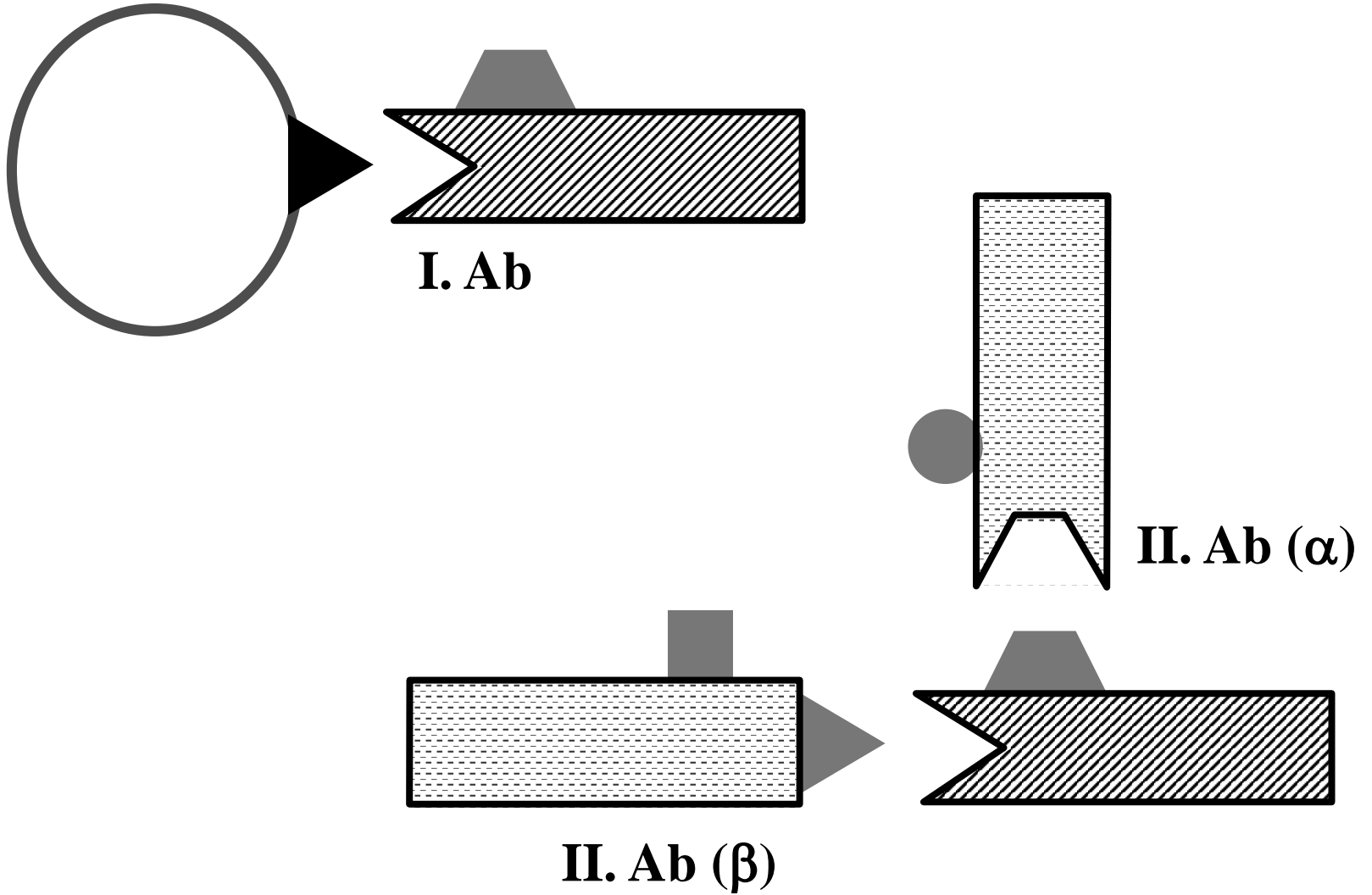


Figure 4-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Struktura Ig: idiotypy



IgG

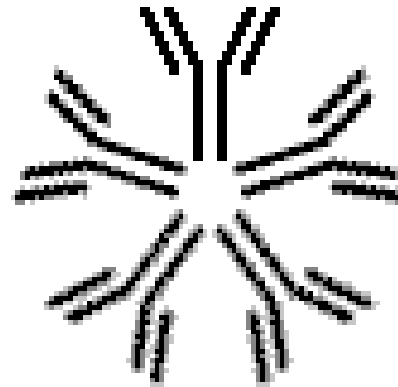
IgG

- Hlavní část sérových Ig
- Podstatná část protilátkových aktivit
- Opakovaná imunizace
- Hlavní protiinfekční ochrana novorozenců

IgM

IgM

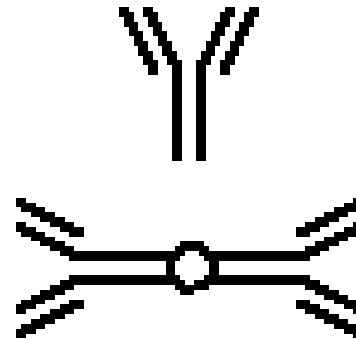
- První Ig ve fylogenezi
- Vznikají po prvním kontaktu s Ag
- Hlavně korpuskulární Ag
- Membránový BCR



IgA

IgA

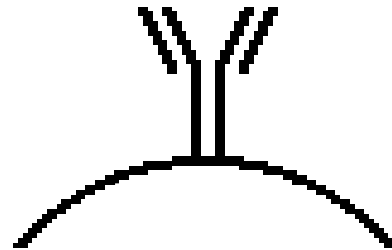
- Sekreční IgA (sliny, slzy, nosní sekret, pot, kolostrum, plicní sekret, urogenitální a gastrointestinální trakt)
- Ochrana sliznic a tělních povrchů
- Sekreční komponenta
- Sérový IgA



IgD

IgD

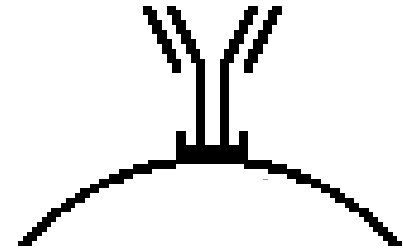
- Cytoplazmatická membrána B lymfocytů
- Slabá protilátková aktivita



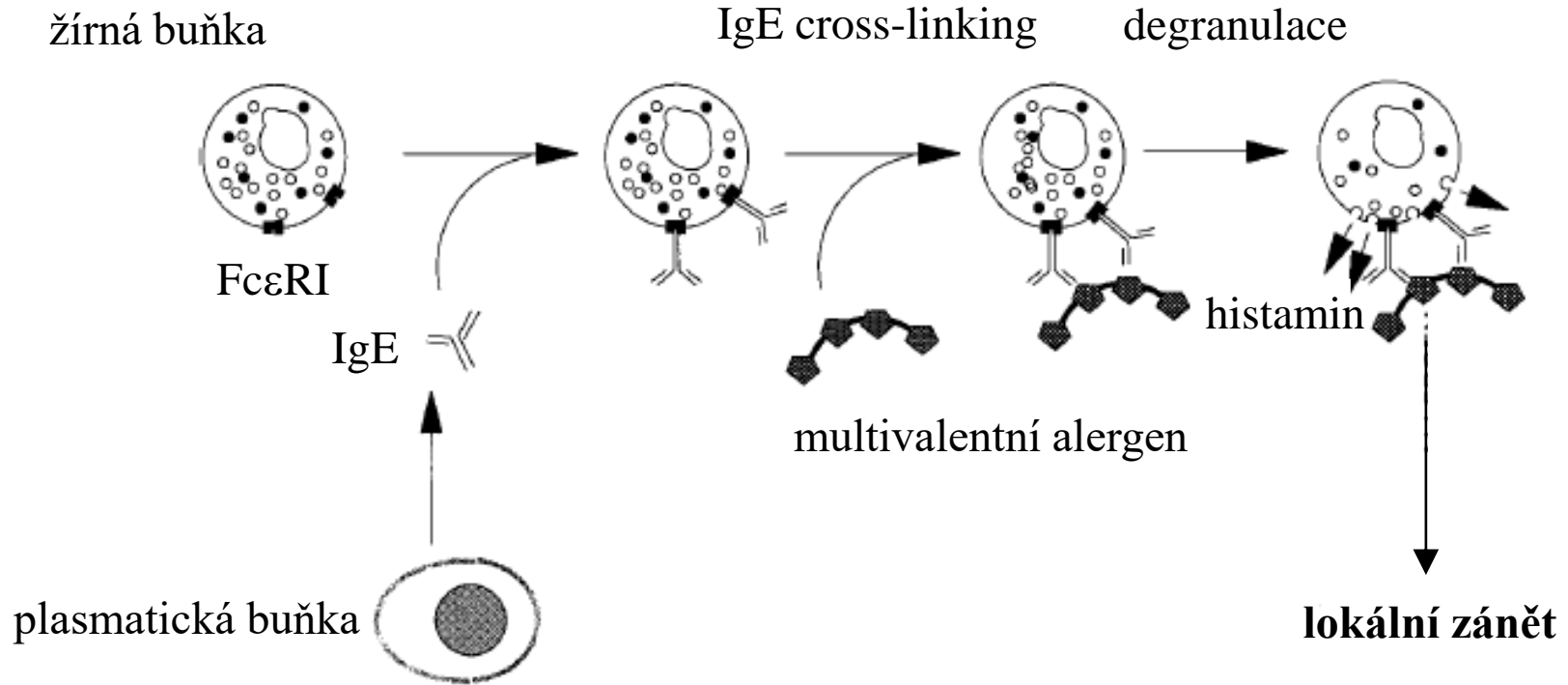
IgE

IgE

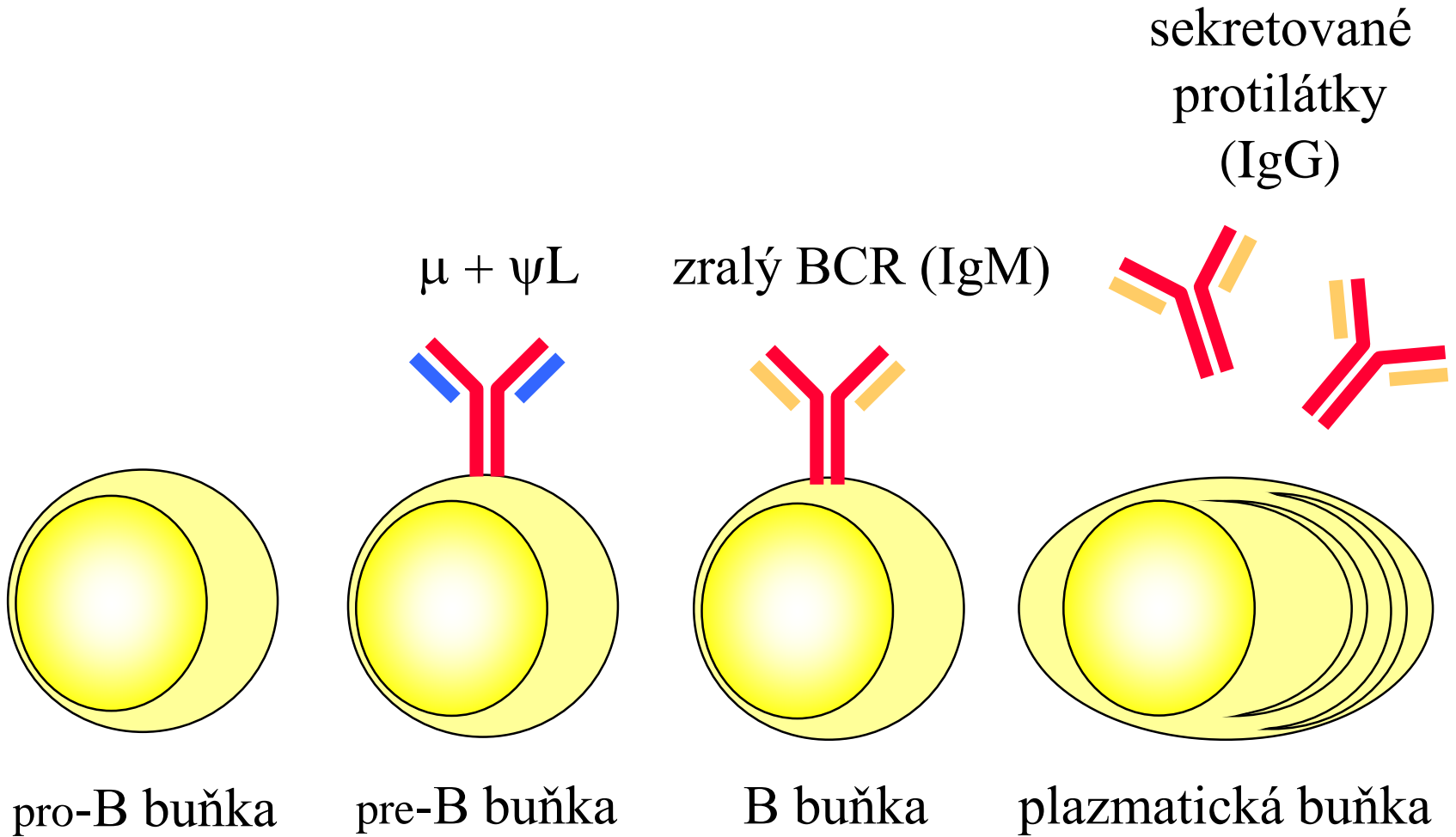
- Nejnižší koncentrace v séru
- Nejkratší biologický poločas rozpadu
- $Fc\epsilon$ receptory na mastocytech a bazofilech
- Alergické reakce časného typu
- Původní biologická funkce – ochrana proti parazitům?



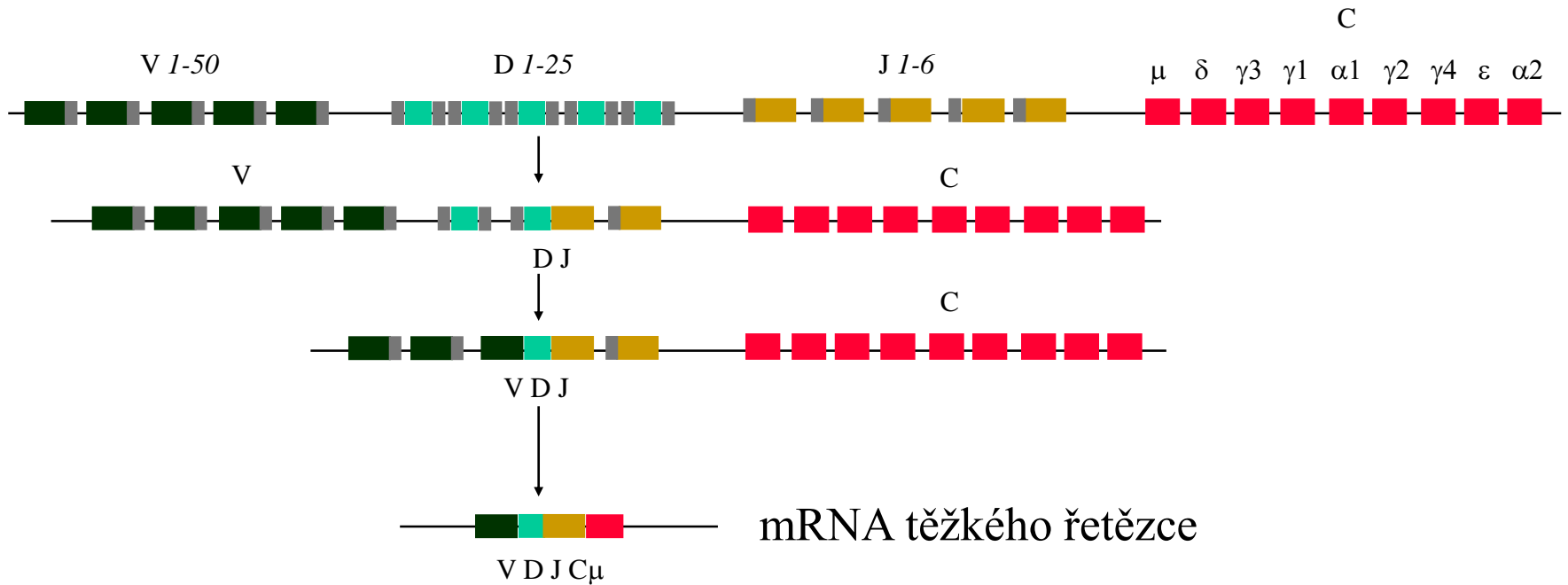
IgE



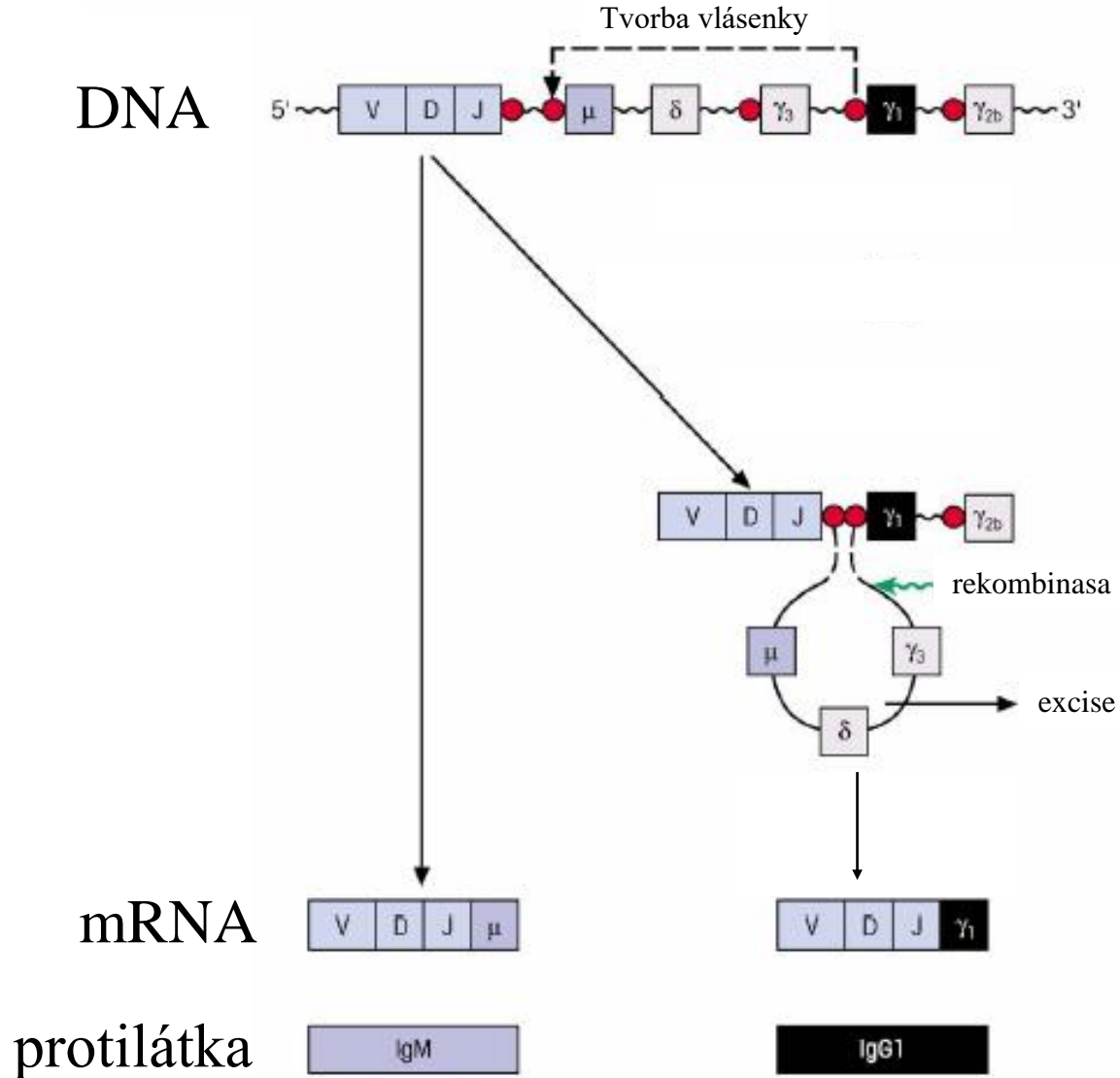
Tvorba Ig: zrání B lymfocytů



Tvorba Ig: přeskupení genových segmentů pro Ig



Tvorba Ig: izotypový přesmyk



Alelická exkluze

- platí pro těžké i lehké řetězce
- jakmile proběhne úspěšná přestavba genů pro Ig řetězce na jednom chromozomu, zastaví se další pokusy na druhém chromozomu
- každý B-lymfocyt produkuje současně jen jeden typ těžkého a jeden typ lehkého řetězce

Klonální restrikce

- každý B-lymfocyt exprimuje pouze protilátky specifické pro jeden epitop a pokud se dále dělí, nepodstupuje další V/J nebo V/D/J přeskupování
- B-lymfocyt a jeho potomstvo jsou identičtí ve své antigenní specifitě a v izotypu κ nebo λ řetězce

Funkce protilátek

- Protilátky mohou být přímo protektivní, pokud inhibují vazbu mikroorganismu nebo toxinu na odpovídající buněčný receptor.
- Protilátky nepůsobí v izolaci, ale úzce spolupracují s jinými složkami imunitního systému.
- neutralizace
- opsonizace
- aktivace komplementu

Funkce protilátek

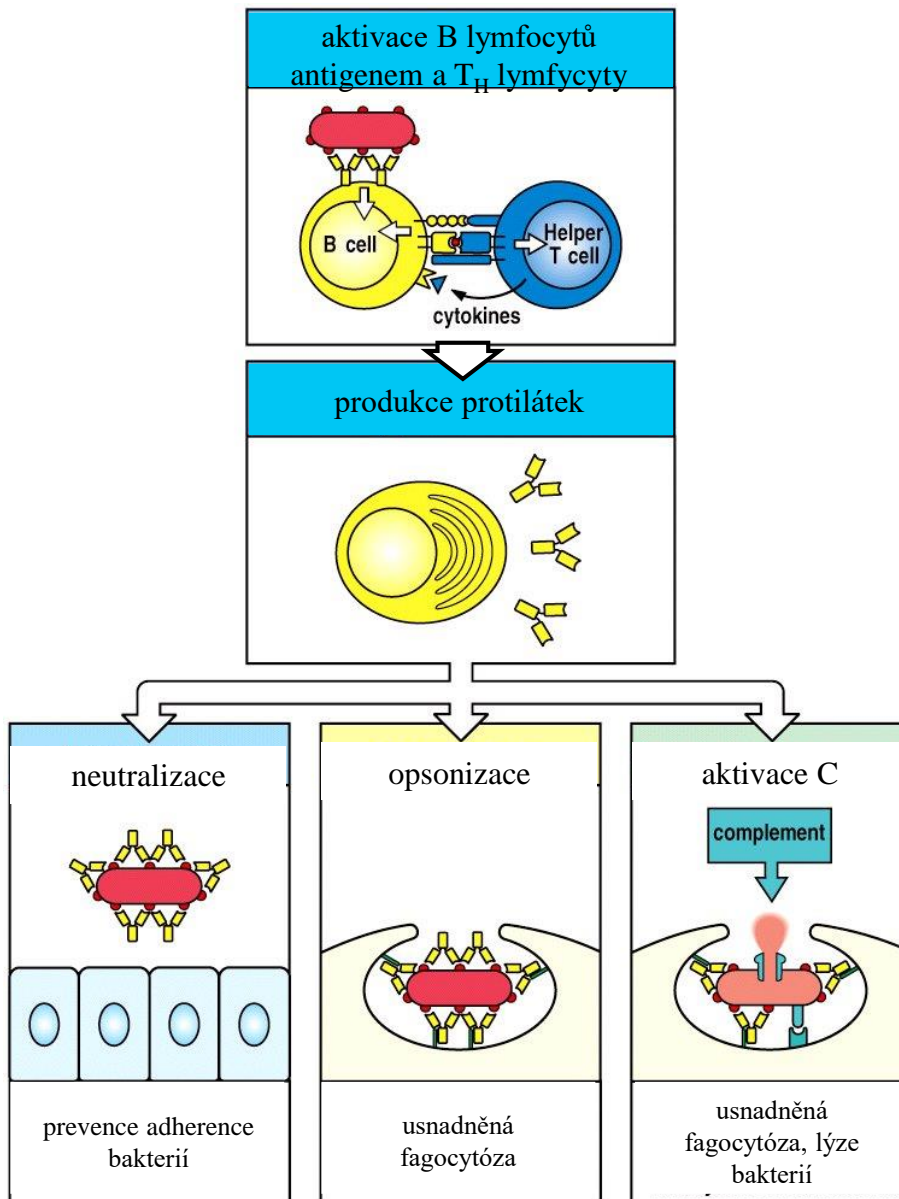


Figure 9-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkce protilátek

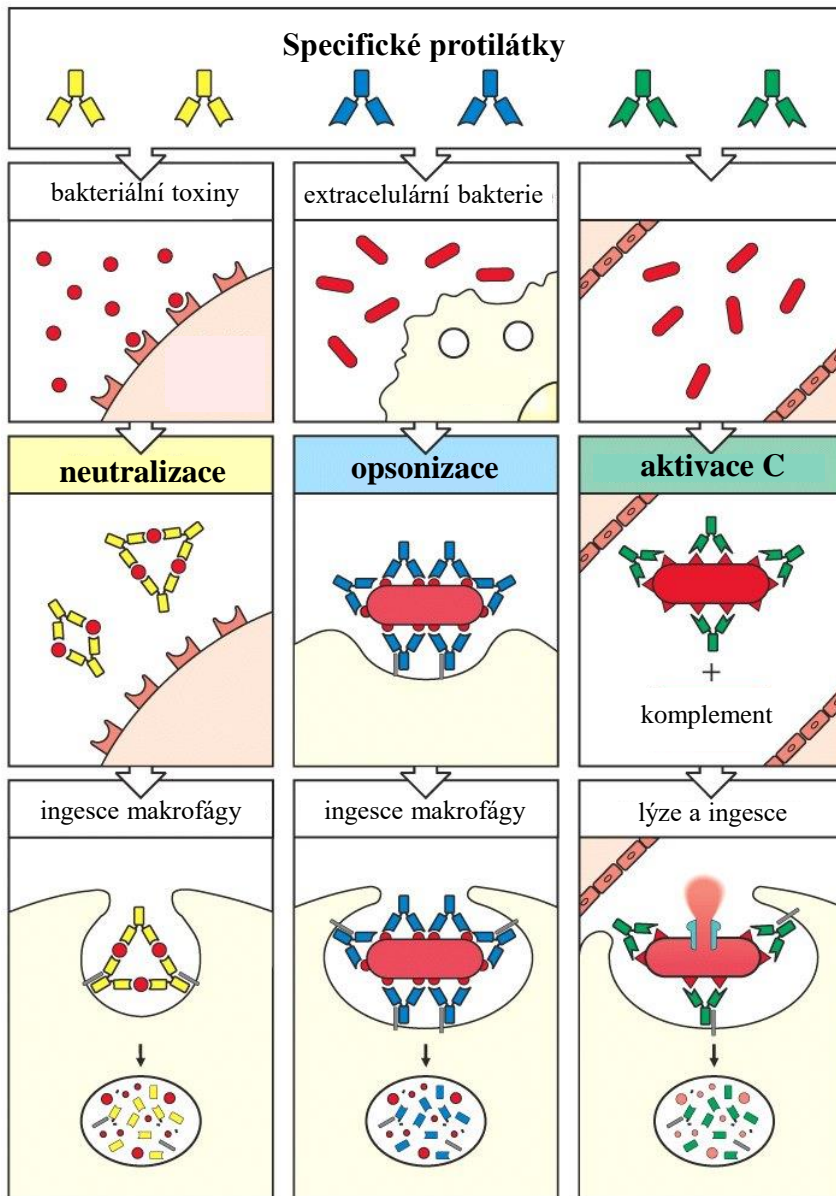


Figure 1-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkce protilátek

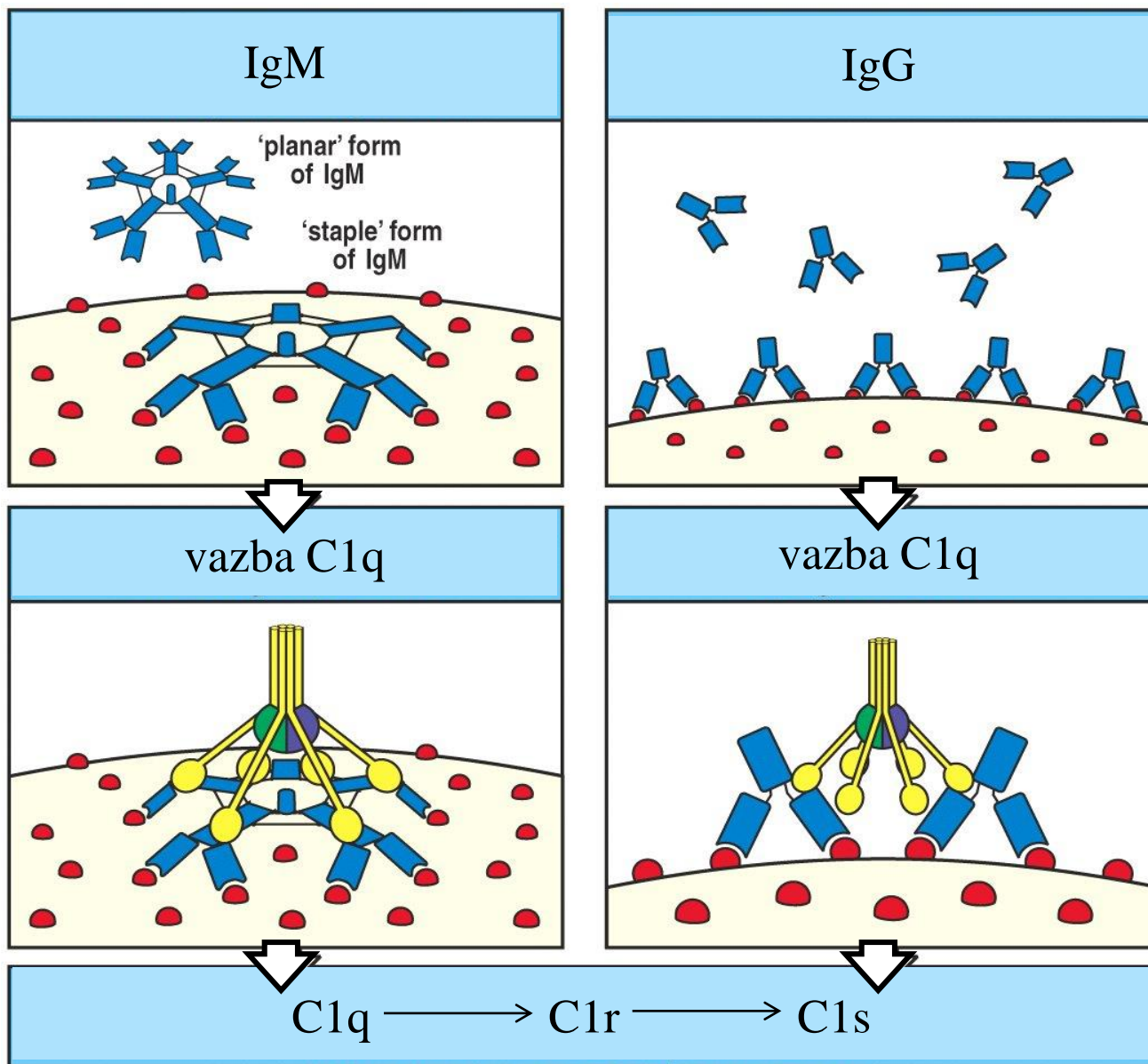


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkce protilátek: ADCC (buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách)

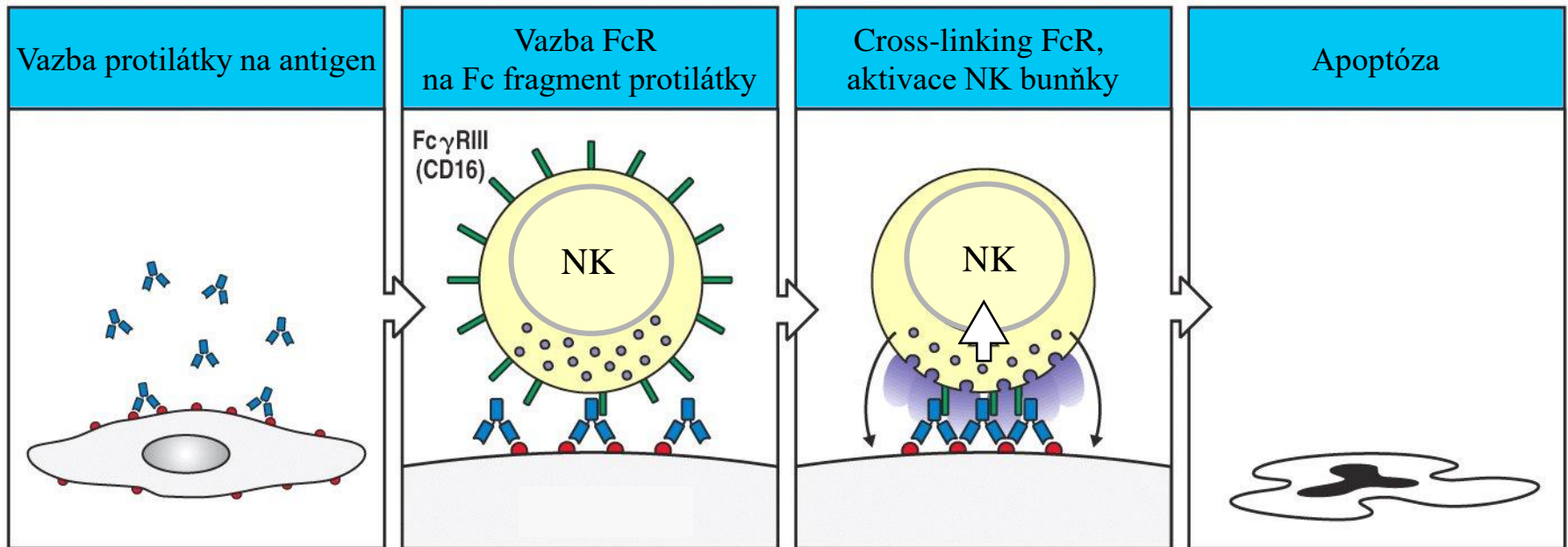


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkce protilátek: izotypové třídy

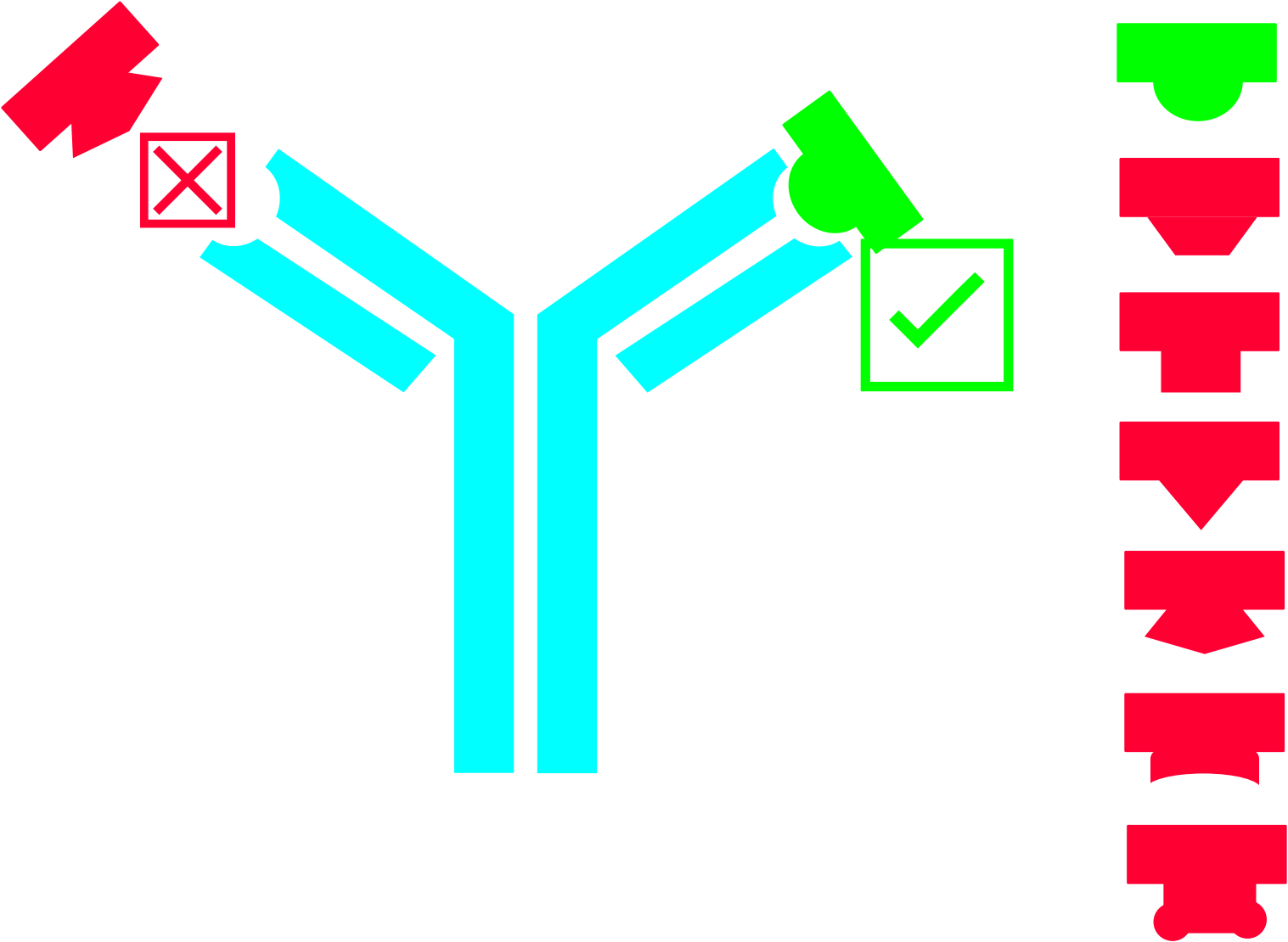
	Ig								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Aktivace komplementu (klasická)	++	+	+++	-	+++	-	-	-	-
Aktivace komplementu (alternativní)	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Přenos přes placentu	+++	+	++	- +	-	-	-	-	-
Vazba na FcR	+	-	+	- +	-	+	+	-	+
Vazba na bazofily a žírné buňky	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Reaktivita s proteinem A	+	+	- +	+	-	-	-	-	-

Figure 4-17 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

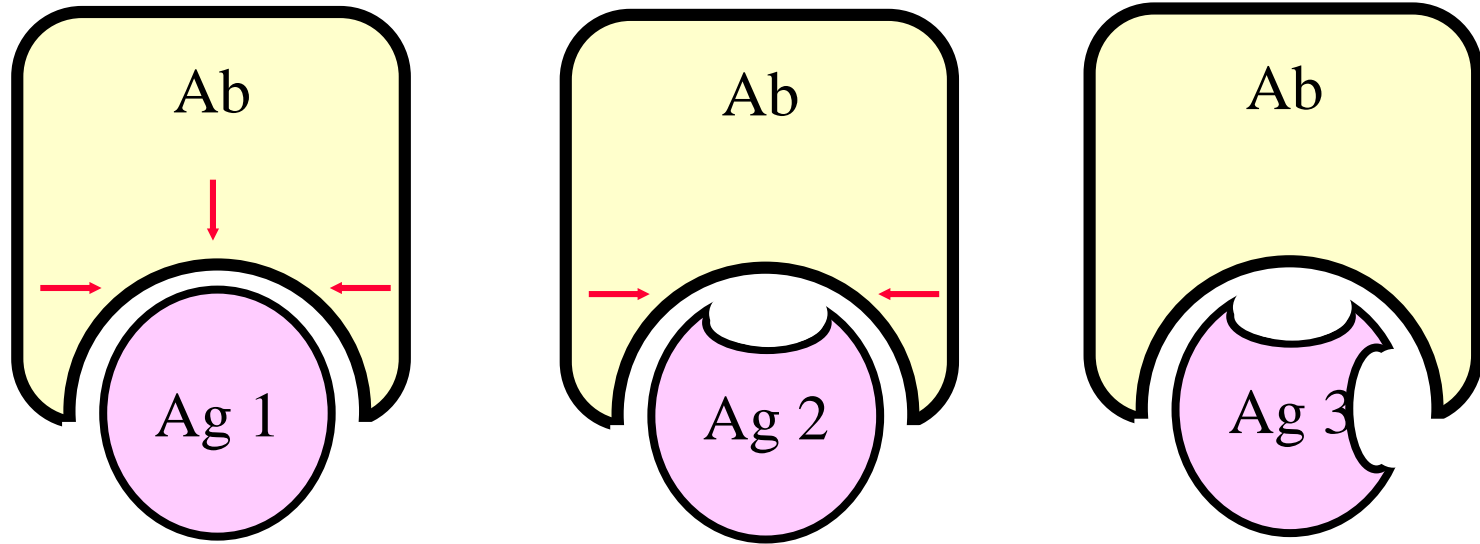
Reakce antigen-protilátka: základní pojmy

- **Afinita** - síla reakce mezi jednotlivou antigenní determinantou a jednotlivým vazebným místem protilátky.
- **Avidita** – je celková síla vazby mezi antigenem s mnoha antigenními determinantami a multivalentními protilátkami.
- **Specificita** – schopnost jednotlivé protilátky a jejího vazebného místa reagovat pouze s jednou určitou antigenní determinantou
- **Křížová reaktivita** – schopnost jednotlivé protilátky reagovat s více než jednou antigenní determinantou

Reakce antigen-protilátka: specifická



Reakce antigen-protilátka: křížová reaktivita



Primární a sekundární protilátková odpověď

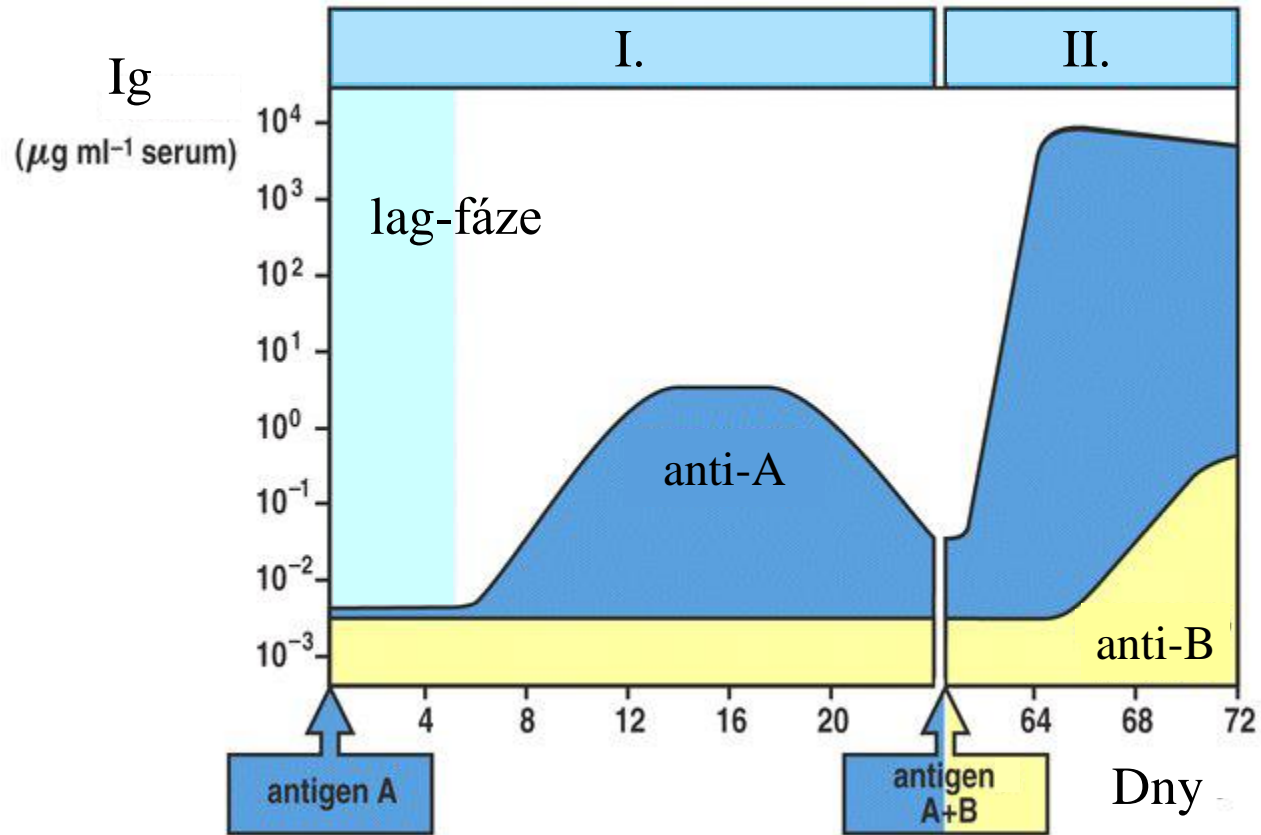
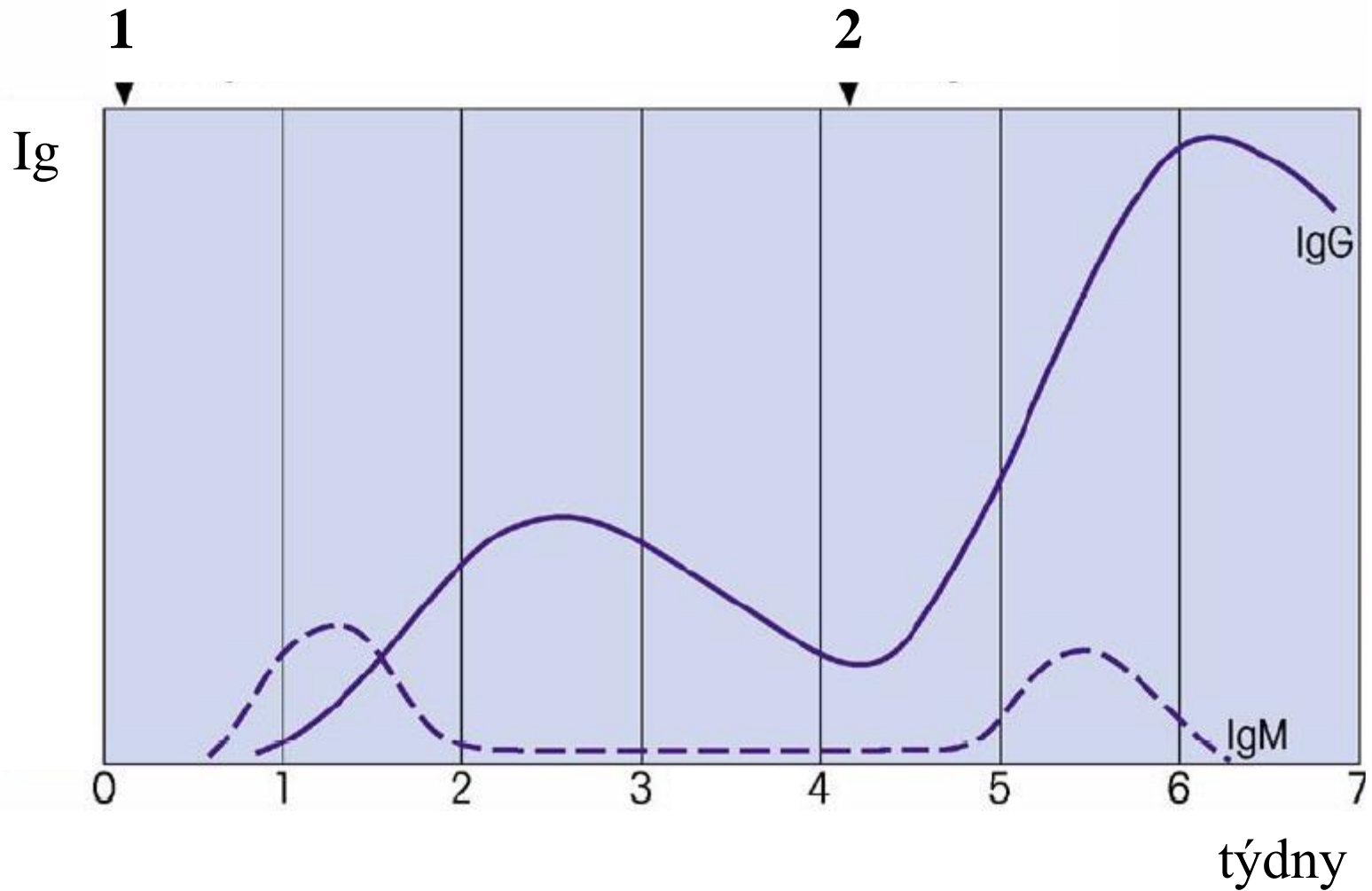


Figure 1-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Primární a sekundární protilátková odpověď



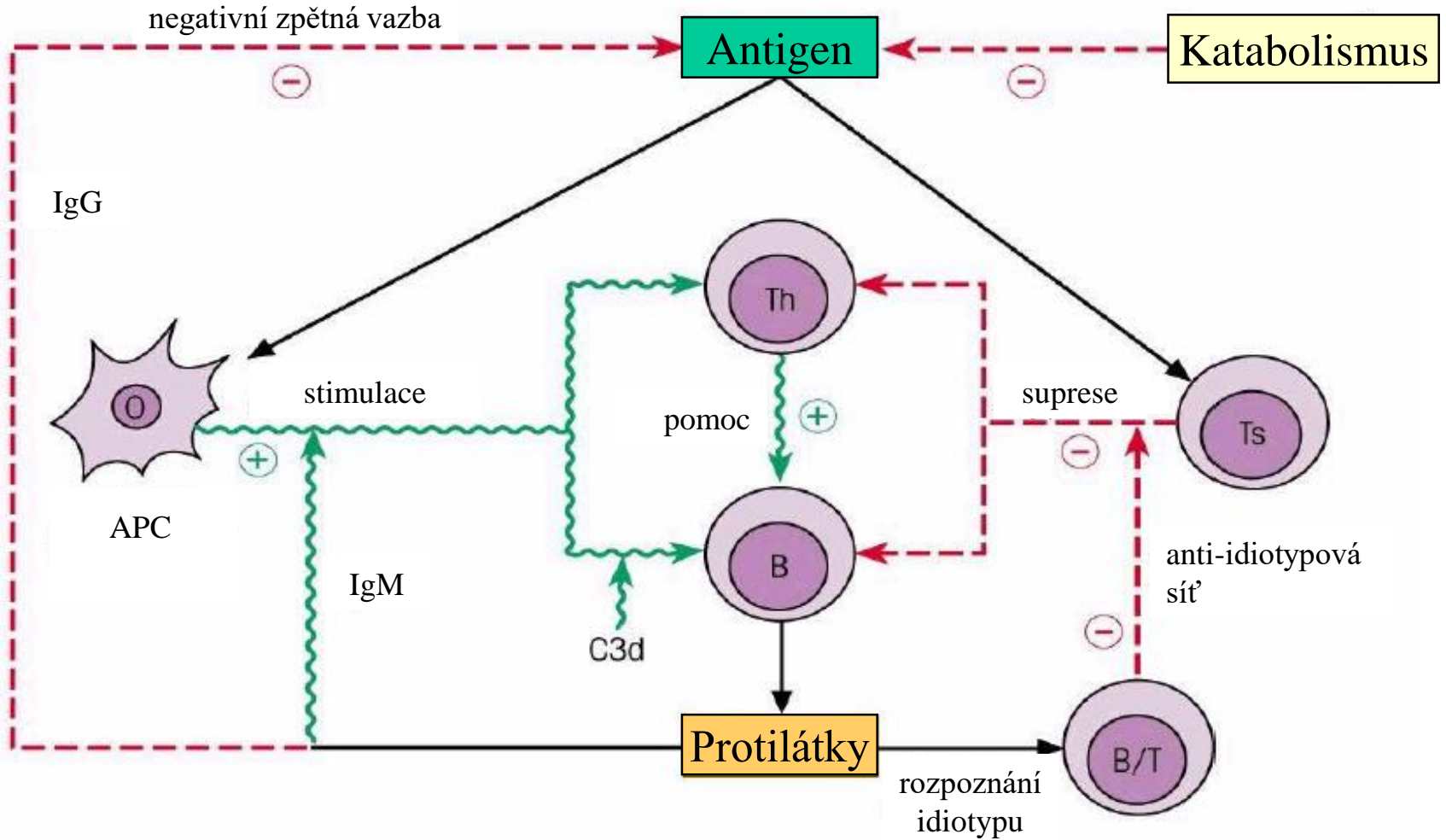
Primární protilátková odpověď

- 3-4 dny po imunizaci
- lokalizace – sekundární lymfatické orgány
- typ odpovědi – IgM izotyp, nízká afinita k antigenu, účinné v blokádě rozšiřování antigenu
- imunokomplexy Ab+Ag uchovávané v lymfatických uzlinách na FDC (velmi dlouho, možná roky!) – primární lymfoidní folikuly
- FDC opět stimulují B lymfocyty (klonální expanze buněk primárně stimulovaných Ag)

Sekundární protilátková odpověď

- podmínky: rozpoznání antigenů na FDC v primárních lymfatických folikulech, signály z Th lymfocytů
- nové dělení a diferenciace B lymfocytů, mutace V genového segmentu pro H, L řetězce
- pouze B lymfocyty s velmi silnou afinitou přežijí, buňky s afinitou slabou (neproduktivní mutace) zahynou
- rostoucí výběr a soutěž buněk, protože klesá množství antigenu (na FDC)
- intenzivní proliferace a hynutí
- lokalizováno v sekundárních lymfoidních folikulech v germinálních centrech
- afinita o 4-6 řádů vyšší než u IgM primární odpovědi

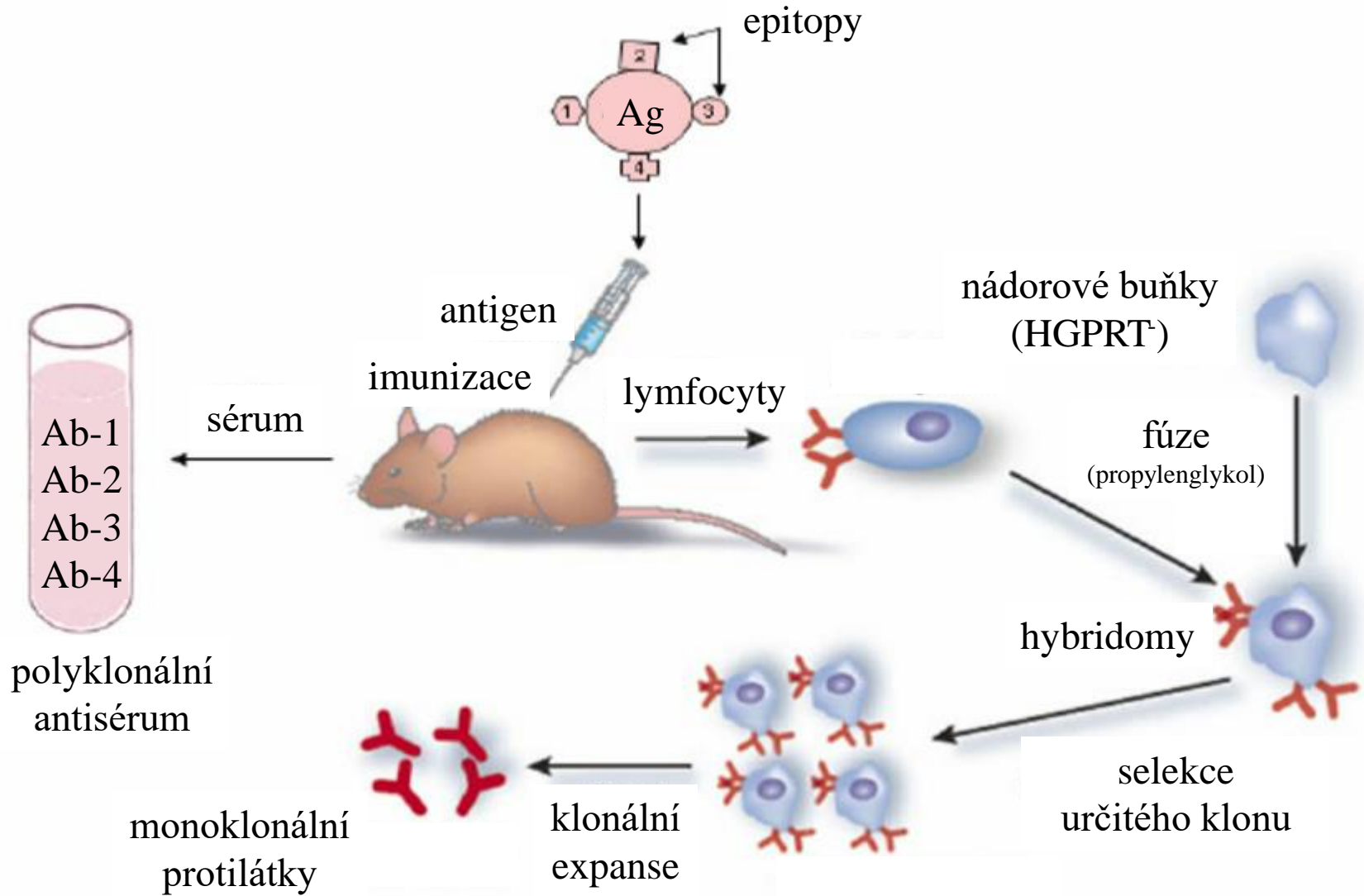
Regulace protilátkové odpovědi



Monoklonální protilátky

- protilátky produkované jediným klonem B-lymfocytů
- uměle vytvořených hybridizací B-lymfocytů s určitou antigenní specifitou (= vytvářejí Ig se stejnou antigenní specifitou) a nádorových buněk (= jsou „nesmrtelné“)
 - nádorové buňky HGPRT⁻ (hypoxantin-guanin fosforibosyltransferasa)
 - kultivace v HAT-mediumu (hypoxanthin, aminopterin a thymidin)
- využití monoklonálních protilátek
 - diagnostika (např. průtoková cytometrie, ELISA)
 - léčba (anti-IgE, anti-TNF- α , anti-CD3)

Monoklonální protilátky



Monoklonální protilátky

