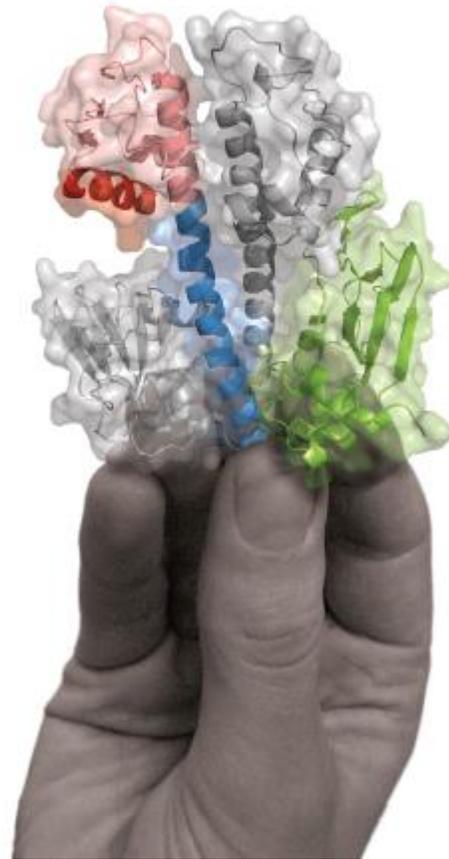




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione
delle
Scienze Biomediche**

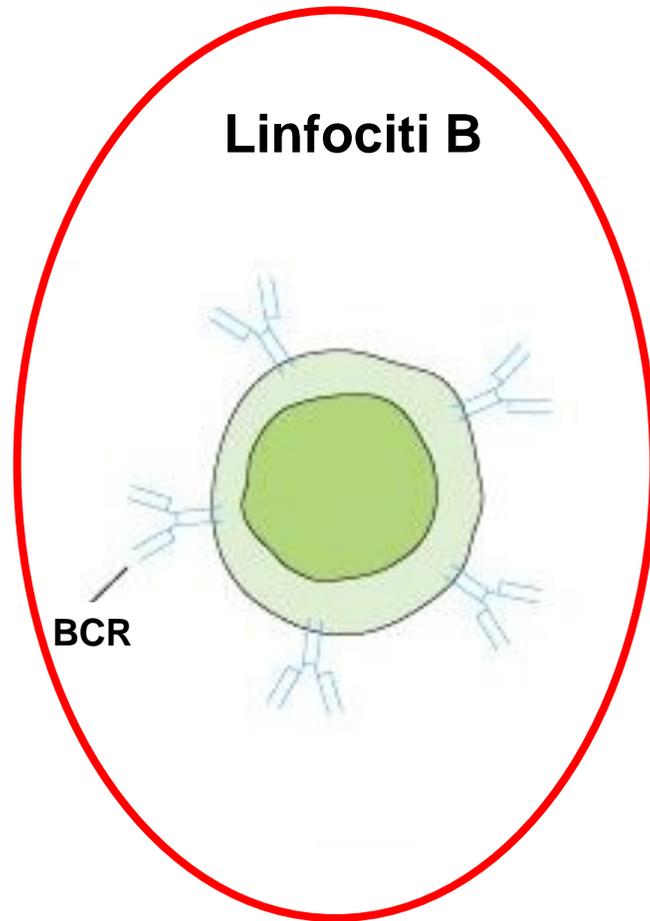
Prof.ssa Cristina Cerboni

*L'immunità adattativa:
i linfociti B (parte I)*

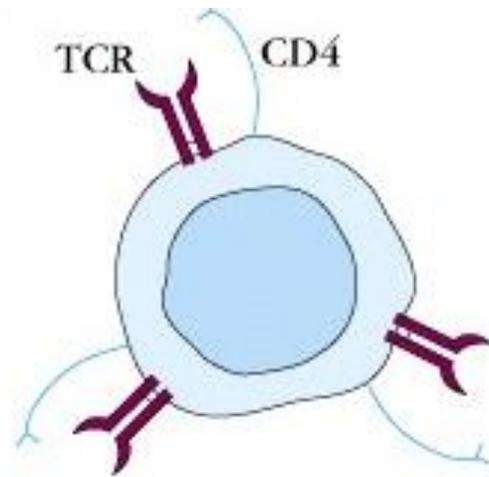
Anno Accademico 2023-2024

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

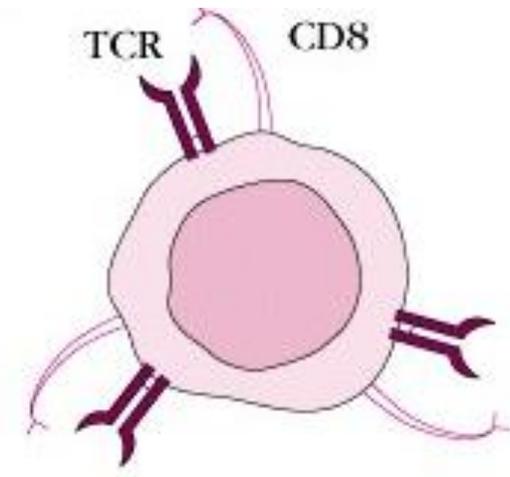
Le diverse popolazioni di linfociti e i loro recettori



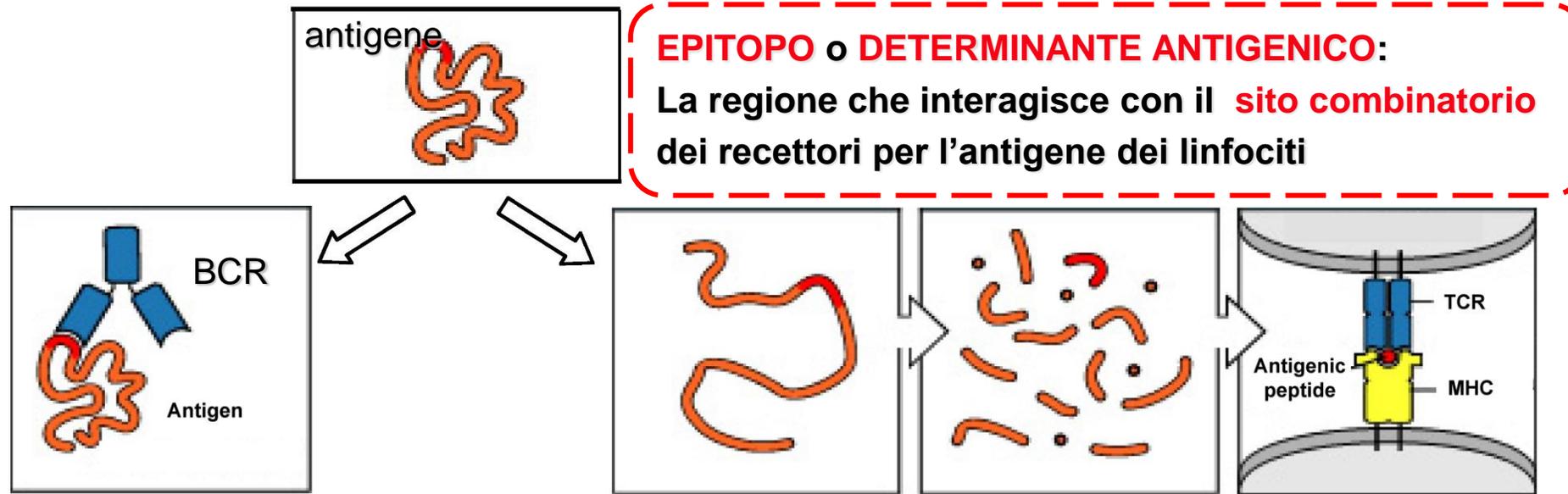
Linfociti T helper



Linfociti T citotossici



I linfociti T e B «vedono» l'antigene in maniera diversa!



B

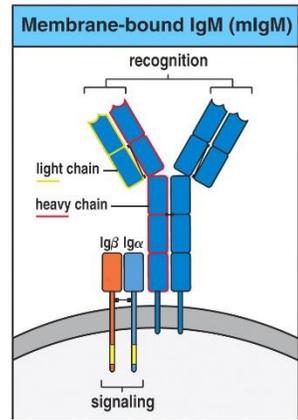
- Nativo, solubile
- Idrofilico, accessibile
- Lineare o conformazionale
- Proteine, lipidi, polisaccaridi
- Affinità= 10^{-7} - 10^{-11} M, aumenta durante la risposta

T

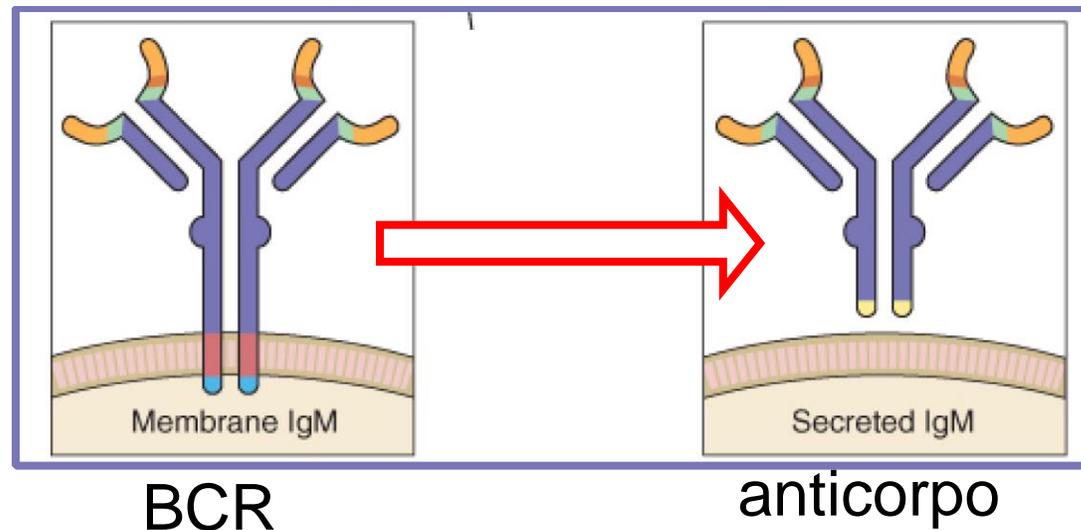
- Denaturato, lineare
- Associato con le molecole MHC
- Richiede un processamento
- I co-recettori CD4 e CD8 partecipano
- Soprattutto proteine
- Affinità= 10^{-5} - 10^{-7} M

Linfociti B: alcuni fatti

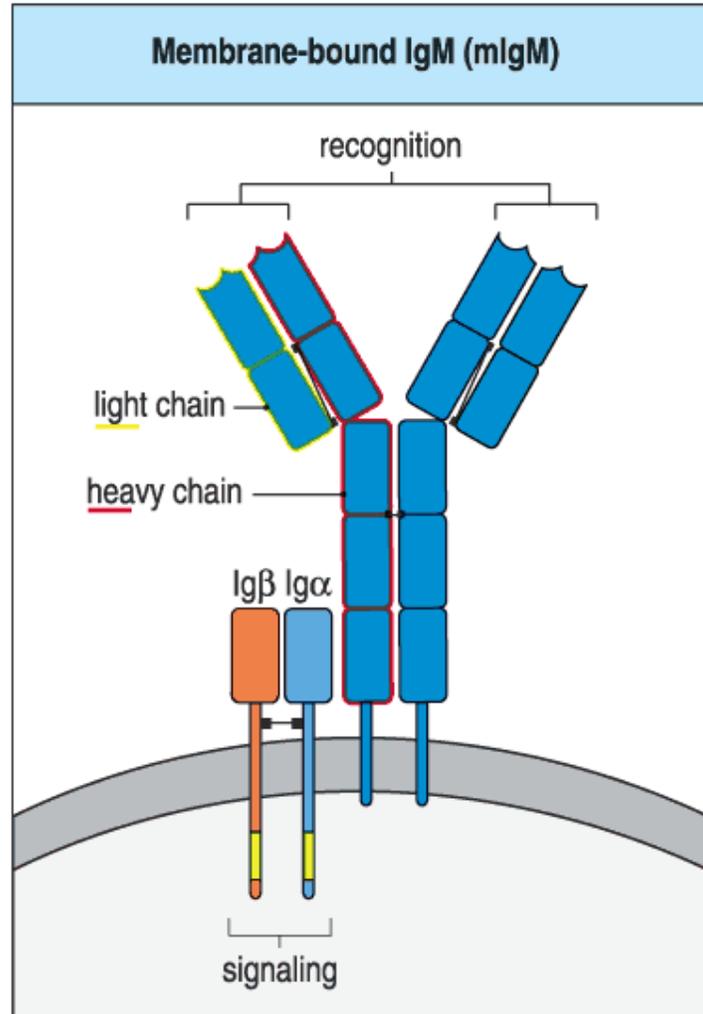
- Vengono prodotti inizialmente nel **feto**, verso l'**8-9 settimana**
- Poi subentra il **midollo osseo**, per tutta la vita
- Ogni giorno ne produciamo il **10-20%** del totale (ma ne perdiamo altrettanti!)
- Ogni cellula B ha sulla sua superficie circa **100.000** recettori specifici per l'antigene (BCR)
- Un linfocita B può secernere circa **2000 molecole** di anticorpi/secondo



I linfociti B producono gli anticorpi!



Il recettore dei linfociti B: BCR

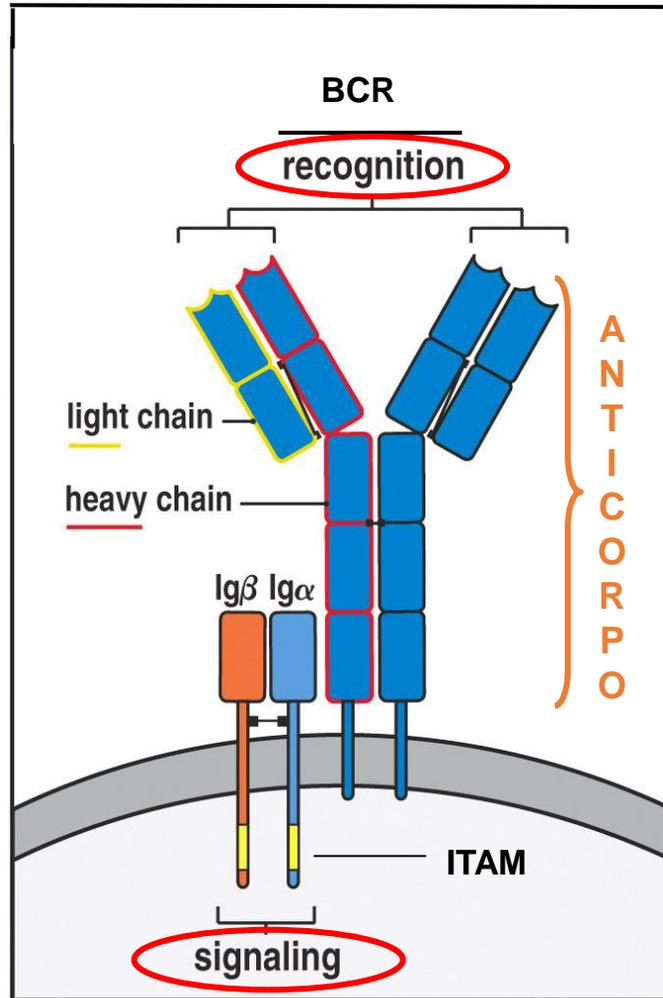


1. L'antigene si lega al BCR, viene internalizzato e presentato a linfociti T helper in associazione con l'MHC di classe II.

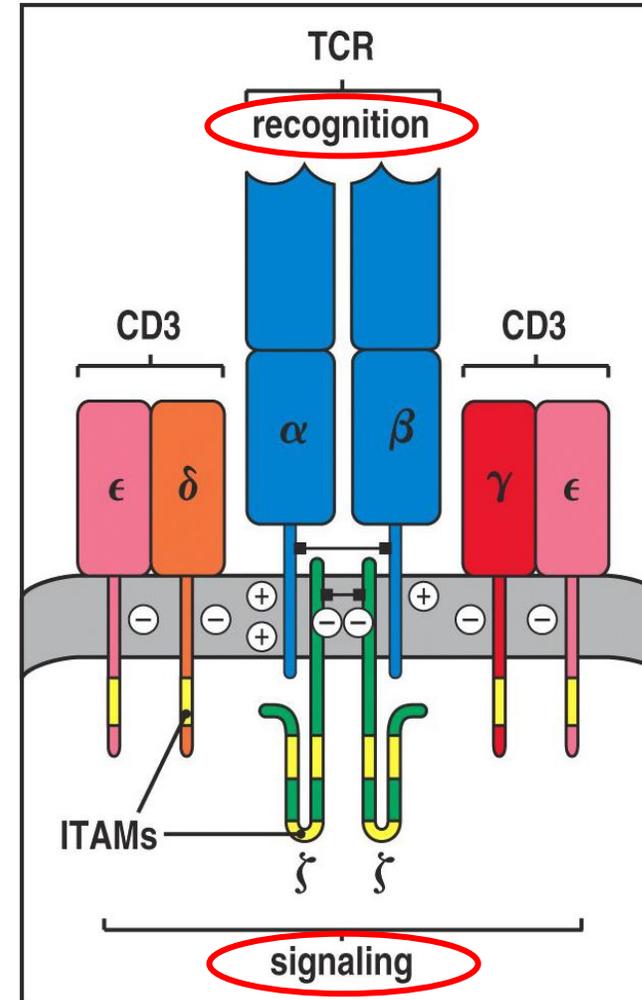
2. L'antigene legato al BCR invia segnali alla cellula B, che prolifera e si differenzia.

Le molecole in grado di riconoscere l'antigene

Recettore della cellula B

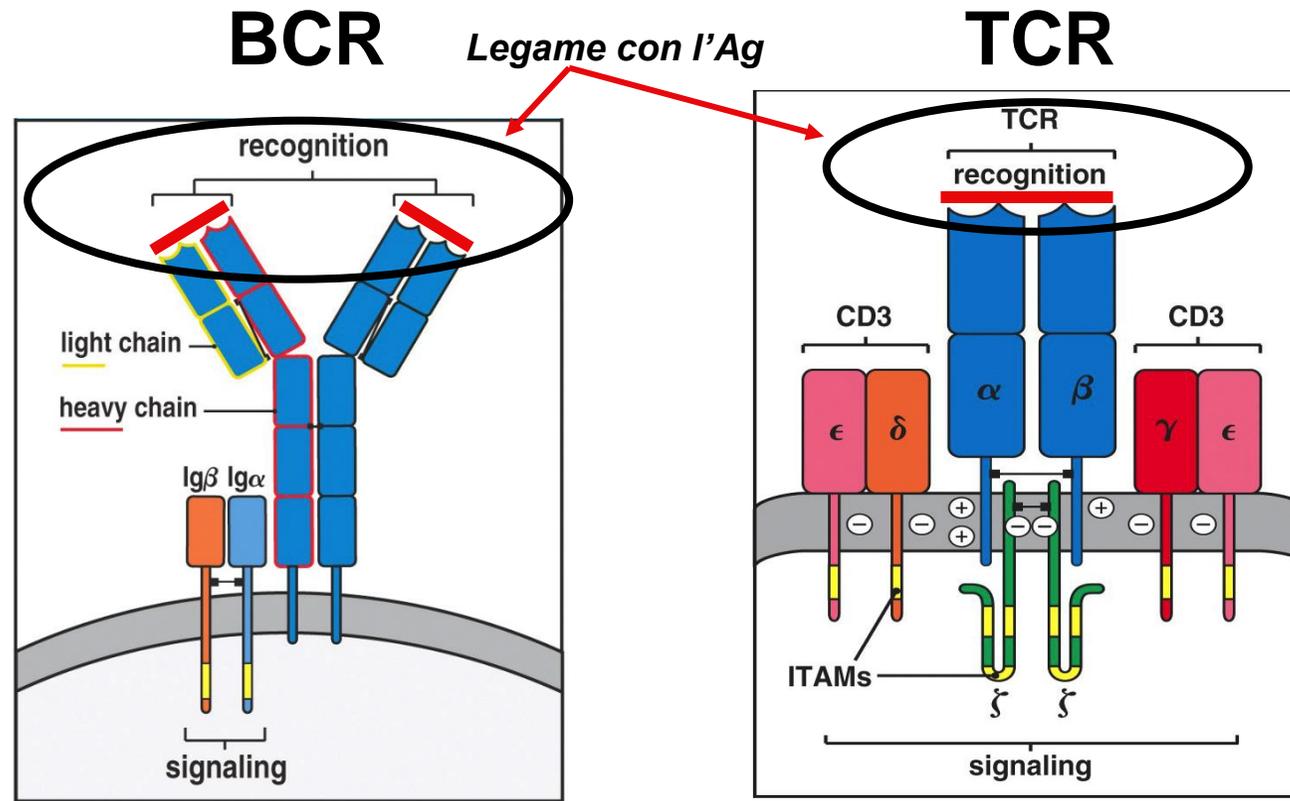


Recettore della cellula T



Quanti antigeni possono essere riconosciuti? 10^9-10^{11}

Antigene=Ag



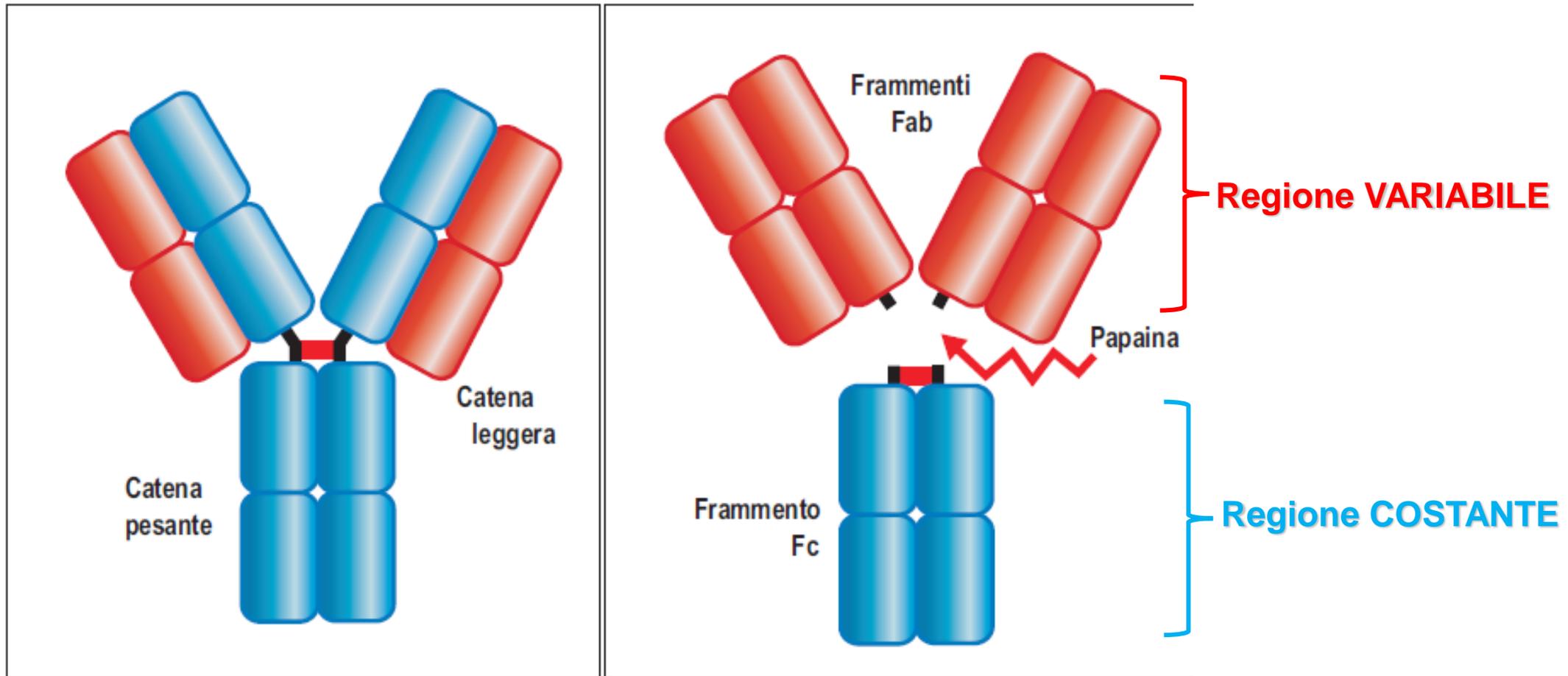
Linfociti B

Linfociti T

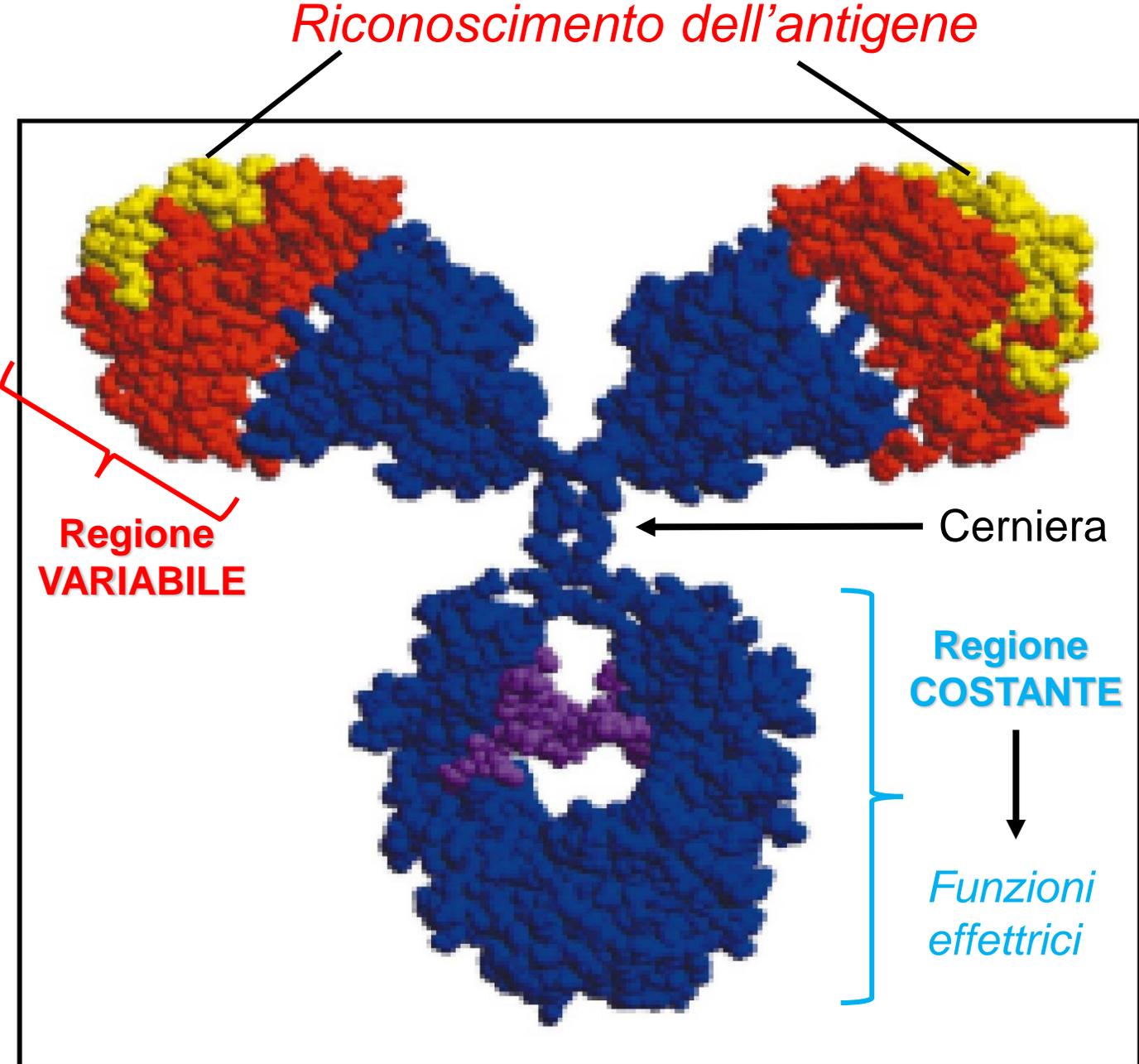
| | | |
|------------------------------|---|--------------------------|
| Interazione con l'Ag | Ag solubile/BCR (binaria) | Ag/TCR/MHC (ternaria) |
| Natura dell'Ag | proteine, polisaccaridi lipidi | proteine |
| Caratteristiche dell'epitopo | accessibile, idrofilo, conformazionale | in grado di legare l'MHC |

La struttura degli anticorpi

Struttura di un anticorpo



Struttura di un anticorpo



Struttura di un anticorpo

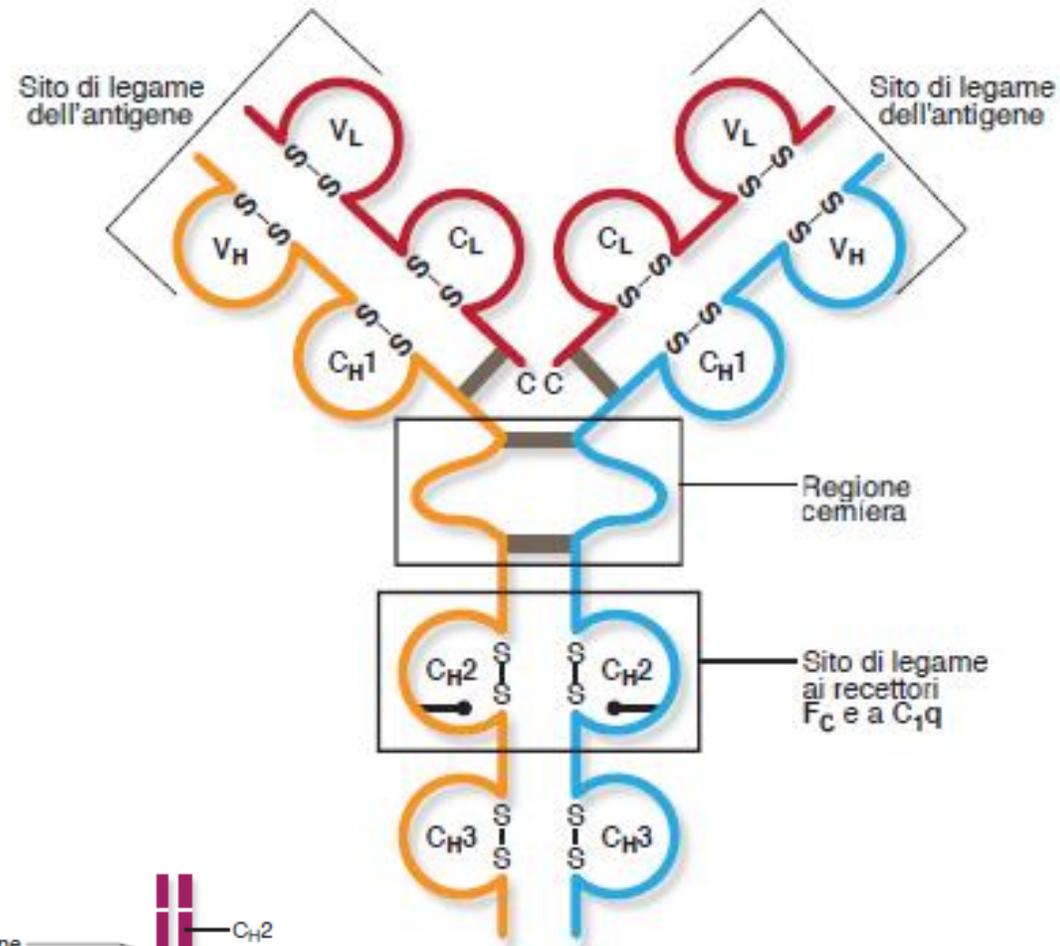
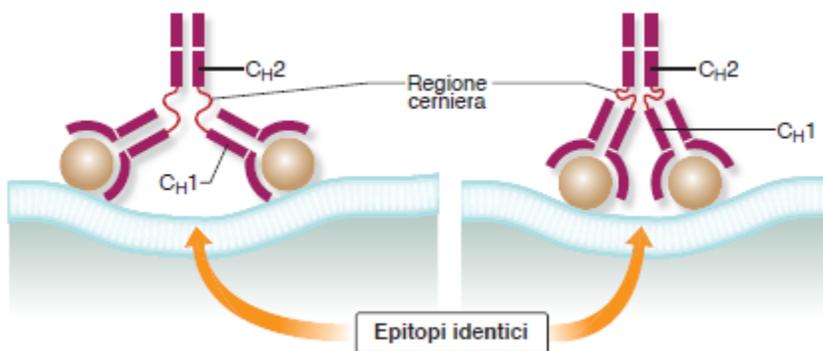
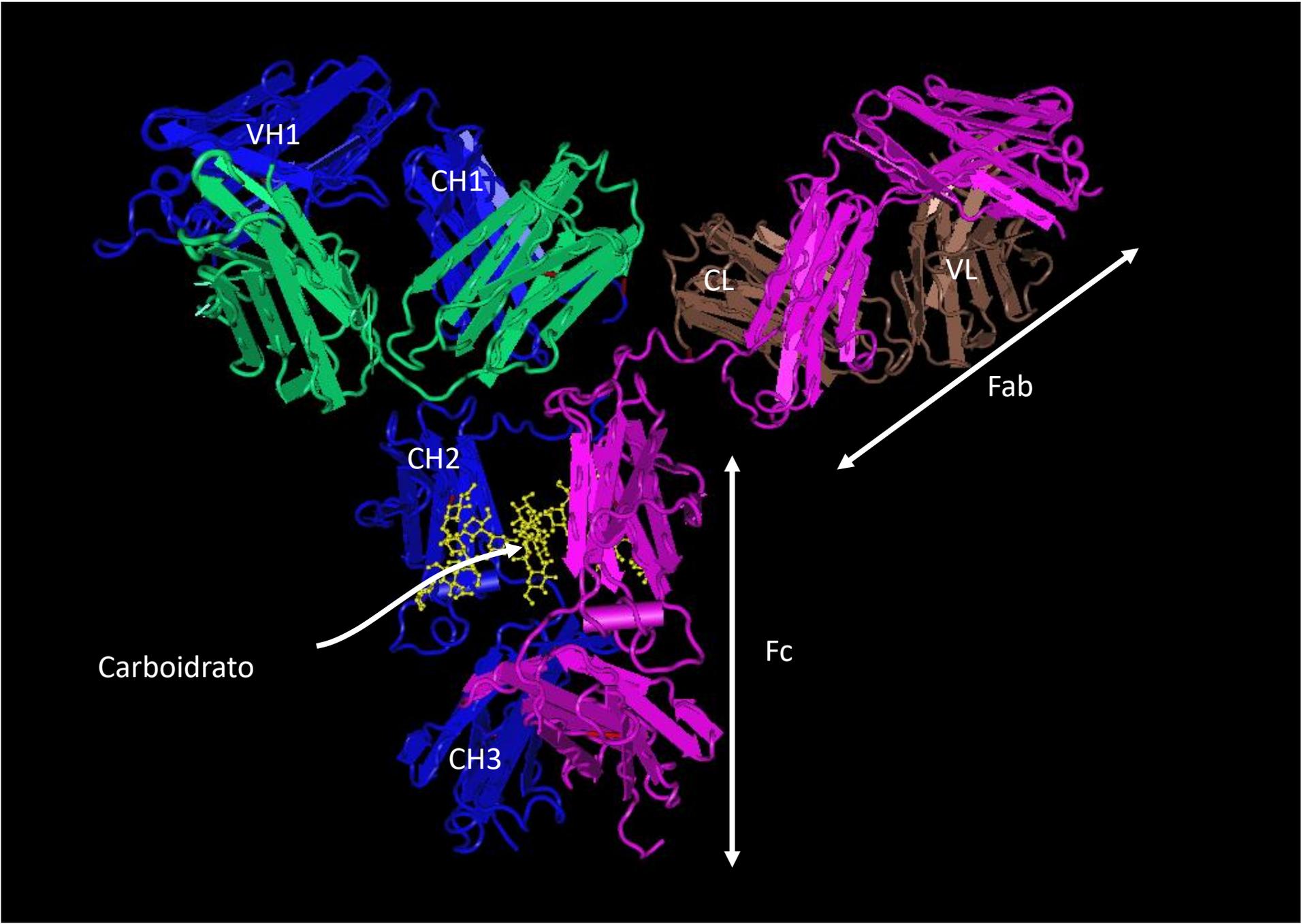


FIGURA 6.5.

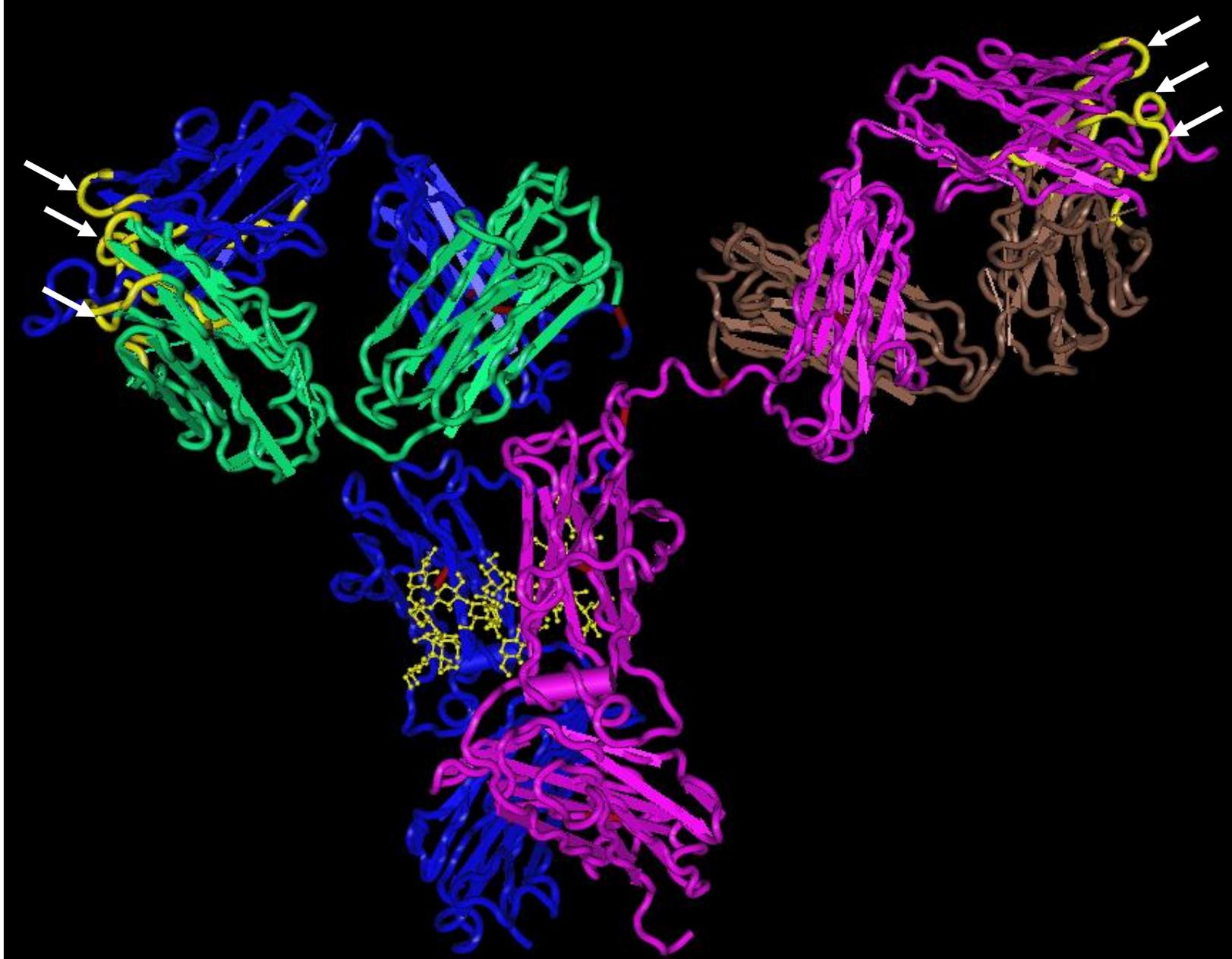
La flessibilità della regione cerniera. La regione cerniera consente una certa mobilità delle due braccia Fab della molecola di Ig, permettendo alla molecola stessa di interagire con due epitopi identici più o meno vicini tra loro in una stessa molecola di antigene (espressa ad esempio sulla superficie di un batterio).







Le regioni ipervariabili di un anticorpo (CDR) sono localizzate alle estremità delle regioni Fv (Fab)



CDR: regione che determina la complementarità tra antigene e anticorpo (Complementary Determining Region)

Classi (e sottoclassi) di anticorpi

| Caratteristiche | Tipo di Ig | | | | | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------------|-------|----------|---------------------|
| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | sIgA | IgM | IgD | IgE |
| Catena pesante | γ_1 | γ_2 | γ_3 | γ_4 | α_1 | α_2 | λ_1/α_1 | μ | δ | ϵ |
| Concentrazione sierica media (mg%) | ~900 | ~300 | ~100 | ~50 | ~300 | ~50 | ~5 | ~150 | ~3 | ~5x10 ⁻³ |
| Peso molecolare (Kd x 10 ³) | ~150 | ~150 | ~170 | ~150 | ~160 | ~160 | ~380 | ~950 | ~200 | ~200 |
| Emivita media (giorni) | 21 | 21 | 7 | 21 | 6 | 6 | ? | 10 | 2 | 1-2 |
| Distribuzione extra-vascolare (%) | 50 | 50 | 50 | 50 | 60 | 60 | >95 | 20 | 20 | 50 |
| Percentuale di carboidrati | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |

Legenda

(+) 2 - 3% (++) 7 - 10% (+++) 10 - 15% sIgA: IgA secretorie

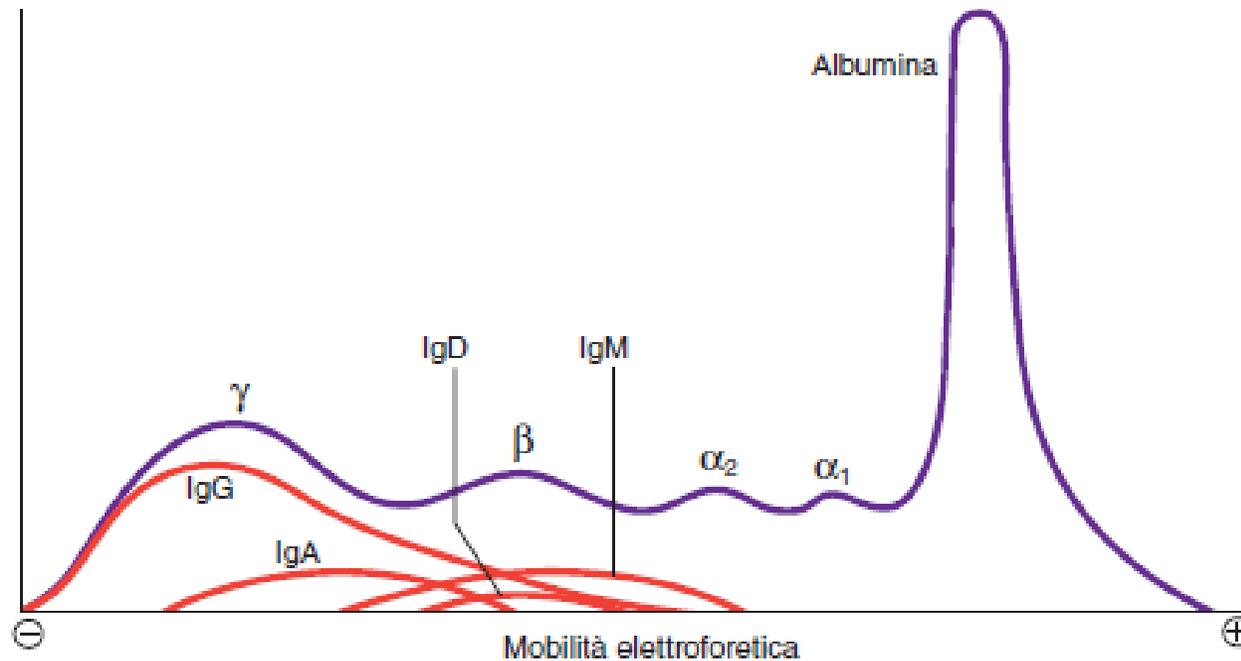
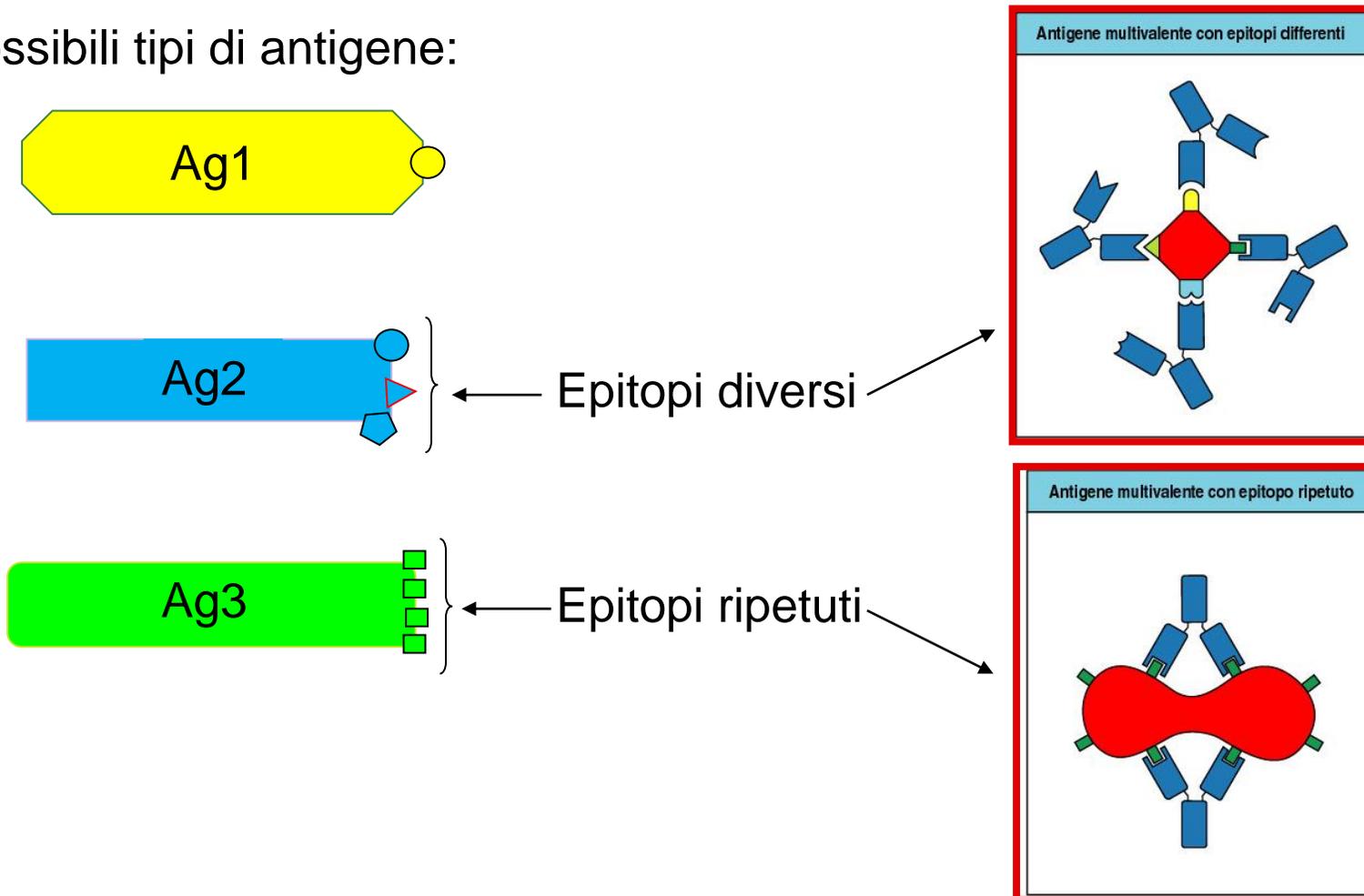


FIGURA 6.7.

Elettroforesi delle proteine sieriche e mobilità delle diverse classi di Ig. Il tracciato elettroforetico di un siero mostra il picco dell'albumina, fortemente caricata negativamente, all'anodo, mentre le globuline migrano in sequenza verso il polo positivo. Le Ig tendono a migrare nella regione delle γ -globuline (in particolare quelle appartenenti alla classe IgA e IgG, quantitativamente maggioritarie), mentre IgM e IgD si arrestano nella zona delle β -globuline. La scarsa concentrazione sierica delle IgE non ne permette la visualizzazione con questa tecnica.

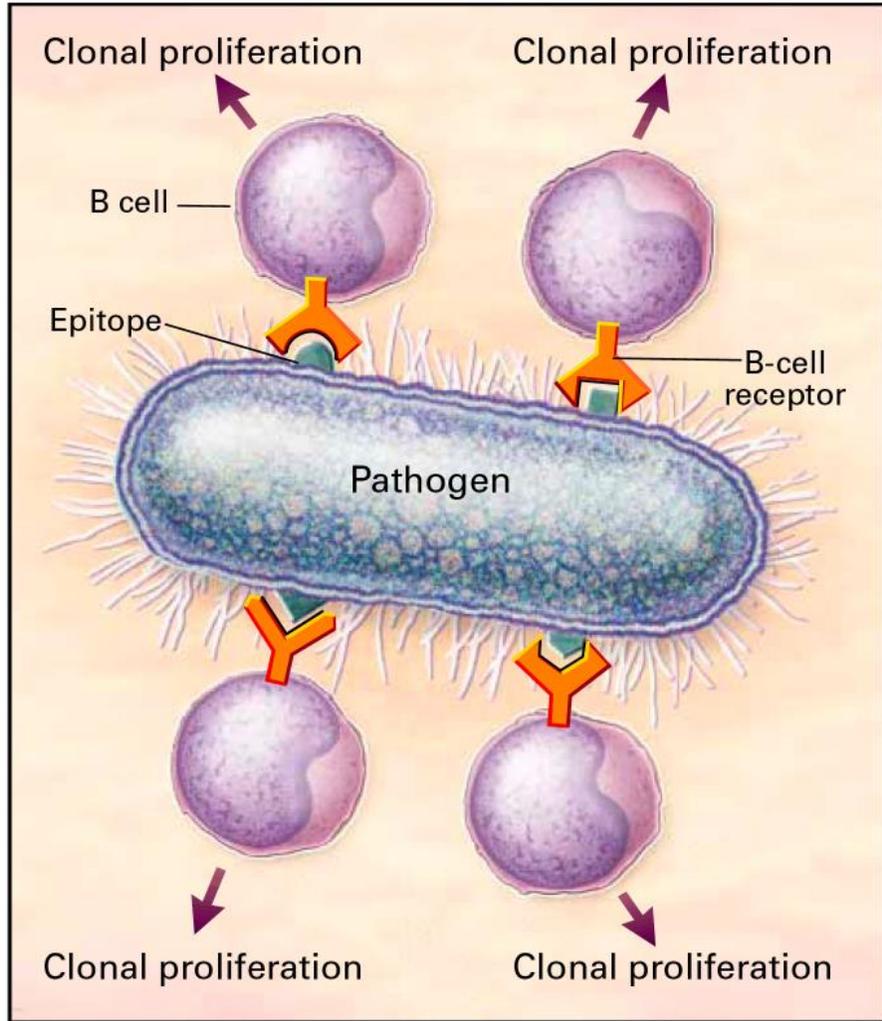
Le molecole che inducono la sintesi di anticorpi vengono chiamate **antigeni**.
L'**epitopo** antigenico è quella parte dell'antigene che si combina con il sito combinatorio degli anticorpi.

Esempi di possibili tipi di antigene:

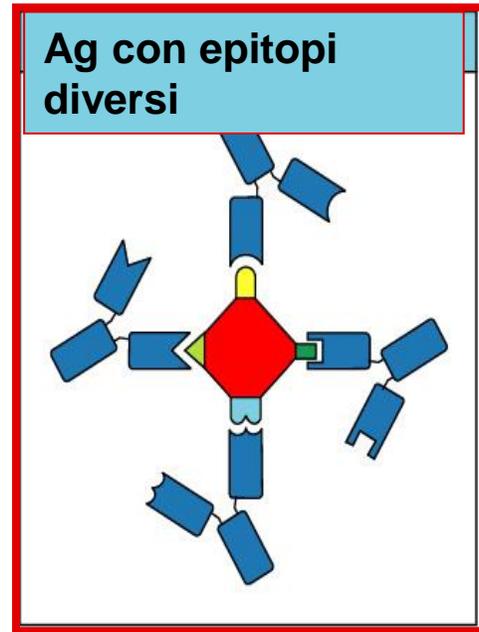


La maggior parte degli antigeni sono multivalenti (hanno MOLTI epitopi, uguali o diversi!)

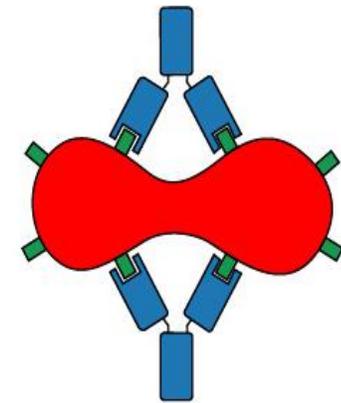
La maggior parte degli antigeni sono multivalenti (hanno MOLTI epitopi!)



Risposta policlonale!



Ag con epitopi ripetuti

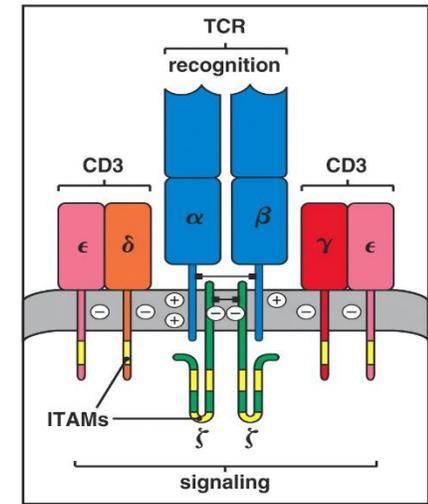
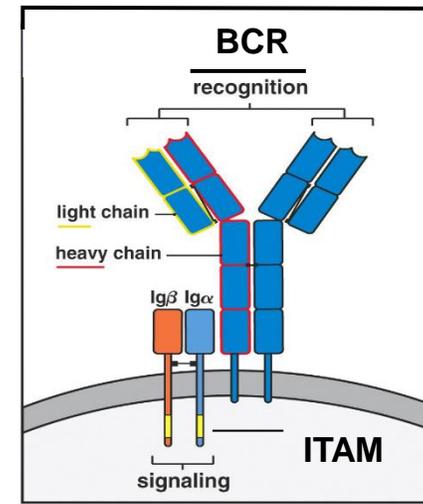


**Come, dove e quando
si generano
i linfociti B e gli anticorpi?**

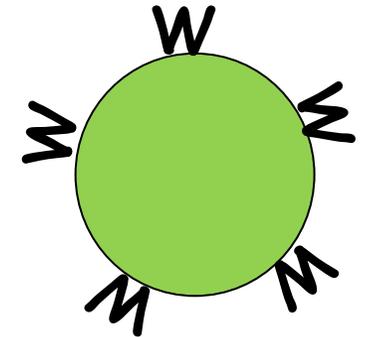
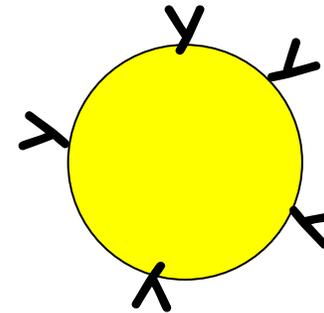
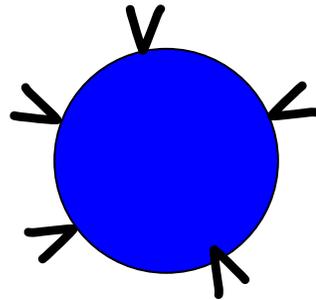
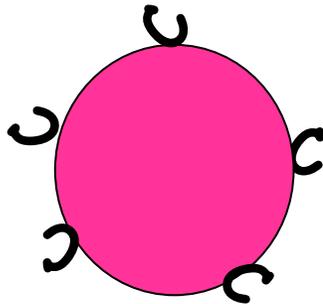
La RICOMBINAZIONE SOMATICA (o riarrangiamento VDJ)

e la MATURAZIONE DEI LINFOCITI (T e B)

I Linfociti T e B riconoscono l'antigene estraneo grazie alla presenza di recettori specifici

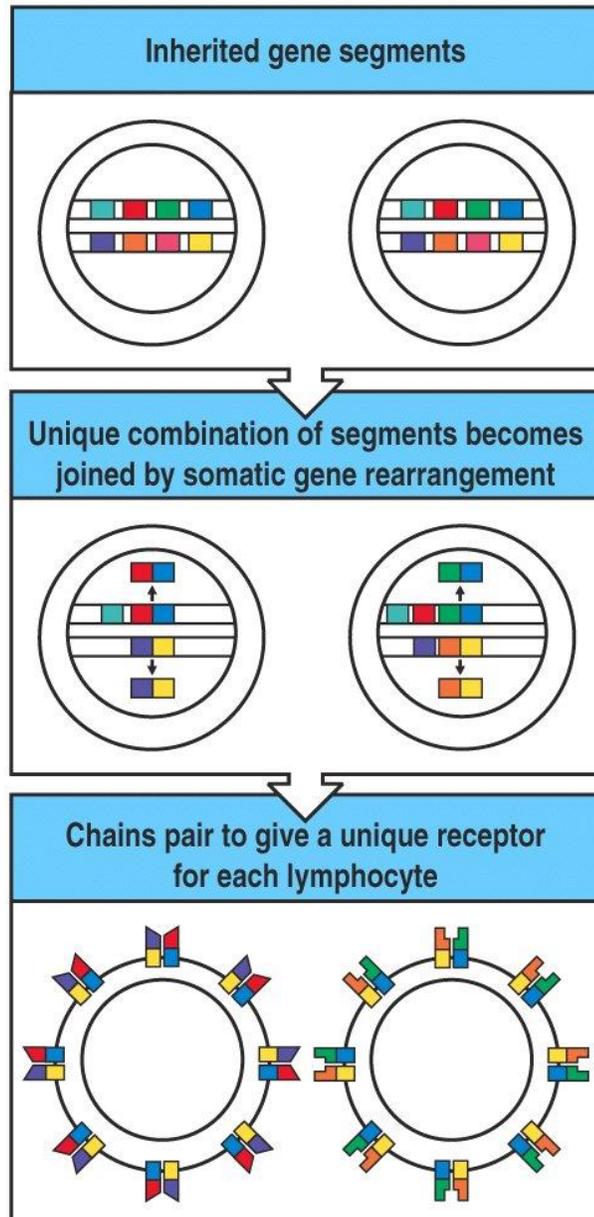


Ogni linfocita esprime un solo tipo di recettore dell'antigene che è differente da quello degli altri linfociti



QUANDO E COME SI FORMANO I RECETTORI PER L'ANTIGENE?

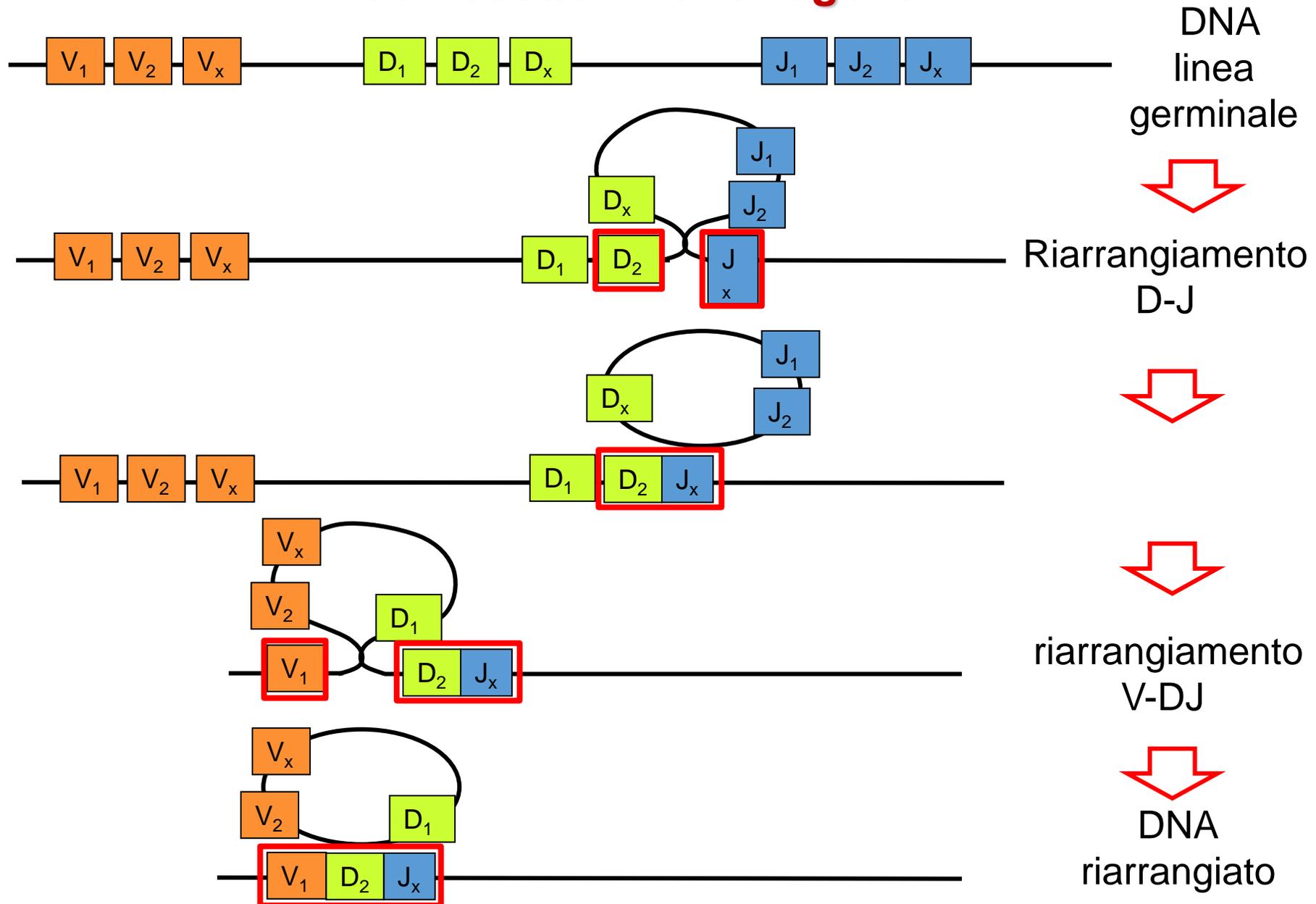
QUANDO E COME SI FORMANO I RECETTORI PER L'ANTIGENE?



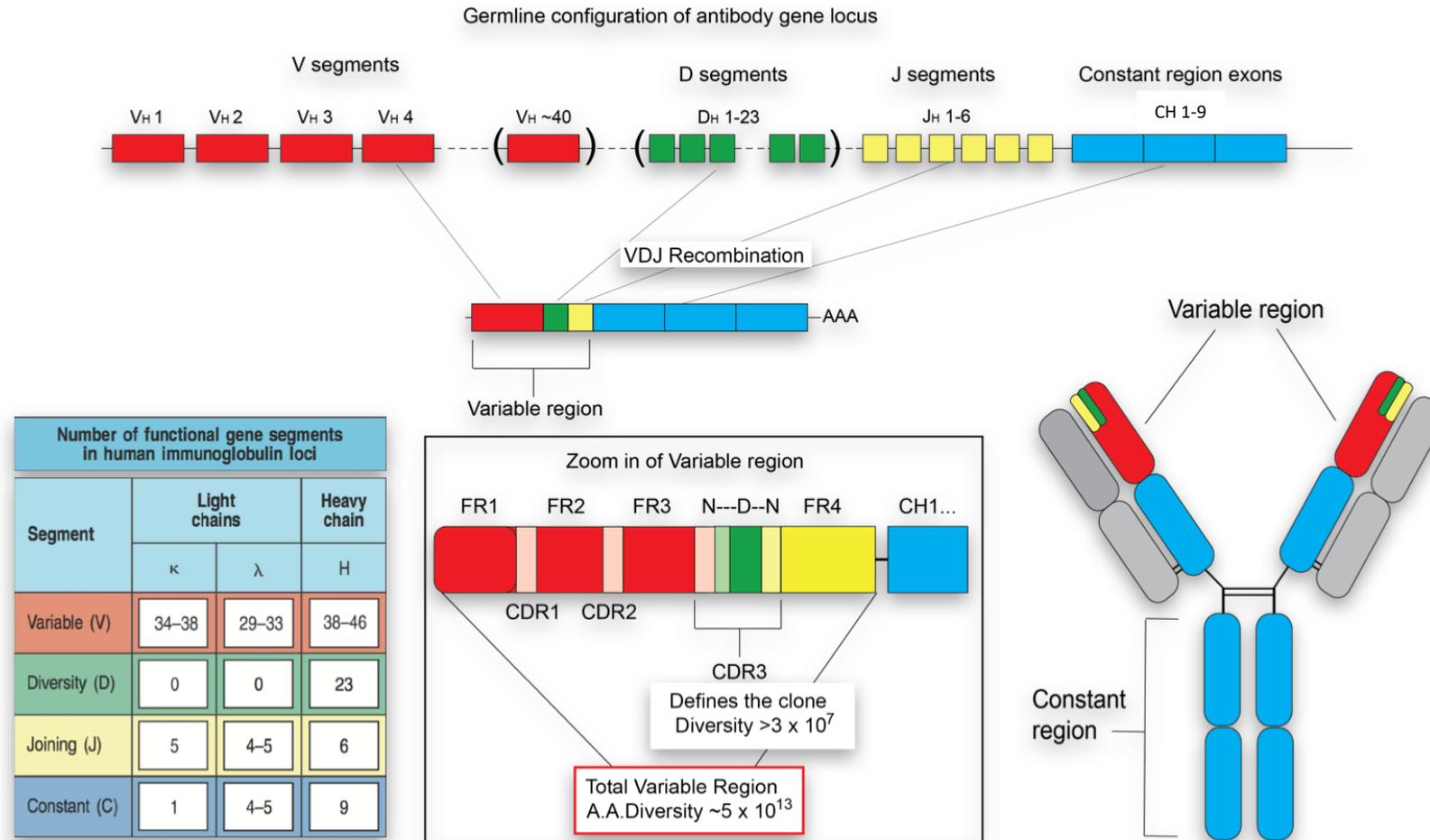
➤ I recettori per l'antigene si formano durante la maturazione dei linfociti mediante eventi di ricombinazione somatica del tutto casuali.

➤ Ogni linfocita al termine della ricombinazione somatica esprimerà un solo tipo di recettore per l'antigene.

I riarrangiamenti somatici sono necessari per l'espressione dei recettori dell'antigene



LA RICOMBINAZIONE (o riarrangiamento) VDJ, o come si formano i recettori per l'antigene



Diverse catene pesanti = diverse classi di anticorpi (ma stesso antigene)

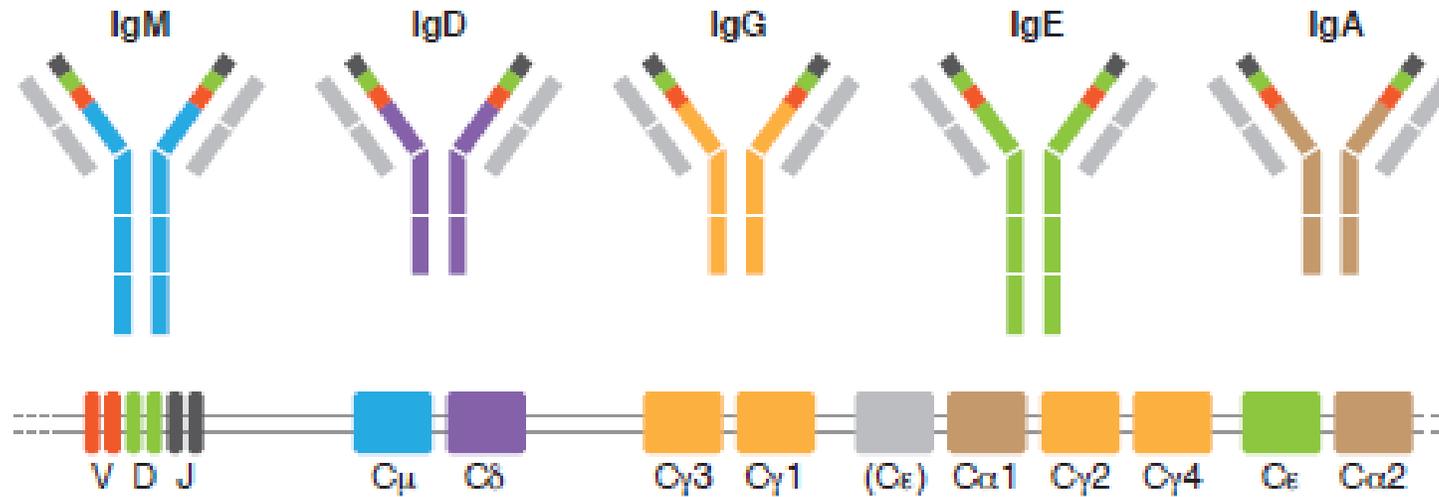
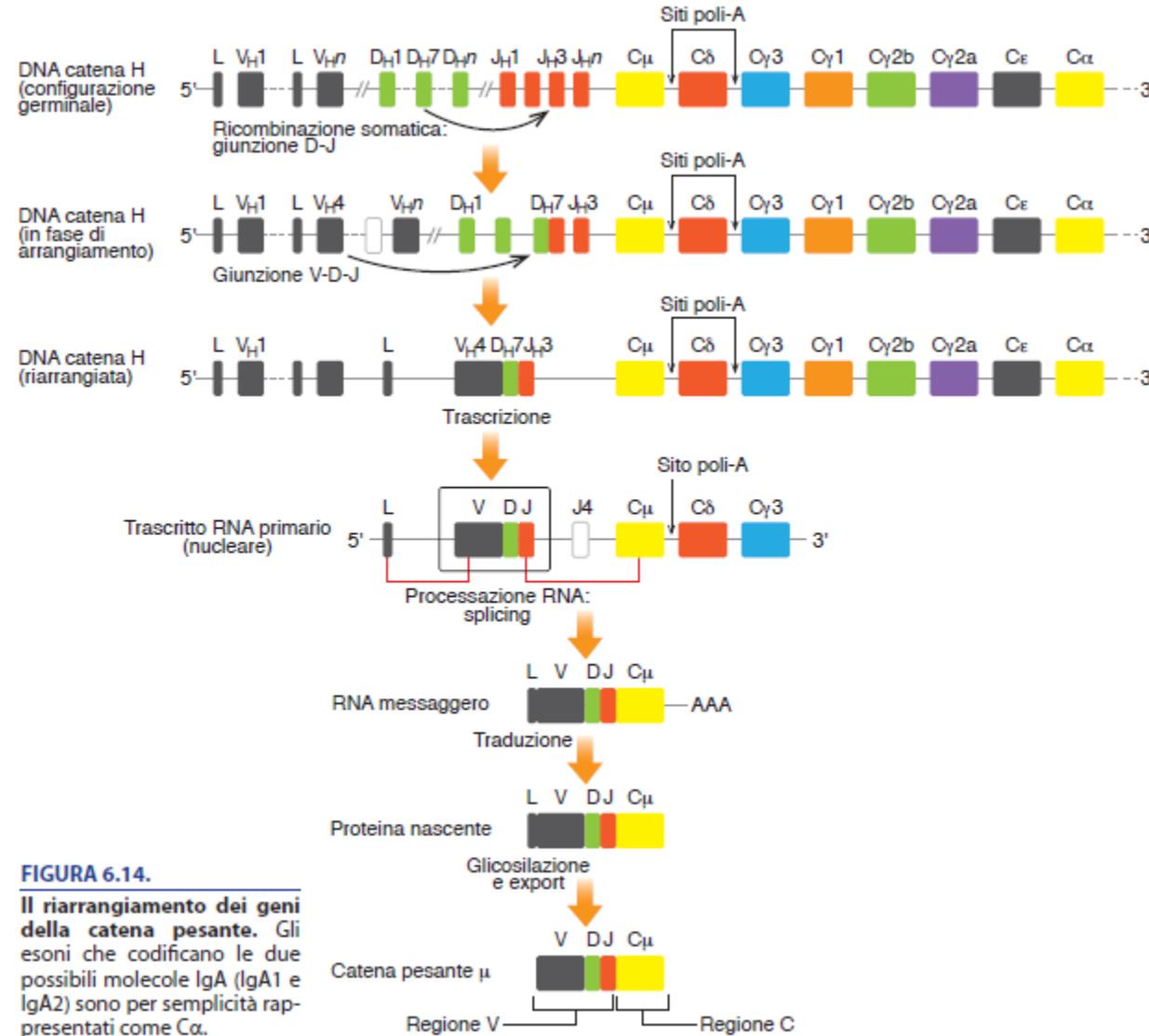


FIGURA 6.13.

La disposizione dei segmenti genici codificanti le catene pesanti delle Ig sul cromosoma 14 umano in configurazione germinativa. La parte bassa della figura rappresenta la sequenza dei segmenti genici codificanti le diverse classi e sottoclassi. Il codice dei colori corrisponde sia nella sequenza dei segmenti genici che nella struttura dei domini variabili e costanti delle corrispondenti molecole di Ig (raffigurate nella parte superiore della figura). Le catene leggere, codificate su altri cromosomi, non sono considerate.

Diverse catene pesanti = diverse classi di anticorpi (ma stesso antigene)



I primi anticorpi che si formano sono le IgM e le IgD. Il resto del DNA rimane intatto per la generazione di altri anticorpi (*switch isotipico*)

FIGURA 6.14.

Il riarrangiamento dei geni della catena pesante. Gli esoni che codificano le due possibili molecole IgA (IgA1 e IgA2) sono per semplicità rappresentati come C_α.