

Иммуноглобулины (Ig)

- Большое семейство белков, которые синтезируются **В-л и плазмоцитами**
- При электрофорезе образуют фракцию **γ -глобулинов**
- Находятся **в сыворотке крови**
- Часть Ig связана с клетками

Структура Ig

- 2 тяжелые (H – heavy) полипептидные цепи
- 2 легкие (L – light) полипептидные цепи
- Между собою L и H цепи соединены дисульфидными связями

Тяжелые цепи определяют класс Ig:

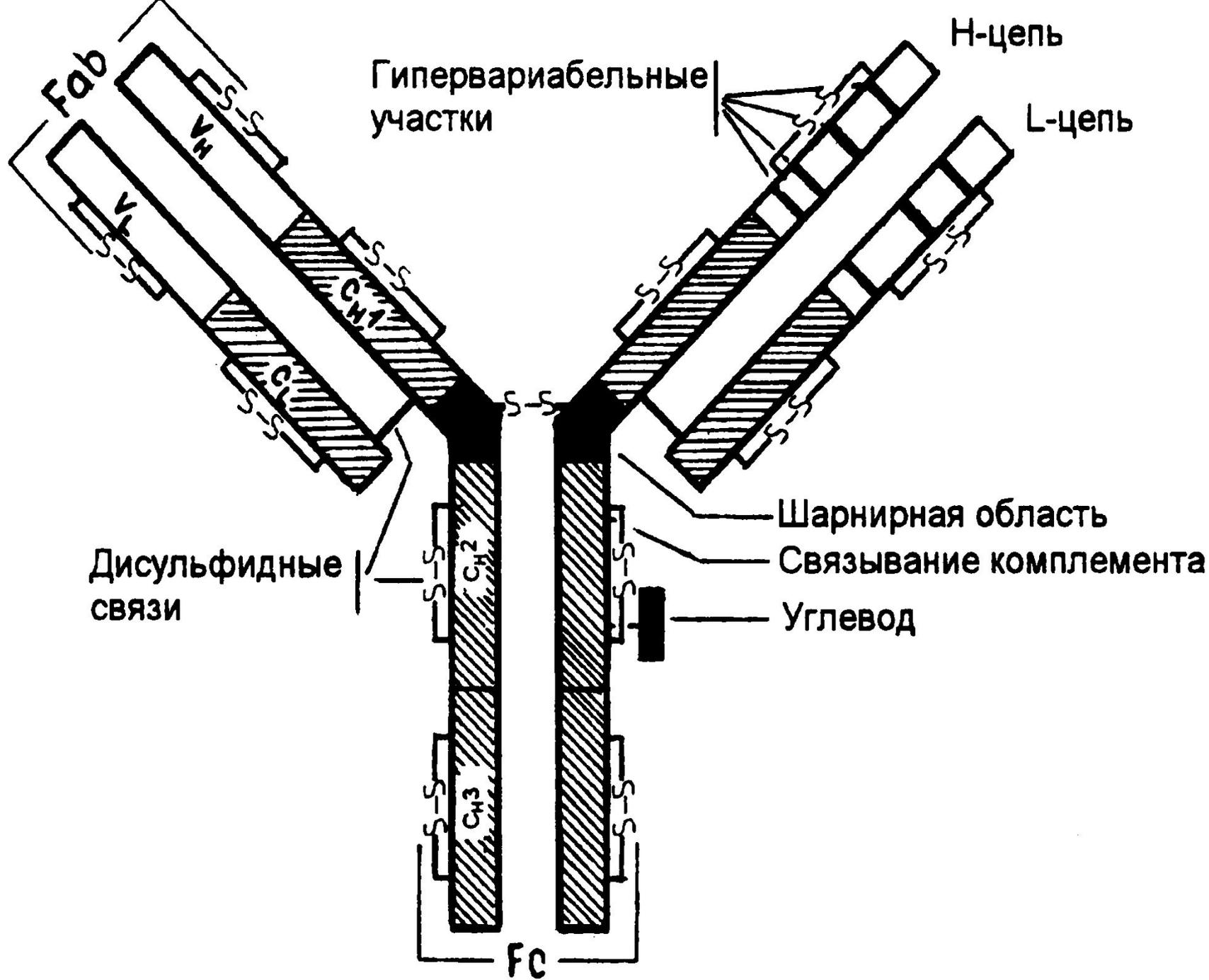
γ - **IgG**, α - **IgA**, μ - **IgM**, δ - **IgD**, ε - **IgE**

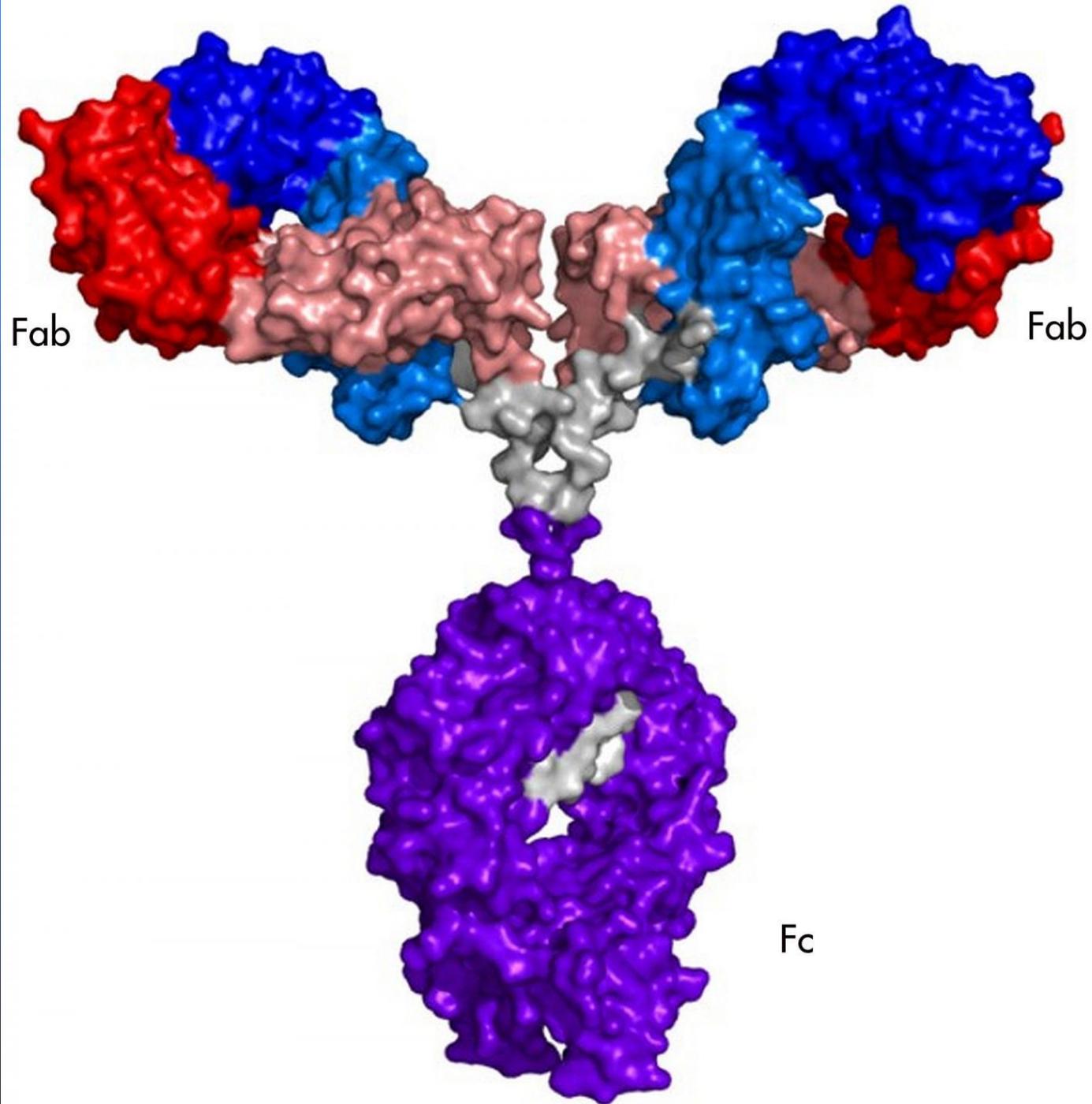
- В цепях различают **константные (с)** и **вариабельные (v)** участки
- Участки цепей, замкнутые в виде глобул - **домены**
- Гипервариабельные домены L и H цепей формируют **активный центр АГ** для взаимодействия с АГ – **паратоп**

- Между CH1 и CH2 доменами тяжелой цепи локализуется подвижный участок Ig - **«шарнир»**, чувствительный к протеолитическим ферментам
- Под действием папаина молекула иммуноглобулина расщепляется на **два Fab-фрагмента и Fc-фрагмент**

Функции Fc-фрагмента

- СН2 домен Fc-фрагмента **активирует КОМПЛЕМЕНТ** по классическому пути (после образования комплекса АГ+АТ)
- СН3 домен может **связываться с Fc-рецепторами** на лейкоцитах и других клетках





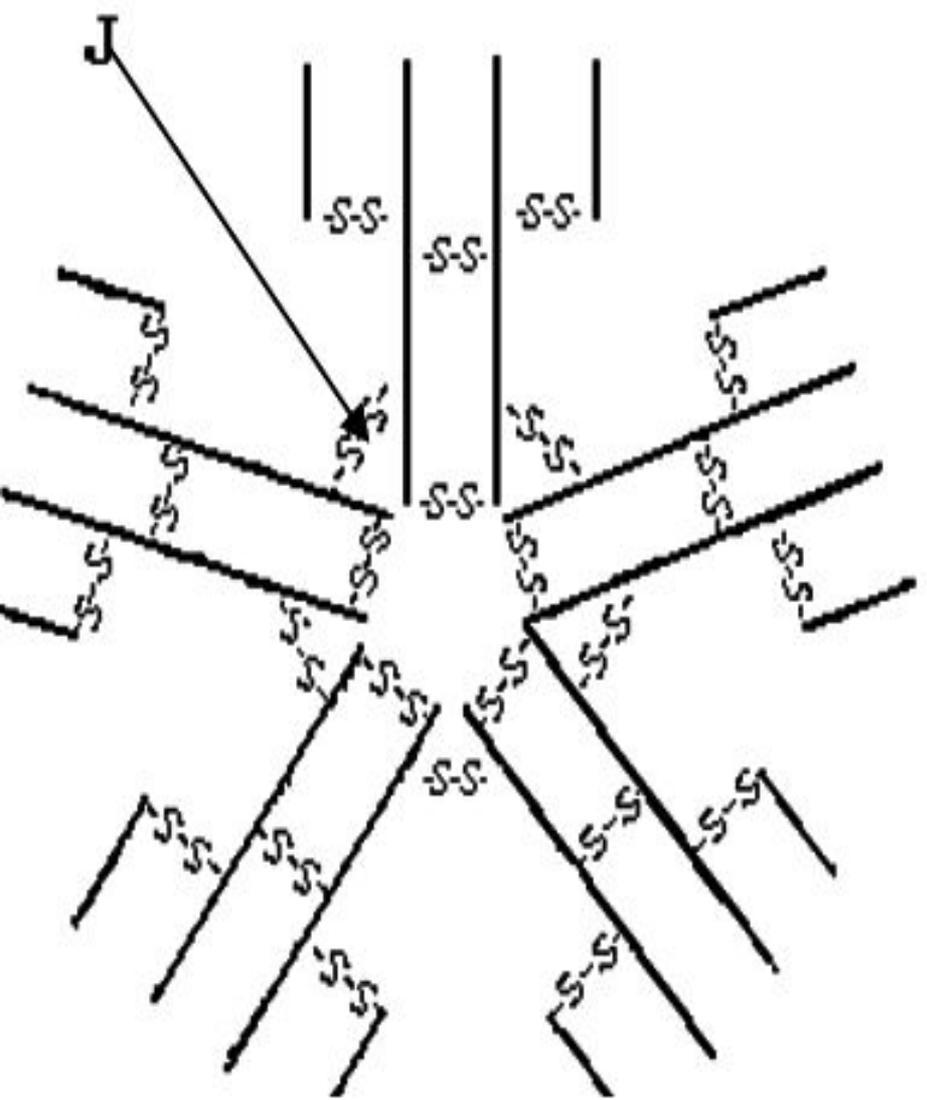
Свойства иммуноглобулинов

- **IgG** составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови (75-85%) – 10 г/л (8-12 г/л)
- Передаются от матери к плоду через плаценту
- АТ IgG появляются в большом количестве при **вторичном иммунном ответе**

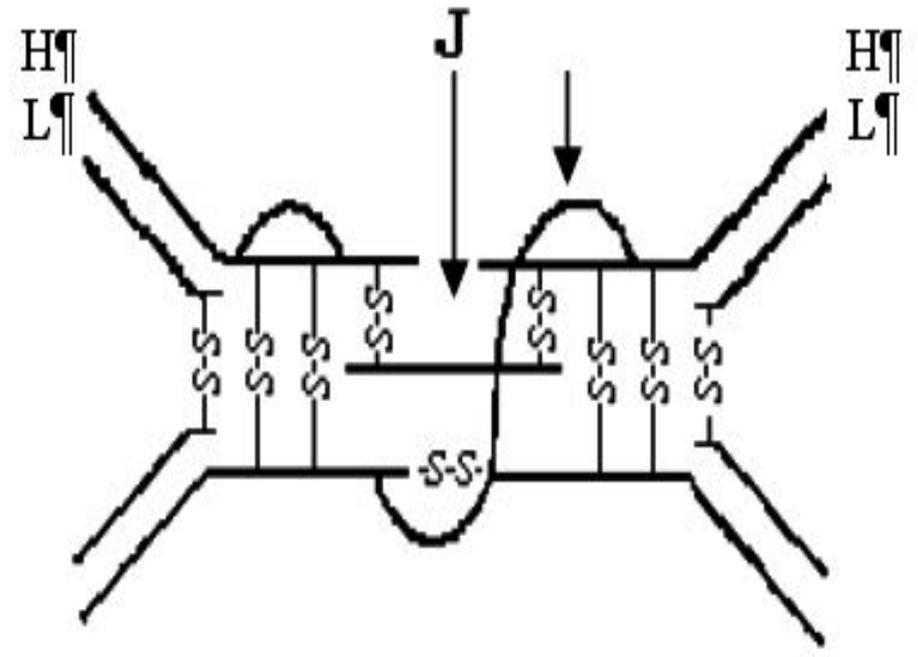
- **IgM** – пентамер, в сыворотке крови в среднем – 1 г/л (0.8-1.5 г/л)
- АТ IgM синтезируются в организме при **первичном иммунном ответе**

- **IgA** в крови присутствуют в виде мономеров (от 1,5 до 3 г/л), а в секретах в форме димеров и тримеров
- Секреторные АТ IgA (**sIgA**) формируют **местный иммунитет**:
 - препятствуют адгезии м/о к эпителию слизистых оболочек,
 - опсонизируют микробные клетки,
 - усиливают фагоцитоз

IgM μ



IgA μ



- **IgD** содержится в сыворотке крови в концентрации 0,03-0,04 г/л
- Служат **рецепторами зрелых В-лимфоцитов**
- Количество IgD увеличивается при некоторых вирусных инфекциях

- **IgE** содержится у здоровых людей в сыворотке крови в концентрации около 0,00005 г/л или от 0 до 100 МЕ/мл (1 МЕ ~ 2,4 нг)
- Количество **АТ IgE** увеличивается при аллергии

Антитела

- Это **Ig** любого из 5 классов, **специфично** взаимодействующие с АГ
- **Естественные АТ** находятся в организме без предварительного введения АГ (иммунизации)
- **Иммунные АТ** накапливаются и выявляются в сыворотке крови после предварительной иммунизации АГ

Механизмы действия антител

- Нейтрализация активных центров ТОКСИНОВ
- Образование комплекса АГ-АТ, который активирует комплемент с последующим ЛИЗИСОМ КЛЕТКИ

- Опсонизация объектов фагоцитоза (усиление фагоцитоза)
- Связывание с Fc-рецепторами лейкоцитов, которые приобретают способность специфично взаимодействовать с АГ ("вооружающий" эффект АТ)

- Антирецепторные АТ, связываясь с соответствующим рецептором, блокируют или стимулируют функцию клетки
- АТ обладают собственной медленной ферментативной активностью и могут расщеплять некоторые субстраты (абзимная активность)

- Бивалентные **полные** АТ (обычно IgG) имеют 2 активных центра
- Моновалентные **неполные** АТ, у которых только один активный центр из-за пространственной блокировки второго центра

- Сила связывания (сродство) одного активного центра АТ с эпитопом АГ-**аффинность**
- Прочность связывания всей молекулы АТ с АГ- **авидность**

Наибольшей авидностью обладают IgM
(пентамеры)

■ **Поликлональные АТ** сыворотки представляют собой смесь Ig различных классов

■ **Моноклональные АТ**

- разработаны на основе гибридомной технологии
- моноспецифичны
- направлены к одному эпитопу АГ

Получение моноклональных АТ

- Иммунизация мышей антигеном
- Из селезенки иммунизированных мышей получают суспензию клеток, среди которых есть антителообразующие В-лимфоциты

- Проводят **слияние** этих антителообразующих В-клеток с В-клетками мышинной опухоли – плазмоцитомы («бессмертные» клетки)
- Образуются **гибридные клетки**, которые:
 - способны синтезировать специфические АТ (как иммунные В-лимфоциты)
 - становятся долгоживущими (как клетки плазмоцитомы)

- Их культивируют в специальной среде, в которой не растут обычные негибридные клетки
- Из смеси гибридных клеток выделяют по 1 клетке, помещают в лунки с жидкой питательной средой и размножают (клонировать)
- Выявляют клон, синтезирующий АТ, специфичные к единственному эпитопу изучаемого АГ и размножают его

Применение моноклональных АТ

- Выявление АТ бактерий и вирусов
- Выявление клеточных маркеров (CD)
- Выявление гормонов, медиаторов и др.
- Лечение (инфликсимаб – моноклональные АТ, блокирующие действие ФНО α и тем самым подавляющие местное и системное воспаление)

Антигены (АГ) - любые простые или сложные вещества, которые при попадании в организм **вызывают иммунную реакцию** и способны **специфично взаимодействовать** с продуктами этой реакции: **АТ** и **ТКР**

Основные свойства АГ:

Иммуногенность – способность АГ индуцировать в организме иммунную реакцию

Специфичность – способность взаимодействовать только с комплементарными ему АТ и/или ТКР

Высокая молекулярная масса (более 10000 дальтон) – полноценные АГ (белки и их комплексные соединения)

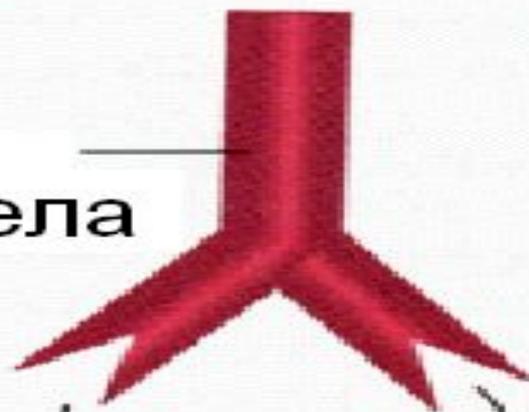
Поливалентность - на 1 молекуле полноценного АГ может быть 10-20 и более **ЭПИТОПОВ**

Иммуногенность обусловлена сложностью пространственной структуры молекулы (боковые радикалы, разветвленные цепи и т.п.)

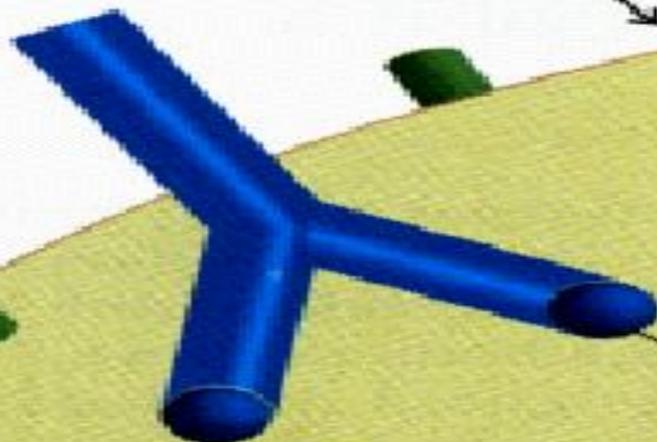
Эпитоп (антигенная детерминанта) - участок молекулы АГ, взаимодействующий с одним активным центром АТ (паратопом) или ТКР



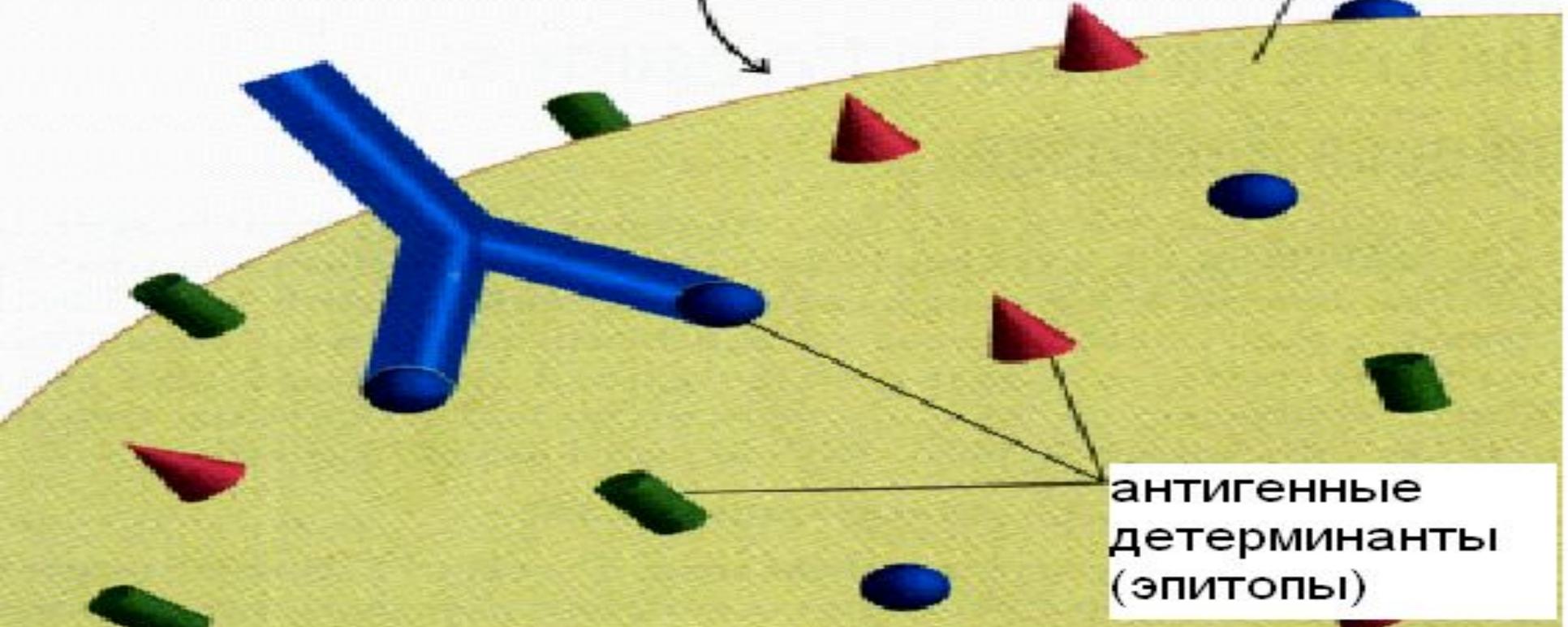
антитела



молекула
антигена



антигенные
детерминанты
(эпитопы)



Гаптены - низкомолекулярные вещества, в обычных условиях не вызывают иммунную реакцию

Способны запускать иммунный ответ после связывания с белками организма

В результате образуются АТ, способные взаимодействовать с гаптеном

Аллергены – АГ или гаптены,
которые **при повторном** попадании
в организм вызывают
аллергическую реакцию

Все АГ и гаптены могут быть
аллергенами

Т-зависимые АГ - запускают
иммунный ответ с участием Т-
лимфоцитов (белки)

Т-независимые АГ - запускают
иммунный ответ и синтез АГ
В-клетками без Т-лимфоцитов
(высокополимерные полисахариды,
ЛПС и др.)

Экзогенные и эндогенные АГ

Экзогенные АГ попадают в организм из внешней среды

Среди них различают

- **инфекционные**
- **неинфекционные**

Инфекционные АГ - антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших, токсины, ферменты

- **группоспецифические** (у разных видов одного рода или семейства)

- **видоспецифические** (у различных представителей одного вида)

- **типоспецифические** (определяют серологические варианты - серовары, антигеновары внутри одного вида)

Антигены бактерий

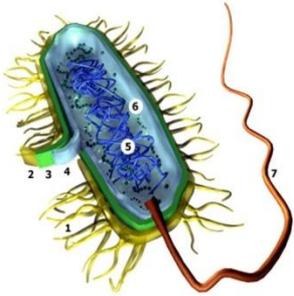


Рис. 1. Антигены бактерий: О-антиген (3 - клеточная стенка); Н-антиген (7 - жгутик); К-антиген (2 - капсула).

По локализации: **О-АГ** **Н-АГ** **К-АГ**

О-АГ - полисахарид, входит в состав клеточной стенки бактерий, является частью ЛПС у грам(-) бактерий, термостабилен

По **О-АГ** различают много сероваров у бактерий одного вида

Строение ЛПС



Центральная часть –
ядро – полисахарид
С одной стороны к нему
присоединен **липид А**,
а с другой –
О-специфические
олигосахаридные
цепочки из 3-4 сахаров

Липид А - неспецифический
иммуностимулятор, токсичен

ЛПС - эндотоксин и пироген

В небольших дозах активирует макрофаги
с выделением ИЛ1, ФНО и др. цитокинов

В больших дозах угнетает фагоцитоз,
вызывает нарушение функции сердечно-
сосудистой системы, тромбозы,
эндотоксический шок

H-АГ входит в состав жгутиков, состоит из белка флагеллина, термолабилен

K-АГ - гетерогенная группа поверхностных капсульных АГ бактерий, содержат обычно кислые полисахариды

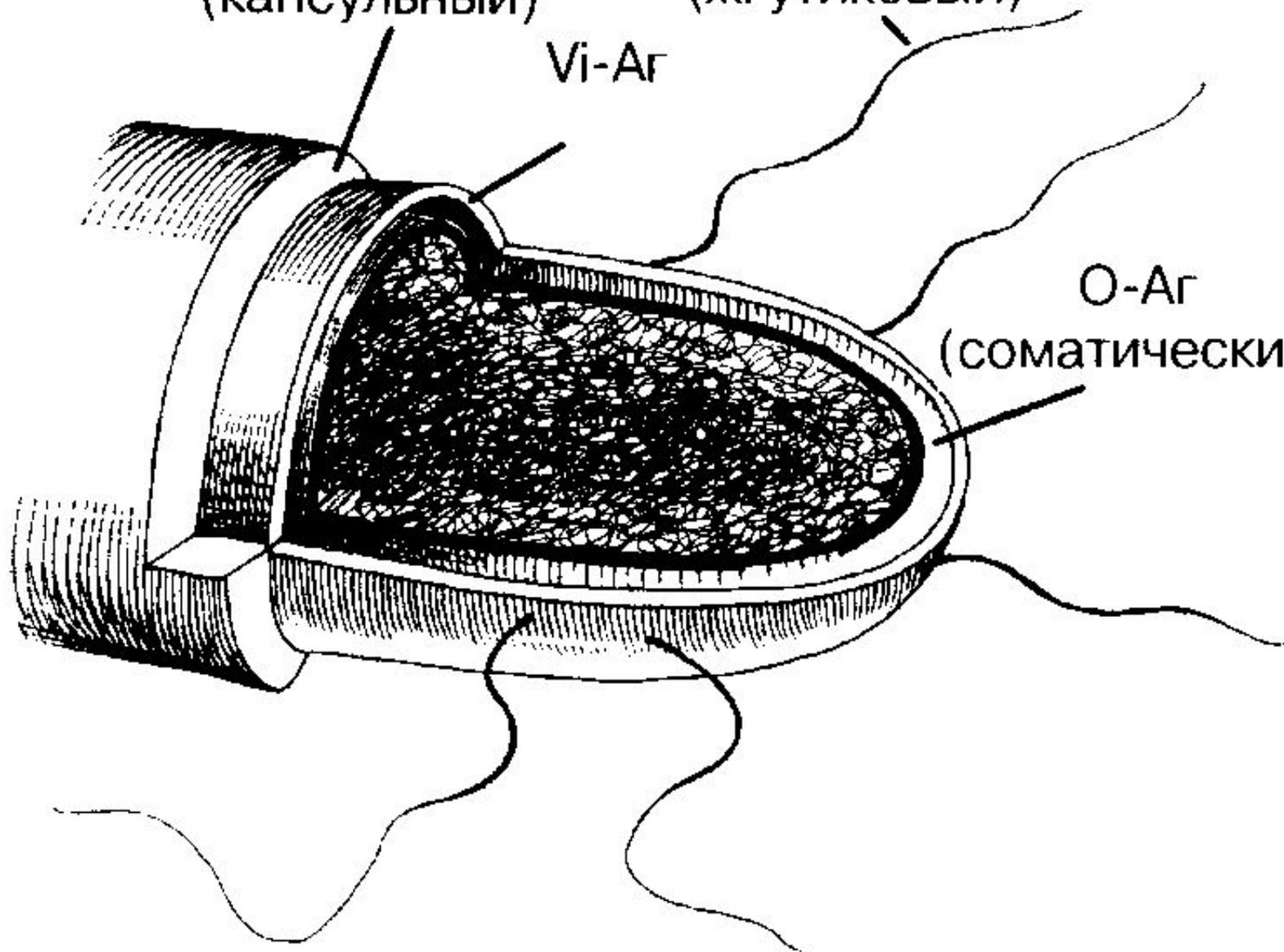
Варианты K-антигена: А, В, L у кишечной палочки, Vi – у сальмонелл

К-Аг (Vi, A, B, L)
(капсульный)

Н-Аг
(жгутиковый)

Vi-Аг

О-Аг
(соматический)



Протективные антигены

Это совокупность антигенных детерминант (**эпитопов**), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторной инфекции данным возбудителем

Антигенная мимикрия - сходство в строении АГ бактерий, человека, животных

Гемолитические стрептококки группы А содержат АГ, общие с АГ эндокарда и клубочков почек человека

Вызывают образование АТ, перекрестно реагирующих с клетками человека, что приводит к развитию ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита

У возбудителя сифилиса есть фосфолипиды, сходные по строению с **кардиолипидным** АГ сердца животных и человека

Поэтому кардиолипиновый АГ из сердца животных используют для выявления АГ к возбудителю сифилиса (реакция Вассермана)

Суперантигены - в небольших дозах вызывают поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов (более 20%, обычные АГ-0,01%)

При этом вырабатывается много цитокинов, вызывающих воспаление и повреждение тканей

Суперантигены: энтеротоксины, эксфолиатины, холероген и др.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АНТИГЕНЫ

АГ растений, лекарственные препараты, химические, природные и синтетические вещества, антигены животных и человека

АГ животных по отношению к человеку являются **ксеногенными**

АГ, отличающие одного индивидуума от другого, называют **аллогенными** или **изоантигенами**

К аллогенным АГ относятся АГ эритроцитов и лейкоцитов (HLA-система) и др.

Антигены эритроцитов

На поверхности эритроцитов имеется более **100 антигенов**, относящихся к 14 системам

Наиболее важными являются изогемагглютиногены системы **A B 0** групп крови и **резус-АГ (Rh⁺)**

АНТИГЕНЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

HLA (Human Leucocyte Antigens)

контролируются генами 6 хромосомы
(главным комплексом гистосовместимости)

- обуславливают несовместимость тканей при трансплантации
- участвуют в распознавании АГ
- участвуют в межклеточных взаимодействиях
- являются маркерами «своего»
- определяют предрасположенность к заболеваниям

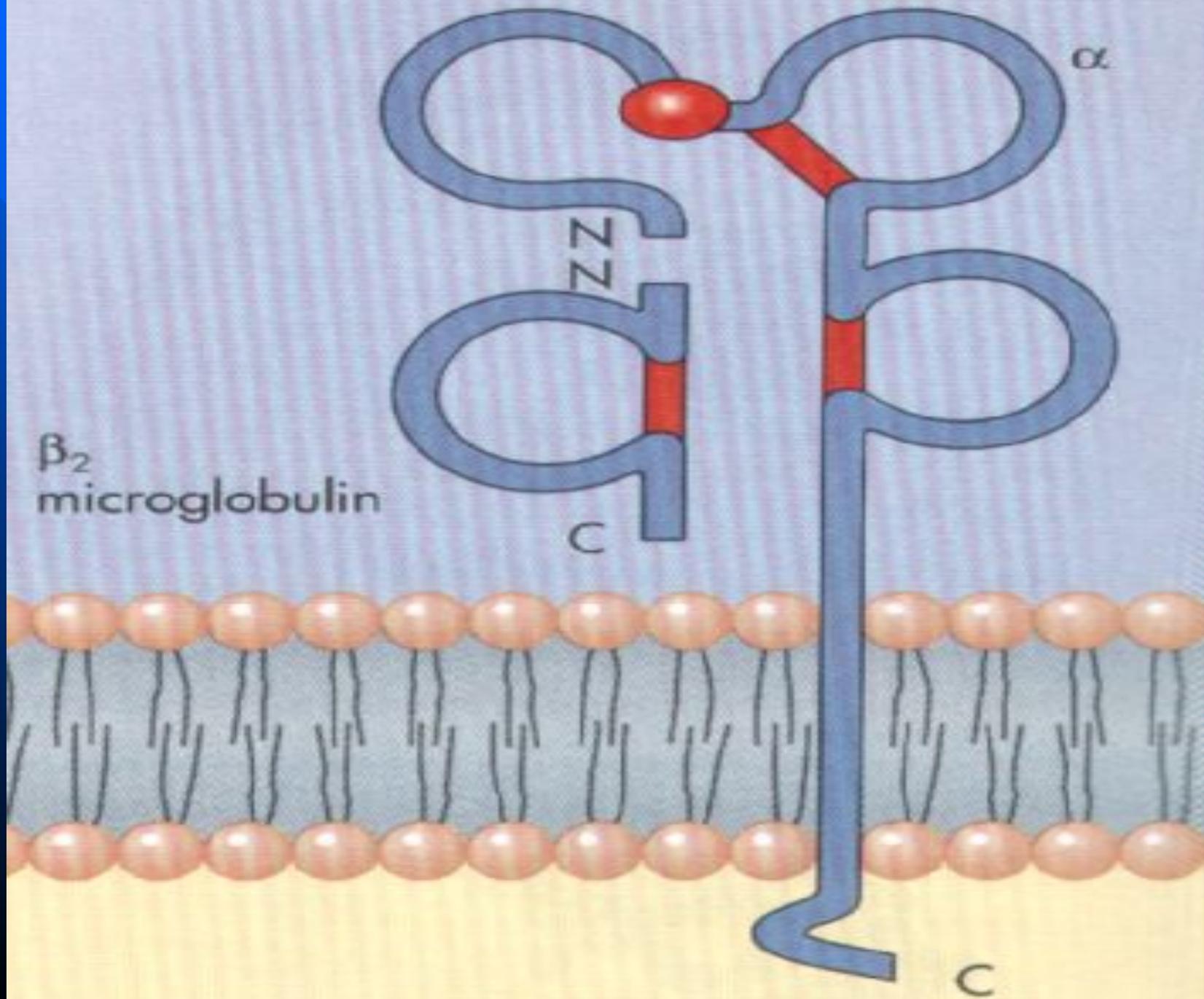
Молекулы **HLA I класса** – гетеродимеры, состоят из двух цепей

Легкая цепь – β 2-микроглобулин

Тяжелая цепь имеет три домена ($\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$), гидрофобный участок, фиксирующий цепь в мембране, и концевой участок в цитоплазме

HLA I класса есть на всех ядродержащих клетках → **маркеры «своего»**

Гены **HLA I** класса представлены тремя локусами: **HLA-A, HLA-B, HLA-C**



α

$\zeta\zeta$

β_2
microglobulin

C

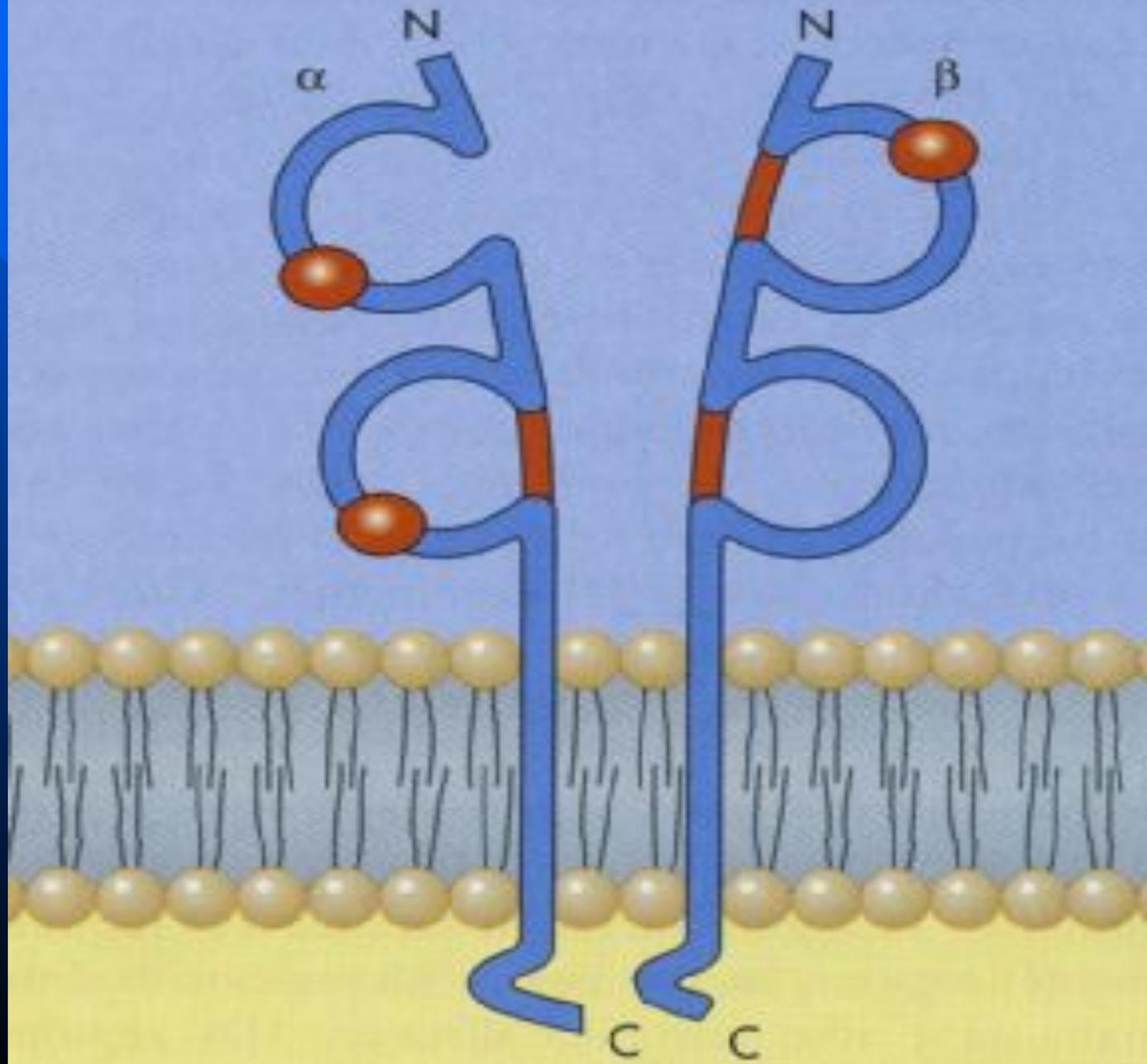
C

Молекулы **HLA II класса** состоят из двух полипептидных цепей: α и β . Обе цепи имеют по два домена ($\alpha 1, \alpha 2$ и $\beta 1, \beta 2$), закрепленные в клеточной мембране дополнительным участком

HLA II класса экспрессированы на В-л, макрофагах, активированных Т-л

Гены, контролирующие HLA II класса, имеют три локуса : **HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP**

HLA II класса участвуют в распознавании чужеродных АГ



Эндогенные АГ - собственные аутологичные молекулы (аутоАГ), вызывающие активацию системы иммунитета

- естественные **первичные** (нормальная ткань хрусталика глаза, нервная ткань и др.)

- приобретенные **вторичные** (продукты повреждения тканей микробами, вирусами, ожоговые, лучевые, холодовые АГ)

По тканевой и клеточной принадлежности

- Стромальные (АГ эластических, коллагеновых и других волокон)
- Клеточные (мембранные, цитоплазматические, ядерные и т.д.)
- Внеклеточные аутоантигены (антигены межтканевой жидкости и др.)