

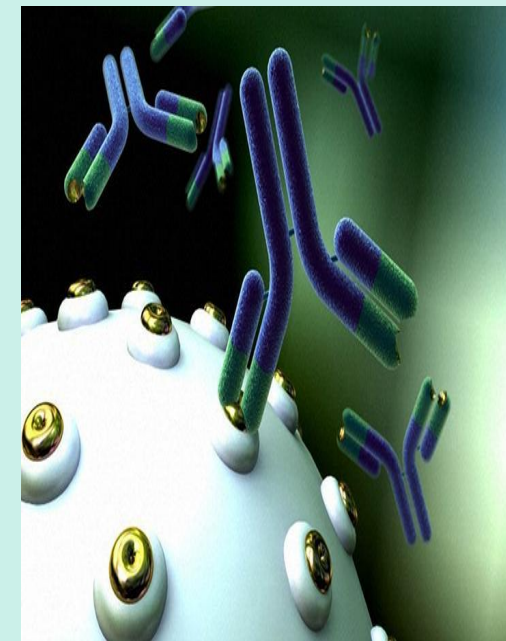
ТЕМНИКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

К.М.Н., ДОЦЕНТ

ЛЕКЦИЯ №4

АНТИТЕЛА и В-лимфоциты

- 1. Формы иммунного ответа.**
- 2. Гуморальный иммунитет.**
- 3. Антитела. Иммуноглобулины.**
- 4. Роль антител в иммунном ответе.**



Существенное отличие адаптивного иммунитета от врожденного — способность распознавания чужого.

В адаптивном иммунитете оно осуществляется при помощи молекул особого типа (иммуноглобулинов или других белков суперсемейства иммуноглобулинов), **при этом распознаются не паттерны, а индивидуальные молекулы или небольшие группы сходных молекул, называемые антигенами.** Существует порядка 1000000 различных антигенов.

Такое число рецепторов не только не может быть представлено на одной клетке, но и не может быть закодировано в геноме позвоночных, содержащем только десятки тысяч генов.

Именно поэтому в процессе эволюции адаптивного иммунитета сформировался сложный механизм генерации разнообразия антигенспецифических рецепторов: при развитии специализированных клеток (В- лимфоцитов), в них происходит перестройка их генов, кодирующих строение АГ распознающих рецепторов, что приводит к образованию **в каждой клетке индивидуального рецептора с уникальной специфичностью.**

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТОВ(повторяем)

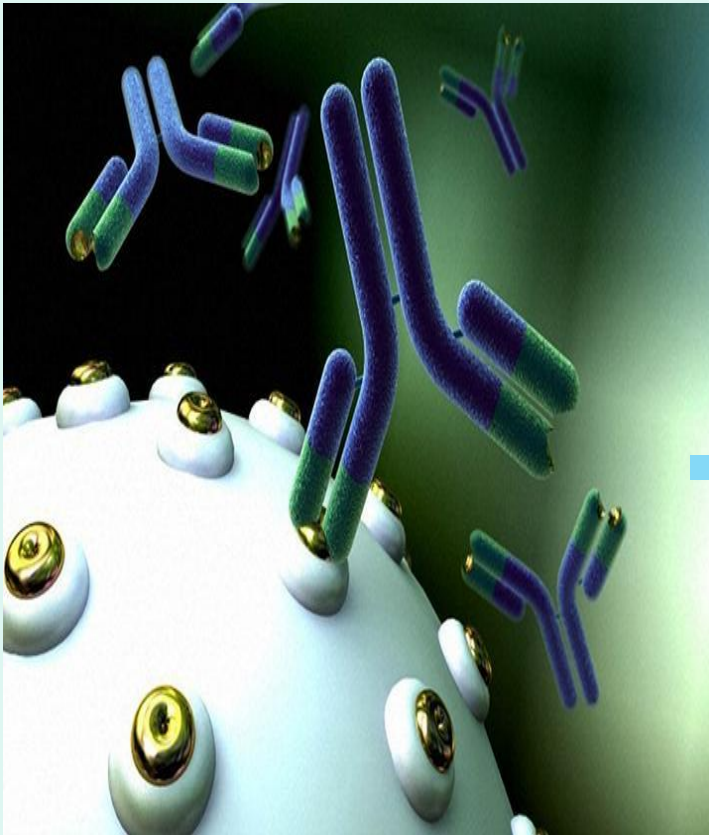
Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТОВ

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

Иммуноглобулины (антитела) – группа гликопротеидов, содержащихся в плазме крови и тканевой жидкости

- Синтез Ig осуществляют В-клетки после контакта с антигеном и вызванном им созревании В-клеток в антителообразующие клетки
- Некоторые молекулы иммуноглобулинов структурно связаны с плазматической мембраной В-клеток и функционируют как антигенспецифические



Строение молекулы иммуноглобулинов (Ig)

Каждая молекула Ig
состоит из:

двух тяжелых (H) и двух легких (L) цепей,

в каждой из этих цепей присутствуют:

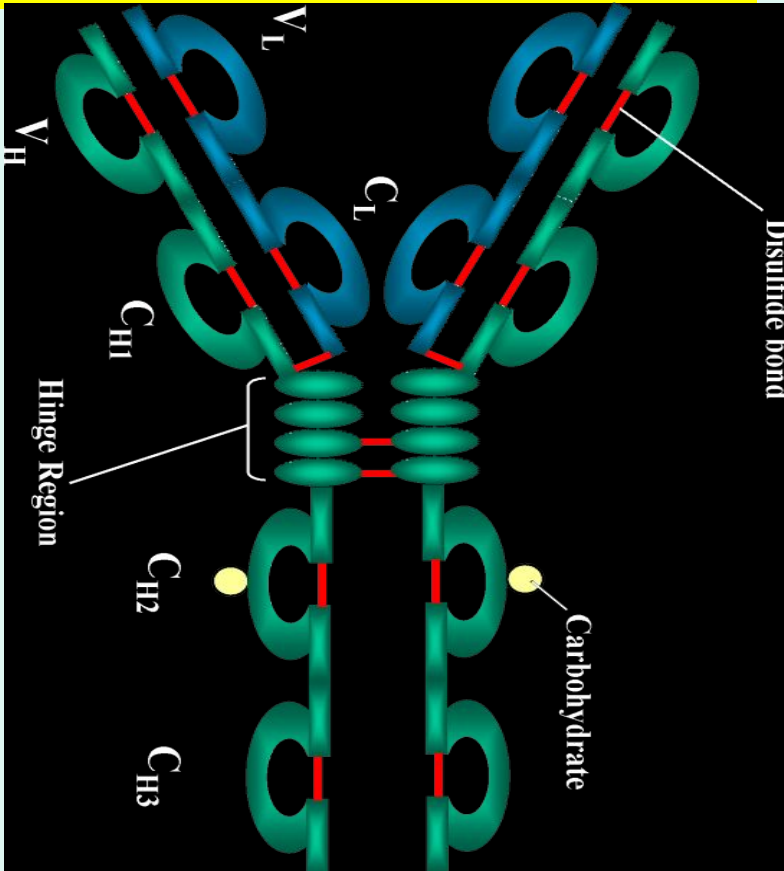
константные (C)

вариабельные (V) области.

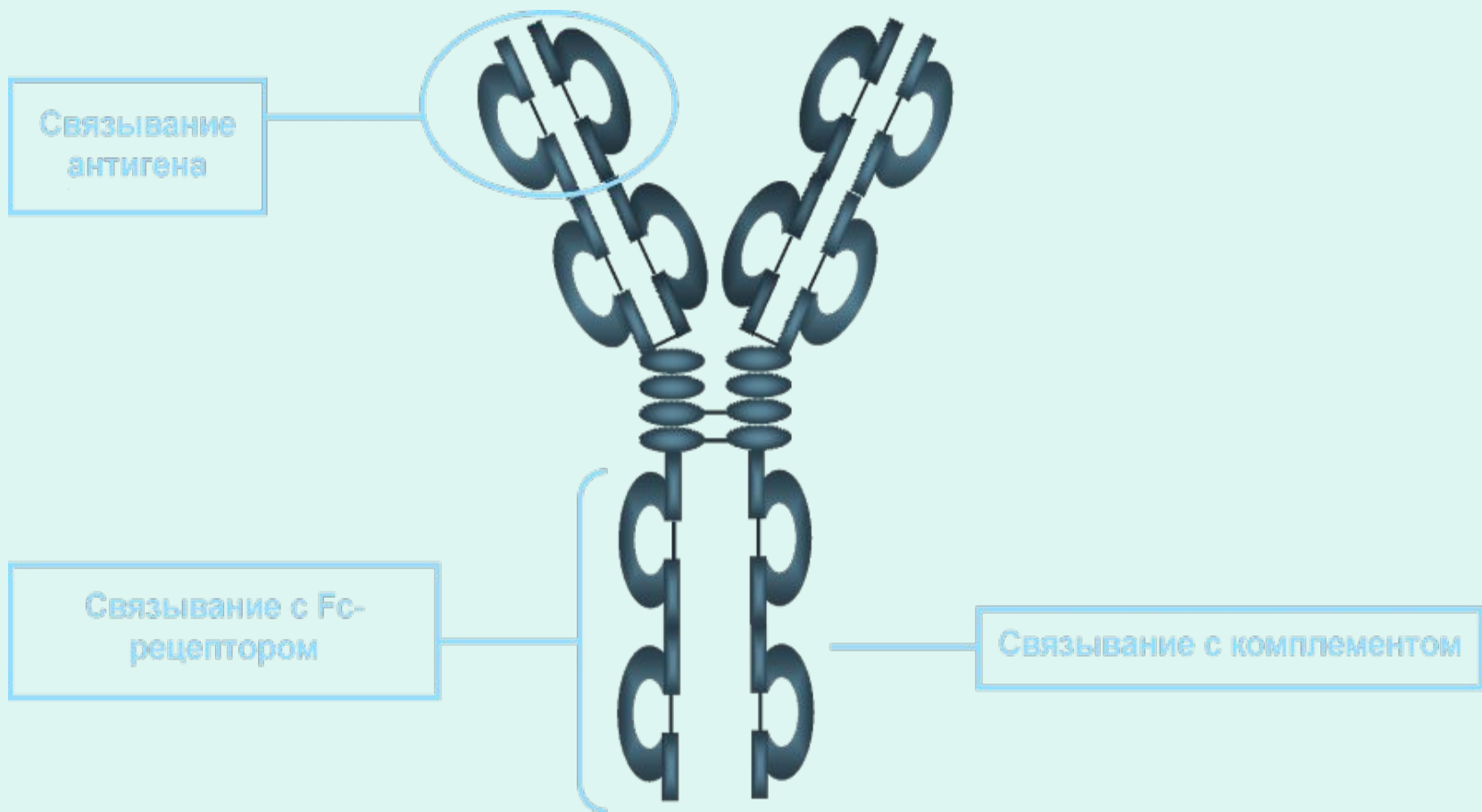
Каждая из двух тяжелых цепей (H) имеет 3 константных участка (CH1, CH2, CH3) и 1- вариабельный (VH) .

Каждая из двух легких цепей состоит из 1 константного (CL) и 1 вариабельного (VL) участка.

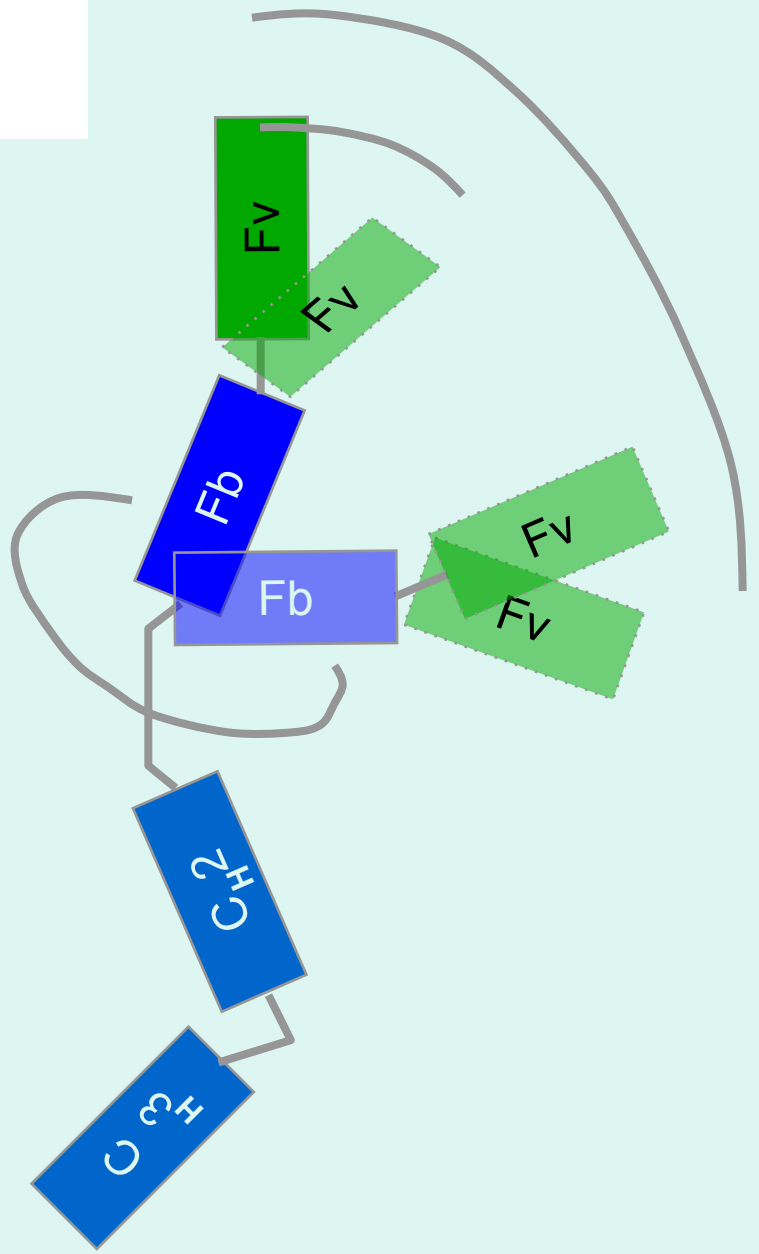
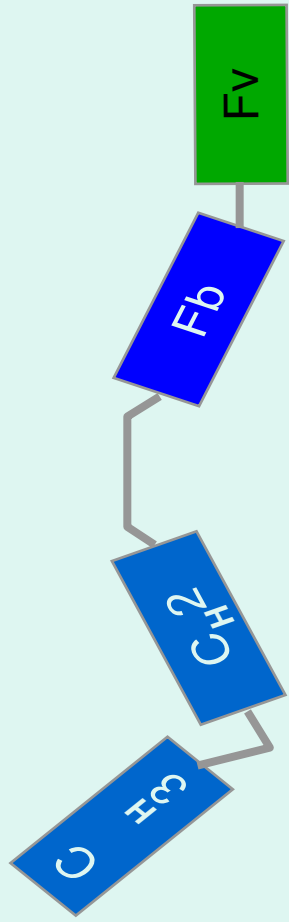
Антигенраспознающие участки молекулы Ig образуются терминальными вариабельными участками тяжелых и легких цепей.



Функции фрагментов Ig



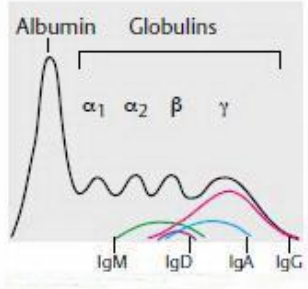
Гибкость иммуноглобулиновых молекул



Классы иммуноглобулинов(Ig) и их содержание в сыворотке крови

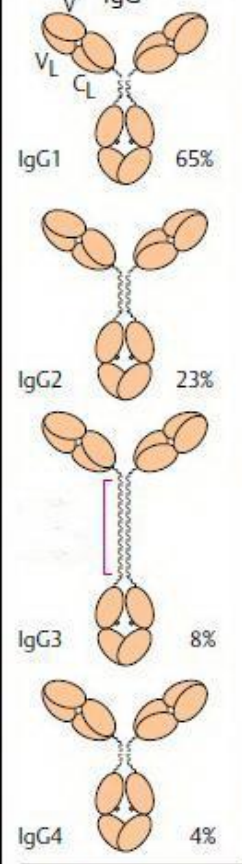
Класс Ig	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
% от общего уровня Ig	6	80**	13	0 – 1	0,002
Функции	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ	Секреторные антитела	Мембранный рецептор	Реагины, защита от паразитов

* Среди класса IgG субклассы: IgG1 -65, IgG2-23, IgG3-8%, IgG4 -4%

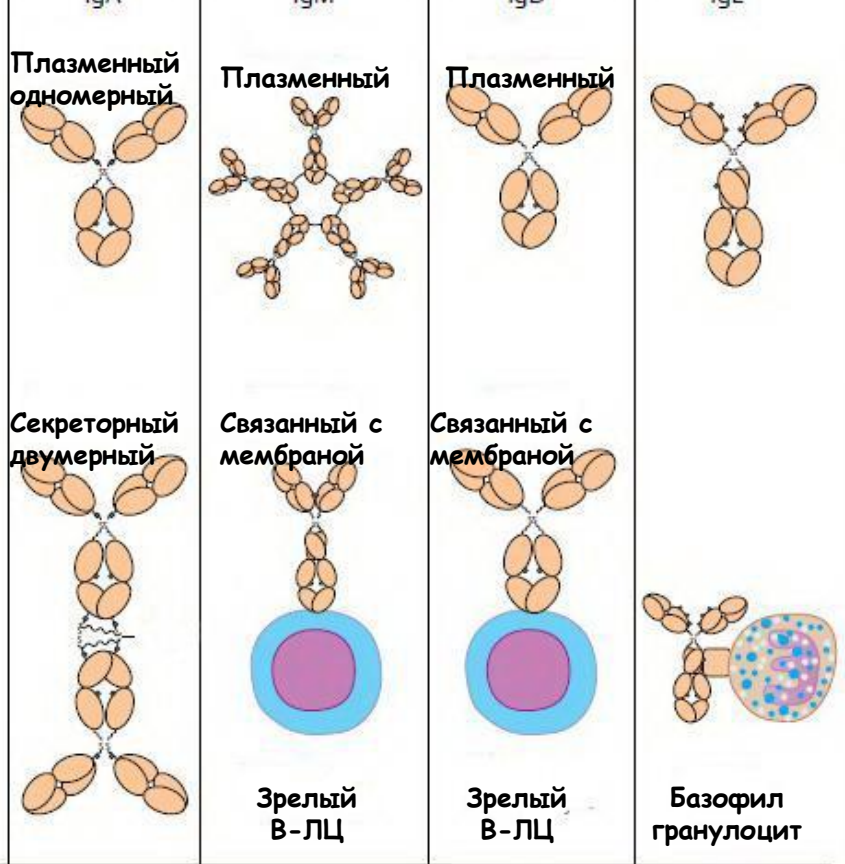


ИММУНОГЛОБУЛИНЫ расположены

Электрофорез белков



Типы иммуноглобулинов



	80%	13%	6%	0.1%	0.002%
Плазма	23	6	5	3	2.5 days
1/2 жизни					

1. - сывороточные (в крови);
2. - секреторные (в секретах) обеспечивают иммунитет слизистых;
3. - поверхностные (на поверхности иммунокомпетентных клеток, особенно В-лимфоцитов).

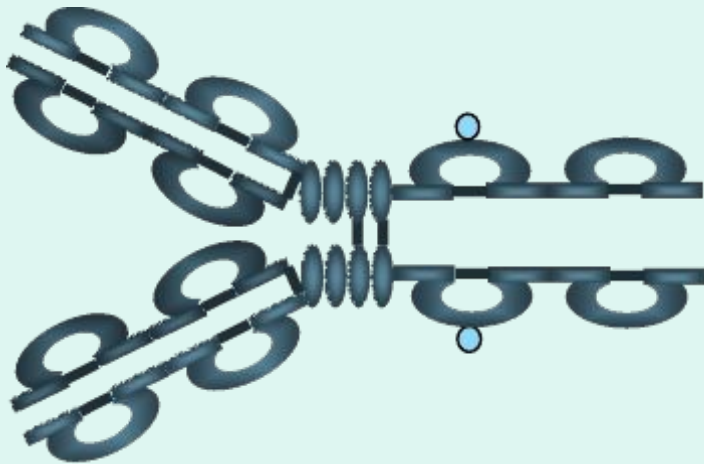
Антигенные детерминанты иммуноглобулинов различны по аминокислотной последовательности молекул

- Изотипические – отражают разнообразие антител на уровне биологического вида (изотипы IgA, IgM, IgG, IgD, IgE). синтезируемые одним типом В лимфоцитом).
- Аллотипические различия – обусловлены генетическим разнообразием внутри вида (подтипы) IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4) обусловлены разными последовательностями аминокислот в константных областях тяжелых цепей у разных особей одного вида.
- Идиотипы – различия в аминокислотных последовательностях в антигенсвязывающих центрах молекул Ig (в гипервариабельных участках).

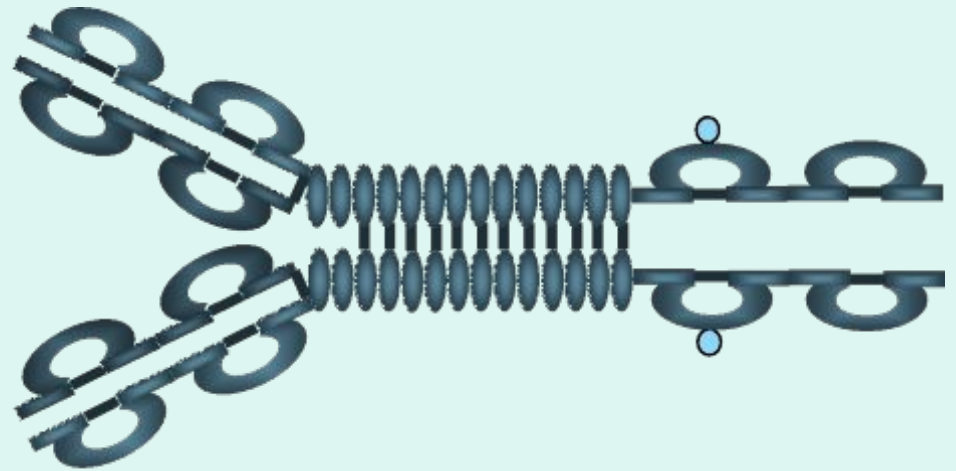
Характеристика основных классов иммуноглобулинов

Иммуноглобулин G

70-75% общего пула Ig сыворотки



IgG1, IgG2 and IgG4



IgG3

Иммуноглобулин G

- **Мономеры, включают четыре субкласса.** Самое высокое содержание в крови - до 80% от общего числа всех Ig.
- Период полураспада 20-28 дней.
- Являются высоко специфичными АТ с высокой аффинностью, выполняют эффекторные и регуляторные функции, антитела вторичного иммунного ответа (В клетки памяти).

Опсонизируют патогены и активируют фагоцитоз, нейтрализуют антигены и ауто-АТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунокомпетентных клеток, связывают комплемент.

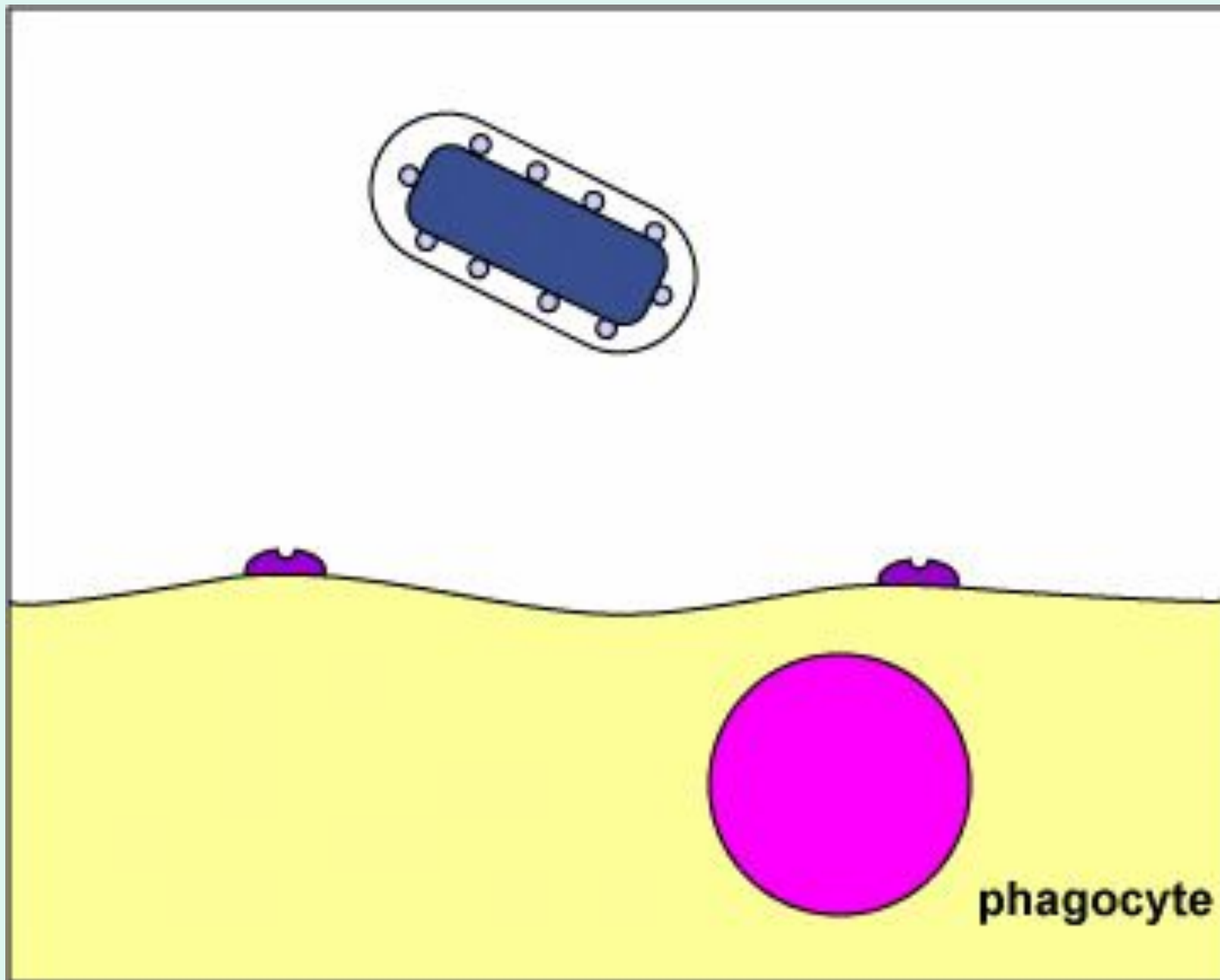
Только IgG способны проходить через плацентарный барьер и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного.

- Молекулы IgG свободно диффундируют из плазмы крови в тканевую жидкость, где находится почти половина (48,2 %) имеющегося в организме IgG

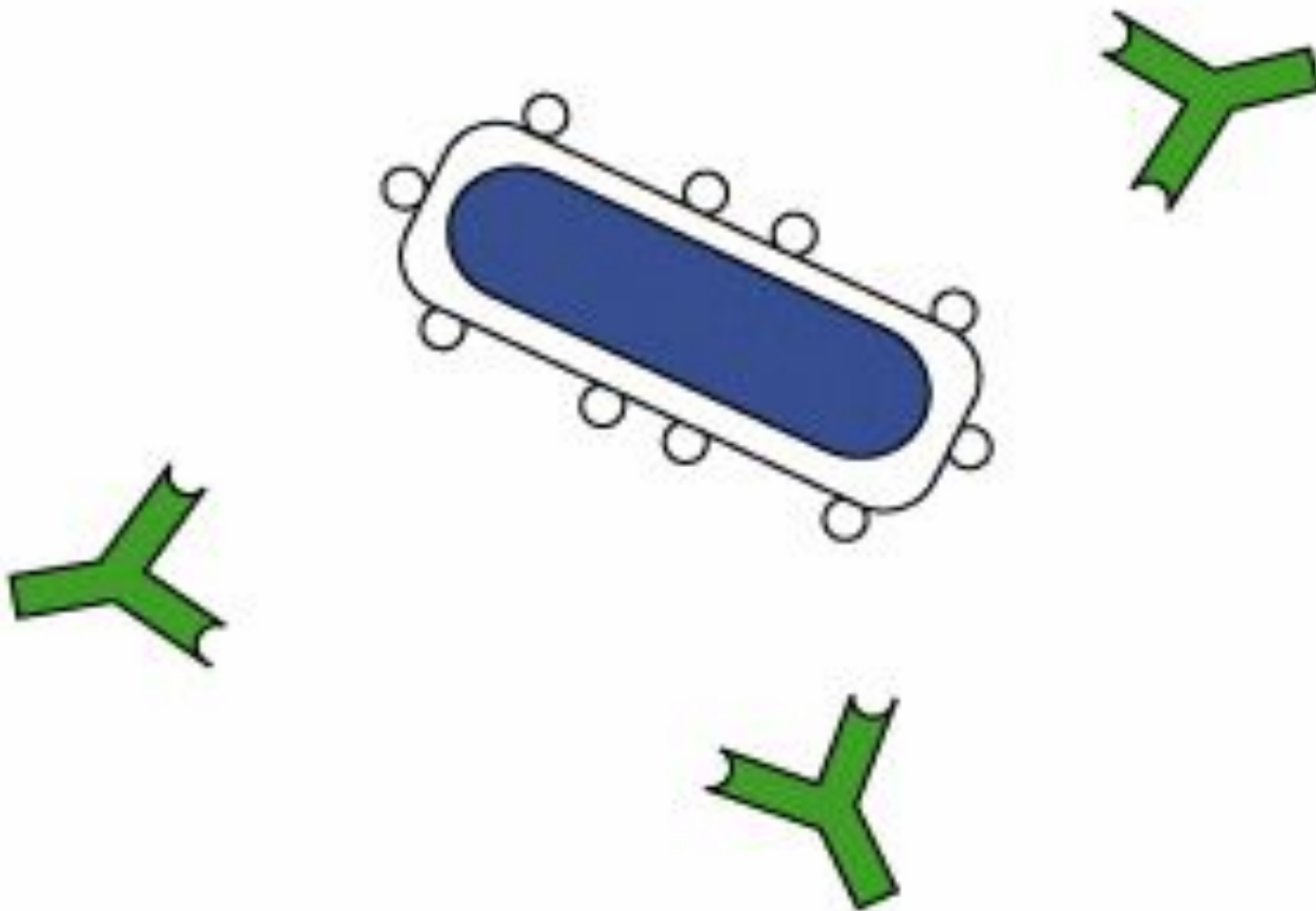
Подклассы *IgG*

IgG1* и *IgG4 специфически (через *Fab*-фрагменты) связывают возбудителей (**опсонизация**), благодаря *Fc*-фрагментам *IgG* взаимодействуют с *Fc*-рецепторами фагоцитов, способствуя фагоцитозу и лизису микроорганизмов.

Капсула препятствует распознаванию микроба



Антитела фиксируются на капсуле и опсонизируют микроба и способствуют его фиксации и захвату фагоцитом



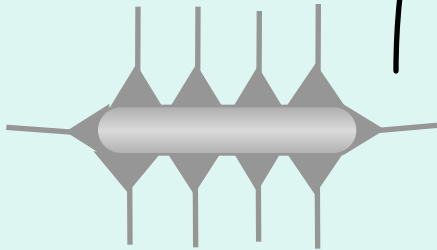
Эффекторные механизмы защиты против внеклеточных патогенов

ОПСОНИЗАЦИЯ

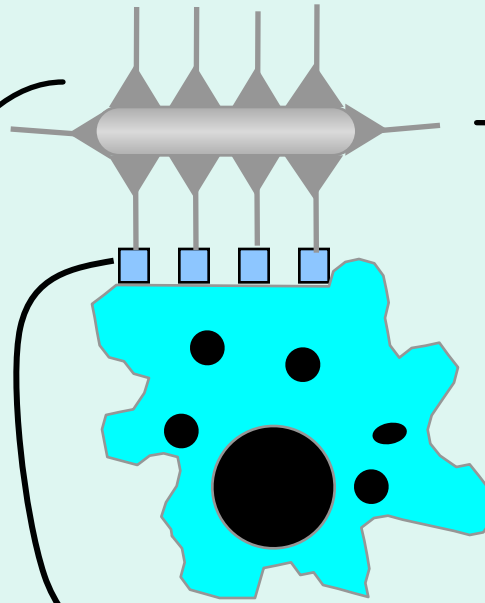
Внеклеточная бактерия



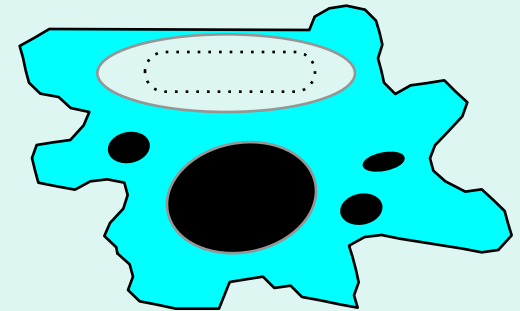
+



ОПСОНИЗАЦИЯ



Связывание с Fc рецептором



фагоцитоз

Подклассы иммуноглобулина класса G и их функции

Активация комплемента:	<i>IgG1</i> +++ <i>IgG3</i> +++++	<i>IgG2</i> + <i>IgG4</i> нет
Взаимодействие с клетками:	<i>все субклассы через IgG рецепторы на МФ</i>	
Перенос через плаценту:	<i>IgG1</i> ++ <i>IgG3</i> ++	<i>IgG2</i> + <i>IgG4</i> ++

Иммуноглобулин М

- Синтезируются первыми, составляют 6-10% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови.
 - Короткий период синтеза и полураспада (4- 8 суток).
 - Валентность молекулы: 10 активных центров, которые способны связывать антигены.
 - Функции: агглютинация бактерий, нейтрализация вирусов, активация системы комплемента(лучше всех), активация фагоцитоза, способствуют элиминации возбудителя из кровеносного русла.
 - Характерна низкая аффинность
 - Антитела «экстренной помощи» - острой фазы инфекционного процесса.
- IgM не проходят через плаценту. Обнаружение у плода IgM в высокой концентрации свидетельствует о внутриматочной инфекции.

IgM.

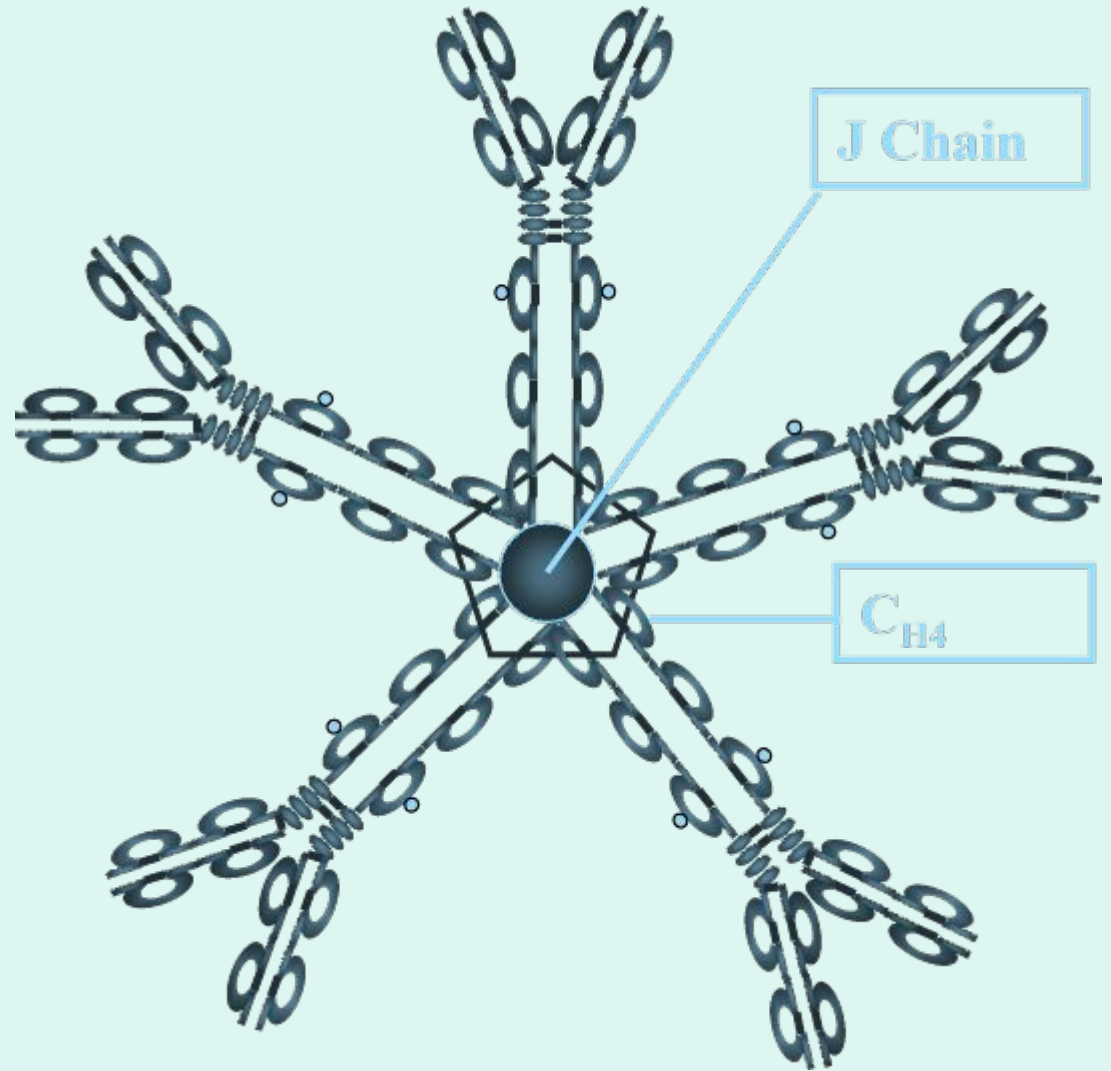
Молекула представляет полимерный *Ig* из пяти мономеров, соединенных дисульфидными связями и дополнительной *J*-цепью, имеет 10 антиген - связывающих центров.

- *IgM*- наиболее **ранний** класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм. Наличие *IgM*- антител к возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе).

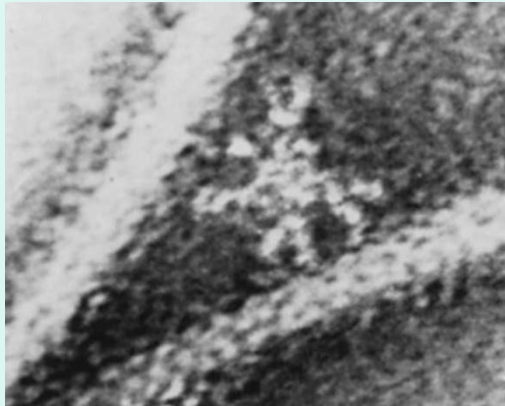
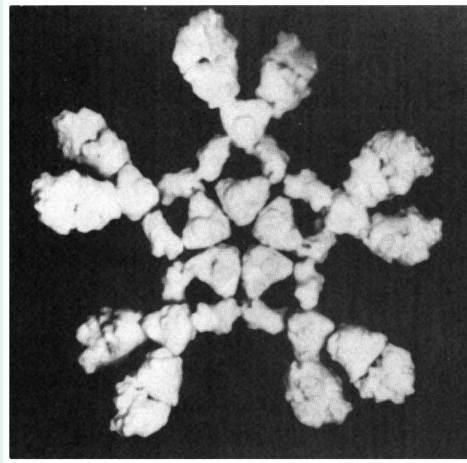
IgM - антитела преимущественно к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам.

Иммуноглобулин М

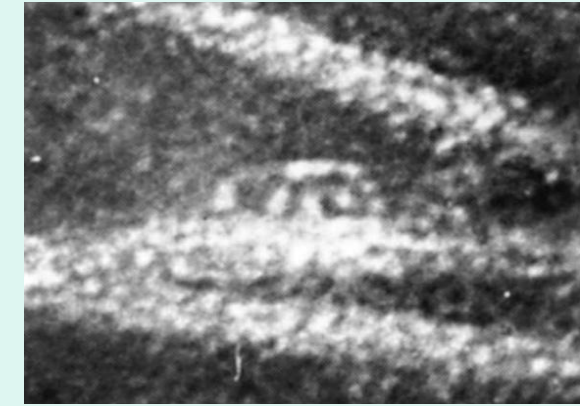
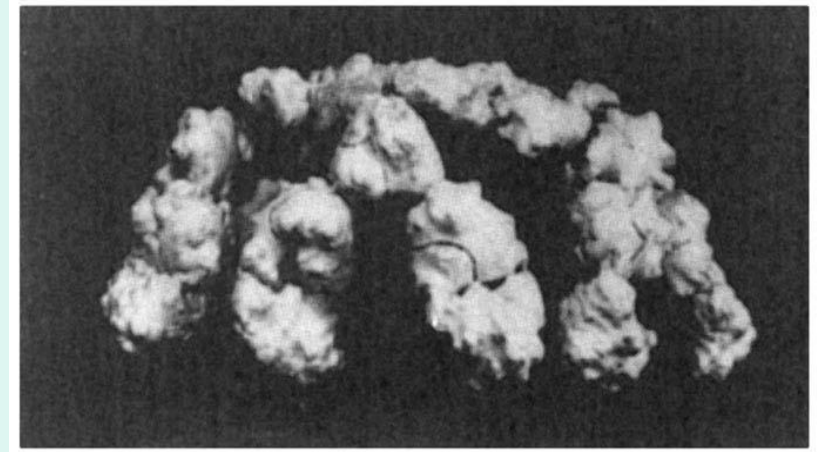
~10% общего
пула Ig
сыворотки



Изменение конформации молекулы IgM, вызванное связыванием Fab-фрагментов с антигеном



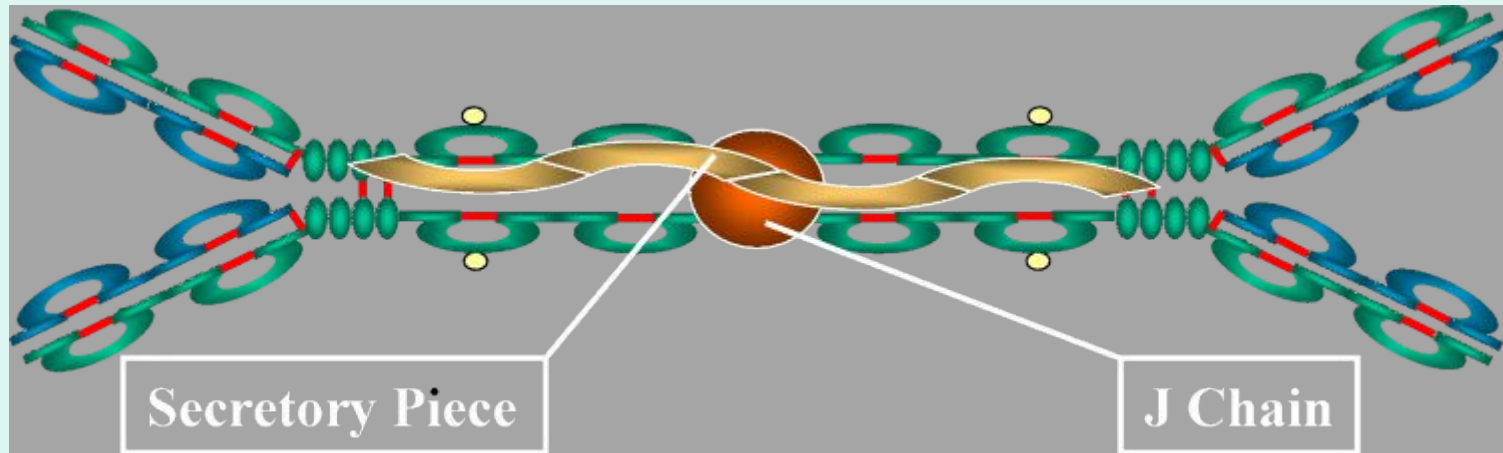
До взаимодействия с антигеном -
форма «снежинки».
Не фиксирует комплемент.



Форма «краба» - конформация
молекулы IgM , вызванная связыванием
АТ с АГ.
Эффективно фиксирует компоненты
системы комплемента.

Иммуноглобулин А

15-20% общего пула Ig сыворотки,
из них 80% в виде мономера



• Иммуноглобулин А

Выделяют **сывороточные** IgA (мономер) и **секреторные** IgA (**sIgA**)

IgAs находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве. Они являются первой линией защиты слизистых.

IgAs состоят из мономера, J-цепи и гликопротеина (секреторного компонента). секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию бактериальных ферментов.

Выделяют два субкласса:

IgA1 в основном присутствует в сыворотке и продуцируется костномозговыми В клетками

IgA2 в основном присутствует в секретах, молозиве и молоке и продуцируется В-1 клетками, локализованными в слизистых.

Основная роль IgA- обеспечение местного иммунитета слизистых. Они препятствуют прикреплению микробов к слизистым, обеспечивают транспорт полимерных иммунных комплексов с IgA, нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и систему комплемента.

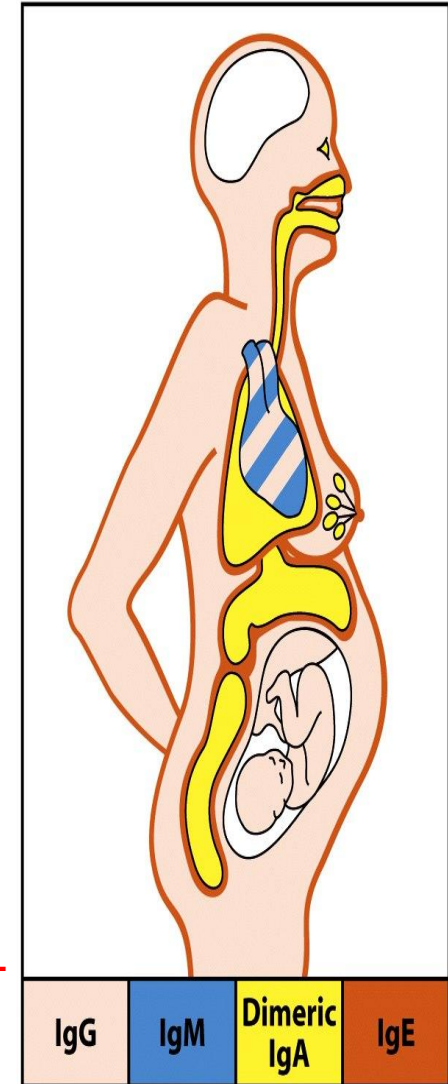


Figure 9-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

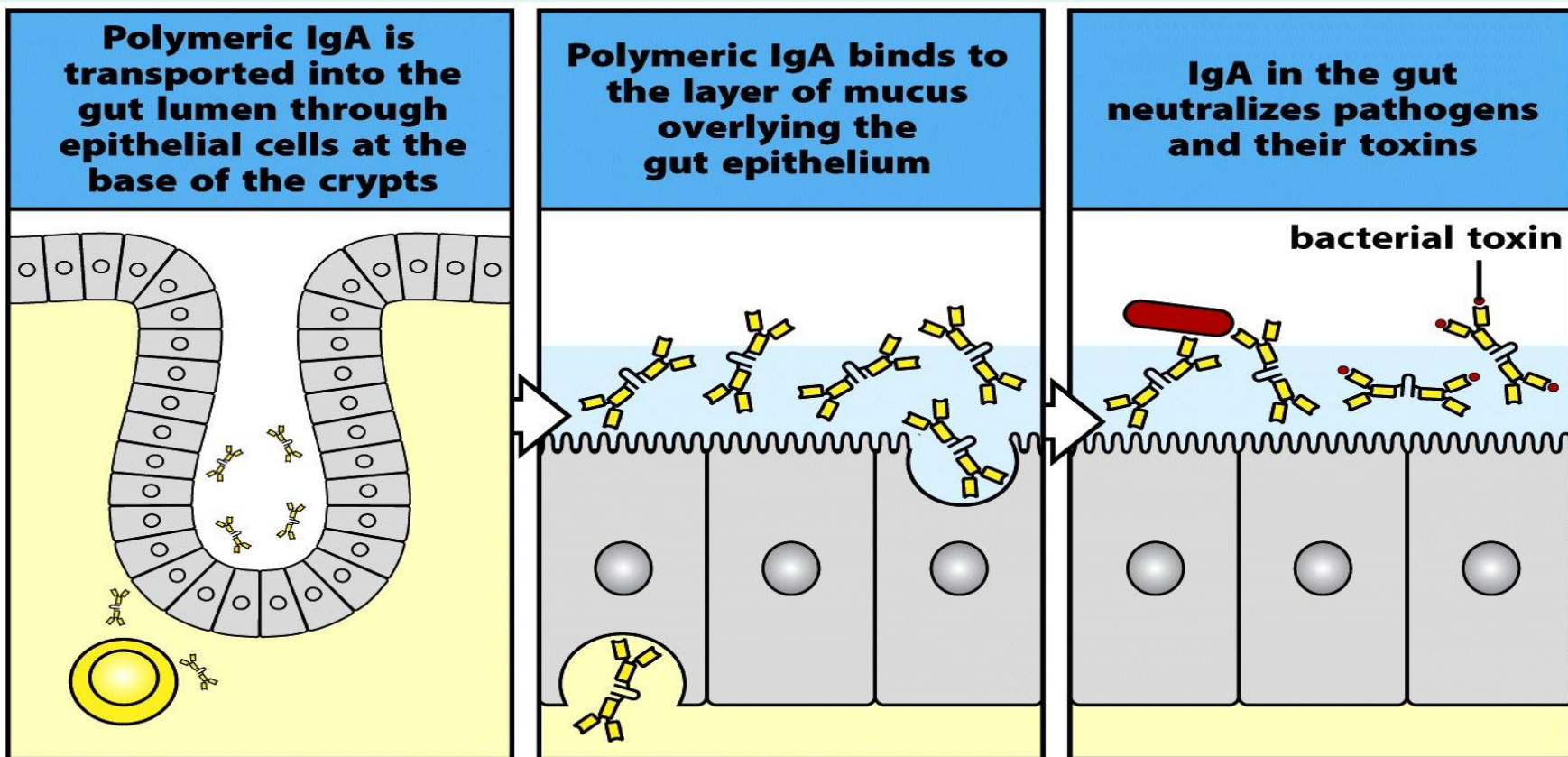


Figure 9-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Продукция в организме взрослого человека - 2,5-3,0 грамма в сутки.

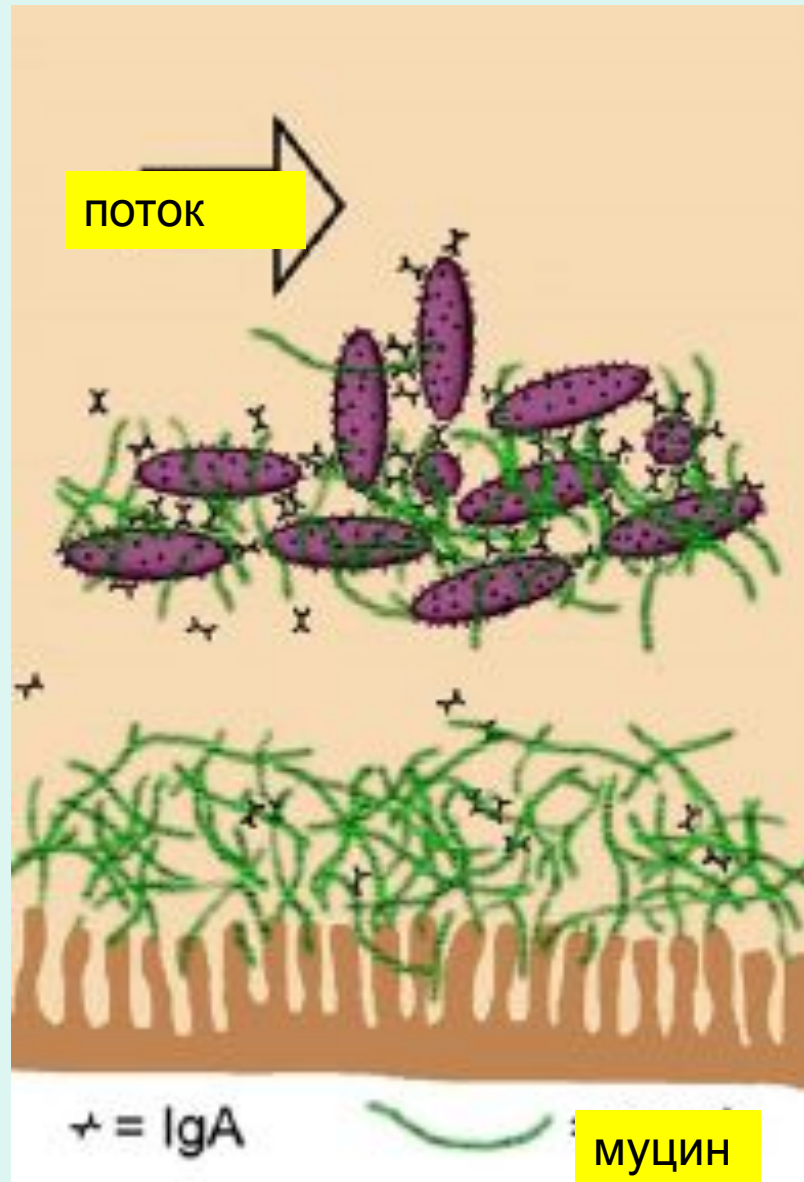
80% всех плазматических клеток организма локализованы в подслизистом слое пищеварительного и респираторного трактов.

Поверхность каждой бактерии покрыта 10^7 молекул sIgA

ФУНКЦИИ IgA

Агглютинация вирусов и бактерий и токсинов в просвете пищеварительного тракта.

sIgA, взаимодействуя с бактериями, не повреждает их, а только способствует их вымыванию и маркированию.

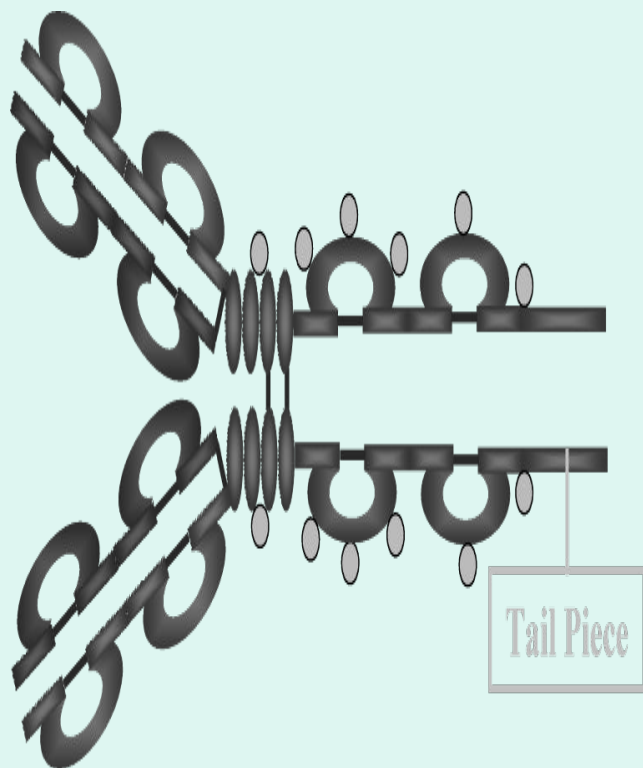


Иммуноглобулин E

- В крови присутствует лишь около 1% IgE, более 99% IgE секретируются энтероцитами в просвет кишечника (в эволюции защита от крупных многоклеточных паразитов).
- Плазматические клетки, синтезирующие IgE, обнаруживаются в основном в слизистых оболочках бронхов и бронхиол, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, в миндалинах и аденоидной ткани. Распределение клеток, продуцирующих IgE, сходно с распределением IgA - продуцирующих клеток.
 - Период полураспада в сыворотке крови 2-3 дня на рецепторах тучных клеток срок полужизни IgE значительно повышается (месяцы).
 - Основное местонахождение в организме – на высокоаффинных IgE - рецепторах тучных клеток, базофилов.
 - Антитела класса IgE ответственны за развитие анафилактических (атопических) аллергических реакций гуморального типа.
 - IgE могут связываться в свободном виде с рецепторами тучных клеток, эозинофилов, базофилов, дендритных клетках, что приводит к высвобождению из этих клеток биологически активных веществ (БАВ).
 - Секретируемые в просвет кишечника IgE создают противогельминтозную защиту, в частности, за счет IgE-зависимого цитолиза, обеспечиваемого эозинофилами

Иммуноглобулин D

<1% общего пула Ig сыворотки



Мономеры IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В-лимфоцитов, в сыворотке находятся в крайне низких концентрациях.

IgD участвуют в дифференциации В-клеток,

Иногда может активировать комплемент.

Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3 × 10 ⁻⁵

Figure 9-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Свойства иммуноглобулинов

- **Специфичность** – способность реагировать только с определенным антигеном

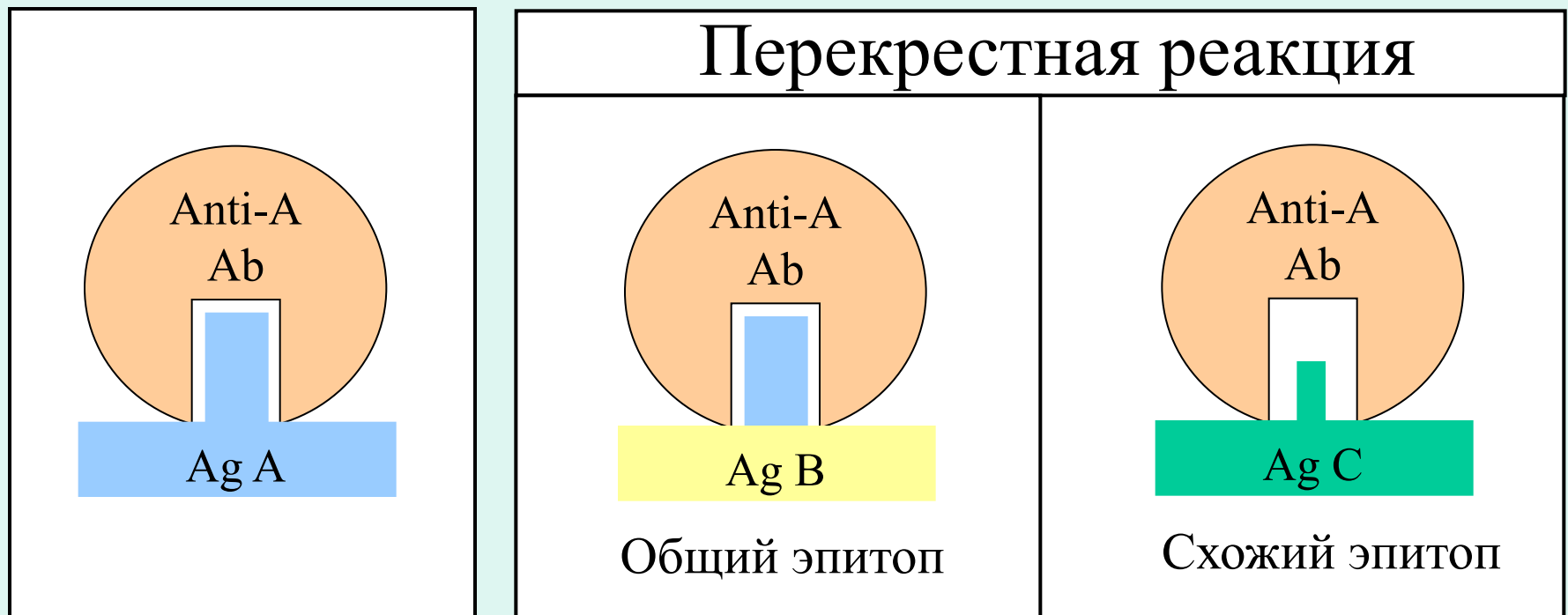
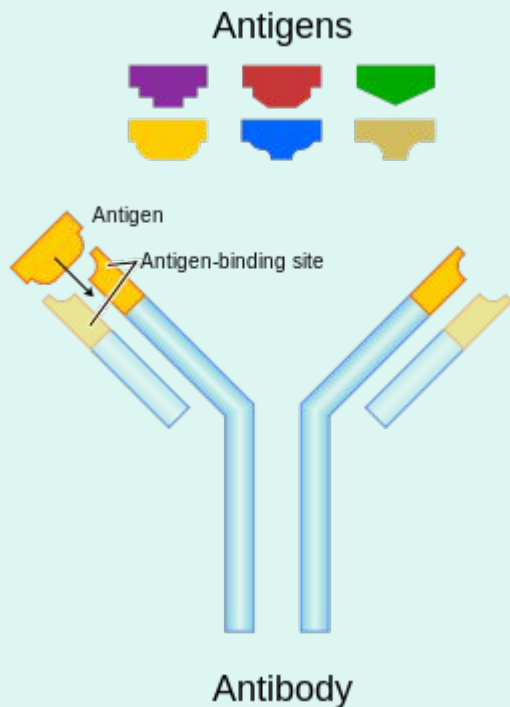


Иллюстрация для понятия специфичность



Специфичность рецептора сохраняется в процессе пролиферации и дифференцировки лимфоцита.

Что определяет специфичность В-клеточного рецептора?

Антигенраспознающий участок молекулы поверхностносвязанного иммуноглобулина, распознающий только одну антигенную детерминанту.

Свойства иммуноглобулинов

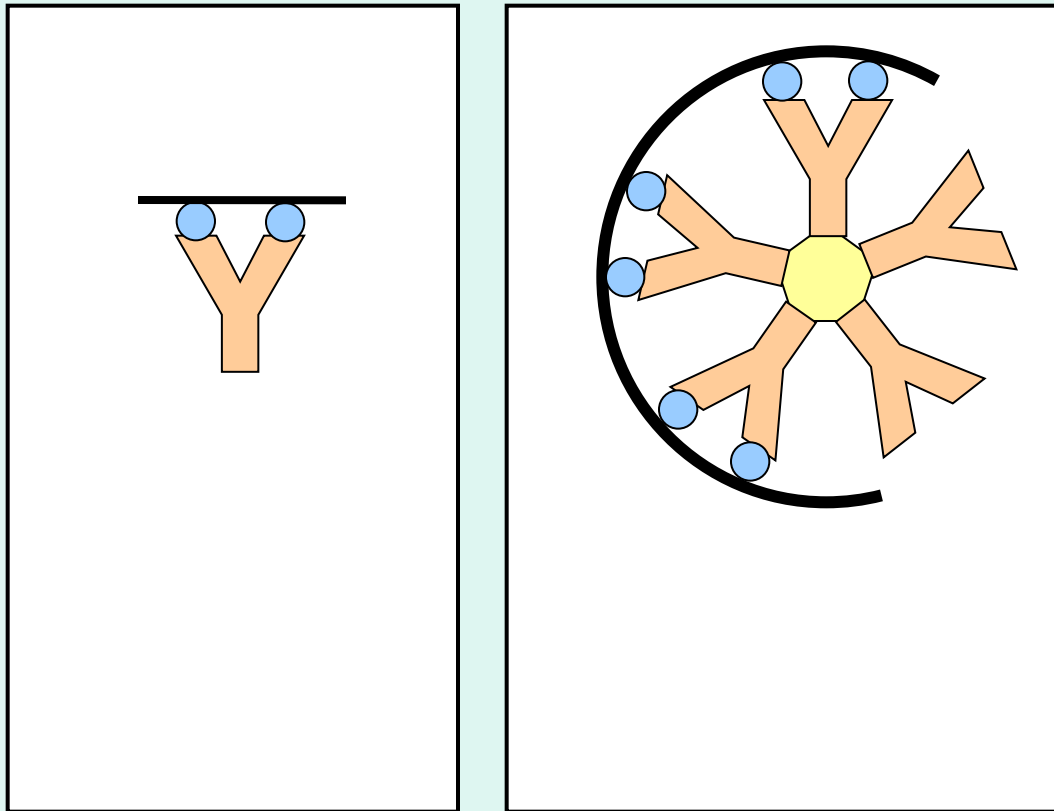
Эпитоп – область антигена, взаимодействующая с антителом.

Антиген может иметь несколько различных или повторяющихся эпитопов.

Антитела специфичны именно к эпитопу, но не к целостной молекуле антигена (пространственная структура).

Свойства иммуноглобулинов

- *Валентность* – количество антигенных образований, с которыми **ОДНОВРЕМЕННО** может связаться Ig



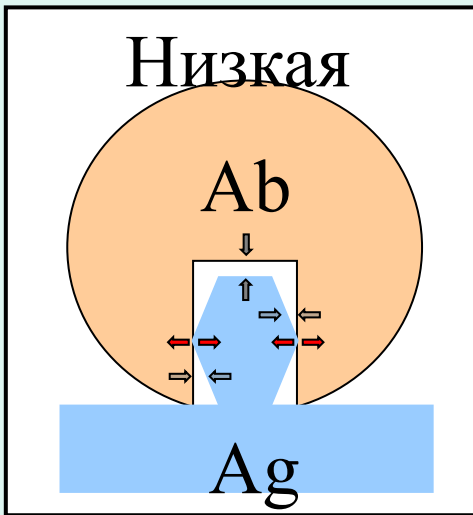
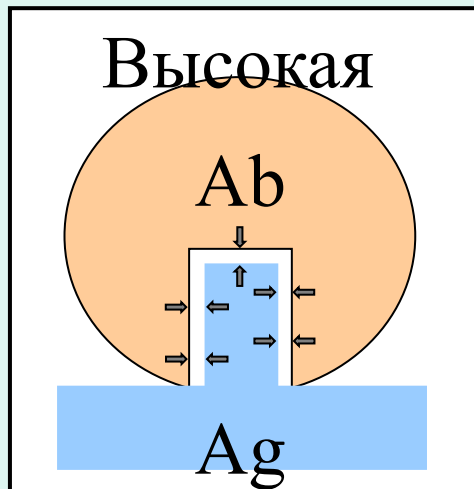
Свойства иммуноглобулинов

- **Аффинность (сродство)** – прочность связи одного антигенсвязывающего центра с индивидуальным эпитопом антигена. Она определяется степенью комплементарности активного центра антигенной детерминанте **АНТИГЕНА**.

Взаимодействие антиген-антитело характеризуется

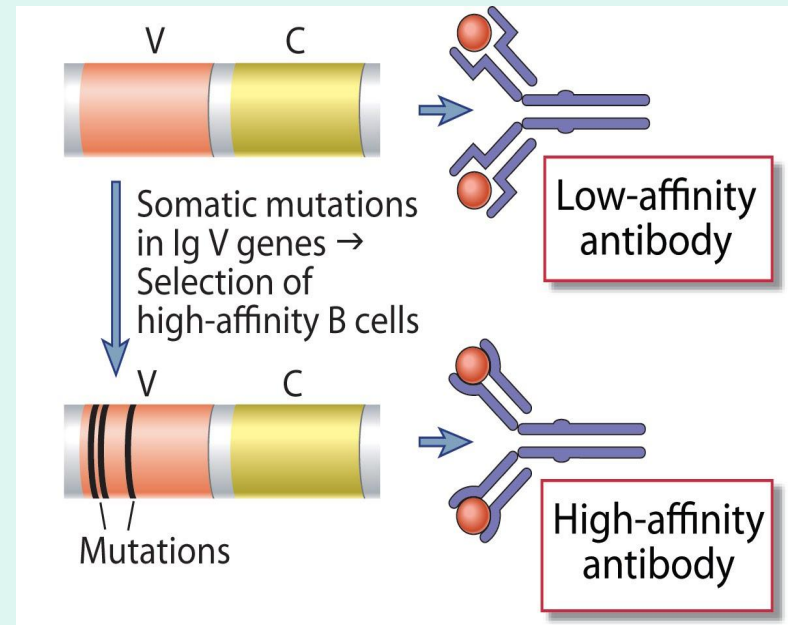
– Принцип замка и ключа: а это

1. Водородные связи
2. Электростатические связи
3. Ван дер Ваальсовы силы
4. Гидрофобные связи



Аффинность

- Под воздействием антигена происходит процесс отбора и выживания В-клеток, что приводит к увеличению аффинности производимых ими антител.
- Она низкая после первого контакта с антигеном и возрастает в течение последующих



Basic immunology: functions and disorders of the immune system / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman.

Свойства иммуноглобулинов

- **Авидность (жадность)** – суммарная сила взаимодействия антитела с антигена
- При использовании высокомолекулярных антигенов, содержащих большое число эпитопов, точное определение аффинности взаимодействия каждого эпитопа со своим антителом становится невозможным.
- В этом случае оценивают суммарное сродство (функциональную аффинность, или **авидность**).

«Созревание» АТ

«Созревание» АТ

- Соматические мутации в генах, кодирующих переменные участки Ig, приводят к возрастанию прочности связывания в комплементарных участках антигенов и антител.
- В конце первого месяца после инфицирования переменные участки антител становятся более специфичными по отношению к антигену, и аффинность IgG антител возрастает.
- Этот процесс называют «созреванием» (from maturation — созревание) антител.
- Высокоаффинные антитела остаются в организме длительное время. За счет этих антител развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного попадания возбудителя в организм.

- *Уровень авидности пропорционален дозе и природе антигена, а также индивидуальному уровню соматических мутаций.*
- *Низкие дозы антигена приводят к более быстрому возрастанию авидности, а высокие дозы — к более медленному.*
- *Таким образом, низкоавидные антитела продуцируются в течение первой стадии инфекции, когда содержание антигенов обычно высокое.*

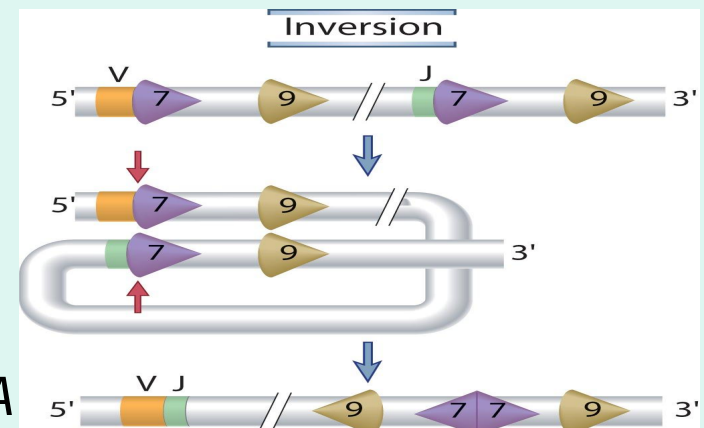
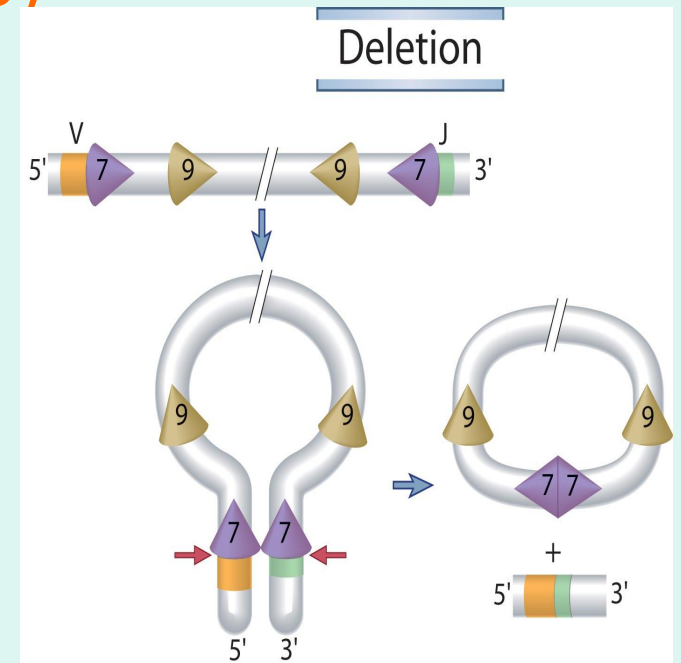
NB!!!

- **Если в исследуемой сыворотке крови при наличии или отсутствии IgM обнаруживаются IgG с низкой авидностью, то это свидетельствует о первичной (недавней) инфекции.**
- **Наличие же высокоавидных антител IgG говорит о вторичном иммунном ответе в случае попадания возбудителя в организм или обострения (реактивации).**

Механизмы возникновения мутаций в V-цепях BCR(пример)

- Соматическое гипермутирование это мутационный процесс, вызванный стимуляцией В-клетки антигеном, затрагивающий гены переменной области антитела в зрелой В-клетки (происходит в центрах размножения в ЛУ)

- Например, замена основания G на любое из трех других оснований T, A C

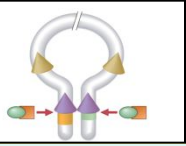


Биологический смысл соматических гипермутаций

В зародышевых центрах лимфатических узлов интенсивная пролиферация В-клеток сочетается:

- с соматическими гипермутациями в V –генах рецептора В-клеток
- с селекцией клеток, несущих высокоаффинные для данного антигена рецепторы.

Биологический смысл: в результате соматических гипермутаций происходит более полная «подгонка» антител к антигену (повышается аффинность секретируемых антител).



Coexpression of IgM and IgD.

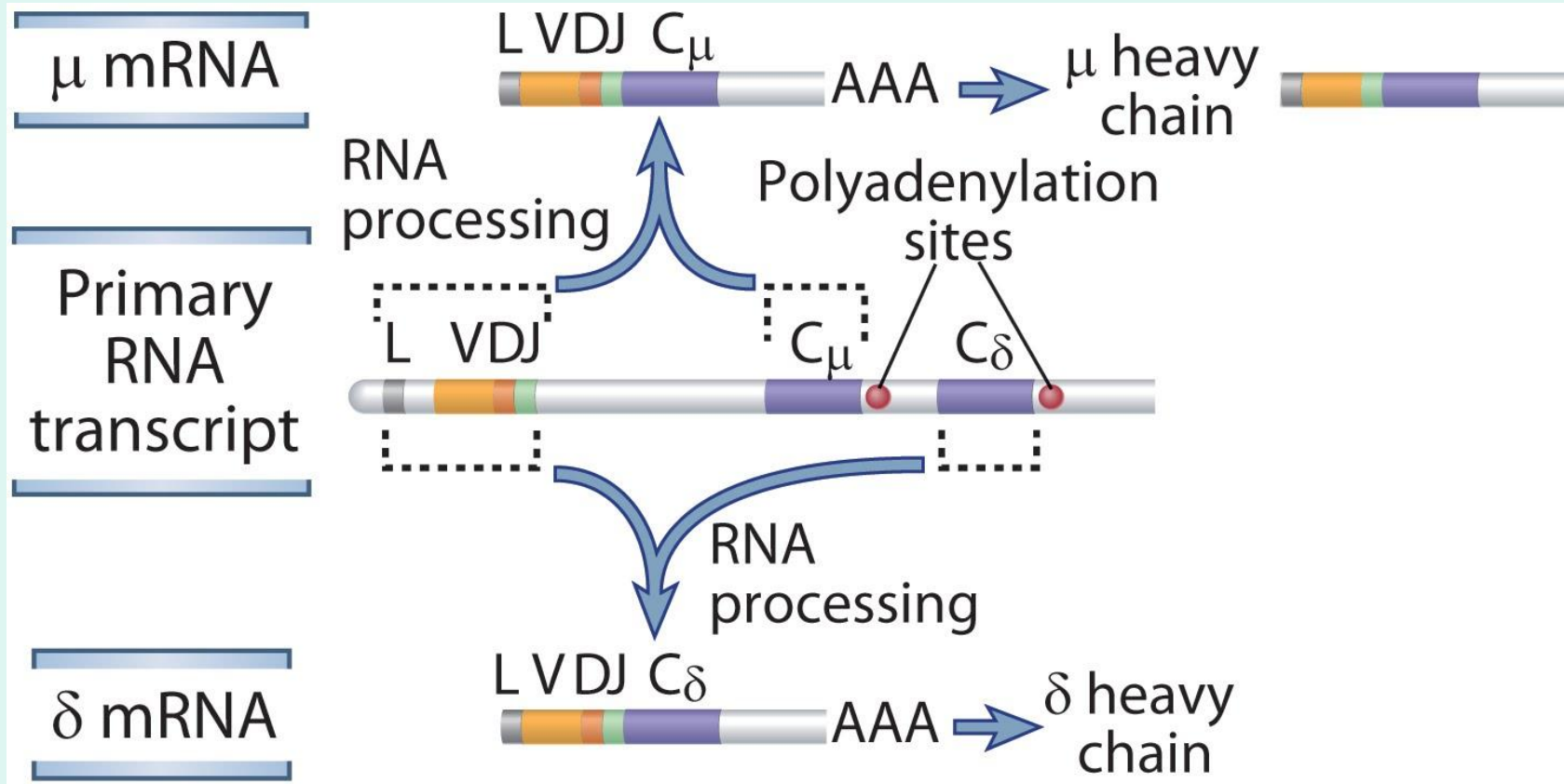


Fig. 8-18

Обнаружение антител к Аг микроорганизмов в сыворотках крови - лабораторный критерий при постановке диагноза - **серологический метод диагностики.**

Антитела класса *IgM* появляются в остром периоде заболевания и относительно быстро исчезают, антитела класса *IgG* выявляются в более поздние сроки и более длительно сохраняются в сыворотках крови переболевших (иногда годами), их называют **анамнестическими антителами.**

Наибольшее значение имеет выявление *IgM*- антител и четырехкратное повышение титров антител во второй пробе при отрицательных результатах с первой сывороткой крови при исследовании **парных сывороток**, взятых в динамике инфекционного процесса.

Функции АТ

- ИЛЛЮСТРАЦИИ
- Janeway's Immunobiology
 - Seventh Edition

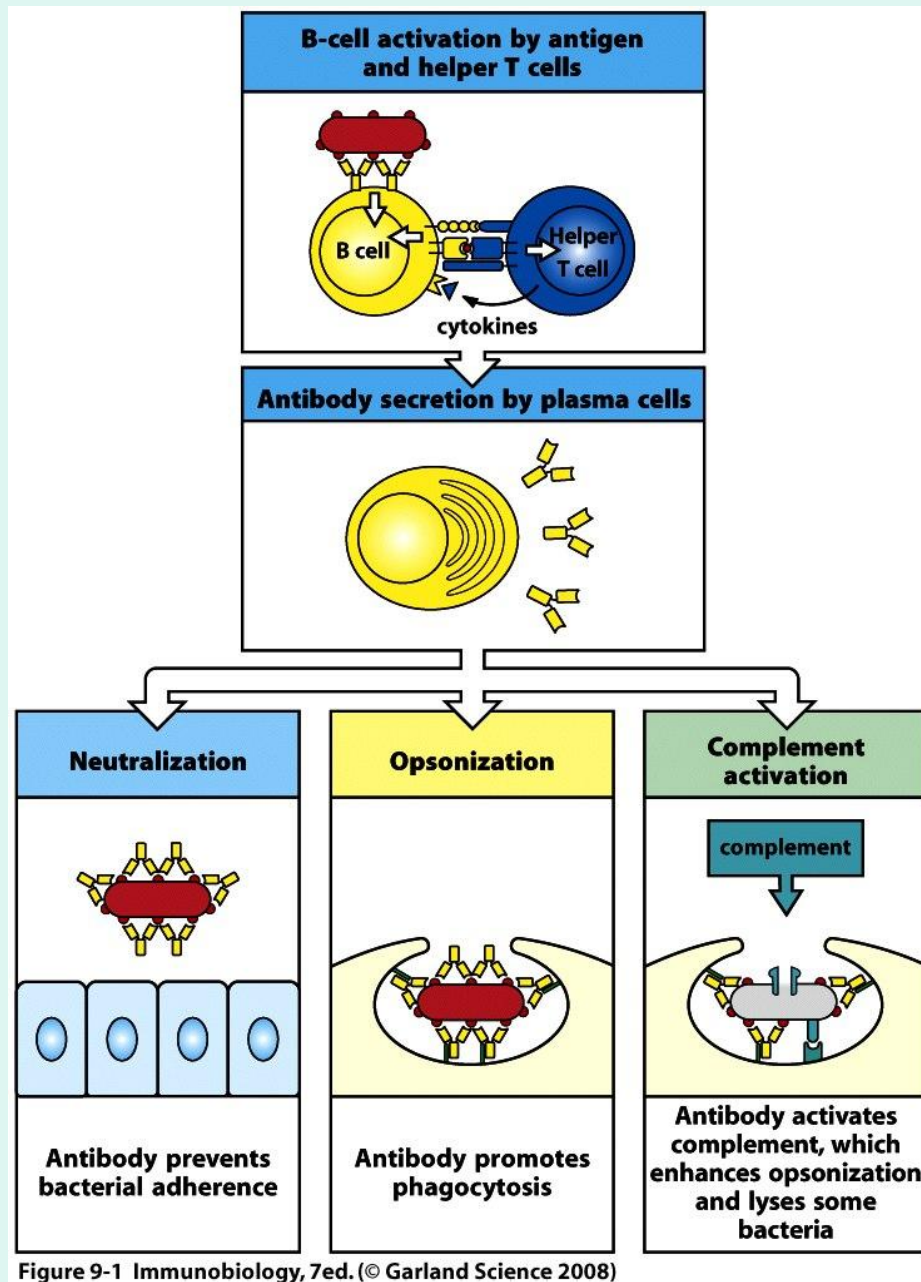


Figure 9-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

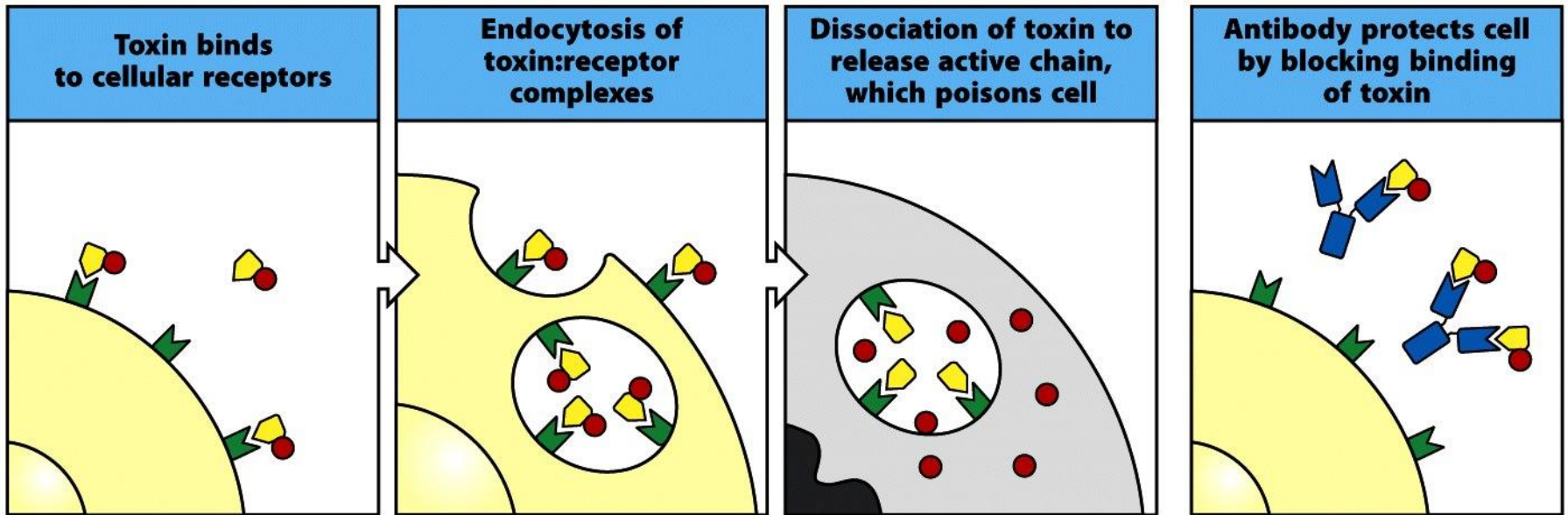


Figure 9-24 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

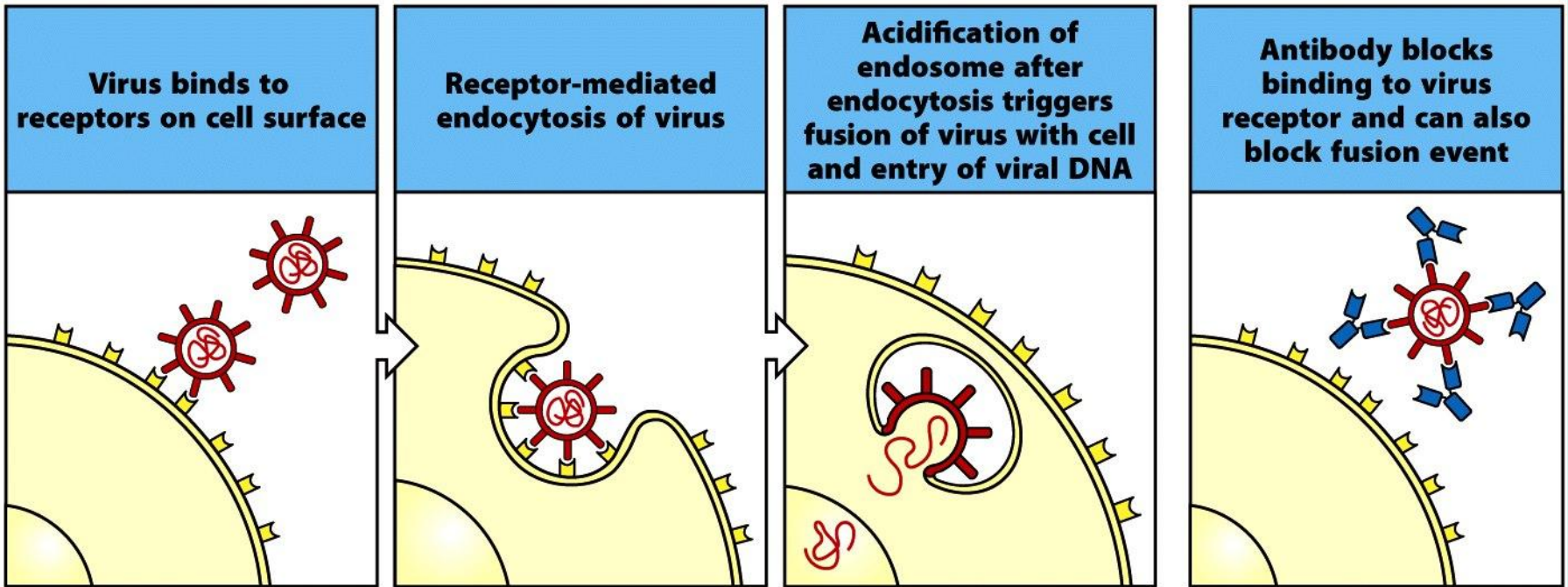


Figure 9-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

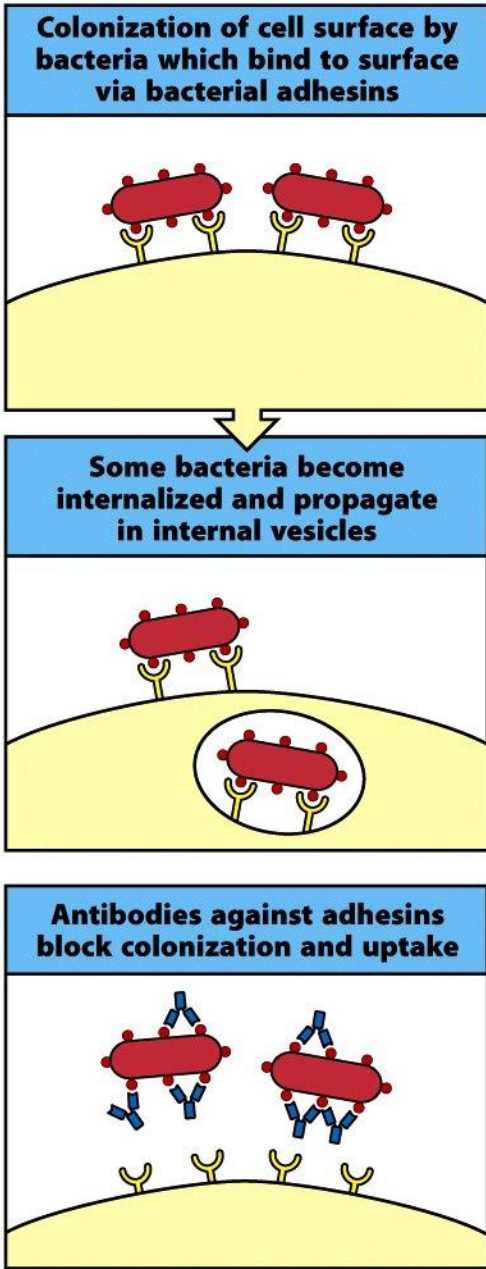


Figure 9-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

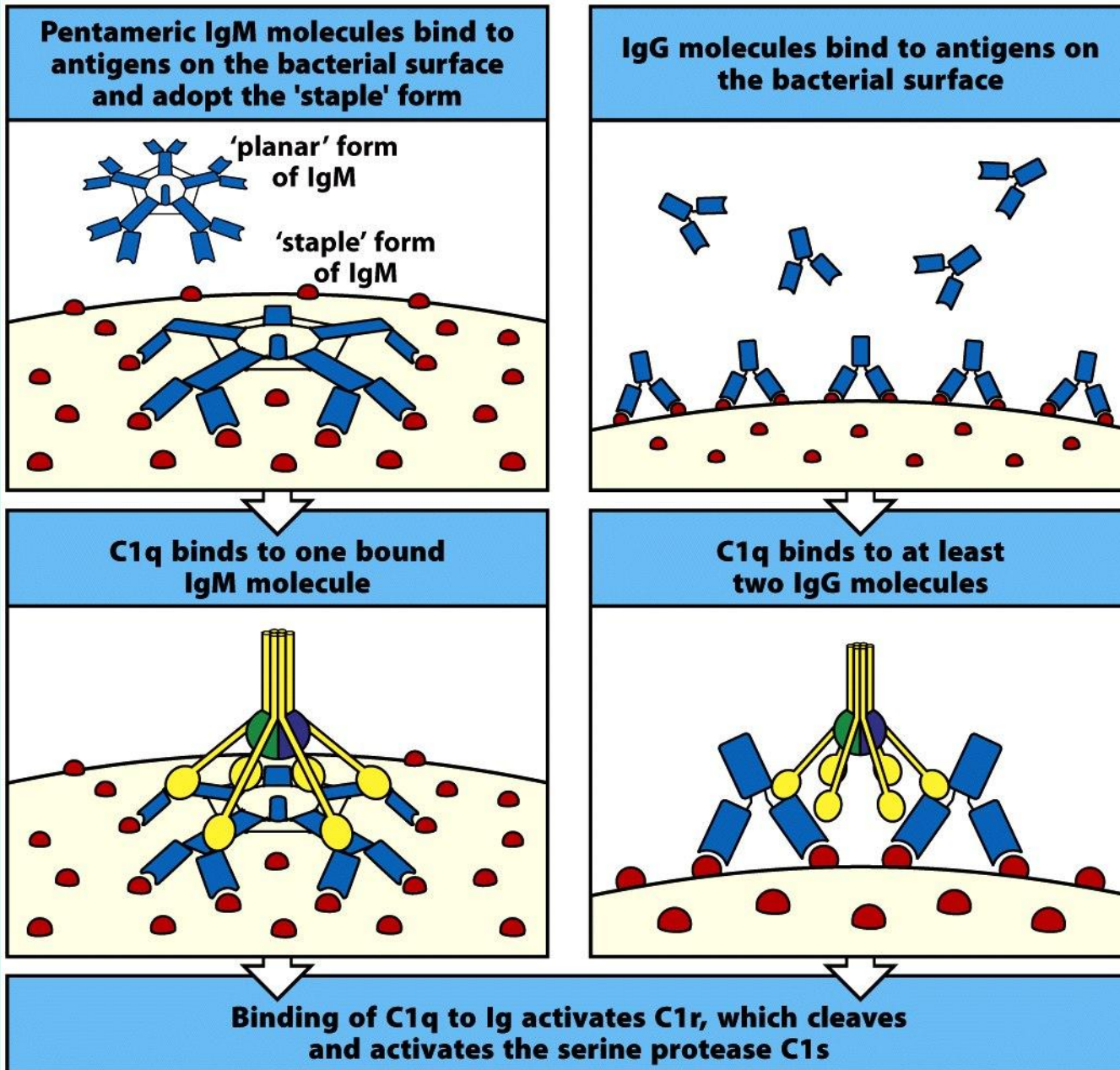


Figure 9-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

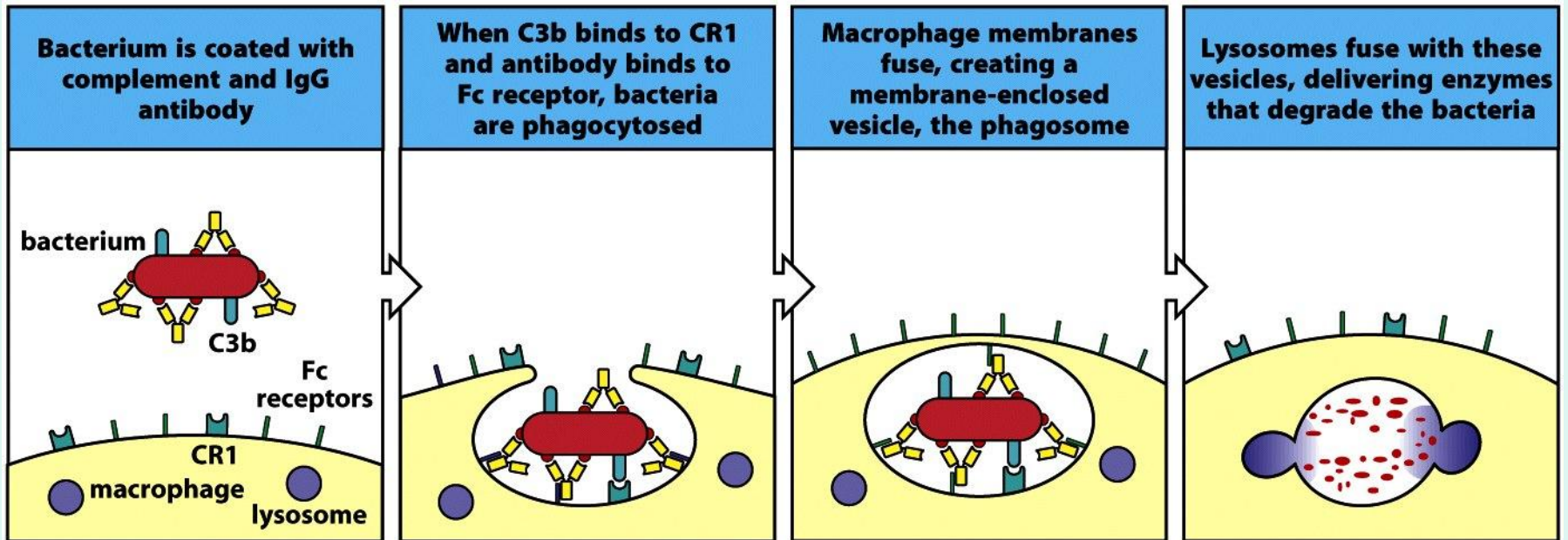


Figure 9-32 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

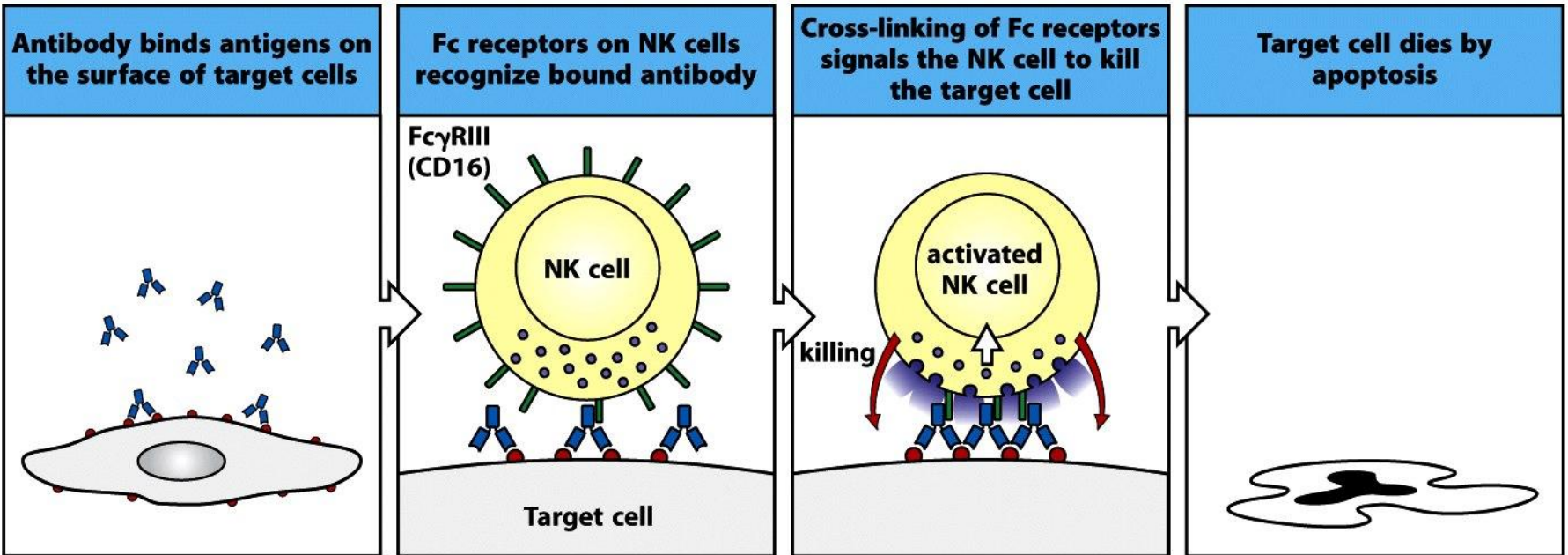
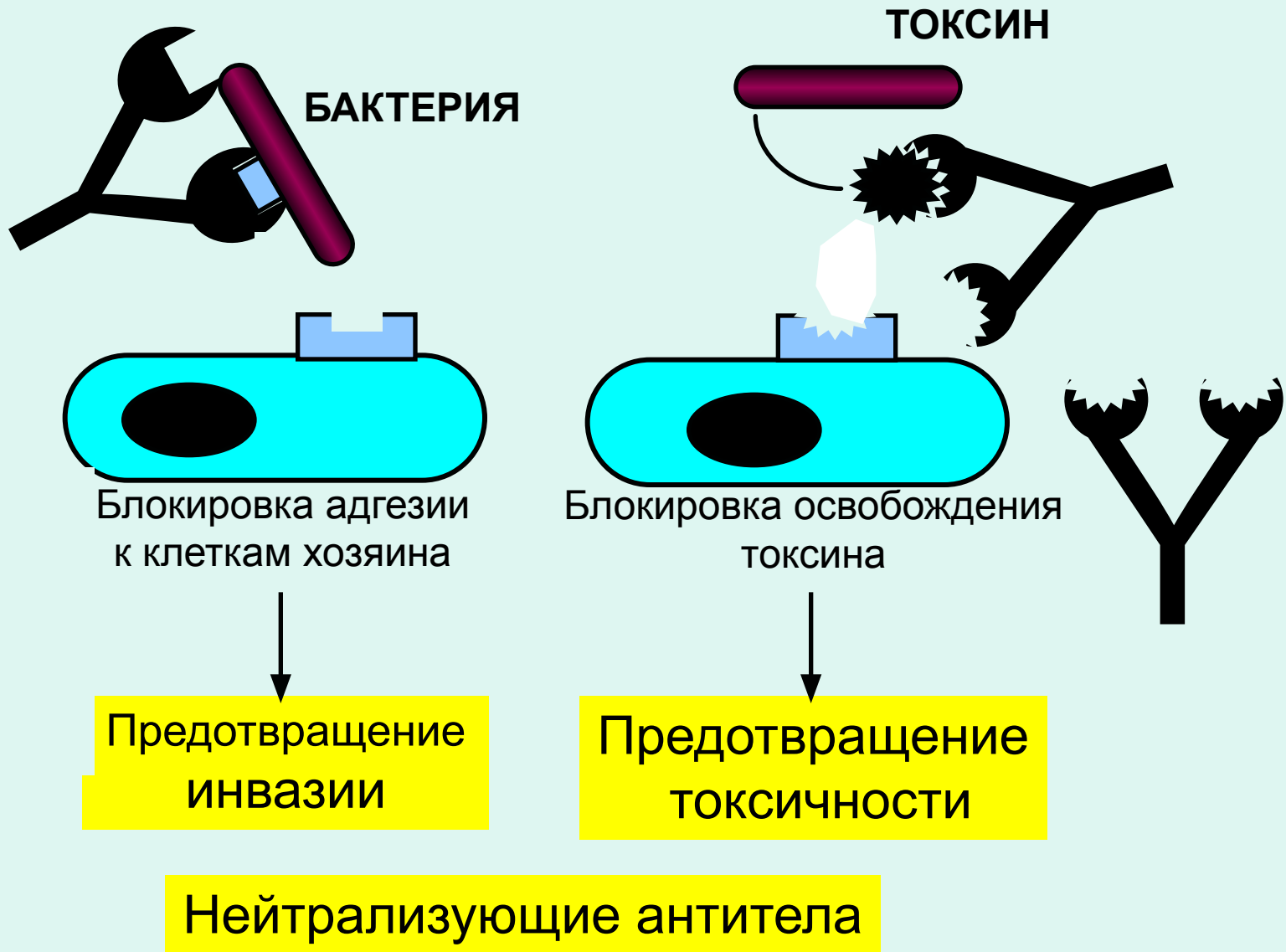


Figure 9-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Эффекторные механизмы защиты против внеклеточных патогенов НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ



РОЛЬ АНТИТЕЛ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

- 1. Антитоксический иммунитет.**
- 2. Противовирусный иммунитет.**
- 3. Комплекс антиген- антитело запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).**
- 4. Опсонизация бактерий с более эффективным фагоцитозом.**
- 5. Выведение из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде циркулирующих иммунных комплексов.**

Постулаты теории клональной селекции Ф.Бернета

Постулаты теории клональной селекции

- Каждый В лимфоцит имеет рецептор уникальной специфичности.
- Высокоаффинное (прочное) взаимодействие рецептора с антигеном приводит к активации лимфоцита.

Специфичность рецептора сохраняется в процессе пролиферации и дифференцировки лимфоцита.

Что определяет специфичность В-клеточного рецептора?

Антигенраспознающий участок молекулы поверхностно связанного иммуноглобулина, распознающий только одну антигенную детерминанту.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ С. ТОНЕГАВЫ

В генах, детерминирующих специфичность Ig,
постоянно происходят мощные
рекомбинационные и мутационные процессы



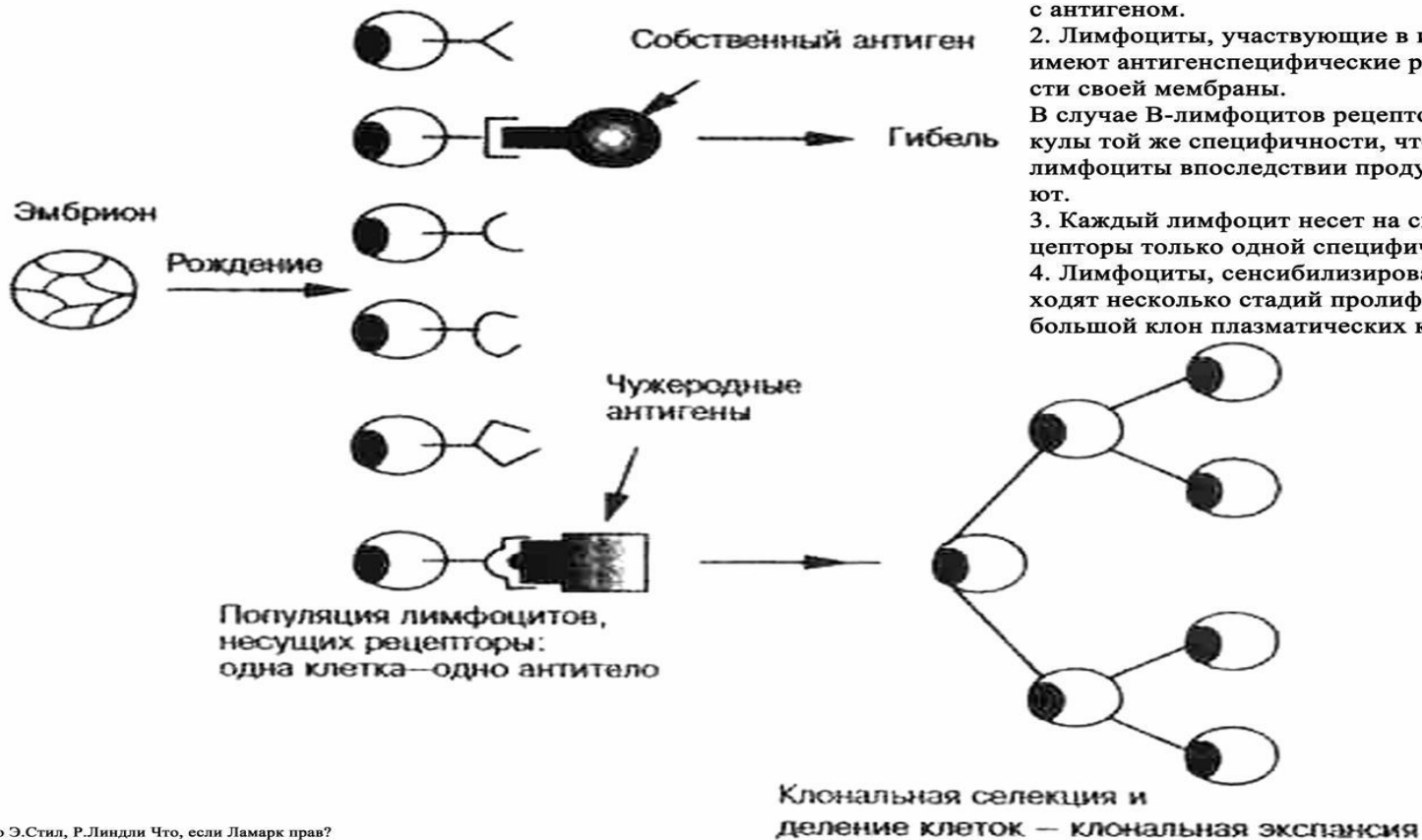
огромное число вариантов генов, кодирующих
специфичность Ig



каждый клон антителопродуцирующих клеток
обладает своим уникальным вариантом гена
иммуноглобулина

271

Клонально-селекционная теория синтеза антител (теория Ф.Бернета, 1959)



1. Антитела и лимфоциты с необходимой специфичностью уже существуют в организме до первого контакта с антигеном.
2. Лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, имеют антигенспецифические рецепторы на поверхности своей мембраны.
В случае В-лимфоцитов рецепторами являются молекулы той же специфичности, что и антитела, которые лимфоциты впоследствии продуцируют и секретируют.
3. Каждый лимфоцит несет на своей поверхности рецепторы только одной специфичности.
4. Лимфоциты, сенсibilизированные антигеном, проходят несколько стадий пролиферации и формируют большой клон плазматических клеток .

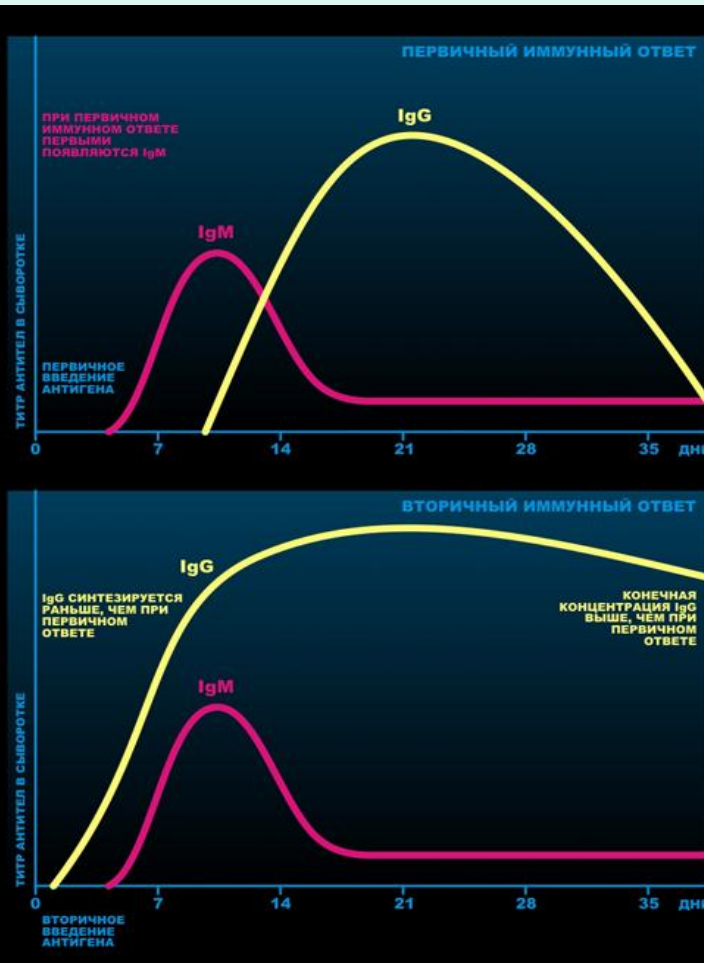
Первичный и вторичный иммунный ответ

Динамика выработки антител. Первичный и вторичный иммунный ответ

Первичный ответ - при первичном контакте с возбудителем (антигеном)
Основные отличия:

- продолжительность скрытого периода (больше - при первичном);
- скорость нарастания антител (быстрее - при вторичном);
- количество синтезируемых антител (больше - при повторном контакте);
- последовательность синтеза антител различных классов (при первичном более длительно преобладают IgM, при вторичном - быстро синтезируются и преобладают АФФИННЫЕ IgG- антитела).

Вторичный иммунный ответ обусловлен формированием *клеток иммунной памяти*. Пример - встреча с возбудителем после вакцинации.



Динамика иммунного ответа

(по Новикову Д.К., 2006)

Первичный иммунный ответ

- Развивается после латентного периода (2-3 дня). Первыми синтезируются IgM (выявляются через 2-3 суток), затем IgG (пик на 10-14 сутки, могут сохраняться в низком титре в течение всей жизни). Отмечается небольшое увеличение уровня IgA, IgE, IgD. Образуются комплексы антиген-антитело.
- Одновременно уже с третьих суток появляются иммунные Т-лимфоциты
- Первичный иммунный ответ затихает через 2-3 недели после стимуляции антигеном
- Остаются лимфоциты памяти и может долго поддерживаться следовой уровень IgG-антител

217

Динамика иммунного ответа

(по Новикову Д.К., 2006)

Вторичный иммунный ответ

- Долгоживущие клоны антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, ответственных за «память» об антигене, способны к рециркуляции и находятся не в покое, в фазе G1.
- Стимуляция синтеза антител и иммунных Т-лимфоцитов наступает через 1-3 дня.
- Количество антител резко увеличивается. Сразу синтезируются IgG-антитела.
- Чем больше контактов с антигенами, тем выше уровень и аффинность антител.
- Т-клетки памяти быстро превращаются в эффекторные

218

Роль антител в формировании иммунитета.

Антитела формируют **приобретенный постинфекционный и поствакцинальный иммунитет.**

1. Связываясь с токсинами, антитела нейтрализуют их, обеспечивая **антитоксический иммунитет.**
2. Блокируя рецепторы вирусов, антитела препятствуют адсорбции вирусов на клетках, участвуют в **противовирусном** иммунитете.
3. Комплекс антиген - антитело запускает **классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями** (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).
4. Антитела участвуют в **опсонизации** бактерий, способствуя более эффективному фагоцитозу.
5. Антитела способствуют выведению из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде **циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).**

Моноклональные АТ

Моноклональные антитела



Niels
Jerne



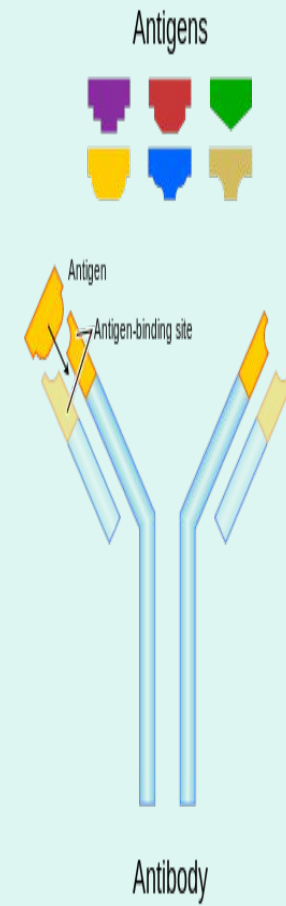
Georges
Köhler



César
Milstein

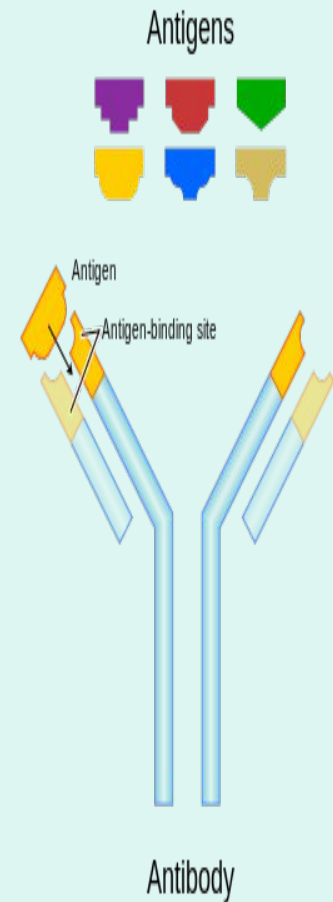
- Антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы.
- Моноклональные антитела могут быть выработаны против почти любого природного антигена (в основном белки и полисахариды), который антитело будет специфически связывать.

MKA



МКА (принцип)

- Миеломные клетки, которые потеряли способность синтезировать свои собственные антитела сливаются с нормальным В-лимфоцитом, синтезирующим антитела, с тем, чтобы после слияния отобрать образовавшиеся гибридные клетки, синтезирующие нужное антитело



МКА (технология)

- Животное иммунизируют, в ответ на введение антигена в организме мыши активизируются продуцирующие антитела В-лимфоциты.
- Эти клетки могут жить только в организме хозяина, при переводе на искусственную питательную среду они гибнут.
- Если слить иммунную клетку с опухолевой, образуются гибридные клетки, способные неограниченно долго жить в искусственных средах.
- Одновременно они сохраняют способность синтезировать антитела.

Схема получения моноклональных антител (МКА)

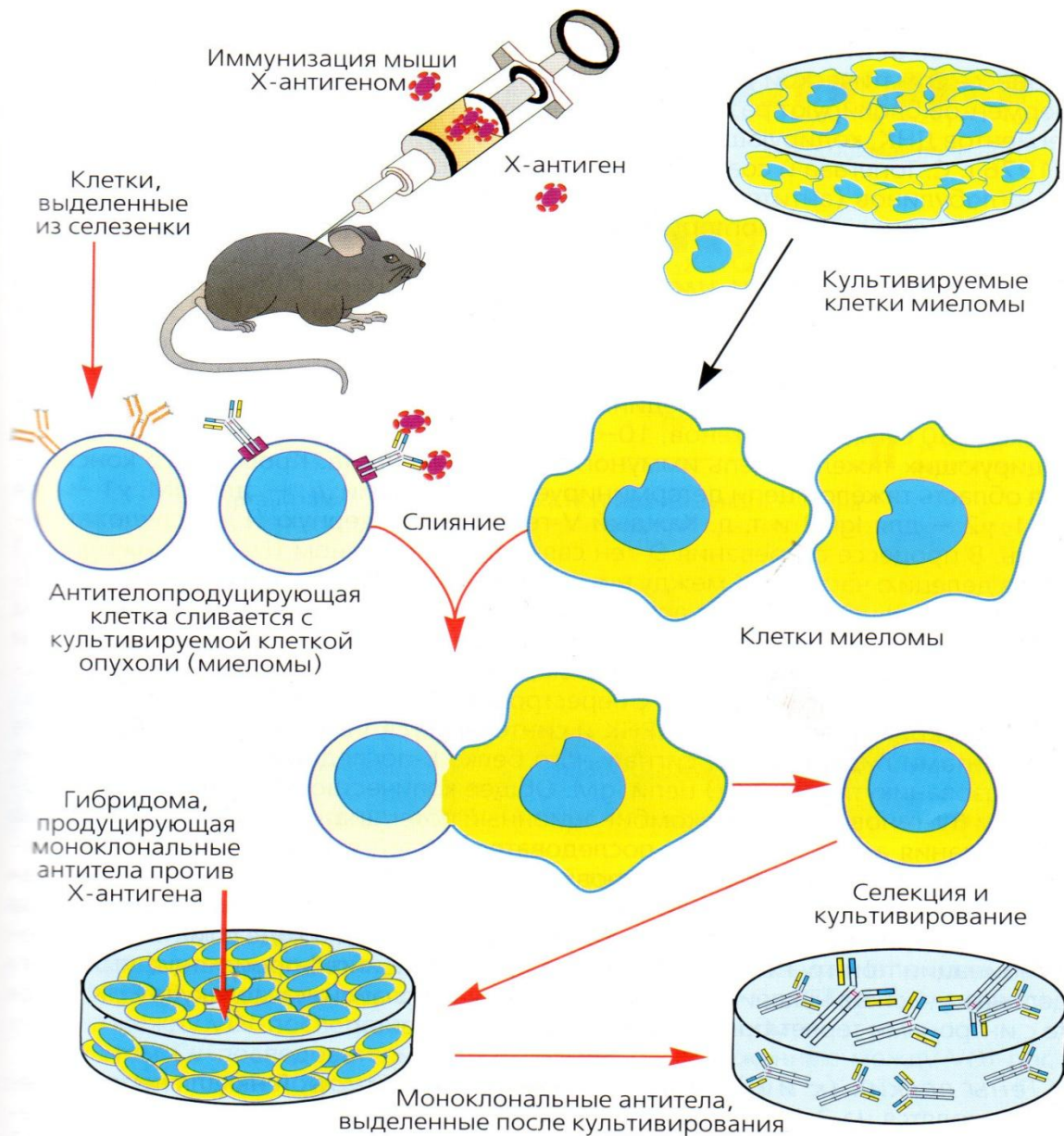


Рис. 1.38. Схема получения моноклональных антител

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Слияние плазмоцитов с миеломными клетками



получение и отбор гибридом
(антителопродуцирующих раково-
трансформированных клеток)



размножение их на искусственных питательных
средах или в организме животных



получение моноклональных диагностических
сывороток

2003

Применение МКА

- Лабораторная диагностика в иммунологии(установление фенотипа клетки по CD маркерам-иммуногистохимия) и микробиологии (ИФА и МФА), в онкологии(эстрогенные рецепторы при раке МЖ).
- Терапия аллергии , АИЗ и опухолей.
- Определение групп крови и пр...

Применение МКА для лечения опухолей(гибрид молекулы токсина и МКА)



Ярилин А.А.
Атлас 2010 год

(для информации)

- **Ремикейд (Инфликсимаб)**
- Препарат Инфликсимаб, который имеет торговое название Ремикейд, применяется в качестве иммунодепрессанта при ревматоидном артрите и болезни Крона. Лекарство взаимодействует с фактором некроза опухоли, образуя с ним устойчивый комплекс. Это позволяет подавить воспалительный процесс в суставах или стенке кишечника.
-

- Омализумаб (Omalizumab, Xolair) связывается с иммуноглобулином Е (IgE) и предотвращает его взаимодействие с тучными клетками.
- Используется для лечения аллергической астмы.
- Даклизумаб (Daclizumab, Zenарах) специфичен к фрагменту рецептора к интерлейкину-2 (IL-2) и применяется для предотвращения острого отторжения почечных трансплантатов. Кроме того, рассматривается его использование для лечения Т-клеточной лимфомы.

НЕПОЛНЫЕ АНТИТЕЛА

□ одновалентные антитела, не образующие видимого глазом гигантского иммунного комплекса в ходе реакций агглютинации или преципитации

□ блокирующие антитела, реагены

201

Выявление неполных антител

→ реакция КУМБСА

антиглобулиновый тест

1. Неполные антитела + антиген = реакция невидимая
2. + антиглобулиновая сыворотка (получаемая путем иммунизации кролика человеческими Ig и содержащая полные антитела к любому человеческому Ig, в т.ч. и неполным антителам) = реакция видимая (РА или РНГА)

202

Спасибо