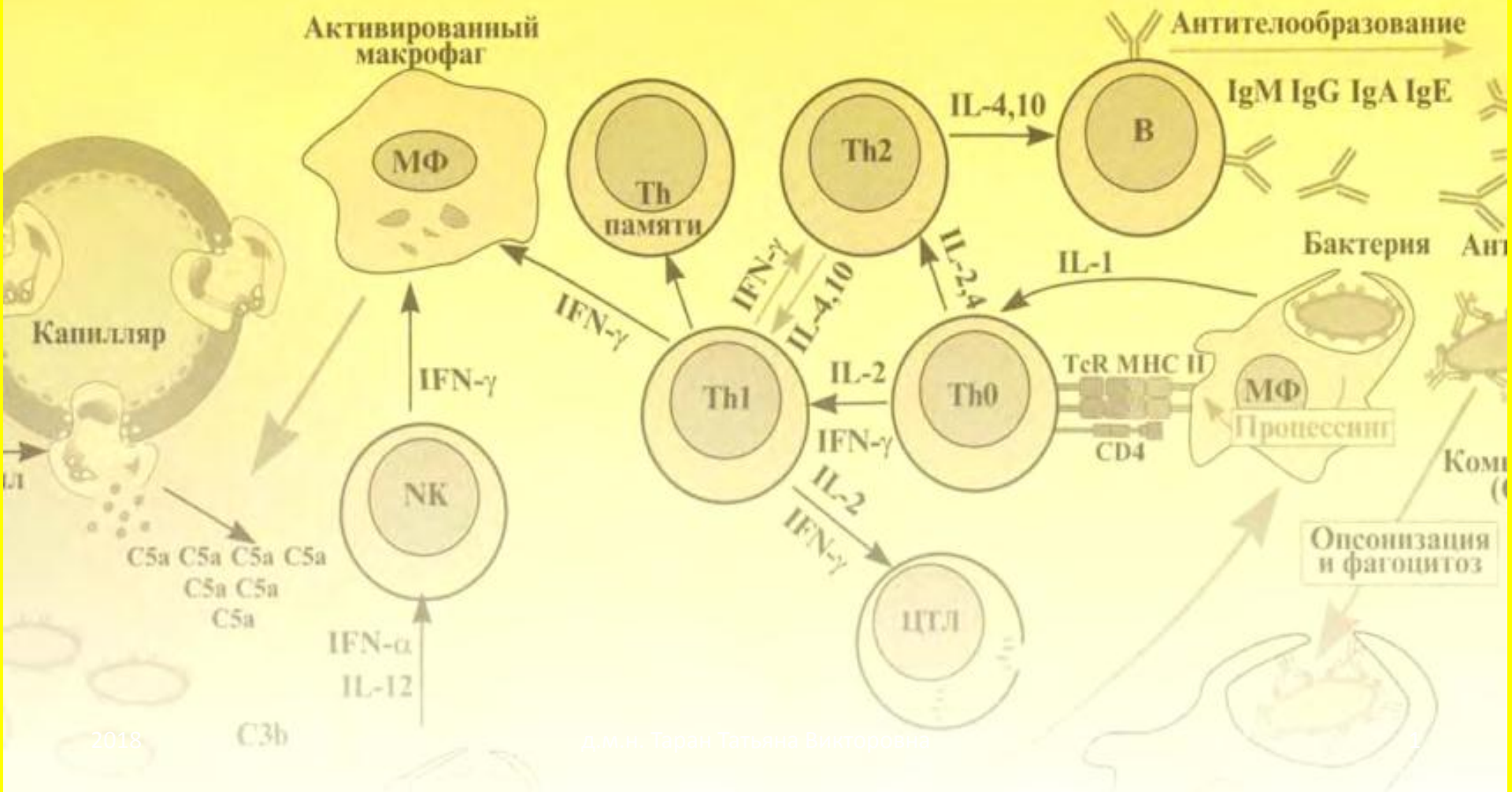


Иммунология-3

Антителообразование



Иммунный ответ – это цепь последовательных сложных кооперативных процессов, идущих в иммунной системе в ответ на действие антигена в организме.

Различают:

- первичный иммунный ответ (возникает при первой встрече с антигеном);
- вторичный иммунный ответ (возникает при повторной встрече с антигеном).

Любой иммунный ответ состоит из двух фаз:

- индуктивная, представление и распознавание антигена; возникает сложная кооперация клеток с последующей пролиферацией и дифференцировкой;
- продуктивная; обнаруживаются продукты иммунного ответа.

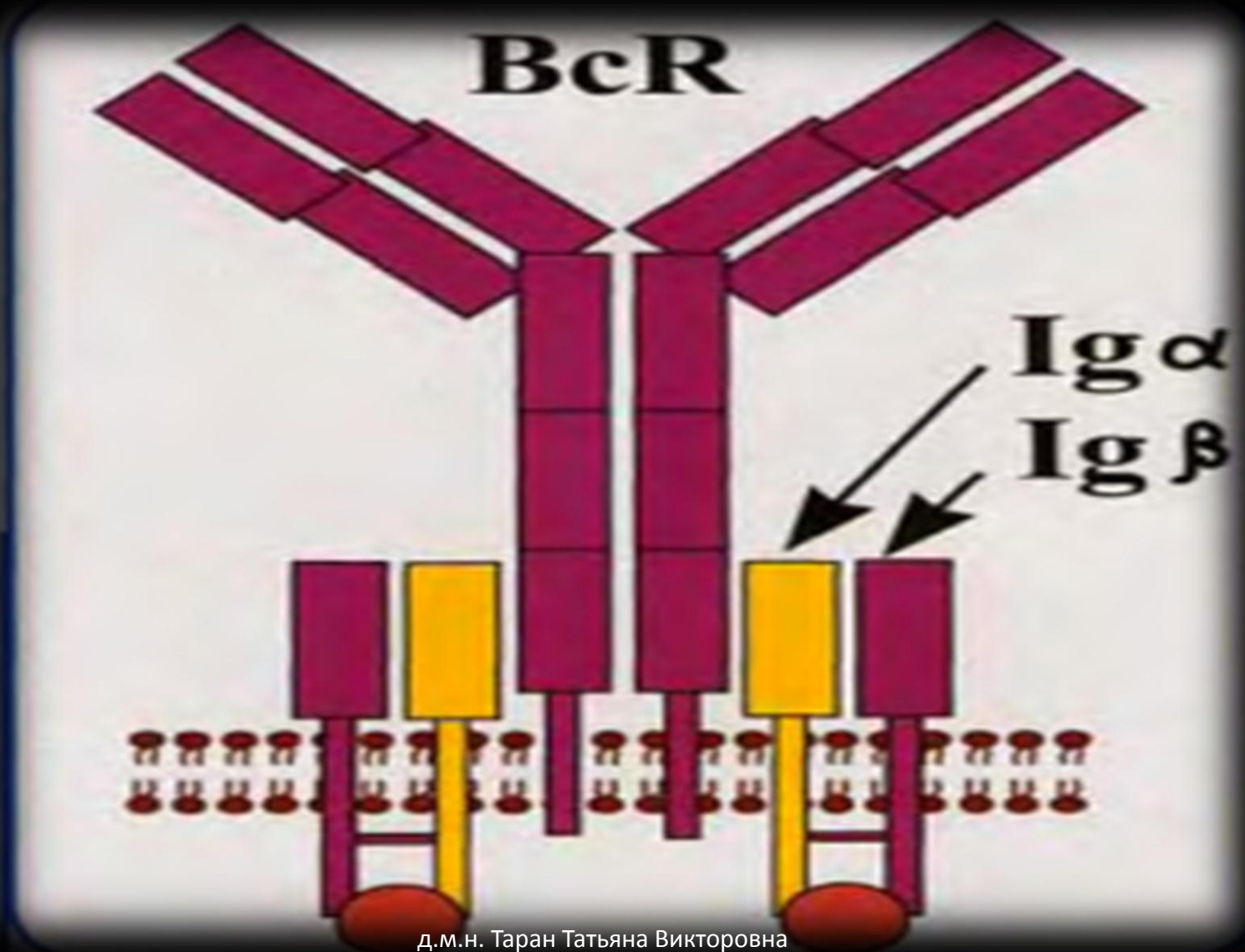
Формы иммунного ответа:

- гуморальный иммунитет, основанный на выработке иммуноглобулинов;
- клеточный иммунитет, в основе которого – продукция эффекторных Т-лимфоцитов;
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность;
- иммунологическая гиперреактивность (РГЗТ, РГНТ);
- идиотип-антиидиотипические отношения.

Иммунный ответ характеризуется:

- специфичностью**
- потенцированием;**
- иммунологической памятью**

- Антигенраспознающий иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BcR)



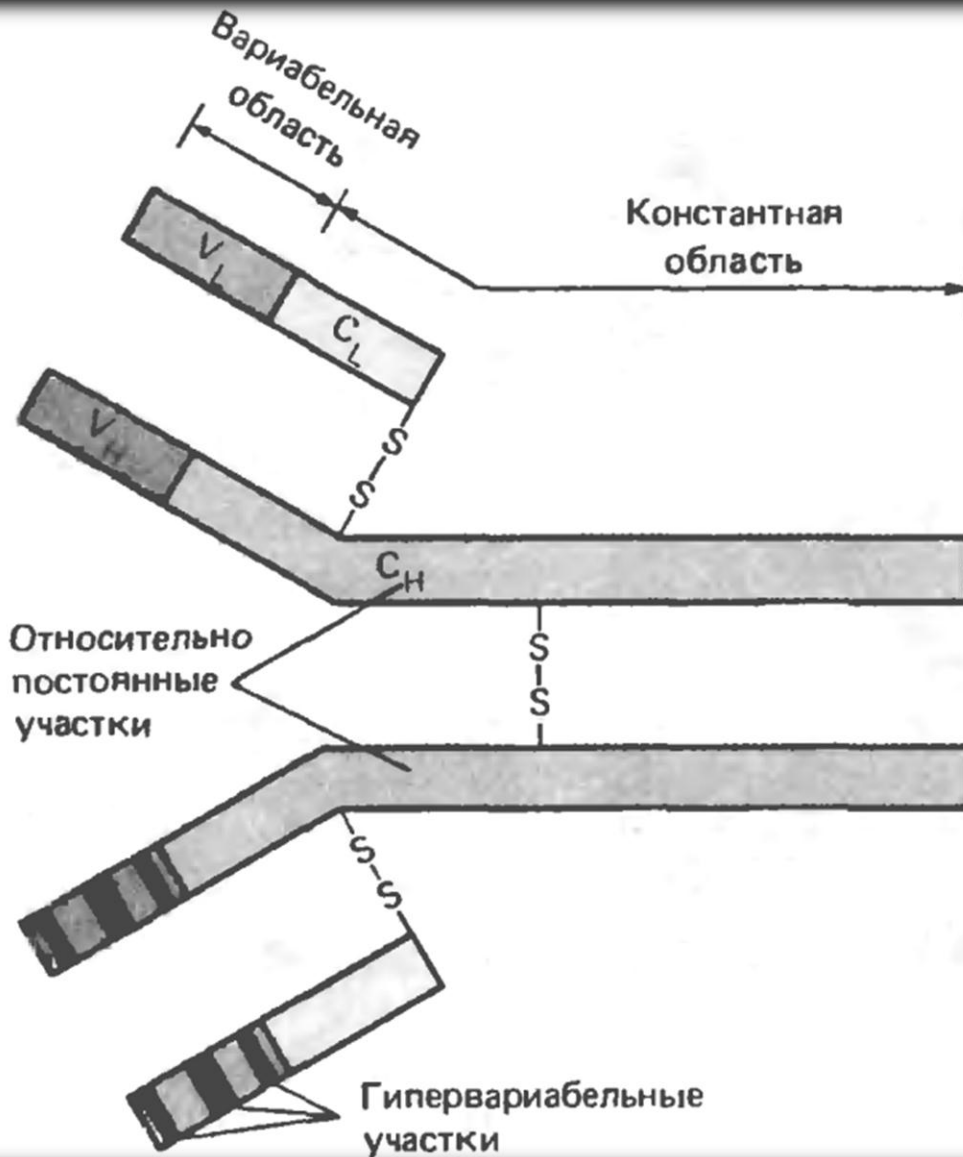
- **Антитела** - специфические белки гамма-глобулиновой природы, образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном (*in vivo, in vitro*).
- **Уникальность антител** заключается в том, что они способны специфически взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование.

Ig разделены в зависимости от локализации на три группы:

- **сывороточные Ig** (в крови);
- **секреторные Ig** (в секретах - содержимом желудочно-кишечного тракта, слезном секрете, слюне, особенно - в грудном молоке) обеспечивают *местный иммунитет*;
- **поверхностные Ig** (иммуноглобулиновые рецепторы ЦПМ В-лимфоцитов).

Одна плазматическая клетка вырабатывает лишь один вид иммуноглобулинов

Строение Ig



- В состав каждой молекулы Ig входят идентичные пары легких и тяжелых цепей.
- Варибельность аминокислот в молекуле антитела:
- Термины «V-область» и «C-область» используют для обозначения варибельных и константных областей соответственно.
- «V_L» и «C_L»-обозначения этих областей легкой цепи, а «V_H» и «C_H» тяжелой.

- Известно 5 классов Ig, отличающихся по строению тяжелых цепей (H-цепей), мол. массе, физико-химическим и биологическим характеристикам: *IgG*, *IgM*, *IgA*, *IgE*, *IgD*.
- В составе *IgG* выделяют 4 подкласса (*IgG₁*, *IgG₂*, *IgG₃*, *IgG₄*), в составе *IgA* - два подкласса (*IgA₁*, *IgA₂*).

Антигенность антител

В молекуле Ig различают 4 типа антигенных детерминант: видовые, изотипические, аллотипические и идиотипические.

- **Видовые** антигенные детерминанты характерны для Ig всех особей данного вида (например, кролика, собаки, человека). Они определяются строением легкой (L) и тяжелой (H) цепи, по этим детерминантам можно идентифицировать **видовую** принадлежность АТ.
- **Изотипические** антигенные детерминанты являются групповыми. Они локализуются в тяжелой цепи и служат для дифференцировки семейства Ig на 5 изотипов (**классов**) и подклассы.

Антигенность антител

- Аллотипические антигенные детерминанты являются **индивидуальными**, т.е. присущими конкретному организму. Они располагаются в L и H полипептидных цепях. Позволяют различать **особи внутри одного вида**.
- Идиотипические антигенные детерминанты отражают **особенности строения антигенсвязывающего центра самой молекулы Ig**. Они образованы V-доменами L и H цепи молекулы Ig.

Биологические характеристики Ig

- **Специфичность** - способность взаимодействия с определенным (своим) антигеном (соответствие эпитопа антигена и активного центра антител).
- **Валентность** - количество способных реагировать с антигеном активных центров (это связано с молекулярной организацией – моно- или полимер).
- **Аффинность** - (степень сродства) – это прочность связывания между одним антигенным эпитопом и одним активным центром антитела, зависит от их пространственного соответствия.
- **Авидность** – это интегральная характеристика силы связи цельной молекулы антигена (всех его эпитопов) со всеми активными антигенсвязывающими центрами цельной молекулы антитела.

Биологические характеристики Ig

Гетерогенность - обусловлена антигенными свойствами АТ, наличием у них трех видов антигенных детерминант:

- **изотипических** - принадлежность АТ к определенному классу Ig;
- **аллотипических** – индивидуальных, присущих конкретному организму;
- **идиотипических**- индивидуальные особенности молекулы иммуноглобулина, определяемые характеристиками активных центров молекул антител.

Биологические функции Ig

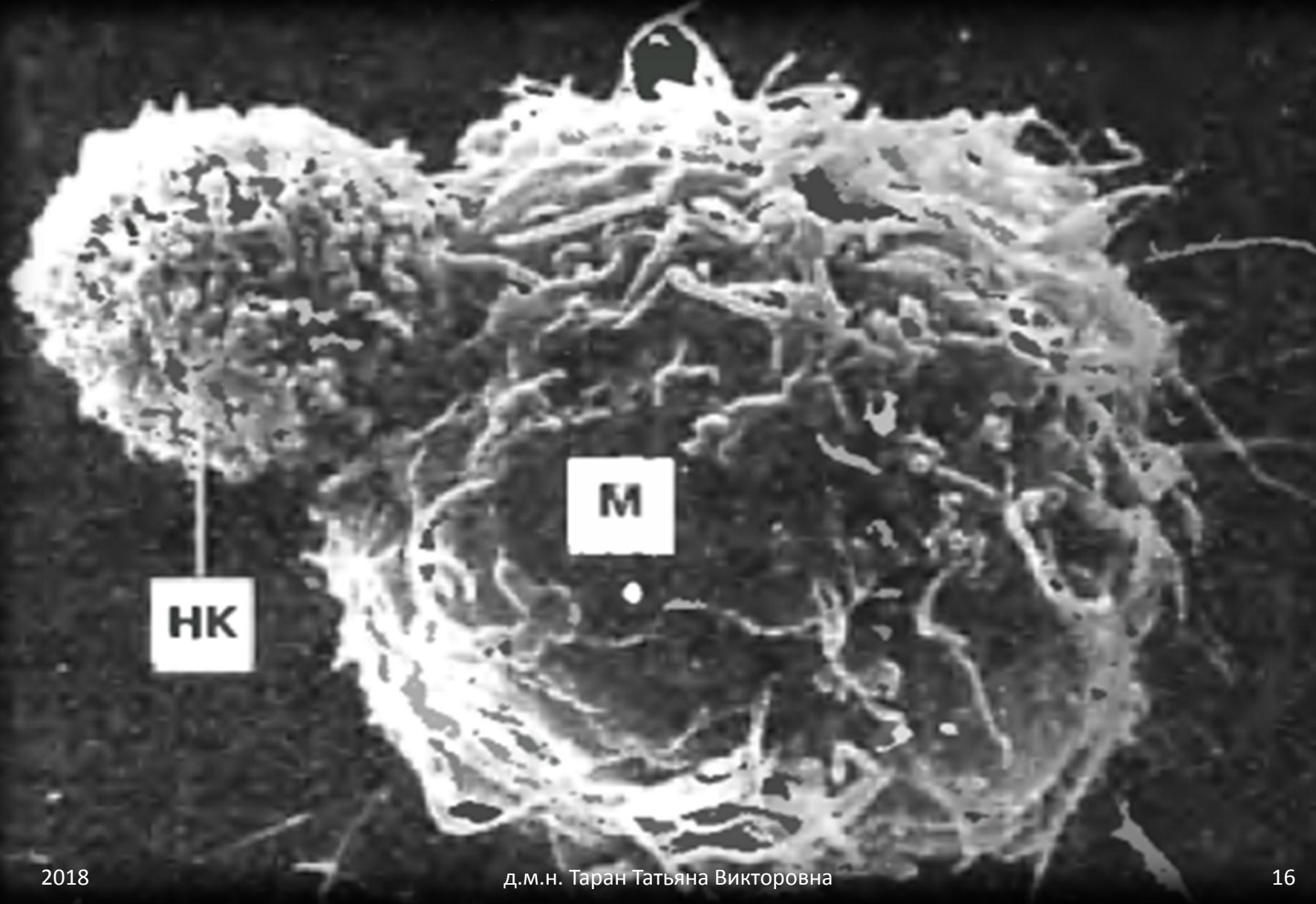
Прямые эффекты:

- в результате специфического взаимодействия эпитопа молекулы Ag с паратопом молекулы AT осуществляется **связывание Ag**, в том числе токсинов и ферментов (образование ИК) и их **нейтрализация**;
- **энзиматическая активность Ig** (связана с С-областью V-домена L-цепи; благодаря протеазной или нуклеазной активности, Ig способны вызывать деструкцию молекулы Ag, например, расщепление отдельных пептидов или ДНК).

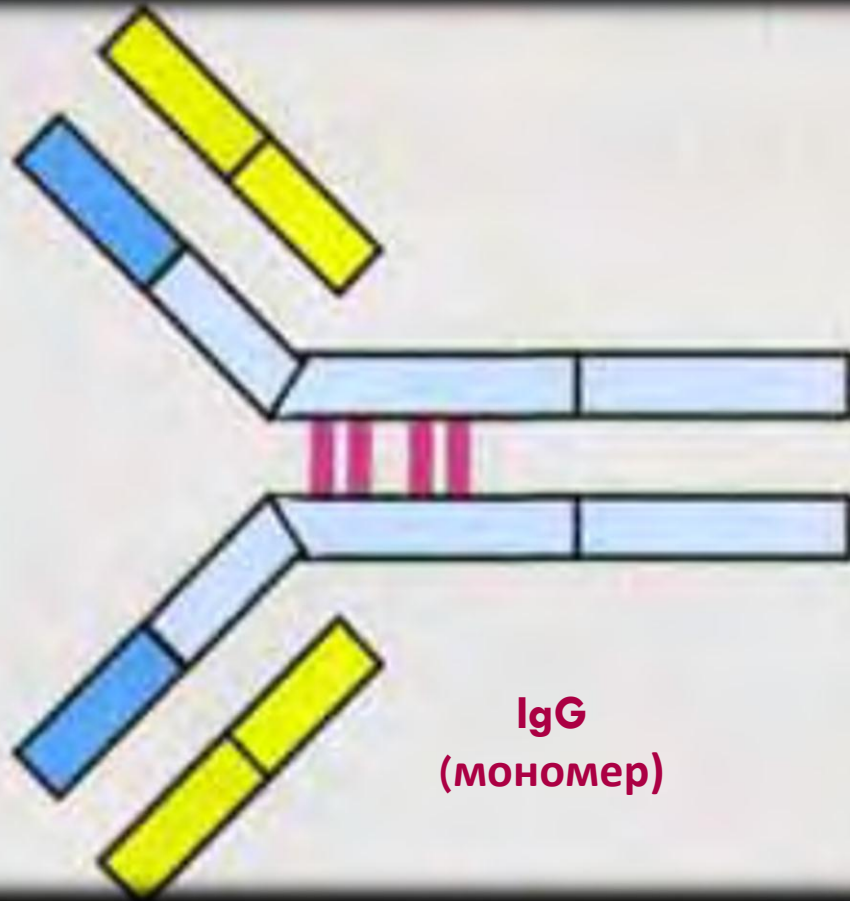
Биологические функции Ig

- индукция иммунного фагоцитоза, приводящая к элиминации любых форм Аг из организма (с участием комплемента);
- опосредование ГНТ, или I типа;
- запуск антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности*;
- активация комплемента по классическому пути и индукция комплемент-опосредованного лизиса чужеродных или измененных клеток;
- опсонизация корпускулярных антигенов и подготовка их к поглощению фагоцитами – за счет неспецифической адсорбции или низкоаффинного связывания;
- АТ являются активными регуляторами иммунореактивности (служат специфическими рецепторами В-лимфоцитов; специфическими ко-рецепторными факторами базофилов и тучных клеток; антиидиотипические АТ могут управлять силой антительного иммунного реагирования).

**Нормальная клетка-киллер (НК) атакует
клетку-мишень (М). x 4500.**



IgG (мономер)



IgG составляет около 80% антител сыворотки крови;

4 подкласса: IgG1 – IgG4

1. Период полураспада 7-23 сут в зависимости от подкласса

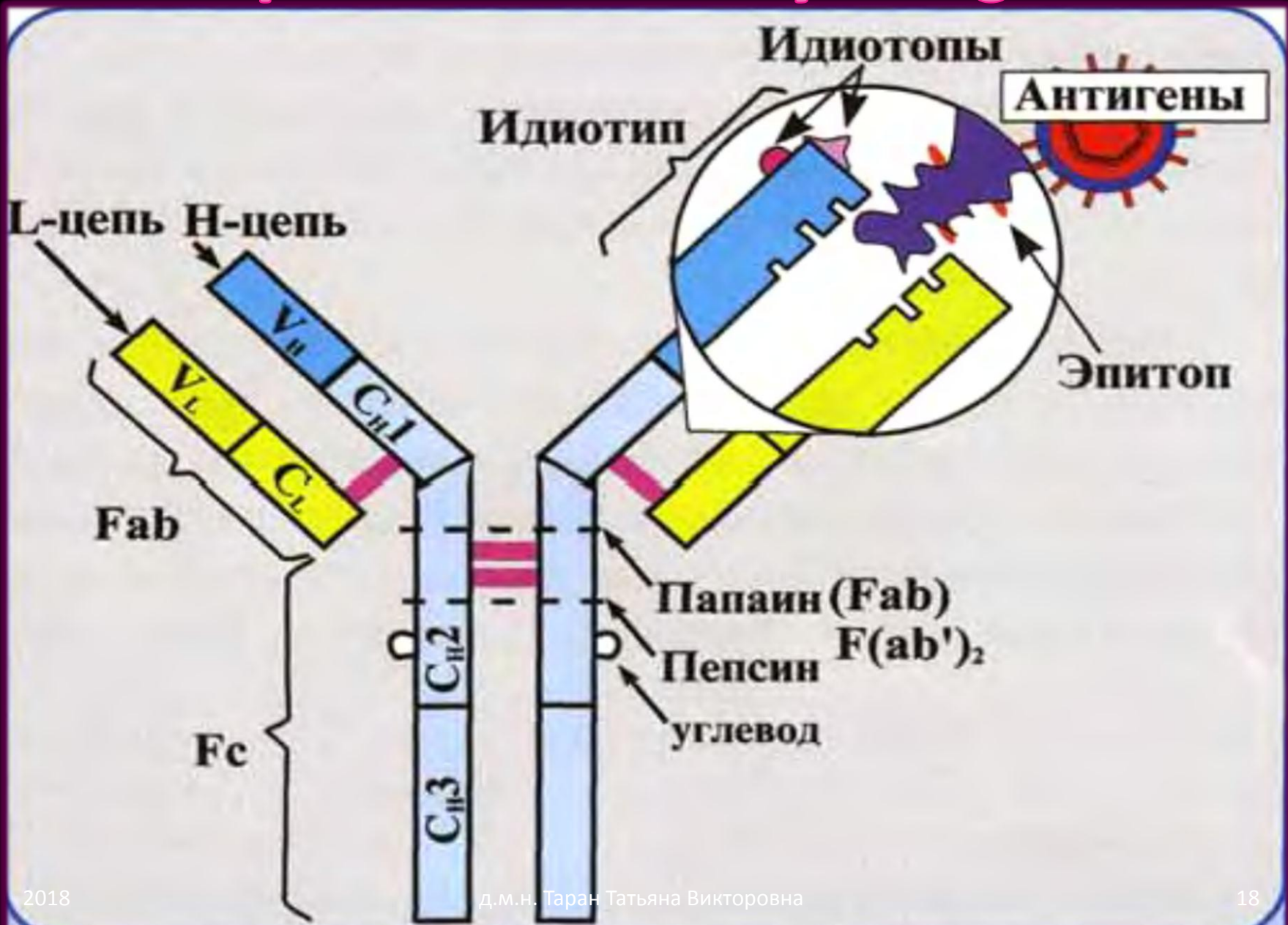
2. Мономер; 2 эпитоп-связывающих участка

3. Fc-фрагмент может участвовать в классический пути активации комплемента

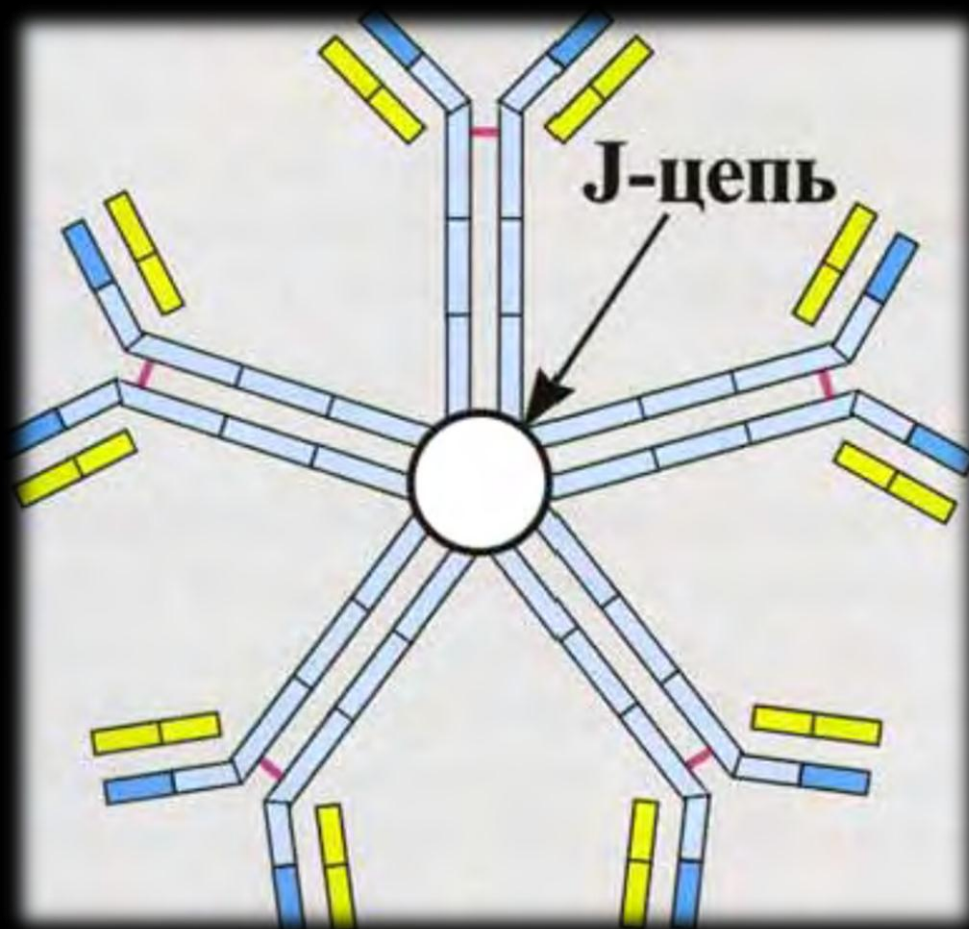
4. Fc-фрагмент может связываться с макрофагом, нейтрофилом и NK-клеткой

5. Единственное антитело, которое передается через плаценту

Строение молекулы IgG1

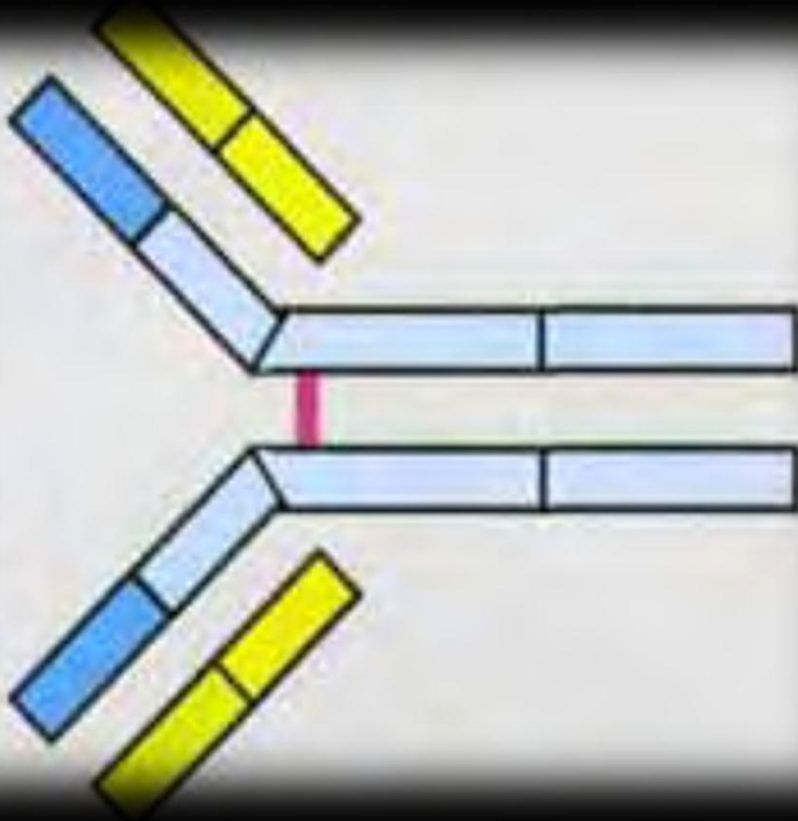


IgM (пентамер)



- *IgM* составляет около 10% антител сыворотки крови)
- 1. Период полураспада около 5 дней
- 2. Первое антитело, продуцируемое при иммунном ответе
- 3. Пентамер; 10 эпитоп-связывающих участков
- 4. *Fc*-фрагмент может участвовать в классическом пути активации комплемента
- 5. Мономерные формы имеются на поверхности В-лимфоцита в виде *mIg*

IgA (мономер)



- IgA составляет около 9% сыворотки крови;
- 2 подкласса: IgA1, IgA2
- Период полураспада около 5 дней

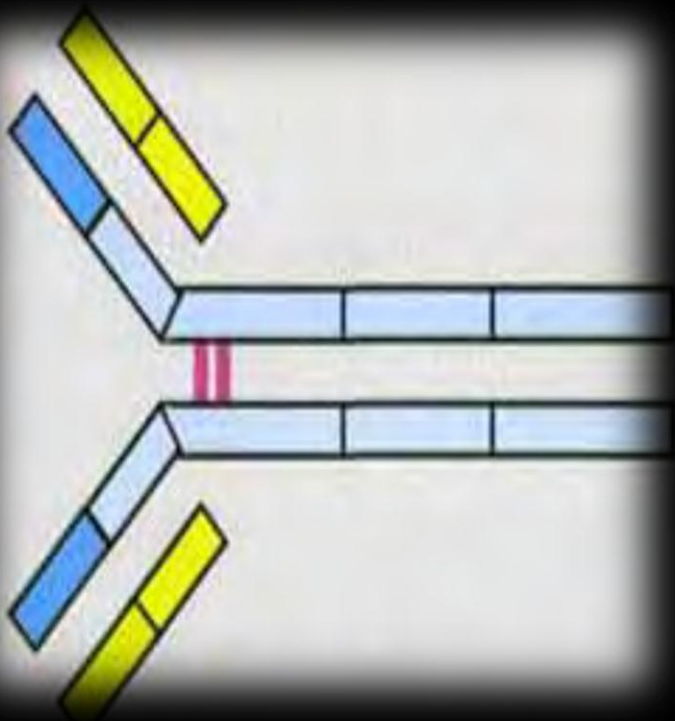
Секреторный IgA (димер)



Секреторный IgA (sIgA) находится на слизистой оболочке, в слюне, слезах, молозиве и грудном молоке, блокируя вирусы и бактерии.

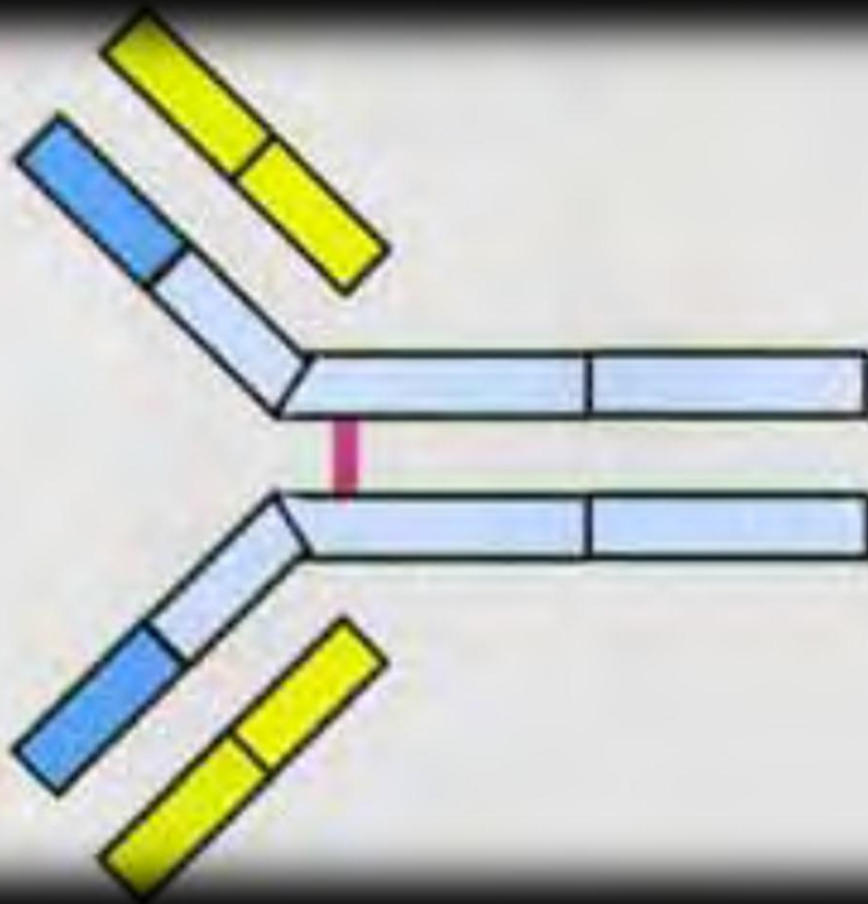
Димер имеет секреторный компонент, защищающий антитело от разрушения ферментами; 4 эпитопсвязывающих участка

IgE (мономер)



- **IgE** составляет около 0,002 % антител сыворотки крови
- 1. Период полураспада около 2 дней
- 2. Мономер; два эпитопсвязывающих участка
- 3. Участвует в противопаразитарном иммунитете и в ответе на аллергены.
- **Fc-фрагмент IgE** связывается с тучными клетками и базофилами; последующее взаимодействие с аллергеном запускает аллергическую реакцию

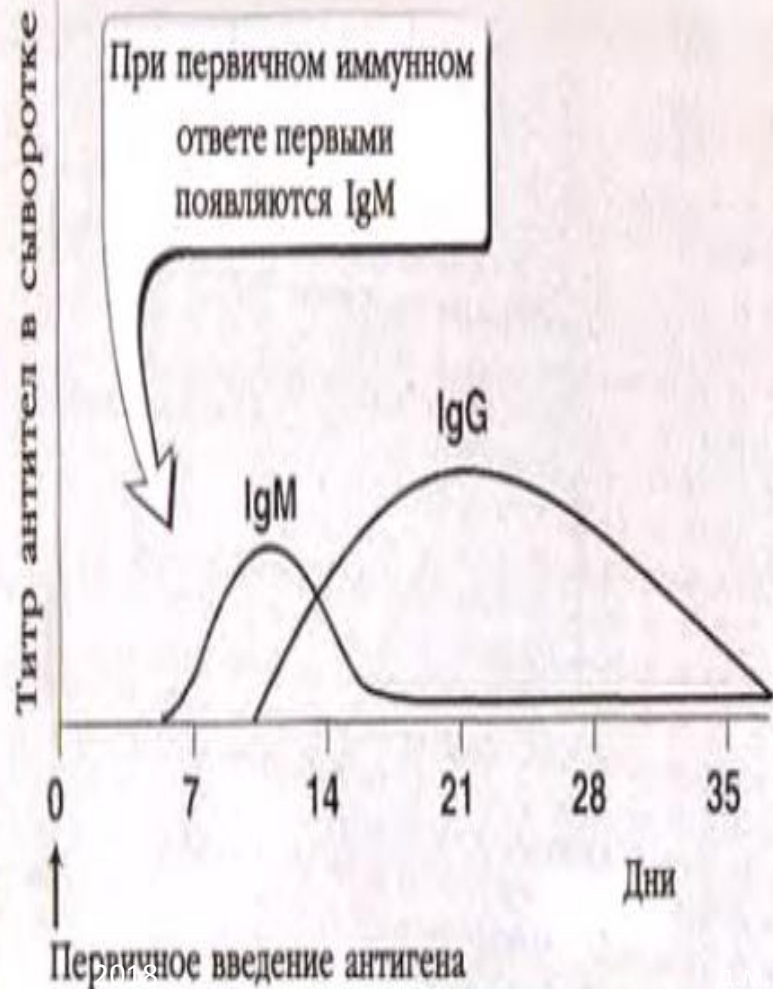
IgD (мономер)



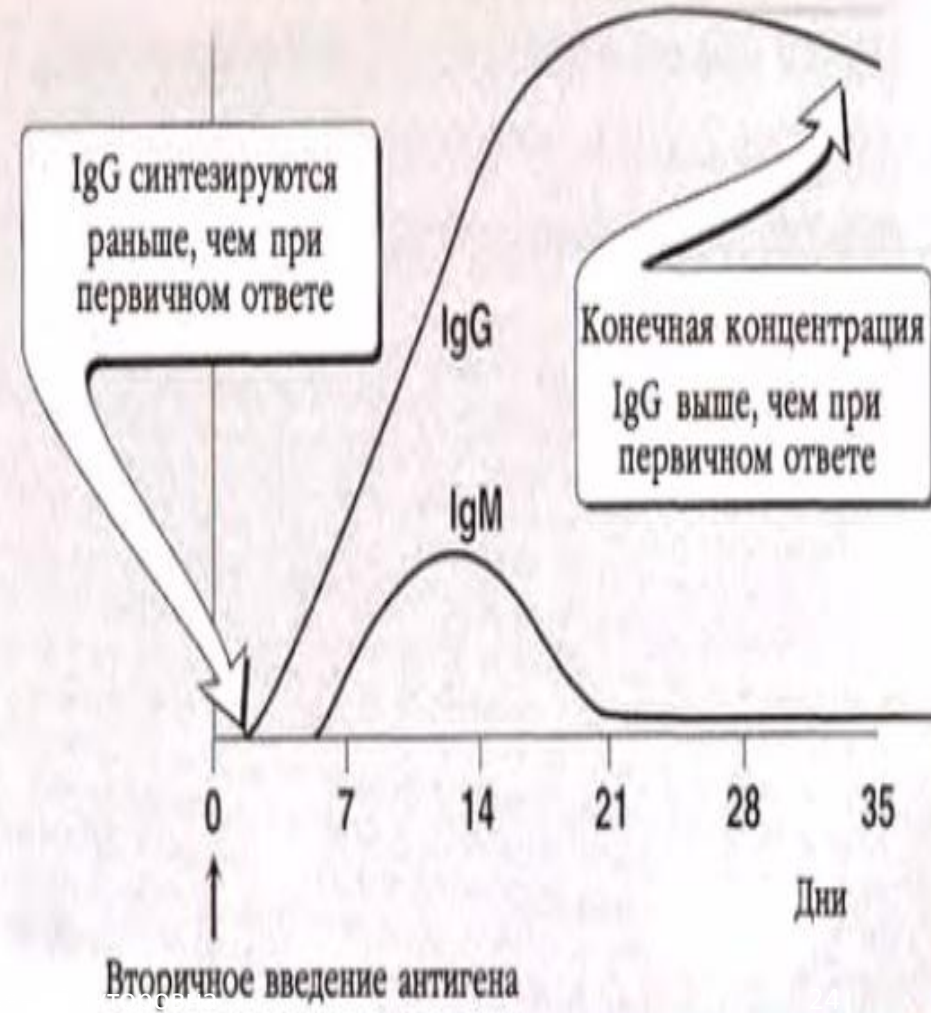
- **IgD** составляет около 0,2 % антител сыворотки крови
- 1. Мономер; 2 эпитоп-связывающих участка
- 2. Находится на поверхности В-лимфоцита (наряду с мономерным IgM) в виде *mIg*, контролируя его активацию и супрессию

Антителообразование при первичном и вторичном иммунном ответе

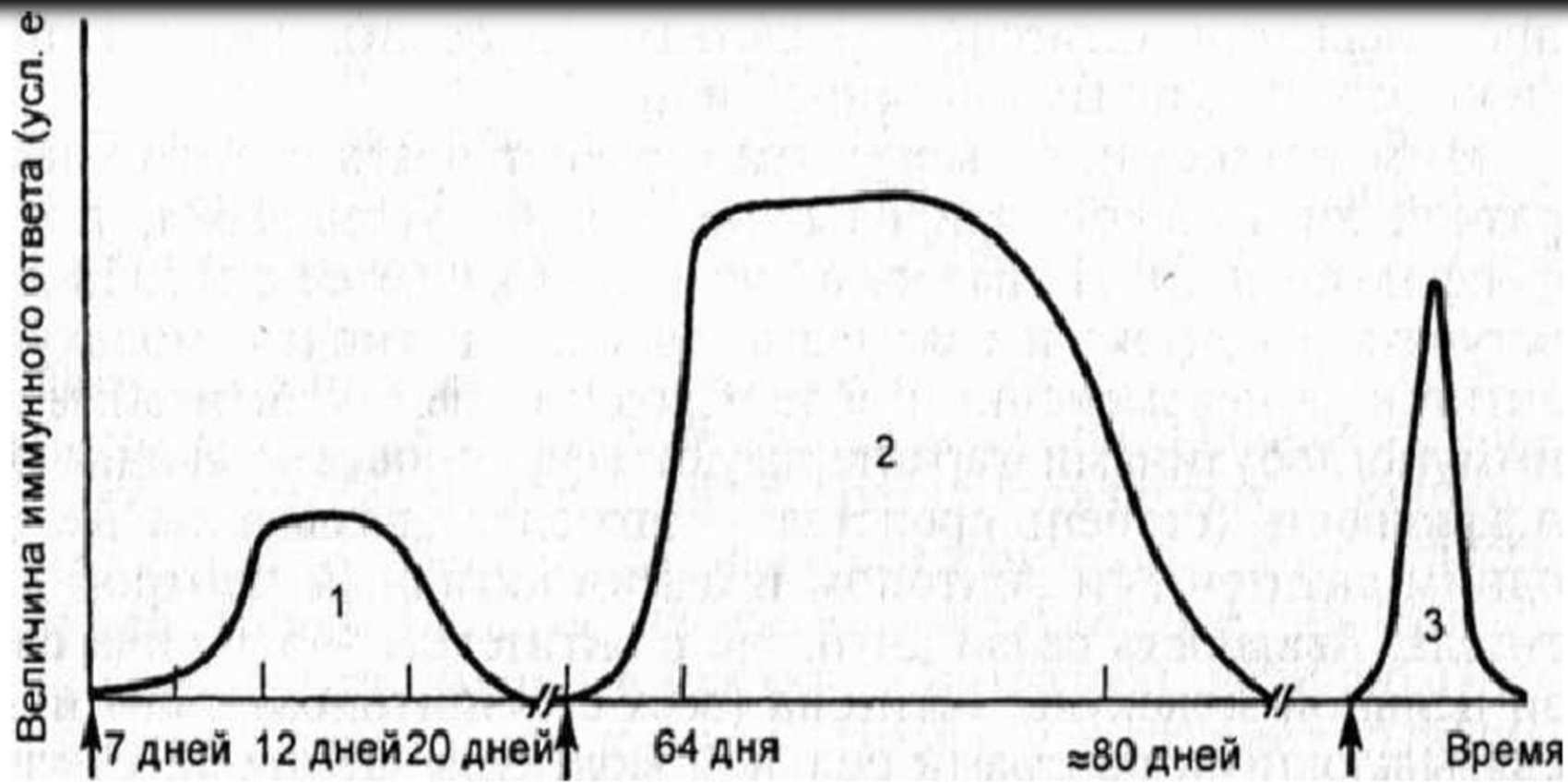
Первичный иммунный ответ



Вторичный иммунный ответ



Первичный иммунный ответ (1), вторичный иммунный ответ (2) и ответ иммунологической памяти (3)



1-е введение антигена

2-е введение антигена

Случайное попадание малой дозы антигена в организм через несколько месяцев или лет

Иммунологическая память

- При иммунном ответе некоторые В-лимфоциты не дифференцируются в плазмоциты-антителопродуценты, а сохраняются в лимфоидной ткани как клетки памяти.
- При повторном поступлении антигена количество их быстро увеличивается и формируются клоны плазматических клеток, которые обеспечивают высокоэффективный вторичный ответ.
- Все Т-лимфоциты, вовлеченные в реакции иммунного ответа, так же как и В-клетки, способны формировать клетки памяти и обеспечивать более эффективный и ускоренный ответ (по вторичному типу).
- В иммунных реакциях, где эффекторные функции выполняют макрофаги, иммунологическая память создается исключительно Т-хелперами.

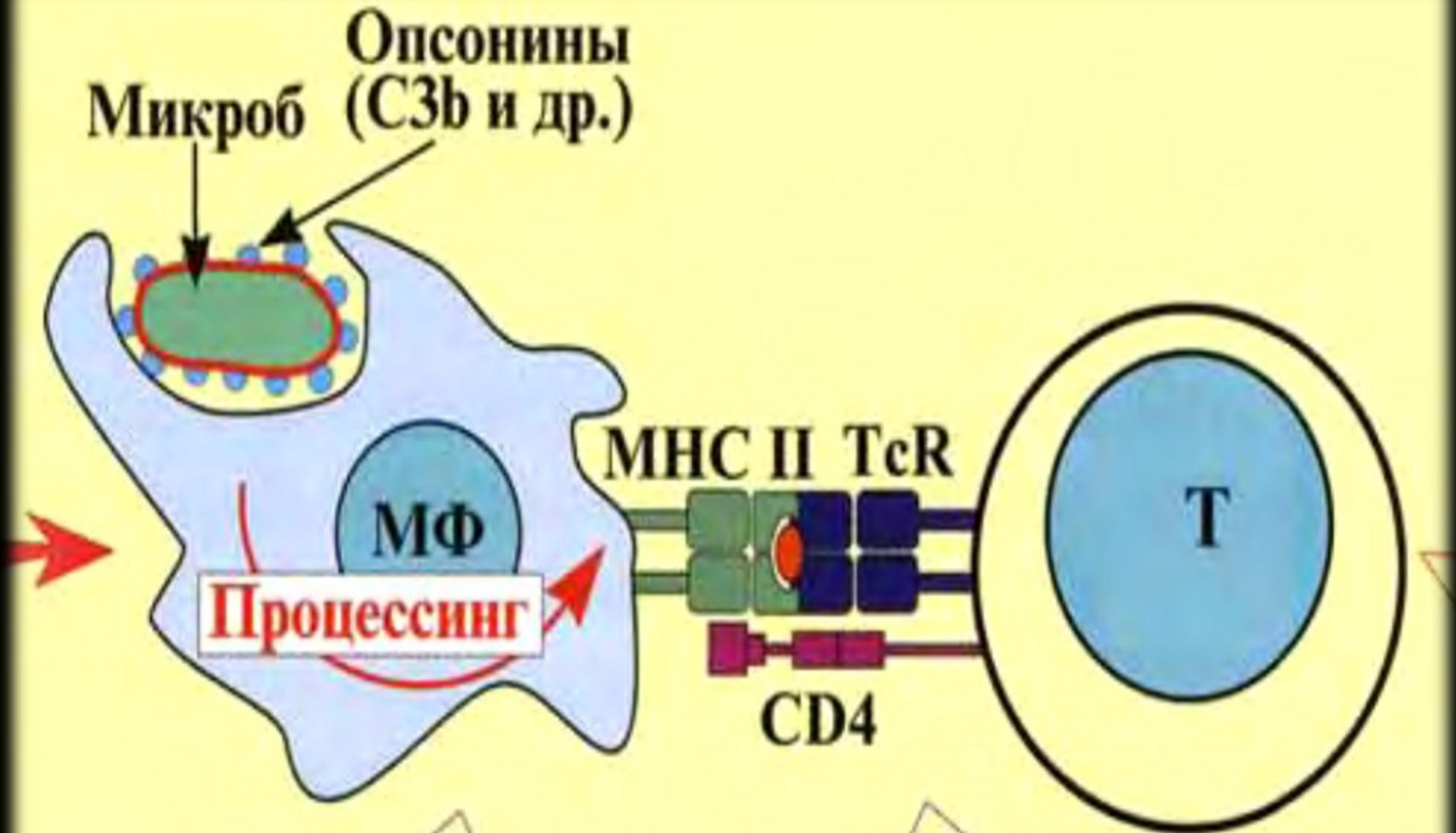
Роль Ig в формировании иммунитета

АТ имеют значение в формировании приобретенного постинфекционного и поствакцинального иммунитета.

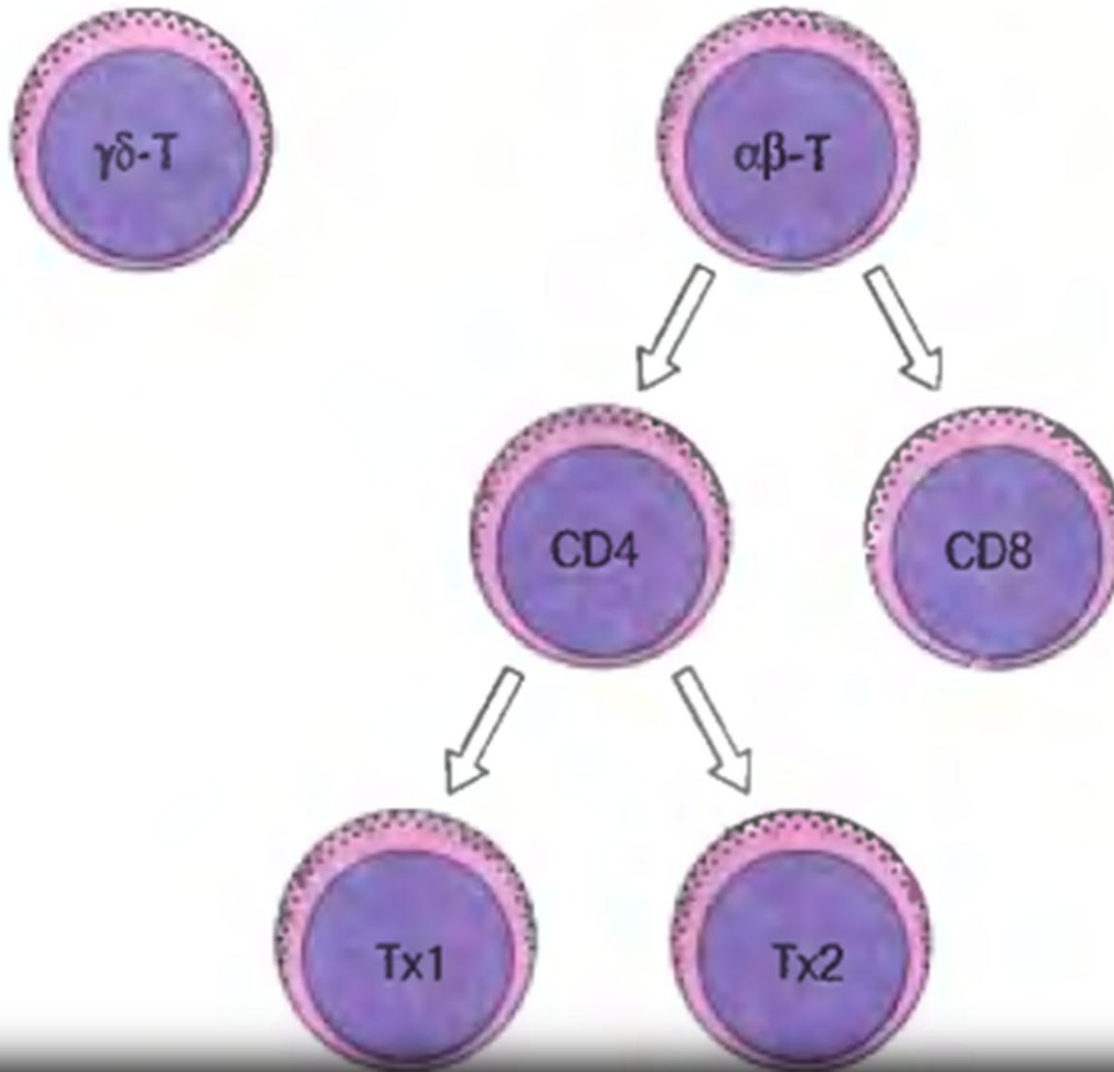
- **Связываясь с токсинами, АТ нейтрализуют их, обеспечивая антитоксический иммунитет.**
- **Блокируя рецепторы вирусов, АТ препятствуют адсорбции вирусов на клетках, участвуют в противовирусном иммунитете.**
- **Комплекс Аг-АТ запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).**
- **АТ принимают участие в опсонизации бактерий, способствуя более эффективному фагоцитозу.**
- **5. АТ способствуют выведению из организма (с мочой, желчью) растворимых Аг в виде ЦИК.**

- **Клеточный иммунный ответ обеспечивается Т-системой иммунитета и характеризуется разрушением чужеродных антигенов с участием Т-лимфоцитов.**
- **Происходит образование эффекторных клеток – Т-киллеров (CD8 Т-клеток), способных уничтожать клетки путем прямой цитотоксичности и путем синтеза лимфокинов, которые участвуют в процессах взаимодействия клеток (макрофагов, Т-клеток, В-клеток) при иммунном ответе.**
- **В регуляции иммунного ответа участвуют два подтипа Т-клеток: Т-хелперы усиливают иммунный ответ, Т-супрессоры оказывают противоположное влияние.**

Распознавание антигена Т-клеткой



Функционально различные субпопуляции Т-клеток

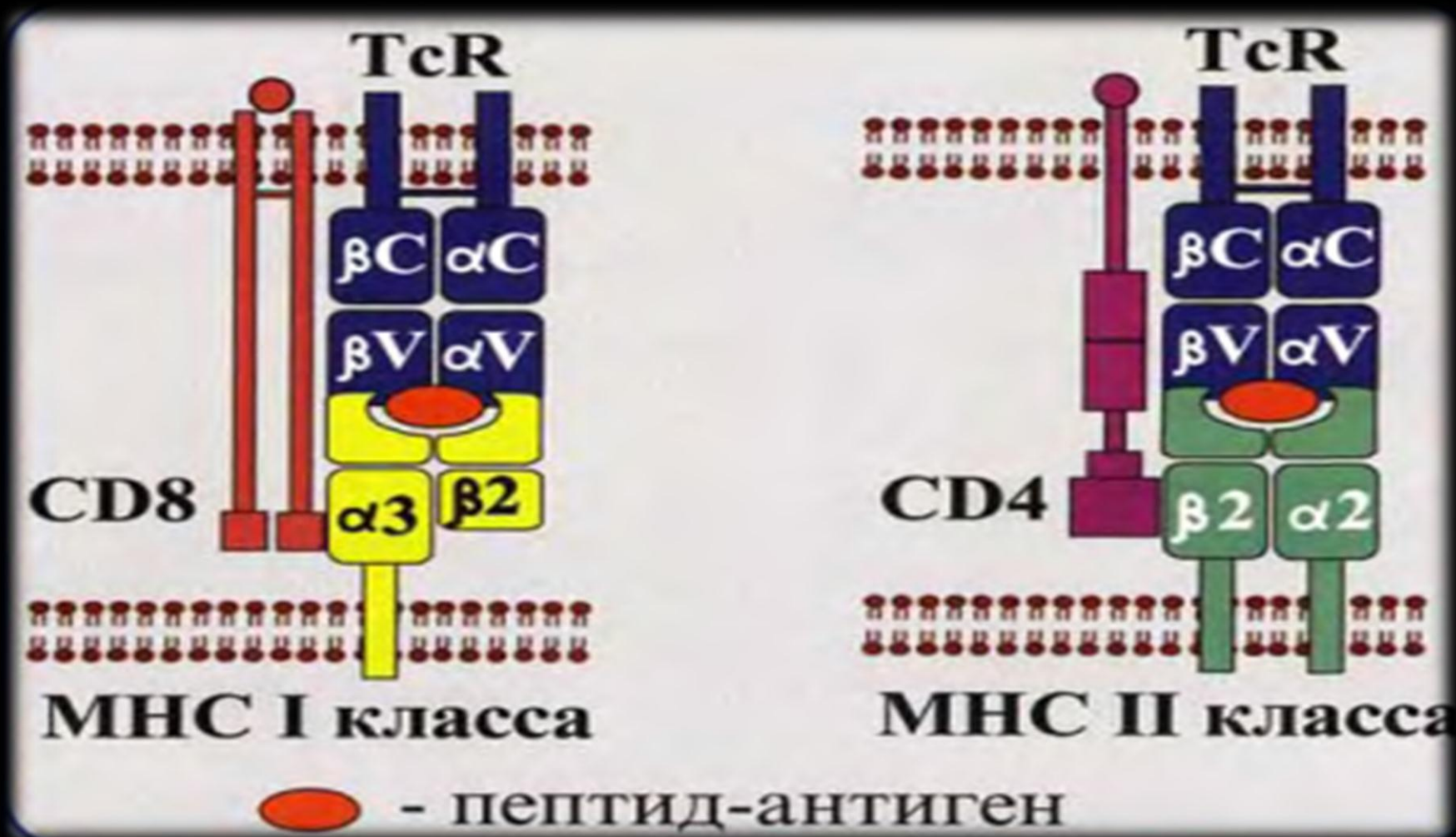


- **CD4** –маркер выявления Т-лимфоцитов с функцией **хелперов** и **индукторов** (**T4⁺** лимфоциты). Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул *MHC* класса **II**.
- **CD8** экспрессируются **T8⁺** лимфоцитах, относящихся к **цитотоксической** и **супрессорной** субпопуляции Т-клеток. Клетки с данным маркером обладают преимущественно цитотоксической активностью (*Tц*). При контакте с клеткой-мишенью **CD8** выступает в роли корецептора для белков *HLA* класса **I**.

Система гистосовместимости HLA (MHC)

- Аг (молекулы) **I класса MHC** представлены на поверхности всех ядросодержащих клеток. Больше всего их на лимфоцитах и лейкоцитах. Кроме прочих функций, они представляют чужеродный **антиген** (обычно вирусный) для избирательного уничтожения киллерными клетками;
- Аг (молекулы) **II класса MHC** находятся на мембране иммунокомпетентных клеток – макрофагов, моноцитов, В-лимфоцитов, активированных Т-клеток и др. Участвуют в представлении Т-лимфоцитам чужеродного **антигена в иммуногенной форме** для распознавания.

Представление пептид-антигена CD8⁺ Т-лимфоцитам и CD4⁺ Т-лимфоцитам с помощью МНС I и II классов



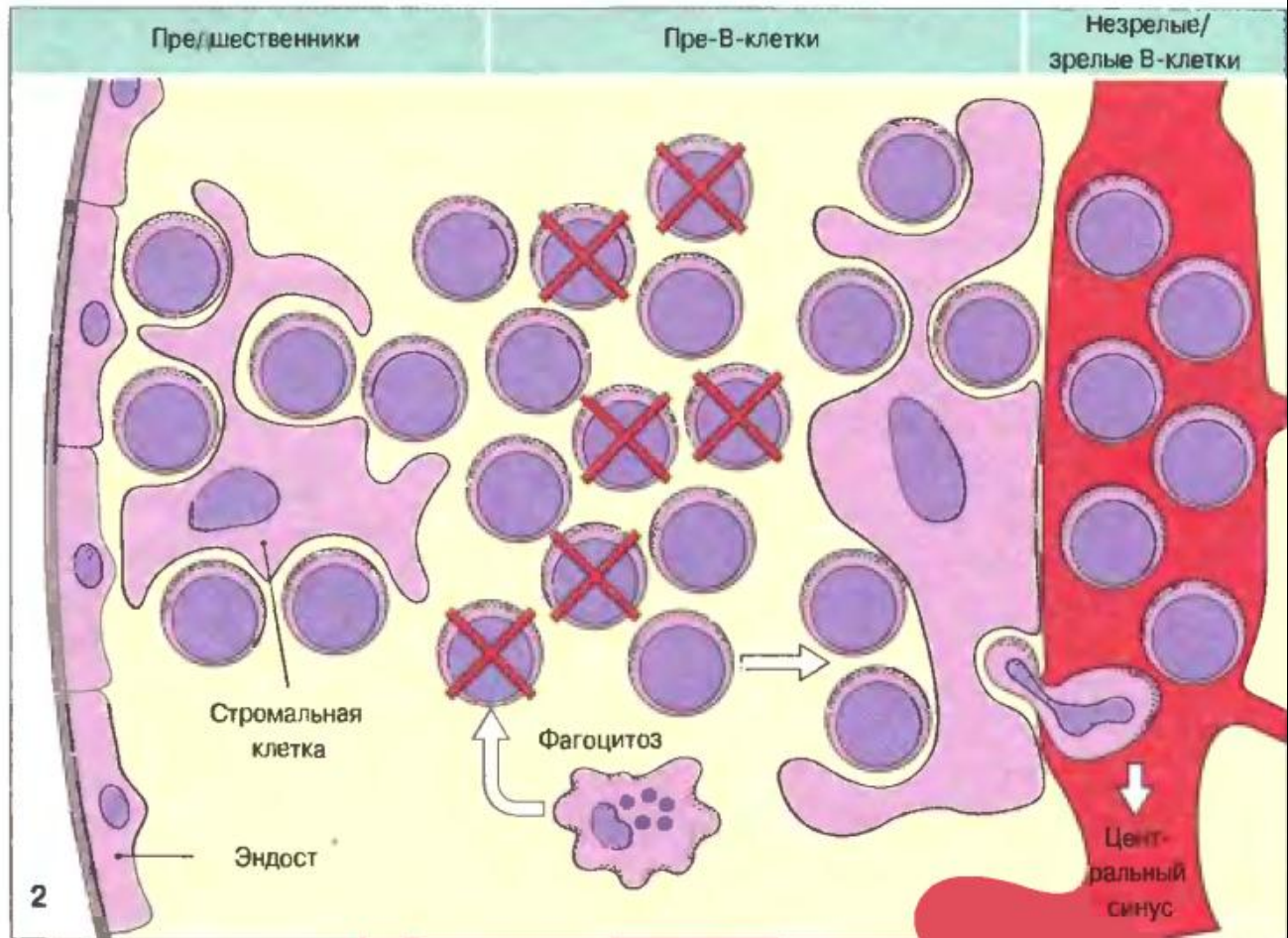
- Формирующийся **клеточный** иммунный ответ, так же как и гуморальный, характеризуется **специфичностью** и развитием **иммунологической памяти**.

- Иммунологическая толерантность – это состояние ареактивности иммунной системы, специфической «неотвечаемости» организма только на определенные антигены.
- При этом сохранена способность к иммунному ответу на любые другие антигены.
- Следовательно, толерантность специфична по отношению к тому антигену, который ее вызвал.
- Толерантность может быть полной (нет иммунного ответа) или частичной (существенное снижение ответа).

2 варианта иммунологической толерантности:

- **естественная толерантность**, когда состояние ареактивности формируется к «своему», т. е. к антигенам собственных тканей;
- **индуцированная толерантность** к «чужому» антигену – отсутствие специфической иммунной реакции к чужеродному антигену.

Схема дифференцировки В-клеток в костном мозге



1- ЭМ-фото; видны строение кости и ее связь с костным мозгом. Выделенная квадратом полость схематически изображена справа.

2. Созревание В-клеток в полостях губчатой кости происходит по мере их перемещения в радиальном направлении к центру (от эндоста к центральному венозному синусу). Незрелые клетки-предшественники, примыкающие к слою клеток эндоста, дифференцируются в пре-В-клетки, многие из которых погибают и поглощаются костномозговыми макрофагами, содержащими окрашивающиеся тельца. Выжившие клетки продолжают созревать и достигают центрального венозного синуса. На всех стадиях созревания В-клеток важную роль играют связь с клетками стромы и присутствие цитокинов, таких как ИЛ-7.

Центральные механизмы толерантности

- Повышение активности супрессорных Т- и В-клеток, недостаточность контрсупрессоров, при котором угнетение клона периферических Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток осуществляется лимфоцитами-супрессорами (CD8 Т-клетками) с помощью цитокинов.
- **Блокада эффекторных клеток;**
- Элиминация антигеном иммунокомпетентных клеток в тимусе и костном мозге (Т- и В-клеток соответственно);
- **Дефектность презентации Аг; дисбаланс процессов пролиферации и дифференциации, кооперации клеток в иммунном ответе;**
- Клонально-дефицитный механизм, характеризующийся уничтожением клона клеток-предшественников В-лимфоцитов в присутствии избытка антигена-толерогена. Введение чужеродного Аг в эмбриональном периоде приводит и к клональной элиминации Т-клеток.

- **Периферические механизмы индуцированной иммунологической толерантности связаны с перегрузкой (истощением) иммунной системы антигеном, пассивным введением высокоаффинных антител, действием антиидиотипических антител, блокадой рецепторов антигеном, комплексом «антиген - антитело»**

Основные механизмы отмены толерантности и развития аутоиммунных реакций

- 1. Изменения химической структуры аутоантигенов (например - изменение нормальной структуры антигенов клеточных мембран при вирусных инфекциях, появление ожоговых антигенов).**
- 2. Отмена толерантности на перекрестно-реагирующие антигены микроорганизмов и эпитопы аутоантигена.**
- 3. Появление новых антигенных детерминант в результате связывания чужеродных антигенных детерминант с клетками хозяина.**
- 4. Нарушение гистогематических барьеров.**
- 5. Действие суперантигенов.**
- 6. Нарушения регуляции иммунной системы (уменьшение количества или функциональная недостаточность супрессирующих лимфоцитов, экспрессия молекул МНС класса 2 на клетках, в норме их не экспрессирующих – тиреоциты при аутоиммунном тиреоидите).**

ЦИТОКИНЫ

- **Одной из особенностей иммунокомпетентных клеток, особенно Т-лимфоцитов, является способность продуцировать большое количество растворимых веществ – цитокинов, осуществляющих регуляторные функции.**
- **Цитокины имеют белковую природу, растворимы в жидкостях организма, действуют через специальные рецепторы на поверхности клеточных мембран, неспецифичны к антигенам.**
- **Их активность взаимосвязана и проявляется по типу цитокинового каскада. Так, если один цитокин действует на клетку, он стимулирует выработку этой клеткой других цитокинов.**

Группы цитокинов

- Гемопоэтины – факторы роста клеток. К ним относят интерлейкины (**ИЛ**), которые продуцируются активированными Т- и В-лимфоцитами, макрофагами. ИЛ-2–ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-13, ИЛ-15 обеспечивают стимуляцию роста, дифференцировку и активацию Т-, В-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, гранулоцитов и моноцитов, усиление активности тучных клеток и др. К этой же группе гемопоэтинов относят колониестимулирующие факторы (**КСФ**), которые контролируют созревание, пролиферацию и активацию клеток иммунной системы (гранулоцитов, моноцитов, макрофагов).
- Интерфероны (**ИФН**) принимают разностороннее участие в регуляции иммунного ответа, обладают противовирусной активностью.
- Факторы некроза опухоли (**ФНО- α** и **ФНО- β**) стимулируют процессы адгезии, антителообразования и активность мононуклеарных клеток. Секретируются активированными макрофагами.
- Хемокины привлекают в очаг воспаления лейкоциты, моноциты и лимфоциты из крови. К хемокинам относят макрофагингибирующий фактор (**МИФ**), **ИЛ-8** и др.

- По профилю действия цитокины можно разделить на провоспалительные и противовоспалительные;
- по преимущественной направленности иммунного ответа – на Th1 (T-helper 1 - направленные на формирование клеточно-опосредованного иммунного ответа) и Th2 (преимущественно гуморального).
- Баланс Th1/Th2 цитокинов на ранних этапах воспалительной реакции в значительной степени определяет преимущественно клеточный или гуморальный характер иммунного ответа.

Специфические факторы (приобретенный иммунитет)

- антителообразование;
- иммунный фагоцитоз и киллерная функция иммунных макрофагов и лимфоцитов;
- гиперчувствительность немедленного типа;
- гиперчувствительность замедленного типа;
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность.

Все факторы защиты функционируют во взаимодействии и составляют единую систему защиты организма от антигенов.

Они могут включаться в процесс защиты не одновременно и не все сразу. В зависимости от характера антигенного воздействия ведущими могут быть одна или несколько форм реагирования.