

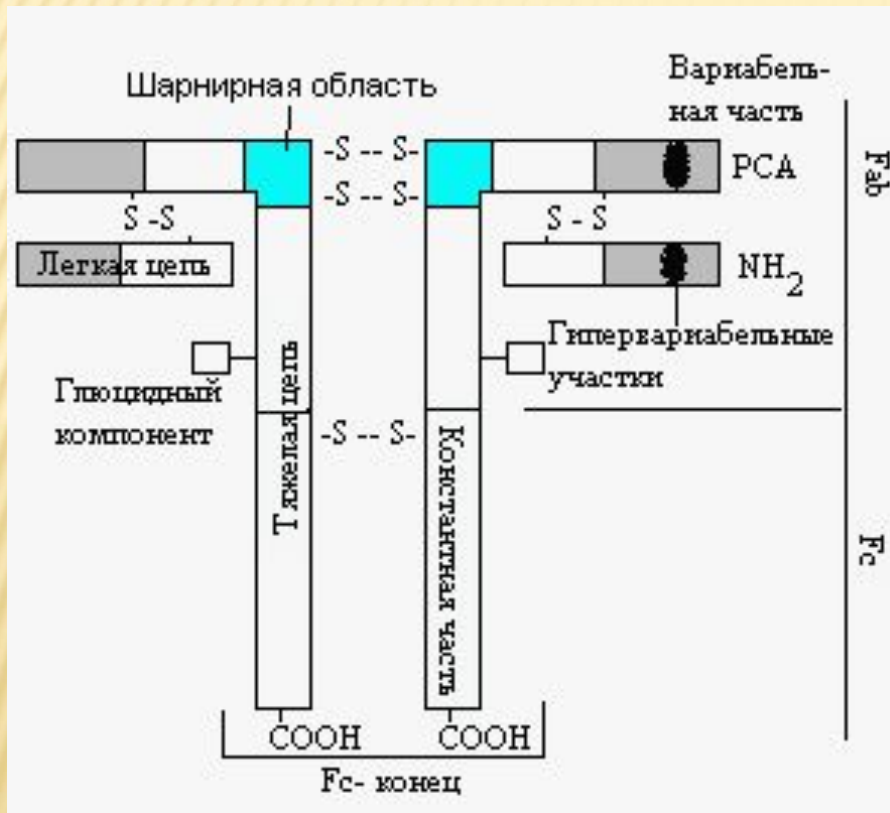
ЛЕКЦИЯ 2

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ. АНТИГЕНЫ



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

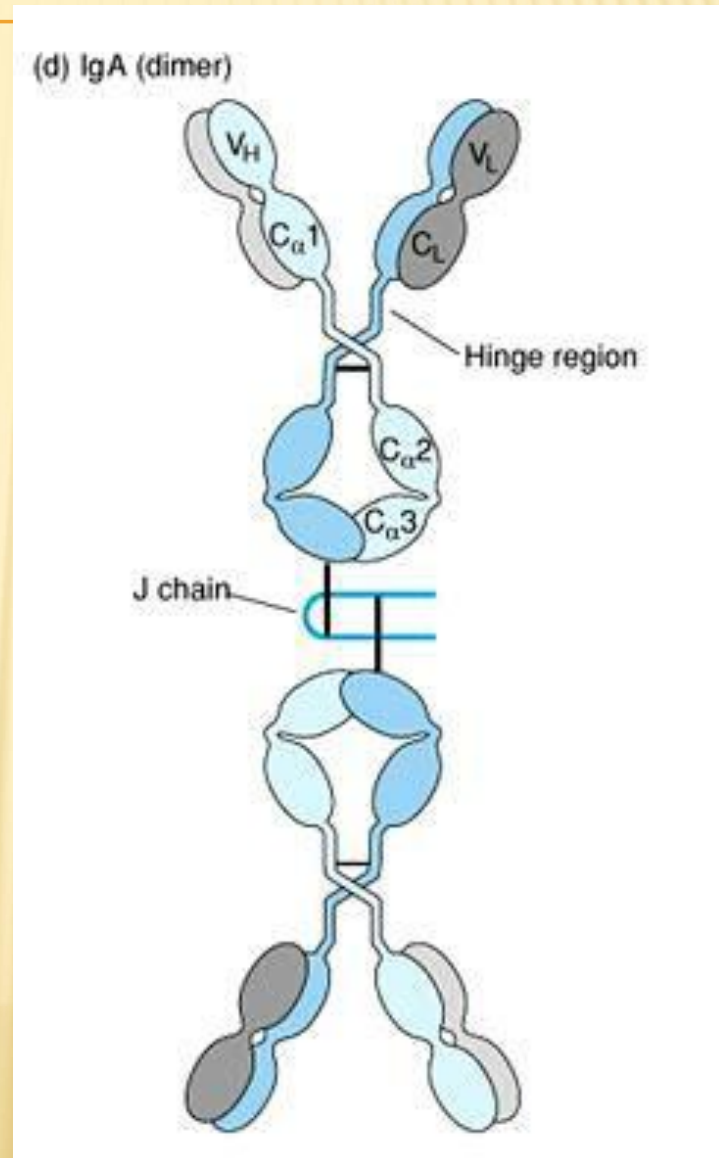
5 классов: IgA, IgM, IgG, IgE, IgD.



Классы и подклассы	Типы цепей		
	H	L	
IgG1		$\gamma 1$	χ, λ
IgG2		$\gamma 2$	χ, λ
IgG3		$\gamma 3$	χ, λ
IgG4		$\gamma 4$	χ, λ
IgA1		$\alpha 1$	χ, λ
IgA2		$\alpha 2$	χ, λ
IgD		δ	$\chi < \lambda$
IgE		ϵ	χ, λ
IgM		μ	χ, λ

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины А (IgA)



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины А (IgA)— секреторные иммуноглобулины, содержание в сыворотке крови колеблется **от 1,4 до 5,4 г/л**.

Содержатся: в молозиве, грудном молоке, слюне, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче, носовом секрете, поте.

Обеспечивают **защиту** барьерных тканей, участвуя в реакциях местного иммунитета.

Ингибируют связывание микроорганизмов с поверхностью клеток слизистых оболочек и предотвращают проникновение микроорганизма в ткани.

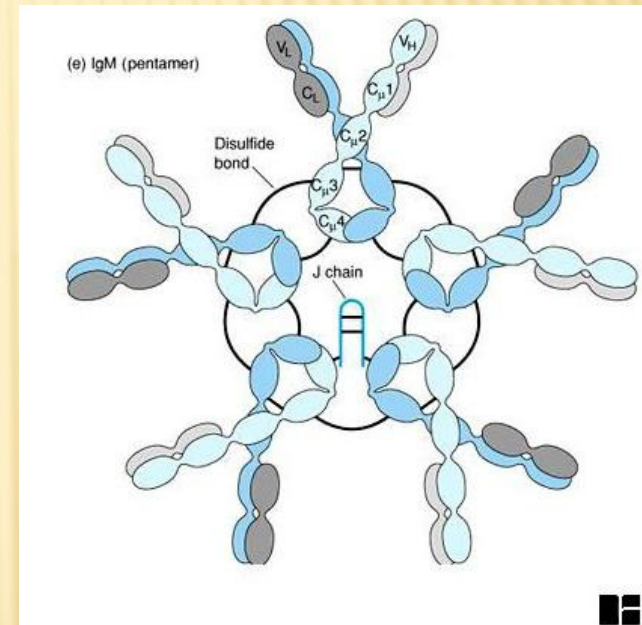
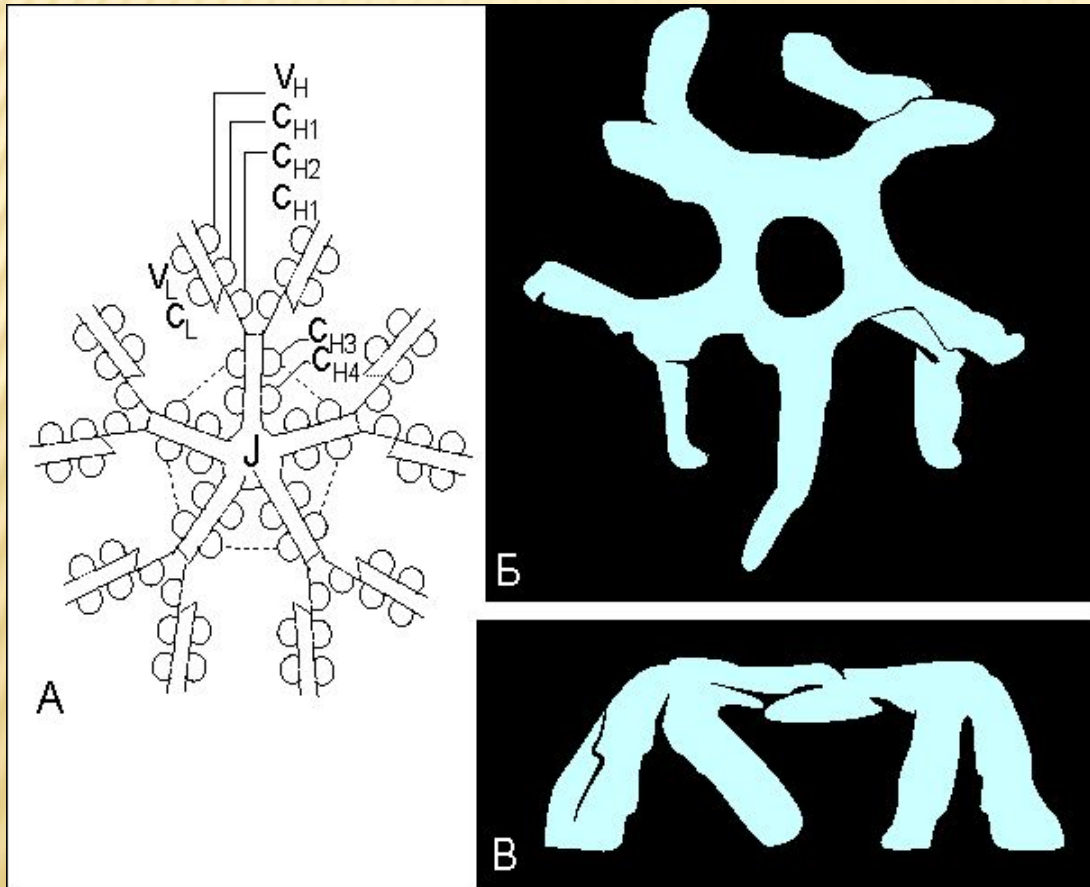
Могут активизировать систему комплемента альтернативным путем.

У новорожденного практически отсутствуют.

Уровень концентрации взрослого человека достигается **к 10 годам**.

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины М (IgM)



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины М (IgM) — макро-иммуноглобулины, не выходят за пределы сосудов, обеспечивают внутрисосудистую защиту.

Концентрация в сыворотке крови колеблется **от 0,7 до 1,8 г/л.**

Активно синтезируются первые 7—10 дней после воздействия антигена.

Не проходят через плаценту.

Появляются у плода в случае развития противoinфекционной защиты при краснухе, сифилисе, токсоплазмозе, цитомегалии.

Активируют фагоцитоз, легко вызывают агглютинацию и лизис клеток.

У новорожденного содержание не превышает 0,2 г/л

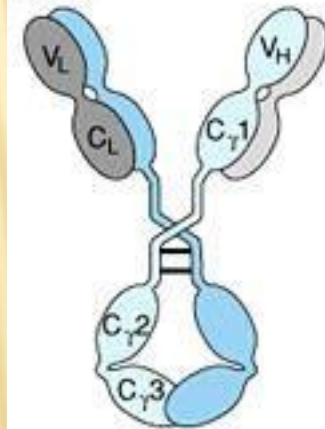
Уровень взрослого достигается к 5 годам.

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины G (IgG)



(a) IgG



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины G (IgG) — сменяют синтез *IgM*.

70% их диффундируют в ткани, обеспечивая тканевую защиту.

Нейтрализуют бактериальные токсины и связывают микроорганизмы с целью их опсонизации.

Способны активизировать комплемент.

Могут участвовать в аллергических реакциях.

Играют важную роль в развитии гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях.

Способны проникать через плаценту.

У новорожденного содержание может достигать ***12 г/л***

Играют главную роль в защите от инфекций в течение нескольких первых недель жизни

Уровень взрослого (***7,0 — 24,0 г/л***) достигается ***к 7 годам***.

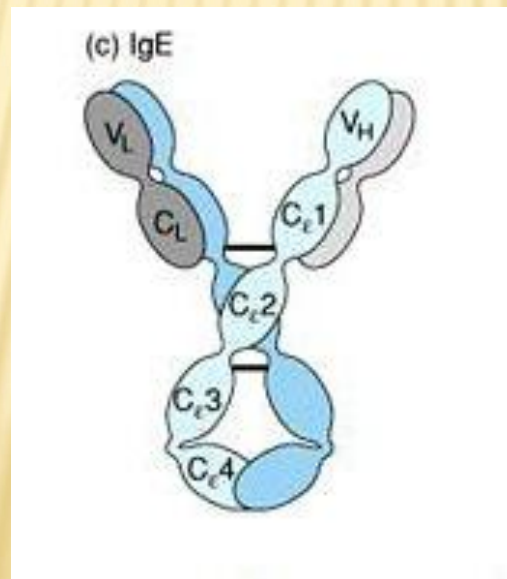
КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины E (реагины) (IgE)

Содержание в сыворотке крови обычно *не превышает 0,5 мг/л*

Синтезируются небольшой частью плазматических клеток организма.

Основная физиологическая **функция** — **защита** внешних слизистых оболочек путем активации факторов плазмы и тучных клеток.



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины E (реагины) (IgE)

Инфекционные агенты, прошедшие защитный уровень IgA, будут связываться с IgE.

Уровень повышается при аллергических заболеваниях и развитии гельминтных инвазий.

Специфическое взаимосвязывание IgE с тучными клетками и базофилами способствует выделению активных факторов, способствующих развитию аллергических реакций и деструкции гельминтов.

У новорожденного их содержание минимально

Уровень содержания в крови нарастает в течение первого года жизни
(с 0,01 г/л до 0,5 г/л)

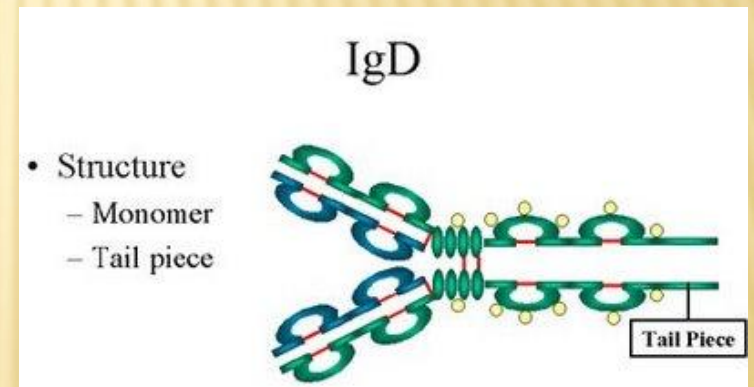
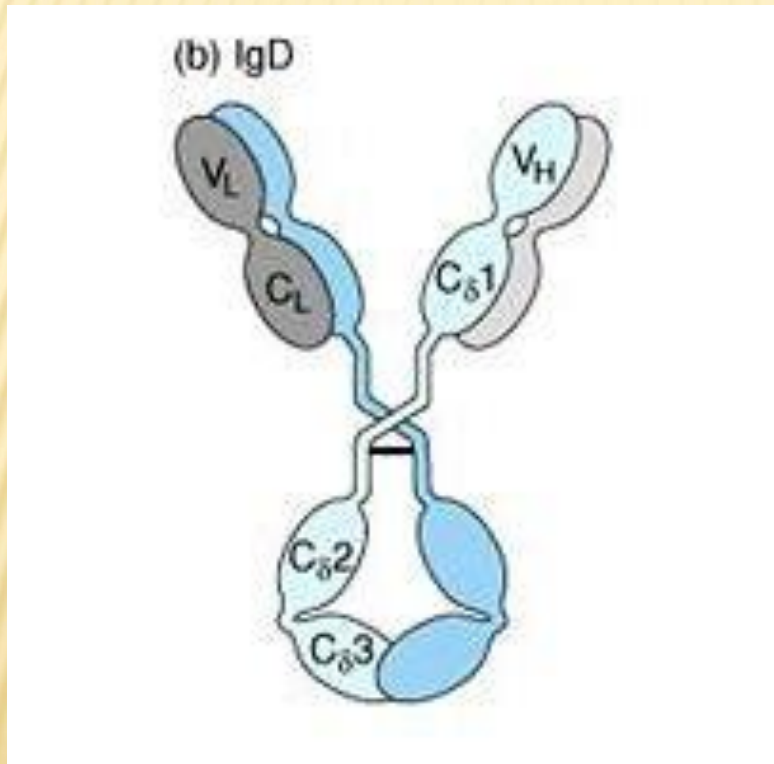
До 10 лет идет постепенное увеличение концентрации в сыворотке крови ***до 1,0—1,2 г/л***

Далее наблюдается процесс снижения их содержания до момента полового созревания, когда концентрация стабилизируется на физиологических нормативах.

КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины D (IgD) — мономеры

Содержание в крови составляет **0,03 — 0,04 г/л**.



КЛАССЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины D (IgD).

Участвуют в развитии местного иммунитета, обладают противовирусной активностью, в некоторых случаях способны активировать комплемент.

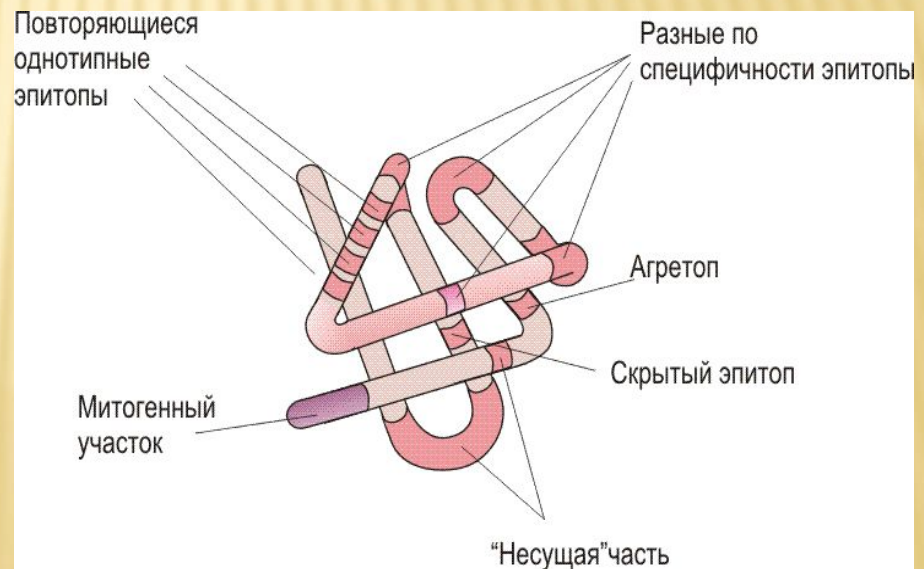
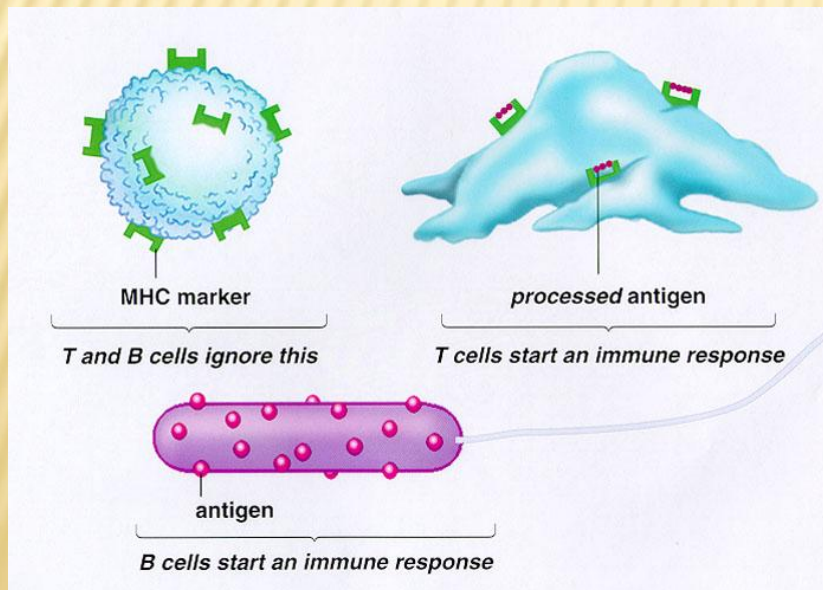
Предполагается участие в дифференцировке В-лимфоцитов и развитии аутоиммунных процессов.

Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно ***в миндалинах и аденоидной ткани.***

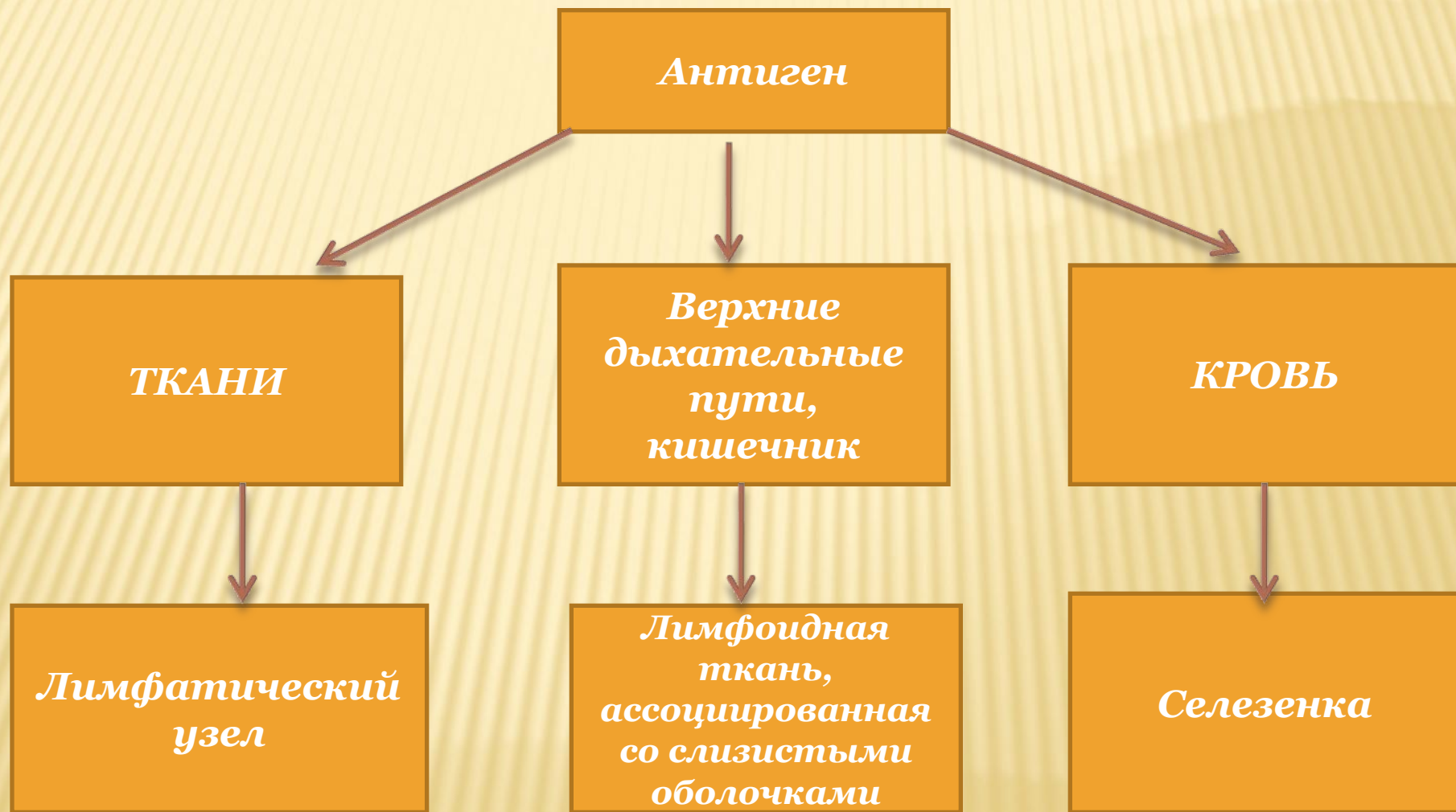
АНТИГЕНЫ

Антигены - основные факторы, индуцирующие развитие иммунного ответа.

Антигены – это вещества любого происхождения, в том числе микробного, которые распознаются клетками иммунной системы организма как генетически чужеродные, способные вступать во взаимодействие с антителами и вызывать различные формы иммунного ответа.



ПУТИ ДВИЖЕНИЯ АНТИГЕНОВ



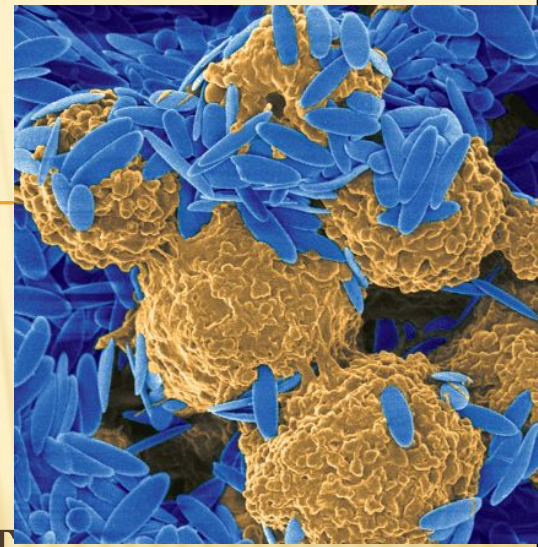
МАКРОФАГИ

Макрофаги печени и легких захватывают антиген часто без иммунного ответа.

Макрофаги лимфоидной ткани поглощают и разрушают антигены. Часть фрагментов антигена появляется на поверхности макрофагов, часть — выделяется в тканевую жидкость.

Макрофаги краевой зоны селезенки (краевого синуса) лимфатического узла специализируются в захвате антигенов, стимулируя выработку антител без участия Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты взаимодействуют с клетками паракортикальной зоны лимфатического узла.



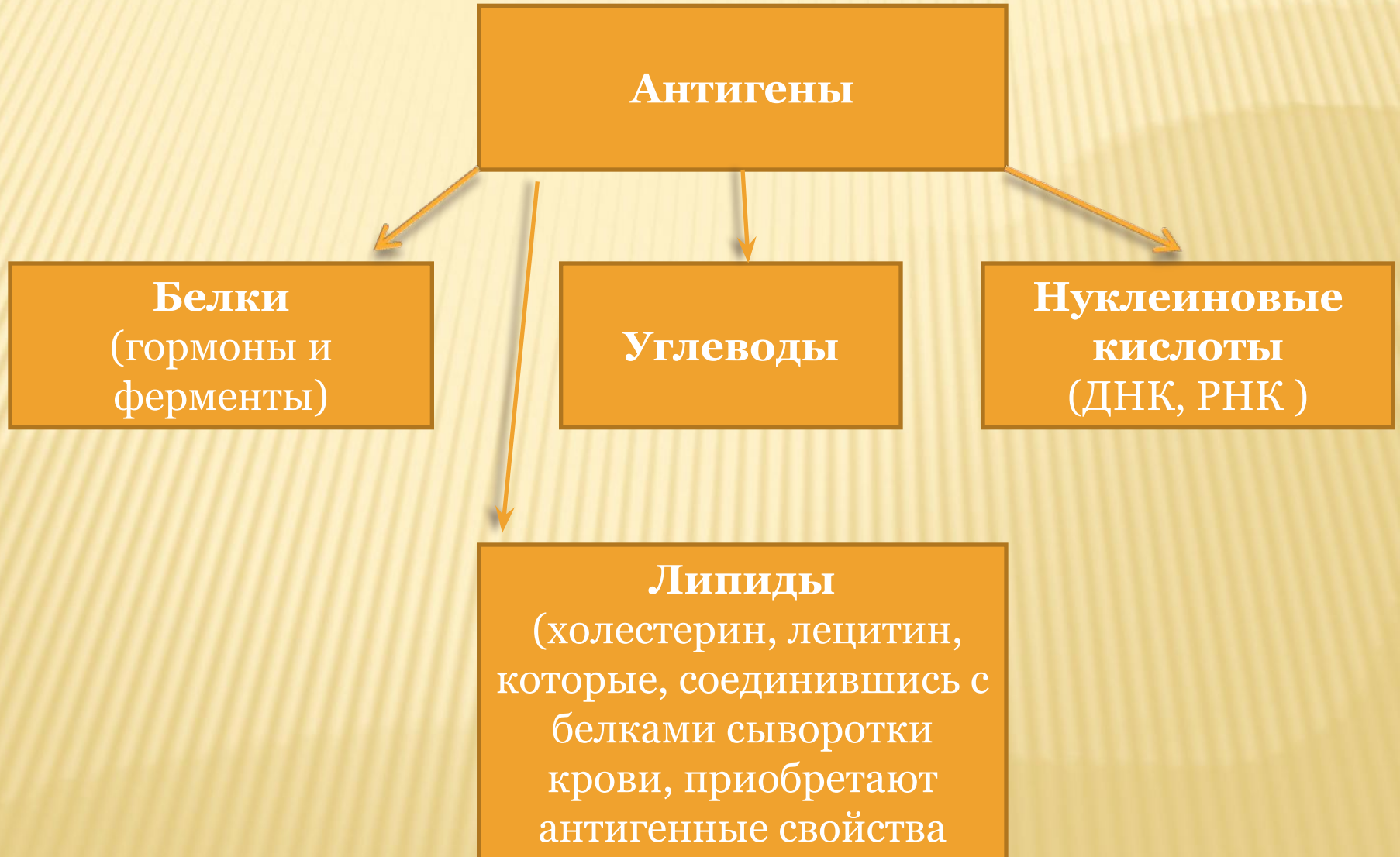
АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:



АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ:



АНТИГЕНЫ

Иммуногенность антигена зависит от ряда факторов:

1. **Молекулярная масса.** Низкомолекулярные вещества не являются антигенами. Вещества с молекулярной массой 5—10 кД обладают слабовыраженными антигенными свойствами. Сильными иммуногенами являются вещества с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон.
2. **Химическая неоднородность.**
3. **Специфичность** (жесткость внешней структуры).
4. **Способность некоторое время сохраняться в организме.**
5. **Генетическая чужеродность.**
6. **Доза антигена.** Низкие дозы антигена вызывают выработку небольшого количества антител. С увеличением дозы вводимого антигена выраженность иммунного ответа повышается.
7. **Применения адъювантов** — веществ, усиливающих иммуногенность антигена.

Каждый микроорганизм содержит тем больше антигенов, чем сложнее его структура.

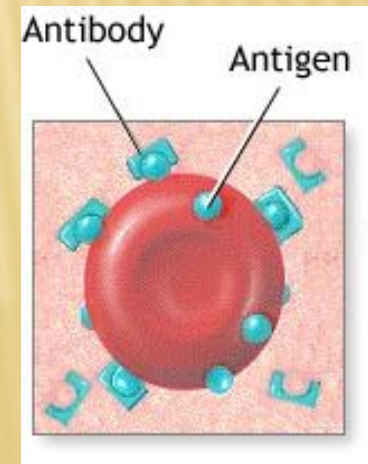
АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Группоспецифические антигены — встречаются у разных видов одного и того же рода и семейства.

Видоспецифические антигены — у различных представителей одного вида.

Типоспецифические антигены — у разных вариантов в пределах одного и того же вида (подразделяются на **серологические варианты**, или серовары).

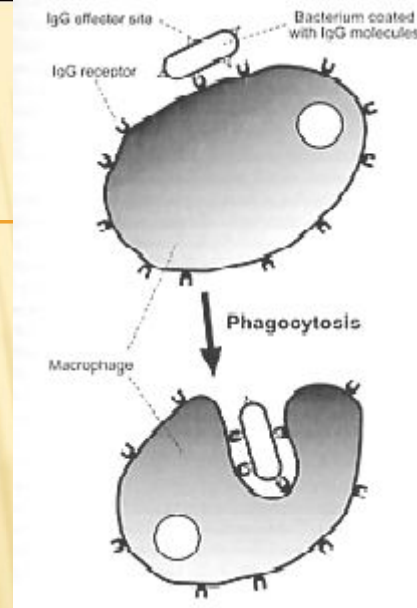


АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Бактериальные антигены:

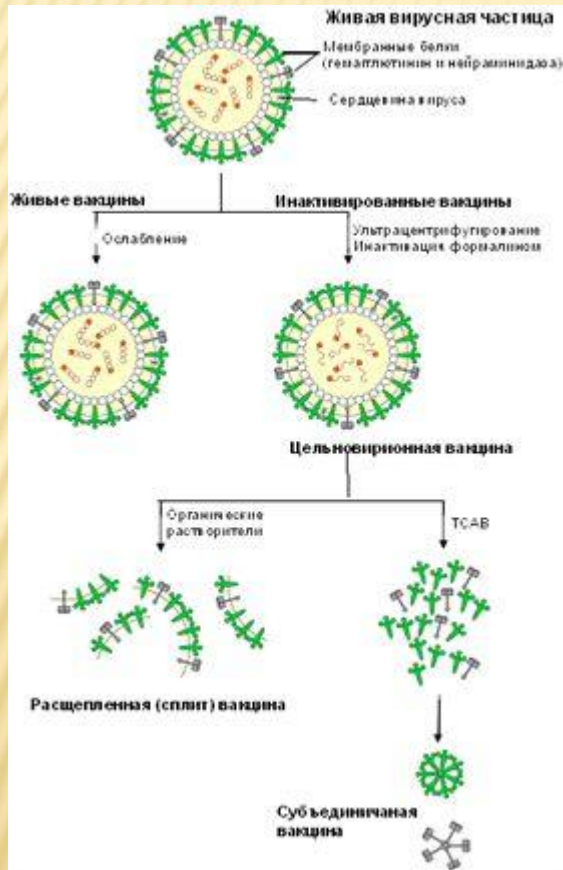
1. Жгутиковые Н-антигены (белок флагеллин);
2. Соматические О-антигены (связан с клеточной стенкой бактерий);
3. Капсульные (слизистого слоя) К-антигены (часто маскируют О-антигены, располагаясь более поверхностно);
4. Оболочечные антигены:
 - 1-я группа — J, В, Y_i (полисахариды, нетоксичны, вызывают образование антител и обеспечивают диагностику заболеваний);
 - 2-я группа — А, М (белковый и полисахаридный комплекс, токсичны);
5. Антигены бактериальных токсинов;
6. Протективные антигены (образуются при попадании в организм человека; обеспечивают инфекционный иммунитет).



АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Вирусные антигены:



1. S-антигены нуклеокапсида;
2. Поверхностные V-антигены (гемагглютинин и фермент нейроминидаза, способствующие развитию иммунных реакций);
3. Экзоферменты (чаще белкового происхождения, разрушающие клеточную стенку).

АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Гетероантигены — общие антигены, обнаруженные у различных видов микроорганизмов, животных и растений (Например, антиген Форсмана).

Перекрестно-реагирующие антигены — обнаруживаются у человека и ряда микроорганизмов. Для микроорганизма данные антигены являются защитным механизмом от иммунных реакций, а для человека могут явиться пусковым механизмом развития аутоиммунного заболевания (Например, гемолитические стрептококки группы А)

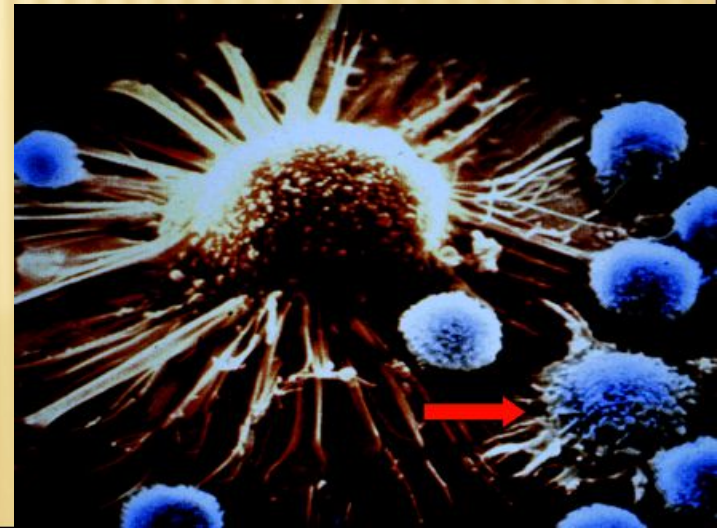
Антигены связываются с антителами за счет:

- пространственной комплементарности своих внешних структур;
- силы электростатического взаимодействия, образуя водородные связи при сближении молекул антигена и антитела;
- гидрофобных взаимодействий (притяжение между белками), обеспечивающие 50% всего сродства между антигеном и антителом;
- вандерваальсовой силы (силы взаимодействия внешних электронных облаков), нарастающие при уменьшении расстояния между молекулами антигена и антитела.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

- Аутоантигены;
- Изоантигены (изолирующие);
- Опухолевые антигены;
- Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA).



АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Аутоантигены - собственные антигены организма, которые в норме не проявляют своих антигенных свойств, но в определенных условиях (травма, опухолевый процесс) вызывают образование антител (аутоантител).

Различают:

- **Естественные** - вещества, имеющие гематологический барьер и в норме не контактируют с иммунной системой (белок хрусталика, белок миелин серого вещества головного мозга, белок сперматозоида, белок тиреоглобулин).

- **Неестественные** - вещества, реструктуризованные в организме человека в результате инфекционного процесса, использования лекарственных препаратов или наркотических веществ, интоксикации любой этиологии.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Изоантигены (изолирующие) связаны генетически и объединены в группы: система АВО групп крови; резус-система.

Опухолевые антигены появляются в нормальных клетках в результате их злокачественной трансформации:

а) Вирусоспецифические антигены (антигены вирусов и продуктов их метаболизма).

б) Эмбриональные онкогены (неконтролируемое деление раковых клеток связывают с нарушением экспрессии одного или нескольких генов дифференцировки).

в) Уникальные «идиотипические» детерминанты (различные опухоли, даже индуцированные одним причинным фактором, несут на своей поверхности различные специфические антигены).

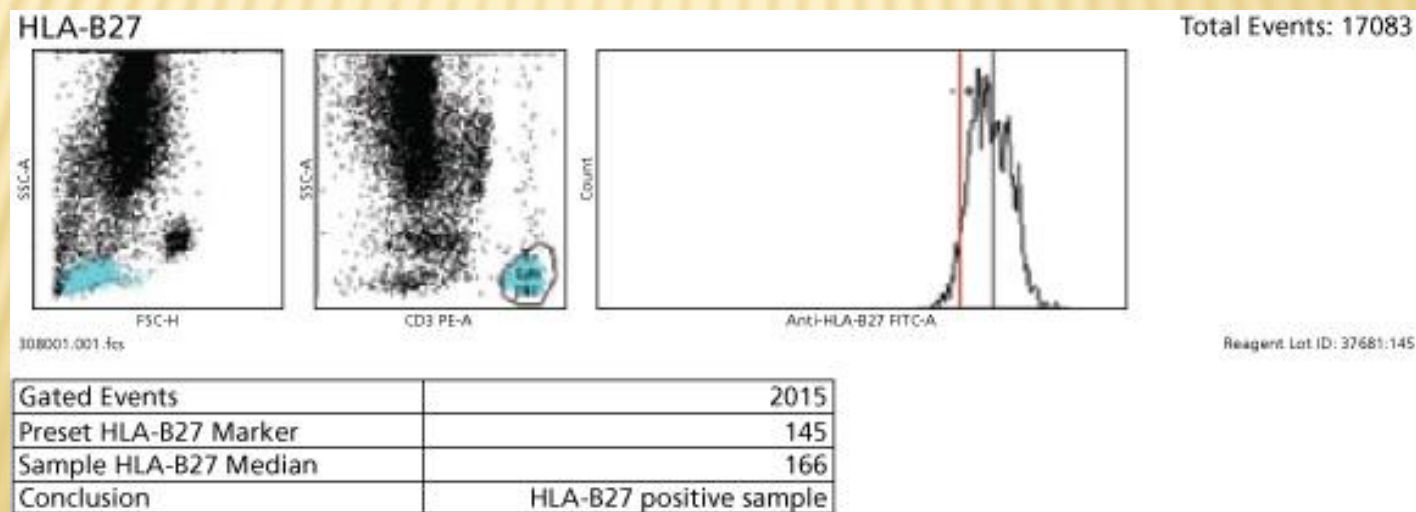
г) Изоантигены. В ходе деления клеток происходит смена поверхностных детерминант клеток или изменение их плотности. Данные детерминанты представлены углеводными остатками поверхностных гликопротеидов, а изменение их структуры и количества ведет к нарушению работы рецепторного аппарата клетки.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA - Human Leucocyte Antigens) определяют индивидуальность каждого человека.

Обнаружены в середине 60-х годов группой исследователей под руководством французского биолога Жориса Доссе.

Было открыто 10 антигенов, присущих ядродержащим клеткам крови — лейкоцитам



АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

HLA по химической структуре и функциям подразделяются

на 2 класса:

1. Антигены HLA 1-го класса содержатся в мембране практически всех ядродержащих клеток.

Функции:

- а) Являются маркерами «своего» и при заражении клеток вирусами являются ориентиром для уничтожения их Т-киллерами;
- б) Входят в состав гормональных рецепторов;
- в) Играют роль трансплантационных антигенов.

2. Антигены HLA 2-го класса обнаруживаются на мембране макрофагов и В-лимфоцитов.

Функции:

- а). Участвуют в иммунорегуляции: распознавании антигенов макрофагами, Т-хелперами;
- б) Участвуют во взаимодействии клеток в иммунном ответе.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA -Human Leucocyte Antigens)

Генетический контроль HLA осуществляется *генами*, расположенными *на шестой хромосоме*:

- **1 класс**, включает аллели локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C.

Эти молекулы представляют собой мембранные гликопротеины, состоящие из одной полипептидной б-цепи с молекулярной массой 45000 и в-микροглобулина с молекулярной массой 12000.

- Молекулы **2 класса** представлены локусами HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Они также являются мембранными гликопротеинами и состоят из двух гомологичных полипептидных цепей с молекулярной массой 34000 (тяжелая б-цепь) и 28000 (легкая в-цепь).

- Аллели **3-го класса** — компоненты комплемента, представленные белками.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы определения антител и антигенов основаны на различных способах регистрации их взаимодействия

Различают:

- 1. Методы, основанные на реакции преципитации;*
- 2. Методы, основанные на реакции агглютинации;*
- 3. Метод реакции связывания комплемента;*
- 4. Методы, основанные на использовании меченых антител или антигенов.*

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на реакции преципитации

За счет мультивалентности антител и антигена при их смешивании образуется так называемая решетка, которая может содержать антиген и антитела в разных пропорциях. Небольшие агрегаты, образующиеся при смешивании разбавленных растворов антигена и антитела, увеличивают мутность раствора и обеспечивают его визуализацию.

На основе реакции преципитации разработаны различные количественные методы:

- 1. Двойная диффузия в агаре по Оухтерлони.**
- 2. Радиальная иммунодиффузия по Манчини.**

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на реакции агглютинации.

Взаимодействие антител с клетками или другими крупными частицами приводит к склеиванию (агглютинации) последних. Поскольку большинство клеток несет электрический заряд, то для их взаимного отталкивания и связывания между собой требуется довольно большое количество антител. В начальной фазе реакции происходит адсорбция антител на поверхности клетки или частицы, далее образование агрегата (агглютината) и выпадение его в осадок.

Реакция протекает только в присутствии электролита (хлорида натрия). Механизм реакции агглютинации описывается теорией «решетки», согласно которой каждый отдельный активный центр антитела соединяется со своим антигеном. Избыток или недостаток антител препятствует агглютинации. Прямая агглютинация чаще используется для определения серотипов бактерий или для определения групп крови, противомикробных антител и различных аутоантител.

Реакцию обычно проводят в пластиковых планшетах, требующих небольшое количество реагентов. По чувствительности и специфичности реакция агглютинации уступает реакции преципитации. В ходе реакции возможно перекрестное реагирование антигенов с антителами.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

- Реакция нейтрализации

основана на способности антитоксической сыворотки нейтрализовать летальное действие токсина *in vivo*.

При определении типа токсин смешивают с диагностической антитоксической сывороткой, вводят лабораторному животному.

При соответствии типа токсина и антитоксической сыворотки происходит нейтрализация токсина, и животное не погибает.

Используется реакция нейтрализации для определения степени напряженности антитоксического иммунитета против дифтерии или скарлатины в кожных реакциях Шика или Дика (соответственно). При этом в область предплечья вводится определенная доза токсина.

Отсутствие покраснения на месте инъекции свидетельствует о полной нейтрализации введенного токсина циркулирующими в организме антитоксинами.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

- Реакция иммунного лизиса

В основе реакции лежит способность специфических антител образовывать иммунные комплексы с клетками, в том числе с эритроцитами, бактериями.

Существуют следующие *виды лизиса*:

- **гемолиз** — лизис эритроцитов под влиянием антител в присутствии комплемента;
- **цитоллиз** — лизис клеточных элементов (например, опухолевых клеток);
- **бактериолиз** — лизис бактерий.

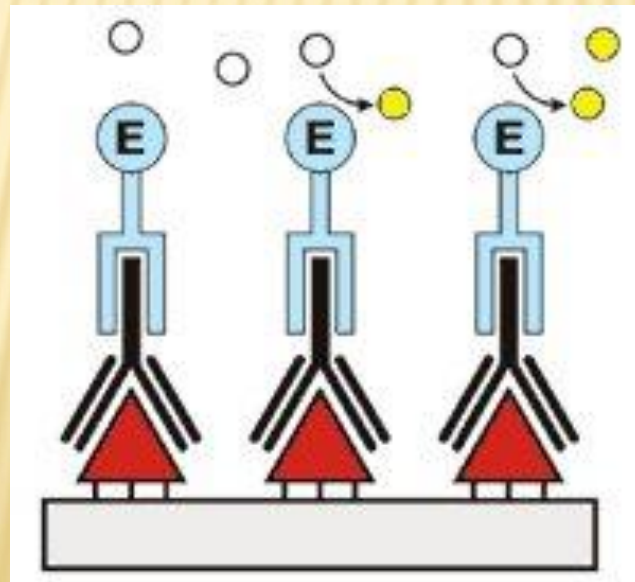


ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Реакция связывания комплемента

В основе реакции лежит уникальная способность комплемента специфически связываться с различными по своей природе комплексами **антиген + антитело** и вызывать лизис эритроцитов, использованных для получения гемолитической сыворотки.

Является высокочувствительной реакцией, позволяет обнаружить количество антител, например, в 10 раз меньшее, чем в реакции преципитации.



ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на использовании меченых реагентов

Реакция иммунофлюоресценции (по Кунсу). Используется для выявления микробных антигенов в тканях или патологическом материале. Метку антител производят флюорохромами (флюоресцеин или родамин). При образовании комплекса *антиген – антитело* флюоресцирующий компонент вызывает свечение комплекса, что облегчает учет результатов реакции микроскопически.

Иммуноферментный анализ. Иммуноферментные методы в силу своей безопасности и высокой чувствительности являются достаточно широко применяемыми.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Радиоиммунологические методы. В качестве метки чаще применяют радионуклиды йода (I^{125}). Для определения антигенов обычно используют классический радиоиммунологический анализ (РИА).

Иммуноблоттинг по Вестерну широко применяется для количественного определения белков и гликопротеинов. После разделения сложной смеси белков в геле их можно перенести на микропористую нитроцеллюлозную мембрану. Далее неспецифически связанные с мембраной антигены могут быть идентифицированы с помощью меченых антител.

Иммуноэлектрофорез позволяет идентифицировать антиген по электрофоретической подвижности, особенно когда в растворе присутствуют другие антигены. С помощью данного метода в клинической иммунологии определяют концентрацию иммуноглобулинов и идентифицируют некоторые белки.