

# **Антигены и антитела**

## **HLA система**

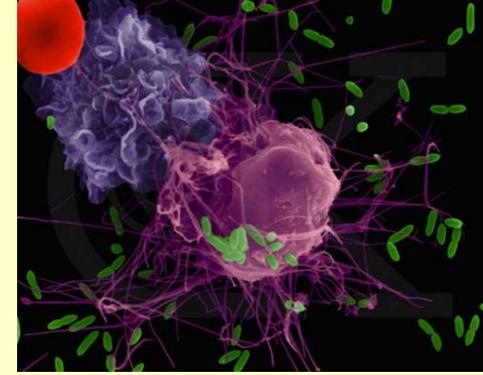
2 курс, стоматологический факультет

## План лекции

*Цель: научить студентов пониманию особенностей строения антигенов и антител, их биологическим свойствам; строению и функциям главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) человека.*

1. Антигены: определение, классификация, свойства, строение.
2. Антитела: определение, строение, свойства, характеристика классов.
3. ГКГ: определение, строение генов и антигенов, функции, роль в регуляции иммунного ответа.
4. Методы определения антигенов и антител.

# АНТИГЕНЫ -



**ЭТО вещества, несущие признаки генетической чужеродности и вызывающие при попадании в организм развитие специфических иммунологических реакций (синтез антител, реакции клеточного иммунитета, повышенную чувствительность, иммунологическую толерантность, а также иммунологическую память).**

# **Гаптены (неполные антигены) -**

**это химические вещества с малой молекулярной массой, которые самостоятельно не вызывают иммунный ответ, но приобретают эту способность при конъюгации с высокомолекулярными белковыми носителями.**

# Свойства антигенов

- Генетическая чужеродность
- Макромолекулярность
- Специфичность



# Классификация антигенов

## (по признаку генетической чужеродности)

Тип антигенов	Примеры	Роль в развитии заболевания
1. Аутоантигены	Органоспецифические антигены (щитовидная железа хрусталик)	Аутоиммунные болезни (тиреоидит)
2. Идиотипы	Специфические антигены антител, синтезированных данным клоном	Регуляция синтеза антител
3. Аллоантигены (изоантигены)	Антигены гистосовместимости, группы крови	Реакции трансплантационного иммунитета, гемолитическая болезнь новорожденных
4. Эндогенные ксеногенные антигены	Почечные и сердечные антигены, перекрестно реагирующие с антигенами В-гемолитические стрептококки	Роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний (гломерулонефрит, коллагенозы)
5. Антигены различного происхождения	Микробы, пища, пыльца, пыль, лекарства и др.	Инфекционные и аллергические заболевания

# **Специфичность антигенов -**

**это способность индуцировать синтез антител, комплементарных к данному антигену.**

# Виды специфичности антигенов:

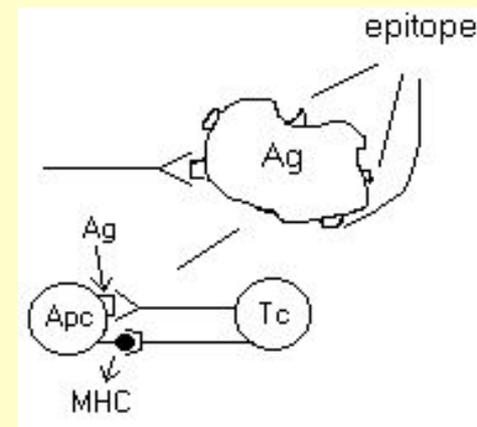
- ✓ **видовая;**
- ✓ **групповая**
- ✓ **органный;**
- ✓ **тканевая**
- ✓ **органоидная**
- ✓ **дифференцировочная**

# Тимусзависимые и тимуснезависимые антигены

- **Тимусзависимые антигены** - это антигены, индуцирующие гуморальный иммунный ответ с участием Т-лимфоцитов.
- **Тимуснезависимые антигены** - это антигены, ответ на которые формируется без участия Т-клеток и его можно получить у бестимусных животных.

# Строение антигена

В структурном отношении антиген состоит из 2-х частей - высокомолекулярного носителя и низкомолекулярной детерминантной группировки (эпитопа).

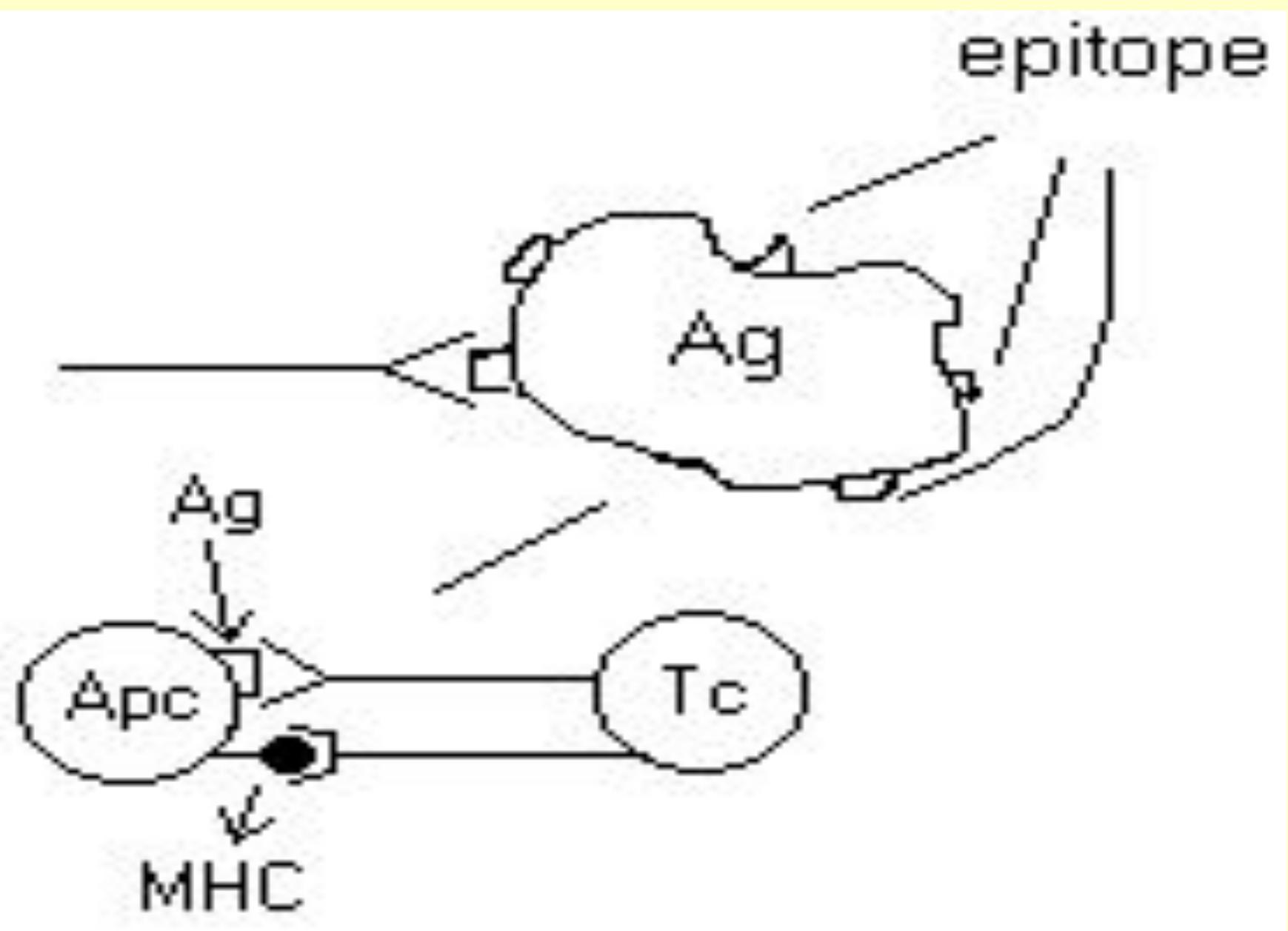


## **Носитель** (*белок или полисахарид*)

**Роль носителя** *состоит в стабилизации стереохимической структуры детерминанты в положении наиболее выгодном для соединения с рецепторной группой антитела.*

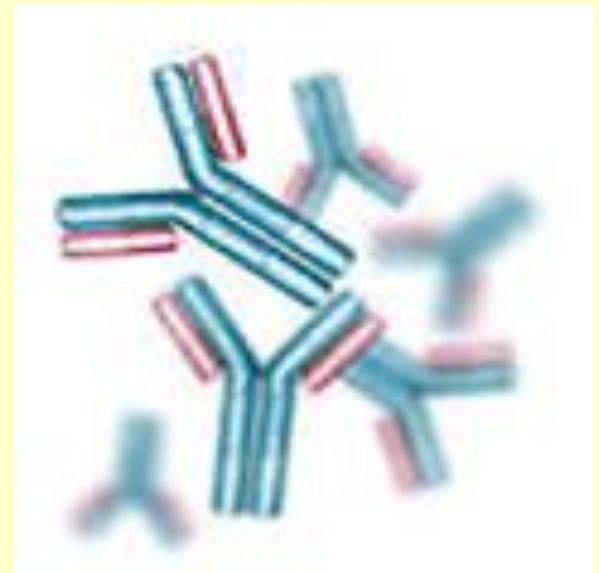
## **Детерминантные группы (эпитопы)** -

*это структуры молекул биополимеров, распознающиеся рецепторными зонами антител и иммунокомпетентных клеток.*



# Антитела (иммуноглобулины) -

это  $\gamma$ - глобулины, способные  
специфически соединяться с антигеном.



# Биологические функции антител

*(направлены на элиминацию чужеродного антигена из организма)*

- **распознают и связывают антиген;**
- **представляют антиген макрофагам и лимфоцитам;**
- **обуславливают повреждение тканевых базофилов (тучных клеток);**
- **лизируют клетки, содержащие чужеродные субстанции;**
- **опсонизирующее влияние;**
- **активирует систему комплемента.**

# Свойства антител

**специфичность** - способность взаимодействовать только с комплементарным антигеном.

**валентность** - это количество антидетерминант в молекуле антитела; как правило они бивалентны, хотя существуют 5- и 10-валентные антитела.

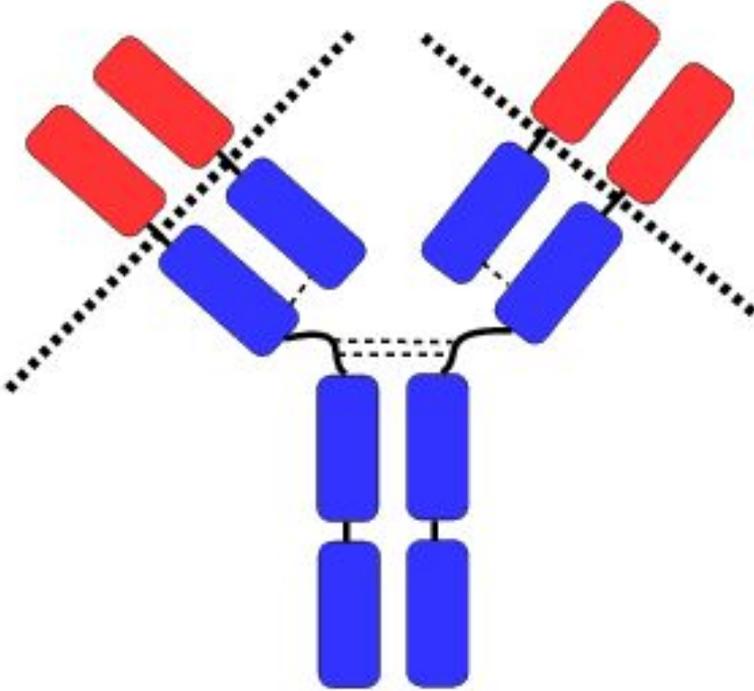
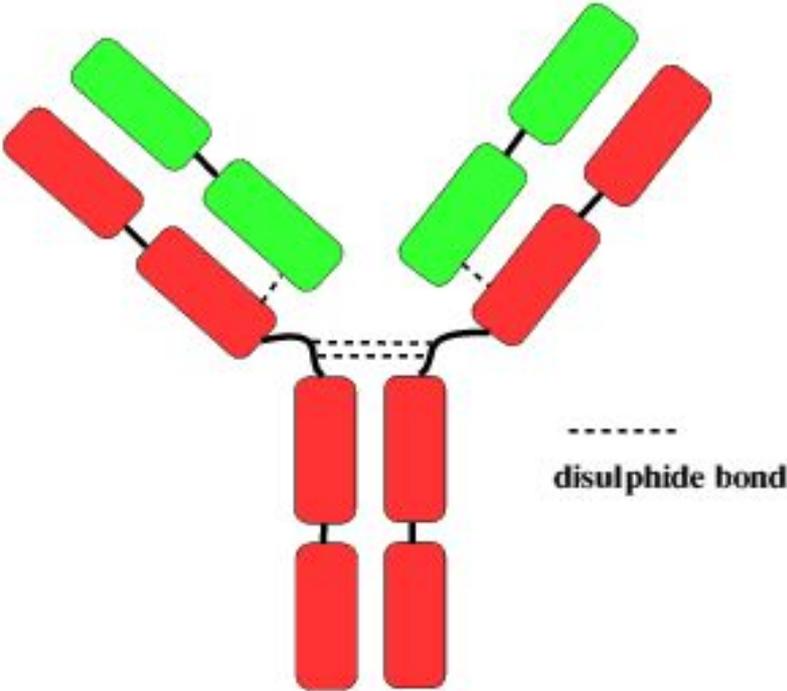
**аффинность** - прочность связи между детерминантами антигена и антидетерминантами антитела.

**авидность** - прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффинностью и валентностью антигена).

# Basic structure of an Antibody

Light chain

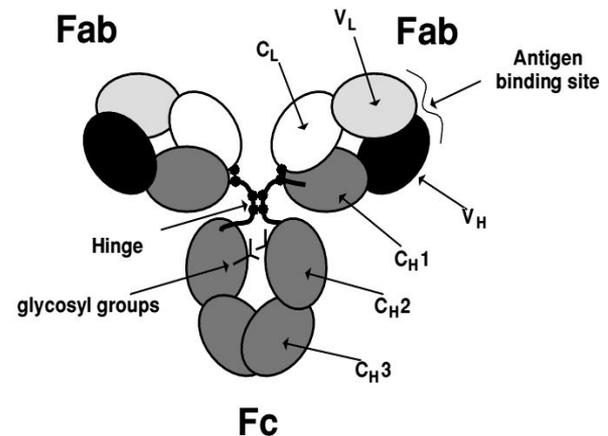
Variable region



Heavy chain

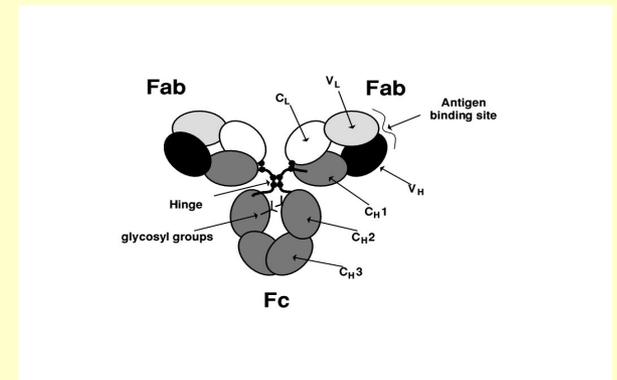
Constant region

**Домен** – структурный участок тяжелой (H) и легкой (L) цепей молекулы иммуноглобулина, соединенный дисульфидными связями.



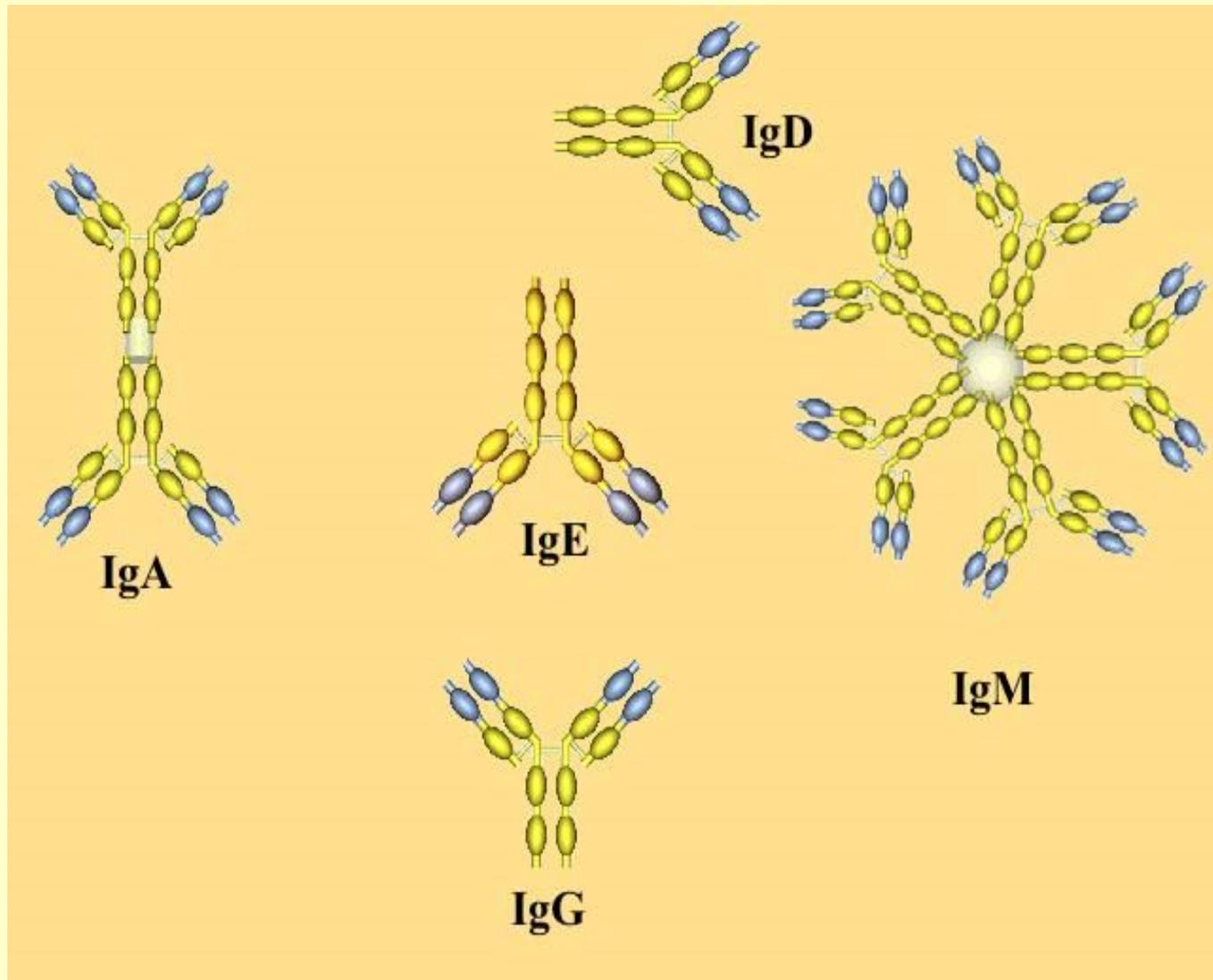
# Виды и функции доменов:

- $V_L-V_H$  – связывание антигена
- $C_L-C_H_1$  – нековалентное соединение легкой и тяжелой цепей
- Шарнирная область – обеспечение подвижности Fab фрагмента, влияние на функциональное состояние Fc фрагмента, связь тяжелых цепей.
- $C_H_2$  – активация комплемента
- $C_H_3$  – цитотропная активность (фиксация на клетках-мишенях)



# Классы иммуноглобулинов

- Ig A,
- Ig M,
- Ig G,
- Ig D,
- Ig E



# **Ig A (иммуноглобулин A)**

- ✓ *Существует в двух формах: сывороточной и секреторной. Период полураспада 6 суток.*
- ✓ *Обеспечивает защиту слизистых оболочек от инфекции.*
- ✓ *Составляет 10-15% от всех иммуноглобулинов.*

# Ig M (иммуноглобулин M)

- ✓ *макроглобулин, пентамер,*
- ✓ *период полураспада 5-8 дней,*
- ✓ *синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа,*
- ✓ *эффективно агглютинирует антигены,*
- ✓ *составляет 10% от всех иммуноглобулинов.*

# **Ig G иммуноглобулин G)**

- ✓ *имеет 4 подкласса:  $IgG_1$ ,  $IgG_2$ ,  $IgG_3$ ,  $IgG_4$ ,*
- ✓ *период полураспада 24 дня*
- ✓ *обеспечивает защиту от микроорганизмов и токсинов*
- ✓ *активирует компоненты комплемента*
- ✓ *проникает через плаценту*
- ✓ *составляет 75% от всех иммуноглобулинов.*

# Ig E (иммуноглобулин E)

- ✓ *Реагин, период полураспада – 2-5 суток*
- ✓ *Уровень в крови увеличивается при аллергических заболеваниях.*



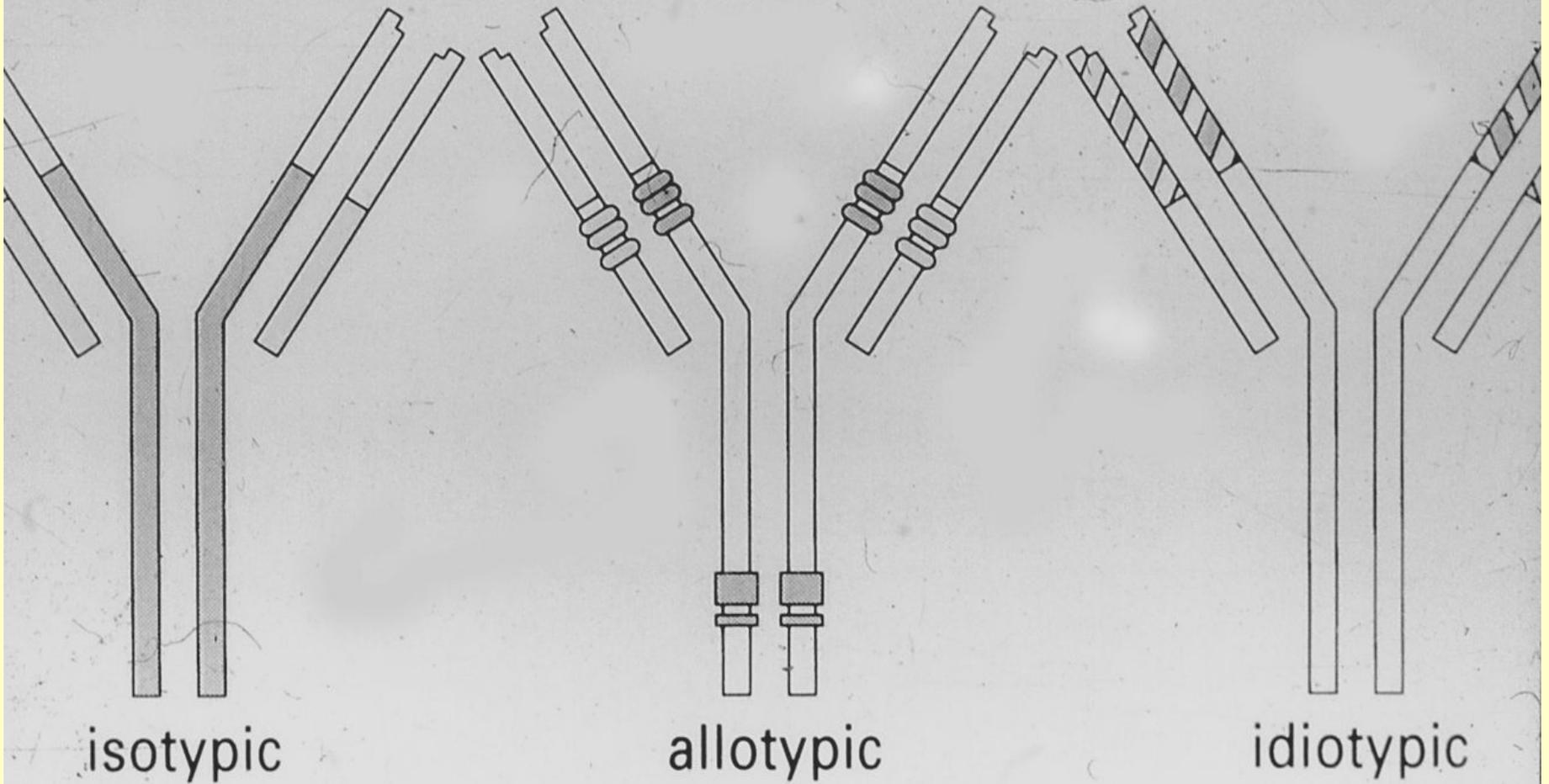
# **Ig D иммуноглобулин D)**

- ✓ *большая часть связана с поверхностной мембраной В-лимфоцитов*
- ✓ *резко увеличивается при беременности, миеломной болезни.*

# Виды антигенных детерминант иммуноглобулинов

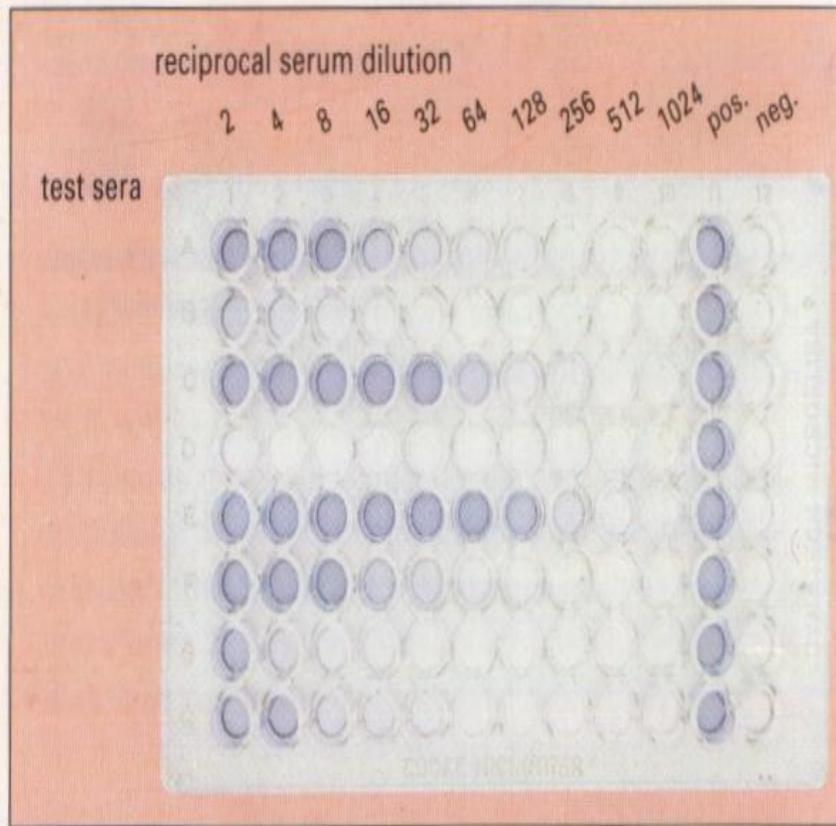
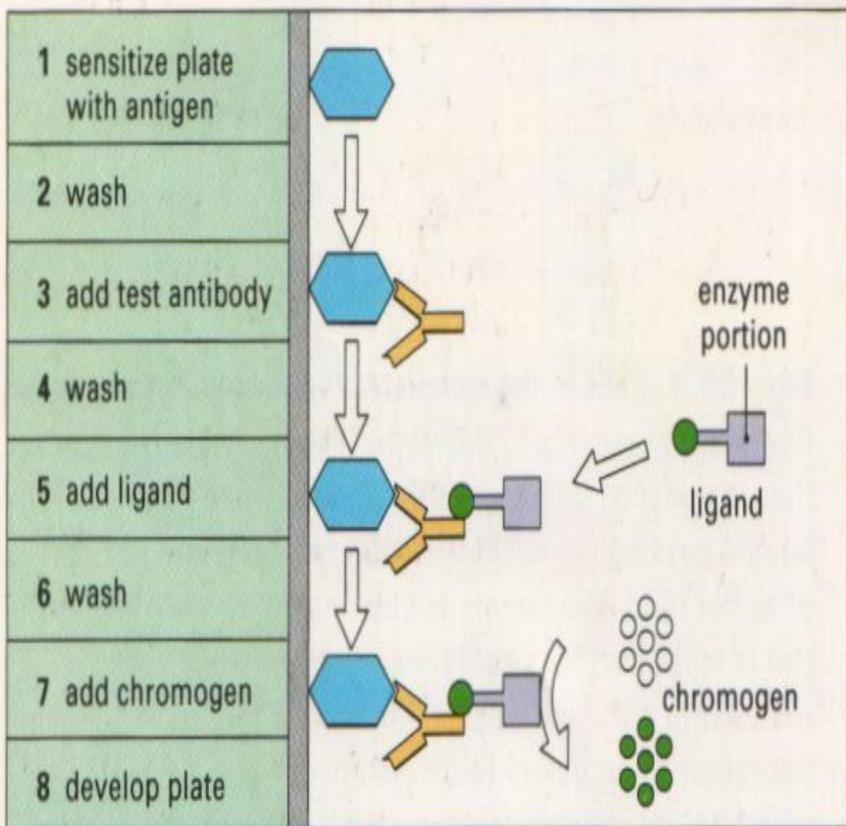
- ✓ **Изотипические** – отражают разнообразие антител на уровне биологического вида (изотипы  $IgA$ ,  $IgM$ ,  $IgG$ ,  $IgD$ ,  $IgE$ ).
- ✓ **Аллотипические** – обусловлены генетическим разнообразием внутри вида (аллотипы  $IgG_1$ ,  $IgG_2$ ,  $IgG_3$ ,  $IgG_4$ ).
- ✓ **Идиотипические** – участки в антигенсвязывающем центре молекулы иммуноглобулина, которые являются антигенными детерминантами. Антитела против таких антигенных детерминант называются антиидиотипическими.

# Antibody variants



# ИФА (иммуноферментный анализ)

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)



**HLA** – Human Leukocyte Antigens

**MHC** – Major Histocompatibility  
Complex

**Иммуногенетика** – изучает генетический контроль иммунного ответа.

**Главный комплекс гистосовместимости – МНС** (Major Histocompatibility Complex)

**Ж.Снелл и П. Горер** – открытие у мышей локуса тканевой совместимости (H-2)

**Ж. Доссе (1952 г.)** - обнаружил в крови реципиента после гемотрансфузии изоантитела против лейкоцитов человека (HLA-B2)

**Продукты генов МНС человека были названы HLA (Human Leukocyte Antigens)**

*1980г. – Нобелевская премия по медицине вручена Жану Доссе, Баруху Бенасеррафу и Джорджу Снеллу за открытие системы гистосовместимости.*

# Функции НЛА системы

- презентация антигена Т-лимфоцитам
- селекция и обучение Т- и В-лимфоцитов в распознавании «своего» и «не своего»;
- взаимодействие клеток иммунной системы;
- участие в реакциях «РХПТ» и «РТПХ»;
- запуск, реализация и контроль иммунного ответа;
- формирование иммунологической толерантности, в т.ч. в период беременности к полуаллогенному плоду;
- обеспечение выживаемости человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии

## **HLA - система включает:**

**Гены гистосовместимости** (*расположены в коротком плече 6 хромосомы у человека*).

**Антигены гистосовместимости** – *поверхностные структуры цитомембран клеток, индуцирующие реакцию отторжения, кодируемые генами гистосовместимости.*

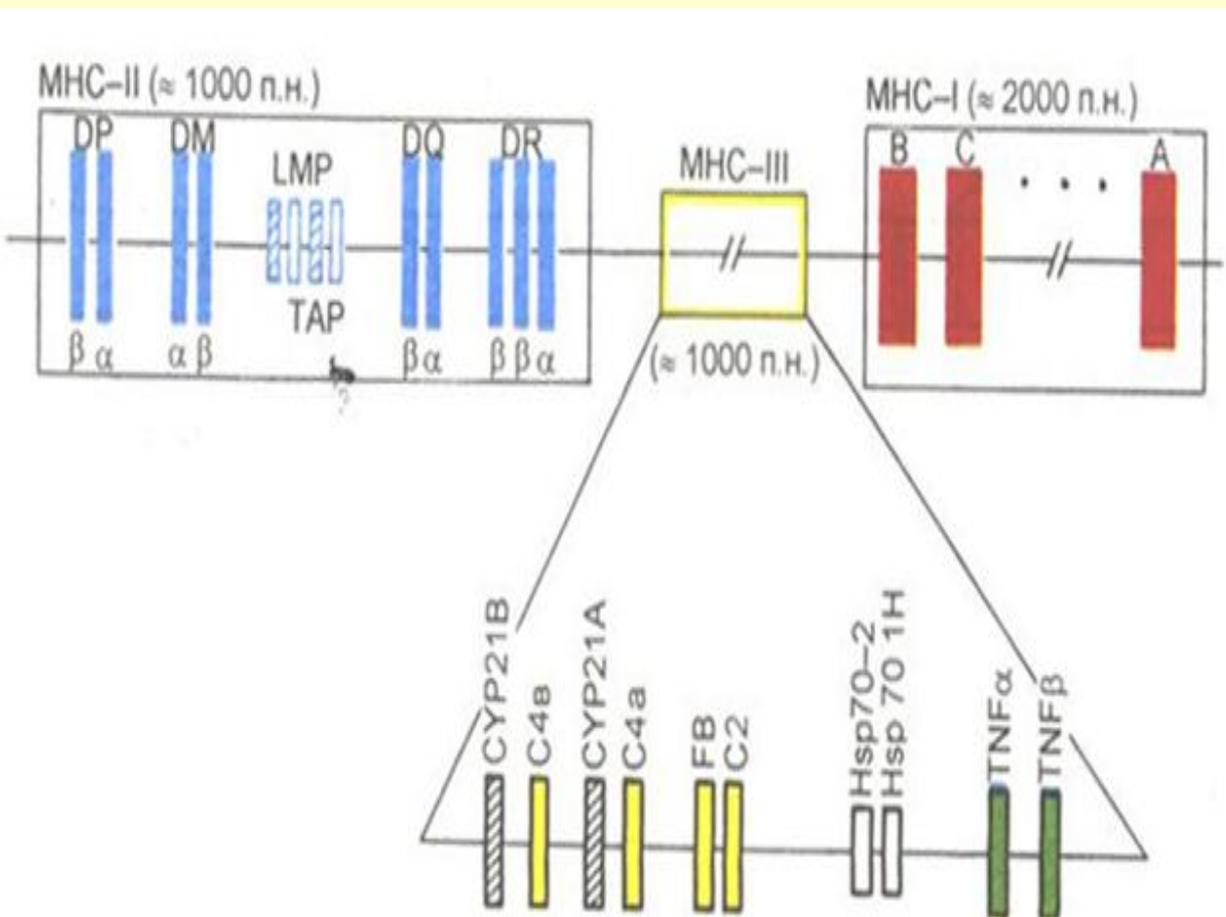
# HLA включает 3 класса

## ГЕНОВ:

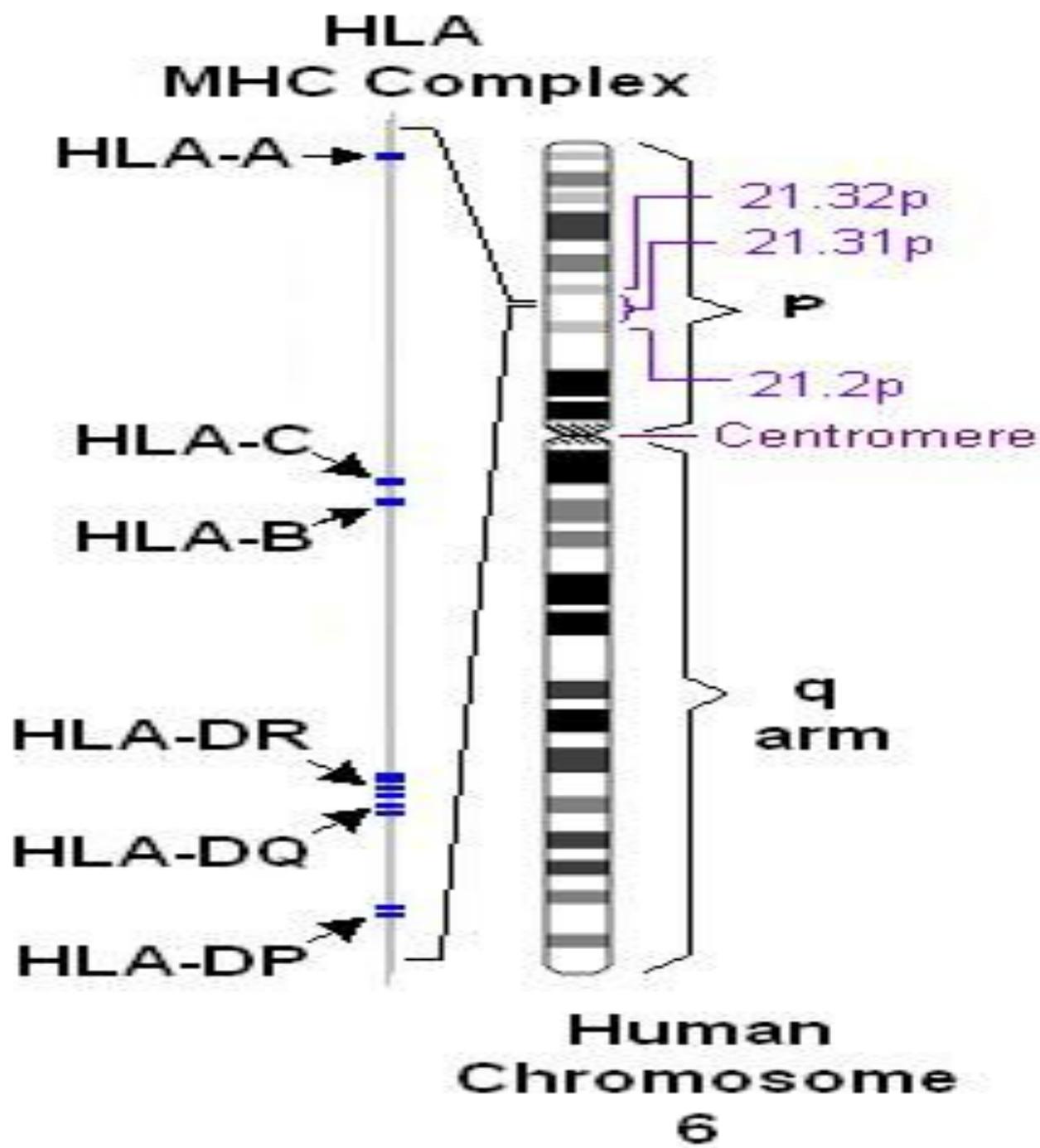
- **Гены 1 класса** – (локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) отличаются высоким полиморфизмом и кодируют синтез молекул *HLA* 1 класса
- **Гены 2 класса** – (*HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) контролируют синтез молекул *HLA* 2 класса
- **Гены 3 класса** – кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты компонента *C2*, *C4*, *ФНО*, лимфотоксин, фактор *B*, белки теплового шока и др.)

# Строение HLA – системы

*(локализуется на коротком плече 6 аутомсомной хромосомы между генами, кодирующими гипоксалазу (GLO) и мочевой пепсиноген-5 (Pg5))*



***HLA – система  
включает  
следующие локусы:  
A, B, C (I класс)  
DP, DQ, DR (II класс)  
Гены, кодирующие  
молекулы  
врожденного  
иммунитета (III  
класс )***



# Характеристика генов и антигенов HLA-системы

**Гены 1 класса (локусы A, B, C) – контролируют экспрессию трансплантационных (SD) Ag**

- *SD- Ag экспрессируются на всех клетках*
- *Обладают консерватизмом, мало меняются в процессе филогенеза*
- *Отличаются постоянством набора генов для данного вида*

## **AG HLA 1 класса**

- *Присутствуют практически на всех клетках организма, за исключением ранних эмбриональных*
- *В наибольшем количестве представлены на лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия.*
- *Ag локусов 1 класса занимают около 1% клеточной поверхности*
- *Выступают в качестве рецепторов для чужеродных Ag*
- *Обеспечивают взаимодействие между ИКК и другими клетками организма*
- *Принадлежит ведущая роль во взаимодействии между клеткой-эффектором и клеткой-мишенью в процессе иммунного ответа.*

# Характеристика генов и антигенов HLA- системы

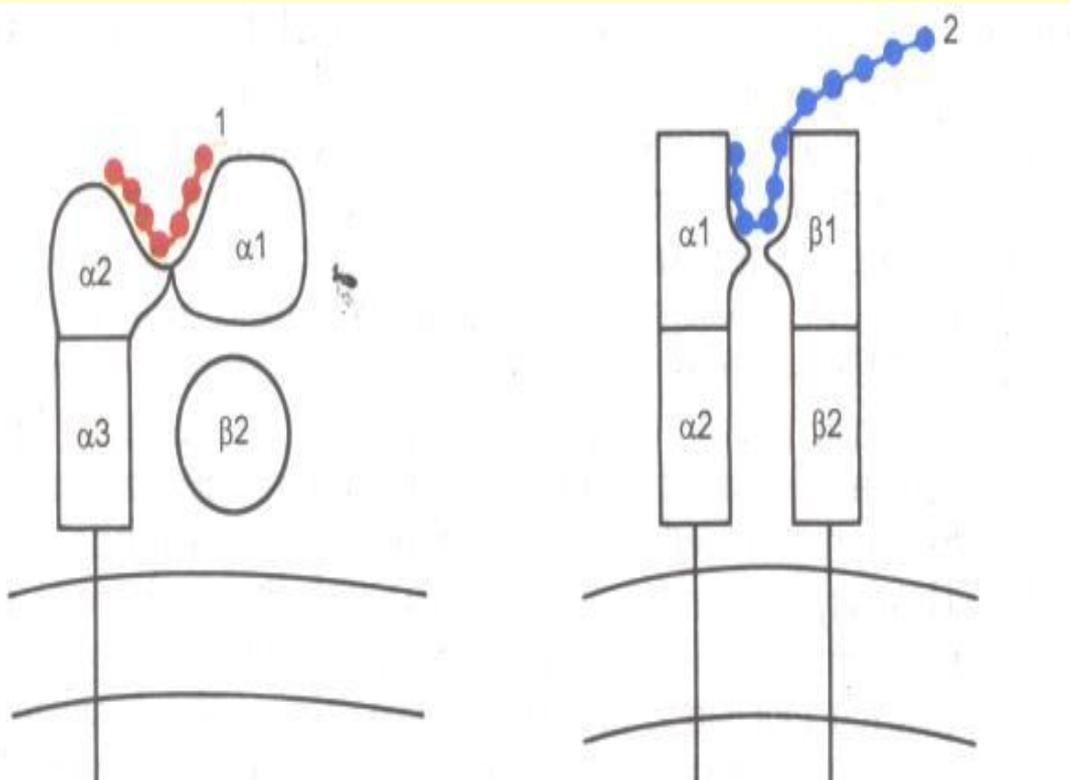
## Гены 2 класса

- *принадлежат к D/ DR локусам*
- *Связаны с генами иммунного ответа Ir (Immune response)*

## Аг HLA 2 класса

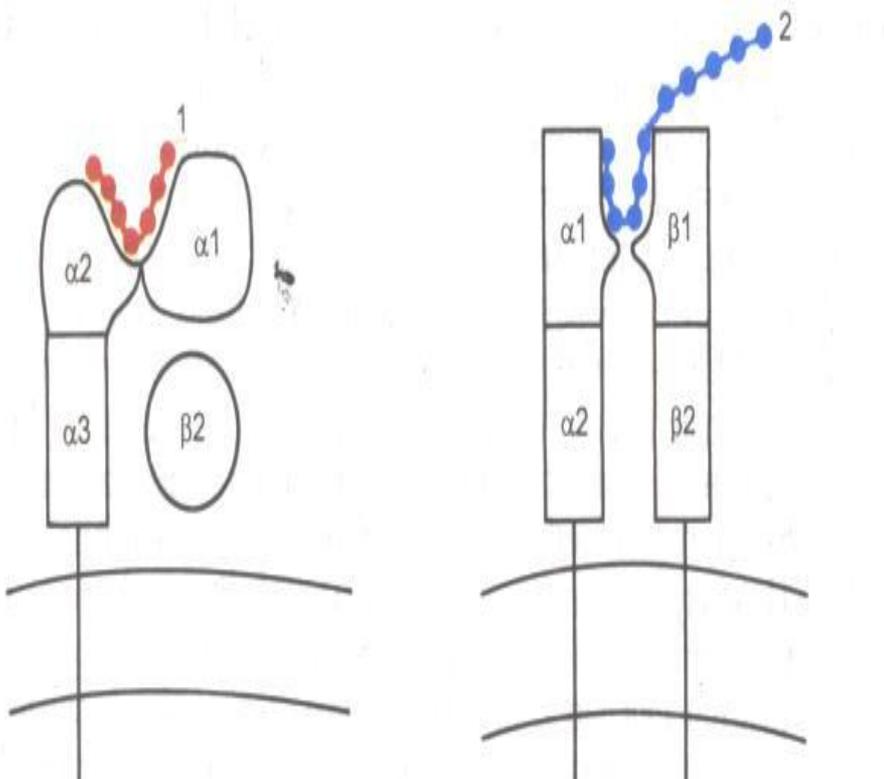
- *Опосредуют взаимодействие T- , B-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе*
- *HLA-DR в наибольшем количестве представлены на B-лимфоцитах, макрофагах, клетках эпителия и эндотелия*
- *Ir–Ag синтезируются и секретируются макрофагами, экспрессируются на B-лимфоцитах (до 90%), T-лимфоцитах (до 50%)*
- *Главная функция Ir–Ag - обеспечение взаимодействия АПК и ИКК в иммунном ответе*
- *Сцепленностью генов иммунного ответа (Ir-генов) с определенными гаплотипами HLA объясняют развитие различных иммунопатологий.*

# Строение НЛА-Аг (МНС 1 и 2 класса)



*Состоят из  
гликополипептидных  
цепей  $\alpha$  и  $\beta$   
Каждая цепь включает  
два наружных домена,  
трансмембранную  
часть и  
цитоплазматический  
участок*

# Строение НЛА-Аг (МНС 1 и 2 класса)



**Молекула МНС I состоит из 2-х полипептидных цепей –  $\alpha$  и  $\beta 2$  микроглобулина**

**Молекула МНС II состоит из 2-х трансмембранных гликопротеинов  $\alpha$  и  $\beta$  цепей**

**Гены HLA 3 класса** – область генома внутри комплекса MHC 1 и 2 классов (локус BF), в которой картированы гены, кодирующие синтез следующих белков:

□ Компонентов комплемента (C2, C4a, C4b)

□ Цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1)

□ Гены 21-гидроксилазы – фермента, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов

**АГ HLA 3 класса** – активация комплемента классическим и альтернативным путем.

# Механизмы связи HLA- системы с болезнями

*Генетическая детерминированность – истинное сцепление «патологического» гена с антигенами HLA, при котором «патологический» ген передается по наследству совместно с тем или иным локусом HLA (например, дефицит C2, C4)*

# Механизмы связи HLA- системы с болезнями

Генетические ассоциации – объясняют 3 гипотезами:

- **Рецепторная** – HLA-Аг рассматриваются как рецепторы, взаимодействующие с некоторыми вирусами, что облегчает их проникновение в клетку.
- **Молекулярная мимикрия** – структурное сходство HLA-Аг с Аг некоторых вирусов и бактерий, вследствие чего иммунная система остается толерантной к чужеродным Аг.
- **Модификация HLA-Аг** – изменение структуры собственных Аг под действием вирусов или др. чужеродных Аг, вследствие чего собственные Аг распознаются как чужеродные (индукция аутоиммунного процесса).

# Ассоциация генов МНС с различными заболеваниями

Заболевание	Аллель HLA	Относительный риск развития заболевания
<i>Антигены HLA класса I (HLA-B27)</i>		
Анкилозирующий спондилит	B27	87,4
Болезнь Рейтера	B27	37,0
Постсальмонеллезный артрит	B27	29,7
Увеит	B27	14,6
Амилоидоз при ревматоидном артрите	B27	8,2
<i>Другие антигены HLA класса I</i>		
Подострый тиреоидит	B35	13,7
Обыкновенная пузырчатка	Cw6	13,3
Злокачественная миастения	B8	4,4
<i>Антигены HLA класса II</i>		
Болезнь Хашимото	DR11	3,2
Первичная микседема	DR17	5,7
Базедова болезнь	DR17	3,7
Инсулинзависимый диабет	DQ8	14,0
	DQ2/8	20,0
	DQ6	0,2
Болезнь Аддисона	DR17	6,3
Синдром Гудпасчера	DR2	13,1
Ревматоидный артрит	DR4	5,8
Ювенильный ревматоидный артрит	DR8	8,1
Синдром Шегрена	DR17	9,7
Рассеянный склероз	DR2, DQ6	12,0
Герпетиформный дерматит	Dr17	56,4

# **HLA типирование - исследование антигенов главного комплекса гистосовместимости человека**

## **Задачи HLA типирования:**

- биологическая идентификация (HLA-тип наследуется вместе с родительскими генами),**
- определение предрасположенности к различным заболеваниям,**
- подбор доноров для пересадки органов**
- диагностика иммунологических причин бесплодия и привычного невынашивания беременности.**

# Анализ полиморфизма HLA

- *Серологический метод  
(лимфоцитотоксический тест)*
- *Молекулярно-генетический метод  
(ПЦР - полимеразная цепная реакция).*

## Литература

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.