

Антигены и антитела

Лекция №2

Группы «чужеродных агентов»

Образы патогенности - PAMP (*патоген-ассоциированные молекулярные паттерны*)

группы молекул отсутствуют в организме хозяина, характерны для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов)

сигнал о вторжении не просто чужеродного, а биологически агрессивного агента

- **узнавание PAMP основа врожденного иммунитета**

Рецепторы распознавания PAMP-PRR (TLR – Tool, NOD)

Стрессорные молекулы-Образы опасности DAMP-

(*собственные молекулы организма экспрессируются на мембране при клеточном стрессе*)

сигнал об опасности эндогенного происхождения

о повреждающем воздействии

(Т°, лучевом, инфекционном)

промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом

Рецепторы для распознавания на NK-клетках-группы рецепторов NKG2D, NCR

Антигены (АГ)

высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоциты и обеспечивать иммунный ответ

Распознавание АГ происходит индивидуально антиген-специфическими рецепторами на лимфоцитах эволюционное приобретение адаптивного иммунитета

Рецепторы распознавания BCR-B-лимфоцитарный TCR-T-лимфоцитарный

АНТИГЕНЫ

вещества, несущие признаки генетически чужеродной информации, способные индуцировать на себя ИО направленный на их удаление в виде выработки специфических антител и/или иммунных Т-лимфоцитов.

попадание в организм АГ может вызвать:

- формирование иммунитета
- повышенную чувствительность
- иммунологическую толерантность
- иммунологическую память

Характеристика АГ осуществляется с 2 позиций:

- ❖ **генетически чужеродный агент**- участник иммунного процесса
- ❖ **биологический маркер организма** (АГ эритроцитов, лимфоцитов, генетические маркеры)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ АНТИГЕНОВ

| Химические соединения | Происхождение |
|------------------------------|--|
| Белки | Белки сыворотки крови, ферменты, микробные токсины |
| Липопротеиды | Липопротеиды клеточных мембран |
| Полисахариды | Клеточные стенки бактерий, капсулы |
| Липополисахариды | Эндотоксины грам-отрицательных бактерий |
| Гликопротеины | Групповые субстанции крови |
| Полипептиды | Гормоны, синтетические полипептиды, клеточные стенки и цитомембраны бактерий |
| Нуклеиновые кислоты | ДНК (однонитчатые), денатурированные ДНК, ДНК+белки, рибосомальные РНК |

Антигены делят на сильные, которые вызывают выраженный И.О., и слабые, при введении которых интенсивность И.О. невелика.

Сильные антигены, как правило, имеют белковую структуру.

АГ должен обладать свойствами:

□ **Чужеродностью**-по отношению к тому организму, в который АГ

□ **Специфичностью**- отличием от других АГ

□ **Антигенностью**- способность связываться с BCR и TCR

□ **Иммуногенностью**-способность вызывать иммунный ответ, формировать иммунитет и/или иммунологическую память

Классификация АГ (по признаку генетической чужеродности)

| Тип антигенов | Примеры | Роль в развитии заболевания |
|--|---|--|
| 1. Аутоантигены-собственные АГ в норме на них не реагирует ИС | Органоспецифические АГ (щитовидная железа, хрусталик) | Аутоиммунные болезни (тиреоидит) |
| 2. Изоантигены (сигенные, изологичные) характерные для особей с одинаковым генетическим кодом | однойцевые близнецы | Как правило не вызывают ИО, т.к. воспринимаются ИС как компоненты собственного организма |
| 3. Аллоантигены (гомологичные)- АГ разных особей одного вида | Антигены гистосовместимости, группы крови | Реакции трансплантационного иммунитета, гемолитическая болезнь новорожденных |
| 4. Ксеногенные АГ (гетерологичные) -АГ других видов Эндогенные | Почечные и сердечные АГ, перекрестно реагирующие с АГ 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-одно из наиболее важных свойств АГ

- ✓ определяется **структурными особенностями АГ**, отличающими его от других АГ
- ✓ заключена в химической структуре молекулы АГ (последовательности аминокислотных остатков, конформации третичной структуры белка)
- ✓ эти особенности распознает иммунная система и на них будет нарабатываться иммунный ответ

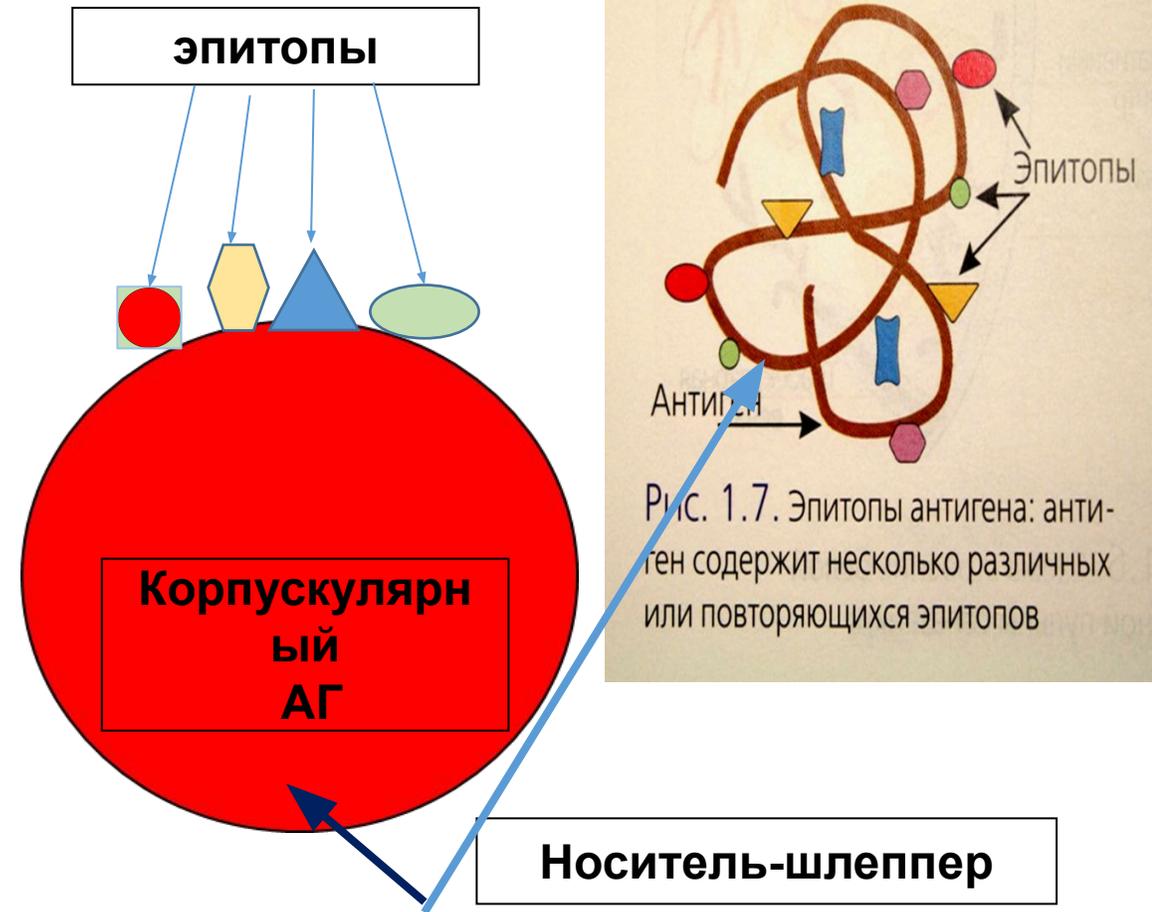
Строение антигена

состоит из 2-х частей

- высокомолекулярного носителя
- низкомолекулярной антиген-детерминантной группировки (эпитопа)

■ **Эпитоп**-участок молекулы АГ, обладающий способностью связываться с активным центром АТ или АГ-распознающим Re лимфоцита

- **Роль носителя:** стабилизация стереохимической структуры детерминанты в положении наиболее выгодном для соединения с рецепторной группой антитела



- АТ специфичны именно к эпитопам, но не ко всей целостной молекуле АГ.

Способность АГ запускать иммунный ответ – это
иммуногенная активность **АГ**

В зависимости от **иммуногенности**
все
АГ делят на

Полноценные →
обеспечивают запуск
иммунного ответа
и взаимодействие с
продуктами иммунных
реакций

Неполноценные (гаптены) →
вещества не способные
вызвать иммунный ответ
самостоятельно, но могут
взаимодействовать с
продуктами иммунных
реакций

ГАПТЕНЫ (греч. гаптейн-прикреплять).

Низкомолекулярные вещества, могут вызывать иммунный ответ не сами по себе, а только образуя структурно комплексы с биополимером носителем.

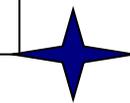
В этом качестве носителя часто выступают собственные белки или клетки организма => ИО на гаптен может повредить и собственные структуры

Примеры гаптенов:

- нуклеиновые кислоты (ДНК,РНК)
- лекарственные вещества (пеницилин, иод)
- некоторые неорганические вещества (бром, никель)



гаптен



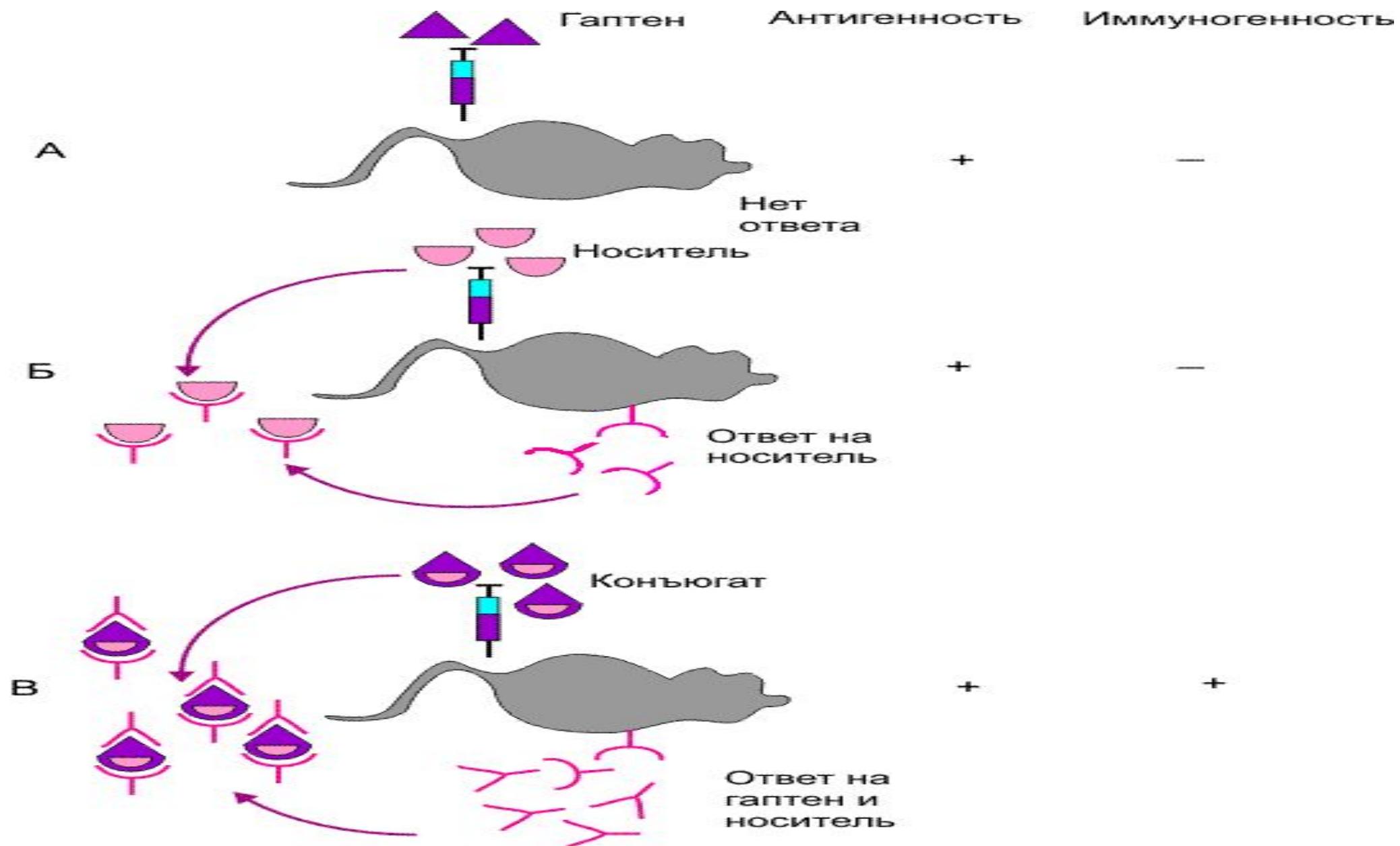


Рис. 1.1 Понятия антигенности и иммуногенности

СВОЙСТВА АГ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕГО ИММУНОГЕННОСТЬ :

- **молекулярная масса** - чем больше масса молекулы, тем более она иммуногенна.
- **структура АГ** – конформационные особенности, пространственное расположение различных структур одной молекулы
- **доза введения АГ**

малые дозы вызывают слабый ИО, средние – нормальный, большие – способствуют формированию толерантности

- **толерогенность** – свойство АГ не воспроизводить ИО
- альтернатива индукции ИО при ответе на АГ – развитие неответаемости. Это не просто отсутствие ответа, а активное и избирательное его подавление в отношении данного конкретного антигена.

на уровне клетки эту реакцию называют **анергией**, а на уровне организма – **иммунологической толерантностью**

- Иммуногенность можно усилить **адьювантами** (*adiuvare* –помогать)
Пример: усиление иммуногенности вакцин.

Классификация АГ по способности включать в ИО разные популяции Лф

Тимусзависимые АГ

В формировании ИО
необходимо участие **Т- и В-
лимфоцитов**

Тимуснезависимые АГ

(2 типа)

Активируют непосредственно
В-л без участия **Т-л** (синтез IgM, и
IgG2, не формируют клетки памяти)

1 тип АГ

вызывает **поликлональную**
активацию В-л
(липополисахарид клеточной стенки
Гр(-) бактерий)

2 тип АГ

вызывает сшивание BCR, для
активации В-л требуются **цитокины**
(крупные полисахаридные молекулы с
повторяющимися АГ-детерминантами
→ флагелин бактерий, декстран,
фиколл)

Аллергены- АГ, вызывающие выработку IgE, опосредующего аллергические реакции

| | | Аллергены эндогенные | |
|--|--|---|---|
| Аллергены экзогенные | | Гетероаллергены | Аутоаллергены |
| Вдыхаемые | | 1. Неинфекционные | Нормальные интактные антигены собственных клеток и их продуктов. В норме вызывают аутоотолерантность. |
| Контактные (действуют на кожу и слизистые) | | -индуцируемые повреждением | |
| Пищевые | | - атипические (опухолевые, эмбриональные, антиген стареющих клеток) | |
| Инъекционные | | 2. Инфекционные | |
| Инфекционные | | -вирус-индуцированные | |
| Лекарственные | | -индуцированные | |

Примеры аллергенов

| | |
|----------------|--|
| Ингаляционные: | а) растительного происхождения, например пыльца растений вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.) в) бытовые аллергены (пыль и др.) |
| Пищевые: | яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси |
| Лекарственные: | антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др. |
| Инфекционные: | антигены бактерий, грибов, простейших |
| Промышленные: | полимеры, пестициды, металлы и др. |

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС, МНС, HLA)

- представляет собой **комплекс генов**
- гены основных локусов имеют свое представительство на поверхности клетки в виде **антигена HLA**.

Гены сами по себе и через кодируемые ими продукты (антигены) выполняют важные биологические функции:

- **генетический контроль силы иммунного ответа**
- **взаимодействие различных клеток в динамике формирования иммунного ответа**
- **регуляцию эмбриогенеза**

Структурно гены МНС (HLA) расположены на коротком плече 6 пары хромосом человека.

ГЕНЫ HLA ДЕЛЯТСЯ НА 3

КЛАССА: гены локусов А В, С

(классические) обеспечивают:

- синтез трансплантационных АГ,
- стимулирует выработку АТ,
- цитотоксических лимфоцитов,

□ локусов **Е, F, G, H**-- связаны с репродукцией

II класс- D –область, из нескольких сублокусов:

HLA –DR (MHC II), HLA DQ , HLA DP.

- представлены генами иммунного ответа– IR (иммунная резистентность).
- гены **LMP** и **TAP** – кодируют белки отвечающие за процессирование эндогенных АГ

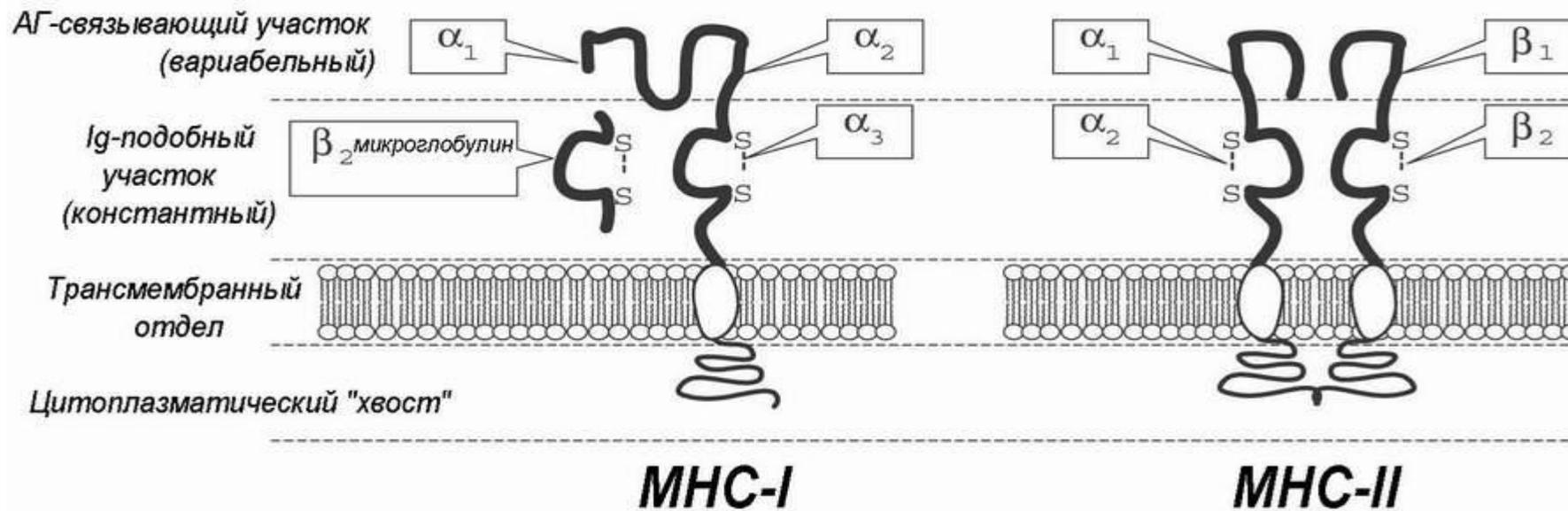
АГ- HLA I (MHC I) -представлены на поверхности всех типов клеток (исключение: клетки ворсинчатого трофобласта и эритроциты)

- **генетический паспорт** «я-свой»,
- вовлекаются в **презентацию** вирусных **цитоплазматических АГ**, связываются с **CD8** на поверхности Т-л.

АГ HLA II (MHC II), – экспрессированы на мембране АПК - ДК, активированных МФ и В-лф,

неиммунокомпетентные клетки в нормальных условиях не экспрессируют АГ HLA II

III класс – полиморфные гены, кодирующие синтез компонентов комплемента, пропердинового фактора и др.



Молекулы МНС-1
представлены двумя
цепями (α и β_2 -
микроглобулином)
Основная
функциональная - α –
цепь (трансмембранный
гликопротеин)

Молекулы МНС-II также
представлены двумя
цепями (α и β), но в
отличие от МНС-1 обе
цепи
трансмембранные

Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

Главные черты АПК

- способность к поглощению АГ (фагоцитоз, пиноцитоз)
- расщеплению на короткие пептидные фрагменты (**процессинг АГ**),
- экспрессии дополнительных молекул активации Т-л и предъявлению АГ молекул Т в ассоциации с молекулами МНС.

презентация АГ

- АПК также секретируют ряд важнейших медиаторов иммунного ответа, к которым относятся IL-1 β , TNF- α и IL-8 и многие другие

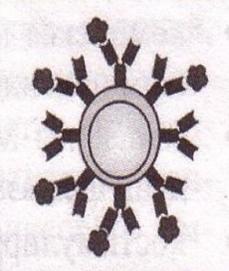
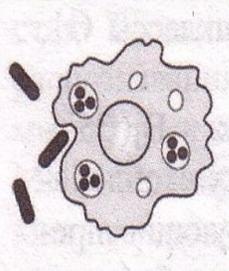
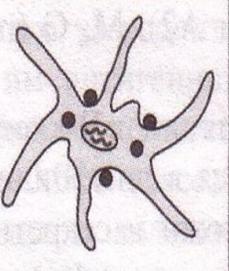
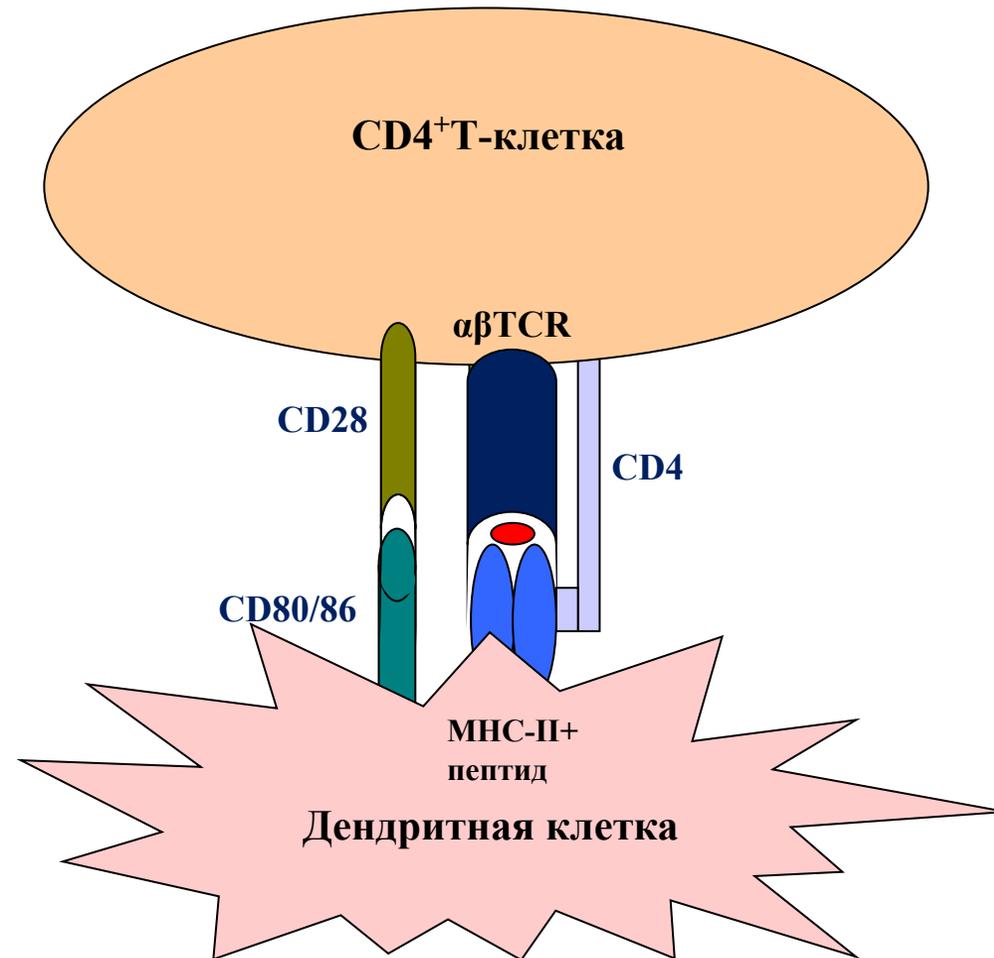
| | В-л клетки | макрофаги | дендритные клетки |
|------------------------------------|---|---|---|
| |  |  |  |
| Поглощение антигена | Антигенспецифический рецептор (Ig) ++++ | Фагоцитоз +++ | +++ Фагоцитоз дендритными клетками ткани ++++ Вирусная инфекция |
| Экспрессия МНС | Конститутивная, усиливается при активации +++ — ++++ | Индукцируется бактериями и цитокинами --- +++ | Конститутивная ++++ |
| Экспрессия костимуляторных молекул | Индукцибельная --- +++ | Индукцибельная --- +++ | Конститутивная ++++ |
| Презентация антигена | Токсины Вирусы Бактерии | Внеклеточные или фагоцитированные бактерии | Вирусы (аллергены?) |
| Локализация | Лимфоидная ткань Периферическая кровь | Лимфоидная ткань Соединительная ткань Полости тела | Лимфоидная ткань Соединительная ткань Эпителий |

СХЕМА ПРЕЗЕНТАЦИИ АНТИГЕНА



Ассоциации HLA-аллелей с повышенным риском развития заболеваний

| Заболевание | Ассоциированный HLA-аллель | Относительный риск развития заболевания |
|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Анкилозирующий спондилит | B27 | 88 |
| СД-1 | DR3\DR4 | 24 |
| Целиакия | DR3 | 12 |
| Псориаз | B57 | 5 |
| Ревматоидный артрит | DR4 | 10 |
| Врожденная гиперплазия надпочечников | B47 | 16 |
| Нарколепсия | DQ6 | 24 |

СУПЕРАНТИГЕНЫ (САГ)

продукты патогенов (экзотоксины, белковые компоненты вирусов), распознаваемые Т-л с помощью TCR, но без участия его активного центра. и вызывающие поликлональную

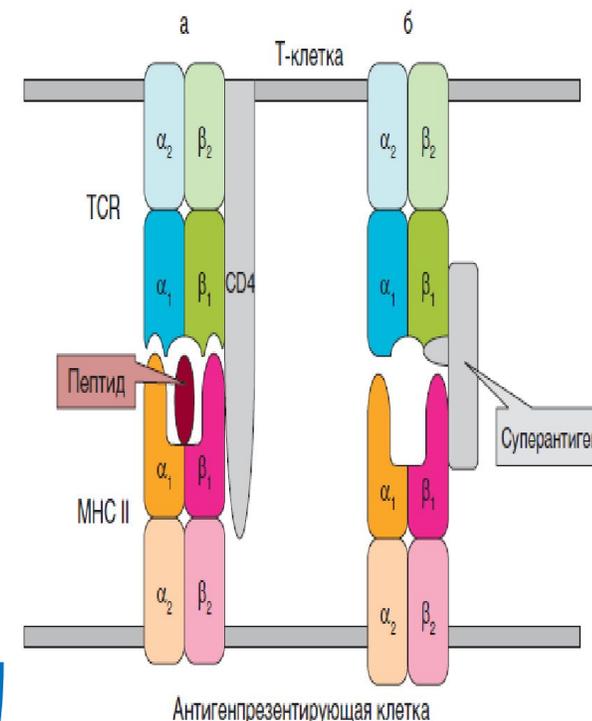
- ✓ АПК презентируют САГ Th через TCR, но не поглощают и не процессируют их.
- ✓ обладают сродством к MHC-II связываются с их «боковой» поверхностью)
- ✓ в реакцию вовлекаются не отдельные клоны, а все Т-л, экспрессирующие TCR, к которым обладает сродством САГ (до 20–30% от их общего числа).
- ✓ CD8+ при этом не активируются (их TCR не обладают сродством к MHC-II

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-2 и др)

Апоптоз стимулированных лимфоцитов

системные реакции с признаками шока и полиорганной недостаточности, опасные для организма

Лимфопения, ареактивность, иммуносупрессия



Идентификация лимфоидных и нелимфоидных клеток

- Клетки могут быть идентифицированы по морфологическим и функциональным критериям.
- Они могут быть опознаны (а иногда разделены) по **молекулам клеточной поверхности (маркерам)**, против которых можно получить моноклональные антитела (Г.Кёлер, Ц.Мильстейн, 1975, 1982).
- Термин "маркер" применяется для обозначения клеточных АГ, которые способны реагировать со специфическими антителами.
- Сокращение **CD** рекомендовано ВОЗ –кластер дифференцировки

АГ клеточной поверхности, выявляемые с помощью МонАТ → называют **кластерами дифференцировки (CD)**.
 CD → номируют по мере выявления новых АГ

| Маркерный антиген | Распространенность | Функциональное назначение и комментарии |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| CD3 | Все зрелые Т | Субъединицы Т-клеточного антигенного рецептора |
| CD4 | Т-хелперы -индукторы, Мон /мф | Рецептор гликопротеидов МСН II, комплементарен CD4, используется вирусом СПИД для внутриклеточного проникновения. |
| CD8 | Цитотоксические Т, НК | Рецептор гликопротеидов МСН I, комплементарен CD8 |

Антитела (иммуноглобулины) -

это γ - глобулины,
способные специфически
соединяться с антигеном.

Все иммуноглобулины являются иммунными, т. е. образуются в результате контакта с АГ

По происхождению они делятся:

- **на нормальные** (анамнестические) АТ, которые обнаруживаются в любом организме как результат бытовой иммунизации;
- **инфекционные АТ**, которые накапливаются в организме в период инфекционной болезни;
- **постинфекционные АТ**, которые обнаруживаются в организме после перенесенного инфекционного заболевания;
- **поствакцинальные АТ**, которые возникают после искусственной иммунизации.

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.

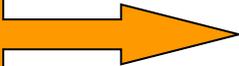
Аффинность (сродство) - прочность связи между детерминантами антигена и антидетерминантами антитела.

Авидность (жадность) характеризует прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффиннитетом и валентностью антигена).

Аффинность и авидность антител

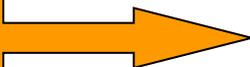
- Сила связывания одного эпитопа с одним активным центром иммуноглобулина – **аффинность (сродство)** Зависит от точности совпадения пространственной конфигурации активных центров молекул АТ с АГ детерминантами. Чем выше аффинитет, тем специфичнее связь АТ с АГ.
- Суммарная сила взаимодействия цельной молекулы антитела со всеми антигенными эпитопами – **авидность (жадность)** Чем выше авидность, тем прочнее комплекс АТ-АГ.

**Аффинность
АТ**



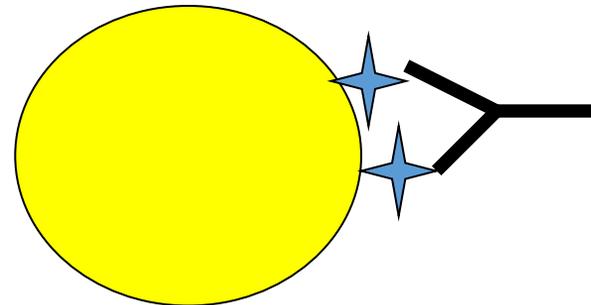
Степень специфического сродства активного центра АТ и АГ-детерминанты

Авидность АТ



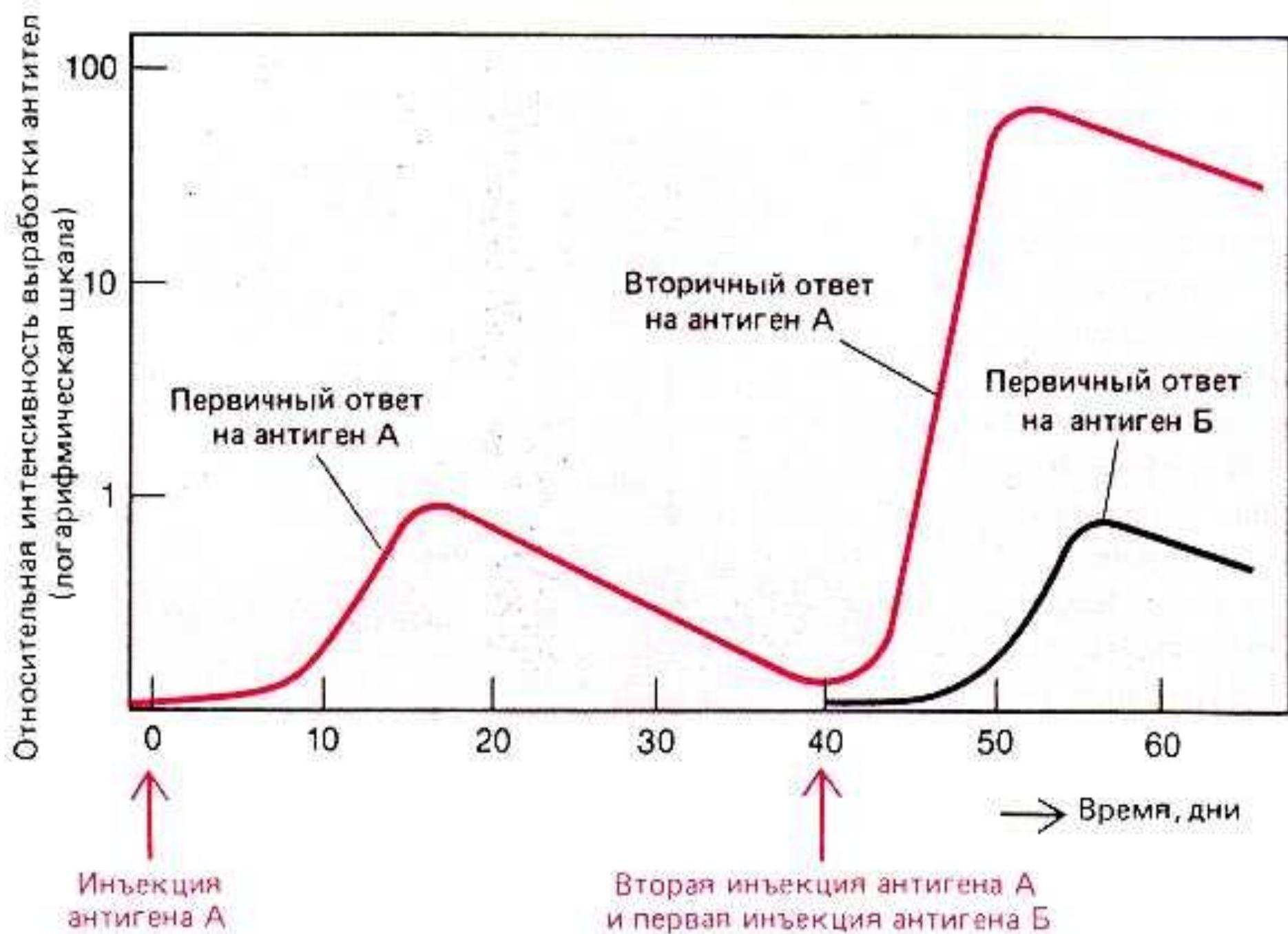
прочность связи между АГ и АТ

**Величина авидности
зависит от аффинности**



Иммунный ответ на АГ каждый раз изменяет ИС

- Повторное попадание АГ приводит к развертыванию вторичного ответа - проявление иммунологической памяти.
- При первичном ИО АТ определяются через 1-2 недели после контакта с АГ.
- Их титр достигает максимума через 1-2 месяца, а затем уровень их концентрации падает (преобладают Ig M).
- Повторный контакт с АГ ведет к более быстрому и мощному ответу:
- АТ определяются через несколько дней, их титры достигают более высоких уровней, а падения концентрации не происходит в течение многих месяцев (преобладают IgG).



Строение иммуноглобулинов

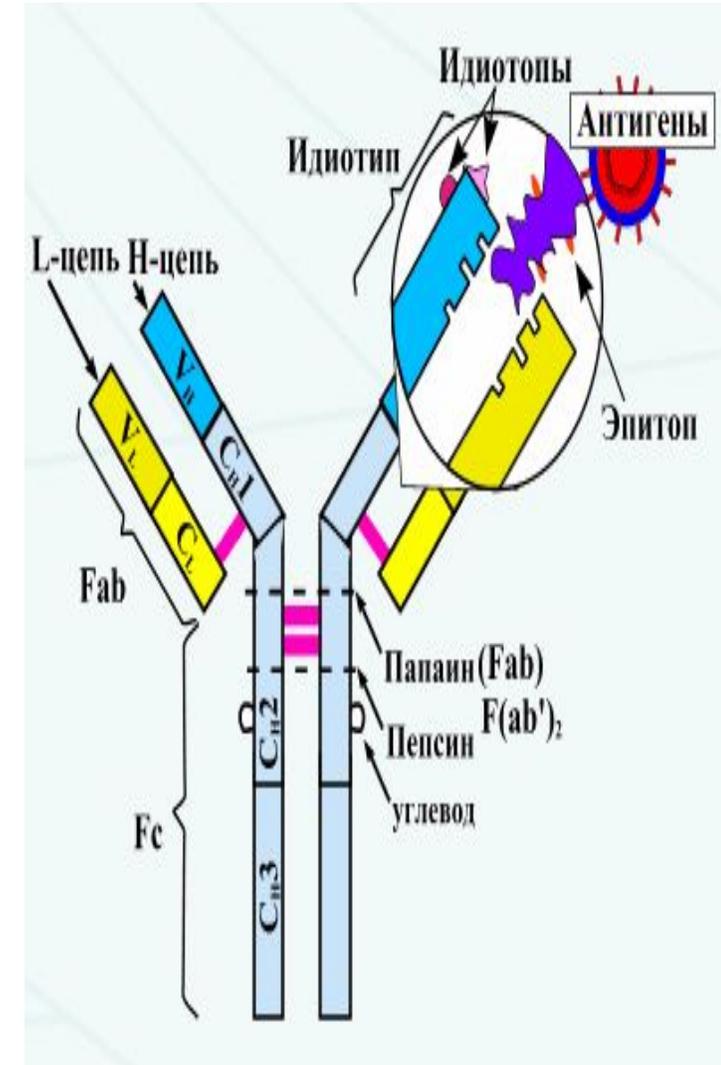
гликопротеины состоят из :

- 2 идентичных тяжелых цепей (**Н-цепи**, состоящие из доменов VH, CH1, шарнира, CH2 и CH3)
- 2 лёгких цепей (**Л-цепей**, состоящих из доменов VL и CL).

Домены АТ - компактные структуры, скрепленные дисульфидной связью.

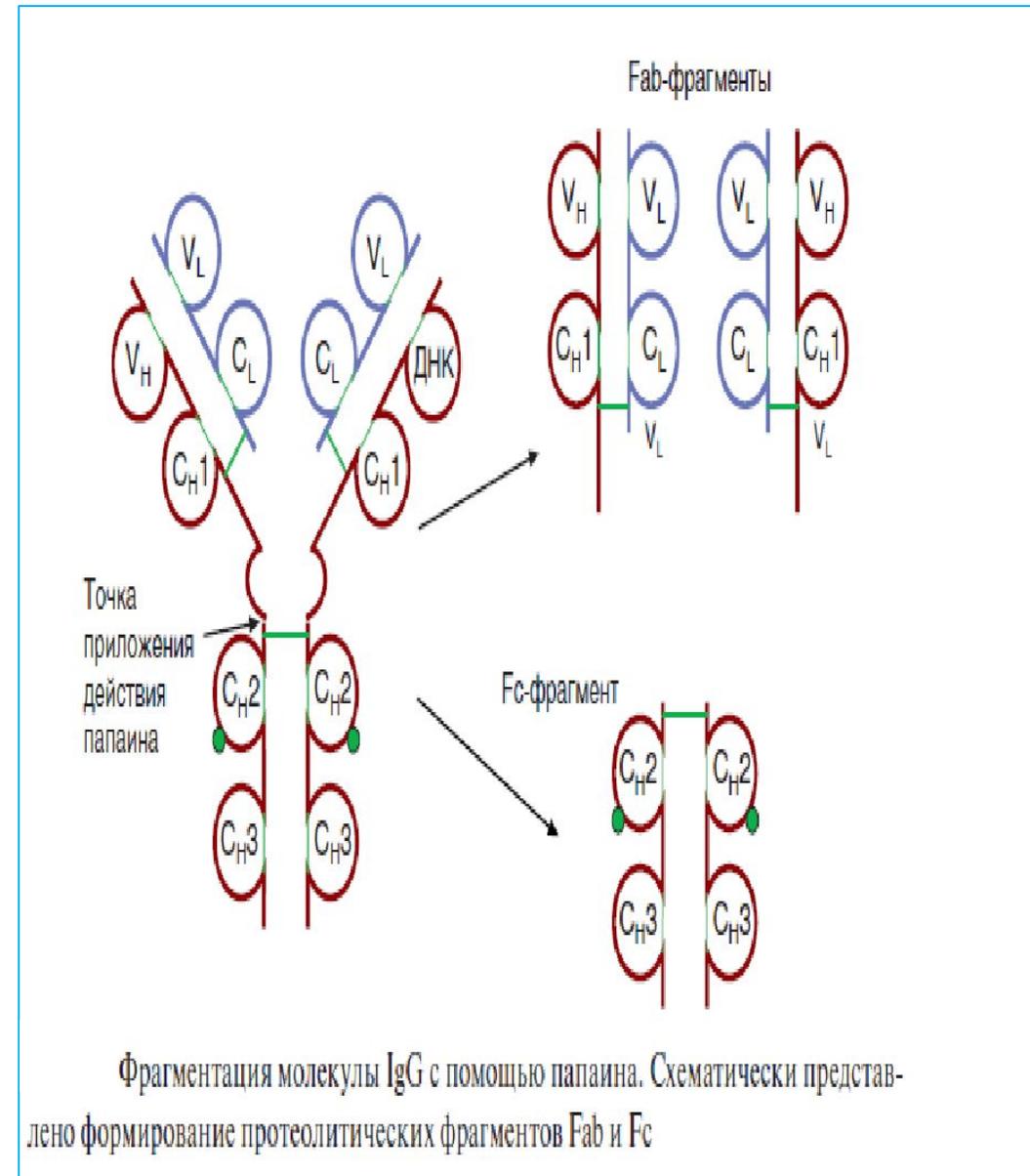
Виды и функции доменов:

- **VL-VH** – связывание антигена
- **CL-CH₁** – нековалентное соединение легкой и тяжелой цепей
- **Шарнирная область** – обеспечение подвижности Fab фрагмента, влияние на функциональное состояние Fc фрагмента, связь тяжелых цепей.
- **CH₂** – активация компонента
- **CH₃** – цитотропная активность (фиксация на клетках-мишенях)



АТ можно расщепить (папаином) :

- на **2 Fab** - АГ-связывающих фрагмента
- **Fc** (фрагмент, способный к кристаллизации).
- **Активный центр АТ** – АГ-связывающий участок **Fab-фрагмента Ig**, образованный гипервариабельными участками Н- и L-цепей, связывает эпитопы АГ.
- В активном центре имеются специфичные комплементарные участки к определенным АГ эпитопам
- **Fc-фрагмент** может связывать комплемент, взаимодействует с мембранами клеток и участвует в переносе IgG через плаценту.



Виды антигенных детерминант

иммуноглобулинов

- ✓ **Изотипические** – отражают разнообразие антител на уровне биологического вида (изотипы IgA, IgM, IgG, IgD, IgE). Изотип определяется типом H-цепи (9 изотипов: 5 классов и 4 субкласса)
- ✓ **Аллотипические** – обусловлены генетическим разнообразием внутри вида (аллотипы IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄). Обусловлены внутривидовой вариабильностью константных доменов или каркасных участков переменных доменов
- ✓ **Идиотипические** – участки в антигенсвязывающем центре молекулы Ig, которые являются антигенными детерминантами. В зависимости от идиотипа АТ отличаются по специфичности, т.е. имеют разное строение переменных доменов. Антитела против таких антигенных детерминант называются антиидиотипическими.

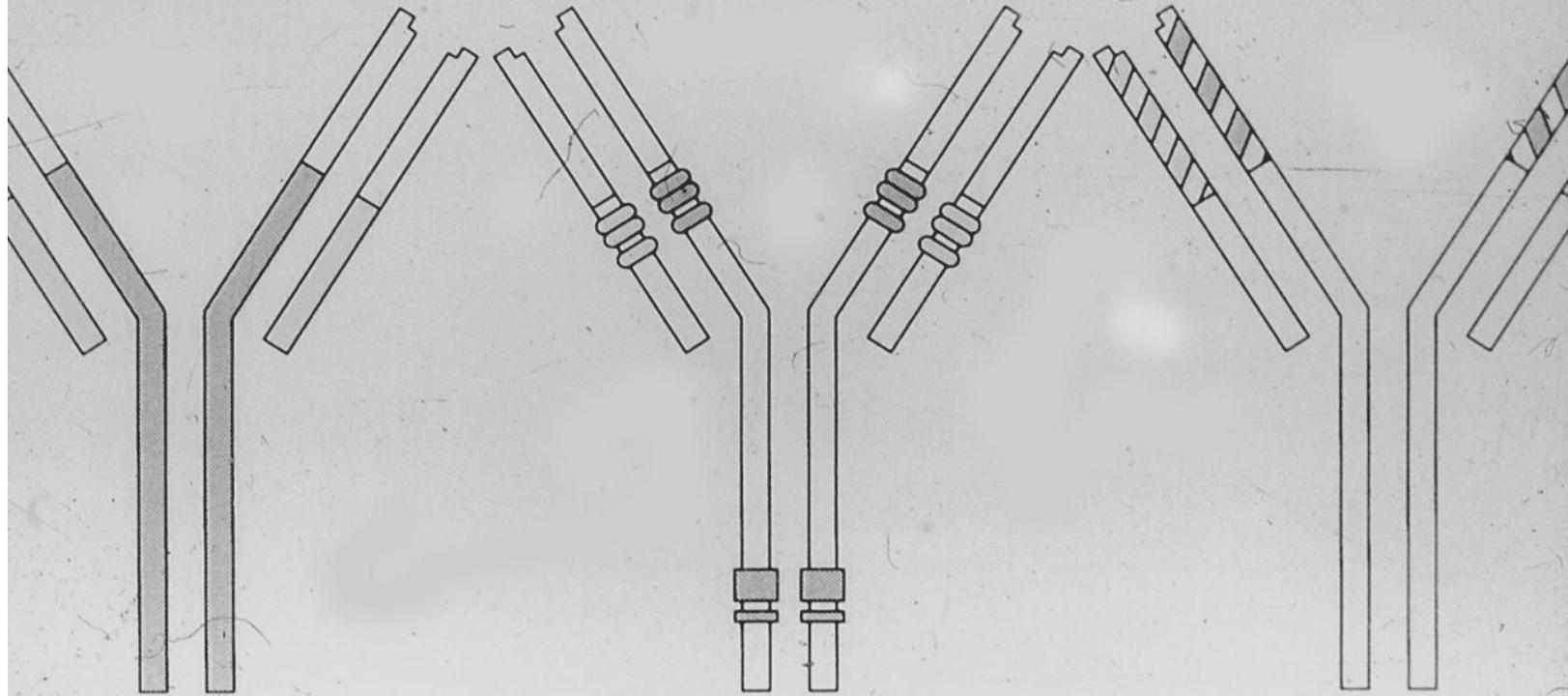
Классификация по тяжелым цепям

- Различают **пять классов (изотипов)** иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, различающихся:
 - величиной
 - зарядом
 - последовательностью аминокислот
 - содержанием углеводов
- Класс IgG классифицируют на четыре подкласса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4),
- класс IgA — на два подкласса (IgA1, IgA2).

Все классы и подклассы составляют **девять изотипов**, которые присутствуют в норме у всех индивидов.

Каждый изотип определяется последовательностью аминокислот константной области тяжелой цепи.

Antibody variants



isotypic

allotypic

idiotypic

Классы иммуноглобулинов

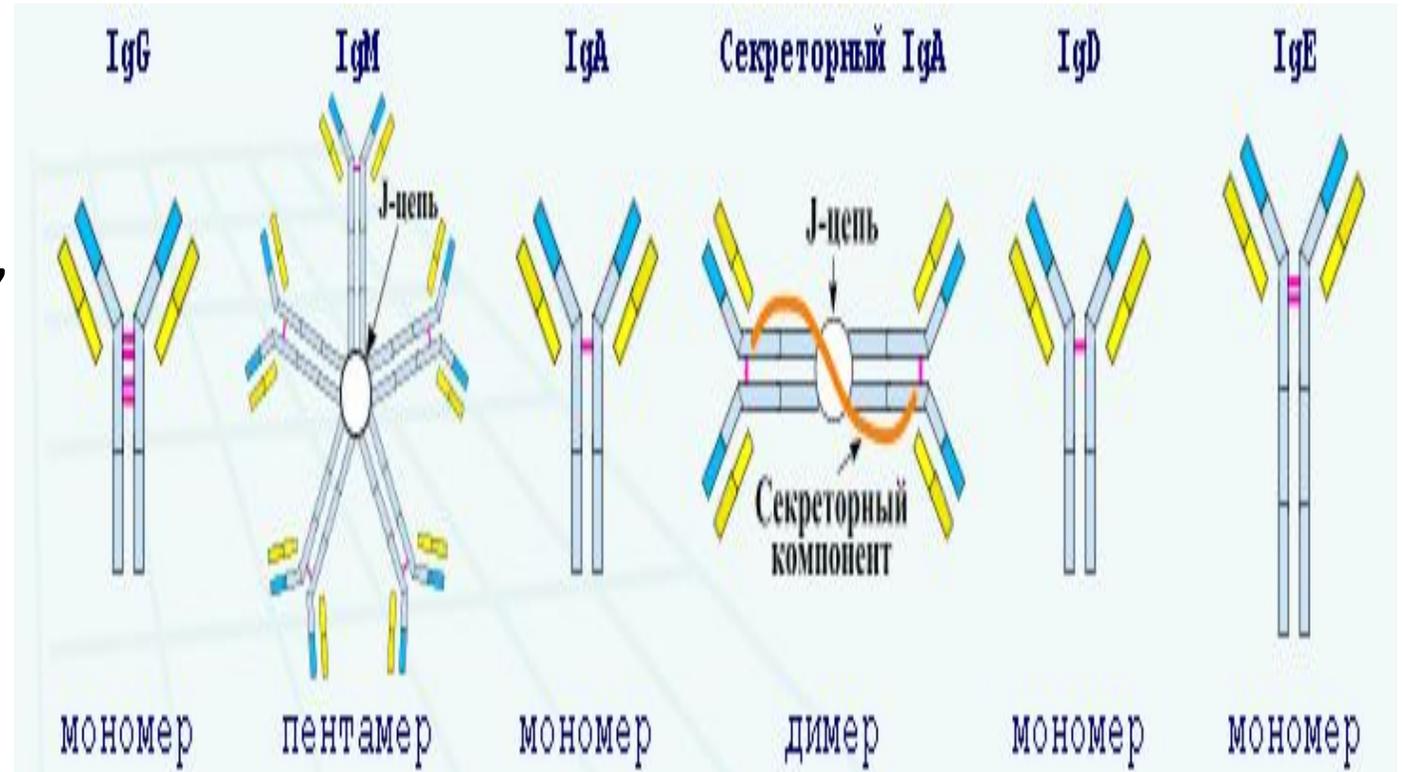
- Ig A,
- Ig M,
- Ig G,
- Ig D,
- Ig E

Схема строения иммуноглобулинов 5 разных классов

В зависимости от класса и функций АТ могут существовать

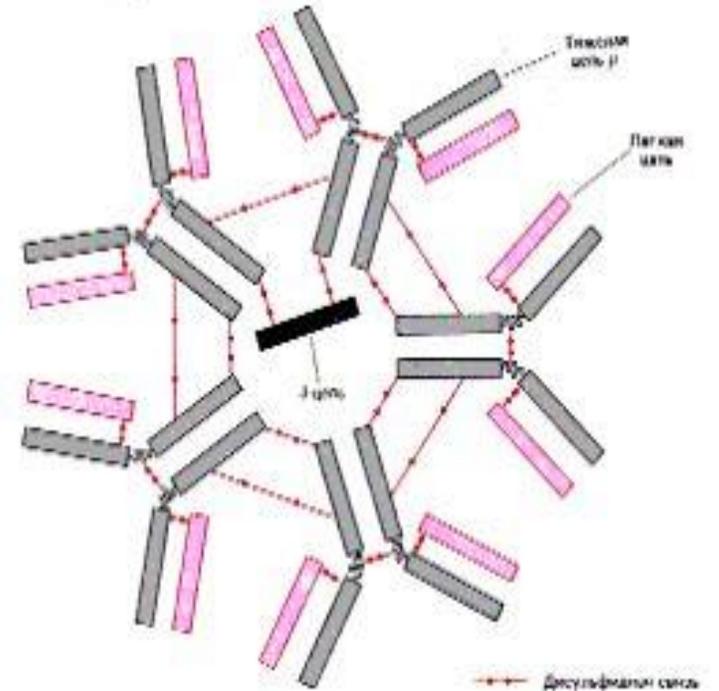
- в мономерной форме (IgG, IgD, IgE, сывороточный IgA)
- в олигомерной форме (димер-секреторный IgA, пентамер — IgM).

Всего различают 5 типов H-цепей (α -, γ -, δ -, ϵ -и μ - цепи)
2 типа легких цепей (к-цепь и λ -цепь).



Ig M (иммуноглобулин M) –

- ✓ макроглобулин, пентамер,
- ✓ на В-лимфоците -мономер
- ✓ период полураспада 5-8 дней,
- ✓ синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа (первичный ИО)
- ✓ эффективно агглютинирует антигены: бактерии
нейтрализует вирусы
- ✓ активатор классического пути комплемента
- ✓ эффективный опсонин
- ✓ относятся специальные АТ : холодовые
агглютинины, гетерофильные АТ и
изогемагглютинины.
- ✓ ИО на Т-независимые АГ , по преимуществу,
проявляется в синтезе IgM

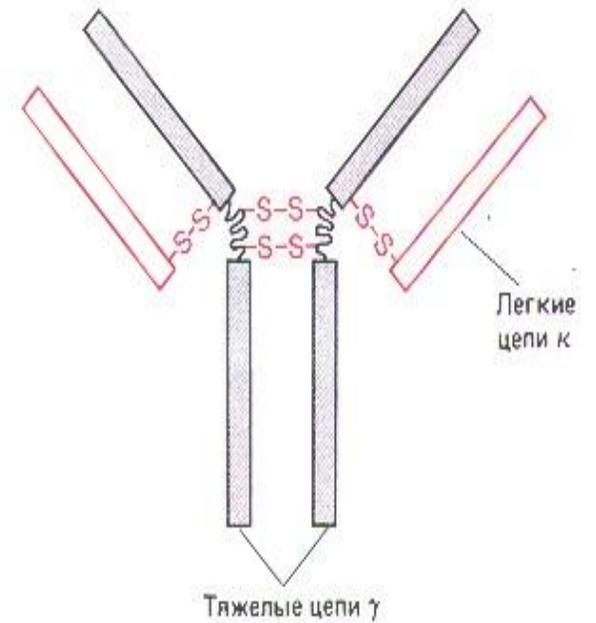


Иммуноглобулин М

- IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм
- Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе)
- Антитела к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам- преимущественно IgM- антитела.
- IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев.
- IgM у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят.

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
- ✓ единственный класс АТ-нейтрализатор ТОКСИНОВ.
- ✓ важный противовирусный и противобактериальный фактор
- ✓ потенциальный опсонин
- ✓ главный участник вторичного ИО
- ✓ активирует компоненты комплемента
- ✓ проникает через плаценту (пассивный иммунитет новорожденным от 3 до 6 месяцев.)
- ✓ составляет 75% от всех Ig (от 8 до 17 г/л)



Подклассы IgG

- В зависимости от типа тяжёлой цепи, IgG подразделяются на 4 подкласса: IgG1–IgG4
- **IgG1 (70%) > IgG2 (20%) > IgG3 (6%) i IgG4 (4%)**
- Структура шарнирного участка заметно отличается у представителей различных подклассов иммуноглобулина G (наиболее длинный – у **IgG3**, самый короткий – **у IgG2**).
- В целом, гибкость и подвижность частей молекулы относительно друг друга у подклассов иммуноглобулина G снижается в ряду:

IgG3 > IgG1 > IgG4 > IgG2

Функции подклассов IgG

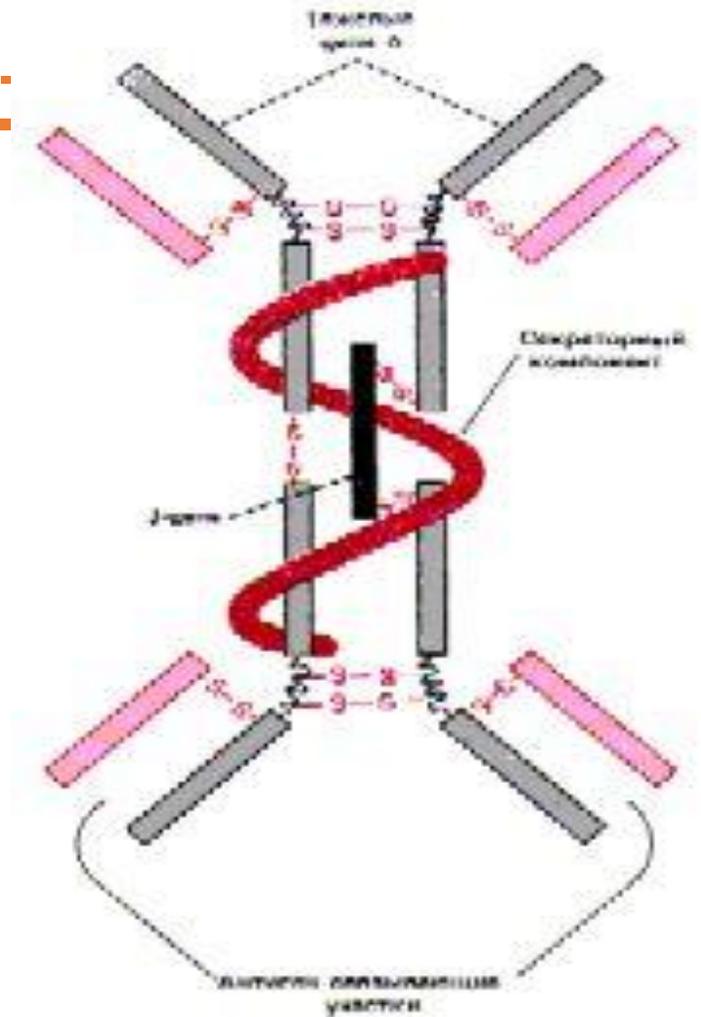
- наиболее активен подкласс **IgG3**, шарнирная область которого обеспечивает молекуле антител максимальное число степеней свободы
- По способности взаимодействовать с **C1q** на первом месте стоит подкласс **IgG3**
- У человека подклассы **IgG 1,3,4** способны активно проникать через плаценту в организм плода, создавая пассивный иммунитет
- **IgG2** человека играет ключевую роль в инактивации инкапсулированных бактерий

Трансплацентарный перенос различных подклассов IgG

- Единственный Ig, проникающий через плаценту с помощью плацентарного FcRn-Re для IgG (защищает от катаболизма IgG) в III-триместре беременности**
- Обеспечивает ребенка противoinфекционной защитой в течение нескольких месяцев после рождения (до наступления момента достаточного синтеза собственных IgG)**
- Недоношенные дети имеют высокий риск развития инфекций в постнатальном периоде**
- За исключением IgG-2 все подклассы IgG эффективно транспортируются к плоду**
- Материнский IgG-2 содержит преимущественно АТ к бактериальным полисахаридам, поэтому ребенок недополучает антиполисахаридные антитела во время беременности и не синтезирует их на протяжении 2-х лет**

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.
- ✓ неэффективный опсонин и слабый активатор комплемента, но активный нейтрализатор бактериальных токсинов
- ✓ Взаимодействие IgA с рецепторами на эозинофилах ведет к их дегрануляции - важный элемент противогельминтной защиты!



(SIgA) - содержит 2 IgA молекулы, соединенные специальной полипептидной цепью, и этот участок и называется секреторным.

Понижение уровня IgA:

Приобретенная недостаточность:

- Новообразования лимфатической системы, лимфопролиферативные заболевания;
- Состояние после спленэктомии;
- Потери белка при энтеро- и нефропатиях;
- Лечение иммунодепрессантами, цитостатиками;
- Облучение ионизирующей радиацией;
- Злокачественные анемии, гемоглобинопатии;
- Атопический дерматит

Врожденная недостаточность:

- Агаммаглобулинемия (болезнь Брутона);
- атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи -Бар);

Другие причины:

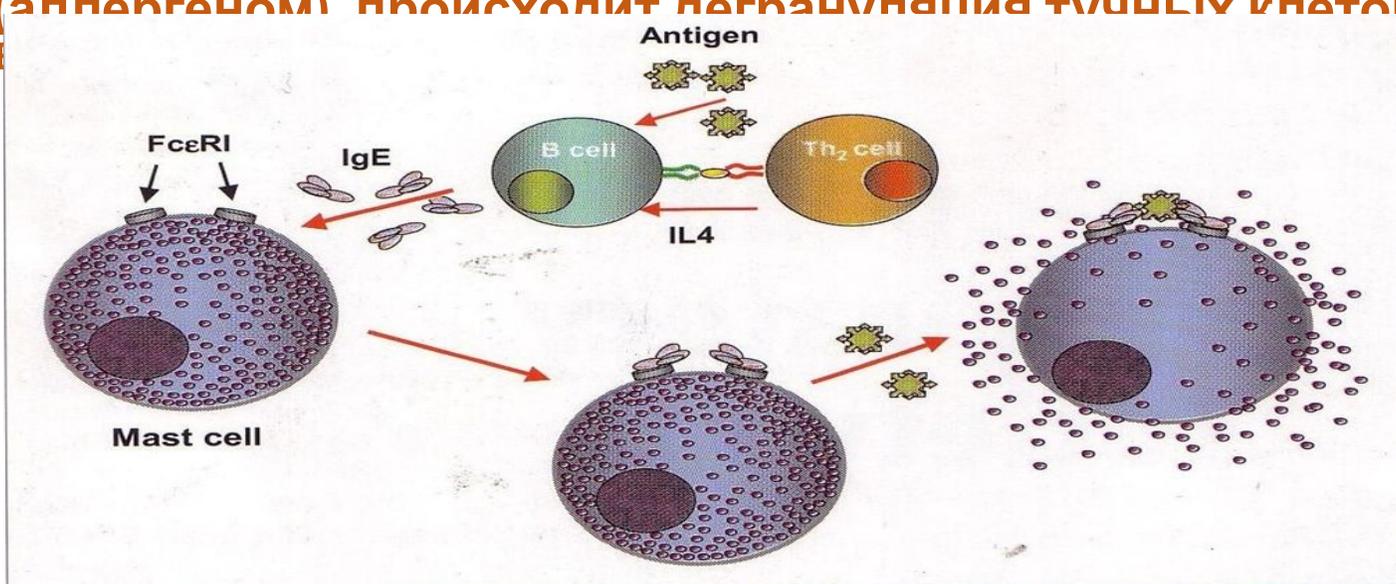
- Длительная экспозиция с бензолом, толуолом, ксилолом;
- Прием декстрана, метилпреднизолона, эстрогенов, карбамазепина, вальпроевой кислоты, препаратов золота

Повышение уровня IgA:

- Синдром Вискотта - Олдрича
- Хронические гнойные инфекции, особенно желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (астма, туберкулез);
- Аутоиммунные заболевания, например, ревматоидный артрит (ранние стадии);
- Множественная миелома (IgA - тип);
- Муковисцидоз;
- Бессимптомная моноклональная (IgA) гаммапатия;
- Хронические поражения печени (гепатит, цирроз);
- Энтеропатии;
- Алкоголизм;

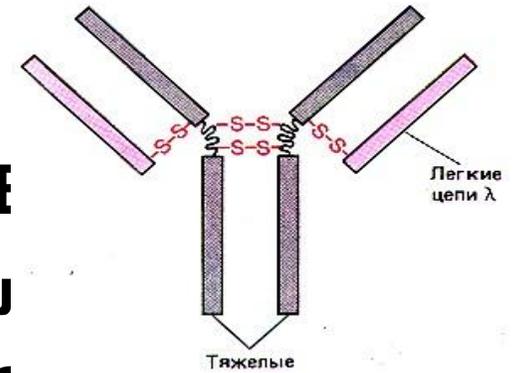
Ig E (иммуноглобулин E) —

- ✓ Реагин, период полураспада – 2-5 суток
- ✓ Уровень в крови увеличивается при аллергических заболеваниях
- ✓ классические кожно-тропные АТ, играющие важную роль в реакциях анафилактической гиперчувствительности I типа
 - Ig E — это поверхностный клеточный рецептор.
 - Fc-фрагмент цепи IgE прочно связывается с Fcε-1 рецепторами тучных клеток (мастоцитов) и базофилов.
 - Когда Fab-фрагмент этих, связанных с клеткой IgE специфически связывается с соответствующим АГ (аллергеном) происходит дегрануляция тучных клеток и



Ig D (иммуноглобулин D) –

- ✓ большая часть связана с поверхностной мембраной E
- ✓ участвует в антигензависимой дифференцировке B-клетки
- ✓ резко увеличивается при беременности, миеломной болезни
- ✓ взаимодействие с БАЗ и с ТК и стимуляция продукции IL-1, IL-4
- ✓ стимуляция мононуклеаров ПК к синтезу TNF α , IL-1b, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), IL-6, IL-10
- ✓ иммуномодуляторная молекула, способствующая иммунной защите, развитию воспаления, активации клеток врожденной ИС и продукции ими факторов, активирующих реакции а,



Моноклональные антитела и их использование в медицине



В 1975 году Георгом Кёлером и Цезарем Мильштейном разработана методика получения клеточных гибридов - гибридом. Гибридомы (гибридные опухолевые клетки) образуются в результате слияния лимфоцитов, взятых от иммунизированных животных, с клетками миеломы костного мозга, культивируемыми *in vitro*.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

- настоящее время методами биотехнологии и/или генной инженерии получают **иммуноглобулины-антитела, продуцируемые одним клоном клеток-моноклональные антитела**
- Их продуценты — клетки-гибридомы, являющиеся потомками, полученными при скрещивании В-лимфоцита (ПК) с опухолевой клеткой.
- От плазматической клетки-гибридома наследуется способность к синтезу АТ, а от опухолевой клетки — способность длительно культивироваться вне организма.

Схема получения моноклональных антител

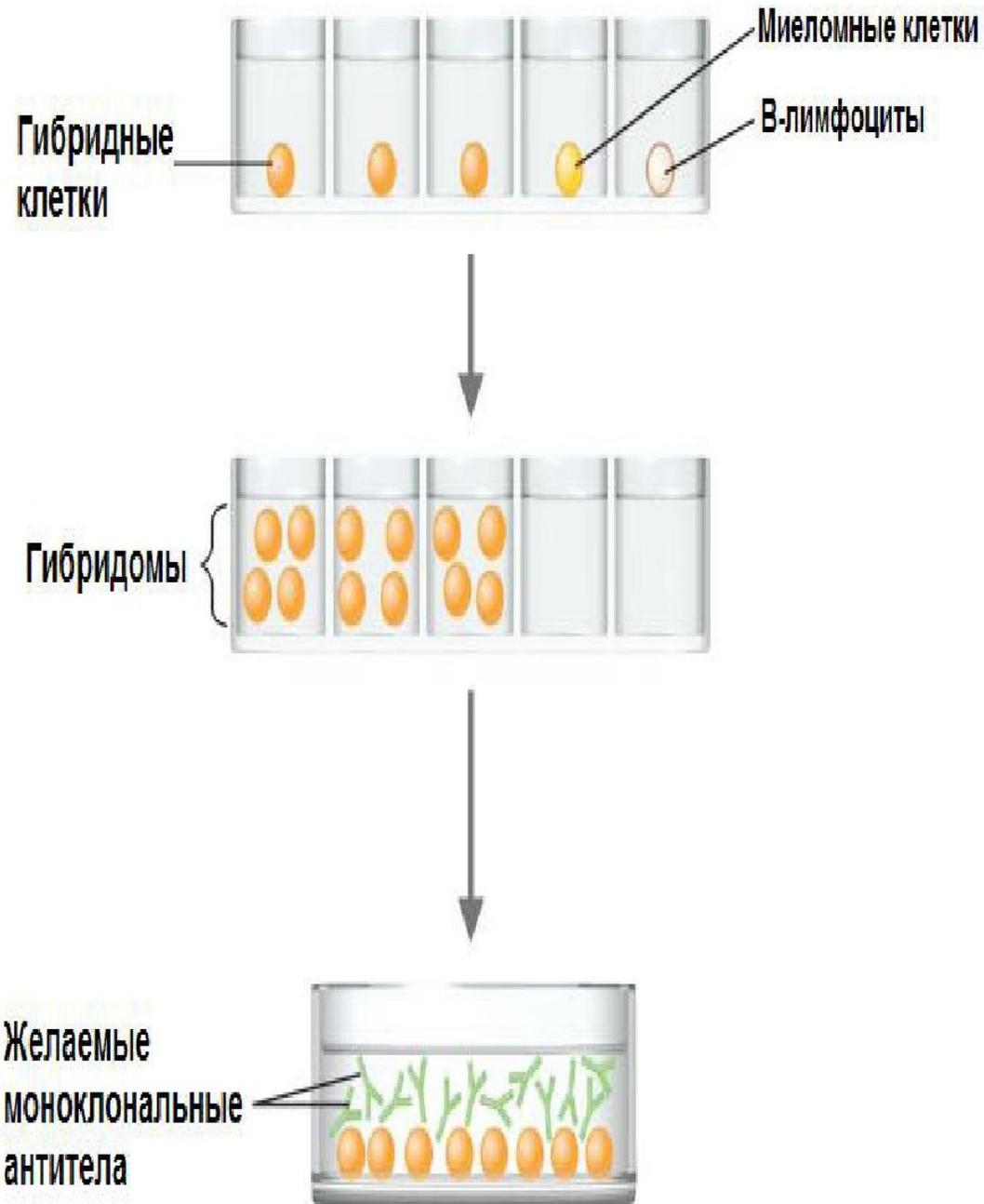


вводят специфический АГ, который вызывает продукцию АТ против этого АГ.

Селезенка мышей удаляется и гомогенизируется для получения суспензии клеток. Эта суспензия содержит В-л, которые продуцируют АТ против введенного АГ

Клетки селезенки затем смешивают с клетками миеломы, которые способны непрерывно расти в культуре, а так же отсутствует резервный путь синтеза нуклеотидов.

Некоторые из антитело-продуцирующих клеток селезенки и клетки миеломы сливаются, образуя гибридные клетки. Эти гибридные клетки теперь способны непрерывно расти в культуре, а так же продуцировать моноклональные антитела.



Смесь клеток помещают в селективную среду, которая позволяет расти только гибридным клеткам. Погибают не слившиеся миеломные клетки и В-лимфоциты. Гибридные клетки пролиферируют, образуя клон гибридом. Гибридомы, проверяются на продукцию нужных антител.

Области применения моноклональных антител

- **идентификация субпопуляций лимфоцитов человека**
- **выделение клеток**
- **установление функций молекул клеточной поверхности**
- **определение группы крови**
- **диагностика опухолей и локализация опухолей**
- **иммунорадиометрический анализ**
- **анализ сложных смесей антигенов (диагностика вирусных ,
бактериальных, паразитарных инфекций)**
- **анализ эмбрионального развития**
- **анализ иммунного ответа**
- **искусственные ферменты.**

Идентификация субпопуляций лимфоцитов человека

На определении CD антигенов на клетках основана идентификация различных и их клеток субпопуляций (Проточная цитометрия).

Диагностика опухолей и локализация опухолей

Можно обнаружить АГ, характерные для опухолей определенных тканей, получить к ним антитела и использовать их для диагностики и типирования опухолей.

С помощью моноклональных антител в опухоль и ее метастазы можно доставить радиоактивные вещества, позволяющие обнаружить небольшие узелки опухоли по локализации в них радиоактивности если их связать с изотопом.

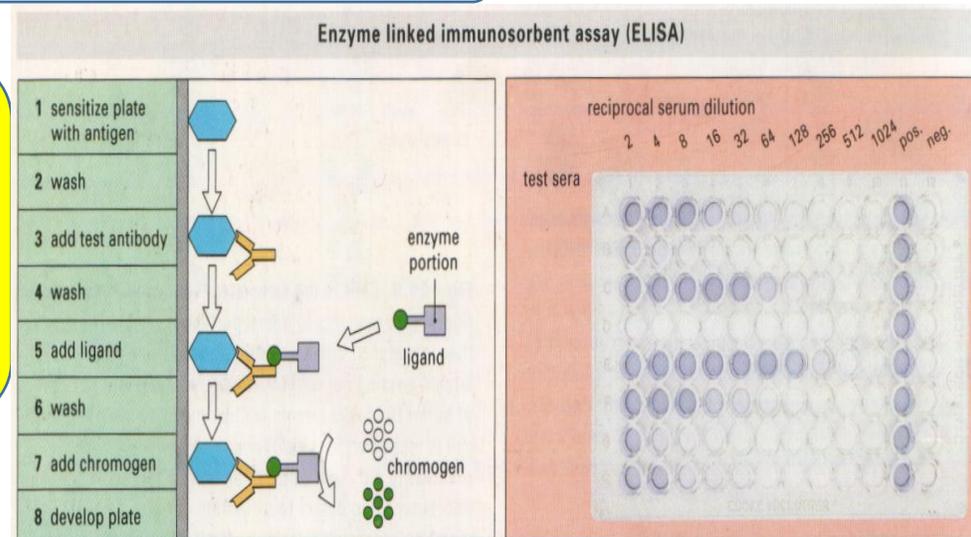


Реакция агглютинации

- Моноклональные антитела (целиклоны анти-А и анти-В) - применяют для определения агглютиногенов эритроцитов групповой и резус принадлежности ЭР.
- Они обладают высокой чувствительностью, характеризуются быстротой наступления и четкостью агглютинации.
- Обеспечивают достоверный результат даже при слабой экспрессии антигенов.
- Циклоны применяются для типирования эритроцитов всех специфичностей, включая редкие.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

- ИФА- лабораторный иммунологический метод качественного определения и количественного измерения антигенов и антител (диагностика инфекций).
- В основе ИФА лежит принцип специфического взаимодействия между антигеном и соответствующим ему мон-АТ.



Терапевтические моноклональные антитела

- Ученые сумели принудить клетки грызунов к выработке АТ с человеческими Fc-фрагментами (**химерные АТ**)
- Константная часть мышиных АТ замещена соответствующей константной областью Ig человека и в своей структуре имеют более 65% человеческого Ig.
- **Гуманизированные моноклональные антитела** – до 95% состоят из человеческого иммуноглобулина.
- **Трансгенные технологии** (фаговый дисплей) были использованы для создания полностью человеческих моноклональных антител

Моноклональные антитела -высокоспецифичны к определенным мишеням -АГ

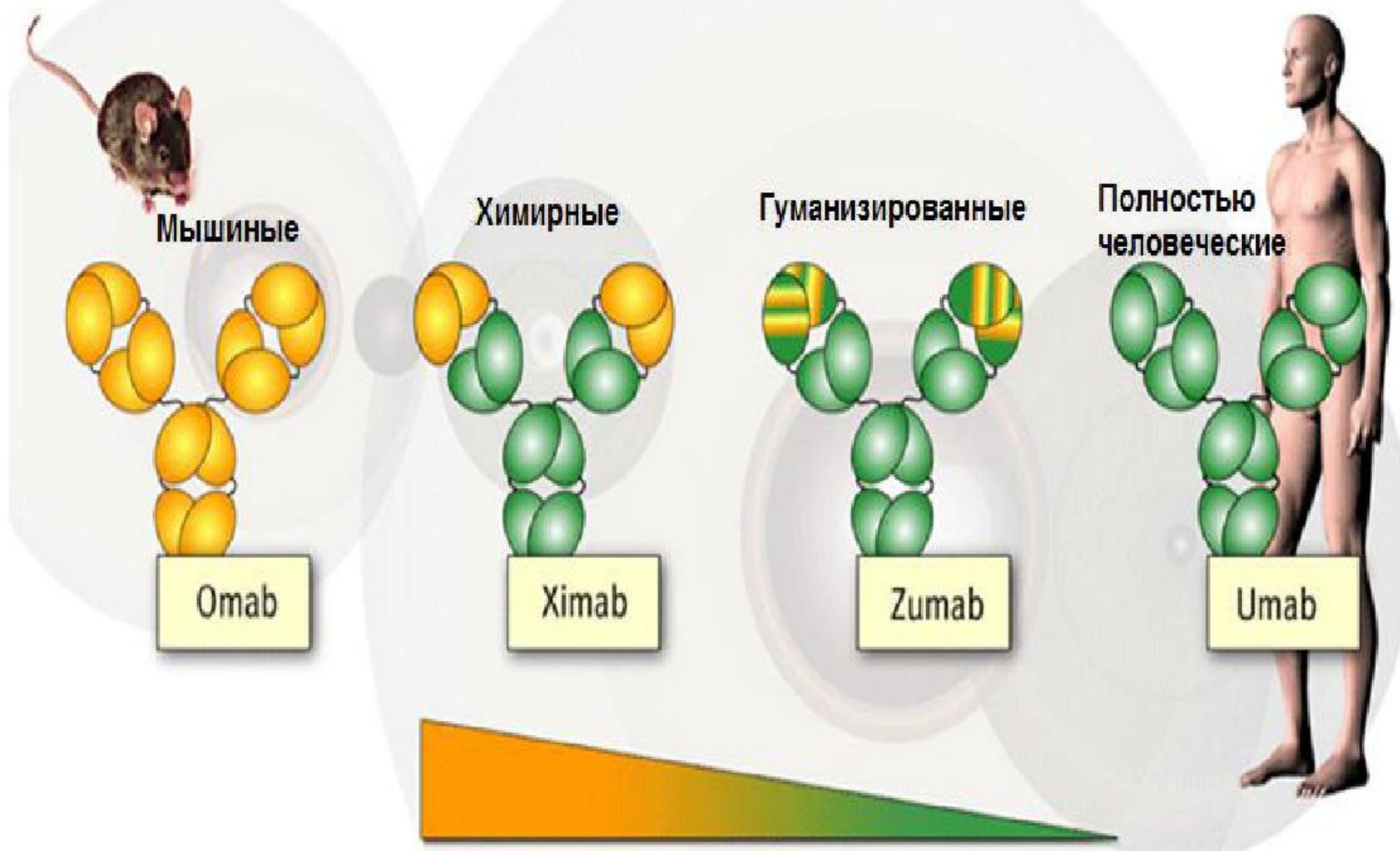
Использование моноклональных антител в качестве терапевтических агентов стало для медицины стратегическим этапом в смене концепции лечения – от неспецифической к специфической (таргетной) терапии.

**Химерные
антитела получили
окончание
«-ximab»**

**Гуманизированные
антитела имеют
окончание
«-zumab»**

**Препараты на основе мон-АТ
- оканчиваются на
«-mab» (от monoclonal antibody).**

**Полностью
человеческие антитела
имеют окончание
– «-umab».**



Мышиные

Химирные

Гуманизированные

Полностью человеческие

Omab

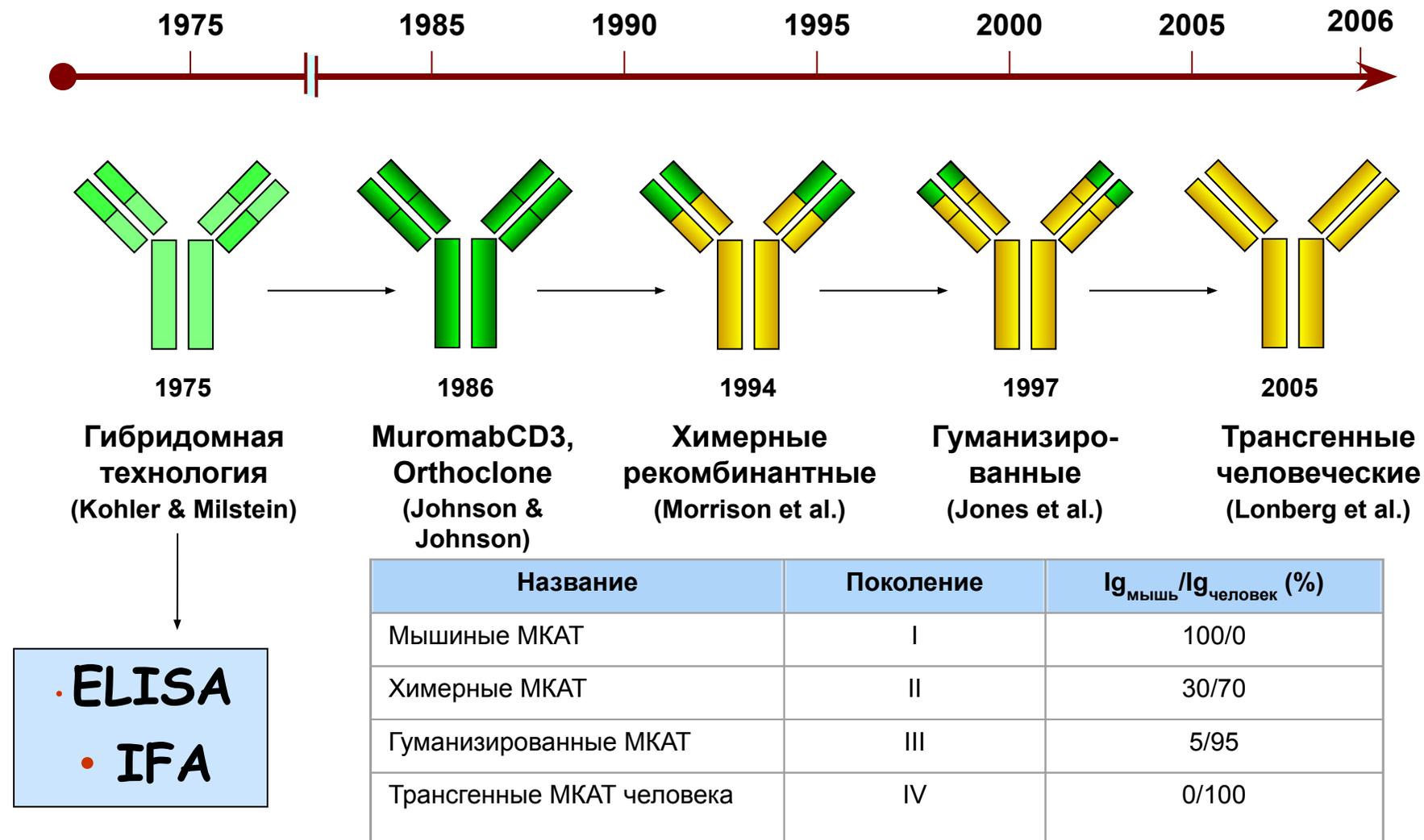
Ximab

Zumab

Umab

Уменьшение иммуногенности

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МКАТ



Наиболее изученными являются следующие противоопухолевые препараты на основе Мон-АТ:

- **Трастузумаб (Trastuzumab, Герцептин)** - избирательно связывается с рецептором HER2 на поверхности опухолевых клеток многих солидных опухолей, радикально изменило лечение рака молочной железы;
- **Ритуксимаб (Ритуксан, Мабтера)** - это химерное моноклональное антитело, имеющее вариабельный мышиный и константный человеческий регион, специфически связанное с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, которые опосредуют лизис В-клеток. В последние годы препарат зарегистрирован еще для лечения широкого круга аутоиммунных заболеваний с гиперфункцией В-клеток.

-

- **Алемтузумаб (Кампат, Кэмпас, Campath) – гуманизированное МКА,** связывающееся с CD52 на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов
- Отмечена высокая активность алемтузумаба в отношении **хронического лимфолейкоза и Т-клеточных лимфом.**
- В последние годы Кэмпас используется для уменьшения реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток (им предварительно очищают



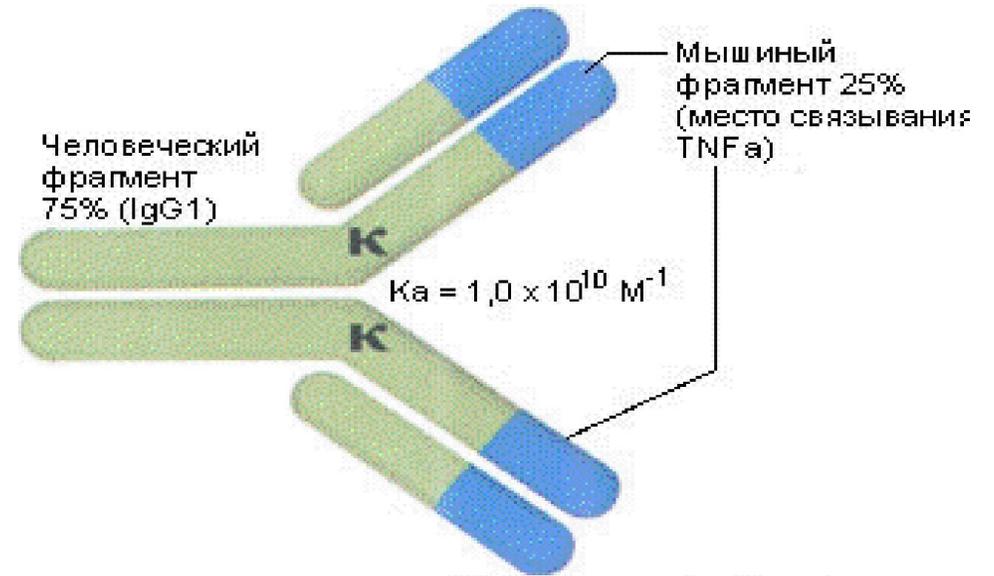
Другой подход использования МкАТ - конъюгаты МкАТ к опухолевым антигенам с токсинами, которые получили название – иммунотоксины.

- К мон-АТ пришиваются (конъюгируются) токсины бактериального или растительного происхождения.
- Получается конструкция из специфичного к опухолевому антигену Мон-АТ) и вещества способного убить клетку самой опухоли и ее метастазов.
- Мон-АТ стали применяться для доставки цитотоксических веществ непосредственно к опухолевым клеткам, что позволяет избежать повреждения здоровых тканей.



Терапевтические мон-АТ, действие которых направлено на воспалительный процесс

- Наиболее важной “мишенью” для “антицитокиновой” терапии МкАТ является “провоспалительный” цитокин – фактор некроза опухоли (ФНО)– α , который играет ведущую роль в развитии самых разнообразных проявлений, характерных для многих воспалительных заболеваний человека.



МКАТ – НОВАЯ ЭРА В ТЕРАПИИ

ПОКАЗАНИЯ:

- **Онкологические заболевания**
- **Аутоиммунные заболевания и атопии**
- **Отторжение трансплантата**
- **Инфекции**
- **Воспаление различного генеза (анти-TNFα, анти-CXCL10, анти-PDGF-D, анти-C'5)**
- **Системный склероз (анти-TGFβ1), идиопатический фиброз легких (анти-TGFβ), пневмосклероз (анти-CTGF)**
- **Сердечно-сосудистая патология (анти-gp IIb/IIIa)**
- **Остеопороз (анти-RANKL)**
- **Гиперпаратиреозидизм (анти-PtH)**
- **Мышечная дистрофия (анти-GDF-8)**
- **Болезнь Альцгеймера (AZD3102)**

ИММУНОТРОПНЫЕ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

| МНН | Мишень | Показания |
|-------------|--------------|-------------------------------|
| Инфликсимаб | TNF α | Ревматоидный артрит |
| Этанерцепт | TNF α | — «» — |
| Адалimumаб | TNF α | — «» —, болезнь Крона |
| Алефацепт | CD2 | Псориаз |
| Эфализумаб | CD11a | — «» —, гемолитическая анемия |

АТОПИИ

| МНН | Мишень | Показания |
|------------|--------|------------------------------------|
| Омализумаб | IgE | Бронхиальная астма, тяжелые атопии |

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

| МНН | Мишень | Показания |
|--------------|--------|------------|
| Базиликсимаб | CD25 | Отторжение |
| Даклизумаб | — «» — | Отторжение |
| Муруномаб | CD3 | Отторжение |