

Биохимия иммунной системы.

Выполнили: Цифмистер А.С.
Шивякова Н.Г.
Студенки 26 гр. ЛПФ 3 курса

Иммунная система.

- **Иммунная система** — **подсистема**, существующая у позвоночных животных и объединяющая органы и ткани, которые защищают организм от заболеваний, идентифицируя и уничтожая опухолевые клетки и **патогены**. Иммунная система распознает множество разнообразных возбудителей — от **вирусов** до **паразитических червей** — и отличает их от **биомолекул** собственных **клеток**. Распознавание возбудителей усложняется их адаптацией и **эволюционным** развитием новых методов успешного **инфицирования** организма-хозяина.
- Конечной целью иммунной системы является уничтожение чужеродного агента, которым может оказаться болезнетворный микроорганизм, инородное тело, ядовитое вещество или переродившаяся клетка самого организма. Этим достигается биологическая индивидуальность организма.
- В иммунной системе развитых организмов существует множество способов обнаружения и удаления чужеродных агентов: этот процесс называется иммунным ответом. Все формы иммунного ответа можно разделить на врождённые и приобретённые реакции. Основное различие между ними в том, что приобретённый иммунитет высокоспецифичен по отношению к конкретному типу **антигенов** и позволяет быстрее и эффективнее уничтожать их при повторном столкновении. Антигенами называют вызывающие специфические реакции организма **молекулы**, воспринимаемые как чужеродные агенты.

Например, у перенёсших ветрянку, корь, дифтерию людей часто возникает пожизненный иммунитет к этим заболеваниям. В случае аутоиммунных реакций антигеном может служить молекула, произведённая самим организмом.

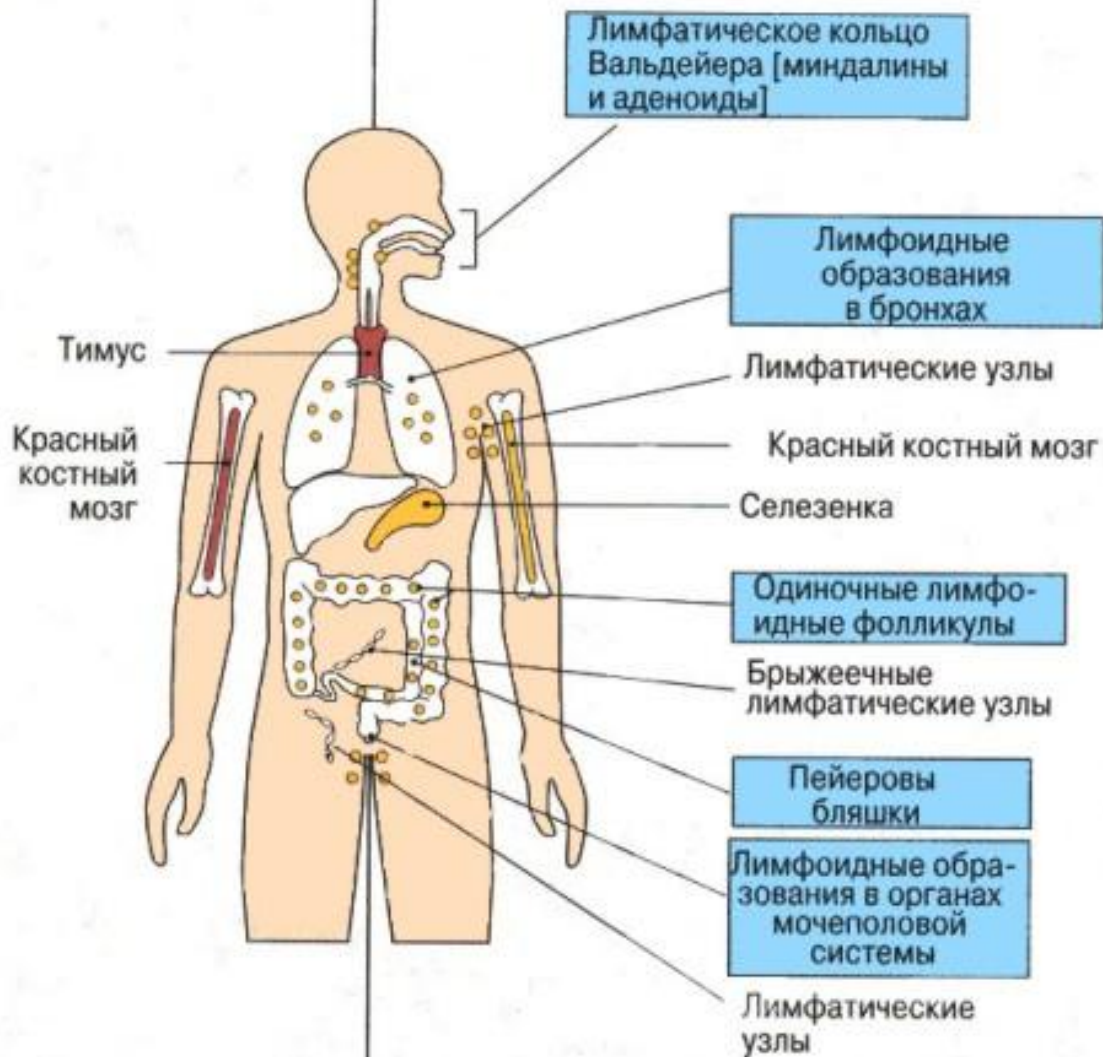
Органы иммунной системы

Иммунная система обеспечивает иммунную защиту организма за счет клеточных элементов иммунной системы, которыми являются лимфоциты и плазмоциты. Иммунную систему составляют лимфатические узлы, селезенка, костный мозг, вилочковая железа, или тимус, а также лимфоидная ткань стенок дыхательной и пищеварительной систем, к которой относятся миндалины, групповые лимфоидные узелки червеобразного отростка, групповые и одиночные лимфоидные узелки подвздошной кишки.

Основные лимфоидные органы и образования

Центральные органы

Периферические органы



Функции иммунной системы.

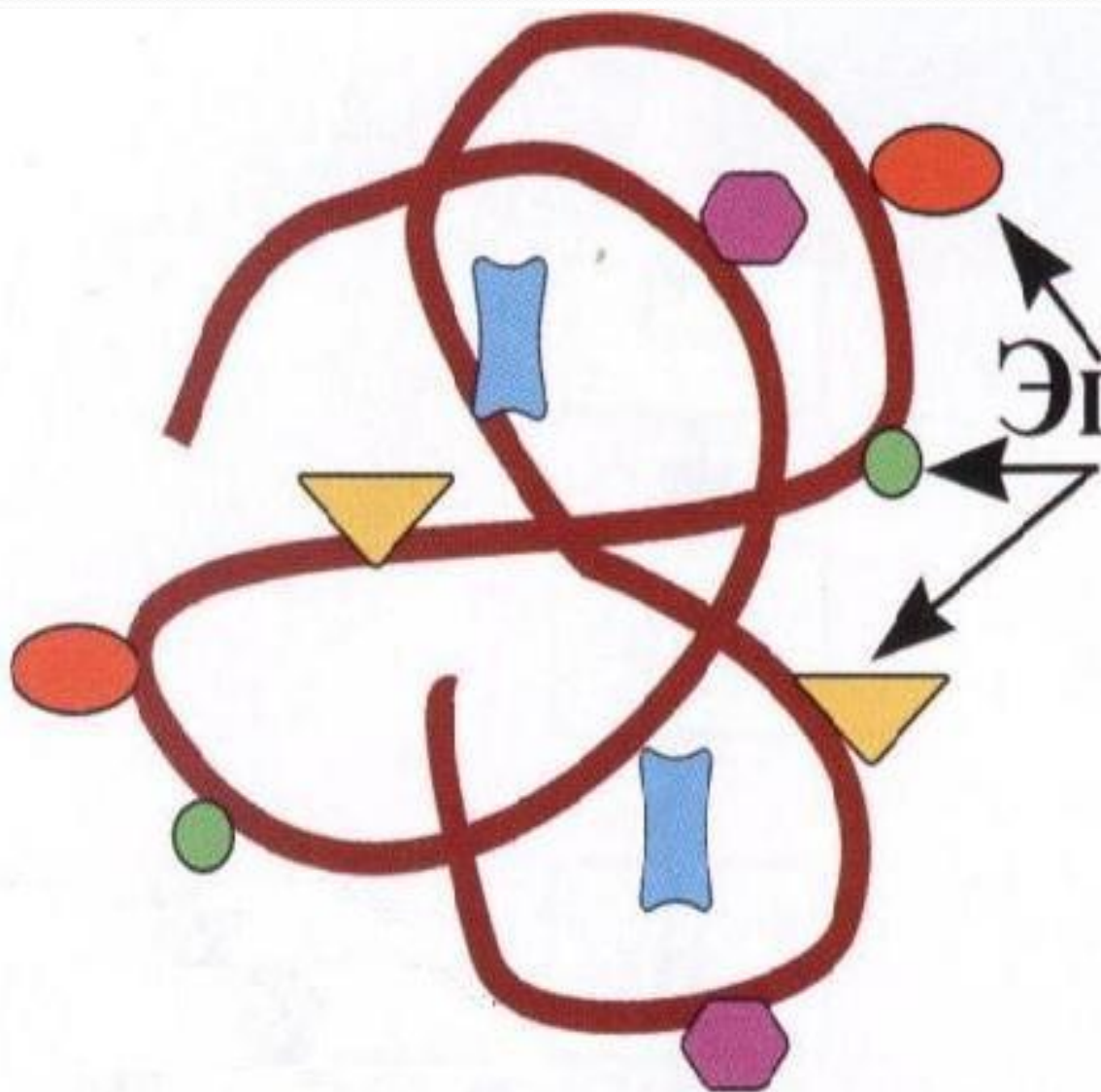
- Иммунная система является одной из систем жизнеобеспечения, без которой организм не сможет существовать. Основные функции иммунной системы:
 - распознавание;
 - уничтожение;
 - выведение из организма чужеродных веществ, образующихся в нем и поступающих извне.Эти функции иммунная система выполняет всю жизнь человека.

Коцепция иммунного надзора.

- Суть этой концепции заключается в следующем: главная функция иммунной системы - распознавание своего и чужого. Аргументами в пользу этой концепции служат данные по расчету возможного числа случайных изменений гена - мутаций. Клетка, в которой произошла мутация гена, становится мутантом и в определенных условиях может быть чужеродной для организма. Мутация явление редкое, но среди клеточных скоплений всегда есть мутанты, в организме их число может достигать 10 млн. мутантных клеток с измененными (патологическими) свойствами. Число клеток возрастает под влиянием различных факторов: радиации, токсических и химических веществ и других неблагоприятных факторов. За выведение (элиминацию) из организма измененных мутантных клеток отвечает специализированная система - иммунная. Она через иммунитет распознает чужое, даже если этот носитель чужого отличается лишь одним геном. К этому сводится иммунологический надзор. С этих позиций иммунитет следует считать одним из проявлений охраны биологической индивидуальности. Наследственность же обеспечивает сохранение индивидуальности от поколения к поколению, а иммунитет - на протяжении жизни каждого индивидуума.

Состав и строение антигенов.

- Антигены — высокомолекулярные вещества органического происхождения, способные при введении в организм вызывать образование специфических белков — **антител**. Антигены способны соединяться только с теми антителами, которые возникли под их воздействием. Антигенными свойствами обладают **белки** и **полисахариды** (так называемые полноценные антигены). Антигены широко применяют в диагностике инфекционных заболеваний для определения природы антител. Антигены, используемые в этих целях, называют диагностикумами. Помимо полноценных антигенов, способных вызывать образование антител и реагировать с ними, существуют и неполноценные — гаптены (чаще всего **углеводы** и липоиды), реагирующие с соответствующими антителами, но не способные вызывать их образование. Гаптены являются соединениями, придающими антигенам определенную специфичность. Гаптены превращаются в полноценные антигены при добавлении к ним белка. Некоторые неорганические соединения, в том числе лекарственные препараты (**антипириин**, **хинин**, йод и др.), при поступлении в организм могут соединяться с его белками и приобретать антигенные свойства.

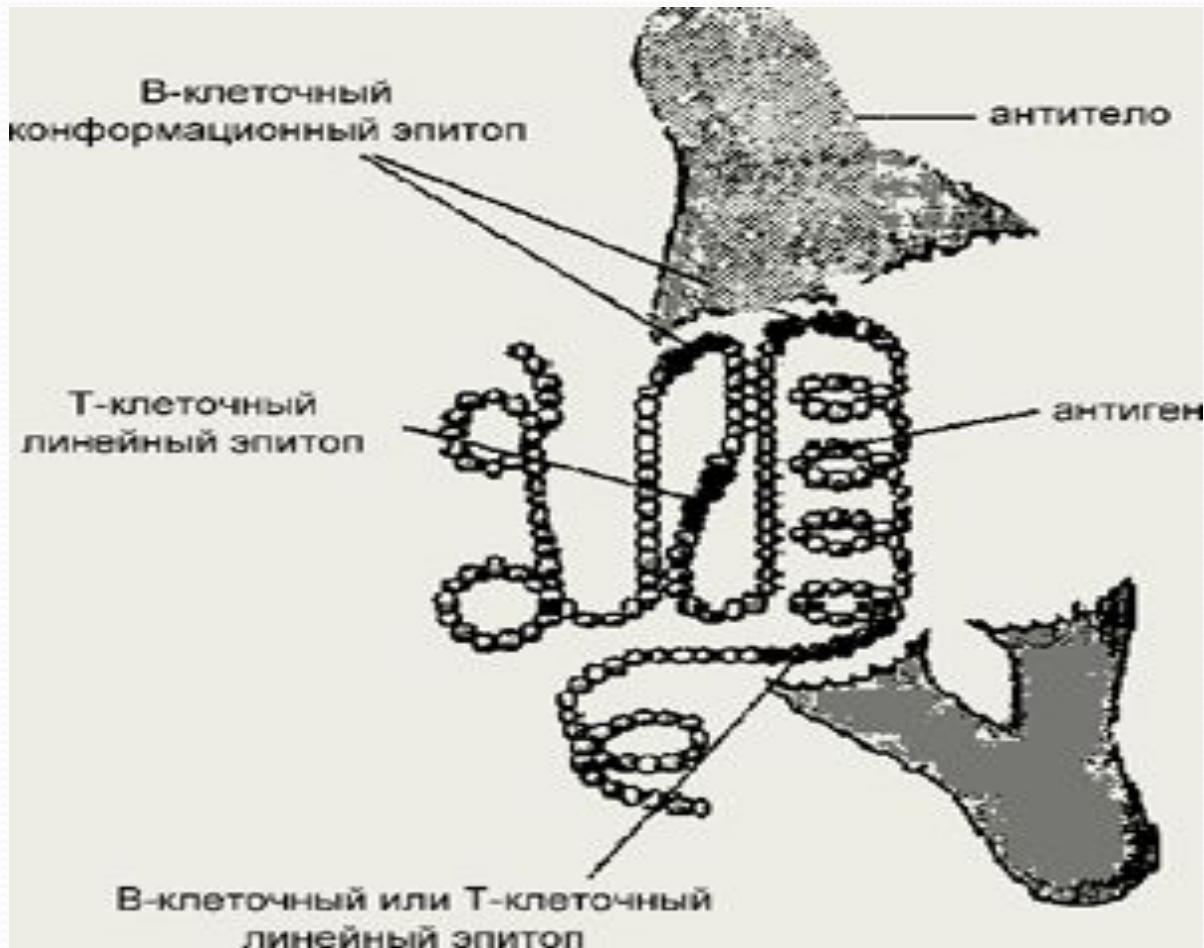


Эпитопы

ТИПЫ АНТИГЕНОВ.

- В зависимости от происхождения, антигены классифицируют на **экзогенные**, **эндогенные** и **аутоантигены**.
- **Экзогенные антигены**
- Экзогенные антигены попадают в **организм** из окружающей среды, путем вдыхания, проглатывания или инъекции. Такие антигены попадают в **антиген-представляющие клетки** путем **эндоцитоза** или **фагоцитоза** и затем процессируются на фрагменты. Антиген-представляющие клетки затем на своей поверхности презентируют фрагменты **Т-хелперам** (**CD4⁺**) через молекулы главного комплекса гистосовместимости второго типа (**МНС II**).
- **Эндогенные антигены**
- Эндогенные антигены образуются клетками организма в ходе естественного **метаболизма** или в результате вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции. Фрагменты далее презентируются на поверхности клетки в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости первого типа **МНС I**. В случае, если презентируемые антигены распознаются цитотоксическими лимфоцитами (CTL, CD8⁺), **Т-клетки** секретируют различные **токсины**, которые вызывают **апоптоз** или **лизис** инфицированной клетки. Для того, чтобы цитотоксические лимфоциты не убивали здоровые клетки, аутореактивные Т-лимфоциты исключаются из репертуара в ходе отбора по **толерантности**.
- **Аутоантигены**
- Аутоантигены — это как правило нормальные **белки** или белковые комплексы (а также комплексы белков с **ДНК** или **РНК**), которые распознаются иммунной системой у пациентов с **аутоиммунными заболеваниями**. Такие антигены в норме не должны узнаваться иммунной системой, но, ввиду генетических факторов или условий окружающей среды, **иммунологическая толерантность** к таким антигенам у таких пациентов может быть утеряна.

Антигенные детерминанты.



● Эпитоп (англ. epitope), или **антигенная детерминанта** — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (антителами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами). Часть антитела, распознающая эпитоп, называется *паратопом*. Хотя обычно эпитопы относятся к чужеродным для данного организма молекулам (белкам, гликопротеинам, полисахаридам и др.), участки собственных молекул, распознаваемые иммунной системой, также называются эпитопами.

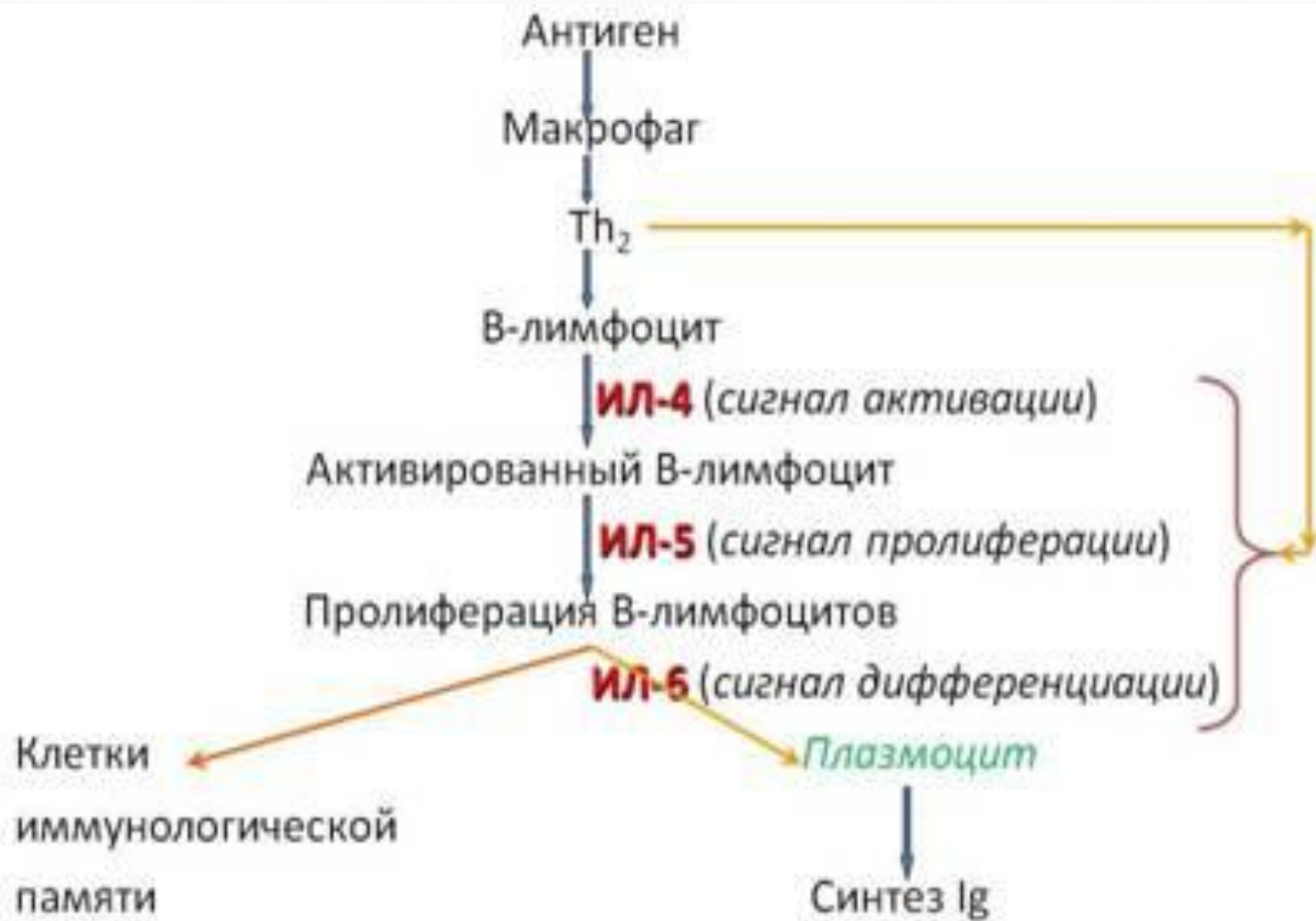
● Большинство эпитопов, распознаваемых антителами или В-клетками, представляют собой трёхмерные структуры на поверхности молекул антигенов, которые точно совпадают по форме и пространственному расположению электрических зарядов с соответствующими паратопами антител. Исключение составляют линейные эпитопы, которые определяются характерной последовательностью аминокислот (первичной структурой), а не пространственной организацией. Протяжённость эпитопа, который способен распознать В-лимфоцит, может достигать 22 аминокислотных остатков.

Гуморальный иммунитет.

Гуморальный иммунитет. Гуморальные факторы противоинфекционной защиты человека представляют собой различные белки, растворимые в крови и жидкостях организма. Они могут сами обладать антимикробными свойствами или способны активировать другие гуморальные и клеточные механизмы противоинфекционного иммунитета. К неспецифическим гуморальным факторам иммунитета относятся:

- циркулирующие в крови интерфероны — они повышают устойчивость клеток к действию вирусов, препятствуют их размножению в клетках;
- С-реактивный белок крови — образует комплексы с возбудителями инфекции, вызывая тем самым активизацию системы комплемента, а также некоторые клетки иммунной системы (фагоциты и др.);
- белки системы комплемента — обычно неактивны, но приобретают иммунологическую активность под воздействием других факторов иммунитета;
- лизоцим — фермент, растворяющий клеточные стенки инфекционных микроорганизмов;
- трансферрин — препятствует размножению микроорганизмов.

К специфическим факторам гуморального иммунитета относятся белки, выделяемые клетками иммунной системы при специфической ее активации (интерлейкины, специфические антитела разных классов).

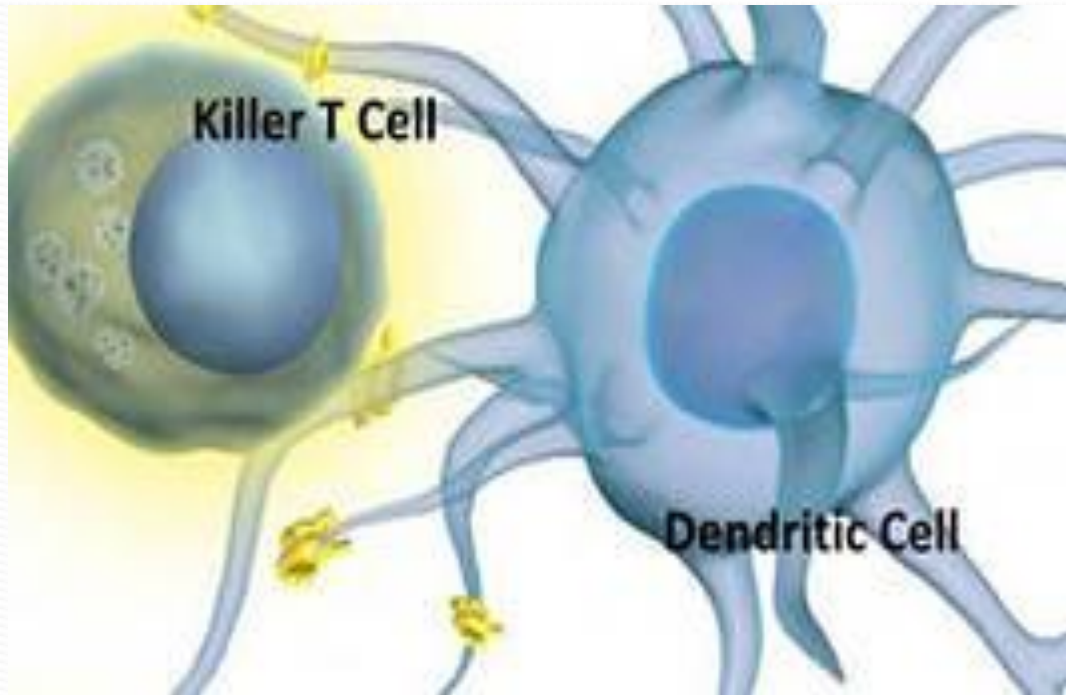
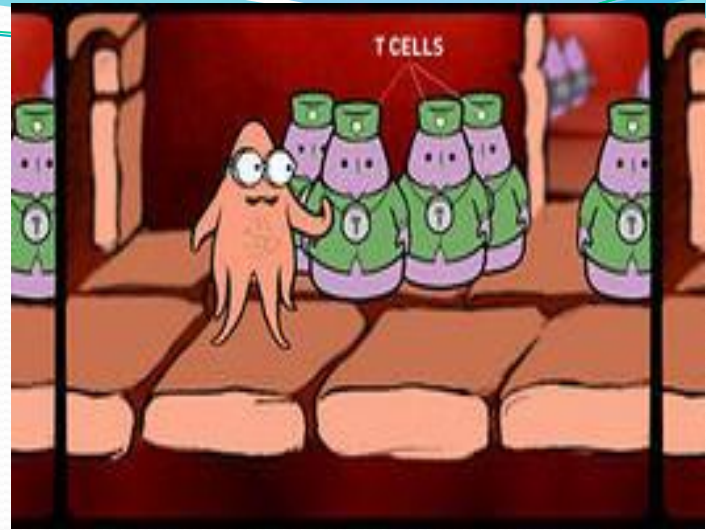
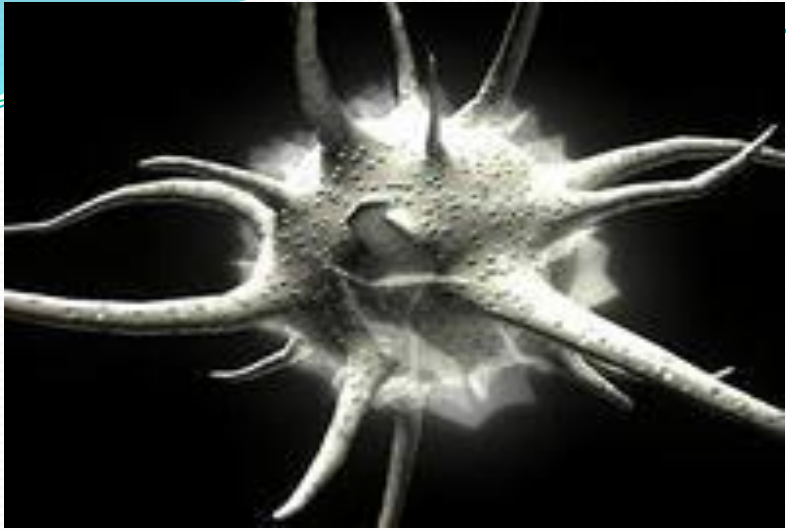


Молекулы распознающие антигены.

1. "Чужое" узнается в связи со "своим", т.е. антиген в комплексе с аутологичными молекулами МНС I или II классов.
2. Основными АПК являются дендритные клетки и макрофаги, но могут быть В-лимфоциты и другие, несущие соответствующие молекулы ГКГС.
3. Антигенспецифические рецепторы - ТКР на Т-лимфоцитах и мембранные иммуноглобулины на В-лимфоцитах генетически predeterminedены и имеются еще до контакта с антигеном. Большое разнообразие этих рецепторов позволяет антигену "находить" связывающий рецептор и активировать несущую его клетку, т.е. антиген осуществляет селекцию антигенспецифических клонов клеток.

Таблица 6. Некоторые характеристики классических антигенов системы HLA классов I и II (по Г.Н. Драннику, 1999)

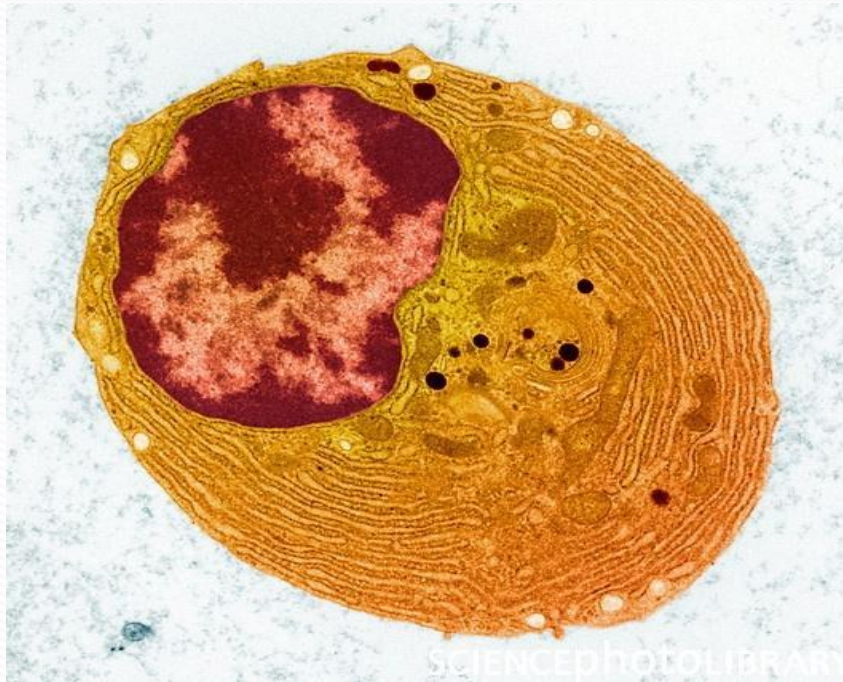
Характеристики	Класс I	Класс II
Генетические локусы	HLA – B, C, A	HLA – DR, DQ и DP
Распределение в тканях	Все ядродержащие клетки	B-лимфоциты, моноциты / макрофаги, дендритные клетки, активированные T-лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки
Участие в презентации пептидов для T-клеток	Для T-киллеров (CD8+)	Для T-хелперов (CD4+)
Связывание с поверхностными молекулами T-клеток	С молекулой CD8	С молекулой CD4



Иммуноглобулины (антитела).

Антителами называются специфические антимикробные гликопротеины, которые являются гуморальными факторами приобретённого иммунитета, относятся к фракции γ -глобулинов плазмы крови и являются продуктами секреторной деятельности плазматических клеток (конечной стадии дифференцировки В-лимфоцитов).

^ Микрофотография плазматической клетки приведена на рис. 4.



Антитела характеризуются такими фундаментальными свойствами: специфичностью, валентностью, авидностью и афинностью.

- специфичность – способность распознавать только один антиген из множества;
- валентность – способность к одновременному взаимодействию с определённым количеством одинаковых антигенов;
- афинность – степень сродства антигенсвязывающего сайта антитела с антигенной детерминантой возбудителя;
- авидность – сила связи между антителом и распознанными антигенами.

Существует 5 классов (изотипов) иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, которые отличаются по строению константных участков тяжёлых цепей и функциональными свойствами. Иммуноглобулины разных классов имеют общие черты строения (рис. 2).

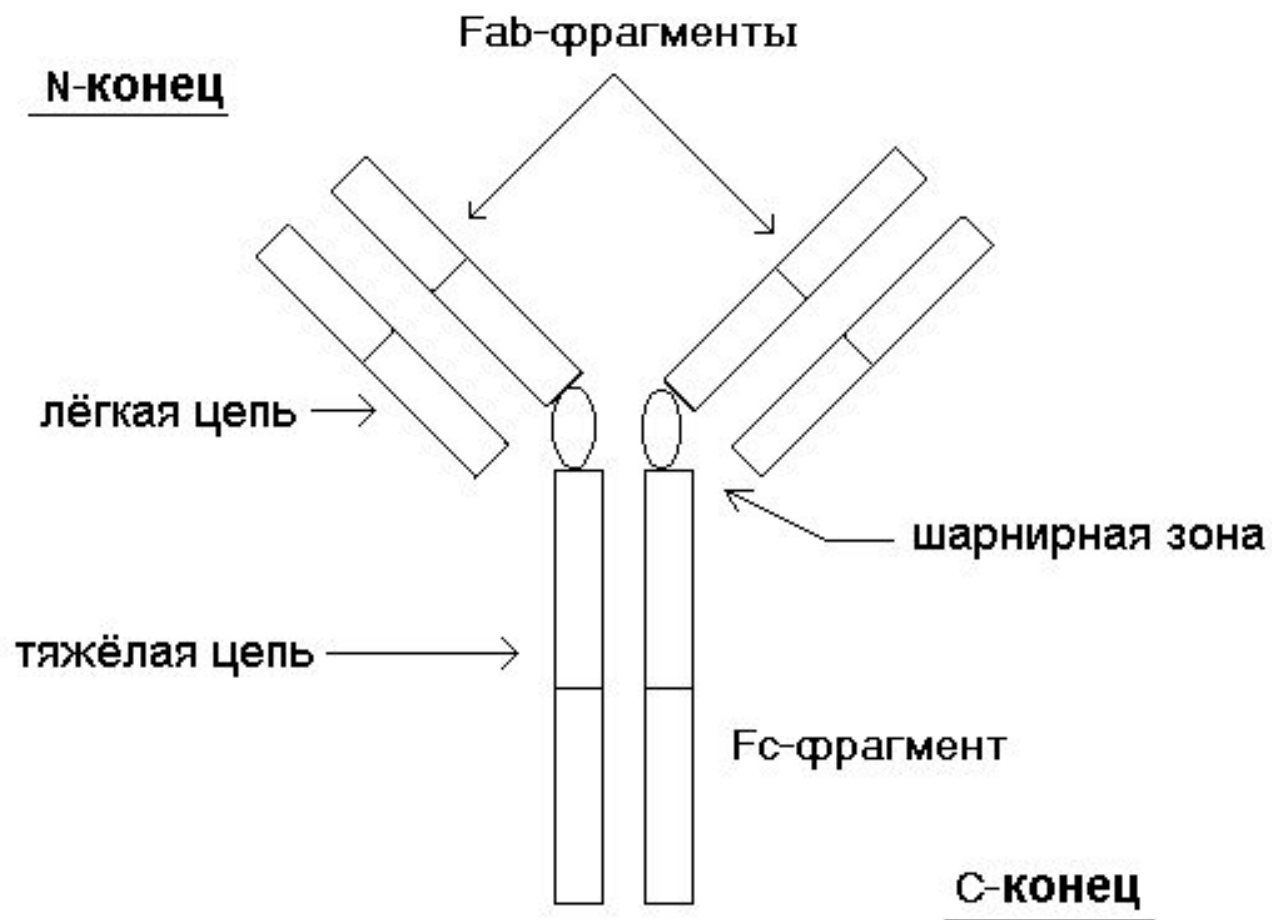


Рис. 5 Структура молекулы иммуноглобулина класса G

На рисунке показано, что молекула IgG состоит из двух тяжёлых и двух лёгких цепей. Свободные концы тяжёлых цепей формируют так называемый Fc-фрагмент, а противоположные концы, взаимодействующие с лёгкими цепями, - так называемый Fab-фрагмент, где содержится антигенраспознающий участок.

Мономерная молекула иммуноглобулина имеет Y-образную форму и состоит из двух тяжёлых и двух лёгких цепей, которые обладают разной длиной и объединены дисульфидными связями. Цепи состоят из аминокислот определённой последовательности. Молекула иммуноглобулина G имеет два одинаковых Fab-фрагмента, каждый из которых состоит из всей лёгкой и части тяжёлой цепи. Именно здесь содержится антигенсвязывающий сайт (участок), способный специфически связываться с определённым антигеном. Хвостовая часть молекулы представлена одним Fc-фрагментом (константным участком), образованным продолжением тяжёлых цепей. При помощи константного участка иммуноглобулин связывается с рецептором к Fc-фрагменту мембран разных клеток (макрофагов, дендритных клеток и др.). Конечные участки тяжёлой и лёгкой цепи Fab-фрагмента достаточно разнообразны (вариабельны) и являются специфическими к определённому антигену. Отдельные зоны этих цепей отличаются гипервариабельностью (особенным разнообразием).

Функциональное предназначение антител разных классов


<i>^ Содержание в сыворотке (г/л)</i>	<i>Функции</i>	<i>Время созревания</i>	<i>Период полураспада</i>
<i>IgM – 10% (0,8 – 1,6 г/л)</i>	<i>Бактериолизины, цитолизины, ревматоидный фактор, изогемагглютинины, антитела против грамотрицательных бактерий, шигелл, палочек брюшного тифа. Активирует систему комплемента. Принимает участие в первичном иммунном ответе.</i>	<i>до 1 года жизни</i>	<i>5 суток</i>
<i>IgG – 75% (6 – 15 г/л)</i>	<i>Антитела против вирусов, нейротоксинов, грамположительных бактерий, возбудителя столбняка, малярии. Активирует систему комплемента. Принимает участие во вторичном иммунном ответе и в образовании иммунных комплексов</i>	<i>до 2 лет жизни</i>	<i>23 суток</i>
<i>Выделяют 4 изотипа</i>			

<p>IgA – 15% (0,6 – 2,5 г/л)</p>	<p>Изогемагглютинины, антитела против вирусов, бактерий, грибков, микробных токсинов. Важный компонент местный мукозального иммунитета. Не активизирует систему комплемента</p>	<p>до 12 лет жизни</p>	<p>6 суток</p>
<p>Выделяют 2 изотипа</p>			
<p>IgE (0,02-0,04 г/л)</p>	<p>Нормальные антитела очага альтерации. Активируют макрофаги и эозинофилы, усиливают фагоцитоз нейтрофилов, опосредуют реализацию защитной реакции дегрануляции тучных клеток при гельминтозах</p>	<p>до 15 лет</p>	<p>2 суток</p>
<p>IgD (0,000001- 0003 г/л)</p>	<p>Функция практически не изучена, указывают на антивирусную активность. Преобладают в ткани миндалин, аденоидов. Не активизируют систему комплемента</p>	<p>_____</p>	<p>3 суток</p>

Клон

- это совокупность клеток, появившихся от одной общей клетки. Клетки клона идентичны на 100%, то есть они похожи друг на друга как однояйцевые близнецы. Одинаковые клетки синтезируют одинаковые антитела. Эти антитела называются моноклональными. Чаще всего их используют в диагностике и в иммунологических исследованиях.

Моноклональные антитела (МАТ) секретируются иммунными клетками, происходящими от единственной антителообразующей клетки. Поэтому МАТ направлены только против определенного эпитопа иммуногенного вещества, так называемой *"антигенной детерминанты"*. Для получения МАТ изолируют **лимфоциты** из селезенки иммунизированной мыши (1) и производят их слияние с опухолевыми клетками мыши (клетками миеломы) (2). Это необходимо, так как жизнеспособность антителопродуцирующих лимфоцитов в культуре ограничена лишь несколькими неделями. При слиянии с опухолевой клеткой возникают гибридные клетки, так называемые **гибридомы**, которые являются потенциально бессмертными.



Спасибо за
внимание!!!!!!!!!!!!!!