

ОРГАНИЗАЦИЯ АНТИГЕНА И АКТИВАЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ

В последние годы основные успехи в области фундаментальной иммунологии были связаны с изучением иммунокомпетентных клеток, их свойств и особенностей взаимодействия при различных формах проявления иммунного ответа (продукция иммуноглобулинов разного класса, формирование повышенной чувствительности замедленного типа, реакция на трансплантаты, формирование толерантности, защита от вирусных, микробных, паразитарных агентов и др.). Инициация всех этих иммунных реакций осуществляется в результате попадания в организм антигена и взаимодействия с ним различных популяций и субпопуляций клеток, ответственных за иммунитет.

Антиген несет серию разнообразных сигналов, посредством которых стимулируется миграция и рециркуляция иммунокомпетентных клеток, вызывается их пролиферация и дифференцировка, осуществляются процессы взаимодействия иммунокомпетентных клеток друг с другом и клетками иного типа. Эти сигналы определяются особенностями молекулярной организации антигена, его трехмерной структурой, степенью агрегированности и физико-химическими свойствами, а также количеством и, иногда, способом введения препаратов в организм.

Как хорошо известно, в иммунном ответе на антиген кооперативно участвуют различные популяции и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов и, так называемые вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки селезенки и др.).

Именно особенности молекулярной организации антигена и определяют потребность эффекторных Т- и/или В-клеток в кооперации друг с другом или вспомогательными клетками.

При характеристике антигенов принято рассматривать два главных их свойства: антигенность и иммуногенность. Под **антигенностью, или антигенной специфичностью** понимают способность антигенов взаимодействовать с антиген-специфическими рецепторами Т- и В-лимфоцитов и с такими продуктами их жизнедеятельности, как антитела и антиген-специфические регуляторные факторы [6, 37]. Это взаимодействие отличается уникальной специфичностью, так что лимфоциты способны различать особенности строения четвертичной и более низких структур молекул, осуществляя распознавание различных антигенных детерминант.

Под **иммуногенностью** понимают способность антигена *in vivo* или *in vitro* вызывать иммунный ответ (продукция антител, формирование толерантности, накопление антиген-специфических Т-эффекторных клеток). Детерминанты, определяющие антигенную специфичность молекул антигена могут не совпадать с участками, опережающими их иммуногенность.

Характеристике антигенной специфичности молекул, оцениваемой в серологических реакциях с помощью одноименных и перекрестно реагирующих иммунных сывороток, посвящено большое количество экспериментальных и обзорных статей [1, 6, 13, 37].

У В-лимфоцитов, которые могут непосредственно взаимодействовать с введенными в организм молекулярными и корпускулярными антигенами, антиген-распознающими рецепторами являются встроенные в клеточную мембрану иммуноглобулиновые молекулы-аналоги циркулирующих иммуноглобулинов. В связи с этим сведения об организации специфических антигенных детерминант, различаемых с помощью антител, в основном распространяются и на детерминанты, различаемые В-лимфоцитами. Как и антитела, В-лимфоциты хорошо распознают детерминанты, расположенные на поверхности молекулы антигена [37]. В сложных, «складывающихся» молекулах антигена В-лимфоциты различают так называемые конформационные детерминанты, образованные выступающими участками молекул (например, «петля» в молекуле лизоцима, образованная с 64-ого по 83-й аминокислотными остатками [2], «углы» в молекуле миоглобина [6]). Антигенная специфичность нативных белков в значительной

степени определяется такими конформационными детерминантами и поэтому сыворотки против нативных белков плохо или совсем не реагируют с их денатурированными аналогами, (например, восстановленный карбоксилитимированный лизоцин, окисленная РНКазы поджелудочной железы быка, сункционированный БСА и др. [13, 37]. Значение конформационных детерминант в обеспечении антигенной специфичности молекулы коллагена было показано при иммунизации морских свинок и кроликов синтетическим полимером (L-пролил-глицил-L-пролин), имеющим структуру витка, характерную для коллагена. Полученная против полимера сыворотка перекрестно реагировала с нативным коллагеном разного видового происхождения [7].

Удаление из металлосодежащих белков Fe (миоглобин, овотрансферрин) или Zn (щелочная фосфатаза) изменяло конформацию молекул и их антигенную специфичность [13].

Однако В-лимфоциты могут различать и антигенные детерминанты, образуемые несколькими последовательно расположенными остатками аминокислот в молекулах полипептидов или моносахаров в гликопротеидах и полисахаридах («последовательностные» детерминанты). Особенно большое значение в антигенной специфичности ветвящихся молекул синтетических полипептидов и естественных белков имеют поверхностно расположенные N- или C-концевые аминокислотные пептиды [6, 22, 37]. В построении антигенных детерминант полипептидов и гликопротеидов, различаемых В-клетками и антителами, принимают участие 4—8 аминокислотных остатка [36, 37] или 3—5 моносахаров [25], образующих участки связывания с анти-детерминантной иммуноглобулинов размером $34\text{--}36 \times 12 \times 7 \text{ \AA}$ [6, 24].

В динамике иммунного ответа иммунокомпетентные клетки взаимодействуют с все новыми и новыми ранее скрытыми детерминантами антигена, вызывая в организме накопление новых специфических клонов клеток и антител. Молекулы природных белков несут различаемые В-клетками детерминанты в среднем с плотностью одна детерминанта на полипептид с молекулярной массой 5.000 дальтон [13].

Как уже указывалось, иммуногенность антигенов предполагает их способность вызвать активацию антиген-реактивных В- или Т-лимфоцитов, их пролиферацию и дифференцировку.

В ходе активации В-лимфоцитов могут быть выделены четыре взаимно связанных процесса: а) превращение неделящегося малого лимфоцита в более активную крупную форму; б) серия делений этой клетки с накоплением клона В-клеток данной антигенной специфичности; в) развитие в клетке протеинсинтезирующего и протеинсекретирующего аппаратов, так что лимфоцит превращается в иммуноглобулин-секретирующую клетку; г) переключение секреции IgM на секрецию антител другого изотипа [33]. Часть размножающихся В-клеток могут не вступать в последующую стадию и превращаться в клетки «памяти». Хотя все эти процессы протекают параллельно, каждый из них оказывается чувствительным к различным регуляторным сигналам и воздействиям. Так, Т-хелперный фактор, воздействуя без специфического антигена, вызывает дифференцировку малых В-лимфоцитов в антитела-продуцирующие клетки, не стимулируя их митоза [17]; продуцируемые макрофагом факторы могут стимулировать превращение лимфоцитов в быстро делящиеся, но не секретирующие антител бластные клетки [38]. Некоторые молекулярные формы антигенов также могут преимущественно усиливать определенные процессы активации В-лимфоцитов. Так, монофункциональные антигены, молекулы которых имеют лишь одну функциональную группу — антигенную детерминанту, могут взаимодействовать с иммуноглобулиновыми антиген-специфическими рецепторами В-клеток, вызывая их пролиферацию, но не дифференцировку в антитела-секретирующие клетки. Монофункциональные антигены подают клетке только один сигнал, достаточный лишь для стимуляции ее деления. Таковыми монофункциональными антигенами являются гаптены, широко используемые сейчас в иммунологии при изучении молекулярных механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток с антигеном (динитрофенол, тринитрофенол, фосфорил-холин, данцил-хлорид и др.).

Для превращения активированных В-лимфоцитов в антитела-секретирующие клетки и, в особенности, для переключения в последних процесса секреции IgM на антитела иного изотипа необходимо подать клетке еще несколько иных «сигналов». Эти сигналы могут возникать в результате взаимодействия той же клетки не только с антиген-специфической детерминантой, но и с другими функциональными группами мо-

лекулы полифункционального антигена Т-лимфоцитами «помощниками» и также должен быть полифункциональным В-клетку через антиген-специфическую кооперацию В- и Т-клеток. Гуморальный иммунный ответ назван тимус-независимым, ил

Антигены, при взаимодействии с Т-лимфоцитами секретирующие клетки не являются тимус-зависимыми антигенами (тановлено, что в случае TD-антигенов специфической детерминанты — с остальной частью молекулы. Таким образом, TD-антигены стимулируют операцию с Т-лимфоцитами. Отвечают от кооперации отвечающих антигенов [15]. Выдвинуто необходимо подать на клетку с гена через антиген-специфическую тогда как последующие сигналы ональными группами антигенов

Тимус-независимые антигены вторичность в молекуле тех же лекулярная масса [3], способны В-лимфоцитов [12] и способны таблицу).

Характеристики

1. Многократная повторяемость
2. Способность к поликлональности
3. Способность к альтернативности
4. Высокая молекулярная масса
5. Отвечающие клетки

на TI-1

- а) В-клетки новорожденных
- б) Незрелые В-клетки
- в) В-клетки мышей линии

6. Антигены типа:

TI-1

липолисахариды, экстракты *Brucellae* abo *Nocardia*

TI-антигены при первичном слабо или не вызывают накопления

TI-антигены сейчас приняты антигенам отнесены конъюгаты микробов кишечной группы, I К TI-2 отнесены конъюгаты пневмококка — III, фикола, гены способны взаимодействовать антигены могут стимулировать синтез СВА/N, В-клетки которые гены стимулируют клетки селезёнки мышей линии СВА/N. С TI-В-клеток фенотипа «μ+», лимфоцитов IgD-изотипа [43]. (см. 1

Таким образом, при введении вариантов TI-носителя в им-

лекулы полифункционального антигена или в результате взаимодействия В-клетки с Т-лимфоцитами «помощниками» или другими клетками. В последнем случае антиген также должен быть полифункциональным и обеспечивать не только подачу «сигнала» на В-клетку через антиген-специфические иммуноглобулиновые рецепторы, но и способствовать кооперации В- и Т-клеток. Полифункциональные антигены, способные вызывать гуморальный иммунный ответ без участия в нем Т-клеток «помощников», были названы тимус-независимыми, или TI-антигенами (англ. independent — независимый).

Антигены, при взаимодействии с которыми В-клетки для дифференцировки в антитела-секретирующие клетки нуждаются в кооперации с Т-лимфоцитами, называются тимус-зависимыми антигенами (TD, сокращенно от англ. dependent — зависимый). Установлено, что в случае TD-антигенов отвечающие В-клетки взаимодействуют с антиген-специфической детерминантой (гаптенная группа) молекулы, а Т-клетка помощник — с остальной частью молекулы, выступающей как бы в роли «носителя» гаптена. Таким образом, TD-антигены способны стимулировать В-клетки и обеспечить их кооперацию с Т-лимфоцитами. Ответ В-клеток на корпускулярные антигены меньше зависит от кооперации отвечающих В-клеток с Т-помощниками, чем ответ на молекулярные антигены [15]. Выдвинуто предположение [8], что для активации В-лимфоцитов необходимо подать на клетку сигналы двух типов. Позднее стало ясно, что для этого необходимо большее количество отличающихся сигналов [43]. В-детерминанты антигена через антиген-специфические Ig-рецепторы подают В-клетке лишь сигнал «1», тогда как последующие сигналы ей подаются через другие рецепторы иными функциональными группами антигенов или кооперирующими клетками и их продуктами.

Тимус-независимые антигены отличает многовалентность, т. е. многократная повторяемость в молекуле тех же антигенных детерминант [16], достаточно высокая молекулярная масса [3], способность выступать в качестве поликлональных митогенов В-лимфоцитов [12] и способность активировать С3 компонент комплемента [14] (см. таблицу).

Характеристика тимус-независимых (TI) антигенов

1. Многократная повторяемость идентичных антигенных детерминант.
2. Способность к поликлональной митогенной активации В-клеток.
3. Способность к альтернативной активации С3.
4. Высокая молекулярная масса.
5. Отвечающие клетки

на TI-1

- а) В-клетки новорожденных мышей
- б) Незрелые В-клетки фенотипа μ^+
- в) В-клетки мышей линии CBA/N

на TI-2

- а) В-клетки взрослых мышей
- б) Более зрелые В-клетки фенотипа $\mu^+\sigma^+$

6. Антигены типа:

TI-1

липополисахариды,
экстракты *Brucellae abortus*,
Nocardia

TI-2

полисахариды пневмококка-III,
фиколл,
декстран,
полиакриламидные частицы
липосомы

TI-антигены при первичном ответе вызывают образование антител класса IgM и слабо или не вызывают накопление IgG-антител и клеток иммунологической памяти.

TI-антигены сейчас принято подразделять на две категории: TI-1 и TI-2. К TI-1 антигенам отнесены конъюгаты, в которых гаптены конъюгированы с липополисахаридом микробов кишечной группы, *Brucellae abortus*, водорастворимым экстрактом *Nocardia*. К TI-2 отнесены конъюгаты, приготовленные на основе капсульных полисахаридов пневмококка — III, фикола, полиакриламидных частиц, декстрана. TI-1 и TI-2 антигены способны взаимодействовать с различными популяциями В-лимфоцитов. Так, TI-1 антигены могут стимулировать клетки селезенки новорожденных мышей и мышей линии CBA/N, В-клетки которых имеют связанные с X-хромосомой дефекты. TI-2-антигены стимулируют клетки селезенки взрослых животных и не стимулируют В-клетки мышей линии CBA/N. С TI-1-антигенами взаимодействуют популяции менее зрелых В-клеток фенотипа « μ^+ », лишенные функционирующих антиген-специфических рецепторов IgD-изотипа [43]. (см. таблицу).

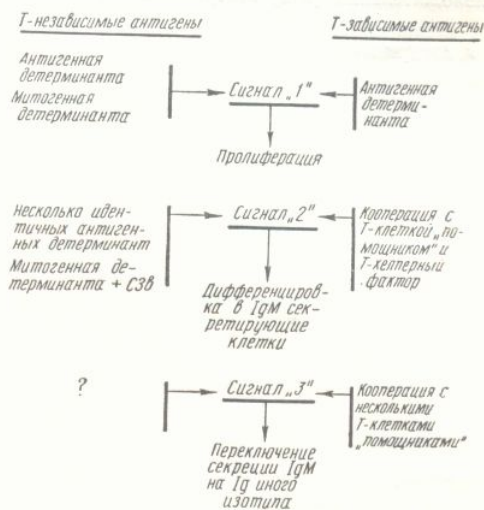
Таким образом, при введении животному гаптена на основе TD- или различных вариантов TI-носителя в иммунный ответ вовлекаются различные популяции В-лимфо-

ния многих идентичных антиген-специфических иммуноглобулиновых рецепторов. Последнее оказывается возможным благодаря особенностям молекулярной организации Т1-антигенов, отличающихся многократной повторяемостью идентичных антигенных детерминант и высокой молекулярной массой.

Разнообразные сигналы, подаваемые на В-клетку при ее взаимодействии с полифункциональными Т1-антигенами, заменяют В-клетке сигналы Т-хелперных лимфоцитов, кооперирующих с В-клетками при иммунном ответе на ТД-антигены. Поскольку Т1-антигены являются поликлональными В-митогенами, иммунный ответ на них характеризуется активацией многих клонов В-лимфоцитов и повышенной продукцией в организме антител разной специфичности.

Генетические ограничения иммунного ответа на ТД-антигены осуществляются на уровне вспомогательных клеток (макрофаги), представляющих антигены Т-лимфоцитам [35]. В связи с этим, конъюгируя молекулы антигена с Т1 носителем, в ряде случаев удается получать антигены, В-клеточный ответ на которые менее зависит от кооперации В-лимфоцита с Т-клетками и макрофагом, и, следовательно, и от контроля со стороны Ig-генов [1, 11].

Рис. 2. Механизмы активации В-клеток тимус-независимыми и тимус-зависимыми антигенами.



Молекула Т-зависимого антигена для индукции гуморального иммунного ответа должна, как минимум, быть бифункциональной и иметь: а) участок взаимодействия с антиген-специфическим рецептором В-клетки (антиген-специфическая детерминанта гаптена) и б) участок взаимодействия с Т-клеткой (детерминанта «носителя») (рис. 3). Именно «носитель» обеспечивает кооперацию В- и Т-клеток в иммунном ответе В-лимфоцитов на ТД-антигены. Моновалентные антигены, как например гаптенные группировки динитрофенола, тринитрофенола, азо-фениларсената, фосфорил-холина, пенициллоила и другие, используемые для иммунизации без «носителя», обычно, не вызывают гуморального ответа [26]. Однако конъюгация их с белковым или полипептидным иммуногеном или с корпускулярными носителями позволяет получать против этих гаптенных В-клеточный ответ.

Современные представления о функциональной организации молекул антигенов сформировались благодаря широкому использованию в последние 10 лет в экспериментальной иммунологии синтетических антигенов известного строения. В результате применения различных вариантов таких молекул для индукции *in vivo* и *in vitro* гуморального и клеточного иммунных ответов было установлено, что вызвать пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию ими иммуноглобулинов могут молекулы, состоящие из детерминанты гаптена и Т-детерминанты «носителя», соединенных «связкой» определенной длины [9]. Длина «связки» должна быть такова, чтобы обеспечить возможность антигенспецифическим рецепторам Т- и В-клеток взаимодействовать с соответствующими детерминантами, не мешая друг другу. В случае полусинтетического антигена, у которого в качестве одной детерминанты использовали N-концевой, а другой — С-концевой пента-пептиды ферредоксина такая «связка» для обеспечения иммуногенности молекулы в целом должна была иметь длину декаглицина. «Связка» из пентаглицина не обеспечивала иммуногенной активности молекулы [27].

Симметричный бифункциональный антиген, где в качестве обеих детерминант использовали 1-тирозин-азо-бензарсенат, вызывал иммунный ответ только, если в качестве «связки» между детерминантами, длиной 31—32 А, был использован поли (пролин)₁₀, обеспечивающий достаточную ригидность междетерминантной связи [20]. За-

мена полипропиновой связки на связку из одного — шести остатков 6-аминокапроновой кислоты (гибкая связь длиной 8—48 Å), сопровождалась утратой иммуногенности этого антигена. Несмотря на гибкую связь между гаптеном и Т-детерминантой, замещение электроотрицательных арсенатных групп в гаптенах на электроположительные группы триметиламмония превращало симметричный неиммуногенный бифункциональный антиген в иммуноген, индуцирующий образование антител против гаптенной группы [20].

Азо-бензен-арсенат имеет, как электроотрицательные (арсенат), так и электроположительные (азо) центры, так что соединенные гибкой связью две идентичных де-

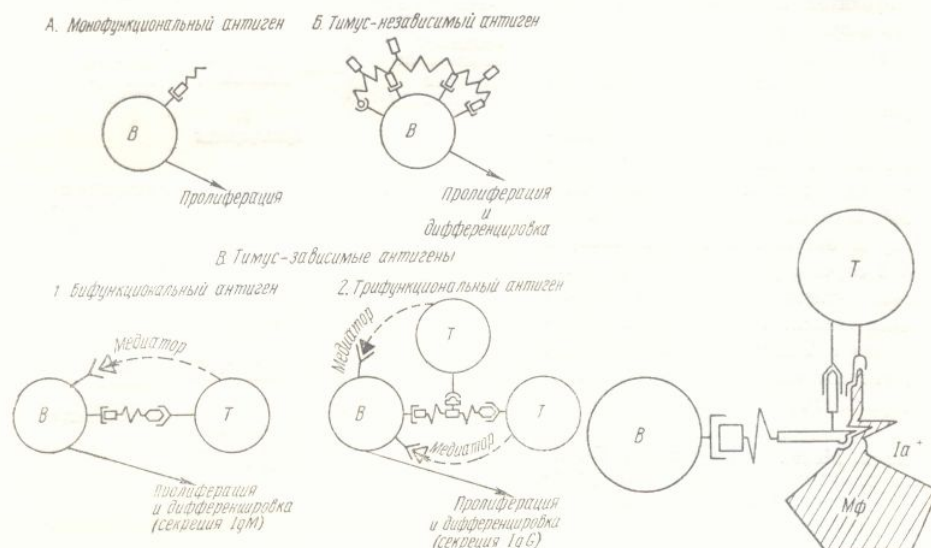


Рис. 3. Взаимодействие В-клеток с монофункциональным (А), тимус-независимым (Б) и тимус-зависимыми бифункциональным (В-1) и трифункциональным (В-2) антигенами и Т-лимфоцитами помощниками (схема).

Результаты взаимодействия обозначены стрелкой. В-клетка — В; Т-клетка — Т.

Рис. 4. Модель взаимодействия В-лимфоцита (В), Т-лимфоцита (Т) и макрофага (Мф) с тимус-зависимым полифункциональным антигеном.

терминанты в бифункциональном антигене могут взаимодействовать друг с другом и «складываться» (внутримолекулярное «стогование» детерминант). Такое «стогование» гаптенных детерминант не обеспечивает кооперации В-лимфоцита с Т-клеткой, а следовательно, и гуморального иммунного ответа на антиген [20]. Введение положительно заряженных групп в гаптены, делает по мнению авторов, модифицированный антиген резистентным к «стогованию» детерминант и, поэтому, способным обеспечивать кооперацию взаимодействующих с ним иммунокомпетентных клеток [20].

Мембраны лимфоцитов и макрофагов заряжены отрицательно [31] и даже неспецифически могут лучше удерживать позитивно заряженные детерминантные группы антигенов. Т-лимфоциты — «помощники», как известно, взаимодействуют с антигеном, находящимся в ассоциации с Ia-белком мембран вспомогательных клеток (макрофага [29, 35], дендритные клетки селезенки [40], клетки Лангерганса [41]). Участок связки, между Т- и В-детерминантами, по-видимому, может быть местом взаимодействия Ia⁺ макрофагов с молекулой антигена. Размеры участка взаимодействия Ia-белков с антигеном ограничиваются аминокислотной последовательностью из трех-четырех аминокислотных остатков [4, 5]. Генетически контролируемый иммунный ответ на те или иные детерминанты TD-антигенов отчасти определяется свойствами имеющихся у иммунокомпетентных клеток животных Ia-белков, посредством которых вспомогательные клетки «представляют» антиген в высоко иммуногенной форме Т-лимфоцитам [4, 35] (рис. 4). Поэтому «носитель» гаптена у TD-антигенов должен иметь участок взаимодействия с Ia-белками вспомогательных клеток и участок взаимодействия с антиген-специфическим рецептором Т-лимфоцита «помощника». Взаиморасположение распо-

наваемых В- и Т-клетками детерминант этих клеток в иммунном ответе имеет решающее значение. Считается, что изменение секрета антител, синтез антител другого изотипа, ходило, если носителем гаптена [39]. Носитель из девяти аминокислотных остатков и даже при по-

С помощью синтетических кооперации этих клеток в иммунном ответе имеет решающее значение. Считается, что изменение секрета антител, синтез антител другого изотипа, ходило, если носителем гаптена [39]. Носитель из девяти аминокислотных остатков и даже при по-

В связи с высокой функцией, несколькими даже идентичными разными субпопуляциями, подава-

Таким образом, TD-антигены функциональными и обладают кооперативной В-клетки, несколько клеточной кооперации с гаптеном, а с антиген-специфическими макрофагами представляющими В-лимфоцитов TD-антиген-специфического Ig-рецепта взаимодействующих с различными (рис. 2).

Процессы антигенной активности, хотя необходимо подаваться В-лимфоцитам, что присоединение В-детерминант изменяет свойства «носителя» иммунной активности. Т-независимыми «носителями» иммунного ответа без помощи ассоциации молекул антигена представляемые Т-лимфоцитами в кооперацию с В-лимфоцитами. Технология искусственно определенными свойствами, очевидно, сколько перспектив управления иммунным от-

1. Петров Р. В., Хаитов Р. В. *Современная биология*, 1979, 8.
2. Arnon R., Sela M. Antibody-antigen conjugate. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, 71, 10, 3400.
3. Basten A., Howard J. *The Immune System*. New York: Plenum Press, 1976, 100 pp.

наваемых В- и Т-клетками детерминант в молекуле TD-антигена должно обеспечить кооперацию этих клеток в иммунном ответе. В случае Т-зависимых антигенов, «носитель» имеет решающее значение в иммуногенности всей молекулы. Модификация «носителя» сопровождается изменением способности антигена примировать В-клетки, стимулировать секрецию антител, переключать В-клетку с синтеза IgM-глобулинов на синтез антител другого изотипа. Так, у мышей образование анти ДНФ-антител происходило, если носителем гаптена был полипептид из 12 аминокислот (глут-тироз-лиз)₄ [39]. Носитель из девяти аминокислотных остатков мог обеспечить только «примирование» клеток и даже при повторном введении не стимулировал продукции антител.

С помощью синтетических TD-антигенов недавно удалось охарактеризовать некоторые структурные особенности «носителя», необходимые для переключения В-лимфоцитов с секреции IgM на секрецию IgG-глобулинов [10]. Молекулы биофункционального антигена типа гаптен-связка-эпитоп «носителя» (ДНФ-связка-l-тирозин-p-азобензен-p-арсонат) вызывали индукцию только IgM антител. Переключение клеток с секреции IgM на IgG-глобулины происходило при их стимуляции трифункциональным антигеном, где «носитель» имел два идентичных или отличающихся Т-эпитопа (рис. 3). По мнению авторов, для переключения с секреции антител класса IgM на антитела другого изотипа В-клетка нуждается в дополнительных сигналах от второй кооперирующей с В-лимфоцитом Т-хелперной клетки. Обеспечить такую кооперацию могут молекулы антигена, «носитель» у которых имеет не менее двух Т-эпитопов. В качестве второго Т-эпитопа, может, однако выступать и сама «связка» между гаптеном и детерминантой, распознаваемой Т-клеткой (Т-эпитоп) [10].

В связи с высокой функциональной гетерогенностью Т-хелперных клеток, с несколькими даже идентичными эпитопами носителя могут взаимодействовать Т-клетки разных субпопуляций, подавая при этом кооперирующей В-клетке несколько качественно отличающихся «сигналов» (рис. 2).

Таким образом, TD-антигены для активации В-лимфоцитов должны быть полифункциональными и обладать способностью обеспечивать взаимодействие с антигеном кооперативно В-клетки, нескольких Т-клеток и макрофага (рис. 3). При такой многоклеточной кооперации с гаптенной детерминантой TD-антигена взаимодействует В-клетка, а с антиген-специфическими детерминантами «носителя» — Т-клетки хелперы, которым макрофаги представляют антиген в ассоциации с Ia-белками. В случае стимуляции В-лимфоцитов TD-антигенами сигналом «1» для них является раздражение антиген-специфического Ig-рецептора, а сигналами «2» и «3» — раздражение рецепторов, взаимодействующих с различными продуцируемыми Т-лимфоцитами хелперными факторами (рис. 2).

Процессы антигенной активации В-лимфоцитов TI- и TD-антигенами имеют много сходства, хотя необходимые для активации клеток сигналы могут в обоих случаях подаваться В-лимфоцитам через различные рецепторы. В связи с этим искусственное присоединение В-детерминант (гаптен) к различным «носителям» или направленные изменения свойств «носителя» позволяют получать антигенные препараты необходимой иммунной активности. Так, при конъюгации нескольких идентичных гаптенов с Т-независимыми «носителями» удается получать конъюгаты, вызывающие В-клеточный иммунный ответ без помощи Т-лимфоцитов помощников. Наоборот, в результате ассоциации молекул антигена с Ia-белками, получают антигенные комплексы легко представляемые Т-лимфоцитам [30] и, следовательно, активно вовлекающие Т-клетки в кооперацию с В-лимфоцитами при иммунном ответе на соответствующие антигены. Технология искусственного конструирования антигенов и вакцинных препаратов с определенными свойствами еще только начинает создаваться, но уже сейчас совершенно очевидно, сколь перспективно это направление при разработке средств и способов управления иммунным ответом организма в клинике и эксперименте.

Список литературы

1. Петров Р. В., Хаитов Р. М. — Иммунный ответ к искусственным антигенам. Успехи соврем. биологии, 1979, 88, вып. 3(6), с. 307—321.
2. Arnon R., Sela M. Antibodies to a unique region lysozyme provoked by a synthetic antigen conjugate. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1969, 62, p. 163—170.
3. Basten A., Howard J. Thymus independence. — In: Contemporary Topics in Immunology. New York: Plenum Press, 1975, p. 21—46.

4. Benacerraf B. A hypothesis to relate the specificity of T lymphocytes and the activity of I region-specific Ir genes in macrophages and B lymphocytes.— *J. Immunology*, 1978, 120, N 6, p. 1809—1978.
5. Benacerraf B. Genetic control of specificity of T lymphocytes and their regulatory products.— In: *Immunology* 80. London; New York: Acad. Press, 1980, p. 419—431.
6. Benjamini E., Michaeli D., Young J. D. Antigenic determinants of proteins of defined sequences.— *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin etc. 1972, 58, p. 85—134.
7. Borek F., Kurtz J., Sela M. Immunological properties of a collagen-like synthetic polypeptide.— *Biochimica et biophysica acta*, 1969, 188, N 2, p. 314—323.
8. Bretscher P., Cohn M. Theory of self-nonself discrimination.— *Science*, 1970, 169, p. 1042—1049.
9. Bush M. E., Alkan S. S., Nitecki D. E., Goodman J. W. Antigen recognition and immune response.— *J. Exp. Med.*, 1972, 136, p. 1478—1483.
10. Chen P., Nitecki D. E., Lewis G. K., Goodman J. W. Antigen structural requirements for immunoglobulin isotype switching in mice.— *J. Exp. Med.* 1980, 152, N 6, p. 1670—1683.
11. Coutinho A., Gronowicz E., Möller G. The role Ig-receptors in antigen-induced activation of B-lymphocytes.— *Progress in Immunology II*, Amsterdam—Oxford, 1974, vol. 2, p. 167—176.
12. Coutinho A., Moller G. Immune activation of B cells: evidence for one nonspecific triggering signal not delivered by the Ig-receptors.— *Scand. J. Immunol.*, 1974, 3, N 1, p. 133—142.
13. Crumpton M. J.— *Protein Antigens: The molecular bases of antigenicity and immunogenicity*.— In: *Antigens*. New York: Acad. Press. Vol. 2, 1974, p. 1—79.
14. Dukor P. G., Schumann R. H., Gisler M. et al. Complement dependent B cell activation by cobra venom factor and other mitogens.— *J. Exp. Med.*, 1974, 139, N 2, p. 377—392.
15. Erb P., Vogt P., Meier B., Feldman M. The role of macrophages in the generation of T helper cells. V. Evidence for differential activation of short-lived T_1 and long-lived T_2 lymphocytes by the macrophage factors GRF and NMF.— *J. Immunol.*, 1977, 119, N 1, p. 206—209.
16. Feldman M., Basten A. The relationship between antigenic structure and requirement for thymus derived cells in the immune response.— *J. Exp. Med.*, 1971, 134, N 1, p. 103—117.
17. Fu S. M., Chorazzi N., Hurley J. N. et al. Differentiation of leukemic B-lymphocytes in man.— In: *Cells of immunoglobulin synthesis*. New York: Acad. Press, 1979, p. 127—138.
18. Fung J., Köler H. Immune response to phosphorylcholine VII. Functional evidence for three separate B cell subpopulations responding to TI and TD PC-Antigens.— *J. Immunol.*, 1980, 125, N 2, p. 640—646.
19. Fujiwara M., Cinader B. Cellular aspects of tolerance. V. The in vivo cooperative role of accessory and thymus derived cells in responsiveness and unresponsiveness of SJL mice.— *Cellular immunology*, 1974, 12, N 2, p. 194—204.
20. Goodman J. W., Bellone C. J., Hanes D., Nitecki D. E. Antigen structural requirements for lymphocyte triggering and cell cooperation.— *Progress in Immunology II*. Amsterdam—Oxford, 1974, vol. 2, p. 27—37.
21. Hare J. A., Ahmed A., Sell K. W. In vitro and in vivo response of lymphoid cells from LHC hamsters to murine thymus-independent and thymus-dependent antigens.— *Immunology*, 1980, 41, p. 705—714.
22. Harvey M. A., Adorini L., Miller A., Sercarz E. E. Lysozyme-induced T-suppressor cells and antibodies have a predominant idio-type.— *Nature*, 1979, 281, p. 594—596.
23. Humphries G. M. Evidence for direct control of an in vitro plaque-forming cell response by quantitative properties of intact, fluid, haptenated liposomes: a potential model system for antigen presentation by macrophages.— *J. Immunol.*, 1981, 126, N 2, p. 688—692.
24. Kabat E. A. Inhibition reactions.— In: *Experimental Immunochemistry*. Springfield: Ch. C. Tomas, 1961, p. 241—267.
25. Kabat E. A. Structural concept in immunology and immunochemistry.— New York, 1968.
26. Leskowitz S., Jones V. E., Zak S. J. Immunochemical study of antigenic specificity in delayed hypersensitivity. V. Immunization with monovalent low molecular weight conjugates.— *J. Exp. Med.*, 1966, 123, N 1, p. 229—242.
27. Levy J. G., Hull D., Kelly B. et al. The cellular immune response to synthetic peptides containing sequences known to be haptenic in performic acid-oxidized ferredoxin from *Clostridium pasteurianum*.— *Cellular Immunology*, 1972, 5, p. 87—97.
28. Lewis G. K., Ranken R., Nitecki D. E., Goodman J. W. Murine B-cell subpopulations responsive to T-dependent and T-independent antigens.— *J. Exp. Med.*, 1976, 144, N 2, p. 382—397.
29. Lipscomb M. F., Toews G. B., Lyons C. R., Uhr J. W. Antigen presentation by guinea pig alveolar macrophages.— *J. Immunol.*, 1981, 126, N 1, p. 286—291.
30. Lonai P., Steinman L., Friedman V. et al. Specificity of antigen by T cells; competition between soluble and Ia-associated antigen.— *Eur. J. Immunol.* 1981, 11, p. 382—387.
31. Mehrishi J. N. Molecular aspects of physics and Molecular Biology.
32. Mond J. J., Mongini P. K. A the response to TNP-AESM-F.
33. Nossal G. J. V., Pike B. L. A Immunology 80. New York: A
34. Pure E., Vitetta E. The mur relationship between the opit cell help and surface IgD.— J
35. Rosenthal A. S., Thomas J. genetic control of the immun 1980, p. 458—477.
36. Schechter I., Schechter B., S D-alanine peptide specificity activation.— *Biochim. and. bi*
37. Sela M. Antigenicity: some 1374.
38. Shortman K., Howard M. C XIV. Non specific effects of tor» subset at primary B cel
39. Singh B., Lec K. C., Fraga priming and triggering of l of synthetic peptide antige p. 1336—1343.
40. Steinman R. M., Witmer M primary mixed leukocyte re p. 5132—5136.
41. Stingl G., Katz S. J., Clem Langerhans cells.— *J. Imm*
42. Tadakuma T., Yasuda T., I the in vitro immunogenici Immunol., 1980, 124, N 5,
43. Uhr J., Vitetta E. S. Rec In: Cells of immunoglob
44. Ward R., Köhler H. Regul se of T-dependent and T p. 146—149.
45. Wigzell H., Binz H. Lym Acad. Press, 1980, p. 94—

Институт иммунологии
АМН СССР

УДК 577.27

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОС МОНОСПЕЦИФИЧ В ИММ

Успехи, достигнутые в этом направлении, в основном обязаны широким применением культур клеточных линий. Культивирование лимфоцитов привело к получению и/или секретирующих клеток. Такие клетки обладают свойствами и имеют характеристики. Это позволило накапливать антитела с помощью химических методов макромолекулярных генов, растворов моноклональных антител, интерферона и др. из лимфоцитов.

Если культивирование клеток продолжается несколько десятилетий и яв

31. Mehrishi J. N. Molecular aspects of the mammalian cell surface.— *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1972, 25, p. 1—70.
32. Mond J. J., Mongini P. K. A., Sieckmann D., Paul W. E. Role of T-lymphocytes in the response to TNP-AESM-Ficoll.— *J. Immunol.*, 1980, 125, N 3, p. 1066—1070.
33. Nossal G. J. V., Pike B. L. Antibody receptor diversity and diversity of signals.— In: *Immunology* 80. New York: Acad. Press, 1980, p. 136—152.
34. Pure E., Vitetta E. The murine B cell response to TNP-polyacrylamide beads: the relationship between the epitope density of the antigen and the requirements for T cell help and surface IgD.— *J. Immunol.*, 1980, 125, N 1, p. 420—427.
35. Rosenthal A. S., Thomas J. W., Schroer J., Blake J. T. The role of macrophages in genetic control of the immune response.— In: *Immunology* 80. New York: Acad. Press, 1980, p. 458—477.
36. Schechter I., Schechter B., Sela M. Combining sites of antibodies with L-alanine and D-alanine peptide specificity and the effect of serum proteolytic activity on their activation.— *Biochim. and biophys. acta*, 1966, 127, p. 438—456.
37. Sela M. Antigenicity: some molecular aspects.— *Science*, 1969, 166, N 12, p. 1365—1374.
38. Shortman K., Howard M. C., Baker J. Antigen-initiated B-lymphocyte differentiation. XIV. Non specific effects of antigen stimulation cause proliferation in «pre-progenitor» subset at primary B cells.— *J. Immunol.*, 1978, 121, p. 2060—2065.
39. Singh B., Lec K. C., Fraga E. W. et al. Minimum peptide sequences necessary for priming and triggering of humoral and cell-mediated immune responses in mice: use of synthetic peptide antigens of defined structure.— *J. Immunol.*, 1980, 124, N 3, p. 1336—1343.
40. Steinman R. M., Witmer M. D. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1978, 75, N 10, p. 5132—5136.
41. Stingl G., Katz S. J., Clement L. et al. Immunologic functions of Ia-bearing epidermal Langerhans cells.— *J. Immunol.*, 1978, 121, N 5, p. 2005—2013.
42. Tadakuma T., Yasuda T., Kinsky S. C., Pieree C. W. The effect of epitope density on the in vitro immunogenicity of hapten-sensitized liposomal model membranes.— *J. Immunol.*, 1980, 124, N 5, p. 2175—2179.
43. Uhr J., Vitetta E. S. Receptor-mediator triggering and tolerance in murine B-cell.— In: *Cells of immunoglobulin synthesis*. New York: Acad. Press, 1979, p. 155—163.
44. Ward R., Köhler H. Regulation of clones responding to dextran B 1355 S. II. Response of T-dependent and T-independent precursors.— *J. Immunology*, 1981, 126, N 1, p. 146—149.
45. Wigzell H., Binz H. Lymphocyte receptors.— In: *Immunology* 80. London; New York: Acad. Press, 1980, p. 94—104.

Институт иммунологии
АМН СССР

Поступила в редакцию
9.II 1982 г.

УДК 577.27

С. В. Комиссаренко

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ПРИМЕНЕНИЕ МОНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ИММУНОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Успехи, достигнутые за последние годы в области современной иммунологии, во многом обязаны широкому использованию в качестве экспериментальных моделей культур клеточных линий иммунокомпетентных клеток. Клонирование и селекция лимфоцитов привели к получению однородных клеточных популяций, синтезирующих и/или секретирующих достаточно узкий набор биологически активных веществ. Такие клетки обладают уникальными для этой популяции эффекторными свойствами и имеют характерный набор антигенов на поверхностной мембране. Это позволило накапливать и анализировать молекулярнобиологическими и биохимическими методами макромолекулы этих клеточных линий: изучать организацию структурных генов, растворимые факторы межклеточного взаимодействия (лимфокины, монокины, интерферон и др.), определять структуру антигенов плазматической мембраны лимфоцитов.

Если культивирование трансформированных клеток животных проводится несколько десятилетий и является тривиальным, то выращивание линий нормальных (не