



KHÁNG THỂ MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

THS.BS LÝ KHÁNH VÂN
BM MD - SLB

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cấu trúc cơ bản và chức năng của KT
2. Trình bày được các lớp KT
3. Liệt kê được các pha và các loại của MDDT
4. Giải thích được chức năng của lympho T giúp đỡ trong đáp ứng MDDT
5. Phân biệt đáp ứng tạo KT với KN phụ thuộc tuyến ức và KN không phụ thuộc tuyến ức
6. Giải thích được sự điều hòa đáp ứng MDDT

NỘI DUNG

I. KHÁNG THỂ

1. Cấu trúc cơ bản của KT
2. Các lớp KT
3. Chức năng của KT
 - Chức năng đặc hiệu với KN
 - Chức năng sinh học của KT

NỘI DUNG

II. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

1. Phân loại
2. Các kỳ đáp ứng MDDT
3. Các kích thích và hoạt hóa lympho B
4. Biến đổi chức năng lympho B sau hoạt hóa
5. Cơ chế lympho T hỗ trợ lympho B
6. Phân biệt các đáp ứng tạo KT
7. Điều hòa đáp ứng MDDT

PHẦN 1 : KHÁNG THỂ

- KT là phân tử có khả năng kết hợp đặc hiệu với KN
- KT có ở huyết tương, thể dịch, trên các lympho B
- KT được cơ thể tạo ra do kích thích của KN
- KT cũng có thể được tạo ra ngẫu nhiên, độc lập với KN

Cấu trúc cơ bản của phân tử kháng thể

-2 dạng chuỗi nhẹ:

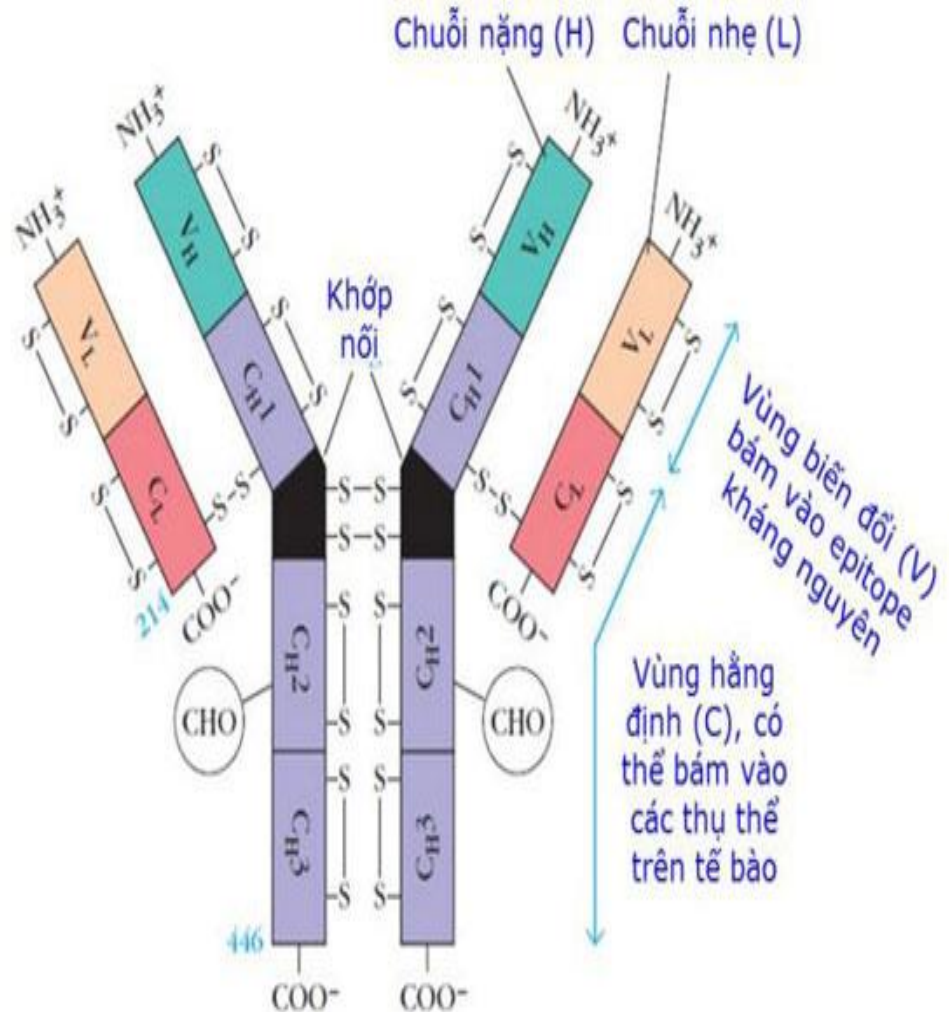
Kappa (κ) và Lamda (λ)

-5 lớp chuối nặng:

 $\gamma, \delta, \varepsilon, \mu, \alpha$

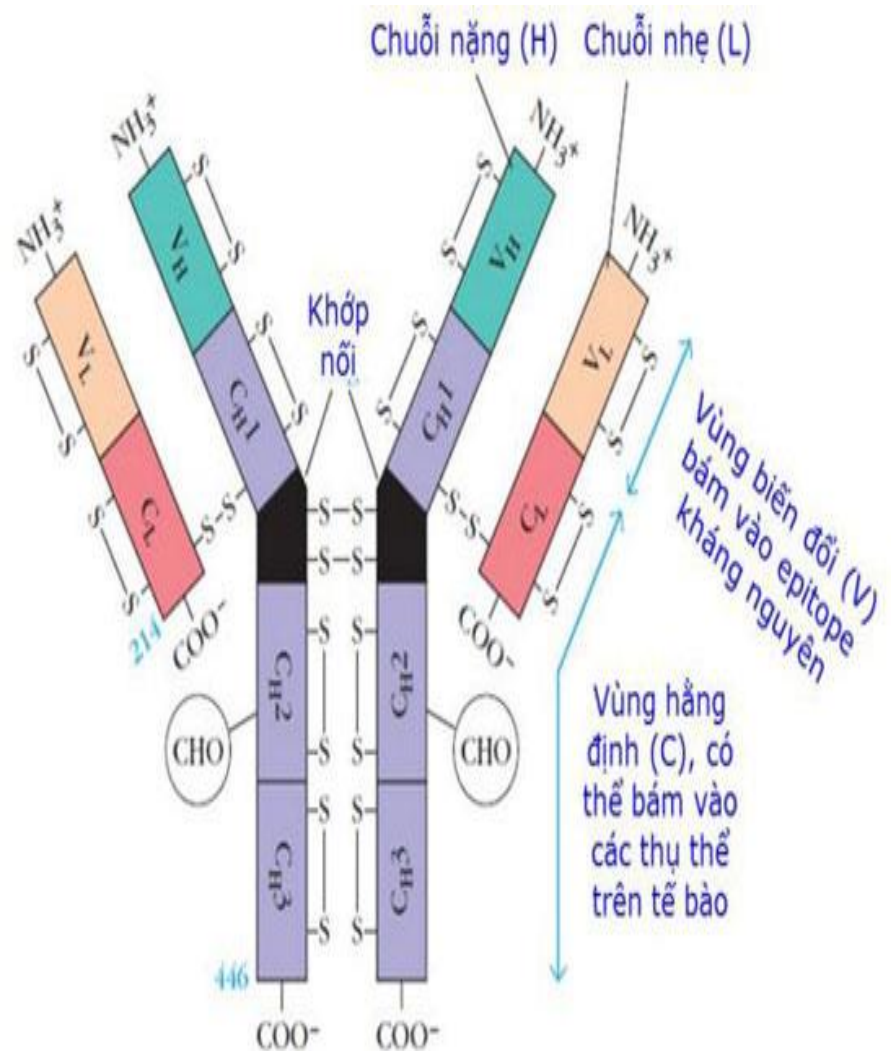
-Trong phân tử kháng thể,
hai chuỗi nặng và hai
chuỗi nhẹ hoàn toàn giống
nhau.

VD: IgG $\gamma_2\kappa_2$ hay $\gamma_2\lambda_2$



Cấu trúc cơ bản của phân tử kháng thể

- Các chuỗi polypeptid cuộn lại thành các búi : domen
- Chuỗi nhẹ có 2 domen VL và CL
- Chuỗi nặng có 4 domen VH, CH1, CH2, CH3 (IgM và IgE có thêm CH4)
- Domen CL và CH có các aa tương đối hằng định
- Domen VH và VL có aa có tần suất thay đổi lớn



Các lớp kháng thể

Có 5 lớp kháng thể :

1. IgA
2. IgM
3. IgG
4. IgE
5. IgD

	IgG				IgA		IgM	IgE	IgD
	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgA ₁	IgA ₂			
Tỷ lệ	70-75%				15-20%		10%	< 1%	< 1%
Phân bố	Máu Sữa non				Mô niêm nhầy Sữa non Nước mắt, nước bọt Dịch tiết		Huyết tương	Dịch tiết	Huyết tương
Qua nhau thai	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Gắn với TB mast	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
Có trên TB B	-	-	-	-	-	-	+	-	+

Chức năng của kháng thể

1. Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên do phần Fab quyết định
2. Chức năng sinh học do phần Fc quyết định các thuộc tính sinh học của kháng thể

Chức năng của kháng thể

Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

1. Do vùng VH và VL tham gia
2. Sự kết hợp kháng nguyên kháng thể chỉ có các liên kết không đồng hóa trị tham gia (lk ion, lk hydro, tương tác kỵ nước, lk Van der Waals)

Chức năng của kháng thể

Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

3. Đặc tính của phản ứng kết hợp KN-KT:

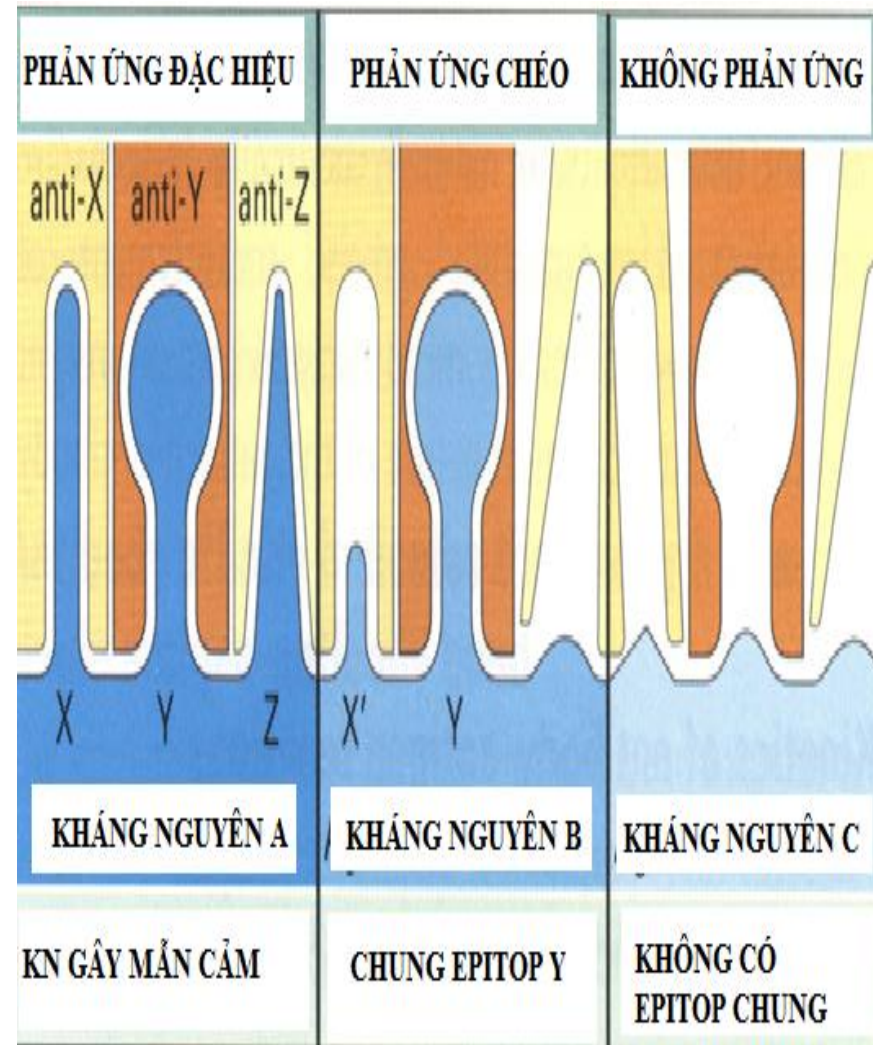
⊗ Sự kết hợp là thuận nghịch: sau khi kết hợp và phân ly, cấu trúc hóa học của KN và KT hầu như không đổi

Chức năng của kháng thể

Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

3. Đặc tính của phản ứng kết hợp KN-KT:

- ✿ Sự kết hợp là đặc hiệu
- KT chỉ kết hợp đặc hiệu với KN tạo ra nó
- Một KT nhất định có thể kết hợp với một hay nhiều epitop có cấu hình không gian tương tự
- Một epitop cũng có thể kết hợp với một hay nhiều vị trí kết hợp KN của các phân tử KT khác nhau

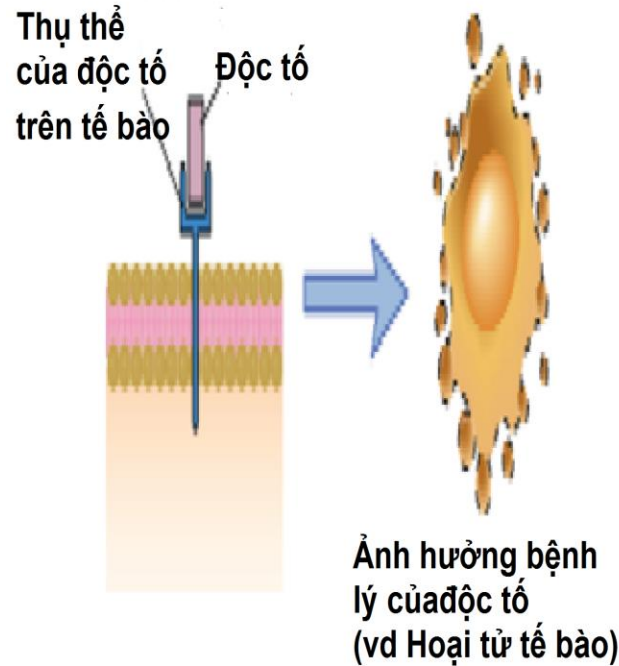


Chức năng của kháng thể

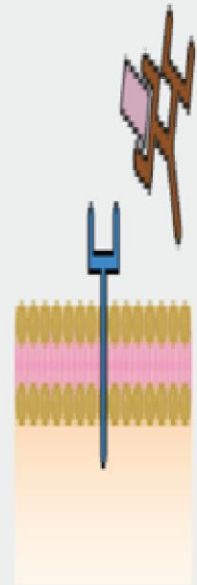
Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

4. Kết quả sinh học của kết hợp KN-KT

★ Bất hoạt các phân tử có hoạt tính



Kháng thể ngăn cản sự kết hợp giữa độc tố và thụ thể trên tế bào



Chức năng của kháng thể

Chức năng nhận diện đặc hiệu kháng nguyên

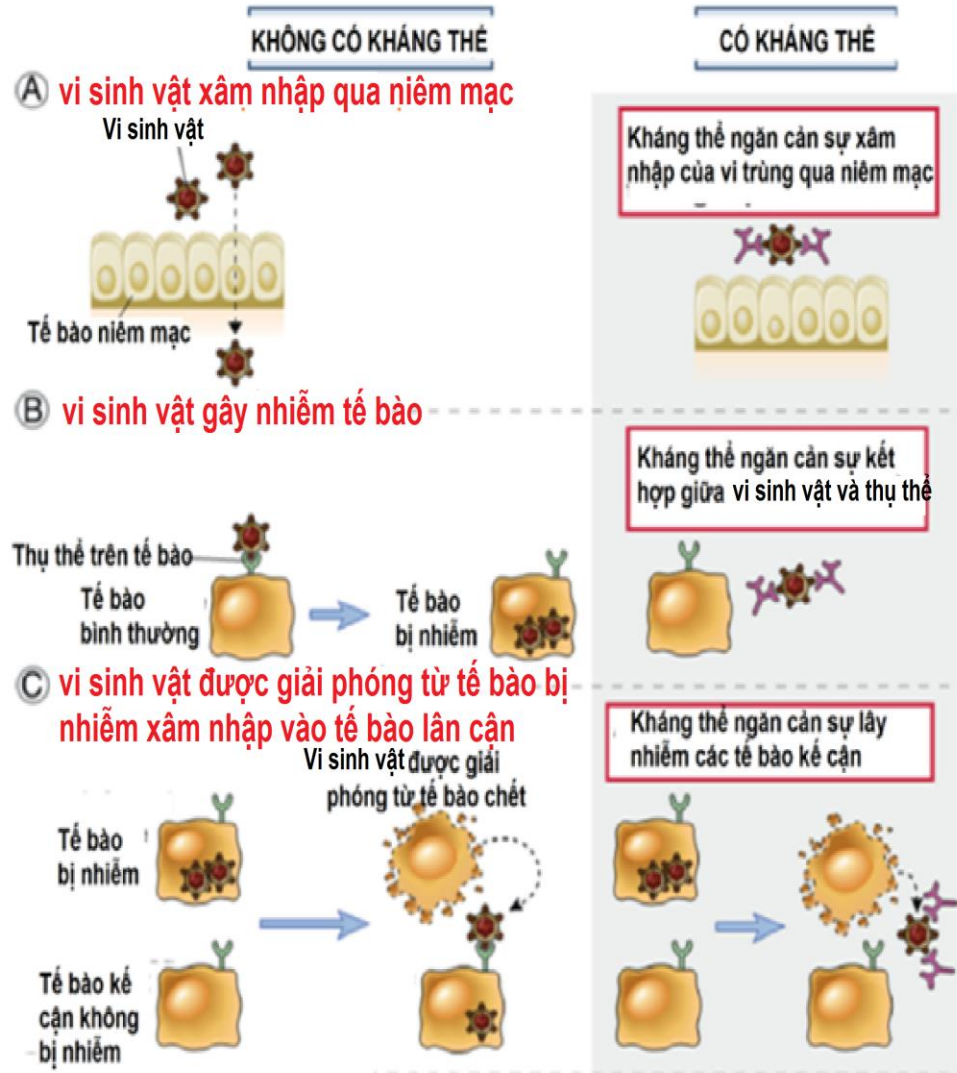
4. Kết quả sinh học của kết hợp KN-KT

★ Bất hoạt vi sinh vật

- mất khả năng di động của VSV

- rối loạn quá trình trao đổi chất qua màng, rối loạn chuyển hóa nội bào của VSV → chết

- tiêu diệt trực tiếp VSV



Chức năng của kháng thể

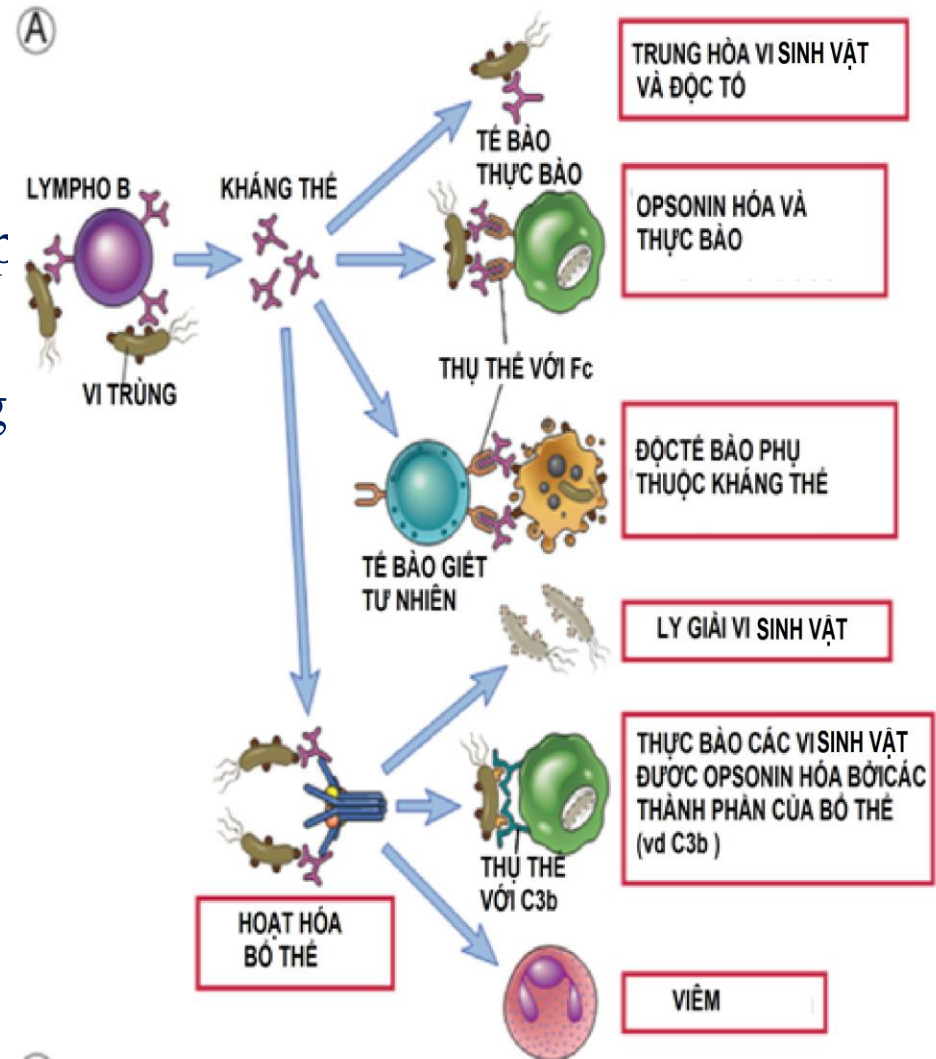
*Chức năng nhận diện đặc hiệu
kháng nguyên*

4. Kết quả sinh học của kết hợp KNKT

★ Tập trung KN do phản ứng kết tủa hay ngưng kết :

→ hạn chế khả năng lan rộng của KN

→ qui tụ các các cơ chế bảo vệ không đặc hiệu vào nơi KN tập trung (viêm, thực bào, độc TB, bổ thể)



Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

1. Quá trình giáng hóa

- IgG có thời gian bán hủy là 21-23 ngày
- IgA và IgM có thời gian bán hủy là 5 đến 7 ngày

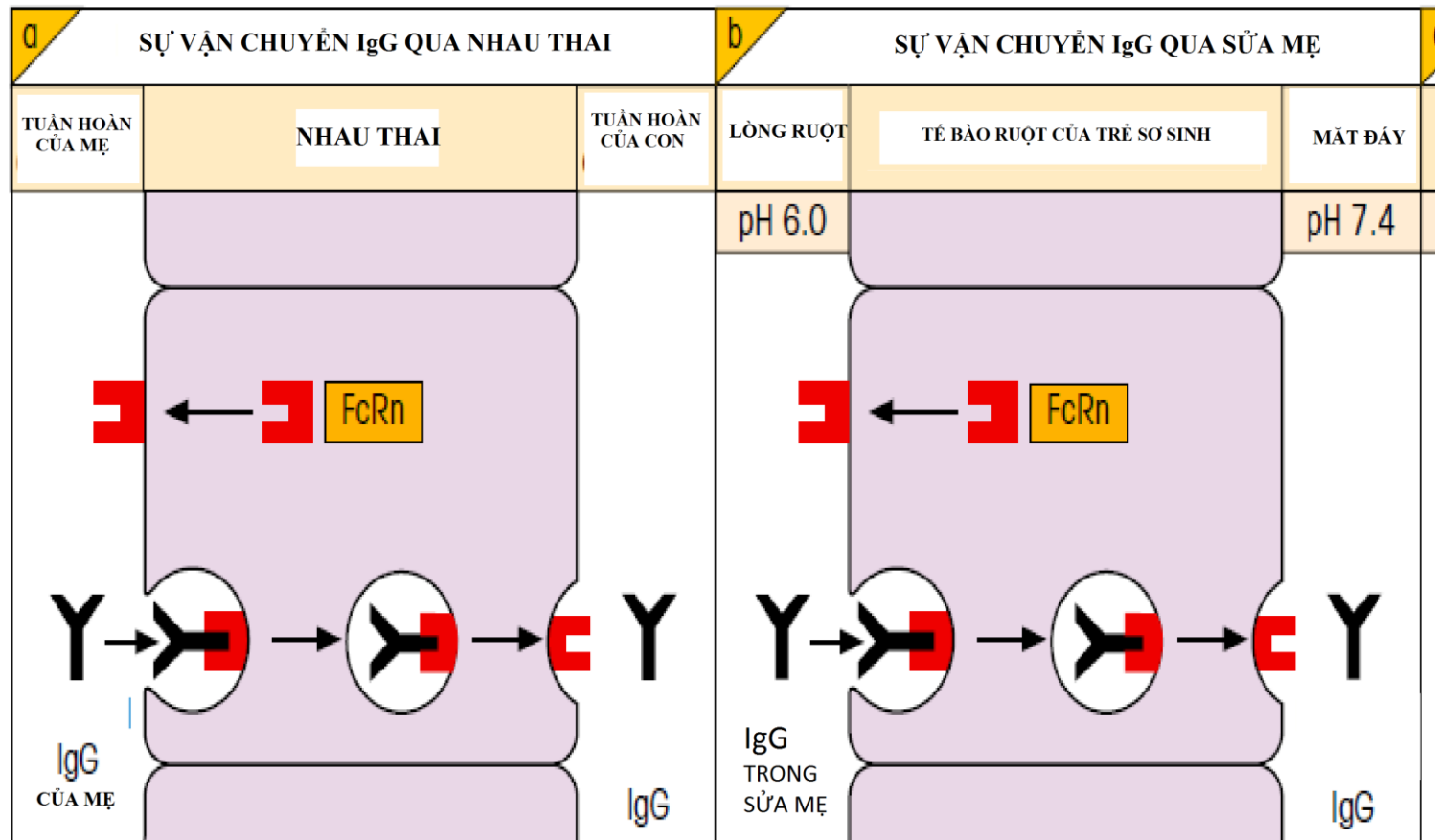
Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

2 Di chuyển qua nhau thai

- IgG là kháng thể duy nhất qua được nhau thai → mẹ truyền khả năng miễn dịch cho bào thai
- Cơ chế vận chuyển IgG nhờ FcRn (thụ thể đối với Fc của IgG ở thai nhi)

Cơ chế vận chuyển IgG qua nhau thai và sữa mẹ



Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

3. Cố định bổ thể:

- Theo đường cổ điển: IgG1, IgG2, IgG3, và IgM có thụ thể với C1q. Thụ thể này nằm ở CH2, được ắn dấu khi chưa có gì, nhưng trở nên hoạt động khi KT kết hợp với KN
- Theo con đường tắt được hoạt hóa bởi IgG hay IgA vốn tự nhờ cố định C3b

Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

4. Cố định trên tế bào nhờ các thụ thể trên tế bào

A. Thụ thể với Fc của IgG :

+ Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII có trên BC đơn nhân, BC trung tính, TB giết tự nhiên, Lympho B và Lympho T

→ Làm trung gian cho hiện tượng thực bào, phản ứng độc tế bào phụ thuộc KT

Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

4. Cố định trên tế bào nhờ các thụ thể trên tế bào

A. Thụ thể với Fc của IgG :

+ Thụ thể với Fc ở thai nhi (FcRn) : có ở TB nhau và ruột của trẻ sơ sinh để vận chuyển IgG qua các TB này ở người trưởng thành, FcRn có ở TB nội mô giúp IgG tồn tại lâu trong cơ thể

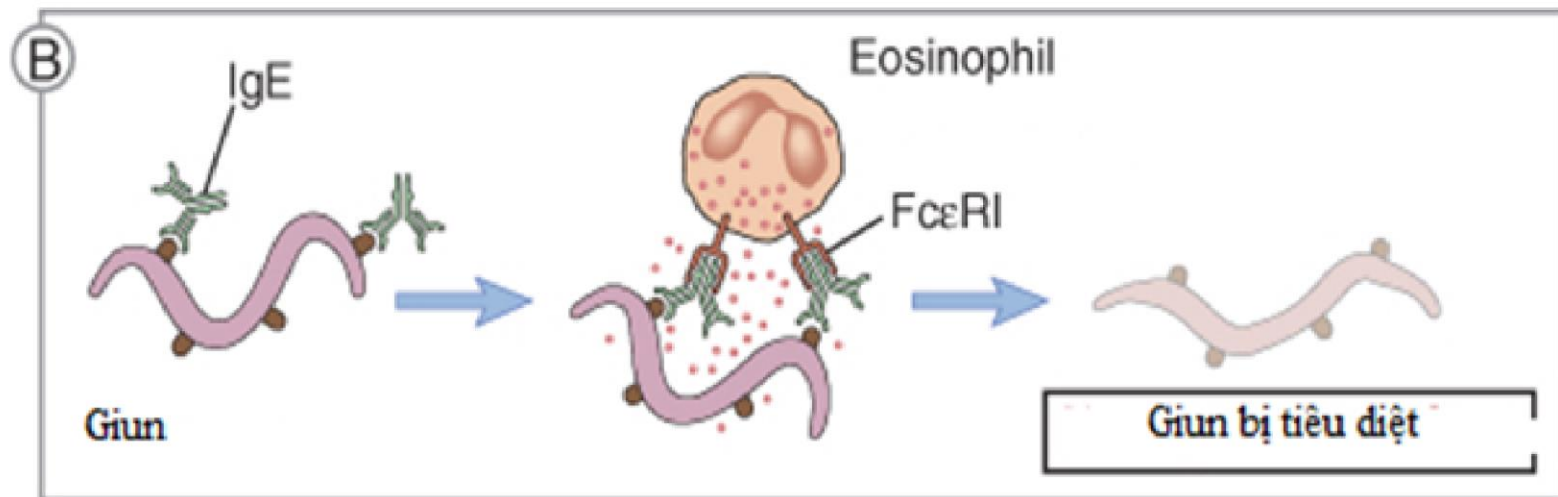
Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

4. Cố định trên tế bào nhờ các thụ thể trên tế bào

B. Thụ thể với Fc của IgE (FcεRI, FcεRII)

- FcεRI tìm thấy trên tế bào mast, basophil,
- FcεRII trên Lymphocyt, monocyte, eosinophil

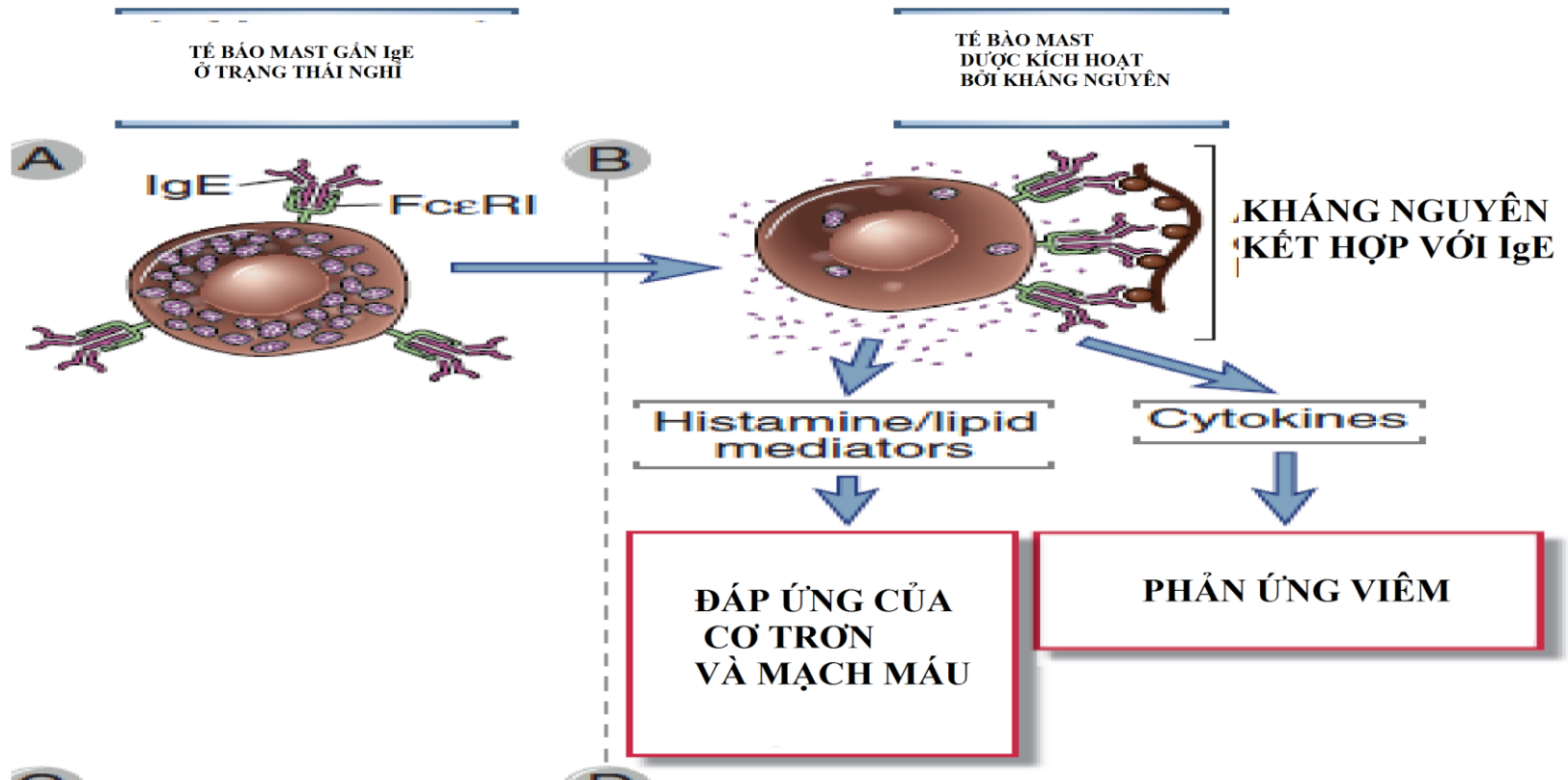


Chức năng của kháng thể

Thuộc tính sinh học

4. Cố định trên tế bào nhờ các thụ thể trên tế bào

B. Thụ thể với Fc của IgE (FcεRI, FcεRII)



PHẦN 2 : MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

1. Phân loại :

- MD dịch thể
- MD qua trung gian TB

PHẦN 2 : MIỄN DỊCH THỂ

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

MD dịch thể

- Do TB lympho B đáp ứng
- Tạo KT đặc hiệu với các KN bản chất là polysaccharide, lipid, hóa chất có kích thước nhỏ.
- Có chức năng trung hòa, loại bỏ VSV và độc tố của VSV

PHẦN 2 : MIỄN DỊCH DỊCH THỂ

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

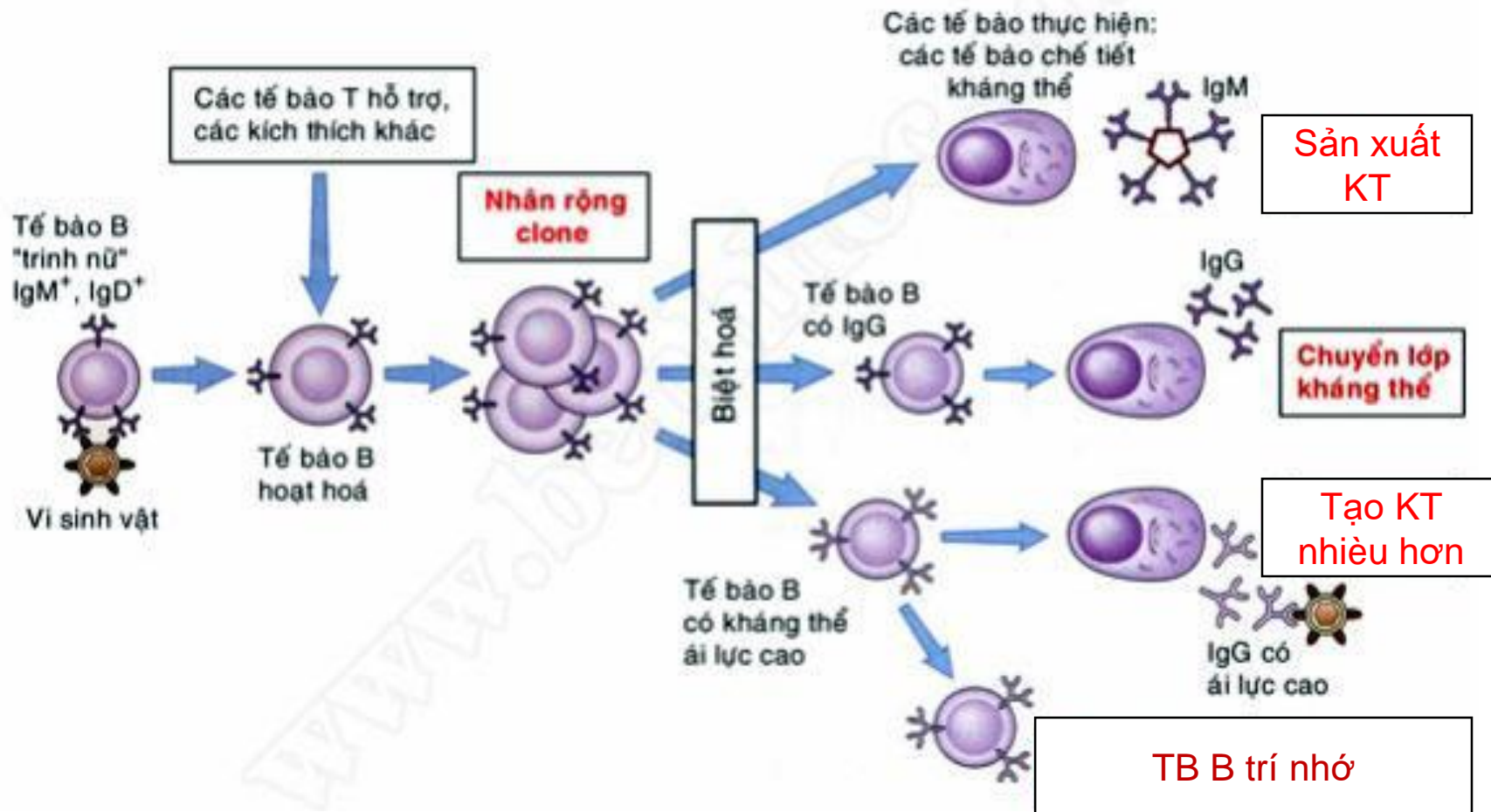
MD qua trung gian TB

- Do TB lympho T đáp ứng
- Đáp ứng MD với các KN bản chất là protein

CÁC PHA ĐÁP ỨNG MDDT

Nhận diện
kháng nguyên

Hoạt hoá các
tế bào lympho B



CÁC LOẠI ĐÁP ỨNG MDDT

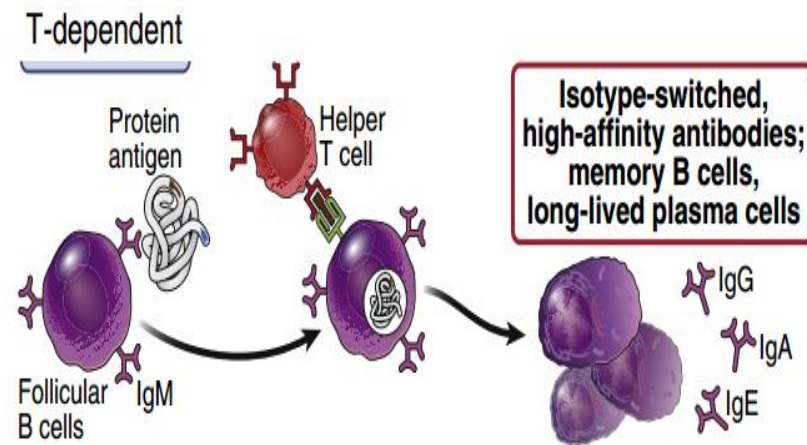
1. Đáp ứng tạo KT phụ thuộc lympho T

- Vai trò của lympho T giúp đỡ :
 - Nhận diện KN
 - Hoạt hóa lympho B
 - Chuyển lớp chuỗi nặng (heavy chain class switching)
 - KT có ái lực cao hơn (affinity maturation)

CÁC LOẠI ĐÁP ỨNG MDDT

1. Đáp ứng tạo KT phụ thuộc lympho T

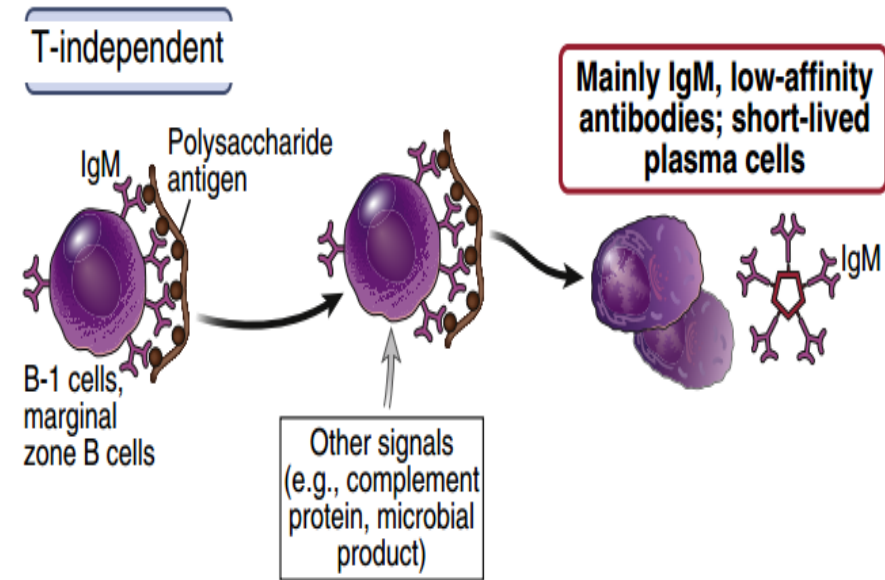
- Không có sự hỗ trợ của lympho T, KN protein chỉ kích thích tạo KT rất yếu hoặc ko tạo KT
- Đáp ứng tạo KT phụ thuộc lympho T còn gọi là phụ thuộc tuyến ức



CÁC LOẠI ĐÁP ỨNG MDDT

2. Đáp ứng tạo KT không phụ thuộc lympho T

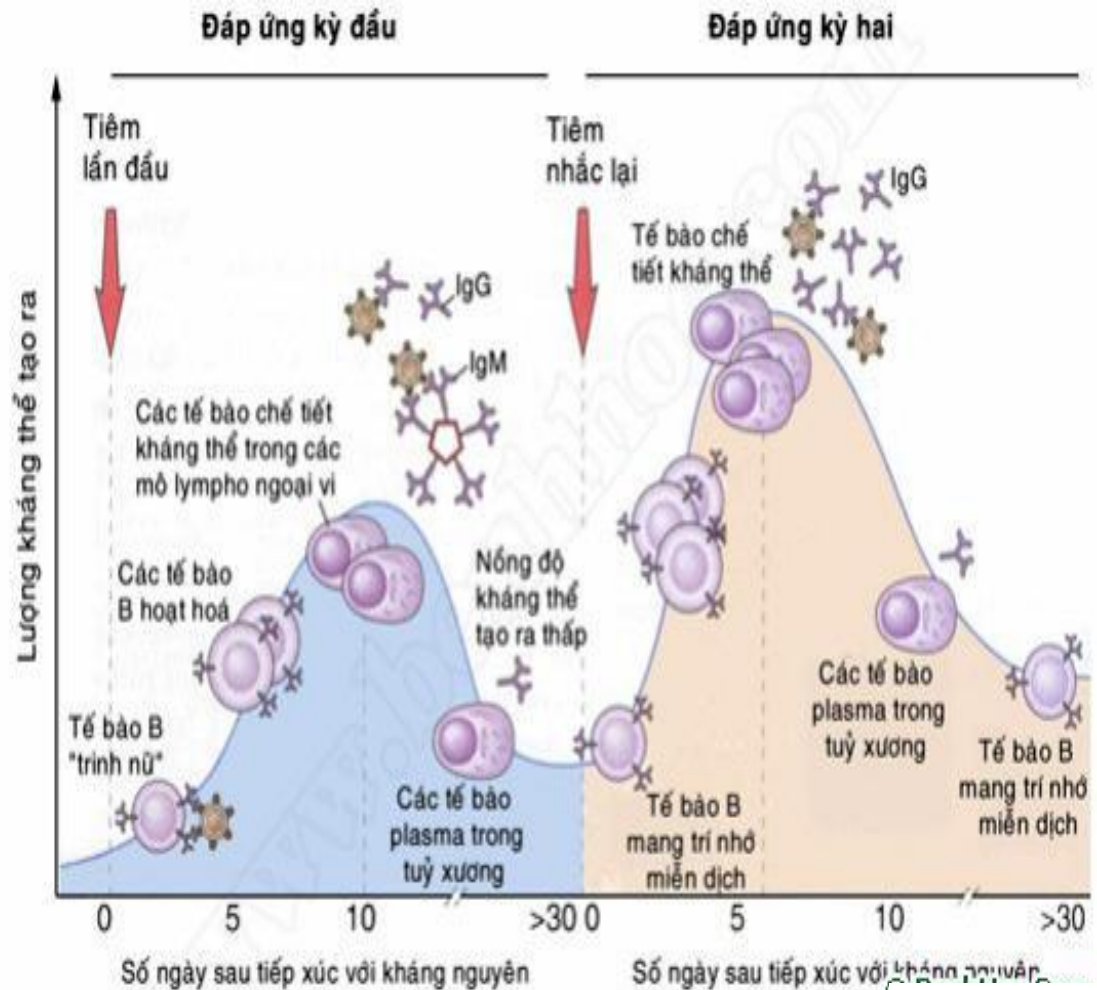
- Các KN polysaccharide, lipid, chất có kích thước nhỏ (không phải protein) kích thích lympho B tạo KT
- Thường ít có hiện tượng chuyển lớp chuỗi nặng và ít tạo KT có ái lực cao



CÁC KỲ ĐÁP ỨNG MDDT

1. *Đáp ứng kỳ đầu :*

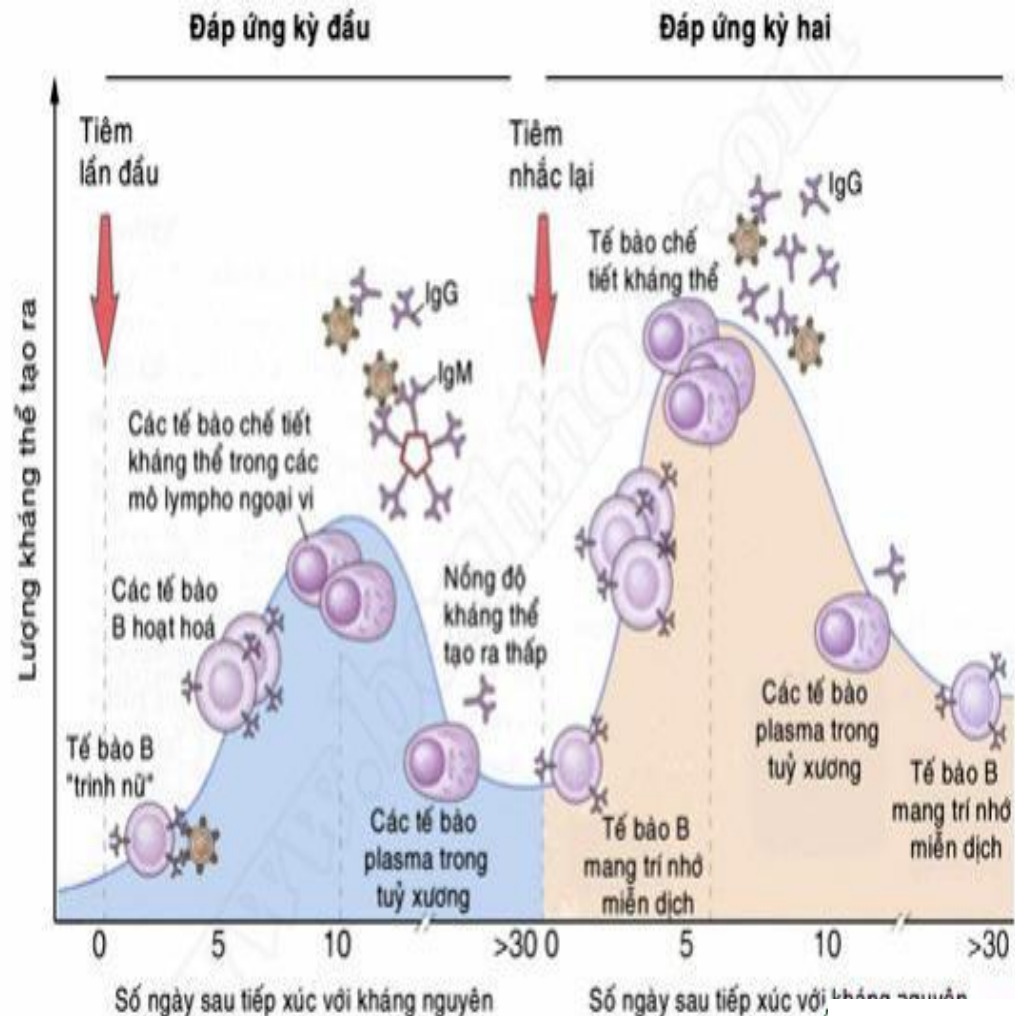
- Tiếp xúc lần đầu tiên với KN
- KN kích thích hoạt hóa lympho B
- Lympho B đáp ứng tạo KT (ít về số lượng và chất lượng)



CÁC KỲ ĐÁP ỨNG MDDT

2. *Đáp ứng kỳ sau :*

- Tiếp xúc lại nhiều lần với KN
- Lympho B đáp ứng tạo KT (tăng về số lượng và chất lượng)
- Đáp ứng kỳ sau cần thiết đối với KN protein



CÁC KÍCH THÍCH VÀ HOẠT HÓA LYMPHO B

1. Do KN :

- Các lympho ở lách, hạch và các mô lympho ở màng nhầy nhận diện KN
- Lympho B bắt giữ KN nhờ các thụ thể gắn trên màng
- Sự nhận diện và bắt giữ KN khởi đầu cho các tín hiệu hoạt hóa lympho B → tạo KT

CÁC KÍCH THÍCH VÀ HOẠT HÓA LYMPHO B

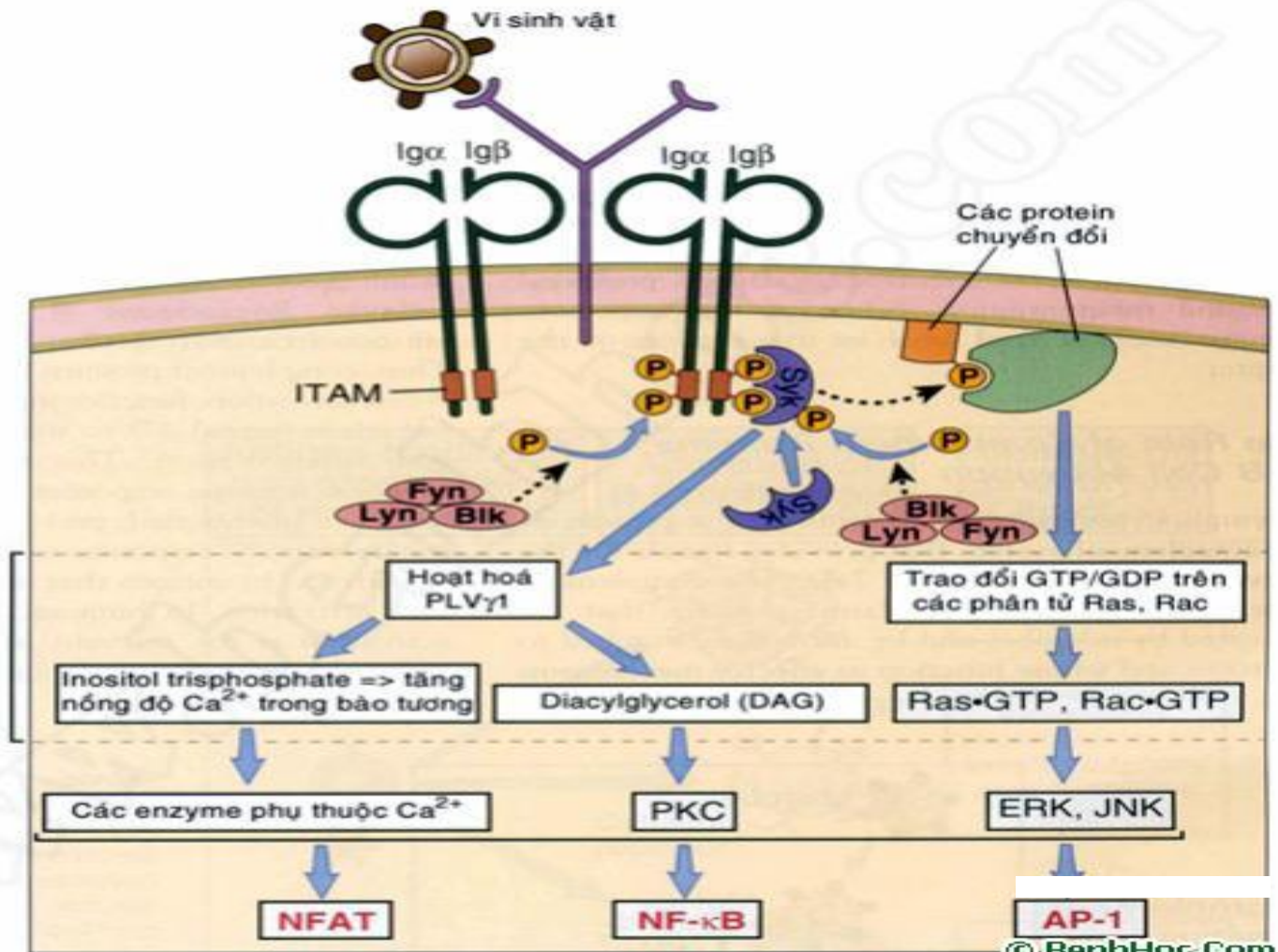
Kháng nguyên tạo ra liên kết chéo giữa các kháng thể trên màng tế bào B

Các hoạt động phosphoryl hoá ở gốc tyrosine

Các chất trung gian hoá sinh

Các enzyme hoạt động

Các yếu tố phiên mã



CÁC KÍCH THÍCH VÀ HOẠT HÓA LYMPHO B

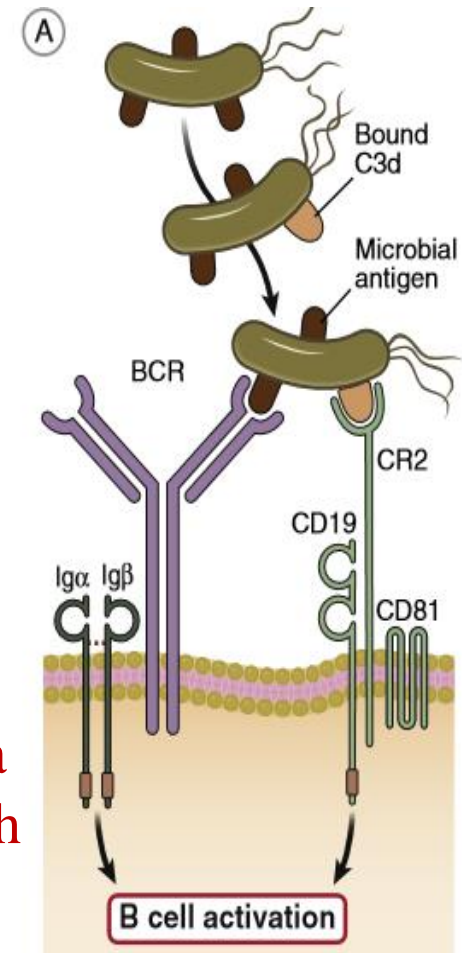
2. Vai trò của bổ thể trong hoạt hóa lympho B (tín hiệu thứ 2)

- Hệ thống bổ thể có tác dụng hoạt hóa qua thụ thể trên lympho B
- Bổ thể có nồng độ cao nhất là C3 (C3d)
- C3d bám vào VSV thông qua thụ thể CR2 để hoạt hóa lympho B

Hoạt hóa
bổ thể

Nhận diện bởi
các TB B

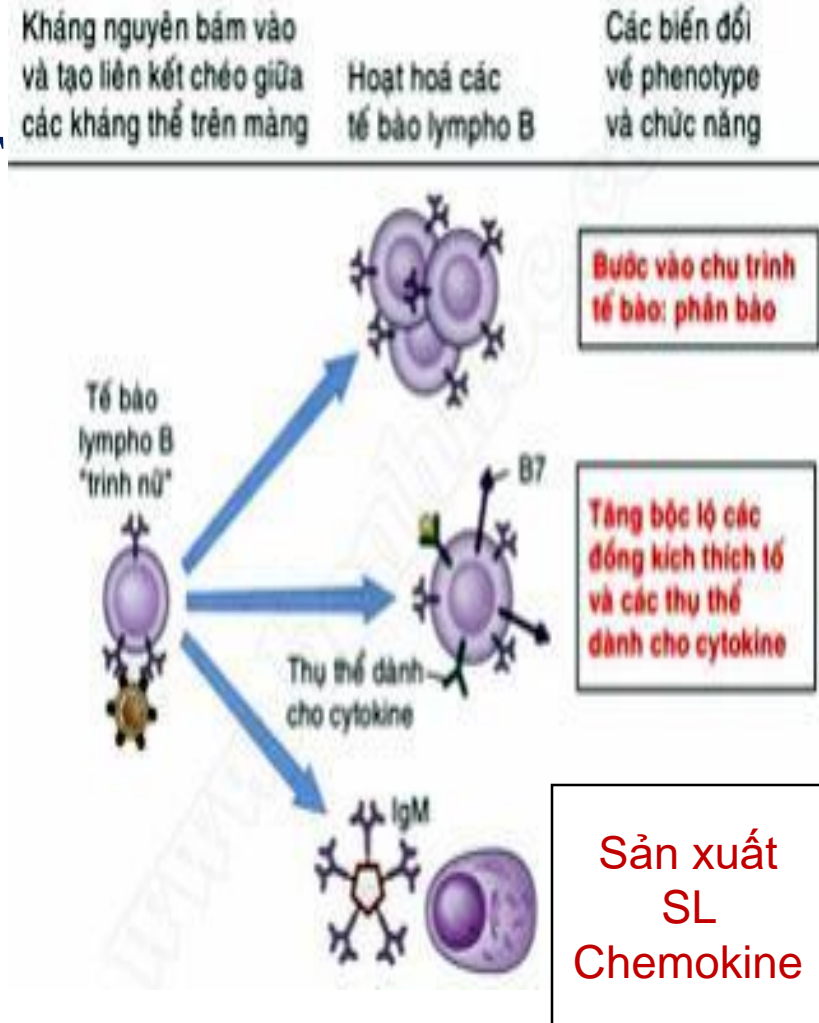
Các tín hiệu từ
phức hợp KT và
thụ thể CR2 dành
cho bổ thể



BIẾN ĐỔI CHỨC NĂNG LYMPHO SAU KHI HOẠT HÓA

1. Tác động bởi KN :

- Lympho B tăng sinh và biệt hóa chuẩn bị tương tác với lympho T
- 3 biến đổi :
 - Tăng biểu lộ phân tử B7 để cung cấp tín hiệu thứ 2 hoạt hóa lympho T
 - Tăng biểu lộ các thụ thể dành cho các cytokine do lympho T sản xuất
 - Giảm số lượng thụ thể dành cho các chemokine được tạo ra trong các nang lympho để giữ lympho B lại trong nang



BIẾN ĐỔI CHỨC NĂNG LYMPHO SAU KHI HOẠT HÓA

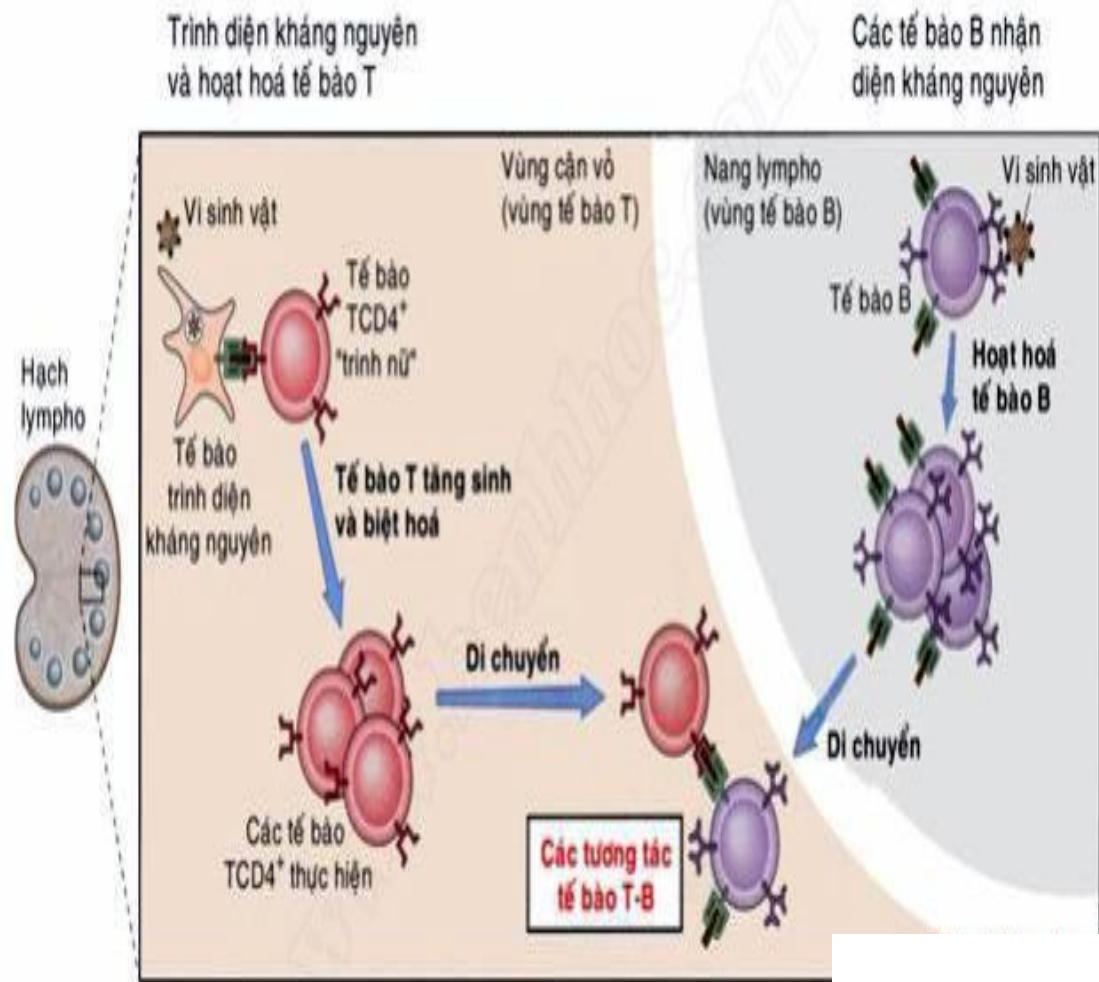
1. Tác động bởi KN :

- Kết quả : Lympho B di chuyển ra vùng rìa nang lympho để tiến về phía tập trung lympho T
- Đáp ứng xảy ra mạnh hơn nếu KN đa giá vì tạo liên kết chéo với nhiều thụ thể trên lympho B (KN polysaccharide)

BIẾN ĐỔI CHỨC NĂNG LYMPHO SAU KHI HOẠT HÓA

2. Hỗ trợ bởi lympho T

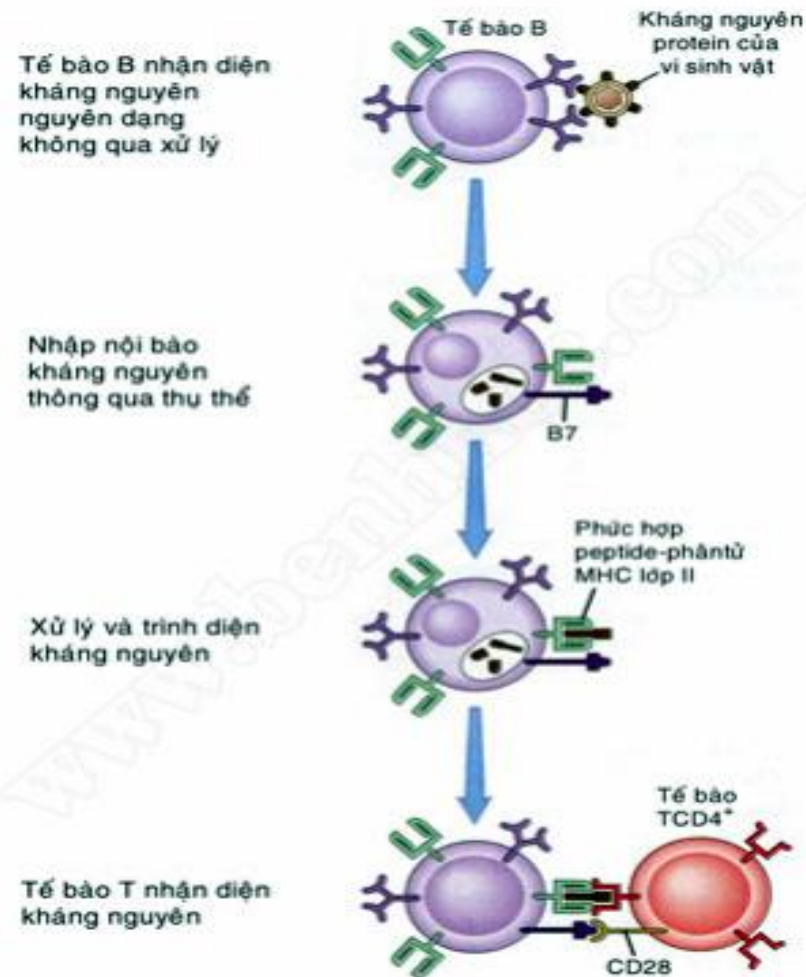
- Sau khi nhận diện KN do các TN trình diện KN chuyên nghiệp trong các nang lympho, TB T CD4 tăng sinh và biệt hóa thành tế bào sản xuất cytokine



VAI TRÒ LYMPHO T GIÚP ĐỠ TRONG ĐÁP ỨNG MDDT

1. Trình diện KN của lympho B cho lympho T :

- Khi KN protein gắn vào thụ thể bề mặt lympho B
- Lympho B bắt giữ vào trong TB
- KN protein được xử lý thành các peptide trong bào tương lympho B
- Lympho B trình diện các peptid KN cùng các phân tử MHC lớp II cho CD4 nhận diện

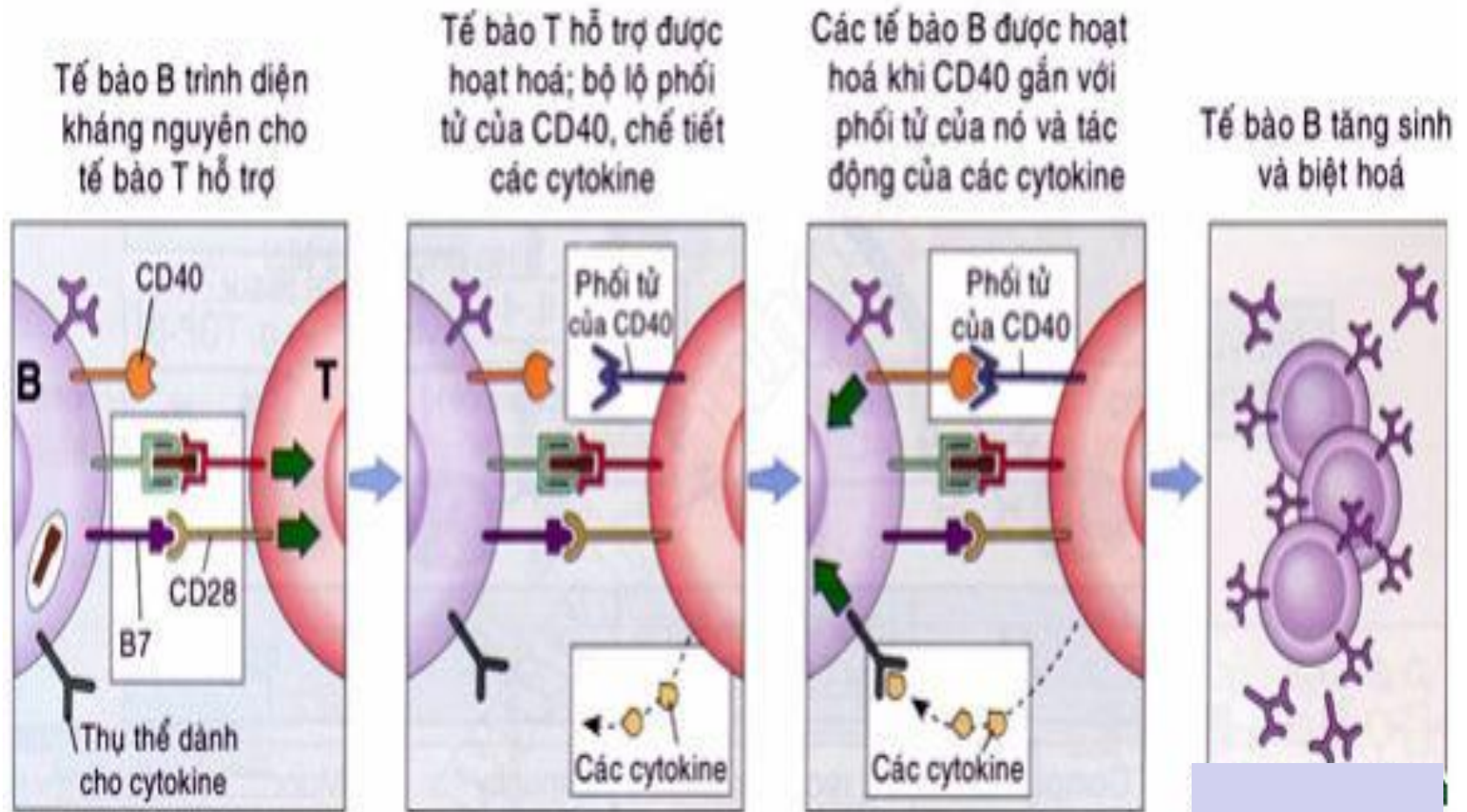


VAI TRÒ LYMPHO T GIÚP ĐỠ TRONG ĐÁP ỨNG MDDT

2. Cơ chế :

- Lympho T nhận diện KN do lympho B trình diện
 - Hoạt hóa lympho B bằng các biểu lộ phối tử CD40 và sản xuất cytokine
 - Lympho B được hoạt hóa khi phối tử CD40 của lympho T gắn vào phân tử CD40 của lympho
 - Các cytokine do TB T giúp đỡ tạo ra bám vào các thụ thể dành cho cytokine trên TB B
- (+) lympho B tăng sinh mạnh, biệt hóa, tổng hợp và sản xuất KT nhiều hơn

VAI TRÒ LYMPHO T GIÚP ĐỠ TRONG ĐÁP ỨNG MDDT



PHÂN BIỆT CÁC ĐÁP ỨNG TẠO KHÁNG THỂ


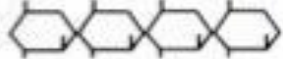
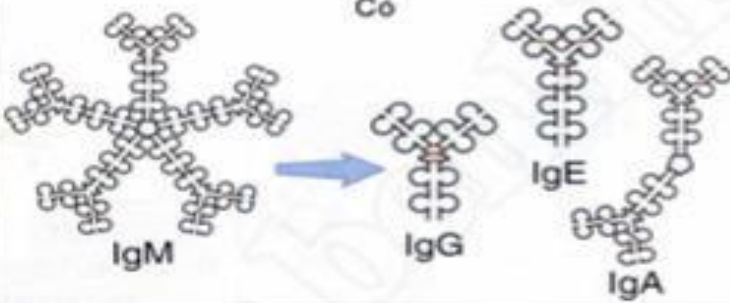
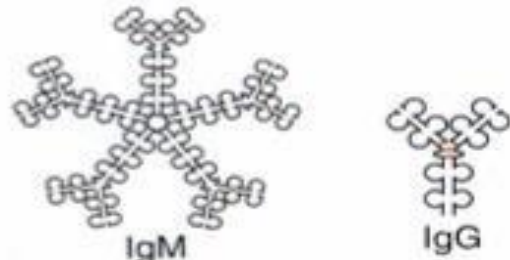
Đáp ứng MD phụ thuộc lympho T

- KN là protein
- Chuyển hóa thành các peptid
- Gắn vào phân tử MHC
- Tạo KT nhiều và mạnh hơn
- Tăng đáp ứng các kỳ sau

Đáp ứng MD ko phụ thuộc lympho T

- KN là polysaccharide, lipid và các KN ko phải là protein
- Liên kết chéo đủ mạnh để hoạt hóa lympho B, tác động tăng sinh và biệt hóa lympho B

PHÂN BIỆT CÁC ĐÁP ỨNG TẠO KHÁNG THỂ

	Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức	Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức
Bản chất hoá học	<p>Các protein</p> 	<p>Các kháng nguyên đa giá, đặc biệt là các polysaccharide; các glycolipid, các acid nucleic</p> 
Đặc điểm của đáp ứng tạo kháng thể		
Chuyển lớp kháng thể	<p>Có</p> 	<p>Ít hoặc không; có thể có ít IgG</p> 
Tạo KT có ái lực cao	Có	Ít hoặc không
Đáp ứng kỳ hai (các tế bào B mang trí nhớ miễn dịch)	Có	Chỉ thấy ở một vài kháng nguyên

ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MDDT

- Sau khi TB B biệt hóa thành TB sản xuất KT và các TB trí nhớ thì một số trường tồn, đa số chết theo chương trình. Sự giảm số lượng này dẫn đến sự thoái trào đáp ứng MDDT. Ngoài ra TB B còn có những cơ chế đặc biệt khác để dập tắt quá trình sản xuất KT.
- Có 3 cơ chế

ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MDDT

1. Đa số lympho B chết dần sau khi sản xuất KT

ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MDDT

2. Cơ chế phản hồi của KT (antibody feedback) : ngưng quá trình sản xuất KT

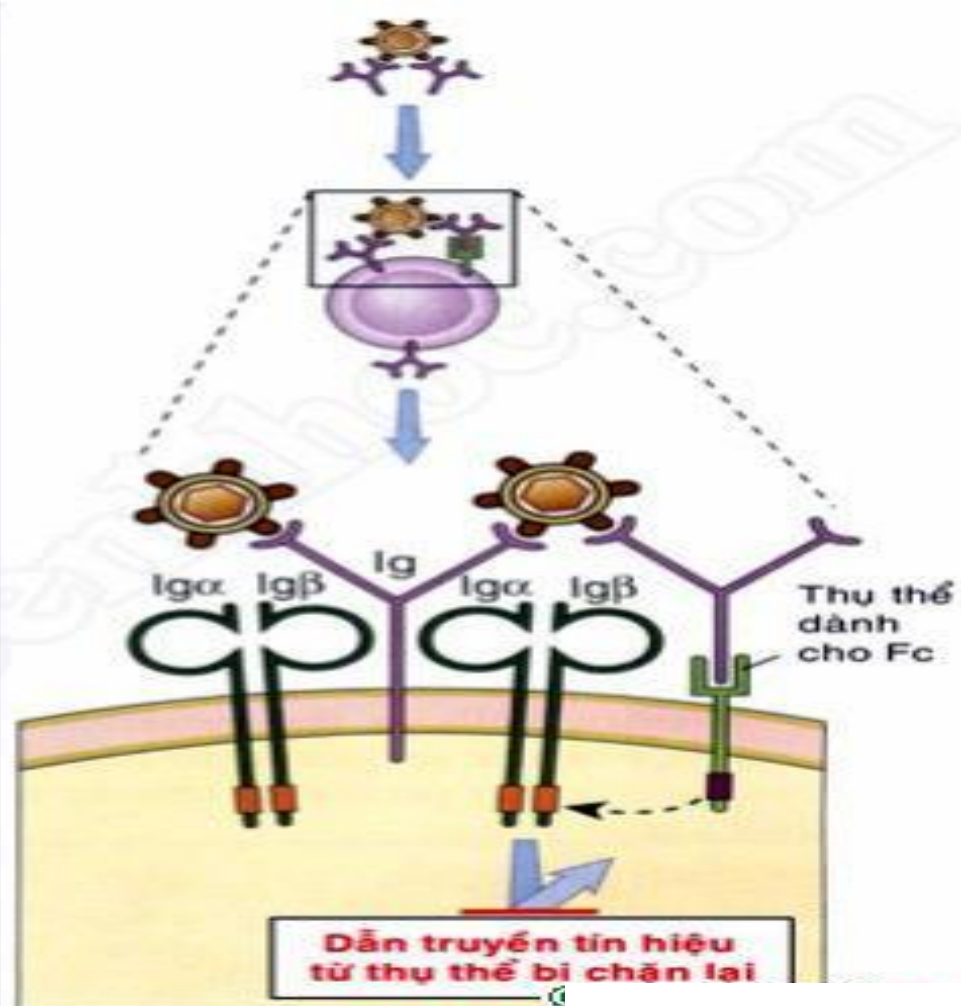
- Xuất hiện phức hợp KN-KT
- Phần đuôi Fc của KT được lympho B khác nhận diện
- Phần đuôi Fc truyền các tín hiệu (-) có tác dụng kết thúc các đáp ứng của lympho B
- Quá trình KT bám vào KN rồi ức chế ko tạo thêm KT gọi là phản hồi của KT

ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MDDT

Các kháng thể chế tiết kết hợp với kháng nguyên tạo thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể

Phức hợp kháng nguyên- kháng thể gắn vào thụ thể của tế bào B dành cho Fc

Ức chế đáp ứng của tế bào B



ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MDDT

3. Vai trò kết thúc đáp ứng MDDT khi số lượng KT IgG đạt số lượng cần thiết

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miễn dịch – Sinh lý bệnh, Phạm Hoàng Phiệt, NXB Y học 2004
2. Miễn dịch học, Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa, NXB Y học 2014
3. Basic Immunology : Function and Disorder of the Immune system, 5th edition, 2016
Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai