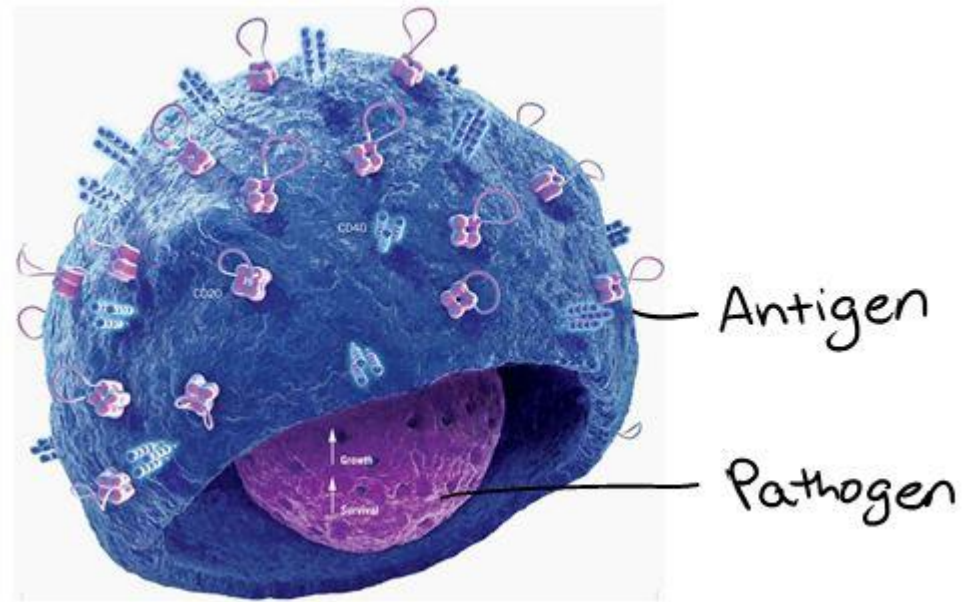


Антигены

Свойства, классификация.

- ▶ **Антигены (АГ)** – биополимеры органического происхождения, несущие признаки *генетической чужеродности* и вызывающие развитие иммунных реакций (*гуморальных, клеточных*), направленных на его устранение.



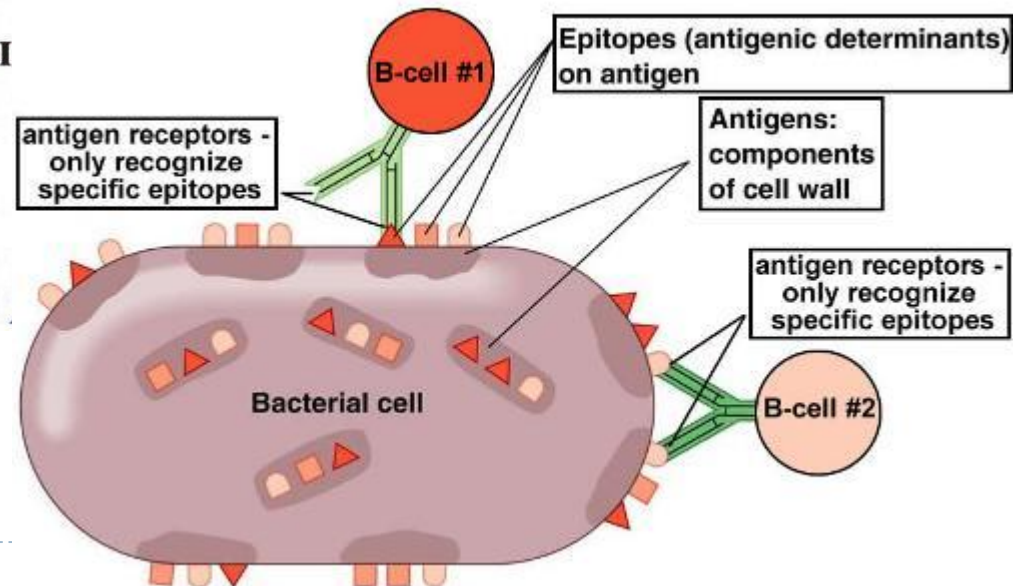
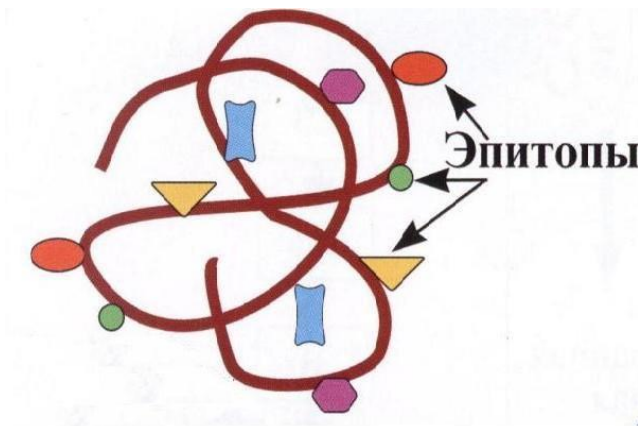
Свойства антигенов

1. Антигенность – потенциальная способность молекулы АГ активировать компоненты иммунной системы (ИС) и специфически взаимодействовать с факторами иммунитета (АТ, клон эффекторных ЛФ).

При этом компоненты ИС взаимодействуют не со всей молекулой АГ, а только с ее небольшим участком – ***антигенной детерминантой*** или ***эпитопом***. Размер эпитопа невелик. Для образования конформационной детерминанты требуется 6-12 аминокислотных остатков.



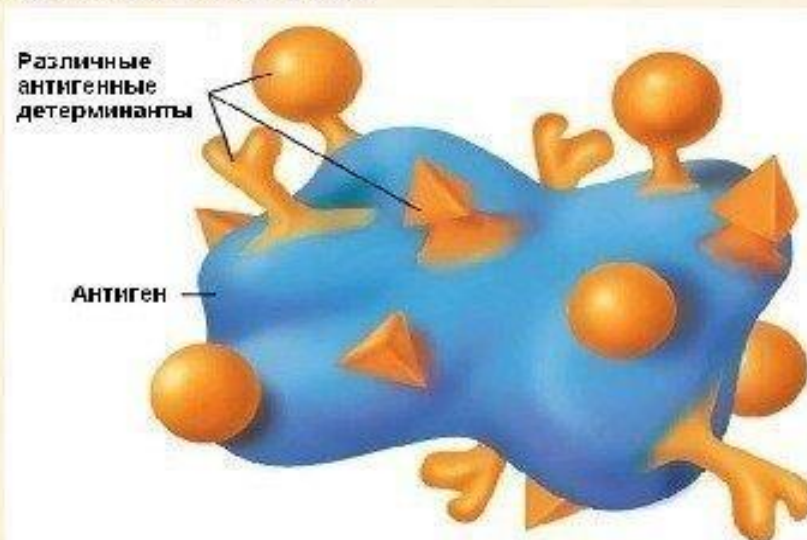
- ▶ Молекулы большинства антигенов имеют большие размеры . В их структуре определяется множество антигенных детерминант, которые распознаются разными по специфичности антителами и клонами ЛФ.



Строение антигенов:

1. **Высокомолекулярный носитель (шлеппер)** – высокополимерный белок, определяющий антигенность и иммуногенность антигена.
2. **Детерминантные группы (эпитопы)** – поверхностные структуры антигена, комплементарные активному центру антител или рецептору Т-лимфоцита и определяющие специфичность антигена.

Валентность антигена – количество одинаковых эпитопов на молекуле антигена, определяющее число молекул антител, которые могут к ней присоединяться.



Свойства антигенов

2. Чужеродность – находится в прямой зависимости от эволюционного расстояния между организмом и источником антигенов. Чем дальше в таксономическом плане организмы отстоят друг от друга, тем большей чужеродностью обладают их антигены. Чужеродность заметно проявляется даже между особями одного вида, т.к. замена хотя бы одной аминокислоты эффективно распознается антителами и ЛФ.



3. Иммуногенность - потенциальная способность АГ вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфический продуктивный иммунный ответ.

Иммуногенность зависит от трех групп факторов: молекулярных особенностей АГ, кинетики АГ в организме, реактивности макроорганизма.

Природа антигена

Антигенами могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты в комбинации между собой или липидами. Наибольшей иммуногенностью обладают белковые антигены, в том числе бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза.



Большое значение имеют размер и молекулярная масса АГ:

Например, олигопептид, способный индуцировать иммунный ответ, должен состоять не менее чем из 6 аминокислот и иметь молекулярную массу около 450 Д.

Опытным путем доказано, что большей иммуногенностью обладают агрегаты молекул и корпускулярные антигены – цельные клетки (н-р, эритроциты, бактерии и др.). Это связано с тем, что высокоагрегированные АГ лучше фагоцитируются, чем отдельные молекулы.

Важным условием иммуногенности является ***растворимость и коллоидное состояние АГ.***



Свойства и классификация антигенов

- ▶ По степени иммуногенности различают: полноценные и неполноценные антигены.

Полноценные АГ обладают выраженной антигенностью и иммуногенностью. Они имеют достаточно большую молекулярную массу (более 10 кД), большой размер молекулы (чаще – в виде глобулы) и хорошо взаимодействуют с факторами иммунитета.

Неполноценные АГ (гаптены) – способны специфически взаимодействовать с уже готовыми иммунными факторами, но не способны самостоятельно индуцировать иммунный ответ. Для того, чтобы превратить гаптен в полноценный АГ требуется его конъюгация с белком-носителем.





Динамика АГ в организме

Имеется зависимость от места и способа введения АГ, что обусловлено особенностями строения ИС. Сила иммунного ответа зависит также от количества поступающего АГ: чем его больше, тем выраженнее иммунная реакция организма.

4. Специфичность - способность АГ индуцировать иммунный ответ (ИО) к строго определенному эпитопу. Специфичность определяется свойствами эпитопов

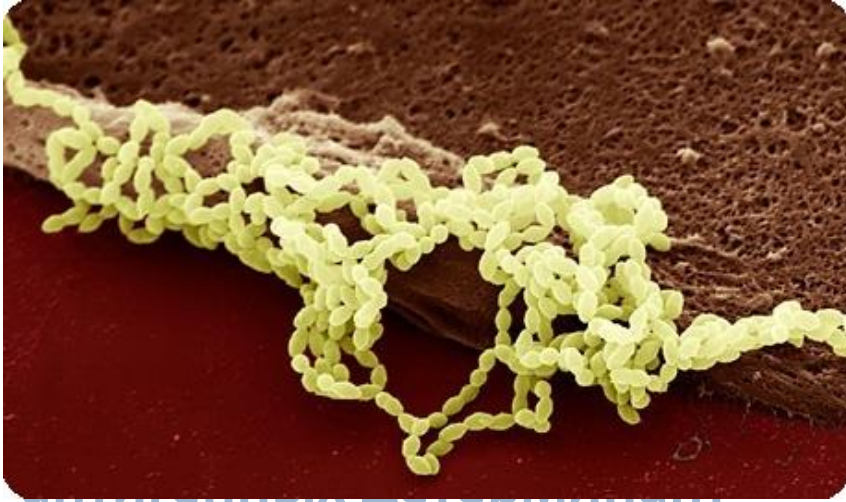


Основные типы антигенной специфичности

- ▶ *Видовая*- характерна для всех особей одного вида (общие эпитопы).
- ▶ *Групповая*- внутри вида (изоантигены, которые характерны для отдельных групп). Пример- группы крови (ABO и др.).
- ▶ *Гетероспецифичность*- наличие общих антигенных детерминант у организмов различных таксономических групп. Имеются перекрестно-реагирующие антигены у бактерий и тканей макроорганизма.

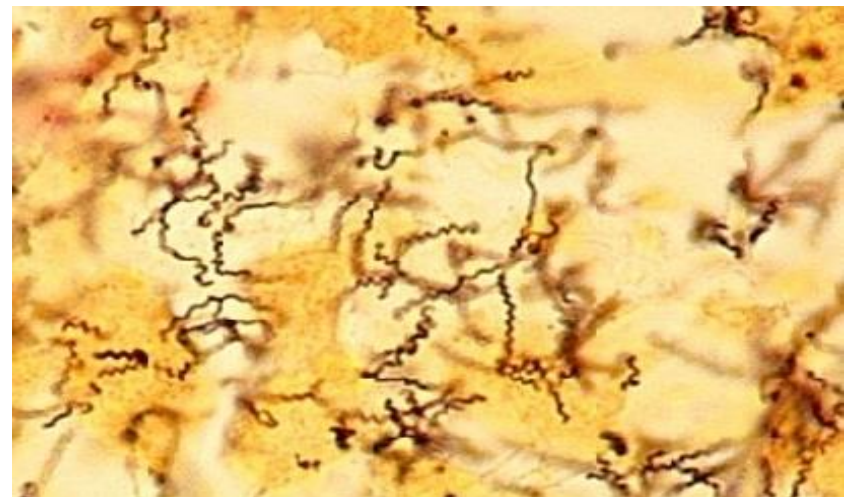


Явление, когда один организм маскируется антигенами другого для защиты от факторов иммунитета, называется антигенной мимикрией.



- ▶ Обнаружено сходство антигенных детерминант стрептококка, сарколеммы миокарда и базальной мембраны почек

- ▶ Сходство есть у трепонем к липидам миокарда крупного рогатого скота; у возбудителя чумы и эритроцитов O(I) группы крови человека



-
- ▶ *Патологическая.* При различных патологических изменениях тканей происходят изменения химических соединений, что может изменять нормальную антигенную специфичность. Появляются “ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены с измененной видовой специфичностью.

При различных заболеваниях и повреждениях могут появляться аутоантигены



-
- ▶ *Стадиоспецифичность.* Имеются антигены, характерные для определенных стадий развития, связанные с морфогенезом.

Альфа- фетопротейн характерен для эмбрионального развития, синтез во взрослом состоянии резко увеличивается при раковых заболеваниях печени.



По направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования выделяют *T-зависимые* и *T-независимые* антигены.

- ▶ Иммунная реакция в ответ на введение T-зависимого АГ реализуется при обязательном участии Т-ЛФ (Th). К ним относится большая часть известных АГ.



**Célula Apresentadora
de Antígeno**

Antigénio

Linfócito T

-
- ▶ Для развития иммунного ответа на Т-независимые АГ не требуется привлечение Th. Эти антигены способны непосредственно стимулировать В-ЛФ к антителопродукции, дифференцировке и пролиферации, а также вызывать ИО у бестимусных животных. Это крупные молекулы с молекулярной массой более 10^3 кД, поливалентны и имеют многочисленные однотипные эпитопы (н-р, флагеллин, ЛПС, туберкулин и др.).



-
- ▶ **Суперантигены** способны одновременно неспецифически активировать огромное количество иммунокомпетентных клеток (до 20% и более), вызывать гиперпродукцию цитокинов и иммуноглобулинов, массовую гибель лимфоцитов вследствие апоптоза и развитие вторичного функционального иммунодефицита.
 - ▶ Свойства суперантигена обнаружены у стафилококкового энтеротоксина, белков вирусов Эпштейна-Барра, бешенства, ВИЧ и др.
-



Антигенная специфичность и антигенное строение бактерий

Для характеристики микроорганизмов выделяют родовую, видовую, групповую и типовую специфичность антигенов.

- ▶ Групповые – характерные для особей одного семейства
- ▶ Родовые – характерные для особей одного рода
- ▶ Видовые - характерные для особей одного вида
- ▶ Типовые – варианты (сероварианты)



Основные антигены бактериальной клетки

- ▶ - соматические или О- антигены (у грамотрицательных бактерий специфичность определяется полисахаридами ЛПС);
- ▶ - жгутиковые или Н- антигены (белковые);
- ▶ - поверхностные или капсульные К- антигены (белковые или полисахаридные)
- ▶ - антигенными свойствами обладают также токсины, ферменты и некоторые другие вещества, которые секретируются бактериями в окружающую среду.



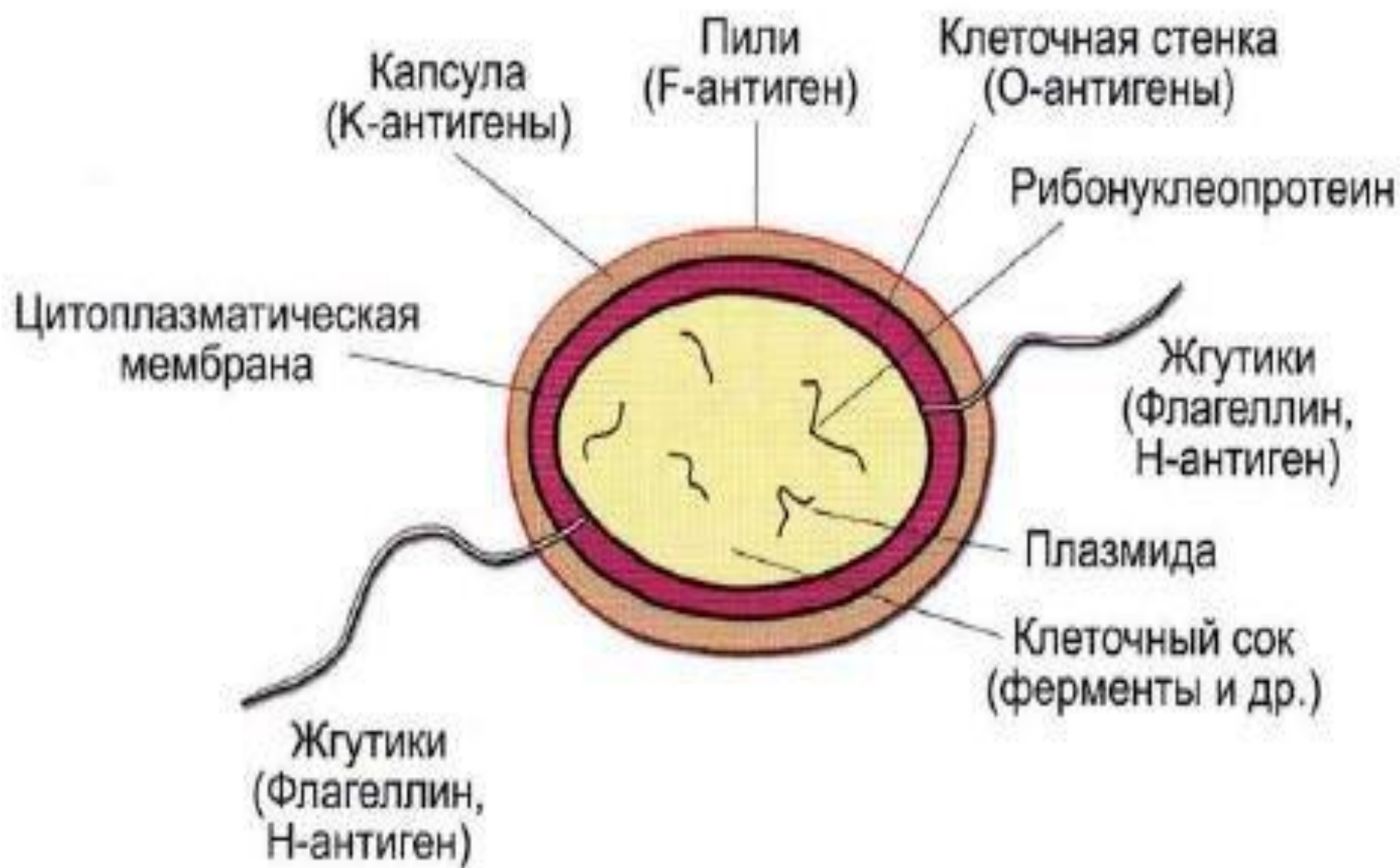
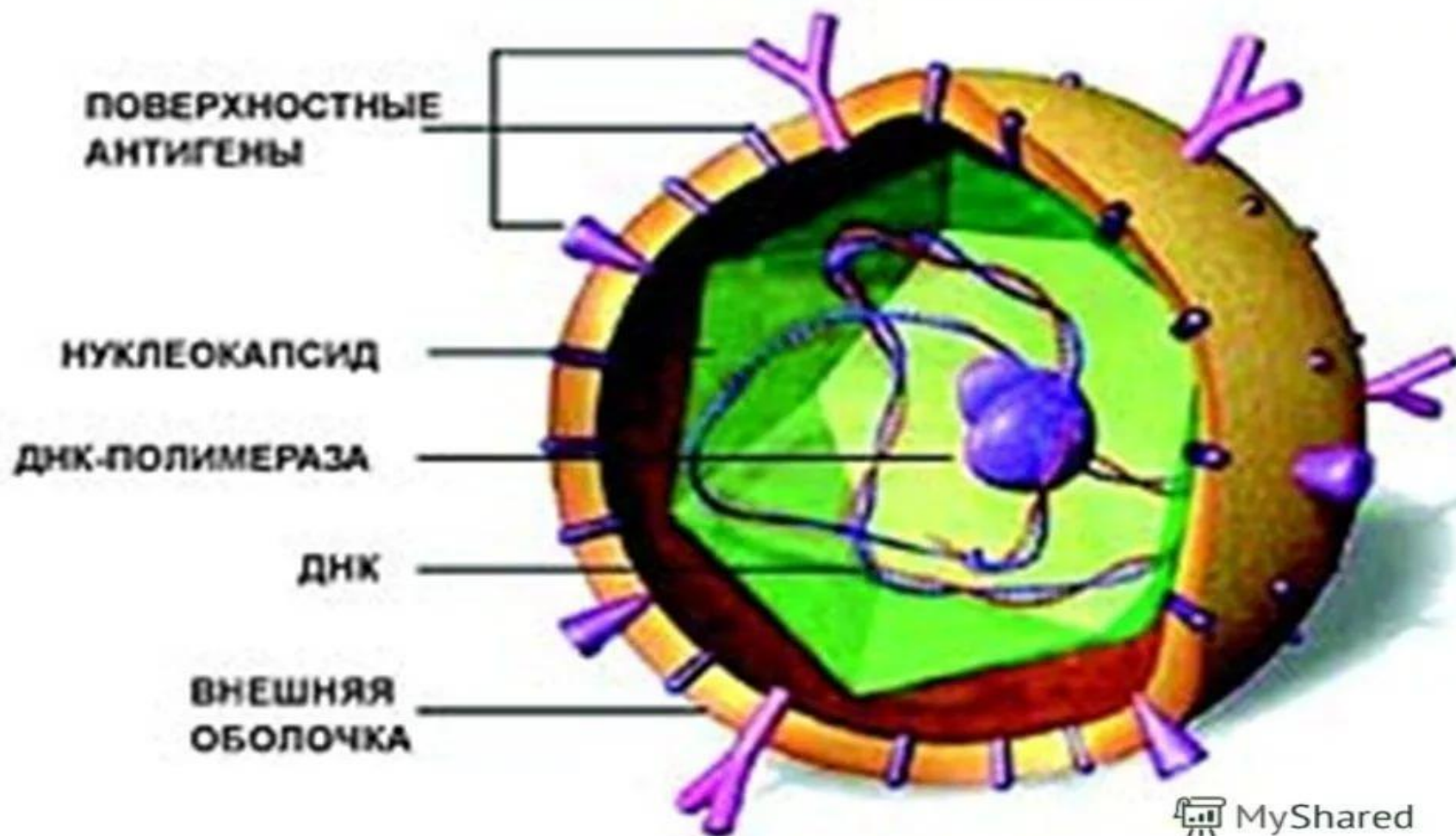


Рис. 7.4. Схема структуры бактерии и локализации ее наиболее значимых антигенов

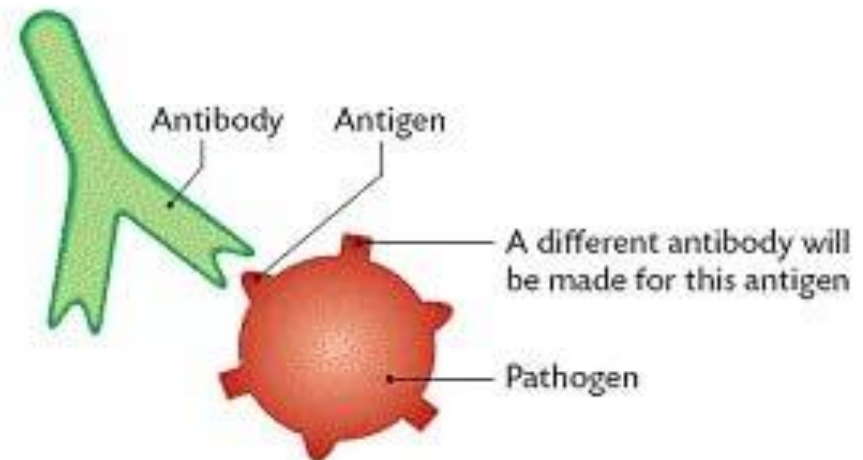
Антигены вирусов

- ▶ Ядерные (коровые)
 - ▶ Капсидные (оболочечные)
 - ▶ Суперкапсидные (у сложных вирусов)
- ▶ На поверхности некоторых вирусных частиц встречаются особые V-антигены (вариабельные) – Гликопротеиды (например, гемагглютинин и нейраминидаза).
- ▶ У простых вирусов нуклеопротеиды обозначаются как S- или Р-антигены.
- ▶ Вирусоспецифические антигены кодируются в нуклеиновой кислоте вируса.
- Антигены суперкапсида являются компонентами пораженных клеток и появляются у вируса в момент почкования.





- ▶ В антигенном составе некоторых возбудителей выделяется группа антигенов с сильно выраженной иммуногенностью. Связывание таких антигенов специфическими антителами практически полностью инактивирует вирулентные свойства микроорганизма и обеспечивает к нему иммунитет. Эти антигены называются ***протективными***.



Антигены организма человека



CD антигены

- ▶ На мембране клеток обнаруживаются групповые антигены, объединяющие клетки с определенными морфофункциональными характеристиками.
 - ▶ Эти молекулы получили название антигенов кластеров дифференцировки клетки, или CD-антигены (от англ. *Cell Differentiation Antigens* или *Cluster Definition*). По структуре они являются гликопротеидами и относятся к семейству иммуноглобулинов.
 - ▶ Определение CD-антигенов имеет значение в диагностике иммунодефицитных состояний
-

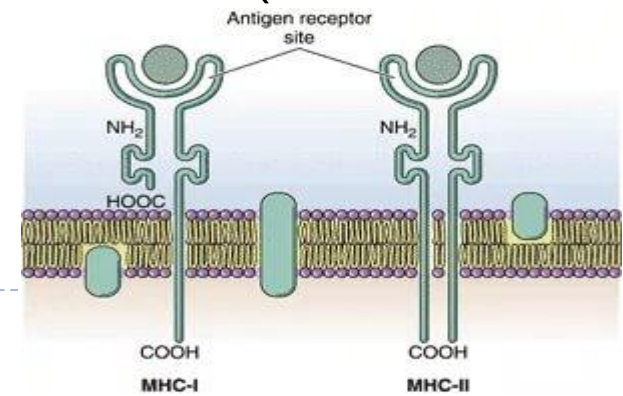


Антигены гистосовместимости (главный комплекс гистосовместимости)

ГКГС или **МНС** (от англ. *Main Hystocompatibility Complex*) играет ключевую роль в осуществлении специфического распознавания «свой-чужой» и индукции приобретенного иммунного ответа, определяют совместимость тканей и органов при трансплантации.

Впервые ГКГС был обнаружен в 60х годах XX века в опытах на мышах.

У человека описан позже и обозначен как **HLA** (от англ. *Human Leukocyte Antigen*).



-
- ▶ Сопокупность генов, определяющих синтез трансплантационных антигенов, получила название главной системы гистосовместимости.
 - ▶ Гены этой системы расположены на коротком плече хромосомы С6. Система HLA- это система сильных антигенов. Спектр молекул уникален для организма, что определяет его биологическую индивидуальность и позволяет различать “чужое-несовместимое”.



Семь генетических локусов системы разделены на *три класса*.

- ▶ *Гены первого класса контролируют синтез антигенов класса 1, определяют тканевые антигены и контролируют гистосовместимость. Антигены класса 1 определяют индивидуальную антигенную специфичность, они представляют любые чужеродные антигены Т- цитотоксическим лимфоцитам.*



-
- ▶ *Гены второго класса* контролируют антигены класса 2. Они контролируют ответ к *тимусзависимым антигенам*. Антигены класса 2 экспрессированы преимущественно на мембране *иммунокомпетентных клеток* (прежде всего макрофагов и В- лимфоцитов, частично- активированных Т- лимфоцитов).
 - ▶ К этой же группе генов (точнее- области HLA- D) относятся также *гены Ir — силы иммунного ответа и гены Is — супрессии иммунного ответа*.
 - ▶ *Гены третьего класса* кодируют отдельные компоненты системы комплемента
-



ГКГС 1 класса

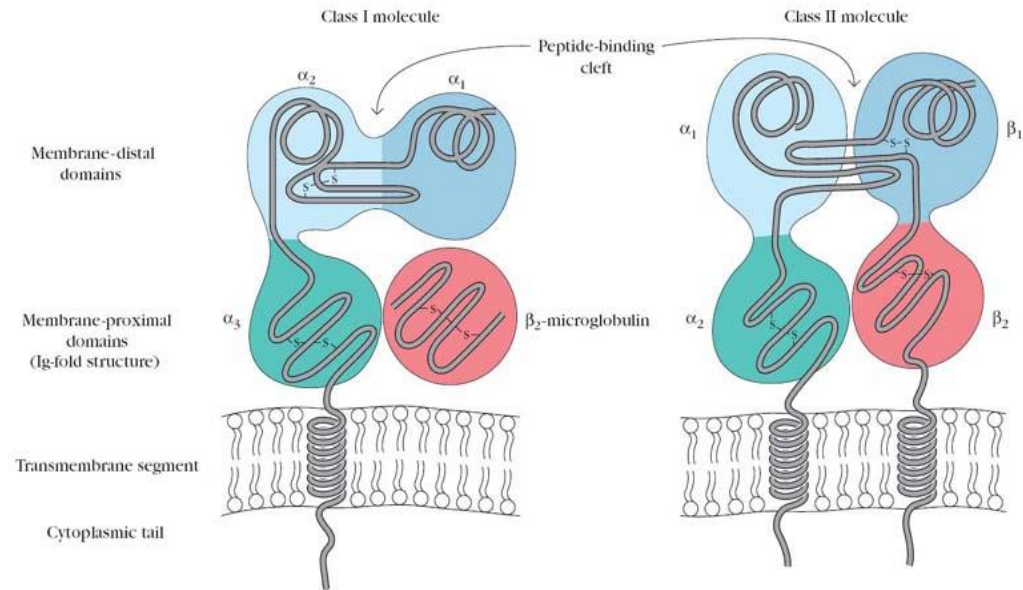
- ▶ Антигены ГКГС класса 1 *определяют индивидуальную антигенную специфичность, они представляют любые чужеродные антигены Т- цитотоксическим лимфоцитам.*
- ▶ Антигены класса 1 представлены на поверхности всех ядродержащих клеток (их не имеют только эритроциты и клетки ворсинчатого трофобласта).
- ▶ Молекулы ГКГС класса 1 взаимодействуют с молекулой CD8+, экспрессируемой на мембране предшественников цитотоксических лимфоцитов (Тс).



-
- ▶ ГКГС 1 класса состоит из 2 нековалентно связанных полипептидных цепей (α и β) с разной молекулярной массой. Домены α -цепи формируют *щель Бьеркмана* – участок, ответственный за сорбцию и презентацию молекул АГ. В-цепь представляет собой микроглобулин, адгезированный на α -цепи.
 - ▶ Сборка комплексов ГКГС 1 класса + АГ протекает внутриклеточно непрерывно в эндоплазматическом ретикулуме. В его состав включаются любые эндогенно синтезированные вещества, которые доставляются на мембрану с помощью *протеосомы*.
-

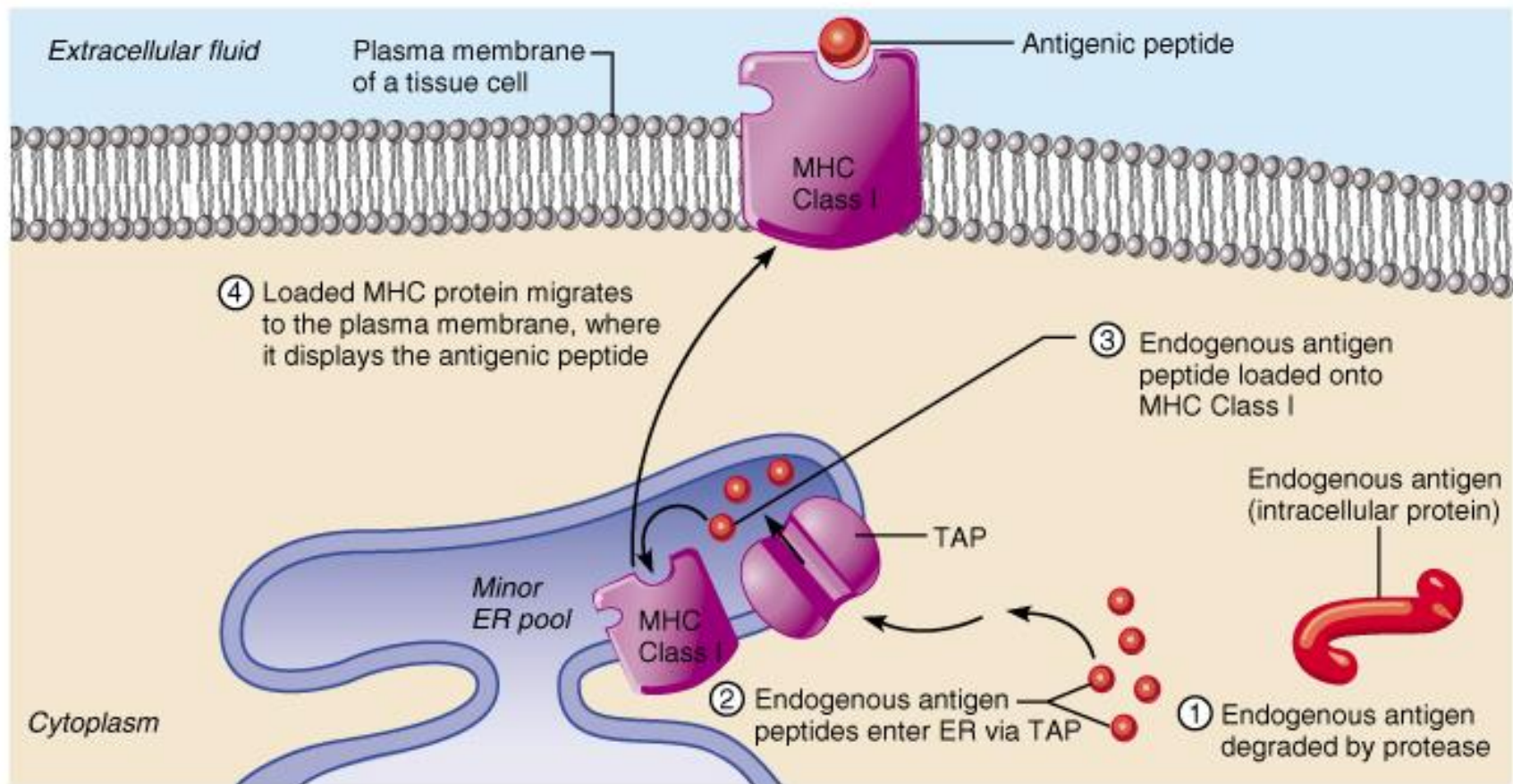


- ▶ Плотность ГКГС 1 класса достигает 7000 тысяч молекул на клетку, они покрывают около 1% ее поверхности. Для них характерна высокая скорость биосинтеза – процесс завершается за 6 часов. Экспрессия ГКГС усиливается под влиянием цитокинов, н-р, γ -интерферона.
- ▶ Каждый человек строго уникален по набору антигенов ГКГС, исключение составляют только однояйцевые близнецы.



-
- ▶ Основная биологическая роль ГКГС 1 класса – они определяют биологическую индивидуальность и являются маркерами «своего» для иммунокомпетентных клеток.
 - ▶ Заражение клетки вирусом или ее мутация изменяют структуру ГКГС 1 класса, что является сигналом для активации Тс (CD8+-ЛФ) к уничтожению объекта.





(a)

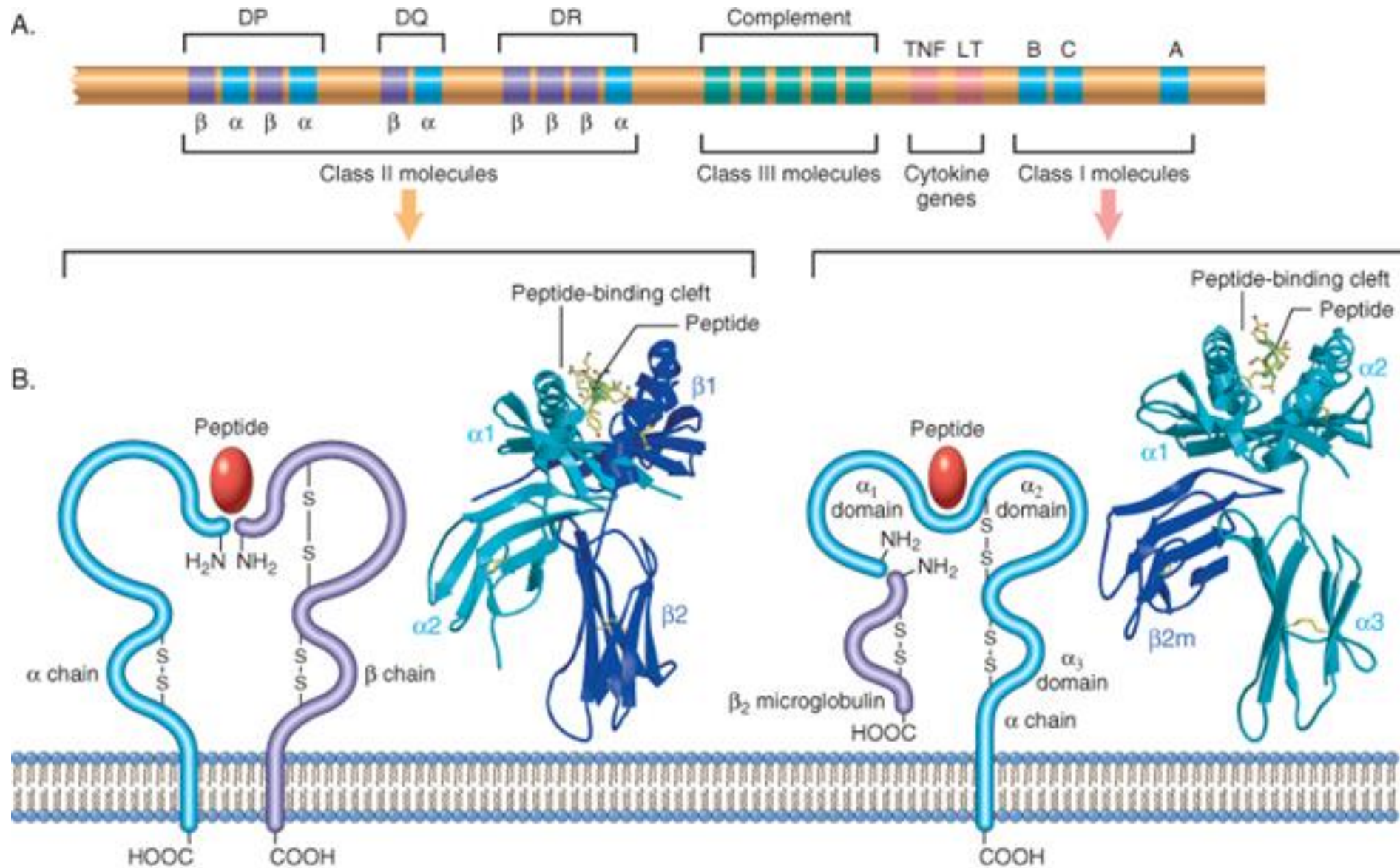
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- ▶ Антигены ГКГС класса 2 экспрессированы на мембране иммунокомпетентных клеток. Они обеспечивают взаимодействие между макрофагами и В- ЛФ, участвуют во всех стадиях иммунного ответа - представлении антигена макрофагами Т- ЛФ, взаимодействии (кооперации) макрофагов, Т- и В- ЛФ, дифференцировке иммунокомпетентных клеток.
- ▶ Комплекс образован двумя нековалентно связанными полипептидными цепями (α и β), имеющими сходное строение. Обе цепи являются трансмембранными пептидами и закорены в ЦПМ. Щель Бьеркмана образована одновременно двумя цепями, она включает в себя АГ, захваченный из межклеточной среды путем эндоцитоза, а не синтезированный самой клеткой



- ▶ Биосинтез ГКГС 2 класса протекает в эндоплазматическом ретикулуме и экспрессируется на мембране клетки в течение 1 часа после эндоцитоза АГ.
- ▶ Экспрессия ГКГС 2 класса может быть усилена γ -интерфероном и снижена простагландином E2.
- ▶ ГКГС 2 класса участвуют в индукции приобретенного иммунитета. Структура ГКГС 2 класса с включенным в него АГ в комплексе с молекулами CD-антигенов воспринимается и анализируется Th (CD4+-ЛФ). В случае распознавания чужеродности Th начинает синтез соответствующих иммуноцитокинов, и включается механизм специфического иммунного реагирования: пролиферация и дифференцировка антигенспецифических клонов лимфоцитов.





Судьба антигена в организме

- ▶ Антигены могут быть эндогенные и экзогенные.
- ▶ Экзогенные АГ могут проникать в организм через дефекты кожных покровов и слизистых оболочек; путем всасывания в ЖКТ; межклеточно (при незавершенном фагоцитозе), чресклеточно (облигатные паразиты).
- ▶ В организме АГ могут распространяться лимфогенно и гематогенно, при этом они фильтруются в лимфоидных органах.



- ▶ *Экзогенные антигены* подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антиген-представляющих (презентирующих) клетках. Фрагмент антигена, содержащий антигенную детерминанту, в комплексе с молекулой класса 2 ГКГС транспортируется к плазматической мембране антиген-представляющей клетки, встраивается в нее и представляется CD4 Т-лимфоцитам.
- ▶ *Эндогенные антигены* — продукты собственных клеток организма. Это могут быть вирусные белки или аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты представляются CD8 Т-лимфоцитам в комплексе с молекулой класса 1 ГКГС.



- ▶ Ответные реакции на АГ развиваются практически мгновенно:
- ▶ Первыми вступают в действие факторы врожденного иммунитета;
- ▶ Если АГ не был инактивирован или элиминирован в течение 4 ч, включается система приобретенного иммунитета – обеспечивается специфическое распознавание «свой-чужой», вырабатываются факторы регуляции (цитокины) и иммунной защиты (АТ, клоны активированных ЛФ).



В результате:

- ▶ Связывание и блокирование биологически активных участков молекулы АГ;
- ▶ Разрушение или отторжение АГ;
- ▶ Выведение остатков АГ из макроорганизма.

В итоге достигается восстановление гомеостаза и структурной целостности макроорганизма. Параллельно формируется иммунологическая память, толерантность или аллергия.

