



# АНТИГЕНЫ

**М.Р. Карпова**

# Понятие об антигенах

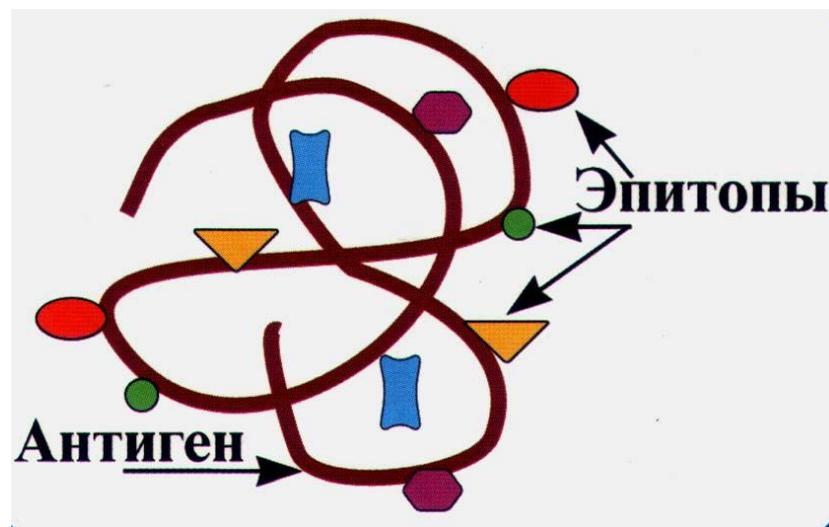
- От англ. *antibody generator*.
- **Антиген – это полимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, при попадании в последний вызывающий иммунные реакции, направленные на его устранение.**
- Происхождение:
  - из любого чужого организма или клетки;
  - из собственного организма (эпигенетическая или генетическая мутация) клеток;
  - получены искусственно.

**Генетическая чужеродность**

# Строение антигенов

## Антигенные детерминанты (эпитопы):

- линейные,
- конформационные
- концевые
- центральные
- глубинные (скрытые)



**Валентность** АГ: 1 эпитоп на 5000 дальтон относительной молекулярной массы молекулы АГ.

# СВОЙСТВА АНТИГЕНОВ:

- чужеродность;
- антигенность;
- специфичность;
- иммуногенность;
- макромолекулярность;
- коллоидность (растворимость).

# Чужеродность

- **Чужеродность** → биология и палеонтология (изучение филогенеза, уточнение классификации), криминалистика (установление кровного родства, принадлежность улик, фальсификация пищевых продуктов).
- **Перекрестно реагирующие антигены.**
- **Антигенная мимикрия.**

- **Антигенность** – потенциальная способность молекулы АГ (эпитопов) к специфическому взаимодействию с факторами иммунной системы (антитела, клон лимфоцитов), зависит от наличия и числа антигенных детерминант АГ.
- **Специфичность** – способность АГ избирательно реагировать со строго определенными АТ или клонами лимфоцитов, также зависит от наличия тех или иных антигенных детерминант.

# Иммуногенность

- **Иммуногенность** – свойство АГ вызывать в макроорганизме иммунный ответ.
- Степень иммуногенности зависит от 3 групп **факторов**:
  - свойств самого АГ;
  - динамики поступления АГ в организм и его выведения;
  - состояния макроорганизма.

# Свойства самого АГ

- Чужеродность
- Природа
- Химический состав
- Молекулярная масса
- Структура
- Растворимость АГ

# Динамика поступления и выведения АГ

- **Способ введения АГ.**
- **Количество** поступающего АГ: чем его больше, тем более выражен иммунный ответ. Передозировка АГ – **иммунологическая толерантность.**
- **Чувствительность к катаболическому разрушению ферментами макроорганизма.**

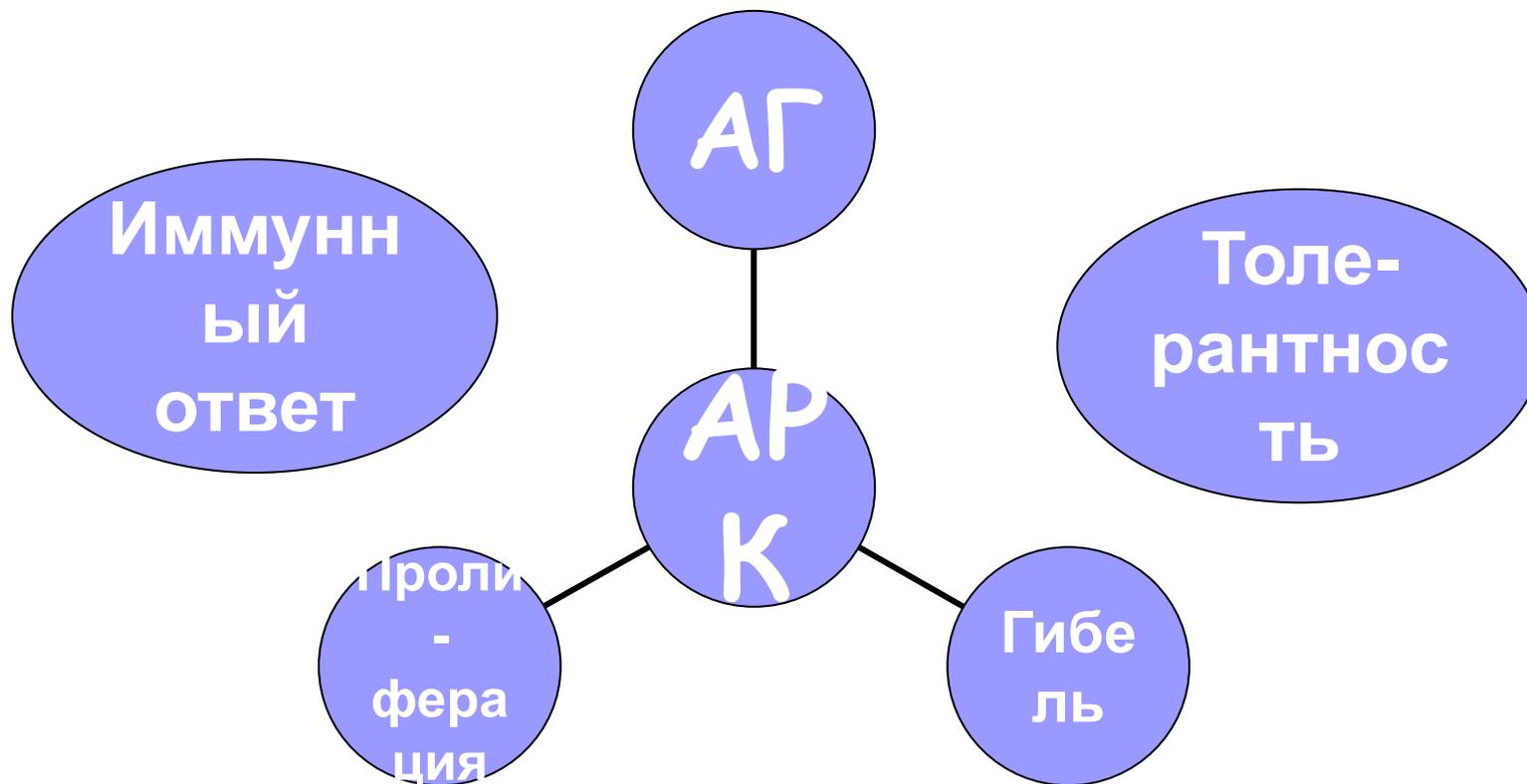
# Состояние макроорганизма

- Результат иммунизации связан с **генотипом особи**. Выделяют **иммунологически реактивных** и **иммунологически инертных индивидуумов**.
- **Функциональное состояние макроорганизма** – психоэмоциональный и гормональный фон, интенсивность обменных процессов и др.

# Управление иммуногенностью АГ

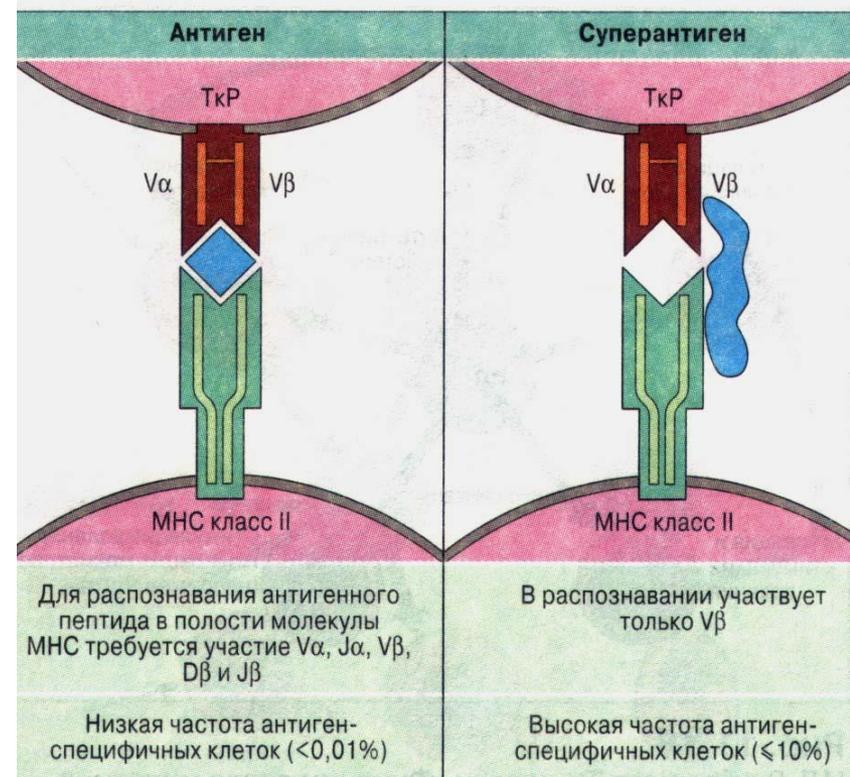
- **Адьюванты** (от лат. *adjuvare* – помогать) – способны неспецифически усиливать иммуногенность АГ.
- **Функции адьювантов:**
  - депо АГ;
  - стимуляция фагоцитоза;
  - митогенное действие на лимфоциты;
  - продукция цитокинов.
- Адьюванты: гидроксид или фосфат алюминия, масляные эмульсии, ЛПС.

# Иммуногенность и толерогенность



# Суперантигены

- Каждый АГ может взаимодействовать с предсуществующими антиген-реактивными клетками (АРК), изначальное количество которых составляет не более 0,01% всех АРК.
- **Суперантигены** способны активировать до 20% АРК.
- Белковые токсины бактерий, энтеротоксин стафилококка, некоторые вирусы и др.
- **Аутоиммунные реакции.**



# Классификация антигенов

- **По происхождению:** экзогенные и эндогенные.
- **По природе:** биополимеры белковой (протеины) и небелковой природы (полисахариды, липиды, ЛПС, нуклеиновые кислоты и др.).
- **По структуре:** глобулярные и фибриллярные.
- **По необходимости участия Т-лимфоцитов в индукции иммунного ответа:** **Т-зависимые** и **Т-независимые** (полимерная форма флагеллина, ЛПС, сополимеры D-аминокислот → **суперантигены**).

# Классификация антигенов

## По иммуногенности:

- **Полноценные АГ** обладают выраженной иммуногенностью и антигенностью, большой размер молекулы (частицы) в виде глобулы и хорошо взаимодействуют с факторами иммунитета.
- **Неполноценные АГ (гаптены)** не обладают иммуногенностью, но обладают антигенностью.

# Классификация антигенов

## По степени чужеродности:

- **Ксеногенные АГ** (или гетерологичные) – «АГ Форсмана».
- **Аллогенные АГ** (или групповые) – АГ группы крови, раковоэмбриональные АГ ( $\alpha$ -фетопротеин, трансферрин) и др. Аллогенные ткани при трансплантации отторгаются макроорганизмом. Микробы на основании групповых АГ могут быть подразделены на серогруппы.
- **Изогенные АГ** (или индивидуальные) – АГ, общие только для генетически идентичных микроорганизмов. Изотрансплантанты не отторгаются при пересадке. Примеры: **АГ гистосовместимости** людей, типовые АГ бактерий.

# Классификация антигенов

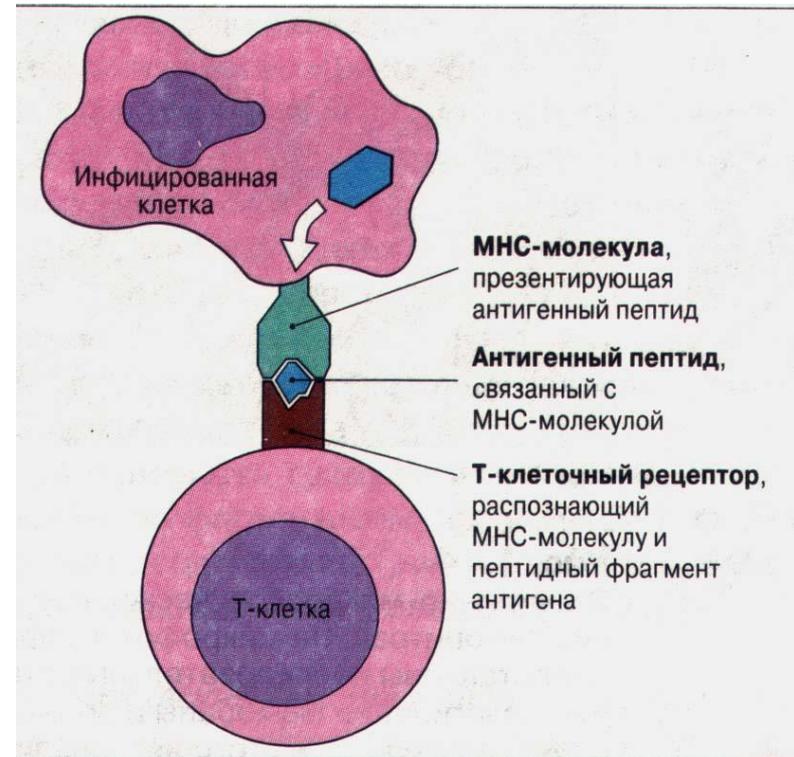
- Органо- и тканеспецифические АГ.
- Аутоантигены
- Забарьерные АГ.

# Антигены организма человека

- Аллогенные АГ: АГ системы АВ0, АГ системы резус (Rh)
- Изогенные АГ: АГ **главного комплекса гистосовместимости** (МНС, от англ. *major histocompatibility complex*). Продукты генов МНС у человека относятся к **системе лейкоцитарных антигенов HLA** (от англ. *Human Leukocyte Antigen* – АГ лейкоцитов человека). HLA – гликопротеины, которые прочно связаны с клеточной мембраной.

# HLA I класса

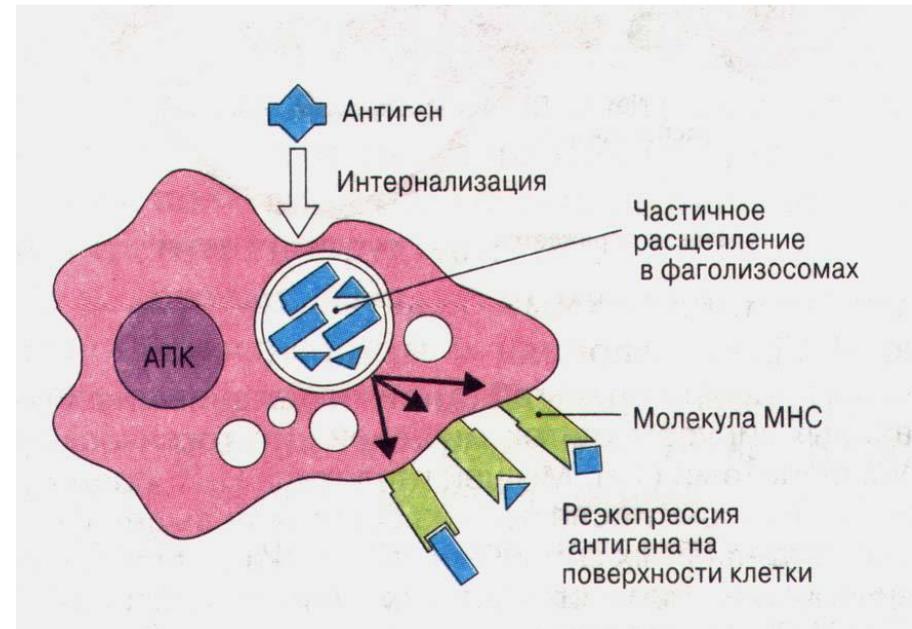
- **HLA I класса** находятся на мембранах всех клеток организма за исключением эритроцитов.
- HLA I класса обуславливают **биологическую индивидуальность** («биологический паспорт») и являются маркерами «своего» для иммунокомпетентных клеток (Т-хелперы, Т-киллеры).



**Распознавание антигена Т-лимфоцитом**

# HLA II класса

- **HLA II класса** обнаруживаются на клеточной мембране антигенпредставляющих клеток.
- **HLA II класса** участвуют в представлении чужеродного АГ иммунокомпетентным клеткам для их специфического распознавания.



# Опухолевые антигены

- Злокачественное перерождение нормальной клетки сформированного макроорганизма сопровождается началом биосинтеза особых белков, которые встречаются лишь в эмбриональном периоде развития – **раково-эмбриональные АГ** (α-фетопротейн, трансферрин).
- Лабораторное определение этих АГ – ранняя диагностика некоторых новообразований (первичного рака печени).

# CD-антигены

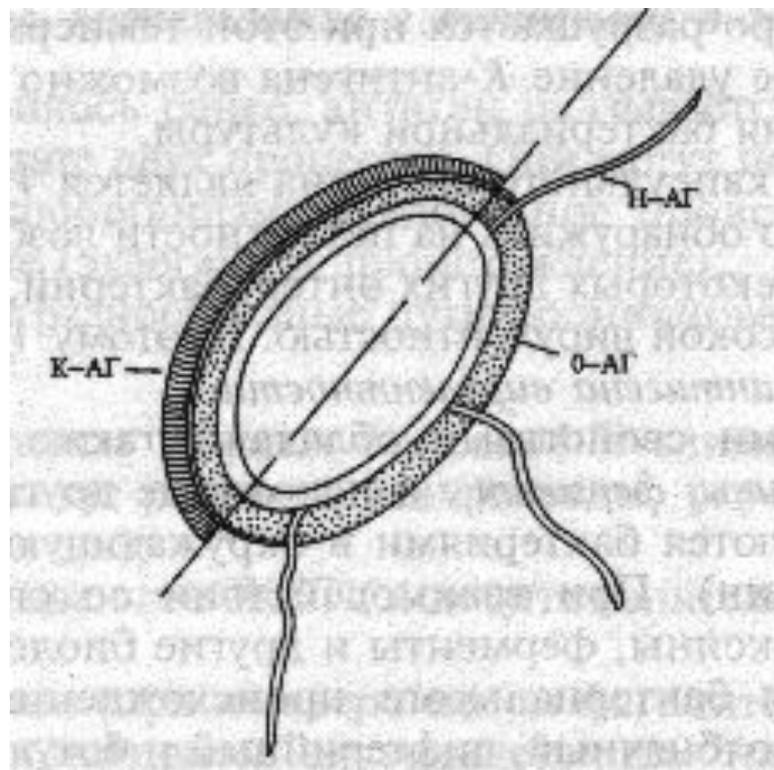
- Антигены кластерной дифференцировки (Cell Differentiation Antigens или Cluster Definition). Около 200 вариантов.
- Гликопротеины, относятся к суперсемейству иммуноглобулинов.
- Маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3 – Т-лимфоциты; CD4 – Т-хелперы; CD8 – Т-цитотоксические лимфоциты; CD11a – моно- и гранулоциты; CD11b – естественные киллеры; CD19-22 – В-лимфоциты и др.

# Антигены бактерий

- **Группоспецифические АГ** – встречаются у разных видов одного и того же рода или семейства, **видоспецифические** – у различных представителей одного вида и **типоспецифические АГ** – у разных вариантов в пределах одного и того же вида. По наличию типовых АГ виды микроорганизмов подразделяются на серологические варианты, или **серовары**.
- В структуре бактериальной клетки различают **жгутиковые**, **соматические**, **капсульные** и некоторые другие АГ.

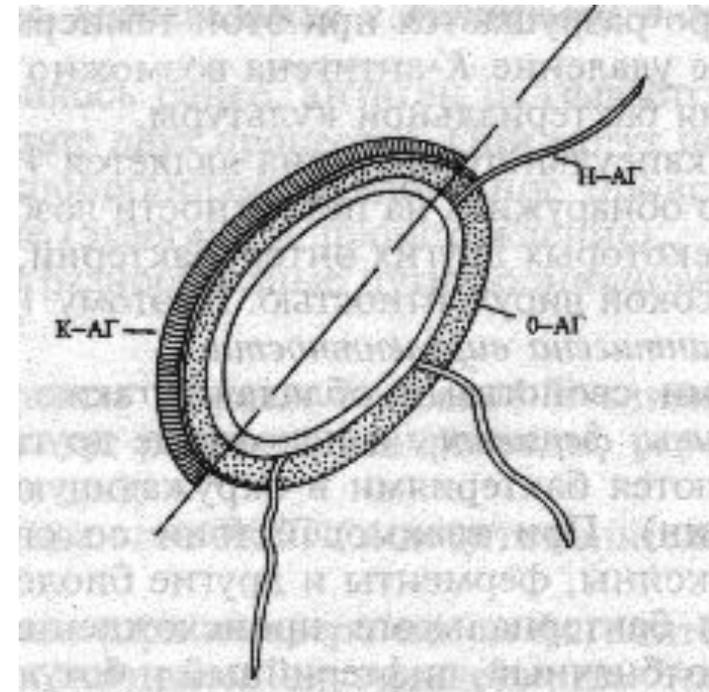
# Антигены бактерий

- **Жгутиковые**, или **H-АГ** – флагеллин. При нагревании H-АГ денатурируют и теряют свою специфичность. Фенол не действует на H-АГ.
- **Соматический**, или **O-АГ** связан с клеточной стенкой бактерий (ЛПС), термостабилен, но подвержен действию альдегидов (например, формалина) и спиртов.



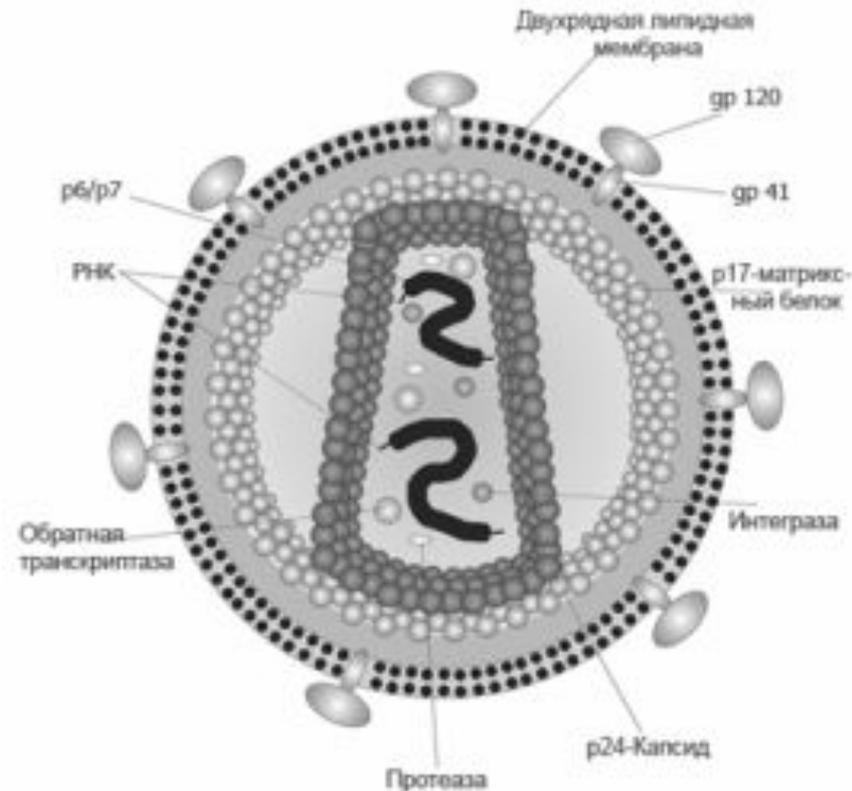
- **Капсульные (К-АГ)**, состоят из кислых полисахаридов (уроновые кислоты), у бациллы сибирской язвы – из полипептидных цепей. По чувствительности к нагреванию различают три типа К-АГ: **A**, **B** и **L**. Вариантом К-АГ является **Vi-АГ**.
- Антигенными свойствами обладают бактериальные **белковые токсины, ферменты** и некоторые белки, которые секретируются бактериями (туберкулин).
- АГ с высокой иммуногенностью, полностью обеспечивающие иммунитет к инфекционному агенту – **протективными**.

# Антигены бактерий



# Антигены вирусов

- **Ядерные** (или коровые), **капсидные** (или оболочечные) и **суперкапсидные** (H, N и др.).
- Вирусспецифические АГ; АГ –компоненты клетки хозяина (углеводы, липиды).
- АГ многих вирусов отличаются высокой изменчивостью.



# Процессы, происходящие с АГ в макроорганизме

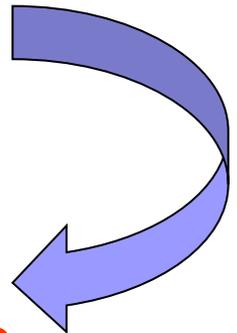
- Пути проникновения АГ в макроорганизм:
  - через дефекты кожных покровов и слизистых оболочек;
  - путем всасывания в ЖКТ (эндоцитоз эпителиальными клетками);
  - межклеточно;
  - через клеточно (вирусы).
- АГ → лимфа → лимфоидная ткань печени, селезенки, легких и других органов → иммунологические реакции.

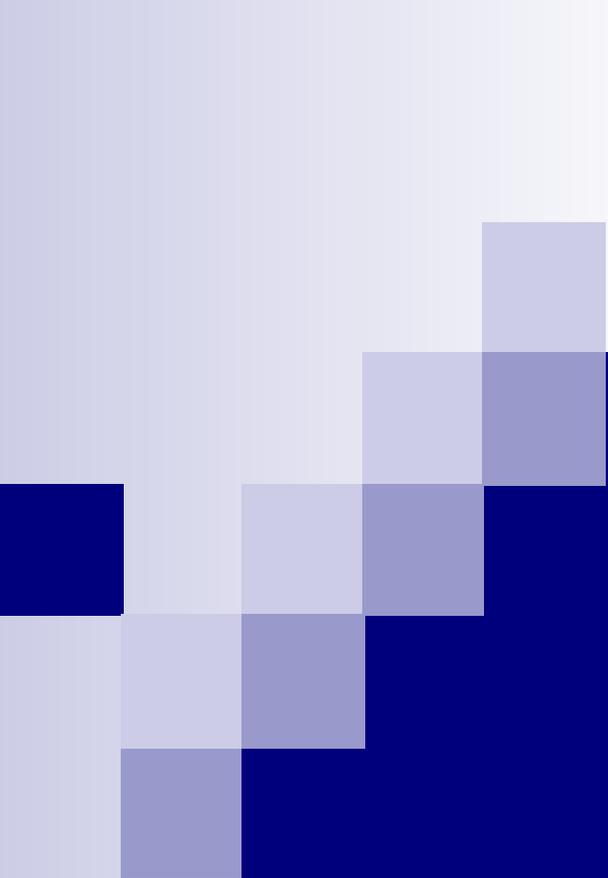
# Ответная реакция на АГ

## Пути инактивации и удаления АГ из макроорганизма:

- фильтрация и концентрирование АГ в лимфоидных образованиях;
- специфическое распознавание «свой-чужой»;
- иммунное реагирование;
- выработка факторов регуляции и иммунитета (АТ, клоны лимфоцитов);
- связывание и блокирование биологически активных участков молекулы АГ;
- разрушение и отторжение АГ;
- полная утилизация, изоляция или выведение из макроорганизма остатков АГ.

**Восстановление гомеостаза, формирование иммунологической памяти, ареактивности или гиперергии.**





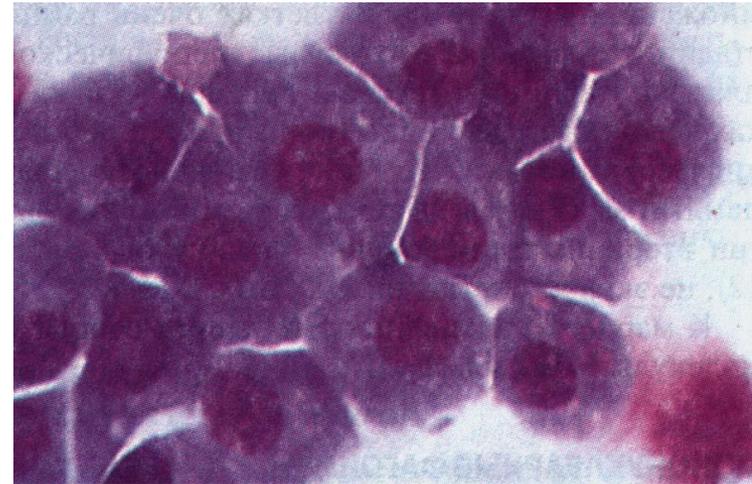
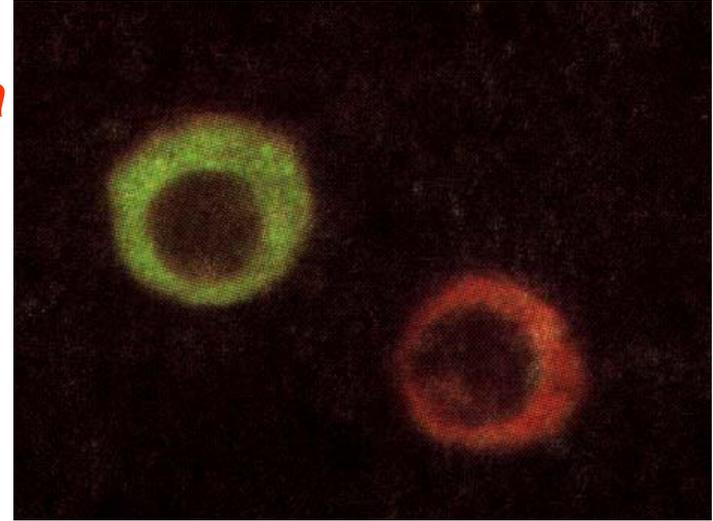
# ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

**М.Р. Карпова**

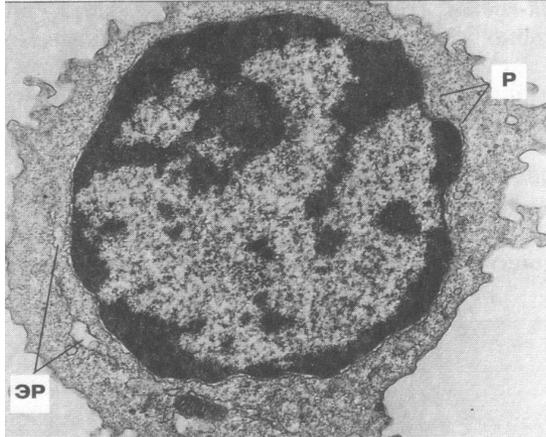
# Понятие об антителах

*АТ – это иммуноглобулины, вырабатываемые в ответ на введение АГ и способные специфически связываться с АГ и участвовать во многих иммунологических реакциях.*

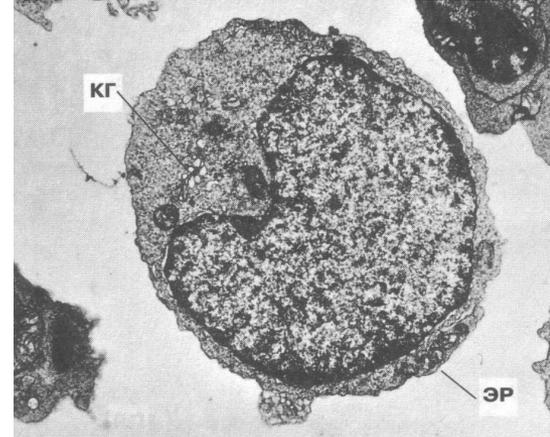
- АТ – **γ-глобулиновая фракция** белков сыворотки крови (15-25% белков сыворотки).
- АТ синтезируются **В-лимфоцитами**. Контакт с АГ → созревание В-клеток в антителобразующие клетки (**АОК**). **Плазматические клетки**.



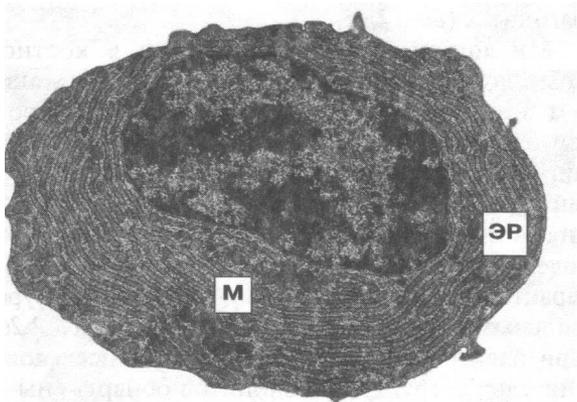
# Антителобразующие клетки



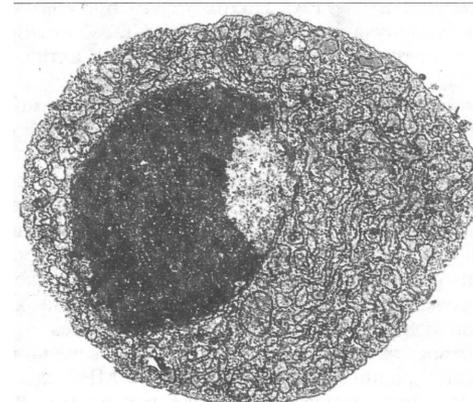
Покоящийся лимфоцит



Активирующийся лимфобласт



Плазматическая клетка



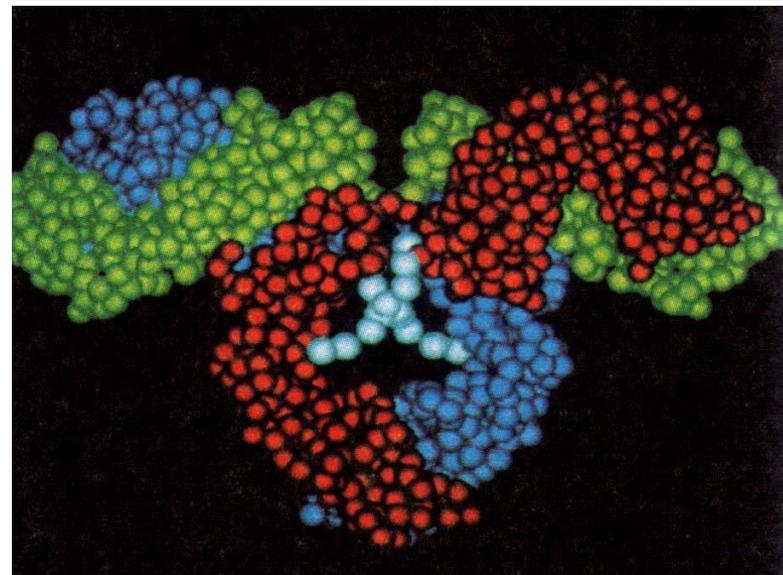
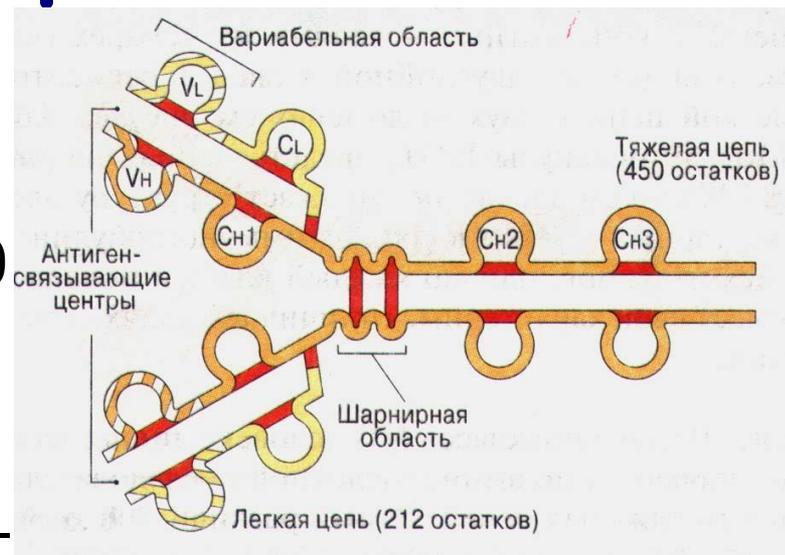
Апоптоз плазматической клетки

# Типы иммуноглобулинов

- **Иммуноглобулины:**
  - циркулирующие АТ (*сывороточные* и *секреторные*);
  - рецепторные молекулы на иммунных клетках;
  - миеломные белки (*белки Бенс-Джонса*).
- По структуре, антигенному составу и по выполняемым ими функциям Ig подразделяются на 5 классов: **IgG, IgM, IgE, IgD**.
- Использование: диагностика, лечение, профилактика инфекционных и соматических болезней.

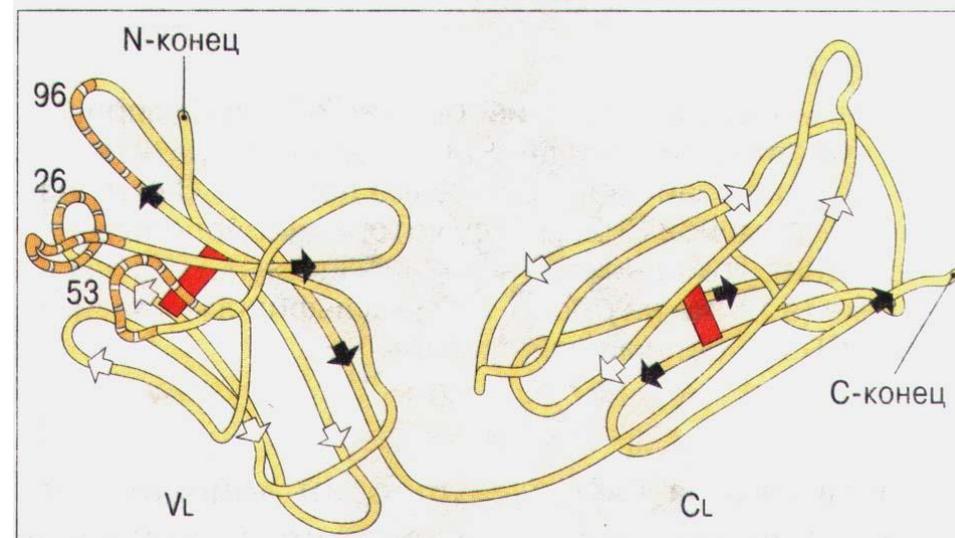
# Молекулярное строение АТ

- Ig – **гликопротеины**.
- **Две тяжелые** (550-660 аминокислотных остатков, 50-77 кДа) и **две легкие** (220 аминокислотных остатков, 25 кДа).
- **H-** (от англ. *heavy* – тяжелый) и **L-** (от англ. *light* – легкий) цепи.
- **(–S–S–)**.
- **«Шарнирный» участок.**
- Молекула Ig может легко менять свою конформацию в зависимости от окружающих условий и состояния.



# Молекулярное строение АТ

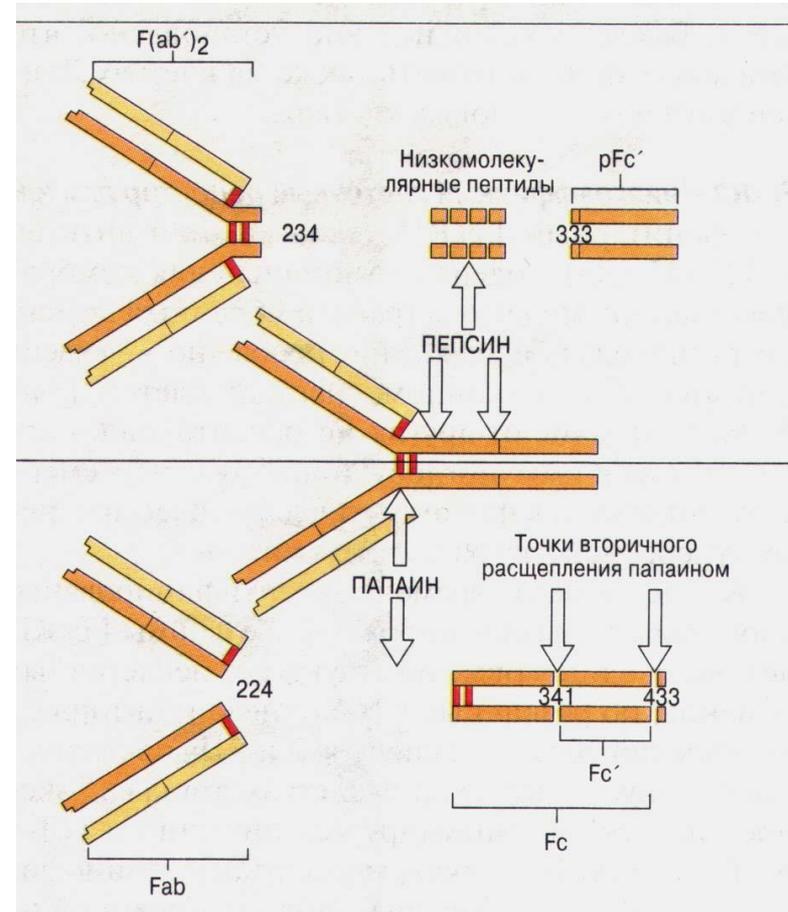
- Легкие цепи: **κ** и **λ**.
- Тяжелые цепи: **α, γ, μ, ε** и **δ**. Подтипы: α1- и α-2; γ1, γ2, γ3, γ4.
- Вторичная структура – **доменное строение**: Н-цепи: 4-5, L-цепи: 2.
- Домен – 110 аминокислотных остатков.
- **С-домены** (от англ. *constant* – постоянный), и **V-домены** (от англ. *variable* – изменчивый).  
Легкая цепь: по одному V- и С-домену, Тяжелая: один V- и 3-4 С-домена.



- **Гипервариабельная область** – 25 % V-домена.

# Молекулярное строение АТ

- **Антигенсвязывающий центр (паратоп).**
- **Папаин** → три фрагмента: два **Fab** и **Fc**.
- **Fab** – связывание с АГ;
- **Fc** – взаимодействие с C1 → активация комплемента по классическому пути, **Fc-рецепторы**) на мембране клеток макроорганизма и некоторых микробов (белок А стафилококка).
- **Пепсин** → два фрагмента: **Fc** и **F(ab)2**.



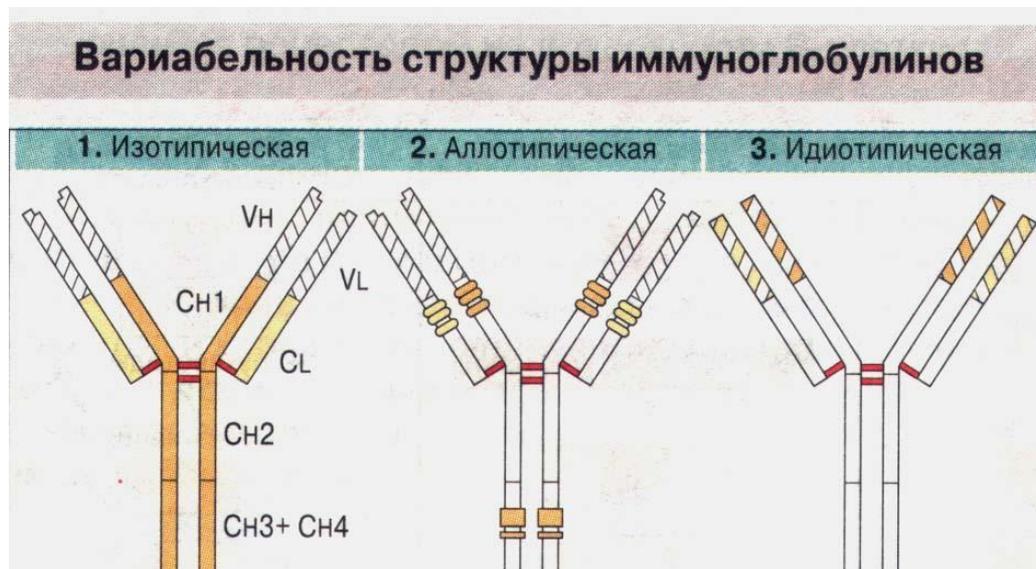
## Дополнительные полипептидные цепи Ig

- IgM, IgA – **J-пептид** (от англ. *join* – соединяю).
- Секреторные IgA – **S-пептид** (от англ. *secret* – секрет), секреторный компонент (71000,  $\beta$ -глобулин).
- Рецепторный иммуноглобулин – **M-пептид** (от англ. *membrane* – мембрана).
- J- и M-пептиды присоединяются к Ig в процессе биосинтеза. S-пептид синтезируется эпителиальными клетками и является их рецептором для IgA; присоединяется к молекуле IgA при его прохождении через эпителиальную клетку.

# АНТИГЕННОСТЬ АТ

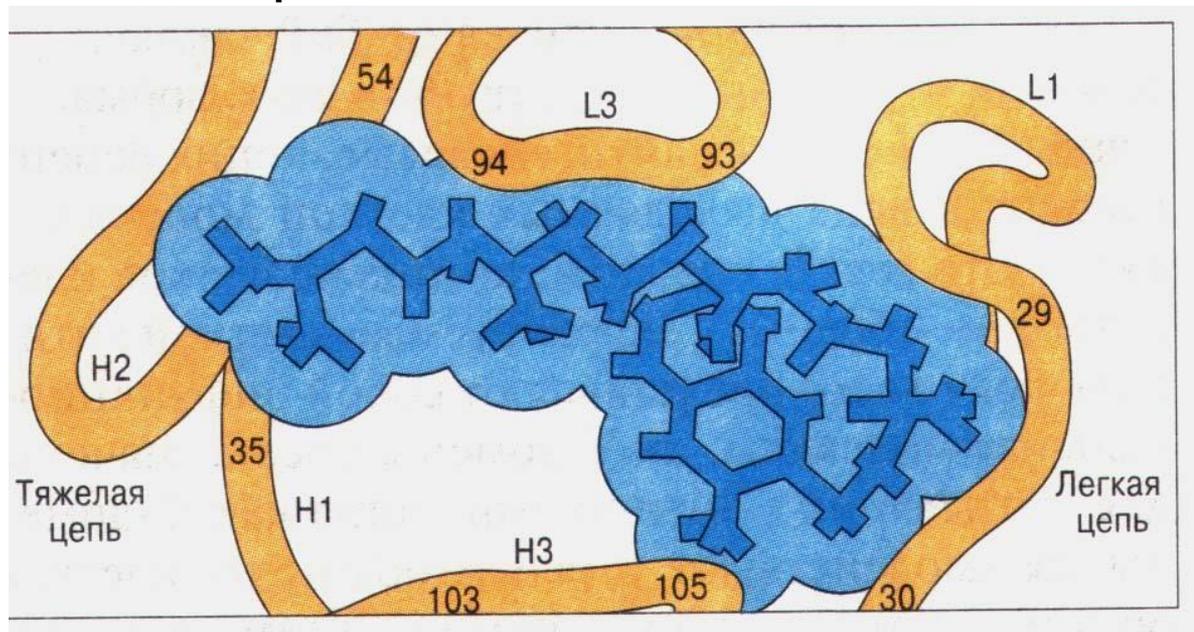
## Антигенные детерминанты Ig:

- **Видовые детерминанты** характерны для Ig всех особей данного вида, определяются строением L- и H-цепей.
- **Изотипические детерминанты** – групповые, локализуются в H-цепи и служат для дифференцировки Ig на 5 изотипов (классов) и множество подклассов.
- **Аллотипические детерминанты** – индивидуальны, располагаются в L- и H-цепях.
- **Идиотипические детерминанты** – особенности строения антигенсвязывающего центра Ig, располагаются в V-доменах.

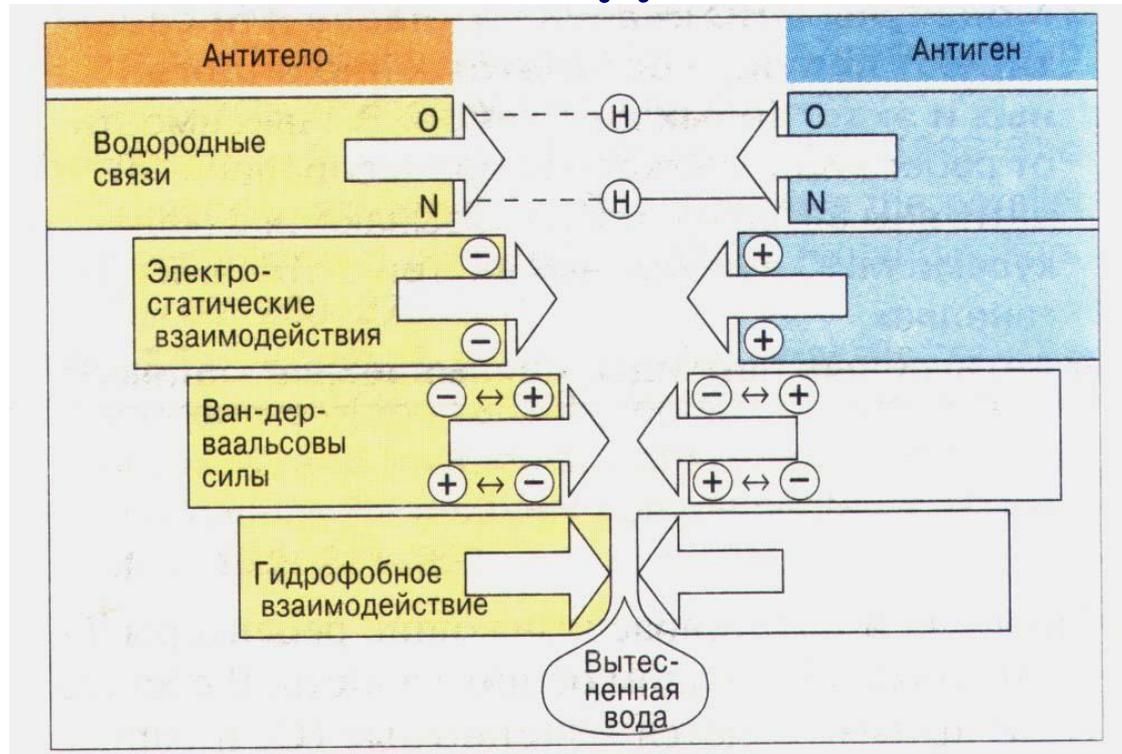


# Механизм взаимодействия АТ с АГ

- В процессе взаимодействия с АГ участвует **антигенсвязывающий центр** (паратоп) Fab-фрагмента.
- АТ взаимодействует лишь с **антигенной детерминантой** (эпитопом) АГ.
- АТ отличается **специфичностью** взаимодействия, т.е. способностью связываться со **строго определенной** антигенной детерминантой.



# Механизм взаимодействия АТ с АГ



- Сила нековалентной связи зависит прежде всего от **расстояния** между взаимодействующими химическими группами.

# Механизм взаимодействия АТ с АГ

