

Антигены и их свойства

Проф. М.П. Потапнёв

Что распознаёт иммунная система?

Неспецифический иммунитет

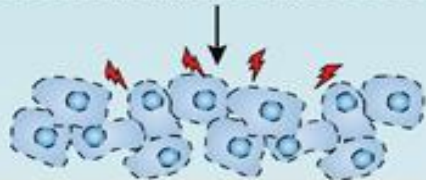
- PAMPs (pathogen-associated molecular patterns):
 - Микробная ДНК (неметилированные CpG мотивы), вирусные НК.
 - Липополисахарид, липотейховая кислота или пептидогликаны микробной оболочки.
 - Флагеллин.
- DAMPs (damage-associated molecular patterns):
 - HMGB1,
 - HSP,
 - ДНК/РНК, нуклеосомы, рибонуклеопротеины,
 - S100 молекулы/калgranулины,
 - АТФ, мочева́я кислота,
 - Бигликан, гиалуронан,
 - Гапектины.

Аг-специфический иммунитет

- Антигены:
- Растворимые молекулы (белки, полисахариды,...).
- Молекулы поверхности клеток.

Immunogenic Cell Death Inducer

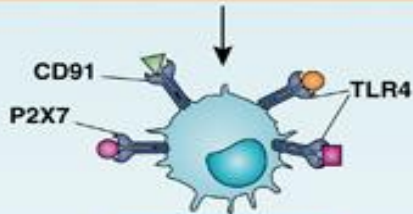
- Mitoxantrone and anthracyclines
- Oxaliplatin
- Cardiac glycosides
- 7A7 (EGFR-specific antibody)
- Bortezomib
- UVC- and γ -irradiation
- Shikonin
- Cyclophosphamide
- Hypericin-based photodynamic therapy



Dying Tumor Cell (Apoptosis, Necrosis and Autophagy)



Translocation, Secretion and Release of DAMPs



Immature DC



Mature DC

CD4⁺ or
CD8⁺ $\alpha\beta$ T cell

$\gamma\delta$ T cell

IFN- γ \uparrow

IL-17 \uparrow

Anti-tumor Immune Responses

DAMPs
опухолевых
клеток
вызывают
реакции
врожденного и
приобретенного
иммунитета

Антиген (Википедия)

Антиген (англ.) *antigen* от **antibody-generator** — «производитель антител») — это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. По отношению к организму антигены могут быть как внешнего, так и внутреннего происхождения. Хотя все антигены могут связываться с антителами, не все они могут вызвать массовую продукцию этих антител организмом, то есть иммунный ответ.

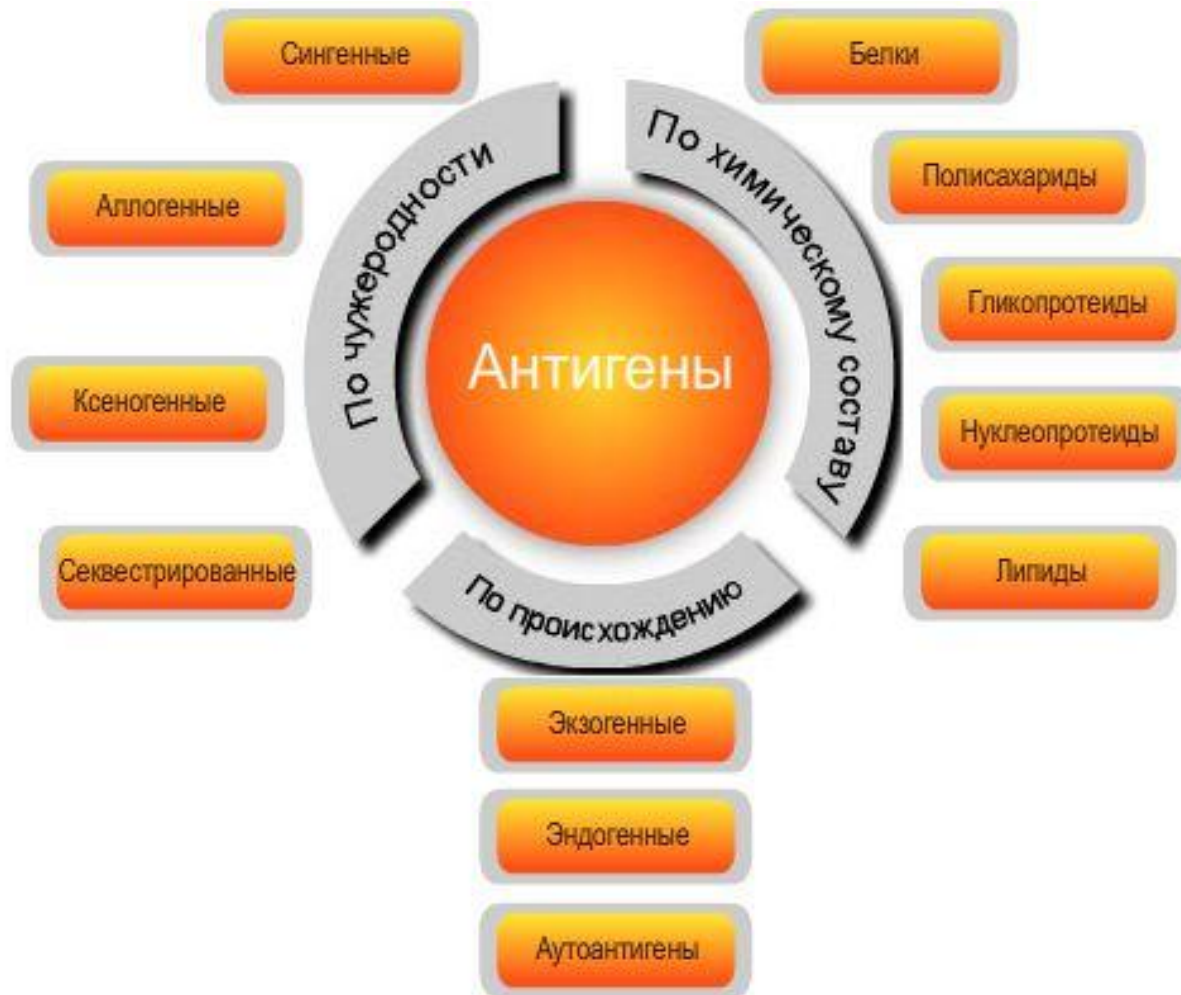
Антиген, способный вызывать иммунный ответ организма, называют **иммуногеном**^[1].

Антигены, как правило, являются белками или полисахаридами и представляют собой части бактериальных клеток, вирусов и других микроорганизмов. Липиды и нуклеиновые кислоты, как правило, проявляют иммуногенные свойства только в комплексе с белками. К антигенам немикробного происхождения относятся пыльца, яичный белок и белки трансплантатов тканей и органов, а также поверхностные белки клеток крови при гемотрансфузии.

Простые вещества, даже металлы, также могут вызывать продукцию специфических антител, если они находятся в комплексе с белком-носителем. Такие вещества называют **гаптенами**.

Аллергены — это антигены, вызывающие аллергические реакции.

Классификация антигенов



Классификация Аг по чужеродности (Википедия)

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.

Эндогенные антигены

Эндогенные антигены образуются клетками организма в ходе естественного метаболизма или в результате вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции.

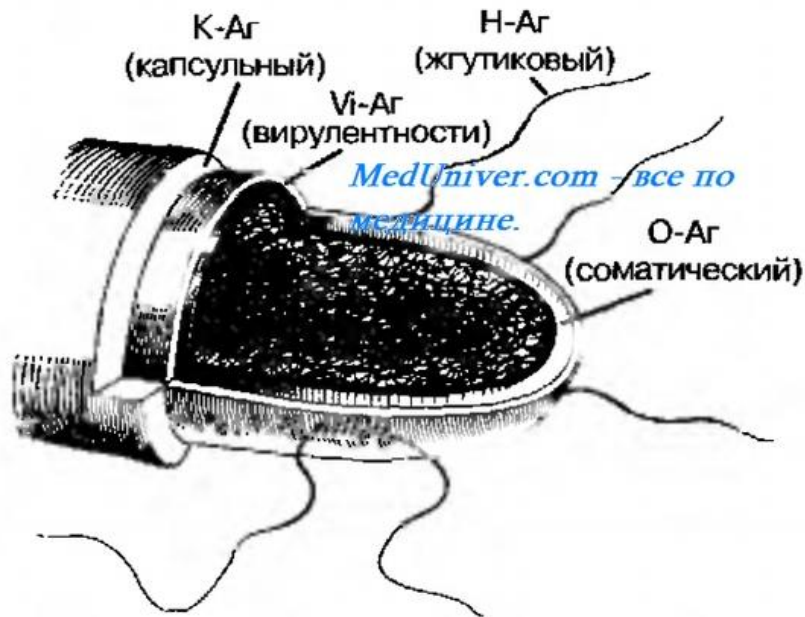
Аутоантигены

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.

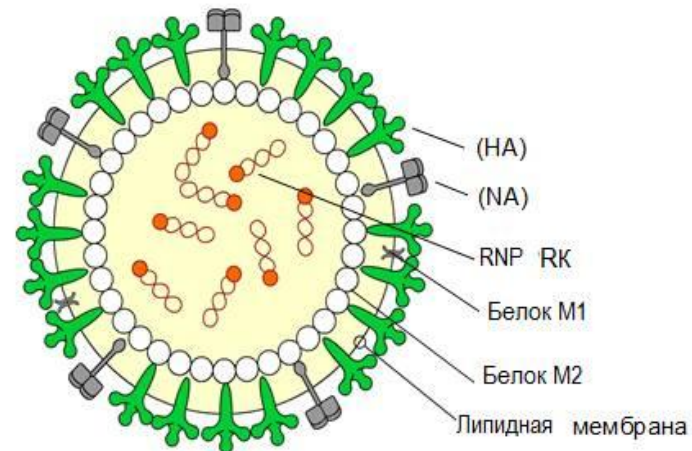
Опухолевые антигены, или неоантигены — это антигены поверхности опухолевых клеток. Такие антигены могут быть презентированы опухолевыми клетками, и никогда — нормальными клетками (опухоль-специфичные антигены (tumor-specific antigen, TSA). Более распространенными являются антигены, которые презентируются на поверхности здоровых и опухолевых клеток (опухоль-ассоциированными антигенами (tumor-associated antigen, TAA).

Классификация антигенов бактерий и вирусов

Классы антигенов энтеробактерий



Антигенное строение вируса гриппа

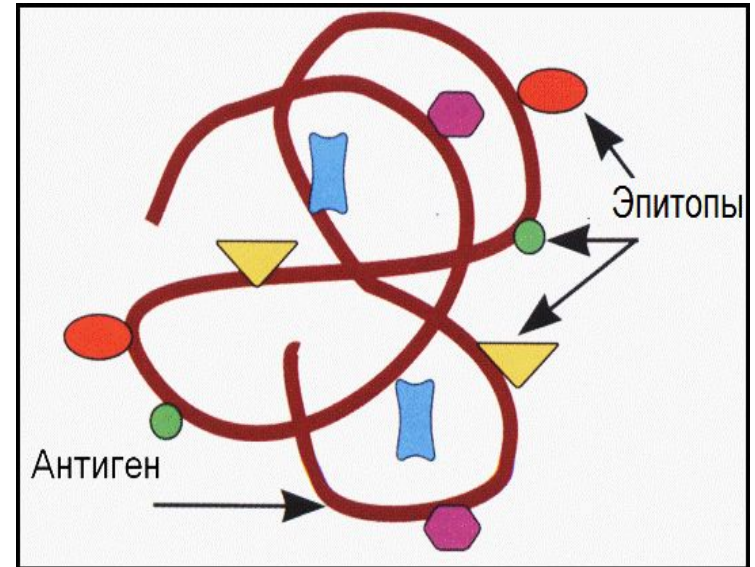


Иммуногенность

Иммуногенность — способность антигена вызывать иммунный ответ (образование антител или специфических Т клеток). Степень иммуногенности зависит не только от свойств молекулы антигена (хим. структура, D>L аминокислот, мол. масса, валентности/количества эпитопов, жесткости пространственной структуры) , но и от условий введения в организм, а также дополнительных воздействий.

Эпитоп (Википедия)

Эпитоп (англ. *epitope*), или **антигенная детерминанта** — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (антителами, В лимфоцитами, Т лимфоцитами).
Часть антитела, распознающая эпитоп, называется *паратопом*.



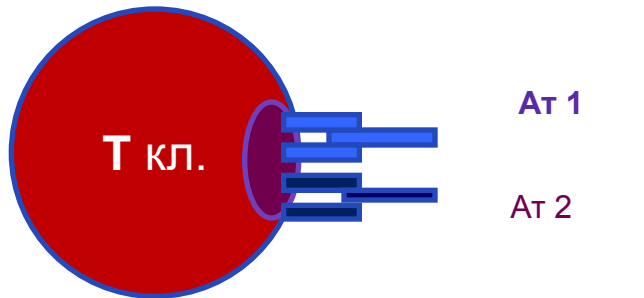
Большинство эпитопов, распознаваемых антителами или В-клетками, представляют собой трёхмерные структуры на поверхности молекул антигенов, которые точно совпадают по форме и пространственному расположению электрических зарядов с соответствующими паратопами антител.

Эпитопы для Т-клеток представлены на поверхности антигенпредставляющих клеток, где они связаны с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС).

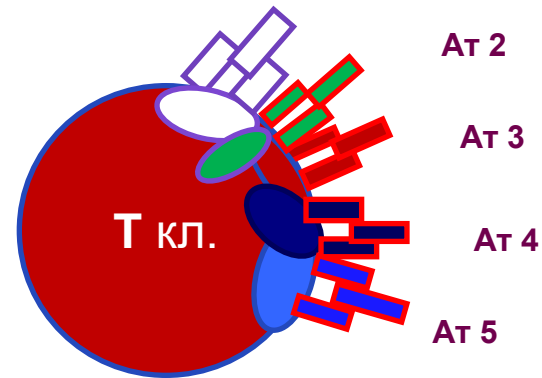
Эпитопная специфичность антигенов.

Антигены поверхности Т лимфоцитов:

CD8



CD4



Т-зависимые и Т-независимые Аг (Википедия)

По способности вызывать продукцию антител В-клетками без дополнительной стимуляции со стороны Т-клеток антигены делят на Т-зависимые и Т-независимые.

Т-зависимые антигены не способны сами вызывать продукцию антител без помощи со стороны Т-клеток. Эти антигены не содержат большого количества повторяющихся эпитопов, к ним относятся белки.

Т-независимые антигены могут активировать В-клетки без помощи Т-клеток. Антигены этого типа характеризуются многократным повторением антигенной детерминанты в их структуре, к ним относятся полисахариды. По способности Т-независимых антигенов активировать В-клетки, специфичные к другим антигенам (поликлональная активация), их делят на I типа (вызывают поликлональную активацию В-клеток) и II типа (не вызывают поликлональную активацию В-клеток).

Примеры Т-нез. Аг I типа – бакт. ЛПС, туберкулин;

Т-нез. Аг II типа – полисахариды капсулы пневмококка, фикоколл.

Суперантиген (Википедия)

Суперантиген — антиген, способный вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов.

Известные на сегодняшний день суперантигены имеют белковую природу и являются продуктами патогенных микроорганизмов (бактерий, микоплазм) и вирусов .

Суперантигены отличаются от всех остальных антигенов тем, что они активируют Т-клетки в свободном виде без необходимости предварительного процессинга и презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток.

Суперантигены способны одновременно связывать молекулы *MHC II* на поверхности антигенпредставляющей клетки и фрагмент V_{β} Т клеточного рецептора на поверхности Т-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена Т-клеточным рецептором.

Суперантиген, таким образом, может вызывать активацию 2—20 % всех Т-клеток (в основном – CD4+ Т хелперов), которые начинают выделять большие количества цитокинов.

К суперантигенам относят стафилококковый энтеротоксин, который вызывает пищевые отравления, TSST-1 (англ. *toxic shock syndrome toxin-1*), который вызывает синдром токсического шока, и суперантиген вируса опухолей молочных желёз мышей (англ. *Mouse mammary tumor virus, MMTV*).

Перекрестно-реагирующих антиген

Перекрестно реагирующий антиген (cross-reacting antigen) — антиген реагирующий с антителами, образование которых индуцировано другим антигеном.

Гемолитические стрептококки группы А содержат ПРА, общие с аутоантигенами миокарда и клубочков почек, с чем связывают их способность провоцировать ревмокардит и гломерулонефрит. ДНК-содержащие вирусы и ядра клеток организма человека также несут в себе ПРА.

Практическое использование антигенов

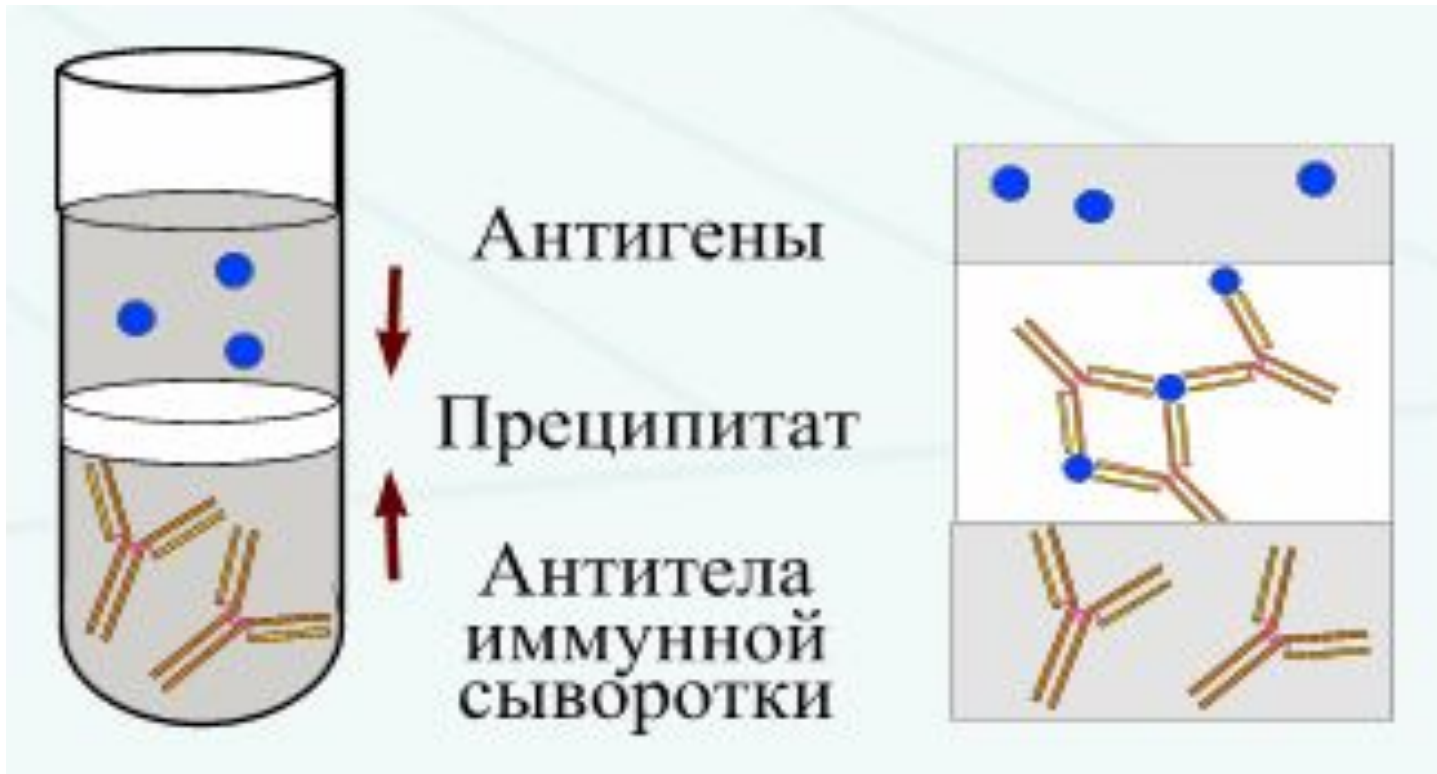
Диагностика :

инфекционных, неинфекционных, аутоиммунных заболеваний.

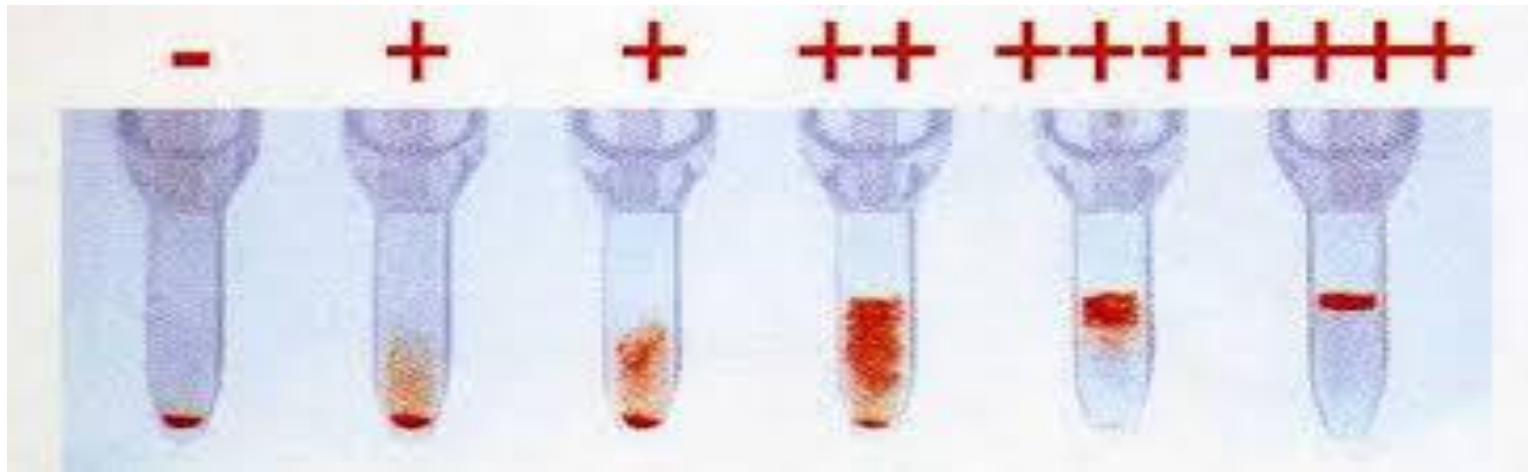
Вакцинация :

инфекционные заболевания (для профилактики),
онкологические заболевания (для лечения),
аллергические заболевания (для лечения).

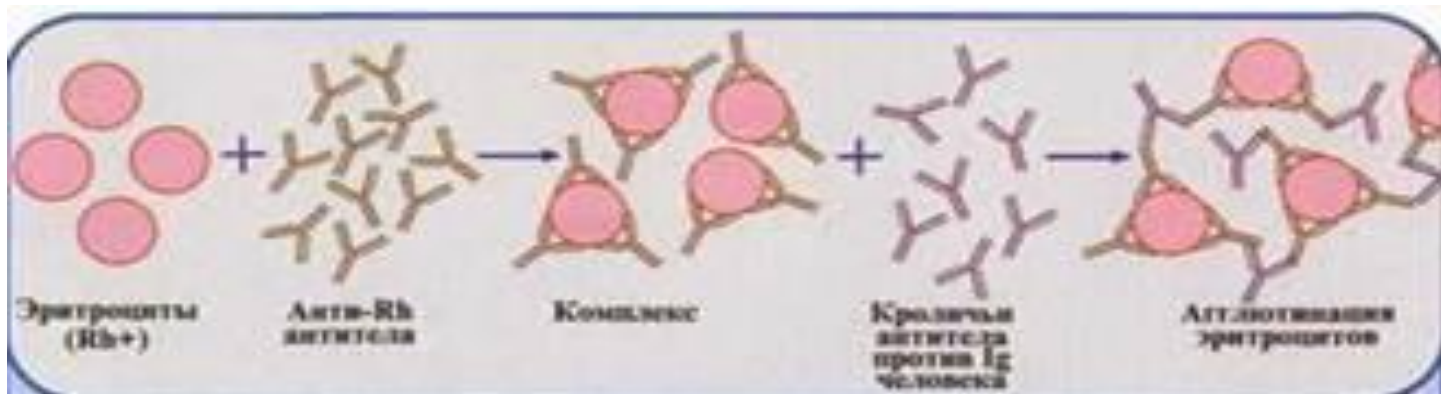
Взаимодействие антигена и антител в растворе



Реакция гемагглютинации

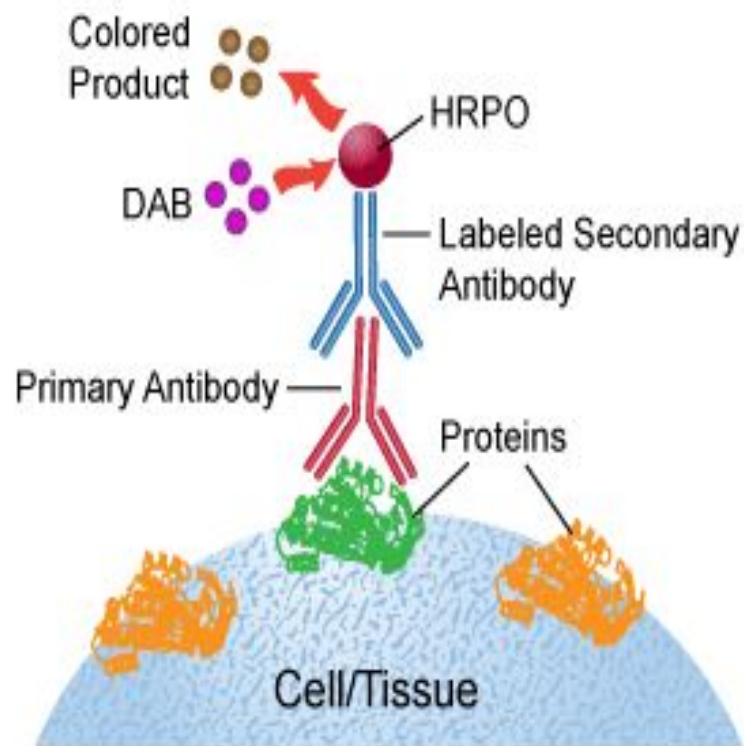


Результаты смешивания иммунной сыворотки (Аг) с эритроцитами (Аг)



Иммуногистохимическое выявление антигенов на поверхности клеток

Indirect Immunohistochemistry



Immunofluorescence

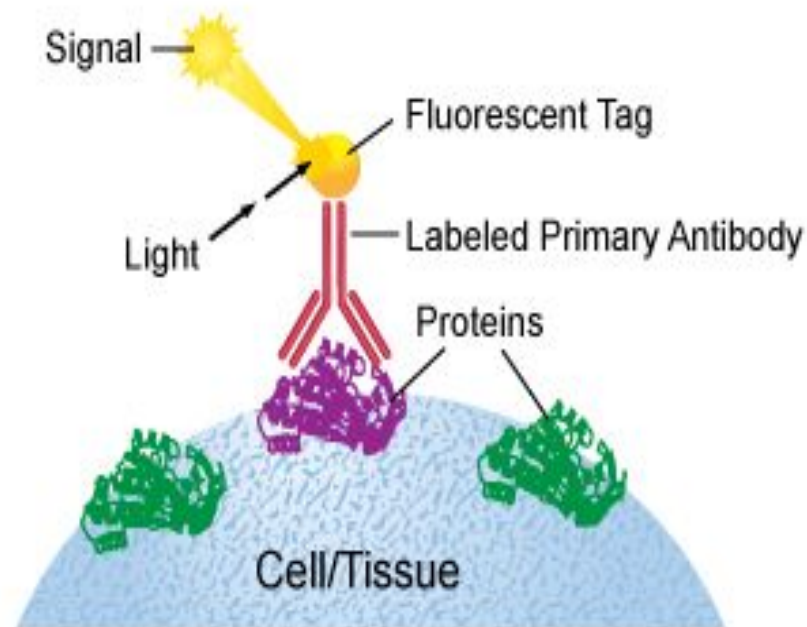
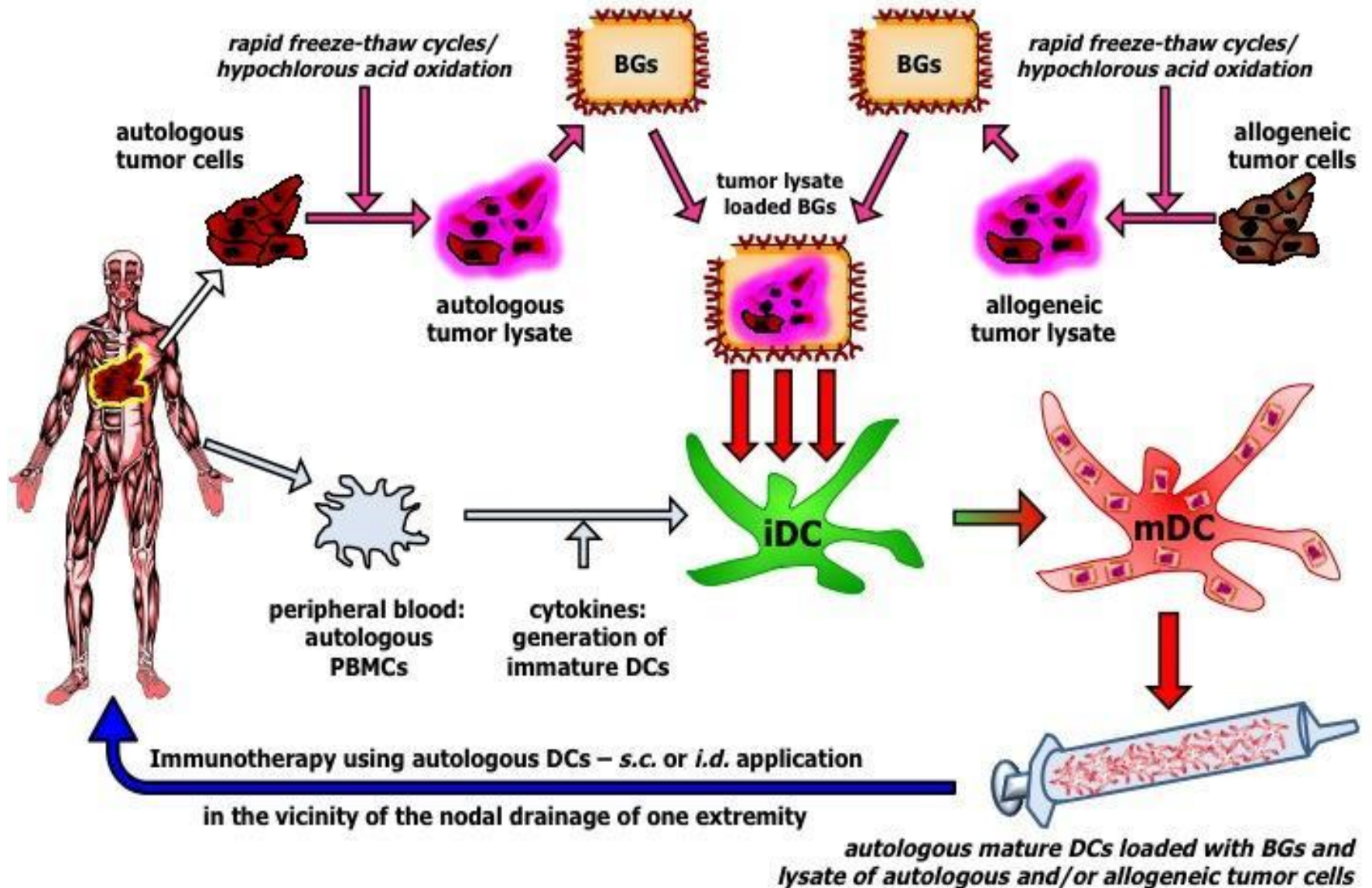


Diagram 1: Illustration of Indirect Immunohistochemistry and Immunofluorescence methods.

IMMUNOTHERAPY - DCs VACCINE

- Immunization of cancer patients using *ex vivo* generated autologous mature Dendritic Cells (DCs) prepared by incubation of immature DCs obtained from peripheral blood of cancer patients with Bacterial Ghosts (BGs) loaded with autologous and /or allogeneic tumor cell lysates.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аг вызывает специфический иммунитет и являются маркерами патогена.

DAMPs, PAMPs вызывают неспецифический иммунитет и являются маркерами повреждения и иммунного/воспалительного ответа организма.