

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии ОмГМУ

Телевная Любовь Григорьевна,
к.м.н., ст. преподаватель

ЛЕКЦИЯ №3

Антигены.

Презентация антигенов

План лекции

- 1. Антигены. Определение, основные свойства.**
- 2. Типы антигенной специфичности.**
- 3. Антигены бактерий, вирусов, суперантигены, антигены групп крови, CD-антигены, аутоантигены, опухолевые антигены.**
- 4. Антигенная мимикрия.**
- 5. Антигены гистосовместимости.**
- 6. Процессинг антигенов.**
- 7. Практическое использование антигенов**

Антигены – АГ- вещества, несущие на себе **признаки генетической чужеродности** для организма, способные вызвать **специфические иммунологические реакции**. Можно также сказать, что АГ это вещества созданные по особой генетической программе, несущие на себе признаки это генетической программы.

АГ могут выступать:

- как генетически чужеродный агент, индуцирующий специфические иммунологические реакции (вирусы, бактерии и т.д.)
- как биологический маркер организма (антигены эритроцитов, лейкоцитов, др.)

Антигены при попадании в организм человека способны вызывать специфические иммунологические реакции:

- синтез антител
- образование цитотоксических лимфоцитов
- феномен иммунологической памяти
- феномен иммунологической толерантности

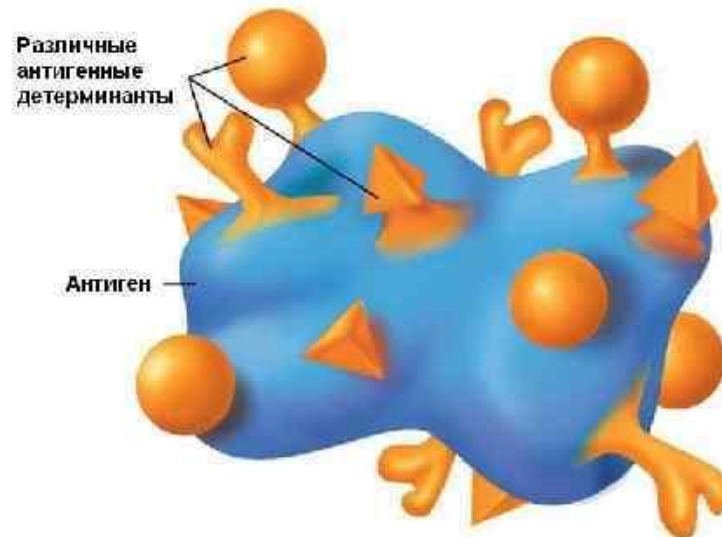
Аг характеризуются тремя основными свойствами: **чужеродность, иммуногенность и специфичность.**

- **Чужеродность** – отличия данного антигена от антигенов организма.
- **Иммуногенность** – способность Аг вызывать иммунитет. Иммуногенность зависит от свойств самого антигена (размера, молекулярной массы, конфигурации молекулы, жесткости структуры).
- **Специфичность** Аг обуславливает специфичность иммунных реакций (антител и эффекторных лимфоцитов) при иммунном ответе.

- Аг состоит из **белка - носителя** и особых участков - антигенных детерминант или **ЭПИТОПОВ**

Антигенная детерминанта (Эпитоп)

- Участок АГ, распознаваемый иммунной системой и специфически связывающийся с антителами.



Антигены могут быть **полноценными**, т.е. они вызывают иммунные реакции и могут взаимодействовать с антителами и иммунными лимфоцитами, а могут быть **неполноценными**, их называют **гаптены**, которые не вызывают иммунного ответа, но могут взаимодействовать с антителами и сенсibilизированными лимфоцитами.

Строение антигена

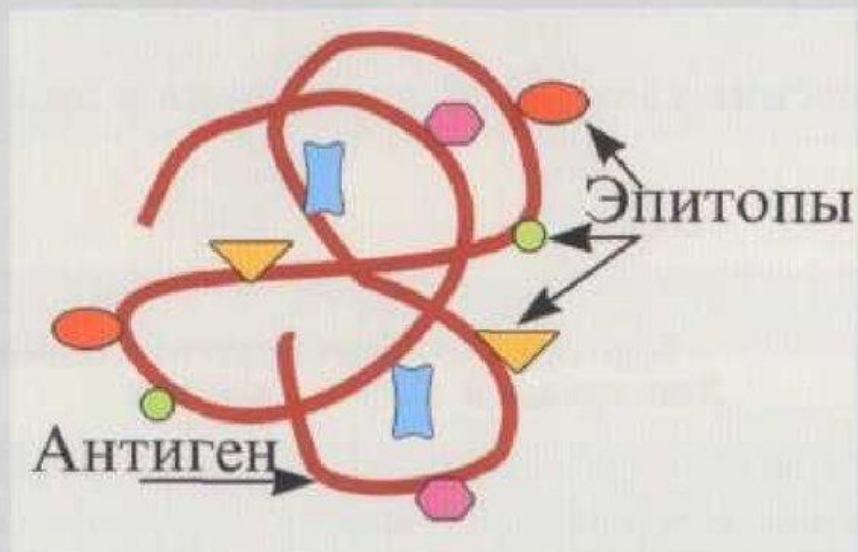
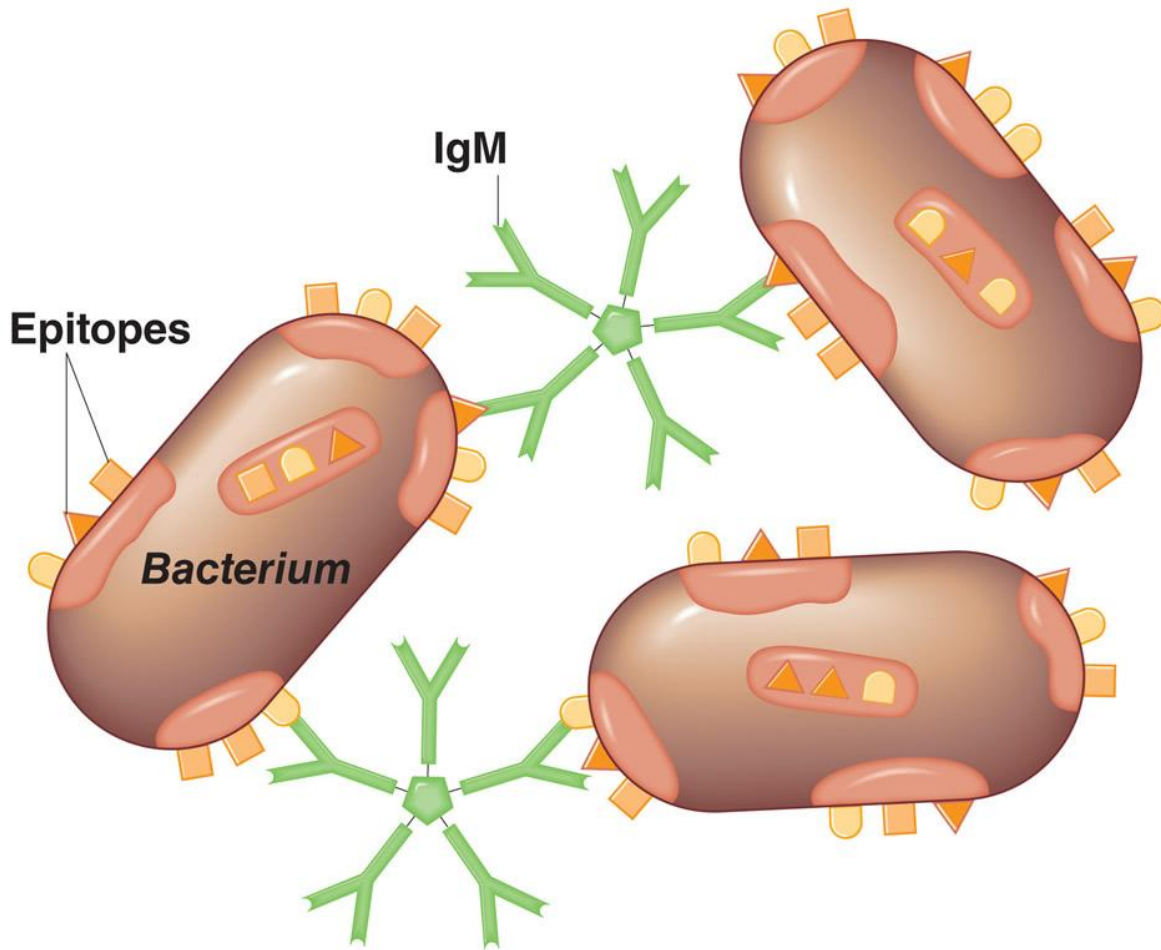


Рис. 7.3. Эпитопы антигена: антиген содержит несколько различных или повторяющихся эпитопов

Взаимодействие бактерий с антителами



Химическая природа антигена

Наибольшей иммуногенностью обладают белки и полисахариды, наименьшей- нуклеиновые кислоты и липиды. Выраженной иммуногенностью обладают комплексные соединения: гликопротеины, липопротеины и др.

Иммуногенность антигена зависит от следующих факторов:

- молекулярная масса более 10 кД,
- жесткость структуры, обусловленная циклическими радикалами,
- растворимость (нерастворимые белки конский волос, шёлк, кетгут используют как шовный материал в хирургии)

Основные типы антигенной специфичности (зависят от специфичности эпитопов)

- 1. Видовые** - характерны для всех особей вида.
- 2. Групповые (аллогенные)** - внутри вида (антигены, характерные для отдельных групп, пример- группы крови АВО).
- 3. Индивидуальные (изогенные)** - характерные только для данного организма
- 3. Гетероспецифичность** - наличие общих антигенных детерминант у организмов различных таксонов.
Антиген Форсмана - выявлен в эритроцитах кошек, собак, овец, почке морской свинки.
Rh- система эритроцитов. *Rh*- антигены у человека агглютинируют антитела к эритроцитам обезьян *Macacus rhesus*.

Антигенная мимикрия – Аг обманывает иммунную систему, защищает микробы от ее воздействия, блокируя системы, распознающие микробные Аг.

Имеются общие (перекрестно- реагирующие) антигены у бактерий и тканей макроорганизма:

Например,

- белок М стрептококка и ткани миокарда (клапанный аппарат),
- кардиолипиды миокарда и клеточная стенка возбудителей сифилиса и т.д.

Патологическая. При патологических процессах происходят изменения химической структуры тканей, что нарушает нормальную Аг специфичность (“ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены).

Антигены бактерий:

- **О- антиген** – это ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий = эндотоксин
- **Пептидогликан** – основной компонент клеточной стенки грамположительных бактерий
- **К- Аг** – капсульный, представлены полисахаридами
- **Н- Аг** – жгутиковый, состоит из белка флагеллина.
- **Экзотоксины бактерий** – белки, секретлируемые некоторыми бактериями (например, возбудителями дифтерии, столбняка). На них в организме формируется антитоксический иммунитет.

Антигены бактерий:

- **О- антиген** – это ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий = эндотоксин
- **Пептидогликан** – основной компонент клеточной стенки грамположительных бактерий
- **К- Аг** – капсульный, представлены полисахаридами
- **Н- Аг** – жгутиковый, состоит из белка флагеллина.
- **Экзотоксины бактерий** – белки, секретлируемые некоторыми бактериями (например, возбудителями дифтерии, столбняка). На них в организме формируется антитоксический иммунитет.

Антигены бактерий

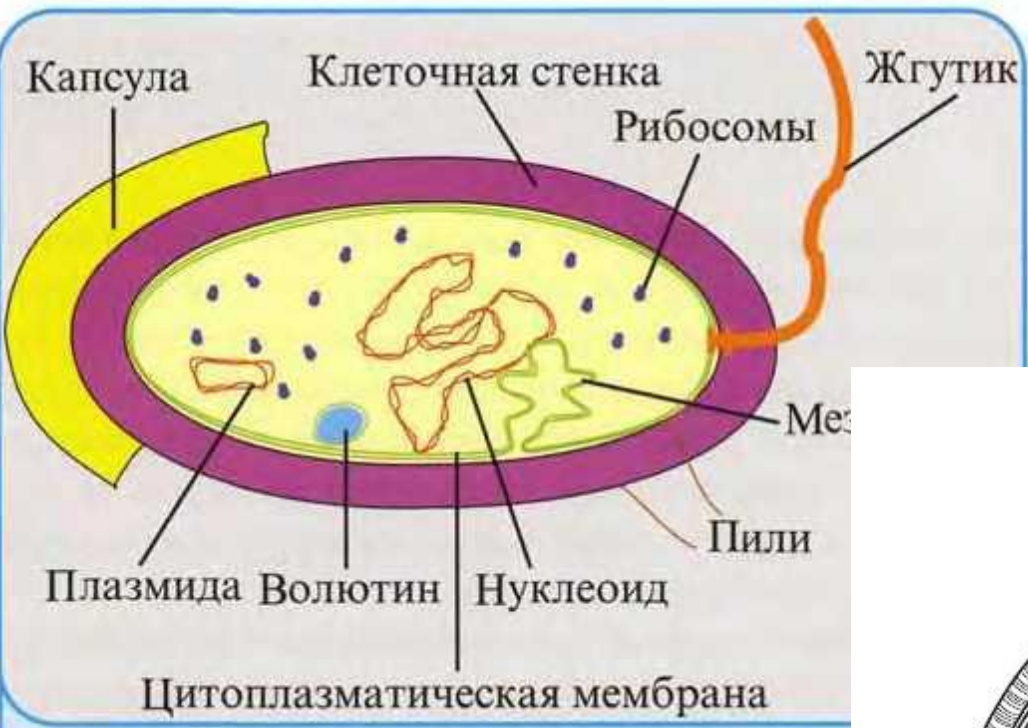
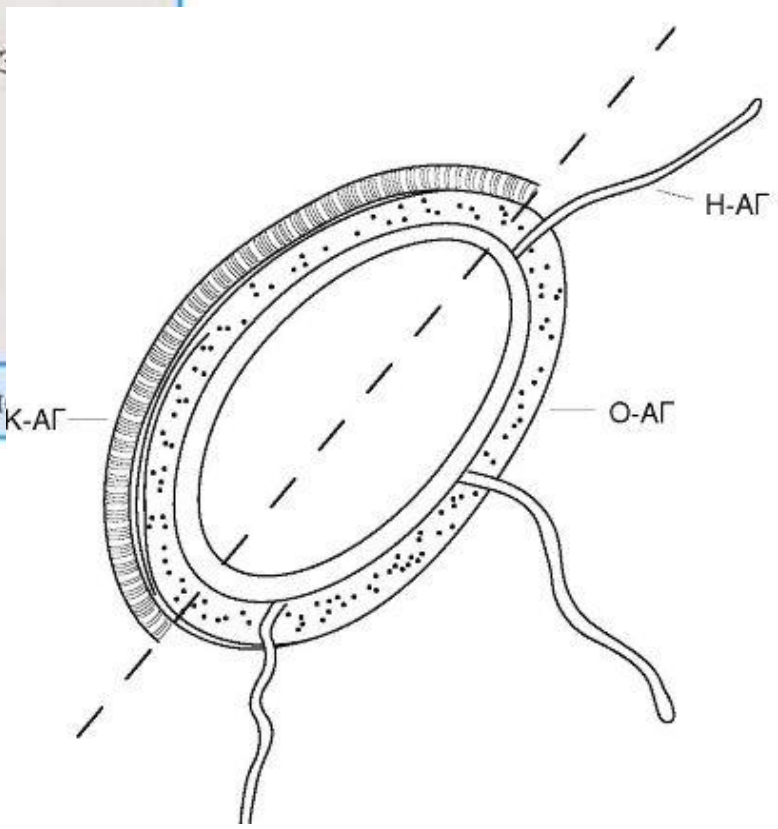
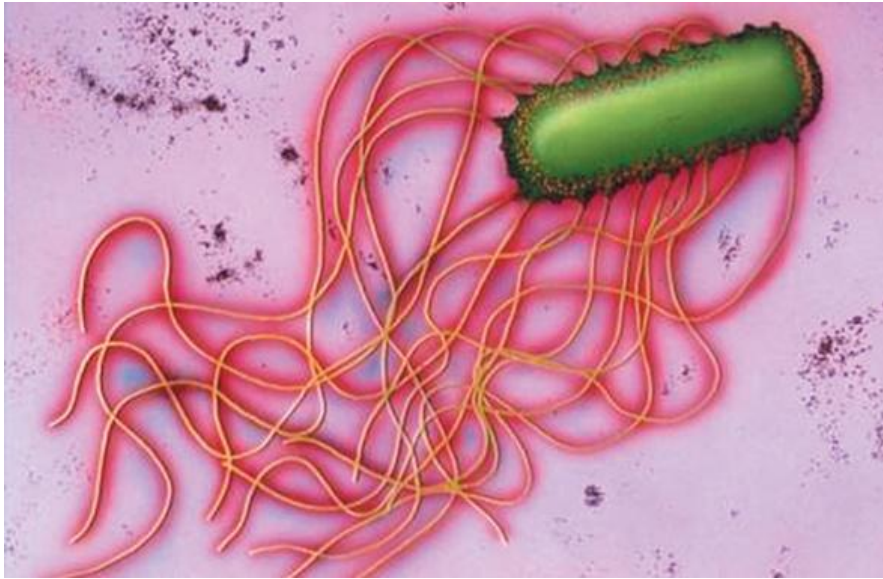


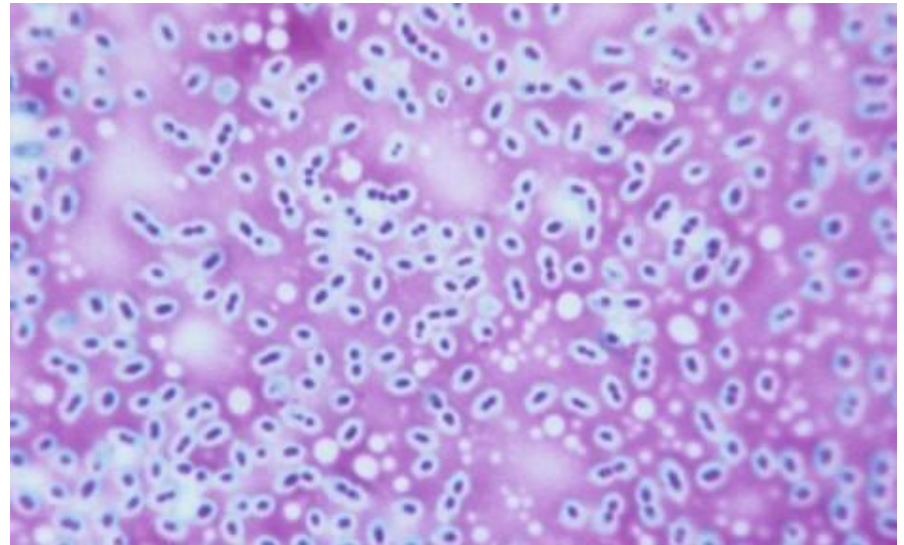
Рис. 3.4. Схема строения бактериальной клетки





Жгутики сальмонелл-
Н- антиген

Капсула пневмококков
К- антиген



Антигены вирусов

1. Белки капсида
2. Липопротеины суперкапсида
3. Шипы на поверхности вируса (гликопротеины)

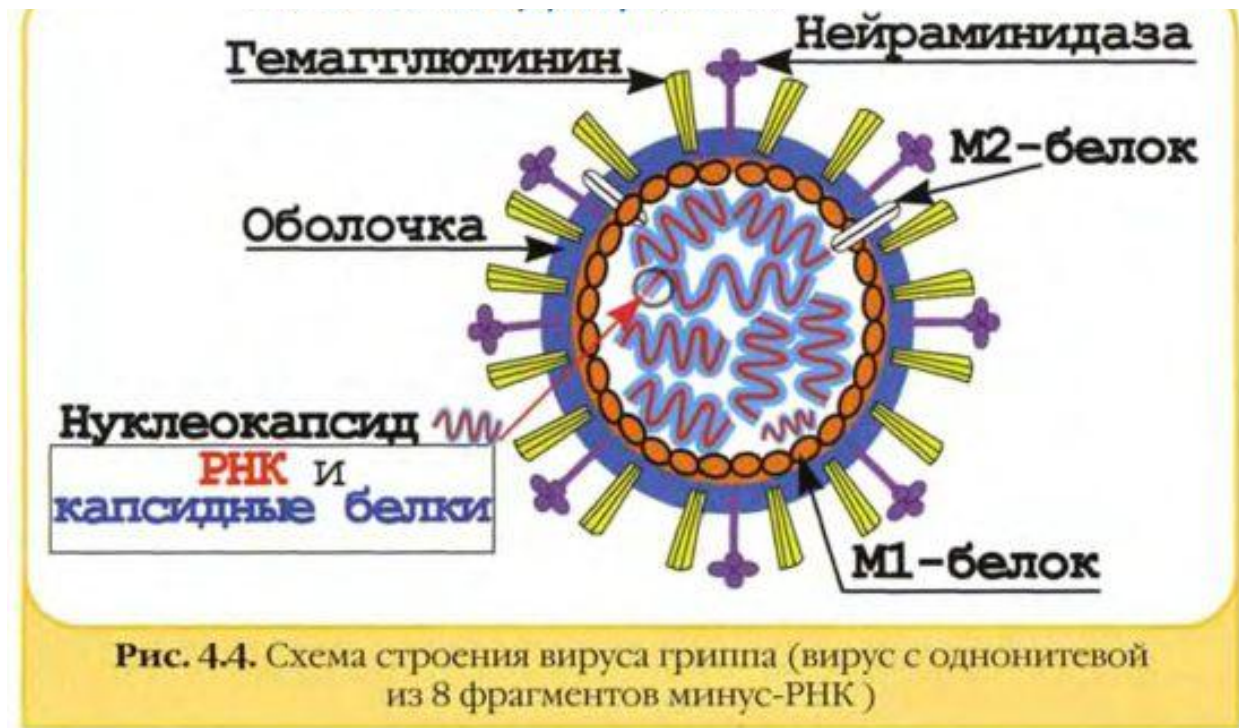
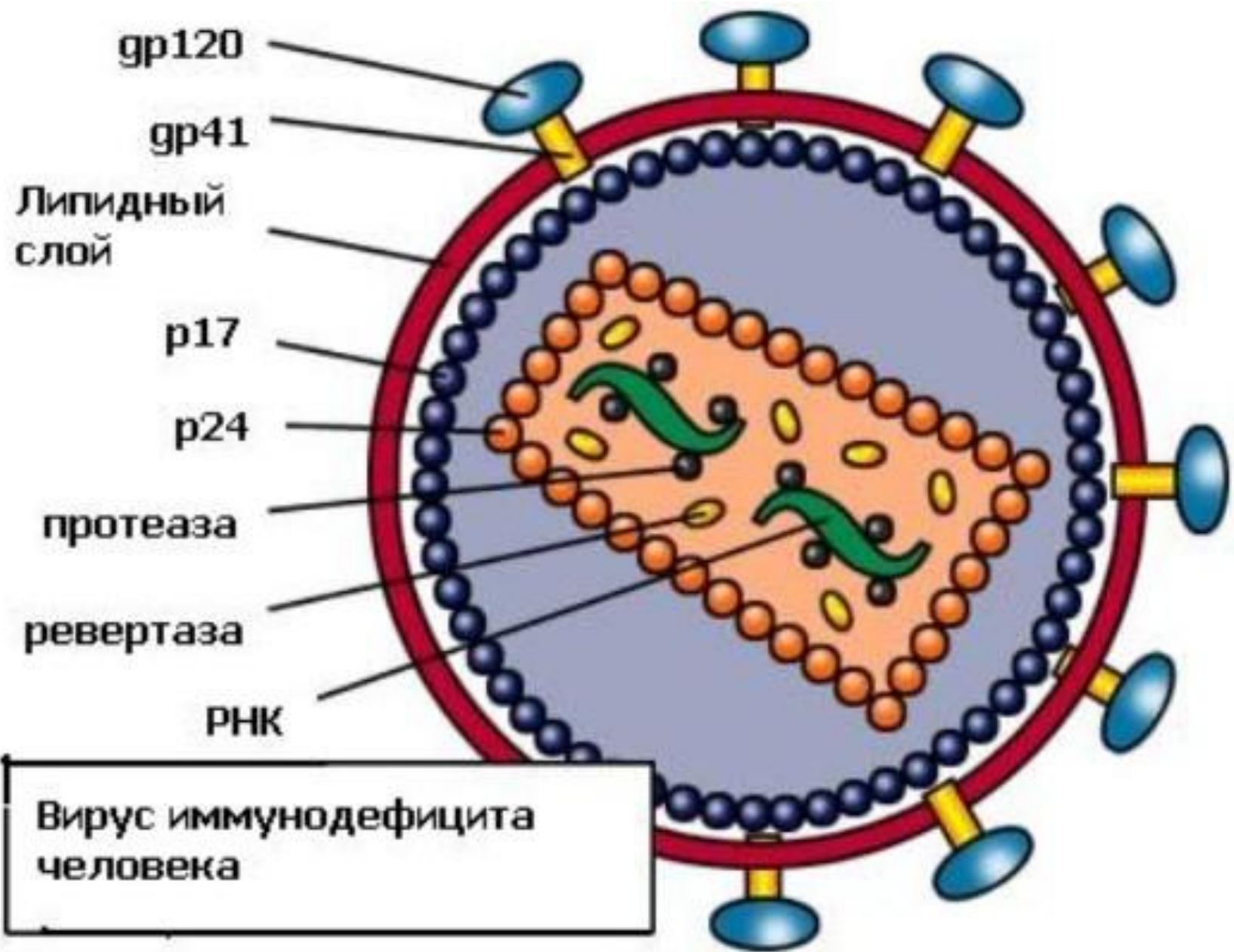


Рис. 4.4. Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус-РНК)



gp120

gp41

Липидный
слой

p17

p24

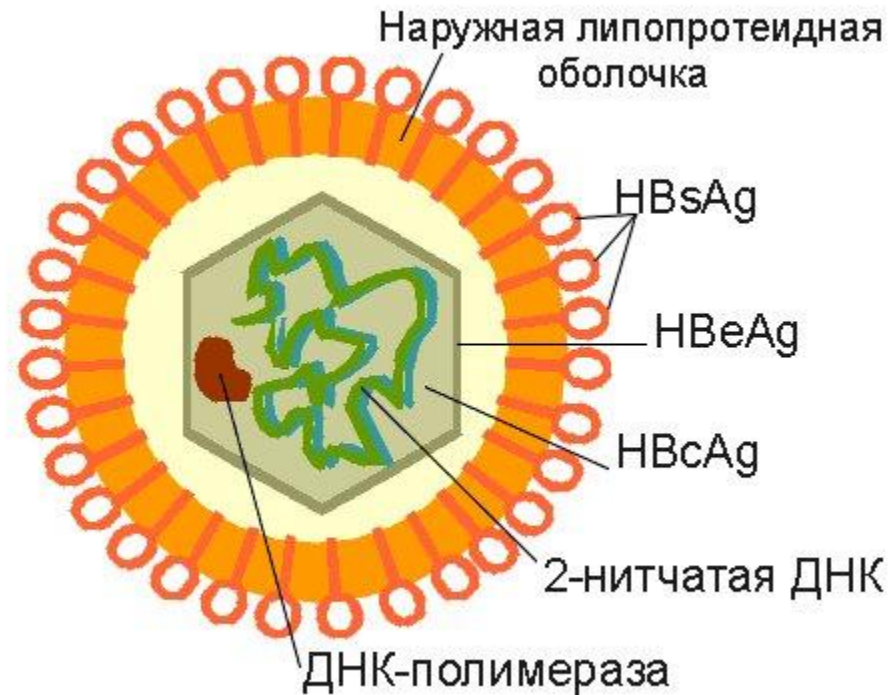
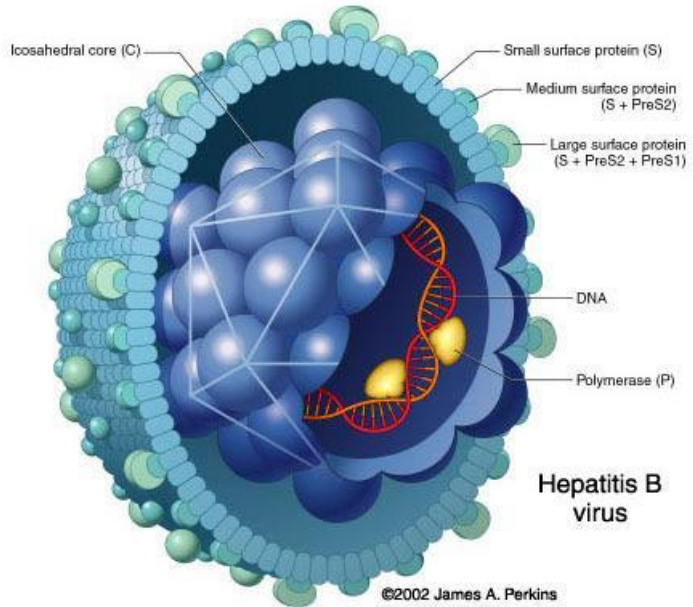
протеаза

ревертаза

РНК

Вирус иммунодефицита
человека

Строение вируса гепатита В



Суперантигены – вызывают мощную **неспецифическую** реакцию иммунной системы, при которой развиваются **процессы воспаления, деструкции тканей и гибели Т- лимфоцитов с развитием явлений иммунодефицита.**

Суперантигенами являются:

- энтеротоксины стафилококков,
- Аг стрептококков,
- Аг вируса Эпштейна – Барр и др.

- **Антигены групп крови (ABO, Rh, др.)**

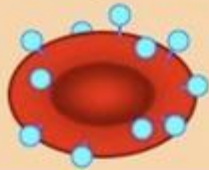

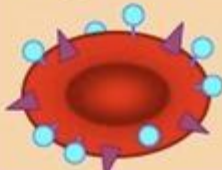


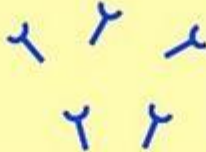

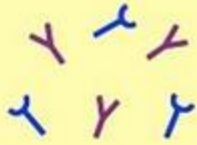
Антигены групп крови легко определяются на мембране эритроцитов, поэтому их часто называют «эритроцитарными».

В настоящее время известно **более 250 различных антигенов**, но наиболее важное значение имеют

антигенные системы ABO и Rh,







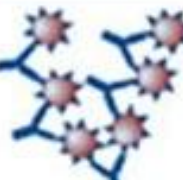


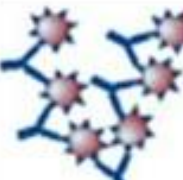
их необходимо учитывать:

- при гемотрансфузиях,
- пересадке органов и тканей,
- предупреждении Rh – конфликтов при беременности.

ABO Blood Groups				
Antigen (on RBC)	Antigen A 	Antigen B 	Antigens A + B 	Neither A or B 
Antibody (in plasma)	Anti-B Antibody 	Anti-A Antibody 	Neither Antibody 	Both Antibodies 
Blood Type	Type A Cannot have B or AB blood Can have A or O blood	Type B Cannot have A or AB blood Can have B or O blood	Type AB Can have any type of blood Is the universal recipient	Type O Can only have O blood Is the universal donor



Hemagglutination

	red blood cells from individuals of type			
serum from individuals of type	AB	O	B	A
A  Anti B antibodies	 agglutination	 no agglutination	 agglutination	 no agglutination
B  Anti A	 agglutination	 no agglutination	 no agglutination	 agglutination

CD – антигены. На мембране клеток обнаруживаются Аг, одинаковые у клеток, имеющих одинаковые морфофункциональные характеристики, или находящиеся на определенной стадии развития. Эти маркёры клеток получили название **CD-** от англ. **Cluster Differentiation**. Они обозначаются цифрами или буквами. В настоящее время известно уже более 150 таких маркёров.

CD-3 имеется на поверхности всех зрелых Т-лимфоцитов,

CD-4 – на Т-хелперах,

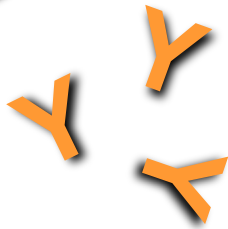
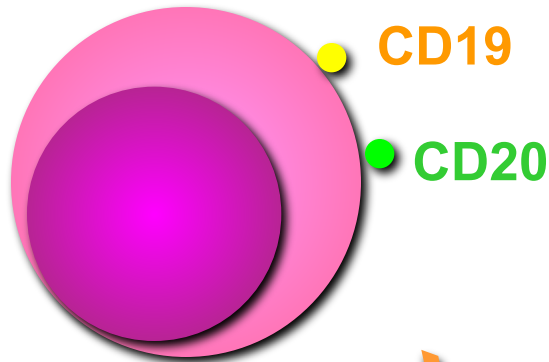
CD-8 – на Т-эффекторах,

CD - 16 – на натуральных киллерах.

Стволовые клетки имеют маркер **CD-34**.

Субтипы лимфоцитов

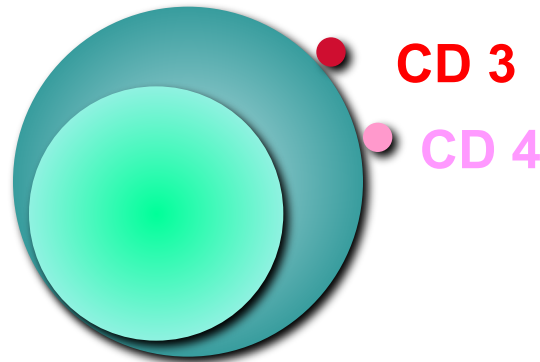
В-ЛИМФОЦИТЫ



Секреция антител

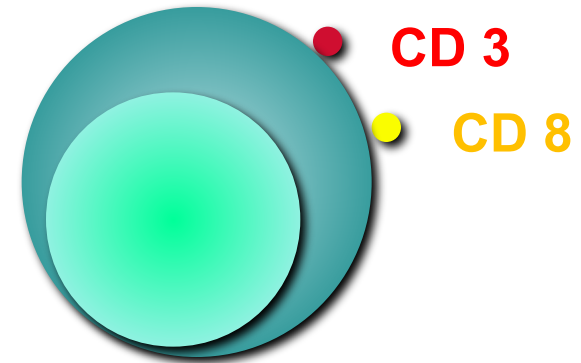
ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Т ЛИМФОЦИТЫ



Клетки хелперы

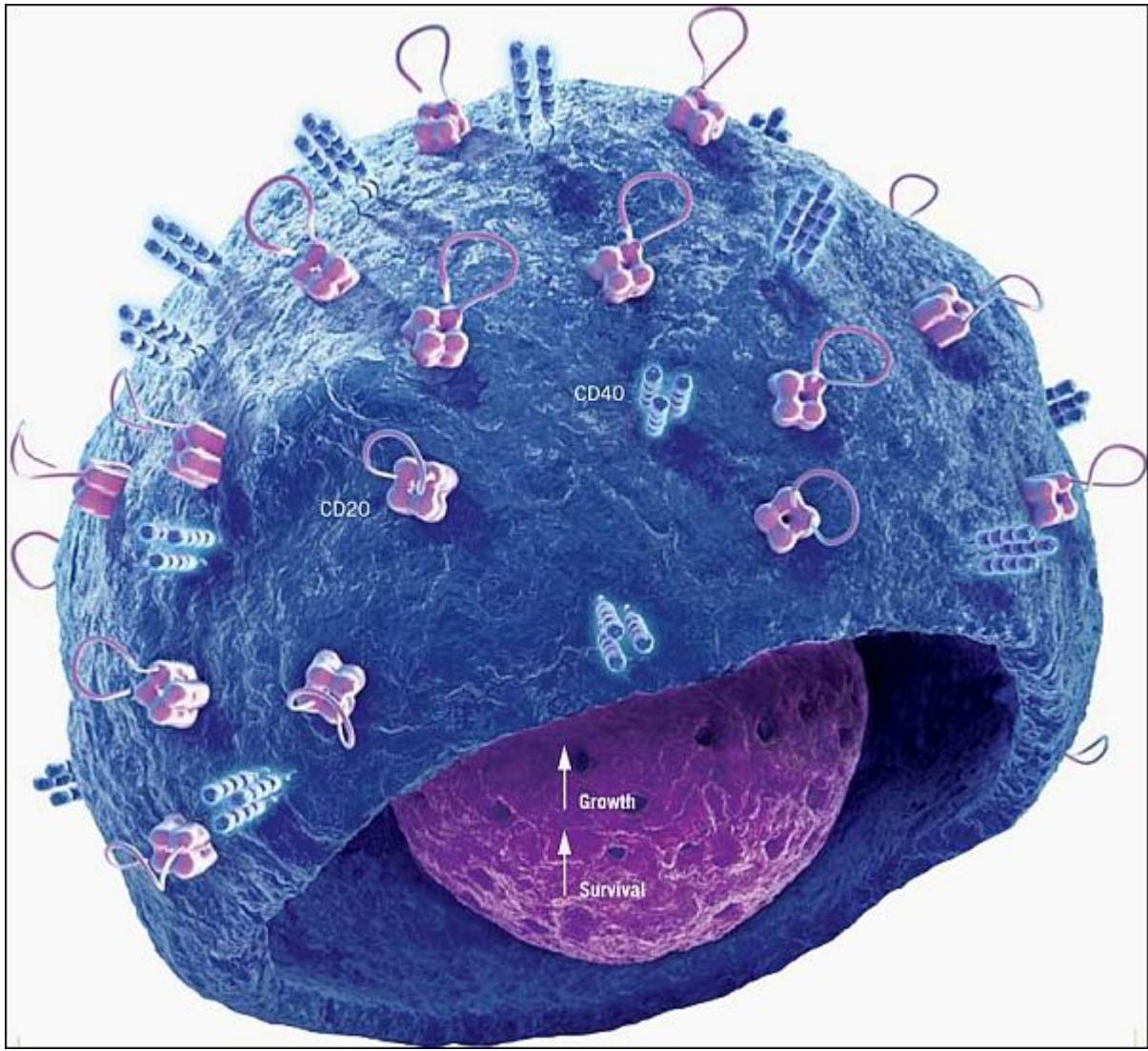
Помогают В-Лимфоцитам
отвечать на сигнал
Помогают цитотоксическим
лимфоцитам уничтожать
инфицированные
клетки



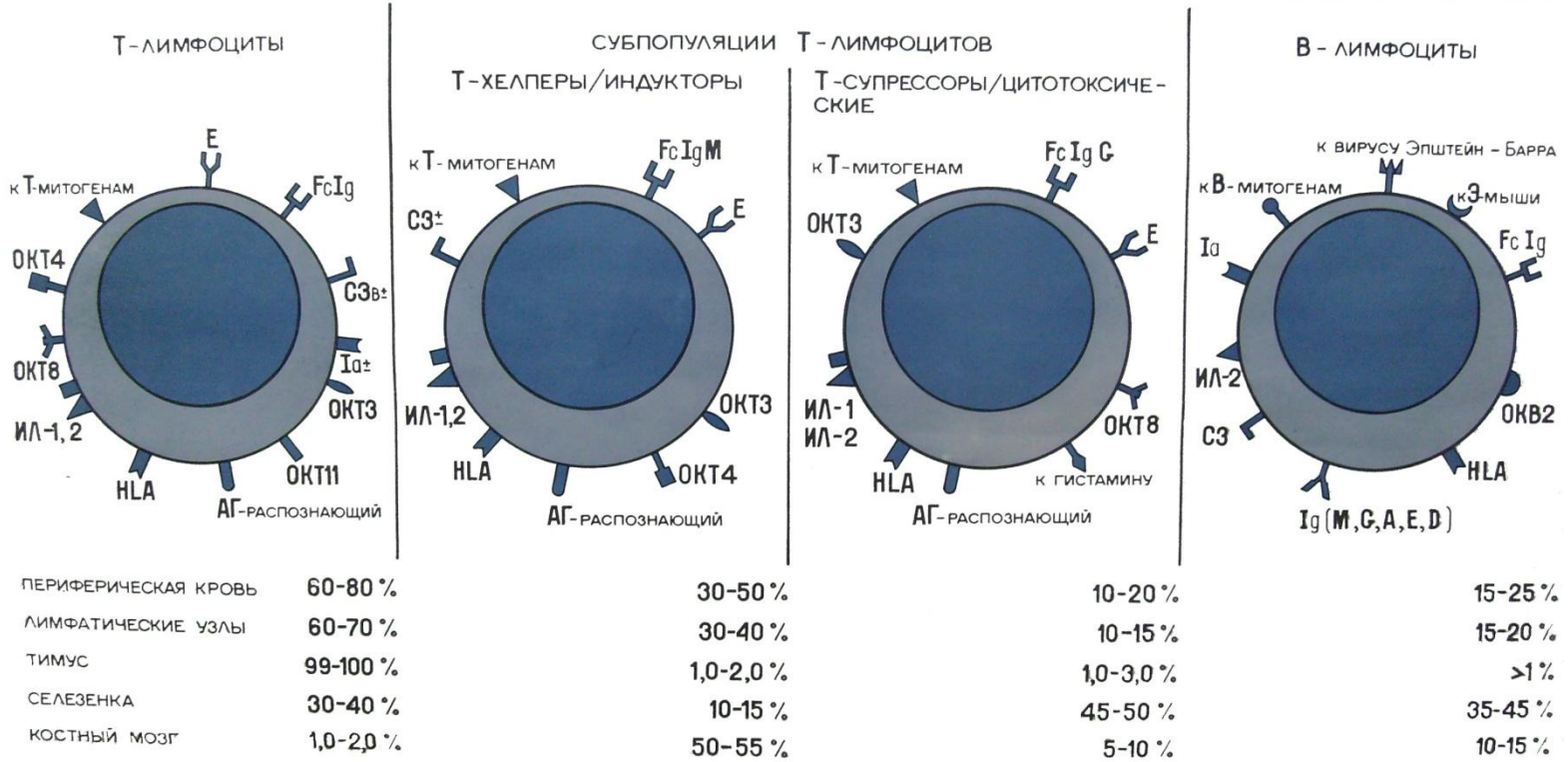
Цитотоксические клетки

Ответственны за
уничтожение
инфицированных и
опухолевых клеток

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ



ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ И РЕЦЕПТОРЫ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА



E-РЕЦЕПТОР К ЭРИТРОЦИТАМ БАРАНА; FcIg - РЕЦЕПТОР К Fc-ФРАГМЕНТУ ИММУНОГЛОБУЛИНА; Иг-ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР
 C3 (C3в) - РЕЦЕПТОРЫ К КОМПОНЕНТАМ КОМПЛЕМЕНТА; HLA - АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ; ИЛ-1,2 - РЕЦЕПТОРЫ
 К ИНТЕРЛЕЙКИНАМ; OКТ3, OКТ4, OКТ8, OКТ11, OКТ2 - МАРКЕРЫ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Аутоантигены – собственные (тканевые) антигены организма, не контактирующие с иммунной системой (ткань мозга, хрусталика, яичка, щитовидной железы).

При патологических процессах происходят изменения химической структуры тканей, что нарушает нормальную Аг специфичность (“ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены).

Опухольассоциированные Ag. Ещё в 40-х годах прошлого века Л.А. Зильбер, видный отечественный микробиолог и вирусолог, доказал существование Ag, специфичного для опухолевой ткани. Позже было выявлено несколько таких веществ.

Альфа-фетопротейн накапливается при первичном раке печени.

PSA - простатспецифический антиген – при раке предстательной железы.

Выявлены маркеры рака молочной и поджелудочной желез, карциномы кишечника и др.

Недостатком является то, что не все опухоли содержат специфичные маркеры, и не все маркеры обладают строгой тканевой специфичностью.

Антигены гистосовместимости –

расположены на цитоплазматических мембранах клеток организма

Система таких антигенов получила название главного комплекса гистосовместимости или

МНС от англ. – **Major Histocompatibility Complex.**

Основное значение системы МНС – контроль постоянства антигенного гомеостаза, контроль иммунного ответа, его силы и характера.

У человека это комплекс называется

HLA - от англ. Human Leucocyte Antigens.

МНС = HLA

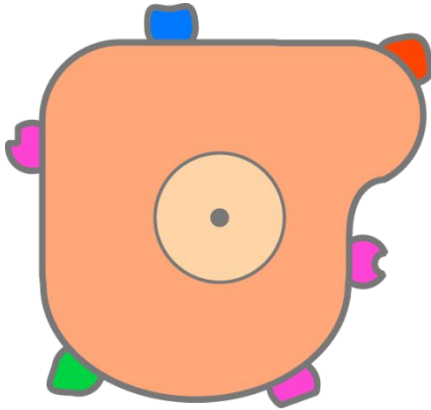
Их делят на 2 класса: **HLA I** класса имеются практически все клетки организма (кроме эритроцитов).

В HLA I класса входит 3 группы антигенов: HLA-**A**, HLA-**B**, HLA-**C**.

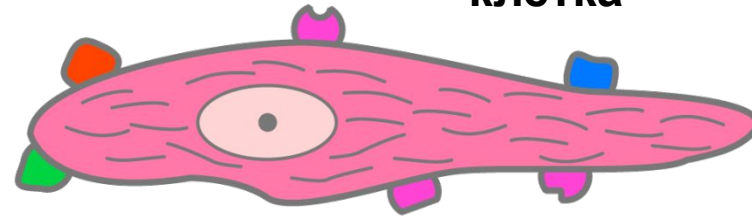
HLA II класса, обозначаемые как HLA-**DR**, HLA-**DQ**, HLA-**DP**, находятся на макрофагах и Т- лимфоцитах.

Маркеры «своего» -молекулы МНС на поверхности всех клеток

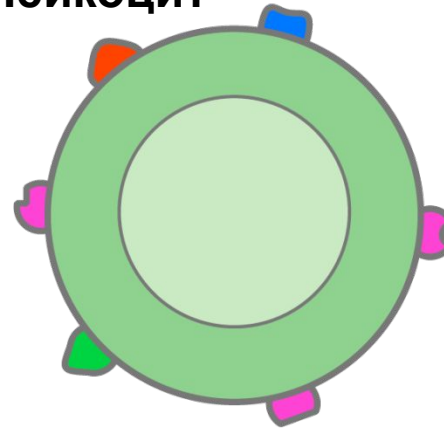
Эпителиальная клетка



Мышечная
клетка



Лейкоцит



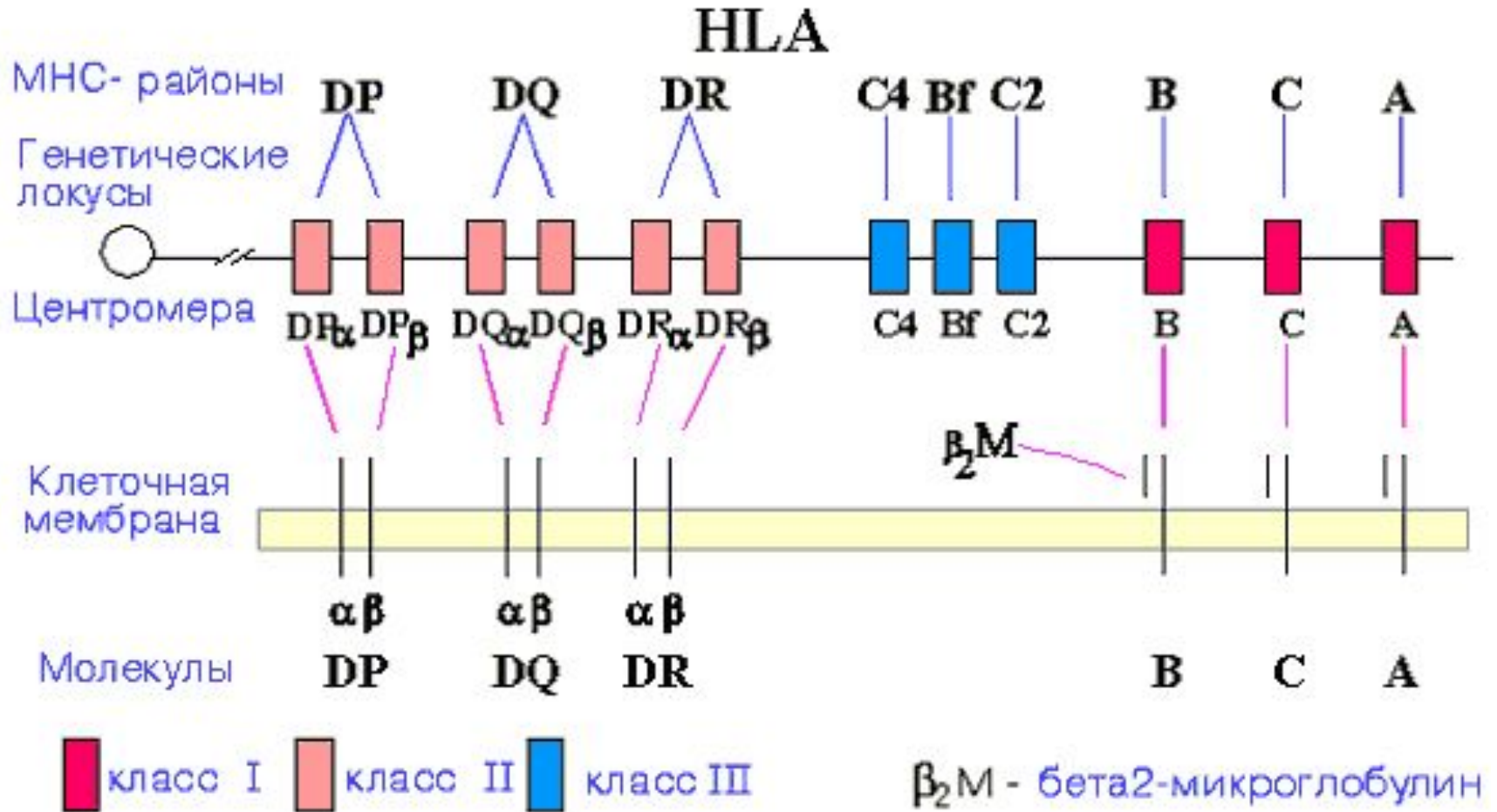
Нервная
клетка



Artwork by Jesse Kelly ©2004.

**МНС I
класса**

Семь генетических локусов системы разделены на три класса.



Главный комплекс гистосовместимости (МНС) человека HLA.

Полиморфизм генов основных молекул HLA

Класс	Локус	Число аллелей (приблизительно)
I	HLA-A	60
	HLA-B	130
	HLA-C	40
II	HLA-DR	300
	HLA-DQ	400
	HLA-DP	500

HLA- антигены идентифицируются:

- в цитотоксическом тесте, с помощью моноспецифических антисывороток,
- методом ПЦР.

На практике антигены гистосовместимости определяют при:

- подборе донора при трансплантации органов (почки, костного мозга и др.)
- идентификации личности по останкам
- определении спорного отцовства
- определении предрасположенности к некоторым заболеваниям (например, наличие антигена В27 свидетельствует о предрасположенности к болезни Бехтерева).

Процессинг антигенов- это их судьба в организме.

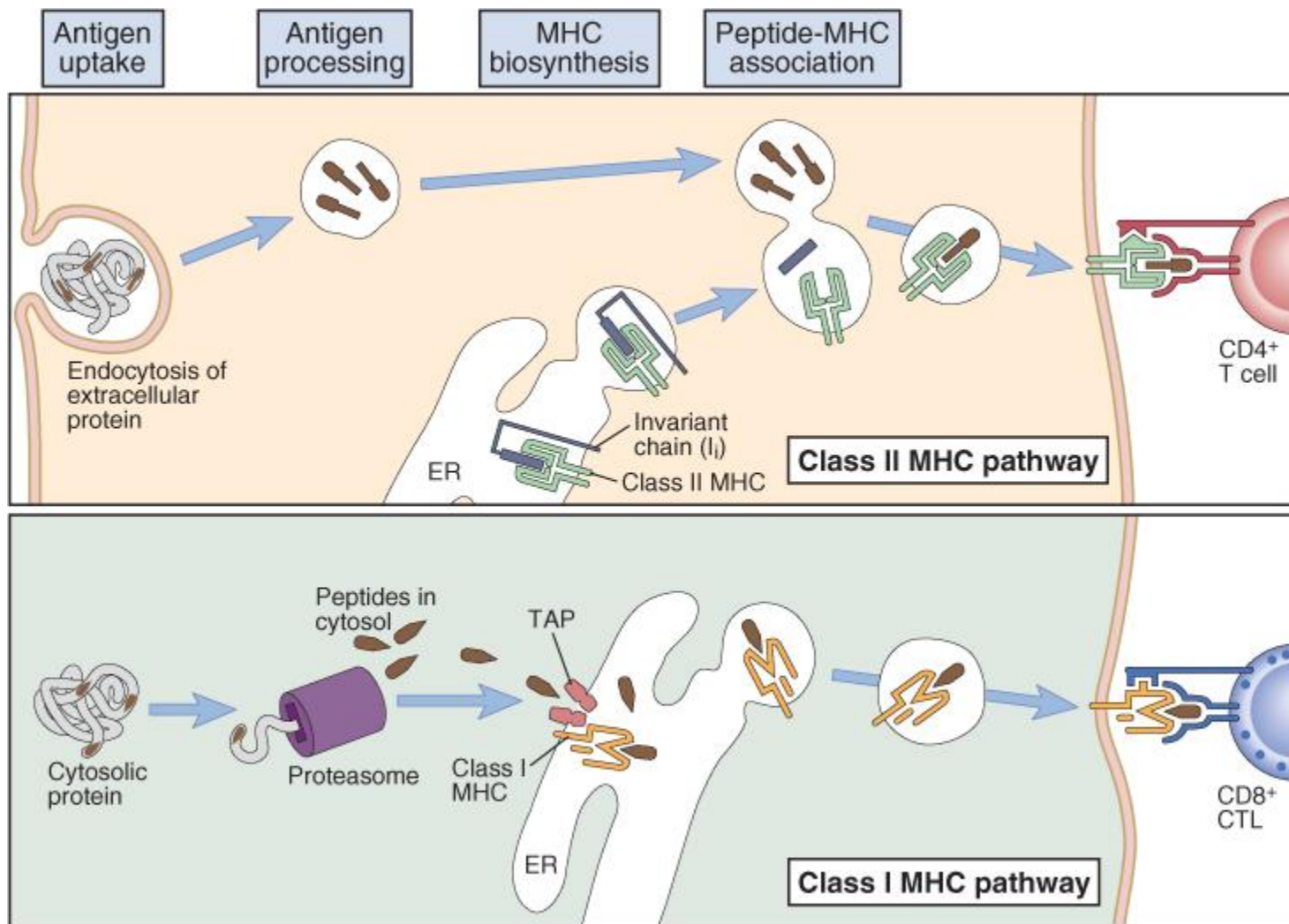
Одной из функций Аг-представляющих клеток (**АПК**) является переработка антигена в иммуногенную форму (**процессинг антигена**) и представление его иммунокомпетентным клеткам.

В процессинге, наряду с макрофагами, участвуют В- лимфоциты, дендритные клетки.

Под процессингом понимают такую переработку антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (**эпитопы**), необходимые для представления, отбираются и связываются с белками МНС I класса или МНС II класса.

В таком комплексном виде антигенная информация передается лимфоцитам.

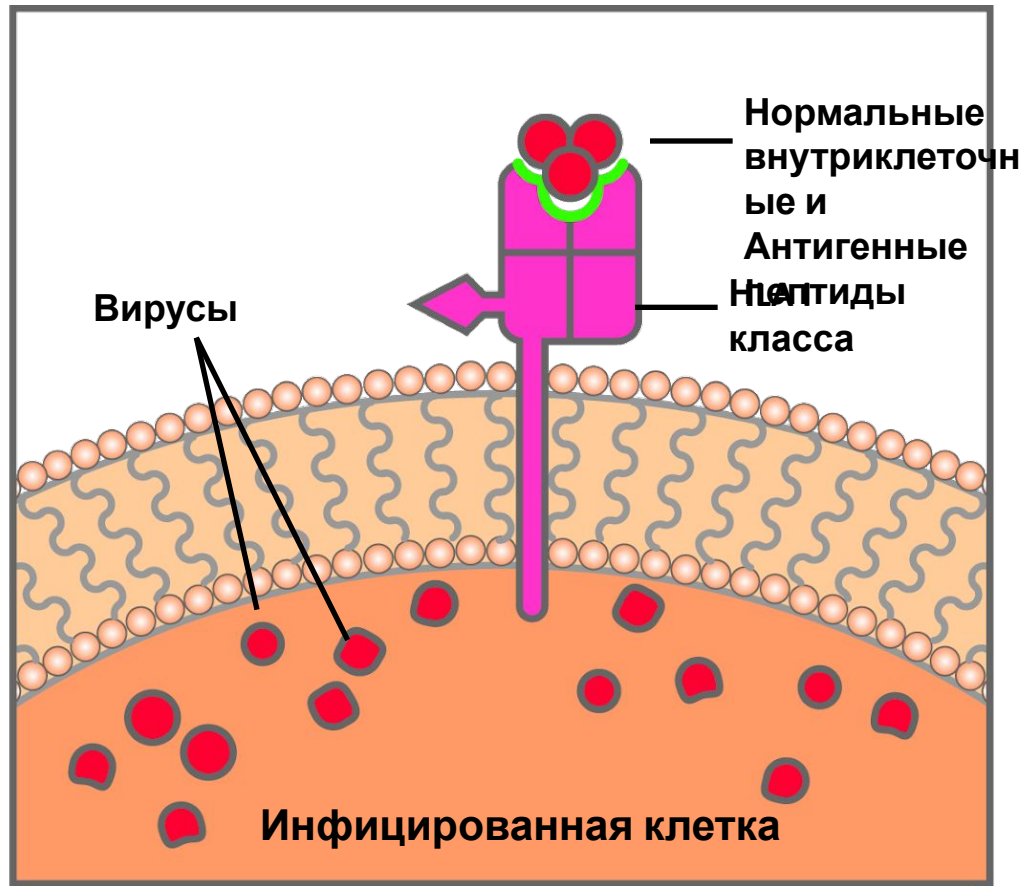
Дендритные клетки имеют значение в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена.

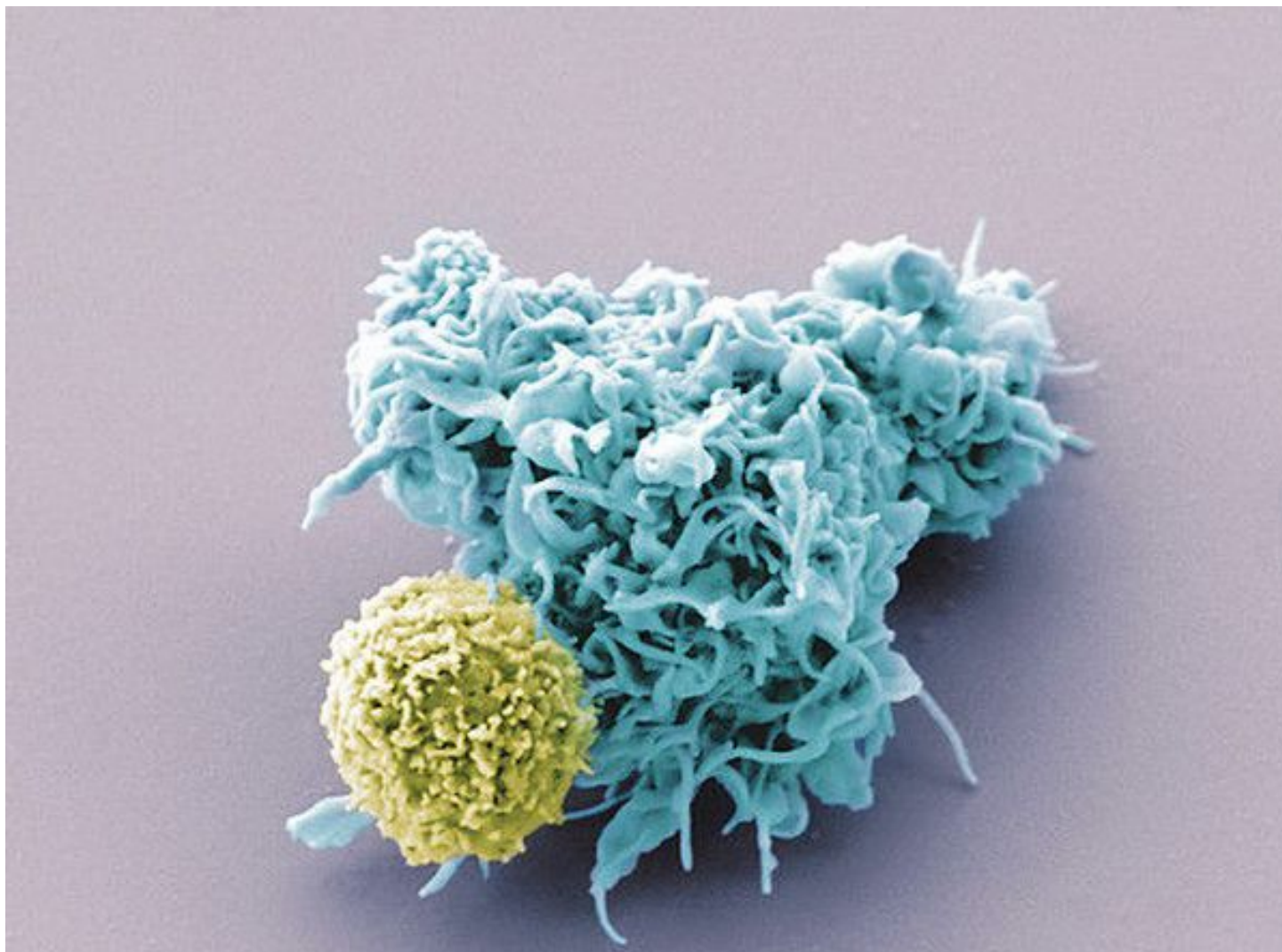


Молекулы МНС первого и второго классов, связывают пептиды, полученные из белков, процессированных в различных участках внутри клетки.

- **МНС молекулы I класса** связывают пептиды размером 8-9 аминокислотных остатков, полученных из белков, катаболизированных в цитоплазме (**эндогенные антигены**). Эти пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум, в котором они взаимодействуют с недавно синтезированными молекулами **МНС I класса**.
- **МНС молекулы II класса** связывают пептиды в 12-17 аминокислотных остатков, так называемые **экзогенные антигены**, которые катаболизируются в эндосомах внутри антиген-презентирующих клеток, то есть, это фагоцитированный или пиноцитированный материал.

Молекулы HLA I класса выносят на поверхность всех клеток внутренние пептиды: нормальные и антигены патогенов





Дендритная клетка (голубая) показывает Т-лимфоциту (жёлтый) антигены, против которых нужно начать выработку антител.
(Фото [Dr Olivier Schwartz, Institute Pasteur.](#))

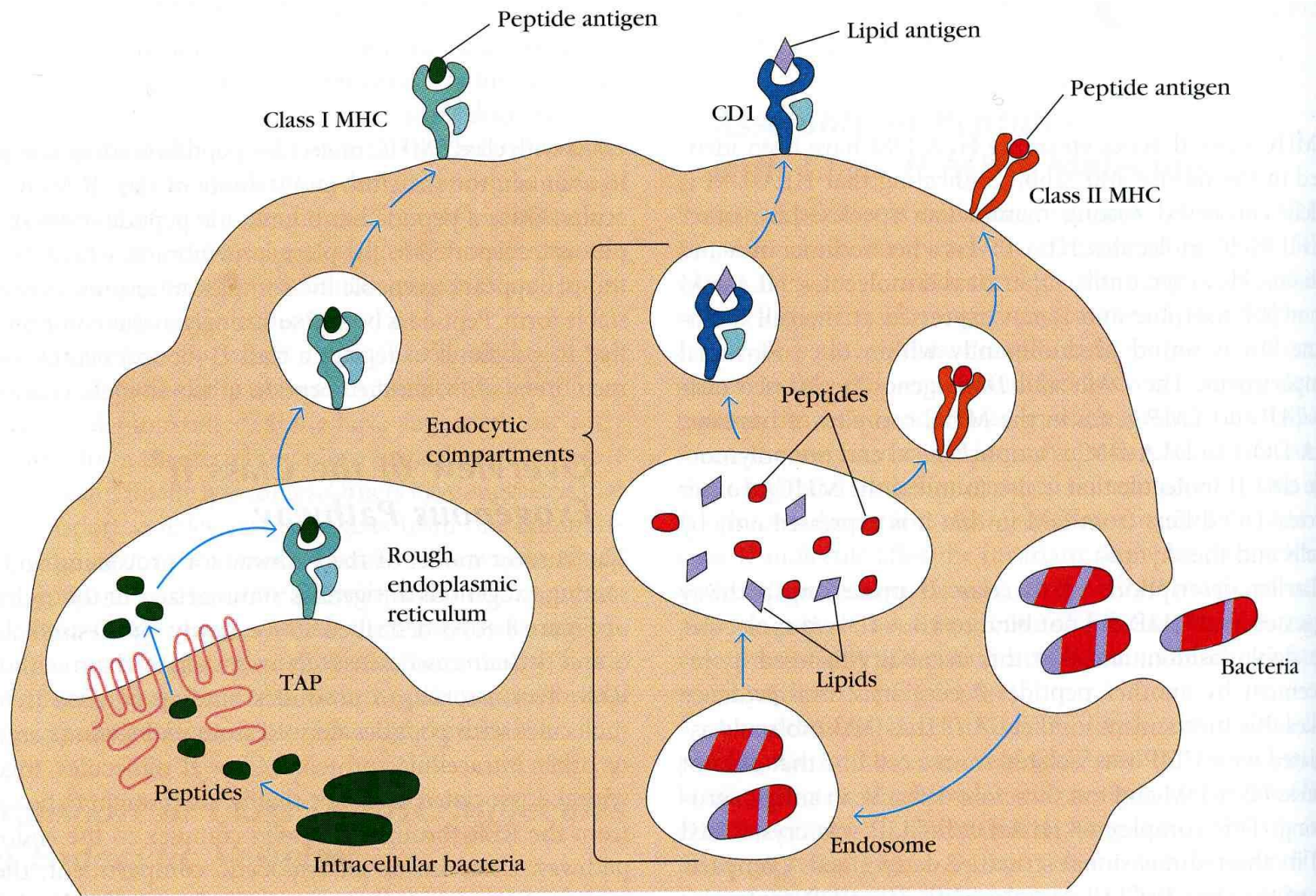
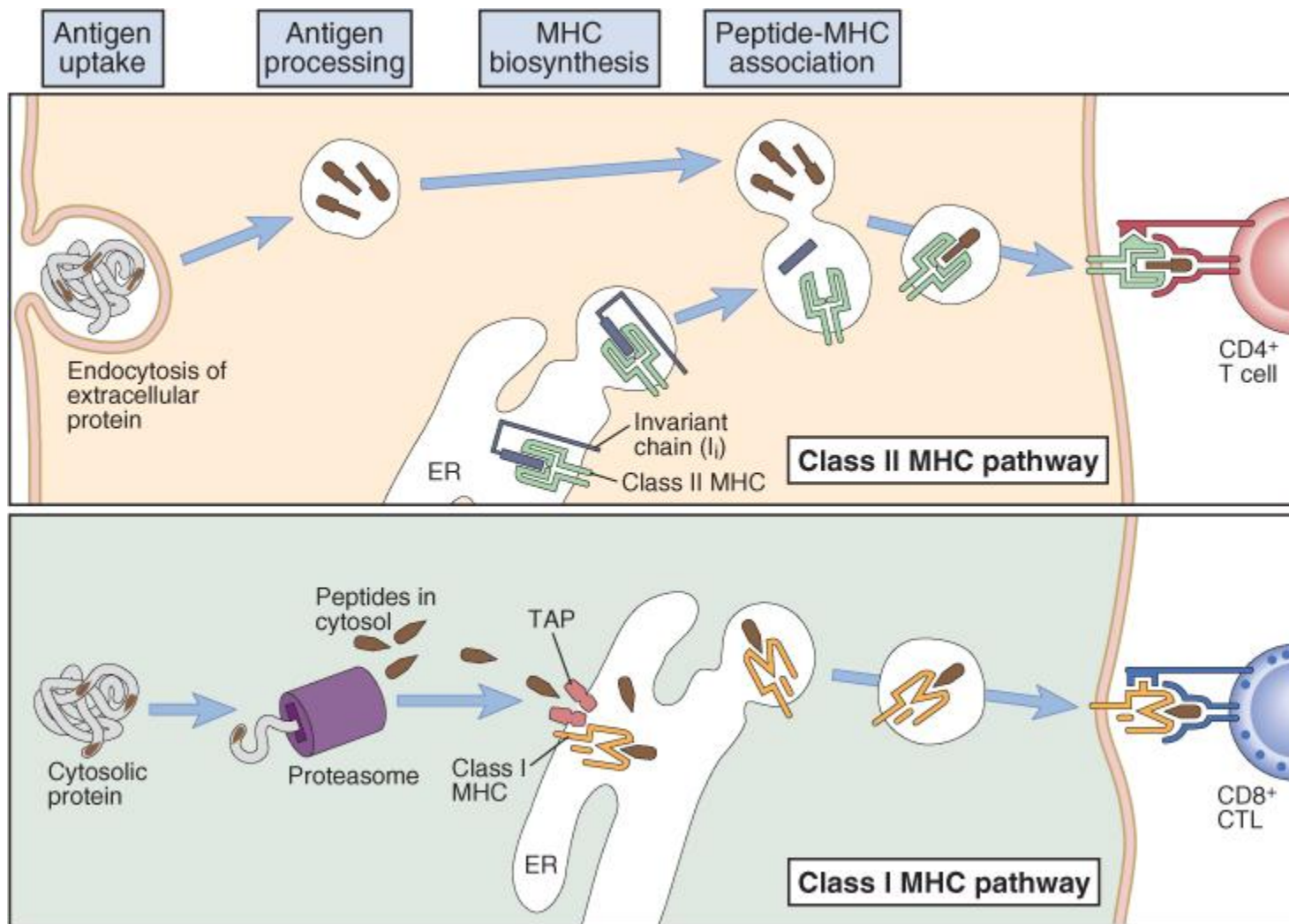
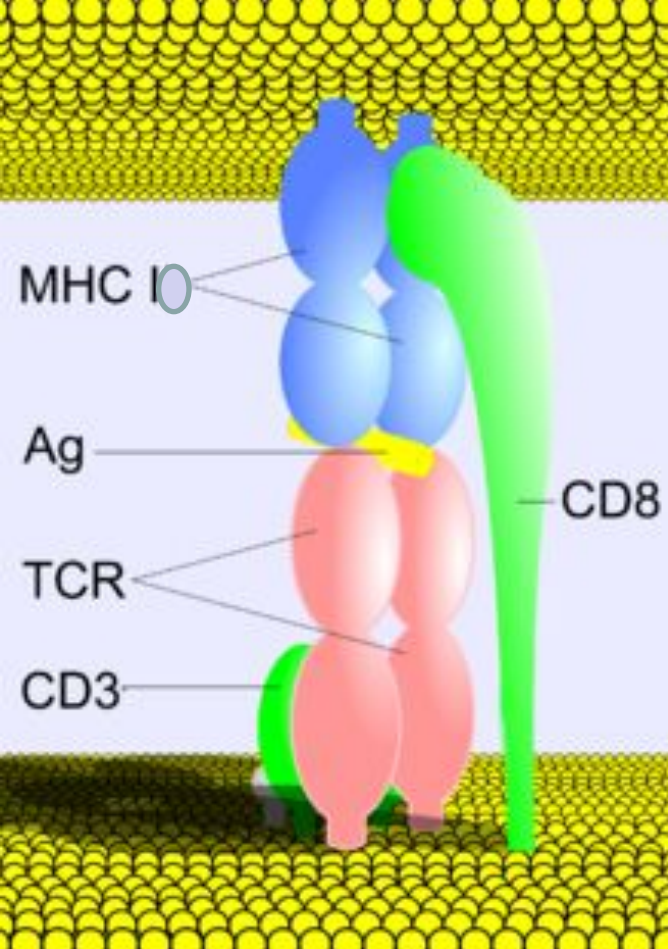


FIGURE 8-11 A role for the class I-like CD1 molecules in presentation of nonpeptide antigens from bacteria. CD1 molecules, which are not encoded within the MHC, have been shown to present lipid and glycolipid antigens from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*. A pro-

posed scheme for the action of CD1 comparable to class I and II presentation of peptides is shown. Details of the CD1 pathway remain obscure. [Adapted from Melian et al. 1996. *Curr Opin. Immunol.* 8:82–88.]





Т-клеточный рецепторы (TCR, ТкР) — поверхностные белковые комплексы Т-лимфоцитов, ответственные за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности антигенпрезентирующих клеток.

TCR состоит из двух субъединиц, заякоренных в клеточной мембране и ассоциирован с многосубъединичным комплексом CD3. Взаимодействие TCR с МНС и связанным с ним антигеном ведет к активации Т-лимфоцитов и является ключевой точкой в запуске иммунного ответа.

Схема комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), антигена (Ag), МНС II и CD8

Распознавание антигенов Т-лимфоцитами

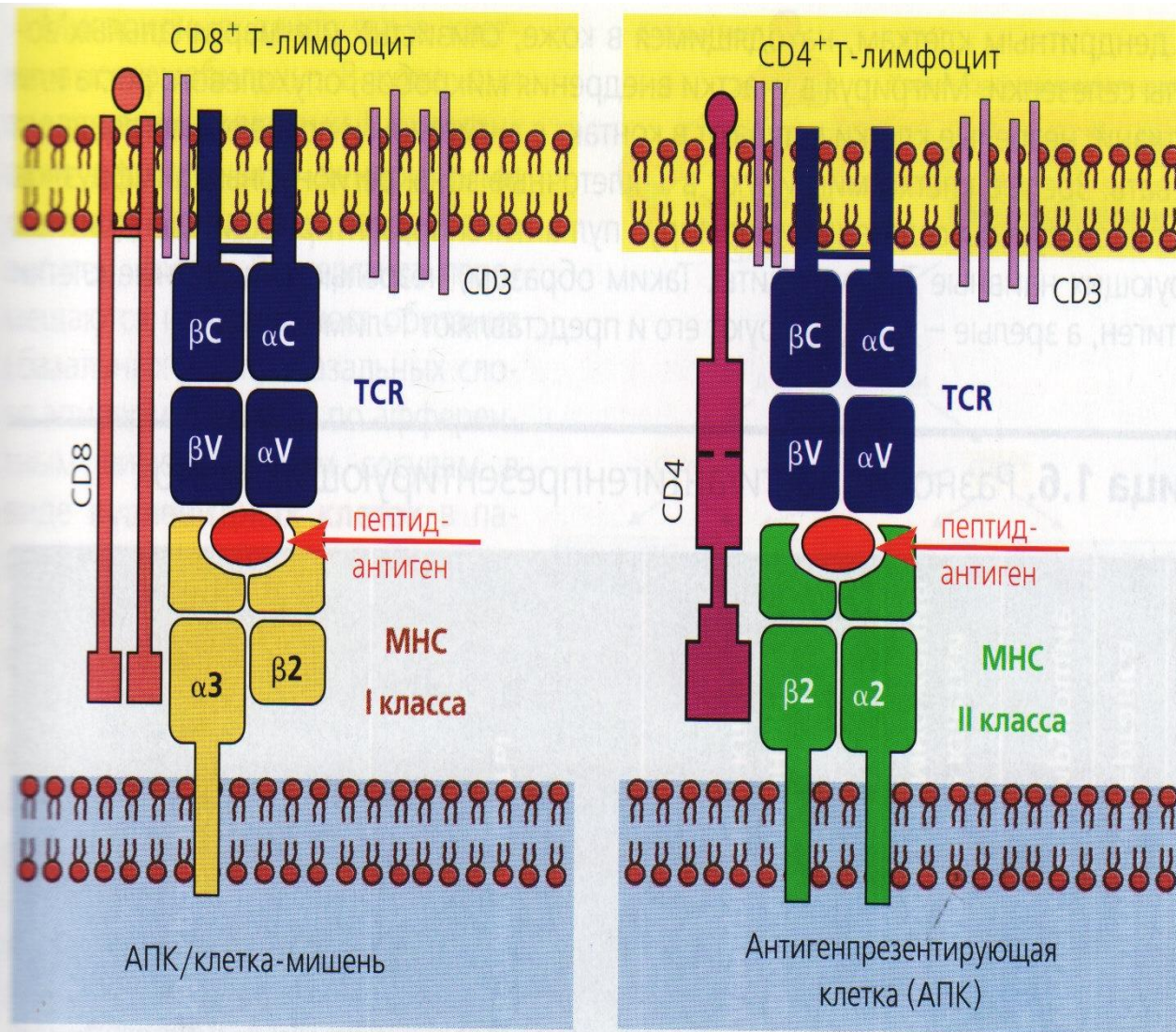


Рис. 1.41. Распознавание пептид-антигена Т-лимфоцитами (CD8⁺ и CD4⁺) с участием TCR-CD3-комплекса; TCR представлен α- и β-цепями с V-и C-доменами

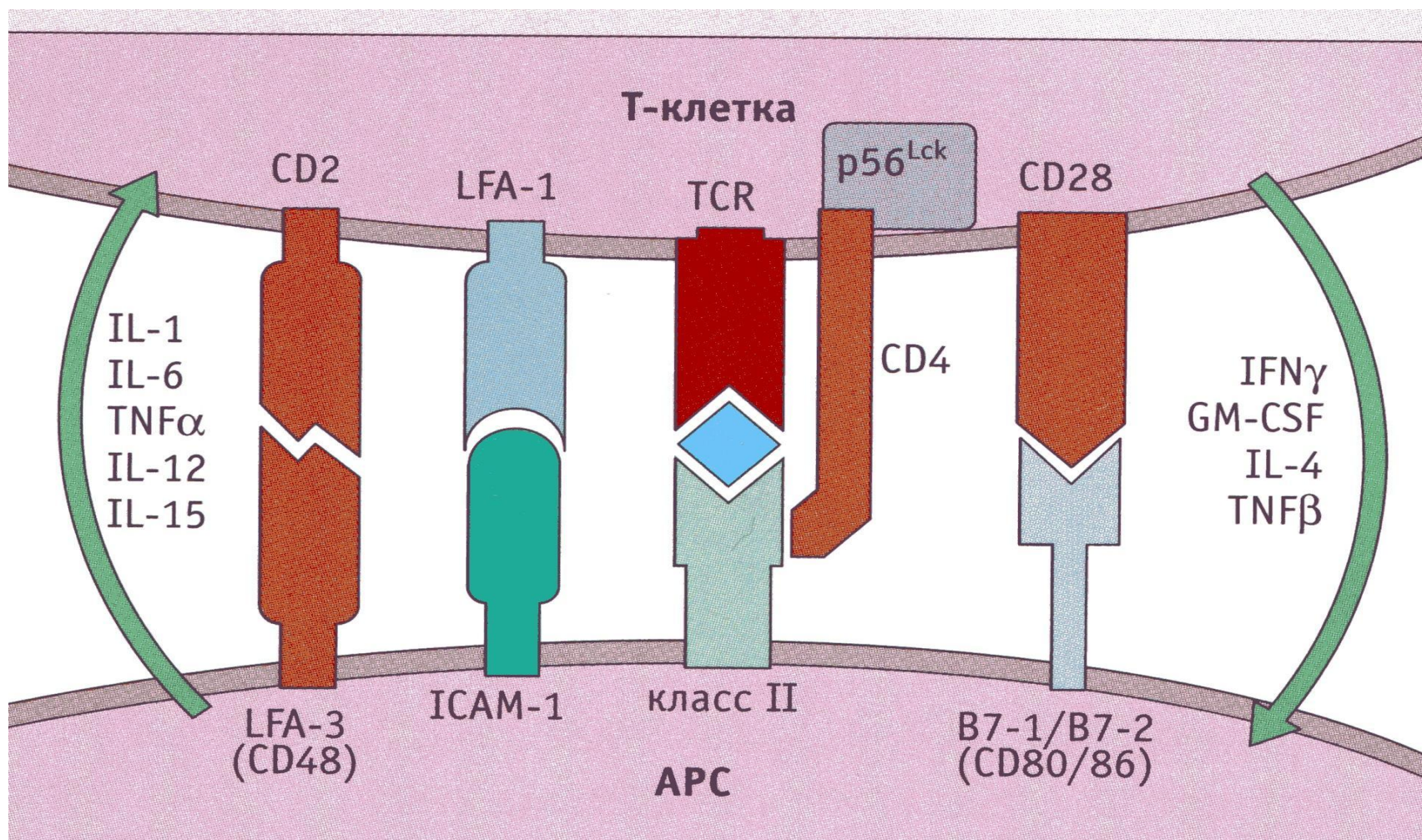
Т-лимфоциты распознают Аг при помощи комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) с CD3. Корецептором (местом связывания) является

CD4 (для комплекса пептида Аг с МНС 2) или

CD8 (для комплекса пептида Аг с МНС 1).

Таким образом TCR осуществляют двойное распознавание Аг.

Главные молекулы для взаимодействия антигенпрезентирующей клетки (АПК) с Т-лимфоцитом



HLA- антигены идентифицируются:

- в цитотоксическом тесте, с помощью моноспецифических антисывороток,
- методом ПЦР.

На практике антигены гистосовместимости определяют при:

- подборе донора при трансплантации органов (почки, костного мозга и др.)
- идентификации личности по останкам
- определении спорного отцовства
- определении предрасположенности к некоторым заболеваниям (например, наличие антигена В27 свидетельствует о предрасположенности к болезни Бехтерева).

Суперантигены – вызывают мощную **неспецифическую** реакцию иммунной системы, при которой развиваются **процессы воспаления, деструкции тканей и гибели Т- лимфоцитов с развитием явлений иммунодефицита.**

Суперантигенами являются:

- энтеротоксины стафилококков,
- Аг стрептококков,
- Аг вируса Эпштейна – Барр и др.

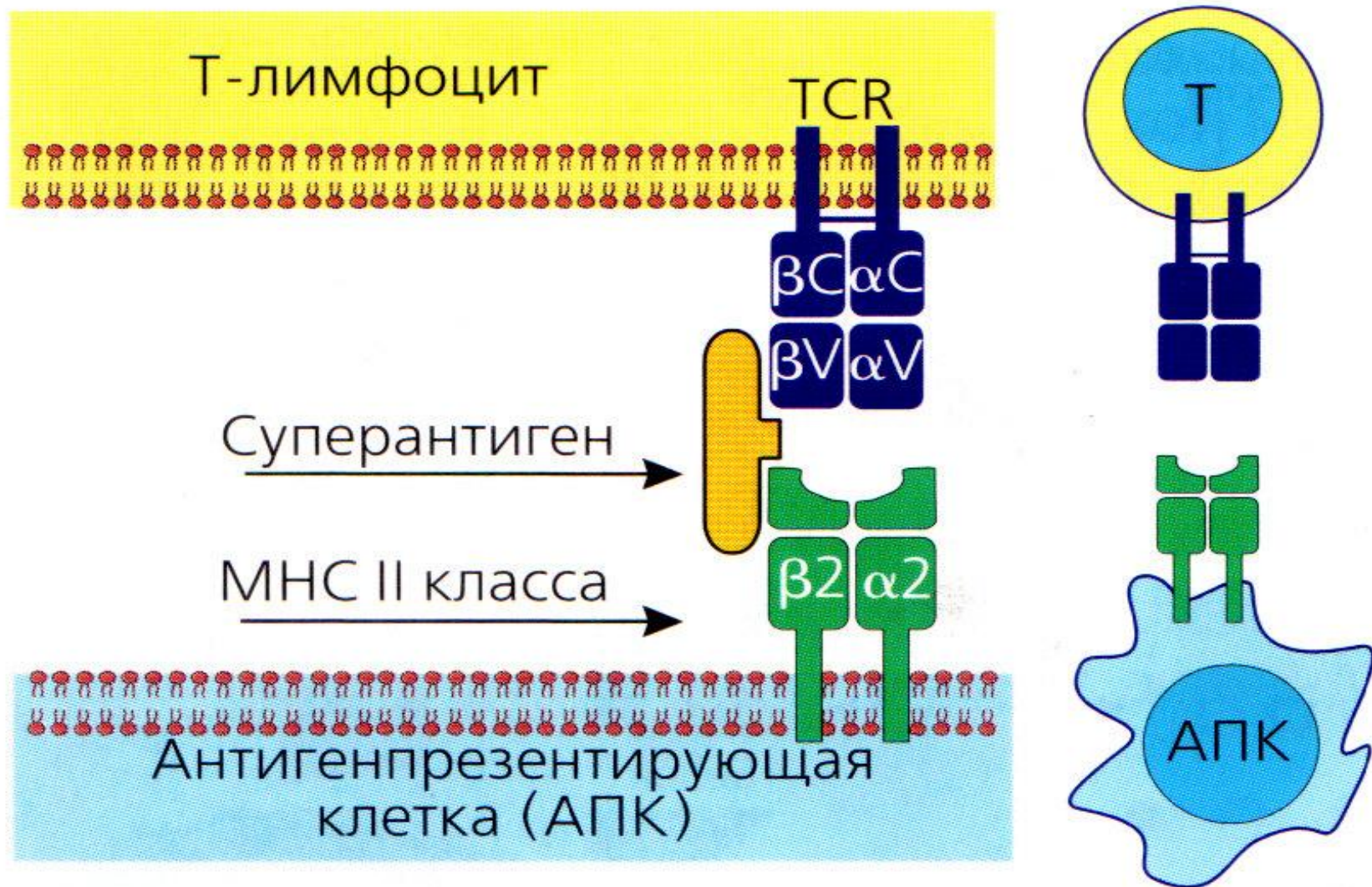


Рис. 1.13. Взаимодействие суперантигена с молекулами антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита

Практическое использование антигенов.

- **Аг бактерий и вирусов.**
- знание Аг структуры бактерий и вирусов позволяет проводить их идентификацию
- основа для создания вакцин
- для приготовления диагностикумов (антигенные препараты для выявления АТ в сыворотке пациента)
- Аг бактерий используют как иммуномодуляторы (пирогенал -ЛПС *P.aeruginosa*, липопид – мурамилпептид (продукт распада пептидогликана), рибомунил, бронхомунал.
- **Аг групп крови** (АВ0 и др.)– подбор доноров крови и органов.
- **Антигены гистосовместимости (HLA)** – подбор донора органа, идентификация личности, определение спорного отцовства, определение риска развития некоторых заболеваний (HLA - В-27 – болезнь Бехтерева. HLA – В-35- тиреотоксикоз, тиреоидит)
- **CD – антигены** – оценка иммунного статуса, типирование клеток при онкогематологических заболеваниях, выделение из крови клеток определенного типа, например, стволовых клеток (CD-34).
- **Аллергены** – для определения причины аллергического заболевания в провокационных тестах и тестах *in vitro*, например, в РТМЛ, а также для проведения специфической иммунотерапии - СИТ (длительной осторожной курсовой иммунизации больного малыми дозами «причинного» аллергена вне периодов обострения).
- **Опухольассоциированные Аг** применяют для диагностики и контроля эффективности терапии при онкологических заболеваниях.

Спасибо за внимание!





Группы крови человека



А антиген



В антиген

Эритроцит



Группа крови А



Группа крови В



Группа крови АВ
Универсальный
реципиент



Группа крови О
Универсальный
донор