

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

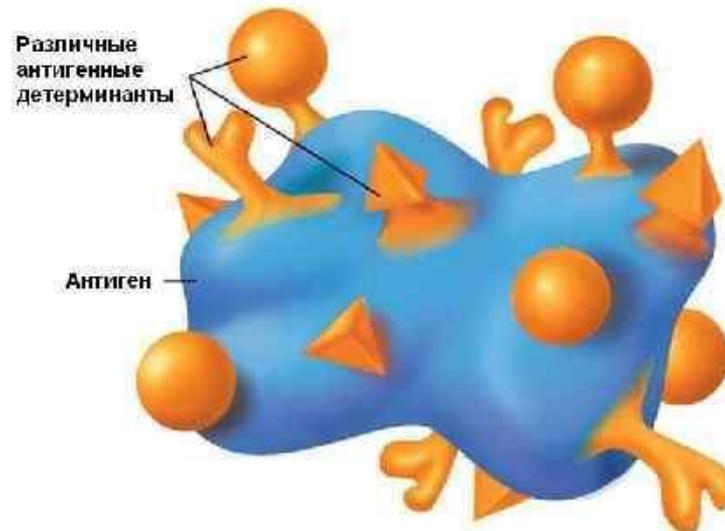
Аг характеризуются тремя основными свойствами: **чужеродность, иммуногенность и специфичность.**

- **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

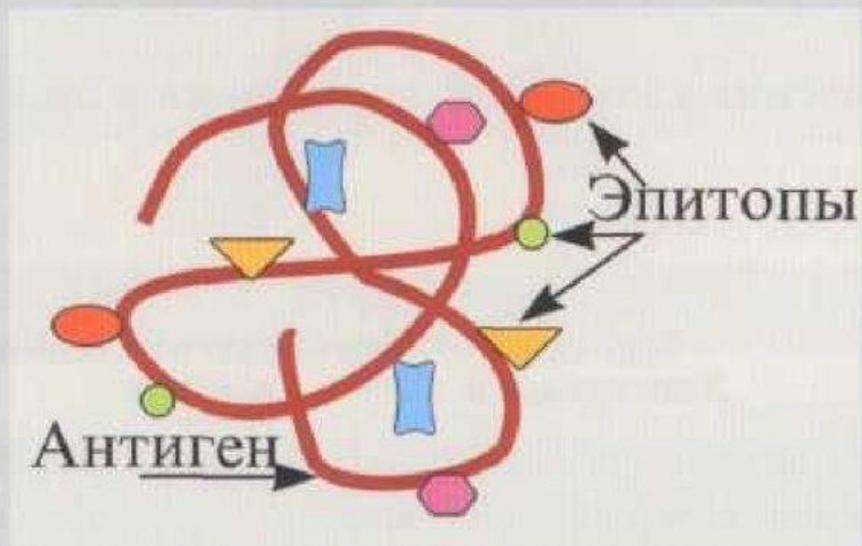
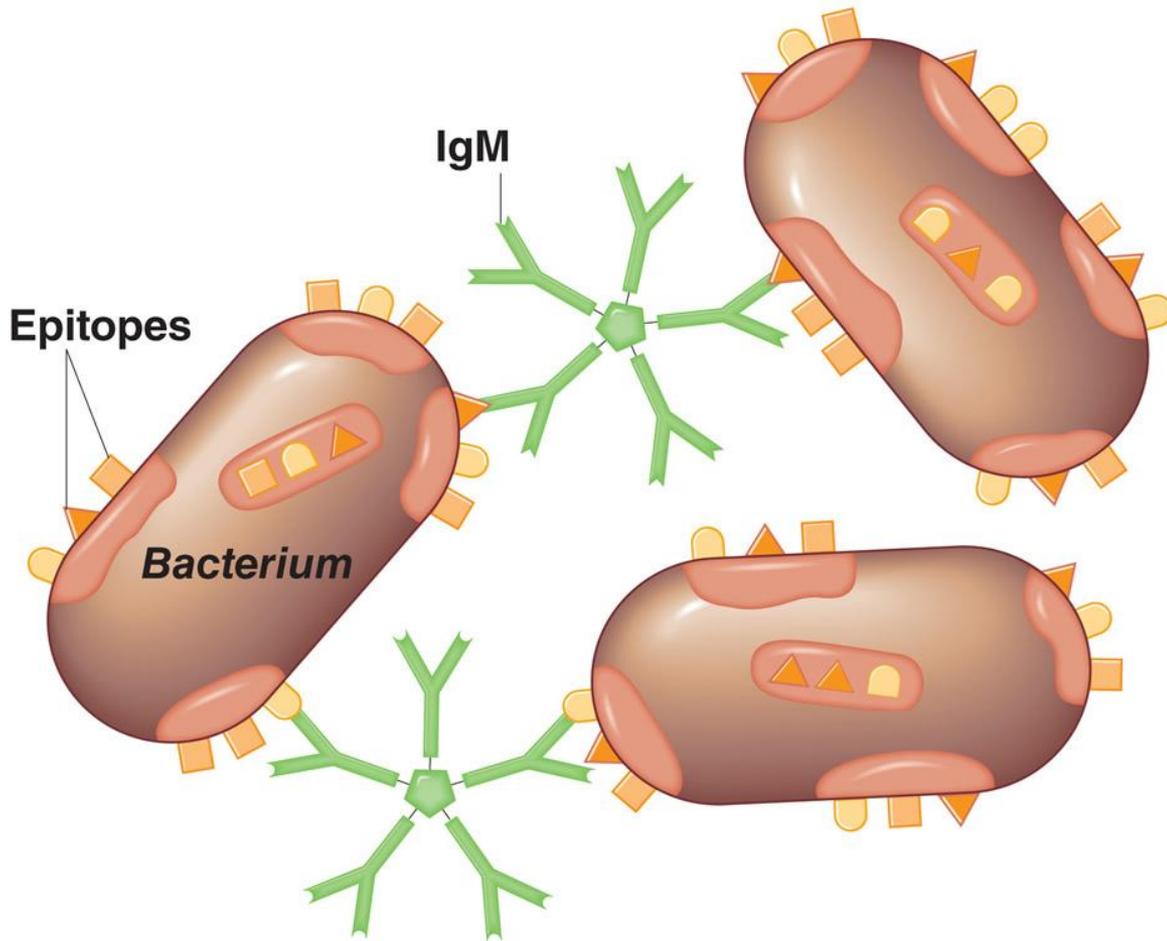


Рис. 7.3. Эпитопы антигена: антиген содержит несколько различных или повторяющихся эпитопов

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

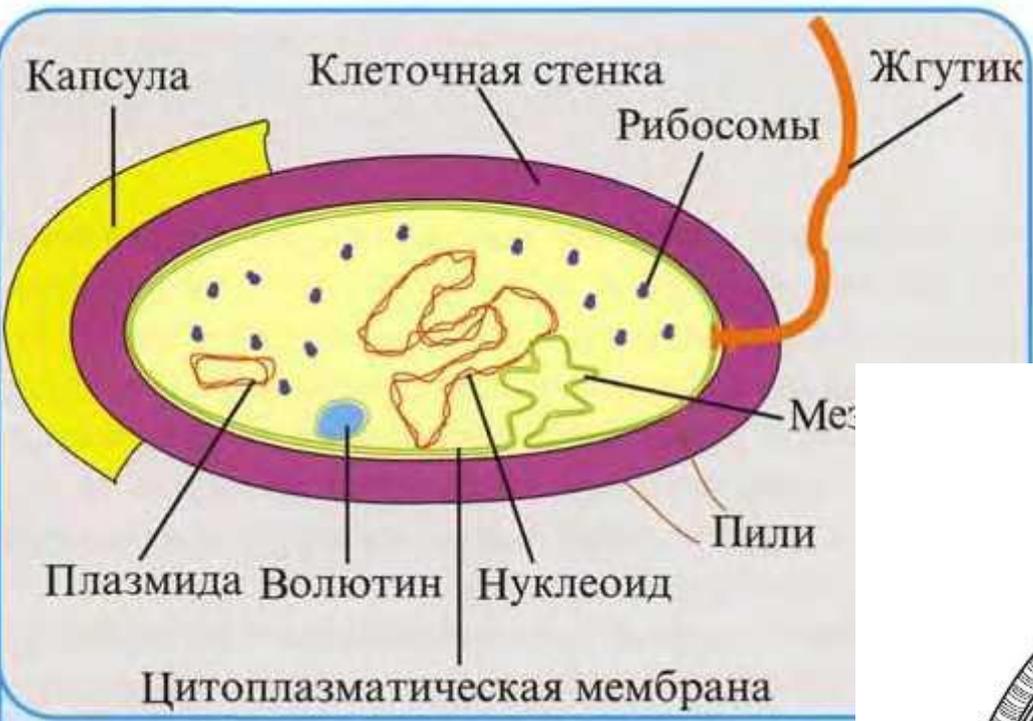
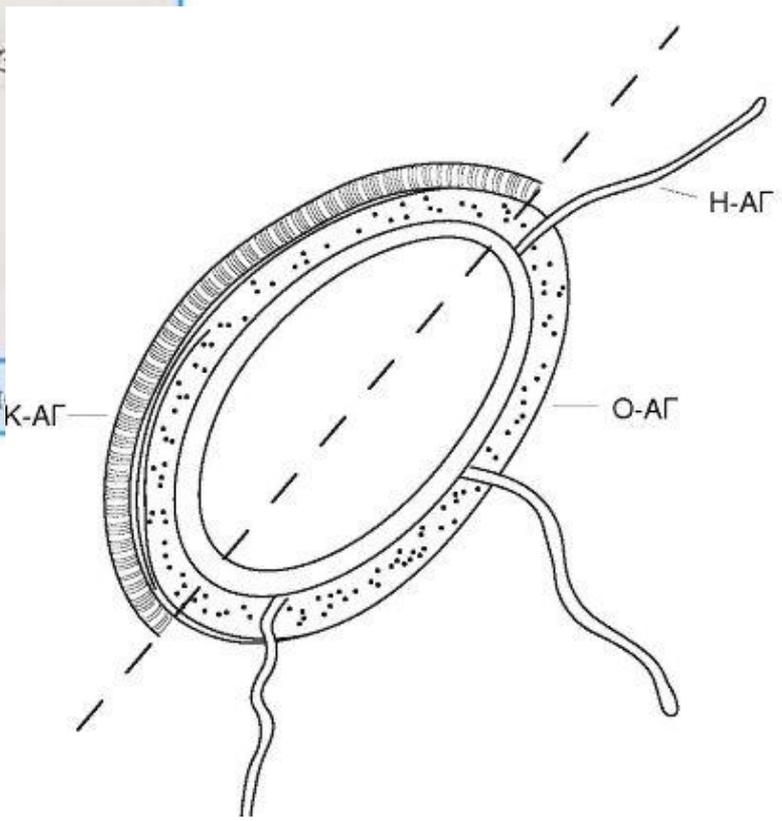
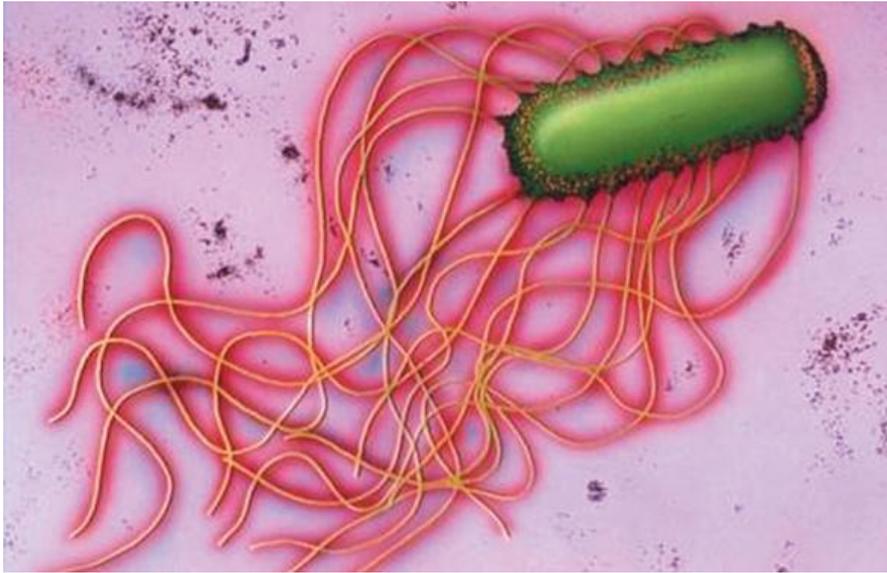


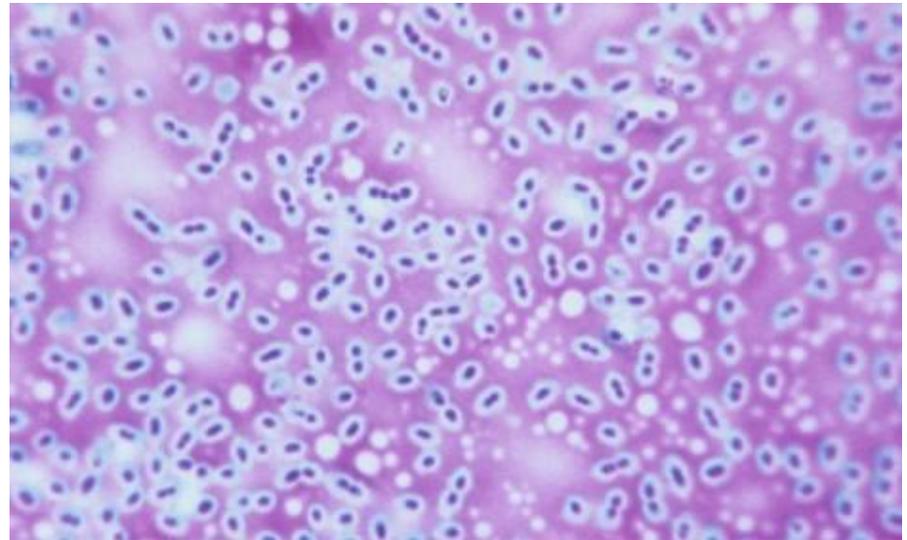
Рис. 3.4. Схема строения бактериальной клетки





Жгутики сальмонелл-
Н- антиген

Капсула пневмококков
К- антиген



Антигены вирусов

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

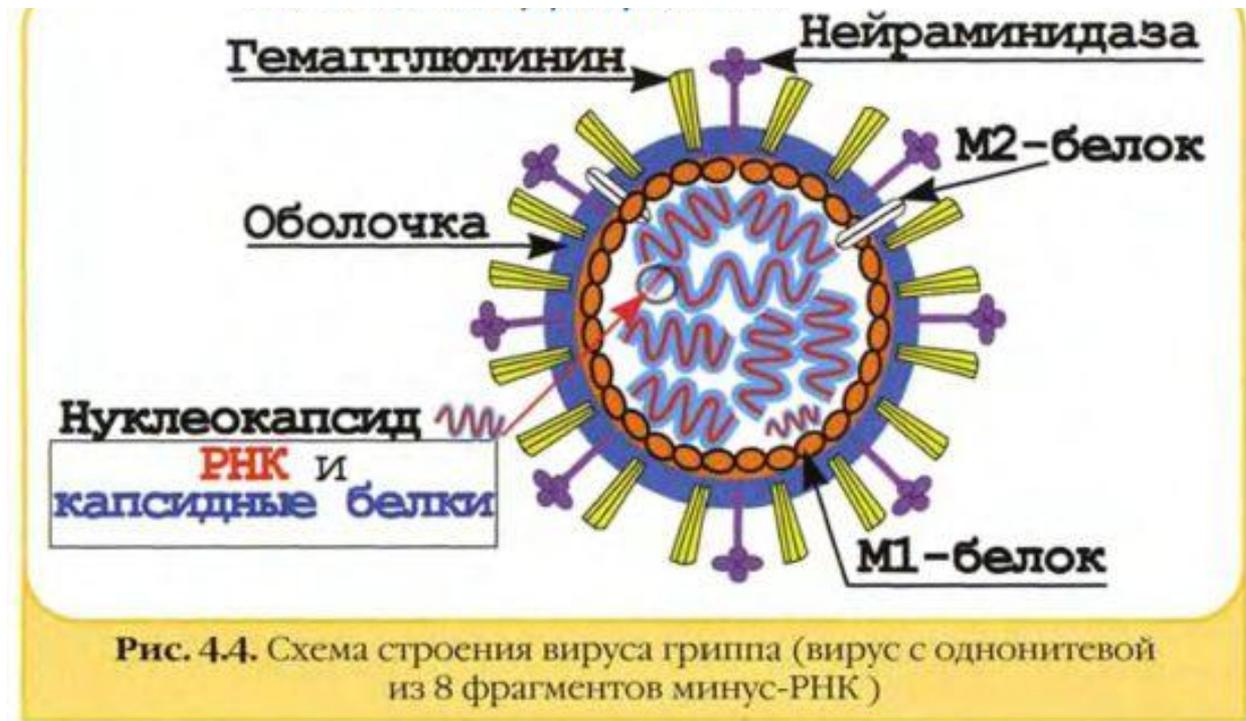
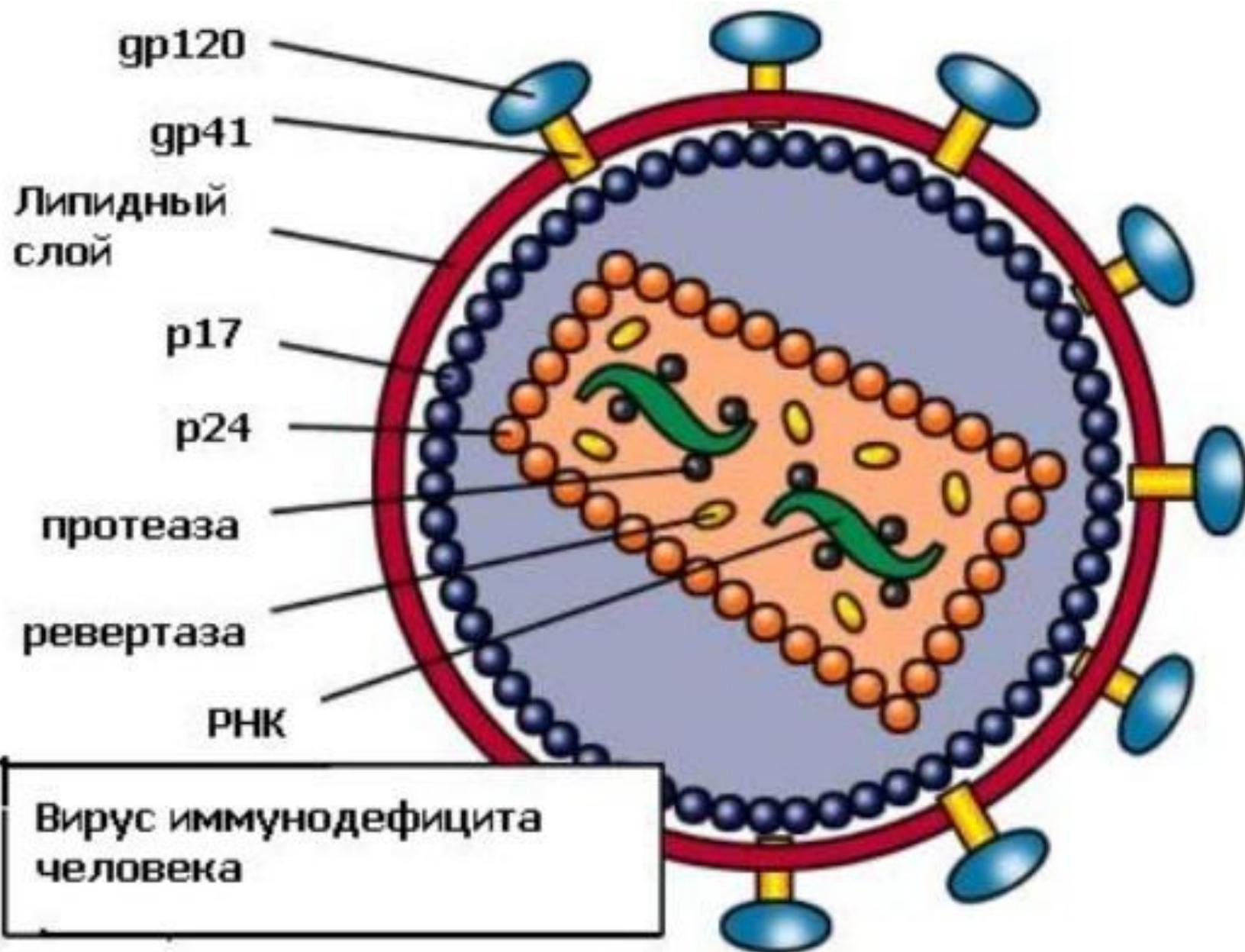
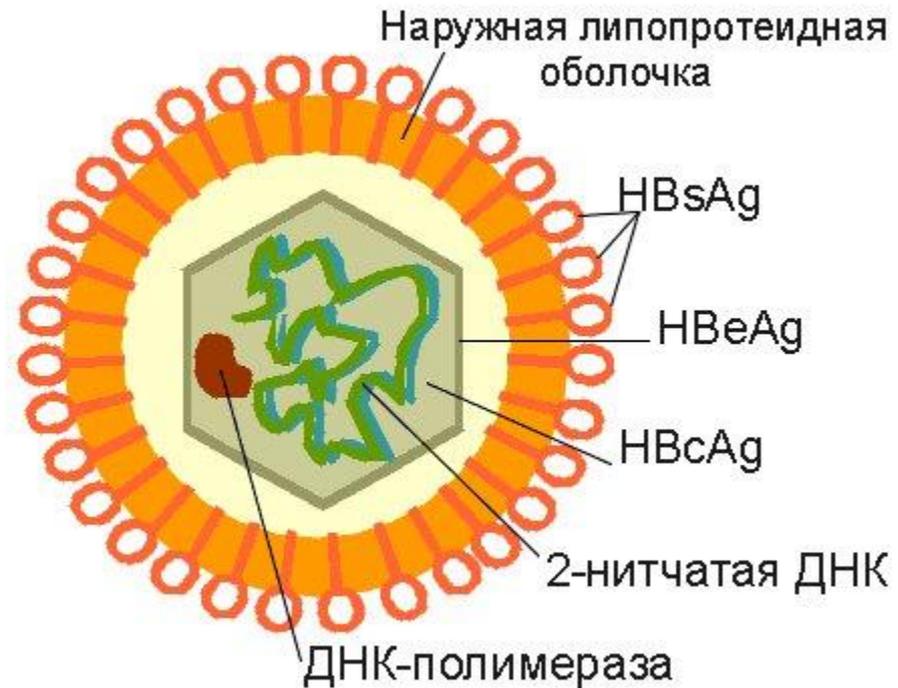
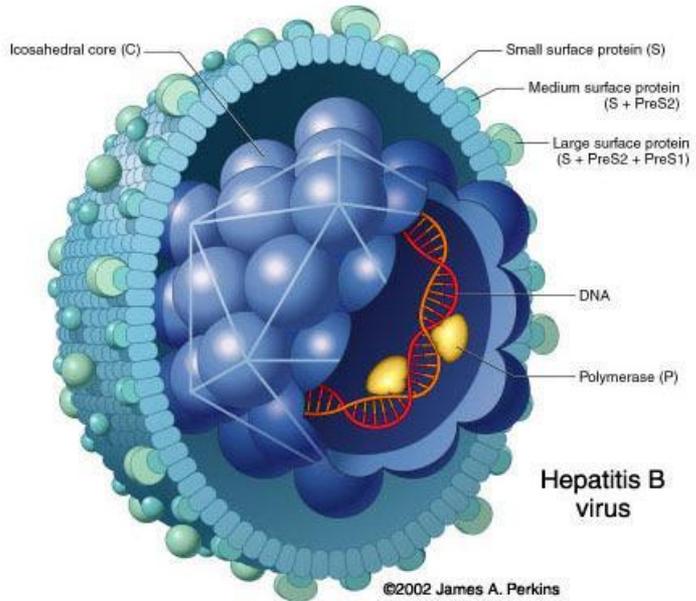


Рис. 4.4. Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус-РНК)



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.)**

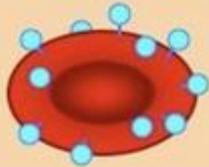
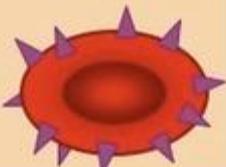
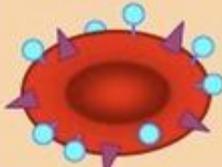
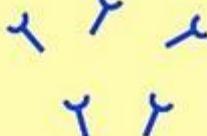
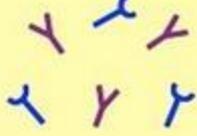
Антигены групп крови легко определяются на мембране эритроцитов, поэтому их часто называют «эритроцитарными».

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

антигенные системы ABO и Rh,

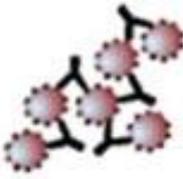
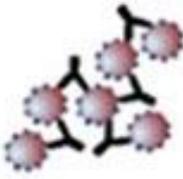
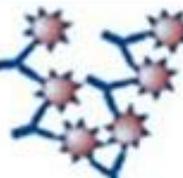
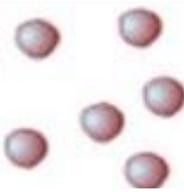
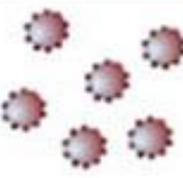
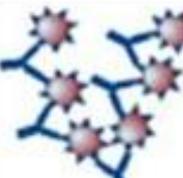
их необходимо учитывать:

- 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,

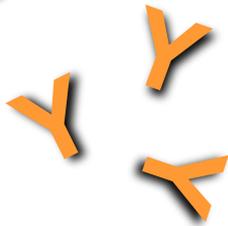
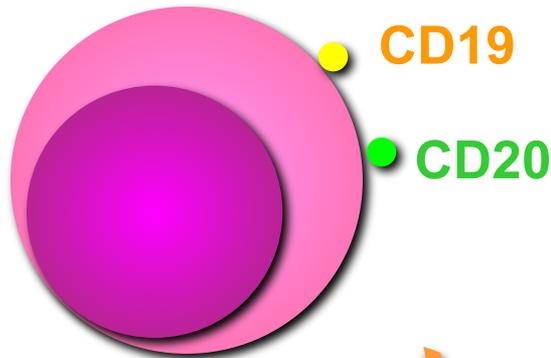
CD-8 – на Т-эффекторах,

CD - 16 – на натуральных киллерах.

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

Субтипы лимфоцитов

В-ЛИМФОЦИТЫ



Секреция антител

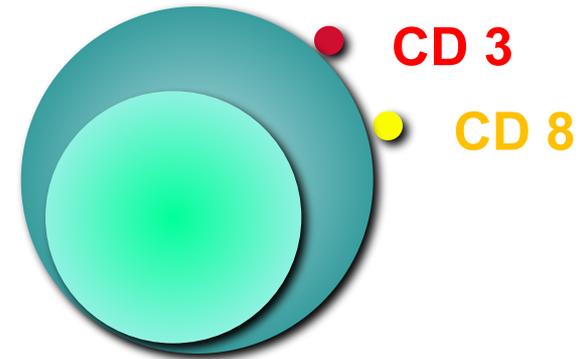
ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Т ЛИМФОЦИТЫ



Клетки хелперы

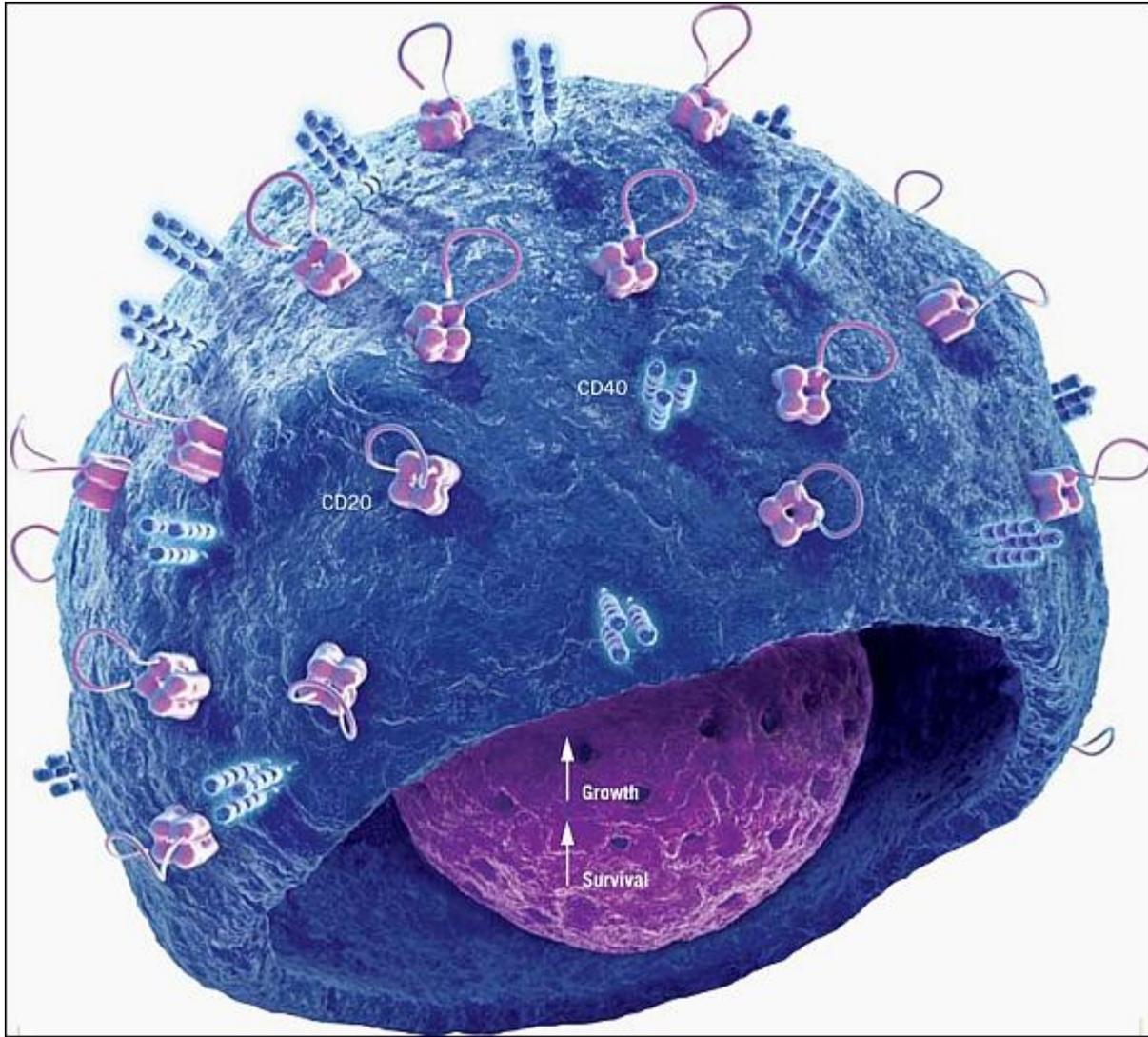
Помогают В-Лимфоцитам
отвечать на сигнал
Помогают цитотоксическим
лимфоцитам уничтожать
инфицированные
клетки



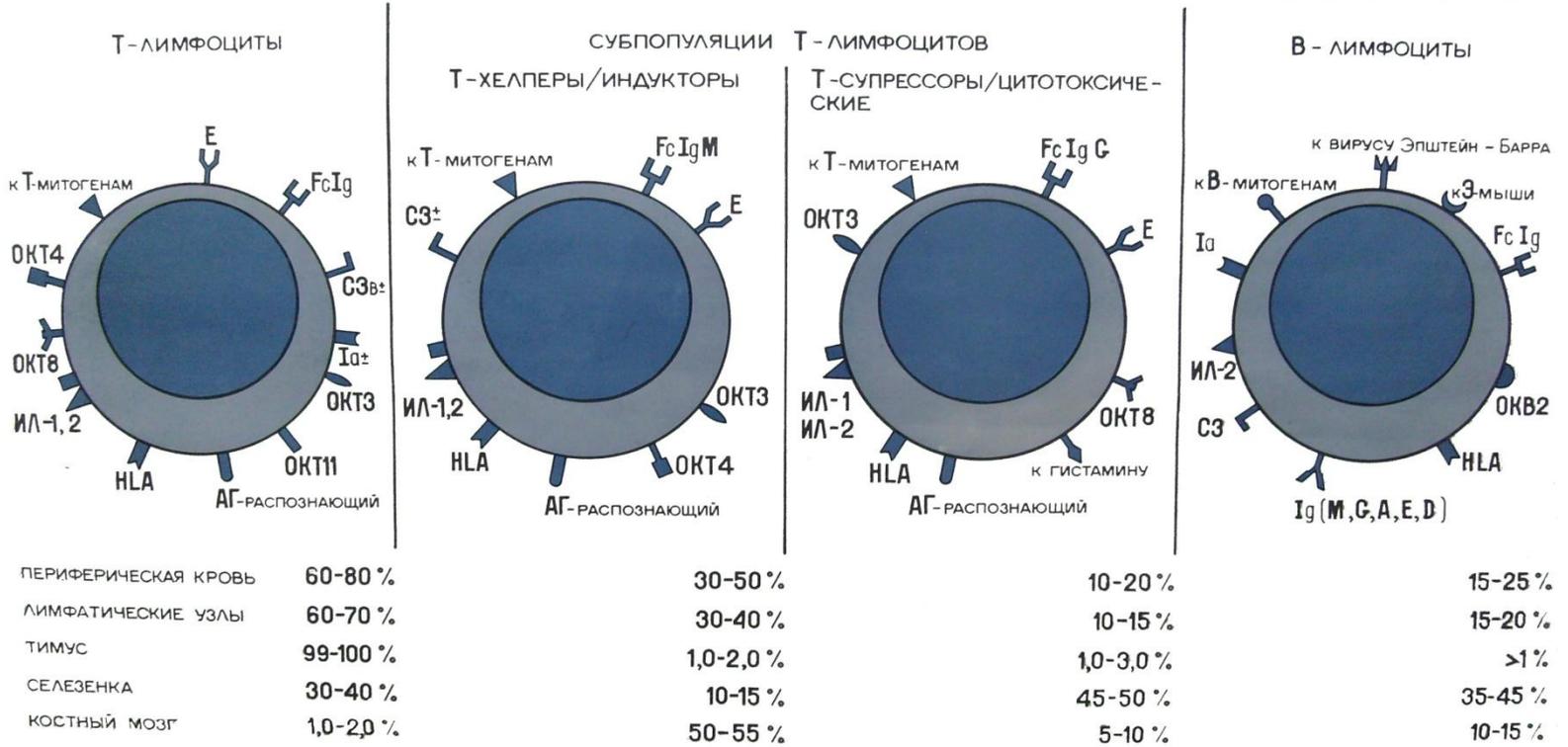
Цитотоксические клетки

Ответственны за
уничтожение
инфицированных и
опухолевых клеток

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ



ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ И РЕЦЕПТОРЫ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА



Е-РЕЦЕПТОР К ЭРИТРОЦИТАМ БАРАНА; FcIg - РЕЦЕПТОР К Fc-ФРАГМЕНТУ ИММУНОГЛОБУЛИНА; Ig-ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР
 C3 (C3b)-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 Ag 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

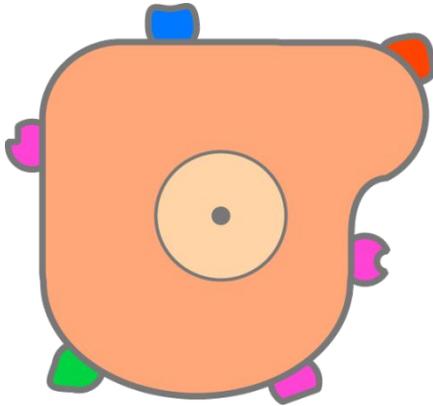
Их делят на 2 класса: **HLA I** класса имеются практически все клетки организма (кроме эритроцитов).

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

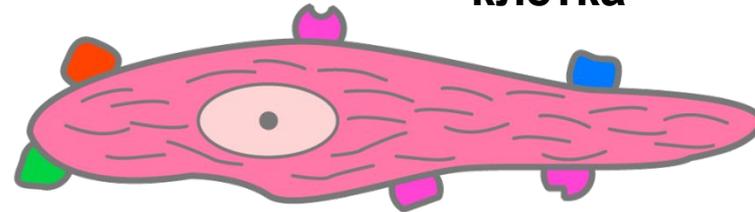
HLA II класса, обозначаемые как HLA- **DR**, HLA -**DQ**, HLA –**DP**, находятся на макрофагах и Т- лимфоцитах.

Маркеры «своего» -молекулы МНС на поверхности всех клеток

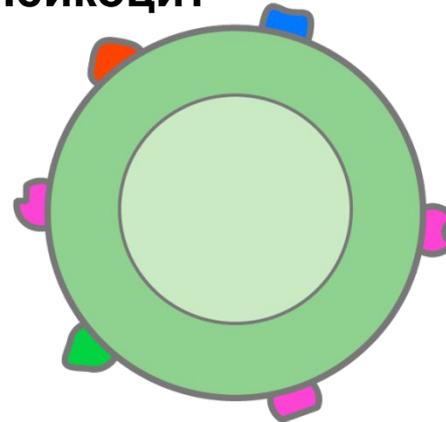
Эпителиальная клетка



Мышечная
клетка



Лейкоцит



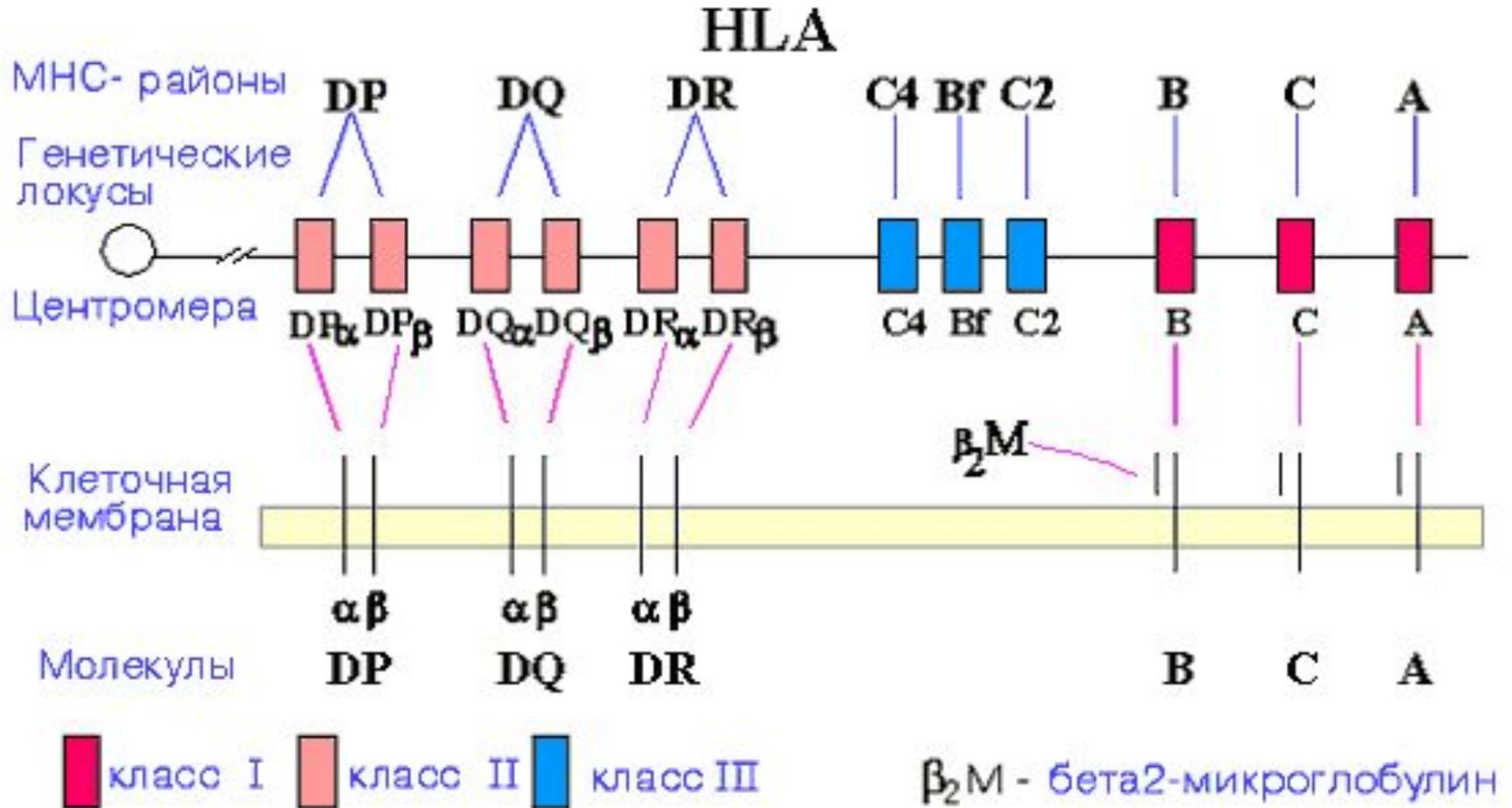
Нервная
клетка



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.

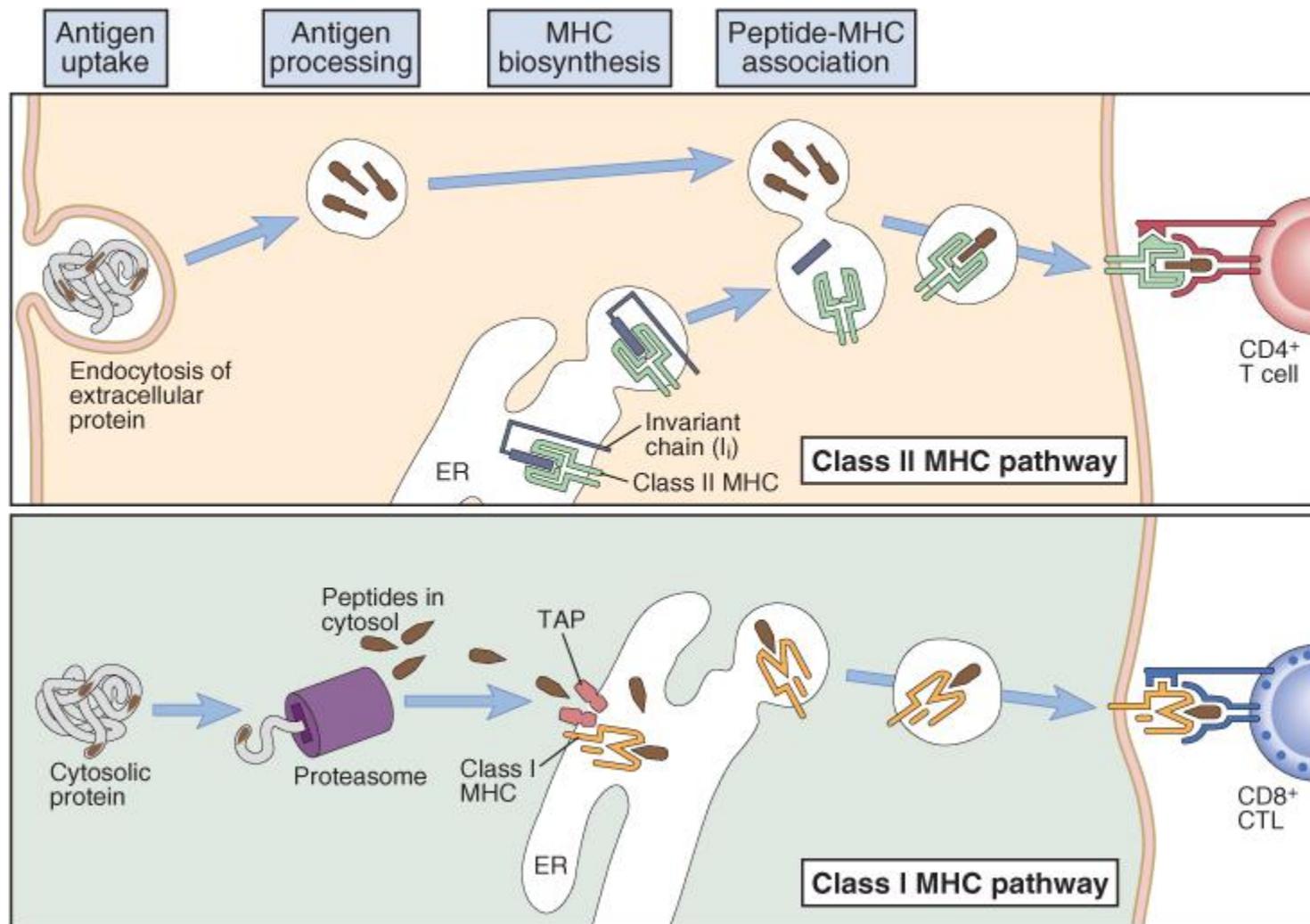
Одной из функций Аг-представляющих клеток (**АПК**) является переработка антигена в иммуногенную форму (**процессинг антигена**) и представление его иммунокомпетентным клеткам.

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.

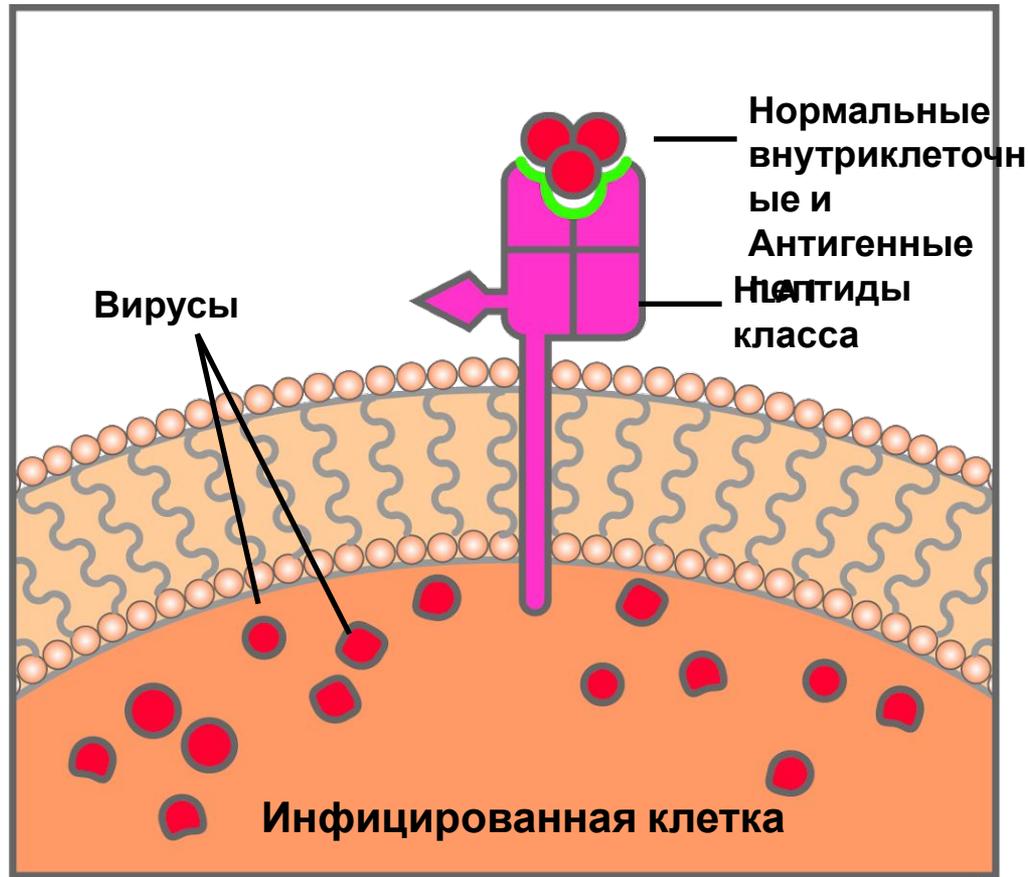
Дендритные клетки имеют значение в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена.

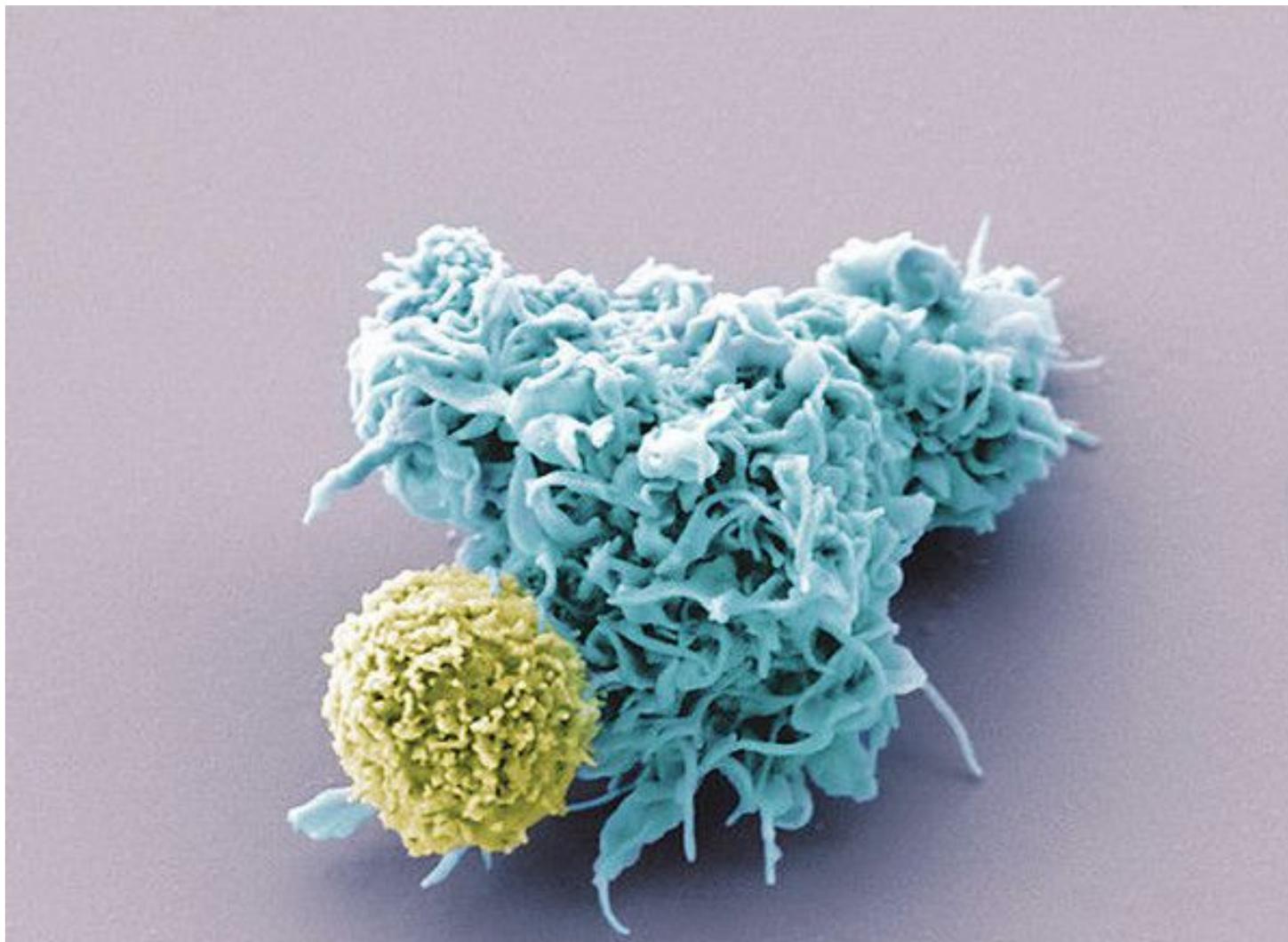


Молекулы МНС первого и второго классов, связывают пептиды, полученные из белков, процессированных в различных участках внутри клетки.

- **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.](#))

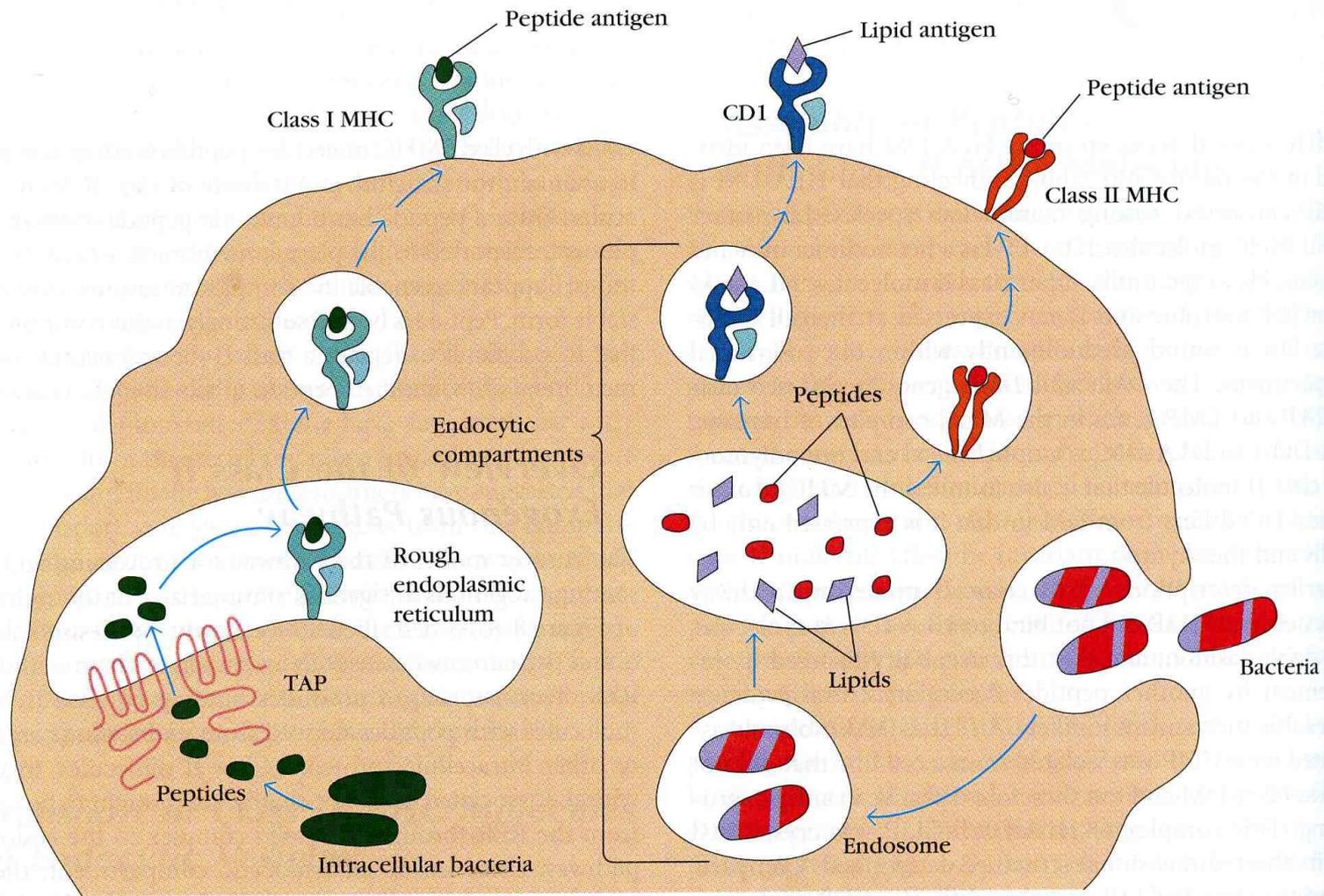
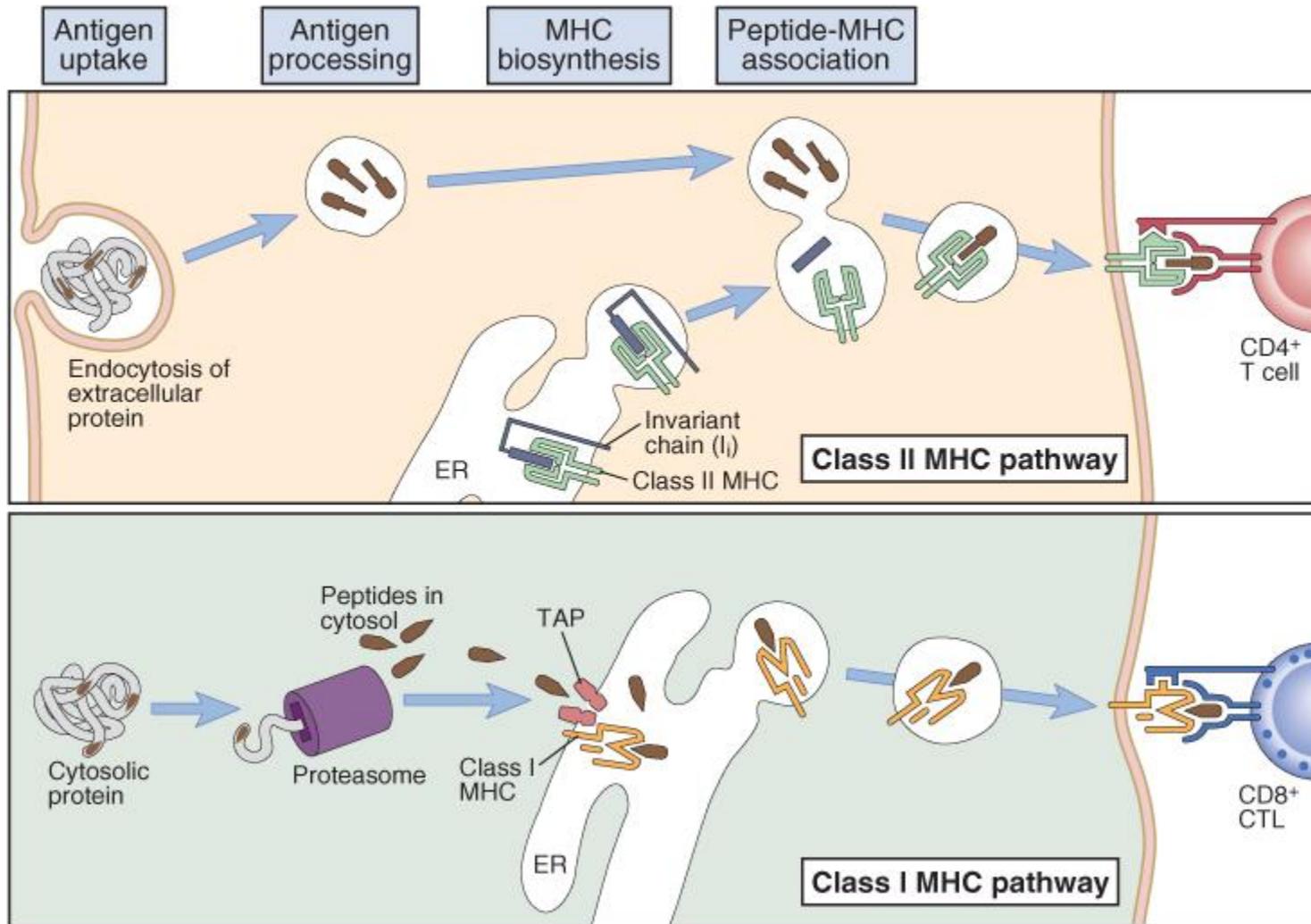
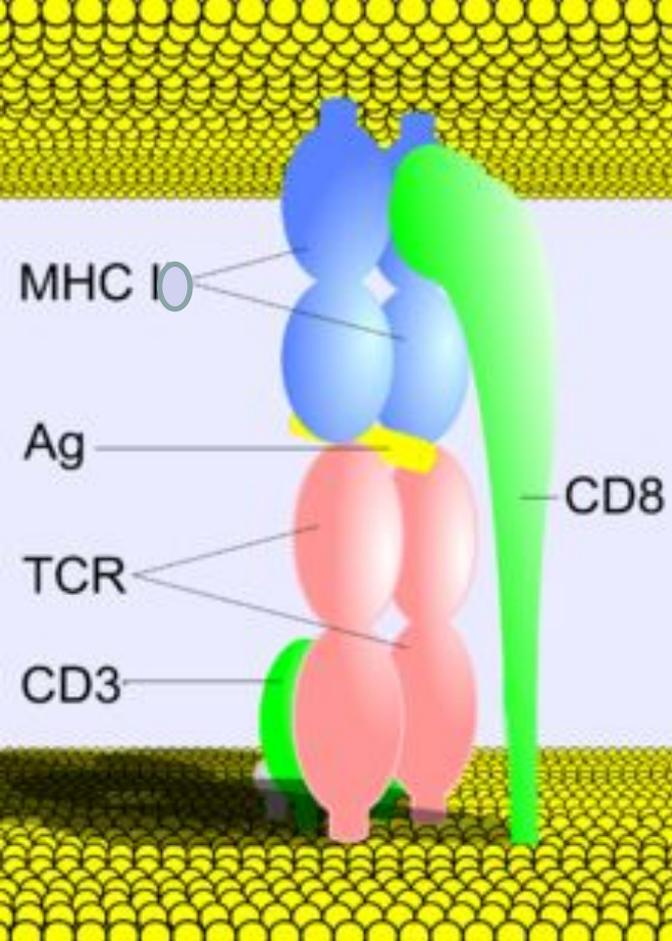


FIGURE 8-11 A role for the class I–like CD1 molecules in presentation of nonpeptide antigens from bacteria. CD1 molecules, which are not encoded within the MHC, have been shown to present lipid and glycolipid antigens from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*. A pro-

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

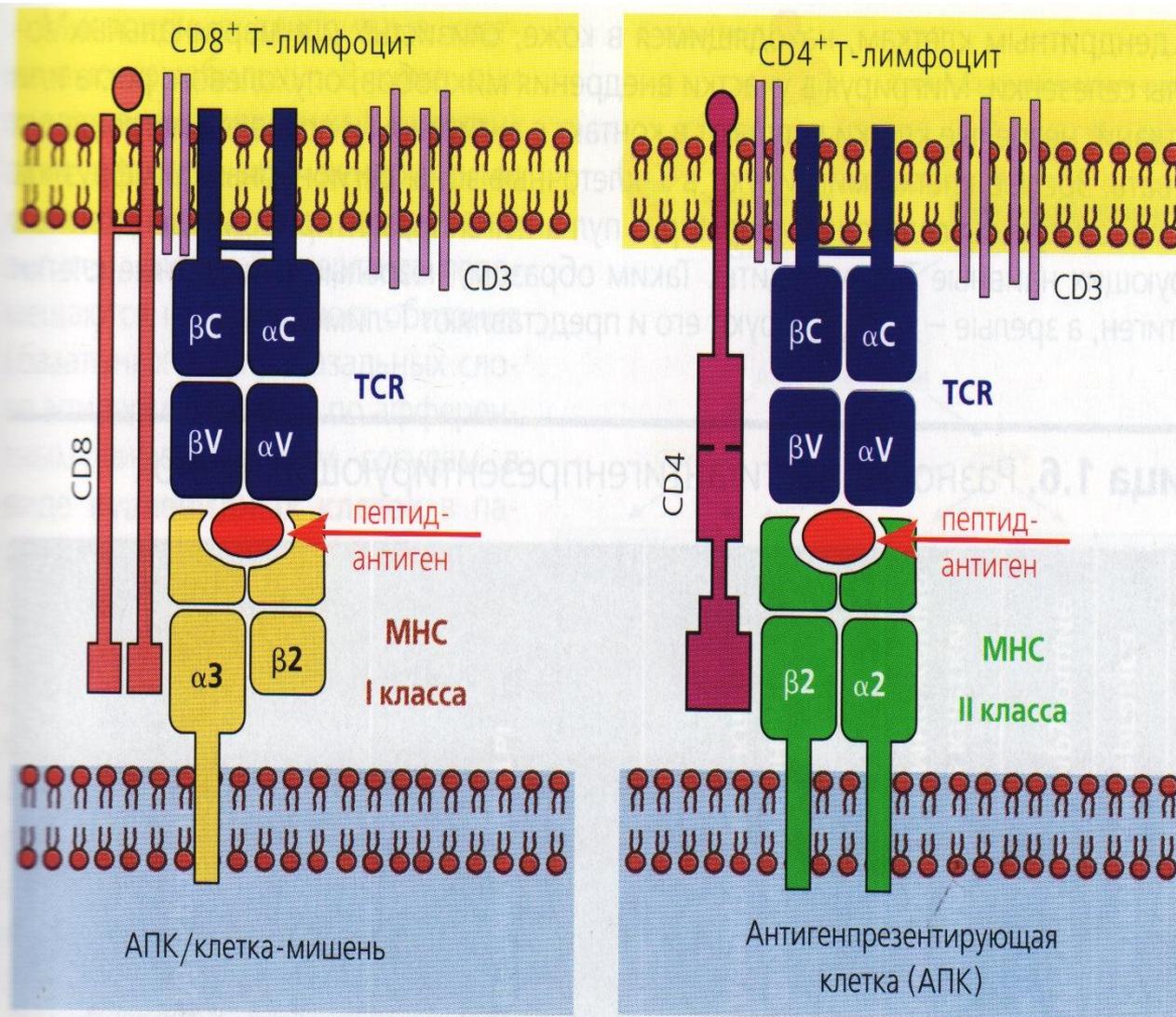


Рис. 1.41. Распознавание пептид-антигена Т-лимфоцитами (CD8⁺ и CD4⁺) с участием TCR-CD3-комплекса; TCR представлен α - и β -цепями с V-и C-доменами

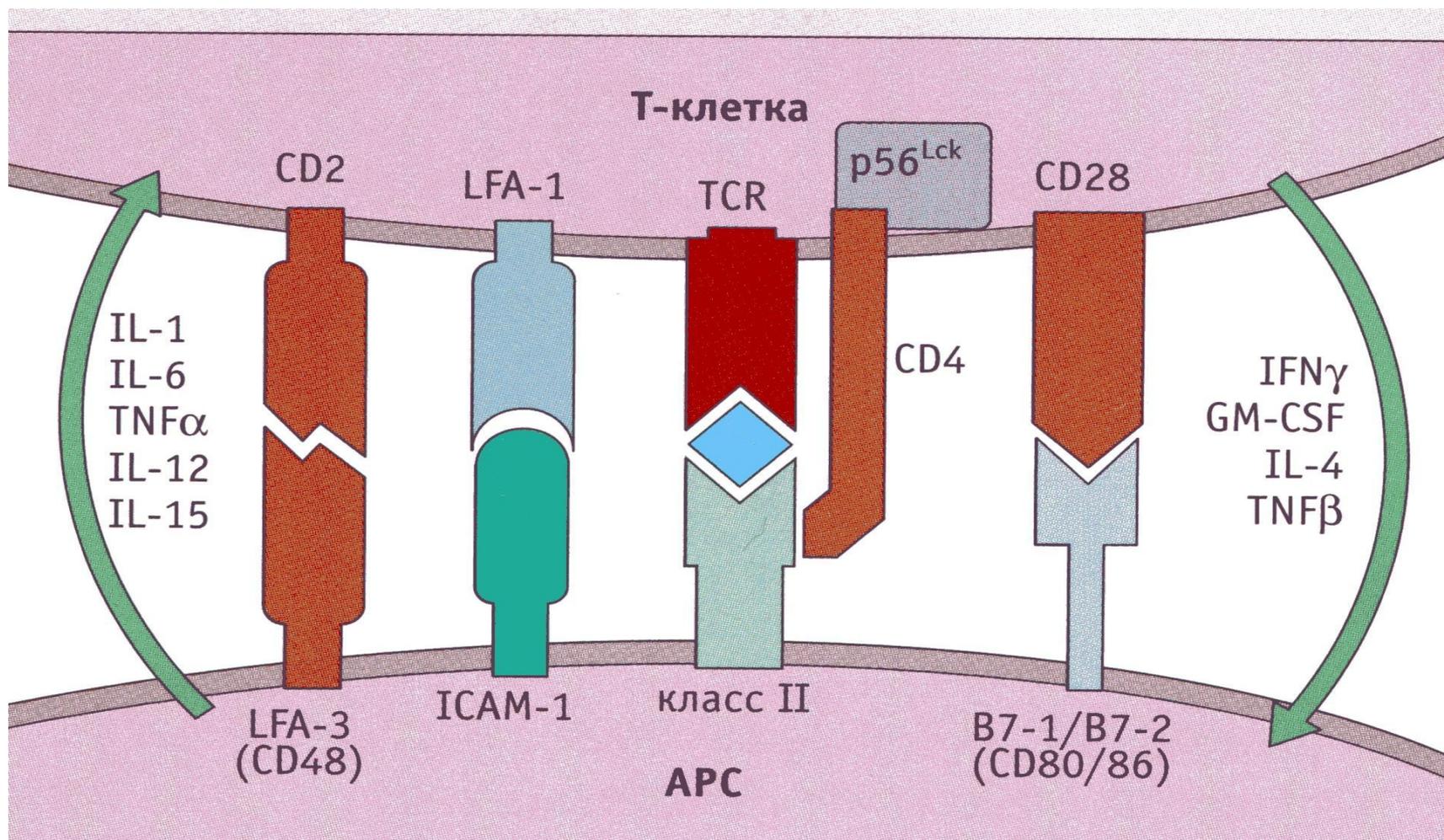
Т-лимфоциты распознают Аг при помощи комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) с CD3. Корецептором (местом связывания) является

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.

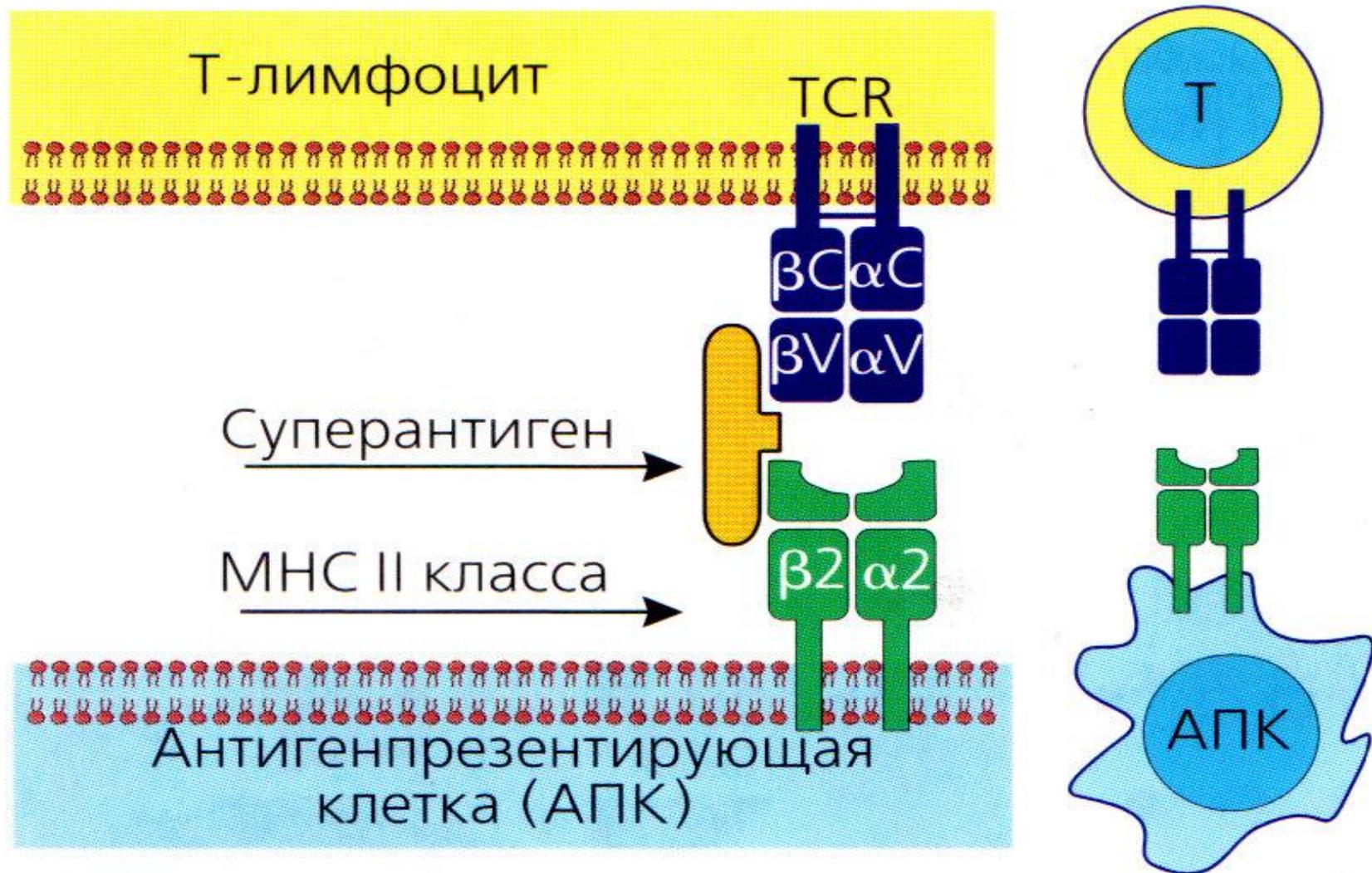


Рис. 1.13. Взаимодействие суперантигена с молекулами антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита

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** (АВО 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