АНТИГЕНЫ. АНТИТЕЛА

К.м.н Петровская Ю.А.
К.м.н. Деревянко Л.Н.
К.б.н. Леонов В.В.

Антигены

Это генетически чужеродные вещества, вызывающие в организме разные формы иммунного ответа.

Белки (8-10а/к; от 10 кДа), липопротеиды, гликопротеины, полисахариды, фосфолипиды

Свойства антигенов:

1. Чужеродность
2. Специфичность
3. Антигенность
4. Иммуногенность

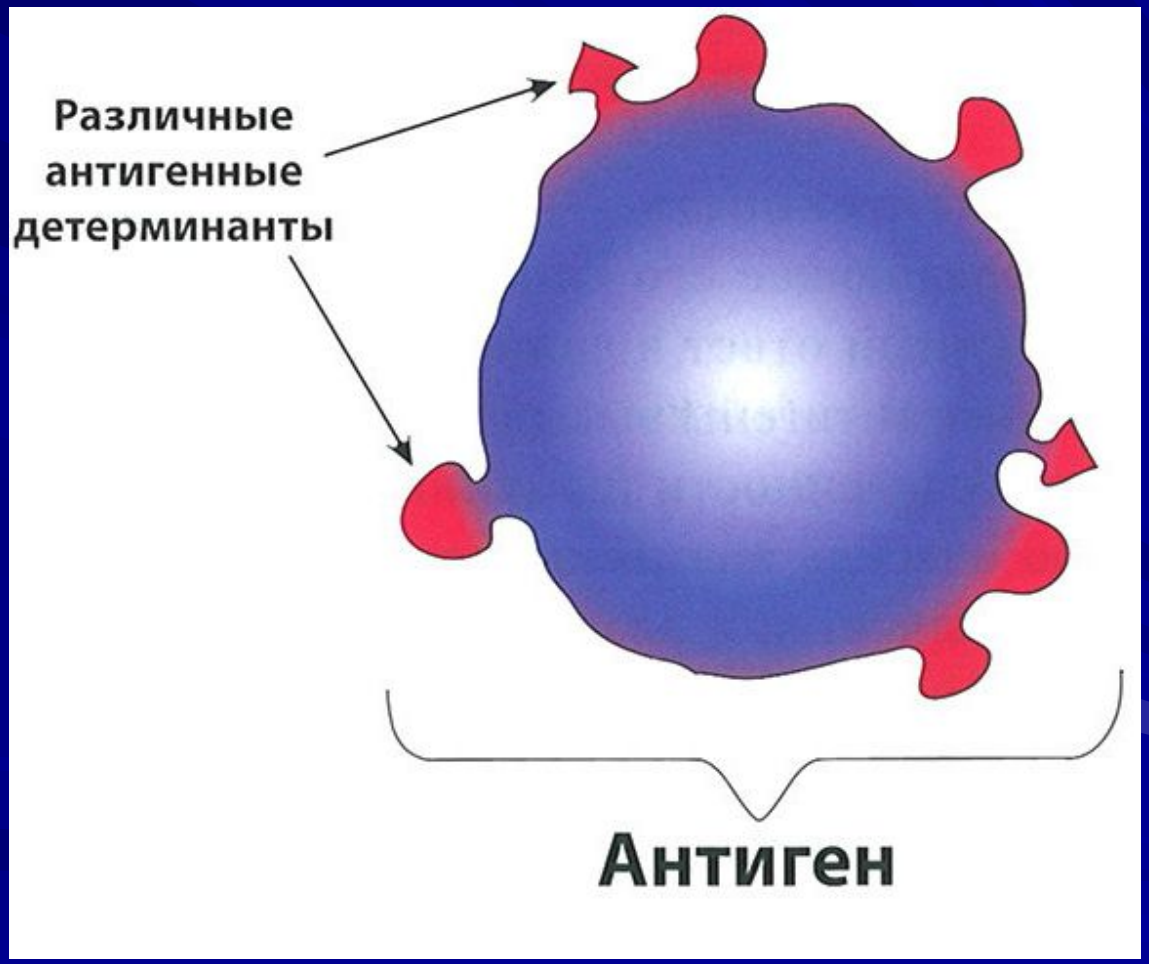
Антигены: чужеродность

- Это свойство АГ, рассматриваемое по отношению к тому организму, в который АГ попадает
- КсеноАГ – АГ других биологических видов
- АллоАГ – АГ разных особей одного биологического вида
- ИзоАГ – АГ особей одного генетического кода
- АутоАГ – компоненты своего организма

Антигены: специфичность

- Определяется структурными особенностями АГ, придающими ему уникальность и отличающими его от других
- Заключена в химической структуре молекулы, в конформации третичной структуры белка
- Антигенная детерминанта **(эпитоп)** – участок молекулы АГ, определяющий его специфичность, связывающийся с АГраспознающими рецепторами Т- и В-л/ф и АТ

Антигены: специфичность



Антигены: специфичность

Валентность антигена – количество идентичных эпитопов

Классификация эпитопов:

1. Линейные (секвенциальные) - аминокислотная последовательность

2. Поверхностные (конформационные) - образуются в результате третичной конформации молекулы белка

3. Глубинные (скрытые) - проявляются при разрушении биополимера

Антигены: антигенность

- Определяет способность вызывать иммунный ответ в организме.
- Различные АГ вызывают разный по силе и направленности ИО.
- Зависит от количества и разнообразия антигенных детерминант, что определяет природа АГ, его чужеродность, размер молекулы, вторичная и третичная структура

Антигены: иммуногенность

- Способность АГ формировать иммунитет, или иммунологическую память
- Важна для АГ патогенных микроорганизмов, будет определять невосприимчивость после перенесенного заболевания или вакцинации
- Зависит от многих факторов

Адъюванты – вещества, неспецифически повышающие иммуногенность АГ

Виды антигенов

1. Полноценные (иммуногены)

Вызывают иммунный ответ

2. Неполноценные (гаптены и толерогены)

Не распознаются иммунокомпетентными клетками

Гаптены (от греч. *haptio* - прикрепление) – вызывают ИО после соединения с более крупным носителем

Толерагены – антигены, способные подавлять иммунные реакции с развитием специфической неспособности отвечать на них

Виды антигенов

- **Аллергены** – АГ, вызывающие наработку IgE, опосредующего развитие аллергической реакции
- **Тимусзависимые АГ** – вызывают ИО с обязательным участием Т-хелперов
- **Тимуснезависимые АГ** – запускают ИО за счет активации В-л/ф без участия Т-хелперов
- **Перекрестно реагирующие АГ** – АГ организмов разных таксономических групп, имеющие общие эпитопы.

  Антигенная мимикрия

Виды антигенов

- **Суперантигены** – способны непосредственно и без предварительной «переработки» АПК взаимодействовать с молекулами МНС II класса и TCR рецептором; вызывают неспецифическую поликлональную активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов (до 30%, обычные АГ - 0,01%)

Пример: бактериальные энтеротоксины (энтеротоксин *S. Aureus,* скарлатинозный пирогенный токсин стрептококка)

Структуры, активирующие клетки врожденного иммунитета

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы) — PAMP

(англ. *pathogen-associated molecular patterns).*

Главными особенностями PAMP являются чужеродность, связь с патогенностью, консервативность.

Примеры PAMP: бактериальный ЛПС, пептидогликан, молекулы РНК, флагеллин.

Структуры, активирующие клетки врожденного иммунитета

- **Эндогенные сигналы биологической опасности — DAMP** (англ. *danger associated molecular patterns),* или алармины. Примеры: белки теплового шока (HSP20, HSP40, HSP60, HSP70,HSP90), соли мочевой кислоты, бактерицидные белки (дефенсины и др.)
- В условиях стресса алармины взаимодействуют с TLR и запускают активацию клеток врожденного иммунитета (воспаление и адаптивный иммунитет).

АНТИТЕЛА

АТ – гликопротеиновые молекулы, относящиеся к семейству Ig, способные специфически связываться с АГ. Являются основными эффекторами адаптивного гуморального иммунитета

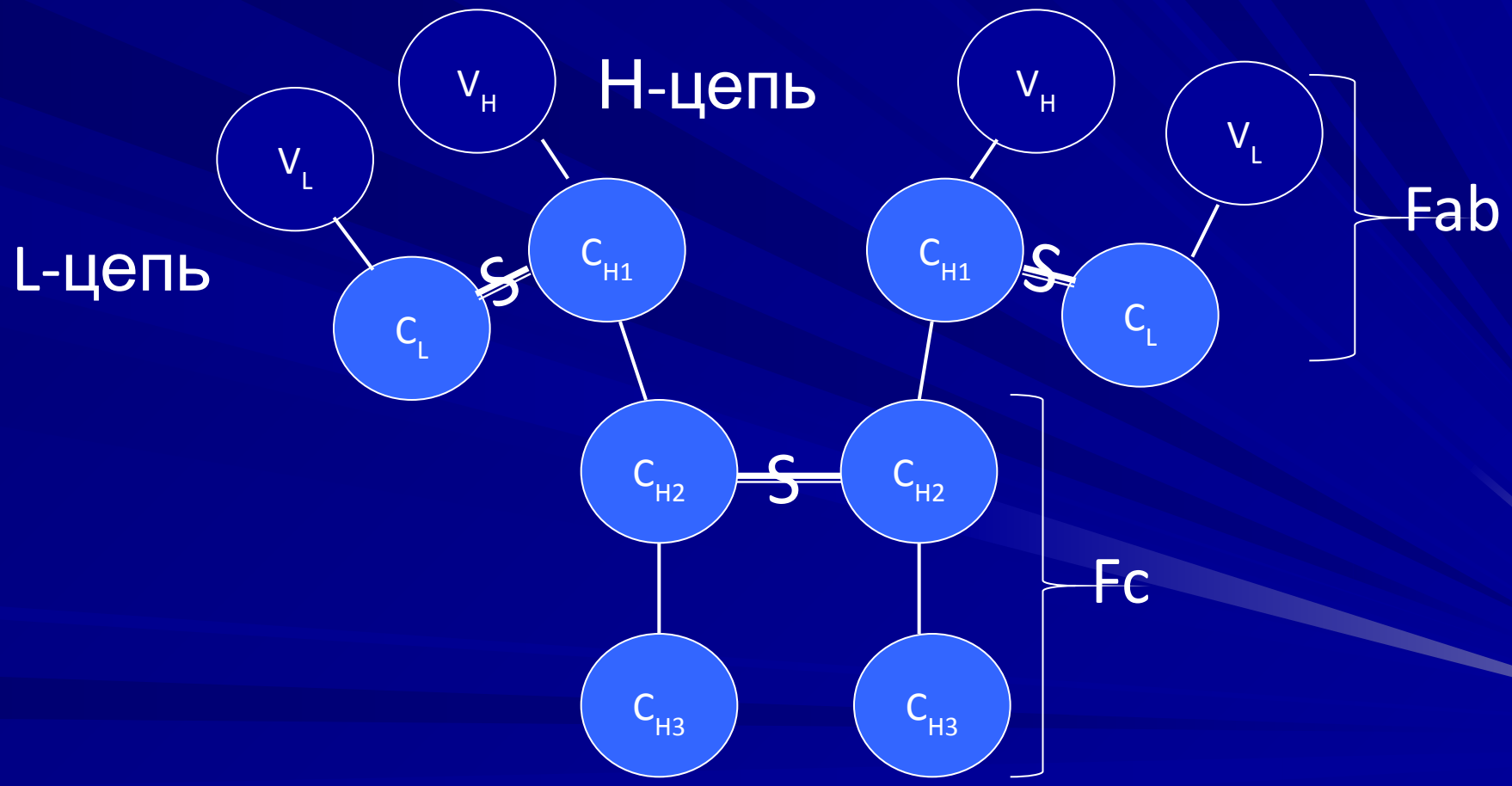
5 классов Ig (M, G, A, E, D)

Арабская цифра обозначает субкласс (подкласс) Ig: IgG_1

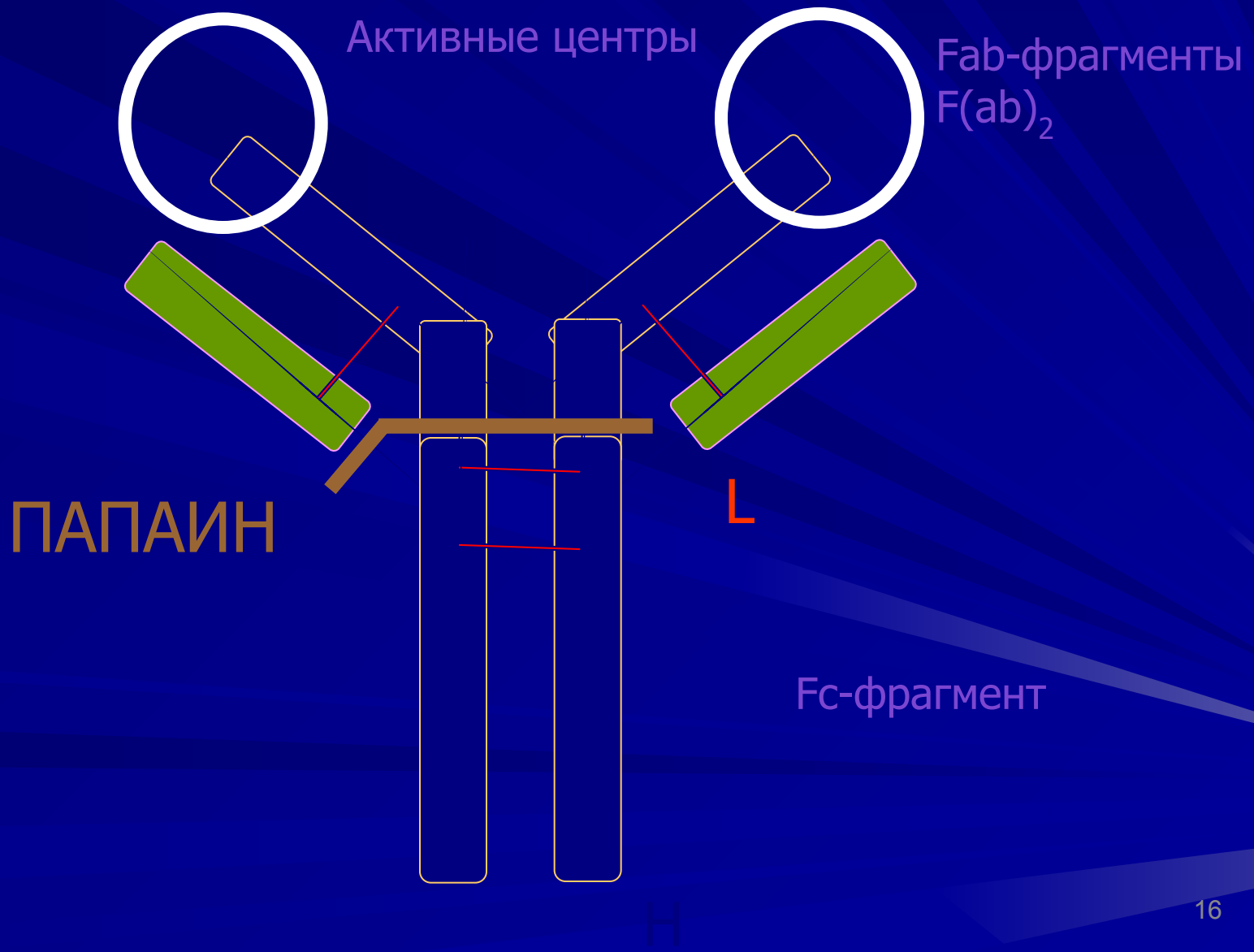
Субклассы вместе обозначают как изотипы (всего 9)

Структура иммуноглобулинов

Расшифрована Р. Портером и Д. Эдельманом в 1958 г



Структура иммуноглобулинов



Структура Ig

- две легкие L-цепи (от англ. *Light* — легкий) и две тяжелые H-цепи (от англ. *Heavy* — тяжелый)
- Третичная структура L-цепей образована двумя доменами (вариабельным (VL) и константным (CL)
- H-цепи образованы 4-5 доменами (один вариабельный(VH), остальные — константные (CH1-CH4).
- Fab-фрагменты, 45 кДа *(англ. Fragment antigen-binding),*

  Третий фрагмент, 55 кДа, легко кристаллизуется, в связи с чем он получил название Fc-фрагмент *(англ. fragment cristallizable)*

Функции доменов

V_L и V_H – формируют активный центр АТ за счет гипервариабельных последовательностей аминокислот; т.е. формируют огромное множество Ig, коплементарных различным АГ – **идиотипы** Ig

С домены обусловливают структурно-функциональные особенности L- и H-цепей, определяющие **изотип** цепей (2 изотипа легких и 5 изотипов тяжелых цепей)

Функции доменов

C_L и C_{H1} – участвуют в формировании шарнирной области иммуноглобулина;

C_{H2} – участвует в связывании комплемента;

C_{H3} – участвует в прикреплении IgG к нейтрофилам и макрофагам

Взаимодействие АГ и АТ

- Пространственная комплементарность между **паратопом** АТ (антигенсвязывающим участком, образованным V доменами H- и L-цепей Fab-фрагмента) и эпитопом АГ
- Между молекулами АГ и АТ возникают многочисленные нековалентные связи:

  - электростатические

  - силы Ван-дер-Ваальса

  -гидрофобные взаимодействия

Взаимодействие АГ и АТ

- Аффинность – сила связывания одного эпитопа с оним активным центром Ig
- Авидность – общая способность АТ связывать АГ с учетом всех имеющихся антигенсвязывающих участков

Авидность IgM > димера IgA > мономера IgA и IgG

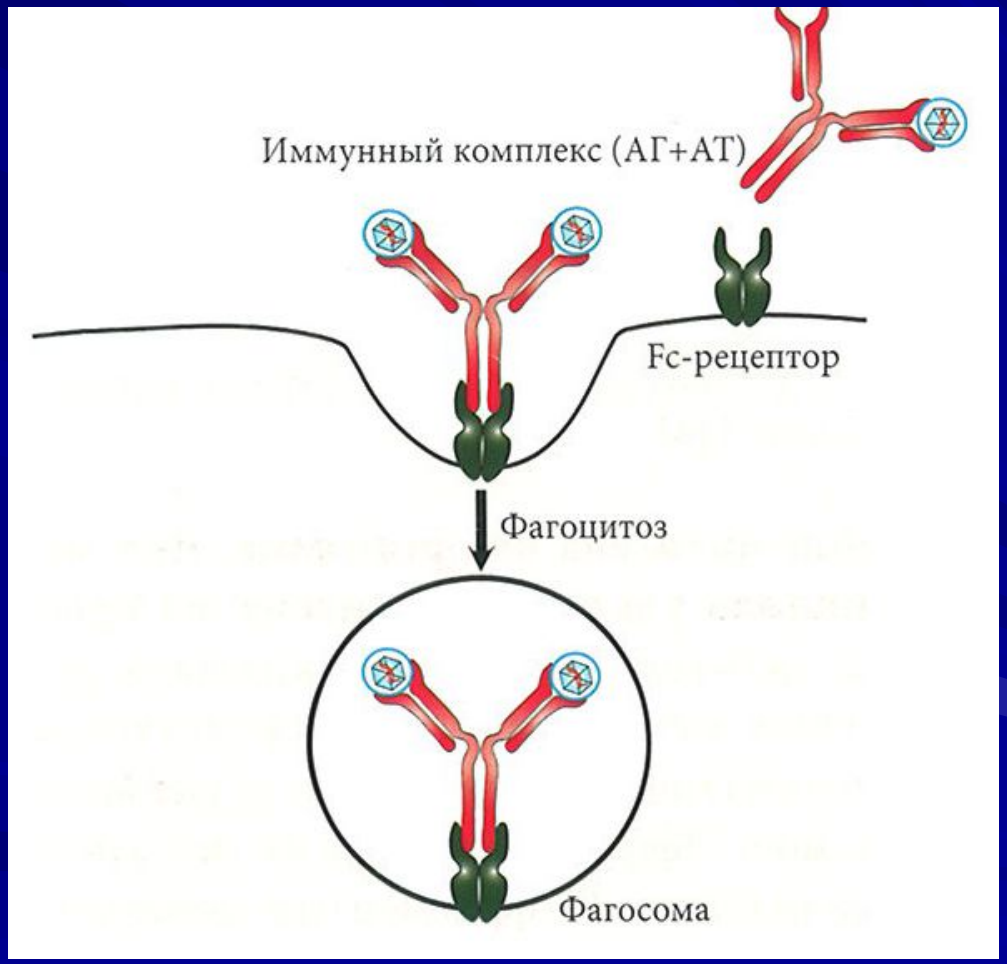
Функции АТ

1. Специфическое связывание АГ за счет комплементарных вариабельных участков Fab-фрагмента
2. Эффекторные (вторичные) функции, реализуемые через Fc-фрагмент: активация С по классическому пути; активация фагоцитоза; АЗКЦ; дегрануляция тучных клеток через связывание IgE и АГ

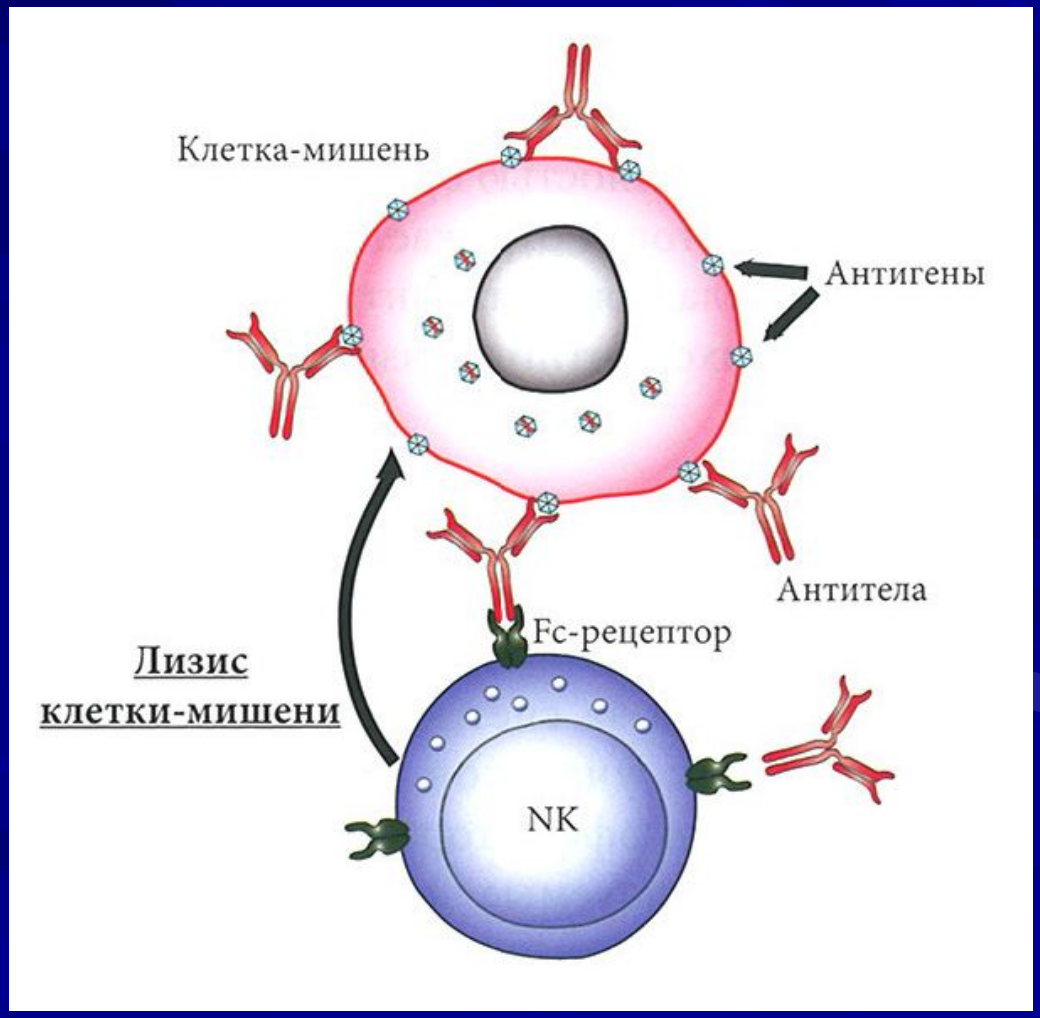
Функции АТ

Активация системы комплемента по классическому пути
Образование мембраноатакующего комплекса C5b-9
Нарушение осмотического баланса, поступление воды в клетку
C1q
АТ
АТ
Формирование поры в мембране
Бактериальная клетка
Лизис бактериальной клетки

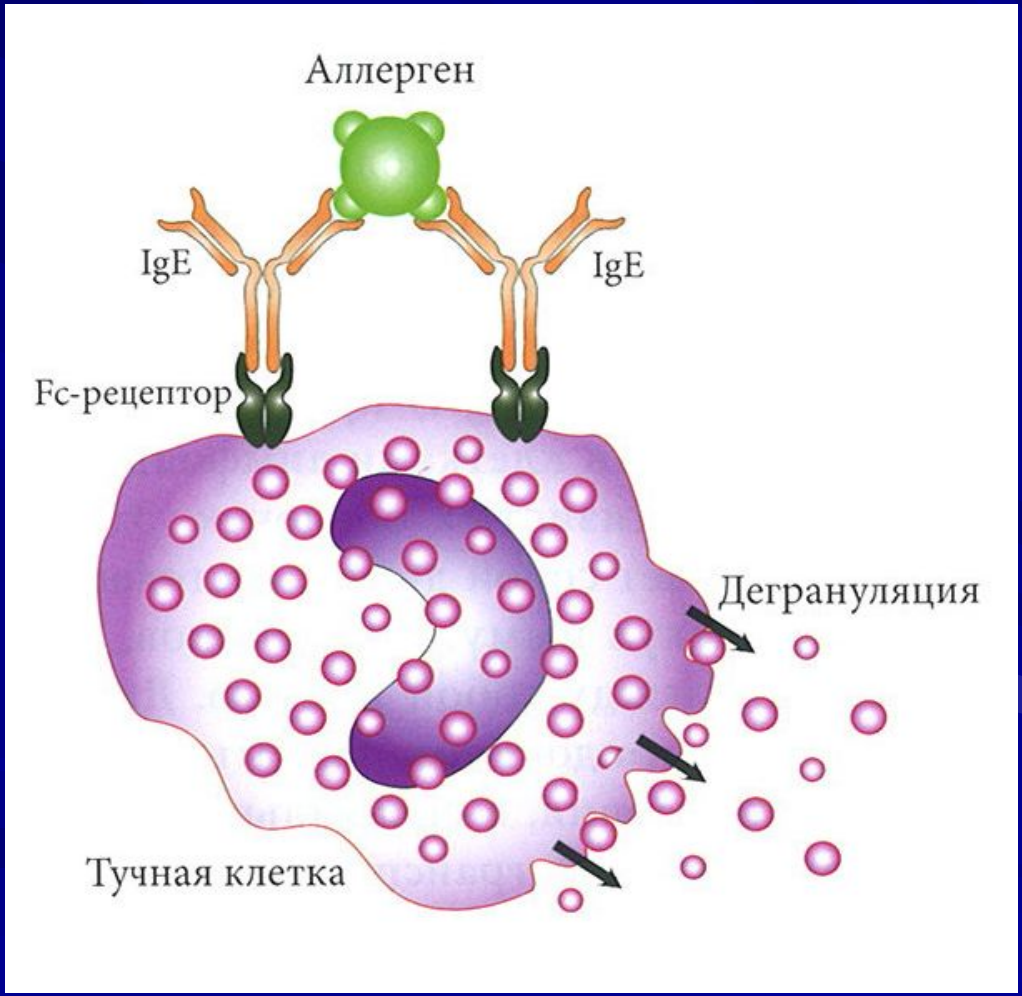
Функции АТ: активация фагоцитоза



Функции АТ: АЗКЦ



Функции АТ: дегрануляция тучных клеток



Классы иммуноглобулинов

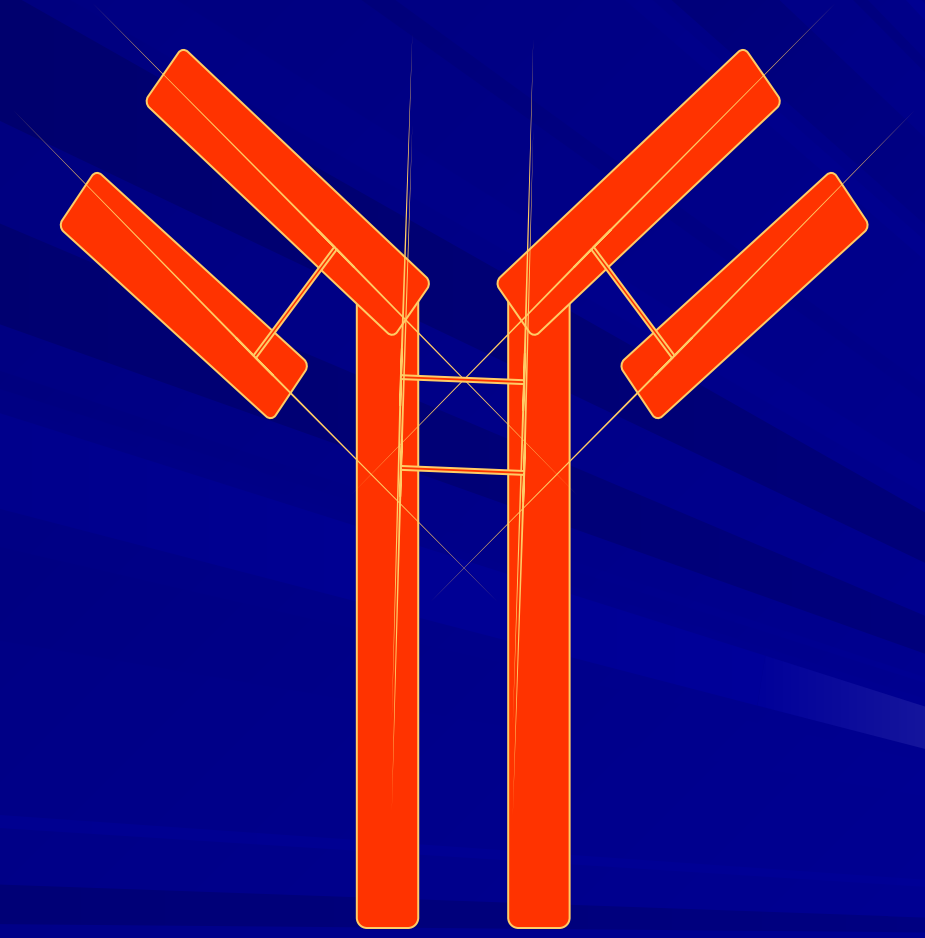
- **IgG** - отвечает за общий инфекционный иммунитет
- **IgM** - отвечает за общий инфекционный иммунитет
- **IgA** - отвечает за общий и местный инфекционный иммунитет
- **IgD** - рецептор В-лимфоцитов
- **IgE** - отвечает за аллергические реакции

Выделяют 2 изотипа L- и 5 изотипов H-цепей:

L-цепь: κ и λ

H-цепь: γ, μ, α, δ, ε

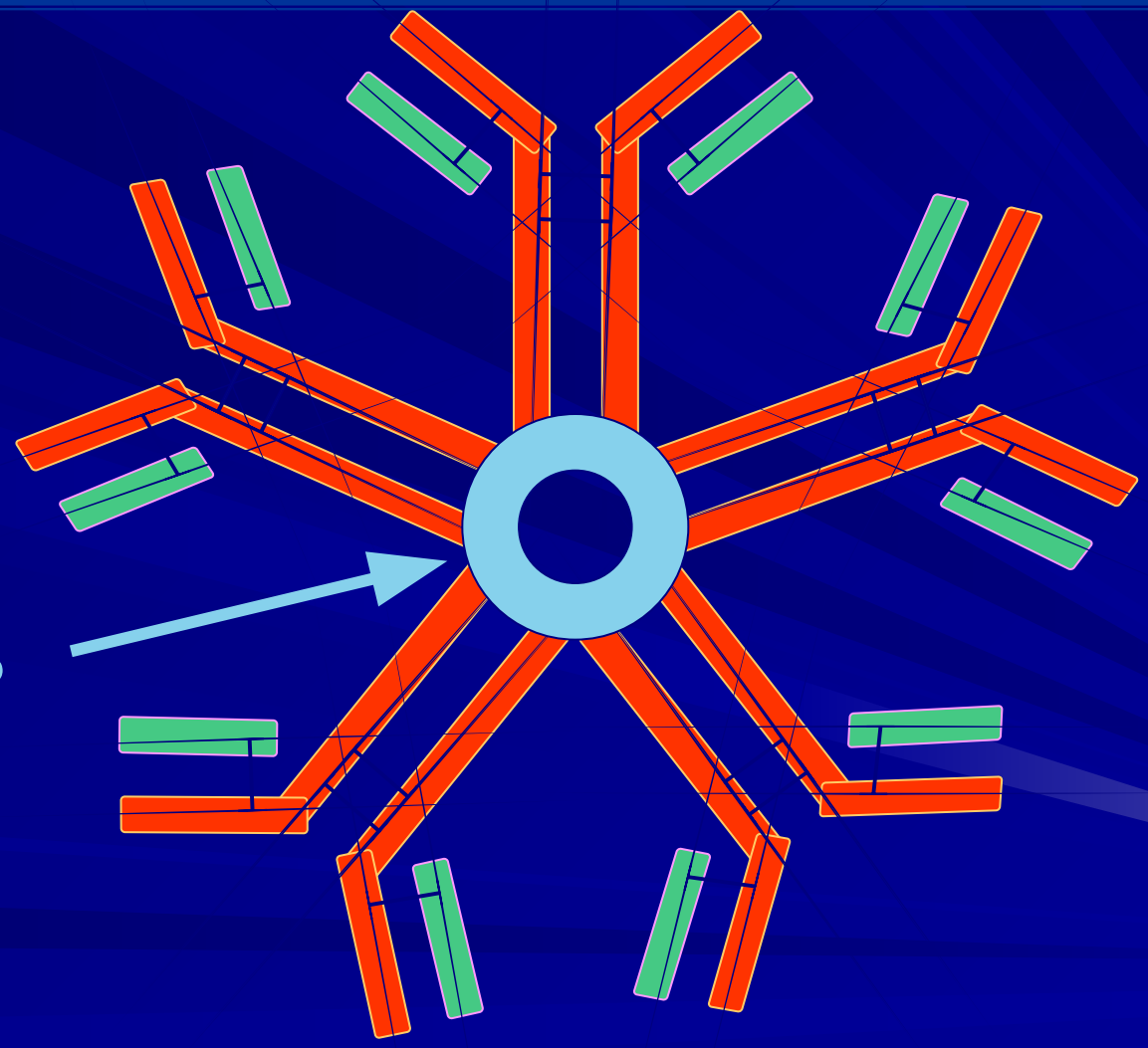
Иммуноглобулин G



Иммуноглобулин G

- Строение H-цепи – γ, состоит из 4 доменов; строение L-цепи – κ или λ; формула (содержание цепей) 2H2L
- Составляет примерно 80% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 150 кДа;
- Концентрация в крови -7-17 г/л;
- Период полувыведения из крови – 21 день;
- Подклассы – IgG1-4;
- Активация комплемента по классическому пути; АЗКЦ; фагоцитоза
- Проходит через плаценту
- Участвует в нейтрализации токсинов, опсонизации, агглютинации, бактериолизе

Иммуноглобулин М



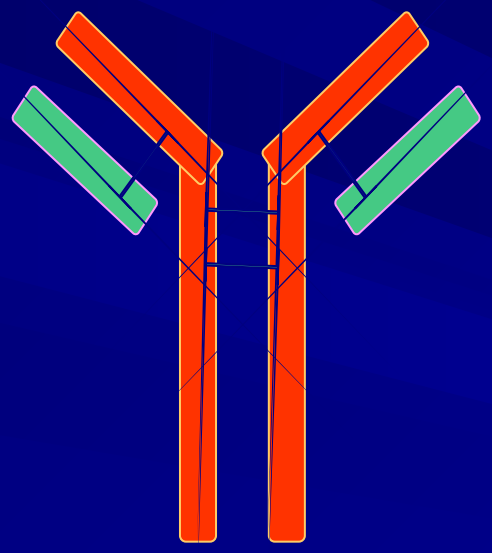
Иммуноглобулин М

- Строение Н-цепи – μ (состоит из 5 доменов); строение легкой L-цепи – к или λ (состоит из 2 доменов); формула (содержание цепей) – 10H10L (пять молекул мономеров, связанных между собой пептидной J-цепью);
- Составляет примерно 5-8% сывороточных Ig;
- Концентрация в крови – 0,5-2 г/л;
- Период полувыведения из крови – 10 дней;
- Содержание углеводов – 12 %;
- Подклассы – IgM 1-2;

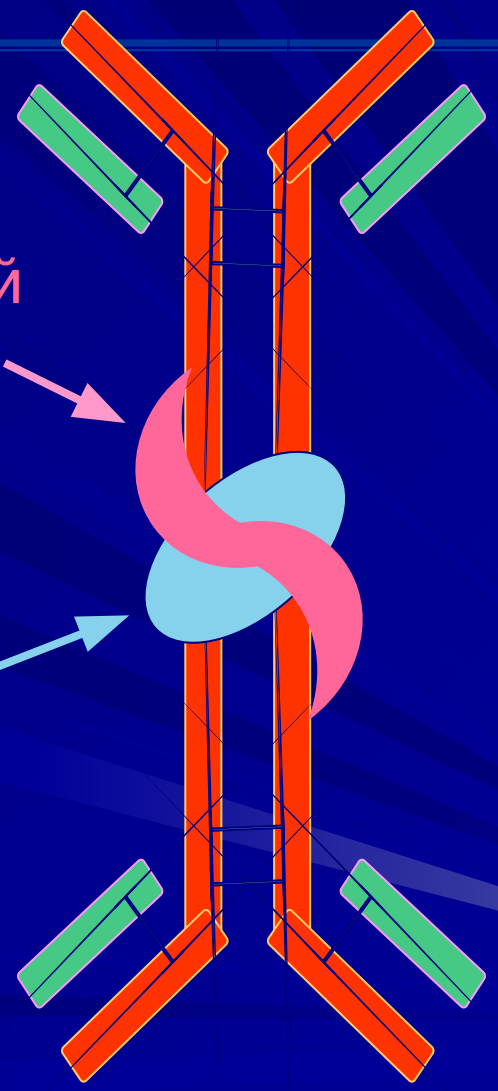
Иммуноглобулин М

- Активация комплемента по классическому пути (IgM >> IgG)
- Не проходит через плаценту
- Участвует в **нейтрализации токсинов**, опсонизации, агглютинации, бактериолизе
- Наличие высоких титров IgM к АГ конкретного возбудителя указывает на острый инфекционный процесс

Иммуноглобулин А



Сывороточный IgA



Секреторный IgA (sIgA)

Иммуноглобулин А

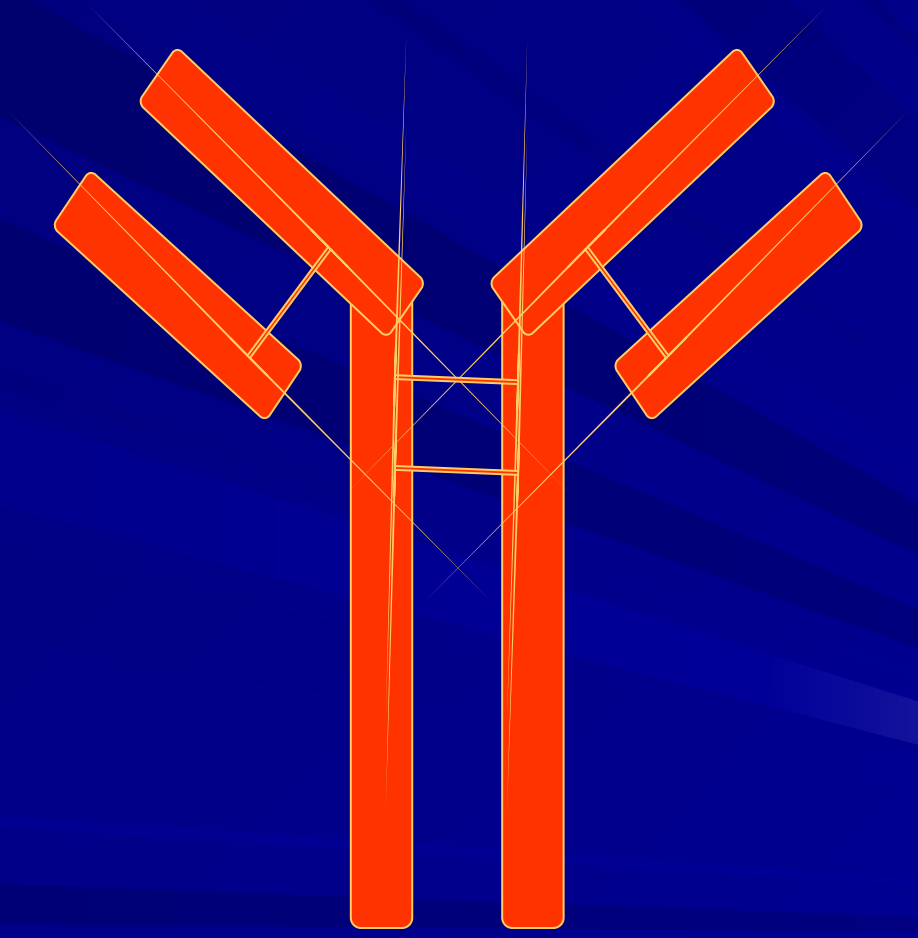
- Строение Н-цепи – α; строение L-цепи – κ или λ;

  существует в сыворотке в виде мономера, в секретах (молоке, молозиве, слюне, слезной жидкости, желчи, моче, секретах ЖКТ, бронхов и влагалища) – в виде димера; соответственно, формула (содержание цепей) – 2H2L и 4H4L (две молекулы, связанные между собой пептидной J-цепью);
- Составляет примерно 10-15% сывороточных Ig и весь секреторный Ig (sIgA);
- Молекулярная масса – 170, 350 или 400 (для sIgA) кДа;

Иммуноглобулин А

- Концентрация в крови - 0,5- 3 г/л;
- Период полувыведения из крови – 6 дней;
- Подклассы – IgA1 (в сыворотке), IgA2 (в секретах);
- Не активирует комплемент;
- Не проходит через плаценту;
- Участвует в нейтрализации токсинов и агглютинации;
- Обеспечивает местный иммунитет, препятствует проникновению бактерий и вирусов через слизистые

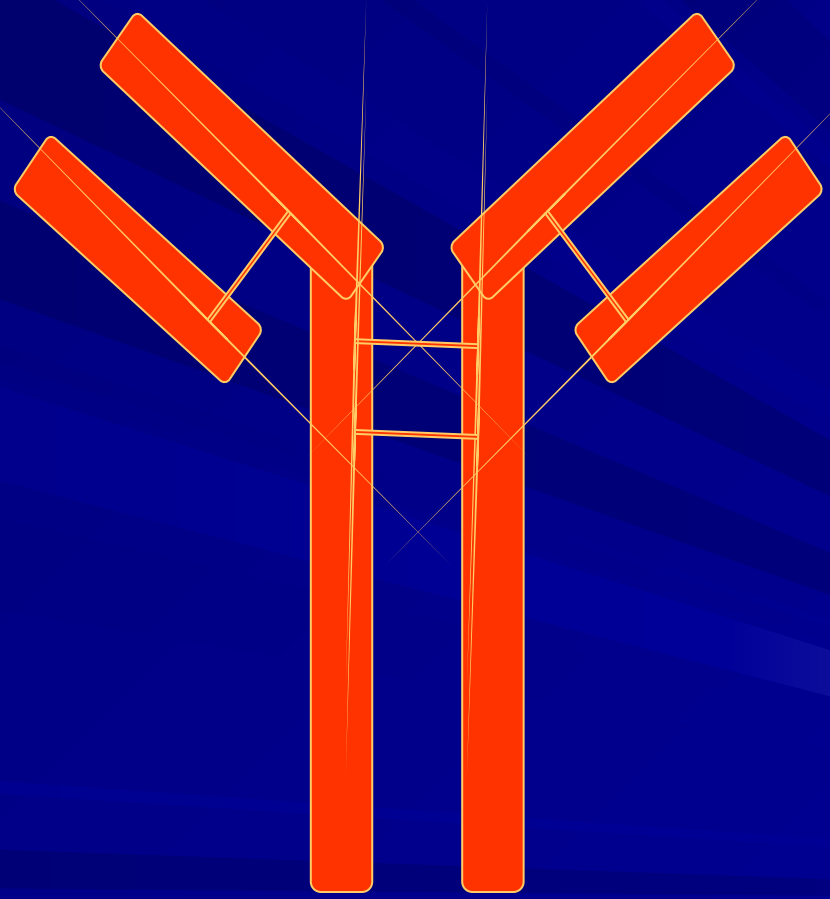
Иммуноглобулин D



Иммуноглобулин D

- Строение H-цепи – δ (состоит из 5 доменов); строение L-цепи – κ или λ (состоит из 2 доменов); формула – 2H2L;
- Составляет примерно 1% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 180 кДа;
- Концентрация в крови - 0,03-0,2 г/л;
- Период полувыведения из крови – 3 дня;
- Подклассы – нет;
- Не активирует комплемент;
- Не проходит через плаценту;
- Присутствует на мембране В-л/ф
- Функции в крови до конца не известны

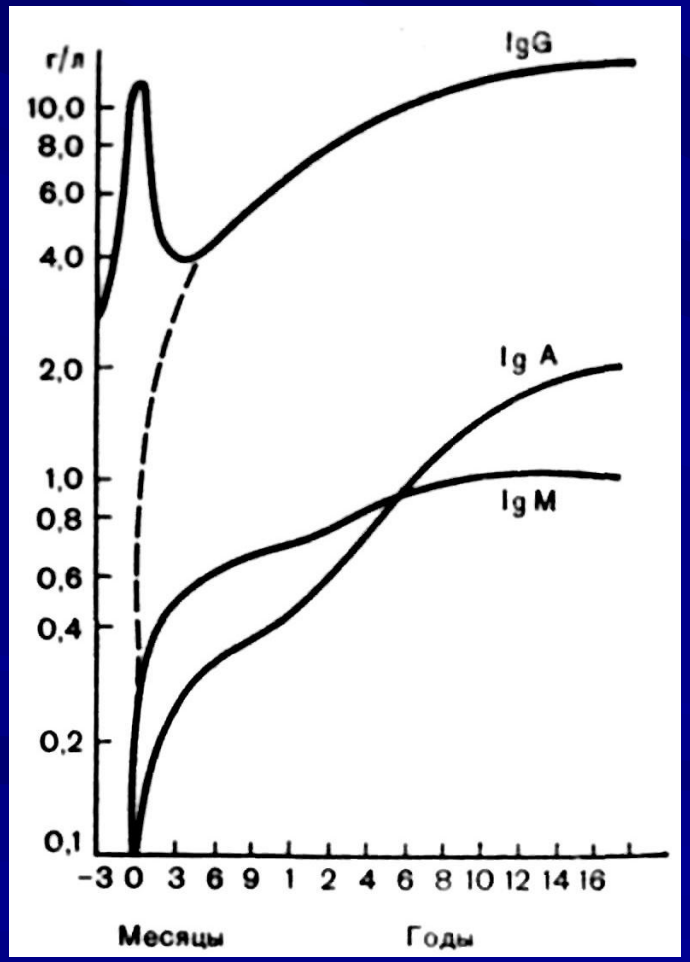
Иммуноглобулин Е



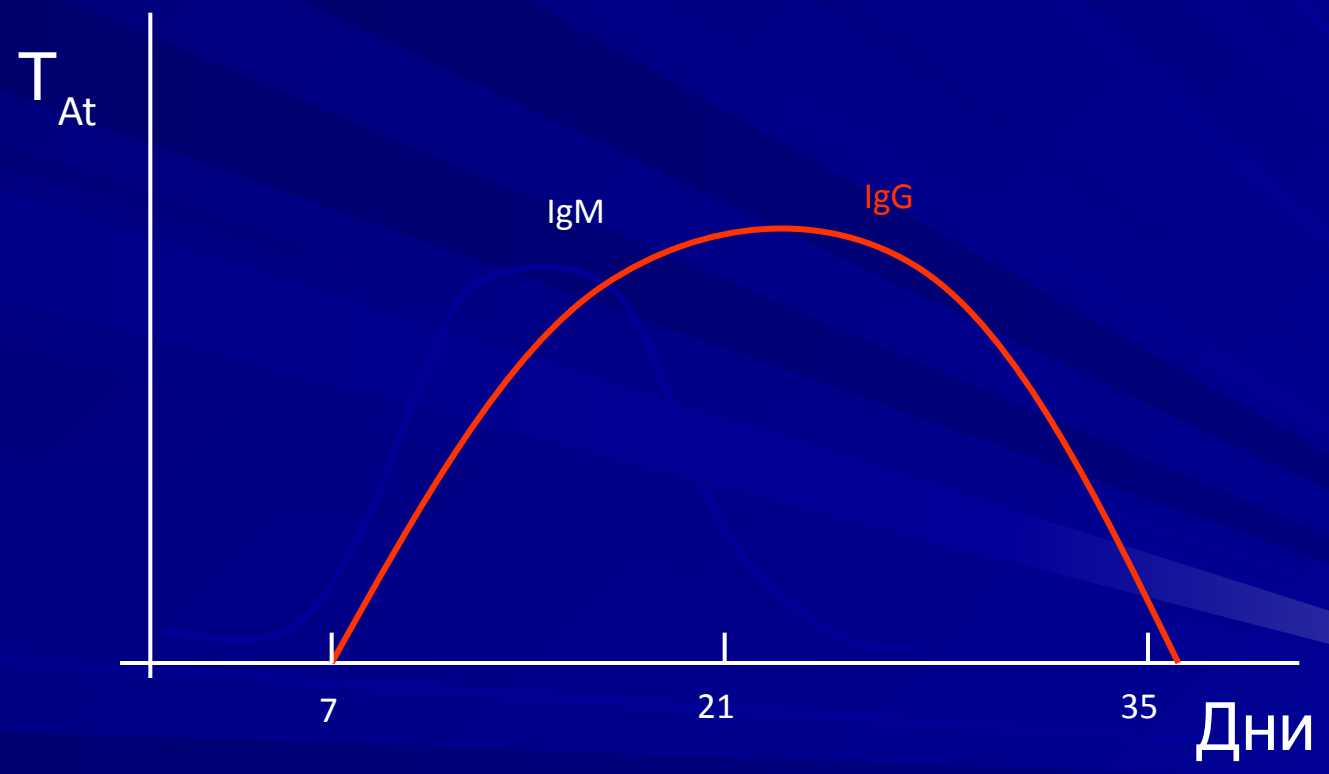
Иммуноглобулин Е

- Строение Н-цепи – ε (состоит из 5 доменов); строение легкой L-цепи – κ или λ (состоит из 2 доменов); формула – 2H2L;
- Составляет примерно 0,1% сывороточных Ig;
- Молекулярная масса – 190 кДа;
- Концентрация в крови - $(0\text{-}5)\cdot 10^{-5}$ г/л;
- Период полувыведения из крови – 2 дня;
- Подклассы – нет;
- Не активирует комплемент;
- Не проходит через плаценту;
- Ответ против гельминтов и др. паразитов ;
- Связывается с тучными клетками через Fc-ε рецепторы, участвует в аллергических реакциях немедленного типа

Возрастные изменения концентрации иммуноглобулинов в крови человека



Содержание **IgM** в сыворотке крови ребенка достигает нормы взрослого человека к 1 году жизни, содержание **IgG** – к 5 годам, а для **IgA** – к 7 - 10 годам.

Динамика антителообразования

Первичный иммунный ответ