Лекция № 11.

Антигены, основные свойства. Антигены гистосовместимости. Процессинг антигенов

МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

2014-2015

Антигены- вещества различного происхождения, несущие признаки *генетической чужеродности* и вызывающие развитие иммунных реакций (*гуморальных, клеточных, иммунологической толерантности, иммунологической памяти* и др.).

Свойства антигенов, наряду с *чужеродностью*, определяет их *иммуногенность*- способность вызывать иммунный ответ и *антигенность*- способность (антигена) избирательно взаимодействовать со специфическими антителами или антиген- распознающими рецепторами лимфоцитов.

Антигенами могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты в комбинации между собой или липидами. Антигенами являются любые структуры, несущие признаки генетической чужеродности и распознаваемые в этом качестве иммунной системой. Наибольшей иммуногенностью обладают белковые антигены, в том числе бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза.

<u>Многообразие понятия “антиген”.</u>

Антигены разделены на *полные (иммуногенные)*, всегда проявляющие иммуногенные и антигенные свойства, и *неполные (гаптены)*, не способные самостоятельно вызывать иммунный ответ.

Гаптены обладают антигенностью, что обусловливает их специфичность, способность избирательно взаимодействовать с антителами или рецепторами лимфоцитов, определяться иммунологическими реакциями. Гаптены могут стать иммуногенными при связывании с иммуногенным носителем (например, белком), т.е. становятся полными.

За специфичность антигена отвечает гаптенная часть, за иммуногенность- носитель (чаще белок).

Иммуногенность зависит от ряда причин (молекулярного веса, подвижности молекул антигена, формы, структуры, способности к изменению). Существенное значение имеет степень *гетерогенности антигена, т.е. чужеродность* для данного вида (макроорганизма), степени эволюционной дивергенции молекул, уникальности и необычности структуры. Чужеродность определяется также *молекулярной массой, размерами и строением биополимера, его макромолекулярностью и жесткостью структуры.* Белки и другие высокомолекулярные вещества с более высоким молекулярным весом наиболее иммуногенны. Большое значение имеет жесткость структуры, что связано с наличием ароматических колец в составе аминокислотных последовательностей.

Последовательность аминокислот в полипептидных цепочках- генетически детерминированный признак.

Антигенность белков является проявлением их чужеродности, а ее специфичность зависит от аминокислотной последовательности белков, вторичной, третичной и четвертичной (т.е. от общей конформации белковой молекулы) структуры, от поверхностно расположенных детерминантных групп и концевых аминокислотных остатков. *Коллоидное состояние и растворимость*- обязательные свойства антигенов.

Специфичность антигенов зависит от особых участков молекул белков и полисахаридов, называемых **эпитопами.** Эпитопы или *антигенные детерминанты*- фрагменты молекул антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность. Антигенные детерминанты избирательно реагируют с антителами или антиген- распознающими рецепторами клетки.

Структура многих антигенных детерминант известна. У белков это обычно фрагменты из 8- 20 выступающих на поверхности аминокислотных остатков, у полисахаридов- выступающие О- боковые дезоксисахаридные цепи в составе ЛПС, у вируса гриппа-.

гемагглютинин, у вируса иммунодефицита человека- мембранный гликопептид.
Эпитопы качественно могут отличаться, к каждому могут образовываться “свои” антитела. Антигены, содержащие одну антигенную детерминанту, называют *моновалентными,* ряд эпитопов- *поливалентными.*
Полимерные антигены содержат в большом количестве идентичные эпитопы (флагеллины, ЛПС).
<u>Основные типы антигенной специфичности</u> (зависят от специфичности эпитопов).
1.*Видовая*- характерна для всех особей одного вида (общие эпитопы).
2.*Групповая*- внутри вида (изоантигены, которые характерны для отдельных групп). Пример- группы крови (АВО и др.).
3.*Гетероспецифичность*- наличие общих антигенных детерминант у организмов различных таксономических групп. Имеются перекрестно-реагирующие антигены у бактерий и тканей макроорганизма.
А). Антиген Форсмана- типичный перекрестно- реагирующий антиген, выявлен в эритроцитах кошек, собак, овец, почке морской свинки.
В).Rh- система эритроцитов (резус фактор). У человека Rh- антигены агглютинируют антитела к эритроцитам обезьян Macacus rhesus, т.е. являются перекрестными.

В). Известны общие антигенные детерминанты эритроцитов человека и палочки чумы, вирусов оспы и гриппа.

Г). Еще пример- белок А стрептококка и ткани миокарда (клапанный аппарат).

Подобная антигенная мимикрия обманывает иммунную систему, и не защищает от ее воздействия микроорганизмов. Наличие перекрестных антигенов способно блокировать системы, распознающие чужеродные структуры.

4.*Патологическая.* При различных патологических изменениях тканей происходят изменения химических соединений, что может изменять нормальную антигенную специфичность. Появляются “ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены с измененной видовой специфичностью. Существует понятие **аутоантигенов** - веществ организма, к которым могут возникать иммунные реакции (так называемые *аутоиммунные реакции)*, направленные против определенных тканей организма. Чаще всего это относится к органам и тканям, в норме не подвергающихся воздействию иммунной системы в связи с наличием барьеров (мозг, хрусталик, паращитовидные железы и др.).

5.*Стадиоспецифичность*. Имеются антигены, характерные для определенных стадий развития, связанные с морфогенезом. Альфа-фетопротеин характерен для эмбрионального развития, синтез во взрослом состоянии резко увеличивается при раковых заболеваниях печени.

Антигенная специфичность и антигенное строение бактерий.

Для характеристики микроорганизмов выделяют родовую, видовую, групповую и типовую специфичность антигенов. Наиболее точная дифференциация осуществляется с использованием *моноклональных антител* (МКА), распознающих только одну антигенную детерминанту.

Обладая сложным химическим строением, бактериальная клетка представляет целый комплекс антигенов. Антигенными свойствами обладают жгутики, капсула, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, рибосомы и другие компоненты цитоплазмы, токсины, ферменты.

Основными видами бактериальных антигенов являются:

- соматические или О- антигены (у грамотрицательных бактерий специфичность определяется дезоксисахарами полисахаридов ЛПС);
- жгутиковые или Н- антигены (белковые);
- поверхностные или капсульные К- антигены.

Выделяют *протективные антигены*, обеспечивающие защиту (протекцию) против соответствующих инфекций, что используется для создания вакцин.

Суперантигены (некоторые экзотоксины, например- стафилококковый) вызывают чрезмерно сильную иммунную реакцию, часто приводят к побочным реакциям, развитию иммунодефицита или аутоиммунных реакций.

Антигены гистосовместимости.

При пересадках органов возникает проблема совместимости тканей, связанная со степенью их генетического родства, реакциями отторжения чужеродных *аллогенных и ксеногенных* трансплантатов, т.е. проблемами трансплантационного иммунитета. Существует ряд тканевых антигенов. Трансплантационные антигены во многом определяют индивидуальную антигенную специфичность организма. Сопокупность генов, определяющих синтез трансплантационных антигенов, получила название главной системы гистосовместимости. У людей она часто называется системой HLA (Human leucocyte antigens), в связи с четким представительством на лейкоцитах трансплантационных антигенов.

Гены этой системы расположены на коротком плече хромосомы С6. *Система HLA- это система сильных антигенов.*

Спектр молекул МНС уникален для организма, что определяет его биологическую индивидуальность и позволяет различать "чужое-несовместимое".

Семь генетических локусов системы разделены на *три класса.*

Гены первого класса контролизуют синтез антигенов класса 1, определяют тканевые антигены и контролируют гистосовместимость. Антигены класса 1 *определяют индивидуальную антигенную специфичность, они представляют любые чужеродные антигены Т-цитотоксическим лимфоцитам.* Антигены класса 1 представлены на поверхности всех ядросодержащих клеток. Молекулы МНС класса 1 взаимодействуют с молекулой CD8, экспрессируемой на мембране предшественников цитотоксических лимфоцитов (CD- claster difference).

Гены МНС класса 2 контролируют антигены класса 2. Они контролируют ответ к *тимусзависимым антигенам.* Антигены класса 2 экспрессированы преимущественно на мембране *иммунокомпетентных клеток* (прежде всего макрофагов и В- лимфоцитов, частично-активированных Т- лимфоцитов).). К этой же группе генов (точнее-области HLA- D) относятся также *гены Ir - силы иммунного ответа и гены Is - супрессии иммунного ответа.* Антигены МНС класса 2 обеспечивают взаимодействие между макрофагами и В- лимфоцитами,

участвуют во всех стадиях иммунного ответа- представлении антигена макрофагами Т- лимфоцитам, взаимодействии (кооперации) макрофагов, Т- и В- лимфоцитов, дифференцировке иммунокомпетентных клеток. Антигены класса 2 принимают участие в формировании *противомикробного, противоопухолевого, трансплантационного и других видов иммунитета.*

Структуры, с помощью которых белки МНС классов 1 и 2 связывают антигены (так называемые *активные центры)* по уровню специфичности уступают только активным центрам антител.

Гены МНС класса 3 кодируют отдельные компоненты системы комплемента.

Процессинг антигенов- это их судьба в организме. Одной из важнейших функций макрофагов является переработка антигена в иммуногенную форму (это собственно и есть процессинг антигена) и представление его иммунокомпетентным клеткам. В процессинге, наряду с макрофагами, участвуют В- лимфоциты, дендритные клетки, Т- лимфоциты. Под процессингом понимают такую переработку антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (эпитопы), необходимые для передачи (представления), отбираются и связываются с белками МНС класса 2 (или класса 1). В таком комплексном виде

антигенная информация передается лимфоцитам. Дендритные клетки имеют значение в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена.

Экзогенные антигены подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антиген- представляющих (презентирующих) клетках. Фрагмент антигена, содержащий антигенную детерминанту, в комплексе с молекулой класса 2 МНС транспортируется к плазматической мембране антиген- представляющей клетки, встраивается в нее и представляется CD4 Т- лимфоцитам.

Эндогенные антигены - продукты собственных клеток организма. Это могут быть вирусные белки или аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты представляются CD8 Т- лимфоцитам в комплексе с молекулой класса 1 МНС.