

Понятие об антигенах. Природа и структура антигенов. Антигены микроорганизмов, тканей и органов человека и животных.

Лекция № 14

АНТИГЕНЫ

Antibody generator- antigen

Это субстанции, несущие признаки генетически чужеродной информации и способные индуцировать развитие иммунологических реакций

По химической природе АГ - белки, гликопротеиды, полисахариды, липополисахариды.

Главные характеристики АГ :

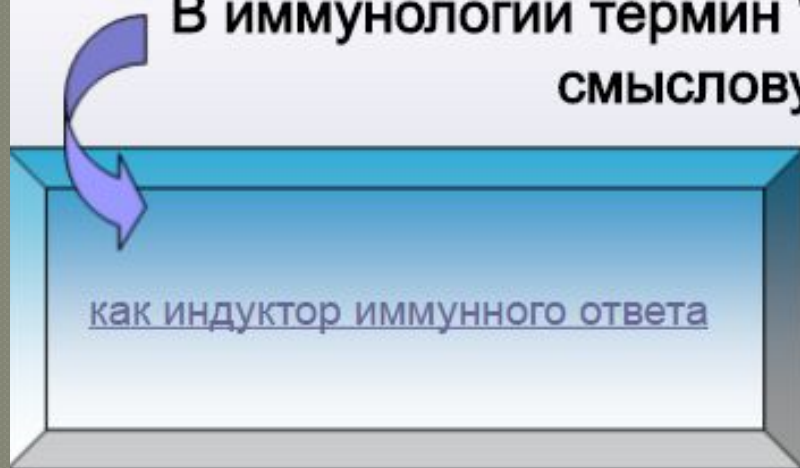
Иммуногенность и антигенность

Иммуногенность - это способность индуцировать развитие иммунологических реакций

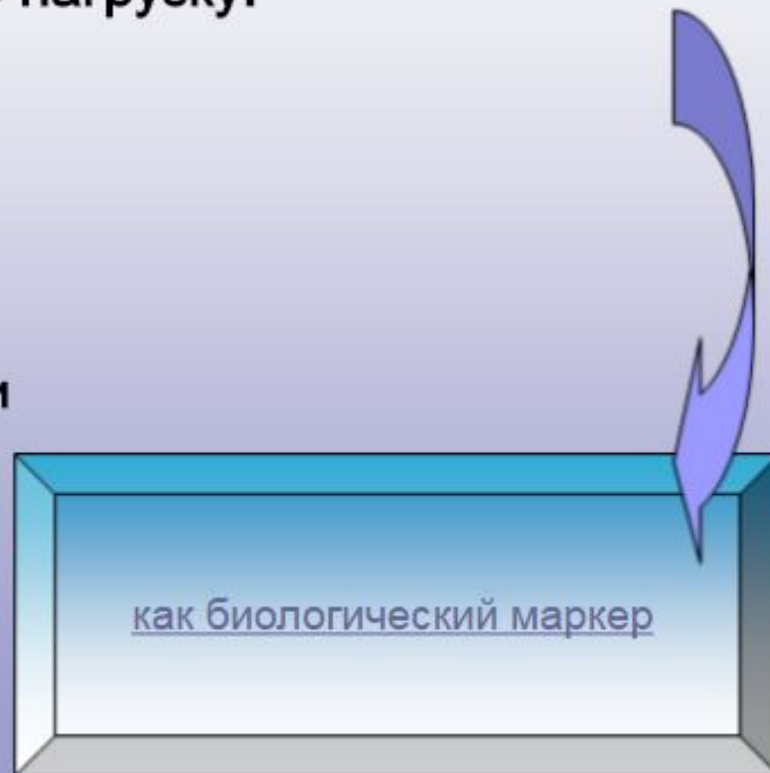
Антигенность - способность связываться с конечными продуктами этих двух типов реакций - антителами и Т- и В-антигенраспознающими рецепторами

Общая характеристика антигенов

В иммунологии термин "антиген" несет двойную смысловую нагрузку:



и



- В определении антигена как индуктора иммунного ответа скрыты две его основные характеристики: антигенная специфичность (антигенность) , определяемая его структурными особенностями, и иммуногенность - способность инициировать иммунную систему к формированию эффекторов, нейтрализующих антигенную чужеродность.
- Некоторые вещества (простые химические группировки) - гаптены - не в состоянии обеспечить развитие иммунного ответа, демонстрируя тем самым отсутствие свойства иммуногенности. Однако они обладают вполне конкретной специфичностью - способностью вступать в реакции взаимодействия с предсуществующими к ним антителами .
- В то же время высокомолекулярные соединения (белки, полисахариды) обладают как антигенной специфичностью, так и иммуногенностью

В качестве биологических маркеров антигены широко используются в сравнительных исследованиях при решении вопросов филогении, систематики, популяционной генетики, морфо- и тканегенеза, клеточной дифференцировки.

Классификация антигенов

1. По происхождению:

2. По химической природе:

3. По генетическому отношению:

4. По характеру иммунного ответа:



ПУТИ ДВИЖЕНИЯ АНТИГЕНОВ



АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:



АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ:



АНТИГЕНЫ

Иммуногенность антигена зависит от ряда факторов:

1. **Молекулярная масса.** Низкомолекулярные вещества не являются антигенами. Вещества с молекулярной массой 5—10 кД обладают слабовыраженными антигенными свойствами. Сильными иммуногенами являются вещества с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон.
2. **Химическая неоднородность.**
3. **Специфичность** (жесткость внешней структуры).
4. **Способность некоторое время сохраняться в организме.**
5. **Генетическая чужеродность.**
6. **Доза антигена.** Низкие дозы антигена вызывают выработку небольшого количества антител. С увеличением дозы вводимого антигена выраженность иммунного ответа повышается.
7. **Применения адьювантов** — веществ, усиливающих иммуногенность антигена.

Каждый микроорганизм содержит тем больше антигенов, чем сложнее его структура.

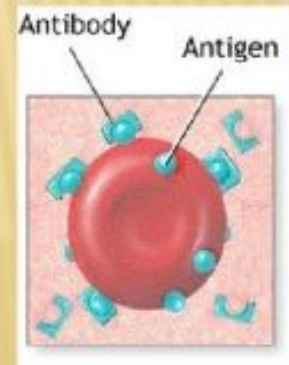
АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Группоспецифические антигены — встречаются у разных видов одного и того же рода и семейства.

Видоспецифические антигены — у различных представителей одного вида.

Типоспецифические антигены — у разных вариантов в пределах одного и того же вида (подразделяются на **серологические варианты**, или серовары).

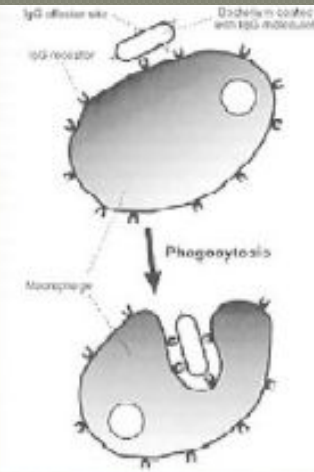


АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Бактериальные антигены:

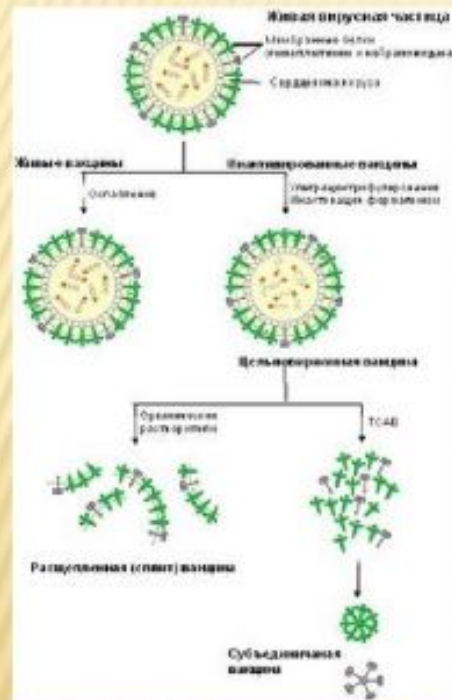
1. Жгутиковые Н-антигены (белок флагеллин);
2. Соматические О-антигены (связан с клеточной стенкой бактерий);
3. Капсульные (слизистого слоя) К-антигены (часто маскируют О-антигены, располагаясь более поверхностно);
4. Оболочечные антигены:
 - 1-я группа — J, В, Y_i (полисахариды, нетоксичны, вызывают образование антител и обеспечивают диагностику заболеваний);
 - 2-я группа — А, М (белковый и полисахаридный комплекс, токсичны);
5. Антигены бактериальных токсинов;
6. Протективные антигены (образуются при попадании в организм человека; обеспечивают инфекционный иммунитет).



АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Вирусные антигены:



1. S-антигены нуклеокапсида;
2. Поверхностные V-антигены (гемагглютинин и фермент нейроминидаза, способствующие развитию иммунных реакций);
3. Экзоферменты (чаще белкового происхождения, разрушающие клеточную стенку).

АНТИГЕНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

Гетероантигены — общие антигены, обнаруженные у различных видов микроорганизмов, животных и растений (Например, антиген Форсмана).

Перекрестно-реагирующие антигены — обнаруживаются у человека и ряда микроорганизмов. Для микроорганизма данные антигены являются защитным механизмом от иммунных реакций, а для человека могут явиться пусковым механизмом развития аутоиммунного заболевания (Например, гемолитические стрептококки группы А)

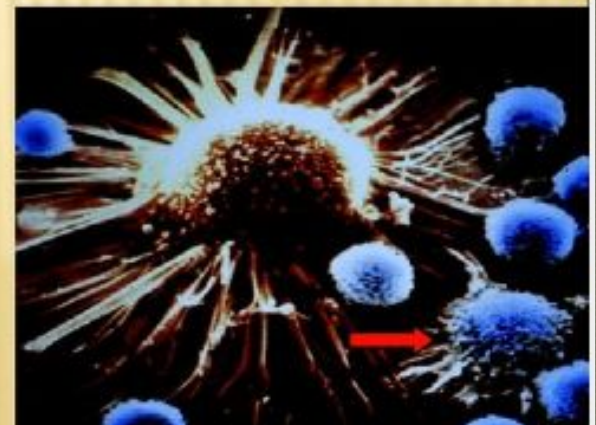
Антигены связываются с антителами за счет:

- пространственной комплементарности своих внешних структур;
- силы электростатического взаимодействия, образуя водородные связи при сближении молекул антигена и антитела;
- гидрофобных взаимодействий (притяжение между белками), обеспечивающие 50% всего сродства между антигеном и антителом;
- вандерваальсовой силы (силы взаимодействия внешних электронных облаков), нарастающие при уменьшении расстояния между молекулами антигена и антитела.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

- Аутоантигены;
- Изоантигены (изолирующие);
- Опухолевые антигены;
- Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA).



АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Аутоантигены - собственные антигены организма, которые в норме не проявляют своих антигенных свойств, но в определенных условиях (травма, опухолевый процесс) вызывают образование антител (аутоантител).

Различают:

- **Естественные** - вещества, имеющие гематологический барьер и в норме не контактируют с иммунной системой (белок хрусталика, белок миелин серого вещества головного мозга, белок сперматозоида, белок тиреоглобулин).

- **Неестественные** - вещества, реструктуризованные в организме человека в результате инфекционного процесса, использования лекарственных препаратов или наркотических веществ, интоксикации любой этиологии.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Изоантигены (изолирующие) связаны генетически и объединены в группы: система АВО групп крови; резус-система.

Опухолевые антигены появляются в нормальных клетках в результате их злокачественной трансформации:

а) Вирусоспецифические антигены (антигены вирусов и продуктов их метаболизма).

б) Эмбриональные онкогены (неконтролируемое деление раковых клеток связывают с нарушением экспрессии одного или нескольких генов дифференцировки).

в) Уникальные «идиотипические» детерминанты (различные опухоли, даже индуцированные одним причинным фактором, несут на своей поверхности различные специфические антигены).

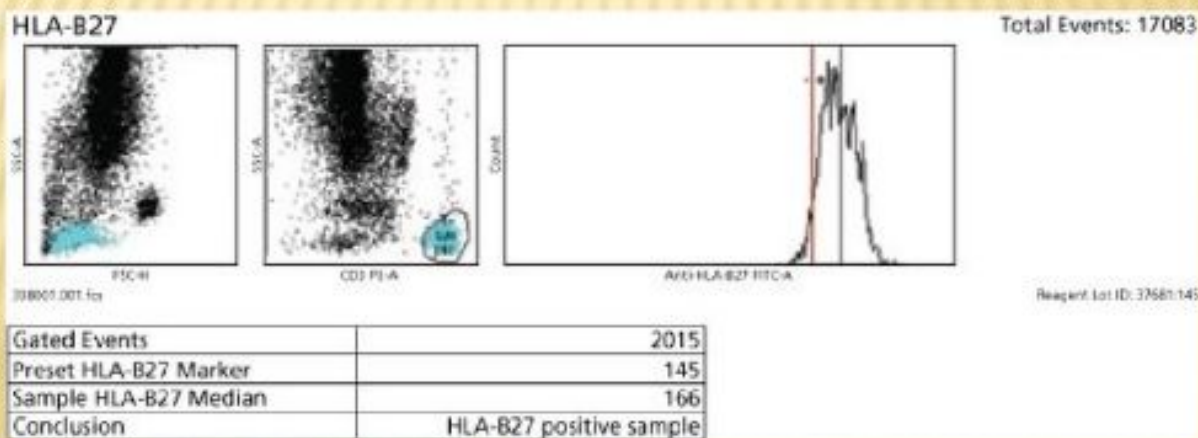
г) Изоантигены. В ходе деления клеток происходит смена поверхностных детерминант клеток или изменение их плотности. Данные детерминанты представлены углеводными остатками поверхностных гликопротеидов, а изменение их структуры и количества ведет к нарушению работы рецепторного аппарата клетки.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA - Human Leucocyte Antigens) определяют индивидуальность каждого человека.

Обнаружены в середине 60-х годов группой исследователей под руководством французского биолога Жориса Доссе.

Было открыто 10 антигенов, присущих ядродержащим клеткам крови — лейкоцитам



АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

HLA по химической структуре и функциям подразделяются на 2 класса:

1. Антигены HLA 1-го класса содержатся в мембране практически всех ядросодержащих клеток.

Функции:

- а) Являются маркерами «своего» и при заражении клеток вирусами являются ориентиром для уничтожения их Т-киллерами;
- б) Входят в состав гормональных рецепторов;
- в) Играют роль трансплантационных антигенов.

2. Антигены HLA 2-го класса обнаруживаются на мембране макрофагов и В-лимфоцитов.

Функции:

- а). Участвуют в иммунорегуляции: распознавании антигенов макрофагами, Т-хелперами;
- б) Участвуют во взаимодействии клеток в иммунном ответе.

АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA -Human Leucocyte Antigens)

Генетический контроль HLA осуществляется *генами*,
расположенными *на шестой хромосоме*:

- **1 класс**, включает аллели локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C.

Эти молекулы представляют собой мембранные гликопротеины, состоящие из одной полипептидной б-цепи с молекулярной массой 45000 и в-микроглобулина с молекулярной массой 12000.

- Молекулы **2 класса** представлены локусами HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Они также являются мембранными гликопротеинами и состоят из двух гомологичных полипептидных цепей с молекулярной массой 34000 (тяжелая б-цепь) и 28000 (легкая в-цепь).

- Аллели **3-го класса** — компоненты комплемента, представленные белками.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы определения антител и антигенов основаны на различных способах регистрации их взаимодействия

Различают:

- 1. Методы, основанные на реакции преципитации;*
- 2. Методы, основанные на реакции агглютинации;*
- 3. Метод реакции связывания компонента;*
- 4. Методы, основанные на использовании меченых антител или антигенов.*

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на реакции преципитации

За счет мультивалентности антител и антигена при их смешивании образуется так называемая решетка, которая может содержать антиген и антитела в разных пропорциях. Небольшие агрегаты, образующиеся при смешивании разбавленных растворов антигена и антитела, увеличивают мутность раствора и обеспечивают его визуализацию.

На основе реакции преципитации разработаны различные количественные методы:

- 1. Двойная диффузия в агаре по Оухтерлони.**
- 2. Радиальная иммунодиффузия по Манчини.**

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на реакции агглютинации.

Взаимодействие антител с клетками или другими крупными частицами приводит к склеиванию (агглютинации) последних. Поскольку большинство клеток несет электрический заряд, то для их взаимного отталкивания и связывания между собой требуется довольно большое количество антител. В начальной фазе реакции происходит адсорбция антител на поверхности клетки или частицы, далее образование агрегата (агглютината) и выпадение его в осадок.

Реакция протекает только в присутствии электролита (хлорида натрия). Механизм реакции агглютинации описывается теорией «решетки», согласно которой каждый отдельный активный центр антитела соединяется со своим антигеном. Избыток или недостаток антител препятствует агглютинации. Прямая агглютинация чаще используется для определения серотипов бактерий или для определения группы крови, противомикробных антител и различных аутоантител.

Реакцию обычно проводят в пластиковых планшетах, требующих небольшое количество реагентов. По чувствительности и специфичности реакция агглютинации уступает реакции преципитации. В ходе реакции возможно перекрестное реагирование антигенов с антителами.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

- Реакция нейтрализации

основана на способности антитоксической сыворотки нейтрализовать летальное действие токсина *in vivo*.

При определении типа токсина смешивают с диагностической антитоксической сывороткой, вводят лабораторному животному.

При соответствии типа токсина и антитоксической сыворотки происходит нейтрализация токсина, и животное не погибает.

Используется реакция нейтрализации для определения степени напряженности антитоксического иммунитета против дифтерии или скарлатины в кожных реакциях Шика или Дика (соответственно). При этом в область предплечья вводится определенная доза токсина.

Отсутствие покраснения на месте инъекции свидетельствует о полной нейтрализации введенного токсина циркулирующими в организме антитоксинами.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

- Реакция иммунного лизиса

В основе реакции лежит способность специфических антител образовывать иммунные комплексы с клетками, в том числе с эритроцитами, бактериями.

Существуют следующие **виды лизиса**:

- **гемолиз** — лизис эритроцитов под влиянием антител в присутствии комплемента;
- **цитолиз** — лизис клеточных элементов (например, опухолевых клеток);
- **бактериолиз** — лизис бактерий.

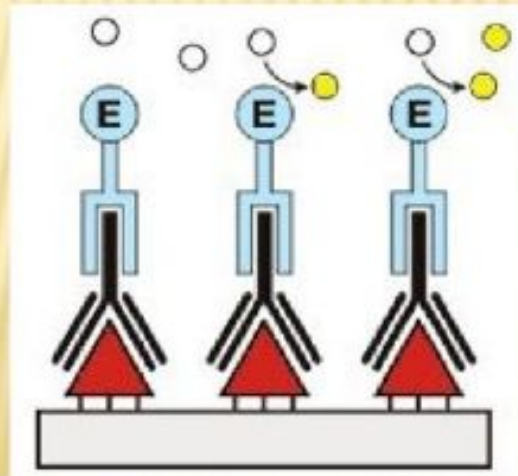


ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Реакция связывания комплемента

В основе реакции лежит уникальная способность комплемента специфически связываться с различными по своей природе комплексами **антиген + антитело** и вызывать лизис эритроцитов, использованных для получения гемолитической сыворотки.

Является высокочувствительной реакцией, позволяет обнаружить количество антител, например, в 10 раз меньшее, чем в реакции преципитации.



ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Методы, основанные на использовании меченых реагентов

Реакция иммунофлюоресценции (по Кунсу). Используется для выявления микробных антигенов в тканях или патологическом материале. Метку антител производят флюорохромами (флюоресцеин или родамин). При образовании комплекса *антиген – антитело* флюоресцирующий компонент вызывает свечение комплекса, что облегчает учет результатов реакции микроскопически.

Иммуноферментный анализ. Иммуноферментные методы в силу своей безопасности и высокой чувствительности являются достаточно широко применяемыми.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ И АНТИГЕНОВ

Радиоиммунологические методы. В качестве метки чаще применяют радионуклиды йода (I^{125}). Для определения антигенов обычно используют классический радиоиммунологический анализ (РИА).

Иммуноблоттинг по Вестерну широко применяется для количественного определения белков и гликопротеинов. После разделения сложной смеси белков в геле их можно перенести на микропористую нитроцеллюлозную мембрану. Далее неспецифически связанные с мембраной антигены могут быть идентифицированы с помощью меченых антител.

Иммуноэлектрофорез позволяет идентифицировать антиген по электрофоретической подвижности, особенно когда в растворе присутствуют другие антигены. С помощью данного метода в клинической иммунологии определяют концентрацию иммуноглобулинов и идентифицируют некоторые белки.

МАКРОФАГИ

Макрофаги печени и легких захватывают антиген часто без иммунного ответа.

Макрофаги лимфоидной ткани поглощают и разрушают антигены. Часть фрагментов антигена появляется на поверхности макрофагов, часть — выделяется в тканевую жидкость.

Макрофаги краевой зоны селезенки (краевого синуса) лимфатического узла специализируются в захвате антигенов, стимулируя выработку антител без участия Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты взаимодействуют с клетками паракортикальной зоны лимфатического узла.

