



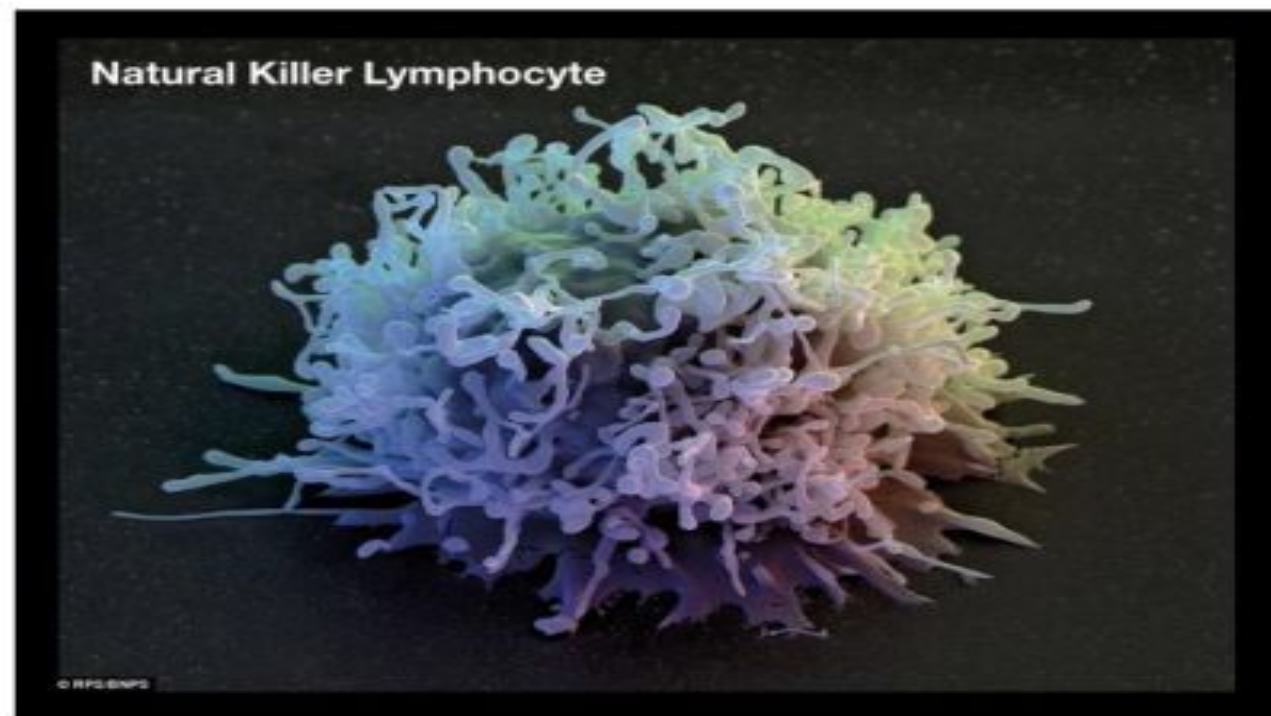
Лекция 1

Антигены и паттерны

- **АНТИГЕН** – это вещества или формы веществ, которые при введении во внутреннюю среду организма способны индуцировать на себя иммунный ответ в виде выработки специфических антител и/или иммунных Т-лимфоцитов (Р. М. Хаитов).

Что еще мы называем Антигеном?

- Кроме того, Антигеном мы называем поверхностные структуры клеток
- Например: молекулы МНС I и МНСII – антигены гистосовместимости



Эпитоп

- Информационная часть, антигенная детерминанта – низкомолекулярная часть молекулы.
- Отвечает за **специфичность** молекулы антигена

Каждый эпитоп способен к индукции специфического иммунного ответа или толерантности.

Несущая часть

- Это высокомолекулярная часть молекулы антигена. Она отвечает за **иммуногенность**.

Структура молекулы антигена



Число эпитопов в молекуле антигена определяет его *валентность*.

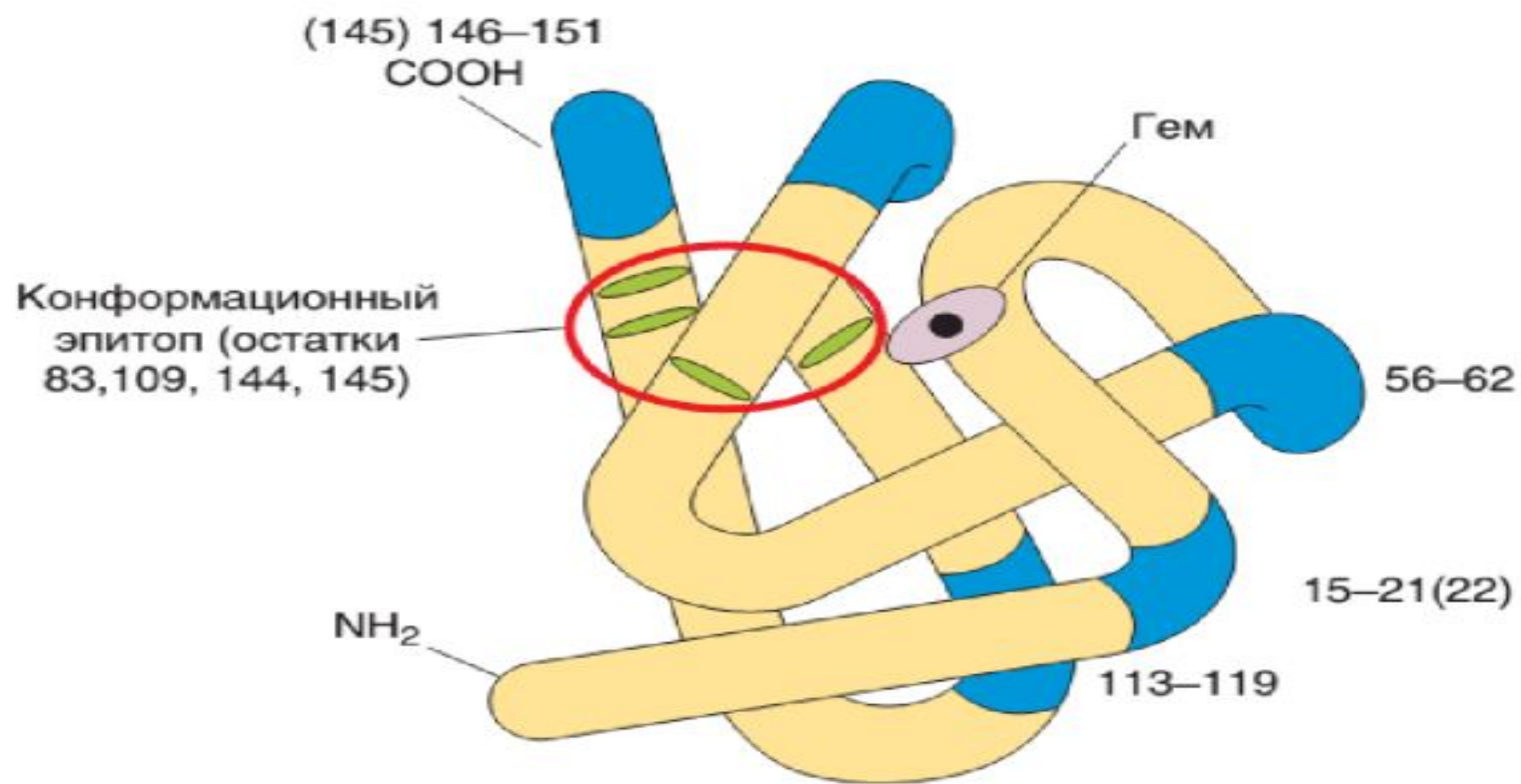
Эпитопы в молекуле антигена могут быть повторяющимися однотипными.

Если эпитопы различны по структуре, то можно выделить доминирующий эпитоп (явление иммунодоминантности).

Эпитопы бывают:

* *Линейными* - образованы линейной последовательностью аминокислотных остатков.

* *Конформационными* - образованы отдаленными аминокислотными остатками, которые сближены благодаря конформации молекулы.



Молекула миоглобина кашалота.
Ярилин А. А., Иммунология 2010г.

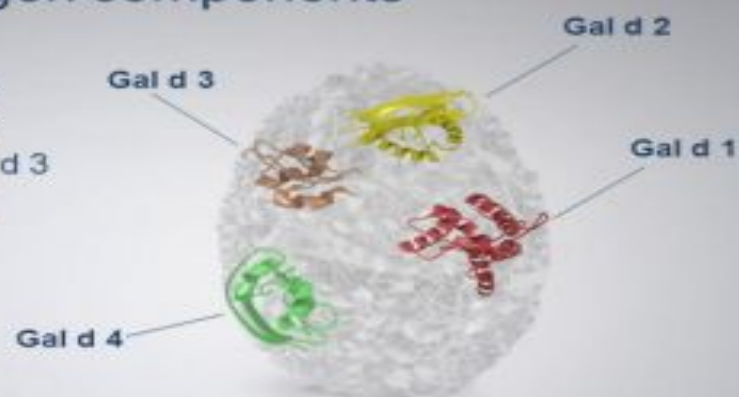


Конформационные детерминанты в процессе денатурации *лабильны*.

Линейные детерминанты при денатурации не изменяются, они *стабильны*, кроме того, в процессе денатурации могут обнаружиться скрытые детерминанты.

Main egg allergen components

- Ovomuroid – Gal d 1
- Ovalbumin – Gal d 2
- Ovotransferrin – Gal d 3
- Lysozyme – Gal d 4



Latin name: Gal d – *Gallus domesticus*

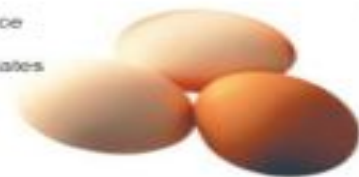


Как применить в клинике?

Suspicion of egg allergy

Is it allergy? Risk for clinical reactions?

- **Ovomucoid ImmunoCAP® Allergen f233**
- Absence of IgE antibodies to ovomucoid indicates tolerance to ingestion of cooked egg
- The presence of serum IgE antibodies to ovomucoid indicates an increased risk for persistent egg allergy



ImmunoCAP[®]
In it allergy?

References

1. Ando H, Murawaki R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka K, Barnes NP, Ueno A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 112:503-6.
2. Escobedo-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia-Sanchez G, Escobar MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1484-9.
3. Lamón-Muñoz H, Sampson HA, Scherer SH, Smarfar SW, Igone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting exclusively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:977-83.
4. Ueno A, Ando H, Murawaki R, Wada E, Yessu T, Yamada K, Kiyama K, Tani S, Imai M, Watanabe T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg whites. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:171-6.
5. Benmiloud-Drocard J, Dikosz MB, Dikosz RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d 1) compared with ovalbumin (Gal d 2) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:1347-53.
6. Jevremovic M, Beyer K, Vito L, Bardina L, Mahesh M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:750-55.

Potential Clinical Application – Hen's

Egg



f232 Ovalbumin Component

f1 Egg white
Positive

f233 Ovomucoid Component

-

+

Patient (1) may tolerate foods with heated egg (2) have only a mild egg allergy (3) physician may want to reintroduce food

Patient is at increased risk for (1) persistent egg allergy (2) clinical reaction to heated as well as raw egg (3) risk for systemic reactions to egg

- Sensitization to egg white is one of the leading causes of IgE-mediated food allergy in children
- Ovomucoid is considered the dominant clinically relevant allergen in hen's egg white

Since individual components do not contain all possible allergenic proteins/epitopes of an extract based allergen, Phadia recommends that the whole extract hen's egg white ImmunoCAP be ordered in addition to any of the hen's egg components

Свойства антигена

1. Генетическая чужеродность

Чужеродность проявляется относительно конкретного организма.

Это не абсолютная характеристика антигена, поскольку возможно формирование аутоантител.

Это возможно в случаях:

- * реакции на «забарьерные» ткани

- * в ответ на чужеродные молекулы, имеющие сходство с аутоантигенами

- * истинная реакция на собственные антигены, например, при дефектах селекции лимфоцитов.

Иммунологически привилегированные органы



Головной мозг



Внутренняя камера глаза, хрусталик



волосяные фолликулы



плод



семенники

Свойства антигена

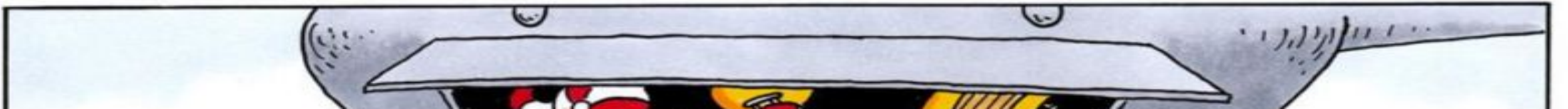
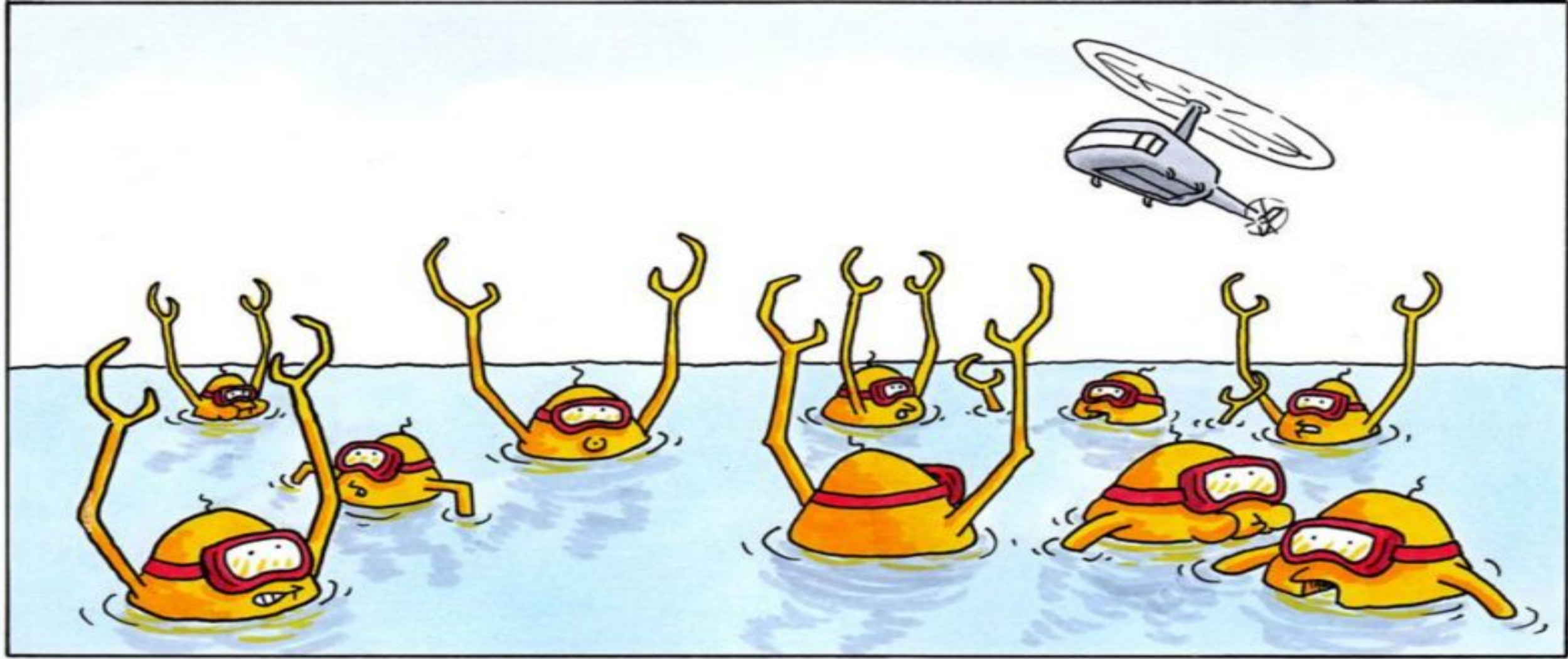
2. Иммуногенность

Иммуногенность антигена зависит от многих факторов:

- * молекулярной массы – чем больше молекулярная масса антигена, тем более он иммуногенен. Это одна из причин применения *адъювантов* – они увеличивают молекулярную массу антигена.

- * валентности – чем больше эпитопов, тем выше иммуногенность.

- * от жесткости структур, то есть способности сохранять конфигурацию





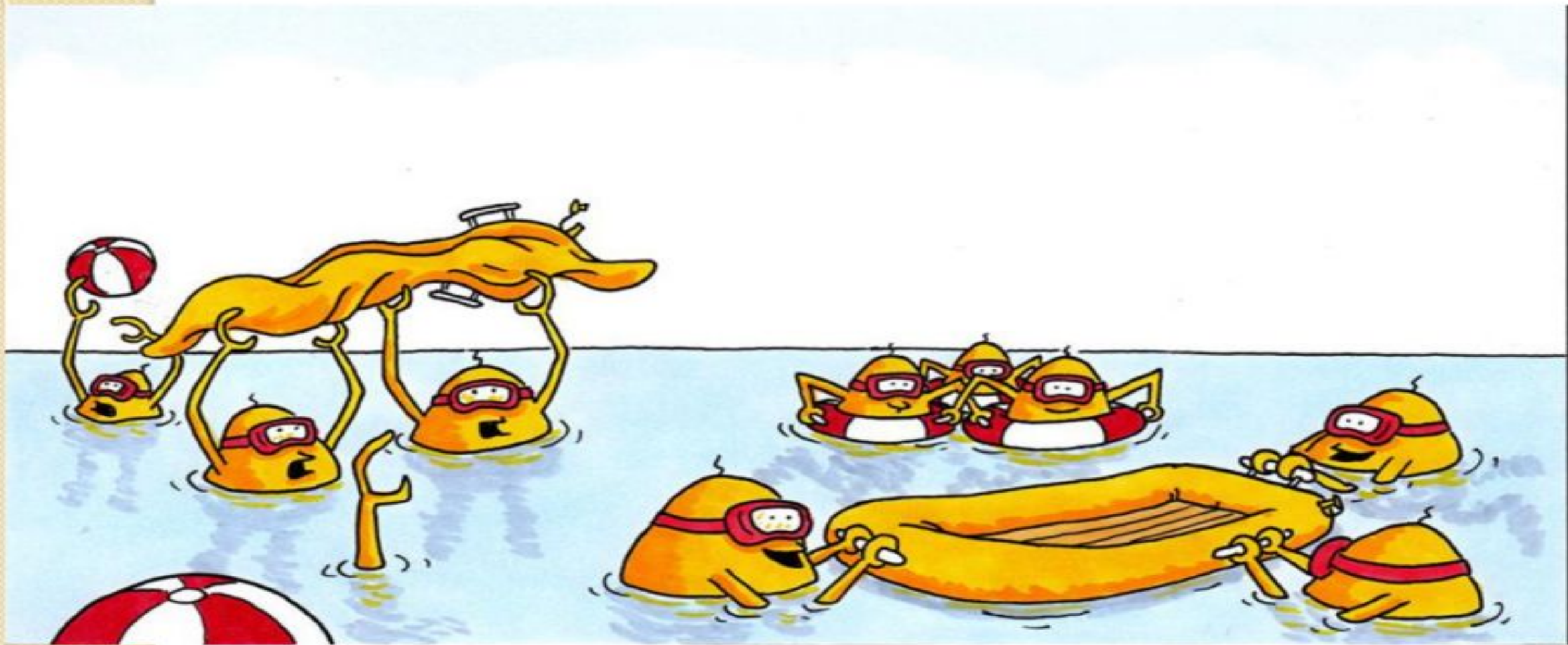


Рисунок взят из статьи

The concept of allergen-associated molecular patterns (AAMP)

Авторы: Isabella Pali-Scho' ll and and Erika Jensen-Jarolim

(a) IgE-BCRs (yellow men) are floating in the fluidic membrane of a B-cell (blue ocean), as an allergen source (helicopter) approaches. (b) The helicopter (allergen source) releases diverse molecules, with or without allergenic capacity. (c) From left to right: IgE capturing a monovalent or too small allergen (ball), or IgEs capturing an antigen with flexible epitope display (flat mattress) do not lead to B-cell activation (desperate men). In contrast, rigid display of epitopes (inflated mattress) leads to BCR crosslinking and activation; likewise complexing of several allergens is able to crosslink IgE-BCR (group in the back), also leading to activation. Illustration by Oliver Ottitsch.

Свойства антигена

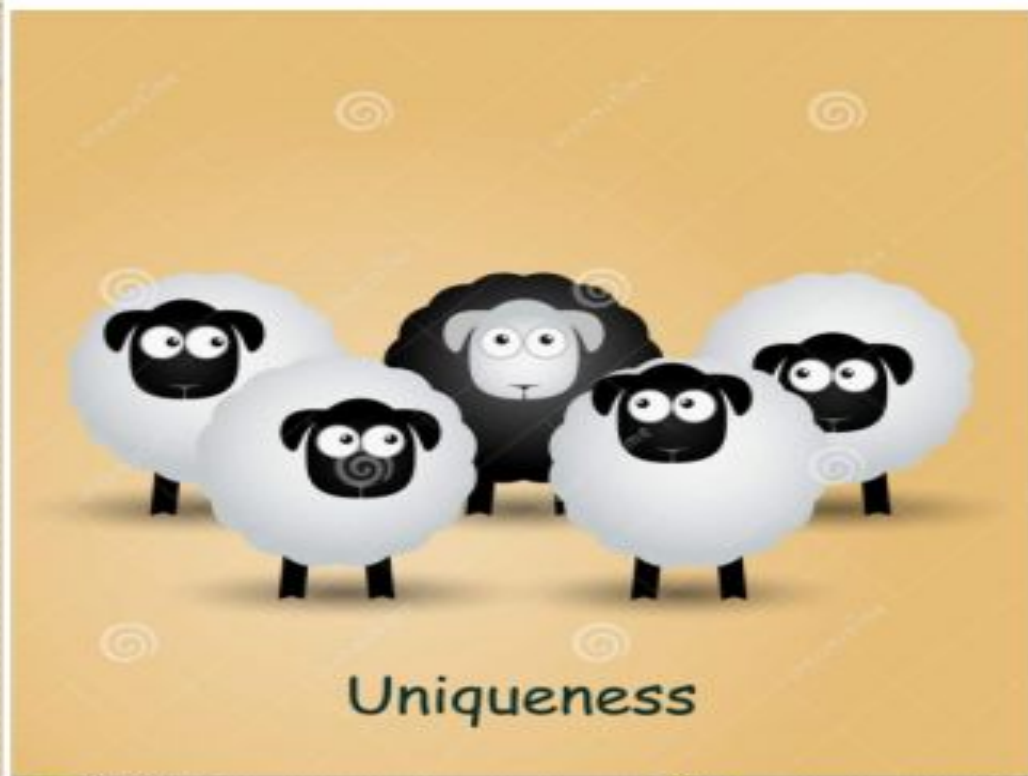


3. Лигандность

- способность взаимодействовать с комплементарными антигенраспознающими молекулами – иммуноглобулинами, TCR, BCR.

Свойства антигена

4. Специфичность



- СПОСОБНОСТЬ БЫТЬ УНИКАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТРУКТУРЫ И КОНФОРМАЦИИ

- По способности запускать активный иммунный ответ **Антиген** может быть:
- 1. **иммуногеном** – запуск активного иммунного ответа
- Например: инфекционные антигены
- 2. **толерагеном** – запускает состояние иммунологической толерантности
- Например: антигены комменсальной микрофлоры, пищевые антигены

По структуре антигены бывают:

Полные

- Такие антигены содержат и **эпитоп**, и **несущую часть**.
- Они **способны самостоятельно индуцировать иммунный ответ**. Как правило, это белки, также полисахариды и фосфолипиды.

Неполные (гаптены)

- Состоят только из **информационной части**.
- Способны **индуцировать иммунный ответ при соединении с белком-носителем**.
- 1. Простые – аминокислоты, химические группировки и т.д.
- 2. Сложные – липиды, нуклеиновые кислоты, короткие пептиды и сахара, некот. лекарства



По влиянию на
иммунокомпетентные
клетки антигены делятся на:

- * Т-зависимые
- * Т-независимые.

T-зависимые антигены

- Вызывают активацию гуморального и клеточного иммунного ответа
- Формируется иммунологическая память
- Антитела: созревание аффинности и переключение изотипов

T-независимые антигены

- Активируется гуморальный иммунный ответ, Th не участвуют
- Нет иммунологической памяти
- Продуцируются только низкоаффинные IgM

Сравнение T-зависимых и T-независимых антигенов.

Таким образом, *T-независимые антигены* это крупные молекулы, как правило, поливалентные, которые не могут быть презентированы в комплексе с МНС (полисахариды, ЛПС, синтетические антигены)

T_H1: вызывают поликлональную активацию В-клеток (например, пирогенал, протидиозан, антигены ВЭБ). В ответ на эти антигены активируются не зрелые В-клетки (в настоящее время, их относят к паттернам)

T_H2: полисахариды бактериальных стенок с одинаковыми повторяющимися эпитопами. Активируют зрелые В-клетки.



Паттерны

Виды паттернов (В.В. Климов):

Экзогенные

1. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР)
компоненты микробов (пептидогликаны, ЛПС)

2. Аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны (ААМР)
низкомолекулярные компоненты аллергенов

Виды паттернов


Эндогенные

1. Паттерны, ассоциированные с повреждением собственных клеток (DAMP)

Субстанции, получающие доступ к иммунной системе при повреждениях

2. Паттерны, ассоциированные с опухолевой трансформацией (TAMP)

низкомолекулярные компоненты опухолевых клеток



Патогенассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) (образы патогенности) – это консервативные группы молекул, присущие только патогенам, и не присущие клеткам эукариот.

РАМР

Таким образом, паттерны для нашего организма являются сигналом о биологической опасности.

Например: флагеллин бактерий, фрагменты РНК, немитилированные последовательности CpG ДНК

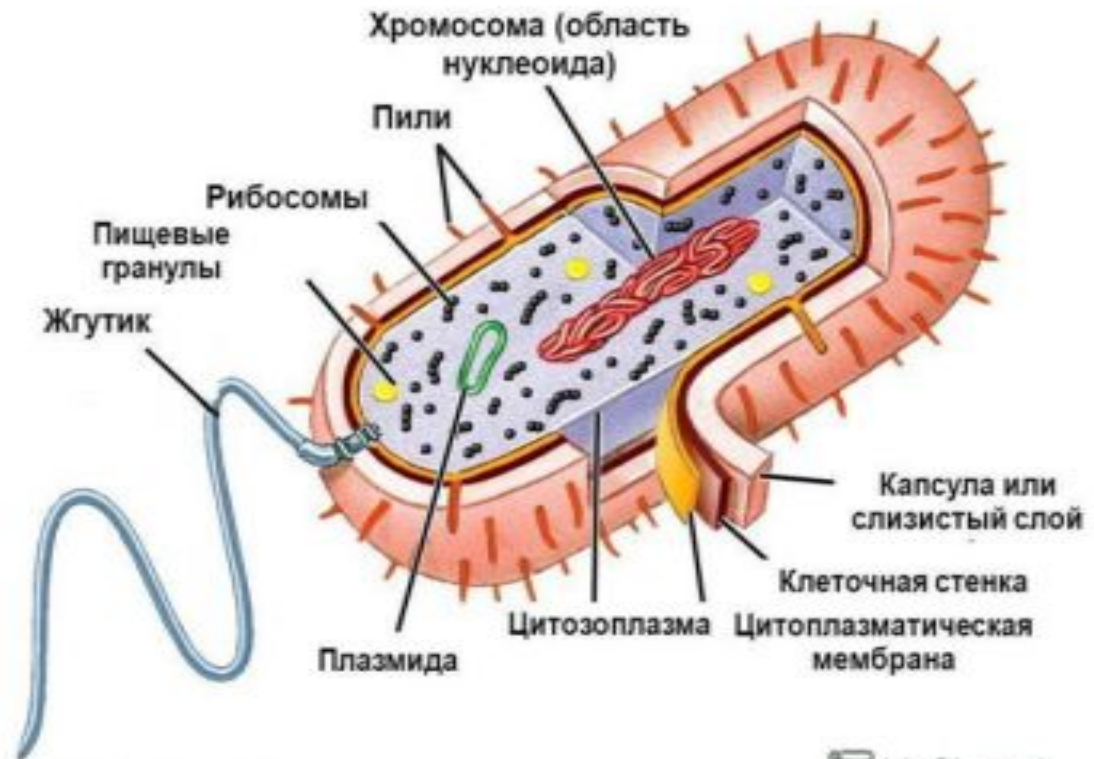


Figure 4-20a Biology: Life on Earth, 6/e
© 2008 Pearson Prentice Hall, Inc.

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (TLR)

<i>TLR</i>	<i>Лиганды</i>
TLR1, TLR2, TLR6	Пептидогликан грамположительных бактерий
TLR3	Вирусная дсРНК
TLR4	Липополисахарид (эндотоксин) внешней мембраны грамотрицательных бактерий
TLR5	Бактериальный флагеллин подвижных бактерий
TLR7, TLR8	Имидазохинолоны (противовирусные средства)
TLR9	CpG-мотивы ДНК некоторых патогенов
TLR10	?
TLR11	Поверхностные белки некоторых патогенов? (у мышей)



DAMP или стрессорные молекулы - собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране клетки при клеточном стрессе и сигнализирующие о любом повреждающем воздействии.

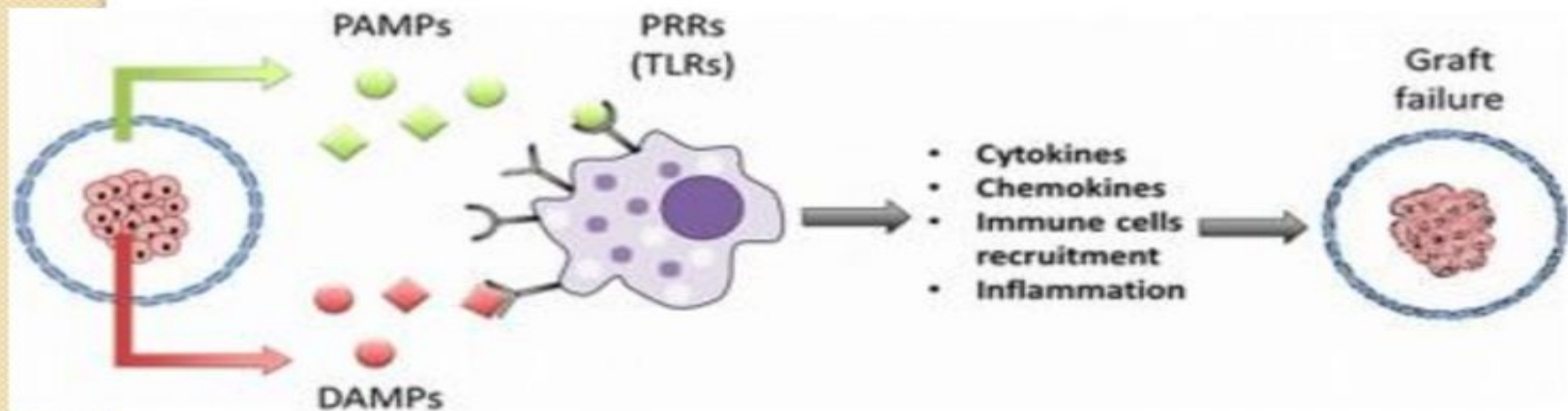
Например: белки теплового шока, дефенсины, кателицидин, лактоферрин.

То есть, это эндогенные активаторы врожденного иммунитета.

Свойства паттернов:

1. Вызывают активацию врожденного иммунитета

2. Не оставляют иммунологической памяти



Паттерн-распознающие рецепторы (PRR):

По локализации:

а) **мембранные** – находятся на клеточной мембране и передают сигнал об опасности внутрь клетки (TLR).

б) **цитозольные** – находятся в цитозоле и на мембране цитоплазматических гранул.

Распознают внутриклеточные патогены (TLR, NLR)

в) **секретируемые** – связываются с патогеном в циркуляции, распознаются клетками врожденного иммунитета (компоненты комплемента)

Toll-like рецепторы (TLR):

Эволюционно консервативные молекулы, суммарная специфичность которых охватывает «образы» всех основных групп одноклеточных патогенов и вирусов (А. А. Ярилин).

В настоящее время у человека идентифицировано 10 вариантов TLR.

Выделяют TLR *мембранной* локализации (например, TLR1, TLR2, TLR6) и *внутриклеточной* локализации (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9).



Спасибо за внимание