Реферат:

**Антигены, основные свойства. Антигены гистосовместимости. Процессинг антигено**в

*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.

Многообразие понятия “антиген”.

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).

Основные типы антигенной специфичности (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.

б.Rh- система эритроцитов. 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, защищает от ее воздействия микроорганизмы. 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.

**Гуморальный иммунитет. Иммуноглобулины. Роль антител в иммунном ответе. Реакция антиген- антитело, ее применение**.

Основными формами иммунного ответа на попадание антигена в организм являются: биосинтез антител, образование клеток иммунной памяти, реакция гиперчувствительности немедленного типа, реакция гиперчувствительности замедленного типа, иммунологическая толерантность, идиотип- антиидиотипические отношения.

Для гуморального иммунитета характерна выработка специфических антител (иммуноглобулинов).

Антитела - специфические белки гамма- глобулиновой природы, образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном (in vivo, in vitro). В соответствии с международной классификацией совокупность сывороточных белков, обладающих свойствами антител, называют иммуноглобулинами.

Уникальность антител заключается в том, что они способны специфически взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование.

Иммуноглобулины ( Ig ) разделены в зависимости от локализации на три группы:

- сывороточные (в крови);

- секреторные ( в секретах- содержимом желудочно- кишечного тракта, слезном секрете, слюне, особенно- в грудном молоке) обеспечивают *местный иммунитет* (иммунитет слизистых);

- поверхностные ( на поверхности иммунокомпетентных клеток, особенно В- лимфоцитов).

Любая молекула антител имеет сходное строение ( Y- образную форму) и состоит из двух тяжелых ( Н ) и двух легких ( L ) цепей, связанных дисульфидными мостиками. Каждая молекула антител имеет два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента Fab ( fragment antigen binding ), определяющих антительную специфичность, и один Fc ( fragment constant ) фрагмент, который не связывает антиген, но обладает эффекторными биологическими функциями. Он взаимодействует со “своим” рецептором в мембране различных типов клеток ( макрофаг, тучная клетка, нейтрофил).

Концевые участки легких и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина вариабельны по составу ( аминокислотным последовательностям ) и обозначаются как VL и VH области. В их составе выделяют гипервариабельные участки, которые определяют структуру *активного центра антител (антигенсвязывающий центр или паратоп).* Именно с ним взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) антигена. Антигенсвязывающий центр антител комплементарен эпитопу антигена по принципу “ключ - замок” и образован гипервариабельными областями L- и Н- цепей. Антитело свяжется антигеном (ключ попадет в замок) только в том случае, если детерминантная группа антигена полностью вместится в щель активного центра антител.

Легкие и тяжелые цепи состоят из отдельных блоков- доменов. В легких ( L ) цепях - два домена- один вариабельный ( V ) и один константный ( C ), в тяжелых ( H ) цепях- один V и 3 или 4 ( в зависимости от класса иммуноглобулина ) C домена.

Существуют легкие цепи двух типов- каппа и лямбда, они встречаются в различных пропорциях в составе различных (всех) классов иммуноглобулинов.

Выявлено *пять классов тяжелых цепей-*  альфа ( с двумя подклассами), гамма ( с четырьмя подклассами), эксилон, мю и дельта. Соответственно обозначению тяжелой цепи обозначается и класс молекул иммуноглобулинов- А, G, E, M и D.

Именно константные области тяжелых цепей, различаясь по аминокислотному составу у различных классов иммуноглобулинов, в конечном результате и определяют специфические свойства иммуноглобулинов каждого класса.

Известно пять классов иммуноглобулинов, отличающихся по строению тяжелых цепей, молекулярной массе, физико- химическим и биологическим характеристикам: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. В составе IgG выделяют 4 подкласса ( IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ), в составе IgA- два подкласса (IgA1, IgA2 ).

Структурной единицей антител является мономер, состоящий из двух легких и двух тяжелых цепей. Мономерами являются IgG, IgA ( сывороточный), IgD и IgE. IgM- пентамер (полимерный Ig). У полимерных иммуноглобулинов имеется дополнительная j ( joint) полипептидная цепь, которая объединяет ( полимеризует) отдельные субъединицы (в составе пентамера IgM, ди- и тримера секреторного IgA).

Основные биологические характеристики антител.

1. *Специфичность* - способность взаимодействия с определенным (своим) антигеном (соответствие эпитопа антигена и активного центра антител).

*2*. *Валентность-* количество способных реагировать с антигеном активных центров ( это связано с молекулярной организацией- моно- или полимер). Иммуноглобулины могут быть *двухвалентными* ( IgG ) или *поливалентными* (пентамер IgM имеет 10 активных центров). Двух- и более валентные антитела навывают *полными антителами*. *Неполные антитела* имеют только один участвующий во взаимодействии с антигеном активный центр ( блокирующий эффект на иммунологические реакции, например, на агглютинационные тесты). Их выявляют в антиглобулиновой пробе Кумбса, реакции угнетения связывания комплемента.

3. *Афинность -* прочность связи между эпитопом антигена и активным центром антител, зависит от их пространственного соответствия.

4. *Авидность -* интегральная характеристика силы связи между антигеном и антителами, с учетом взаимодействия всех активных центров антител с эпитопами. Поскольку антигены часто поливалентны, связь между отдельными молекулами антигена осуществляется с помощью нескольких антител.

5. *Гетерогенность -* обусловлена антигенными свойствами антител, наличием у них трех видов антигенных детерминант:

- *изотипические* - принадлежность антител к определенному классу иммуноглобулинов;

- *аллотипические-* обусловлены аллельными различиями иммуноглобулинов, кодируемых соответствующими аллелями Ig гена;

*-* *идиотипические-* отражают индивидуальные особенности иммуноглобулина, определяемые характеристиками активных центров молекул антител. Даже тогда, когда антитела к конкретному антигену относятся к одному классу, субклассу и даже аллотипу, они характеризуются специфическими отличиями друг от друга (идиотипом). Это зависит от особенностей строения V- участков H- и L- цепей, множества различных вариантов их аминокислотных последовательностей.

*Понятие о поликлональных и моноклональных антителах будет дано в следующих разделах.*

Характеристика основных классов иммуноглобулинов.

Ig G. Мономеры, включают четыре субкласса. Концентрация в крови- от 8 до 17 г/л, период полураспада- около 3- 4 недель. Это основной класс иммуноглобулинов, защищающих организм от бактерий, токсинов и вирусов. В наибольшем количестве IgG- антитела вырабатываются на стадии выздоровления после инфекционного заболевания (поздние или 7S антитела), при вторичном иммунном ответе. IgG1 и IgG4 специфически (через Fab- фрагменты) связывают возбудителей (*опсонизация)*, благодаря Fc- фрагментам IgG взаимодействуют с Fc- рецепторам фагоцитов, способствуя фагоцитозу и лизису микроорганизмов. IgG способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент. Только IgG способны транспортироваться через плаценту от матери к плоду (проходить через плацентарный барьер) и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного. В отличие от IgM- антител, IgG- антитела относятся к категории поздних- появляются позже и более длительно выявляются в крови.

IgM. Молекула этого иммуноглобулина представляет собой полимерный Ig из пяти субъединиц, соединенных дисульфидными связями и дополнительной J- цепью, имеет 10 антиген- связывающих центров. Филогенетически это наиболее древний иммуноглобулин. IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм. Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе). Антитела к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам- преимущественно IgM- антитела. IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев. IgM у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят. Концентрация IgM в крови ниже, чем IgG- 0,5- 2,0 г/л, период полураспада- около недели. IgM способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, активизировать фагоцитоз, связывать эндотоксины грамотрицательных бактерий. IgM обладают большей, чем IgG авидностью (10 активных центров), аффинность (сродство к антигену) меньше, чем у IgG.

IgA. Выделяют сывороточные IgA (мономер) и секреторные IgA (IgAs). Сывороточные IgA составляют 1,4- 4,2 г/л. Секреторные IgAs находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве. Они являются первой линией защиты слизистых, обеспечивая их местный иммунитет. IgAs состоят из Ig мономера, J-цепи и гликопротеина (секреторного компонента). Выделяют два изотипа- IgA1 преобладает в сыворотке, субкласс IgA2 - в экстраваскулярных секретах.

Секреторный компонент вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек и присоединяется к молекуле IgA в момент прохождения последней через эпителиальные клетки. Секреторный компонент повышает устойчивость молекул IgAs к действию протеолитических ферментов. Основная роль IgA- обеспечение местного иммунитета слизистых. Они препятствуют прикреплению бактерий к слизистым, обеспечивают транспорт полимерных иммунных комплексов с IgA, нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и систему комплемента.

IgE. Представляет мономер, в сыворотке крови находится в низких концентрациях. Основная роль- своими Fc- фрагментами прикрепляется к тучным клеткам (мастоцитам) и базофилам и опосредует *реакции гиперчувствительности немедленного типа.* К IgE относятся “антитела аллергии”- *реагины.* Уровень IgE повышается при аллергических состояниях, гельминтозах. Антигенсвязывающие Fab- фрагменты молекулы IgE специфически взаимодействует с антигеном (аллергеном), сформировавшийся иммунный комплекс взаимодействует с рецепторами Fc- фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану базофила или тучной клетки. Это является сигналом для выделения гистамина, других биологически активных веществ и развертывания острой аллергической реакции.

IgD. Мономеры IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В- лимфоцитов, в сыворотке находятся в крайне низких концентрациях. Их биологическая роль точно не установлена. Полагают, что IgD участвуют в дифференциации В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа, участвуют в аутоиммунных процессах.

С целью определения концентраций иммуноглобулинов отдельных классов применяют несколько методов, чаще используют *метод радиальной иммунодиффузии в геле (по Манчини)-* разновидность реакции преципитации и ИФА.

Определение антител различных классов имеет важное значение для диагностики инфекционных заболеваний. Обнаружение антител к антигенам микроорганизмов в сыворотках крови- важный критерий при постановке диагноза- *серологический метод диагностики.* Антитела класса IgM появляются в остром периоде заболевания и относительно быстро исчезают, антитела класса IgG выявляются в более поздние сроки и более длительно (иногда- годами) сохраняются в сыворотках крови переболевших, их в этом случае называют анамнестическими антителами.

Выделяют понятия: *титр антител, диагностический титр, исследования парных сывороток.* Наибольшее значение имеет выявление IgM- антител и четырехкратное повышение титров антител (или *сероконверсия*- антитела выявляют во второй пробе при отрицательных результатах с первой сывороткой крови) при исследовании *парных*- взятых в динамике инфекционного процесса с интервалом в несколько дней- недель проб.

Реакции взаимодействия антител с возбудителями и их антигенами (*реакция “антиген- антитело”)* проявляется в виде ряда феноменов- *агглютинации, преципитации, нейтрализации, лизиса, связывания комплемента, опсонизации, цитотоксичности* и могут быть выявлены различными серологическими реакциями.

Динамика выработки антител. Первичный и вторичный иммунный ответ.

Первичный ответ- при первичном контакте с возбудителем (антигеном), вторичный- при повторном контакте. Основные отличия:

- продолжительность скрытого периода (больше- при первичном);

- скорость нарастания антител (быстрее- при вторичном);

- количество синтезируемых антител (больше- при повторном контакте);

- последовательность синтеза антител различных классов (при первичном более длительно преобладают IgM, при вторичном- быстро синтезируются и преобладают IgG- антитела).

Вторичный иммунный ответ обусловлен формированием *клеток иммунной памяти.* Пример вторичного иммунного ответа- встреча с возбудителем после вакцинации.

Роль антител в формировании иммунитета.

Антитела имеют важное значение в формировании *приобретенного постинфекционного и поствакцинального иммунитета.*

1. Связываясь с токсинами, антитела нейтрализуют их, обеспечивая *антитоксический иммунитет.*

2. Блокируя рецепторы вирусов, антитела препятствуют адсорбции вирусов на клетках, участвуют в противовирусном иммунитете.

3. Комплекс антиген- антитело запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).

4. Антитела принимают участие в опсонизации бактерий, способствуя более эффективному фагоцитозу.

5. Антитела способствуют выведению из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде циркулирующих иммунных комплексов.

IgG принадлежит наибольшая роль в антитоксическом иммунитете, IgM- в антимикробном иммунитете (фагоцитоз корпускулярных антигенов), особенно в отношении грамотрицательных бактерий, IgA- в противовирусном иммунитете (нейтрализация вирусов), IgAs- в местном иммунитете слизистых оболочек, IgE- в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.

Литература:

1. Пяткин К.Д. «Микробиология», 1980.
2. Поздеев О.К. «Медицинская микробиология» под ред. Покровского В. И., учебник для ВУЗов, 2001.
3. Королюк А.М., Сбойчаков В.Б. «Медицинская бактериология», 1-е издание.
4. Королюк А.М., Сбойчаков В.Б. «Медицинская вирусология», 2-е издание.
5. Алишукина А.И. «Медицинская микробиология», Ростов 2003. Учебное пособие для мед. ВУЗов.

Воробьев А.А. «Медицинская микробиология, вирусология, иммунология», Москва 2004. Учебное пособие для мед. ВУЗов