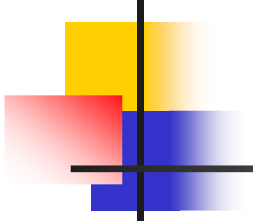


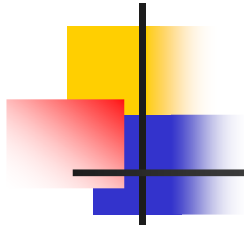
АНТИГЕНИ

Доц. Милена Атанасова, д.б.
Ръководител сектор "Биология"
МУ-Плевен



ДЕФИНИЦИЯ

- Всички вещества с екзогенен или ендегенен произход, които активират определени клетки /**Ly**/ и синтез на протеини /**антитела**/ и **специфично** взаимодействат с продуктите на имунния отговор (ИО). Те се определят като антигени или имуногени.
Разграничаването е **функционално**:
- **Имуноген** - агент, способен да индуцира специфичен ИО
- **Антиген** – молекула , способна да се свърже **специфично** с **продуктите** на ИО (**Ly** и **антитела**), но не може сама да стимулира ИО



- Всички **имуногени са антигени**, но **не всички антигени са имуногени**

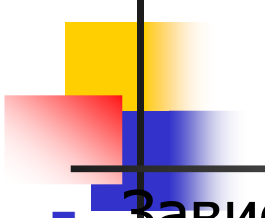
ХАРАКТЕРИСТИКА НА АНТИГЕНИТЕ

- **Чуждородност**
- **Антигенност**
- **Имуногенност**
- **Специфичност**



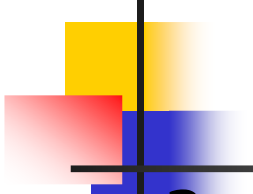
ЧУЖДОРОДНОСТ

- Нормално животните и човекът не отговарят имунологично на "своето". Когато в тях попаднат биополимери, построени по чужд план и носещи чужда генетична информация, ИС ги разпознава като "**чужди**" и реагира с **ИО**. Напр. серумният **албумин** от **заек**, инжектиран в него не предизвиква ИО. Инжектиран в морско свинче той се разпознава като "чужд" и отключва ИО.
- Колкото веществото е **по-чуждородно**, толкова по-силен е ИО и толкова **по-голяма** е неговата **имуногенност**.



АНТИГЕННОСТ

- Зависи от големината и сложността на химичната структура
- Химични вещества с м.т. **под 1000 Da** /пеницилин, прогестерон, аспирин/ **не са имуногени**
- Тези с м.т. между **1000** и **6000 Da** могат да **бъдат имуногени** /инсулин, адренотропни хормони/, но не е задължително
- Съединения с м.т. **по-високо** от **6000 Da** в **по-голямата си част са имуногени** /албумин, тетаничен анатоксин/. Има и изключения – Hb има МТ близо до албумина, но е слаб антиген



АНТИГЕННОСТ

- За да бъде едно вещество имуноген е необходима определена степен на физикохимична сложност
- Напр. хомополимери от аминокиселини /на лизин с мт **30 000 д/ не са добри имуногени**, защото **нямат достатъчно сложен химичен строеж**
- Ако химичната сложност се повиши чрез **прикачване** на **различни съединения** /напр. динитрофенол или др./, **които не са имуногенни**, получената макромолекула става **имуногенна**
- Повишаването на химичната сложност е придружено с нарастване на имуногенността

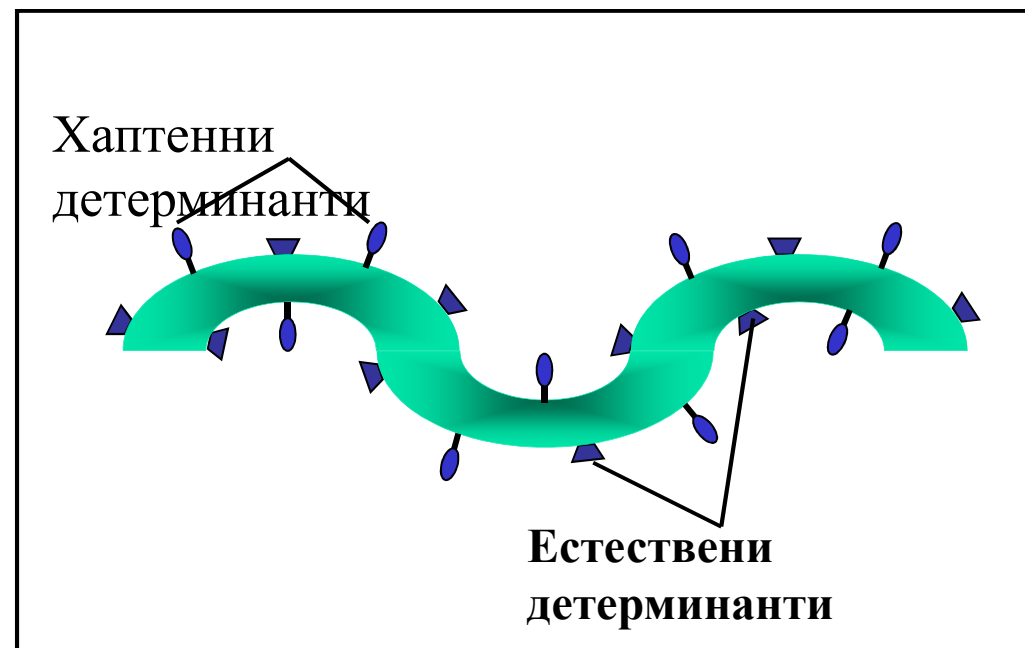
Хаптени



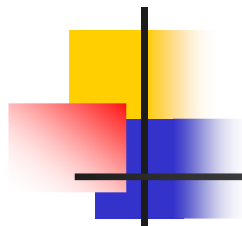
- Нискомолекулни химични съединения (обикновено синтетични), които **не са имуногени, могат да станат такива**, ако се **свържат с високомолекулни** и се наричат **хаптени**
- Високомолекулното съединение, с което е свързан хаптенът се означава като **носител**
- Хаптените се свързват с носителя чрез **ковалентни връзки**. Те влизат в химична реакция с белтъците носители, образуват комплекси **/конюгати/** и индуцират ИО
- ИО е насочен срещу различните части на **конюгата**, включително и срещу **ниско-молекулната** му компонента

Имуноконюгат

- Определение
- Структура
 - Естественни детерминанти
 - Хаптенни детерминанти

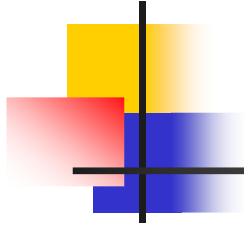


1. АНТИГЕННИ ДЕТЕРМИНАТИ



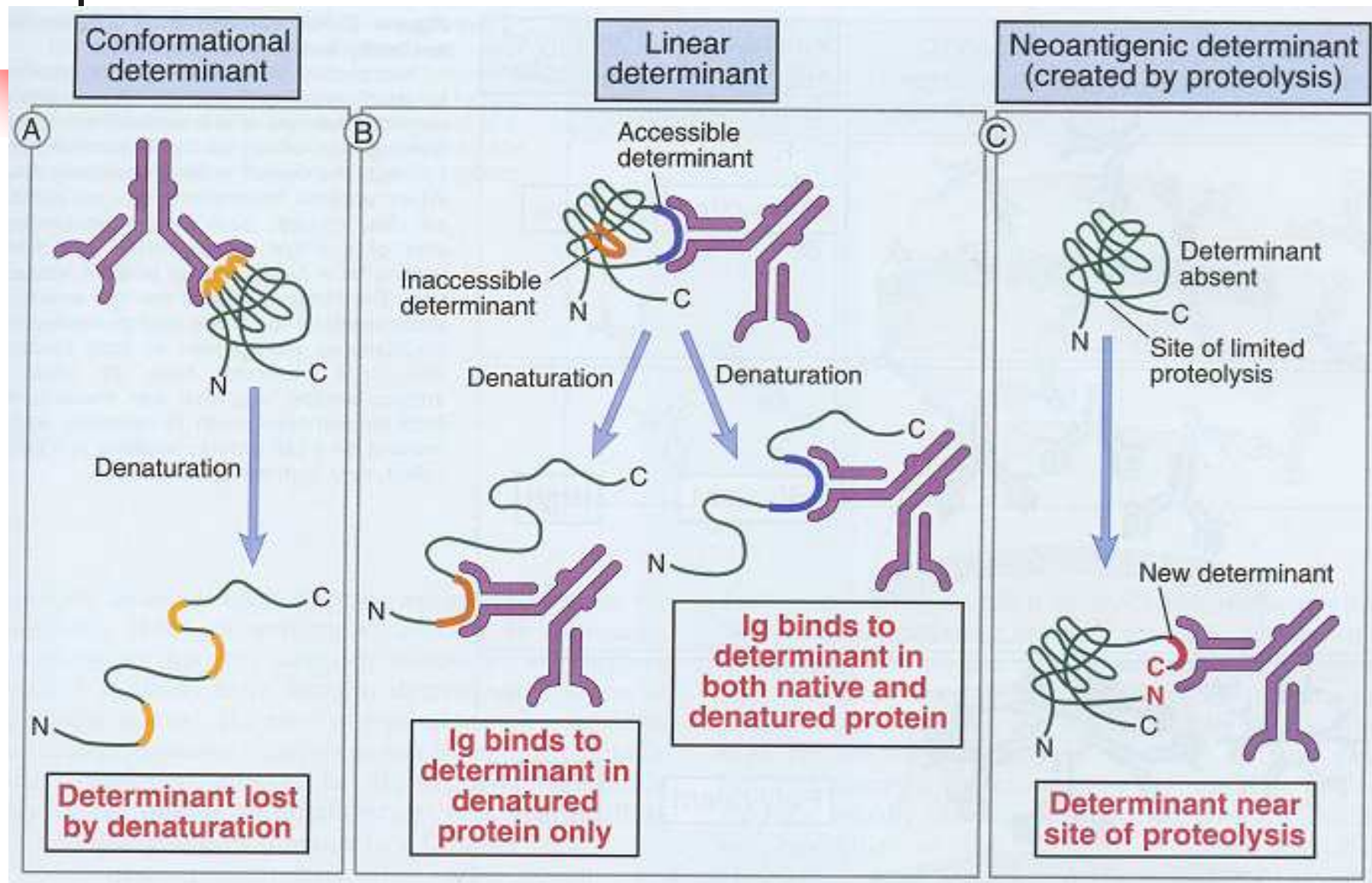
- Разпознават се от B- $\text{L}\gamma$ или T-клетъчния рецептор (TCR)
- **Антиген-свързващата конфигурация** на **антителата** или на **лимфоцитния рецептор** имат **уникална структура**, позволяваща пълно съответствие към определена структура на специфичния антиген
- Тази **част** от **Аг**, която се залавя **специфично** към **антиген-свързващото място** на **антитялото** или на **$\text{L}\gamma$ рецептор**, се нарича **антигенна детерминанта (епитоп)**
- Обикновено епитопите са разположени по повърхността на антигена, но някои и във вътрешността

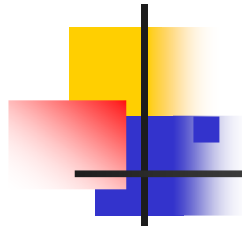
Антигенни детерминати



- Композиция
 - Протеини, полизахариди, НК
 - Секвентни (линейни) детерминанти
 - Конформационни детерминати
 - Размер
 - 4 -15 остатъка

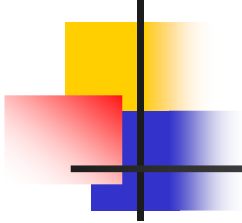
Антигенни епитопи





Антигенсвързващото място на антитялото е наречено **паратоп**. Неговите размери приблизително отговарят на тези на епитопа. Антигените могат да притежават:

- **единичен епитоп /хаптен/**
- **различен брой еднакви епитопи /полизахаради/**
- **различен брой различни епитопи върху една и съща молекула /протеини/**

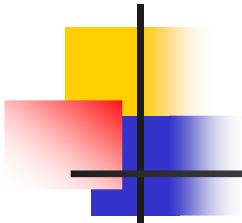


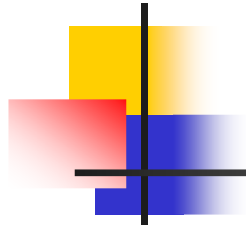
ХИМИЧНА ПРИРОДА НА ИМУНОГЕНИТЕ

1. Въглехидрати /полизахариди/

- **потенциални, но не задължително имуногени**
- ИО предизвикват полизахариди, които участват във формирането на по-сложни молекули на клетъчната повърхност, напр. **гликопротеини**. Част от ИО е насочен специфично срещу полизахаридния участък в молекулата, затова полизахаридни молекули определят антигенността на голям брой бактерии и еукариотни клетки
- Пример за антигенността на полизахаридите е ИО срещу **ABO** кръвните групи

2. Протеини /белтъци/

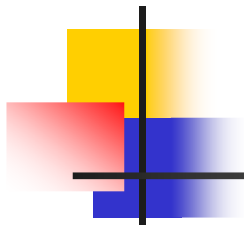
- 
- **Всички белтъци са имуногени**
 - Протеините са **мултидетерминантни антигени**, затова продуктите на ИО могат да разпознаят **различни** структурни особености и физико-химични свойства на веществата
 - Напр. антителата могат да разпознаят **I, II, III и IV структура** на белтъка



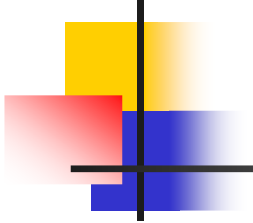
3. Нуклеинови киселини

- **Слаби имуногени**
- Имуногенността им може да се засили, ако се **конюгират** с протеинов носител
- **Нормално** при животните и човека **нативната двойноспирална ДНК не е имуногенна**
- В клиничната практика има случаи на поява на **анти-ДНК антитела** при пациенти с определени заболявания

4. Липиди



- По правило **не** са **имуногенни**
- Свързани с **белтъчен носител** могат да играят роля на **хаптени** /напр. кардиолипин/



Взаимодействие между епитоп и паратоп

- Свързването включва:
- **Електростатични** взаимодействия
- **Хидрофобни** взаимодействия
- **Водородни връзки**
- **Вандерваалсови сили**
- Тъй като изброените сили на взаимодействие са слаби, **връзката** между антигена и съответстващото му място върху антитялото или T-Ly рецептор изисква **достатъчно пространство**, за да се сумират всички възможни взаимодействия



СПЕЦИФИЧНОСТ

- Отразява структурните особености на всяка антигенна молекула

Взаимодействие на Аг с антитела (Ат)

- **Специфичността** е основен признак на **Аг-Ат реакцията**. Тя позволява да се открият различия в **химичната структура** на **антигените**, които не могат да бъдат установени чрез **физичен** или **химичен анализ**. Напр. **Ат**, образувани при имунизация с **нативен глобуларен протеин не реагират добре с денатуриран**
- Тази специфичност се определя по отношение на Аг от неговите антигенни детерминанти /**епитопи**/, а на Ат - от техния активен център /**паратоп**/



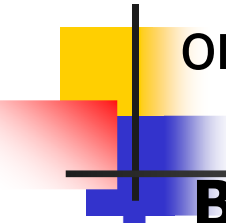
ТИПОВЕ ЕПИТОПИ

1. Линејни епитопи

- ♣ **последователни** и са харктерни за полизахаридите, както за **нативните** и **денатурирани протеини**, напр. фибриларни белтъци
- ♣ **специфичността** зависи от първичната структура
- ♣ обикновено обхващат 5-6 мономерни

Конформационни епитопи

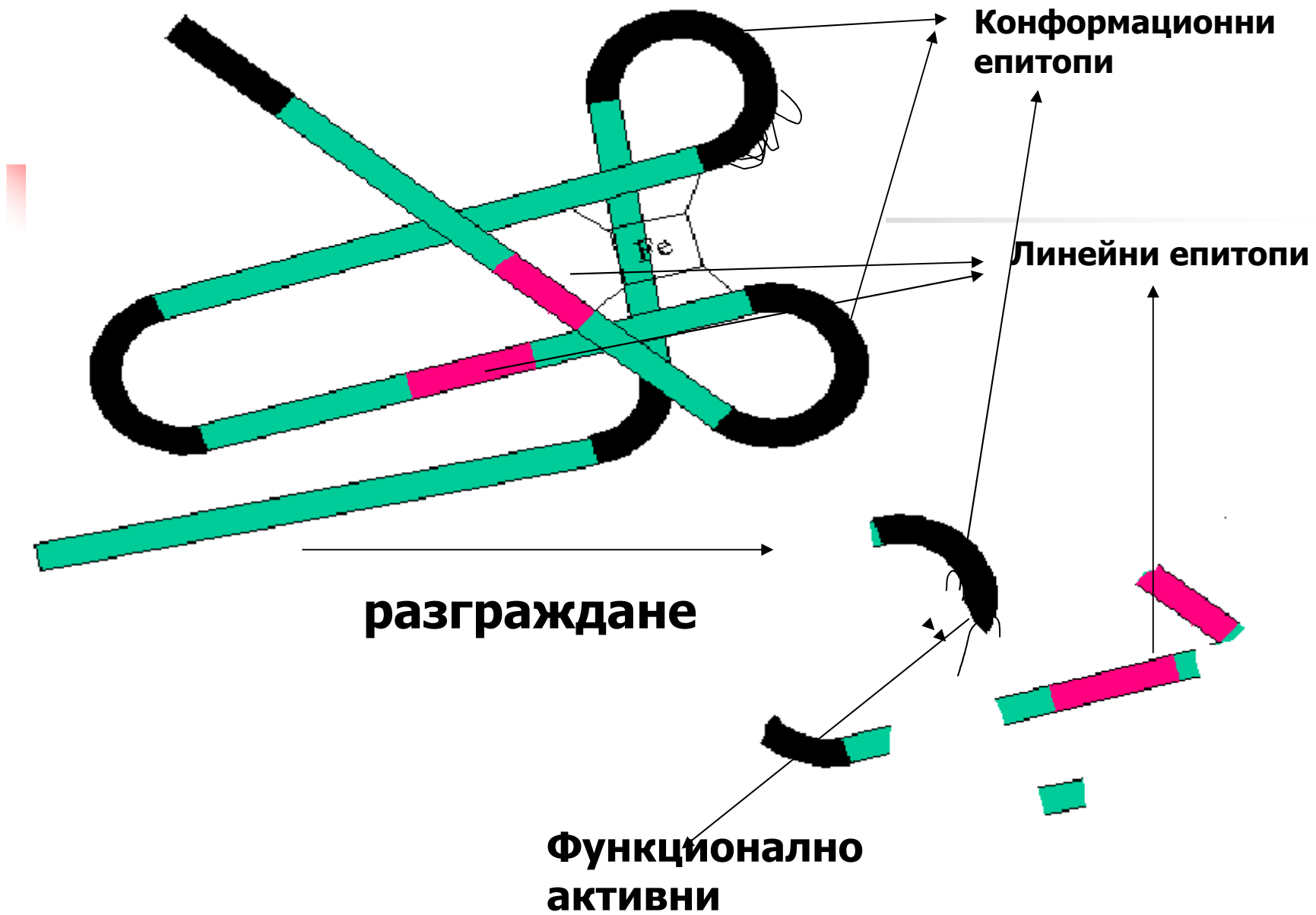
- 
- ♣ **прекъснати** (включват няколко последователности, често отдалечени една от друга в първичната структура на антигена) и затова са характерни само за **нативните (глобулни) протеини**.
 - Специфичността им зависи от **конформацията**, или триизмерната форма, която е комбинация от **третична** и **четвъртична структура** определена от **първичната и вторична структура**



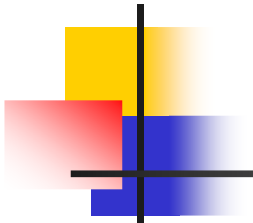
Специфичността на изкуствения антиген се определя от:

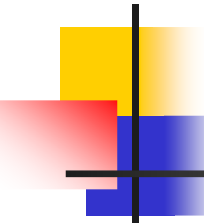
■ **Вида** на присъединената химична група

- **Мястото** на присъединяване
- Нейната **стероизомерия**
- Проучванията върху конюгираните антигени са разкрили и причините за т.нар. **кръстосана реактивност**
- Кръстосана реакция между два различни антигена, /**A** и **B**/ се наблюдава, когато антитела срещу **антиген A** взаимодействат и с **антиген B** или обратно



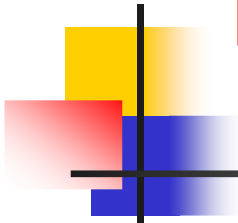
Причини за кръстосани реакции

- 
- Двата антигена имат **идентични** антигенни детерминанти
 - Наличие на неидентични, но **сходни** антигенни детерминанти
 - За да се означае, че антигенът, използван за имунизация е **различен** от този, с който индуцираните имунни продукти /клетки и антитела/ могат да реагират се въвеждат термините:
 - **Хомоложен - имуногенът е и антиген**

- 
- **Хетероложен** - веществото, използвано за индуциране на ИО се различава от веществото, което реагира с продуктите на ИО

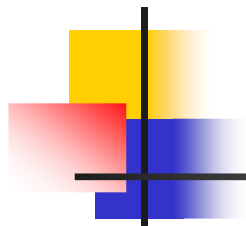
- Хетероложният Аг може да реагира с продуктите на ИО, но е възможно между тях да не се осъществи взаимодействие. Ако се осъществи изводът е, че хетероложният и хомоложният антигени показват **кръстосана имунологична реактивност**

- Напр. човешките кръвни Аг от група А взаимодействат с антисерум срещу пневмококов капсулен полизахарид /тип IV/, а от група В с Ат срещу някои щамове на E. coli

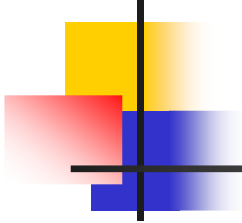


Взаимодействие на Аг с TcR

- **Антителата**, произведени от B-Ly, разпознават **епитопа** на **Аг** **директно**
- TcR не **може** да **разпознае** **сам чуждия Аг**, ако той не бъде **представен** от **АПК** в **подходяща форма**
- **АПК** играят централна роля в преработването на даден полипептиден антиген до по-малки фрагменти. Някои от тях /най-често самостоятелни пептидни **епитопи**/ се **свързват** с **гликопротеини**, чиито **синтез се кодира** от **гени** на т.нар. **главен комплекс на тъканната съвместимост /МНС/**



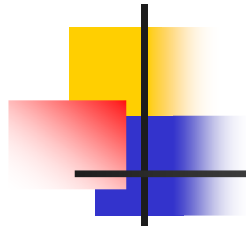
- Комплексите **пептид-МНС молекула** се изнасят до **клетъчната повърхност**, където се разпознават от **TcR**.
- ИО може да се развие само ако АПК и съответния T-Ly допълнително се разпознаят като "**свои**". Разпознаването се извършва от **други рецептори** на Th и Tc, разположени наблизо, но различни от TcR
- При свързване на **антигенния епитоп** с **МНС I** молекула се развива **КИО**, а с **МНС II** - **ХИО**
- Това зависи от характера на Аг



Според необходимостта от Т-Лу при
индуциране на ХИО Аг биват:

- ❖ Тимус-зависими Аг
- ❖ Тимус-независими Аг

- 
- Аг които се свързват с **МНС II** са предимно **екзогенни**. Те навлизат чрез ендоцитоза или фагоцитоза в спомагателните клетки, минават във вътрешността и се преработват в **ендозомните** или **лизозомни мехурчета** – развива се ХИО
 - Аг, които се свързват с **МНС I** молекули най-често са с вирусен произход и са **ендогенни**. Те в повечето случаи са синтезирани вътре в клетката и преработването им се осъществява в **цитозола** или в **ендоплазматичния ретикулум** – развива се КИО



СУПЕРАНТИГЕНИ

- Някои антигени /бактериални **токсини** и **ретровирусни протеини**/, притежават забележителната способност да взаимодействат и **стимулират** фамилия от **T-клетки**, чиито TcR имат **особена** полипептидна верига. Тези антигени се наричат **суперантигени**.

Различия между суперантигените и класическите антигени:

- **Не подлежат** на преработване от АПК
- Взаимодействат с МНС молекулите **ИЗВЪН МЯСТОТО** за свързване на класическите Аг пептиди
- Суперантигените се свързват към сегмент от вариабилния участък на β - веригата ($V\beta$) на TcR
- Като резултат от стимулацията активираните T-Ly синтезират **ИЗЛИШЪК** от цитокини, което води до дълбоко разстройство в баланса на ИС

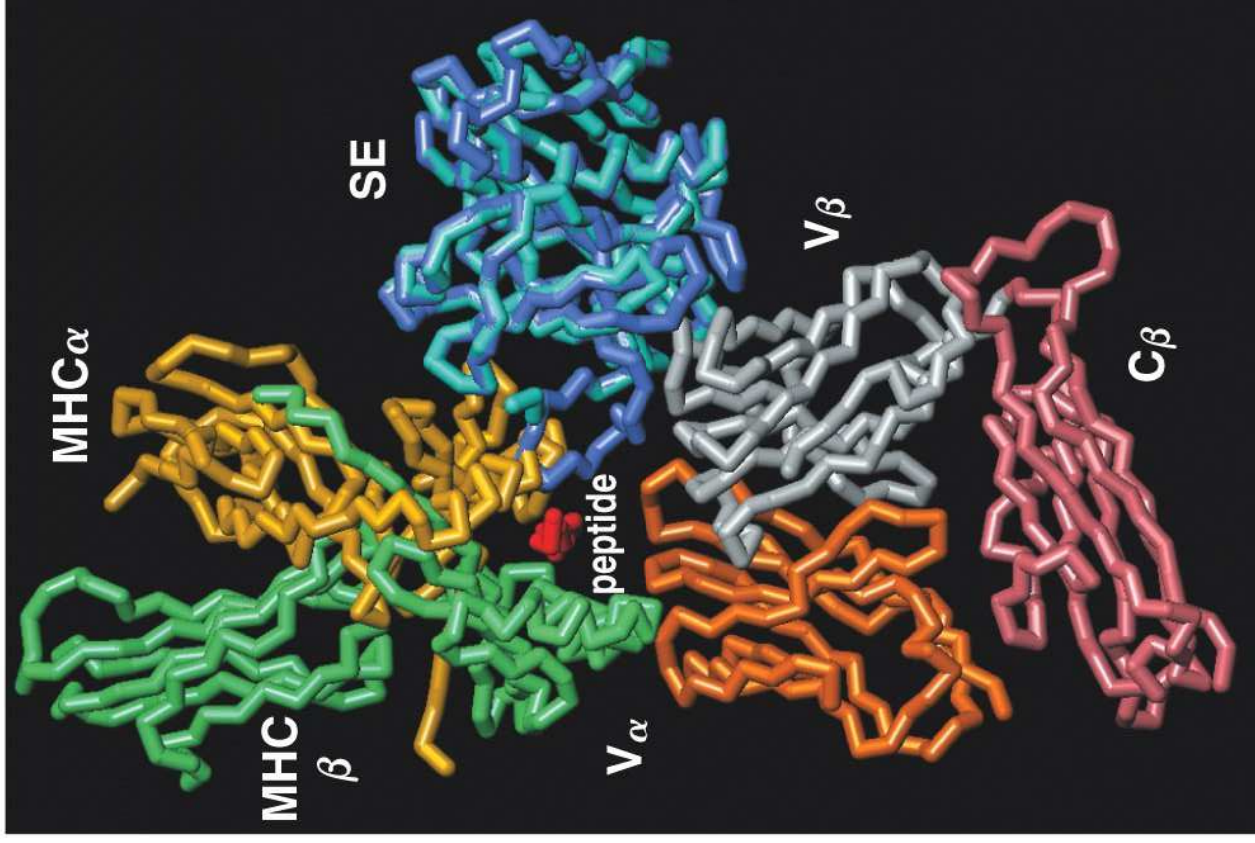
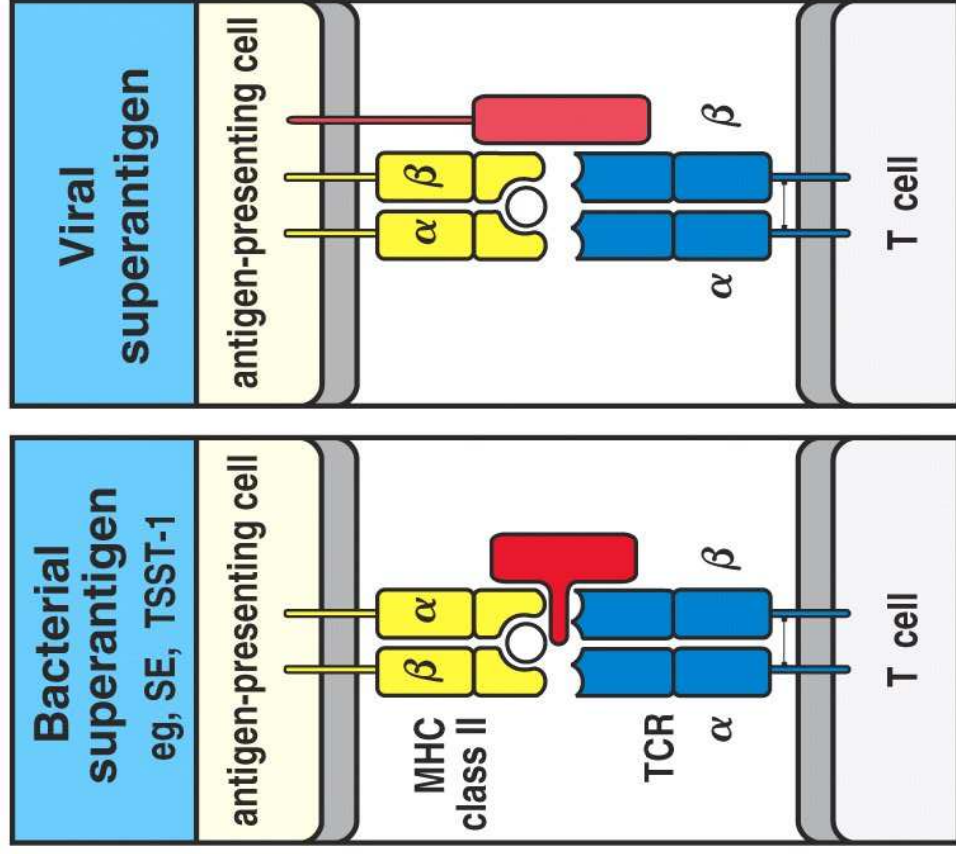
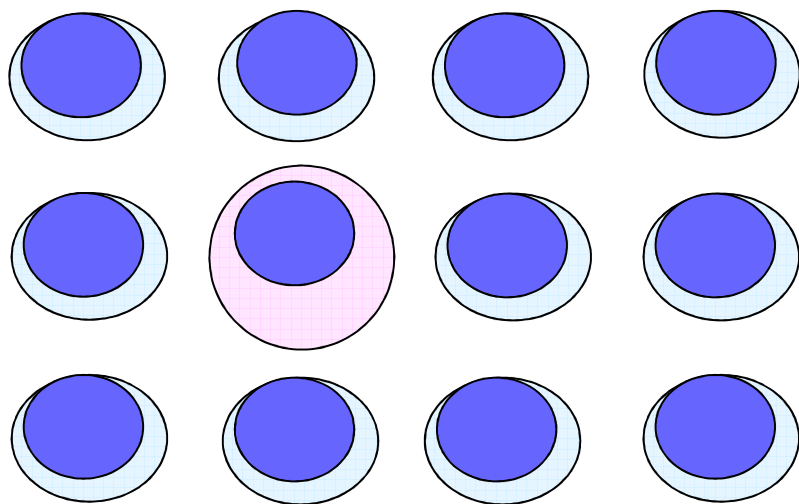


Figure 5-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

СУПЕРАНТИГЕНИ

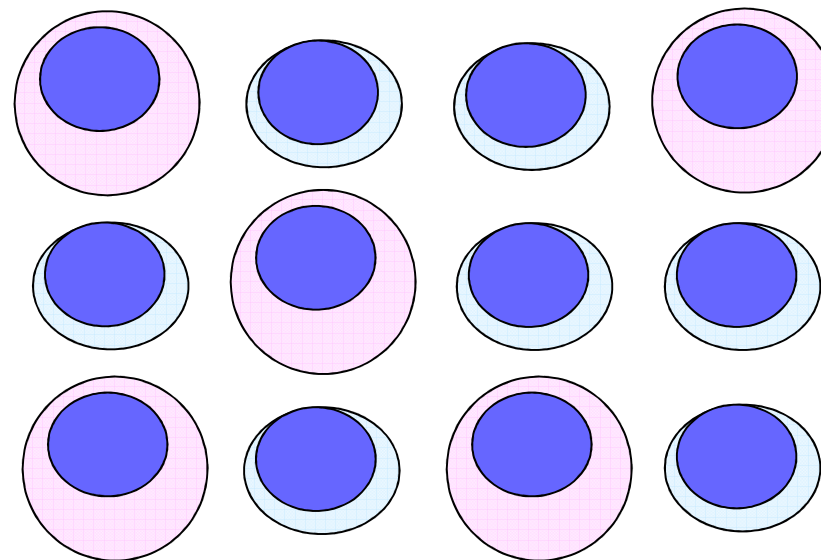
Конвенционален Аг



Monoclonal/Oligoclonal
T cell response

$1:10^4 - 1:10^5$

Суперантиген



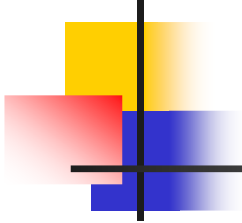
Polyclonal T cell response

$1:4 - 1:10$

Класификация на антигените

1. Според произхода:

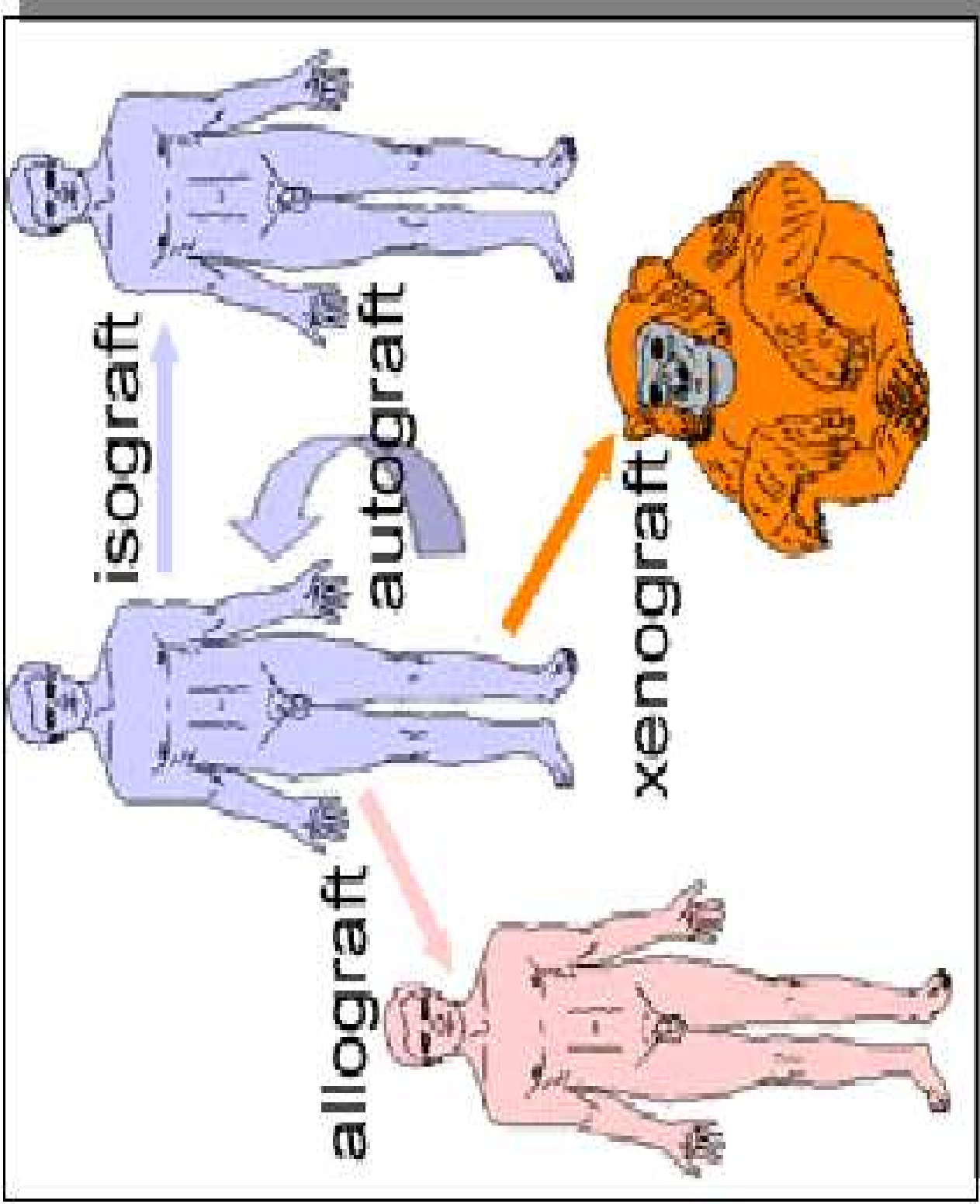
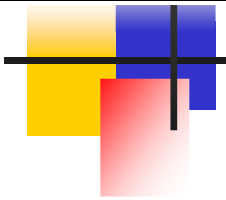
- **Естествени**
 - Разтворими
 - неразтворими /повърхностни и вътрешни/
- **Изкуствени**



Класификация на антигените

2. Според имунизацията спрямо тъканите на гостоприемника:

- **Ксеноантигени** - предизвикват ИО в организми от **друг вид**
- **Алоантигени** - предизвикват ИО в **генетично различни индивиди** на **същия вид**, но не и в носещия ги индивид
- **Автоантигени** - **видоизменени собствени** клетки или белтъци, които се разпознават като **“чужди”** за организма



Класификация на антигените

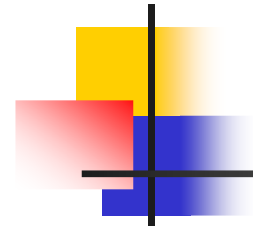
3. Според специфичността:

- **Видово-специфични антигени – общи** за индивидите от **един вид**, но се различават от другите видове. Напр. един от основните съединителнотъканни белтъци **еластинът** при човека се различава по антигенната си детерминанта от същия белтък на останалите гръбначни животни
- **Групови антигени – общи** за част от индивидите на един вид - напр. кръвногруповите антигени
- **индивидуални** антигени - **много рядък групов Аг** - напр. при човека, животните и бактериите

Класификация на антигените

- **Органни антигени** – специфични за **даден орган**. Антисерум срещу органа реагира най-силно с него в сравнение с другите органи на същия организъм. Трябва да се подчертае, че съществува **сходство** на органните антигени в **близки видове**
 - **клетъчноспецифични антигени** - характерни за отделни клетки на дадения орган /сперматозоиди/

Класификация на антигените

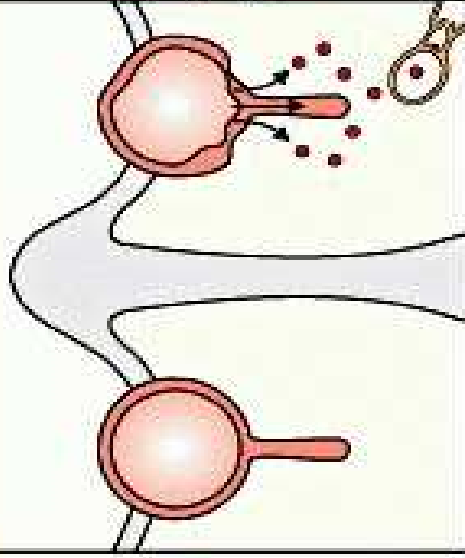


- **Автоантигени** - индуцират ИО в **организма**, в който са произведени

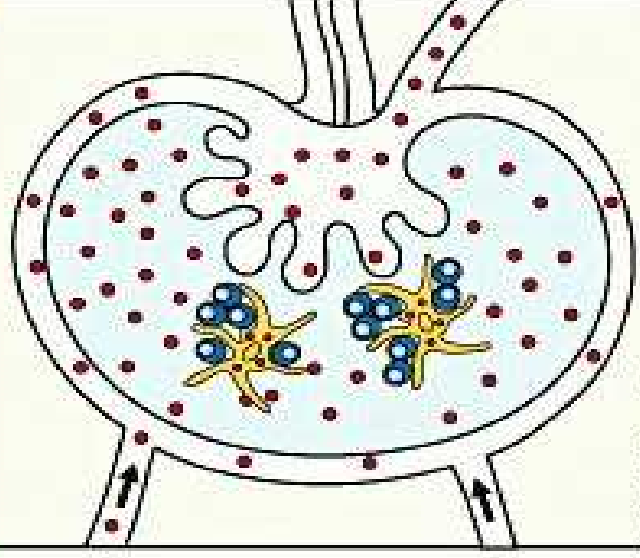
Причини:

- **Промяна** в структурата на **нормалните антигени** - собствени органи, тъканни или клетъчни антигени, видоизменени под действието на различни външни или вътрешни фактори, свързани с различни хаптени /лекарства, съставки на патогенни микроорганизми, при някои инфекциозни и паразитни заболявания, при обгаряния и др/
- Нарушаване положението им на **биологична изолация** в организма (бяло вещество в мозъка, очна леща, сперматозоиди, хипофиза) – същински антигени
- **Изменено състояние** на разпознавателния механизъм на ИС при нормална структура и поведение на собствени антигени

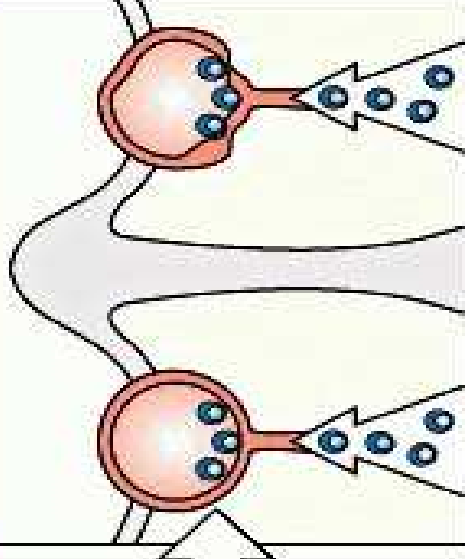
Trauma to one eye results in the release of sequestered intraocular protein antigens



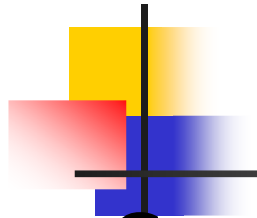
Released intraocular antigen is carried to lymph nodes and activates T cells



Effector T cells return via bloodstream and encounter antigen in both eyes



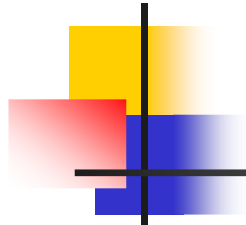
Класификация на антигените



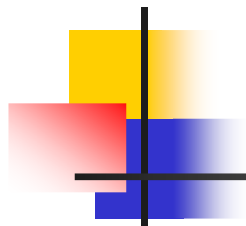
- **Стадийни антигени**

- Появяват се в отделни етапи от развитието на организма. Такива антигени, едновременно с това представляват и **автоантигени**
- Тези автоантигени и автоантитела изпълняват **морфогенетична** роля през определени **критични етапи** от ембриогенезата /напр. при автолиза на определени структури в хода на органогенезата/

Класификация на антигените



- **Хетероантигени /хетерофилни/ антигени -**
- **Общи** за много видове. Те са различни в химично отношение вещества, които имат имунологично сходство поради **общи /или сходни/ епитопи**. Такъв е **Форсмановият антиген**, върху **еритроцитите** на коня, овена, кучето и хора от кръвна група **“А”**. Общата антигенна специфичност на този антиген се дължи на общите **полизахаридни** антигенни детерминанти



Благодаря за вниманието!

