

Antigeni i imunogeni

- *Imunogeni su sve supstancije koje mogu da stimulišu imunološku reakciju organizma.
- *Osobina kojom oni ostvaruju tu funkciju naziva se **imunogenost**.
- *Antigeni imaju istu funkciju, tj. imunogenost, ali reaguju na specifičan način sa efektorima imunološke reakcije (antitelima i/ili senzibilisanim limfocitima).
- *Ova osobina označava se kao **antigenost**.

- * Postoje molekuli male molekulske težine, koji sami ne stimulišu imunološku reakciju, ali ako se prethodno vežu za krupan molekul «nosača», ispunjavaju tu funkciju.
- * Označene su kao **hapteni**.
- * Dinitrofenol (DNP).
- * Ako se veže za molekul «nosač», npr. goveđi serumski albumin (GSA), stimuliše u organizmu sintezu antitela.

- Antigeni mogu da budu egzogeni i endogeni.
- Egzogeni antigeni dolaze iz spoljašnje sredine: iz mikroorganizama, hrane, nekih lekova, polena i dr.
- Endogeni antigeni nastaju u organizmu.
- Antigeni mogu da budu ksenogeni (heterologni), alogeni (homologni) ili autologni.

- * Po poreklu, antigeni su: prirodni (potiču iz prirodnih izvora), sintetički (kopolimeri) i konjugovani (to su prirodni antigeni u koje su hemijskim procesom ugrađene određene hemijske grupe – hapteni).
- * Proteini se smatraju najboljim antigenima.
- * Polisaharidi čine grupu imunološki značajnih materija.
- * Utvrđeno je da su oni slabiji antigeni od proteina.
- * Najviše su proučavani mikrobnj polisaharidi.

- * Sa imunološke tačke gledišta značajni su polisaharidi, ugrađeni u komplekse s drugim makromolekulima, npr., gliko-lipopolisaharidi, lipopolisaharidi u mikrobnim ćelijama, zatim glikoproteinski antigeni virusa kao i glikolipidni antigeni animalnih ćelija.
- * Lipidi su supstance koje same ne podstiču imunološku reakciju.
- * U organizmu su obično kovalentno vezani za proteine i deluju kao hapteni.
- * Nukleinske kiseline su, takođe, antigeni, naročito kada su u kompleksima sa proteinima.

Uslovi za antigensku funkciju:

***Veličina molekula** - krupni proteinski molekuli imaju više antigenskih determinanti tako da postoji veća mogućnost interakcije sa imunokompetentnim ćelijama.

*Proteini su najčešće makromolekuli i zato imaju izražena imunogena svojstva.

***Kompleksnost molekula (konfiguracija i valenca) – proteini** - dovoljan broj antigenski aktivnih grupa po površini (aktivne valence) i u unutrašnjosti molekula (skrivena valence).

*** Stranost organizmu** - tipovi antigena u odnosu na stranost mogu biti:

1. Ksenogeni (heterologni) antigeni se nalaze među filogenetski udaljenim vrstama, tj. potiču od druge vrste od organizma koji se njima imunizuje (npr. bakterija – životinjski organizam);
2. Alogeni (homologni, izofilni antigeni, izoantigeni) čine antigenske razlike među različitim jedinkama iste vrste (npr. krvne grupe, histokompatibilni antigeni – MHC molekuli).
3. Autoantigeni (autologni antigeni) su komponente sopstvenog organizma koje u izvesnim slučajevima mogu da izazovu antigenski podražaj.

- **Podložnost razgradnji molekula (katabolizam antigena u makrofagima)** - dobrim antigenima smatraju se one supstance koje makrofagi procesom fagocitoze mogu da inkorporišu i razgrade u svojim endocitoznim vezikulama i fagolizozomima.
- Time se kroz proces razgradnje oslobađaju aktivni fragmenti antigena (determinantne grupe) koje imaju izraženo imunogeno delovanje;
- **Stabilnost antigena**

* **Antigenska specifičnost**

- * Determinantne grupe predstavljaju ograničene delove antigenskih molekula određene konfiguracije – nosioci imunobiološke specifičnosti određenih antigena.
- * Ova specifičnost zavisi od determinantnih grupa na molekulu antigena i odgovarajućih aktivnih mesta na molekulima antitela što ima za posledicu stvaranje specifičnog kompleksa antigen – antitelo.
- * Determinantne grupe proteinskih antigena čine 6-20 aminokiselina ugrađenih u određena mesta polipeptidnog lanca.

- * Proteinski molekul virusa mozaične bolesti duvana, poznate primarne strukture od 158 aminokiselina, tripsinom je razgrađen na 12 polipeptida koji su svi antigeni.
- * Imunološki značaj ima osmi polipeptid jer stupa u reakciju sa antitelima čiju je sintezu indukovao.
- * U ćelijama gram-negativnih mikroorganizama nalazi se kompleks izgrađen od lipopolisaharida i proteina (somatski O antigen).
- * Determinantnu grupu ovog kompleksnog antigena predstavlja polisaharid.

- Za ostvarivanje antigenske funkcije molekul mora da ima najmanje dve determinantne grupe.
- Broj determinantnih grupa na molekulu antigena predstavlja valencu antigena.
- Funkcionalna valenca predstavlja broj molekula antitela koja se vezuju za molekul antigena, tj. broj slobodnih grupa antigena sposobnih za interakciju sa antitelima.
- Međutim, sve valence nisu uvek funkcionalne.

- * Znatan broj funkcionalnih grupa (antigenskih determinanti) nalazi se u unutrašnjosti molekula, a posebno onih koji imaju složeniju strukturu (tercijarna i kvaternarna struktura proteina).
- * Ove skrivene antigenske determinante postaju dostupne antitelima tek kada se otkriju, na primer, aktivisanjem komponenata komplementa ili razgradnjom ovih molekula u fagolizozomima makrofaga i postaju funkcionalne.
- * Zbir funkcionalnih i nefunkcionalnih determinantnih grupa čine ukupnu valencu antigena.

* U zavisnosti da li antigeni stimulišu razvoj imunološke reakcije uz pomoć pomagačkih T limfocita (Th ćelija) ili bez njihovog uticaja, izvršena je i podela antigena na zavisne i nezavisne od timusa.

* **Antigeni zavisni od timusa** koji su najbrojniji u prirodi i stimulišu sintezu antitela uz pomoć Th limfocita, obuhvataju ksenogene proteine, sintetske polipeptide L-aminokiselina, ksenogene eritrocite i druge ćelije, monomerni flagelin itd.

* **Antigeni nezavisni od timusa** stimulišu sintezu antitela bez uticaja pomagačkih T limfocita direktno deluju na B limfocite pri čemu je posledica specifične aktivacije B ćelija antigenom sinteza samo imunoglobulina M klase (IgM), dok sinteza drugih izotipova specifičnih antitela izostaje.

* U antigene nezavisne od timusa spadaju pneumokokni polisaharid, lipopolisaharid (LPS), dekstrani, levani, polimerizovani flagelin, polivinilpirolidon kao i sintetički polimeri D-aminokiselina.

* Kod bakterija se razlikuju tri glavna antigena:

- O-somatski antigen - vezan za ćelijski zid i citoplazmatičnu membranu bakterijske ćelije.

- Kod gram-negativnih bakterija predstavlja njihov endotoksin – LPS (kompleks proteina i lipopolisaharida).

- H-flagelarni antigeni, ugrađeni su u bakterijske (ćelijske) flagele (cilije).

- Pojačavaju virulenciju patogenih bakterija i mogu biti tolerogeni.

- K-kapsularni antigen je vezan za bakterijske kapsule i različitog je hemijskog sastava kod raznih vrsta bakterija.

- Kod većine bakterija je polisaharidne prirode, dok je ređe polipeptid.

- Fimbrijalni antigeni kod *Escherichia coli*.

* Pored toga što organi jedne životinjske vrste imaju zajedničke antigene, postoje i antigeni koji su karakteristični za pojedine organe, odnosno koji se uvek nalaze u tim organima i specifični su za njih.

* Mnoge vrste ćelija organizma imaju svoje antigene kao što su na primer antigeni eritrocita, leukocita, trombocita, dok slične antigene imaju i krvni proteini u koje spadaju i imunoglobulini.

* Ovi antigeni koji su nosioci antigenske specifičnosti određenih krvnih proteina organizma, uglavnom pripadaju grupi alogenih antigena.

* Antigeni koji uslovljavaju srodnost među antigenima različitih vrsta nazivaju se heterofilni antigeni, među kojima je najviše proučavan Forsmanov antigen.

- * **Histokompatibilni antigeni** tj. antigeni glavnog kompleksa tkivne podudarnosti ili MHC molekuli I, II i III klase predstavljaju glikoproteinske antigene ugrađene u citoplazmatične membrane ćelija sa jedrom i proizvodi su gena MHC I, II i III klase.
- * **MHC antigeni I klase** nalaze se u membrani svih ćelija organizma sa jedrom, sem na eritrocitima velikih sisara.
- * **MHC antigeni II klase** su dimeri koji se nalaze samo u membranama ćelija imunološkog sistema i to prvenstveno makrofaga i B limfocita.
- * Histokompatibilni antigeni II klase imaju značajnu ulogu u međućelijskoj saradnji tokom razvoja specifičnog humoralnog i ćelijskog imunološkog odgovora organizma na unete antigene.

* Kod specifičnog imunološkog odgovora organizma na određene antigene, dolazi do procesiranja i predstavljanja antigena mnogih infektivnih agenasa u kompleksu sa MHC molekulima I ili II klase od strane antigen prezentujućih ćelija.

* Ova prezentacija antigena najčešće uključuje prethodnu obradu (razgradnju) antigena stranih organizmu i smeštanje njihovih imunološki značajnih fragmenata (antigenskih determinanti) na određena vezujuća mesta specijalizovanih ćelijskih površinskih receptora tj. MHC molekula.

- * Pored histokompatibilnih antigena, veliki imunološki značaj imaju antigeni diferentovanja ili CD molekuli (*cluster of differentiation*) koji predstavljaju glikoproteine ugrađene u membrane mnogih ćelija organizma ljudi i životinja.
- * Najznačajniji antigeni po kojima je izvršena klasifikacija T limfocita na dve glavne subpopulacije CD4⁺ i CD8⁺ su njihovi CD4 i CD8 molekuli eksprimirani na njihovim citoplazmatičnim membranama.

- **Makrofagi predstavljaju mononuklearne fagocite koje pored izražene sposobnosti fagocitoze karakteriše i izlučivanje molekula koji su značajni za stimulaciju specifičnog imunološkog odgovora organizma na različite antigene i u podsticanju zapaljenske reakcije.**
- **Jedna od najznačajnijih uloga makrofaga u razvoju specifičnog imunološkog odgovora na različite antigene je vezana za njihovu sposobnost da vrše obradu različitih antigena i prezentaciju antigenskih komponenti vezanih za odgovarajuće histokompatibilne antigene na površini njihovih membrana (kompleksi antigen+MHC molekul II klase).**

* Stečena specifična otpornost - imunitet je stanje u kome organizam posle kontakta sa antigenom uzročnika razvija specifične mehanizme svoje humoralne i ćelijske odbrane.

Specifični stečeni imunitet se može podeliti na aktivan i pasivan koji mogu biti prirodni i veštački.

Aktivni prirodni imunitet nastaje kao posledica prirodne imunizacije organizma i to najčešće tokom prirodne infekcije.

U zavisnosti od vrste mikroorganizma, vrste i imunološke reaktivnosti prijemčive jedinke, može trajati različito dugo.

Ovaj vid imuniteta je u većini slučajeva zadovoljavajućeg intenziteta i dužine trajanja jer može trajati mesecima, godinama, a u nekim slučajevima i duže.

- * Aktivni veštački imunitet se postiže kontrolisanim unošenjem živih – oslabljenih ili inaktivisanih antigena u jedinku koja se imunizuje, odnosno posle vakcinacije posle čega ona postaje imuna, tj. otporna na navedeni antigen prilikom ponovnog kontakta sa njim.
- * Dužina trajanja i intenzitet postignutog specifičnog imuniteta takođe zavisi od imunološke reaktivnosti organizma, kao i od kvaliteta i količine vakcinalnih antigena (imunogena).

- * U najvećem broju slučajeva, imunitet stečen posle vakcinacije životinja inaktivisanim vakcinama nastaje posle nešto dužeg vremena od aplikacije imunogena za oko 10 do 14 dana i traje oko 6 meseci.
- * Ukoliko se za vakcinaciju koriste vakcine sa živim, oslabljenim – atenuisanim vakcinalnim sojevima mikroorganizama, period potreban za stvaranje specifičnog imuniteta je kraći i uglavnom iznosi od 4 do 7 dana, dok je dužina njegovog trajanja od 6 do 12 meseci, a nekada i duže.
- * Faktori koji značajno mogu uticati na imunogenost vakcina korišćenih za sprovođenje aktivne veštačke imunizacije i dužinu trajanja specifičnog imuniteta vezani su i za starost imunizovanog organizma jer kod vrlo mladih jedinki postiguti imunitet kraćeg trajanja, većinom od 2 do 3 meseca.

- * Pasivni prirodni imunitet stižu mlade jedinike u fetalnom periodu preko placente od imune majke (glodari, majmun, čovek i delimično mesojedi) ili u prvim danima života preko kolostruma koji sadrži specifična maternalna antitela protiv određenih antigena (svinje, goveda, ovce, koze, konji).
- * Posebno je značajna resorpcija maternalnih antitela iz kolostruma preko sluznice digestivnog trakta mladunčadi u prvih 36 – 48 časova života jer u tom periodu mladunče prima specifičnu pasivnu zaštitu od imune majke protiv određenih uzročnika infektivnih oboljenja.

- * Dužina trajanja ovog imuniteta zavisi od više faktora koji obuhvataju koncentraciju antitela u kolostrumu, vreme uzimanja kolostruma, kao i količinu kolostruma koju je mladunče unelo u organizam.
- * Iz tih razloga, ovaj imunitet uglavnom traje nekoliko nedelja, a ređe duži vremenski period, tj. nekoliko meseci.

- * Pasivni veštački imunitet životinje stiču veštačkim unošenjem u organizam imunog seruma koji sadrži specifična antitela protiv određenog patogenog mikroorganizma.
- * Na ovaj način, imunizovana životinja već posle nekoliko časova stiče imunitet ne učestvujući u njegovoj izgradnji, a postignuti imunitet uglavnom traje od 2 do 3 nedelje jer se veštački uneta antitela relativno brzo razgrađuju i eliminišu iz organizma.
- * Za sprovođenje pasivne veštačke imunizacije se primenjuju hiperimuni serum, kako u terapijske, tako i u profilaktičke (preventivne) svrhe.