

Р.М. Хаитов

Иммунология

Учебник

3-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебника для использования в учебном процессе
образовательных учреждений, реализующих программы высшего
образования по направлению подготовки 31.08.26 «Аллергология
и иммунология»

Регистрационный номер рецензии 20 от 12.02.2016 года

Москва



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2016

АНТИГЕНЫ. АНТИТЕЛА. В-ЛИМФОЦИТЫ

АНТИГЕН

Антиген — любая молекула (соединения разной химической природы: пептиды, углеводы, полифосфаты, стероиды), которая потенциально может быть распознана иммунной системой организма как чужеродная («не своя»). Таким образом, во многих случаях антиген — молекула, несущая признаки генетически чужеродной информации. В качестве синонима применяют также термин «иммуноген», подразумевая, что иммуноген (антиген) способен вызывать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование антител и сенсибилизацию — приобретение организмом чувствительности к антигену) присуща не всей молекуле антигена, а только особой её части, которую называют антигенной детерминантой, или эпитопом. У большинства белковых антигенов такую детерминанту образует последовательность из 4–8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных антигенов — 3–6 гексозных остатков. Число детерминант у одного вещества может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее 5, у дифтерийного токсина — минимум 80, у тиреоглобулина — более 40. Различают экзогенные (поступающие в организм извне) и эндогенные антигены (**аутоантигены** — продукты собственных клеток организма), а также антигены, вызывающие аллергические реакции, — **аллергены**. О разновидностях антигенов см. ниже (Т-зависимые и Т-независимые антигены, суперантигены).

АНТИТЕЛА

Антитело — особый растворимый гликопротеин с определённой биохимической структурой — **иммуноглобулин**, который присутствует в сыворотке крови и других биологических жидкостях и предназначен для связывания антигена.

- **Антитела связывают антиген.** Существенным и уникальным свойством антител, отличающим их даже от TCR, служит их способность связывать антиген непосредственно в том виде, в каком он проникает в организм (в нативной конформации). При этом времени на предварительную метаболическую обработку антигена не требуется, поэтому антитела — очень

важный фактор пассивного иммунитета — безотлагательной защиты организма (например, от сильных ядов, при укусах змей, скорпионов, пчёл и др.).

- **Антитела конкретной специфичности синтезируются исключительно В-лимфоцитами одного клона.** При дифференцировке каждый В-лимфоцит и его дочерные клетки (клон В-лимфоцитов) приобретают способность синтезировать **единственный вариант** антител с уникальной структурой антигенсвязывающего центра молекулы, т.е. имеет место **клональность биосинтеза иммуноглобулинов**.
- **Множество антител.** В то же время вся совокупность В-лимфоцитов организма способна синтезировать огромное разнообразие специфичностей антител — около 10^6 – 10^9 . Однако точно установить, сколько разных антигенов потенциально способно связаться с одним антителом, принципиально невозможно.
- **Иммуноглобулины.** Антитела — белки, имеющие глобулярную вторичную структуру, поэтому молекулы этого типа и названы иммуноглобулинами. Антитела принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов (рис. 5-1), куда входят также белки МНС, некоторые молекулы адгезии [LFA-2 (CD2), ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и др. (см. табл. 4-1)], TCR, отдельные рецепторы цитокинов [для ИЛ-1 типов I и II, ИЛ-6, М-CSF, c-kit (CD117)], рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов (Fc α R, Fc γ RI, Fc γ RII), мембранные молекулы CD3, CD4, CD8, CD80 и др.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулины [международная аббревиатура — Ig (*Immunoglobulin*)] — класс структурно связанных белков, содержащих 2 вида парных полипептидных цепей: лёгкие (L, от англ. *Light* — лёгкий), с низкой молекулярной массой, и тяжёлые (H, от англ. *Heavy* — тяжёлый), с высокой молекулярной массой. Все 4 цепи соединены вместе дисульфидными связями. Принципиальная схема строения молекулы иммуноглобулина (мономер) приведена на рис. 5-2.

Классы иммуноглобулинов

На основании структурных и антигенных признаков H-цепей иммуноглобулины подразделяют (в порядке относительного содержания в сыворотке крови) на 5 классов: IgG (80%), IgA (15%), IgM (10%), IgD (менее 0,1%), IgE (менее 0,01%). Заглавная латинская буква справа от «Ig» обозначает класс иммуноглобулина — M, G, A, E или D. Молекулы IgG, IgD и IgE — мономеры, IgM — в основном пентамер, но может также присутствовать в виде гексамера; молекулы IgA в сыворотке крови — мономеры, а в экскретируемых жидкостях (слёзная, слюна, секреты слизистых оболочек) — димеры (рис. 5-3).

- **Подклассы.** У человека иммуноглобулины классов G (IgG) и A (IgA) имеют несколько подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgA1, IgA2.

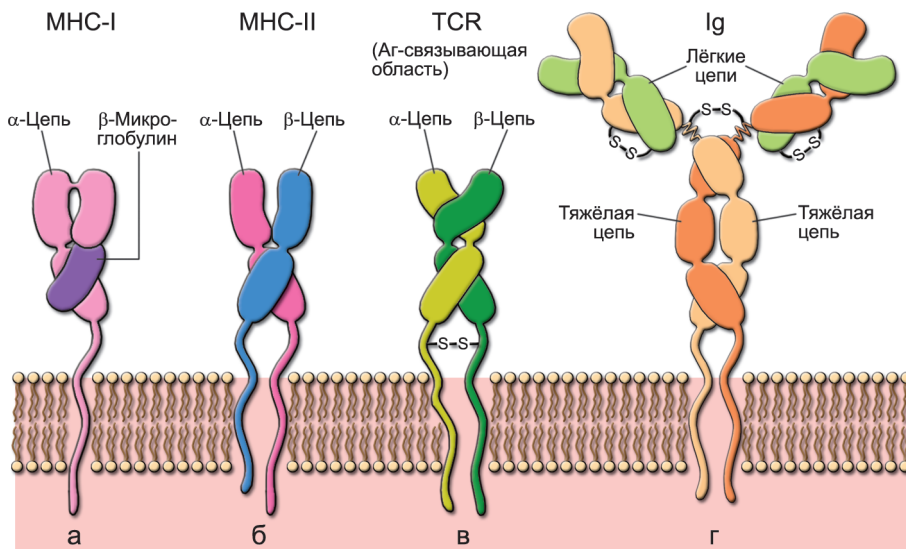


Рис. 5-1. Структура белков суперсемейства иммуноглобулинов: а — молекула МНС-I состоит из α -цепи, внеклеточная её часть связана с короткой цепью β_2 -микроглобулина; б — молекула МНС-II состоит из двух субъединиц: более длинной α -цепи и β -цепи. Часть каждой цепи выступает над поверхностью клеточной мембраны, цепь содержит трансмембранный участок и небольшой фрагмент в цитоплазме; в — антигенсвязывающая область молекулы ТСR состоит из двух цепей: α и β . Каждая цепь представлена двумя внеклеточными иммуноглобулинподобными доменами (вариабельным на NH-конце и константным), стабилизированными при помощи S-S связей, и цитоплазматическим стабильным COOH-концом. SH-группа, присутствующая в цитоплазматическом фрагменте α -цепи, может взаимодействовать с мембранными или цитоплазматическими белками; г — мономер молекулы IgM, встроенный в плазматическую мембрану В-лимфоцитов, это рецептор для антигена. Разнообразие специфичностей ТСR и иммуноглобулинов обеспечивается возможностью сайт-специфичной рекомбинации множества различных генных сегментов, кодирующих отдельные фрагменты молекулы

- **Изотипы.** Классы и подклассы иммуноглобулинов иначе называют изотипами (приставка «изо» означает то, что у всех представителей данного вида они одинаковы).
- **Аллотипы.** Индивидуальные аллельные варианты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа называются аллотипами.
- **Идиотипы.** Идиотипические детерминанты находятся в активных центрах (антигенсвязывающих участках) антител, т.е. соединены с V-доменами, и служат маркёрами индивидуальных антител.

Данные о классах и подклассах иммуноглобулинов суммированы в табл. 5-1.

Структура иммуноглобулинов

- **Фрагменты молекулы иммуноглобулина** (см. рис. 5-2). Путём протеолитического расщепления папаином молекулы иммуноглобулина с последующей ионообменной хроматографией можно получить 3 фрагмента: 1 Fc-фрагмент и 2 Fab-фрагмента.

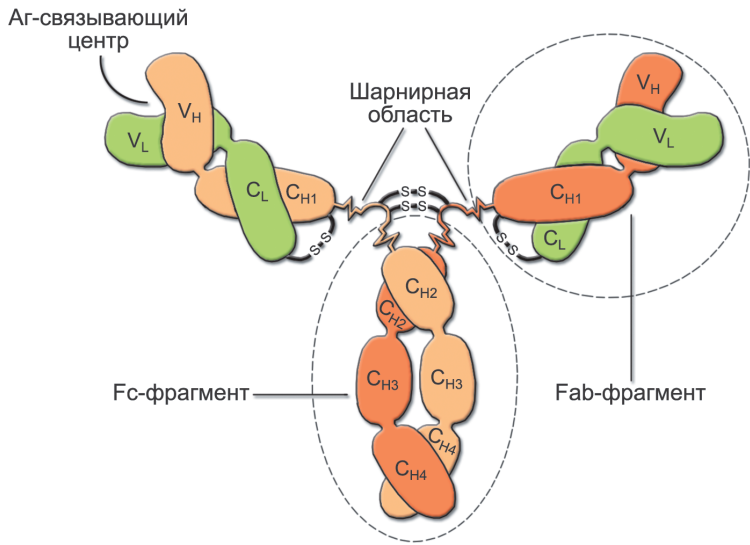


Рис. 5-2. Молекула иммуноглобулина. Обозначения: L — лёгкие цепи; H — тяжёлые цепи; V — вариабельная область; C — константная область. N-концевые области L- и H-цепей (V-область) образуют 2 антигенсвязывающих центра — (Fab)₂-фрагмент. Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором на мембране различных типов клеток (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки)

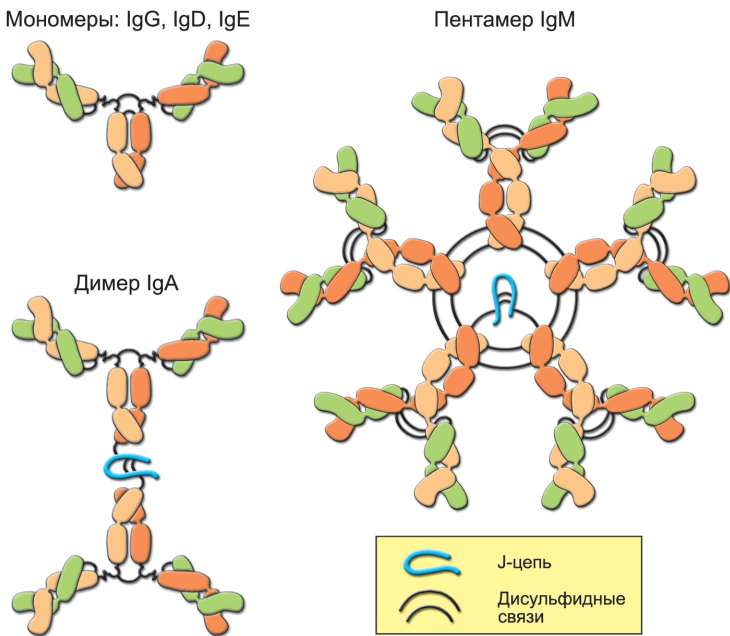


Рис. 5-3. Мономеры и полимеры иммуноглобулинов. J-цепь (от англ. *joining* — связывающая) связывает остатки цистеина на C-концах тяжёлых цепей IgM и IgA

Таблица 5-1. Свойства различных изотипов иммуноглобулинов человека

Свойство	Характеристики иммуноглобулинов различных классов или подклассов								
	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
Молекулярная масса, кДа	950 (пентамер)	185	150	150	160	150	160; 300 (димер)	160; 350 (димер)	190
Валентность	5 или 10	2	2	2	2	2	2 или 4	2 или 4	2
Число доменов в тяжелой цепи	5	4	4	4	4	4	4	4	5
Содержание в сыворотке, мг/мл	1,5	0,03	9	3	1	0,5	3	0,5	0,0003
Доля от общего содержания Ig в сыворотке, %	10	0,2	45–53	11–15	3–6	1–4	11–14	1–4	0,004
Срок полужизни, сут	5	3	23	23	8	23	6	6	2
Скорость синтеза, мг/кг в сутки	7,9	0,4	33	33	33	33	19	3,3	0,0016
Активация комплемента	К	-	К	К	К	-	А	-	-
Функции	Мембранный рецептор, первичный иммунный ответ	Мембранный рецептор зрелых лимфоцитов	Вторичный иммунный ответ на патогены; проходят через плаценту, связываются с макрофагами, нейтрофилами и моноцитами через FcR				Секреторный тип иммуноглобулинов		Защита от паразитов, участие в аллергических реакциях, связывание с FcR на тучных клетках и базофилах

Примечания

К — классический путь.

А — альтернативный путь.

- **Fab-фрагменты** (*Fragment, antigen binding* — антигенсвязывающие фрагменты) — 2 одинаковых фрагмента, сохраняющих способность связывать антиген.
- **Fc-фрагмент** (*Fragment crystallizable* — **кристаллизующийся** фрагмент) — непарный, легко кристаллизуется. Fc-фрагменты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа строго идентичны (независимо от специфичности антител). Они обеспечивают взаимодействие самих антител