

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ, ВИРУСОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

**Под редакцией академика РАН В.В. Зверева,
профессора М.Н. Бойченко**

УЧЕБНИК

В двух томах

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ, ВИРУСОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

**Под редакцией академика РАН В.В. Зверева,
профессора М.Н. Бойченко**

Том 1



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Глава 11

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Иммунная система осуществляет свою биологическую функцию с помощью сложного комплекса взаимосвязанных реакций. В них задействованы все ее структурные и функциональные элементы. Конкретные проявления иммунного реагирования можно подразделить на отдельные формы: антителообразование, иммунный фагоцитоз, клеточно-опосредованный киллинг, реакции гиперчувствительности, формирование иммунологической памяти или толерантности.

Все элементы иммунной системы имеют единый принцип управления и активируются практически одновременно, однако в зависимости от характера антигенного воздействия одна или несколько форм доминируют. Например, при токсинемической инфекции преимущественно активируется продукция антител, способных нейтрализовать молекулы токсина, при туберкулезной инфекции основную функциональную нагрузку выполняют факторы клеточного иммунитета.

11.1. Антитела и антителообразование

11.1.1. Природа антител

Одной из филогенетически наиболее древних форм иммунной защиты является биосинтез антител — белков, специфически реагирующих с антигенами. Антитела относятся преимущественно к γ -глобулиновой фракции белков плазмы крови, на долю которых приходится 15–25% ее белкового содержания, что составляет примерно 10–20 г/л. Поэтому антитела получили название *иммуноглобулинов*, и их обозначают символом Ig. Следовательно антитела — это γ -глобулины плазмы крови, способные специфически связываться с антигеном и участвовать во многих иммунных реакциях.

Антитела синтезируются В-лимфоцитами и их потомками — плазматическими клетками и в циркулирующей форме, и в виде рецепторных молекул на иммунокомпетентных клетках. Циркулирующие антитела подразделяются на сывороточные и секреторные. К антителам могут быть также отнесены *белки Бенс-Джонса*, которые являются фрагментами молекулы Ig (его легкая цепь) и синтезируются в избытке при миеломной болезни.

Строение и функцию антител изучали многие видные ученые: П. Эрлих (1885) предложил первую теорию гуморального иммунитета, Э. Беринг и С. Китагато (1887) получили первые антитоксические сыворотки к дифтерийному и столбнячному токсинам, А. Безредка (1923) разработал метод безопасного введения пациентам лечебных иммунных сывороток. Большая заслуга в расшифровке молекулярного строения Ig принадлежит Д. Эдельману и Р. Портеру (1959), а разгадка многообразия антител — Ф. Бернету (1953) и С. Тонегаве (1983).

11.1.2. Молекулярное строение антител

Иммуноглобулины — это белки сыворотки крови. Они секретируются плазматическими клетками в ответ на антиген. Молекулы Ig имеют универсальное строение (рис. 11.1). Они состоят из 2 пар полипептидных цепей: двух тяжелых (550–660 аминокислотных остатков, молекулярная масса — 50 кД) и двух легких (220 аминокислотных остатков, молекулярная масса — 20–25 кД). Обозначают их как H- (от англ. *heavy* — тяжелый) и L- (от англ. *light* — легкий) цепи. Тяжелые и легкие цепи связаны между собой попарно дисульфидными связями (–S–S–). Между тяжелыми цепями также есть дисульфидная связь — это так называемый шарнирный участок. Такой тип межпептидного соединения позволяет молекуле Ig легко менять свою конформацию в зависимости от окружающих условий и состояния. Область шарнирного участка ответственна за взаимодействие с первым компонентом комплемента (C1) и его активацию по классическому пути.

Различают структурные варианты легких и тяжелых полипептидных цепей молекулы Ig. Легкие цепи бывают 2 типов: κ и λ (каппа и лямбда). Тяжелых цепей известно 5 типов: α , γ , μ , ϵ и δ (альфа, гамма, мю, эпсилон и дельта). Среди многообразия цепей α -типа выделяют α_1 - и α_2 -подтипы, μ -цепей — μ_1 и μ_2 , γ -цепей — γ_1 -, γ_2 -, γ_3 - и γ_4 -подтипы.

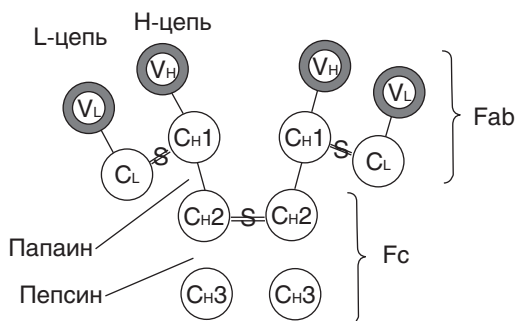


Рис. 11.1. Схема строения молекулы иммуноглобулина класса G: V — вариабельный домен; C — константный домен; S — дисульфидная связь шарнирного участка

Вторичная структура полипептидных цепей молекулы Ig имеет доменное строение — ее отдельные участки свернуты в глобулы (домены), стабилизированные внутренней дисульфидной связью. Таких доменов в составе тяжелой цепи Ig бывает 4–5, в легкой — 2. Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислотных остатков.

Домены различаются по постоянству аминокислотного состава. Выделяют *C-домены* (от англ. *constant* — постоянный) с относительно постоянной структурой и *V-домены* (от англ. *variable* — изменчивый) с переменной структурой. В составе легкой цепи есть по одному V- и C-домену, а в тяжелой — один V- и 3–4 C-домена. Примечательно, что не весь вариабельный домен изменчив по своему аминокислотному составу, а лишь его незначительная часть — *гипервариабельная область*, на долю которой приходится около 25%.

Вариабельные домены легкой и тяжелой цепей совместно образуют участок, который специфически связывается с антигеном, — *антигенсвязывающий центр*, или *паратоп*. Гипервариабельные области тяжелой и легкой цепей определяют индивидуальные особенности строения антигенсвязывающего центра для каждого клона Ig и многообразие их специфичностей.

Обработка ферментами молекулы Ig приводит к ее гидролизу на определенные фрагменты. Так, папаин разрезает молекулу выше шарнирного участка и ведет к образованию трех фрагментов (см. рис. 11.1). Два из них способны специфически связываться с антигеном. Они состоят из цельной легкой цепи и участка тяжелой (V-

и С-домен), и в их структуру входят антигенсвязывающие участки. Эти фрагменты получили название *Fab* (от англ. — фрагмент, связывающийся с антигеном). Третий фрагмент, способный образовывать кристаллы, получил название *Fc* (от англ. — фрагмент кристаллизующийся). Он ответствен за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма (Fc-рецепторы) и некоторыми микробными суперантигенами (например, белком А стафилококка). Пепсин расщепляет молекулу Ig ниже шарнирного участка и ведет к образованию 2 фрагментов: Fc и двух сочлененных *Fab*, или $F(ab)_2$.

В структуре молекул Ig обнаруживают дополнительные полипептидные цепи. Так, полимерные молекулы IgM, IgA содержат *J-пептид* (от англ. *join* — соединяю), который объединяет отдельные мономеры в единое макромолекулярное образование (см. раздел 11.1.3). Молекулы секреторных Ig обладают *S-пептидом* (от англ. *secret* — секрет). Это так называемый *секреторный компонент*. Его молекулярная масса составляет 71 кД, он является β -глобулином и предохраняет молекулу Ig в секрете слизистых оболочек от ферментативного расщепления. Рецепторный Ig, локализующийся на цитоплазматической мембране антителопродуцирующих клеток, имеет дополнительный гидрофобный трансмембранный *M-пептид* (от англ. *membrane* — мембрана). Он прочно удерживает молекулу Ig в липидном бислое цитоплазматической мембраны и проводит рецепторный сигнал через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки. J- и M-пептиды присоединяются к молекуле Ig в процессе ее биосинтеза. S-пептид является продуктом эпителиальной клетки — он присоединяется к J-пептиду полимерной молекулы Ig при ее транслокации через эпителиальную клетку.

11.1.3. Структурно-функциональные особенности иммуноглобулинов различных классов

В зависимости от особенностей молекулярного строения тяжелой цепи, а следовательно, наличия изотипических, или групповых, антигенных детерминант различают 5 классов или изотипов Ig (рис. 11.2). Молекулы, содержащие тяжелую цепь α -типа, относят к изотипу, или классу А (сокращенно IgA), δ -типа — IgD, ϵ -типа — IgE, γ -типа — IgG и μ -типа — IgM. Различают также подклассы Ig.

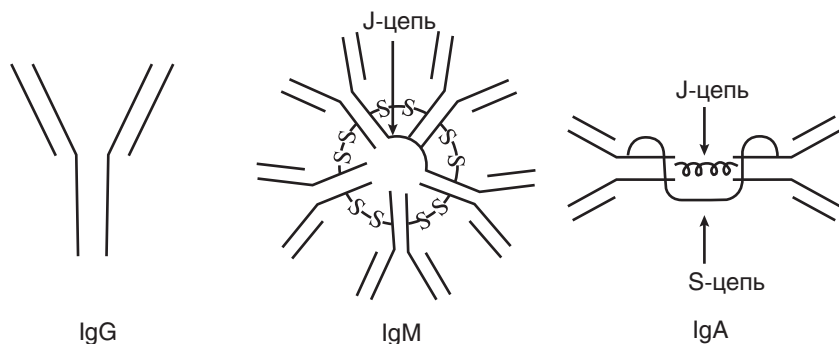


Рис. 11.2. Схема строения иммуноглобулинов различных классов (пояснение в тексте)

Для каждого изотипа Ig характерны свои особенности. В частности, Ig D, E и G имеют мономерное строение, IgM практически всегда является пентамером, а молекула IgA может быть моно-, ди- и тримером. Наиболее характерные черты различных изотипов Ig приведены в табл. 11.1.

Таблица 11.1. Основные характеристики иммуноглобулинов человека

Характеристика	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Молекулярная масса, кД	900	150	160	185	190
Количество мономеров	5	1	1–3	1	1
Валентность	10	2	2–6	2	2
Уровень в сыворотке крови, г/л	0,5–1,9	8,0–17,0	1,4–3,2	0,03–0,2	0,002–0,004
Период полураспада, сут	5	25	6	3	2
Связывание комплекса	+++	++	—	—	—
Цитотоксическая активность	+++	++	—	—	—
Опсонизация	+++	+	+	—	—
Преципитация	+	++	+	—	+
Агглютинация	+++	+	+	—	+