

# Оглавление

Список сокращений.....	7
Символы клеток и молекул системы иммунитета.....	11
Предисловие к третьему изданию (2023 г.).....	12
Предисловие ко второму изданию (2020 г.).....	14
Предисловие к первому изданию (2010 г.).....	16
<b>ГЛАВА 1.</b> Врожденный иммунитет.....	17
1.1. Общие положения о врожденном иммунитете.....	17
1.2. Воспаление.....	26
1.3. Фагоцитоз.....	29
1.4. Клетки врожденного иммунитета.....	42
1.4.1. Нейтрофилы.....	42
1.4.2. Эозинофилы.....	52
1.4.3. Базофилы.....	56
1.4.4. Тучные клетки.....	58
1.4.5. Мононуклеарные фагоциты — моноциты и макрофаги.....	62
1.4.6. Дендритные клетки.....	80
1.4.7. Естественные киллерные клетки — НК-клетки.....	91
1.4.8. В1-клетки.....	107
1.4.9. НКТ-клетки.....	109
1.5. Рецепторный аппарат клеток врожденного иммунитета.....	119
1.5.1. TLR-рецепторы.....	119
1.5.2. NLR-рецепторы.....	126
1.5.3. Рецепторы RLR — RIG-подобные рецепторы.....	132
1.6. Цитокины.....	133
1.6.1. Провоспалительные цитокины.....	133
1.6.1.1. Интерлейкин-1 (IL-1).....	135
1.6.1.2. Интерлейкин-18 (IL-18).....	146
1.6.1.3. Интерлейкин-6 (IL-6).....	148
1.6.1.4. Фактор некроза опухоли (TNF).....	152
1.6.2. Семейство интерлейкина-12: IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35.....	159
1.6.3. Хемокины.....	167
1.6.4. Интерфероны I типа $\alpha/\beta$ (IFN- $\alpha/\beta$ ).....	170
1.6.5. Интерферон II типа (IFN- $\gamma$ ).....	176
1.7. Гуморальные факторы врожденного иммунитета.....	185
1.7.1. Система комплемента.....	186
1.7.2. Пентраксины.....	193
1.7.3. Коллектины и фиколины.....	195
<b>ГЛАВА 2.</b> Адаптивный иммунитет.....	199
2.1. Антиген-распознающие молекулы и их лиганды.....	199
2.1.1. Иммуноглобулины и антитела.....	199
2.1.2. Антиген-распознающие рецепторы Т-клеток.....	219
2.1.3. Гены антиген-распознающих молекул и их перестройка.....	223
2.1.4. Антигены и их взаимодействие с рецепторами Т- и В-клеток и антителами.....	234

2.1.5. Главный комплекс гистосовместимости ( <i>MHC, HLA</i> ), его продукты и их распознавание Т-клеточным рецептором .....	243
2.2. Клеточные основы адаптивного иммунитета .....	252
2.2.1. Лимфоидные органы и лимфоциты — общая характеристика .....	253
2.2.2. В-лимфоциты и их развитие .....	260
2.2.3. Тимус и развитие Т-лимфоцитов .....	265
2.2.4. Периферические отделы иммунной системы. Вторичные лимфоидные органы .....	299
2.2.5. Миграция и рециркуляция лимфоцитов .....	310
2.2.6. Гомеостаз лимфоидных популяций .....	315
2.3. Иммунный ответ .....	321
2.3.1. Общие положения .....	322
2.3.2. Антиген-презентирующие клетки и их мобилизация при иммунном ответе .....	330
2.3.3. Представление антигена и коstimуляция .....	335
2.3.4. Активация лимфоцитов .....	345
2.3.5. Цитокины .....	360
2.3.6. Активация, пролиферация и дифференцировка Т-хелперов. Роль цитокинов .....	374
2.3.7. Основные типы иммунного ответа. Варианты клеточного иммунного ответа .....	388
2.3.8. Гуморальный адаптивный иммунный ответ .....	402
2.3.9. Мукозальный иммунитет .....	414
2.3.10. Клетки памяти и вторичный иммунный ответ .....	422
2.3.11. Вакцины .....	434
2.3.12. Регуляция иммунного ответа .....	437
2.3.13. Регуляторные Т-клетки .....	442
2.3.14. Группы крови АВ0 .....	456
2.3.15. Трансплантационный иммунитет .....	458
2.3.16. Иммунная толерантность — естественная и индуцированная .....	464
2.3.17. Противоопухолевый иммунитет .....	470
<b>ГЛАВА 3.</b> Клиническая иммунология и аллергология .....	482
3.1. Иммунодефициты .....	482
3.1.1. X-сцепленная агаммаглобулинемия .....	483
3.1.2. Гипер-IgM-синдром .....	488
3.1.3. Общая переменная иммунная недостаточность .....	492
3.1.4. Селективный IgA-дефицит .....	497
3.1.5. Гипер-IgE-синдром .....	499
3.1.6. Селективный дефицит антител при нормальных уровнях Ig .....	501
3.1.7. Тяжелый комбинированный иммунодефицит .....	503
3.1.8. Синдром Ди Джорджи .....	506
3.1.9. Синдром Вискотта—Олдрича .....	507
3.1.10. Атаксия-телеангиэктазия .....	510
3.1.11. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром .....	517
3.1.12. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром .....	519
3.1.13. X-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии .....	522
3.1.14. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз .....	524
3.1.15. Дефициты NK-клеток .....	526

3.1.16. Хроническая гранулематозная болезнь .....	529
3.1.17. Синдром Чедиака–Хигаси .....	534
3.1.18. Дефекты адгезии лейкоцитов .....	537
3.1.19. Кожно-слизистый кандидоз.....	538
3.1.20. Дефекты системы комплемента .....	541
3.1.21. Дефекты в системе Th1-цитокинов .....	544
3.1.22. Дефекты в NF-κB-зависимом пути .....	547
3.1.23. Приобретенный иммунодефицит человека.....	550
3.1.24. Вторичные иммунодефициты .....	556
3.2. Аутоиммунные заболевания .....	557
3.2.1. Общие положения .....	557
3.2.2. Роль цитокинов семейства TNF в аутоиммунных процессах.....	563
3.2.3. Системная красная волчанка .....	565
3.2.4. Ревматоидный артрит .....	571
3.2.5. Синдром Шегрена .....	580
3.2.6. Склеродермия .....	582
3.2.7. Болезнь Аддисона .....	585
3.2.8. Псориаз .....	585
3.2.9. Витилиго .....	588
3.2.10. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы .....	589
3.2.11. Инсулин-зависимый сахарный диабет 1-го типа .....	593
3.2.12. Рассеянный склероз.....	594
3.2.13. Миастения гравис .....	597
3.2.14. Антифосфолипидный синдром.....	599
3.2.15. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами .....	603
3.2.16. Болезнь Крона .....	605
3.2.17. Целиакия .....	608
3.3. Гиперчувствительность и связанная с ней патология .....	610
3.3.1. Гиперчувствительность I типа. Аллергия немедленного типа.....	611
3.3.2. Другие типы гиперчувствительности.....	628
3.4. Лимфопролиферативные заболевания .....	634
Приложение. Нормативные материалы к оценке состояния иммунной системы у человека.....	638
Список рекомендуемой литературы.....	642
Предметный указатель.....	644

# Предисловие к третьему изданию (2023 г.)

*Уважаемый читатель!*

Перед вами новое (третье) издание атласа «Иммунология», тщательно переработанное и исправленное. Оно дополнено новыми материалами, включает новейшие данные, основанные на недавних открытиях в фундаментальной и прикладной иммунологии. Открытия в области иммунологии происходят перманентно. Именно фундаментальные достижения позволили иммунологии занять важнейшее место среди современных наук о жизни (life sciences), в том числе и в медицине.

Современное развитие иммунологии характеризуется широким использованием молекулярных, генетических, биотехнологических и биоинформационных подходов. Это позволило существенно приблизиться к пониманию клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе функционирования иммунной системы, выявить аллельные варианты генов, связанных с нарушениями иммунитета, в том числе с развитием иммунозависимых заболеваний. В целом из всех систем организма иммунная система является наиболее полно охарактеризованной с точки зрения геномики, протеомики и функциональной активности.

В свою очередь иммунологические исследования внесли весомый вклад в прогресс общеприродоведческих дисциплин. Изучение генов иммунного ответа привело к формированию крупного направления генетики — иммуногенетики. Открытие генов тканевой совместимости (МНС, Main Histocompatibility Complex; HLA, Human Leucocyte Antigens) позволило как выявить генетические механизмы фундаментального биологического процесса — иммунологического распознавания, так и создать основу для успешного развития важнейшего направления медицины — трансплантации органов и тканей.

Разработка технологии получения моноклональных антител позволила эффективно выявлять молекулы, участвующие в иммунологических процессах (распознавании антигенов, межклеточных взаимодействиях, передаче сигналов и др.). Моноклональные антитела стали мощным инструментом фундаментальных исследований в различных отраслях биологии, их применение существенно повысило эффективность диагностики, они стали средствами лечения различных заболеваний.

Открытие полимеразной цепной реакции привело к бурному развитию молекулярной иммуногенетики и генодиагностики. Благодаря широкому внедрению этого метода существенно возросла точность диагностики, повысилась эффективность выявления патогенетических биомаркеров различных заболеваний, что способствовало развитию персонализированной медицины и таргетной терапии.

Важный вклад в развитие фундаментальной и клинической иммунологии внесло открытие интерференции РНК. У исследователей появилась возможность осуществлять целевое воздействие на активность определенных генов и таким образом регулировать процессы, осуществляемые их белковыми продуктами. Лекарственные препараты, действующие на основе интерференции, интенсивно разрабатываются для лечения целого ряда заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, поллинозов, инфекционных болезней. Ярким примером может служить отечественный лекарственный препарат МИР 19, предназначенный для лечения COVID-19. Препарат был создан в короткие сроки, успешно прошел клинические испытания и разрешен к применению в медицинской практике.

Клиническая иммунология и аллергология — неотъемлемые части иммунологии. В этих областях достижения экспериментальной иммунологии находят свое применение в клини-

ческой практике. Фундаментальные исследования позволяют глубоко понять генетические и молекулярно-клеточные основы патогенеза иммунопатологий и аллергических заболеваний, выявить соответствующие биомаркеры и мишени терапевтического воздействия, сформулировать подходы к конструированию лекарственных препаратов, усовершенствовать диагностические приемы, эффективность которых определяется в доклинических исследованиях и последующих клинических испытаниях. Иммунологические методы диагностики, лечения и профилактики применяются практически во всех областях медицины.

Постоянный приток новых научных и клинических данных, развитие специализации в отдельных областях фундаментальной и клинической иммунологии диктуют необходимость систематизации новой информации, ее осмысления и представления в контексте единой картины функционирования иммунной системы. Существенными аспектами являются структурирование материала и его доступное изложение. Настоящее издание в полной мере решает эти задачи.

Атлас содержит три большие главы, посвященные врожденному, адаптивному иммунитету, а также клинической иммунологии и аллергологии. В двух первых главах охарактеризованы клетки, принимающие участие в осуществлении иммунных реакций, описаны их маркерные и эффекторные молекулы, представлены схемы функционирования иммуноцитов, межклеточных взаимодействий, реакций на различные антигены и патогены. В главе, посвященной клинической иммунологии и аллергологии, подробно рассмотрены особенности широкого ряда иммунопатологий и аллергических заболеваний (первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, гиперчувствительность различного типа, лимфопролиферативные заболевания). Кроме того, книга содержит нормативные материалы по оценке состояния иммунной системы человека.

В атлас включены новейшие данные экспериментальных и клинико-иммунологических исследований. Несомненным достоинством издания является обширный иллюстративный материал (более 700 цветных иллюстраций), который существенно облегчает восприятие и усвоение материала. Книга продолжает традиции, заложенные выдающимися представителями отечественной иммунологической школы, возглавляемой академиком РАН Р.М. Хаитовым, светлой памяти которого она посвящена.

Книга будет полезна не только специалистам в области экспериментальной и клинической иммунологии, но и представителям других отраслей медицины, так как иммунные механизмы связаны с патогенезом большинства заболеваний человека. Очевидно, что эта книга внесет важный вклад в образовательный процесс и будет востребована студентами, аспирантами, преподавателями вузов, а также в системе последипломного образования.

*Член-корреспондент РАН М.Р. Хаитов*

# Предисловие ко второму изданию (2020 г.)

Десять лет, прошедших после первого выпуска книги «Иммунология. Атлас», показали не только ее востребованность врачами, преподавателями, студентами и аспирантами медицинского и биологического профилей, но и необходимость принципиально нового издания, иначе говоря, нужен новый атлас в связи с лавинообразным накоплением знаний в области молекулярной и клеточной иммунологии.

В данном издании в полной мере учтены новейшие научные достижения. Атлас отличается от других учебных пособий наглядностью в сочетании с информативностью иллюстраций. Особенностью данного издания является то, что все иллюстрации унифицированы и представлены в виде схематического изображения клеток и молекул, которые систематизированы в разделе «Символы клеток и молекул системы иммунитета». Общее число рисунков в новом издании возросло до 720 (на 106 больше, чем в первом издании), кроме того, они тщательно проработаны с научных и эстетических позиций, в них оптимизирована цветовая гамма с целью визуальной глубины и ясности, облегчающих восприятие сложного материала.

Другими словами, значительно переработана, вернее даже создана заново, книга, демонстрирующая мультидисциплинарность иммунологии. Особое внимание уделено фундаментальным концепциям, лежащим в основе механизмов нормального функционирования, а также патогенного воздействия иммунных реакций при многочисленных заболеваниях человека.

В атласе освещены наиболее важные достижения современной иммунологии:

- анализ ключевых взаимосвязей между врожденным и адаптивным компонентами иммунной системы с возрастающим пониманием ценности алгоритма врожденных реакций;
- роль воспалительного ответа как важнейшего защитного и патогенного фактора;
- расшифровка структуры молекул клеточной поверхности и секретируемых продуктов, участвующих в межклеточных взаимодействиях, направленных на мобилизацию иммунного ответа и его регуляцию;
- обнаружен феномен трогоценитоза, в процессе которого увеличивается число антиген-презентирующих ДК благодаря использованию ими комплексов HLA+АГ, заимствованных у других ДК (процесс «переодевания»);
- детальное определение внутриклеточных сигнальных путей, идущих от рецепторов к конкретным генам;
- обнаружены новые гены, дефекты которых приводят к развитию первичных иммунодефицитных заболеваний;
- обнаружены новые субпопуляции Т-лимфоцитов: натуральные киллеры Т-типа (NKT), несущие Т-клеточный рецептор и способные отвечать на гликолипидные антигены; фолликулярные хелперы (Tfh), переключающие В-лимфоциты на синтез высокоспецифичных антител с трансформацией в долгоживущие плазматические и клетки иммунной памяти; а также Т-регуляторные клетки (Treg), супрессирующие иммунный ответ на разных этапах его развития;
- в Т- и В-лимфоцитах обнаружены эксцизионные кольца, в их состав входит неиспользованный при формировании антиген-связывающих рецепторов генетический материал. Выявление эксцизионных колец позволяет количественно регистрировать ранних эмигрантов из тимуса и костного мозга и оценить функциональную активность центральных органов иммунитета;

- определены поддерживающие состояние ауто толерантности многочисленные супрессорные механизмы, предотвращающие развитие иммунопатологии;
- показан феномен иммунной эвазии патогенов, проявляющийся в регуляции ими иммунных реакций;
- определение молекулярной структуры аллергенов привело к новому пониманию механизмов патогенеза аллергических заболеваний и разработке новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике;
- разработаны новые подходы к лечению рака и аутоиммунных заболеваний на основе использования моноклональных антител и Т-клеток с химерными рецепторами к антигенным эпитопам, в том числе опухолевым.

В лечении пациентов с различными заболеваниями, в основе которых лежат расстройства функций иммунной системы, важная роль принадлежит клиническим иммунологам. Появление новых концепций и способов воздействия на конкретные «мишеневые» молекулы предоставляет больше возможностей для врачей, что актуализирует задачу углубленного изучения клинической иммунологии в вузах и учреждениях постдипломного образования. Этому может содействовать данное издание.

Очевидно, что многолетний опыт научной и педагогической работы авторов привнес в стиль изложения ясность и достаточную глубину излагаемого материала, благодаря чему иллюстрации высокого качества и лаконичные текстовые пояснения к ним будут востребованы преподавателями иммунологии для подготовки лекций и практических занятий.

Предлагаемая книга будет весьма полезна не только иммунологам и аллергологам, но и врачам других профилей, поскольку большая часть заболеваний человека имеет иммунные механизмы патогенеза.

Мы глубоко признательны соавторам первого издания — известным ученым-иммунологам проф. Александру Александровичу Ярилину (1941–2013) и проф. Борису Владимировичу Пинегину, с которыми нам посчастливилось работать. Мы также благодарны художнице Алле Юрьевне Закурдаевой, мастерски превращавшей наши эскизные наброски в элегантные иллюстрации. Особую благодарность приносим эксперту тематической площадки ОНФ «Здравоохранение», руководителю Высшей школы организации и управления здравоохранением д-ру мед. наук Гузели Эрнстовне Улумбековой, чья инициативность, настойчивость и организаторский талант в большой степени поспособствовали созданию нового атласа.

Надо отметить, что атлас является первым строго тематическим изданием по иммунологии в России и единственным за последнее десятилетие в мире. Он отличается от единичных и уже устаревших зарубежных аналогов бóльшим объемом информации, количеством и качеством цветных иллюстраций, ясностью изложения сложного научного материала и высоким качеством полиграфии. Надеемся, что атлас станет настольной книгой для врачей, студентов, аспирантов, научных работников, а также окажется полезным и памятным подарком для коллег.

Будем благодарны читателям за замечания, комментарии и пожелания, мы их непременно учтем при подготовке следующего издания.

*Р.М. Хаитов, Ф.Ю. Гариб*

# Предисловие к первому изданию (2010 г.)

Современная иммунология сложна и наполнена фактами, трудными для восприятия малоподготовленными и начинающими специалистами. Именно поэтому лучшие учебники и руководства по иммунологии, вышедшие в последние десятилетия, обильно иллюстрированы. Таким образом, родилась идея создания атласа, в котором рисунки служили бы основой содержания, а текст лишь комментировал их.

Необходимо отметить, что в 2006 г. под редакцией А.А. Воробьева, А.С. Быкова и А.В. Караулова был выпущен атлас «Иммунология и аллергология», составленный качественно и профессионально. Однако его авторы сосредоточили свое внимание преимущественно на клинических аспектах данной науки, выделив лишь наиболее важные проблемы фундаментальной иммунологии.

При составлении данного атласа была поставлена иная задача: отразить современные теоретические воззрения на природу иммунологических явлений и процессов, используя их как основу, описать патологию иммунитета и отметить другие практически значимые вопросы в этой области. При выборе между популярностью изложения и полнотой отражения существующих фактов предпочтение было отдано второму, вследствие чего в атласе иногда используются весьма сложные модели.

Основное беспокойство доставляла невозможность в полном объеме охватить необъятный свод современных иммунологических знаний. Эта проблема решалась путем отбора наиболее значимой их части, в чем уже содержался неизбежный элемент субъективизма. Вторая трудность состояла в очень быстром темпе развития науки, в частности современной иммунологии. Очевидно, что отражается лишь срез знаний на короткий временной промежуток. Уже через год часть фактов и приводимых трактовок может устареть, и появятся новые научные данные, настоятельно требующие отражения в атласе. В связи с чем рассматривается возможность периодического переиздания книги с внесением в нее экстренных поправок.

Структура атласа проста и вполне соответствует общепринятому делению иммунологии на разделы. Две первые главы посвящены фундаментальной иммунологии и двум типам иммунитета — врожденному и адаптивному. Третья глава — патологии иммунитета и другим аспектам клинической иммунологии. Для удобства главы разделены на разделы, которым предпосланы короткие тексты, отражающие основное научное содержание рубрики. Подписи под рисунками также не ограничиваются техническим комментарием и, как правило, поясняют научный аспект иллюстрируемого явления.

В атласе использовался хорошо отработанный язык компьютерной графики, к которому прекрасно адаптированы современные читатели научной литературы. В ряде случаев (всегда оговоренных) цитировались рисунки других авторов, иногда с некоторыми модификациями. Неоценимую помощь в подготовке рисунков к печати оказала А.Ю. Закурдаева.

Активную роль в подготовке издания сыграли научные редакторы атласа В.М. Манько и М.В. Пашенков, советы которых были для авторов поистине бесценны.

Подготовка атласа была достаточно длительным процессом, в течение которого отношение к поставленным задачам в определенной степени изменялось: повышалась требовательность к написанию собственных текстов. Вероятно, атлас не является примером совершенства, но хочется верить, что при последующих переизданиях книги удастся к нему приблизиться.

*Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин*

## Глава 2. Адаптивный иммунитет

### 2.1. Антиген-распознающие молекулы и их лиганды

Антиген-распознающие молекулы являются основными компонентами системы адаптивного иммунного ответа. Они образованы несколькими полипептидными цепями, которые гетерогенны по N-концевому домену, называемому варибельным (V-домен). Комбинация V-доменов двух полипептидных цепей антиген-распознающих молекул формирует антиген-связывающий участок, или активный центр. Различают антиген-распознающие молекулы, связанные с мембранами, и растворимые. Мембранные антиген-распознающие молекулы представляют собой рецепторы клеток, предназначенные для связывания АГ и включения иммунного ответа. Известны три разновидности мембранных антиген-распознающих молекул. Две из них экспрессированы на поверхности Т- и НКТ-лимфоцитов и являются разновидностями антиген-связывающего рецептора Т-клеток (TCR). Они обозначаются по образующим их полипептидным цепям как  $\alpha\beta$ TCR или  $\gamma\delta$ TCR. Третий тип мембранных антиген-распознающих молекул представляет собой мембранный иммуноглобулин В-лимфоцитов и является основой BCR — антиген-связывающего рецептора В-лимфоцитов. Наличие мембранных антиген-распознающих молекул является основным и обязательным признаком Т- и В-лимфоцитов. Секретируемые иммуноглобулины (антитела) представляют собой единственный вариант растворимых антиген-распознающих молекул и являются основными гуморальными факторами адаптивного иммунитета.

#### 2.1.1. Иммуноглобулины и антитела

Иммуноглобулины-антитела явились первыми детально охарактеризованными молекулами иммунной системы. В связи с этим иммуноглобулины рассматриваются как прототипы антиген-распознающих молекул, а также других, структурно родственных молекул, несмотря на сложность их строения. Хотя это весьма гетерогенная группа, по своим структурным особенностям и функциям они образуют единый молекулярный тип. Термин «иммуноглобулины» используется для обозначения определенного структурного типа белков, а термин «антитело» — для акцентирования на их функции — специфически взаимодействовать с антигенными детерминантами и выполнять определенные эффекторные иммунологические функции. Суперсемейство иммуноглобулинов включает антитела, молекулы МНС классов I и II, TCR, BCR и др.

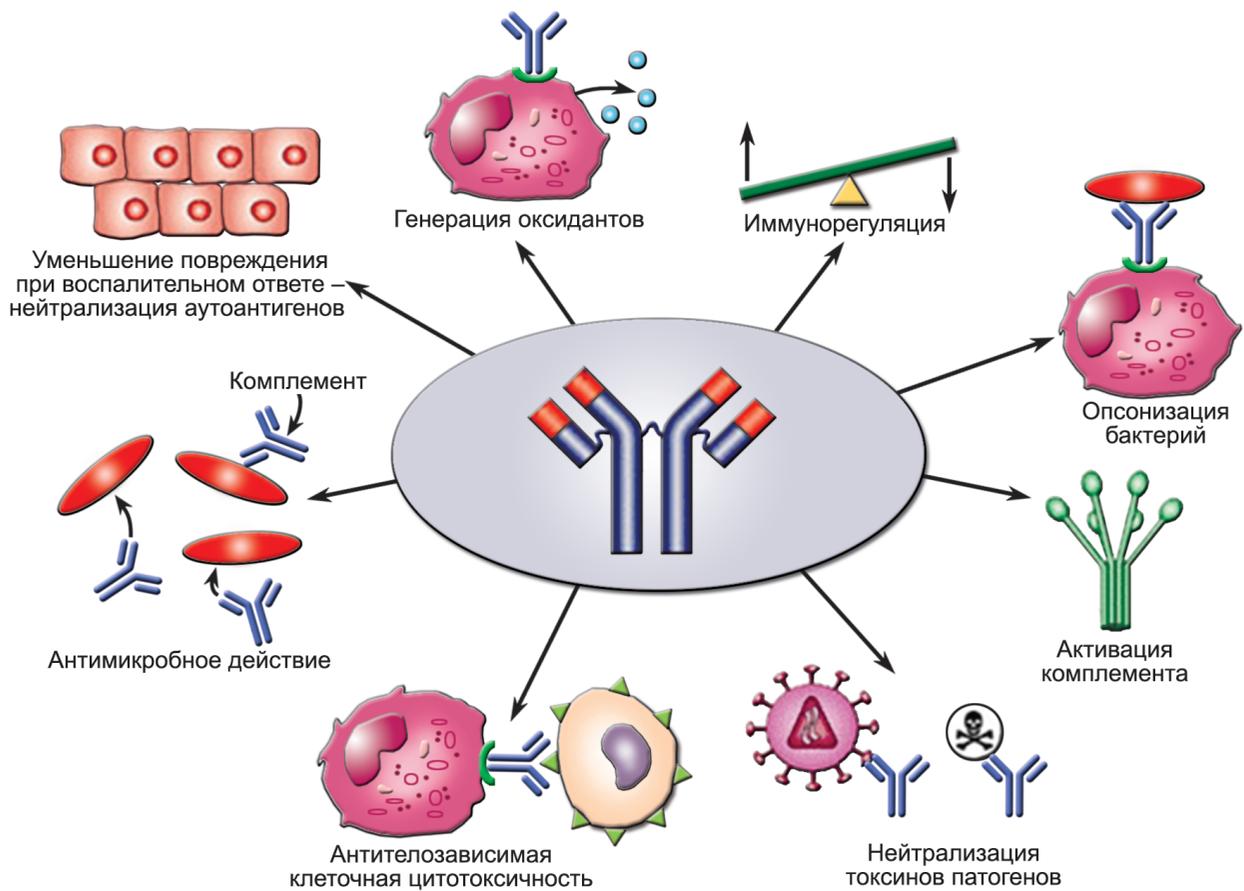


Рис. 2.1. Механизмы действия антител

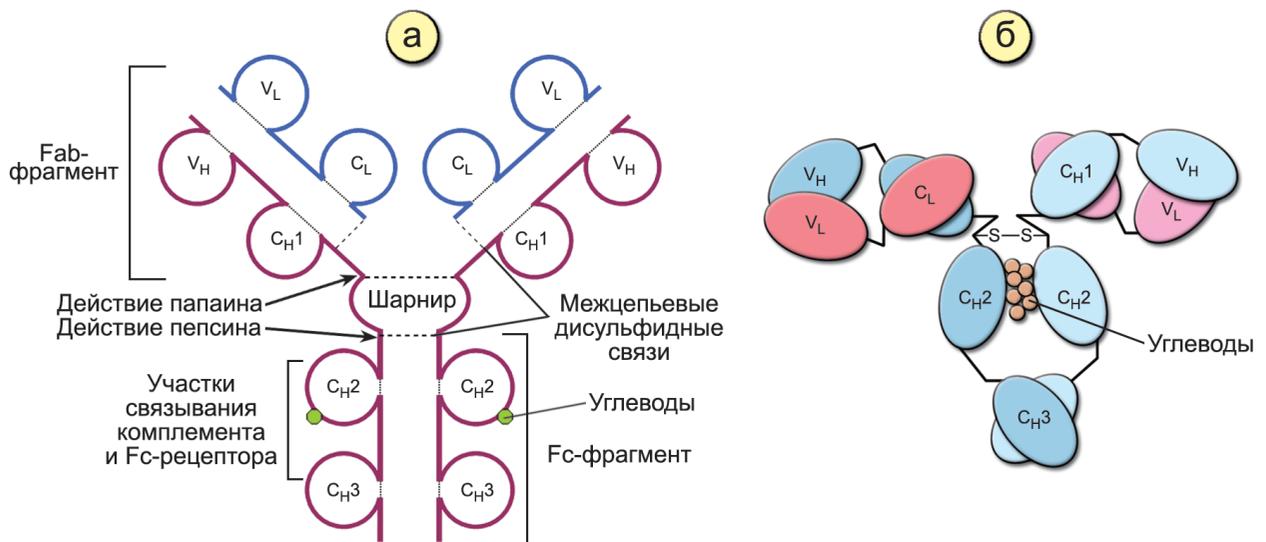
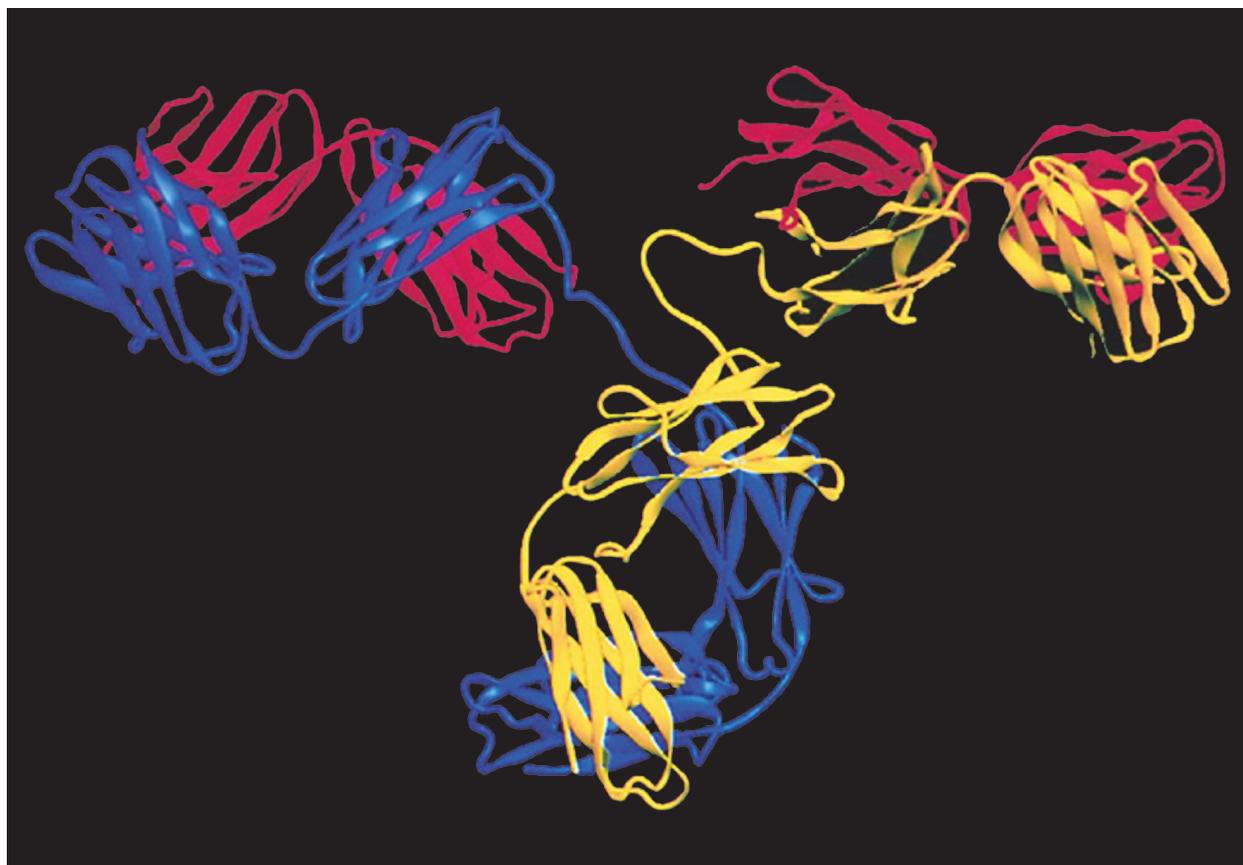


Рис. 2.2. Схема строения иммуноглобулинов (на примере IgG1). Взаимная ориентация доменов

**а.** Молекула Ig — «мономер», состоит из двух легких (L — от *Light*) и двух тяжелых (H — от *Heavy*) полипептидных цепей. В каждой из них выделяют по несколько доменов — относительно автономных в структурном и функциональном отношении участков (на схеме

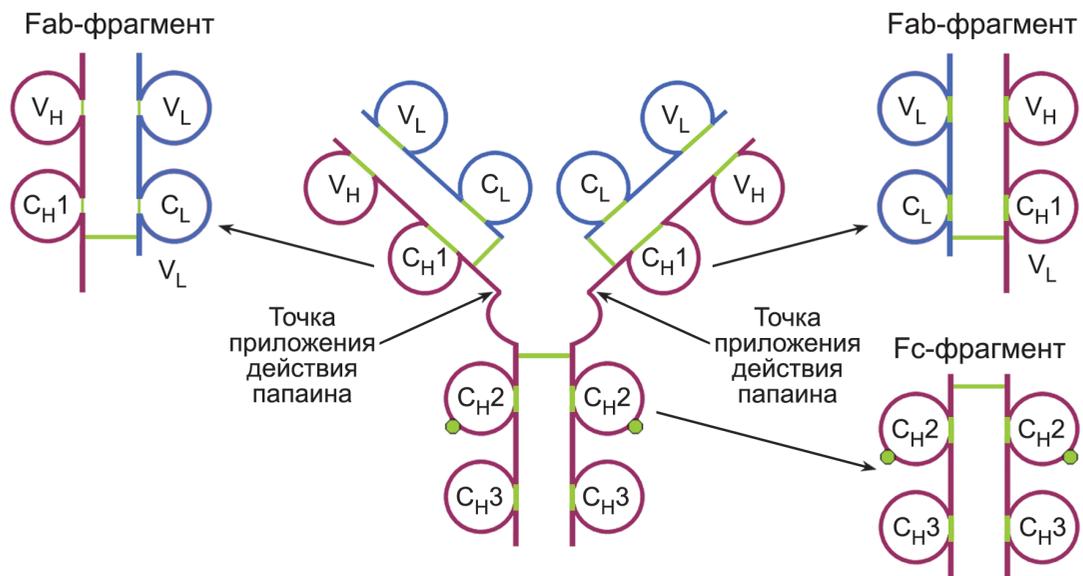
изображены в виде незамкнутых кружков). Внутри каждого домена имеется дисульфидная связь, стабилизирующая конфигурацию домена. L-цепь содержит два домена — переменный (V — от *Variable*), с NH<sub>2</sub>-конца — V<sub>L</sub>, и константный (C — от *Constant*), с COOH-конца — C<sub>L</sub>. H-цепь содержит 4 домена: один V — V<sub>H</sub> и три C — C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>. H- и L-цепи соединены дисульфидными связями, расположенными в C-концевой части доменов C<sub>L</sub> и C<sub>H1</sub>. Первый и второй C-домены H-цепи разделены шарнирным участком, гибким в силу большого числа остатков пролина. В шарнирном участке находятся дисульфидные связи, соединяющие H-цепи. Их число различно в иммуноглобулинах разных изотипов. В этом же участке находятся точки приложения действия протеолитических ферментов — папаина (выше дисульфидных связей) и пепсина (ниже их), т.е. над или ниже шарнирного участка. В связи с особенностями локализации этих точек при действии папаина образуются три фрагмента — два антиген-связывающих участка Fab-фрагментов (*Fragment antigen-binding*) и Fc-фрагмент (*Fragment crystallizable* или *constant*). Каждый из Fab-фрагментов содержит L-цепь (домены V<sub>L</sub> и C<sub>L</sub>) и два домена H-цепи — V<sub>H</sub> и C<sub>H1</sub>. Fc-фрагмент молекулы Ig включает по два фрагмента H-цепи с доменами C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub>. В домене C<sub>H2</sub> локализуется сайт гликозилирования (их число различно в Ig разных изотипов). В доменах C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub> находятся участки, обладающие сродством к компоненту C1q комплемента и к Fcγ-рецепторам.

**б.** Взаимная ориентация доменов в молекуле IgG1. Гомологичные домены ориентированы друг к другу под углом 45°.

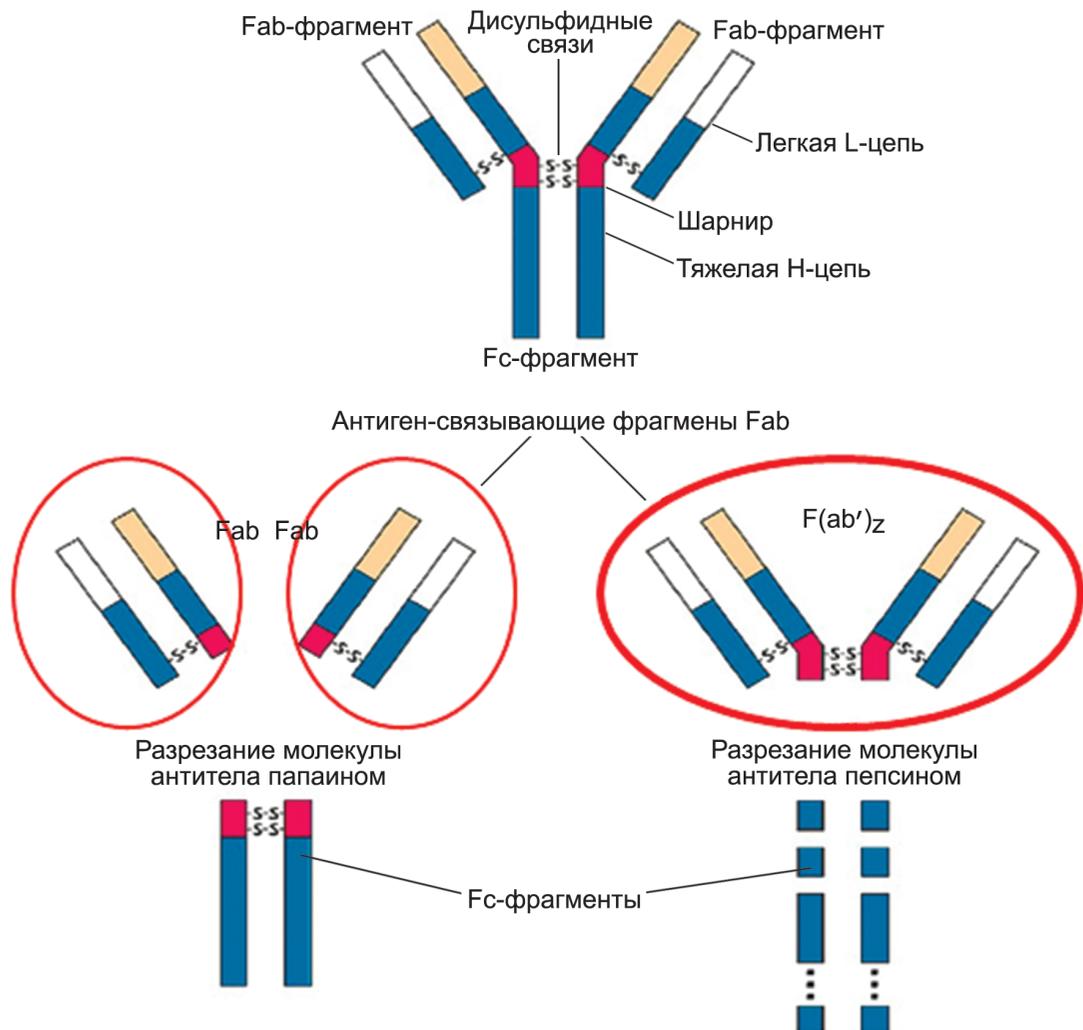


**Рис. 2.3.** Трехмерная модель молекулы IgG, построенная на основе рентгеноструктурного анализа

Желтым и синим окрашены тяжелые цепи, красным — легкие. Хорошо видна β-складчатая структура доменов.



**Рис. 2.4.** Фрагментация молекулы IgG с помощью папаина



**Рис. 2.5.** Разрезание молекул антител папаином и пепсином

На ассоциацию между цепями молекул антител и функциями их различных областей впервые указали эксперименты, в которых IgG был расщеплен протеолитическими ферментами на фрагменты, обладающие различными структурными и функциональными свойствами. При обработке IgG кролика папаином фермент действует на шарнирную область и расщепляет IgG на три отдельные части. Две из них идентичны друг другу и состоят из двух полных легких цепей, ассоциированных с участком тяжелой цепи. Эти фрагменты сохраняют способность связывать антиген и называются Fab (фрагмент, связывающий антиген). Третья часть состоит из двух идентичных, соединенных дисульфидной связью тяжелых цепей. Эта часть стабильна и способна к образованию кристаллической решетки и поэтому называется Fc-фрагментом (фрагмент константный или кристаллизуемый). Если для расщепления IgG вместо папаина использовать пепсин, образуются антиген-связывающие фрагменты (Fab)×2 с шарнирной областью и интактными дисульфидными связями. Такие спаренные Fab сохраняют агглютинирующую активность, в связи с чем получили название «пепсиновый агглютинатор».

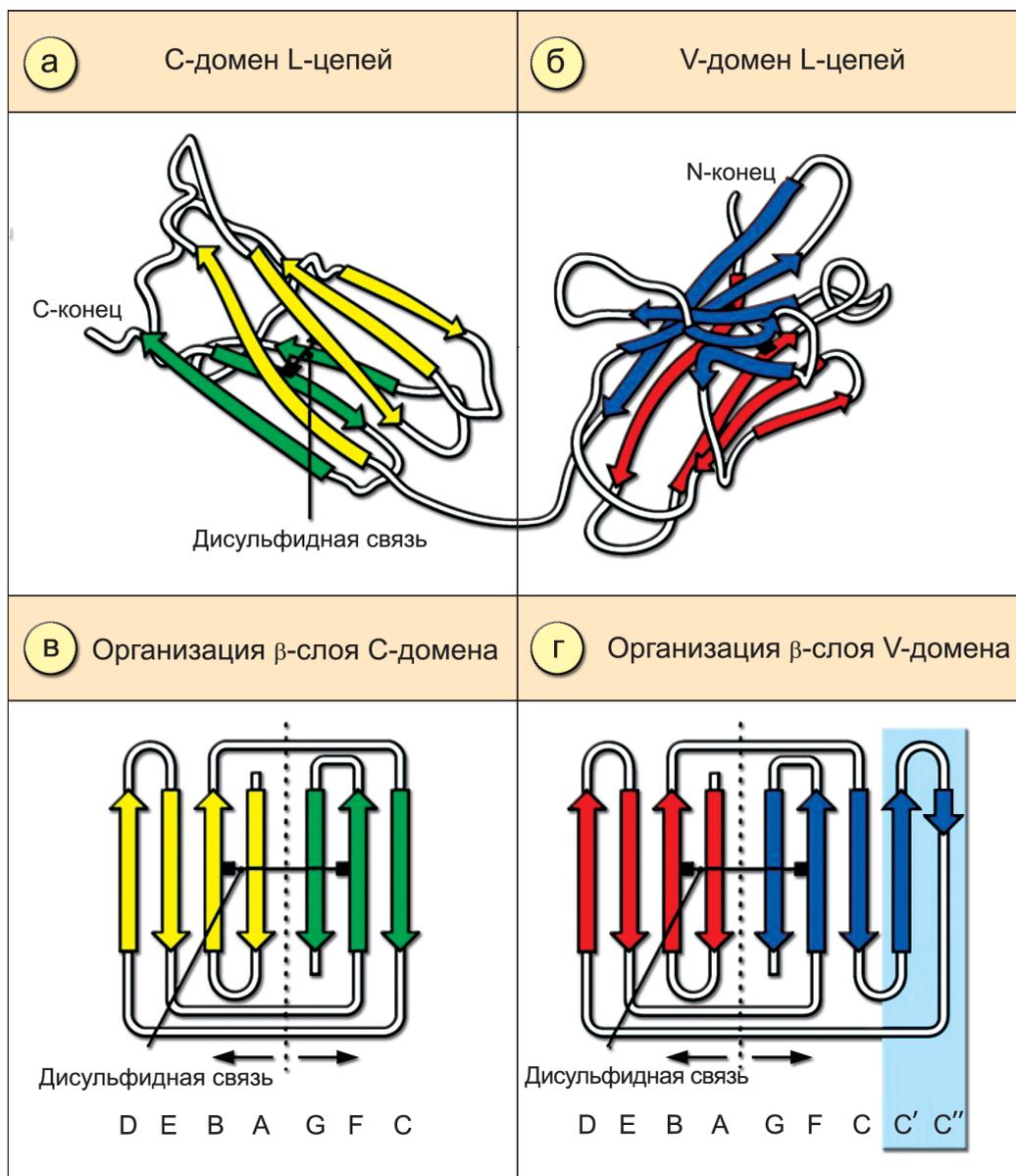
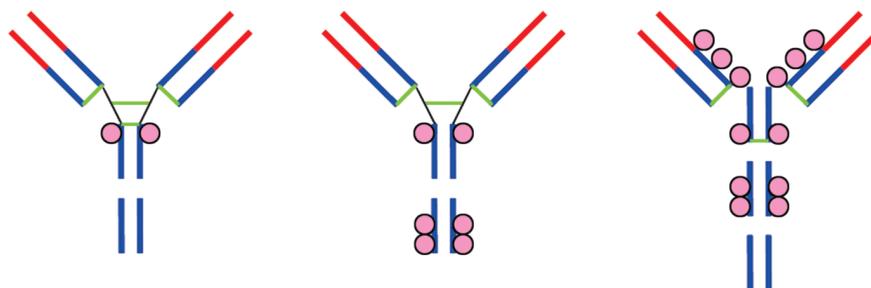


Рис. 2.6. Структура иммуноглобулиновых доменов (на примере доменов L-цепей)

На рисунке 2.6 вверху — трехмерная структура доменов: **а** — константного (С-домена), **б** — переменного (V-домена); **в** и **г** — двумерная структура тех же доменов. Цветом контрастированы β-слои, расположенные в разных плоскостях («спереди» и «сзади»). V-домен содержит на два β-слоя больше, чем С-домен. С-домен может быть охарактеризован как «4 слоя + 3 слоя», V-домен — «4 слоя + 5 слоев». Показана локализация дисульфидных связей между слоями В и F.

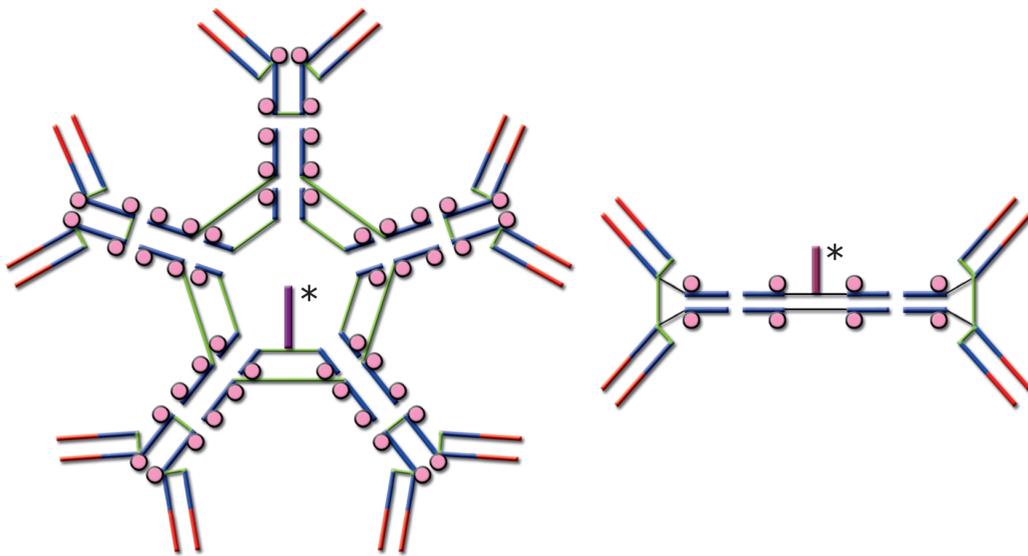


	IgG	IgD	IgE
Молекулярная масса, кД	150	185	190
Активация комплемента	+	–	–
Взаимодействие с FcR	+	–	+
Валентность	2	2	2
Концентрация в сыворотке, г/л	14	0,03	0,0005
Время полужизни, сут	8–23	3	2,5

**Рис. 2.7, а.** Изотипы (классы) антител

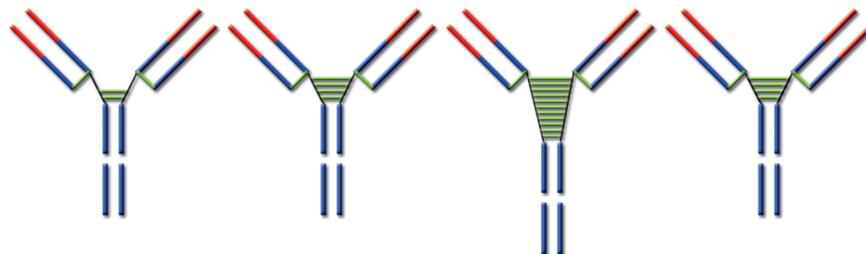
Представлена схема строения молекул иммуноглобулинов пяти основных изотипов. Красными линиями обозначены V-домены, синими — С-домены, зелеными — дисульфидные связи. Розовые кружки — сайты гликозилирования. IgG, IgD и IgE представляют собой иммуноглобулины-мономеры. IgA является мономером или димером (также встречаются тримеры и тетрамеры), IgM — пентамером. В составе полимеров содержится дополнительная J-цепь (J — *Joining*), показана в виде фиолетовой линии и обозначена звездочкой. H-цепи IgM и IgE содержат четыре С-домена, H-цепи остальных изотипов — три С-домена. Под схемами даны молекулярная масса, валентность, взаимодействие с Fc-рецептором (FcR) и концентрация молекул в сыворотке крови.

- а.** Данные по IgG, IgD, IgE.
- б.** Данные по IgM, IgA.
- в.** Схема строения 4 подклассов IgG и основные характеристики этих молекул.



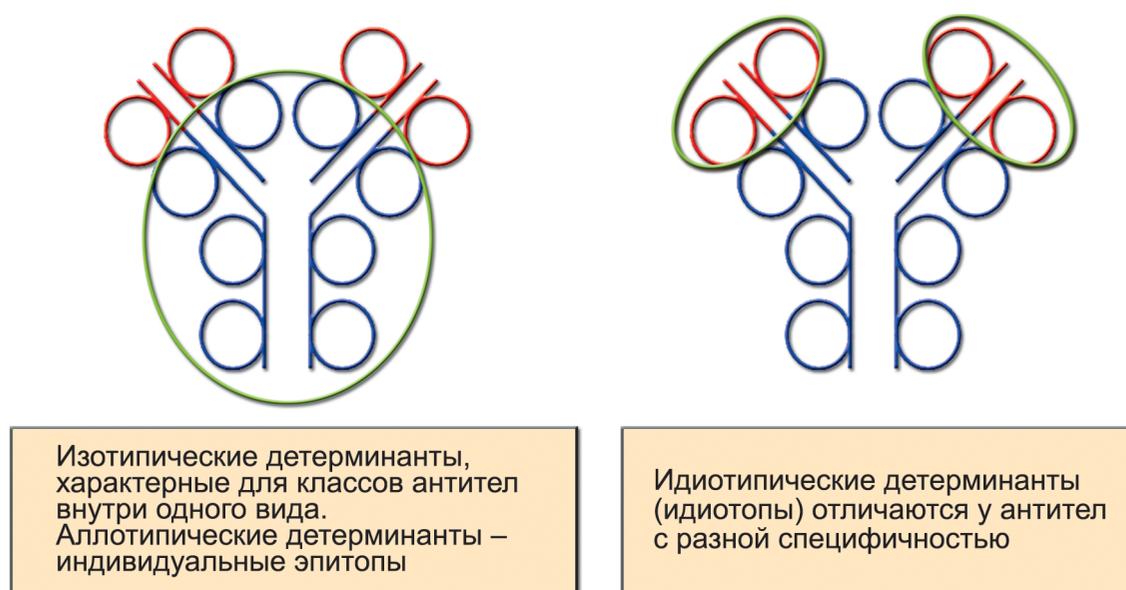
	IgM (пентамер)	IgA (димер)
Молекулярная масса, кД	950	320
Активация комплемента	+++	–
Взаимодействие с FcR	+	+
Валентность	10	4
Концентрация в сыворотке, г/л	1,5	3,5
Время полужизни, сут	5	6

Рис. 2.7, б. Изотипы (классы) антител



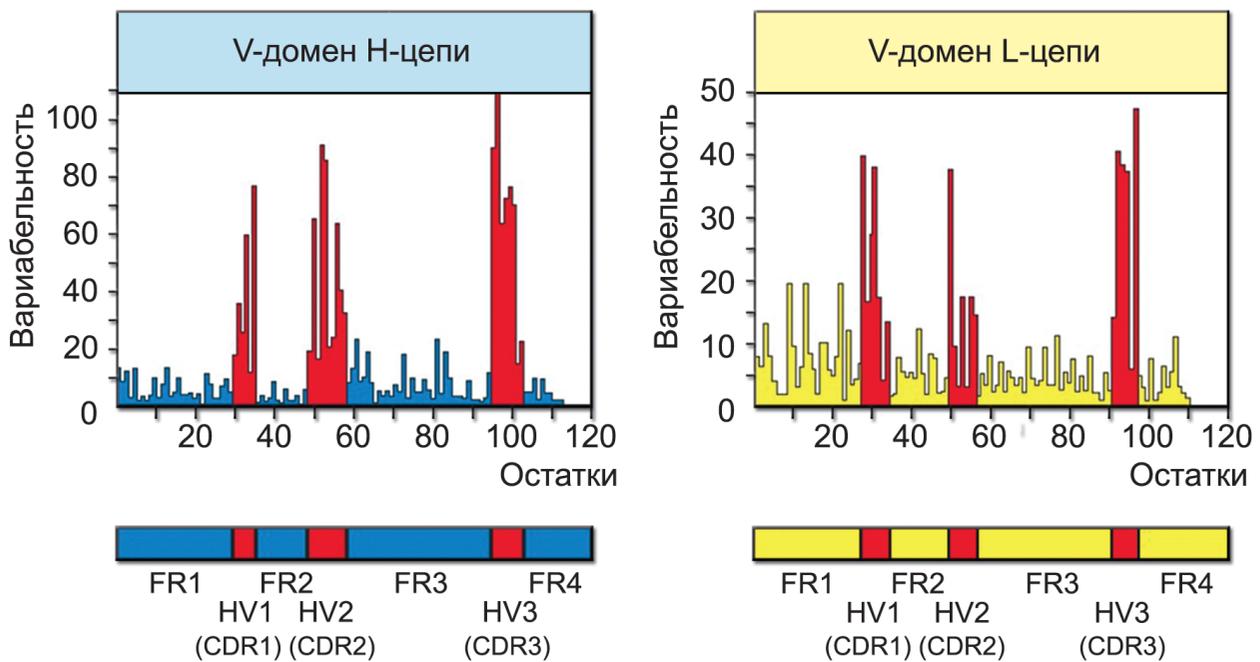
	IgG	IgG2	IgG3	IgG4
Число дисульфидных связей между H-цепями	2	4	11	4
Активация комплемента	++	±	+++	–
Взаимодействие с FcR	++	–	++	±
Концентрация в сыворотке, г/л	9	3	1	0,5
Время полужизни, сут	23	23	8	23

Рис. 2.7, в. Изотипы (классы) антител



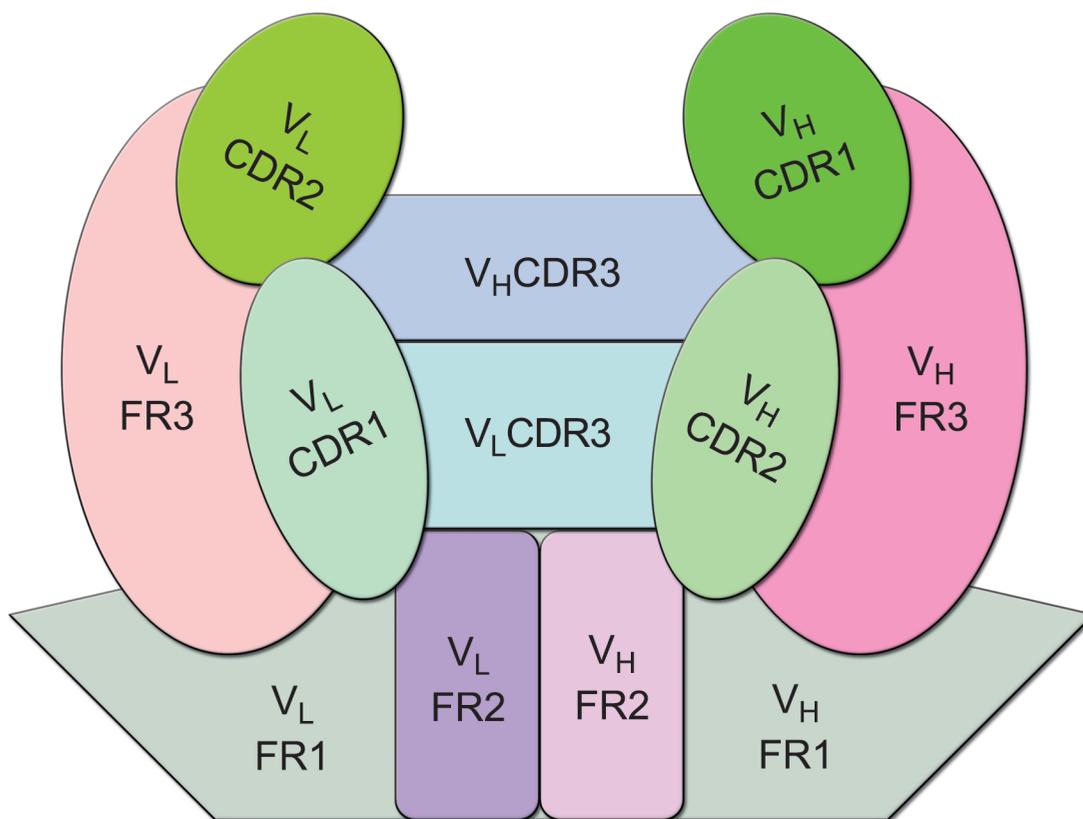
**Рис. 2.8.** Локализация антигенных детерминант, характеризующих изотипию, аллотипию и идиотипию иммуноглобулинов

Показана локализация антигенных детерминант трех типов. Изотипические детерминанты специфичны для разновидностей Н- и L-цепей. Они локализуются в их С-доменах (в случае Н-цепей — преимущественно в  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ ). Эти детерминанты позволяют различать к- и  $\lambda$ -типы L-цепей и  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\mu$ -,  $\alpha$ - и  $\epsilon$ -классы Н-цепей и, соответственно, классы/изотипы иммуноглобулинов (соответственно IgG, IgD, IgM, IgA, IgE). Изотипические детерминанты позволяют различать также подклассы  $\gamma$ - и  $\alpha$ -изотипов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2). Все изотипические детерминанты сосуществуют в каждом организме. Аллотипические детерминанты отражают генетический полиморфизм полипептидных цепей иммуноглобулинов, являясь аллельными продуктами полиморфных генов. Аллотипы используют в качестве генетических маркеров. Примером аллотипических детерминант являются аллельные варианты систем Gm, Am и Km, локализующиеся в  $\gamma$ -,  $\alpha$ - и к-цепях соответственно. Идиотипические детерминанты находятся в активных центрах (антиген-связывающих участках) антител, т.е. в V-доменах, и служат маркерами индивидуальных молекул антител.



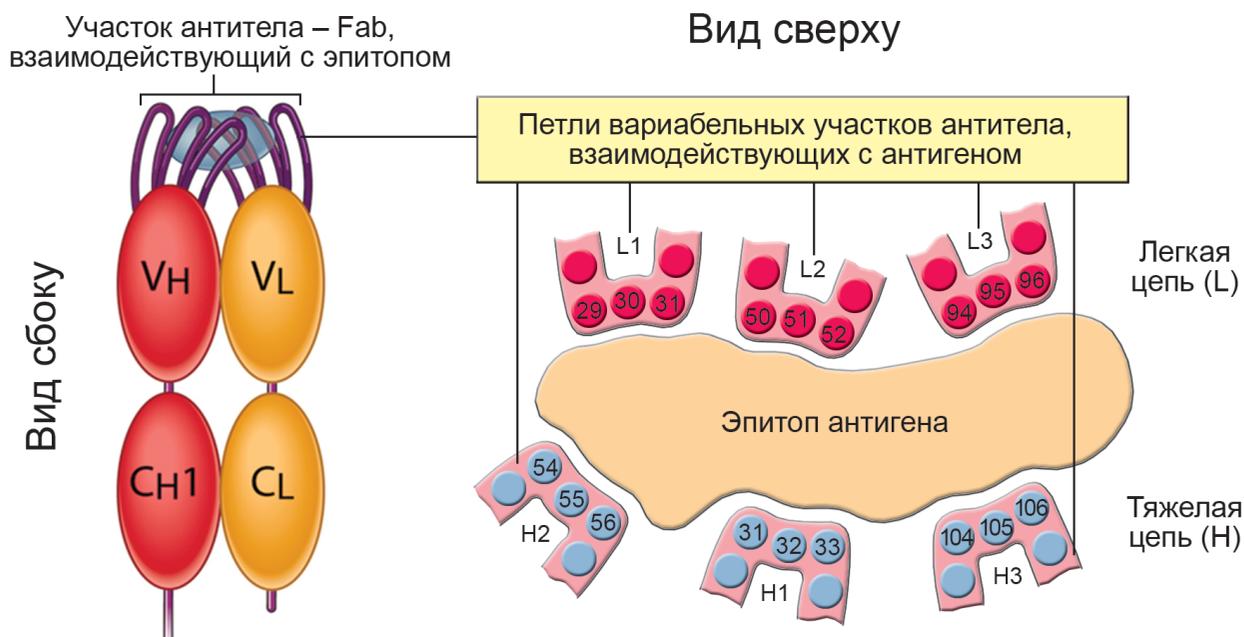
**Рис. 2.9.** Локализация гиперварибельных участков, определяющих разнообразие антиген-связывающих участков антител, в V-доменах H- и L-цепей

На графиках представлено число вариантов аминокислотных остатков, выявленное в каждой позиции V-доменов цепей L и H. В определенных участках молекул регистрируется значительное превышение уровня variability по сравнению с их остальной частью. Эти участки называют «гиперварибельными» — HV (*HyperVariable*), или CDR (*Complementarity-Determining Region*). В V-доменах H- и L-цепей имеется по три гиперварибельных участка — HV1, HV2 и HV3 (CDR1, CDR2, CDR3). В L-цепях они занимают позиции 28–35, 49–57 и 91–98, в H-цепях — 30–36, 48–58 и 94–103. Локализация гиперварибельных участков отмечена на схемах под графиками. Промежутки между гиперварибельными участками обозначают как FR (Framework Regions), т.е. каркасные области: FR1, FR2, FR3 и FR4.



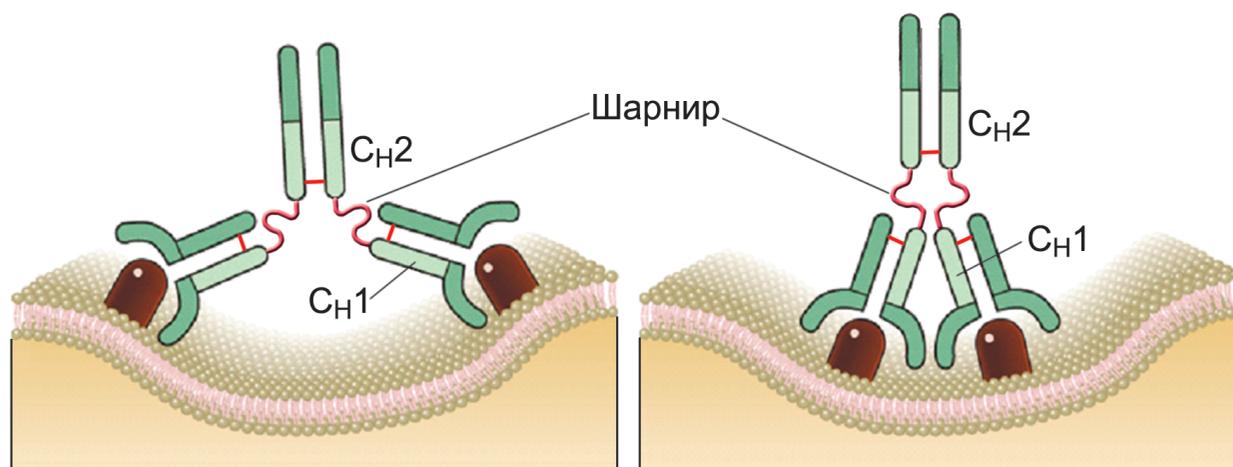
**Рис. 2.10.** Вклад гипервариабельных и каркасных участков V-доменов H- и L-цепей в структуру антиген-связывающего участка (активного центра) антител

В схематической форме представлено взаимное расположение каркасных (FR) и гипервариабельных (определяющих комплементарность к антигену — CDR) регионов V-доменов H- и L-цепей иммуноглобулинов в составе антиген-связывающего центра антител. В структуру активного центра входят все участки V-доменов обеих цепей. При этом дно центра формируется за счет участков CDR3, обладающих наиболее высокой вариабельностью, а его боковые стенки сформированы благодаря CDR1 и CDR2. Каркасные последовательности FR формируют периферию активного центра, непосредственно не задействованную в связывании антигенного эпитопа. Именно использование CDR в качестве структурной основы антиген-связывающего кармана придает его конфигурации то беспрецедентное разнообразие, которое обеспечивает сродство антител к многочисленным эпитопам.



**Рис. 2.11.** Взаимодействие антиген-связывающего участка антитела с антигеном

Схематическое изображение областей, определяющих комплементарность (CDR) и образующих антиген-связывающий участок. CDR тяжелых и легких цепей представляют собой по 3 петли, выступающие над поверхностью двух V-доменов Ig и совместно создающих антиген-связывающий карман. Каждая V-область тяжелых и легких цепей содержит три гипервариабельных участка, состоящих примерно из 10 часто замещаемых аминокислот и образующих антиген-связывающий участок молекулы антител.



**Рис. 2.12.** Подвижность Fab-фрагментов антител в шарнирных участках для оптимизации взаимодействия с эпитопами

Два антиген-связывающих участка антитела могут одновременно связываться с двумя детерминантами, расположенными на различном расстоянии друг от друга. Слева — молекула, связавшаяся с двумя удаленными друг от друга детерминантами на клеточной поверхности. Справа — связавшаяся с двумя детерминантами, расположенными рядом друг с другом. Такая