

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА

Иммунохимия - наука, которая изучает явления иммунитета на молекулярном уровне. Иммунохимия как наука возникла в 30-х годах XX столетия в результате фундаментальных исследований К.Ландштейнера и С.Бойдена. Эти исследователи раскрыли химическую природу иммунологической специфичности. Большой вклад в развитие иммунологии и иммунохимии внесли ученые украинского происхождения - П.Грабар (Франция) и Ф.Бернет (Австралия).

Основное понятие - иммунитет. Термин происходит от латинского слова *immunitas*, что в переводе означает освобождение от чего-либо. Отсюда старое определение иммунитета как стойкости организма к инфекции (то есть - освобождение организма от возбудителей инфекции). Но с течением времени оказалось, что иммунологическую основу имеют не только процессы взаимодействия макро- и микроорганизма. Возникла так называемая неинфекционная иммунология, которая изучает аутоиммунные явления, лечебную аллергию, трансплантационный и противоопухолевый иммунитет и прочее. Поэтому появилась необходимость дать новое определение иммунитета как способа освобождения организма от чужеродной, несвойственной организму информации.

Под чужеродной информацией понимают химические структуры, которых нет в организме. Инородными для организма человека являются вирусы, микроорганизмы, а также клетки, ткани, органы животных и других людей. В организме есть вещества, в основном гликопротеиновой природы, которые вследствие морфологических особенностей не контактируют с иммунной системой. При деструктивных процессах (например, ранениях, воспалительных процессах) эти субстанции могут распознаваться иммунными клетками как инородные структуры, возникает иммунная (точнее -аутоиммунная) реакция. Инородные вещества могут возникать в самом организме при действии физических и химических мутагенов.

Функции иммунитета - поиск и элиминация в организме чужеродной информации. Другими словами, главная функция иммунитета - иммунологический надзор, борьба за химическую индивидуальность, уникальность каждого организма. К функции иммунитета относят также противоопухолевую способность иммунной системы. Иммунная система в основном обезвреживает инородную информацию высокомолекулярных соединений или надмолекулярных образований (вирусы, микробы, клетки других организмов), редко - низкомолекулярных веществ (ксенобиотиков). В организме человека есть специализированная система для обезвреживания ксенобиотиков, сведения об этой неиммунной системе изложенные в лекции «Метаболизм ксенобиотиков».

Значение иммунологии для медицины связано с чрезвычайной распространенностью иммунофизиологических и иммунопатологических процессов и заболеваний. Так, беременность можно считать временной иммунологической толерантностью (терпимостью организма матери к инородному телу - плоду), а нормальные роды - проявлением

запрограммированного иммунологического конфликта. Преждевременные роды, невынашивание, бесплодность и другая акушерско-гинекологическая патология иногда базируется на иммунологической почве. Часто встречаются аутоиммунные заболевания и синдромы, аллергия, иммунодефициты. Знание иммунологии необходимо врачу для понимания этиологии и патогенеза многих заболеваний, для своевременного применения иммунодиагностики и иммунотерапии.

Органы иммунитета делятся на центральные и периферийные. К разряду центральных относят два органа - тимус (вилочковую железу) и костный мозг. У птиц вторым центральным органом иммунитета является бурса (*bursa*) Фабрициуса. К периферическим органам иммунитета относятся: селезенка, лимфоузлы, миндалины и аденоиды, а также лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей (ЛТАСК). Последняя включает пейеровы бляшки и М-клетки кишечника, клетки Лангерганса кожи.

Двум центральным органам иммунитета отвечают Т- и В-системы иммунитета.

Т-система иммунитета представлена тимусом и Т-лимфоцитами. Различают Т-лимфоциты-киллеры (клетки-убийцы), хелперы, супрессоры, клетки памяти и др. Киллерная активность Т-лимфоцитов связанная со стимуляцией апоптоза атакуемых ими клеток и использованием лизосомальных ферментов. Т-лимфоциты хелперы (помощники) и супрессоры (ингибиторы) выделяют небольшие белковые молекулы (цитокины), которые принимают участие в межклеточных взаимодействиях, а именно интерлейкины, колониестимулирующие, факторы некроза опухолей и прочие. В наше время известно только интерлейкинов 13 видов. Например, интерлейкины 4 и 5 образуются Т-хелперами типа 2, они стимулируют рост В-лимфоцитов, интерлейкин-6 активизирует дифференциацию В-лимфоцитов и т.д. Среди Т-лимфоцитов есть еще так называемые «нулевые» лимфоциты, которые несколько отличаются как от Т- так и от В-лимфоцитов, но владеют противоопухолевой цитотоксичностью и считаются «натуральными киллерами». Есть еще Т-лимфоциты, которые отвечают за иммунологическую память.

В-система иммунитета представлена костным мозгом, В-лимфоцитами, плазматическими клетками и антителами, которые синтезируются плазматическими клетками.

Кроме двух систем иммунитета, существует также ряд факторов неспецифической защиты организма, которые иногда называют неспецифическим иммунитетом.

Наибольшее значение имеют такие факторы неспецифической защиты как комплемент, фагоцитоз, лизоцим и интерфероны. Эти факторы тесно взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками, возникает взаимное стимулирующее действие в борьбе с инфекцией. Рассмотрим биохимию неспецифических факторов защиты.

Комплемент - это система белков плазмы крови, которая состоит из 9 компонентов указанных буквой С (С1, С2, С3,... С9). Некоторые из этих компонентов состоят из 2-3 белков. Например, компонент С1 имеет в своем составе 3 белка – С1g, С1r и С1s. Общее количество известных на сей день белков системы комплемента равно 15. Функция системы комплемента - активация

процессов фагоцитоза и лизиса клеток (бактериальных и животных), которые атакуются антителами. В норме комплемент находится в неактивном состоянии. Существуют два пути активации комплемента - классический и альтернативный.

Классический путь активации комплемента стимулируется комплексом антиген-антитело, в процессе принимают участие ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Происходит последовательный каскадный механизм активации компонентов C1, C2, C4, которые формируют фермент конвертазу. Последняя расщепляет компонент комплемента C3 с образованием малого (C3a) и большого (C3b) фрагментов. Фрагмент C3b, оседая на мембране, активирует присоединение фагоцита. Кроме того, активный C3 служит причиной активации терминальных компонентов комплемента (C5 - C9), которые образуют мембраноатакующий комплекс. Он имеет форму цилиндрической трубочки диаметром около 10 нм, которая пронизывает мембрану клетки. Через эту трубку происходит исток содержимого клетки наружу, в особенности ионов  $\text{K}^+$  и вход ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , что приводит к гибели клетки.

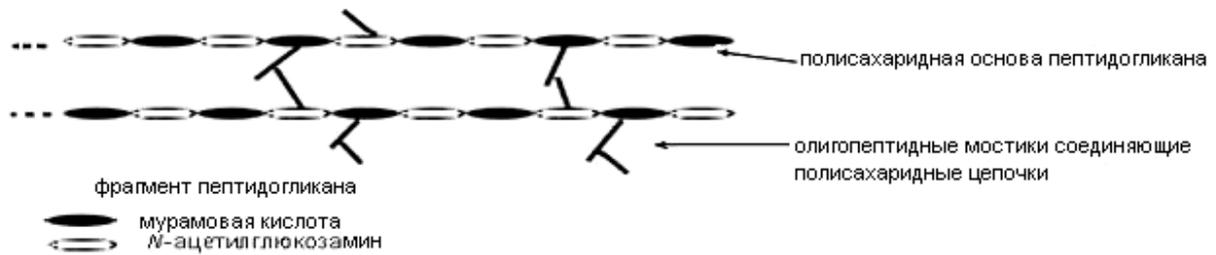
Альтернативный путь активации комплемента отличается тем, что не нуждается в наличии комплекса антиген-антитело, он стимулируется бактериальными антигенами, например, липополисахаридами и белками системы пропердина. Активация начинается сразу из компонента C3 и дальше происходит так, как и при классическом пути с образованием мембраноатакующего комплекса.

Бактерии изобрели большое количество способов защиты от действия комплемента.

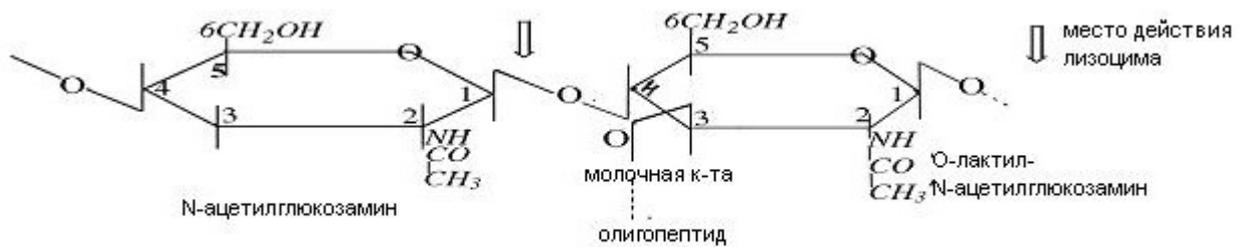
Рассматривая биохимию фагоцитоза остановимся лишь на механизмах уничтожения и лизиса (переваривания) микроорганизма внутри фагоцита. После фагоцитоза в фагоците активируется НАДФН-оксидаза фагоцитов, которая катализирует образование супероксидного аниона-радикала  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Далее под действием супероксид-дисмутазы, а также в спонтанных неферментативных реакциях Фентона и Хабера-Вейса образуются другие активные формы кислорода –  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  (механизмы содержатся в лекции «Структура и функции липидов. Мембраны. ...»). Кроме того, под влиянием фермента фагоцитов миелопероксидазы происходит реакция, в которой образуется сильный окислитель - гипохлорит.

Все эти вещества окисляют липиды мембран, белки и нуклеиновые кислоты микроорганизма. Бактерицидным действием владеют еще такие компоненты фагоцита как лизоцим и катионные белки. Общее действие всех этих веществ в большинстве случаев приводит к гибели микроорганизма. Переваривание микроорганизма осуществляется лизосомальными ферментами - катепсинами (протеазы), гликозидазами, нуклеазами, лизоцимом, липазами, кислой фосфатазой и другими.

Лизоцим (мурамидаза) является ферментом бактерицидного действия. Механизм его действия состоит в том, что происходит гидролиз  $\beta$ -(1→4)-гликозидной связи пептидогликановой оболочки микроорганизмов.



Ниже приведена структура дисахаридного компонента полисахаридной цепи пептидогликана, который состоит из N-ацетилглюкозамина и мурамовой кислоты (О-лактил-N-ацетилглюкозамин):



Поскольку пептидогликаны составляют защитную стенку большинства бактерий (грамположительных и грамотрицательных), лизоцим обладает широким спектром бактерицидности. Лизоцим содержится в крови, слюне, слезах, моче и других биологических жидкостях и объектах.

Интерфероны - противовирусные белки, относятся к группе цитокинов. Есть  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерфероны.  $\alpha$  - синтезируются лейкоцитами крови,  $\beta$ - фибробластами,  $\gamma$  - Т- и В-лимфоцитами.

Функция интерферонов - уничтожение клеток, пораженных вирусами. Механизм действия состоит в инактивации интерфероном (через специфическую протеинкиназу) фактора инициации синтеза белка - eIF-2, без которого синтез белка в клетке прекращается и клетка гибнет. Кроме того, интерферон активирует в клетке через ряд посредников ДНК-азу I, которая гидролизует вирусную РНК. В медицинской практике отмечена противоопухолевая активность интерферона.

Ладыжинский завод ферментативных препаратов, который находится в Винницкой области, является единственным предприятием в странах СНГ, где в промышленных масштабах методом генной инженерии вырабатывается лейкоцитарный интерферон человека. Название препарата - виаферон.

Центральными понятиями иммунологии являются антигены и антитела.

Антигенами (АГ) называют соединения, которые в силу своего особого строения воспринимаются организмом как инородные и индуцируют специфический иммунный ответ - синтез антител, формирование sensibilized Т-лимфоцитов, иммунологической памяти или толерантности. Такие же свойства присущие иммуногенам, но понятие АГ несколько шире, так как распространяется на такие вещества, которые неиммуногенны, но могут вступать в иммунологические реакции с образованием комплекса антиген-антитело.

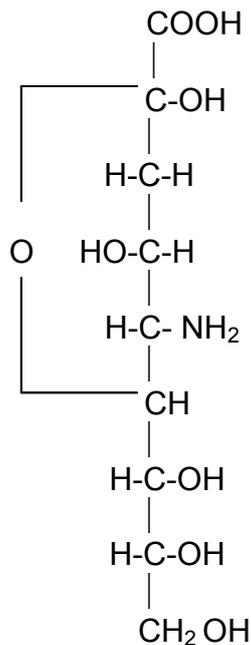
По химической природе АГ относятся к биополимерам - белкам,

полисахаридам, нуклеиновым кислотам. Показано, что на поверхности молекулы АГ есть лишь отдельные участки, которые способны соединяться с антителами. Это так называемые антигенные детерминанты, в состав которых входят остатки 7-14 аминокислот (для белков) или 2-6 моносахаридов (для полисахаридов). Количество АГ детерминант зависит от молекулярной массы АГ. Так, 1 молекула тиреоглобулина (м.м.650000) содержит 40, яичного альбумина (м.м.44000) - 5 АГ детерминант. АГ детерминанты, как правило, отличаются жесткостью структуры, некоторые из них сохраняются после денатурации белка. В состав АГ детерминанты обязательно входят циклические, но также заряженные и прочие аминокислоты. Существуют видовые антигены, а также индивидуальные антигены или изоантигены. За возникновение трансплантационного иммунитета и отторжение трансплантата отвечают антигены гистосовместимости, которые содержатся на поверхности клеток. На 6-й хромосоме есть группа генов ГКГС (главного комплекса гистосовместимости) класса I и класса II. Каждый локус генов состоит из многих аллелей. Поэтому количество вариантов генов ГКГС огромно, его оценивают цифрой  $1 \times 10^{13}$  (десять триллионов).

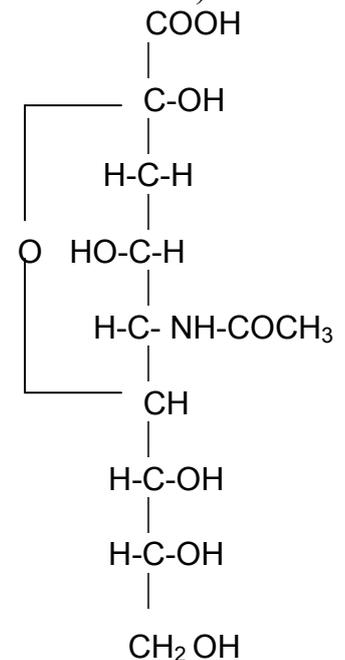
Связь с синтезом белков: ГКГС – I отвечает за синтез  $\alpha$ -цепи антигенов гистосовместимости, ГКГС - II –  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи.

Антигены, которые содержат  $\alpha$ -цепи как раз и отвечают за иммунологическую специфичность организма, за трансплантационный иммунитет. Антигены ГКГС распознаются Т-лимфоцитами как «свои» или «чужие».

Расшифрована структура антигенов групп крови АВ0(H). Показано, что остовом антигена служит полипептид (в составе гликофорина эритроцитарной мембраны), к которому присоединено много олигосахаридных цепей, из которых и построены антигенные детерминанты. В состав этих олигосахаридов входит 5 моносахаридов: D-галактоза, L-фруктоза, N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетилгалактозамин и сиаловая кислота (N-ацетилнейраминная кислота):



нейраминная кислота



N-ацетил-нейраминная  
( сиаловая кислота)

Низкомолекулярные вещества - лечебные препараты, липиды, витамины и практически все другие соединения - при определенных условиях также могут вызвать иммунный ответ и тогда их называют «гаптены». Можно дать такое определение. Гаптен - это любое низкомолекулярное соединение, которое после химического соединения с инородным для организма веществом (антигеном) и введением этого комплекса в организм вызывает специфический иммунологический ответ. При этом синтезируются антитела, которые специфично связывают соответствующее низкомолекулярное соединение (гаптен). Так, при химическом соединении альбумина человека (АЧ) с глюкозой и введении такого модифицированного антигена кролику у последнего синтезируются антитела как к АЧ, так и к глюкозе, причем эти антитела не будут реагировать с манозой, галактозой и другими гексозами. Антитела к гаптенам используются в медицинской практике (например, для связывания гистамина у больных с аллергией), и биохимических лабораториях (имунорадиоактивный и имуноферментативный анализ), для количественного определения гормонов, некоторых витаминов и других веществ, присутствующих в крови в очень малой концентрации.

Именно благодаря использованию разных по химическому строению гаптенных основателям иммунохимии удалось открыть химическую основу иммунологической специфичности. Иммунологическая специфичность - это соответствие антител химическому строению антигенов и антигенных детерминант, к которым они выработаны. При этом были выявлены ряд закономерностей, например, относительность иммунологической специфичности. Примеры будут приведены дальше.

Существуют специальные методы для определения антител к гаптенам. Надо отметить, что к гаптенам иногда относят и высокомолекулярные соединения из простым строением, которые не владеют иммуногенностью. Свойство иммуногена появляется у них после химической конъюгации с другими веществами, что приводит к усложнению их структуры.

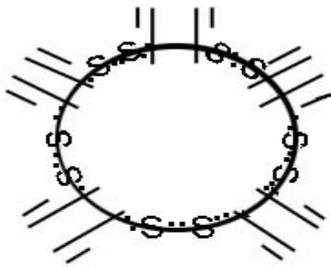
Антитела. В 1959 году ученые Соединенных Штатов Америки Едельман и Портер с сотрудниками начали исследования структуры антител. Работа закончилась расшифровкой структуры иммуноглобулина G (IgG), за что ученым в дальнейшем была присуждена Нобелевская премия. Теперь известно, что все антитела имеют характерную структуру иммуноглобулинов и делятся на 5 классов – IgG , IgA, IgM, IgD и IgE. Можно дать такое определение антител. Антитела - это белки иммуноглобулиновой природы, способные специфично реагировать (соединяться) с соответствующим антигеном или гаптенем. В состав молекулы иммуноглобулина любого класса входят так называемые тяжелые (H) и легкие (L) цепи. Количество этих цепей в молекуле - не меньше двух. Англ. H (heavy - тяжелый), L (light - легкий).

Сначала рассмотрим структуру наиболее распространенного в организме человека иммуноглобулина - IgG. Его концентрация в сыворотке крови может достигать 15 г/л и даже выше. В состав IgG входят две тяжелых и две легких цепи. Каждая цепь имеет C - и N- концы.



В зоне N-концов находится активный центр антител. Тяжелые цепи связаны между собой дисульфидными мостиками. Такие же самые связи имеются между легкими и тяжелыми цепями, а также внутри цепей. К полипептидным H-цепям присоединены углеводные компоненты. Значит, IgG, как и все другие иммуноглобулины, принадлежит к сложным белкам-гликопротеинам. В каждой цепи есть константная (K) и переменная части. В составе переменных участков существуют так называемые гиперпеременные зоны. Именно они составляют активный центр антител. Видно, что антитела класса IgG являются двухвалентными. Иммуноглобулин имеет доменную структуру. Есть шарнирная зона («талиа») за счет чего может изменяться угол между условными линиями, которые связывают талию с активными центрами. Зона талии содержит 16-60 аминокислотных остатков и имеет ту особенность, что среди них много остатков пролина. При действии на IgG протеолитических ферментов первой атакует талия, в результате чего молекула IgG делится на 3 фрагмента - два фрагмента  $F_{ab}$  и один  $F_c$ . В состав фрагмента  $F_c$  входят лишь константные отрезки тяжелых цепей, в состав  $F_{ab}$  фрагментов входит отрезок тяжелой цепи и вся легкая цепь.  $F_{ab}$  фрагмент, естественно, сохраняет возможность соединяться с антителом, тогда как фрагмент  $F_c$  такого свойства лишен. На поверхности многих клеток: В-лимфоцитов, фагоцитов, гепатоцитов и других расположены рецепторы для  $F_c$  фрагмента IgG, что указывает на его важное регуляторное значение.

На схеме приведена структура иммуноглобулина класса M:



Видно, что молекула IgM складывается как бы из пяти структур, каждая из которых напоминает IgG. IgM имеет 10 валентностей, ему свойственны особые биологические свойства.

В таблице приведены общие данные о составе, строении и некоторых свойствах иммуноглобулинов. Видно, что все иммуноглобулины имеют специфические, присущие только им тяжелые цепи -  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\sigma$  и  $\epsilon$ . В IgG, IgM и IgA имеются подклассы. Легкие цепи во всех иммуноглобулинах подобные, но двух видов:  $\chi$ - или  $\lambda$ . IgM является пентамером, олигомером может быть также IgA. Наибольшая молекулярная масса у IgM - около 900 000. Все Ig содержат углеводный компонент - от 3 до 12% от общей массы. IgA (а именно секреторный иммуноглобулин) содержит также дополнительный секреторный компонент, с помощью которого он переносится из крови в другие биологические жидкости (слюна, слеза, молоко и прочие) и в слизистые оболочки. Наибольшую способность к связыванию комплемента имеет комплекс антигена с IgM и IgG. В крови циркулируют в основном IgG, IgA (сывороточный) и IgM, очень мало IgD и

IgE. Через плаценту проходит лишь IgG, который во время беременности осуществляет иммунологическую защиту плода.

Биологическое значение каждого иммуноглобулина разное. Наибольшее значение имеет IgG, уровень которого в крови самый высокий, у него же наиболее длинный период полужизни. Во фракции IgG содержится огромное количество антител разнообразной специфичности. В условиях иммунопатологии антитела класса IgG могут вызывать аллергию немедленного типа.

IgM имеет свойства опсонов, то есть реагируя с бактериями IgM оказывает содействие их фагоцитозу. К классу IgM относятся так называемые «нормальные» (естественные) антитела. В противоположность «иммунным» антителам, они постоянно находятся в крови.

Секреторный IgA осуществляет, пограничную, барьерную иммунологическую защиту, так как содержится в большом количестве в слизистых оболочках, их секретах и биологических жидкостях (особенно в молоке). Поэтому IgA имеет особое значение для детского возраста. Первое молоко матери - молозивное - представляет собой по сути концентрат IgA. Содержание IgA в молоке матери после родов постепенно снижается и достигает минимального уровня на 6 месяцев лактации. Напомним, что именно в это время в основном завершается формирование собственной системы иммунитета ребенка.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Классы Характеристика	Ig G	Ig M	Ig A	Ig	Ig E
1.Тяжелые цепи подклассы	$\gamma$	$\mu$	$\alpha$	$\delta$	$\epsilon$
2.Легкие цепи	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ $\lambda$ или $\chi$	$\mu_1, \mu_2$ $\lambda$ или $\chi$	$\alpha_1, \alpha_2$ $\lambda$ или $\chi$	- $\lambda$ или $\chi$	- $\lambda$ или $\chi$
3.Молекулярная формула	$\gamma_2\lambda_2, \gamma_2\chi_2$	$(\mu_2\lambda_2)_5$ $(\mu_2\chi_2)_5$	$(\alpha_2\lambda_2)_n$ $(\lambda_2\chi_2)_n$ $n = 1 - 4$	$\delta_2\lambda_2$ $S_2\chi_2$	$\epsilon_2\lambda_2$ $\epsilon_2\chi_2$
4.Наличие секреторного компонента	-	-	+	-	-
5.Содержимое углеводов, %	3	12	7	12	12
6.Молекулярная масса	150000	900000	(170000)	180000	190000



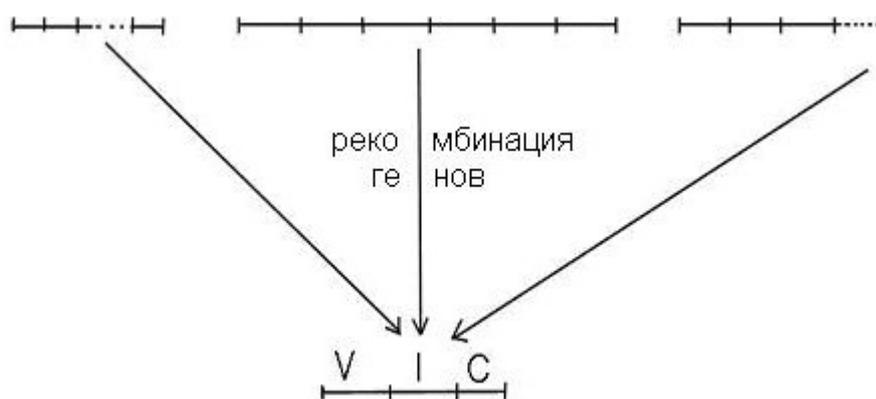
Антитела класса IgD владеют противовирусной активностью. К классу IgD принадлежит часть аутоантител. IgE принадлежат к так называемым «реагинам». Из крови они переходят в ткани, где адсорбируются на поверхности базофилов и других клеток, отвечают за проявление местной аллергии. Одно из направлений лечения аллергии - торможение синтеза IgE.

Все антитела синтезируются плазматическими клетками, которые возникают вследствие дифференциации В-лимфоцитов. Антитела исключительно гетерогенные. Почему? Во-первых потому, что есть два варианта легких цепей и несколько подклассов тяжелых цепей. Во-вторых потому, что есть много клонов плазматических клеток, а клетки каждого клона вырабатывают уникальные по структуре антитела за счет изменений аминокислотной последовательности в переменных участках обеих цепей.

Считают, что количество вариантов антител достигает нескольких миллионов. Поскольку количество генов в геноме человека равняется приблизительно 30 тысячам, то возникновение генных локусов для синтеза каждого из миллионов антител можно объяснить лишь процессом рекомбинации генов.

Схема образования генного локуса (для легкой цепи иммуноглобулинов), который отвечает за синтез легкой цепи иммуноглобулинов (в процессе дифференциации стволовой клетки в В-лимфоцит).

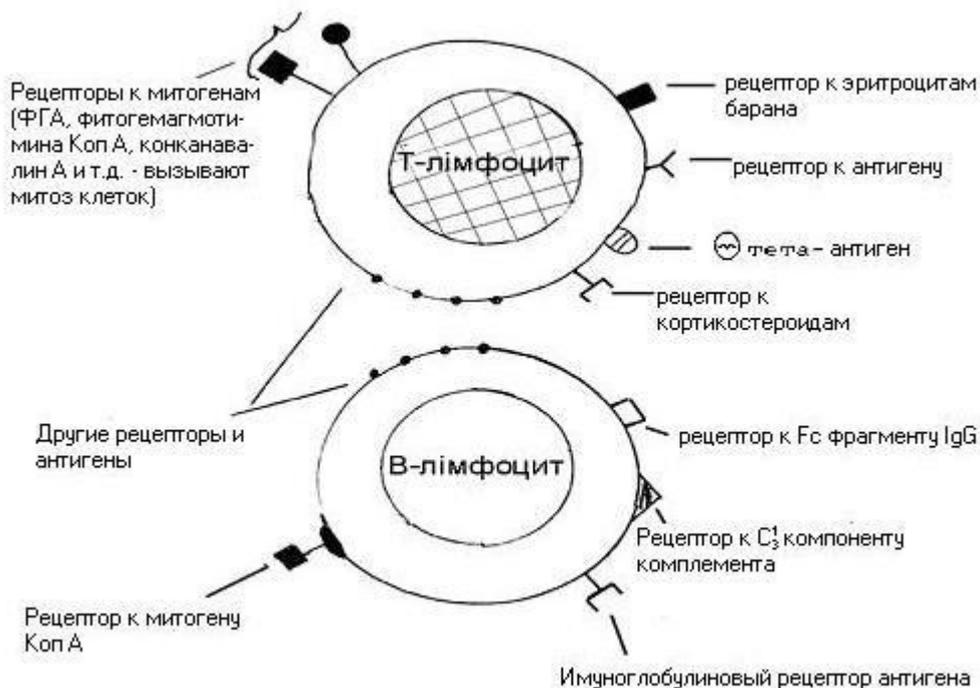
Семейство V ( 500 генов)	семейство I (5-6 генов)	семейство C (10-20 генов)
--------------------------	-------------------------	---------------------------



Новообразованный генный локус

Рецепторы и маркеры лимфоцитов. На поверхности Т- и В-лимфоцитов, как и других клеток, имеются многочисленные рецепторы - к отдельным белкам системы комплемента, регуляторам иммунной системы, к гормонам, и т.п.. Огромное значение имеют лимфоцитарные рецепторы к антигенам, с помощью которых клетка распознает антигены. Эти рецепторы синтезируются самими лимфоцитами. Рецепторы к антигену, которые содержатся на поверхности В-лимфоцитов, имеют структуру, близкую к структуре рассмотренных нами выше иммуноглобулинов всех пяти классов, рецепторы имеют мономерную структуру, способны ассоциироваться с мембраной, их количество на поверхности клетки

достигает 50-100 тыс. На поверхности индивидуальной клетки содержатся рецепторы одного класса иммуноглобулина и только к одному, редко - двум антигенам. В связи с этим количество клонов В-лимфоцитов (как и Т-лимфоцитов) очень велико и приближается к  $1 \times 10^5$ . Кроме рецепторов к антигену на поверхности В-лимфоцитов содержатся рецепторы к Fc-фрагменту IgG, к фракции C3 комплемента. Рецепторы Т-лимфоцитов также имеют иммуноглобулиновую природу, но их количество на поверхности клетки значительно меньше. На внешней мембране лимфоцитов, как и всех других клеток организма человека, расположенные также антигены гистосовместимости. На рисунках приведены некоторые рецепторы и антигены лимфоцитов.

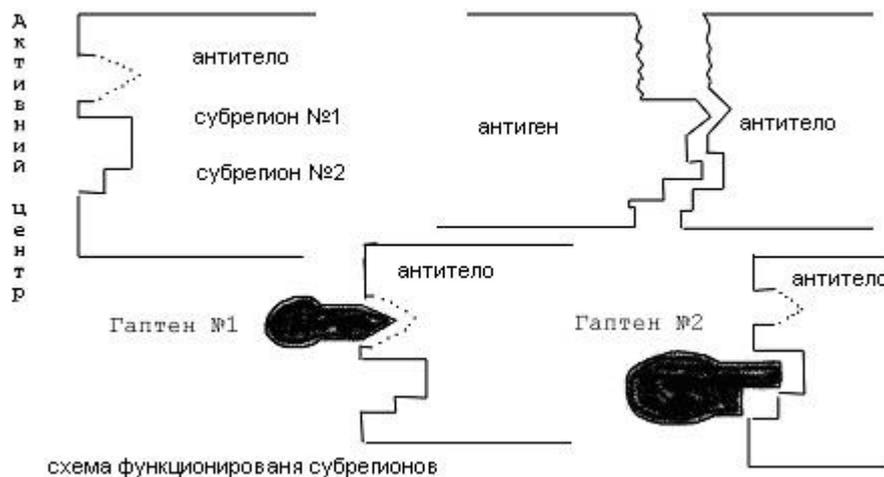


Антитела и иммуноглобулиновые рецепторы содержат активный центр, в котором происходит процесс присоединения антигена или гаптена. Активный центр можно считать антидетерминантой, она в пространстве комплементарна антигенной детерминанте, в результате чего происходит реакция антиген-антитело. Во время реакции ковалентные, т.е. прочные связи не образуются  $АГ+АТ \rightleftharpoons АГ-АТ$ . Возникают слабые физико-химические связи - водородные, гидрофобные, заряд-зарядные. Этих слабых связей много и потому комплекс АГ-АТ довольно стабильный. Реакция слабо экзотермическая. Равновесие реакции сдвинуто резко вправо. Диссоциацию комплекса АГ-АТ можно вызвать лишь значительным изменением рН или ионной силы раствора, где содержится комплекс.

Показано, что в состав активного центра антител входят гипервариабельные участки вариабельной части обеих цепей - тяжелой и легкой. Если гидролизировать Fab фрагменты антитела, то наименьший фрагмент, который еще способен соединяться с антигеном будет иметь молекулярную массу 13000. Удалось установить размеры и форму активного центра антител. Эти параметры зависят от вида антигена. Пример:

активный центр антитела к фосфорилхолину имеет форму клина, площадь равняется  $1,5 \times 20 \text{ нм}^2$ , глубина - около 2 нм.

Принципиальное значение имеет положение об относительной специфичности антител. Старые представления об абсолютной специфичности антител, то есть способности активного центра связываться лишь с одним антигеном (или гаптенем) оказались неверными. Активный центр антитела может соединяться с любым веществом, которое стерично отвечает конфигурации всего центра или отдельным его частям. Эти части получили название «субрегионы». Их количество равняется 2-3. Неспецифичность реакции антитело-антиген (гаптен) демонстрируется схемой:



Видно, что с активным центром реагирует не только антиген, к которому выработано антитело, но и низкомолекулярные вещества с комплементарной субрегионам структурой.

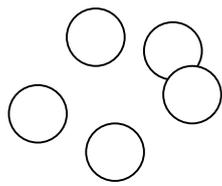
Методы определения антител делятся на три основные группы: реакции преципитации, агглютинации и связывания комплемента. Все эти методы основаны на реакции между антигенами и антителами, которые приводят к визуально регистрируемым изменениям в исследуемой системе. Реакция преципитации происходит между водорастворимым антигеном и антителом, получаются крупные комплексы, которые выпадают в осадок:

антиген

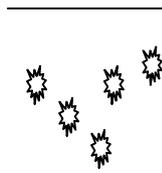
антитело

схема

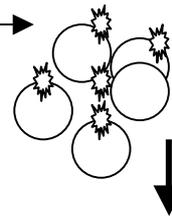
Реакция агглютинации основанна на склеивании клеток-антигенов (бактерии, эритроциты, и прочие) с помощью антител, что легко наблюдать глазом. Схема:



клетки



антитела



агглютинация

Реакция связывания комплемента основана на том, что комплекс АГ-АТ способен поглощать комплемент, который добавляют в реакционную смесь. Чем больше антител, тем больше фиксируется комплемента. Проводится количественное определение остатка комплемента после окончания реакции антигена с антисывороткой (с помощью реакции гемолиза).

В последнее время распространяются методы определения антител с помощью иммуносорбентов, то есть антигенов, жестко связанных с твердыми частицами какого-либо индифферентного носителя.

### Клиническая иммунология

Различают такие виды иммунопатологии:

I – Иммунодефициты (врожденные и приобретенные)

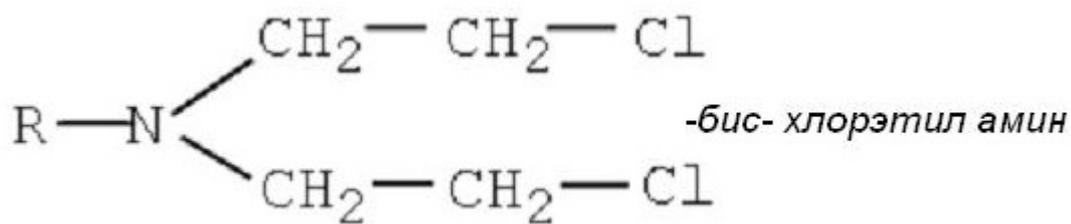
II – Аутоиммунные заболевания

III – Аллергия

В 1952 году детский врач Брутон (Bruton) обнаружил у мальчика первый к тому времени иммунодефицит - агаммаглобулинемию, то есть полное отсутствие в сыворотке крови большой фракции гаммаглобулинов. У ребенка наблюдалась сниженная резистентность к инфекциям, причем одна инъекция гаммаглобулина практически нормализовала состояние здоровья. Теперь выявлено значительное количество разных по этиологии и патогенезу иммунодефицитов. Иммунодефицит при ВИЧ-инфекции состоит в поражении вирусами Т-лимфоцитов - хелперов и макрофагов. Вызванный этим разлад иммунной системы приводит к развитию оппортунистических инфекций и опухолей. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний и аллергии излагаются в курсе патофизиологии.

### Фармакологические средства

Иногда в медицинской практике применяют **иммунодепрессоры** - вещества, которые угнетают иммунную систему или отдельные ее участки. Они используются для предупреждения отторжения трансплантата например, почек, для лечения аллергии, некоторых онкологических больных и т.п. Иммунодепрессорной активностью владеют химические аналоги пуриновых и пиримидиновых основ нуклеиновых кислот: 6-меркаптонурин, азатиоприн, 5-фторурацил и др. Эти вещества снижают функцию или синтез нуклеиновых кислот, тормозят клеточное деление Т- и В-лимфоцитов и раковых клеток. Сильными иммунодепрессорами оказались алкилирующие агенты, в состав которых входит остаток азотистого иприта, например, циклофосфамид (циклофосфан).



алкилирующий метаболит, остаток азотистого иприта.

Иммунодепрессорное действие свойственно глюкокортикоидным гормонам кортизону и гидрокортизону. При их введении в организм происходит частичное разрушение (лизис) лимфоцитов, в особенности - Т-лимфоцитов, который уменьшает интенсивность аллергических реакций. В качестве иммунодепрессоров используют также фермент аспарагиназу, аналог витамина В<sub>9</sub>, метотрексат, циклоспорин А и прочие соединения.

**Иммуностимулирующие средства** делятся на такие группы:

1. Полисахариды (липополисахариды бактерий – продигиозан, пирогенал);
2. Производные нуклеиновых кислот (натрия нуклеинат, метилурацил и др.);
3. Интерфероны (виаферон и др.);
4. Вакцина БЦЖ (BCG) – препарат из туберкулезной палочки;
5. Препараты тимуса (т-активин, тималин и др.) - олигопептиды, выделенные из тимуса крупного рогатого скота.

**Противоаллергические средства** по направлению действия:

I. Снижают аллергические реакции немедленного типа:

- 1.1. Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.)
- 1.2. Протигистаминные (торможение высвобождения и действия гистамина – блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов, димедрол и др.)
- 1.3. Ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота)
- 1.4. Торможение проявлений аллергической реакции (адреналин, атропин и др.).

II. Угнетают аллергические реакции замедленного типа (иммунодепрессоры , см. выше).

III. Уменьшают повреждения тканей (кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты).

## Особенности иммунной защиты полости рта.

Полость рта первой встречается с инородными веществами, вирусами, микроорганизмами, грибками и т.п., которые поступают в организм при потреблении пищи. Поэтому слизистая оболочка полости рта имеет высокую антиинфекционную стойкость, содержит большое количество Т- и В-лимфоцитов.

Полость рта имеет иммунитет в определенной мере независимый от общей иммунной системы организма. Если в сыворотке крови человека в основном есть иммуноглобулин IgG, то в слюне уровень IgA может быть в 100 раз большим, чем IgG. Главным фактором специфической защиты в слюне есть IgA.

IgA представлены в организме двумя типами: сывороточным и секреторным. Сывороточный по своему строению мало отличается от IgG и состоит из двух пар полипептидных цепей, соединенных – S – S – связями.

Секреторный IgA стойкий к действию пищеварительных протеаз, ибо его пептидные связи защищены секреторным компонентом, что имеет биологическое значение. IgA синтезируется в плазматических клетках собственно слизистой оболочки и в слюнных железах.

Из других Ig, которые синтезируются **местно**, превалирует IgG (в сыворотке крови соотношение обратное). Секреторный IgA владеет высокой бактерицидностью, антивирусной и антитоксической активностью, активирует комплемент, стимулирует фагоцитоз, играет главную роль в реализации противоинфекционной резистентности. Один из важных механизмов антибактериальной защиты полости рта состоит в предупреждении с помощью IgA прилипания бактерий к поверхности клеток слизистой оболочки и к эмали зуба.

В слюне много лизоцима (мурамидазы), механизм действия которого рассмотрено выше.