

В.Г.Галактионов

ИММУНОЛОГИЯ



В.Г. Галактионов

ИММУНОЛОГИЯ

*Рекомендовано Министерством общего
и профессионального образования Российской
Федерации в качестве учебника для студентов
высших учебных заведений, обучающихся
по направлению "Биология"*

Издательство Московского университета
1998

УДК 612.017.1
ББК 28.3; 28.07
Г 15

Рецензенты:
кафедра вирусологии МГУ (академик РАН *Г.Д. Атабеков*);
академик РАН *А.А. Ярилин*

Издание осуществлено при поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
по проекту № 97-04-62164



В.Г. Галактионов. Иммунология: Учебник. — М.: Изд-во МГУ. 1998—480с.
ISBN 5-211-03717-0

Учебник написан на основе курса лекций, составленных в соответствии с программой биологических, медицинских и ветеринарных высших учебных заведений и читаемых автором в течение последних лет на биологическом факультете МГУ. На базе самых современных научных материалов по молекулярной биологии, генетике, вирусологии, цитологии, эмбриологии рассматриваются проблемы молекулярной и клеточной иммунологии, вопросы частных проявлений иммунитета и его нарушений. Особый интерес представляет раздел по сравнительной иммунологии, где рассмотрено становление иммунной системы в фило- и онтогенезе и излагается собственная позиция автора в отношении роли специфического иммунитета в прогрессивной эволюции животного мира.

Для студентов и аспирантов, изучающих биологию, а также преподавателей и научных сотрудников, занимающихся проблемами иммунологии.

ISBN 5-211-03717-0

© В.Г. Галактионов, 1998 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Введение	4
1. Краткий исторический очерк.....	5
2. Неспецифический (врожденный) иммунитет.....	9
2.1. Физические барьеры.....	10
2.2. Физиологические барьеры.....	10
2.3. Эндоцитоз (пиноцитоз, фагоцитоз).....	11
2.4. Натуральные киллеры.....	13
2.5. Воспаление.....	13
3. Специфический (приобретенный, адаптационный) иммунитет. Уровни изучения.....	14
3.1. Молекулярный уровень.....	16
3.2. Клеточный уровень.....	18
3.3. Органный уровень.....	20
3.4. Уровень целого организма.....	22
3.5. Популяционный уровень.....	23
4. Общие и частные проблемы иммунологии.....	24
5. Теории специфического иммунитета.....	29
Часть I. Молекулярная иммунология	34
Глава 1. Антигены	34
1.1 Терминологическое разнообразие антигенов.....	34
1.2 Факторы, определяющие иммуногенность.....	34
1.2.1. Требования к антигену.....	36
1.2.2. Требования к организму.....	39
1.3. Гаптены.....	40
1.4. Эпитопы.....	42
1.4.1. В-клеточные эпитопы.....	42
1.4.2. Т-клеточные эпитопы.....	44
1.5 Тимусзависимые и тимуснезависимые антигены.....	44
Заключение.....	46
Глава 2. Иммуноглобулины: структура, функция, генетический контроль	52
Введение	52
2.1. Общий план строения иммуноглобулинов.....	53
2.2. Вариабельность иммуноглобулинов.....	58
2.2.1. Классификация V-доменов иммуноглобулинов.....	58
2.2.2. Гипервариабельные и каркасные участки.....	59
2.2.3. Пространственная организация антигенсвязывающего участка.....	61
2.3. Гетерогенность иммуноглобулинов.....	62
2.3.1. Иммуноглобулин M (IgM).....	65
2.3.2. Иммуноглобулин G (IgG).....	65
2.3.3. Иммуноглобулин A (IgA).....	67
2.3.4. Иммуноглобулин E (IgE).....	69
2.3.5. Иммуноглобулин D (IgD).....	72
2.4. Гены иммуноглобулинов.....	72
2.4.1. Рекомбинация генов, кодирующих легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов.....	73

2.4.2.	Случайная рекомбинация генных сегментов — основа вариабельности иммуноглобулинов.....	76
	Заключение.....	78
	Глава 3. Антигенраспознающие рецепторы	80
	Введение.....	80
3.1.	Антигенраспознающие рецепторы В-клеток.....	80
3.1.1.	Краткая характеристика.....	80
3.1.2.	Генетический контроль структуры мембранного IgM.....	81
3.1.3.	Антигенраспознающие рецепторы в процессах активации В-клеток.....	82
3.2.	Антигенраспознающие рецепторы Т-клеток.....	85
3.2.1.	Главный комплекс гистосовместимости: генетическая органи- зация и основные белки комплекса.....	85
3.2.2.	Иммуногенные формы антигена для Т-клеточных рецепторов.....	92
3.2.2.1.	Этапы внутриклеточной подготовки антигена к образованию комплекса пептида с молекулами I или II класса МНС.....	93
3.2.2.2.	Взаимодействие пептидов с молекулами I или II класса МНС.....	96
3.2.3.	Строение и генетический контроль Т-клеточных антиген- распознающих рецепторов.....	98
3.2.3.1.	Краткая характеристика.....	98
3.2.3.2.	Генетический контроль структуры Т-клеточного антиген- распознающего рецептора.....	99
3.2.4.	Антигенраспознающие рецепторы и сопутствующие белки в процессе активации Т-клеток.....	104
	Заключение.....	109
	Глава 4. Цитокины	110
	Введение.....	110
4.1.	Интерлейкин-1.....	110
4.2.	Интерлейкин-2.....	113
4.3.	Интерлейкин-3.....	116
4.4.	Интерлейкин-4.....	117
4.5.	Интерлейкин-5.....	119
4.6.	Интерлейкин-6.....	120
4.7.	Интерлейкин-7.....	122
4.8.	Интерлейкин-8.....	122
4.9.	Фактор некроза опухолей.....	123
4.10.	Другие цитокины.....	124
	Заключение.....	124
	Глава 5. Суперсемейство иммуноглобулинов	126
	Введение.....	126
5.1.	Основные критерии включения молекул в суперсемейство иммуноглобулинов.....	126
5.2.	Функциональные аспекты.....	129
5.3.	Филогенетические аспекты.....	133
	Заключение.....	136
	Часть II. Клеточная иммунология	138
	Глава 6. Клетки, ткани и органы иммунной системы	138
	Введение.....	138
6.1.	Распределение лимфоидной ткани в организме.....	138
6.2.	Костный мозг.....	139

6.3.	Тимус.....	141
6.4.	Селезенка.....	145
6.5.	Лимфатические узлы.....	149
6.6.	Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми покровами.....	151
6.7.	Сумка Фабрициуса птиц.....	153
	Заключение.....	153
Глава 7. Т-система иммунитета		157
Введение		157
7.1.	Тимус — центральный орган иммунитета.....	157
7.1.1.	Основная феноменология.....	157
7.1.2.	Этапы внутритимусной дифференцировки лимфоцитов.....	158
7.1.3.	Реорганизация генов Т-клеточного рецептора в процессе дифференцировки тимоцитов.....	163
7.1.4.	Положительная и отрицательная селекция клеток в тимусе. Формирование клоносpezifических Т-клеток.....	164
7.1.4.1.	Эксперименты, демонстрирующие распознавание рецепторами Т-клеток комплекса “своего с чужим”.....	164
7.1.4.2.	Положительная селекция клеток в тимусе.....	173
7.1.4.3.	Отрицательная селекция клеток в тимусе.....	179
7.1.4.4.	Возможные механизмы положительной и отрицательной селекции клеток в тимусе.....	180
7.2.	Т-клетки периферии.....	182
7.2.1.	Распределение Т-клеток по лимфоидным органам.....	182
7.2.2.	Адгезины и заселение Т-клетками периферических органов.....	182
7.2.3.	Наивные Т-клетки периферии.....	186
7.2.4.	Цитокины.....	186
	Заключение.....	188
Глава 8. В-система иммунитета		190
Введение		190
8.1.	Этапы дифференцировки В-клеток в костном мозге.....	190
8.1.1.	Участие стромы костного мозга в дифференцировке.....	191
8.1.2.	Реорганизация генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов в процессе дифференцировки В-клеток.....	193
8.1.3.	Селекция В-клеток в костном мозге.....	195
8.2.	В-клетки периферии.....	196
	Заключение.....	198
Глава 9. Иммунный ответ и взаимодействие клеток		199
Введение		199
9.1.	Клеточный иммунный ответ.....	200
9.1.1.	Основные реакции клеточного иммунитета (феноменология).....	200
9.1.1.1.	Реакция цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ; CD8 Т-клеток).....	201
9.1.1.2.	Реакция в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ).....	203
9.1.1.3.	Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).....	205
9.1.1.4.	Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ).....	206
9.1.1.5.	Реакция отторжения трансплантата.....	207
9.1.2.	Генерация эффекторных Т-клеток.....	211
9.1.2.1.	Общая характеристика.....	211
9.1.2.2.	Антигенпрезентирующие клетки в процессе активации наивных Т-клеток.....	213
9.1.2.3.	Дифференциальная роль различных антигенпрезентирующих клеток в инициации иммунного ответа.....	217
9.1.2.4.	Участие интерлейкина-2 в процессе созревания Т-клеток.....	222

9.1.2.5.	Изменение экспрессии поверхностных молекул Т-клеток.....	223
9.1.2.6.	Способы активации наивных CD8 Т-клеток.....	224
9.1.2.7.	Дифференцировка наивных CD4 Т-клеток в Т _H 1 и Т _H 2.....	227
9.1.3.	Эффекторное действие зрелых Т-клеток.....	228
9.1.3.1.	Активность цитотоксических Т-клеток (CD8 Т-клеток).....	228
9.1.3.2.	Активность CD4 Т-клеток воспаления.....	231
9.2.	Гуморальный иммунный ответ.....	237
9.2.1.	Образование антител В-лимфоцитами.....	239
9.2.1.1.	Участие хелперных CD4 Т-клеток в продукции антител.....	239
9.2.2.	Эффекторная функция различных изотипов антител.....	253
9.2.2.1.	Распределение антител в организме.....	253
9.2.2.2.	Транспорт через эпителиальные барьеры.....	255
9.2.2.3.	Нейтрализация антигенов (токсинов, бактерий, вирусов).....	256
9.2.2.4.	Опсонизация и разрушение антигенов.....	257
9.2.3.	Система комплемента в гуморальном иммунитете.....	260
	Заключение.....	263
Глава 10. Иммуногенетика.....		267
Введение.....		267
10.1.	Генетика гистосовместимости. Главный комплекс гистосовместимости.....	268
10.1.1.	Линии мышей.....	269
10.1.2.	Терминология и законы трансплантации.....	272
10.1.3.	Гены и фенотипические продукты комплекса.....	275
10.1.4.	Иммунобиологические свойства комплекса.....	280
10.2.	Генетический контроль иммунного ответа.....	282
10.2.1.	Характер наследования силы иммунного ответа.....	283
10.2.2.	Локализация генов иммунного ответа (I _g -генов).....	283
10.2.3.	Фенотипический продукт и клеточная экспрессия I _g -генов.....	287
	Заключение.....	291
Глава 11. Аллогенная ингибция.....		292
Введение.....		292
11.1.	Феноменология.....	292
11.2.	Подходы к анализу механизмов аллогенной ингибции.....	294
11.2.1.	Деструкция клеток-мишеней интактными лимфоцитами.....	295
11.2.2.	Участие антигенов гистосовместимости в реализации феномена.....	296
11.2.3.	Отмена аллогенной ингибции. “Сингенизация микроокружения”.....	297
11.2.4.	Фенотипическая модификация трансплантируемых клеток с помощью мРНК для антигенов гистосовместимости.....	298
	Заключение.....	306
Глава 12. Иммунологическая толерантность.....		308
Введение.....		308
12.1.	Основной феномен.....	308
12.2.	Клеточные основы толерантности.....	311
12.3.	Толерантность к “своему” и толерантность к “чужому” — две стороны одного явления.....	313
	Заключение.....	316
Часть III. Частные проявления иммунитета.....		317
Глава 13. Антиинфекционный иммунитет.....		317
Введение.....		317

13.1.	Общая характеристика инфекционного процесса.....	317
13.2.	Неспецифический (врожденный) иммунитет при инфекции.....	321
13.2.1.	Барьерная функция эпителия.....	321
13.2.2.	Альтернативный путь активации комплемента.....	321
13.2.3.	Активация макрофагов.....	324
13.2.4.	Роль интерферонов.....	330
13.2.5.	Натуральные киллеры.....	330
13.2.6.	CD5 В-клетки.....	331
13.3.	Специфический иммунитет при инфекции.....	332
13.3.1.	Т-клетки в антиинфекционном иммунитете.....	333
13.3.2.	В-клетки в антиинфекционном иммунитете.....	335
13.4.	Иммунологическая память.....	336
13.4.1.	В-клеточная память.....	336
13.4.2.	Т-клеточная память.....	337
13.4.3.	Роль антигена в поддержании иммунологической памяти.....	337
	Заключение.....	341
Глава 14. Трансплантационный иммунитет.....		343
	Введение.....	343
14.1.	Общая характеристика отторжения.....	343
14.2.	Иммунные механизмы отторжения.....	344
14.3.	Клинические проблемы трансплантации.....	345
	Заключение.....	346
Глава 15. Иммунитет к опухолям.....		348
	Введение.....	348
15.1.	Антигенная характеристика опухолевых клеток.....	348
15.2.	Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.....	350
15.3.	Преодоление иммунологического надзора опухолевыми клетками.....	352
15.4.	Некоторые подходы к разработке способов иммунотерапии злокачественных опухолей.....	353
	Заключение.....	354
Часть IV. Нарушения иммунитета.....		355
Глава 16. Реакции гиперчувствительности.....		355
	Введение.....	355
16.1.	Гиперчувствительность немедленного типа.....	356
16.1.1.	Аллергический ринит (сенная лихорадка).....	357
16.1.2.	Анафилактический шок.....	358
16.1.3.	Гиперчувствительность, обусловленная антителами IgG.....	360
16.1.4.	Медиаторы аллергических реакций.....	361
16.2.	Гиперчувствительность замедленного типа.....	363
Глава 17. Аутоиммунитет.....		366
	Введение.....	366
17.1.	Аутоиммунные заболевания, инициированные антителами или Т-клетками.....	366
17.2.	Механизмы аутоиммунных поражений.....	368
	Заключение.....	370
Глава 18. Иммунодефицитные состояния.....		371
18.1.	Врожденные иммунодефициты.....	371
18.1.1.	В-клеточные дефициты.....	371

18.1.2.	T-клеточные дефициты.....	373
18.2.	Приобретенные иммунодефициты.....	375
18.2.1.	Развитие ВИЧ-инфекции.....	375
18.2.2.	Размножение ВИЧ в клетке.....	377
	Заключение.....	379
Часть V. Сравнительная иммунология.....		380
Глава 19. Онтогенез иммунной системы.....		380
	Введение.....	380
19.1.	Становление иммунной системы в эмбриогенезе.....	380
19.1.1.	Эмбриогенез T-системы иммунитета.....	380
19.1.2.	Эмбриогенез B-системы иммунитета.....	387
19.2.	Иммунитет новорожденных.....	388
19.3.	Иммунитет при старении.....	389
	Заключение.....	390
Глава 20. Эволюция иммунитета.....		391
	Введение.....	391
20.1.	Клетки, ткани и органы лимфо-миелоидного комплекса у представителей различных типов животных.....	394
20.1.1.	Клетки.....	395
20.1.2.	Ткани и органы лимфо-миелоидного комплекса.....	400
20.2.	Трансплантационный иммунитет.....	406
20.2.1.	Сравнительная феноменология трансплантационного иммунитета.....	406
20.2.2.	Клеточные эффекторы реакции тканевой несовместимости.....	417
20.2.3.	Система гистосовместимости в трансплантационном иммунитете.....	419
20.3.	Эволюция T-системы иммунитета.....	422
20.3.1.	Возникновение и развитие тимуса.....	422
20.3.2.	Эволюция T-клеточного комплекса.....	425
20.4.	Эволюция B-системы иммунитета.....	431
20.4.1.	B-клетки и антителопродуцирующие органы.....	432
20.4.2.	Изотипы иммуноглобулинов.....	435
20.5.	Иммунитет — контролирующий фактор прогрессивной эволюции.....	437
20.5.1.	Мутационный риск — плата за многоклеточность.....	437
20.5.2.	Роль иммунитета в эволюции.....	440
	Заключение.....	445
Основные выводы.....		447
Словарь терминов.....		457
Рекомендуемая литература.....		473