



# ГЕНЕТИКА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Лекция 2

# Список сокращений

**Ig** – иммуноглобулины

**MHC** – главный комплекс гистосовместимости

**TCR** – рецептор Т-лимфоцитов

**АГ** – антиген

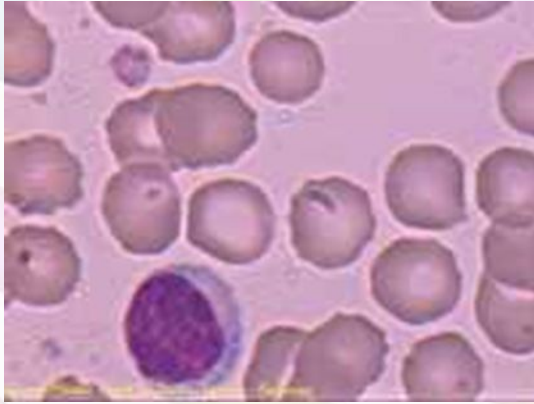
**АТ** – антитело



# **В-ЛИМФОЦИТЫ – продуценты Ig**

**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 2**

# Функции В-лимфоцитов



**Противоинфекционная** – активность направлена против внеклеточных вирусов и бактерий.

**Регуляторная** – через активность антител участвуют в активации системы комплемента, фагоцитов, клеток-киллеров.

**Основная функция** – в ответ на антигенный стимул делиться и дифференцироваться в АОК



# Компоненты В-системы

## КОСТНЫЙ МОЗГ

лимфоидный орган,  
обеспечивающий  
дифференцировку В-  
лимфоцитов

## В-КЛЕТКИ

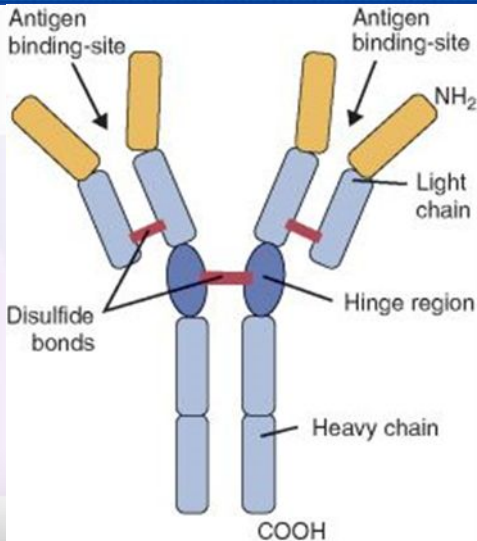
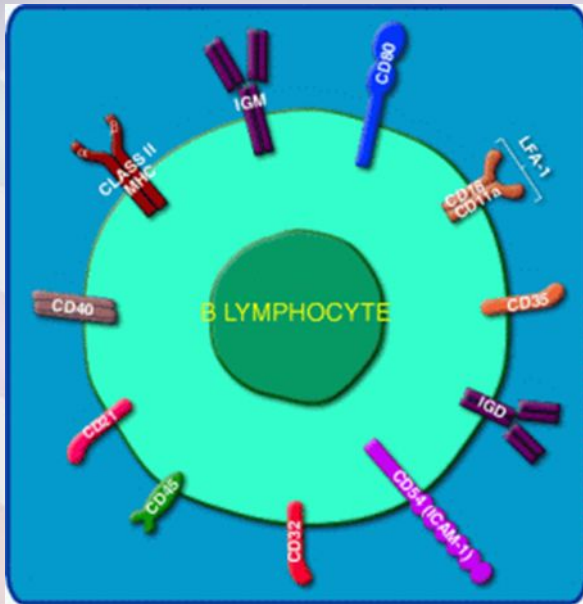
В-лимфоциты  
Антителообразующие клетки  
Клетки-памяти

## ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

молекулы, продуцируемые  
В-клетками

# ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ



1. В-клетки несут на мембране иммуноглобулины и секретируют их в плазму.
2. Иммуноглобулины (Антитела) обладают способностью специфически связывать антигены.
3. Связывание антител с антигенами – решающее звено в защите организма от внеклеточных вирусов и бактерий (они опознаются как «чужое» и уничтожаются).

*Весь процесс, приводящий к  
иммунному ответу организма  
на вторжение АГ, длится в  
среднем **10-14 дней**.*

Именно через такой срок, **В-лимфоциты** начинают синтезировать **Ig (АТ)** против АГ.

На каждый антиген антитела воздействуют по разному:

**агглютинины** - микробов склеивают;

**преципитины** - осаждают;

**лизины** - растворяют;

**опсонины** - подсоединяются к микробу и делают его для фагов более доступным для уничтожения.





# **ПОЯВЛЕНИЕ И СОЗРЕВАНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ**

**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 2**



# Схема дифференцировки лимфоцитов



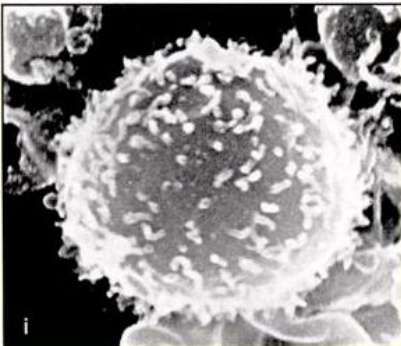
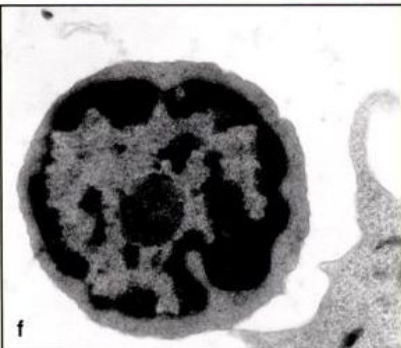
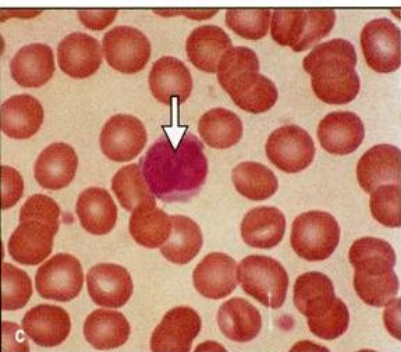
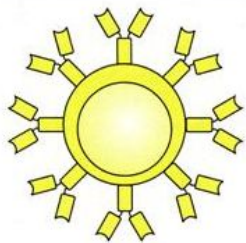
Рис. 82. В-лимфоциты (а) и Т-лимфоциты (б) (по Pollack, 1978).





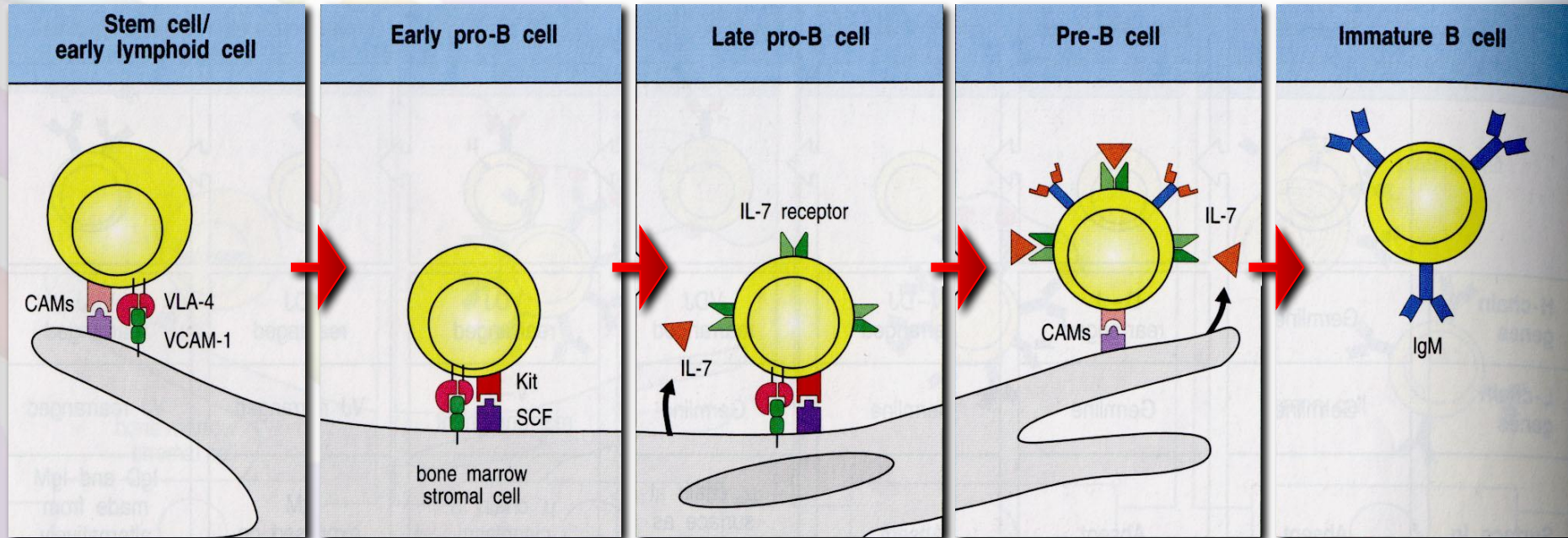
# Клеточный цикл

# B lymphocyte



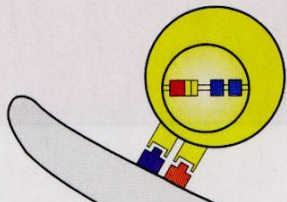
Костный мозг	Вторичные ЛО
СКК → В-кл	АОК клетка-памяти
Без АГ стимула	Под АГ стимуляцией

# Схема дифференцировки лимфоцитов без АГ стимула



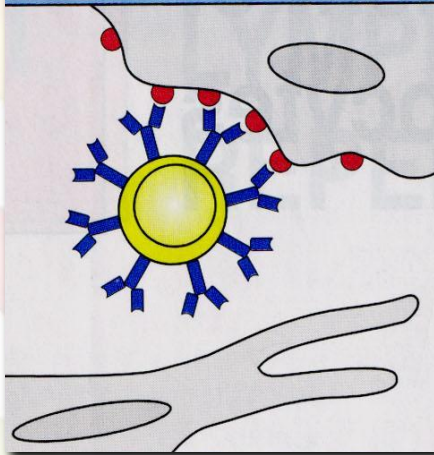
# Схема дифференцировки лимфоцитов с АГ стимуляцией

B-cell precursor rearranges its immunoglobulin genes

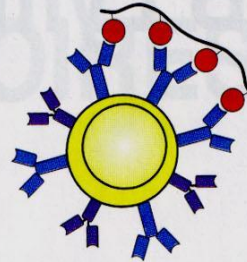


bone marrow  
stromal cell

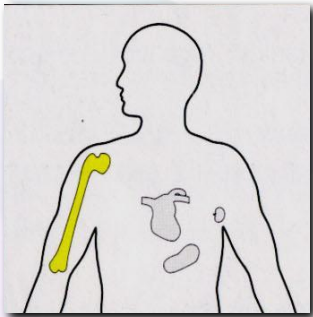
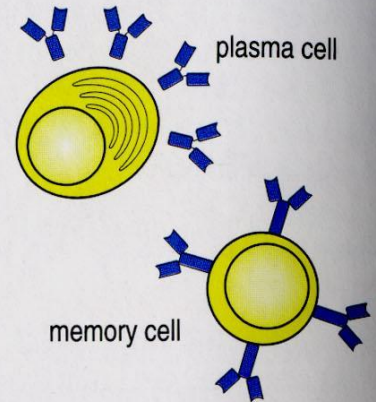
Immature B cell bound to self cell-surface antigen is removed from the repertoire



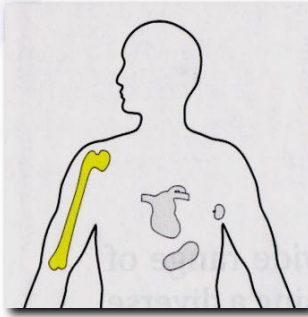
Mature B cell bound to foreign antigen is activated



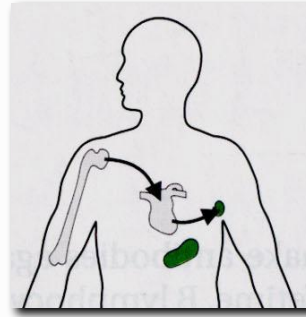
Activated B cells give rise to plasma cells and memory cells



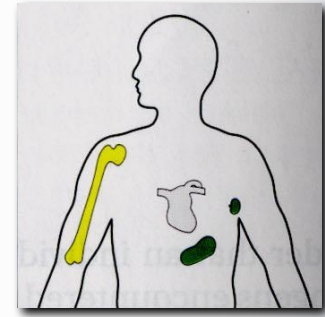
Generation of B-cell receptors  
in the bone marrow



Tolerance induction by self antigen  
in the bone marrow




B-cell activation by foreign antigen  
in the spleen or lymph node



Antibody secretion and memory  
cells in lymphoid tissue

**Главное различие между незрелой и иммунокомпетентной В-клеткой - способность синтезировать **МОЛЕКУЛЫ** иммуноглобулинов**





# **ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: строение**

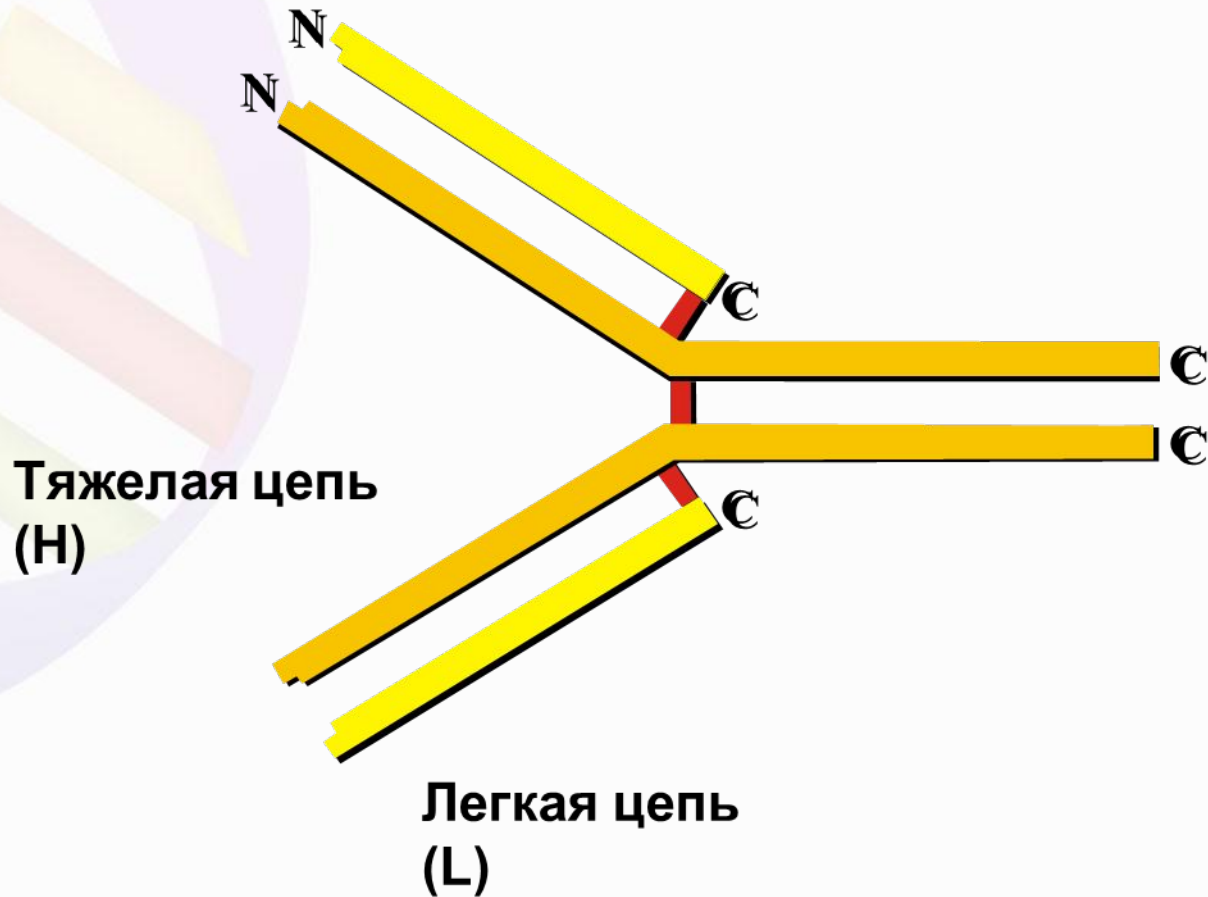
**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 2**

**Иммуноглобулины выполняют в организме позвоночных функцию:**

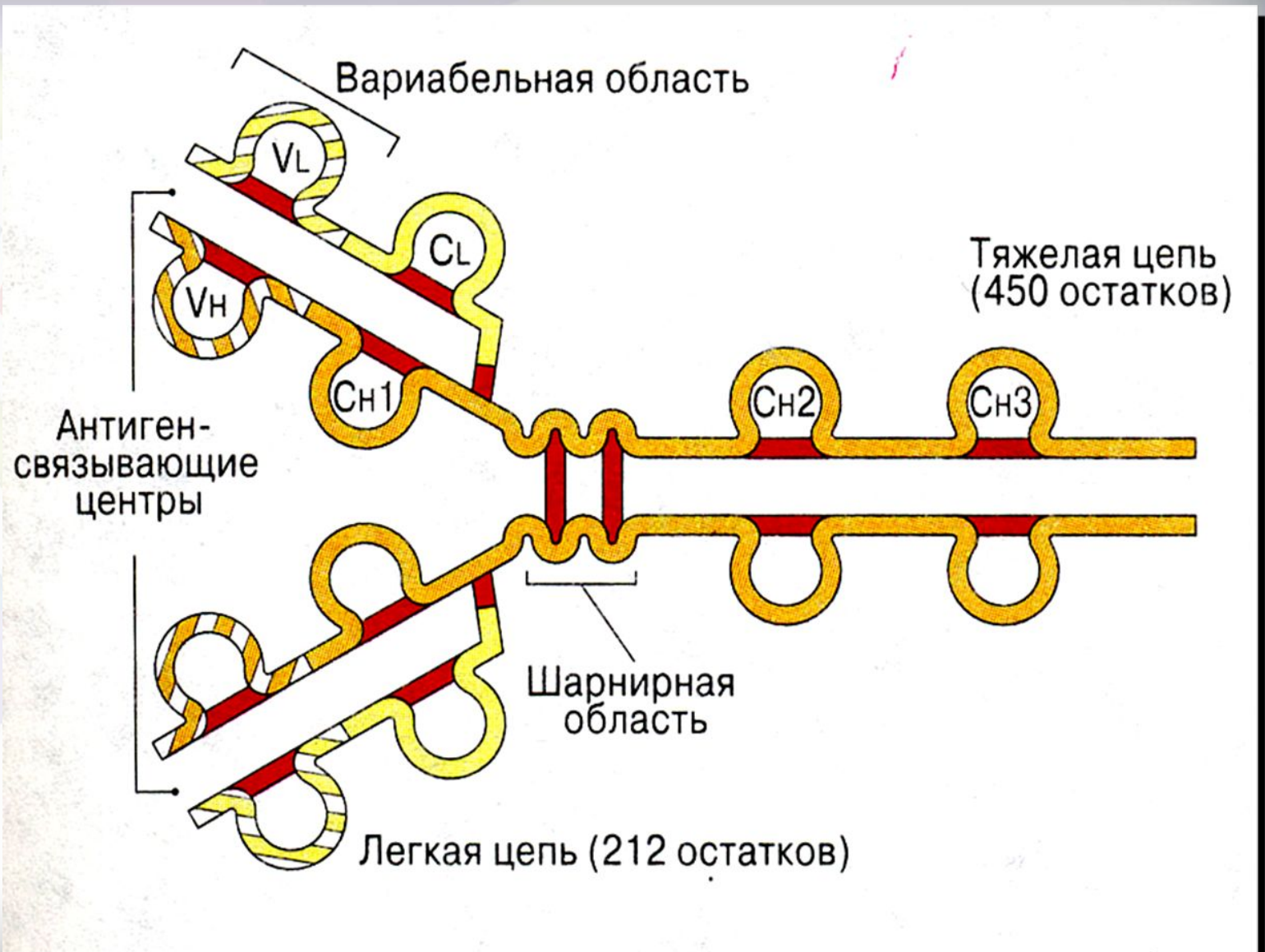
- гуморальных антител;
- антиген-связывающих рецепторов В-лимфоцитов.



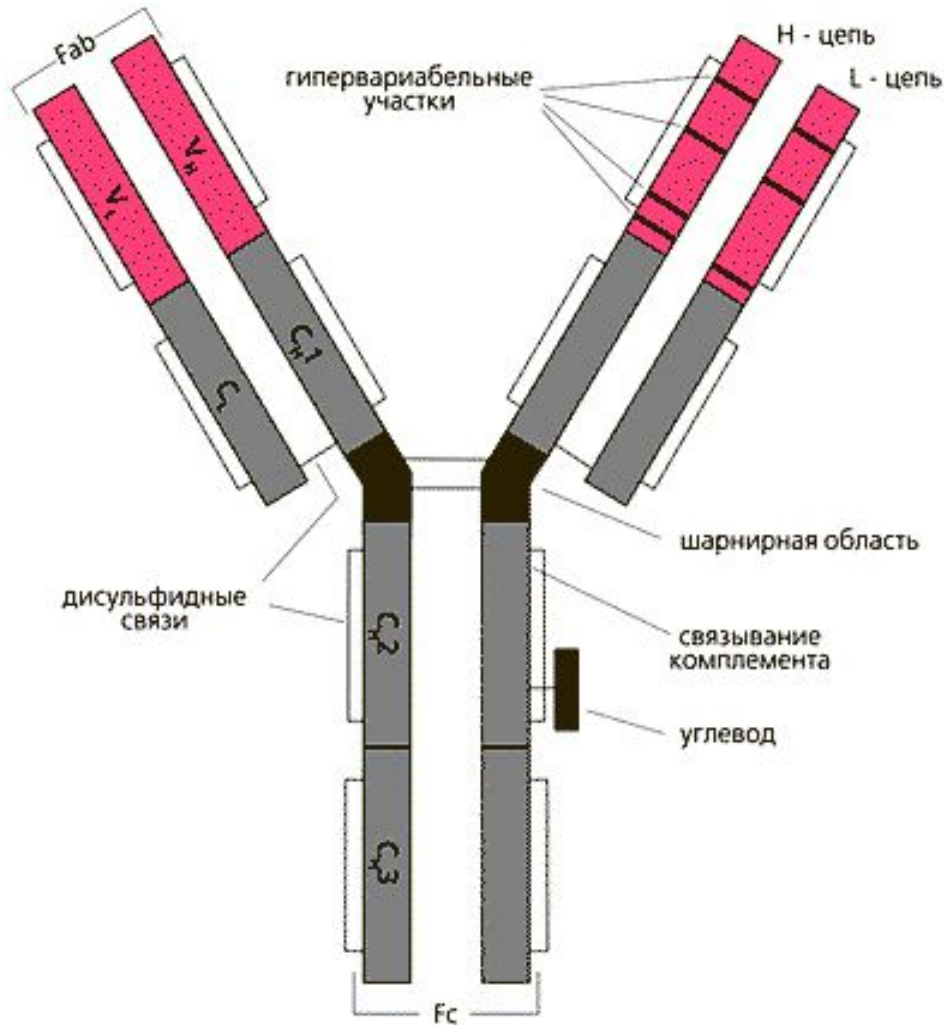
# структура основной четырехцепочечной единицы иммуноглобулиновых молекул



# Общая схема строения IgG1



# Строение молекулы Ig G



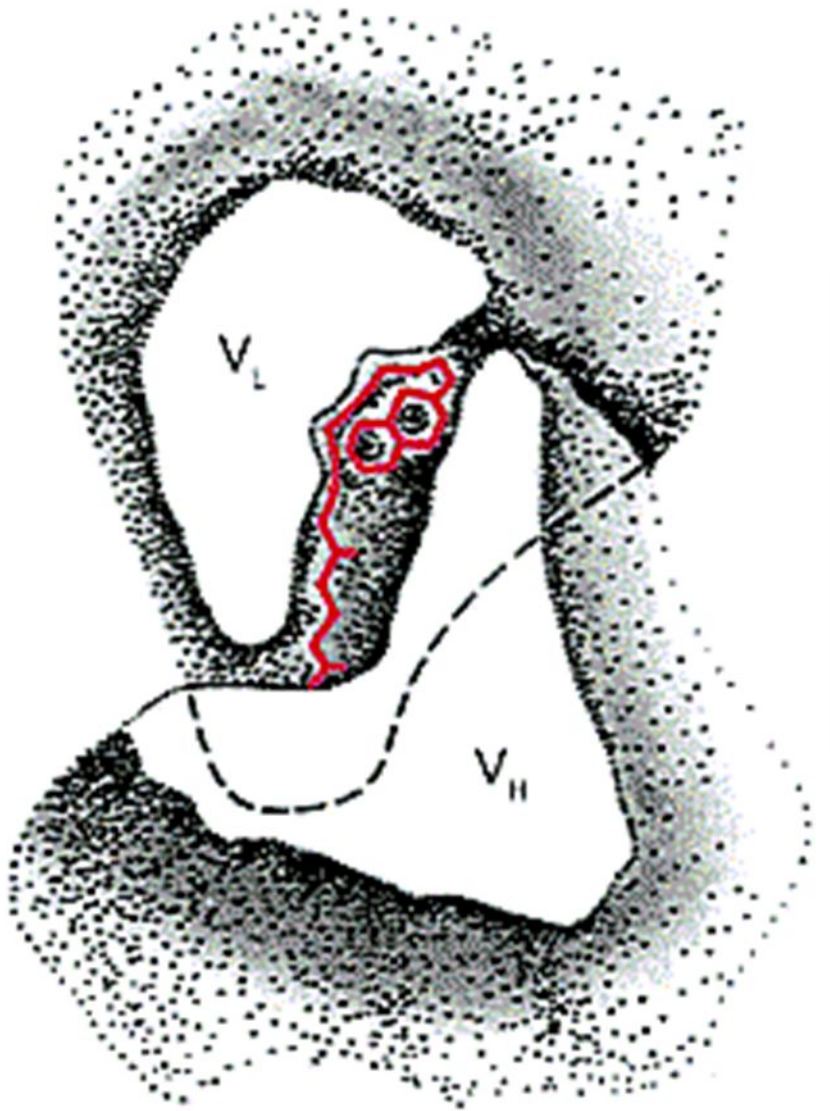
Тяжелые (H) и легкие (L) цепи объединены в единую молекулу с помощью ковалентных s-s связей.

Каждая цепь содержит переменную (V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub>) и константную (C) область.

От взаимодействия V<sub>H</sub>- и V<sub>L</sub>-областей зависит специфичность иммуноглобулинов как антител.

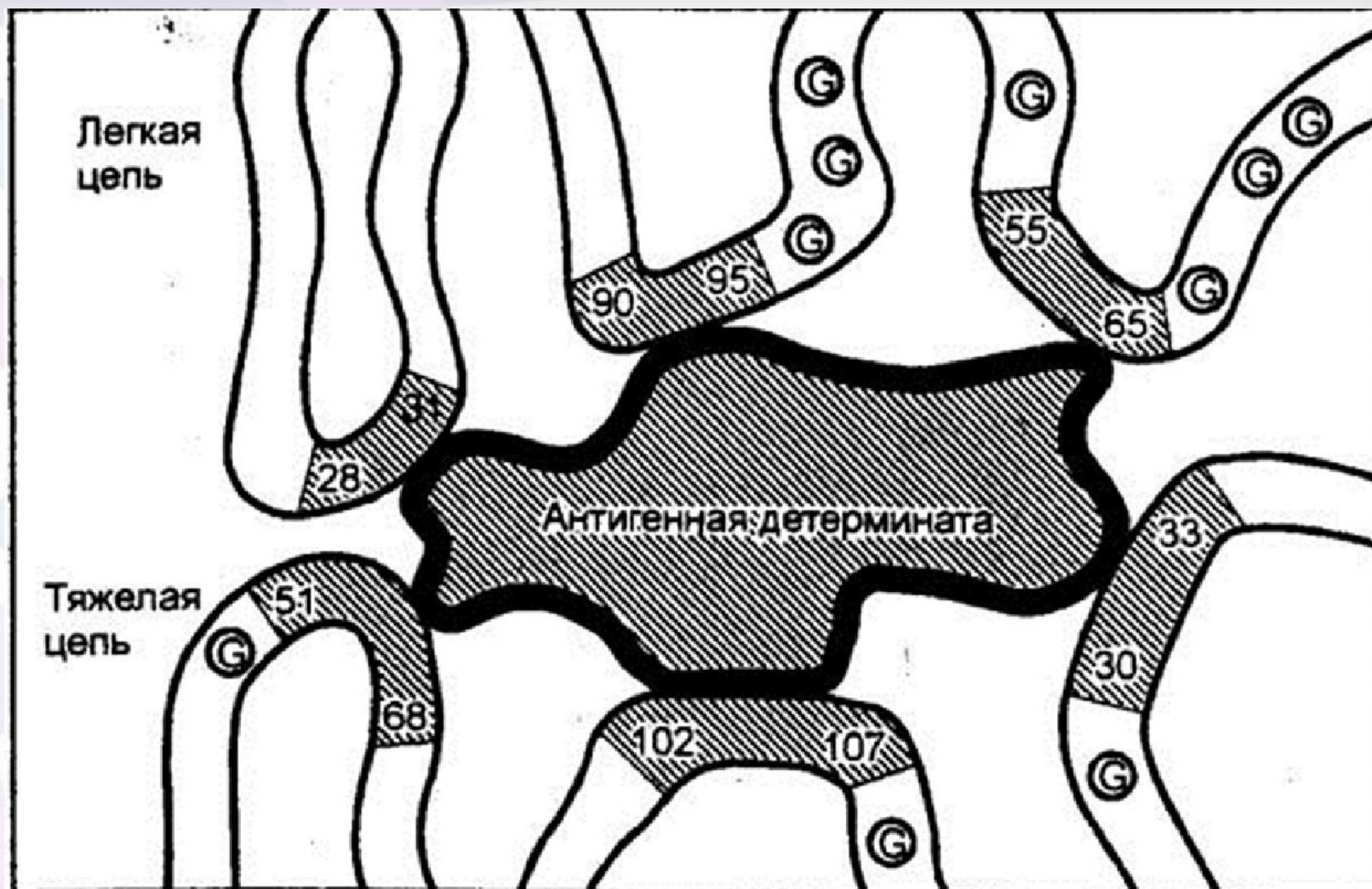


# Взаимодействие антигенсвязывающей области иммуноглобулина с антигеном

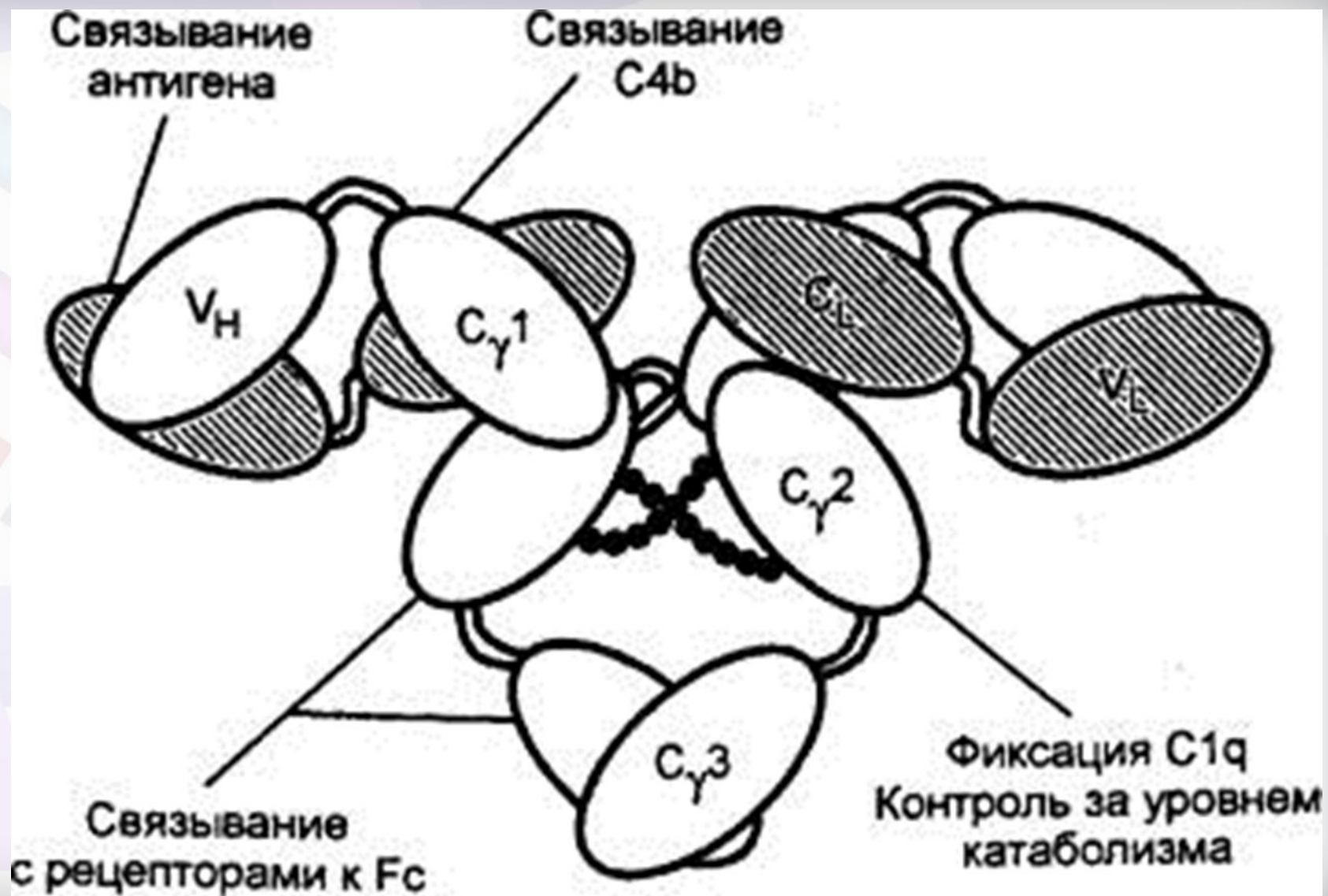


V-домены легкой и тяжелой цепей ( $V_L$  и  $V_H$ ) образуют полость с которой связывается антиген (показан красным цветом).

# Принцип АГ-связывающего центра «КЛЮЧ – ЗАМОК»



# Биологические свойства доменов



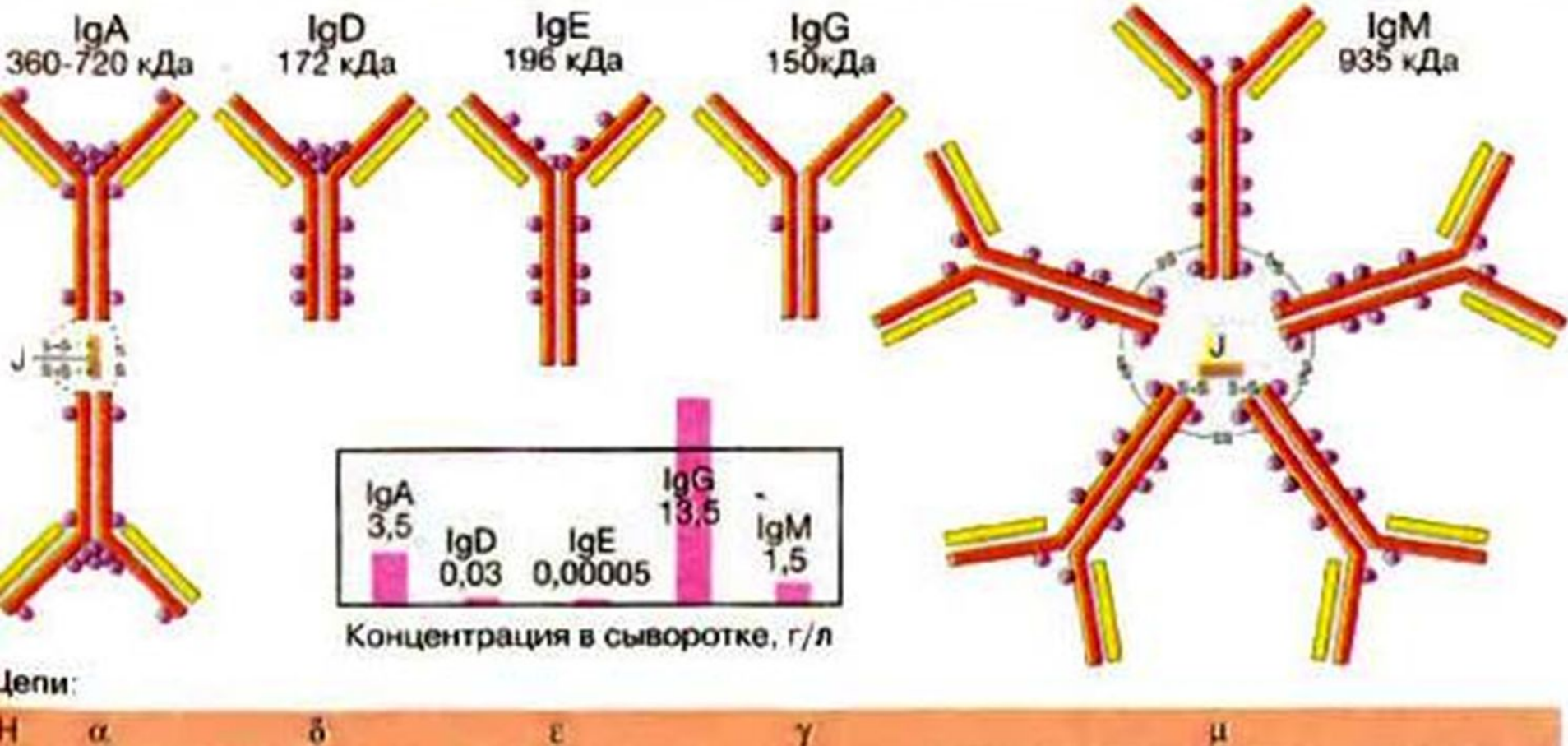


# **ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: классы, биологическая роль**

**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 2**



# Классы иммуноглобулинов



<b>Класс</b>	<b>Тип тяжелой цепи</b>	<b>Активность</b>
<b>IgM</b>	$\mu$ (мю)	Первый класс антител, появляющийся в сыворотке после введения антигена; начинает первичный иммунный ответ
<b>IgG</b>	$\gamma$ (гамма); 1, 2, 3, 4	Основной класс антител в сыворотке; начинает вторичный иммунный ответ
<b>IgA</b>	$\alpha$ (альфа); 1, 2	Основной класс антител, выделяемых с такими секретами, как слюна, слезная жидкость, бронхиальная и кишечная слизь; составляет первую линию обороны организма против бактериальных и вирусных антигенов
<b>IgD</b>	$\delta$ (дельта)	Почти не секретируются; связаны с мембранами. Функция неизвестна
<b>IgE</b>	$\epsilon$ (эпсилон)	Возможно, участвуют в аллергических реакциях. Другие функции неизвестны.

# Сравнительная характеристика разных классов иммуноглобулинов

Функциональная активность	IgM	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4	IgA	IgE	IgD
Нейтрализация	+	++	++	++	++	++	-	-
Опсонизация	-	++ +	-	++	+	+	-	-
Активация системы комплемента	++ +	++	+	++	-	+	-	-
Сенсибилизация тучных клеток	-	-	-	-	-	-	++ +	-
Транспорт через эпителий	+	-	-	-	-	+++ (димер)	-	-
Транспорт через плаценту	-	++ +	++ +	++ +	++ +	-	-	-
Диффузия в экстраваскулярные зоны	+/-	++ +	++ +	++ +	++ +	+++ (мономер)	++	++

Есть две основные формы  
иммуноглобулинов:

**Мембрансвязанная** (выполняет роль  
рецептора В-клетки)

**Секреторная** (свободно  
циркулирующие антитела)

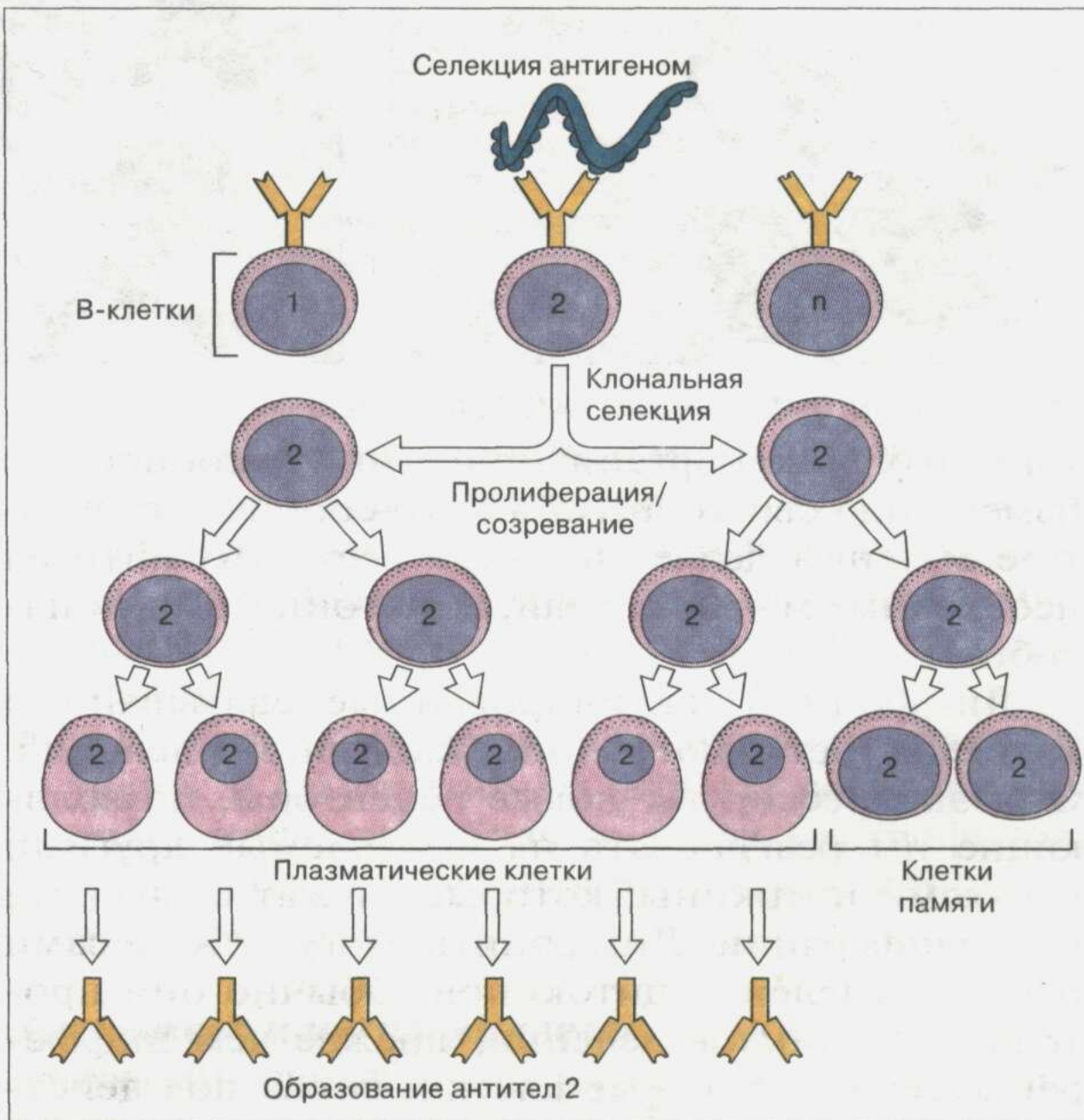



**При взаимодействии  
антигена и  
иммуноглобулинового  
рецептора В-лимфоцита  
происходит отбор  
реагирующих В-  
лимфоцитов.**

# Этапы гуморального ответа

- В-лимфоциты захватывают антиген активируются и процессируют антиген на плазматической мембране в комплексе с белком МНС класса II.
- Зрелая Т-хелперная клетка, прошедшая активацию макрофагом с белком МНС класса II, связывается с активированным В-лимфоцитом, выделяет IL-2, под действием которого В-клетка делится и дифференцируется, превращаясь в плазматическую клетку.
- Зрелая плазматическая клетка секретирует антигенспецифичные иммуноглобулины (антитела).

# Клональная селекция В-клеток

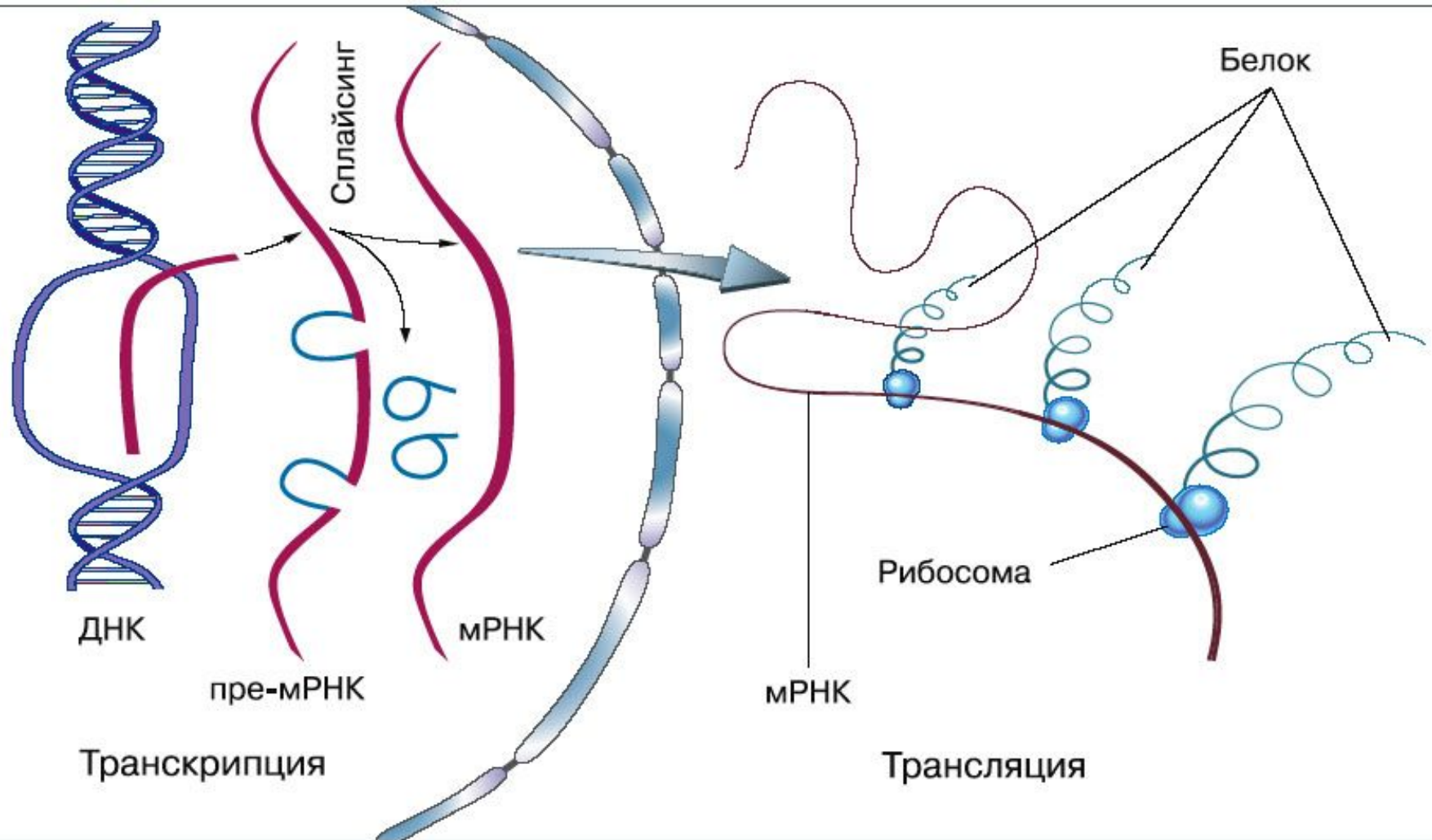




# **ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: генетическая организация**

**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 2**

# Реализация генетической информации: классическое представление





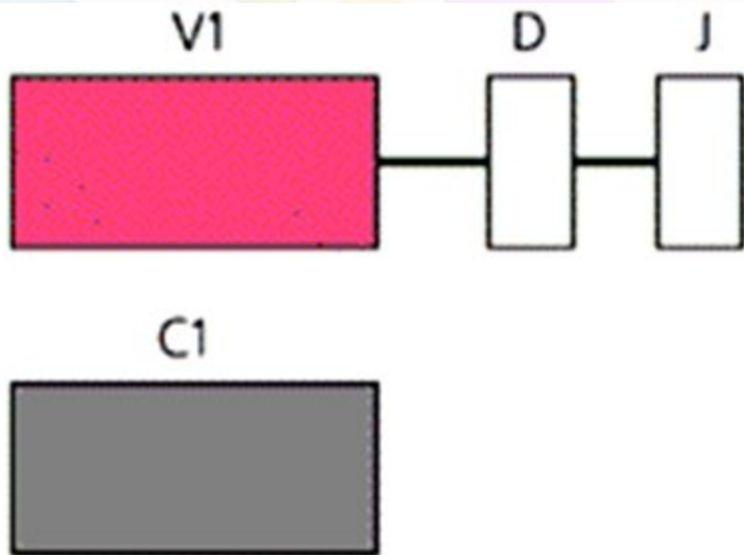
У животных гены Ig и TCR в классическом понимании этого термина отсутствуют.  
**Они возникают de novo во время онтогенеза.**



# Локализация зародышевых генов Ig на хромосомах

ГЕНЫ Ig	Номер хромосомы	
	человек	мышь
Легкая цепь $\kappa$	2	6
Легкая цепь $\lambda$	22	16
Тяжелые цепи	14	12
J-цепь	4	

# Основные варианты зародышевых генов Ig (сегментарная организация)



реорганизуемые  
домены TCR, Ig

**В формировании  
вариабельных V-доменов  
Н-цепей участвуют три  
генных сегмента**

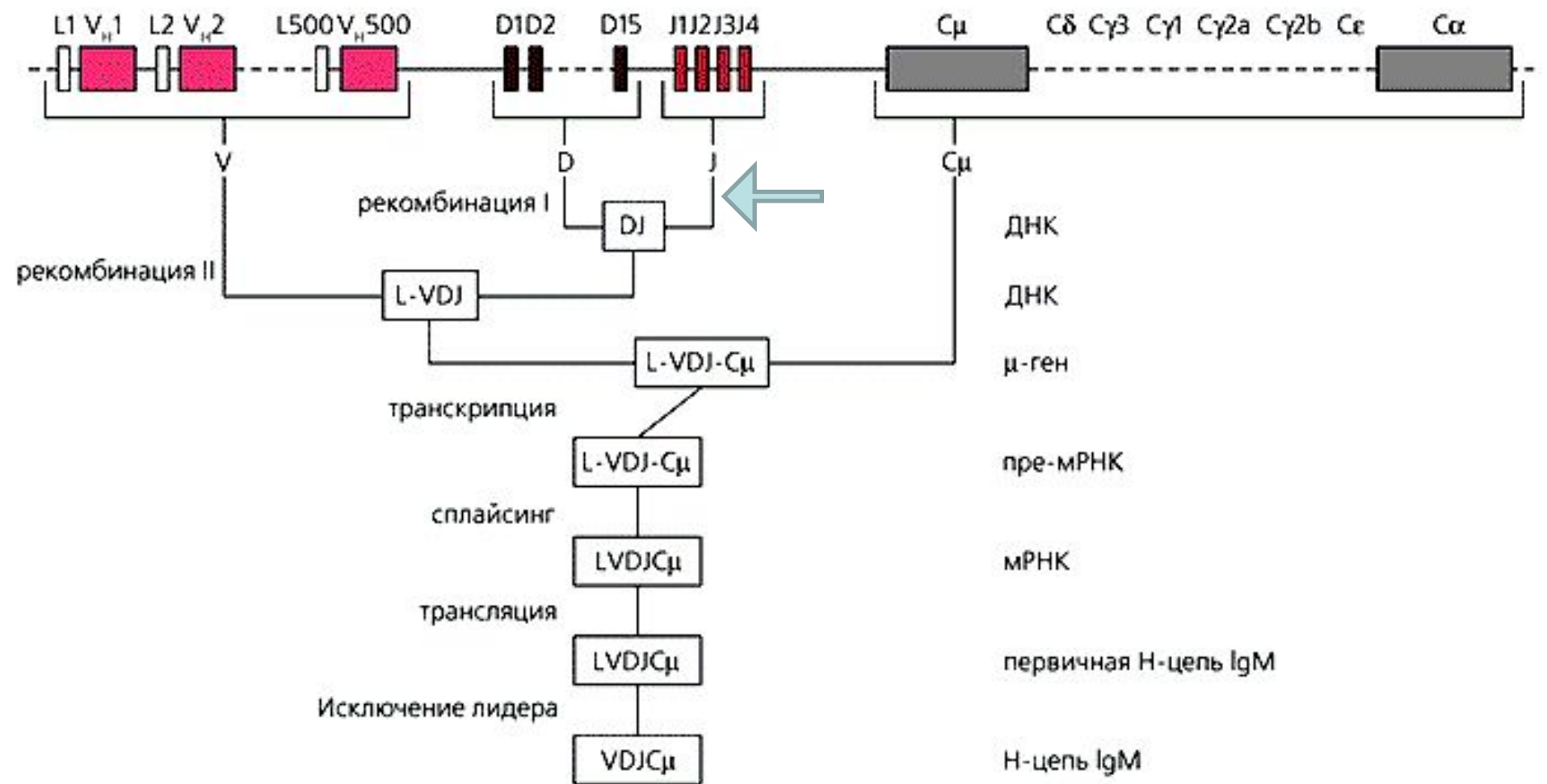
1. **вариабельный (V-сегмент)**
2. **D-сегмент** (*от англ. diversity - разнообразие*)
3. **j-сегмент** (*от англ. Joining - соединяющий*).

**C-области Н-цепей разных  
классов кодируются  
отдельными генами**

# Последовательность перестроек в генах иммуноглобулинов

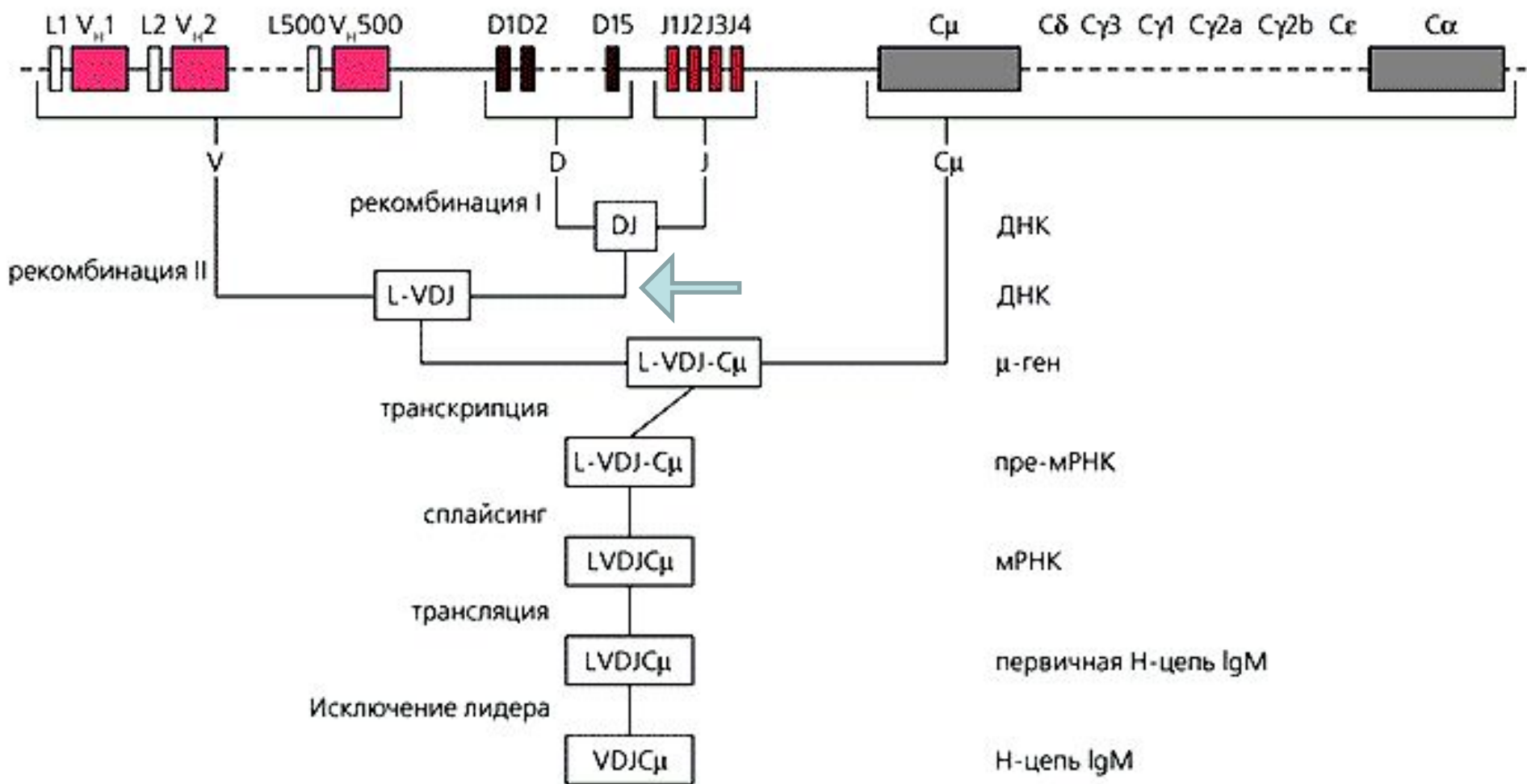
1. Перестройки в генах H-цепей
2. Перестройки генов L-цепей
3. Класс-переключающая перестройка

# Рекомбинация генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов (V, D, J и C)



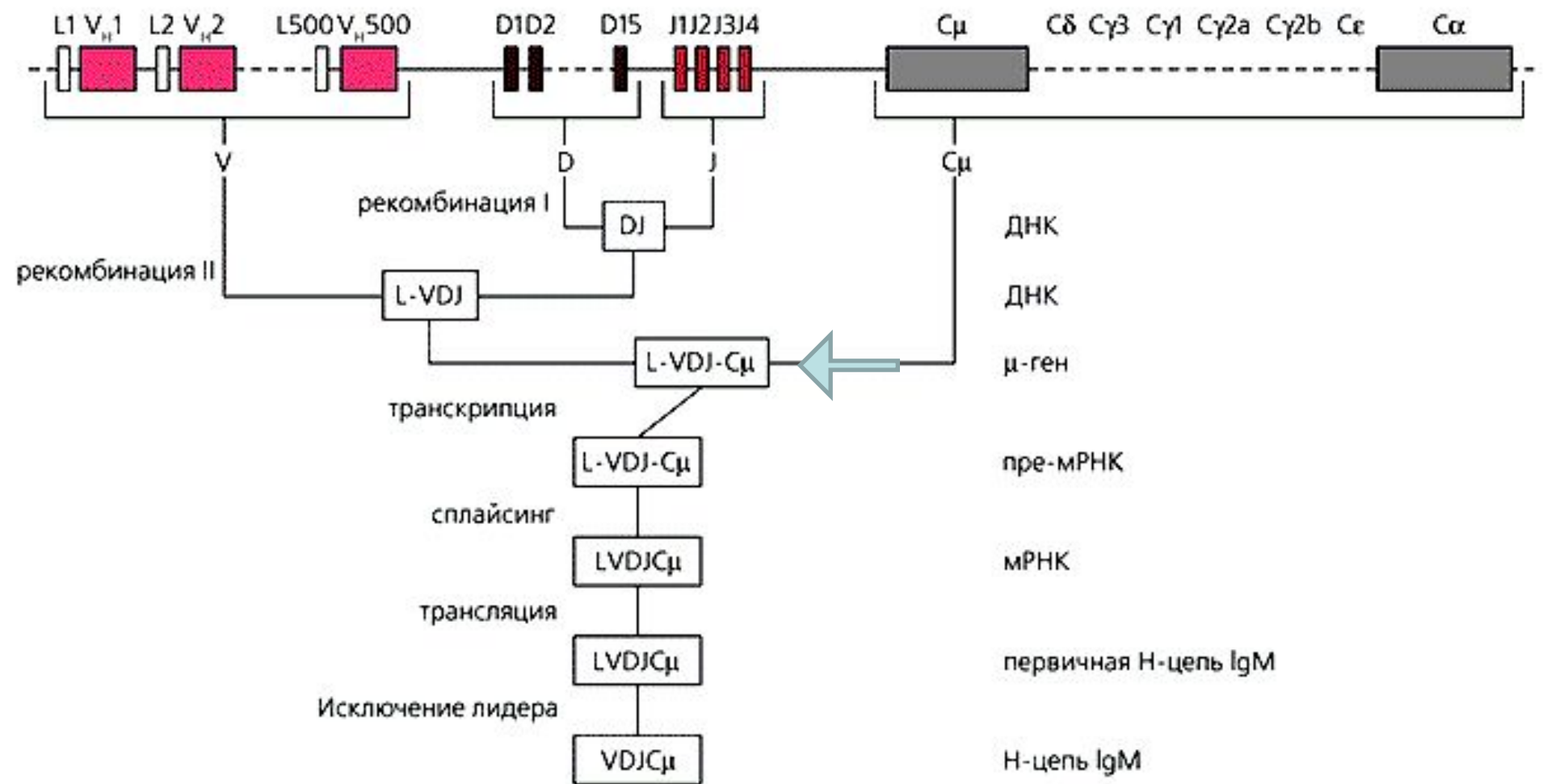
**РЕКОМБИНАЦИЯ 1.** объединение одного из 15 D-зародышевых генов с одним из 4 J-зародышевых генов

# Рекомбинация генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов (V, D, J и C)

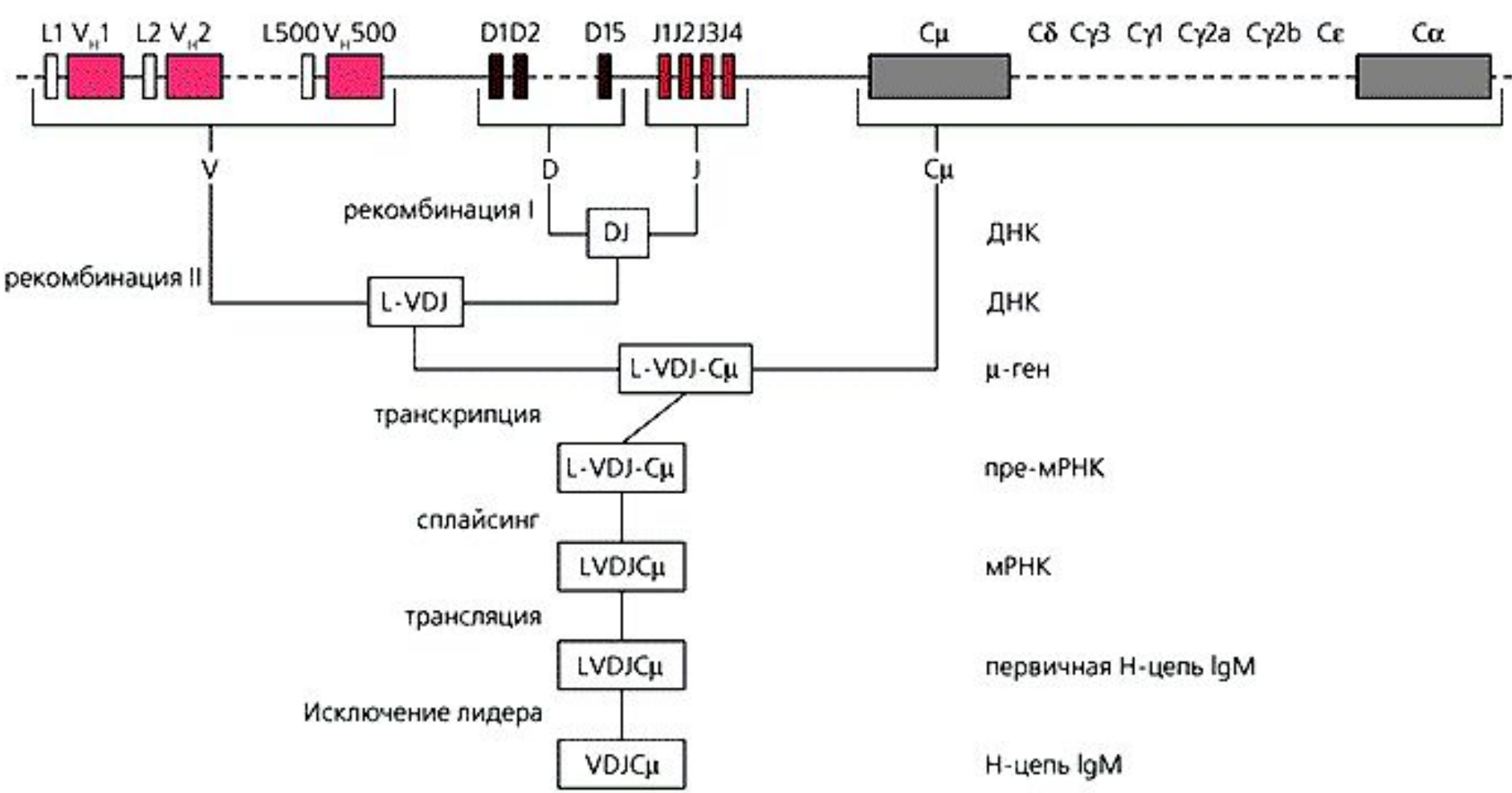


**РЕКОМБИНАЦИЯ 2.** объединение одного из 500 V<sub>H</sub>-генов с DJ

# Рекомбинация генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов (V, D, J и C)



**РЕКОМБИНАЦИЯ 3. формирование VDJ-C<sub>μ</sub>-локуса.**

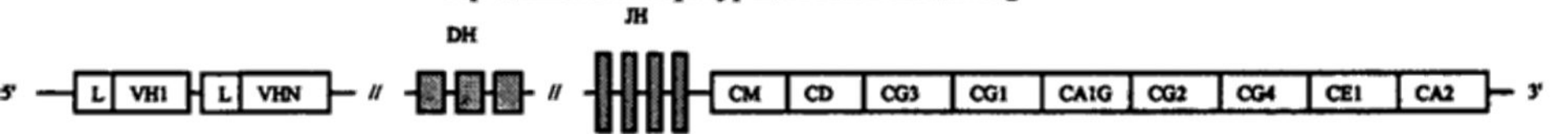


**КЛАСС ПЕРЕКЛЮЧАЮЩАЯ ПЕРЕСТРОЙКА**  
 Особенность реорганизации генома В-клеток состоит в переключении контроля синтеза Ig одного класса на другой при сохранении контроля специфичности за счет реорганизованного VDJ-локуса

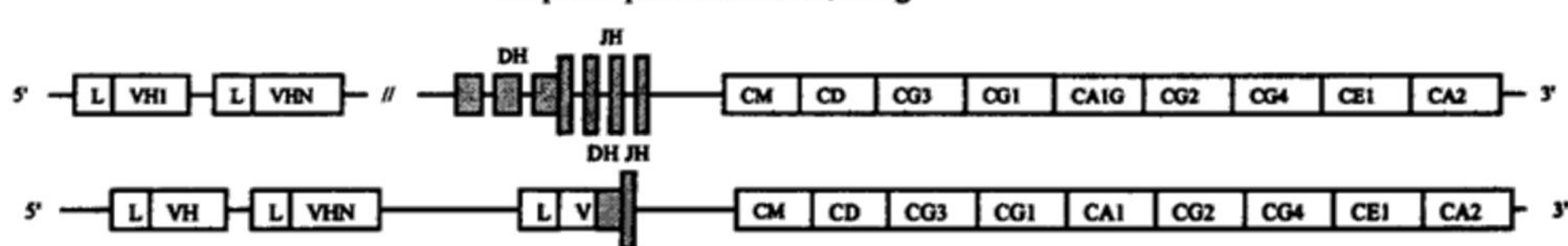


# Соматическая рекомбинация генов тяжелой цепи иммуноглобулина

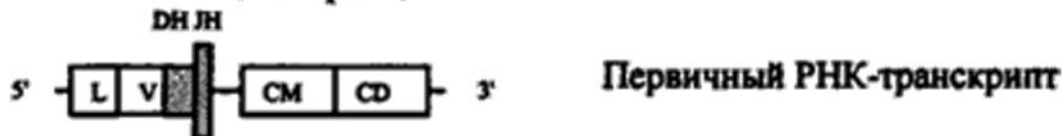
Зародышевая конфигурация генов H-цепи Ig



Рearанжировка генов H-цепи Ig



Транскрипция



Первичный РНК-транскрипт

РНК-сплайсинг, полиаденилирование



# Сегментарная генетическая организация L-цепей Ig

## æ-локус человека



**В формировании зрелого гена L-цепи участвуют три генных сегмента:**

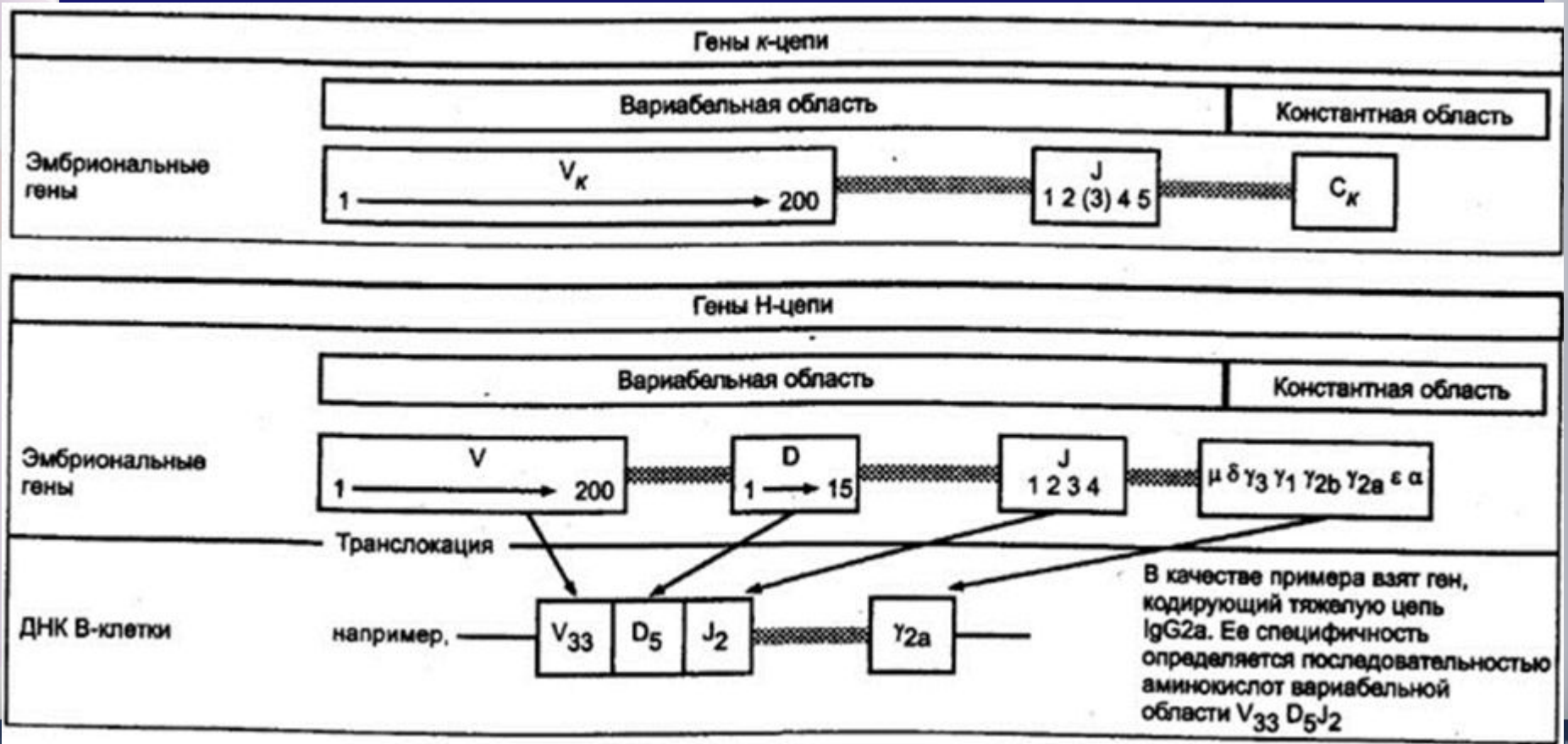
V-сегмент и J-сегмент кодируют V-домен,  
C-сегмент кодирует константный C-домен

**Каппа локус** состоит из большого количества V<sub>æ</sub> генных сегментов, собранных в группы, пяти J<sub>æ</sub> и одного C<sub>æ</sub> сегмента. Такой тип организации называется сегментарным

**Лямбда локус** содержит много V<sub>λ</sub> сегментов и семь пар близкорасположенных J<sub>λ</sub> -C<sub>λ</sub>. Три из них являются псевдогенами (y).

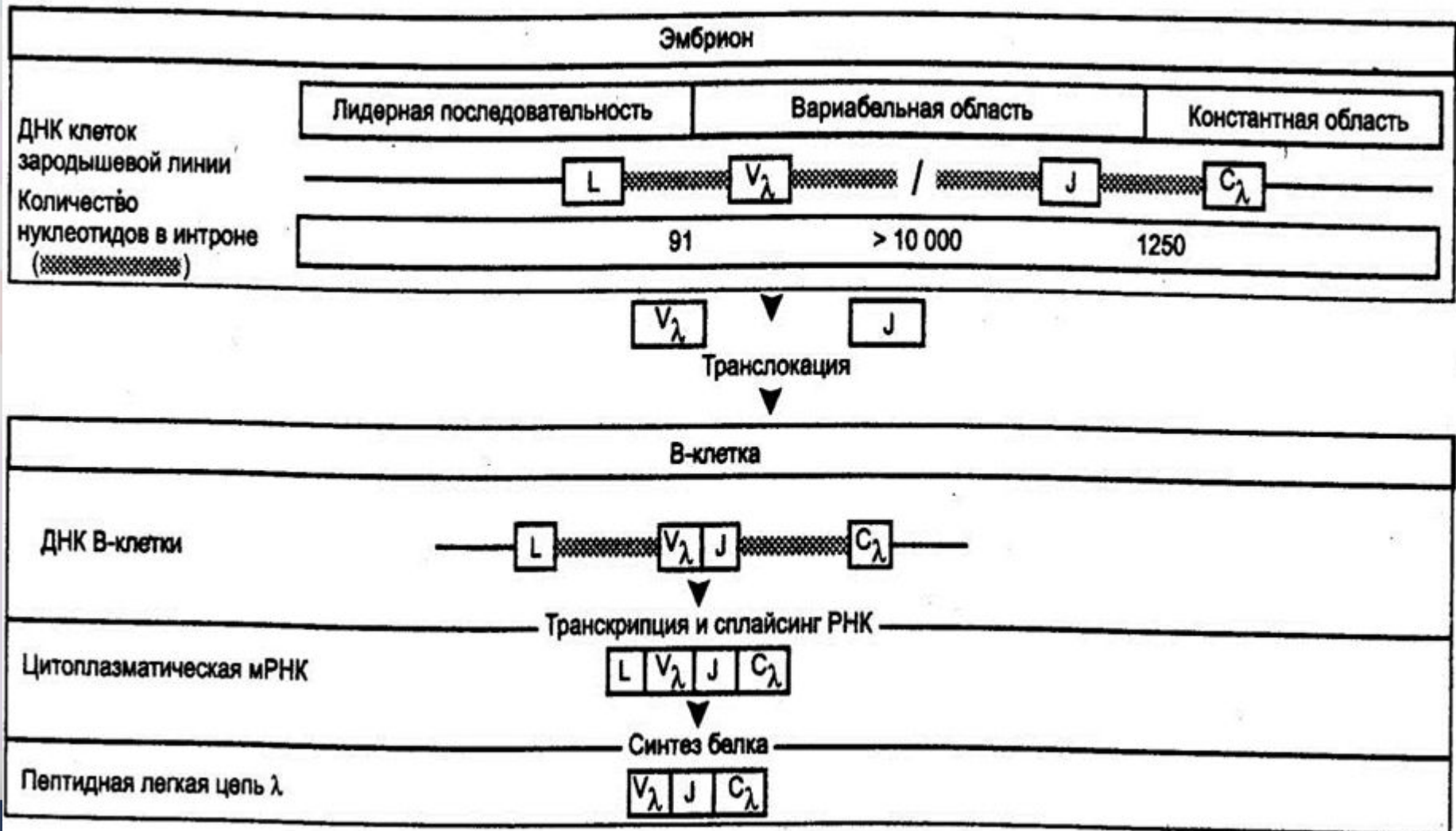
# Этапы перестройки зародышевых генов L цепей

1. перестройка локуса каппа ( $\kappa$ ) –  $\kappa$ -локус одного хромосомного гомолога перестраивается, если в перестройка оказалась нефункциональной, то есть не привела к появлению полноценного гена, то рекомбинация происходит в  $\kappa$ -локусе на гомологичной хромосоме



# Этапы перестройки зародышевых генов L цепей

2. перестройки в лямбда ( $\lambda$ ) локусе – начинаются при неудачной перестройке в æ-локусах.



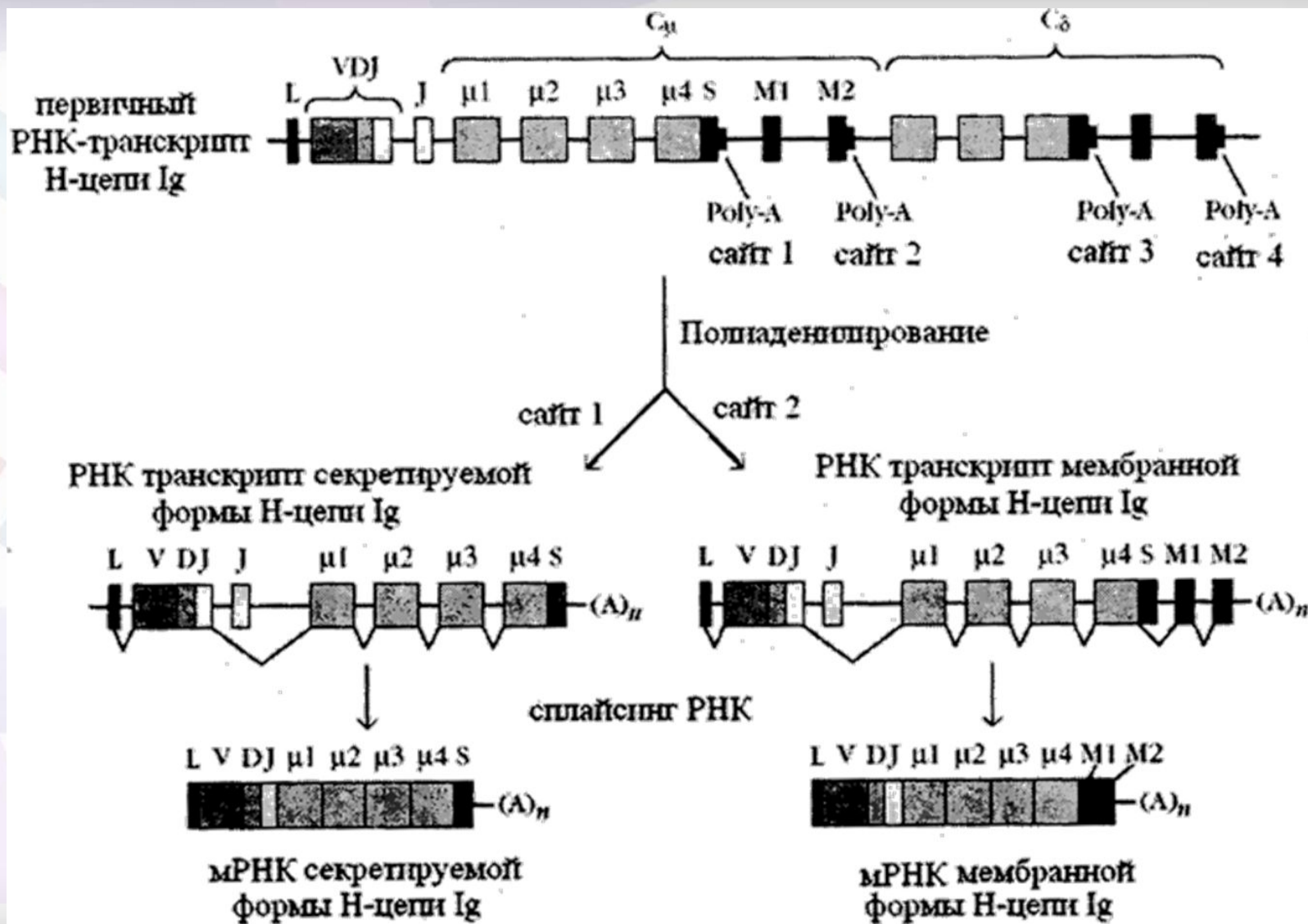
# Этапы перестройки зародышевых генов L цепей

3. апоптоз – если все четыре локуса перестроились неудачно, то клетка превращается в 0-клетку и подвергается апоптозу.

**Если перестройка одного из локусов привела к образованию функционального гена, то рекомбинация остальных локусов блокируется**

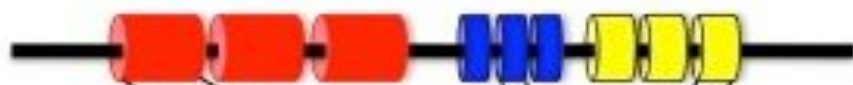
В лимфоците экспрессия гена происходит только на одной из двух гомологичных хромосом и синтезируется только один тип L-цепей ( $\lambda$  или  $\kappa$ ). Этот феномен (**изотипического и аллельного исключения**) лежит в основе ключевого принципа функционирования иммунной системы – **принципа клональной селекции**

# Формирование мембранных и секретиремых иммуноглобулинов



Heavy chain genome sequence (V, D, J)

Light chain genome sequence (V, J)



Rearranged DNA










An antibody is made up of pairs of heavy and light chains



# Этапы созревания В-лимфоцитов

<b>Клетка</b>	<b>Перестройка Ig</b>	<b>Синтез Ig</b>
<b>СКК</b>	<b>D с J на 12 Xp</b>	<b>Нет</b>
<b>Пре-В-клетка</b>	<b>V с DJ и C<math>\mu</math></b>	<b><math>\mu</math>-цепь</b>
<b>Незрелая В-клетка</b>	<b>V с J и <math>\kappa</math> или <math>\lambda</math> на 22 Xp</b>	<b>Полноценный Ig</b>
<b>Зрелая В-клетка</b>	<b>VDJ с <math>\mu</math>, <math>\sigma</math>, <math>\gamma</math>, <math>\alpha</math>, <math>\epsilon</math></b>	<b>Мембранный Ig с H-цепью</b>
<b>АОК</b>	<b>Делеция промежуточных последовательностей</b>	<b>Синтез и секреция Ig</b>



	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
							
<b>H-chain genes</b>	Germline	D-J rearranged	V-DJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
<b>L-chain genes</b>	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearrangement	VJ rearranged	VJ rearranged
<b>Surface Ig</b>	Absent	Absent	Absent	$\mu$ chain at surface as part of pre-B receptor	$\mu$ chain in cytoplasm and at surface	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

**H-chain genes**

**L-chain genes**

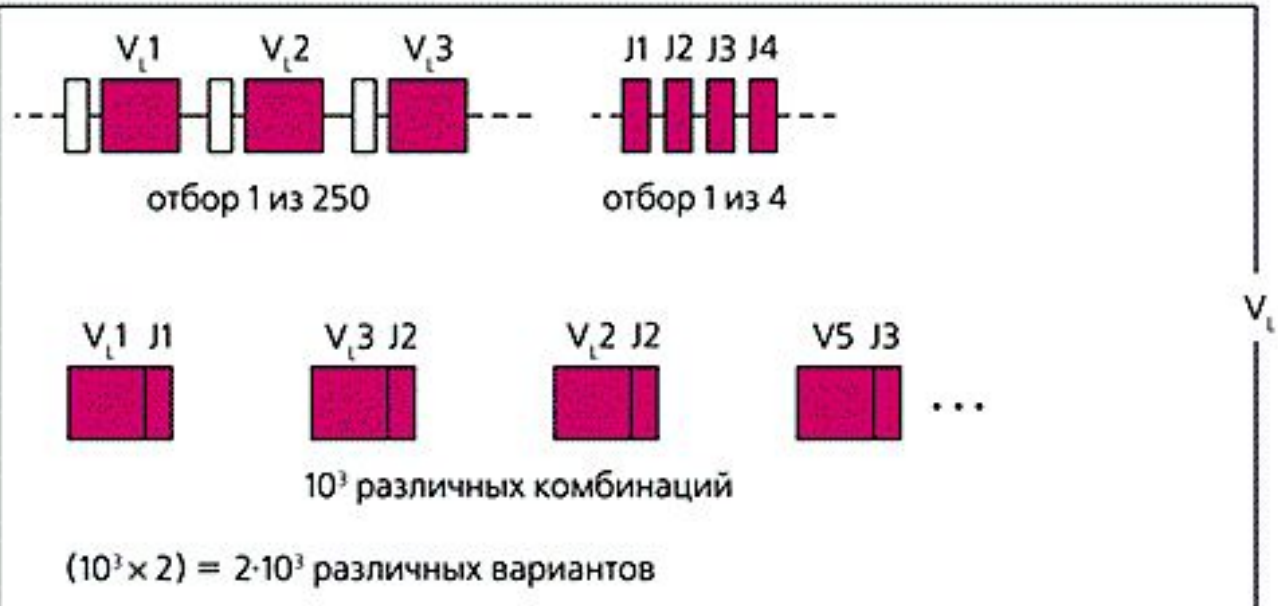
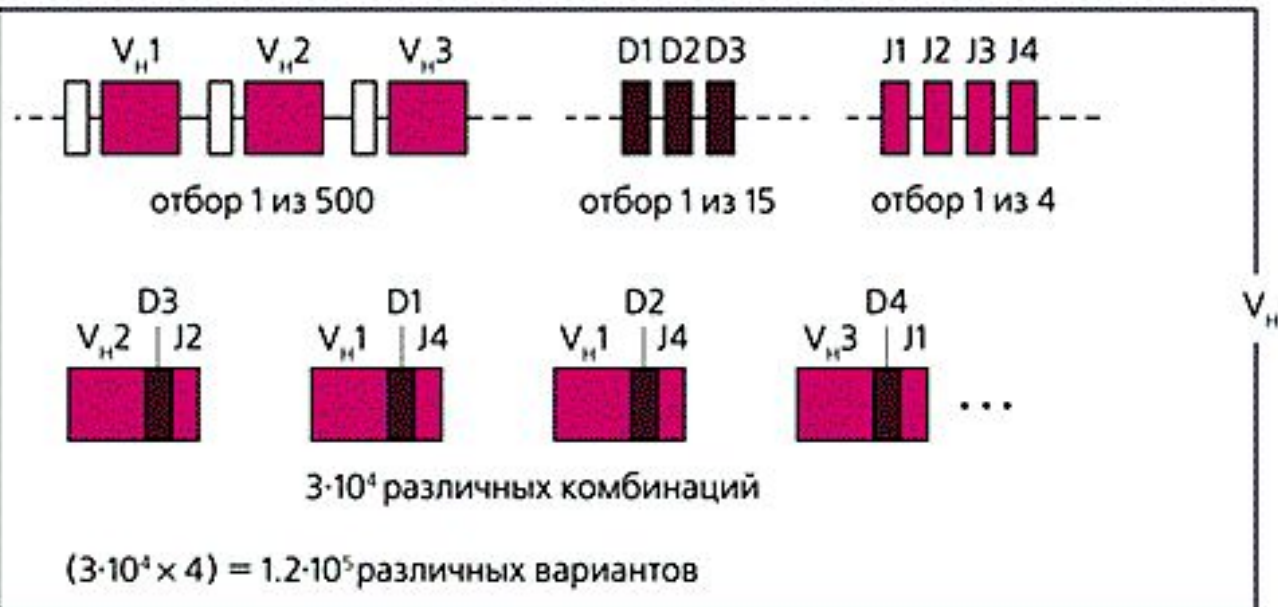
**Surface Ig**

# Генерация разнообразия Ig

**Основной механизм** - комбинативное сочетание  $v$  и  $j$  сегментов.

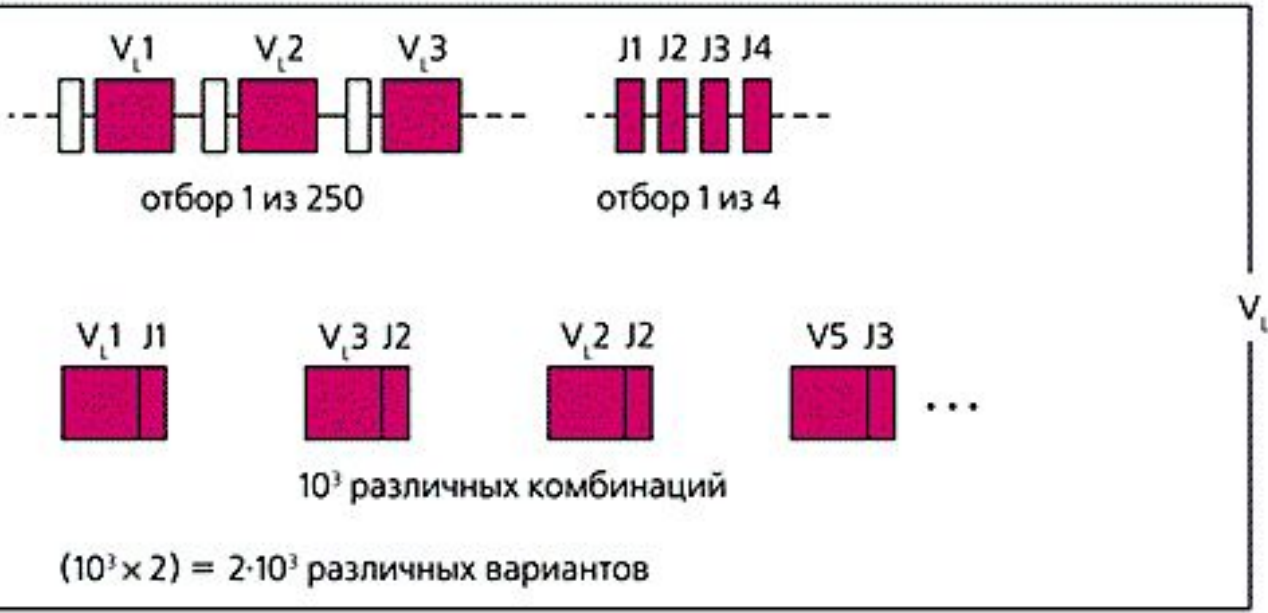
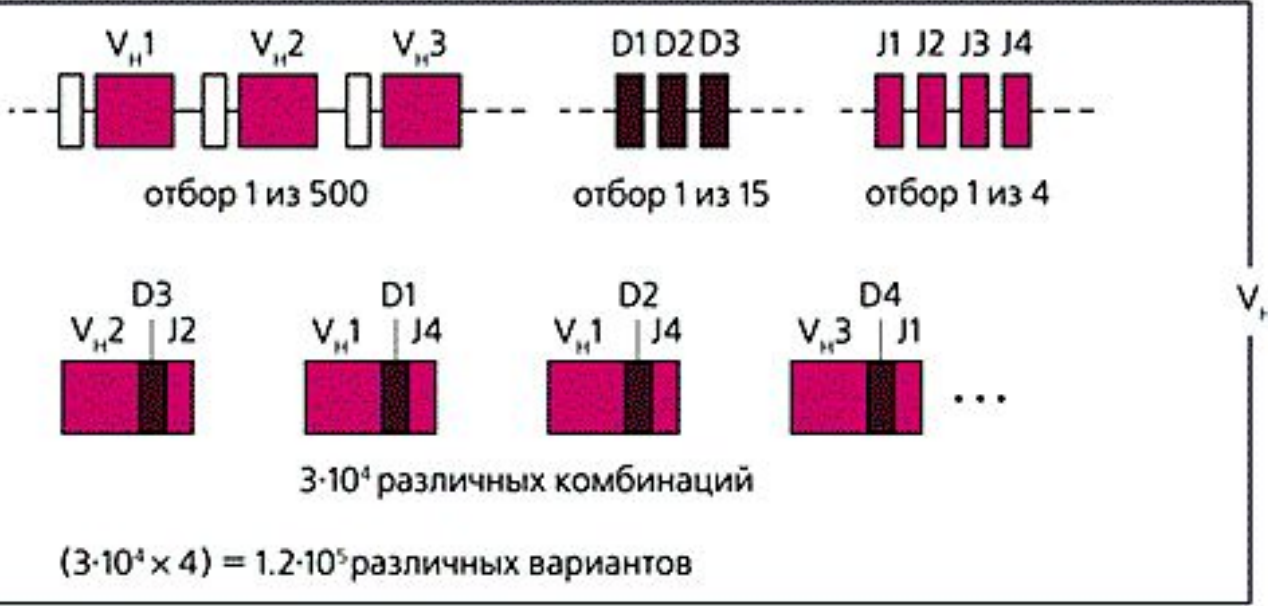
**Дополнительные:**

1. смещение рекомбинационной рамки в месте их соединения;
2. генная конверсия ( $v$  генные сегменты могут обмениваться участками ДНК с псевдогенами);
3. соматическое мутирование переменных генных сегментов



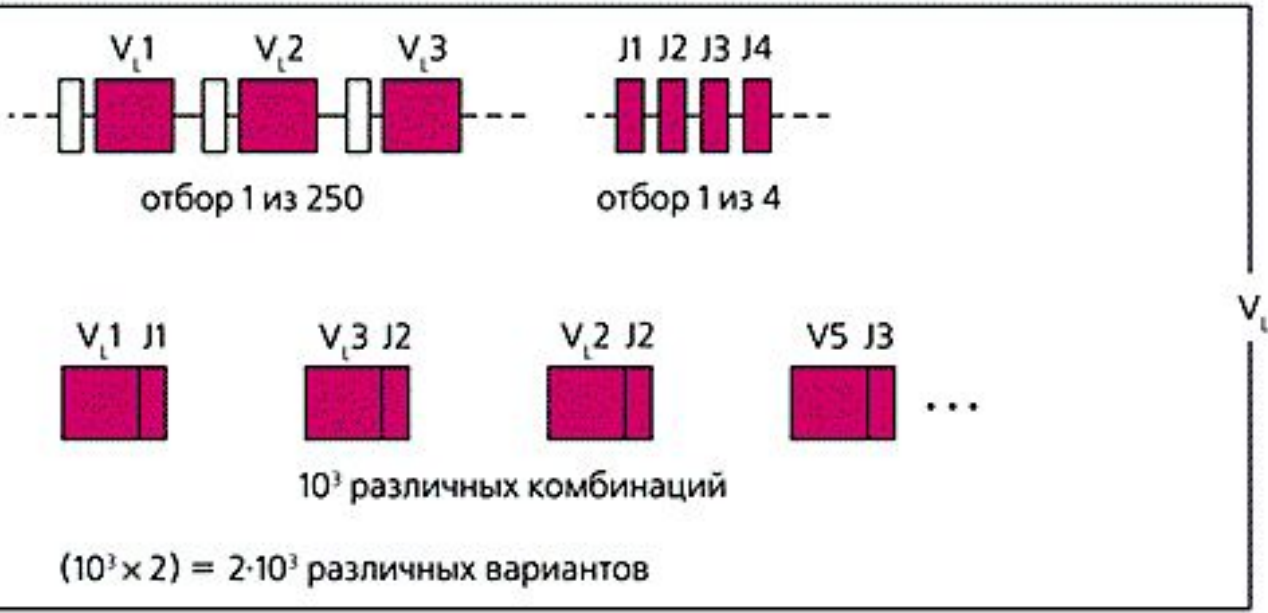
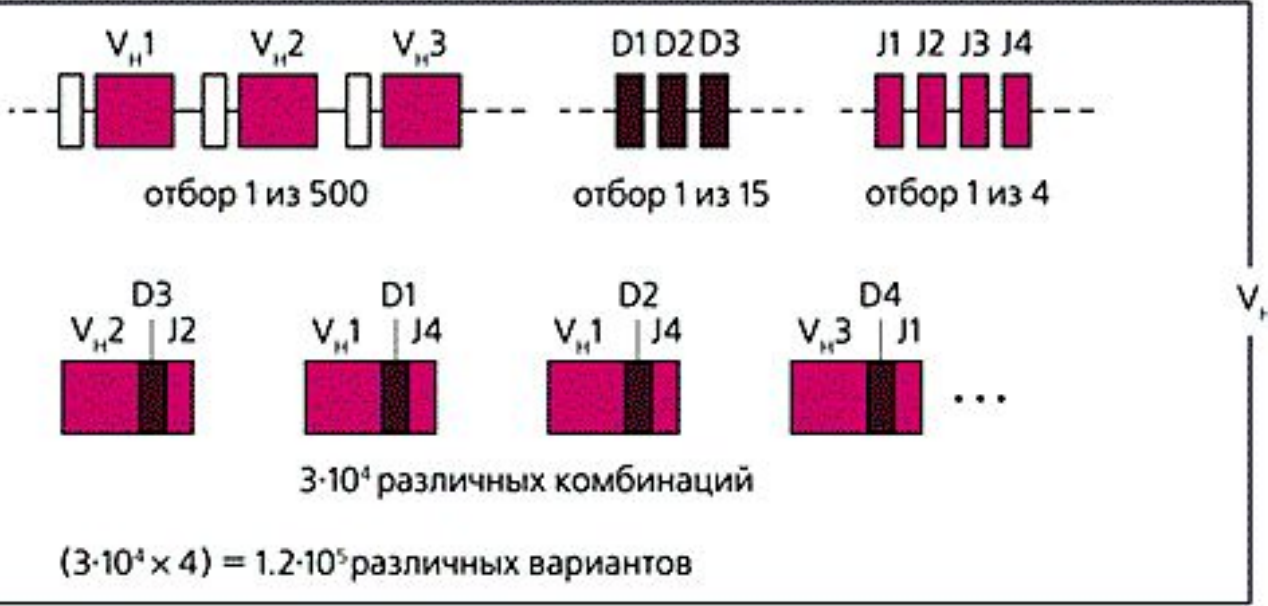
общая вариабельность иммуноглобулинов  
 $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$

Схема случайных,  
 разнообразных  
 сочетаний генных  
 сегментов,  
 контролирующих  $V_H$ -  
 домены тяжелых  
 цепей  
 иммуноглобулинов



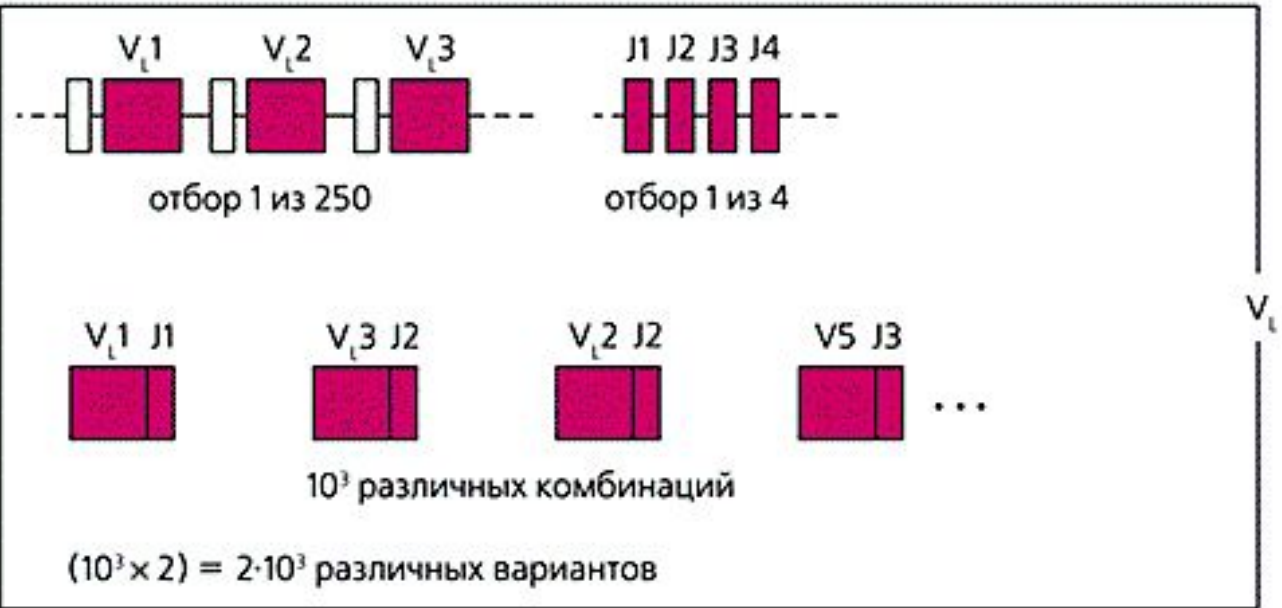
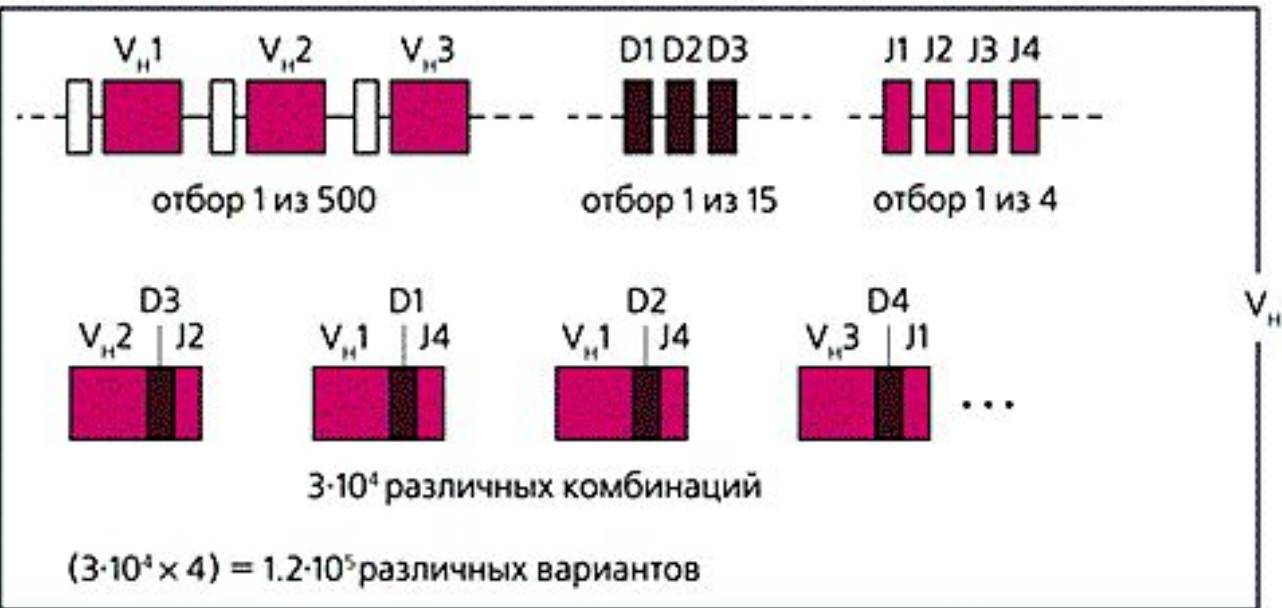
общая вариабельность иммуноглобулинов  
 $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$

**В результате рекомбинации сегментов возможно образование до 30 тыс. вариантов специфических антител.**



общая вариабельность иммуноглобулинов  
 $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$

С учетом нарушений при рекомбинации, связанных с включением пограничных нуклеотидов справа и слева от D- и J-мини-генов число вариантов тяжелых цепей увеличивается до 120 тыс.



общая вариабельность иммуноглобулинов  
 $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$

Аналогичные расчеты касаются и генов для  $V_L$ . Общая вариабельность как результат взаимодействия  $V_H$  с  $V_L$  -  $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$ .