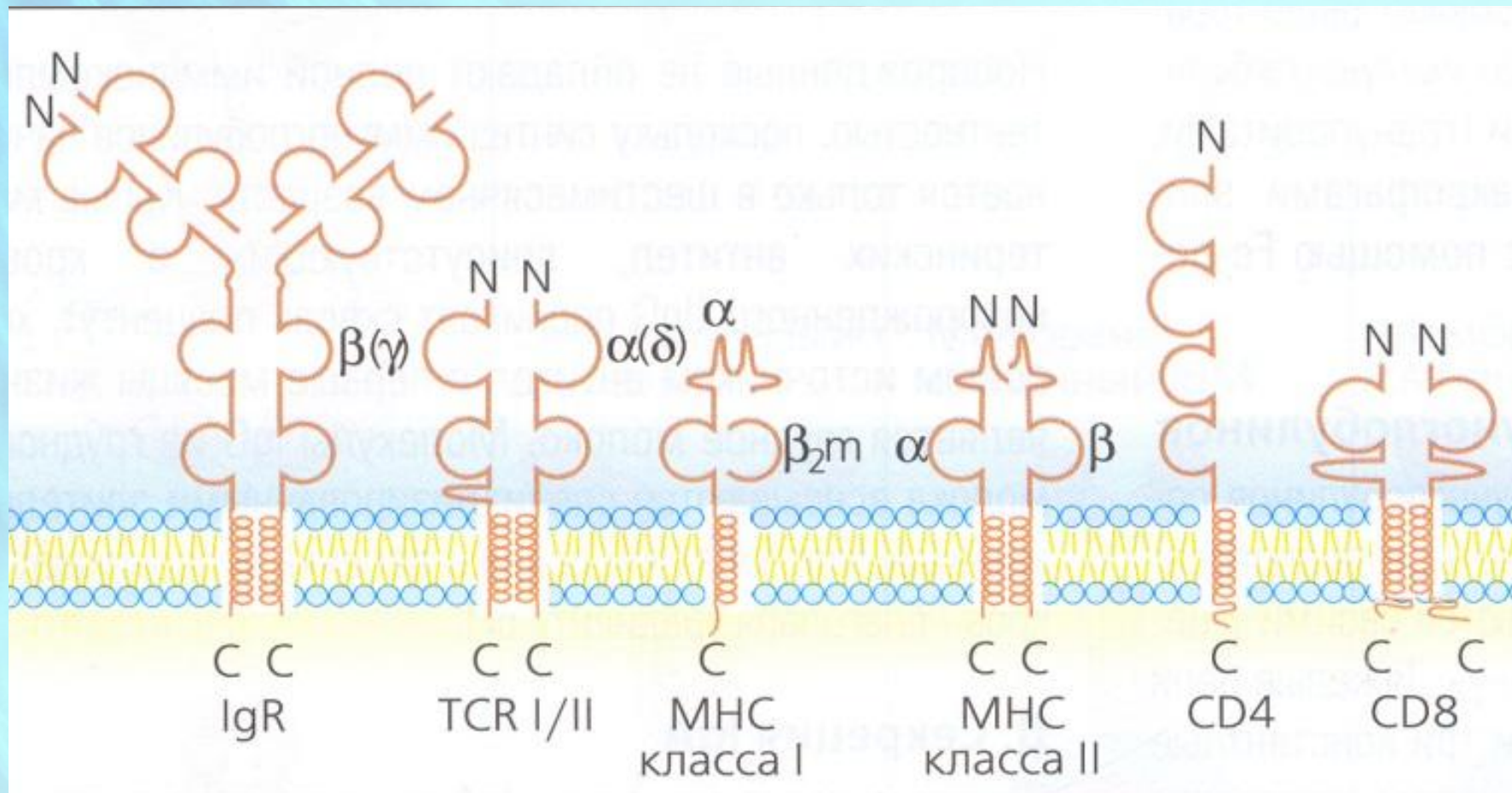


# **ИММУНОЛОГИЯ**

Антигенраспознающие молекулы

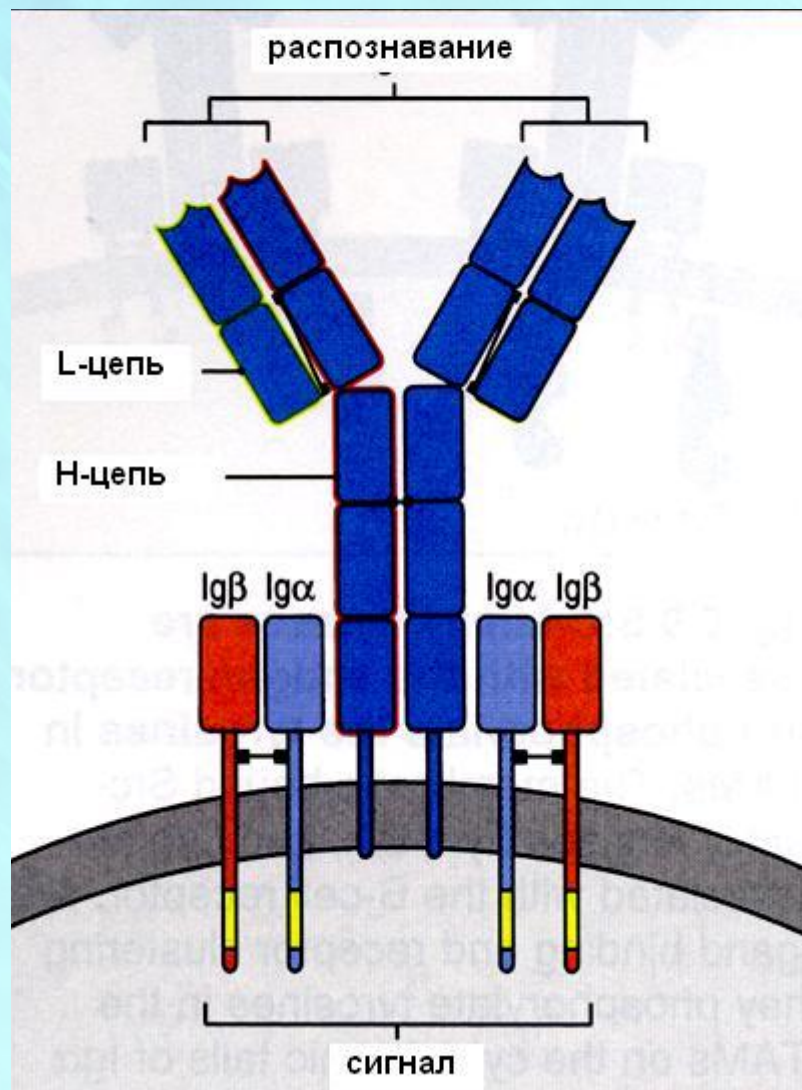
# МОЛЕКУЛЫ, УЧАВСТВУЮЩИЕ В РАСПОЗНАВАНИИ АНТИГЕНА



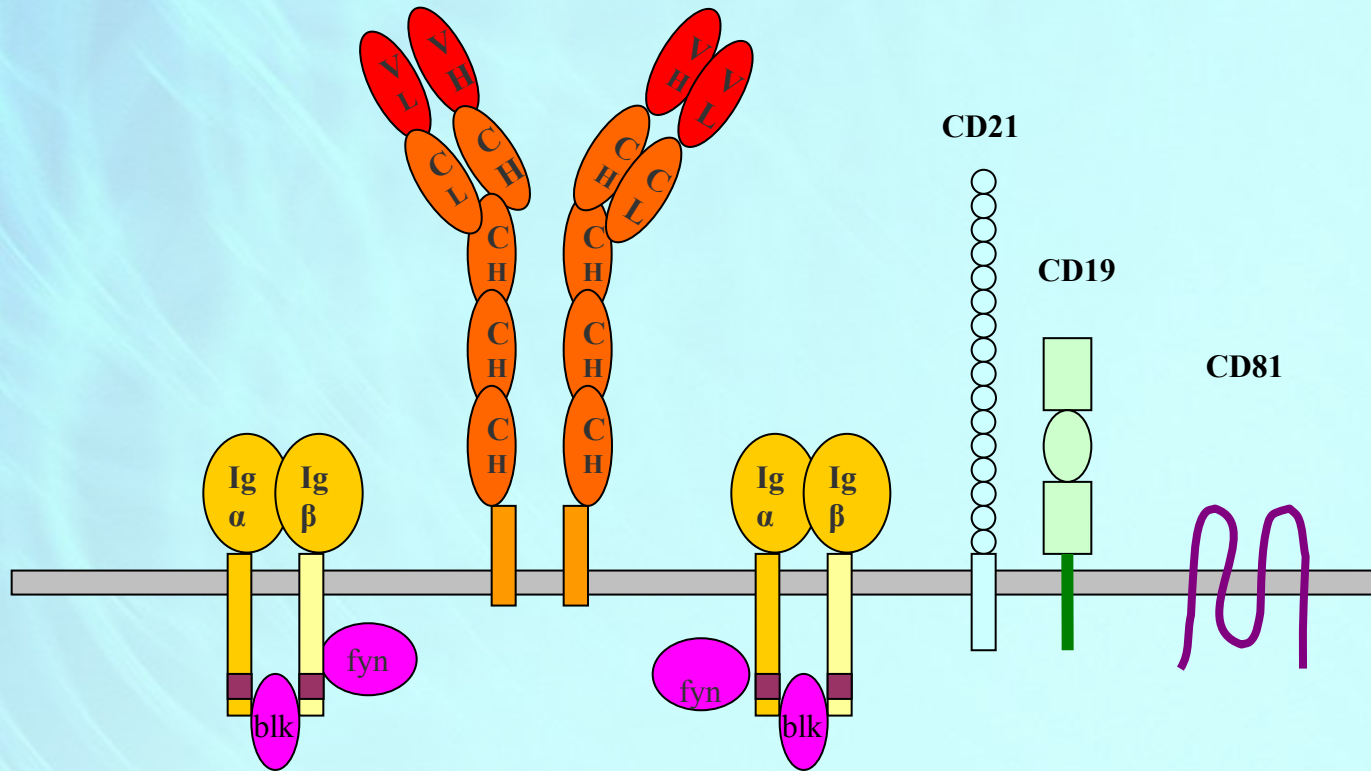


# АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ В-КЛЕТОК

# АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЙ РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС В-ЛИМФОЦИТА



# СХЕМА СТРОЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА И СВЯЗАННЫХ С НИМ МОЛЕКУЛ



# ЭКСПРЕССИЯ Ig В ПРОЦЕССЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-КЛЕТОК

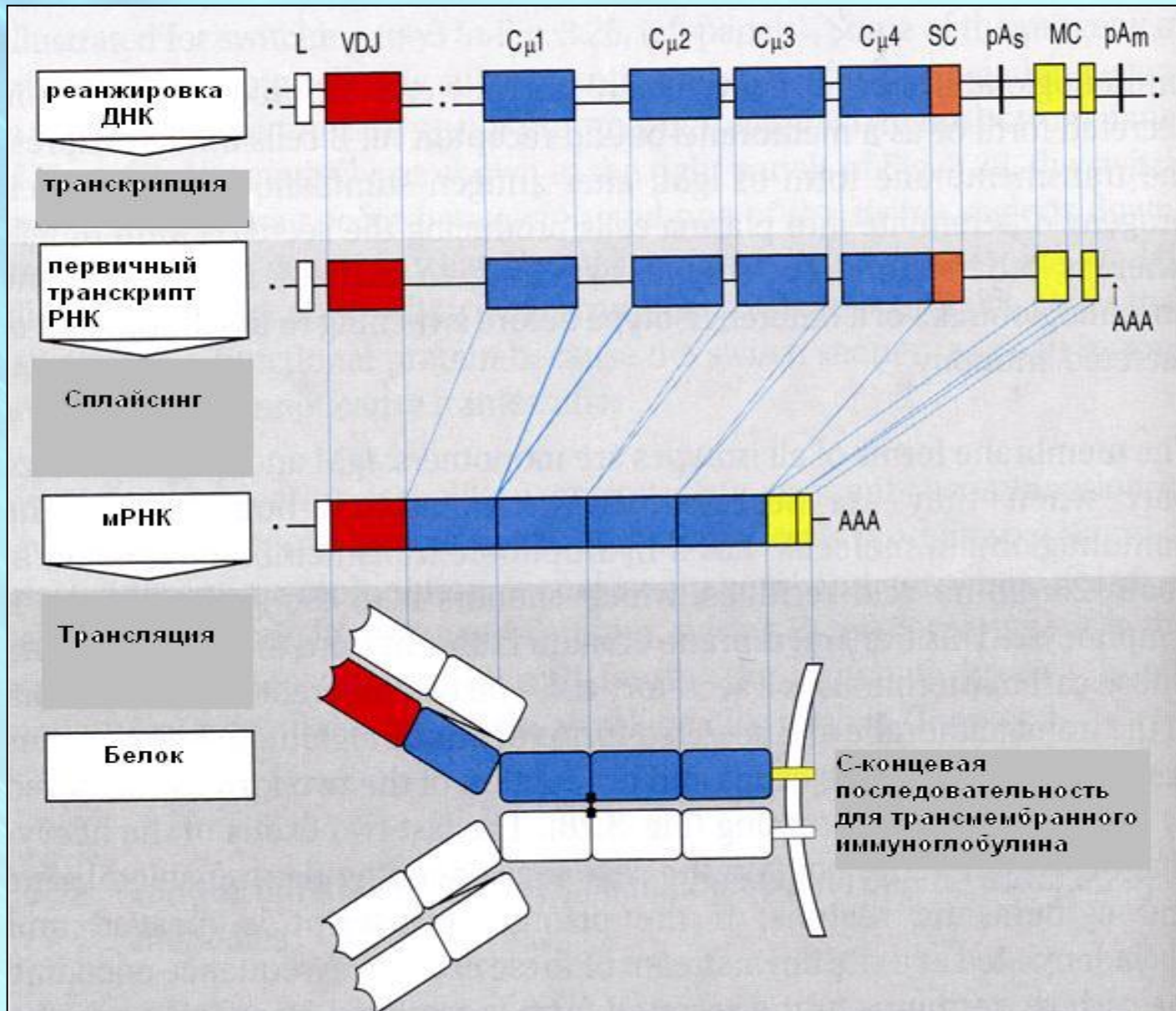
	Про В 1	Про В 2	Пре В 1	Пре В 2	Незрелая В-клетка	Зрелая В-клетка
Гены H-цепи	D-J	V-DJ	VDJ	VDJ	VDJ	VDJ
	перестройка					
Гены L-цепи	зародышевые	зародышевые	зародышевые	V-J	VJ	VJ
				перестройка		
Поверхностный Ig (sIg)	нет	нет	μ-цепь в составе пре В-рецептора	μ-цепь в цитоплазме и на поверхности	IgM экспрессирован	IgM и IgD экспрессированы

**Рецепторный Ig В-клеток непосредственно взаимодействует**

- **либо с белковым или корпускулярным антигеном,**
- **либо с антигенными детерминантами на поверхности АПК (макрофагов, дендритных клеток)**

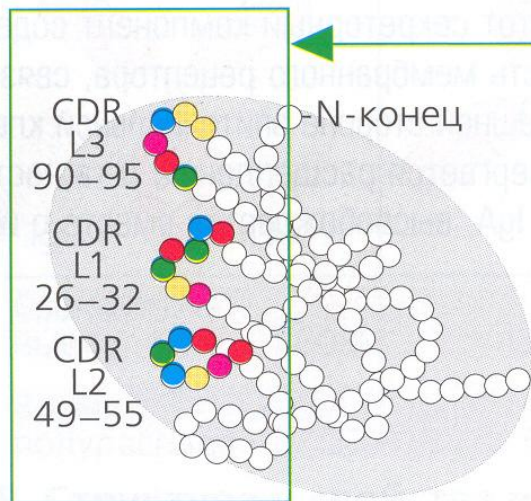
**без каких-либо дополнительных условий**

# Генетический контроль синтеза мембранного Ig

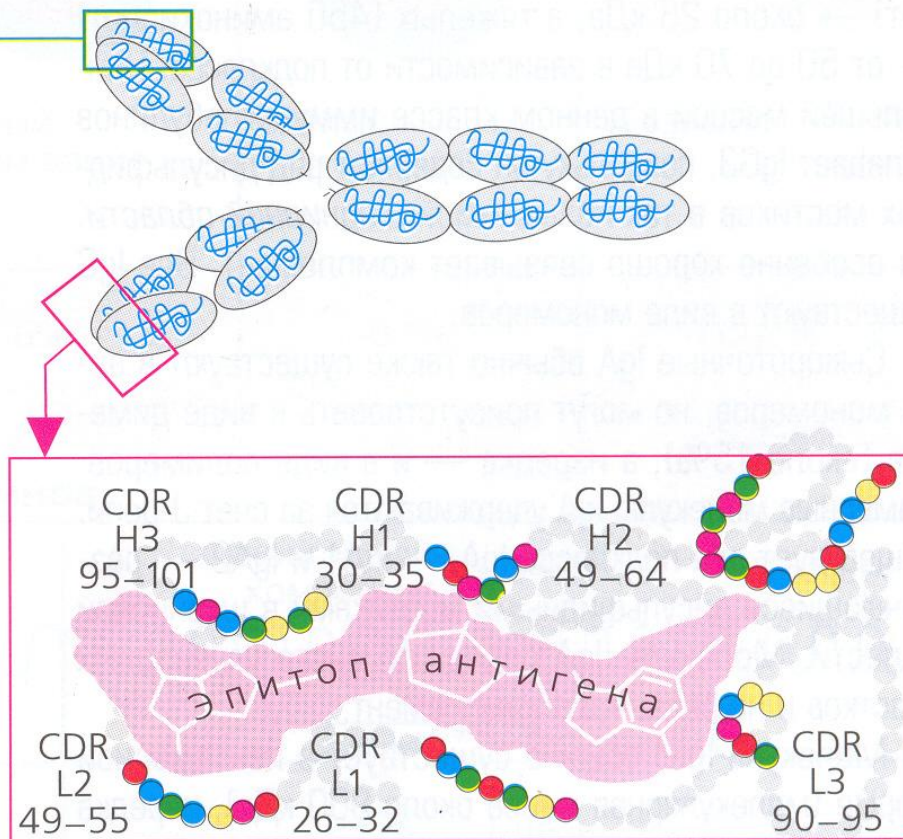




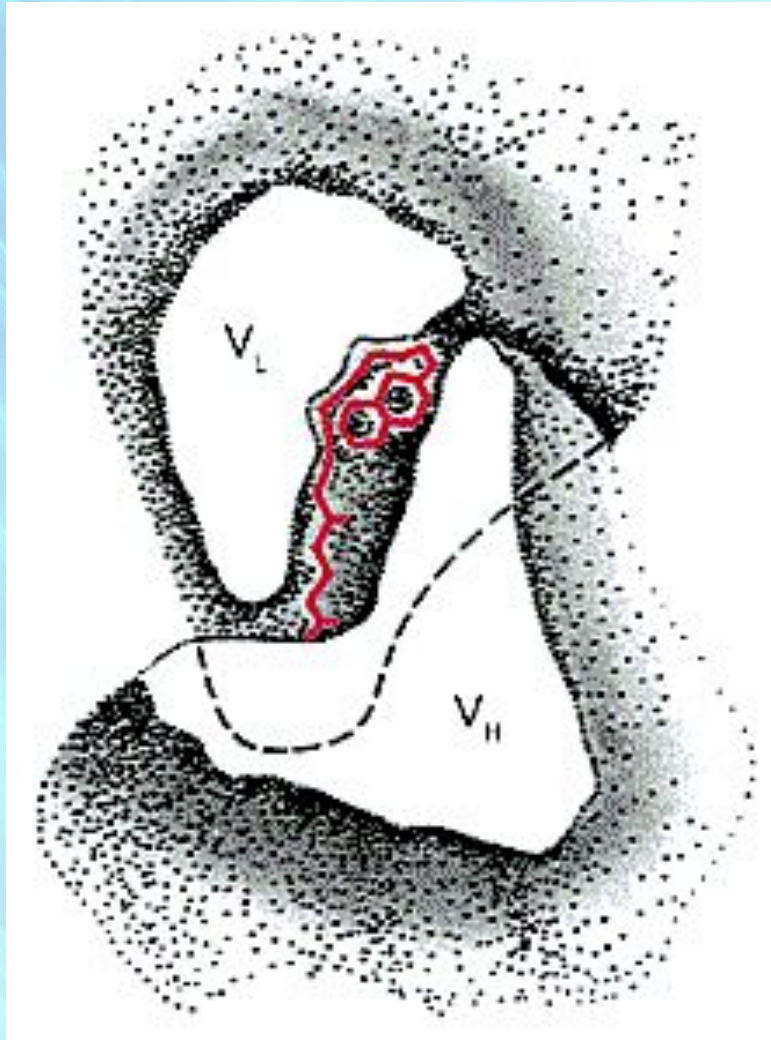
# Антигенная специфичность определяется гипервариабельными областями



Вариабельный домен легкой цепи с тремя гипервариабельными областями

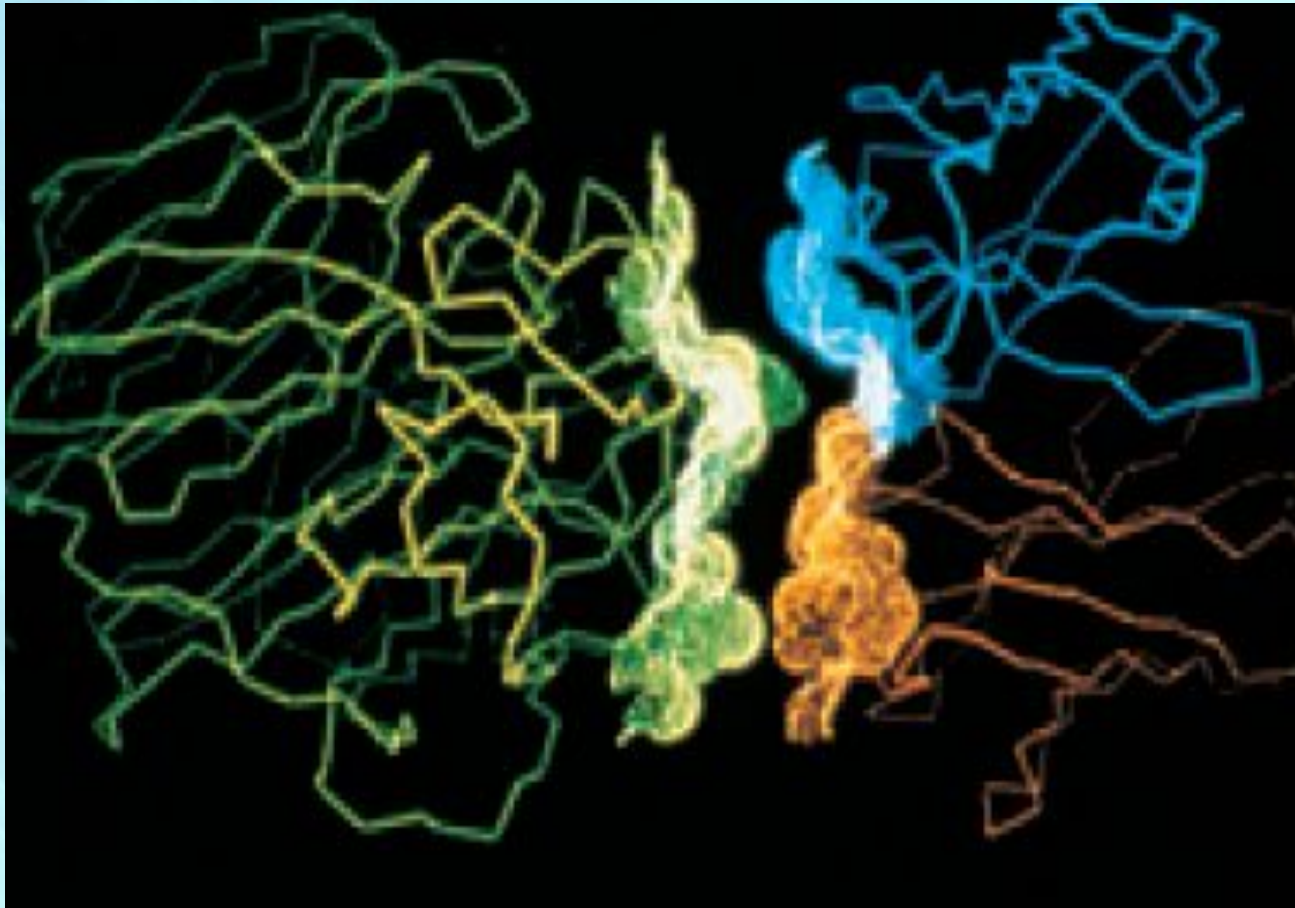


# Взаимодействие антигенсвязывающей области иммуноглобулина с антигеном

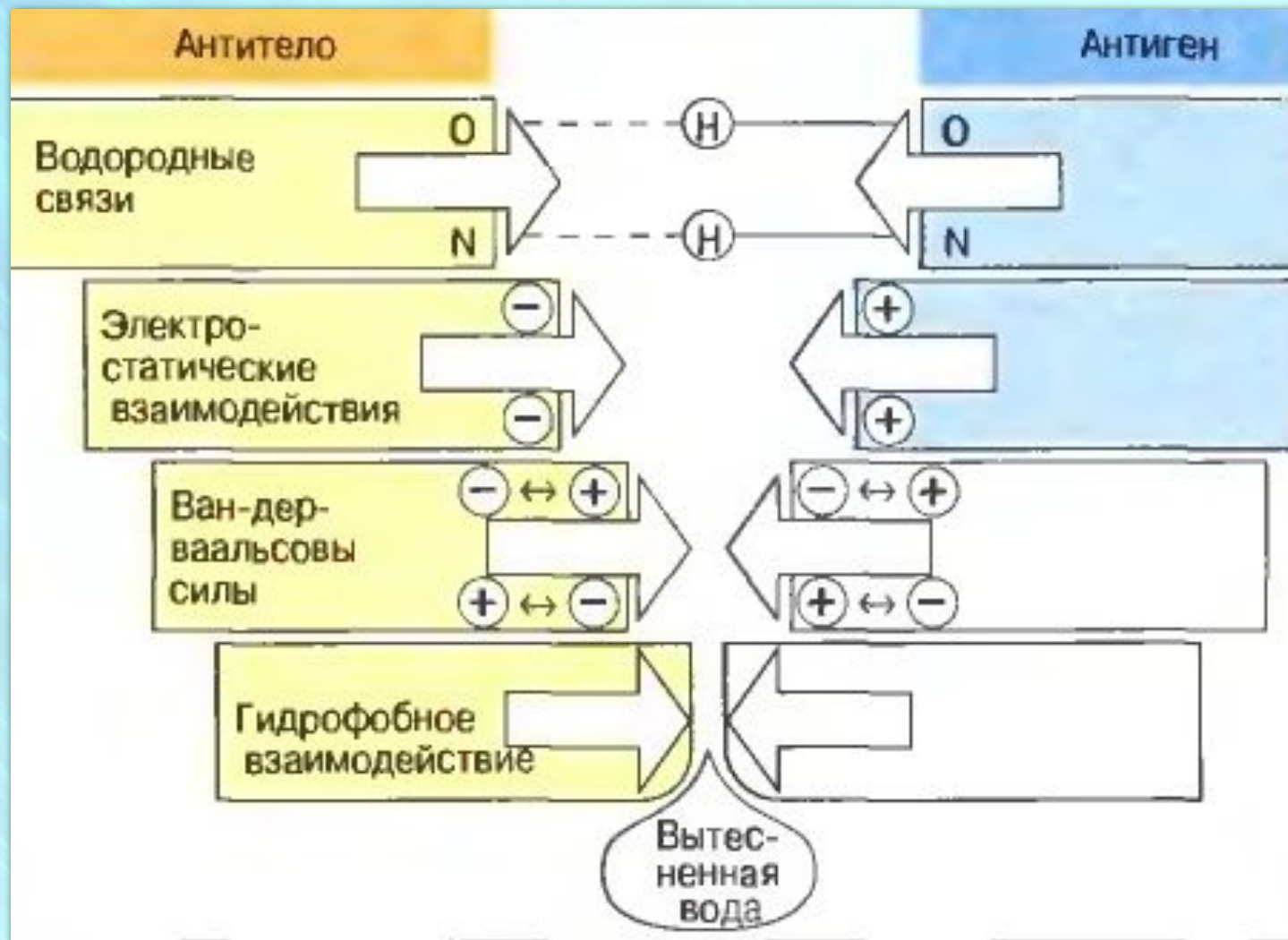


V-домены легкой и тяжелой цепей (V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub>) образуют полость (глубина 0.5-0.6 нм, длина 1.6 нм и ширина 0.7 нм), с которой связывается витамин К (показан цветом). Как правило, параметры полости других иммуноглобулинов больше отмеченных здесь величин.

# Комплементарность эпитопа антигена и активного центра антител



# Силы межмолекулярного притяжения



**Для возникновения сил связывания (между антителом и антигеном) требуется тесное сближение взаимодействующих атомных групп**

**Водородные связи** образуются за счет водородных мостиков между группами;

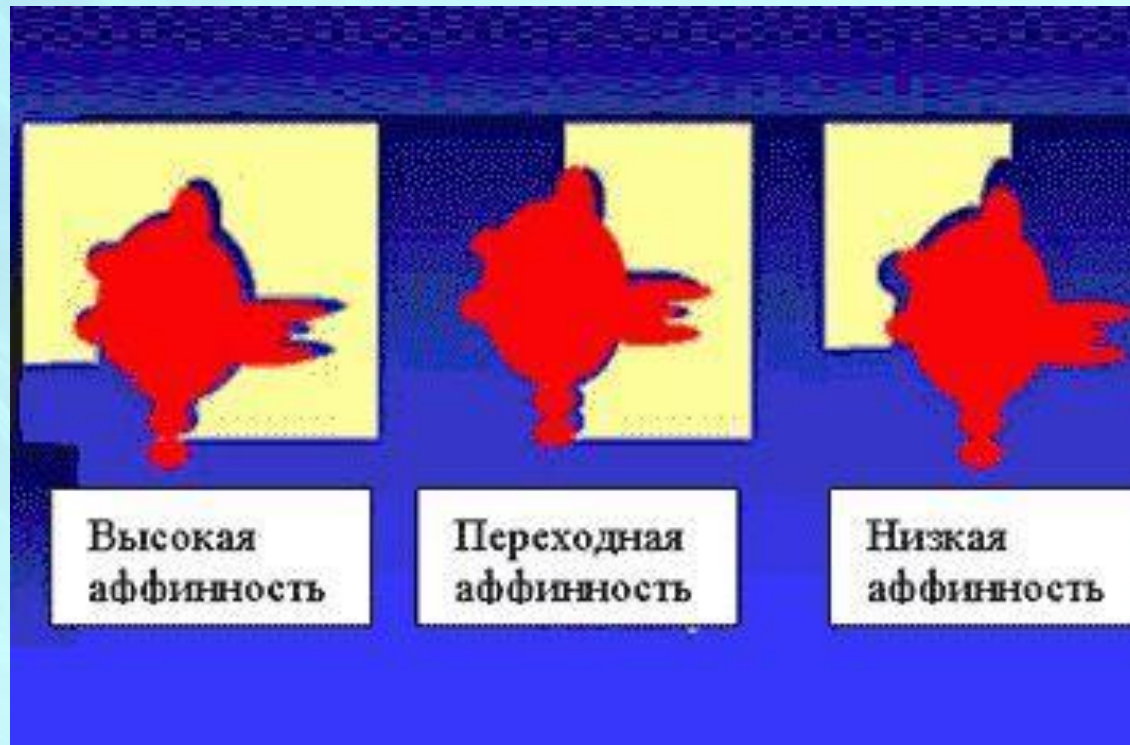
**Электростатическое взаимодействие** возникает вследствие притяжения противоположно заряженных атомных групп, расположенных на боковых цепях связывающихся белков;

**Ван-дер-ваальсовы связи** обусловлены взаимодействием между электронными оболочками молекул;

**Гидрофобное взаимодействие** (способное обеспечивать 1/2 общей энергии связи между АГ и АТ) – это сильное притяжение в воде между неполярными (гидрофобными) группами, которое почти полностью устраняет их контакт с водой.

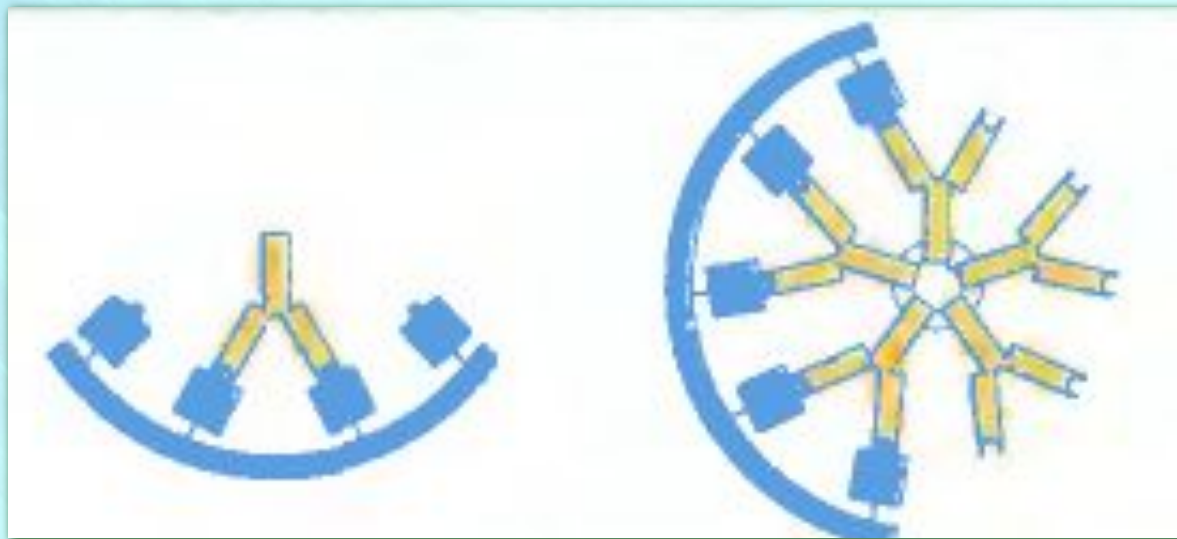
# Понятие аффинности и авидности антител

**Аффинность** – прочность связи одного антиген-связывающего центра молекулы иммуноглобулина с отдельным эпитопом антигена. Определяется трехмерной конфигурацией эпитопа и обеспечивается межмолекулярными силами.



# Понятие аффинности и авидности антител

**Авидность** – прочность связи между всей молекулой иммуноглобулина и антигеном. Определяется числом антигенсвязывающих центров в молекуле антитела и их способностью связываться с многочисленными эпитопами данного антигена.



**В 1975 г. выяснилось, что Т-клетки распознают не собственно чужеродный антиген, а его комплекс с белками – продуктами МНС («двойное распознавание»)**



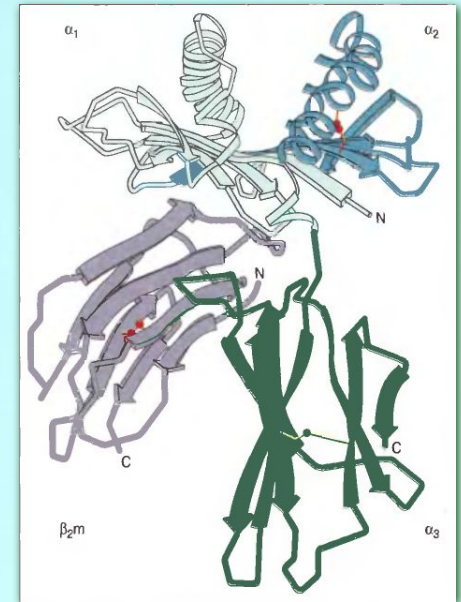
Питер Догерти  
Peter Doherty (1940), США



Рольф Цинкернагель  
Rolf Zinkernagel (1944),  
Швейцария

*Нобелевская премия 1997 г. за открытие «двойного распознавания»*





# ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ MHC (MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX)



Жан Доссе  
Jean Dausset  
(1916-2009)  
Франция



Джордж Д.  
Снелл  
George D. Snell  
(1903-1996)  
США



Бару  
Бенацераф  
Baraj Benacerraf  
(1920)  
США

*Нобелевская премия 1980 г. за исследование генетики  
главного комплекса гистосовместимости*

# Функции генов МНС и их продуктов:

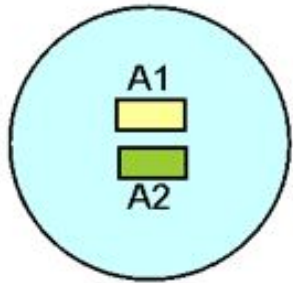
- отторжение трансплантата;
- регуляция силы гуморального и клеточного иммунного ответа;
- контроль синтеза некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ ) и компонентов комплемента (С4, С2, В);
- селекция специфических Т-клеток в тимусе;
- обеспечение иммуногенности проникшего в организм антигена;
- представление антигена для распознавания Т-клеткам

## **Основные особенности комплекса:**

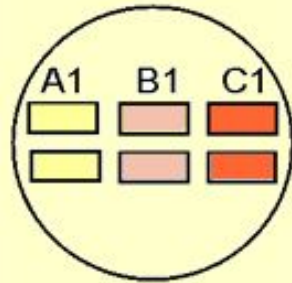
***Полигенность*** – наличие нескольких неаллельных генов. Белковые продукты этих генов структурно и функционально идентичны.

***Полиморфизм*** – наличие многих аллельных форм одного гена. В пределах одной хромосомы число возможных комбинаций генов превышает  $3 \cdot 10^6$ .

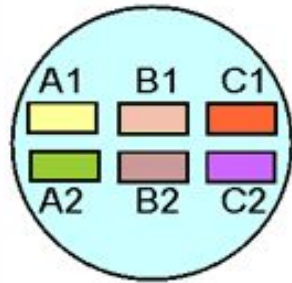
Полиморфизм



Полигенная



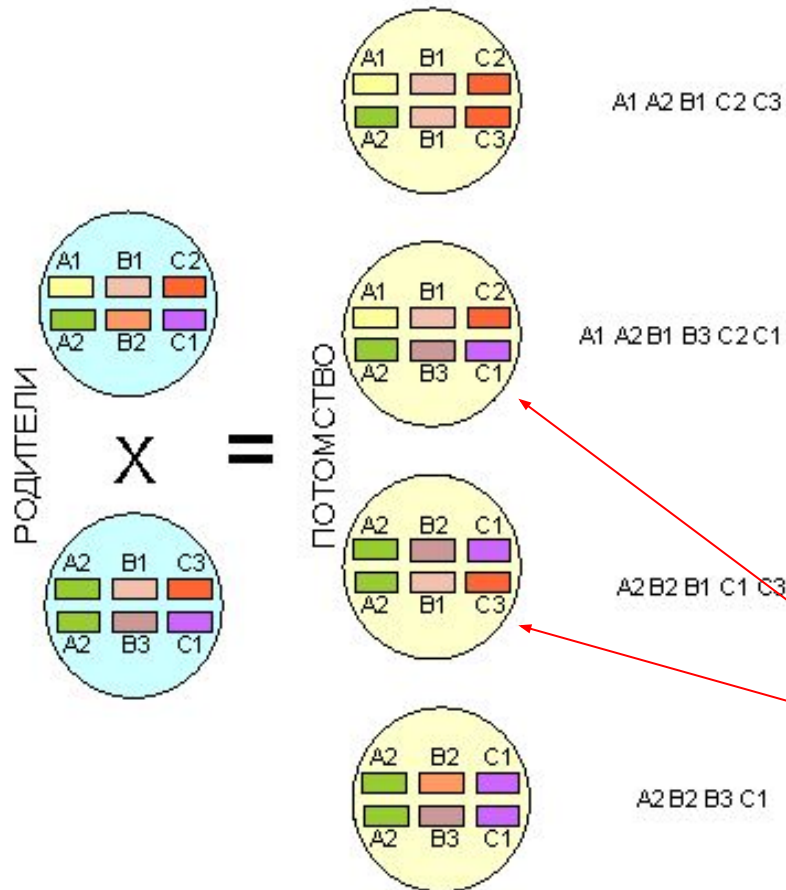
Полиморфизм и полигенная



Кодоминантное наследование

Фенотип

**Схема кодоминантного наследования полиморфных и полигенных признаков, определяющих антигенную индивидуальность особей вида**



**гаплотип**

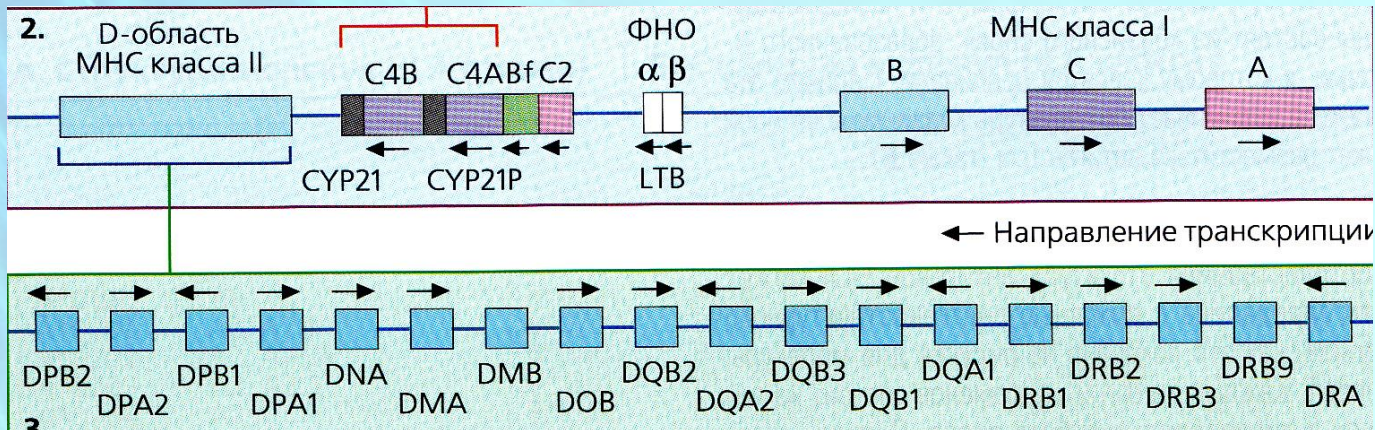
# HLA (HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS) – 6P21.3

## H-2 (HISTOCOMPATIBILITY) - 17

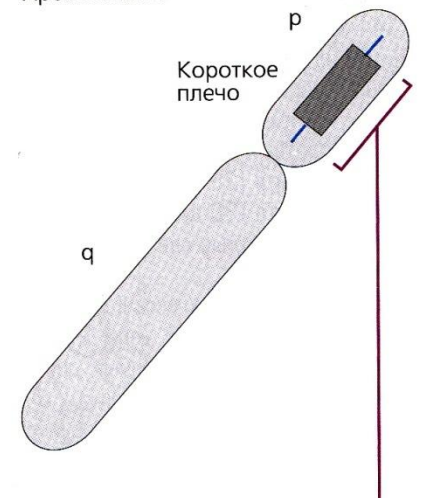


# HLA (HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS) – 6P21.3

## H-2 (HISTOCOMPATIBILITY) - 17

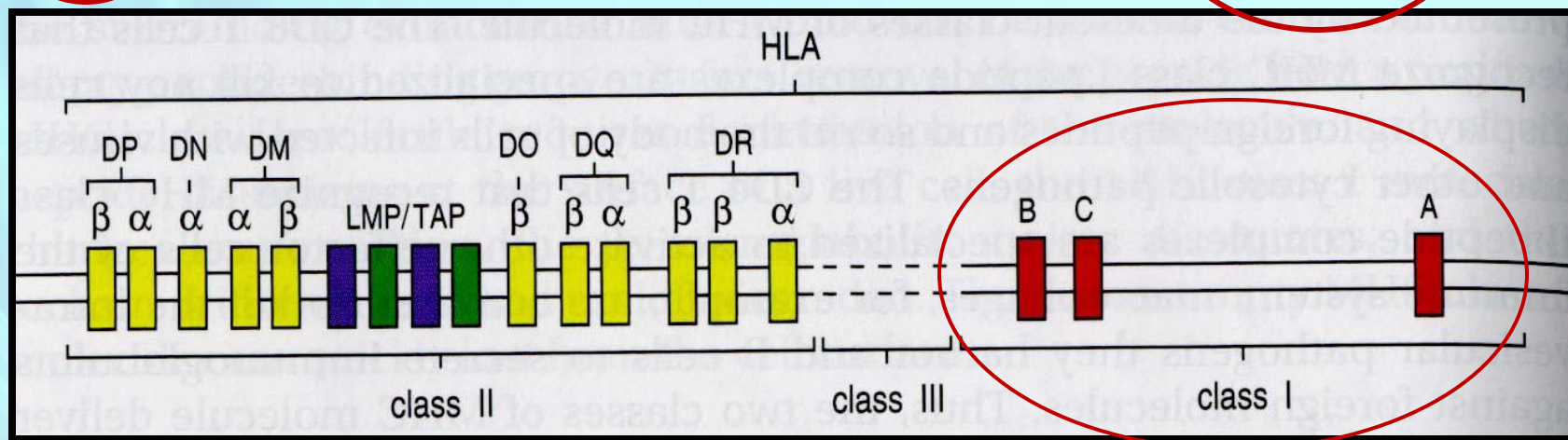
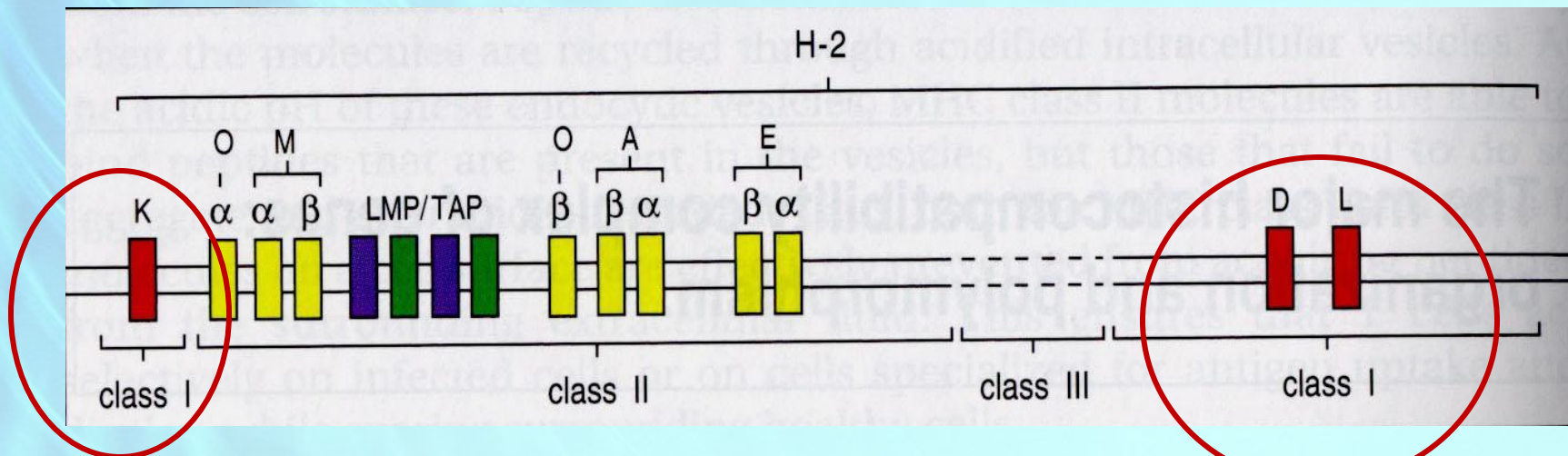


Хромосома 6



# ГРУППЫ ГЕНОВ МНС

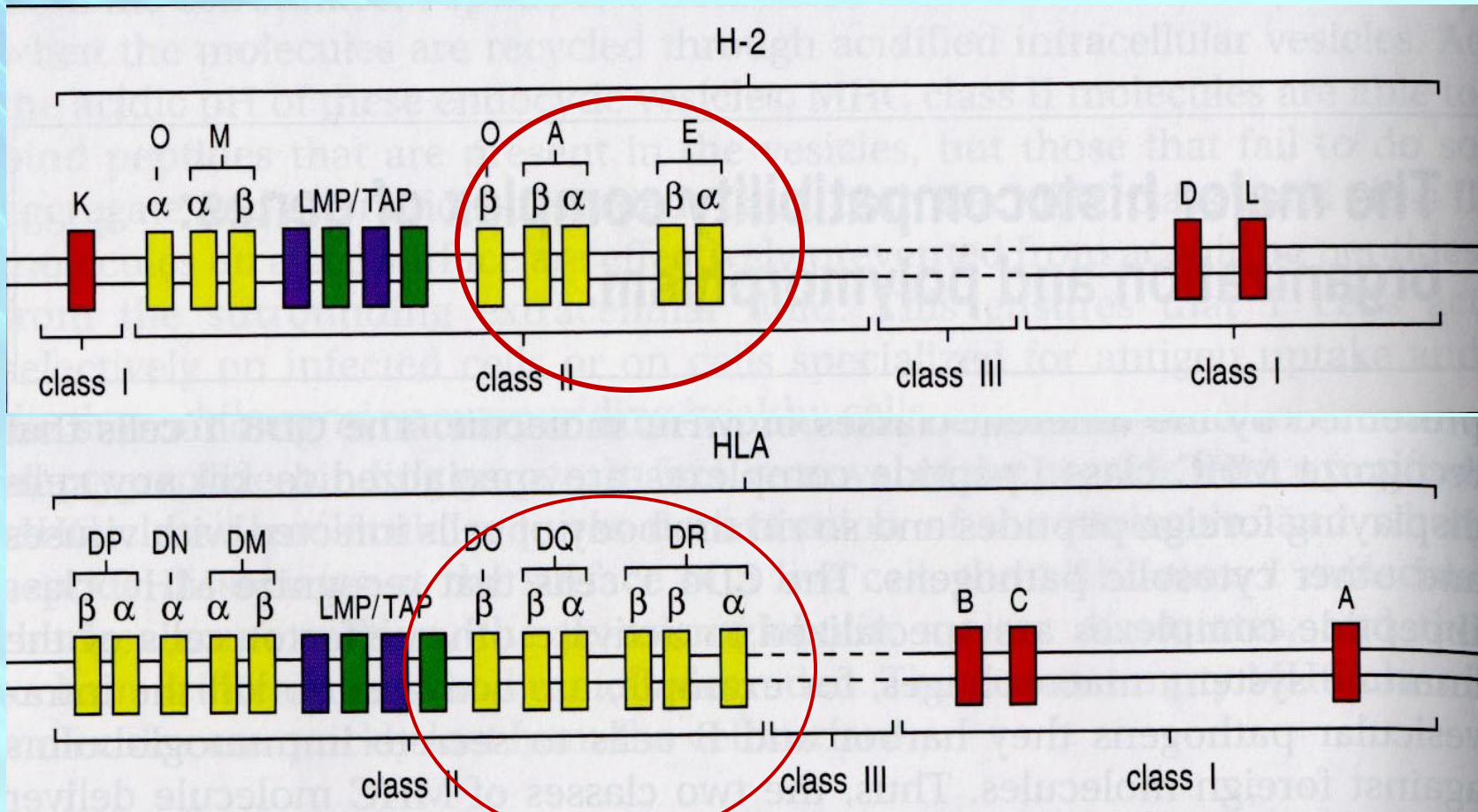
- гены, контролирующие молекулы I класса (H-2K, H-2D и H-2L у мышей и HLA-A, HLA-B, HLA-C у человека)





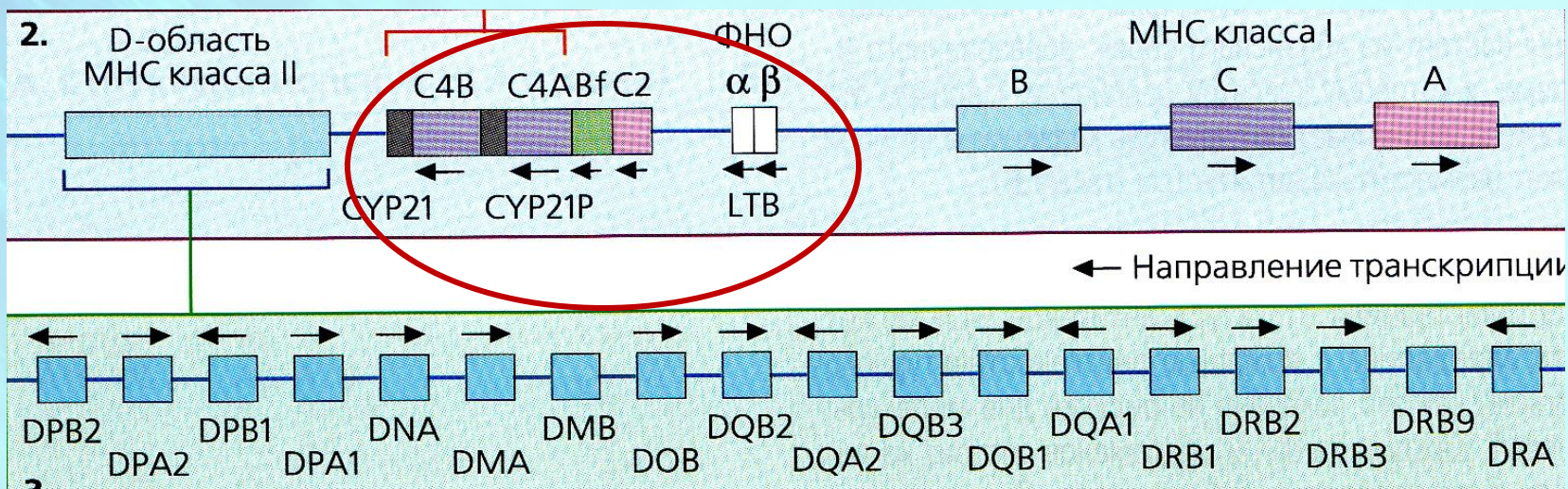
# ГРУППЫ ГЕНОВ МНС

- гены, контролирующие молекулы II класса ( $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи молекул A и E у мышей и DP, DQ, DR у человека); к этой же группе генов относятся LMP и TAP, контролирующие соответствующие белки, которые принимают участие в процессе образования комплекса антигенного пептида с молекулами МНС



# ГРУППЫ ГЕНОВ МНС

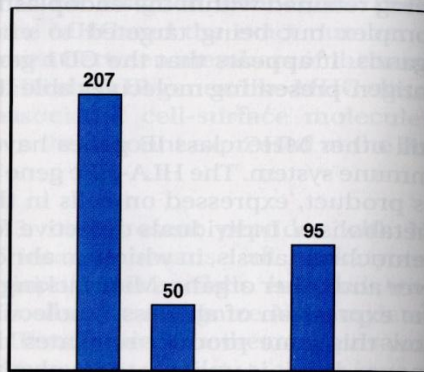
- гены III класса ответственны за синтез некоторых компонентов системы комплемента, ФНО $\alpha$  и  $\beta$ , ферментов, участвующих в синтезе гормонов.



# Полиморфизм генов HLA человека

Класс	Локус	Число аллелей, выявленных ДНК-типированием
I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125

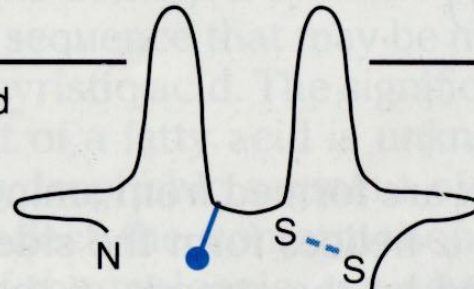
MHC class I



**PEPTIDE-BINDING  
REGION**

$\alpha 1$   
(~90 amino acid  
residues)

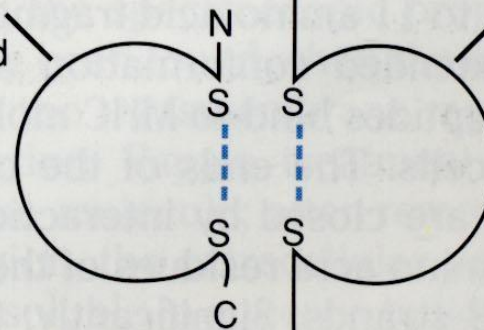
$\alpha 2$   
(~90 amino acid  
residues)



**IMMUNOGLOBULIN-  
LIKE REGION**

$\beta_2$  microglobulin,  
(~100 amino acid  
residues)

$\alpha 3$   
(~90 amino acid  
residues)



Papain cleavage site

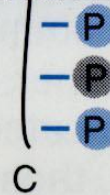
**TRANSMEMBRANE  
REGION**

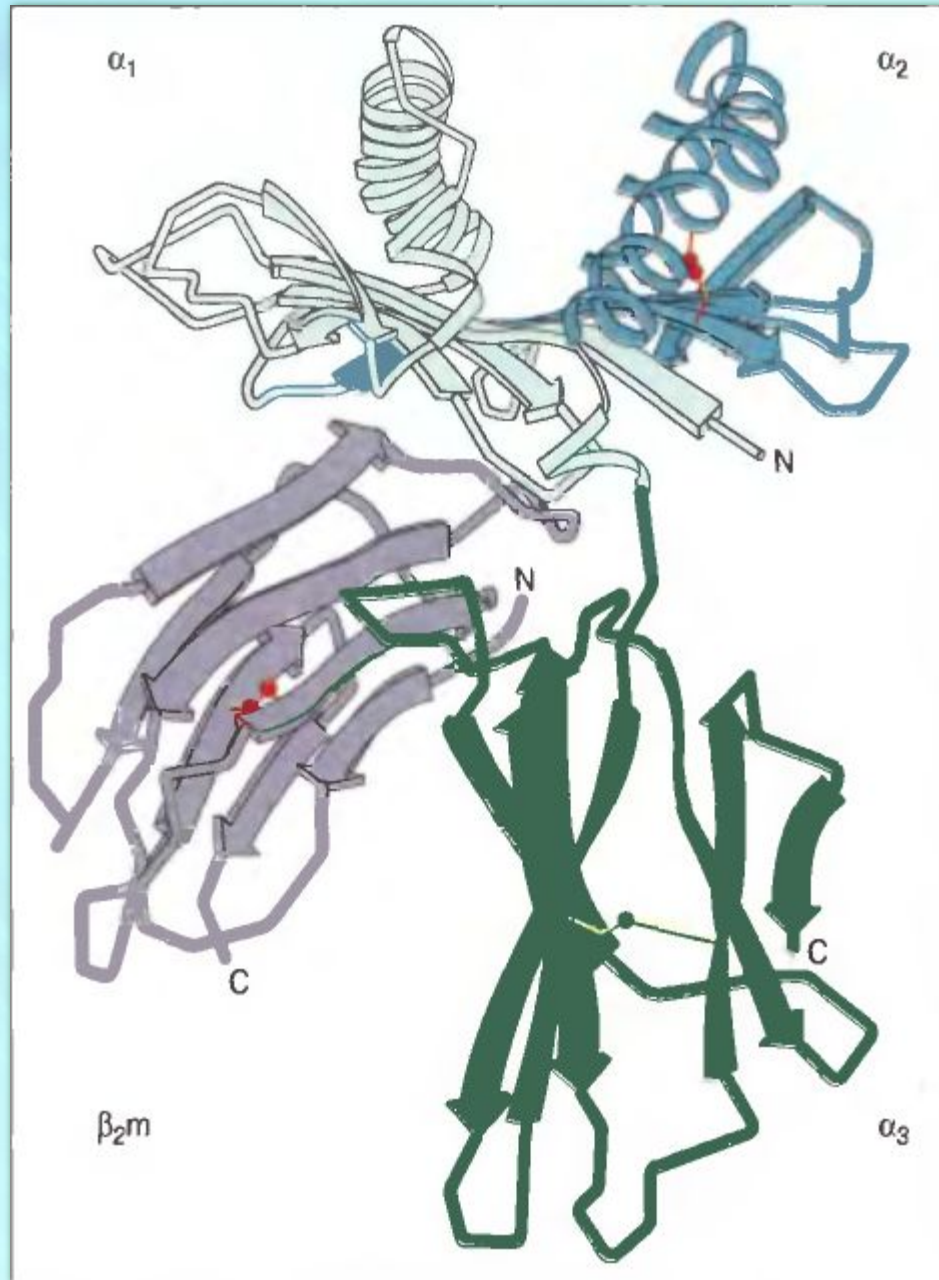
(~25 amino acid  
residues)



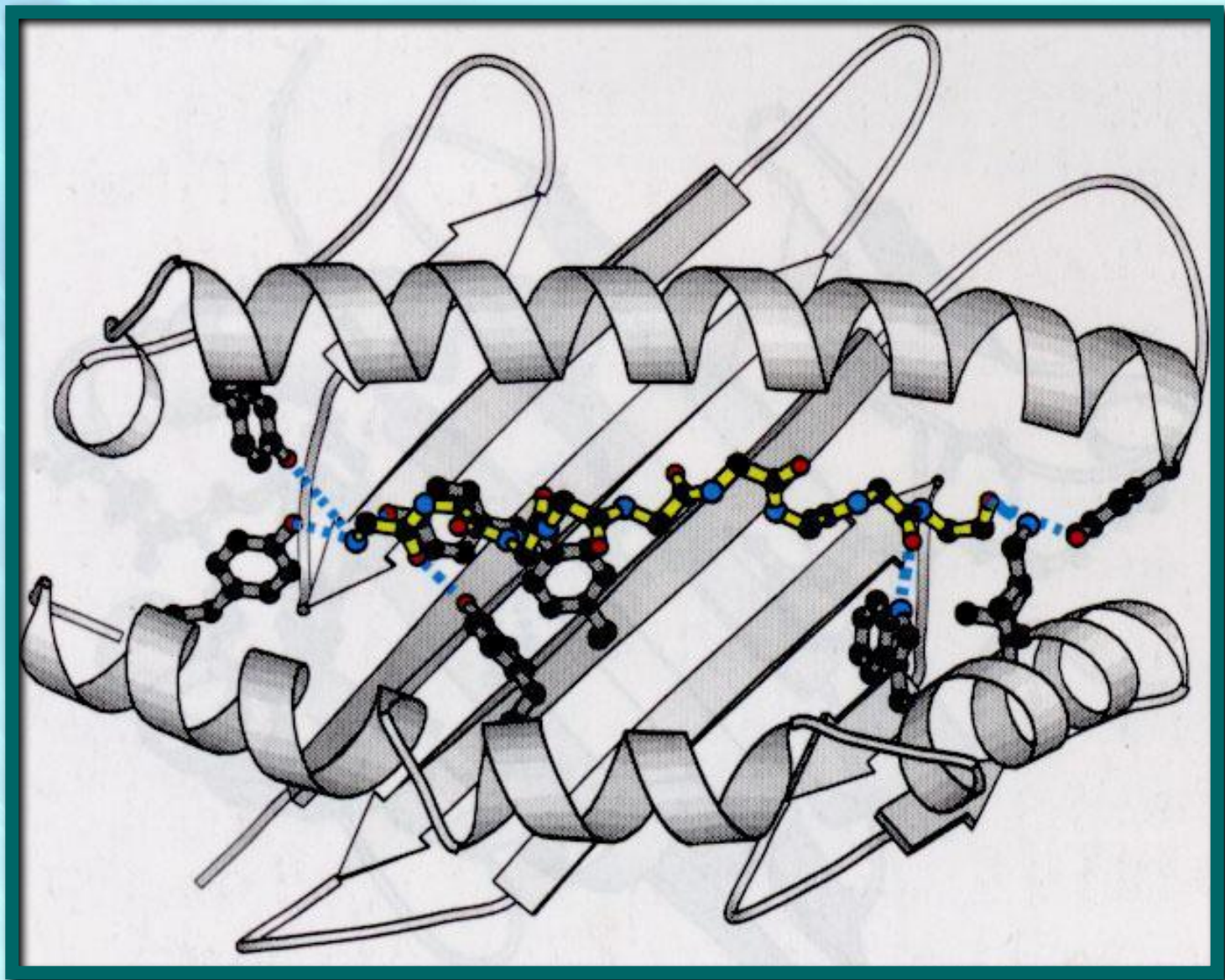
**CYTOPLASMIC  
REGION**

(~30 amino acid  
residues)



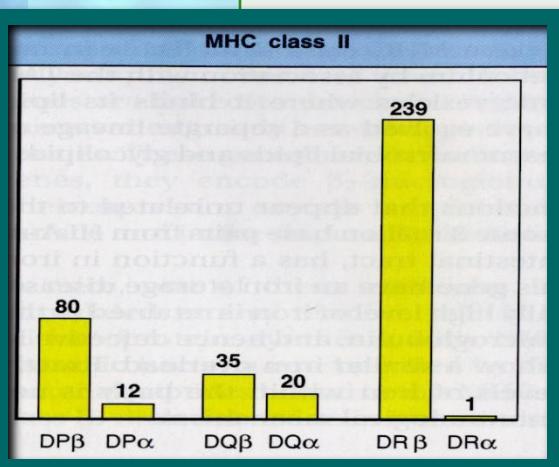


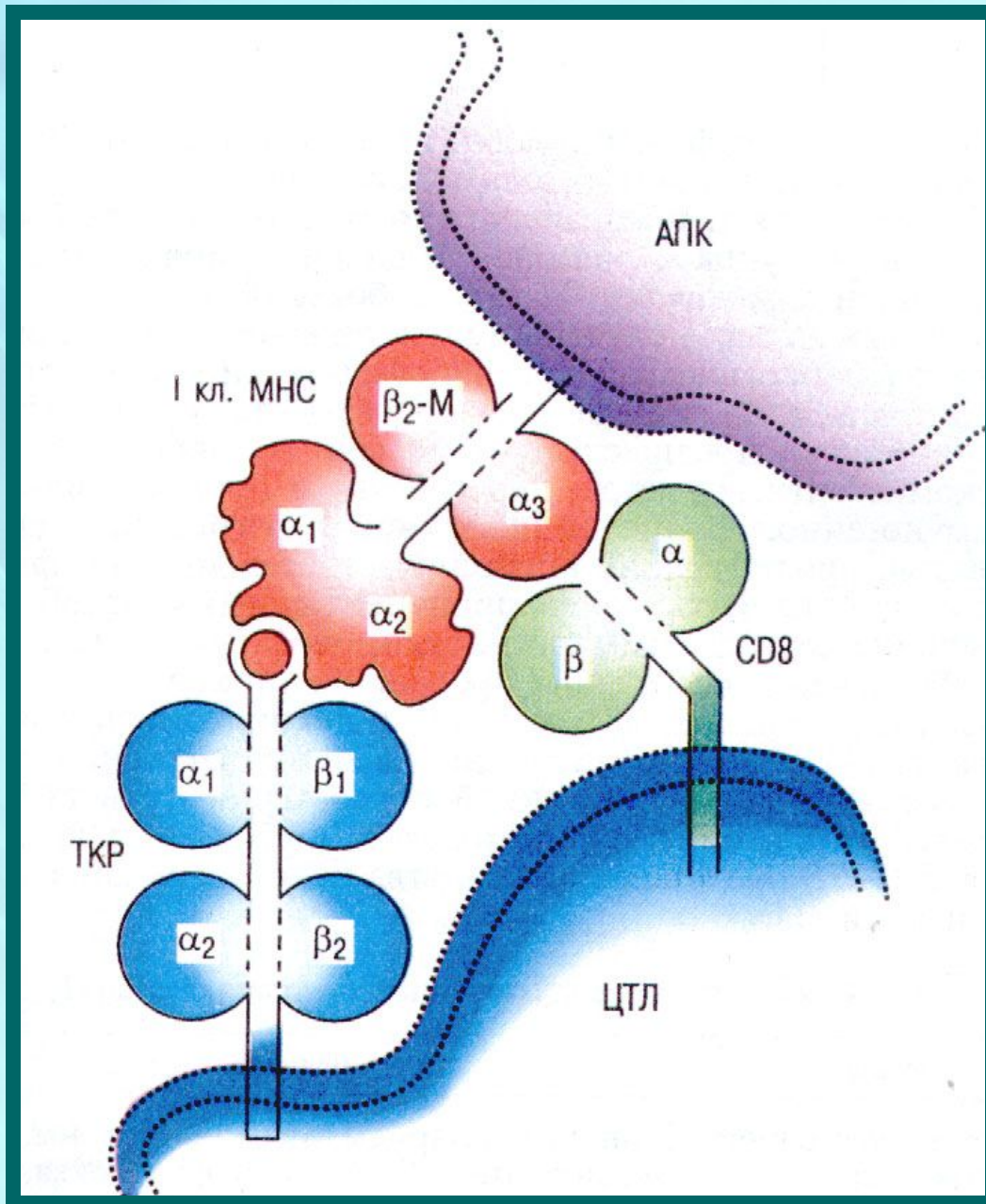
# АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ ПОЛОСТЬ МОЛЕКУЛЫ МНС I КЛАССА



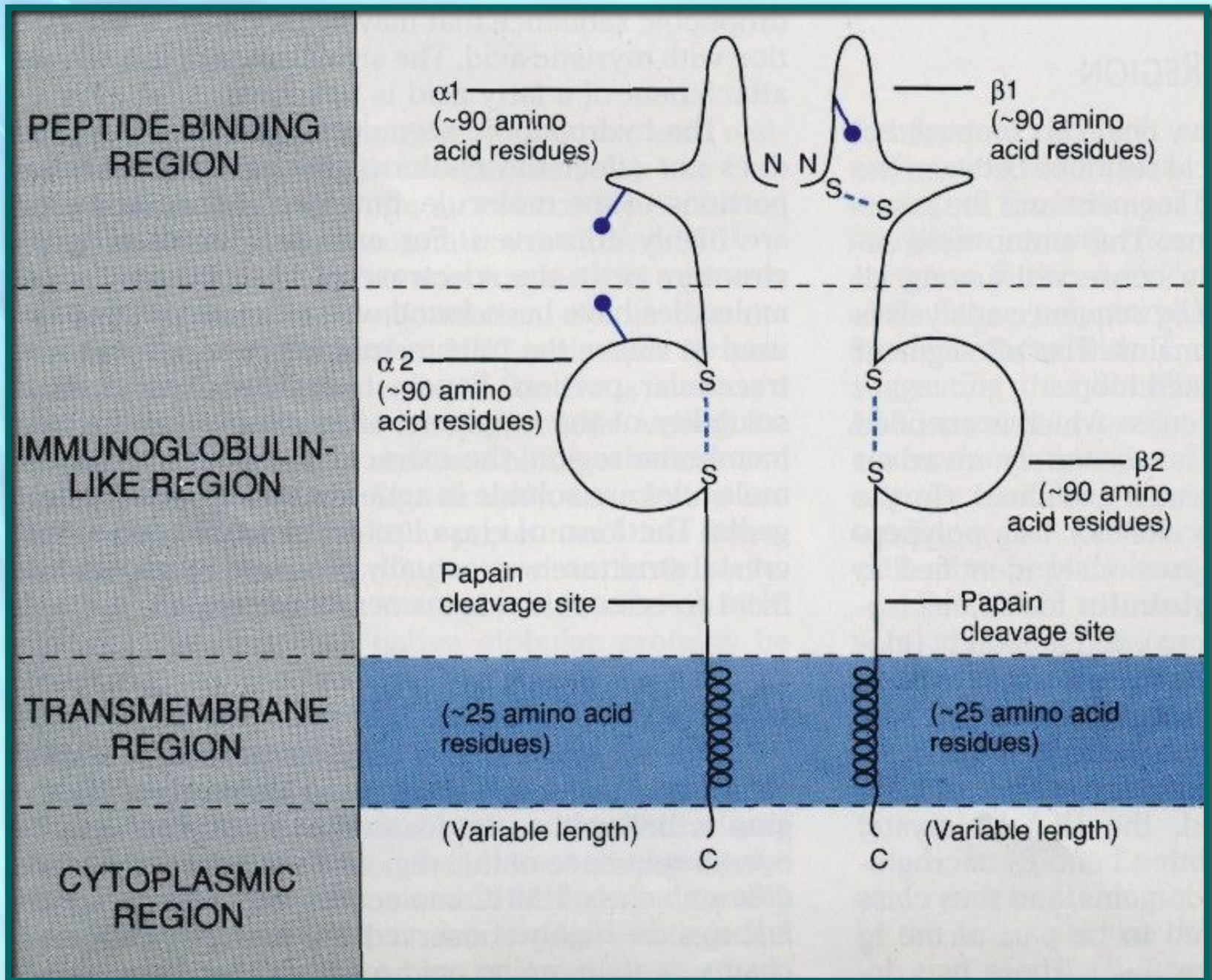
# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA ЧЕЛОВЕКА

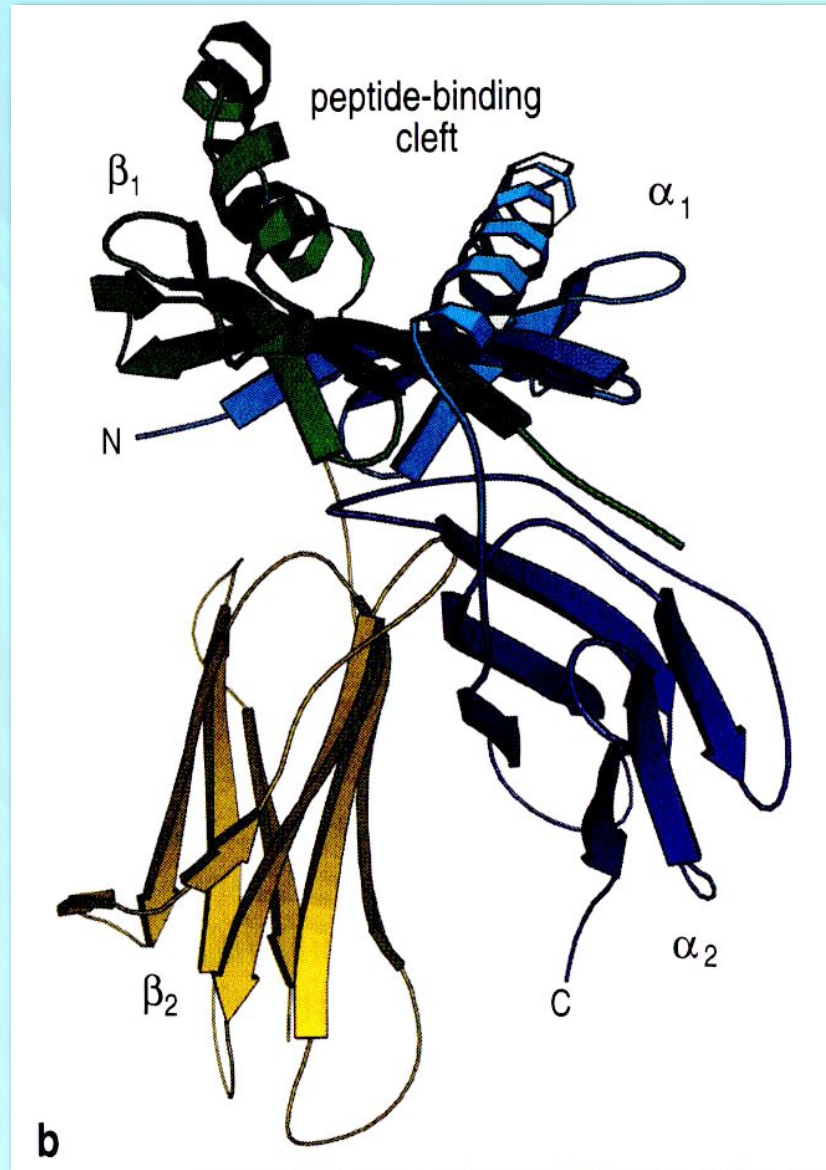
Класс	Локус	Число аллелей, выявленных ДНК-типированием
I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125



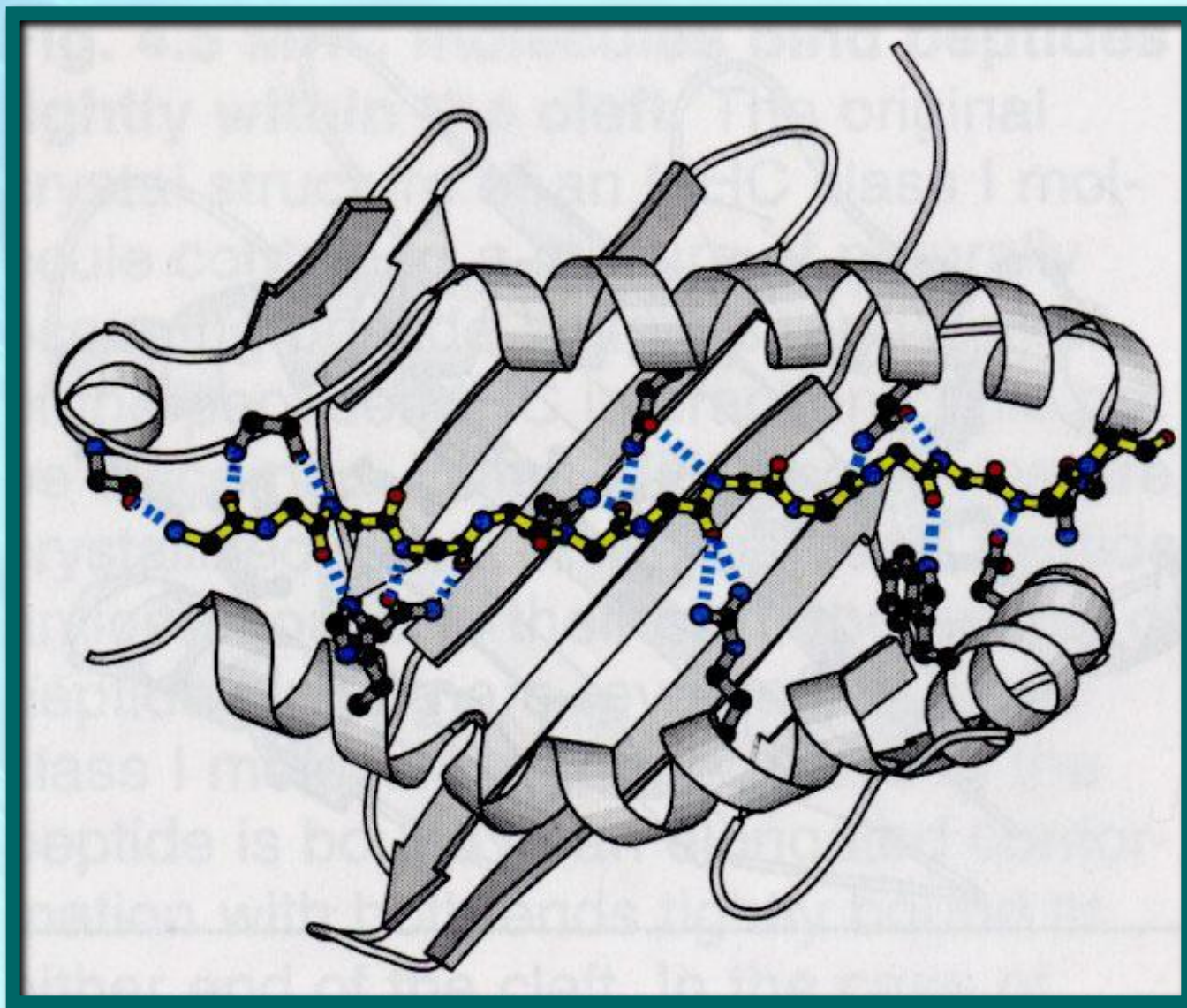


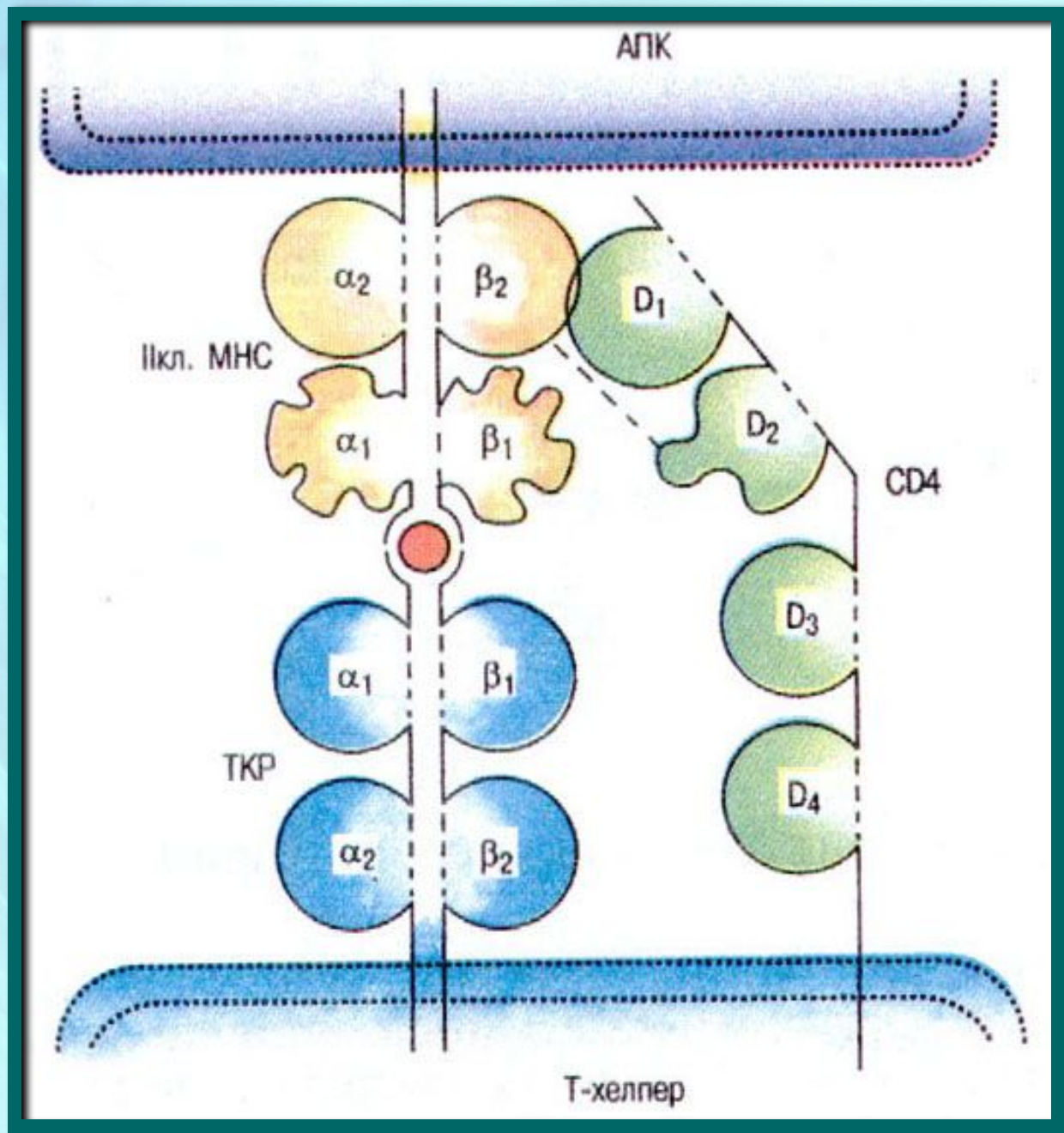






# Антигенсвязывающая полость молекулы МНС II класса





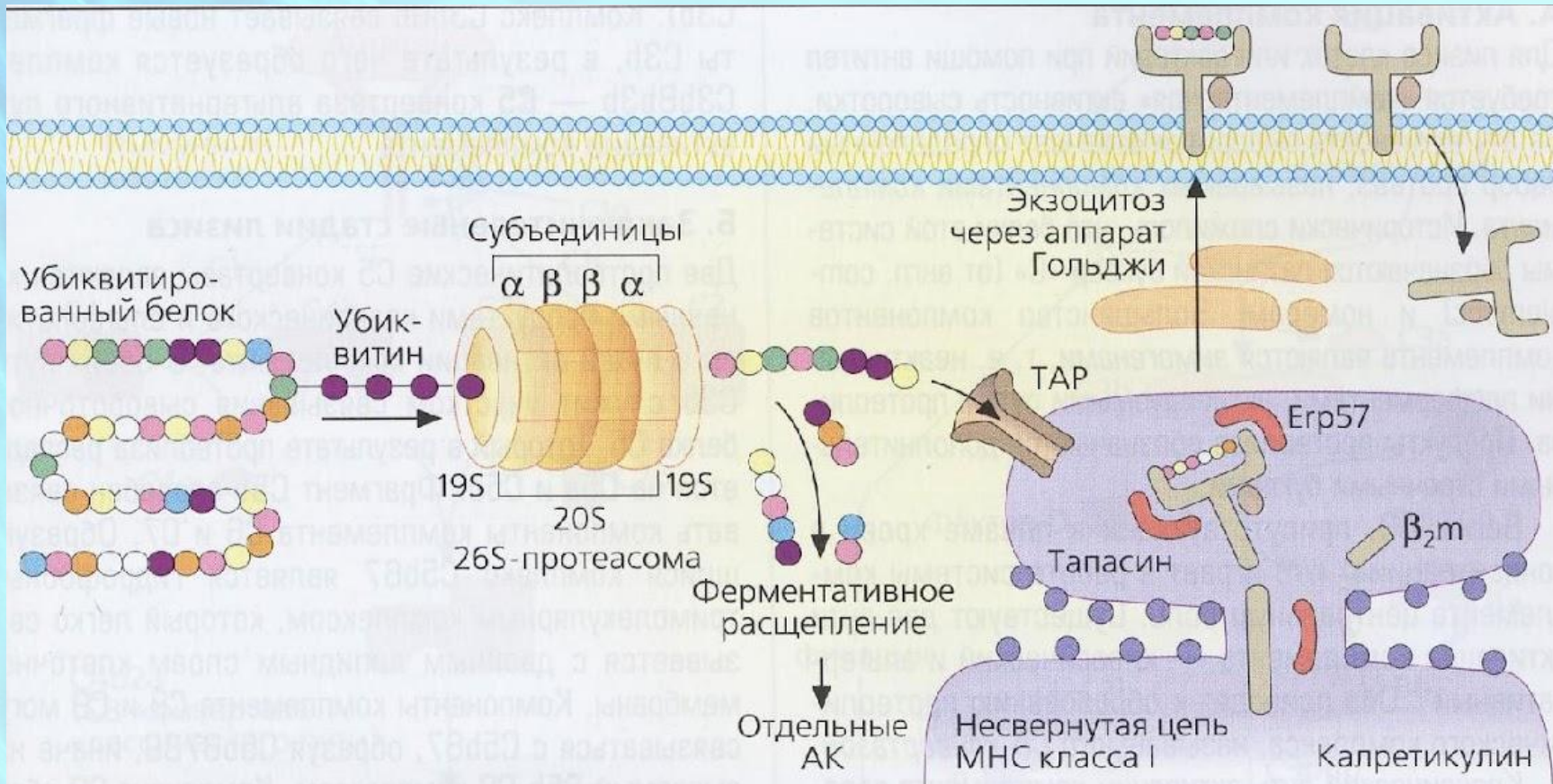
## **Функциональное различие между антигенами главного комплекса гистосовместимости I и II классов:**

- ✓ Антигены гистосовместимости II класса представляют пептиды, формирующиеся из белков, синтезируемых внутри самой клетки (эндогенных).
- ✓ Антигены гистосовместимости I класса представляют пептиды, формирующиеся из внеклеточных (экзогенных) антигенов.

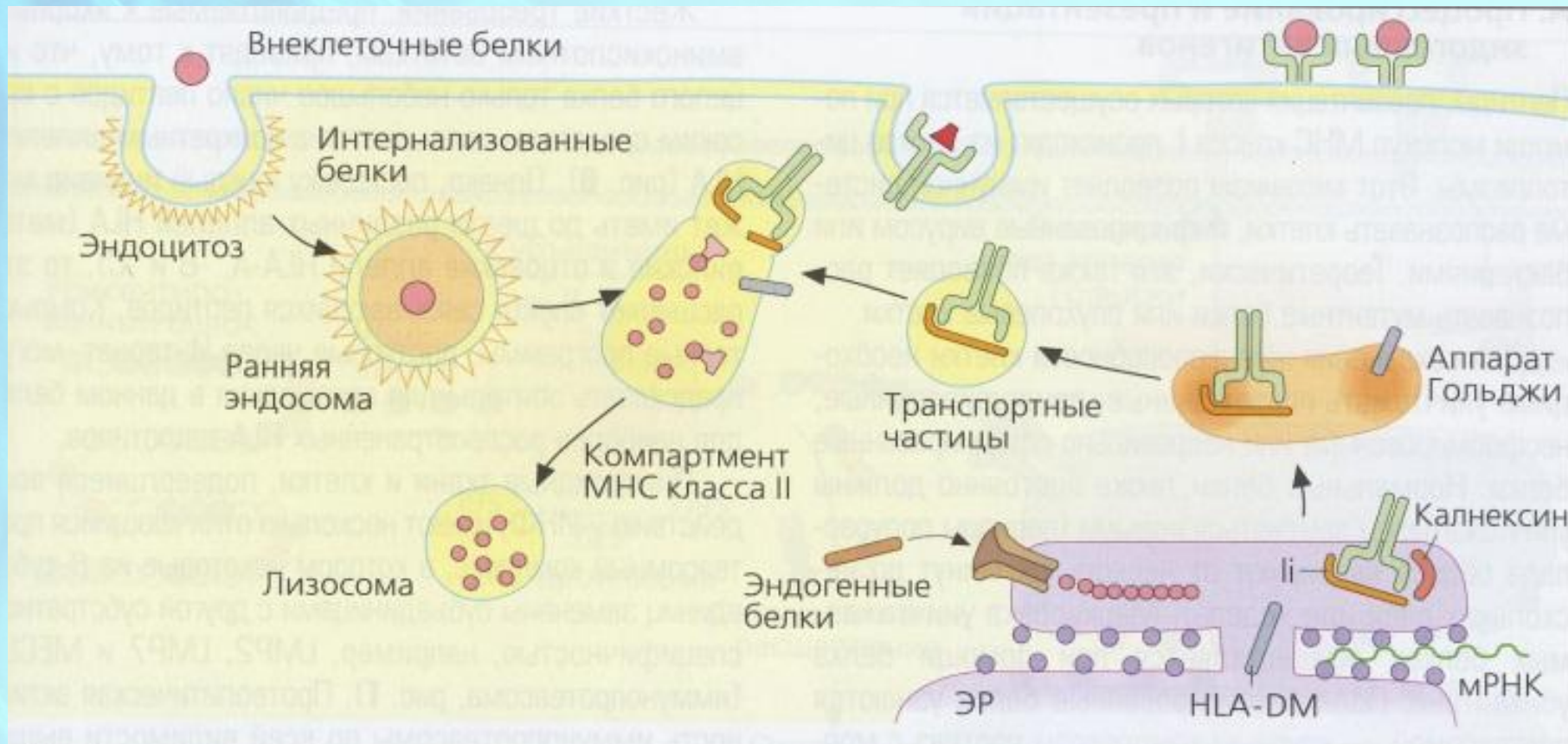
# ГРУППЫ ГЕНОВ МНС

- гены, контролирующие молекулы **I класса** (H-2K, H-2D и H-2L у мышей и HLA-A, HLA-B, HLA-C у человека);
- гены, контролирующие молекулы **II класса** (альфа- и бета-цепи молекул A и E у мышей и DP, DQ, DR у человека); к этой же группе генов относятся LMP и TAP, контролирующие соответствующие белки, которые принимают участие в процессе образования комплекса антигенного пептида с молекулами МНС;
- **гены III класса** ответственны за синтез одного из компонентов системы комплемента, ФНО $\alpha$  и - $\beta$ , ферментов, участвующих в синтезе гормонов.

# ПРОЦЕССИРОВАНИЕ АНТИГЕНА С УЧАСТИЕМ МНС КЛАССА I

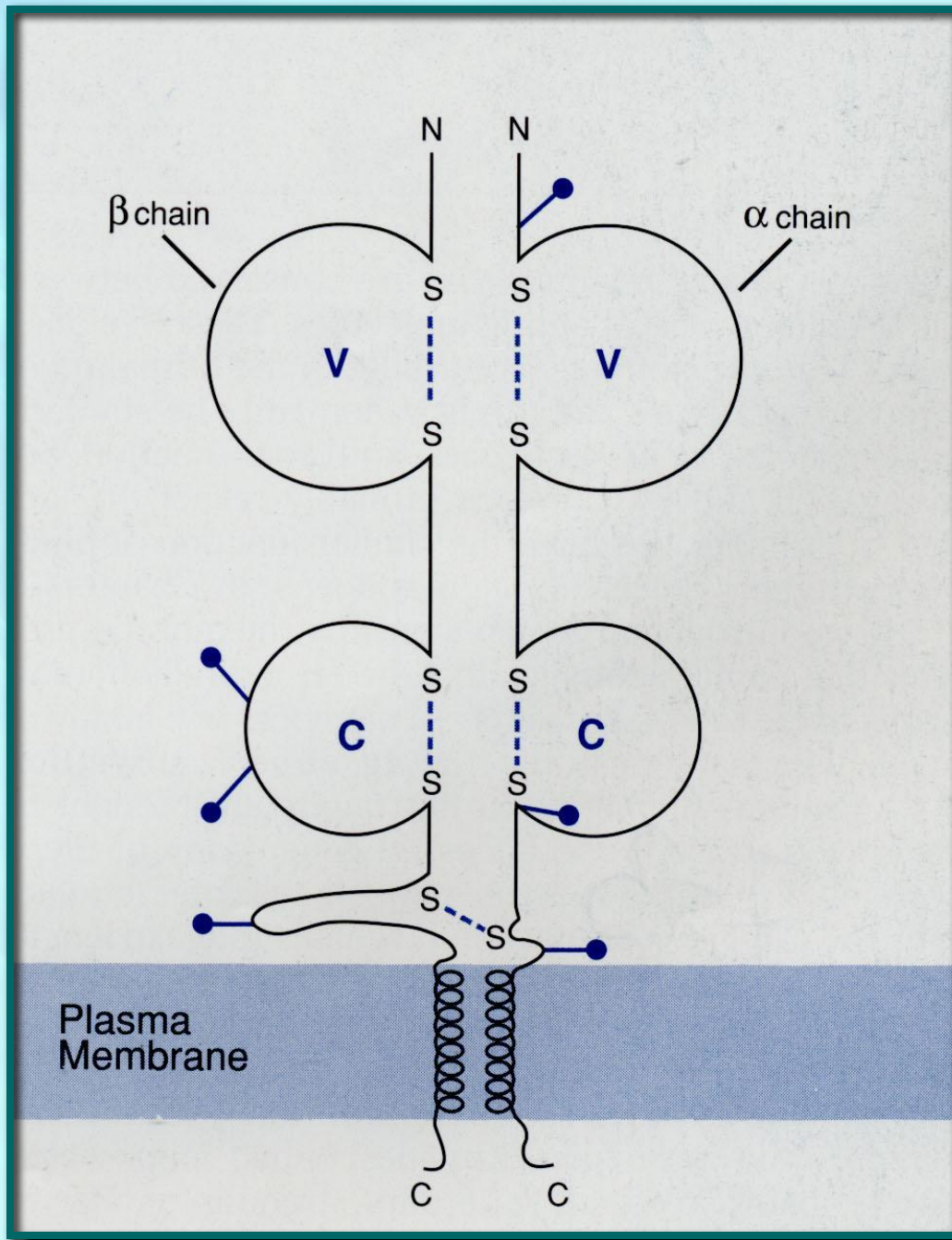


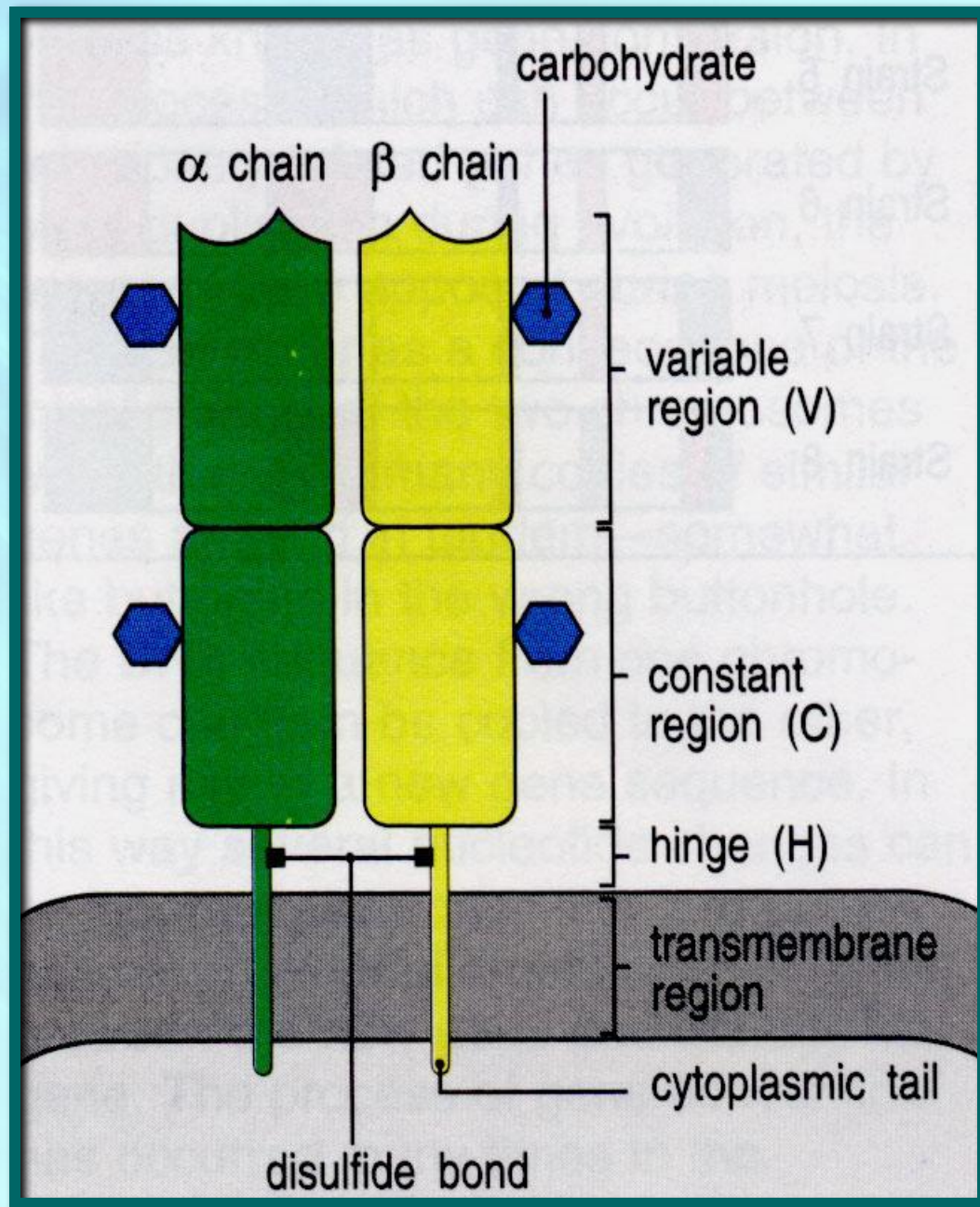
# ПРОЦЕССИРОВАНИЕ АНТИГЕНА С УЧАСТИЕМ МНС КЛАССА II



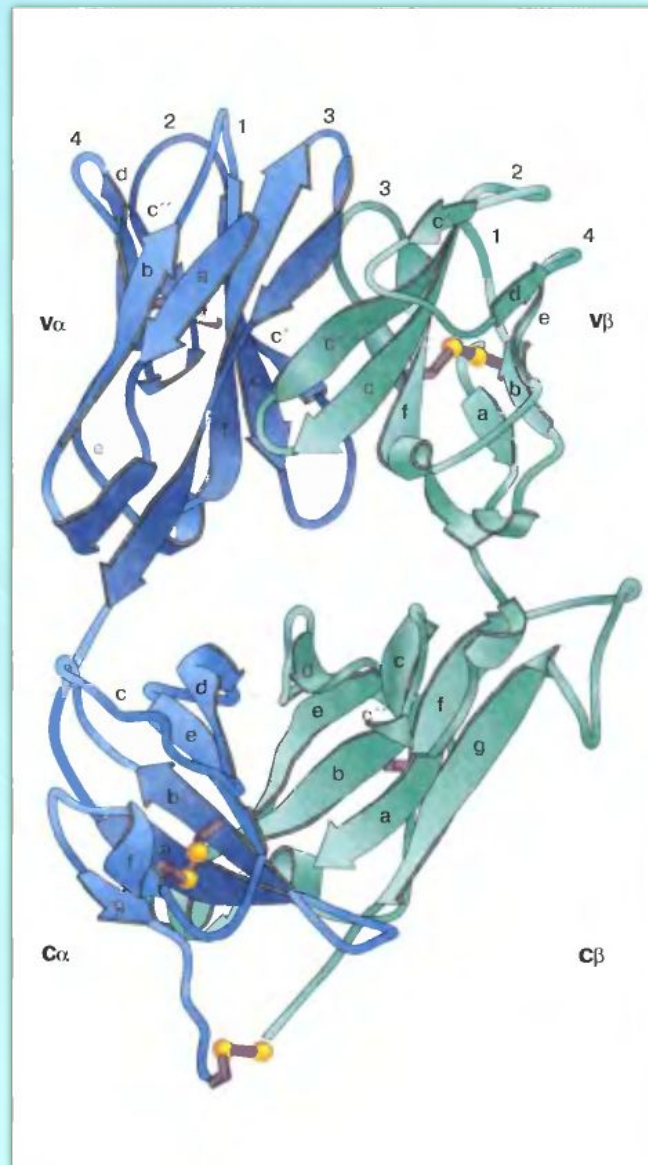


# **АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ Т-КЛЕТОК**

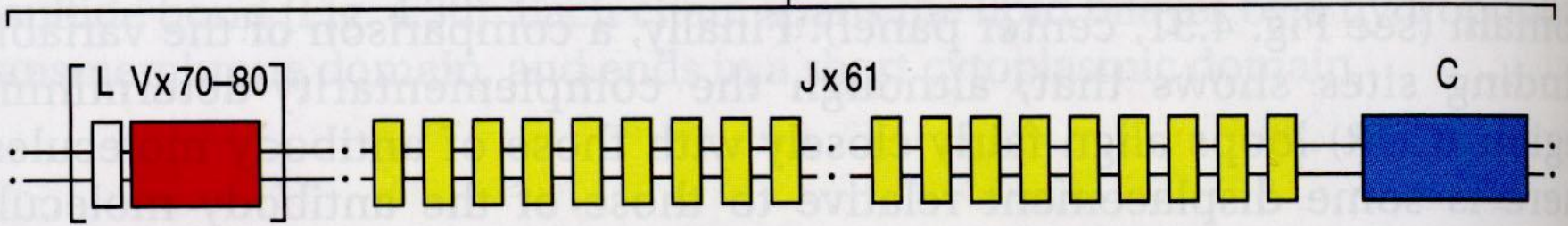




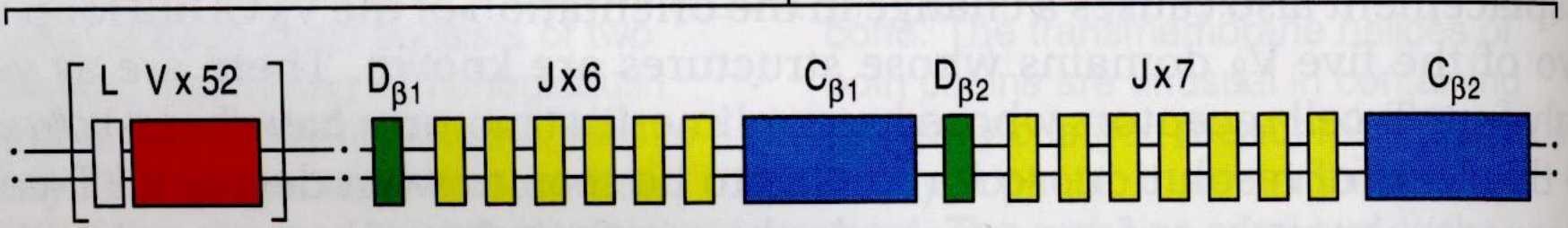
# Трехмерная структура $\alpha\beta$ -формы ТкР



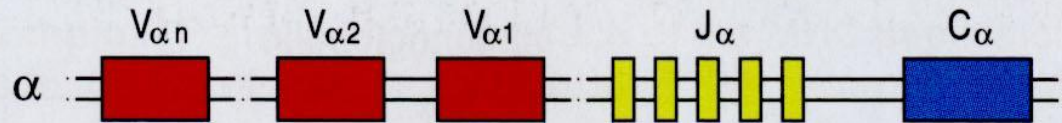
$\alpha$  chain



$\beta$  chain



**germline DNA**



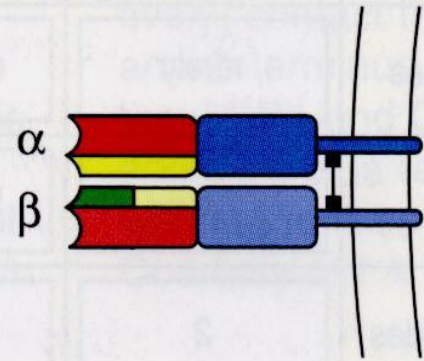
recombination

**rearranged DNA**



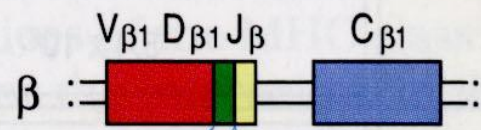
transcription  
splicing  
translation

**protein  
(T-cell receptor)**



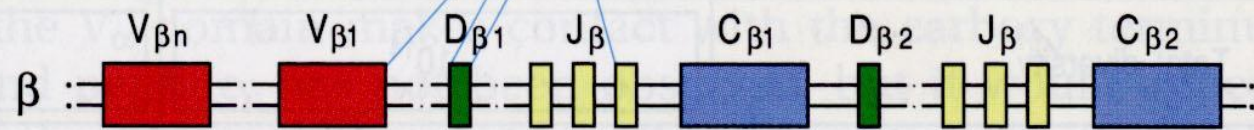
translation  
splicing  
transcription

**rearranged DNA**

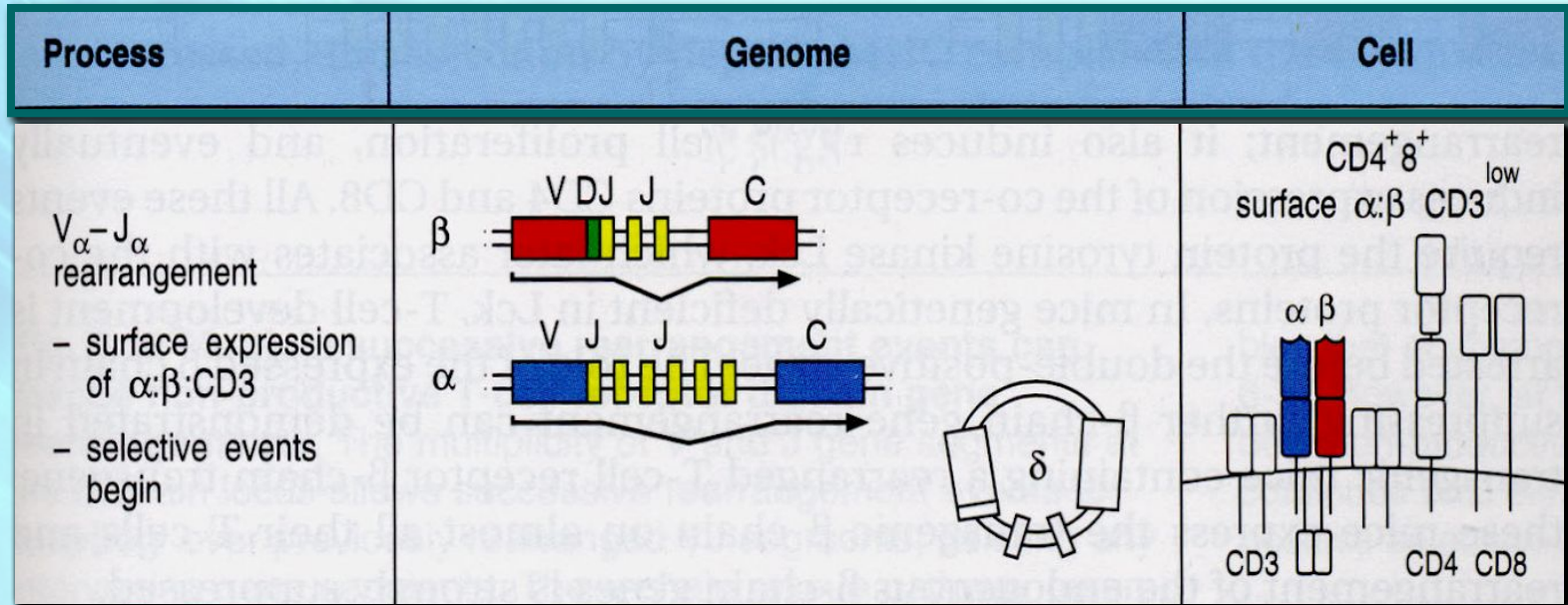


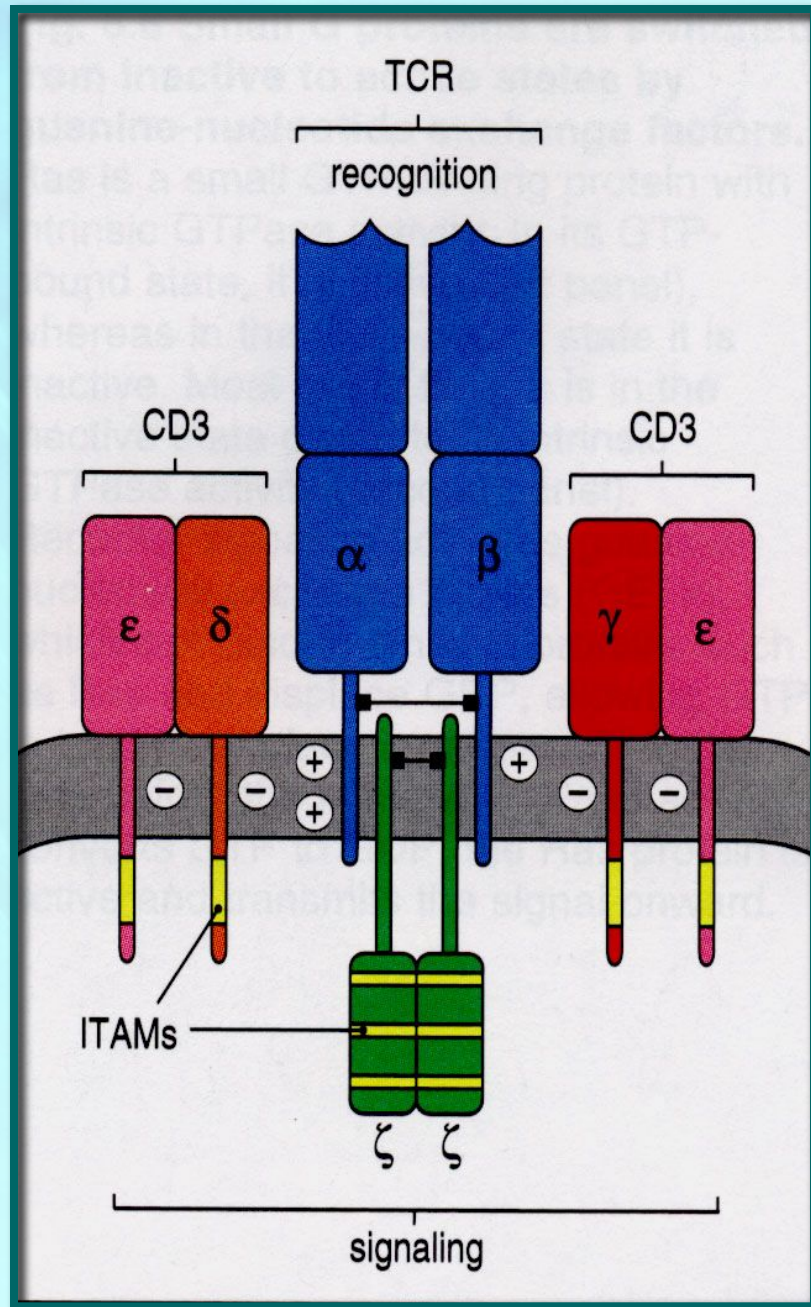
recombination

**germline DNA**

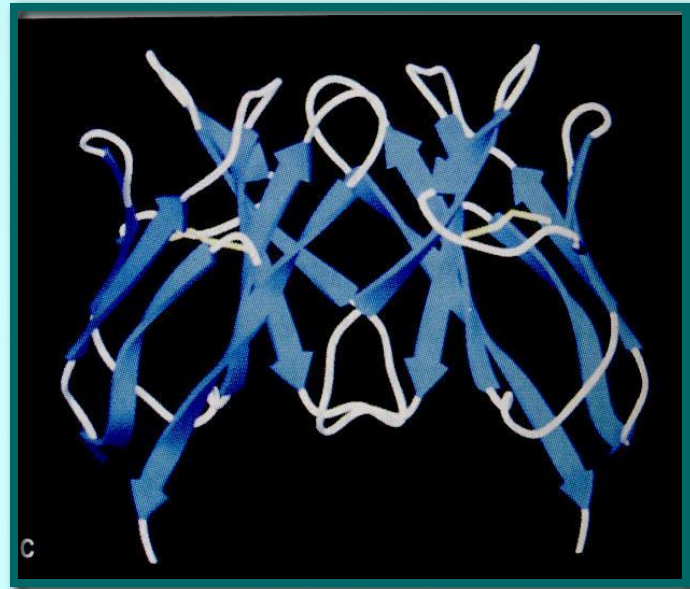
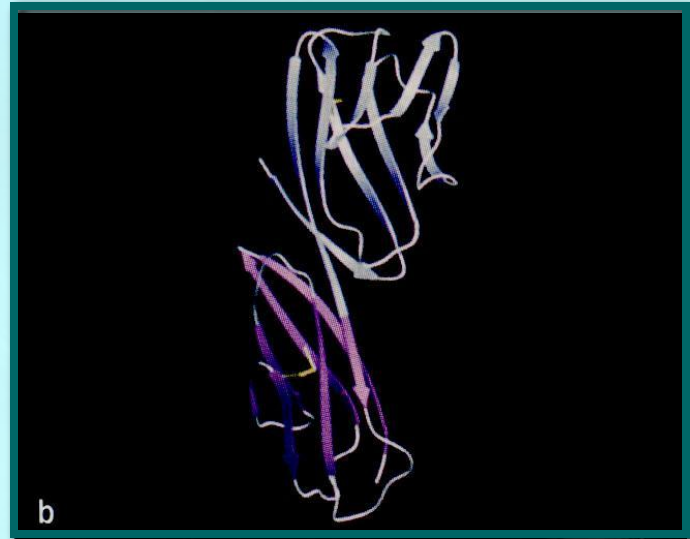
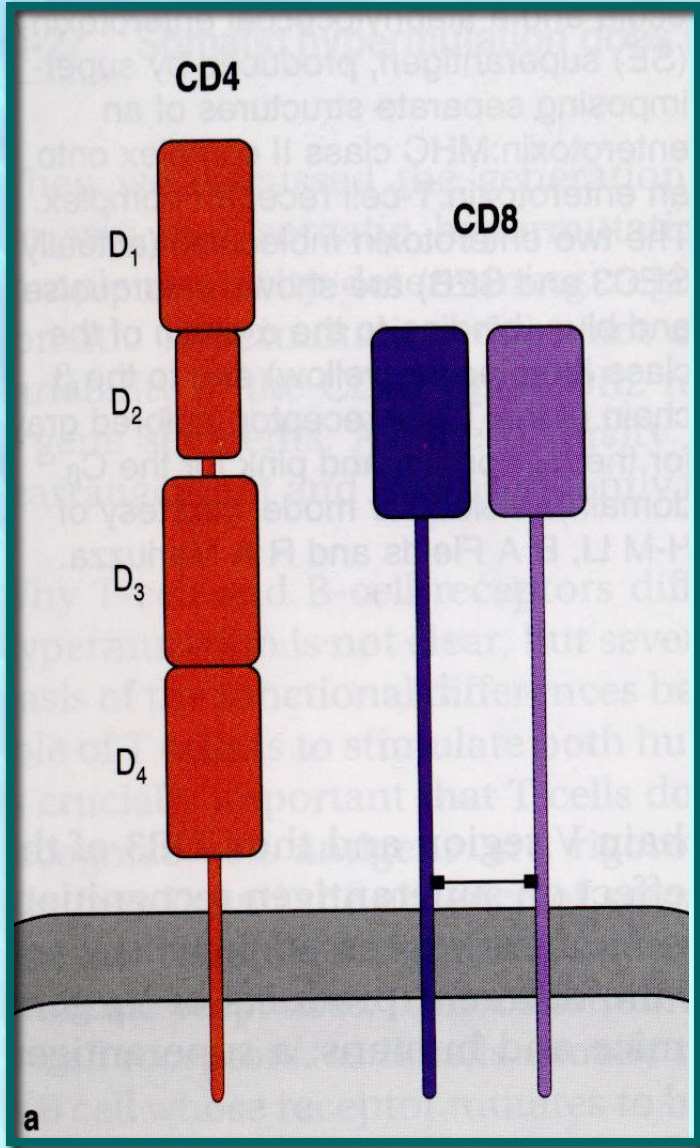


# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СТРУКТУРЫ ТКР

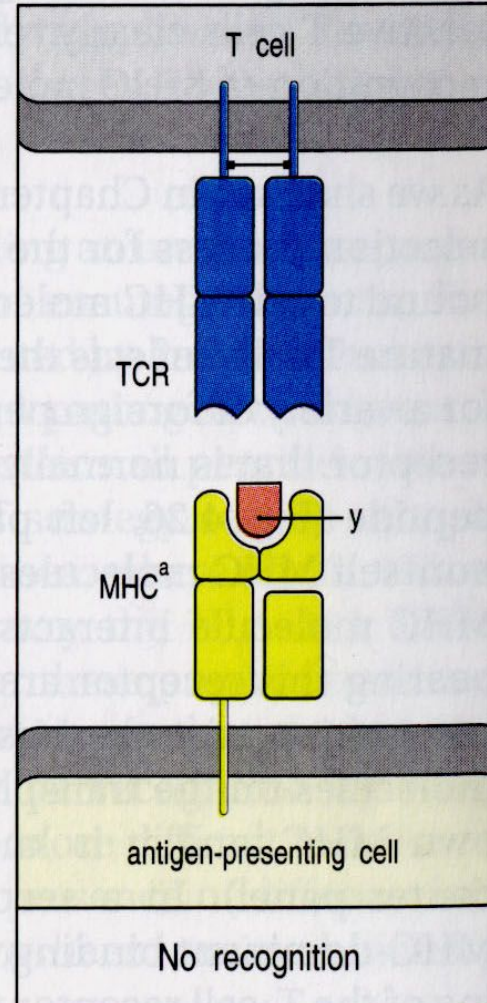
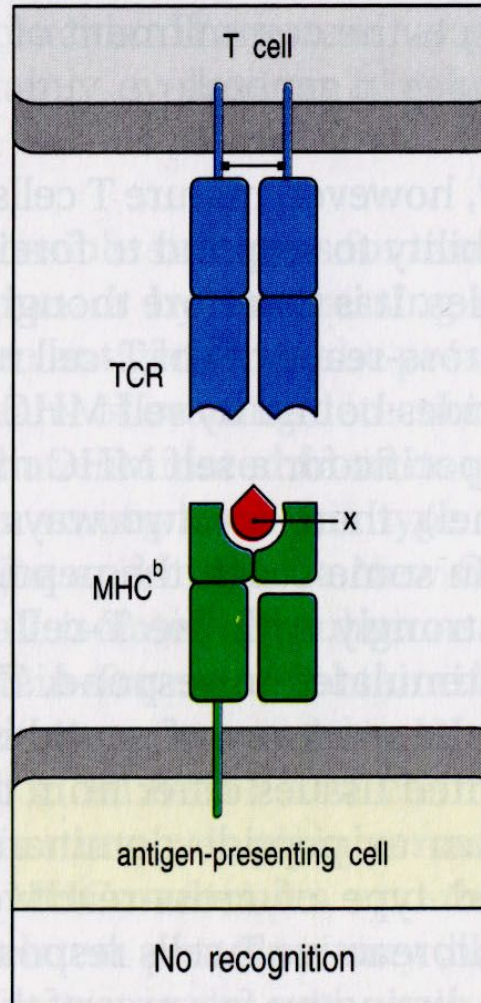
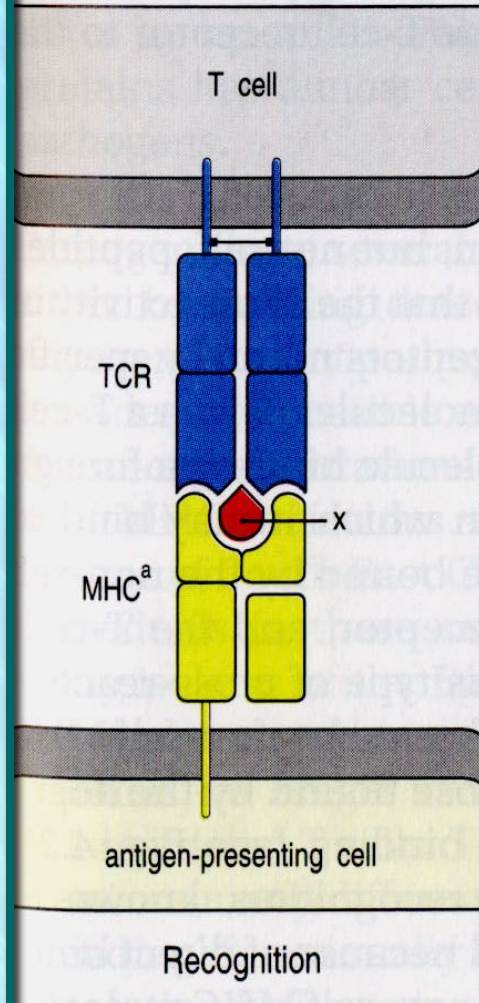


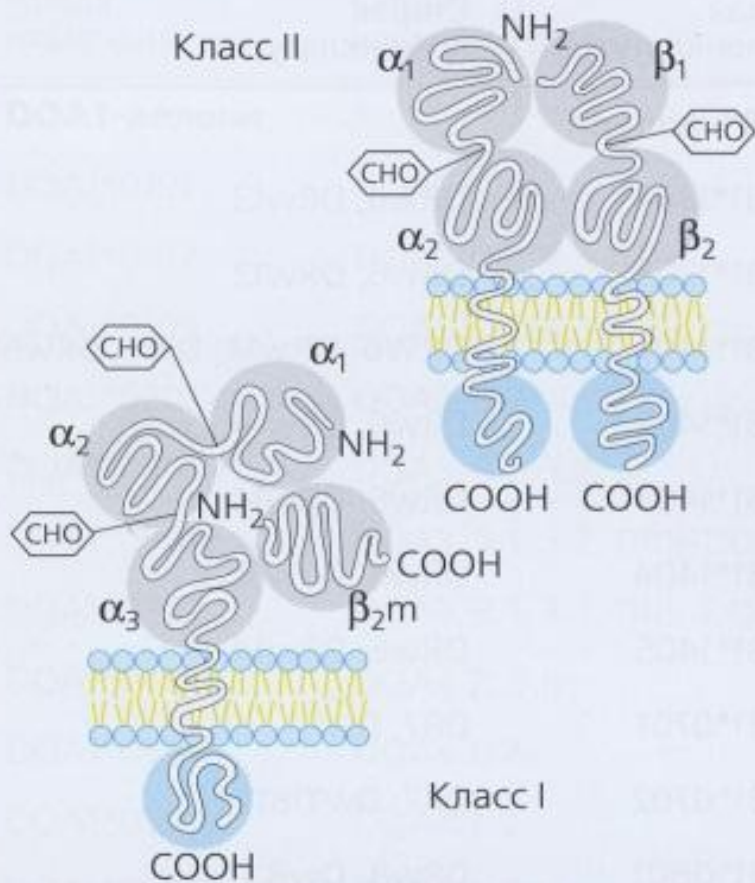




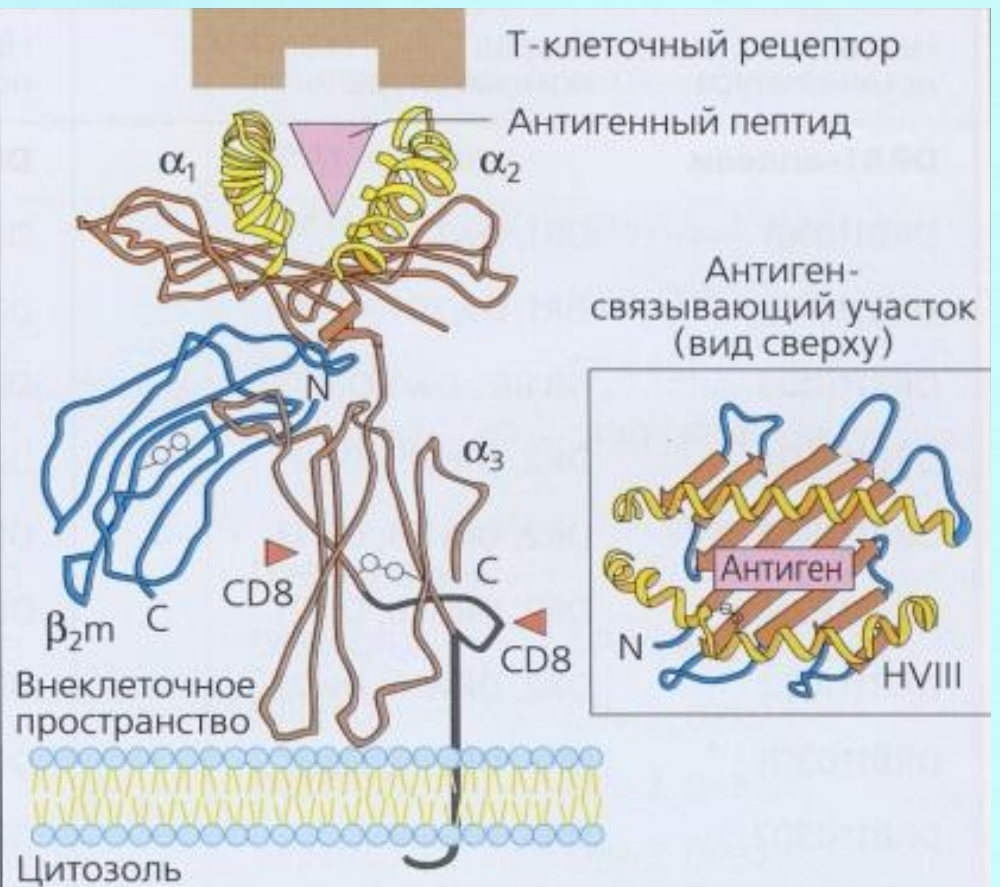


# MHC restriction





**А. Структура молекул HLA (схема)**



**Б. Структура молекул HLA класса I**

