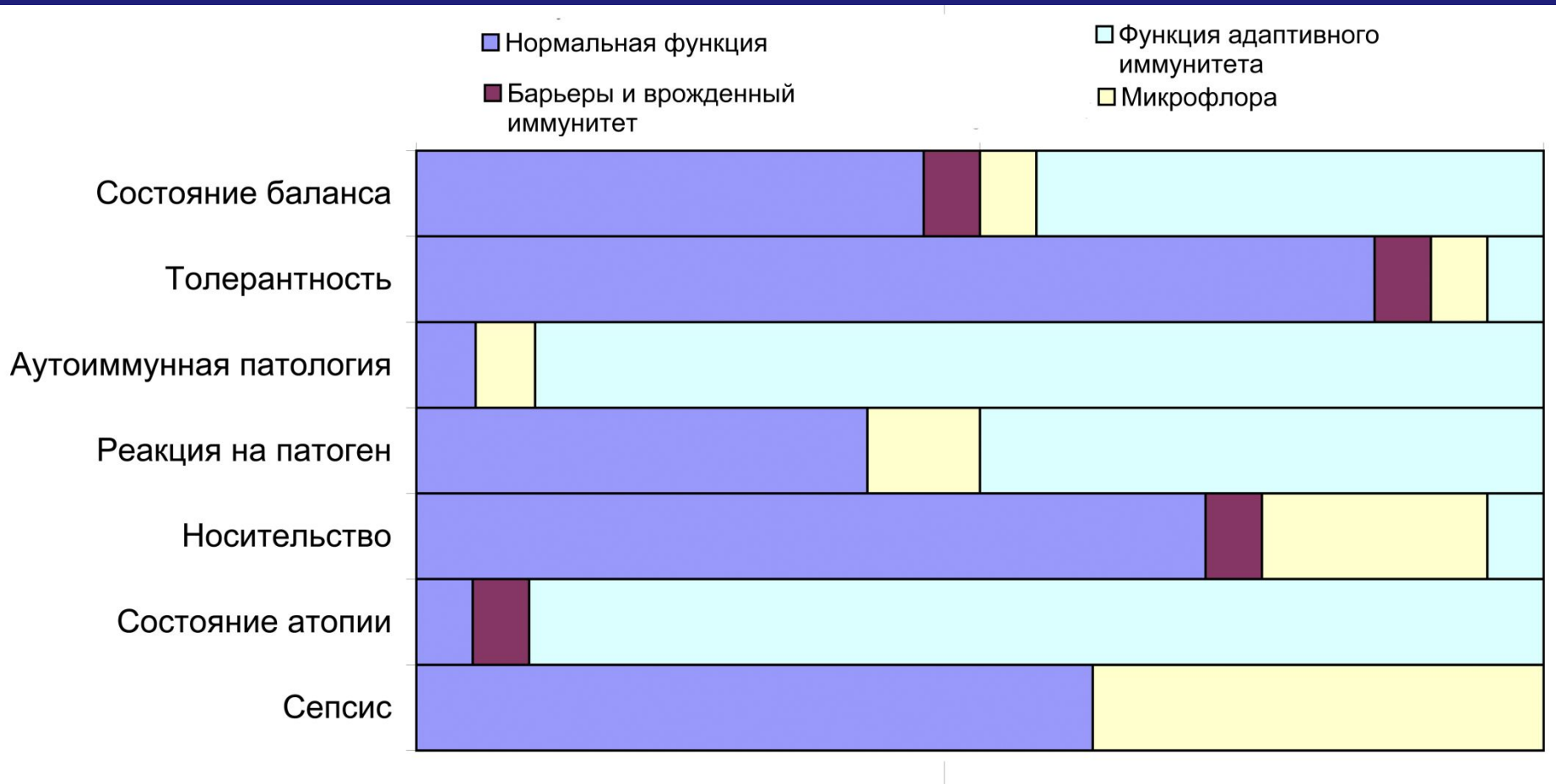
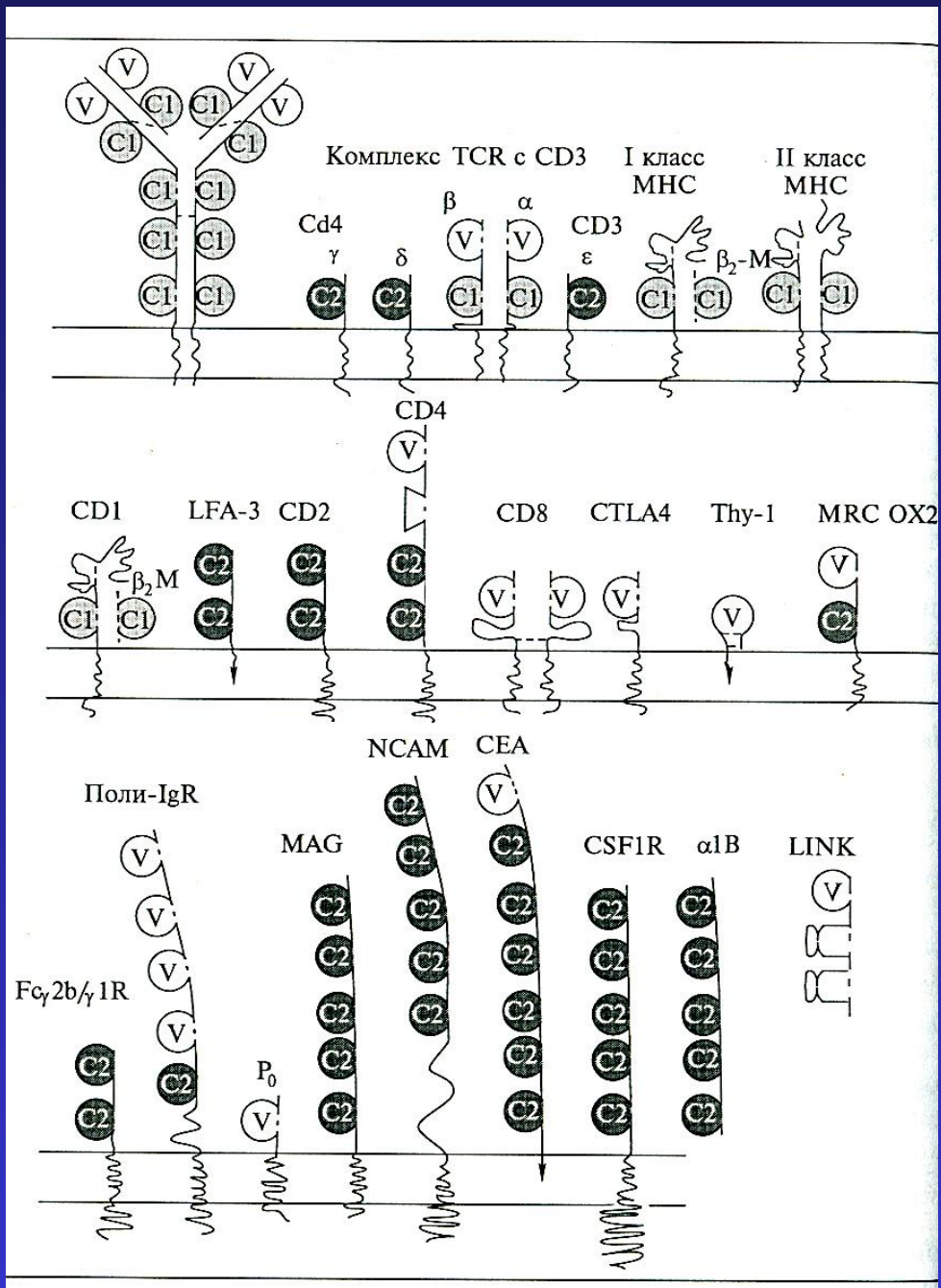
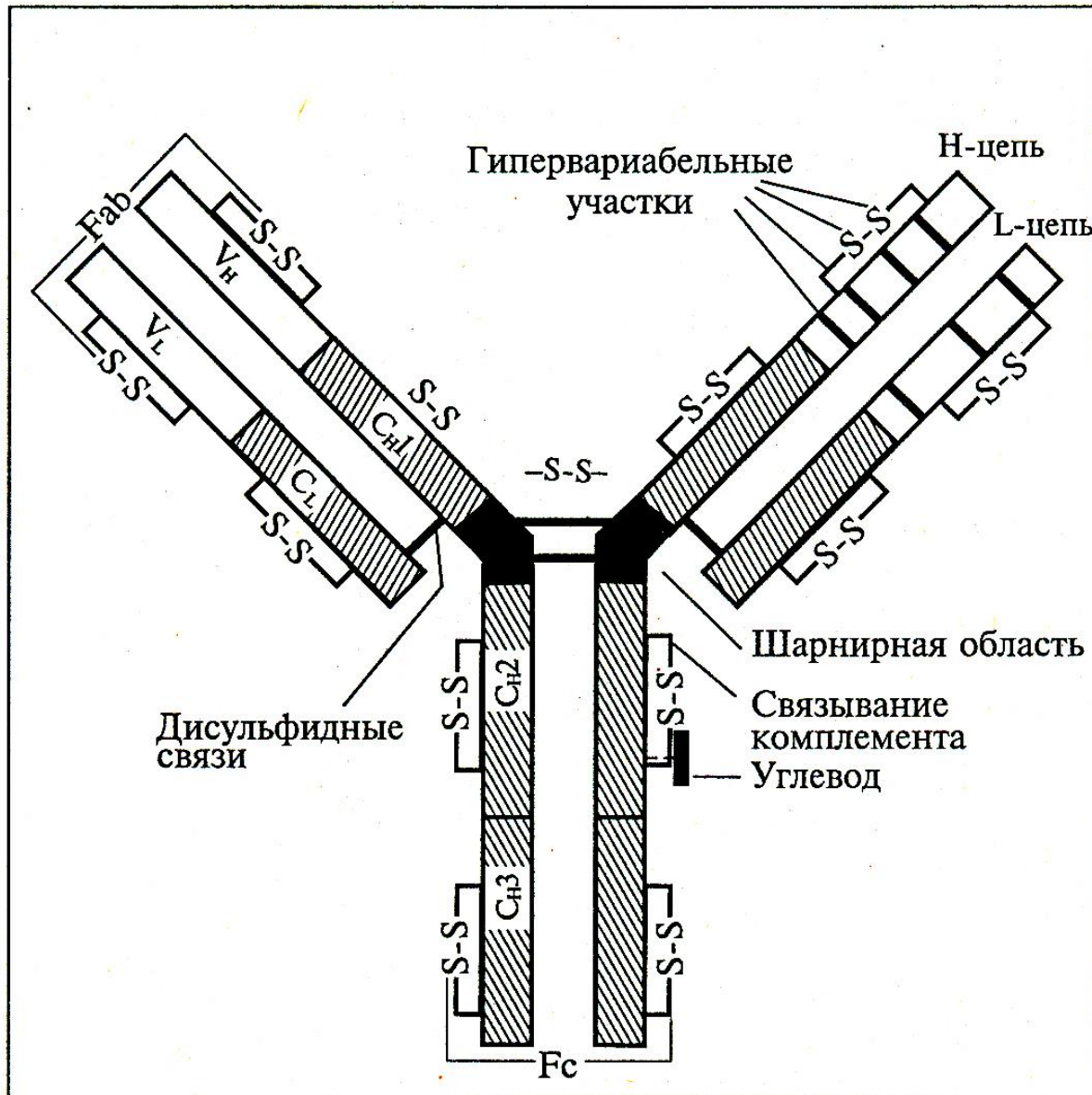


# Организм как континуум нормальных и иммунных функций, взаимно замещающих друг друга







Гипервариабельные участки

H-цепь

L-цепь

Fab

V<sub>H</sub>

V<sub>L</sub>

C<sub>H1</sub>

C<sub>L</sub>

-S-S-

Дисульфидные связи

Шарнирная область

Связывание компонента

Углевод

C<sub>H2</sub>

C<sub>H3</sub>

Fc

S-S

S-S

S-S

S-S

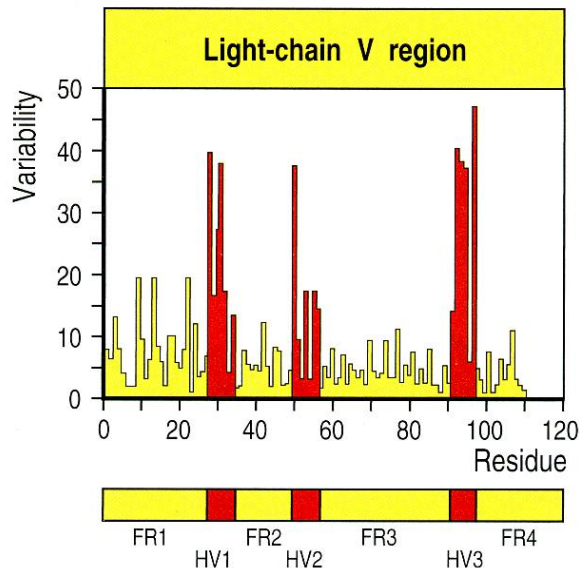
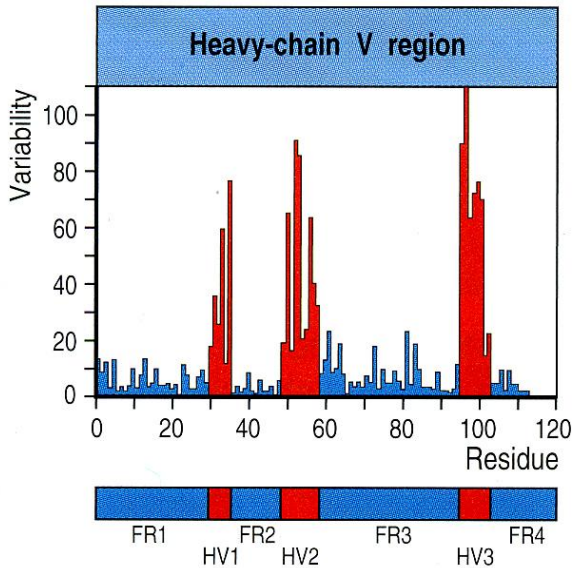
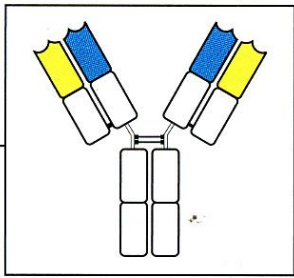
S-S

S-S

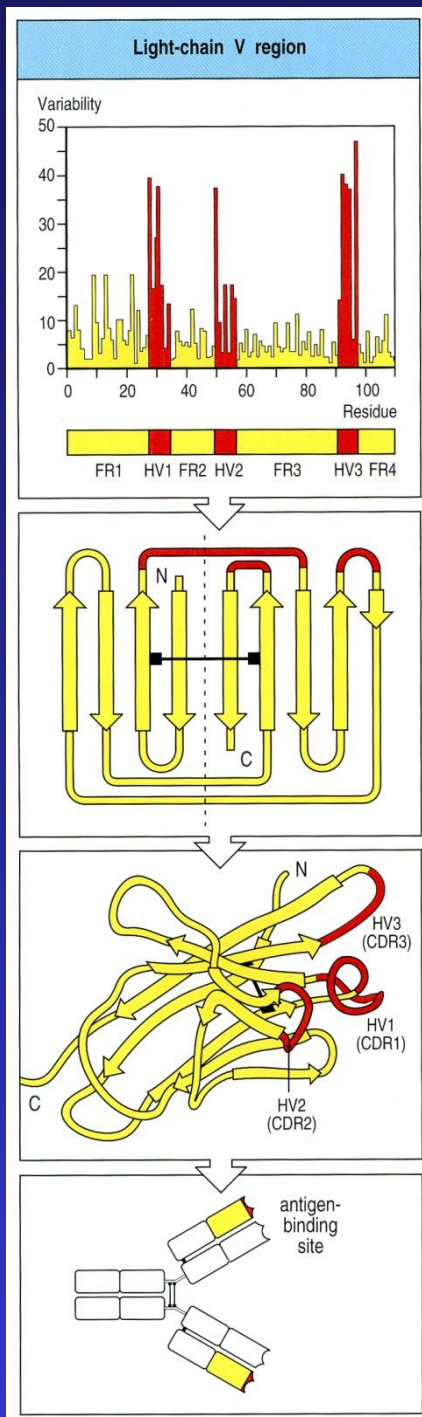
S-S

S-S

S-S



CDR1, 2, 3 - complementarity determining regions - регионы, определяющие комплементарность - формируются гипервариабельными областями цепей иммуноглобулинов. Петли, несущие эти регионы собираются вместе, формируя combining site антитела, взаимодействующий с антигеном.



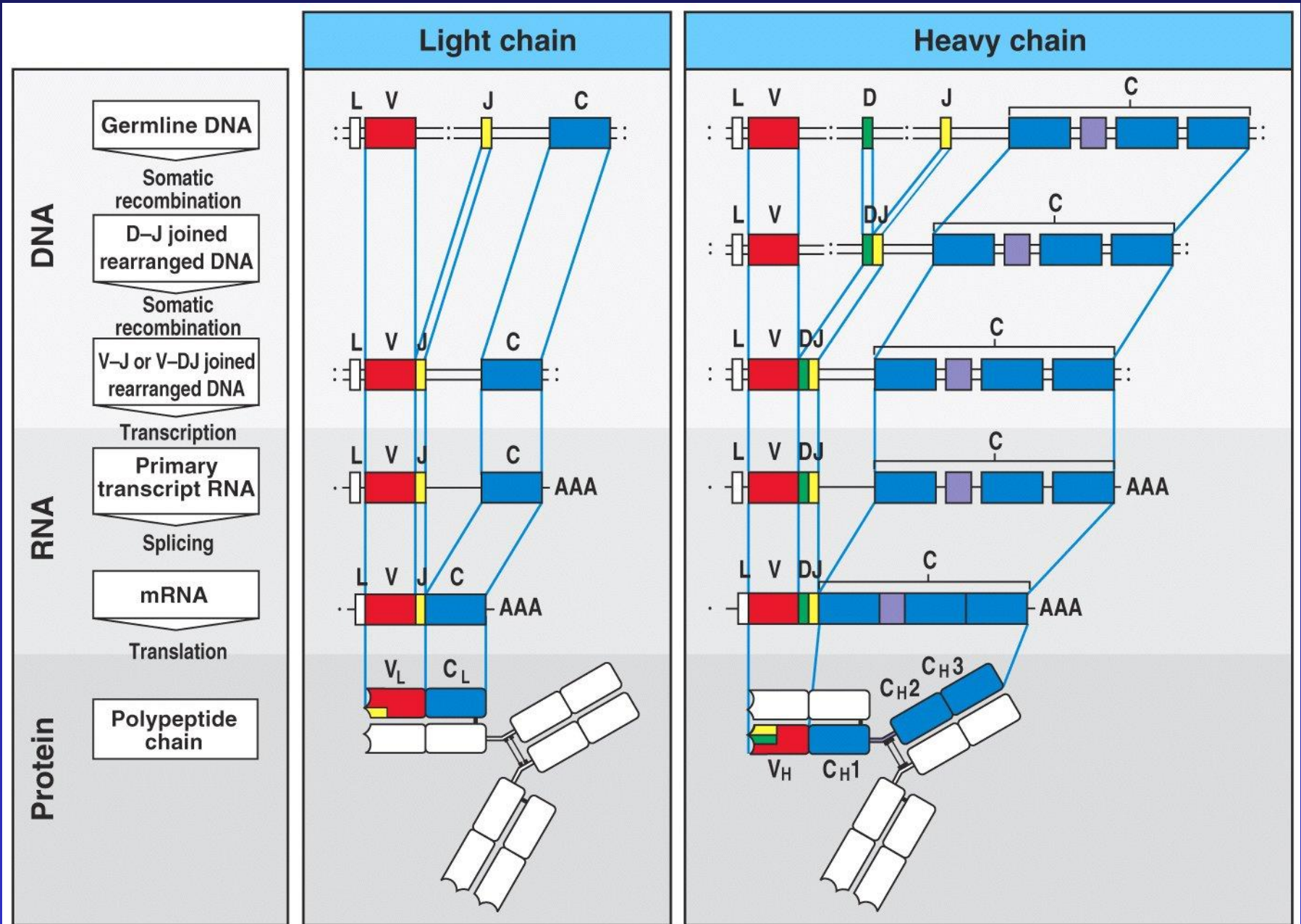
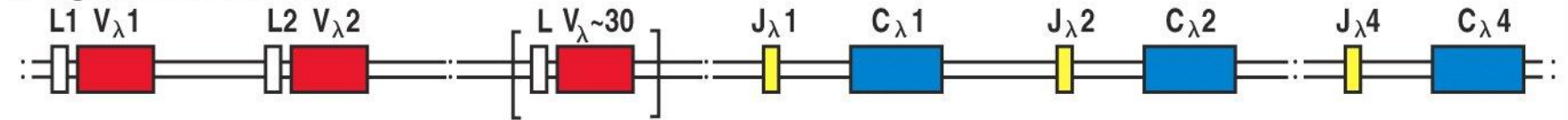


Figure 4-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

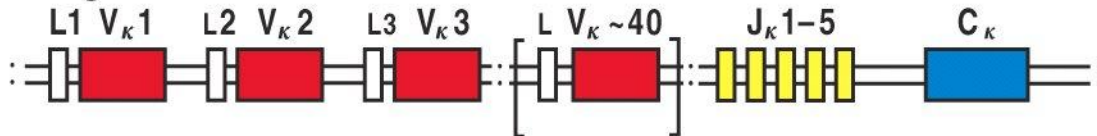
Number of functional gene segments  
in human immunoglobulin loci

Segment	Light chains		Heavy chain
	$\kappa$	$\lambda$	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

$\lambda$  light-chain locus



$\kappa$  light-chain locus

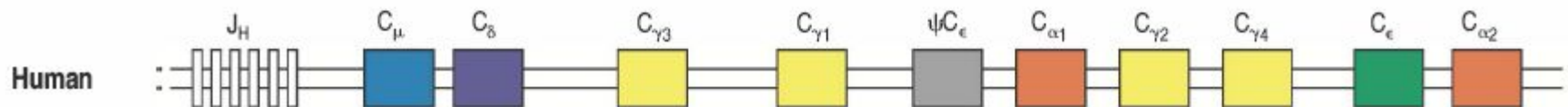
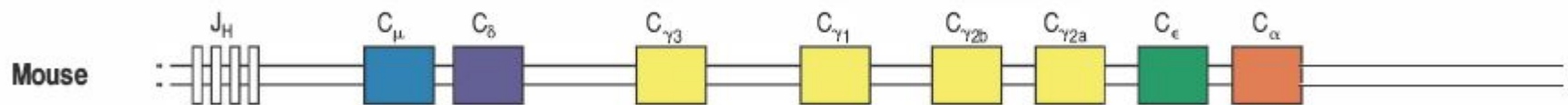
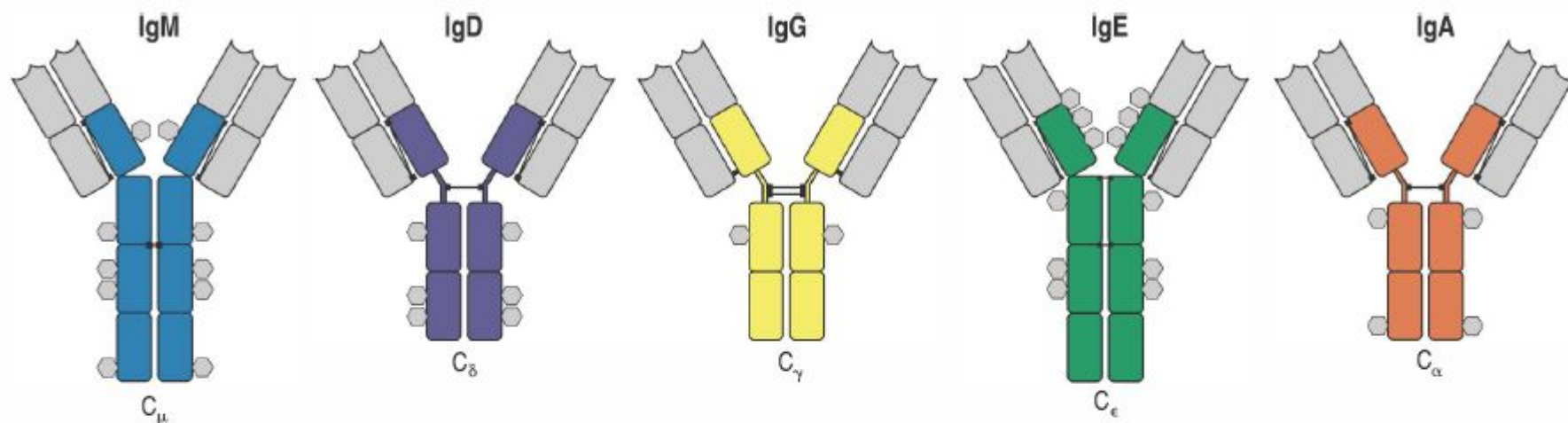


Heavy-chain locus



Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Константные регионы определяют функциональную специализацию антител



	Immunoglobulin								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Heavy chain	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$	$\gamma_4$	$\mu$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\delta$	$\epsilon$
Molecular weight (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Serum level (mean adult mg ml <sup>-1</sup> )	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.03	$5 \times 10^{-5}$
Half-life in serum (days)	21	20	7	21	10	6	6	3	2
Classical pathway of complement activation	++	+	+++	-	+++	-	-	-	-
Alternative pathway of complement activation	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Placental transfer	+++	+	++	-/+	-	-	-	-	-
Binding to macrophage and phagocyte Fc receptors	+	-	+	-/+	-	+	+	-	+
High-affinity binding to mast cells and basophils	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Reactivity with staphylococcal Protein A	+	+	-/+	+	-	-	-	-	-

Figure 4-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



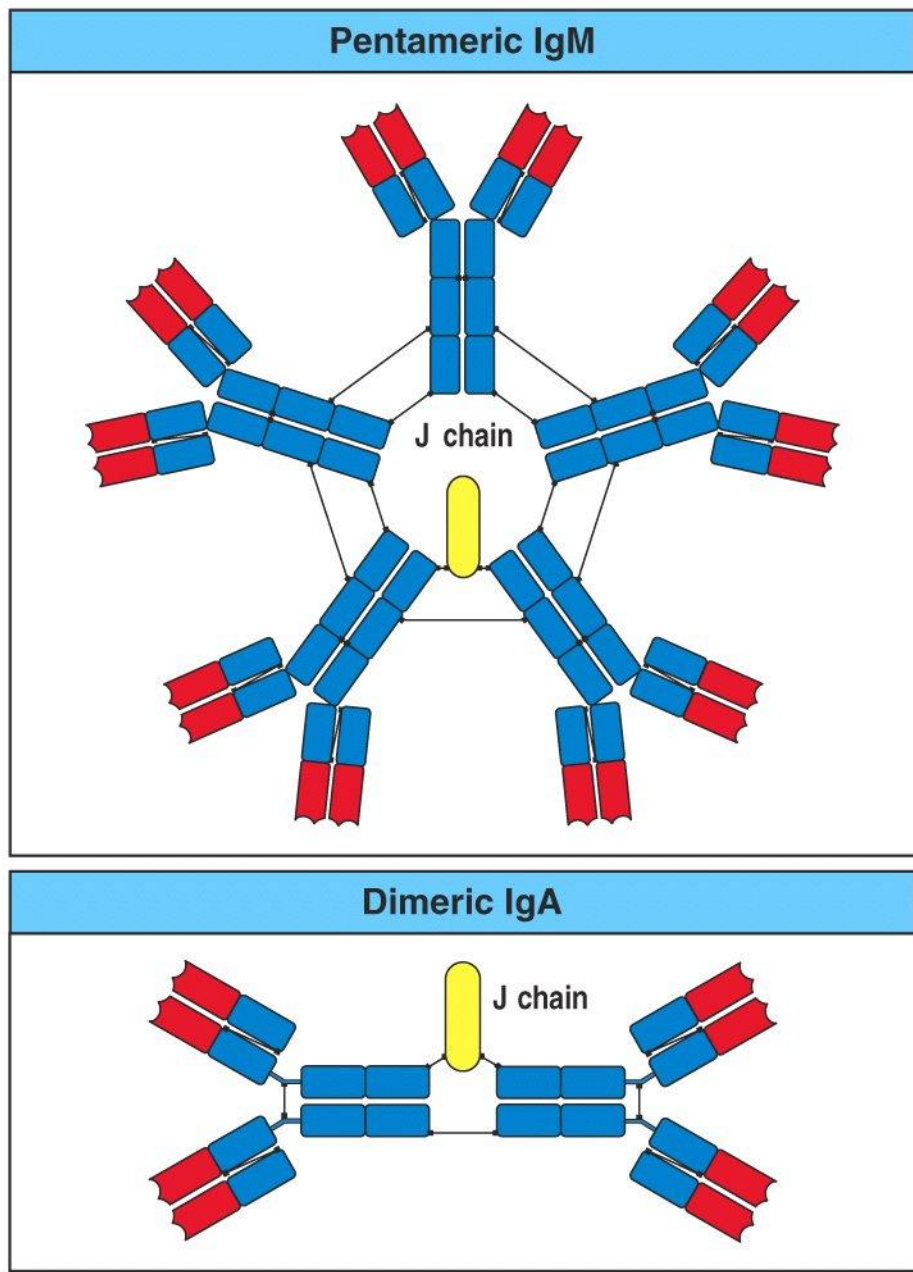
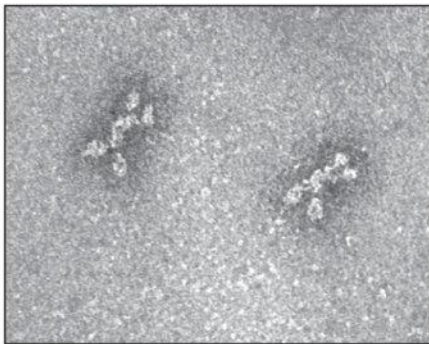
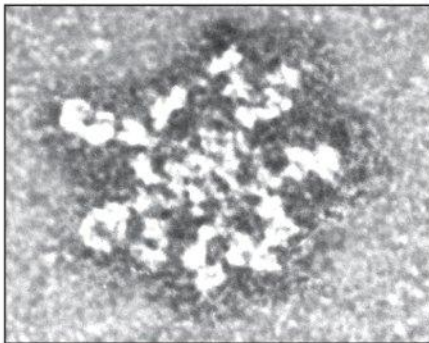


Figure 4-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

J-цепи в IgM и IgA позволяют этим иммуноглобулинам существовать в секретируемой форме пентамера и димера соответственно.

Наличие гидрофобного трансмембранного участка в IgD и альтернативно сплайсированной форме IgM позволяет “заякоривание” этих иммуноглобулинов на клеточной мембране и их функционирование в качестве рецепторов В-клеток (BCR), распознающих антиген.

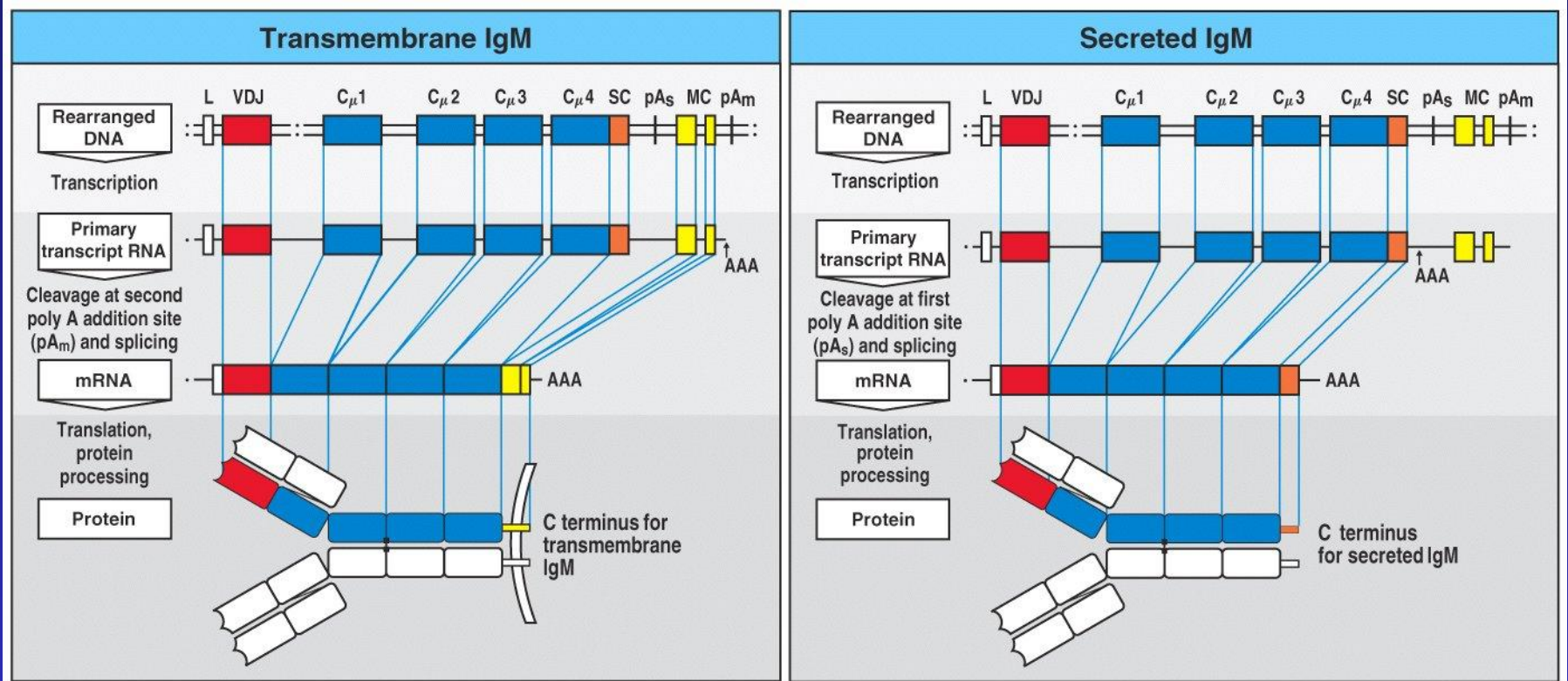
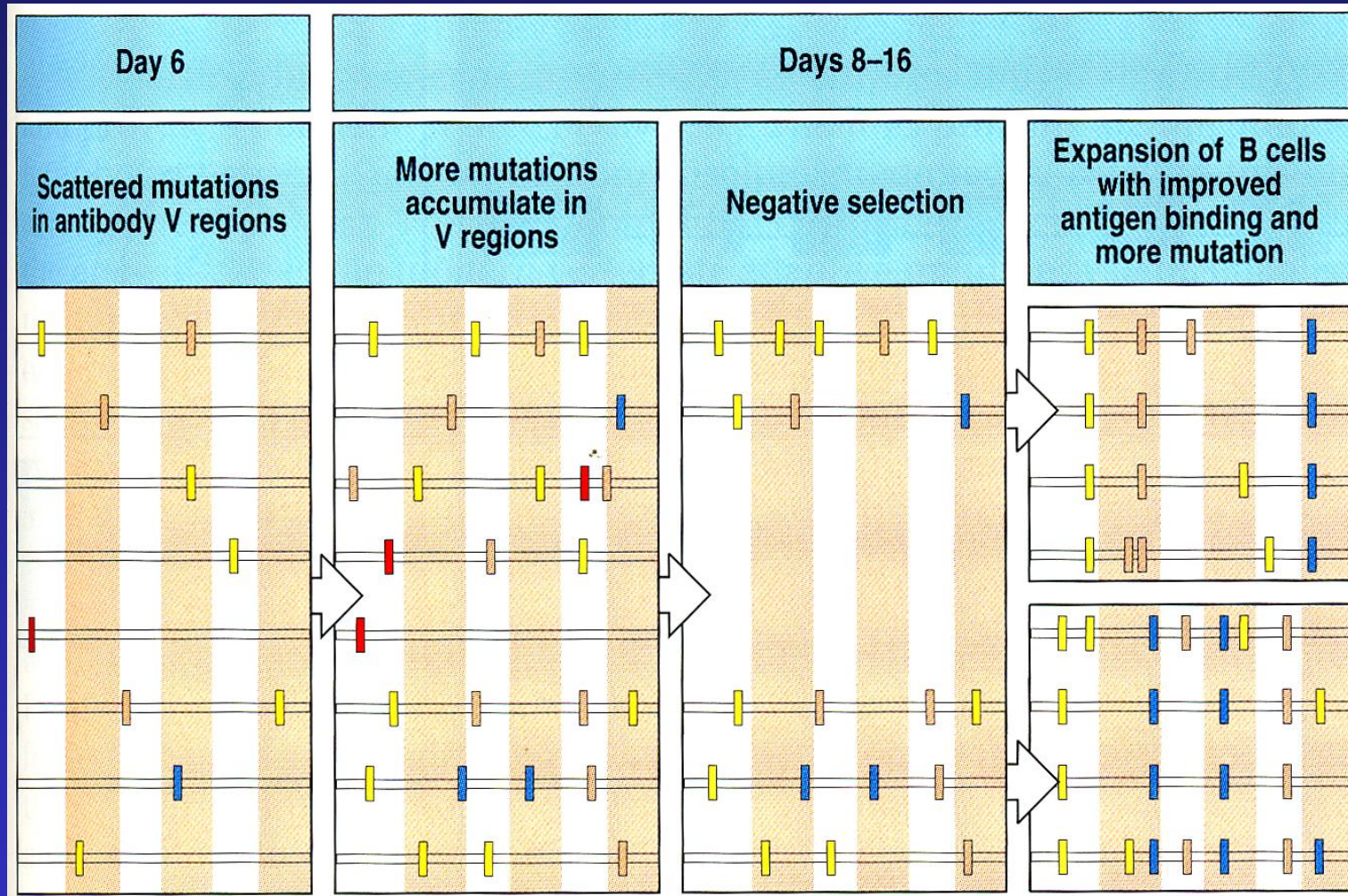


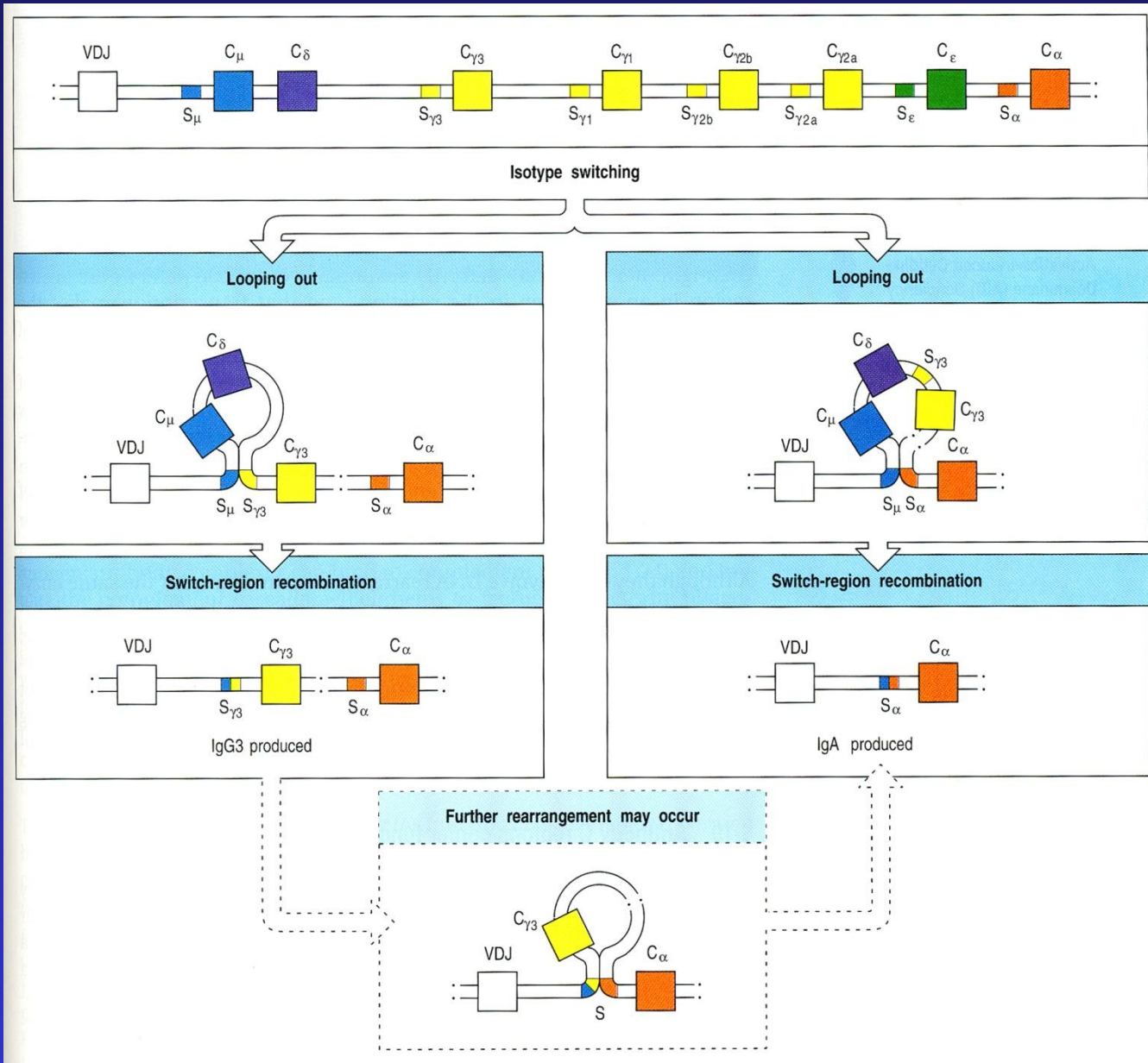
Figure 4-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Гипермутационный механизм можно увидеть в В-лимфоцитах в разные сроки после иммунизации



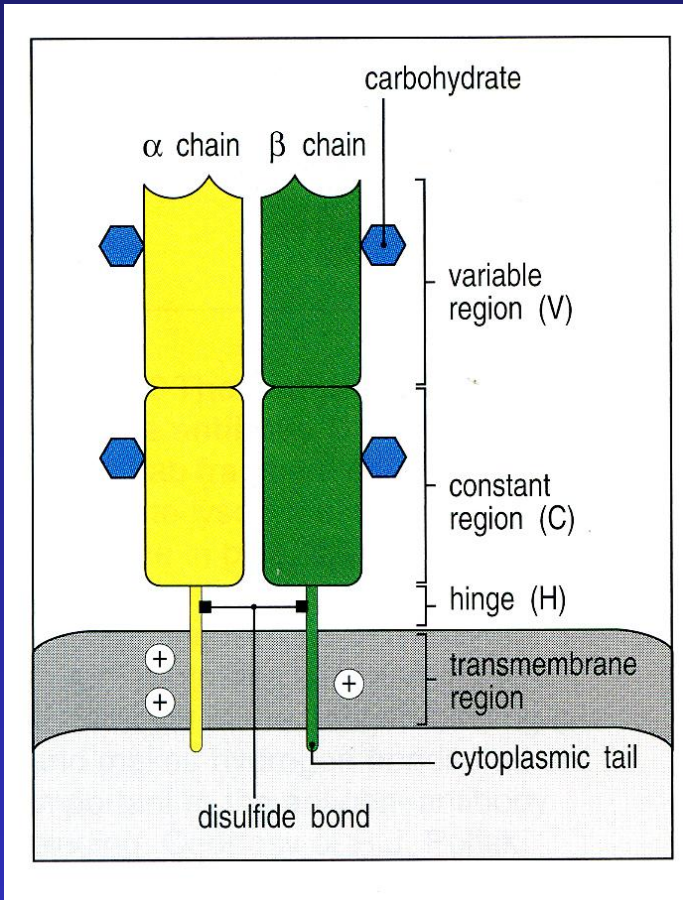
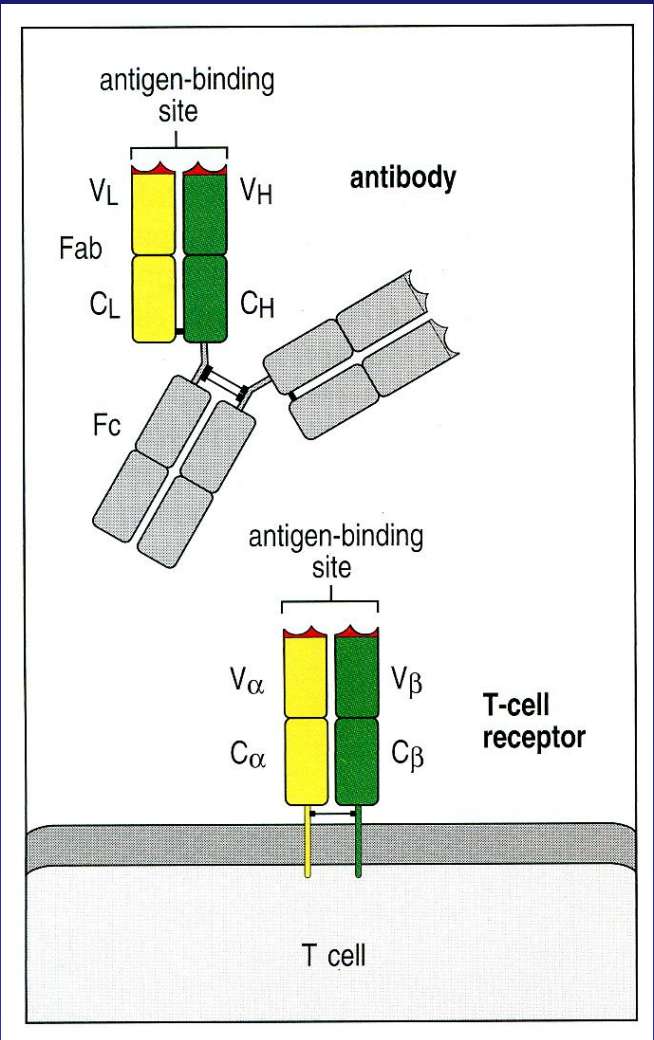
Обусловлен работой фермента активационно-индуцированной цитидиндезаминазы (AID). Дальнейшая селекция клонов В-клеток ведет к «созреванию аффинности» продуцируемых в иммунном ответе антител.

# Переключение изотипов синтезируемых тяжелых цепей



			Process occurs in:	
Event	Process	Nature of change	B cells	T cells
V-region assembly	Somatic recombination of DNA	Irreversible	Yes	Yes
Junctional diversity	Imprecise joining, N-sequence insertion in DNA	Irreversible	Yes	Yes
Transcriptional activation	Activation of promoter by proximity to the enhancer	Irreversible but regulated	Yes	Yes
Switch recombination	Somatic recombination of DNA	Irreversible	Yes	No
Somatic hypermutation	DNA point mutation	Irreversible	Yes	No
IgM, IgD expression on surface	Differential splicing of RNA	Reversible, regulated	Yes	No
Membrane vs secreted form	Differential splicing of RNA	Reversible, regulated	Yes	No

Figure 4-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



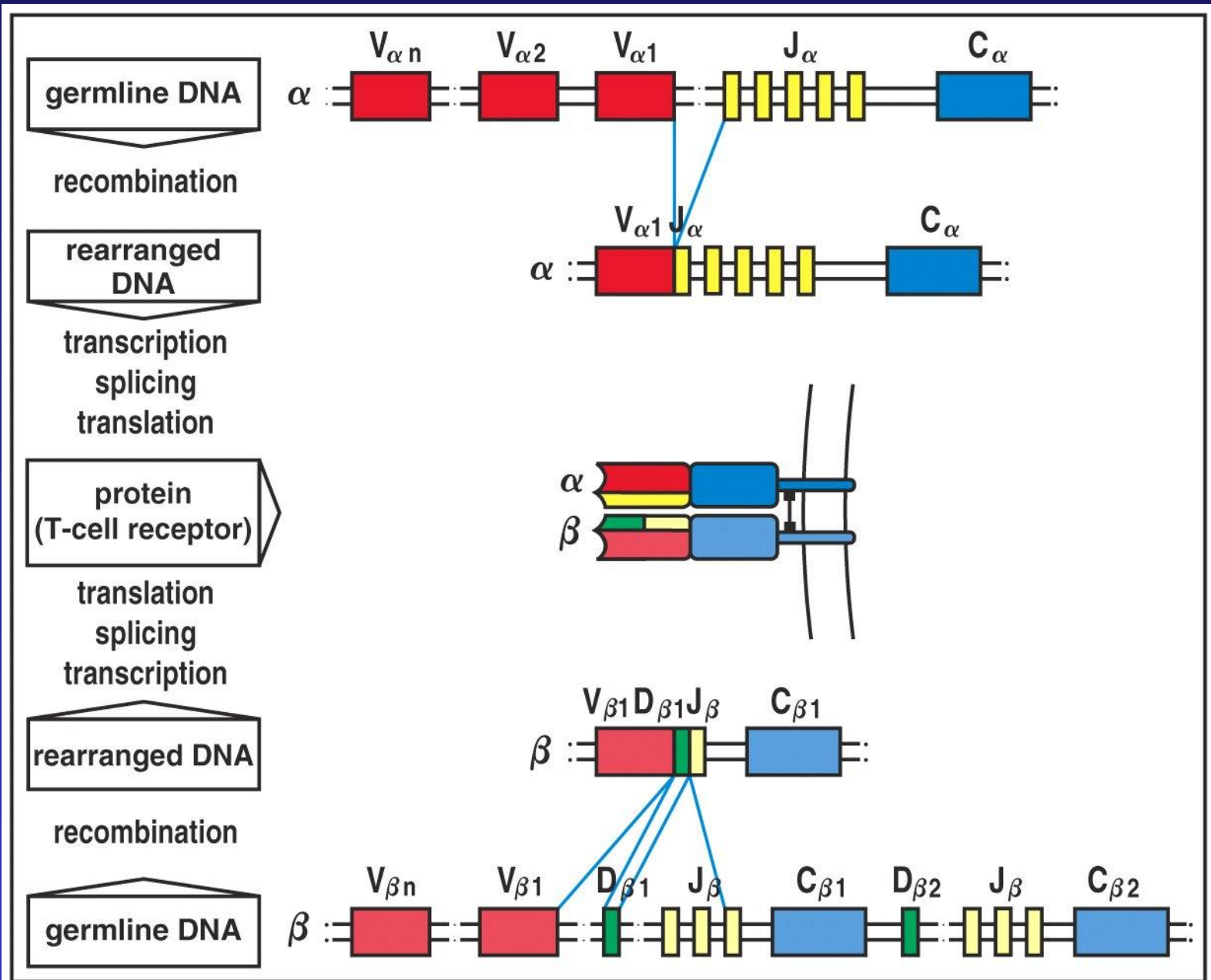
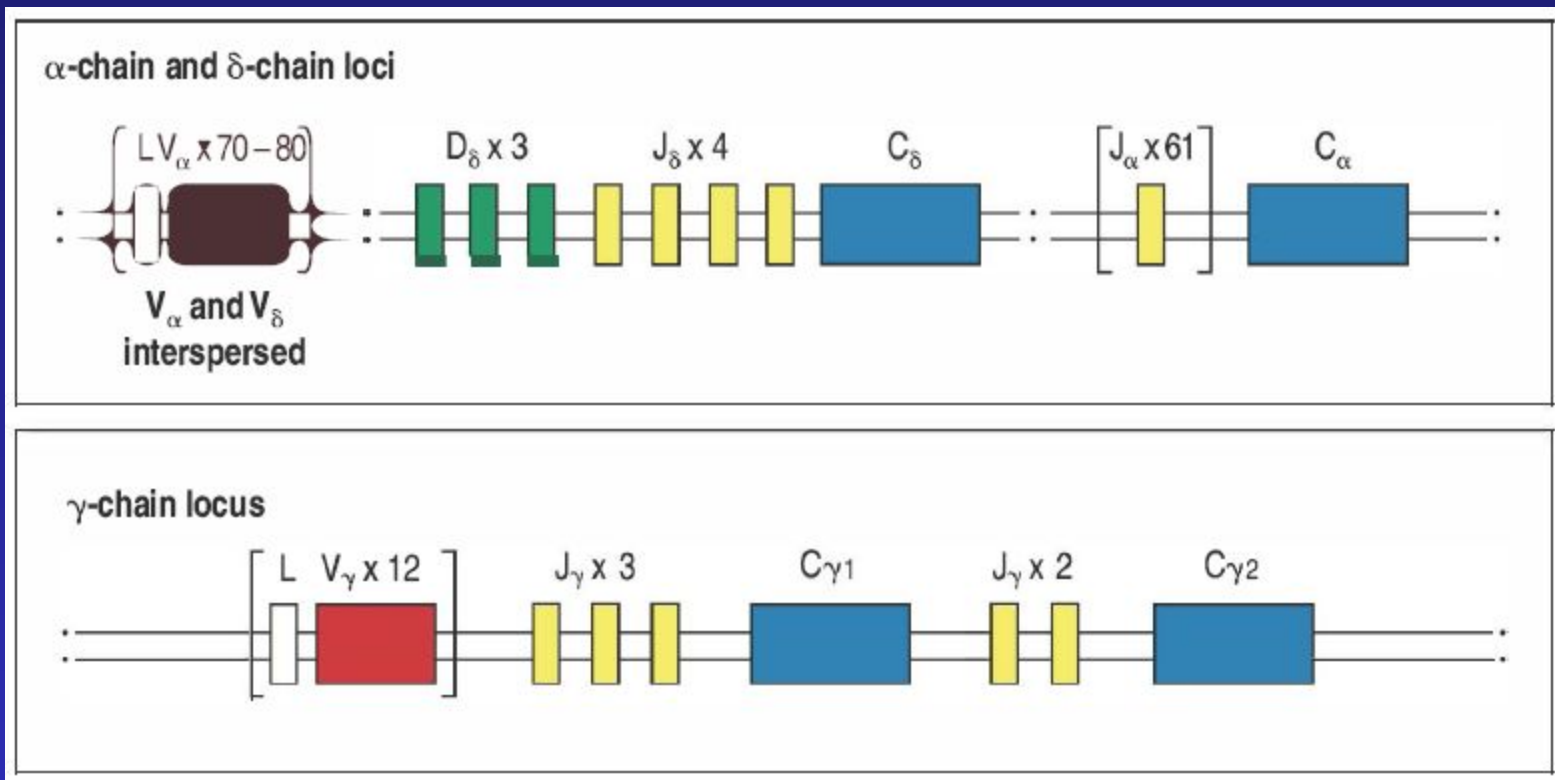


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# TCR $\gamma/\delta$ - ограниченное разнообразие генных сегментов



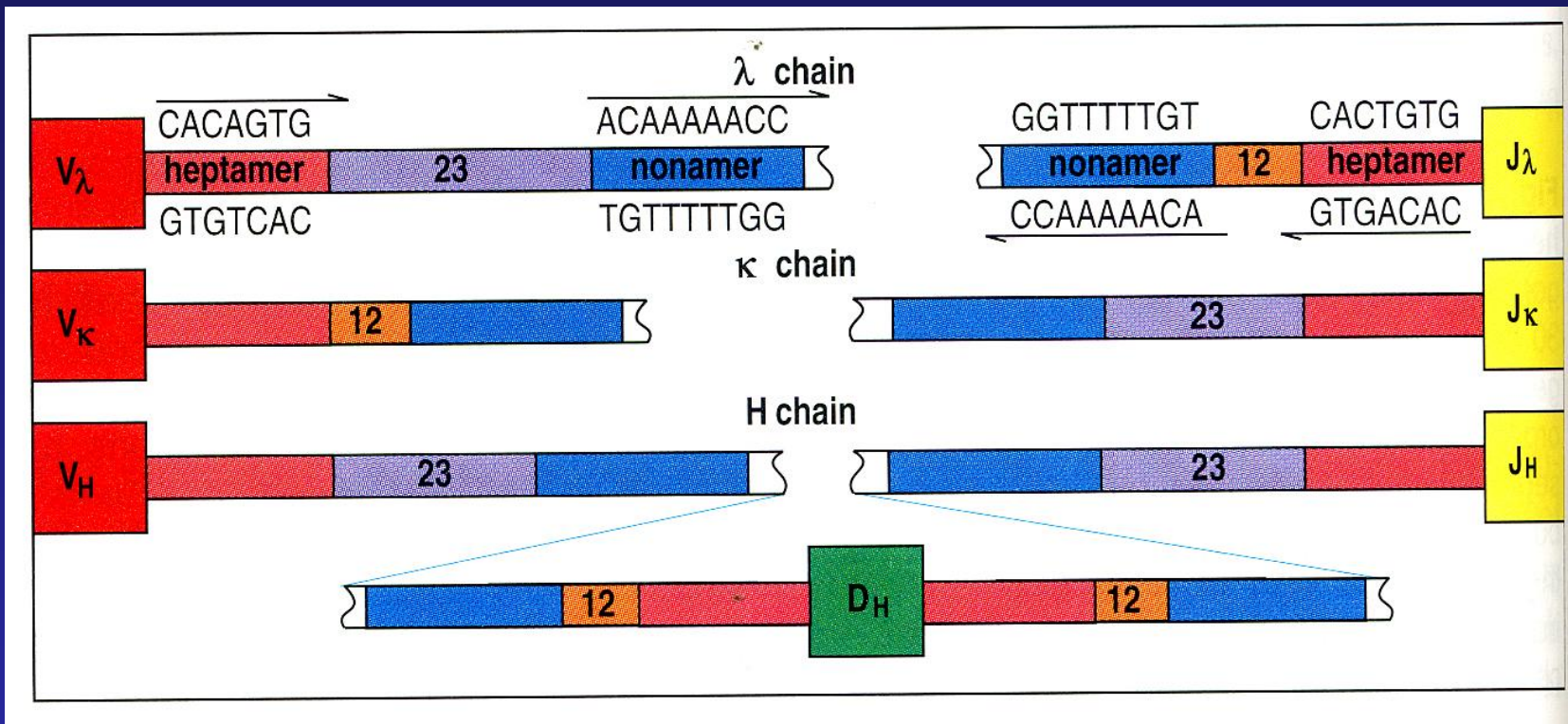
RAG-1 и RAG-2 - recombination activating genes. Кодируют рекомбиназы, участвующие в реаранжировке генов TCR и иммуноглобулинов.

У RAG-1 нокаута полностью отсутствуют TCR и Ig. У человека развивается синдром Оменна. Экспрессия рекомбиназ является достаточным условием для начала реаранжировки генов, имеющих узнаваемые ими сигнальные последовательности.

К аналогичным последствиям приводит мутация SCID - severe combined immunodeficiency (тяжелый комбинированный иммунодефицит вследствие дефекта в системе репарации ДНК) - приводит к полной неспособности к синтезу иммуноглобулинов и TCR.

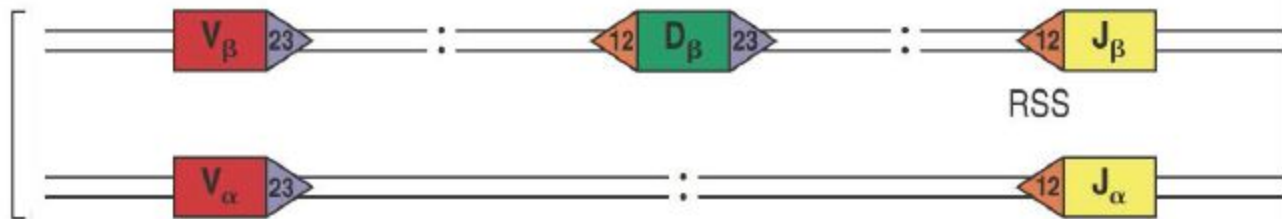


Ребенок с синдромом Оменна. Эритродермия.

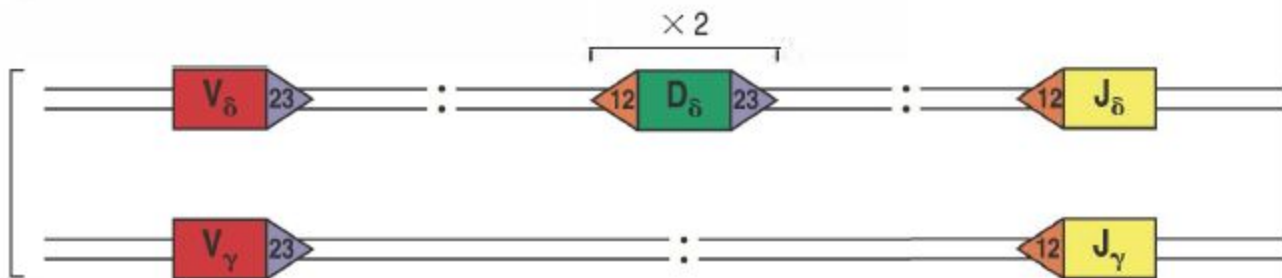


Гептамер, спейсер и нонамер по длине соответствуют приблизительно одному или двум виткам спирали ДНК и поэтому гептамер и нонамер оказываются с одной стороны спирали, формируя RSS - recombination signal sequence - сайт, узнаваемый рекомбиназами. Генный сегмент, фланкируемый спейсером размером 12 bp может объединиться только с сегментом, фланкируемым спейсером размером 23 bp. Это т. н. «правило 12/23», исключая реаранжировки V-V или J-J.

$\alpha\beta$  T cells



$\gamma\delta$  T cells



# Правило 12/23 на примере $\beta$ -цепи TCR

```
gene      235708..>236342
/gene="TCRBV5S2"
misc_feature 235708..235723
/gene="TCRBV5S2"
/note="conserved 16mer; possible promoter"
CDS       join(235805..235883,236013..>236305)
/gene="TCRBV5S2"
/codon_start=1
/product="TCRBV5S2"
/protein_id="AAB69050.1"
/db_xref="GI:2358078"
/translation="MSNTVLADSAWGITLLSWVTVFLGLTSSADSGVVQSPRHIIEK
GGRSVLTCIPISGHSNVVWYQQTLGKELKFLIQHYEKVERDKGFLPSRFVSVQQFDYYH
SEMNMSSALELEDSAMYFCASSL"
V_segment join(235805..235883,236013..236305)
/gene="TCRBV5S2"
repeat_region 235926..235965
/rpt_type=tandem
/rpt_unit=TGC
misc_recomb 236306..236312
/gene="TCRBV5S2"
/note="RSS heptamer"
misc_recomb 236313..236335
/gene="TCRBV5S2"
/note="RSS spacer"
misc_recomb 236336..236342
/gene="TCRBV5S2"
/note="RSS nonamer"


```



23

```
gene      238188..>238745
/gene="TCRBV8S3"
misc_feature 238188..238203
/gene="TCRBV8S3"
/note="conserved 16mer; possible promoter"
CDS       join(238274..238316,238413..>238705)
/gene="TCRBV8S3"
/codon_start=1
/product="TCRBV8S3"
/protein_id="AAB69051.1"
/db_xref="GI:2358079"
/translation="MGSRLFLVLSLLCTKHMEAAVTQSPRNKVTVTGGNVTLSCRQTN
SHNYMYWYRQDTGHGLRLIHYSYGAGNLQIGDVPDGYKATRTTQEDFFLLLELASPSQ
TSLYFCASSD"
V_segment join(238274..238316,238413..238705)
/gene="TCRBV8S3"
misc_recomb 238707..238713
/gene="TCRBV8S3"
/note="RSS heptamer"
misc_recomb 238714..238736
/gene="TCRBV8S3"
/note="RSS spacer"
misc_recomb 238737..238745
/gene="TCRBV8S3"
/note="RSS nonamer"


```




23

```
gene      <153265..>153343
/gene="TCRBD1"
misc_recomb 153265..153273
/gene="TCRBD1"
/note="RSS nonamer"
misc_recomb 153274..153285
/gene="TCRBD1"
/note="RSS spacer"
misc_recomb 153286..153292
/gene="TCRBD1"
/note="RSS heptamer"
D_segment 153293..153304
/gene="TCRBD1"
misc_recomb 153305..153311
/gene="TCRBD1"
/note="RSS heptamer"
misc_recomb 153312..153334
/gene="TCRBD1"
/note="RSS spacer"
misc_recomb 153335..153343
/gene="TCRBD1"
/note="RSS nonamer"

```




12




23

```
gene      <153928..>154003
/gene="TCRBJ1S1"
misc_recomb 153928..153936
/gene="TCRBJ1S1"
/note="RSS nonamer"
misc_recomb 153937..153948
/gene="TCRBJ1S1"
/note="RSS spacer"
misc_recomb 153949..153955
/gene="TCRBJ1S1"
/note="RSS heptamer"
CDS       <153956..>154003
/gene="TCRBJ1S1"
/codon_start=3
/product="TCRBJ1S1"
/protein_id="AAB69071.1"
/db_xref="GI:2358101"
/translation="NTEVFFFGKGTRLTVV"
J_segment 153956..154003
/gene="TCRBJ1S1"


```



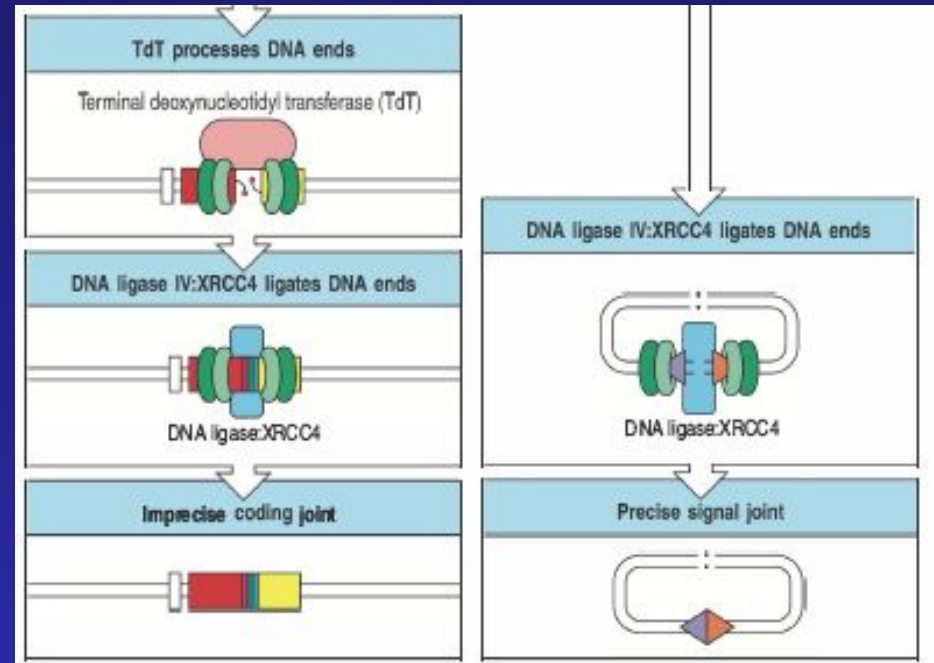
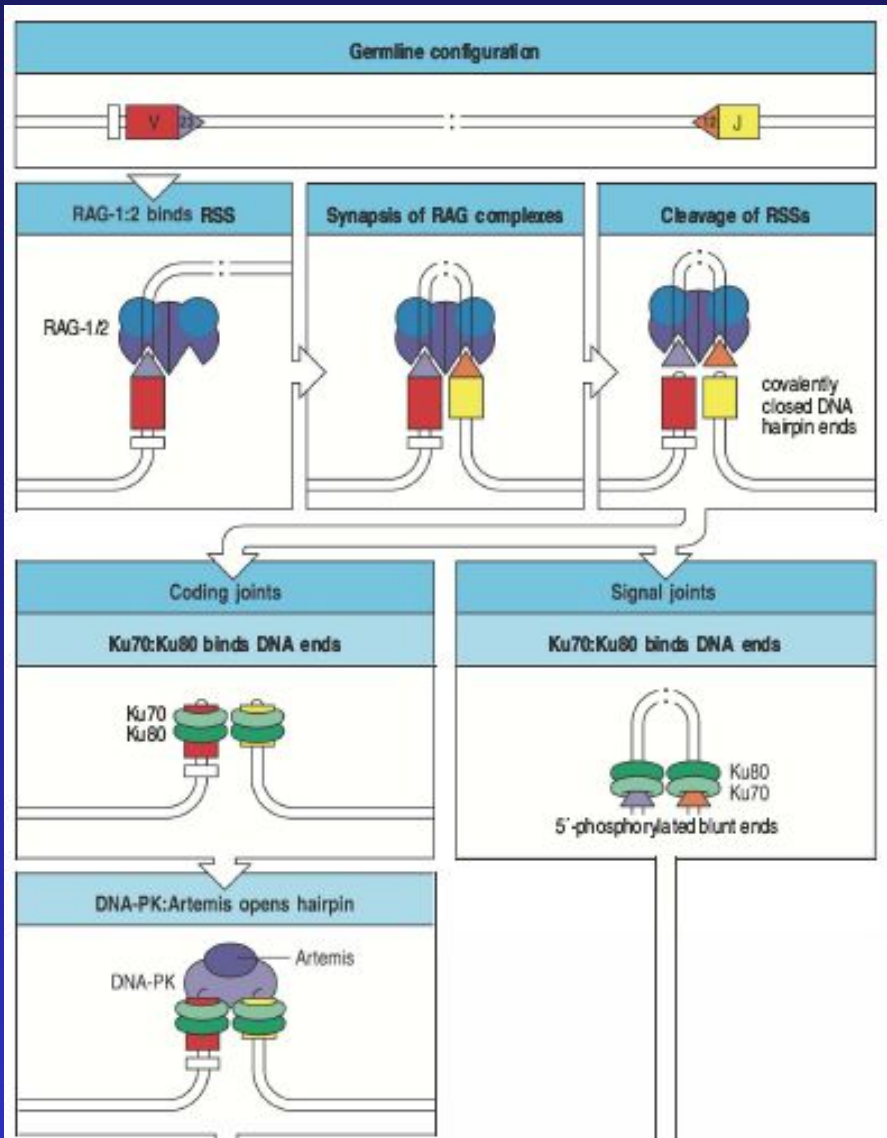
12



12

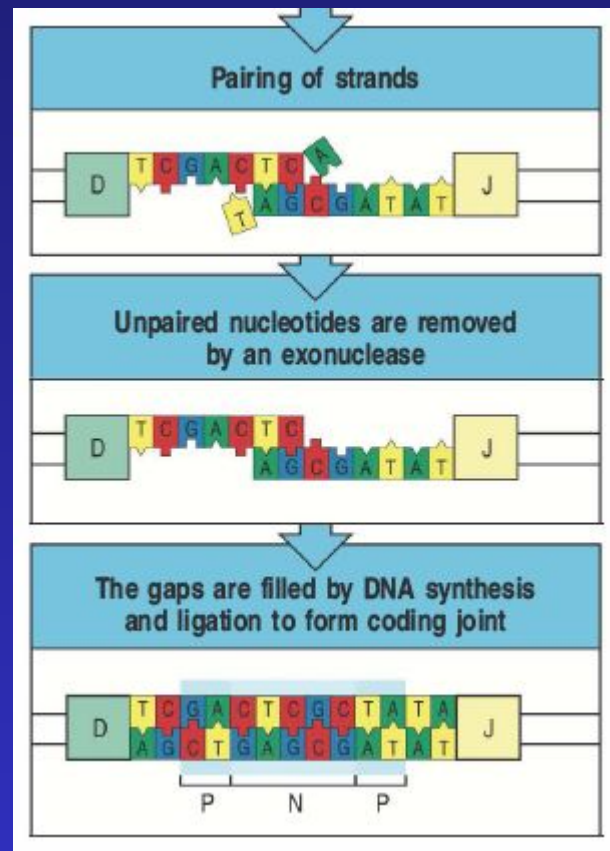
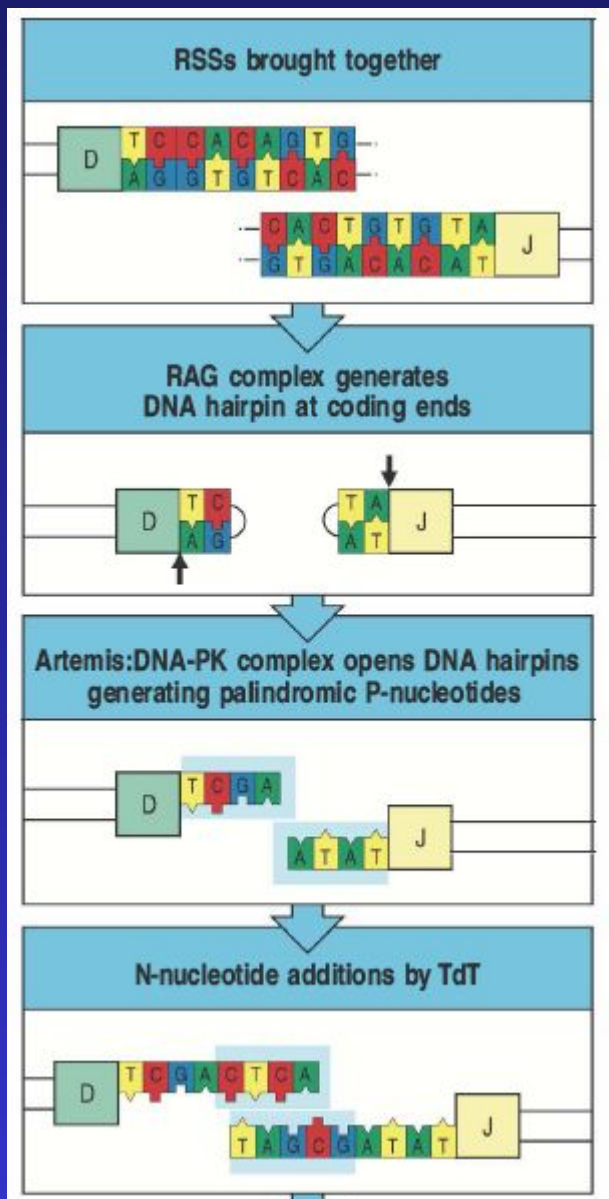


23



TdT - терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза, способна «достраивать» концы реарранжируемых цепей

# P и N-нуклеотиды вносят вклад в формирование разнообразия иммуноглобулинов и TCR



## Существует сходство между процессами реаранжировки цепей Ig и TCR:

- а) легких цепей иммуноглобулинов и  $\alpha$ -цепи TCR - в обоих случаях V-JC, тогда как D-сегменты отсутствуют
- б) тяжелых цепей иммуноглобулинов и  $\beta$ -цепи TCR - в обоих случаях сначала реаранжируются D-JC, затем V-D-JC
- в) в обоих случаях формируются структуры, содержащие CDR1, 2, 3, причем с CDR3 связана наибольшая вариабельность, т. к. именно он содержит реаранжированную последовательность (В TCR CDR3 контактирует с остатками пептида в составе молекулы МНС).



## Четыре главных процесса, формирующих разнообразие антигенспецифических рецепторов:

- 1) комбинаторное разнообразие в результате рекомбинации V-(D)-J
- 2) добавление и удаление нуклеотидов в процессе рекомбинации
- 3) комбинаторное разнообразие тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов (в TCR -  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей)
- 4) соматические гипермутации (после встречи с антигеном, только в В-лимфоцитах)

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa + \lambda$	$\beta$	$\alpha$
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5( $\kappa$ ) 4( $\lambda$ )	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	$1.9 \times 10^6$		$5.8 \times 10^6$	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)