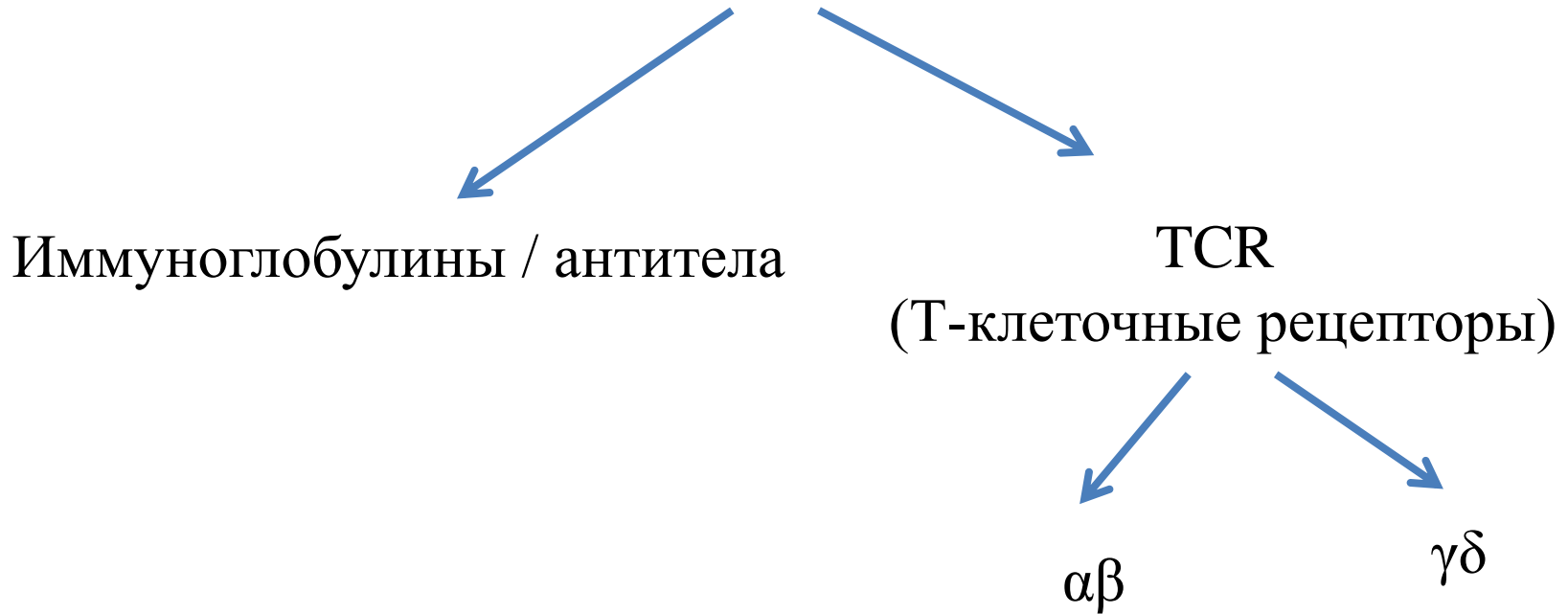


Адаптивный иммунитет

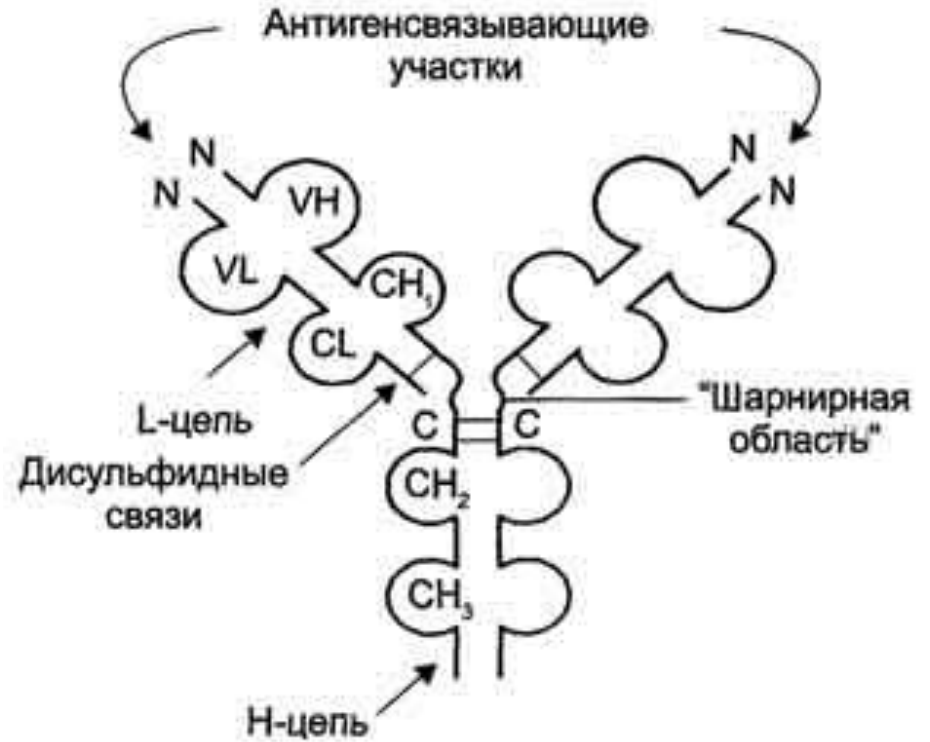
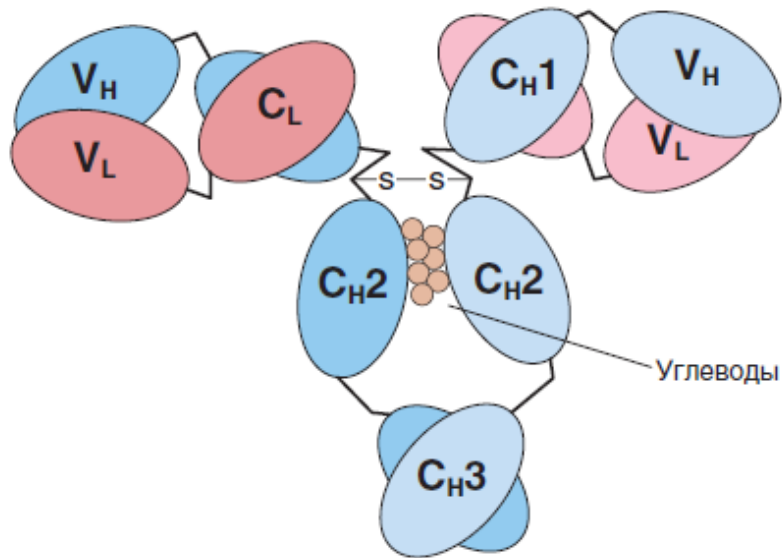
Основные особенности:

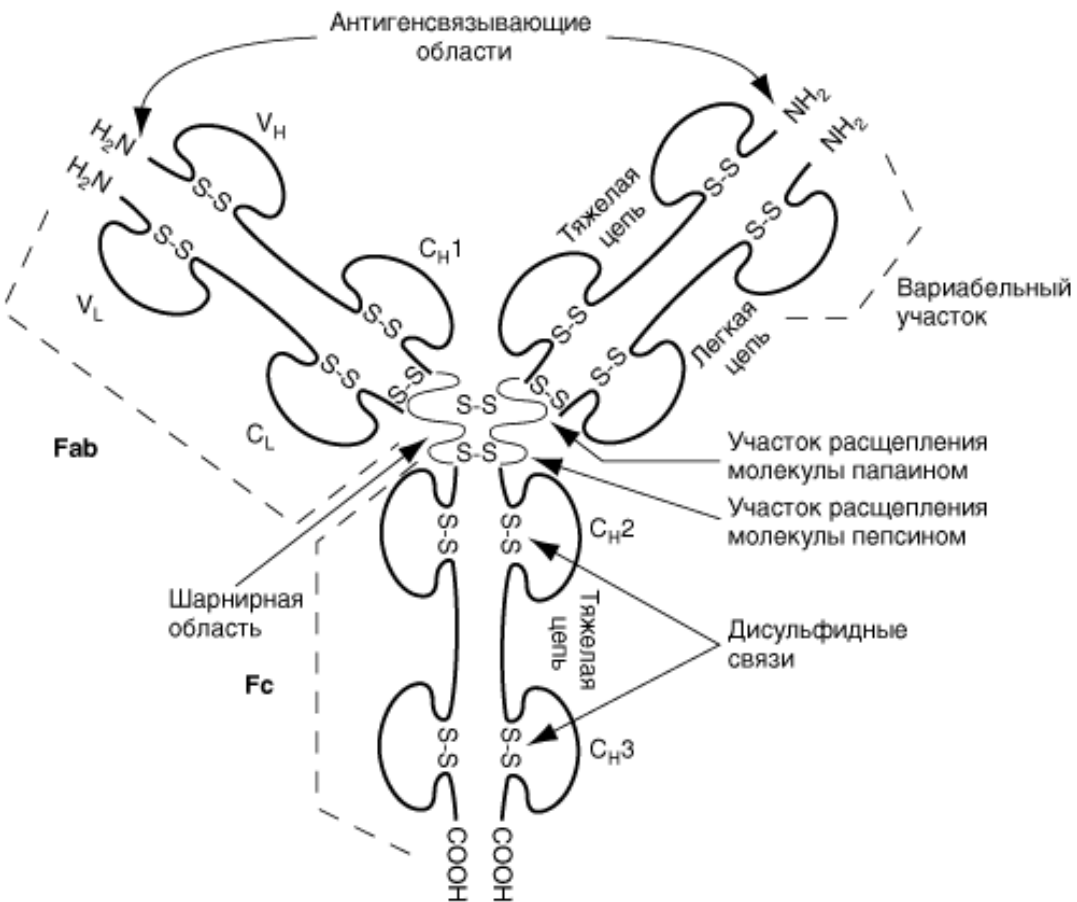
1. адаптивный иммунитет **узкоспецифичен**, поскольку он направлен против индивидуальных чужеродных молекул — антигенов;
2. в адаптивном иммунитете **эффекторные клетки** не предобразованы, а **формируются** в процессе иммунного ответа на антиген *de novo*;
3. в результате адаптивного иммунного ответа формируется **иммунологическая память** (память о встрече с антигеном), ускоряющая и усиливающая ответ на повторное поступление антигена.

МОЛЕКУЛЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ АНТИГЕНЫ



Иммуноглобулины/антитела

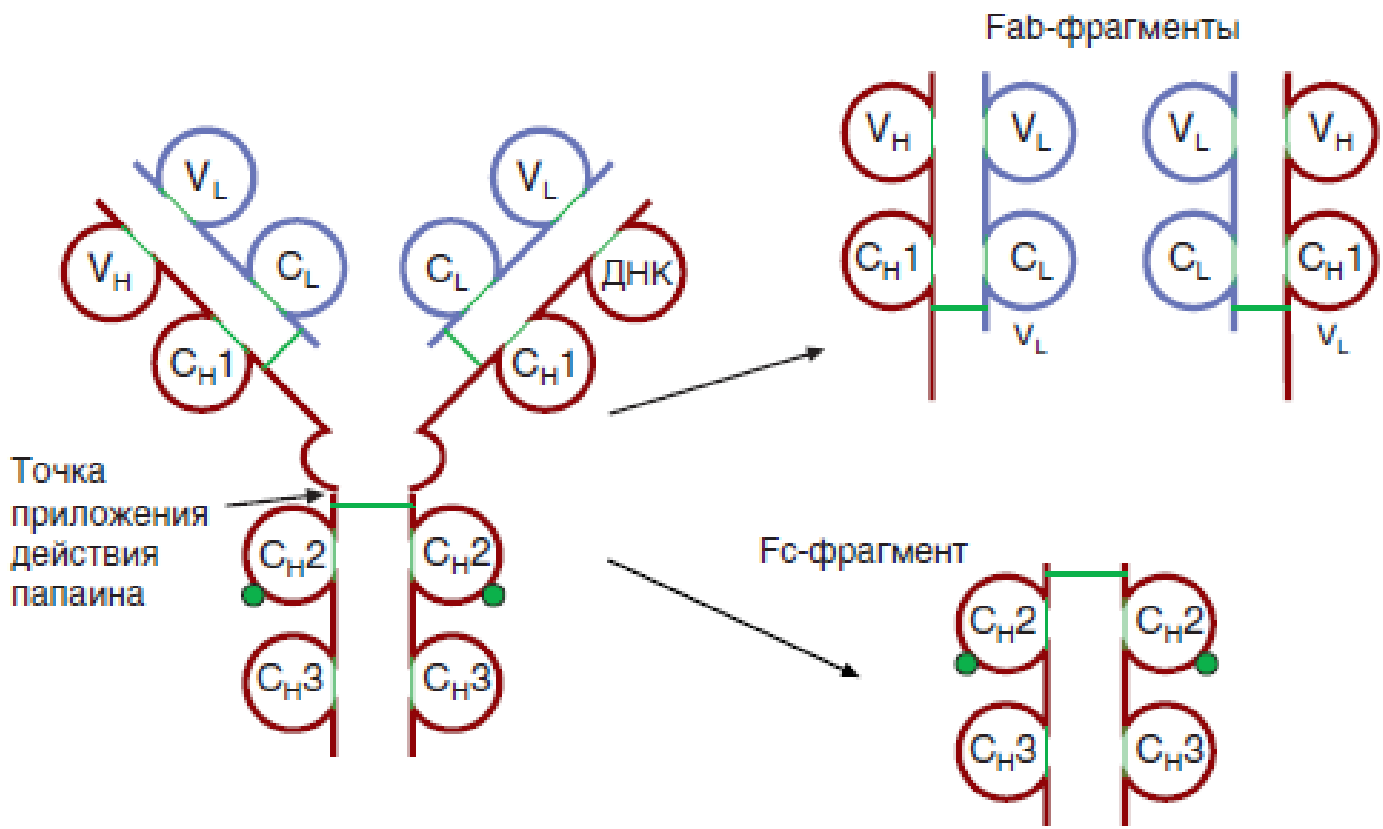




Выделяют:

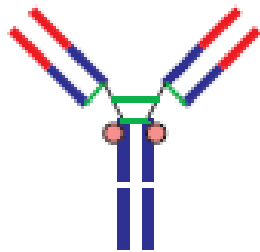
- два типа **L-цепей** — κ и λ , различающиеся строением C_L-домена
- 5 основных изотипов **H-цепей** — μ , γ , α , δ и ϵ

Соответственно их структуре выделяют 5 классов иммуноглобулинов: **IgM, IgG, IgA, IgD и IgE**

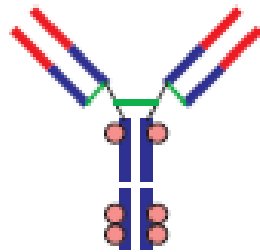


С-домены, изотипы и антигенные варианты ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

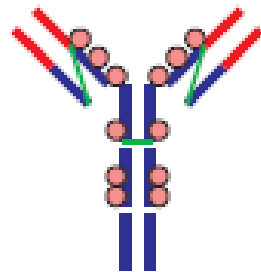
IgG



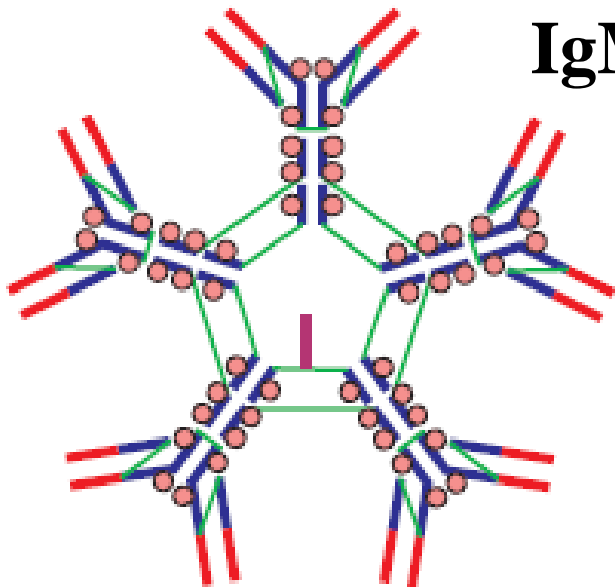
IgD



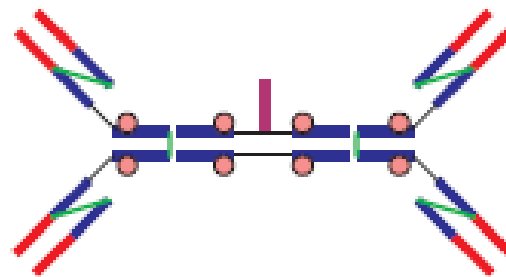
IgE



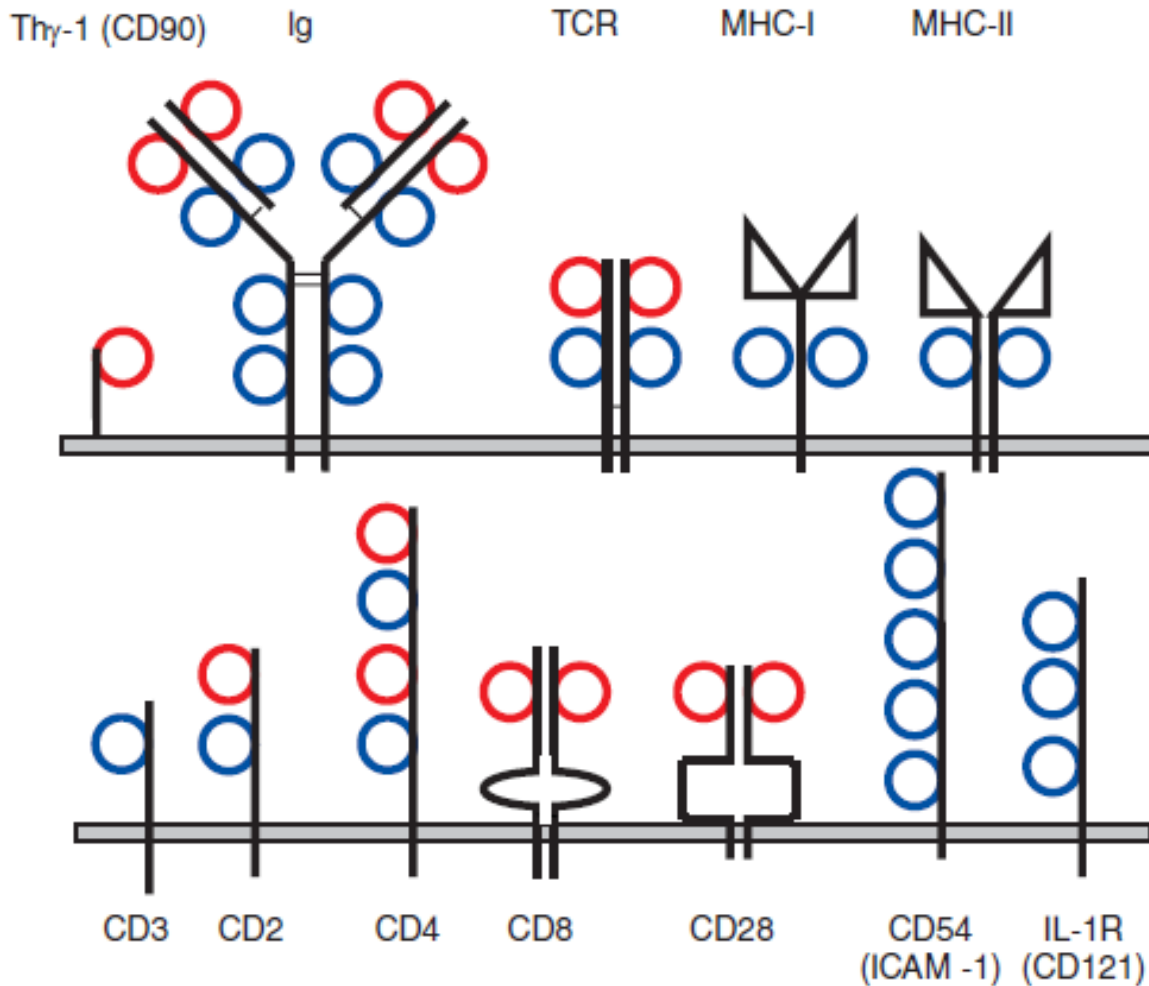
IgM



IgA

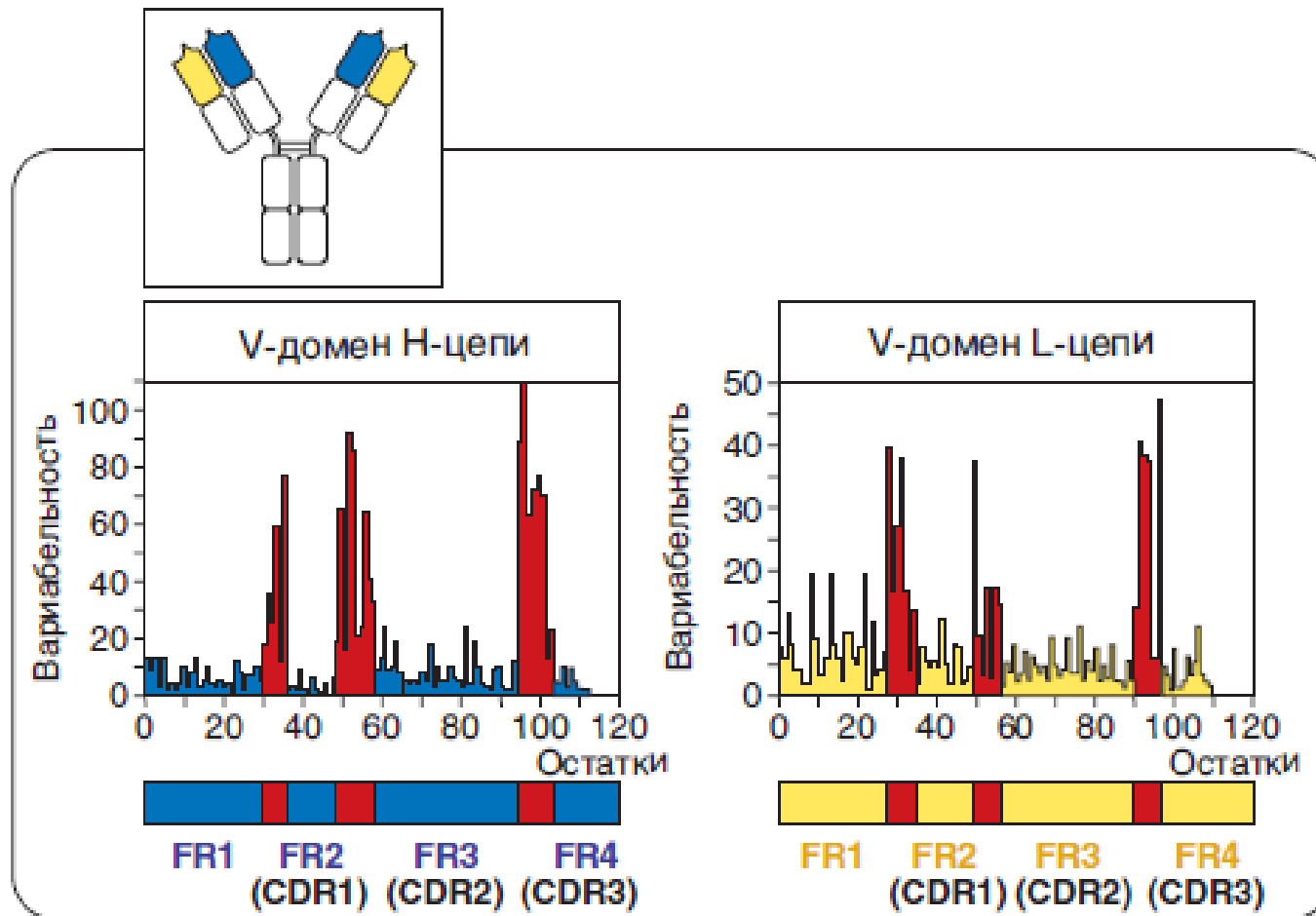


Суперсемейство иммуноглобулинов



Синие кружки обозначают С-домены; красные — V-подобные домены. Значки иной формы означают, что домен не относится к суперсемейству иммуноглобулинов

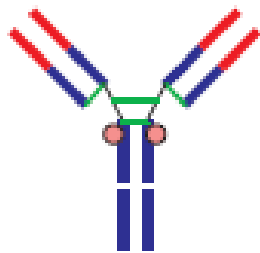
V-домены и антигенсвязывающие участки иммуноглобулинов



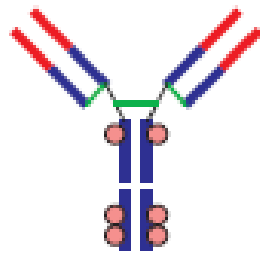
CDR (*Complementarity determining regions*)

С-домены, изотипы и антигенные варианты ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

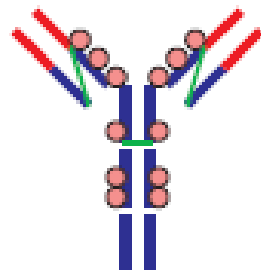
IgG



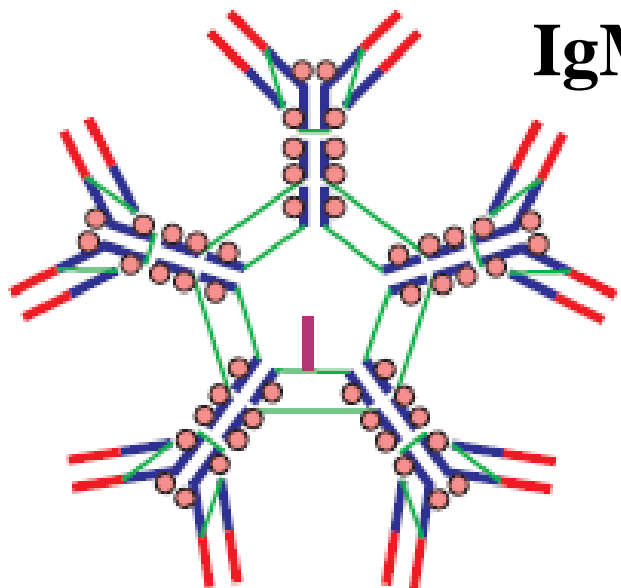
IgD



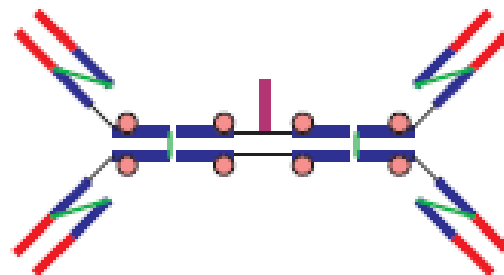
IgE



IgM



IgA



Генетически обусловленная изменчивость константных доменов или каркасных участков V-доменов проявляется в варьировании антигенных свойств иммуноглобулинов, называемом **аллотипией**.

Антигенные детерминанты — эпитопы, локализуемые в переменных зонах иммуноглобулинов, называют **идиотопами**, а соответствующие антигенные варианты иммуноглобулинов — **идиотипами**

В-клеточный рецептор = BCR (*B-cell receptor*)

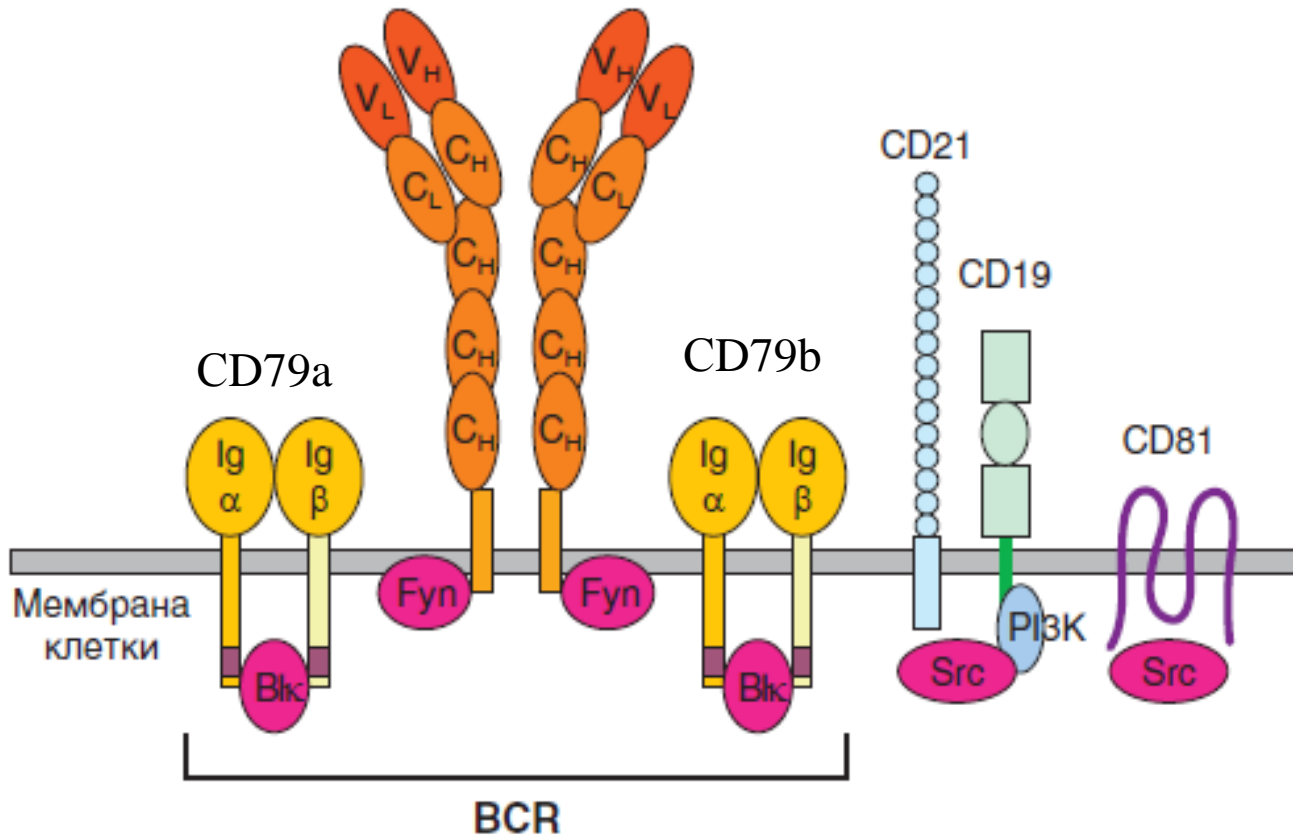
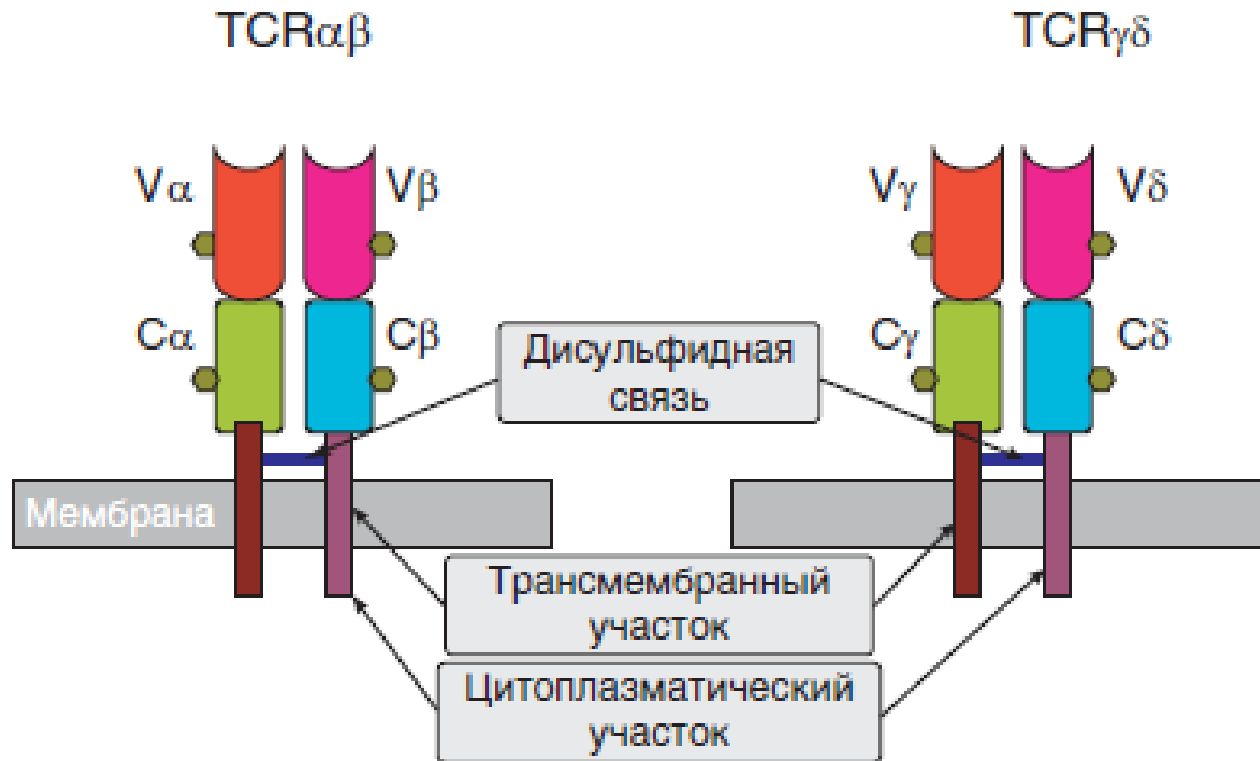


Рис. 3.7. Схема В-клеточного рецептора и связанных с ним молекул. На схеме показаны трансмембранные молекулы, образующие В-клеточный рецептор (mIg, Igα/Igβ), а также связанные с ними внутриклеточные тирозинкиназы (окрашены фиолетовым) и трансмембранные молекулы (CD19, CD21, CD81)

T-клеточный рецептор = TCR (*T-cell receptor*)



Цепь	α -цепь	β -цепь		γ -цепь	δ -цепь
Мол. масса, кДа	40–60	40–50		40–60	40–50

антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита

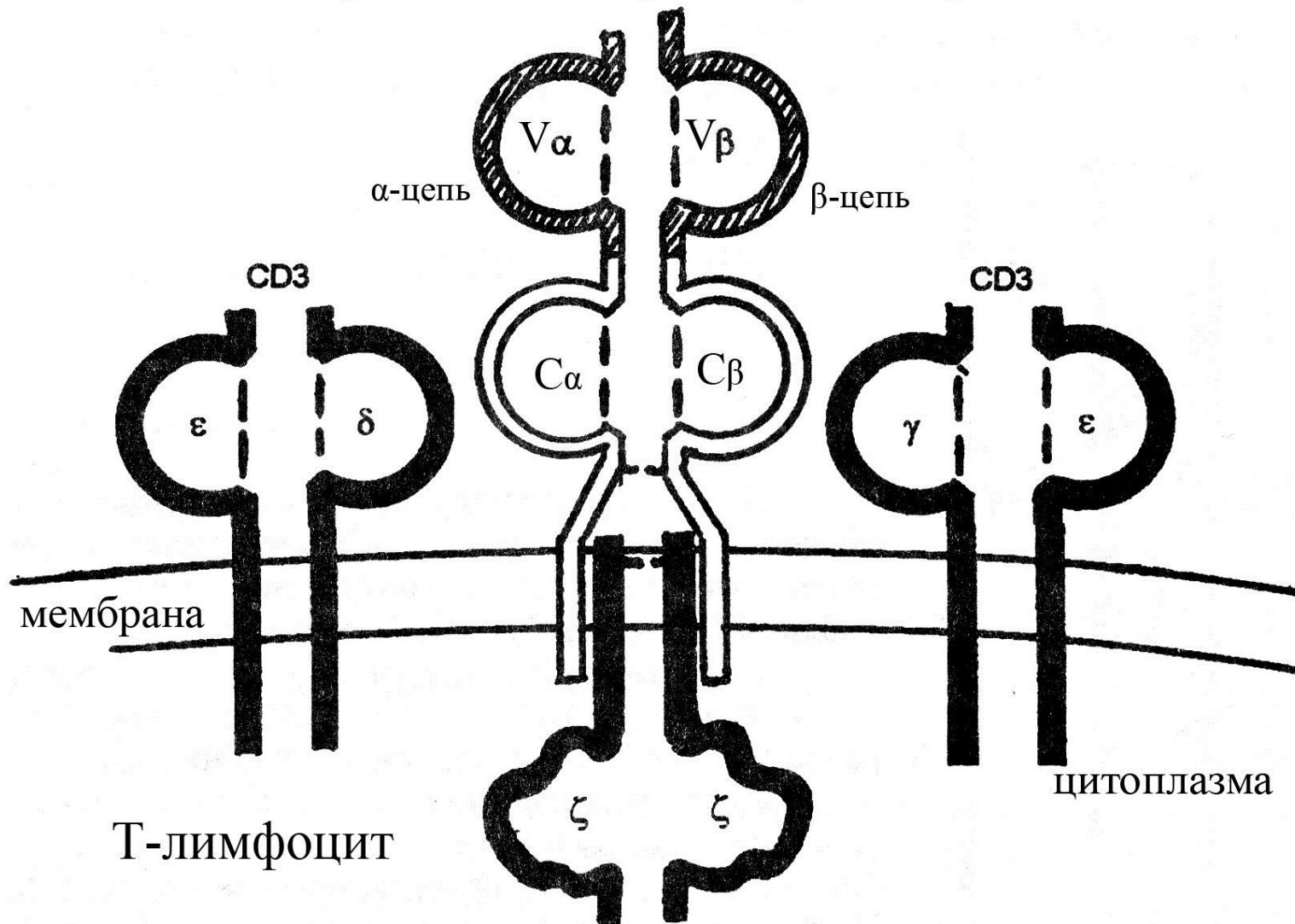
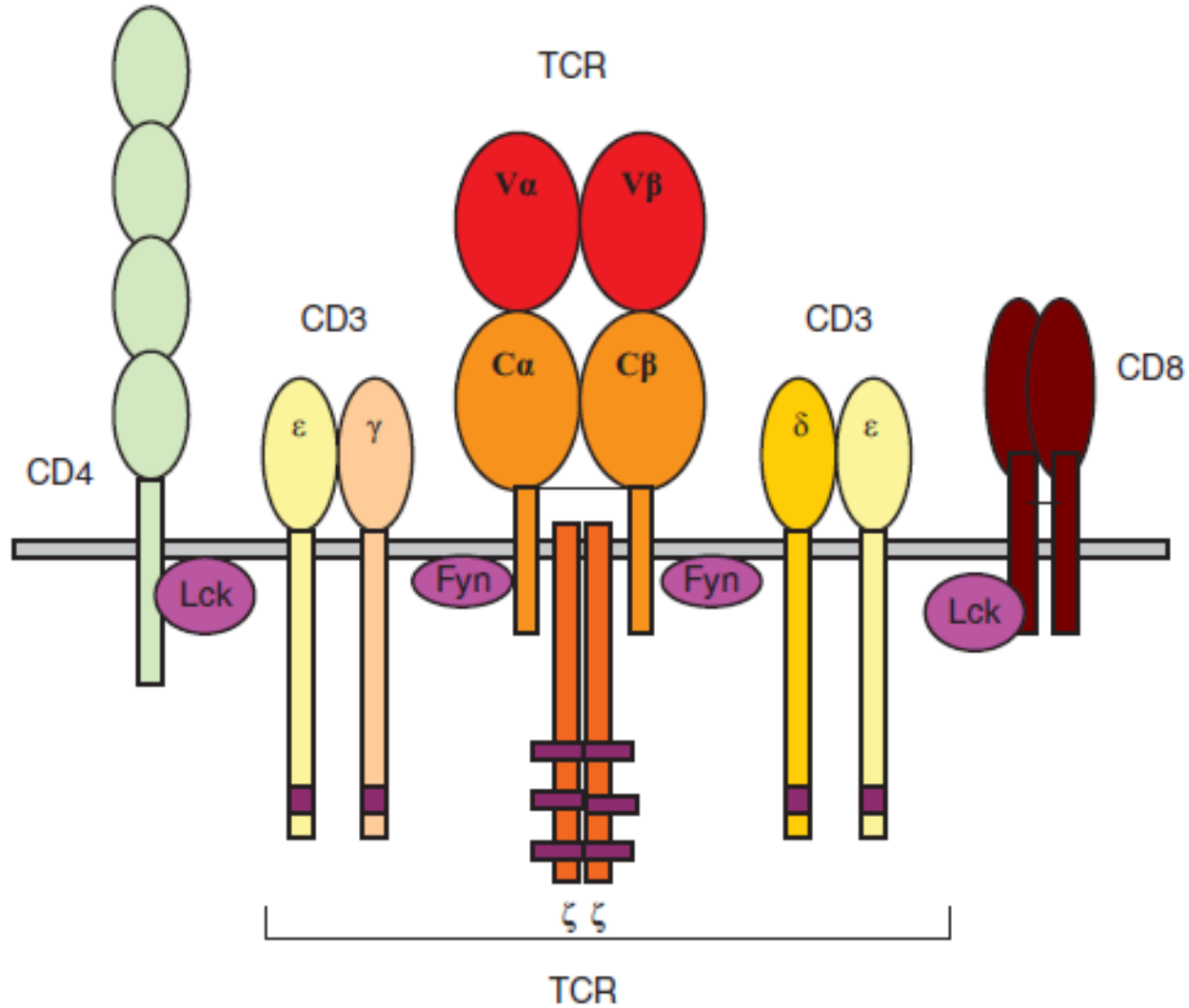


Схема Т-клеточного рецептора и связанных с ним молекул



Корцепторы Т-клеток

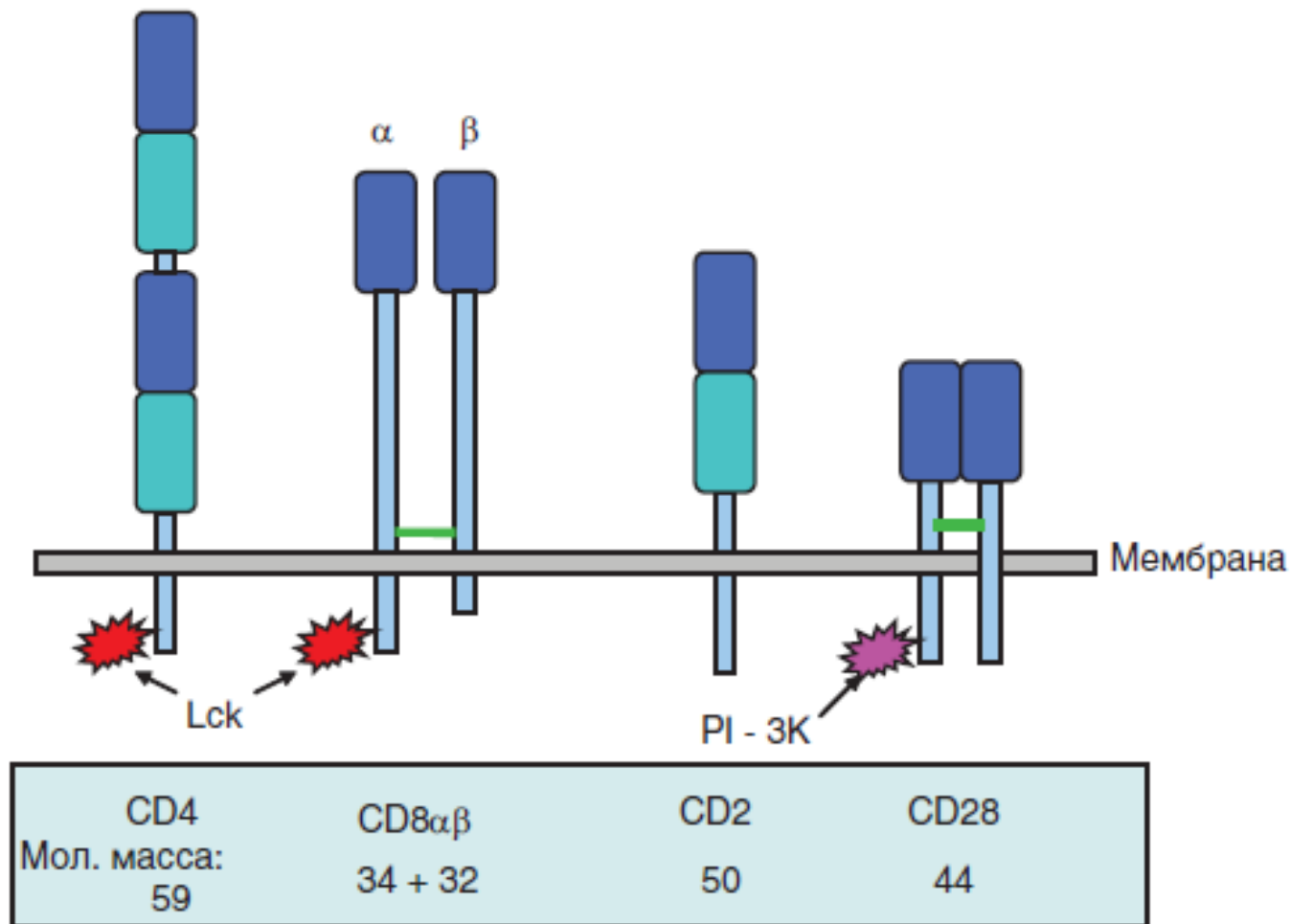


Рис. 3.11. Вспомогательные молекулы Т-лимфоцитов. Синим отмечены V-подобные домены, голубыми — С-домены; зеленые линии — дисульфидные связи, звездчатые фигуры — тирозинкиназы

Источники вариабельности генов антигенраспознающих рецепторов

- Организация генетических кластеров, кодирующих домены цепей в составе рецепторов;
- Реаранжировка генов, кодирующих антигенраспознающие рецепторы, в процессе созревания наивных лимфоцитов;
- Соматический гипермутагенез генов антигенраспознающих рецепторов, реализуемый в процессе созревания лимфоцитов и формирования иммунного ответа

Формирование генов рецепторов лимфоцитов

Таблица 3.5. Характеристика генов, кодирующих антигенраспознающие рецепторы

Молекула	Цепь	Гены (V и C)	Хромосома	Размер гена, кбаз		Структура транскрипта	Число сегментов			
				неперестроенного	перестроенного		V	D	J	C
Ig	H	IGH	14q	957	300	VDJC	45 (129)*	12	14	9
	κ	IGK	2p	Около 100	Нет данных	VJC	18 (40)	—	4	1
	λ	IGL	22q	98	Нет данных	VJC	30 (71)	—	4	4
TCRαβ	α	TRA	14q	Около 1000	1,7	VJC	45 (54)	—	61	1
	β	TRB	7q	680	1,3	VDJC	41 (65)	2	14	2
TCRγδ	γ	TRG	7p	160	1,6	VJC	6 (15)	—	5	2
	δ	TRD	14q	60	2,0	VDJC	3	3	4	4

Структура локусов иммуноглобулиновых генов (*IG*) человека

Схема локуса *IGHV* человека. Хромосома 14q – 967 тыс. пар оснований

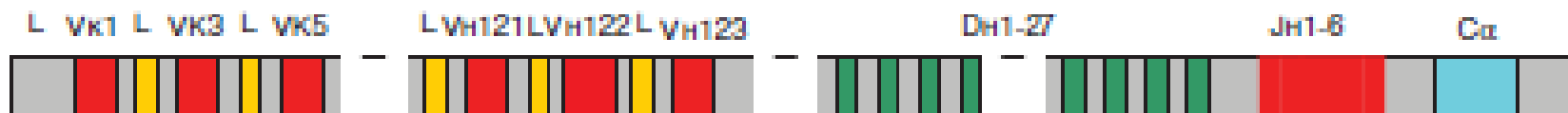


Схема локуса *IGKV* человека. Хромосома 2p



Схема локуса *IGLV* человека. Хромосома 22q



Vλ-ген в зародышевой конфигурации



Рearранжировка V-гена. Формирование петли между V1 и J2

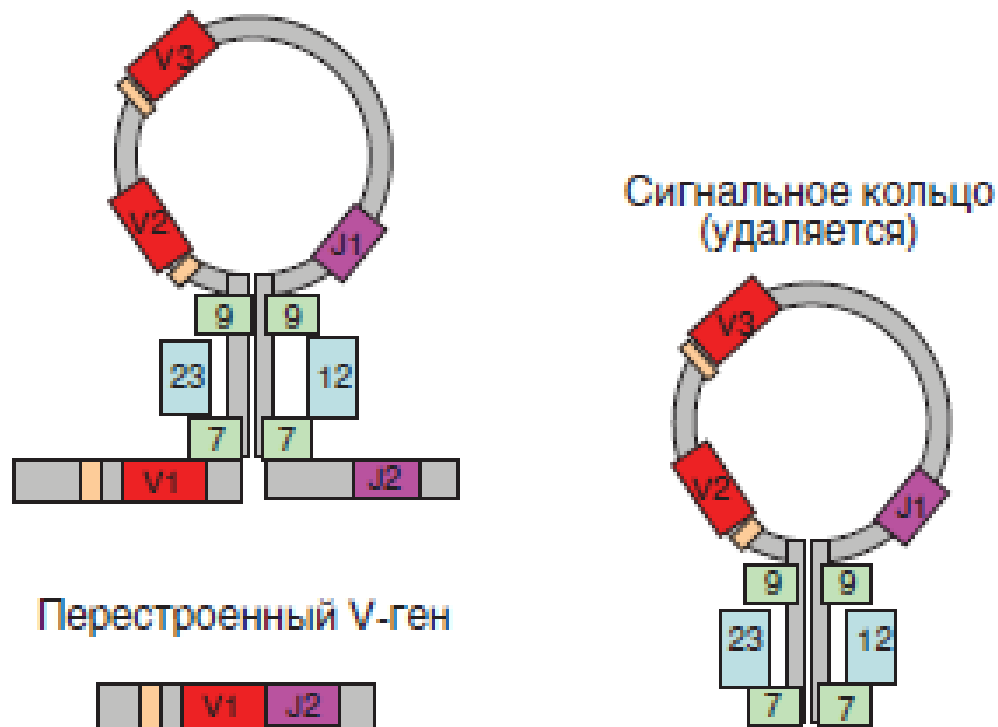


Рис. 3.14. Схема перестройки V-генов иммуноглобулинов на примере генов λ-цепи

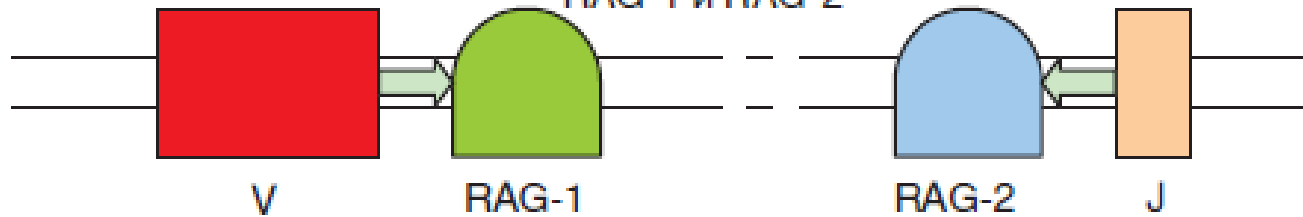
Рearанжировка генов рецепторов лимфоцитов начинается с экспрессии под влиянием дифференцировочных стимулов генов **V(D)J-рекомбинационного комплекса** .

Это комплекс содержит 6 компонентов:

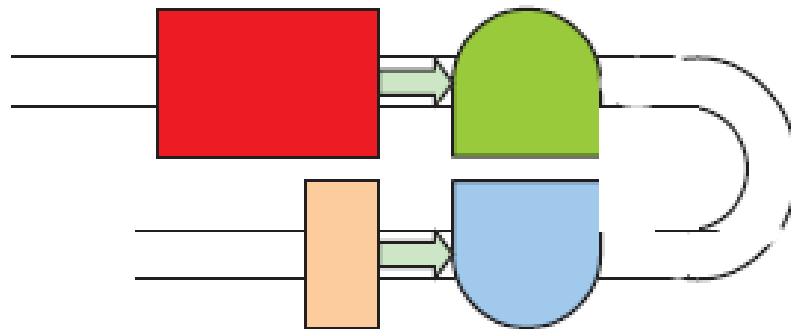
- димер рекомбиназ (экзонуклеаз) RAG-1/RAG-2;
- ДНК-зависимую протеинкиназу;
- ДНК-лигазу IV;
- терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу (ТdT), кодирующую нематричный синтез олигодезоксинуклеотидов;
- гетеродимер HMG 1/2;
- гетеродимер Ku70/Ku80.

Роль рекомбиназ RAG в перестройке V- генов

Исходная конфигурация сегментов V и D. Экспрессия рекомбиназ RAG-1 и RAG-2



Димеризация рекомбиназ RAG-1/RAG-2



Формирование разрывов ДНК, «шпилек» и сигнального кольца

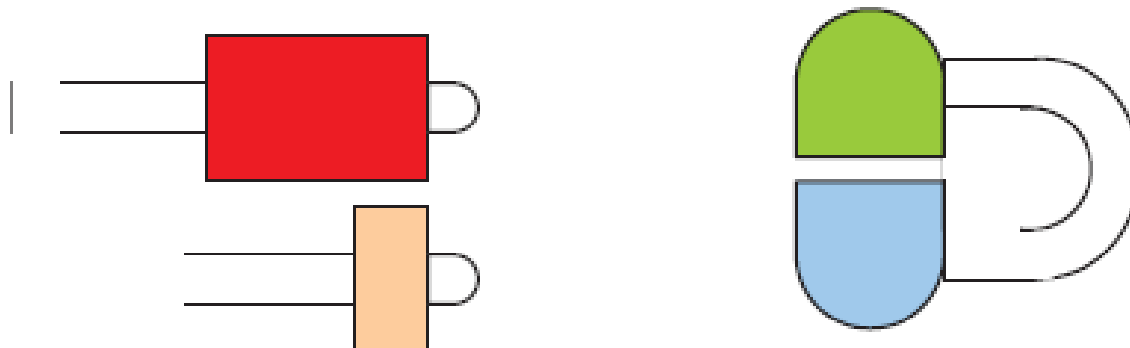
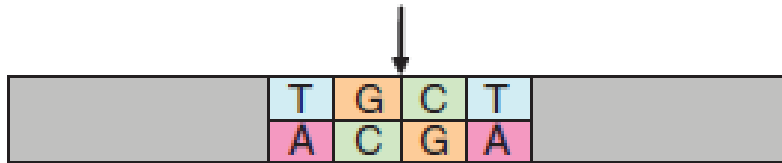
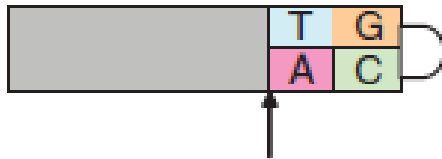


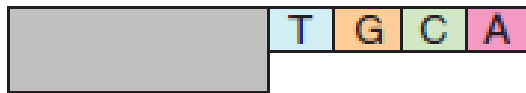
Схема реаранжировки V-генов



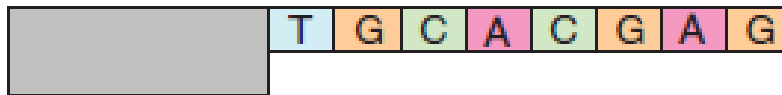
Разрыв двуцепочечной ДНК, катализируемый комплексом RAG-1/RAG-2



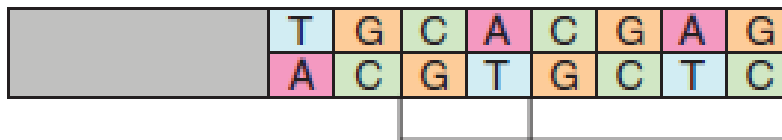
Формирование «шпильки» и однонитевого разрыва, катализируемый эндонуклеазой



«Разрешение» «шпильки» — разворачивание нити ДНК с формированием P-вставки



Достройка нематричного олигонуклеотида, катализируемая TdT с формированием N-вставки



Достройка парной цепи ДНК

P-вставка

N-вставка

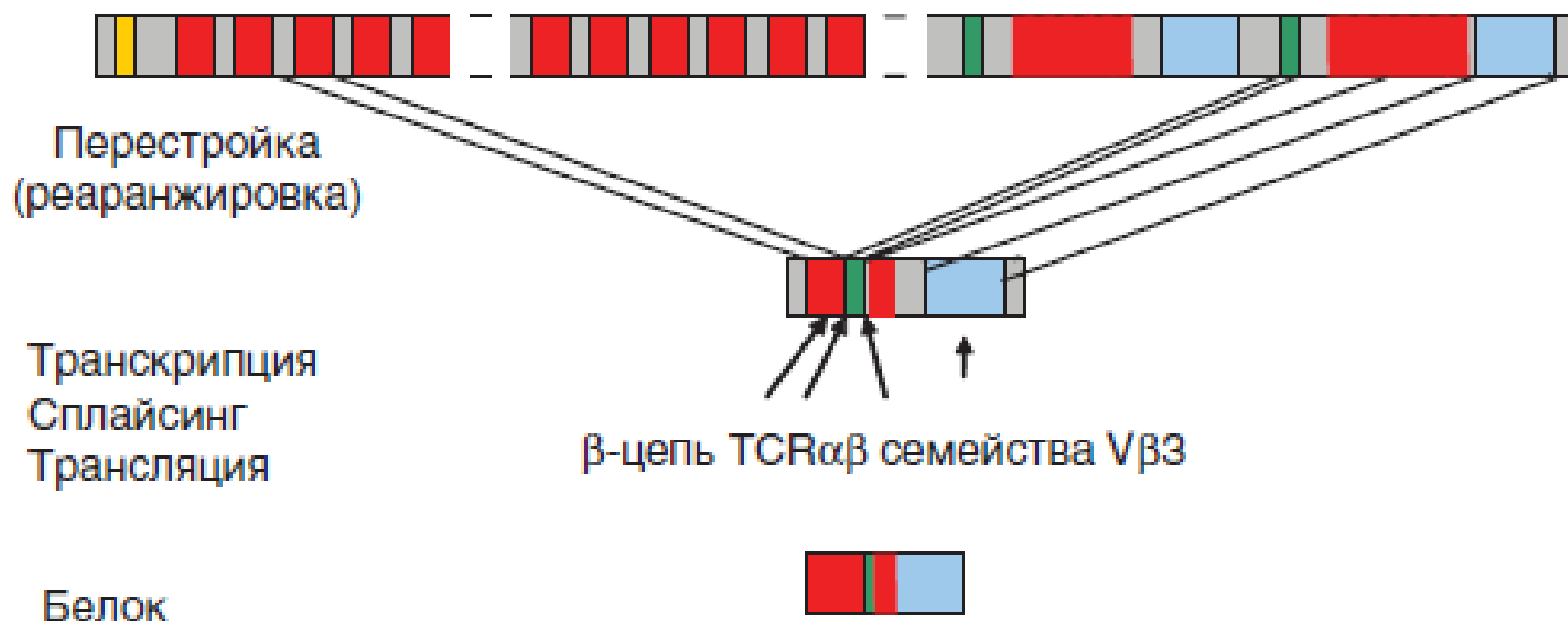


Рис. 3.17. Схема перестройки V-генов T-клеточного рецептора на примере генов β-цепи. На рисунке в общих чертах отражены результаты перестройки рецепторных генов на уровне РНК и белка

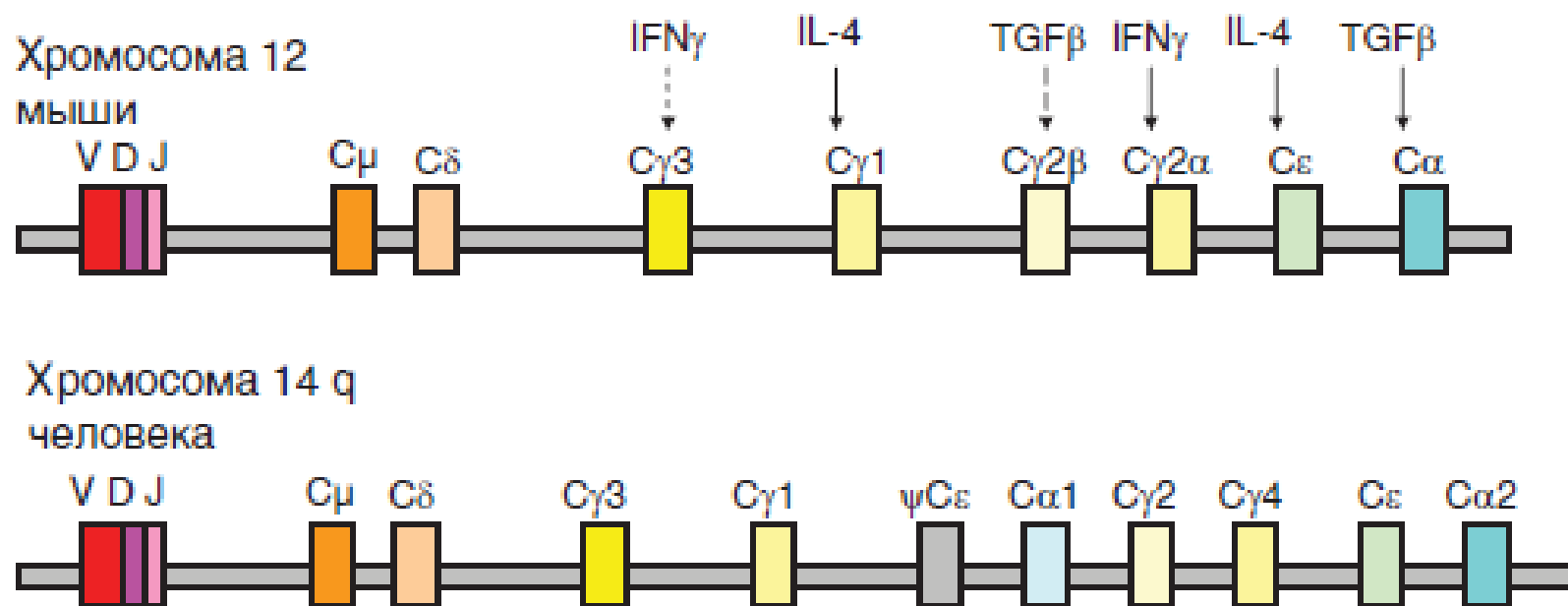


Рис. 3.18. Локализация константных генов иммуноглобулинов на хромосоме и роль цитокинов в переключении на конкретные изотипы

Переключение изотипов иммуноглобулинов

