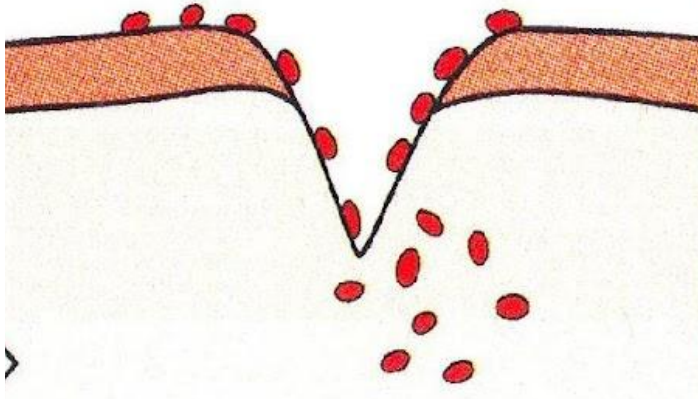


АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Лекция 7

Лимфоциты
Лимфатические узлы
Антитела

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ



Система комплемента:

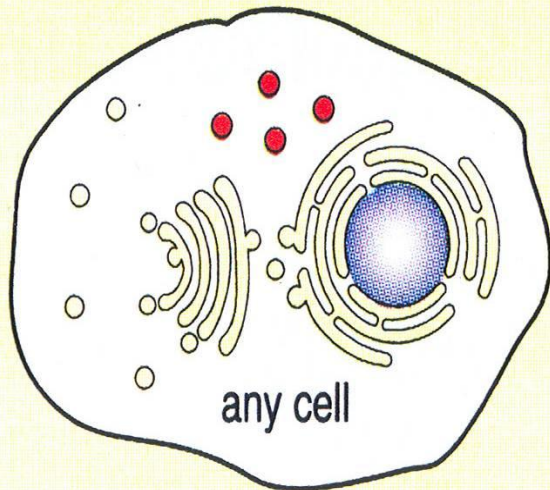
- опсонизация (C3b, C4b),
- хемотаксис (C3a, C4a, C5a)
- цитолиз (C5b-C6-C7-C8-C9n)

Ранние механизмы защиты от инфекции:

1. Эпителий (слизь, дефенсины)
2. Макрофаги, имевшиеся в данной ткани (активные радикалы и перекиси, дефенсины, катионные белки, лизоцим, лактоферрин, цитокины и др.)
3. Тучные клетки (сигналы SOS: цитокины, лейкотриены, простагландины и др.)
4. Клетки, появившиеся в ткани в результате воспаления (нейтрофилы, моноциты/макрофаги).
7. Маннан-связывающий лектин и С-реактивный белок (синтезируются в печени, вызывают опсонизацию микробов и активацию комплемента)

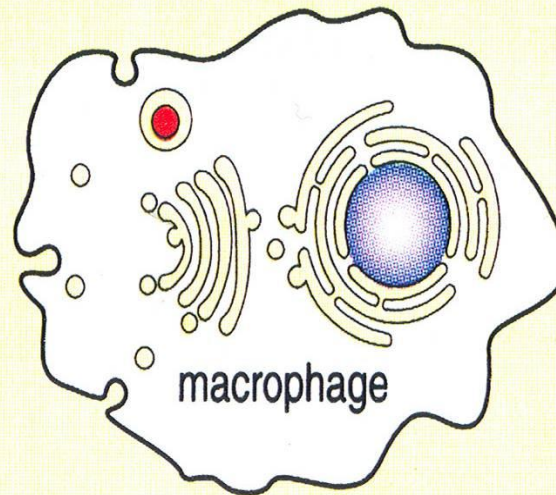
ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ НЕ РЕШАЮТ ЭПИТЕЛИЙ, МАКРОФАГИ, КОМПЛЕМЕНТ И ВОСПАЛЕНИЕ

Инфекция в цитозоле



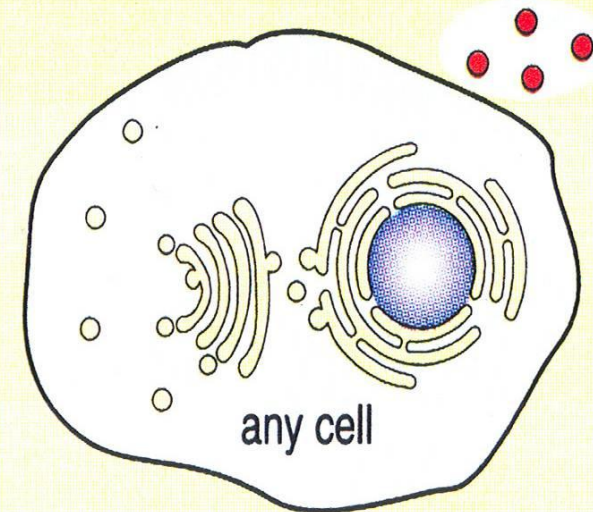
Любая вирусная
инфекция

Инфекция в фагосоме



Mycobacteria
Leishmania
et al

Токсины вне клеток



Любые токсины
экзомолекулы

**ВСЕ УКАЗАННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕШАЮТ СПЕЦИАЛИСТЫ –
ОСОБЫЕ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ НАЗЫВАЮТСЯ «ЛИМФОЦИТЫ»,
ПОТОМУ ЧТО ОНИ ЦИРКУЛИРУЮТ В ЛИМФЕ
И ЖИВУТ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ,
А ТАКЖЕ В ДРУГИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ**

Лимфоцит – главный игрок в адаптивном иммунитете

Лимфоциты осуществляют адаптивные (адаптационные) защитные иммунные реакции.

В отличие от врожденных защитных реакций, адаптивная защита не наследуется в готовом виде от родителей, а создается в течение жизни индивида, защищает его, но не передается по наследству.

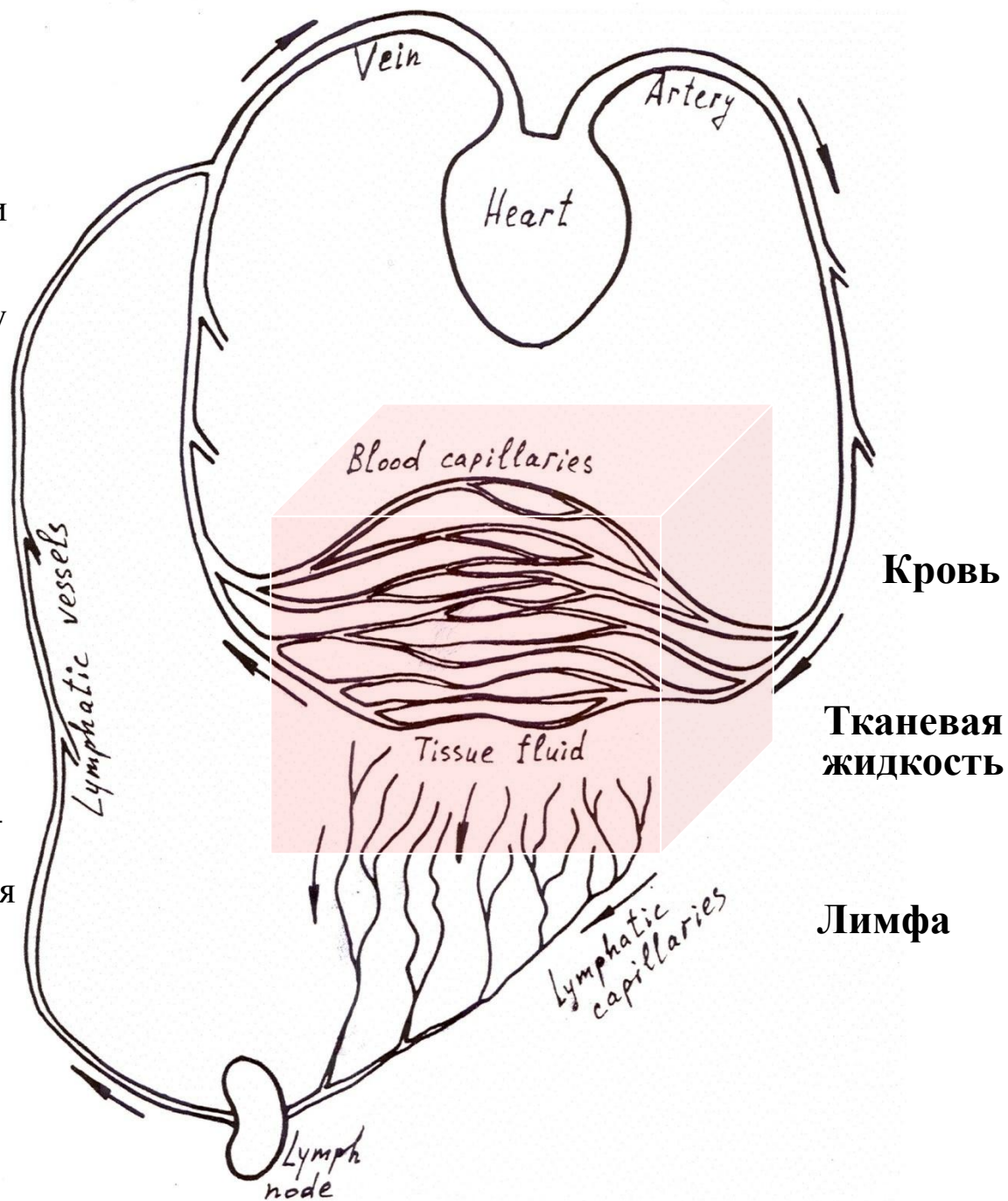
Потомки этого индивида должны самостоятельно вырабатывать адаптивные иммунные реакции в течение всей своей жизни и тоже не смогут передать эту защиту следующему поколению

Жидкая часть крови постоянно проникает сквозь стенку кровеносных капилляров во все ткани. Вместе с ней в ткани поступают питательные вещества и кислород.

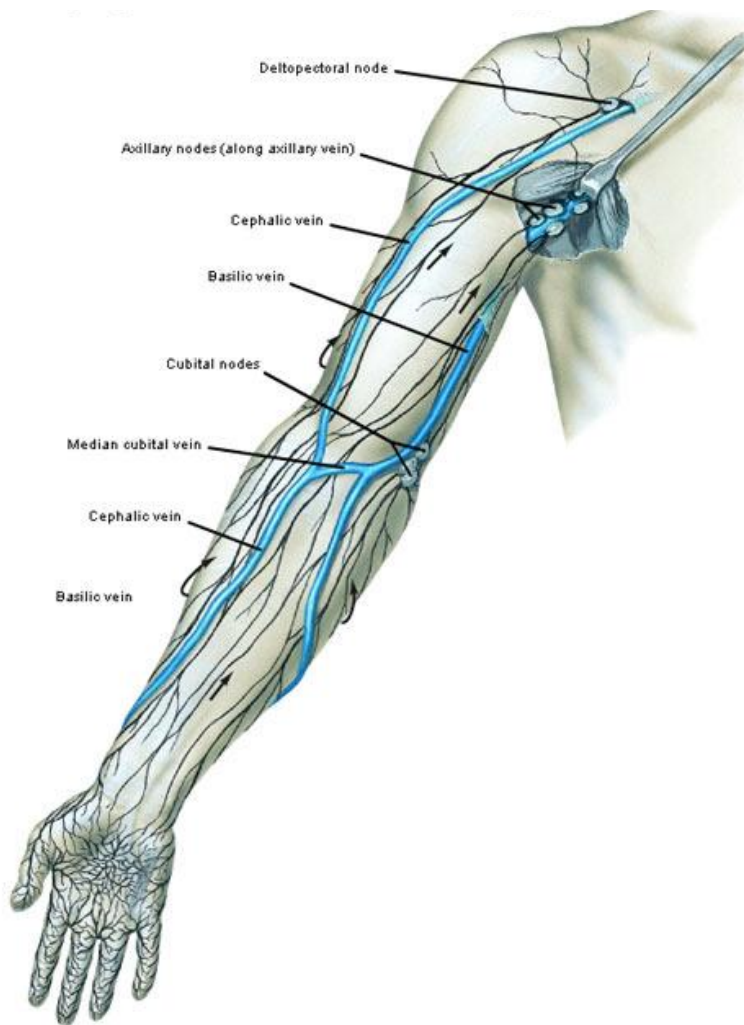
В ткани жидкость находится между клетками и называется тканевой жидкостью. По составу она напоминает плазму крови, хотя концентрация белков в ней и отличается от плазмы крови.

Тканевая жидкость постоянно оттекает из ткани по специальным лимфатическим капиллярам, которые, сливаясь, образуют все более и более крупные лимфатические сосуды. Самые крупные лимфатические сосуды – лимфатические протоки – впадают в самые крупные вены. Таким образом лимфа возвращается в кровоток.

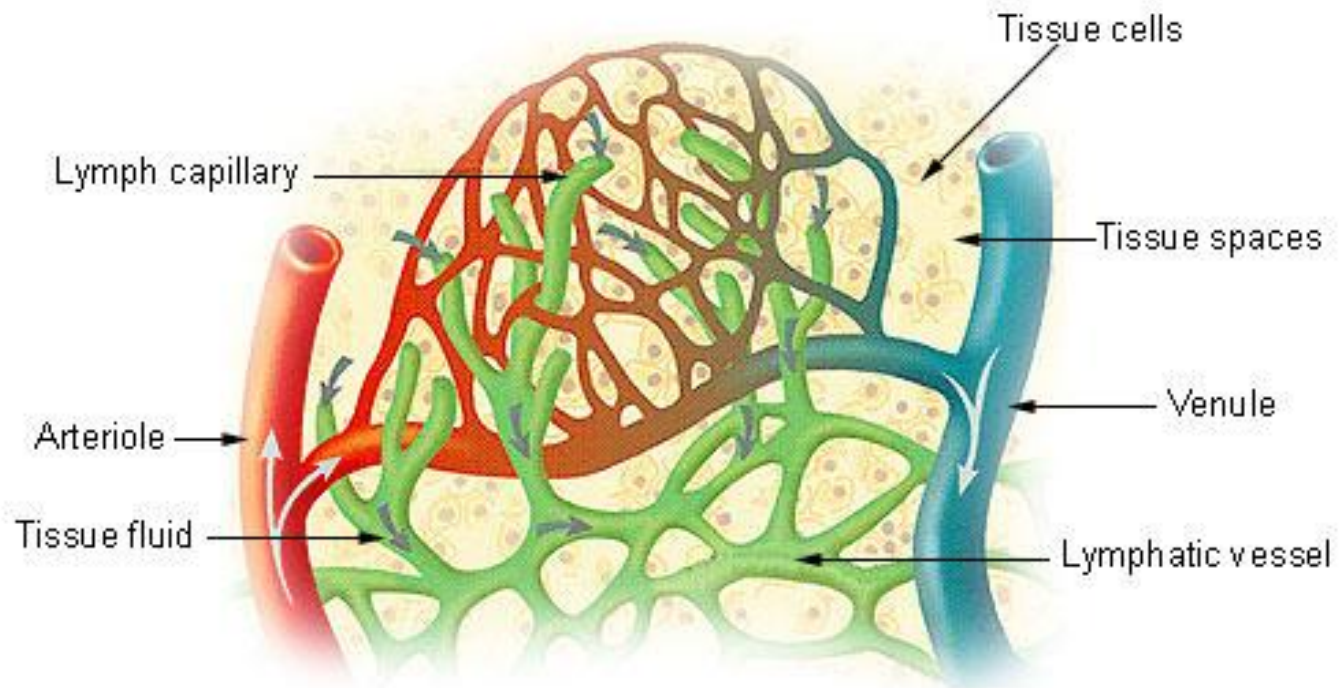
Описанная циркуляция жидкости по пути кровь → лимфа → кровь обеспечивает постоянное промывание тканей.



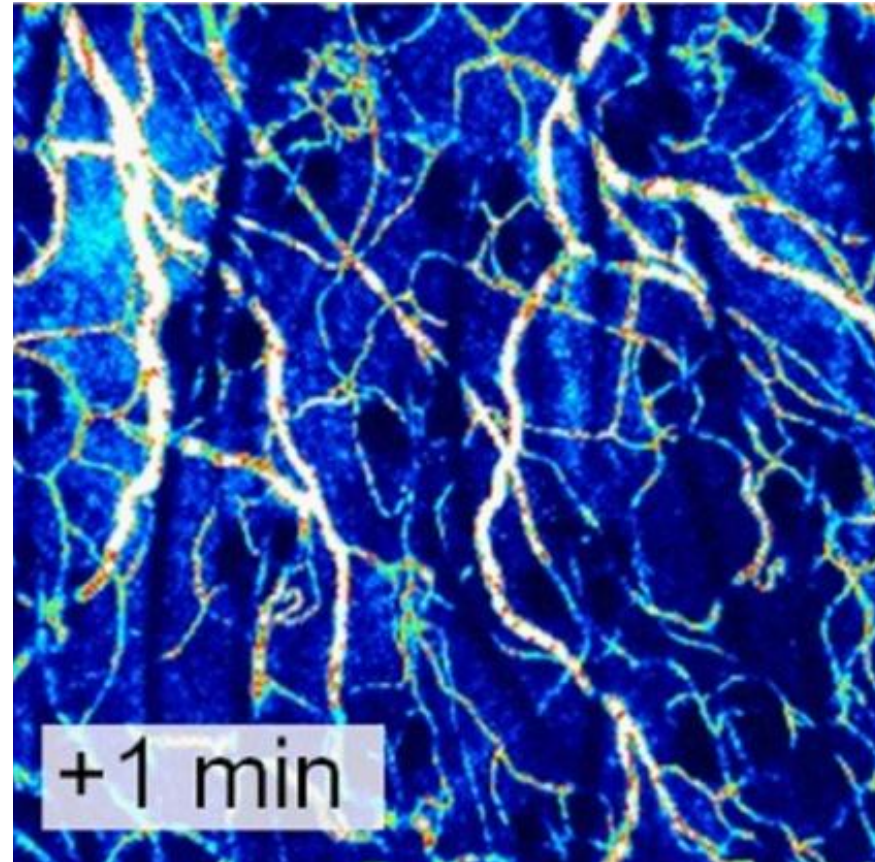
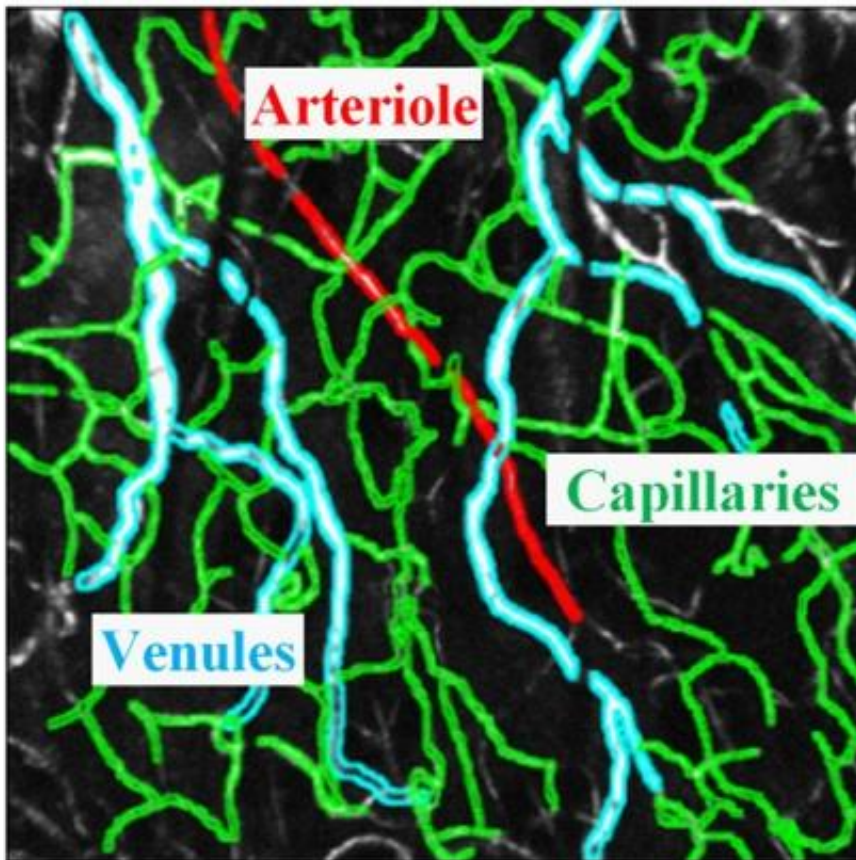
Тканевая жидкость из любого участка тела оттекает по лимфатическим капиллярам в лимфатические сосуды, а затем – в кровь



Lymph Capillaries in the Tissue Spaces



**Реальная архитектура мелких кровеносных сосудов:
артериолы → капиллярные сети → венулы**

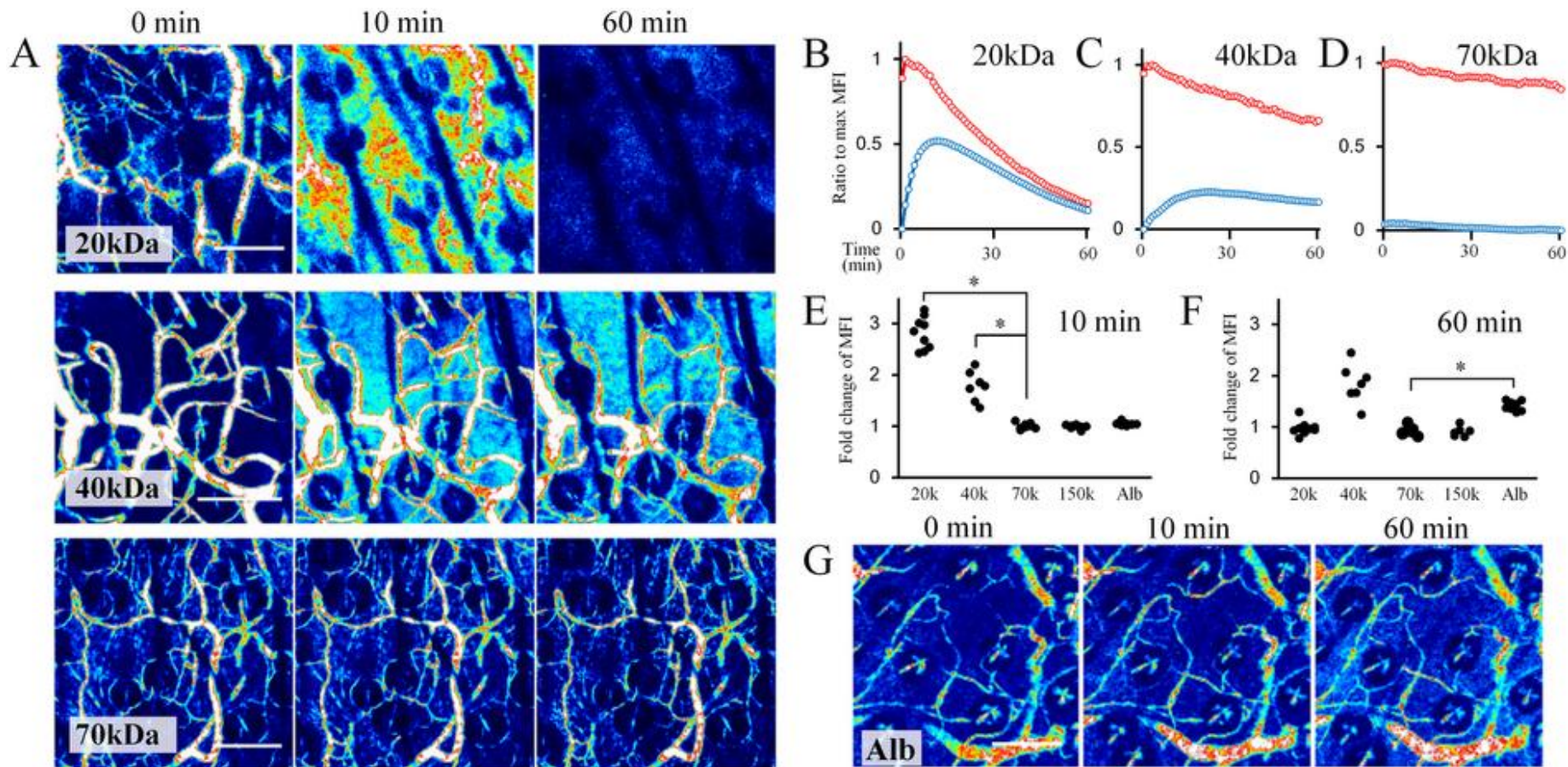


(A) Microvasculature in the ear skin. Arteriole (red), capillaries (green), and post capillary venules (blue) are shown. (B) Sequential images after histamine injection. Elapsed time is shown in the bottom left of each image. Red arrows indicate initiation sites of leakage from postcapillary venules. Some areas of postcapillary venules became undetectable thereafter (yellow arrowheads). (C) Kinetics of the MFI in the area of arterioles (red), capillaries (green), and post capillary venules (blue) after histamine injection. Arrow denotes the timepoint of histamine injection.

Что попадает из крови в тканевую жидкость, а потом – в лимфу? –

В условиях здоровой жизни сквозь стенку кровеносных сосудов проходят полисахариды и белки до 50-60 килодальтон.

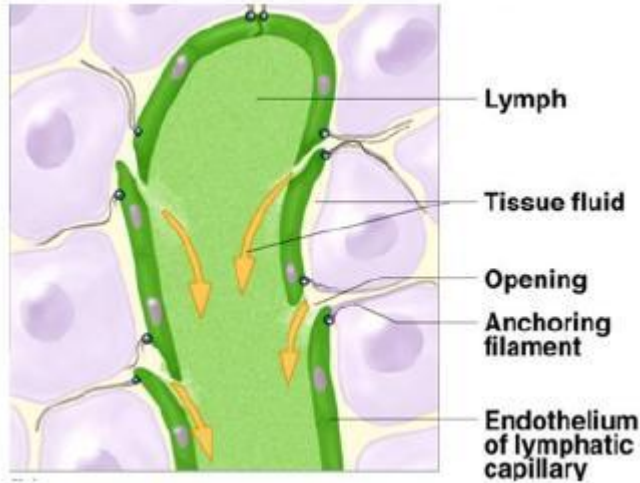
Декстран 70 килодальтон и альбумин 65 килодальтон не проходят.



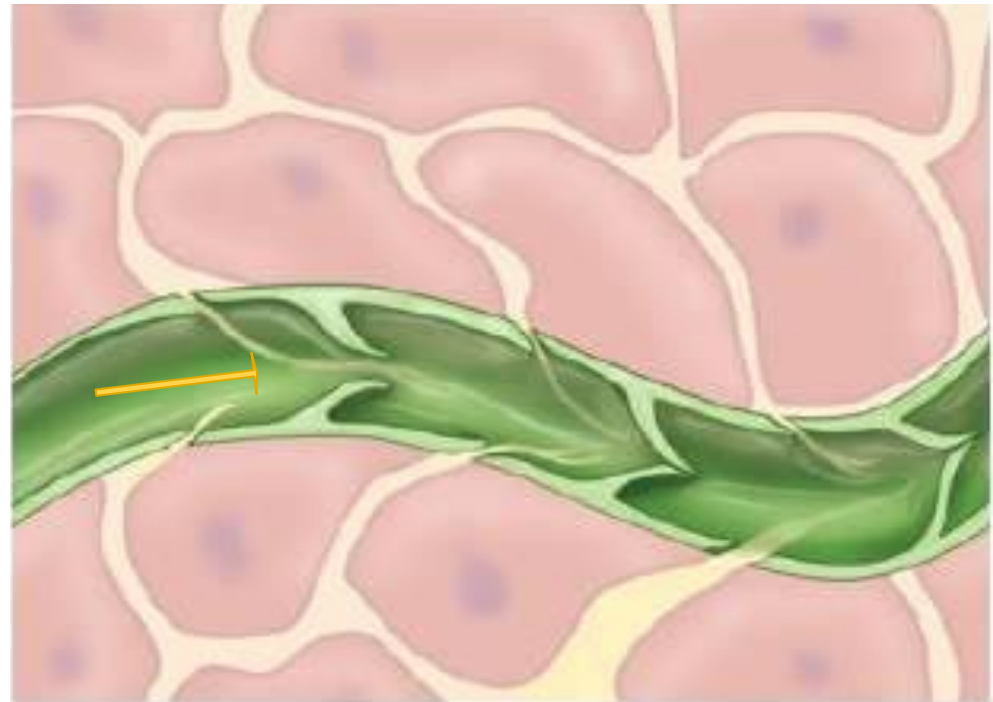
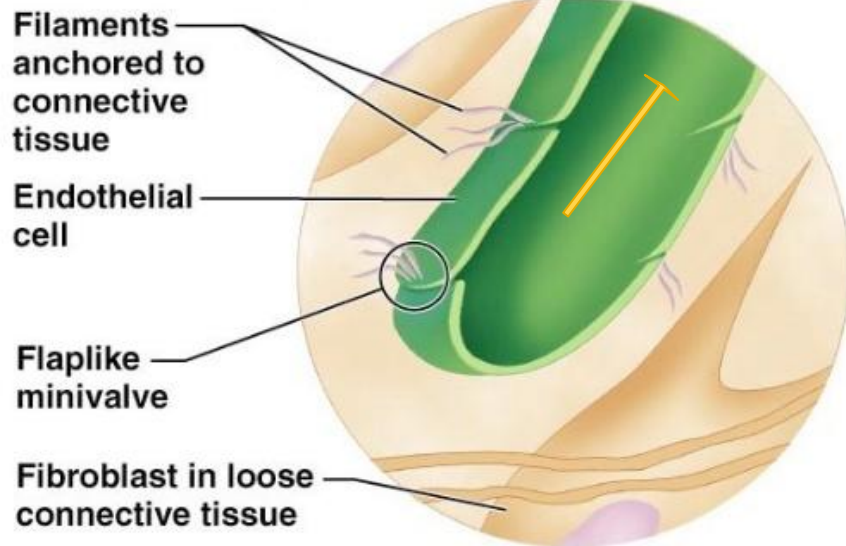
Прижизненный анализ проницаемости сосудов кожи для меченых декстранов и альбумина (двухфотонная микроскопия)

Лимфатические капилляры

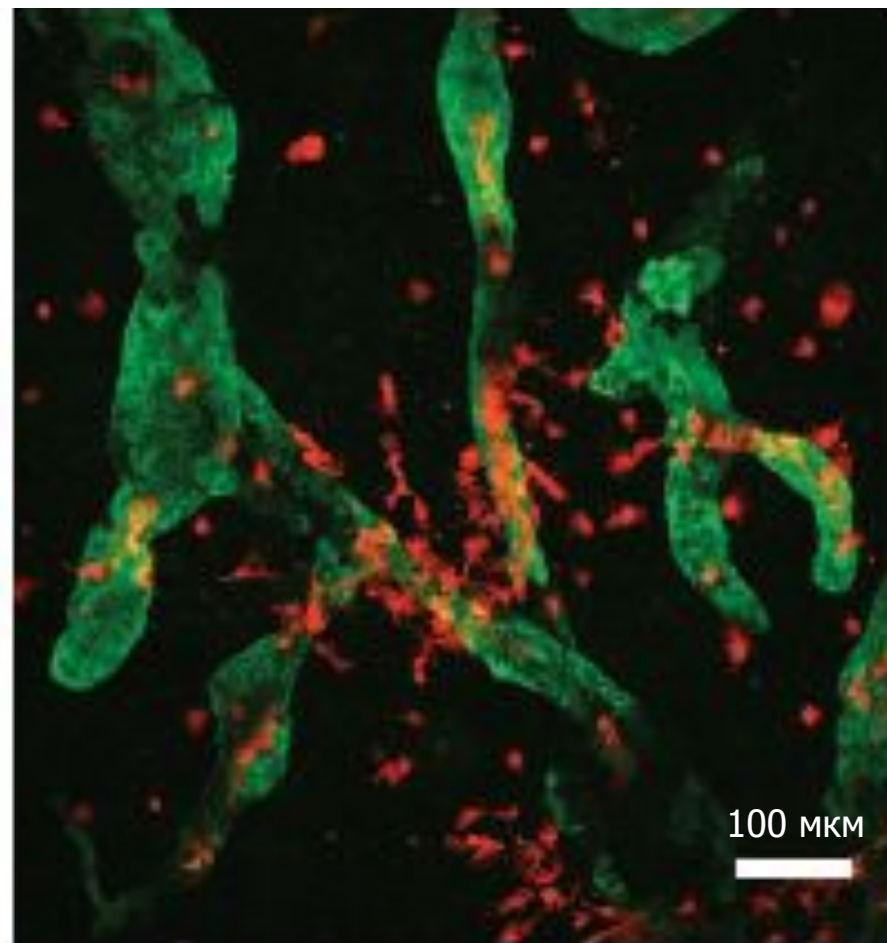
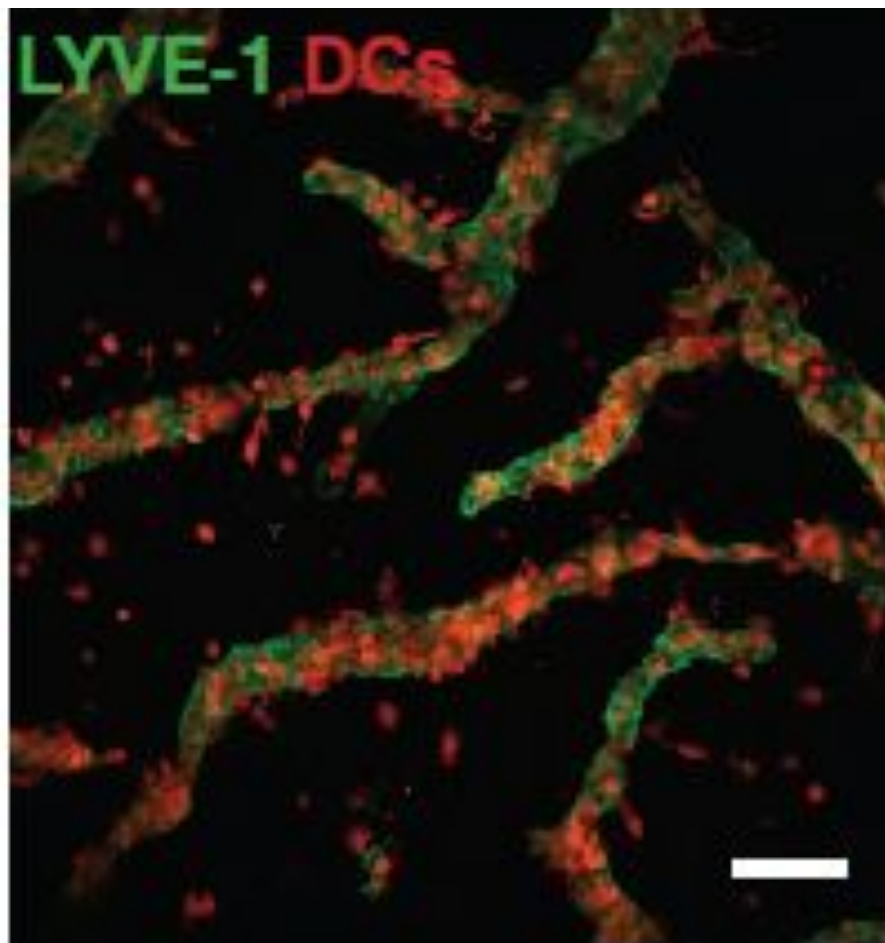
Тканевая жидкость и лимфа идентичны по составу. Все, что растворено в тканевой жидкости, попадает в лимфу.



Лимфатические капилляры начинаются слепым концом, в котором есть мини-клапаны. Через эти клапаны тканевая жидкость проходит в лимфатический капилляр и движется только в одном направлении, потому что внутри лимфатических сосудов есть другие клапаны, пропускающие лимфу в одну сторону и не позволяющие движение лимфы в обратном направлении.

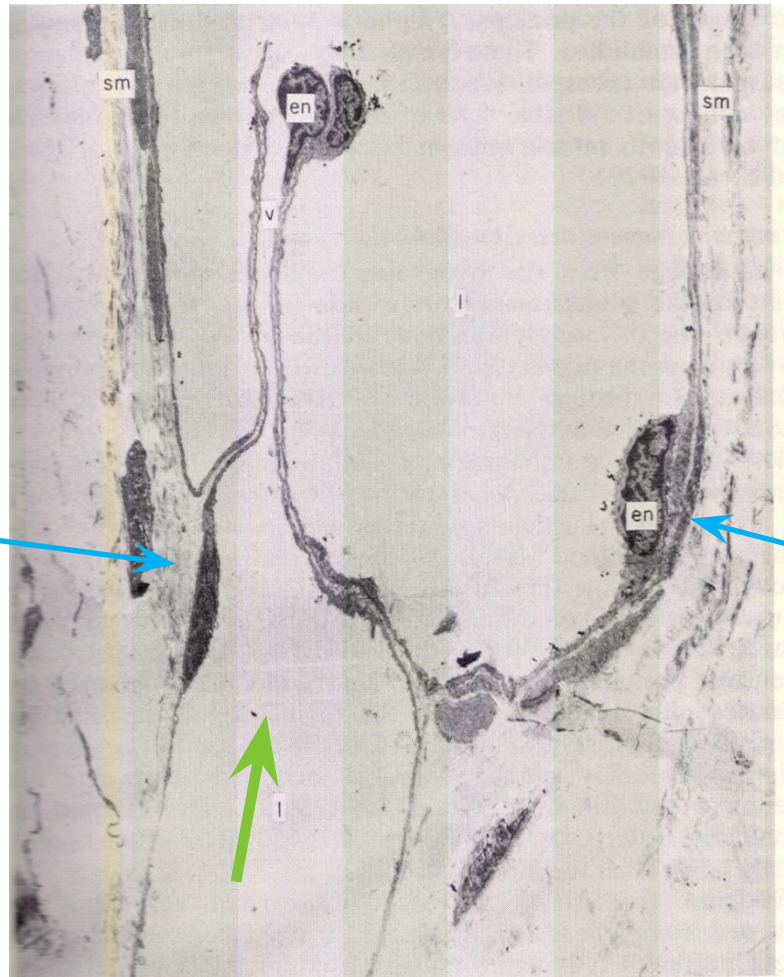


Архитектура реальных лимфатических капилляров (прижизненная микроскопия)



Зеленые – лимфатические сосуды, красные – дендритные клетки

Клапан в лимфатическом капилляре



Клетка эндотелия

Клетка эндотелия

Зеленая стрелка находится в просвете лимфатического капилляра и указывает направление движения лимфы

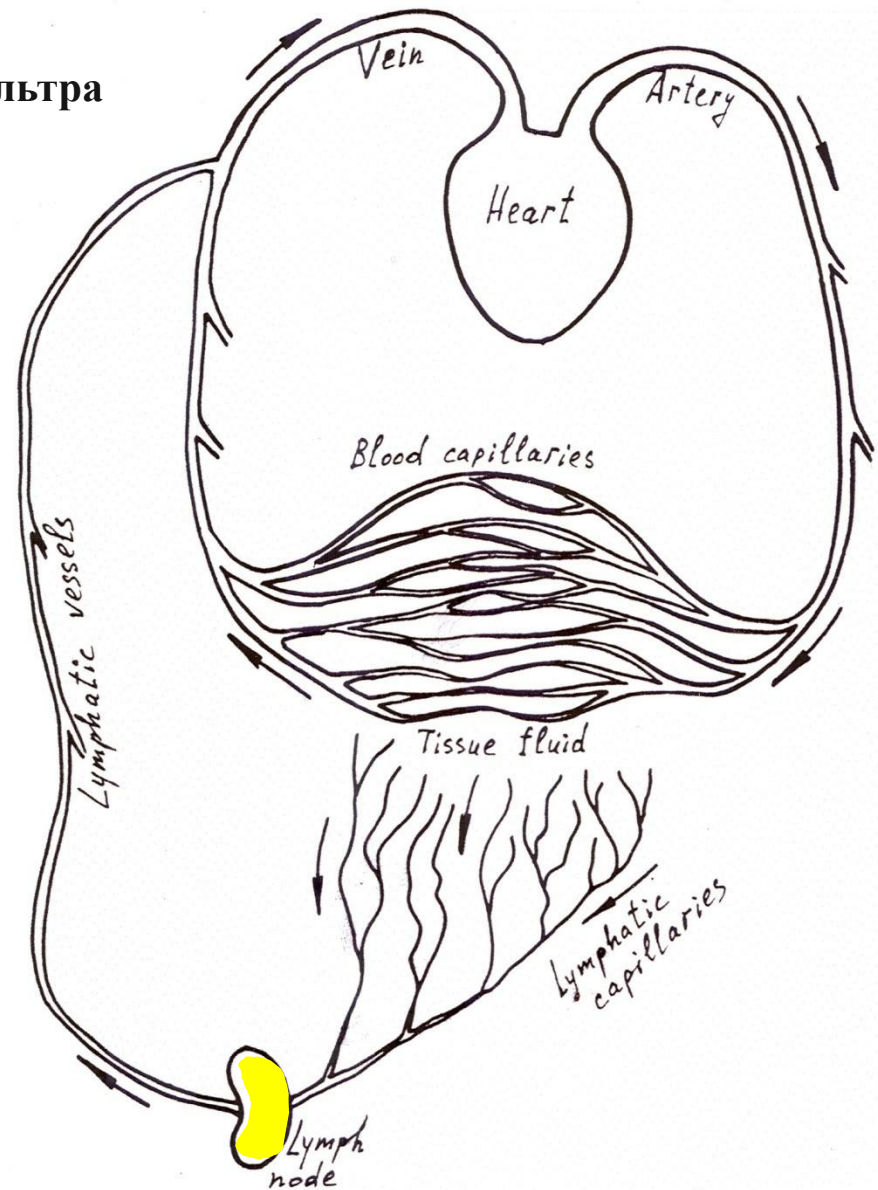
Fig. 1.12. Electron micrograph of a longitudinal section through a lymph vessel in the bat: l = lumen; sm = smooth muscle; v = valve flaps; en = endothelial cell. In the lower part of the vessel, the lumen is narrower than in the upper part; no smooth muscle is seen in the walls just below the valve or in the valve itself. x3000. (By courtesy of Dr. J. H. Cliff and P. A. Nicoll)

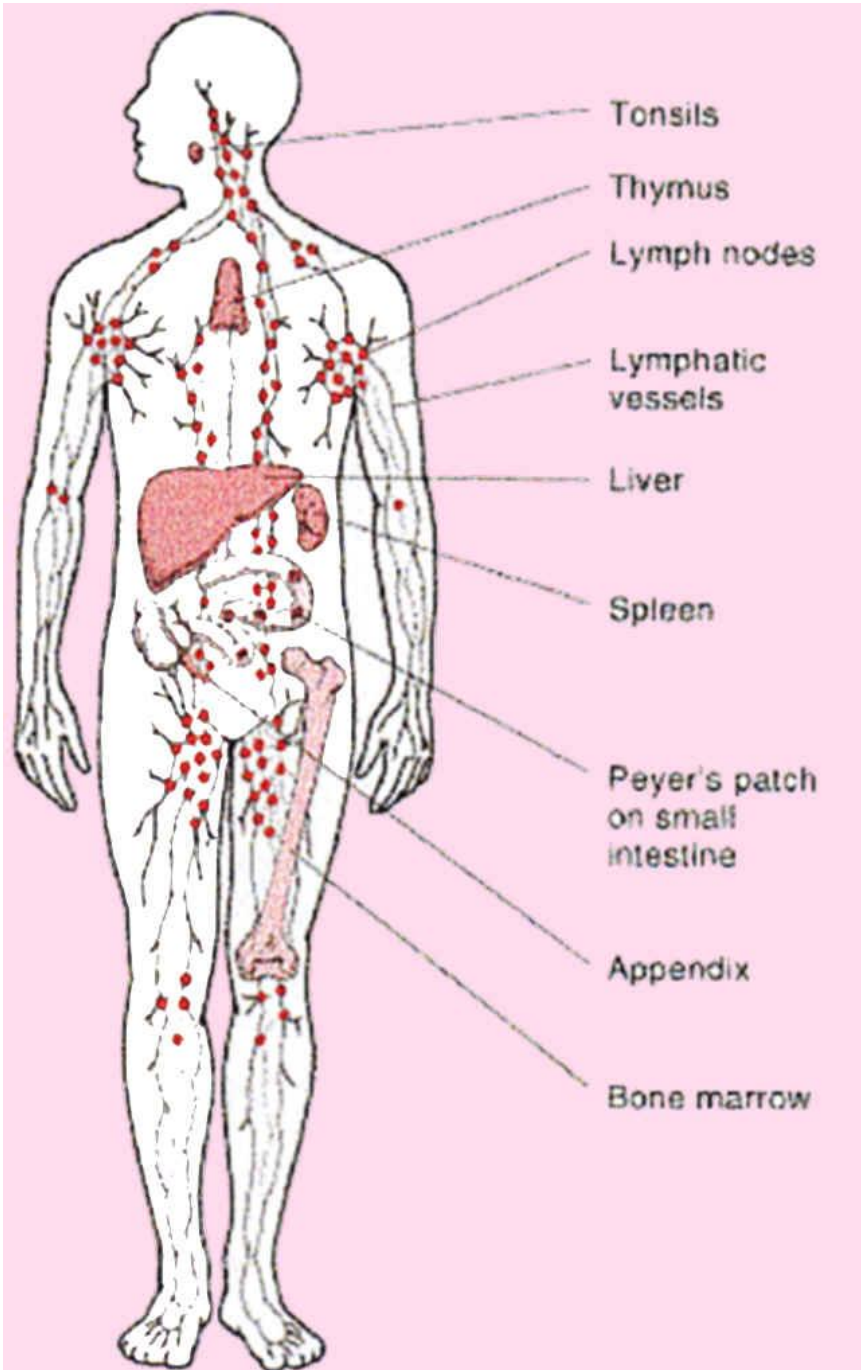
Продольный срез лимфатического капилляра
(электронная микроскопия)

**Лимфатический узел (*lymph node*)
выполняет функцию контролирующего фильтра**

Лимфа, оттекающая из любого участка тела, подвергается контролю, проходя через специальные тканевые фильтры – лимфатические узлы.

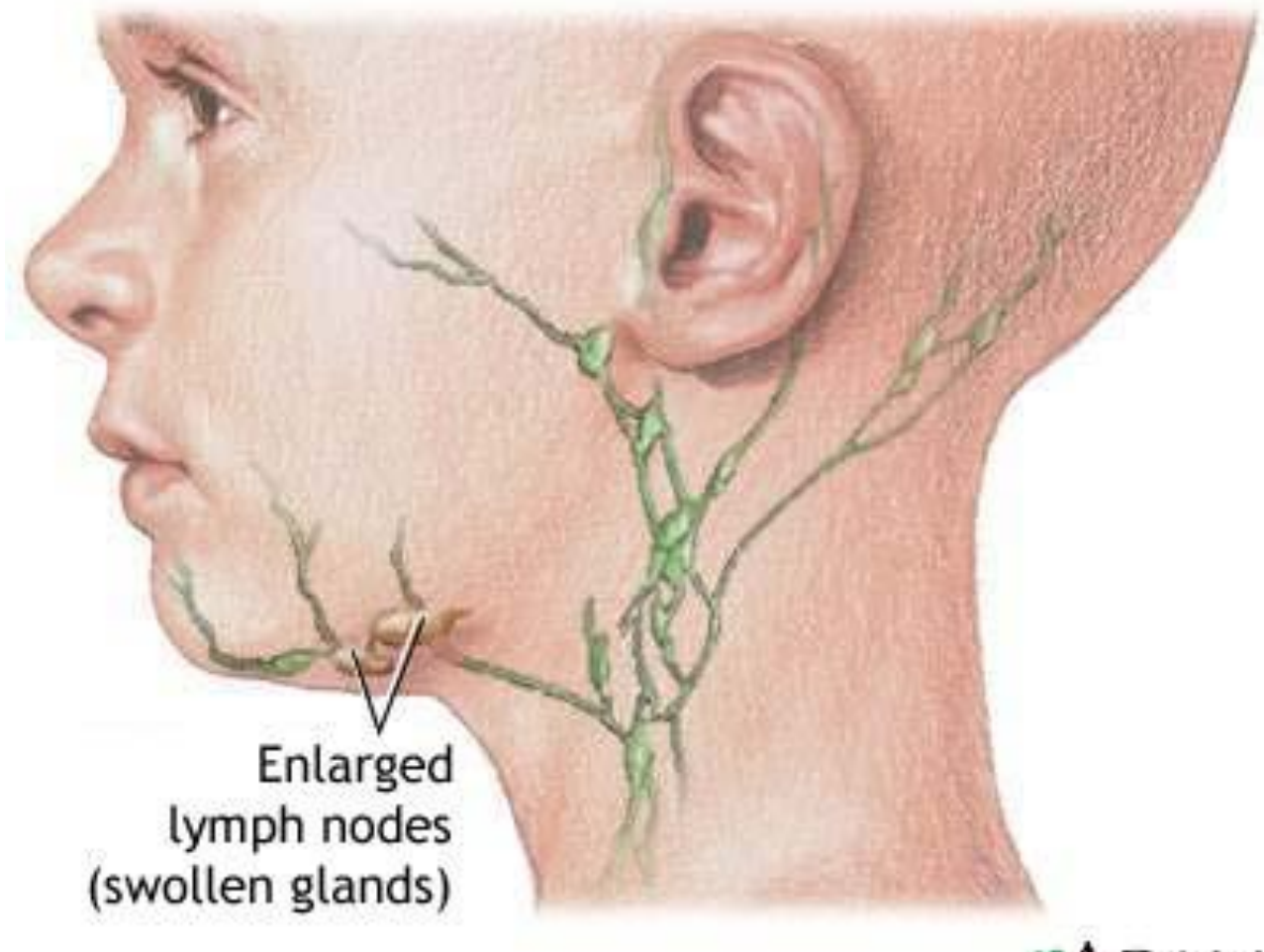
Чужеродные вещества, например, компоненты микроорганизмов, а также любые измененные собственные вещества, например, денатурированные или мутантные белки, будут обнаружены и обезврежены в лимфатических узлах, ближайших к инфицированной или поврежденной ткани (так называемые региональные лимфатические узлы).





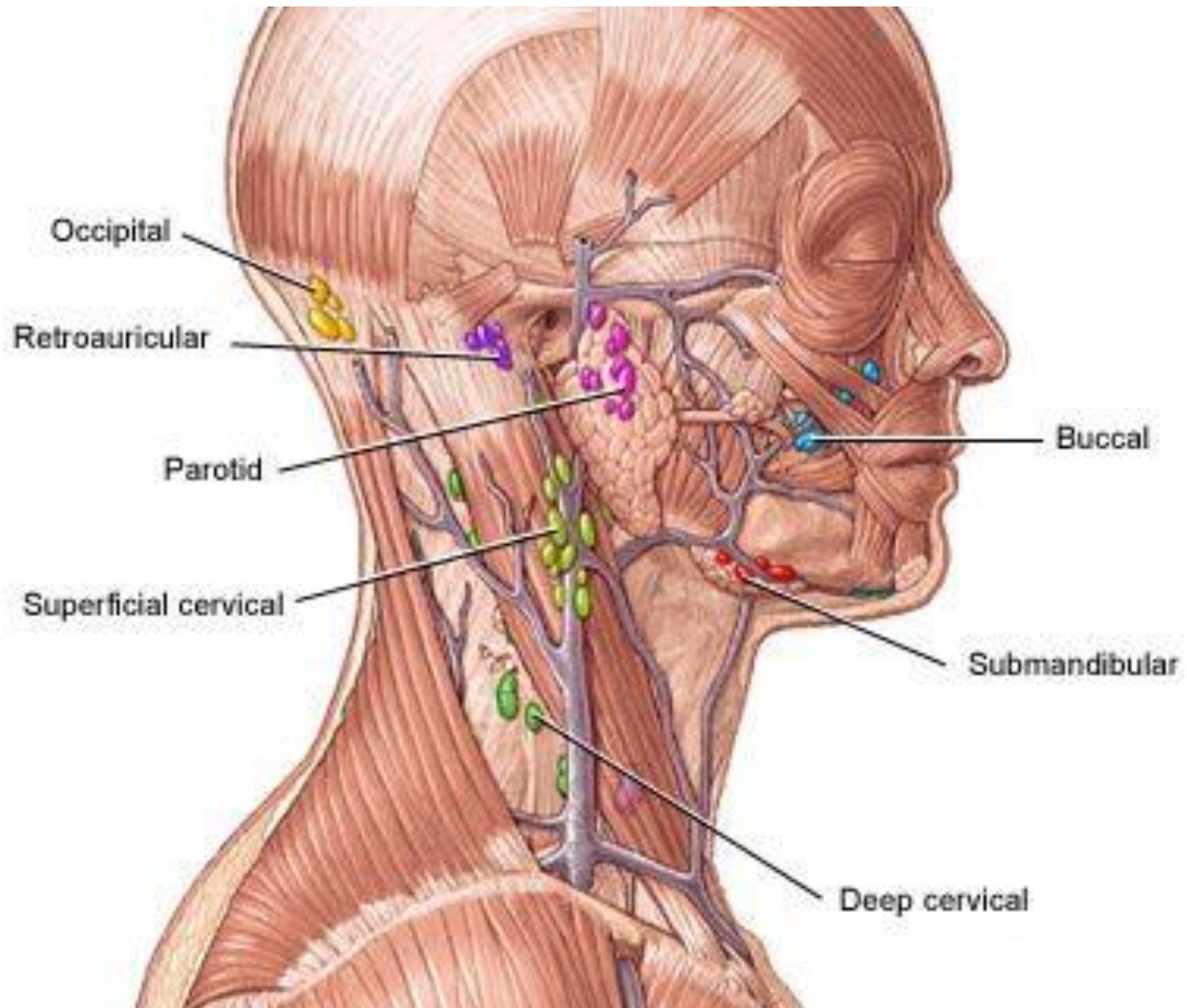
Лимфоидная ткань человека:

- около 600 лимфатических узлов,
 - миндалины,
- Пейеровы бляшки кишечника,
 - селезенка,
 - тимус

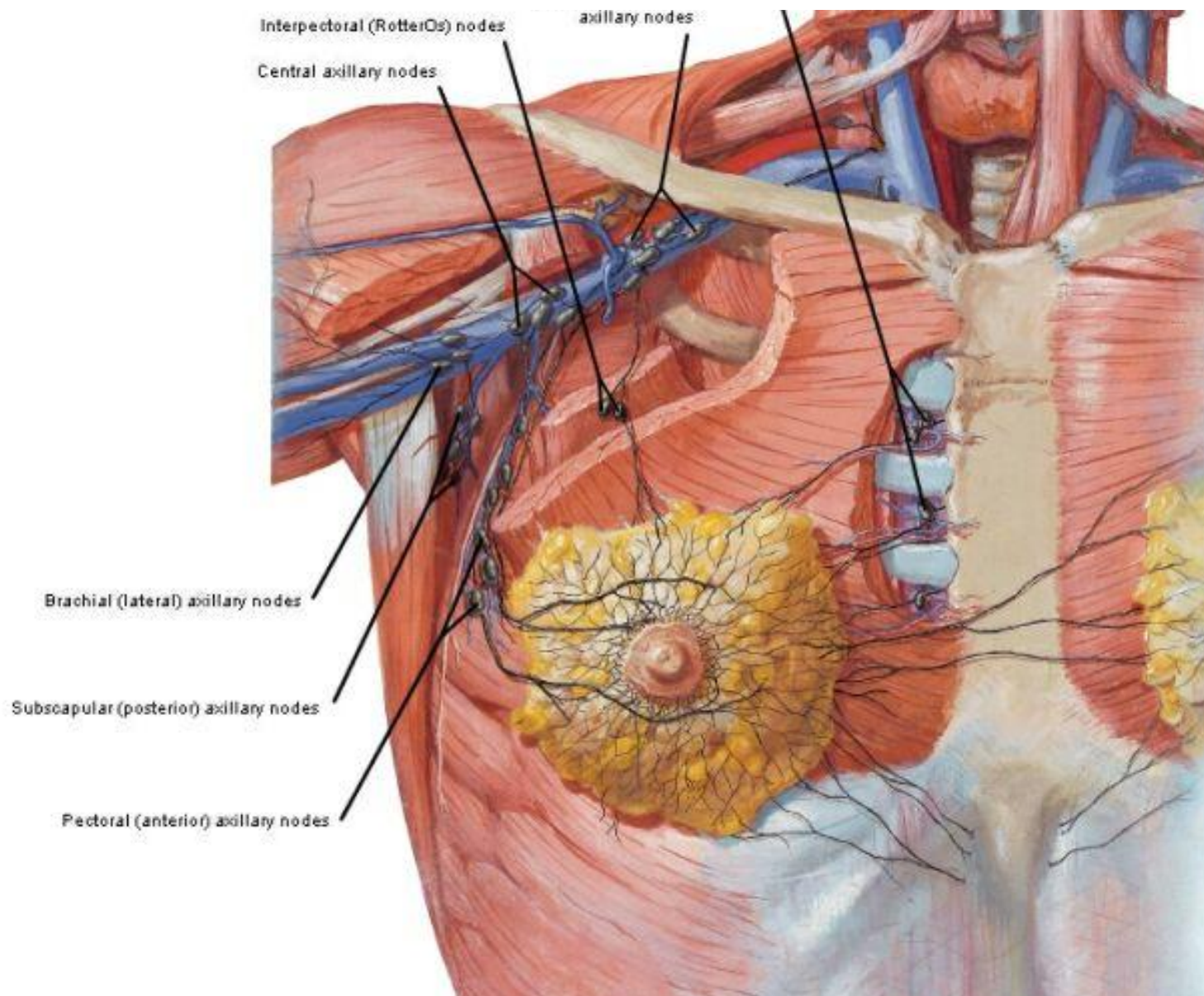


Lymph nodes play an important part in the body's defense against infection. Swelling might occur even if the infection is trivial or not apparent. Swelling of lymph nodes generally results from localized or systemic infection, abscess formation, or malignancy.

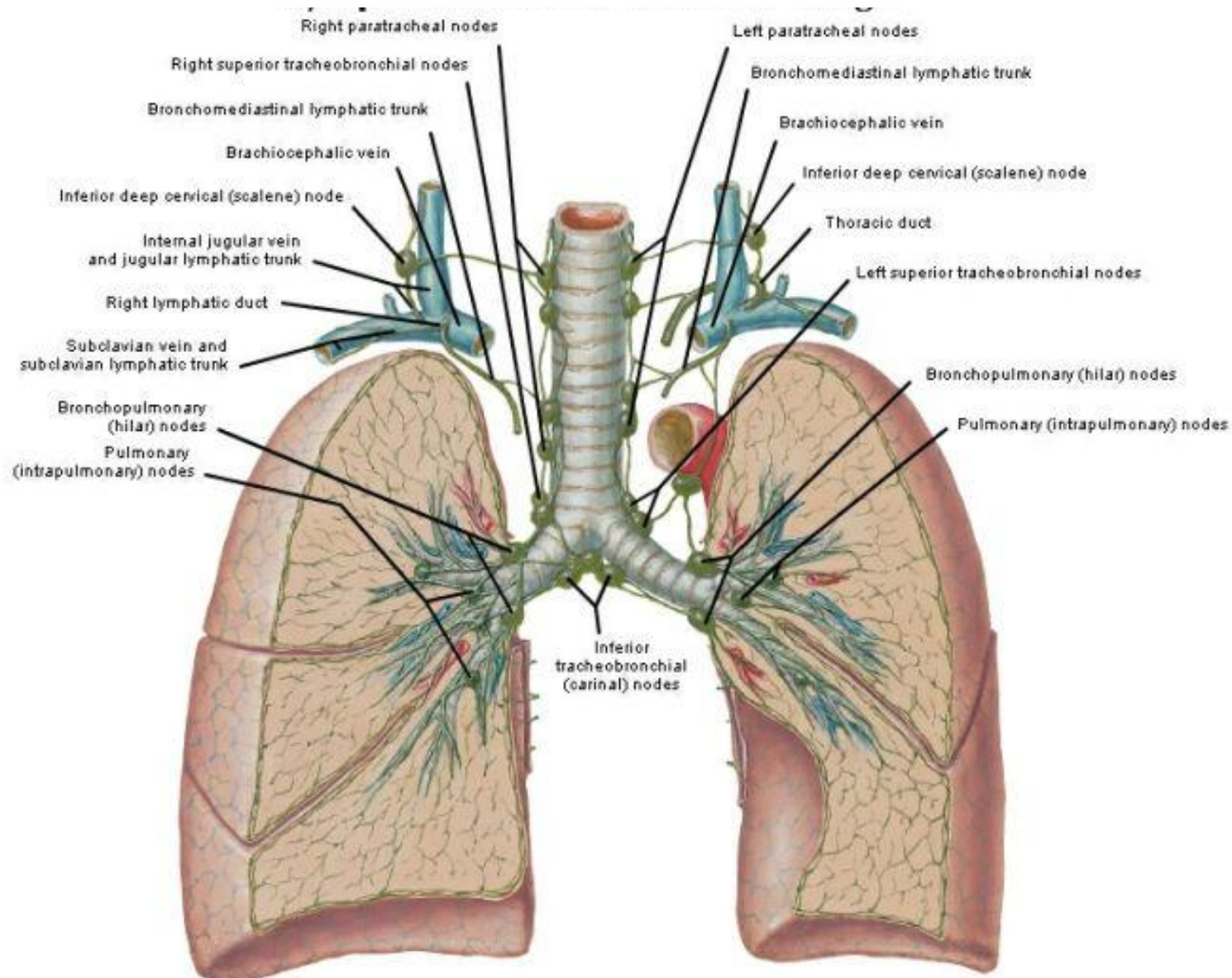
Лимфатические узлы головы и шеи



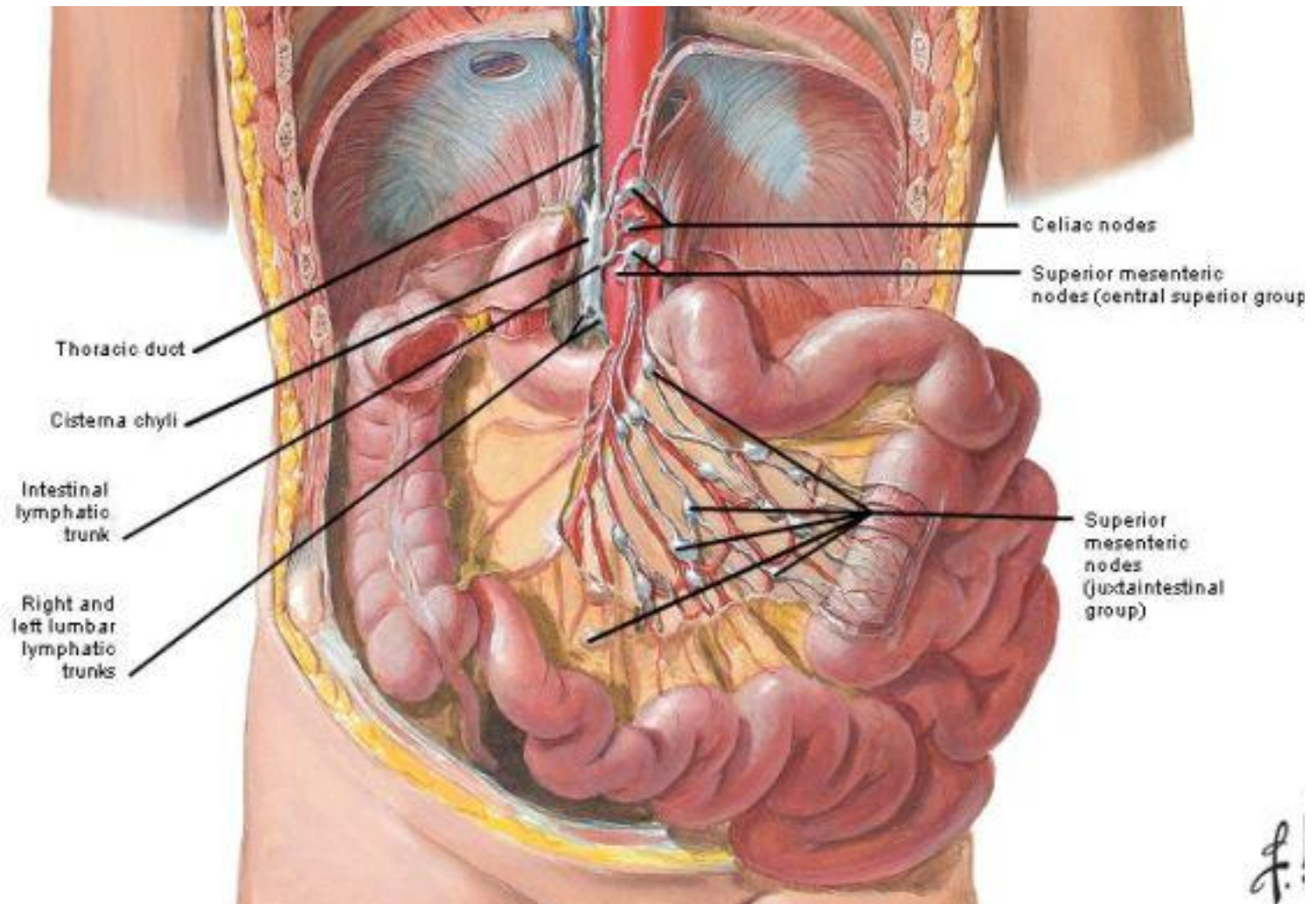
Лимфатические сосуды и лимфатические узлы грудной мышцы и грудной железы



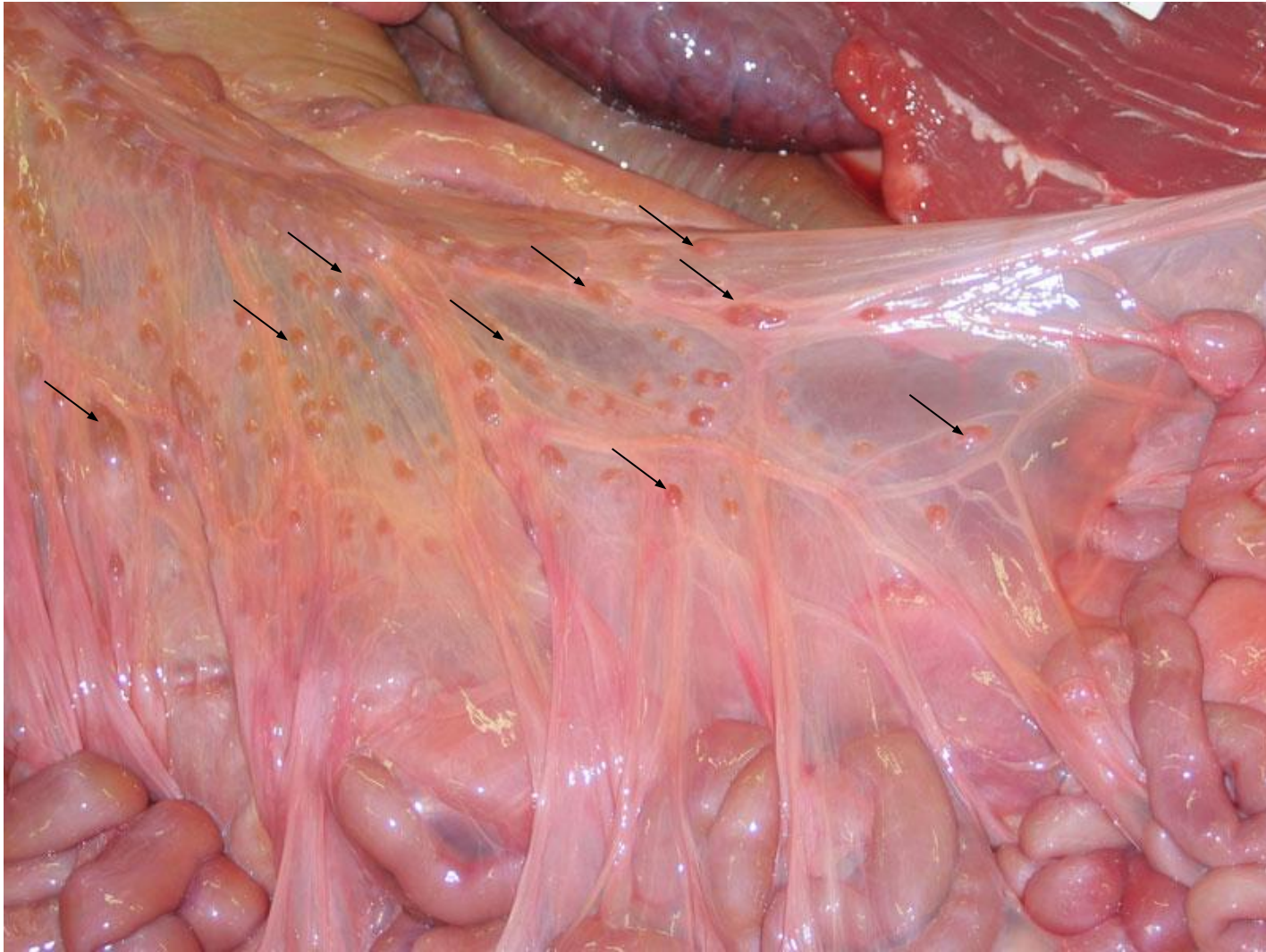
Лимфатические узлы, в которые оттекает лимфа из ткани легких



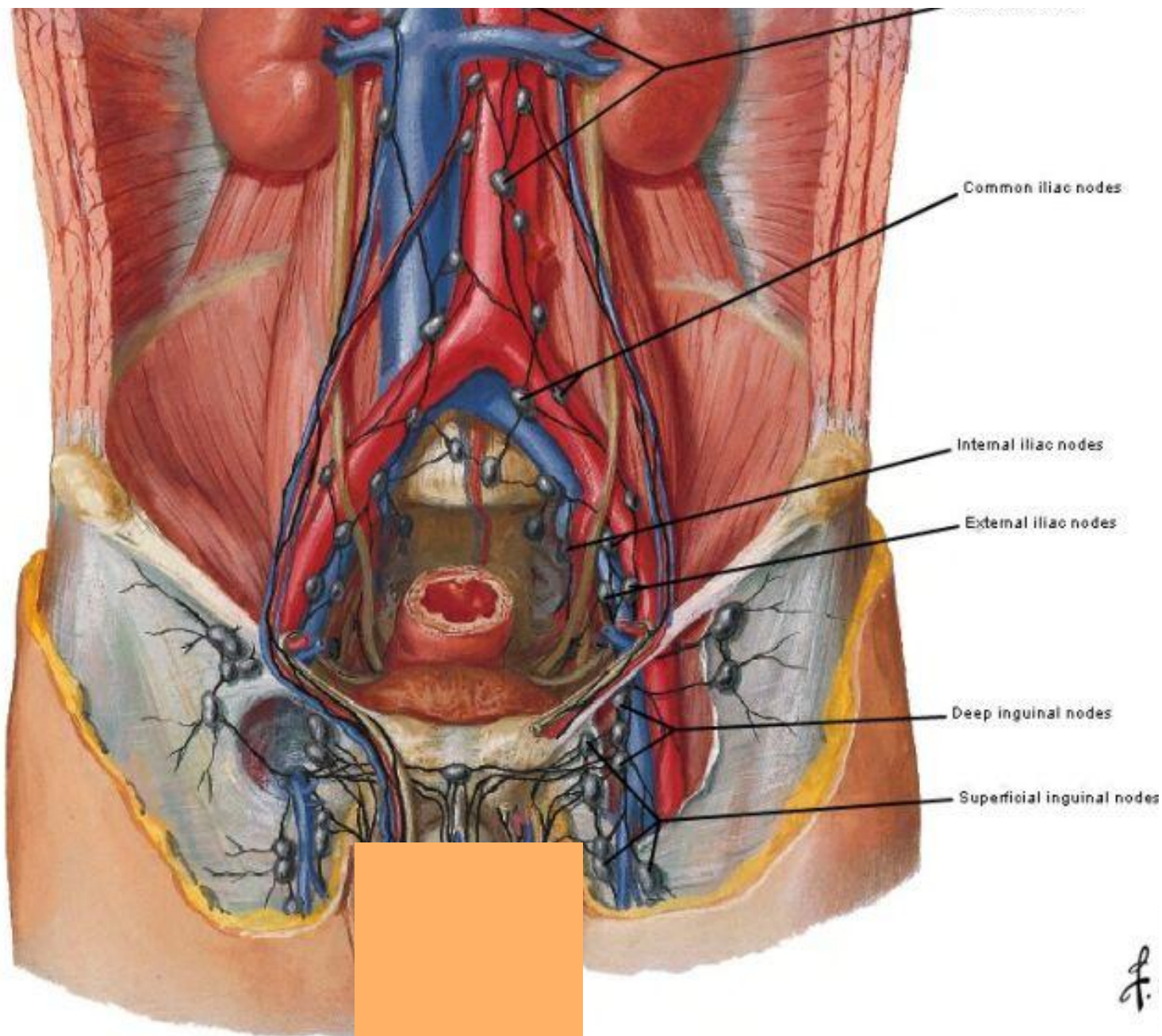
Лимфатические узлы тонкого кишечника



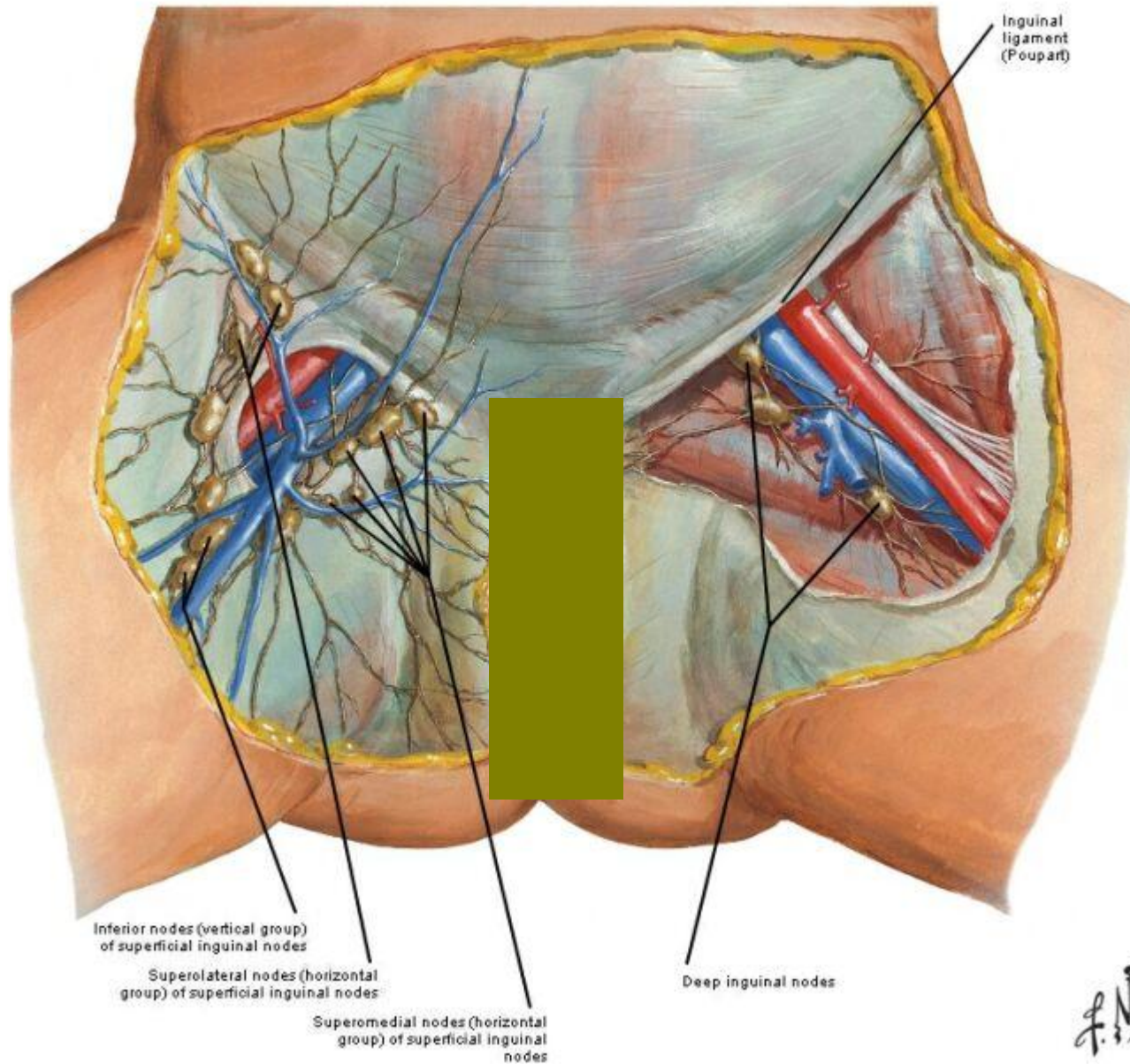
Лимфатические узлы брыжейки,
(сквозь них фильтруется лимфа, оттекающая из стенки тонкой кишки)



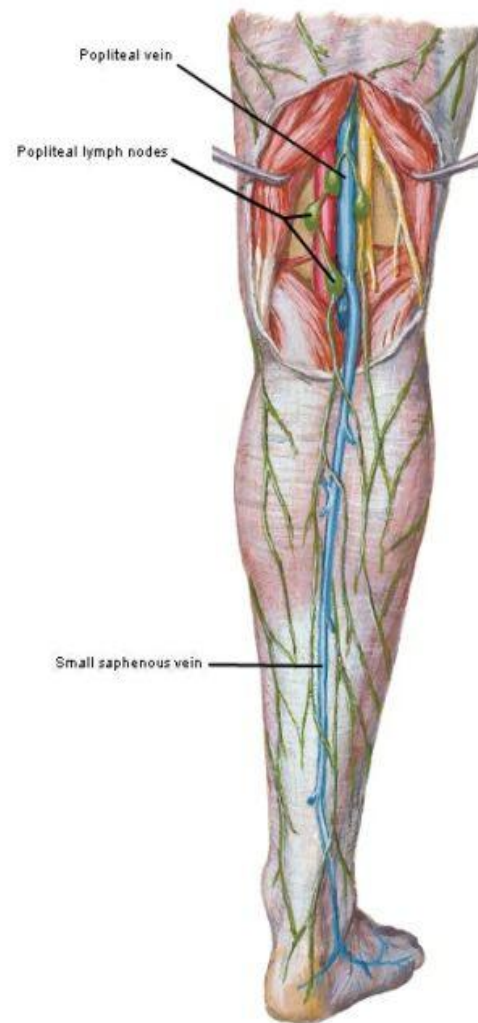
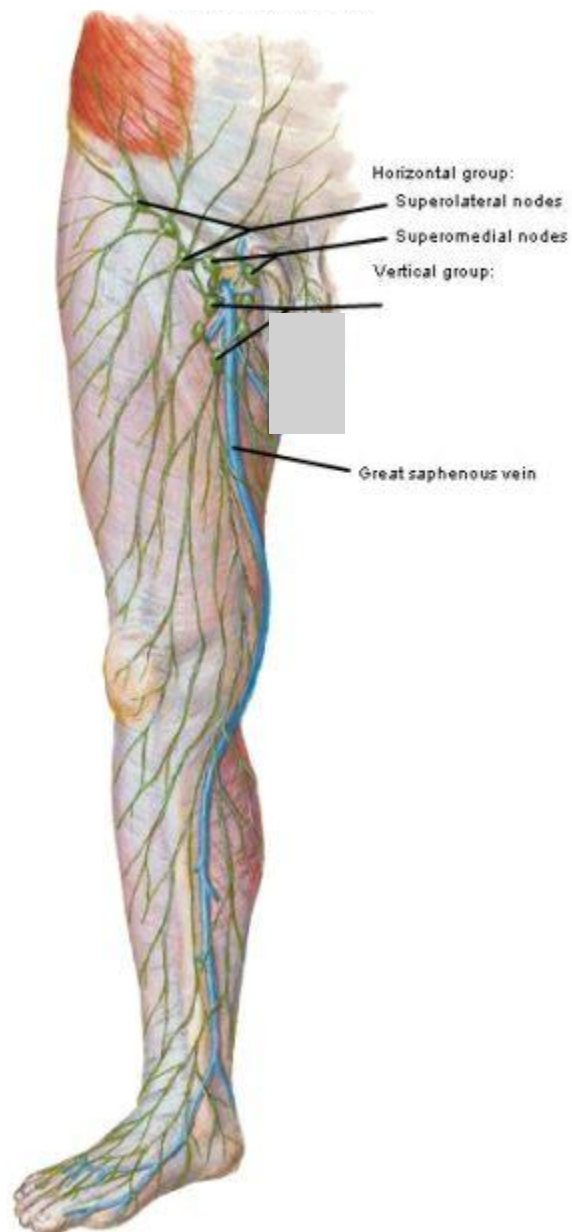
Лимфатические узлы брюшной и тазовой областей



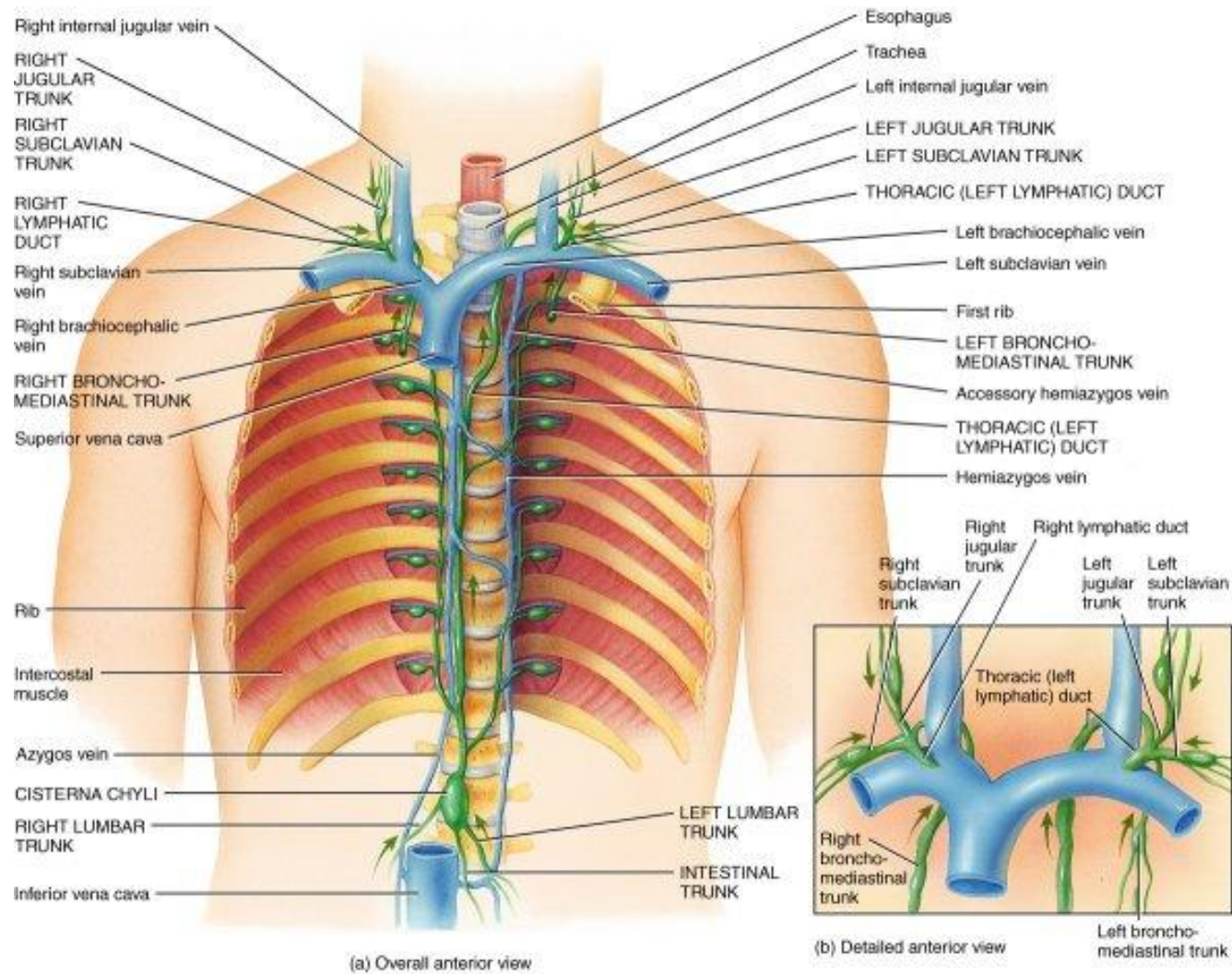
Лимфатические узлы паховой и подвздошной областей



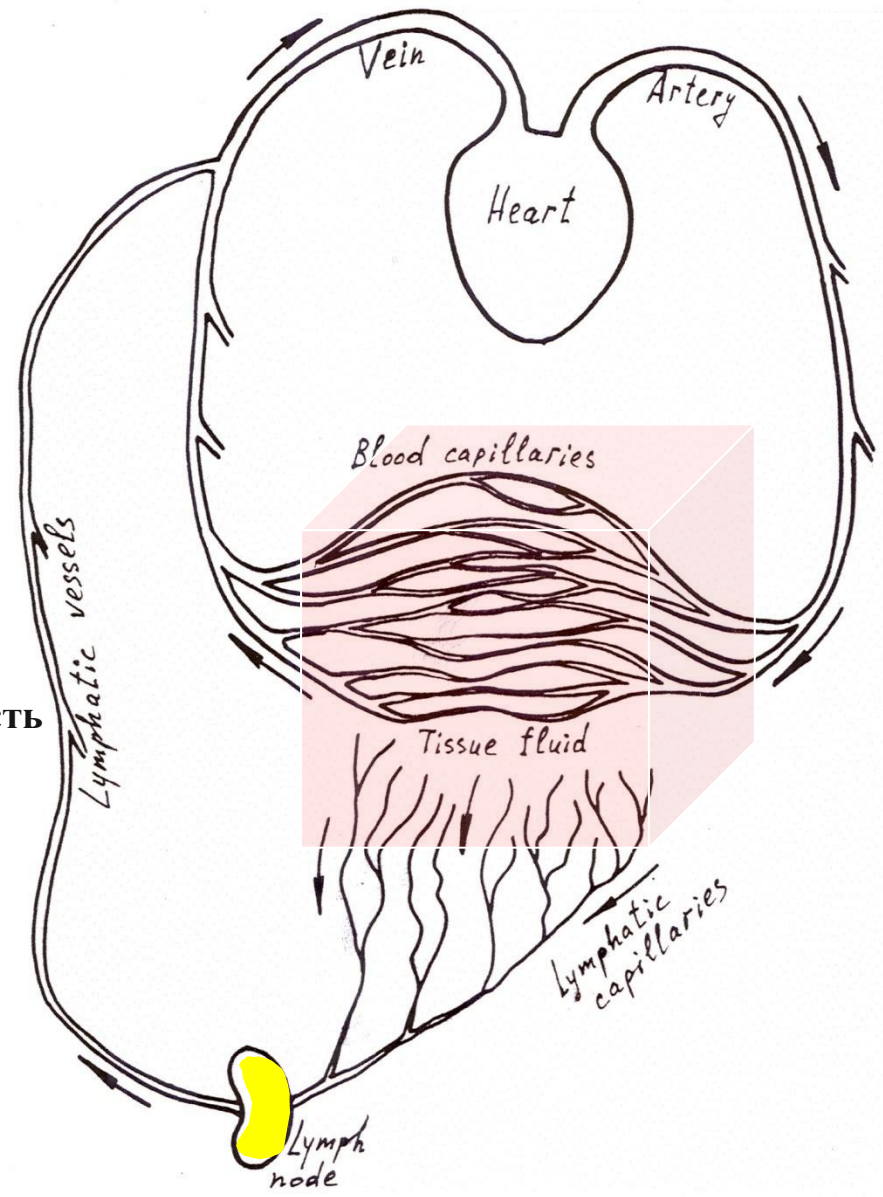
Лимфатические сосуды и лимфатические узлы нижней конечности



Крупнейшие лимфатические протоки

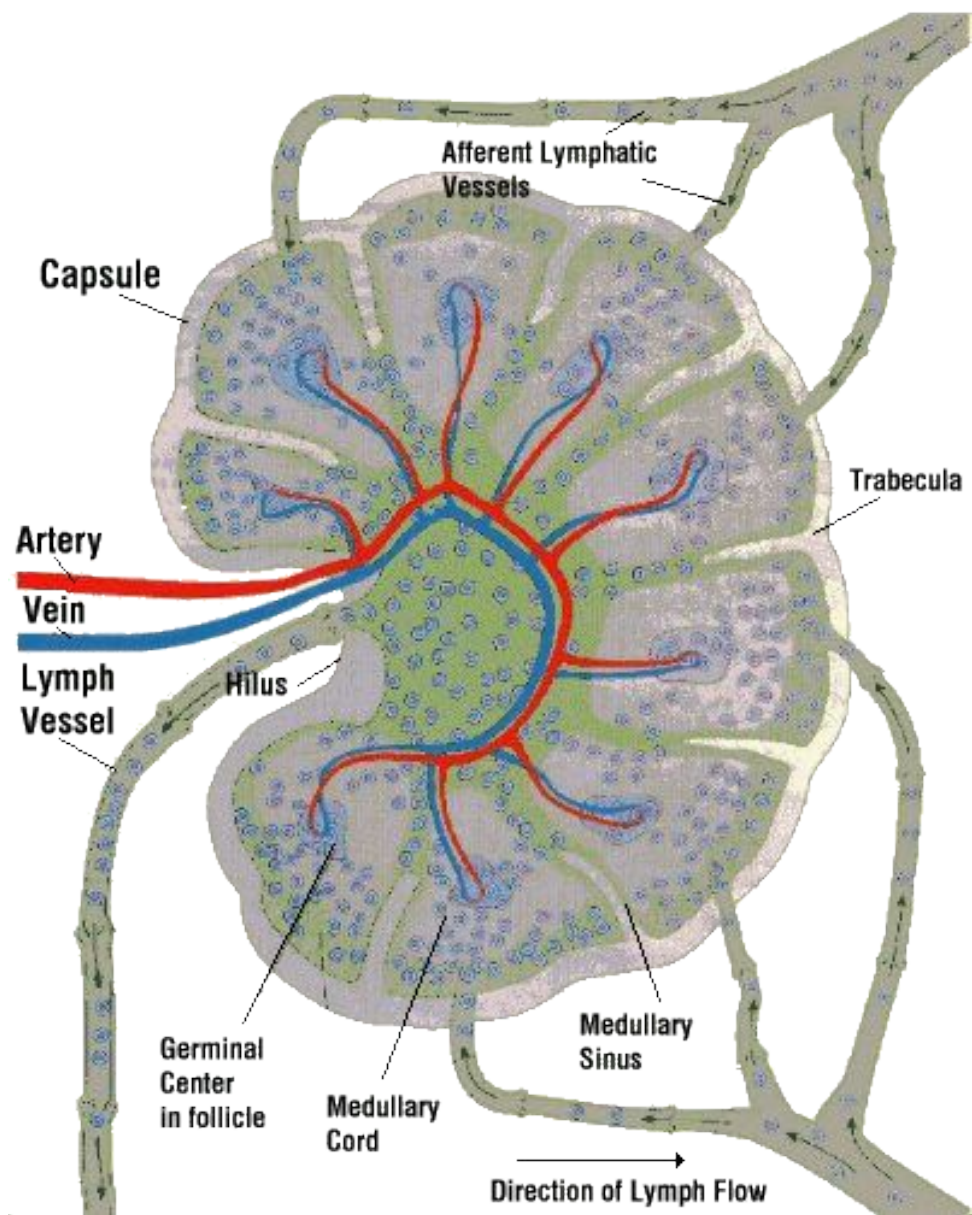


Мелкие лимфатические сосуды собираются в более крупные, которые сбрасывают лимфу в самые крупные вены, то есть вся лимфа возвращается в кровь



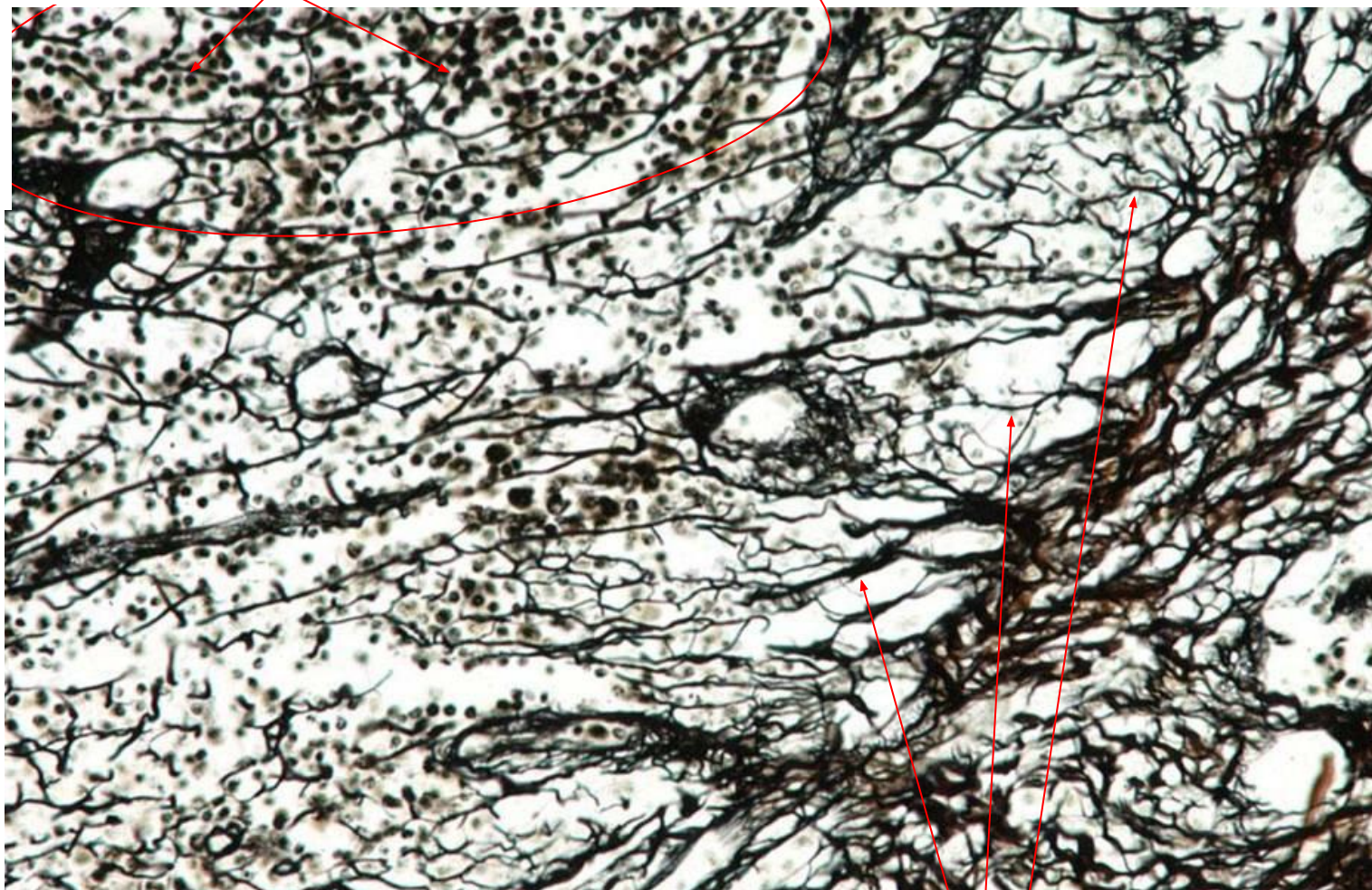
**Лимфатический узел фильтрует тканевую жидкость и контролирует ее содержимое.
Задача - обнаружить и обезвредить чужие биомолекулы и тем более существа (вирусы, бактерии, простейшие и др.)**

Строение лимфатического узла



Сеть ретикулиновых волокон образует каркас лимфатического узла

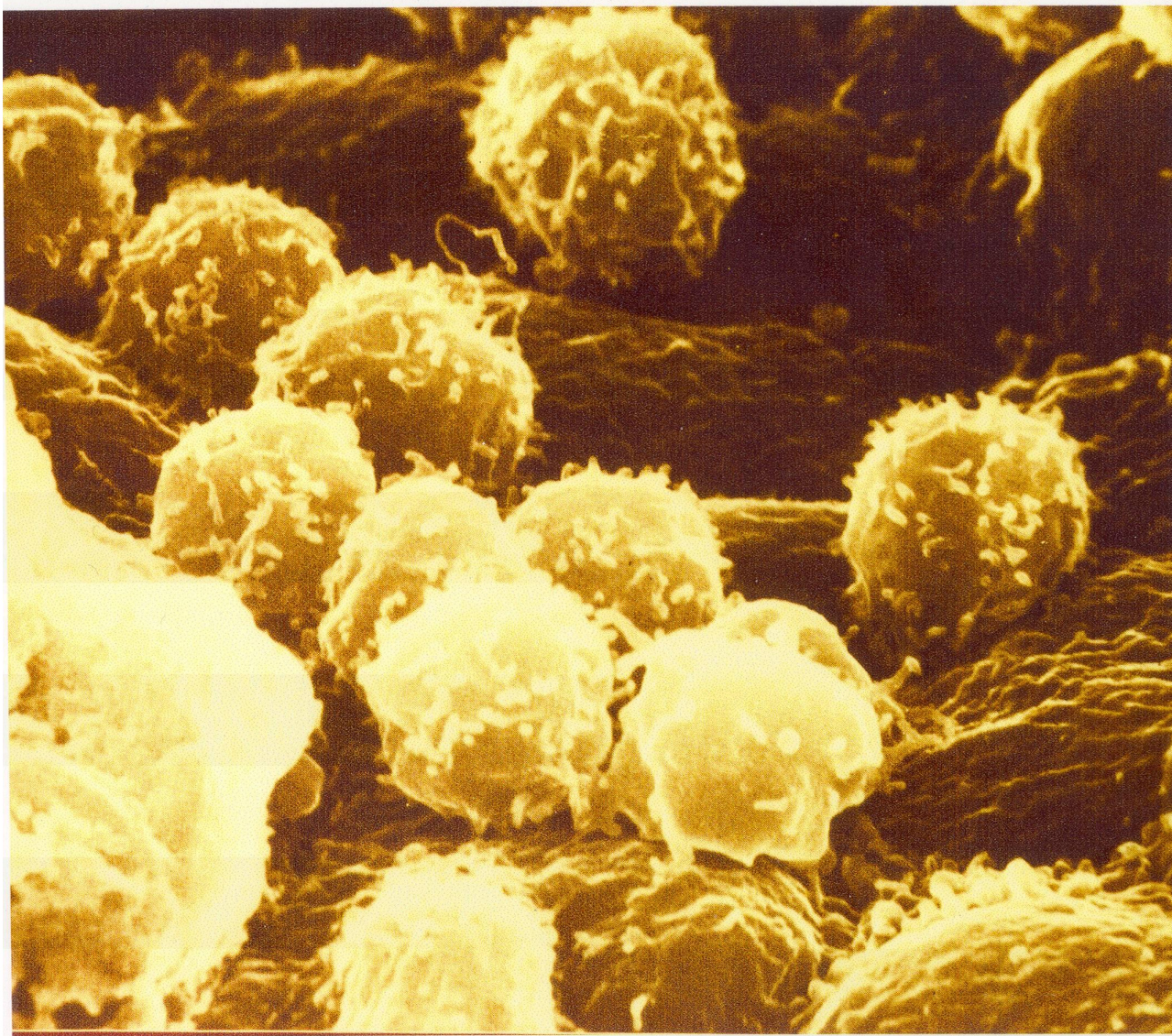
Фолликул (скопление лимфоцитов)



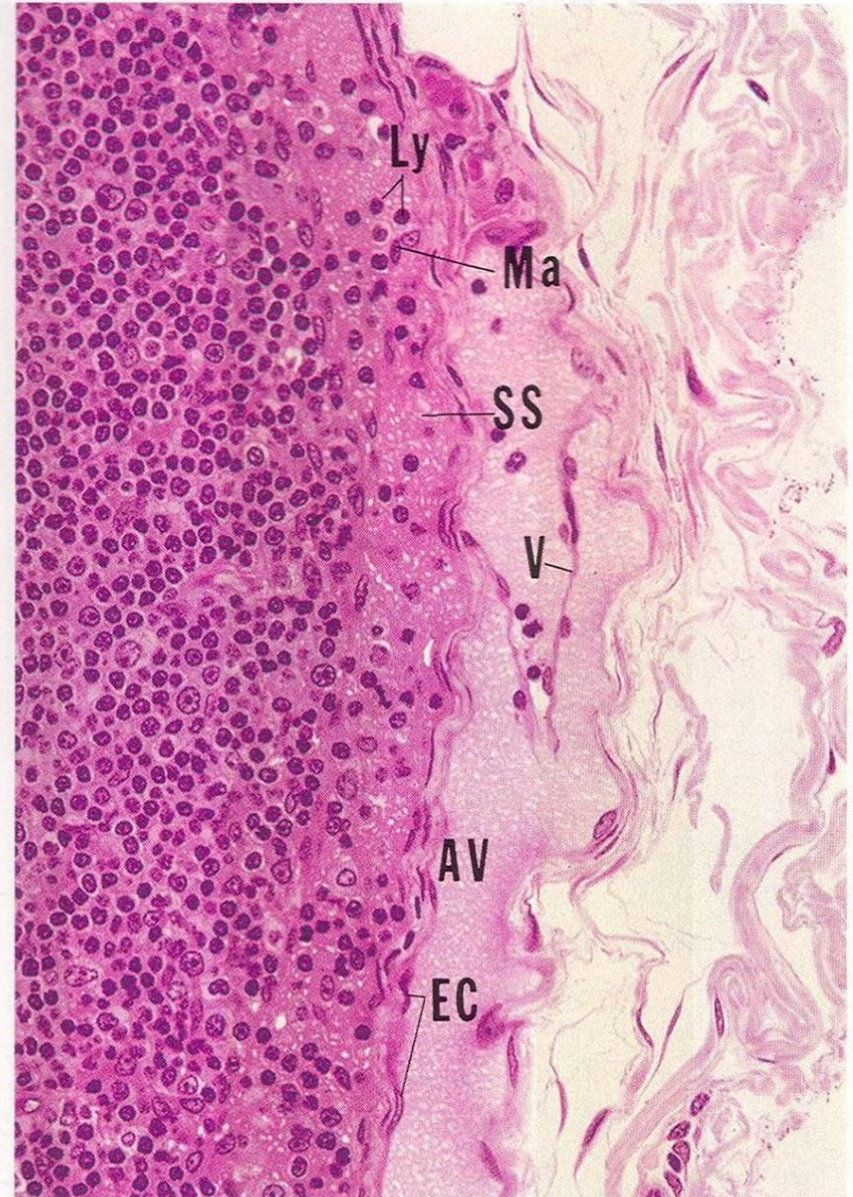
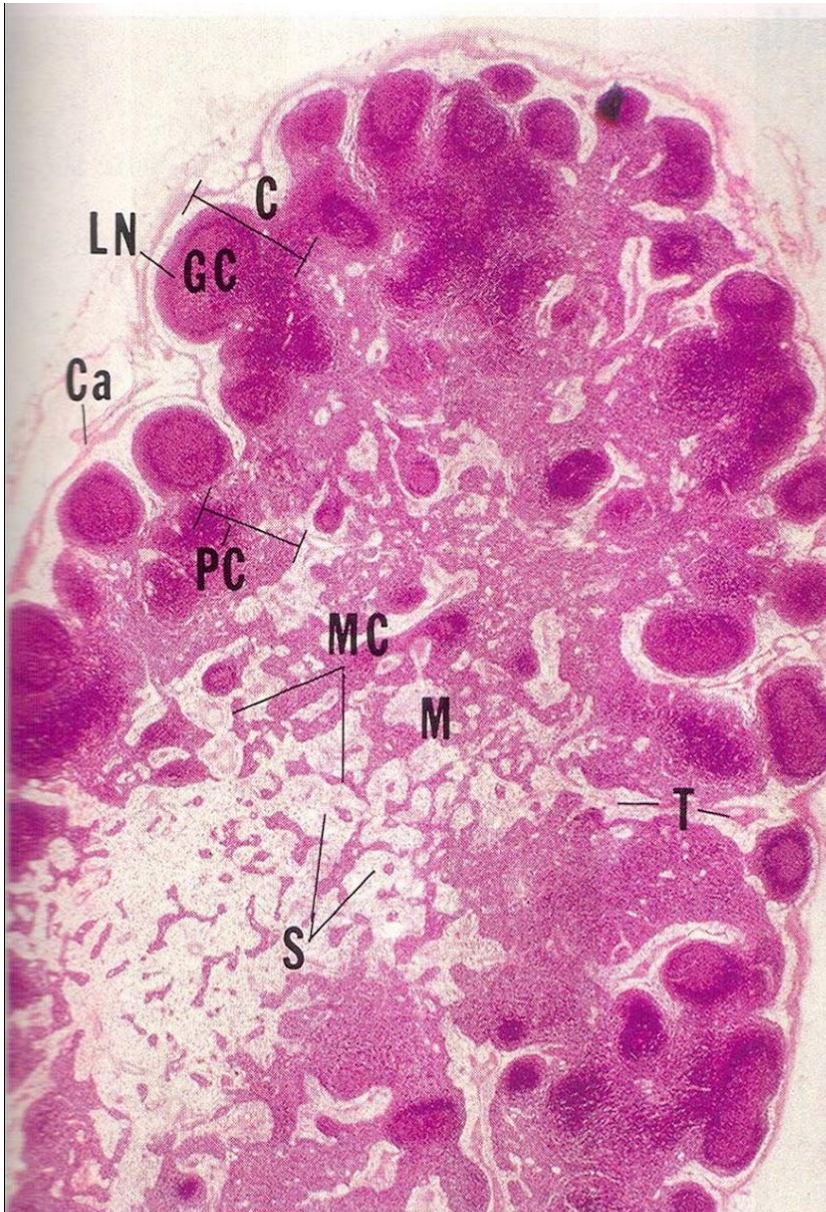
Ретикулиновые волокна

Лимфоциты

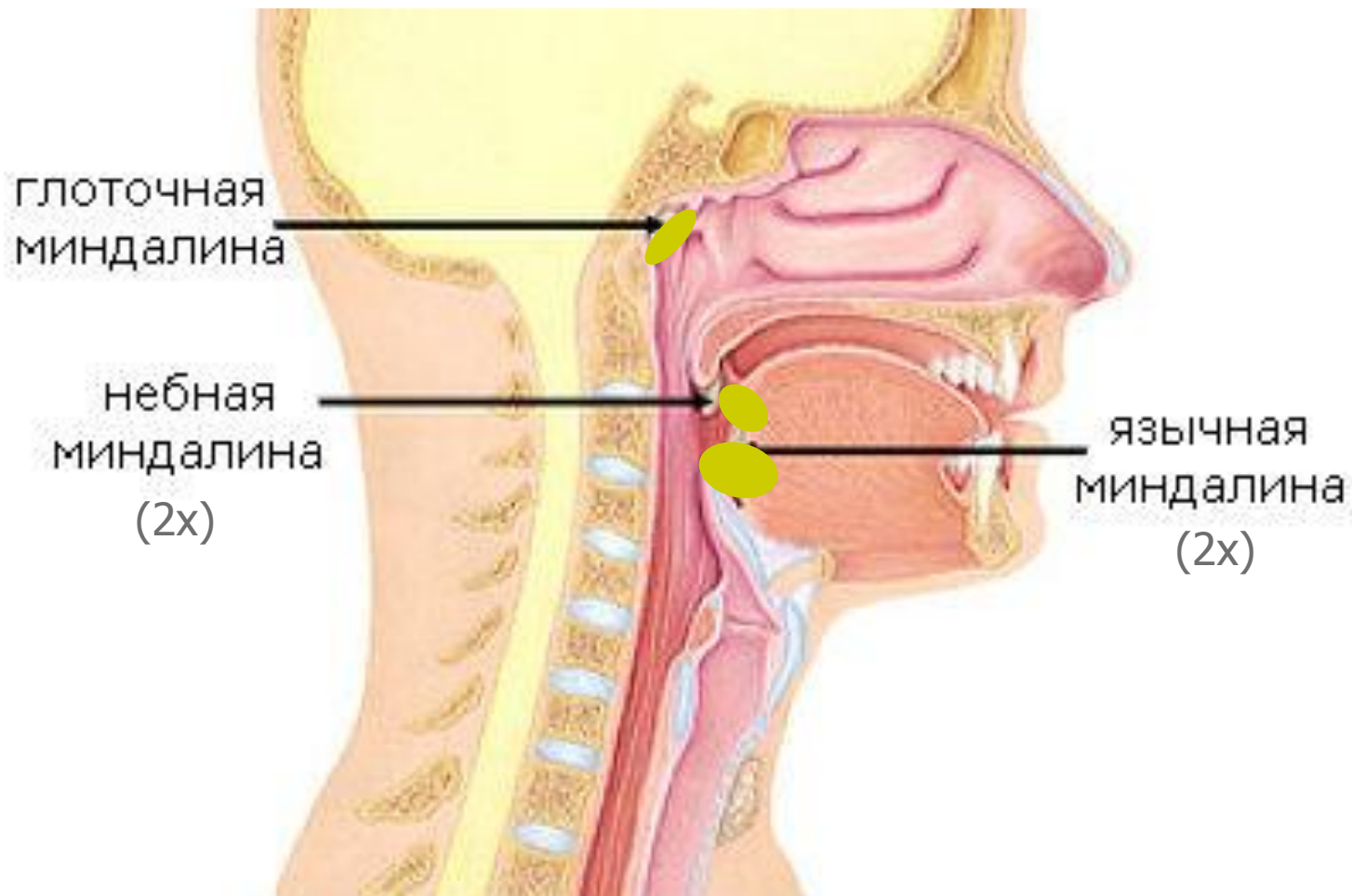
округлые клетки ~ 7-10 мкм с небольшими выпячиваниями мембраны



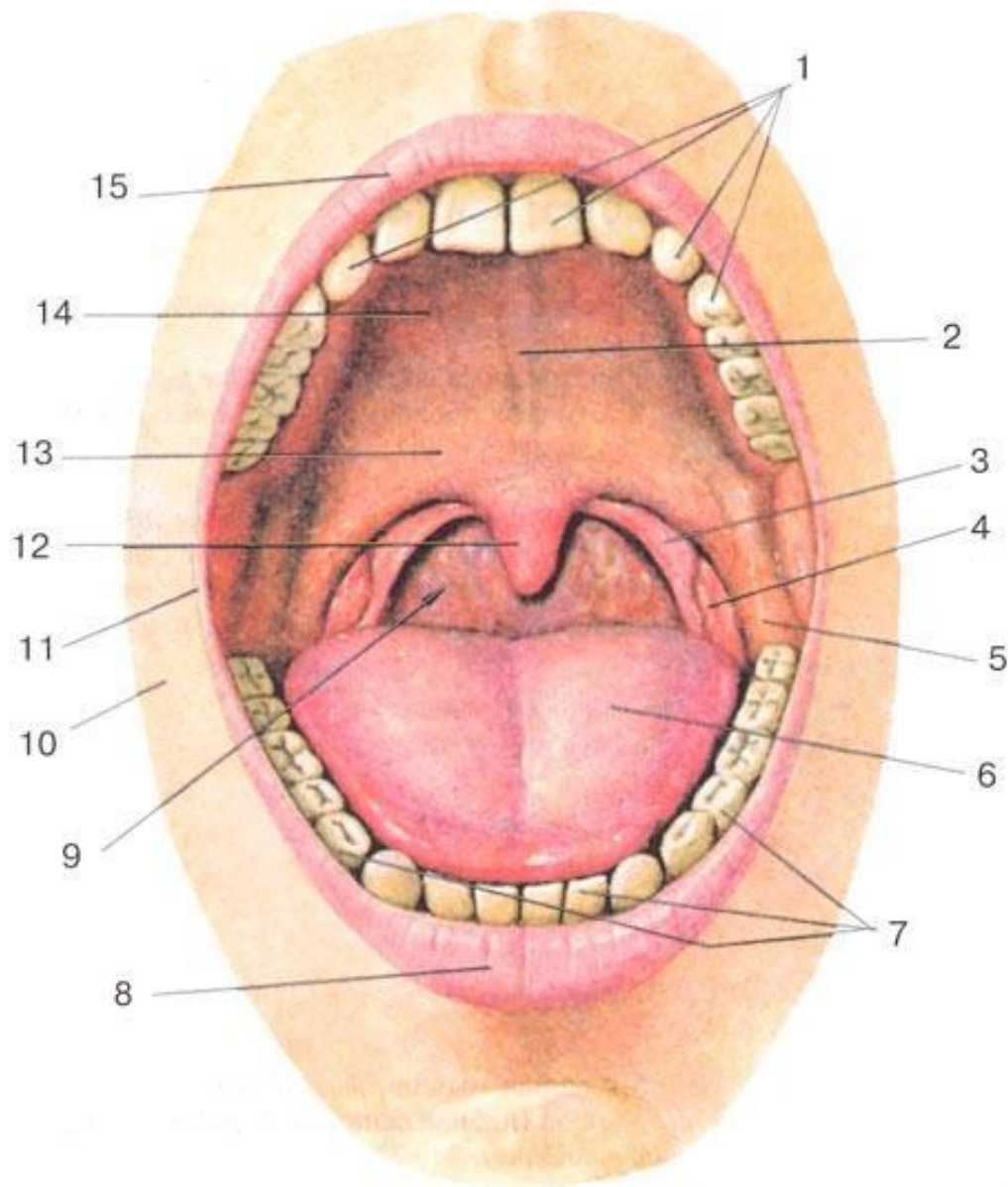
Лимфоидный фолликул – структурная единица любой лимфоидной ткани



Миндалины



Миндалины



Глоточные миндалины
(увеличены из-за инфекции)

Миндалина -

это скопление лимфоидных фолликулов под эпителием

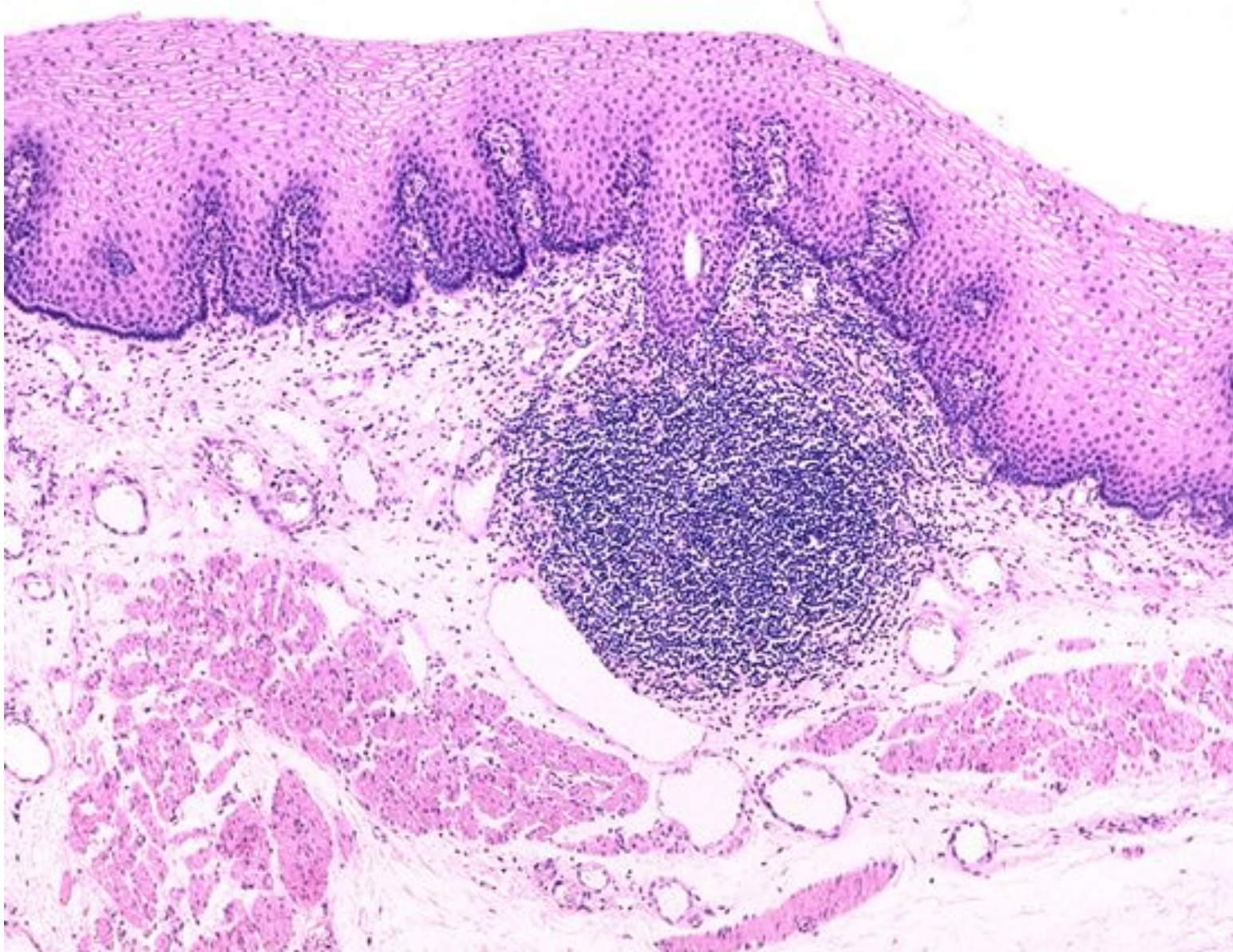


Фолликулы под эпителием глотки



Фолликулы увеличены в результате инфекции

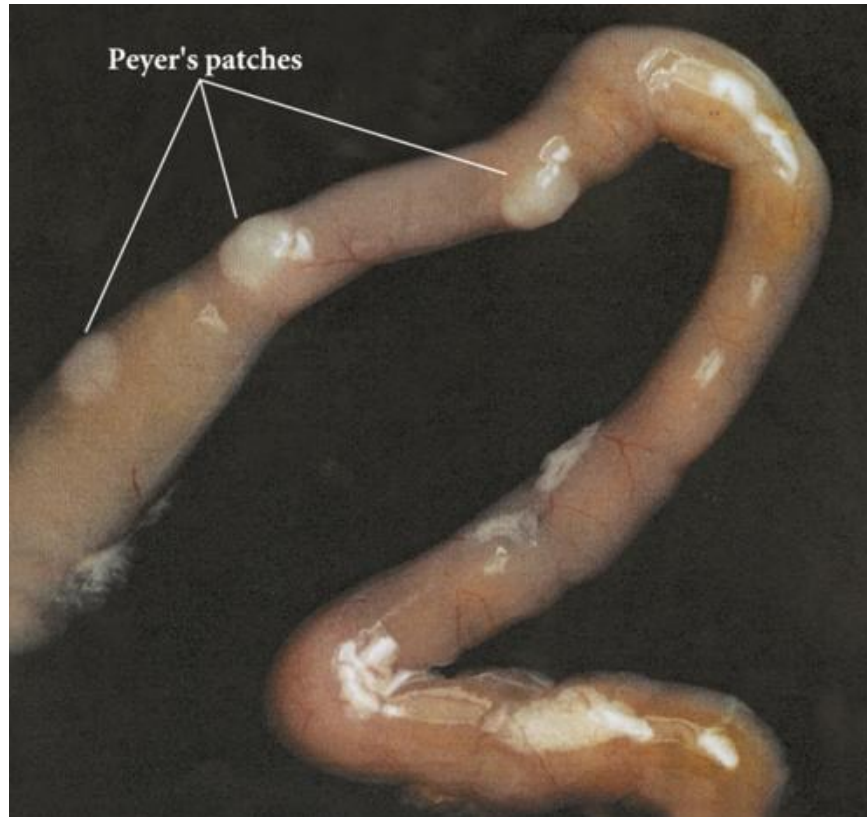
**Солитарные (одиночные) лимфоидные фолликулы,
расположены под слизистым эпителием кишечника на всем его протяжении –
в тонком и толстом кишечнике**



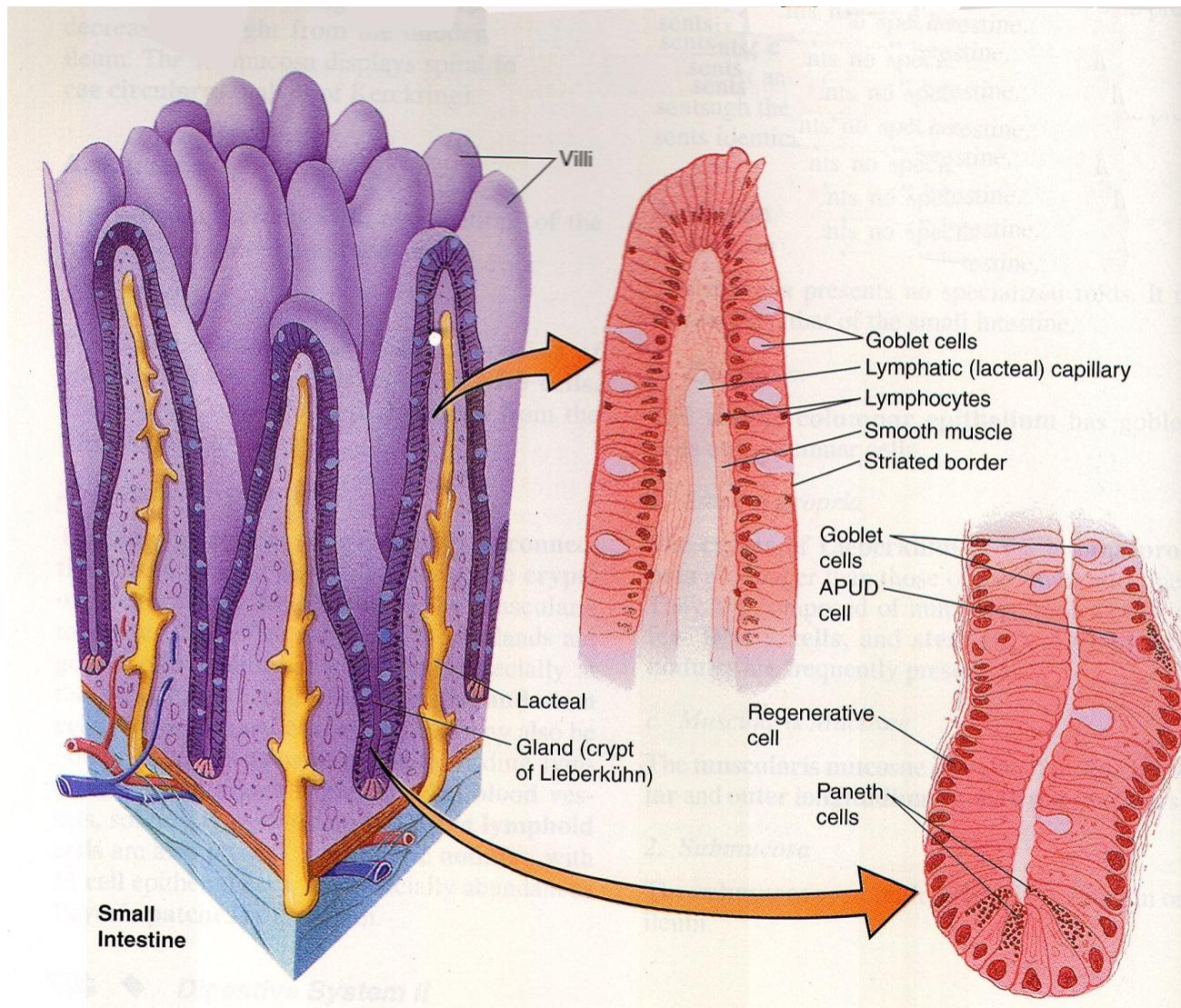
Скопления лимфоидных фолликулов в стенке кишки (Пейеровы бляшки)



**Пейеровы бляшки (скопления лимфатических фолликулов)
настолько велики, что их видно невооруженным глазом
на внешней поверхности кишки**

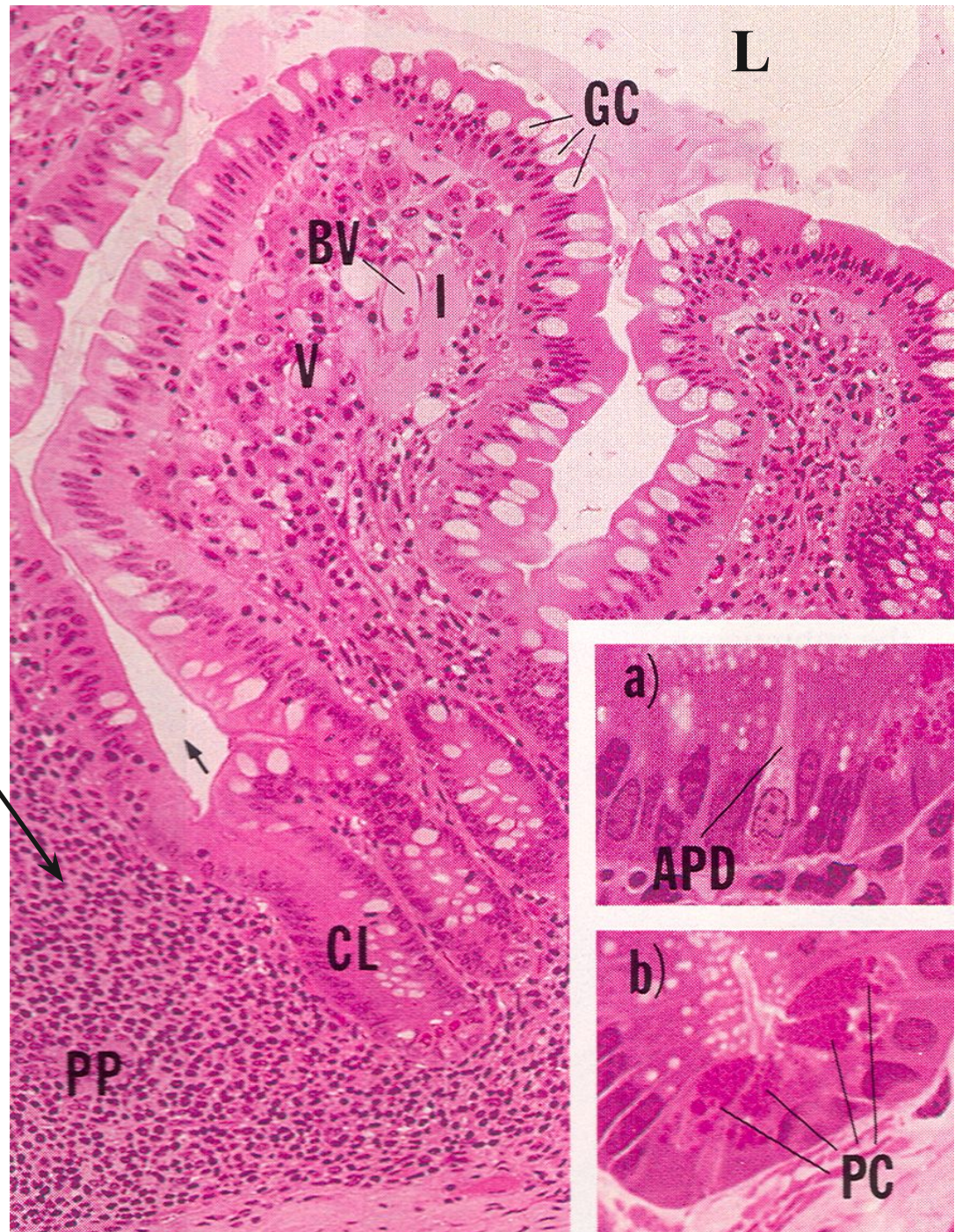


Лимфатический капилляр - в каждой ворсинке кишечника



Подвздошная кишка

Лимфатический фолликул находится совсем недалеко от эпителия



- L - lumen
- V – villus
- CL – crypt of Lieberkuhn
- GC - goblet cell
- PC – Paneth cell
- PP – Peyer’s patch
- BV – blood vessel

Тканевая жидкость из каждой ворсинки кишки попадает в лимфатический капилляр и уносится в ближайшие брыжеечные лимфатические узлы. Тканевая жидкость может сначала попасть в Пейеровы бляшки, а потом – в лимфу и брыжеечные лимфатические узлы



В ближайшие лимфатические узлы брыжейки



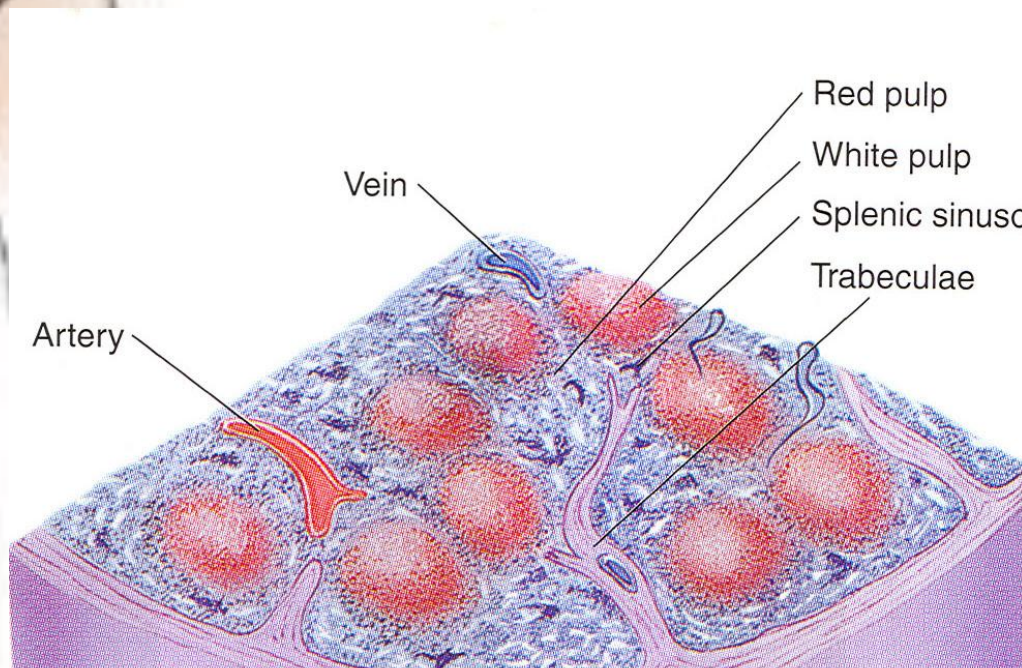
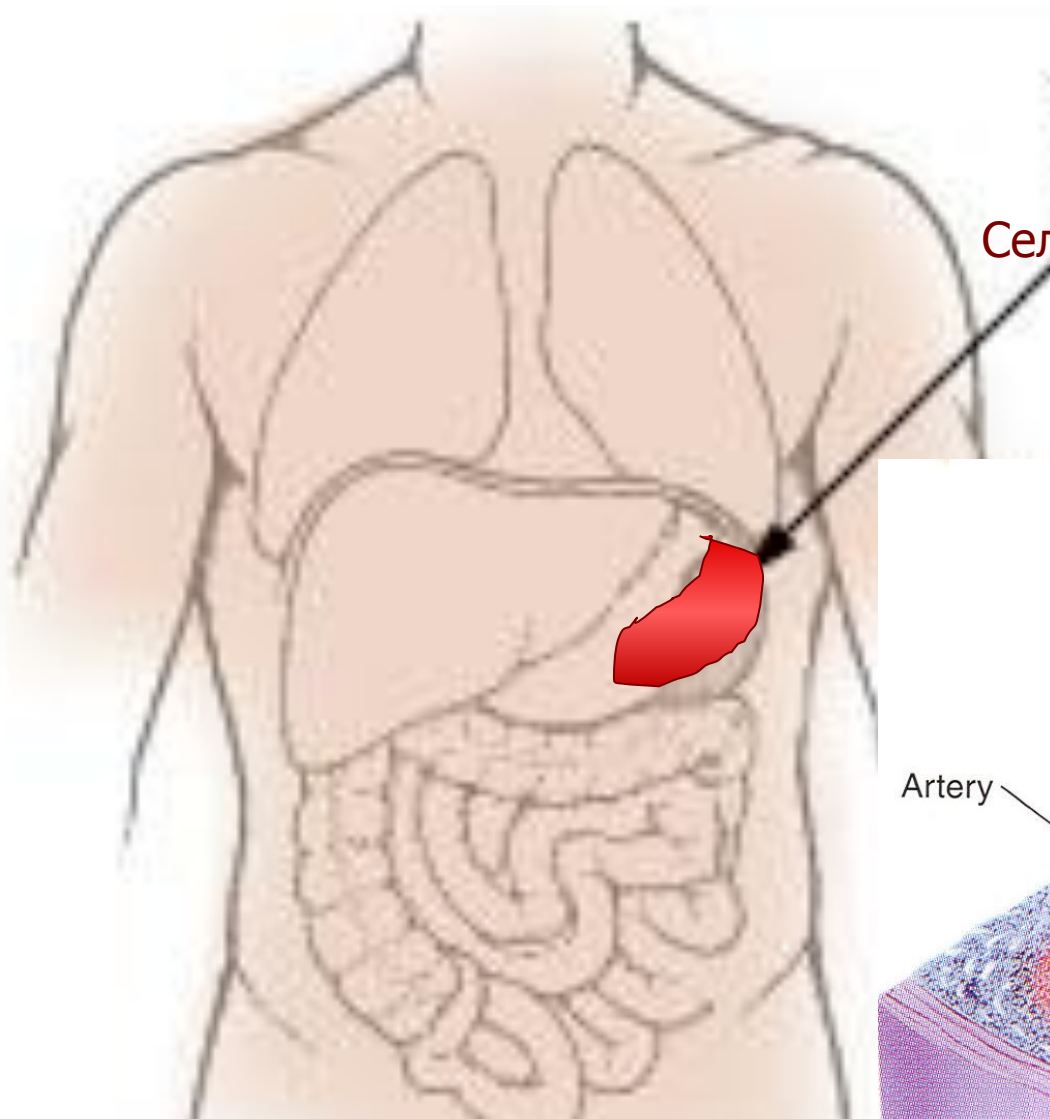
В Пейеровы бляшки



В ближайшие лимфатические узлы брыжейки

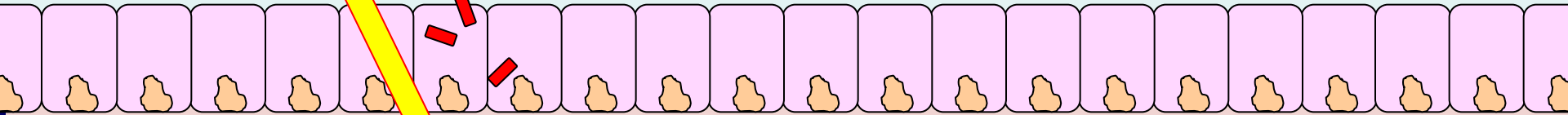
Если чужие молекулы или микроорганизмы преодолели контролирующий лимфатический узел...

Селезенка – лимфоидный орган, который контролирует кровь

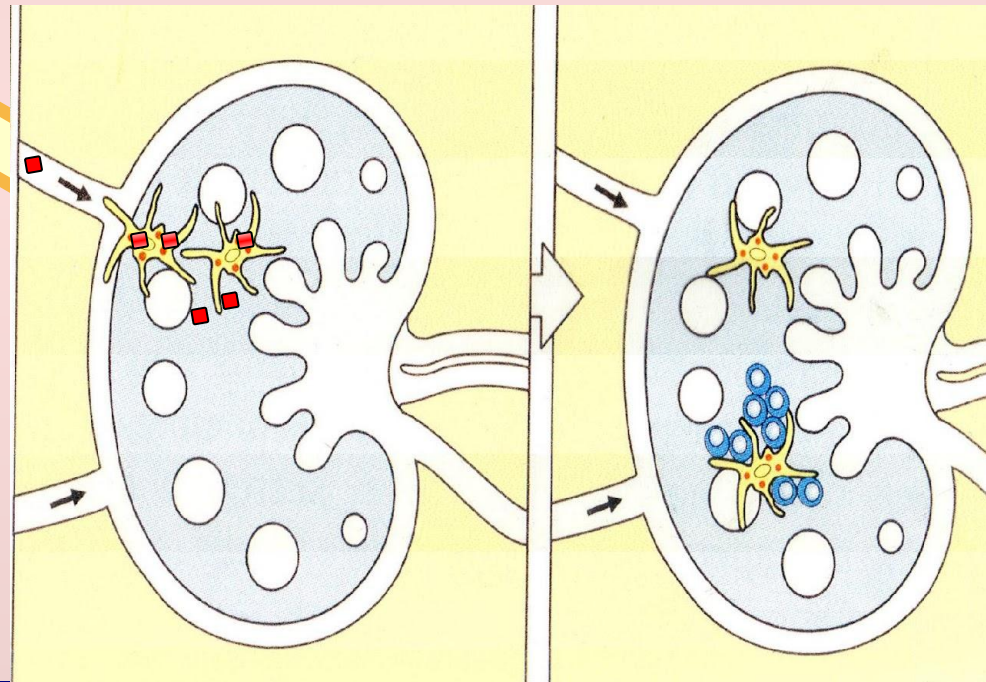
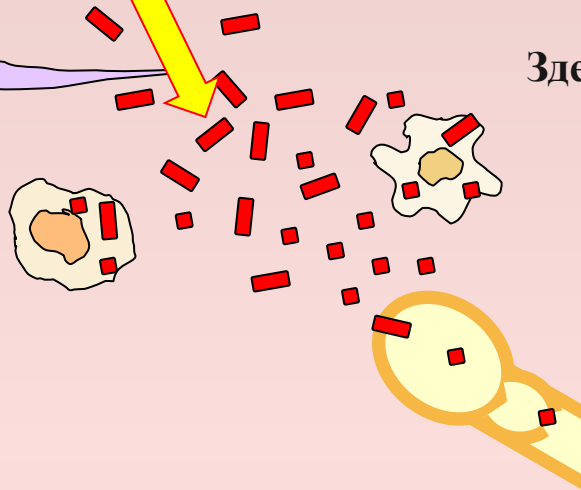


**Лимфатический узел – это не простой фильтр,
а орган, в котором развивается защита
против вторгшихся чужих молекул или клеток**

Бактерии



**Здесь, в лимфатическом узле, лимфоциты узнают о
вторжении и разовьют защитную реакцию,
направленную против данного микроба или
чужеродных макромолекул**



Лимфатический узел
(миндалина, Пейерова бляшка)

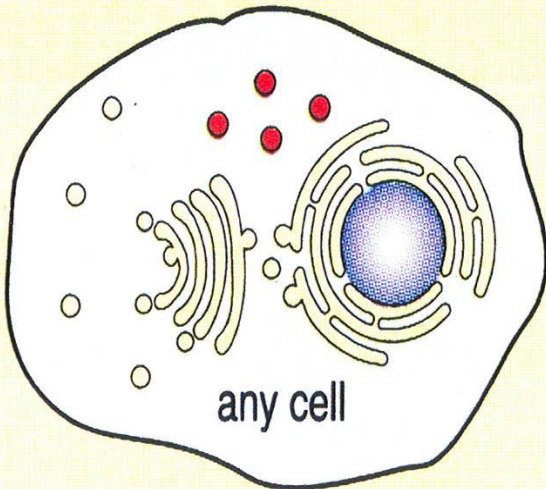
- Общая идея – контролировать смывы всех тканей, а также кровь.
Контролеры – лимфоциты.
- Контроль тканевой жидкости осуществляется регионально.
Наш организм поделен на 600 регионов (частей),
каждый из которых контролируется региональным лимфатическим узлом.
- То, что проскочило сквозь региональный контроль, окажется в крови
и должно отлавливаться в селезенке.
- Контроль осуществляется непрерывно, в течение всей жизни.

Но!

- Адаптивная иммунная реакция развивается только тогда, когда инфекция или макромолекулы преодолели пограничные системы защиты и оказались в ближайших лимфатических узлах (или фолликулах),
или даже в крови (в селезенке)

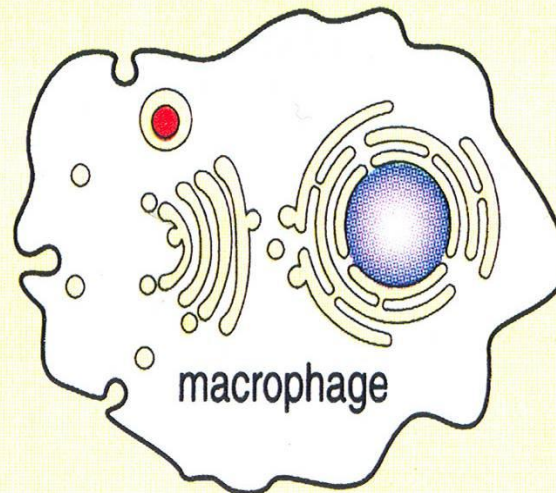
ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ НЕ РЕШАЮТ ЭПИТЕЛИЙ, МАКРОФАГИ, КОМПЛЕМЕНТ И ВОСПАЛЕНИЕ

Инфекция в цитозоле



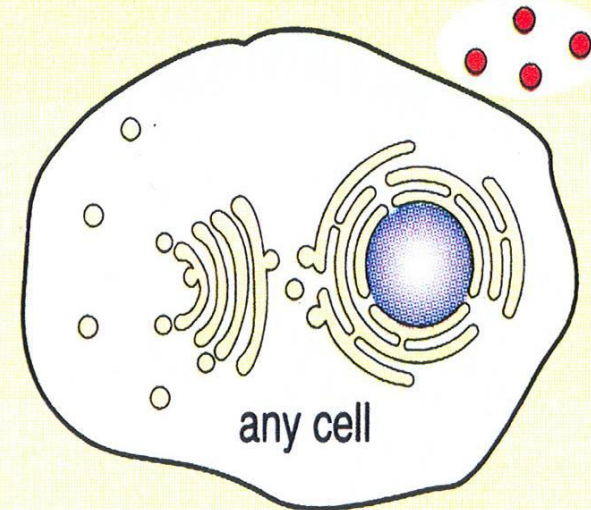
Любая вирусная
инфекция

Инфекция в фагосоме



Mycobacteria
Leishmania
et al

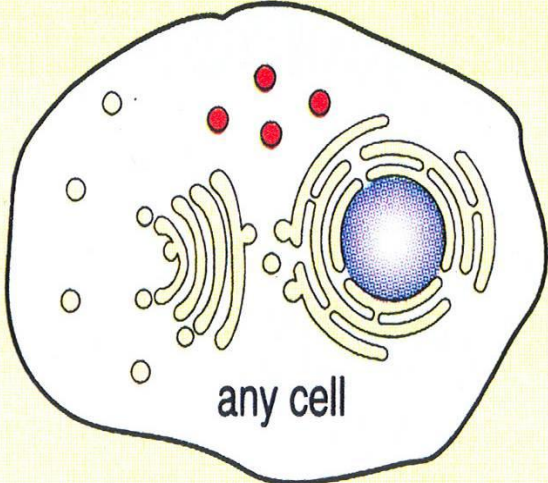
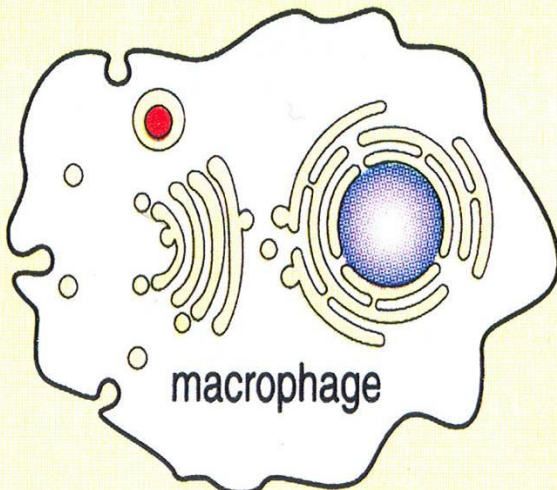
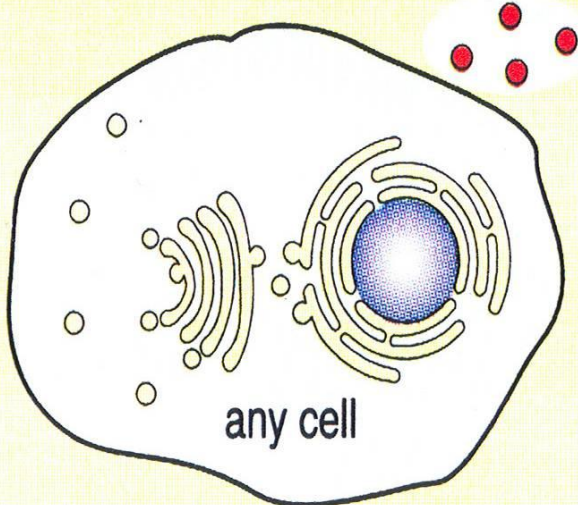
Токсины вне клеток



Любые токсины,
экзомолекулы

**ВСЕ УКАЗАННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕШАЮТ СПЕЦИАЛИСТЫ –
ОСОБЫЕ КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ НАЗЫВАЮТСЯ «ЛИМФОЦИТЫ»,
ПОТОМУ ЧТО ОНИ ЦИРКУЛИРУЮТ В ЛИМФЕ
И ЖИВУТ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ,
А ТАКЖЕ В ДРУГИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ**

НА КАЖДУЮ ПРОБЛЕМУ – ОТДЕЛЬНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ

Инфекция в цитозоле	Инфекция в фагосоме	Токсины вне клеток
 <p>any cell</p>	 <p>macrophage</p>	 <p>any cell</p>

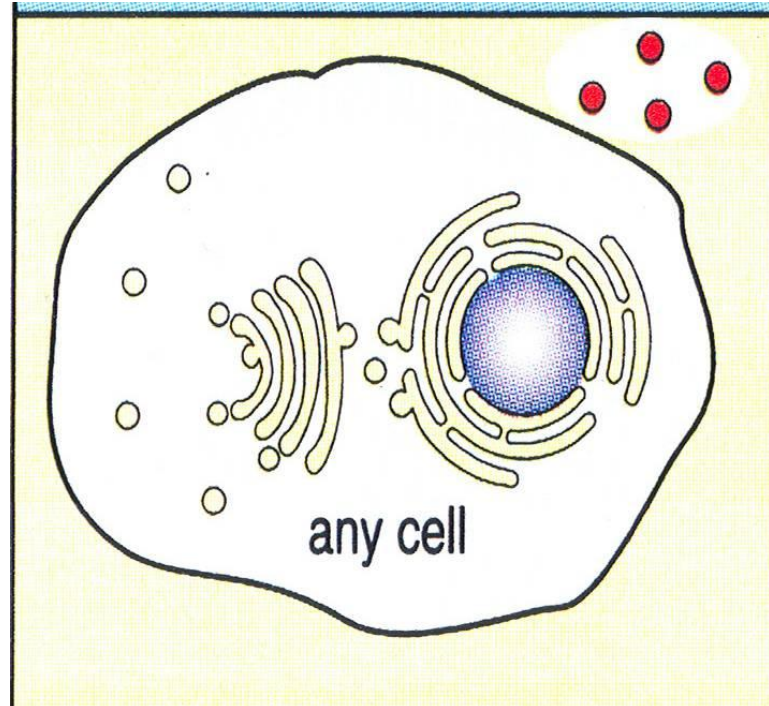
Т клетка-киллер

Th1 клетка

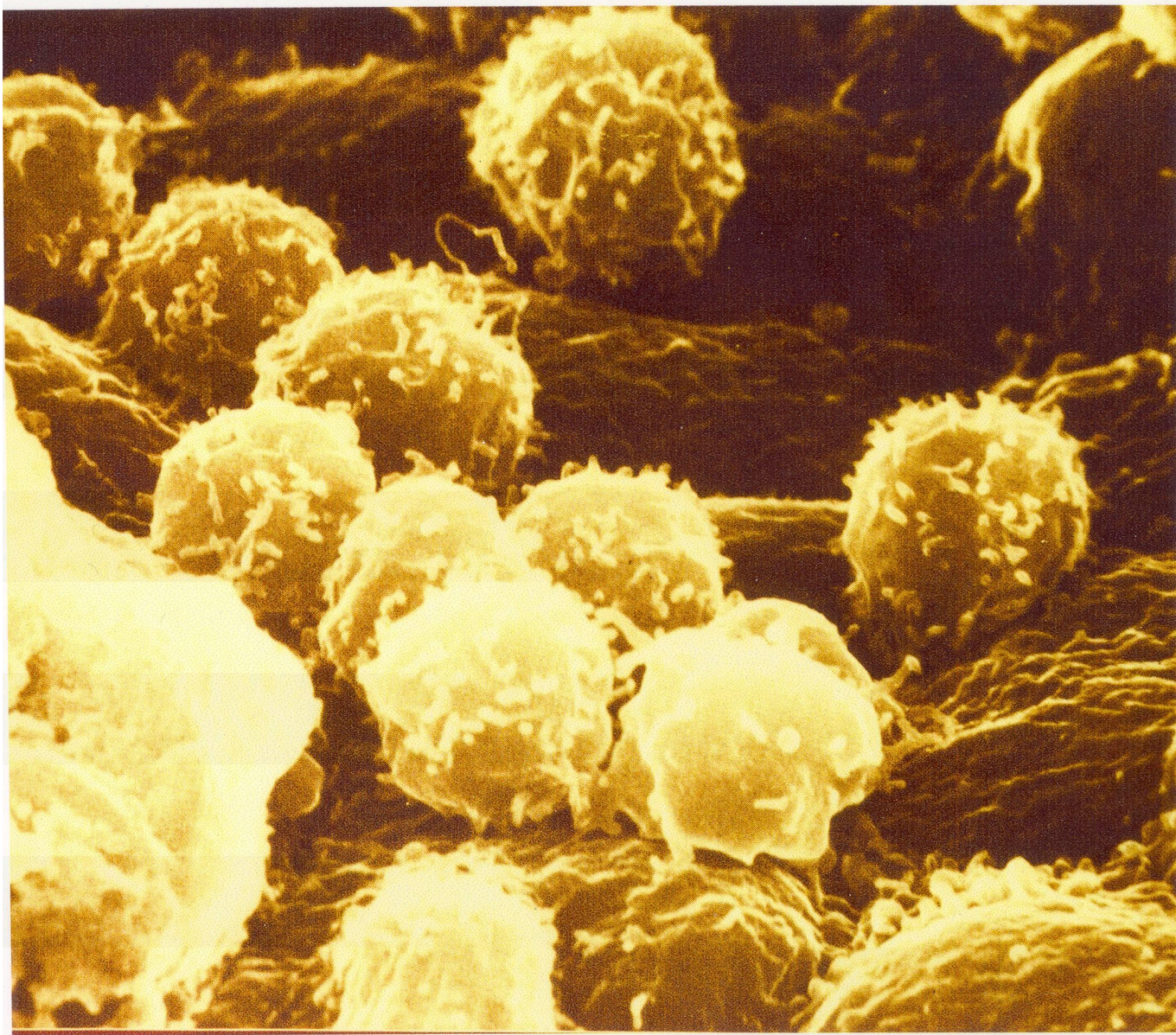
В клетка
Th2 клетка

***B*-КЛЕТКА – СПЕЦИАЛИСТ ПО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЮ ТОКСИНОВ ВО ВНЕКЛЕТОЧНЫХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА**

**Токсины или
любые чужие молекулы
находятся вне клеток**



B клетки – это типичные лимфоциты



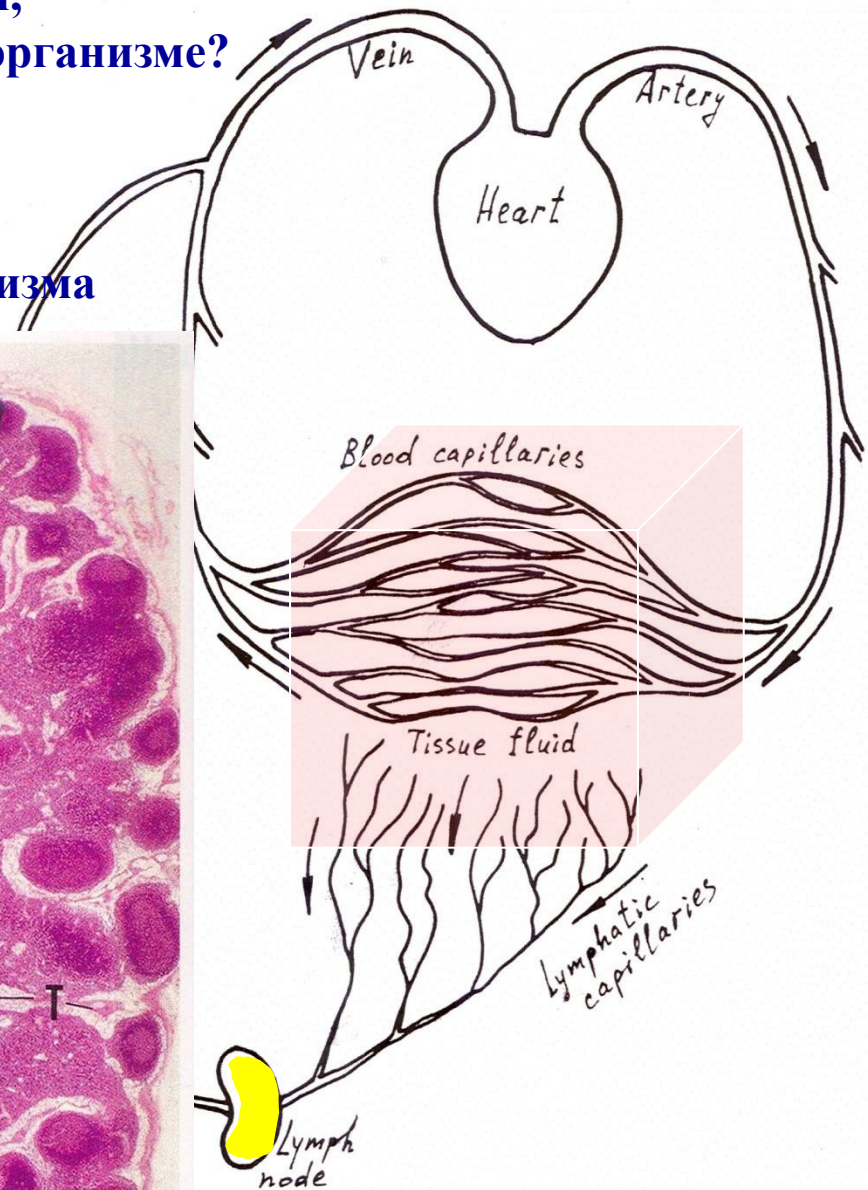
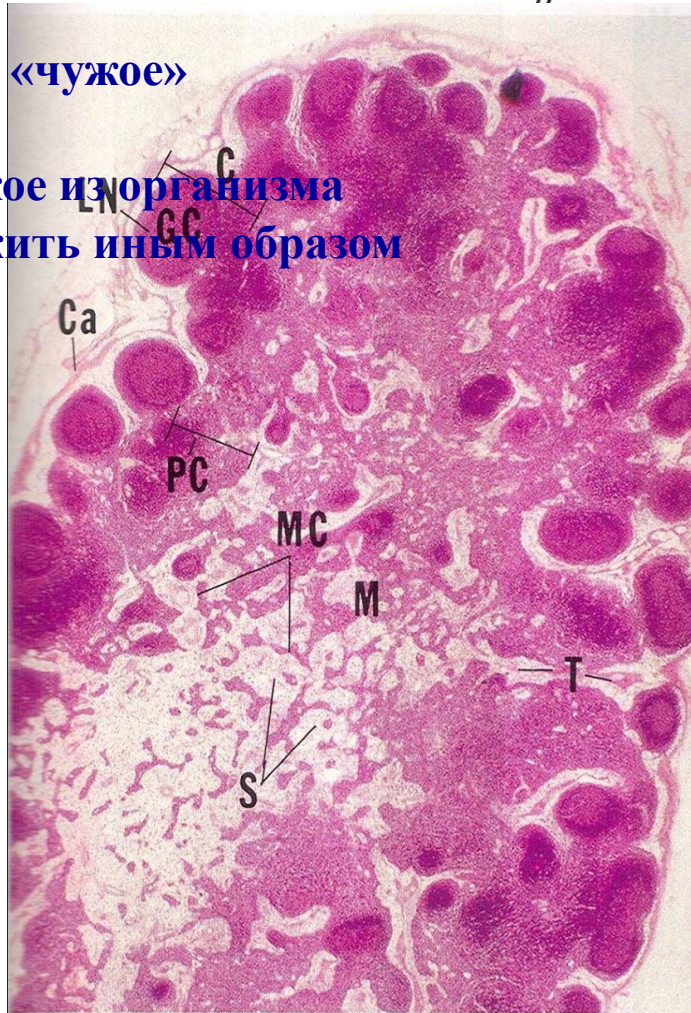
Что должны уметь В клетки,
чтобы обезвредить токсины во всем организме?

1. Распознать «чужое»

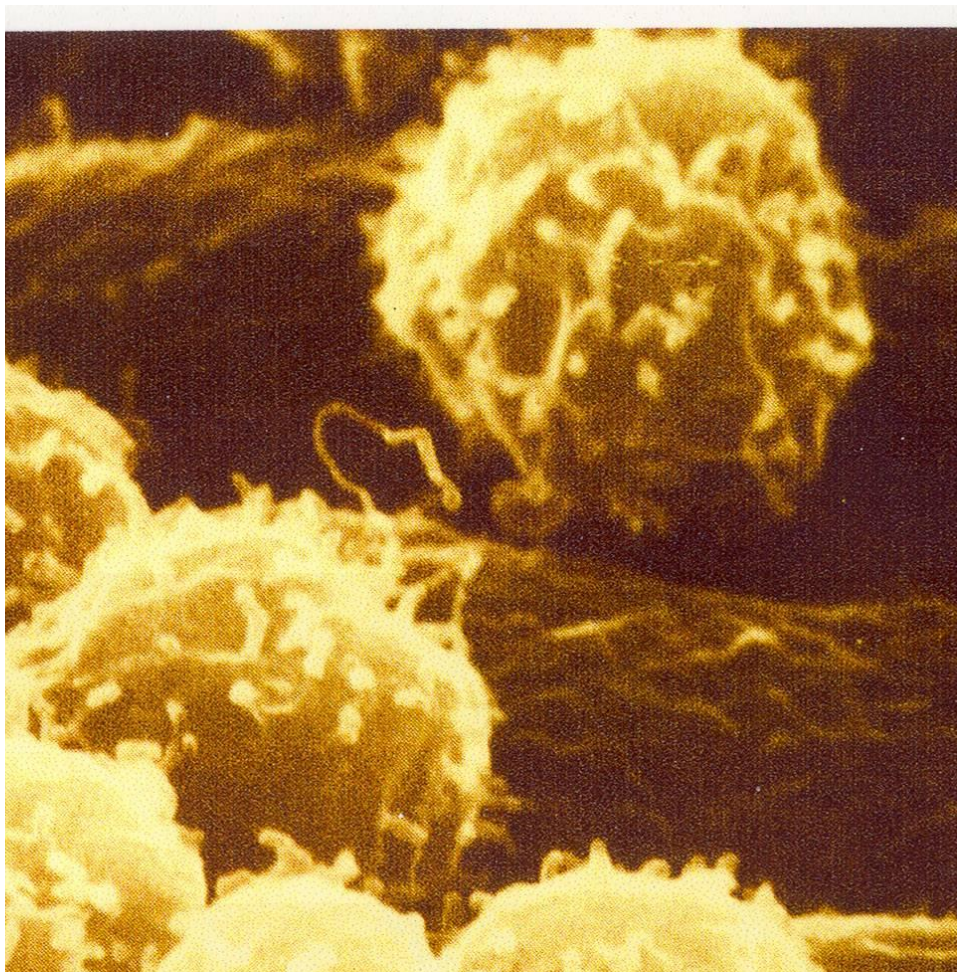
2. Найти «чужое» в любой части организма

3. Обезвредить «чужое»

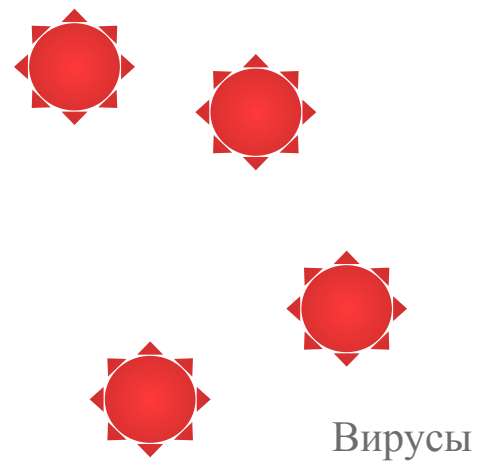
4. Удалить чужое из организма
или уничтожить иным образом



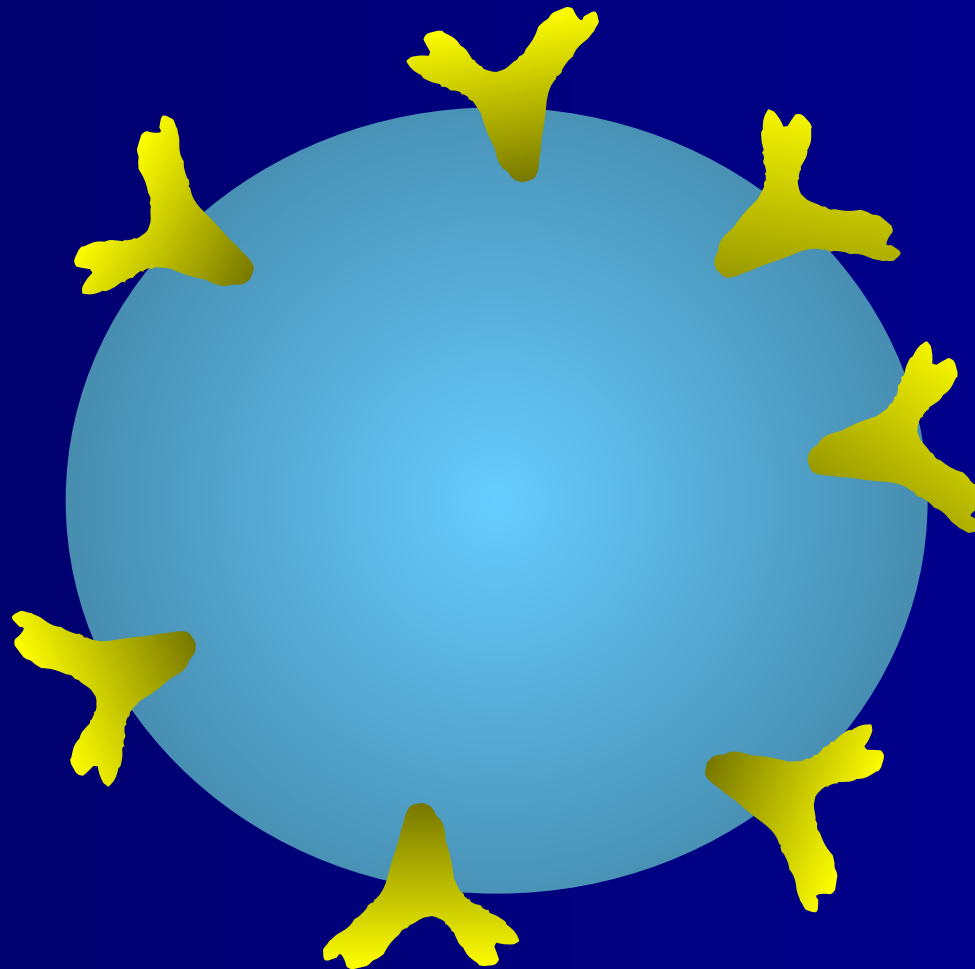
Необходимо распознать чужое. Как?



B клетки



**100 000 рецепторов
на каждой В-клетке**

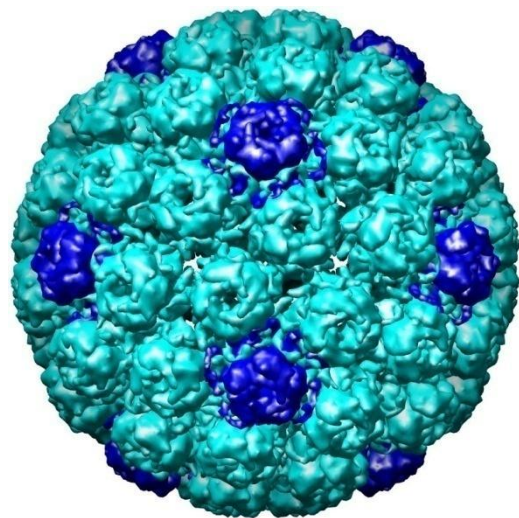


Как мы узнаем знакомые и незнакомые образы? -

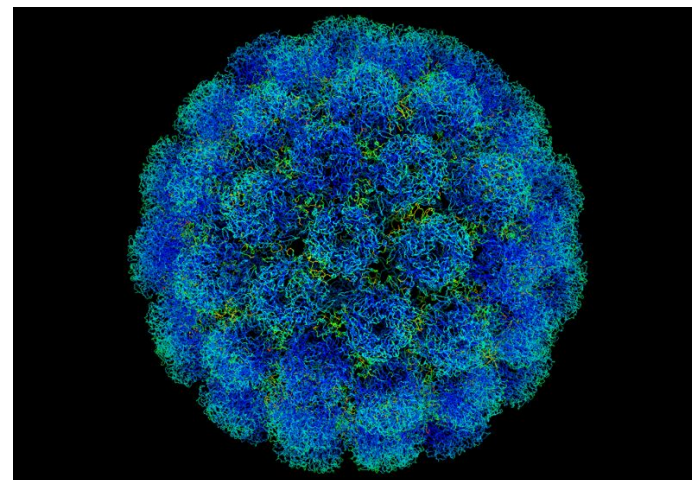
По геометрии (форма) и относительным размерам



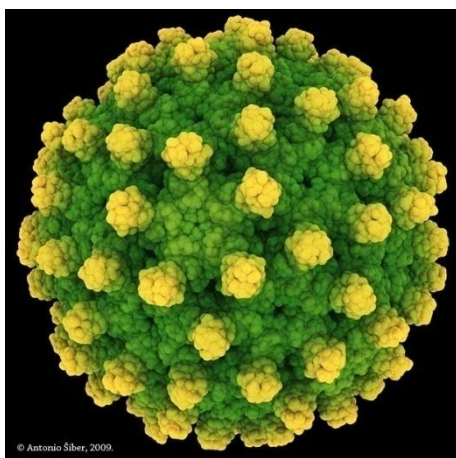
По общей геометрии вирусной частицы многие вирусы неразличимы



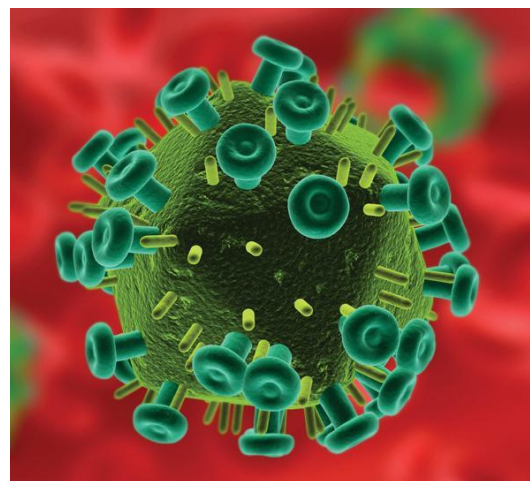
Polyoma virus



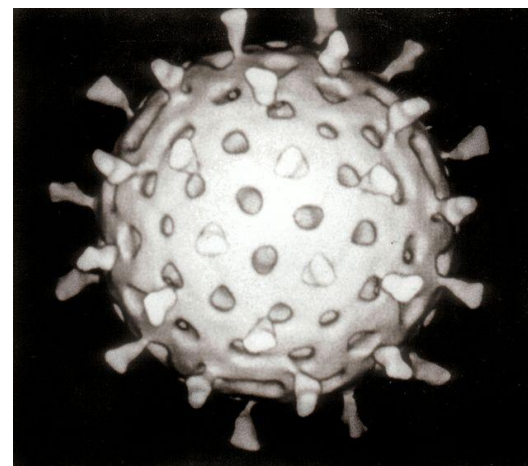
SV40 virus



Вирус гепатита В



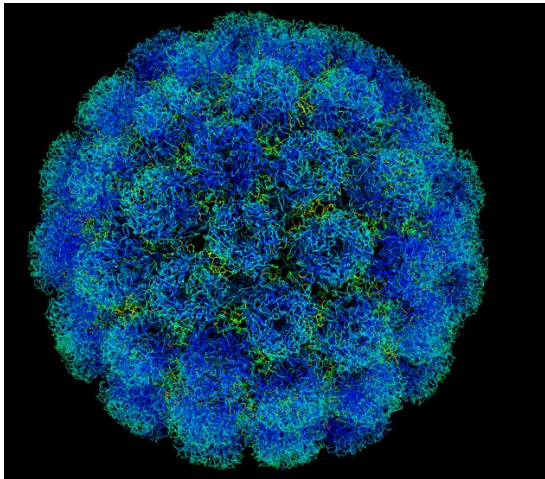
ВИЧ



Ротавирус

Иммунная система распознает не общую геометрию вирусов, бактерий или грибов, а небольшие детали молекул этих существ (молекулярные узоры, *pathogen molecular patterns*).

Распознаваемые детали имеют размеры порядка 1 нанометра



SV40 virus

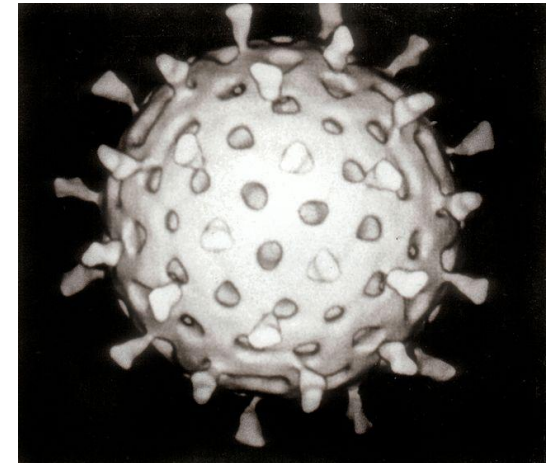
Частица ~100 нм



Молекула ~10 нм

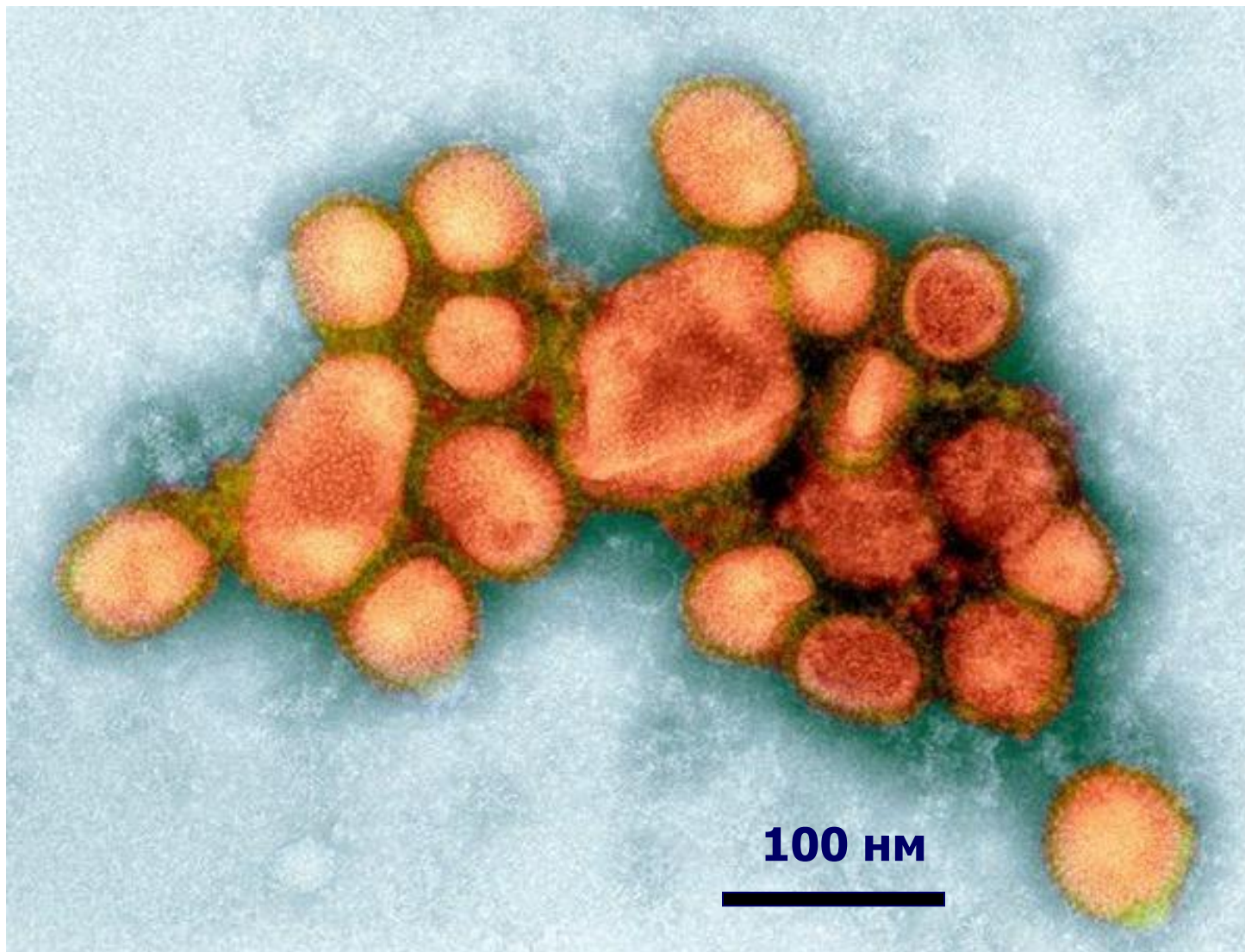


Узор молекулы ~1 нм



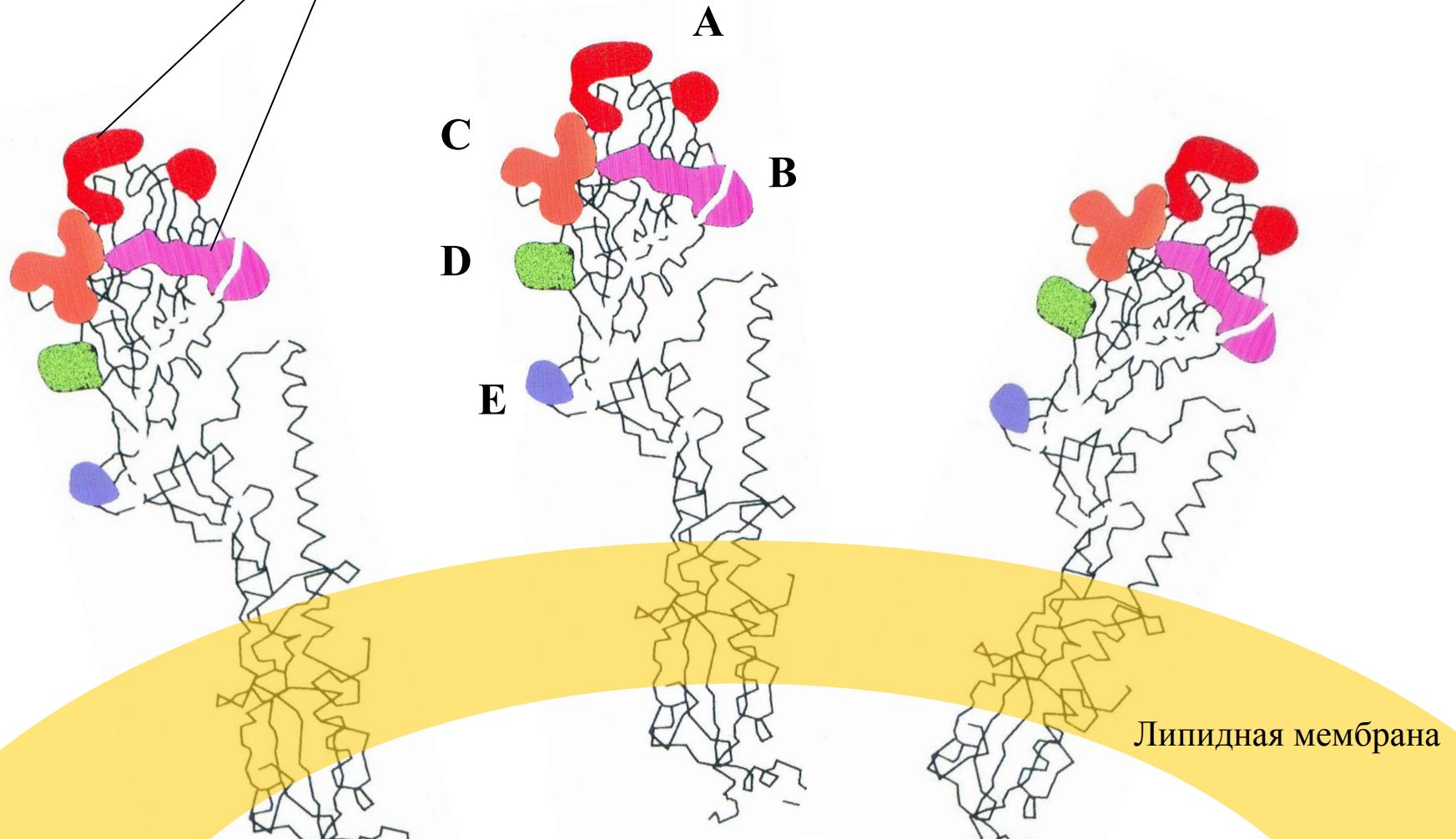
Ротавирус

Вирус гриппа

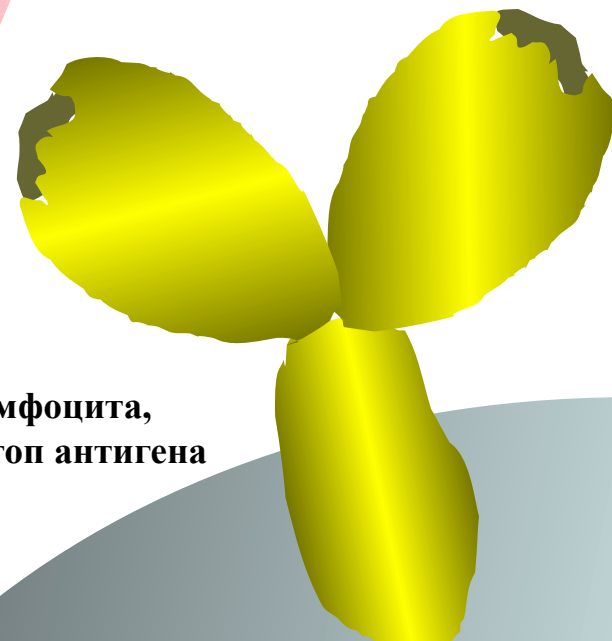
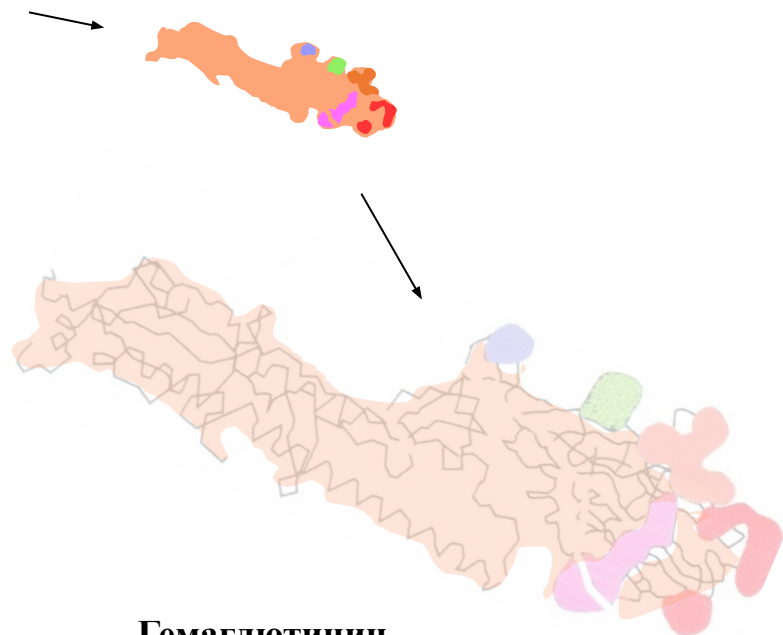
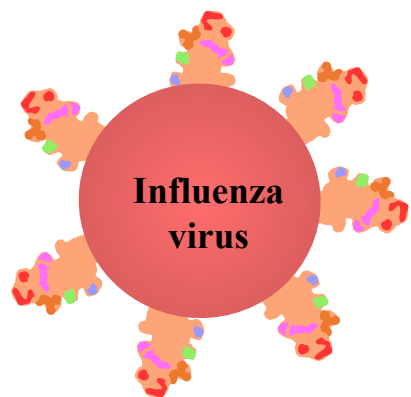


Молекулы белка гемагглютинаина образуют поверхность вируса гриппа

Эпитопы – небольшие участки чужих молекул, которые узнаются рецепторами лимфоидных клеток



Эпитопы гемагглютини́на вируса гриппа



Неспецифические (врожденные) механизмы иммунитета:

Активация комплемента

Активация клеток при контакте с инфекцией.

Выделение эндогенных антибиотиков и их действие.

Секреция сигналов SOS.

Хемотаксис и воспаление.

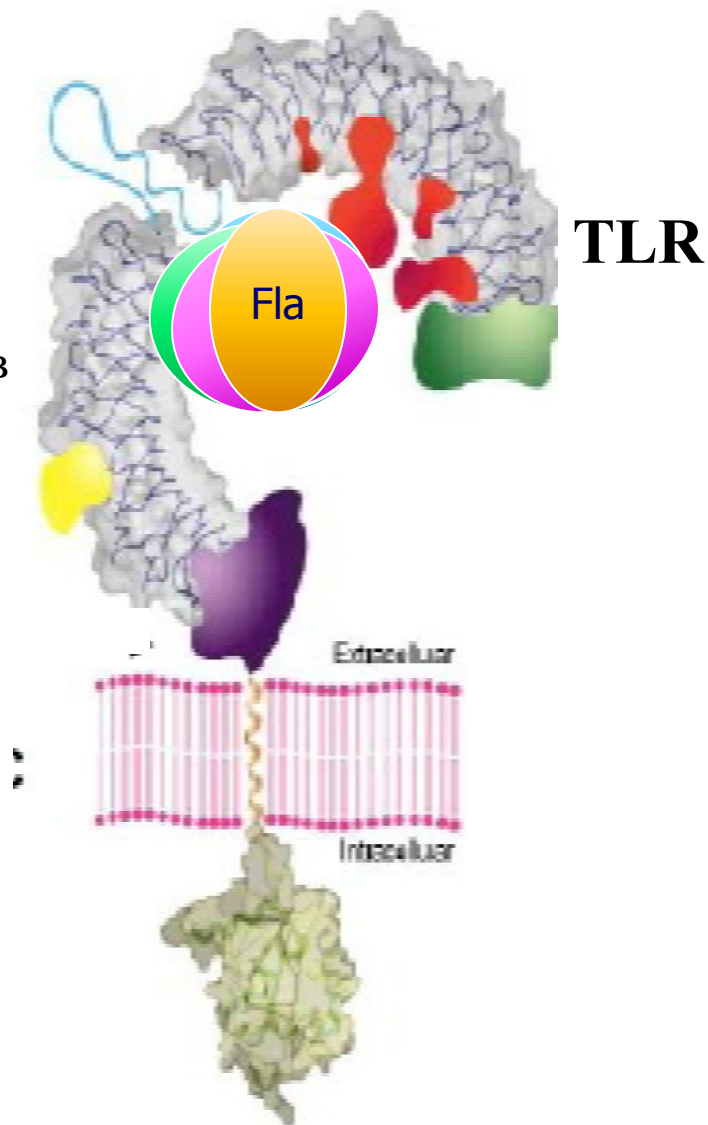
Фагоцитоз.

Эти реакции происходят в ответ на вторжение любого микроба или вируса. Они - неразборчивы, поэтому их называют неспецифическими. Кроме того, эти реакции срабатывают без промедления, без какой-либо подготовки.

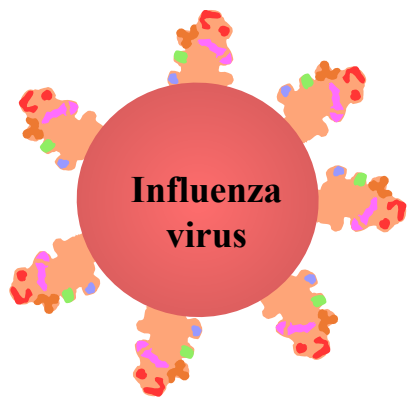
Неспецифические свойства реакций врожденного иммунитета обеспечены рецепторами, которые детектируют простые признаки, присущие большинству царств микроорганизмов (консервативные признаки).

Рецепторы TLR, NLR, RLR (всего – около 20 видов) позволяют детектировать любую инфекцию.

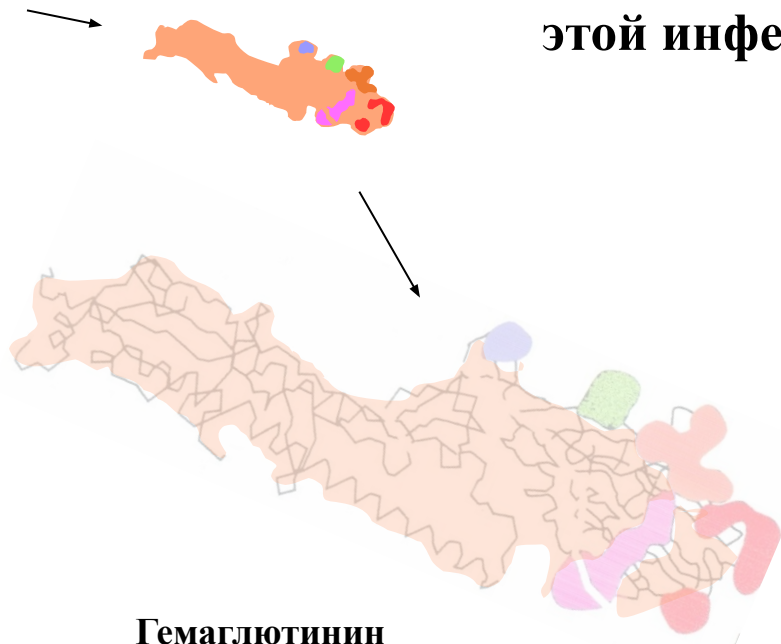
Распознаются консервативные признаки
(законсервированные в эволюции),
общие для больших царств микроорганизмов



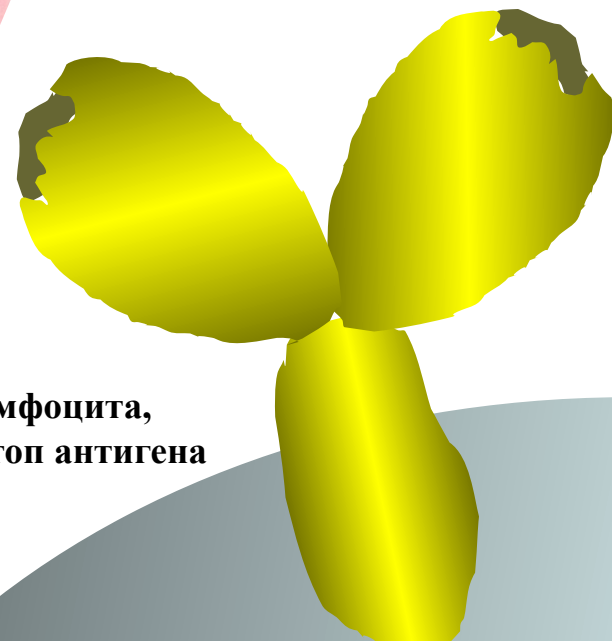




В клетка узнает индивидуальные особенности конкретной инфекции по оригинальным очень небольшим (1-3 нм) участкам молекул этой инфекции

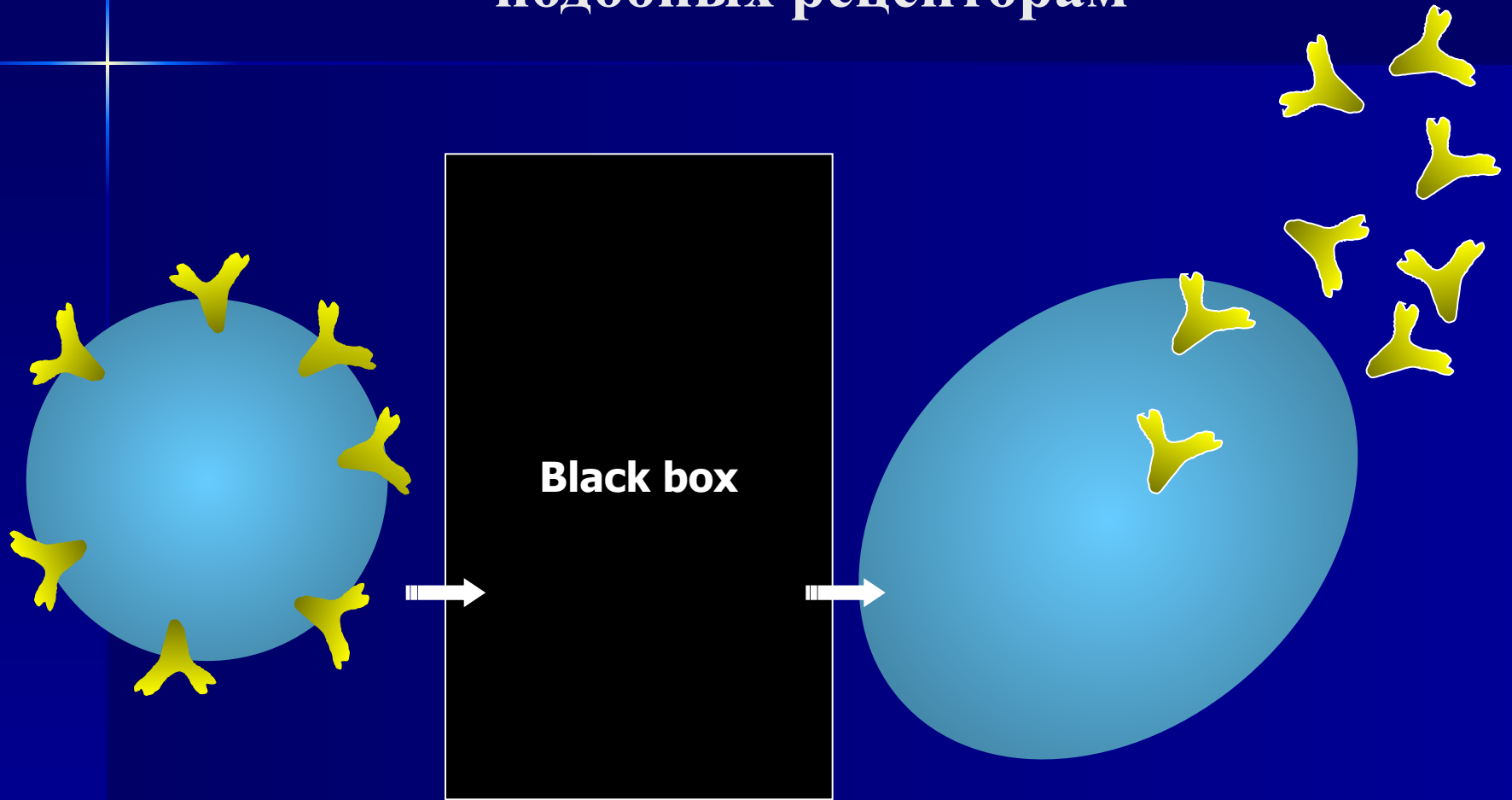


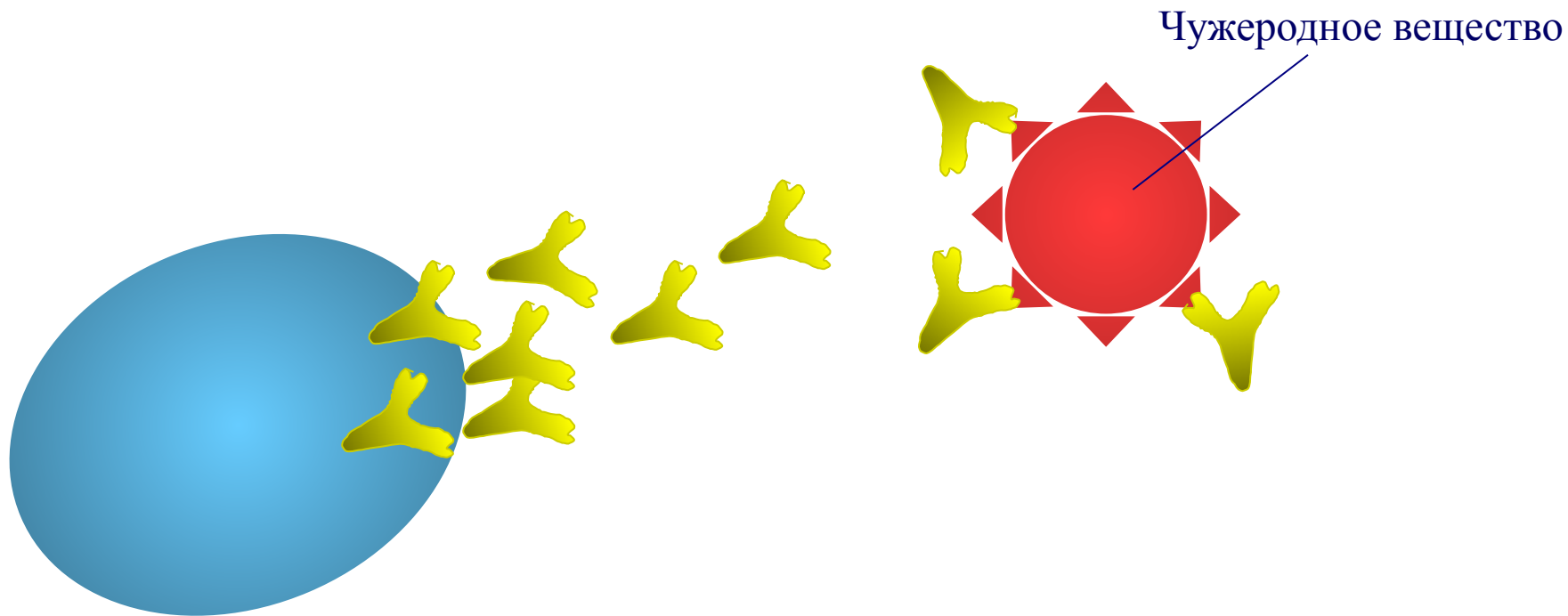
Гемагглютинин



Рецептор В лимфоцита, узнающий эпитоп антигена

В-клетка, у которой сработали рецепторы, секретирует огромное количество молекул, подобных рецепторам

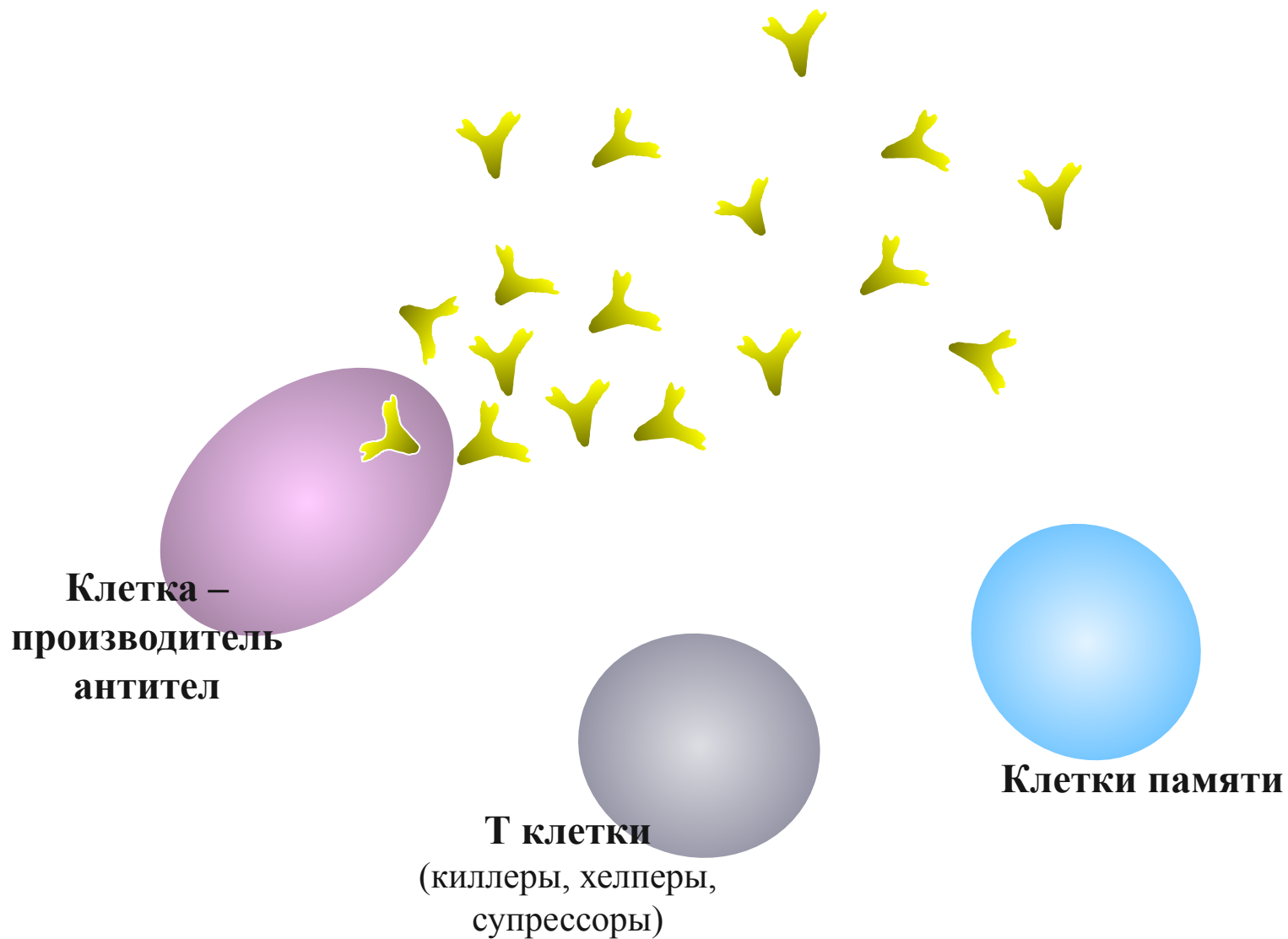




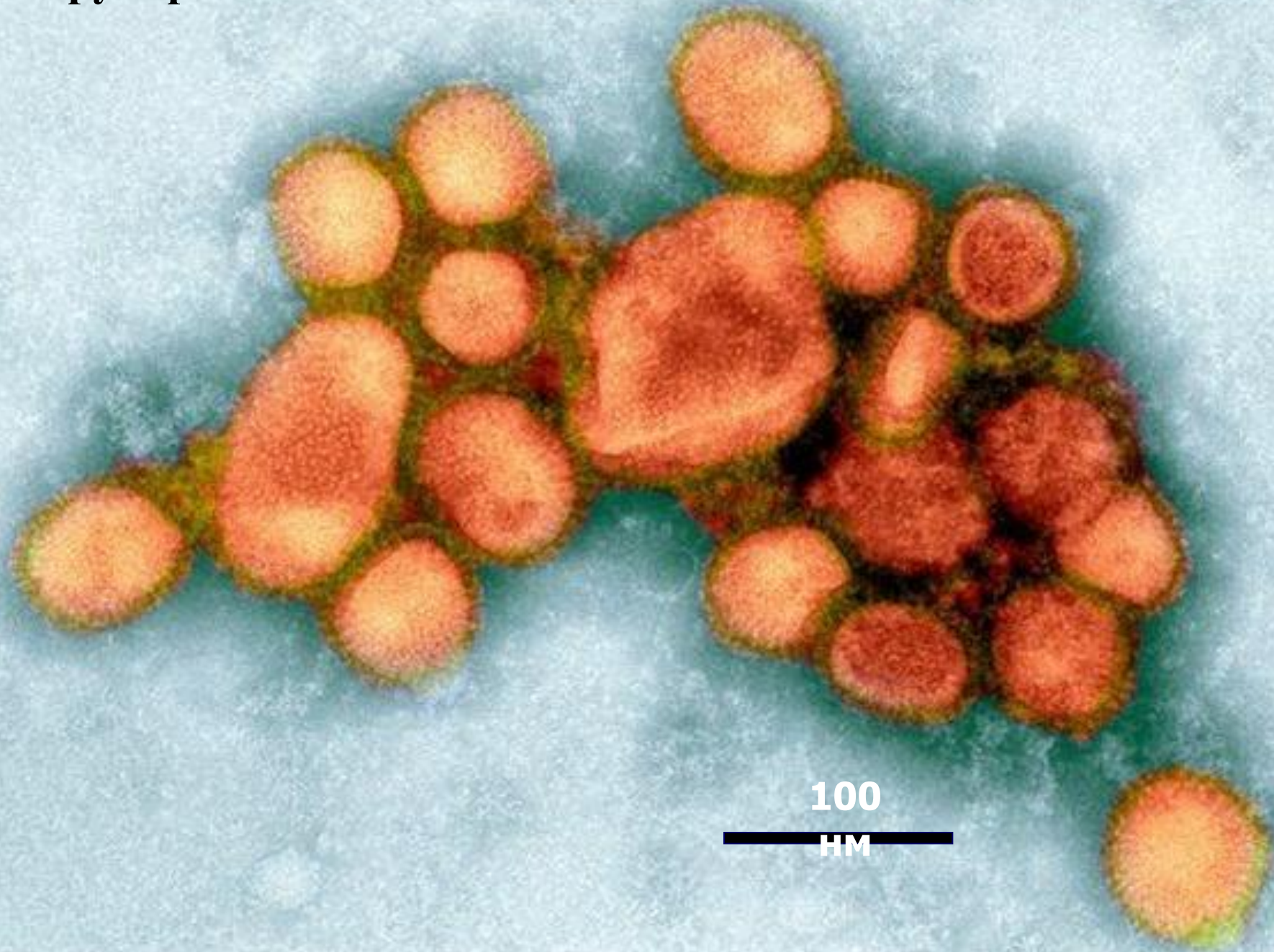
Молекулы-ловушки высвобождаются В клетками в кровь, тканевую жидкость и лимфу, распространяются по всему организму, где находят и связывают чужеродные вещества (токсины или другие компоненты микроорганизмов). Ловушки распознают тончайшие особенности «чужого», могут отличить замену одной аминокислоты в белке

Специфический (адаптивный) иммунитет

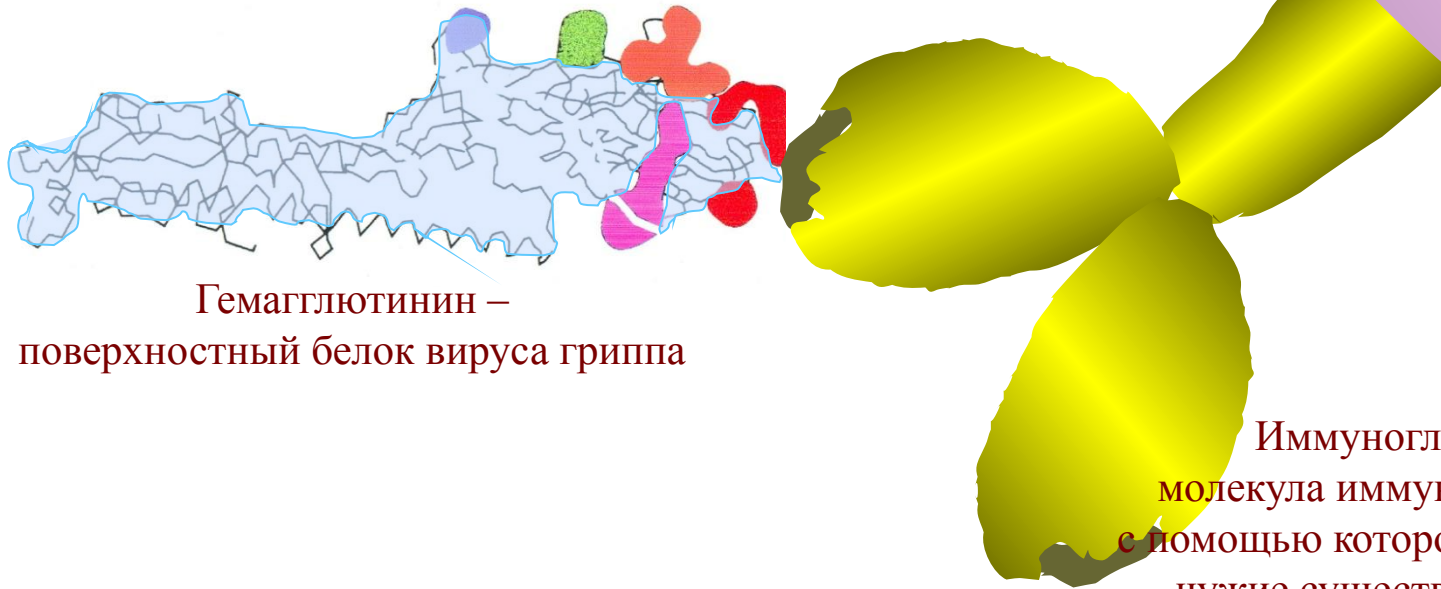
распознает и запоминает мельчайшие детали инфекции



Вирус гриппа

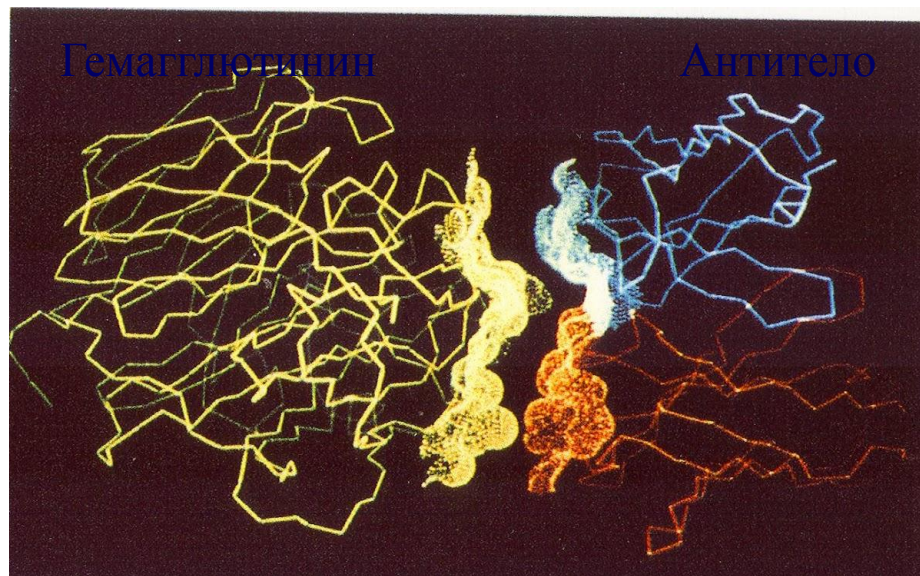


Лимфоцит

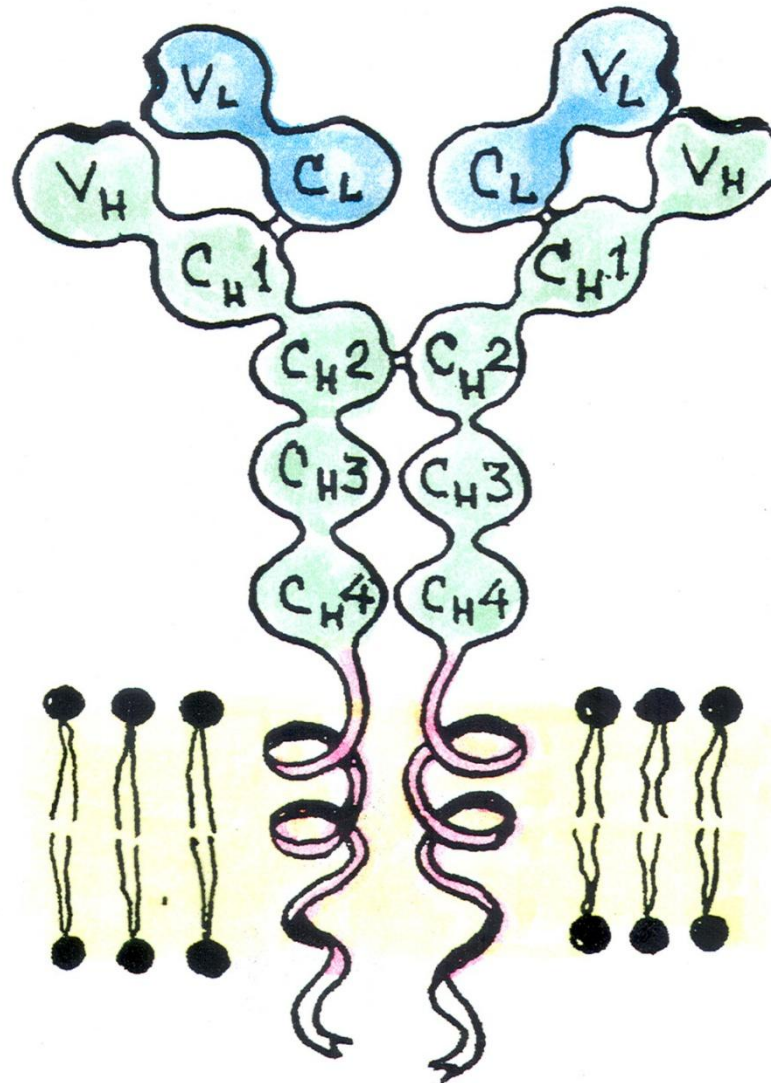


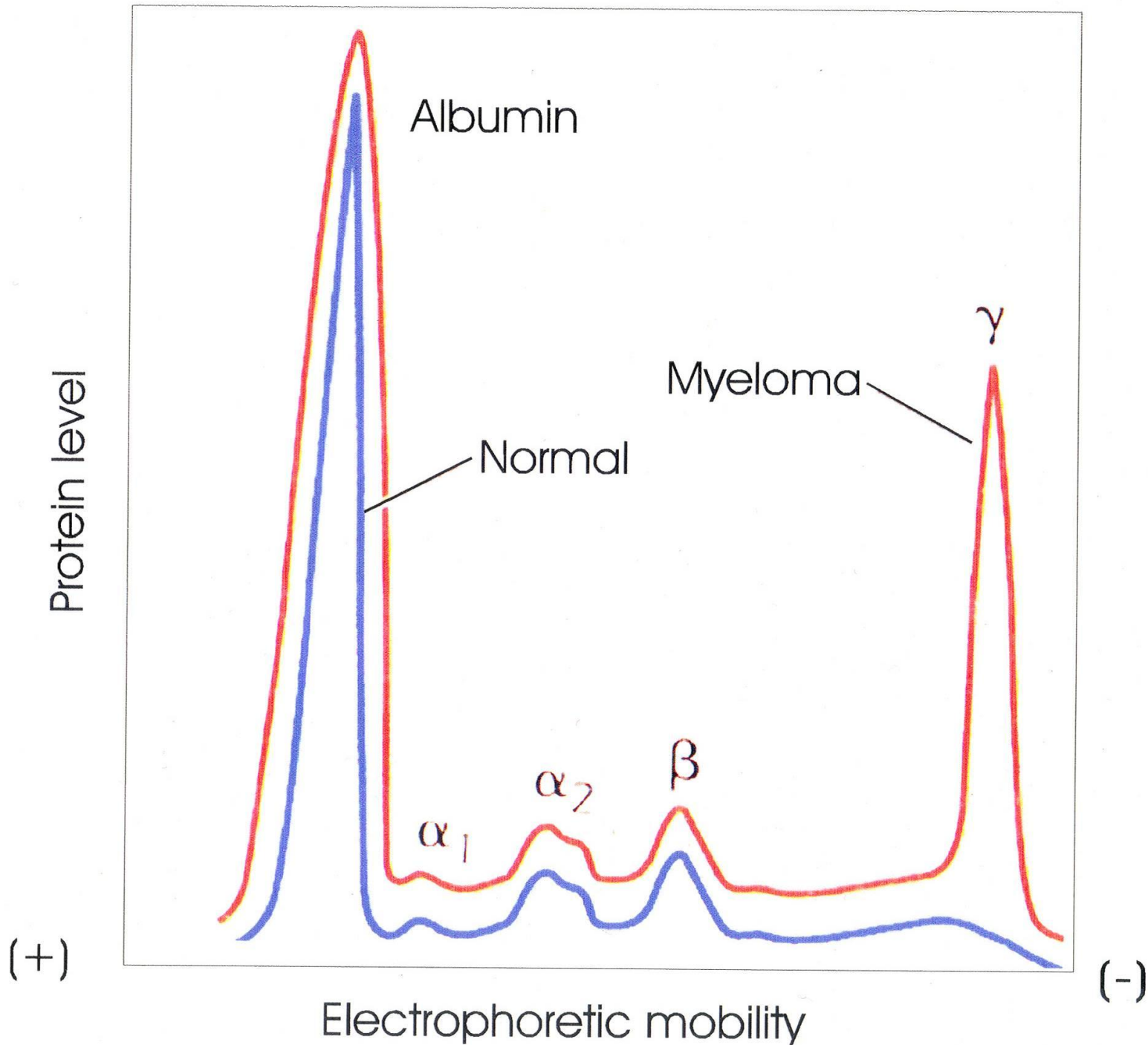
Гемагглютинин –
поверхностный белок вируса гриппа

Иммуноглобулин –
молекула иммунной системы,
с помощью которой распознаются
чужие существа и вещества

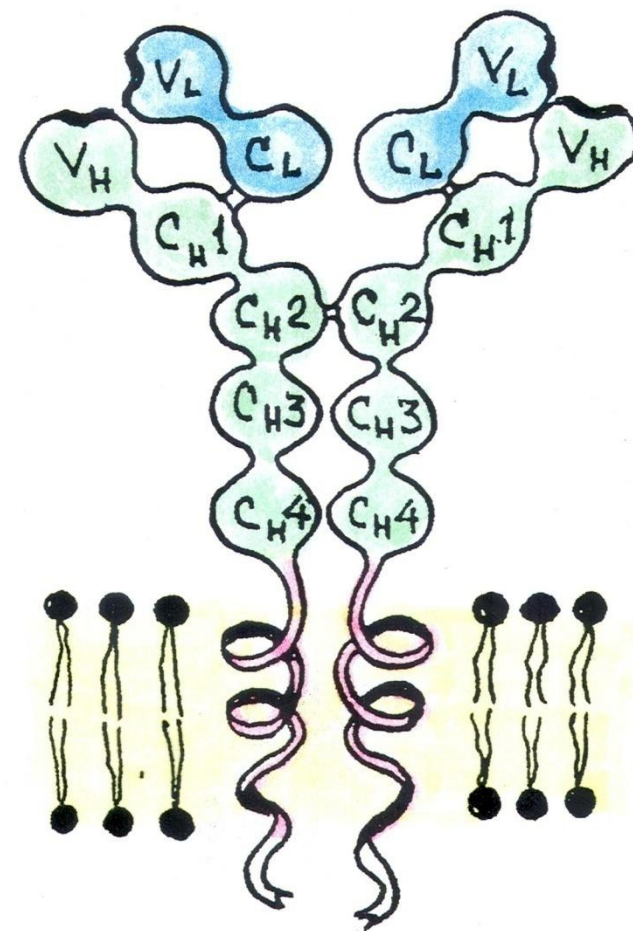
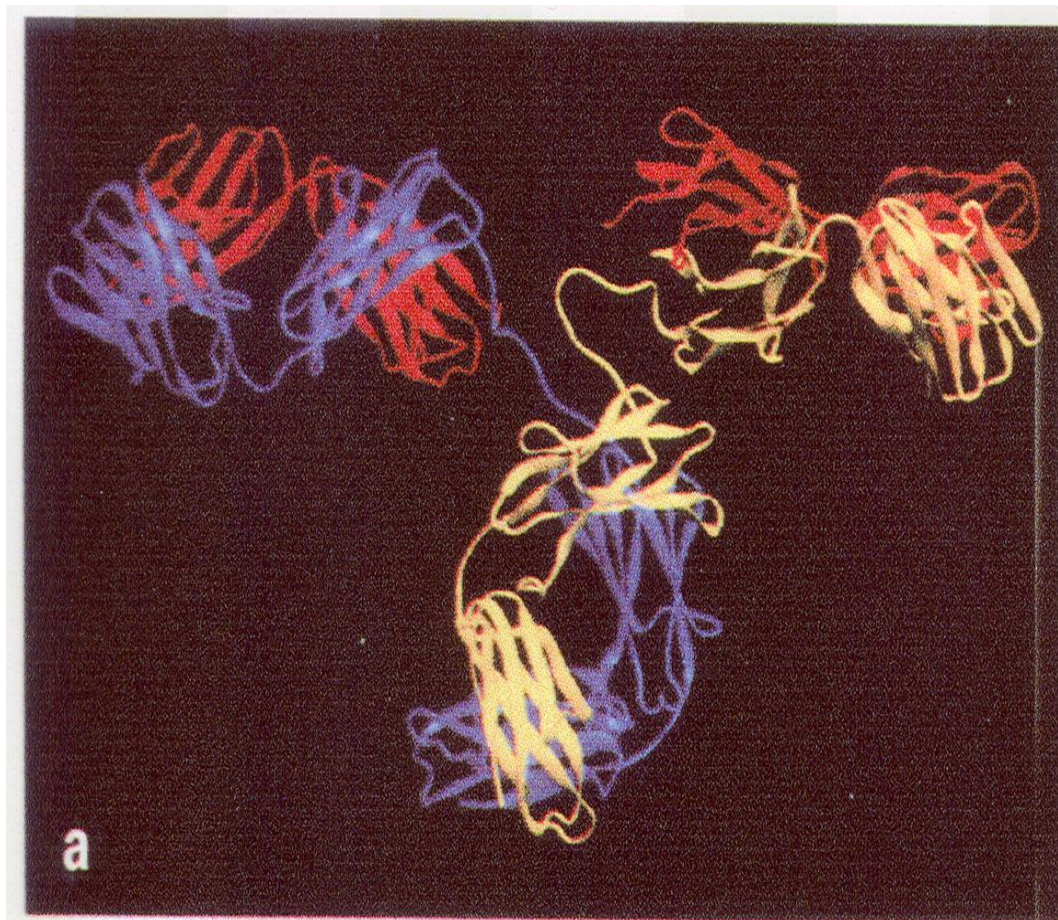


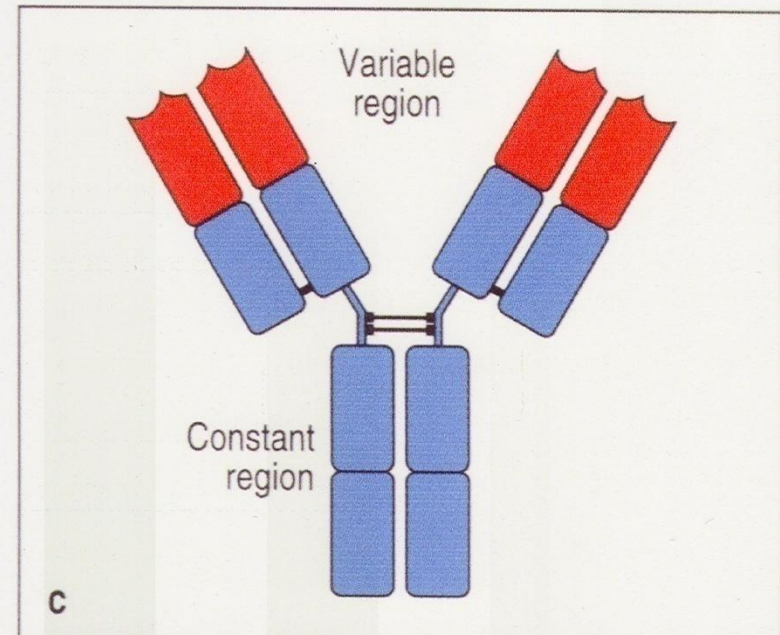
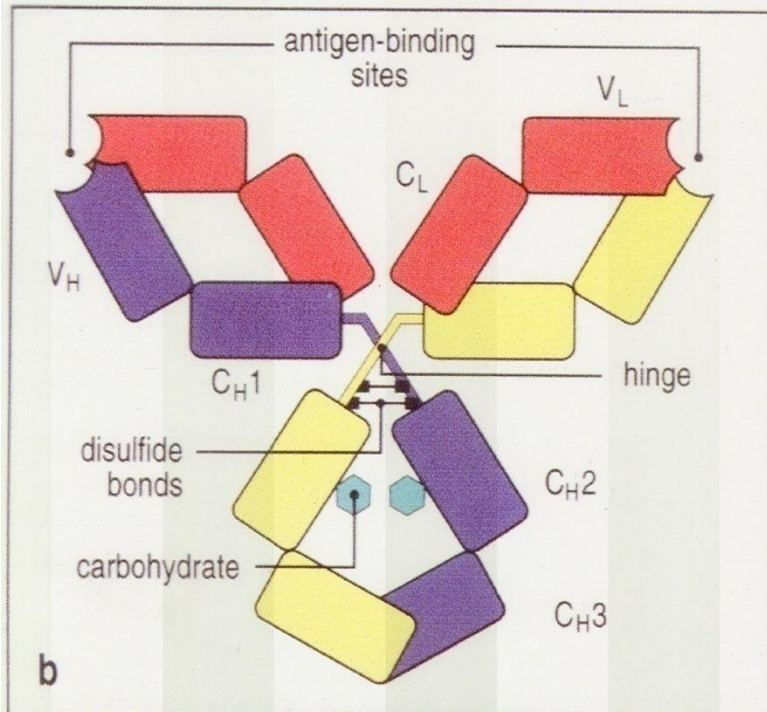
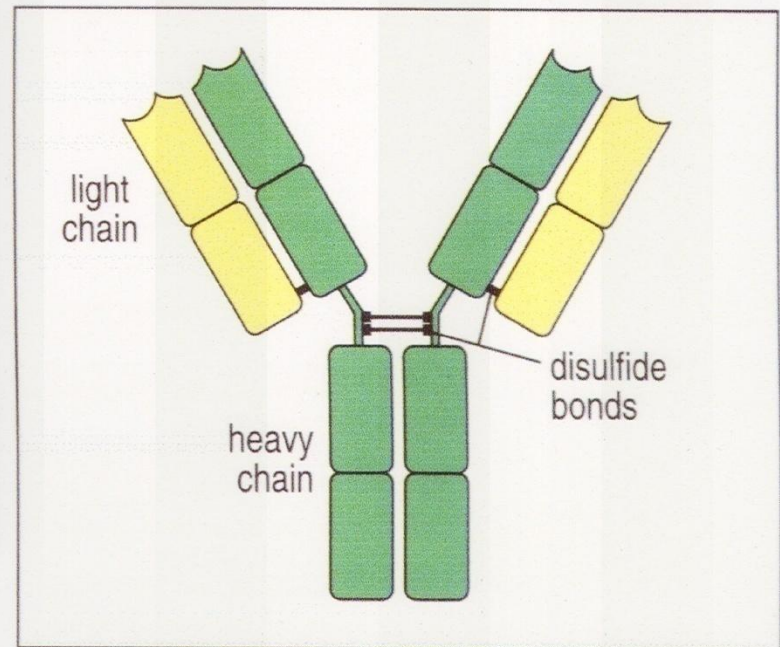
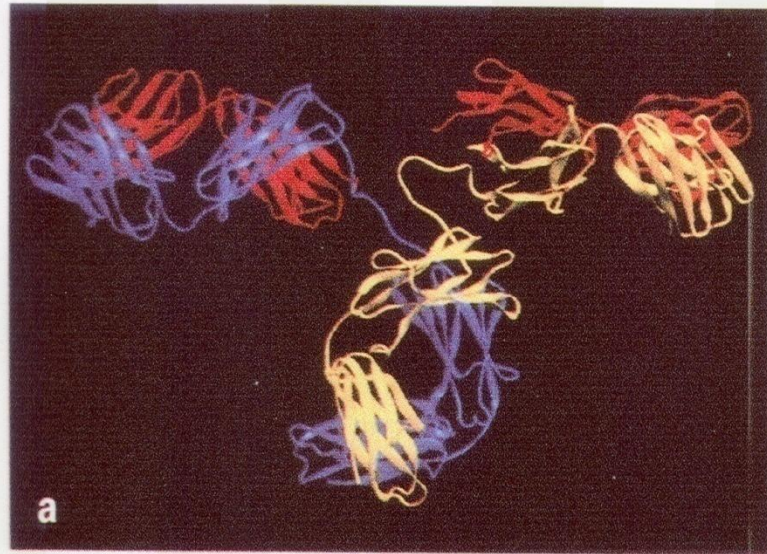
РЕЦЕПТОР В-КЛЕТКИ ДЛЯ
ДЕТЕКЦИИ
ТОНКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОБА



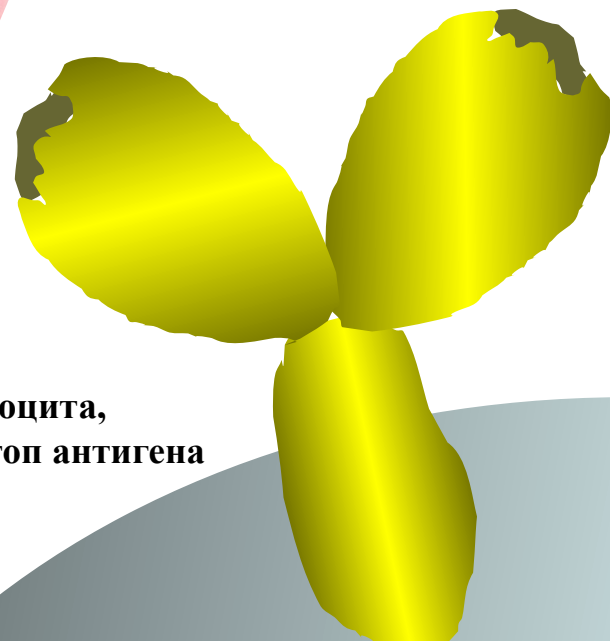
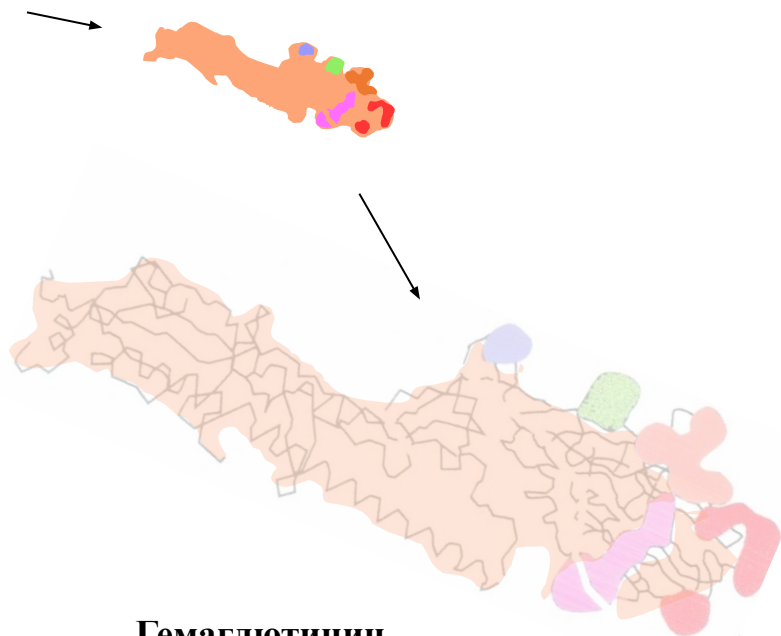
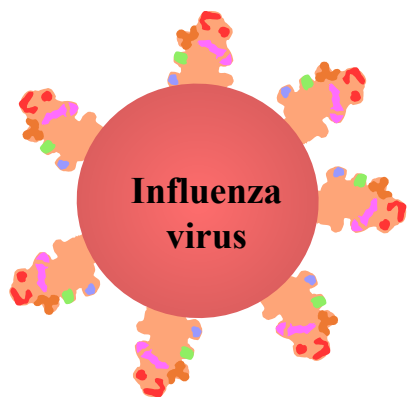


Структура Ig-рецептора В клетки

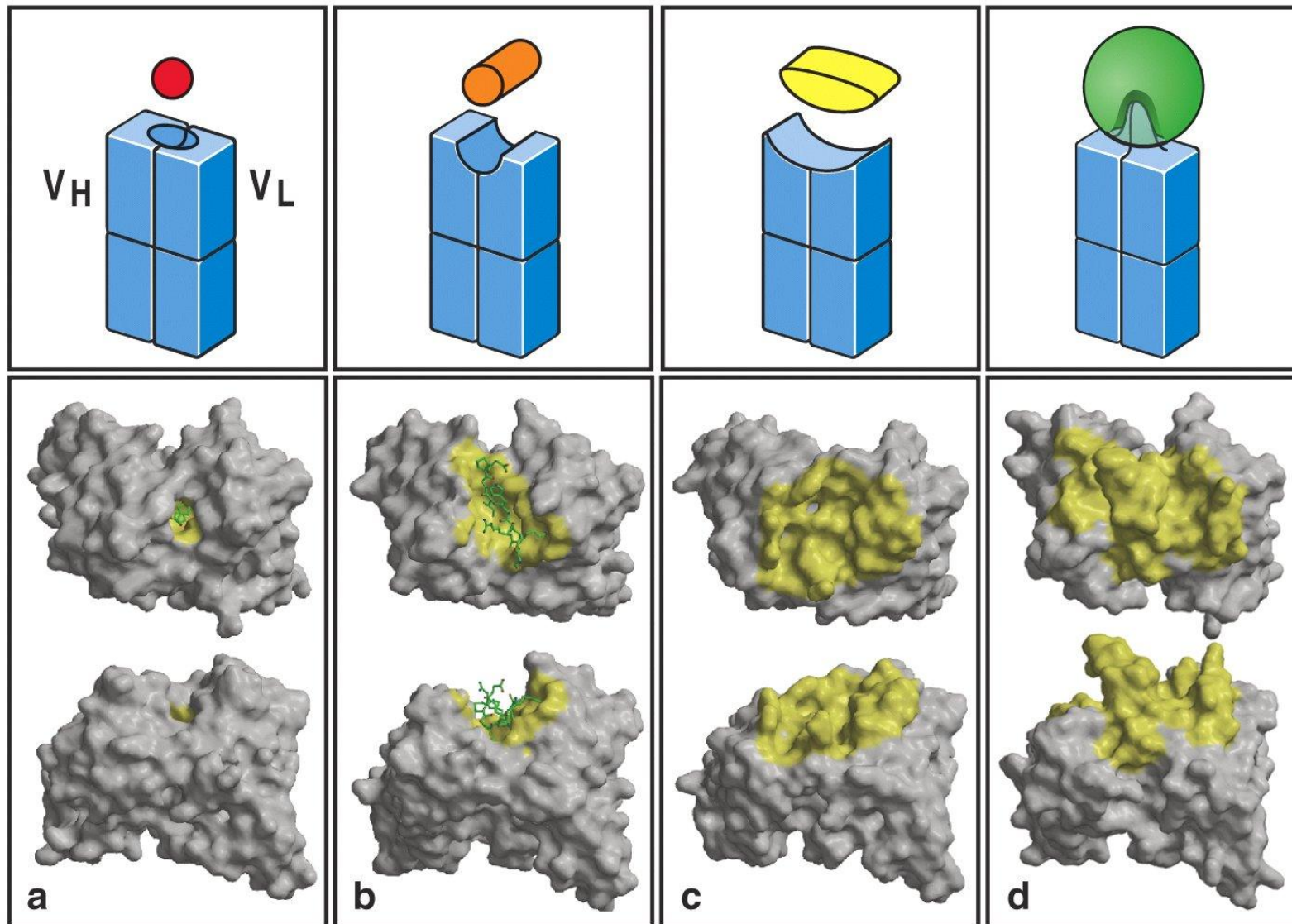




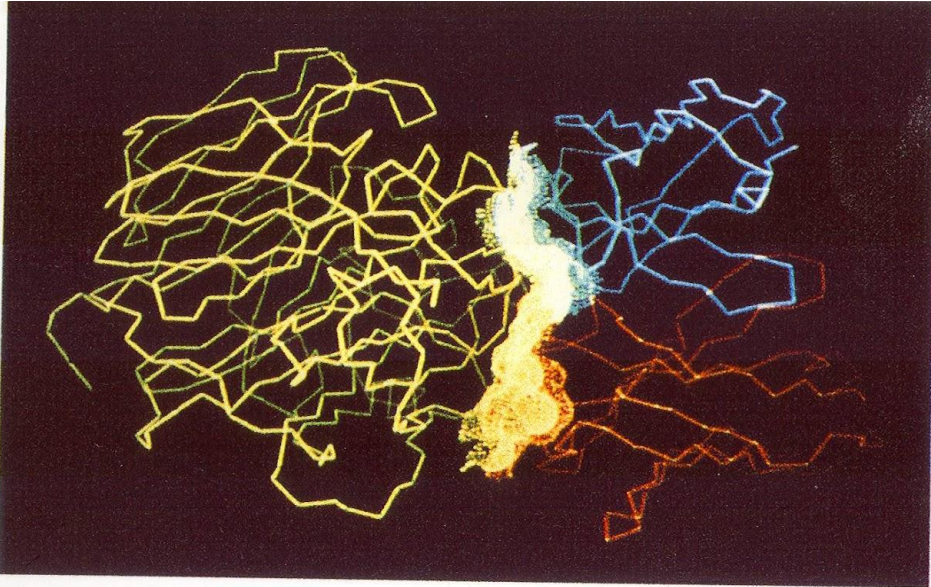
**Разные эпитопы гемагглютинина
имеют разную форму, размеры
и электрический заряд**



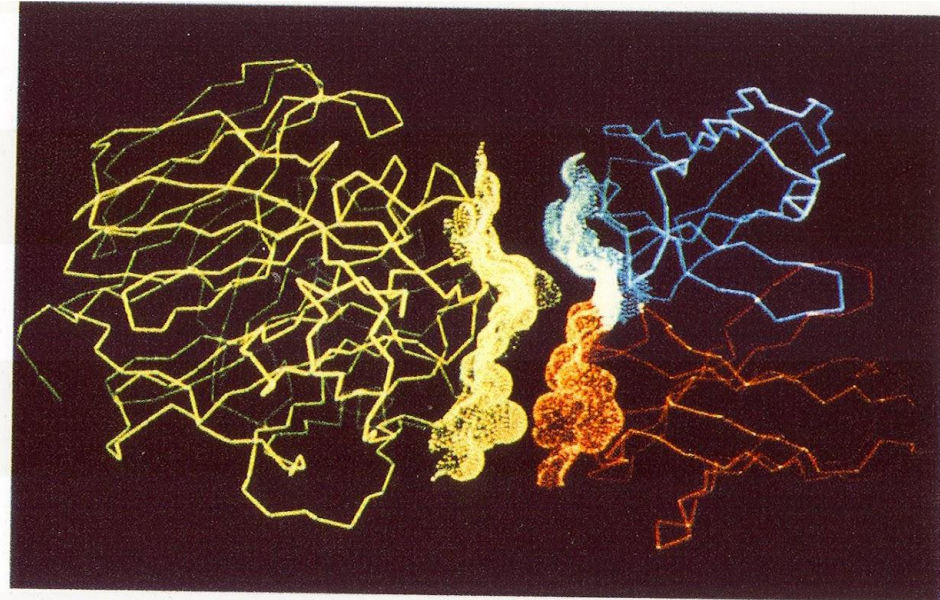
**Строение узнающего участка соответствует узнаваемой структуре,
как слепок**



«Идеальное» соответствие

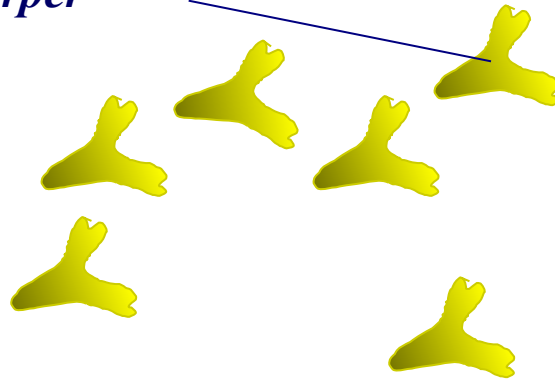


ANTIGEN AND ANTIBODY fit together tightly, like two hands shaking (*left*). This computer simulation, based on x-ray crystallography data collected by Peter M. Colman and William R. Tulip of CSIRO in Melbourne, shows an antigen from an influenza virus (*left side*) interacting with an antibody (*right*

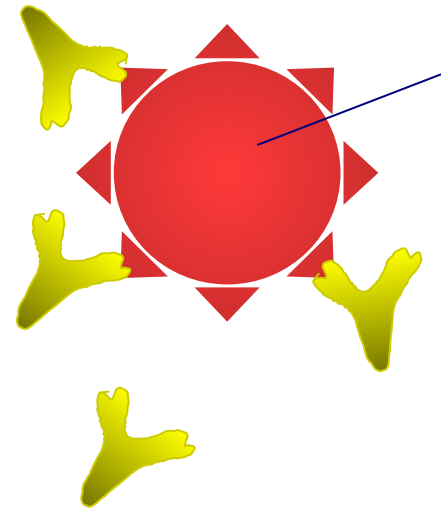


side), as happens on the surface of a B lymphocyte. Separating the two molecules by a distance of eight angstroms reveals their complementary surfaces (*right*). The variable part of the heavy protein chain is shown as red, the corresponding part of the light chain as blue.

Молекула-ловушка
Anti-körper



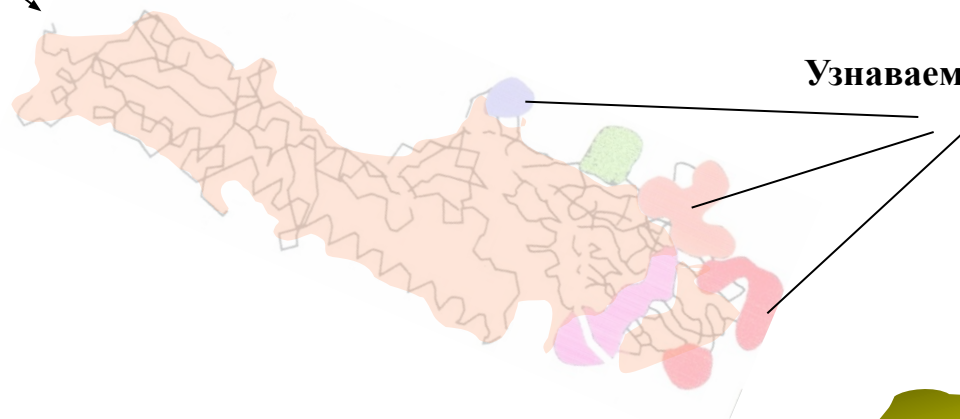
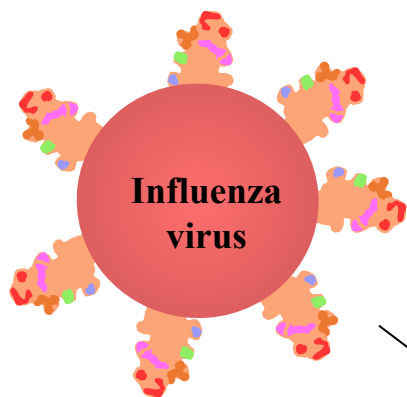
Чужеродное вещество
körper



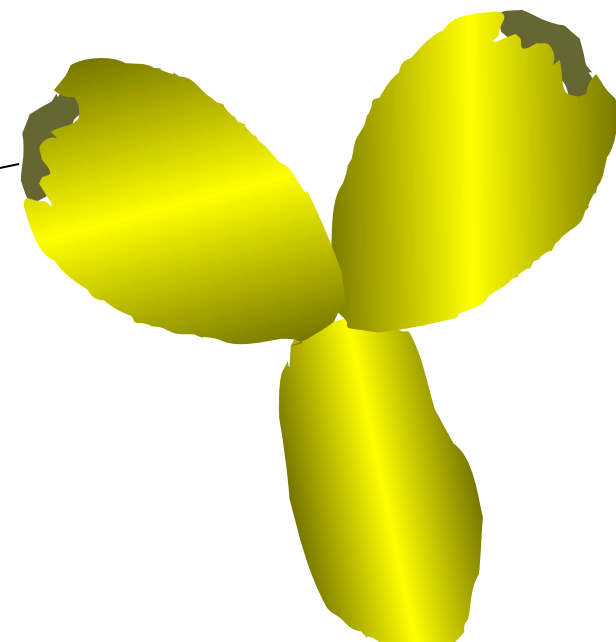
Чужеродное вещество (*по-немецки, körper – тело*)
вызывает образование в нашем организме
молекул-ловушек (*anti-körper – анти-тело*).

«Антитело» (ловушка) очень точно узнает «тело» (антиген),
против которого оно сделано, и связывается с ним.

**Как устроена узнаваемая структура (эпитоп)?
Как устроена узнающая структура?**



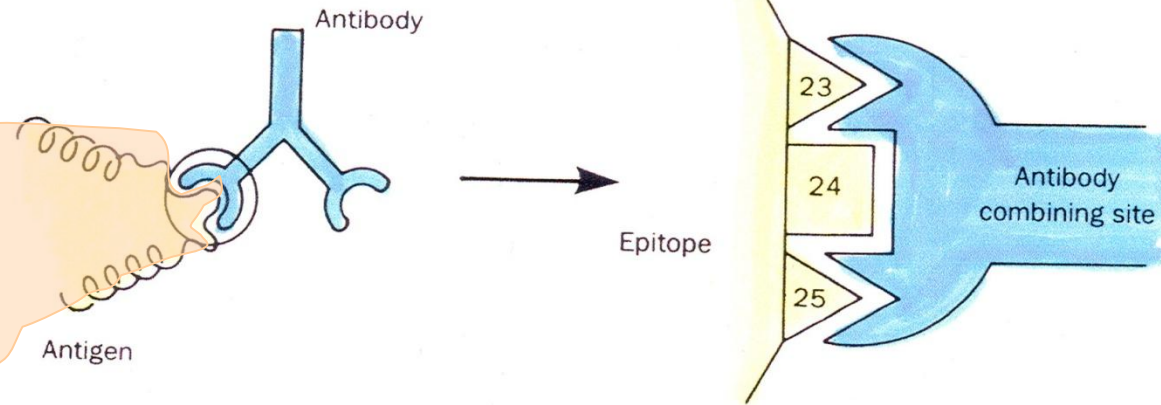
**Узнаваемые участки антигена
(эпитопы)**



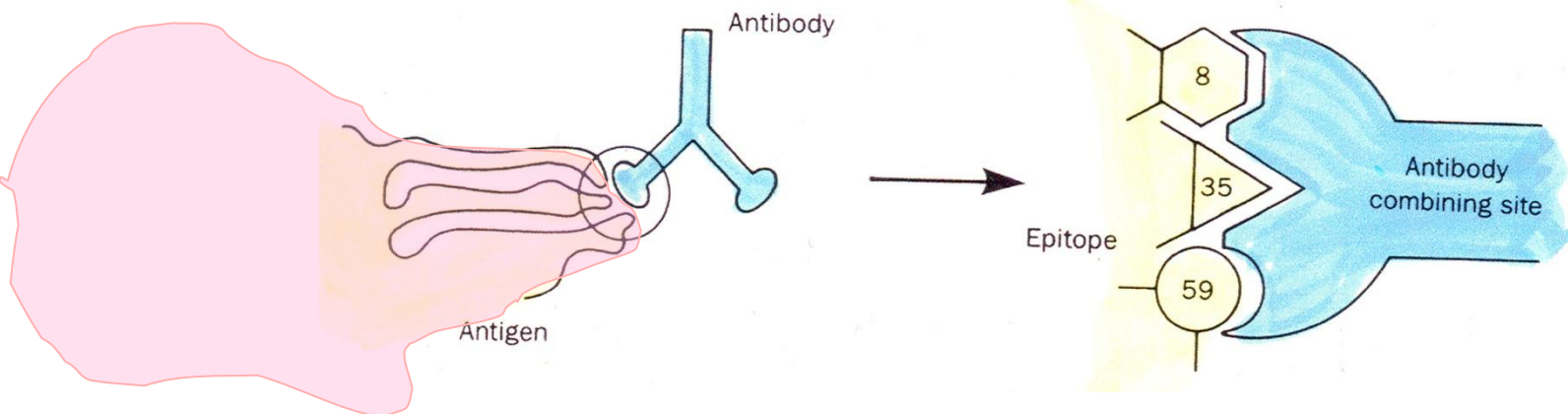
Узнающий участок антитела

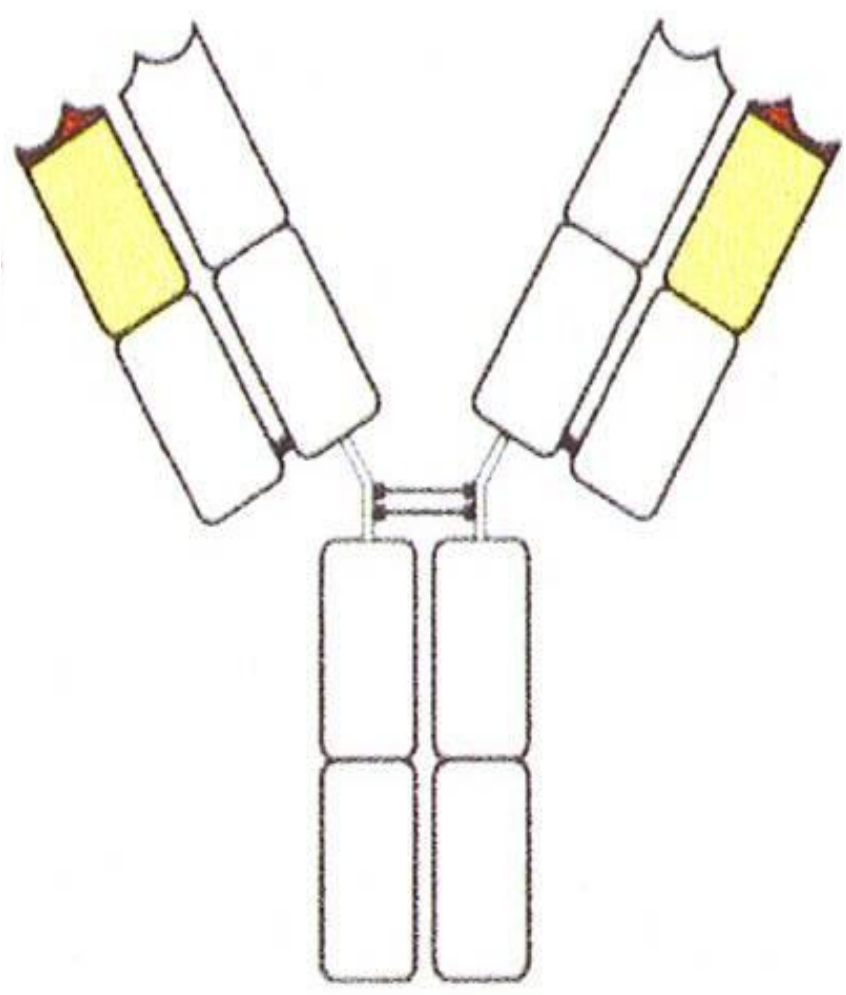
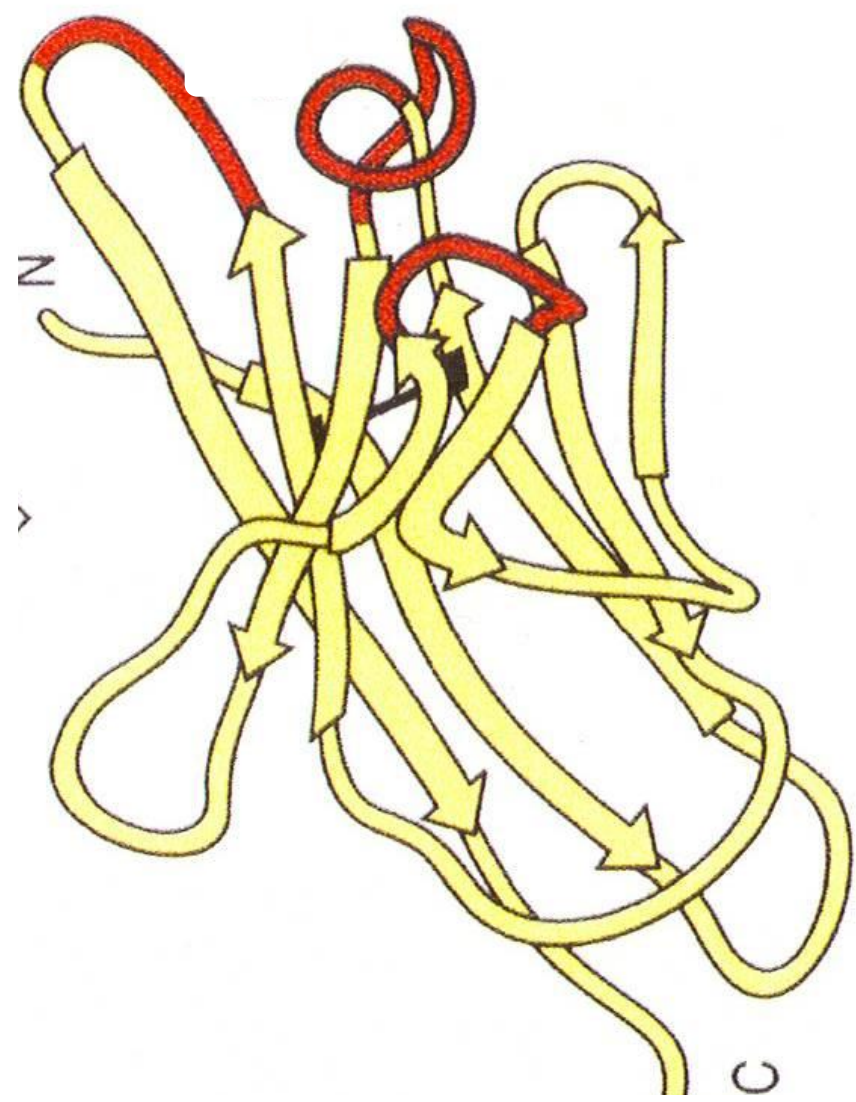
Принципиальное строение эпитопа

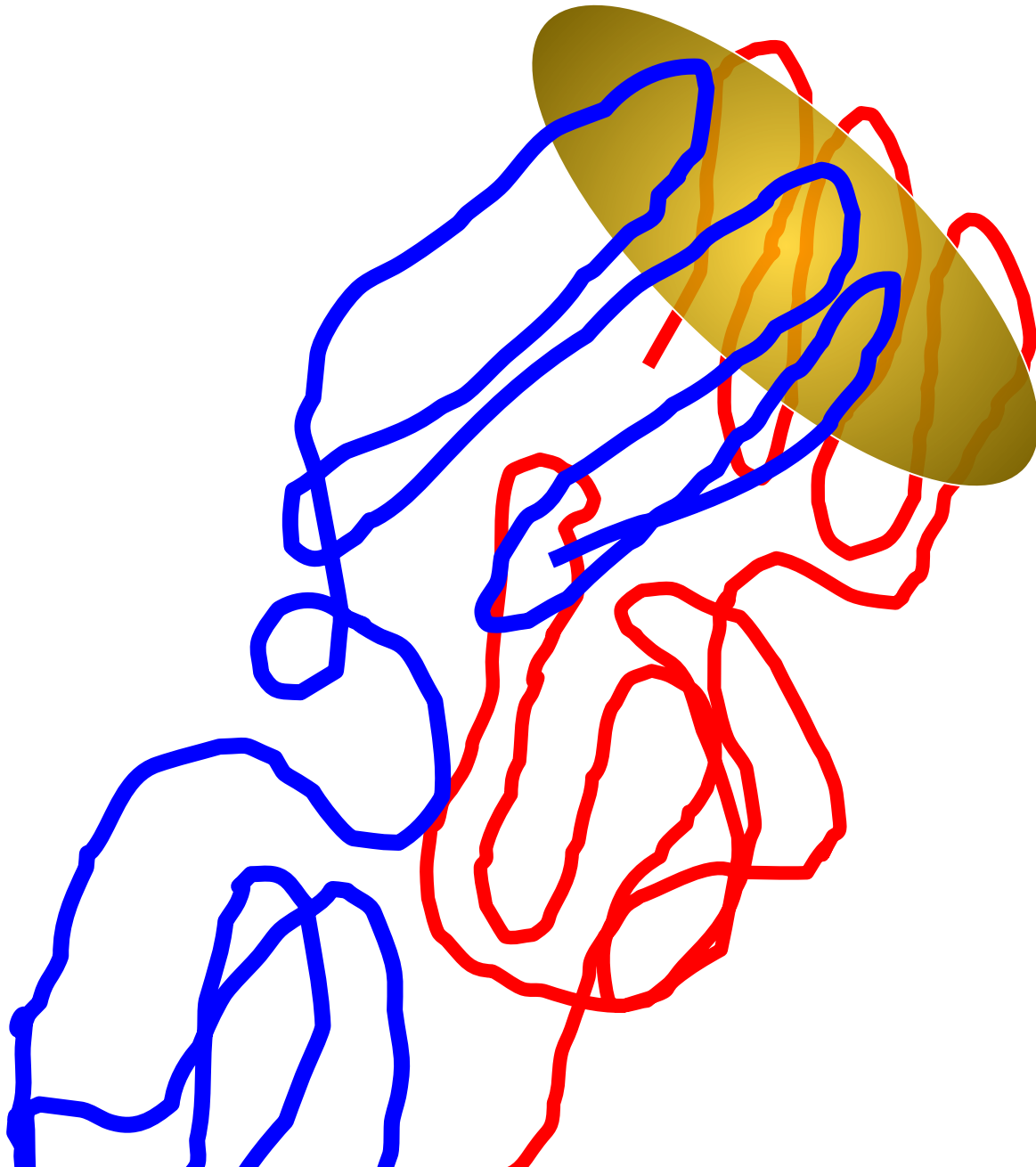
A. Sequential epitope



B. Conformational epitope







Откуда берутся антитела?

Как создается их разнообразие ?

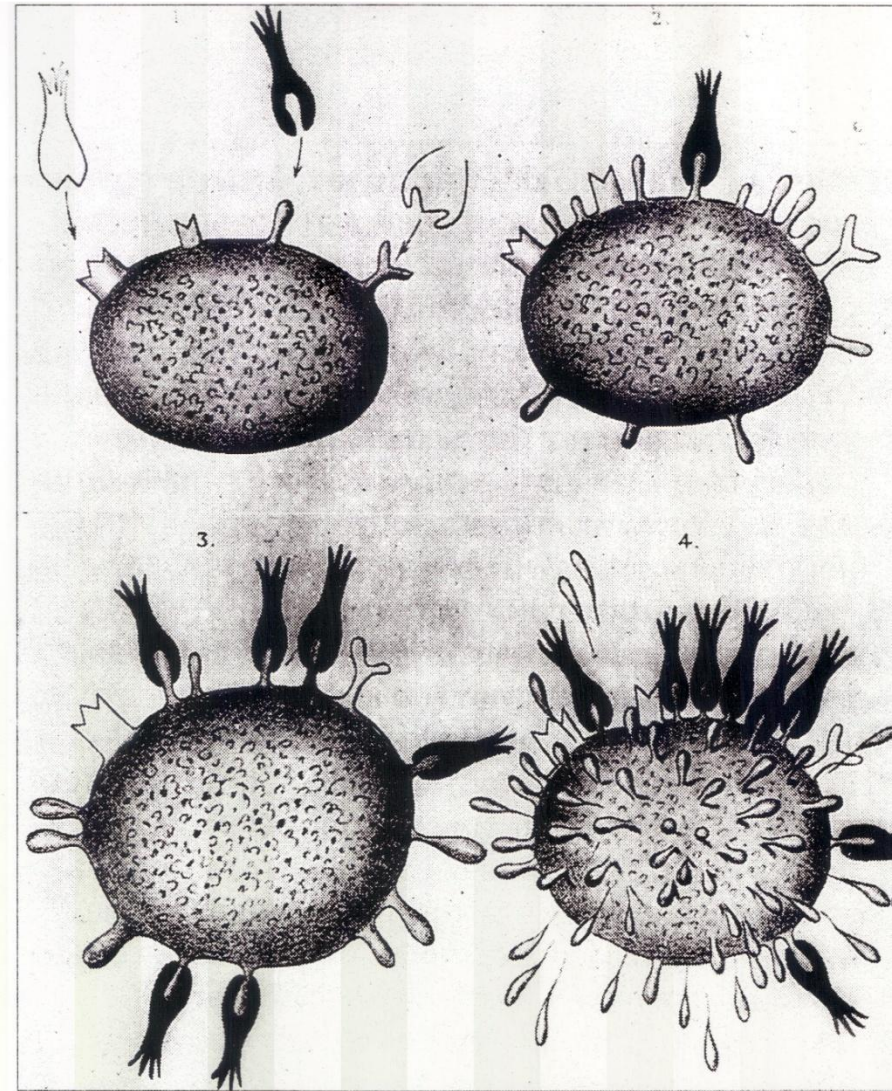
Оно должно быть таким же большим, как и разнообразие молекулярных узоров любых веществ инфекционной и неинфекционной природы



Paul Erlich
1854-1915

Paul Erlich

ТЕОРИЯ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ



Предложенная Эрлихом теория боковых цепей. Эрлих предположил, что соединение антигена с уже имеющимся рецептором на поверхности В-клетки (теперь известно, что это мембраносвязанный иммуноглобулин) заставляет ее синтезировать и секретировать повышенное количество таких рецепторов. Хотя, как показано на рисунке, Эрлих считал, что одна

клетка способна производить антитела, связывающие более чем один тип антигена, тем не менее он предвосхитил и клонально-селекционную теорию иммунитета, и фундаментальное представление о существовании рецепторов к антигену еще до контакта с ним иммунной системы.

Пауль Эрлих – выдающийся немецкий ученый, работал в различных областях медицинской биологии, химии, экспериментальной патологии и терапии.

Он установил наличие различных форм лейкоцитов, значение костного мозга для образования гранулоцитов, дифференцировал определенные формы лейкоцитов и создал дуалистическую теорию кроветворения (1880—1898).

В этот же период он открыл так называемые тучные клетки; впервые обнаружил существование гематоэнцефалического барьера; предложил специфический метод окрашивания микобактерий туберкулёза, способ многоцветной окраски мазков крови и гистологических препаратов.

Высказал идею о том, что клетки, ответственные за иммунные реакции, имеют на поверхности распознающие антиген структуры — рецепторы. Эта идея, сыгравшая огромную роль в развитии иммунологии, нашла полное подтверждение.

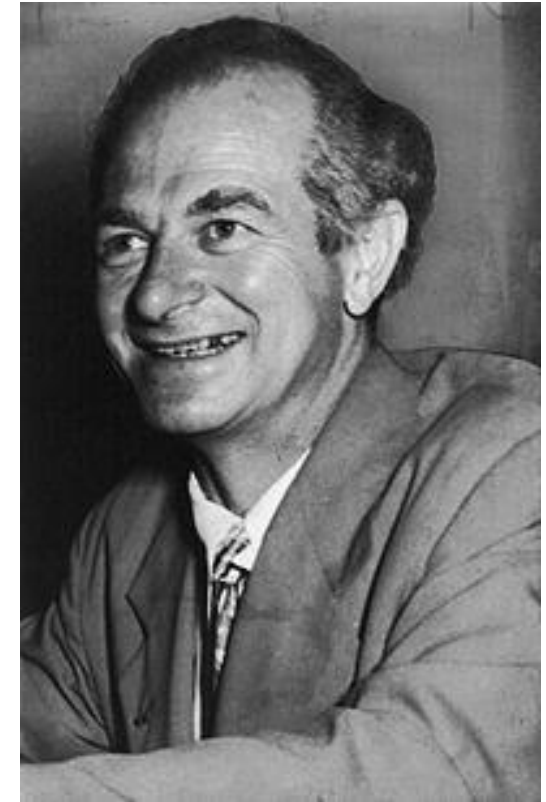
Начиная с 1891 г. Эрлих стал разрабатывать методы лечения инфекционных болезней с помощью химических веществ. Он установил факт приобретения микроорганизмами устойчивости к химиотерапевтическим препаратам.

Мировую славу Эрлиху принес разработанный им «препарат 606» (сальварсан), который оказался высокоэффективным при лечении сифилиса.

Нобелевская премия 1908 г. за работы в области иммунологии.

ИНСТРУКТИВНАЯ ТЕОРИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ

Linus Pauling - выдающийся американский химик. Природа химической связи, значение водородных связей для пространственной структуры белка, альфа-спирали и бета-складки, объяснение денатурации белка и многие другие достижения. Лауреат Нобелевской премии по химии (1954).



Linus Pauling
(1901-1994)

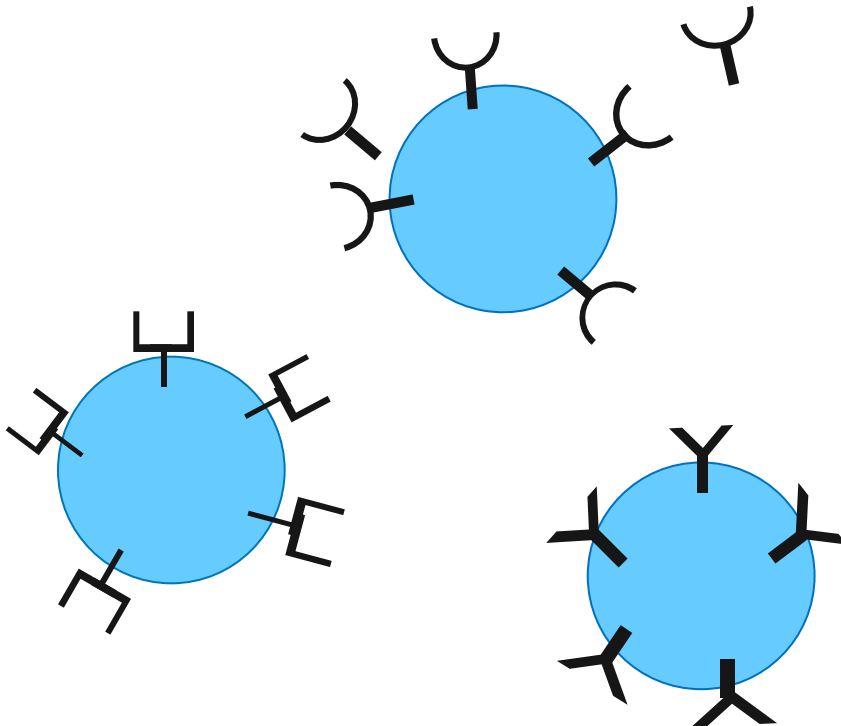
Linus Pauling предложил инструктивную теорию образования антител:
болванка будущего антитела обволакивает антиген, приобретая форму отпечатка антигена. В дальнейшем такое сформированное антитело может взаимодействовать только с этим или похожим антигеном

СЕЛЕКЦИОННАЯ ТЕОРИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ

Сэр Frank Macfarlane Burnet - выдающийся австралийский вирусолог и иммунолог.

Автор клонально-селекционной теории, а также теории приобретенной иммунной толерантности.

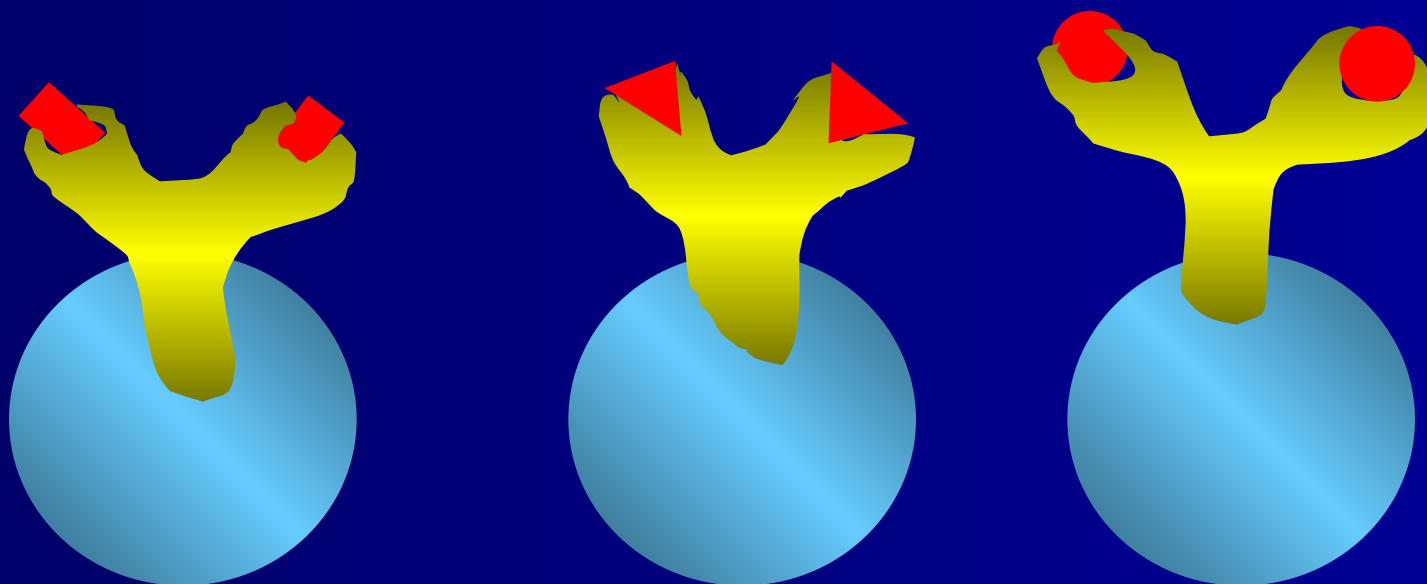
Лауреат Нобелевской премии 1960 года за предсказание иммунной толерантности.



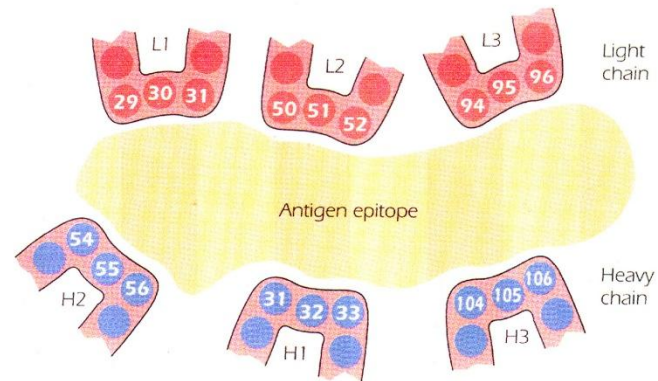
Sir Frank Macfarlane Burnet,
1899 –1985

Каждый клон вырабатывает один вариант антител, связывающий один антиген. Антиген выбирает клон (селекция клона), который начинает вырабатывать много именно этого антитела

Каждая В-клетка имеет оригинальный рецептор

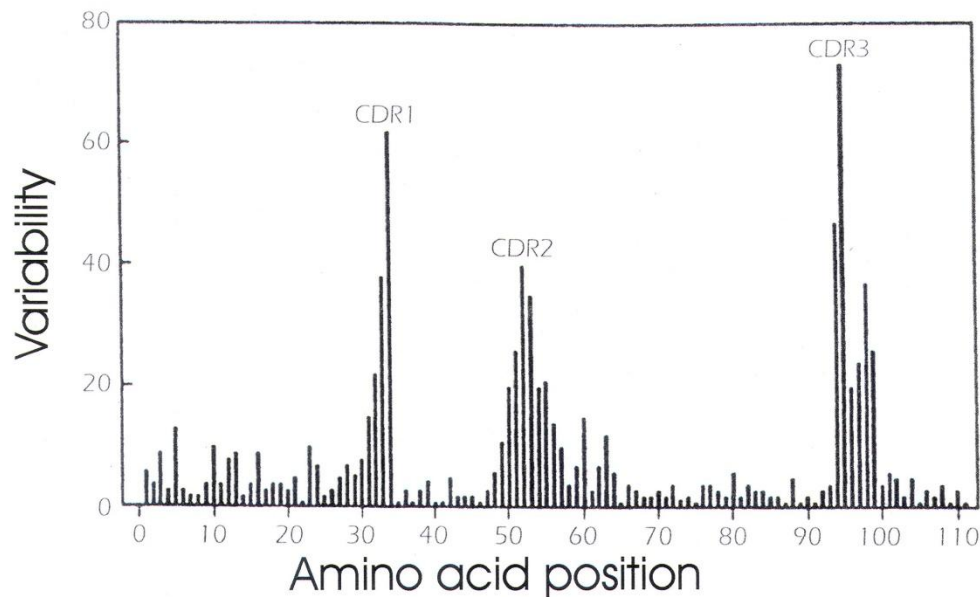


Более 10^8 вариантов

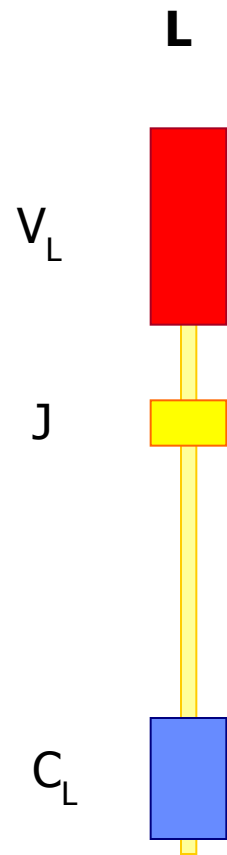
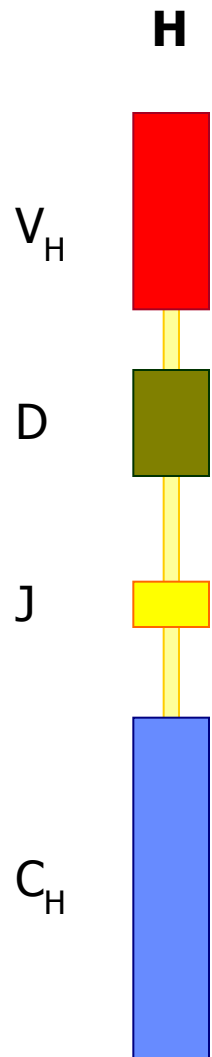


Общее строение разных антител практически одинаковое.

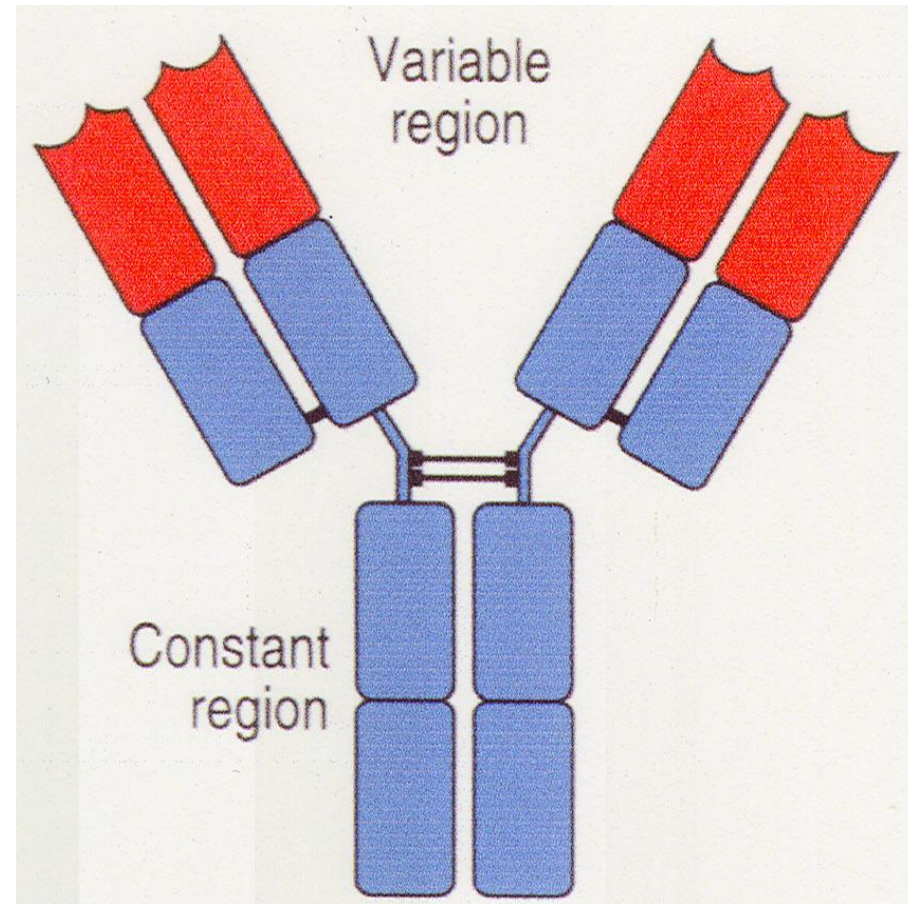
Отличаются только участки, узнающие эпитоп.



Гены легкой и тяжелой цепей Ig



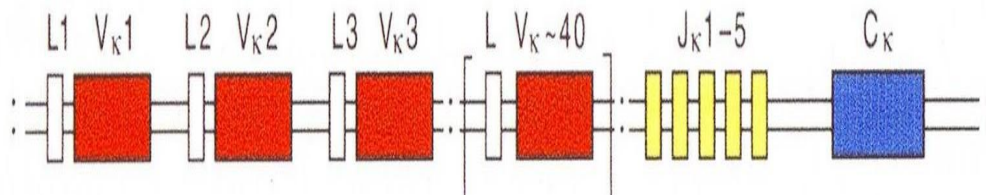
Гены



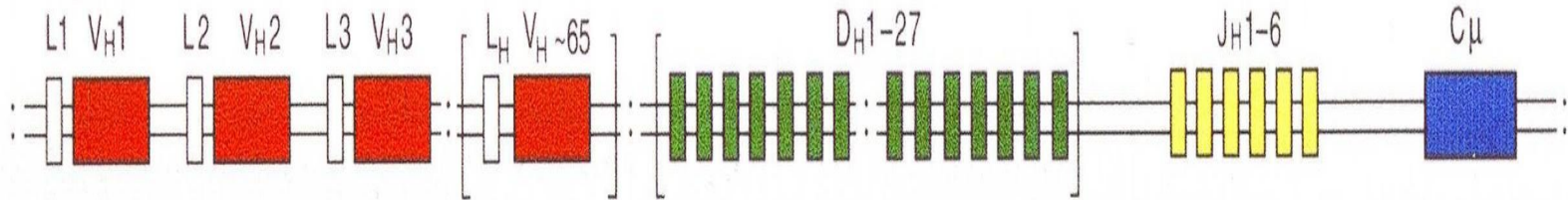
Белок

Строение генов легкой и тяжелой цепей Ig

K light chain



Heavy chain



DNA

Germline DNA

Somatic recombination

D-J joined rearranged DNA

Somatic recombination

V-J or V-DJ joined rearranged DNA

Transcription

Primary transcript RNA

RNA

Splicing

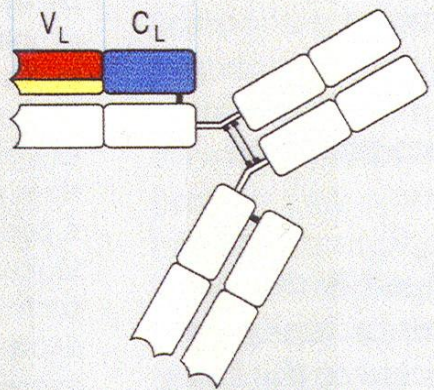
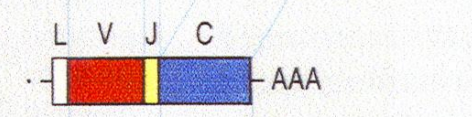
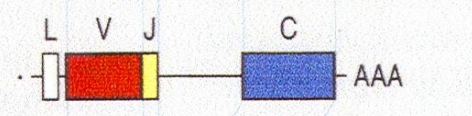
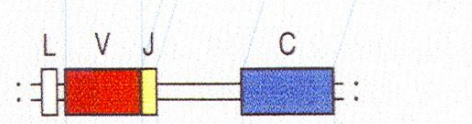
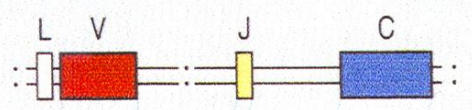
mRNA

Translation

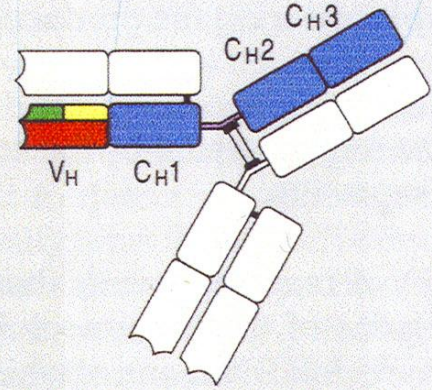
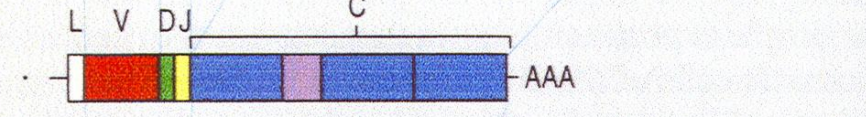
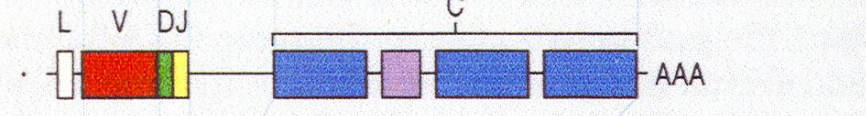
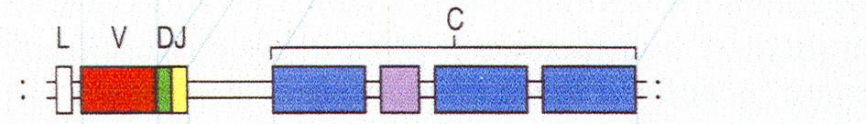
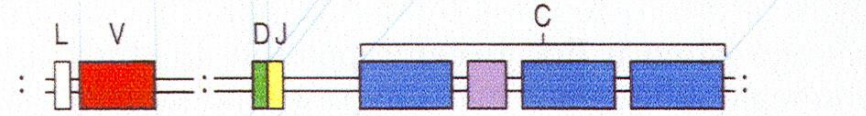
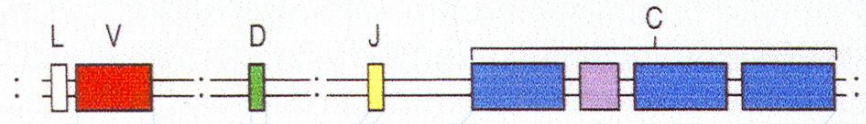
Polypeptide chain

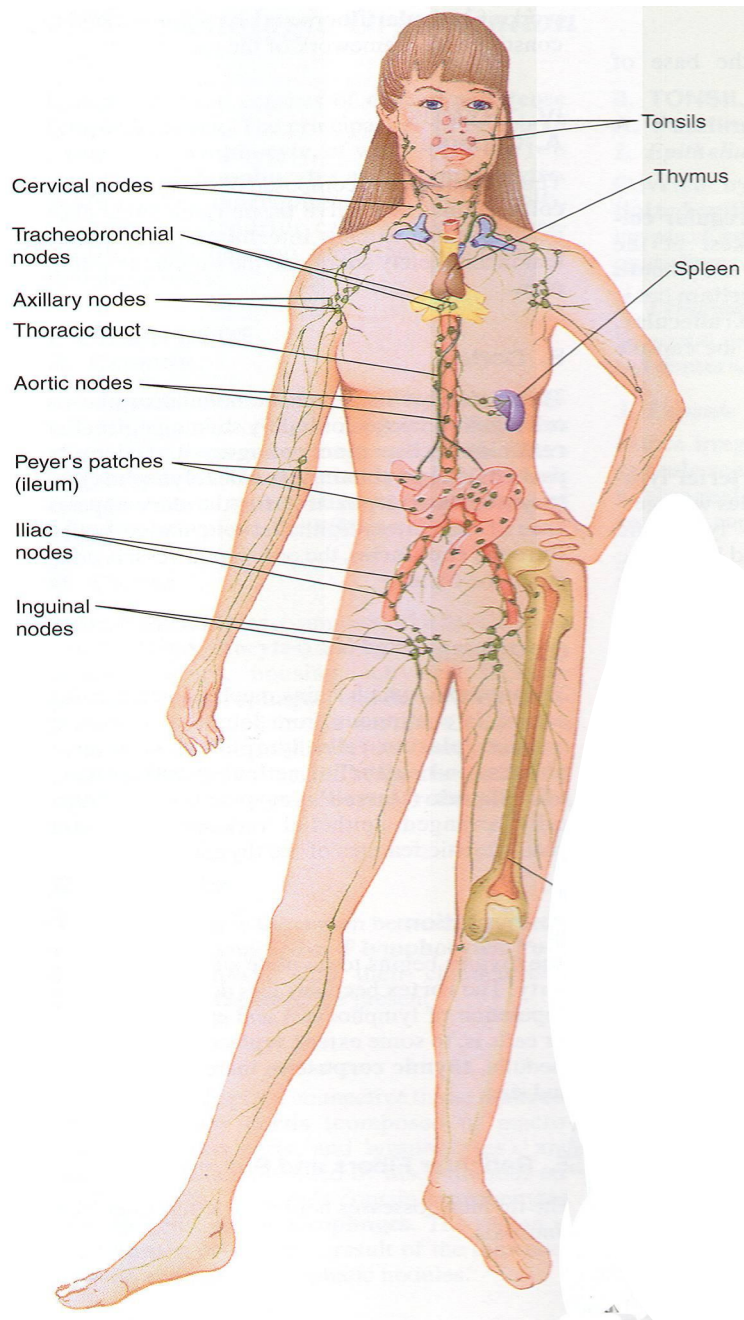
Protein

Light chain

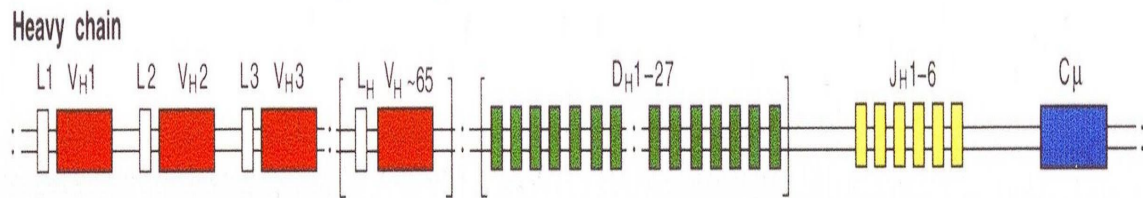
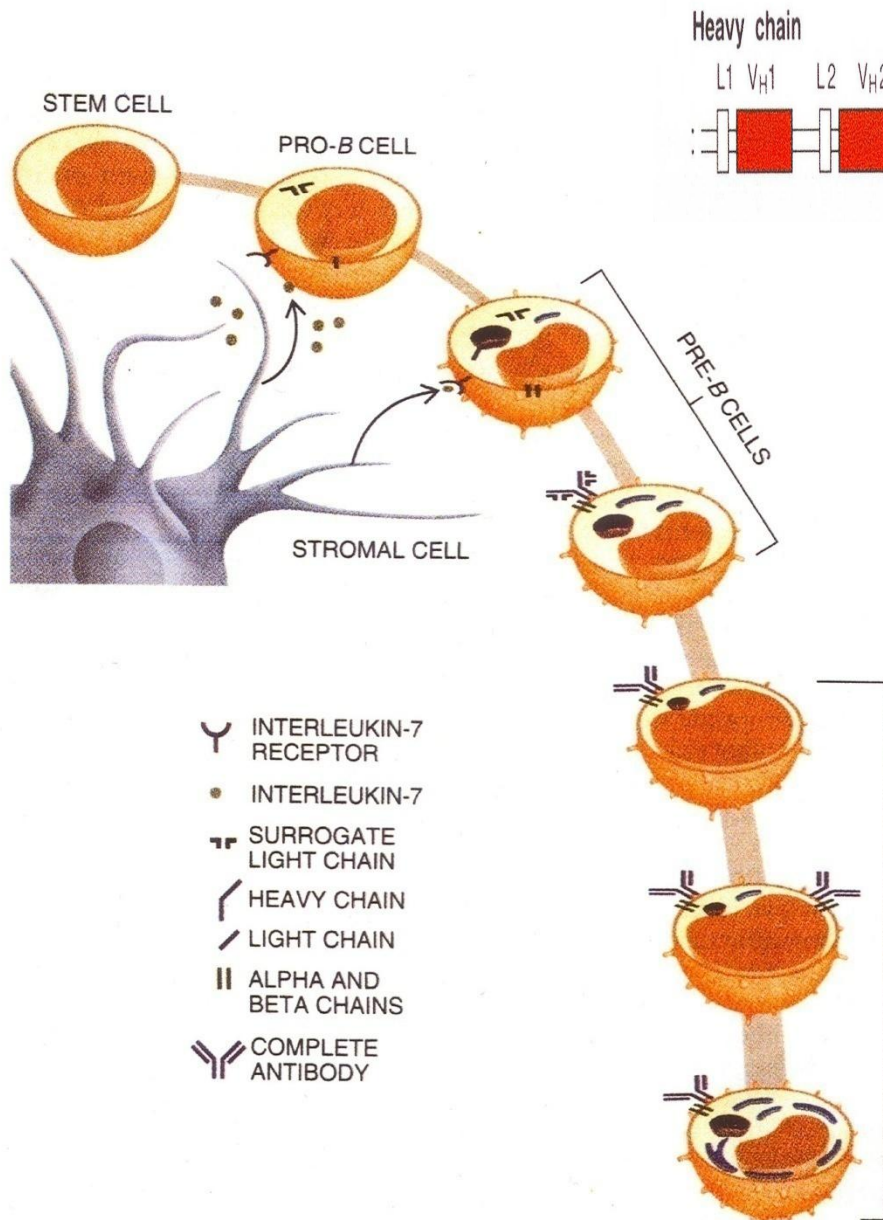


Heavy chain





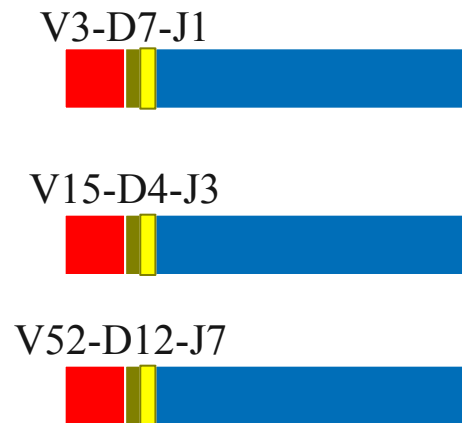
В-клетки рождаются в костном мозге, откуда с током крови они расселяются по всей лимфоидной ткани.



Рождение новых В клеток происходит в костном мозге.

В каждой новой В клетке происходит объединение случайно выбранных сегментов V, D, J и С гена Ig-рецептора

Варианты сборки гена тяжелой цепи Ig в трех родившихся В клетках:

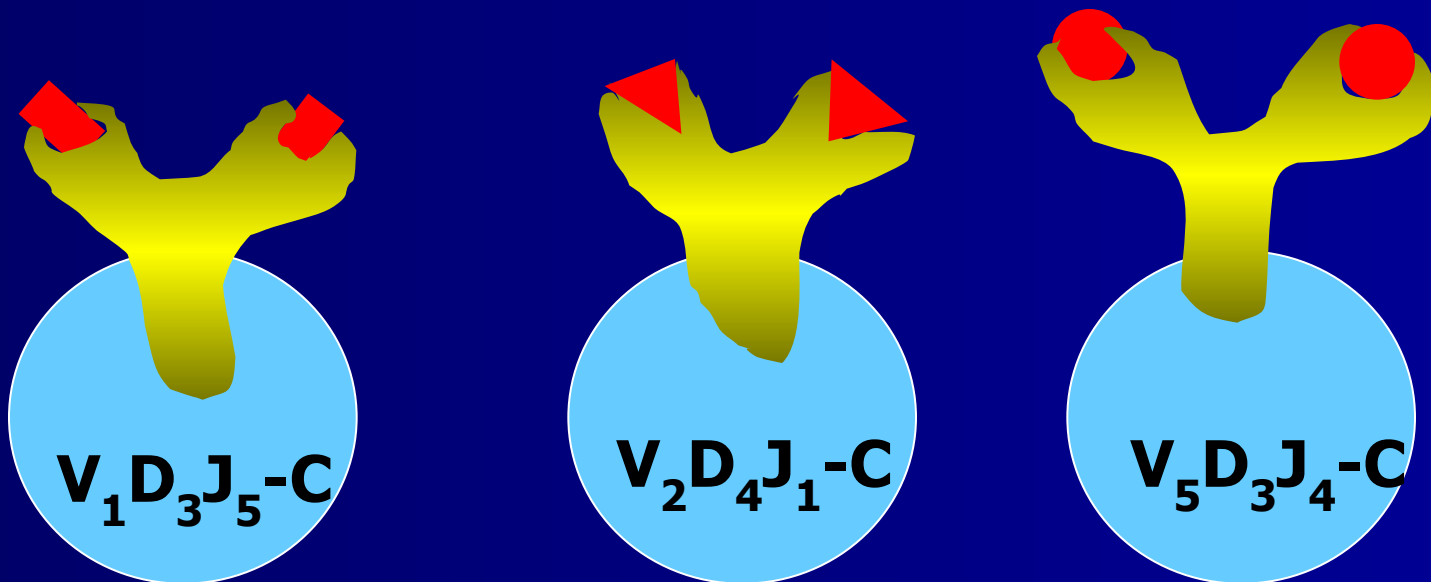




Случайно выбранные сегменты
V₃₄ D₆ J₂-C
образуют оригинальную «хваталку»
антитела, которое делает конкретная В
клетка.

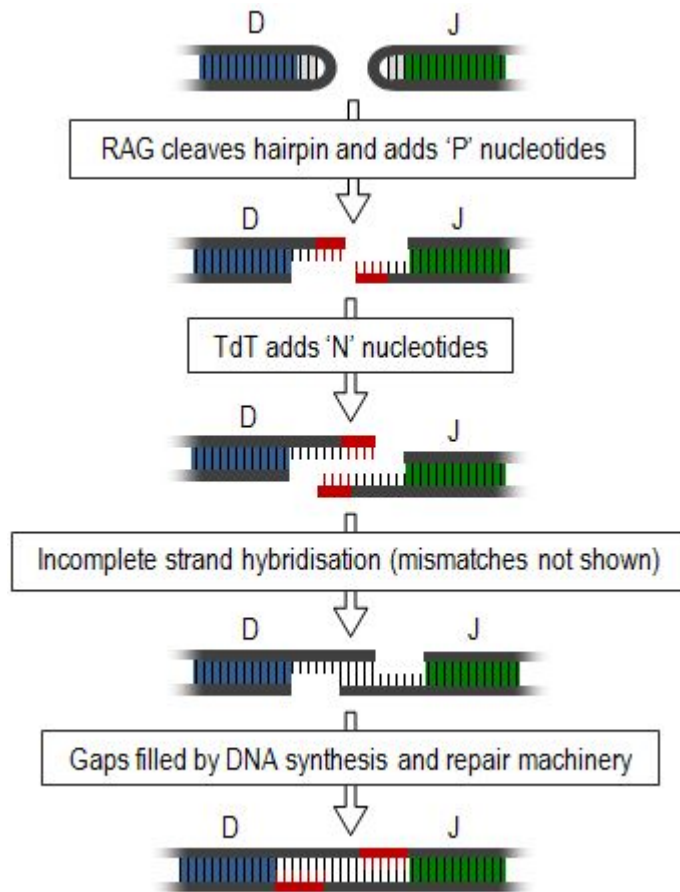
Другая В клетка случайным образом
выберет сегменты
V₈ D₁ J₅-C
и сделает свою оригинальную
«хваталку», не похожую на антитела
других В клеток.

Каждая вновь образующаяся В-клетка приобретает оригинальный рецептор в результате случайной рекомбинации V-, D- и J- сегментов гена Ig



Junctional diversity

большое разнообразие последовательности нуклеотидов образуется на стыке V-, D-, J- сегментов ДНК при их соединении

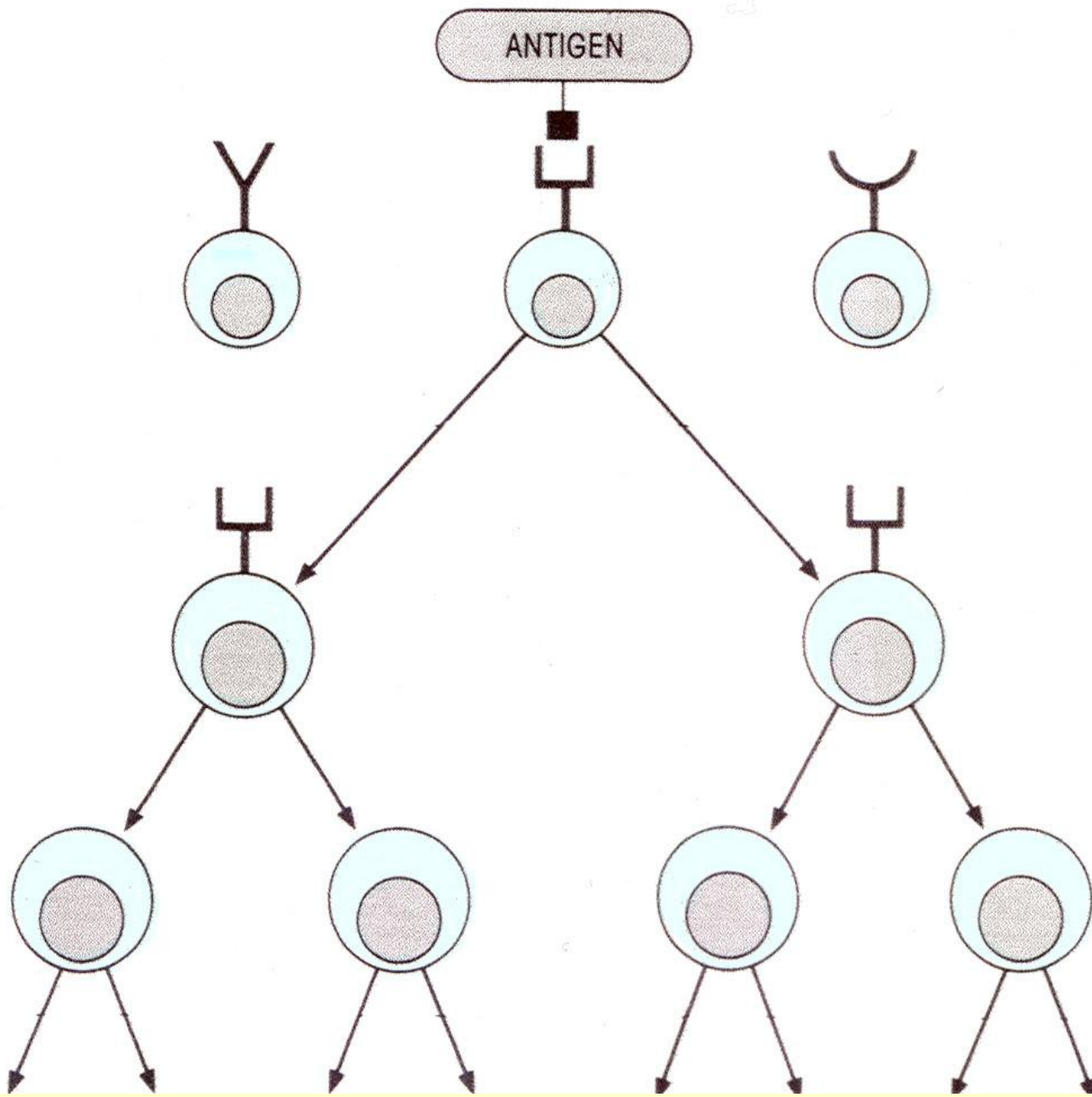


P – палиндромные нуклеотидные последовательности (типа **ТОПОТ**)
N – нематричные нуклеотиды

Средняя длина генного сегмента V — 300, J — 46-63, D — 17-37 пар нуклеотидов. В процессе перестройки, концы генных сегментов могут потерять несколько нуклеотидов, затем они достраиваются случайными нуклеотидами при помощи фермента терминальной дезоксирибонуклеотидил трансферазы (*TdT*). Такие случайные нуклеотиды называются нематричными (N), поскольку они синтезируются без матрицы ДНК и не присутствуют в геноме человека. В каждом акте соединения может быть добавлено от 1 до 30 N-нуклеотидов. Место соединения V, D и J называется соединительным участком, и кодирует третью гипервариабельную петлю (CDR3) белковой цепи переменного домена иммуноглобулина, находящегося в антиген-связывающем центре рецептора. Неточность соединения генных сегментов и добавление нематричных нуклеотидов является источником изменчивости, которое увеличивает антиген-распознающий репертуар на несколько порядков.

https://en.wikipedia.org/wiki/Junctional_diversity

Element	Immunoglobulin	
	H	$\kappa+\lambda$
Variable segments (V)	65	70
Diversity segments (D)	27	0
D segments read in 3 frames	rarely	—
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)
Joints with N and P nucleotides	2	(1)
Number of V gene pairs	3.4 x 10 ⁶	
Junctional diversity	~3 x 10 ⁷	
Total diversity	~10 ¹⁴	



Selective
activation
of virgin
lymphocyte

Clonal
proliferation