

# ЛЕКЦІЯ 12.

## ТЕМА: МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИТІЛ І В-КЛІТИННИХ РЕЦЕПТОРІВ.

- Молекулярні механізми перебудови генів антитіл та ВкР.
- Соматичні гіпермутації в генах імуноглобулінів.
- "Помилки" під час рекомбінації.



В нормі клітина має експресувати лише один тип функціонально перебудованих генів важкого й легкого ланцюгів (явище *алельного виключення* генів імуноглобулінів).

Біологічне значення: кожна лімфоїдна клітина має нести рецептори лише однієї специфічності.

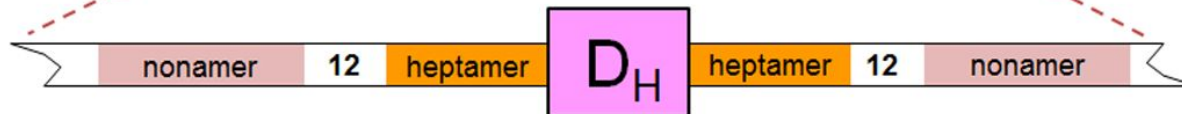
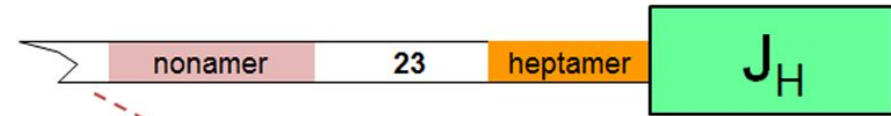
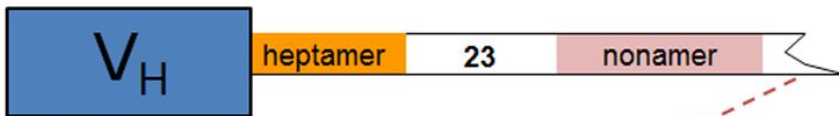
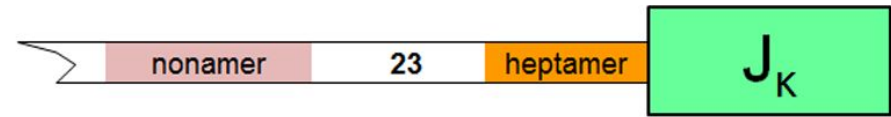
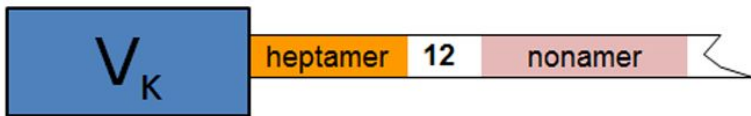
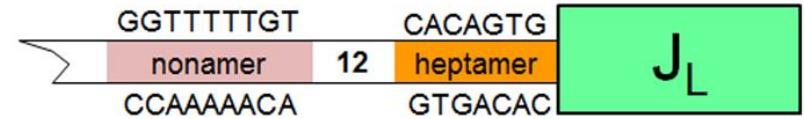
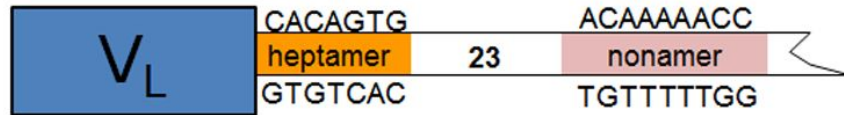
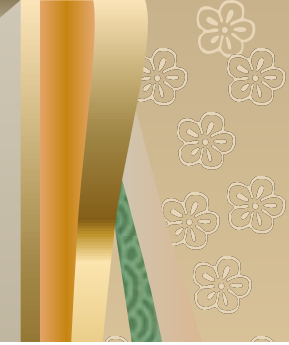
Алельне виключення генів імуноглобулінів можна пояснити механічними перешкодами для одночасної деконденсації хроматину двох гомологічних хромосом, яке є необхідною умовою перебігу реаранжування.



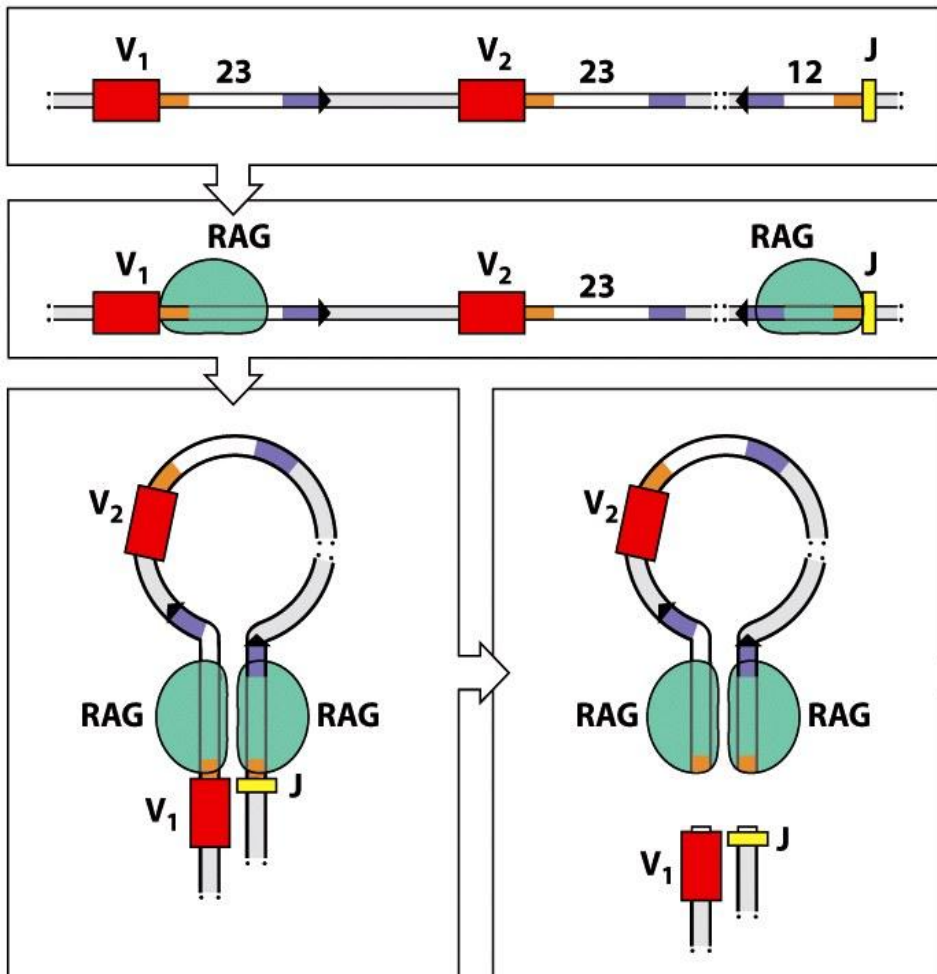
# Молекулярні механізми перебудови генів антитіл та ВкР.

Молекулярні механізми з'єднання V- і J-сегментів генів легких ланцюгів або V-, D-, J-генних сегментів важких ланцюгів зумовлені **внутрішньо-хромосомними делеціями.**

# Розташування спейсерів та RSS-последовностей (від англ. *recombination signal sequences*)- фланкувальні последовності, що оточують V-, D- і J- генні сегменти.



# RAG1 і RAG2 продукти генів *rag1* і *rag2* (від англ. *recombination activity genes*), активуються лише при дозріванні лімфоцитів.



- Ku 70:Ku 80, DNA-PK
- Tdt,
- ДНК-лігаза IV

Figure 4.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- Антигеннезалежна перебудова генів імуноглобулінів призводить до формування функціональних IgM- та IgD-рецепторів наївних В-клітин.
- Антигензалежна – до переключення синтезу з мембранної на секреторну форму IgM або переключення синтезу на інші класи антитіл.

# Соматичні гіпермутації в генах імуноглобулінів.

Створення різноманітності антитіл може бути результатом точкових соматичних мутацій та "помилки" під час V-D-J рекомбінацій.





Соматичні мутації практично не відбуваються в ділянках, що кодують сталі ділянки імуноглобулінових ланцюгів.

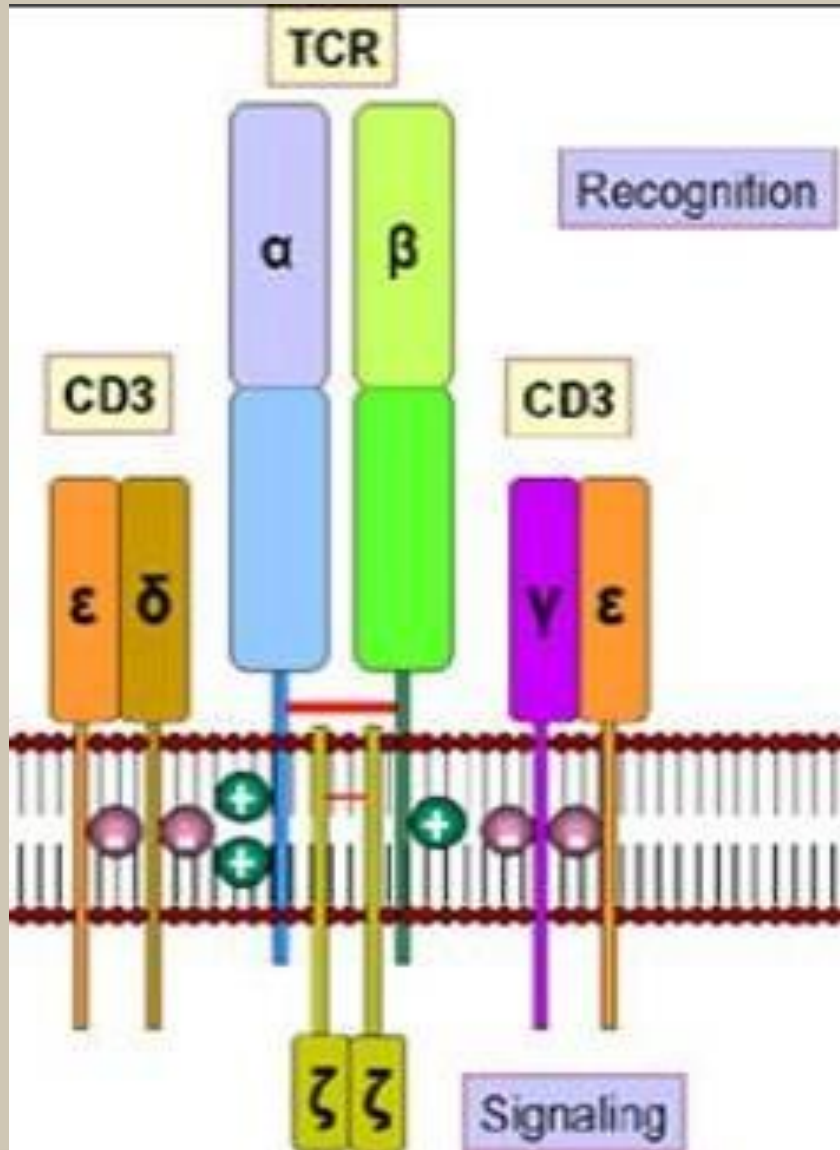
Мутації виникають як в екзонах, так і в інтронах, однак частіше відбуваються в першій і другій гіперваріабельних ділянках (CDR1 і CDR2).

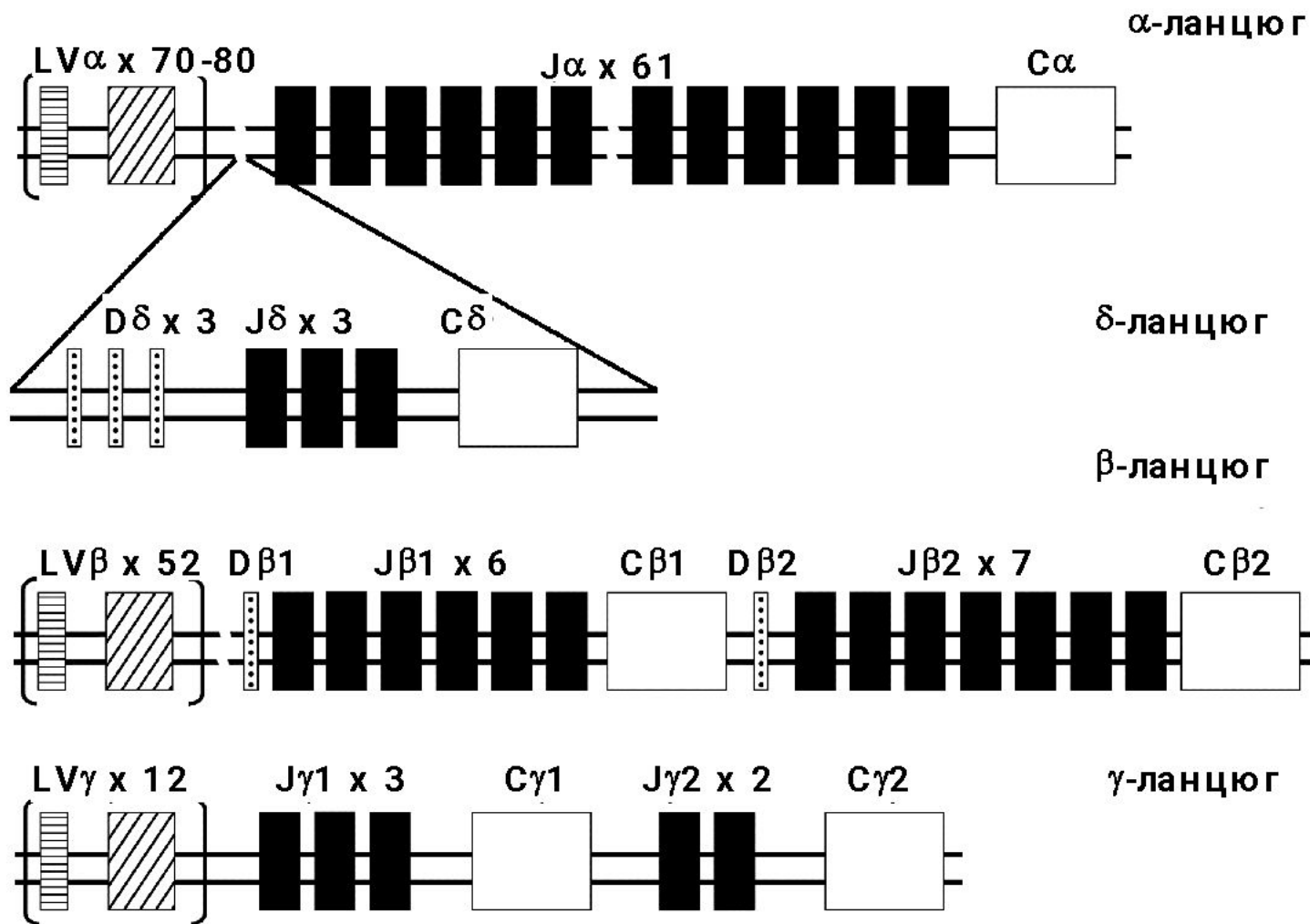
Процеси соматичного гіпермутагенезу залежать від ферменту - *індукованої активацією дезамінази цитидину (AICD від англ. activation induced citidine deaminase), який* вносить зміни в певні ділянки ДНК, які потім репаруються з помилками.

# "Помилки" під час рекомбінації.

- **місця з'єднання V-D , D-J і V-J-сегментів можуть зміщуватися в частину 5'- і 3' ділянок "сусідніх" генетичних сегментів;**
- **під час об'єднання V-сегментів з відповідними D- і J-сегментами можуть виникати вставки додаткових нуклеотидів між сегментами, що об'єднуються, а також втрати нуклеотидів через активність певних екзонуклеаз.**

# ОРГАНІЗАЦІЯ І ПЕРЕБУДОВА ГЕНІВ Т-КЛІТИННИХ РЕЦЕПТОРІВ.





**Організація генів Т-клітинного рецептора людини (на малюнку подано організацію локусів генів ланцюгів α, δ, β, γ, які кодують Т-клітинні рецептори αβ- і γδ-типу).**

# Схема рекомбінації зародкової ДНК ланцюгів $\alpha$ (а) і $\beta$ (б) Т-клітинного рецептора людини.

