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).

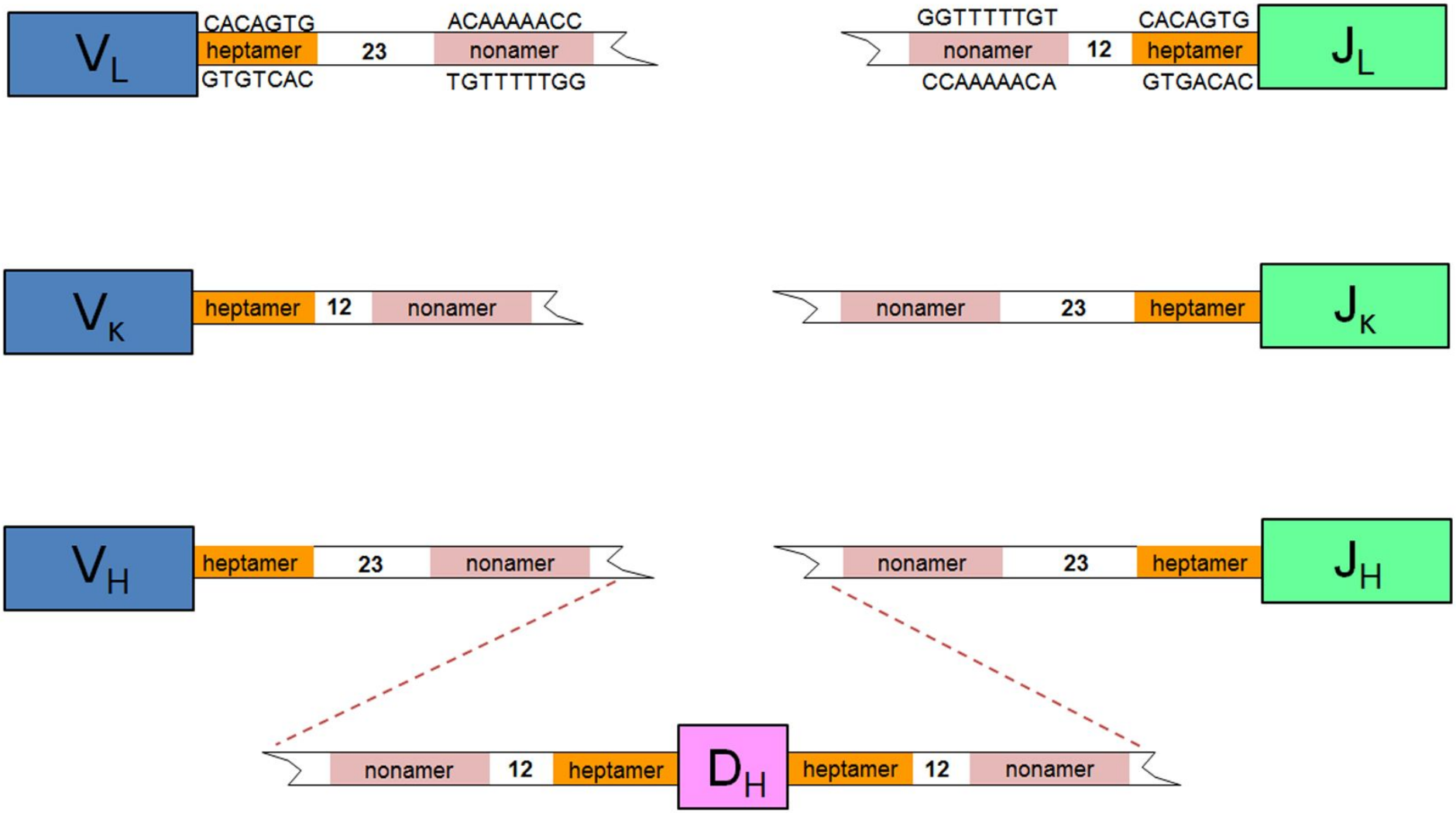
Біологічне значення: кожна лімфоїдна клітина має нести рецептори лише однієї специфічності.

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-послідовностей (від англ. *recombination signal siquences)*- фланкувальні послідовності, 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.

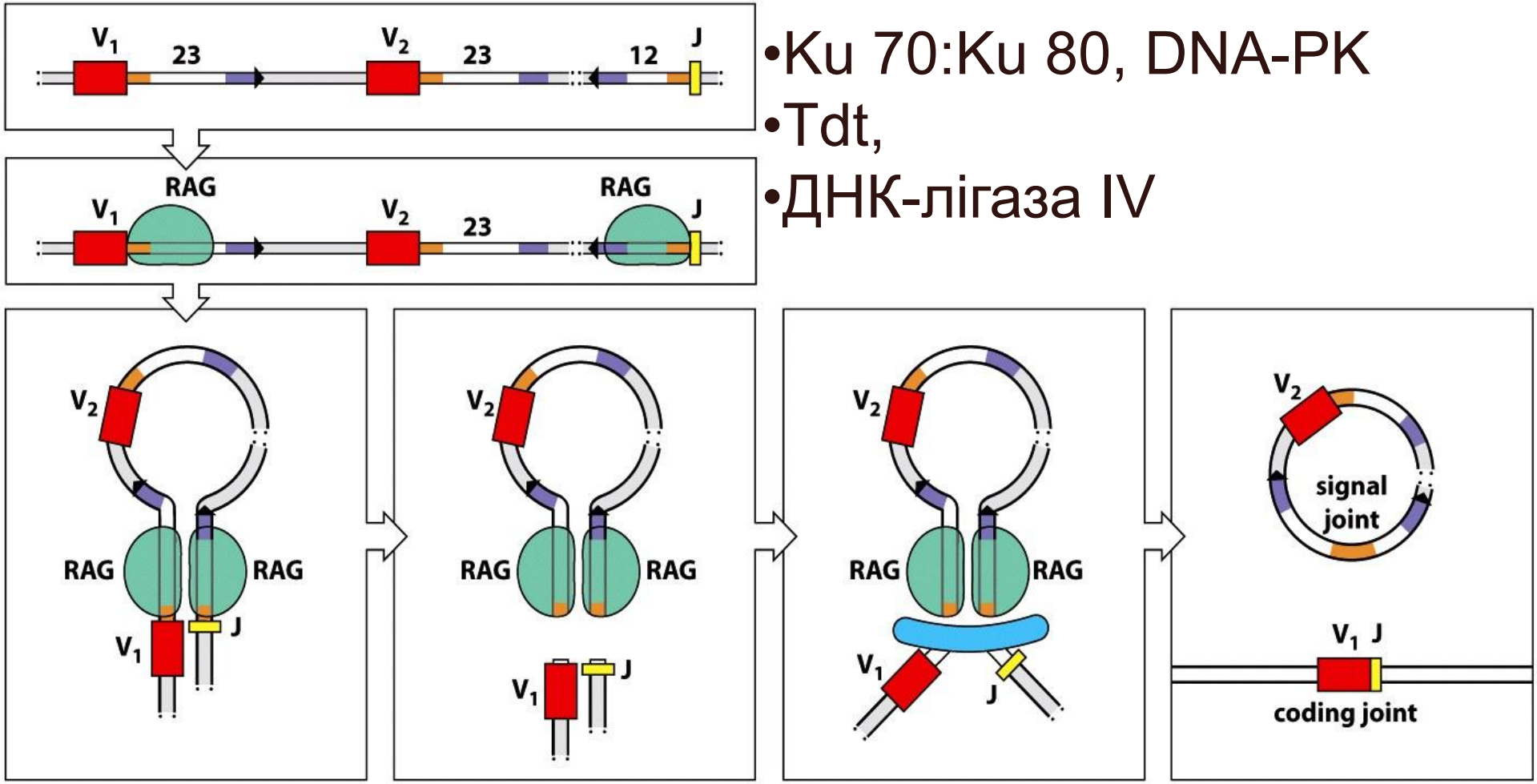


Figure 4.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

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

- 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 "помилок" під час V-D-J рекомбінацій.

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

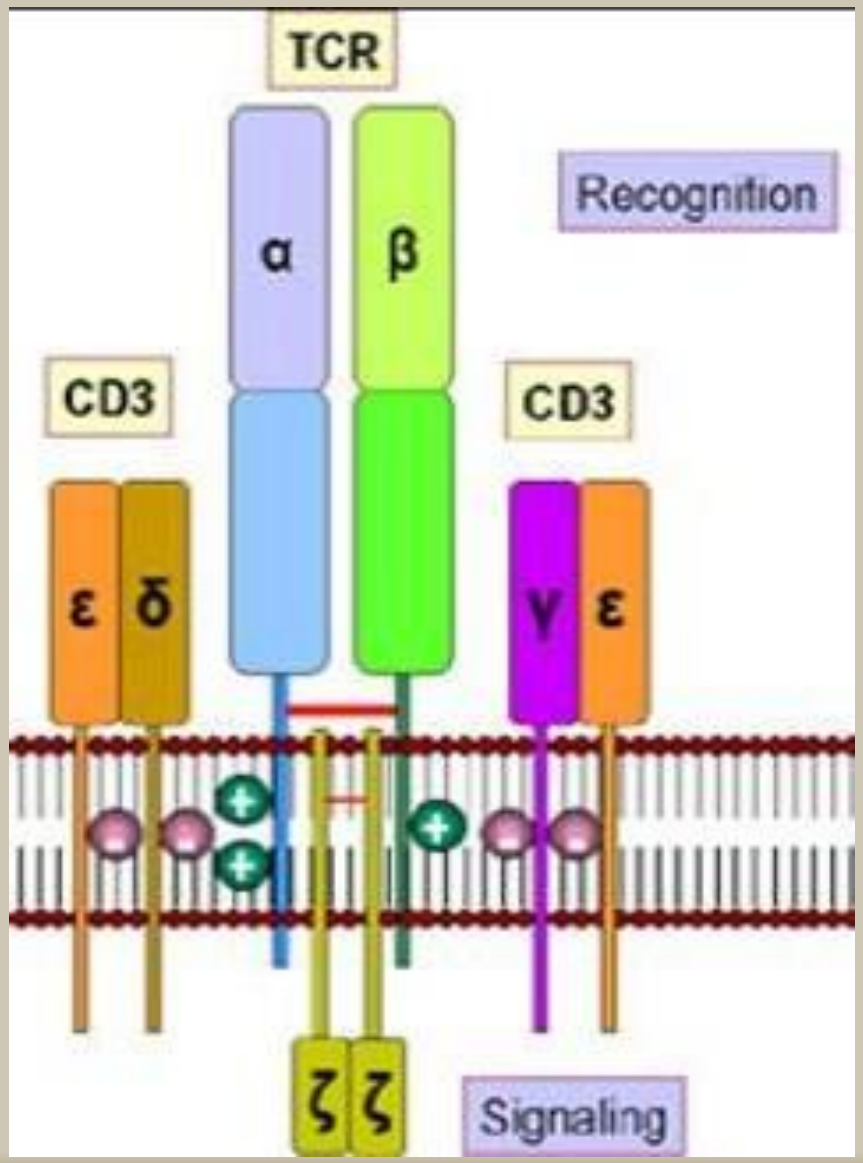
Мутації виникають як в екзонах, так і в інтронах, однак частіше відбуваються в першій і другій гіпервaріабельних ділянках (CDR1 і CDR2).

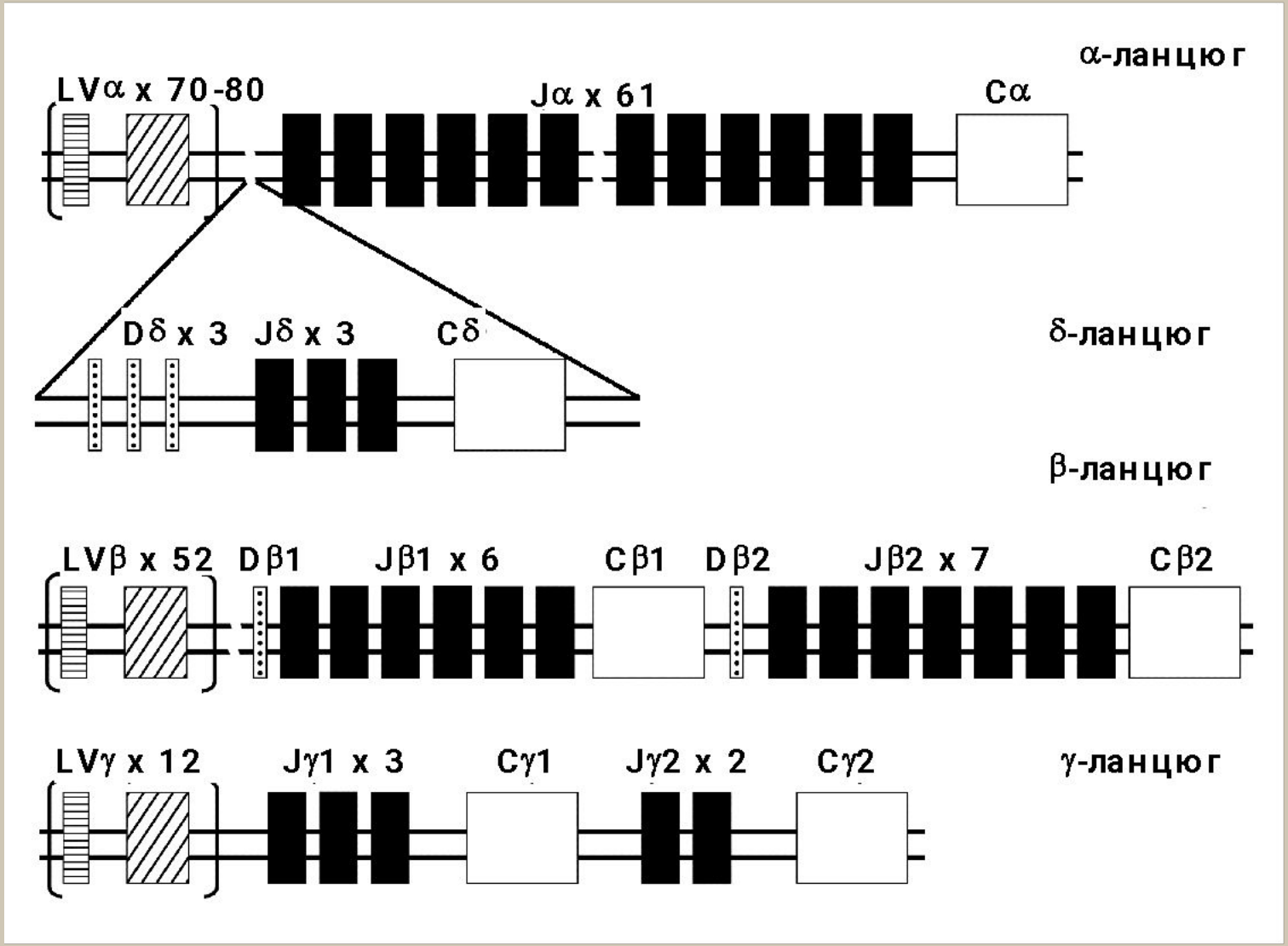
Процеси соматичного гіпермутагенезу залежать від ферменту - *індукованої активацією дезамінази цитидину* (AICD від англ. *activation induced citidine deaminase), який* вносить зміни в певні ділянки ДНК, які потім репаруються з помилками.

"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 поданоорганізмацію локусів генів ланцюгів α, δ, β, γ, які кодують Т-клітинні рецептори αβ- і γδ-типу).

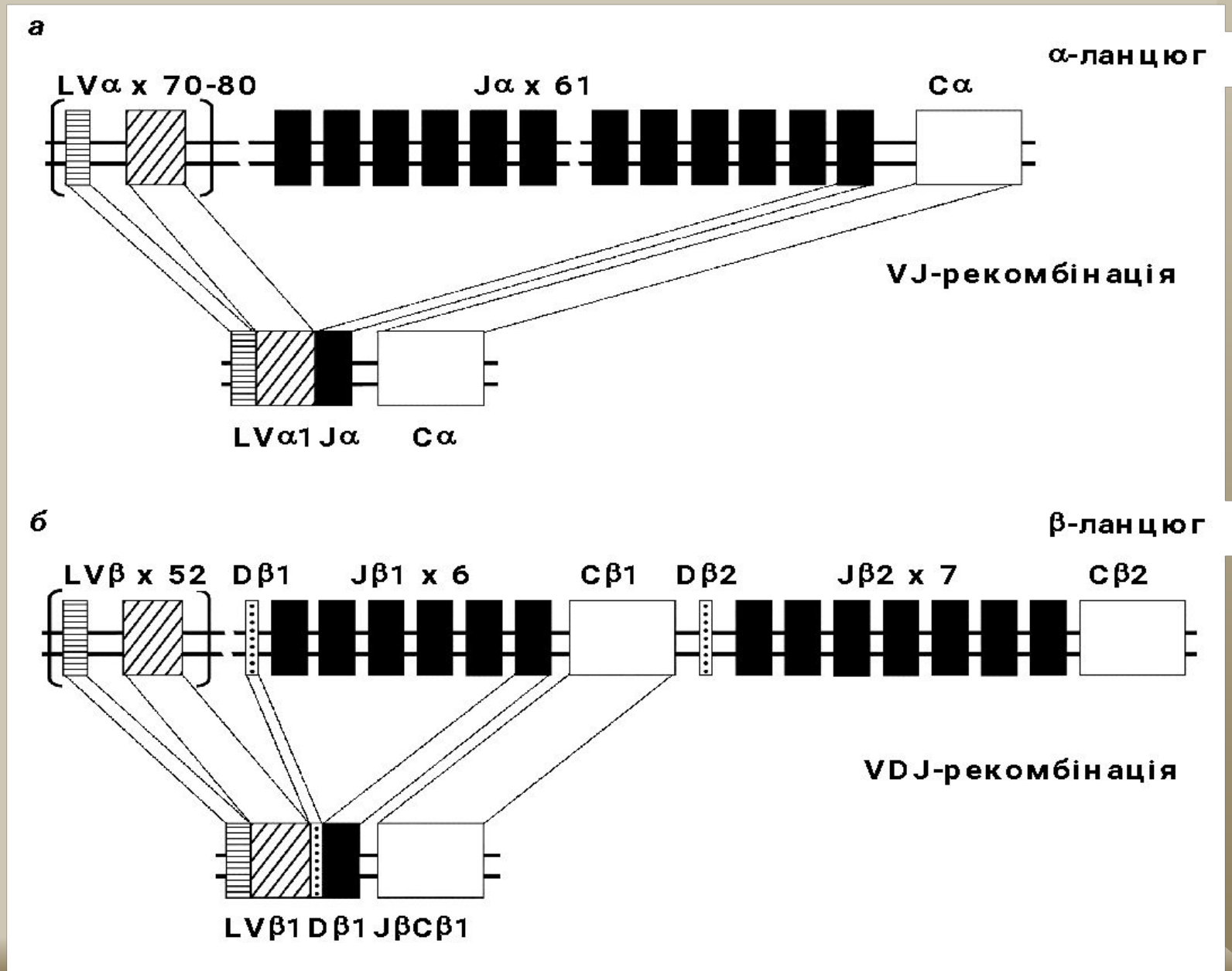



Схема рекомбінації зародкової ДНК ланцюгів α (*а*) і β (*б*) Т-клітинного рецептора людини.