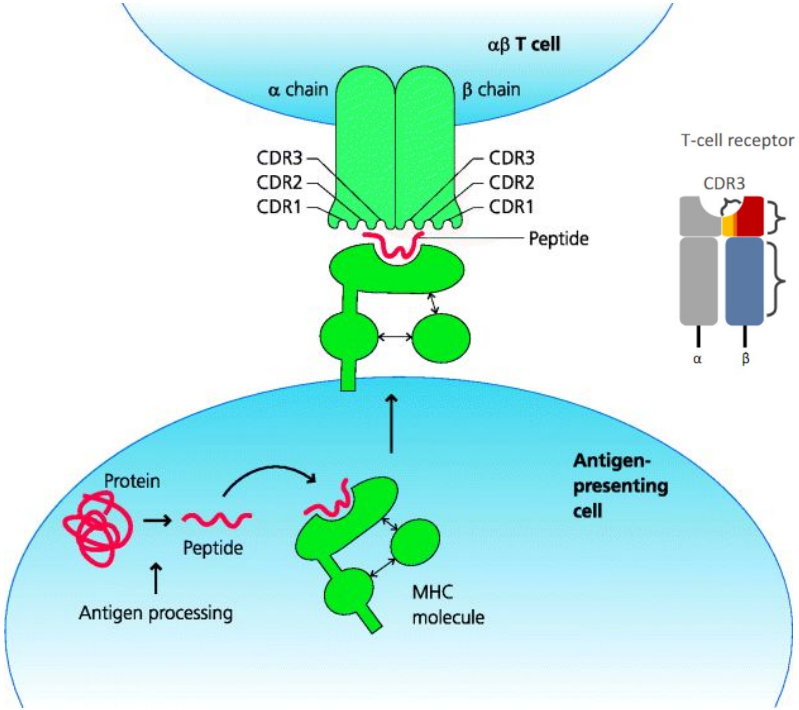
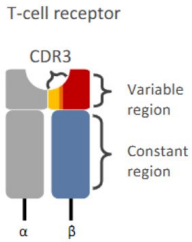
Фонд интеллект

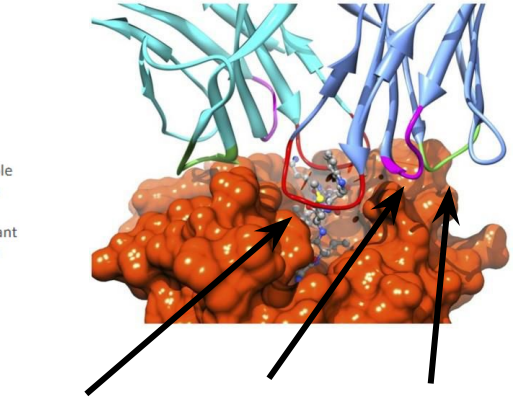
# Машинное обучение в иммунологии и медицине

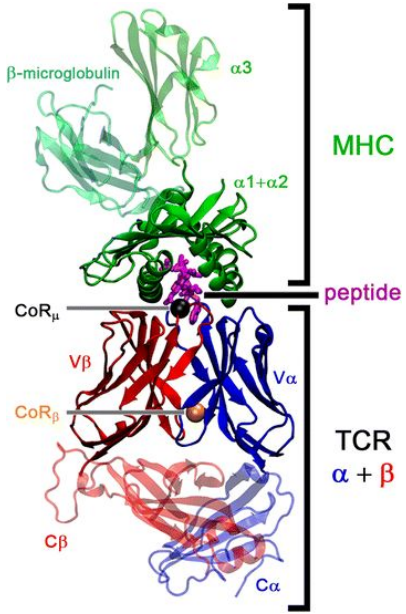
Адаптивный иммунитет. Т- и В-клеточный ответ. Антигенные рецепторы.

# Т клеточный рецептор (TCR)



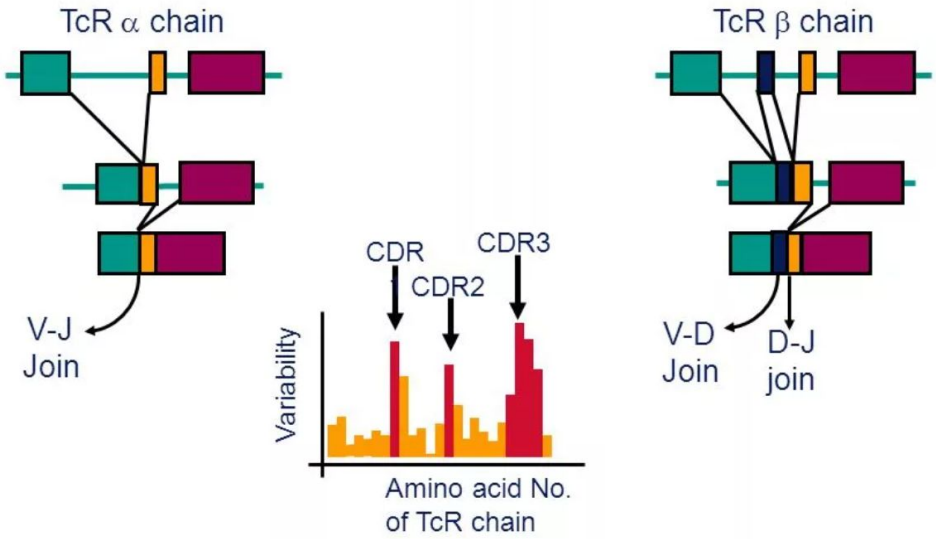




Две цепи - $\alpha$ и $\beta$

Два домена на цепь: **константный** (C) и **вариабельный** (V)

Цепи соединены друг с другом дисульфидными связями

# Генерация разнообразия Т клеточных рецепторов




CDR = Complemantarity determining region

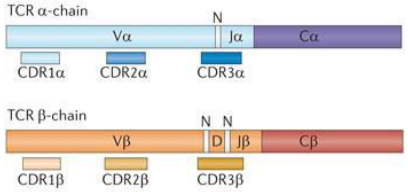



**TABLE 9-2** TCR Multigene families in humans

| Gene | Chromosome location | NO. OF GENE SEGMENTS V | D | J | C |
|---|---|---|---|---|---|
| α Chain | 14 | 50 | | 70 | 1 |
| δ Chain* | 14 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| β Chain† | 7 | 57 | 2 | 13 | 2 |
| γ Chain‡ | 7 | 14 | | 5 | 2 |

*The δ-chain gene segments are located between the $V_\alpha$ and $J_\alpha$ segments.

†There are two repeats, each containing 1 $D_\beta$, 6 or 7 $J_\beta$, and 1 $C_\beta$.

‡There are two repeats, each containing 2 or 3 $J_\gamma$ and 1 $C_\gamma$.

SOURCE: Data from P. A. H. Moss et al., 1992, *Annu. Rev. Immunol.* **10**:71.

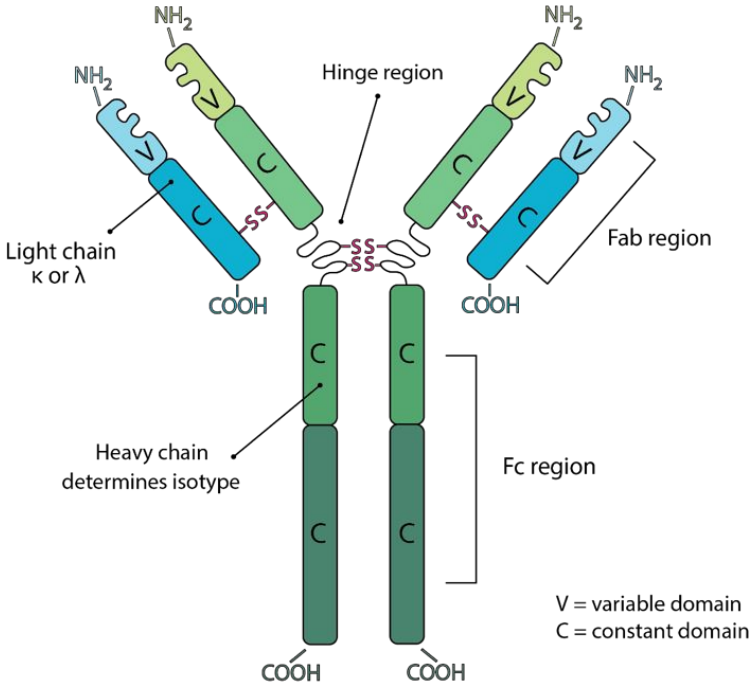
Последовательности TCR состоят из V, D, J и C сегментов

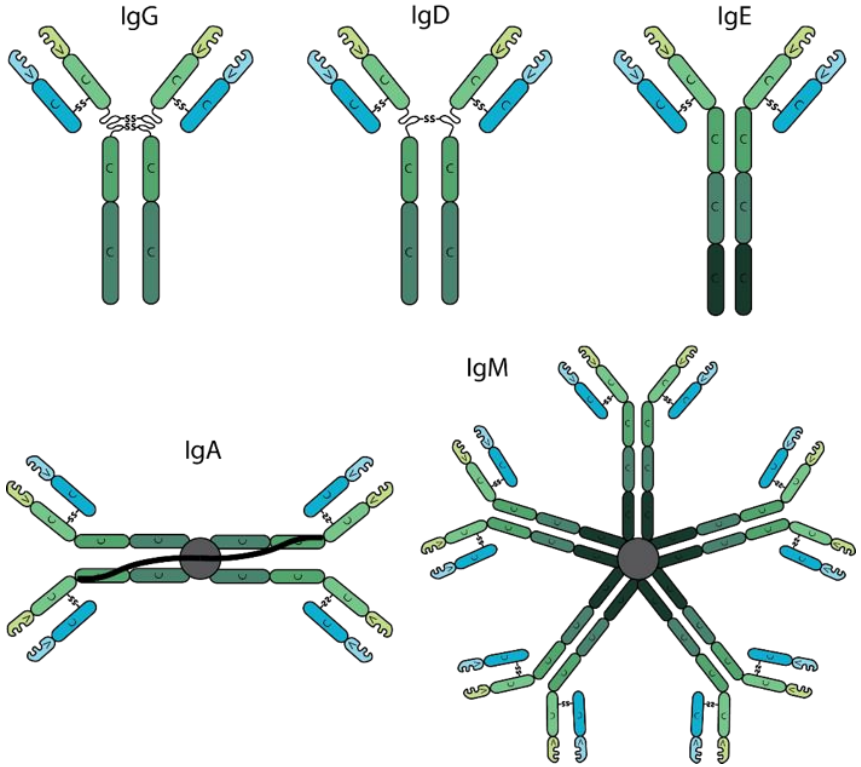
β содержит D, α - не содержит

~ $10^{12}$ Т клеток в организме

до $10^9$ вариантов TCR

# Структура BCR



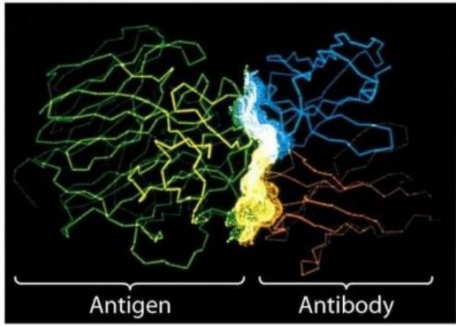

Две цепи - легкая и тяжелая

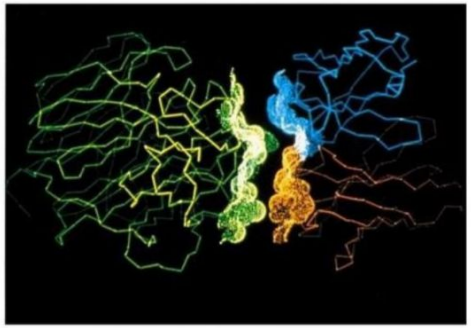
Два домена на цепь: **константный** (C) и **вариабельный** (V)

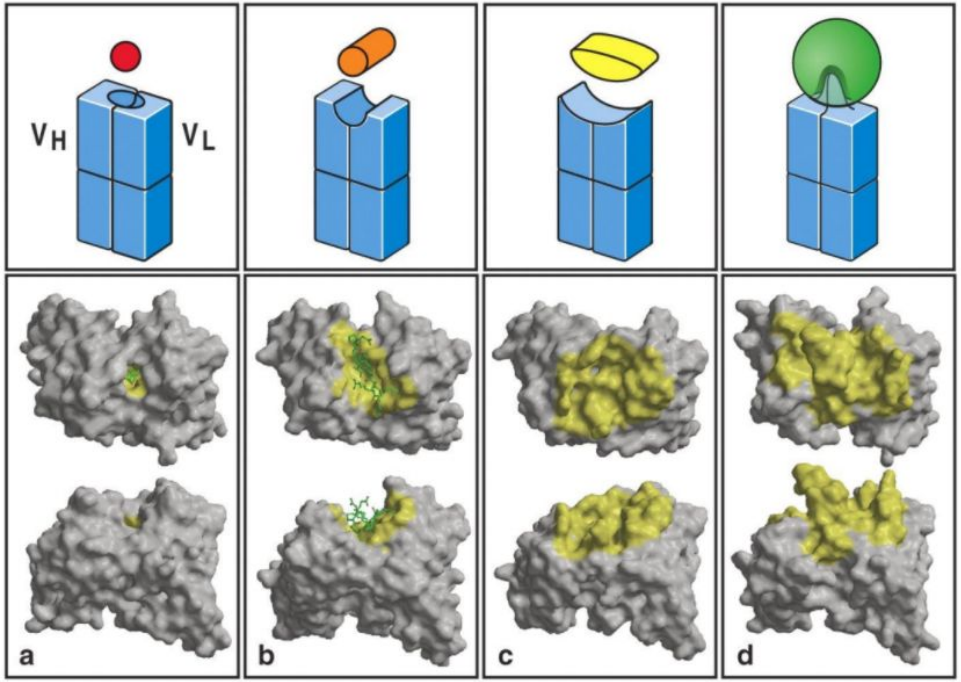
Цепи соединены друг с другом дисульфидными связями (тяжелые цепи между собой тоже)

Константный домен определяет изотип антитела

# Почти идеальное соответствие

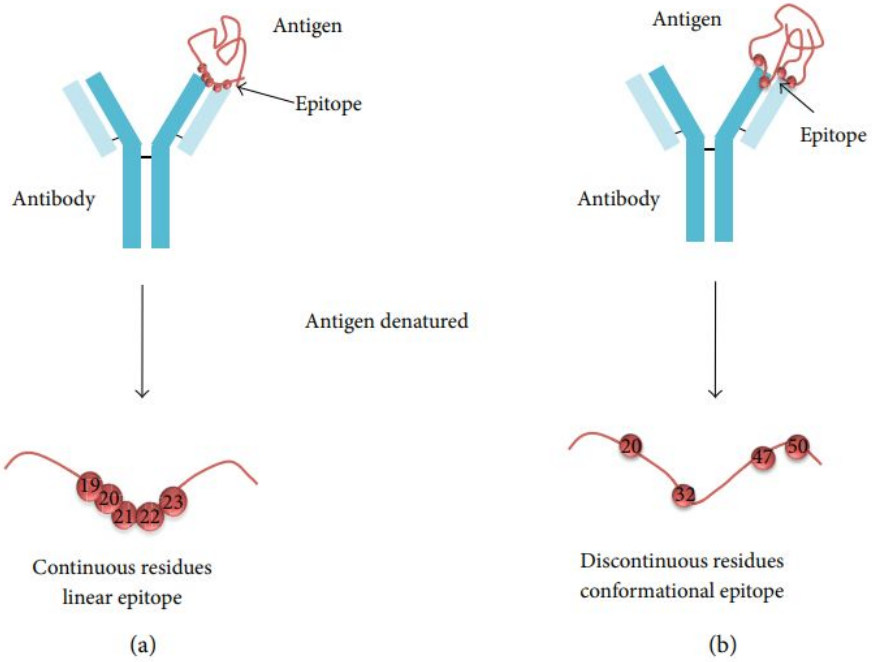




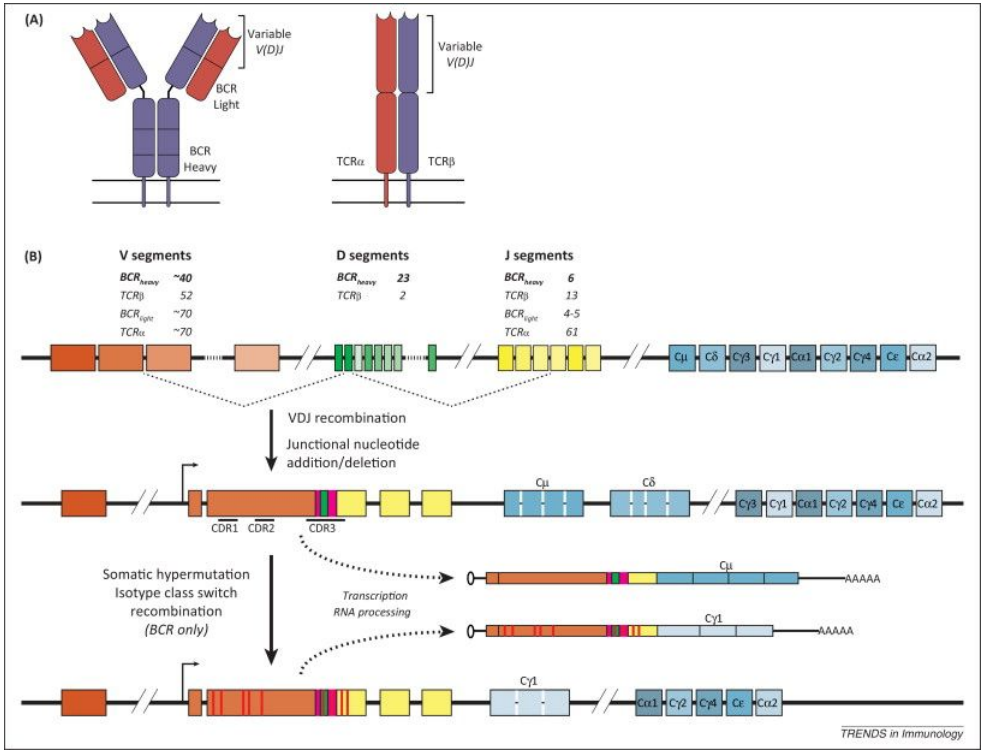

Вариабельные домены формируют большое число поверхностей

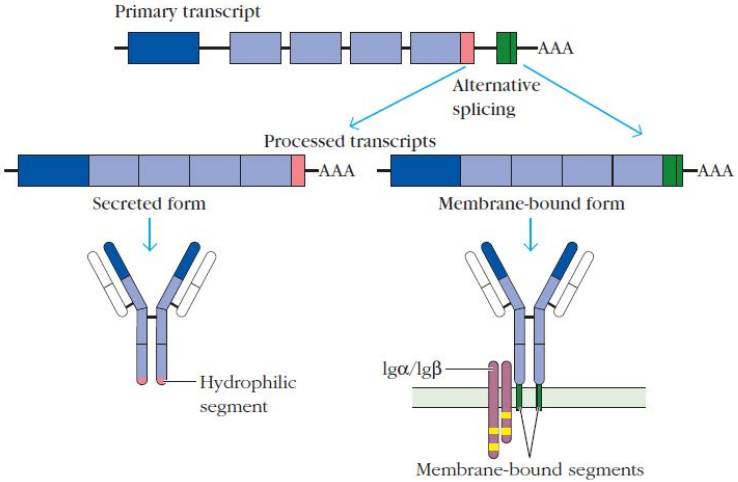
# BCR могут распознавать как линейные, так и конформационные эпитопы




При этом один эпитоп или несколько эпитопов близких друг к другу могут распознаваться разными BCR

# В клеточные рецепторы

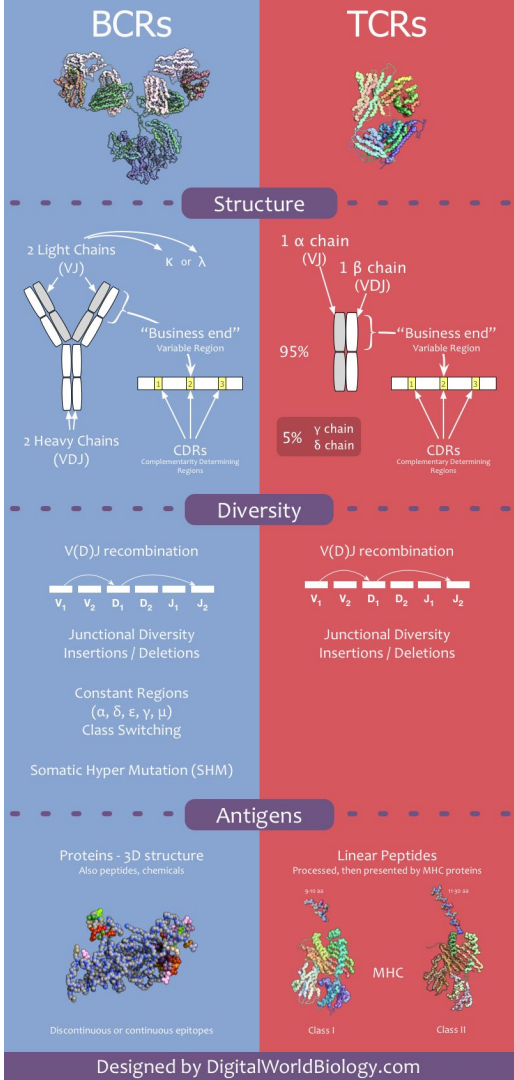


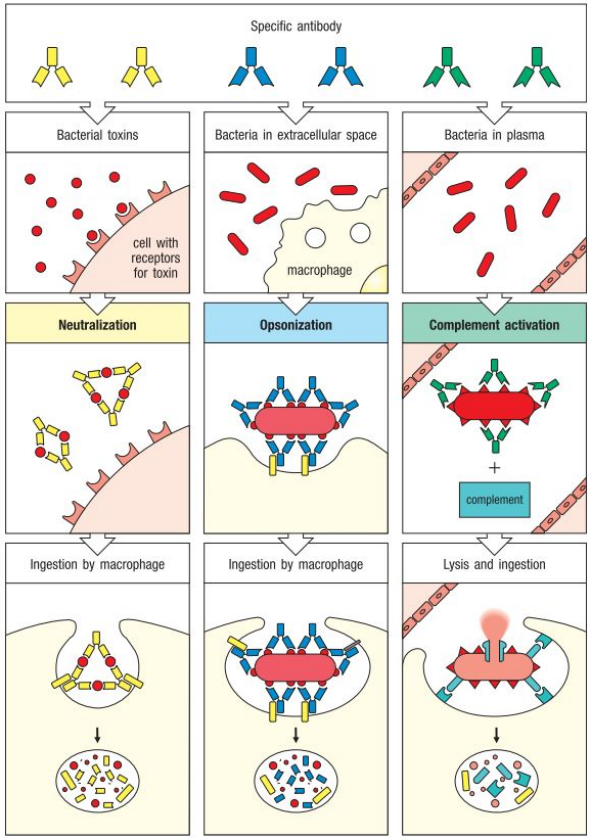

В клетки могут экспрессировать мембранные и растворимые (антитела) BCR

# Сравнение TCR и BCR

| | TCR | BCR |
|---|---|---|
| Большое разнообразие VDJ сегментов, малое - C | да | да |
| VDJ рекомбинация | да | да |
| Соматическая гипермутация | нет | да |
| Трансмембранная форма | да | да |
| Растворимая форма | нет | да |



# Структура и функции антител

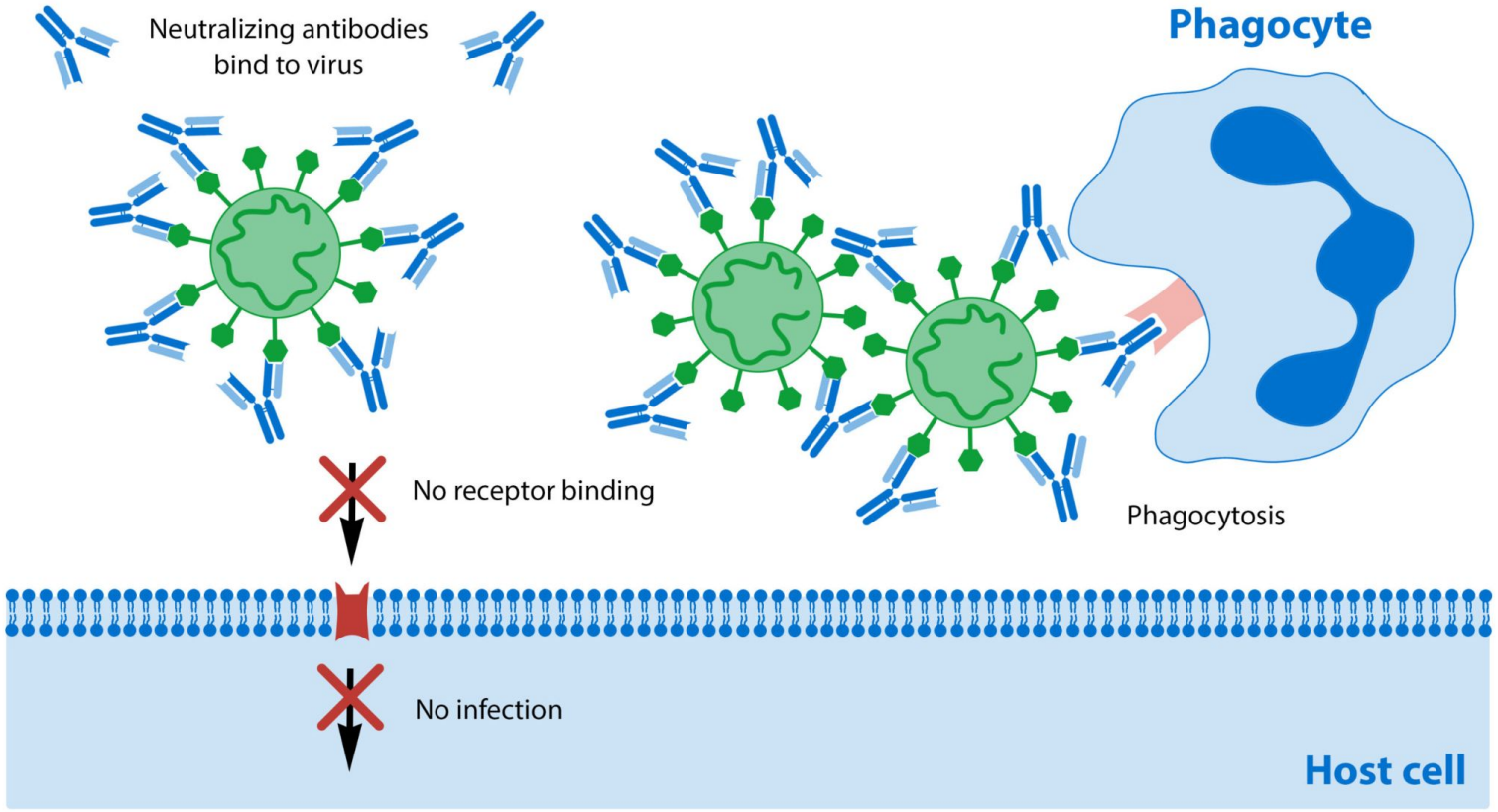



**Нейтрализация**: предотвращение связывания (например бактериальных токсинов или вирусных частиц с соответствующими рецепторами)

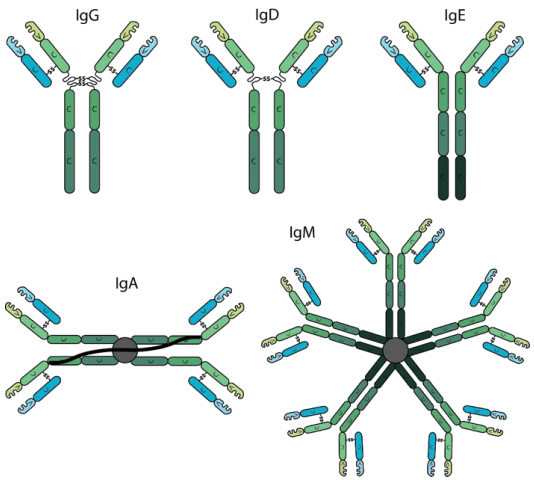
**Опсонизация**: патоген, помеченный антителами, фагоцитируется макрофагами и нейтрофилами

**Активация комплемента**: антитела, прикрепленные к поверхности патогена, запускают реакции комплемента по классическому пути

# Нейтрализация



# Функции разных изотипов антител




| Functional activity | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Neutralization | + | – | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | – |
| Opsonization | + | – | ++ | * | ++ | + | + | – |
| Sensitization for killing by NK cells | – | – | ++ | – | ++ | – | – | – |
| Sensitization of mast cells | – | – | + | – | + | – | – | +++ |
| Activates complement system | +++ | – | ++ | + | +++ | – | + | – |

IgD и IgM - трансмембранные рецепторы наивных В клеток и В клеток памяти

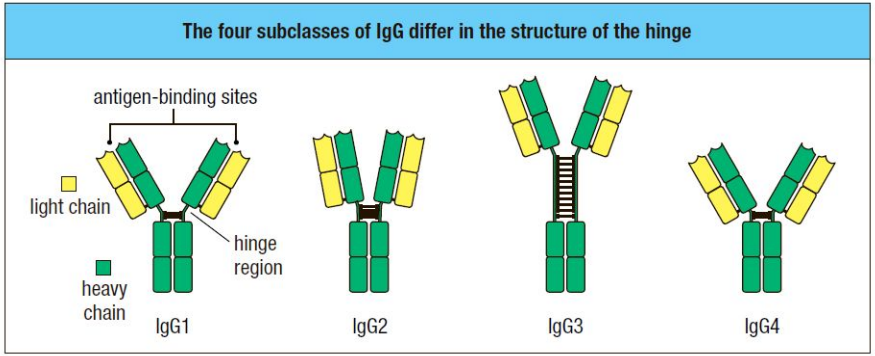
IgM пентамеры - секретируемая форма, ранняя форма антител с низкой аффинностью, активация комплемента

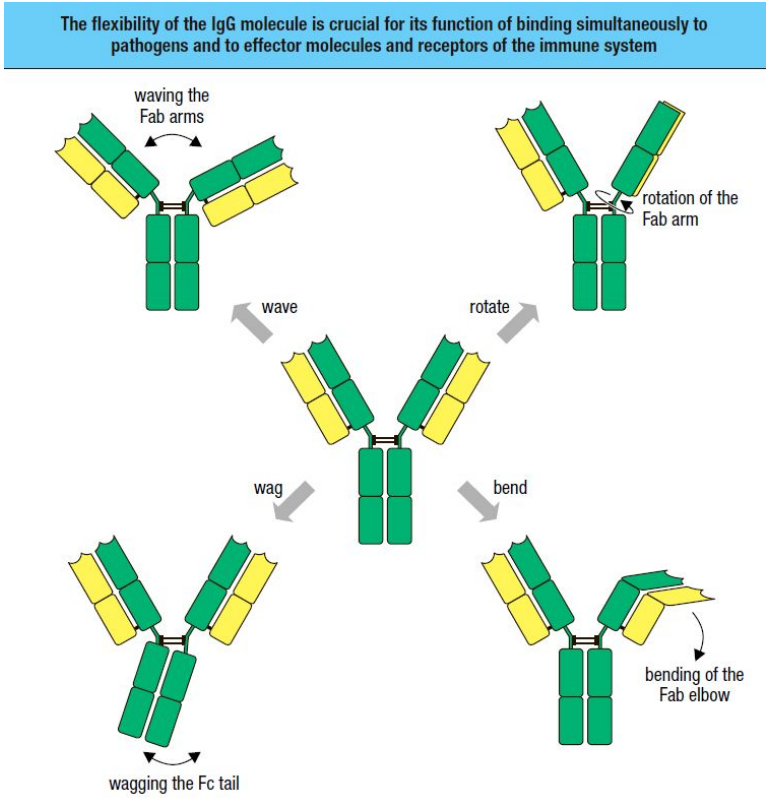
IgA димеры участвуют в поддержании баланса микробиоты, обеспечивают защиту слизистых

IgE мономеры связываются с Fc рецепторами тучных клеток, базофилов, при контакте с антигеном заставляют их дегранулироваться

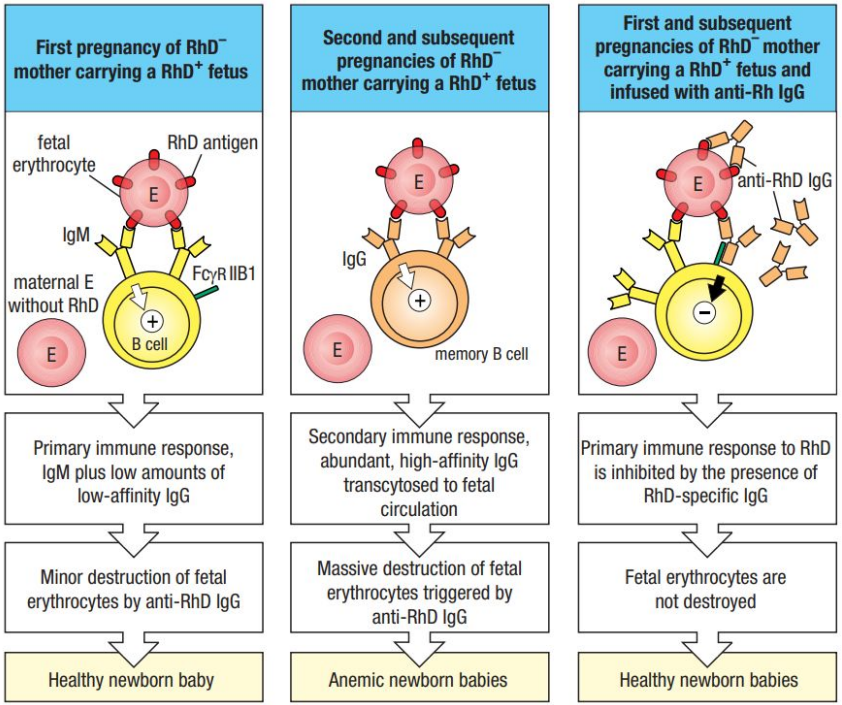
Изотипы антител могут меняться в ходе **переключения изотипов**

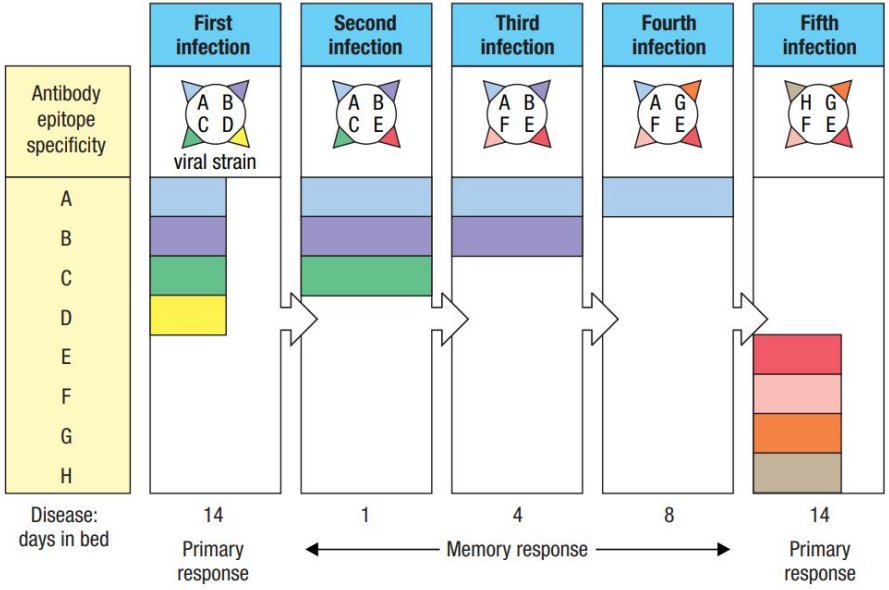
# Изотип IgG


The four subclasses of IgG differ in the structure of the hinge
antigen-binding sites
light chain
heavy chain
hinge region
IgG1
IgG2
IgG3
IgG4

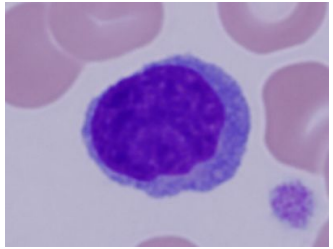

The flexibility of the IgG molecule is crucial for its function of binding simultaneously to pathogens and to effector molecules and receptors of the immune system
waving the Fab arms
rotation of the Fab arm
wave
rotate
wag
bend
bending of the Fab elbow
wagging the Fc tail

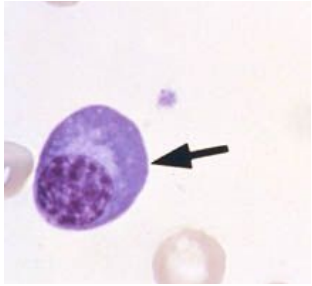
# Original antigenic sin

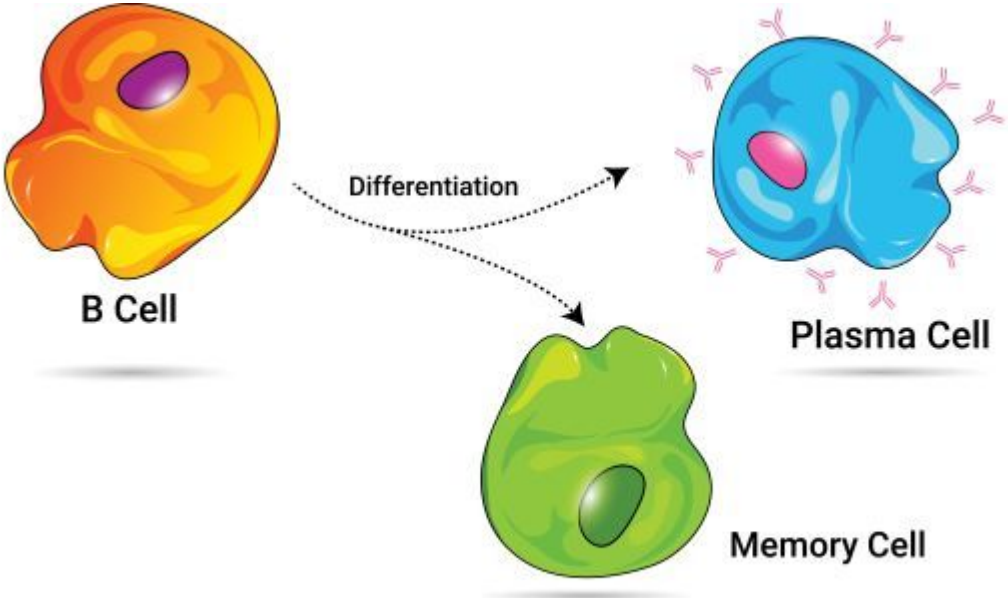


# Активация В клеток







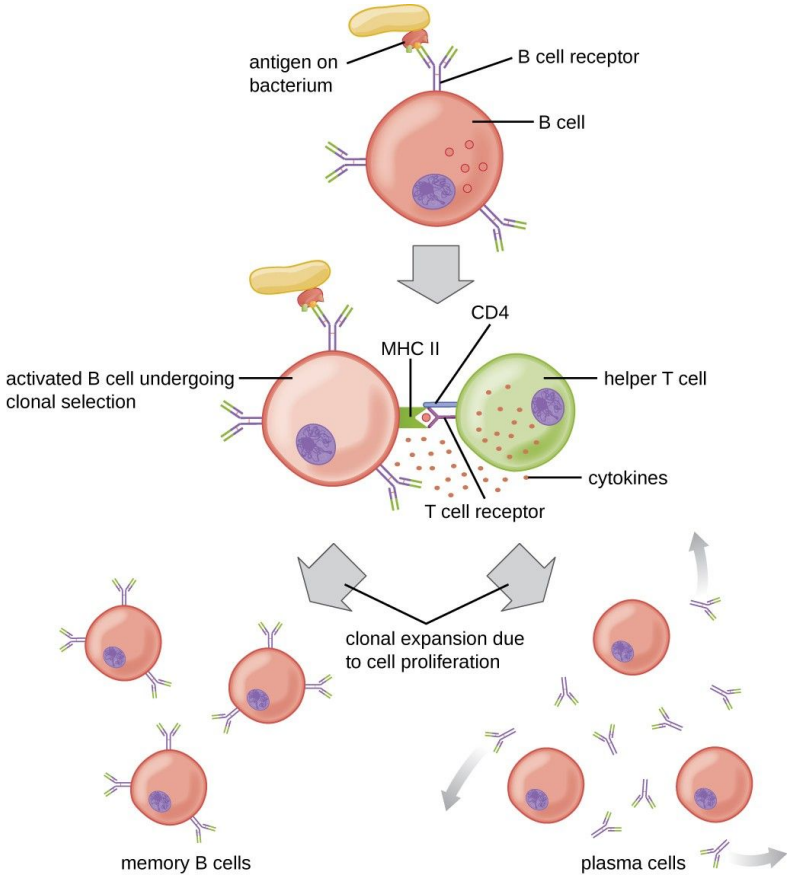

**Плазмоциты** активно секретируют антитела

Активация требует:

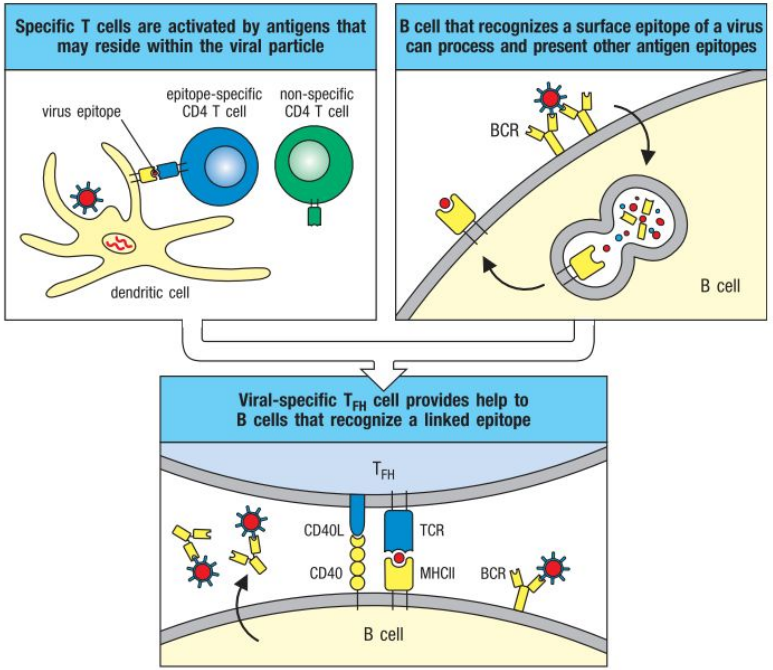
1. Сигнал BCR о распознавании антигена
2. $T_{FH}$ или PAMPs

Активация происходит в основном во вторичных лимфоидных органах

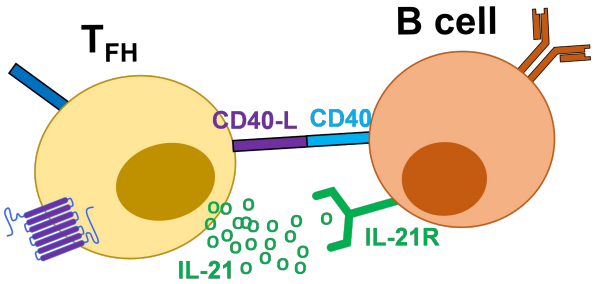
# Активация В клеток

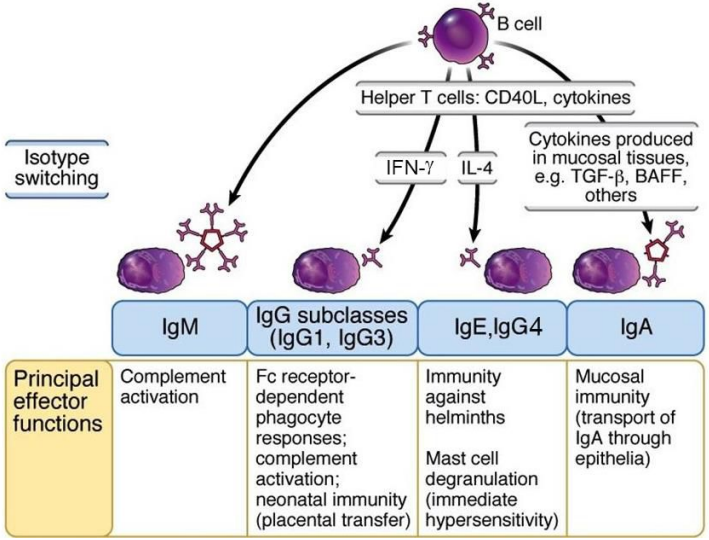



1. Распознавание эпитопа
2. Поглощение и препроцессинг антигена
3. Презентация антигена активированной CD4 T клетке (может быть другой эпитоп)



# $T_{FH}$ CD4 клетки



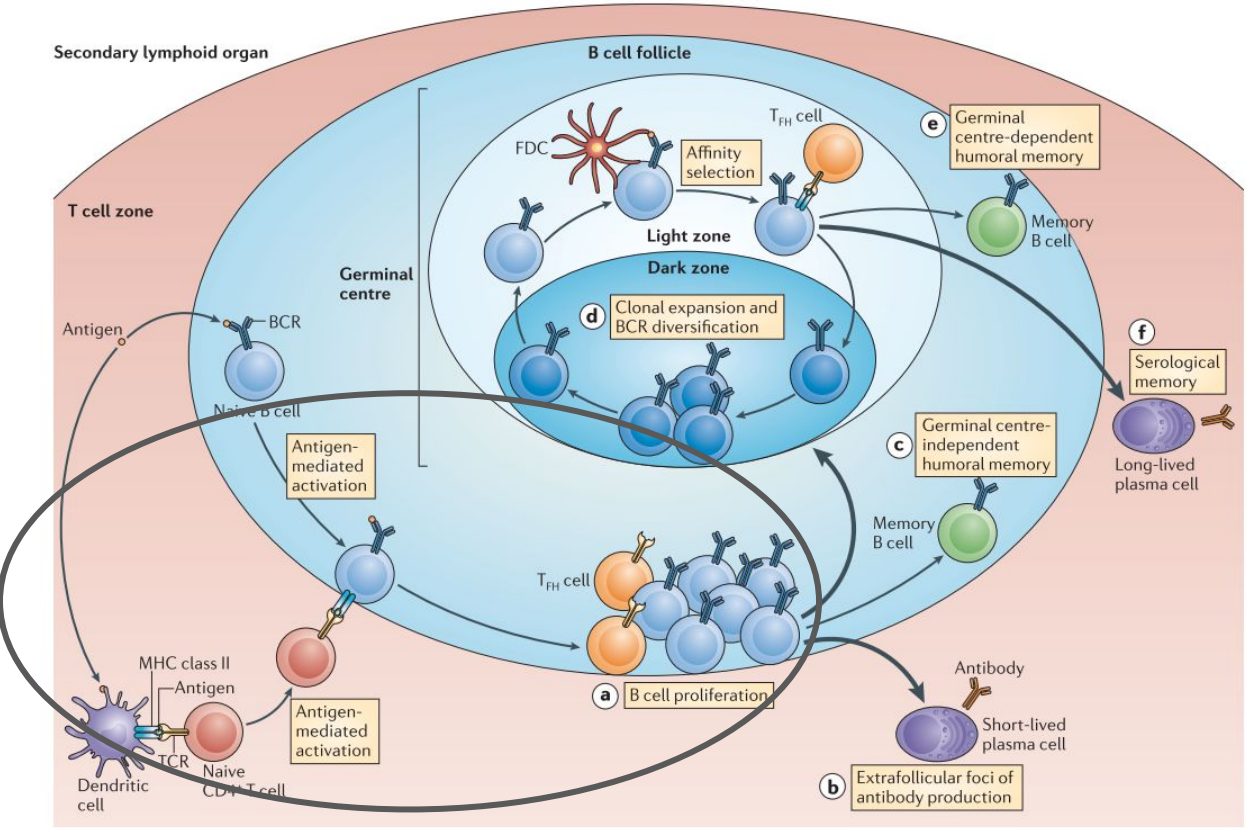

Обеспечивают 2 сигнала выживания и пролиферации В клеток:

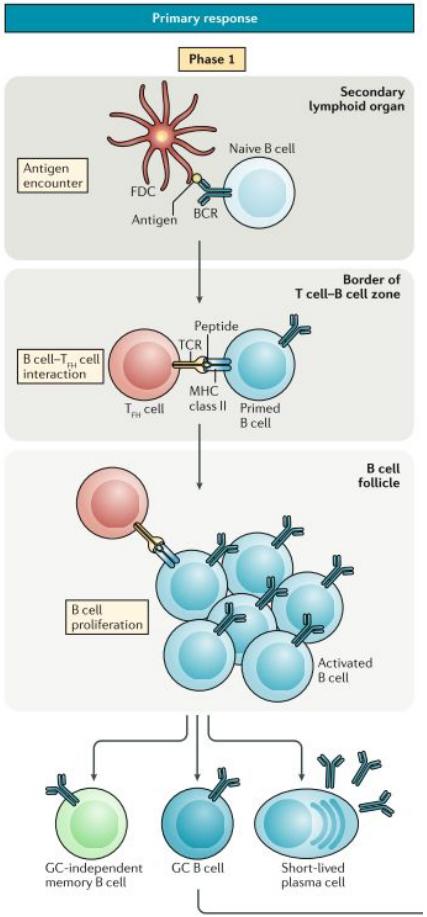
1. CD40-L:CD40 контакт
2. IL21

Также секретирует другие цитокины, определяющие изотип антител, которые будут производиться В клетками

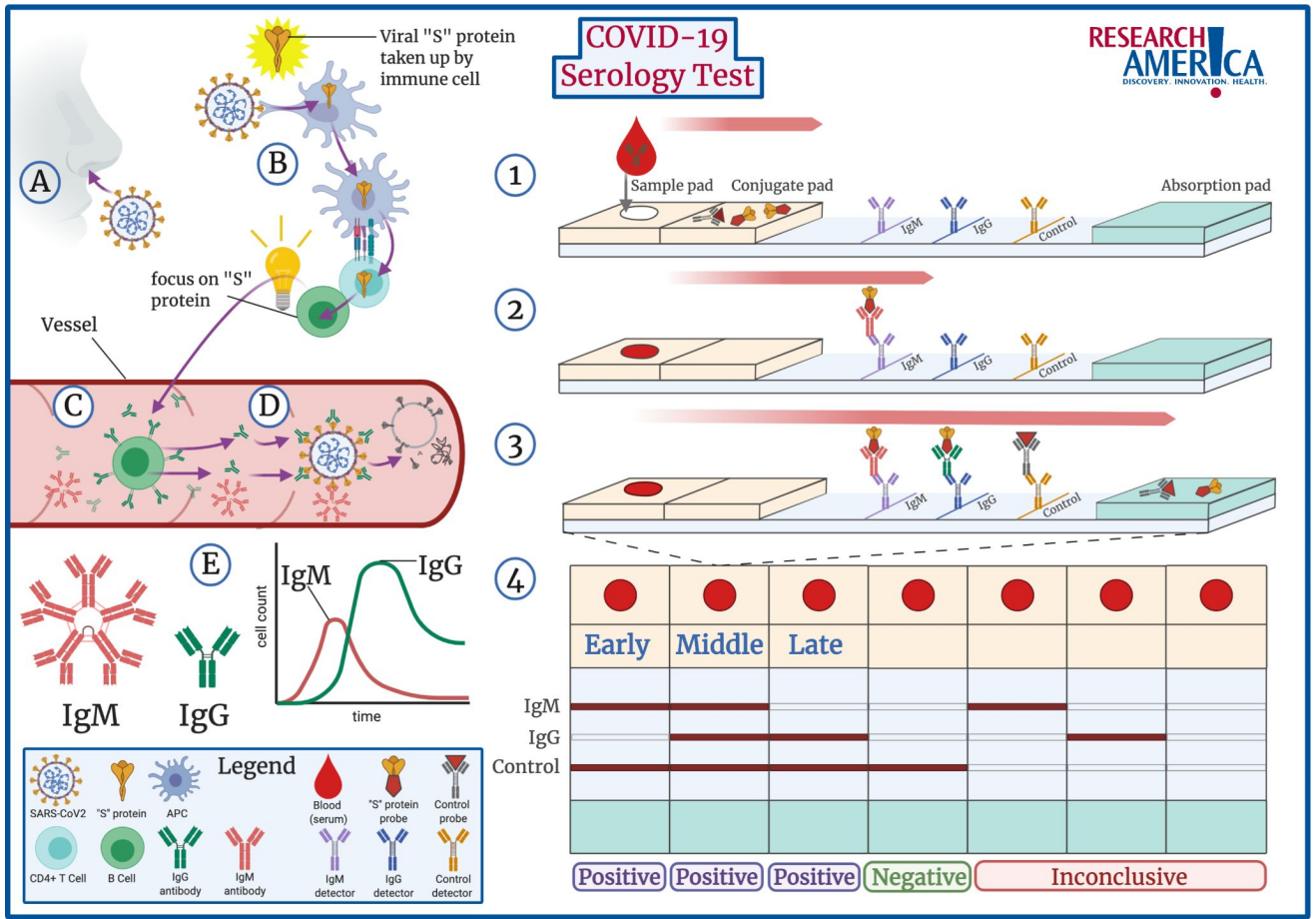
# Как антиген попадает в лимфатический узел

# В клеточный иммунный ответ, часть 1

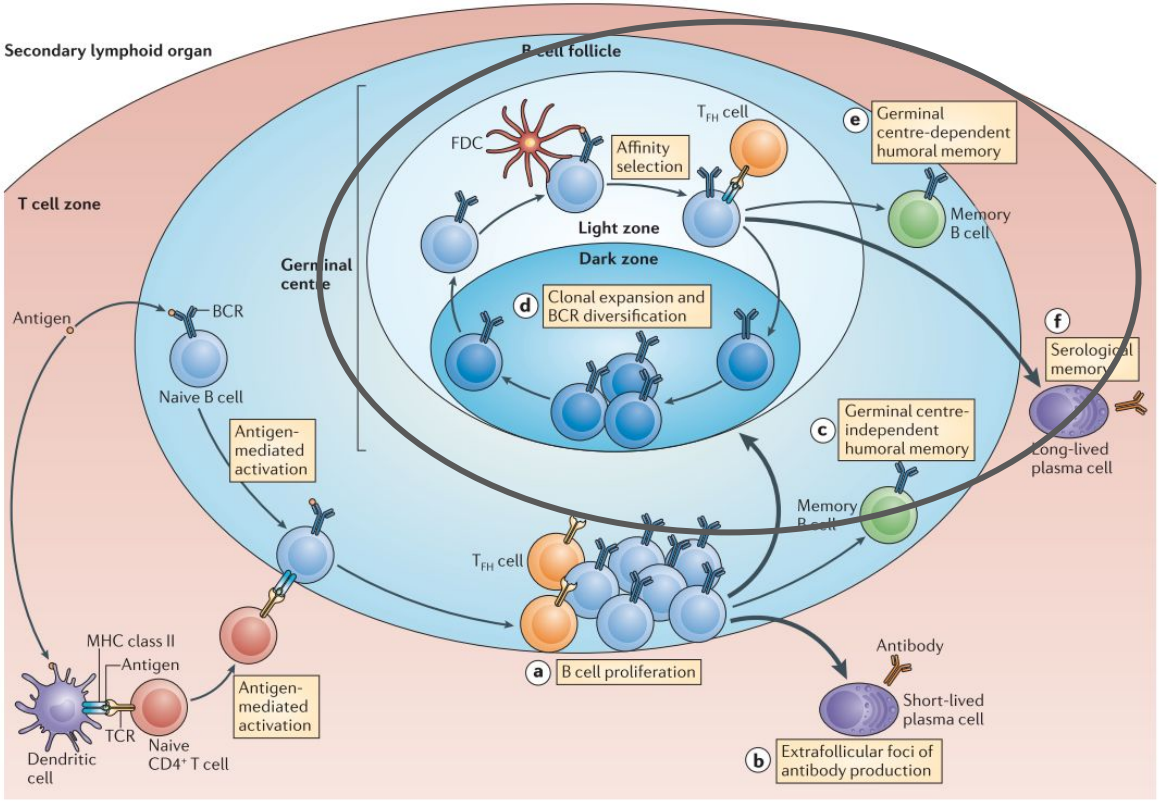


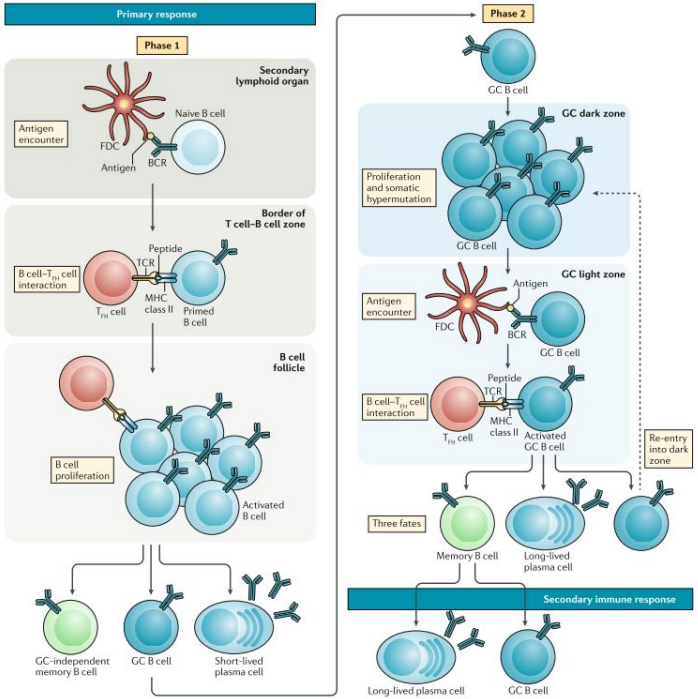
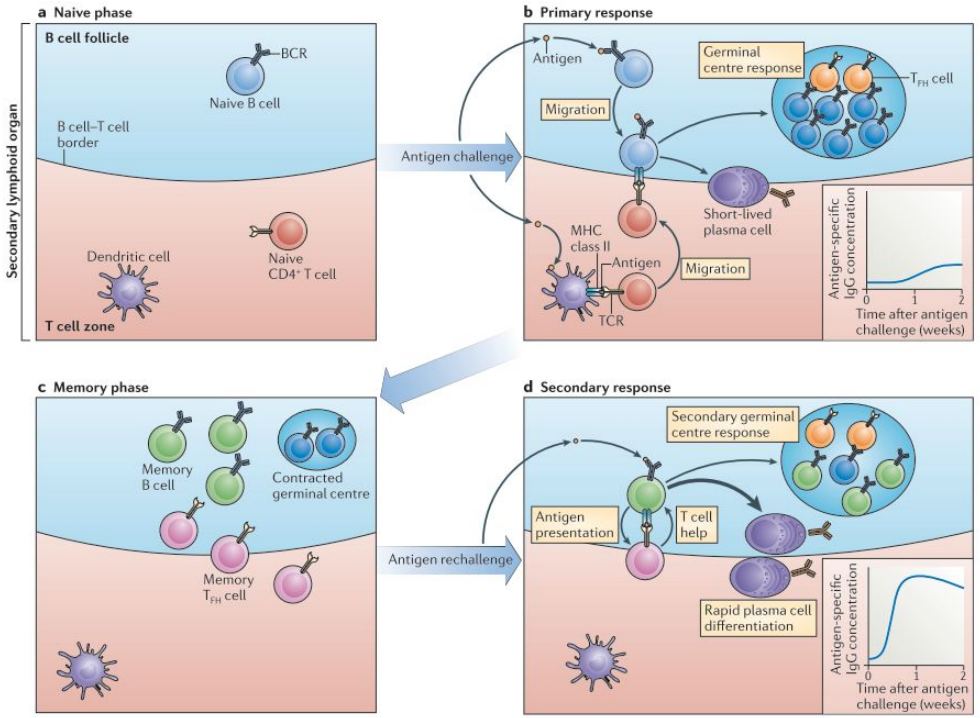



# Динамика антител при COVID-19



# В клеточный иммунный ответ, часть 2






# Вторичный В клеточный ответ