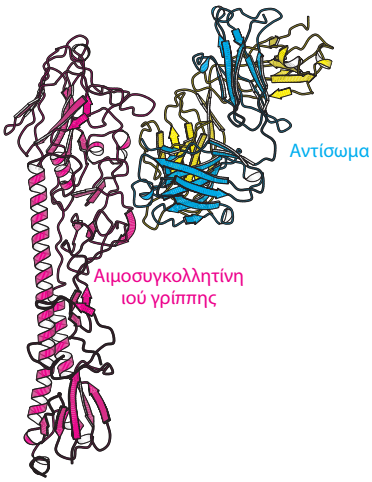
Το ανοσοποιητικό σύστημα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 35



Όπως ακριβώς οι κοινωνίες του Μεσαίωνα χρησιμοποιούσαν τείχη και άλλα οχυρωματικά έργα για την άμυνα της περιοχής τους, και σημαντικών τοποθεσιών, όπως η οχυρωμένη εκκλησία του Πρέζμερ στη Ρουμανία, έτσι και το ανοσοποιητικό σύστημα διαρκώς μάχεται κατά ξένων εισβολέων, όπως οι ιοί, τα βακτήρια και τα παράσιτα, για να υπερασπιστεί τον οργανισμό. Τα μόρια των αντισωμάτων παρέχουν έναν καθοριστικό παράγοντα στο αμυντικό οπλοστάσιο του ανοσοποιητικού συστήματος. Παραδείγματος χάριν, ειδικά αντισώματα μπορούν να προσδεθούν σε μόρια στην επιφάνεια των ιών και να εμποδίσουν τη μόλυνση των κυττάρων από τους ιούς. Επάνω, ένα αντίσωμα προσδένεται σε μια υπομονάδα της αιμοσυγκολλητίνης από την επιφάνεια του ιού της γρίπης. [porojnicu/Getty Images.]

ΜΑΘΗΣΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Μετά την ολοκλήρωση του κεφαλαίου αυτού θα πρέπει να είστε σε θέση να:

1. Διακρίνετε μεταξύ του έμφυτου και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος και να γνωρίζετε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα καθενός από αυτά.
2. Περιγράψετε τα δομικά συστατικά ενός αντισώματος και να συγκρίνετε τα χαρακτηριστικά των πέντε τάξεων ανοσοσφαιρινών.
3. Περιγράψετε πώς αλληλεπιδρούν τα αντισώματα με τα αντιγόνα τα οποία δεσμεύουν επιλεκτικά.
4. Εξηγήσετε τους μηχανισμούς με τους οποίους επιτυγχάνεται η ποικιλομορφία των αντισωμάτων και των υποδοχέων των κυττάρων Τ.
5. Περιγράψετε πώς οι πρωτεΐνες του μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας παρουσιάζουν αντιγόνα στα κύτταρα Τ.
6. Συγκρίνετε τις δομικές συνιστώσες που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών και των βοηθητικών κυττάρων Τ.
7. Εξηγήσετε τη διεργασία μέσω της οποίας το ανοσοποιητικό σύστημα αποφεύγει την παραγωγή αντιγονικών υποδοχέων κυττάρων Τ που προσδένονται σε αυτοαντιγόνα.

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ

35.1 Τα αντισώματα έχουν διακριτές μονάδες δέσμευσης αντιγόνου και επακόλουθων δράσεων

35.2 Τα αντισώματα δεσμεύουν συγκεκριμένα μόρια μέσω υπερμεταβλητών θηλιών

35.3 Η ποικιλομορφία προκύπτει από αναδιατάξεις γονιδίων

35.4 Οι πρωτεΐνες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα στις κυτταρικές μεμβράνες για αναγνώριση από αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ

35.5 Το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλει στην πρόληψη και την εκδήλωση νοσημάτων στον άνθρωπο

Είμαστε διαρκώς εκτεθειμένοι σε μια απίστευτη ποικιλία βακτηρίων, ιών και παρασίτων, πολλά από τα οποία θα είχαν αναπτυχθεί μέσα στα κύτταρα και στα εξωκυτταρικά υγρά του σώματός μας αν δεν υπήρχε το ανοσοποιητικό σύστημα. Πώς μας προστατεύει το ανοσοποιητικό σύστημα; Το ανθρώπινο σώμα έχει δύο γραμμές άμυνας: ένα *έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα*, το οποίο αποκρίνεται γρήγορα σε συγκεκριμένα γνωρίσματα πολλών παθογόνων, και ένα *προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα*, το οποίο αποκρίνεται σε ειδικά γνωρίσμα-

τα ενός συγκεκριμένου παθογόνου. *Τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα πρώτα ταυτοποιούν συγκεκριμένα γνωρίσματα των οργανισμών οι οποίοι προκαλούν νόσο και στη συνέχεια εργάζονται για την εξάλειψη ή εξουδετέρωσή τους*. Αν και μια λεπτομερής περιγραφή του ανοσοποιητικού συστήματος είναι σαφώς πέρα από τους σκοπούς του συγκεκριμένου βιβλίου, στο κεφάλαιο αυτό θα εστιάσουμε την προσοχή μας στο πώς βιοχημικές έννοιες όπως η δομή των πρωτεϊνών, οι αλληλεπιδράσεις υποδοχέα-προσδέματος και η μεταγωγή σήματος βρίσκουν εφαρμογή στην ταυτοποίηση παθογόνων.

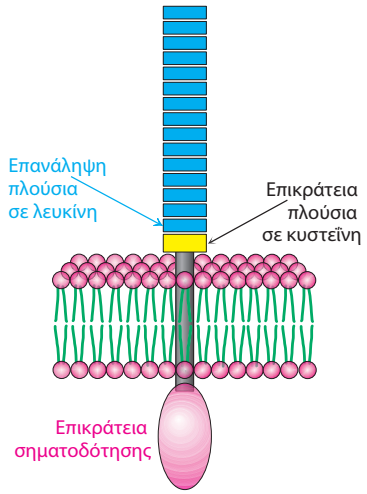
Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίσει δύο τεράστιες προκλήσεις κατά την ταυτοποίηση παθογόνων: (1) να παραγάγει ένα σύστημα υποδοχέων αρκετά ποικιλόμορφο ώστε να είναι σε θέση να αναγνωρίσει μια μεγάλη ποικιλία δυνητικών παθογόνων, και (2) να διακρίνει τους εισβολείς και τα προϊόντα τους που προκαλούν νόσο από τα προϊόντα του ίδιου του οργανισμού (δηλαδή, διάκριση μεταξύ εαυτού και ξένου). Για να αντιμετωπίσει αυτές τις προκλήσεις, το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα έχει αναπτύξει την ικανότητα να αναγνωρίζει δομικά στοιχεία, όπως ειδικά γλυκολιπίδια ή μορφές νουκλεϊκών οξέων, τα οποία είναι καλά διατηρημένα στα παθογόνα αλλά απουσιάζουν από τον οργανισμό-ξενιστή. Όμως, το ρεπερτόριο τέτοιων στοιχείων είναι περιορισμένο, και έτσι ορισμένα παθογόνα διαθέτουν στρατηγικές για να αποφεύγουν την ανίχνευσή τους. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα έχει την αξιοσημείωτη ικανότητα να παράγει περισσότερες από 10^8 διαφορετικές πρωτεΐνες, που ονομάζονται αντισώματα και περισσότερους από 10^{12} υποδοχείς σε ανοσιακά κύτταρα, που ονομάζονται αντιγονικοί υποδοχείς (λεμφο)κυττάρων T (T cell receptors, TCR). Όπως θα συζητήσουμε σύντομα, κάθε αντίσωμα και κάθε TCR διαθέτει μια διαφορετική επιφάνεια με τη δυνατότητα να προσδένει ειδικά μια δομή του ξένου οργανισμού. Παράγοντας όμως αυτή την τεράστια ποικιλία αμυντικών μορίων, το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα έχει τη δυνατότητα να δημιουργεί αντισώματα και λεμφοκύτταρα T που αναγνωρίζουν και προσβάλλουν κύτταρα ή μόρια τα οποία υπάρχουν φυσιολογικά στο σώμα μας – μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα μελετήσουμε τις προκλήσεις αυτές, εστιάζοντας πρώτα την προσοχή μας στις δομές των πρωτεϊνών που αναγνωρίζουν ξένους οργανισμούς και, στη συνέχεια, στους μηχανισμούς που μας προστατεύουν από ένα συγκεκριμένο παθογόνο, αφού αυτό έχει αναγνωριστεί. Επίσης, θα μελετήσουμε με λεπτομέρεια την κατά τμήματα κατασκευή των πρωτεϊνών του ανοσοποιητικού συστήματος – ταυτοποιώντας δομικά μοτίβα και εξετάζοντας πώς μπορεί να προκύψει η θεαματική ποικιλομορφία από την κατασκευή κατά τμήματα.

Η έμφυτη ανοσία είναι ένα εξελικτικά αρχαίο σύστημα άμυνας

Η έμφυτη ανοσία είναι ένα εξελικτικά αρχαίο σύστημα άμυνας το οποίο βρίσκεται, τουλάχιστον σε κάποια μορφή, σε όλα τα πολυκύτταρα φυτά και ζώα. Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον ξένων παθογόνων, βασιζόμενο στα κοινά γνωρίσματα των οργανισμών-εισβολέων ώστε να ταυτοποιήσει και να εκμηδενίσει αυτές τις απειλές. Τα συστατικά του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν (1) την επιθηλιακή στιβάδα η οποία περιβάλλει τους ιστούς του ξενιστή και (2) τα εξειδικευμένα κύτταρα, που ονομάζονται *φαγοκύτταρα*, τα οποία μπορούν να ενδοκυτταρώσουν και να καταστρέψουν παθογόνα χωρίς τη βοήθεια του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος.

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει επίσης μια οικογένεια υποδοχέων οι οποίοι μπορούν μεν να αναγνωρίσουν συγκεκριμένα γνωρίσματα που υπάρχουν στα περισσότερα παθογόνα αλλά χωρίς να αποκρίνονται σε μόρια τα οποία βρίσκονται φυσιολογικά στον ξενιστή. Οι πιο μελετημένοι από αυτούς τους υποδοχείς είναι οι *υποδοχείς τύπου Toll* (Toll-like receptors, TLR). Το όνομα «τύπου toll» προέρχεται από έναν υποδοχέα γνωστό ως Toll ο οποίος κωδι-



ΕΙΚΟΝΑ 35.1 Υποδοχέας τύπου Toll (TLR). Κάθε υποδοχέας αποτελείται από ένα σύνολο 18 ή περισσότερων επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών αμινοξέων, γνωστών ως επαναλήψεων πλούσιων σε λευκίνη, τις οποίες ακολουθούν μια επικράτεια πλούσια σε κυστεΐνη, μια διαμεμβρανική έλικα και μια ενδοκυτταρική επικράτεια η οποία λειτουργεί κατά τη μεταγωγή σήματος.

κεύεται στο γονιδίωμα της *Drosophila melanogaster*· το γονίδιο *Toll* ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά σε έναν γενικό έλεγχο για γονίδια τα οποία ήταν σημαντικά για την ανάπτυξη της *Drosophila* και στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι έπαιζε σημαντικό ρόλο στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα σε μεταγενέστερη φάση της ανάπτυξης. Οι TLR έχουν μια κοινή δομή (Εικόνα 35.1). Ο κάθε υποδοχέας συνίσταται από μια μεγάλη εξωκυτταρική επικράτεια, κατασκευασμένη κυρίως από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων που ονομάζονται επαναλήψεις πλούσιες σε λευκίνη (leucine-rich repeats, LRR). Κάθε LRR συνήθως περιέχει 20-30 κατάλοιπα, μεταξύ αυτών και 6 τα οποία είναι λευκίνες. Οι ανθρώπινοι TLR περιέχουν από 18 έως 27 LRR οι οποίες ακολουθούνται από μια επικράτεια πλούσια σε κυστεΐνη και από μια αλληλουχία που σχηματίζει μια μονή διαμεμβρανική έλικα και μια ενδοκυτταρική σηματοδοτική επικράτεια. Αυτή η επικράτεια σηματοδότησης δεν έχει δραστικότητα πρωτεϊνικής κινάσης, δρα όμως ως θέση «ελλιμενισμού» για άλλες πρωτεΐνες. Οι περισσότεροι TLR βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη για την ανίχνευση εξωκυτταρικών παθογόνων όπως οι μύκητες και τα βακτήρια. Άλλοι TLR βρίσκονται στις μεμβράνες εσωτερικών διαμερισμάτων των κυττάρων για την ανίχνευση ενδοκυτταρικών παθογόνων όπως οι ιοί και μερικά βακτήρια.

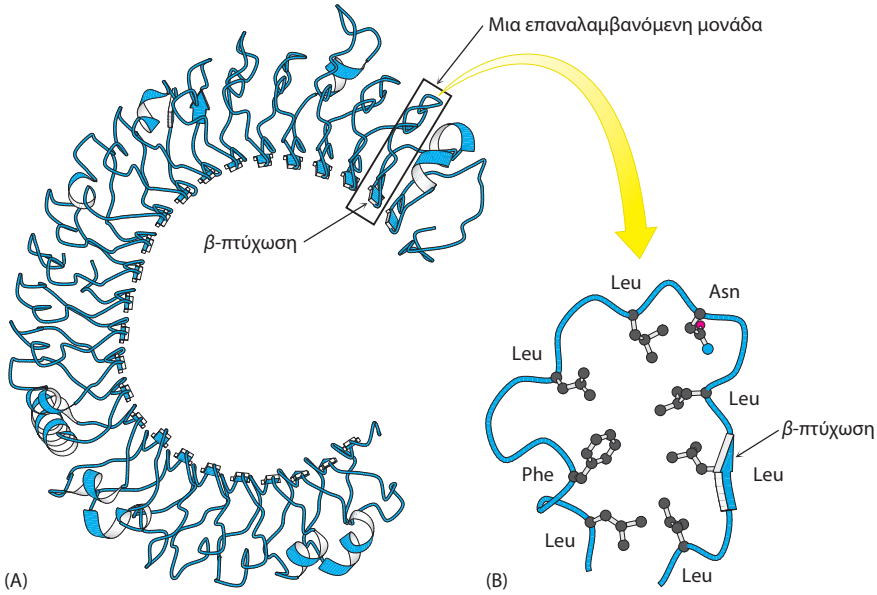
Κάθε TLR στοχεύει ένα συγκεκριμένο μοριακό γνώρισμα, που συχνά ονομάζεται *παθογόνο μοριακό μοτίβο* (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), το οποίο βρίσκεται πρωτίστως στους εισβάλλοντες οργανισμούς (Πίνακας 35.1). Συνήθως, ένα PAMP είναι μια καίρια συνιστώσα για τη λειτουργία του παθογόνου: οι μεταλλάξεις σε αυτούς τους στόχους δεν μπορούν εύκολα να παρεμποδίσουν την αναγνώριση από τον αντίστοιχο TLR χωρίς να εξασθενίσουν τη δραστικότητα του παθογόνου. Ένα ιδιαίτερα σημαντικό PAMP είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (lipopolysaccharide, LPS), που ονομάζεται επίσης *ενδοτοξίνη*, μια συγκεκριμένη κατηγορία γλυκολιπιδίων που βρίσκονται στο κυτταρικό τοίχωμα αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, όπως η *E. coli*. Ο LPS αναγνωρίζεται από τον TLR-4. Η απόκριση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος στον LPS μπορεί να δειχθεί με ευκολία. Η ένεση ποσότητας μικρότερης από 1 mg LPS σε έναν άνθρωπο προκαλεί πυρετό και άλλα συμπτώματα φλεγμονής παρότι δεν έχει εισαχθεί στον ξενιστή κάποιος ζωντανός μικροοργανισμός.

Πώς αναγνωρίζουν οι TLR τα PAMP; Οι εξωκυτταρικές επικράτειες των TLR υιοθετούν μια αξιοσημείωτη δομή (Εικόνα 35.2). Καθεμία από τις μονάδες LRR συνεισφέρει μια μονή β-πτύχωση σε μια μεγάλη παράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια η οποία οριοθετεί το εσωτερικό μιας κοίλης αγκιστροειδούς δομής. Παρά την άκαμπτη εμφάνισή τους, οι TLR αναγνωρίζουν μια ποικιλία προσδεμάτων σε ένα ευρύ φάσμα τρόπων σύνδεσης. Παραδείγματος χάριν, το PAMP για τον TLR3 είναι δίκλωνο RNA το οποίο ταιριάζει στην αύλακα ανάμεσα σε δύο μονομερή (Εικόνα 35.3A), ενώ το PAMP για το διμερές TLR1-TLR2, η ακυλιωμένη

ΠΙΝΑΚΑΣ 35.1 Παθογόνα μοριακά μοτίβα (PAMP) που αναγνωρίζονται από τους ανθρώπινους TLR

Υποδοχέας	PAMP	Πηγή του PAMP
TLR1 (με τον TLR2)	Τριακυλο-λιποπρωτεΐνη	Βακτήρια
TLR2	Λιποπρωτεΐνη	Βακτήρια, ιοί, παράσιτα
TLR3	Δίκλωνο RNA (dsRNA)	Ιοί
TLR4	Λιποπολυσακχαρίτης (LPS)	Βακτήρια, ιοί
TLR5	Μαστιγίνη (φλαγγελίνη)	Βακτήρια
TLR6 (με τον TLR2)	Διακυλο-λιποπρωτεΐνη	Βακτήρια, ιοί
TLR7	Μονόκλωνο RNA (ssRNA)	Ιοί, βακτήρια
TLR8	Μονόκλωνο RNA (ssRNA)	Ιοί, βακτήρια
TLR9	Μοτίβα CpG-DNA	Ιοί, βακτήρια, πρωτόζωα
TLR10	Άγνωστο	Άγνωστο

Δεδομένα από: O. Takeuchi and S. Akira, *Cell* 140:805–820, 2010.

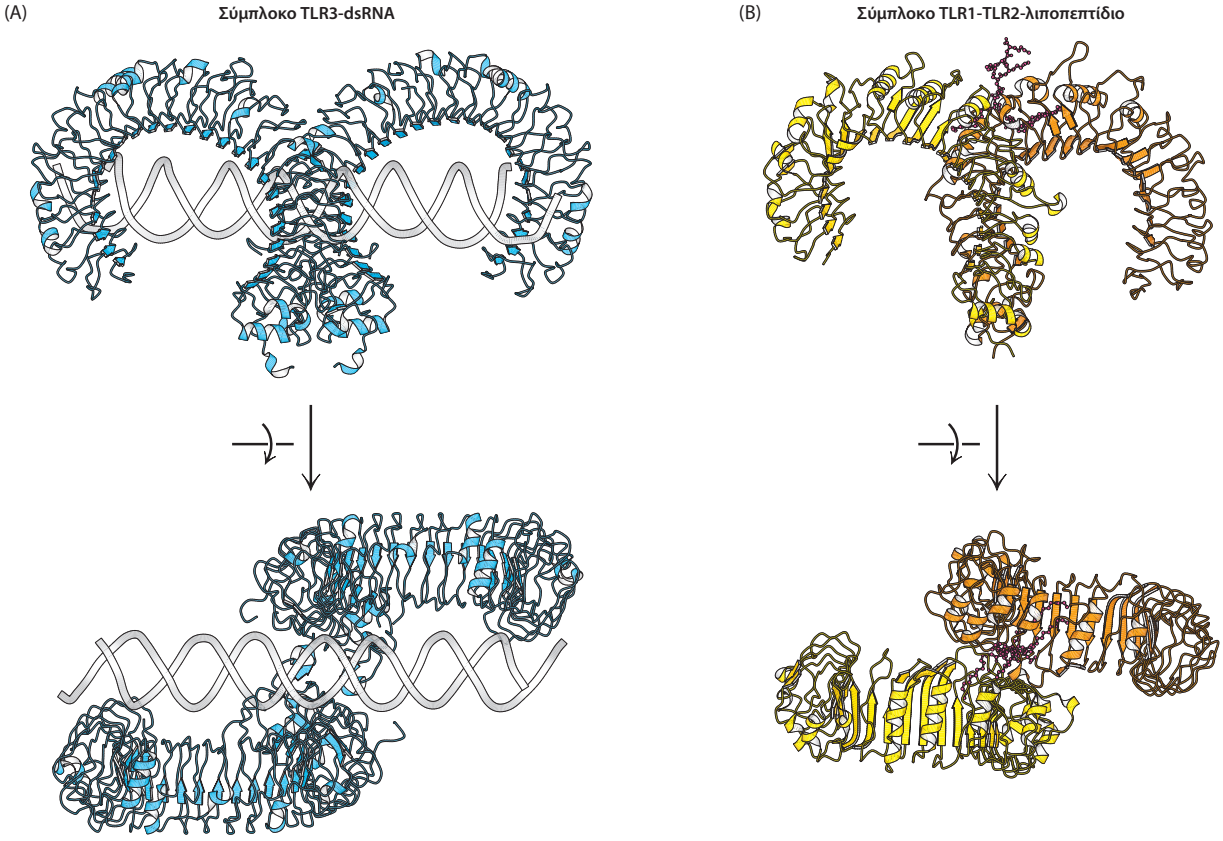


ΕΙΚΟΝΑ 35.2 Εξωκυτταρική επικράτεια του υποδοχέα τύπου Toll. (A) Η δομή της πλούσιας σε λευκίνη επικράτειας (LRR) από τον ανθρώπινο TLR-3. *Παρατηρήστε* ότι οι μονάδες LRR συναθροίζονται για να σχηματίσουν μια κεντρική παράλληλη *β*-πτυχωτή επιφάνεια η οποία κάμπτεται ώστε να προκύψει μια κοίλη δομή. (B) Η δομή μιας LRR, όπου φαίνονται οι θέσεις των καταλοίπων, που κατά κανόνα συντηρούνται. *Παρατηρήστε* ότι τα κατάλοιπα λευκίνης συναθροίζονται για να σχηματιστεί ένας υδρόφοβος πυρήνας, με τη μοναδική *β*-πτύχωση να κείται στη μία πλευρά αυτού του πυρήνα. [Σχεδιασμένο από 1ZIW.pdb].

περιοχή μιας τριακυλο-λιποπρωτεΐνης, βρίσκεται στην κορυφή των αγκιστροειδών δομών και αλληλεπιδρά με κάθε μονομερές (Εικόνα 35.3Β). Σε κάθε περίπτωση, ο επαγόμενος από το πρόσδεμα διμερισμός του υποδοχέα επιτρέπει την έναρξη σηματοδοτικού καταρράκτη μέσα στο κύτταρο. Συναντήσαμε παρόμοια παραδείγματα μεταγωγής σήματος διαμέσου μεμβράνης μέσω διμερισμού του υποδοχέα στο Κεφάλαιο 14.

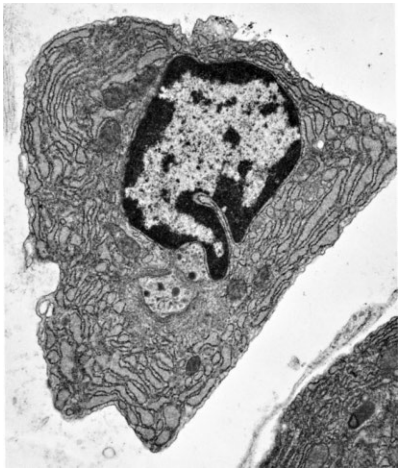
Επειδή οι TLR και άλλες συνιστώσες του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος εκφράζονται πάντοτε, παρέχουν στον οργανισμό του ξενιστή μια γρήγορη απόκριση ώστε να αντισταθεί στην επίθεση των παθογόνων. Όμως, ορισμένα παθογόνα έχουν αναπτύξει την ικανότητα να διαφεύγουν την ανίχνευση από το

ΕΙΚΟΝΑ 35.3 Αναγνώριση PAMP από υποδοχείς τύπου Toll. (A) Η δομή ενός TLR3 (μπλε) προσδεμένου στο PAMP του, ένα τμήμα δίκλωνου RNA, όπως φαίνεται από το πλάι (επάνω) και από πάνω (κάτω). (B) Η δομή ενός διμερούς TLR1 (κίτρινο μονομερές) και TLR2 (πορτοκαλί μονομερές) προσδεδεμένου στο PAMP του, ένα τριακυλο-λιποπεπτίδιο (κόκκινο). *Παρατηρήστε* ότι το PAMP επάγει διμερισμό του υποδοχέα μέσω πρόσδεσης στις επιφάνειες στην πλευρά καθεμιάς από τις εξωκυτταρικές επικράτειες. [Σχεδιασμένο από 3CIY.pdb και 2Z7X.pdb.]



έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Για την προστασία από αυτά τα παθογόνα, ο ξενιστής βασίζεται στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είναι σε θέση να στοχεύσει συγκεκριμένα παθογόνα, ακόμη και εκείνα που δεν έχει συναντήσει ποτέ κατά τη διάρκεια της εξέλιξης.

Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποκρίνεται χρησιμοποιώντας τις αρχές της εξέλιξης



ΕΙΚΟΝΑ 35.4 Παραγωγή ανοσοσφαιρίνης. Ηλεκτρονιομικρογραφία ενός πλασματοκυττάρου. Αυτό το εκκριτικό κύτταρο έχει πολύ ανεπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, αναγκαίο για την έκκριση αντισωμάτων. [Ευγενική προσφορά Lynne Mercer.]

Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από δύο παράλληλα αλλά αλληλοσυνδεόμενα συστήματα: τη χυμική και την κυτταρική ανοσοαπόκριση. Στη *χυμική ανοσοαπόκριση*, διαλυτές πρωτεΐνες που ονομάζονται *αντισώματα* (*ανοσοσφαιρίνες*) λειτουργούν ως στοιχεία αναγνώρισης τα οποία προσδένονται σε ξένα μόρια και χρησιμεύουν ως δείκτες σηματοδότησης ξένης εισβολής. Τα αντισώματα εκκρίνονται από τα *πλασματοκύτταρα*, τα οποία προέρχονται από τα *λεμφοκύτταρα Β* (*κύτταρα Β*) (Εικόνα 35.4). Ένα ξένο μακρομόριο το οποίο δεσμεύεται επιλεκτικά σε ένα αντίσωμα ονομάζεται *αντιγόνο*. Σε φυσιολογικές συνθήκες, αν η δέσμευση του ξένου μορίου διεγείρει ανοσοαπόκριση, τότε το μόριο ονομάζεται *ανοσογόνο*. Η ειδική συγγένεια ενός αντισώματος δεν αφορά ολόκληρο το μακρομοριακό αντιγόνο, αλλά μια συγκεκριμένη θέση στο αντιγόνο που ονομάζεται *επίτοπος* ή *αντιγονικός προσδιοριστής*. Κάθε κύτταρο Β παράγει ένα μόνο είδος αντισώματος το οποίο έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει έναν μοναδικό επίτοπο.

Στην *κυτταρική ανοσοαπόκριση*, κύτταρα που ονομάζονται *κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (ή κύτταρα) Τ* ή κοινώς *φονικά κύτταρα Τ* καταστρέφουν όσα κύτταρα του οργανισμού έχουν προσβληθεί από παθογόνο. Επειδή τα ενδοκυτταρικά παθογόνα δεν αφήνουν ίχνη στο εξωτερικό των μολυσμένων κυττάρων, τα σπονδυλωτά έχουν αναπτύξει έναν μηχανισμό με τον οποίο το εξωτερικό των κυττάρων σημαίνεται με ένα δείγμα από το περιεχόμενο του εσωτερικού τους, από συστατικά τόσο δικά τους όσο και ξένα. Μερικές από τις πρωτεΐνες του εσωτερικού των κυττάρων διασπώνται σε πεπτίδια, τα οποία στη συνέχεια προσδένονται σε ένα σύμπλεγμα ενσωματωμένων μεμβρανικών πρωτεϊνών που κωδικεύεται από το *μείζον σύμπλεγμα* (ή *σύμπλοκο*) *ιστοσυμβατότητας* (major histocompatibility complex, MHC). Τα κύτταρα Τ σαρώνουν διαρκώς τα προσδεμένα πεπτίδια ώστε να βρουν και να σκοτώσουν κύτταρα τα οποία παρουσιάζουν ξένα μοτίβα στην επιφάνειά τους. Μια άλλη κατηγορία κυττάρων Τ ονομάζονται *βοηθητικά λεμφοκύτταρα (ή κύτταρα) Τ* και συμμετέχουν τόσο στη χυμική όσο και στην κυτταρική ανοσοαπόκριση, διεγείροντας τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κατάλληλων κυττάρων Β και των κυτταροτοξικών κυττάρων Τ. Η κυτταρική ανοσοαπόκριση διεκπεραιώνεται από ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στις επιφάνειες των κυττάρων Τ.

Η αξιοσημείωτη ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να προσαρμόζεται σε ένα ουσιαστικά απεριόριστο σύνολο εν δυνάμει παθογόνων μικροοργανισμών χρειάζεται ένα ισχυρό σύστημα μετασχηματισμού των ανοσοκυττάρων και των μορίων του, ως απόκριση στην παρουσία των παθογόνων. *Το προσαρμοστικό αυτό σύστημα λειτουργεί με τους νόμους της εξέλιξης, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγής με παραλλαγές ακολουθούμενες από επιλογή των πιο κατάλληλων μελών του νέου πληθυσμού.*

Αν το γονιδίωμα του ανθρώπου περιέχει, κατά τους τελευταίους υπολογισμούς, μόνο 21.000 γονίδια, πώς μπορεί το ανοσοποιητικό σύστημα να παράγει περισσότερα από 10^8 διαφορετικά μόρια πρωτεϊνών αντισωμάτων και 10^{12} διαφορετικούς αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ; Η απάντηση βρίσκεται σε έναν πρωτότυπο μηχανισμό για την παραγωγή ενός ιδιαίτερα ποικιλόμορφου συνόλου γονιδίων από ένα περιορισμένο σύνολο γονιδιακών δομικών λίθων. Η σύνδεση διαφόρων περιοχών του DNA σε διαφορετικές κάθε φορά ομάδες παράγει πολλά γονίδια που κωδικεύουν διαφορετικές πρωτεΐνες τα οποία δεν υπάρχουν στο γονιδίωμα του οργανισμού. Μια αυστηρή διεργασία επιλογής,

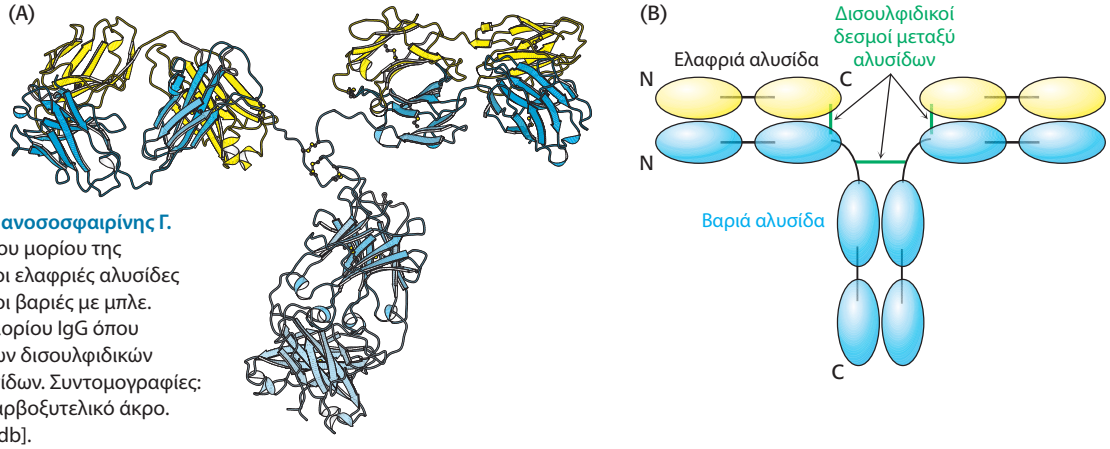
στη συνέχεια, επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό μόνον εκείνων των κυττάρων που συνθέτουν πρωτεΐνες οι οποίες πρόκειται να είναι χρήσιμες στην ανοσοαπόκριση. Η επακόλουθη αναπαραγωγή των κυττάρων αυτών χωρίς πρόσθετο ανασυνδυασμό εμπλουτίζει τον κυτταρικό πληθυσμό με μέλη τα οποία εκφράζουν συγκεκριμένα μόρια πρωτεϊνών.

Η διεργασία επιλογής, μέσω της οποίας καθορίζεται ποια κύτταρα θα αναπαραχθούν, είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη της ανοσοαπόκρισης. Η διεργασία αυτή περιλαμβάνει αρκετά στάδια. Στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης ενός ανοσοκυττάρου, τα κύτταρα που εκφράζουν μόρια τα οποία προσδένονται στέρεα σε μόρια του οργανισμού καταστρέφονται ή καταστέλλονται, ενώ διατηρούνται εκείνα που εκφράζουν μόρια τα οποία δεν προσδένονται στέρεα σε μόρια του οργανισμού και τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσδεθούν ισχυρά σε ξένα μόρια. Η εμφάνιση ενός ανοσογόνου εισβολέα σε μεταγενέστερο στάδιο θα διεγείρει προς αναπαραγωγή κύτταρα τα οποία εκφράζουν ανοσοσφαιρίνες ή αντιγονικούς υποδοχείς των κυττάρων Τ που προσδένονται ειδικά σε στοιχεία αυτού του παθογόνου – με εξελικτικούς όρους, θα λέγαμε ότι αυτά τα κύτταρα υπόκεινται σε θετική επιλογή. Επομένως, η ανοσοαπόκριση βασίζεται στην επιλογή κυττάρων τα οποία εκφράζουν μόρια ιδιαίτερα αποτελεσματικά εναντίον συγκεκριμένου εισβολέα· η απόκριση εξελίσσεται από έναν αρχικό πληθυσμό ευρείας εξειδίκευσης σε μια πιο εστιασμένη συλλογή κυττάρων και μορίων ιδιαίτερα κατάλληλων να υπερασπιστούν τον ξενιστή όταν αντιμετωπίσει τη συγκεκριμένη πρόκληση.

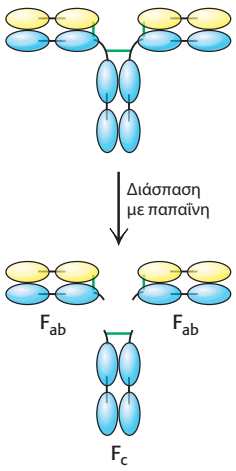
Τα αντισώματα και οι αντιγονικοί υποδοχείς των κυττάρων Τ δεν είναι μόνο το αποτέλεσμα γενετικής ποικιλομορφίας και ανασυνδυασμού· τα αντισώματα έχουν επίσης πολύ ποικιλόμορφες δομές. Τα αντισώματα χρειάζονται πολλές και διαφορετικές δομικές λύσεις για την πρόσδεση πολλών διαφορετικών αντιγόνων, το καθένα από τα οποία έχει διαφορετική μορφή. Αντιθέτως, οι υποδοχείς κυττάρων Τ δεν διαθέτουν δομική ποικιλομορφία, επειδή έχουν συνεξελιχθεί με τα μόρια του MHC. Ο τρόπος ελλιμενισμού ενός υποδοχέα κυττάρου Τ στο σύμπλοκο πεπτιδίου-MHC είναι παρόμοιος για όλες τις δομές. Ως συνέπεια αυτής της συνεξέλιξης, ο κάθε υποδοχέας κυττάρου Τ έχει ενδογενή δραστικότητα για το κάθε MHC. Η συνεξέλιξη διασφαλίζει ότι όλοι οι αντιγονικοί υποδοχείς κυττάρων Τ θα σαρώσουν όλα τα σύμπλοκα πεπτιδίου-MHC σε όλους τους ιστούς. Η γενετική ποικιλομορφία των 10^{12} διαφορετικών αντιγονικών υποδοχέων των κυττάρων Τ αφορά την αναγνώριση ενός πολύ ποικιλόμορφου συνόλου καταλοίπων στο κέντρο της αύλακας του MHC. Αυτή η εντοπισμένη ποικιλομορφία επιτρέπει στους υποδοχείς των κυττάρων Τ να αναγνωρίσουν τα πολλά διαφορετικά ξένα πεπτίδια που είναι δεσμευμένα στο MHC. Οι υποδοχείς των κυττάρων Τ πρέπει να ελέγξουν πολλά και ποικίλα σύμπλοκα πεπτιδίων-MHC με μεγάλη ταχύτητα διεκπεραίωσης. Συνεπώς, η συγγένεια πρόσδεσης μεταξύ των υποδοχέων των κυττάρων Τ και του MHC είναι ασθενέστερη από εκείνη μεταξύ των αντισωμάτων και των αντιγόνων.

35.1 Τα αντισώματα έχουν διακριτές μονάδες δέσμευσης αντιγόνου και επακόλουθων δράσεων

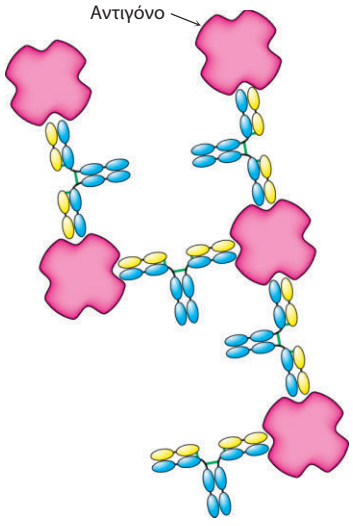
Τα αντισώματα είναι κεντρικοί μοριακοί παίκτες στην ανοσοαπόκριση. Στο Κεφάλαιο 3 συζητήσαμε την εφαρμογή των αντισωμάτων ως εργαλείων για τη μελέτη των πρωτεϊνών· ας εξετάσουμε λοιπόν τώρα τις φυσιολογικές δομές και λειτουργίες αυτών των σημαντικών μορίων. Το 1959, ο Rodney Porter έδειξε ότι η *ανοσοσφαιρίνη Γ* (immunoglobulin G, IgG), το κύριο αντίσωμα στον ορό, μπορεί να διασπαστεί σε τρία θραύσματα 50 kDa, μετά από περιορισμένη πρωτεόλυση με παπαΐνη. Δύο από τα θραύσματα αυτά δεσμεύουν αντιγόνο. Ονομάζονται *θραύσματα δέσμευσης αντιγόνου* (fragment antigen binding, F_{ab}). Το άλλο θραύσμα, το οποίο ονομάζεται *θραύσμα που μπορεί να κρυσταλλωθεί* (fragment crystallizable, F_c), δεν δεσμεύει αντιγόνο, αλλά έχει άλλες σημαντικές βιολο-



ΕΙΚΟΝΑ 35.5 Δομή της ανοσοσφαιρίνης Γ. (A) Η τριδιάστατη δομή του μορίου της ανοσοσφαιρίνης Γ όπου οι ελαφριές αλυσίδες φαίνονται με κίτρινο και οι βαριές με μπλε. (B) Σχηματική όψη ενός μορίου IgG όπου φαίνονται και οι θέσεις των δισουλφιδικών δεσμών μεταξύ των αλυσίδων. Συντομογραφίες: N, αμινοτελικό άκρο C, καρβοξυτελικό άκρο. [Σχεδιασμένο από 1IGT.pdb].



ΕΙΚΟΝΑ 35.6 Διάσπαση της ανοσοσφαιρίνης Γ. Η επεξεργασία ανέπαφων μορίων IgG με την πρωτεάση παπαΐνη έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό τριών μεγάλων θραυσμάτων: δύο θραυσμάτων F_{ab}, τα οποία διατηρούν την ικανότητα δέσμευσης αντιγόνων, και ενός θραύσματος F_c το οποίο δεν έχει τέτοια ικανότητα.



ΕΙΚΟΝΑ 35.7 Διασύνδεση αντιγόνων. Επειδή τα μόρια της IgG περιλαμβάνουν δύο θέσεις δέσμευσης αντιγόνου, τα αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να διασυνδέουν πολυσθενή αντιγόνα, όπως επιφάνειες ιών.

γικές δραστηριότητες στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η διεκπεραίωση αποκρίσεων που ονομάζονται *επακόλουθες δράσεις*. Αυτές οι επακόλουθες δράσεις περιλαμβάνουν τον *καταρράκτη του συμπληρώματος*, μια διεργασία που οδηγεί στη λύση των κυττάρων-στόχων. Παρόλο που τέτοιες επακόλουθες δράσεις είναι σημαντικές για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, δεν θα εξεταστούν περαιτέρω στο κεφάλαιο αυτό.

Πώς λοιπόν σχετίζονται τα θραύσματα αυτά με την τριδιάστατη δομή ολόκληρων μορίων IgG; Η ανοσοσφαιρίνη Γ αποτελείται από δύο είδη πολυπεπτιδικών αλυσίδων, μια *ελαφριά αλυσίδα* (light chain, L) 25 kDa και μια *βαριά αλυσίδα* (heavy chain, H) 50 kDa (Εικόνα 35.5). Η στοιχειομετρία των υπομονάδων της είναι L_2H_2. Κάθε αλυσίδα L δεσμεύεται σε μια αλυσίδα H μέσω ενός δισουλφιδικού δεσμού, και οι δύο αλυσίδες H δεσμεύονται μεταξύ τους με τουλάχιστον έναν δισουλφιδικό δεσμό. Η εξέταση της αλληλουχίας των αμινοξέων καθώς και των τριδιάστατων δομών των μορίων IgG αποκαλύπτει ότι κάθε αλυσίδα L αποτελείται από δύο ομόλογες επικράτειες, που ονομάζονται *επικράτειες ανοσοσφαιρινών*, και θα περιγραφούν λεπτομερώς στο Υποκεφάλαιο 35.2. Κάθε αλυσίδα H έχει τέσσερις επικράτειες ανοσοσφαιρινών. Συνολικά, η στερεοδιάταξη αυτού του μορίου μοιάζει με το γράμμα Y, όπου το στέλεχος, το οποίο αντιστοιχεί στο F_c που προκύπτει από τη διάσπαση με παπαΐνη, αποτελείται από τις δύο καρβοξυτελικές επικράτειες ανοσοσφαιρινών της κάθε αλυσίδας H, ενώ οι δύο βραχίονες του Y, οι οποίοι αντιστοιχούν στα δύο θραύσματα F_{ab}, σχηματίζονται από τις δύο αμινοτελικές επικράτειες της κάθε αλυσίδας H και από τις δύο επικράτειες κάθε αλυσίδας L. Οι σύνδεσμοι μεταξύ του στελέχους και των δύο βραχιόνων αποτελούνται από σχετικά εκτεταμένες πολυπεπτιδικές περιοχές μέσα στις αλυσίδες H και είναι αρκετά εύκαμπτοι.

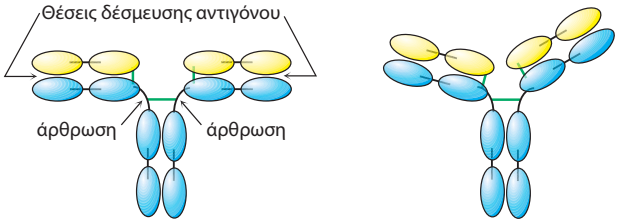
Η παπαΐνη διασπά τις αλυσίδες H από την καρβοξυτελική πλευρά του δισουλφιδικού δεσμού που ενώνει την κάθε βαριά με την αντίστοιχη ελαφριά αλυσίδα (Εικόνα 35.6). Έτσι, κάθε F_{ab} αποτελείται από μια ολόκληρη αλυσίδα L και το αμινοτελικό ήμισυ μιας αλυσίδας H, ενώ το F_c αποτελείται από τα καρβοξυτελικά άκρα των δύο αλυσίδων H. Κάθε F_{ab} περιέχει μία θέση δέσμευσης αντιγόνου. Επειδή ένα ανέπαφο μόριο IgG περιέχει δύο συνιστώσες F_{ab} και συνεπώς έχει δύο θέσεις δέσμευσης αντιγόνου, μπορεί να διασυνδέσει πολλά αντιγόνα (Εικόνα 35.7). Επιπλέον, το F_c και οι δύο μονάδες F_{ab} του ανέπαφου μορίου IgG ενώνονται με εύκαμπτες πολυπεπτιδικές περιοχές που επιτρέπουν εύκολη και ευρεία μεταβολή στη γωνία μεταξύ των δύο μονάδων F_{ab} (Εικόνα 35.8). Αυτού του είδους η κινητικότητα, που ονομάζεται *τμηματική ευκαμψία*, διευκολύνει τον σχηματισμό συμπλόκων αντισώματος-αντιγόνου επιτρέποντας και στις δύο θέσεις αναγνώρισης του αντισώματος να δεσμεύσουν ένα πολυσθενές αντιγόνο, όπως ένα ιικό περίβλημα που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα ταυτόσημα μονομερή. Οι θέσεις στα δύο άκρα των μονάδων F_{ab} απλά μετακινούνται ώστε να απέχουν μεταξύ τους όσο και η απόσταση μεταξύ συγκεκριμένων αντιγονικών προσδιοριστών επάνω στο αντιγόνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 35.2 Ιδιότητες των διάφορων τάξεων ανοσοσφαιρινών

Τάξη	Συγκέντρωση στον ορό (mg/ml)	Μάζα (kDa)	Ελαφριές αλυσίδες	Βαριές αλυσίδες	Σύσταση αλυσίδων
IgG	12	150	κ ή λ	γ	$\kappa_2\gamma_2$ ή $\lambda_2\gamma_2$
IgA	3	180-500	κ ή λ	α	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ ή $(\lambda_2\alpha_2)_n$
IgM	1	950	κ ή λ	μ	$(\kappa_2\mu_2)_5$ ή $(\lambda_2\mu_2)_5$
IgD	0,1	175	κ ή λ	δ	$\kappa_2\delta_2$ ή $\lambda_2\delta_2$
IgE	0,001	200	κ ή λ	ε	$\kappa_2\varepsilon_2$ ή $\lambda_2\varepsilon_2$

Σημείωση: n = 1, 2, ή 3. Η IgM και τα ολιγομερή της IgA περιέχουν συνδετικές αλυσίδες J οι οποίες συνδέουν τα μόρια ανοσοσφαιρινών. Η IgA στις εκκρίσεις περιέχει και μια πρόσθετη συνιστώσα.

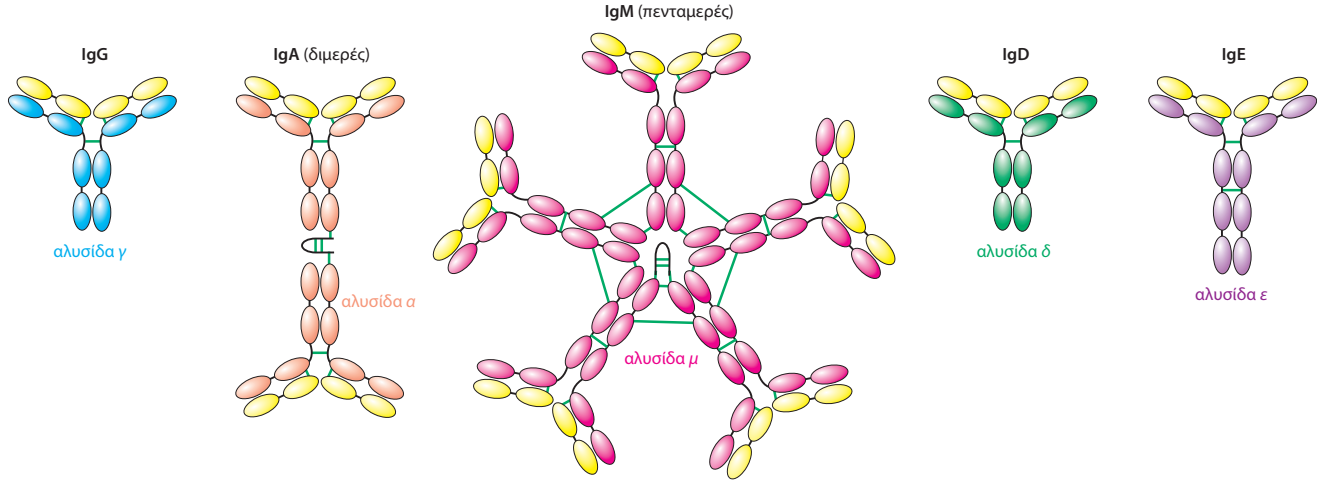
Η ανοσοσφαιρίνη Γ είναι το αντίσωμα με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό, υπάρχουν όμως και άλλες τάξεις ανοσοσφαιρινών (Πίνακας 35.2). Η καθεμία από αυτές περιλαμβάνει μια αλυσίδα L (τύπου κ ή λ), και μια ξεχωριστή αλυσίδα H (Εικόνα 35.9). Οι βαριές αλυσίδες στην ανοσοσφαιρίνη Γ ονομάζονται αλυσίδες γ, ενώ εκείνες των ανοσοσφαιρινών A, M, Δ και E ονομάζονται α, μ, δ, και ε, αντίστοιχα. Η *ανοσοσφαιρίνη M* (IgM) είναι η πρώτη τάξη αντισωμάτων που εμφανίζονται στον ορό μετά από έκθεση του οργανισμού σε αντιγόνο. Η παρουσία δέκα θέσεων δέσμευσης επιτρέπει στην IgM να προσδένεται ιδιαίτερα στέρεα σε αντιγόνα τα οποία έχουν πολλαπλούς ταυτόσημους επιτόπους. Η ισχύς μιας αλληλεπίδρασης η οποία συγκροτείται από πολλαπλές ανεξάρτητες αλληλεπιδράσεις δέσμευσης ονομάζεται *συνάφεια* (ή *σθεναρότητα*) και όχι συγγένεια, διότι η συγγένεια θα υποδήλωνε τη σταθερά δέσμευσης για μία μόνο θέση σύνδεσης.

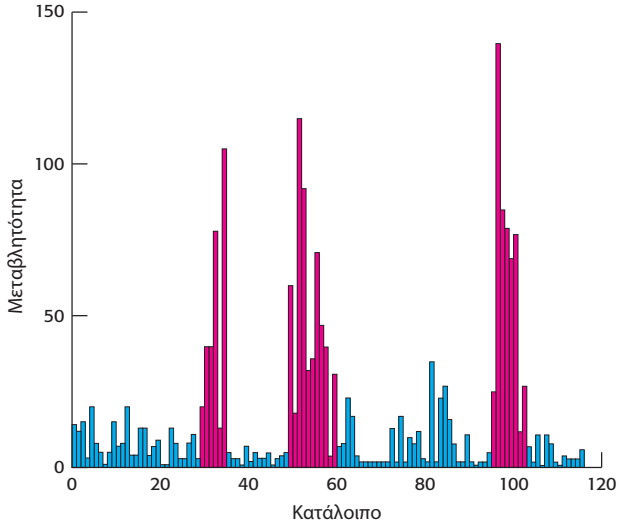


ΕΙΚΟΝΑ 35.8 Τμηματική ευκαμψία. Οι αρθρώσεις μεταξύ των περιοχών F_{ab} και F_c στο μόριο της IgG είναι εύκαμπτες, επιτρέποντας έτσι στις δύο θέσεις δέσμευσης αντιγόνου να έχουν ένα φάσμα σχετικών προσανατολισμών της μιας θέσης σε σχέση με την άλλη. Αυτή η ευκαμψία επιτρέπει την εκδήλωση αποτελεσματικών αλληλεπιδράσεων με πολυσθενή αντιγόνα χωρίς να είναι απαραίτητο να έχουν οι επίτοποι στο αντιγόνο μια ακριβή απόσταση μεταξύ τους.

Η *ανοσοσφαιρίνη A* (IgA) είναι η κύρια τάξη αντισωμάτων στις εξωτερικές εκκρίσεις, όπως ο σίελος, τα δάκρυα, η βρογχική βλέννα και η εντερική βλέννα. Συνεπώς, η IgA λειτουργεί ως η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον βακτηριακών και ιικών αντιγόνων. Ο ρόλος της *ανοσοσφαιρίνης Δ* (IgD) υπήρξε για μεγάλο χρονικό διάστημα μυστήριο, πρόσφατες μελέτες όμως υποδεικνύουν ότι η IgD παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση των βασεόφιλων, λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρων) με αντιπαρασιτικές λειτουργίες. Η *ανοσοσφαιρίνη E* (IgE) είναι σημαντική για την προστασία του οργανισμού από παράσιτα, αλλά συμμετέχει επίσης σε αλλεργικές αντιδράσεις. Σύμπλοκα IgE-αντιγόνου σχηματίζουν διασυνδέσεις με υποδοχείς στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων πυροδοτώντας έτσι έναν καταρράκτη που οδηγεί στην έκκριση κοκκίων τα οποία περιέχουν φαρμακολογικώς ενεργά μόρια.

ΕΙΚΟΝΑ 35.9 Τάξεις ανοσοσφαιρινών. Καθεμία από πέντε τάξεις ανοσοσφαιρινών έχει την ίδια ελαφριά αλυσίδα (φαίνεται με κίτρινο) που συνδυάζεται με διαφορετική βαριά αλυσίδα (γ, α, μ, δ, ή ε). Οι δισουλφιδικοί δεσμοί φαίνονται με πράσινες γραμμές. Το διμερές της IgA και το πενταμερές της IgM έχουν, εκτός από τις ελαφριές και τις βαριές αλυσίδες, και μια μικρή πολυπεπτιδική αλυσίδα.

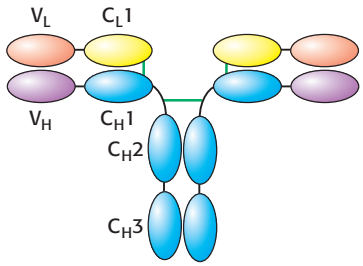




ΕΙΚΟΝΑ 35.10 Ποικιλομορφία στην αλληλουχία αμινοξέων των ανοσοσφαιρινών. Γραφική παράσταση της μεταβλητότητας των αλληλουχιών ως συνάρτηση της θέσης στην αμινοτελική επικράτεια των βαριών αλυσίδων ανοσοσφαιρινών Γ του ανθρώπου. Τρεις περιοχές (με κόκκινο) δείχνουν αξιοσημείωτα υψηλά επίπεδα μεταβλητότητας. Αυτές οι υπερμεταβλητές περιοχές αντιστοιχούν σε τρεις θηλιές στην επικράτεια των ανοσοσφαιρινών. [Κατά R. A. Goldsby, T. J. Kindt and B. A. Osborne, *Kuby Immunology*, 4th ed. (W. H. Freeman and Company, 2000), p. 91.]

Η ισταμίνη, μία από τις ουσίες που απελευθερώνονται, επάγει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και διεγείρει την έκκριση βλέννας.

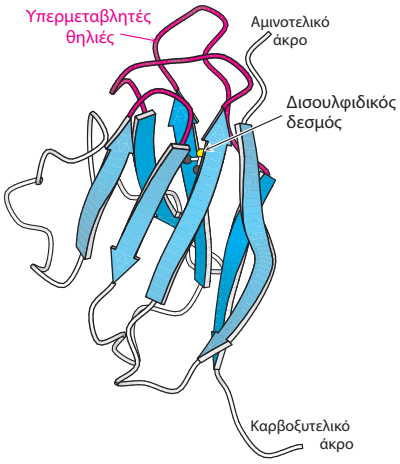
35.2 Τα αντισώματα δεσμεύουν συγκεκριμένα μόρια μέσω υπερμεταβλητών θηλιών



ΕΙΚΟΝΑ 35.11 Μεταβλητές και σταθερές περιοχές. Κάθε αλυσίδα L και H των ανοσοσφαιρινών περιέχει μια επικράτεια στο αμινοτελικό άκρο της, η οποία είναι πολύ διαφορετική σε κάθε μόριο αντισώματος. Αυτές οι επικράτειες ονομάζονται V_L και V_H. Οι υπόλοιπες επικράτειες είναι πολύ όμοιες μεταξύ τους σε όλα τα αντισώματα και ονομάζονται σταθερές επικράτειες (C_L1, C_H1, C_H2 και C_H3).

Η σύγκριση της αλληλουχίας των αμινοξέων σε διαφορετικά αντισώματα IgG σε ανθρώπους και ποντικούς δείχνει ότι το καρβοξυτελικό ήμισυ των αλυσίδων L καθώς και τα καρβοξυτελικά τρία τέταρτα των αλυσίδων H είναι όμοια σε μεγάλο βαθμό, σε όλα τα αντισώματα. Είναι σημαντικό ότι η αμινοτελική επικράτεια κάθε αλυσίδας είναι πιο μεταβλητή, ιδίως τρία τμήματα 7 έως 12 αμινοξέων μέσα σε κάθε αλυσίδα που είναι υπερμεταβλητά, όπως φαίνεται από την αλυσίδα H στην Εικόνα 35.10. Η αμινοτελική επικράτεια ανοσοσφαιρίνης της κάθε αλυσίδας ονομάζεται *μεταβλητή περιοχή*, ενώ οι υπόλοιπες επικράτειες ανοσοσφαιρίνης, που είναι πολύ πιο όμοιες μεταξύ τους σε όλα τα αντισώματα, ονομάζονται *σταθερές περιοχές* (Εικόνα 35.11).

Η πτυχή των ανοσοσφαιρινών αποτελείται από ένα πλαίσιο *β*-σάντουιτς με υπερμεταβλητές θηλιές



ΕΙΚΟΝΑ 35.12 Η πτυχή των ανοσοσφαιρινών. Μια επικράτεια ανοσοσφαιρινών αποτελείται από ένα ζεύγος *β*-πτυχωτών επιφανειών οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με έναν δισουλφιδικό δεσμό και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις. *Παρατηρήστε* ότι τρεις υπερμεταβλητές θηλιές βρίσκονται στο ένα άκρο της δομής. [Σχεδιασμένο από 1DQJ.pdb].

Ένα μόριο IgG αποτελείται από 12 συνολικά επικράτειες ανοσοσφαιρινών. Αυτές οι επικράτειες έχουν πολλά κοινά γνωρίσματα στις αλληλουχίες των αμινοξέων τους και εμφανίζονται με μια κοινή δομή, την *πτυχή* (ή *επικράτεια*) *των ανοσοσφαιρινών* (Εικόνα 35.12). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ίδια δομική επικράτεια απαντά σε πολλές άλλες πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικούς ρόλους τόσο σε ανοσιακές όσο και σε κάποιες μη ανοσιακές λειτουργίες.

Η πτυχή των ανοσοσφαιρινών συνίσταται από ένα ζεύγος *β*-πτυχωτών επιφανειών, η καθεμία από τις οποίες αποτελείται από αντιπαράλληλες *β*-πτυχώσεις οι οποίες περιβάλλουν έναν υδρόφοβο πυρήνα. Ένας μοναδικός δισουλφιδικός δεσμός γεφυρώνει τις δύο πτυχωτές επιφάνειες. Δύο συγκεκριμένα χαρακτηριστικά αυτής της δομής είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τη λειτουργία της. Πρώτον, το ένα άκρο της δομής περιέχει τρεις θηλιές οι οποίες σχηματίζουν μια δυνητική επιφάνεια δέσμευσης. Αυτές οι θηλιές περιέχουν τις υπερμεταβλητές αλληλουχίες οι οποίες βρίσκονται στα αντισώματα και στους αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων T. Η μεταβλητότητα της αλληλουχίας των αμινοξέων σε αυτές τις θηλιές παρέχει τον κύριο μηχανισμό για την παραγωγή της τεράστιας ποικιλίας αντισωμάτων και αντιγονικών υποδοχέων κυττάρων T που εκφράζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι θηλιές αυτές ονομάζονται *υπερμεταβλητές θηλιές* ή *περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας* (complementarity determining

regions, CDR). Δεύτερον, το αμινοτελικό και το καρβοξυτελικό άκρο βρίσκονται στα αντίθετα άκρα της δομής, πράγμα που επιτρέπει σε επικράτειες ανοσοσφαιρίνης να ταιριάζουν η μία δίπλα στην άλλη σχηματίζοντας αλυσίδες, όπως στις αλυσίδες L και H των αντισωμάτων. Τέτοιες αλυσίδες υπάρχουν σε πολλά άλλα σημαντικά μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η πτυχή των ανοσοσφαιρινών είναι μία από τις πιο διαδεδομένες επικράτειες που κωδικεύονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα: περισσότερα από 750 γονίδια κωδικεύουν πρωτεΐνες με τουλάχιστον μία πτυχή ανοσοσφαιρινών η οποία αναγνωρίζεται στο επίπεδο της αλληλουχίας αμινοξέων. Τέτοιες επικράτειες είναι επίσης συνήθεις σε άλλους πολυκύτταρους ζωικούς οργανισμούς όπως τα έντομα και οι νηματώδεις. Ωστόσο, από τον έλεγχο της αλληλουχίας αμινοξέων και μόνο, δεν φαίνεται να υπάρχουν επικράτειες με πτυχή ανοσοσφαιρινών στους ζυμομύκητες ή στα φυτά, παρόλο που στους οργανισμούς αυτούς υπάρχουν επικράτειες με παρόμοια τριδιάστατη δομή, όπως η πλαστοκυανίνη, σημαντική πρωτεΐνη στη φωτοσυνθετική μεταφορά ηλεκτρονίων στα φυτά (Υποκεφάλαιο 19.3). Επομένως, η οικογένεια των πρωτεϊνών που περιέχουν πτυχή ανοσοσφαιρινών φαίνεται να έχει μεγαλώσει πάρα πολύ σε εξελικτικούς κλάδους οι οποίοι οδηγούν προς τα ζώα – ιδιαίτερα τα σπονδυλωτά.

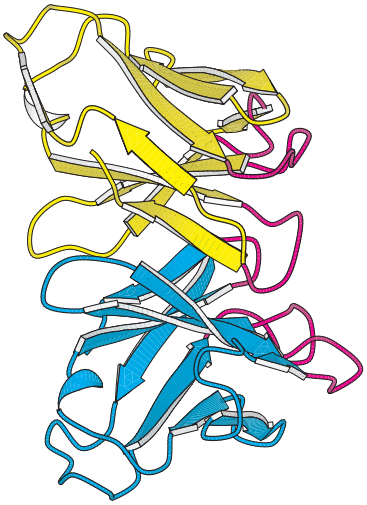
Αναλύσεις με ακτίνες X έχουν αποκαλύψει τον τρόπο με τον οποίο τα αντισώματα δεσμεύουν αντιγόνα

Για κάθε τάξη αντισωμάτων, οι μεταβλητές επικράτειες στα αμινοτελικά άκρα των αλυσίδων H και L (όπου χαρακτηρίζονται ως V_H και V_L) συναθροίζονται για να σχηματίσουν μια επιφάνεια δέσμευσης. Οι θέσεις των περιοχών καθορισμού της συμπληρωματικότητας είναι εντυπωσιακές. Αυτές οι υπερμεταβλητές αλληλουχίες, που υπάρχουν σε τρεις θηλιές της κάθε επικράτειας, συναθροίζονται ώστε και οι έξι θηλιές μαζί να σχηματίζουν μια συνεχή επιφάνεια στο τέλος κάθε βραχίονα (Εικόνα 35.13). Επειδή ουσιαστικά οποιαδήποτε V_L μπορεί να ζευγαρώσει με οποιαδήποτε V_H, *είναι δυνατόν, με τον συνδυασμό τους, να σχηματιστεί ένας τεράστιος αριθμός διαφορετικών θέσεων πρόσδεσης*.

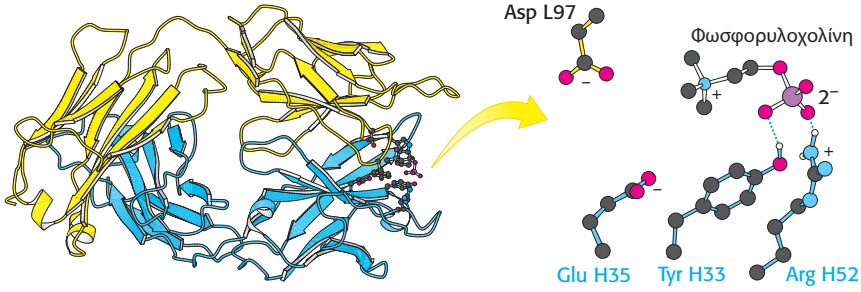
Οι κρυσταλλογραφικές μελέτες με περίθλαση ακτίνων X αρκετών εκατοντάδων μεγάλων και μικρών αντιγόνων δεσμευμένων σε μόρια F_{ab} μάς δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για τη δομική βάση της ειδίκευσης του αντισώματος. Η πρόσδεση αντιγόνων σε αντισώματα καθορίζεται από τις ίδιες αρχές οι οποίες διέπουν την πρόσδεση υποστρωμάτων στα ένζυμα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ συμπληρωματικών σχημάτων έχει ως αποτέλεσμα τις πολλαπλές επαφές μεταξύ αμινοξέων στις επιφάνειες δέσμευσης και των δύο μορίων. Πολλοί δεσμοί υδρογόνου, ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και αλληλεπιδράσεις van der Waals, που ενισχύονται από υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις, συνδυάζονται ώστε να προκύψει ειδική και ισχυρή πρόσδεση.

Μερικές πλευρές της πρόσδεσης αντισωμάτων σε αντιγόνα αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής, στο μέτρο που σχετίζονται άμεσα με τη δομή των ανοσοσφαιρινών. Η θέση πρόσδεσης του αντισώματος έχει βρεθεί ότι αποτελείται από ορισμένες ή από όλες τις CDR στις μεταβλητές επικράτειες του αντισώματος. Μικρά μόρια είναι πιθανόν να έχουν επαφή με λιγότερες CDR, ίσως με τη συμμετοχή 15 καταλοίπων του αντισώματος στην αλληλεπίδραση δέσμευσης. Τα μακρομοριακά αντιγόνα συχνά έχουν πιο εκτεταμένες επαφές, αλληλεπιδρώντας μερικές φορές και με τις έξι CDR και με 20 ή περισσότερα κατάλοιπα του αντισώματος. Τα μικρά μόρια συνήθως προσδένονται σε μια σχισμή της περιοχής δέσμευσης αντιγόνου. Τα μακρομόρια, όπως οι σφαιρικές πρωτεΐνες, συνήθως αλληλεπιδρούν μέσω μεγαλύτερων, αρκετά επίπεδων γειτονικών επιφανειών οι οποίες περιέχουν συμπληρωματικές προεκτάσεις και κοιλότητες.

Μια πολύ καλά μελετημένη περίπτωση πρόσδεσης μικρού μορίου είναι εκείνη της φωσφορυλοχολίνης που δεσμεύεται σε F_{ab}. Η κρυσταλλογραφική ανά-



ΕΙΚΟΝΑ 35.13 Μεταβλητές επικράτειες. Πλευρική όψη των μεταβλητών επικρατειών της αλυσίδας L (κίτρινο) και της αλυσίδας H (μπλε)· οι περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας (CDR) είναι με κόκκινο. *Παρατηρήστε* ότι οι έξι CDR συναθροίζονται έτσι ώστε να σχηματιστεί η επιφάνεια πρόσδεσης. Η ειδίκευση της κάθε επιφάνειας πρόσδεσης καθορίζεται από τις αλληλουχίες αμινοξέων και τις δομές των CDR. [Σχεδιασμένο από 1DQJ.pdb].

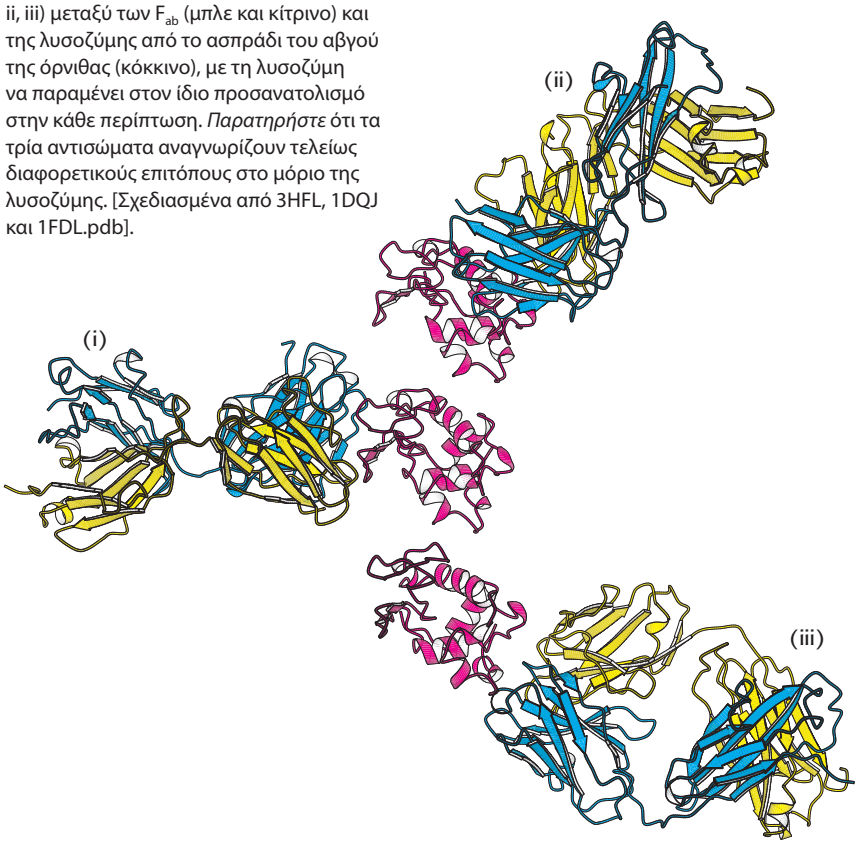


ΕΙΚΟΝΑ 35.14 Πρόσδεση ενός μικρού αντιγόνου. Η δομή ενός συμπλόκου μεταξύ του F_{ab} ενός αντισώματος (μπλε και κίτρινο) και του στόχου του – στην περίπτωση αυτή, της φωσφορυλοχολίνης. *Παρατηρήστε* ότι κατάλοιπα από το αντίσωμα αλληλεπιδρούν με τη φωσφορυλοχολίνη μέσω δεσμών υδρογόνου και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. [Σχεδιασμένο από 2MCP.pdb].

λυση έχει αποκαλύψει ότι η φωσφορυλοχολίνη δεσμεύεται σε μια κοιλότητα που επενδύεται από κατάλοιπα πέντε CDR – δύο από την αλυσίδα L και τρία από την H (Εικόνα 35.14). Η θετικά φορτισμένη ομάδα του τριμεθυλαμμωνίου της φωσφορυλοχολίνης είναι βυθισμένη σε μια σφηνοειδή κοιλότητα, όπου έχει ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις με δύο αρνητικά φορτισμένα κατάλοιπα, ένα γλουταμινικό και ένα ασπαραγινικό. Η αρνητικά φορτισμένη φωσφορική ομάδα της φωσφορυλοχολίνης δεσμεύεται στη θετικά φορτισμένη γουανιδινική ομάδα ενός καταλοίπου αργινίνης που βρίσκεται στο στόμιο της κοιλότητας και σχηματίζει επίσης δεσμό υδρογόνου με την πλευρική αλυσίδα ενός γειτονικού καταλοίπου τυροσίνης. Πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις van der Waals, όπως εκείνες που προκύπτουν από την πλευρική αλυσίδα της θρυπτοφάνης, συμβάλλουν στη σταθεροποίηση του συμπλόκου.

Στην πρόσδεση της φωσφορυλοχολίνης σε F_{ab} ανθρώπου συμμετέχουν κατάλοιπα από πέντε CDR. Η πρόσδεση της φωσφορυλοχολίνης δεν αλλάζει σημαντικά τη δομή του αντισώματος, αλλά η επαγόμενη προσαρμογή παίζει ρόλο στον σχηματισμό πολλών συμπλόκων αντιγόνου-αντισώματος. Μια εύπλαστη θέση πρόσδεσης μπορεί να φιλοξενήσει πολύ περισσότερα είδη προσδεμάτων από ό,τι μια άκαμπτη θέση. Έτσι, η επαγόμενη προσαρμογή αυξάνει την ποικιλία των εξειδικεύσεων του αντισώματος.

ΕΙΚΟΝΑ 35.15 Αντισώματα εναντίον της λυσοζύμης. Η δομή τριών συμπλόκων (i, ii, iii) μεταξύ των F_{ab} (μπλε και κίτρινο) και της λυσοζύμης από το ασπράδι του αβγού της όρνιθας (κόκκινο), με τη λυσοζύμη να παραμένει στον ίδιο προσανατολισμό στην κάθε περίπτωση. *Παρατηρήστε* ότι τα τρία αντισώματα αναγνωρίζουν τελείως διαφορετικούς επιτόπους στο μόριο της λυσοζύμης. [Σχεδιασμένα από 3HFL, 1DQJ και 1FDL.pdb].

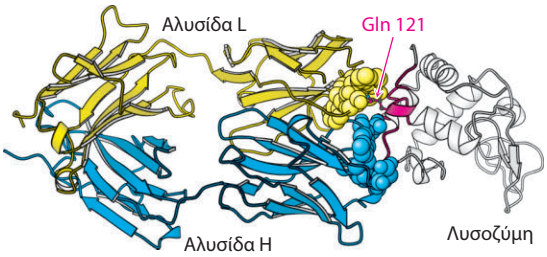


Τα μεγάλα αντιγόνα προσδένονται σε αντισώματα με πολλαπλές αλληλεπιδράσεις

Πώς αλληλεπιδρούν τα μεγάλα αντιγόνα με αντισώματα; Έχει χαρακτηριστεί δομικά με μεγάλη λεπτομέρεια μια μεγάλη συλλογή αντισωμάτων εναντίον της λυσοζύμης του αβγού της όρνιθας (Εικόνα 35.15). Κάθε διαφορετικό αντίσωμα προσδένει μια διακριτή περιοχή της επιφάνειας της λυσοζύμης. Ας εξετάσουμε τις αλληλεπιδράσεις σε ένα τέτοιο σύμπλοκο (το σύμπλοκο ii, στην Εικόνα 35.15). Αυτό το αντίσωμα δεσμεύει δύο πολυπεπτιδικά τμήματα της λυσοζύμης τα οποία απέχουν πολύ το ένα από το άλλο στην πρωτοταγή δομή (Εικόνα 35.16).

Καθεμία από τις έξι CDR του αντισώματος είναι σε επαφή με τον επίτοπο αυτό. Η περιοχή επαφής είναι αρκετά εκτεταμένη (περίπου 30 × 20 Å). Οι συμπληρωματικές επιφάνειες αντιγόνου-αντισώματος είναι σχεδόν επίπεδες. Η μόνη εξαίρεση είναι η πλευρική

αλυσίδα της γλουταμίνης 121 της λυσοζύμης, η οποία διεισδύει βαθιά στη θέση πρόσδεσης του αντιγόνου, όπου σχηματίζει έναν δεσμό υδρογόνου με ένα καρβονυλικό οξυγόνο του πολυπεπτιδικού κορμού και περιβάλλεται από τρεις αρωματικές πλευρικές αλυσίδες καταλοίπων. Ο σχηματισμός 12 δεσμών υδρογόνου και πολλαπλών αλληλεπιδράσεων van der Waals συμβάλλει στην υψηλή συγγένεια πρόσδεσης (K_d = 20 nM) γι' αυτό το σύμπλοκο αντισώματος-αντιγόνου. Η εξέταση της δομής του F_{ab} χωρίς την προσδεμένη πρωτεΐνη αποκαλύπτει ότι οι επικράτειες V_L και V_H του αντισώματος αλλάζουν πολύ λίγο τη δομή τους με τον σχηματισμό του συμπλόκου αυτού, αν και ολισθαίνουν κατά 1 Å η μία πιο μακριά από την άλλη για να επιτρέψουν μια πιο στενή επαφή με τη λυσοζύμη.



ΕΙΚΟΝΑ 35.16 Αλληλεπιδράσεις αντισώματος-πρωτεΐνης. *Παρατηρήστε* ότι ένα μοναδικό κατάλοιπο της λυσοζύμης, η γλουταμίνη 121, διεισδύει βαθύτερα στη θέση δέσμευσης του αντισώματος. [Σχεδιασμένο από 1FDL.pdb].

35.3 Η ποικιλομορφία προκύπτει από αναδιατάξεις γονιδίων

Ένα θηλαστικό, όπως ο ποντικός ή ο άνθρωπος, μπορεί να συνθέσει μεγάλες ποσότητες ειδικού αντισώματος εναντίον ουσιαστικά οποιουδήποτε ξένου αντιγονικού προσδιοριστή μέσα σε διάστημα μερικών ημερών από την πρώτη έκθεση. Έχουμε δει ότι η εξειδίκευση του αντισώματος προσδιορίζεται από τις αλληλουχίες αμινοξέων των μεταβλητών περιοχών τόσο της ελαφριάς όσο και της βαριάς αλυσίδας, γεγονός που εγείρει το καίριο ερώτημα: πώς προκύπτουν οι διαφορετικές αλληλουχίες των μεταβλητών περιοχών;

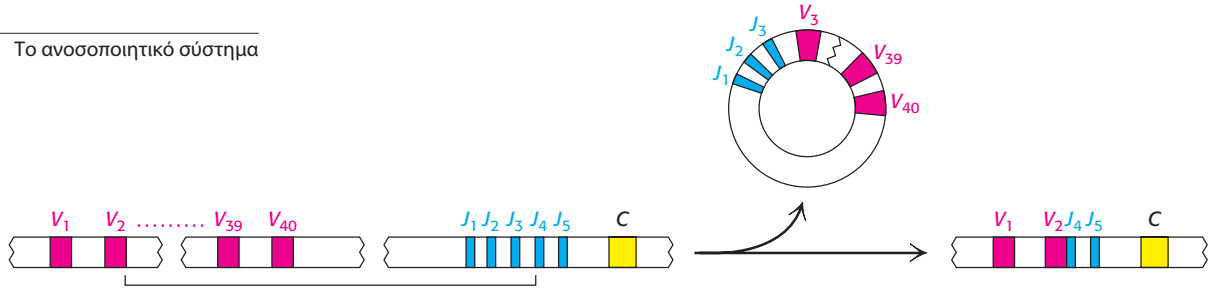
Η ανακάλυψη των διακριτών μεταβλητών και σταθερών περιοχών στις αλυσίδες L και H έδωσαν βάση στην πιθανότητα ότι τα γονίδια που κωδικεύουν τις ανοσοσφαιρίνες έχουν μια ασυνήθιστη αρχιτεκτονική η οποία ευνοεί τη δημιουργία ενός ποικιλόμορφου συνόλου πολυπεπτιδίων. Το 1965, οι William Dreyer και Claude Bennett υποστήριξαν ότι στο εμβρυϊκό DNA υπάρχουν πολλά *γονίδια V* (variable, *μεταβλητά*) τα οποία είναι ξεχωριστά από το μοναδικό *γονίδιο C* (constant, *σταθερό*). Σύμφωνα με το μοντέλο τους, ένα από αυτά τα γονίδια *V* ενώνεται με το γονίδιο *C* κατά τη διαφοροποίηση των κυττάρων που παράγουν αντισώματα. Ο καθοριστικός έλεγχος αυτής της πρωτότυπης υπόθεσης έπρεπε να περιμένει μέχρι να απομονωθεί σε καθαρή μορφή mRNA ανοσοσφαιρίνης και να αναπτυχθούν οι τεχνικές για την ανάλυση των γονιδιωμάτων των θηλαστικών. Είκοσι χρόνια αργότερα, ο Susumu Tonegawa ανακάλυψε ότι τα γονίδια *V* και *C* βρίσκονται πολύ μακριά το ένα από το άλλο στο εμβρυϊκό DNA, βρίσκονται όμως πολύ κοντά στο DNA των κυττάρων που παράγουν αντισώματα. Έτσι, τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών αναδιατάσσονται στη διάρκεια της διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων.

Τα γονίδια *J* (σύνδεσης) και *D* (ποικιλομορφίας) αυξάνουν την ποικιλομορφία των αντισωμάτων

Μελέτες προσδιορισμού των νουκλεοτιδικών αλληλουχιών που έγιναν από τους Susumu Tonegawa, Philip Leder και Leroy Hood αποκάλυψαν ότι τα γονίδια *V* στα εμβρυϊκά κύτταρα δεν κωδικεύουν ολόκληρη τη μεταβλητή περιοχή των αλυσίδων L και H. Ας πάρουμε, παραδείγματος χάριν, την περιοχή που κωδικεύει την οικογένεια γονιδίων των ελαφριών αλυσίδων *κ*. Στο χρωμόσωμα 2 του ανθρώπου υπάρχει μια επάλληλη σειρά 40 γονιδιακών τμημάτων, κάθε ένα από τα οποία κωδικεύει κατά προσέγγιση τα 97 πρώτα κατάλοιπα της μεταβλητής επικράτειας της αλυσίδας L (Εικόνα 35.17).

Ωστόσο, η μεταβλητή περιοχή της αλυσίδας L φθάνει μέχρι το κατάλοιπο 110. Πού βρίσκεται το DNA που κωδικεύει τα τελευταία δεκατρία κατάλοιπα της μεταβλητής επικράτειας; Για τις αλυσίδες L των αδιαφοροποίητων κυττά-

ΕΙΚΟΝΑ 35.17 Ο γενετικός τόπος της ελαφριάς αλυσίδας κ. Το τμήμα αυτό του χρωμοσώματος 2 του ανθρώπου περιλαμβάνει μια διάταξη 40 γονιδιακών τμημάτων τα οποία κωδικεύουν τη μεταβλητή (*V*) περιοχή (περίπου τα κατάλοιπα 1 έως 97) της ελαφριάς αλυσίδας, μια διάταξη πέντε γονιδιακών τμημάτων που κωδικεύουν την περιοχή σύνδεσης (*J*) (κατάλοιπα 98 έως 110) και μια μοναδική περιοχή που κωδικεύει τη σταθερή περιοχή (*C*).

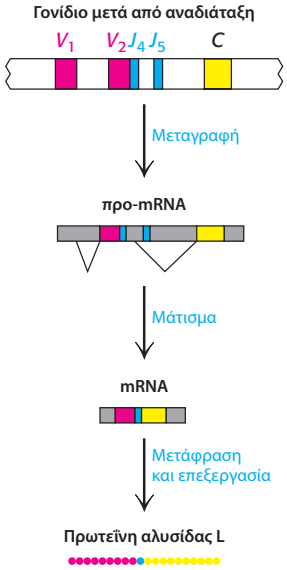


ΕΙΚΟΝΑ 35.18 Ανασυνδυασμός *VJ*. Ένα μοναδικό γονίδιο *V* (στην περίπτωση αυτή το *V*2) συνδέεται με ένα γονίδιο *J* (εδώ το *J*4) για να σχηματιστεί μια πλήρης περιοχή *VJ*. Το παρεμβαλλόμενο DNA απελευθερώνεται σε κυκλική μορφή. Επειδή οι περιοχές *V* και *J* επιλέγονται τυχαία και η μεταξύ τους ένωση δεν είναι πάντοτε στο ίδιο ακριβώς σημείο, με τη διεργασία αυτή μπορούν να προκύψουν πολλοί συνδυασμοί *VJ*.

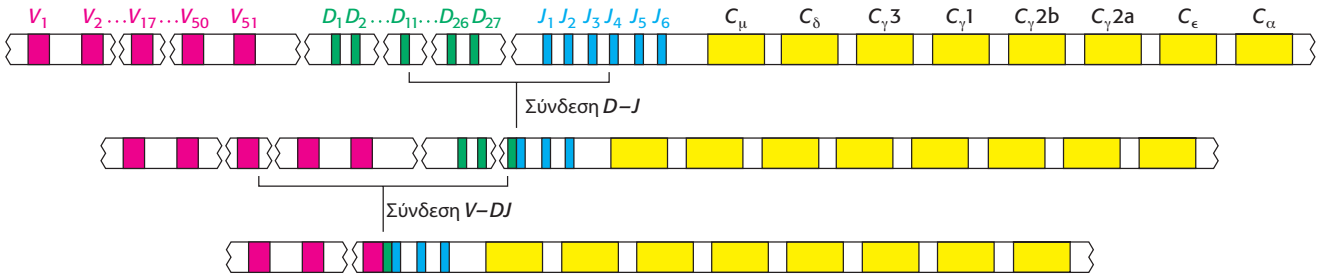
ρων, αυτό το μέρος του DNA βρίσκεται σε μια μη αναμενόμενη θέση: κοντά στο γονίδιο *C*. Ονομάζεται *γονίδιο J* (joining, σύνδεσης) διότι συνδέει τα γονιδιακά τμήματα *C* και *V* στο διαφοροποιημένο κύτταρο. Στην πραγματικότητα, μια επάλληλη σειρά πέντε γονιδιακών τμημάτων *J* βρίσκεται κοντά στο γονίδιο *C* στα εμβρυϊκά κύτταρα. Κατά τη διαφοροποίηση ενός κυττάρου που παράγει αντίσωμα (Σ.τ.Μ.: λεμφοκυττάρου Β προς πλασματοκύτταρο), ένα μόνο γονιδιακό τμήμα *V* ενώνεται με ένα γονιδιακό τμήμα *J* για να σχηματίσουν ένα πλήρες γονίδιο για τη μεταβλητή περιοχή (Εικόνα 35.18). Από τη συρραφή του RNA (Υποκεφάλαιο 30.3) προκύπτει ένα μόριο mRNA για ολόκληρη την αλυσίδα L, μέσω της σύνδεσης των κωδικευουσών περιοχών της αναδιατεταγμένης μονάδας *VJ* με τη μονάδα *C* (Εικόνα 35.19).

Τα γονιδιακά τμήματα *J* συμβάλλουν σημαντικά στην ποικιλομορφία των αντισωμάτων διότι κωδικεύουν μέρος του τελευταίου υπερμεταβλητού τμήματος (CDR3). Κατά τον σχηματισμό ενός συνεχούς γονιδίου της μεταβλητής περιοχής, οποιοδήποτε από τα σαράντα γονιδιακά τμήματα *V* μπορεί να συνδεθεί με οποιοδήποτε από τα πέντε γονιδιακά τμήματα *J*. Έτσι, ο σωματικός ανασυνδυασμός αυτών των γονιδιακών τμημάτων ενισχύει την ποικιλομορφία που ήδη υπάρχει στα εμβρυϊκά κύτταρα. Η σύνδεση μεταξύ των γονιδίων *V* και *J* δεν ελέγχεται με ακρίβεια. Ο ανασυνδυασμός μεταξύ των γονιδίων αυτών μπορεί να λάβει χώρα σε μία από τις πολλές βάσεις που είναι κοντά στο κωδικόνιο 95, δημιουργώντας έτσι πρόσθετη ποικιλομορφία. Μια παρόμοια σειρά γονιδιακών τμημάτων V και J που κωδικεύουν την ελαφριά αλυσίδα *λ* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 του ανθρώπου. Η περιοχή αυτή περιέχει 30 γονιδιακά τμήματα V_λ και τέσσερα γονιδιακά τμήματα J_λ. Επιπλέον, περιέχει τέσσερα διακριτά γονίδια C, σε αντίθεση με το ένα και μόνο γονίδιο C του γενετικού τόπου για την αλυσίδα *κ*.

Στον άνθρωπο, τα γονίδια που κωδικεύουν τη βαριά αλυσίδα βρίσκονται στο χρωμόσωμα 14. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταβλητή επικράτεια των βαριών αλυσίδων συγκροτείται από *τρεις* αντί για δύο περιοχές με γονιδιακά τμήματα. Εκτός από τα γονιδιακά τμήματα V_H τα οποία κωδικεύουν τα κατάλοιπα από 1 έως 94 και τα γονιδιακά τμήματα J_H που κωδικεύουν τα κατάλοιπα από 98 έως 113, η περιοχή αυτή του χρωμοσώματος περιέχει και ένα διακριτό μέρος που αποτελείται από γονιδιακά τμήματα τα οποία κωδικεύουν τα κατάλοιπα από 95 έως 97 (Εικόνα 35.20). Αυτά τα γονιδιακά τμήματα ονομάζονται γονίδια *D* (diversity, ποικιλομορφίας). Υπάρχουν 27 γονιδιακά τμήματα *D* μεταξύ 51 γονιδιακών τμημάτων V_H και 6 γονιδιακών τμημάτων J_H. Η διεργασία του ανασυνδυασμού ενώνει πρώτα ένα γονιδιακό τμήμα *D* με ένα τμήμα J_H· τότε, ένα τμήμα V_H ενώνεται με το DJ_H. Μπορεί να σχηματιστεί μεγαλύτερη ποικιλία περιοχών και σχισμών δέσμευσης αντιγόνου από την αλυσίδα Η παρά από την L, διότι η πρώτη κωδικεύεται από τρεις αντί δύο περιοχές με γονιδιακά τμήματα. Ακόμη, η CDR3 της βαριάς αλυσίδας αποκτά μεγαλύτερη ποικιλομορφία λόγω της δράσης της τελικής μεταφοράσης δεοξυριβονουκλεοτιδίων, μιας ειδικής DNA πολυμεράσης που δεν χρησιμοποιεί εκμαγείο. Το ένζυμο αυτό προσθέτει επιπλέον νουκλεοτίδια μεταξύ V_H και *D*. Ο *ανασυνδυασμός V(D)J* τόσο της αλυσίδας L όσο και της Η εκτελείται από ειδικά ένζυμα που βρίσκονται στα ανοσοκύτταρα. Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάζονται *RAG-1* και *RAG-2* και αναγνωρίζουν ειδικές αλληλουχίες στο DNA, οι οποίες ονομάζονται *σηματοδοτικές αλληλουχίες ανα-*



ΕΙΚΟΝΑ 35.19 Έκφραση της ελαφριάς αλυσίδας. Η πρωτεΐνη της ελαφριάς αλυσίδας εκφράζεται με τη μεταγραφή του αναδιατεταγμένου γονιδίου ώστε να παραχθεί ένα πρόδρομο μόριο RNA με διαχωρισμένες τις αλληλουχίες των περιοχών *VJ* και *C*. Η συρραφή του RNA απομακρύνει τις παρεμβαλλόμενες αλληλουχίες για να παραχθεί ένα μόριο mRNA στο οποίο οι αλληλουχίες των περιοχών *VJ* και *C* είναι παρακείμενες. Η μετάφραση του mRNA και η επεξεργασία του αρχικού πρωτεϊνικού προϊόντος παράγουν την ελαφριά αλυσίδα.



ΕΙΚΟΝΑ 35.20 Ανασυνδυασμός *V(D)J*. Ο γενετικός τόπος της βαριάς αλυσίδας περιλαμβάνει μια διάταξη με 51 γονιδιακά τμήματα *V*, 27 γονιδιακά τμήματα *D* και 6 γονιδιακά τμήματα *J*. Η αναδιάταξη των γονιδίων αρχίζει με τη σύνδεση *D-J* και ακολουθείται από περαιτέρω αναδιάταξη ώστε να συνδεθεί το τμήμα *V* με το τμήμα *DJ*.

συνδυασμού (recombination signal sequences, RSS) και γειτνιάζουν με τα γονιδιακά τμήματα *V*, *D* και *J*, και διευκολύνουν τη διάσπαση και την επανασύνδεση αλληλουχιών του DNA.

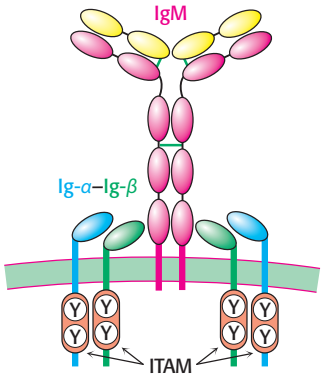
Ο οργανισμός μπορεί να παράγει περισσότερα από 10^8 αντισώματα με συνδυαστικό προσεταιρισμό και σωματικές μεταλλάξεις

Ας ανακεφαλαιώσουμε τις πηγές της ποικιλομορφίας των αντισωμάτων. Η αναπαραγωγική (γαμετική) σειρά περιέχει έναν σχετικά μεγάλο αριθμό γονιδίων μεταβλητής περιοχής. Για τις ελαφριές αλυσίδες *κ* υπάρχουν περίπου 40 γονιδιακά τμήματα *V* και πέντε γονιδιακά τμήματα *J*. Επομένως μπορούν να σχηματιστούν $40 \times 5 = 200$ πλήρη γονίδια V_κ από όλους τους πιθανούς συνδυασμούς *V* και *J*. Μια παρόμοια ανάλυση δείχνει ότι μπορούν να προκύψουν τουλάχιστον 120 διαφορετικές ελαφριές αλυσίδες *λ*. Για τις βαριές αλυσίδες μπορεί να προκύψει μεγαλύτερος αριθμός πιθανών γονιδίων λόγω του ρόλου των γονιδιακών τμημάτων *D*. Από 51 γονιδιακά τμήματα *V*, 27 *D* και 6 *J* μπορεί να προκύψουν 8.262 πλήρη γονίδια V_H. Η σύνδεση 320 διαφορετικών αλυσίδων L με 8.262 διαφορετικές αλυσίδες H δίνει $2{,}6 \times 10^6$ διαφορετικά αντισώματα. Η ποικιλότητα στα ακριβή σημεία σύνδεσης των γονιδιακών τμημάτων καθώς και άλλοι μηχανισμοί αυξάνουν την τιμή αυτή κατά τουλάχιστον 2 τάξεις μεγέθους.

Η ποικιλομορφία στις πολυπεπτιδικές αλυσίδες των αντισωμάτων αυξάνεται ακόμη περισσότερο λόγω των *σωματικών μεταλλάξεων* – δηλαδή, την εμφάνιση μεταλλάξεων στα ανασυνδυασμένα γονίδια. Στην πραγματικότητα, στη διάρκεια μιας τυπικής χυμικής ανοσοαπόκρισης εμφανίζεται αύξηση της ικανότητας δέσμευσης αντιγόνου (συγγένειας) κατά 1.000 περίπου φορές, η οποία προκύπτει από σωματικές μεταλλάξεις, μια διεργασία που ονομάζεται *ωρίμαση συγγένειας* ή *βελτίωση αγχιστείας* (affinity maturation). Η παραγωγή μιας μεγαλύτερης ποικιλίας οδηγεί στην επιλογή αντισωμάτων τα οποία ταιριάζουν καλύτερα στο κάθε αντιγόνο. Έτσι, η φύση βασίζεται σε τρεις πηγές δημιουργίας ποικιλομορφίας –στον μεγάλο αριθμό γονιδίων μεταβλητής περιοχής της αναπαραγωγικής σειράς, στον σωματικό ανασυνδυασμό και στη σωματική υπερμετάλλαξη– για να σχηματιστεί η πλούσια ποικιλία αντισωμάτων τα οποία προστατεύουν έναν οργανισμό από ξένους εισβολείς.

Ο ολιγομερισμός των αντισωμάτων που εκφράζονται στην επιφάνεια των ανώριμων κυττάρων B πυροδοτεί την έκκριση αντισωμάτων

Οι διεργασίες που έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα οδηγούν στη δημιουργία μιας εξαιρετικά μεγάλης ποικιλίας αντισωμάτων – ένα καθοριστικό πρώτο βήμα στην παραγωγή ανοσοαπόκρισης. Το επόμενο στάδιο είναι η επιλογή ενός συγκεκριμένου συνόλου αντισωμάτων τα οποία να κατευθύνονται εναντίον ενός ειδικού εισβολέα. Πώς πραγματοποιείται αυτή η επιλογή; Κάθε ανώριμο λεμφοκύτταρο B, το οποίο παράγεται στον μυελό των οστών, εκφράζει στην κυτταρική μεμβράνη του μια ειδική μονομερή μορφή της IgM (Εικόνα 35.21). Κάθε κύτταρο εκφράζει περίπου 10^5 μόρια IgM, *αλλά όλα αυτά τα μόρια είναι ταυτόσημα μεταξύ τους, με ίδια αλληλουχία αμινοξέων και, συνεπώς, ίδια εξειδίκευση ως προς*

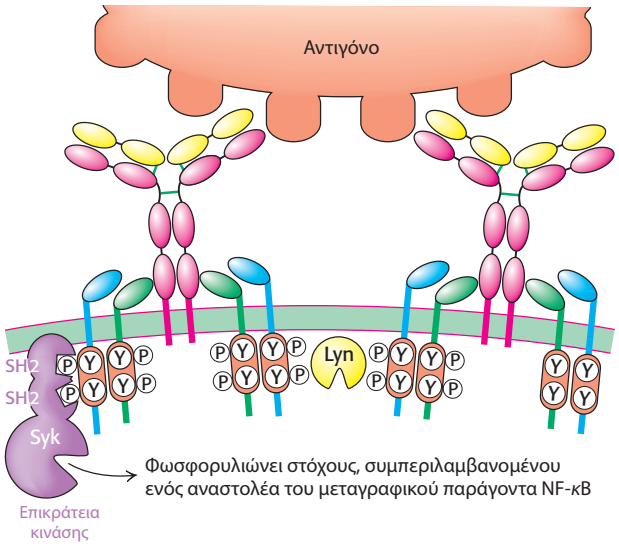


ΕΙΚΟΝΑ 35.21 Αντιγονικός υποδοχέας κυττάρων B. Αυτό το σύμπλοκο αποτελείται από ένα μεμβρανοσύνδετο μόριο IgM το οποίο είναι συνδεμένο μη ομοιοπολικά με δύο ετεροδιμερή Ig-α–Ig-β. Οι ενδοκυτταρικές επικράτειες των αλυσίδων Ig-α και Ig-β περιλαμβάνουν ένα μοτίβο ενεργοποίησης ανοσοϋποδοχέων που βασίζεται σε τυροσίνες (ITAM).

την πρόσδεση αντιγόνου. Επομένως, η επιλογή ενός συγκεκριμένου ανώριμου λεμφοκυττάρου Β για αύξηση θα οδηγήσει στην ενίσχυση της παρουσίας ενός αντισώματος με μοναδική εξειδίκευση. Έτσι, η διεργασία της επιλογής αρχίζει με την πρόσδεση ενός αντιγόνου σε ένα μεμβρανοσύνδετο αντίσωμα.

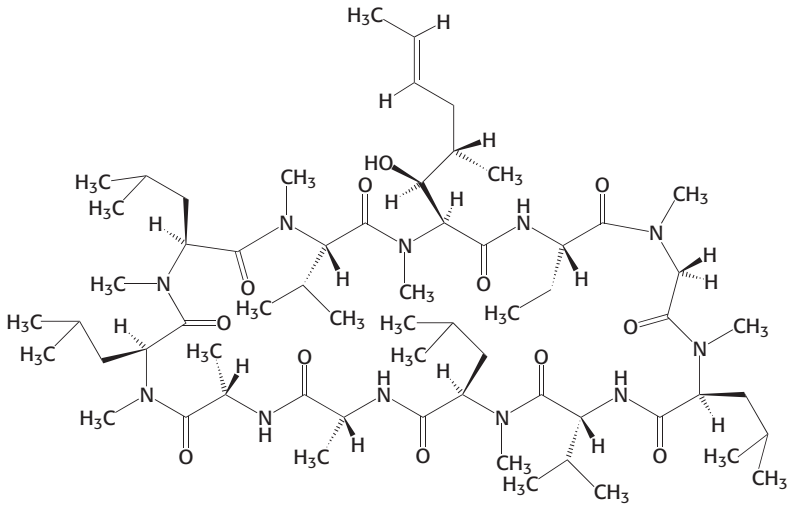
Κάθε μεμβρανοσύνδετο μόριο IgM συνδέεται με δύο μόρια μιας ετεροδιμερούς μεμβρανικής πρωτεΐνης που ονομάζεται Ig-*α*–Ig-*β* (βλ. Εικόνα 35.21). Η εξέταση της αλληλουχίας αμινοξέων των Ig-*α* και Ig-*β* είναι πολύ διδακτική. Το αμινοτελικό άκρο της κάθε πρωτεΐνης βρίσκεται έξω από το κύτταρο και αντιστοιχεί σε μία μόνο πτυχή των ανοσοσφαιρινών, ενώ το καρβοξυτελικό άκρο, που βρίσκεται στο εσωτερικό του κυττάρου, περιέχει μια αλληλουχία 18 αμινοξέων που ονομάζεται *μοτίβο ενεργοποίησης ανοσοϋποδοχέων που βασίζεται σε τυροσίνες* (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) (βλ. Εικόνα 35.21). Όπως υποδηλώνει το όνομά του, κάθε ITAM περιλαμβάνει στρατηγικά τοποθετημένα κατάλοιπα τυροσίνης, τα οποία υπόκεινται σε φωσφορυλίωση από συγκεκριμένες πρωτεϊνικές κινάσες που βρίσκονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Μια θεμελιώδης παρατήρηση που συνδέει την πρόσδεση αντιγόνου στο μεμβρανοσύνδετο αντίσωμα με τα επακόλουθα βήματα στην ανοσοαπόκριση είναι ότι *απαιτείται ολιγομερισμός* ή *συσσώρευση των μορίων του αντισώματος* (Εικόνα 25.22). Η απαίτηση για ολιγομερισμό των μεμβρανοσύνδετων αντισωμάτων θυμίζει τον διμερισμό των υποδοχέων ο οποίος πυροδοτείται από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και την ινσουλίνη που εξετάσαμε στο Υποκεφάλαιο 14.3· πράγματι, οι σχετικοί μηχανισμοί σηματοδότησης φαίνεται ότι είναι πολύ όμοιοι. Ο ολιγομερισμός των μεμβρανοσύνδετων αντισωμάτων έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης μέσα στα ITAM από πρωτεϊνικές τυροσυλοκινάσες, συμπεριλαμβανομένης της Lyn, μιας ομολόγου της Src (Υποκεφάλαιο 14.5). Τα φωσφορυλιωμένα ITAM λειτουργούν ως θέσεις ελλιμενισμού για μια πρωτεϊνική κινάση που ονομάζεται *τυροσυλοκινάση του σπλήνα* (*s*pleen t*y*rosine *k*inase, Syk), η οποία έχει δύο επικράτειες SH2 που αλληλεπιδρούν με το ζεύγος φωσφορυλιωμένων καταλοίπων τυροσίνης σε κάθε ITAM. Η ελλιμενισμένη Syk υιοθετεί μια ενεργοποιημένη στερεοδιάταξη, η οποία στη συνέχεια προχωρεί στη φωσφορυλίωση άλλων πρωτεϊνών μεταγωγής σήματος, όπως η ανασταλτική υπομονάδα του μεταγραφικού παράγοντα που ονομάζεται NF-*κ*B και ένα ισοένζυμο της φωσφολιπάσης C. Οι διεργασίες σηματοδότησης συνεχίζονται καθοδικά για την ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίων, η οποία οδηγεί στη διέγερση της κυτταρικής αύξησης και στην έναρξη περαιτέρω διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων Β.



ΕΙΚΟΝΑ 35.22 Ενεργοποίηση του κυττάρου Β. Η πρόσδεση ενός πολυσθενούς αντιγόνου, π.χ. μιας ιικής ή μιας βακτηριακής επιφάνειας, συνδέει μεμβρανοσύνδετα μόρια IgM. Ο ολιγομερισμός αυτός πυροδοτεί τη φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης στις αλληλουχίες ITAM από πρωτεϊνικές τυροσυλοκινάσες όπως η Lyn. Μετά τη φωσφορυλίωση, τα ITAM λειτουργούν ως θέσεις ελλιμενισμού της Syk, μιας πρωτεϊνικής κινάσης η οποία φωσφορυλιώνει έναν αριθμό στόχων, συμπεριλαμβανομένων μεταγραφικών παραγόντων.

Τα φάρμακα τα οποία τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα έχουν αποτελέσει πηγή βαθιάς γνώσης για τις σηματοδοτικές πορείες του. Παραδείγματος χάριν, η *κυκλοσπορίνη*, ένας ισχυρός καταστολέας του ανοσοποιητικού συστήματος, παρεμποδίζει μια φωσφατάση, την *ασβεστιονευρίνη*, η οποία υπό κανονικές συνθήκες ενεργοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, τον NF-AT, αποφωσφορυλιώνοντάς τον.



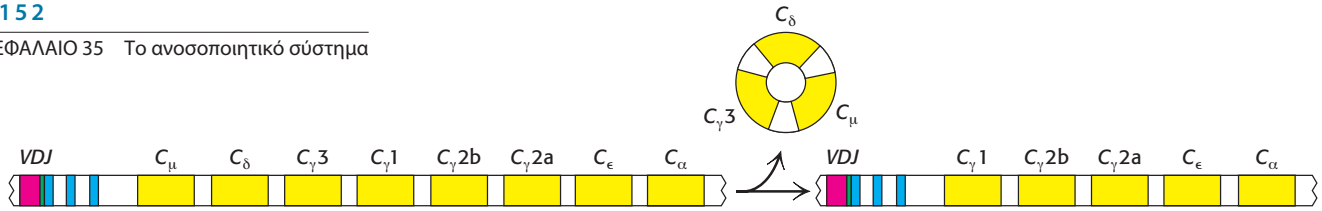
Κυκλοσπορίνη Α

Η ισχυρή αναστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, ή *ανοσοκαταστολή*, που επάγεται από την κυκλοσπορίνη αποκαλύπτει πόσο κρίσιμη είναι η δραστικότητα του NF-AT για την ανάπτυξη της ανοσοαπόκρισης. Χωρίς τέτοια φάρμακα, η μεταμόσχευση οργάνων θα ήταν πάρα πολύ δύσκολη, διότι το κάθε μόσχευμα εκφράζει ένα ευρύ φάσμα ξένων αντιγόνων, υποχρεώνοντας το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη να απορρίψει τον νέο ιστό.

Ο ρόλος του ολιγομερισμού στη σηματοδοτική πορεία ενεργοποίησης των ανώριμων λεμφοκυττάρων Β καταφαίνεται όταν εξετάζουμε τη φύση πολλών αντιγόνων που υπάρχουν στους παθογόνους μικροοργανισμούς. Οι επιφάνειες πολλών ιών, βακτηρίων και παρασίτων χαρακτηρίζονται από διατάξεις ταυτόσημων μεμβρανικών πρωτεϊνών ή μεμβρανοσύνδετων υδατανθράκων. Έτσι, οι περισσότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί διαθέτουν πολλαπλές περιοχές πρόσδεσης οι οποίες ασφαλώς θα προκαλέσουν τον ολιγομερισμό μεμβρανοσύνδετων αντισωμάτων, όταν τα τελευταία προσδεθούν σε γειτονικούς επιτόπους. Επιπλέον, ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την παρατήρηση ότι τα περισσότερα μικρά μόρια δεν επάγουν ανοσοαπόκριση· η σύζευξη, όμως, πολλών μορίων μιας ουσίας μικρού μεγέθους σε μια μεγάλη ολιγομερή πρωτεΐνη, όπως η αιμοκυανίνη της πεταλίδας *Megathura crenulata* (keyhole limpet hemocyanin, KLH), μια πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο με μοριακό βάρος 1 εκατομμύριο dalton ή μεγαλύτερο, προάγει τον ολιγομερισμό των μεμβρανοσύνδετων αντισωμάτων και, συνεπώς, την παραγωγή αντισωμάτων εναντίον του επιτόπου του μικρού μορίου. Η μεγάλη πρωτεΐνη ονομάζεται *φορέας* της προσδεμένης χημικής ομάδας, η οποία ονομάζεται *απτενικός προσδιοριστής*. Το ίδιο το ξένο μικρό μόριο ονομάζεται *απτένιο*. Τα αντισώματα που προκύπτουν από τα προσδεμένα σε φορέα απτένια θα προσδεθούν εξίσου καλά και σε ελεύθερα απτένια.

Διαφορετικές τάξεις αντισωμάτων προκύπτουν από τη μετατόπιση γονιδίων V_H

Η ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής ανοσοαπόκρισης μέσω αντισωμάτων εξαρτάται από την έκκριση στο αίμα αντισωμάτων που έχουν τις κατάλληλες επακόλουθες δράσεις. Στην πρώτη φάση της απόκρισης αυτής ενεργοποιείται μια εναλλακτική πορεία συρραφής του mRNA ώστε η παραγωγή της μεμβρανο-



Εικόνα 35.23 Μεταστροφή τάξης. Η περαιτέρω αναδιάταξη του γονιδιακού τόπου της βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρινών έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή γονιδίων για τάξεις αντισωμάτων εκτός της IgM. Στην προκειμένη περίπτωση, η αναδιάταξη τοποθετεί την περιοχή *VDJ* δίπλα στην περιοχή Cγ1, με αποτέλεσμα την παραγωγή IgG1. Επισημαίνεται ότι στη διεργασία αυτή δεν παρατηρείται άλλη αναδιάταξη της περιοχής *VDJ*, επομένως η εξιδείκευση του αντισώματος δεν επηρεάζεται.

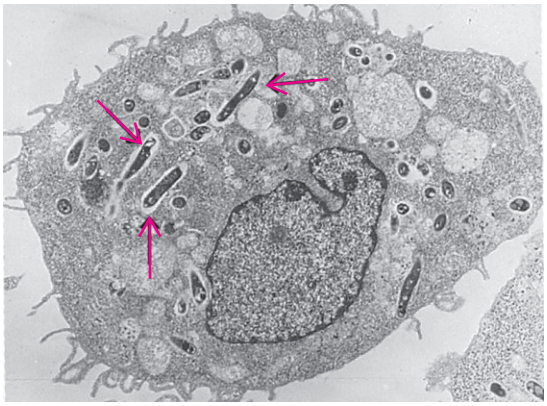
σύνδετης IgM να υποκαθίσταται από εκείνη της εκκρινόμενης IgM. Όπως επισημάνθηκε στο Υποκεφάλαιο 35.1, η εκκρινόμενη IgM είναι πενταμερής και έχει υψηλή συνάφεια για αντιγόνα που περιέχουν πολλαπλούς πανομοιότυπους επιτόπους. Στη συνέχεια, το κύτταρο που παράγει αντίσωμα συνθέτει είτε IgG, IgA, IgD είτε IgE της ίδιας ακριβώς εξειδίκευσης όπως και της αρχικά εκκρινόμενης IgM. Στην αλλαγή αυτή, η ελαφριά αλυσίδα παραμένει η ίδια, όπως και η μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας. Αλλάζει μόνο η σταθερή περιοχή της βαριάς αλυσίδας. Αυτό το βήμα στη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων B ονομάζεται *μεταστροφή τάξης* (Εικόνα 35.23). Στα αδιαφοροποίητα κύτταρα, τα γονίδια για τις σταθερές περιοχές όλων των τάξεων βαριών αλυσίδων –που ονομάζονται C_μ, C_δ, C_γ, C_ε και C_α– βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο. Το σύνολο των γονιδίων αυτών είναι οκτώ, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων γονιδίων για τις σταθερές περιοχές των αλυσίδων *γ*. Ένα πλήρες μεταγραφικό προϊόν για τη βαριά αλυσίδα ενός αντισώματος IgM σχηματίζεται με τη μετατόπιση ενός γονιδιακού τμήματος V_H προς ένα γονιδιακό τμήμα DJ_H στο πλαίσιο του γονιδιωματικού DNA (Εικόνα 35.20), που ακολουθείται από συρραφή του RNA από το γονιδιακό τμήμα V_HDJ_H στο γονιδιακό τμήμα C_μ κατά τρόπο ανάλογο με αυτόν που παρουσιάζεται στην Εικόνα 35.19.

Πώς σχηματίζονται οι άλλες βαριές αλυσίδες; Η μεταστροφή τάξης διεκπεραιώνεται από μια διεργασία αναδιάταξης γονιδίων η οποία μετακινεί ένα γονίδιο *VDJ* από μια θέση κοντά σε ένα γονίδιο *C* σε μια θέση κοντά σε ένα άλλο γονίδιο *C*. Είναι σημαντικό ότι *στη μεταστροφή τάξης διατηρείται η αντιγονική εξειδίκευση διότι μετατοπίζεται ένα ολόκληρο γονίδιο V_HDJ_H χωρίς καμία τροποποίηση*. Παραδείγματος χάριν, η αντιγονική εξειδίκευση μιας IgA που παράγεται από ένα συγκεκριμένο κύτταρο είναι ίδια με εκείνη της IgM που συνέθεσε το ίδιο κύτταρο σε προηγούμενο στάδιο της ανάπτυξής του. Η βιολογική σημασία της αλλαγής του γονιδίου C_H είναι ότι ολόκληρη η επικράτεια αναγνώρισης (μεταβλητή επικράτεια) μετατοπίζεται από την πρώιμη σταθερή περιοχή (C_μ) σε μία από τις πολλές σταθερές περιοχές που διεκπεραιώνουν διαφορετικές επακόλουθες δράσεις των αντισωμάτων.

35.4 Οι πρωτεΐνες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα στις κυτταρικές μεμβράνες για αναγνώριση από αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων T

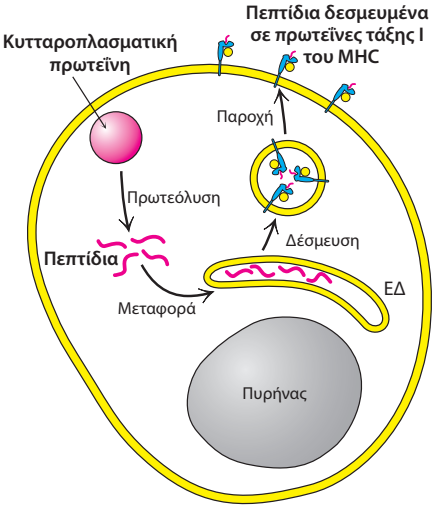
Τα διαλυτά αντισώματα είναι πολύ αποτελεσματικά εναντίον εξωκυτταρικών παθογόνων μικροοργανισμών, προσφέρουν όμως ελάχιστη προστασία εναντίον μικροοργανισμών που είναι κυρίως ενδοκυτταρικοί, όπως οι ιοί και τα μυκοβακτήρια (τα οποία προκαλούν φυματίωση και λέπρα). Αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί προστατεύονται από τη δράση των αντισωμάτων λόγω της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή (Εικόνα 35.24). Για την αντιμετώπιση των ενδοκυτταρικών παθογόνων έχει εξελιχθεί μια διαφορετική και πιο διακριτική στρατηγική, η *κυτταρική ανοσία*. Τα *κύτταρα T* σαρώνουν διαρκώς την επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων και φονεύουν τα κύτταρα που εμφανίζουν ξένες ενδείξεις. Η συγκεκριμένη αποστολή δεν είναι απλή· οι ενδοκυτταρικοί παθογόνοι μικροοργανισμοί δεν μας διευκολύνουν αφήνοντας τα ίχνη τους στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή. Ακριβώς το αντίθετο, οι επιτυχημένοι παθογόνοι

μικροοργανισμοί γνωρίζουν άριστα την τέχνη της παραλλαγής. Στα σπονδυλωτά έχει εξελιχθεί ένας πολύ έξυπνος μηχανισμός –τεμαχισμού και παρουσίασης– για να αποκαλύπτουν την παρουσία κρυφών εισβολέων. Σχεδόν όλα τα κύτταρα των σπονδυλωτών εμφανίζουν στην επιφάνειά τους ένα δείγμα από πεπτίδια τα οποία έχουν προκύψει από την πέψη πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμά τους. Τα πεπτίδια αυτά παρουσιάζονται στη μεμβράνη από ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες κωδικεύονται από το *μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας* (major histocompatibility complex, MHC). Συγκεκριμένα, πεπτίδια τα οποία προέρχονται από πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος προσδένονται σε *πρωτεΐνες τάξης I του MHC* και εμφανίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Τα δενδριτικά κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία φαγοκυτταρώνουν τα παθογόνα, μεταναστεύουν προς τον λεμφικό ιστό, όπου χρησιμοποιούν έναν μηχανισμό παρόμοιο με εκείνον του MHC για να παρουσιάσουν ξένα πεπτιδικά ή λιπιδικά συστατικά προς τα κύτταρα T – συνδέοντας έτσι την έμφυτη με την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση προς τα παθογόνα.



ΕΙΚΟΝΑ 35.24 Ενδοκυτταρικός παθογόνος μικροοργανισμός. Ηλεκτρονιομικρογραφία όπου φαίνονται μυκοβακτήρια (υποδεικνύονται με βέλη) μέσα σε ένα μολυσμένο μακροφάγο. [Ευγενική προσφορά Dr. Stanley Falkow.]

Πώς παράγονται τα πεπτίδια αυτά και πώς εμφανίζονται στην κυτταρική μεμβράνη; Η διεργασία αρχίζει στο κυτταρόπλασμα με την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών – τόσο εκείνων του ίδιου του κυττάρου όσο και εκείνων των παθογόνων μικροοργανισμών (Εικόνα 35.25). Η πέψη γίνεται από τα πρωτεασώματα (Υποκεφάλαιο 23.2). Τα θραύσματα πεπτιδίων που προκύπτουν μεταφέρονται από το κυτταρόπλασμα στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου, από την *πρωτεΐνη TAP* (ή *μεταφορέας που σχετίζεται με την επεξεργασία αντιγόνου*, *t*ransporter *a*ssociated with antigen *p*rocessing), ένα μέλος της οικογένειας των μεταφορέων ABC οι οποίοι είναι αντλίες που ωθούνται από ATP (Υποκεφάλαιο 13.2). Στο ΕΔ, τα πεπτίδια προσδένονται σε νεότευκτες πρωτεΐνες τάξης I του MHC· τα σύμπλοκα αυτά κατευθύνονται στη συνέχεια προς την κυτταρική μεμβράνη.

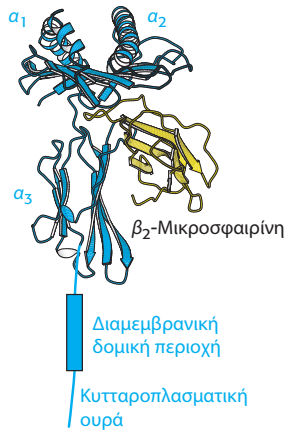


ΕΙΚΟΝΑ 35.25 Παρουσίαση πεπτιδίων από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες τάξης I του MHC παρουσιάζουν στην κυτταρική μεμβράνη των περισσότερων κυττάρων πεπτίδια τα οποία προέρχονται από πρωτεόλυση κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών.

Οι πρωτεΐνες του MHC που είναι ενσωματωμένες στην κυτταρική μεμβράνη κρατούν πολύ σφιχτά τα πεπτίδια τα οποία είναι προσδεμένα σε αυτές ώστε οι αντιγονικοί υποδοχείς κυττάρων T στην επιφάνεια ενός φονικού κυττάρου να μπορούν να τα αγγίξουν και να τα ελέγξουν. Τα ξένα πεπτίδια που είναι προσδεμένα σε πρωτεΐνες τάξης I του MHC σηματοδοτούν τη μόλυνση του αντίστοιχου κυττάρου και το σφραγίζουν για καταστροφή από τα κυτταροτοξικά κύτταρα T. Ένα συγκρότημα μορίων που αποτελείται από το σύμπλοκο ξένου πεπτιδίου-πρωτεΐνης MHC, τον αντιγονικό υποδοχέα λεμφοκυττάρων T και αρκετές άλλες επικουρικές πρωτεΐνες, πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που επάγει την απόπτωση του μολυσμένου κυττάρου. Στην ουσία, τα μολυσμένα κύτταρα δεν σκοτώνονται, αλλά ωθούνται σε αυτοκτονία ώστε να ωφεληθεί ο οργανισμός.

Τα πεπτίδια που παρουσιάζονται από τις πρωτεΐνες του MHC καταλαμβάνουν μια βαθιά αύλακα η οποία πλαισιώνεται από δύο *α*-έλικες

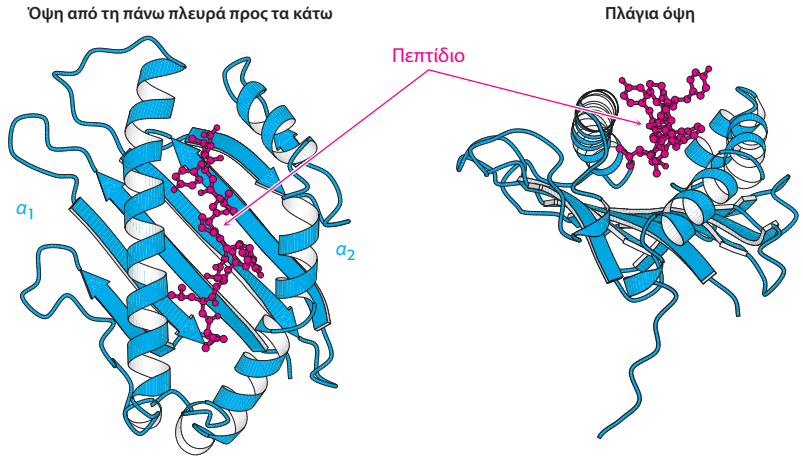
Η τριδιάστατη δομή ενός μεγάλου εξωκυτταρικού θραύσματος της πρωτεΐνης τάξης I του MHC του ανθρώπου, του *ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου A2* (*h*uman *l*eukocyte *a*ntigen A2, HLA-A2) αποσαφηνίστηκε το 1987 από τον Don Wiley και την Pamela Bjorkman. Οι πρωτεΐνες τάξης I του MHC αποτελούνται από μια αλυσίδα *α*, 44 kDa, στην οποία προσδένεται μη ομοιοπολικά ένα πολυπεπτίδιο 12 kDa, η β_2-*μικροσφαιρίνη*. Η αλυσίδα *α* έχει τρεις εξωκυτταρικές επικράτειες (α_1, α_2 και α_3), ένα διαμεμβρανικό τμήμα και μια κυτταροπλασματική ουρά (Εικόνα 35.26). Η υπομονάδα της β_2-μικροσφαιρίνης και οι επικρά-



ΕΙΚΟΝΑ 35.26 Πρωτεΐνη τάξης I του MHC. Μια πρωτεΐνη της τάξης αυτής αποτελείται από δύο αλυσίδες. *Παρατηρήστε* ότι η αλυσίδα *α* αρχίζει με δύο επικράτειες οι οποίες περιέχουν από μία *α*-έλικα (α_1 και α_2), μια επικράτεια ανοσοσφαιρινών (α_3), μια διαμεμβρανική επικράτεια και μια κυτταροπλασματική ουρά. Η δεύτερη αλυσίδα, η β_2-μικροσφαιρίνη, έχει δομή πτυχής ανοσοσφαιρινών. [Σχεδιασμένο από 1HHK.pdb].

τειες της α_3 έχουν δομή πτυχής ανοσοσφαιρινών, αν και το ζευγάρωμα των δύο επικρατειών διαφέρει από εκείνο των αντισωμάτων. Οι επικράτειες α_1 και α_2 έχουν μια ιδιόμορφη και αξιοσημείωτη αρχιτεκτονική. Είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους σχηματίζοντας μια βαθιά αύλακα η οποία χρησιμεύει ως θέση πρόσδεσης πεπτιδίου (Εικόνα 35.27). Ο πυθμένας της αύλακας, μήκους περίπου 25 Å και πλάτους 10 Å, σχηματίζεται από 8 *β*-πτυχώσεις, τέσσερις από κάθε επικράτεια. Μια μακριά έλικα της επικράτειας α_1 σχηματίζει το ένα τοίχωμα της αύλακας, ενώ η αντίστοιχη έλικα της περιοχής α_2 σχηματίζει το άλλο τοίχωμά της. *Η αύλακα αυτή είναι η θέση πρόσδεσης για την παρουσίαση των πεπτιδίων.*

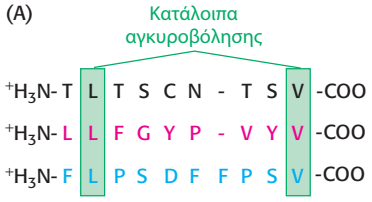
Η αύλακα μπορεί να καταληφθεί από ένα οκταμερές έως δεκαμερές πεπτίδιο

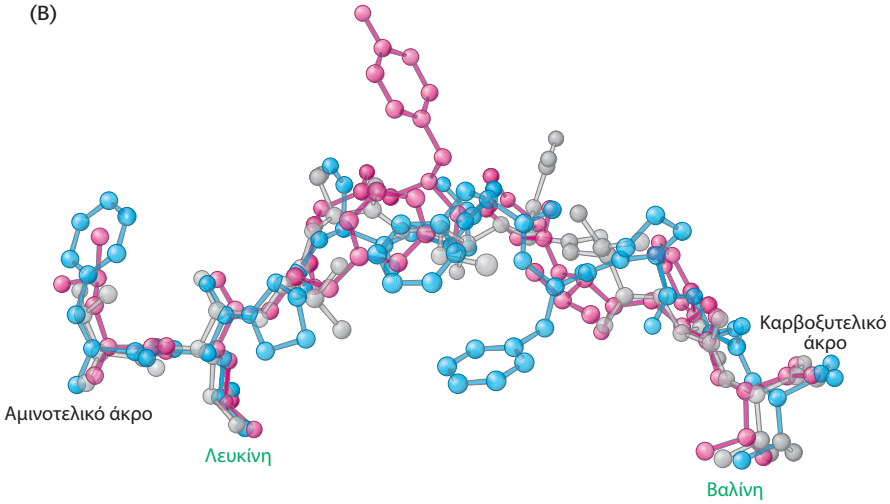


ΕΙΚΟΝΑ 35.27 Θέση δέσμευσης πεπτιδίου σε πρωτεΐνη τάξης I του MHC. Οι επικράτειες α_1 και α_2 συναθροίζονται έτσι ώστε να σχηματίζεται μια αύλακα, μέσα στην οποία παρουσιάζονται πεπτίδια. *Παρατηρήστε* ότι το πεπτίδιο περιβάλλεται από τις τρεις πλευρές του από μια *β*-πτυχωτή επιφάνεια και δύο *α*-έλικες, είναι όμως προσβάσιμο από την επάνω πλευρά της δομής. [Σχεδιασμένο από 1HHK.pdb].

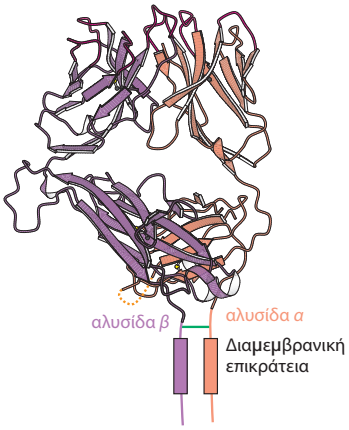
σε εκτεταμένη στερεοδιάταξη. Όπως θα δούμε παρακάτω (σελ. 1159), οι πρωτεΐνες του MHC είναι αξιοσημείωτα ποικιλόμορφες στον ανθρώπινο πληθυσμό· κάθε άτομο εκφράζει μέχρι και έξι διαφορετικές πρωτεΐνες τάξης I του MHC, και σε διαφορετικά άτομα υπάρχουν πολλά και διαφορετικά αλληλόμορφα της ίδιας πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη του MHC της οποίας η δομή αποσαφηνίστηκε πρώτη, δηλαδή η HLA-A2, προσδένει πεπτίδια τα οποία σχεδόν πάντοτε έχουν στη δεύτερη θέση τους λευκίνη και στην τελευταία βαλίνη (Εικόνα 35.28). Πλευρικές αλυσίδες του μορίου του MHC αλληλεπιδρούν με το αμινο- και το καρβοξυτελικό άκρο του πεπτιδίου καθώς και με τις πλευρικές αλυσίδες σε αυτές

ΕΙΚΟΝΑ 35.28 Κατάλοιπα αγκυροβόλησης. (A) Εμφανίζονται οι αλληλουχίες αμινοξέων τριών πεπτιδίων τα οποία δεσμεύονται από την HLA-A2, την πρωτεΐνη τάξης I του MHC του ανθρώπου. Κάθε ένα από τα πεπτίδια αυτά έχει λευκίνη στη θέση 2 και βαλίνη στην καρβοξυτελική θέση. (B) Η σύγκριση των δομών αυτών των πεπτιδίων δείχνει ότι τα αμινο- και τα καρβοξυτελικά άκρα, καθώς και οι πλευρικές αλυσίδες των καταλοίπων λευκίνης και βαλίνης, βρίσκονται ουσιαστικά στην ίδια θέση σε κάθε πεπτίδιο, ενώ το υπόλοιπο μέρος της δομής του κάθε πεπτιδίου είναι πολύ διαφορετικό.





τις δύο καθοριστικές θέσεις. Αυτά τα δύο κατάλοιπα ονομάζονται συνήθως *κατάλοιπα αγκυροβόλησης*. Τα υπόλοιπα κατάλοιπα ποικίλλουν σε πολύ μεγάλο βαθμό. Έτσι, μπορούν να παρουσιαστούν από τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη τάξης I του MHC πολλά εκατομμύρια διαφορετικών πεπτιδίων· κρίσιμη για την πρόσδεση του πεπτιδίου είναι μόνο η ταυτότητα των δύο καταλοίπων αγκυροβόλησης. Κάθε τάξη μορίων του MHC έχει τις δικές της απαιτήσεις για κατάλοιπα αγκυροβόλησης σε συγκεκριμένες θέσεις. Συνεπώς, καθένα από τα μόρια αυτά μπορεί να παρουσιάσει έναν τεράστιο αριθμό διαφορετικών πεπτιδίων. Επισημαίνεται *ότι η μία όψη του κάθε πεπτιδίου εκτίθεται προς το διάλυμα, όπου μπορεί να ελεγχθεί από άλλα μόρια, ιδίως τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων T*. Ένα επιπλέον αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό των συμπλόκων πρωτεϊνών MHC-πεπτιδίου είναι η κινητική σταθερότητά τους· αφού δεσμευθεί, ένα πεπτίδιο δεν αποδεσμεύεται ούτε μετά από μια περίοδο ημερών!



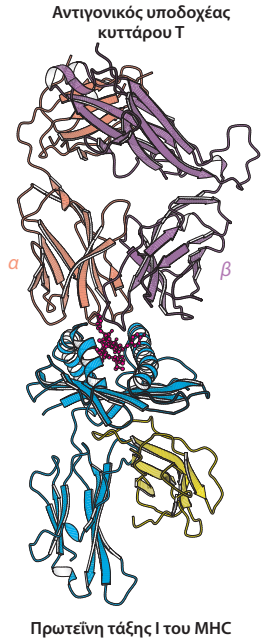
ΕΙΚΟΝΑ 35.29 Αντιγονικός υποδοχέας κυττάρου T. Αυτή η πρωτεΐνη αποτελείται από μια αλυσίδα *α* και μια αλυσίδα *β*, συνδεμένες μεταξύ τους με έναν δισουλφιδικό δεσμό. *Παρατηρήστε* ότι η καθεμία από τις αλυσίδες συνίσταται από δύο επικράτειες ανοσοσφαιρινών εξωτερικά του κυττάρου, μια διαμεμβρανική επικράτεια και μια μικρή κυτταροπλασματική ουρά. [Σχεδιασμένο από 1BD2.pdb].

Οι αντιγονικοί υποδοχείς των κυττάρων T είναι πρωτεΐνες που μοιάζουν με αντισώματα και περιέχουν μεταβλητές και σταθερές περιοχές

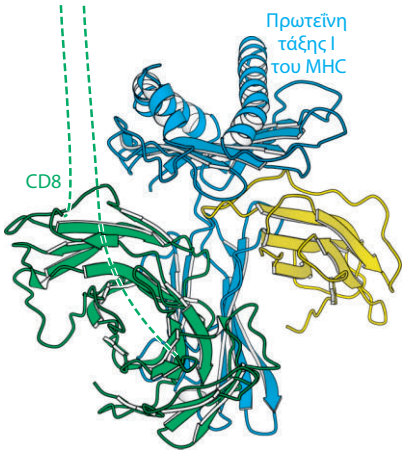
Είμαστε τώρα έτοιμοι να εξετάσουμε τον υποδοχέα ο οποίος αναγνωρίζει το πεπτίδιο που παρουσιάζεται από τις πρωτεΐνες MHC στα κύτταρα-στόχους. *Ο αντιγονικός υποδοχέας των κυττάρων T* αποτελείται από μια αλυσίδα *α,* 43 kDa, συνδεδεμένη με δισουλφιδικό δεσμό με μια αλυσίδα *β*, 43 kDa (Εικόνα 35.29). Καθεμία από τις αλυσίδες διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και έχει μια μικρή καρβοξυτελική περιοχή στην κυτταροπλασματική πλευρά. Ένα μικρό κλάσμα κυττάρων T εκφράζουν έναν υποδοχέα ο οποίος αποτελείται από αλυσίδες *γ* και *δ* αντί *α* και *β*. Οι αλυσίδες *α* και *β* του αντιγονικού υποδοχέα των λεμφοκυττάρων T αποτελούνται από *μεταβλητές* και *σταθερές* περιοχές, όπως οι αλυσίδες L και H των ανοσοσφαιρινών. Πράγματι, *αυτές οι επικράτειες του αντιγονικού υποδοχέα των κυττάρων T είναι ομόλογες με τις επικράτειες V και C των ανοσοσφαιρινών*. Επιπλέον, οι μεταβλητές περιοχές των αλυσίδων *α* αι *β* του αντιγονικού υποδοχέα των κυττάρων T έχουν υπερμεταβλητές αλληλουχίες, οι οποίες σχηματίζουν τη θέση σύνδεσης για τον επίτοπο.

Η διάταξη των γονιδίων των πρωτεϊνών αυτών είναι όμοια με εκείνη των ανοσοσφαιρινών, αν και η γονιδιακή ποικιλομορφία των αντισωμάτων είναι κατανεμημένη σε όλες τις θηλιές CDR, ενώ η αντίστοιχη του αντιγονικού υποδοχέα των λεμφοκυττάρων T αφορά μόνο τη θηλιά CDR3, η οποία αλληλεπιδρά με το πεπτίδιο που είναι δεσμευμένο στην πρωτεΐνη του MHC. Η μεταβλητή περιοχή της αλυσίδας *α* του αντιγονικού υποδοχέα των κυττάρων T κωδικεύεται από 50 περίπου γονιδιακά τμήματα *V* και 70 γονιδιακά τμήματα *J*. Η αντίστοιχη αλυσίδα *β* κωδικεύεται από 2 γονιδιακά τμήματα *D*, επιπλέον των 57 γονιδιακών τμημάτων *V* και των 13 τμημάτων *J*. Για ακόμη μία φορά, η ποικιλομορφία των γονιδιακών τμημάτων και οι ελαφρώς ανακριβείς τρόποι σύνδεσης αυξάνουν τον αριθμό των διακριτών πρωτεϊνών που σχηματίζονται. *Μπορούν να προκύψουν τουλάχιστον 10^{12} διαφορετικές εξειδικεύσεις από συνδυασμούς αυτού του συνόλου γονιδίων*. Συνεπώς, οι αντιγονικοί υποδοχείς των κυττάρων T, όπως και οι ανοσοσφαιρίνες, μπορούν να αναγνωρίσουν έναν πολύ μεγάλο αριθμό διαφορετικών επιτόπων. Όλα τα μόρια αντιγονικού υποδοχέα σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο T έχουν την ίδια εξειδίκευση.

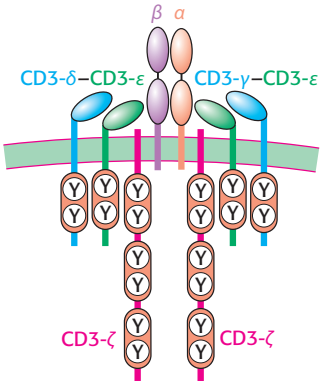
Πώς αναγνωρίζουν τους στόχους τους τα κύτταρα T; Οι μεταβλητές περιοχές των αλυσίδων *α* και *β* του αντιγονικού υποδοχέα του κυττάρου T σχηματίζουν μια θέση πρόσδεσης η οποία αναγνωρίζει τον συνδυασμό επιτόπου-ξένου πεπτιδίου δεσμευμένου σε μια πρωτεΐνη του MHC (Εικόνα 35.30). Ούτε το ξένο πεπτίδιο μόνο του, ούτε η πρωτεΐνη του MHC μόνη της μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκο με τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων T. Έτσι, θραύσματα ενός ενδοκυτταρικού παθογόνου μικροοργανισμού παρουσιάζονται σε ένα πλαίσιο που επιτρέπει την ανίχνευσή τους, οδηγώντας στην έναρξη της κατάλληλης ανοσοαπόκρισης.



ΕΙΚΟΝΑ 35.30 Σύμπλοκο αντιγονικού υποδοχέα κυττάρου T- πρωτεΐνης τάξης I του MHC. Ο αντιγονικός υποδοχέας του κυττάρου T προσδένεται σε μια πρωτεΐνη τάξης I του MHC η οποία περιέχει ένα δεσμευμένο πεπτίδιο (κόκκινο). *Παρατηρήστε* ότι ο αντιγονικός υποδοχέας του κυττάρου T βρίσκεται σε επαφή τόσο με την πρωτεΐνη του MHC όσο και με το πεπτίδιο. [Σχεδιασμένο από 1BD2.pdb].



ΕΙΚΟΝΑ 35.31 Ο συνυποδοχέας (επικουρικό μόριο) CD8. Αυτή η διμερής πρωτεΐνη εκτείνεται από τη μεμβράνη ενός κυτταροτοξικού κυττάρου T και προσδένεται σε μόρια τάξης I του MHC τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια του κυττάρου που είναι προσδεμένο στο κύτταρο T (δηλαδή το κύτταρο-στόχο). Οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν τις εκτεταμένες πολυπεπτιδικές αλυσίδες οι οποίες συνδέουν τις επικράτειες ανοσοσφαιρινών του CD8 με την κυτταρική μεμβράνη. *Παρατηρήστε* ότι ο συνυποδοχέας αλληλεπιδρά κυρίως με τη σταθερή επικράτεια α_3 της πρωτεΐνης τάξης I του MHC. [Σχεδιασμένο από 1AKJ.pdb].



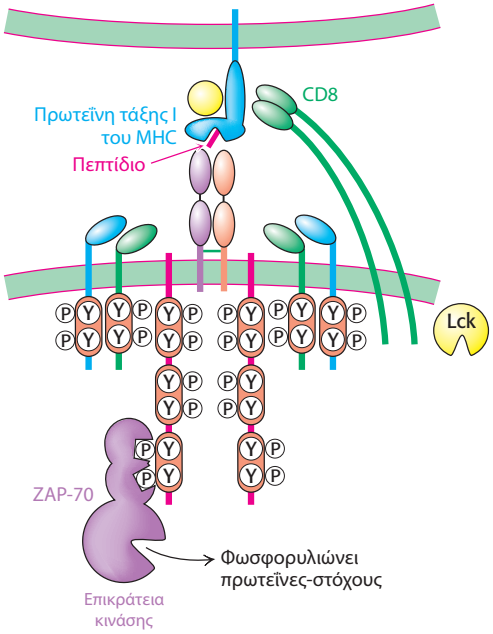
ΕΙΚΟΝΑ 35.32 Το μοριακό σύμπλοκο του αντιγονικού υποδοχέα του κυττάρου T. Ο αντιγονικός υποδοχέας του κυττάρου T σχετίζεται με έξι μόρια CD3: ένα ετεροδιμερές CD3-*γ*–CD3-*ε*, ένα ετεροδιμερές CD3-*δ*–CD3-*ε* και δύο αλυσίδες CD3-*ζ*. Οι κυτταροπλασματικές επικράτειες των CD3-*γ*, CD3-*δ* και CD3-*ε* περιέχουν από μία αλληλουχία ITAM, ενώ κάθε αλυσίδα CD3-*ζ* περιέχει τρεις τέτοιες αλληλουχίες.

Το μόριο CD8 στα κυτταροτοξικά κύτταρα T δρα σε συνδυασμό με τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων T

Ο αντιγονικός υποδοχέας των κυττάρων T δεν δρα μόνος του όταν αναγνωρίζει τα κύτταρα-στόχους και διεκπεραιώνει την κατάληξή τους. Τα κυτταροτοξικά κύτταρα T εκφράζουν επίσης στη μεμβράνη τους μια πρωτεΐνη που ονομάζεται *CD8*, η οποία είναι κρίσιμη για την αναγνώριση του συμπλόκου πεπτίδιο-πρωτεΐνη τάξης I του MHC. Η συντομογραφία CD προέρχεται από τις λέξεις cluster of differentiation (*συστάδα διαφοροποίησης*) και αναφέρεται σε έναν δείκτη της κυτταρικής επιφάνειας ο οποίος ταυτοποιεί μια συγκεκριμένη κυτταρική καταγωγή ή στάδιο διαφοροποίησης. Η μελέτη των σταδίων ανάπτυξης των λευκοκυττάρων, καθώς και η ανακάλυψη νέων αλληλεπιδράσεων μεταξύ συγκεκριμένων τύπων κυττάρων έχει διευκολυνθεί αφάνταστα από τη χρήση ειδικών αντισωμάτων για συγκεκριμένες πρωτεΐνες CD.

Κάθε αλυσίδα του διμερούς CD8 περιέχει μια επικράτεια που μοιάζει με τη μεταβλητή περιοχή των ανοσοσφαιρινών (Εικόνα 35.31). Η CD8 αλληλεπιδρά κυρίως με τη σταθερή επικράτεια α_3 των πρωτεϊνών τάξης I του MHC. Αυτή η αλληλεπίδραση σταθεροποιεί τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του κυττάρου T και του στόχου του. Η κυτταροπλασματική ουρά της CD8 έχει μια θέση ελλιμενισμού για την Lck, μια τυροσυλοκινάση του κυτταροπλάσματος παρόμοια με την Src. Ο ίδιος ο αντιγονικός υποδοχέας των κυττάρων T συνδέεται με έξι πολυπεπτίδια τα οποία σχηματίζουν το σύμπλοκο CD3 (Εικόνα 35.32). Οι αλυσίδες *γ*, *δ* και *ε* του CD3 είναι ομόλογες των Ig-*α* και Ig-*β* που σχετίζονται με τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων B (βλ. Εικόνα 35.21)· κάθε αλυσίδα αποτελείται από μια εξωκυτταρική επικράτεια ανοσοσφαιρινών και μια ενδοκυτταρική περιοχή ITAM. Αυτές οι αλυσίδες συναθροίζονται σε ετεροδιμερή CD3-*γε* και CD3-*δε*. Μια επιπλέον συνιστώσα, η αλυσίδα *ζ* του CD3, έχει μόνο μια μικρή εξωκυτταρική επικράτεια και μια μεγαλύτερη ενδοκυτταρική επικράτεια η οποία περιέχει τρεις αλληλουχίες ITAM.

Με βάση τις συνιστώσες αυτές μπορούμε να φανταστούμε ένα μοντέλο για την ενεργοποίηση του κυττάρου T το οποίο έχει πολλές ομοιότητες με την πορεία ενεργοποίησης του κυττάρου B (Υποκεφάλαιο 35.3· Εικόνα 35.33). Η πρόσδεση του αντιγονικού υποδοχέα του κυττάρου T στο σύμπλοκο πεπτιδίου-πρωτεΐνης τάξης I του MHC και η ταυτόχρονη πρόσδεση της CD8 από το κύτταρο T στο μόριο του MHC έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση της κινάσης Lck με τα υποστρώματα ITAM από τις συνιστώσες του συμπλέγματος CD3. Η φω-



ΕΙΚΟΝΑ 35.33 Ενεργοποίηση του κυττάρου T. Η αλληλεπίδραση του αντιγονικού υποδοχέα του κυττάρου T και ενός συμπλόκου πρωτεΐνης τάξης I του MHC-πεπτιδίου έχει ως αποτέλεσμα την πρόσδεση της CD8 στην πρωτεΐνη του MHC, τη στρατολόγηση της πρωτεϊνικής τυροσυλοκινάσης Lck και τη φωσφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης των αλληλουχιών ITAM στις αλυσίδες του CD3. Μετά τη φωσφορυλίωση, οι περιοχές ITAM λειτουργούν ως θέσεις ελλιμενισμού για την πρωτεϊνική κινάση ZAP-70, η οποία φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες-στόχους, μεταδίδοντας έτσι το σήμα.

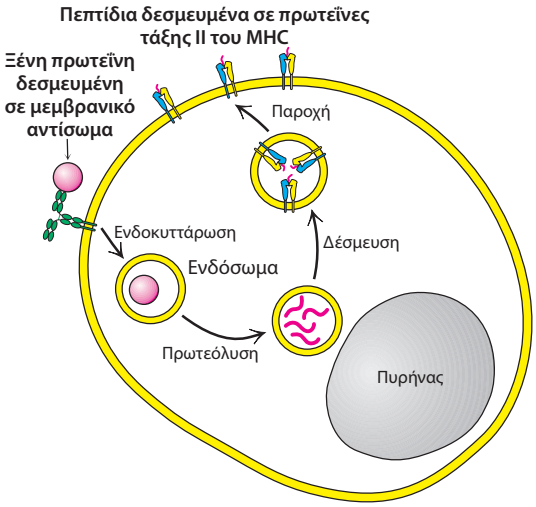
σφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης στις αλληλουχίες ITAM δημιουργεί θέσεις ελλιμενισμού για μια πρωτεϊνική κινάση που ονομάζεται *πρωτεΐνη ZAP-70* (zeta associated protein 70 kDa), η οποία είναι ομόλογη της Syk των κυττάρων B. Η ZAP-70, αφού ελλιμενιστεί μέσω των δύο επικρατειών SH2 που διαθέτει, φωσφορυλιώνει στόχους που βρίσκονται στην καθοδική πορεία του καταρράκτη σηματοδότησης. Στη διεργασία αυτή παίζουν επικουρικούς ρόλους και άλλα μόρια, μεταξύ αυτών μια μεμβρανοσύνδετη φωσφατάση που ονομάζεται CD45 και μια πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας που ονομάζεται CD28.

Η ενεργοποίηση των κυττάρων T έχει δύο σοβαρές συνέπειες. Πρώτον, η ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών κυττάρων T προκαλεί την έκκριση αρκετών πρωτεϊνών, όπως η *διατρησίνη* και τα *κοκκιοένζυμα*. Η διατρησίνη είναι μια πρωτεΐνη των 70 kDa η οποία αποσταθεροποιεί τη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου, επιτρέποντας έτσι την είσοδο σε μόρια *κοκκιοενζύμων* στο κυτταρόπλασμά του. Τα κοκκιοένζυμα είναι σερινοπρωτεάσες (Υποκεφάλαιο 9.1) οι οποίες πυροδοτούν την πορεία της απόπτωσης, οδηγώντας στον θάνατο του κυττάρου-στόχου και τον τεμαχισμό του DNA του, συμπεριλαμβανομένου τυχόν ιικού DNA που μπορεί να βρίσκεται εκεί. Δεύτερον, αφού έχει ωθήσει το κύτταρο-στόχο σε αυτοκτονία, το ενεργοποιημένο κύτταρο T αποδεσμεύεται και διεγείρεται προς διαίρεση. Έτσι, σχηματίζονται περισσότερα κύτταρα T τα οποία εκφράζουν τον ίδιο αντιγονικό υποδοχέα κυττάρων T για να συνεχιστεί η μάχη κατά του εισβολέα, αφού ήδη αυτά τα κύτταρα T έχουν αναδειχθεί ως το κατάλληλο όπλο εναντίον του.

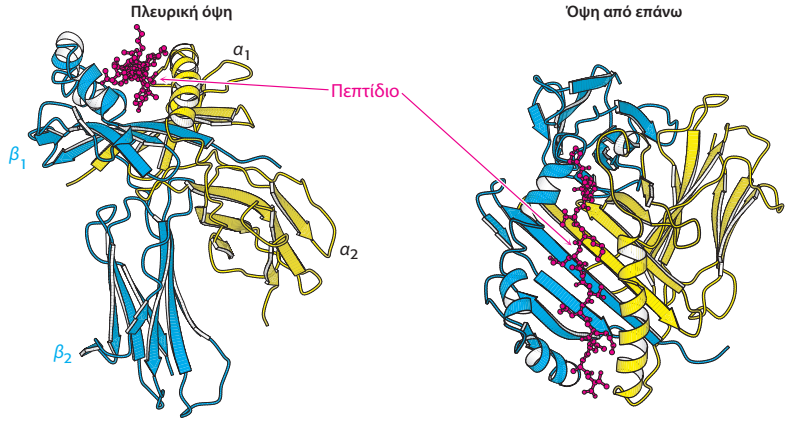
Τα βοηθητικά κύτταρα T διεγείρουν κύτταρα που παρουσιάζουν ξένα πεπτίδια δεσμευμένα σε πρωτεΐνες τάξης II του MHC

Δεν είναι κυτταροτοξικά όλα τα κύτταρα T. Τα *βοηθητικά κύτταρα T* διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό ειδικών λεμφοκυττάρων B και των κυτταροτοξικών κυττάρων T, λειτουργώντας έτσι ως συνέταιροι στον προσδιορισμό των ανοσοαποκρίσεων που θα προκύψουν. Η σπουδαιότητα των βοηθητικών κυττάρων T είναι εμφανής με τον πιο παραστατικό τρόπο, αν παρατηρήσουμε τις καταστροφικές συνέπειες του συνδρόμου της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), μια κατάσταση όπου καταστρέφονται ακριβώς αυτά τα κύτταρα. Τα βοηθητικά κύτταρα T, όπως και τα κυτταροτοξικά κύτταρα T, ανιχνεύουν ξένα πεπτίδια τα οποία παρουσιάζονται στην κυτταρική μεμβράνη από πρωτεΐνες του MHC. Ωστόσο, η πηγή των πεπτιδίων, οι πρωτεΐνες του MHC που τα δεσμεύουν καθώς και η πορεία μεταφοράς είναι διαφορετικά.

Τα βοηθητικά κύτταρα T αναγνωρίζουν πεπτίδια τα οποία είναι δεσμευμένα σε πρωτεΐνες του MHC που ονομάζονται τάξης II. Η βοηθητική δράση τους εστιάζεται στα λεμφοκύτταρα B, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Οι *πρωτεΐνες τάξης II του MHC εκφράζονται μόνο από αυτά τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα*, σε αντίθεση με τις πρωτεΐνες τάξης I του MHC που εκφράζονται από όλα σχεδόν τα κύτταρα. Τα πεπτίδια που παρουσιάζονται από τις πρωτεΐνες τάξης II του MHC δεν προέρχονται από το κυτταρόπλασμα. *Προέρχονται από την αποικοδόμηση πρωτεϊνών οι οποίες έχουν βρεθεί μέσα στο κύτταρο με ενδοκυττάρωση*. Ας πάρουμε, παραδείγματος χάριν, την περίπτωση ενός ιοσώματος το οποίο έχει συλληφθεί από μια ομάδα μορίων ανοσοσφαιρίνης στην κυτταρική μεμβράνη ενός κυττάρου B (Εικόνα 35.34). Το σύμπλοκο αυτό καταλήγει σε ένα ενδόσωμα, ένα οργανίδιο που περιβάλλεται από μεμβράνη και έχει όξινο pH, όπου πέπτεται. Τα προκύπτοντα πεπτίδια προσδένονται σε πρωτεΐνες τάξης II του MHC και τα νέα σύμπλοκα καταλήγουν στην κυτταρική μεμβράνη. Πεπτίδια από το κυτταρόπλασμα δεν μπορούν να συναντήσουν πρωτεΐνες τάξης II, ενώ πεπτίδια από τα ενδοσώματα δεν μπορούν να συναντήσουν πρωτεΐνες



ΕΙΚΟΝΑ 35.34 Παρουσίαση πεπτιδίων από πρωτεΐνες που υπέστησαν ενδοκυττάρωση. Κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα δεσμεύουν και ενδοκυτταρώνουν ξένες πρωτεΐνες και εκθέτουν πεπτίδια τα οποία προκύπτουν μετά από πέψη αυτών των πρωτεϊνών μέσω πρωτεϊνών τάξης II του MHC.



ΕΙΚΟΝΑ 35.35 Πρωτεΐνη τάξης ΙΙ του MHC. Μια πρωτεΐνη τάξης ΙΙ του MHC αποτελείται από ομόλογες αλυσίδες *α* και *β*, καθεμία από τις οποίες έχει μια αμινοτελική επικράτεια που συνιστά το ήμισυ της δομής πρόσδεσης πεπτιδίου, καθώς και μια καρβοξυτελική επικράτεια ανοσοσφαιρινών. *Παρατηρήστε* ότι η αυλακοειδής θέση πρόσδεσης του πεπτιδίου είναι παρόμοια με εκείνη στις πρωτεΐνες τάξης Ι του MHC εκτός από το ότι είναι ανοιχτή και στα δύο άκρα, επιτρέποντας στις πρωτεΐνες τάξης ΙΙ να προσδένουν μεγαλύτερα πεπτίδια απ' ό,τι εκείνα που προσδένονται σε πρωτεΐνες τάξης Ι. [Σχεδιασμένο από 1DLH.pdb].

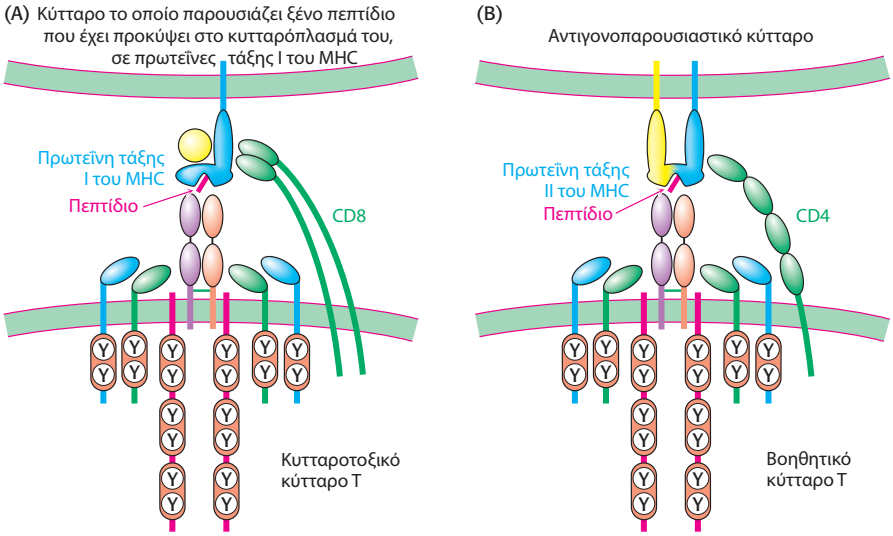
τάξης Ι. Αυτός ο διαχωρισμός των παρουσιαζόμενων πεπτιδίων είναι βιολογικά κρίσιμος. Η πρόσδεση ενός ξένου πεπτιδίου σε πρωτεΐνη τάξης ΙΙ του MHC δείχνει ότι το κύτταρο έχει *συναντήσει* έναν παθογόνο μικροοργανισμό και λειτουργεί ως κλήση *βοήθειας*. Αντιθέτως, η πρόσδεση ξένου πεπτιδίου σε πρωτεΐνη τάξης Ι του MHC δείχνει ότι το κύτταρο έχει *υποκύψει* σε έναν παθογόνο μικροοργανισμό και λειτουργεί ως κλήση *καταστροφής του*.

Τα βοηθητικά κύτταρα Τ βασίζονται στον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων Τ και το μόριο CD4 για την αναγνώριση ξένων πεπτιδίων σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο

Η συνολική δομή ενός μορίου τάξης ΙΙ του MHC είναι αξιοσημείωτα όμοια με εκείνη των μορίων τάξης Ι. Τα μόρια τάξης ΙΙ αποτελούνται από μια αλυσίδα *α,* 33 kDa, και μια μη ομοιοπολικά δεσμευμένη αλυσίδα *β,* 30 kDa (Εικόνα 35.35). Κάθε αλυσίδα περιέχει δύο εξωκυτταρικές επικράτειες, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και μια μικρή κυτταροπλασματική ουρά. Η θέση δέσμευσης πεπτιδικού αντιγόνου σχηματίζεται από τις επικράτειες α_1 και β_1, καθεμία από τις οποίες συνεισφέρει μια μακριά έλικα και μέρος μιας *β*-πτυχωτής επιφάνειας. Συνεπώς, η θέση δέσμευσης του πεπτιδικού αντιγόνου δημιουργείται από τα ίδια δομικά στοιχεία στα μόρια τάξης Ι και τάξης ΙΙ, ο συνδυασμός όμως των πολυπεπτιδικών αλυσίδων τους γίνεται με διαφορετικό τρόπο. Η θέση δέσμευσης του πεπτιδικού αντιγόνου στα μόρια τάξης ΙΙ είναι ανοιχτή και στα δύο άκρα, οπότε αυτή η αύλακα μπορεί να δεχθεί μεγαλύτερου μήκους πεπτίδια από ό,τι τα μόρια τάξης Ι. Συνήθως δεσμεύονται πεπτίδια μήκους 13-18 καταλοίπων. Η εξειδίκευση πεπτιδικής πρόσδεσης του κάθε μορίου τάξης ΙΙ εξαρτάται από θήκες πρόσδεσης οι οποίες αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αμινοξέα, επίσης γνωστά ως κατάλοιπα αγκυροβόλησης, σε δεδομένες θέσεις της πεπτιδικής αλληλουχίας.

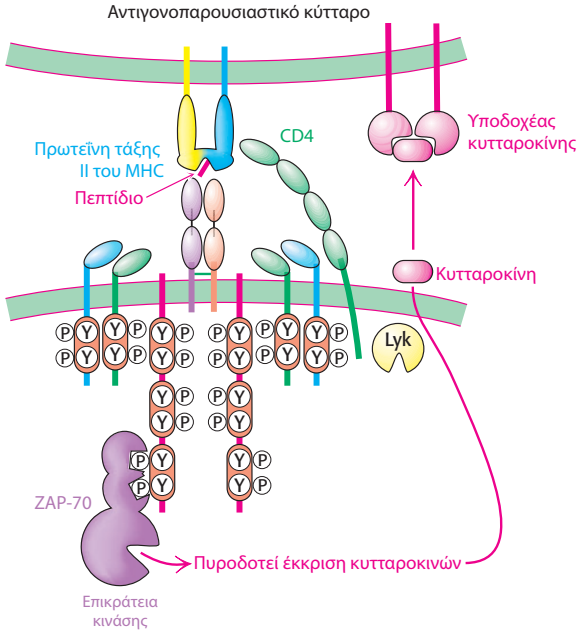
Τα βοηθητικά κύτταρα Τ εκφράζουν αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ οι οποίοι προκύπτουν από τα ίδια γονίδια όπως και εκείνοι των κυτταροτοξικών κυττάρων Τ. Αυτοί οι αντιγονικοί υποδοχείς κυττάρων Τ αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες τάξης ΙΙ του MHC κατά τρόπο ανάλογο με εκείνον που αλληλεπιδρούν οι αντιγονικοί υποδοχείς των κυττάρων Τ και τα μόρια τάξης Ι του MHC. Μολαταύτα, τα βοηθητικά και τα κυτταροτοξικά κύτταρα Τ ξεχωρίζουν μεταξύ τους λόγω άλλων πρωτεϊνών τις οποίες εκφράζουν στη μεμβράνη τους. Συγκεκριμένα, τα βοηθητικά κύτταρα Τ εκφράζουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται *CD4*, αντί να εκφράζουν τη CD8. Η CD4 αποτελείται από τέσσερις επικράτειες ανοσοσφαιρινών οι οποίες ξεκινούν από την επιφάνεια του κυττάρου Τ, καθώς και από μια μικρή κυτταροπλασματική περιοχή (Εικόνα 35.36). Οι αμινοτελικές επικράτειες ανοσοσφαιρινών της CD4 αλληλεπιδρούν με τη «βάση» (επικράτεια $\alpha_2\beta_2$) του μορίου τάξης ΙΙ του MHC. Συνεπώς, τα βοηθητικά κύτταρα Τ αναγνωρίζουν και δεσμεύονται σε κύτταρα που εκφράζουν μόρια τάξης ΙΙ του MHC ακριβώς λόγω των αλληλεπιδράσεων αυτών των μορίων με τη CD4 (Εικόνα 35.37).

ΕΙΚΟΝΑ 35.36 Μόριο συνυποδοχέα CD4. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελείται από τέσσερις επάλληλες επικράτειες ανοσοσφαιρινών οι οποίες προβάλλουν από την επιφάνεια των βοηθητικών κυττάρων Τ. [Σχεδιασμένο από 1WIO.pdb].



ΕΙΚΟΝΑ 35.37 Παραλλαγές σε ένα μοτίβο. (A) Κυτταροτοξικά κύτταρα T αναγνωρίζουν ξένα πεπτίδια που παρουσιάζονται από πρωτεΐνες τάξης I του MHC, με τη βοήθεια του συνυποδοχέα CD8. (B) Βοηθητικά κύτταρα T αναγνωρίζουν πεπτίδια που παρουσιάζονται από πρωτεΐνες τάξης II του MHC σε εξειδικευμένα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα, με τη βοήθεια του συνυποδοχέα CD4.

Όταν ένα βοηθητικό κύτταρο T δεσμεύεται σε ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο που εκφράζει το κατάλληλο σύμπλοκο πεπτιδίου-πρωτεΐνης τάξης II του MHC, πυροδοτούνται σηματοδοτικοί μηχανισμοί ανάλογοι με εκείνους στα κυτταροτοξικά κύτταρα T μέσω της δράσης της κινάσης Lck στα ITAM των μορίων CD3 τα οποία σχετίζονται με τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων T. Ωστόσο, αντί να πυροδοτούνται αντιδράσεις οι οποίες οδηγούν στον θάνατο του προσδεμένου κυττάρου, *οι σηματοδοτικές αυτές πορείες οδηγούν στην έκκριση κυτταροκινών από το βοηθητικό κύτταρο T*. Οι κυτταροκίνες είναι μια οικογένεια μορίων η οποία περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, την ιντερλευκίνη 2 και την ιντερφερόνη *γ*. Οι κυτταροκίνες δεσμεύονται από ειδικούς υποδοχείς στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και διεγείρουν την αύξηση και τη διαφοροποίηση (Εικόνα 35.38). Παραδείγματος χάριν, οι κυτταροκίνες αυτές διεγείρουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων B σε *πλασματοκύτταρα*, τα οποία εξειδικεύονται στην παραγωγή αντισωμάτων σε μεγάλες ποσότητες. Έτσι, η ενδοκυττάρωση και παρουσίαση τμημάτων ξένων παθογόνων βοηθά στη δημιουργία τοπικών συνθηκών όπου τα κύτταρα τα οποία παίρνουν μέρος στην άμυνα εναντίον αυτού του παθογόνου μπορούν να αναπτυχθούν με τη δράση των βοηθητικών κυττάρων T.

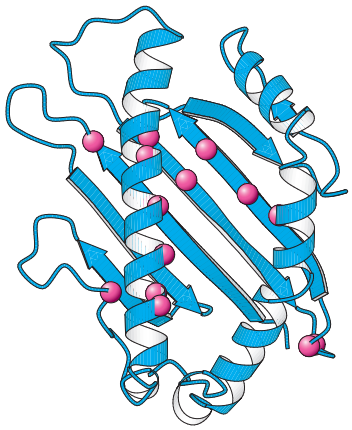


ΕΙΚΟΝΑ 35.38 Δράση των βοηθητικών κυττάρων T. Η σύνδεση-ενεργοποίηση του αντιγονικού υποδοχέα των κυττάρων T στα βοηθητικά κύτταρα T έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση κυτταροκινών. Οι τελευταίες προσδένονται σε υποδοχείς κυτταροκινών οι οποίοι εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, διεγείροντας την κυτταρική αύξηση, τη διαφοροποίηση και, στην περίπτωση του κυττάρου B, την έκκριση αντισωμάτων.

Οι πρωτεΐνες του MHC έχουν πολύ μεγάλο βαθμό ποικιλομορφίας

Οι πρωτεΐνες του MHC, τάξης I και II, οι παρουσιαστές των πεπτιδίων στα κύτταρα T, ανακαλύφθηκαν εξαιτίας του ρόλου τους στην *απόρριψη μοσχευμάτων*. Ένας ιστός ο οποίος μεταμοσχεύεται από ένα άτομο σε ένα άλλο, ή από έναν ποντικό σε έναν άλλο, συνήθως απορρίπτεται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αντιθέτως, ιστοί οι οποίοι μεταμοσχεύονται από ένα μονοωογενές δίδυμο στο άλλο ή μεταξύ καθαρόαιμων ποντικών γίνονται αποδεκτοί. Γενετικές αναλύσεις έδειξαν ότι η απόρριψη μοσχευμάτων συμβαίνει όταν μεταμοσχεύονται ιστοί μεταξύ ατόμων που έχουν διαφορετικά γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, μιας συστάδας τουλάχιστον 75 γονιδίων τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσία. Το μήκος του DNA αυτής της περιοχής είναι 3.500 kb, σχεδόν όσο το μήκος ολόκληρου του χρωμοσώματος της *E. coli*. Το MHC κωδικεύει πρωτεΐνες τάξης I (που παρουσιάζουν αντιγόνα σε κυτταροτοξικά κύτταρα T) και πρωτεΐνες τάξης II (που παρουσιάζουν αντιγόνα σε βοηθητικά κύτταρα T), καθώς και πρωτεΐνες τάξης III (συνιστώσες του καταρράκτη συμπληρώματος) και πολλές άλλες πρωτεΐνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόκτηση ανοσίας.

Τα ανθρώπινα όντα εκφράζουν έξι διαφορετικά γονίδια τάξης I (τρία από κάθε γονέα) και έξι διαφορετικά γονίδια τάξης II. Οι τρεις τόποι για τα γονίδια τάξης I στον άνθρωπο ονομάζονται HLA-A, HLA-B και HLA-C· εκείνοι για τα γονίδια τάξης II ονομάζονται HLA-DP, HLA-DQ και HLA-DR. Οι γονιδιακοί αυτοί τόποι είναι *πολυμορφικοί σε πολύ μεγάλο βαθμό*: υπάρχουν πολλά αλληλόμορφα του κάθε γονιδίου στον γενικό πληθυσμό. Παραδείγματος χάριν, είναι γνωστά σήμερα περισσότερα από 50 αλληλόμορφα για καθέναν από τους τόπους HLA-A, -B και -C· κάθε χρόνο οι αριθμοί τους αυξάνονται επειδή ανακαλύπτονται όλο και περισσότερα αλληλόμορφα. Συνεπώς, η πιθανότητα δύο άτομα να έχουν πανομοιότυπα γονίδια τάξης I και II του MHC είναι πολύ μικρή ($<10^{-4}$), γεγονός που εξηγεί την απόρριψη των μοσχευμάτων, εκτός από περιπτώσεις όπου υπάρχει προγενέστερη στενή ταύτιση μεταξύ των γονοτύπων δότη και δέκτη.

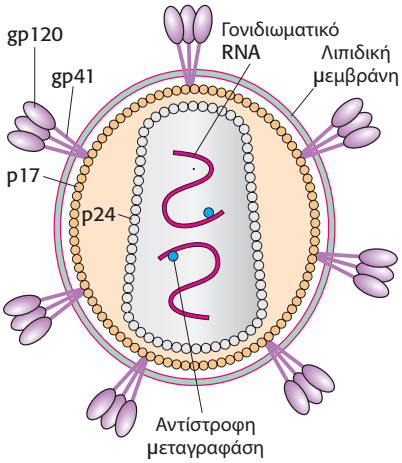


ΕΙΚΟΝΑ 35.39 Πολυμορφισμός σε πρωτεΐνες τάξης I του MHC. *Παρατηρήστε* ότι οι θέσεις στην αλληλουχία των αμινοξέων όπου παρατηρείται υψηλός βαθμός πολυμορφισμού στον ανθρώπινο πληθυσμό απεικονίζονται ως κόκκινες σφαίρες επάνω στη δομή του αμινοτελικού τμήματος μιας πρωτεΐνης τάξης I του MHC. [Σχεδιασμένο από 1HHK.pdb].

Οι διαφορές μεταξύ των πρωτεϊνών τάξης I βρίσκονται κυρίως στις επικράτειες α_1 και α_2, οι οποίες σχηματίζουν τη θέση πρόσδεσης αντιγονικού πεπτιδίου (Εικόνα 35.39). Η επικράτεια α_3, η οποία αλληλεπιδρά με τη μονομορφική β_2-μικροσφαιρίνη, είναι συντηρημένη σε μεγάλο βαθμό. Παρομοίως, οι διαφορές μεταξύ των πρωτεϊνών τάξης II συσσωρεύονται κοντά στην αύλακα δέσμευσης πεπτιδίου. Γιατί οι πρωτεΐνες του MHC εμφανίζουν τόσο μεγάλη ποικιλομορφία; *Αυτή η ποικιλομορφία επιτρέπει την παρουσίαση ενός ευρέος φάσματος πεπτιδίων σε κύτταρα T.* Ένα *συγκεκριμένο* μόριο τάξης I ή II ίσως δεν μπορεί να δεσμεύσει ούτε ένα από τα πεπτιδικά θραύσματα μιας δεδομένης ιικής πρωτεΐνης. Η πιθανότητα δέσμευσης αυξάνεται σημαντικά διότι υπάρχουν περισσότερες από μία (συνήθως έξι) πρωτεΐνες παρουσιαστές από κάθε τάξη σε κάθε άτομο. Αν όλα τα μέλη ενός βιολογικού είδους είχαν τις ίδιες πρωτεΐνες τάξης I και II, τότε θα ήταν πολύ πιο ευάλωτα σε αφανισμό από μεταλλαγμένα παθογόνα στελέχη του μολύνοντος μικροοργανισμού τα οποία θα μπορούσαν να αποφύγουν την αναγνώριση. Η εξέλιξη της ποικιλομορφίας του MHC στον άνθρωπο ωθήθηκε από την επιλογή μεμονωμένων μελών του είδους τα οποία ανθίστανται σε λοιμώξεις στις οποίες άλλα μέλη του πληθυσμού ίσως είναι ευαίσθητα.

Οι ιοί της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας υποσκάπτουν το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφοντας τα βοηθητικά κύτταρα T

Το 1981 αναγνωρίστηκαν τα πρώτα περιστατικά μιας νέας νόσου η οποία ονομάστηκε *σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας* (acquired immune deficiency syndrome, AIDS). Τα θύματα πέθαιναν από σπάνιες λοιμώξεις διότι το ανοσοποιητικό τους σύστημα ήταν «κατεστραμμένο». Το αίτιο αναγνωρίστηκε δύο χρόνια αργότερα από τον Luc Montagnier και τους συνεργάτες του. Το AIDS προκαλείται από τον *ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας* (human immunodeficiency virus, HIV), ο οποίος κατατάσσεται σε δύο γνωστές κατηγορίες: τον HIV-1 και τον λιγότερο διαδεδομένο HIV-2. Όπως και άλλοι *ρετροϊοί*, ο HIV περιέχει γονιδίωμα από μονόκλωνο RNA το οποίο αντιγράφεται μέσω ενδιάμεσου δίκλωνου DNA. Αυτό το ιικό DNA ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστή. Στην πραγματικότητα, τα ιικά γονίδια μεταγράφονται μόνο όταν ενσωματώνονται στο DNA του ξενιστή.



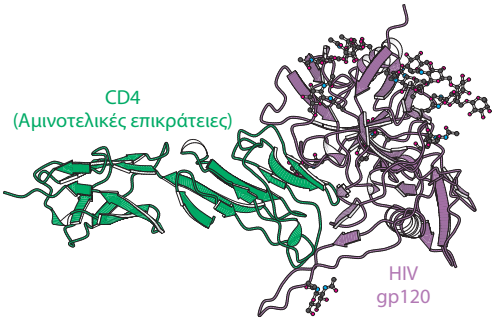
ΕΙΚΟΝΑ 35.40 Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας. Σχηματική αναπαράσταση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) που αποκαλύπτει τα επιμέρους πρωτεϊνικά συστατικά του καθώς και το νουκλεϊκό οξύ του. [Κατά G. B. Karlsson Hedestam et al., *Nat. Rev. Microbiol.* 6:143-155, 2008, Fig. 2a.]

Το ιόσωμα του HIV περιβάλλεται από μια μεμβράνη λιπιδικής διπλοστιβάδας που περιέχει δύο γλυκοπρωτεΐνες: την gp41 που διαπερνά τη μεμβράνη και συνδέεται με την gp120, η οποία είναι τοποθετημένη στην εξωτερική επιφάνεια (Εικόνα 35.40). Ο «πυρήνας» του ιού περιέχει δύο αντίγραφα του γονιδιωματικού RNA και μόρια tRNA συνδεδεμένα με αυτό, καθώς και αρκετά μόρια αντίστροφης μεταγραφάσης. Όλα αυτά τα μόρια περιστοιχίζονται από πολλά αντίγραφα δύο πρωτεϊνών που ονομάζονται p17 και p24. *Το κύτταρο-ξενιστής για τον HIV είναι το βοηθητικό κύτταρο T.* Τα μόρια της gp120 στη μεμβράνη του HIV προσδένονται σε μόρια CD4 στην κυτταρική επιφάνεια του βοηθητικού κυττάρου T (Εικόνα 35.41). Αυτή η αλληλεπίδραση επιτρέπει στα ιικά μόρια gp41 να προ-

ωθήσουν την αμινοτελική «κεφαλή» τους στη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Στη συνέχεια, η κυτταρική μεμβράνη του βοηθητικού κυττάρου Τ και η μεμβράνη του ιού συντήκονται, ενώ ο «πυρήνας» του ιού απελευθερώνεται κατευθείαν στο κυτταρόπλασμα. Η λοίμωξη από τον HIV οδηγεί στην καταστροφή των βοηθητικών κυττάρων Τ διότι η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου-ξενιστή αυξάνεται σημαντικά με την εισδοχή ιικών γλυκοπρωτεϊνών και την εκβλάστηση ιοσωμάτων. Η εισροή ιόντων και νερού διαταράσσει την ιοντική ισορροπία, προκαλώντας ωσμωτική λύση του κυττάρου-ξενιστή.

35.5 Το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλει στην πρόληψη και την εκδήλωση νοσημάτων στον άνθρωπο

Η πρωταρχική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία του οργανισμού από την εισβολή ξένων οργανισμών. Πώς, όμως, αποφεύγει το ανοσοποιητικό σύστημα να οργανώσει επίθεση εναντίον του ίδιου του ξενιστή του; Με άλλα λόγια, με ποιον τρόπο το ανοσοποιητικό σύστημα διακρίνει τον εαυτό του από έναν ξένο οργανισμό; Είναι σαφές ότι οι πρωτεΐνες από τον ίδιο οργανισμό δεν έχουν κάποια ειδική ετικέτα που να τις καθιστά αναγνωρίσιμες. Αντ' αυτού, οι διεργασίες επιλογής στα πρώιμα στάδια των πορειών ανάπτυξης των ανοσοκυττάρων καταστρέφουν ή καταστέλλουν εκείνα τα ανοσοκύτταρα τα οποία αντιδρούν έντονα με αυτοαντιγόνα. Το εξελικτικό παράδειγμα ισχύει και εδώ· παράγονται μεν ανοσοκύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα, αλλά οι μηχανισμοί επιλογής απομακρύνουν τέτοια κύτταρα στην πορεία της ανάπτυξης.



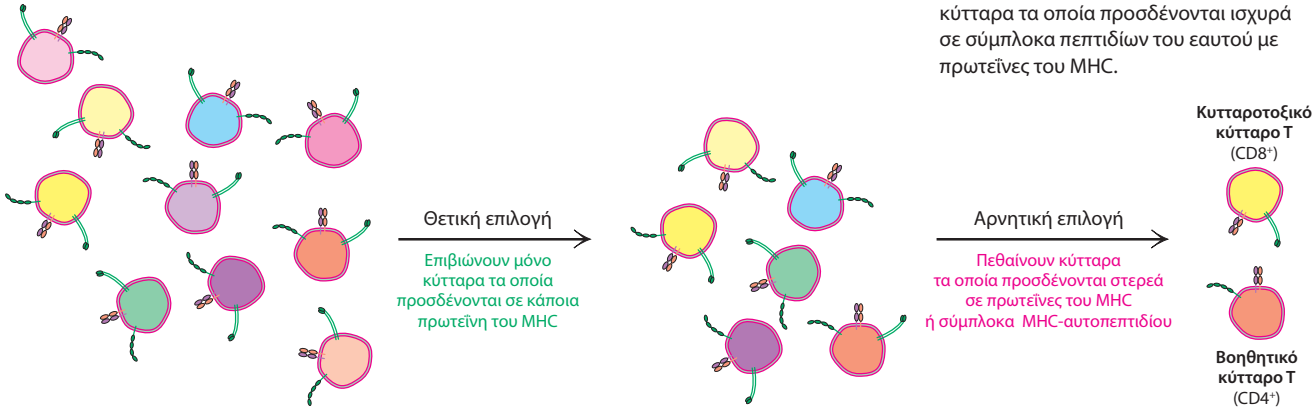
ΕΙΚΟΝΑ 35.41 Ο υποδοχέας του HIV. Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η μόλυνση των βοηθητικών κυττάρων Τ από τον HIV φαίνεται από αυτό το σύμπλοκο μεταξύ μιας τροποποιημένης μορφής της γλυκοπρωτεΐνης gp120 από τον λιπιδικό φάκελλο του HIV και ενός πεπτιδίου που αντιστοιχεί στις δύο αμινοτελικές επικράτειες από την πρωτεΐνη CD4 των βοηθητικών κυττάρων Τ. [Σχεδιασμένο από 1GC1.pdb].

Τα κύτταρα Τ υπόκεινται σε θετική και αρνητική επιλογή στον θύμο αδένα

Τα κύτταρα Τ έχουν πάρει το όνομά τους από τον χώρο ωρίμασής τους – τον θύμο αδένα, ένα μικρό όργανο που βρίσκεται μόλις επάνω από την καρδιά. Η εξέταση της πορείας ανάπτυξης που οδηγεί στην παραγωγή ώριμων κυτταροτοξικών και βοηθητικών κυττάρων Τ αποκαλύπτει τους μηχανισμούς επιλογής που είναι κρίσιμοι για τη διάκριση μεταξύ εαυτού και ξένου. Αυτά τα κριτήρια επιλογής είναι πολύ αυστηρά· το 98% περίπου των θυμοκυττάρων, των προδρόμων των κυττάρων Τ, πεθαίνουν πριν από το πέρας της διεργασίας ωρίμασης.

Τα θυμοκύτταρα, που παράγονται στον μυελό των οστών, δεν εκφράζουν ούτε τον αντιγονικό υποδοχέα των κυττάρων Τ ούτε τα μόρια CD4 ή CD8. Όλα αυτά τα μόρια εκφράζονται από τα ανώριμα θυμοκύτταρα μετά τη μετανάστευση στον θύμο και την αναδιάταξη των γονιδίων του αντιγονικού υποδοχέα των κυττάρων Τ. Τα κύτταρα αυτά υπόκεινται πρώτα σε *θετική επιλογή* (Εικόνα 35.42). Τα θυμοκύτταρα στα οποία ο αντιγονικός υποδοχέας κυττάρων Τ μπορεί

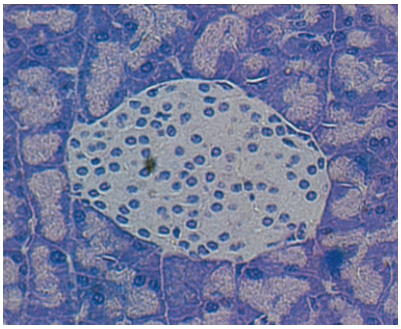
ΕΙΚΟΝΑ 35.42 Επιλογή κυττάρων Τ. Ένας πληθυσμός θυμοκυττάρων υπόκειται πρώτα σε θετική επιλογή ώστε να εκμηδενιστούν τα κύτταρα που εκφράζουν αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ οι οποίοι δεν προσδένονται σε πρωτεΐνες του MHC του συγκεκριμένου οργανισμού. Τα κύτταρα που επιβιώνουν υπόκεινται στη συνέχεια σε αρνητική επιλογή ώστε να εκμηδενιστούν κύτταρα τα οποία προσδένονται ισχυρά σε σύμπλοκα πεπτιδίων του εαυτού με πρωτεΐνες του MHC.



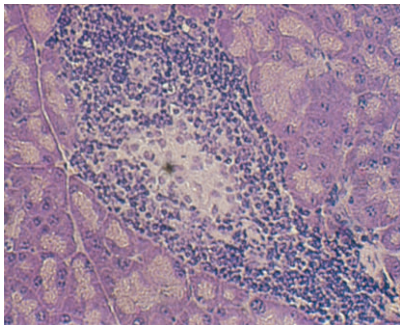
να προσδένεται με σχετική ευκολία είτε στα μόρια τάξης I είτε στα μόρια τάξης II του MHC, επιβιώνουν μετά την επιλογή αυτή· εκείνα στα οποία ο αντιγονικός υποδοχέας των κυττάρων T δεν συμμετέχει σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις, υπόκεινται σε απόπτωση και πεθαίνουν. *Ο ρόλος του βήματος της θετικής επιλογής είναι να εμποδιστεί η παραγωγή κυττάρων T τα οποία δεν θα δεσμεύονται σε κανένα σύμπλοκο του MHC του εαυτού, ανεξάρτητα από το προσδεμένο πεπτίδιο*.

Ο κυτταρικός πληθυσμός που επιβιώνει μετά τη θετική επιλογή υπόκειται και σε ένα δεύτερο βήμα, την *αρνητική επιλογή*. Εδώ, τα κύτταρα T που προσδένονται με υψηλή συγγένεια σε σύμπλοκα πρωτεϊνών του MHC με αυτοπεπτίδια, τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων του θύμου, υφίστανται απόπτωση ή αλλιώς καταστέλλονται. Όσα κύτταρα δεν δεσμεύονται πολύ σθεναρά σε τέτοια σύμπλοκα ολοκληρώνουν την ανάπτυξή τους και γίνονται ώριμα κυτταροτοξικά κύτταρα T (τα οποία εκφράζουν μόνο CD8 στην επιφάνειά τους) ή βοηθητικά κύτταρα T (τα οποία εκφράζουν μόνο CD4 στην επιφάνειά τους). Το βήμα της αρνητικής επιλογής οδηγεί σε *ανοσοανοχή προς τον εαυτό*· κύτταρα που αναγνωρίζουν με υψηλή συγγένεια ένα σύμπλοκο αυτοπεπτιδίου-MHC απομακρύνονται από τον πληθυσμό των κυττάρων T. Παρόμοιοι μηχανισμοί λειτουργούν και στα αναπτυσσόμενα λεμφοκύτταρα B, καταστέλλοντας όσα κύτταρα B εκφράζουν αντισώματα τα οποία αλληλεπιδρούν πολύ ισχυρά με αυτοαντιγόνα.

(A)



(B)



ΕΙΚΟΝΑ 35.43 Οι συνέπειες της αυτοανοσίας. Φωτομικρογραφίες ενός νησιδίου Langerhans (A) στο πάγκρεας ενός φυσιολογικού ποντικού και (B) στο πάγκρεας ενός ποντικού με ανοσοαπόκριση εναντίον των κυττάρων *β* των νησιδίων του παγκρέατος, η οποία οδηγεί σε νόσο που μοιάζει με τον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη στον άνθρωπο. *Παρατηρήστε* ότι η κάπως άχρωμη περιοχή με κύτταρα στο κέντρο του μέρους A είναι γεμάτη με πυρήνες από φλεγμονώδη κύτταρα στο μέρος B. [Από M. A. Atkinson and N. K. Maclaren. What causes diabetes? *Scientific American*, 1990. Ευγενική προσφορά Mark Atkinson.]

Τα αυτοάνοσα νοσήματα προκύπτουν από την παραγωγή ανοσοαπόκρισης εναντίον αυτοαντιγόνων

Παρ' ότι η επιλογή που λαμβάνει χώρα στον θύμο είναι αξιοσημείωτα αποτελεσματική στο να καταστέλλει την ανοσοαπόκριση στα αυτοαντιγόνα, ο μηχανισμός αυτός έχει και αποτυχίες. Τέτοιες αποτυχίες οδηγούν σε *αυτοάνοσα νοσήματα*. Τα νοσήματα αυτά περιλαμβάνουν συχνές νόσους όπως ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Στις νόσους αυτές, οι ανοσοαποκρίσεις εναντίον αυτοαντιγόνων έχουν ως αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή των ιστών οι οποίοι εκφράζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο (Εικόνα 35.43).

Σε πολλές περιπτώσεις, η αιτία της παραγωγής ιδιοδραστικών αντισωμάτων ή κυττάρων T δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, σε άλλες περιπτώσεις, λοιμογόνοι οργανισμοί όπως βακτήρια και ιοί μπορεί να παίζουν κάποιον ρόλο. Η λοίμωξη οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων και κυττάρων T τα οποία αντιδρούν με πολλούς διαφορετικούς επιτόπους του λοιμογόνου οργανισμού. Αν ένα από αυτά τα αντιγόνα μοιάζει αρκετά με κάποιο αυτοαντιγόνο, τότε μπορεί να προκύψει απόκριση αυτοανοσίας. Παραδείγματος χάριν, λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο μερικές φορές προκαλούν ρευματικό πυρετό διότι τα παραγόμενα αντισώματα εναντίον των στρεπτοκοκκικών αντιγόνων σχηματίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με εκτεθειμένους επιτόπους στο μυοκάρδιο.

Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου

Η ανάπτυξη ανοσοαποκρίσεων εναντίον πρωτεϊνών που κωδικεύονται από το γονιδίωμά μας μπορεί να είναι ευεργετική σε ορισμένες περιστάσεις. Τα καρκινικά κύτταρα υπόκεινται σε σημαντικές αλλαγές, οι οποίες συχνά έχουν ως αποτέλεσμα την έκφραση πρωτεϊνών που δεν εκφράζονται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Παραδείγματος χάριν, η μετάλλαξη γονιδίων μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή πρωτεϊνών που δεν αντιστοιχούν στην αλληλουχία αμινοξέων κάποιας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Τέτοιες πρωτεΐνες μπορεί να αναγνωριστούν ως ξένες και να προκύψει ανοσοαπόκριση ειδικά εναντίον του καρκινικού κυττάρου. Εναλλακτικά, τα καρκινικά κύτταρα συχνά παράγουν πρωτεΐνες οι οποίες εκφράζονται κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και καθόλου ή

πολύ λίγο μετά τη γέννηση. Παραδείγματος χάριν, μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ονομάζεται *καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο* (carcinoembryonic antigen, CEA) εμφανίζεται στα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα των εμβρύων, χωρίς να εκφράζεται σε αξιοσημείωτα επίπεδα μετά τη γέννηση. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού έχουν αυξημένα επίπεδα CEA στον ορό του αίματός τους. Ανοσοκύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν επιτόπους από τέτοιες πρωτεΐνες δεν υπόκεινται σε αρνητική επιλογή και, συνεπώς, θα αποτελούν μέρος του συνόλου των ανοσοκυττάρων των ενήλικων ατόμων. Τα κύτταρα αυτά μπορεί να παίξουν τον ρόλο της ανοσοεπιτήρησης του καρκίνου, σκοτώνοντας όσα κύτταρα υπερεκφράζουν αντιγόνα όπως το CEA και εμποδίζοντας κύτταρα με βλάβη στο γενετικό υλικό τους να εξελιχθούν σε κακοήθεις όγκους.

Τα εμβόλια αποτελούν ένα ισχυρό μέσο για την πρόληψη και την εξάλειψη νοσημάτων

Η ανακάλυψη και η χρήση των *εμβολίων*, βιολογικών παρασκευασμάτων τα οποία διεγείρουν την ανοσία προς ένα συγκεκριμένο παθογόνο ή νόσο, αντιπροσωπεύουν μια σημαντική καμπή στην ιστορία της σύγχρονης ιατρικής. Η πρωτοπόρος έρευνα των Edward Jenner και Louis Pasteur κατά τον 18ο και 19ο αιώνα, αντίστοιχα, αποκάλυψε ότι ο ενοφθαλμισμός αδρανοποιημένων μορφών ενός παθογόνου μπορούσε να προστατεύσει από μεταγενέστερη λοίμωξη με το ενεργό παθογόνο. Ο εμβολιασμός ενός ατόμου, δηλαδή η *ανοσοποίησή* του, οδηγεί στην απόκτηση *ανοσιακής μνήμης*, της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να αποκρίνεται πιο γρήγορα και αποτελεσματικά σε παθογόνα τα οποία έχει συναντήσει προηγουμένως. Στο κυτταρικό επίπεδο, η μνήμη προκύπτει επειδή κύτταρα Β και Τ τα οποία έχουν υποστεί θετική επιλογή και έχουν υψηλή συγγένεια για τον στόχο τους παραμένουν μέσα στον οργανισμό ως *μνημονικά κύτταρα Β και μνημονικά κύτταρα Τ*.

Για να είναι ένα εμβόλιο αποτελεσματικό, θα πρέπει να παράγει μια διατηρούμενη προστατευτική απόκριση κατάλληλη για το παθογόνο-στόχο. Παραδείγματος χάριν, ένα παθογόνο όπως το *Clostridium tetani*, το αίτιο του τετάνου, προκαλεί νόσο με το να απελευθερώνει καταστροφικές πρωτεΐνες οι οποίες ονομάζονται *τοξίνες*. Συνεπώς, ένα αποτελεσματικό εμβόλιο εναντίον του τετάνου θα πρέπει να παράγει μια ισχυρή απόκριση στο επίπεδο των κυττάρων Β. Αντιθέτως, ένα εμβόλιο το οποίο έχει σχεδιαστεί για να αποτρέψει μια νόσο η οποία προκαλείται από ένα ενδοκυτταρικό παθογόνο θα πρέπει να παράγει μια ισχυρή απόκριση των κυττάρων Τ. Το ενεργό συστατικό ενός εμβολίου που είναι υπεύθυνο για τη διέγερση αυτής της ανοσοαπόκρισης μπορεί να πάρει πολλές μορφές:

Εμβόλια που περιέχουν *σκοτωμένα* ή *αδρανοποιημένα* παθογόνα τα οποία έχουν καταστεί ακίνδυνα μετά από κατεργασία με χημικές ουσίες ή υψηλή θερμοκρασία.

Εμβόλια που περιέχουν *εξασθενημένα ζωντανά* παθογόνα τα οποία έχουν συσσωρεύσει μεταλλάξεις έτσι ώστε να μην είναι πλέον νοσογόνα για τα ανθρώπινα κύτταρα. Ο πιο συνήθης τρόπος για να παραχθούν τέτοια εμβόλια είναι οι επαναλαμβανόμενες μολύνσεις καλλιεργούμενων κυττάρων με το παθογόνο μέχρις ότου αυτό να χάσει τη μολυσματικότητά του.

Εμβόλια που αποτελούνται από *υπομονάδες*, και τα οποία περιέχουν μια καθαρισμένη πρωτεϊνική συνιστώσα του παθογόνου. Τέτοιες πρωτεΐνες μπορούν είτε να απομονωθούν από μολυσμένο υλικό (όπως αίμα από χρονίως μολυσμένους ασθενείς) είτε να παραχθούν με μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA.

Εμβόλια που αποτελούνται από *τοξοειδή* (ανατοξίνες) χρησιμοποιούνται εναντίον παθογόνων τα οποία προκαλούν νόσο μέσω εξωκυτταρικών τοξινών. Αυτά τα εμβόλια περιέχουν μια μορφή της τοξίνης η οποία έχει απενεργοποιηθεί με κατεργασία με χημικές ουσίες ή υψηλή θερμοκρασία.

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατέστησε δυνατή την πλήρη εξάλειψη ορισμένων νόσων. Το 1966 είχαν αναφερθεί 20 εκατομμύρια περιστατικά ευλογιάς σε ολόκληρο τον κόσμο. Μόλις 14 χρόνια αργότερα, μετά από τις συνδυασμένες προσπάθειες εμβολιασμού σε περιοχές όπου η νόσος ήταν ενδημική, η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας μπόρεσε να διακηρύξει ότι η ευλογιά έχει εξαλειφθεί. Όμως, παρά την επιτυχία των εμβολίων για την πρόληψη πολλών καταστροφικών νοσημάτων, αρκετά παθογόνα εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση αναφορικά με την ανάπτυξη εμβολίων. Παραδείγματος χάριν, η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά του HIV έχει καταστεί περίπλοκη λόγω της αντιγονικής ποικιλομορφίας των στελεχών HIV. Επειδή ο μηχανισμός αντιγραφής του γενετικού του υλικού ρέπει προς σφάλματα, ένας πληθυσμός HIV παρουσιάζει μια διαρκώς μεταβαλλόμενη παράταξη πρωτεϊνών του ιικού περιβλήματος. Πράγματι, ο ρυθμός μετάλλαξης του HIV είναι περισσότερο από 65 φορές υψηλότερος του αντίστοιχου για τον ιό της γρίπης. Παρ'όλα αυτά, η ταυτοποίηση των προστατευτικών αντισωμάτων σε άτομα τα οποία είναι ανθεκτικά στον HIV καθώς και η πρόοδος στον σχεδιασμό εμβολίων, μας επιτρέπουν να ελπίζουμε ότι η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά του HIV παραμένει μια ρεαλιστική πιθανότητα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι δύο γραμμές άμυνας εναντίον των παθογόνων μικροοργανισμών είναι το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα στοχεύει σε γνωρίσματα που υπάρχουν σε πολλά διαφορετικά παθογόνα, αλλά αγνοεί εκείνα τα παθογόνα που δεν έχουν τα στοχευόμενα γνωρίσματα. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα είναι πιο εξειδικευμένο και πάει πολύ πιο μακρυά. Για να αποκρίνεται αποτελεσματικά σε ένα τεράστιο σύνολο παθογόνων, αυτό το ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει να είναι εξαιρετικά προσαρμοστικό. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα ακολουθεί τις αρχές της εξέλιξης: παράγεται μια τεράστια ποικιλομορφία δυνητικά χρήσιμων πρωτεϊνών· αυτές οι πρωτεΐνες υπόκεινται σε έντονη διεργασία επιλογής ώστε μόνο τα κύτταρα εκείνα που εκφράζουν τις χρήσιμες πρωτεΐνες να παραμένουν, να πολλαπλασιάζονται και να αναπτύσσονται, μέχρις ότου παραχθεί μια αποτελεσματική ανοσοαπόκριση σε έναν συγκεκριμένο εισβολέα.

35.1 Τα αντισώματα έχουν διακριτές μονάδες δέσμευσης αντιγόνου και επακόλουθων δράσεων

Η κύρια ανοσοσφαιρίνη στον ορό είναι η ανοσοσφαιρίνη Γ (IgG). Το μόριό της είναι ένα ετεροτετραμερές με δύο βαριές (H) και δύο ελαφριές (L) αλυσίδες. Η πέψη μορίων IgG με πρωτεάσες, όπως η παπαΐνη, παράγει τρία θραύσματα: δύο F_{ab}, τα οποία διατηρούν τη δραστικότητα πρόσδεσης αντιγόνου, και ένα F_c, το οποίο διατηρεί την ιδιότητα ενεργοποίησης των επακόλουθων δράσεων των αντισωμάτων, όπως την πυροδότηση του καταρράκτη του συμπληρώματος. Τα F_{ab} περιλαμβάνουν την αλυσίδα L και το αμινοτελικό άκρο της αλυσίδας H· το F_c είναι ένα διμερές που αποτελείται από τα δύο καρβοξυτελικά ημίσεα των αλυσίδων H. Οι πέντε διαφορετικές τάξεις αντισωμάτων –IgG, IgM, IgA, IgD, και IgE– διαφέρουν ως προς τις βαριές αλυσίδες τους και, συνεπώς, ως προς τις επακόλουθες δράσεις τους.

35.2 Τα αντισώματα δεσμεύουν συγκεκριμένα μόρια μέσω υπερμεταβλητών θηλιών

Μια συγκεκριμένη πτυχή πρωτεϊνών βρίσκεται σε πολλές από τις καθοριστικές πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πτυχή των ανοσοσφαιρινών αποτε-

λείται από ένα ζεύγος *β*-πτυχωτών επιφανειών οι οποίες στοιχίζονται η μία απέναντι στην άλλη και συνδέονται με έναν μόνο δισουλφιδικό δεσμό. Η επιφάνεια πρόσδεσης του αντιγόνου σχηματίζεται από θηλιές οι οποίες προβάλλουν από τη μία άκρη της δομής και οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν με την αλλαγή των αλληλουχιών αμινοξέων μέσα σε αυτές τις θηλιές. Επικράτειες με πτυχές ανοσοσφαιρινών συνδέονται για τον σχηματισμό αντισωμάτων και άλλων τάξεων πρωτεϊνών μέσα στο ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των αντιγονικών υποδοχέων κυττάρων Τ. Οι δύο αλυσίδες συναθροίζονται ώστε να σχηματιστεί η επιφάνεια δέσμευσης ενός αντισώματος. Τρεις θηλιές από κάθε επικράτεια, οι περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας, σχηματίζουν μια συνεχή επιφάνεια με τεράστια ποικιλομορφία σε σχήμα, ηλεκτρικό φορτίο και άλλα χαρακτηριστικά, που επιτρέπουν σε συγκεκριμένα αντισώματα να προσδένουν μόρια τα οποία κυμαίνονται από μικρά μόρια μέχρι τις μεγάλες πρωτεϊνικές επιφάνειες.

35.3 Η ποικιλομορφία προκύπτει από αναδιατάξεις γονιδίων

Η εντυπωσιακή ποικιλομορφία της αλληλουχίας αμινοξέων στα αντισώματα παράγεται με τις αναδιατάξεις τμημάτων των γονιδίων. Για τις ελαφριές αλυσίδες *κ* των αντισωμάτων, μία από τις 40 μεταβλητές (V) περιοχές (γονιδιακά τμήματα) συνδέεται με μία από τις πέντε περιοχές (γονιδιακά τμήματα) σύνδεσης (J). Η συνδυασμένη μονάδα *VJ* συνδέεται στη συνέχεια με το γονίδιο της σταθερής περιοχής. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να δημιουργηθούν χιλιάδες διαφορετικά γονίδια. Η αναδιάταξη παρόμοιων γονιδιακών τμημάτων γίνεται και για τα γονίδια της βαριάς αλυσίδας, αλλά μια πρόσθετη περιοχή γονιδιακών τμημάτων που ονομάζεται περιοχή ποικιλομορφίας παρεμβάλλεται μεταξύ των περιοχών *V* και *J*. Ο συνδυασμός των αλυσίδων Η και L, όπου η καθεμία προκύπτει από αναδιατεταγμένα γονιδιακά τμήματα, μπορεί να παραγάγει περισσότερα από 10^8 διαφορετικά αντισώματα. Διαφορετικές τάξεις αντισωμάτων προκύπτουν επίσης από αναδιάταξη γονιδίων οδηγεί σε μεταστροφή τάξης, δηλαδή αλλαγή της σταθερής περιοχής της βαριάς αλυσίδας (με ίδια πάντοτε μεταβλητή περιοχή). Ο ολιγομερισμός των μεμβρανοσύνδετων μορίων αντισώματος πυροδοτεί τον καταρράκτη μεταγωγής σήματος μέσα στα κύτταρα Β. Καθοριστικά βήματα σε αυτή τη διεργασία σηματοδότησης αποτελούν η φωσφορυλίωση συγκεκριμένων καταλοίπων τυροσίνης σε αλληλουχίες οι οποίες ονομάζονται μοτίβα ενεργοποίησης ανοσοϋποδοχέων, που βασίζονται σε τυροσίνες (ITAM) και βρίσκονται σε πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται με τα μεμβρανοσύνδετα αντισώματα.

35.4 Οι πρωτεΐνες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα στις κυτταρικές μεμβράνες για αναγνώριση από αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ

Τα ενδοκυτταρικά παθογόνα, όπως οι ιοί και τα μυκοβακτήρια, δεν ανιχνεύονται με ευκολία. Ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες τεμαχίζονται διαρκώς σε μικρά πεπτίδια από τα πρωτεασώματα και παρουσιάζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης από τις πρωτεΐνες τάξης Ι του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Τα πεπτίδια αυτά βρίσκονται μέσα σε μια αύλακα που ορίζεται από δύο *α*-έλικες των πρωτεϊνών τάξης Ι του MHC. Ο συνδυασμός πεπτιδίου και πρωτεΐνης του MHC μπορεί να αναγνωριστεί και να προσδεθεί από έναν αντιγονικό υποδοχέα κυττάρου Τ. Οι τελευταίοι μοιάζουν δομικά με τις επικράτειες πρόσδεσης αντιγόνου των αντισωμάτων, και η ποικιλομορφία στις αλληλουχίες αμινοξέων των αντιγονικών υποδοχέων των κυττάρων Τ προκύπτει από αναδιατάξεις γονιδίων *V(D)J*. Οι αντιγονικοί υποδοχείς των κυττάρων Τ αναγνωρίζουν δομικά στοιχεία τόσο του αντιγονικού πεπτιδίου όσο και της πρωτεΐνης του MHC που το παρουσιάζει.

Τα κυτταροτοξικά κύτταρα Τ πυροδοτούν τη διεργασία της απόπτωσης σε κύτταρα-στόχους τους, μέσω αλληλεπιδράσεων του συμπλόκου πεπτιδίου και πρωτεΐνης τάξης Ι του MHC με τον αντιγονικό υποδοχέα κυττάρου Τ, υποβοηθούμενες από το μόριο του συνυποδοχέα CD8. Τα βοηθητικά κύτταρα Τ αναγνωρίζουν πεπτίδια τα οποία παρουσιάζονται μέσω των πρωτεϊνών τάξης ΙΙ του MHC, μιας διαφορετικής κατηγορίας πρωτεϊνών του MHC, οι οποίες εκφράζονται μόνο σε αντιγονοπαρουσι-

αστικά κύτταρα, όπως είναι τα κύτταρα Β και τα μακροφάγα. Τα βοηθητικά κύτταρα Τ εκφράζουν τον συνυποδοχέα CD4, αντί του CD8. Το μόριο CD4 αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες τάξης ΙΙ του MHC που βρίσκονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Οι πορείες μεταγωγής σήματος που πυροδοτούνται μετά την αναγνώριση από τους αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ των συμπλόκων αντιγονικών πεπτιδίων-μορίων πρωτεϊνών του MHC, με τη βοήθεια των συνυποδοχέων CD4 και CD8, είναι παρόμοιες με εκείνες στα κύτταρα Β. Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας προκαλεί βλάβη στο ανοσοποιητικό σύστημα μολύνοντας και σκοτώνοντας κύτταρα που εκφράζουν το μόριο CD4, όπως τα βοηθητικά κύτταρα Τ.

35.5 Το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλει στην πρόληψη και την εκδήλωση νοσημάτων στον άνθρωπο

Θεωρητικά, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε θέση να παράγει αντισώματα και αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ οι οποίοι προσδένονται σε μόρια του εαυτού – δηλαδή μόρια που υπάρχουν σε υγιείς οργανισμούς οι οποίοι δεν είναι μολυσμένοι από κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό. Υπάρχουν μηχανισμοί επιλογής οι οποίοι εμποδίζουν τέτοια μόρια που κατευθύνονται εναντίον του εαυτού να εκφράζονται μέσα στον οργανισμό σε μεγάλες ποσότητες. Η διεργασία περιλαμβάνει τόσο θετική επιλογή, ώστε να εμπλουτιστεί ο πληθυσμός κυττάρων που εκφράζουν μόρια τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσδέσουν ξένα αντιγόνα σε ένα κατάλληλο πλαίσιο, όσο και αρνητική επιλογή, η οποία εξαλείφει όλα εκείνα τα κύτταρα που εκφράζουν μόρια με υπερβολικά μεγάλη συγγένεια για αυτοαντιγόνα. Αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, μπορούν να προκύψουν από την ενίσχυση μιας ανοσοαπόκρισης εναντίον ενός αυτοαντιγόνου. Τα εμβόλια διεγείρουν την ανοσιακή μνήμη ώστε να εμποδιστεί, ή ακόμη και να εξαλειφθεί, μια νόσος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πρόσθετες γνώσεις

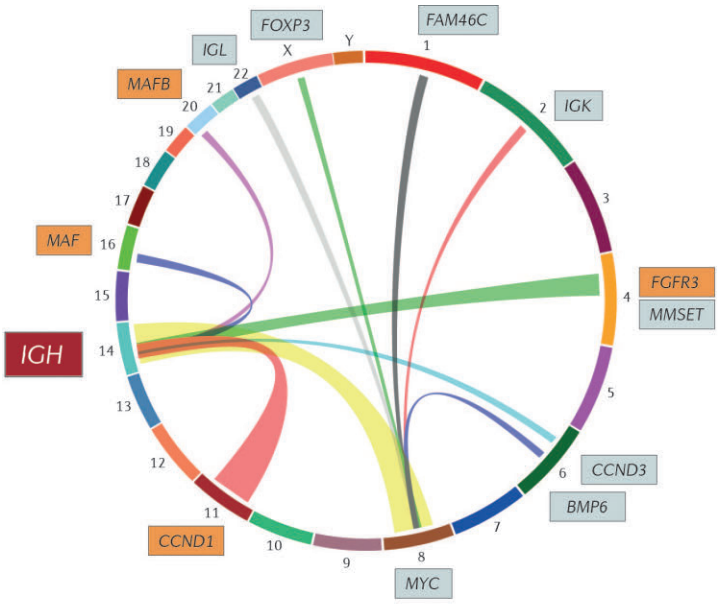
Οι κίνδυνοι που ενέχει η μεταστροφή τάξης

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύσαμε τους πανίσχυρους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν τα κύτταρα Β και Τ για να παράγουν ποικιλομορφία στα αντισώματα και στους αντιγονικούς υποδοχείς κυττάρων Τ (TCR). Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι εντελώς «ακίνδυνοι». Παραδείγματος χάριν, οι διεργασίες του ανασυνδυασμού V(D)J (Εικόνα 35.20) και της μεταστροφής τάξης (Εικόνα 35.23) περιλαμβάνουν την εισαγωγή –και τελικά την εκ νέου συνένωση– δίκλωνων ρηγμάτων στο γονιδιωματικό DNA. Οποιαδήποτε διαταραχή στη διαδικασία αυτή μπορεί να καταστήσει την εν λόγω περιοχή ευαίσθητη σε χρωμοσωματική μετατόπιση, παρόμοια μ' εκείνη που περιγράφεται στο Υποκεφάλαιο 14.5. Επειδή τα κύτταρα Β είναι εξειδικευμένα να παράγουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων, η μετατόπιση φέρ' ειπείν ενός *ογκογονιδίου* στην περιοχή αυτή μπορεί να οδηγήσει στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οι οποίες ενδέχεται να πυροδοτήσουν μια ανεξέλεγκτη αύξηση − πράγμα που αποτελεί «σήμα-κατατεθέν» της έναρξης και της εξέλιξης του καρκίνου.

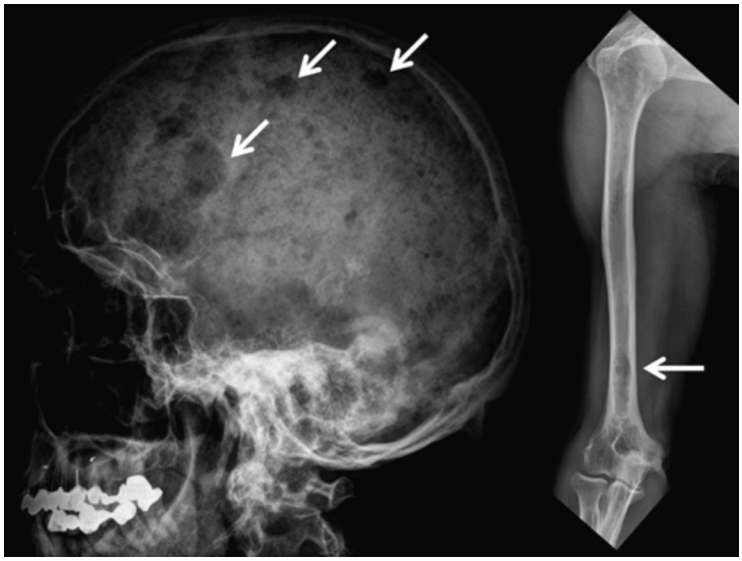
Στην πραγματικότητα, έχουν παρατηρηθεί αρκετές τέτοιες μετατοπίσεις. Ας δούμε ένα παράδειγμα: Η περιοχή του γονιδιώματος που κωδικεύει τα γονιδιακά τμήματα της βαριάς αλυσίδας (ο επονομαζόμενος γενετικός τόπος *IGH*) εδράζεται στο χρωμόσωμα 14. Η μετατόπιση γονιδιωματικών περιοχών από τα χρωμοσώματα 4, 11, 16 και 20, μεταξύ άλλων, στον τόπο *IGH* τοποθετεί σημαντικά ογκογονίδια υπό τον έλεγχο του ισχυρού υποκινητή της βαριάς αλυσίδας. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι γνωστό ότι συνιστούν τα πρωτεύοντα γενετικά συμβάντα που εντέλει οδηγούν στο *πολλαπλό μυέλωμα* (Εικόνα 35.44), μια μορφή κακοήθειας τελικά διαφοροποιημένων κυττάρων Β (πλασματοκυττάρων, Εικόνα 35.4).

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι παγκοσμίως η δεύτερη πιο κοινή αιματολογική κακοήθεια, αντιπροσωπεύει δε το 1,7% όλων των κακοηθειών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Χαρακτηρίζεται από έκκριση υπερβολικής ποσότητας μονοκλωνικών πρωτεϊνικών αντισωμάτων από ταχέως αυξανόμενα και διαιρούμενα πλασματοκύτταρα, τα οποία κανονικά εδράζονται στον μυελό των οστών. Στις κλινικές εκδηλώσεις της συγκεκριμένης νόσου περιλαμβάνονται: νεφρική ανεπάρκεια λόγω του υπερβολικού φορτίου πρωτεϊνών· αναιμία λόγω του υπερπληθυσμού πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών που περιορίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων του αίματος (αιμοποίηση)· και οστικές, επίπονες, αλλοιώσεις (Εικόνα 35.45) λόγω του ότι τα κύτταρα όγκου μέσα στον μυελό των οστών αυξάνουν την δραστικότητα και τον αριθμό των *οστεοκλαστών* (των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την οστική αποικοδόμηση), ενώ μειώνουν τον αριθμό των *οστεοβλαστών* (των κυττάρων που παράγουν νέο οστό).

Η αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος συνήθως περιλαμβάνει χημειοθεραπεία και, εφόσον ο ασθενής πληροί ορισμένα κριτήρια, μεταμόσχευση *αυτόλογου μοσχεύματος βλαστικών κυττάρων* (autologous stem cell transplant, ASCT). Στην περίπτωση του ASCT, συλλέγονται και συμπυκνώνονται



ΕΙΚΟΝΑ 35.44 Μετατοπίσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Στο διάγραμμα της εικόνας, τα χρωμοσώματα απεικονίζονται γύρω γύρω στην περιφέρεια του κύκλου, ενώ οι γραμμές υποδεικνύουν συμβάντα μετατόπισης μεταξύ δύο γονιδιωματικών τόπων. Το πάχος των γραμμών υποδεικνύει τη συχνότητα με την οποία παρατηρείται η εκάστοτε μετατόπιση στους ασθενείς. *Παρατηρήστε* τον μεγάλο αριθμό γραμμών που ξεκινούν από τον γενετικό τόπο *IGH* (immunoglobulin heavy chain), τον γενετικό τόπο της βαριάς αλυσίδας, ο οποίος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14. [Ανατύπωση κατόπιν αδείας από Macmillan Publishers Ltd. *Nature Reviews Clinical Oncology* 14:100-113. S Manier et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. © 2017.]



ΕΙΚΟΝΑ 35.45 Οστικές αλλοιώσεις σε έναν ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα. Εικόνες ακτίνων Χ του κρανίου (αριστερά) και του δεξιού βραχιόνιου οστού (δεξιά) ενός ασθενούς που έχει διαγνωστεί με πολλαπλό μυέλωμα και βρίσκεται σε πλήρη ύφεση εδώ και πέντε χρόνια. Τα βέλη υποδεικνύουν πολλαπλές οστικές αλλοιώσεις οι οποίες δεν θα επιδιορθωθούν ακόμα και αν ο καρκίνος παραμείνει σε πλήρη ύφεση. [Από RC Walker, et al. Imaging of Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Dyscrasias. *J Nucl Med* 2012; 53:1091-1101. DOI:10.2967/jnumed.111.098830. Copyright © 2012, Society of Nuclear Medicine, Inc.]

τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα του ίδιου του ασθενούς. Στη συνέχεια, για να απομακρυνθούν τα καρκινικά κύτταρα, καθώς και πολλά τοπικά υγιή κύτταρα του μυελού των οστών, χορηγείται ακτινοβολία υψηλής δόσης ή χημειοθεραπεία. Κατόπιν, τα βλαστικά κύτταρα επανεισάγονται στον ασθενή προκειμένου να αποκατασταθεί η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αξίζει εδώ να σημειωθεί πως μολονότι οι προσεγγίσεις αυτές έχουν βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, οποιαδήποτε περαιτέρω εμβάθυνση στην κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που διέπουν το πολλαπλό μυέλωμα ενδέχεται να επιτρέψει την ανάπτυξη νέων θεραπειών οι οποίες θα είναι εξειδικευμένες για συγκεκριμένες μετατοπίσεις και μεταλλάξεις που παρατηρούνται σε συγκεκριμένους ασθενείς (εν ολίγοις, θα είναι «στα μέτρα» του κάθε ασθενούς).

ΟΡΟΙ-ΚΛΕΙΔΙΑ

έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, σελ. 1136
προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, σελ. 1136
φαγοκύτταρο, σελ. 1137
υποδοχέας τύπου Toll (TLR), σελ. 1137
παθογόνο μοριακό μοτίβο (PAMP), σελ. 1138
ενδοτοξίνη, σελ. 1138
χυμική ανοσοαπόκριση, σελ. 1140
λεμφοκύτταρο Β (κύτταρο Β), σελ. 1140
αντιγόνο, σελ. 1140
αντιγονικός προσδιοριστής (επίτοπος), σελ. 1140
κυτταρική ανοσοαπόκριση, σελ. 1140

κυτταροτοξικό λεμφοκύτταρο Τ, σελ. 1140
βοηθητικό λεμφοκύτταρο Τ, σελ. 1140
ανοσοσφαιρίνη Γ, σελ. 1141
F_{ab}, σελ. 1141
F_c, σελ. 1141
ελαφριά αλυσίδα (L), σελ. 1142
βαριά αλυσίδα (H), σελ. 1142
τμηματική ευκαμψία, σελ. 1142
ανοσοσφαιρίνη Μ, σελ. 1143
ανοσοσφαιρίνη Α, σελ. 1143
ανοσοσφαιρίνη Δ, σελ. 1143
ανοσοσφαιρίνη Ε, σελ. 1143
μεταβλητή περιοχή, σελ. 1144
σταθερή περιοχή, σελ. 1144
πτυχή ανοσοσφαιρινών, σελ. 1144
υπερμεταβλητή θηλιά, σελ. 1144
περιοχή καθορισμού της συμπληρωματικότητας (CDR), σελ. 1144
ανασυνδυασμός *V(D)J*, σελ. 1148
μοτίβο ενεργοποίησης ανοσοϋποδοχέων που βασίζεται σε τυροσίνες (ITAM), σελ. 1150
κυκλοσπορίνη, σελ. 1151
απτένιο, σελ. 1151
μεταστροφή τάξης, σελ. 1151
μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC), σελ. 1153
πρωτεΐνη τάξης Ι του MHC, σελ. 1153
πρωτεΐνη-μεταφορέας που σχετίζεται με την επεξεργασία αντιγόνου (TAP), σελ. 1153
ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA), σελ. 1153
β_2-μικροσφαιρίνη, σελ. 1153
αντιγονικός υποδοχέας των κυττάρων Τ, σελ. 1155
CD8, σελ. 1156
διατρησίνη, σελ. 1157
κοκκιοένζυμο, σελ. 1157
πρωτεΐνη τάξης ΙΙ του MHC, σελ. 1157
CD4, σελ. 1158
ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), σελ. 10160
θετική επιλογή, σελ. 1161
αρνητική επιλογή, σελ. 1162
αυτοάνοσο νόσημα σελ. 1162
καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), σελ. 1163
εμβόλιο, σελ. 1163
ανοσιακή μνήμη, σελ. 1163
εμβόλια που περιέχουν σκοτωμένα ή αδρανοποιημένα παθογόνα, σελ. 1163
εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένα ζωντανά παθογόνα, σελ. 1163
εμβόλια που αποτελούνται από υπομονάδες, σελ. 1163
εμβόλια που αποτελούνται από τοξοειδή, σελ. 1164

ΑΣΚΗΣΕΙΣ

1. *Τα πρώτα πράγματα έχουν τον πρώτο λόγο*. Να διακρίνετε το έμφυτο από το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. ✓1

2. *Ποικιλομορφία των αντισωμάτων*. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί που χρησιμοποιούν τα (λεμφο)κύτταρα Β για να παραγάγουν την ποικιλομορφία των αντισωμάτων; ✓4

3. *Κράτα γερά!* Να εξηγήσετε τη διαφορά μεταξύ συγγένειας και συνάφειας. Για ποια τάξη ανοσοσφαιρινών θα ήταν η συνάφεια σημαντική για την αναγνώριση αντιγόνων;

4. *Έμφυτες ικανότητες*. Ένα στέλεχος ποντικών έχει ταυτοποιηθεί ως μη ανταποκρινόμενο στον LPS. Η απουσία απόκρισης οφείλεται στην αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος στην ενδοκυτταρική επικράτεια του TLR-4. Να προτείνετε μια εξήγηση για την απουσία απόκρισης.

5. *Προσδέματα των TLR*. Το μοριακό σχήμα PAMP που αναγνωρίζεται από τον TLR-3 είναι το δίκλωνο RNA (dsRNA). Εναντίον ποιων παθογόνων θα ήταν ο TLR-3 ένας αποτελεσματικός ανοσιακός υποδοχέας; ✓1

6. *Ενεργειακή θεώρηση και κινητική*. Ας υποθέσουμε ότι η σταθερά διάστασης ενός συμπλόκου F_{ab}-απτενίου στους 25°C είναι 3×10^{-7} M.

(α) Ποια είναι η τιμή της πρότυπης ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης;

(β) Οι ανοσολόγοι συχνά μιλούν για τη σταθερά συγγένειας (K_a), δηλαδή το αντίστροφο της σταθεράς διάστασης, όταν συγκρίνουν αντισώματα μεταξύ τους. Ποια είναι η σταθερά συγγένειας αυτού του F_{ab};

(γ) Η σταθερά ταχύτητας για την απελευθέρωση του απτενίου από το σύμπλοκο είναι 120 s^{-1}. Ποια είναι η σταθερά ταχύτητας για την πρόσδεση; Τι υπονοεί η τιμή αυτού του μεγέθους σχετικά με την έκταση της δομικής μεταβολής που υφίσταται το μόριο του αντισώματος μετά την πρόσδεση του απτενίου;

7. *Λαμπρή εκπομπή*. Ορισμένα παράγωγα ναφθαλίνης εμφανίζουν ασθενή κίτρινο φθορισμό όταν βρίσκονται σε πολικό περιβάλλον (π.χ. νερό) και έντονο μπλε φθορισμό όταν βρίσκονται σε ιδιαίτερα άπολο περιβάλλον (π.χ. εξάνιο). Η πρόσδεση ε-δανσυλο-λυσίνης σε ειδικό αντίσωμα συνοδεύεται από ιδιαίτερα σημαντική αύξηση της έντασης του φθορισμού και μετατόπιση του μήκους κύματος από το κίτρινο στο μπλε. Τι αποκαλύπτει αυτό το εύρημα για τη φύση του συμπλόκου αντισώματος-απτενίου; ✓3

8. *Μινι-αντισώματα*. Το F_{ab} ενός αντισώματος έχει την ίδια συγγένεια για το μονοσθενές απτένιο με την ανέπαφη IgG. ✓3

(α) Ποια είναι η μικρότερη μονάδα ενός αντισώματος η οποία μπορεί να διατηρήσει την εξειδίκευση και τη συγγένεια πρόσδεσης της ανέπαφης πρωτεΐνης;

(β) Να σχεδιάσετε μια συμπαγή πρωτεΐνη με μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, η οποία να μπορεί να προσδένει αντιγόνο με μεγάλη ειδίκευση και συγγένεια.

9. *Διεγείροντας τα κύτταρα Β*. Τα λεμφοκύτταρα Β, οι πρόδρομοι των πλασματοκυττάρων, διεγείρονται προς πολλαπλασιασμό από πολυσθενή αντιγόνα τα οποία προσδένονται σε υποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική τους μεμβράνη. Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαμεμβρανικές ανοσοσφαιρίνες. Τα μονοσθενή αντιγόνα, αντιθέτως, δεν ενεργοποιούν τα κύτταρα Β.

(α) Τι αποκαλύπτουν τα ευρήματα αυτά για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων Β;

(β) Πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντισώματα για την ενεργοποίηση των κυττάρων Β;

10. *Μια έξυπνη στρατηγική κλωνοποίησης*. Κατά την κλωνοποίηση του γονιδίου που κωδικεύει την αλυσίδα *α* του αντιγονικού υποδοχέα των λεμφοκυττάρων Τ, υβριδοποιήθηκε cDNA από λεμφοκύτταρα Τ με mRNA από λεμφοκύτταρα Β. Ποιος ήταν ο σκοπός αυτής της υβριδοποίησης; Μπορεί αυτή η στρατηγική να έχει γενικότερη εφαρμογή;

11. *Ευαισθησία σε παθογόνα*. Ασθενείς οι οποίοι έχουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικεύει την πρωτεΐνη TLR-4 είναι ευαίσθητοι σε λοιμώξεις από αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Γιατί αυτοί οι ασθενείς είναι ευπρόσβλητοι από αυτόν τον συγκεκριμένο τύπο παθογόνου;

12. *Ταίριαξε, ταίριαξε*. Γιατί είναι σημαντικό να είναι ταυτόσημα τα αλληλόμορφα HLA του δότη και του δέκτη στη μεταμόσχευση οργάνων; ✓7

13. *Καθοδήγηση*. Προτού καθιερωθεί ο μηχανισμός παραγωγής ποικιλομορφίας στα αντισώματα, είχε προταθεί κυρίως από τον Linus Pauling ένας διαφορετικός μηχανισμός που βασιζόταν σε πιθανή αναδίπλωση της πρωτεΐνης του αντισώματος γύρω από το αντιγόνο. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, αντισώματα με διαφορετικές εξειδικεύσεις είχαν την ίδια αλληλουχία αμινοξέων, αλλά αναδιπλώνονταν διαφορετικά γύρω από διαφορετικά αντιγόνα. Να προτείνετε μια δοκιμή για αυτό το μοντέλο.

14. *Αντιμετωπίζοντας την έλλειψη νοήματος*. Τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκυττάρων, αποικοδομούν μόρια mRNA στα οποία δεν υπάρχει ένα μακρύ ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (είναι δηλαδή *ανοηματικά*). Αυτή η διεργασία ονομάζεται αποσύνθεση του RNA λόγω έλλειψης νοήματος. Να εισηγηθείτε έναν ρόλο για τη διεργασία αυτή στα ανοσοκύτταρα.

15. *Νικώμενοι, αλλ' ουκ απολλύμενοι*. Για να κατανοήσετε τον ρόλο των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τον πολλαπλασιασμό και τη μολυσματικότητα ενός βακτηριακού στελέχους που προκαλεί νόσο, διεξάγετε πειράματα χημικής μεταλλαξιγένεσης σε μια καλλιέργεια αυτών των βακτηρίων. Κατά την πορεία των ερευνών σας για τα προκύπτοντα μεταλλαγμένα στελέχη, έχετε ταυτοποιήσει ένα σύνολο μεταλλαγμένων βακτηρίων τα οποία είναι ακόμη ζωντανά αλλά έχουν σημαντικά μειωμένη λοιμογόνο δύναμη. Πώς θα μπορούσαν αυτά τα μεταλλαγμένα στελέχη να είναι χρήσιμα για την ανάπτυξη εμβολίου;

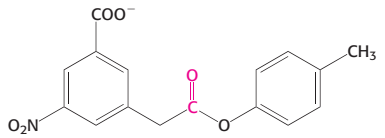
16. *Παρουσίαση*. Η αλληλουχία αμινοξέων μιας μικρής πρωτεΐνης είναι

MSRLASKNLIRSDHAGGLLQATYSAVSS-
IKNTMSFGAWSNAALNDSRDA ✓5

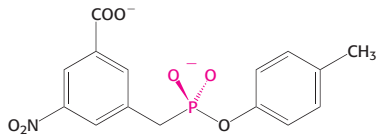
Να προβλέψετε το πιο πιθανό πεπτίδιο για παρουσίαση από το μόριο HLA-A2 τάξης I του MHC.

Άσκηση μηχανισμού

17. *Καταλυτικό αντίσωμα*. Έχει παραχθεί ένα αντίσωμα εναντίον του ενδιαμέσου μεταβατικής κατάστασης για την υδρόλυση του ακόλουθου εστέρα.



Εστέρας



Ανάλογο μεταβατικής κατάστασης

Ορισμένα από τα μόρια αυτών των αντισωμάτων καταλύουν την υδρόλυση του εστέρα. Ποια κατάλοιπα αμινοξέων θα περιμένατε να υπάρχουν στη θέση δέσμευσης αντιγόνου αυτών των αντισωμάτων;

Άσκηση συνδυασμού ύλης από διάφορα κεφάλαια

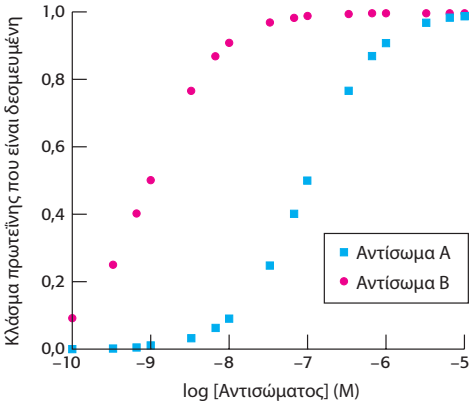
18. *Σηματοδότηση*. Οι πρωτεϊνικές τυροσυλοφωσφατάσες, όπως το μόριο CD45 που εκφράζεται τόσο στα κύτταρα Β όσο και στα κύτταρα Τ, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση πρωτεϊνικών τυροσυλοκινασών όπως οι Fyn και Lck, οι οποίες είναι πολύ όμοιες με την Src. Να εισηγηθείτε έναν μηχανισμό για την ενεργοποίηση αυτών των πρωτεϊνικών κινασών μέσω της απομάκρυνσης μιας φωσφορικής ομάδας από ένα κατάλοιπο φωσφοτυροσίνης.

Άσκηση ερμηνείας δεδομένων

19. *Ωρίμαση συγγένειας*. Ένας ποντικός εμβολιάζεται με μια ολιγομερή ανθρώπινη πρωτεΐνη. Λίγο μετά την ανοσοποίηση, προκύπτει μια κυτταρική σειρά η οποία εκφράζει ένα μόνο μόριο αντισώματος, το αντίσωμα Α. Η ικανότητα του αντισώματος Α να προσδένεται στη συγκεκριμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη προσδιορίστηκε και τα αποτελέσματα φαίνονται στην παρακάτω γραφική παράσταση. Μετά από επαναληπτικούς εμβολιασμούς με την ίδια πρωτεΐνη, προκύπτει μια άλλη κυτταρική σειρά η οποία εκφράζει ένα διαφορετικό μόριο αντισώματος (αντίσωμα Β). Τα αποτελέσματα από τα πειράματα πρόσδεσης του αντισώματος Β στην πρωτεΐνη ανοσοποίησης φαίνονται επίσης στην ίδια παράσταση. Να υπολογίσετε από τα δεδομένα τα ακόλουθα:

(α) Τη σταθερά διάστασης (K_d) για το σύμπλοκο πρωτεΐνης-αντισώματος Β.

(β) Τη σταθερά διάστασης για το σύμπλοκο πρωτεΐνης-αντισώματος Α.



Η σύγκριση της αλληλουχίας αμινοξέων των αντισωμάτων A και B αποκαλύπτει ότι είναι ταυτόσημες σε όλες τις θέσεις εκτός από μία. Τι σας λέει αυτό σχετικά με τους μηχανισμούς παραγωγής των γονιδίων που κωδικεύουν αντισώματα στα λεμφοκύτταρα B; 4