


_____ :

_____ :

_____ :

_____ ! _____ !

1. _____ , _____ .
2. _____ (_____ × _____).
3. _____ (_____ !).
4. _____ ?
5. _____ (_____ × _____).
6. _____ ?
7. _____ ?
8. _____ (_____ !).
9. _____ , _____
10. _____ : _____ , _____
11. _____ !). _____ , _____
12. _____ , _____

1.	: _____ : _____ : _____	
2.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> : <input type="checkbox"/> ; <input type="checkbox"/> ; <input type="checkbox"/> .	
3.		
4.	: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ; <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ; : _____	
5.	: <input type="checkbox"/> ; <input type="checkbox"/> .	
6.	: _____	
7.	: _____	

8.

() () () () ()	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>	() () () () ()
---------------------------------	---	---------------------------------

9.

:

□ ; □ ; □ ; □ ; □ ; □ ; □ ; □ ; □ ; □ .

10.

11.

: □ ; □ ; □ .

: □ ; □ .

12.

- ; -

-

		-			

1.

7425

22 2016
- 2981,6
40.

2.



3.

16,5

dbSNP

4.

10%

7

1000

2_

3_TCR

1_

TCR

text.pdf

5.

6.

7.

1.

_____ , _____

_____ (1,5) .

2.

(2,5 , 0,25):

) ,) ,)

,) ;

) ,) ,) ,) .

	1. A → T	2. A → G	3. A →	4. A → C	5. A → U

3.

, dbSNP

, _____

_____ dbSNP? _____

_____ (3) .

4.

() _____

_____ ;

- _____ () .

_____ (3) .

5.

, - (3 , 0,25) .

	ZAP70	Rag1	CD45	CD3	D80 -	DNA-PK -
-						
-						

6. , TCR (3 , 0,25)

	-		/	
Fyn				
Lck				
ZAP70				

7. , ,
(4 , 0,5):

- , -		
CD4+ - MHC I , CD8+ - - MHC II		
- ,		
- CD40L, - CD40L		
RSS ()		
« »		
CD3		

Видео 1. Рекомбинация генов TCR и антител

Гены иммуноглобулинов (а также Т-клеточных рецепторов TCR) состоят из отдельных сегментов, распределенных по ДНК, которые затем соединяются вместе в результате процесса, называемого соматической рекомбинацией, для того чтобы создать функциональные иммуноглобулиновые гены. Гены тяжелых цепей имеют три типа сегментов – V-сегменты (*variable*, переменные), D-сегменты (*diversity*, разнообразящие) и J-сегменты (*joining*, соединяющие). Гены легких цепей, как показано здесь, имеют только два типа сегментов – V и J. Способные к рекомбинации сегменты имеют специфические последовательности, регулирующие рекомбинацию, названные RSS (recombination signal sequences). Белковые комплексы, содержащие продукты активируемых при рекомбинации генов Rag-1 и Rag-2, специфически связываются с RSS-последовательностями. В этом примере они связываются с RSS-последовательностями, ограничивающими V-сегмент и J-сегмент. Отдельные сегменты генов, с RSS-последовательностями которых связались Rag-комплексы, случайно выбираются из множества копий каждого типа сегмента, находящихся в иммуноглобулиновом локусе. Rag-1/2 комплекс собирает вместе два сегмента, которые будут соединены, и разрезает ДНК строго по границам RSS-последовательностей. После разрезания в ДНК на концах выбранных сегментов образуются шпильки, а на границах RSS-последовательностей – двунитевые разрывы ДНК. Другие белки: ДНК-зависимая протеинкиназа DNA-ПК, Ku, Artemis и димер ДНК-лигазы XRCC4, встраиваются в большой комплекс вместе с белками Rag, которые его затем покидают. Затем разрывы ДНК по краям RSS-последовательностей замыкаются, образуя последовательность называемую signal joint, в результате чего возникает кольцевая молекула ДНК, которая не будет далее участвовать в процессе рекомбинации. Шпильки ДНК на границах сегментов затем разрезаются, в этот участок приходит еще один фермент – концевая дезоксирибонуклеотидтрансфераза (TdT), которая добавляет на концы нитей дополнительные нуклеотиды. Другие ферменты комплекса лигируют ДНК двух сегментов, тем самым завершая процесс рекомбинации.

Видео 2. Презентация антигена Т-клетке

Профессиональные антигенпрезентирующие клетки экспрессируют молекулы МНС обоих типов, в этом случае – МНС II класса и костимуляторные молекулы, такие как CD80. Для стимуляции Т-клетки антигенпрезентирующей клеткой – в первом случае CD4 Т-клетки, нужно взаимодействие между Т-клеточным рецептором и корецептором CD4 с одной стороны, и молекулой МНС II, связавшей антигенный пептид, с другой стороны, а также взаимодействие между молекулами CD28 и CD80. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки и Т-клетки создает сигнал, работающий в обоих направлениях – в результате его антигенпрезентирующая клетка будет экспрессировать дополнительные костимуляторные молекулы CD86 и CD40. С другой стороны, сигналы от Т-клеточного рецептора и CD28 заставляют Т-клетку экспрессировать лиганд CD40 –

молекулу CD40L. Взаимодействие между CD40L и CD40, а также дополнительная стимуляция при помощи CD86 и CD28 приводит к полной активации Т-клетки. Активация CD8 Т-клетки также является многостадийным процессом взаимодействия рецепторов и их лигандов. Аналогичный первичный сигнал, активирующий антигенпрезентирующую клетку, приводит к тому, что она экспрессирует другие костимуляторные молекулы, например 4-1BBL. Первичная активация CD8 Т-клетки вызывает у неё экспрессию 4-1BB. Связывание 4-1BBL и 4-1BB необходимо для полной активации CD8 Т-клетки.

Видео 3. TCR Т-клетки узнает антиген

Т-клеточный рецептор (TCR) – это комплекс, состоящий из распознающих антиген α и β -цепей, вокруг которого на мембране Т-клетки находится белок CD3, состоящий из γ , δ , ϵ и ξ -цепей. Все эти цепи на своих цитоплазматических участках имеют хотя бы одну копию аминокислотной последовательности ITAM, тирозин-содержащего участка, необходимого для активации молекулы. С цитоплазматическими доменами цепей CD3 связано множество протеинкиназ семейства Src, необходимых для функционирования TCR. Киназа Fyn важна для активации Т-клетки. Другие молекулы, участвующие в активации Т-клетки, включают молекулу CD45, цитоплазматический домен которой имеет тирозин-фосфотазную активность, и Т-клеточный корецептор, CD4 либо CD8. В этом примере мы рассмотрим пример с корецептором CD4. Молекула корецептора своим цитоплазматическим доменом связана с тирозинкиназой Lck. Цитоплазматический фермент ZAP70 также играет важную роль в активации Т-клетки. В случае CD4 Т-клетки её TCR узнает антигенный пептид, связанный с молекулой МНС II класса. Когда рецептор Т-клетки связывается с узнаваемым им МНС-пептидным комплексом, внутри лимфоцита происходит множество событий. Во-первых, киназа Fyn активируется фосфатазой CD45, которая удаляет ингибирующую фосфатную группу с Fyn. Активированная киназа Fyn затем фосфорилирует ITAM-участки цепей молекулы CD3, которые в фосфорилированном состоянии становятся участками связывания для ZAP70, другой киназы, участвующей в этом процессе, которая теперь способна связать с фосфорилированной ξ -цепью. Корецептор, например, CD4, тоже способен связаться с тем же комплексом МНС-пептид, что и Т-клеточный рецептор. Это связывание приводит к тому, что связанная с молекулой корецептора киназа Lck оказывается в тесном соседстве с киназой ZAP70, которую Lck может фосфорилировать, таким образом активируя. Активированная ZAP70 теперь может связывать, фосфорилировать и таким образом активировать множество адаптерных белков, участвующих в передаче сигнала, например, LAT, который в свою очередь способен запускать другие внутриклеточные пути передачи сигнала.

: (, 3
 : (), ,) , 2 2 (

1()
Rana temporaria ().
 , .
 (,).

2()
 (,).² .
 , .
 , , : ,
 , , , , .
 , , : , ,
 , , .

3
 2 - .
 .

XXXI

. ,2016 .10

1.

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

:

--	--

1: _____

2.

_____,
()

,	,

,	,

2: _____

3.

3: _____

XXXII

2016 .

,10

_____ : «ExPharm-»
1, 2,;

1 (2). «ExPharm-»
1.
1:

1	((B)HR)	(%)		
2				
, 29				
Cl, 2000				
2				
2				
Cl2, 2000				
200				

2 (4).

·

1.

2

,

2.

2		(%)		
+				
,2 .				
+				
Cl2 +				
+				
Cl +				
+				

3 (6).

,
,
(+ - ; - - ; = - ; 0 -).

	-		(!)
2 ,			
29 ,			
Cl, 2000			
2 ,			
2 ,			
Cl2, 2000			
200 ,			
2 . ,			

4 (1,5)

(/)	()	
-	(/)	
(/)		
b-	(/)	
(/)		
(/)		

5 (7,5)

1
1-5
-/
2
(-)
5.1. 2
(I-VI)
(-)
1 - 5,
(I-VI) - (-).

		(I - VI)	(-) -
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

5.2. (),
(1-5).

1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

), (« »)

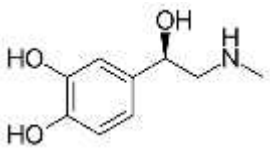
«ExPharm – »

« », « » « ».

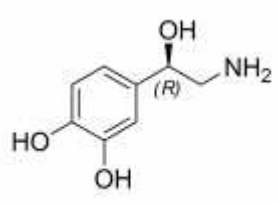
« ».

BHR HR

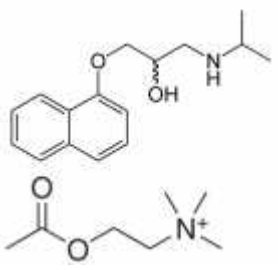
«STOP»



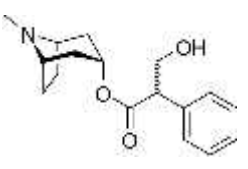
() (L-1 (3,4-)-2-) —



() [1], L-1-(3,4-)-2- —



() —

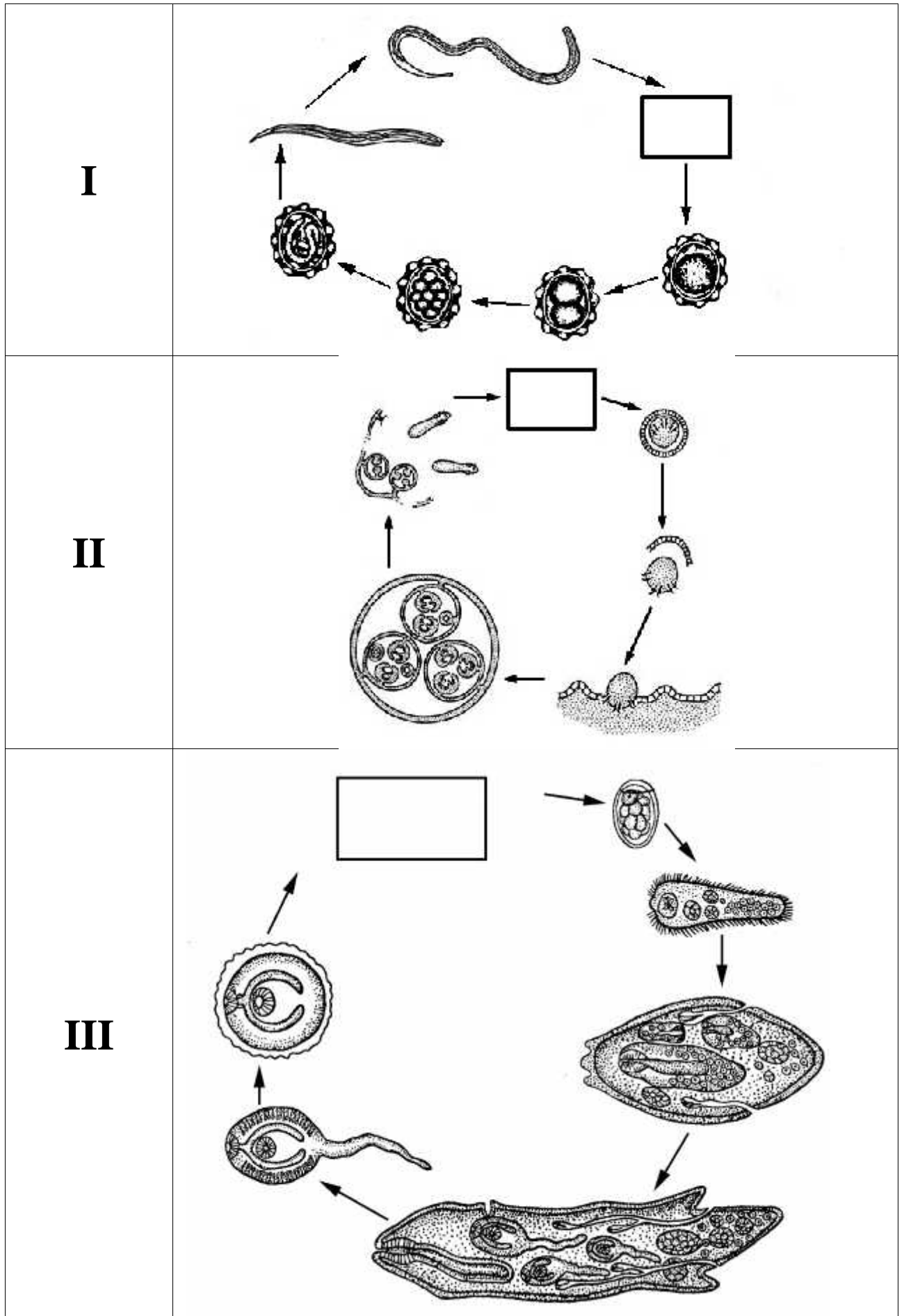


-

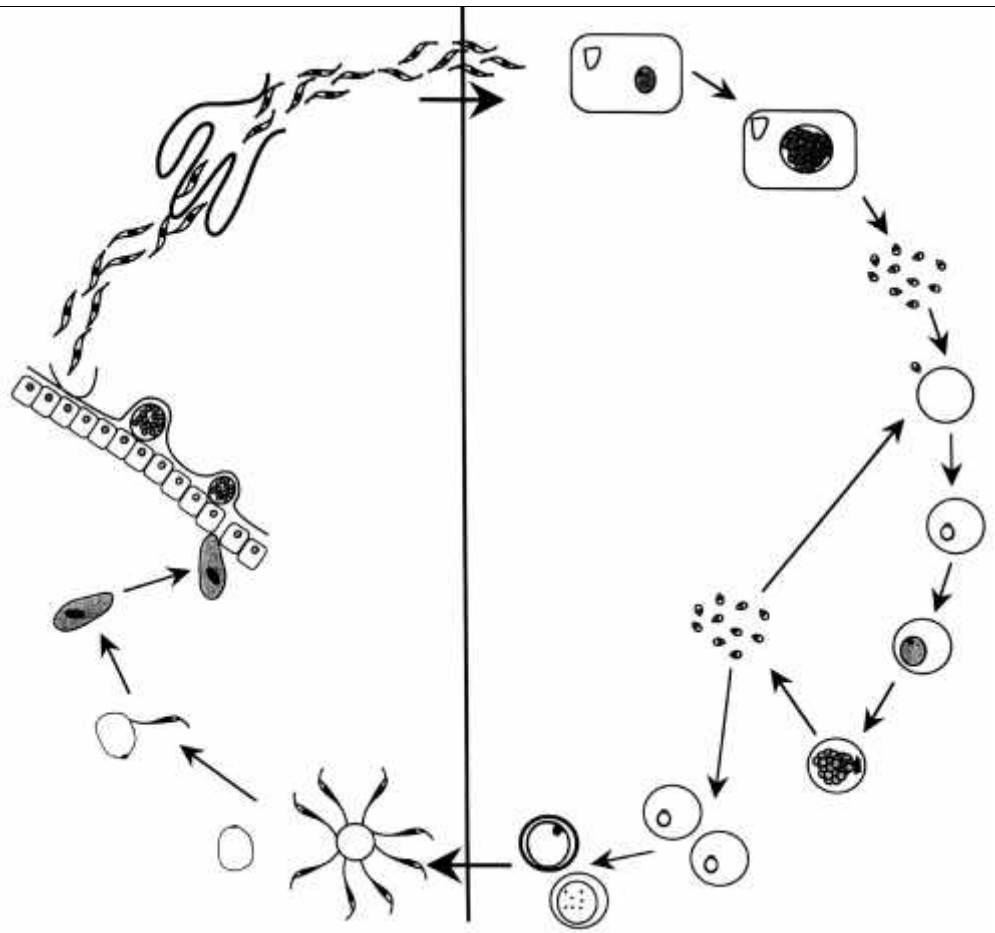
2.
(

(I-VI)

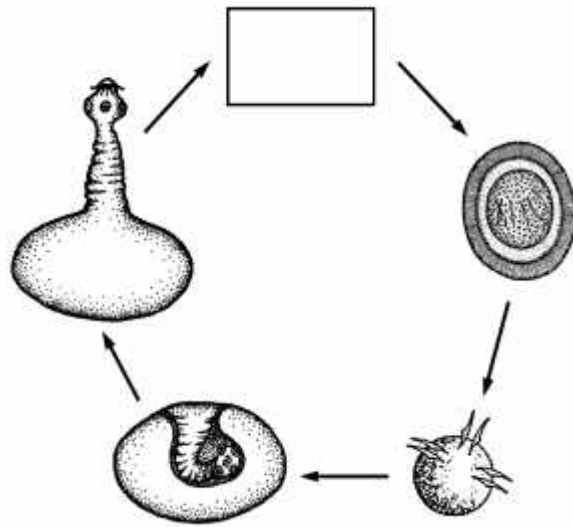
):



IV



V



VI

