



Иммуногенетика

Подготовила: Умбетова И.гр.693

План

- 1. Функции МНС
- 2. Характеристика МНС
- 3. Генетическая карта МНС
- 4. Наследование МНС
- 5. Строение классических МНС
- 6. МНС 1 класса
- 7. МНС 2 класса
- 8. Сравнение МНС 1 и МНС 2 класса

- **Иммуногенетика** – раздел иммунологии, изучающий генетические основы становления и развития иммунных реакций

MHC (Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости – система генов, кодирующих антигены, определяющих функционирование иммунной системы

HLA (Human Leucocyte Antigen) – главный комплекс гистосовместимости человека

H-2 – главный комплекс гистосовместимости мыши



Актуальность

- Первый антиген гистосовместимости — антиген Мас — открыл в 1958 г. французский исследователь Ж. Доссе. Компьютерный анализ результатов серологических реакций сывороток много рожавших женщин с донорскими лейкоцитами позволил голландским исследователям описать локус Four (четыре) с генами, контролирующими его продукты — антигены 4a и 4b, впоследствии получившего титул «второго локуса». Двумя годами позже американские исследователи идентифицировали локус LA с аллельной парой антигенов LA1 и LA2, как оказалось впоследствии полностью идентичный антигену Мас. Этот локус впоследствии получил титул «первого». Было доказано, что локусы Four и LA локализуются рядом друг с другом на одной и той же хромосоме, независимо от антигенов 5a и Sb, являются членами одной и той же системы антигенов, которую Ж. Доссе и соавт. назвали системой Hu-I — от «Human-I».

- В этом же году впервые было сформулировано предположение об аллельном полиморфизме генов системы Hу-I. Исследования Ван Руда и соавторов установили, что локус Four является комплексным (рис. 12.1), помимо генов, кодирующих антигены 4а и 4b, включает ряд генов, кодирующих антигены 6а, 6b, 7а, 7b, 7с и 7d и наследуемых в блоке. Были описаны антигены 8а и 9а. В целом к 1968 г. (рис. 12.1) в системе Hу-I было идентифицировано 15 антигенов. Важнейшую роль в идентификации лейкоцитарных антигенов и в развитии этих исследований сыграли работы Terasaki P. и McClelland, предложивших для определения антигенов использовать микролимфациatotоксическую реакцию и созданные ими микротехнику и микрооборудование.

Открытие МНС. Нобелевская премия 1980 г.



Жан Доссе

Открыл первый антиген
гистосовместимости
человека (HLA)



Барух Бенацераф

Открыл гены иммунного
ответа (Ir-гены)



ФУНКЦИИ МНС

Биологическая роль МНС

Распознавание «свой – чужой»

– реакция отторжения трансплантата, РТПХ (реакция трансплантат против хозяина)

Регуляция взаимодействий клеток иммунной системы – рестрикция вовлечения в иммунный ответ лимфоцитов, через презентацию АГ

Регуляция силы иммунного ответа на антиген – гены иммунного ответа (Ir) – *от англ. immune response*

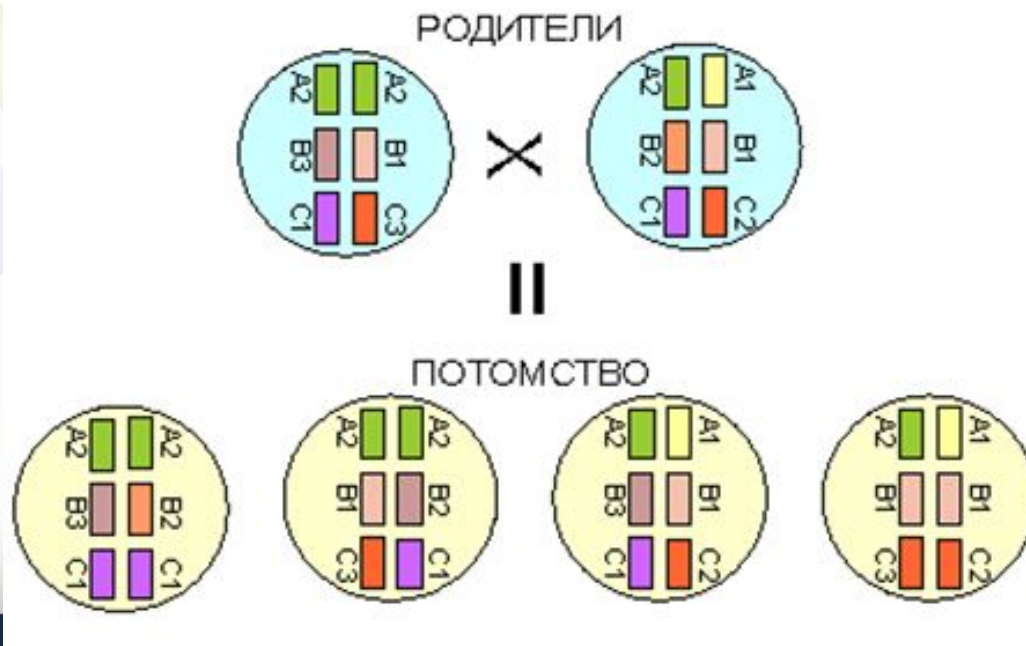
A stylized DNA double helix is the central graphic element. The two strands are represented by thick, curved ribbons in shades of purple and blue. The base pairs are depicted as colorful cylinders in red, green, yellow, and cyan, connected by thin black lines. The background is a dark blue gradient with faint, overlapping geometric shapes.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МНС

Характеристики комплекса

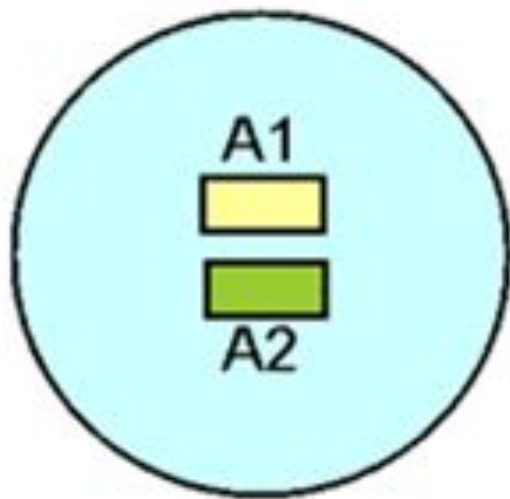
Гены комплекса МНС (в отличие от генов TCR и Ig) не подвергаются рекомбинации.

Механизм их приспособления к вариабельности (неограниченному множеству потенциальных АГ) заключается в их генетическом полиморфизме, полигенности и кодоминантном типе наследования



Характеристики комплекса: ПОЛИМОРФИЗМ

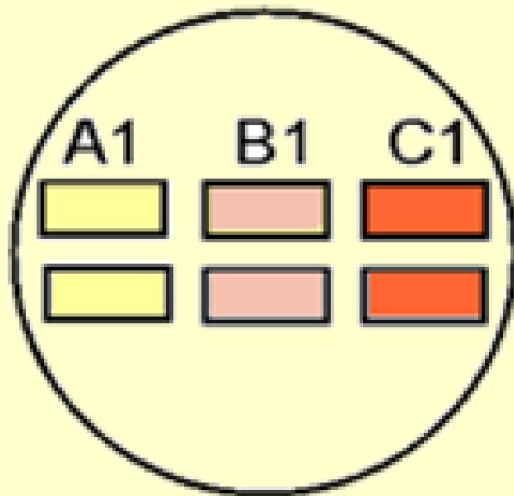
Полиморфизм



существование большого количества различных специфичностей HLA-генов в пределах каждого локуса. Гены отличаются между собой по нуклеотидным последовательностям, входящим в вариабельный участок ДНК

Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ

Полигения



**наличие нескольких неаллельных
близкосцепленных генов, белковые
продукты которых сходны в
структурном отношении и выполняют
идентичные функции**

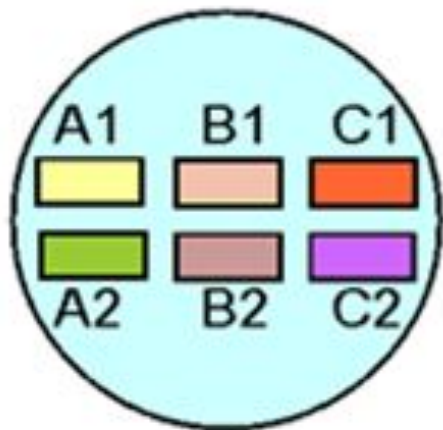
Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ и ПОЛИМОРФИЗМ

Система HLA, включает гены

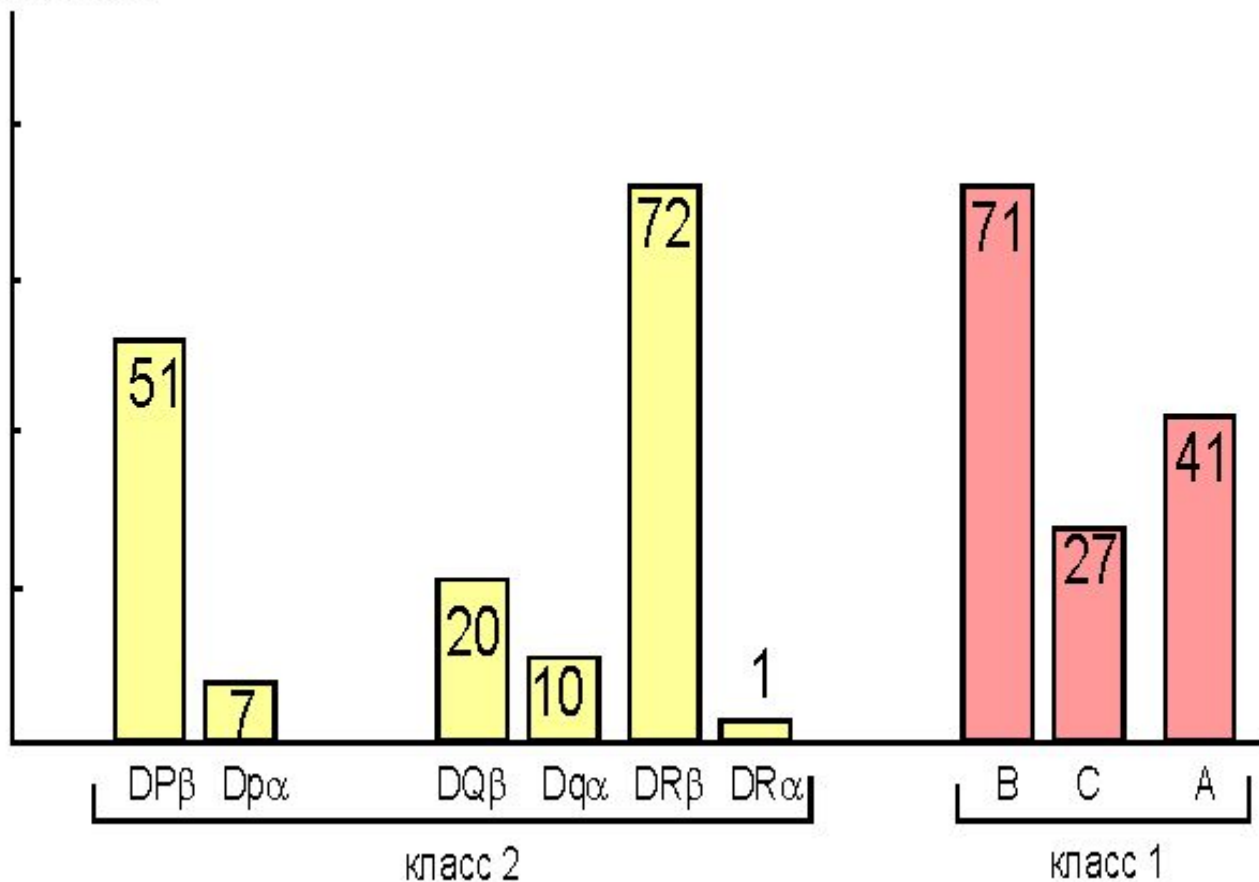
1 класса: A, B, C

2 класса: DR, DP, DG

Полиморфизм
и полигения

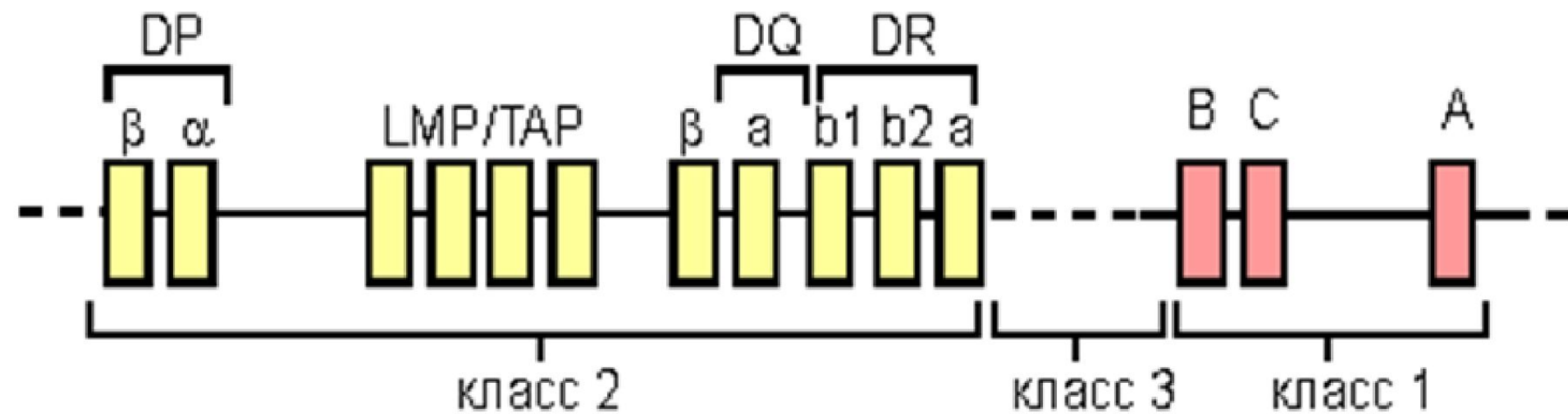


Число аллелей



A stylized DNA double helix is the central graphic. The two strands are represented by thick, curved ribbons in shades of purple and blue. The base pairs are shown as horizontal bars connecting the strands, colored in red, green, yellow, and cyan. The background is a dark blue gradient with some lighter blue geometric shapes.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МНС



Гены MHC делятся на три группы.
 Каждая группа включает гены, контролирующие синтез полипептидов одного из трех классов MHC

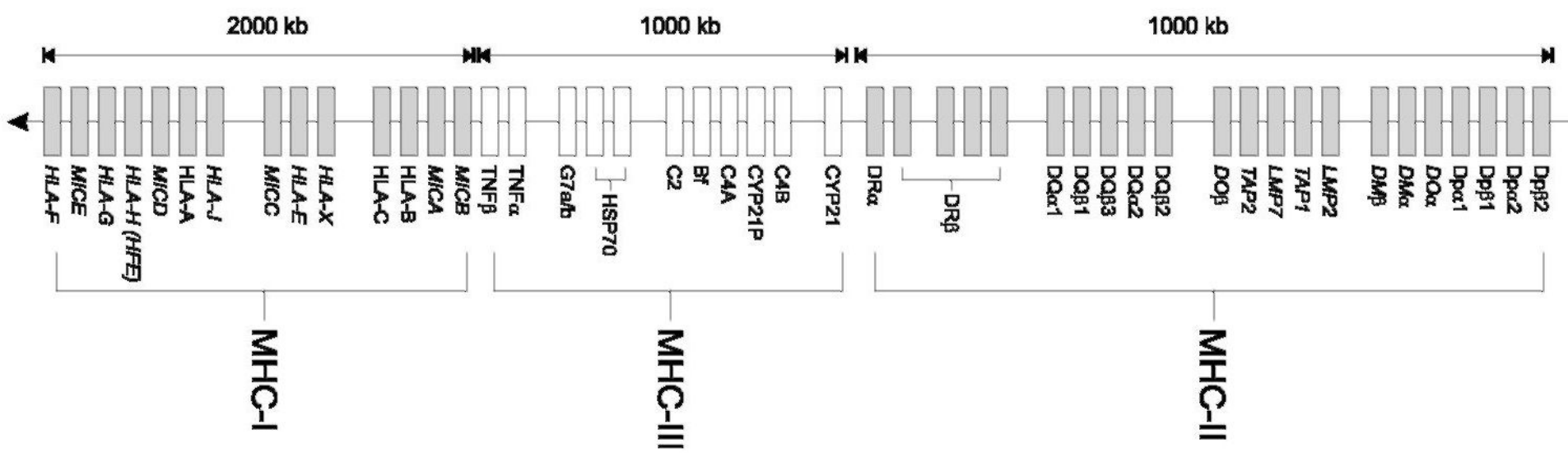
Three regions : HLA-I

HLA-II

HLA-III

Antigens are expressed on cells

Antigens are proteins in serum and other body fluids (e.g. C4, C2, factor B, TNF). Antigens of class III gene products have no role in graft rejection.



MHC-I класс
 Гены групп HLA-A, HLA-B и HLA-C кодируют молекулы MHC класса I.

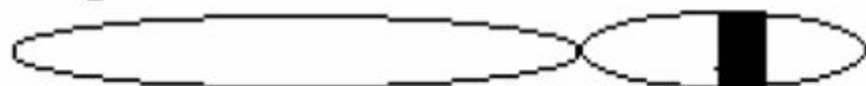
MHC-II класс
 Гены групп HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR кодируют молекулы MHC класса II.

MHC-III обозначает область между MHC-I и MHC-II, здесь картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента (C4a и C4b, C2, фактора В), цитокинов - (TNF-α и лимфотоксина), 21-гидроксилазы (фермента, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов) и др.

Неклассические гены не принадлежат ни к одному из классов MHC. Описано 6 таких генов в области расположения генов MHC-I (E, F, G, H, J, X), и 6 - в области MHC-II (DM, DO, CLIP, TAP, LMP, LNA)

хромосома 6

HLA



Регионы носят название:
класс 1, класс 2, класс 3

класс II

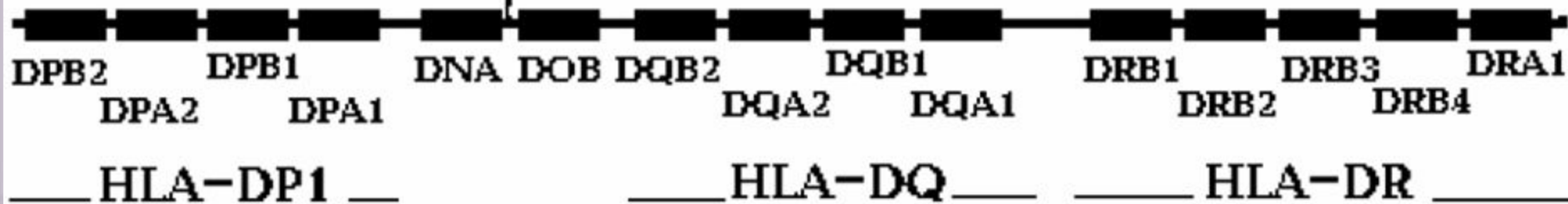
класс III

класс I

DP DQ DR 21-OH C4 B C2 TNF B C A

В названии каждого
HLA-гена присутствует
буквенное обозначение
гена (локуса)

RING3 RING4





НАСЛЕДОВАНИЕ МНС

Экспрессия на мембране клетки

HLA-A

HLA-B

HLA-C

HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR

HLA-A

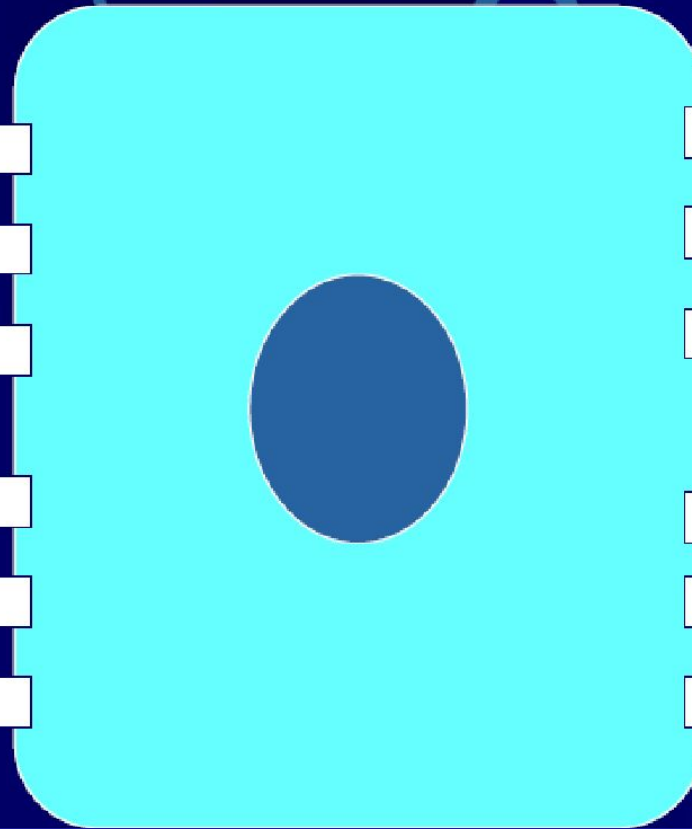
HLA-B

HLA-C

HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR



Гены МНС кодоминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (А, В, С) в каждой из гомологичных хромосом, генов МНС-II - также по 3 (DP, DQ, DR); следовательно, если у матери и отца нет одинаковых аллелей, то каждый человек имеет как минимум 12 различных основных аллелей каждого гена МНС классов I и II, вместе взятых.



СТРОЕНИЕ классических МНС

Классификация генов и их продуктов

Класс I

ЛОКУСЫ

A, B, C

Класс II

ЛОКУСЫ

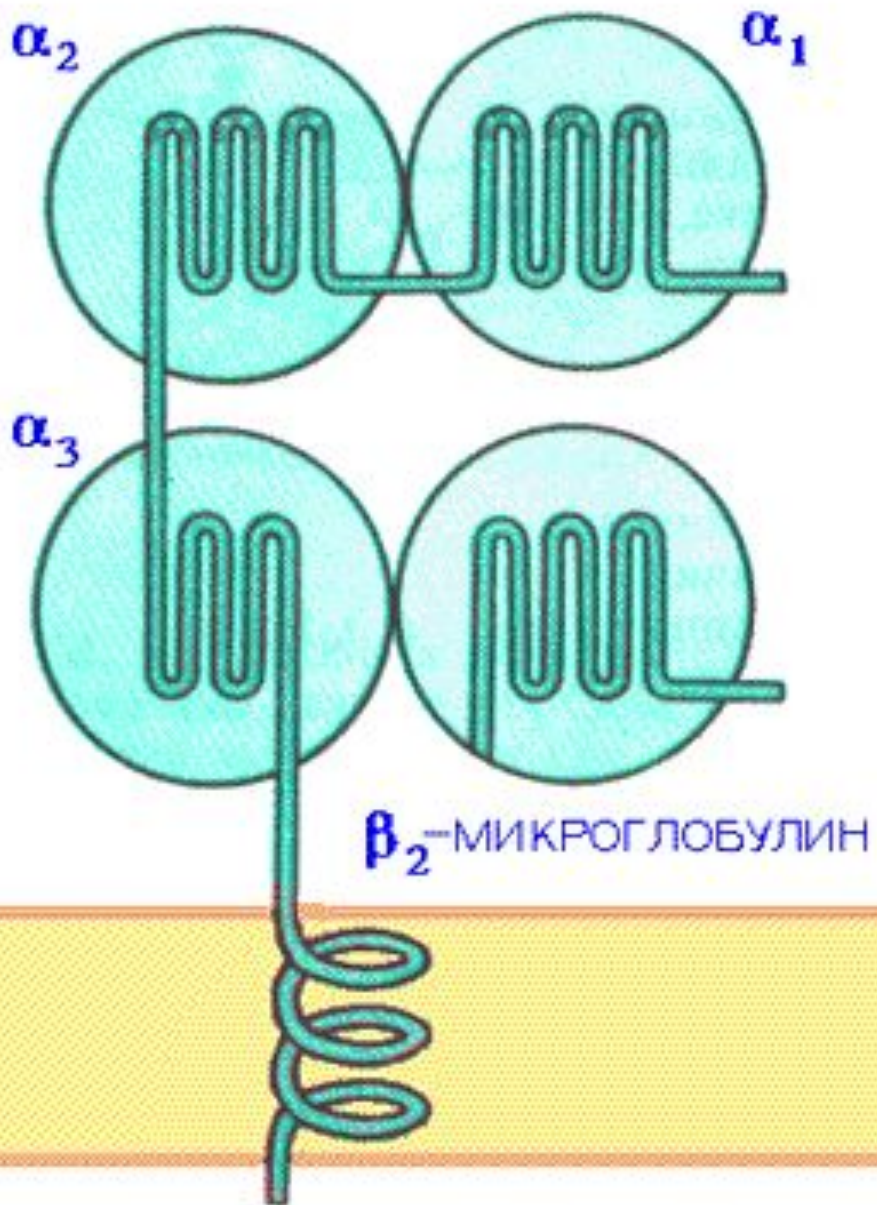
DP, DQ, DR

HLA-A1; HLA-A2; HLA-A3; ... HLA-A28

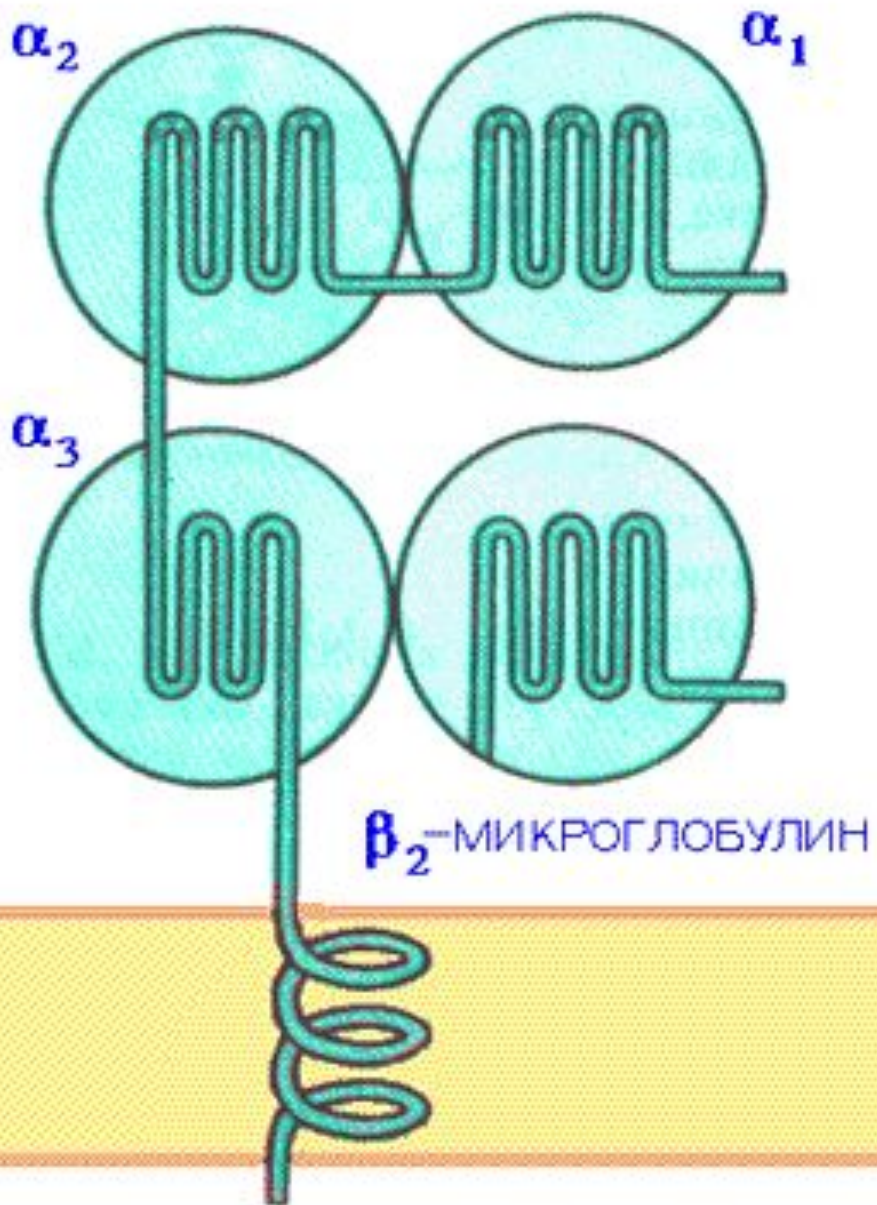
HLA-B1; HLA-B2; HLA-B3; ... HLA-B61



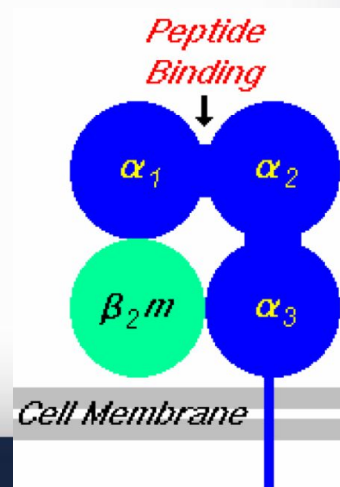
МНС I класса



Молекула I класса состоит из 2-х цепей. Тяжелой α -цепи и легкой β_2 -микροглобулина

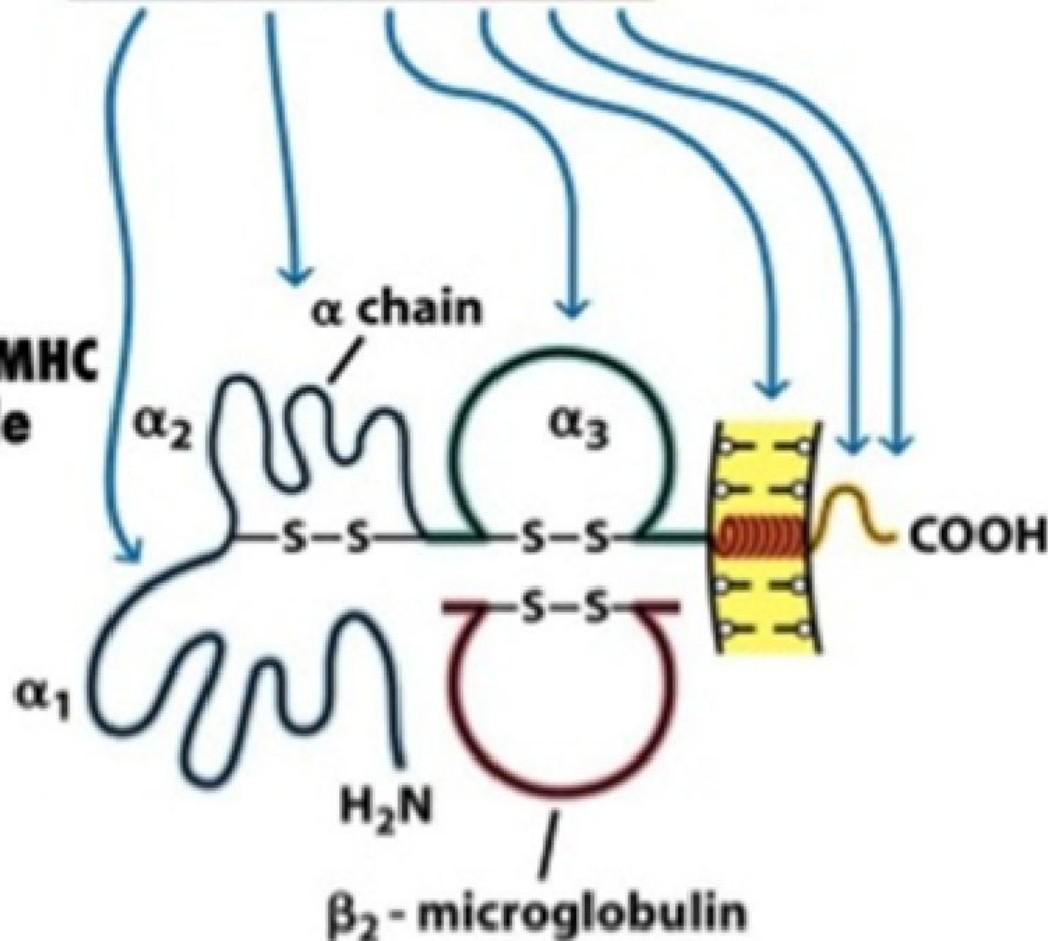


α -цепь, включает три фрагмента: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Внеклеточный содержит 3 домена - α_1 , α_2 и α_3 . Связывание антигенного пептида происходит в щели, образованной α_1 - и α_2 -доменами.





Class I MHC molecule



Экзонная организация генов, кодирующих α -цепь молекул I класса

1 экзон, кодирующий сигнальный пептид,
 4 экзона, кодирующие 3 внешних и трансмембранный домены,
 2 экзона, кодирующие небольшой цитоплазматический домен

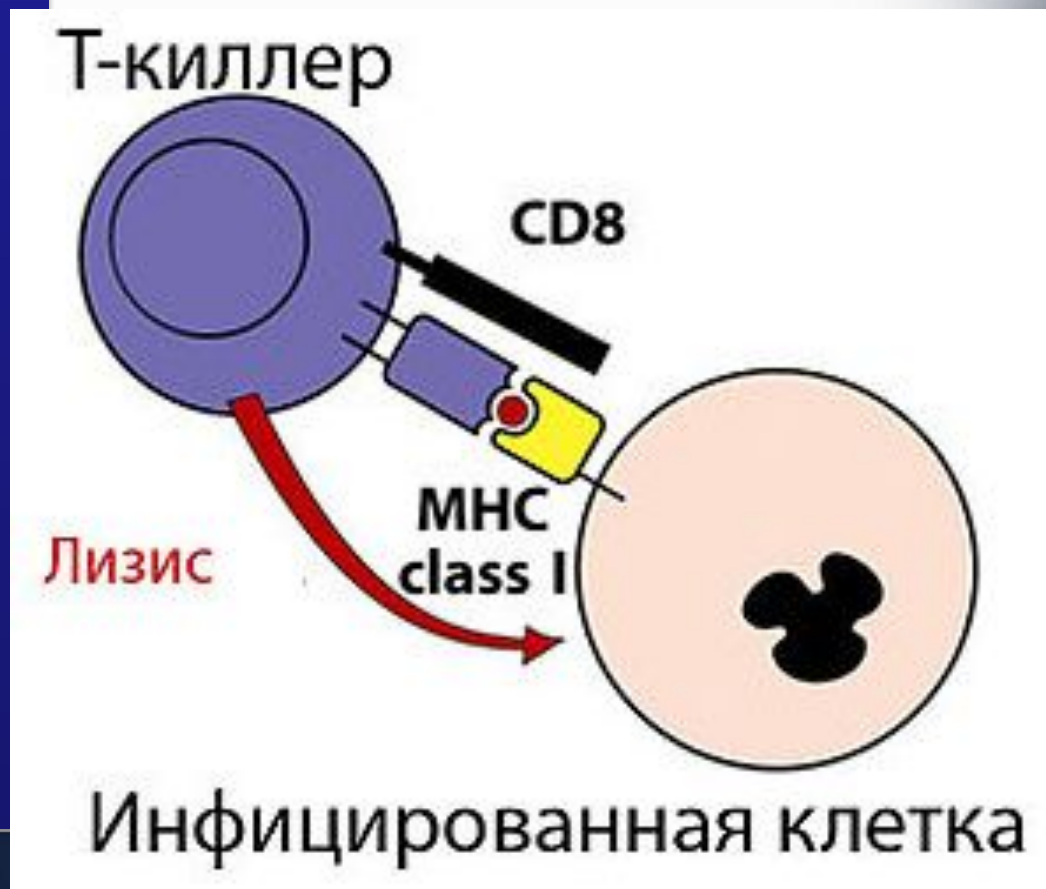
Экспрессия и функции МНС 1 класса

Экспрессия

антигены представлены на всех клетках, тканях и органах, поэтому они являются главными трансплантационными антигенами.

Функции

Реакция отторжения трансплантата;
Рестрикция активности цитотоксических реакций Т-киллеров.



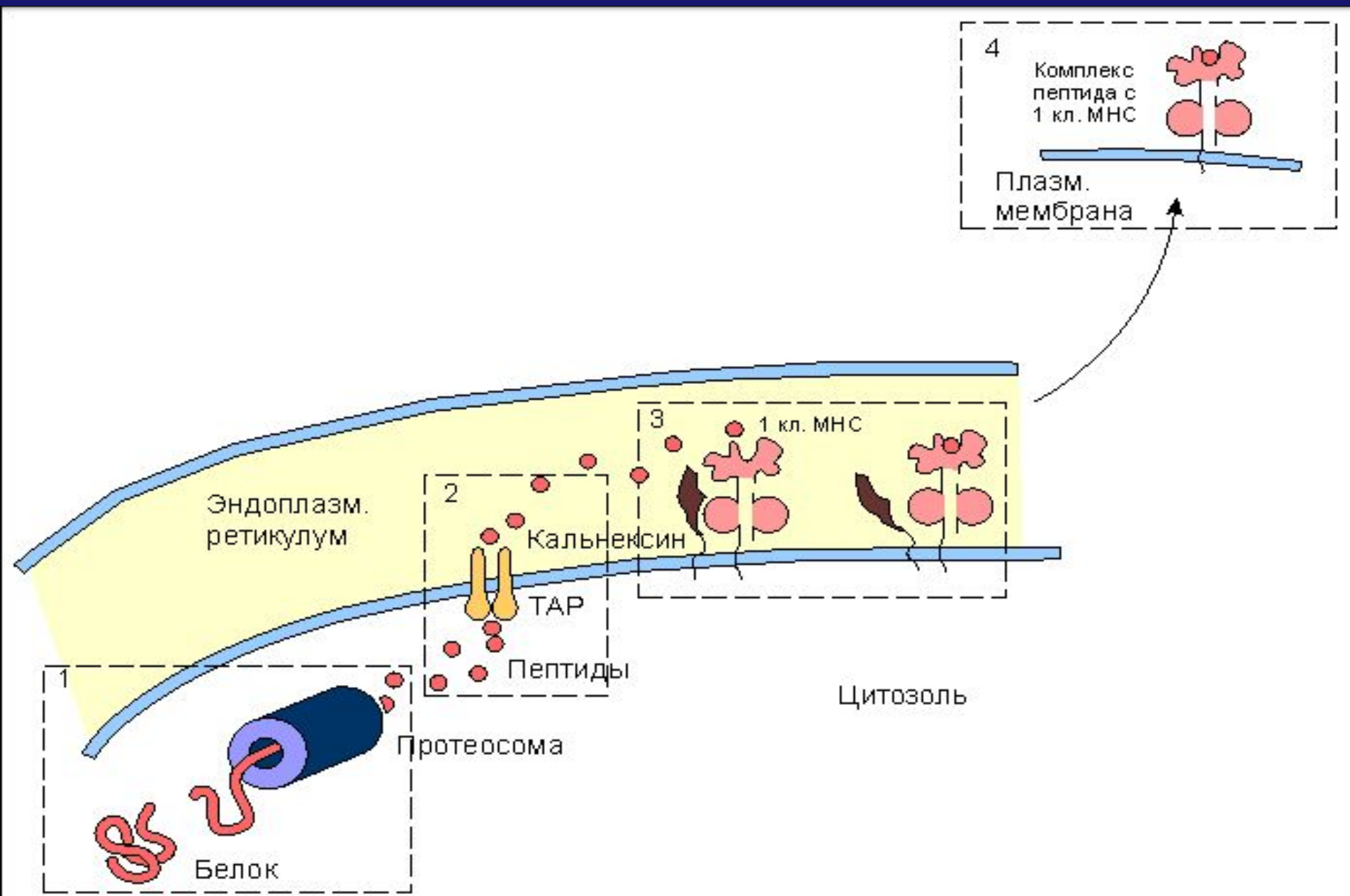
МНС-I «обслуживают» зону цитозоля, сообщаемого через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит фолдинг синтезированных белковых молекул.

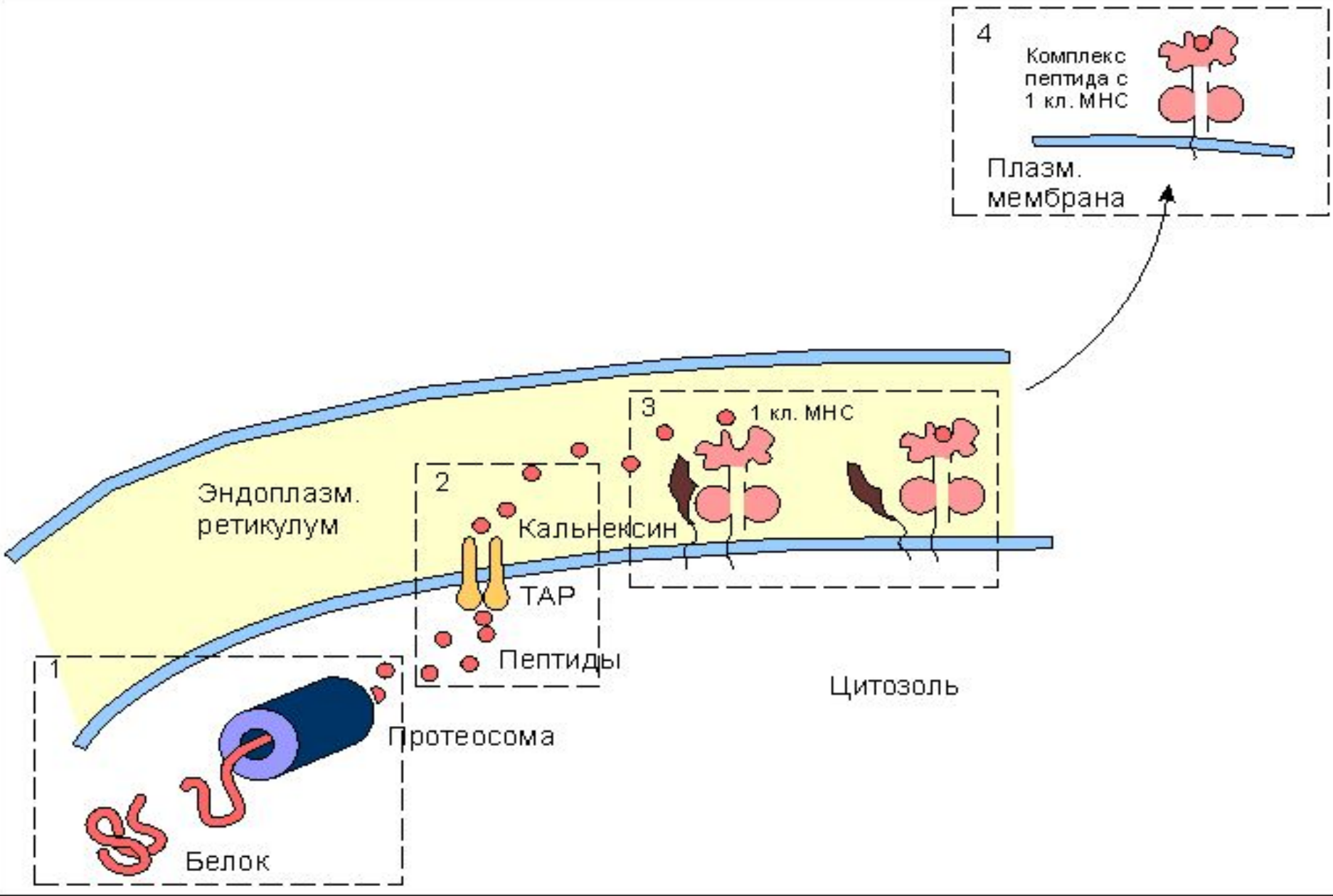
При возникновении ошибок (в том числе и при синтезе вирусных белков) белковые продукты расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы).

Образующиеся пептиды связываются с молекулами МНС-I, которые представляют Т-лимфоцитам внутриклеточно образующиеся пептидные АГ.

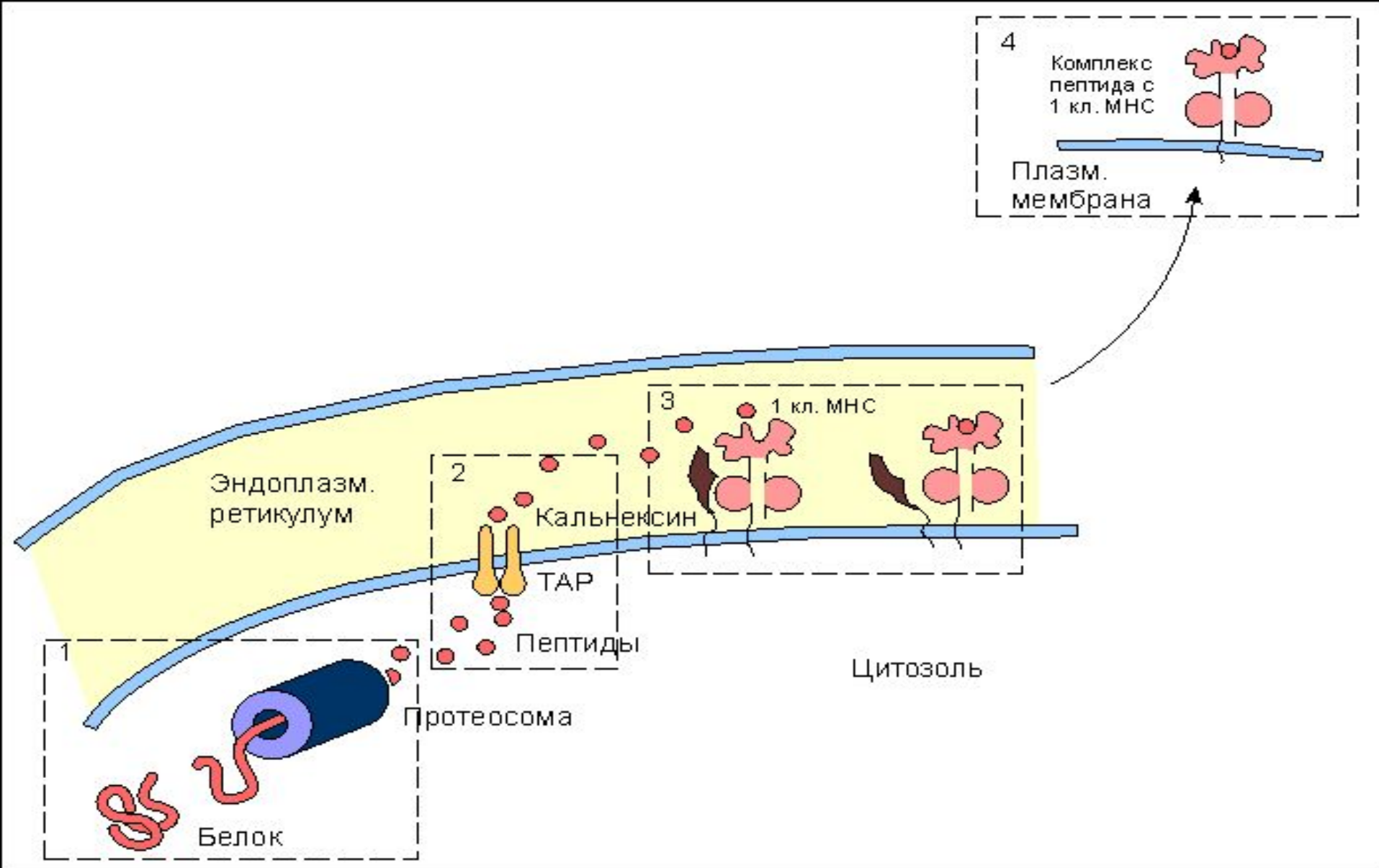
Поэтому CD8+ Т-лимфоциты, которые распознают комплексы АГ с МНС-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также внутриклеточных бактериальных инфекций

Этапы подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости.

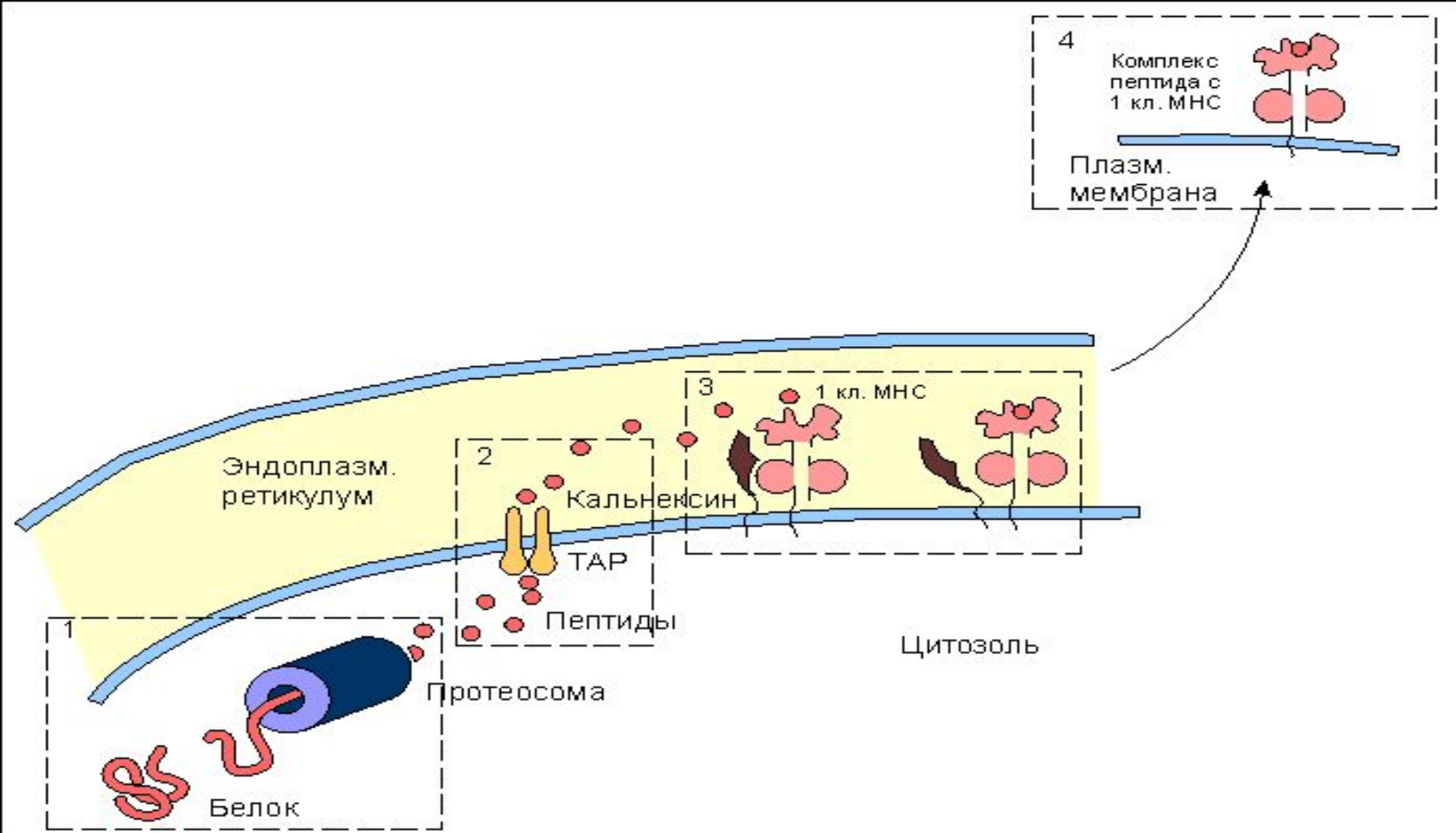




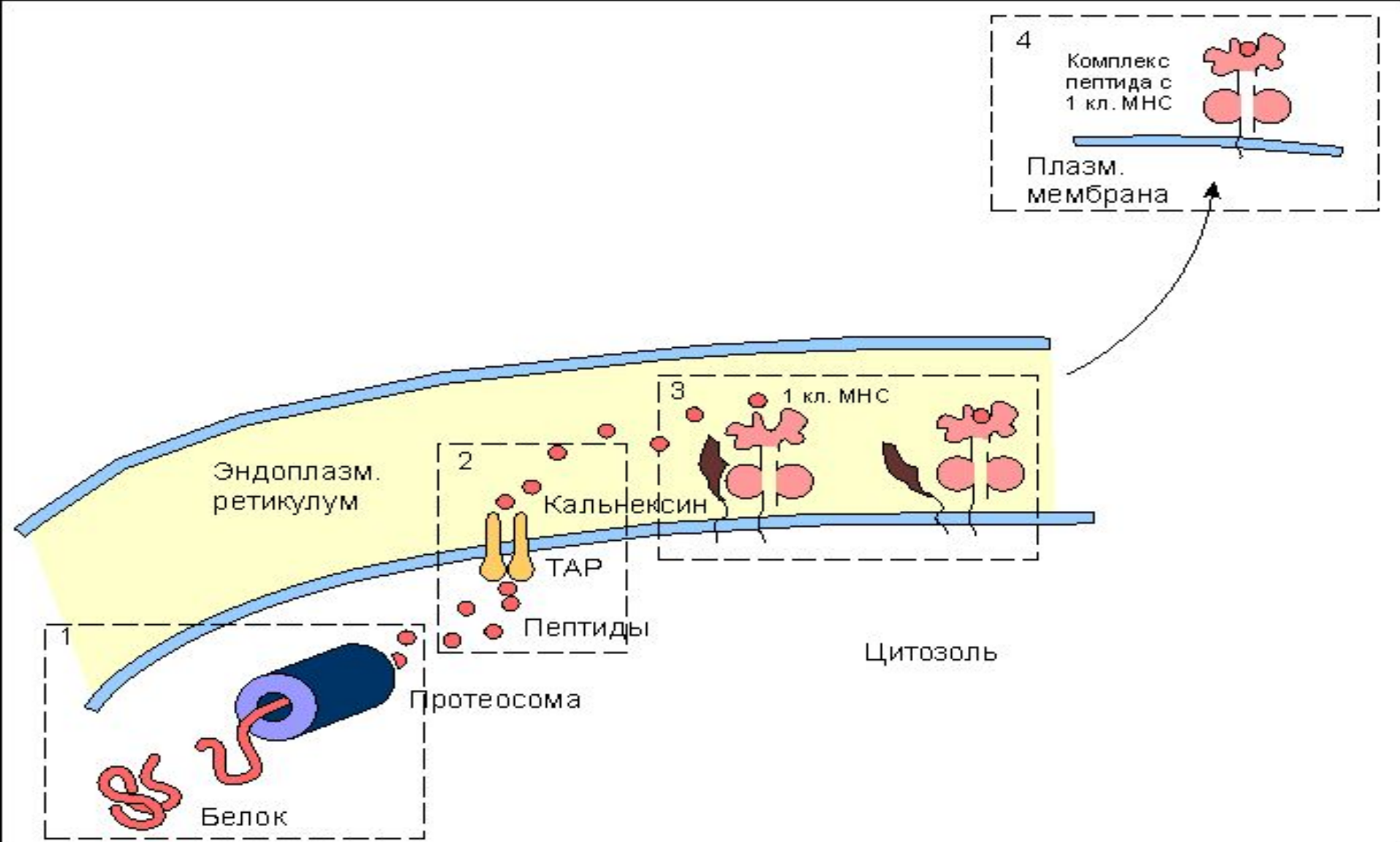
I этап - разрушение вирусных белков, находящихся в цитозоле, с помощью протеазного комплекса - протеосомы.



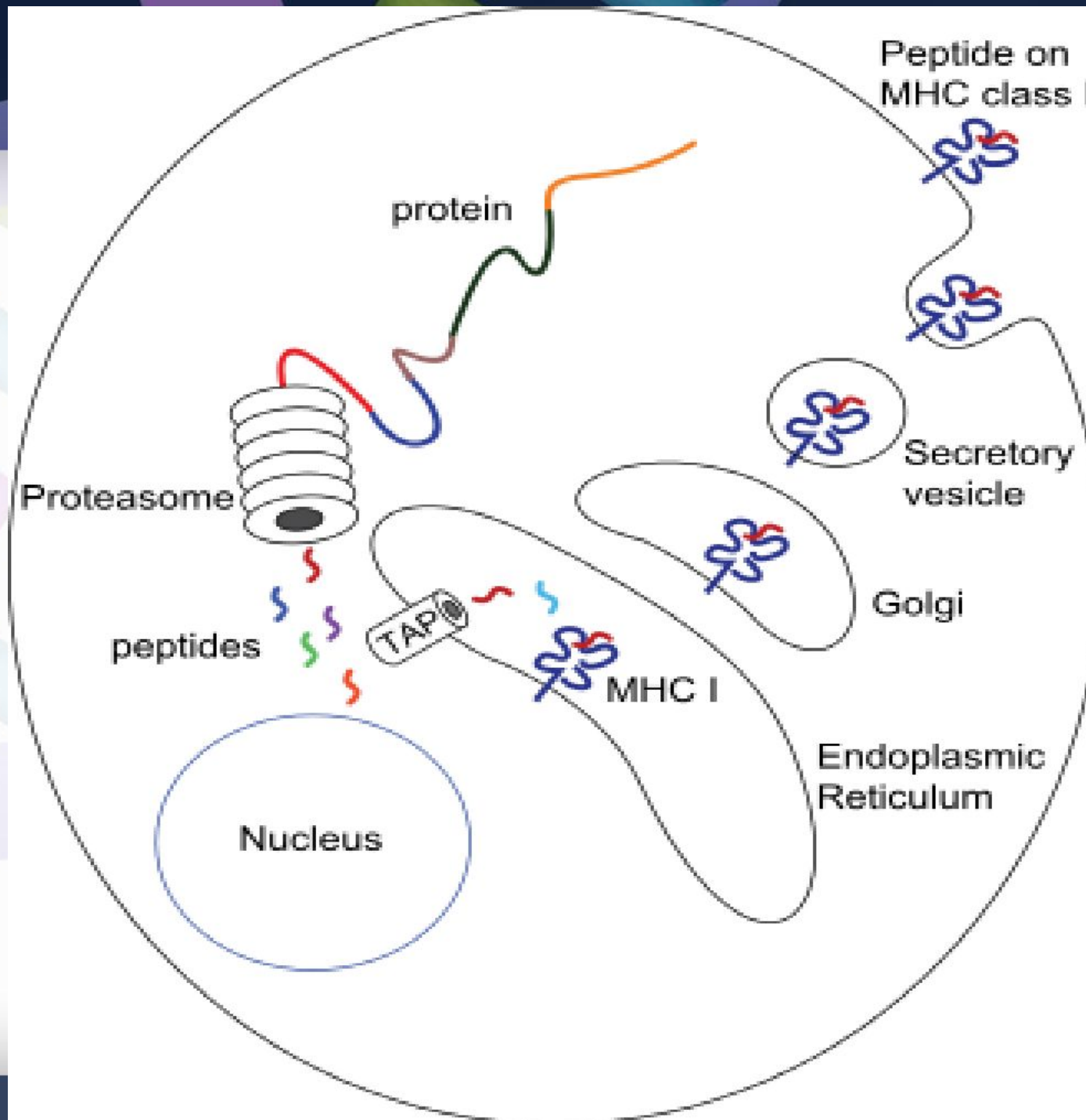
II этап - транспорт образовавшихся пептидов во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума с помощью TAP-1 и TAP-2, образующих гетеродимер на эндоплазматической мембране.



III этап - встреча транспортируемых пептидов с молекулами I класса МНС. Взаимодействие пептида с молекулой I класса приводит к отсоединению калнексина. Образовавшийся комплекс пептид: молекула I класса готов к дальнейшему транспорту к плазматической мембране.



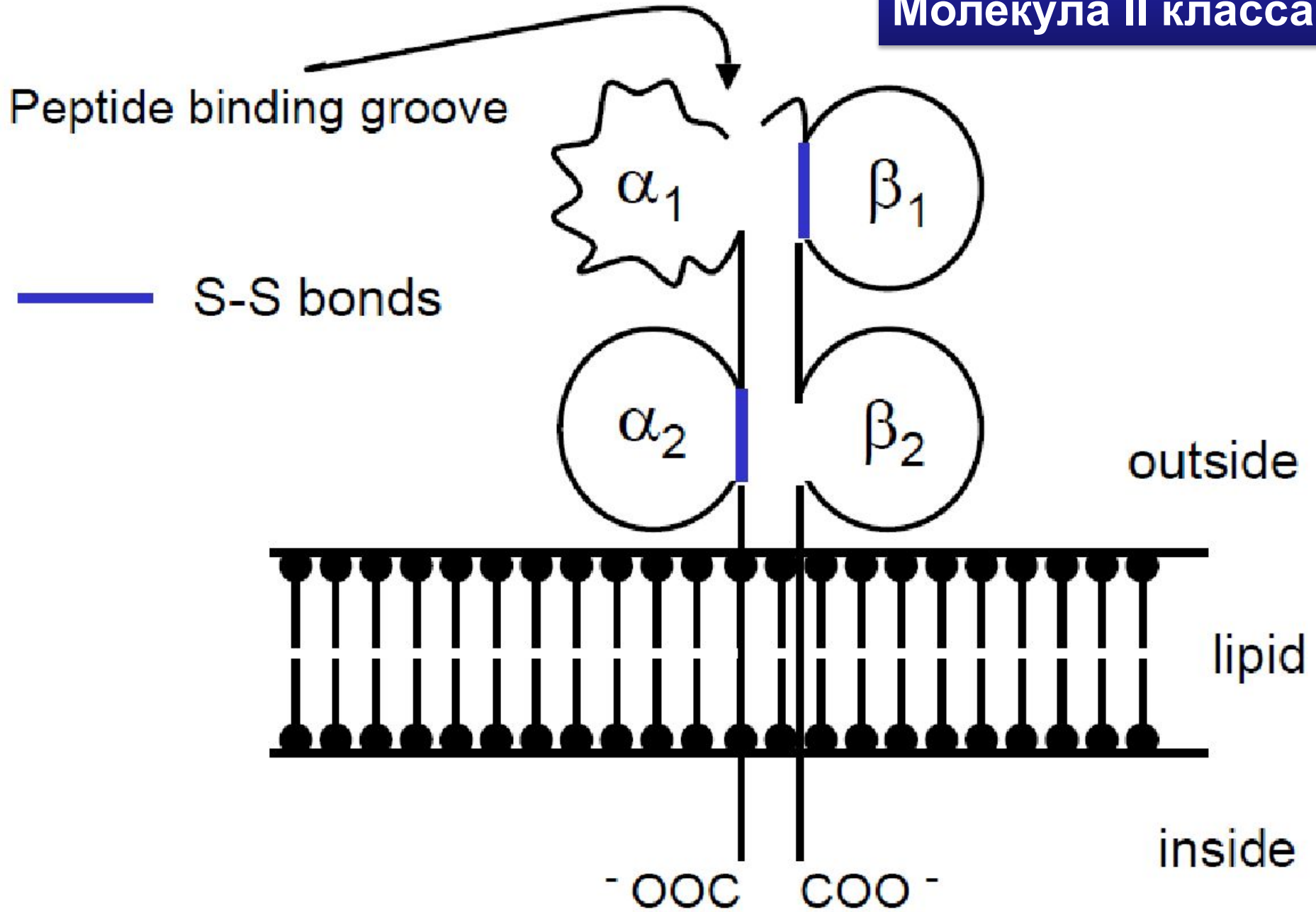
IV этап - комплекс через аппарат Гольджи транспортируется к клеточной поверхности, вирусный пептид в комплексе с молекулой I класса МНС становится доступным (иммуногенным) для его распознавания TCR





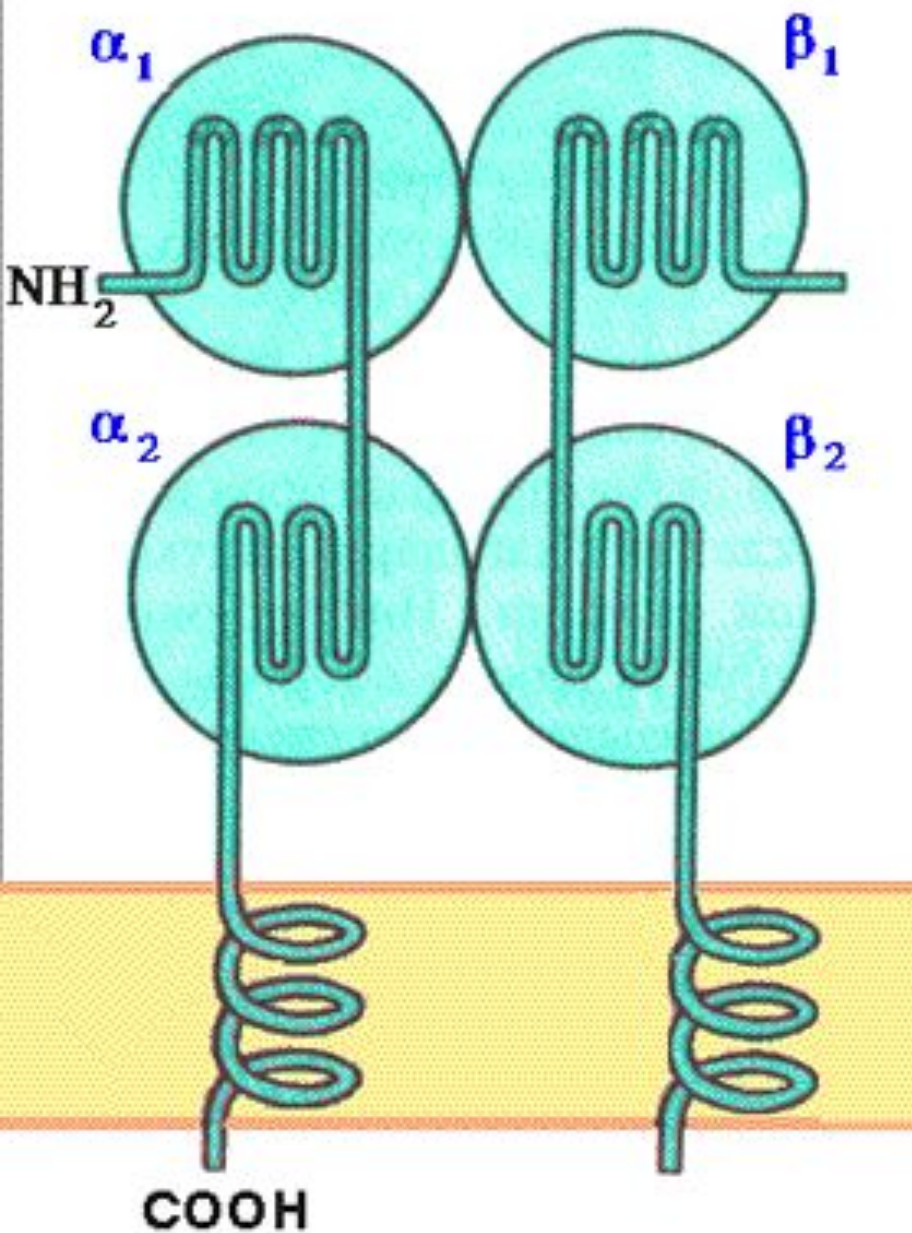
МНС II класса

Молекула II класса

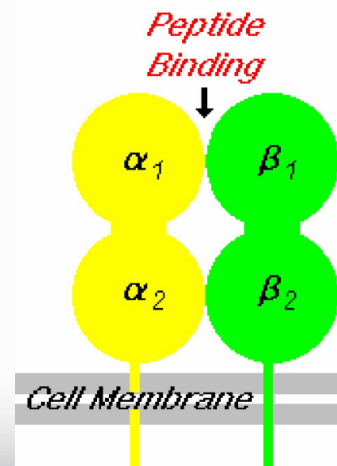


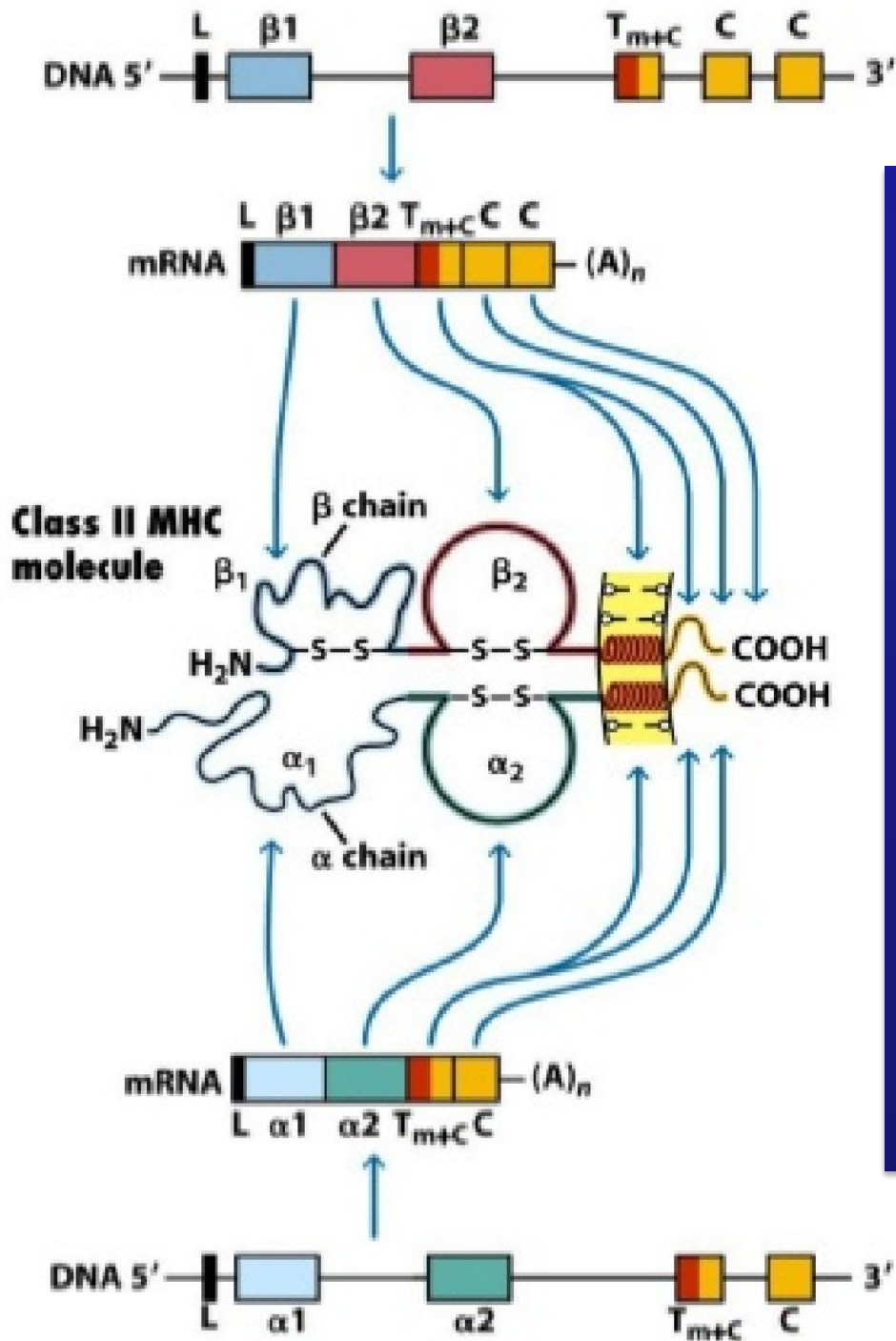
α

β



Молекула II класса гетеродимер из двух нековалентно связанных цепей α и β , каждая из которых включает два домена: α_1 , α_2 и β_1 , β_2 (соответственно). Антигенсвязывающую область образуют α_1 - и β_1 -домены.





Экзонная организация генов, кодирующих α и β -цепи молекул II класса

- 1 экзон кодирует лидерную последовательность.
- 2 и 3 экзона - первые (α -1 или β -1) и вторые (α -2 или β -2) внешние домены соответственно.
- 4 экзон кодирует трансмембранный участок и часть цитоплазматического фрагмента.
- 5 и 6 экзон - цитоплазматический «хвост»

Экспрессия и функции МНС II класса

Экспрессия

антигены представлены на макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах.

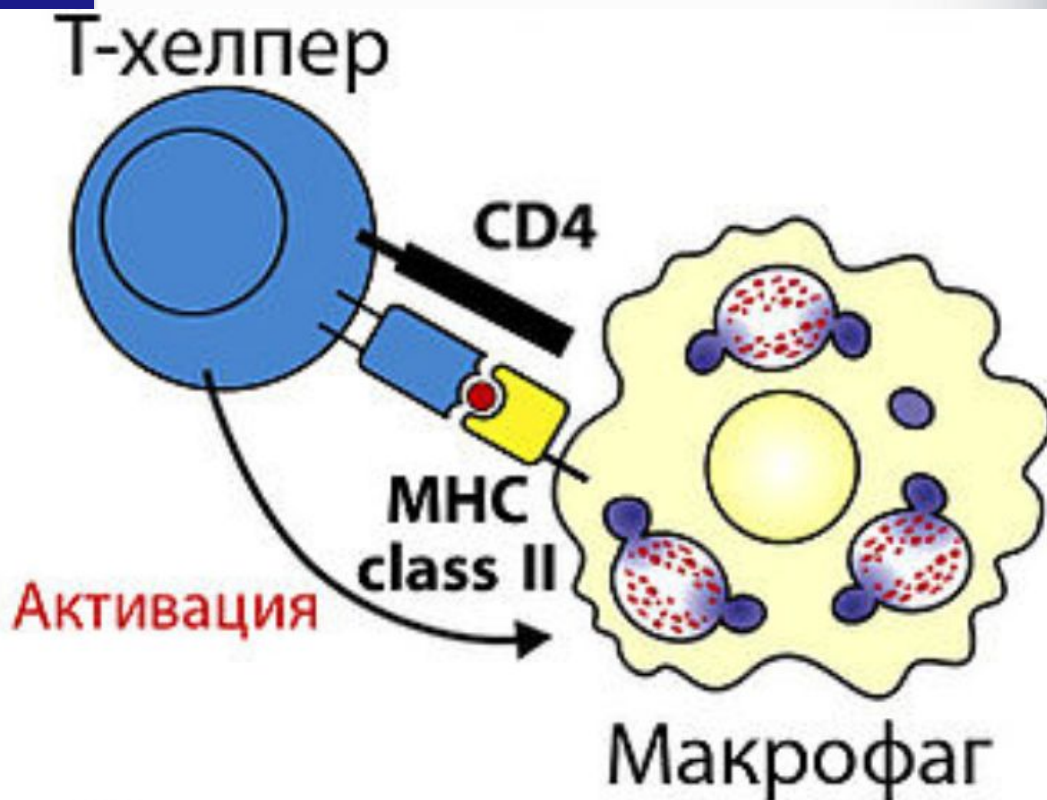
Функции

Реакция трансплантат против хозяина

Рестрикция

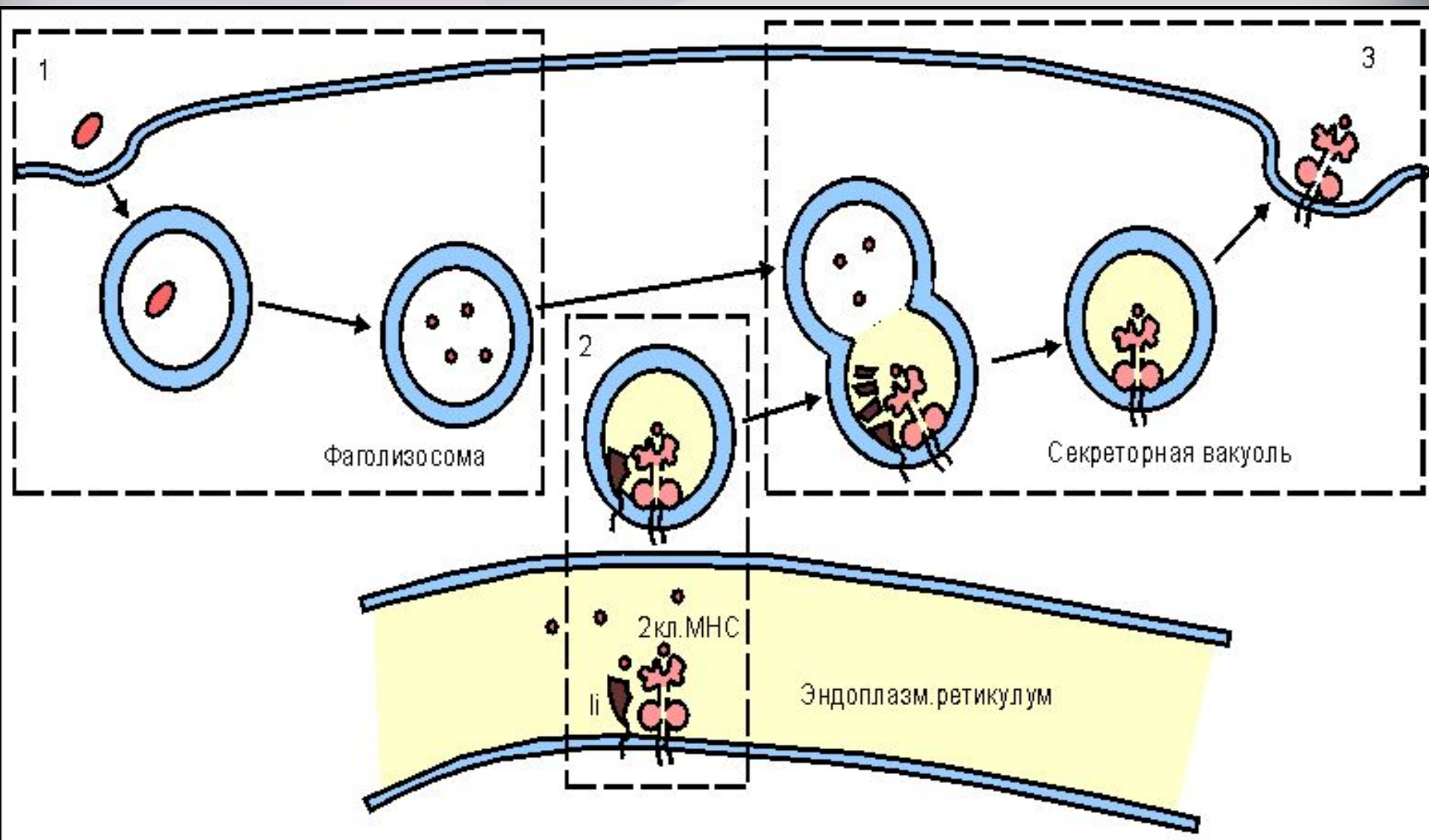
взаимодействий:

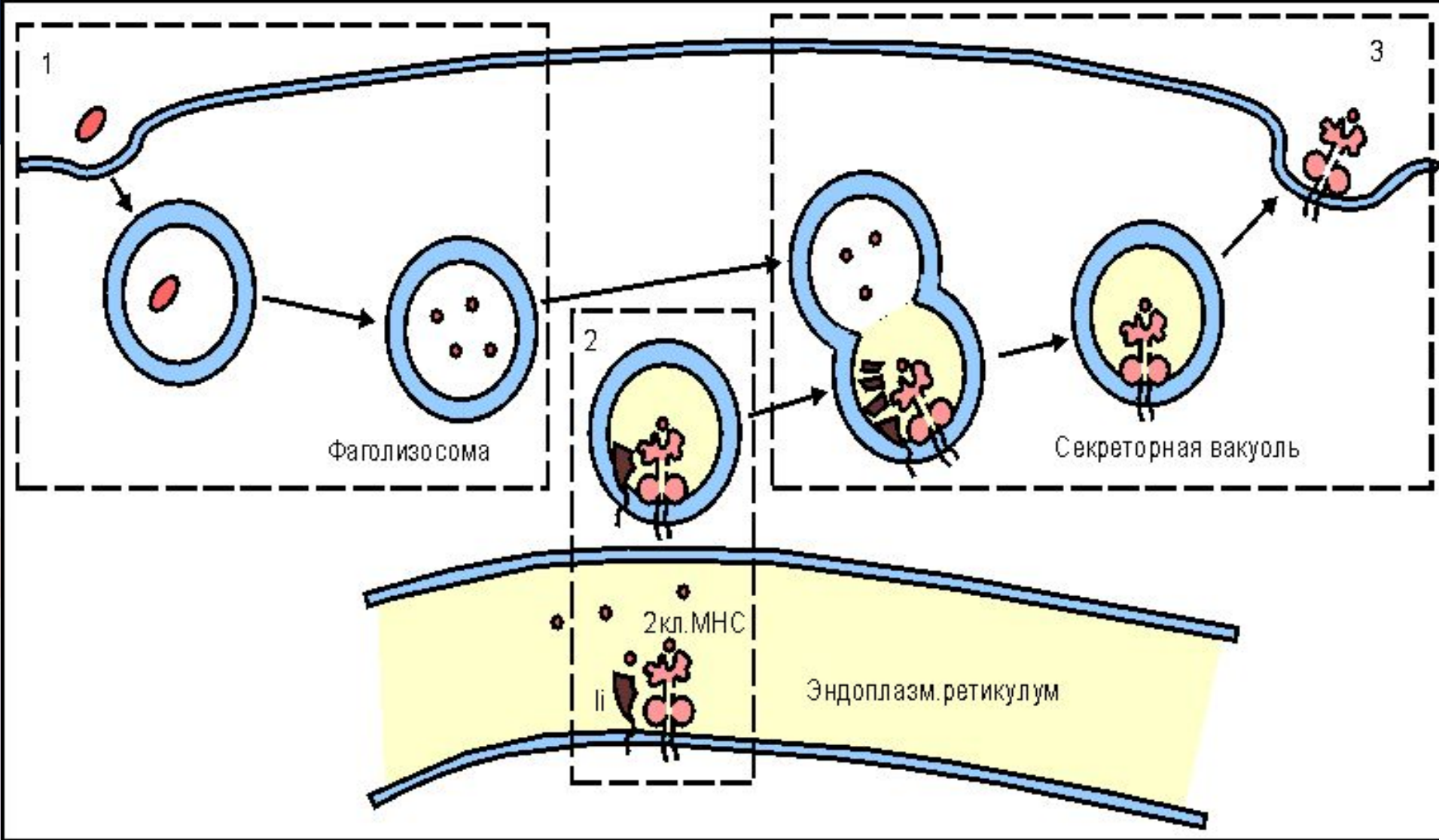
- Т-h1
- Т-h2



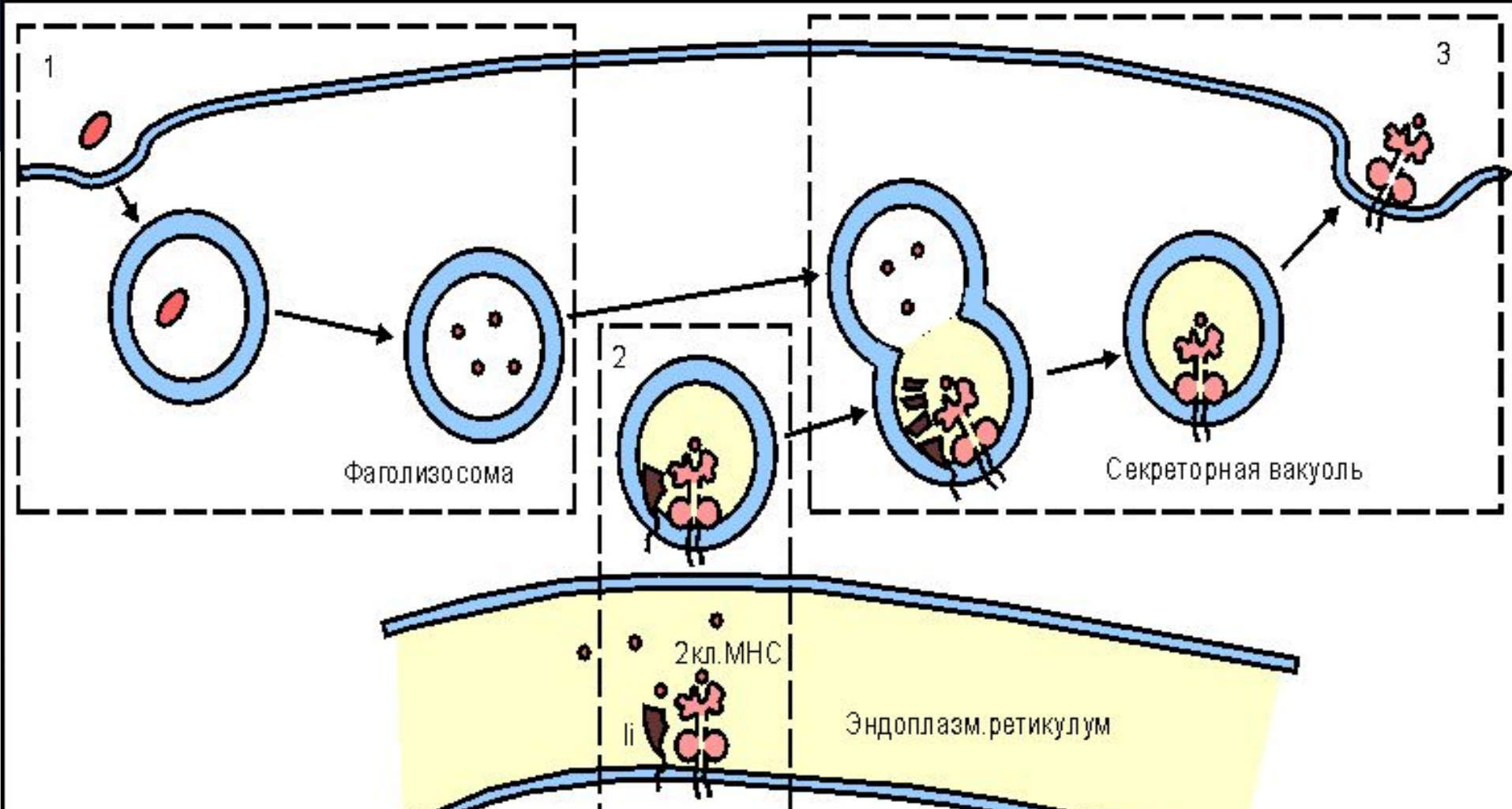
МНС-II. Зона «обслуживания» связана с внеклеточной средой и с клеточными органоидами (аппарат Гольджи, ЭПС, лизосомы, эндосомы и фагосомы). Пептиды, образующиеся в данной зоне, имеют внеклеточное происхождение - это продукты протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза или фагоцитоза. Молекулы МНС-II с помощью кальнексина экспонируются внутрь везикул (эндосом или фаголизосом) и только здесь, связавшись с пептидным АГ, принимают необходимую конформацию для дальнейшей экспрессии на мембране клетки. Таким образом, молекулы МНС-II осуществляют представление АГ при развитии иммунных реакций на внеклеточные инфекции. Главную роль в этих реакциях играют CD4+ Т-лимфоциты, распознающие АГ в комплексе с МНС-II.

Этапы подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости.

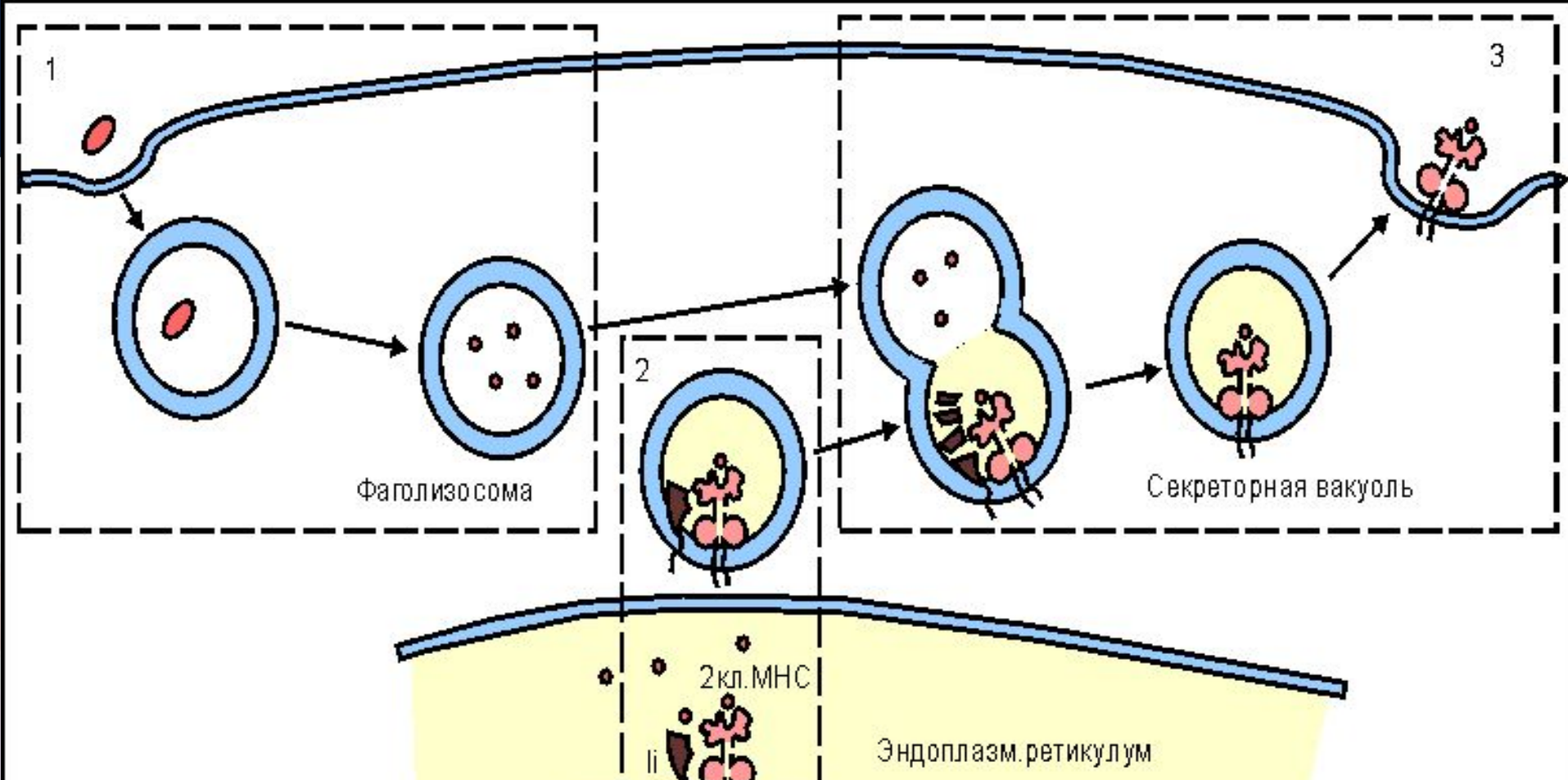




I этап - поглощение бактерий или их токсинов фагоцитирующей, способной к презентации антигена клеткой и разрушение захваченного материала до отдельных пептидов в фаголизосомах.

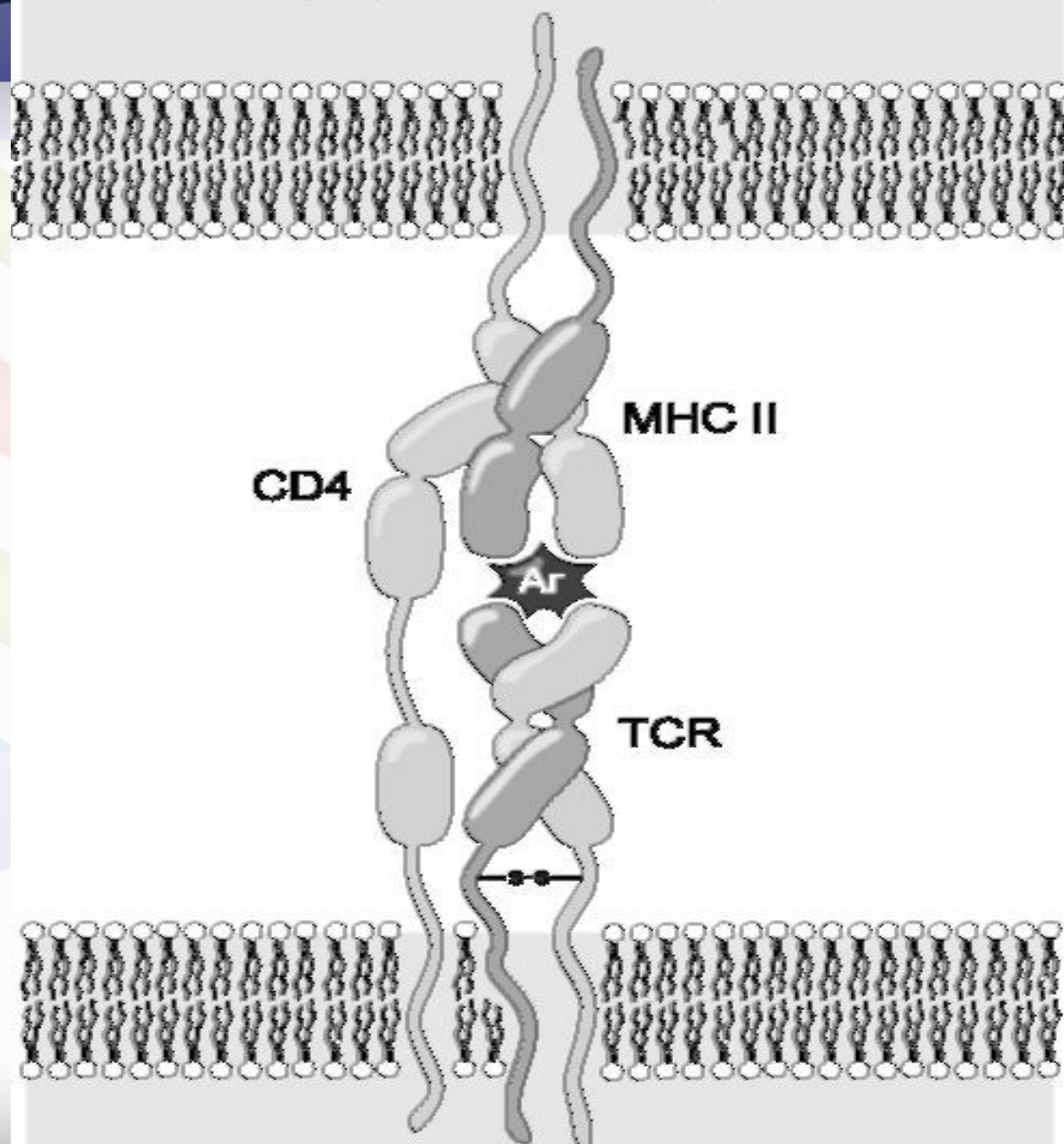


II этап - во внутреннем пространстве ЭПР происходит сборка молекул II класса, которые до встречи с пептидом комплексированы со с инвариантной цепью (Ii). Этот белок защищает молекулу II класса от случайной встречи с бактериальными пептидами в эндоплазматическом ретикулуме. Комплекс молекулы II класса с Ii покидает эндоплазматический ретикулум в составе вакуоли.

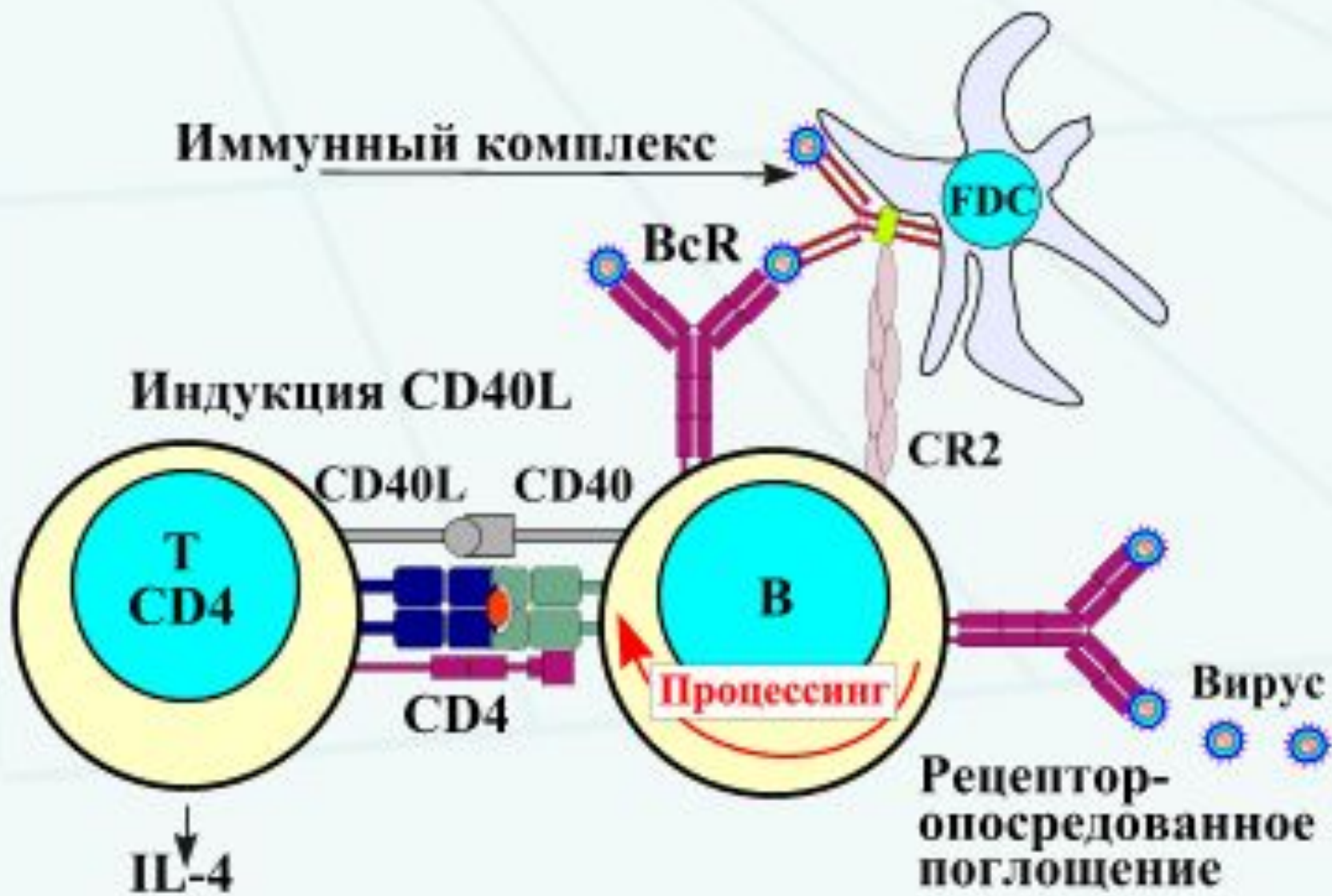


III этап - вакуоль, содержащая комплекс молекулы II класса с Ii, сливается с фаголизосомой. Протеазы разрушают Ii белок и снимают запрет на взаимодействие МНС II с бактериальными пептидами. Комплекс пептид + МНС II в составе секреторной вакуоли перемещается к мембране. Результат – экспрессия АГ пептида в комплексе с МНС II класса на клеточной поверхности. Это обеспечивает доступность АГ пептида для TCR T-клеток.

Антигенпредставляющая клетка



Т-лимфоцит



Характеристика	Класс I	Класс II
Генетические локусы хромосом	A, B, C	DP, DQ, DR
Презентация пептидов для Т-лимфоцитов	Для Т-киллеров (CD8+)	Для Т-хелперов (CD4+)
Связывание с поверхностными молекулами Т-лимфоцитов	С молекулой CD8	С молекулой CD4
Распределение в тканях	Все ядросодержащие клетки	В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, активированные Т-лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки

Заключение

- Из представленных данных литературы можно сделать вывод о том, что генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа регистрируются в течение всей жизни, а степень реактивности организма определяет начало течения и исход заболевания. Это позволит выявлять «группы риска» при той или иной патологии и проводить профилактику.
- Наиболее интенсивные исследования в этой области проводятся с 70-х годов, поэтому большинство гипотез и теорий еще не получили достаточного подтверждения. Дальнейшие разработки должны выявить как новые закономерности связей системы HLA, так подтвердить или опровергнуть старые. Новизна затронутой темы и представляет интерес для изучения.
-
-

Список литературы

- 1. Литвин, С. Иммуногенетика человека: Основные принципы и клиническое значение. В 2 т. Т.1. / Литвин С., Спаркс Р., Уинн Г. - М. : Мир, 1994. - 496 с.**
- 2. Литвин, С. Иммуногенетика человека: Основные принципы и клиническое значение. В 2 т. Т.2. / Литвин С., Спаркс Р., Уинн Г. - М. : Мир, 1994. - 368 с.**