Иммуногенетика

Подготовила: Умбетова И.гр.693

fppt.com

План

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

fppt.com

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

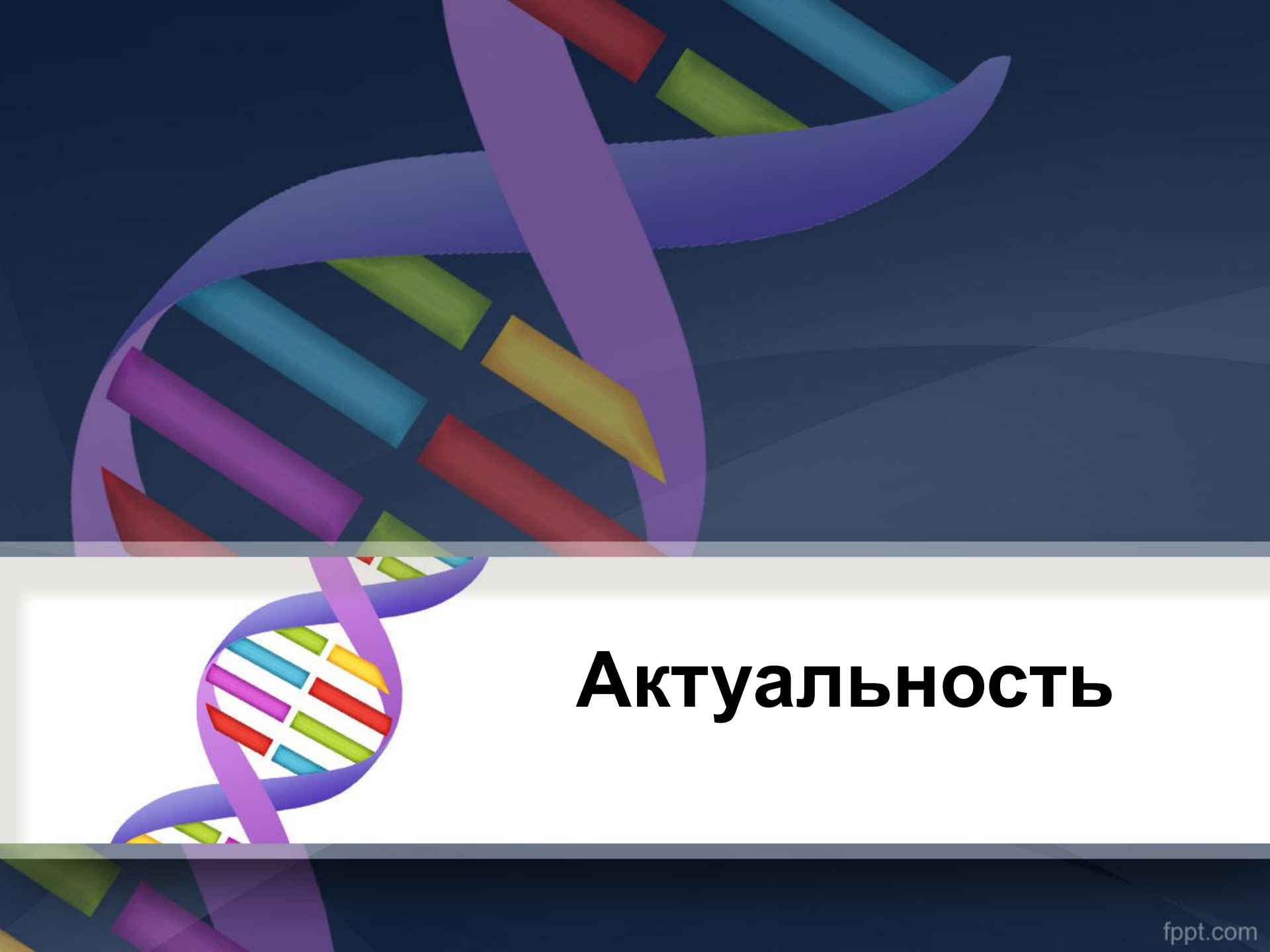
fppt.com

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

fppt.com



Актуальность

fppt.com

- Первый антиген гистосовместимости — антиген Mac — 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 Mac. 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».

fppt.com

- В этом же году впервые было сформулировано предположение об аллельном полиморфизме генов системы Hu-I. Исследования Ван Руда и соавторов установили, что локус Four является комплексным (рис. 12.1), помимо генов, кодирующих антигены 4a и 4b, включает ряд генов, кодирующих антигены 6a, 6b, 7a, 7b, 7c и 7d и наследуемых в блоке. Были описаны антигены 8a и 9a. В целом к 1968 г. (рис. 12.1) в системе Hu-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 микролимфацитотоксическую реакцию и созданные ими микротехнику и микрооборудование.

fppt.com

Открытие MHC. Нобелевская премия 1980 г.

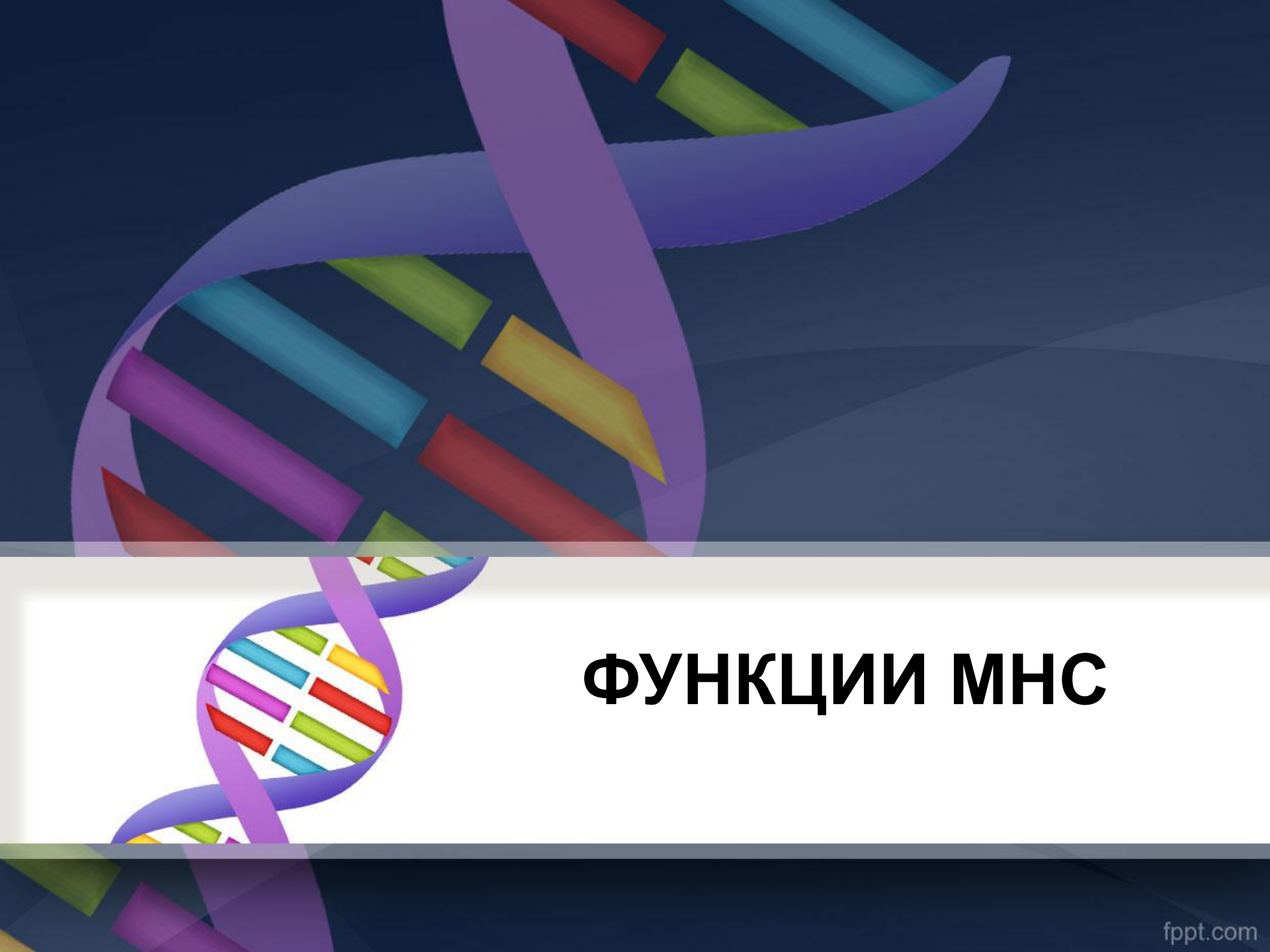
Открыл первый антиген гистосовместимости человека (HLA)

Жан Доссе

Открыл гены иммунного ответа (Ir-гены)

Барух Бенацерраф

fppt.com



ФУНКЦИИ МНС

fppt.com

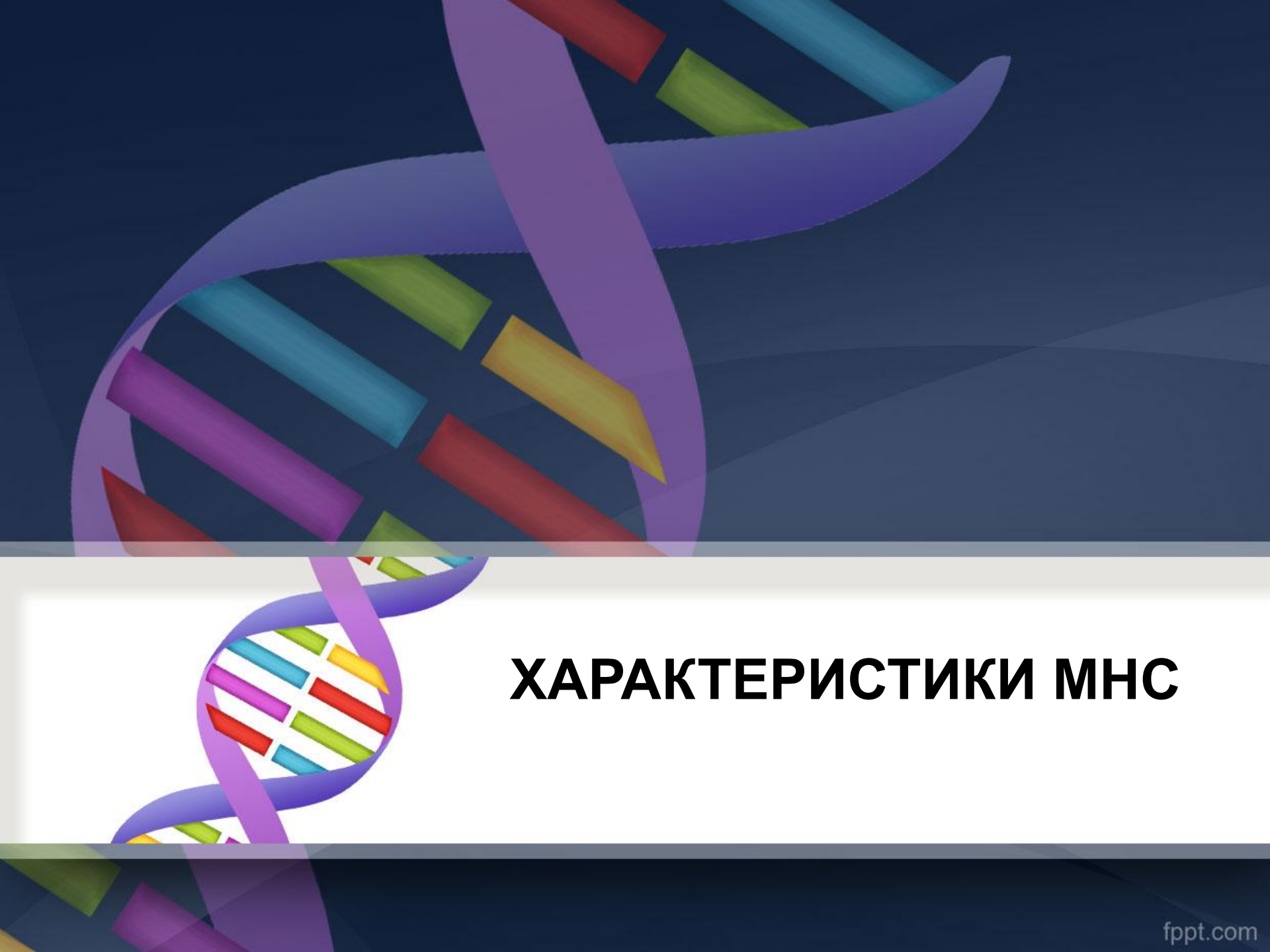
Биологическая роль MHC

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*

fppt.com

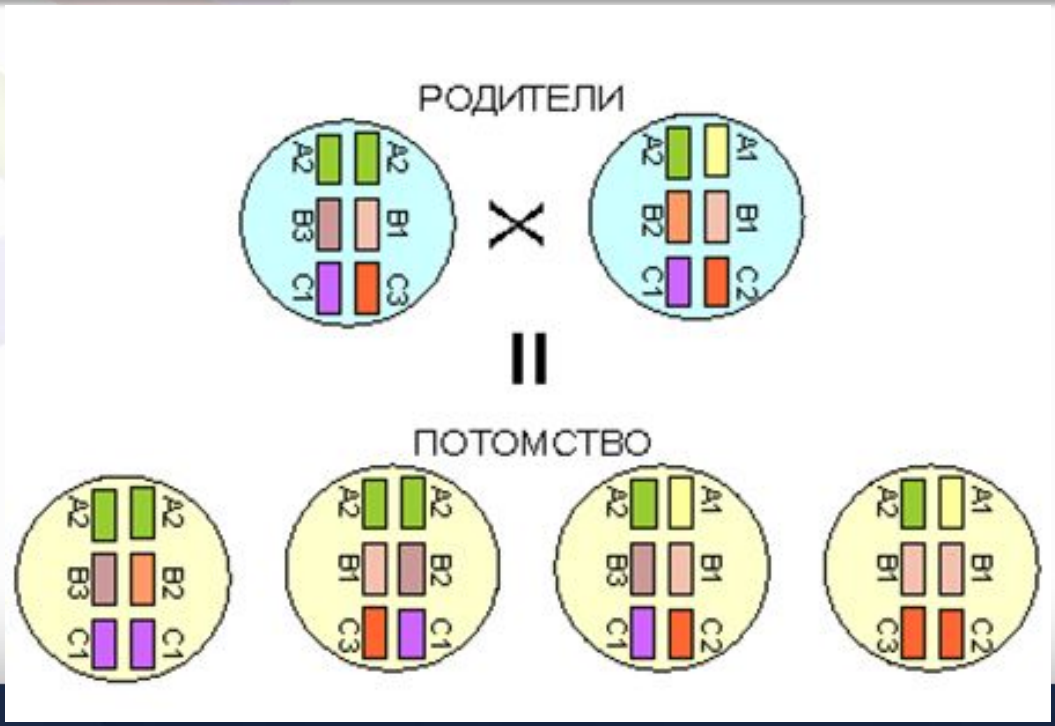


ХАРАКТЕРИСТИКИ MHC

fppt.com

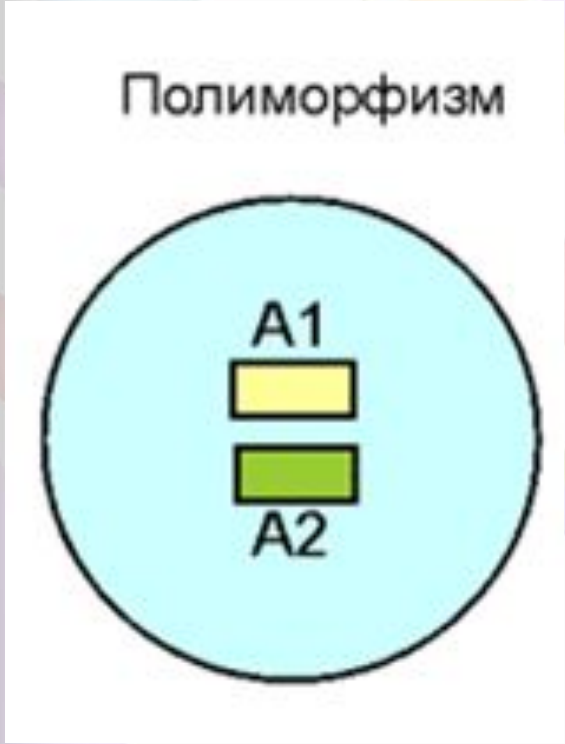
Характеристики комплекса

Гены комплекса MHC (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



fppt.com

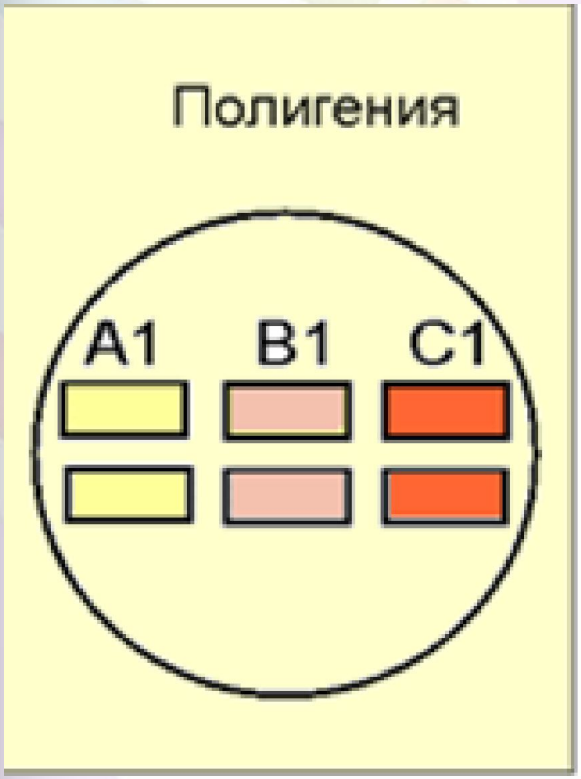
Характеристики комплекса: ПОЛИМОРФИЗМ



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

fppt.com

Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ

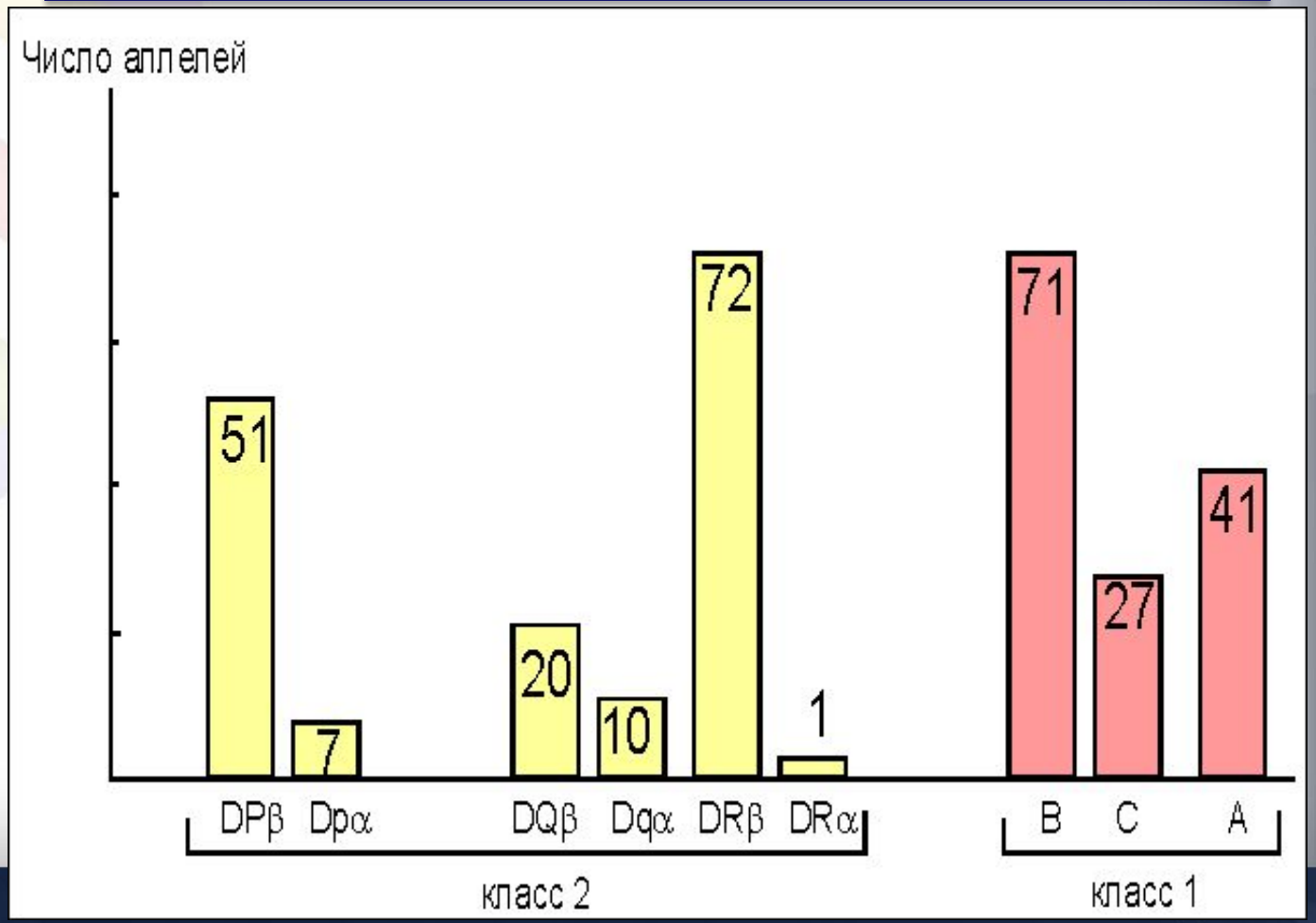


наличие нескольких неаллельных близкосцепленных генов, белковые продукты которых сходны в структурном отношении и выполняют идентичные функции

fppt.com

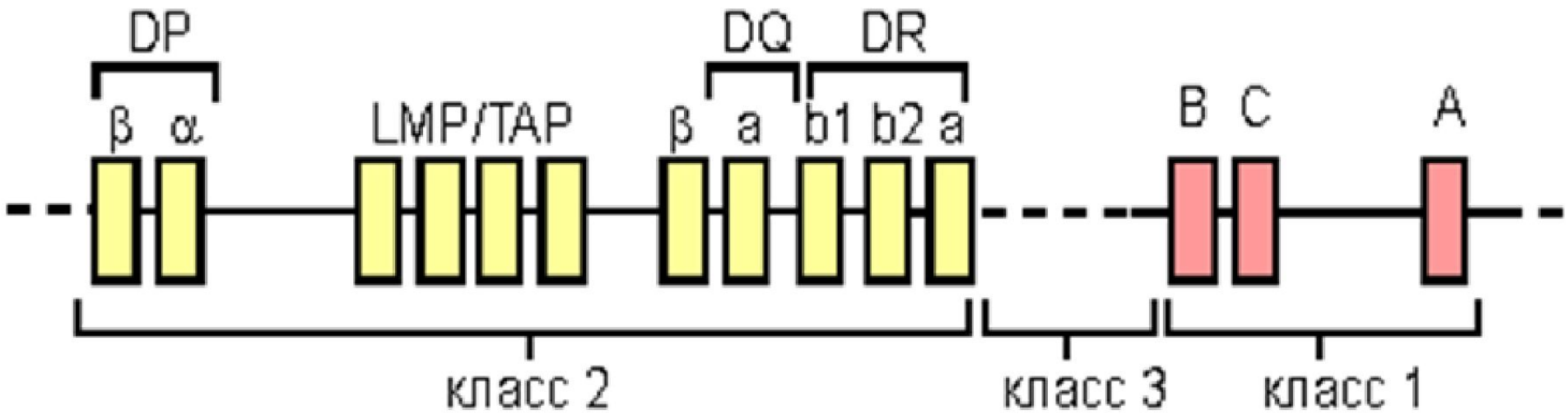
Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ и ПОЛИМОРФИЗМ

Система HLA, включает гены
1 класса: A, B, C
2 класса: DR, DP, DG



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА MHC

fppt.com



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

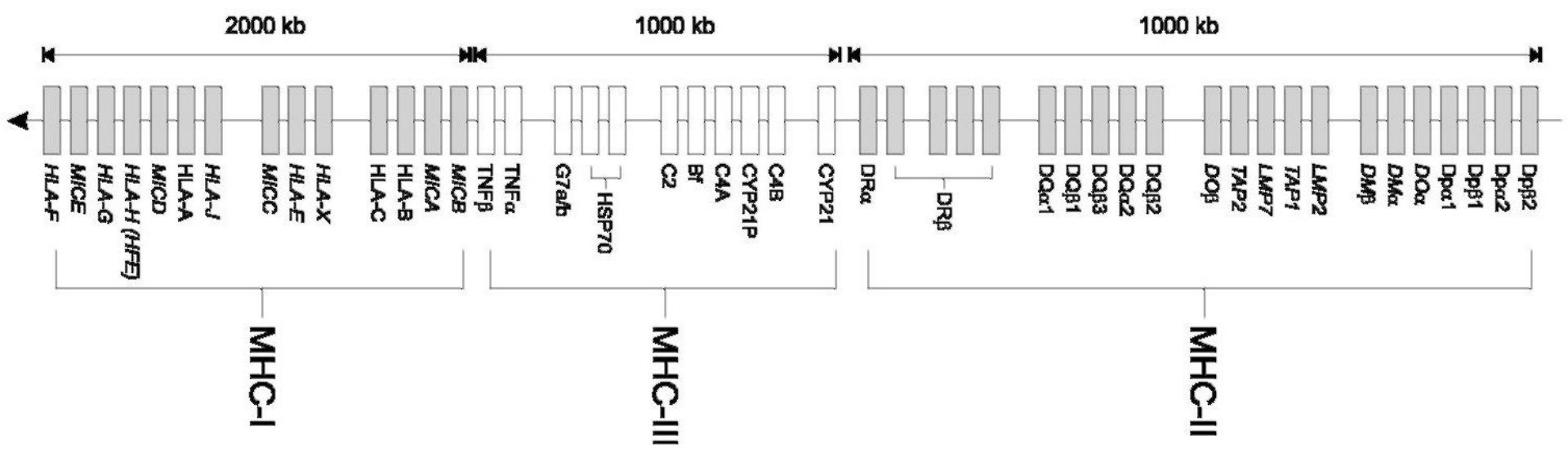
Three regions : HLA-I

HLA-II

Antigens are expressed on cells

HLA-III

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

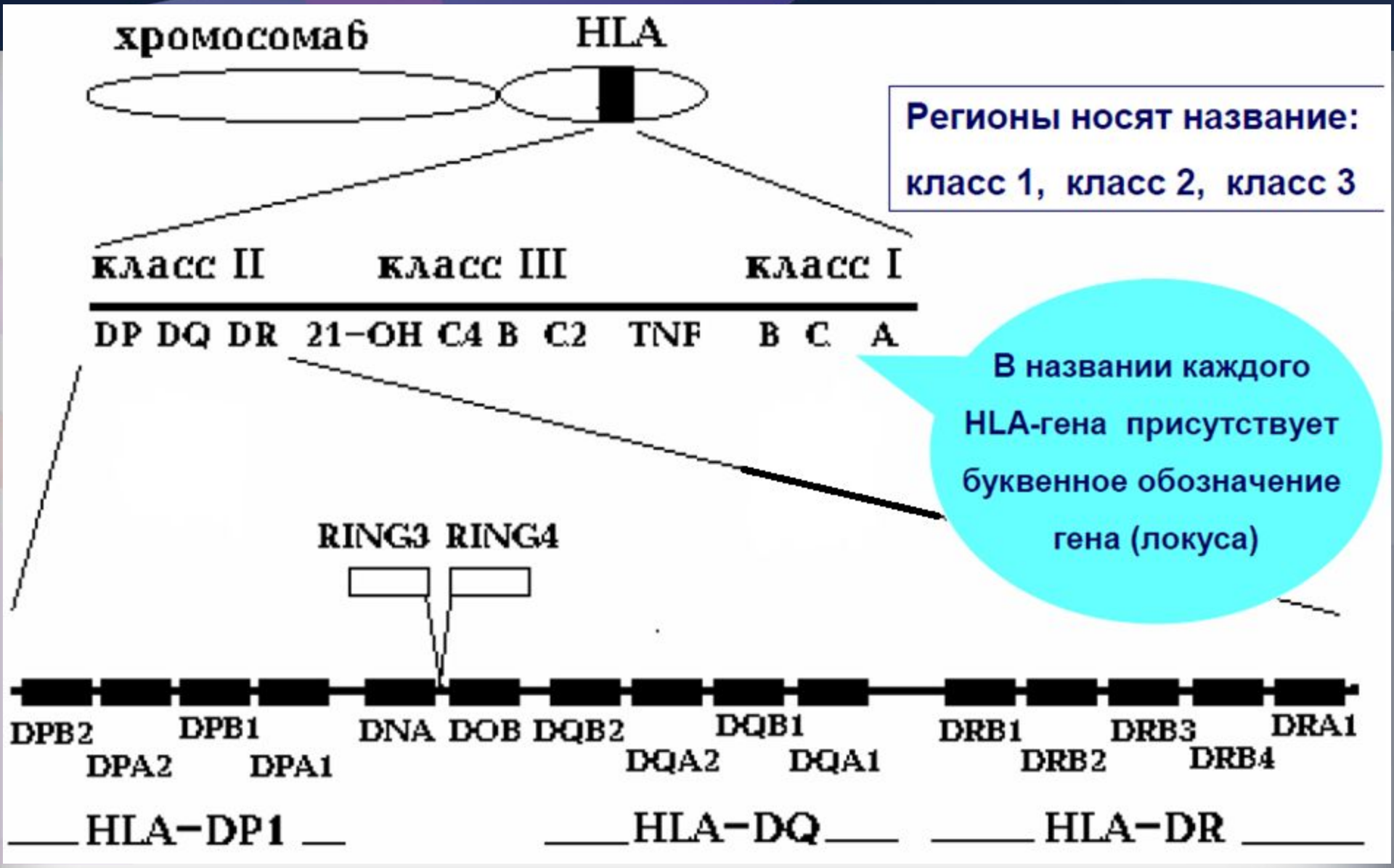
Гены групп HLA-A, HLA-B и HLA-C кодируют молекулы MHC класса I.

MHC-II класс

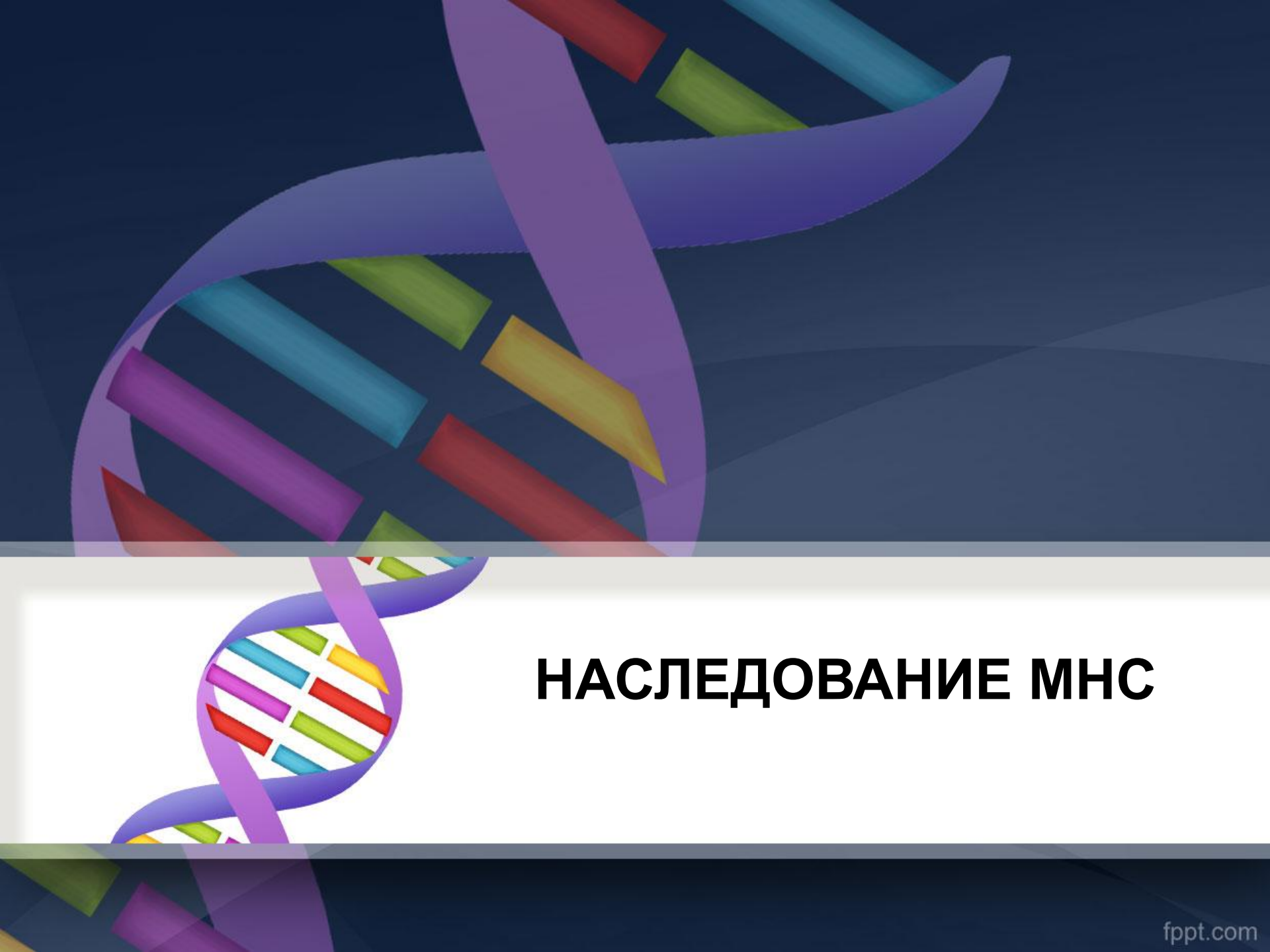
Гены групп HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR кодируют молекулы MHC класса II.

MHC-III обозначает область между MHC-I и MHC-II, здесь картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента (C4a и C4b, C2, фактора B), 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)


хромосома6
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
DPB2 DPB1 DNA DOB DQB2 DQB1 DRB1 DRB3 DRA1
DPA2 DPA1 DQA2 DQA1 DRB2 DRB4
HLA-DP1
HLA-DQ
HLA-DR

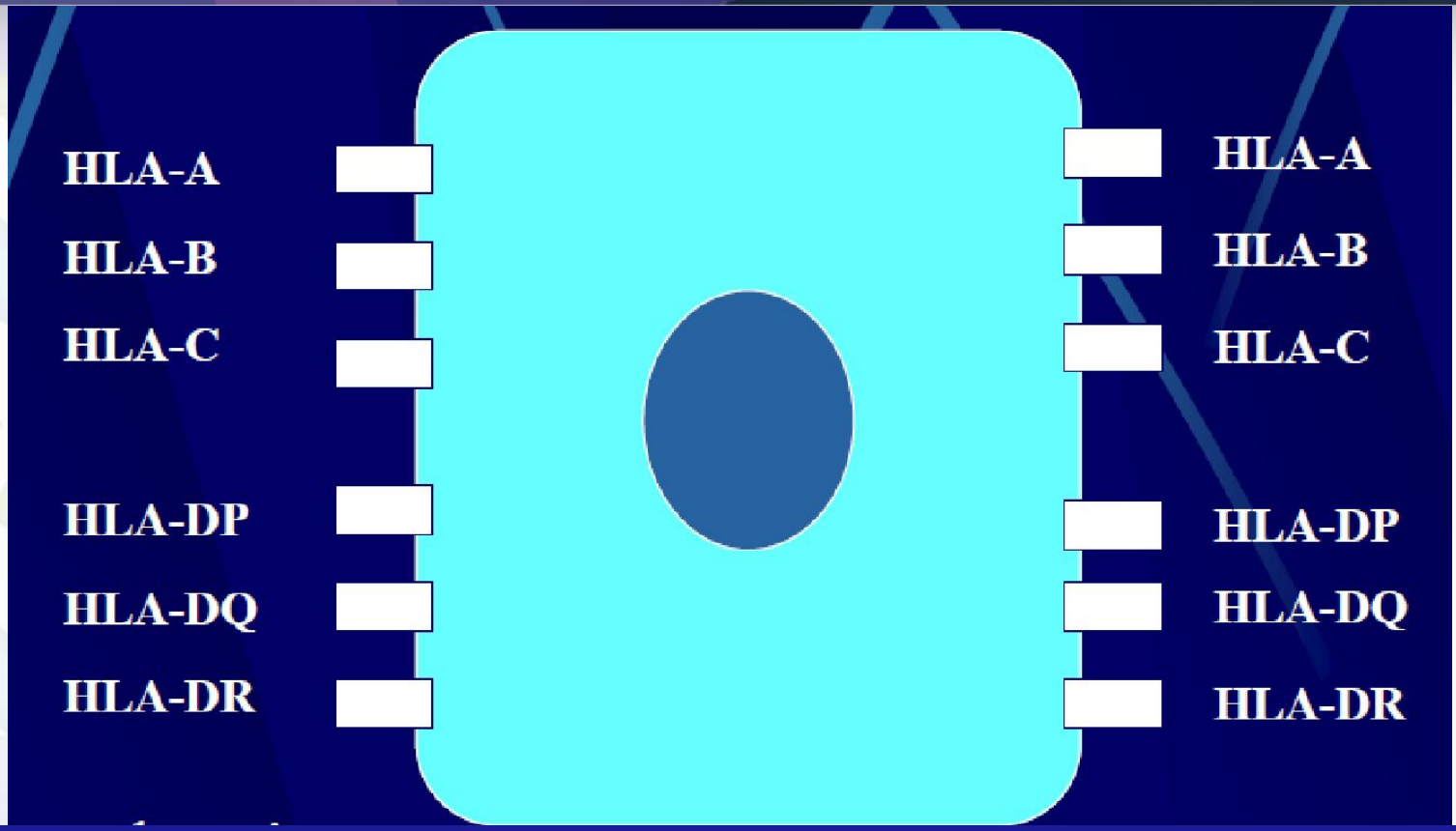
fppt.com



НАСЛЕДОВАНИЕ МНС

fppt.com

Экспрессия на мембране клетки



Гены МНС кодоминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (A, B, C) 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

fppt.com

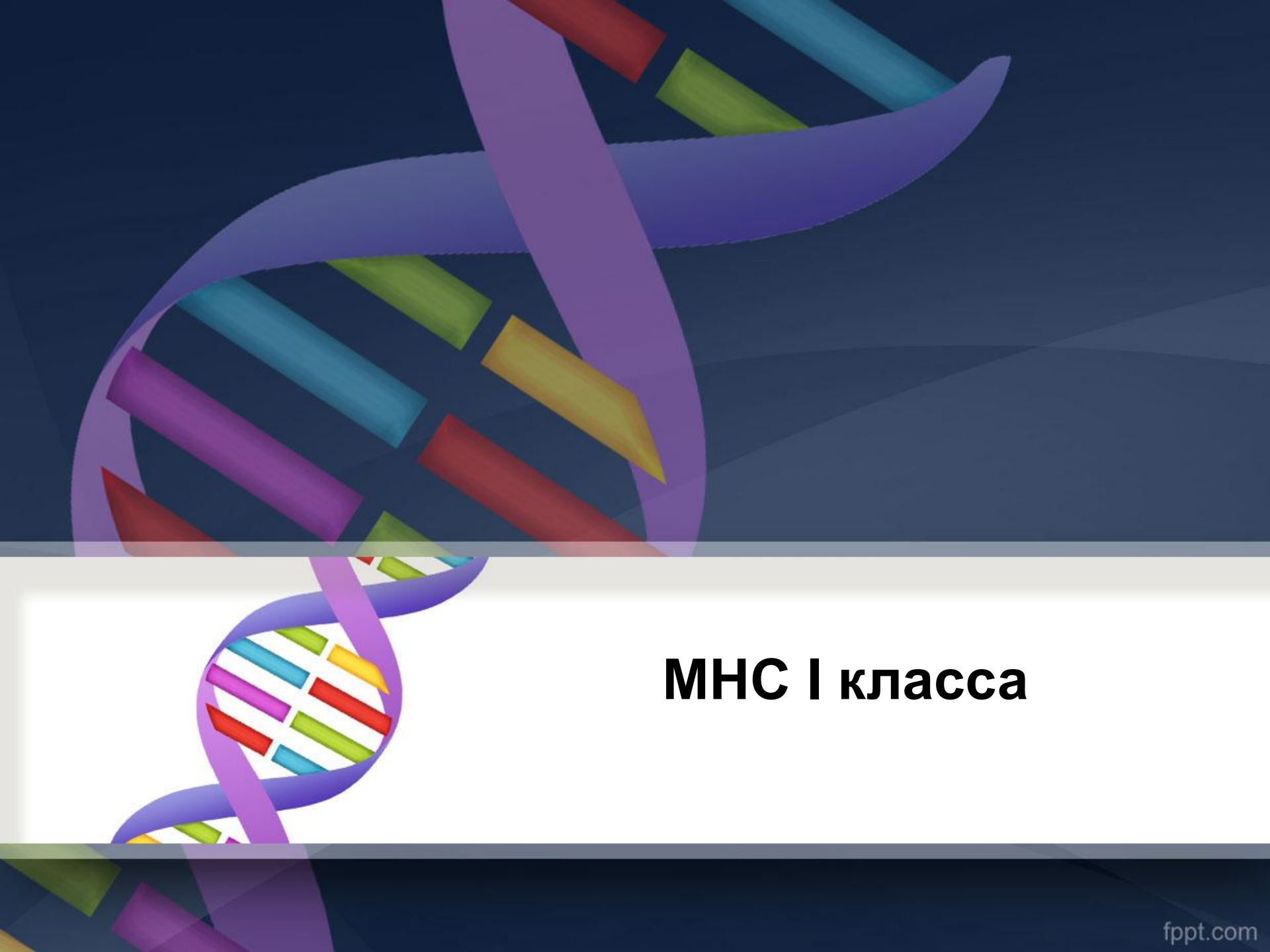
Классификация генов и их продуктов

Класс I	*Класс II*
ЛОКУСЫ A, B, C	ЛОКУСЫ DP, DQ, DR

HLA-A1; HLA-A2; HLA-A3; … HLA-A28

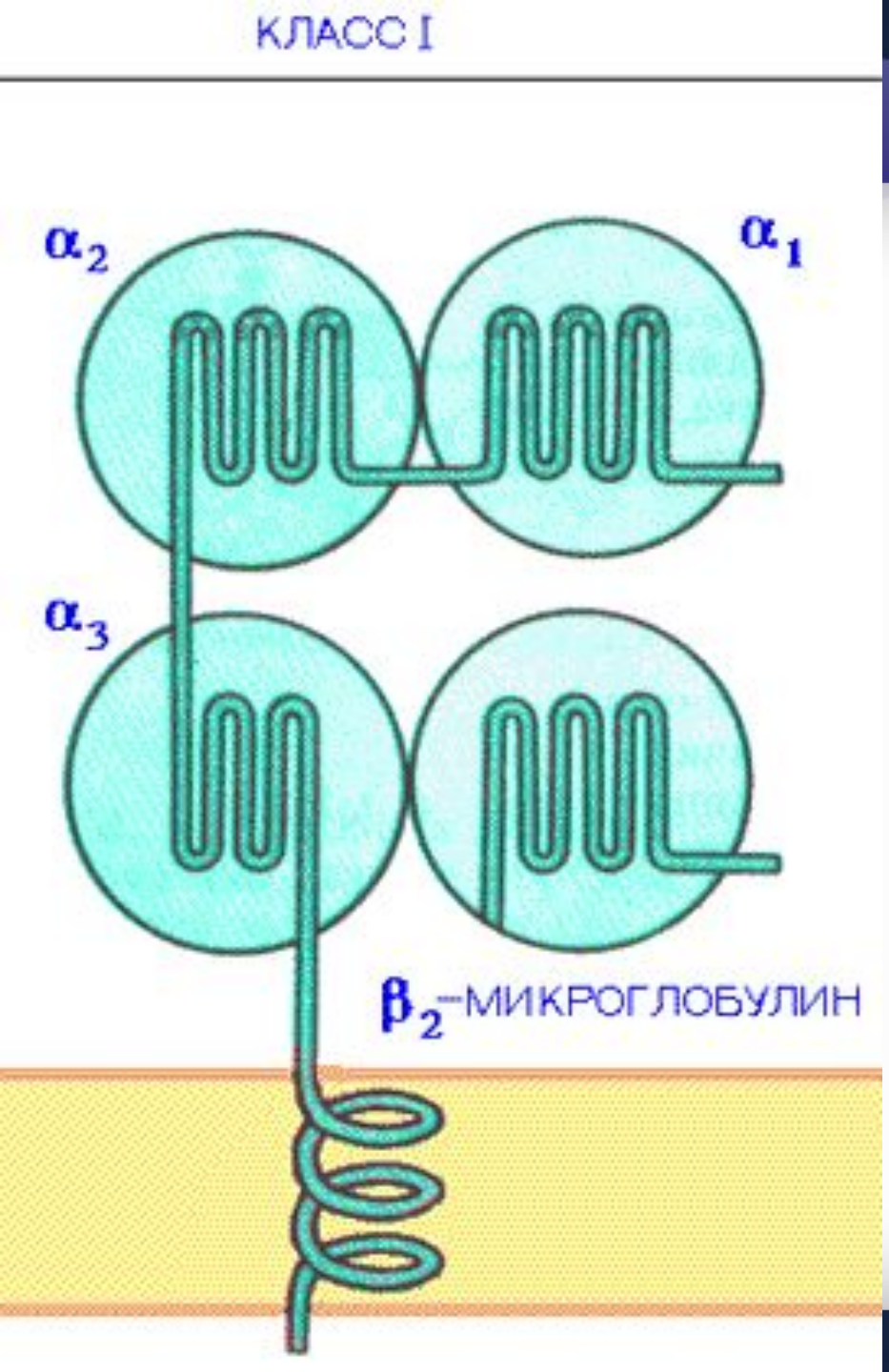
HLA-B1; HLA-B2; HLA-B3; … … HLA-B61

fppt.com



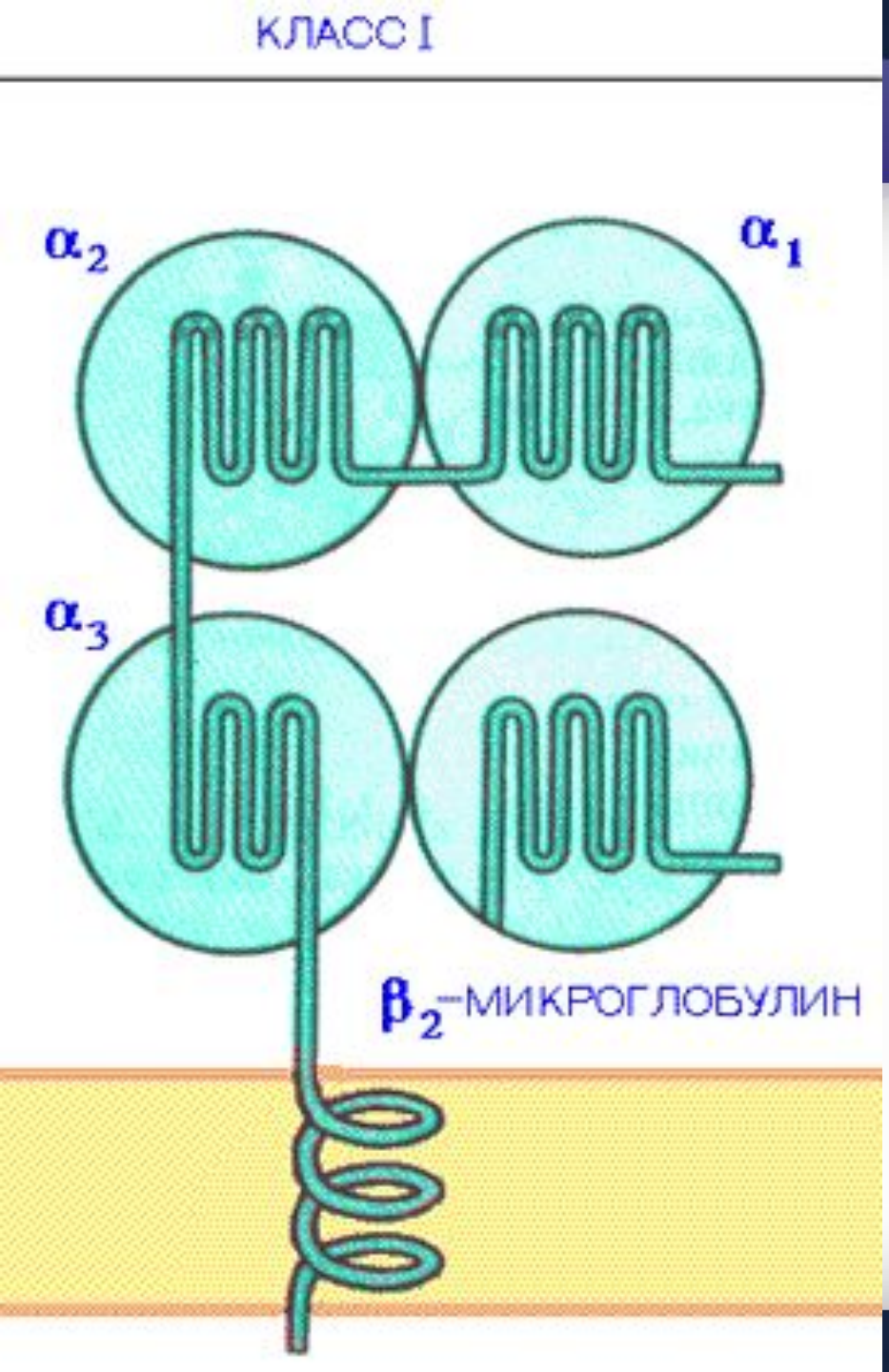
MHC I класса

fppt.com

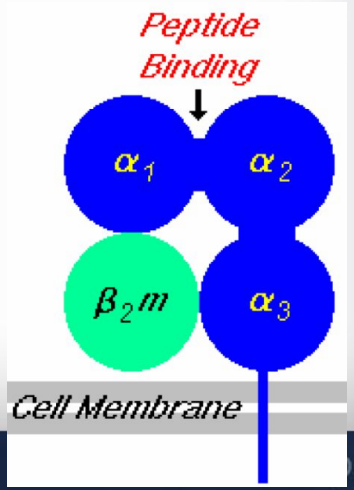


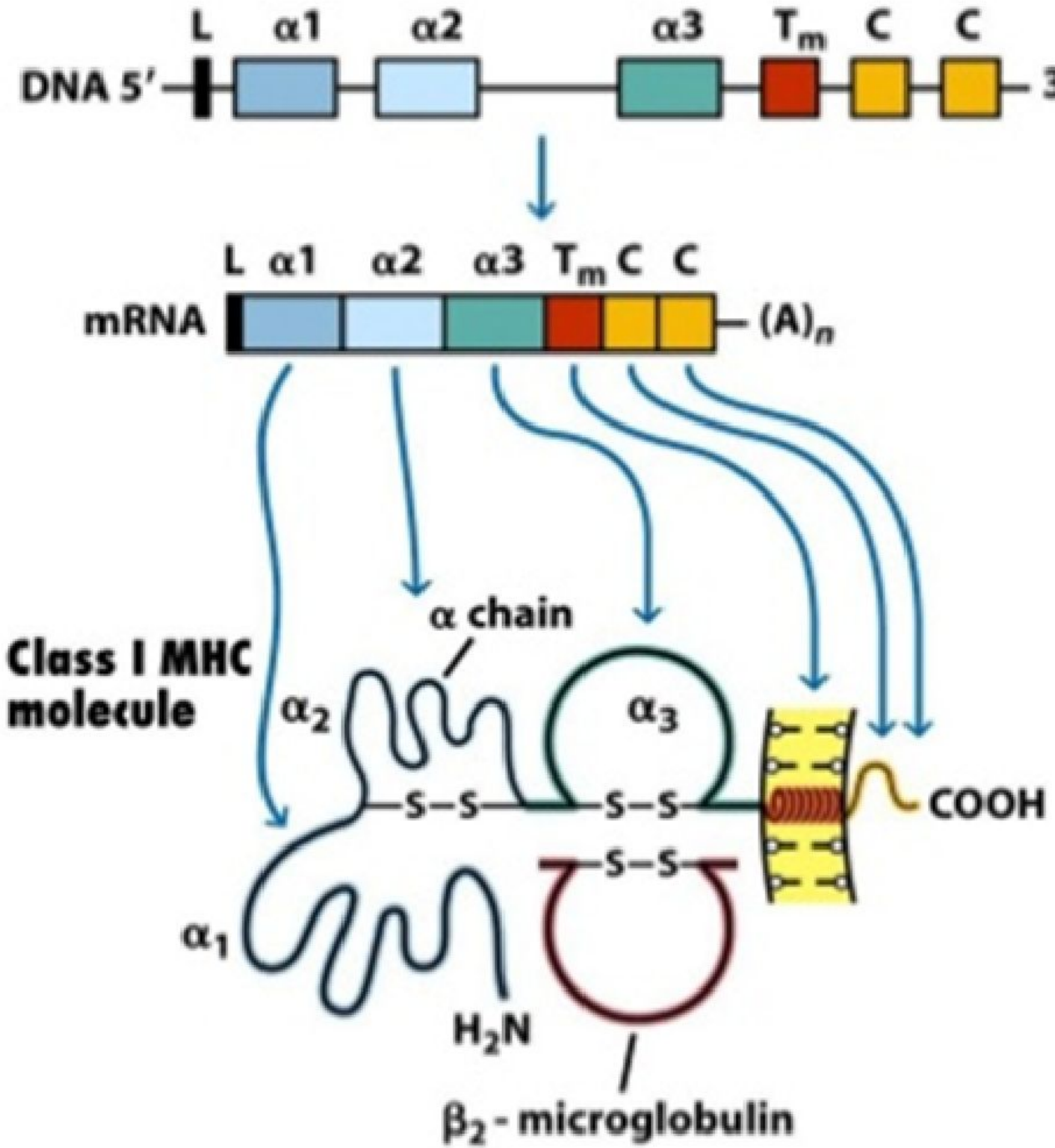
Молекула I класса состоит из 2-х цепей. Тяжелой α-цепи и легкой β2-микроглобулина

fppt.com



α-цепь, включает три фрагмента: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Внеклеточный содержит 3 домена - α1, α2 и α3. Связывание антигенного пептида происходит в щели, образованной α1- и α2-доменами.





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

fppt.com

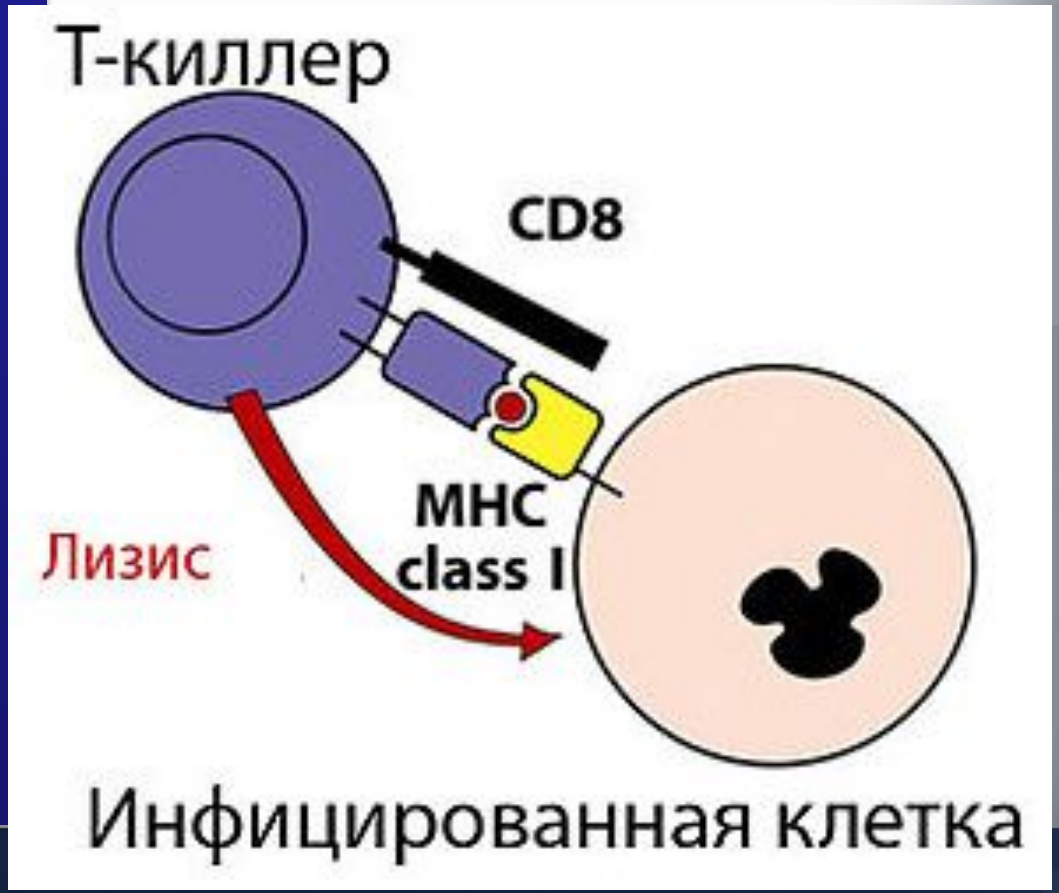
Экспрессия и функции MHC 1 класса

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.

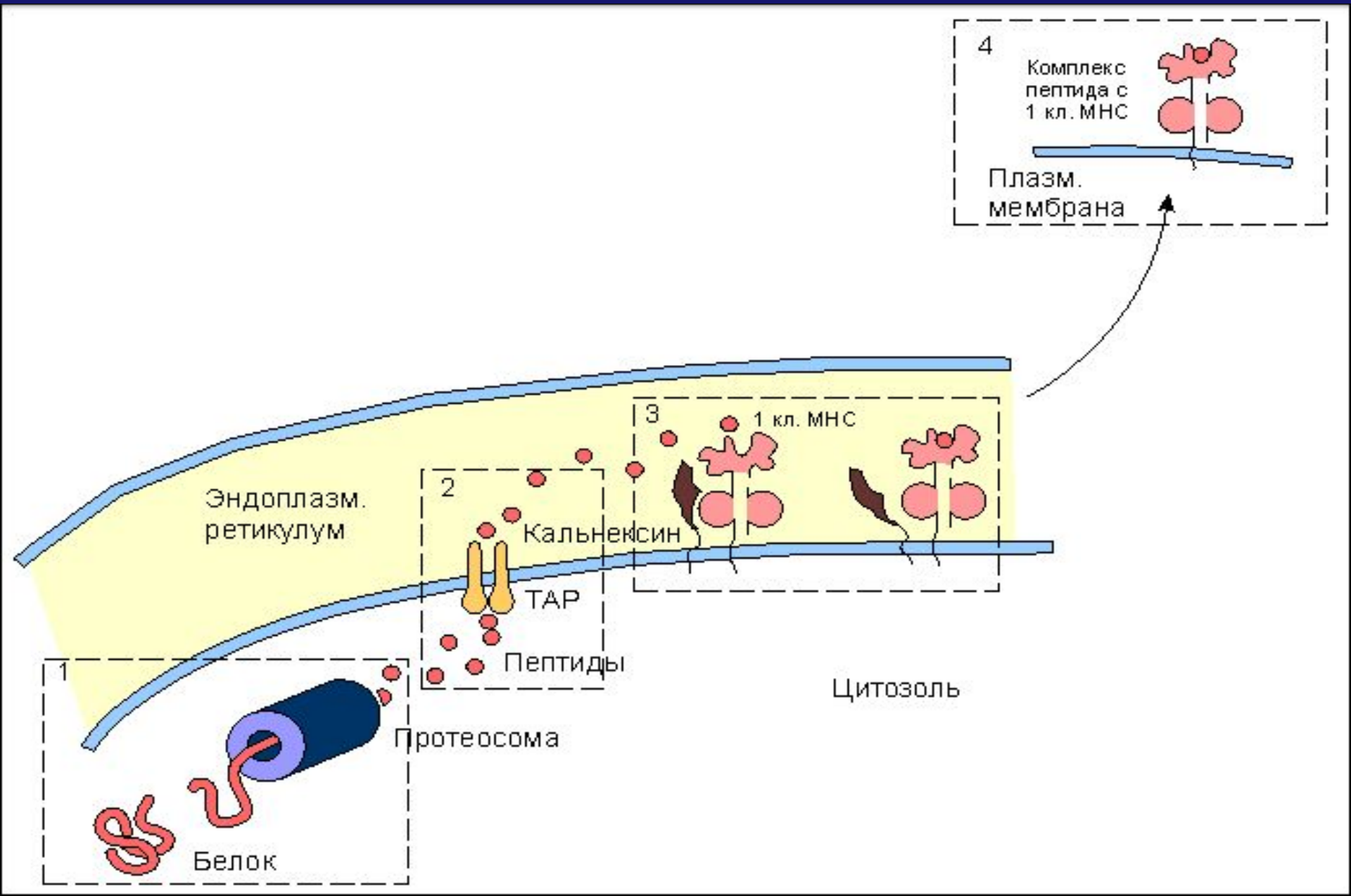


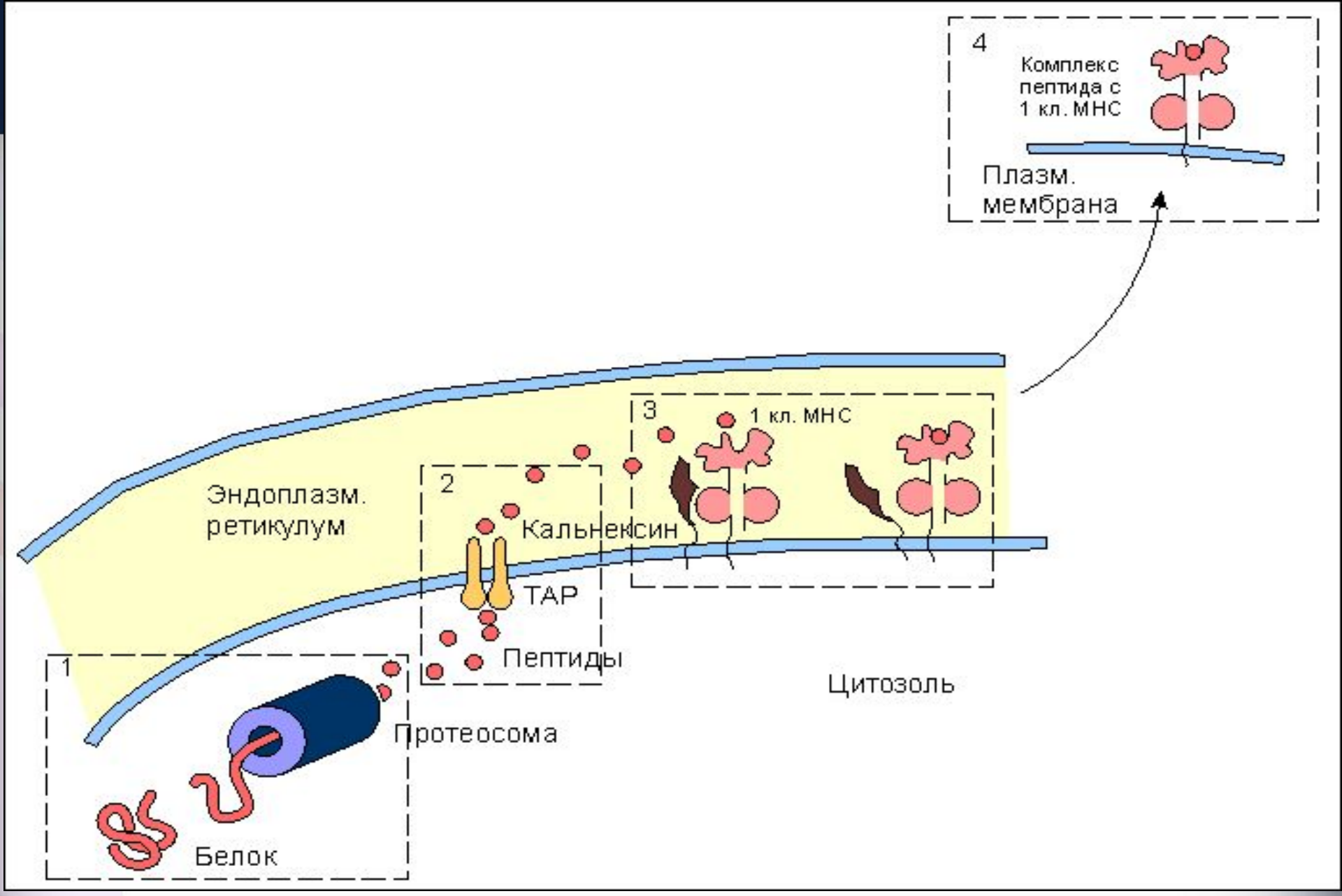
Презентация АГ

MHC-I «обслуживают» зону цитозоля, сообщающегося 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 MHC-I, которые представляют Т-лимфоцитам внутриклеточно образующиеся пептидные АГ.
Поэтому CD8+ Т-лимфоциты, которые распознают комплексы АГ с MHC-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также внутриклеточных бактериальных инфекций

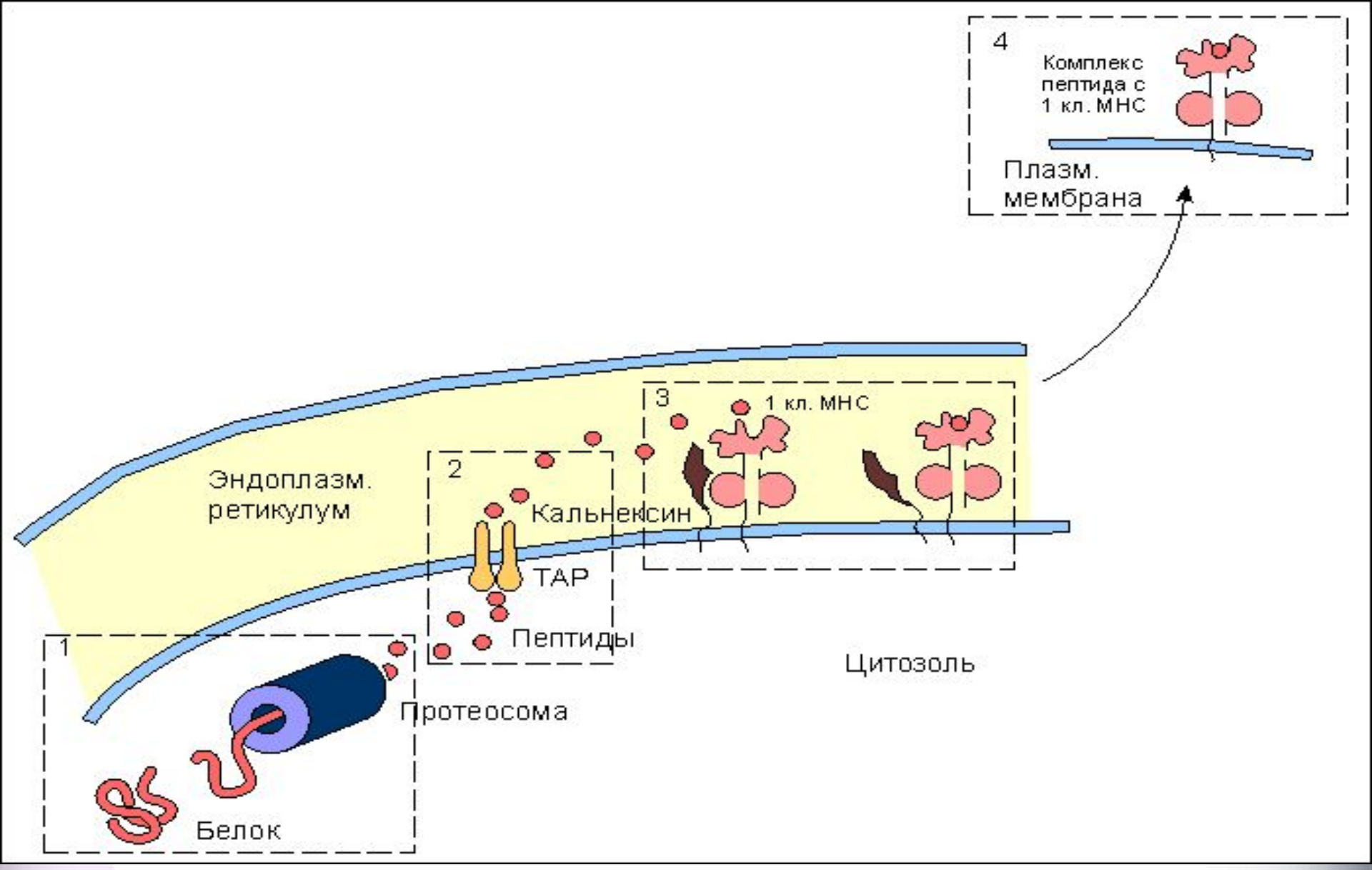
fppt.com

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

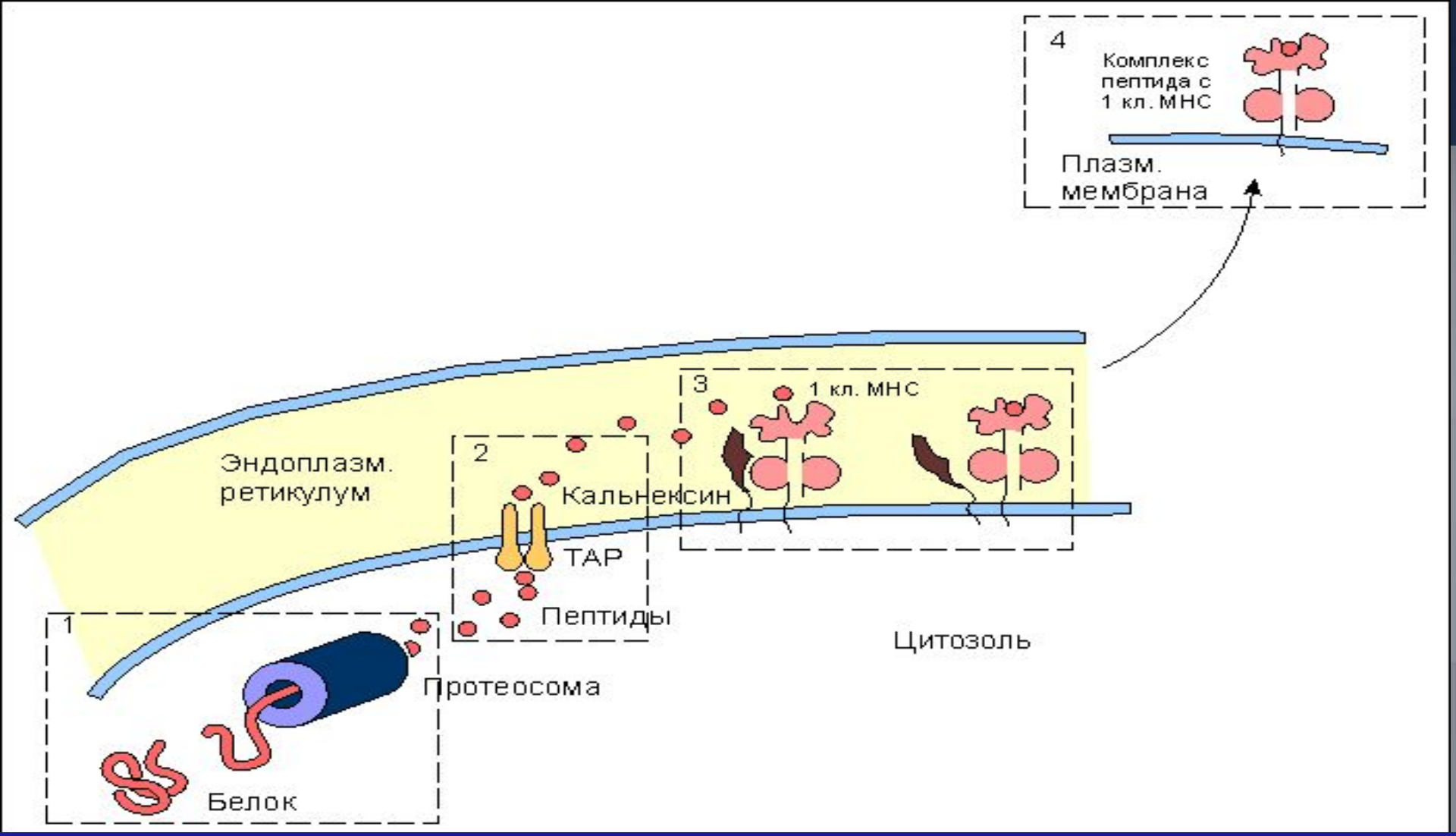




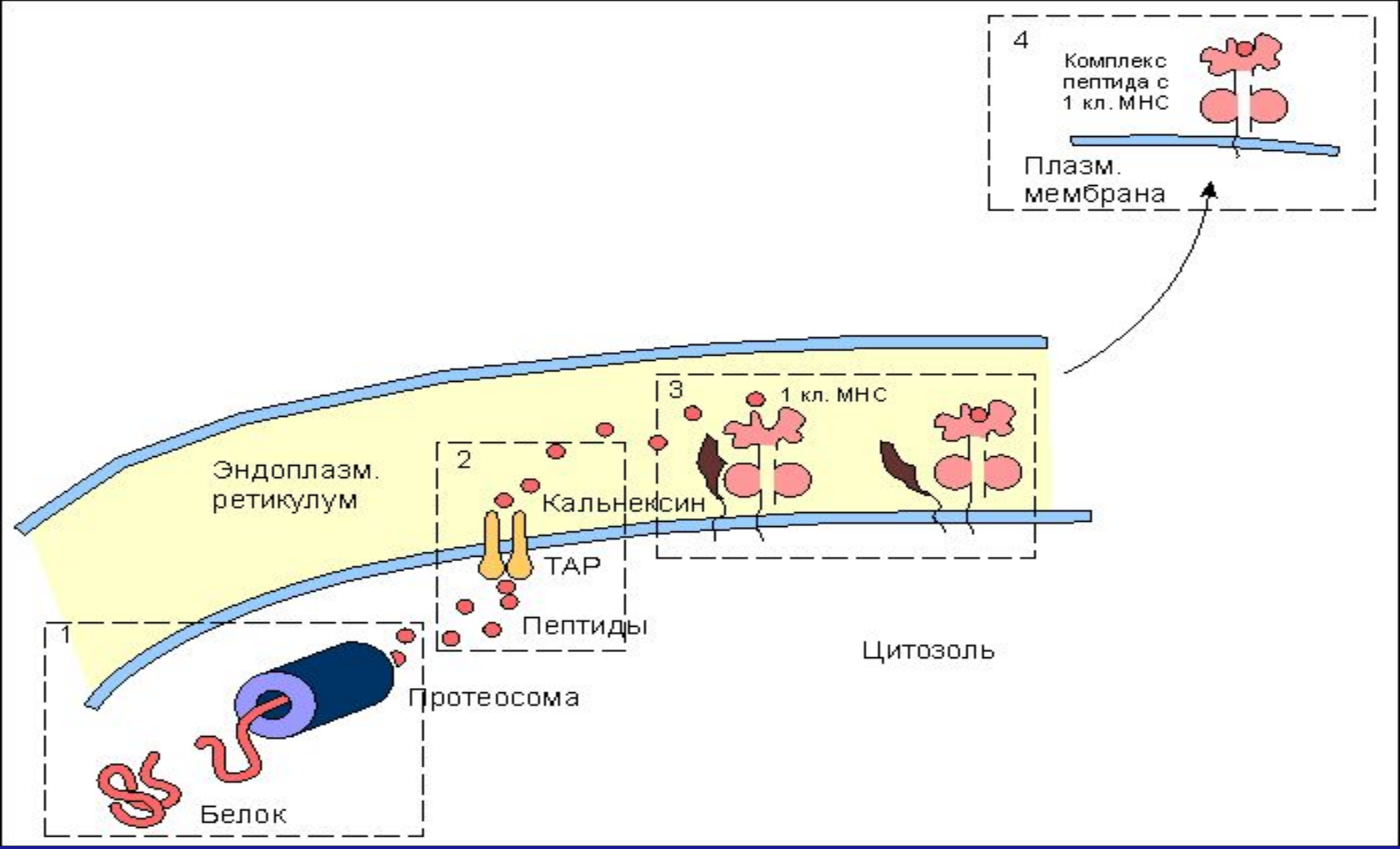
I этап - разрушение вирусных белков, находящихся в цитозоле, с помощью протеазного комплекса - протеосомы.



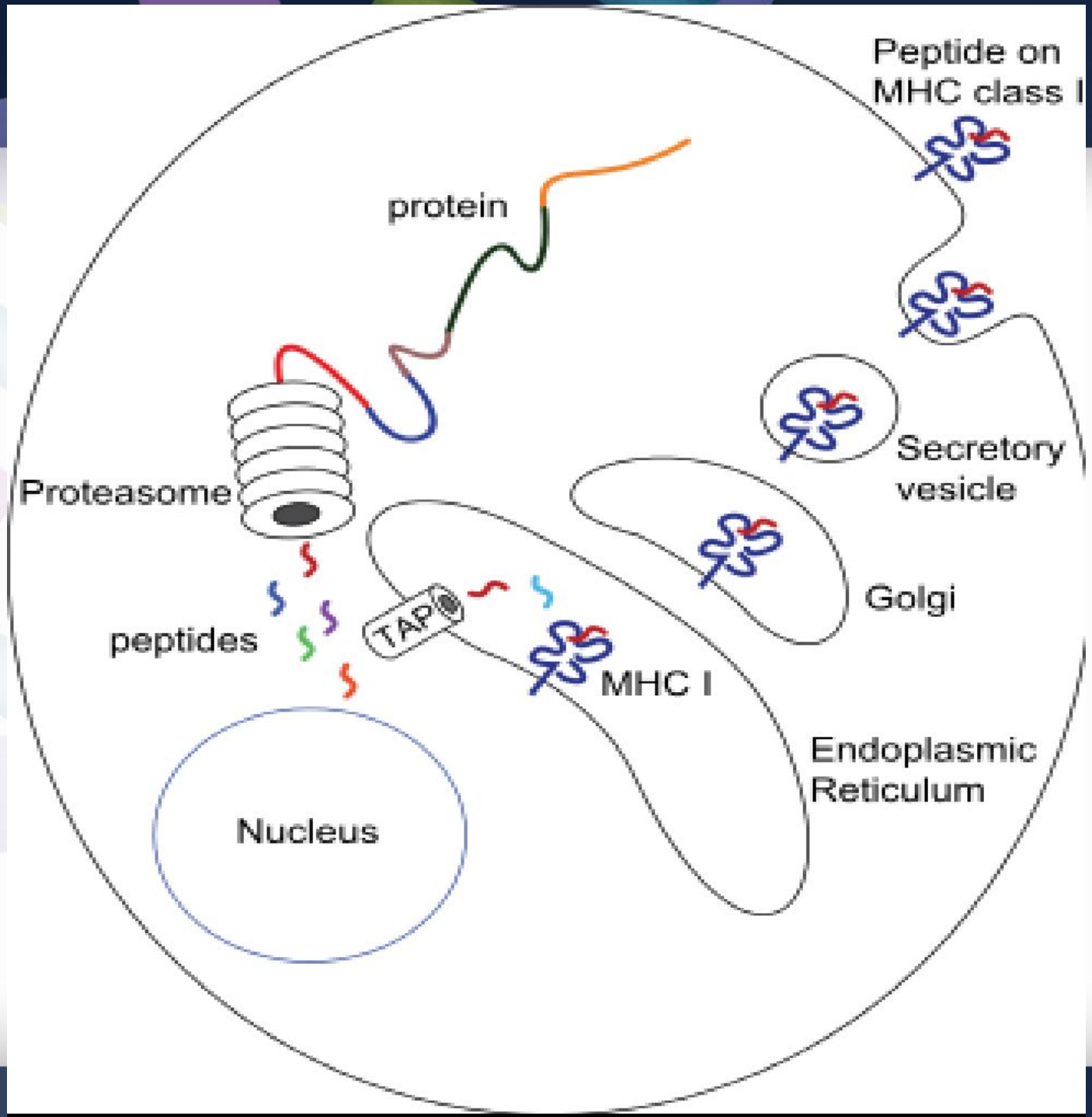
II этап - транспорт образовавшихся пептидов во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума с помощью TAP-1 и TAP-2, образующих гетеродимер на эндоплазматической мембране.



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

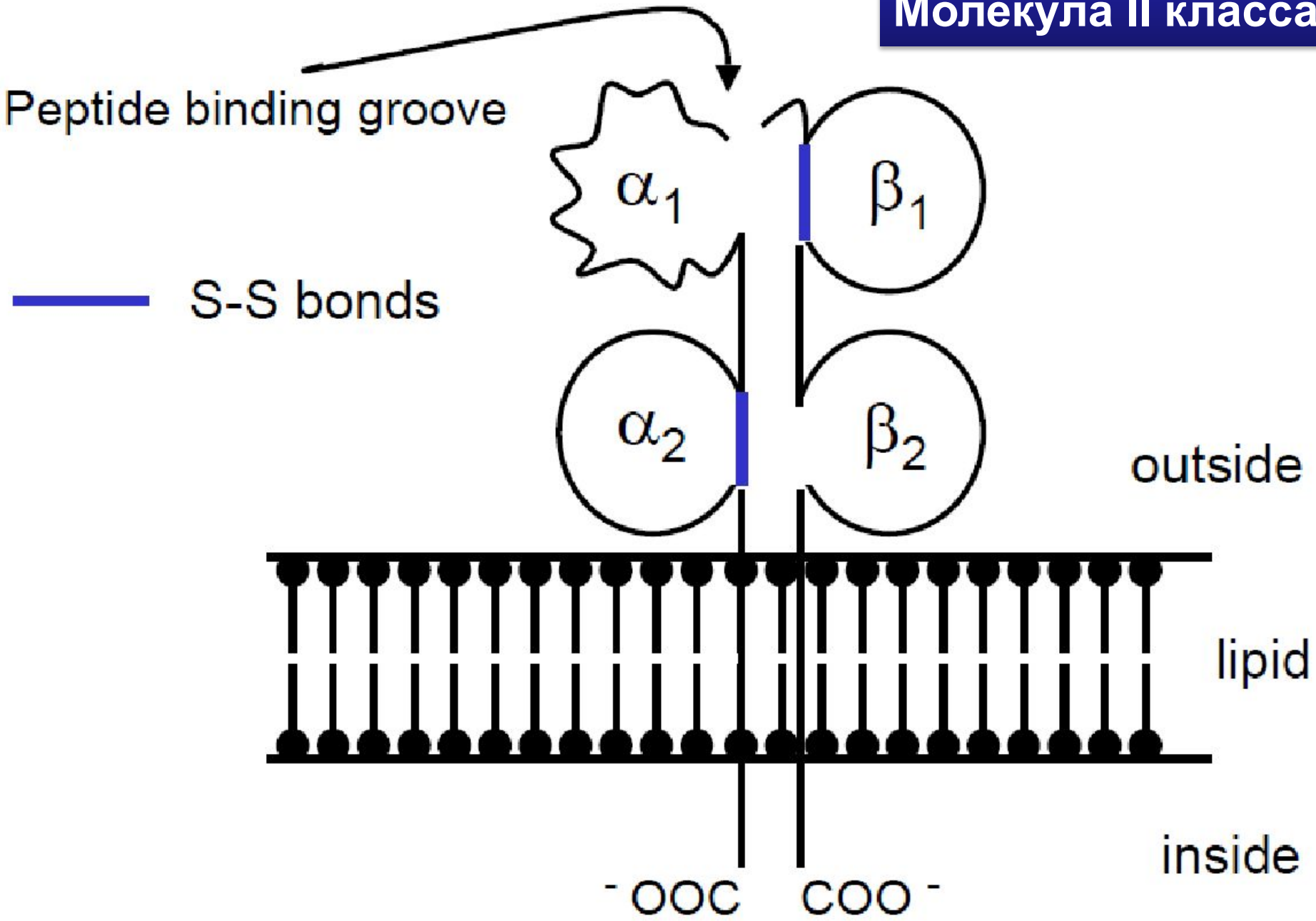

Peptide on
MHC class I
protein
Proteasome
Secretory
vesicle
Golgi
peptides
TAP
MHC I
Endoplasmic
Reticulum
Nucleus

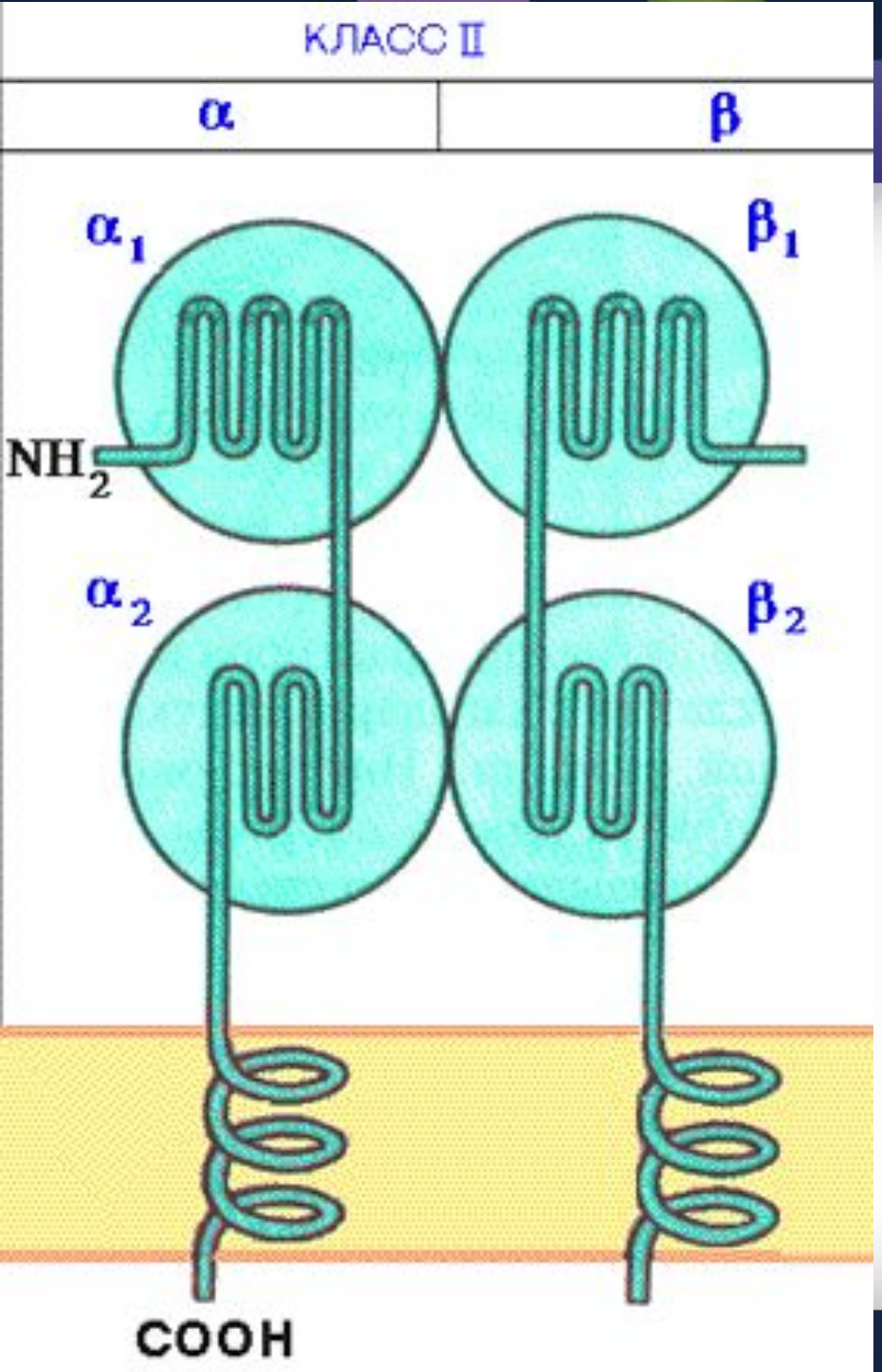
fppt.com

MHC II класса

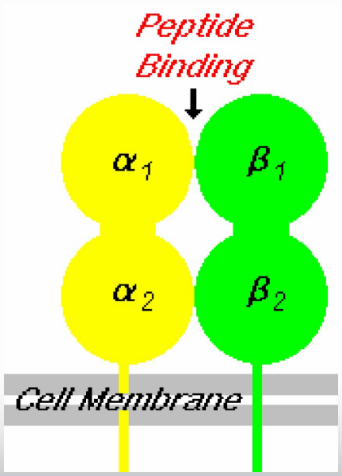
fppt.com

Молекула II класса

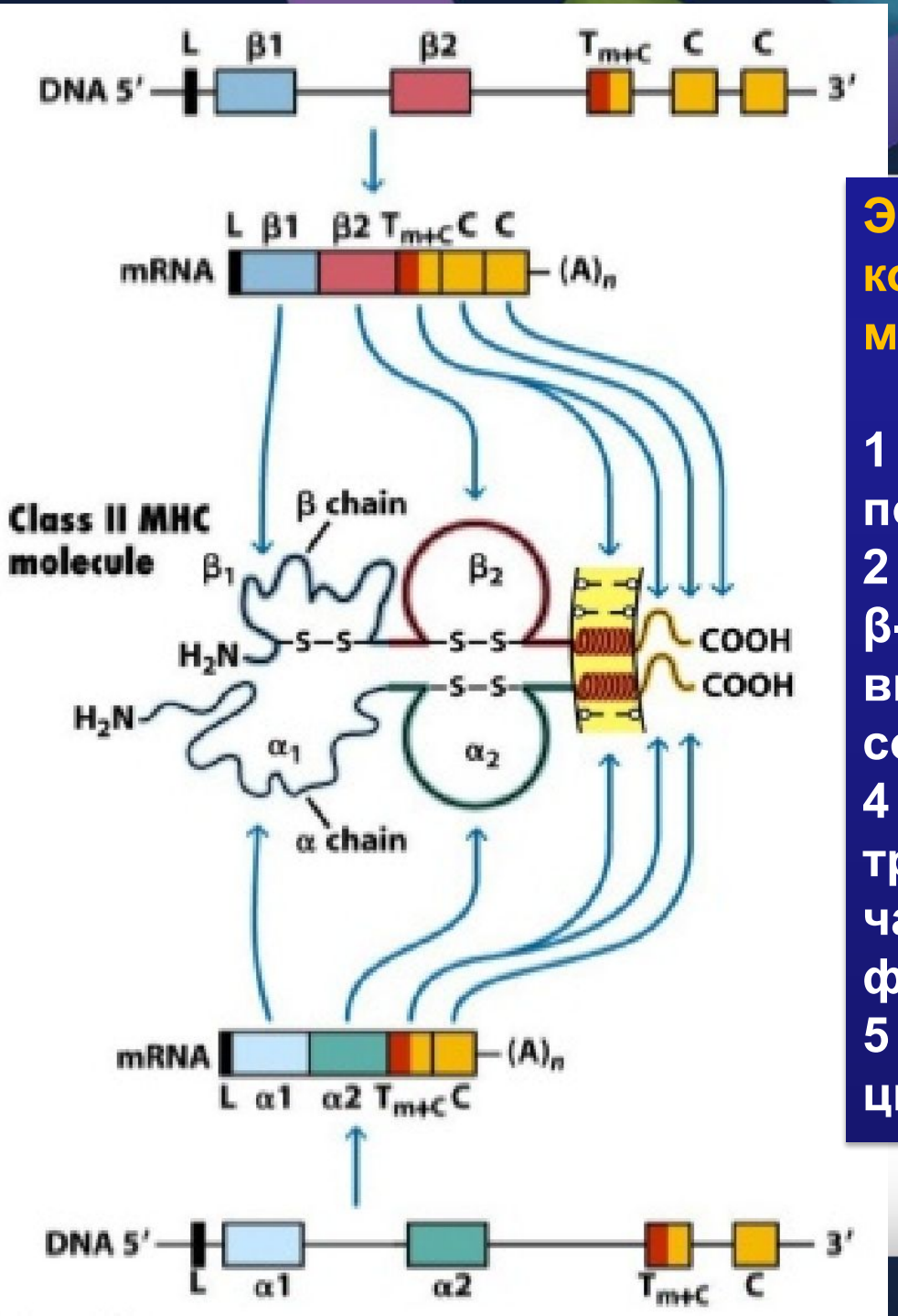




Молекула II класса **гетеродимер из двух нековалентно связанных цепей α и β, каждая из которых включает два домена: α1, α2 и β1, β2 (соответственно). Антигенсвязывающую областьобразуют α1- и β1-домены.**



fppt.com



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

1 экзон кодирует лидерную последовательность.
2 и 3 экзоны - 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»

fppt.com

Экспрессия и функции MHC II класса

Экспрессия

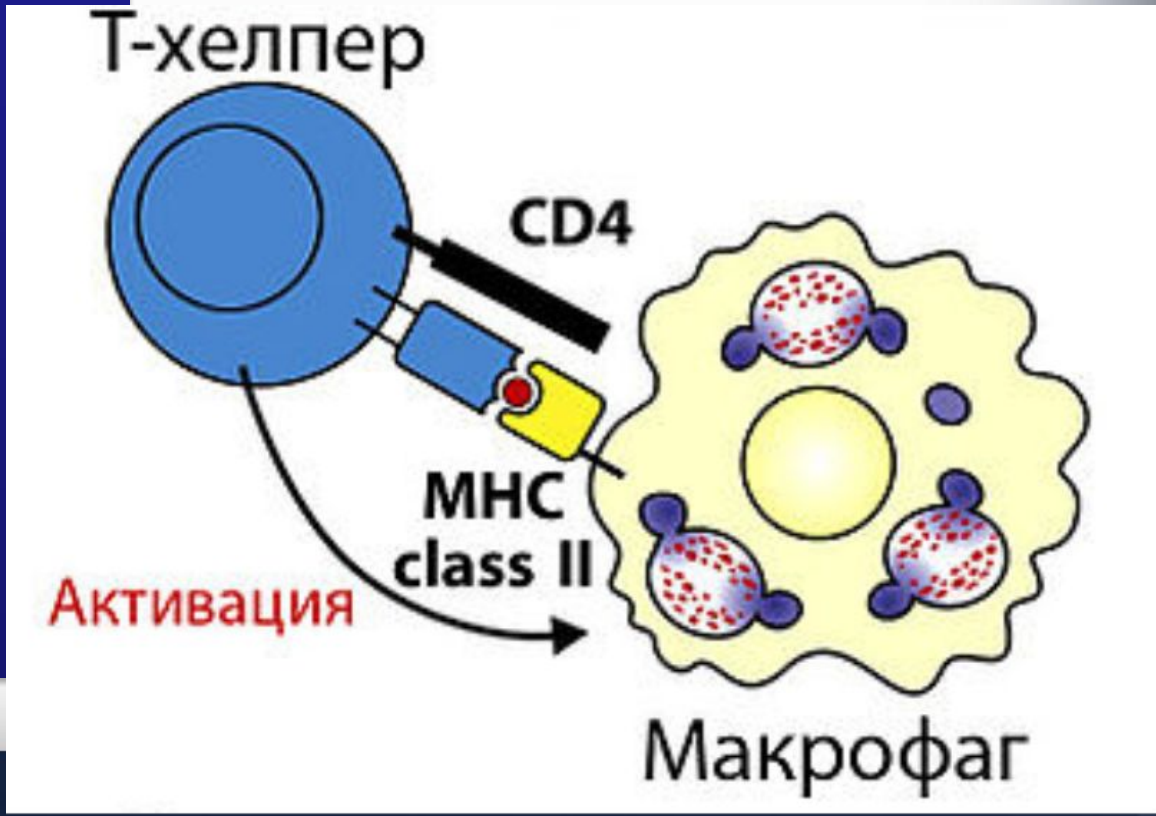
антигены представлены на макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах.

Функции

Реакция трансплантат против хозяина

Рестрикция взаимодействий:

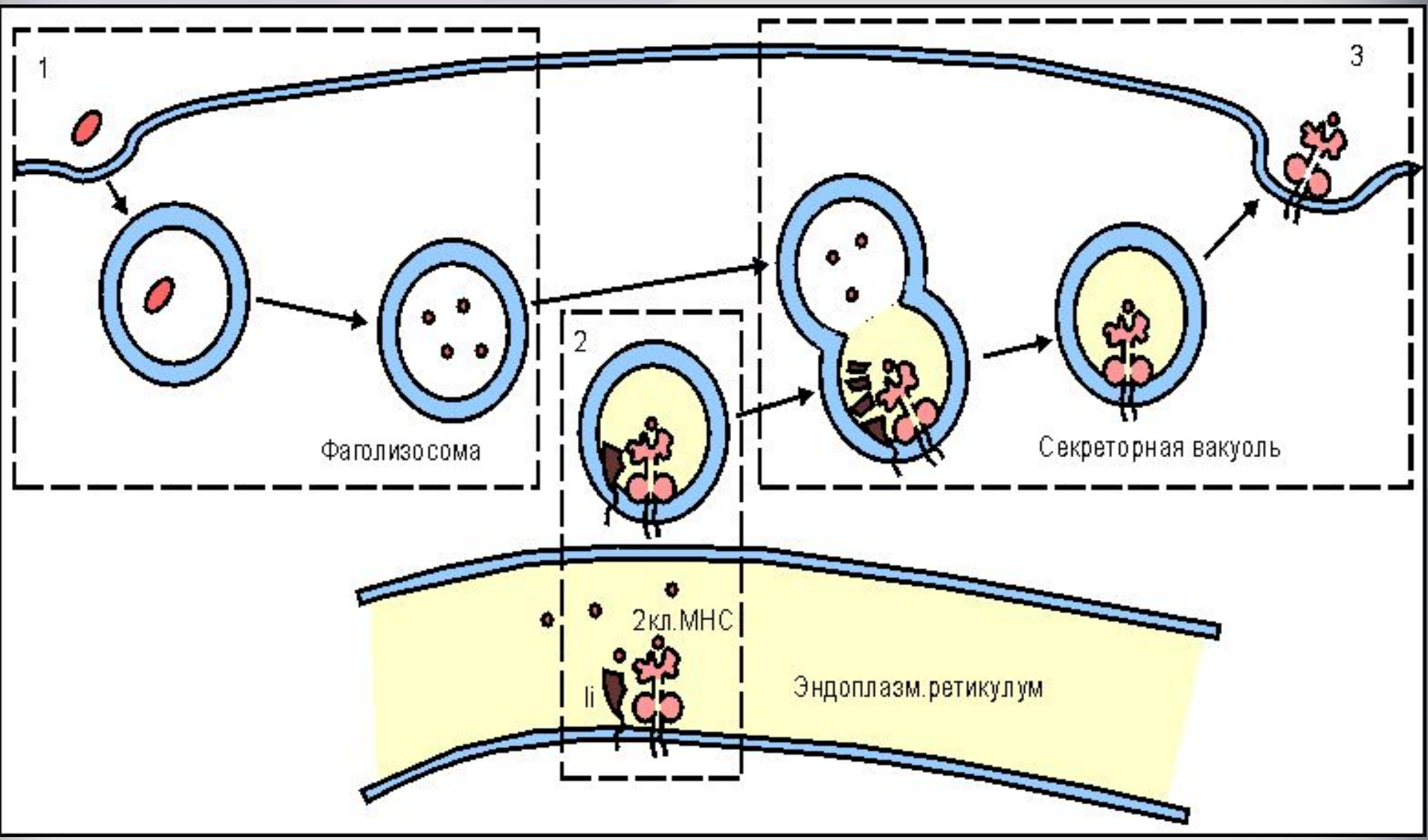
- **T-h1**
- **T-h2**



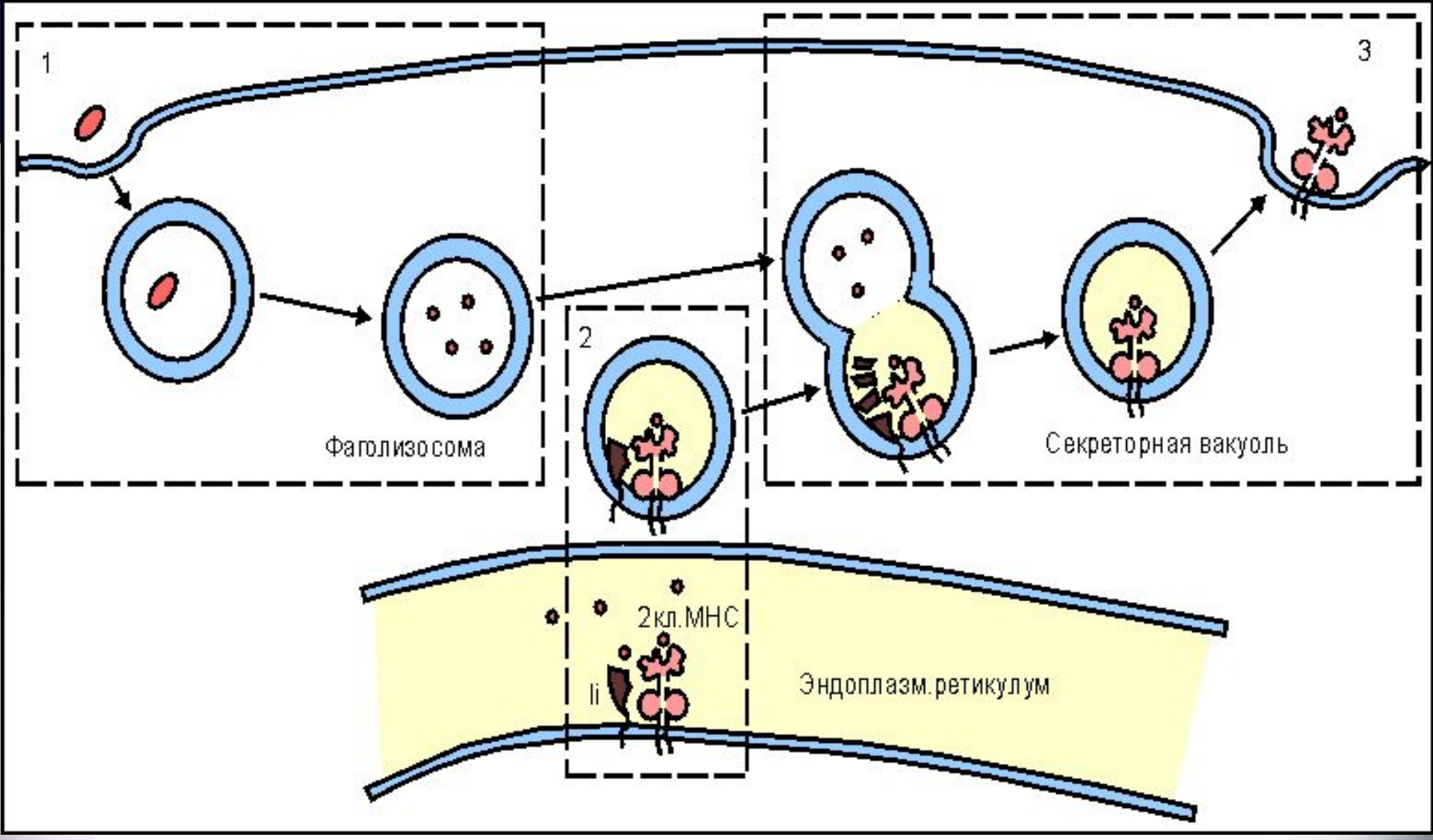
Презентация АГ

MHC-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 MHC-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 MHC-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 MHC-II.

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

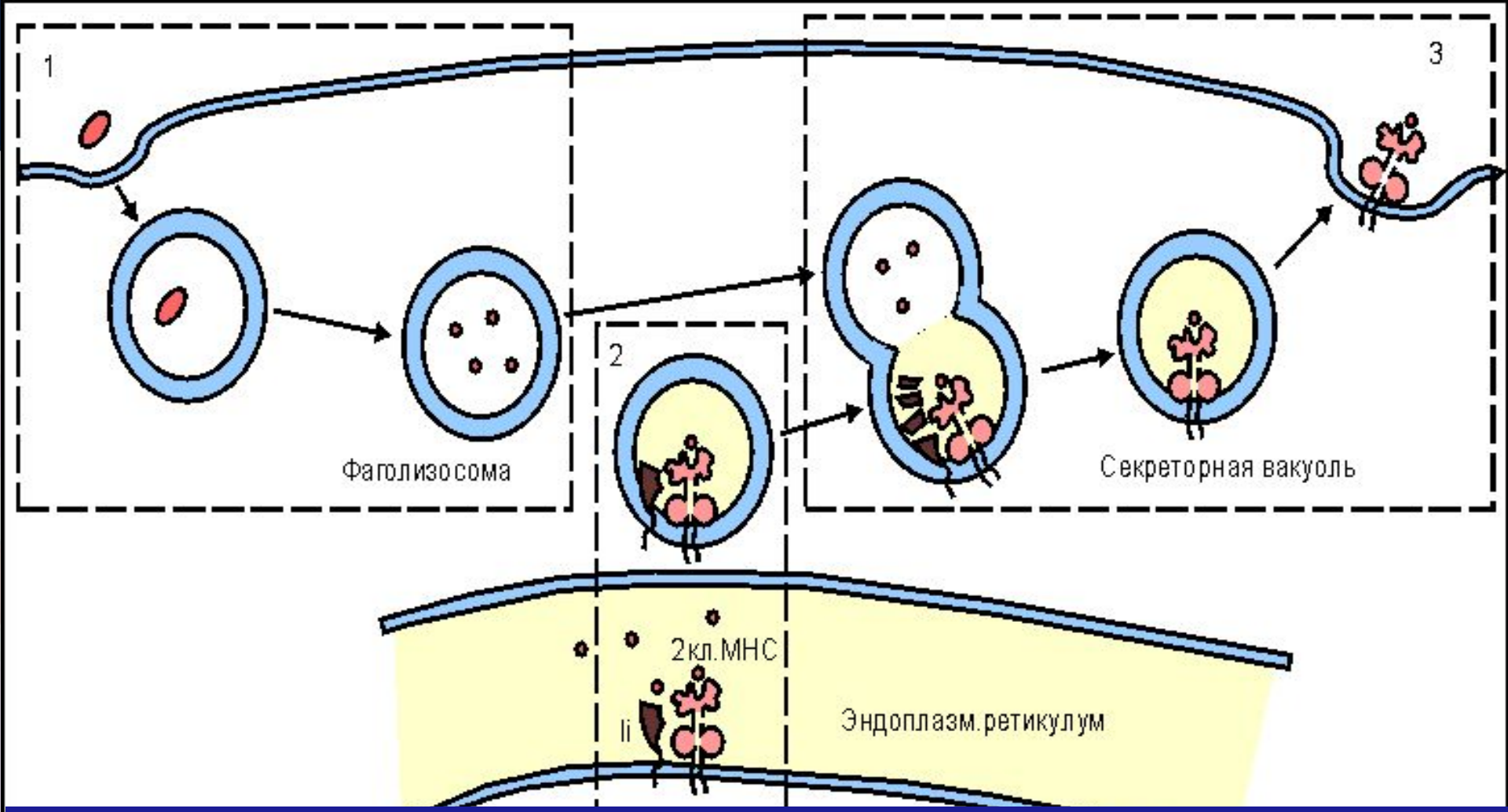


fppt.com

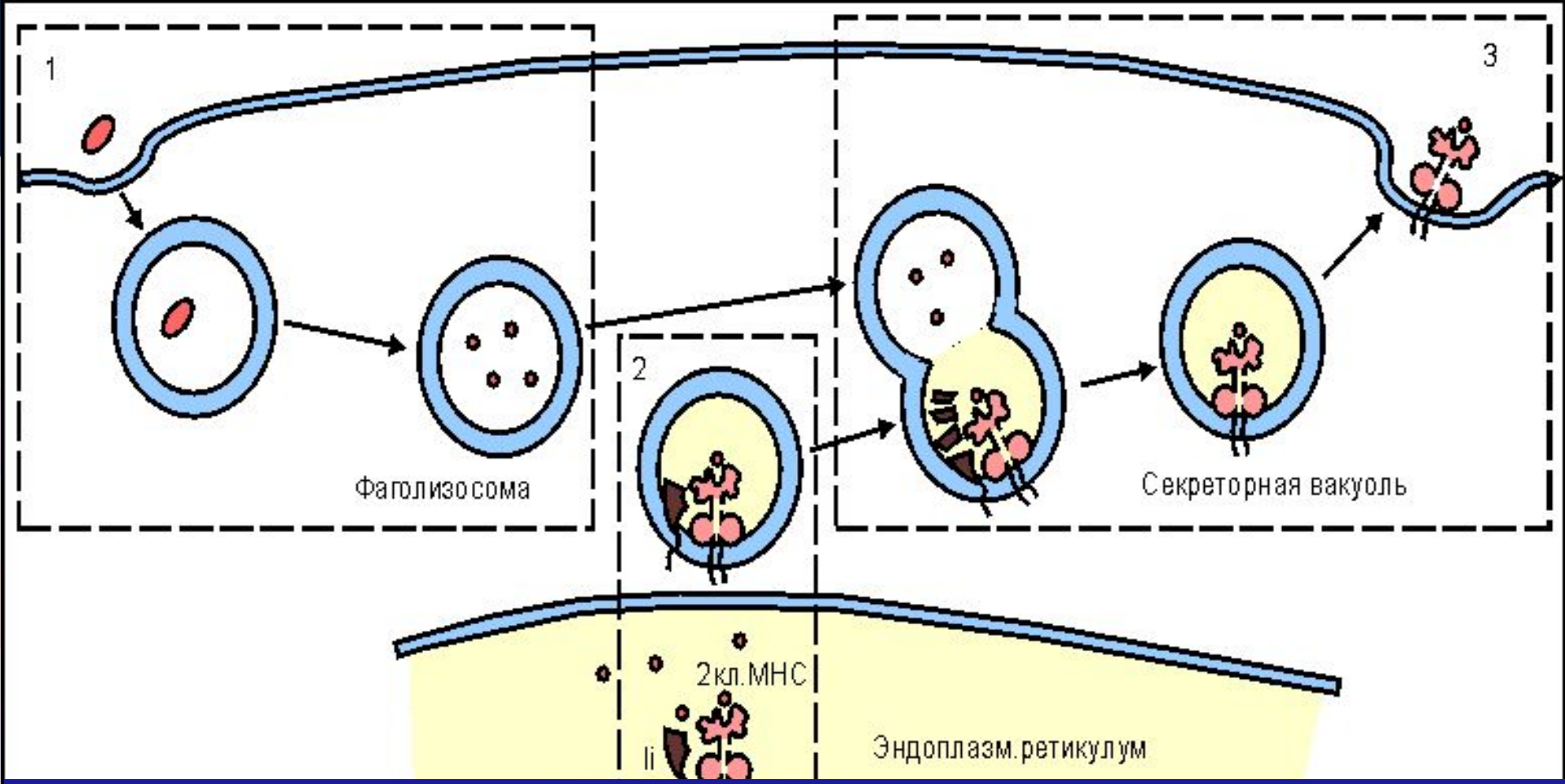


I этап - поглощение бактерий или их токсинов фагоцитирующей, способной к презентации антигена клеткой и разрушение захваченного материала до отдельных пептидов в фаголизосомах.

fppt.com

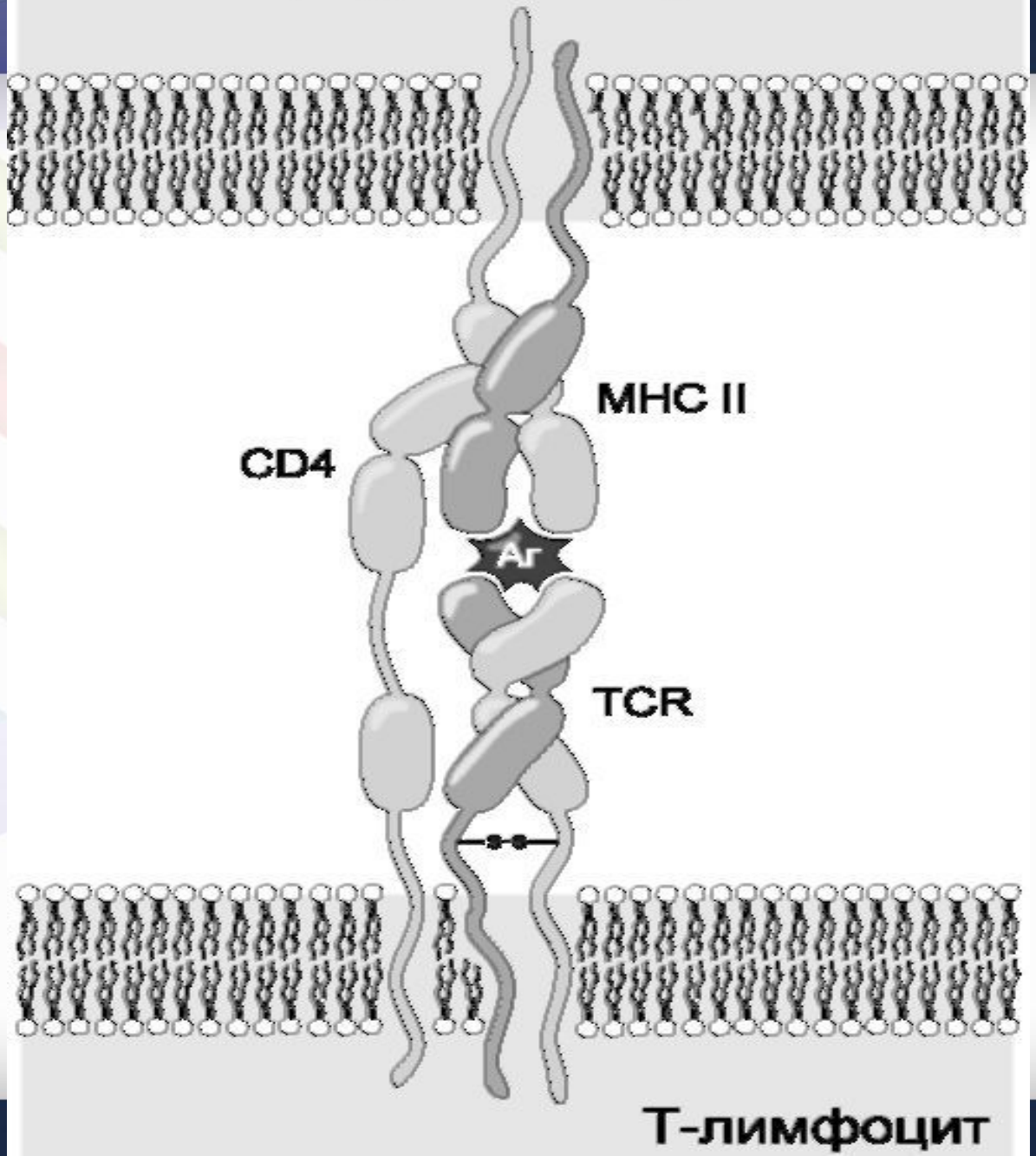


II этап - во внутреннем пространстве ЭПР происходит сборка молекул II класса, которые до встречи с пептидом комплексированы со с инвариантной цепью (Ii). Этот белок защищает молекулу II класса от случайной встречи с бактериальными пептидами в эндоплазматическом ретикулуме. Комплекс молекулы II класса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

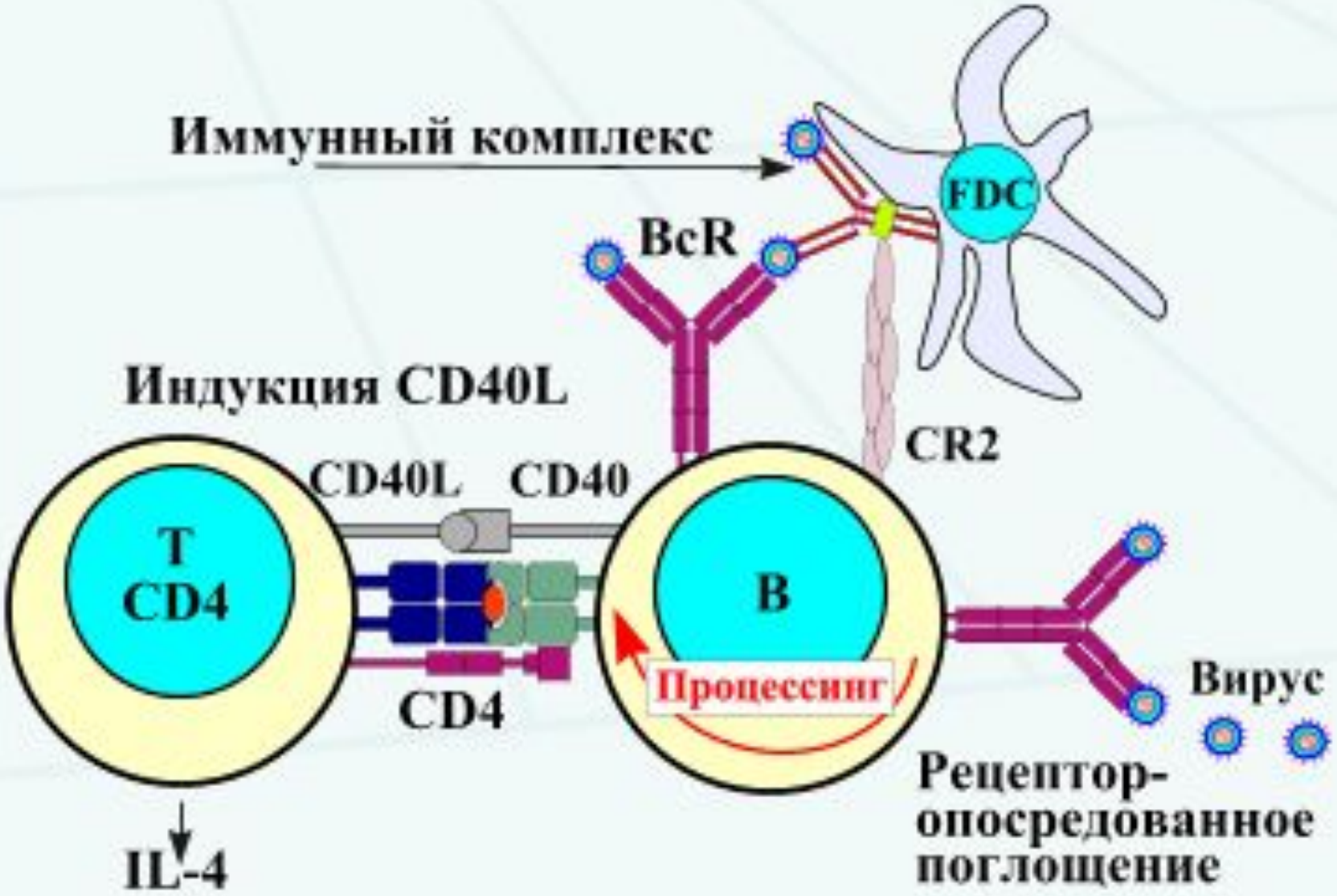


III этап - вакуоль, содержащая комплекс молекулы II класса с Ii, сливается с фаголизосомой. Протеазы разрушают Ii белок и снимают запрет на взаимодействие МНС II с бактериальными пептидами. Комплекс пептид + МНС II в составе секреторной вакуоли перемещается к мембране. Результат – экспрессия АГ пептида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

Антигенпредставляющая клетка



fppt.com


Иммунный комплекс
FDC
BcR
Индукция CD40L
CR2
CD40L
CD40
T
CD4
B
Процессинг
CD4
Вирус
Рецептор-
опосредованное
поглощение
IL-4

fppt.com

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.
-
-

fppt.com

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.**

fppt.com