



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Основы иммуногенетики

д.м.н., проф. Куртасова Людмила Михайловна

Красноярск, 2018



Цель лекции

- Ознакомиться с генетическими основами иммунного ответа, дать представление о МНС, показать полиморфизм антигенов МНС, охарактеризовать генетическую природу разнообразия антигенсвязывающих рецепторов и антител



План лекции

1. Характеристика главного комплекса гистосовместимости (МНС) человека
2. Строение молекул антигенов МНС I и II классов
3. Полиморфизм антигенов МНС
4. Формирование генов рецепторов лимфоцитов
5. Возникновение разнообразия антигенраспознающих рецепторов
6. Процессинг молекул МНС класса I и цитоплазматических пептидов
7. Процессинг молекул МНС класса II и цитоплазматических пептидов
8. Переключение изотипов иммуноглобулинов
9. Переключение синтеза с мембранных на секретируемые иммуноглобулины
10. Генетический контроль иммунного ответа

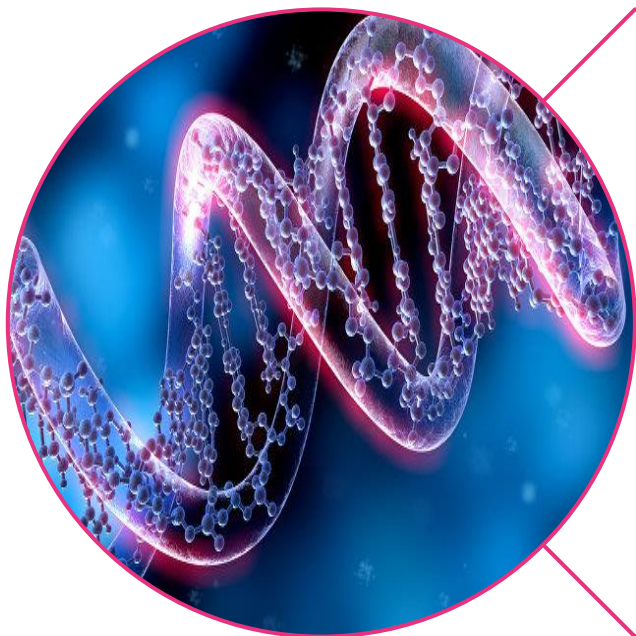


Задачи контроля и регуляции ИММУННОГО ОТВЕТА

- Обеспечить эффективность иммунного ответа
- Ограничить иммунный ответ в безопасных для организма рамках



Контроль иммунного ответа

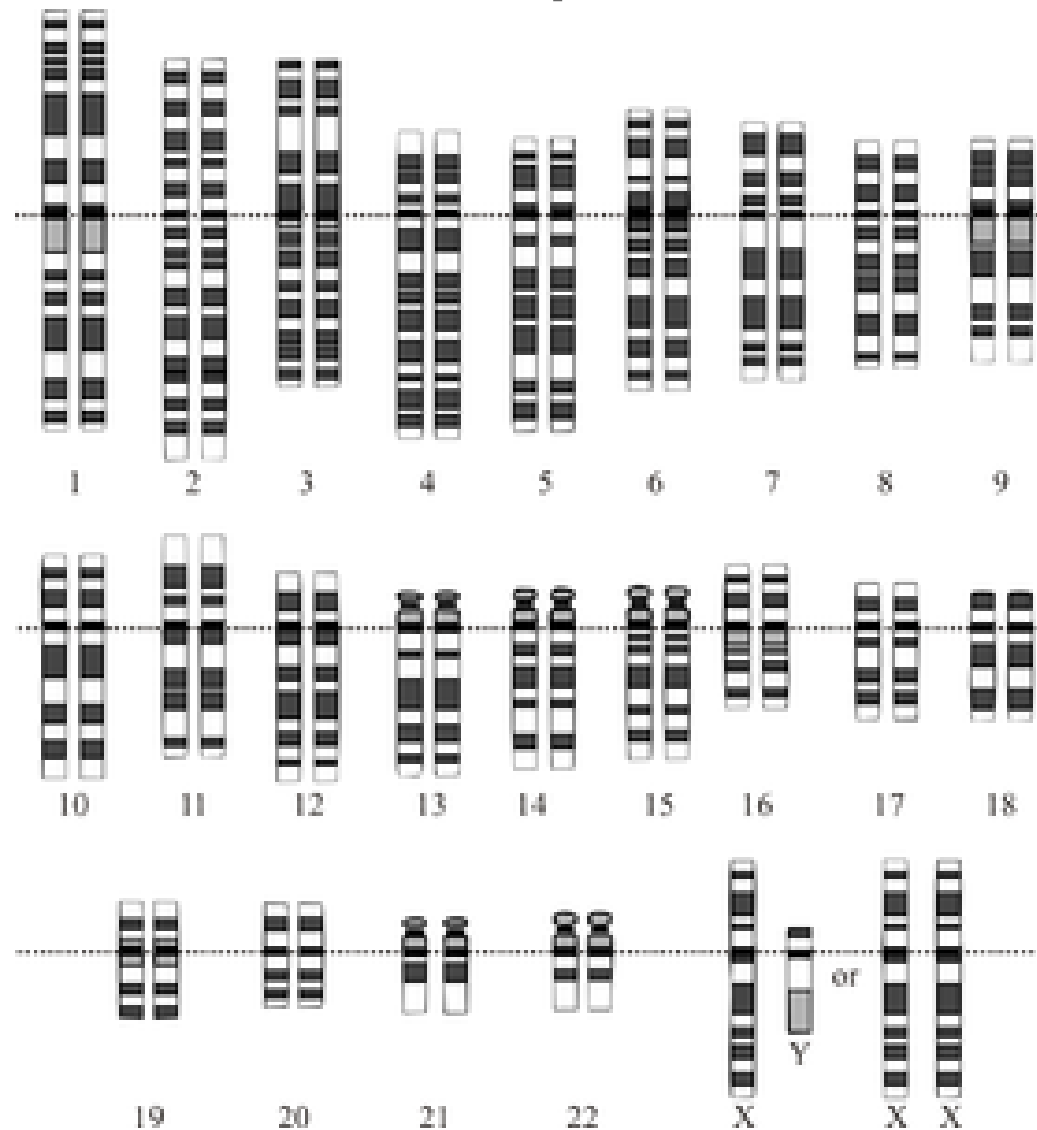


Контроль иммунного ответа осуществляется на конституционно-генетическом уровне, а его детальная «доводка» происходит с помощью эндокринной и нервной регуляции

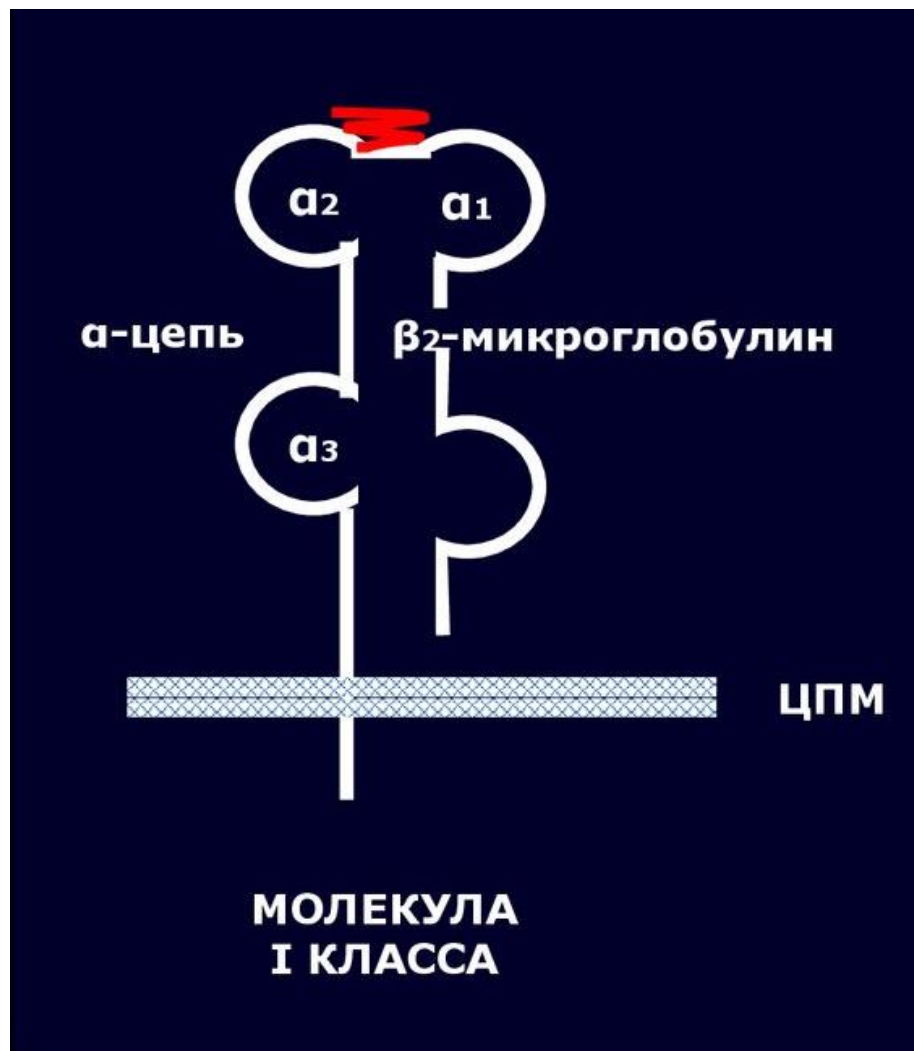
Что такое МНС?

- МНС (major histocompatibility complex) – это главный комплекс гистосовместимости человека на разном уровне воздействующий на иммунные процессы

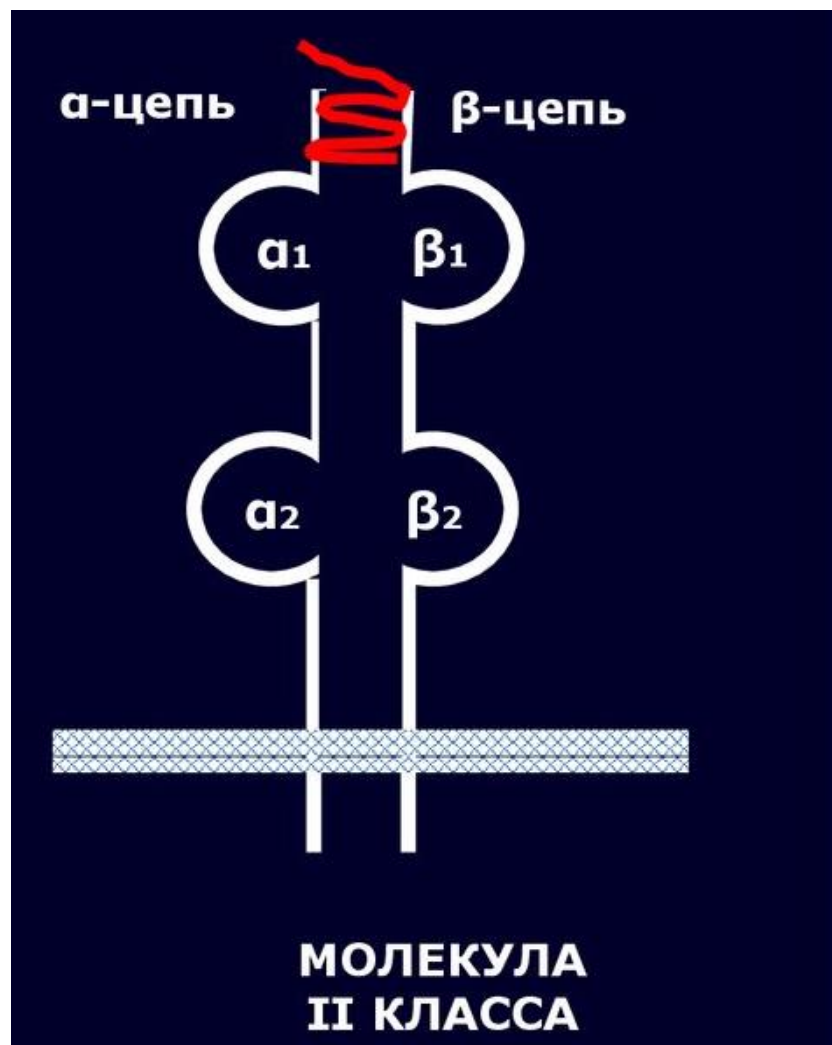
Генетическая карта МНС человека



Строение молекул антигенов МНС I класса



Строение молекул антигенов МНС II класса



Характеристика генов, кодирующих антигенраспознающие рецепторы

Цепь	Хромо-сома	Размер непере-строенного гена, тыс. п.о.	Размер тран-скрипта, тыс. оснований	Структура транскрипта	Число генов (сегментов)			
					V	D	J	C
Н	14q32	—	—	VDJC	Около 500	15	4	9
κ	2p12	—	—	VJC	Около 200	—	4	1
λ	22q11	—	—	VJC	2	—	4	4
α	14q11	700—1000	1,7	VJC	Около 100*	—	Около 80	1
β	7q32—35	Около 700	1,3	VDJC	50—100**	4	17	2
γ	7p15	160	1,6	VJC	7	—	5	2
δ	14q11	35	2,0	VDJC	7	3	2	4

Компоненты V (Д) I- рекомбинантного комплекса

- Димер рекомбиназ (экзонуклеаз) RAG-1/RAG-2
- ДНК-зависимая протеинкиназа
- ДНК-лигаза IV
- Терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (TdT)
- Гетеродимер HMG1/2
- Гетеродимер Ku70/ Ku80

Образование Р и N-вставок при реаранжировке V-генов

- Разрыв двунитевый, ДНК катализируемый комплексом RAG-1/RAG-2
- Формирование «шпильки» и однонитевый разрыв, катализируемый эндонуклеазой
- «Разрешение» «шпильки» – разворачивание нити ДНК с формированием Р-вставки
- Достройка нематричного олигонуклеотида, катализируемая TdT с формированием N-вставки
- Достройка парной цепи ДНК

Механизм разнообразия антиген-распознающих рецепторов

- Комбинаторика
- Межцепочечные изменения
- Комбинации VxDxS
- Замена 5'V_n-гена после V_nD_{Sn} перестройки
- Сдвиг рамки считывания
- Соматические гипермутации

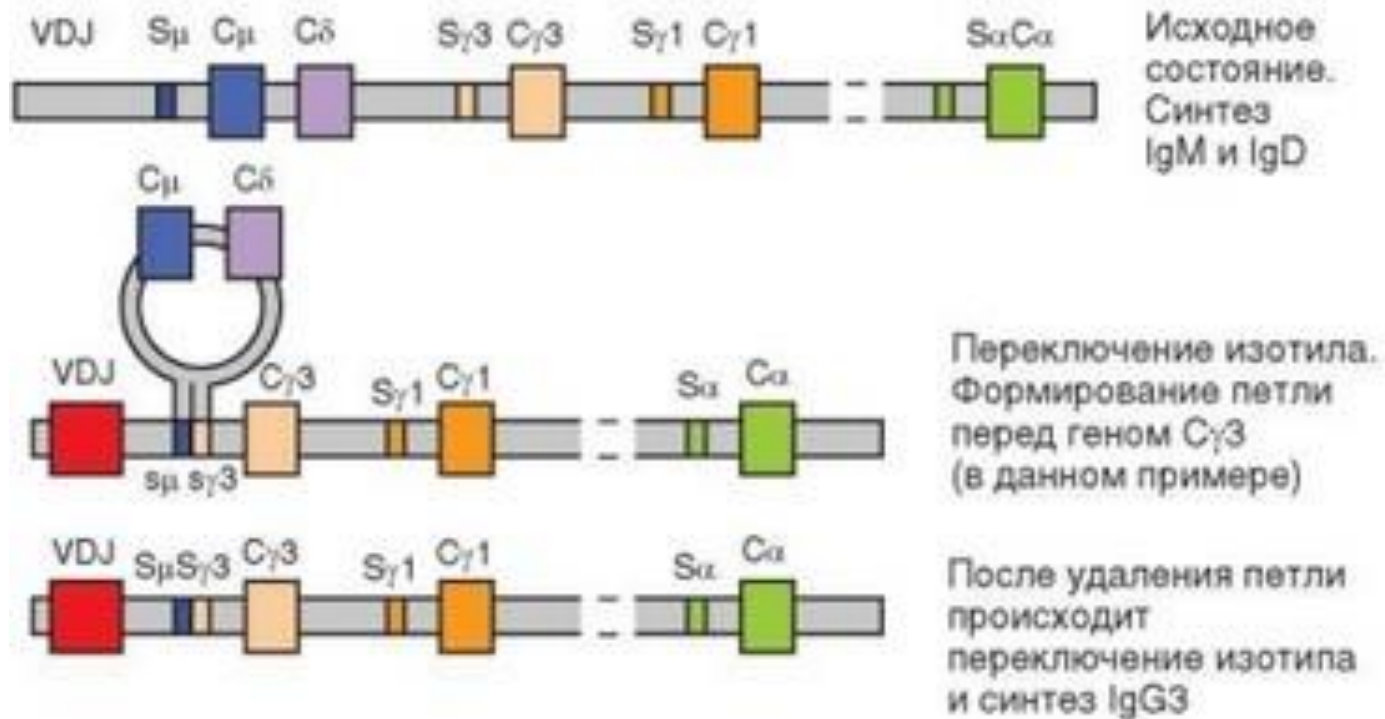
Источник разнообразия антигенраспознающих рецепторов

Источник варибельности	H	R	λ	α	β	γ	δ
Число функционирующих V-сегментов	45	18	30	45	41	4-6	3
Число вариантов D сегментов	14	-	-	-	2	-	2
Число вариантов I сегментов	12	4	4	45	41	3	2
Неточность разрывов соединений ДНК	+	+	+	+	+	+	+
Использование трех рамок считывания D-сегмента	+	-	-	-	++	-	-
N и P нуклеотиды	++	+	+	+	++	+	++
Число комбинаций V (D) S	10^4			10^3		70	
Число комбинаций цепей	10^7			10^{11}		10^6	
Всего вариантов	10^{14}			10^{16}		10^9	

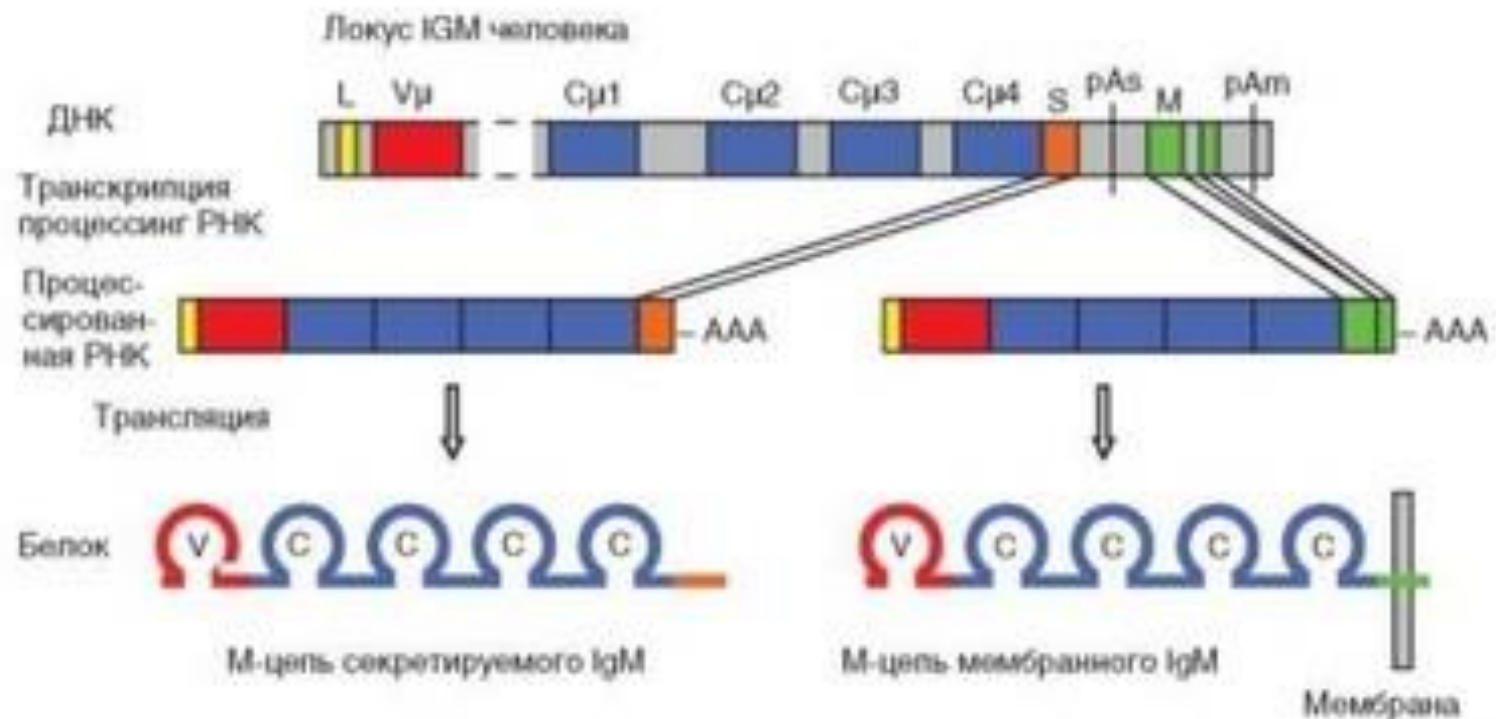
Соматический мутагенез V-генов

- Происходит в популяции В-лимфоцитов при иммунном ответе, а не при дифференцировке В-клеток
- Имеет отношение к специфичности и аффинности антител секретируемых плазматическими клетками
- Наблюдается только в активированных и пролиферирующих В-клетках
- Происходит на пике Т-зависимого иммунного ответа
- Затрагивает только V-домен, а в нем преимущественно регион CDR₃

Молекулярно-генетические основы переключения изотипов иммуноглобулинов



Переключение синтеза иммуноглобулинов с мембранного на секреторный тип



Генетическая детерминация ИММУННОГО ОТВЕТА

- Генетический контроль индивидуален для каждого антигена
- Действие гена реализуется на уровне АПК, экспрессирующих молекулы МСН II
- Генетический контроль определяет уровень иммунного ответа
- Генетический контроль определяет качественные показатели иммунного ответа

Генетический контроль иммунного ответа

- Регуляция иммунного ответа на тимусзависимые антигены
- Образование «трансплантационных антигенов»
- Выработка некоторых компонентов системы комплемента

Рекомендуемая литература

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
- Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология: учебник. – М.: Практическая медицина, 2010.

Благодарю за внимание!