

Лекція 13.

Генетичний контроль імунної відповіді.

1. Характер наслідування сили імунної відповіді.
2. Геномна локалізація генів імунної відповіді (Ir-генів).
3. Фенотипічний продукт та клітинна експресія Ir-генів.

Для повноцінного вивчення сили імунної відповіді необхідно дотримання двох умов:

1 – наявність генетично добре охарактеризованих тварин (інбредних ліній мишей та морських свинок);

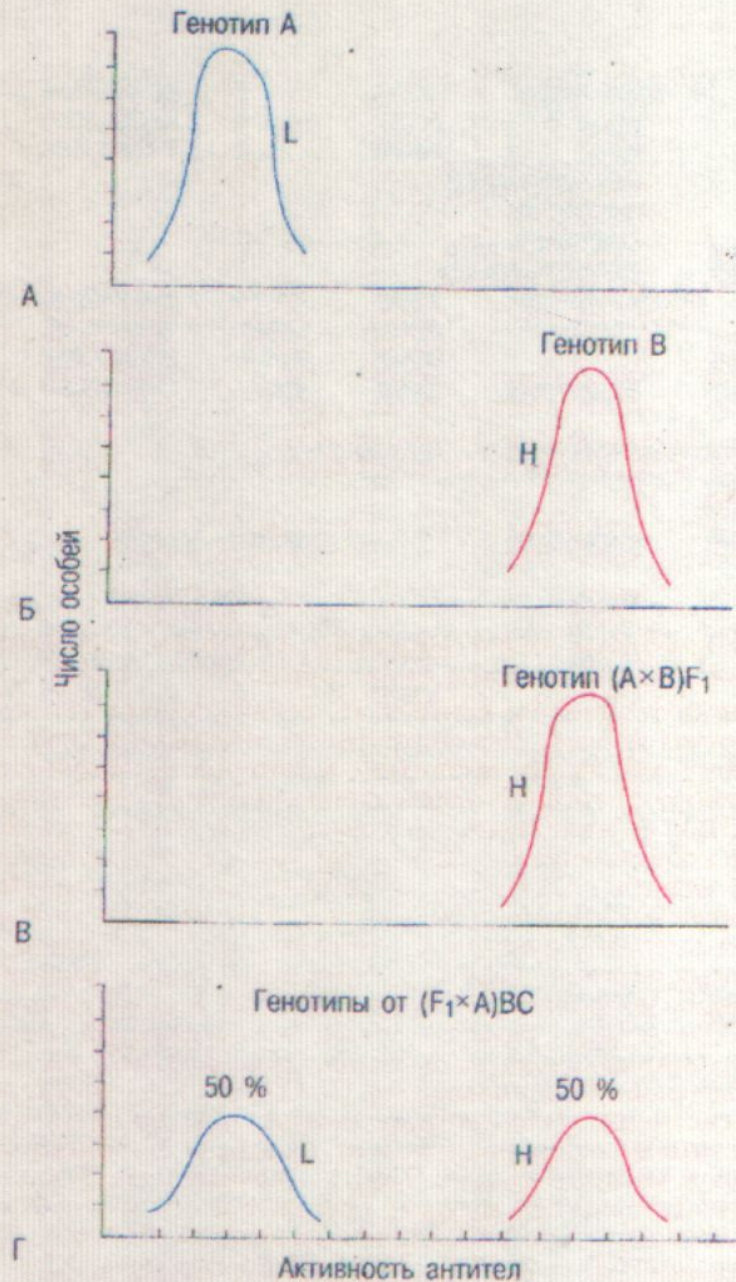
2 – контролюючих по специфічності антигенів.

1. Характер наслідування сили імунної відповіді.

В результаті **гібридологічного аналізу**, проведеного з великою кількістю ліній і різними антигенами вузької специфічності, встановлено, що у всіх випадках **гібриди першого покоління F1 від схрещування високореактивних ліній (H) з низькореактивними (L) дають високу імунну відповідь.**

Сила імунної відповіді успадковується по домінантному типу.

Експерименти проведені на інбредних лініях мишей і з різними антигенами:



А – миші генотипу А розвивають низьку імунну відповідь до певного антигену вузької специфічності;
Б – миші генотипу В характеризуються високою імунною реактивністю до того ж антигену;
В – гібриди (А×В)F₁ – хороші продуценти антитіл, із чого слідує, що сила імунної відповіді успадковується по домінантному типу;
Г – гібриди оберненого схрещування (А×В)F₁×А, в якому миші генотипу А – слабкі продуценти антитіл, дають розподіл у потомстві: 50% - слабкі і 50% - сильні продуценти антитіл.

Рис. 10.1. Принципы определения генетической детерминации силы иммунного ответа и характера наследования генов иммунного ответа (Ig-генов).

Аналіз гібридів оберненого схрещування F1XL (BC) дає розщеплення на сильних і слабких продуцентів антитіл як 1:1.

Чітке розділення по двом рівним опозитним групам (50% - сильно реагуючі і 50% - слабо реагуючі особи) вказує той факт, що **контроль сили імунного реагування здійснюється одним геном або незначним їх числом.**

2. Геномна локалізація генів імунної відповіді (Ir-генів).

В дослідях з конгенними лініями мишей, які відрізнялися тільки по гаплотипу комплексу Н-2, знайдена зчепленість Ir-генів з МНС.

Використання значної кількості конгенних ліній і великого набору антигенів вузької специфічності виявило **індивідуальну реакцію** на той чи інший антиген, в залежності від гаплотипу.

Ці данні можна було пояснити як відображення

- ▶ або множинності алельних форм Іг-генів,
- ▶ або значної кількості близькозчеплених генів.

H-2-гаплотип	H-2-области						Ответ на (H,G)-A-L
	K	I			S	D	
		I-A	I-B	I-C			
A							Высокий
q							Низкий
t							Высокий
a							Высокий
b							Низкий
h4							Высокий

Рис. 10.3. Принцип определения локализации Ig-гена в главном комплексе гистосовместимости.

Конгенные и рекомбинантные линии мышей, оппозитно реагирующие на синтетический сополимер (H,G)—A—L. Во всех случаях присутствие у рекомбинантных мышей в комплексе H-2 локуса I-A, контролирующего молекулы II класса, от высокореактивного гаплотипа определяет высокий иммунный ответ. Лocus K не влияет на силу ответа, так как рекомбинанты (H-2^u), включающие этот locus от ареактивной линии, развивают высокий ответ. Различия по locus D также не влияют на силу ответа. Сделан вывод об участии локусов, контролирующих молекулы II класса МНС, в определении силы ответа на конкретный антиген.

3. Фенотипічний продукт та клітинна експресія Ir-генів.

Фенотипічним продуктом Ir-генів
являються **молекули МНСІІ**.

Таблица 10.1. Отношения между Ig-генами и антигенами II класса у морских свинок линий 2 и 13, а также гибридов (2×13)F₁ и гибридов возвратного скрещивания

Антигены и специфичность молекул II класса	Линия	Гибрид первого поколения	Гибриды возвратного скрещивания			
	2 13	(2×13)F ₁	(2×13)F ₁ ×13		(2×13)F ₁ ×2	
			50 %	50 %	50 %	50 %
Антигены:						
DNP-PLL	+ -	+	+	-		
GL	+ -	+	+	-		
GT	- +	+			+	-
BSA 0,1 μg	+ -	+	+	-		
DNP-BSA	+ -	+	+	-		
DNF-GPA	- +	+			+	-
Молекулы II класса						
линия 2	+	+	+	-		
линия 13					+	-

Примечание. Морские свинки линий 2 и 13 различаются только по генам, контролирующим молекулы II класса МНС.

Зчепленість гену, що контролює здатність до імунної відповіді на певний антиген, з присутністю у гібрида оберненого схрещування гена для відповідної молекули II класу говорить про те, що **або це ті самі, або дуже близько зчеплені гени.**

Підтвердженням того, що гени імунної відповіді контролюють молекули МНС II, є дослідження, проведені *in vitro* з макрофагами в якості АПК і праймованими Т-лімфоцитами мурчаків ліній 2 і 13, а також їх гібридів.

Тип клітин, на яких можлива експресія Ir-генів, визначали в системі взаємодії макрофагів батьків, що презентували один із антигенів, з Т-клітинами гібридів (2x13)F1, праймованих тими ж антигенами. Результати взаємодії оцінювали по інтенсивності проліферації Т-клітин. Якби генетичний контроль здійснювався на рівні Т-клітин, то реакція проліферації цих клітин не залежала б від лінії мурчаків.

Однак, відповідь Т-клітин реєстрували тільки у випадку асоціації антигену з макрофагами від особин високореактивних ліній (макрофаги лінії 2 – антиген DNP-GL або макрофаги лінії 13 – антиген GT).

В умовах, коли антиген для Т-клітин був представлений макрофагами від особин ареактивних ліній, відповіді не спостерігали (макрофаги лінії 13 – антиген DNP-GL або макрофаги лінії 2 – антиген GT).

Механізм генетичного контролю на вибрані антигени.

- ▶ Молекули МНС II високореактивних ліній представляють антиген в імуногенній формі на поверхні макрофагів, утворюючи комплементарний зв'язок з цим антигеном.

- Т-клітини при праймуванні розпізнають тільки комплекс МНС II з антигеном.

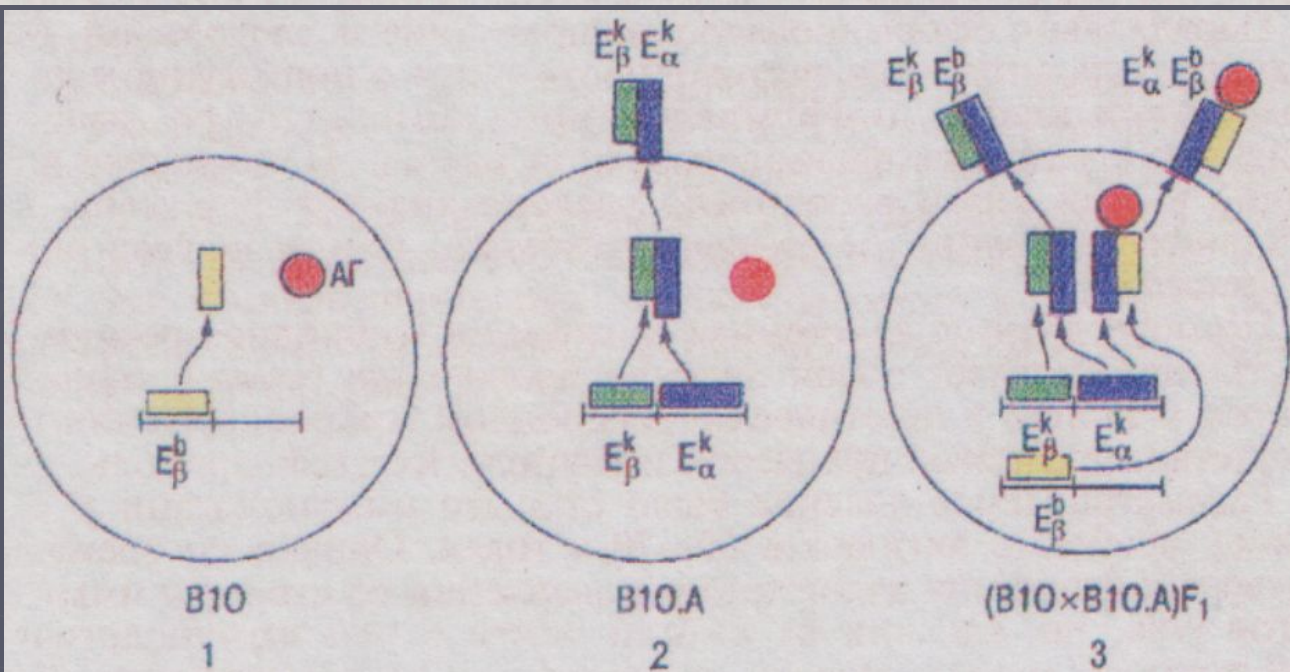
В тих випадках, коли молекули МНС II в силу своїх структурних особливостей не здатні утворювати комплекс з антигеном на поверхні макрофагів (молекули II класу лінії 13- антиген DNP-GL), Т-клітини не вступають в процес розпізнавання антигену, не праймуються і, відповідно, не забезпечують розвиток імунної відповіді

**Таким чином, фенотипічним продуктом
Ir-генів являються молекули МНС II.**



Приклад комплементції Ir-генів

Линия	I-Область					Ответ на GLФ
	A_α	A_β	E_β	J	E_α	
B10	b	b	b	b	0	-
B10.A	k	k	k	k	7	-
(B10×B10.A) F_1	b/k	b/k	b/k	b/k	0/7	+



- ▶ Сила імунної відповіді залежить від роботи одного, аутосомного, домінантного гену;
- ▶ Фенотипічним продуктом такого гену є молекули МНС II;
- ▶ Клітинним типом, експресуючими цей ген, є антиген-презентуючі клітини.

- В тих випадках, коли конформаційні особливості антиген-розпізнаючої частини молекули МНС II відповідають структурі антигену (антигенним епітопам), утворюється імуногенний комплекс, який експресується на поверхні АПК, що і забезпечує розвиток імунної відповіді.

- I, навпаки, нездатність молекул МНС II особин певного генотипу взаємодіяти з антигенними пептидами буде причиною імунної ареаактивності.