Иммуногенетика
Группы крови

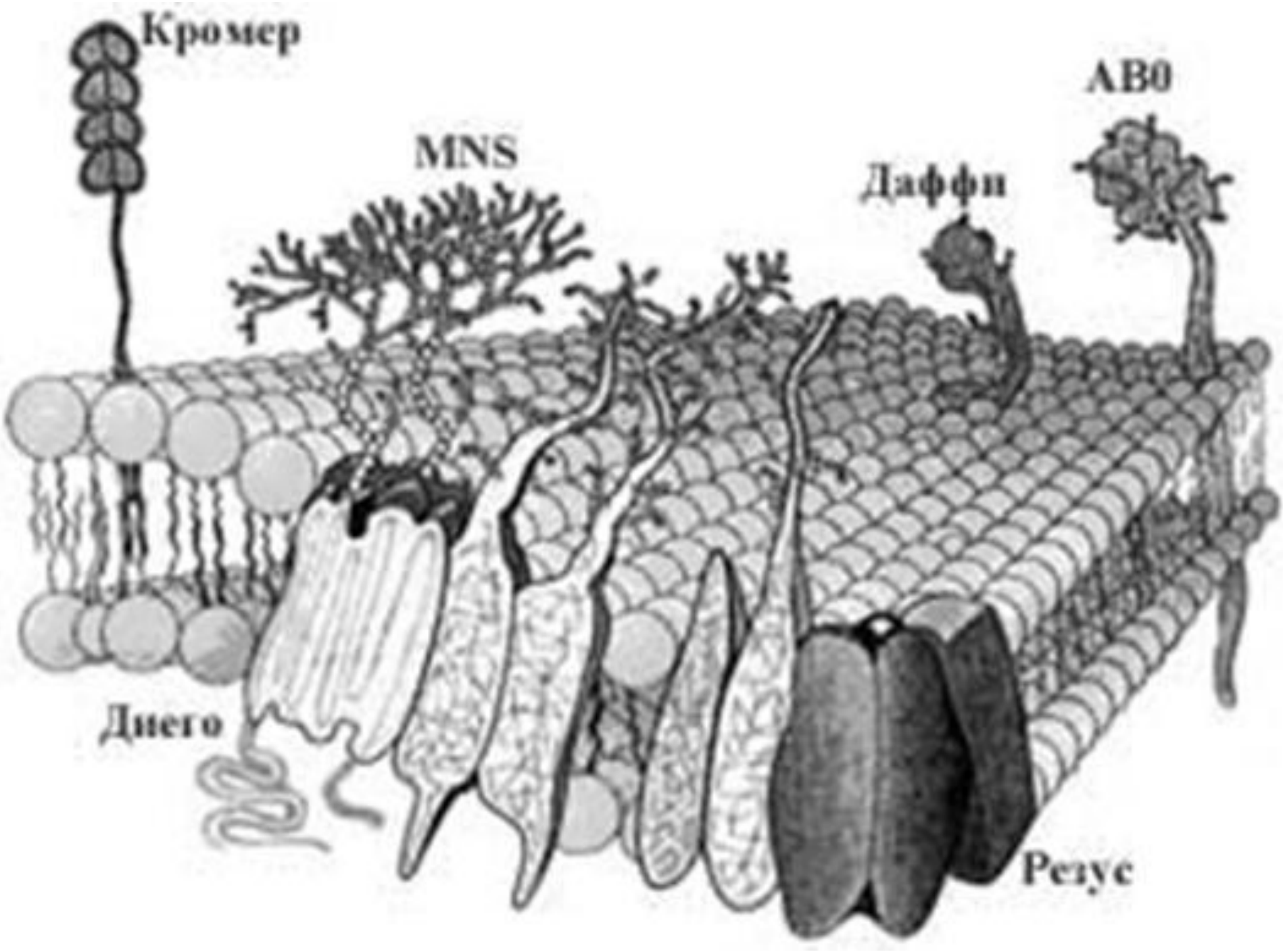

Кромер
AB0
MNS
Даффи
Диего
Резус

Таблица 7.8

Системы групп крови домашних животных и птиц**

Вид	Системы групп крови	Обнаружено антигенов
Крупный рогатый скот	A, B, C, F-V, J*, L, M, N, S, Z, R'-S', T'	85
Лошадь	A, C, D, K, P, Q, T, U	21
Свинья	A*, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P	43
Овца	A, B, C, D, M, R*-O*, X-Z	26
Куры	A, B, C, D, E, H, I, J, K, L, N, P	60
Кролики	B, C, E, H, V	18
Собака	DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7*, 8	8
Кошка	AB	2

** Таблица составлена по материалам работ В.Н. Тихонова (1966) и I.R. Tizard (1977).

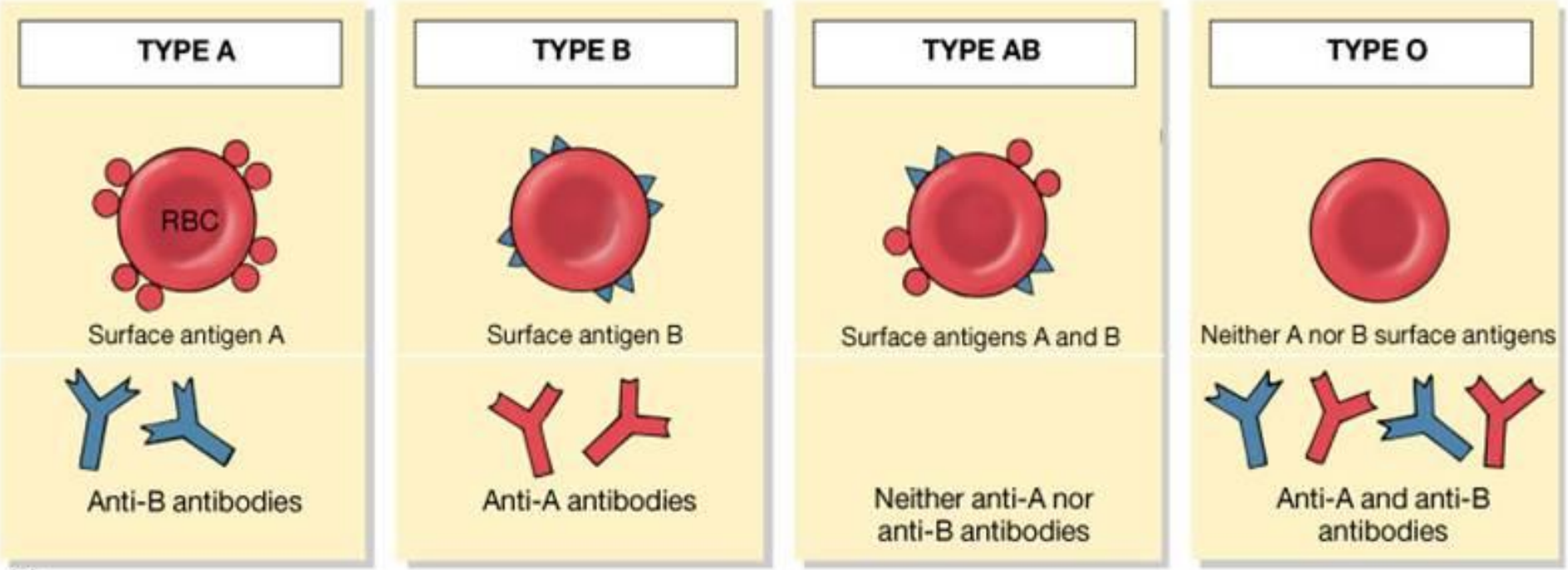
* Растворимые антигены групп крови.

7.1. Системы групп крови крупного рогатого скота

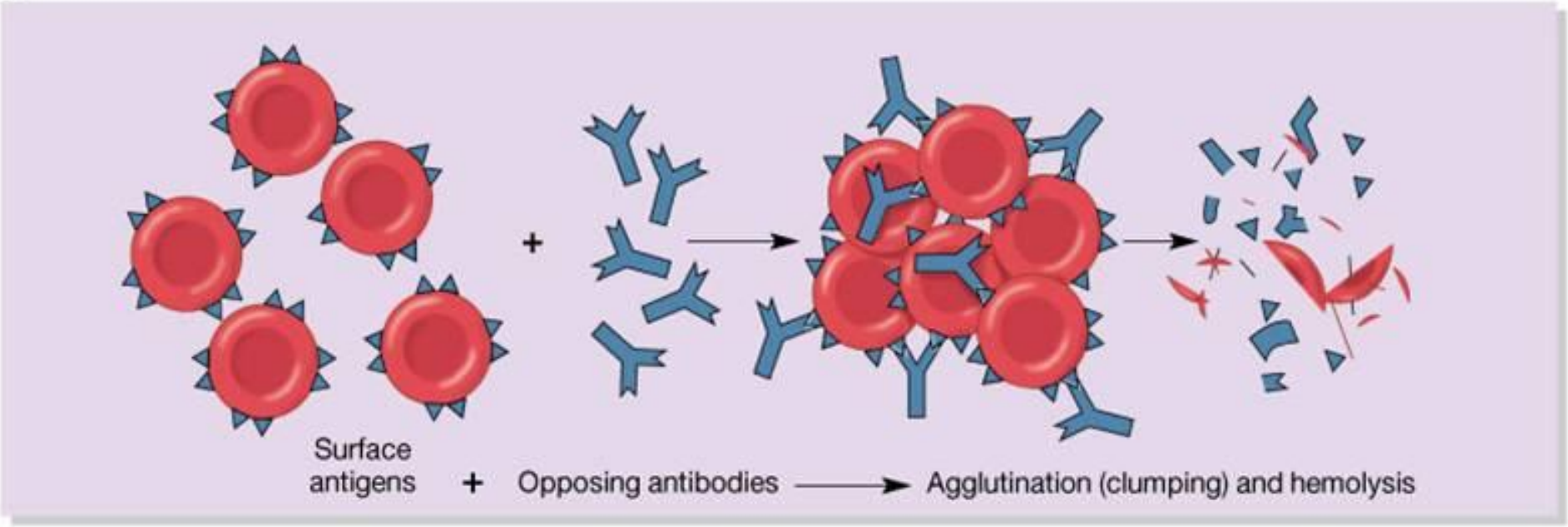
Система	Антигены	Число антигенов
A	*A*, A_1, A_2, *D*, D_1, D_2, *H*, *Z*	8
B	*B*, B_1, B_2, *G*, G_1, G_2, G_3, *I*, I_1, I_2, *K*, *O*, O_3, O_1, O_2, O_3, O_4, *P*, P_1, P_2, *Q*, Q_1, Q_2, *T*, T_1, T_2, Y_1, Y_2, *A'*, A'_1, A'_2, *B'*, *D'*, E'_1, E'_2, E'_3, E'_4, *F'*, F'_1, *G'*, G'_1, *I'*, I'_1, I'_2, *J'*, J'_1, J'_2, *K'*, *O'*, *P'*, P'_1, P'_2, *Q'*, *Y'*, *B''*, *G''*, G''_1, G''_2, *I''*	> 60
C	C_1, C_2, C_3, *T*, *P*, R_1, R_2, *W*, W_1, W_2, *X*, X_0, X_1, X_2, *C*, C'_1, C'_2, *L*	> 20
S	*S*, S_1, S_2, *U*, U_1, U_2, *H'*, *U'*, U'_1, U'_2, *H''*, *S''*, *U''*	13
F—V	*FF*, *F*, F_1, F_2, *V*, V_1, V_2	7
J	*J*, J_1, J_2	3
L	*L*	1
M	*M*, M_1, M_2, *M'*	4
Z	*ZZ*, *Z*, Z_1, Z_2	4
R'—S'	*R'*, R'_1, S'_1	3
T'	*T*	1
N'	*N*	1
U	*U*	1

Система АВ0

- У взрослых людей на эритроцитах могут
- присутствовать следующие антигены системы АВ0: A^1, A^2, В


TYPE A
RBC
Surface antigen A
Anti-B antibodies
TYPE B
Surface antigen B
Anti-A antibodies
TYPE AB
Surface antigens A and B
Neither anti-A nor anti-B antibodies
TYPE O
Neither A nor B surface antigens
Anti-A and anti-B antibodies

(a)


Surface antigens + Opposing antibodies → Agglutination (clumping) and hemolysis

(b)

- антигены
- присутствуют не только на эритроцитах, но в различных концентрациях в
- клетках большинства тканей организма. Эти антигены являются частью
- мембран клеток. У 78% людей имеются АВ0 антигены в растворенном виде в
- различных секреторных жидкостях организма.

- Антигены АВ0 присутствуют на эритроцитах, лейкоцитах,тромбоцитах, тканевых клетках, жидкостях организма, секретах.

- Антигены системы АВ0 развиваются на эритроцитах ещё до рождения ребёнка.Обнаружено присутствие А антигена на эритроцитах 37- дневного плода.

- Но полное созревание антигенов данной системы со всеми им присущими серологическими свойствами происходит только через несколько месяцев после рождения.

- Антигены А, В по химической природе являются гликолипидами и гликопротеинами.

- Агглютиногены довольно устойчивы к воздействию различных факторов: высыханию, высокой и низкой температуре, кислотам и щелочам.

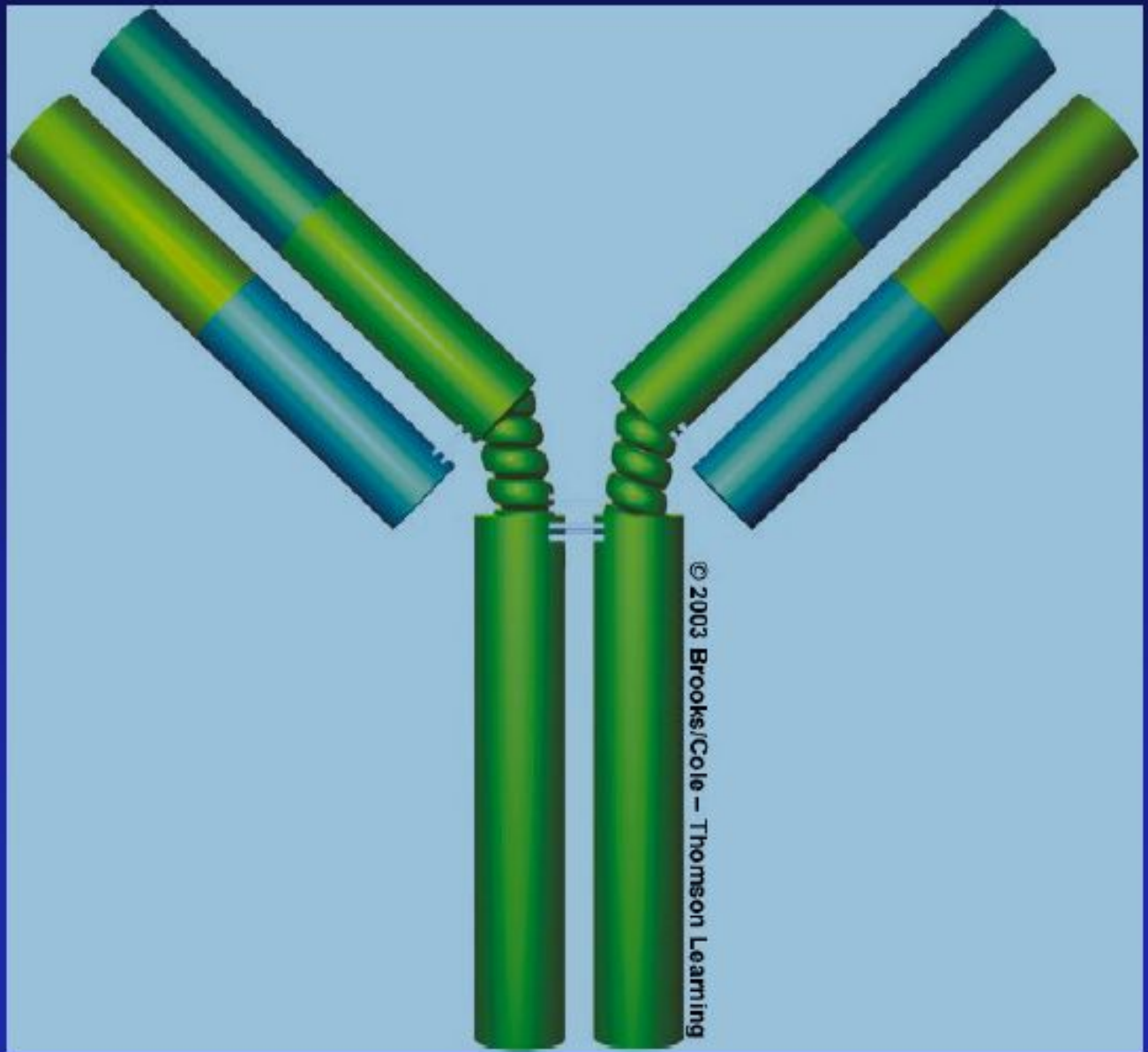
- Поэтому соответствующими методами удаётся определить групповые антигены А и В в высохших пятнах крови, фиксированных формалином тканях и даже у мумий, хранившихся десятки и сотни лет.

- Аналогично тому, как в эритроцитах имеются групповые антигены А и В, плазма крови может содержать антитела – агглютинины.
- Агглютинины-это тоже белки, которые находятся в плазме и тканевых жидкостях.
- Они представляют собой молекулы гамма-глобулина, которые отличаются от других иммуноглобулинов крови способностью специфично соединяться с одноимёнными антигенами крови.

- В молекуле агглютининов имеются определённые участки – ***активные центры,*** которыми они соединяются с антигенными детерминантами агглютиногенов.
- Каждая молекула антитела имеет не менее двух активных центров.

- **АНТИТЕЛА** — это белки (точнее гликопротеины), которые синтезируются под влиянием антигенов и специфически с ними реагируют. Это белки гаммаглобулиновой фракции, поэтому их называют **ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ (иммунными глобулинами)**.

Antibody Structure Структура антител



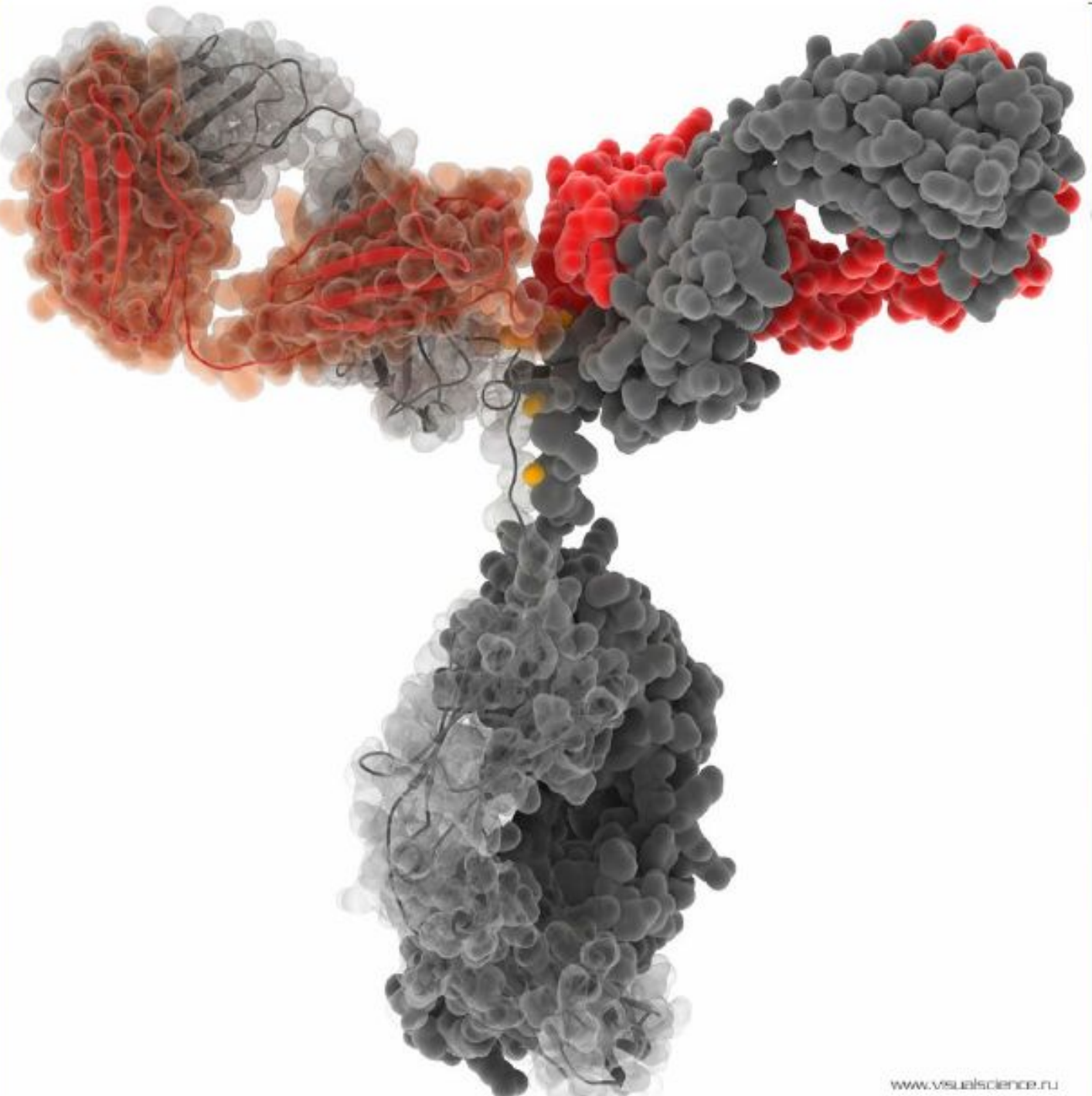
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ - гликопротеины (gp).

- Состоят на 82-96 % из полипептидов и на 4-18 % из углеводов.
- Полифункциональны: связывают антиген, индуцируют ряд вторичных очень важных явлений (активация комплемента, связывание с клетками и др.).
- Продуцируются в процессе гуморального иммунного ответа В-лимфоцитами, трансформирующимися в плазматические клетки.

- Иммуноглобулины обозначаются символом **Ig**.
- Синтезируются они В-лимфоцитами, а более точно - ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ и содержатся в большом количестве в сыворотке, в межклеточной жидкости и других секретах, обеспечивая гуморальный ответ.

- Одновременно определенная, но небольшая часть Ig фиксируется на поверхности мембран макрофагов и лимфоцитов, функционируя в качестве рецепторов к антигенам и участвуя, таким образом, не только в гуморальном, но и клеточном иммунном ответе.

- На В-лимфоцитах Ig встроены в цитоплазматическую мембрану и являются антигенспецифическим рецептором. В данном случае это мембранная форма иммуноглобулинов



3D модель IgG

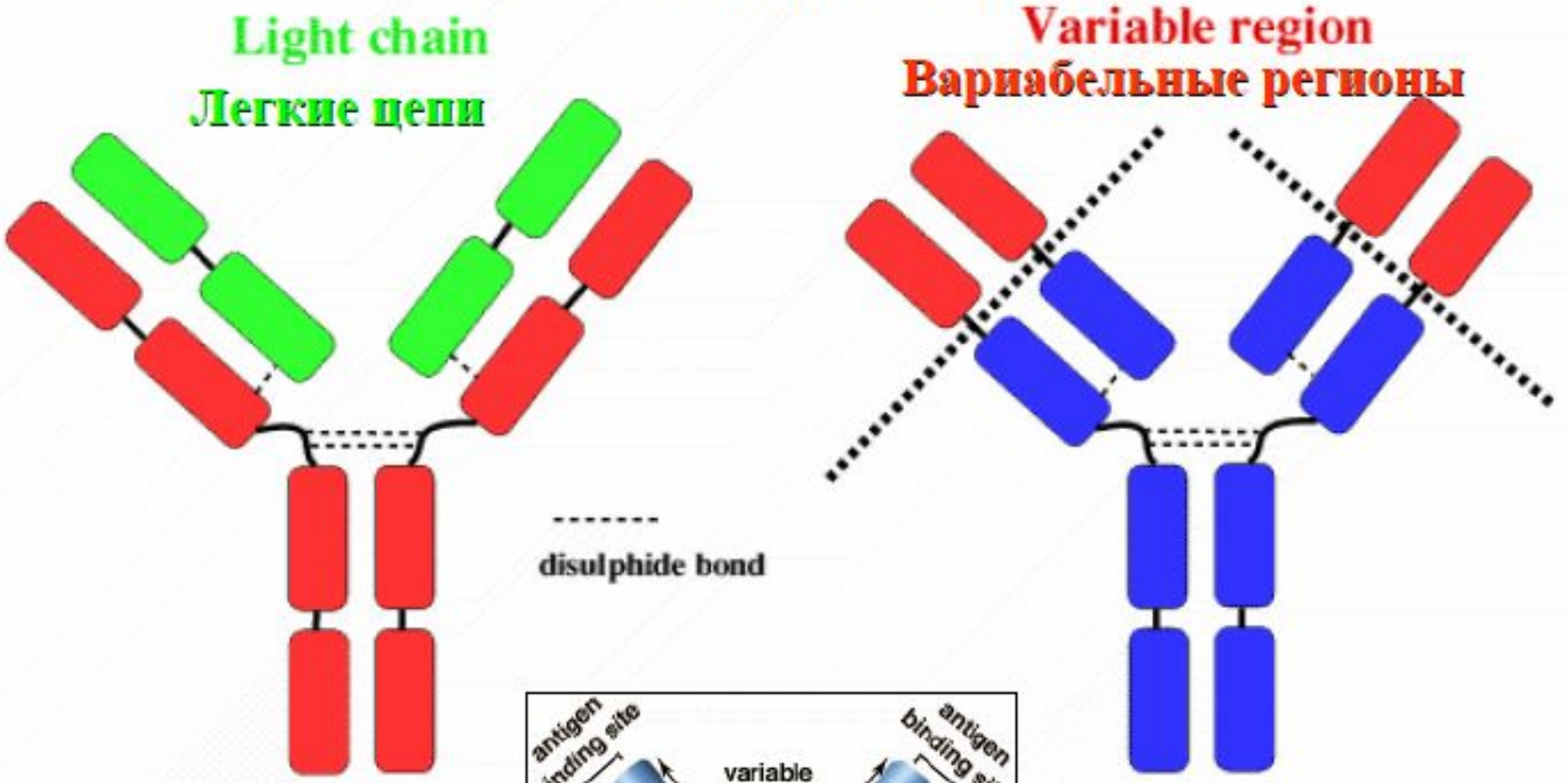
Россия 2010

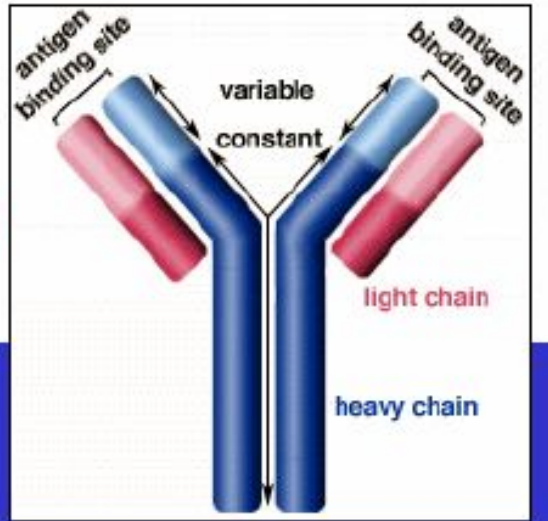
Продолжение

Структура иммуноглобулинов

- Основная структурная единица - мономер - состоит из 4 полипептидных цепей.
- Двух одинаковых тяжелых H -(heavy)-цепей и двух идентичных легких L-(light)-цепей.
- H = ~2L
- Каждая полипептидная цепочка имеет вариабельную (V) область и константную (C).

Basic structure of an Antibody
Обшая структура антител

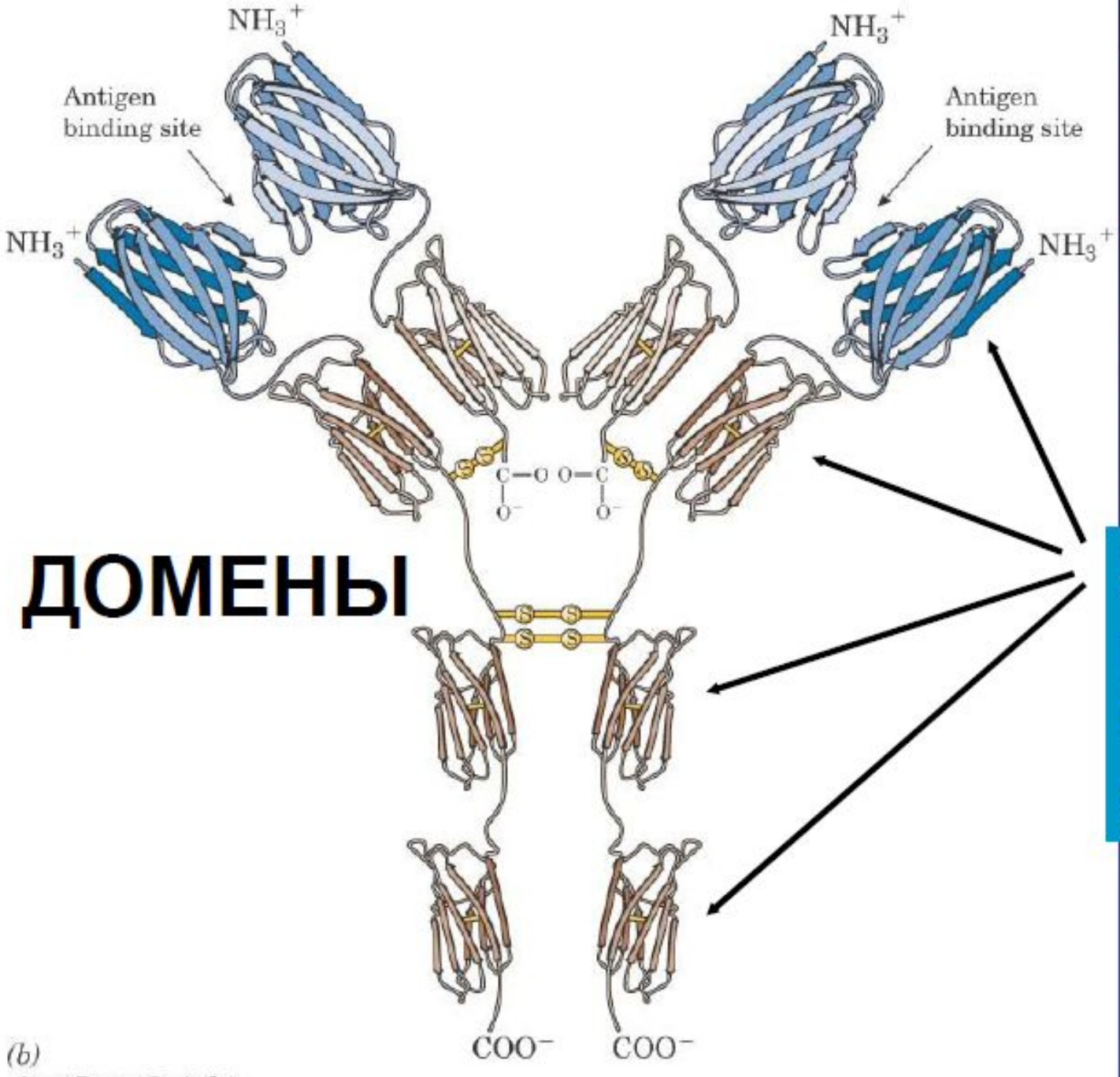




Домены

Полипептидые цепи Ig существуют не в виде линейной последовательности аминокислот, а в виде **глобулярных образований** (иммуно**глобулины**), так называемых **доменов**, стабилизированных дисульфидными мостиками.

Доменами H-цепи являются **V_H, C_H1, C_H2, C_H3,** а доменами L-цепи - **V_L** и **C_L**.



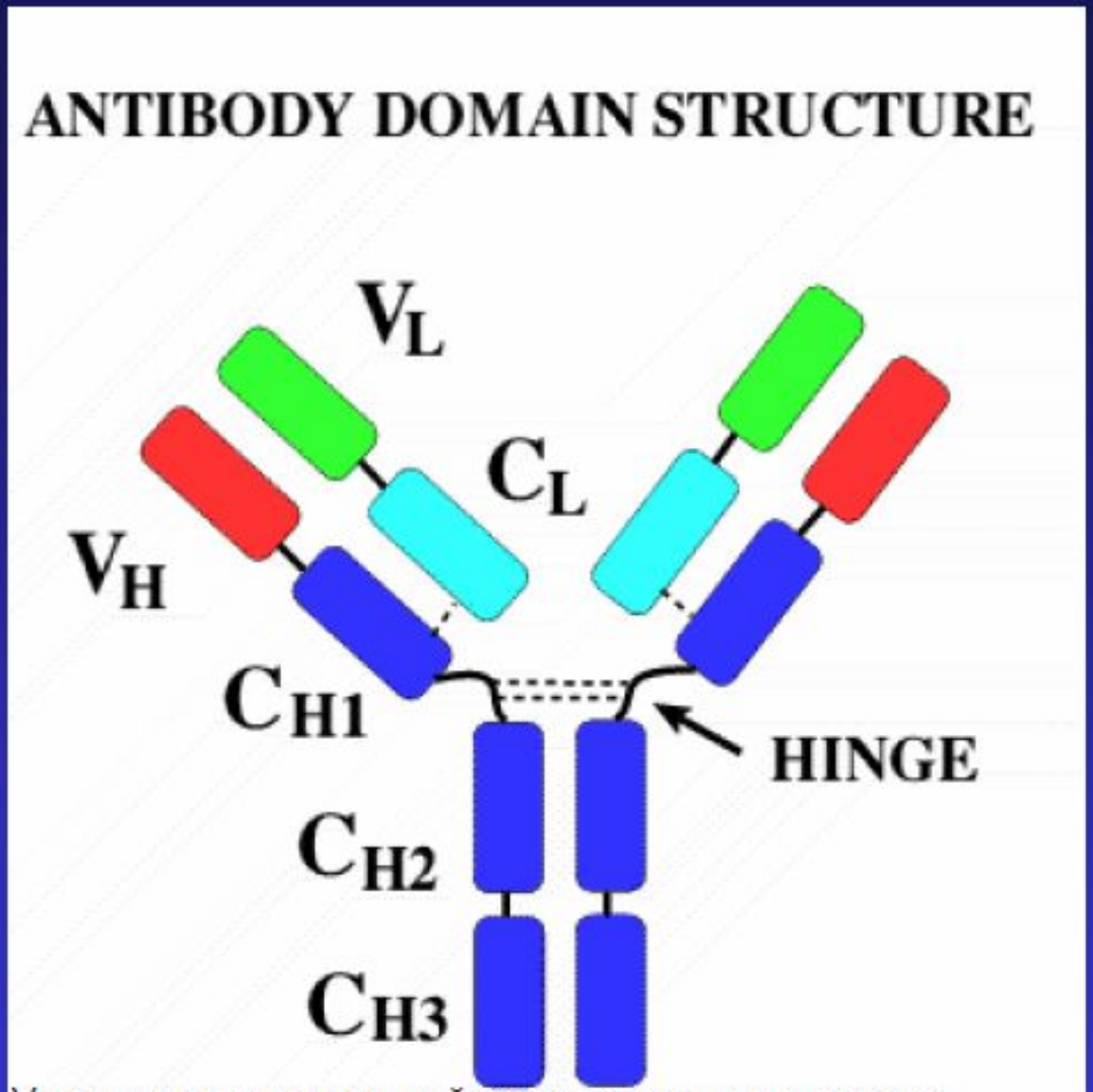
Ig

ДОМЕНЫ

Домены

Какой цепи?

Ск. ?



Участок ответственный за связывание антигена
Образован **вариабельными доменами H и L-цепей**.
Антигенспецифическое связывание осуществляется при помощи Fab.

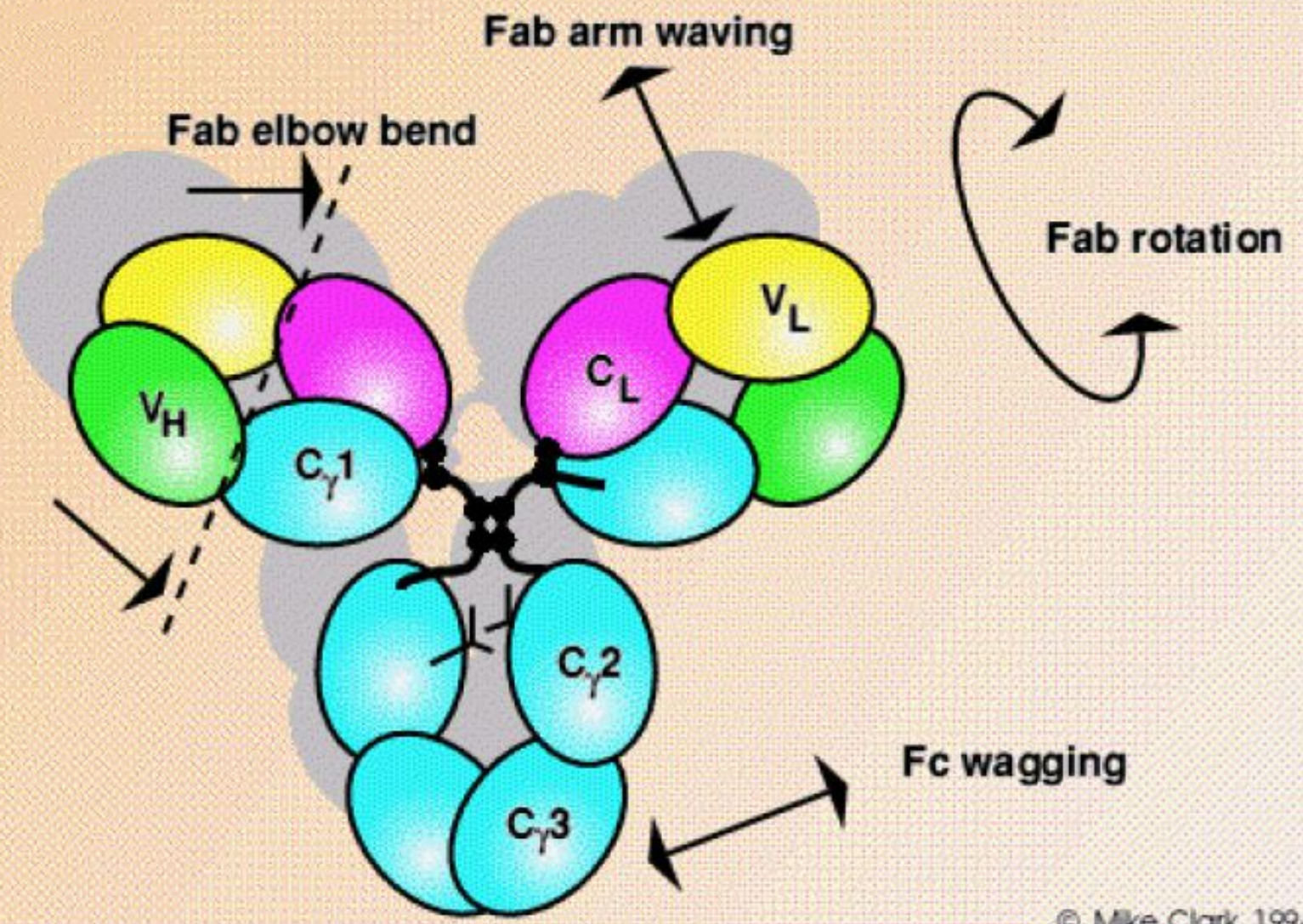
Шарнирная область (hinge region) - обеспечивает **гибкость молекулы Ig.**

Между … доменами.

- В молекуле Ig выделяют три фрагмента: два из них идентичны и обладают способностью соединяться с антигеном (точнее с антигенной детерминантой).
- Поэтому их назвали **Fab-фрагментами (fragment antigen binding - фрагмент антигенсвязывающий).**
- Третий фрагмент может кристаллизоваться, и в связи с этим его обозначили как **Fc-фрагмент (fragment crystallizable).**

- В Fab-фрагментах располагаются активные центры антител

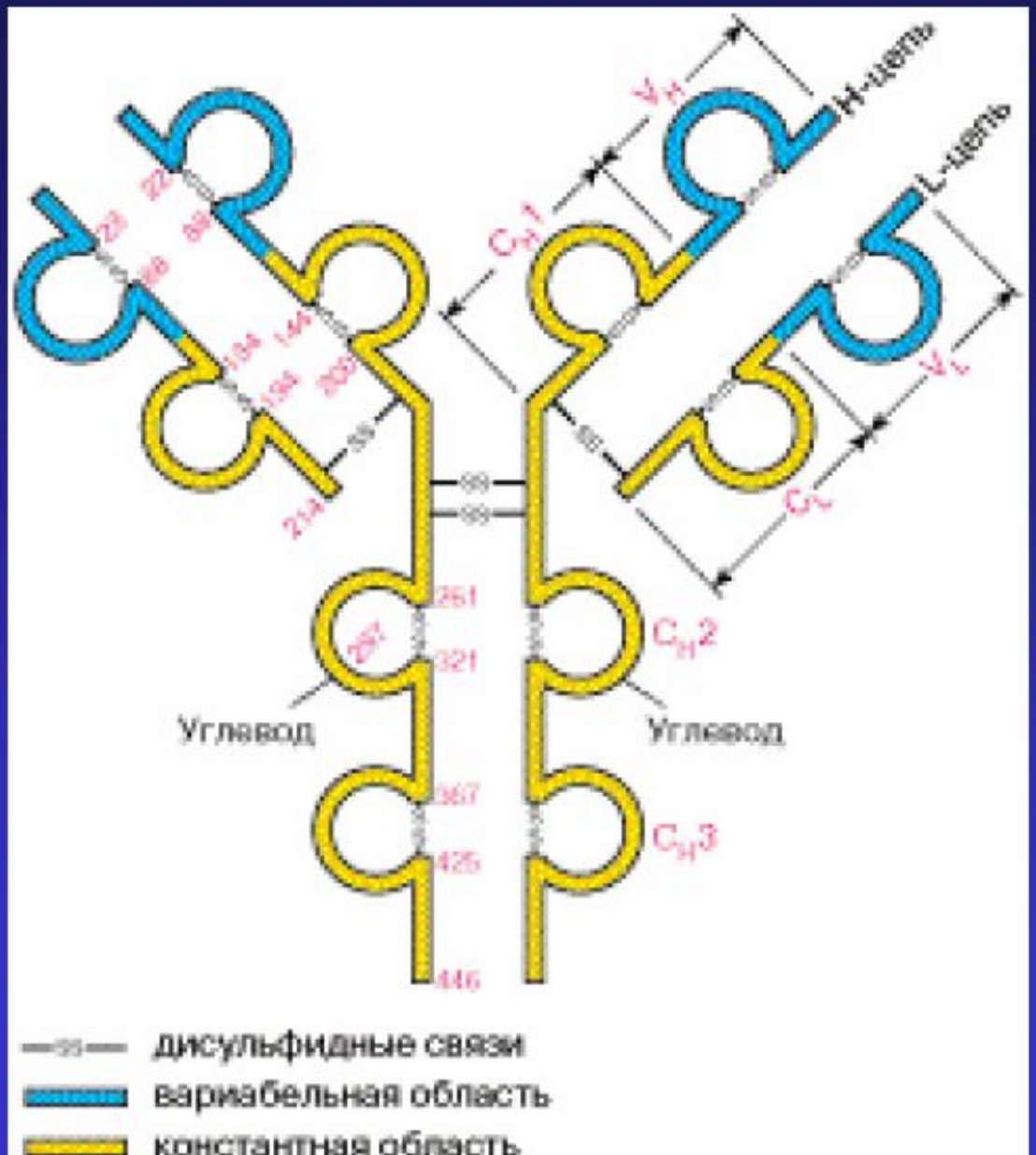
The IgG Molecule - Молекула IgG



© Mike Clark 1994

- **Fc-фрагментом** антитело связывается с клеточными
- **Fc-рецепторами (FcR)**, которые находятся на поверхности ряда клеток (макрофагов, моноцитов, лимфоцитов,базофилов и др.).

- Во всхе V-областях иммуно-глобулинов имеются
- ГИПЕРВАРИАБЕЛЬНЫЕ УЧАСТКИ с высокой степенью изменчивости аминокислотного состава. На **H**-цепи четыре таких участка, а на **L**-цепи — три



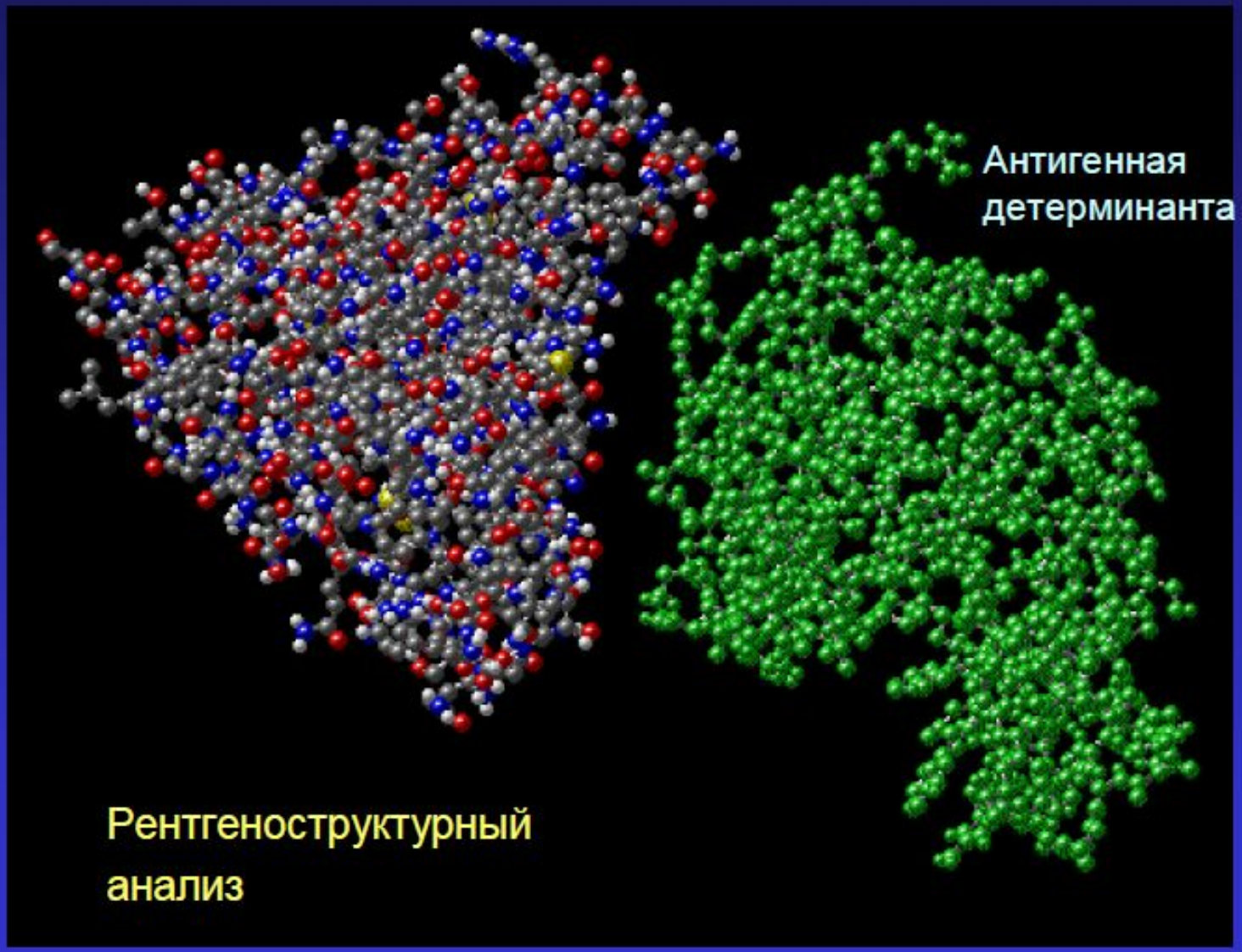
Место ответственное за связывание с антигеном образовано **вариабельными доменами H и L-цепей**.

Антигенспецифическое связывание осуществляется при помощи **<u>активного центра</u>**.

- Четыре цепи между собой связаны дисульфидными связями
- Вариабельные участки в цепях начинаются от N (концевого участка) и состоят приблизительно из 110 аминокислот.
- Константный участок Н-цепи в 3 раза длиннее вариабельного и
- состоит из 3 гомологичных областей, L-цепи – из одной, каждая из которых содержит
- 3
- 110 аминокислот. Эти гомологичные участки, длиной 110 аминокислот, свернуты в глобулы и
- называются **доменами.**

- ДОМЕНЫ — это фрагменты цепей Ig, стабилизированные дисульфидными мостиками,
- состоящие приблизительно из 110 аминокислот (мол. масса 12500). Вторичная структура доменов представляет собой **«клубки»** (глобулы).
- Домены, состоящие из вариабельных участков легких и тяжелых цепей, обозначаются соответственно VL и VH.

VH - антиген



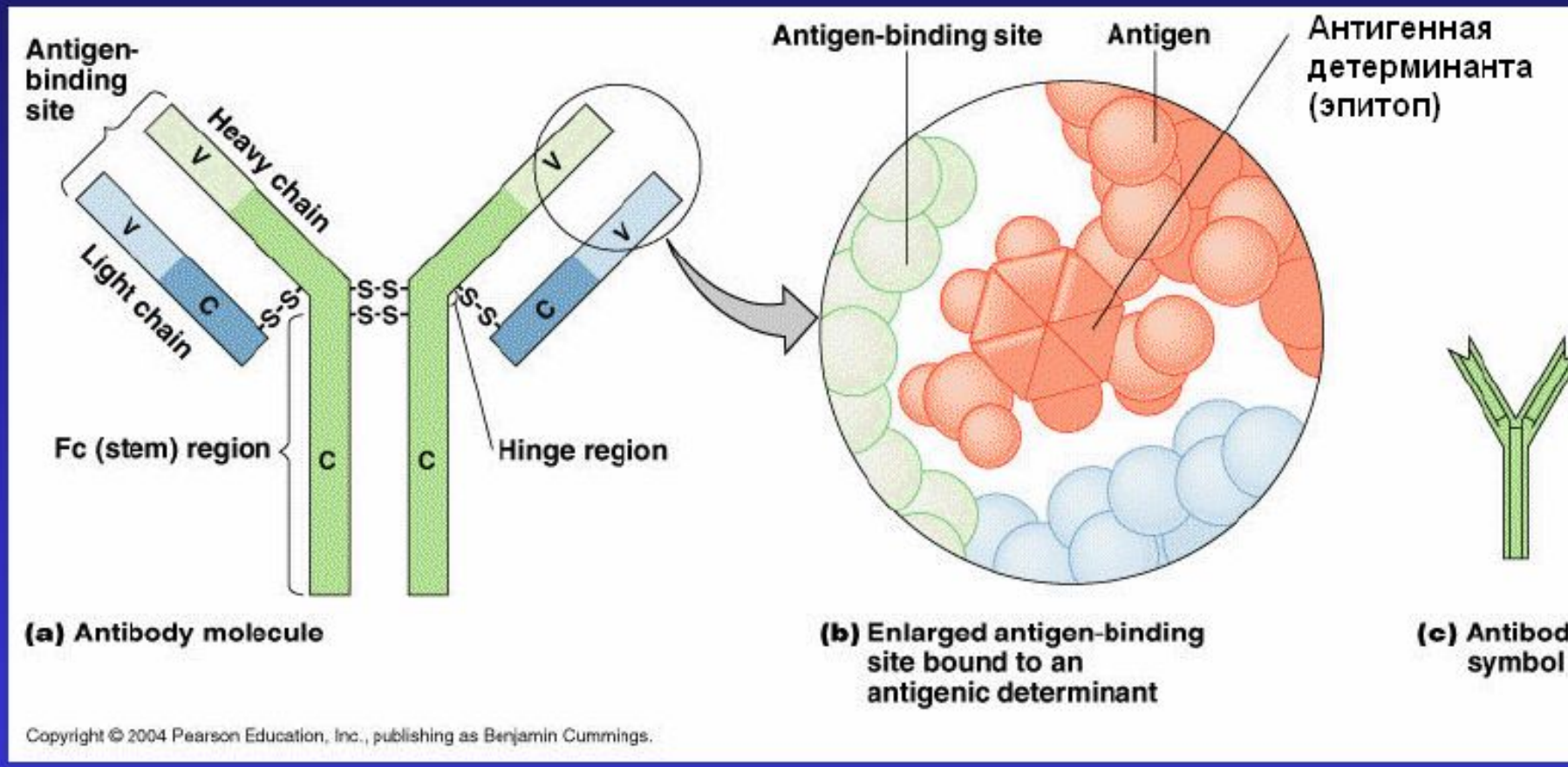
- **АКТИВНЫЙ ЦЕНТР** иммуноглобулина (синоним:
- **паратоп**) представляет собой пространство между VH и VL участками и расположен в Fab.

- Активным центром антител или антидетерминантой, именуют участок молекулы антитела, являющийся структурой, комплементарной (специфичной) детерминантой группе антигена.

- Именно активными центрами Ig связываются с антигеном.

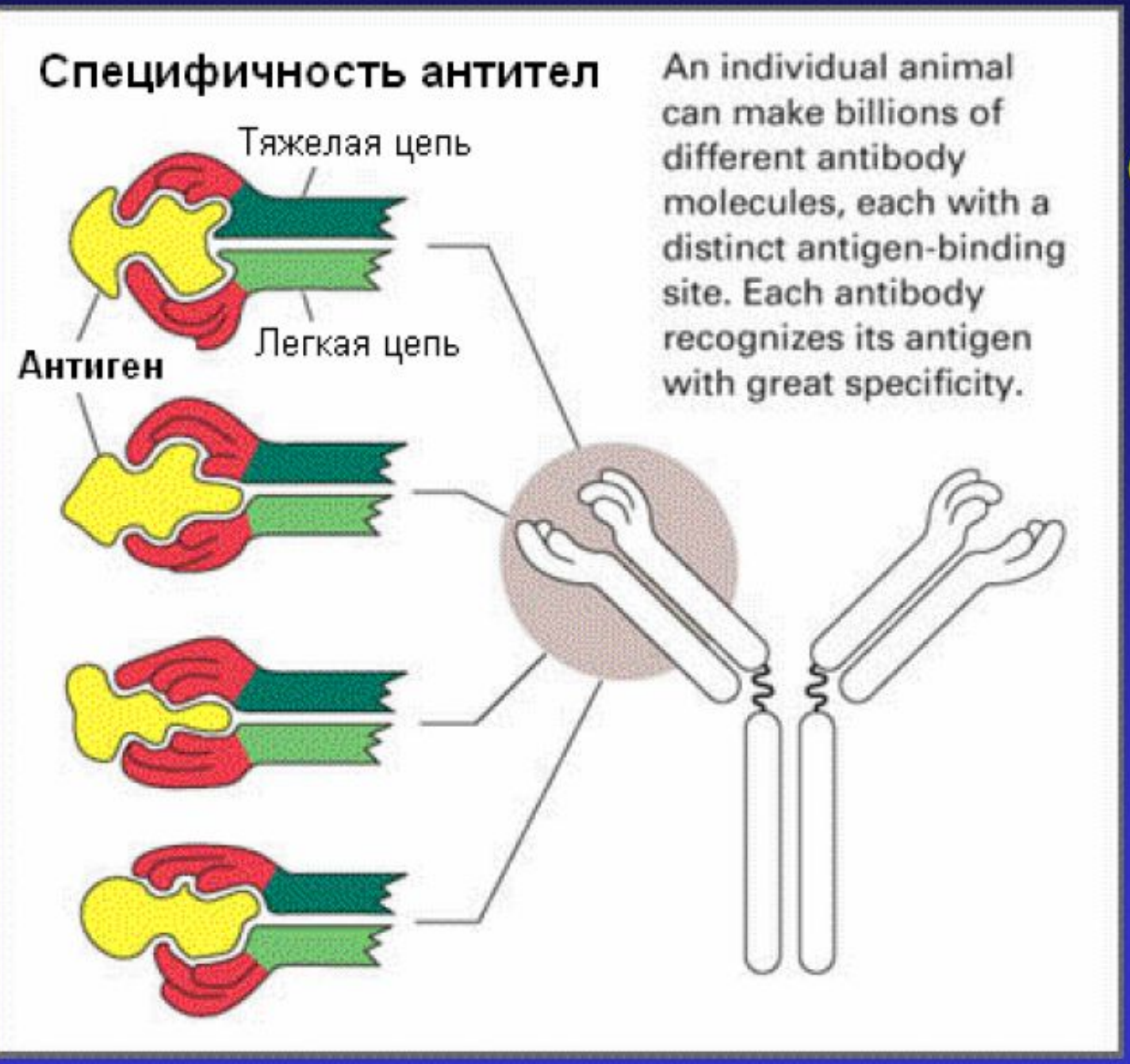
- Активный центр антител обладает функциональной автономией, т.е. способен связывать антигенную детерминанту в изолированном виде.

Активный центр АТ

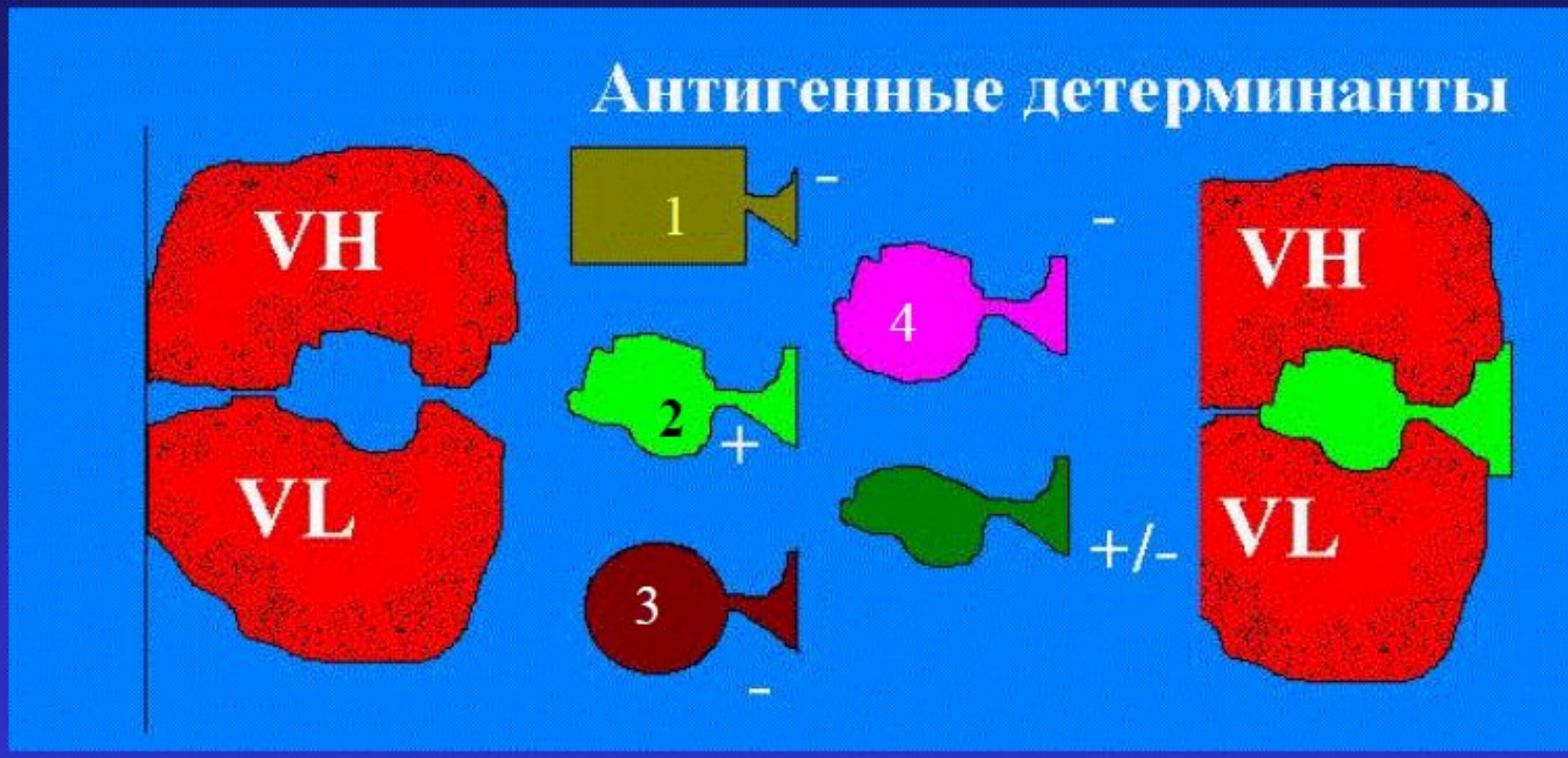


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- СПЕЦИФИЧНОСТЬ антител — это способность Ig реагировать только с определенным антигеном.
- Феномен специфичности основан на наличии активных центров в молекуле антител,вступающих в контакт с соответствующими детерминантами антигена.



Специфичность антител



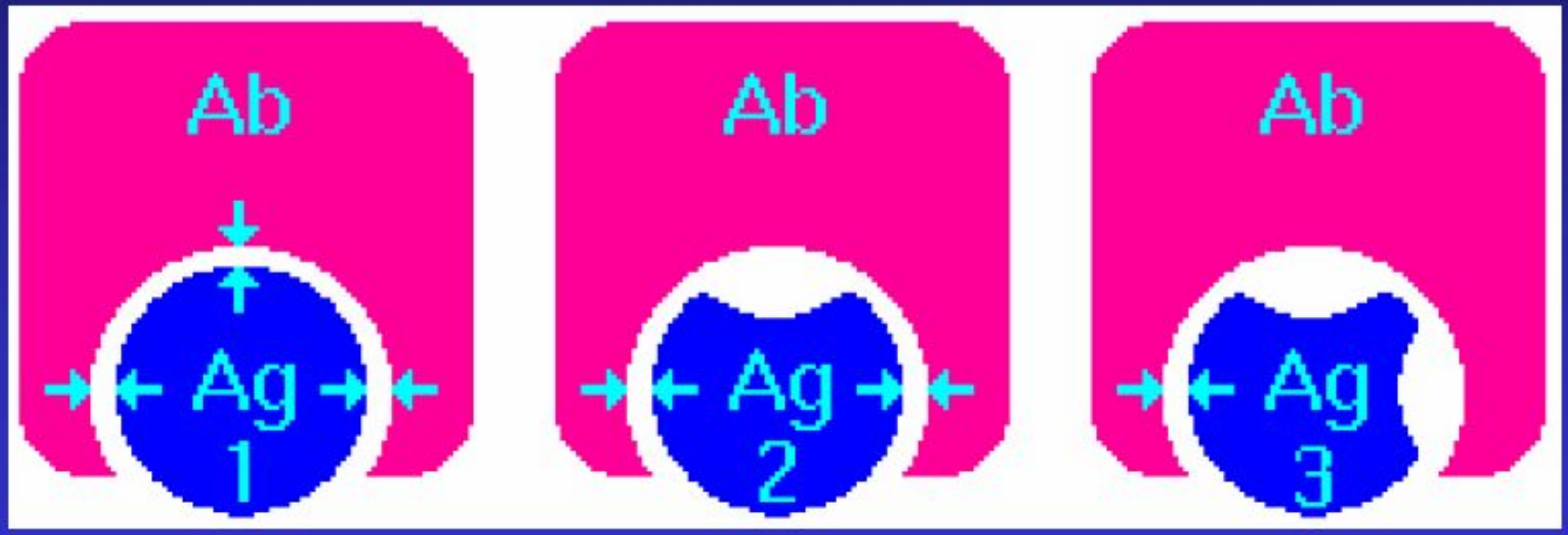
Высокая специфичность!

ПЕРЕКРЕСТНО — РЕАГИРУЮЩИЕ антигены

Если на двух различных молекулах антигенов имеются **одинаковые или сходные** антигенные детерминанты, то антитела вырабатывающиеся на один антиген будут реагировать и со вторым антигеном.

Супероксиддисмутаза человека и белок р17 ВИЧ-1 содержат гексапептид, который является общей антигенной детерминантой.

Перекрестно-реагирующие антигены



Перекрестные антигены ряда микробов, вирусов и тканей человека могут индуцировать возникновение **аутоиммунных процессов!**

Наличие общих антигенных детерминант у **β-гемолитического стрептококка** и **соединительной ткани** (коллагена) клапанов сердца, обуславливает развитие **ревматического поражения клапанного аппарата** (ревматического эндокардита) после перенесенной ангины.

?

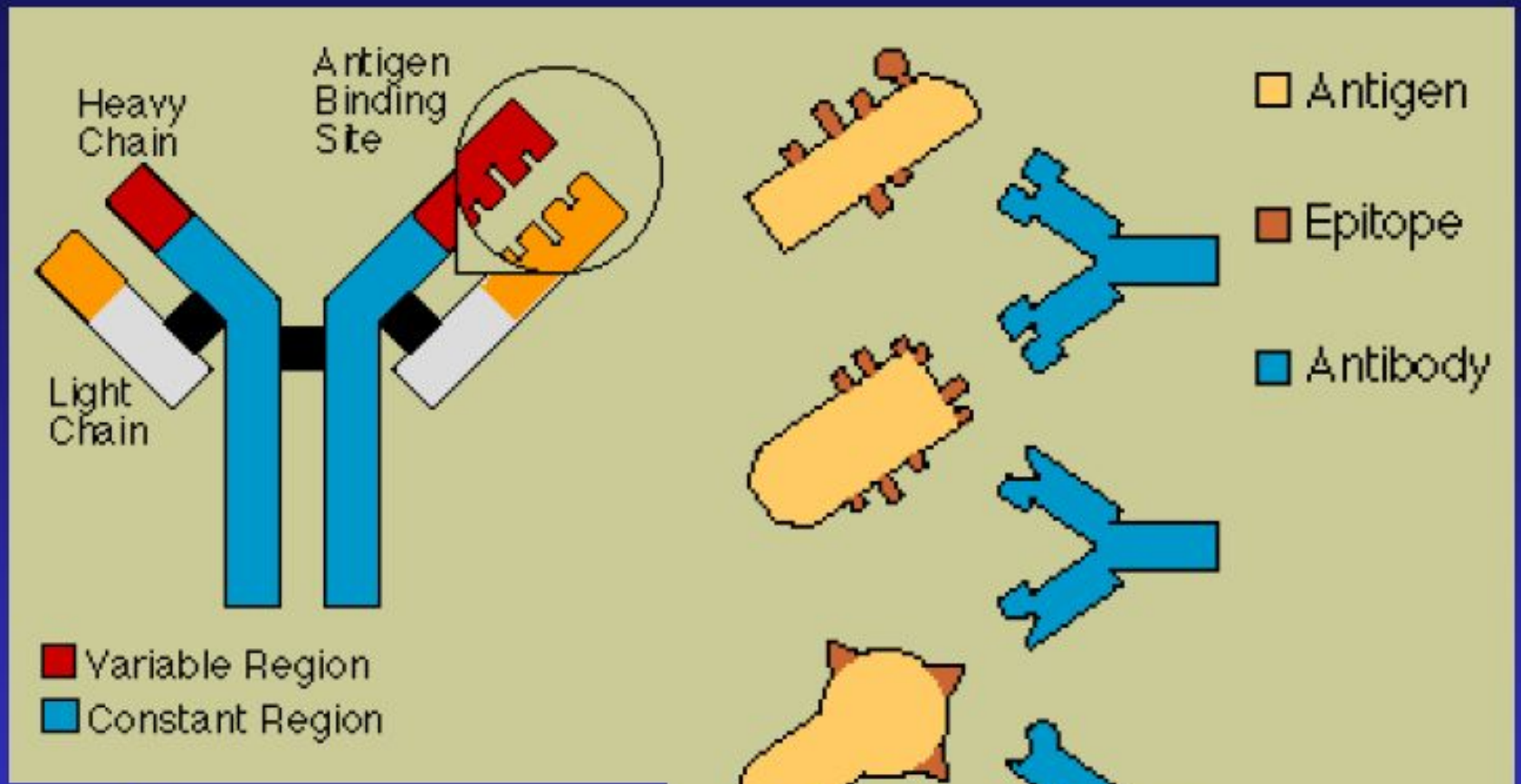
Почему

кардиолипиновый антиген

(сердца крупного рогатого скота) используется для выявления **антител к бледной спирохете** у больных сифилисом людей (в реакции Вассермана)?

Ведь на лицо парадокс: **для выявления сифилиса используется антиген сердца коров.**

- **ВАЛЕНТНОСТЬ** антител — это количество активных центров в молекуле антитела. Валентность Ig G равна двум.



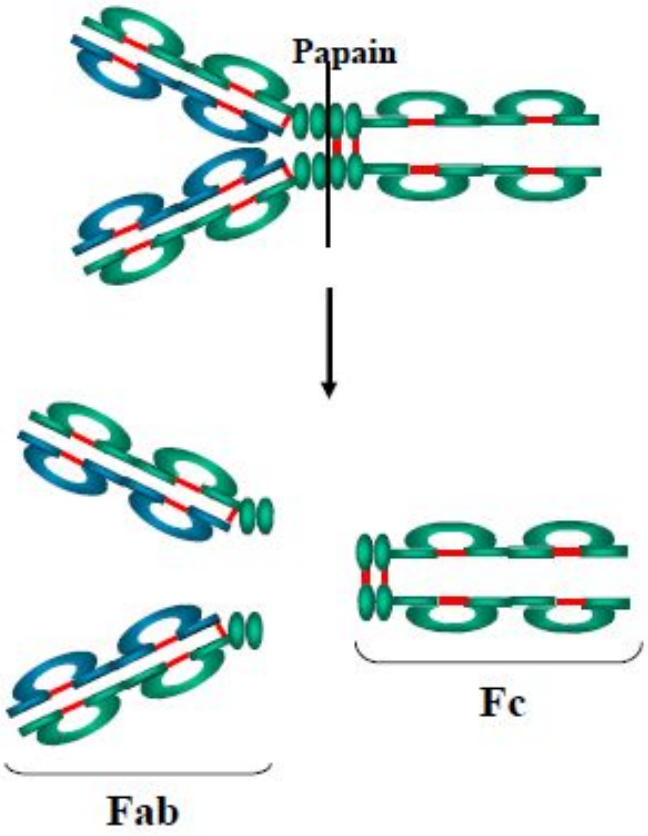
Валентность.

Бивалентность!

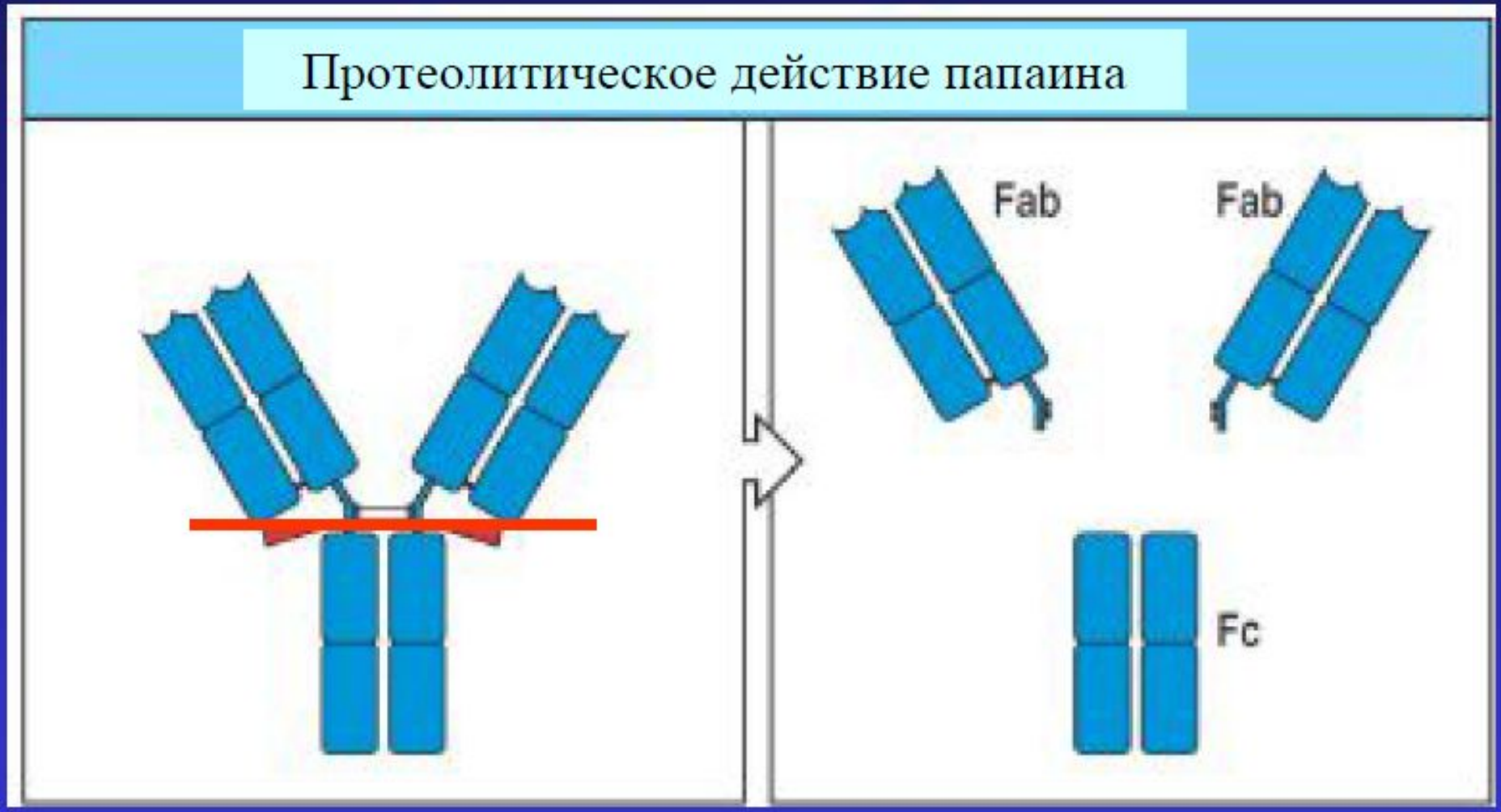
Активные центры идентичны.

Фрагменты иммуноглобулина

- **Fab**
  - Связывает антиген
  - Валентность = 1
  - Специфичность детерминирована V_H и V_L
- **Fc**
  - Эффекторные функции

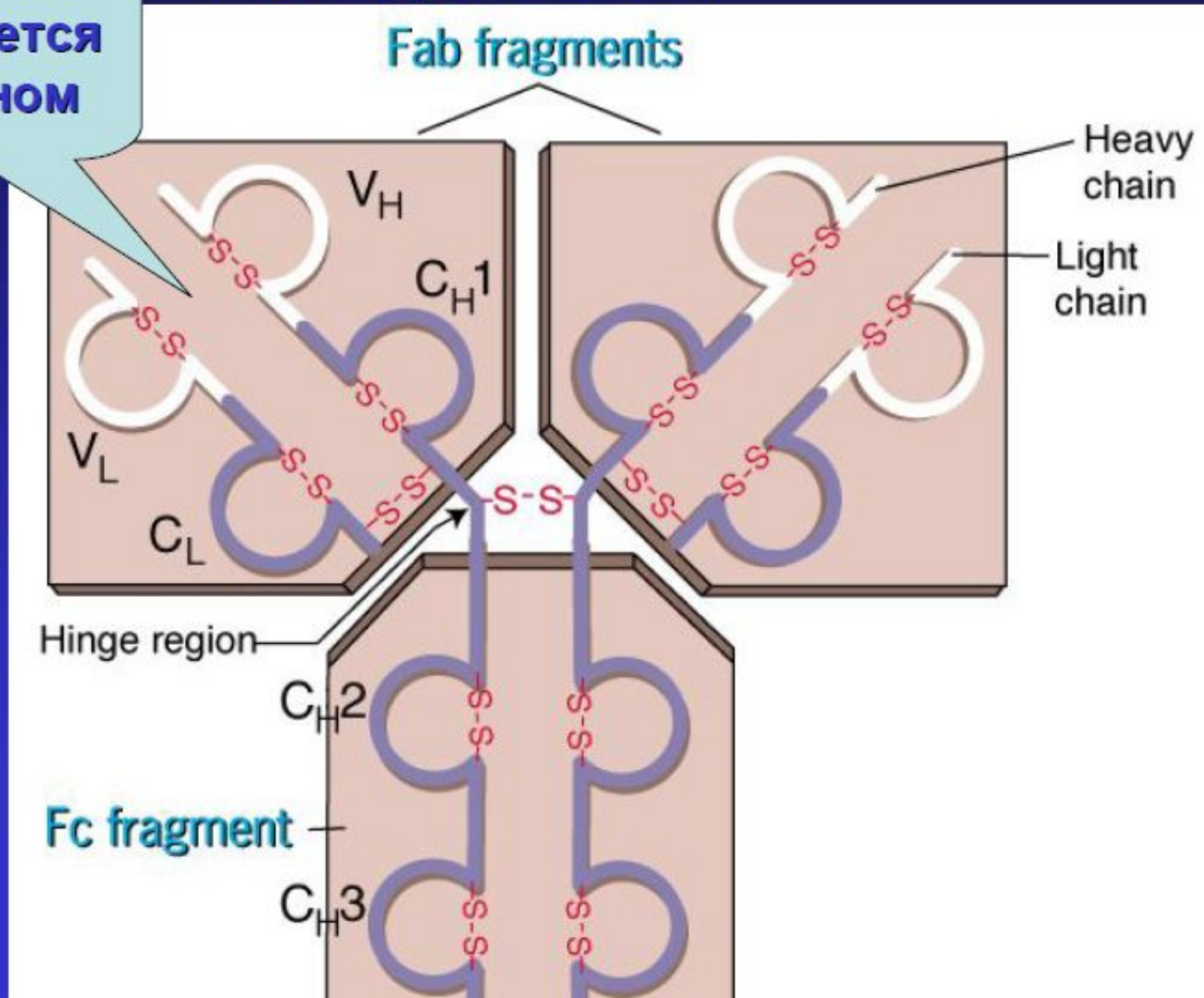


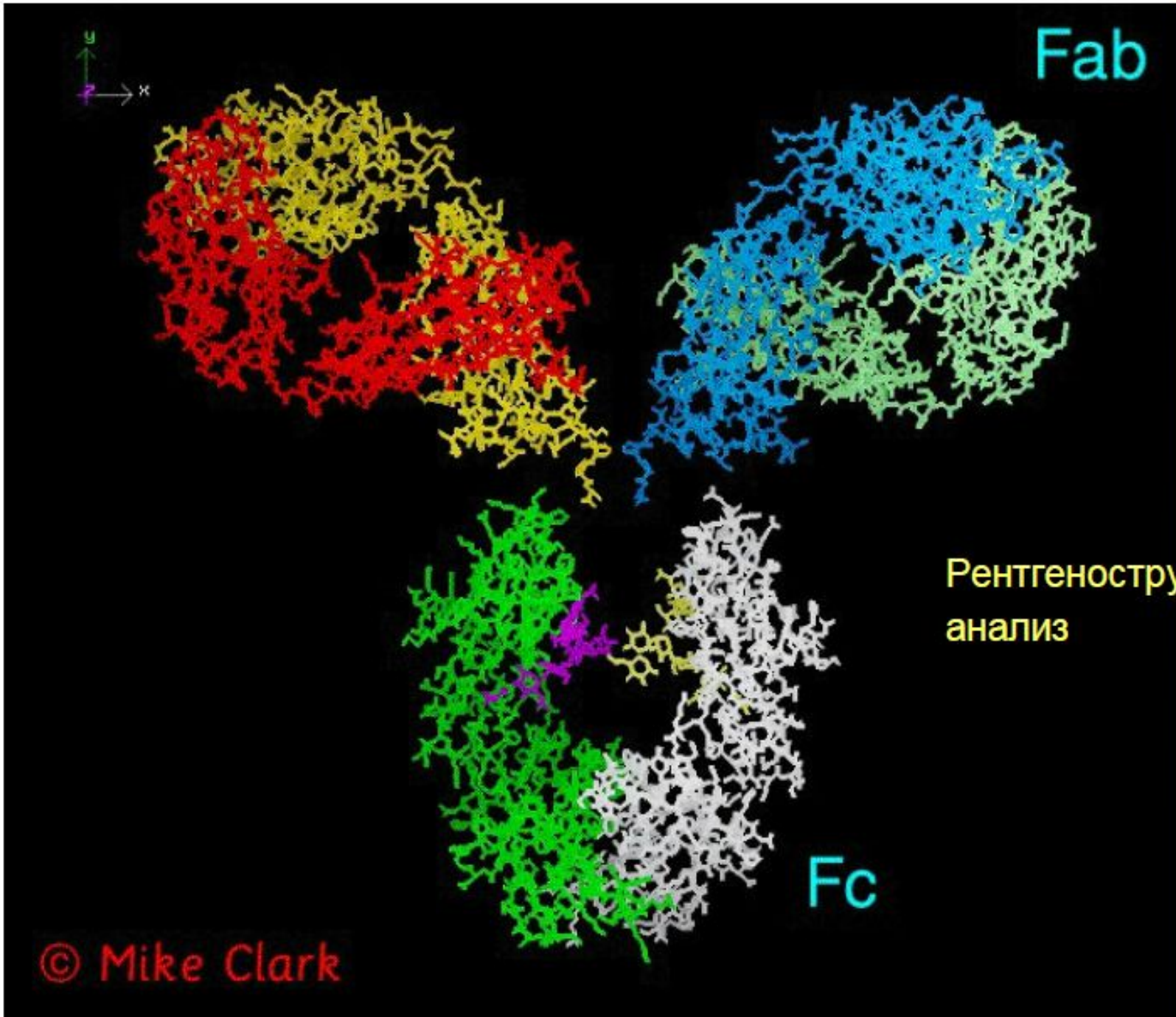
Фрагменты Ig



Структура антител.

Fab связывается с антигеном





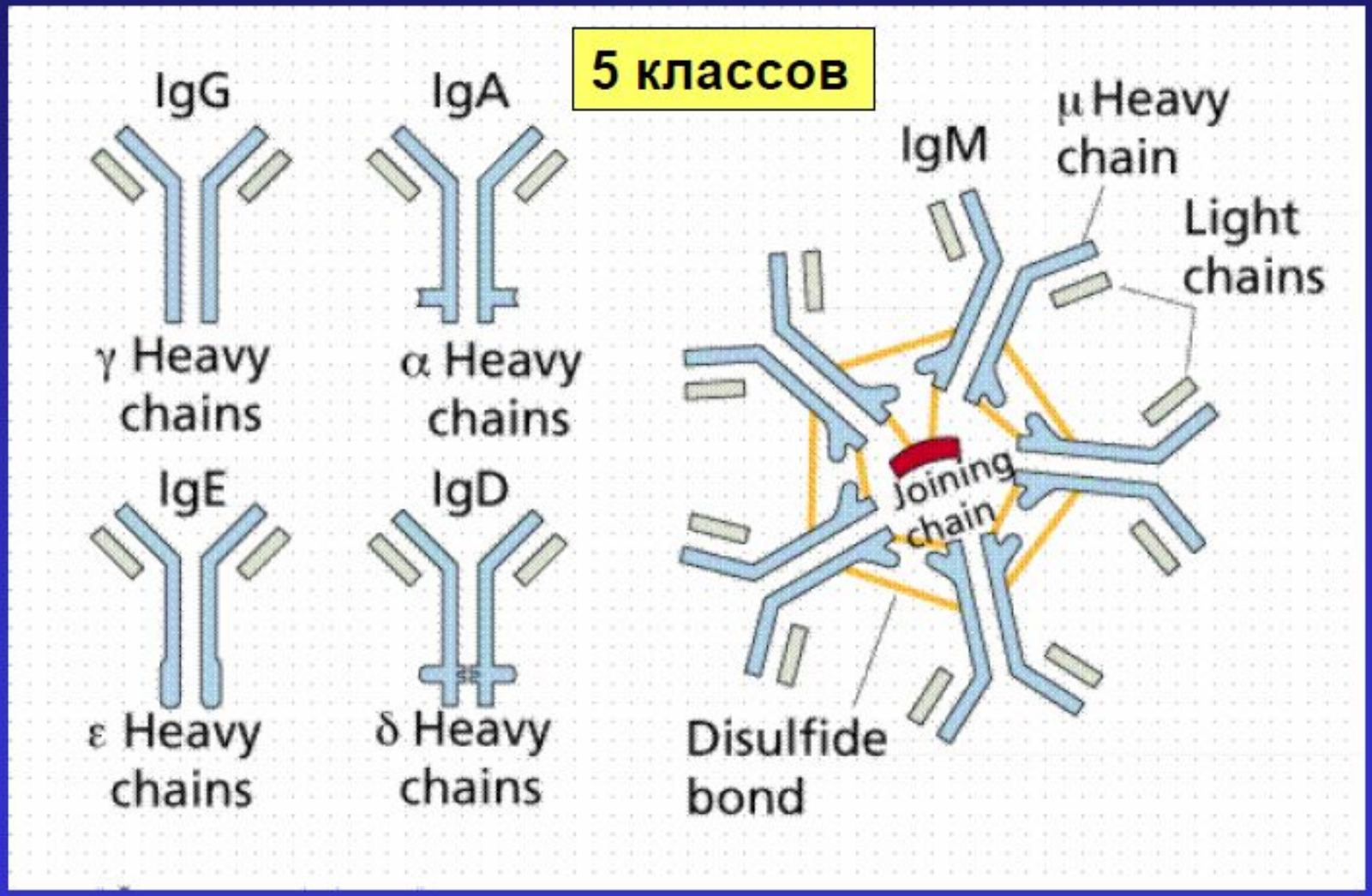
Рентгеноструктурный анализ

- С помощью физико-химических и иммунологических методов доказано существование 5 классов Ig с молекулярной массой от 150 000 до 900 000 Д, обозначаемых Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, Ig D.
- Принадлежность иммуноглобулинов к определенному классу определяется **типом тяжелых цепей**.
- У IgA тяжелые цепи **α**(альфа), IgM – **μ**(мю), IgG – **γ**(гамма), IgE – **ε**(эпсилон), IgD – **δ** (дельта).

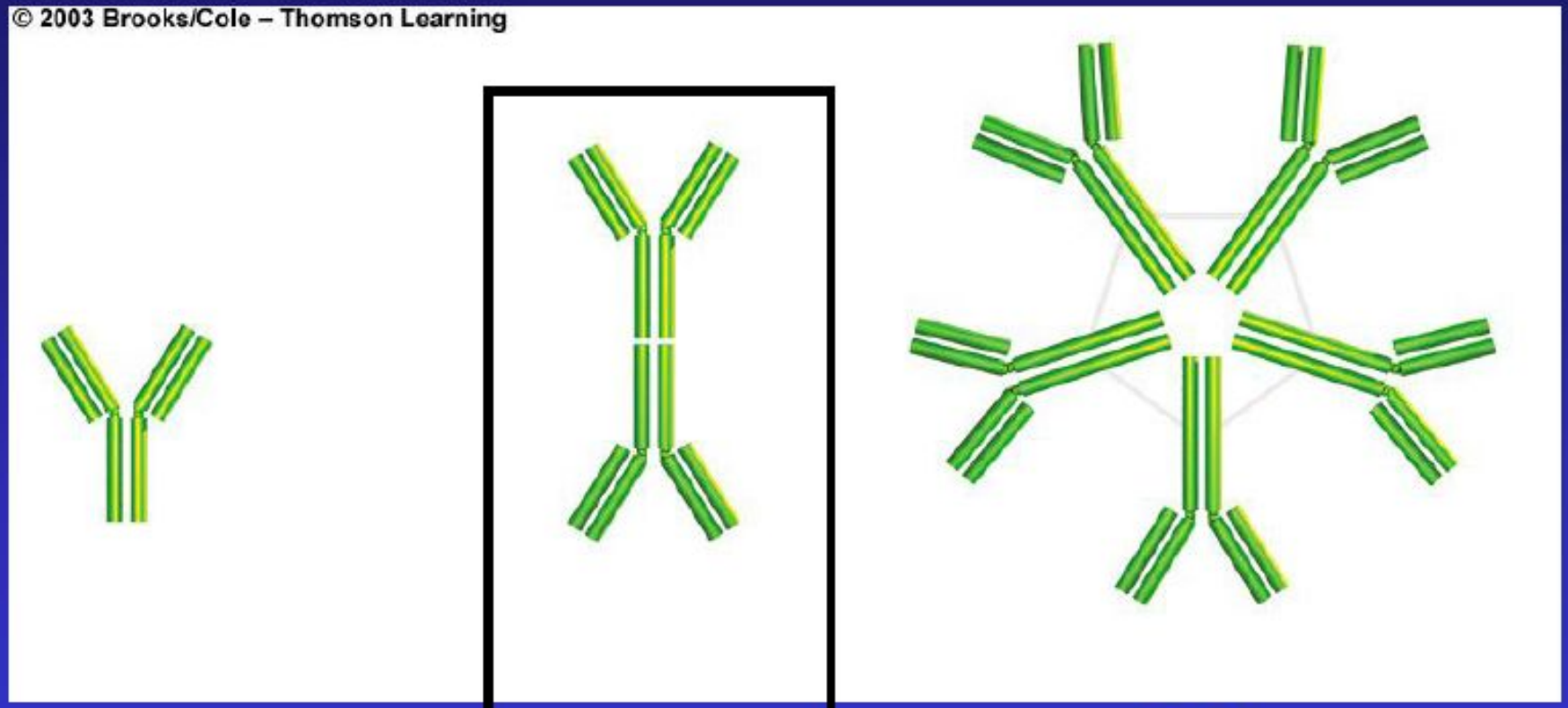
Классы иммуноглобулинов

IgG, IgA, IgM, IgD и IgE

Сывороточные иммуноглобулины



5 классов иммуноглобулинов



IgG, IgA, IgD и IgE

sIgA

Секреты слизистых

IgM

- Антитела против одного и того же антигена могут быть представлены разными классами Ig.
- При этом выявлена такая закономерность: первыми после иммунизации появляются антитела класса M, затем класса G, и последними иммуноглобулины A и E.
- Таким образом, если определяются антитела (к какому-либо инфекционному агенту) класса M, то это свидетельствует о
- недавнем его инфицировании.
- Вот почему определение антител классов M и G к одному и тому же возбудителю играет важную диагностическую роль (как к ВИЧ, так и к возбудителю токсоплазмоза,ЦМВ и многим другим патогенам).

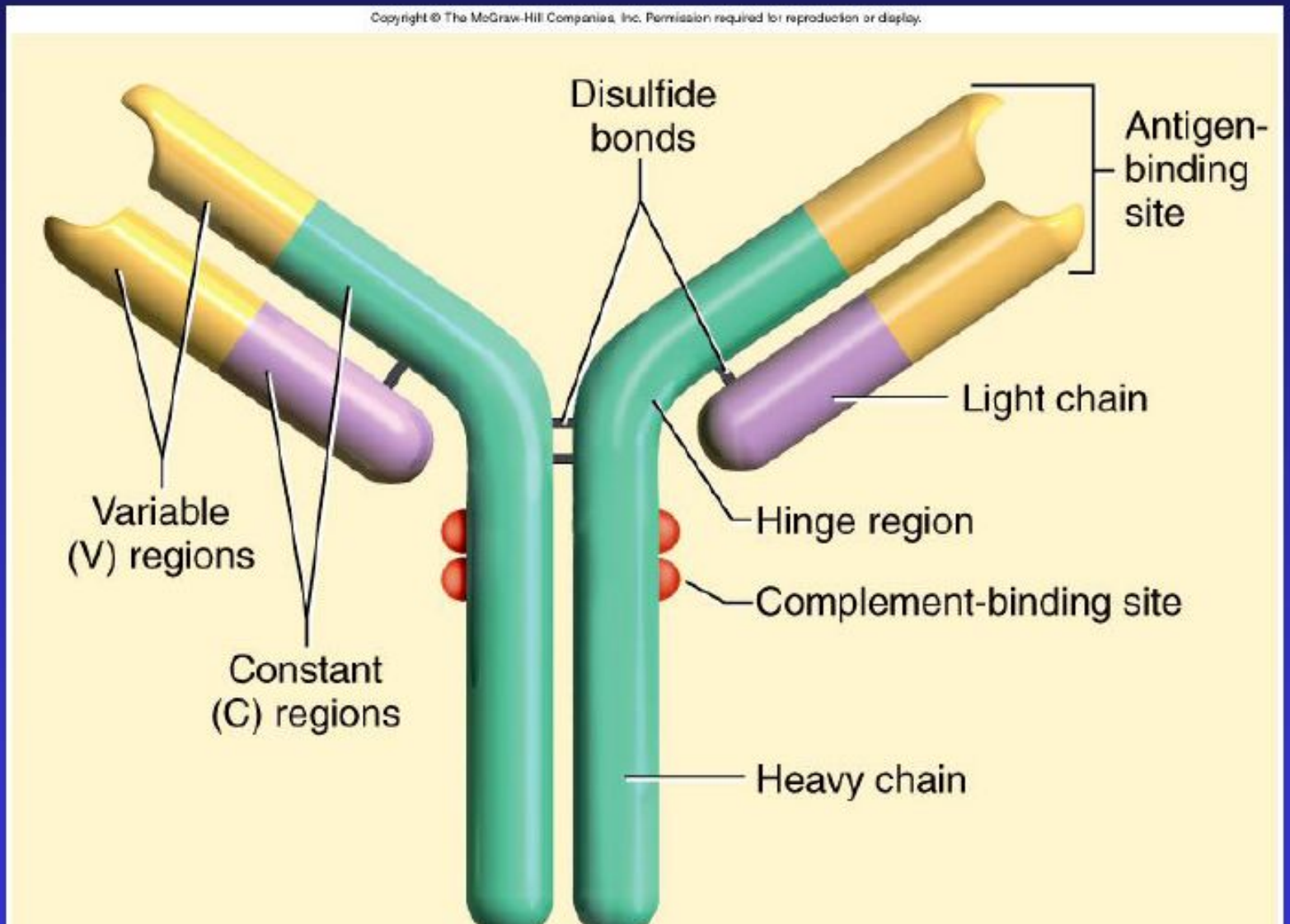
IgG

IgG

Доля IgG в сыворотке крови составляет 70-75% всех иммуноглобулинов.

В 1 мл сыворотки здорового человека содержится **10^{16} IgG-молекул**, а разнообразие их антиген-специфичности составляет не менее **10^{6} (миллион)**.

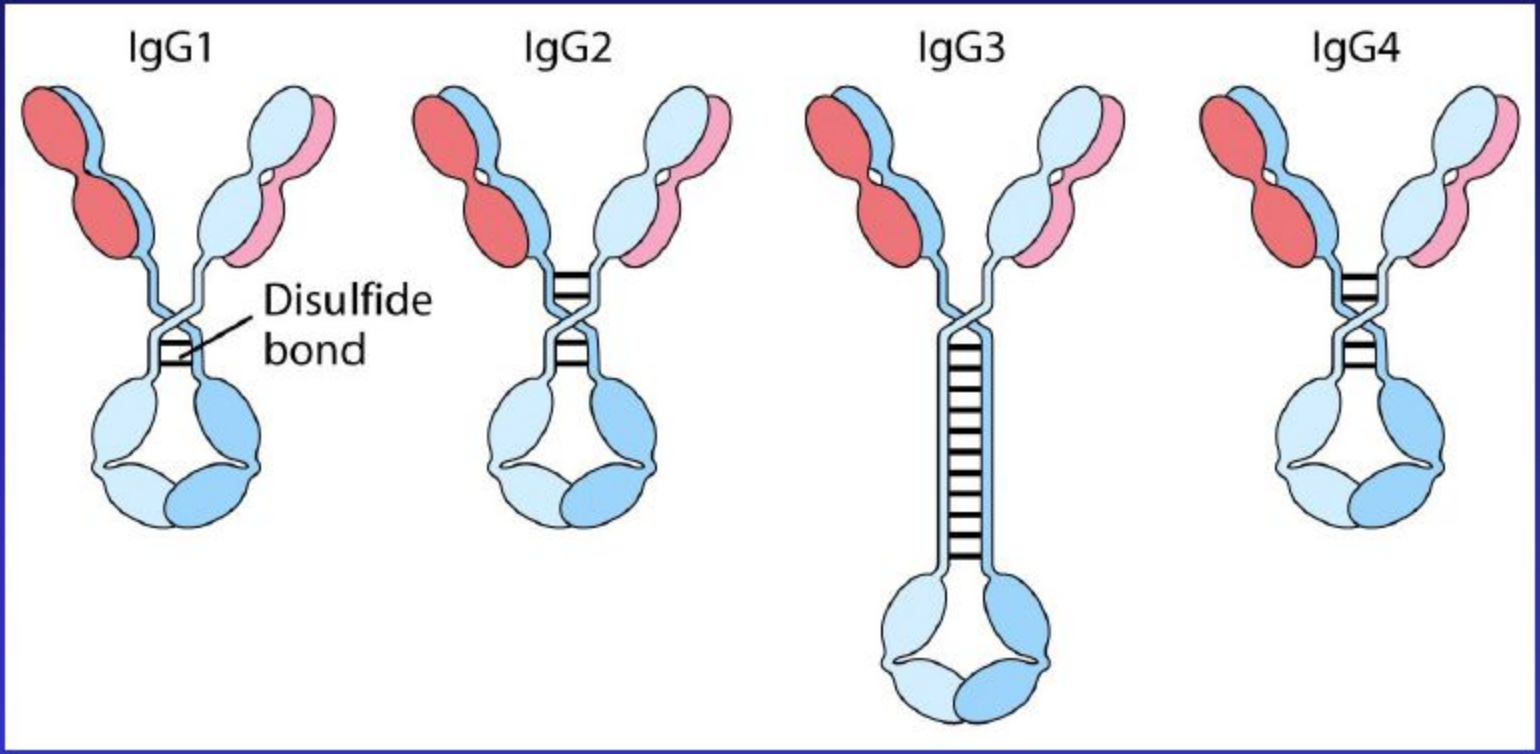
Структура IgG



- В молекуле Ig G имеется 12 доменов, по 4 на тяжелых цепях и по 2 на легких.

34 / 64 74,4% Tools

Субклассы IgG



Субклассы иммуноглобулина G

Свойства субклассов человеческого IgG

	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
Молекулярная масса (кдальтон)	146	146	170	146
Период полураспада в плазе (день)	21-23	20-23	7-8	21-23
Концентрация в сыворотке (мг/мл)	8	4	0,8	0,4
Связывание комплемента	+	+/-	+	-
Перенос через плаценту	+	+/-	+	+

- **Антигены-протеины** - индуцируют главным образом образование иммуноглобулинов субклассов **IgG1, IgG3, IgG4**.
- **Полисахаридные антигены** - преимущественно **IgG субкласс 2**.

IgG - единственный Ig который проходит **трансплацентарно!**

- Известно несколько основных групп аллельных генов этой системы: A^1, A^2, B и 0.

- Генный локус для этих аллелей находится на длинном плече хромосомы 9.

- Основными продуктами первых трёх генов — генов A^1, A^2 и B, но не гена 0 — являются специфические ферментыОсновными продуктами первых трёх генов — генов A^1, A^2 и B, но не гена 0 — являются специфические ферменты гликозилтрансферазыОсновными продуктами первых трёх генов — генов A^1, A^2 и B, но не гена 0 — являются специфические ферменты

- Эти гликозилтрансферазы переносят специфические сахара — N-ацетил-D-галактозамин в случае A^1 и A^2 типов гликозилтрансфераз, и D-галактозу в случае B-типа гликозилтрансферазы.

- При этом все три типа гликозилтрансфераз присоединяют переносимый углеводный радикал к альфа-связующему звену коротких олигосахаридных цепочек.

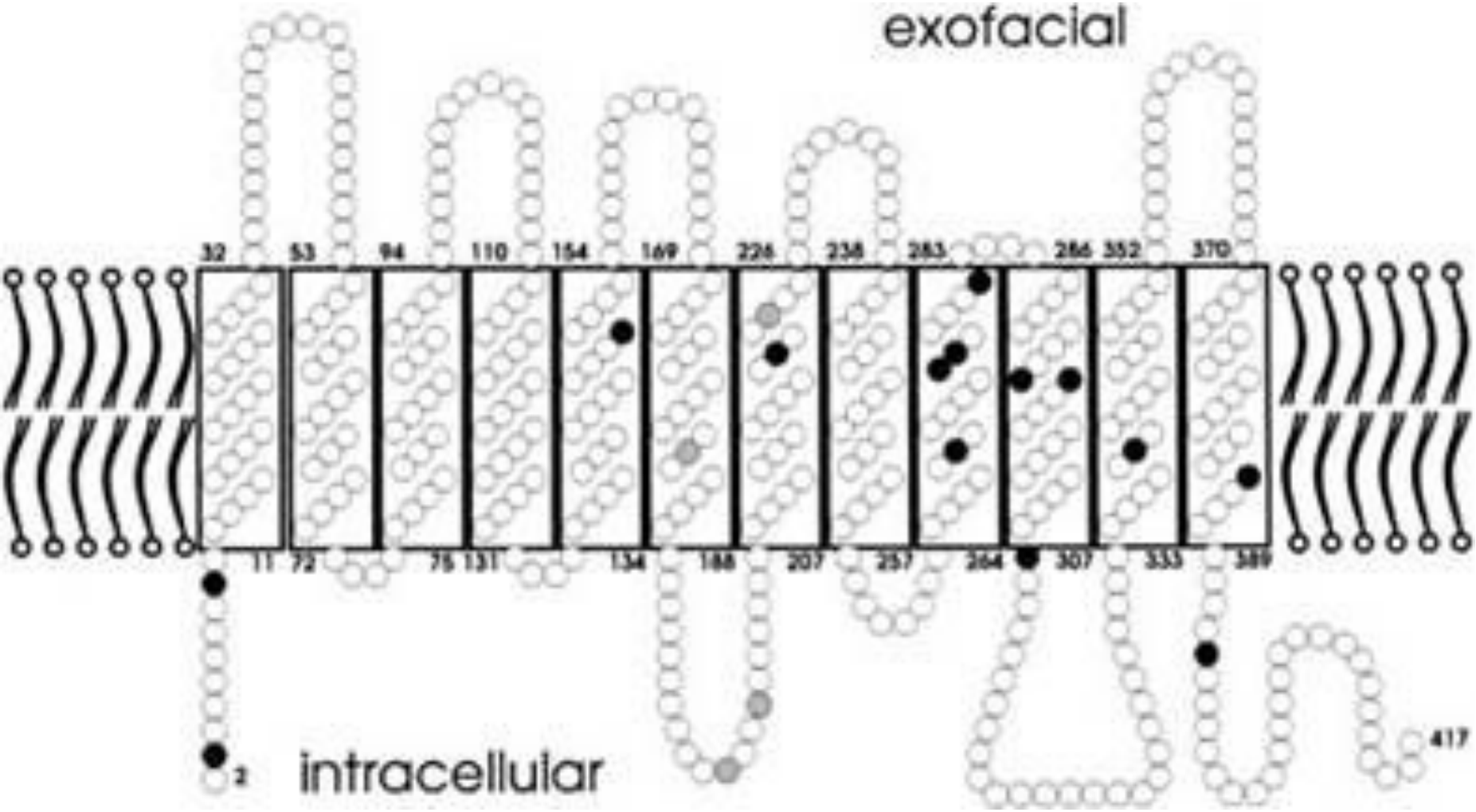
- Субстратами гликозилирования этими гликозилтрансферазами являются углеводные части гликолипидов и гликопротеидов мембран эритроцитов, и в значительно меньшей степени — гликолипиды и гликопротеиды других тканей и систем организма.

- Именно специфическое гликозилирование гликозилтрансферазой А или В одного из поверхностных антигенов — агглютиногена — эритроцитов тем или иным сахаром (N-ацетил-D-галактозамином либо D-галактозой) и образует специфический агглютиноген А или В.

Система Rh (резус-система)

- Резус крови — это антигенРезус крови — это антиген (белок), который находится на поверхности красных кровяных телец (эритроцитов). Он обнаружен в 1940 году Карлом Ландштейнером и А.Вейнером

положение резус белка резус в мембране эритроцитов



АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РЕЗУС-БЕЛКА ЧЕЛОВЕКА

- FP SGKVVITLFSIRLATMSALSVLISVDAVLG KVNLAQLVVMVLVEVTA KYFDDQVFWKFPHLAVGF

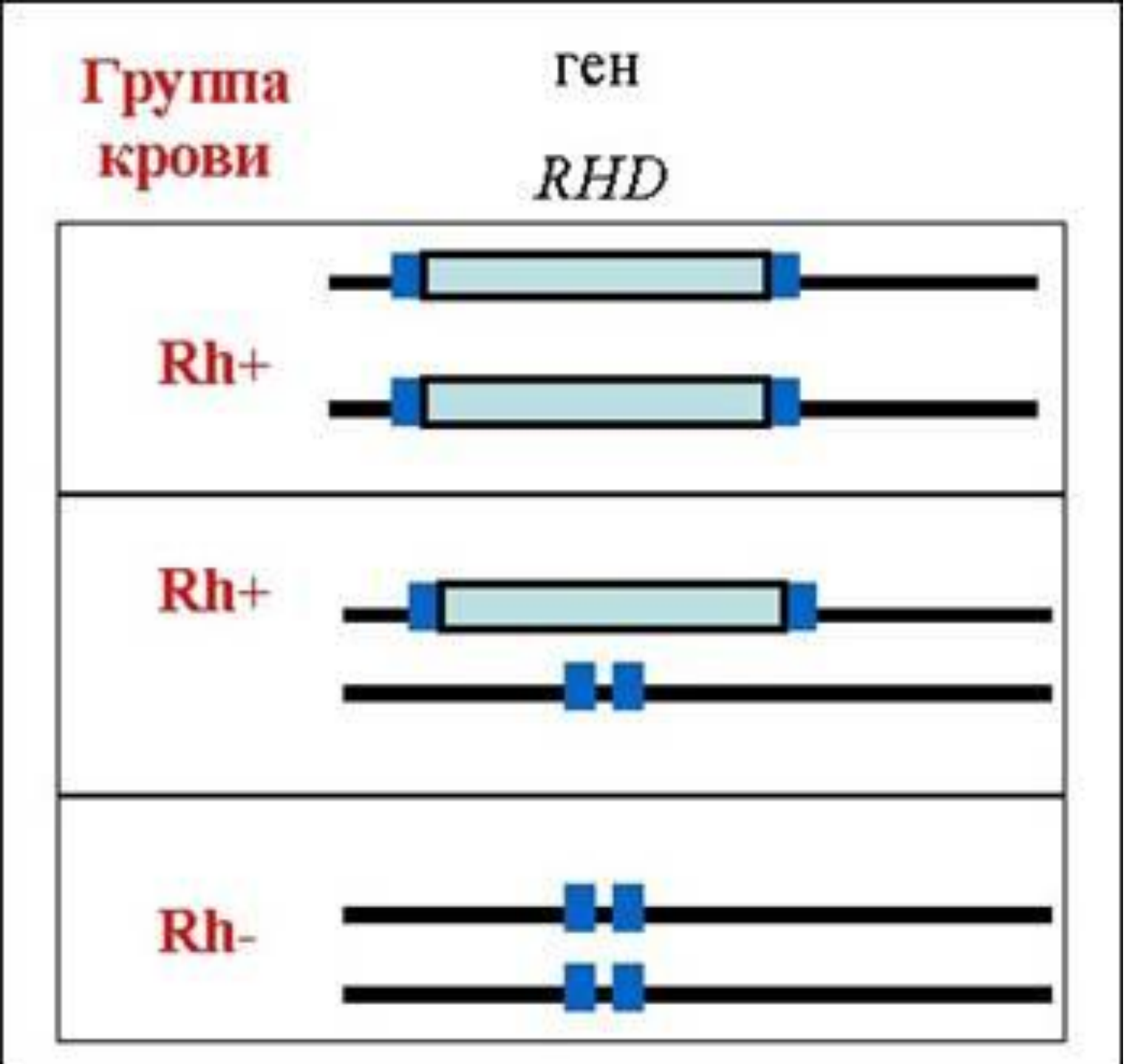
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НУКЛЕОТИДОВ КОДИРУЮЩЕЙ ЧАСТИ ГЕНА РЕЗУС-БЕЛКА ЧЕЛОВЕКА

1	atgagctcta	agtacccgcg	gtctgtccgg	cgctgcctgc	ccctctgggc	cctaacactg
61	gaagcagctc	tcattctcct	cttctatttt	tttacccact	atgacgcttc	cttagaggat
121	caaaagggg c	tcgtggcatc	ctatcaagtt	ggccaagatc	tgaccgtgat	ggcggccatt
181	ggcttgggct	tcctcacctc	gagtttccgg	agacacagct	ggagcagtgt	ggccttcaac
241	ctcttcatgc	tggcgcttgg	tgtgcagtgg	gcaatcctgc	tggacggctt	cctgagccag
301	ttcccttctg	ggaaggtggt	catcacactg	ttcagtattc	ggctggccac	catgagtgct
361	ttgtcggtgc	tgatctcagt	ggatgctgtc	ttggggaagg	tcaacttggc	gcagttggtg
421	gtgatggtgc	tggtggaggt	gacagcttta	ggcaacctga	ggatggtcat	cagtaatatc
481	ttcaacacag	actaccacat	gaacatgatg	cacatctacg	tgttcgcagc	ctattttggg
541	ctgtctgtgg	cctggtgcct	gccaaagcct	ctacccgagg	gaacggagga	taaagatcag
601	acagcaacga	tacccagttt	gtctgccatg	ctgggcgccc	tcttcttgtg	gatgttctgg

- Около 85 % европейцев (99 % индийцев и азиатов) имеют резус и соответственно являются резус-положительными. Остальные же 15 % (7 % у африканцев), у которых его нет, — резус-отрицательный.

- У большинства людей (85%) имеется ген резус-фактора, но у 15% этот ген отсутствует, отсутствует соответствующий гену нуклеотидный "текст" . Если этот ген присутствует, то он определяет у человека синтез резус-белка. Если же его нет, то резус-белок не синтезируется.

- У человека может встречаться 3 варианта сочетания резус-аллелей


Группа крови
ген
RHD
Rh+
Rh+
Rh-

- Человек, у которого 2 аллеля с присутствующим геном, имеет группу крови резус положительную. Если у человека на одной из хромосом ген отсутствует, то белок все равно синтезируется с гена на другой хромосоме; и резус-группа также положительная (рис. в середине). Белок не синтезируется только в том случае, когда ген отсутствует на обоих хромосомах. Только в этом случае группа крови резус-отрицательная

- резус крови — это сложная система, включающая более 40 антигенов, обозначаемых цифрами, буквами и символами. Чаще всего встречаются резус-антигены типа D (85 %), C (70 %), E (30 %), e (80 %) — они же и обладают наиболее выраженной антигенностью. Система резус не имеет в норме одноименных агглютининов, но они могут появиться, если резус-отрицательному человеку перелить резус-положительную кровь.

- Система резус не имеет в норме одноименных агглютининов, но они могут появиться, если резус-отрицательному человеку перелить резус-положительную кровь.

- Резус крови играет важную роль в формировании так называемой гемолитической желтухиРезус крови играет важную роль в формировании так называемой гемолитической желтухи новорожденных, вызываемой вследствие резус-конфликта иммунизованной матери и эритроцитов плода.