

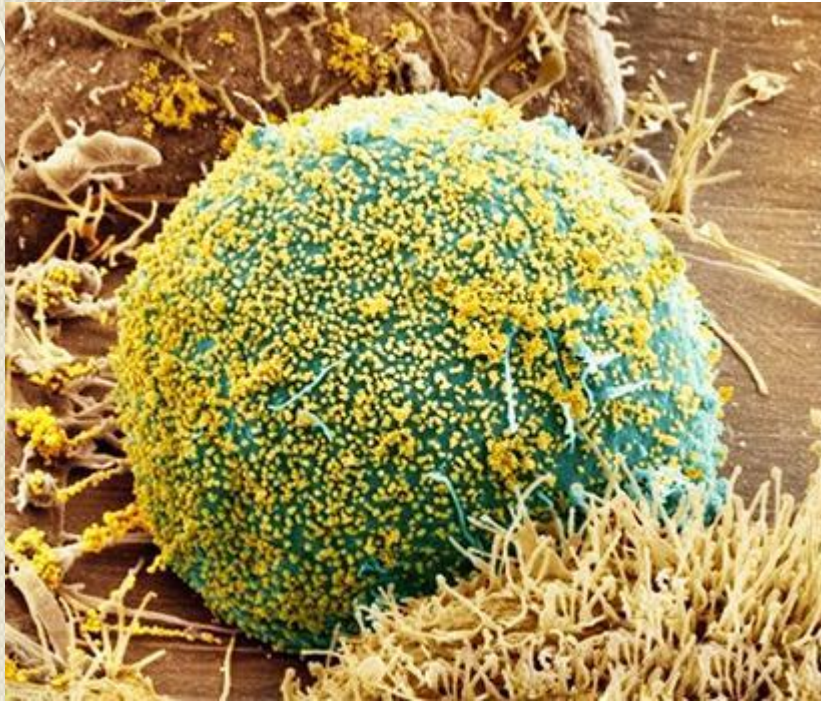


Лекция 5

Трансплантационный иммунитет

1. Система гистосовместимости, структура и функции.
2. Строение молекул главного комплекса гистосовместимости.
3. Виды трансплантации. Генетические законы трансплантации.
4. Иммунологические механизмы отторжения трансплантата.

Особенности комплекса МНС



- полигения — наличие нескольких неаллельных генов, белковые продукты которых сходны в структурно-функциональном отношении;
- полиморфизм — присутствие нескольких аллельных форм одного и того же гена. Полиморфизм молекул МНС связан с вариабельностью аминокислотных остатков в доменах $\alpha 1$ и $\alpha 2$ молекул МНС I класса и в доменах $\alpha 1$ $\beta 1$ МНС II класса.

Строение комплекса гистосовместимости

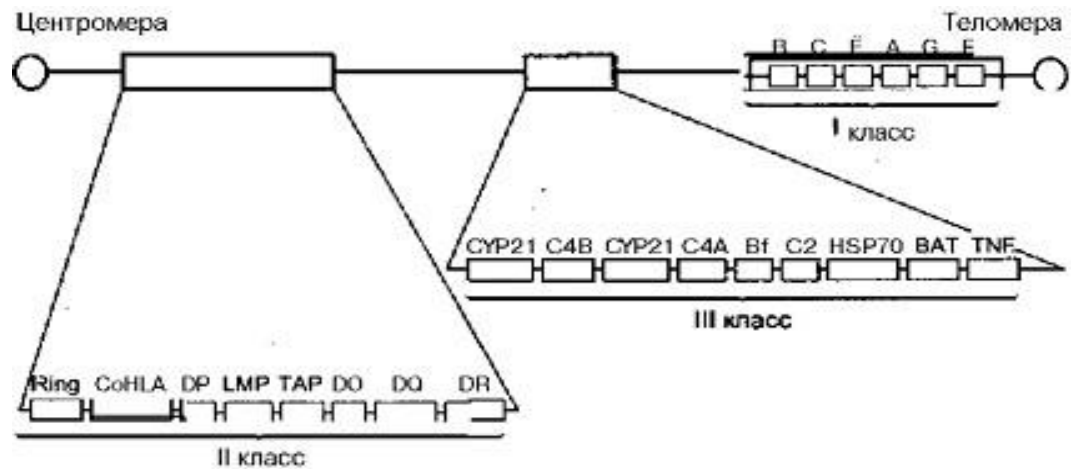
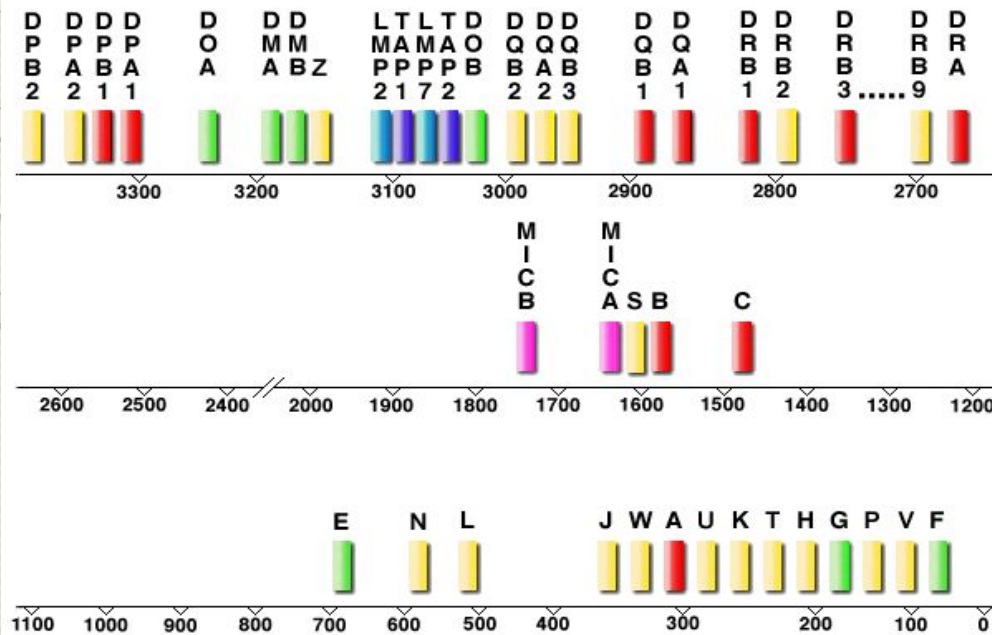
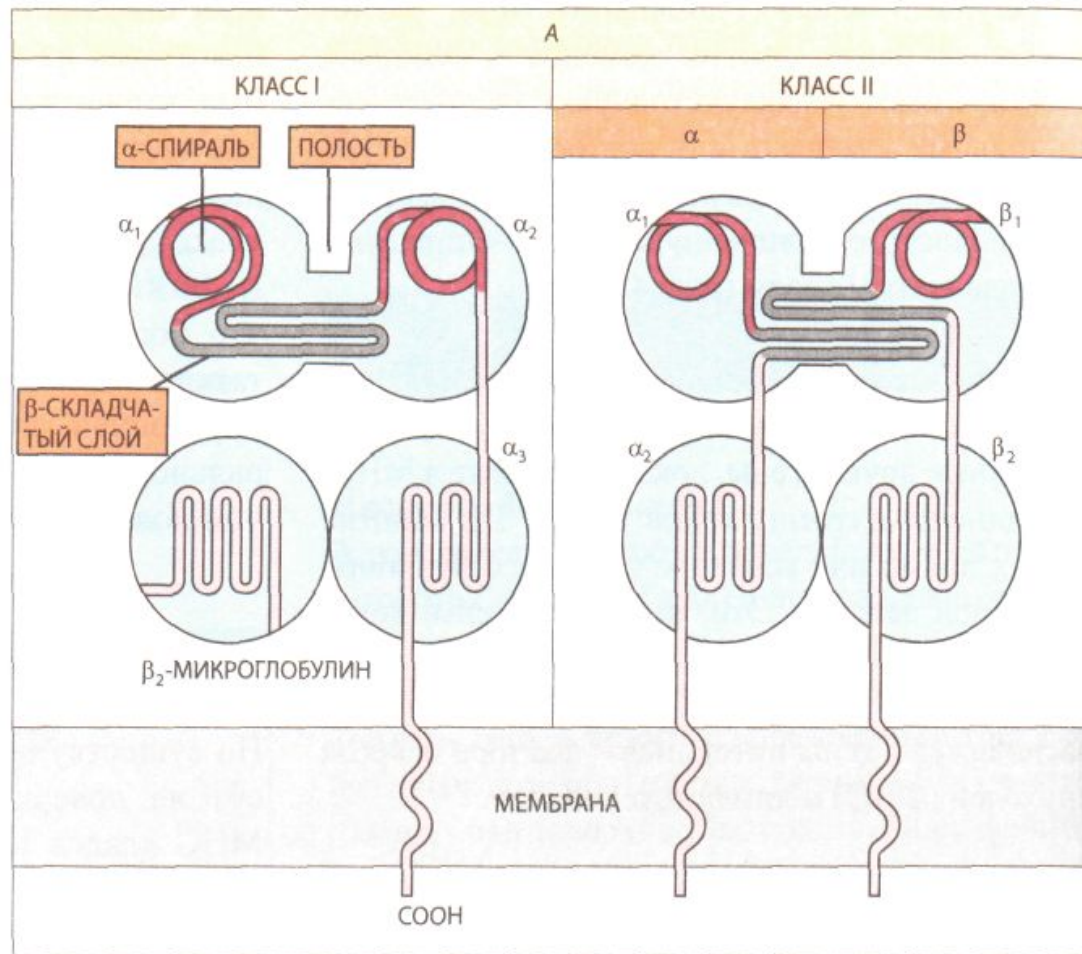


Рис. 10. Схематическое изображение генного комплекса HLA на C6 хромосоме.

Строение молекул МНС I и II классов



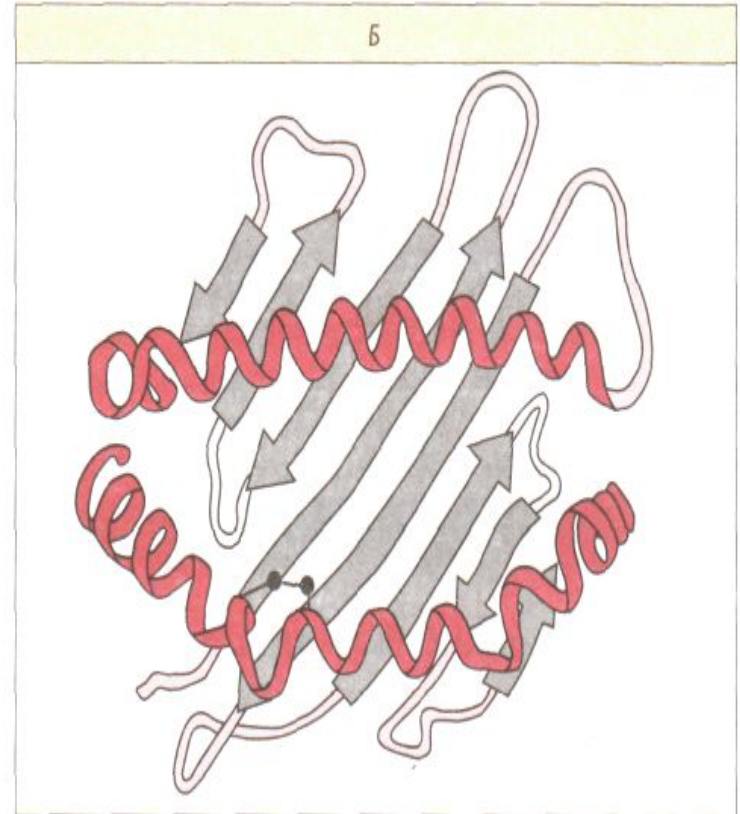
Молекулы МНС класса I представляют собой гетеродимер, состоящий из одной тяжелой альфа-цепи (45 кДа), нековалентно связанной с однодоменным бета2-микроглобулином (12 кДа). Молекулы МНС класса II являются гетеродимерами, построенными из нековалентно сцепленных тяжелой альфа- и легкой бета-цепей. Внеклеточная часть каждой из цепей свернута в два домена (альфа1, альфа2 и бета1, бета2 и соединена коротким пептидом с трансмембранным сегментом (длиной примерно 30 аминокислотных остатков).

Трансмембранный сегмент переходит в цитоплазматический домен, содержащий примерно 10-15 остатков. Антигенсвязывающая область молекул МНС класса II формируется альфа-спиральными участками взаимодействующих цепей.

Пространственное строение молекул МНС I класса

Основное свойство молекул I класса - связывание пептидов (антигенов) и представление их в иммуногенной форме для Т-клеток - зависит от доменов альфа1 и альфа2. Эти домены имеют значительные альфа-спиральные участки, которые при взаимодействии между собой образуют удлиненную полость (щель), служащую местом связывания процессированного антигена. Образовавшийся комплекс антигена с альфа1- и альфа2-доменами и определяет его иммуногенность и возможность взаимодействовать с антигенраспознающими рецепторами Т-клеток.

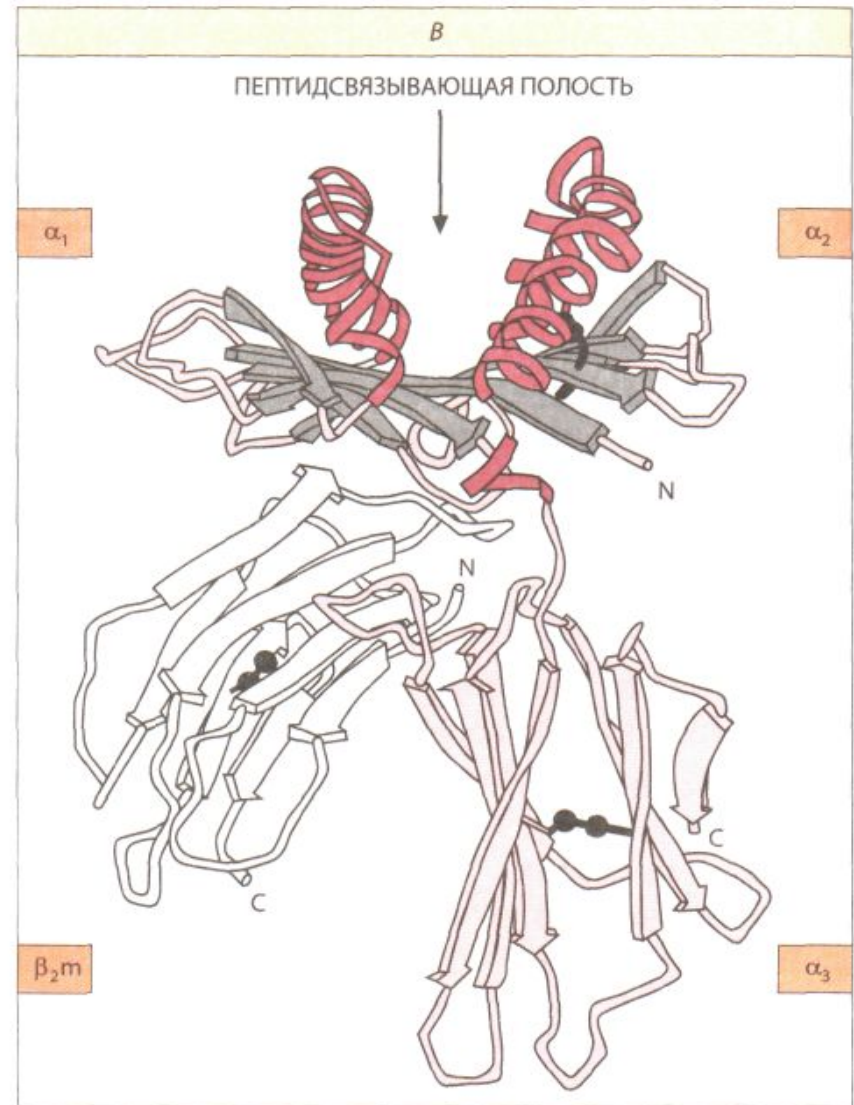
К классу I относятся антигены А, антигены АВ, антигены АС. Антигены класса I присутствуют на поверхности всех ядросодержащих клеток и тромбоцитов.



Пространственное строение молекул МНС II класса

Важнейшая функция антигенов МНС (HLA) класса II – обеспечение взаимодействия между Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа. Т-хэлперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами HLA класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага.

Антигены класса II присутствуют на поверхности В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток.



Тканевое распределение молекул I и II классов МНС у мышей и человека

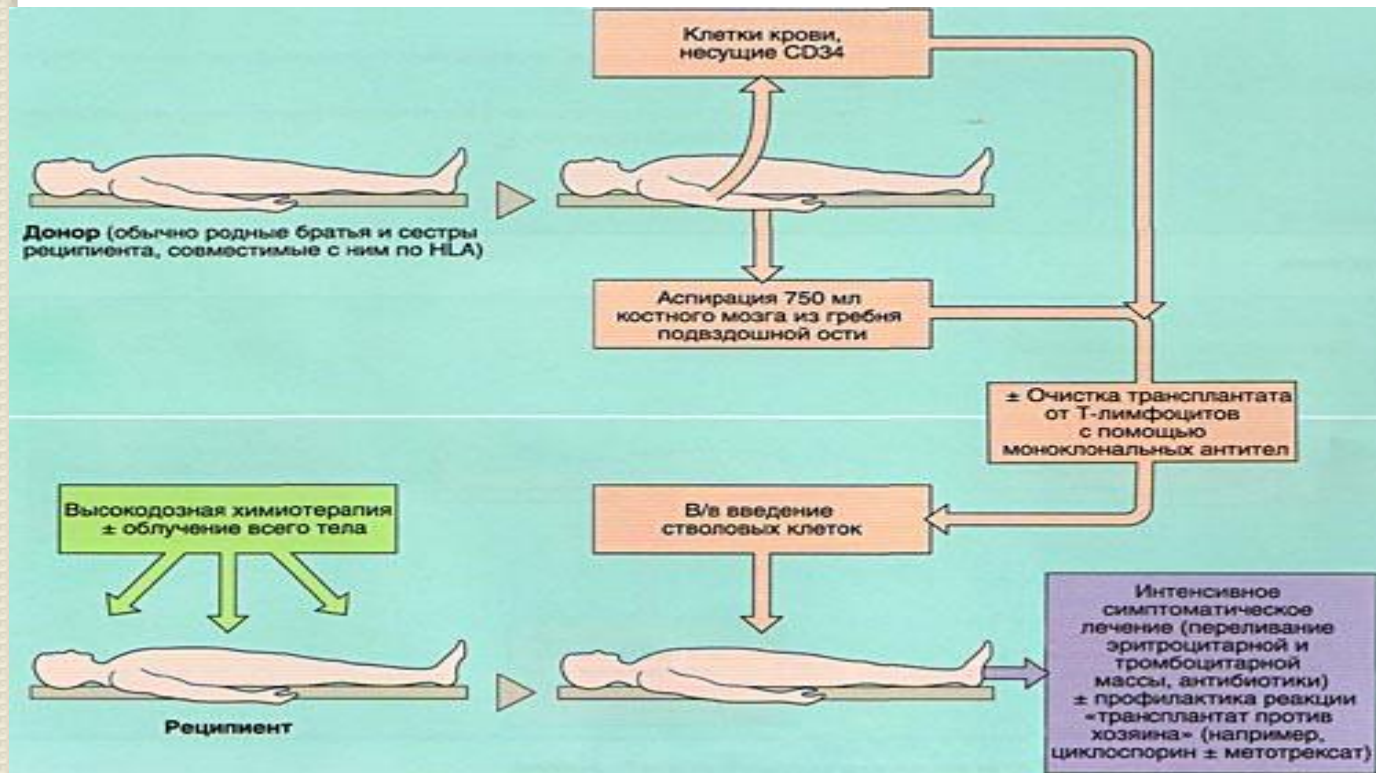
Тип клеток	H-2 комплекс мышей		HLA комплекс человека	
	Класс I	Класс II	Класс I	Класс II
В-клетки	+	+	+	+
Т-клетки	+	(+)	+	(+)
Тимоциты	+	(+)	+	(+)
Макрофаги	+	+	+	+
Гранулоциты	-	-	+	-
Ретикулоциты	+	-	+	-
Эритроциты	+	-	-	-
Тромбоциты	+	-	+	-
Фибробласты	+	-	+	-
Эпителиальные клетки	+	-	+	+

Участие молекул I и II классов МНС в некоторых иммунных реакциях

Функциональная активность	Класс I	Класс II
Интенсивность отторжения аллотрансплантата	++++	++
Индукция образования антител	++++	++++
Презентация антигена для цитотоксических Т- клеток	++++	-
Презентация антигена для хелперных Т- клеток	-	++++

Виды трансплантации

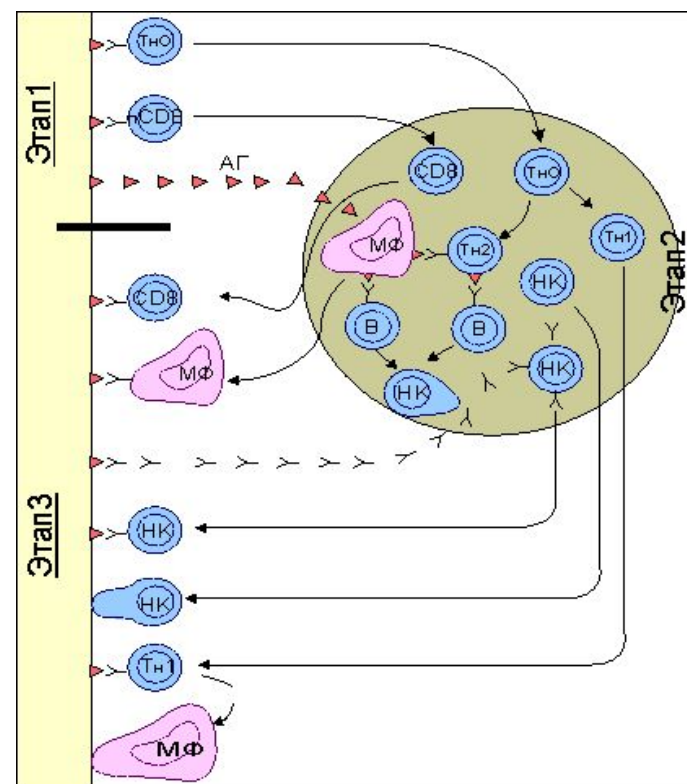
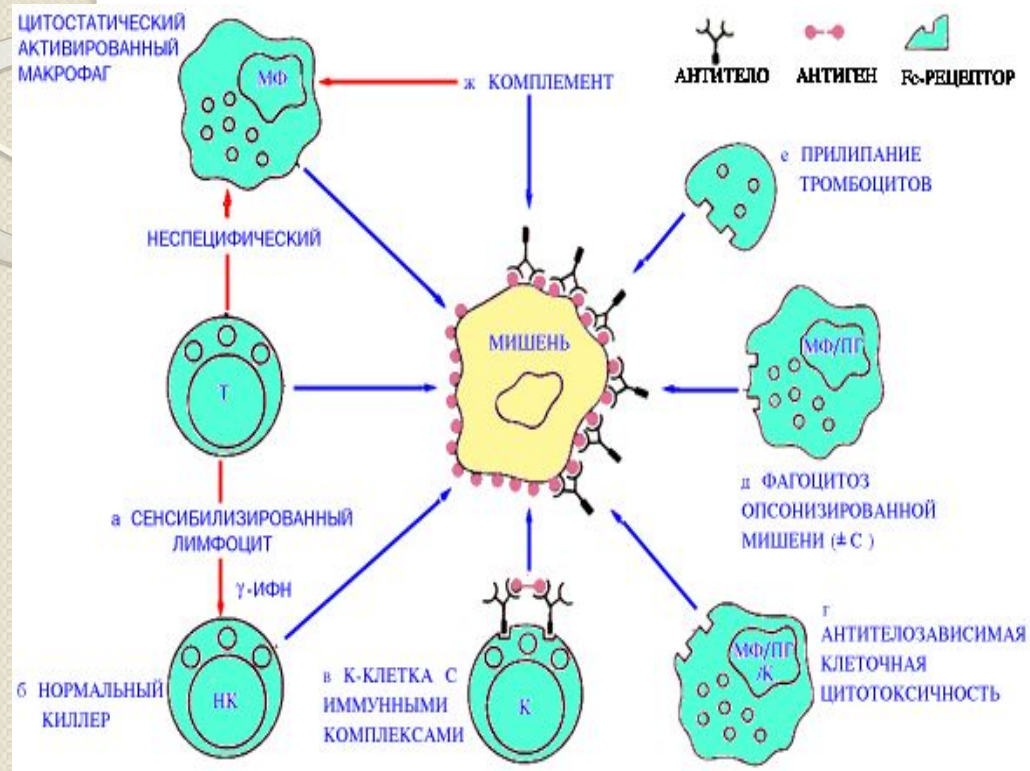
аутологичный – свой собственный;
сингенный (изогенный) – полностью генетически идентичный трансплантат;
аллогенный – другой организм в пределах одного вида;
конгенный – организмы отличаются друг от друга одним геном при одинаковости всех других;
ксеногенный – организм другого биологического вида.



Генетические законы трансплантации

- Аутологичные и сингенные трансплантаты приживаются;
- Аллогенные и ксеногенные трансплантаты всегда отторгаются;
- В гетерозиготном состоянии все гены, контролирующие синтез антигенов, проявляют свое действие; доминирование отсутствует или выражено лишь частично;
- Гибриды первого поколения не отторгают трансплантаты обеих родительских линий, но каждая из родительских линий отторгает трансплантат от гибрида. Это правило не распространяется на неинбредные популяции вследствие их гетерозиготности (инбредные – чистотельные животные антигенно тождественны), поэтому в популяции людей для ребенка антигенночужеродными являются ткани матери и отца;
- 50% потомства от обратного скрещивания быстро отторгает трансплантат от второй родительской линии. Быстрое отторжение контролирует один локус – комплекс гистосовместимости;
- Повторная пересадка одноименного трансплантата одному и тому же донору приводит к более быстрому его отторжению, что свидетельствует об иммунных механизмах отторжения, за счет феномена иммунологической памяти.

Механизмы отторжения трансплантата



Иммунологические реакции при трансплантации

