

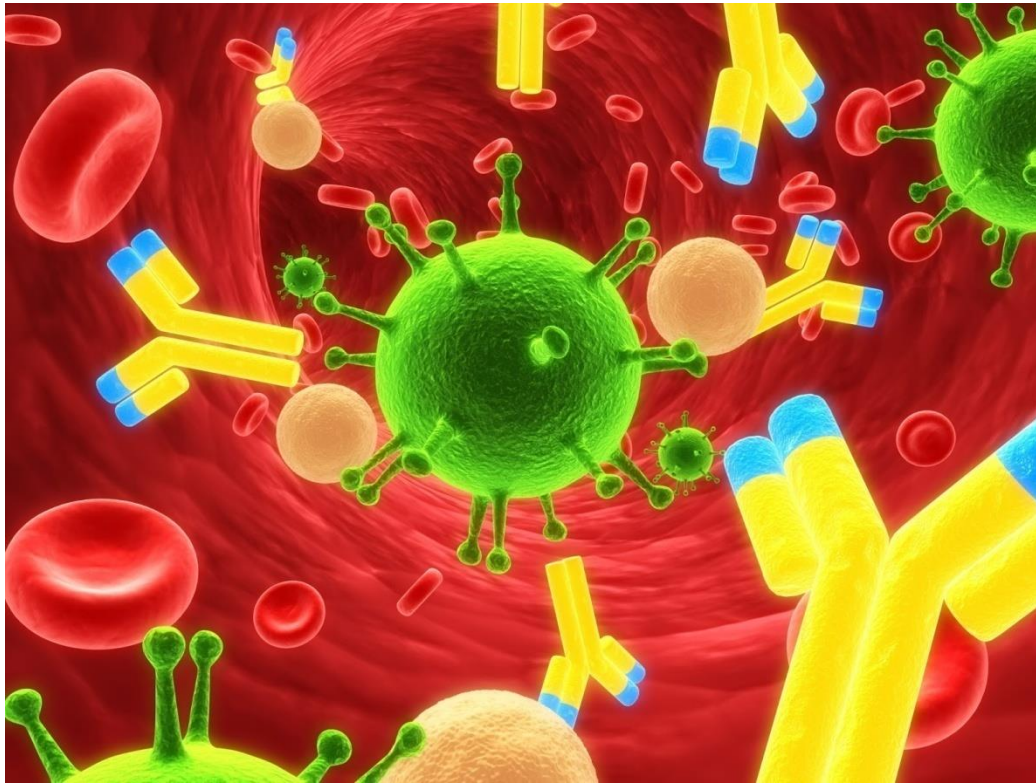
-Imunogenetika-

Imunogenetika

- Molekularna imunogenetika je modernanaučna disciplina koja se bavi izučavanjemnaučna disciplina koja se bavi izučavanjemmolekularne osnove imunog sistema,molekularne osnove imunog sistema,odnosno gene koji kodiraju odbrambeneodnosno gene koji kodiraju odbrambeneimunoglobulinske proteinske komplekse iliimunoglobulinske proteinske komplekse iliantitijela, kao i gene koji kodirajuantitijela, kao i gene koji kodirajureceptore T limfocita.
- Autoimunske bolesti su kompleks genetskih osobina koje su posledica defekata u imunskom sistemu. Identifikacijom gena koji definišu defekte imuniteta može se ukazati na nove ciljne gene kao terapijske mete. Alternativno, genetske varijacije mogu takođe pomoći u definisanju imunskih puteva koji dovode do razvoja bolesti.

Cilj

- uticaj gena za pojedine komponente imunskog sistema na imunski odgovor



4 glavna aspekta imunogenetike

1. Konvergencija različitih elemenata imunskog sistema u mrežu informacija u vezi sa lokalizacijom gena, strukturom i ekspresionim profilom različitih komponenti prirodnog i/ili adaptivnog imuniteta.
2. Genetska regulacija fizioloških imunskih funkcija posredstvom naslednih ili epigenetskih procesa kao što su preuređenje gena za Ig i TCR, somatske hipermutacije, imunska selekcija u primarnim i sekundarnim limfoidnim tkivima, obrada antigena i prikazivanje u sklopu MHC molekula, i dr.
3. Genetske promene imunskog sistema u patološkim uslovima kao što su hemtološke bolesti, alergije, imunodeficijencije, infekcije, hronične inflamacije, autoimunost i tumori.
4. Ukazuju na personalizovana oruđa u imunoterapiji predviđanjem uspešnosti lečenja ili smanjenjem neželjenih efekata.

Osnovni pojmovni imunogenetike:

- *Imunogena* je svaka supstanca koja uzrokuje imuni odgovor.
- Najmoćniji imunogeni su strani proteini i glikoproteini, a imunogenost je sposobnost indukcije imunog odgovora.

- *Imunokompetentne ćelije su sve ćelije vrše svoju imunološku funkciju kad su izložene odgovarajućem stimulusu.*
- *Imunoselekcija je metod za izolaciju ćelijskih linija kojim nedostaju određeni antigeni kao što su oni glavnog histokompatibilnog kompleksa.*
- *Selekcija se postiže tretiranjem ćelija specifičnim antiserumom i komplementom, pri čemu glavnina ćelija izumire, osim nekoliko spontano formiranih varijanti koje ne poseduju odgovarajući antigen. Gubitak antigena najčešće je rezultat delecija, nego epigenetičkih promena ili mitotskog *crossing-overa*.*
- *Imunogeni (imuno-geni) su aleli svakog genskog lokusa koji utiče na imunološke karakteristike organizma kao što su: geni za imuni odgovor, geni *HLA kompleksa* itd.*

- *Imunogeni (imuno-geni)* su aleli svakog genskog lokusa koji utiče na imunološke karakteristike organizma kao što su: geni za imuni odgovor, geni *HLA kompleksa* itd.
- *Imuna tolerancija* je stanje odsustva reaktivnosti organizma na supstance koje bi, u normalnim okolnostima, izazvale imuni odgovor.
- Tolerancija na specifične strane antigene može biti uzrokovana njihovim izlaganjem stranim antigenima tokom embrionalnog razvoja. Privremena tolerancija u odraslih nastaje alternativnom administracijom antigena ili koadministracijom sa agensima koji onemogućuju proliferaciju ćelija kao deo imunog odgovora.
- Ovi mehanizmi podrazumevaju ili potpunu deleciju potencijalno reaktivnih limfocita ili njihovu inaktivaciju imunološkom supresijom.
- *Imunna supresija* je nasledno ili indukovano stanje u kom je onemogućen odgovor imunog sistema na većinu ili sve antigene. Može se postići i aplikacijom odgovarajućih lekova

• .

- Imuni odgovor: humoralni i ćelijski.
- U humoralnom odgovoru B limfociti su stimulisani da stvaraju At-proteine klase Ig
- At inaktiviraju toksine, markiraju patogene, stvarajući od njih mete za druge im.ćelije
- T limfociti deluju na strane Ag koji su "prezentovani" od strane Ag-prezentujućih ćelija.

Nastanak i sazrevanje limfocita

- Limfociti nastaju iz neopredeljenih matičnih ćelija kostne srži kao i druge krvne ćelije
- Proces nastanka limfocita uključuje:
 - ✓ proliferaciju nezrelih ćelija prekursora
 - ✓ ispoljavanje receptora za antigen
 - ✓ selekciju limfocita koji ispoljavaju "korisne" receptore
- Sazrevanje B limfocita se u potpunosti odvija u kostnoj srži, a T limfocita u timusu

- Gde nastaju i šta sledi ?
- U hematopoetskom tkivu , od hm matične ćelije. B limfociti sazrevaju u kostnoj srži , a T - u timusu. PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI (hematopoetska tkiva i timus)
- Aktivacija antigenima->proliferacija i diferencijacija u efektorske ćelije

- Efektorske ćelije B limfocita: plazma ćelije
- Efektorske T ćelije: citotoksične i helper ćelije

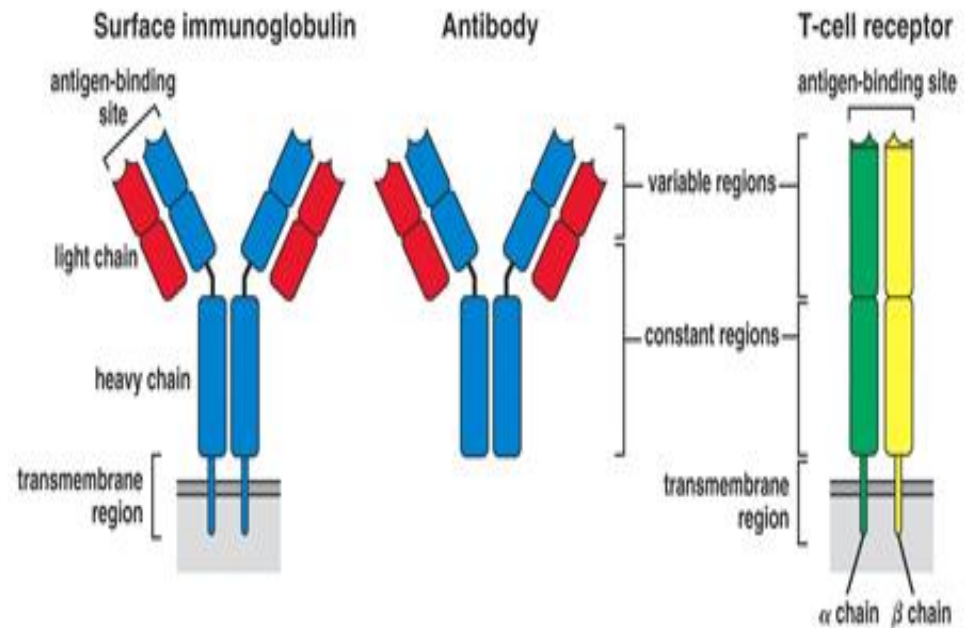
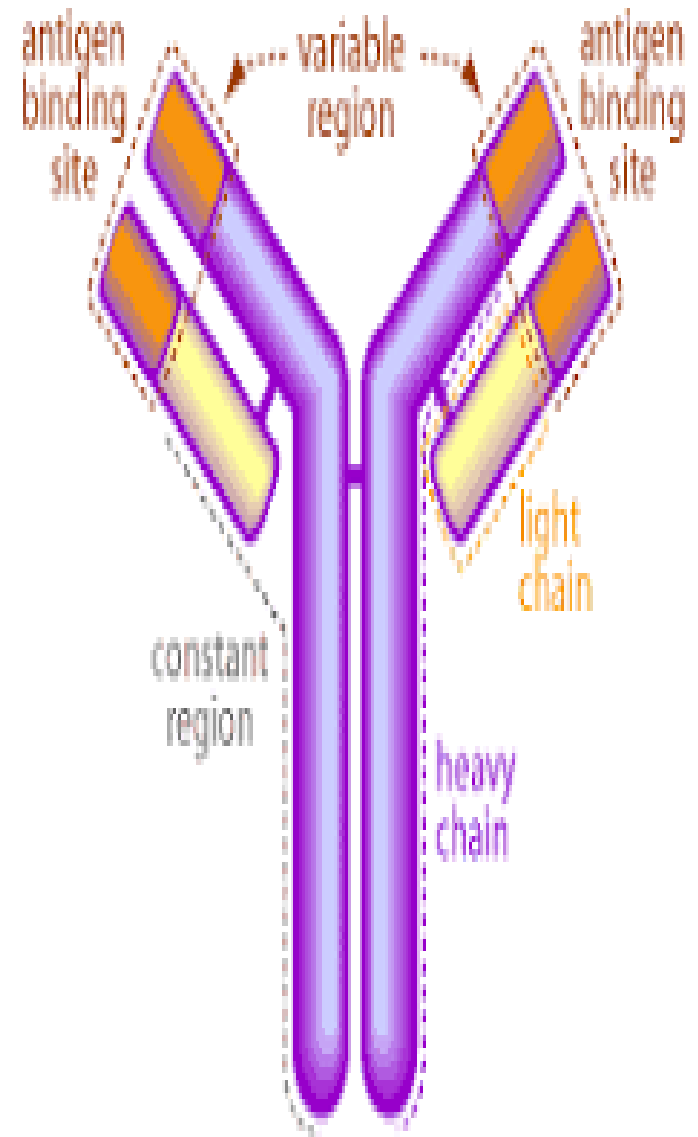


Figure 1-21 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

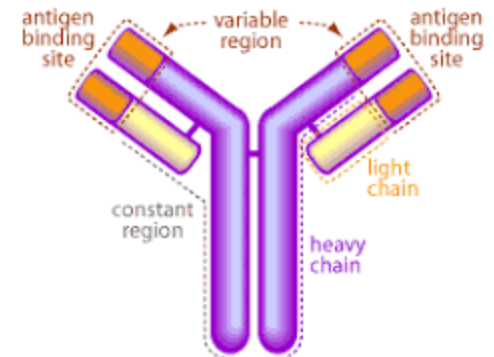
- Antitela: Imunoglobulinski molekuli, 20% proteinske mase u plazmi.
- Svi Ig molekuli stvoreni od jedne B ćelije imaju ISTU Ag-specifičnost
- Imunoglobulinski molekuli na tek stvorenoj B ćeliji usidreni su u plazma membranu i predstavljaju **antigenske receptore**.
- **Svaka B ćelija ima oko 100.000 takvih receptora na svojoj površini.**

U susretu B ćelije i Ag ona se pretvara u efektorsku ćeliju, koja luči At koji imaju ISTO specifično mesto za vezivanje Ag kao i Ag receptor na površini ćelije koja je bila aktivirana.



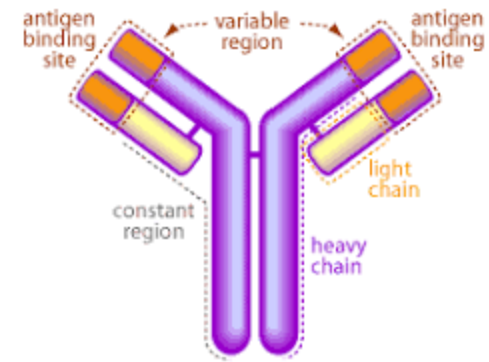
Glavne klase antitela

	Podklasa	H lanac	Konc. (mg/ml)	Poluživot (dani)	Sekretorna forma	Funkcije
IgA	A1,A2	$\alpha 1, \alpha 2$	3.5	6	monomer dimer trimer	Mukozni imunitet, neonatalni pasivni imunitet
IgD	nema	δ	tragovi	3	nema	BCR na B limfocitima
IgE	nema	ϵ	0.05	2	monomer	Reakcije rane preosetljivosti
IgG	IgG1-G4	$\gamma 1- \gamma 4$	13.5	23	monomer	Opsonizacija, aktivacija komplementa, ADCC, neonatalni pasivni imunitet, regulacija imunskog odgovora
IgM	nema	μ	1.5	5	pentamer	BCR na B limfocitima, aktivacija komplementa



- Izgrađeni od dva identična laka i dva identična teška lanca. Asocijacije lakog sa teškim lancem, kao i između dva teška lanca, su ostvarene posredstvom disulfidnih veza. Teški i laki lanci se sastoje od amino-terminalnog varijabilnog (V) regiona i karboksi-terminalnog konstantnog (C) regiona.
- **Varijabilni regioni** učestvuju u prepoznavanju antigena i poseduju kapacitet da vežu ogroman broj strukturno različitih antigena. Varijabilni region jednog teškog lanca (VH) i varijabilni region jednog lakog lanca (VL) su naspramni jedan drugom i formiraju **antigen-vezujuće mesto**, tako da molekul antitela sadrži dva antigen-vezujuća mesta.

- U okviru varijabilnih regiona teških i lakih lanaca nalaze se **tri hipervarijabilna regiona** oko 10 aminokiselina dužine u kojima je najvećim delom skoncentrisana razlika u sekvenci između različitih antitela.
- **Hipervarijabilni regioni VL i VH domena** zajedno u trodimenzionalnom prostoru formiraju površinu koja je komplementarna trodimenzionalnoj strukturi vezanog antigena, odakle i potiče njihov naziv, regioni koji determinišu komplementarnost (complementarity determining regions, CDRS). Počev od amino-kraja nazvani su CDR1, CDR2 i najvarijabilniji među njima, CDR3.



- Konstantni region teških lanaca posreduje u efektorskim funkcijama. Antitela se mogu podeliti na različite klase i subklase na osnovu strukturnih razlika u okviru konstantnih regiona teških lanaca. Klase antitela, ili izotipovi, su IgA, IgD, IgE, IgG i IgM. Konstantni regioni teških lanaca svih antitela jednog izotipa imaju istovetnu aminokiselinsku sekvencu.
- Sekretovani IgG i IgE i svi membranski Ig molekuli su monomerni, za razliku od sekretovanih IgM i IgA koji formiraju multimerne komplekse.
- Postoje dve klase, ili izotipovi, lakih lanaca κ i λ koji se međusobno razlikuju po karboksi-terminalnom konstantnom regionu.
- Molekuli antitela su fleksibilni zahvaljujući **zglobnom regionu**, dužine od 10 do preko 60 aminokiselina, lociranom u konstantnom regionu.

Gradnja T ćelija

- Razlikuju se po prisustvu receptorna T ćelija na površini ćelije.
- Od nekoliko podskupova T ćelija, svaki ima različite funkcije. Većina ljudskih T ćelija koje preuređuju svoje alfa i beta lance na ćelijskom receptoru, nazivaju se alfa i beta T ćelije ($\alpha\beta$ T ćelije) i deo su u adaptivnog imuniteta.

- Helper T ćelije (THćelije) - ćelije pomoćnici - pomažu ostalim Le u imunskim procesima, uključujući sazrevanje B ćelija u plazma ćelijama i memorijskim B ćelijama, te aktivaciji citotoksičnih T ćelija i makrofaga.
- CD4+ T ćelije, zbog ispoljavanja CD4 glikoproteina na površini.
- Helper T ćelije postaju aktivne kada se prezentiraju peptidnim antigenima molekula MHC II klase, koje se ispoljavaju na površini antigen-prezentirajućih ćelija (APC).
- Jednom aktivirane, brzo se dijele i luče male proteine zvane citokini, koji reguliraju ili pomažu aktivni imunski odgovor.

- Citotoksične T ćelije-uništavaju ćelije koje su inficirane virusima i tumorskim ćelijama, a uključene i u reakcije na transplantacije organa.
- CD8+ T ćelije jer na površini ispoljavaju CD8 glikoprotein . Ove ćelije prepoznaju svoje ciljeve putem vezanja za antigen koji je asociran sa molekulama MHC klase I, koje se ispoljavaju na površini nukleusnih ćelija.

- Memorijske T ćelije su podskup antigen - specifičnih T ćelija koje traju dugoročno nakon savladavanja infekcije.
- One se brzo proširuju na veliki broj efektorskih T ćelija na ponovno ispoljavanje svog srodnog antigena, omogućavajući da imunski "memoriše" aktivnost protiv prošlih infekcija. Memorijske T ćelije obuhvataju tri podtipa.

- Supresorske T ćelije su ključne za održavanje imunske tolerancije. Njihova glavna uloga je da ugase imunost koja je posredovana T ćelijama, krajem imunske reakcije i da suzbiju autoreaktivne T ćelije koje su izbegle proces negativne selekcije u timusu.
- Supresorske T ćelije, uz helper ćelije, po regulacijskoj funkciji, mogu se zajednički nazvati regulatorskim T ćelijama.

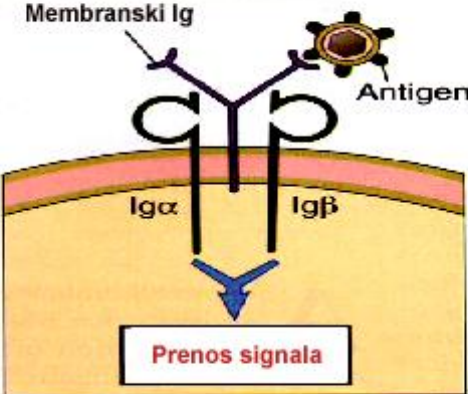

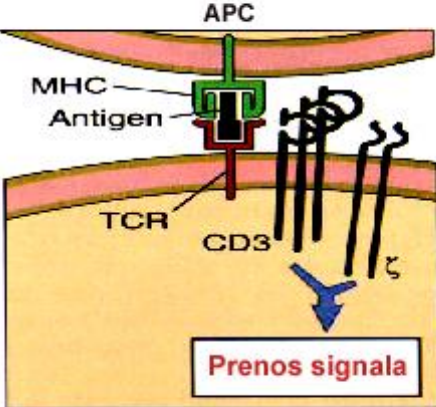
- Prirodne ćelije ubice

Za razliku od tipičnih T ćelija, koje prepoznaju peptidne antigene prezentirne molekulama glavnim kompleksom histokompatibilnosti (MHC), NKT ćelije prepoznaju glikolipidne antigen predstavljene molekulama pod nazivom CD1d.

Kada se aktiviraju, ove ćelije mogu obavljati funkcije koje se pripisuju i Th i TC ćelijama (tj. proizvodnju citokina i oslobađanje citolitskih ćelija koje ubijaju molekule)

U stanju da prepoznatju i ukloniti neke tumorske ćelije i ćelije zaražene herpes virusima

- Receptori za antigen na B i T limfocitima: B ćelijski receptor (BCR) i T ćelijski receptor (TCR) vrše specifično prepoznavanje antigena
- Funkcije:
 - ✓ da specifično vežu antigen
 - ✓ da aktiviraju limfocite za koje se vezao antigen (prenesu signal aktivacije uz pomoć molekula koji ulaze u sastav receptorskog kompleksa)
- Klonalna distribucija (jedan klon ima isti specifičan receptor i prepoznaje jedan antigen)
- Ukupni repertoar specifičnosti limfocita (receptora) u odnosu na antigen je $>10^9-10^{11}$
- Klonovi limfocita prepoznaju različite antigene, ali proces aktivacije (prenos signala) posredstvom receptora za antigen je uglavnom isti

Osobina ili funkcija	Antitelo (imunoglobulin)	T celijski receptor (TCR)
	 <p>Membranski Ig</p> <p>Antigen</p> <p>Igα</p> <p>Igβ</p> <p>Prenos signala</p>  <p>Sekretovano antitelo</p> <p>Efektorske funkcije: Fiksacija komplementa; Vezivanje za fagocite</p>	 <p>APC</p> <p>MHC</p> <p>Antigen</p> <p>TCR</p> <p>CD3</p> <p>ζ</p> <p>Prenos signala</p>
Forme antigena koje se prepoznaju	Makromolekuli (proteini, polisaharidi, lipidi i dr.), hapteni Konformacioni i linearni epitopi	Peptidi u kompleksu sa MHC molekulima Linearni epitopi
Raznolikost	Potencijalno preko 10 ⁹ različitih epitopa	Potencijalno preko 10 ¹¹ različitih epitopa
Prepoznavanje antigena se ostvaruje preko:	Varijabilnih (V) regiona teških i lakih lanaca membranskog Ig	Varijabilnih (V) regiona α i β lanaca TCR
Prenos signala se ostvaruje preko:	Proteina (Ig α i Ig β) koji su povezani sa membranskim Ig	Proteina (CD3 i ζ) koji su povezani sa TCR
Efektorske funkcije se ostvaruju preko:	Konstantnih regiona sekretovanih Ig	TCR nema efektorsku funkciju

T celijski receptor (TCR) prepoznaje antigen

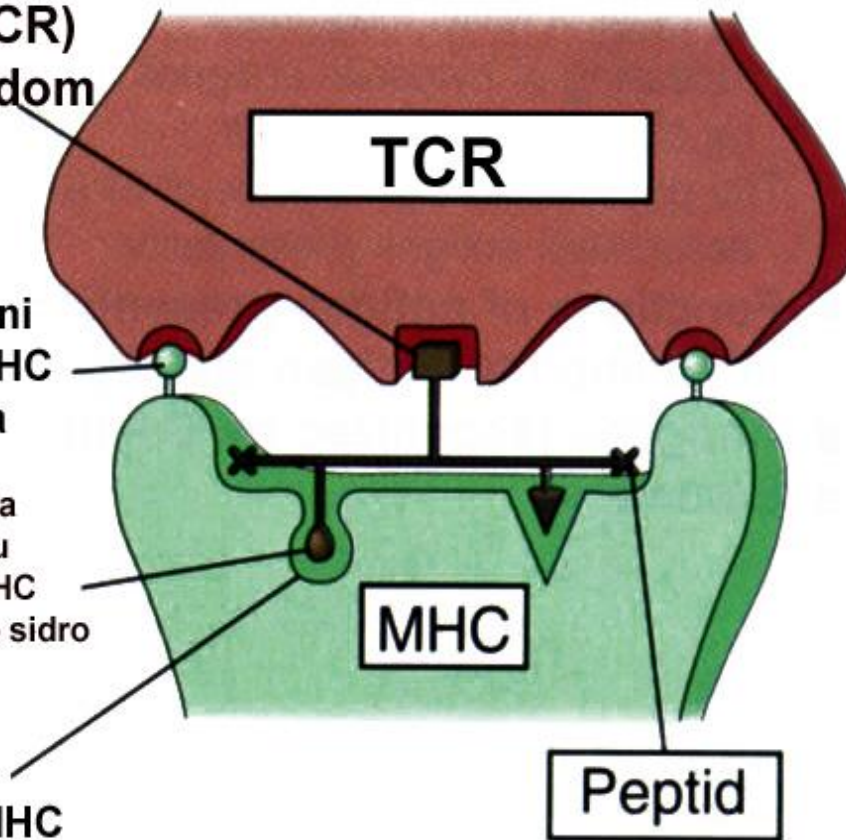
➤ TCR vezuje samo peptid/MHC kompleks

Kontakt T
celije (TCR)
sa peptidom

Polimorfni
delovi MHC
molekula

Delovi peptida
koji se umecu
u džepove MHC
molekula kao sidro

"Džep" MHC
molekula



■ TCR prepoznaje

✓ samo 1-3 rezidue peptida vezanog za MHC molekul

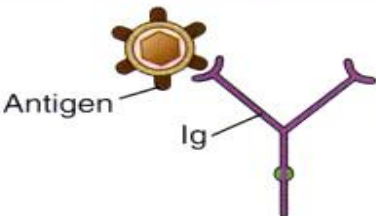
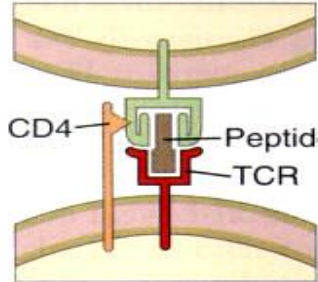
✓ samo nekoliko peptida složenog makromolekula: imunodominantni epitopi

✓ istovremeno i polimorfne delove sopstvenog MHC molekula koji nosi peptid

✓ u prepoznavanju peptid/MHC kompleks učestvuju $V\alpha$ i $V\beta$ domeni TCR

Sličnosti i razlike prepoznavanja antigena od strane BCR i TCR

Karakteristike prepoznavanja antigena od strane antitela (Ig) i TCR

Karakteristika	Receptor za antigen	
	Imunoglobulin (Ig)	T celijski receptor (TCR)
	 <p>Antigen Ig</p>	 <p>CD4 Peptid TCR</p>
Region za vezivanje antigena	Regioni komplementarnosti V _H i V _L lanaca Ig	Regioni komplementarnosti V _α i V _β lanaca TCR
Struktura antigena koji se prepoznaju	Linearne i konformacione determinante makromolekula i malih molekula	Samo 1-3 amino kiselinjskih rezidua peptida i polimorfne rezidue MHC molekula
Afinitet vezivanja antigena	Veliki; povećava se tokom imunog odgovora	Veliki
Vezivanje/ otpuštanje	Brzo vezivanje; verijabilno otpuštanje	Sporo vezivanje; sporo otpuštanje
Dodatni molekuli uključeni u vezivanje	Nema	CD4 ili CD8 se istovremeno vezuju za MHC molekul

Genetika sinteze imunoglobulina, tj. funkcija odgovarajućih segmenata DNK počiva na kodiranju, skladištenju, zaštiti, replikaciji i aktiviranju genetičke informacije.

Postoje samoregulišući genetički procesi kontrole unutar imunog sistema koji je sposoban da specifično reaguje na doslovno svaki mikroorganizam ili stranu molekulu.

Ispoljavaju se u jedinstvenim i usaglašenim aktivnostima molekula DNK tokom razvoja limfocita odgovornih za specifični imuni odgovor na strani agens (antigen).

B limfociti produkuju antitijela (kako na površini tako i sekretorna), dok T limfociti lansiraju napad ćelija na infiltrirane ppatogene.

Kako se limfociti razvijaju, paleta kratkih gena se presortira i ponovo složi na nivou DNK, kako bi nastali geni čiji produkti prepoznaju određene antigene.

S obzirom da se taj proces uglavnom odvija po principu slučajnosti, svaki limfocit selektuje strane supstance na drugačiji način, što dovodi do pojave ogromnog skupa limfocita koji mogu reagovati na različite antigene.

Geni za imuni odgovor (*Ir* geni) su svi oni geni koji određuju sposobnost limfocita da razviju imuni odgovor na specifični antigen.

U glavnom histokompatibilnom kompleksu miša (*H-2 kompleks*), *I* region sadrži gene za specifična antitela, ali i gene za antigene koji učestvuju u imunom odgovoru organizma.

Ovi proteini (antigeni) se nalaze na *B-* i *T-* limfocitima i makrofagima. Kod ljudi, *HLA-D (DR)* region homolog je mišjem *H-2 I* regionu.

Imunoglobulinski lanci su komponente heteropolimernih imunoglobulinskih molekula.

Postoje dve glavne grupe *L*-lanaca :

– *kapa-lanci* (koje kodiraju genski segmenti sa humanog hromozoma 2) i – *lambda-lanci* (kodirani sa hromozoma 22).

Funkcionalnost antitela primarno određena strukturom njihovih teških lanaca. Kodirajući geni svih njihovih tipova locirani su na hromozomu 14

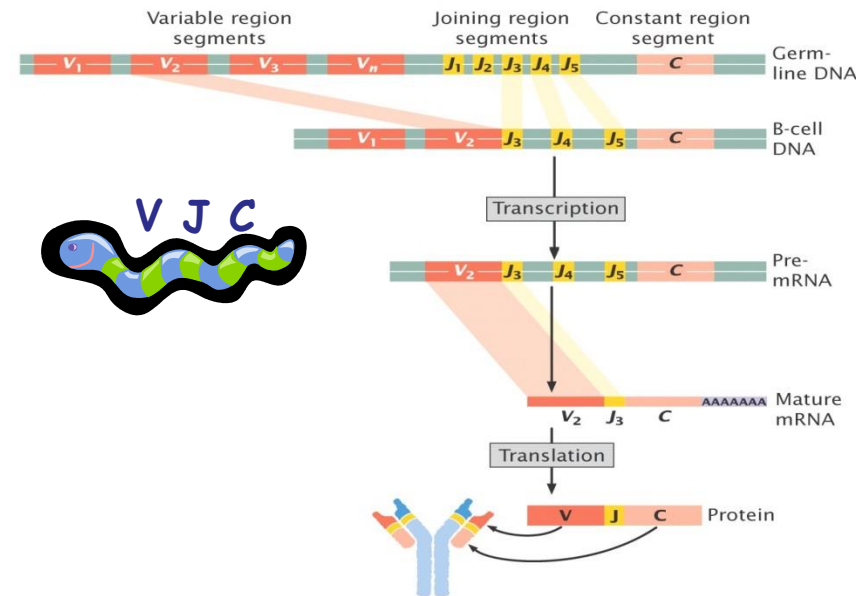
Stvaranje raznovrsnosti Ig molekula na B ćelijama

- Jedinstvena organizacija
- Samo B ćelije mogu da eksprimiraju Ig protein
- Genski segmenti

κ, λ – laki lanac

$\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$ – težak lanac

prisutni na tri hromozoma



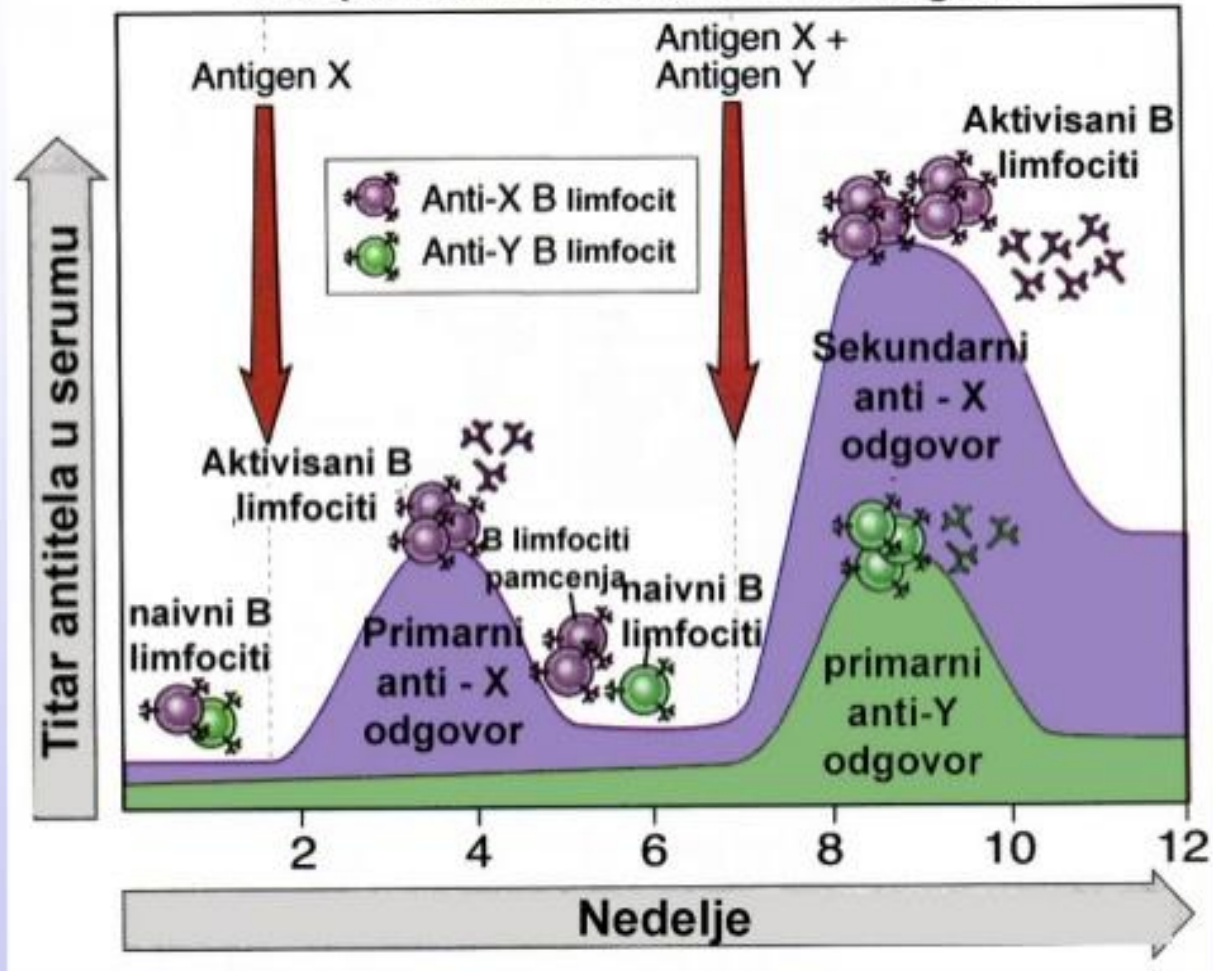
Teorija klonalne selekcije

- Stvara se ogroman broj limfocita ali samo oni koji mogu da odgovore na specifičan Ag će biti selektovani za borbu protiv njega.
- Ta "predodređenost" koja nastaje u primarnim limfoidnim organima je u stvari specifičnost receptorskog proteina na površini limfocita koji može da se veže samo za 1 tip Ag. Kad se limfociti sreću sa Ag, samo oni "predodređeni" se vezuju za Ag i tako aktiviraju. Nakon toga će proliferisati i diferencirati se u efektorske ćelije.
- **I B I T LIMFOCITI PODLEŽU KLONALNOJ SELEKCIJI.**

Memorijske ćelije

- Imuni sistem pamti susrete sa Ag (infektivne bolesti, vakcine).
- Tok imunog odgovora: PRIMARNI (prvi susret) i SEKUNDARNI (sledeći susret).
- Ovaj tok odgovora se objašnjava postojanjem naivnih i memorijskih efektornih ćelija imunog odgovora.

Specificnost i pamćenje u stečenom imunitetu prikazani kroz primarni i sekundarni imuni odgovor



Geni za imunoglobuline

- Preimuni repertoar At:
1000.000.000.000 (bilion) različitih At
→ postoji Ag-vezujuće mesto za svaku Ag determinantu
- KAKO?

- Genetički mehanizam: kombinovanjem i spajanjem genskih segmenata PRE SAME TRANSKRIPCije.
- V(D)J rekombinacija (somatska rekombinacija) je mehanizam genetičke rekombinacije u ranim stupnjevima imunoglobulinske (Ig) i TCR produkcije imunskog sistema. V(D)J rekombinacija se odvija u primarnim limfoidnim tkivima (koštanoj srži za B ćelije, i u grudnoj žlezdi za T ćelije).
- V(D)J rekombinacija skoro randomno kombinuje varijabilne, raznovrsne i spajajuće (engl. Variable, Diverse, and Joining) genske segmente kičmenjaka, i zbog slučajnosti u izboru različitih gena je u stanju da kodira raznovrsne proteine koji odgovaraju antigenima sa bakterija, virusa, parazita, disfunkcionalnih ćelija kao što su ćelije tumora,[1] i polena.

Molekuli ljudskih antitela (i B ćelijski receptori) sastoje se od teških i lakih lanaca sa konstantnim (C) i varijabilnim (V) regionima koji kodiraju gene tri lokusa.

Svaki od polipeptidnih lanaca AT ima svoju grupu (PUL) genskih segmenata i oni su smešteni na:

- Hr 14 (teški lanci)
- Hr 22 (lambda-laki lanci)
- Hr 2 (kapa-laki lanci)

- Višestruki geni za varijabilne regione su kodirani u ljudskom genomu koji sadrži tri tipa segmenata.

PRIMER:

region imunoglobulinskog teškog lanaca:

44 V gena + 27 D gena + 6 J gena.

Laki lanci: $xV + xJ$ gena, ali nemaju D gene.

- Mehanizmom DNK preuređivanja tih regionalnih gena moguće je generisati veliki repertoar antitela
- 3×10^{11} kombinacija je moguće

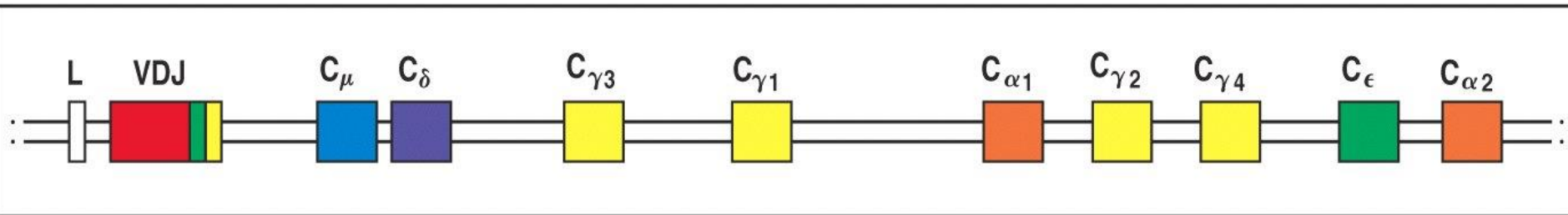
Rearanžman gena tokom razvoja B ćelija

- Hromozom 2 - k laki - $40V \times 5J \times 1C = 200$
- Hromozom 22 - λ laki - $30V \times 6J(C) = 80$
- Hromozom 14 - teški - $200V \times 20D \times 6J = 24\ 000 = 9,1 \times 10^6$

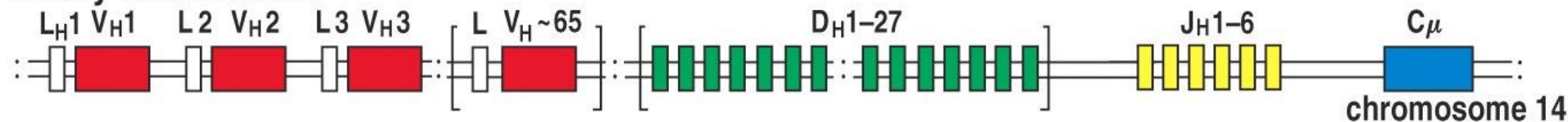
+

Kodiranje konstantnih delova $9C$ ($\alpha_1, \alpha_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \mu, \delta, \epsilon$) = 10^8

Immunoglobulin heavy- and light-chain loci

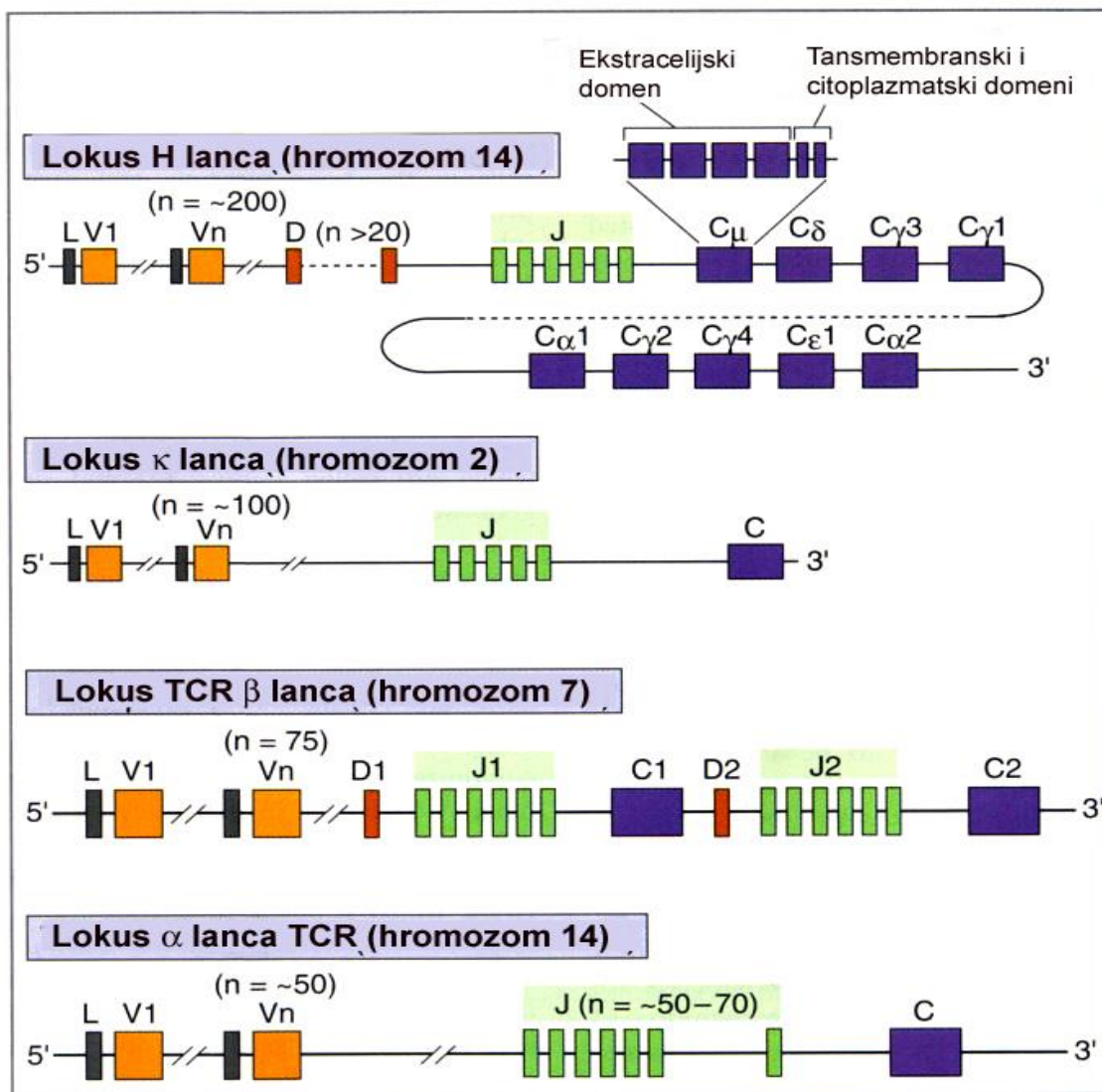


heavy-chain locus



Somatska rekombinacija

- Svaki varijabilni region teškog lanca je kodiran dNK sekvencom od tri genska segmenta VDJ.
- Za nastanak sekvence varijabilnog regiona teškog lanca spaja se 1 od 10 J segmenata sa jednim od 30tak D segmenata i potom se dodaje jedan od 200 V genskih segmenata → nastala je specifična VDJ kombinacija u jednoj primarnoj B ćeliji. Ona se potom spaja sa jednim C segmentom
- **VDJ + C** ili **VJ +C** (spajanje se vrši uz **V (D)J rekombinazu**)



Organizacija gena za receptore za antigen u okviru lokusa na razlicitim hromozomima

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Kombinovanjem VDJ genskih segmenata raznovrsnost je oko 2 600.000.
- Dodatni mehanizmi:
- Ubacivanje ili gubljenje određenog broja nukleotida sa krajeva segmenata koji se rekombinuju
- Pomeranje okvira čitanja

Fenomen sazrevanje afiniteta

Rast afiniteta At prema Ag.

Osnov: akumulacija tačkastih mutacija u kodirajućim sekvencama aza V regione i teških i lakih lanaca. Mutacijej se dešavaju posle somatske rekombinacije, kada su B ćelije stimulisane Ag i T-helperima.

- Frekvencija ovih mutacija je 1000000 x veća od spontane stope mutacija
→ HIPERMUTACIJE

Stvaranje Ig raznovrsnosti pre susreta sa Ag

1. Nasumična kombinacija V i J (L lanac) i V, D, J (H lanac) regiona
2. Spojna raznolikost nastala dodavanjem P i N nukleotida
3. Kombinatorno povezivanje lakih i teških lanaca
(svaki funkcionalni laki lanac je spojen sa različitim funkcionalnim teškim lancem *vice versa*)

Alelsko isključivanje i diskriminacija kapa-lambda

U jednom limfocitu većina gena nije aktivna, već je zakočena.

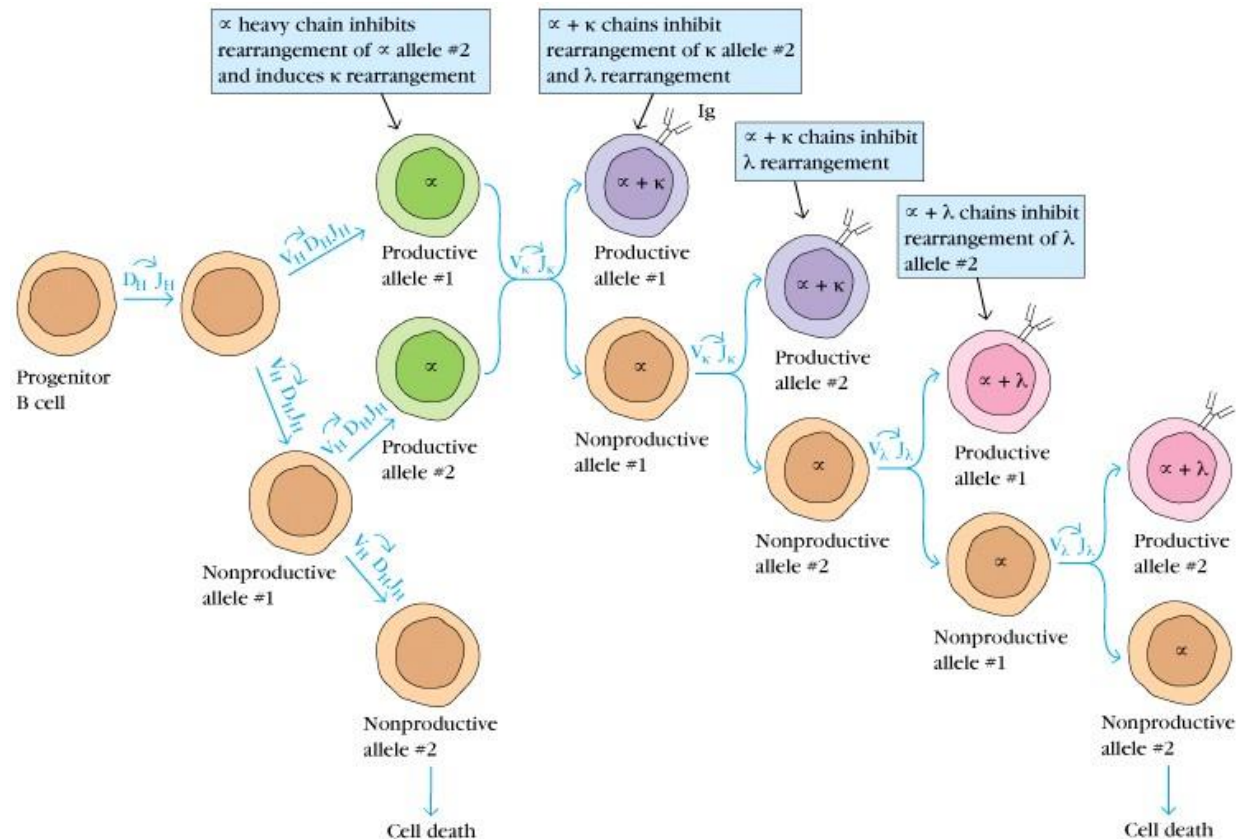
Od ukupnog 3 para hromozoma koji nose imunoglobulinske gene aktivirana je:

po jedna kombinacija gena VH-DH-JH-CH na samo jednom hromosomu za teške lance (alelsko isključivanje) i

jedna VL-JL-CL na samo jednom od ukupno 4 hromozoma s genima za lake lance (diskriminacija kapa-lambda).

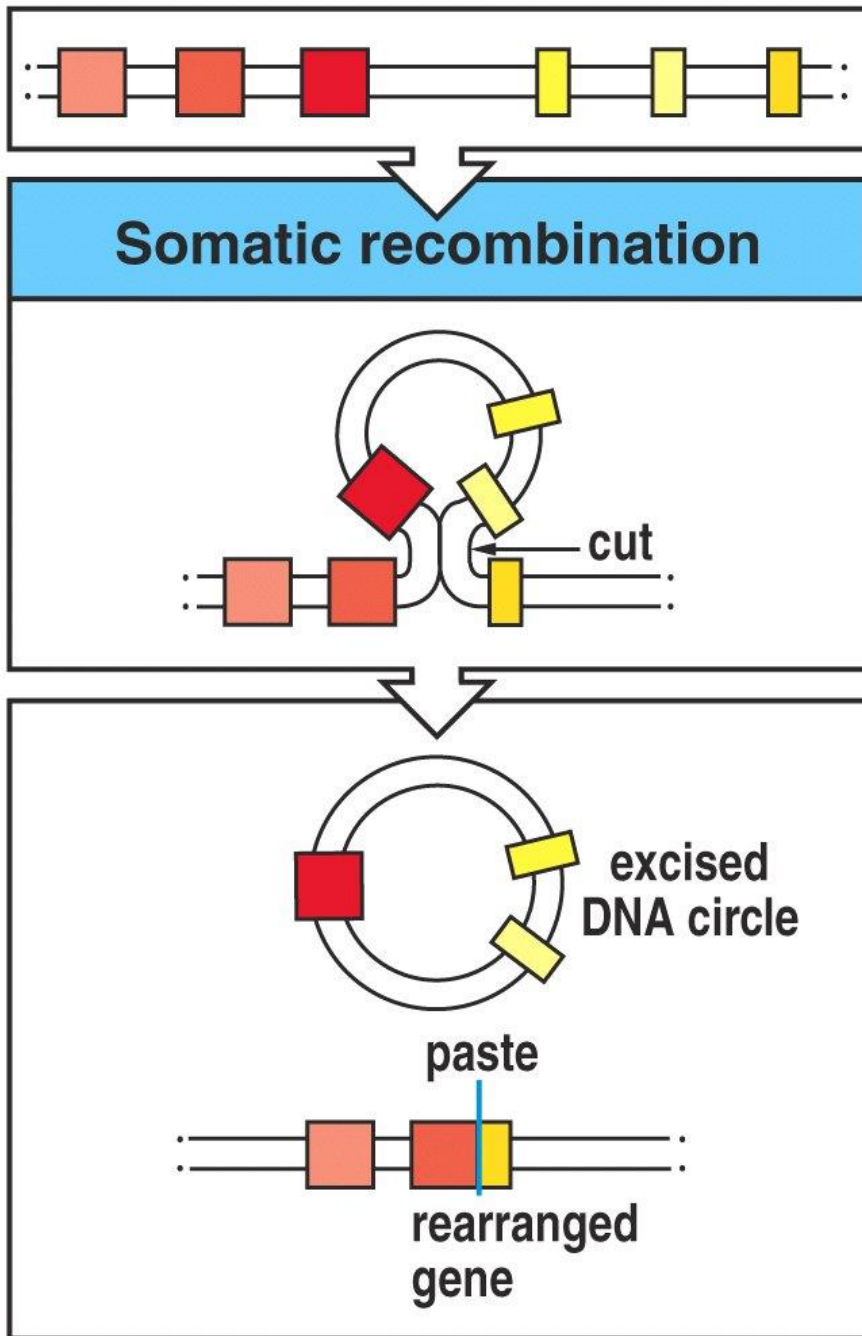
Alelsko isključivanje

- Svaka B ćelija sintetizira samo 1 aktivan laki i jedan teški lanac.
- Ukoliko je napravljen jedan funkcionalni lanac nema daljeg rearanžmana
- Ukoliko nije došlo do formiranja funkcionalnog lanca B ćelija pokušava dalje da napravi funkcionalni lanac.



Koncept

rearanžiranja gena

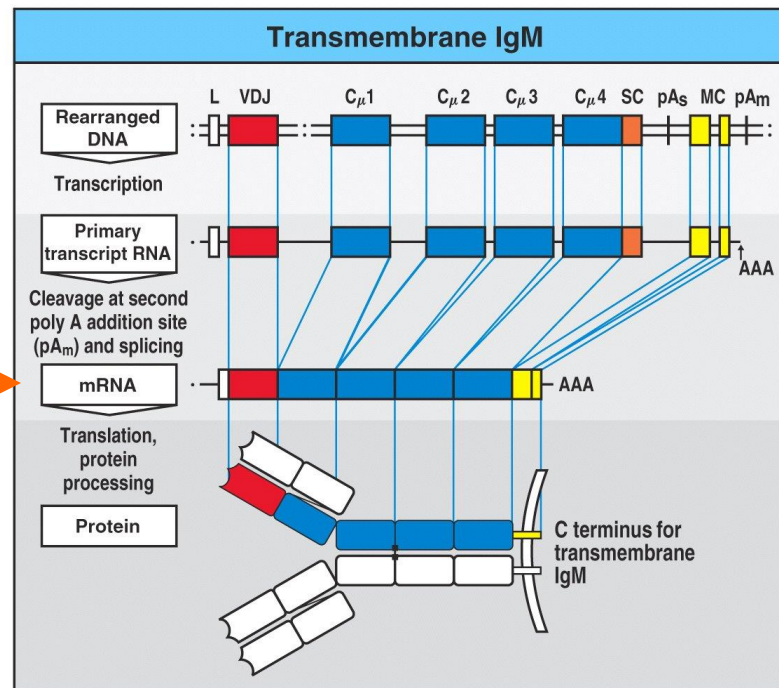


- Germline konfiguracija
- Genski segmenti treba da se rearanžiraju za ekspresiju
- Sekvencijalno raspoređeni
- Pojavljuje se u prekursorima B ćelija u kostnoj srži
- Raznovrsnost nastaje PRE izlaganja antigenu

Ig imaju i membransku i sekretornu formu.

Obrada RNK određuje koja forma će biti napravljena za transkripciju

Različito obrađeni transkripti



Isti primarni transkript

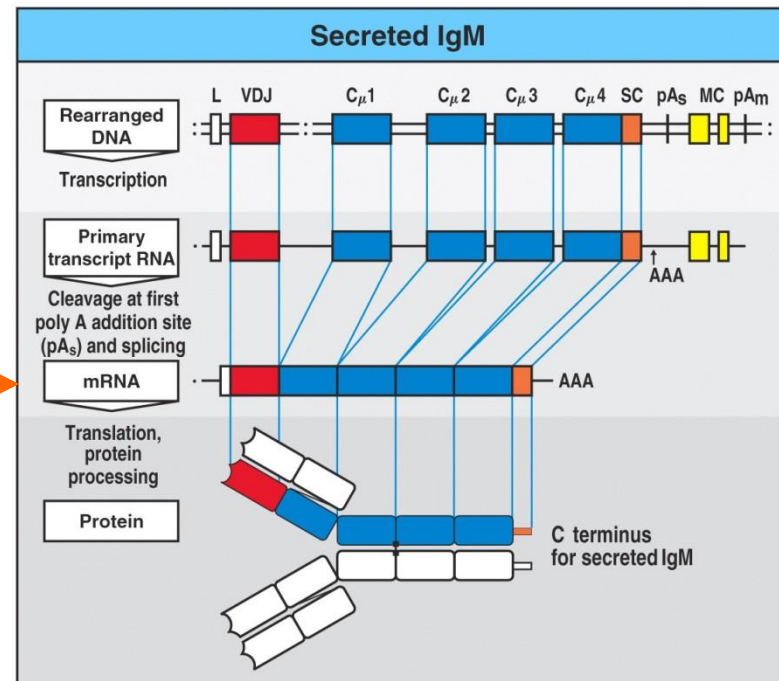


Figure 4-16 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC proteini (svoje vs strano)

Genski kompleks HLA regiona predstavlja najstroženiji do sada opisani genski kompleks čoveka (iako njegova sekvenca čini svega 0,001 % genoma).

Pozicija HLA genskih lokusa -na kratkom kraku hromosoma 6 (6p21.31)

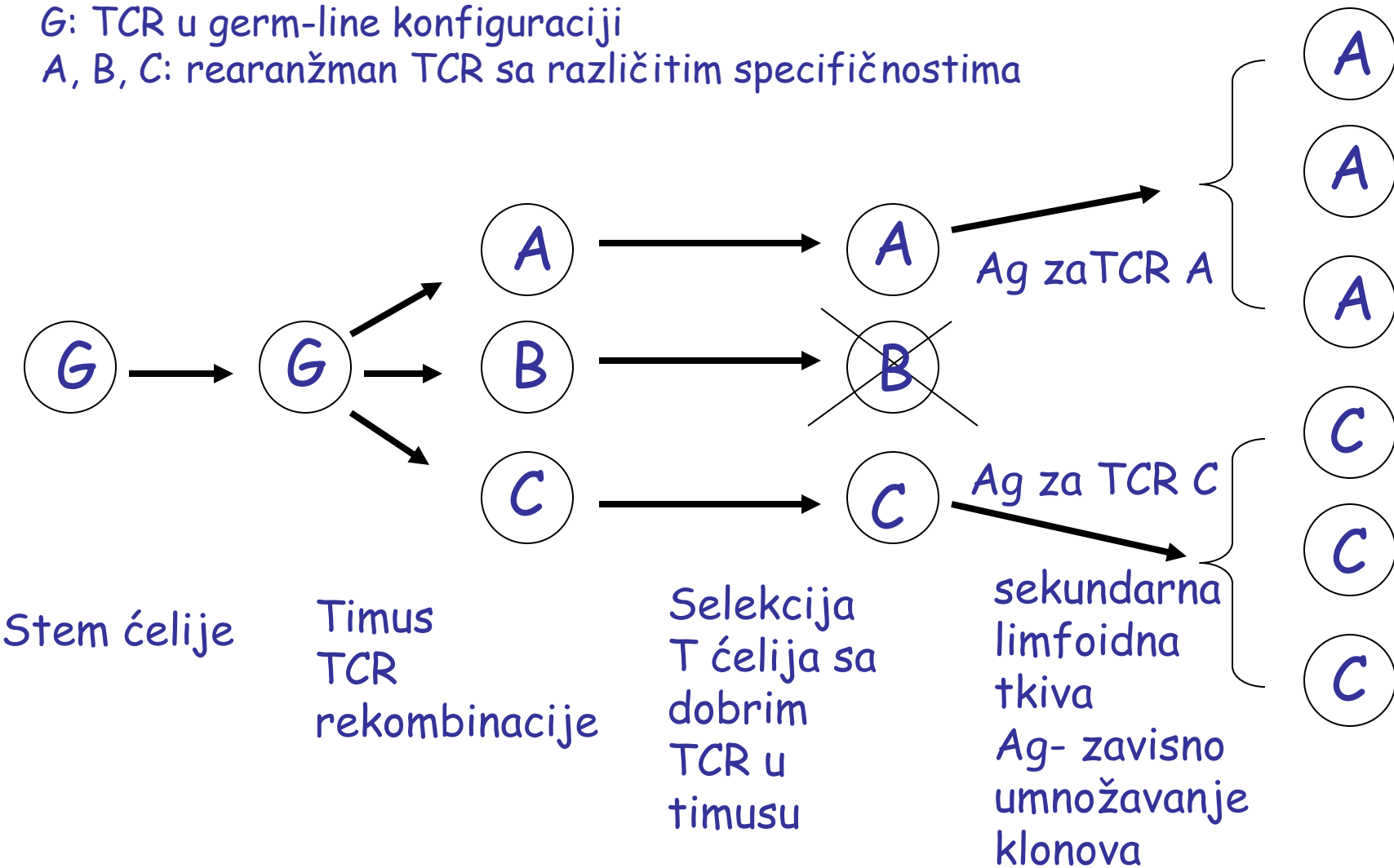
- Glavni kompleks histokompatibilnosti (MHC) je skup molekula na površini ćelija, kodiranih velikom porodicom gena koja kontroliše glavni deo imunog sistema, osnova imuniteta i skupa sa leukocitima i ostalim ćelijama čine imuni sistem organizma.
- Kod ljudi, MHC se naziva ljudski leukocitni antigen (HLA, skr. od human leucocyte antigen)

- Putem molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti, telo može razlikovati sopstvene i strane supstance.
- Sve ćelije koje imaju iste molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti ne izazivaju imuni odgovor, a odbacuje se svaka ćelija koja nosi drugačije molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti.
- Još u fetusnoj fazi matične ćelije odlaze u timus, gde se dele i razvijaju u T-limfocite.
- Svaki T limfocit koji reaguje na sopstvene molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti timusa, biva odstranjen.
- Svim T limfocitima koji podnose glavni kompleks histokompatibilnosti timusa i budu kompatibilne sa ćelijama koje izražavaju jedinstvene telesne MHC molekule, podobne su za sazrevanje, tj. biva im "dozvoljeno" da sazre i napuste timus.

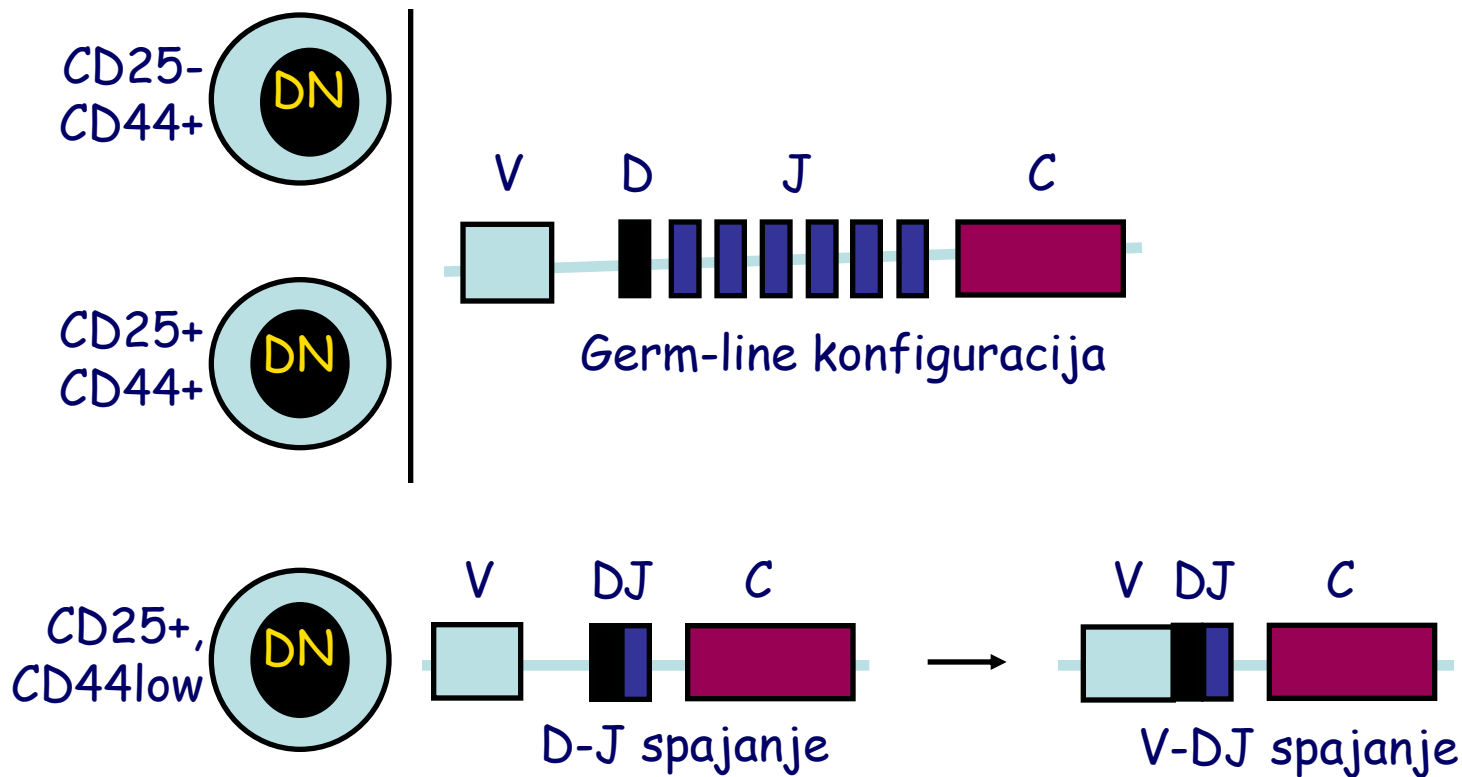
Stvaranje klonova T ćelija

G: TCR u germ-line konfiguraciji

A, B, C: rearanžman TCR sa različitim specifičnostima

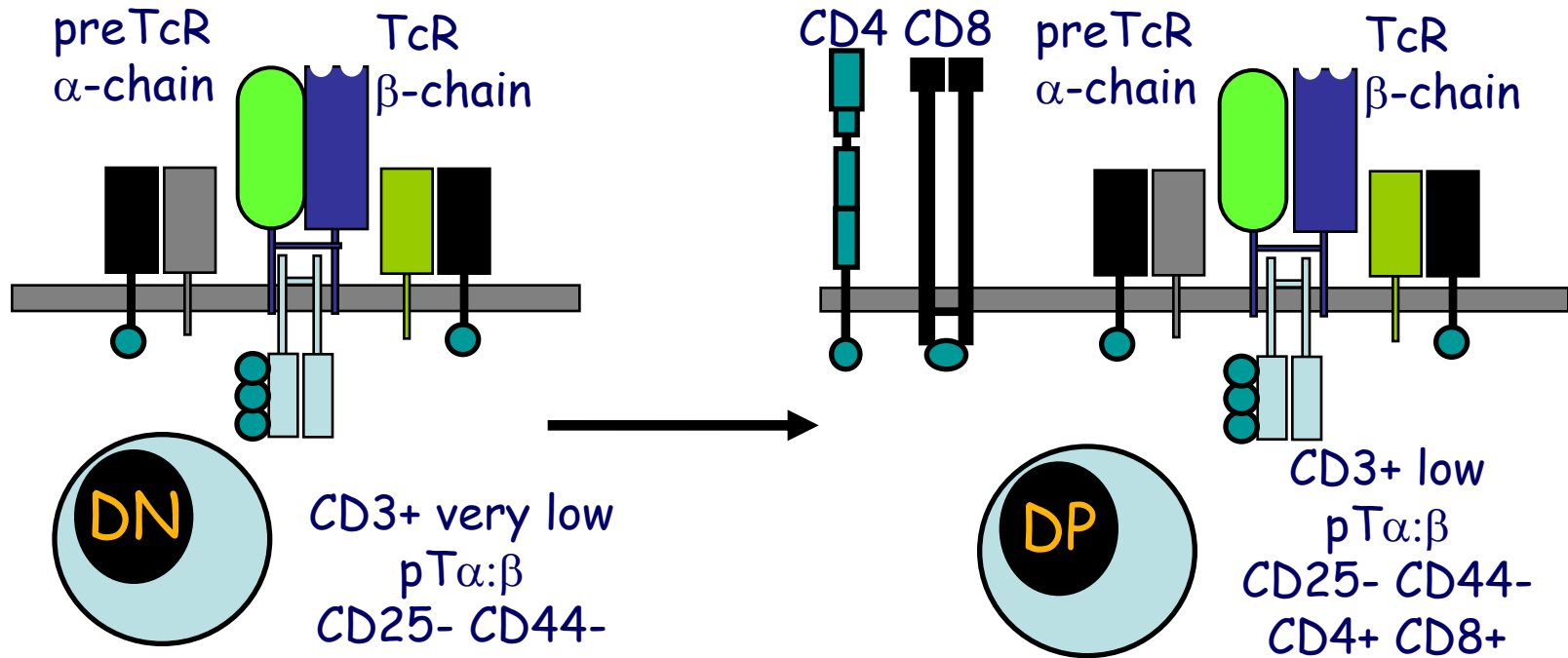


Rearanžman β lanca TCR



C region se spaja sa VDJ i β -lanac je produkovan u citoplazmi
Nema TCR-a na površini ćelije

Pre T cell α receptor



1. Čelije proliferišu brzo i nastaju čelije sa istim β lancem
2. Uspešan rearanžman β onemogućava rearanžman za β na drugom hromozomu
Osigurava se ekspresija TCR samo sa jednom specifičnošću po ćeliji

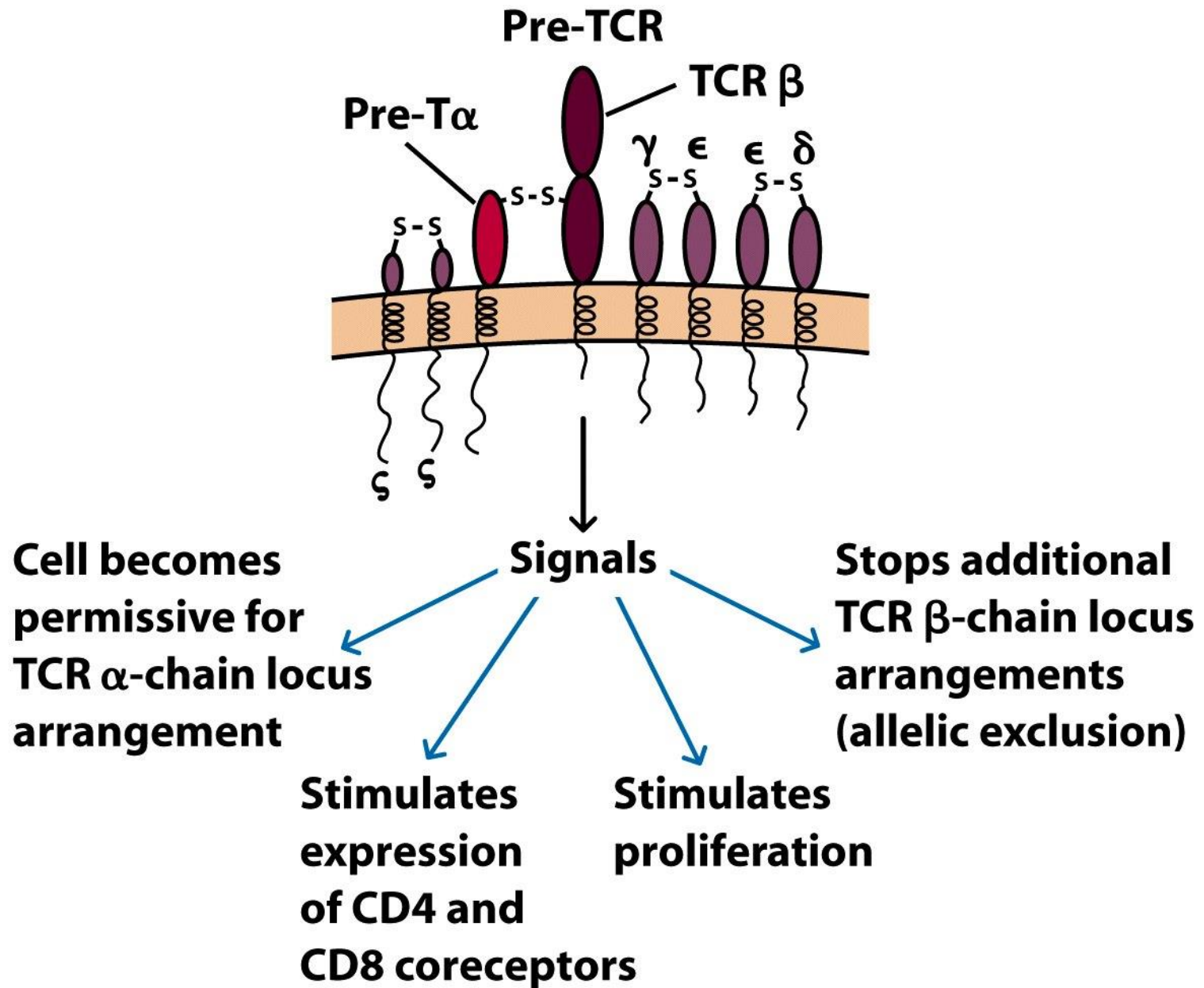
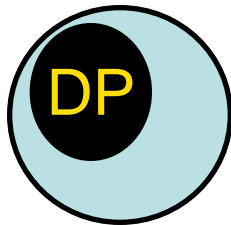


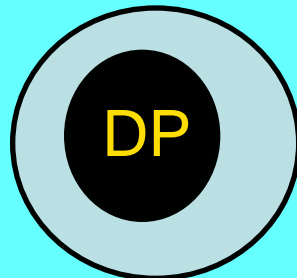
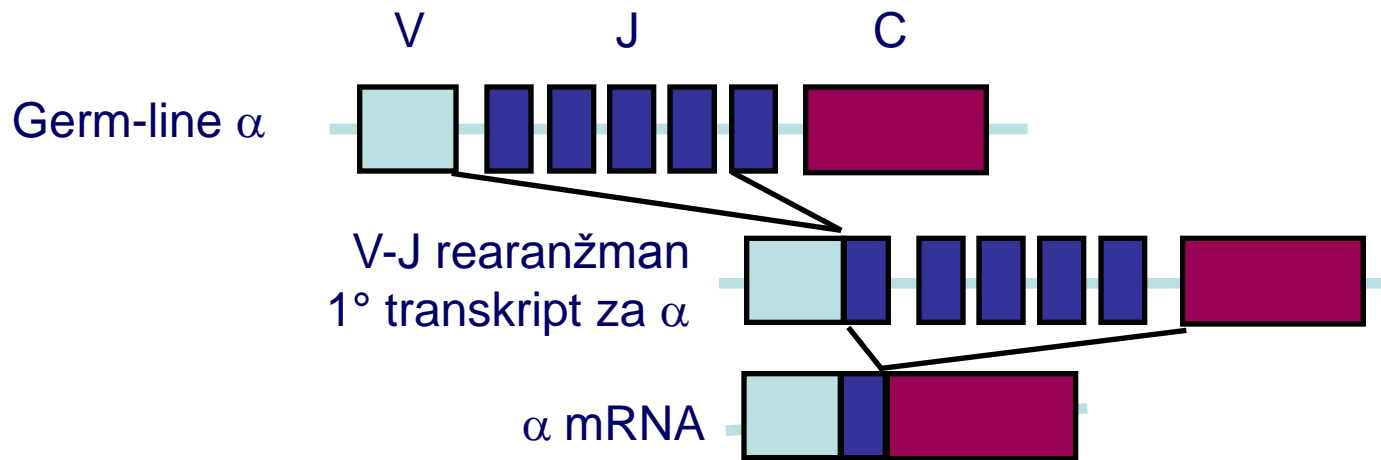
Figure 10-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Rearanžman α lanca TCR



CD3+ low
pT α : β
CD25- CD44-
CD4+ CD8+

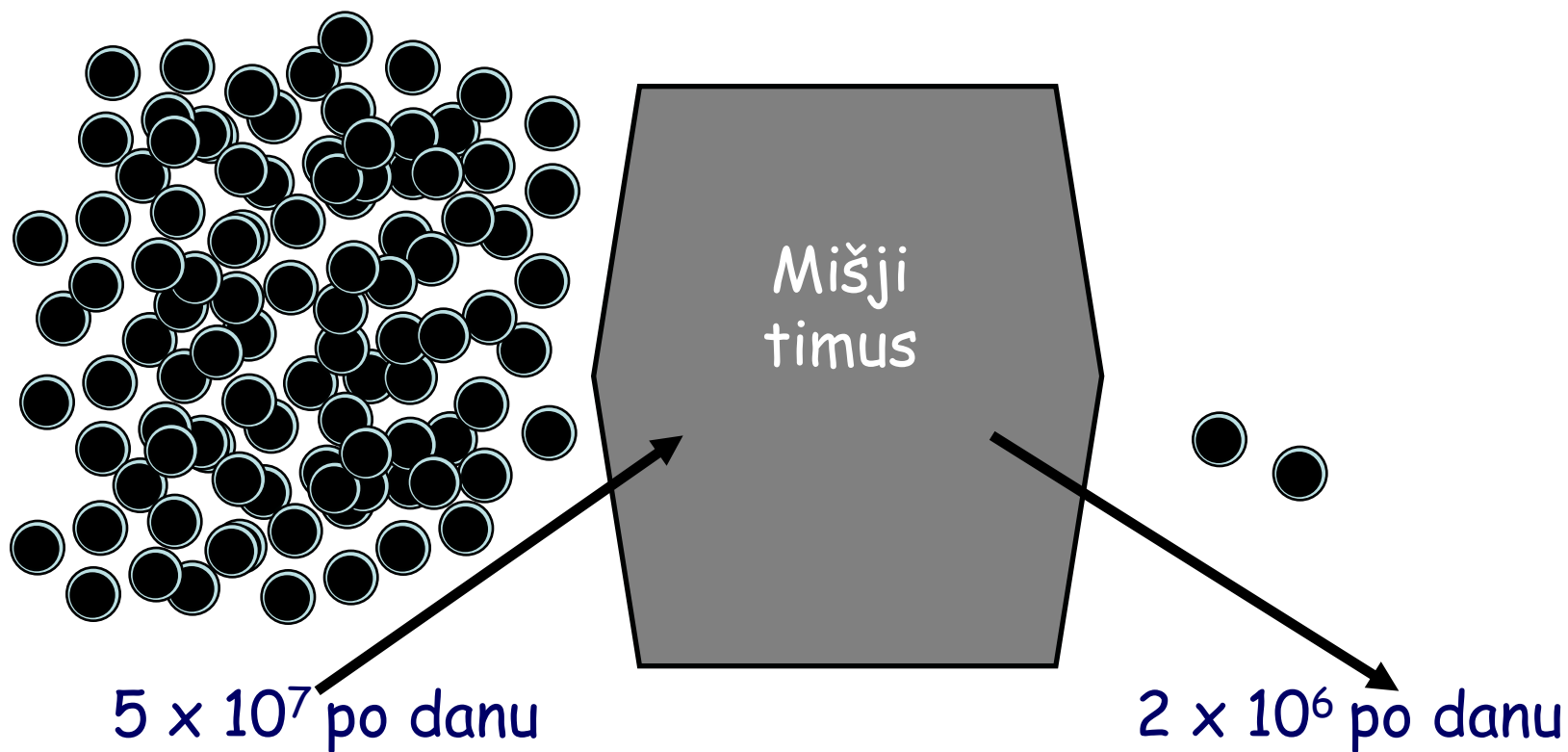
Kada proliferacija prestane,
počinje rearanžiranje za α lanac



CD3+ TcR $\alpha\beta$ +

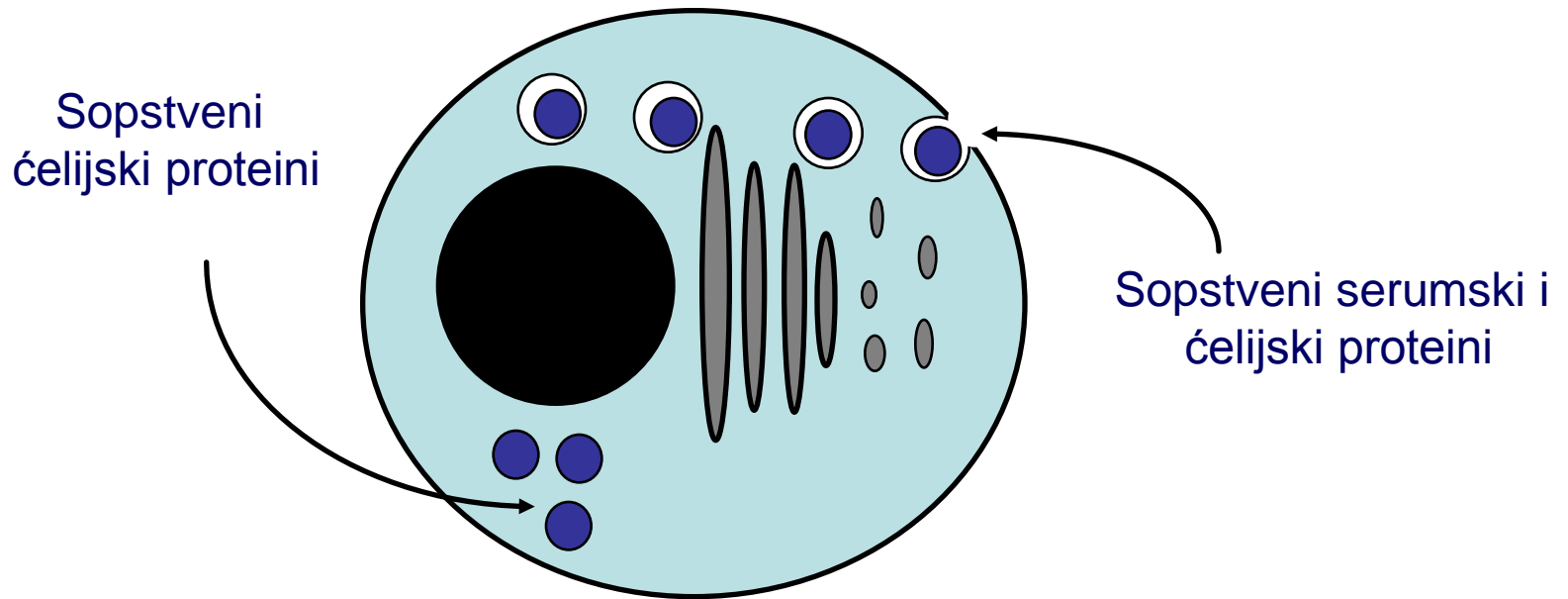
T ćelije mogu da prepoznaju antigene
i interaguju sa MHC I & II
preko CD4 & CD8

Selekcija može sada da počne



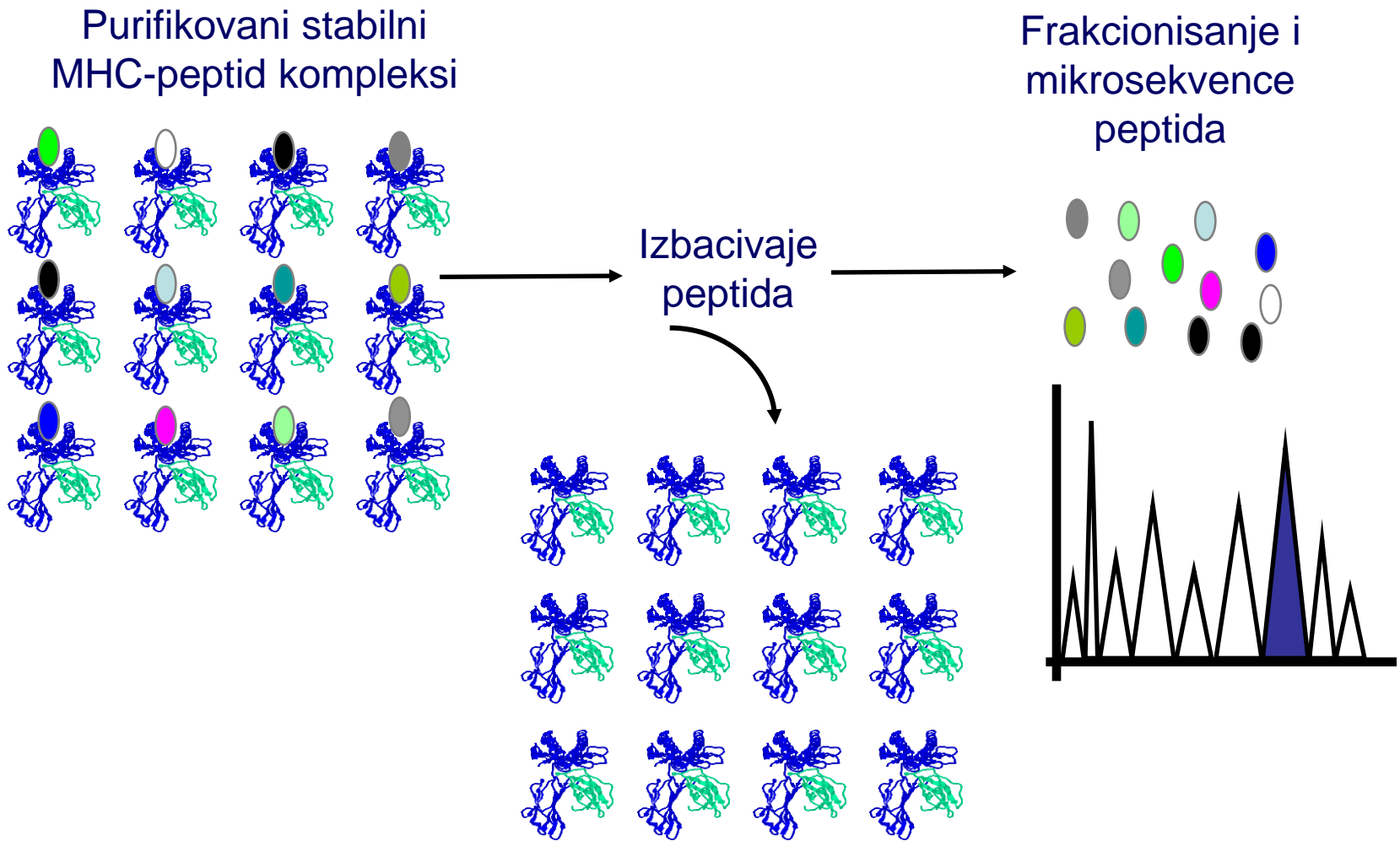
Kako timus odabira koje su ćelije korisne, koje su opasne a koje su nekorisne

Sopstveni proteini ulaze u endogeni i egzogeni put obrade antigena



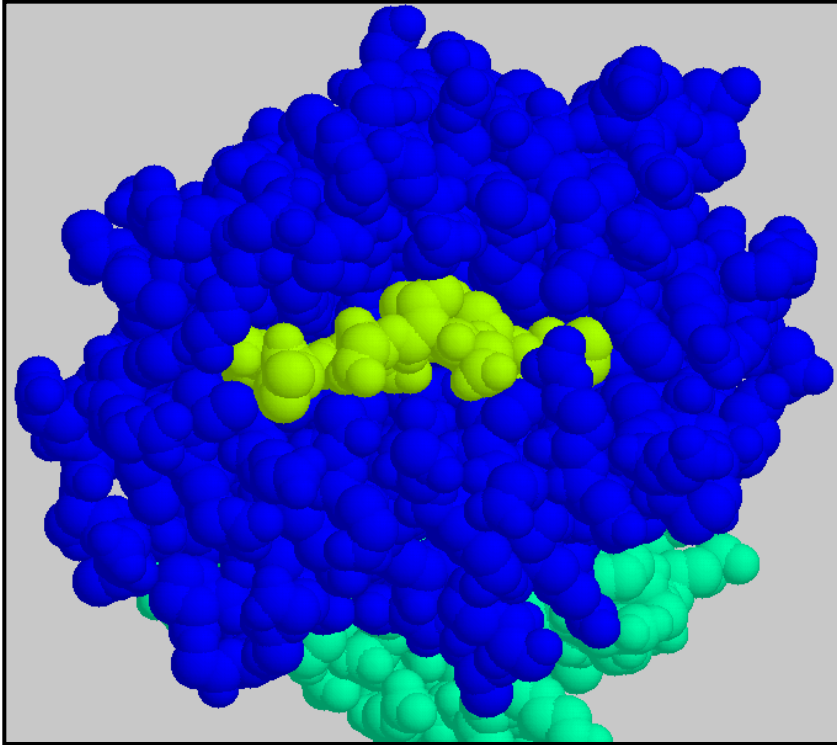
Putevi za obradu antigena ne razlikuju sopstveno od stranog

Sopstveni peptidi su u MHC I & II molekulima



>90% izdvojenih peptida su poreklom od sopstvenih proteina
Ipak, sopstveni antigeni obično ne aktiviraju T ćelije

Imunski sistem omogućava limitiran stepen samoprepoznavanja

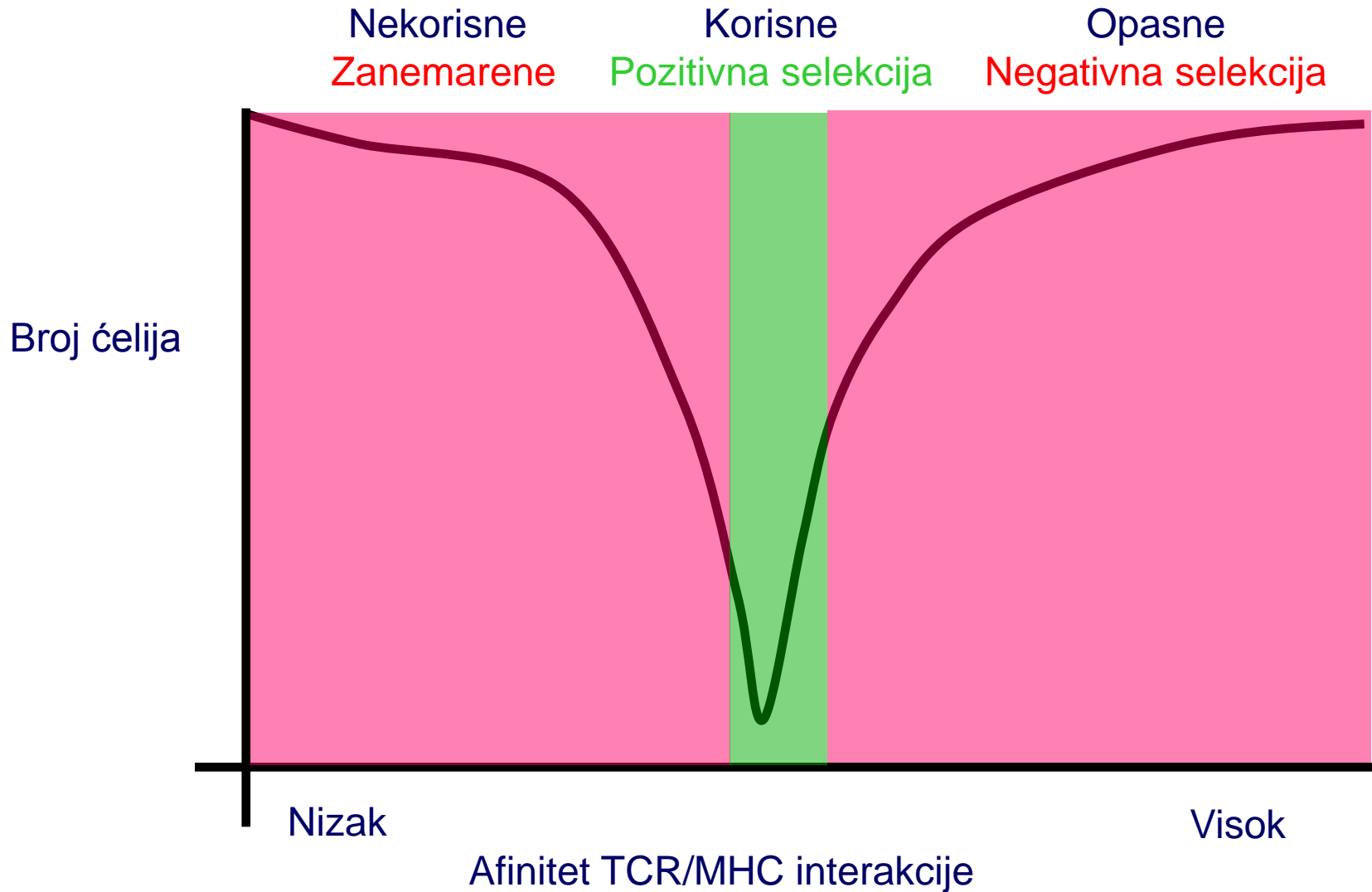


TCR prepoznaje nesopstvene peptidne antigene i sopstvene MHC molekule

MHC molekuli **OGRANIČAVAJU** aktivaciju T ćelija

Ali kako T ćelija saznaje koliko samoprepoznavanja je prihvatljivo?

Timus prihvata T ćelije koje se nalaze u uskom prozoru afiniteta za MHC molekule



Procesi selekcije u timusu

- Timociti su u duplo pozitivnom stupnju
- Pozitivna i negativna selekcija su neophodne za stvaranje efektivnog T ćelijskog repertoara.

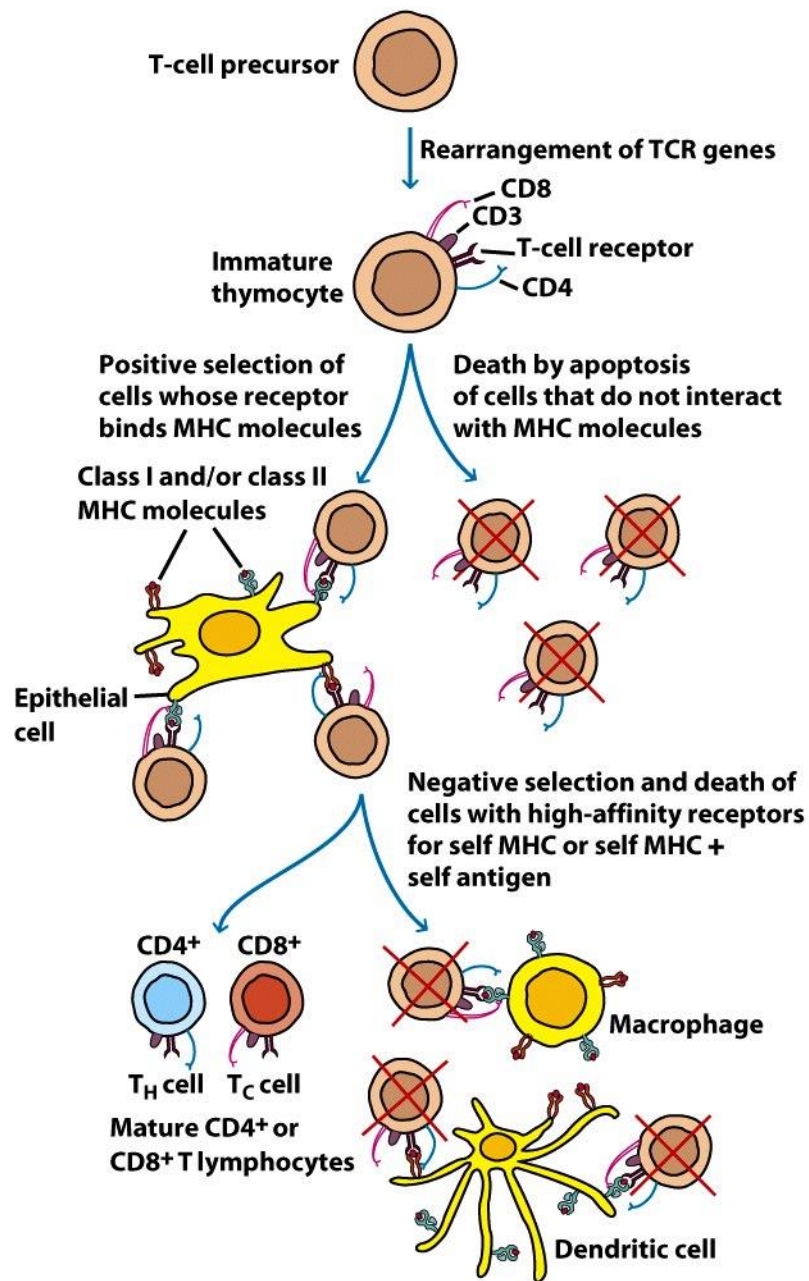


Figure 10-6
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Pozitivna selekcija je posredovana timusnim kortikalnim epitelnim ćelijama

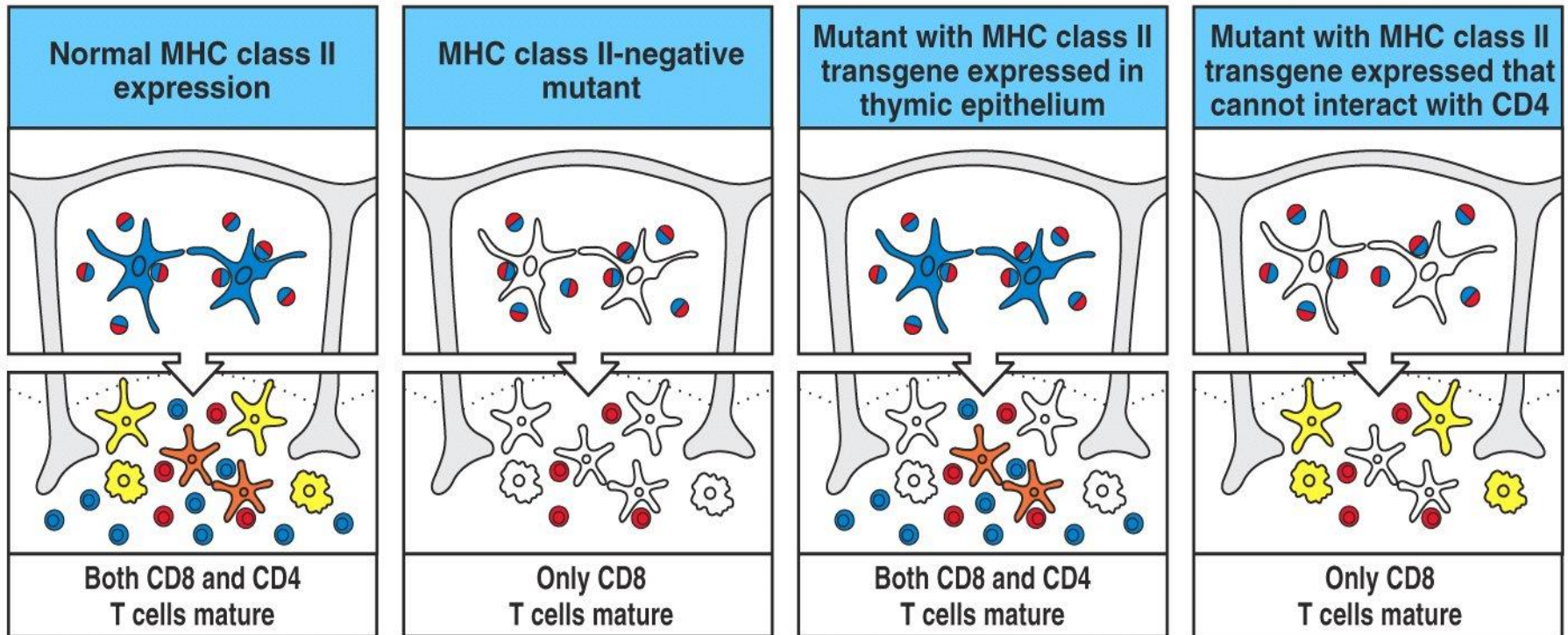


Figure 7-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Koreceptorska specifičnost T ćelije je određena tipom MHC sa kojim TCR interaguje

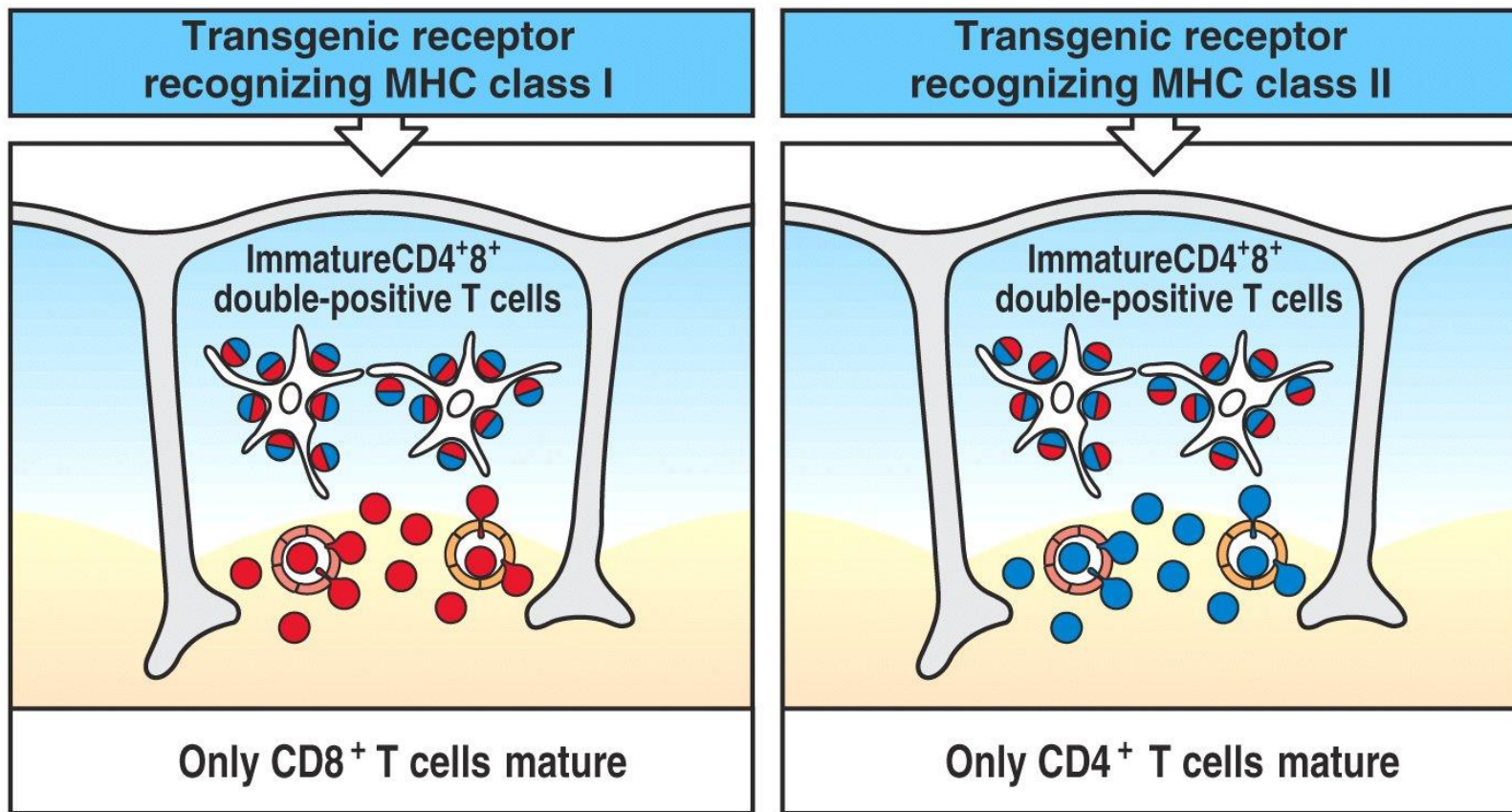


Figure 7-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Negativna selekcija

- Osigurava *autotoleranciju*
- Uklanja visoko afinitetne timocite
- Mehanizam:
 - APC sa MHC interaguju sa timocitima
 - Ako je aviditet jak → timociti idu u apoptozu
 - Detalji su nepoznati...
- Rezultat: Samo autotolerantni timociti preživljavaju.

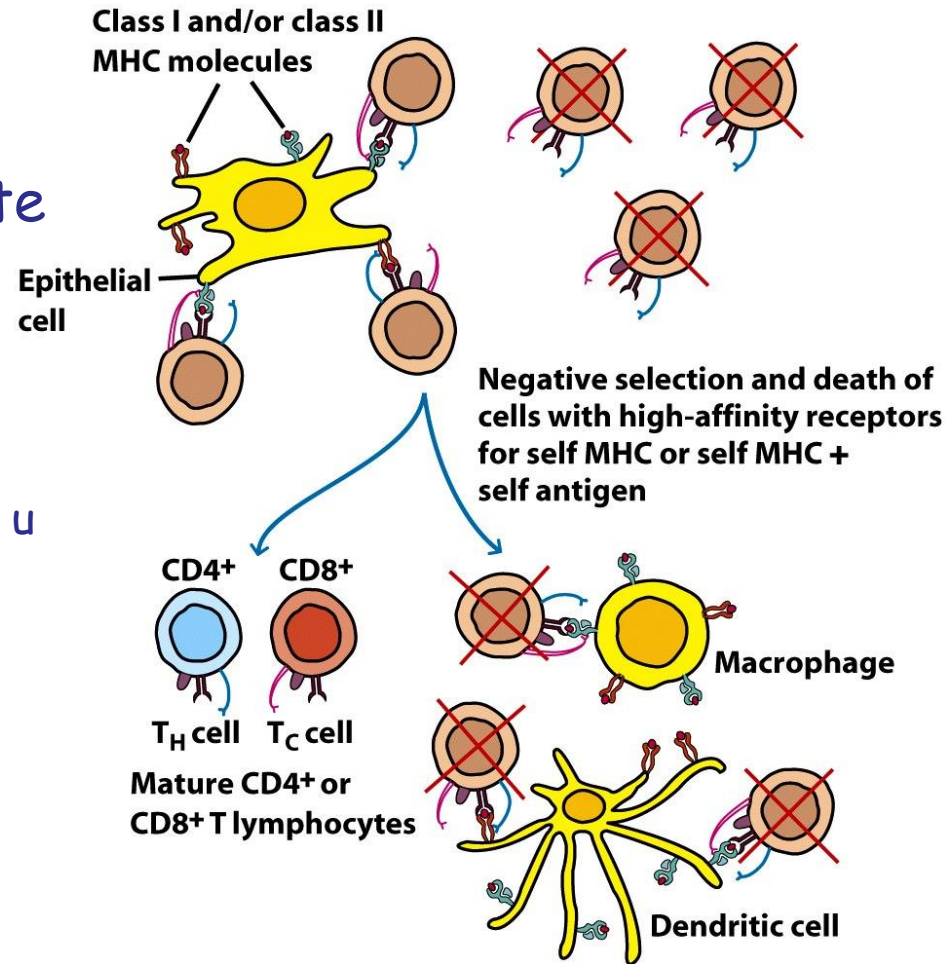


Figure 10-6 part 2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Autoimune bolesti

- Normalno se ćelije imunskog sistema koje reaguju sa sopstvenim antigenima uklanjaju u ranom razviću.

- Kako se gubi sposobnost autotolerancije?

- ✓ Defekti u negativnoj selekciji i editovanju receptora
- ✓ Defektan broj i funkcija Treg
- ✓ Defekti u apoptozi zrelih autoreaktivnih limfocita
- ✓ neadekvatno funkcionisanje inhibitornih receptora
- ✓ Aktivacija APC koja prevazilazi regulatorne mehanizme i rezultuje u povišenoj aktivaciji T ćelija

Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)

Uključuje kompletnu nefunkcionalnost imunskog sistema

