



ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN - ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
KHOA SINH HỌC - BỘ MÔN DI TRUYỀN HỌC

**ĐIỀU HÒA GEN HỆ MIỄN DỊCH
Ở ĐỘNG VẬT CÓ XƯƠNG SỐNG**

ĐINH ĐOÀN LONG

DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ & TẾ BÀO



NỘI DUNG

- 🌐 TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH**
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH**
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ**
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



NỘI DUNG

- TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
- ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH
- ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO
- SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH
- SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B
- SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ
- SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T
- ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN



TỔNG QUAN VỀ HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

- Khi một cơ thể ĐVCXS bị lây nhiễm bởi các tác nhân sinh học gây bệnh (nấm, vi khuẩn, virus,..), cơ thể của chúng sẽ đáp ứng lại bằng các đáp ứng miễn dịch. Mỗi đáp ứng miễn dịch thường diễn ra qua 3 bước:
 - 1) **Nhận ra** sự xâm nhập của các thực thể (tế bào, virus ...) lạ
 - 2) **Truyền tín hiệu nhận biết** này tới các tế bào thích hợp
 - 3) **Loại bỏ** các thực thể lạ
- Một số hoạt động chung của đáp ứng miễn dịch được điều khiển chống lại các tác nhân lây nhiễm là **các đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu**. Ví dụ: sự tăng tuần hoàn máu, huy động các thể thực bào (đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu) ...



TỔNG QUAN VỀ HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

- Tuy vậy, các đáp ứng miễn dịch quan trọng nhất là các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Có hai kiểu đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chính:
 - 1) **Sự tổng hợp các protein đặc hiệu** (đáp ứng miễn dịch thể dịch, đáp ứng miễn dịch hoạt động bởi kháng thể).
- Trong quá trình này, cơ thể sản sinh ra các kháng thể. Các kháng thể gắn kết và “cô lập” các kháng nguyên bị bắt gặp trong hệ tuần hoàn.
- Phức hệ kháng nguyên-kháng thể sau đó bị “nuốt” và phân giải bởi một nhóm các tế bào bạch cầu.
- Đáp ứng miễn dịch thể dịch có vai trò bảo vệ “vòng ngoài” (sơ cấp) ngăn cản sự xâm nhập của các virus, vi khuẩn, nấm, ... trước khi chúng xâm nhập các tế bào chủ



TỔNG QUAN VỀ HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

- 2) **Sự sản sinh các tế bào** có khả năng bảo vệ cơ thể khỏi các thể gây nhiễm (đáp ứng miễn dịch tế bào, đáp ứng miễn dịch được điều hòa bởi tế bào T.
- Trong đáp ứng miễn dịch tế bào, cơ thể sản sinh ra các thụ thể tế bào T bao bọc bề mặt các tế bào lympho T, qua đó các tế bào bạch cầu đặc biệt này (còn được gọi là các tế bào độc T) có thể nhận biết và tiêu diệt các tế bào lạ gây nhiễm.
 - ❑ Trong cơ thể, hai kiểu đáp ứng miễn dịch thường không biểu hiện một cách độc lập. Thay vào đó, chúng liên lạc với nhau đảm bảo khả năng đáp ứng miễn dịch của tế bào hiệu quả.



NỘI DUNG

- 🌐 **TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 **SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 **SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 **ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

- Đặc điểm nổi bật của hệ thống miễn dịch là **tính đặc hiệu**. Tính đặc hiệu này được đảm bảo bởi 3 yếu tố:
- 1) Sự có mặt của một **nhóm các tế bào chuyên hóa**, mỗi loại tế bào có chức năng riêng nhưng hoạt động theo một cơ chế được điều phối chung.
 - 2) Sự có mặt của hai nhóm protein chức năng, là **kháng thể** và **thụ thể tế bào T**, mỗi loại có khả năng nhận biết đặc hiệu các hợp chất lạ (nhưng số loại dường như vô hạn).
 - 3) Sự có mặt có tập hợp các protein chuyên hóa được gọi là **các kháng nguyên phức hệ tương hợp mô (MHC)**



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CÁC LOẠI PROTEIN

Thành phần	Chức năng
CÁC KHÁNG NGUYÊN	là các chất kích hoạt một đáp ứng miễn dịch, còn được gọi là các chất hoạt hóa sản sinh kháng thể
CÁC KHÁNG THỂ	là các protein được hệ miễn dịch sản sinh, có khả năng liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên và tham gia phân giải các kháng nguyên.
CÁC THỤ THỂ TẾ BÀO T	là các protein được hệ miễn dịch sản sinh nhằm đáp ứng lại các kháng nguyên. Chúng định vị trên bề mặt của tế bào độc T và gắn kết các kháng nguyên với sự hỗ trợ của các phức hệ tương hợp mô (MHC)
CÁC KHÁNG NGUYÊN PHỨC HỆ TƯƠNG HỢP MÔ	là các protein bề mặt tế bào có hai chức năng : 1) giúp các tế bào của hệ miễn dịch phát hiện ra các hợp chất lạ (ngoại bào) so với tế bào của chúng, và 2) thúc đẩy quá trình truyền thông tin giữa các tế bào.



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CÁC LOẠI TẾ BÀO

Thành phần	Chức năng
CÁC TẾ BÀO GỐC	là các tế bào tủy xương chưa biệt hóa, từ đó sản sinh ra các loại tế bào chuyên hóa khác nhau của hệ miễn dịch
CÁC THỰC BÀO	là các tế bào có kích thước lớn có khả năng bắt giữ, “nuốt” và phân giải các nhân tố lạ như vi khuẩn, virus, nấm, ...
CÁC ĐẠI THỰC BÀO	là các tế bào có thể “nuốt” các kháng nguyên và “bộc lộ” chúng lên bề mặt, nhờ vậy các tế bào khác trong hệ miễn dịch có thể tương tác với chúng
CÁC TẾ BÀO LYMPHO B	là các tế bào được biệt hóa trong tủy xương thành các tế bào huyết tương sinh kháng thể và các tế bào ghi nhớ B
CÁC TẾ BÀO HUYẾT TƯƠNG	là các tế bào bạch cầu sinh kháng thể, có xuất xứ từ các tế bào lympho B
CÁC TẾ BÀO GHI NHỚ B	là các tế bào B thúc đẩy sự sản sinh nhanh một kháng thể nhất định nào đó một cách tức thì và sau đó bắt giữ kháng nguyên khi bắt gặp lại kháng nguyên này lần thứ hai (đáp ứng miễn dịch thứ phát)



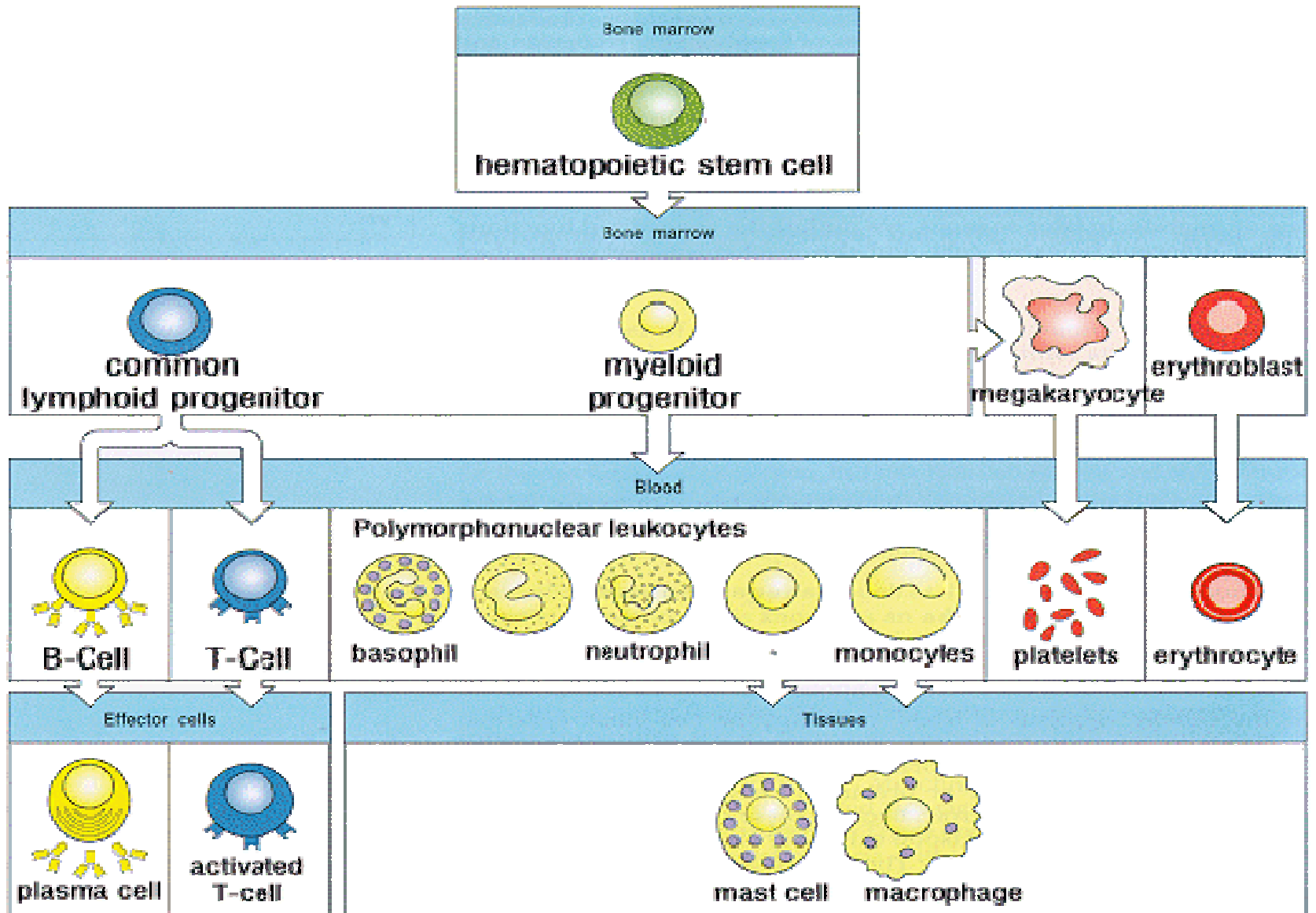
CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CÁC LOẠI TẾ BÀO

Thành phần	Chức năng
CÁC TẾ BÀO LYMPHO T	là các tế bào được biệt hóa trong tuyến ức (Thymus) rồi tiếp tục được biệt hóa thành các loại tế bào T khác nhau.
CÁC TRỢ BÀO T	là nhóm các tế bào T đáp ứng lại sự “bộc lộ” của một kháng nguyên bởi một đại thực bào, rồi kích thích tế bào lympho B sản sinh kháng thể và các tế bào lympho T sản sinh các thụ thể tế bào T.
CÁC TẾ BÀO ỨC CHẾ T	là nhóm các tế bào T có vai trò ức chế sự sản sinh kháng thể và thụ thể tế bào T được tạo ra tương ứng bởi các tế bào B và T.
CÁC TẾ BÀO ĐỘC T	là nhóm các tế bào T mang thụ thể tế bào T và tiêu diệt các tế bào mang các kháng nguyên bị nhận dạng.
CÁC TẾ BÀO GHI NHỚ T	là nhóm các tế bào T thúc đẩy sự sản sinh nhanh một loại thụ thể tế bào T nhất định một cách tức thì rồi sau đó bắt giữ các kháng nguyên khi bắt gặp lại kháng nguyên này lần thứ hai (đáp ứng miễn dịch thứ phát).



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH





CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CÁC PROTEIN CHUYÊN HÓA TẠO NÊN TÍNH ĐẶC HIỆU MIỄN DỊCH

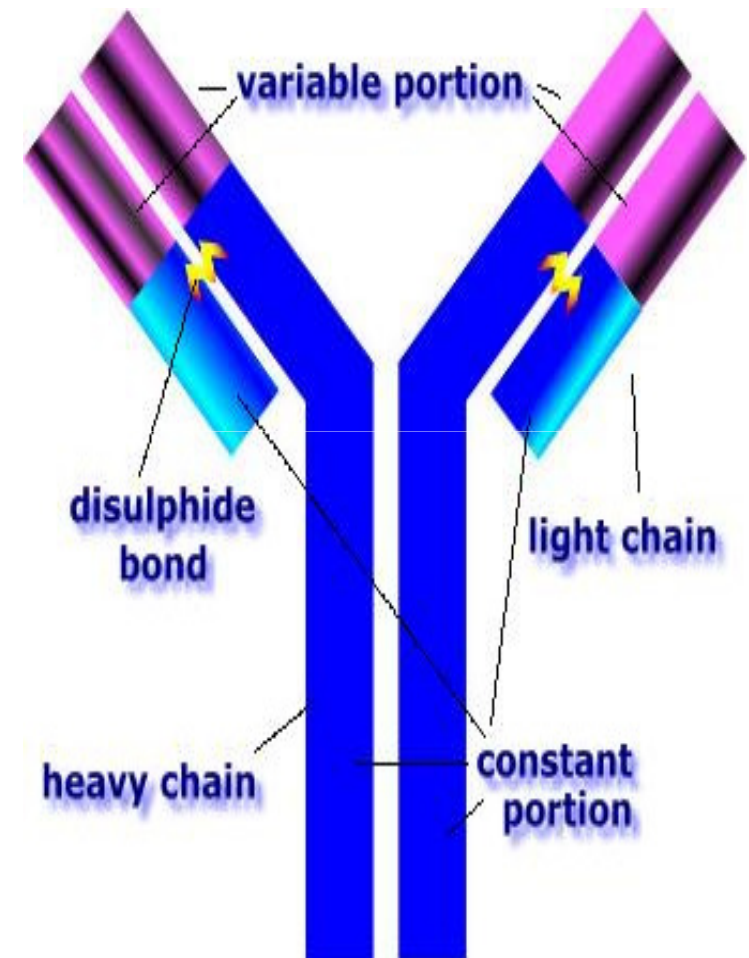
- Như đã nói ở trên sự đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch được tạo ra từ hai nhóm protein: 1) **các kháng thể**, và 2) **các thụ thể tế bào T**.
- Để đáp ứng được yêu cầu nhận biết một số lượng rất lớn các kháng nguyên từ môi trường, cả hai nhóm protein này có thể được tạo ra với mức độ đa dạng dường như không giới hạn (đặc biệt ở vùng liên kết các kháng nguyên). Cơ chế tạo nên sự đa dạng về khả năng liên kết các kháng nguyên này là một cơ chế **di truyền phân tử**, và là một cơ chế lý thú của hệ miễn dịch.



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CẤU TRÚC KHÁNG THỂ (IMMUNOGLOBULIN)

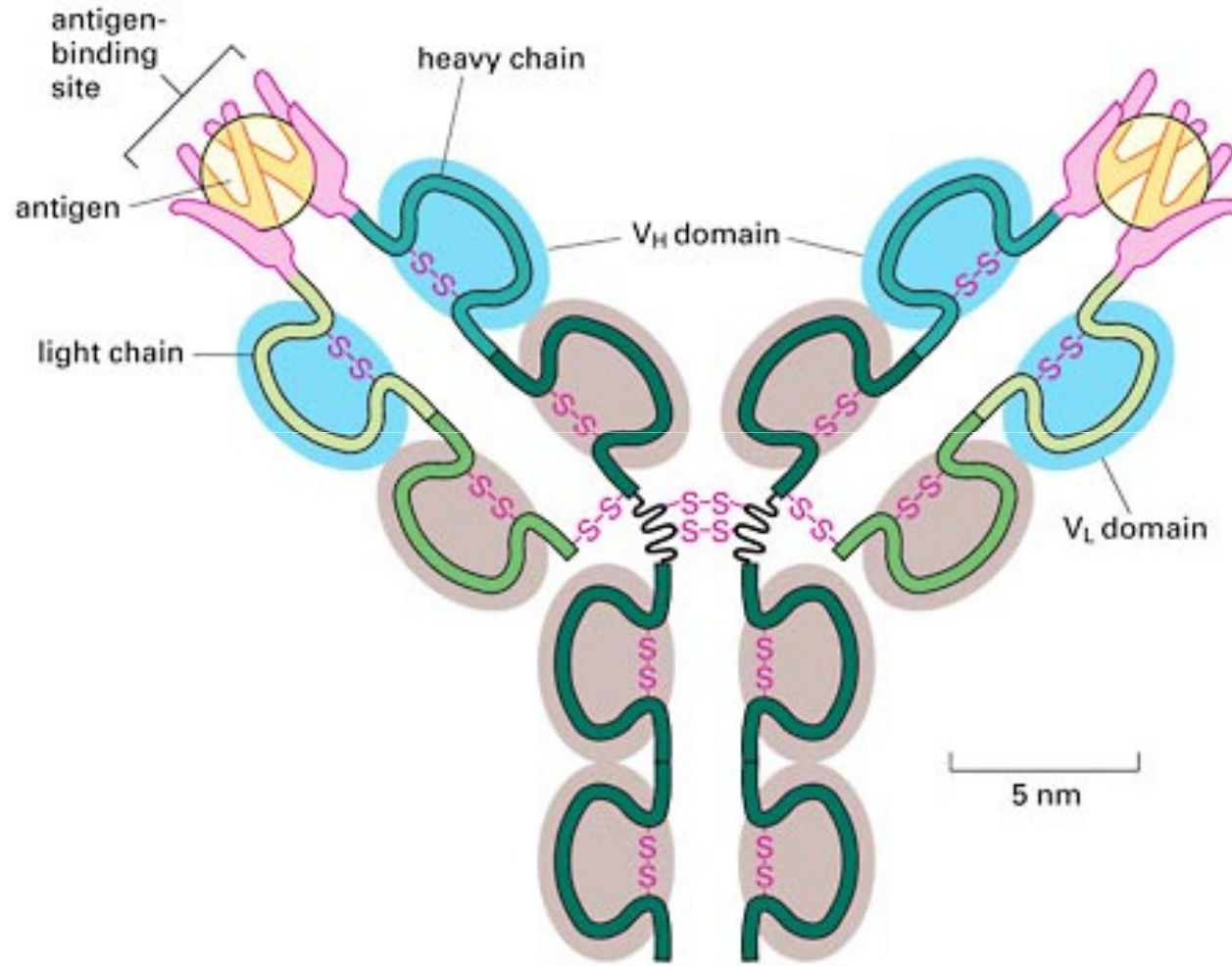
- Mỗi kháng thể gồm 4 chuỗi polypeptit là hai cặp giống hệt nhau (**cặp chuỗi nặng** và **cặp chuỗi nhẹ**), gắn kết với nhau qua liên kết disulfit.
- Cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đều có **đầu N tận cùng có trình tự rất biến đổi** (vùng này xác định tính đặc hiệu của kháng thể với từng loại kháng nguyên), và trình tự vùng đầu C ổn định (vùng này xác định tính đặc hiệu của các lớp kháng thể, vd: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM).





CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CẤU TRÚC KHÁNG THỂ (IMMUNOGLOBULIN)



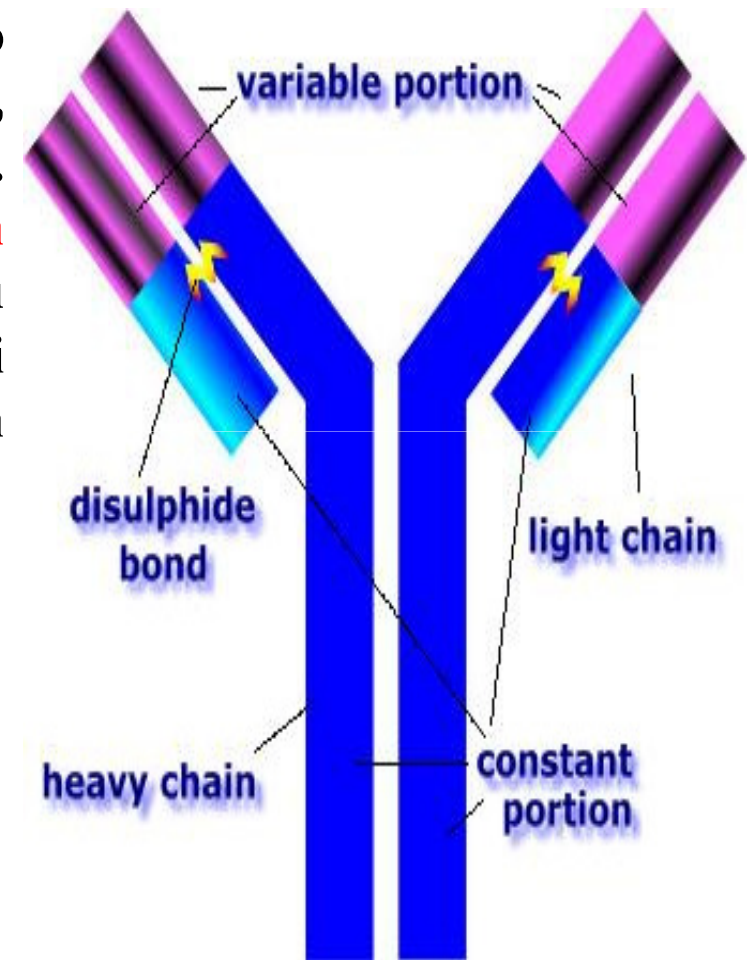
(A)



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CẤU TRÚC KHÁNG THỂ (IMMUNOGLOBULIN)

- Trình tự vùng **đầu N biến đổi** có chức năng liên kết kháng nguyên, gọi là **vùng liên kết kháng nguyên**. Các trình tự **vùng đầu C ổn định** của hai chuỗi tương tác với nhau tạo thành **vùng hoạt động**, có vai trò tương tác với các thành phần khác của hệ miễn dịch.
- Chuỗi nhẹ có hai loại κ và λ (**kappa & lambda**) khác nhau ở vùng ổn định đầu C.
- Các lớp kháng thể (IgA, IgD, IgE, IgG và IgM) **khác nhau về chức năng miễn dịch** do sự khác biệt về trình tự vùng ổn định của chuỗi nặng quy định.





CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

CÁC LỚP IMMUNOGLOBULIN

Loại	Chuỗi nặng	Cấu trúc ^a	Tỉ lệ	Nơi định vị	Chức năng
IgA	α	α_2L_2	14%	Các tuyến tiết: sữa, nước bọt, nước mắt	Chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn tại những nơi có khả năng gây nhiễm
IgD	δ	δ_2L_2	1%	Máu; Các tế bào B	Chưa chắc chắn; Có thể thúc đẩy các tế bào B sản sinh các lớp kháng thể khác
IgE	ϵ	ϵ_2L_2	< 1%	Ở các mô; Các tế bào định hướng ^b	Thụ thể của các kháng nguyên dẫn đến sự tiết ra của histamin ở các tế bào định hướng
IgG	γ	γ_2L_2	80%	Máu; Các đại thực bào; các tế bào huyết tương	Hoạt hóa các bổ thể trong đáp ứng miễn dịch thứ cấp ^c
IgM	μ	μ_2L_2	5%	Máu ; Các tế bào B	Hoạt hóa các bổ thể trong đáp ứng miễn dịch sơ cấp ^c

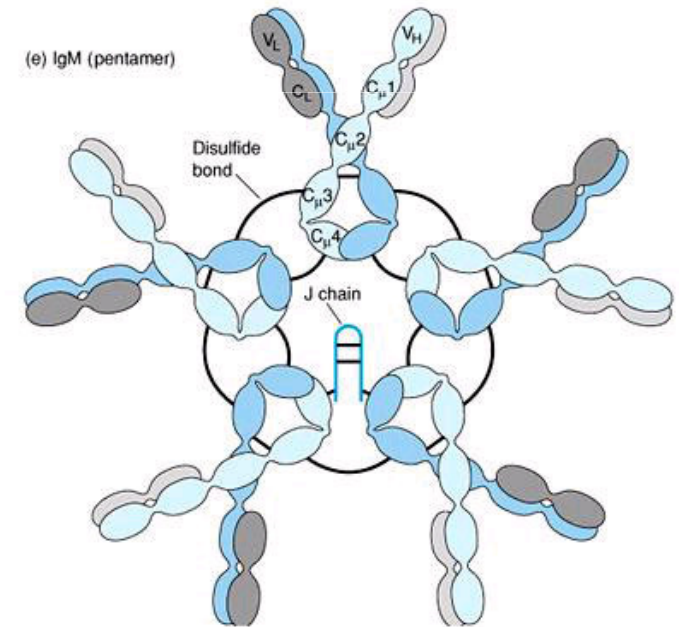
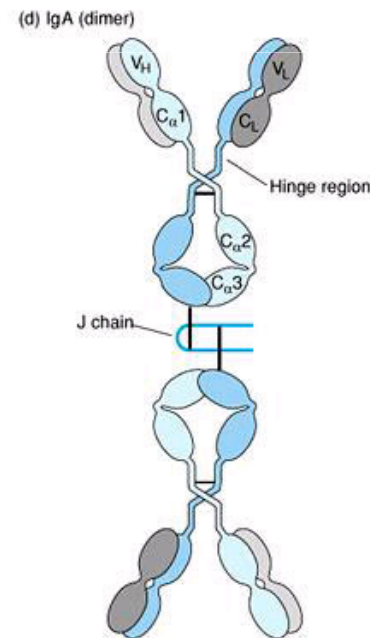
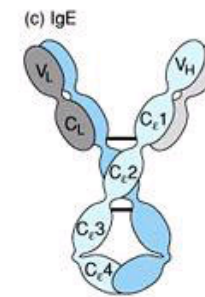
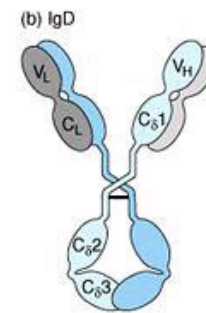
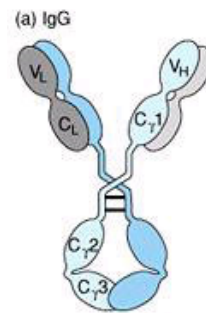
- Ở người, có hai lớp phụ IgA và bốn lớp phụ IgG. Các lớp phụ chỉ khác nhau chút ít ở trình tự chuỗi nặng.
- Lớp kháng thể đầu tiên được tế bào lympho B tạo ra luôn là IgM.



CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỀN DỊCH

CÁC LỚP IMMUNOGLOBULIN

- IgM gồm 5 chuỗi polypeptit liên kết với nhau và có 10 vị trí liên kết kháng thể.
- IgM sau khi được tạo ra sẽ gắn lên bề mặt tế bào cùng với thụ thể kháng nguyên bề mặt. Sau đó, các tế bào B có thể chuyển sang sản xuất các lớp kháng thể khác (quá trình **chuyển đổi lớp kháng thể**).

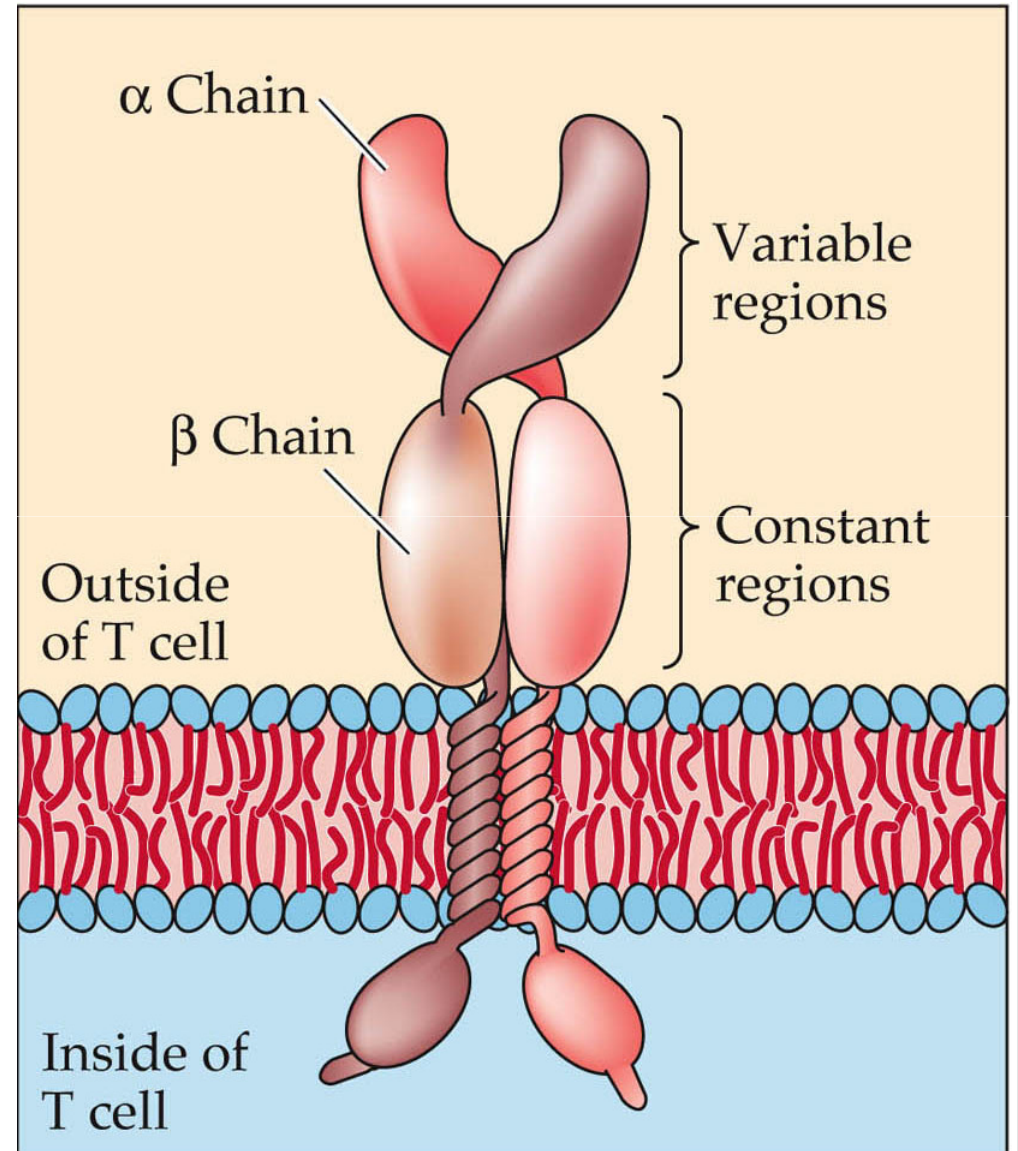




CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

THỤ THỂ TẾ BÀO T

- Đáp ứng miễn dịch tế bào cũng có tính đặc hiệu kháng nguyên cao, vai trò quan trọng tương đương như đáp ứng miễn dịch thể dịch.
- Trong đáp ứng miễn dịch tế bào, **các thụ thể tế bào T** quyết định tính đặc hiệu kháng nguyên.

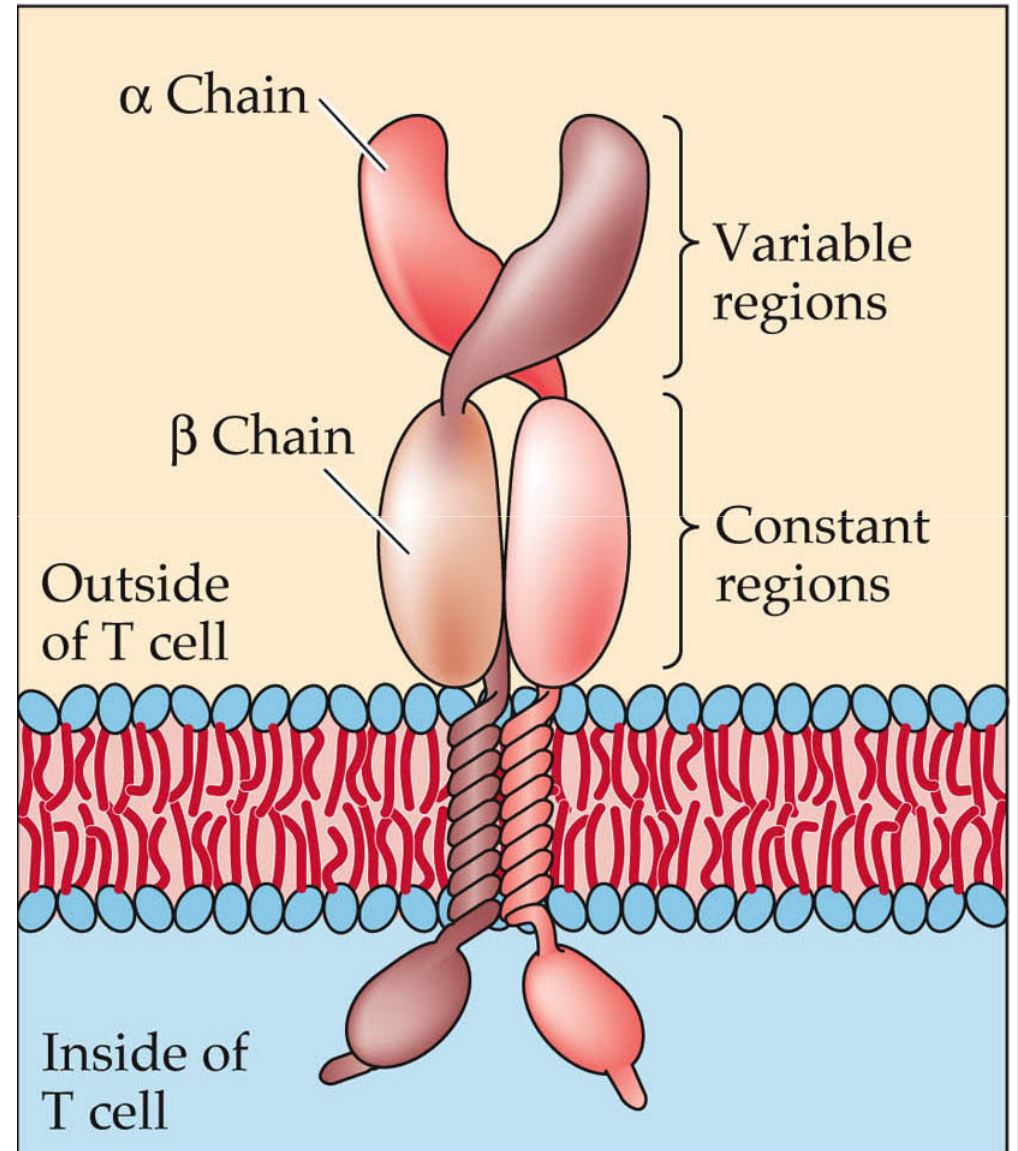




CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

THỤ THỂ TẾ BÀO T

- Mỗi thụ thể tế bào T gồm 1 chuỗi α và 1 chuỗi β .
- Giống như cấu trúc kháng thể, cả hai chuỗi α và β đều có đầu tận cùng N biến đổi và đầu C ổn định.
- Nhưng khác kháng thể, thụ thể tế bào T chỉ có một vị trí liên kết kháng nguyên.
- Thụ thể tế bào T gắn lên bề mặt tế bào T nhờ vùng ổn định (ở cả tế bào T độc và trợ bào T).



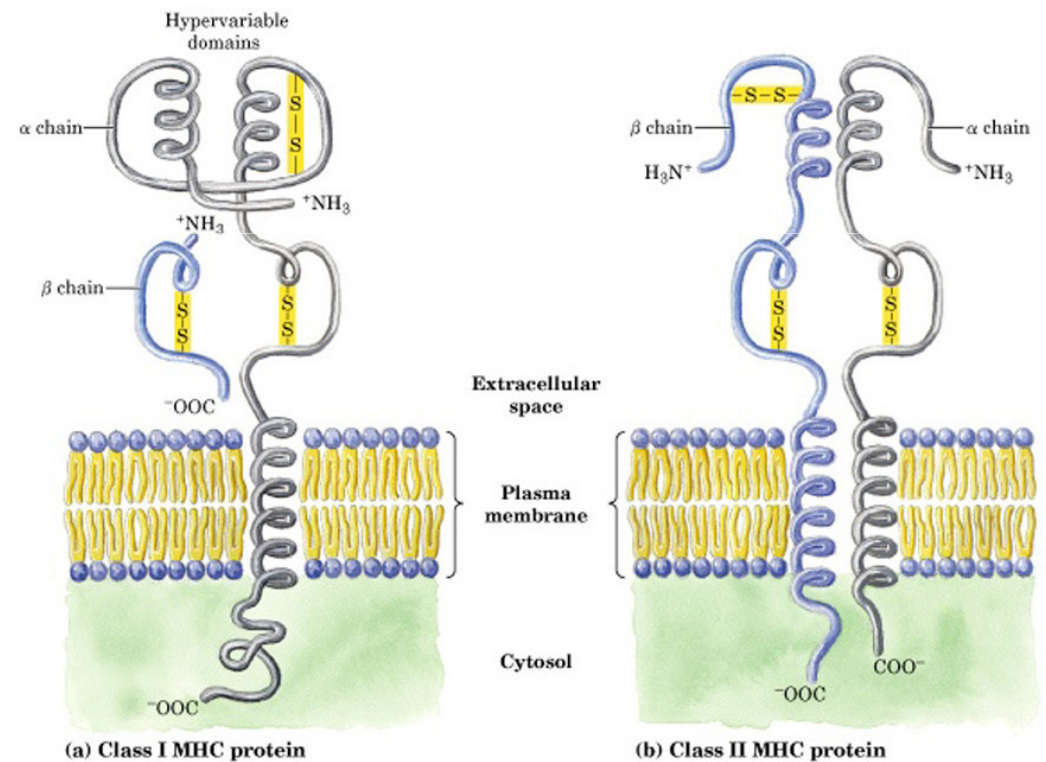


CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỀN DỊCH

CÁC KHÁNG NGUYÊN PHỨC HỆ TƯƠNG HỢP MÔ (MHC)

- Các protein thuộc phức hệ tương hợp mô (MHC) liên quan đến tiến trình thải loại các mô, tế bào trong cấy, ghép phủ tạng.
- Nhiều loại protein mã hóa bởi các gen MHC được gắn trên bề mặt tế bào và biểu hiện tính chất kháng thể mạnh với các tế bào của các cơ thể khác.

MHC proteins





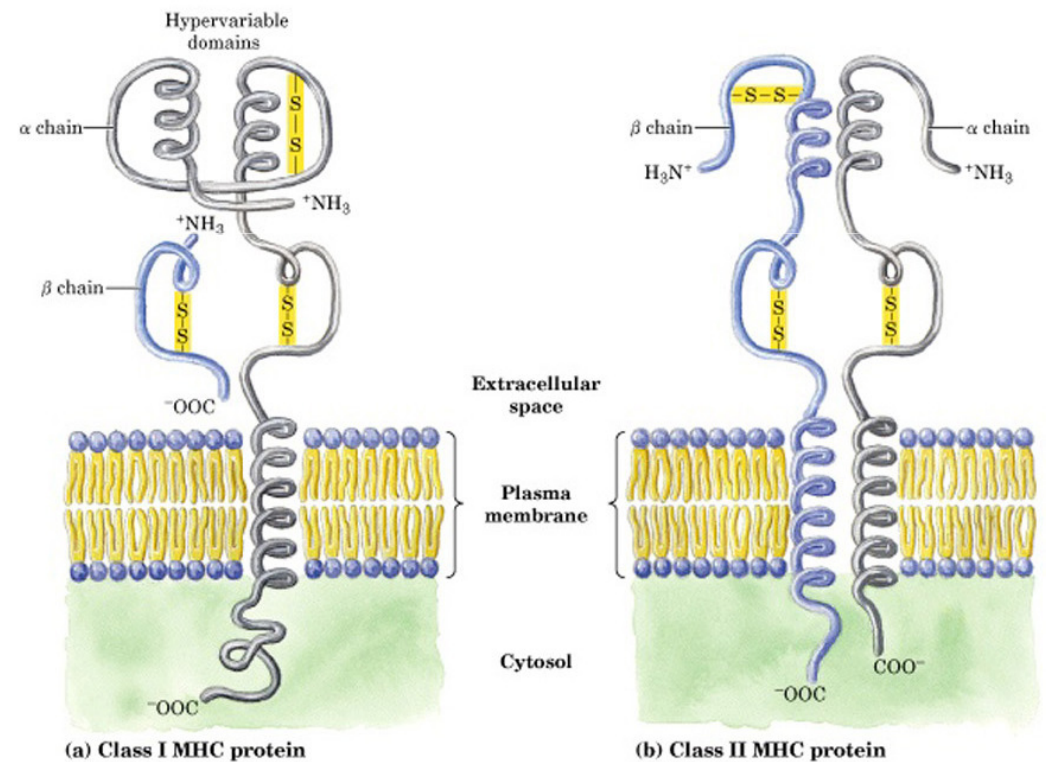
CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỀN DỊCH

CÁC KHÁNG NGUYÊN PHỨC HỆ TƯƠNG HỢP MÔ (MHC)

➤ Ở người, các protein thuộc phức hệ tương hợp mô còn được gọi là các kháng nguyên kết hợp tế bào lympho (HLA).

➤ Các kháng nguyên HLA được mã hóa bởi một cụm gen, gọi là locus HLA nằm trên NST số 6 (dài 2×10^6 bp).

MHC proteins



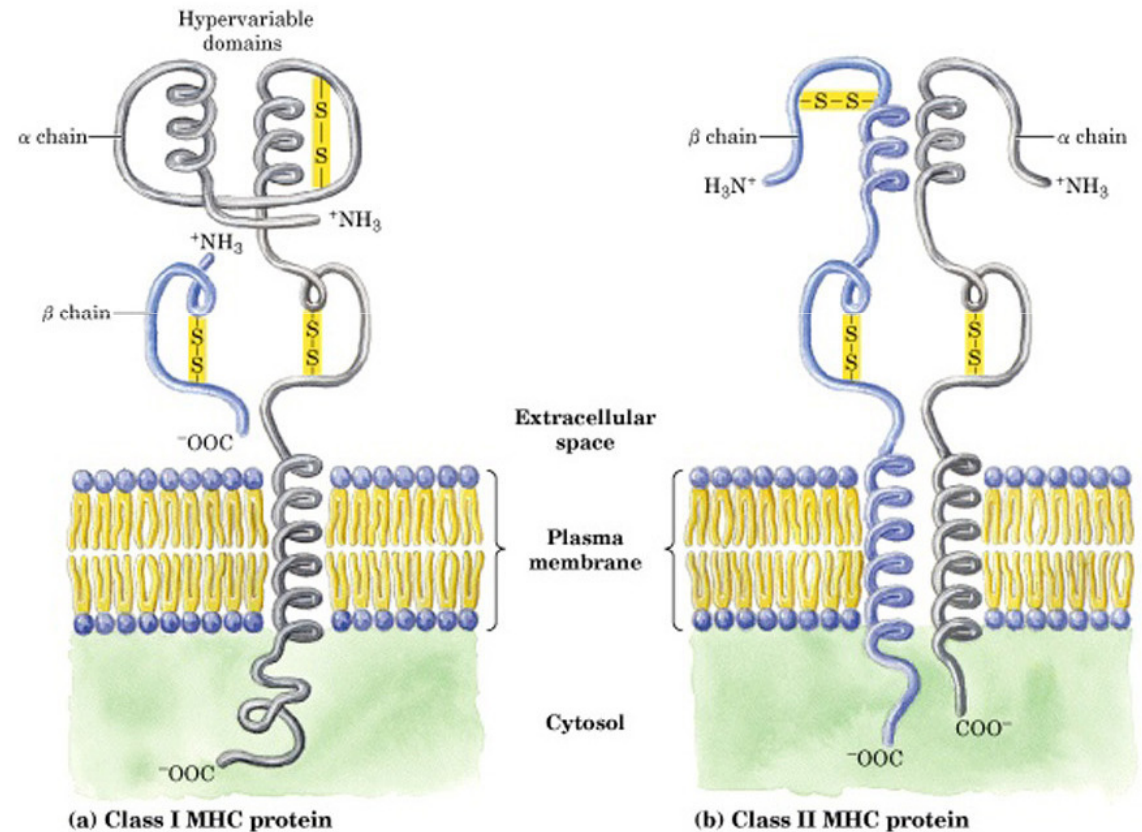


CÁC THÀNH PHẦN CỦA HỆ THỐNG MIỀN DỊCH

CÁC KHÁNG NGUYÊN PHỨC HỆ TƯƠNG HỢP MÔ (MHC)

- Các gen nằm trên locus HLA có tính đa hình cao. Một số gen có trên 100 alen. Vì vậy, khả năng hai cá thể không cùng huyết thống cùng mang các bản sao giống hệt nhau ở mọi gen của locus HLA hầu như không có.

MHC proteins



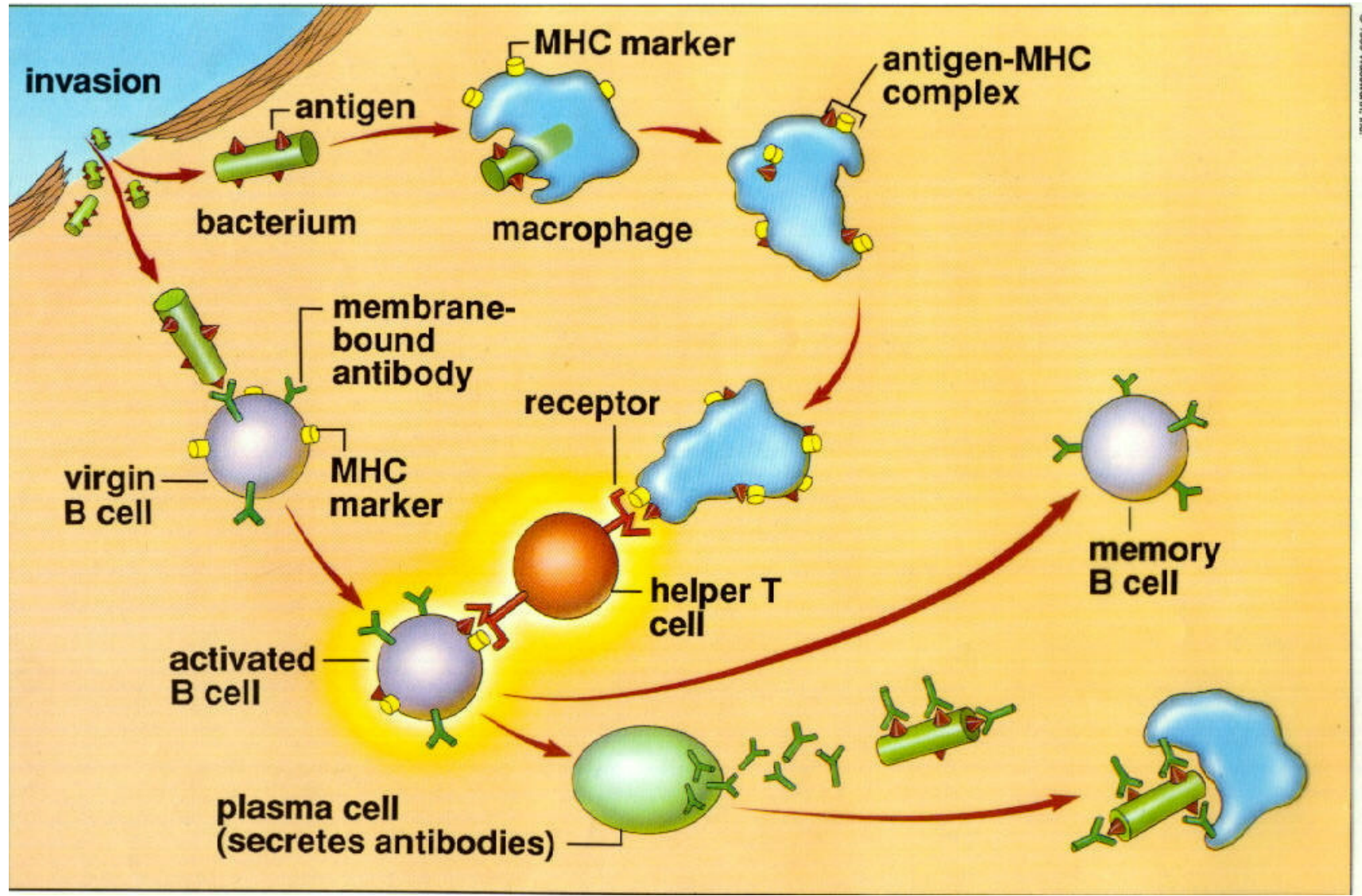


NỘI DUNG

- 🌐 **TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 **SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 **SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 **ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH





ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH

- Trong kháng nguyên có một cấu trúc đặc biệt gọi là **epitop**, là phần thúc đẩy sản sinh kháng thể và qua cấu trúc này các kháng thể được tạo ra có thể nhận biết và gắn đặc hiệu với kháng nguyên đó.
- Một kháng nguyên có thể có nhiều epitop. Epitop thường là các chuỗi peptit ngắn, đôi khi chỉ khoảng 6 axit amin.
- Các tế bào B sau khi được hoạt hóa sẽ biệt hóa thành các tế bào huyết tương đặc hiệu với từng kháng nguyên. Quá trình này gọi là sự **tách dòng tế bào chọn lọc**. Các tế bào huyết tương hoàn thiện có thể tổng hợp từ 2000 đến 20.000 kháng thể mỗi giây, đủ để chống lại các thể gây nhiễm.
- Sau khi các kháng nguyên lạ bị loại khỏi cơ thể, các tế bào ức chế T sẽ gửi tín hiệu để các tế bào sản sinh kháng thể “tắt” quá trình sản sinh kháng thể ít nhất cho đến khi cơ thể bị tái nhiễm với cùng loại kháng nguyên.



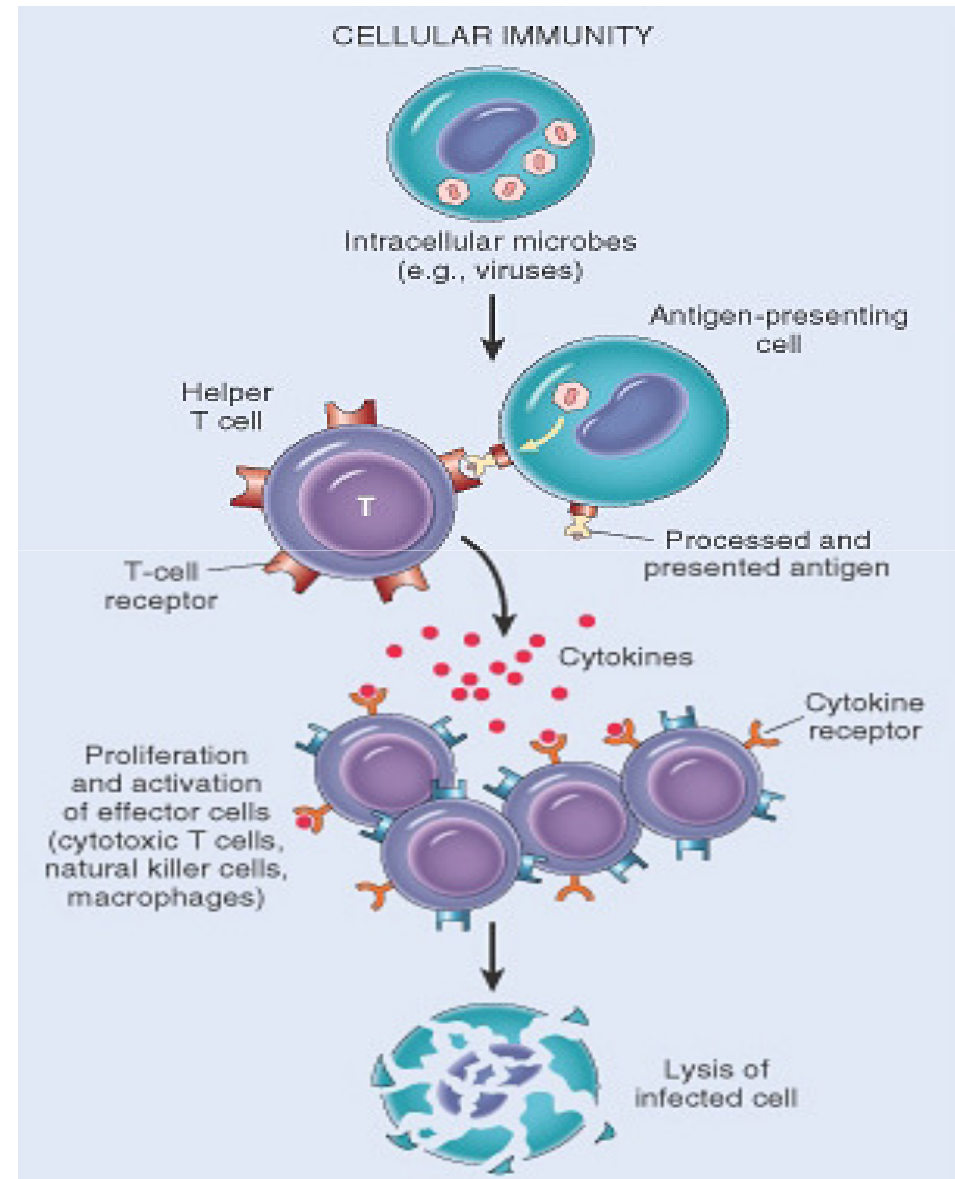
NỘI DUNG

- 🌐 TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH
- 🌐 CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B
- 🌐 SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T
- 🌐 ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN



ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO

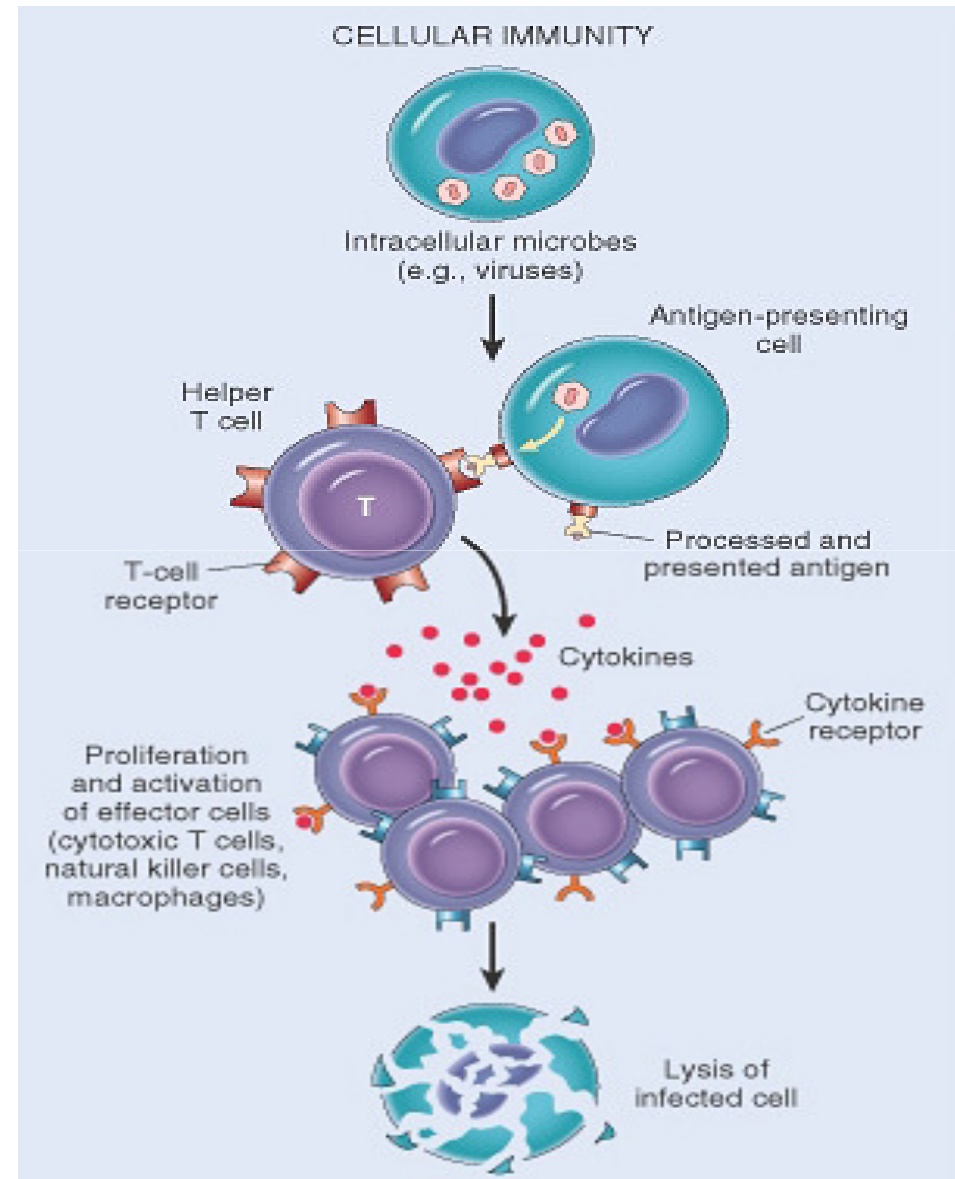
- Đáp ứng miễn dịch tế bào cũng bắt đầu khi các đại thực bào “nuốt” và phân giải một phần kháng nguyên.
- Được hoạt hóa bởi các đại thực bào mang một phần kháng nguyên, các trợ bào T tiết ra một nhóm các phân tử tín hiệu gọi chung là các *cytokin*, *lymphokin* và *interleukin*.





ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO

- Các phân tử tín hiệu (*cytokin*, *lymphokin*, *interleukin*) thúc đẩy sự biệt hóa của các tế bào B và T (lúc này các tế bào T hình thành các tế bào T độc hoàn thiện và các tế bào ghi nhớ T).
- Các tế bào T độc hoàn thiện sẽ gắn vào các tế bào bộc lộ kháng nguyên và tiêu diệt chúng theo một số cơ chế đặc biệt.

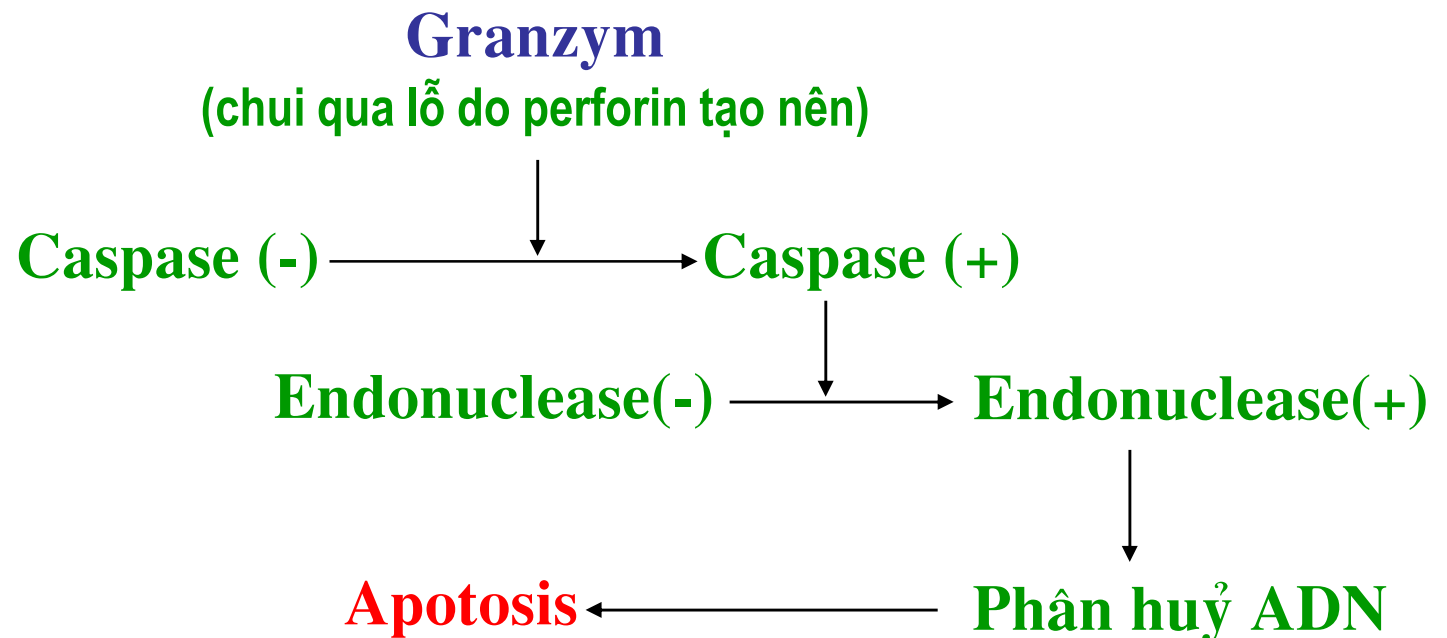




ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO

Chẳng hạn:

- Các tế bào T độc tiết ra **perforin**, là một nhóm protein, có thể xen vào lớp màng của tế bào đích, tạo nên những lỗ thủng trên màng. Tế bào chất ở tế bào đích thoát ra ngoài qua lỗ thủng làm tế bào chết.
- Kích thích quá trình tế bào tự chết theo chương trình bởi **granzym**.





NỘI DUNG

- 🌐 **TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 **SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 **SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 **ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH

- Khi cơ thể bắt gặp kháng nguyên lạ lần đầu tiên, tế bào thường chỉ đáp ứng miễn dịch ở mức thấp, gọi là **đáp ứng miễn dịch nguyên phát**.
- Trong đáp ứng miễn dịch nguyên phát, cơ thể cần từ 7- 10 ngày để sản sinh một lượng kháng thể đủ lớn đặc hiệu kháng nguyên, và cần 2-3 tuần để đạt mức tổng hợp cao nhất.
- Những lần hệ miễn dịch bắt gặp lại cùng loại kháng nguyên thì đáp ứng miễn dịch nhanh hơn, gọi là **đáp ứng miễn dịch thứ phát**.
- Trong đáp ứng miễn dịch thứ phát, hệ miễn dịch không chỉ đáp ứng nhanh hơn mà số lượng kháng thể được tạo ra cũng nhiều hơn so với đáp ứng miễn dịch nguyên phát.

Sở dĩ hệ miễn dịch có “trí nhớ” là nhờ sự có mặt của các tế bào ghi nhớ B và T.



SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH

- Các tế bào lympho B và T chưa từng bắt gặp kháng nguyên được gọi là **các tế bào thuần khiết**. Sau khi bộc lộ với một loại kháng nguyên, các tế bào thuần khiết B và T được biệt hóa tương ứng thành các thể bào ghi nhớ B và T.
- Trong đáp ứng miễn dịch thứ phát, các tế bào ghi nhớ B và T phân chia nhiều lần và biệt hóa thành các tế bào huyết tương sản sinh kháng thể và các tế bào T sản sinh thụ thể.
- Không giống các tế bào độc T chỉ tồn tại được vài ngày đến một tuần, các tế bào ghi nhớ B và T có thể tồn tại từ vài tháng đến nhiều năm, và chúng thường ở trạng thái hoạt hóa.
- Nhờ cơ chế trên đây, đáp ứng miễn dịch thứ cấp trở nên nhanh hơn và kết quả là thu được số lượng tế bào huyết tương sinh kháng thể và tế bào độc T có mật độ cao hơn so với đáp ứng miễn dịch nguyên phát.



NỘI DUNG

- 🌐 TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH
- 🌐 CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO
- 🌐 SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T
- 🌐 ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

Câu hỏi: Bằng cách nào hệ gen người có thể lưu giữ một lượng thông tin di truyền đủ lớn để mã hóa cho tất cả các loại kháng thể?

Câu trả lời:

- Các thông tin di truyền mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được lưu giữ thành các phân đoạn nhỏ.
- Những phân đoạn này có thể tổ hợp theo các cách khác nhau thành các trình tự gen mới trong quá trình biệt hóa các tế bào B, hình thành nên các tế bào huyết tương (mỗi tế bào huyết tương là một tế bào biệt hóa chỉ có khả năng sản sinh một loại kháng thể).
- Các gen mã hóa **các chuỗi nhẹ** (λ và κ) cũng như **chuỗi nặng** đều được lắp ráp theo cơ chế cắt – nối tương tự nhau. Điểm khác biệt là chúng được tạo ra tương ứng từ 2, 3 và 4 phân đoạn gen khác nhau (nằm trên các NST số 22, 2 và 14).



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA CHUỖI NHẹ

Gene mã hóa **chuỗi nhẹ lambda** được “ráp” từ **HAI** phân đoạn gen trên NST 22

$L_{\lambda}V_{\lambda}$: Có 300 phân đoạn

- Mã hoá cho chuỗi peptide dẫn đầu kỵ nước (được cắt khỏi chuỗi kháng thể sau khi đi qua màng lưới nội chất thô)
- Mã hoá cho vùng biến đổi của chuỗi nhẹ lambda (97 aa)

$J_{\lambda}C_{\lambda}$: Có 9 phân đoạn

- Mã hoá cho trình tự nối (13-15 aa) của chuỗi nhẹ lambda.
- Mã hoá cho vùng ổn định (bảo thủ) của chuỗi lambda

Gene mã hóa **chuỗi nhẹ kappa** được “ráp” từ **BẢ** phân đoạn gen trên NST 2

$L_{\kappa}V_{\kappa}$: Có 300 phân đoạn

- Mã hoá cho chuỗi peptide dẫn đầu
- Mã hoá vùng biến đổi của chuỗi nhẹ kappa (95 aa)

J_{κ} : Có 5 phân đoạn

- Mã hoá cho trình tự nối gồm 13 aa cuối của vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa.

C_{κ} : Có 1 phân đoạn

- Mã hoá cho vùng ổn định đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nhẹ kappa



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ “LẮP RÁP” GEN
MÃ HÓA CHUỖ NHỆ

Lambda light chain genes; $n=30$



Kappa light chain genes; $n=300$



Rearranged gene



Transcription

pre-mRNA



Splicing

mRNA



Translation
and processing

L-chain protein





SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA CHUỖI NẶNG

Gene mã hóa **chuỗi nặng** được “ráp” từ **BỐN** phân đoạn gen trên NST số 14

$L_H V_H$: Có 123 phân đoạn (~39 phân đoạn còn hoạt động)

- Mã hoá cho vùng biến đổi của chuỗi nặng.
- Có một số phân đoạn trên NST 15 và 16, nhưng dường như không hoạt động

J_H : Có 6 phân đoạn

- Mã hoá cho vùng biến đổi của chuỗi nặng.

D : Có 27 phân đoạn (25 phân đoạn hoạt động)

- Mã hoá cho vùng biến đổi của chuỗi nặng.

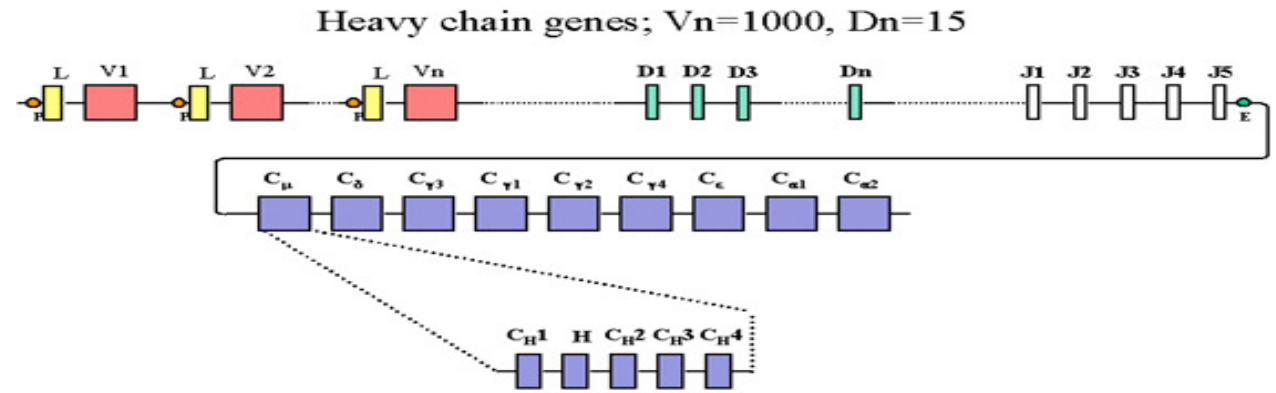
C_H : Có 1-4 phân đoạn (tùy theo từng lớp Ig)

- Mã hoá cho vùng bảo thủ của chuỗi nặng, xác định lớp Ig.
- Trên NST số 14, có $C_{H\mu}$, $C_{H\delta}$, $C_{H\gamma3}$, $C_{H\gamma1}$, $C_{H\alpha1}$, $C_{H\gamma2}$, $C_{H\gamma4}$, $C_{H\epsilon}$, $C_{H\alpha2}$.

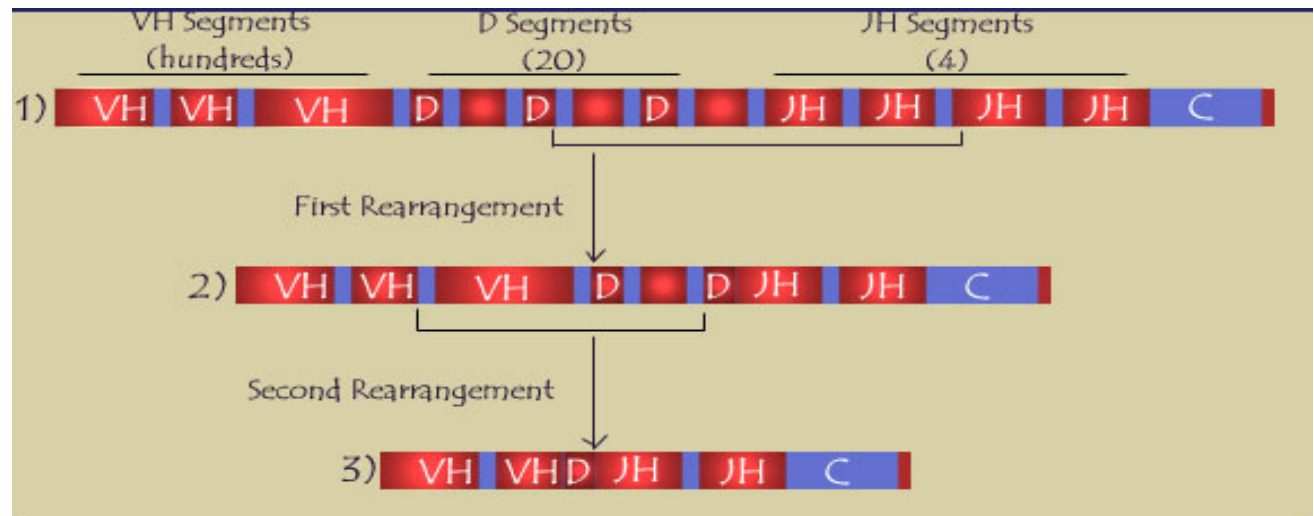


SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ “LẮP RÁP”
GEN MÃ HÓA
CHUỖI NẶNG



Introns separate exons coding for H chain domains



Organization and rearrangement of heavy-chain genes. From the germ line DNA (1), fragments are excised (2) until the final organizational pattern (3) is achieved. By deleting different VH and J segments at random, diversity is created in the antibody population, thereby increasing the number of antigens the body can recognize.



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

CÁC TÍN HIỆU TÁI TỔ HỢP ĐIỀU KHIỂN SỰ “LẮP RÁP” CÁC GEN

Câu hỏi: Yếu tố nào đã điều khiển để phân đoạn V luôn kết nối với J chứ không kết nối với C?

Câu hỏi: Các sự kiện tái tổ hợp này được điều khiển bởi các tín hiệu kết nối V-J, V-D và D-J. Các trình tự tái tổ hợp được tìm thấy nằm cạnh tất cả các phân đoạn V, J, C và D. Tuy vậy, các phân đoạn khác nhau có các trình tự tín hiệu khác nhau.

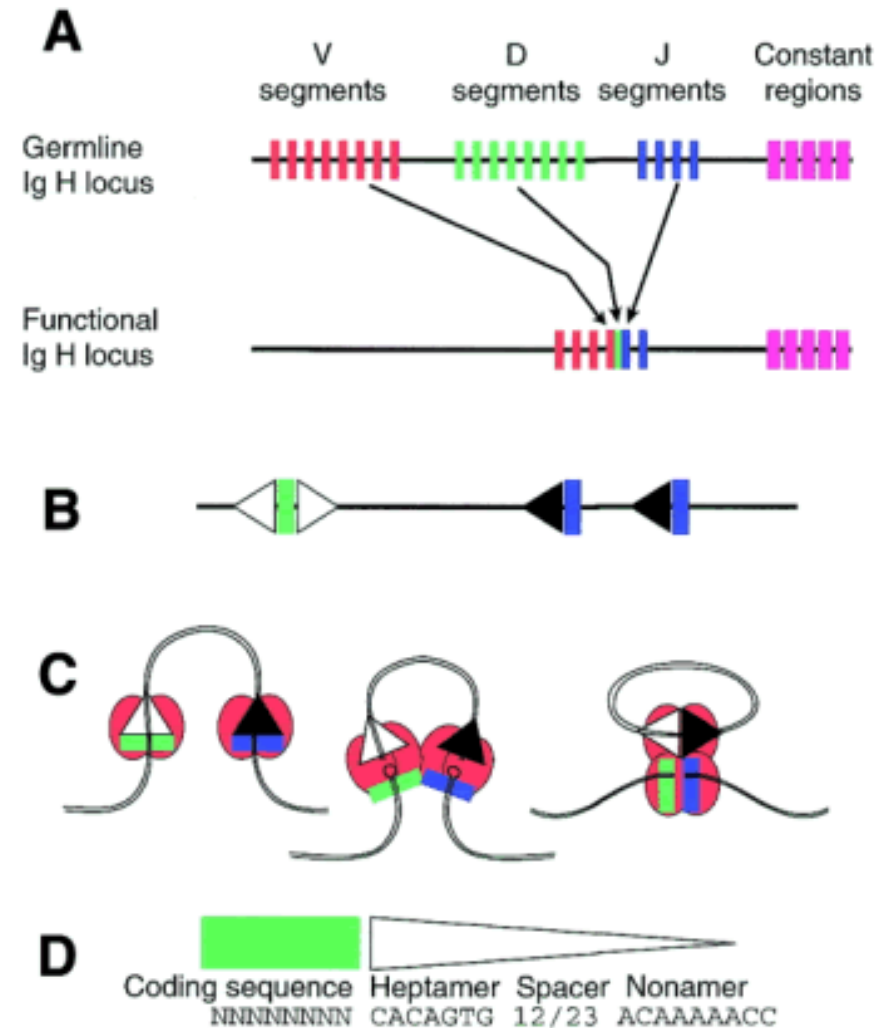


SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

CÁC TÍN HIỆU TÁI TỔ HỢP ĐIỀU KHIỂN SỰ “LẮP RÁP” CÁC GEN

Ví dụ:

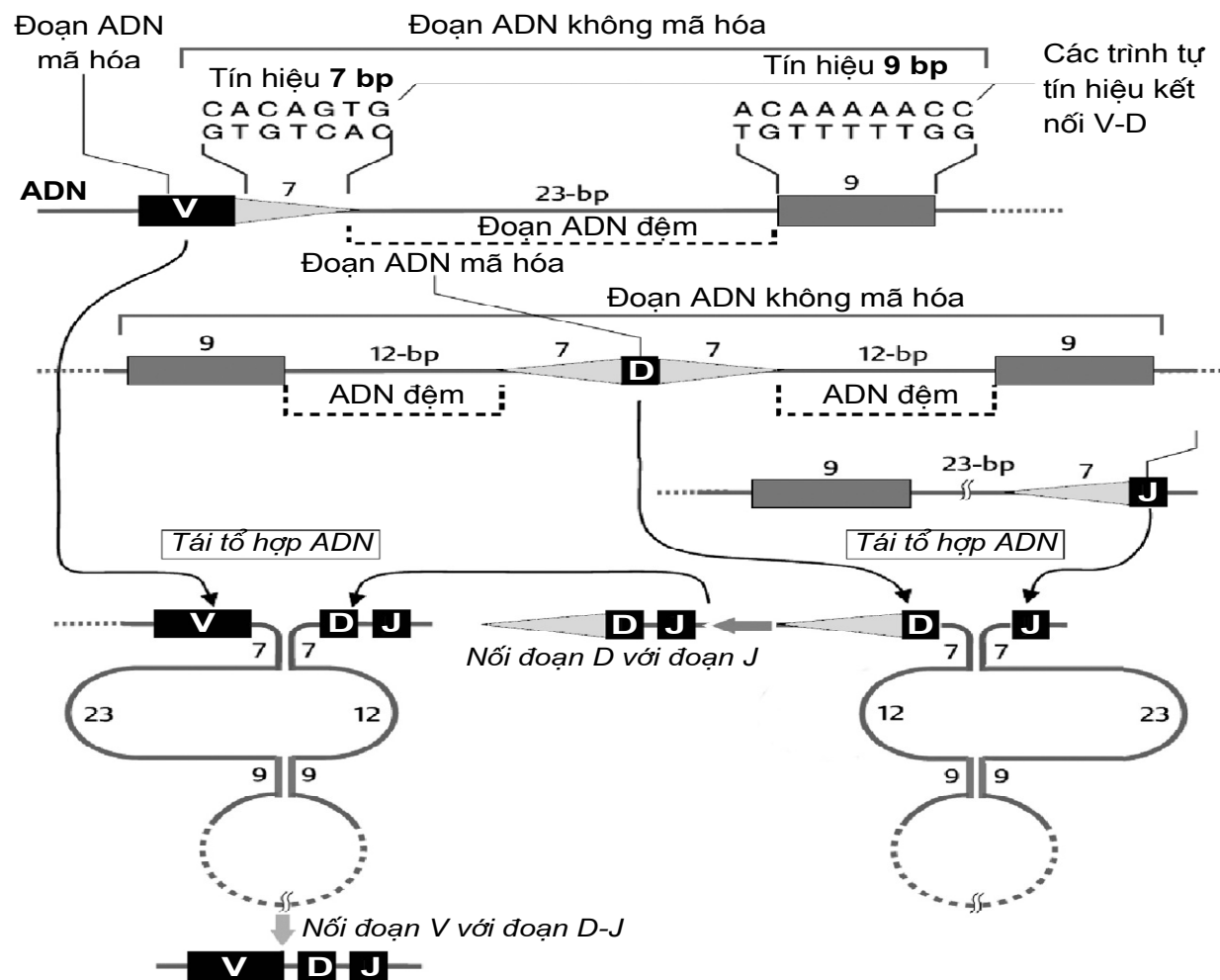
- Sự kết nối phân đoạn D và J diễn ra dưới sự hoạt động của các protein RAG1 và 2.
- Phức hệ RAG1/2 có hoạt tính endonuclease cắt đoạn ADN nằm giữa hai phân đoạn.
- Các bước sau đó liên quan đến các enzym nối để “sửa chữa” các đứt gãy do phức hệ RAG1/2 tạo ra.





SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

CÁC TÍN HIỆU TÁI TỔ HỢP ĐIỀU KHIỂN SỰ “LẮP RÁP” CÁC GEN



Các trình tự ADN là tín hiệu nhận biết trong quá trình tái tổ hợp các phân đoạn V, D và J của gen mã hóa chuỗi nặng.



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ ĐA DẠNG CỦA CÁC KHÁNG THỂ DO SỰ TÁI TỔ HỢP TẠO NÊN

➤ Nhờ cơ chế tái tổ hợp nêu trên, các gen mã hóa kháng thể có mức độ đa dạng rất lớn (trong quá trình biệt hóa tế bào huyết tương).

Ví dụ: từ 300 phân đoạn $L_K V_K$ và 5 phân đoạn J_K , ta có 1500 loại đoạn gen $L_K V_K J_K$ dung hợp khác nhau.

Từ 300 phân đoạn $L_\lambda V_\lambda$ và 6 phân đoạn $J_\lambda C_\lambda$ khác nhau, ta có 1800 loại chuỗi nhẹ lambda khác nhau.

Tổng cộng, ta có 3300 loại chuỗi nhẹ.

Từ 40 phân đoạn V_H , 25 phân đoạn D và 6 phân đoạn J_H , ta có thể có 6000 loại vùng biến đổi chuỗi nặng khác nhau.

Từ phép tính trên đây, sự tái tổ hợp đã tạo nên ít nhất **19.800.000 loại** kháng thể khác nhau.

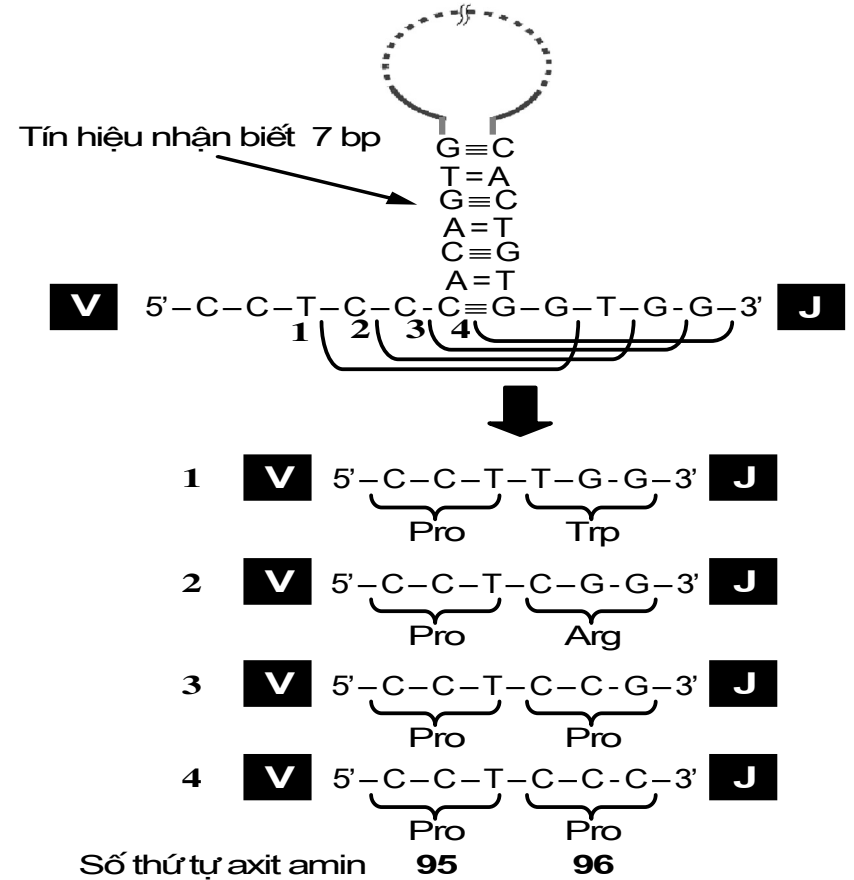
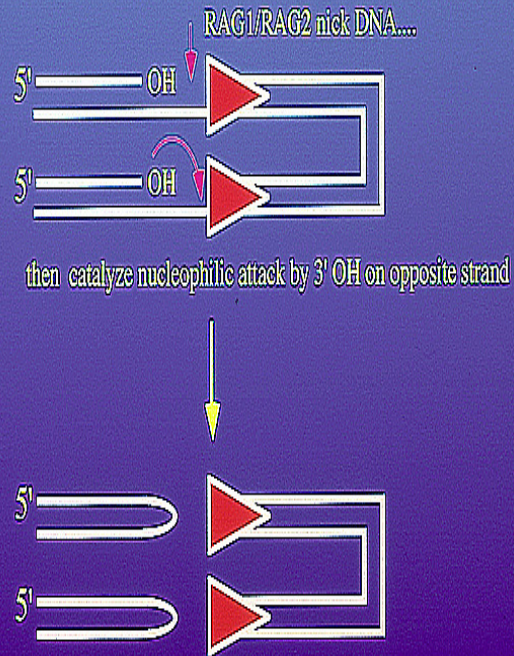


SỰ "LẮP RÁP" GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ ĐA DẠNG CỦA CÁC KHÁNG THỂ CÒN DO MỘT SỐ CƠ CHẾ KHÁC

➤ Sự thay đổi vị trí tái tổ hợp.

RAG1/RAG2 cleavage initiates V(D)J recombination



Tính đa dạng của kháng thể tăng lên nhờ thay đổi vị trí tái tổ hợp. Ví dụ này ở đoạn nối Vκ - Jκ ở chuột (có 4 vị trí "cắt - nối" khác nhau, kí hiệu 1-4).



SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B

SỰ ĐA DẠNG CỦA CÁC KHÁNG THỂ CÒN DO MỘT SỐ CƠ CHẾ KHÁC

- **Khả năng siêu đột biến của các gen mã hóa kháng thể (ở các trình tự mã hóa vùng biến đổi).**
- **Cơ chế siêu đột biến đến nay chưa rõ. Một số nghiên cứu cho thấy có liên quan đến cơ chế sửa chữa ADN kết cặp sai (MMR) phụ thuộc vào sự methyl hóa.**



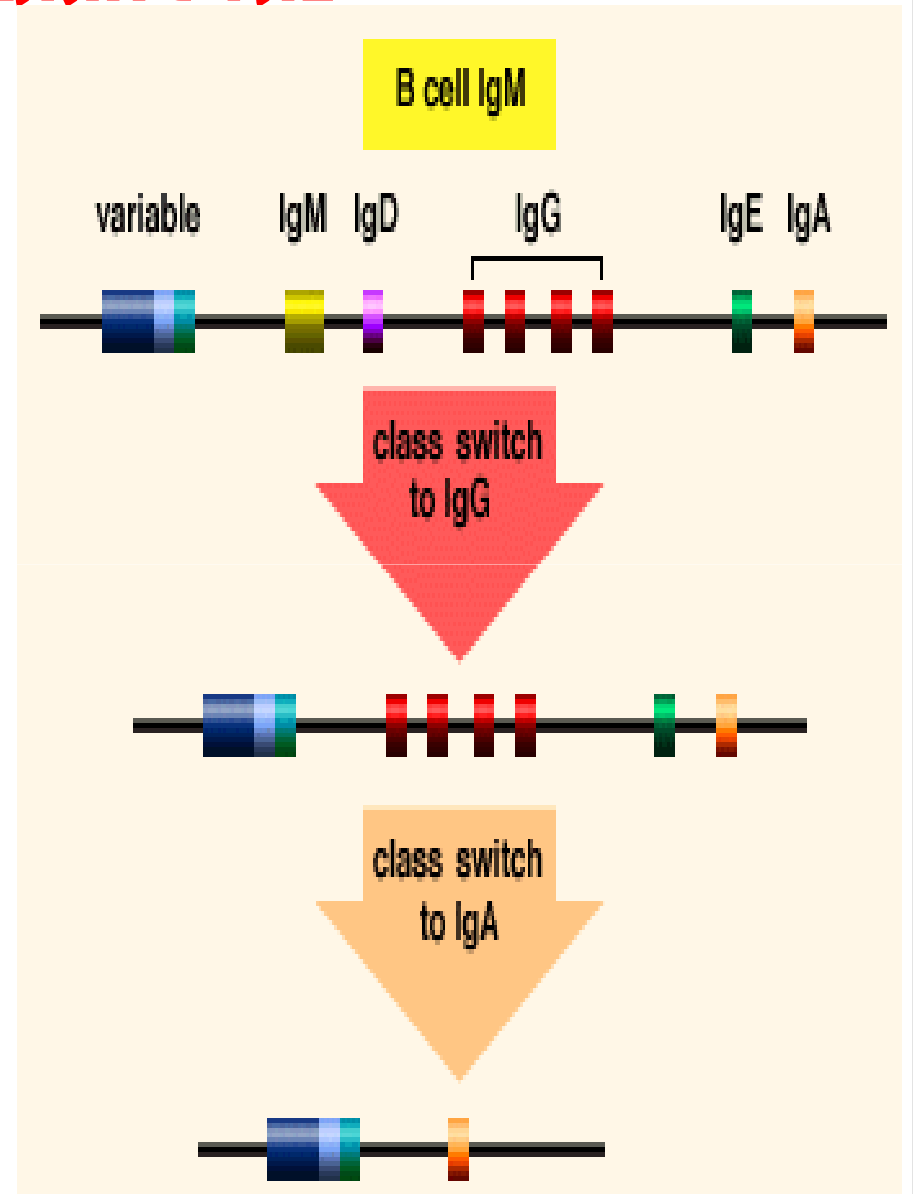
NỘI DUNG

- 🌐 **TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH**
- 🌐 **ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO**
- 🌐 **SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B**
- 🌐 **SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ**
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 **ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ

- Vào giai đoạn đầu, mọi kháng thể được tổng hợp đều mang chuỗi nặng IgM.
- Sau đó, trong quá trình biệt hóa, các tế bào huyết tương bắt đầu tạo ra các lớp kháng thể khác nhau (IgD, IgG, IgE và IgA), tùy thuộc vào sự tái tổ hợp của các gen vùng C_H được “lắp ráp” với phân đoạn gen $L_H V_H D J_H$ được dung hợp trước đó.





NỘI DUNG

- 🌐 TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH
- 🌐 CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO
- 🌐 SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B
- 🌐 SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ
- 🌐 **SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T**
- 🌐 ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN



SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T

- Giống như các kháng thể, hai chuỗi polypeptit của thụ thể tế bào T được mã hóa bởi các phân đoạn gen L-V, D, J và C.
- Các vùng biến đổi của thụ thể tế bào T được mã hóa bởi các phân đoạn gen L-V, D và J; còn vùng ổn định (bảo thủ) được mã hóa bởi các phân đoạn gen C.
- Các gen mã hóa thụ thể tế bào T được ráp nối bằng việc sắp xếp lại các phân đoạn gen theo thứ tự L-V-D-J-C trong quá trình biệt hóa tế bào T.
- Các gen mã hóa chuỗi α và β gồm các phân đoạn gen tập hợp thành cụm gen giống như các phân đoạn gen mã hóa các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể.
- Ở người, các phân đoạn gen mã hóa các chuỗi α và β nằm tương ứng trên các NST số 14 và 7.



NỘI DUNG

- 🌐 TỔNG QUAN VỀ HOẠT ĐỘNG MIỄN DỊCH
- 🌐 CÁC THÀNH PHẦN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH
- 🌐 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO
- 🌐 SỰ GHI NHỚ CỦA HỆ MIỄN DỊCH
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN TRONG BIỆT HÓA TẾ BÀO B
- 🌐 SỰ CHUYỂN ĐỔI LỚP KHÁNG THỂ
- 🌐 SỰ “LẮP RÁP” GEN MÃ HÓA THỤ THỂ TẾ BÀO T
- 🌐 **ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN**



ĐIỀU HÒA SỰ BIỂU HIỆN GEN IMMUNOGLOBULIN

- Trong các tế bào mầm, các gen mã hóa kháng thể được phiên mã ở mức độ rất thấp. Trong khi ở các tế bào huyết tương, có đến 10 – 20% số phân tử mARN là của các gen mã hóa kháng thể. **Yếu tố nào đã hoạt hóa các gen mã hóa kháng thể sau quá trình “ráp nối” các phân đoạn gen?**
- Các tế bào soma của ĐVCXS thường ở dạng lưỡng bội. Hay nói cách khác, chúng mang hai bộ gen khác nhau mã hóa các chuỗi polypeptit của kháng thể. **Vậy, tại sao mỗi tế bào huyết tương chỉ tạo ra một loại kháng thể?**

Những vấn đề này, đến nay chưa được hiểu biết hoàn toàn.

Tuy vậy, đối với các gen mã hóa chuỗi nặng, người ta nhận thấy sự “lắp ráp” các phân đoạn gen liên quan đến việc mang các promoter nằm ngược chiều phân đoạn L-V đến vùng bị ảnh hưởng bởi một trình tự enhancer hoạt động mạnh. Trình tự enhancer này chỉ được hoạt hóa trong các tế bào B.



TÓM TẮT VỀ DI TRUYỀN HỌC HỆ MIỄN DỊCH

Đáp ứng miễn dịch ở ĐVCXS liên quan đến điều hòa hoạt động gen của một số tế bào bạch cầu chuyên hóa. Sau khi tương tác với các kháng nguyên, các tế bào lympho B biệt hóa thành các tế bào huyết tương sản sinh kháng thể, còn các tế bào lympho T biệt hóa thành các tế bào độc T mang các thụ thể tế bào T đặc trưng kháng nguyên và phá hủy các tế bào mang các kháng nguyên tương ứng.

Sự đa dạng của các loại kháng nguyên và thụ thể tế bào T là do sự tái cấu trúc các gen mã hóa của chúng bằng việc cắt và lắp ráp theo các cách tổ hợp các nhau của các phân đoạn gen mã hóa các phần khác nhau của các chuỗi polypeptit thành phần xảy ra trong quá trình biệt hóa các tế bào.

Đáp ứng miễn dịch thứ cấp cho hiệu quả đáp ứng nhanh và lượng kháng thể tạo ra lớn hơn đáp ứng miễn dịch thứ cấp là nhờ sự có mặt của các tế bào ghi nhớ B và T được biệt hóa từ các tế bào B và T thuần khiết.

Sự đa dạng của các loại kháng thể và thụ thể tế bào T ngoài nguyên nhân do sự tái tổ hợp của các phân đoạn gen mã hóa chúng, còn có thể do sự thay đổi vị trí tái tổ hợp, hay do tính chất siêu đột biến của các trình tự mã hóa các vùng biến đổi của kháng thể và của thụ thể tế bào T.

Các gen mã hóa kháng thể biểu hiện thấp ở các tế bào mầm. Sự tăng cường phiên mã được hoạt hóa bởi sự tái sắp xếp các phân đoạn gen. Chẳng hạn, các gen mã hóa chuỗi nặng của kháng thể được biểu hiện tăng cường do sự thay đổi vị trí giữa promoter và trình tự enhancer.

