

Ревматологиядағы иммуногенетика

Жоспары:

1. кіріспе

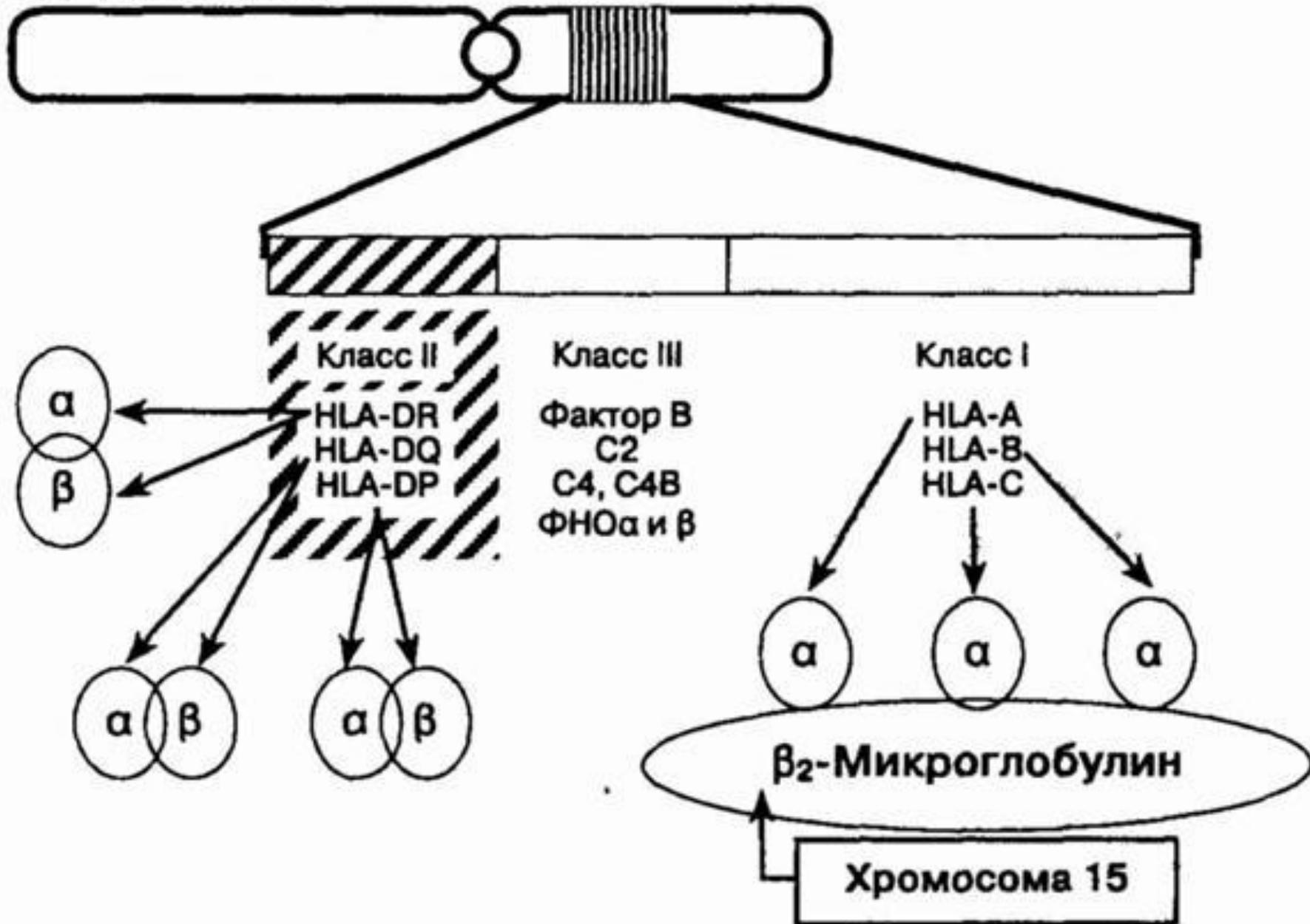
1.1 иммуногенетика түсінігі

1.2 Гистосәйкестіктің басты комплексі және қызметі

2. Что такое главный комплекс гистосовместимости и какова его функция?

- ▶ ГКГ локализован в коротком плече 6-й хромосомы в области, содержащей почти 4 млн пар оснований. Существуют три области, кодирующие три различных класса белков,— комплекс гистосовместимости класса I, II и III (см. рисунок).
- ▶ Самый большой по протяженности участок (почти 2 млн пар нуклеотидов) кодирует молекулы класса I. Более короткий участок (около 1 млн пар нуклеотидов) кодирует молекулы класса II. Функция молекул этих двух классов заключается в презентации антигенов Т-клеткам. Оставшийся участок комплекса гистосовместимости между областями, относящимися к классам I и II, кодирует различные белки, и не способные выявлять антиген.
- ▶ Однако многие белки класса III участвуют в регуляции иммунного ответа, и некоторые из них связаны с возникновением ревматических заболеваний, в том числе С2, С4 и фактор В системы комплемента, факторы некроза опухоли и некоторые белки теплового шока. Молекулы класса I и класса II являются димерами. Комплекс гистосовместимости кодирует α - и β -цепи молекул класса II, но только α -цепи класса I. Р2-Микроглобулин, β -цепь всех молекул класса II, кодируется относительно инвариантной аллелью 15-й хромосомы.

Хромосома 6



3. Существуют ли отличия между комплексом гистосовместимости и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)?

- ▶ В практических целях эти термины взаимозаменяемы. И все же они различны. Термин "главный комплекс гистосовместимости" преимущественно используется для обозначения генов, локализованных в 6-й хромосоме. Этот комплекс кодирует HLA. Термин "человеческий лейкоцитарный антиген" применяется для обозначения молекулярных продуктов генов комплекса гистосовместимости, т. е. HLA-молекулы — белки клеточной поверхности, кодируемые различными локусами комплекса гистосовместимости. Эти белки являются антигенами, поскольку похожи на большинство белков клеточной поверхности и могут быть распознаны Т-клеточными рецепторами и иммуноглобулинами. Впервые они были описаны как человеческие лейкоцитарные антигены (HLA). Однако известно, что они распределены значительно шире, чем только в лейкоцитах. С точки зрения специальной терминологии, "комплекс гистосовместимости" и "HLA" не идентичны.

8. В чем смысл букв-окончаний (А, В...) при аббревиатуре HLA?

- ▶ В аббревиатурах HLA с последующим написанием буквы через дефис, например HLA-A, обозначена специфическая локализация гена в ГКГ, кодирующем конкретную молекулу HLA. HLA-A, HLA-B и HLA-C описывают самые важные характеристики локуса I гена комплекса гистосовместимости.
- ▶ **9. Почему HLA-D получает дополнительные обозначения буквами — R, P, Q?**
- ▶ Буква D характеризует внутреннюю область II класса комплекса гистосовместимости, а не только локус одного гена. Следовательно, чтобы описать фактически существующий локус гена, необходимо большее количество букв. Например, HLA-DP, -DQ и -DR указывают на локусы гена, кодирующего самые важные молекулы класса II.
- ▶ Ситуацию усугубляет и то, что каждая молекула класса II ГКГ состоит из двух отдельных полипептидных цепей, обозначаемых α и β. Поэтому, если написано "HLA-DRA" или "HLA-DRB", это означает локус для HLA-DR α- или β-цепи относительно каждого в отдельности.

▶10. Как буквы (области) А, В, С, D соотносятся с классом комплекса гистосовместимости?

▶Молекулы класса I и II главного комплекса гистосовместимости

▶ КЛАСС 1 HLA-A HLA-B HLA-C

▶Класс 2 HLA-DR HLA-DP HLA-DQ

▶HLA-A, -B, -C являются самыми важными молекулами класса I ГКГ. Все молекулы HLA-D представляют класс II; HLA-DP, -DQ и -DR — самые значимые из них. Используют и другие буквы — E, F, G, H, M, N, O, но они относятся к молекулам класса I (менее важным). Необходимо знать:

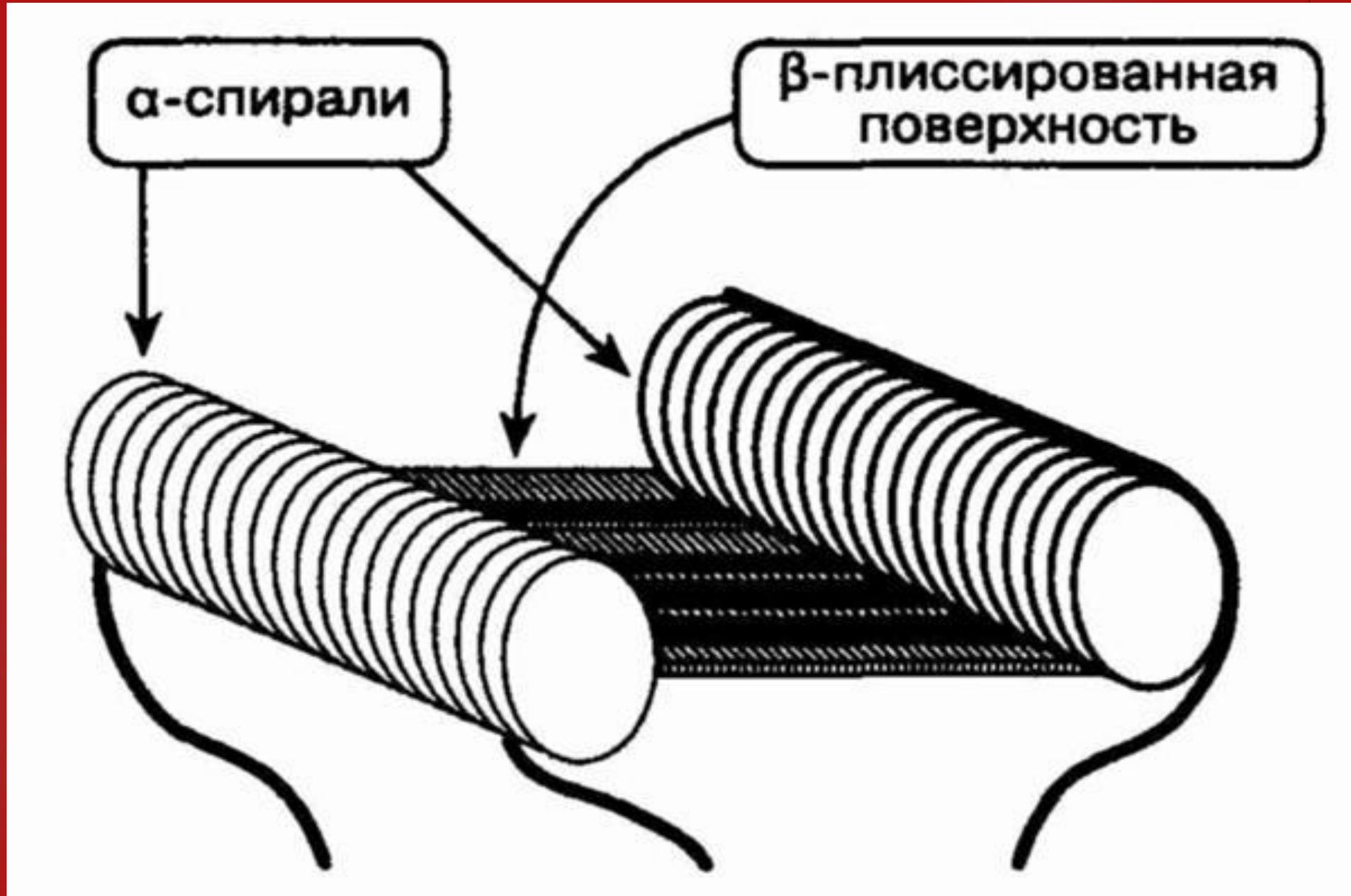
▶• если обозначение HLA не содержит букву D, то это означает класс I ГКГ;

▶• если буква D присутствует в любом сочетании, то это класс 2.

▶ 11. Как происходит связывание антигена?

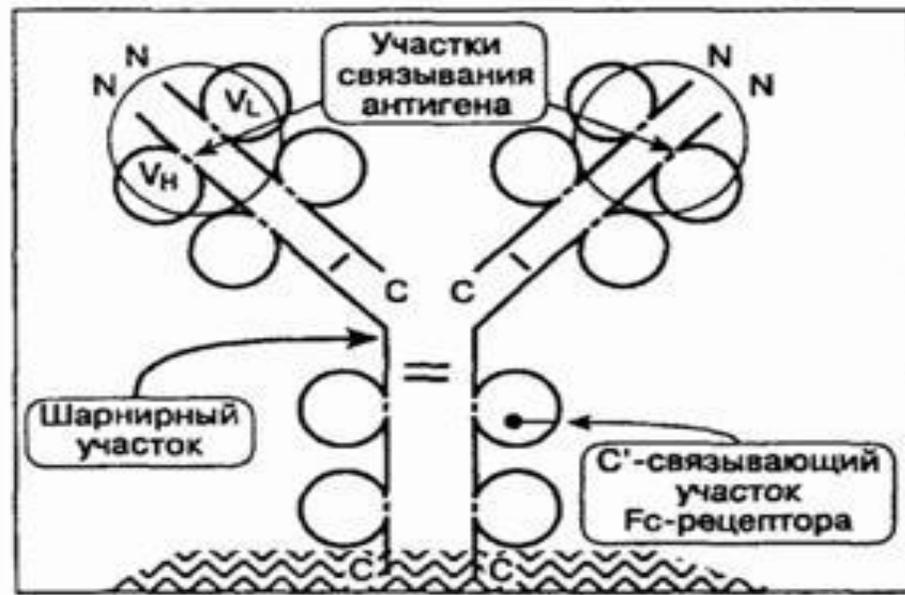
- ▶ Все антигенсвязывающие участки имеют схожую конфигурацию. Существует углубление-борозда, стенки которой образуют α -спирали. Группы непараллельных молекул образуют дно борозды Р-складчатой поверхности. В Т-клеточном рецепторе и ГКГII такое строение обуславливает наличие взаимодействия между аминоконцами α - и ρ -цепей. У иммуноглобулинов антигенсвязывающий участок формируется за счет взаимодействия аминоконцов тяжелых и легких цепей. Молекулы ГКГ типа I отличаются тем, что антигенсвязывающий участок формируется при взаимодействии двух аминоконцов одинаковых α -цепей.
- ▶ Антигены прикрепляются как в зоне стенок из α -спиралей, так и к ρ -складчатому дну. Если Т-клеточный рецептор принимает комплекс пептидов — белок-молекула ГКГ, то он распознает уникальную структуру и заряд антигенного белка и α -спиралей. Т-клеточный рецептор, в отличие от антигена, не может различать детерминанты (β -складчатого дна).
- ▶ Три области с самыми значительными генетическими отличиями (гипервариабельные участки) экспрессируются в каждом сегменте α -спирали и ρ -складчатой области. Такая генетическая изменчивость специфично влияет или выбирает антигены, которые могут быть связаны определенными молекулами. К тому же, она обеспечивает специфичный "отбор" Т-клеточных рецепторов, которые способны взаимодействовать с комплексом антиген-молекула ГКГ, что рассматривается как трех-молекулярное взаимодействие.
- ▶ Данные области коррелируют с предрасположенностью к определенным заболеваниям. При ревматоидном артрите, например, специфичная последовательность аминокислот гипервариабельной области имеет высокую корреляцию с восприимчивостью к заболеванию — между аминокислотами в позиции 67-74 HLA-DR ρ -цепи.

Антигенсвязывающий участок

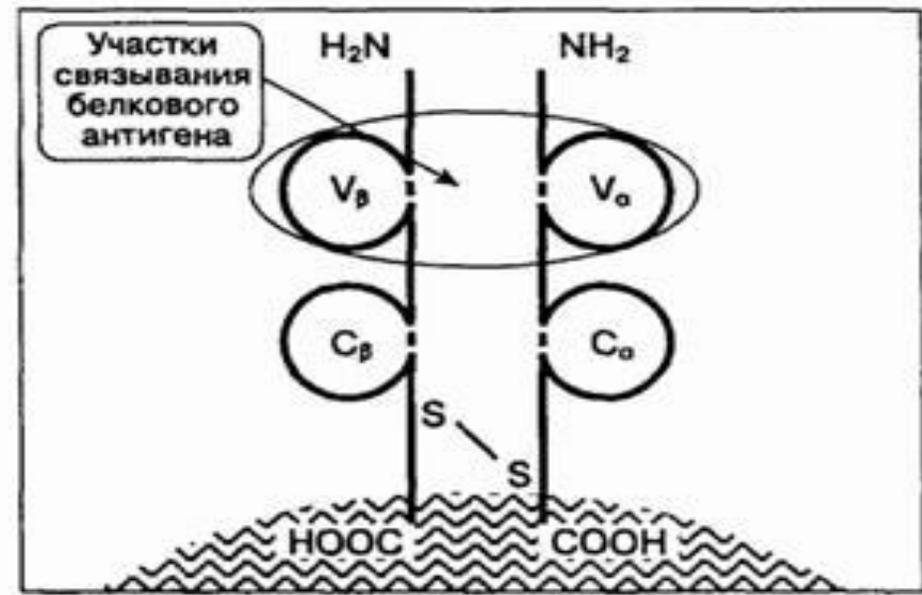


Как устроены четыре молекулы, распознающие антиген?

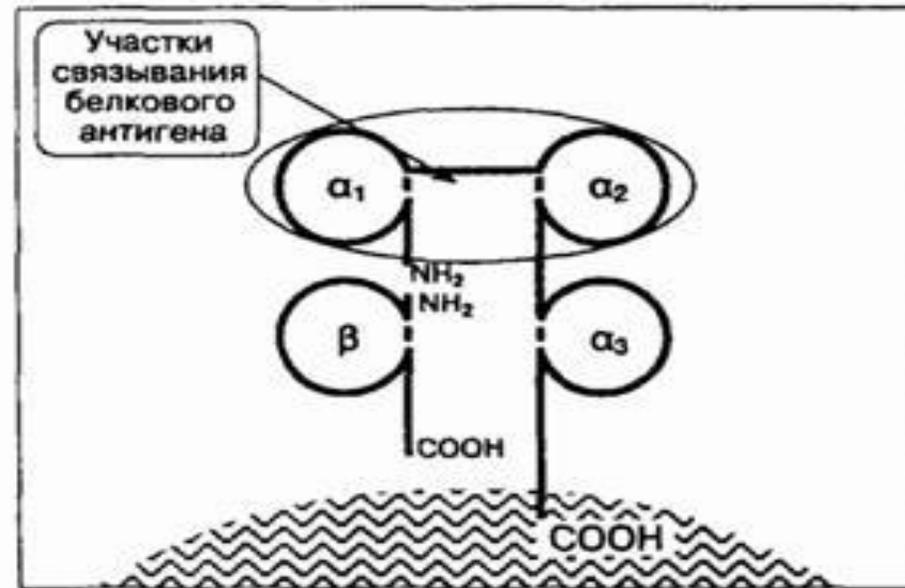
- ▶ Иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы и молекулы ГКГ класса I и II являются трансмембранными, поверхностно-клеточными молекулами (см. рисунок). Каждая из них является димером, имеет две связанных цепи или более. Цепи представляют собой однородную повторяющуюся структуру, происходящую от примордиального гена, известного как "иммуноглобулиновый суперген". У любой молекулы внеклеточно расположено **амино-окончание**; внутриклеточно — **карбокси-окончание** (COOH). Связывание антигена происходит около аминокончания молекулы. Для
- ▶ любой такой молекулы существуют гены, кодирующие необычно большое разнообразие антигенсвязывающей области. Наибольшее разнообразие характерно для трех **гипервариабельных участков (ГВУ 1, 2 и 3)**, расположенных у аминокончалов; максимально — в ГВУ 3. В отличие от этих участков, оставшиеся чрезвычайно малоизменчивы, что способствует связыванию комплекса антиген-молекулы ГКГ и его распознаванию Т-клеточным рецептором.



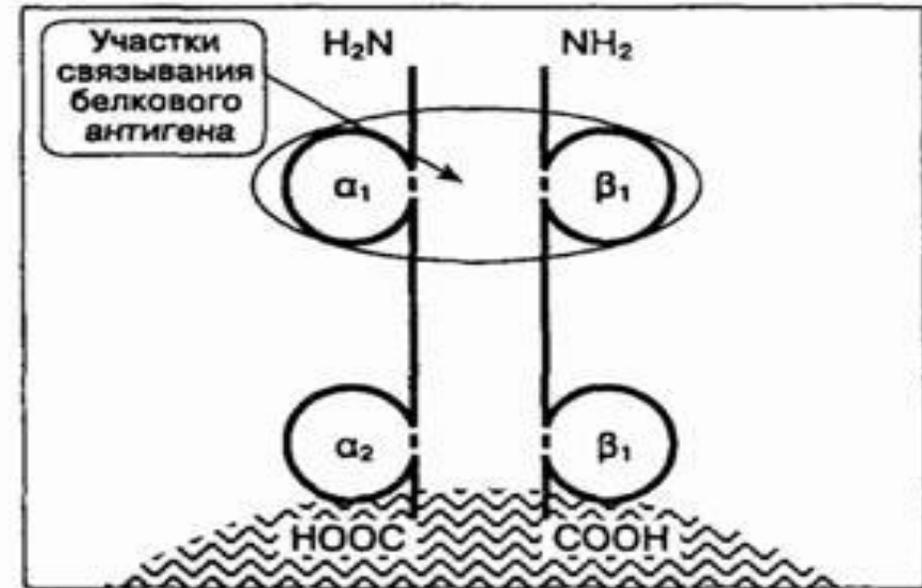
Поверхностный иммуноглобулин



Рецептор Т-клеток



ГКГ класс I



ГКГ класс II

Распределение в клетках	Все ядросодержащие клетки и тромбоциты	<p>Определенные клетки иммунной системы, особенно, если они выполняют роль "профессиональных" антигенпрезентирующих клеток</p> <p>В-клетки Моноциты/макрофаги Дендритные клетки Эпителиальные клетки тимуса Некоторые активированные Т-клетки Некоторые клетки, в которых экспрессия молекулы ГКГ класса II может быть быстро индуцирована, особенно при хронических воспалительных процессах Эндотелиальные клетки Клетки синовиальной оболочки</p>
Размеры	антигена 8-13 аминокислот (в длину)	13-25 аминокислот (в длину)
Тип антигена	Антигенный пептидный фрагмент, входящий в состав цитоплазмы или ядра клетки, воспроизводящих молекулы ГКГ (т. е. эндогенные, или "собственные" пептиды; пептиды облигатных внутриклеточных возбудителей, таких как вирусы и хламидии; антигены опухоли)	Антигенный пептидный фрагмент лизосом, появившийся в результате фагоцитоза или рецепторобусловленного эндоцитоза (т. е. экзогенный или инфекционный агент [бактерии])
Узнавание Т-клетками	CD8+ Т-клетка	CD4+ Т-клетка
Конечный Т-клеточный ответ	Клеточноопосредованная гибель или супрессия клеток, презентующих ГКГ I класса	Фагоцитоз, координируемый Т-клетками, и/или ликвидация антигена антителами

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!