

Иммуногенетика в ревматологий

Выполнила: Кыдыр Б.А

622 - группа

Внутренние болезни

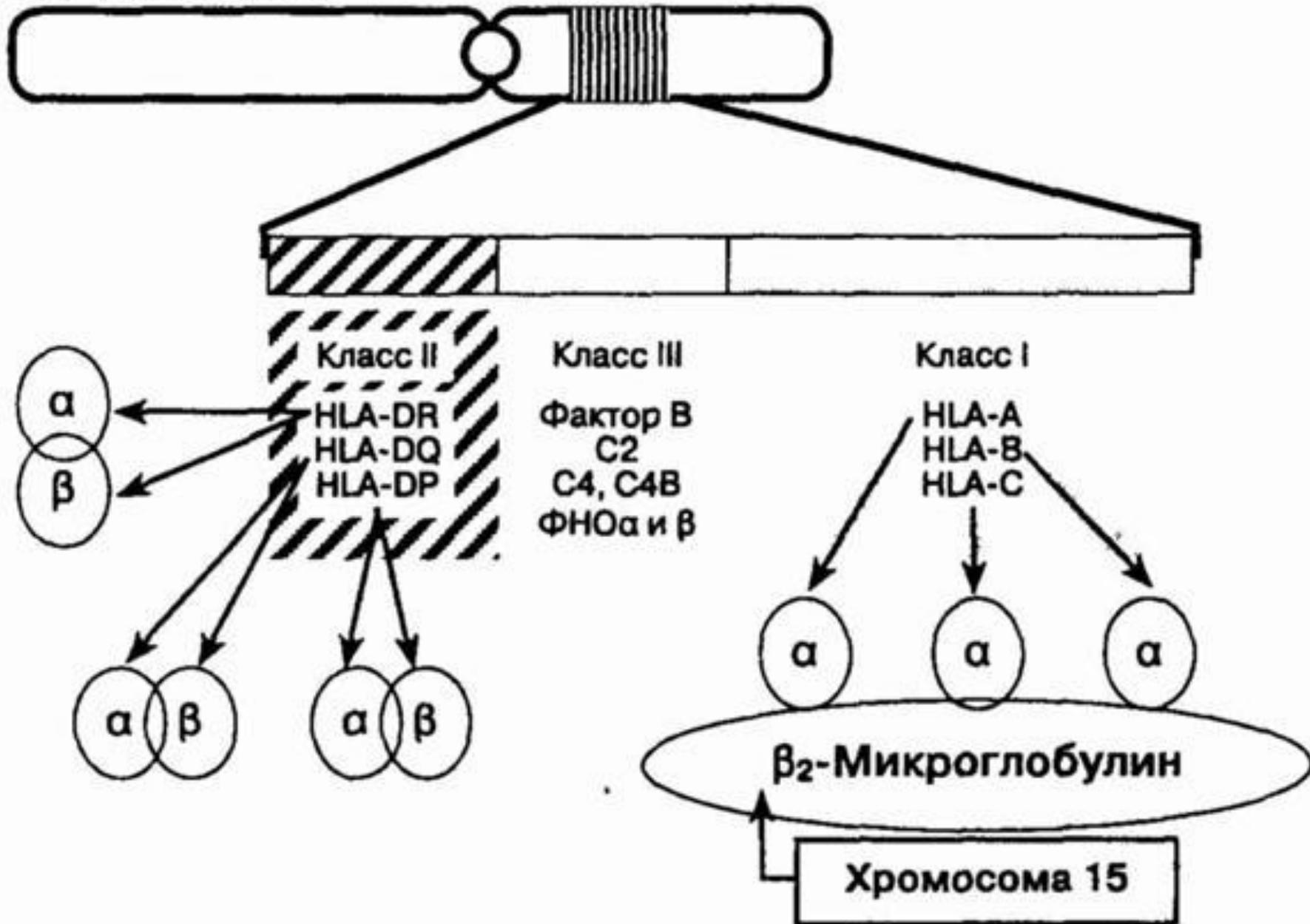
План:

1. Что такое главный комплекс гистосовместимости и какова его функция?
2. Как происходит связывание антигена?
3. Механизмы связи HLA - системы с болезнями
4. Антиген HLA-B27

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 T-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 а и р. Поэтому, если написано "HLA-DRA" или "HLA-DRB", это означает локус для HLA-DR а- 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 IIHLA-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:

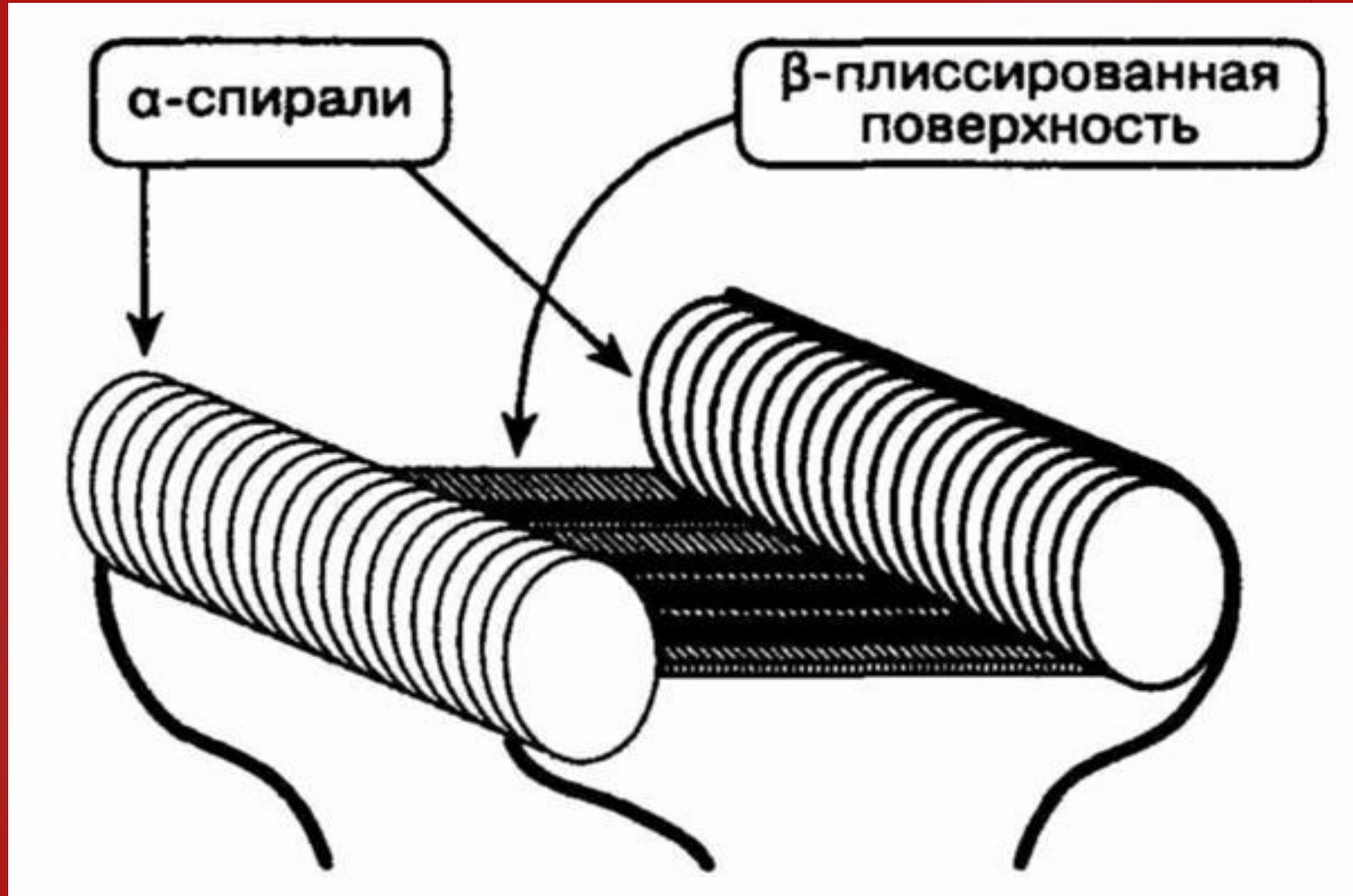
▶• если обозначение HLA не содержит букву D, то это означает класс I ГКГ;

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

▶ 11. Как происходит связывание антигена?

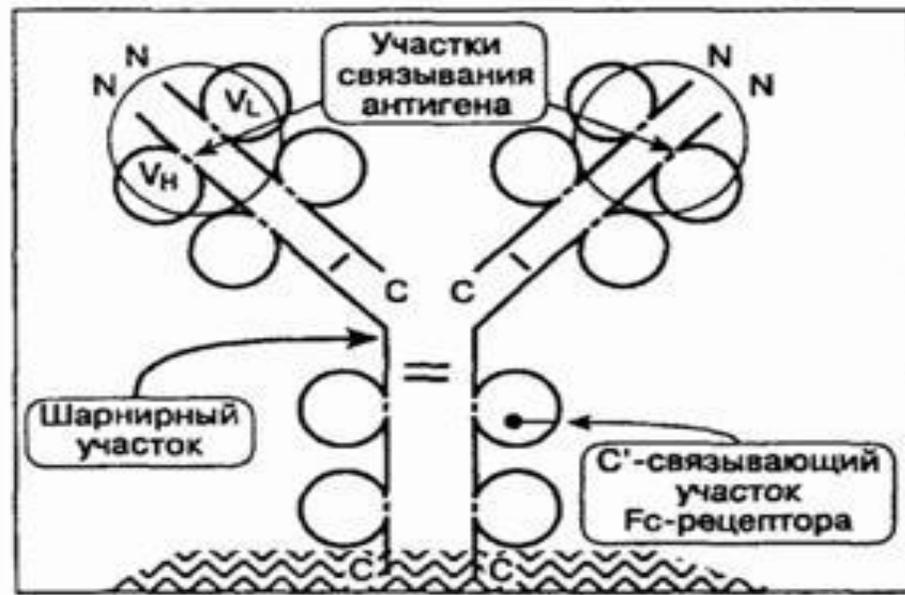
- ▶ Все антигенсвязывающие участки имеют схожую конфигурацию. Существует углубление-борозда, стенки которой образуют α -спирали. Группы непараллельных молекул образуют дно борозды Р-складчатой поверхности. В Т-клеточном рецепторе и ГКГII такое строение обуславливает наличие взаимодействия между аминоконцами 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 (З-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

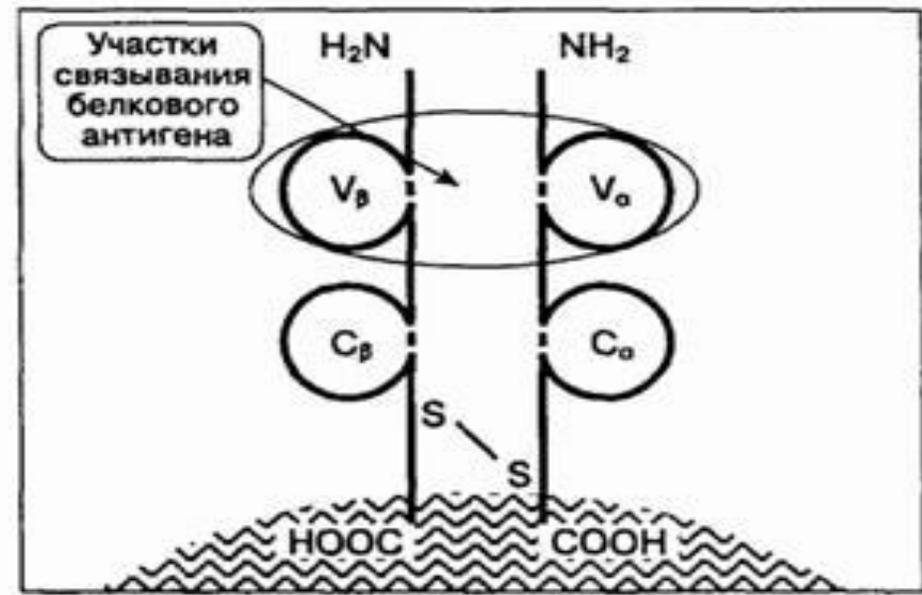


Как устроены четыре молекулы, распознающие антиген?

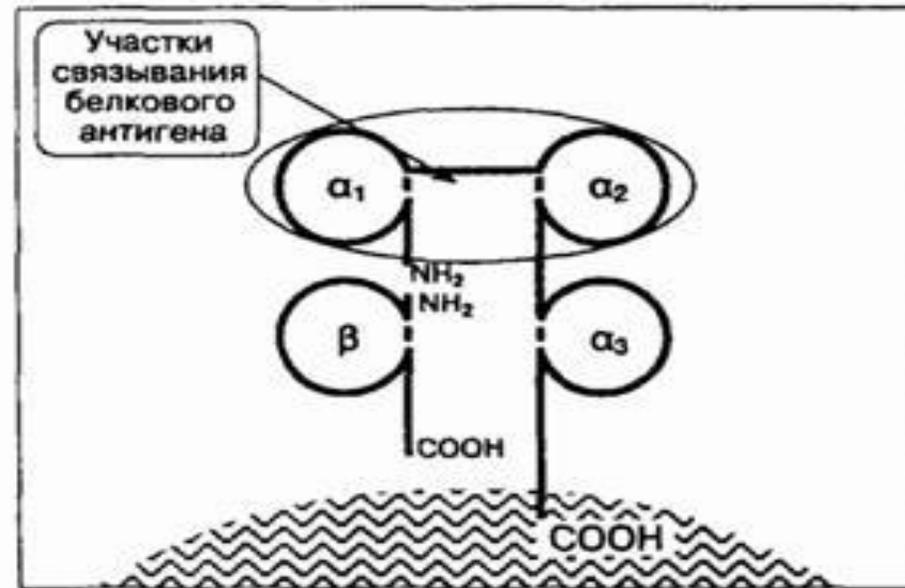
- ▶ Иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы и молекулы ГКГ класса I и II являются трансмембранными, поверхностно-клеточными молекулами (см. рисунок). Каждая из них является димером, имеет две связанных цепи или более. Цепи представляют собой однородную повторяющуюся структуру, происходящую от примордиального 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.



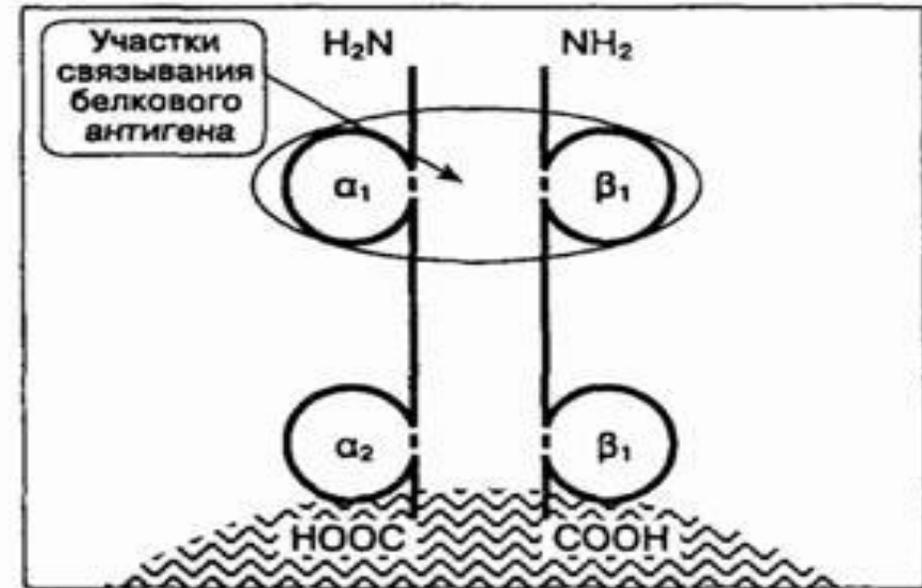
Поверхностный иммуноглобулин



Рецептор Т-клеток



ГКГ класс I



ГКГ класс II

Распределение в клетках	Все ядродержащие 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

Механизмы связи HLA- системы с болезнями

Генетические ассоциации – объясняют 3 гипотезами:

- **Рецепторная** – HLA-Аг рассматриваются как рецепторы, взаимодействующие с некоторыми вирусами, что облегчает их проникновение в клетку.
- **Молекулярная мимикрия** – структурное сходство HLA-Аг с Аг некоторых вирусов и бактерий, вследствие чего иммунная система остается толерантной к чужеродным Аг.
- **Модификация HLA-Аг** – изменение структуры собственных Аг под действием вирусов или др. чужеродных Аг, вследствие чего собственные Аг распознаются как чужеродные (индукция аутоиммунного процесса).

- ▶ HLA-B27 относится к наиболее изученным антигенам и выявление его носительства имеет большое значение в ранней диагностике и выборе тактики лечения при ряде аутоиммунных заболеваний. Антиген HLA-B27 является молекулой главного комплекса гистосовместимости 1-го класса - МНС-I (МНС-major histocompatibility complex), располагающегося на коротком плече хромосомы 6 и кодирующего молекулярные структуры системы HLA (лейкоцитарные антигены человека).
- ▶ Антиген HLA-B27 обнаруживают при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом и спондилитом, увеите и реактивном артрите инфекционного генеза.
- ▶ В качестве инфекционных триггеров предполагаются *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Chlamidia trachomatis*.
- ▶ С выявлением антигена HLA-B27, также ассоциируется группа заболеваний, при которых поражаются не только периферические суставы, но и крестцово-подвздошные сочленения, позвоночник по типу анкилозирующего спондилоартрита.
- ▶ Эти заболевания часто сопровождаются развитием грозных осложнений в виде периферических артритов, офтальмопатий, поражений мочеполового тракта, кишечника и кожи.
- ▶ По современным представлениям роль антигена HLA-B27 состоит в презентации Т-клеткам артритогенного пептида, что вызывает аутоиммунный ответ, направленный против собственных тканей организма.
- ▶ Маркер
- ▶ Высокочувствительный (ДЧ 90%) и высокоспецифичный (ДС 92%) маркер диагностики анкилозирующего

Таблица 1. Частоты аллелей *HLA* среди больных ранним ревматоидным артритом ($n = 118$) и в контрольной группе ($n = 300$)

HLA-DRB1	PPA (2n =236), абс. (%)	Контроль (2n =600), абс. (%)	OR [95% ДИ]	p
*01	41 (17,3)	57 (9,5)	2,0 [1,3–3,2]	0,002
*0101	34			
*0102	6			
*0103	0			
*02	26 (11,0)	119 (19,8)	0,5 [0,3–0,8]	0,003
*15	20 (8,5)	79 (13,2)	0,6 [0,4–1,1]	0,07
*16	6 (2,5)	40 (6,7)	0,4 [0,1–0,9]	0,02
*03	23 (9,7)	45 (7,5)	1,3 [0,8–2,3]	0,4
*04	53 (22,5)	34 (12,6)#	2,0 [1,2–3,3]	0,005
*04(SE+)	44 (18,6)	24 (8,8)#	2,4 [1,3–4,1]	0,002
*0401	30 (12,7)	11 (4,1)	3,4 [1,6–7,5]	0,001
*0404	5 (2,1)	9 (3,3)		
*0405	4 (1,7)	0		
*0408	5 (2,1)	4 (1,5)		
*04 (SE-)	9 (3,9)	10 (3,8)		
*0402	2 (0,8)	4 (1,5)		
*0403	6 (2,5)	2 (0,7)		
*0407	1 (0,4)	4 (1,5)		
*05	34 (14,4)	101 (16,8)	0,8 [0,5–1,3]	0,5
*11	29 (10,6)	85 (14,2)	0,9 [0,5–1,4]	0,5
*12	5 (2,1)	16 (2,6)	0,8 [0,3–2,3]	0,8
*06	24 (10,2)	99 (16,5)	0,6 [0,4–0,9]	0,02
*13	23 (9,7)	85 (14,2)	0,7 [0,4–1,1]	0,1
*1301	12 (5,1)			
*1302	5 (2,1)			
*1303	6 (2,5)			
*14	1 (0,4)	14 (2,3)	0,2 [0,0–1,3]	0,08
*07	20 (8,5)	86 (14,3)	0,6 [0,3–0,9]	0,03
*08	6 (2,5)	11 (1,8)	1,4 [0,5–4,1]	0,6
*09	3 (1,3)	4 (0,7)	1,9 [0,3–10,2]	0,4
*10	6 (2,5)	8 (1,3)	1,9 [0,6–6,2]	0,2

Примечание. 2n — число хромосом у больных и лиц контрольной группы. # — расчеты проведены в группе 135 доноров (2n =270). К аллелям SE+ отнесены *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *10[11]. PPA — ранний ревматоидный артрит, OR — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!