

Лекція 6.

ГЕНЕТИЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ОСНОВНІ БІЛКИ ГОЛОВНОГО КОМПЛЕКСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ

План.

1. Поняття про головний комплекс гістосумісності.
2. Розподіл та функції HLA.
3. Генетична рестрикція.
4. Зв'язок системи HLA з імунopatологією.
- 5.

Головний комплекс гістосумісності (ГКГС, МНС, HLA *Histocompatibility leucocytes antigen*) – це група близько зчеплених генів 6-ої хромосоми, що кодують в основному імунологічно значущі молекули трьох класів (антигени МНС класів I, II, III). Був відкритий під час робіт з алогенної трансплантації, свою назву антигени МНС отримали завдяки здатності спричинювати реакцію відторгнення трансплантату при неспівпадінні за цими антигенами донора та реципієнта. У 80-их роках вивчили структуру білків ГКГС рентгенструктурним аналізом. Молекули ГКГС відносяться до над родини імуноглобулінів. Структурна особливість цих молекул характеризується ділянками з постійною і варіабельною послідовністю амінокислот. Однак на відміну від молекул імуноглобулінів, в яких варіабельні ділянки відрізняються від молекули до молекули, в молекулах МНС вони відрізняються від організму до організму.

Комплекс розташований у людини на 6-ій хромосомі, у мишей – на 17-ій. Комплекс займає значну ділянку ДНК, що включає 4×10^6 пар основ (близько 50 генів).

Основна фізіологічна функція молекул МНС, що розташовані на поверхні клітинної мембрани, полягає в зв'язуванні пептидних фрагментів чужорідних білків і презентація їх Т-лімфоцитам. Без молекул МНС не можлива індукція клітинного імунітету.

Система HLA серед МНС людини вивчені найкраще. Основними особливостями комплексу є полігенія (наявність кількох неалельних генів, білкові продукти яких подібні в структурному відношенні і виконують ідентичні функції) та поліморфізм (присутність багатьох алельних форм одного і того ж гену). Полігенія і поліморфізм визначають антигенну індивідуальність особин даного виду. Для них характерна також кодомінантність – участь обох алелів у визначенні ознаки у гетерозиготній особини (наприклад, успадкування груп крові АВО – алелі є альтернативними варіантами гену в кожному локусі).

Поліморфізм молекул МНС з'являється і закріплюється в ході еволюції. Організми з низькою репродукцією, такі як людина. Мають високу варіабельність в алелях молекул МНС. Високу варіабельність молекул МНС визначили крапкові мутації, генетичні рекомбінації та генні конверсії.

Система HLA включає близько 200 алелів, які входять до трьох основних локусів МНС класу I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) і три локуси МНС класу II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP).

Гени ГКГС діляться на 3 групи. Кожна група включає гени, що контролюють синтез поліпептидів одного із трьох класів. У людини ГКГС А, В- і С-класів відповідальні за утворення важкого ланцюга (α -ланцюга) антигенів (молекул) I класу. Додатковий одно доменний пептид β_2 –мікроглобулін контролюється геном, який не входить до комплексу генів ГКГС I, у людини він розташований на 15-ій хромосомі. Домен α_3 і β_2 –мікро глобулін за амінокислотною послідовністю подібні до константних доменів молекул імуноглобулінів. Група генів ГКГС II класу відповідає за синтез α - і β – ланцюгів даного класу.

α - і β - гени об'єднані в близько зчеплені пари для кожного певного антигену II класу: А і Е у мишей, DP, DQ, DR – у людини. До II класу відносяться пари генів LMP (...) і TAP (...). Низькомолекулярні білки, що контролюються цими генами, приймають участь у підготовці чужорідного антигену до презентації Т-клітинам.

Гени МНС III класу розташовані в межах групи генів МНС або тісно зчеплені з нею. Гени III класу контролюють синтез білків, деякі з яких приймають участь в імунних процесах: один з компонентів системи комплементу, ФНП α - і β .

Наявність в ГКГС генів, більшість з яких кодують імунологічно важливі поліпептиди дозволяє вважати, що цей комплекс еволюційно виник і розвивався спеціально для здійснення імунних форм захисту.

За хімічною структурою антигени HLA являють собою глікопротеїди. Антигени МНС I та II класів входять до надродини імуноглобулінових молекул. Назва антигенів HLA складається із букв та цифр: буква означає ген, а цифра алель цього гену (наприклад, B7, A15 і т.д.).

Фенотип HLA – сукупність антигенів HLA, що знаходяться на поверхні клітин. У фенотипі кожної особини експресується по два HLA-антигени кожного локусу і тому кожний HLA-фенотип практично неповторний. Виражений поліморфізм за HLA-антигенами забезпечує виживання виду.

2. Розподіл та функції HLA. Антигени МНС I класу присутні на поверхні практично всіх клітин, у яких наявне ядро і на тромбоцитах, окрім клітин нейроглії та клітин ворсинчастого трофобласту людини. Велика кількість їх на поверхні лімфоцитів, значно менша на клітинах печінки, легень та нирок, зрідка зустрічаються на клітинах мозку та клітинах скелетних м'язів.

Молекули МНС I класу являють собою гетеродимер, що включає важкий α -ланцюг і однодоменний β_2 –мікроглобулін, нековалентно зв'язаний з основним поліпептидом. Важкий ланцюг має 3 α -домени. Конформація α -3 домену і β_2 –мікро глобуліну нагадує складчасту структуру Ig. Основні властивості антигенів I класу – зв'язування пептидів і презентація їх в імуногенній формі для T-клітин залежить від α -1 і α -2 доменів. Ці домени мають α -спіральні ділянки, які при взаємодії між собою утворюють щілину – місце зв'язування пептиду. Саме цей комплекс визначає імуногенність екзогенного пептиду, його можливість взаємодіяти з антигенрозпізнаючим центром T-клітинного рецептора CD8-лімфоцитів.

Окрім цього, молекули МНС I класу виконують наступні функції: можуть входити до складу рецепторів гормонів (відомий факт зниження зв'язування інсуліну після видалення з поверхні клітини МНС I класу); вони є класичними трансплантаційними антигенами; маркерами диференційовки Т-лімфоцитів; є розпізнаними структурами при взаємодії між цитотоксичними Т-лімфоцитами та інфікованими вірусами клітинами-мішенями. У мишей молекули МНС класу I мають відношення до диференційовки у ембріону. МНС приймають участь також і в неімунних процесах, що опосередковані гормонами, наприклад, яйценосність у курей. Описані випадки асоціації продуктів МНС з рецепторами глюкагону, епідермального фактору росту і γ -інтерферону.

Молекули МНС II класу присутні на поверхні В-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, антигенпрезентуючих клітин (моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, клітин Купфера, альвеолярних та перитонеальних макрофагів тощо). Антигени МНС II класу можуть з'являтися на ендотелії капілярів та багатьох епітеліальних клітинах при активації γ -інтерфероном.

Молекули МНС II класу також гетеродимери, побудовані з нековалентно зчеплених α - і β -ланцюгів, кожен з яких включає по 2 домени. Антигензв'язуюча ділянка як і в молекулі I класу, формується α -спіральними ділянками доменів α - і β -1. Очевидна загальна структурна подібність між цими двома класами антигенів.

Функції антигенів МНС класу II: забезпечують взаємодію між Т-лімфоцитами і макрофагами в процесі імунної відповіді. Т-хелпери (CD4-лімфоцити) розпізнають чужорідний антиген лише після переробки його макрофагами, з'єднання з антигенами HLA II класу і появи цього комплексу на поверхні антигенпрезентуючої клітини.

Для антигенів МНС класу III властиві наступні функції: контроль за продукцією білків теплового шоку за умов стресу, відновлення пошкоджених білків в клітині, їх виявленню за останні роки надають значення для розпізнавання хронічної інфекції; вони контролюють C4 і C2 компоненти

комплементу, фактор В, туморнекротичний фактор; на відміну від молекул МНС класів I та II не приймають участі за контролем імунної відповіді.

3. Генетична рестрикція полягає в тому, що необхідною умовою взаємодії імунокомпетентних клітин в імунній відповіді є експресія на їх мембранах антигенів МНС, при цьому клітини, що взаємодіють повинні мати один і той самий генотип МНС. Здатність Т-лімфоцитів розпізнавати чужорідні антигени лише в комплексі з АН ти генами HLA називають **обмеженням по HLA**.

Рестрикція ім. унного розпізнавання цитотоксичними лімфоцитами відбувається за антигенами МНС класу I. У людей, що виздоравлиють від вірусного захворювання (грипу, наприклад) і які експресують HLA-A2, цитотоксичні лімфоцити можуть вражати заражені вірусом грипу клітини-мішені, що експресують антигени HLA-A2, але не інший набір антигенів.

Рестрикція за антигенами МНС класу II спостерігається за презентації антигену Тх і ефекторними Т-лімфоцитами.

“Навчання” Т-клітин розпізнавати антиген тільки в контексті молекул певного гаплотипу відбувається в тимусі.

Жодна генетична система організму не має такої кількості алельних форм певного гену, як ГКГС. У людини число алельних варіантів найбільше – від 20 до 72 для генів I класу і DP_β, DQ_β, DR_β генів II класу. Гени, що контролюють α-ланцюг антигенів II класу характеризуються меншою мінливістю, а у гена DR_α вона взагалі відсутня.

Тривавлий час біологічний сенс такого вираженого поліморфізму залишався незрозумілим. За останні роки доведено, що такий поліморфізм безпосередньо пов'язаний з процесом презентації антигенних епітопів Т-клітинам.

Алельні форми антигенів ГКГС можуть відрізнитись один від одного по 20 амінокислотних залишках. Більшість амінокислотних замін локалізовані в NB-кінцевій частині молекул, головним чином в ділянках, що формують антигензв'язуючі ділянки. Саме в цій мінливості полягає потенційна можливість взаємодіяти з різними пептидами.

З поліморфізм ом ГКГС пов'язаний генетичний контроль імунної відповіді. Якщо амінокислотні залишки, що формують щілину Бюркмана у антигенів II класу не можуть зв'язати екзогенний пептид, Т-хелпери залишаються ареакивними і їх допомога в синтезі антитіл В-лімфоцитами не реалізується. Саме ця обставина є причиною генетично детермінованого дефекту в імунному реагуванні.

Формування різноманітності генів ГКГС пов'язані з тандемними дуплікаціями, точковими мутаціями, рекомбінацією і конверсією генетичного матеріалу. ТанDEMні дуплікації – процес повторення висхідного гену на тій же хромосомі, відомий для генів Ig. Спонтанні заміни окремих нуклеотидів в процесі редуплікації ДНК (точкові мутації) призводять до формування алельних генів, які визначають поліморфізм білків. Генна конверсія – це рекомбінація між окремими ділянками гомологічних хромосом в процесі мейозу, в результаті чого може відбутись обмін ділянок хромосом або окремих генів.

Кожному індивідууму властивий свій набір генів (генотип HLA), що є сукупністю материнських та батьківських генів. Абсолютно однаковий набір генів та антигенів HLA спостерігається лише у однойцевих близнюків.

4. Зв'язок системи HLA з імунopatологією.

В основі феномену мімікрії лежить спільність окремих епітопів HLA людини і деяких мікроорганізмів, в цих випадках не розвивається імунна відповідь. У випадках трансформації окремих епітопів HLA за умов взаємодії з антигенами збудників розвивається імунна відповідь проти власних HLA-антигенів, ініціюються пат логічні авто імунні реакції.

Доведено значення визначення антигенів HLA для діагностики захворювань: HLA B27 (виявляють у 90% пацієнтів із хворобою Бехтерева) Крім того, відомості про HLA-фенотип конкретної людини мають важливе значення в клінічній трансплантології, судовій медицині, а також в антропології для встановлення взаємозв'язків різних популяцій. З лікувальною метою HLA-антигени використовують для лікування звичного не виношування вагітності у подружніх пар, що сумісні за HLA-антигенами методом імунізації

жінки до настання вагітності клітинами чоловіка, що експресують широкий спектр HLA-антигенів.