

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА



ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Понятие о главном комплексе гистосовместимости
- Роль молекул МНС I и МНС II классов в межклеточной кооперации и иммунном ответе
- Представление о генезисе генетически обусловленных заболеваниях

- **Иммунный ответ на любое антигенное воздействие является строго специфическим**
- **Сила иммунного ответа зависит от эффективности антигенного распознавания**



- **Интенсивность иммунного ответа является генетически детерминированной**
- **Специфический участок генов на определенной хромосоме отвечает за наследование этого признака**

ЛИГАНДРАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- **TCR** Т – клеточный рецептор
(T-cell receptor)
- **BCR** В – клеточный рецептор
(B-cell receptor)

**□ HLA был открыт в 1952 г.
при изучении антигенов
лейкоцитов.**

**Антигены HLA представляют
собой гликопротеиды,
находящиеся на поверхности
клеток и кодируемые группой
тесно сцепленных генов 6-й
хромосомы.**

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (ГКГС)

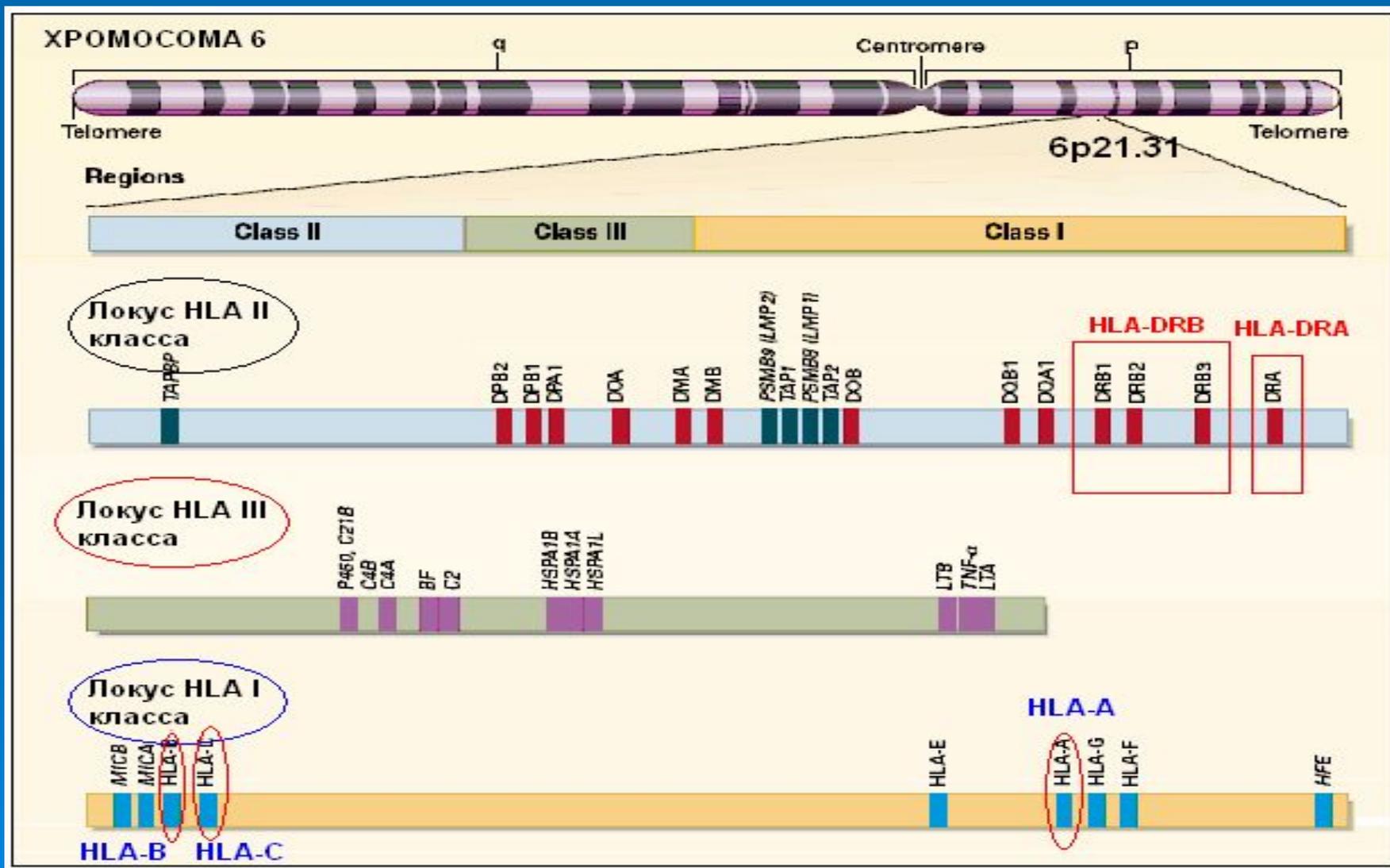
= *MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX* (МНС)

= *HUMAN LEUKOCYTES ANTIGEN* (HLA)

- ▣ ЭТО КОМПЛЕКС БЛИЗКОСЦЕПЛЕННЫХ ГЕНОВ, КОТОРЫЕ САМИ И ЧЕРЕЗ КОДИРУЕМЫЕ ИМИ ПРОДУКТЫ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОК, РЕАЛИЗУЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

У КАЖДОГО ЧЕЛОВЕКА HLA-СИСТЕМА
ТОЖДЕСТВЕННА, ЕДИНА И ИНДИВИДУАЛЬНО
НЕПОВТОРИМА

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛОКУСА HLA (MHC) – на хромосоме 6, район 6p21.31



ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГКГС

□ ПОЛИГЕННОСТЬ - наличие нескольких неаллельных генов, белковые продукты которых сходны в структурном отношении и выполняют идентичные функции

т.е. система HLA содержит гены, которые проявляются более чем в одной фенотипической форме и наследуются в соответствии с законами Менделя

Это приводит к существованию необычайно сложной системы презентации антигена

ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГКГС

ПОЛИМОРФИЗМ - присутствие многих аллельных форм одного и того же гена.

Полиморфизм комплекса HLA обеспечивает механизм иммунного контроля антигенного гомеостаза человеческой популяции и тем самым обеспечивает ее выживаемость в среде быстро эволюционирующих микроорганизмов

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ГКГС

1. Контроль функциональных проявлений иммунной реактивности
2. Определение силы и специфичности иммунного ответа
3. Представление пептидных антигенов T-лимфоцитам
4. Участие в распознавании экзогенных антигенов
5. Участие в межклеточных взаимодействиях и развитии иммунного ответа
6. Определение предрасположенности к заболеваниям
7. Маркеры «своего» в организме
8. Вызывают реакцию отторжения антиген-несовместимых трансплантатов тканей донора

I КЛАСС ГЕНОВ (HLA I)

включает локусы, детерминирующие синтез

- трансплантационных антигенов, стимулирующих выработку антител
- трансплантационных антигенов на цитотоксических лимфоцитах (CD8+)

МОЛЕКУЛЫ I КЛАССА СОДЕРЖАТСЯ НА ПОВЕРХНОСТЯХ ВСЕХ ТИПОВ КЛЕТОК, КРОМЕ ЭРИТРОЦИТОВ, НЕЙРОНОВ И ВОРСИНЧАТОГО ТРОФОБЛАСТА.

СТРОЕНИЕ: гетеродимеры, состоящие из двух полипептидных цепей - тяжелой (α -цепь) и легкой (β -цепь). Из них только тяжелая цепь является продуктом ГКГС, и именно с ней связаны иммунологические функции HLA-1. Легкая цепь представлена $\beta 2$ -микроглобулином, который локализован на 15-ой хромосоме, его основная роль сводится к транспорту цепи для построения молекулы I класса.

МОЛЕКУЛЫ II КЛАССА (HLA II)

имеются первоначально только на клетках, представляющих антигены Т-лимфоцитам:

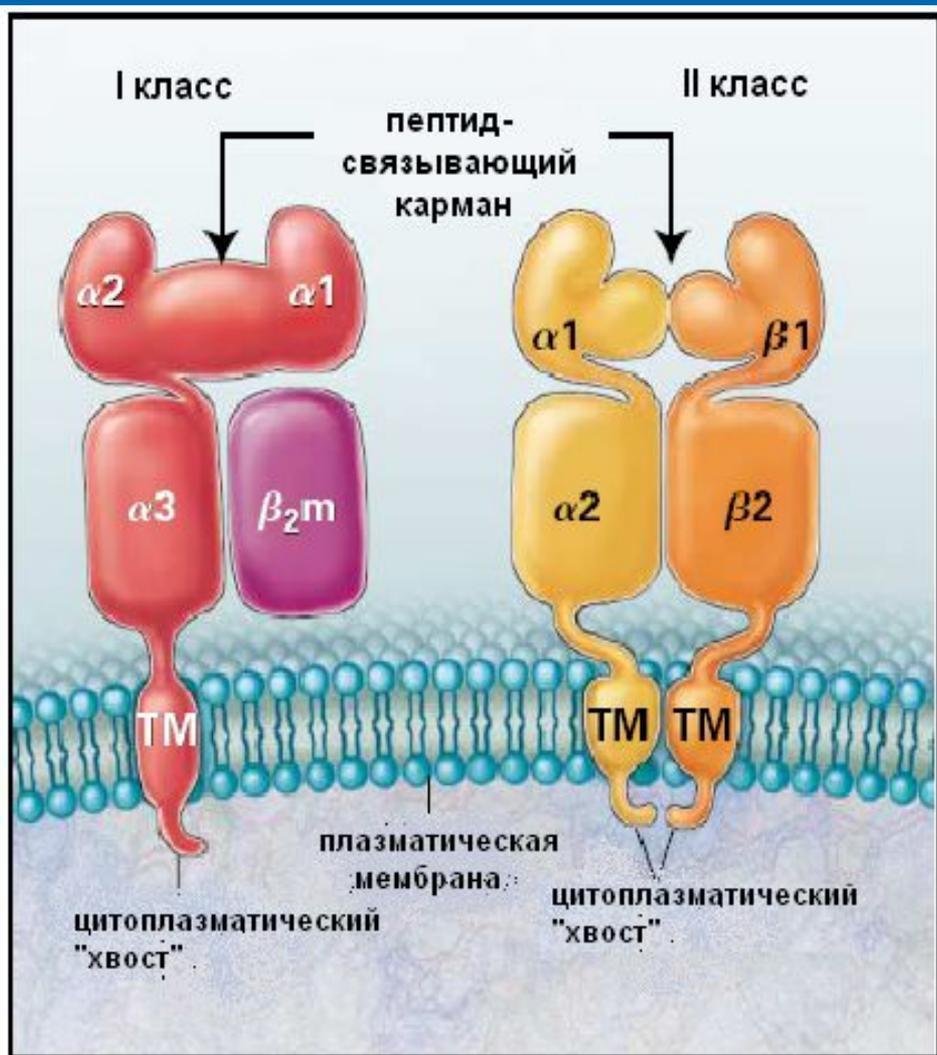
- макрофагах
- В-лимфоцитах
- дендритных клетках
- эпителии тимуса
- клетках Лангерганса
- специализированных эпителиоцитах
- активированных Т-лимфоцитах

Под влиянием IFN γ или других цитокинов гены HLA-2 могут появляться на других клетках (фибробластах, эндотелиоцитах, тироцитах).

СТРОЕНИЕ: это мембранные сиалогликопротеиды, состоящие из 2 мембранных цепей α и β примерно одного размера. Обе цепи являются продуктами ГКГС и участвуют в реализации его иммунологических функций.

К HLA-2 относятся гены локусов HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP и открытые новые гены HLA-DOB, HLA-DNA, HLA-DM, а также неклассические гены TAP1 и TAP2 (transporter associated with antigen processing).

Структура HLA-молекул I и II классов



Молекулы HLA (MCH) I класса представлены на поверхностной мембране соматических клеток (т.е. маркеры своего)

Молекулы HLA (MCH) II класса экспрессируются в В лимфоцитах, активированных Т-клетках, макрофагах, дендритных клетках, тимусных эпителиоцитах (т.е. играют ключевую роль в процессах распознавания антигенов)

III КЛАСС генов ГКГС

контролирует:

1. синтез компонентов системы комплемента (С2, С4, фактор В)
2. гены СУР, контролирующие активность ферментов цитохрома Р450
3. гены белков теплового шока, участвующих во внутриклеточном транспорте и представлении антигенов
4. гены TNF (фактора некроза опухолей)

РЕСТРИКЦИЯ

Это зависимость Т - клеточных
реакций от ГКГС

(restriction - ограничение)

□ Распознаются антигены (продукты их протеолиза), презентируемые МНС - молекулами антигенпредставляющих клеток

□ Т-лимфоциты рестриктированы по МНС

□ CD4+-клетки рестриктированы по МНС – II

□ CD8+-лимфоциты - по МНС - I

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

1. Антигены гистосовместимости являются составными частями клеточных мембран
2. МНС I присутствует на внутриклеточных мембранах всех ядродержащих клеток и определяет защиту от вирусных, внутриклеточных бактериальных инфекций
3. МНС II присутствует на внешних структурах мембраны антигенпрезентирующих клеток и определяет защиту от внеклеточных инфекций
4. Химическая структура молекул гистосовместимости - гликопротеиды
5. Основное назначение системы МНС - контроль иммунного ответа, его силы и характера. Биологическая целесообразность формирования МНС - контроль постоянства антигенного гомеостаза, удаление преимущественно измененных «своих» клеток, а затем в процессе эволюции - приобретение способности участвовать в уничтожении генетически чужеродных веществ.

ГИПОТЕЗЫ АССОЦИАЦИИ HLA-АНТИГЕНОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- HLA-антигены принимают непосредственное участие и прямо включаются в патогенез заболевания
- Существуют специальные IR-гены (усиливающие иммунный ответ), которые тесно связаны с ГКГС. При этом происходит неравновесное сцепление между HLA-антигенами и IR-генами.

Гипотезы, объясняющие механизмы включения продуктов HLA- комплекса в патогенез заболеваний

- РЕЦЕПТОРНАЯ ГИПОТЕЗА
- ГИПОТЕЗА МОЛЕКУЛЯРНОЙ
«МИМИКРИИ»
- ГИПОТЕЗА О МОДИФИКАЦИИ
- ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ
НЕКЛАССИЧЕСКИХ HLA-ГЕНОВ

РЕЦЕПТОРНАЯ ГИПОТЕЗА

- ▣ Определенные антигены HLA являются рецепторами для вирусов, облегчающими их фиксацию и проникновение в клетку

ГИПОТЕЗА МОЛЕКУЛЯРНОЙ «МИМИКРИИ»

- Некоторые микроорганизмы несут поверхностные специфичности, идентичные HLA-структурам макроорганизма хозяина. Поэтому развивается толерантность к данным микроорганизмам, в связи с чем распознавание не происходит, и развивается заболевание вследствие неотвечаемости иммунной системы на данные антигены

ГИПОТЕЗА О МОДИФИКАЦИИ

- Происходит модификация (изменение) аутологичного (своего) антигена, который в последующем распознается иммунной системой как чужеродный.
- Это приводит к срыву толерантности

ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ НЕКЛАССИЧЕСКИХ НЛА-ГЕНОВ

- Гены HSP, ОНФ, недостаточность C4a и C2 фракций комплемента ассоциируются с СКВ и пиогенной инфекцией

Примеры HLA-ассоциированных заболеваний

HLA-генотип	Заболевание
<i>HLA-B, HLA-DR</i>	Атопическая бронхиальная астма
<i>HLA-DR2</i>	Проказа
<i>HLA-DQB1*0503 II</i>	Туберкулез (у жителей Камбоджи)
<i>HLA-DRB1, DQA1, DQB1 и DPB1.</i>	Сахарный диабет 1-го типа

АССОЦИАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HLA-СИСТЕМЫ С ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

Заболевание	Ассоциации с аллельными вариантами
Инсулинозависимый сахарный диабет	HLA-DR-4, HLA-DR-2, HLA-DR-3
Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит)	HLA-B27
Болезнь Аддисона	HLA-B8
Рассеянный склероз	HLA-A3, HLA-B17
Пыльцевая аллергия	HLA-B7
Тиреотоксикоз	HLA-A2
Инфекционный мононуклеоз	HLA-B35
Нейродермит	HLA-B7, HLA-DR-4
Ассоциации развития инфаркта сердца	HLA-B12, HLA-B22, HLA-DR-4

Гены-кандидаты атопических заболеваний

- 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (*IL4, IL5, IL13, HLA-DR, TCRA*);
- 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (*LTC4S, PAFAH, NOS3*);
- 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (*IL4RA, HTR2A, ABRB2, FCER1B*);
- 4) гены факторов транскрипции (*STAT6, JAK1, JAK3, NFYB*);
- 5) другие гены (*GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1*).

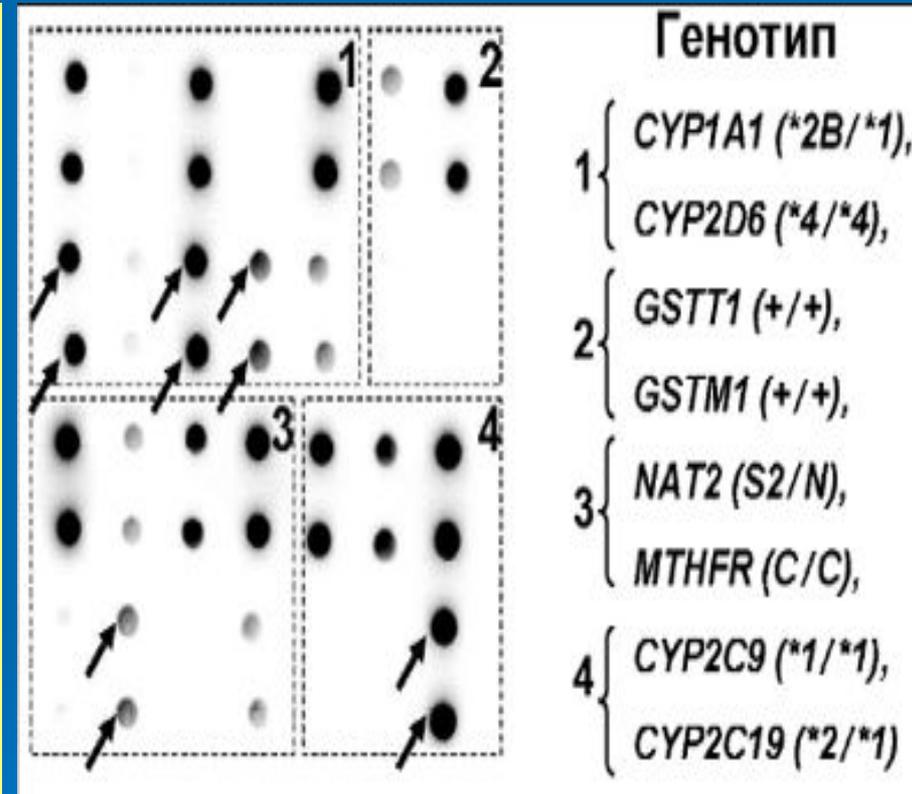
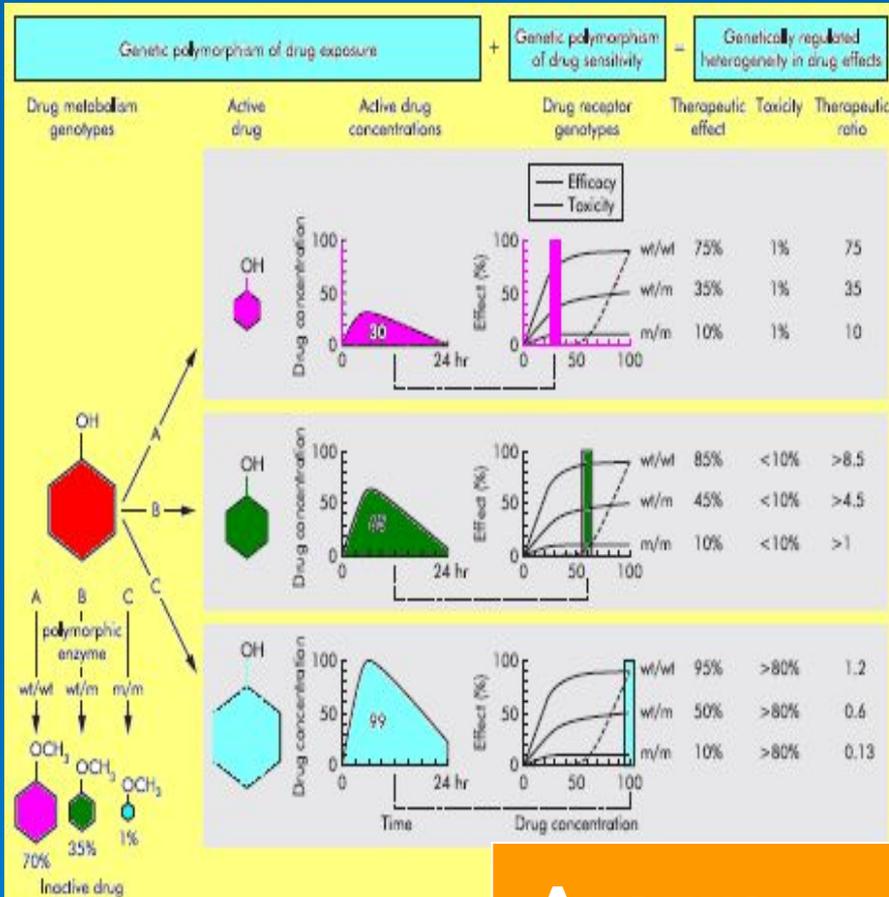
Гены ферментов биотрансформации

- ▣ *CYP1A1* 462Ile/Val (цитохром P450 1A1) - пищевая аллергия, эозинофилия
- ▣ *GSTP1* Ile105Val (глутатион S-трансфераза) - протективный фактор в отношении развития атопического дерматита
- ▣ *GSTT1* и *GSTM1* (глутатион S-трансфераза) – пищевой аллергия

КАТЕГОРИИ СТЕПЕНИ РИСКА ЗАБОЛЕТЬ ДАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ИЛИ ГРУППОЙ БОЛЕЗНЕЙ

1. Иммунные расстройства: миастения Гравис, СКВ, дефициты иммуноглобулинов
2. Болезни с аутоиммунным компонентом: инсулинозависимый сахарный диабет, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит
3. Болезни неизвестной этиологии: рассеянный склероз, псориаз
4. Болезни без иммунного компонента: идиопатические гематохроматозы, конгенитальная дисплазия

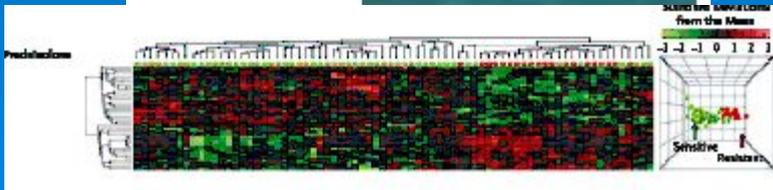
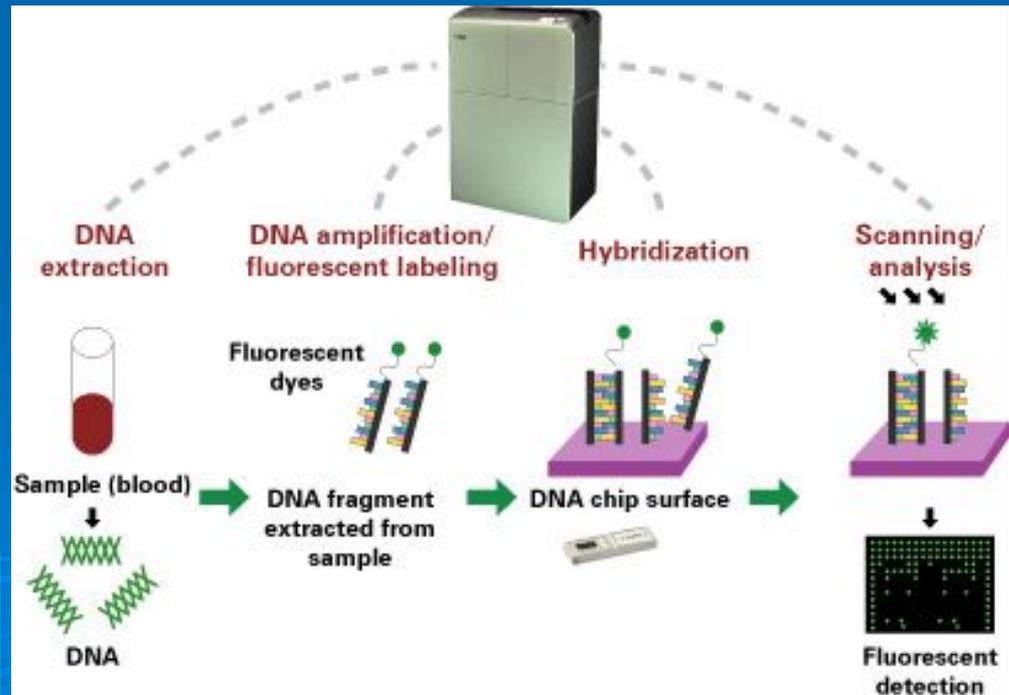
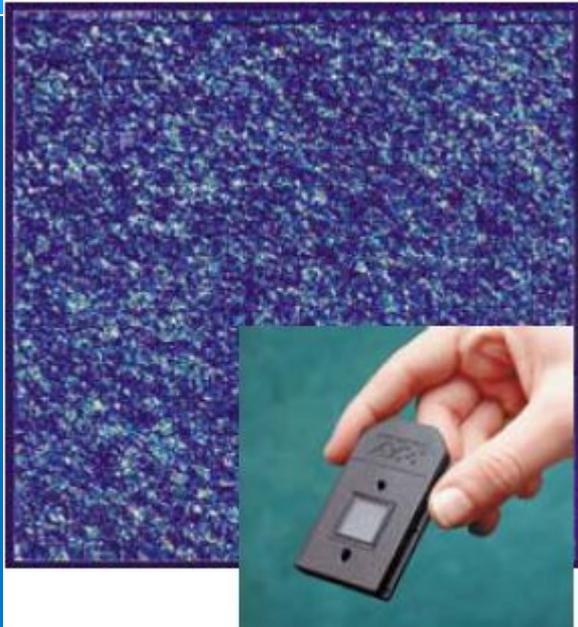
Множественные генные детерминанты лекарственного ответа



Анализ полиморфизма в генах системы биотрансформации и фармакогенетика с помощью биочипов

Методы ДНК-чипов

Решающие успехи в идентификации и массовом сканировании однонуклеотидных замен связывают с разработкой методов чипов. В обычном варианте чипы представляют собой серию коротких олигонуклеотидных последовательностей (различных по своему составу), зафиксированных на твердой поверхности (стекле), так что на 1 см² поверхности можно разместить до 10 000 таких последовательностей, причем позиция каждого из них четко определена и хорошо идентифицируется в автоматическом режиме.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-АНТИГЕНОВ НЕОБХОДИМО ПРИ:

1. Типировании тканей с целью подбора донора реципиенту (пересадка органов, костного мозга). Успешная пересадка органов зависит от совместимости по антигенам HLA-DR, HLA-DQ, HLA-B, HLA-A.
2. Для установления связи экспрессии определенных антигенов и предрасположенности к тому или иному заболеванию. Наиболее сильная корреляция выявлена между наличием HLA-B27 и болезнью Бехтерева (95% больных имеют этот антиген). Предрасположенность к аллергии и аутоиммунным заболеваниям ассоциирована с конкретными фенотипами HLA-системы, как и резистентность к инфекциям.
3. При оценке иммунного статуса, когда используется выявление активированных Т-клеток, несущих HLA-DR антигены.
4. В антропологических исследованиях рас и народностей.