



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ



РОЛЬ ГЕНІВ ГІСТОСУМІСНОСТІ В РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Робота виконав: Алексєєв Єгор Юрійович
студент 3 курсу Фм21(4.10д)-05

Науковий керівник: Рибак Вікторія Анатоліївна
проф. кафедри нормальної та патологічної фізіології НФаУ

Харків 2023

КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ

Головний комплекс гістосумісності – це група близько зчеплених генів 6-ої хромосоми, що кодують в основному імунологічно значущі молекули трьох класів (антигени МНС класів I, II, III). Основною, первинною, функцією антигенів гістосумісності є презентація так званих антигенних пептидів – фрагментів чужорідних або власних білкових антигенів для розпізнавання Т-клітинами. Молекули МНС є поверхневими маркерами "свого" в разі, якщо вони презентують фрагменти власних білків організму, і маркером "чужого", якщо вони з'являються в комплексі із фрагментами білків, які в нормі не характерні для організму.

Мета дослідження: дослідити роль МНС у процесі імунної відповіді, які реакції лежать в основі такої відповіді та охарактеризувати методи вивчення системи гістосумісності людини.

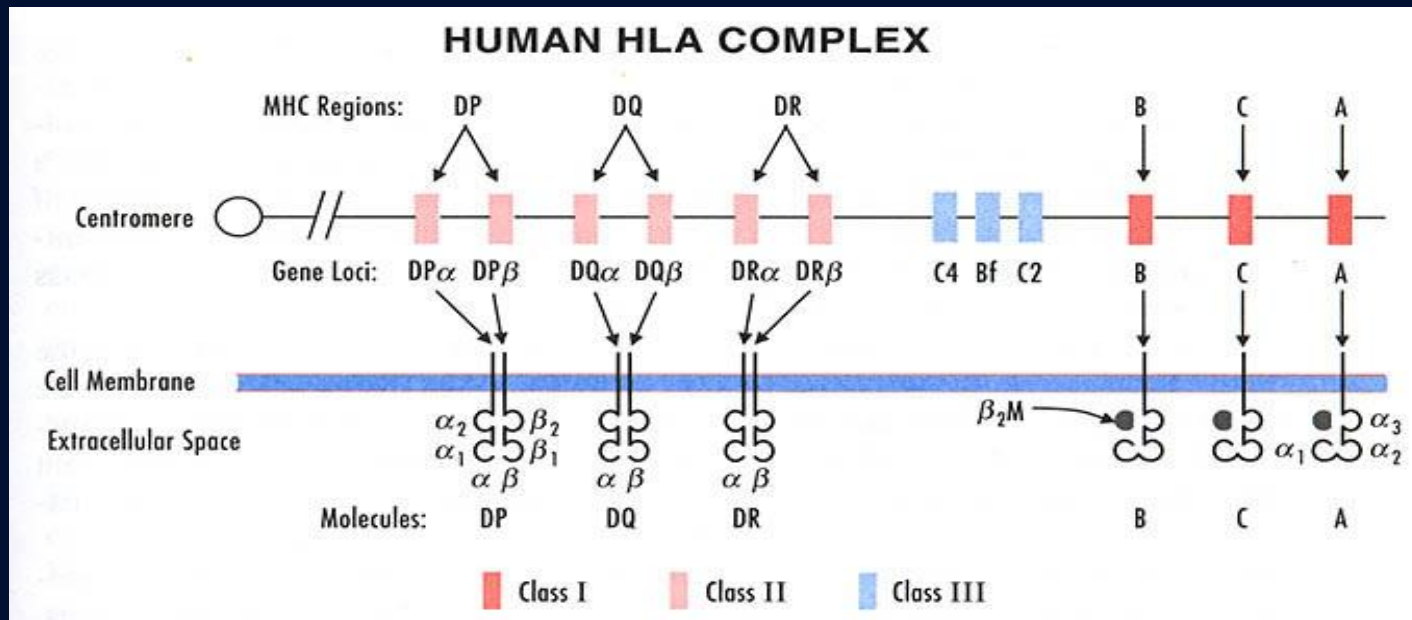


КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ

Продукти генів МНС поділяють на три класи (I, II і III).

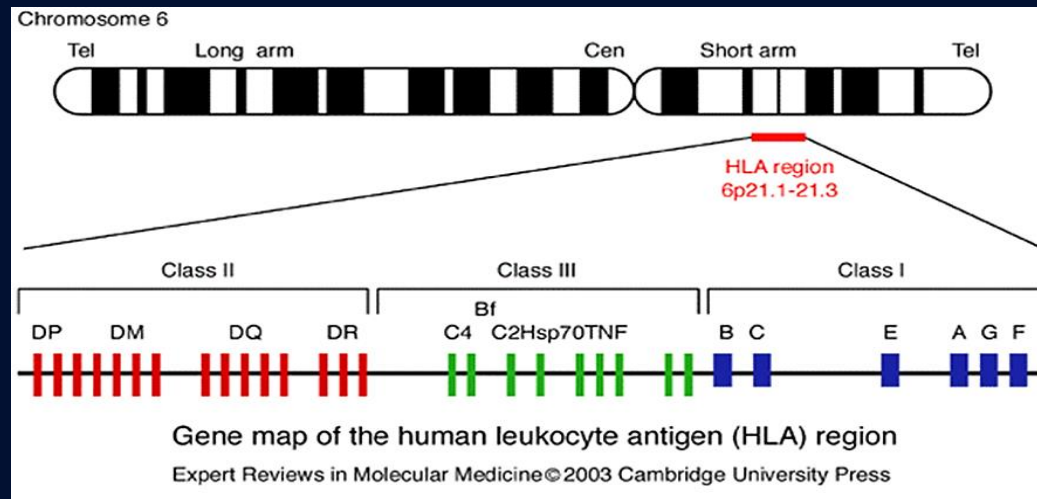
Власне функцію презентації антигенів виконують молекули МНС I та МНС II класів.

Однак виявилось, що всередині локусу генів гістосумісності знаходяться й інші гени, продукти яких не беруть безпосередньої участі у презентації антигенів. Історично такі гени було віднесено до генів МНС класу III, проте слід зазначити, що їхні продукти відрізняються один від одного і від МНС I та МНС II за будовою і можуть виконувати зовсім інші функції, не пов'язані з презентацією антигенів.



ГЕНЕТИЧНА СТРУКТУРА HLA КОМПЛЕКСУ

- Гени класу I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) найбільш віддалені від центромери, відрізняються дуже високим поліморфізмом і кодують синтез молекул HLA класу I. У кожної людини гени A, B і C представлені двома алелями - материнським і батьківським. Завдяки найбільшій поліморфності з відомих людини, і досягається індивідуальна антигенна специфічність генів MHC1.
- Гени класу II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) Зона HLA-D примикає до локусам класу III на короткому плечі 6-ї хромосоми. Цей регіон кодує серію молекул класу II. До цієї ж групи генів відносять LMP і TAP, що кодують білки, які відповідають за процесування ендогенних антигенів;



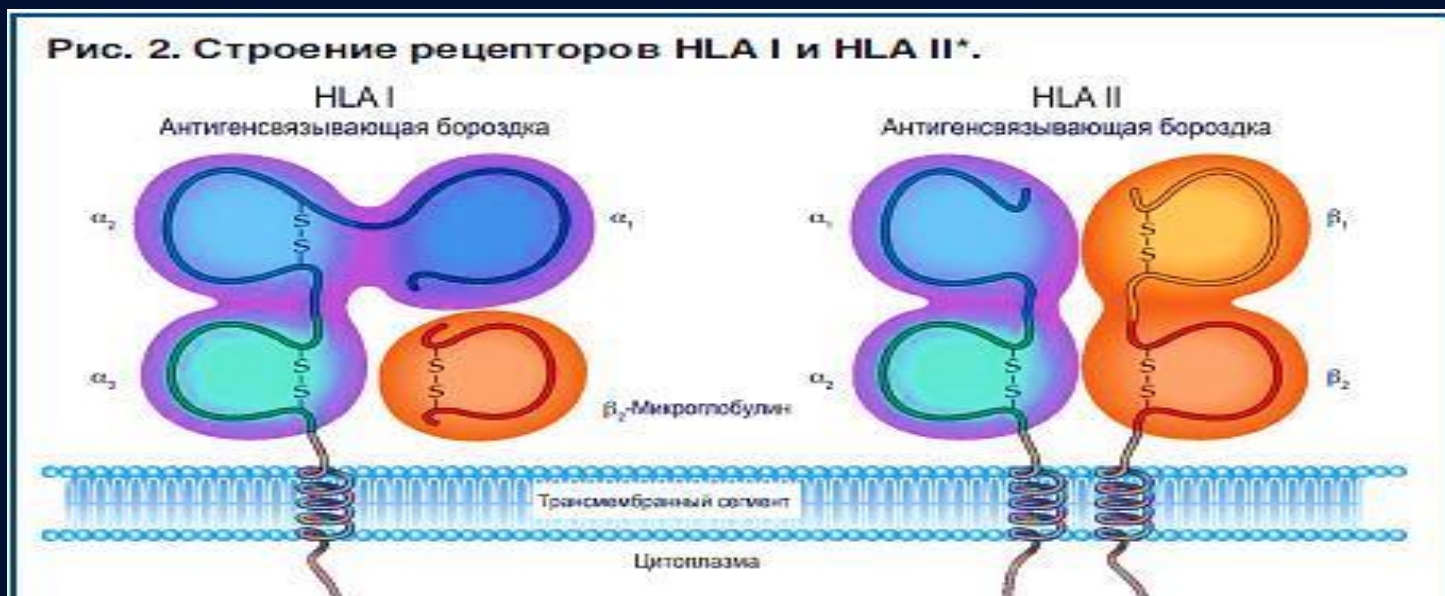
БУДОВА МОЛЕКУЛ МНС I ТА МНС II

Продукти генів МНС класів I і II мають деякі спільні особливості, що визначаються їхніми функціями.

Вони складаються з двох поліпептидних субодиниць, тобто є гетеродимерами. Ці субодиниці об'єднані нековалентними зв'язками. На мембранах клітин ці молекули представлені у формі глікопротеїнів, тому що вони мають залишки цукрів, присланих у певних сайтах до поліпептидних ланцюгів.

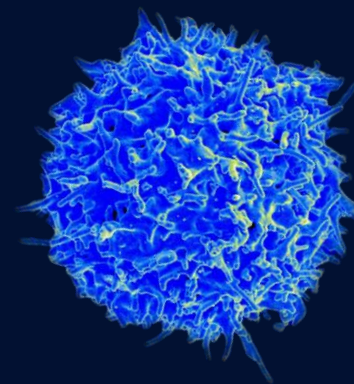
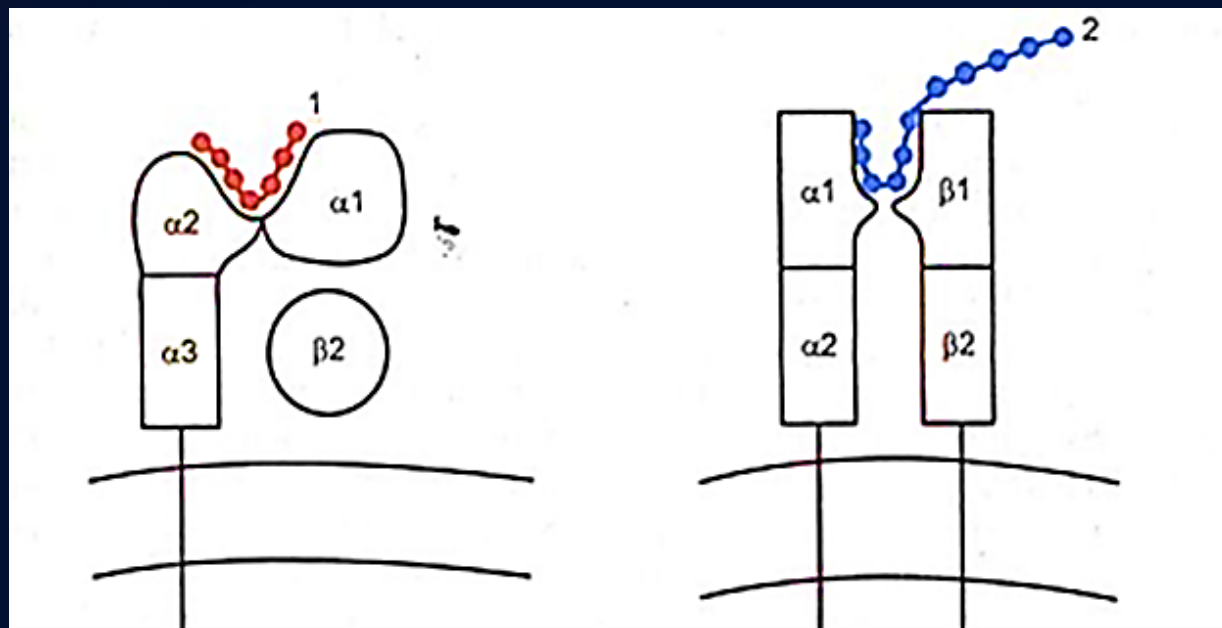
Антигени гістосумісності мають "активний центр" – місце зв'язування антигенного пептиду. Антигенний пептид власне і є результатом процесингу антигену – попередньої обробки антигенної інформації в клітинах, що експресують МНС.

Деталі
структурної
організації
МНС I та МНС
II дещо
різняються.



ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ МНС

Будова "активних центрів" МНС I та МНС II подібна, але відрізняється деякими особливостями, які чинять певний вплив на довжину пептидів, що з ними зв'язуються.

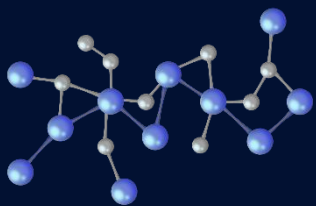


Характерними ознаками варіабельних доменів МНС є наявність α -спіралей, якими вони оточують пептидзв'язувальну порожнину. Амінокислотні залишки, що входять до складу цієї порожнини, є найбільш варіабельними, оскільки біологічною функцією МНС є представлення якомога більшої кількості різних пептидів.

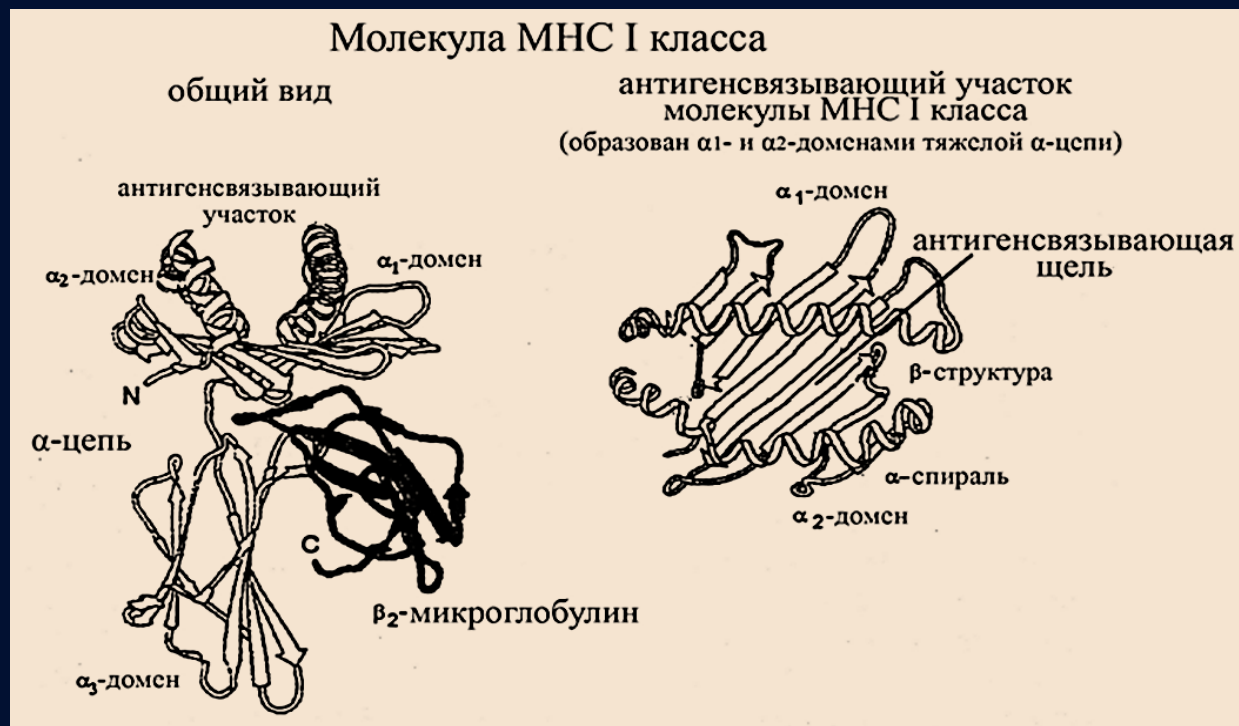
ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ МНС І

Порожнина для зв'язування пептиду в молекулі МНС І є стабільною, щільною і замкненою з боків, оскільки вона утворена двома доменами, які належать до одного поліпептидного ланцюга. Зв'язаний з МНС І пептид повністю розміщується в порожнині, а його N- та С-кінцеві залишки не виходять за краї порожнини й утворюють найміцніші зв'язки саме з краями цієї порожнини.

Ці амінокислотні залишки пептиду назвали якірними залишками, оскільки, як вважають, вони ніби "заякорюють" пептид у порожнину молекули МНС І, завдяки чому відіграють важливу роль в утворенні комплексу пептид – МНС.



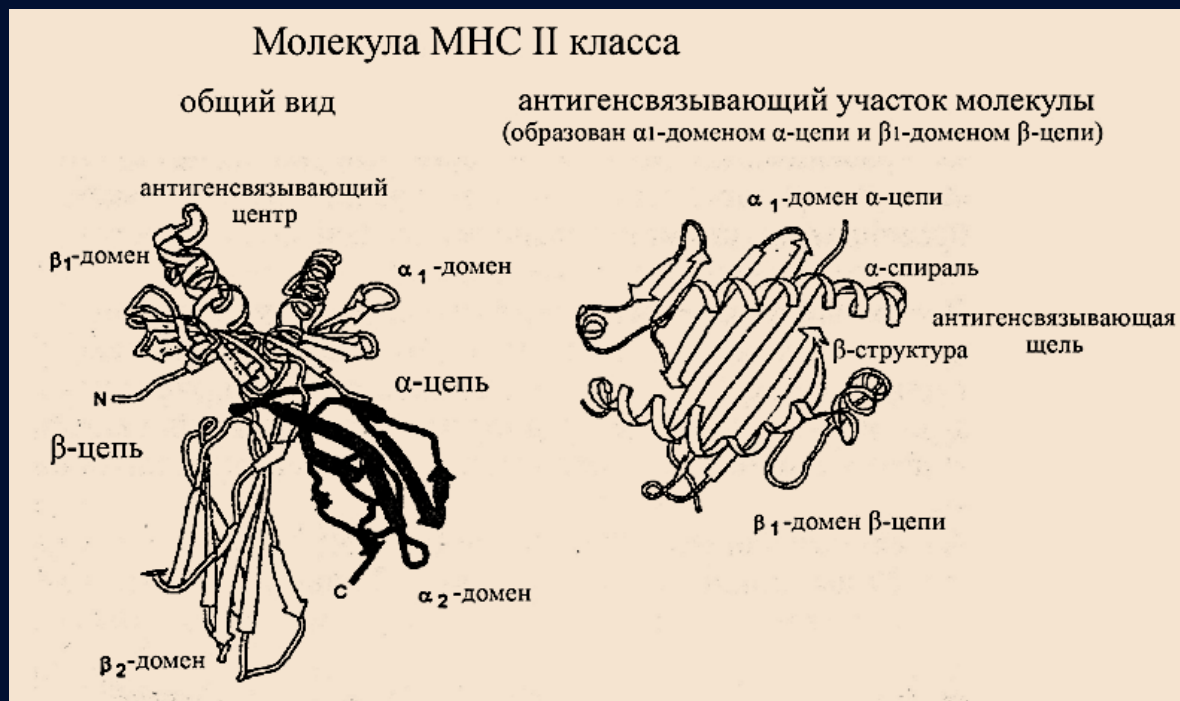
Довжина пептиду, що зв'язується в порожнині МНС І, становить 8–10 амінокислотних залишків, а якірні залишки знаходяться, як правило, на кінцях пептиду.



ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ МНС II

Порожнина молекули МНС II для зв'язування пептиду, навпаки, є менш щільною, незамкненою, оскільки вона утворена варіабельними доменами двох різних поліпептидних ланцюгів. Тому краї такої порожнини відкриті, а зв'язаний пептид може виходити за її межі.

Це і пояснює той факт, що зв'язані з МНС II пептиди завжди довші, ніж пептиди, які зв'язані з МНС I. Теоретично довжина таких пептидів може бути будь-якою, однак найстабільнішими є комплекси МНС II з пептидом, що складається з 12–17 амінокислотних залишків.



Молекула МНС II утримує пептид у порожнині завдяки взаємодії з якірними амінокислотними залишками, які знаходяться не на кінцях (як у випадку МНС I), а всередині пептиду.

МНС 1

МНС 2

Присутні на В-клітини, Т-клітини, тромбоцити

Присутні на мембрані макрофагів, дендритних клітин і В-лімфоцитів

Побудовані з одного білкового альфа ланцюга і молекули мікроглобуліну

Побудовані з 2-х білкових ланцюгів - альфа і бета

Презентують внутрішньо-клітинні антигени

Презентують антигени, що потрапили в клітку в результаті фагоцитозу або піноцитозу

МНС 1 зв'язуються з антигеном в цитоплазмі і транспортуються на мембрану через комплекс Гольджі

МНС 2 зв'язуються з антигеном в фаголізосомах і транспортуються на мембрану, минаючи апарат Гольджі

У розпізнаванні МНС 1 беруть участь Т- лімфоцити.

У розпізнаванні МНС 2 беруть участь Т-лімфоцити - хелпери

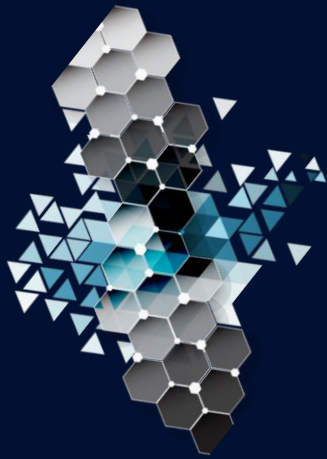
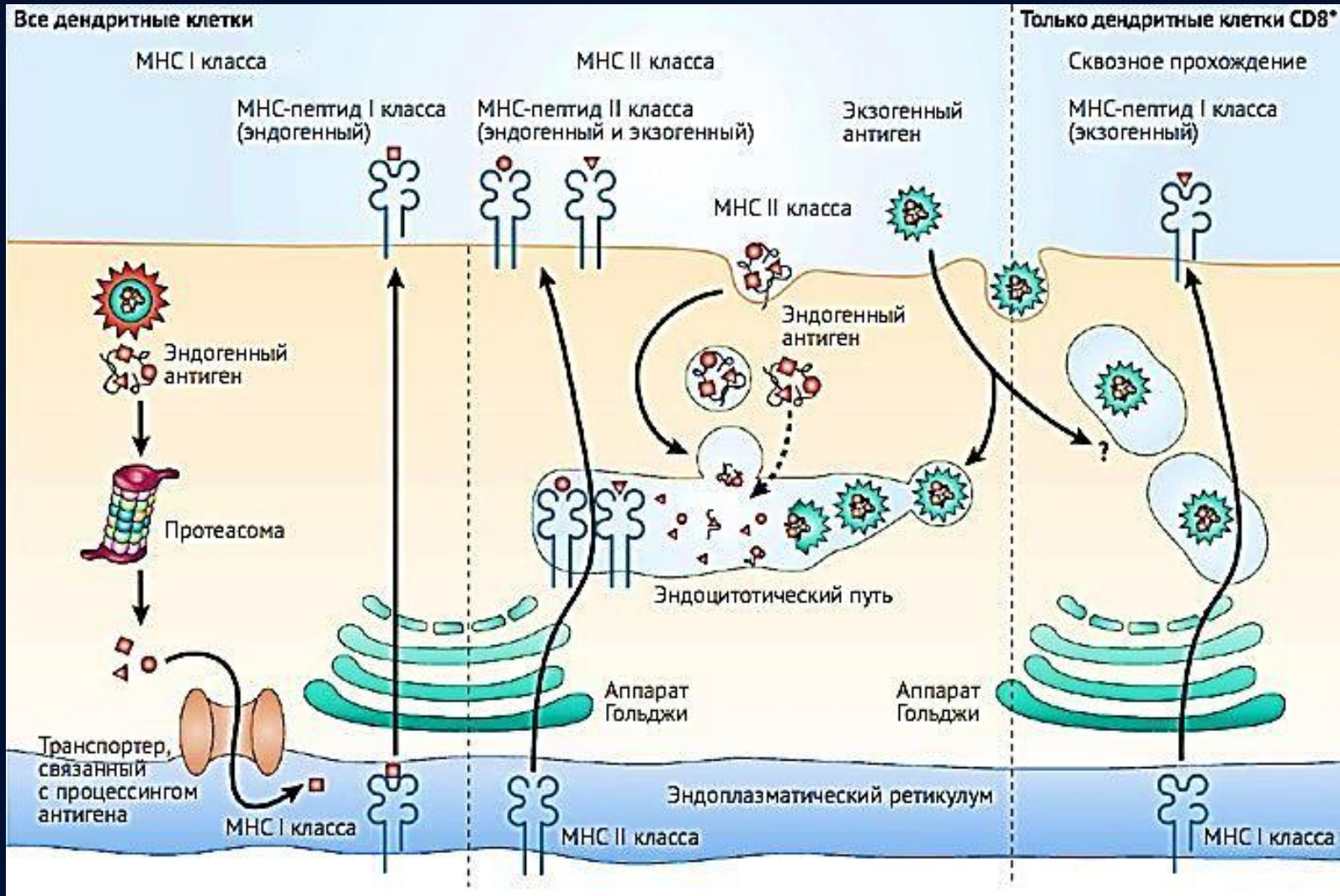


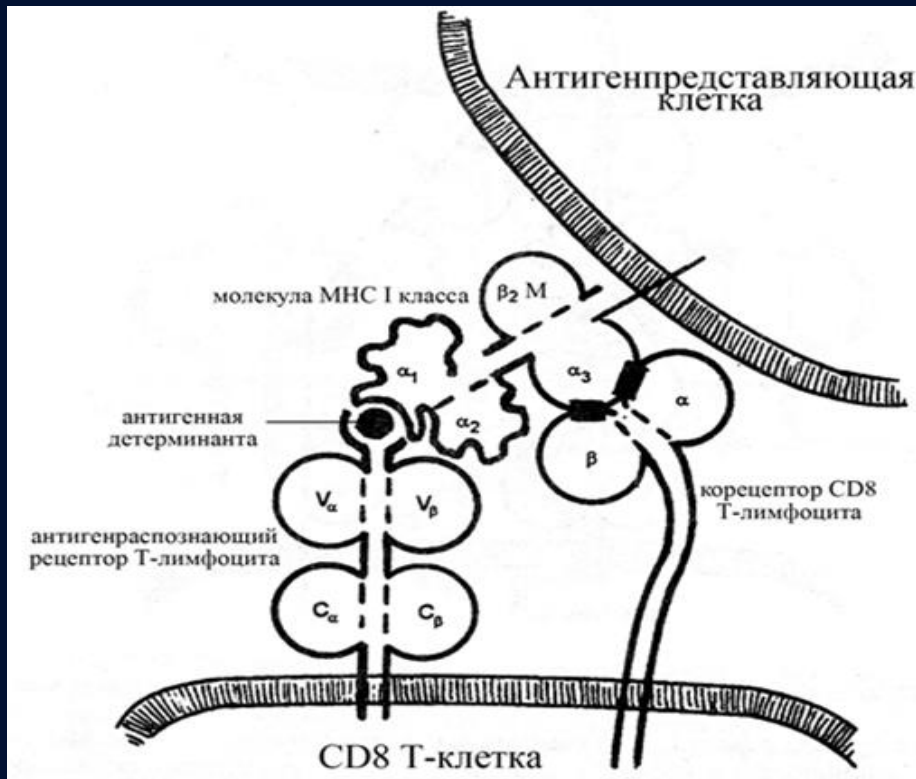
СХЕМА ПІДГОТОВКИ ВІРУСНИХ АНТИГЕНІВ ДО ВЗАЄМОДІЇ З МОЛЕКУЛАМИ МНС І ТА ІІ КЛАСУ І ПОДАЛЬШОЇ ПРЕЗЕНТАЦІЇ Т-ЛІМФОЦИТАМ



ФУНКЦІЇ МНС

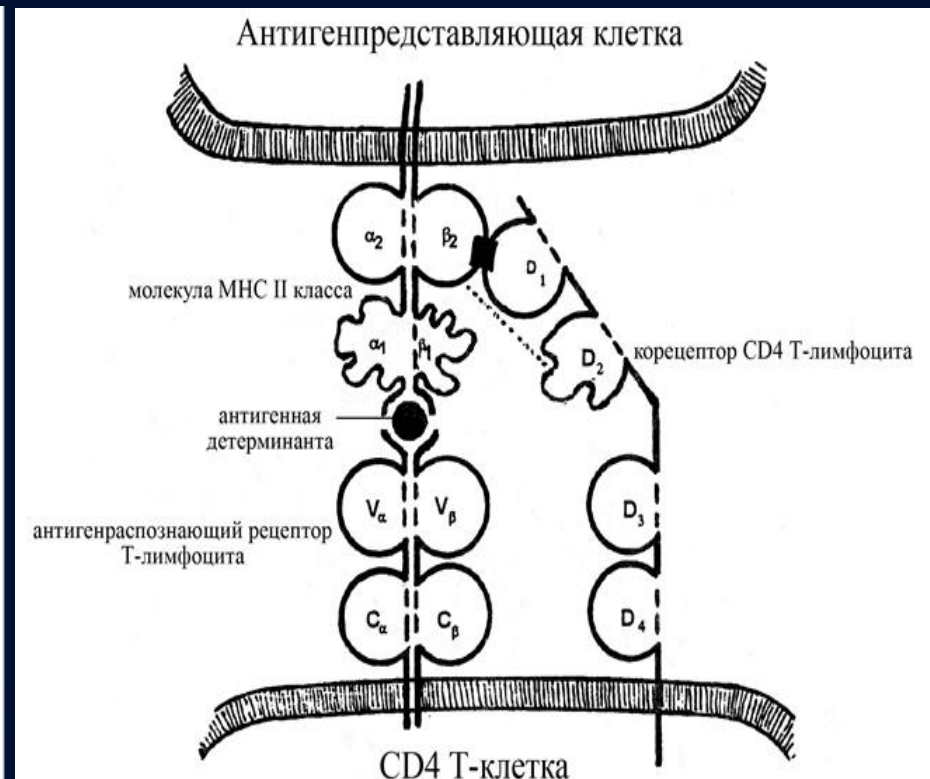
I

Індукція імунної реакції на трансплантати в реципієнтів, індукція Т-клітинної імунної відповіді, презентація внутрішньоклітинних білків, та фрагментів чужорідних білків внутрішньоклітинного походження Т-кілерам, активація наївних Т-кілерів. Гальмування активності природних кілерів



II

Регуляції імунних реакцій, а саме антигенам МНС класу II належить вирішальна роль на всіх етапах функціонування імунної системи. МНС II необхідні для активації В-клітин, макрофагів і дендритних клітин активованими Т-хелперами.



Механізми зв'язку HLA-системи з хворобами

Генетична детермінованість - зчеплення «патологічного» гена з антигенами HLA, при якому «патологічний» ген передається у спадок разом з тим чи іншим локусом HLA (наприклад, дефіцит C2, C4).

Молекулярна мімікрія - в основі цього феномену лежить спільність окремих епітопів HLA людини і деяких мікроорганізмів, в цих випадках не розвивається імунна відповідь.

Модифікація HLA-Аг - зміна структури власних Аг під дією вірусів або ін. чужорідних Аг, внаслідок чого власні Аг розпізнаються як чужорідні.

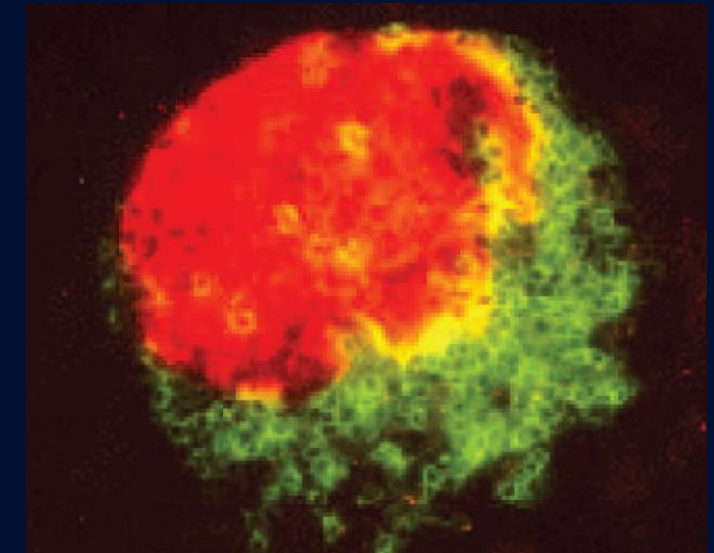
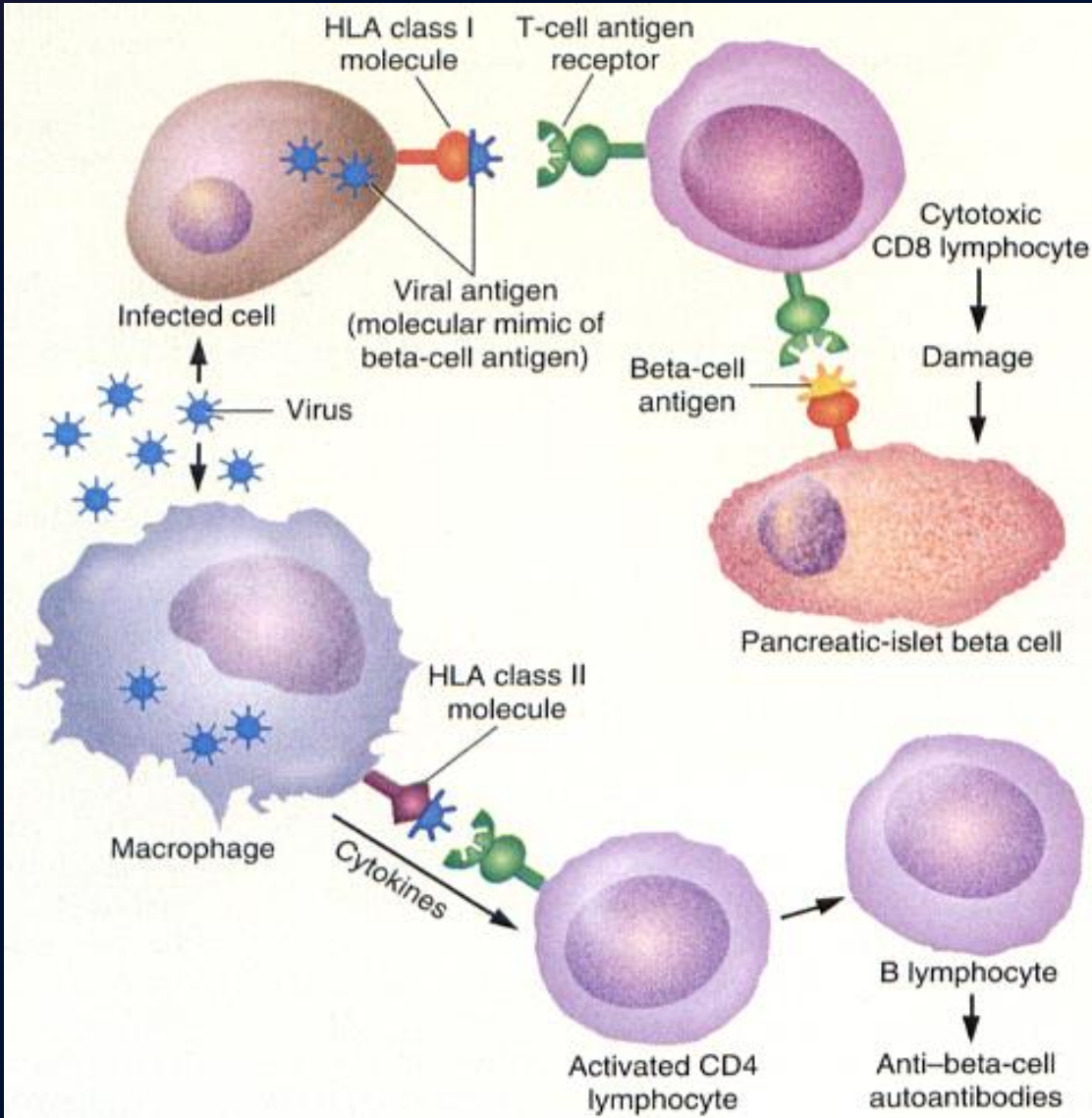
Заболевание	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA
Целиакия	Альфа-глиадин	DR3; DR7
Синдром Гудпасчера	Коллаген базальной мембраны клубочков почки	DR2
Болезнь Грейвса	Тиротропиновый рецептор	DR3; DR5
Зоб Хашимото	Тироглобулин	DR3; DR5
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК-65 и ДГК-67); инсулиновый рецептор; тирозин-фосфатаза IA-2 альфа и IA-2 бета	DR3; DR4
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	DR3; DR4
Тяжелая миастения	Рецептор к ацетилхолину	DR3
Болезнь Бехтерева	Неизвестен	B27
Синдром Рейтера	Неизвестен	B27
Пернициозная анемия (анемия Аддисона-Бирмера)	H+/K+-ATФаза; внутренний фактор	DR5
Нарколепсия	Неизвестен	DR2; (DRw15)
Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз)	ДНК-топоизомераза; РНК-полимераза	DR5
Псориаз вульгарный	Неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген; кальпаSTATIN	DR7; DR21
Ювенильный ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген	DR5
Системная красная волчанка	Двухспиральная ДНК	DR3; DR2
Витилиго	Тирозиназа	DR4
Герпетиформный дерматит (Дюринга болезнь)	Неизвестен	DR3
Пузырчатка обыкновенная	"Pe — V антигенный комплекс"	DR4; DRw6

АУТОІМУННІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ВИКЛИКАЮТЬ ПОРУШЕННЯ СТРУКТУРИ ТА ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ І ТКАНИН, ПРИЗВОДЯТЬ ДО РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.

Захворювання аутоімунної природи поділяють на органо- та неорганоспецифічні (системні).

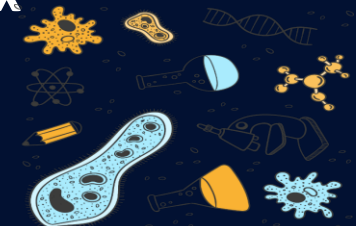
- **При органоспецифічних захворюваннях аутоантитіла індукуються проти одного або групи компонентів одного органу.**
- **До цієї групи захворювань відносяться: хвороба Адісона, перніціозна анемія, тиреоїдит Хашімото, первинна мікседема (тиреотоксикоз), аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (ЦД 1-го типу) та ін.**
- **При неорганоспецифічних хворобах аутоантитіла реагують з різними тканинами даного або навіть іншого виду організму.**
- **До таких патологічних процесів відносять системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит, дерматоміозит (склеродермія). Так, при СЧВ і ревматоїдному артриті виявляють аутоантитіла до антигенів багатьох тканин і клітин: сполучної тканини, нирок, серця, легень.**

МЕХАНІЗМИ АУТОІМУННОЇ ДЕСТРУКЦІЇ В-КЛІТИН



ВИСНОВКИ

- Загальною функцією антигенів гістосумісності класів I і II є представлення антигенів T-лімфоцитам. Антигени гістосумісності презентують на мембранах клітин антигенні пептиди – так звані T-епітопи тимусзалежних антигенів.
- Утворення комплексів МНС – пептид є необхідною умовою розпізнавання таких антигенів T-клітинами і стимуляції імунної відповіді.
- За допомогою антигенів гістосумісності класу I всі клітини організму представляють T-кілерам фрагменти внутрішньоклітинних білків, а за допомогою МНС класу II АПК взаємодіють із T-хелперами.
- Визначено роль КГС в імунній відповіді та розвитку аутоімунних захворювань, що полягає у розпізнаванні тканинних антигенів і підтримці імунного гомеостазу. Розуміння функції та поліморфізму генів МНС є важливим для прогнозування ризику розвитку аутоімунних захворювань, їх попередження та лікування.





Дякую за увагу