

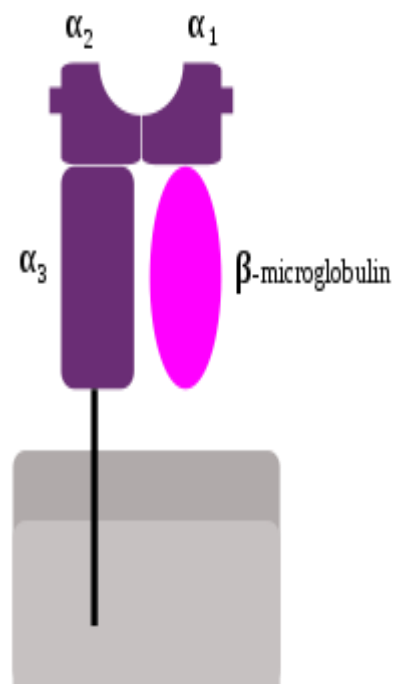
ИМУНОГЕНЕТИКА НА HLA СИСТЕМАТА: ГЕНЕТИЧНА КАРТА НА MHC: ГЕНИТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА HLAАНТИГЕНИТЕ: НОМЕНКЛАТУРА

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,

УВОД

- ▶ Човешки левкоцитен антиген - Human leukocyte antigen - човешки левкоцитен антиген (HLA) система или комплекс е група от свързани протеини, които са кодирани от основен комплекс за хистосъвместимост (MHC) генния комплекс при хората. Тези протеини на клетъчната повърхност са отговорни за регулирането на имунна система. Генният комплекс HLA се намира на 3 Mbp разтегнете се вътре хромозома 6p 21. HLA гените са силно изразени полиморфни, което означава, че те имат много различни алели, което им позволява да прецизират адаптивна имунна система. Протеините, кодирани от определени гени, са известни още като антигени, в резултат на тяхното историческо откритие като фактори при трансплантацията на органи. Различните класове имат различни функции:

Човешки левкоцитен антиген



Схематично представяне на МНС клас I

Идентификатори

Символ

InterPro

Мембраном

HLA

IPR037055

63

КЛАСОВЕ НLА

- ❖ НLА, съответстващи на МНС клас I (A, B., и C), които всички са група НLА Class1, представят пептиди от вътрешността на клетката. Например, ако клетката е заразена от вирус, системата НLА извежда фрагменти от вируса на повърхността на клетката, за да може клетката да бъде унищожена от имунната система. Тези пептиди се произвеждат от усвоени протеини, които се разграждат в протеазоми. Като цяло тези конкретни пептиди са малки полимери, от около 8-10 аминокиселини по дължина.^[2] Чуждите антигени, представени от МНС клас I, привличат Т-лимфоцити, наречени убийствени Т-клетки (наричан още CD8 -положителни или цитотоксични Т-клетки), които унищожават клетките. Някаква нова работа предлага, че антигени, по-дълги от 10 аминокиселини, 11-14 аминокиселини, могат да бъдат представени на МНС I, предизвиквайки цитотоксичен Т-клетъчен отговор.^[3] МНС клас I протеини се свързват с B2-микроглобулин, който за разлика от НLА протеините е кодиран от ген на хромозома 15.
- ❖ НLА, съответстващи на МНС клас II присъстват антигени от външната страна на клетката до Т-лимфоцитите. Тези специфични антигени стимулират размножаването на Т-помощни клетки (също наричан CD4 -положителни Т-клетки), които от своя страна стимулират антитяло -производство B-клетки да произвежда антитела към този специфичен антиген. Самоантигените се потискат от регулаторни Т клетки.

КЛАСОВЕ HLA

- ❖ HLA, съответстващи на МНС клас III кодиране на компоненти на система за допълване.
- ❖ HLA имат други роли. Те са важни в защитата на заболяванията. Те са основната причина за отхвърляне на трансплантация на органи. Те могат да предпазят от или да не успеят да защитят (ако са регулирани от инфекция) срещу рак.^[4] Мутациите в HLA могат да бъдат свързани с автоимунно заболяване (примери: диабет тип I, цъолиакия). HLA може също да бъде свързана с възприемането на хората от миризмата на други хора и може да участва в избора на партньор, тъй като поне едно проучване установява по-ниска от очакваната честота на сходство на HLA между съпрузи в изолирана общност.
- ❖ Освен гените, кодиращи шестте основни антиген-представящи протеини, има много други гени, много от които участват в имунната функция, разположени върху HLA комплекса. Разнообразието от HLA в човешката популация е един от аспектите на защитата на болестта и в резултат на това шансът на двама несвързани индивида с идентични HLA молекули на всички локуси е изключително ниска. HLA гените са идентифицирани исторически в резултат на способността за успешно трансплантиране на органи между HLA-подобни индивиди

ФУНКЦИИ

- ❖ Протеините кодирани от HLA са тези от външната част на телесните клетки, които (всъщност) са уникални за този човек. Имунната система използва HLA за диференциране на собствени клетки и чуждиклетки. Всяка клетка, показваща типа HLA на този индивида, принадлежи на това лице и следователно не е нашественик.
- ❖ При инфекциозно заболяване когато патоген влиза в тялото, специфична клетка наречена антиген-представящи клетки (APC) поглъщат патогена чрез процес, наречен фагоцитоза. Протеините от патогена се усвояват на малки парченца (пептиди) и натоварени върху HLA антигени (MHC клас II). След това т антиген-представящи клетки се свързват с CD4 + помощни T клетки, които след това предизвикват разнообразни ефекти и взаимодействия между клетките, за да елиминират патогена.
- ▶ **При отхвърляне на присадката** Всяка клетка, показваща някакъв друг тип HLA, е „не-аз“ и се разглежда като нашественик от имунната система на организма, което води до отхвърляне на тъканта, носеща тези клетки. Това е особено важно в случай на трансплантирана тъкан, тъй като това може да доведе до отхвърляне на трансплантация. Поради важността на HLA при трансплантацията, HLA локусите са едни от най-често типизираните чрез серология и PCR. Доказано е, че HLA типизиране с висока резолюция (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DPB1) може да бъде от значение при трансплантацията, за да се идентифицира пълно съвпадение, дори когато донорът е свързани



ФУНКЦИИ

- ❖ **Автоимунитет** HLA типове се наследяват и някои от тях са свързани с автоимунни нарушения и други заболявания. Хората с определени HLA антигени са по-склонни да развият определени автоимунни заболявания, като например диабет тип I, анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит, цьолиакия, SLE (системен лупус еритематозус), Миастения гравис, включване на тялото миозит, Синдром на Съогрен, и нарколепсия. HLA типизирането е довело до известно подобрене и ускоряване на диагностиката на цьолиакия и диабет тип 1; HLA типизирането при автоимунитет все повече се използва като инструмент за диагностика. В цьолиакия, това е единственото ефективно средство за дискриминация между роднини от първа степен, които са изложени на риск от тези, които не са изложени на риск, преди появата на понякога необратими симптоми като алергии и вторично автоимунно заболяване.
- ❖ **При рак** Някои HLA-медиирани заболявания са пряко свързани с насърчаването на рака. Глутено-чувствителната ентеропатия е свързана с повишено разпространение на свързана с ентеропатия Т-клетъчен лимфом, а DR3-DQ2 хомозиготите са в групата с най-висок риск, като близо 80% от случаите на Т-клетъчен лимфом, свързани с чувствителна ентеропатия По-често обаче молекулите HLA играят защитна роля, като разпознават увеличаване на антигените, които не се понасят поради ниските нива в нормалното състояние. Анормалните клетки могат да бъдат насочени към апоптоза, която се смята, че медира много видове рак преди диагностицирането.

Класификация

- ▶ МНС клас I протеините образуват функционален рецептор на повечето ядрени клетки на тялото.
- ▶ В HLA има 3 основни и 3 незначителни МНС клас I гени.

Основен МНС клас I

1. HLA-A
2. HLA-B
3. HLA-C

Малките гени са HLA-E, HLA-F и HLA-G. B₂-микроглобулин свързва се с големи и второстепенни генни субединици, за да произведе хетеродимер

Класификация

- ▶ Има 3 големи и 2 второстепенни МНС клас II протеини, кодирани от HLA. Гените от клас II се комбинират, за да образуват хетеродимерни ($\alpha\beta$) протеинови рецептори, които обикновено се експресират на повърхността на антиген-представящи клетки.
- ▶ Основен МНС клас II протеини се появяват само на антиген-представящи клетки, B клетки, и T клетки.^[15]
- ▶ HLA-DP
 - ▶ α -верига, кодирана от HLA-DPA1 локус
 - ▶ β -верига, кодирана от HLA-DPB1 локус
- ▶ HLA-DQ
 - ▶ α -верига, кодирана от HLA-DQA1 локус
 - ▶ β -верига, кодирана от HLA-DQB1 локус
- ▶ HLA-DR
 - ▶ α -верига, кодирана от HLA-DPA локус
 - ▶ 4 β -вериги (само 3 възможни на човек), кодирани от HLA-DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 локуси

Номенклатура

- ❖ Съвременните HLA алели обикновено се отбелязват с различни нива на детайлност. Повечето обозначения започват с HLA- и името на локуса, след това * и някои (четен) брой цифри, указващи алела. Първите две цифри посочват група алели, известни също като супертипове. Третата до четвъртата цифра посочват несинонимен алел. Цифри от пет до шест означават всякакви синонимни мутации в рамките на кодиращата рамка на гена. Седмата и осмата цифри различават мутации извън кодиращата област. Букви като L, N, Q или S могат да следват обозначението на алел, за да определят ниво на изразяване или други негеномни данни, известни за него. По този начин, напълно описаният алел може да бъде с дължина до 9 цифри, без да включва HLA-префикса и обозначението на локуса.
- ❖ MHC локусите са едни от най-генетично променливите кодиращи локуси при бозайници и човешките HLA локуси не са изключение. Въпреки факта, че човешката популация е преминала през стеснение няколко пъти по време на своята история, което е било в състояние да фиксира много локуси, HLA локусите изглеждат са оцелели от такова свиване с много вариации.^[17] От 9-те локуса, споменати по-горе, повечето запазиха дузина или повече алелни групи за всеки локус, далеч по-запазена вариация от огромното мнозинство от човешките локуси. Това е в съответствие с хетерозиготна или **балансираща селекция** коефициент за тези локуси. В допълнение, някои HLA локуси са сред най-бързо развиващите се кодиращи региони в човешкия геном. Един механизъм на диверсификация е отбелязан при изследването на амазонските племена в Южна Америка, които изглеждат са претърпели интензивно **генна конверсия** между променливи алели и локуси в рамките на всеки HLA генен клас. По-рядко са отбелязани продуктивни рекомбинации с по-голям обхват чрез HLA гени, които произвеждат химерни гени.

Номенклатура

- ❖ Шест локуса имат над 100 алела, които са открити в човешката популация. От тях най-променливите са HLA B и HLA DRB1. Към 2012 г. броят на установените алели е посочен в таблицата по-долу. За да се интерпретира тази таблица, е необходимо да се има предвид, че алел е вариант на нуклеотидната (ДНК) последователност в локус, така че всеки алел да се различава от всички други алели поне в една позиция (полиморфизъм на единичен нуклеотид, SNP). Повечето от тези промени водят до промяна в аминокиселинните последователности, които водят до малки до големи функционални разлики в протеина.
- ▶ Има проблеми, които ограничават тази промяна. Някои алели като DQA1 * 05: 01 и DQA1 * 05: 05 кодират протеини с идентично обработени продукти. Други алели като DQB1 * 0201 и DQB1 * 0202 произвеждат протеини, които са функционално сходни. За клас II (DR, DP и DQ) вариантите на аминокиселини в пептид-свързващата цепнатина на рецептора са склонни да произвеждат молекули с различна способност за свързване.
- ▶ Честотата на гените на най-често срещаните алели (> 5%) на HLA-A, -B, -C и HLA-DPA1, -DPB1, -DQA1, -DQB1 и -DRB1 от Южна Америка са съобщени от типизиране и секвениране, проведено в проучвания за генетично разнообразие и случаи и контроли.^[19] Освен това е събрана информация за честотите на алелите на гените HLA-I и HLA-II за европейското население.^{[20][21]} И в двата случая разпределението на честотите на алелите разкрива регионална вариация, свързана с историята на популациите.

Номенклатура

Брой на алели в локуси от клас I - МНС клас I

| локус | # [[] |
|-------------------------|----------------|
| Основни антигени | |
| HLA A | 4,340 |
| HLA B | 5,212 |
| HLA C | 3,930 |
| Малки антигени | |
| HLA E | 27 |
| HLA F | 31 |
| HLA G | 61 |

Брой на алели в локуси от клас II - МНС клас II

| HLA | -A1 | -B1 | -B3 до -B5 ¹ | Теория. възможен |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|
| локус | # ^[23] | # ^[23] | # ^[23] | комбинации |
| DM- | 7 | 13 | | 91 |
| DO- | 12 | 13 | | 156 |
| DP- | 67 | 1,014 | | 16,036 |
| DQ- | 95 | 1,257 | | 34,528 |
| DR- | 7 | 2,593 | 312 | 11,431 |

Номенклатура

- ❖ **Тип вариант на функция на последователност (SFVT)** - Голямата степен на вариабилност на HLA гените създава значителни предизвикателства при изследването на ролята на генетичните вариации на HLA при заболявания. Проучванията за асоцииране на заболявания обикновено третират всеки HLA алел като една цялостна единица, която не осветява частите на молекулата, свързани с болестта. Karp D. R. et al. описва роман **тип вариант на последователност (SFVT)** подход за HLA генетичен анализ, който категоризира HLA протеините в биологично значими по-малки характеристики на последователността (SFs) и техните варианти (VT).^[24] Функциите на последователността са комбинации от аминокиселинни сайтове, дефинирани въз основа на структурна информация (напр. Бета-лист 1), функционална информация (напр. Пептиден антиген-свързващ) и полиморфизъм. Тези характеристики на последователността могат да бъдат припокриващи се и непрекъснати или прекъснати в линейната последователност. Типовете варианти за всяка характеристика на последователността се определят въз основа на всички известни полиморфизми в HLA локуса, който се описва. SFVT категоризацията на HLA се прилага в анализа на генетичната асоциация, така че ефектите и ролята на епитопите, споделяни от няколко HLA алела, могат да бъдат идентифицирани. Характеристиките на последователността и техните варианти са описани за всички класически HLA протеини; международното хранилище на HLA SFVT ще се поддържа в базата данни IMGT / HLA.^[25] Инструмент за конвертиране на HLA алели в техните компоненти SFVT може да бъде намерен на уебсайта на базата данни за имунология и анализ (ImmPort)
- ❖ **Чести, добре документирани и редки алели** Въпреки че броят на отделните идентифицирани HLA алели е голям, приблизително 40% от тези алели изглеждат уникални, като са идентифицирани само при единични индивиди.^{[27][28]} Приблизително една трета от алелите са докладвани повече от три пъти при несвързани индивиди.^{[28][29]} Поради тази вариация в скоростта, с която се откриват отделни HLA алели, са правени опити за категоризиране на алелите във всеки изразен HLA локус по отношение на тяхното разпространение. Резултатът е каталог с често срещани и добре документирани (CWD) HLA алели,^{[29][30]} и каталог на редки и много редки HLA алели.^{[27][28]}
- ❖ Честите HLA алели се определят като наблюдавани с честота най-малко 0,001 при референтни популации от поне 1500 индивида.^{[29][30]} Добре документираните HLA алели първоначално са определени като съобщени поне три пъти при несвързани индивиди,^[29] и сега са дефинирани като открити поне пет пъти при несвързани индивиди чрез прилагане на метод, базиран на последователност (SBT), или поне три пъти чрез SBT метод и в специфичен хаплотип при несвързани индивиди.^[30] Редки алели се определят като тези, за които се съобщава един до четири пъти, а много редки алели като тези, докладвани само веднъж.^{[27][28]}

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

Д-Л Жанина Йорданова Иванова дм

