

Routsias-JG; Papadopoulos-GK *Polymorphic structural features of modelled HLA-DQ molecules segregate according to susceptibility or resistance to IDDM.* Diabetologia. 1995 Nov; 38(11): 1251-61.

Προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει την γενετική συσχέτιση του ινσουλινοεξαρτώμενου νεανικού διαβήτη με τον τόπο HLA-DQ. Ορισμένα από τα αλληλία του απλοτύπου DQ συνδέονται με επιρρέπεια προς την εμφάνιση της νόσου, ενώ άλλα εμφανίζονται να δρουν προστατευτικά. Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκαν τα δομικά χαρακτηριστικά των αλληλίων HLA-DQ που είναι υπεύθυνα για την επιρρέπεια ή την προστασία από τη νόσο. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν τρισδιάστατα μοριακά μοντέλα των αλληλίων DQ, τα οποία βασίστηκαν στην κρυσταλλική – υψηλής ανάλυσης δομή του HLA-DR1 και κατασκευάστηκαν με μια σειρά υποκαταστάσεων – ελαχιστοποιήσεων ενέργειας με τη χρήση του λογισμικού Insight II και Discover σε σταθμούς εργασίας Silicon Graphics. Τα μοντέλα αυτά, παρά του ότι μορφολογικά ομοιάζουν με τα DR μόρια, εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στη λεπτή δομή τους: (α) Η κοιλότητα δέσμευσης αντιγόνου των μορίων DQ διαθέτει μια πολυμορφική 1^η θέση αγκίστρωσης, η θέση αυτή ενίοτε έχει χαρακτήρα αμφιφιλικό και ενίοτε υδροφιλικό. (β) Η περιοχή διμερισμού των DQ είναι επίσης πολυμορφική: υδροφοβική ή αμφιφιλική ή και θετικά φορτισμένη υδροφιλική, οδηγώντας έτσι είτε σε αυθόρμητο σχηματισμό ομοδιμερούς κάτω από την επίδραση του αντιγονικού υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων, είτε σε παρεμπόδιση της δημιουργίας τέτοιων διμερών και της παραπέρα ενεργοποίησης. (γ) Ορισμένα αλληλία DQ σχηματίζουν τον χαρακτηριστικό βρόχο RGD στην περιοχή β167-169 ο οποίος πιθανόν να ασκεί τον λειτουργικό του ρόλο ως αλληλουχία κυτταρικής προσκόλλησης. Επιπρόσθετα αποκαλύφθηκαν μικρές διαφορές στην αλληλουχία των περιοχών που ενέχονται στη δέσμευση του CD4 (DQβ134-148), η σημασία των οποίων απομένει να διερευνηθεί. Όλα, και τα επτά επιρρεπή προς τη νόσο αλληλία διαθέτουν ένα υδροφιλικό θύλακα στην 1^η θέση αγκίστρωσης της κοιλότητας δέσμευσης αντιγόνου, ένα υδρόφοβο ή αμφιφιλικό τμήμα διμερισμού (β49-56) (το οποίο ευοδώνει τον διμερισμό) και ένα βρόχο προσκόλλησης Arg-Gly-Asp. Σε αντίθεση, τα προστατευτικά αλληλία δεν διαθέτουν ένα τουλάχιστο από τα προαναφερθέντα 3 χαρακτηριστικά.

Συμπερασματικά, η λεπτομερής ανάλυση των δομικών χαρακτηριστικών των μορίων HLA-DQ επέτρεψε τον διαχωρισμό των φαινοτύπων συμφωνά με την επιρρέπεια ή προστασία τους για την εμφάνιση του ινσουλινοεξαρτώμενου νεανικού διαβήτη.