

ГЛАВЕН КОМПЛЕКС НА ТЪКАННАТА СЪВМЕСТИМОСТ (МНС)

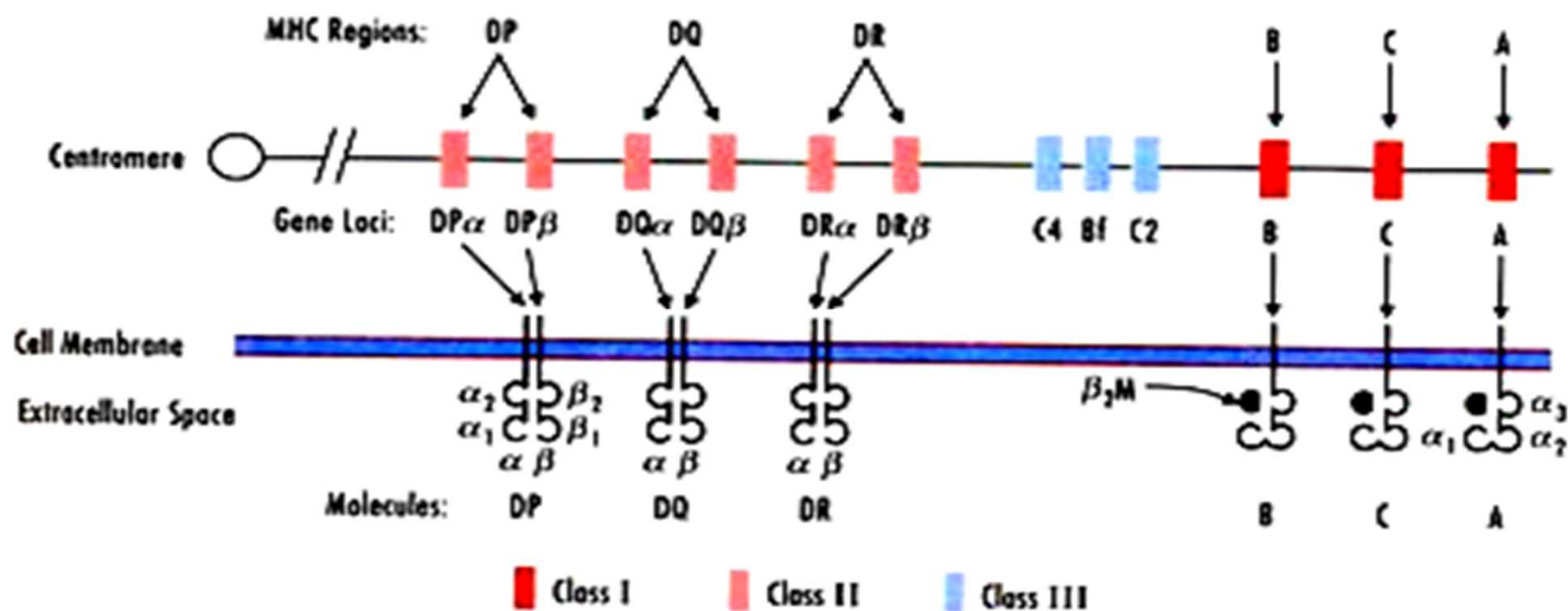
Доц. Милена Атанасова, д.б.
Ръководител сектор “Биология”
МУ-Плевен

ГЛАВЕН КОМПЛЕКС НА ТЪКАННАТА СЪВМЕСТИМОСТ

- major histocompatibility complex (англ. МНС)
- МНС-молекулите **свързват** **Аг** и го **представят** на специфичните **T-Ly**. Свързването на МНС молекулата с Аг е **селективно**. Те са **третата група, разпознаващи антигена молекули** в **ИО**, в добавка към **специфичните TcR** на **T-** и **Ig** на **B-Ly**.
- МНС гените кодират белтъци, участващи в ИО. Приемало се е, че са характерни само за Leu и са наричани **HLA** (human leukocyte antigens).

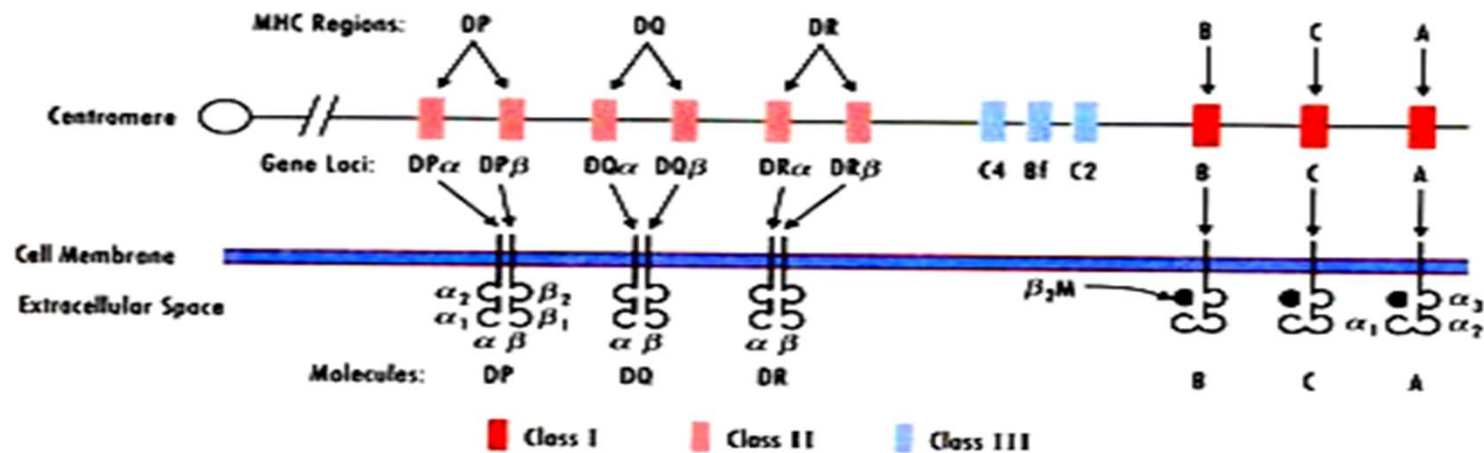
МНС - генен комплекс

- МНС генният комплекс е разположен в 6 хромозома при човека. Съставен е от 3 генни области - МНС клас I, II и III. Във всяка има по няколко локуса, в които алтернират различен брой алели. Алелите са кодоминантни.



МНС - полигенна и полиморфна система

- **МНС е полигенна система** - съдържа множество различни класове гени и всеки индивид притежава набор от МНС молекули с **различна антиген-свързваща специфичност**.
- **МНС е силно полиморфна /полиалелна/ система**. По тази система всеки индивид притежава най-малко **19 различни локуса** и е **рядка възможността** да се открият двама души с идентични МНС-гени.

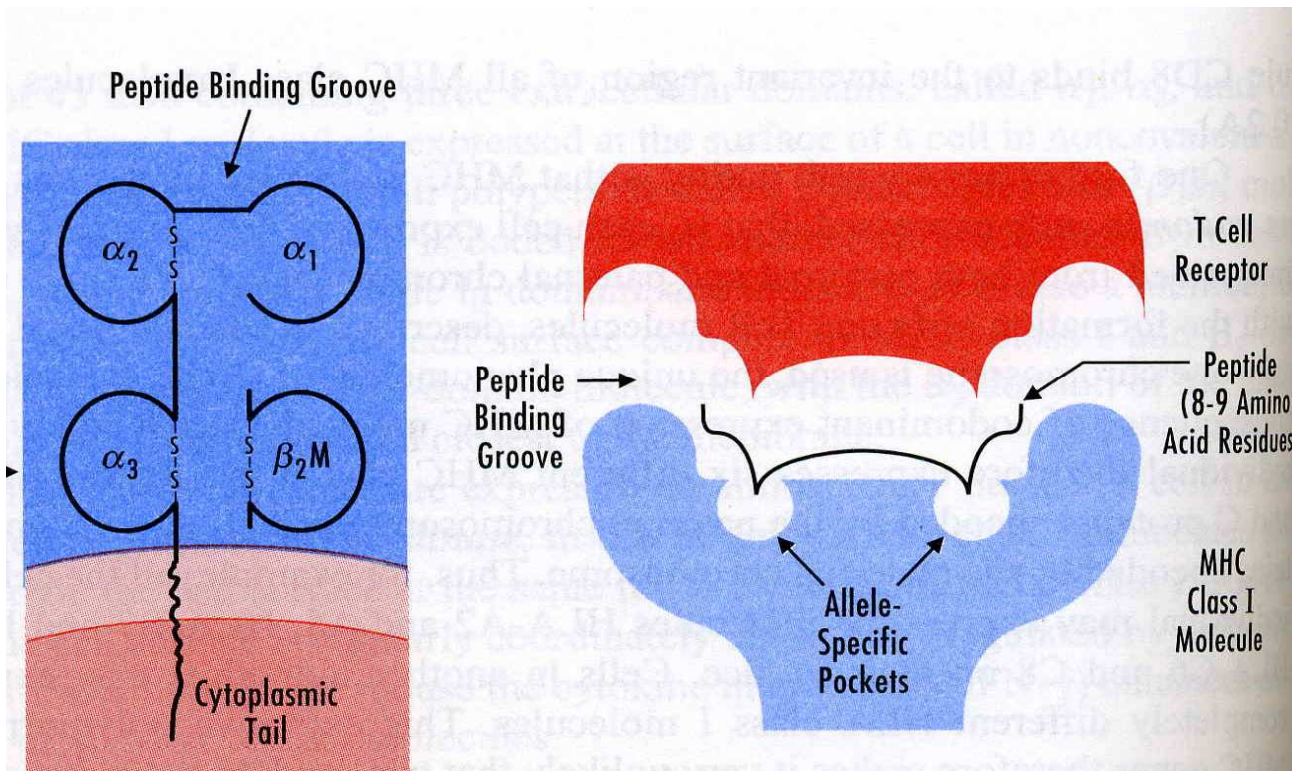


- **МНС клас I** - локуси **A, B и C** /класически/ и **E, F, J, H, G** /некласически/
- **МНС клас II** - локуси **DP, DN, DM, DO, DQ, DR**
- **Най-многобройни** са алелите в **B** локуса /559/. **TAP-1** и **TAP-2** гените кодират транспортни молекули.
- **МНС клас III** - **5 локуса**, кодиращи серумни белтъци - **компоненти на алтернативния път на активация на комплемента**

Унаследяване на МНС-гените

- Унаследяването на МНС-гените става като всеки индивид получава от всеки родител **по един хаплотип**, съдържащ по **един алел** от **всеки локус**. Понеже МНС гените са кодоминантни при:
- **хомозиготност** се синтезира **една** МНС-молекула за локус
- **хетерозиготност** – **две молекули**
- МНС гените кодират МНС-молекули - **трансмембранны гликопротеини**, които се синтезират и обновяват непрекъснато и са трансплантационни антигени.

Структура на МНС-молекулите



B

1. МНС клас I

- **единична
вариабилна
полипептидна
верига**
- **β_2 -
микроглобулин
/невариабилен
белтък/. Той не
се кодира от
МНС-системата, а
от ген в 15
хромозома**

2.

s of an MHC class I molecule on the cell surface showing A) the association of an MHC molecule with β_2 -microglobulin and B) how a T-cell receptor interacts with the MHC class I and peptide bound in the peptide binding groove. [After Rammensee, Falk, and Rötzschke, Curr Opin Immunol 5:35.]

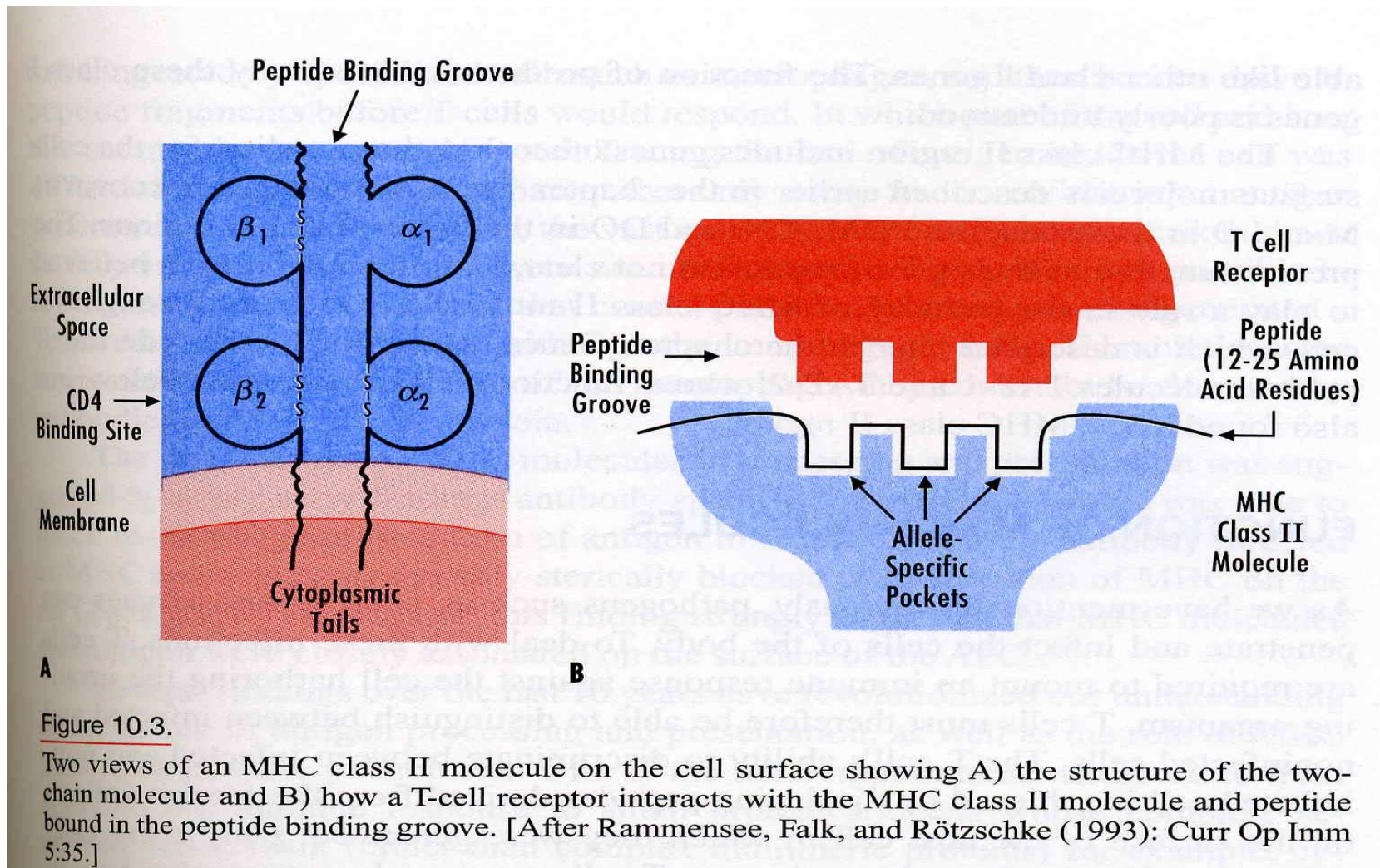
Структура на МНС-молекулите

- Молекулата на МНС клас I е изградена от 3 глобуларни домена $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$; трансмембранен участък и карбокситерминална интрацелуларна опашка.
- $\alpha 1$ и $\alpha 2$ са **вариабилни** и формират **пептид-свързваща зона**, с форма на **жлеб**. С нея се свързват **чужди антигени**, които се разпознават от $V\alpha$ и $V\beta$ на **TcR** на Тс. Жлебът е **затворен от двата си края** и свързва пептиди, съставени от **8-9 АК**.
- Различните МНС клас I молекули се различават по **пода** на **жлеба**, съставен от различен брой **алелно специфични джобове**. **Формата и запълването** на джобовете определят какъв пептид може да се свърже с определена МНС молекула.
- За **невариабилния $\alpha 3$** се свързва **CD8** на Тс. $\alpha 2$, $\alpha 3$ домените и **микроглобулинът** са стабилизирани от **вътрешни S-S връзки**.

МНС II клас

- α и β полипептидни вериги
- Всяка има **два домена**, разположени екстрацелуларно. Те продължават с къс трансмембранен участък, завършващ с карбокситерминална опашка.
- $\alpha 1$ и $\beta 1$ са **вариабилни** и формират **пептид-свързващата зона**. За разлика от клас I, **жлебът** /браздата/ при клас II е **отворен в двата си края**. Това позволява да се свързват по-големи пептиди /**12-25 АК**/.
- За **невариабилните домени** се свързва **CD4** на Th.
- $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 2$ -домените съдържат **вътрешни S-S мостове**.

МНС II клас



МНС клас III

- Съдържа гени за някои фактори на комплемента /**C2, C4 и фактор В**/ и **TAP**. Областта между клас I и III гените при човека съдържа гени за **TNF α** и β , два топлинно-шокови протеина /**hsp 70-1 и 70-2**/ и **ензим**, включващ се в **хидроксилирането** на **стероидите**.

Локализация на МНС-молекулите

1. МНС клас I

- върху всички ядрени клетки, с изключение на невроните и някои подвидове трофобластни клетки
- силно антигенни и имуногенни

2. МНС клас II

- върху клетки с имунна функция
- експресират се върху клетки, реагиращи с Th – В-Лу, АПК, Ма, активирани Т-Лу и някои ендотелни клетки

МНС-рестрикция

- Терминът **МНС-рестрикция** характеризира способността на **T-Ly** да **взаимодействат** с **Аг**, само ако **той е свързан** на повърхността на **АПК** с техните **собствени МНС молекули**.
- За да се разпознаят МНС-молекулите от Tc и Th, Ly притежават не само TcR за комплекса МНС молекули-Аг, но и допълнителни рецептори, наречени **ко-рецептори**. Те **стабилизируют връзката** между T-Ly и прицелната клетка.
- Най-важни са **CD4** и **CD8**. Те също разпознават МНС протеините, но се свързват с **невариабилните** им **части**. При **липса** на **CD4** и **CD8** T-Ly **не се диференцират** до Th и Tc.

Т кл разпознаване на Аг е МНС рестриктирано

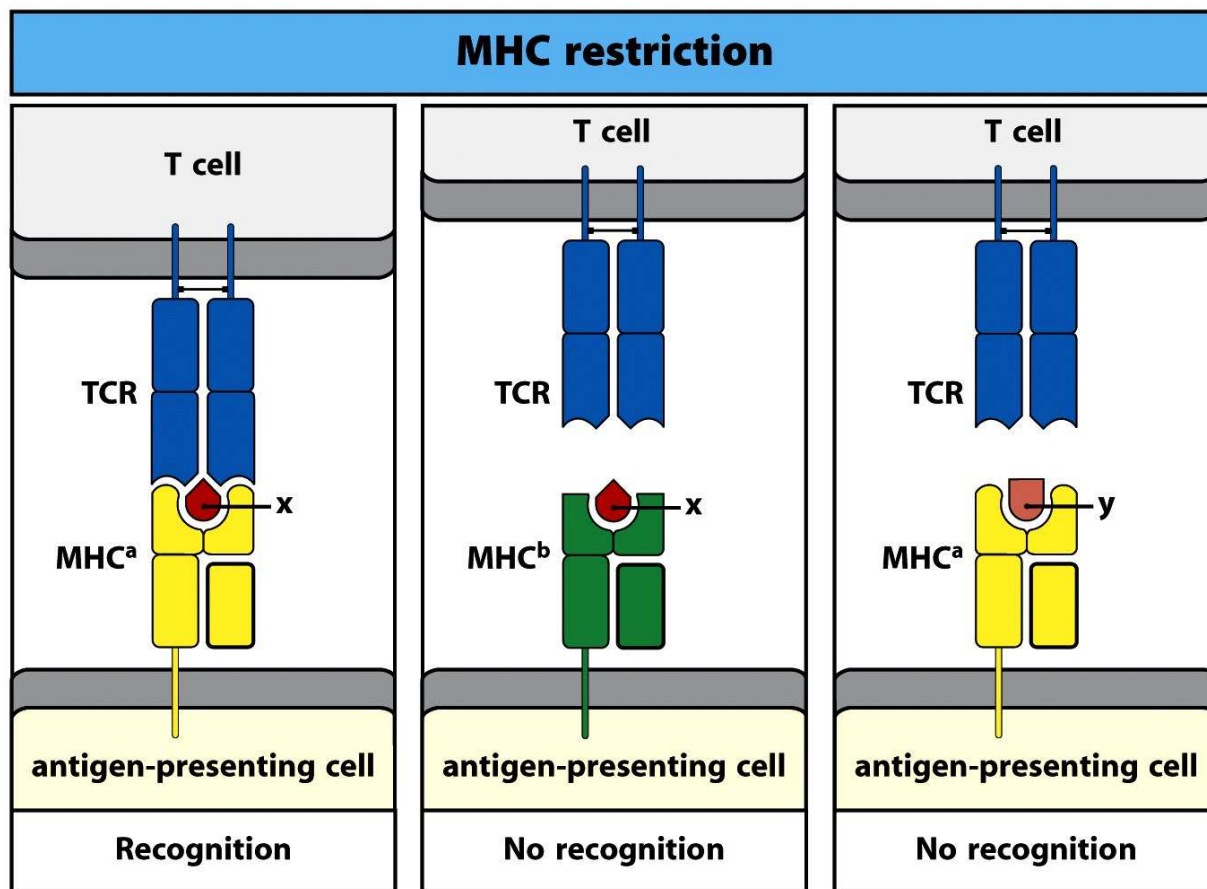


Figure 5-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

МНС молекулите участват в Аг разпознаване

Функции на МНС-молекулите

- **Главна:** подпомагат разпознаването на “своето” от “чуждото”. **МНС клас I** играят съществена роля в:
- Противовирусния и трансплантационния **КИО**
- Диференциацията на **ембриона** и **плацентата**
- Като **компоненти** на **хормоналните рецептори** за инсулин, глюкагон и др.
- Като **имуномодулатори** – намалената им експресия подпомага бързия ход на туморни и вирусни заболявания

Функции на МНС-молекулите

МНС клас II са ангажирани в:

- **Антигенното представяне** в КИО и ХИО. Представят антигена върху **B-Ly** и **Ma** за разпознаване от **Th** и **Ts**
- Регулиране **силата** на ИО
- Осигуряване на **генетично разнообразие** в еволюцията поради огромния им полиморфизъм
- **Автоимунни заболявания** – вероятна **антигенна мимикрия** между МНС-молекулите и различни антигени
- МНС молекулите определят **предразположението** към **заболявания**:
- болестта на **Бехтерев** /хронично, прогресивно дегенеративно заболяване на гръбначния стълб/ е асоциирана в 90% с МНС **B27**
- инсулин-зависимият **диабет** е асоцииран с алелите **DR3** и **DR4**

Преработване и представяне на антигена

- **Ендогенно** синтезираните в клетката или **екзогенно** внесените антигени се подлагат на преработка /**процесинг**/. Те се **разграждат** и превръщат във форма, **удобна за разпознаване** от Т-Лу. Пептидите, получени в **лизозомите** се свързват с **МНС клас II**, а тези в **цитоплазмата и ендоплазматичния ретикулум /ЕР/** с **МНС клас I** молекулите.

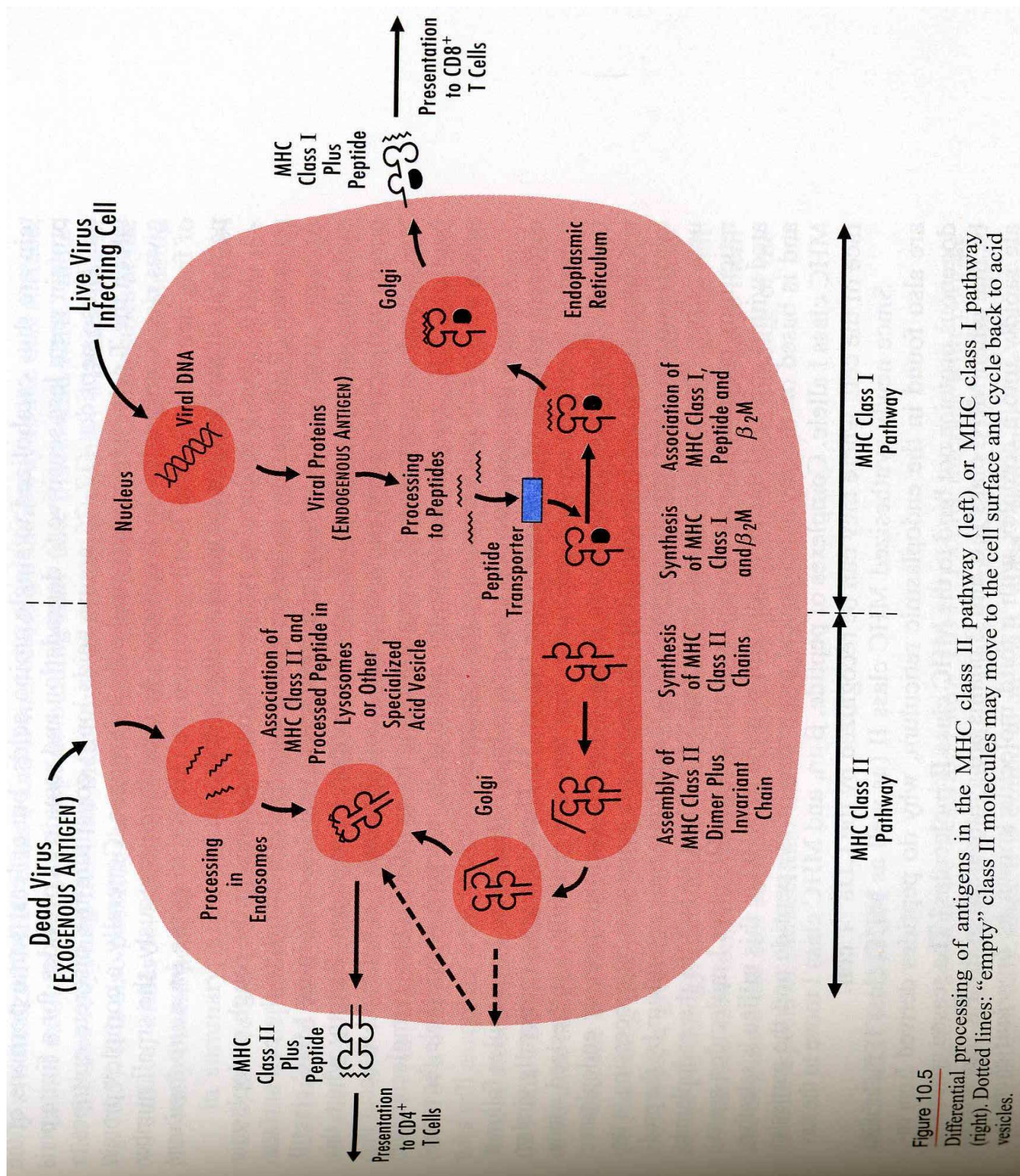


Figure 10.5

Differential processing of antigens in the MHC class II pathway (left) or MHC class I pathway (right). Dotted lines: "empty" class II molecules may move to the cell surface and cycle back to acid vesicles.

Извънклетъчни белтъци

- **Извънклетъчни белтъци** /собствени или чужди/ постъпват в клетката чрез **рецепторно-медирана ендоцитоза**. **Екзогенните антигени** се разграждат в **лизозомите** до **пептиди** /12-25 АК/. Тези, които активират Т-Ly се наричат **имунодоминантни пептиди**. **МНС клас II**, синтезирани в рибозомите на **гранулирания ЕР** през апарата на **Голджи** достигат до **клетъчната повърхност**. В същото време **везикулите**, съдържащи **МНС клас II** молекули, взаимодействат с **везикулите**, съдържащи **пептидите**. Ако пептидът се **свърже** с **МНС клас II** молекула, комплексът се придвижва до **клетъчната повърхност** и се разпознава от **Th**, експресирали **съответен TcR**.

Вириси

- **Вирисите навлизат в клетките чрез фагоцитоза. Нуклеиновата им киселина се реплицира в ядрото и транслира белтъци в цитозола. Дефектните или ненужни ендogenous белтъци, превърнали се в антигени, се разграждат от протеолитични ензими до пептиди в т.нар. протеазоми. Пептидите, получени в резултат на процесинга в цитоплазмата, селективно се транспортират в ЕР. В него те се свързват с новосинтезираните МНС клас I молекули. Комплексите пептид, $\beta 2\text{m}$ и МНС клас I се транспортират до клетъчната повърхност, където се разпознават от Тс.**

- **Новосинтезираните МНС клас II молекули се намират също в ЕР. Възниква въпросът защо пептидите, получени при разграждането на ендогенните протеини не се свързват с МНС клас II молекулите. Причината е, че когато МНС клас II α и β веригите се синтезират в ЕР те бързо се асоциират с трета молекула известна като невариабилна /инвариантна/ верига /Ii/, предотвратяваща пептидното свързване. Този комплекс се разрушава в лизозомите. В тях Ii се отделя и получените пептиди от екзогенните антигени могат да се свържат с МНС клас II молекулата. HLA-DM отстранява скобата и прибавя пептида към МНС клас II молекулата.**

- Други молекули, наречени **шаперони**, се включват в **регулацията** на различните етапи на свързването на пептида с МНС клас I и II молекулите, а също така и в **транспорта** на комплекса пептид-МНС молекули в клетката.
- В резултат **различните пътища** на **процесинг** на **един и същ протеин**, **CD4+** и **CD8+ T-Ly** в **един и същ индивид** могат да реагират с **различни епитопи** на **един и същ антиген**.

Прилики между I и II клас МНС молекули

- **1. Функция**
- Представят свързания пептид на повърхността на АПК на TcR
- Трасплантационни антигени
- **2. Структура**
- Двуверижни трансмембранны протеини
- Имат специфичен участък за свързване с единичен пептид в екстрацелуларната област
- Имат полиморфна област /включваща пептид-свързващата област/ и неполиморфна област
- **3. Експресия** – експресират се кодоминантно
- **Разнообразие** – проявяват генетичен полиморфизъм

Разлики между I и II клас МНС молекули

1. Клетките експресиращи:

- **МНС клас I+пептид** взаимодействат с **CD8+ T-Ly**
- **МНС клас II+пептид** взаимодействат с **CD4+ T-Ly**

2. Свързване с пептиди:

- **МНС клас I** свързват пептиди от **8-9 АК**, получени от **ендогенни антигени**
- **МНС клас II** свързват пептиди от **12-25 АК**, получени от **екзогенни антигени**

Разлики между I и II клас МНС молекули

3. Експресия върху:

- **МНС клас I** - почти всички ядрени клетки
- **МНС клас II** - по-ограничена.

4. Кодирание:

- **МНС клас II хетеродимера** се кодира изцяло от **МНС**
- **МНС клас I** молекулата включва $\beta 2$ -микроглобулин, кодиращ се извън **МНС**

- В резултат на антигенната преработка върху клетъчната мембраната има от **100-300 000 МНС** молекули. Всяка клетка носи по **един антигенен пептид**, който се среща в повече от **100 копия**. По този начин се осигурява **представянето на голям брой пептиди от различни антигени**. Така повече Т-Лу го разпознават и се генерира **по-ефикасен ИО**.