

# Struktura i organizacja głównego układu zgodności tkankowej

Joanna Gruszczyńska

SGGW

Układ immunologiczny wszystkich kręgowców jest zdolny do odróżnienia cząsteczek swoich od obcych i do wytworzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej. Jednak receptory komórek układu immunologicznego nie identyfikują antygenów oddzielonych od nich błoną komórkową. Rozpoznanie obcego czynnika i przekazanie informacji na powierzchnię komórki następuje dzięki specjalnemu systemowi, w którym zasadniczą rolę odgrywają glikoproteiny głównego układu zgodności tkankowej. Biorą one udział w prezentacji obcych oraz własnych antygenowych peptydów limfocytom T [17].

Geny tego układu są ściśle ze sobą sprzężone i determinują trzy klasy cząsteczek, zwanych też antygenami. Allele głównego układu zgodności tkankowej (MHC) dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla i mają charakter kodominujący. Cząsteczki klasy I i II są glikoproteinami powierzchniowymi błon komórkowych. Odgrywają one istotną rolę w kontroli odpowiedzi immunologicznej nie tylko dzięki procesowi znanemu jako restrykcja MHC (tzn. zdolność limfocytów T do rozpoznawania obcych antygenów w połączeniu z własnymi cząsteczkami MHC), ale także biorą w niej udział jako antygeny docelowe. Natomiast klasę III stanowią białka rozpuszczone w surowicy, m.in. niektóre białka wchodzące w skład dopełniacza – C2, C4, Bf. Geny klasy III nie są podobne pod względem struktury do genów MHC klasy I i klasy II [6]. Antygeny MHC klasy III nie biorą udziału ani w restrykcji MHC, ani w odrzucaniu przeszczepu.

Geny kodujące antygeny MHC, zwłaszcza klasy I i II, charakteryzują się wysokim polimorfizmem dzięki istnieniu kilkadziesiąt alleli w większości loci tego układu. Kompleks alleli MHC na jednym chromosomie nazwany został haplotypem. Natomiast zróżnicowanie zestawu białek MHC pomiędzy osobnikami tego samego gatunku nadaje im charakter alloantygenów.

## Występowanie i struktura cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC)

**Klasa I MHC.** Cząsteczki klasy I występują na powierzchni większości jądrzastych komórek oraz na płytkach krwi, a u myszy i kur także na erytrocytach. Poziom ekspresji tych cząsteczek zależy od rodzaju komórek. Duża ekspresja cząsteczek zachodzi na komórkach tkanek limfatycznych oraz na wszelkich limfoblastoidalnych liniach komórkowych. Natomiast na komórkach centralnego układu nerwowego (szczególnie na neuronach i astrocytach), na komórkach nabłonka rogówki oka oraz na wszelkich liniach komórkowych trofoblastu ludzkiego cząsteczki te występują w bardzo małych ilościach lub nie występują wcale.

Antygeny (cząsteczki) MHC klasy I są powierzchniowymi heterodimerami składającymi się z dwóch łańcuchów polipeptydowych – łańcucha ciężkiego  $\alpha$  oraz łańcucha lekkiego  $\beta$ 2-mikroglobuliny ( $\beta$ 2-m), połączonych wiązaniami niekowalencyjnymi. Łańcuch ciężki ma masę cząsteczkową około 40-45 kDa i kodowany jest przez gen znajdujący się w regionie genów klasy I MHC. Łańcuch ten zbudowany jest z trzech podjednostek: części wewnątrzkomórkowej, błonowego regionu hydrofobowego i części zewnątrz błonowej, składającej się z domen:  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3. Łańcuch lekki ma masę cząsteczkową około 12 kDa i jest kodowany, zarówno u człowieka jak i innych badanych dotychczas ssaków, przez gen znajdujący się poza regionem MHC. Jest to białko niepolimorficzne i nie posiadające regionu transmembranowego. W procesie ewolucji białko  $\beta$ 2-m nie uległo zasadniczym zmianom, na co wskazuje podobieństwo sekwencji aminokwasów u różnych gatunków, np. sekwencja  $\beta$ 2-m u człowieka i królika wykazuje 71% homologii. Obecność  $\beta$ 2-m jest zwykle warunkiem ekspresji cząsteczki MHC klasy I na powierzchni komórek.

Domeny zewnątrzkomórkowe tworzą dwie pary podjednostek. Silnie polimorficzne domeny  $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2 są najbardziej oddalone od błony komórkowej i mają podobną strukturę przestrzenną. Pomiędzy nimi tworzy się szczelina wiążąca peptydy – antygeny, która jest najbardziej zmienną częścią cząsteczki MHC klasy I. Polimorfizm ten jest podstawą do wytworzenia wielu różnych miejsc wiązania antygeny. Tuż ponad błoną komórkową występuje  $\beta$ 2-mikroglobulina i domena  $\alpha$ 3. Obie te podjednostki mają strukturę jednostki immunoglobulinowej typu stałego i odznaczają się niskim polimorfizmem.

**Klasa II MHC.** Cząsteczki klasy II występują na powierzchni komórek śródbłonka naczyń i komórek prezentujących antygen (APCs – Antigen Presenting Cells), tzn. makrofagów i monocytów, komórek dendrytycznych (w tym komórki wysp

Gatunek	Oznaczenie aktualne	Oznaczenie proponowane przez Kleina i wsp. (1990)	Lokalizacja (nr chromosomu)	Autorzy
Człowiek ( <i>Homo sapiens</i> )	HLA	–	6p21.3	[25]
Mysz ( <i>Mus musculus</i> )	H-2	–	17	[7]
Owca ( <i>Ovis aries</i> )	OLA	Ovar-Mhc	20: q15-q23	[15]
Koza ( <i>Capra aegagrus hircus</i> )	CLA	Caae-Mhc	23	[5]
Bydło ( <i>Bos taurus</i> )	BoLA	Bota-Mhc	23: q21-qter	[12]
Koń ( <i>Equus caballus</i> )	ELA	Eqca-Mhc	20: q14-q22	[19]
Świnia ( <i>Sus domesticus</i> )	SLA	Sudo-Mhc	7: q12-p12	[21]
Kura ( <i>Gallus domesticus</i> )	B-układ	–	16 lub 17 (mikrochromosomy)	[4, 18]

**Tabela 1**  
Lokalizacja MHC u człowieka i niektórych gatunków zwierząt

Langerhansa), komórek naskórka oraz limfocytów B i aktywnych blastoidalnych limfocytów T.

Cząsteczki MHC klasy II składają się z dwóch łańcuchów – ciężkiego  $\alpha$  o masie cząsteczkowej 31-34 kDa i lekkiego  $\beta$  o masie cząsteczkowej 26-29 kDa. Oba łańcuchy są kodowane przez geny znajdujące się w obrębie klasy II układu MHC. Składają się one, podobnie jak cząsteczki klasy I, z trzech podjednostek: części wewnątrzkomórkowej, odcinka błonowego i części zewnątrz błonowej, zbudowanej z dwóch domen –  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  lub  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ . Analogicznie do cząsteczek klasy I, para jednostek położona tuż nad błoną komórkową ( $\alpha 2$  i  $\beta 2$ ) charakteryzuje się słabym polimorfizmem, natomiast para ( $\alpha 1$  i  $\beta 1$ ) tworząca szczelinę wiążącą peptydy odznacza się wysokim polimorfizmem.

Cząsteczki MHC klasy I i MHC klasy II, mimo różnicy kombinacji tworzących je białek, są strukturami niezwykle podobnymi. Różnice strukturalne sprowadzają się do niewielkich przemieszczeń domen  $\alpha 2$  i  $\beta 2$  w cząsteczkach klasy II w stosunku do odpowiadających im w cząsteczkach klasy I domen  $\alpha 3$  i  $\beta 2$ -m oraz do różnic w budowie regionów helikalnych domen w obrębie szczeliny wiążącej peptydy. Takie zmiany pozwalają cząsteczkom MHC klasy II wiązać dłuższe peptydy niż w cząsteczkach MHC klasy I.

Organizacja genetyczna klasy I i klasy II układu zgodności tkankowej u ssaków wykazuje duże podobieństwo w uszeregowaniu loci. Ma to duże znaczenie praktyczne, gdyż pozwala na przeniesienie (zastosowanie) wyników uzyskanych u jednego gatunku na pozostałe gatunki.

### Organizacja, funkcja i polimorfizm genów MHC klasy I i II

Ewolucja cząsteczek MHC jest ściśle związana z ewolucją systemu immunologicznego kręgowców. W połowie lat trzydziestych Peter Gorer odkrył układ zgodności tkankowej u myszy i nazwał go kompleksem H-2. Późniejsze badania wielu badaczy wykazały obecność cząsteczek MHC u wszystkich kręgowców z wyjątkiem bezzuchwoców. Mimo że geny MHC występują u różnych gatunków na różnych chromosomach (tab. 1), to region MHC ma podobną organizację nawet u gatunków ssaków bardzo oddalonych ewolucyjnie, np. człowiek, mysz czy owca (tab. 2 i 3).

Cząsteczki MHC klasy I są glikoproteinami wiążącymi i prezentującymi antygeny limfocytom T CD8+, a klasy II – limfocytom T CD4+. Ich ekspresja jest ściśle związana z uprzednim rozpoznanieniem antygeny przez receptor komórki T. Aktywacja komórki T i prezentacja zależy nie tylko od specyficzności wysoko polimorficznych cząsteczek MHC, ale także od poziomu ekspresji na pojedynczych komórkach. Dlatego regulacja ekspresji genów klasy I i klasy II jest ważnym aspektem w odpowiedzi immunologicznej.

Większość ssaków ma po dwa, trzy geny klasyczne klasy I i II. Ta wzrastająca liczba genów wykazujących ekspresję ma pozytywny wpływ na różnorodność białek, które mogą być prezentowane przez cząsteczki MHC. Polimorfizm jest cechą charakterystyczną dla układu MHC, ale nie wszystkie geny MHC wykazują wysoki polimorfizm. Są też takie gatunki, jak gepard, bóbr europejski oraz chomik i szczur wędrowny,

**Tabela 2**  
**Organizacja MHC klasy I u człowieka i niektórych gatunków zwierząt**

HLA	H-2	Loci MHC klasy I						B-układ
		BoLA	OLA	CLA	ELA	SLA		
klasyczne: A B C	klasyczne: D K L	A B	A B	A B	A B	A B C	B-F	
nieklasyczne: E F G H (ps)* J (ps) K (ps) L (ps)	nieklasyczne: Qa Tla							
autorzy: [6]	[6, 11]	[3]	[13]	[24]	[2]	[23]	[18]	

\*(ps) – pseudogeny

u których polimorfizm MHC nie występuje lub jest bardzo ograniczony.

**Klasa I MHC.** Ekspresję genów klasy I MHC stwierdzono u wszystkich dotychczas badanych gatunków. Podobieństwo genów klasy I w obrębie gatunku jest znacznie większe niż między gatunkami. Na przykład u ludzi HLA -A, -B, -C powstały w procesie ewolucji dopiero po rozejściu się grup ssaków, z których wyodrębniły się gryzonie i naczelnne. Mimo iż u myszy wykryto około 30 genów klasy I (Ia), a u ludzi 20, tylko trzy geny u każdego z tych gatunków to klasyczne geny klasy I, których ekspresja zachodzi na tkankach i które odgrywają zasadniczą rolę w prezentacji białek. U ludzi są to loci HLA-A, -B i -C, a u myszy H-2D, -K, -L. Loci te odznaczają się wysokim polimorfizmem. Występują także tzw. nieklasyczne geny klasy I (Ib). U ludzi są to np.: HLA-E, -F i -G, a u myszy H-2Qa i Tla (tab. 2.). Cząsteczki nieklasyczne różnią się nieznacznie budową od klasycznych cząsteczek klasy I, wykazują niższy polimorfizm, a ich rozmieszczenie jest ograniczone tylko do określonych komórek i tkanek. Dodatkowo u niektórych gatunków występuje pewna liczba genów klasy I nie podlegających ekspresji, tzw. pseudogenów lub genów, których ekspresja nie została jeszcze określona.

**Klasa II MHC.** Na podstawie wyników licznych badań stwierdzono, że różne gatunki ssaków mają podobną organizację MHC klasy II (tab. 3). U ssaków występuje pięć form izotypów genów klasy II, które u ludzi zlokalizowane są w loci: HLA-DR, -DQ, -DP, -DO/DN, -DM, a u myszy mają następujące homologi: H-2E, -A, -P, O/N, -M. (tab. 3). Loci klasy II zawierają na ogół jeden gen kodujący łańcuch  $\alpha$ , ale więcej niż jeden gen kodujący łańcuch  $\beta$ . Istnieją jednak pewne wyjątki, np. u myszy locus H-2P jest reprezentowany przez pojedynczy gen dla łańcucha  $\beta$  (pseudogen H-2Pb).

U ludzi i innych ssaków loci DR, DQ i DP (u myszy odpowiednio: H-2E, -2A, -2P) kodują cząsteczki klasyczne klasy II (IIa), które wykazują wysoki polimorfizm i odgrywają główną rolę w prezentacji białek. U wszystkich badanych gatunków ssaków wykazano ekspresję DR, DQ, a także w większości przypadków DO/DN (klasa IIb). Natomiast locus DP najwyraźniej został „zgubiony” u kilku gatunków, wliczając w to bydło i kozy. Co więcej, geny DRA, DOB i DNA wykazują wyraźny monomorfizm, gdy tymczasem DQA, DQB i DRB odznaczają się znacznym polimorfizmem, a liczba alleli jest zmienna zarówno wewnątrz gatunków, jak i między gatunkami.

**Tabela 3**  
Organizacja MHC klasy II u człowieka i niektórych gatunków zwierząt

Loci MHC klasy II							
HLA	H-2	BoLA	OLA	CLA	ELA	SLA	B-układ
<b>Ila</b>							
DR: DRA DRB(1,3-5)* DRB(2,6-9) (ps)** DQ: DQA1 DQA2 (ps)?*** DQB1 DQB(2-3) (ps)?	H-2E: H-2Ea H-2Eb  H-2A:  H-2Aa H-2Ab	DR: DRA DRB3 DRB(1-2) (ps) DQ: DQA1 DQA2 DQB(1-2)	DR: DRA DRB1 DRB(2-4) (ps) DQ: DQA1 DQA2 DQB(1-2)	DR: DRA? DRB1  DQ: DQA1? DQA2? DQB?	DR: DRA(1-3) DRB  DQ: DQA  DQB	DR: DRA DRB1 DRB2 (ps) DQ: DQA DQA2 (ps) DQB	B-L $\beta$
<b>Ilb</b>							
DO/DN:  DOB/DNA DY: DYA?	H-2O: H-2Oa H-2Ob  H-2P:  H-2M:  H-2MB	DO/DN: DOA?/DNA DOB DY: DYA DYB DI: DIB  DM: DMA DMB	DO/DN:  DOB/DNA DY: DYA DYB DI: DIB DP:  DPB  DM: DMA DMB	DO/DN? DOA/DNA  DY: DYA DYB DI: DIB  DM:? DMA? DMB?	DP:    DPB	DO:  DOB  DP: DPA DPB	
autorzy: [20]	[8]	[9]	[10]	[24]	[1, 14]	[22]	[18]

\*W nawiasach podano numerację poszczególnych genów

\*\* (ps) – pseudogeny

\*\*\*? – nieznaną ekspresję

Typowy monomorfizm DRA obserwujemy u wszystkich poznanych gatunków ssaków – oprócz koni, u których ten region MHC wykazuje bardzo silny polimorfizm. Stwierdzono natomiast, że u tego gatunku występuje ograniczony polimorfizm regionu DQA.

Niepolimorficzna natura kilku genów MHC może być spowodowana brakiem ich ekspresji i dlatego też nie podlegają one presji selekcyjnej promującej różnorodność genetyczną. Innym wyjaśnieniem może być to, że podlegają one ekspresji, ale mają różną funkcję i podlegają innej presji selekcyjnej w porównaniu z klasycznymi cząsteczkami prezentującymi białka. Takimi zdają się być cząsteczki MHC klasy II: DM i DO/DN i niektóre z niepolimorficznych cząsteczek klasy I. Podklasa DO/DN (u myszy H-2O) jest uważana za nieklasyczne geny klasy II (Iib), które charakteryzują się niskim polimorfizmem. Geny z locus DM (u myszy H-2M) są zupełnie inne niż pozostałe geny MHC klasy II i ich sekwencja bardziej przypomina geny klasy I niż geny klasy II. Odgrywają one pewną rolę w prezentacji peptydów, ale zjawisko to do końca nie jest zbadane.

**Literatura:** 1. Albright D., Bailey E., Woodward J.G.: Immunogenetics 34, 136-138, 1991; 2. Bernoco D., Byrns G., Bailey E., Lew A.M.: Anim. Genet. 18, 103-118, 1987; 3. Bernoco D., Lewin H.A., Andersson L.: Anim. Genet. 22, 477-496, 1991; 4. Bloom S., Bacon L.: J. Heredity 76, 146-154, 1985; 5. Cameron P.V., Tabarias H.T., Pulendra B., Robinson W.R., Dawkins R.L.: Immunogenetics 31, 253-264, 1990; 6. Campbell R.D., Trowsdale J.: Immunol. Today 14, 349-352, 1993; 7. Chapman V.M., Klein J., Nadeau J., Silver L.M.:

Mammalian Genome 1, 1-5325, 1991; 8. Cho S., Attaya M., Monaco J.J.: Nature 353, 573-576, 1991; 9. Davies C.J., Joosten I., Andersson L., Arriènes M.A., Bernoco D., Byrns G., Bissumbahr B., van Eijk M.J.T., Kristensen B., Lewin H.A., Mikko S., Morgan A.L.G., Muggli-Cockeett N.E., Nilsson Ph.R., Oliver R.A., Park C.A., van der Poel J.J., Polli M., Spooner R.L., Stewart J.A.: European Journal of Immunogenetics 21, 259-289, 1994; 10. Deverson E.V., Wright H., Watson S., Ballingall K., Huskisson N., Diamond A.G., Howard J.C.: Anim. Genet. 22, 211-225, 1991; 11. Flavell R.A., Allen H., Burkly L.C., Sherman D.H., Wanek G.L., Wiedera G.: Science 233, 437-443, 1986; 12. Fries R., Eggen A., Womack J.E.: Mammalian Genome 4, 405-428, 1993; 13. Grossberger D., Hein W., Marcuz A.: Immunogenetics 32, 77-87, 1990; 14. Hänni H., Hesford F., Lazary S., Gerber H.: Anim. Genet. 19, 395-408, 1988; 15. Hedi-ger R., Ansari H.A., Stranzinger G.F.: Cytogenet. Cell Genet. 57, 127-134, 1991; 16. Klein J., Bontrop R.E., Dawkins R.L., Erlich H.A., Gyllensten U.B., Heise E.R., Jones P.P., Parnam P., Wake-land E.K., Watkins D.I.: Immunogenetics 31, 217-219, 1990; 17. Klein J., Figuerola F.: CRC Crit. Rev. Immunol. 6, 295-386, 1986; 18. Lundén A., Edfors-Lilja I., Johansson K., Liljedahl L.-E.: Poultry Sci. 72, 989-999, 1993; 19. Mäkinen A., Chowdhary B., Mahdy E., Andersson L., Gustavsson I.: Hereditas 110, 93-96, 1989; 20. Marsh S.G.E., Bodmer J.G.: Eur. J. Immunol. 18, 291-310, 1991; 21. Rabin M., Fries R., Singer D., Rudlle F.H.: Cytogen and Cell Genet. 39, 206-209, 1985; 22. Shia Y.-C., Lewin H.A., Schook L.B.: Anim. Genet. 23 (Suppl. 1), 42, 1992; 23. Vaiman M., Chardon P., Renard C.: Immunogenetics 9, 353-362, 1979; 24. van Dam R.H., D'Amara J., van Kooten P.J.S., van der Donk J.A., Goudswaard J.: Anim. Blood Grps. Biochem. Genet. 10, 121-124, 1979; 25. Williamson R.I.: Cytogenet. and Cell Genet. 58, 1190-1832, 1991.