

Hlavní histokompatibilitní komplex

Jedná se o genetický systém, který je primárně zodpovědný za **rozeznávání vlastního od cizorodého** (Major Histocompatibility Complex). U člověka je hlavním histokompatibilním systémem komplex **HLA** (Human Leucocyte Antigen) – rozsáhlý komplex genů, které determinují povrchové molekuly (antigeny) umístěné v plazmatické membráně buněk.

Základní informace

Antigeny se chovají jako **transplantační**, tzn. že jsou příčinou odhojení tkáně při inkompatibilních transplantacích. HLA systém je homologický s lokusem H-2 u myši (systém, na kterém byl poprvé objeven princip histokpatibility) a je lokalizovaný v určitém úseku krátkého raménka chromozomu 6. Obsahuje geny pro histokompatibilní antigeny, složky komplementu a pravděpodobně i Ir-geny (immune response genes – geny zodpovědné za intenzitu imunitní odpovědi).

Hlavní fyziologickou funkcí molekul MHC je předkládat antigeny nebo jejich fragmenty buňkám imunitního systému, především T-lymfocytům (prezentace antigenu je prvním předpokladem pro rozvoj imunitní reakce a tím obrany proti napadení mikroorganismy). Pomocí těchto molekul buňky imunitního systému vzájemně kooperují. V rámci komplexu HLA, nebo v jeho těsné blízkosti, leží i další lokusy. Jde především o jeden polymorfní enzym (glyoxalasa – GLO) a dvě choroby (deficit 21-hydroxylasy – *kongenitální adrenální hyperplazie* a *olivopontocerebelární ataxie*).

Rozdělení

Známe 5 HLA komplexů: HLA – A, HLA – B, HLA – C, HLA – D, HLA – DR (D-region related – ve vztahu k oblasti D). Každý z nich má množství alel (dnes známo nejméně 20 alel pro HLA – A, 40 alel pro HLA – B, 8 a více pro zbylé tři). Sada HLA genů na jednom chromosomu tvoří **haplotyp**, jedinec má tedy dva haplotypy (od každého z rodičů) a v každém 5 determinantů.

Pořadí oblastí v MHC je u různých živočišných druhů odlišné. HLA geny jsou v tak těsné vazbě, že vystupují jako jednotka. Pravděpodobnost, že 2 sourozenci budou mít stejné haplotypy, je 1/4. Velké množství alel na každém z pěti lokusů umožňuje variabilitu HLA. Pokud je HLA systém výrazně polymorfní, dá se využít jako jediný genetický marker při populačních výzkumech nebo při určování otcovství.

Imunologové dělí genové produkty HLA systému na:

1. *molekulové produkty třídy I*: antigeny HLA – A, B a C (pořadí ve směru do centroméry je: B,C,A),
2. *molekulové produkty třídy II*: antigeny HLA – D a DR (antigeny buněk B),
3. *molekulové produkty třídy III*: složky komplementu (C2, C4, faktor B).

Všechny geny I. třídy leží v jedné oblasti, geny II. třídy zase v jiné oblasti komplexu, jejich pořadí ve směru od centroméry je II → III → I. Mezi značným počtem genů jsou i pseudogeny. Pro každý z genů I. a II. třídy existuje mnohotná alelie. Alelní formy molekul MHC se liší ve struktuře vazebného místa a tím i schopností vázat peptidy. Polymorfismus zde představuje selekční výhodu související se základní rolí molekul MHC, tj. prezentace antigenů.

Mezi geny v HLA jsou pozorovány rekombinace, ne však příliš časté. Funkce molekul MHC: prezentace antigenu T-lymfocytům, čímž je umožněna i vzájemná kooperace buněk imunitního systému.

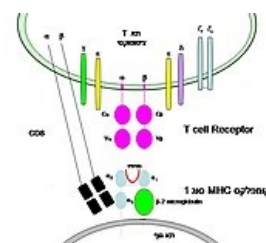
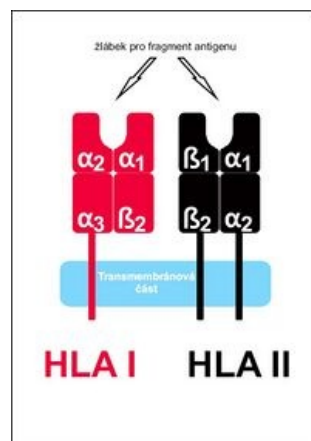
T-lymfocyty rozpoznávají

- cizí antigeny v komplexu s vlastními molekulami MHC, což vede k imunitní reakci,
- vlastní antigeny v komplexu s vlastními molekulami MHC, což vede k toleranci,
- cizí molekuly MHC (transplantační reakce).

Molekuly I. třídy

Jsou vyjádřeny na *všech jaderných somatických buňkách*. Jsou složeny z **těžkého řetězce α** (44 kDa), který je nekovalentně asociován s **lehkým řetězcem β2-mikroglobulinem**. Alfa-řetězce (α1, α2, α3) jsou glykoproteiny se 3 funkčními oblastmi: externí, transmembránovou a cytoplazmatickou. Geny pro α-řetězec se skládají z 8 exonů a 7 intronů. 1. exon kóduje 5' oblast, která se nepřekládá a vedoucí sekvenci L. Další 3 exony nesou informaci pro α1 α2 α3 externí domény. 5. exon kóduje transmembránovou oblast. Zbýlé exony cytoplazmatickou oblast a 3' oblast, která se opět nepřekládá.

β2-mikroglobulin je rozpustný protein složený z 99 AMK. Gen pro β2-m neleží v HLA komplexu, ale je lokalizován na 15. chromosomu. Skládá se ze 3 exonů a 2 intronů. Většina jedinců téhož druhu i různých druhů má identické molekuly β2-m. Znamená to, že jeho primární struktura je v evoluci vysoce konzervovaná. Oba řetězce vytvářejí diméry na buněčném povrchu.



Molekuly HLA – A, B, C jsou klasické transplantační antigeny, vysoce polymorfní. Při bližší analýze byly identifikovány další geny – E, F, G s nižším polymorfismem, jejich funkce není dostatečně známá. HLA – G jsou vyjádřeny na trofoblastu, hrají roli při potlačení imunitní odpovědi matky proti plodu.

Molekuly II. třídy

Nemají tak širokou tkáňovou distribuci jako I. třída. Jsou vyjádřeny na antigen prezentujících buňkách (dendritických buňkách, B-lymfocytech, monocytech a aktivovaných makrofázích). *Jsou to heterodiméry složené z jednoho **těžkého α -řetězce** a jednoho **lehkého β -řetězce**. Oba řetězce jsou glykoproteiny. Skládají se z externí, spojovací, transmembránové a cytoplazmatické oblasti. Extracelulární část je tvořena dvěma doménami: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$. Domény $\alpha 1$ a $\beta 1$ jsou variabilní, $\alpha 2$ a $\beta 2$ jsou konstantní.*

Geny pro α - a β -řetězce se skládají z 5 nebo 6 exonů; 1. exon determinuje oblast 5' (ta se nepřekládá) a vedoucí sekvenci. 2. a 3. exon kóduje 2 externí domény, 4. exon transmembránovou oblast, 5. a 6. exon oblast cytoplazmatickou a oblast 3', která se opět nepřekládá. Oba řetězce jsou nekovalentně vázány interakcí druhých externích domén. Uvnitř buňky jsou syntetizovány separátně. Po syntéze jsou asociovány s třetím řetězcem γ . V okamžiku, kdy tento komplex dospěje k plazmatické membráně, je γ -řetězec disociován a na membráně je vystaven pouze dvouřetězcový komplex.

Molekuly III. třídy

Jsou zde uloženy lokusy kódující složky komplementu C2, C4, Bf a dále TNF (tumor necrosis faktor), Hsp (heat shock protein), enzym 21-hydroxylasu a další.

MHC a výskyt onemocnění

U pacientů s některými onemocněními se vyskytují některé alely lokusů HLA častěji, než ve skupinách zdravých pacientů. Je zřejmá asociace těchto chorob s určitými alelami HLA. Řada těchto onemocnění postihuje klouby, žlázy a vnitřní sekreci a kůži.

K nejsilnějším asociacím patří **M. Bechtěrev (ankylozující spondylitis)** – vyskytuje se spolu s alelou HLA-B27, postihuje a postupně znehybňuje klouby páteře a končetin, zejména kyčelní kloub.

Odkazy

Související články

- Transplantační zákony
- Genetika Ig, B a T receptorů
- Imunologická tolerance a možnosti jejího navození
- Imunokompetentní buňky

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.



Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Hlavn%C3%AD_histokompatibilitn%C3%AD_komplex&action=history) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.