

RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.
Katedra zoologie, PřF UP Olomouc

MHC a transplantační imunologie

2013/11

Studijní materiály na: <http://www.zoologie.upol.cz/zam.htm>

MHC? HLA

Major Histocompatibility Complex

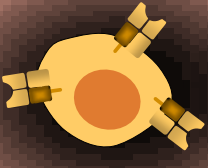
- > Skupina genů na 6. chromozomu (u člověka)
- > Kódují membránové glykoproteiny, tzv. MHC molekuly,
- > MHC molekuly jsou u člověka označovány také jako HLA systém (= Human Leukocyte Antigens)

VÝSKYT → MHC rep. HLA molekuly se u člověka vyskytují na všech jaderných buňkách v těle

Typy MHC molekul → MHC glykoproteiny I. třídy
MHC glykoproteiny II. třídy


Výskyt MHC molekul

MHC I
glykoproteiny I. třídy



Všechny jaderné buňky těla

MHC II
glykoproteiny II. třídy



Jen antigen prezentující buňky APC
(dendritické buňky, makrofágy a B lymfocyty)

Funkce MHC glykoproteinů

- ☐ **Vázat** peptidové fragmenty proteinů
- ☐ **Prezentovat** je (vystavovat) na buněčný povrch, kde je analyzují T lymfocyty – imunologický dohled

MOLEKULY MHC I. třídy

Váží proteiny **endogenní, syntetizované** buňkou (normální, patologické, virové)

Aktivují **cytotoxické T. lymfocyty**, které mají **CD8** koreceptor

MOLEKULY MHC II. třídy

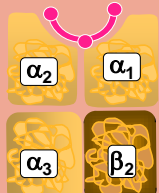
Váží proteiny **exogenní fagocytované** buňkou (proteiny patogenů)

Aktivují **pomocné T. lymfocyty** které mají **CD4** koreceptor

Struktura MHC glykoproteinů

MHC I

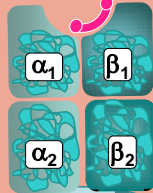
Transmembránový řetězec α se třemi doménami ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$) a řetězec β_2 mikroglobulinu



Každá jaderná buňka

MHC II

Transmembránový řetězec α (domény α_1, α_2) a transmembránový řetězec β (domény β_1, β_2)



Profesionální antigen prezentující buňka

Místo pro vazbu s antigenem

MHC I glykoproteiny

Výskyt u všech jaderných buněk

Prezentace antigenu vyskytujícího se v cytosolu (zpravidla endogenní antigen)

Stimulují cytotoxické CD8+ lymfocyty

MHC-I: Prezentace endogenního antigenu

Jaderná buňka

Sekrece lymfotoxinů

Eliminace Buňky (apoptóza)

MHC I - Ag komplex



CD8+ cytotoxický Tc lymfocyt

antigen syntetizovaný endogenně

- virové proteiny
- mutované proteiny (nádorové buňky)

MHC-I: Prezentace endogenního antigenu

Jaderná buňka

Sekrece lymfotoxinů

Eliminace Buňky (apoptóza)

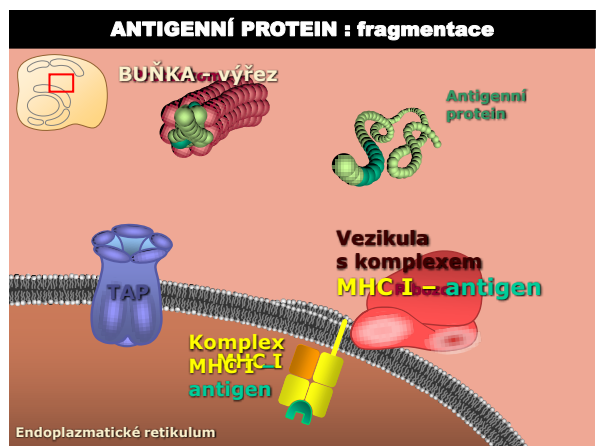
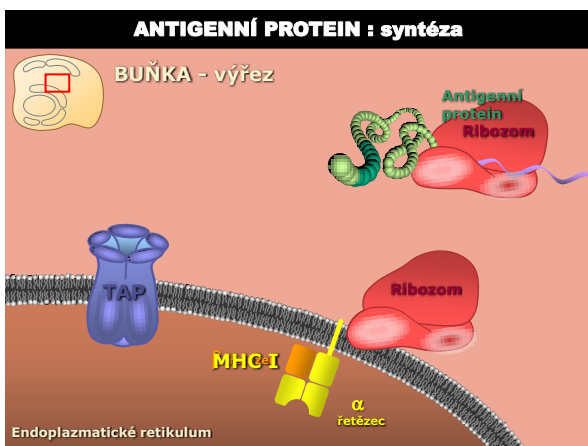
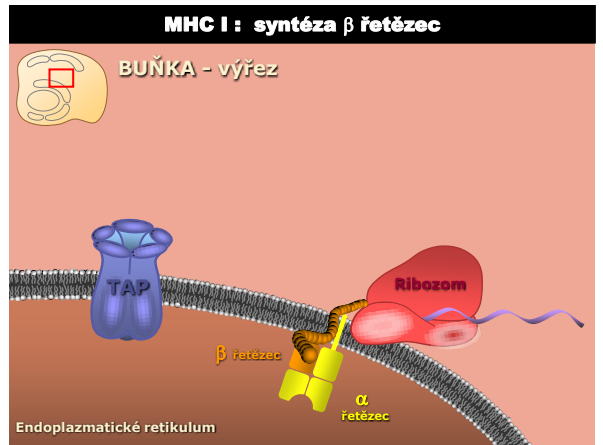
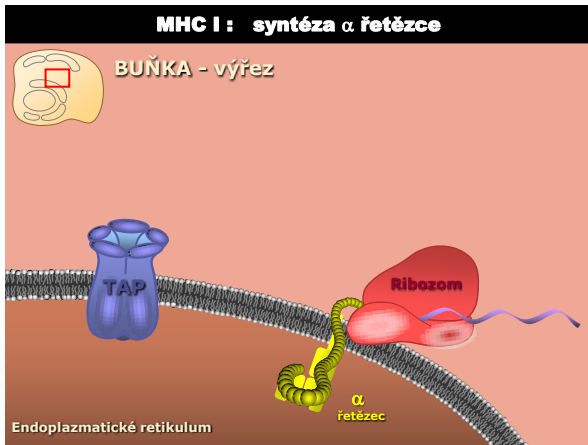
MHC I - Ag komplex

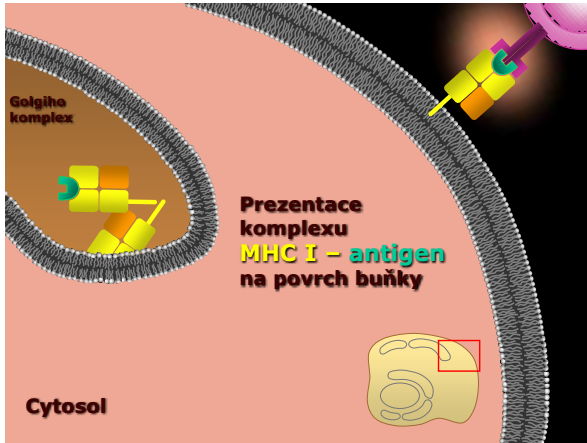


CD8+ cytotoxický Tc lymfocyt

antigen syntetizovaný endogenně

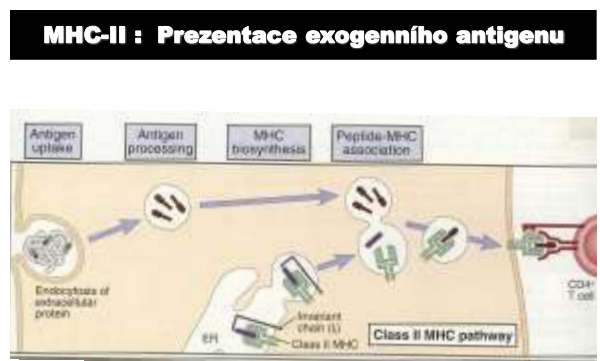
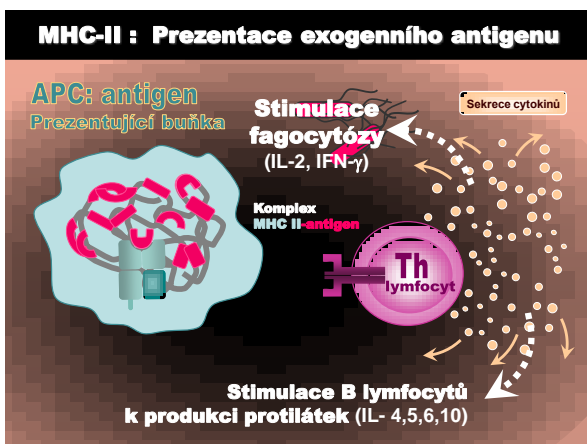
- virové proteiny
- mutované proteiny (nádorové buňky)

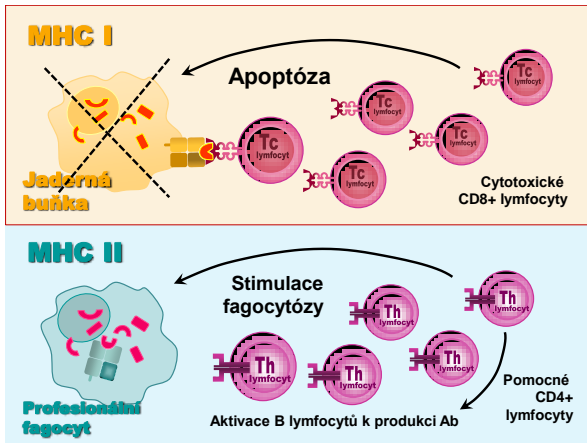




MHC II glykoproteiny

Výskyt u „profesionálně“ fagocytujících buněk
Prezentace antigenu vyskytujícího se ve fagosomu
(exogenní antigen)
Podílí se na stimulaci pomocných CD4+ lymfocytů

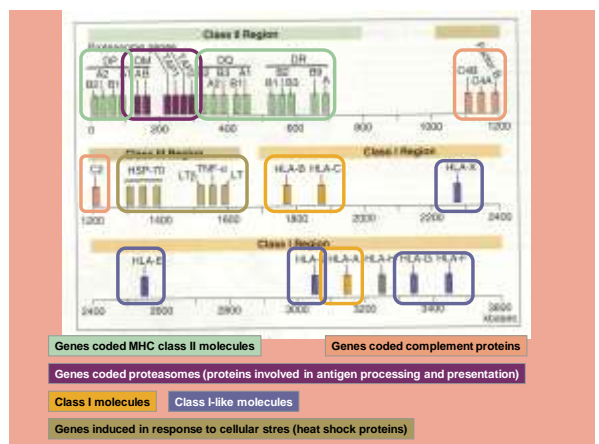
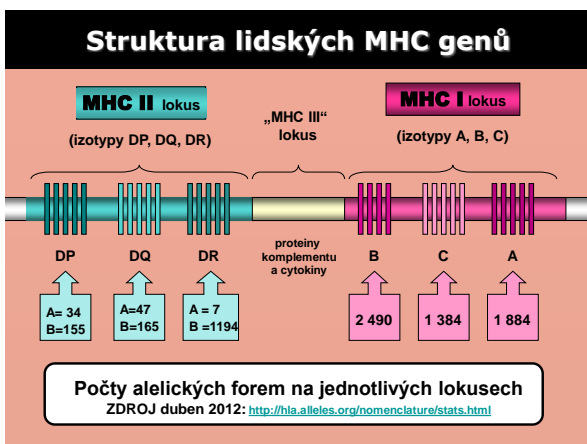




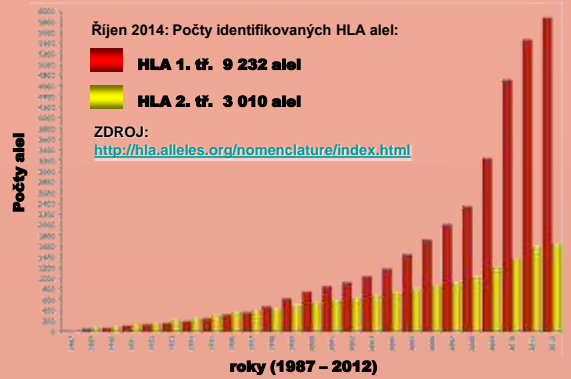
VARIABILITA MHC genů

Geny kódující MHC glykoproteiny (HLA antigeny) jsou vysoce **polymorfní**

U člověka leží na 6. chromozomu



Extrémní polymorfismus lidských MHC genů



Identifikační kód HLA molekul

LOKUS	ALELICKÁ VARIANTA (sekvence AMK)	PROTILÁTKA použitá pro detekci
HLA-B	HLA-B*1301 HLA-B*1302 HLA-B*1303 HLA-B*1304 HLA-B*1305 HLA-B*1306	HLA-B13

Lokus ← **HLA-B*** **13** **06** → Číslo sekvence (alelická varianta)

↓
 První dvojciferné číslo udává sérologickou specificitu

Více alelických variant HLA molekul může mít shodnou sérologickou specificitu

Identifikační kód HLA molekul

Lokus ← **HLA-B*** **13** **06** → Číslo sekvence

↓
 První dvojciferné číslo udává sérologickou specificitu

Minimální (nezbytné) označení



Přiděluje se jen u některých alel

Příbuzenské křížení značně zvyšuje podobnost jedinců v MHC molekulách

vznikají tzv.

Imbrední linie

Jedinci jsou považováni za geneticky shodní – u myši po 20ti generacích

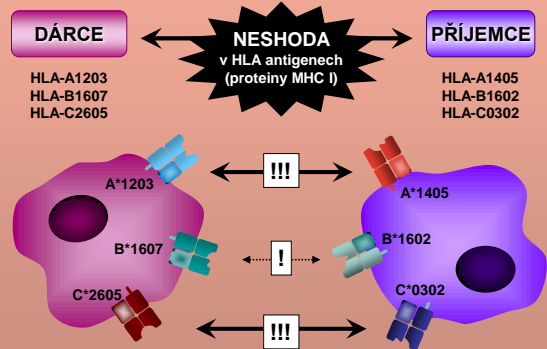
Využití ve výzkumné praxi jako snadno definovatelný experimentální materiál

Praktický význam MHC molekul

pro

transplantační imunologii

Neshoda: Dárce x příjemce



ZÁKLADNÍ POJMY

TRANSPLANTACE je přenos buněk, tkání nebo orgánů (tzv. **ŠTĚP**), mezi **DÁRCEM** a **PŘÍJEMCEM**

- **AUTOLOGNÍ štěp**
Štěp transplantovaný z jednoho místa na jiné místo téhož jedince
- **SYNGENNÍ štěp**
Štěp transplantovaný mezi geneticky identickými jedinci (jednovaječná dvojčata, imbrední linie)
- **ALLOGENNÍ štěp**
Štěp transplantovaný mezi dvěma jedinci téhož druhu
- **XENOGENNÍ štěp**
Štěp transplantovaný mezi dvěma jedinci různých živočišných druhů

MHC jako ALOANTIGENY

Molekuly alogenního štěpu, které jsou příjemcem rozpoznány jako cizorodé jsou označovány jako

aloantigeny

Aloantigeny stimulují jak buněčnou, tak humorální imunitní odpověď

Rozpoznání cizích MHC molekul

Cizorodé MHC molekuly (alogenní molekuly dárce) jsou prezentovány imunitnímu systému příjemce dvěma způsoby:

□ **PŘÍMÁ prezentace**

Cizorodé MHC proteiny (pocházející ze štěpu dárce) spolu s navázaným proteinem přímo stimulují T lymfocyty příjemce. Alogenní MHC molekuly dárce s navázaným peptidem napodobují (imitují) v tomto případě antigenní determinant formovaný vlastními MHC molekulami příjemce vázanými na cizorodý protein.

□ **NEPŘÍMÁ prezentace**

Cizorodé MHC molekuly dárce jsou fragmentovány a prezentovány antigen prezentujícími buňkami příjemce. Cizorodé MHC glykoproteiny jsou prezentovány T lymfocytům příjemce jako běžný cizorodý protein.

**Děkuji
za
pozornost**

