

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُمَّ اِيَّاكَ نَعْبُدُ وَ اِيَّاكَ نَسْتَعِينُ



Major histocompatibility complex (MHC) Human leukocyte antigens (HLAs)

Seyed Mahmoud Hashemi, PhD

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

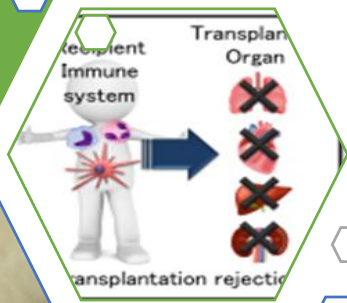
smmhashemi@yahoo.com

smmhashemi@sbmu.ac.ir



the most polymorphic region in the entire human genome =9,000 different HLA alleles

transplant rejection

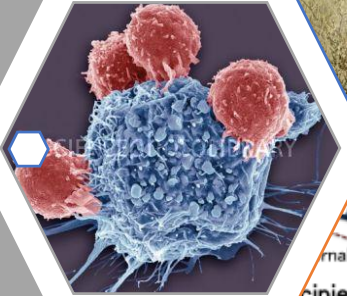


The Inbreeding Avoidance Hypothesis



sexual mate selection

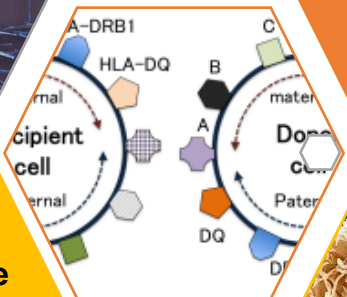
Antigen-Presenting Cells (APCs) such as Dendritic Cells, Macrophages, and B-lymphocytes



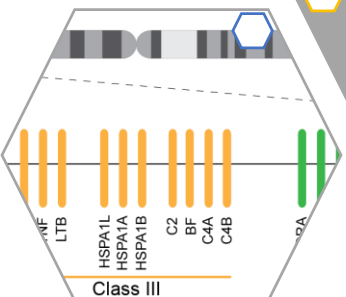
The T cell receptor (TCR) recognizes only non-self antigens.

Hematopoietic stem cell transplantation

Graft-versus-Host Disease (GvHD)

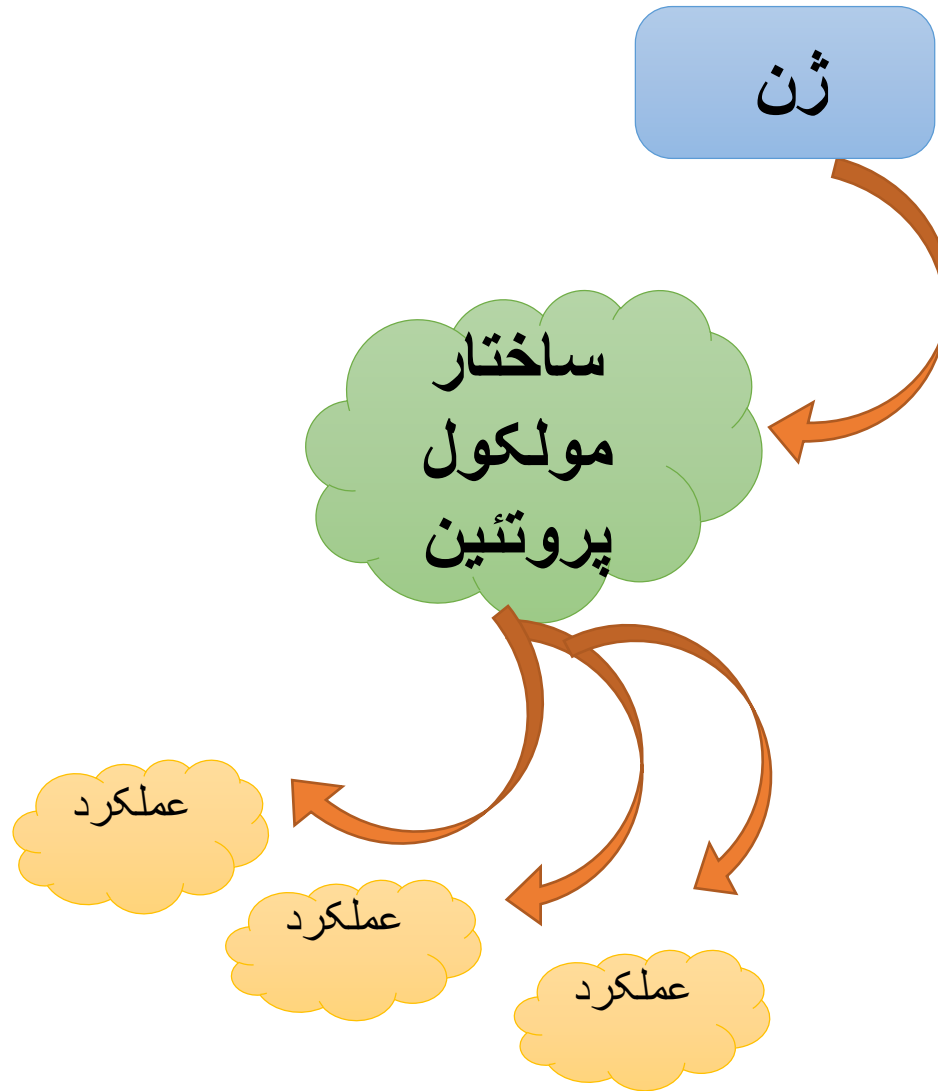


susceptibility and resistance to autoimmune and infectious diseases.





نکاتی که در مورد هر مولکول باید بدانیم





Histocompatibility (transplantation) antigens

Antigens on tissues and cells that determine their rejection when grafted between two genetically different individuals

Major histocompatibility complex (MHC)

Histocompatibility antigens that cause a very strong immune response and are most important in rejection

HLA (human leukocyte antigens)

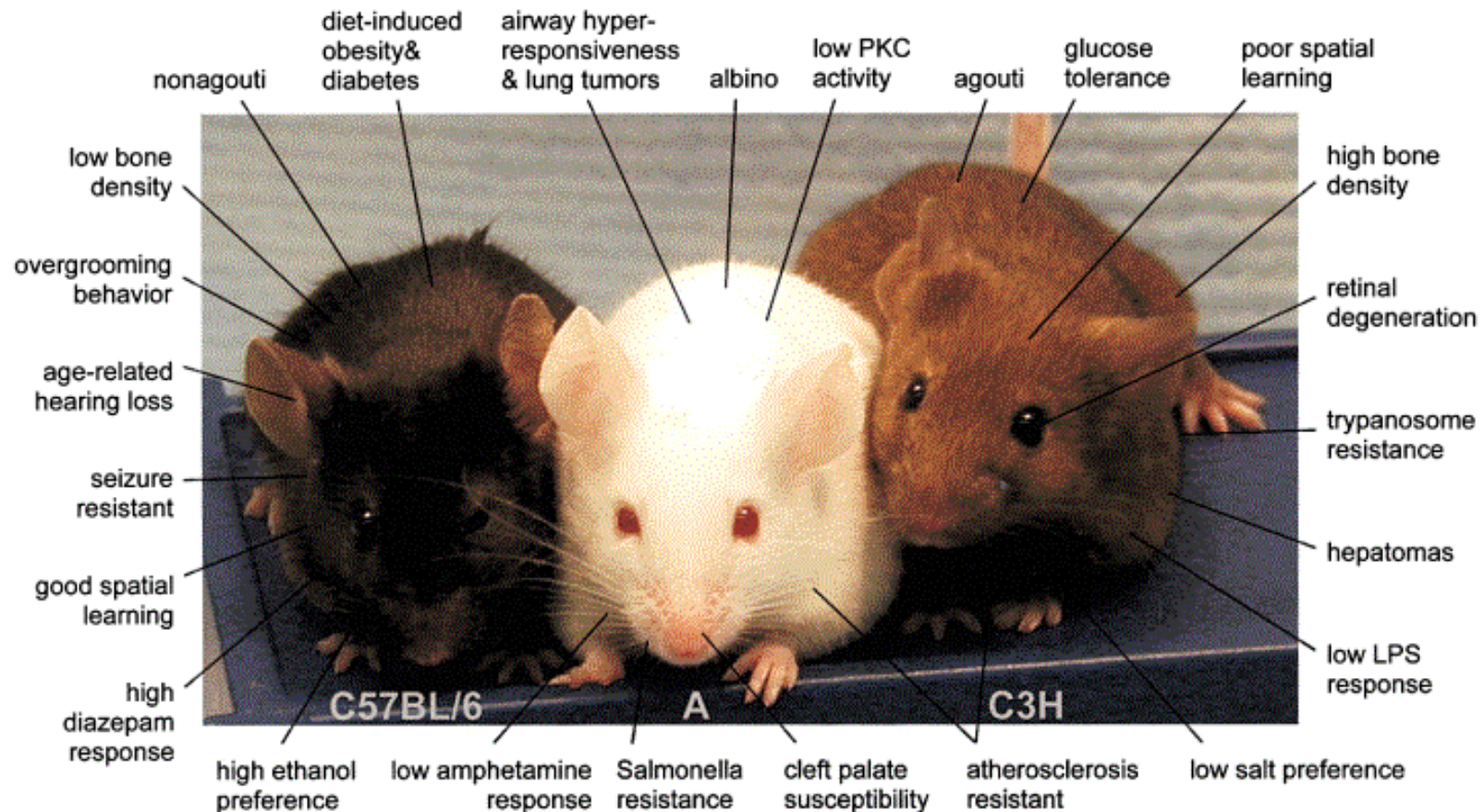
MHC antigens of man (first detected on leukocytes)

H-2 antigens

MHC antigens of mouse



Inbred Strain Characteristics



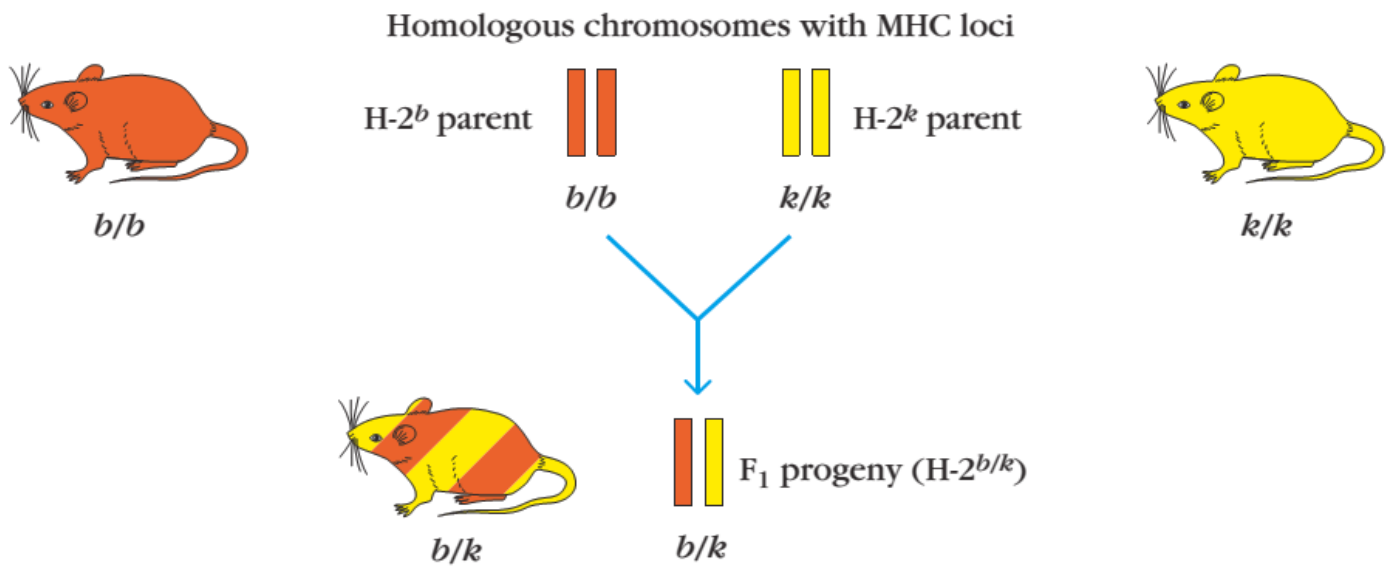
Inbred strains (also called **inbred lines**, or for animals **linear animals**) are individuals of a particular species which are nearly identical to each other in [genotype](#) due to long [inbreeding](#). Inbred strains of animals are frequently used in laboratories for experiments where for reproducibility of conclusions all the test animals should be as similar as possible. However, for some experiments, genetic diversity in the test population may be desired. Thus [outbred strains](#) of most laboratory animals are also available.



Inbred mouse strains - all genes are identical

Transplantation of skin between strains showed that rejection or acceptance was dependent upon the genetics of each strain

(a) Mating of inbred mouse strains with different MHC haplotypes



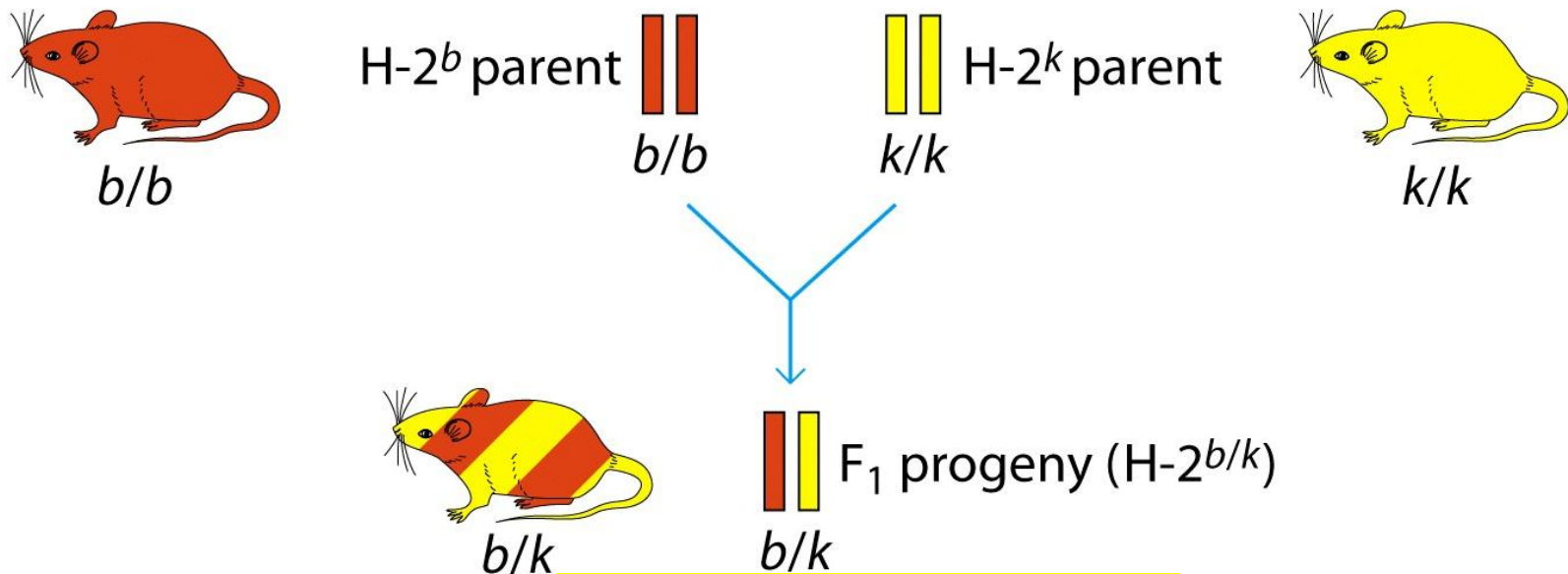
(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes

تمامی ژن های موش های اینبرد یکسان هستند از جمله ژن های MHC

پذیرش یا رد پیوند بین موش های اینبرد بستگی دارد به شباهت یا تفاوت ژنتیکی

(a) Mating of inbred mouse strains with different MHC haplotypes

Homologous chromosomes with MHC loci



نسل اول ژن های پدر و مادر را دارد

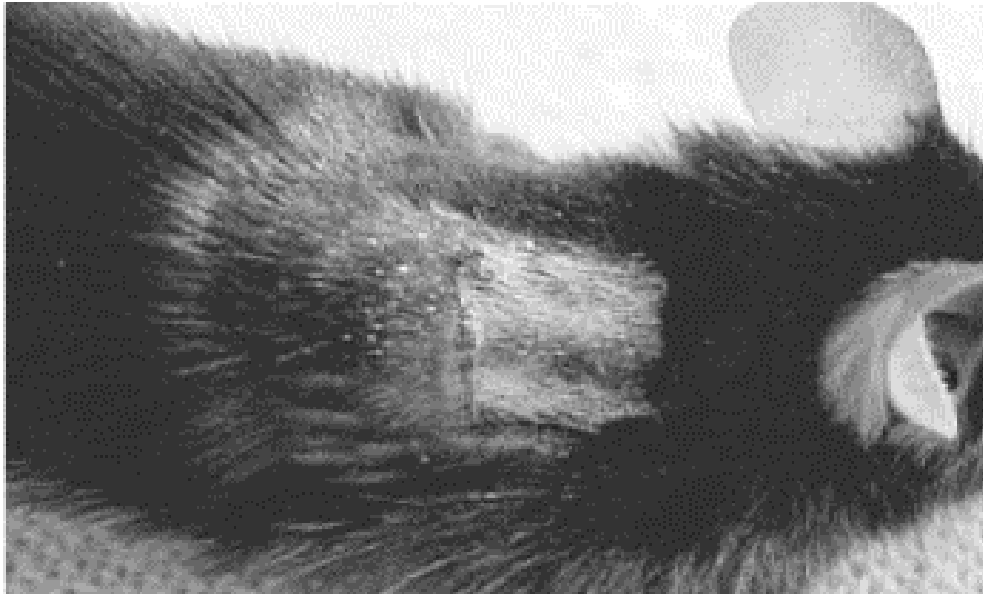
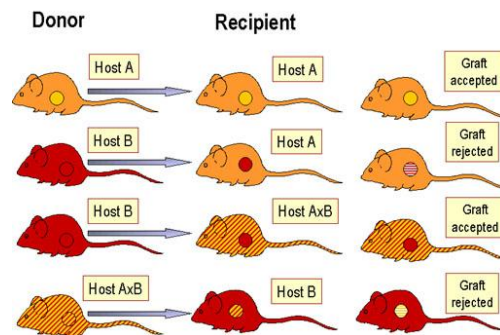


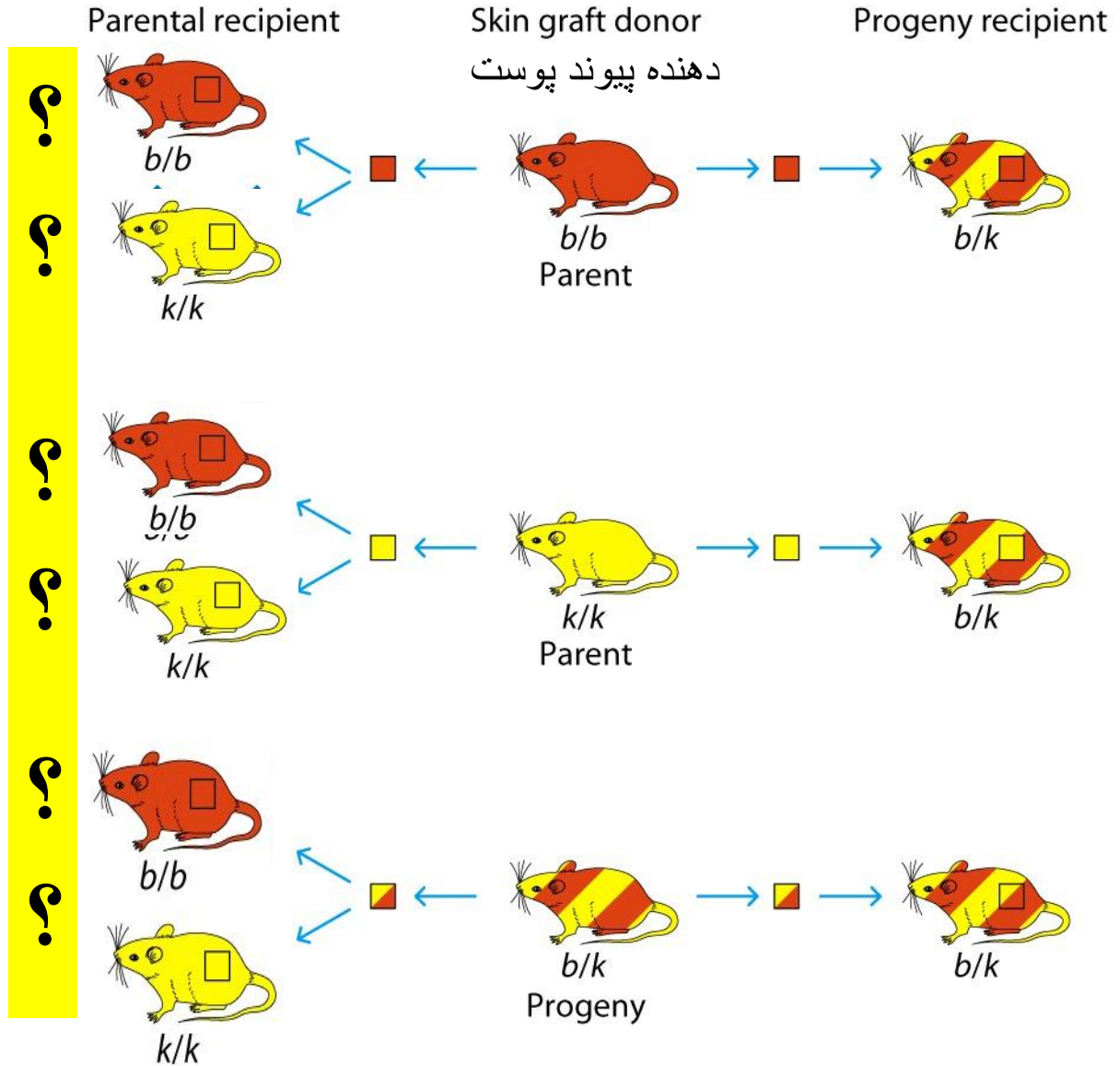
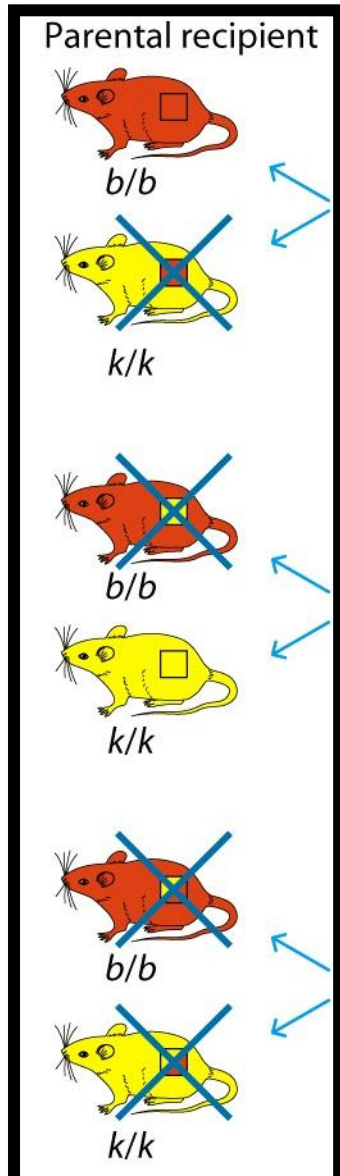
Fig. 2 – Skin transplantation: isograft in a mouse of the C57BL/6N strain, six days after transplantation



آزمایش پذیرش پیوند پوست بین موش های اینبرد

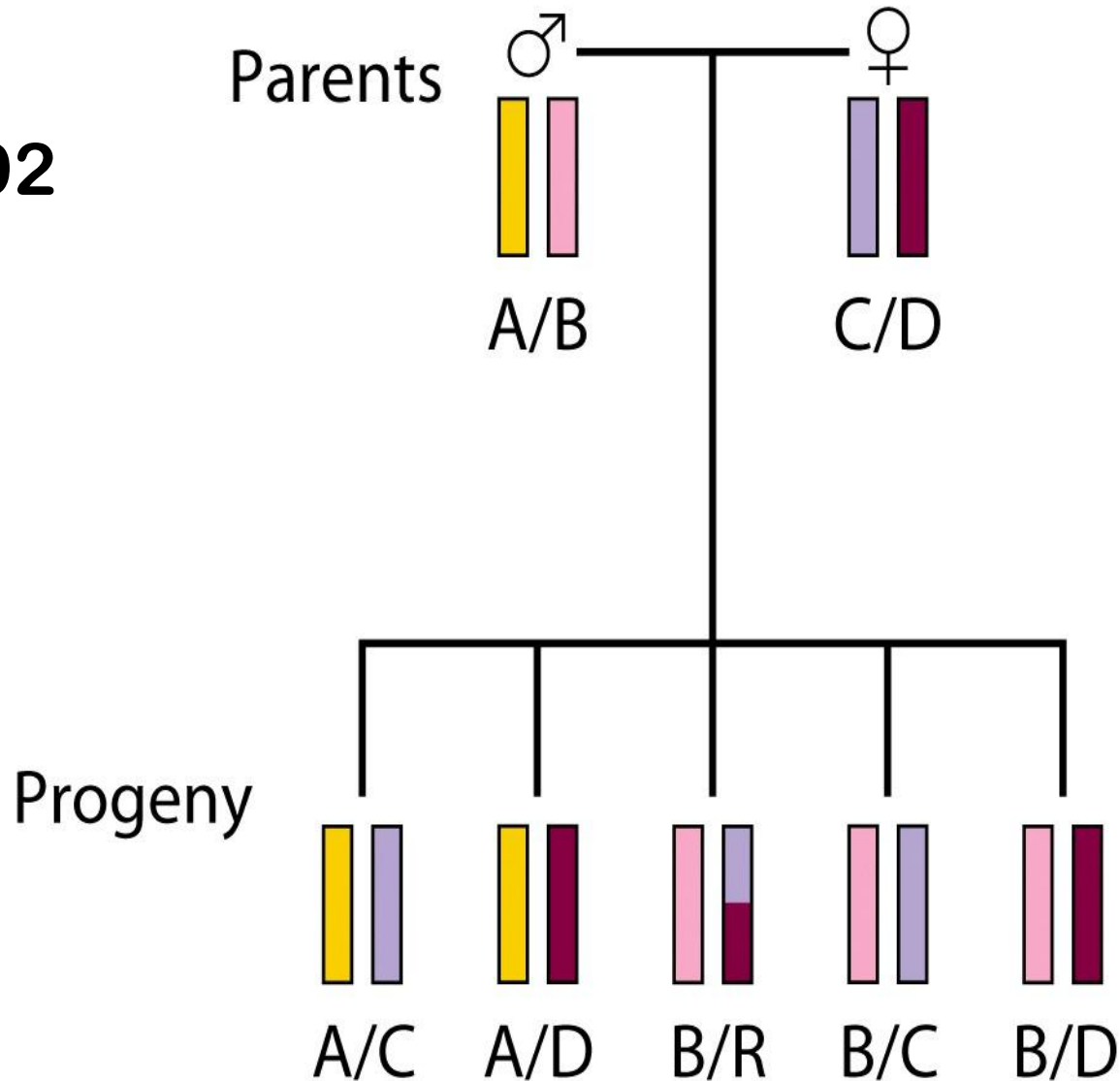


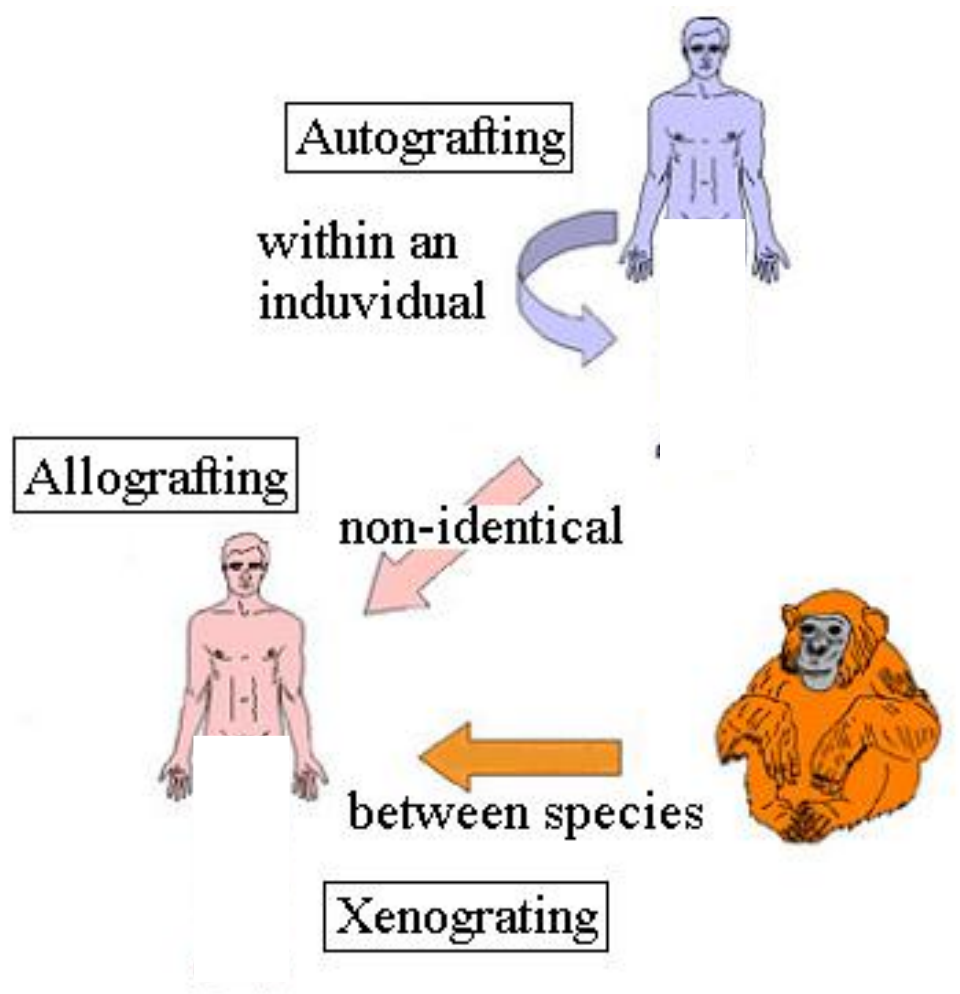
(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes



(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family

p. 192



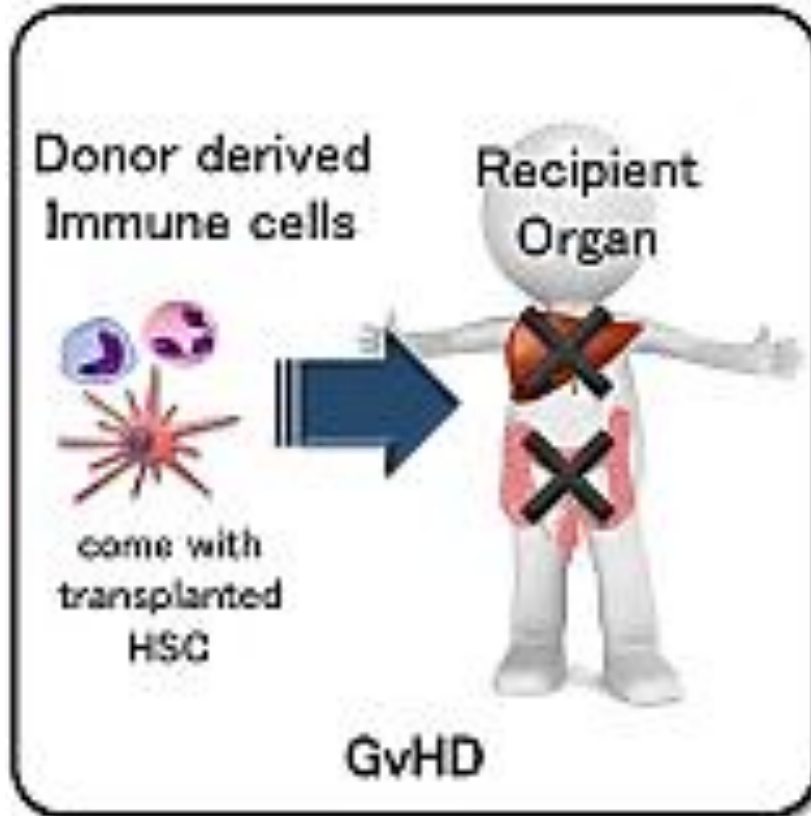


اتوگرافت = از انسان به خودش
آلوگرافت = از انسان به انسان دیگر
زنوگرافت = از حیوان به انسان



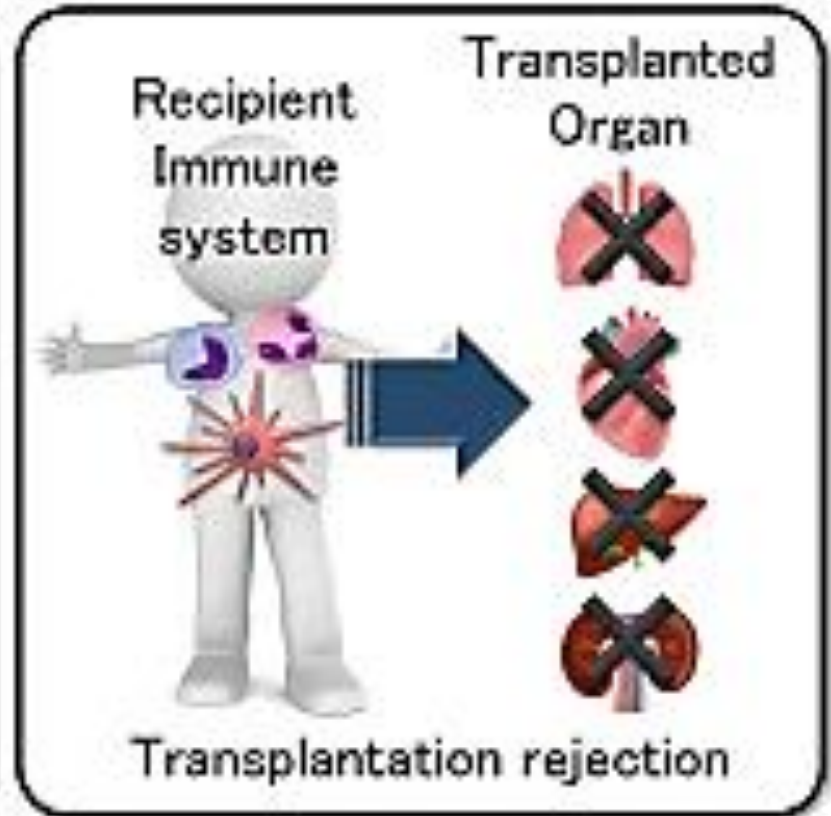
تفاوت در مولکول های HLA ی گیرنده و دهنده پیوند

بیماری پیوند - بر علیه - میزبان Graft-versus-Host Disease (GvHD)

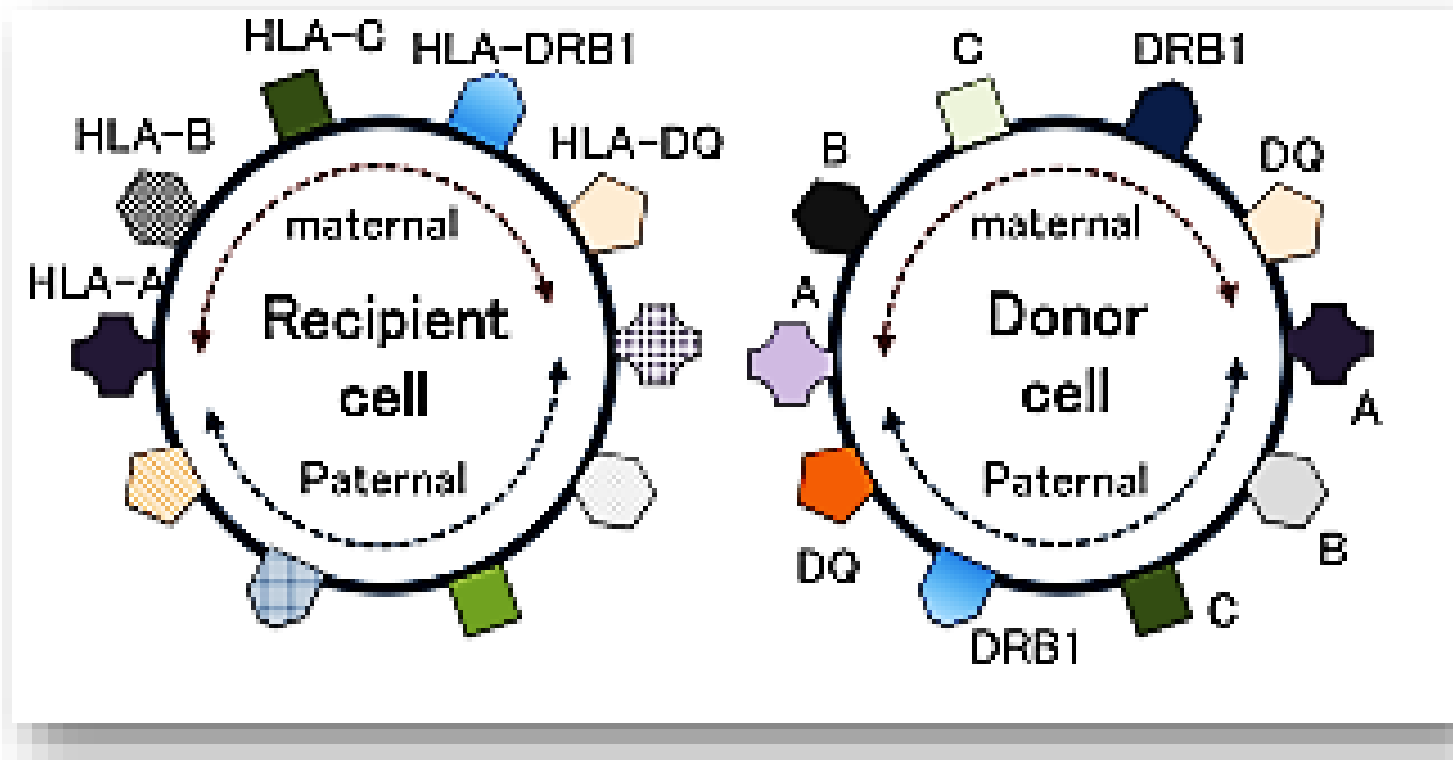


سلول های ایمنی دهنده پیوند مغز استخوان به بافت های گیرنده حمله می کنند

رد پیوند - توسط میزبان



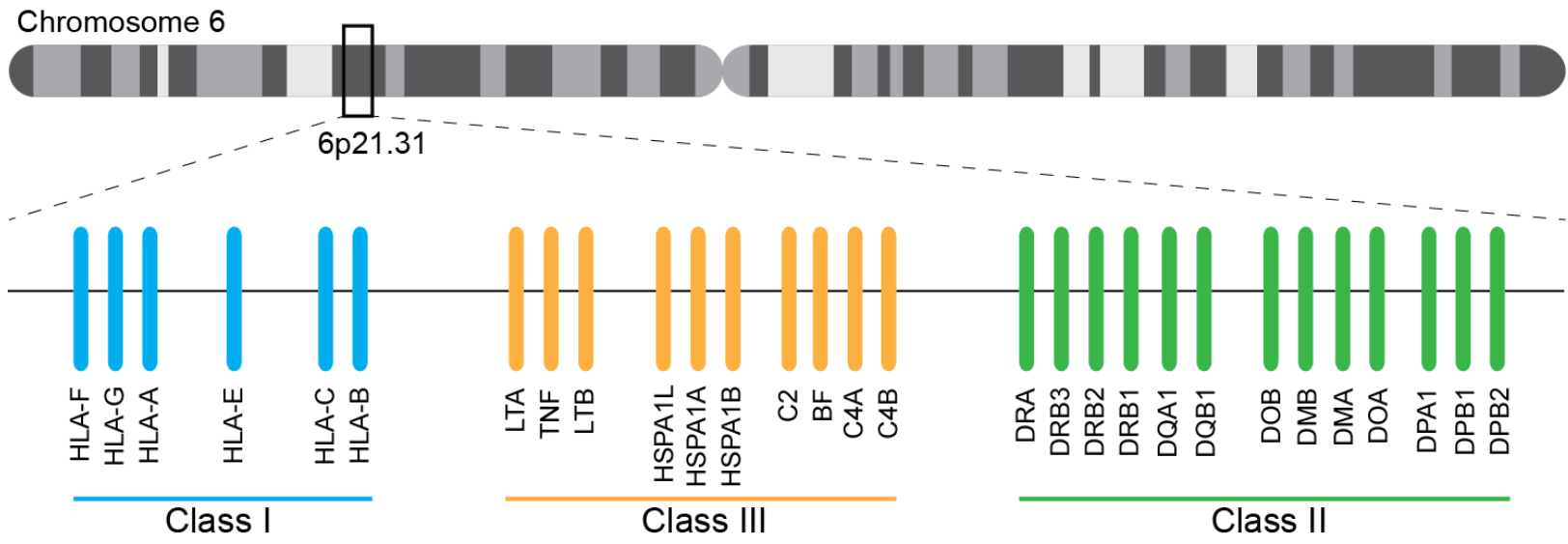
سیستم ایمنی گیرنده عضو به بافت پیوندی حمله می کنند



- HLA مولکول هایی هستند در سطح اکثر سلول های بدن که یکی از کاربرد های آن شناسایی سلول های خودی از سلول های بیگانه می باشد
- برای پیوند موفق مغز استخوان حتما باید حداقل 8 تا از 10 تا مارکر HLA مشابه شد
- در خواهر و برادر شانس پیدا کردن HLA مشابه بیشتر و در سایر افراد بسیار کم است



MHC ژن



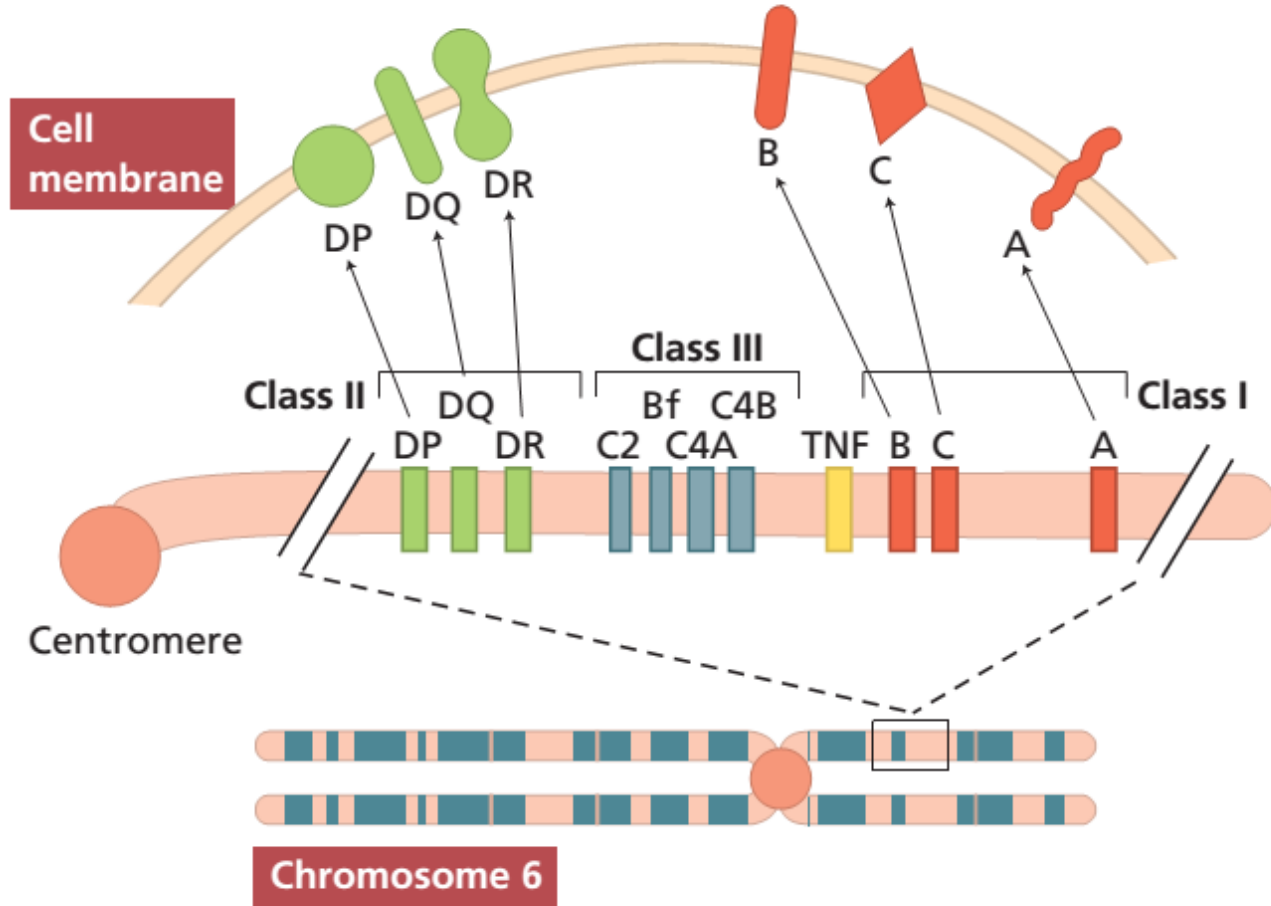


Fig. 8.1 Major histocompatibility complex on chromosome 6; class III antigens are complement components.

MHC کلاس های مختلف مولکول



Class I almost all nucleated cells

- antigen presentation to cytotoxic T cells

Class II on antigen-presenting cells

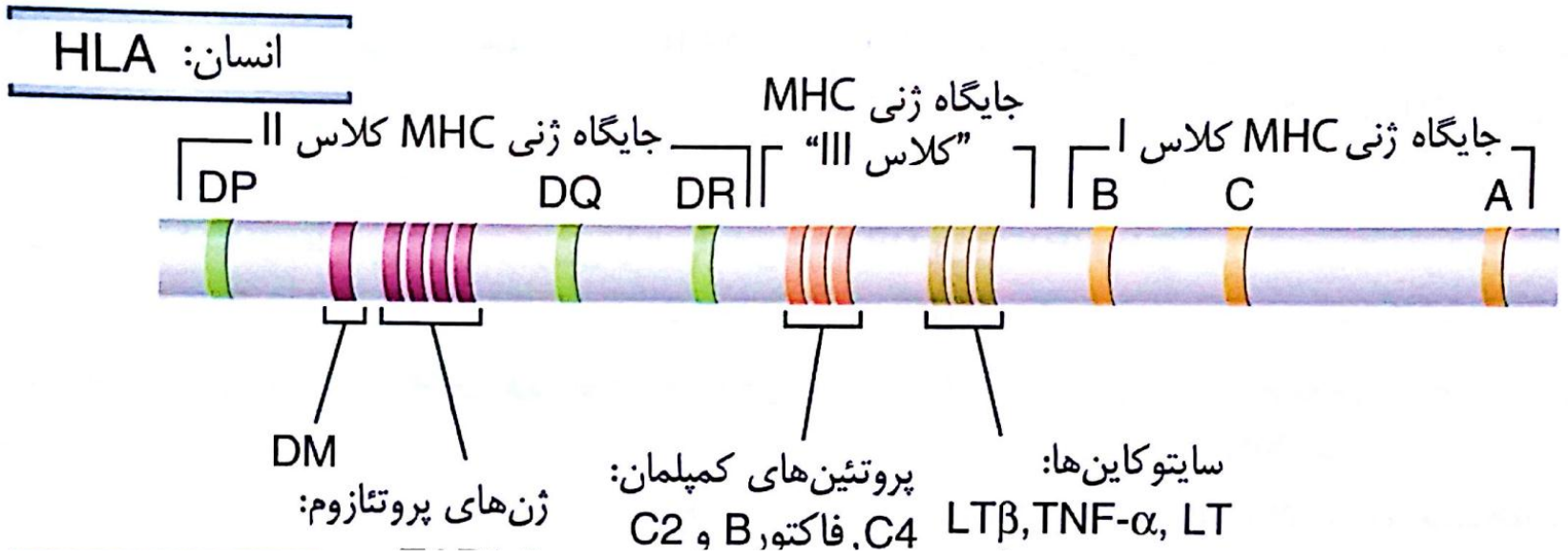
- antigen presentation to helper T cells

Class III secreted proteins

- complement components
- inflammation

Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A



شکل ۶-۷ نقشه‌های شماتیک جایگاه‌های ژنی MHC انسان و موش. سازماندهی پایه‌ای ژن‌های جایگاه ژنی MHC در انسان و موش مشابه است. در نمایش ژن‌ها و قطعات DNA بین آنها مقیاس‌ها رعایت نشده‌اند. جایگاه ژنی کلاس II به صورت بلوک‌های واحد نشان داده شده‌اند، اما هر جایگاه ژنی از چندین ژن تشکیل شده است. لوکوس MHC کلاس III شامل ژن‌هایی است که مولکول‌هایی به جز مولکول‌های عرضه‌کننده پپتید را عرضه می‌کنند؛ این اصطلاح به طور عام به کار نمی‌رود.

ژن های دیگر که در ناحیه MHC قرار دارند

MHC Class 1b genes

- Encoding **MHC class I-like** proteins that associate with b-2 microglobulin:
- **HLA-G** binds to CD94, an NK-cell receptor. Inhibits NK attack of foetus/ tumours
- **HLA-E** binds conserved leader peptides from HLA-A, B, C. Interacts with CD94
- **HLA-F** function unknown

MHC Class II genes

- Encoding several **antigen processing** genes:
- **HLA-DMa** and b, proteasome components LMP-2 & 7, peptide transporters
- **TAP-1 & 2, HLA-DOa and DOb**
- Many pseudogenes

MHC Class III genes

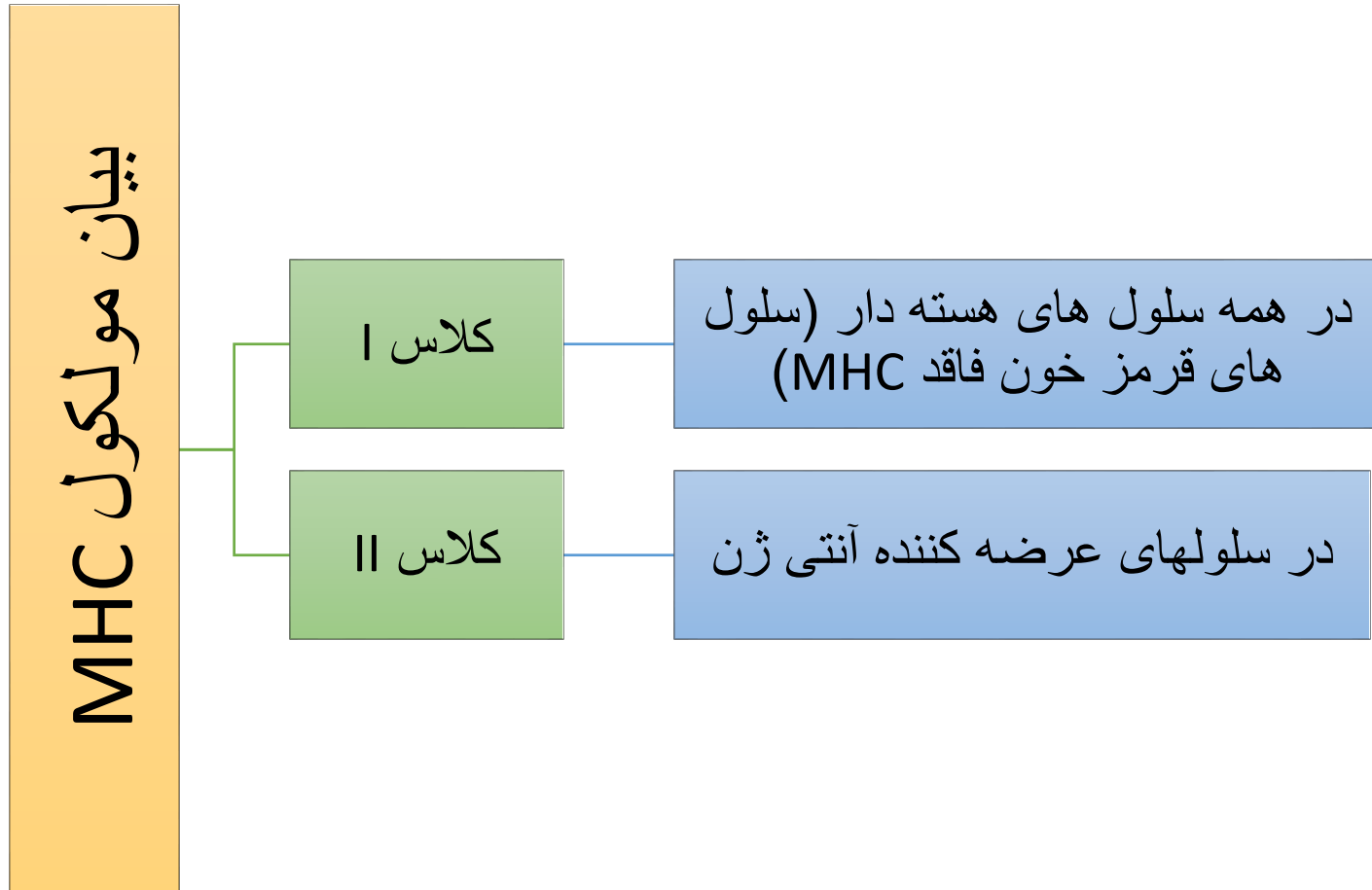
- Encoding **complement proteins C4A and C4B, C2 and FACTOR B**
- **TUMOUR NECROSIS FACTORS TNF**

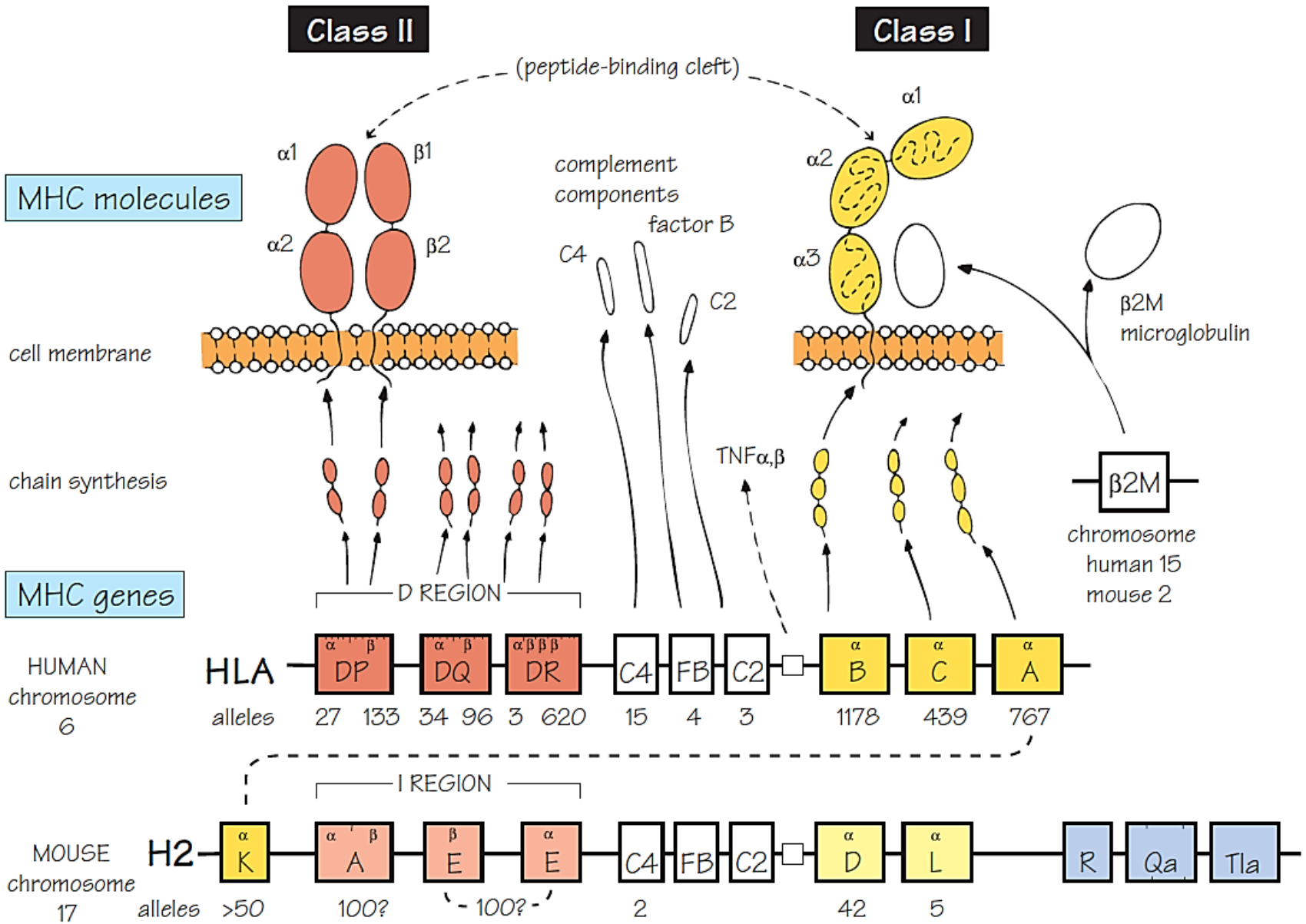
Immunologically irrelevant genes

- Genes encoding **21-hydroxylase, RNA Helicase, Caesin kinase**
- **Heat shock protein 70, Sialidase**



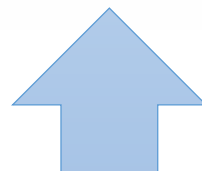
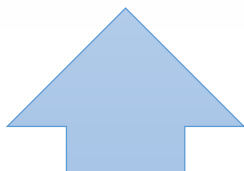
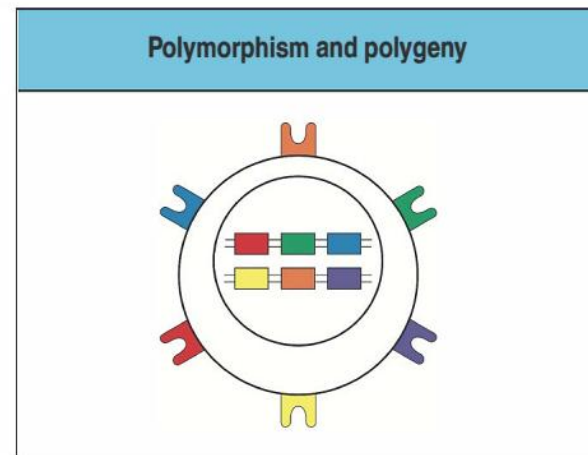
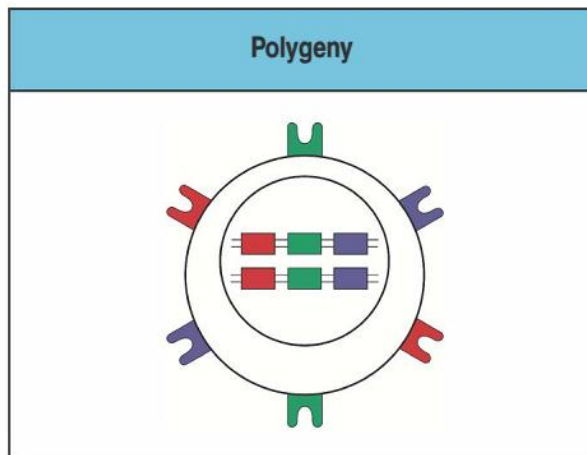
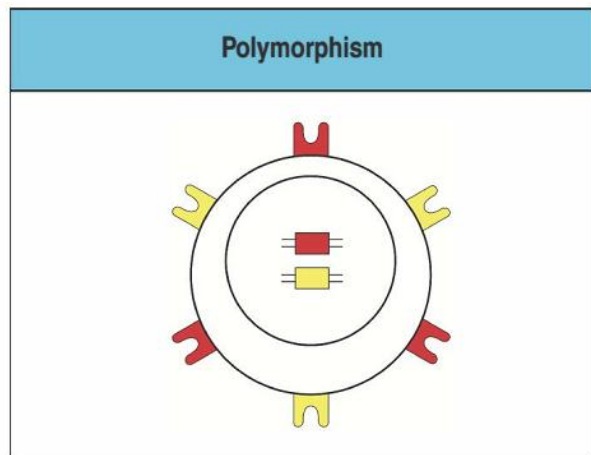
مولکول MHC در سطح چه سلول هایی بیان می شود؟







پلی مورفیسم (چند شکلی) و پلی ژنی (چند ژنی) با هم باعث افزایش تنوع در بیان ژن MHC می شود



پلی مورفیسم

از هر ژن 2 آلل در سلول بیان می شود
برای هر ژن آلل های متفاوتی و زیادی
وجود دارد

پلی ژنی

حضور و بیان چندین
ژن با عملکرد
مشابه

Fig. 6.17 Polymorphism and polygeny both contribute to the diversity of MHC molecules expressed by an individual.

The high polymorphism of the classical MHC genes ensures a diversity in MHC gene expression in the population as a whole. However, no matter how polymorphic a gene, no individual can express more than two alleles at a single gene locus. Polygeny, the presence of several different related genes with similar functions, ensures that each individual produces a number of different MHC molecules. Polymorphism and polygeny combine to produce the diversity of MHC molecules seen both within an individual and in the population at large.



بیان ژن MHC کودومینانت است هم ژن پدر هم ژن مادر هر دو با هم بیان می شوند

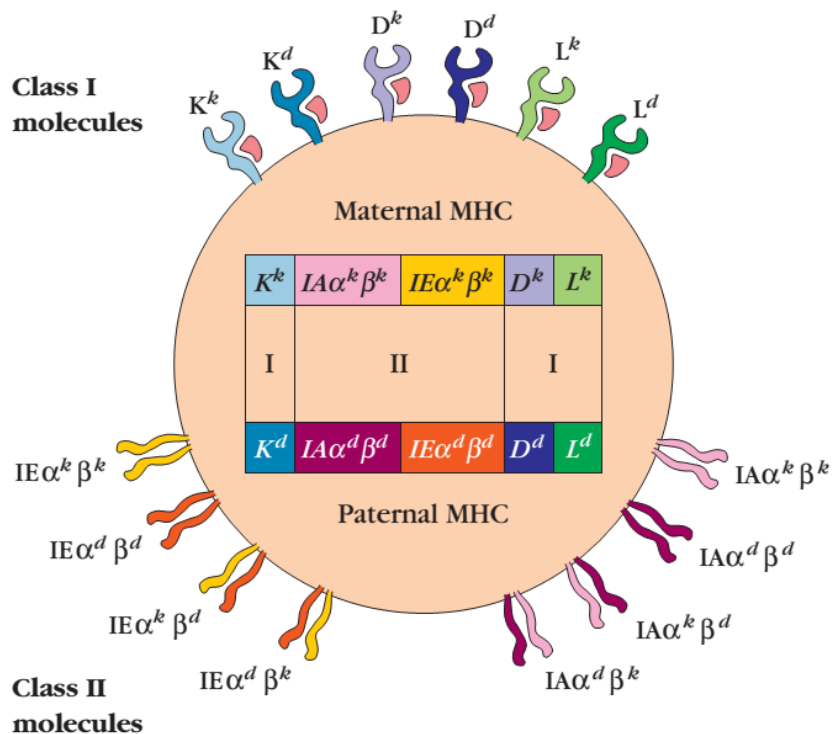
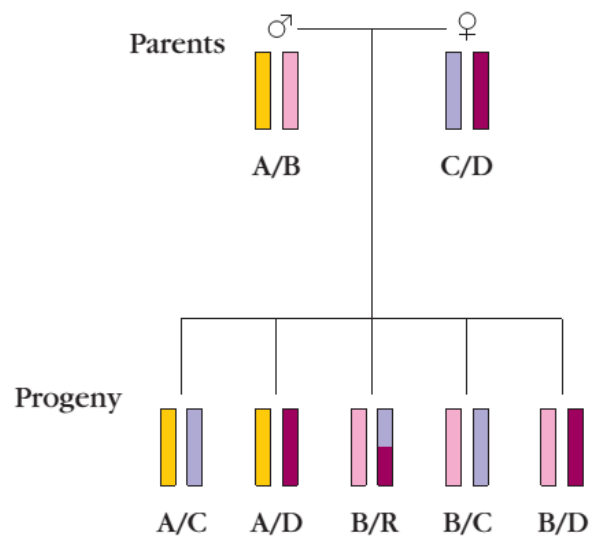
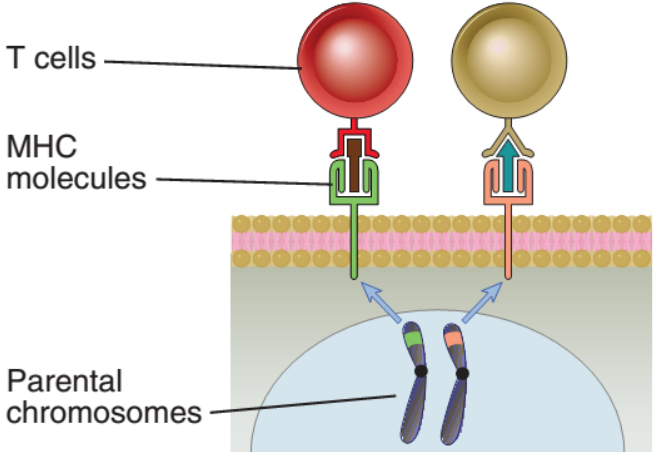
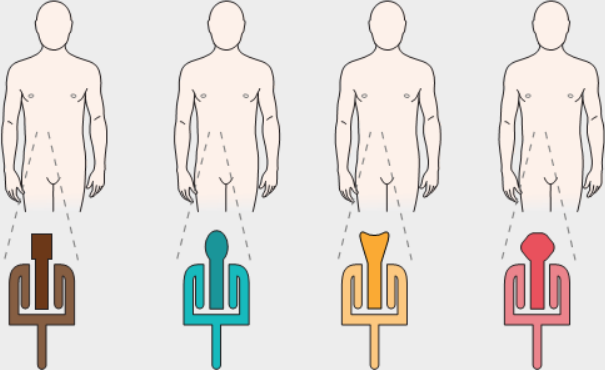


FIGURE 8-11 Diagram illustrating the various MHC molecules expressed on antigen-presenting cells of a heterozygous H-2^{k/d} mouse. Both the maternal and paternal MHC genes are expressed (codominant expression). Because the class II molecules are heterodimers, new molecules containing one maternal-derived and one paternal-derived chain are also produced, increasing the diversity of MHC class II molecules on the cell surface. The β₂-microglobulin component of class I molecules (pink) is encoded by a nonpolymorphic gene on a separate chromosome and may be derived from either parent.

(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family

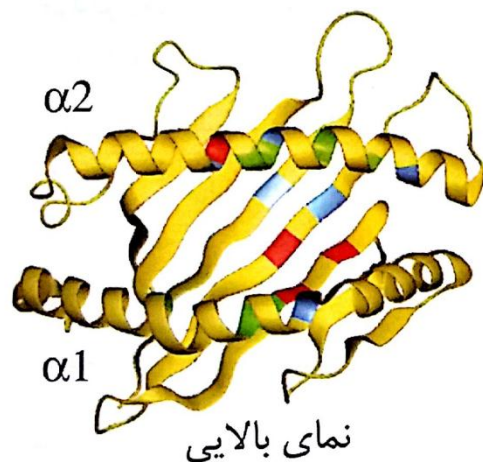




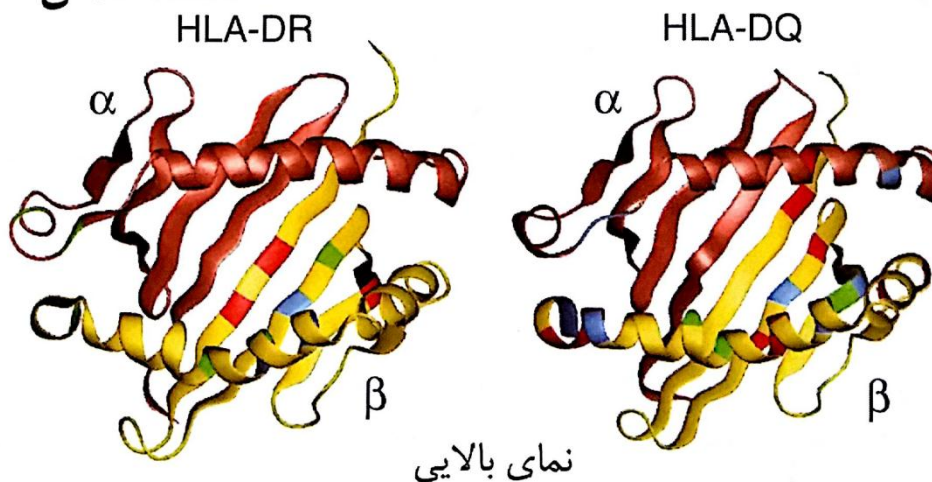
Feature	Significance	
<p>Co-dominant expression:</p> <p>Both parental alleles of each MHC gene are expressed</p>	<p>Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells</p>	 <p>T cells</p> <p>MHC molecules</p> <p>Parental chromosomes</p>
<p>Polymorphic genes:</p> <p>Many different alleles are present in the population</p>	<p>Ensures that different individuals are able to present and respond to different microbial peptides</p>	



HLA کلاس I



HLA کلاس II



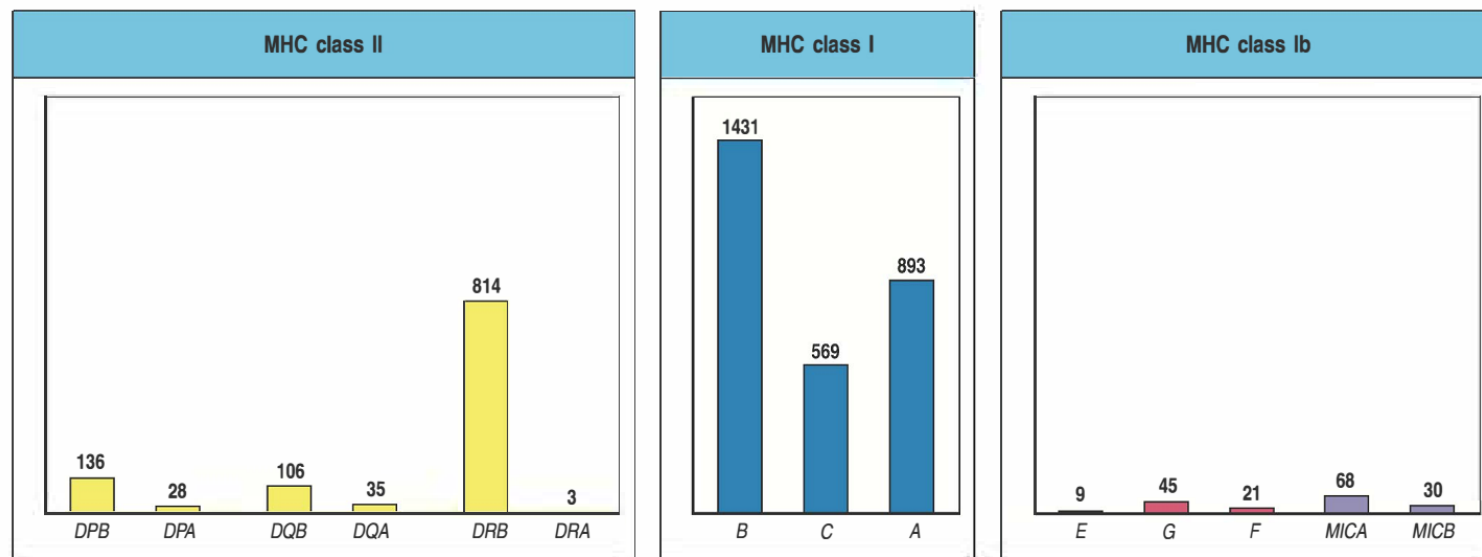
شکل ۱۱-۶ واحدهای پلی مرف مولکولهای MHC. واحدهای پلی مرف مولکولهای MHC کلاس I و کلاس II در شکافهای اتصال به پپتید و مارپیچهای آلفای اطراف شکافها قرار گرفتهاند. نواحی دارای بیشترین تغییرپذیری در بین آللهای HLA به رنگ قرمز، نواحی با تغییرپذیری متوسط به رنگ زرد و نواحی دارای کمترین تغییرپذیری به رنگ آبی نشان داده شدهاند.



The protein products of MHC class I and class II genes are highly polymorphic.

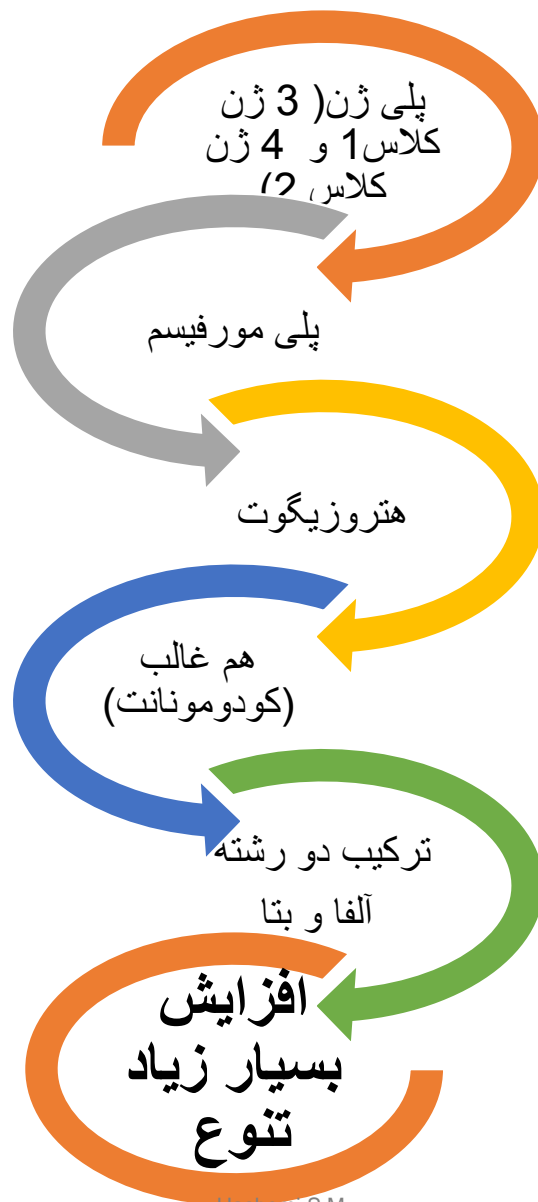
هر فرد در سطح سلول های خود 3 نوع مختلف مولکول MHC کلاس یک و سه نوع کلاس دو بیان می کند
HLA -B , HLA DRB درای بیشترین پلی مورفیسیم هستند

Fig. 6.16 Human MHC genes are highly polymorphic. With the notable exception of the DR α locus, which is functionally monomorphic, each gene locus has many alleles. The number of functional proteins encoded is less than the total number of alleles. Shown in this figure as the heights of the bars are the number of different HLA alleles currently assigned by the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System as of January 2010.





دلایل افزایش بسیار زیاد تنوع در بیان ژن های MHC



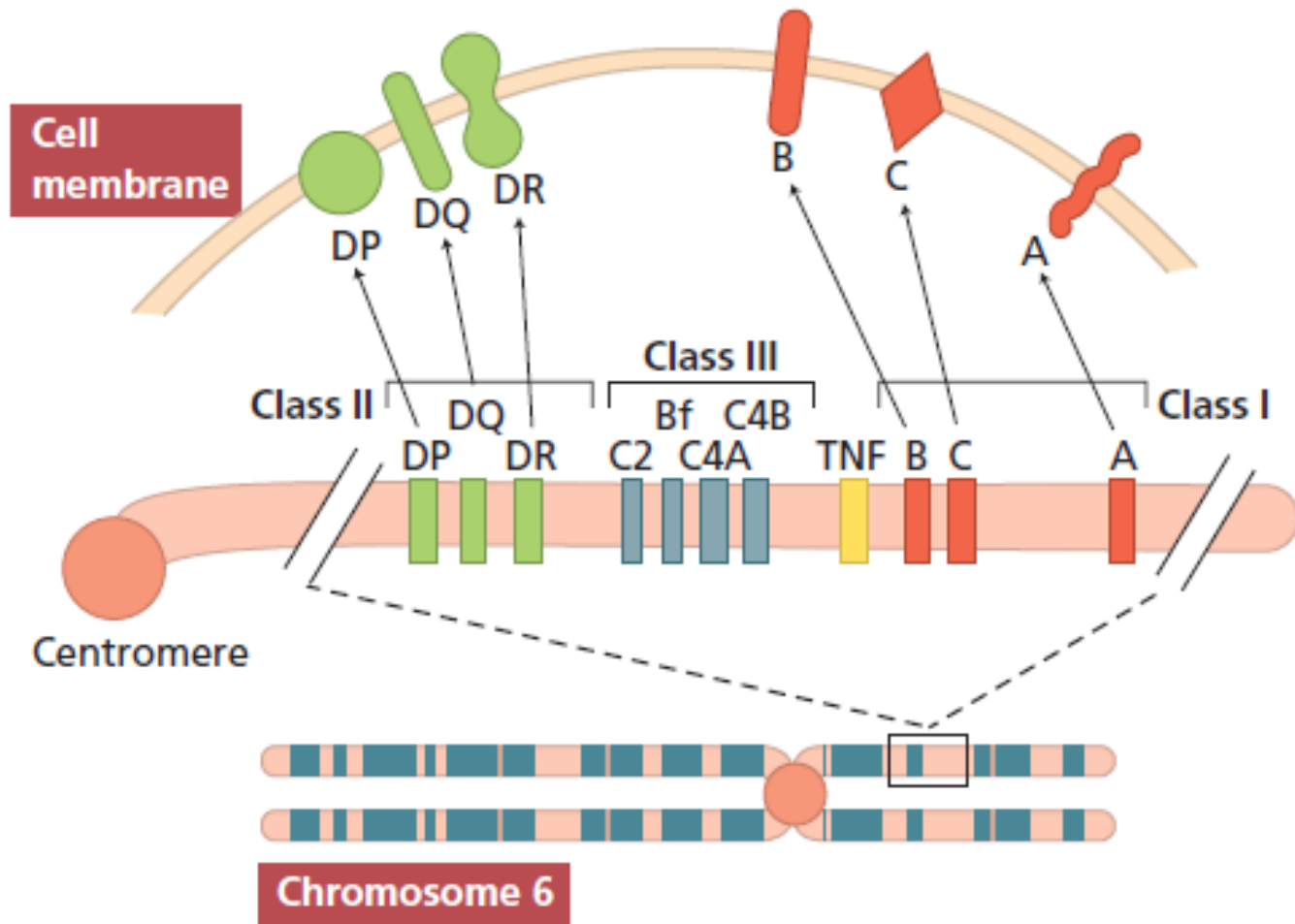


Fig. 1.6 Major histocompatibility complex on chromosome 6; class III antigens are complement components. TNF, Tumour necrosis factor.



مزایای پلی مورفیسم و تنوع زیاد MHC

پلی مورفیسم و تنوع زیاد MHC باعث بقای گونه

در مورد دفاع علیه پاتوژن آлл های کمیاب دارای مزیت پاتوژن ها با آلل های شایع تر MHC انطباق پیدا می کنند

میزبان (در حیوانات تمایل به جفت گیری با حیوانی که تفاوت بیشتری از نظر MHC دارد) جلوگیری از اینبرد شدن و نزدیکی زنتیکی / تنوع بیشتر بقا بیشتر

حیوانات از روی بو تفاوت بیشتر در MHC را متوجه می شوند.

یوزپلنگ (پلی مورفیسم کم): به شدت به بیماری های عفونی حساس

مولکول های مختلف MHC اتصال به پپتیدهای مختلف

میزبان هتروزیگوت دارای پاسخ ایمنی گسترده تر

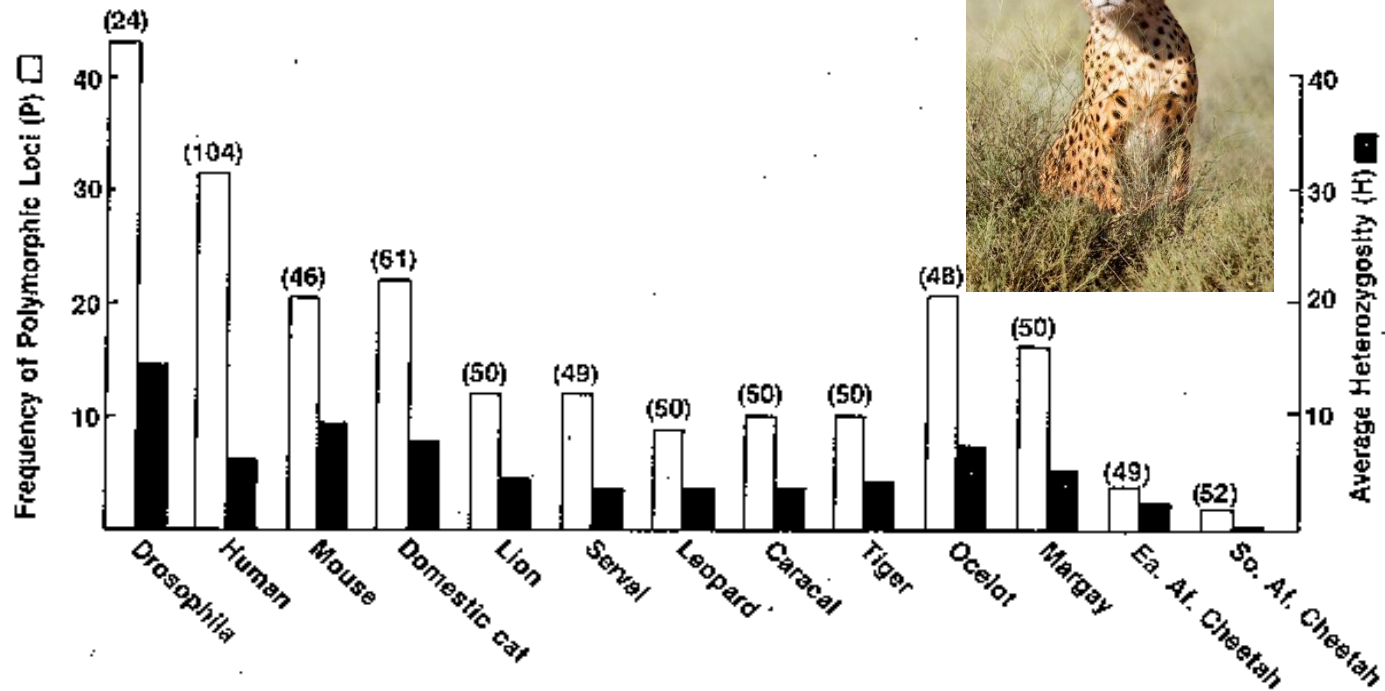


FIG. 1. Estimates of the extent of genetic variation based on allozyme electrophoretic surveys in the east African cheetah (*A. jubatus raineyi*), the south African cheetah (*A. jubatus jubatus*), eight additional feline species (8, 15), and three nonfelid species. The number in parentheses indicates the number of genetic loci that were considered in the estimate. For a review of over 250 such electrophoretic surveys see ref. 24. Enzymes typed and procedures used are as previously described (7, 8, 15).

in Fig. 1, the east African sample had a frequency of polymorphic loci (*P*) of 2/49 (4%) and an average heterozygosity

raineyi and *jubatus* subspecies, perhaps within the last 100 years, a second bottleneck or a chance-driven founder effect

In 1983, O'Brien and colleagues reported that cheetahs had remarkably little genetic variation. The species is limited principally to regions in sub-Saharan Africa, though a small population remains in Iran as well.

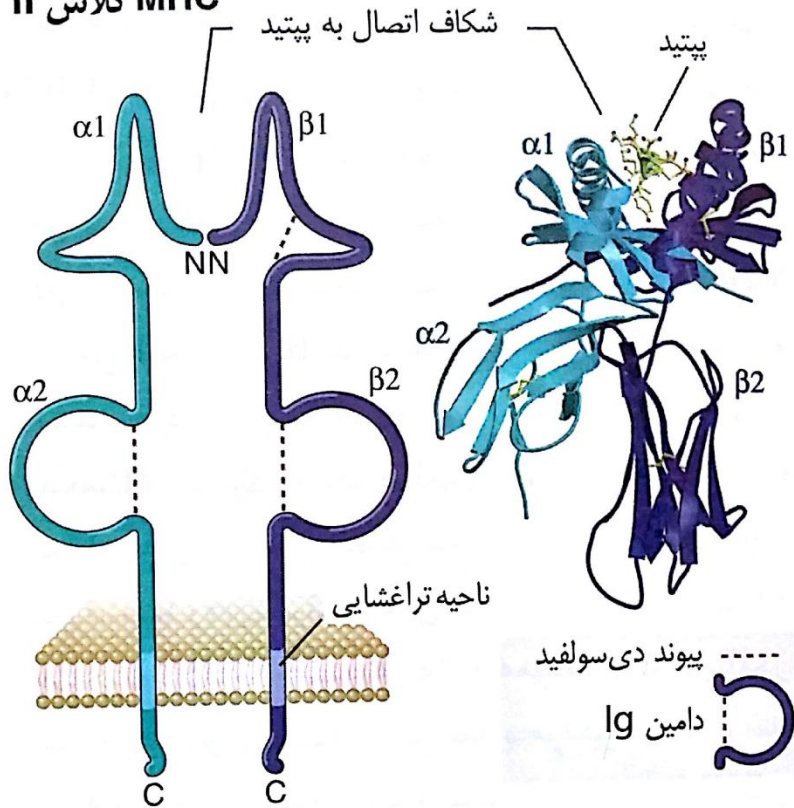


Figure 8-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Limited diversity in HLA gene polymorphism due to breeding bottle-neck in recent past leaves cheetahs exceptionally susceptible to viral infections. (6th Ed. P. 206)

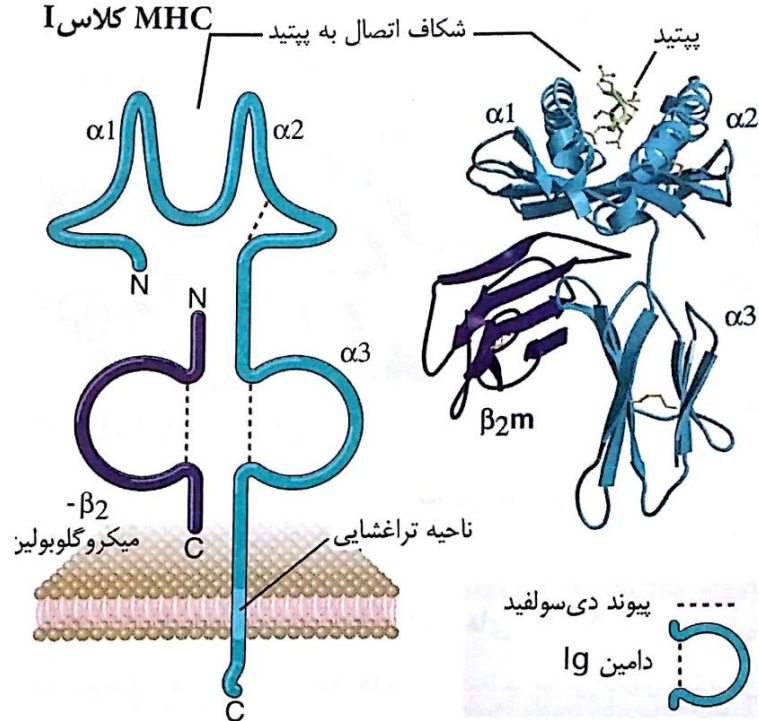


MHC کلاس II



شکل ۱۲-۶ ساختمان مولکول MHC کلاس II. نمای شماتیک (چپ)، نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (این نواحی با مقیاس صحیح نشان داده نشده‌اند). مولکول‌های کلاس II تشکیل شده‌اند از یک زنجیره پلی‌مرف α که با پیوندهای کووالان به یک زنجیره پلی‌مرف β متصل شده است. هر دو این زنجیره‌ها گلیکوزیله هستند؛ اجزای کربوهیدراتی نشان داده نشده‌اند. ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-DR1 را به همراه پپتید متصل به آن نشان می‌دهد که با روش کریستالوگرافی با اشعه X مشخص شده است.

MHC کلاس I



شکل ۱۰-۶ ساختمان مولکول MHC کلاس I. نمای شماتیک (سمت چپ) نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (این نواحی با مقیاس صحیح نشان داده نشده‌اند). مولکول‌های کلاس I تشکیل شده‌اند از یک زنجیره پلی‌مرف α که با پیوندهای غیرکووالان به β_2 -میکروگلوبولین (β_2m) غیرپلی‌مرف متصل می‌شوند. زنجیره α گلیکوزیله است؛ اجزای کربوهیدراتی نشان داده نشده‌اند. طرح نواری (سمت راست)، ساختار بخش خارج سلولی مولکول HLA-B27 همراه با پپتید متصل به آن را نشان می‌دهد که با روش کریستالوگرافی با اشعه X مشخص شده است.



ویژگی های اتصال آنتی ژن (پپتید) به MHC

1. پپتید های مختلفی می توانند در زمان های مختلف به یک مولکول MHC متصل شوند
2. هر مولکول MHC در آن واحد فقط به یک پپتید متصل می شود.
3. هر لنفوسیت T فقط به یک پپتید متصل به یک MHC پاسخ می دهد
4. هر لنفوسیت T فقط به مولکول های پروتئینی و پپتید می تواند پاسخ دهد.



ویژگی های اتصال آنتی ژن (پپتید) به MHC

پپتید های مختلفی می توانند در زمان های مختلف به یک مولکول MHC متصل شوند -

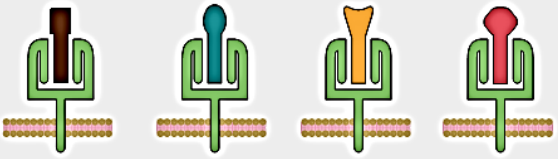
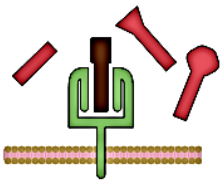
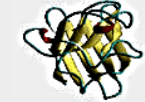




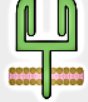
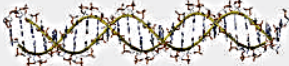

هر مولکول MHC در آن واحد فقط به **یک پپتید** متصل می شود.

هر لنفوسیت T فقط به یک پپتید متصل به یک MHC پاسخ می دهد

هر لنفوسیت T فقط به مولکول های **پروتئینی و پپتید** می تواند پاسخ دهد.

ویژگی های اتصال آنتی ژن (پپتید) به MHC



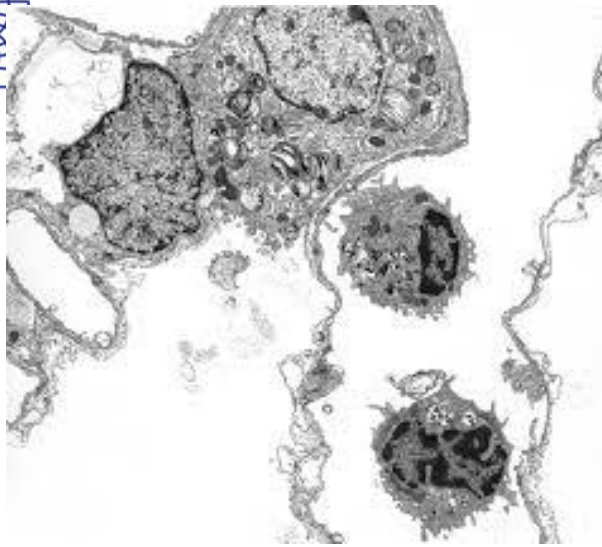
Feature	Significance	
Broad specificity	Many different peptides can bind to the same MHC molecule	
Each MHC molecule displays one peptide at a time	Each T cell responds to a single peptide bound to an MHC molecule	
MHC molecules bind only peptides	MHC-restricted T cells respond only to protein antigens, and not to other chemicals	<p>Proteins  → Peptides  → </p> <p>Lipids <chem>CCCCCCCC</chem> → </p> <p>Carbohydrates  → </p> <p>Nucleic acids  → </p>

پپتید های مختلفی می توانند در زمان های مختلف به یک مولکول متصل شوند -

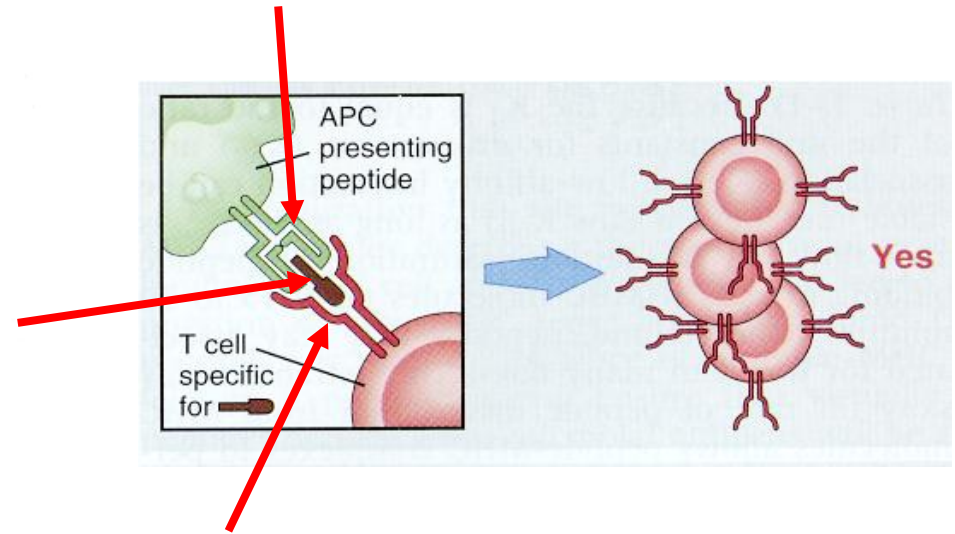
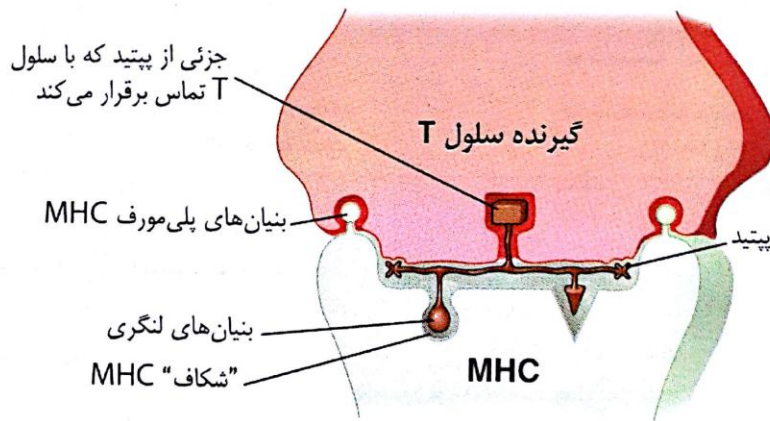
هر مولکول در آن واحد فقط به یک پپتید متصل می شود.

هر لنفوسیت T فقط به یک پپتید متصل به یک MHC پاسخ می دهد

هر لنفوسیت T فقط به مولکول های پروتئینی و پپتید می تواند پاسخ دهد.



ntigen presentation. Coloured scanning electron micrograph (SEM) showing the interaction between a macrophage (red) and a T helper lymphocyte (Th cell, blue), two components of the body's immune system. Both are types of white blood cell. Macrophages are antigen-presenting cells (APCs). They present antigens (fragments on the surface of pathogens or foreign objects) to T lymphocytes, activating them. Each T lymphocyte recognises and binds to a specific antigen. Binding of the Th cell to the antigen presented by the macrophage activates the Th cell. This leads to its proliferation and the activation of other immune cells that eliminate the antigen. Magnification: x7000 when printed 10cm wide.



شکل ۱-۶ مدلی برای شناسایی کمپلکس پپتید - MHC توسط سلول T. در این نمای شماتیک اتصال مولکول MHC و عرضه یک پپتید و شناسایی دو واحد پلی مورف مولکول MHC و یک واحد پپتید نشان داده شده است.

چون مولکولهای مجموعه اصلی سازگاری بافتی MHC مولکولهای غشایی هستند و ترشح نمی شوند، لنفوسیت های T فقط آنتی ژن های بیگانه ای را شناسایی خواهند کرد که در سطح سلول عرضه کننده آنتی ژن به MHC خودی متصل باشند.

Following selection each T lymphocyte shows **dual** specificity: The T cell receptor (TCR) recognizes **self MHC** but only **non-self antigens**.

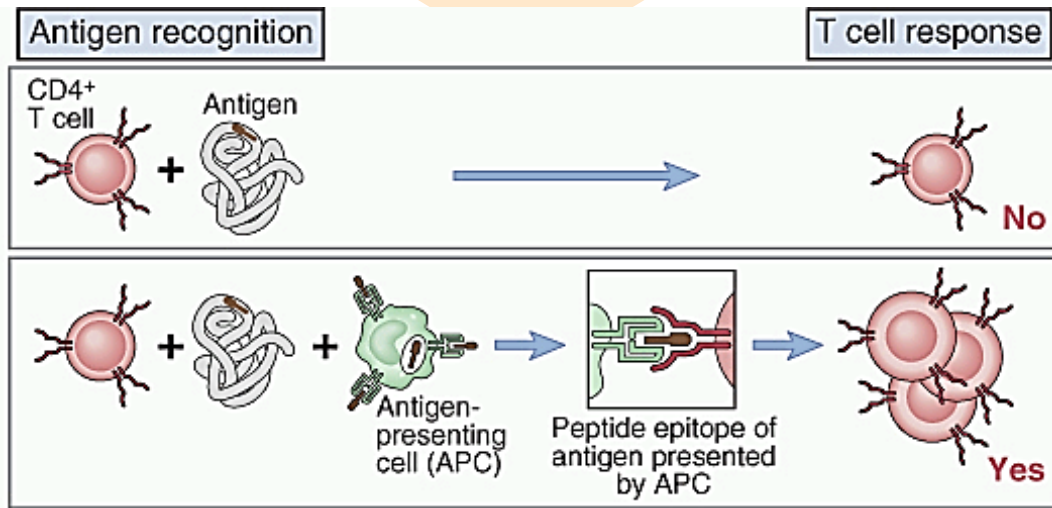


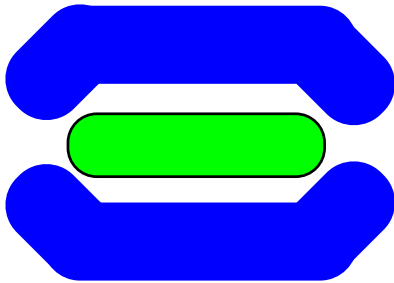
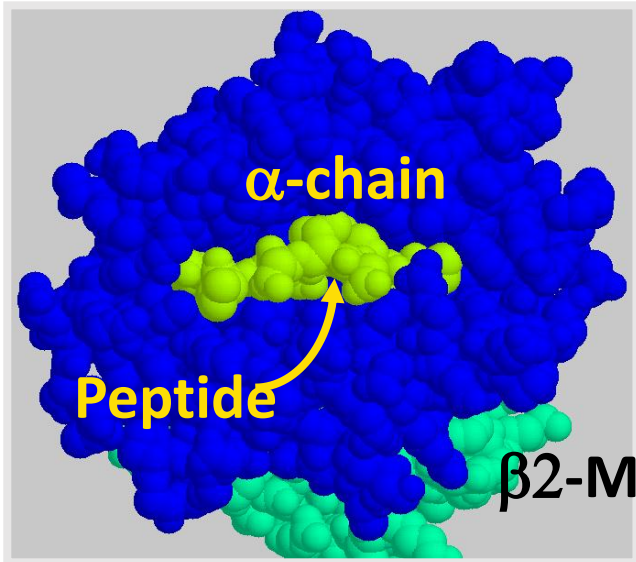
اکثر لنفوسیت‌های T فقط پپتید را تشخیص می دهند

مولکول TCR سطح سلول های T، اختصاصی برای توالی های اسید آمینه در پپتید هستند که توسط MHC عرضه می شود

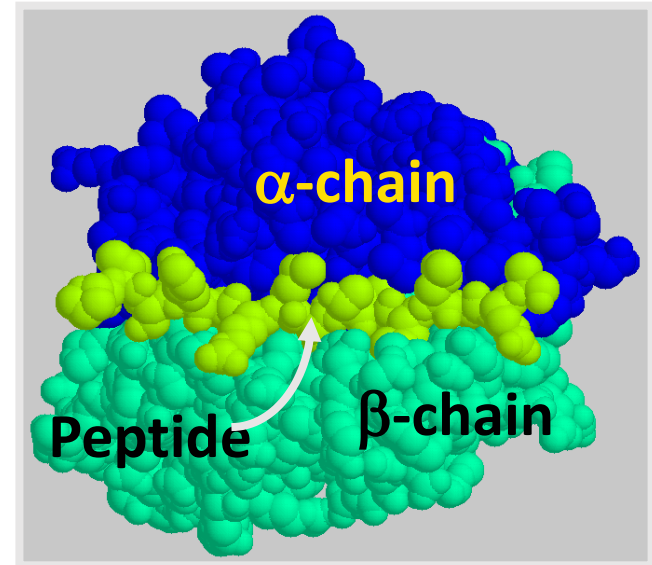
آنتی ژن های **داخل سلولی** در ارتباط با کلاس یک HLA عرضه شده است
= شناسایی توسط سلول CD8+ T

آنتی ژن های **خارج سلولی** در ارتباط با کلاس HLA دو عرضه شده اند.
= شناسایی توسط سلول CD4+ T

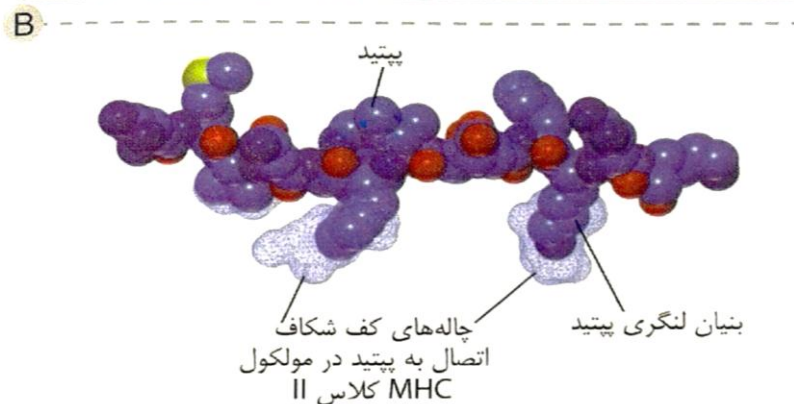
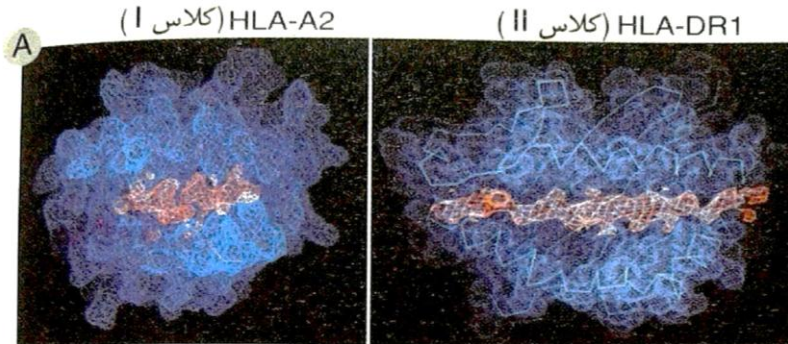




کلاس یک 8-10 اسیدهای آمینه
از پپتید را در خود جای می دهد



کلاس دو بیشتر از 13 اسید آمینه از پپتید را در
خود جای می دهد



شکل ۱۳-۶ اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC (A). این نماهای رأسی از ساختمان‌های بلوری مولکول‌های MHC نشان می‌دهند که چگونه پپتیدها در شکاف‌های اتصال به پپتید جای می‌گیرند. مولکول کلاس I نشان داده شده، و مولکول کلاس II نمایش داده شده، HLA-DR1 می‌باشد. شکاف مولکول کلاس I بسته است، حال آن که این شکاف در مولکول کلاس II باز می‌باشد. در نتیجه مولکول‌های کلاس II در مقایسه با مولکول‌های کلاس I، پپتیدهای طول‌تری را در خود جای می‌دهند. (B) نمای برشی از یک پپتید متصل به مولکول MHC کلاس II نشان می‌دهد که چگونه اجزای لنگری پپتید، آن را در چاله‌های موجود در شکاف مولکول MHC محکم می‌کنند.



هر انسان 6 نوع HLA در سطح سلول ها بیان می کند

3 types of MHC class I (A, B, C)

3 types of MHC class II (DR, DP, DQ)

تعداد رسپتور سلول T حدودا $1,000,000,000,000,000$

تعداد پپتید های قابل شناسایی $1,000,000,000,000,000$

چگونه 6 نوع مولکول متفاوت می تواند این تعداد پپتید آنتی ژنی را به نفوسیت T عرضه کند؟؟؟

- انعطاف پذیری ساختار مولکول تا اتصال یک پپتید
- فولد اطراف پپتید برای افزایش پایداری کمپلکس
- مهار کردن پپتید با استفاده از تعداد کمی از لنگرگاه
- اجازه دادن توالی های مختلف بین لنگرگاه های و طول های متفاوتی از پپتید

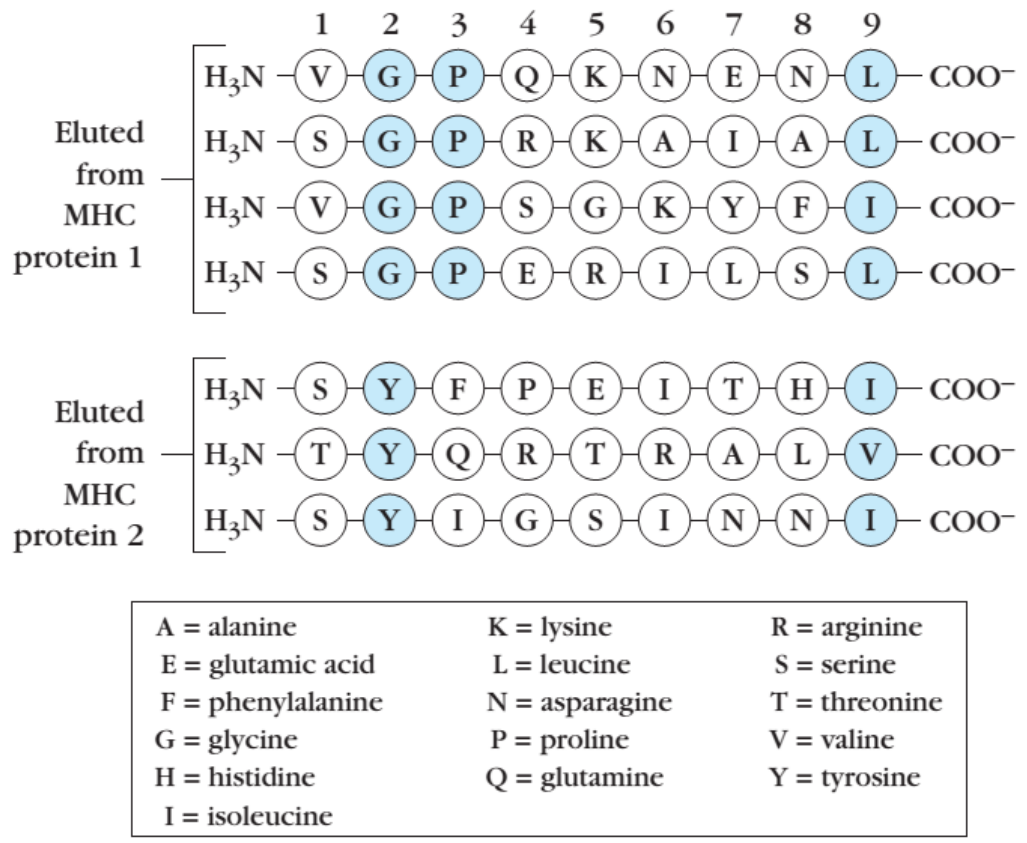
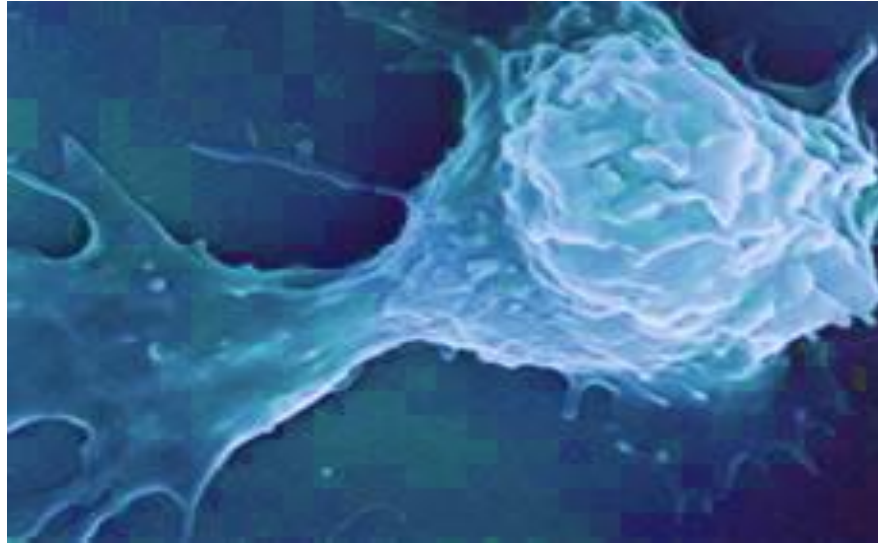


FIGURE 8-5 Examples of anchor residues (blue) in non-amer peptides eluted from two different class I MHC molecules. Anchor residues, at positions 2/3 and 9, that interact with the class I MHC molecule tend to be hydrophobic amino acids. The two MHC proteins bind peptides with different anchor residues. [Data from V. H. Engelhard, 1994, Current Opinion in Immunology 6:13.]



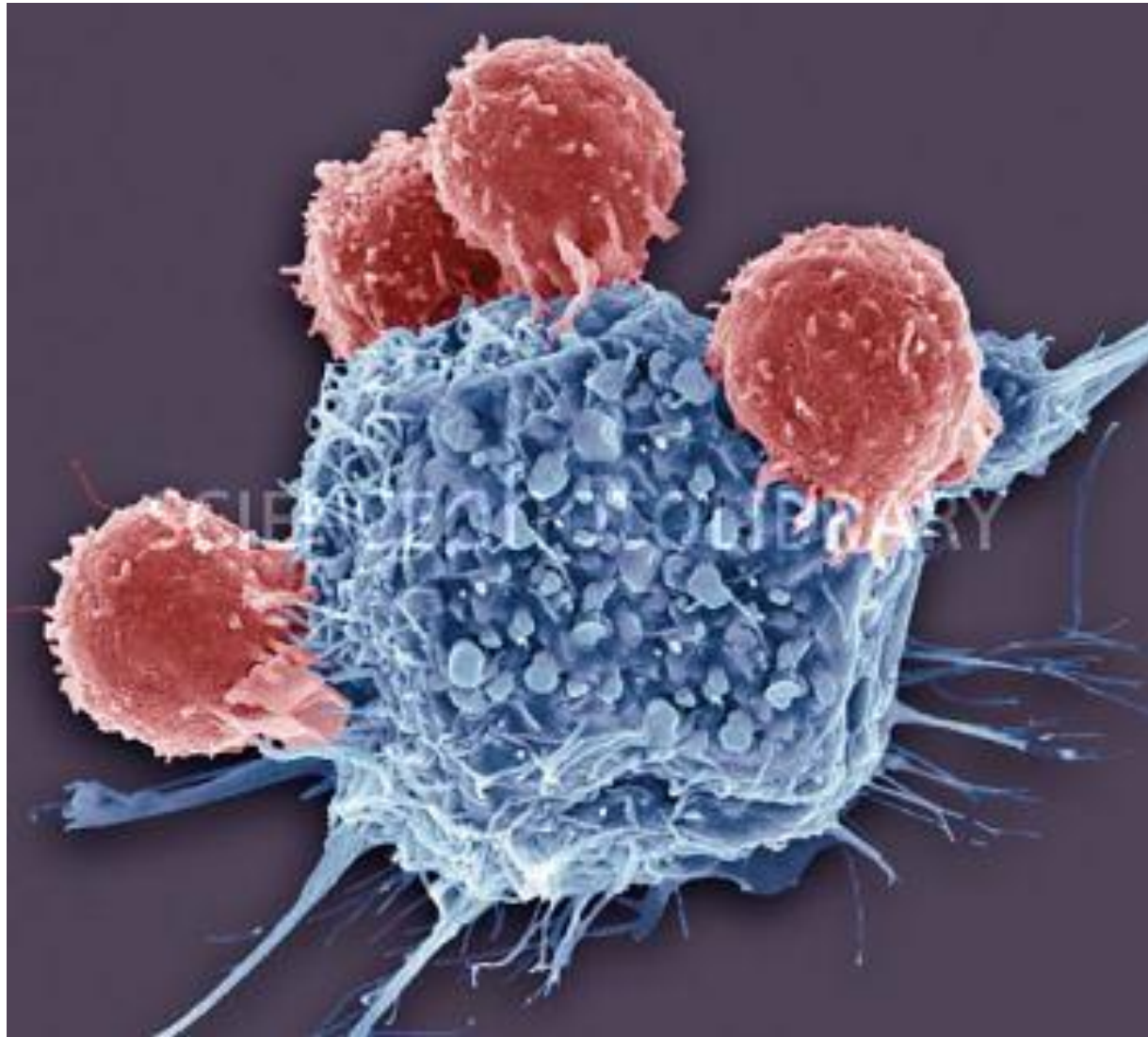
جدول ۴-۶ ویژگی‌های مولکول‌های MHC کلاس I و کلاس II

ویژگی	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره‌های پلی‌پپتیدی	α (۴۴-۴۷kD) β_2 - میکروگلوبولین (۱۲kD)	α و β
موقعیت واحدهای پلی‌مرف	دامین‌های $\alpha 1$ و $\alpha 2$	دامین‌های $\alpha 1$ و $\beta 1$
جایگاه اتصال به گیرنده‌های سلول‌های T	ناحیه $\alpha 3$ به CD8 متصل می‌شود	ناحیه $\beta 2$ به CD4 متصل می‌شود
اندازه شکاف اتصال به پپتید	پپتیدهایی به طول ۸-۱۱ اسید آمینه را در خود جای می‌دهد	پپتیدهایی به طول ۱۰-۳۰ اسید آمینه یا بیشتر را در خود جای می‌دهد
نامگذاری در انسان: و موش:	HLA-A, HLA-B, HLA-C H-2K, H-2D, H-2L	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP I-A, I-E



100000 مولکول MHC در سطح یک سلول معمولی وجود دارد.

اکثر مولکول های MHC توسط پپتیدهای خودی اشغال شده





بیان مولکول MHC توسط سایتوکاین ها کنترل می شود

- $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ and TNF باعث افزایش بیان می شود
- عوامل رونویسی که باعث افزایش بیان ژن MHC می شوند از جمله
- CIITA (Transactivator), RFX (Transactivator)

برخی از ویروس ها باعث کاهش بیان MHC می شوند. از جمله

- سایتومگال ویروس CMV، HBV ویروس هپاتیت B
- کاهش MHC برای فرار از سیستم ایمنی ویروس

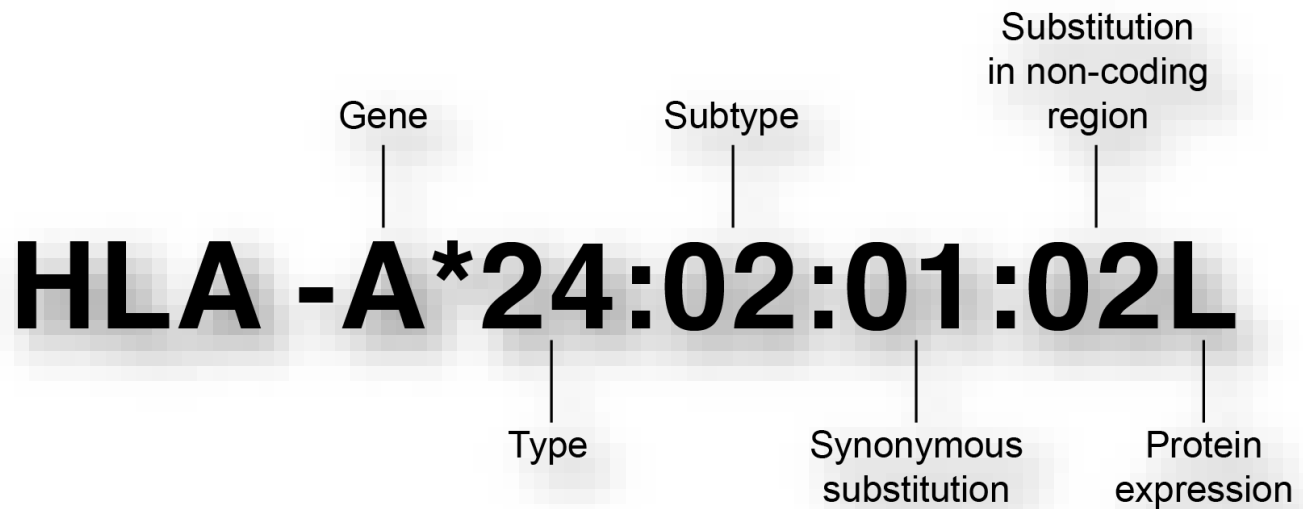


ارتباط بیماری های اتوایمنی با MHC

Disease	MHC allele	Relative risk
Ankylosing spondylitis	HLA-B27	90
Rheumatoid arthritis	HLA-DRB1*01/*04/*10	4-12
Type 1 diabetes mellitus	HLA-DRB1*0301/0401	35
Pemphigus vulgaris	HLA-DR4	14

FIGURE 9–11 Association of autoimmune diseases with alleles of the major histocompatibility complex (MHC) locus. Family and linkage studies show a greater likelihood of developing certain autoimmune diseases in persons who inherit particular human leukocyte antigen (HLA) alleles than in persons who lack these alleles (odds ratio or relative risk). Selected examples of HLA-disease associations are listed. For instance, in people who have the HLA-B27 allele, the risk of development of ankylosing spondylitis, an autoimmune diseases of the spine, is 90 to 100 times higher than in B27-negative people; other diseases show various degrees of association with other HLA alleles. Breeding studies in animals have also shown that the incidence of some autoimmune diseases correlates strongly with the inheritance of particular MHC alleles (e.g., type 1 diabetes mellitus with a mouse class II allele called I-A^{g7}).

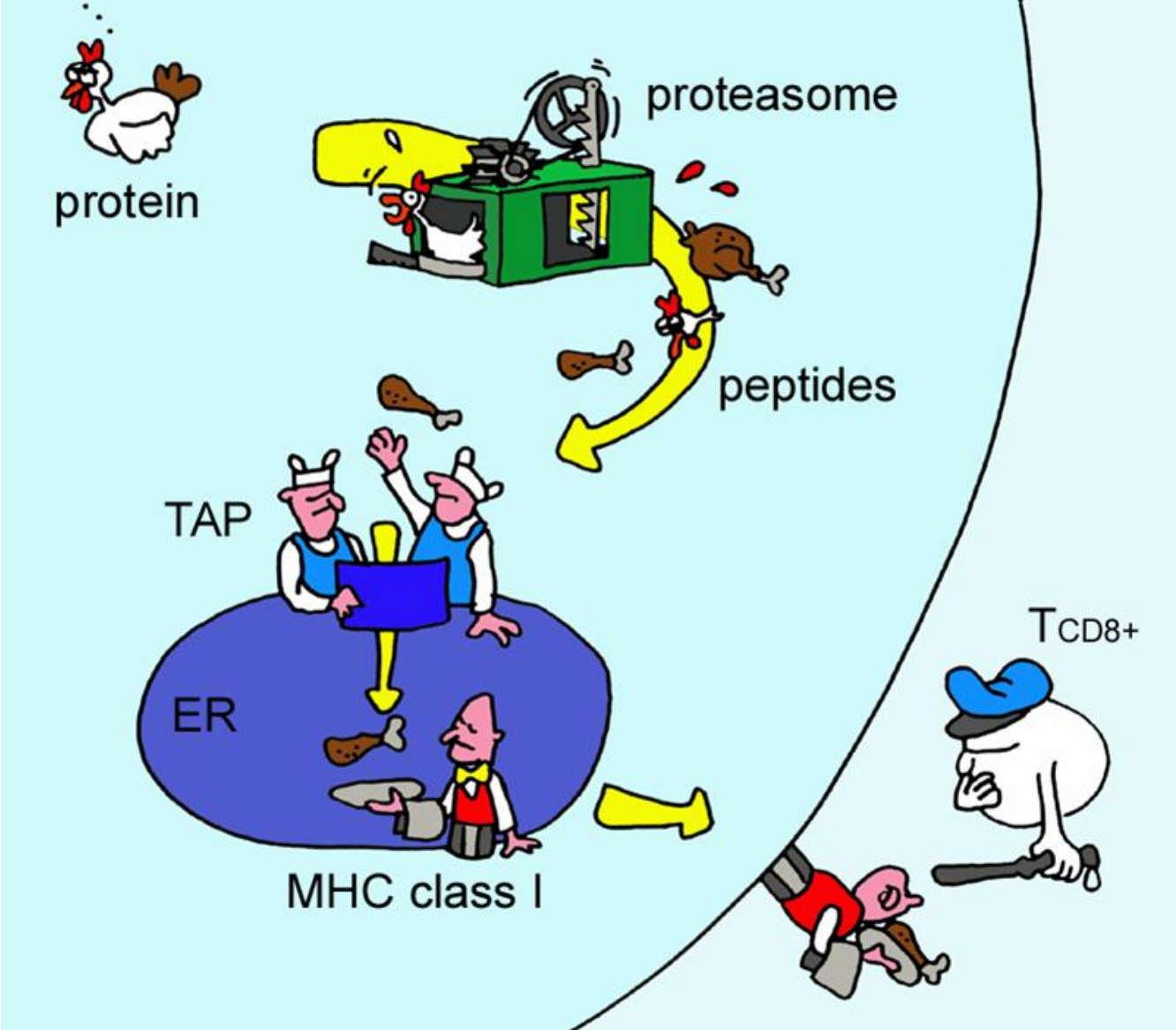
Nomenclature of HLA alleles is set by the WHO Nomenclature Committee.



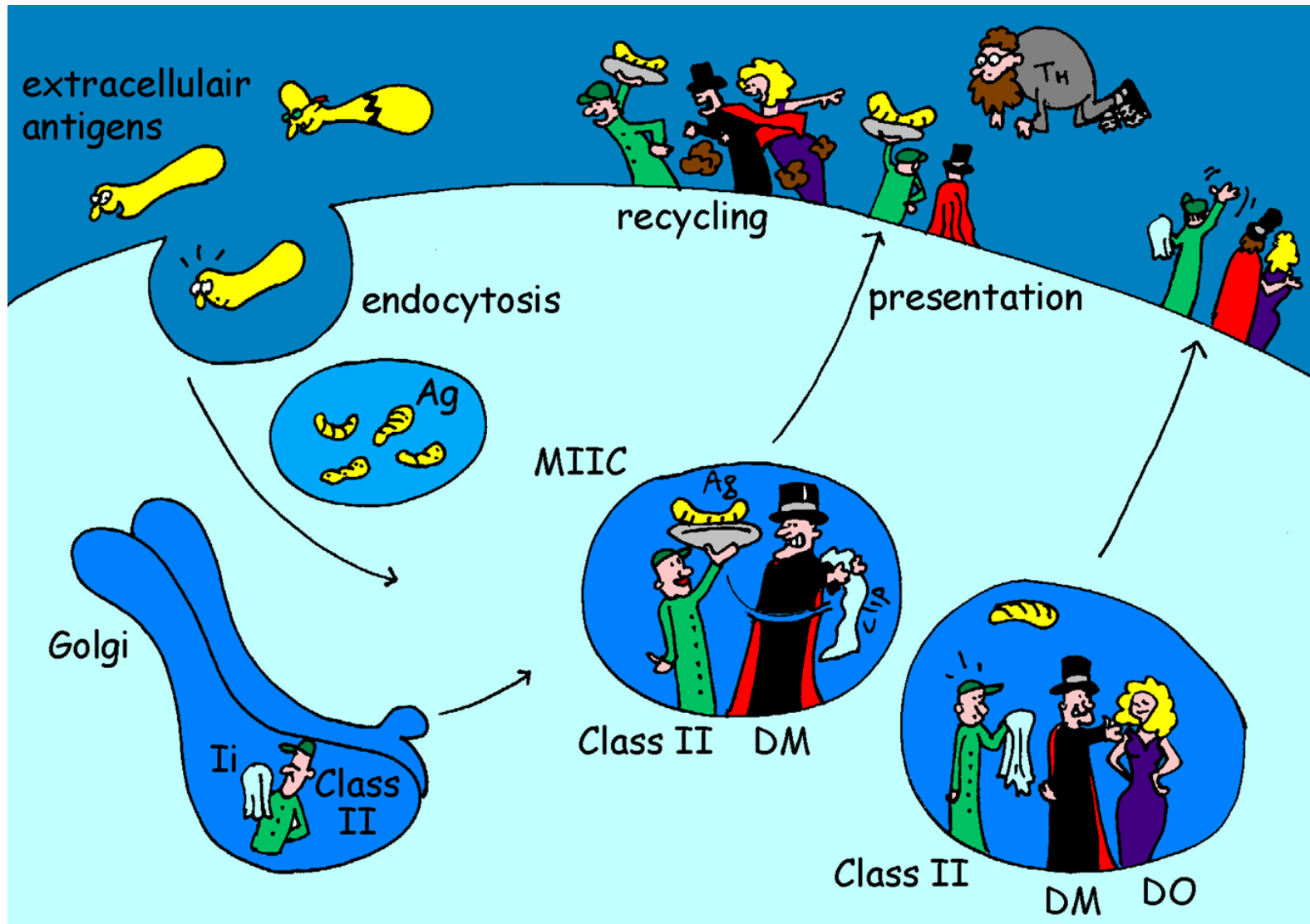


- T cell activation triggered by peptide/MHC recognition on an Antigen Presenting Cell (APC). Scanning electron microscopy images illustrating the dramatic morphological changes following antigen recognition. From left to right: no antigen, 5 and 20 minutes after T cell-APC contact (From *J. Immunol.* 2001, 166:5540-49).

MHC Class I pathway



MHC class II pathway



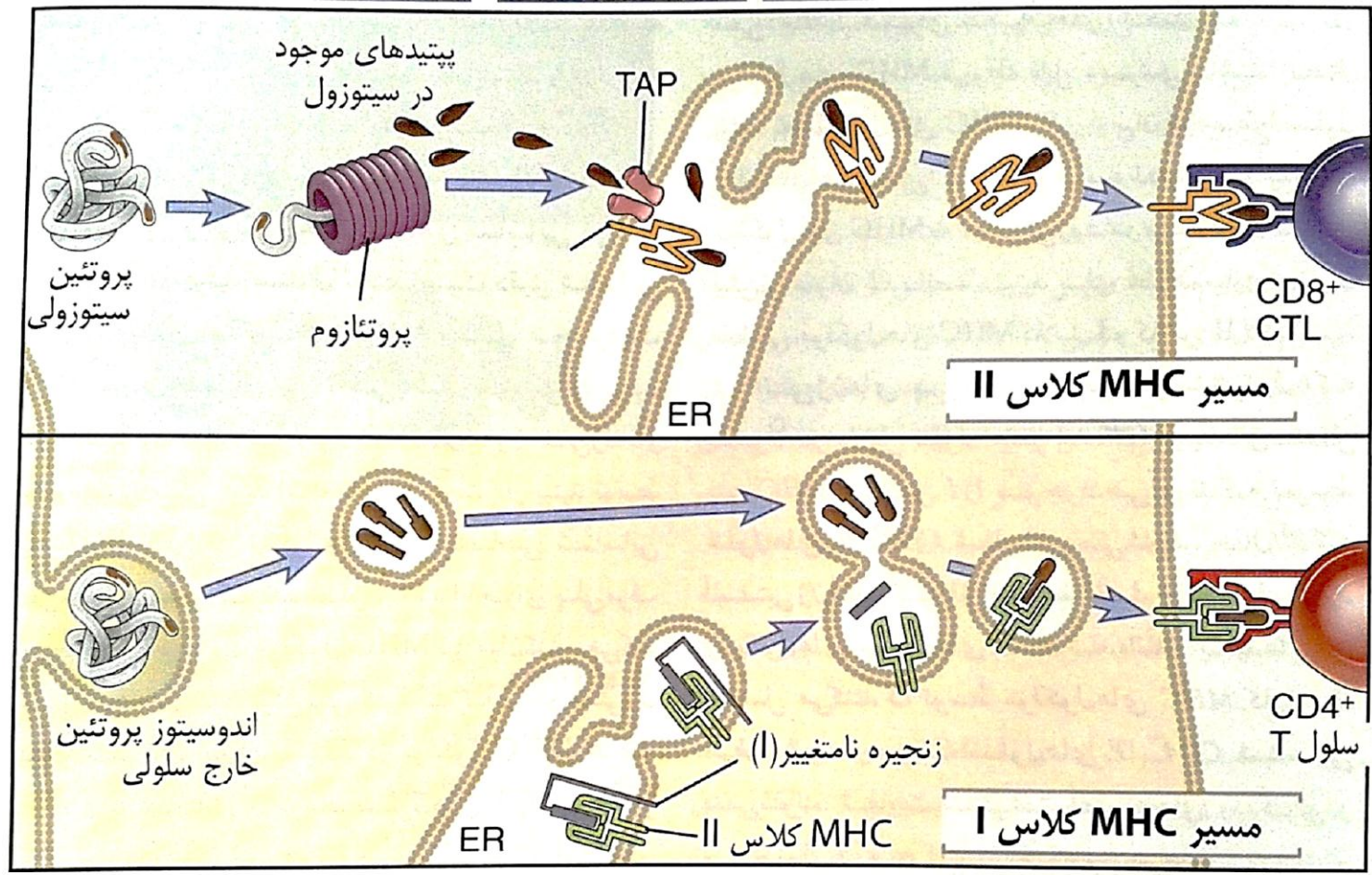


برداشت آنتی ژن

پردازش آنتی ژن

بیوستتز MHC

همراه شدن پپتید
و MHC



شکل ۱۴-۶ مسیرهای پردازش و عرضه آنتی ژن. در مسیر MHC کلاس I (قسمت بالای تصویر)، آنتی ژن های پروتئینی موجود در سیتوزول توسط پروتئازومها پردازش می شوند و پپتیدها پس از انتقال به درون شبکه اندوپلاسمی (ER)، به مولکول های MHC کلاس I متصل می شوند. در مسیر MHC کلاس II (قسمت پایین تصویر) آنتی ژن های پروتئینی خارج سلولی، به درون وزیکول های اندوسیتوز شده و در درون وزیکولها پردازش می گردند و به مولکول های MHC کلاس II متصل می شوند. جزئیات این مسیرها در شکل های ۱۶-۶ و ۱۷-۶ آمده است.

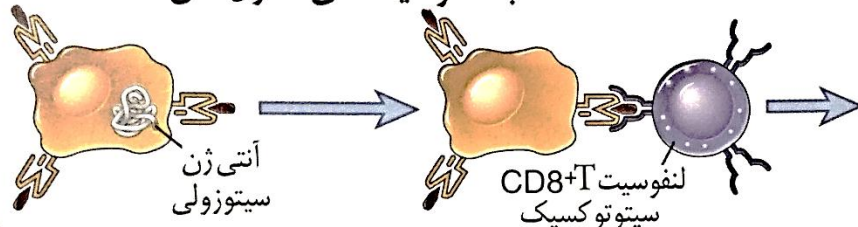


برداشت یا سنتز آنتی ژن

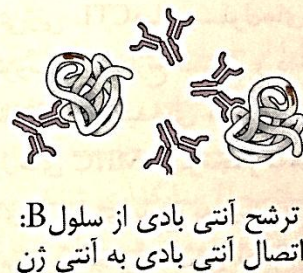
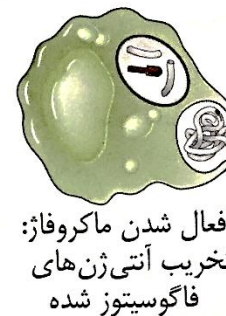
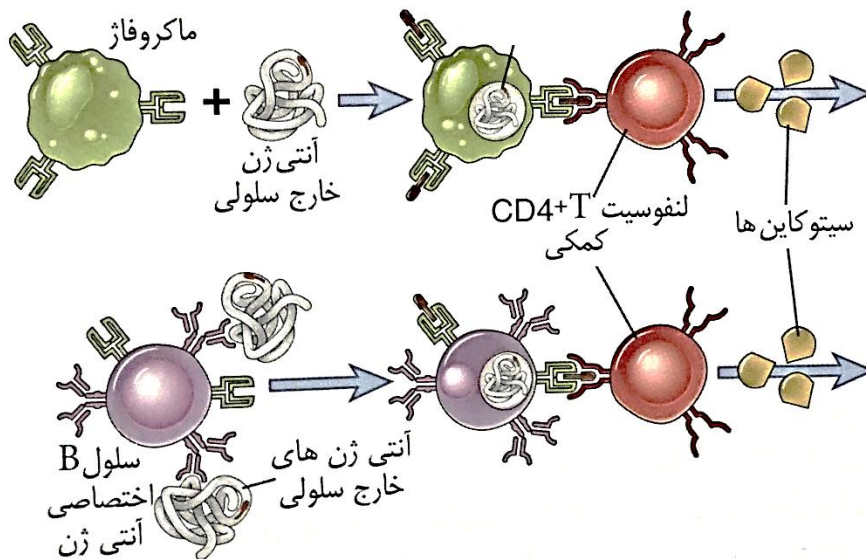
عرضه آنتی ژن

اعمال اجرایی سلول T

A عرضه وابسته به MHC کلاس I آنتی ژن سیتوزولی
به لنفوسیت های سلول کش



B عرضه وابسته به MHC کلاس II آنتی ژن خارج
سلولی به سلول های T کمکی



شکل ۲۱-۶ آنتی ژن های خارج سلولی و سیتوزولی به زیرمجموعه های متفاوت سلول های T. (A) آنتی ژن های سیتوزولی توسط سلول های هسته دار به سلول های CD8⁺ عرضه می شوند، این سلول ها موجب مرگ (لیز) سلول های بیان کننده آنتی ژن می شوند. (B) آنتی ژن های خارج سلولی توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت های B به سلول های T کمکی CD4⁺ عرضه می شوند، که موجب فعال شدن ماکروفاژها یا سلول های B و حذف آنتی ژن خارج سلولی می شوند.



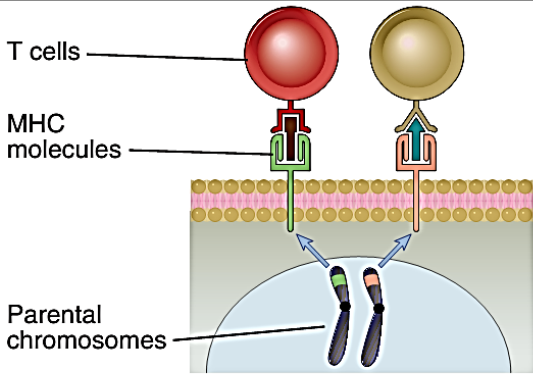
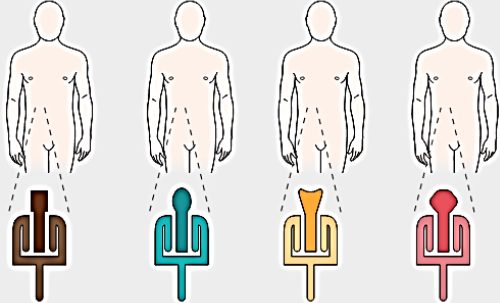
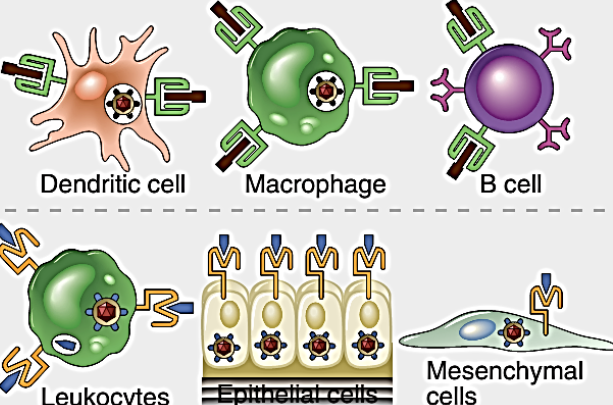
Feature	Significance	
<p>Co-dominant expression: Both parental alleles of each MHC gene are expressed</p>	<p>Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells</p>	 <p>T cells</p> <p>MHC molecules</p> <p>Parental chromosomes</p>
<p>Polymorphic genes: Many different alleles are present in the population</p>	<p>Ensures that different individuals are able to present and respond to different microbial peptides</p>	
<p>MHC-expressing cell types:</p> <p>Class II: Dendritic cells, macrophages, B cells</p> <hr/> <p>Class I: All nucleated cells</p>	<p>CD4⁺ helper T lymphocytes interact with dendritic cells, macrophages, B lymphocytes</p> <hr/> <p>CD8⁺ CTLs can kill any virus-infected cell</p>	 <p>Dendritic cell</p> <p>Macrophage</p> <p>B cell</p> <p>Leukocytes</p> <p>Epithelial cells</p> <p>Mesenchymal cells</p>

FIGURE 3-9 Properties of MHC molecules and genes. This table lists some of the important features of MHC molecules, and their significance for immune responses. CTLs, Cytotoxic T lymphocytes.



جدول ۱-۶ ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی لنفوسیت‌های T

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی سلول‌های T	توضیح
بیشتر سلول‌های T پتیدها را شناسایی کرده، اما سایر مولکول‌ها را شناسایی نمی‌کنند.	تنها پتیدها به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.
سلول‌های T پتیدهای خطی را شناسایی کرده، اما شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی نمی‌کنند.	پتیدهای خطی به شیارهای مولکول‌های MHC متصل می‌شوند؛ صورت‌بندی (کونفورماسیون) پروتئین‌ها طی تولید این پتیدها از دست می‌رود.
سلول‌های T پروتئین‌های متصل به سلول‌ها (و نه پروتئین‌های محلول) را شناسایی می‌کنند.	گیرنده‌های سلول‌های T تنها اشکال شبه MHC را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC، پروتئین‌هایی غشایی هستند که پتیدهای متصل را در سطح سلول‌ها عرضه می‌کنند.



می‌گردند. بنابراین مولکولهای CD1، آنتی‌ژن‌های لیپیدی اندوسیتوز شده را در طی این بازگردش بدست می‌آورند و این آنتی‌ژن‌ها را بدون آن‌که پردازش واضحی بر روی آنها انجام دهند، عرضه می‌کنند. سلول‌های NKT که آنتی‌ژن‌های لیپیدی را شناسایی می‌کنند، در دفاع بر علیه میکروب‌ها، بویژه مایکوباکتری‌ها (که سرشار از اجزای لیپیدی هستند) نقش دارند.

سلول‌های T $\gamma\delta$ ، جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که گیرنده‌های آنتی‌ژنی بیان شده توسط آنها مشابه گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ بوده، اما کاملاً همسان با آنها نیستند (فصل ۱۰). سلول‌های T $\gamma\delta$ ، انواع زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف (از جمله برخی پروتئین‌ها و لیپیدها و همچنین مولکول‌های فسفریله و آلکیل آمین‌ها) را شناسایی می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها توسط مولکول‌های MHC عرضه نمی‌شوند و سلول‌های T $\gamma\delta$ ، محدود به MHC نیستند. روشن نیست که آیا یک نوع سلول خاص یا نوعی سیستم عرضه آنتی‌ژن برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به این سلول‌ها نیاز هست یا خیر.

- MHC، یک ناحیه ژنتیکی بزرگ است که مولکول‌های MHC کلاس I و کلاس II و همچنین پروتئین‌های دیگری را کد می‌کند. ژن‌های MHC به شدت پلی مرف هستند. مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره α (یا سنگین) تشکیل شده‌اند که با یک پلی پپتید پلی مرف به نام $\beta 2$ - میکروگلوبولین، تشکیل کمپلکس غیرکوکوالان داده است. مولکول‌های MHC کلاس II واجد دو زنجیره پلی مرف کد شده توسط ناحیه ژنتیکی MHC هستند (یک زنجیره α و یک زنجیره β). هر دو کلاس مولکول‌های MHC شامل یک شیار "اتصال به پپتید" خارج سلولی، یک منطقه غیر پلی مرف شبه Ig، یک ناحیه تراغشایی، و یک ناحیه سیتوپلاسمی هستند. شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC، دارای زنجیره‌های جانبی مارپیچی α بوده و کف آن از صفحه چین خورده β غیرموازی هشت زنجیره‌ای تشکیل شده است. شیار اتصال به پپتید در مولکول MHC کلاس I، از قطعات $\alpha 1$ و $\alpha 2$ زنجیره α تشکیل شده است؛ در مولکول MHC کلاس II، این شیار از قطعات $\alpha 1$ و $\beta 1$ دو زنجیره تشکیل گردیده است. دامین‌های شبه Ig در مولکول‌های MHC کلاس I و کلاس II به ترتیب حاوی جایگاه‌های اتصال برای کمک گیرنده‌های $CD4$ و $CD8$ هستند. واحدهای پلی مرف مولکول‌های MHC در دامین اتصال به پپتید استقرار دارند.
- عملکرد مولکول‌های کلاس I و کلاس II کد شده توسط ناحیه MHC، اتصال به آنتی‌ژن‌های پپتیدی

چکیده

- سلول‌های T، آنتی‌ژن‌ها را تنها به شکل پپتیدهای عرضه شده بوسیله محصولات ژن‌های MHC خودی در سطح سلول‌های APC شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ ، آنتی‌ژن‌ها را همراه با فرآورده‌های ژن‌های MHC کلاس II شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس II)، و CTL‌های $CD8^+$ ، آنتی‌ژن‌ها را به همراه فرآورده‌های ژن‌های کلاس I شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس I).
- APC‌های تخصص یافته، مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، و لنفوسیت‌های B، آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی را به داخل خود می‌برند و پردازش می‌کنند، و پپتیدها را همراه با MHC کلاس II به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک، کارآمدترین سلول‌های APC برای شروع پاسخ‌های اولیه با



- پردازش آنتی‌ژن، شامل تبدیل پروتئین‌های طبیعی به پپتیدهای همراه با MHC است. این فرایند شامل وارد کردن آنتی‌ژن‌های پروتئینی آگزوزن به داخل وزیکول‌های سلول‌های APC و یا سنتز آنتی‌ژن‌ها در سیتوزول، تجزیه پروتئولیتیک این پروتئین‌ها و تبدیل شدن آنها به پپتیدها، اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC، و عرضه کمپلکس‌های پپتید- MHC بر سطح سلول‌های APC جهت شناسایی شدن توسط سلول‌های T می‌باشد. به این ترتیب، مسیرهای پردازش آنتی‌ژن، هم از پروتئین‌های خارج سلولی و هم از پروتئین‌های داخل سلولی، نمونه‌گیری می‌کنند و پپتیدهای بدست آمده از پروتئین‌های خودی طبعی و پروتئین‌های بیگانه، به وسله مولکول‌های MHC عرضه می‌شوند تا توسط سلول‌های T مورد بررسی قرار گیرند.
- برای عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس I، پروتئین‌های سیتوزولی در پروتازوم به طور پروتئولیتیک تجزیه می‌شوند؛ پپتیدهای حاصل از این پروتئین‌ها، ویژگی‌هایی دارند که آنها را قادر می‌سازد تا به مولکول‌های کلاس I متصل شوند. این پپتیدها به وسیله یک ناقل وابسته به ATP به نام TAP، از سیتوپلاسم به شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌شوند. دایمرهای تازه ساخت $\beta 2$ - میکروگلوبولین - MHC کلاس I در شبکه اندوپلاسمی به کمپلکس TAP متصل می‌شوند و پپتیدهای منتقل شده به شبکه اندوپلاسمی را دریافت می‌کنند. کمپلکس‌های پایدار مولکول‌های MHC کلاس I با پپتیدهای متصل به آنها، از شبکه اندوپلاسمی خارج می‌شوند، از کمپلکس گلژی عبور می‌کنند و به سطح سلول می‌رسند.
- برای عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس II، پروتئین‌های خارج سلولی به داخل اندوزوم‌ها آورده می‌شوند و در آن جا بوسیله آنزیم‌هایی که در pH اسیدی فعالیت می‌کنند، به طور پروتئولیتیک تجزیه می‌شوند. مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخت
- و عرضه آنها جهت شناسایی توسط لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن است. آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه مولکول‌های MHC کلاس I توسط سلول‌های $CD8^+$ T و آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II بوسیله سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌گردند. مولکول‌های MHC در هر زمان، تنها به یک پپتید متصل می‌گردند، و تمام پپتیدهایی که به یک مولکول MHC خاص متصل می‌شوند، دارای الگوهای ساختاری مشترکی می‌باشند. مولکول‌های MHC دارای اختصاصیت وسیعی برای پپتیدها بوده و می‌توانند به پپتیدهای متعددی که واجد ویژگی‌های ساختاری مشترکی (مانند ریشه‌های لنگری^۱) هستند، متصل گردند.
- شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های کلاس I می‌تواند پپتیدهایی به طول ۶-۱۶ اسید آمینه را در خود جای دهد، حال آن که در مولکول‌های کلاس II، این شیار قادر است پپتیدهای بزرگتری (تا ۳۰ اسید آمینه یا بیشتر) را در خود جای دهد. شماری از واحدهای پلی‌مرف MHC، با تشکیل ساختارهایی که حفره (Pocket) خوانده می‌شوند، اختصاصیت اتصال به پپتیدها را تعیین می‌کنند؛ این ساختارها با واحدهای مکمل پپتید اتصال (که واحدهای لنگری نامیده می‌شوند) میان‌کنش می‌نمایند. سایر واحدهای پلی‌مرف مولکول‌های MHC و شماری از واحدهای پپتیدها در اتصال به مولکول MHC، نقشی نداشته، اما در عوض ساختاری را تشکیل می‌دهند که بوسیله سلول‌های T شناسایی می‌شود.
- مولکول‌های کلاس I بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، در حالی که مولکول‌های کلاس II عمدتاً بر روی APC‌های تخصص‌یافته (نظیر سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، و لنفوسیت‌های B) و انواع معدودی از سلول‌های دیگر (شامل سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس) بیان می‌گردند. محرک‌های ایمنی و التهابی (بوئزه سایتوکین‌هایی نظیر اینترفرون گاما، که محرک نسخه‌برداری از ژن‌های MHC هستند) بیان فرآورده‌های ژن‌های MHC را تقویت می‌کنند.

1. anchor residue



منتخب مطالب خواندنی

نقش سلول‌های دندریتیک در گرفتن و عرضه آنتی‌ژن‌ها

- Bouso P. T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies. *Nature Reviews Immunology* 8: 675-684, 2008.
- Heath WR, and FR Carbone. Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces. *Nature Immunology* 10:1237-1244, 2009.
- Kurts C, BW Robinson, and PA Knolle. Cross-priming in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 10:403-414, 2010.
- Lin ML, Y Zhan, JA Villadangos, and AM Lew. The cell biology of cross-presentation and the role of dendritic cell subsets. *Immunology and Cell Biology* 86:353-362, 2008.
- López-Bravo M, and C Ardavin. In vivo induction of immune responses to pathogens by conventional dendritic cells. *Immunity* 29:343-351, 2008.
- Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. *Nature Reviews Immunology* 6:476-483, 2006.
- Segura E, and JA Villadangos. Antigen presentation by dendritic cells in vivo. *Current Opinion in Immunology* 21:105-110, 2009.

ساختمان ژن‌های MHC، مولکول‌های MHC و کمپلکس‌های پپتید - MHC

- Bjorkman PJ, MA Saper, B Samraoui, WS Bennett, JL Strominger, and DC Wiley. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature* 329:506-512, 1987.
- Horton R, L Wilming, V Rand, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nature Reviews Genetics* 5:889-899, 2004.
- Klein J, and A Sato. The HLA system. *New England Journal of Medicine* 343:702-709 and 782-786, 2000.
- Madden DR. The three dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annual Review of Immunology* 13:587-622, 1995.
- Marrack P, JP Scott-Browne, S Dai, L Gapin, and JW Kappler. Evolutionarily conserved amino acids that control TCR-MHC interaction. *Annual Review of Immunology* 26:171-203, 2008.
- Mazza C, and B Malissen. What guides MHC-restricted TCR recognition? *Seminars in Immunology* 19:225-235, 2007.
- Reith W, S Leibundgut-Landmann, and JM Waldhuber. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nature Reviews Immunology* 5:793-806, 2005.

همراه با I₁، از شبکه اندوپلاسمی به وزیکول‌های اندوزومی منتقل می‌گردند. در داخل این وزیکول‌ها، I₁ به شیوه پروتئولیتیک تجزیه می‌شود و باقیمانده پپتیدی کوچکی از I₁ به نام CLIP، بوسیله مولکول‌های HLA-DM از شکاف اتصال به پپتید در مولکول MHC جدا می‌گردد. سپس پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی به شکاف مولکول MHC کلاس II، که اکنون در دسترس قرار گرفته است، متصل می‌شوند، و این کمپلکس ترایمری (زنجره‌های α و β مولکول کلاس II و پپتید) به سطح سلول منتقل شده و در آن جا عرضه می‌گردند.

- این مسیرهای محدود به MHC برای عرضه آنتی‌ژن، تضمین می‌کنند که بیشتر سلول‌های بدن برای یافتن آنتی‌ژن‌های بیگانه احتمالی واریسی خواهند شد. این مسیرها همچنین تضمین می‌کنند که پروتئین‌های حاصل از میکروب‌های خارج سلولی، ترجیحاً پپتیدهایی ایجاد می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند تا بوسیله سلول‌های T کمکی CD4⁺ شناسایی شوند، و سپس این سلولها، مکانیسم‌های اجرایی را فعال می‌کنند که باعث از بین رفتن آنتی‌ژن‌های خارج سلولی می‌شوند. از سوی دیگر، پروتئین‌های ساخته شده توسط میکروب‌های داخل سلولی (سیتوزولی)، پپتیدهایی را بوجود می‌آورند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند و توسط CTL‌های CD8⁺ شناسایی می‌گردند؛ وظیفه CTL‌های CD8⁺، از بین بردن سلول‌های آلوده به عفونت‌های داخل سلولی است. ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه به توانایی مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در تولید پپتیدهایی از این پروتئین‌ها بستگی دارد که به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌گردند.