

РОЗДІЛ 5. ГОЛОВНИЙ КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ

Головний комплекс гістосумісності (ГКГС) (англ. МНС - *Major histocompatibility complex*) – це система генів, яка була ідентифікована за здатністю визначати сумісність чи несумісність тканин за умов внутрішньовидової трансплантації. Гени, що входять до складу МНС, називали *генами гістосумісності*, а їх продукти – *антигенами гістосумісності*. Більшість антигенів гістосумісності – це глікопротеїнові молекули, розміщені на клітинних мембранах, завдяки чому вони можуть індукувати реакції відторгнення трансплантатів. За відкриття цього комплексу Бару Бенецераф, Жан Доссе і Джордж Снелл у 1980 р. отримали Нобелівську премію.

Комплекс гістосумісності представлений значною кількістю генів і має розмір приблизно 4 млн пар нуклеотидів. Головну систему гістосумісності мишей називають системою H-2 (від англ. *Histocompatibility*), а в людини – системою HLA (від англ. *Human leukocyte antigens*).

Хоча історично антигени гістосумісності були ідентифіковані саме за здатністю індукувати відторгнення трансплантата, виявилось, що вони виконують в організмі також інші важливі імунобіологічні функції. Можна сказати, що МНС є головною генетичною системою, що визначає функціонування системи клітинного імунітету.

Основною, первинною, функцією антигенів гістосумісності є презентація так званих *антигенних пептидів* – фрагментів чужорідних або власних білкових антигенів для розпізнавання Т-клітинами. Молекули МНС є поверхневими маркерами "свого" в разі, якщо вони презентують фрагменти власних білків організму, і маркером "чужого", якщо вони з'являються в комплексі із фрагментами білків, які в нормі не характерні для організму.

Варто зауважити, що Т-клітини (як Т-кілери, так і Т-хелпери) здатні розпізнавати чужорідні антигени тільки в тому разі, якщо їх пептидні фрагменти представлені на поверхні клітин у комплексі з власними молекулами МНС. Було показано, що Т-кілери, які специфічно знищують уражені вірусом клітини власного організму, не здатні знищувати уражені цим вірусом клітини іншого організму того самого виду. Це явище отримало назву *МНС-рестрикції імунної відповіді*, тобто "обмеження" імунної відповіді за генотипом МНС. За відкриття явища МНС-рестрикції Пітер Догерті і Рольф Цинкернагель у 1996 р. також отримали Нобелівську премію.

Завдяки здатності представляти антигени для розпізнавання Т-клітинам МНС зумовлює спроможність імунної системи розпізнавати "своє" і "чуже", відторгати уражені вірусами або перероджені клітини, відповідати на Т-залежні антигени взагалі. Крім того, можливо, МНС визначає генетично зумовлений ступінь прояву спадкових хвороб і схильність до інфекційних захворювань.

Продукти генів МНС поділяють на три класи (I, II і III). Власне функцію презентації антигенів виконують молекули МНС класів I і II (далі МНС I та МНС II). Крім того, саме ці молекули беруть участь в індукуванні реакцій відторгнення трансплантатів. Однак виявилось, що всередині локусу генів гістосумісності знаходяться й інші гени, продукти яких не беруть безпосередньої участі у презентації антигенів. Історично такі гени було віднесено до генів МНС класу III, проте слід зазначити, що їхні продукти відрізняються один від одного і від МНС I та МНС II за будовою і можуть виконувати зовсім інші функції, не пов'язані з презентацією антигенів. Наприклад, до МНС III відносять ряд генів, що кодують білки системи комплементу, деякі цитокіни тощо.

5.1. БУДОВА МОЛЕКУЛ МНС I ТА МНС II

Продукти генів МНС класів I і II мають деякі спільні особливості, що визначаються їхніми функціями. По-перше, вони складаються з двох поліпептидних субодиниць, тобто є гетеродимерами. Ці субодиниці об'єднані нековалентними зв'язками. На мембранах клітин ці молекули представлені у формі глікопротеїнів, тому що вони мають залишки цукрів, приєднаних у певних сайтах до поліпептидних ланцюгів. По-друге, антигени гістосумісності мають "*активний центр*" – місце зв'язування антигенного пептиду. Антигенний пептид власне і є результатом *процесингу антигену* – попередньої обробки антигенної інформації в клітинах, що експресують МНС. Докладніше процесинг антигенів буде описано в наступному розділі. Деталі структурної організації МНС I та МНС II дещо різняться.

Будова молекул МНС I. Антигени МНС I – це комплекси, що складаються з важкого α -ланцюга (43 кД) і легкого ланцюга – $\beta 2$ -мікроглобуліну (11 кД). Важкий α -ланцюг перетинає мембрану, а $\beta 2$ -мікроглобулін розміщений тільки в позаклітинній частині МНС (рис. 36, а). Внутрішньоклітинна С-кінцева ділянка α -ланцюга має розміри не більше 30 амінокислотних залишків, а трансмембранна частина складається приблизно з 20 гідрофобних амінокислот. Позаклітинна частина α -ланцюга складається з трьох доменів – $\alpha 1$, $\alpha 2$ і $\alpha 3$, серед яких домени $\alpha 1$ і $\alpha 2$ утворюють порожнину, що зв'язує антигенний пептид ("*активний центр*" МНС I). $\beta 2$ -Мікроглобулін представлений лише одним доменом, що містить дисульфідний зв'язок, і нековалентно приєднується до домену $\alpha 3$. Вважають, що $\beta 2$ -мікроглобулін стабілізує просторову структуру антигенів МНС I. Домен $\alpha 3$ і домен $\beta 2$ -мікроглобуліну за будовою дуже подібні до константних імуноглобулінових доменів. Вони достатньо консервативні, тоді як домени $\alpha 1$ і $\alpha 2$ варіабельні і мають

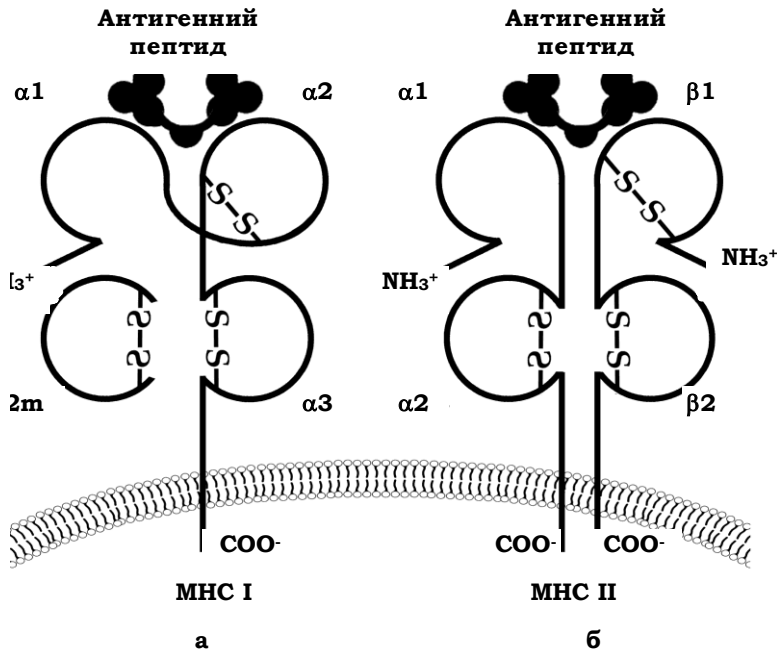


Рис. 36. Схематична будова білків МНС I (а) і МНС II (б) (на рисунку позначено $\beta 2m$ – $\beta 2$ -мікроглобулін)

будову, що відрізняється від будови імуноглобулінових доменів (рис. 36, б).

Будова молекул МНС II. Продукти генів МНС II теж є гетеродимерами і складаються з ланцюга α (34 кД), який містить два домени – $\alpha 1$ і $\alpha 2$, та ланцюга β (28 кД), який також містить два домени $\beta 1$ і $\beta 2$. Кожний ланцюг перетинає мембрану і має невеликий цитоплазматичний С-кінцевий хвіст (рис. 45, б). Домени $\alpha 2$ і $\beta 2$, які розміщені ближче до мембрани, є консервативними і належать до імуноглобулінової суперродини, а домени $\alpha 1$ і $\beta 1$ є варіабельними й утворюють місце зв'язування антигенного пептиду ("активний центр" МНС II) (рис. 37, б).

Отже, незважаючи на відмінності в субодиничному складі МНС I та МНС II, тривимірна структура антигенів гістосумісності обох класів дуже подібна. Антигени МНС складаються з чотирьох доменів, два з яких належать до імуноглобулінової суперродини, характеризуються високою консервативністю і розміщені біля мембрани клітини.

Функціональна спеціалізація різних доменів антигенів гістосумісності. Консервативність примембранних доменів МНС має велике значення для взаємодії з Т-клітинами, оскільки існують високоспоріднені до цих доменів структури – так звані *корцептори Т-клітин*: корцептор CD4 у Т-хелперів і корцептор CD8 у Т-кілерів.

Взаємодія константних доменів МНС із корецепторами Т-клітин (МНС I з корецептором CD8 Т-кілерів, а МНС II – з корецептором CD4 Т-хелперів) є однією з важливих властивостей антигенів гістосумісності. Ця властивість забезпечує здатність Т-лімфоцитів розпізнавати саме ті клітини, з якими вони функціонально взаємодіють, тобто здатність Т-кілерів взаємодіяти, у разі потреби, з будь-якими

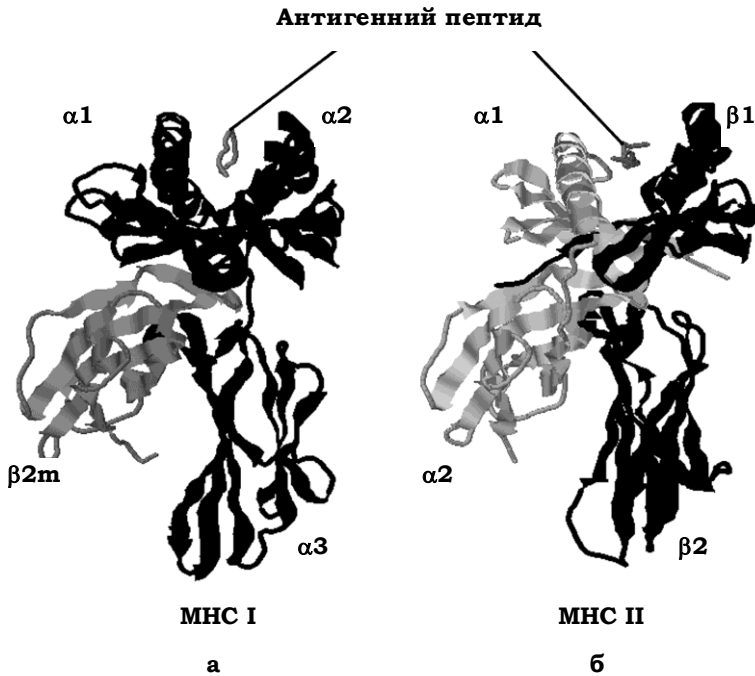


Рис. 37. Тривимірна будова білків МНС I (а) і МНС II (б), встановлена за допомогою рентгеноструктурного аналізу за даними кристалографії D.R.Madden et al., 1993 (МНС I) та V.L.Murthy і L.J.Stern, 1997 (МНС II)(на рисунку позначено β_{2m} – β_2 -мікроглобулін)

ураженими вірусом клітинами організму, а Т-хелперів – із дендритними клітинами, макрофагами і В-лімфоцитами, які поглинули чужорідний антиген. Взаємодія між корецептором Т-клітин і антигенами МНС підвищує надійність розпізнавання клітин – партнерів по взаємодії та сприяє активації Т-клітин (див. розд. 11) і реалізації ними ефektorних функцій.

Два інших, віддалених від мембрани, домени мають будову, що принципово відрізняється від будови імуноглобулінових доменів. Вони утворюють сайт зв'язування антигенного пептиду – пептидзв'язувальну порожнину або "активний центр" МНС. Ця частина молекул МНС характеризується найбільшою варіабельністю, тобто серед усіх відомих алелів МНС найбільше амінокислотних замін спостерігається саме в цій ділянці. Антигенспецифічний рецептор Т-клітин здатний

розпізнавати розташований в "активному центрі" МНС антигенний пептид разом із частиною молекули МНС, що його оточує.

Особливості будови антигензв'язувальної порожнини МНС.

Будова "активних центрів" МНС I та МНС II принципово подібна, але відрізняється деякими особливостями, які чинять певний вплив на довжину пептидів, що з ними зв'язуються. Характерними ознаками варіабельних доменів МНС є наявність α -спіралей, якими вони оточують пептидзв'язувальну порожнину (рис. 38).

Антигенний пептид зв'язується з порожниною, яка утворена варіабельними доменами, за допомогою нековалентних взаємодій. Амінокислотні залишки, що входять до складу цієї порожнини, є найбільш варіабельними, оскільки біологічною функцією МНС є представлення якомога більшої кількості різних пептидів.

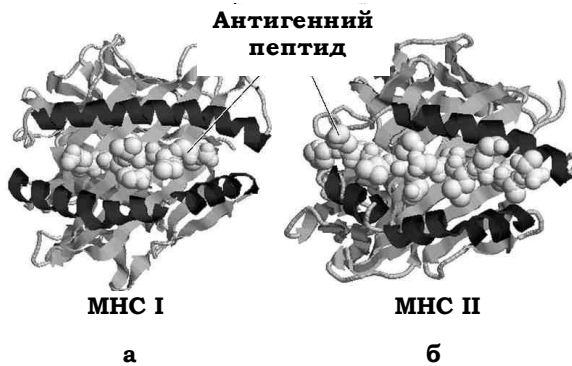


Рис. 38. Форма порожнини, що зв'язує антигенний пептид, у білках МНС I (а) і МНС II (б) за даними кристалографії D.R. Madden et al., 1993 (МНС I) та V.L.Murthy і L.J.Stern, 1997 (МНС II) (вигляд зверху)

Порожнина для зв'язування пептиду в молекулі МНС I є стабільною, щільною і замкненою з боків, оскільки вона утворена двома доменами, які належать до одного поліпептидного ланцюга. Зв'язаний із МНС I пептид повністю розміщується в порожнині, а його N- та С-кінцеві залишки не виходять за краї порожнини й утворюють найміцніші зв'язки саме з краями цієї порожнини. Ці амінокислотні залишки пептиду назвали *якірними залишками*, оскільки, як вважають, вони ніби "заякорюють" пептид у порожнину молекули МНС I, завдяки чому відіграють важливу роль в утворенні комплексу пептид – МНС. Довжина пептиду, що зв'язується в порожнині МНС I, становить 8–10 амінокислотних залишків, а якірні залишки знаходяться, як правило, на кінцях пептиду.

Порожнина молекули МНС II для зв'язування пептиду, навпаки, є менш щільною, незамкненою, оскільки вона утворена варіабельними доменами двох різних поліпептидних ланцюгів. Тому краї такої по-

рожнини відкриті, а зв'язаний пептид може виходити за її межі. Це і пояснює той факт, що зв'язані з МНС II пептиди завжди довші, ніж пептиди, які зв'язані з МНС I. Теоретично довжина таких пептидів може бути будь-якою, однак найстабільнішими є комплекси МНС II з пептидом, що складається з 12–17 амінокислотних залишків. Молекула МНС II утримує пептид у порожнині завдяки взаємодії з якірними амінокислотними залишками, які знаходяться не на кінцях (як у випадку МНС I), а всередині пептиду.

Особливості структури антигенних пептидів. Антигенні пептиди, що зв'язуються з антигенами МНС, утворюються внаслідок обмеженого протеолізу нативних білків. Виявилось, що з одним алейним варіантом антигену МНС може зв'язуватись велика кількість різних антигенних пептидів, однак усі вони мають певні спільні ознаки будови. Ці пептиди мають однакові чи подібні *якірні* амінокислотні залишки, розміщені в певних позиціях амінокислотної послідовності. Які саме амінокислотні залишки є якірними, залежить від конкретного алейя МНС. Пептиди, що зв'язуються з МНС I, як правило, мають 2–3 якірних залишки, причому один із них майже завжди є гідрофобним або позитивно зарядженим і знаходиться на С-кінці пептиду. Наприклад, усі пептиди, що зв'язуються з певним алейем МНС I, мають консервативні залишки лейцину в 3-й позиції та залишки аргініну – у 8-й, а для іншого алейя МНС I усі пептиди, що можуть із ним зв'язатися, мають залишки тирозину в 2-й позиції та лізину – в 9-й (рис. 39, а).

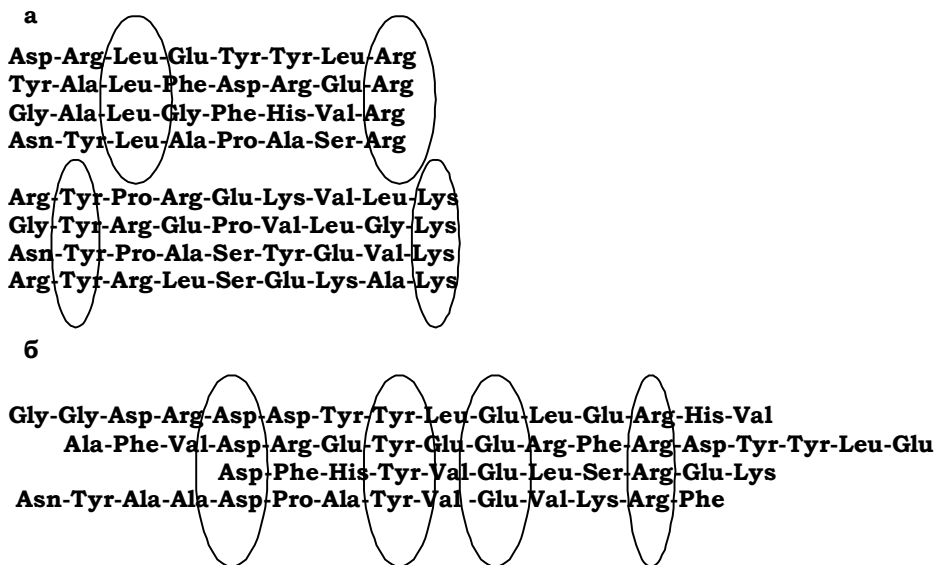


Рис. 39. Приклади будови антигенних пептидів, що зв'язуються з МНС I (а) та МНС II (б) (виділені якірні залишки)

Якірні залишки для антигенних пептидів, що зв'язуються з МНС II, тривалий час не вдавалося знайти. Це пояснюється тим, що різні пептиди, які зв'язуються з МНС II одного алеля, можуть значно відрізнятися між собою за довжиною. Однак якщо комплекс МНС II з пептидом попередньо обробити екзопептидазами, які здатні відщеплювати вільні амінокислотні залишки з обох кінців зв'язаних пептидів, то таким чином можна отримати антигенні пептиди однакової довжини (близько 9 амінокислотних залишків), які відповідають мінімальній послідовності, що здатна зв'язатися з МНС II. Такі мінімальні пептиди мають чітко визначені позиції якірних залишків, як правило, у 1-му, 4-, 6- та 9-му положеннях. Якщо визначати положення цих якірних залишків у складі довших пептидів, то виявляється, що вони знаходяться всередині цих пептидів (див. рис. 39, б) оскільки пептиди, що зв'язуються з МНС II, мають вільні кінці, які виходять назовні. Це було також підтверджено за допомогою рентгеноструктурного аналізу комплексів МНС з антигенним пептидом (див. рис. 38).

За даними рентгеноструктурного аналізу позаклітинних частин МНС було досліджено, що в порожнині МНС пептид перебуває у витягнутій конформації, яка нагадує конформацію, характерну для полі-L-проліну (хоча залишки проліну можуть взагалі не входити до складу антигенних пептидів). Ознаками такої конформації є те, що на кожний виток спіралі пептиду припадають 3 амінокислотних залишки. Така конформація здається дуже доцільною, оскільки забезпечує можливість кожному з трьох сусідніх амінокислотних залишків, що припадають на один виток спіралі пептиду, взаємодіяти з різними структурами (з одним варіабельним доменом, із другим варіабельним доменом та з рецептором Т-клітин).

Із даних аналізу комплексів МНС із пептидами випливає важливий висновок, що частина залишків у молекулі пептиду не залучена до взаємодії з МНС, а отже, потенційно здатна до взаємодії з рецептором Т-клітин. Які саме залишки взаємодітимуть із МНС, залежить від конкретного алельного варіанта МНС.

Імуногенність білкового антигену для певного організму залежить від наявності необхідних алелів МНС, здатних зв'язати антигенні пептиди цього білка. Це дозволяє створювати комп'ютерні програми, які дають змогу передбачати імуногенність білків за їх амінокислотною послідовністю, враховуючи вибірковість зв'язування різних пептидів конкретними алелями МНС людини чи лабораторних тварин (наприклад, в Інтернеті на сайті http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/ можна ознайомитись із подібною програмою "HLA Peptide Binding Predictions").

Із кожним алелем МНС можуть зв'язатися лише певні антигенні пептиди, проте сумарна кількість пептидів, які можуть бути представлені з одним варіантом МНС, дуже велика. За допомогою комбінаторики можна підрахувати, що сумарна кількість пептидів, які можуть

зв'язатися з одним алелем МНС I, становитиме 10^9 - 10^{10} варіантів. Отже, кожний алель МНС I може специфічно і з високою афінністю зв'язуватися з широким спектром пептидів, які мають 2–3 однакових амінокислотних залишки на певних позиціях. Якщо врахувати те, що в кожному геномі антигени МНС кодуються багатьма генами, то стає зрозумілим, що на поверхні клітини може з'явитися багато варіантів молекул гістосумісності. Очікується, що кожна окрема клітина може представити понад 10^{11} різних антигенних пептидів. Цього достатньо, щоб презентувати більшість можливих білкових антигенів.

5.2. ФУНКЦІЇ АНТИГЕНІВ ГІСТОСУМІСНОСТІ

Як видно зі структури антигенів гістосумісності класів I і II, головною їх функцією є зв'язування антигенних пептидів. Антигенні пептиди – це фрагменти таких білкових антигенів, для розвитку імунної відповіді на які потрібна участь Т-клітин. Отже, антигенні пептиди являють собою епітопи Т-залежних антигенів (*T-enimoni*). Для того щоб рецептори Т-клітини могли розпізнати антиген, Т-епітопи цього антигену мають бути представлені належним чином на поверхні АПК. Саме цю функцію презентації антигенних пептидів і виконують молекули МНС. Для презентації антигенів різним субпопуляціям Т-клітин потрібні різні молекули МНС (МНС I – для презентації антигенів Т-кілерам, а МНС II – Т-хелперам). Таким чином, різні класи антигенів гістосумісності мають дещо різну функціональну спеціалізацію. Порівняльну характеристику МНС I і II класів наведено в табл. 30.

Функції антигенів гістосумісності класу I. Антигени МНС I кодуються генами локусів H-2K і H-2D/L комплексу H-2 миші та генами локусів HLA-A, HLA-B і HLA-C комплексу HLA людини.

Антигени гістосумісності МНС класу I з'являються на клітинах відразу після імплантації зиготи в стінку матки. Продукти генів МНС класу I містяться на поверхні практично всіх типів клітин. Щільність молекул МНС класу I на поверхні лімфоцитів становить близько 10^5 молекул на клітину, що відповідає приблизно 1 % клітинної поверхні. Проте експресію цих молекул можна підвищити дією інтерферонів.

Показано, що антигени МНС I здатні індукувати сильні імунні реакції на алотрансплантати в реципієнтів. Крім того, вони індукують Т-клітинну імунну відповідь проти власних клітин, що інфіковані вірусами або злоякісно трансформовані.

Антигени гістосумісності I класу презентують антигенні пептиди для розпізнавання Т-кілерами. Тому функція цих молекул тісно пов'язана з функцією цитотоксичних лімфоцитів. Як відомо, Т-кілери захищають організм від власних клітин, які можуть становити небезпеку для організму, тобто клітин, у яких виникли зміни в

Таблиця 30. Порівняльна характеристика МНС I та МНС II

Характеристика	МНС I	МНС II
Продукт генів	Глікопротеїни мембран	Глікопротеїни мембран
Локуси миші людини	<i>K, D, L</i> <i>A, B, C</i>	<i>I (IA, IB)</i> <i>D (DR, DQ, DP)</i>
Експресія	Усі клітини	В-Лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини
Структура (число ланцюгів)	Гетеродимер (два ланцюги)	Гетеродимер (два ланцюги)
Молекулярна маса, Да	45 000 12 000 (β_2m)	α - 34 000 β - 29 000
Розмір антигенних пептидів	8–10 амінокислот	12-17 амінокислот
Походження антипептиду	Ендогенні антигени	Екзогенні антигени
Функція продуктів	Представляють антигени Т-кілерам	Представляють антигени Т-хелперам, забезпечують кооперативні взаємодії Т- і В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів і макрофагів
Взаємодія з відповідними корецепторами Т-клітин	CD8	CD4
Участь у трансплантаційному імунитеті	Мішені для алореактивних антитіл і цитотоксичних Т-лімфоцитів	Індукують реакції алорегенних лімфоцитів в ЗКЛ, регулюють активність алореактивних ЦТЛ
Методи імунофлюоресценції	Серологічні тести	Серологічні й клітинні тести

внаслідок мутацій або вірусної інфекції. Антигени МНС класу I забезпечують "контроль якості" власних клітин в організмі. Вони експресуються на поверхні майже всіх клітин організму тому, що практично кожна клітина повинна перевірятися імунною системою на предмет наявності чужорідної генетичної інформації. У нормі ці молекули є "знаком якості" для здорових клітин і можуть стати "маркерами смерті" для клітин, в яких є білки – продукти чужорідної генетичної інформації.

МНС I можуть представляти як фрагменти власних внутрішньоклітинних білків, так і фрагменти чужорідних білків внутрішньоклітинного походження, наприклад білків вірусів чи внутрішньоклітинних бактерій (див. розд. 6). Клітини, які презентують чужорідні антигенні пептиди в комплексі з МНС I, розпізнаються та знищуються Т-кілерами. Отже, молекули МНС I потрібні для того, щоб активовані Т-кілери могли виявляти свої клітини-мішені.

Крім того, МНС I необхідні для активації наївних Т-кілерів. Функцію активації наївних Т-кілерів виконують, головним чином, дендри-

тні клітини та активовані макрофаги, в яких підвищена експресія молекул МНС I. Вважають, що уражені клітини-мішені самі по собі не можуть активувати наївні ЦТЛ.

Існує ще одна цікава функція молекул МНС I – гальмування активності природних кілерів. Ця функція притаманна в основному неklasичним молекулам МНС I, таким як HLA-E та HLA-G (див. далі). З молекулами МНС I взаємодіє гальмівний рецептор KIR природних кілерів (див. розд. 2). Підвищена експресія антигенів HLA-E та HLA-G спостерігається на клітинах трофобласта і плаценти, завдяки чому ці клітини захищені від цитотоксичної дії природних кілерів.

Отже, головною функцією МНС I є забезпечення, у разі потреби, можливості розпізнавання цитотоксичними лімфоцитами всіх уражених та небезпечних клітин організму.

Функція антигенів гістосумісності класу II. Антигени МНС II кодуються генами, які в миші представлені локусами I-A та I-E, а в людини – локусами DR, DP і DQ. Продукти МНС II опосередковують кооперативну взаємодію T- і B-лімфоцитів у процесах активації анти-тілоутворення, а також T-лімфоцитів і макрофагів в активації фагоцитозу. Ці антигени регулюють імунну відповідь і тому відіграють важливу роль у реакціях відторгнення трансплантата. Антигени МНС II також поліморфні, тобто існують у кількох алельних формах. Додатково різноманіття створюється комбінуванням в одній молекулі α - і β -ланцюгів – продуктів батьківських і материнських генів.

Молекули МНС II мають значення переважно для регуляції імунних реакцій і слугують для презентації антигенних пептидів рецепторам T-хелперів. Отже, функція антигенів гістосумісності класу II тісно пов'язана з функцією T-хелперів. Молекули МНС II експресуються тільки спеціалізованою групою клітин – антигенпрезентувальними клітинами (АПК): макрофагами, дендритними клітинами та B-клітинами. Антигенні пептиди, що зв'язуються з МНС II, походять з антигенів, які були поглинуті АПК. На мембрані кожної субпопуляції АПК експресується лише частина набору антигенів МНС II даної особини. Білки, які кодуються різними локусами МНС II, можливо, виконують різні функції, однак досі ще не з'ясовано, у чому конкретно полягає функціональна відмінність між ними. Очевидно, головна функція антигенів МНС II – презентація T-залежних антигенів T-лімфоцитам. У разі відсутності антигенів класу II імунна відповідь на тимусзалежні антигени не "запускається".

Важливо, що чужорідні антигенні пептиди не можуть бути специфічно розпізнаними в комплексі з чужорідними молекулами МНС класу II. Так, стимульовані *in vivo* T-клітини відповідають *in vitro* на антиген лише тоді, коли його представляють АПК, які мають молекули МНС того самого типу, що й донор T-клітин. Це явище називають *re-*

стрикцією клітинної взаємодії за антигенами гістосумісності II-го класу (див. розд. 7).

Антигенам МНС класу II належить вирішальна роль на всіх етапах функціонування імунної системи. МНС II необхідні для активації В-клітин, макрофагів і дендритних клітин активованими Т-хелперами. Наслідком активації макрофагів є підсилення фагоцитозу, В-клітин – антибіогенез, дендритних клітин – підвищення їх здатності активувати наївні ЦТЛ. Таким чином, від МНС II залежить функціонування всіх ефекторних ланок імунної відповіді. Крім того, молекули МНС II необхідні для активації наївних Т-хелперів на активованих дендритних клітинах. Тобто молекули МНС II потрібні для індукції імунної відповіді на Т-залежні антигени.

Крім В-клітин, макрофагів і дендритних клітин, експресія МНС II незначною мірою виявлена також на активованих Т-клітинах, на клітинах епітелію слизових оболонок та ендотелії судин, а також на фібробластах, кератиноцитах і деяких гранулоцитах, а саме мастоцитах. γ -Інтерферон підвищує вміст антигенів МНС II на клітинах різних типів. Однак роль експресії МНС II на клітинах, які не належать до класичних АПК, остаточно ще не з'ясовано.

Антигени МНС II беруть участь у реалізації функції імунного розпізнавання та в міжклітинній взаємодії. Функція антигенів МНС II пов'язана з їхньою здатністю взаємодіяти з фрагментами чужорідних білків (антигенними пептидами) та рецепторами власних Т-клітин хелперів. Отже, молекули МНС II можуть виконувати функцію як "первинного розпізнавання" чужорідних субстанцій, так і посередників між субпопуляціями лімфоцитів у кооперативних процесах під час розвитку імунної відповіді. Імунна відповідь на будь-який Т-залежний антиген залежить від наявності відповідних алелів МНС, що здатні взаємодіяти з пептидними фрагментами цього антигену. В особин, в яких відповідь на певний антиген не індукується, АПК не здатні представляти такий антиген, або Т-клітини не здатні розпізнавати комплекси цього антигену з власними МНС II. Отже, у таких особин виявляються дефекти в репертуарі МНС або дефекти в репертуарі рецепторів Т-клітин.

Таким чином, головною функцією МНС II є забезпечення контакту між Т-хелперами та іншими клітинами імунної системи в процесі імунної відповіді.

5.3. ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ГІСТОСУМІСНОСТІ

Генетику головного комплексу гістосумісності почали вивчати досить давно, що пов'язано з інтересом до трансплантаційного імунітету. Тому всі перші дослідження генетичної карти системи гістосумісності проводились саме на моделях трансплантації.

Інбредні лінії тварин, гаплотип. Важливою експериментальною моделлю для вивчення функцій і генетики антигенів гістосумісності виявились інбредні тварини. Було помічено, що однойцеві близнюки не відторгають трансплантати один одного. Це було переконливим свідченням того, що здатність відторгати трансплантат зумовлена генетично. Отже, для вивчення функцій генів гістосумісності важливо було отримати велику кількість лабораторних тварин, які генетично не різнилися б між собою. Зрозуміло, що в середині минулого століття, коли почали інтенсивно вивчати трансплантаційний імунітет, ніхто ще не уявляв можливості клонування вищих тварин. Тому ідентичні за генотипом лінії тварин отримували шляхом багаторазового інбридингу (братерсько-сестринських схрещувань). Інбридинг дає змогу переводити гени в гомозиготний стан. Через 20 таких схрещувань 99,999 % генів будуть переведені в гомозиготний стан. Отримані шляхом інбридингу лінії тварин називають інбредними лініями. Усі тварини інбредних ліній мають однакові гени, аналогічно однойцевим близнюкам. Нині отримано й вивчено понад 200 інбредних ліній мишей, які підтримуються братерсько-сестринськими схрещуваннями в більш як 100 генераціях. Найширше в імунологічних дослідженнях використовують мишей ліній BALB/c (білі), CBA (сірі), C57/black (чорні). Крім того, виведено інбредні лінії інших тварин: курей, мурчаків (гвінейських свинок), щурів тощо.

За допомогою інбредних тварин стало можливим мапувати гени гістосумісності, дослідити закономірності їх успадкування та прояву в трансплантаційному імунітеті. Виявилось, що МНС має *полігенну* будову, тобто реакції відторгнення контролюються цілим комплексом генів, розміщених у кількох локусах, але на одній хромосомі. Оскільки гени МНС розміщені поруч на одній хромосомі, при успадкуванні вони виявляються зчепленими.

Набір генів на одній хромосомі, які кодують антигени гістосумісності, називають *гаплотипом*. Гаплотип містить по одному алелю кожного гена. У мишей гаплотипи системи антигенів H-2 позначають символами H-2^a, H-2^b і т. д. Оскільки чисті лінії гомозиготні, то гаплотипи, отримані від батька і матері, які належать до однієї лінії, будуть гомологічними, тобто кожна особина потомства матиме лише один гаплотип, наприклад миші лінії BALB/c мають гаплотип H-2^d. Тому іноді *гаплотип* визначають як *набір генів гістосумісності інбредної лінії*. Всі інші, не інбредні, тварини мають два гаплотипи: один від матері, другий – від батька.

Гени гістосумісності експресуються *кододомінантно*, тобто на поверхні клітин організму експресуються антигени гістосумісності, що успадковуються від батька і від матері. Якщо схрестити дві інбредні лінії – А і В, то гібриди першого покоління F1 фенотипу (А x В) експресують гени обох гаплотипів і толерантні до антигенів обох батьківських ліній – А і В. Гени, що кодують антигени гістосумісності, успадковуються за за-

коном Менделя. При схрещуванні між собою особин першого покоління (AB) F_1 гени в нащадків другого покоління F_2 розподіляються так: AA, AB, AB, BB. Тварини другого покоління F_2 AA, AB і AB не відторгали трансплантати від вихідної лінії A, а тварини BB, AB, AB не будуть відторгати трансплантати від лінії B. Таким чином, продукти генів A і B відторгають тварини, які не успадкували ці гени. Отже, при схрещуванні двох чистих ліній H-2^a і H-2^b усі лімфоцити гібридів першого покоління F_1 матимуть одночасно поверхневі антигени H-2^a і H-2^b (антитіла проти антигенів H-2^a або H-2^b за наявності комплементу лізують 100 % лімфоцитів мишей F_1). При схрещуванні між собою гібридів першого покоління F_1 у другому поколінні F_2 буде виявлено фенотипи H-2^a, H-2^{a/b} і H-2^b у співвідношенні 1 : 2 : 1.

Конгенні лінії тварин. Для того щоб дослідити функції окремих локусів MHC або навіть окремих генів, важливим інструментом виявились *конгенні тварини*. Конгенними називають тварин двох інбредних ліній, що переважно мають ідентичні гени, але різняться між собою чітко обмеженим невеликим локусом хромосоми, який зумовлює відторгнення трансплантатів шкіри після взаємного їх пересадження. Щоб вивести конгенну лінію, наприклад таку, що ідентична за всіма генами вже існуючій лінії B, але містить один ген гістосумісності геному інбредної лінії A, самця лінії A схрещують із самкою лінії B. Гібриди першого покоління F_1 від такого схрещування будуть гетерозиготними за всіма генами, за якими ці лінії різняться. Якщо шкіру від гібридів першого покоління F_1 пересадити самці лінії B, то вона відторгатиме трансплантат, оскільки він містить алелі гістосумісності лінії A. Цю ознаку надалі можна використовувати для відбору тварин, що успадкували алелі генів гістосумісності від лінії A.

Конгенні лінії мишей отримують зворотним (реципрокним) схрещуванням. Для цього нащадків F_1 схрещують з одним із гомозиготних батьків, у нашому випадку з лінією B. Таке схрещування знижує в них частку геному лінії A. Однак серед нащадків відбирають лише тих, що успадкували гени гістосумісності від лінії A, тобто тих, трансплантати шкіри від яких відторгаються в батьківській лінії B. Проведення послідовних зворотних схрещувань із лінією B та постійний відбір за здатністю індукувати реакції відторгнення трансплантата шкіри призводить до того, що в дванадцятому поколінні майже весь спадковий матеріал мишей, яких селекціонують, має геном лінії B, за винятком однієї ознаки лінії A, за якою здійснюють добір. Зрозуміло, що ця ознака лінії A перебуватиме в гетерозиготному стані.

Для переведення ознаки в гомозиготний стан отримані гетерозиготи схрещують між собою і відбирають особин, які відторгають трансплантат лінії B та індукують реакції відторгнення в лінії B. Ці особини будуть гомозиготними й матимуть лише один локус генів лінії A, що визначає гістосумісність, тобто буде отримано нову конгенну лінію.

5.4. МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ РІЗНИХ АЛЕЛІВ МНС

Головна система гістосумісності дуже поліморфна, тобто кожний ген має велику кількість алелів у популяції. Очевидно, високий поліморфізм молекул МНС підвищує надійність механізмів імунного розпізнавання на популяційному рівні. У зв'язку з великою поліморфністю генів МНС важко добрати сумісну пару донор-реципієнт для трансплантації.

Існування значної кількості алелів МНС потребувало розробки методів ідентифікації їхніх продуктів. Методи визначення антигенів МНС *in vitro* було названо *МНС-типунням*.

Для ідентифікації алелів МНС використовують серологічні методи та клітинні тести. За допомогою цих методів було встановлено, що молекули МНС мають певну кількість антигенних детермінант, які є різними в різних алельних форм МНС. Детермінанти, які визначаються за допомогою серологічних тестів, називають SD (*serologically determined*), а ті, що визначають у клітинних реакціях – LD (*lymphocyte determined*). Як правило, антигени МНС I мають в основному SD детермінанти, а МНС II – як SD, так і LD-детермінанти.

Антигенні властивості продуктів МНС. Під час обробки лімфоцитів протейназами можна видалити молекули антигенів МНС із поверхні клітин, повністю зберігаючи при цьому їхні антигенні властивості.

Більшість антигенних детермінант МНС I розміщена в NH₂ -кінцевій частині важкого поліпептидного ланцюга α . COOH-Кінцева частина поліпептидного ланцюга занурена в ліпідний шар клітинної мембрани. Оскільки ділянка, чутлива до папаїну, розміщена біля поверхні мембрани, то під час обробки мембран папаїном молекули антигенів гістосумісності вивільняються разом із β 2-мікроглобуліном без зміни їхньої антигенності.

Гомологія між молекулами МНС I у межах виду становить понад 90 %, а у тварин різних видів – 70–80 %. Антигени МНС I у представників одного виду різняться між собою 10–40 амінокислотними залишками в доменах α 1 і α 2, чим і визначається антигенна різноманітність молекул МНС класу I. β 2-Мікроглобулін у межах виду порівняно інваріантний.

На позаклітинних частинах молекул МНС I містяться детермінанти, які визначають сироватками, специфічними до цих детермінант, що не дають перехресних реакцій з іншими детермінантами антигенів МНС.

Детермінанти МНС є двох видів: загальної та індивідуальної специфічності. Детермінанти загальної специфічності можуть виявлятися на молекулах МНС, що є продуктами різних алелів, тоді як детермінанти індивідуальної специфічності містяться лише на продуктах одного конкретного алеля.

Антигенні властивості білків МНС II визначаються в основному N-кінцевими доменами $\alpha 1$ і $\beta 1$. Зміни антигенної специфічності МНС II зумовлені замінами однієї-двох амінокислот у молекулі глікопротеїну і можуть бути виявлені серологічно або за допомогою типувальних клітин. Встановлені зміни антигенності використовують для нумерації алелів МНС II в популяції. Антигенна різноманітність алельних форм МНС II значною мірою пов'язана з β -ланцюгом. За хімічною будовою деякі детермінанти антигенів МНС II є олігоцукридними, тоді як в антигенів МНС I вони переважно розміщені в поліпептидній частині молекули. В антигенів МНС II за допомогою серологічного аналізу виявлено також два види детермінант: індивідуальної та загальної специфічності.

Методи МНС-типуння. Для ідентифікації різних алелів МНС можна використовувати антитіла. Зазвичай антигени гістосумісності визначають цитотоксичним тестом. Суспензію лімфоцитів змішують із сироваткою до певного антигену (наприклад, HLA-B8), додають комплемент та інкубують при 18 °С, потім додають трипановий синій (або еозин) і підраховують відсоток мертвих клітин, забарвлених у синій (або червоний) колір.

Антигенний фенотип локусів HLA можна визначати за допомогою сироваток крові жінок, які народили багато дітей. У сироватці таких жінок містяться антитіла до антигенів плоду, що успадкувалися від батька. Крім того, антитіла до антигенів МНС можна отримувати від донорів, що зазнали трансплантації органів. Нині для типуння МНС дедалі частіше використовують моноклональні антитіла.

Деякі алелі МНС виявляють лише за допомогою клітинних реакцій. Для цього використовують реакцію бласттрансформації у змішаній культурі лімфоцитів (ЗКЛ) або реакцію клітинної цитотоксичності. Одну з ліній клітин, яку застосовують у клітинних реакціях, називають стимулювальною, іншу – реагуючою. Як правило, стимулювальну лінію клітин пригнічують іонізуючим випромінюванням або мітоміцином С і додають лімфоцити другої лінії. У ЗКЛ реагують переважно Т-хелпери, які стимулюються антигенами класу II на дендритних клітинах, макрофагах і В-лімфоцитах. Реакції в однонаправленій ЗКЛ можна призупинити антисироваткою до білків МНС II стимулювальної популяції клітин. Якщо обидві лінії лімфоцитів не відрізняються за специфічністю МНС II, вони не реагують у ЗКЛ. Клітини з іншою специфічністю розвивають проліферативну відповідь, яку визначають за включенням ^3H -тимідину.

Цитотоксичність Т-кілерів щодо клітин-мішеней визначають за вивільненням ^{51}Cr , що був попередньо накопичений клітинами-мішенями, стимульованими мітогеном.

Іноді для МНС-типуювання застосовують реакцію лейкоаглютинації, суть якої полягає в тому, що лейкоцити під впливом специфічних імунних сироваток склеюються в конгломерати.

Окремі алельні варіанти МНС, які можна ідентифікувати за допомогою імунних методів, називають *МНС-специфічностями*. Різні МНС-специфічності мають установлені індивідуальні антигенні детермінанти або унікальний набір загальних антигенних детермінант, за яким їх можна ідентифікувати специфічними антитілами або рецепторами Т-клітин. У межах однієї встановленої МНС-специфічності можуть знаходитися кілька дуже близьких алельних варіантів МНС, які не відрізняються за антигенними властивостями.

Значний прогрес у вивченні будови системи HLA відбувся при впровадженні методу полімеразної ланцюгової реакції (ПАР), який дає можливість проводити аналіз молекулярного поліморфізму цієї системи, тобто йдеться про молекулярне типуювання або виявлення алелів HLA на рівні ДНК. Так, за допомогою мікроцитотоксичного тесту в локусі DR виявлено 14 антигенів, тоді як за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції визначено понад 300 алелів. Загальна кількість HLA-алелів, виявлених за допомогою методів ПАР, на сьогоднішні більш ніж у шість разів перевищує кількість HLA-специфічностей, що виявляються імунологічними методами. Ці дані стали підставою для перегляду номенклатури HLA-системи, і нещодавно прийнято чотиризначне позначення алелів. Так, кожний алель МНС позначають літерою, що відповідає локусу, і чотирма цифрами, наприклад A0101.

Організація комплексу генів МНС подібна в різних видів ссавців.

5.5. КОМПЛЕКС Н-2-ГЕНІВ МИШІ

У мишей система Н-2 генів розміщена в 17-й хромосомі. Використання конгенних мишей і ліній, отриманих у результаті рекомбінацій у межах Н-2 локусу, дало змогу з'ясувати деякі ознаки, що контролюються цим комплексом, і скласти його генетичну карту (лінійну послідовність генетичних ділянок). Нині методами молекулярної біології практично повністю розшифрований геном миші, тому стала відома локалізація навіть тих генів, які ніколи не експресуються. Всього комплекс Н-2 займає приблизно $4 \cdot 10^6$ пар основ і до його складу входить понад 200 генів. Його можна умовно поділити на локуси генів класу I (локуси K, D/L), II (локус I) і класу III (локус 3). Локуси генів класу I розміщені на периферії МНС, тобто оточують з обох боків гени класів II і III (табл. 31, рис. 40).

Гени Н-2 класу I. (Гени, що кодують антигени МНС I у мишей, представлені локусами K, D і L). Власне в цих локусах кодуються α -ланцюги молекул. $\beta 2$ -Мікроглобулін кодується хромосомою 2, тобто його ген розміщений поза межами МНС. У кожному локусі може знаходитись кілька

генів залежно від гаплотипу миші, проте, як правило, експресується лише один ген кожного локусу. Продукти генів МНС I мишей позначають H-2K, H-2D, H-2L відповідно до генів, що їх кодують.

Продукти K- і D-генів містять антигенні детермінанти, що здатні викликати сильну імунну відповідь у реципієнтів трансплантата іншої генетичної лінії.

Таблиця 31. Основні гени головного комплексу гістосумісності миші та їхні білкові продукти

Комплекс H-2	Гени та їхні продукти					
Генетична ділянка	K	I	S	D	Q	Tla
Клас МНС	I	II	III	I	I b	I b
Гени	K	A _β , A _α	C4, Ss,	D/L	Qa	Tla
Продукти генів	H2	IA,	Slp	H-2D,	(17)	(12)
	-K	IE(i-j)	C4, C2,	H2-L	Qa	Tla,

У K- і D-ділянках розміщені гени, які кодують синтез H-2 антигенів клітинних мембран, що містяться на більшості клітин організму, але кількість їх різна (найбільша кількість їх міститься на мембранах лімфоцитів). Експресія генів класу I на клітинах підвищується за дії α-, β- і особливо γ-інтерферонів.

Некласичні гени H-2 класу I. У районі генів H-2 класу I знаходяться також гени, гомологічні генам локусів K, D і L, однак їх функція в цілому ряді випадків ще не встановлена. Такі гени називають некласичними генами класу I, або МНС Ib. У різних ліній мишей може бути від 40 до 60 різних МНС генів Ib. У мишей некласичні гени МНС розміщені в локусах Qa, Tla та M. Експресія цих генів різна в різних тканинах і органах, але для багатьох із них взагалі невідомі білкові продукти. Такі гени називають "мовчазними", або псевдогенами. Вони, очевидно, є "запасним" генетичним матеріалом для створення в еволюції різноманітності функціонуючих генів.

У тих випадках, коли експресія генів МНС I відбувається, білкові продукти мають структуру, аналогічну МНС I. Вони представлені на поверхні мембран клітин у комплексі з β2-мікроглобуліном. Можливо, вони також беруть участь у презентації антигенів, однак лише обмеженого спектра. Наприклад, молекула H2-M3 представляє лише антигенні пептиди, що мають N-кінцевий залишок формілметіоніну, тобто походять із білків бактерій.

Гени H-2 класу II. У 1973 р. у мишей було відкрито систему антигенів Ia (*Immune active*), які експресовані переважно на макрофагоподібних дендритних клітинах, макрофагах та В-лімфоцитах. Антигени Ia є продуктами генів МНС класу II, тому район генів МНС II назвали I-районом.

Антигени МНС класу II у мишей кодуються двома сублокусами – А та Е. В кожному сублокусі є гени для α - і β -ланцюгів МНС II. Відповідно продукти сублокусів А та Е позначають I-A та I-E (або H-2A та H-2E). Деякі лінії мишей зовсім не експресують α -ланцюг білка I-E, а отже, мають лише білки I-A.

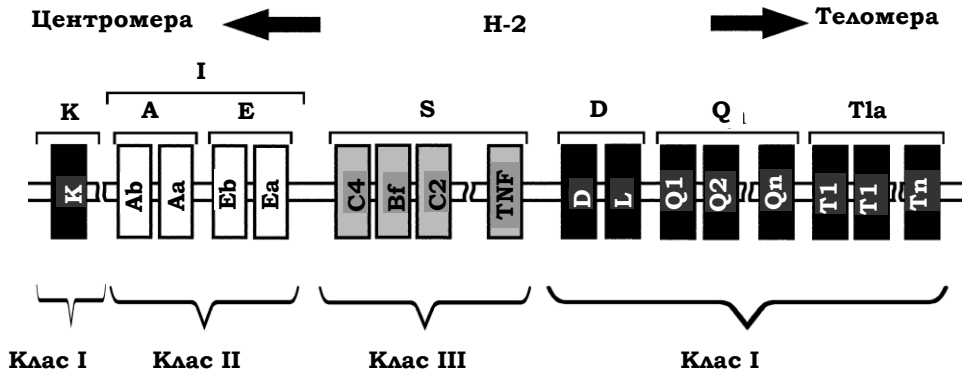


Рис. 40. Організація головного комплексу гістосумісності миші – H-2

Некласичні гени H-2 класу II. В районі генів H-2 класу II знаходяться гени *M* і *O*, які кодують молекули, аналогічні МНС II. Однак продукти цих генів не з'являються на мембранах клітин, а локалізовані всередині клітини. Їхня функція – регулювання зв'язування антигенних пептидів із класичними молекулами МНС II під час процесингу антигенів, причому продукт гена *M* каталізує, а продукт гена *O* – гальмує цей процес.

У районі генів H-2 класу II знаходиться також кілька генів, які не кодують власне молекули МНС II, а кодують білки, необхідні для процесингу антигенів. Серед них гени імунопротеосоми LMP2 і LMP7, гени транспортеру антигенних пептидів TAP та ін. Їхні функції детально розглядатимуться в розділі, присвяченому процесингу антигенів (див. розд. 6).

Експресія генів МНС класу II контролюється γ -інтерфероном. Останній спричинює активацію в клітинах транскрипційного фактора СІТА, який зв'язується з промотором, що є спільним для всіх генів МНС класу II. Тому внаслідок дії γ -інтерферону в клітинах не тільки збільшується експресія молекул МНС II, а й посилюється інтенсивність процесингу антигенів.

Гени H-2 класу III. У мишей локус S об'єднує гени МНС класу III, які розміщені між генами МНС класів II та I. Він кодує C2- і C4-компоненти комплементу, фактор В, фактор некрозу пухлин (ФНП- α) і лімфотоксин (ФНП- β), а також багато інших білків.

5.6. КОМПЛЕКС НЛА-ГЕНІВ ЛЮДИНИ

У людини аналогом комплексу Н-2 мишей є система НЛА. Система НЛА займає велику ділянку ($4 \cdot 10^6$ пар основ) 6-ї хромосоми, яка, як і комплекс Н-2 мишей, складається з різних локусів. До її складу входять три локуси генів МНС класу I: HLA-A, HLA-B, HLA-C, три локуси генів МНС класу II: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, а також розміщений між генами МНС I і МНС II комплекс генів МНС класу III (табл. 32, рис. 41). У 2001 р. було повністю завершено виконання глобального наукового проекту "Геном людини", в результаті чого з'явилась можливість точно встановити положення всіх генів НЛА у хромосомі.

Таблиця 32. Основні гени головного комплексу гістосумісності людини та їхні білкові продукти

Комплекс НЛА	Гени та їхні продукти						
Генетична ділянка		Б		BF	В	С	А
Клас		II		III	I		
Гени	DP	DQ	DR	C2, BF, C4A,	В	С	А
Продукти	HLA-DP	HPA-DQ	HPA-DR	C2, BP, C4A, C4B та ін.	HL A-B	HL A-C	HL A-A

У людській популяції кожний локус генів МНС представлений великою кількістю алелів (див. нижче). Номенклатуру локусів системи НЛА наведено в **додатках**. Кількість виявлених алелів поступово зростає, що пов'язано з появою нових молекулярно-генетичних методів МНС-типуння.

Гени НЛА класу I. Гени НЛА класу I кодують три типи антигенів гістосумісності: HLA-A, HLA-B, HLA-C. На сьогодні в людській популяції встановлено не менш ніж 395 алелів для локусу А, 195 – для В, 93 – для С. У кожному локусі знаходяться лише гени α -ланцюгів молекул МНС. Як і в мишей, β 2-мікроглобулін людини кодується за межами комплексу МНС – хромосомою 15. На відміну від генів МНС класу I миші гени локусів А, В і С людини розміщені один біля одного в послідовності В-С-А.

Антигени НЛА – продукти локусів А, В і С, так само, як і антигени Н-2К та Н-2D, експресовані на всіх клітинах і тканинах. У великій кількості вони містяться в лімфоїдних органах і на білих клітинах крові, значно менше їх у легенях, нирках, м'язах та мозку і найменше – на кришталику ока та еритроцитах.

Відомі також неklasичні локуси МНС людини – E, F, G. Їхніми продуктами є молекули МНС класу I, які не беруть участі в презентації антигенів Т-лімфоцитам. Можливо, вони взаємодіють із рецепторами натуральних кілерів або з $\gamma\delta$ -рецептором окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Серед народів різних рас частота виявлення різних антигенів HLA неоднакова, що може бути зумовлено різними епідеміологічними чинниками.

Хвороби людини, асоційовані з генами HLA. Зі специфікою наборів антигенів системи HLA пов'язані деякі захворювання (табл. 33). Антиген HLA-B5 часто виявляється при хворобі Ходжкіна. Антиген B27 трапляється у 9 % здорових людей та у 96 % хворих на хронічний анкілозивний спондилоартрит. Можливо, це пов'язано з тим, що

Таблиця 44. Взаємозв'язок HLA і деяких захворювань

Захворювання	HLA	Частота алеля, %		Відносний ризик захворювання, %
		у групі хворих	у групі здорових	
Анкілозивний спондилоартрит	B27	96	9,4	87,4
Базедова хвороба	DR3	57	26,3	3,7
Інсулінзалежний цукровий діабет	DR4	75	32	6,4
Ідіопатична хвороба Аддісона	DR3	69	26	6,5
Червоний вовчак	DR3	70	28,2	5,8
Міастенія гравіс	B8	22	10	4,4
Гострий передній увеїт	B27	52	9,4	10,4
Ревматоїдний артрит	DW4	50	–	3,9
Розсіяний склероз	DR2	59	25,8	4,1
Синдром Рейтера	B27	79	9,4	37,0
Тиреоїдит Хашимото	DR5	19	6,8	3,4
Псоріаз вульгарний	B13	19	7,0	4,6

наявність антигену HLA-B27 зумовлює недостатність імунної відповіді, і тому збудники цього захворювання *Klebsiella*, *Enterobacter* і *Yersinia enterocolitica* спричинюють тяжчі інфекції в осіб з антигеном HLA-B27. При хворобі Рейтера, що характеризується запаленням судинної оболонки ока, сечовипускального каналу й синовіальних оболонок суглобів, антиген HLA-B27 трапляється у 76–80 %, а при псоріазі та мієломній хворобі – у 35–45 % хворих. Сильна імунна відповідь на патогенний стафілокок зчеплена з антигенами HLA-B15, а слабка – з антигенами HLA-A28. Антиген HLA-B8 виявляється у 80 % людей із хворобою Аддісона (ураження надниркових залоз), у 60 % хворих на підлітковий (ювенільний) діабет і у 40 % людей – із системним червоним вовчаком. Причини існування патогенетичного зв'язку деяких захворювань із наявністю певних генів гістосумісності ще не з'ясовано, а припущення щодо цього мають абстрактний характер.

ВИСНОВКИ

Загальною функцією антигенів гістосумісності класів I і II є представлення антигенів Т-лімфоцитам. Антигени гістосумісності презентують на мембранах клітин антигенні пептиди – так звані *T-epitopi* тимусзалежних антигенів. Утворення комплексів МНС – пептид є необхідною умовою розпізнавання таких антигенів Т-клітинами і стимуляції імунної відповіді.

За допомогою антигенів гістосумісності класу I всі клітини організму представляють Т-кілерам фрагменти внутрішньоклітинних білків, а за допомогою МНС класу II АПК взаємодіють із Т-хелперами.

Система генів головного комплексу гістосумісності всіх ссавців характеризується *полігенністю* та *поліморфізмом*. Поліморфізм і полігенність МНС дають змогу представляти якнайбільшу кількість різних пептидів. Полігенність зумовлена існуванням у геномі кількох аналогічних генів, наприклад кількох генів для β -ланцюгів HLA-DR. Полігенність дає можливість кожній особині мати достатню різноманітність молекул МНС для представлення значної кількості різних білків.

Поліморфізм МНС ґрунтується на множинності алелів, тобто на наявності в популяції альтернативних варіантів генів кожного локусу. Антигени гістосумісності характеризуються дуже високим внутрішньовидовим поліморфізмом – понад 100 алелів для деяких локусів. Алельний поліморфізм МНС є причиною високого різноманіття амінокислотних послідовностей варіабельних доменів. Очевидно, зміни в цих доменах зумовлюють специфічність антигензв'язувальної порожнини. Поліморфізм підсилюється гетерозиготністю (наявністю різних алелів у батьківській і материнській хромосомах) та полігенністю (наявністю кількох гомологічних генів в одному локусі).

Поліморфізм МНС сприяє виживанню виду, оскільки дає змогу хоча б деяким особинам популяції бути стійкими проти певних збудників. Однак через велику кількість алелів МНС у популяції майже неможливо підібрати цілком сумісну пару донор-реципієнт для трансплантації органів.

Структурна організація молекул МНС у вищих хребетних подібна. Гомологія амінокислотної послідовності антигенів гістосумісності спостерігається в людини, миші та інших видів, що свідчить про еволюційну консервативність цієї генетичної ланки. За амінокислотною послідовністю й третинною структурою примембранні домени антигенів МНС гомологічні константним доменам імуноглобулінів, що підтверджується подібністю нуклеотидних послідовностей відповідних генів. Це дає змогу припустити, що антигени МНС походять від предкового гена імуноглобулінів. Можливо також, що МНС – це самостійна, одна з еволюційно найстаріших систем розпізнавання антигенів, що бере участь у всіх етапах реалізації імунної відповіді та забезпеченні клітинної взаємодії.

Контрольні запитання

1. Що таке головний комплекс генів гістосумісності? Яка основна функція цього комплексу?
2. Порівняйте будову молекул МНС класу I і МНС класу II. Які особливості будови антигензв'язувальних порожнин і відповідно антигенних пептидів, які вони представляють, ви можете назвати?
3. На яких клітинах організму експресовані молекули МНС класу I та на яких МНС класу II?
4. Назвіть і порівняйте функції антигенів гістосумісності класів I та II.
5. Як було досліджено генетичну карту системи гістосумісності?
6. Порівняйте комплекси генів HLA людини та H-2 миші.
7. Як пов'язана імуногенність антигенів із репертуаром H-2 або HLA?
8. Яка роль антигенів гістосумісності в реакціях трансплантаційного імунітету?
9. Як, на вашу думку, можна пояснити асоціацію деяких захворювань людини з генами HLA?