

# Hlavní histokompatibilitní komplex

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

## Základní informace

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

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

## Rozdělení

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

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

**Imunologové dělí genové produkty HLA systému na:**

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

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

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

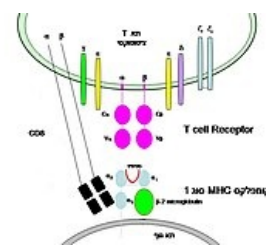
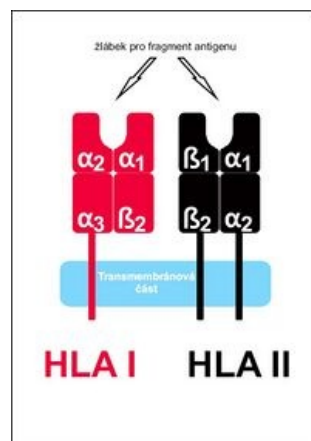
**T-lymfocyty rozpoznávají**

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

## Molekuly I. třídy

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

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



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

## Molekuly II. třídy

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

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

## Molekuly III. třídy

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

## MHC a výskyt onemocnění

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

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

## Odkazy

### Související články

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

### Zdroj

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



### Článek neobsahuje vše, co by měl.

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

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.