

# Главен ткивно совпадлив комплекс

**MHC** - Major Histocompatibility Complex

**HLA** – human leucocyte antigens

Проф. д-р Кочо Димитровски

## што ќе научите ...

- Општа организација
- Гените на МНС и нивното наследување
- Структура на молекулите МНС
- Клеточна дистрибуција на молекулите од МНС
- Регулација на прикажувањето на МНС
- МНС и имуниот одговор
- МНС и асоцираноста со болести

Што е

МНС - **Major Histocompatibility Complex**,  
односно HLA - **Human Leucocyte Antigens**  
односно Главен ткивносовпадлив комплекс

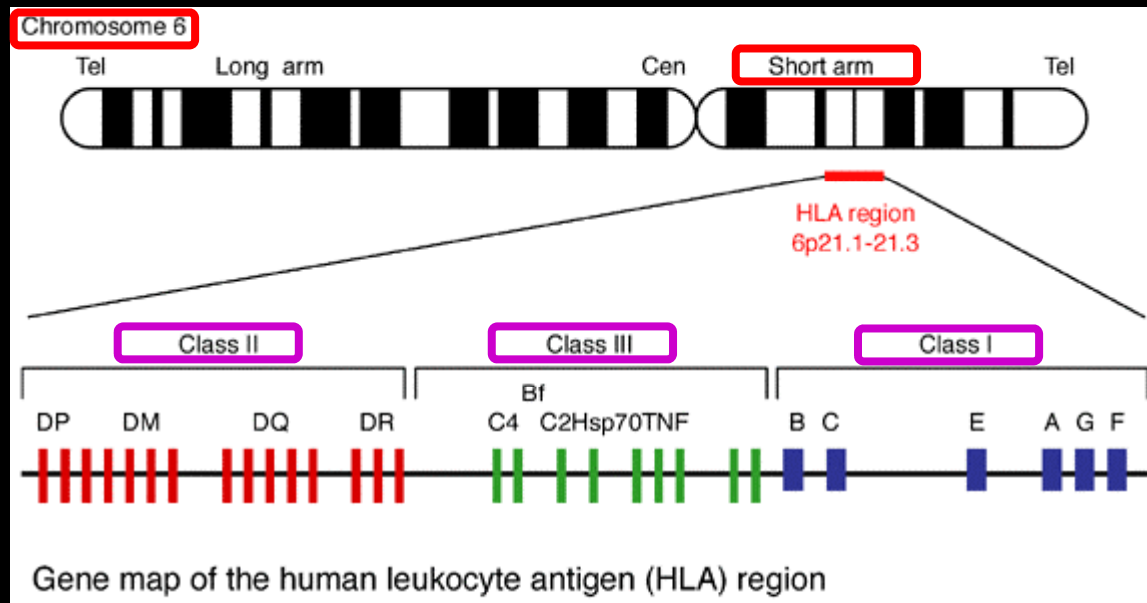
Група на гени кои се одговорни за:

- меѓуклеточното препознавање (имунолошка идентификација на клетките од еден организам – б-ЕМБГ)
- разликување меѓу своето и туѓото (отфрлање на трансплантат, плодот во мајчината утроба)
- функционирањето на клеточниот и хуморалниот имун одговор
- појава на поедини болести, кои се асоцирани со неговите гени.

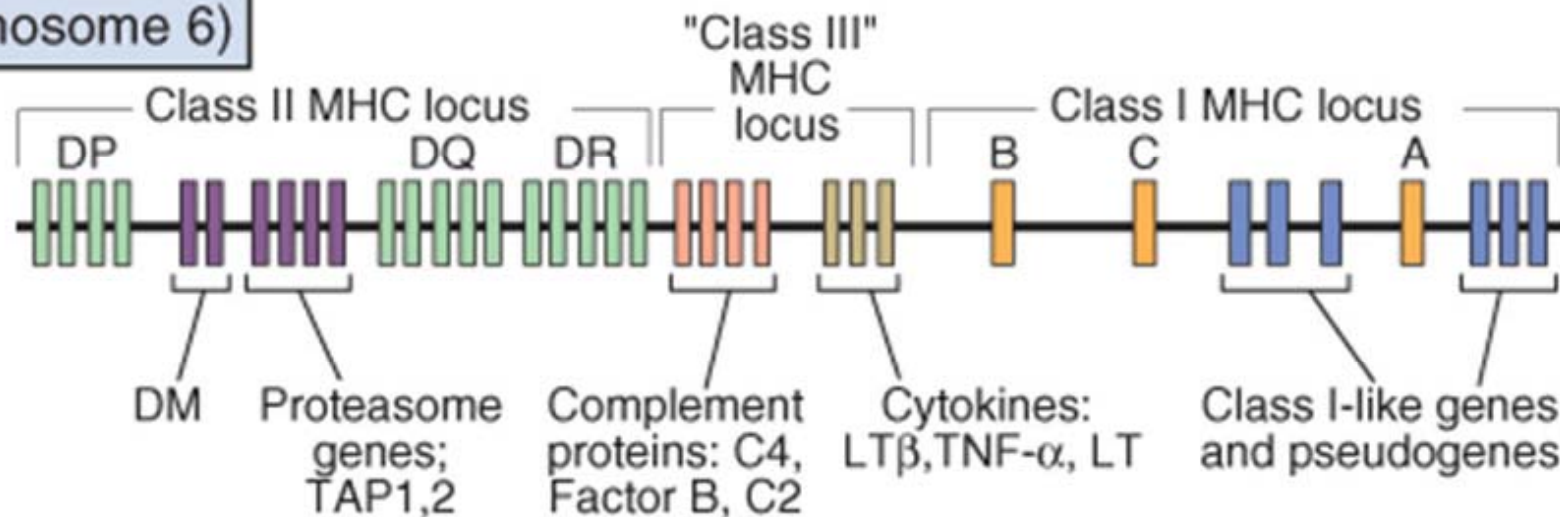
Откриен во раните 1950-ти, преку антитела во серумот на повеќеродни жени, т.н. анти-ХЛА антитела, односно антитела кон група на антигени лоцирани на леукоцитите.

Сместен е на малиот крак од 6-тиот хромозом (6p)

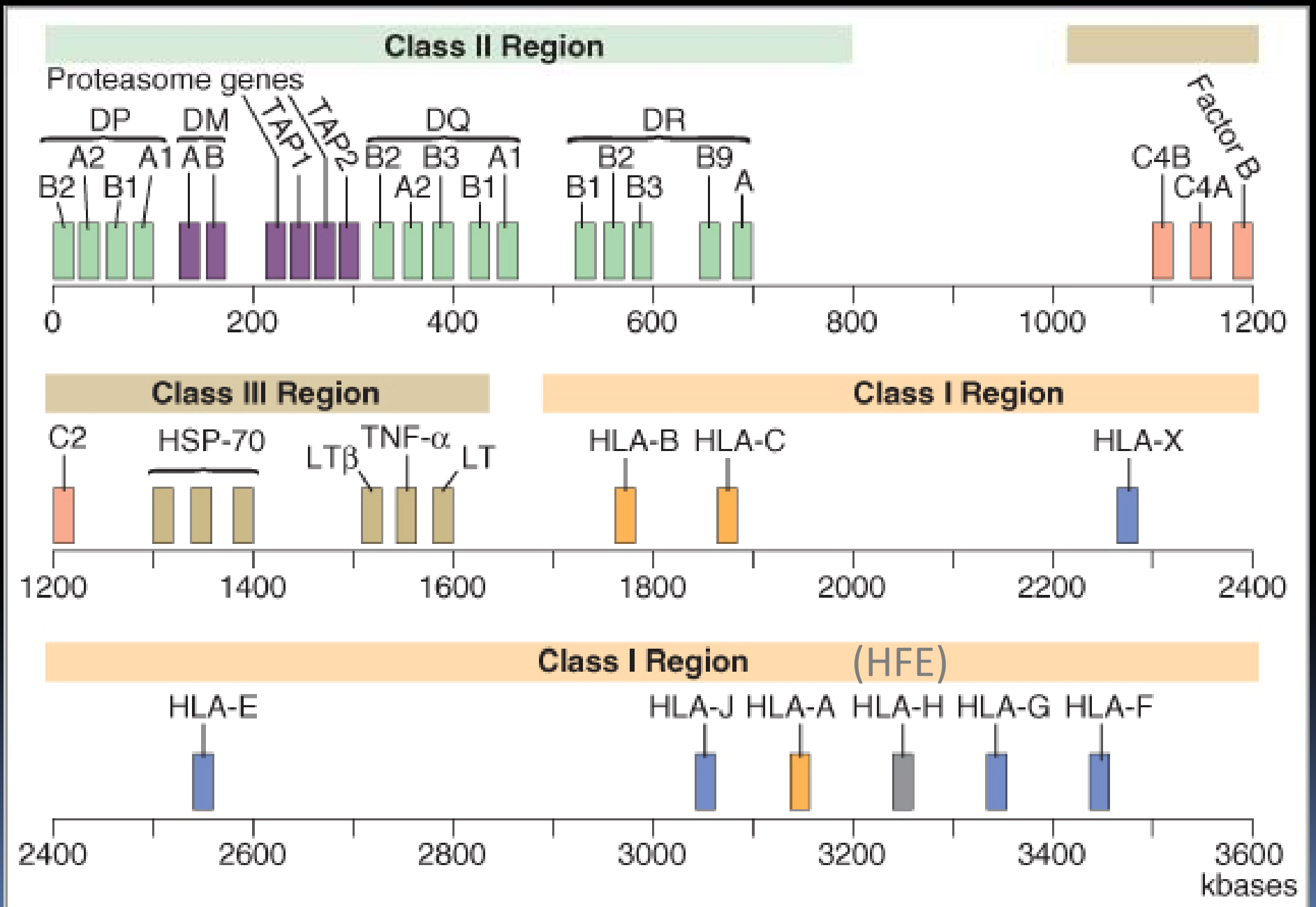
# Гени на МНС:



## Human:HLA (Chromosome 6)

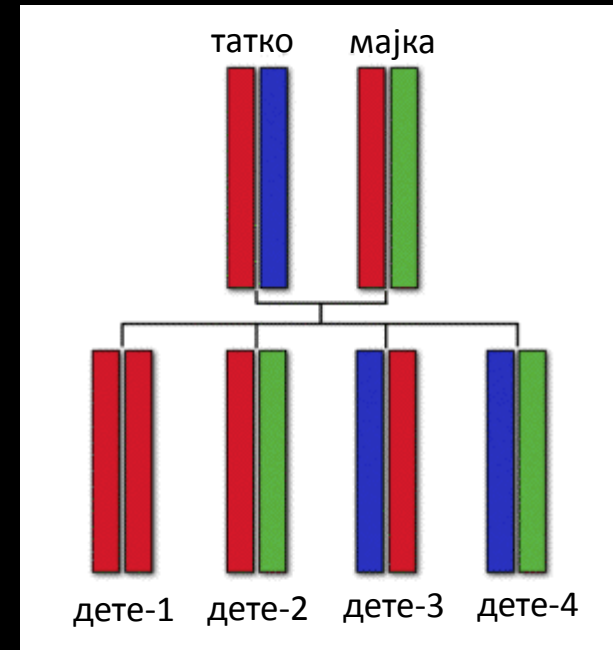
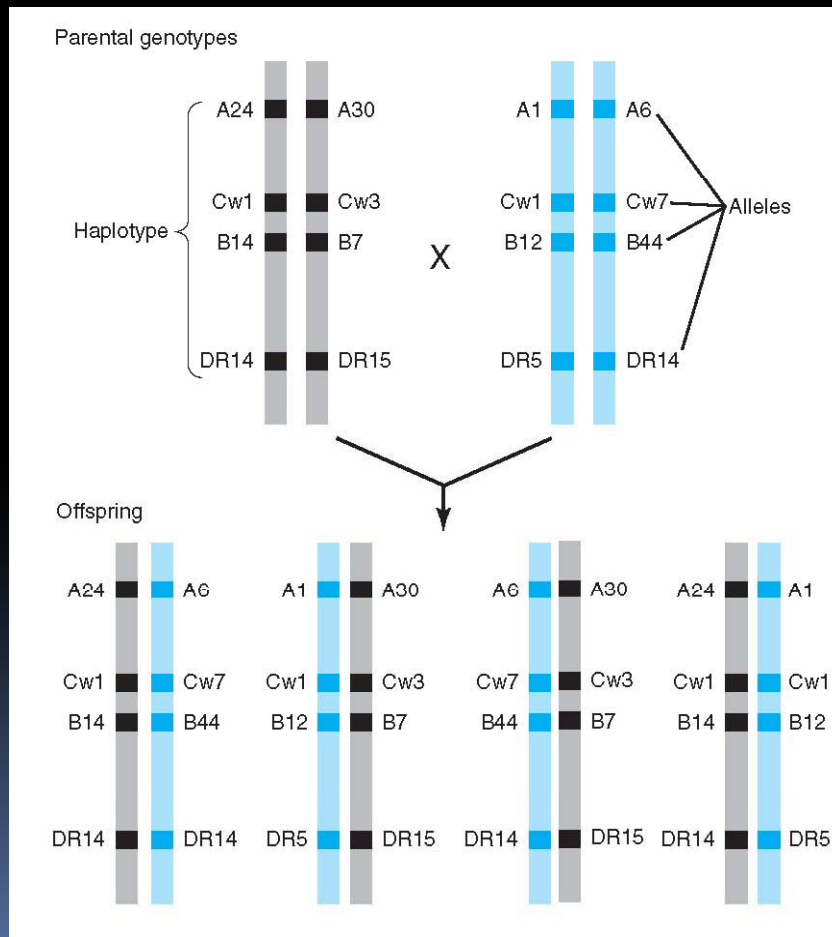


# Гени на МНС:



# Наследување:

2 x 6-ти хромозом  
2 x МНС регион



ХАПЛОТИП  
КОДОМИНАТНОСТ  
ХОМО/ХЕТЕРОЗИГОТСТВО

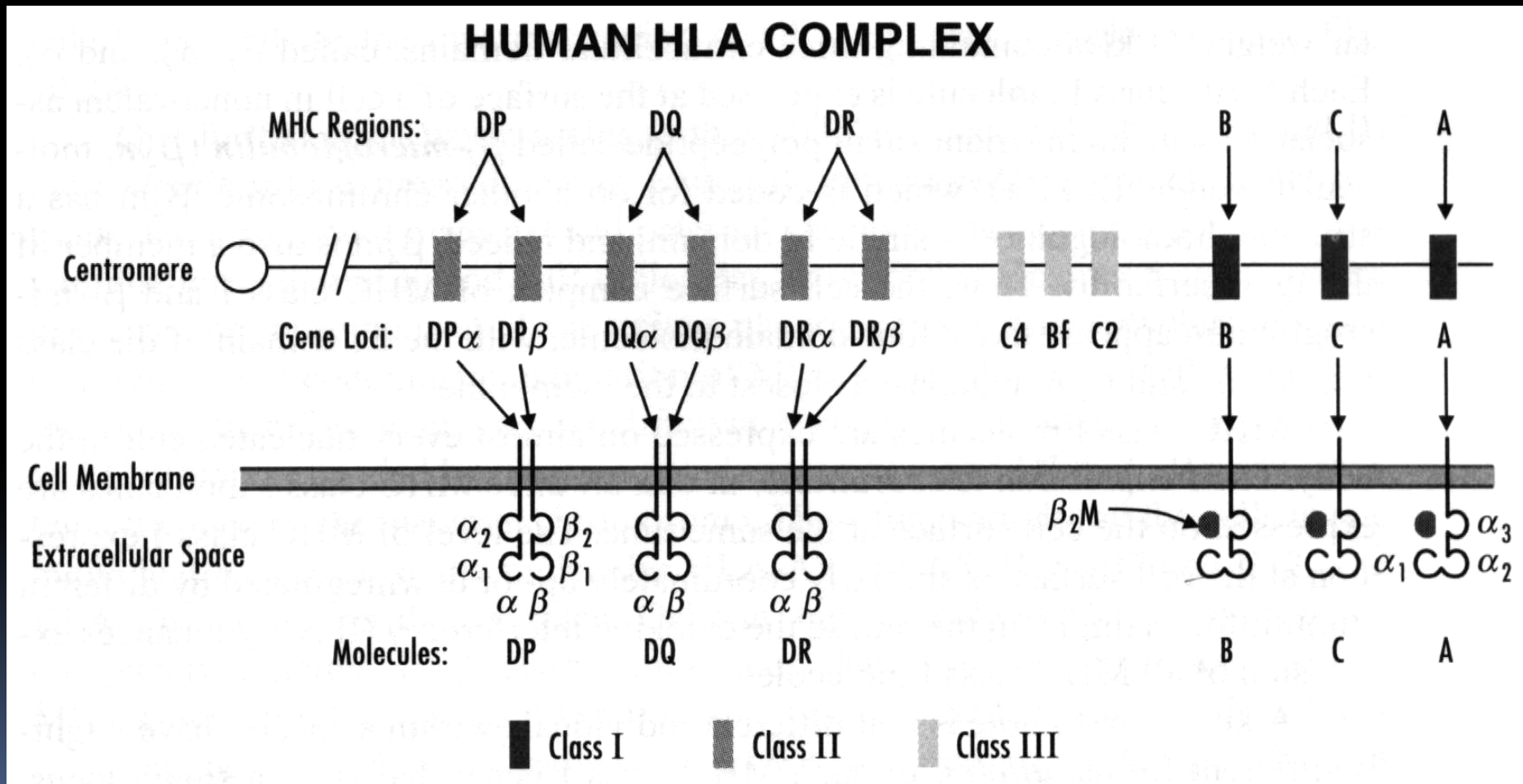
## Запамтете:

МНС гените создаваат површински карактеристики на клетките кај сите 'рбетници = МНС или ХЛА молекули (кај човекот), кои не се менуваат во текот на животот

Human HLA complex

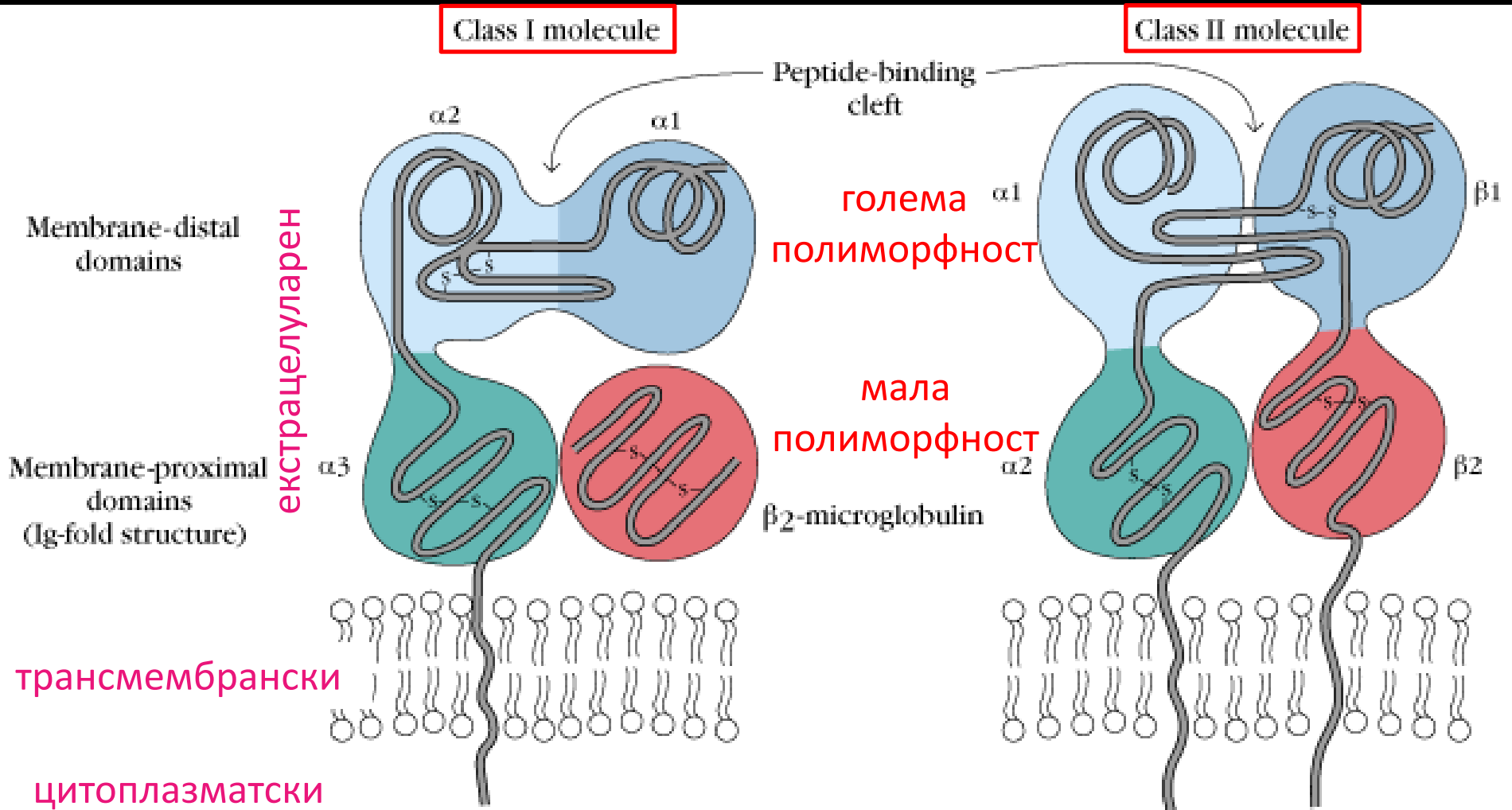
Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- $\alpha$ TNF- $\beta$	HLA-B	HLA-C	HLA-A

# Експресија на HLA гените, како протеински молекули - АНТИГЕНИ





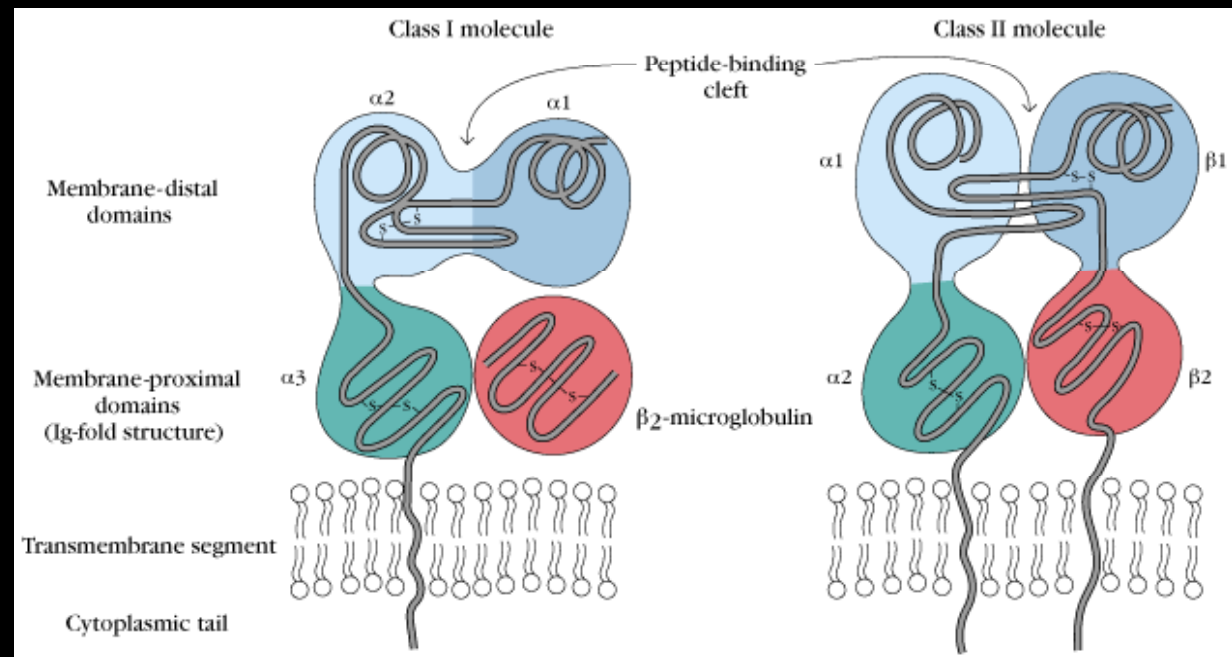
# Структура на МНС молекулите



## МНС-I

Тешкиот синџир 45 kDa (килодалтони), има 3 домени ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ , &  $\alpha 3$ ) + трансмембрански дел (40 ак) + цитоплазматски дел (30 ак)

$\beta 2$ -microglobulin (тежок 12 kDa) кодиран е од ген на 15. хромозом, а во HLA - I врзан е нековалентно со  $\alpha 3$ .



## МНС-II

$\alpha$  и  $\beta$  синџир, со тежина од 33 kDa и 28 kDa, соодветно.

Врската меѓу синџирите е нековалентна.

Секој синџир има по два домени:

$\alpha 1$ - $\beta 1$  го презентираат процесираниот Ag  
-  $\alpha 2$  &  $\beta 2$  се дел од имуноглобулинска суперфамилија

# Клеточна дистрибуција и експресија на МНС молекулите

- дистрибуција на МНС – класа I: конституционално на скоро сите клетки со јадро и тромбоцитите , но со различен степен на експресија (застапеност):
  - Лимфоцити ~1% од површинските протеини (или  $5 \times 10^5$ /кл)
  - Мускули, хепар, нервни клетки – многу слаба експресија (зошто е важно!? Колку молекули/клетка ќе има хетерозигот:хомозигот?)
  - Мозок, сперма, клетки на плацентата – недостигаат молекули од класичната МНС класа-I во одреден степен на диференцијацијата.
- дистрибуција на МНС класа II: - воглавно на APC
  - Пре - В клетки – нема експресија
  - В клетки – висока експресија
  - Дендритични (прстести) клетки - висока
  - Макрофаги (моноцити) – слаба, но со можност да се зголеми после контактот со антигенот

## Регулација на експресијата на ХЛА молекулите:

зголемуваат експресија:  $\text{INF-}\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , TNF и LT

други цитокини кои влијаат врз експресијата на ХЛА, но само врз одредени клетки:

кај B-Ly

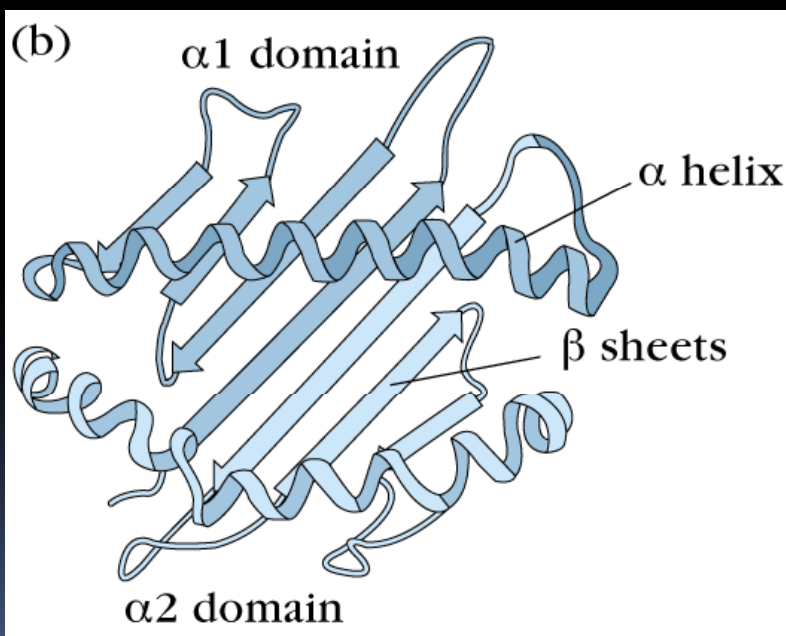
- IL-4 = зголемува експресијата на ХЛА
- кортикостероиди, простагландини = намалуваат експресија

CMV, HBV, adenovirus-12 инфекции ја намалува експресијата на ХЛА (преку делување врз  $\beta$ 2-microglobulin; TAP1/2)

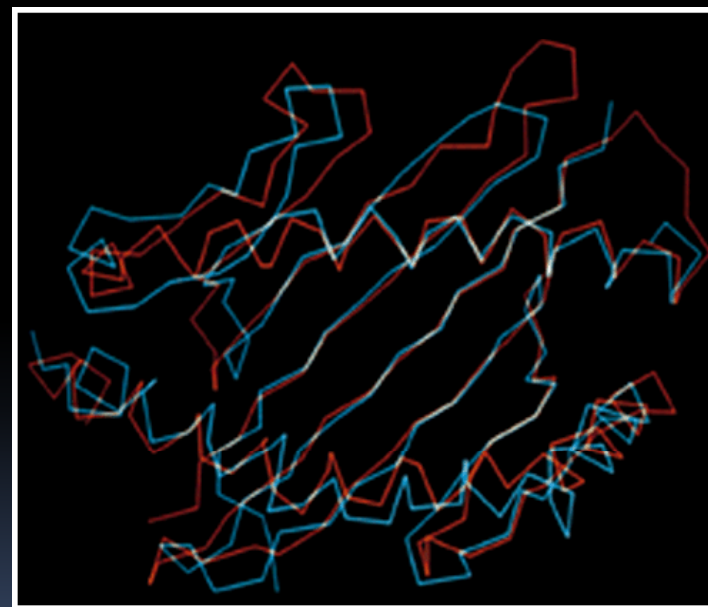
# Основна биолошка улога на МНС молекулите

селекција на Т лимфоцитите во тимус  
презентирање на сопствени и туѓи пептиди

Пептиден жлеб = делот од ХЛА молекулата  
(најполиморфен) каде се презентира  
процесираниот пептид



“Две банани во тањир”



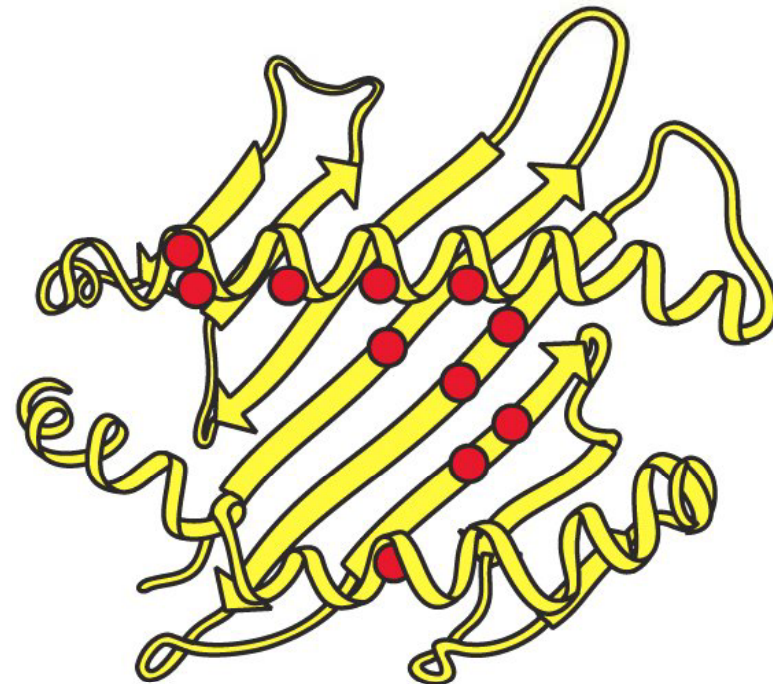
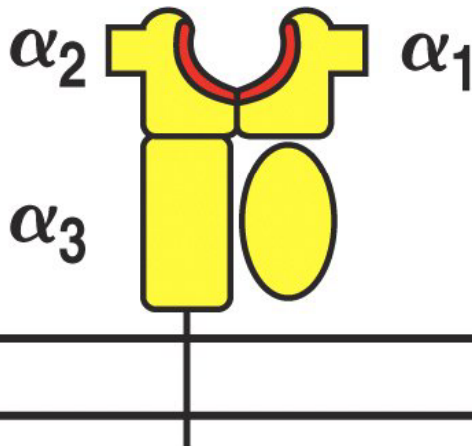
МНС-I:  $\alpha 1$ - $\alpha 2$  (црвено)

МНС-II:  $\alpha 1$ - $\beta 1$  (сино)

разликата е минорна

Полиморфизмот се должи на варијабилноста меѓу МНС алелите

## MHC class I variability

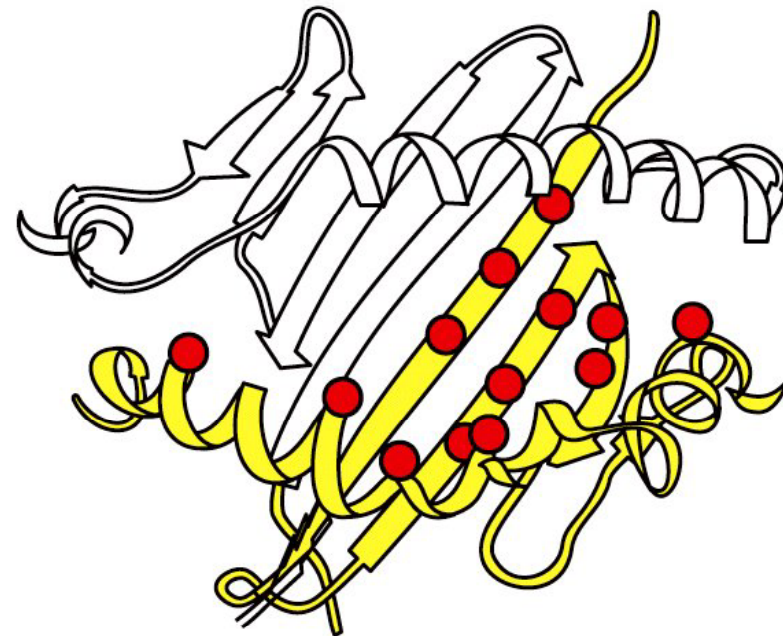
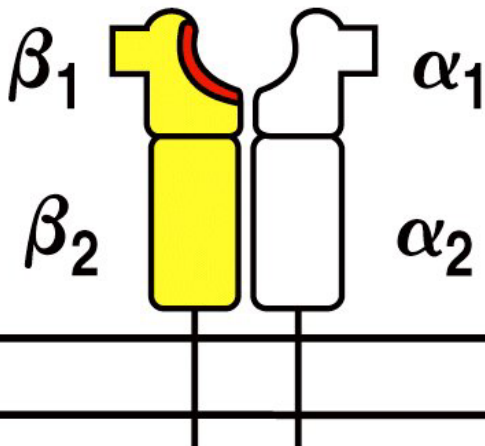


Варијабилноста меѓу МНС-I алелите е во „црвените зони“ ( $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  домените), односно на местото каде може да се врзат повеќе различни пептиди (во еден момент, само еден пептид (8-11 а. к-ни))



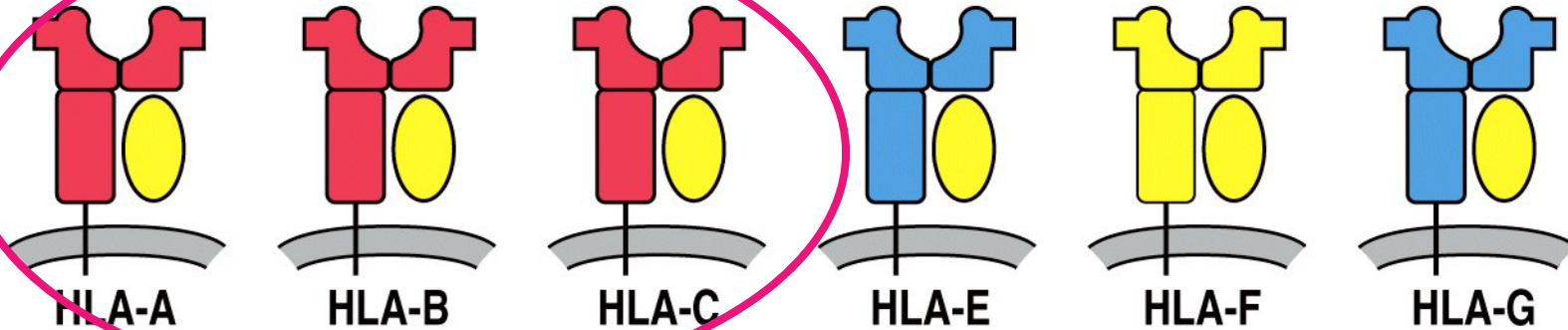
Полиморфизмот се должи на варијабилноста меѓу МНС алелите

## MHC class II variability

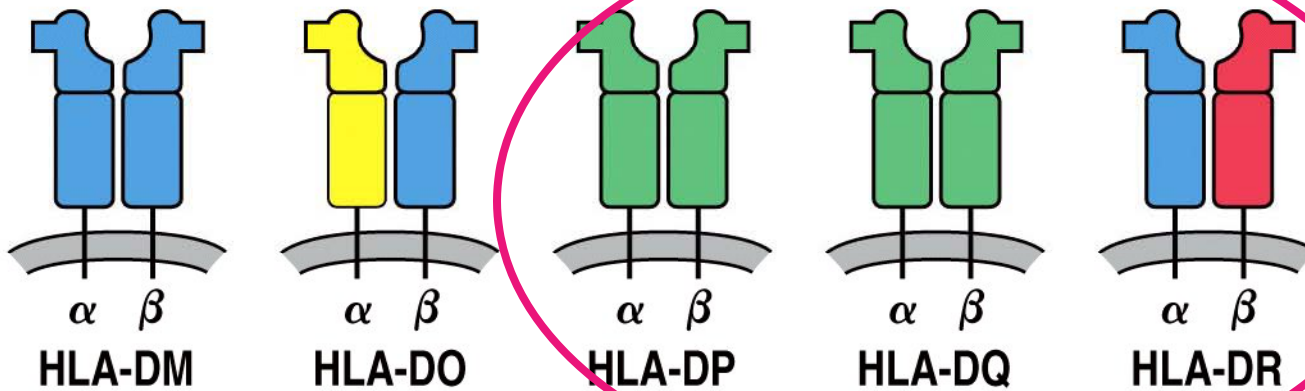


Варијабилноста меѓу МНС-II алелите е во „црвените зони“ ( $\beta_1$  домен), односно на местото каде може да се врзат повеќе различни пептиди (во еден момент, само еден пептид (10-30 а.к-ни))

## Human MHC class I isotypes



## Human MHC class II isotypes



■ highly polymorphic   ■ polymorphic   ■ oligomorphic   ■ monomorphic



## Алели од ХЛА класа 1

HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	574
	B	920
	C	311
	E	4
	F	1
	G	6

$574 + 920 + 311 = 1805$  алели  
 $574 \times 920 \times 311 = 46$  милиони  
различни ХЛА класа-I комбинации  
т.е. **хаплотипови !!!**

јуни, 2007

HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class II	DMA	4
	DMB	6
	DOA	28
	DOB	61
	DPA1	12
	DPB1	127
	DQA1	17
	DQB1	86
	DRA	2
	DRB1	583
	DRB3	42
	DRB4	13
	DRB5	18

## Алели од ХЛА класа 2

8 x 10<sup>11</sup> комбинации

800.000.000.000

јуни, 2007

## Определување на ХЛА типизација кај индивидуата:

### 1. Серолошки типизации (се определува ХЛА молекулата)

A2, A11 / B5, B27 / Cw1, Cw3 / DR1, DR3

### 2. Молекуларни типизации (се определува ХЛА генот)

SSO; SSP ;

SBT (висока резолуција)

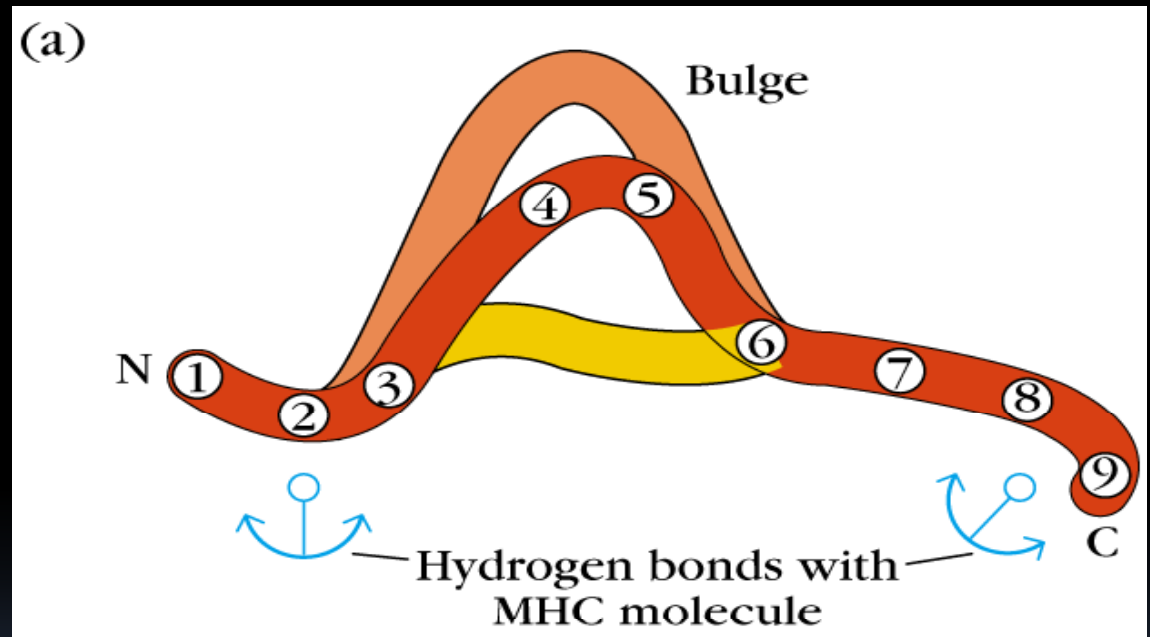
A\*02, A\*11 / B\*51, B\*27 / DRB1\*01, DRB1\*0306

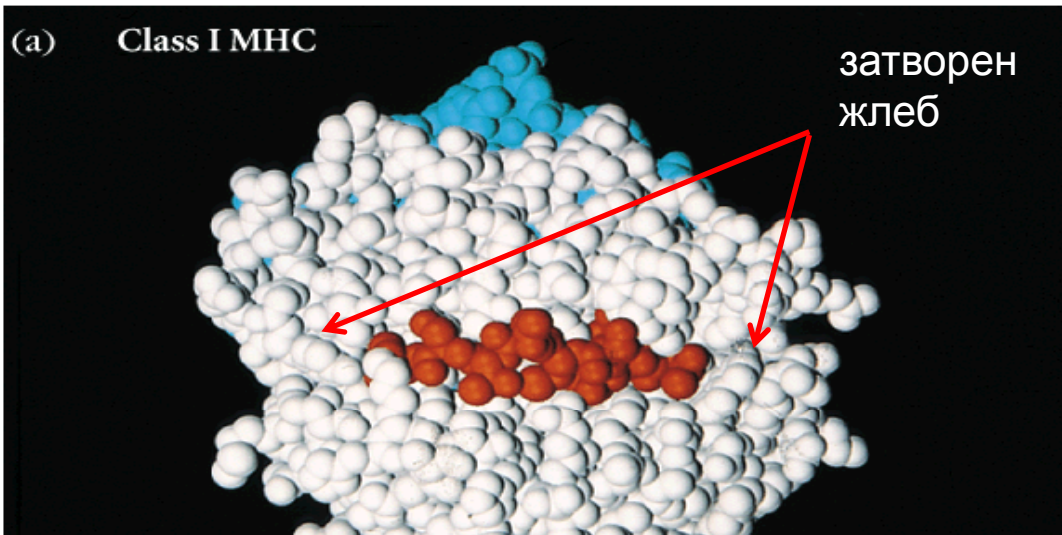
A\*0203, A\*1109 / B\*5134, B\*2708 / DRB1\*0110, DRB1\*0325

A	A	B	B	C	C	DR	DR
A2	A11	B5	B27	Cw1	Cw3	DR1	DR3
A*02	A*11	B*51	B*27	Cw*01	Cw*03	DRB1*01	DRB1*03
A*0203	A*1109	B*5134	B*2708	Cw*0108	Cw*0307	DRB1*0110	DRB1*0325

## На различните ХЛА алели се врзуваат соодветни пептиди

- за класа-1  $\Leftrightarrow$  нономерни пептиди од 9 аминок-ни се најдобри; 100-1000 пати поефикасно се врзуваат
- пептидите се врзуваат на краевите, а испупчениот дел е во средината
- остатоците кои се укотвуваат се хидрофобни (леуцин, изолеуцин)
- поедина МНС обично врзува пептиди со исти или слични „котви“
- афинитетот е  $\sim 10^{-6}$ ; стабилно се врзуваат; повеќето МНС се “наполнети” со пептиди.
- една МНС  $\sim$  повеќе различни пептиди и обратно = **промискуитет**



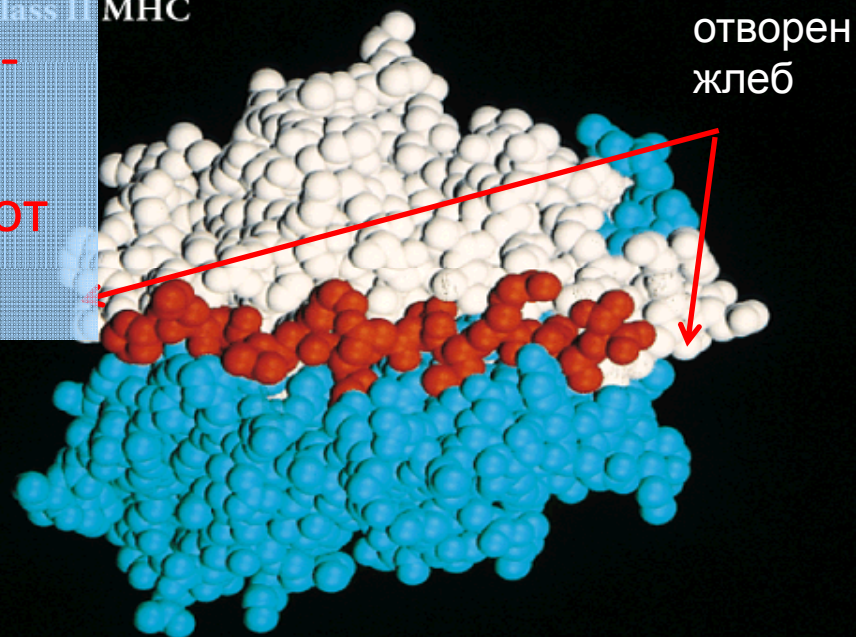


## Класа I MHC

прикажуваат во главно  
ендогени пептиди на T-Ly  
CD8+

Секоја клетка има околу 100.000 MHC молекули од секој алел поединечно, кои симултано можат да прикажат околу 2000 различни пептиди (100 - 4000 копии на пептид/клетка). = доволно да се активира соодветниот T-Ly.

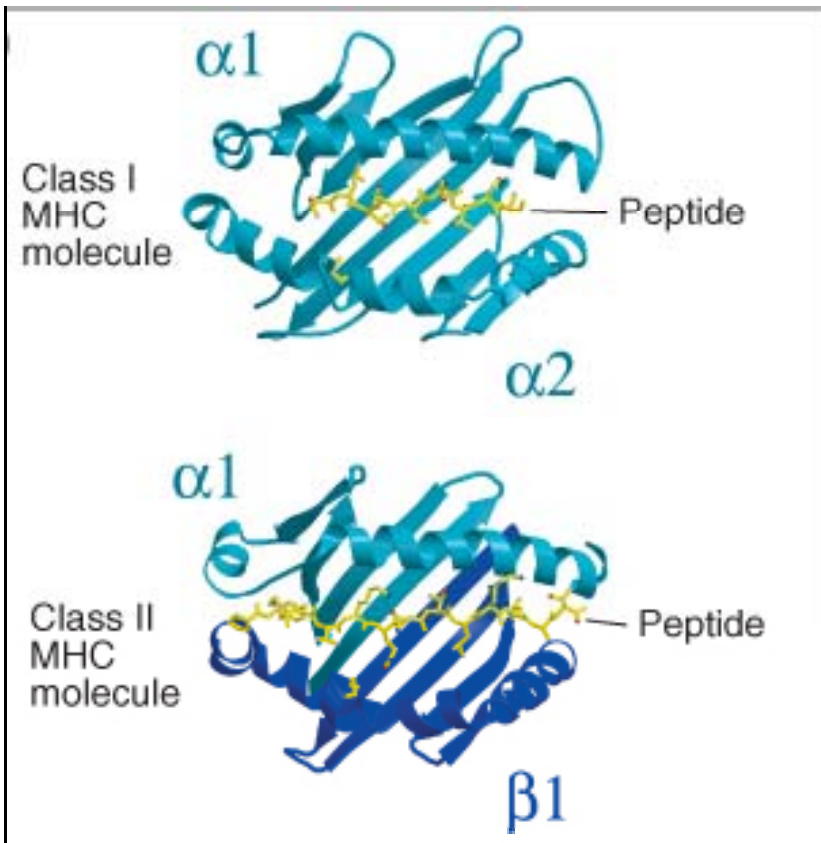
(b) Class II MHC



## Класа II MHC

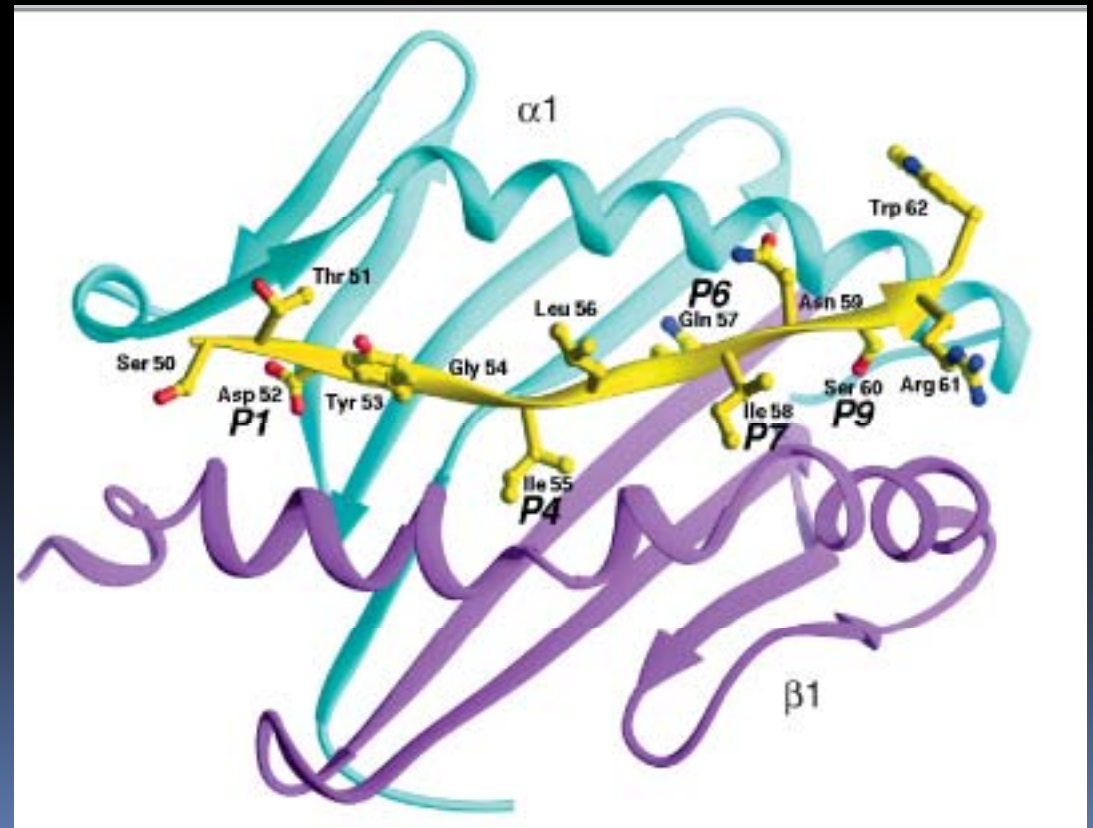
прикажуваат во главно  
егзогени пептиди на  
T-Ly CD4+



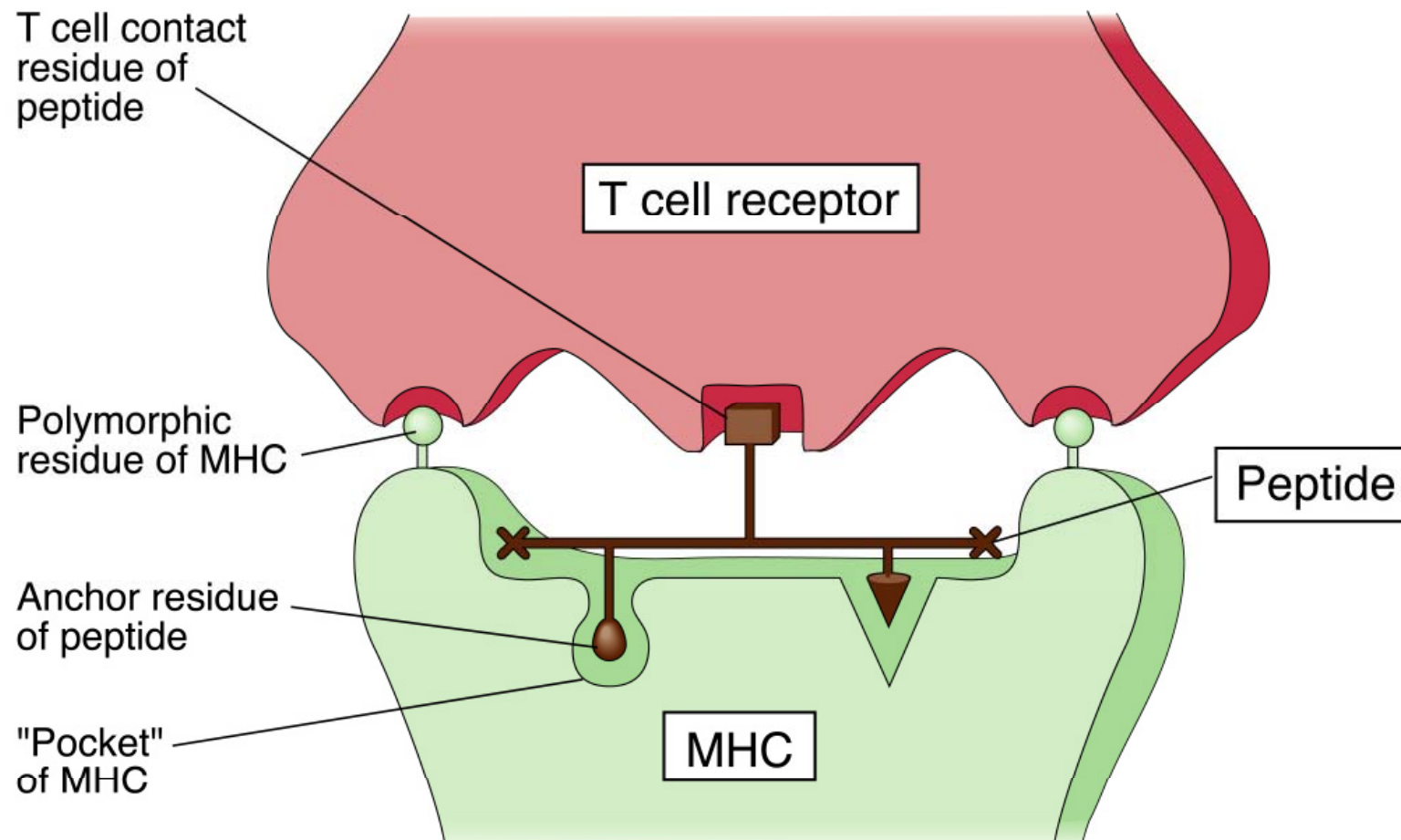


пептид од околу 9 аминок-ни

пептид од околу 13-18 аминок-ни



МНС молекулите прикажуваат сопствени и туѓи пептиди, а соодветниот T- $\gamma$  одлучува кои се туѓи и имуногени = имун одговор



## МНС и имуниот одговор

- Добро е познато дека имуната реактивност зависи од презентацијата на антигенот на  $T_H$  клетките во контекст на МНС – класа II молекулите.
- *Затоа, постои варијабилноста на имуниот одговор помеѓу различни МНС хаплотипови?*

### Две објаснувања:

1. **Детерминантност – модел:** МНС алелите имаат различна моќ да врзат/прикажат различни пептиди
2. **„Дупки во репертоарот“ – модел:** Т клетките кои имаат TCR кој препознава туѓи антигени кои се слични со сопствените, се елиминирани за време на нивното зреење во тимусот.



## МНС и асоцираност со болести

Некои ХЛА алели се застапени со поголема фреквенција кај лица заболени од одредени болести, отколку што е нивната фреквенцијата во општата популација.

Релативен ризик: покажува колку пати некој антиген е почесто застапен кај болните отколку кај здравите.

пр.  $RR = 2$ , значи дека антигенот е 2 пати почесто застапен кај болните, отколку кај здравите.

болест	ХЛА антиген	RR
Акилозен спондилит (M. Bechterew)	B27	90
Синдром Goodpasture	DR2	16
Глутен сензитивна ентеропатија	DR3	12
Вродена хемокроматоза	A3	9.3
- II -	B14	2.3
- II -	A3/B14	90
Инсулин зависен дијабет мелитус	DR4/DR3	20
Мултипла склероза	DR2	5
Мијастенија гравис	DR3	10
Нарколепсија	DR2	130
Системски лупус еритематодес	DR3	5
Ревматоиден артритис	DR4	10

A. Arnaiz-Villena  
K. Dimitroski  
A. Pacho  
J. Moscoso  
E. Gómez-Casado  
C. Silvera-Redondo  
P. Varela  
M. Blagoevska  
V. Zdravkovska  
J. Martínez-Laso

## HLA genes in Macedonians and the sub-Saharan origin of the Greeks

### Key words:

Macedonians; Greeks; Ethiopians; Mediterraneans; Berbers; Sudan; Turks; Egyptians; Sahel; Africa

### Acknowledgments:

This work was supported in part by grants from the Spanish Ministry of Education (PM95-57, PM96-21 and PM99-23) and the Madrid Regional Government (06/70/97 and 8.3/14/98). We are grateful to Alberto Garcia for his help with art design work on the computer.

**Abstract:** HLA alleles have been determined in individuals from the Republic of Macedonia by DNA typing and sequencing HLA-A, -B, -DR, -DQ allele frequencies and extended haplotypes have been for the first time determined and the results compared to those of other Mediterraneans, particularly with their neighbouring Greeks. Genetic distances, neighbor-joining dendrograms and correspondence analysis have been performed. The following conclusions have been reached: 1) Macedonians belong to the "older" Mediterranean substratum, like Iberians (including Basques), North Africans, Italians, French, Cretans, Jews, Lebanese, Turks (Anatolians), Armenians and Iranians, 2) Macedonians are not related with geographically close Greeks, who do not belong to the "older" Mediterranean substratum, 3) Greeks are found to have a substantial relatedness to sub-Saharan (Ethiopian) people, which separate them from other Mediterranean groups. Both Greeks and Ethiopians share quasi-specific DRB1 alleles, such as \*0305, \*0307, \*0411, \*0413, \*0416, \*0417, \*0420, \*1110, \*1112, \*1304 and \*1310. Genetic distances are closer between Greeks and Ethiopian/sub-Saharan groups than to any other Mediterranean group and finally Greeks cluster with Ethiopians/sub-Saharan in both neighbour joining dendrograms and correspondence analyses. The time period when these relationships might have occurred was ancient but uncertain and might be related to the displacement of Egyptian-Ethiopian people living in pharaonic Egypt.

### Authors' affiliations:

A. Arnaiz-Villena<sup>1\*</sup>,  
K. Dimitroski<sup>2\*</sup>,  
A. Pacho<sup>1</sup>,  
J. Moscoso<sup>1</sup>,  
E. Gómez-Casado<sup>3</sup>,  
C. Silvera-Redondo<sup>3</sup>,  
P. Varela<sup>1</sup>,  
M. Blagoevska<sup>2</sup>,  
V. Zdravkovska<sup>2</sup>,  
J. Martínez-Laso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology and Molecular Biology, H. 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain,

<sup>2</sup>Tissue Typing Laboratory, Institute of Blood Transfusion, Skopje, Republic of Macedonia

\*The contribution by A. Arnaiz-Villena and K. Dimitroski is equal and the order of authorship is arbitrary

### Correspondence to:

Antonio Arnaiz-Villena  
Departamento de  
Inmunología y Biología  
Molecular  
H. 12 de Octubre  
Universidad Complutense  
Carretera Andalucía  
28041 Madrid  
Spain  
e-mail:  
aarnaiz@eu.omax.sim.ucm.es,  
http://chopo.pntc.mec.es/  
~biolmd

The highly polymorphic HLA system has been validated as useful for distinguishing and/or relating populations (and individuals) in many research studies since the first International HLA Anthropology Workshop (Evian, 1973) and in all the subsequent seven International Workshops. HLA gene frequencies correlate with geographically related populations. The existence or absence of gene flow among neighbouring ethnic groups may be assessed with the study of HLA frequencies and the corresponding genetic distances (1, 2).

Ancient Macedonians were among the peoples that lived between northern Greece (Thessaly) and Thrace in the Balkans and were considered by the classical Greeks as "non-Greek barbarians" that could not participate in the Greek Olympic Games (3). Hero-

Received 6 October, revised,  
accepted for publication 20 December 2000.

Copyright © Munksgaard 2001.  
Tissue Antigens, 57: 118-127

Tissue Antigens 2001; 57: 118-127  
Printed in Denmark. All rights reserved

## Вештачење на татковство

мајка

A1, B8, DR3

A2, B5, DR4

татко ?

A3, B51, DR4

A9, B38, DR5

дете

A2, B5, DR4

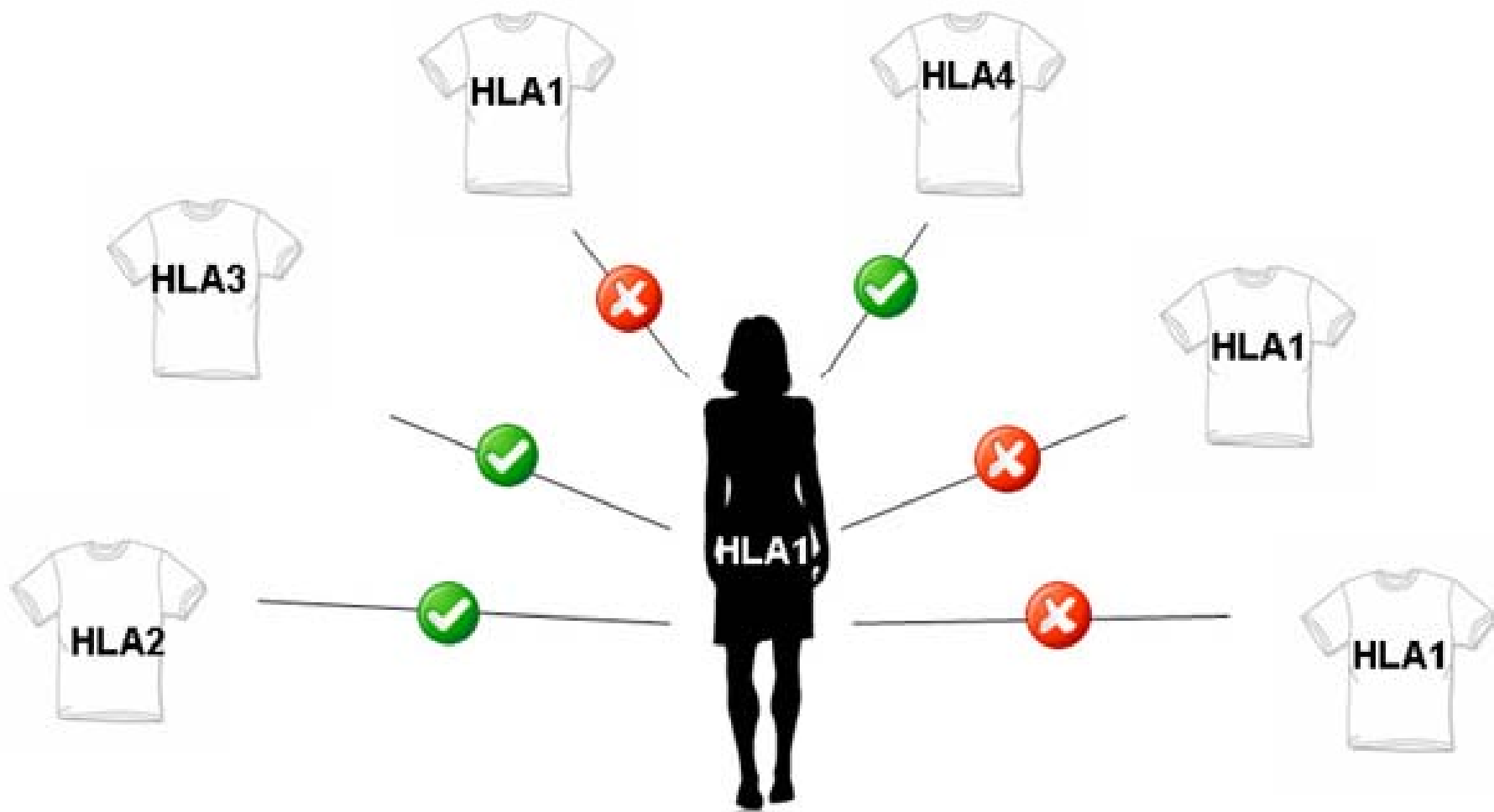
A2, B27, DR5

**CSI** – идентификација на личности,  
благодарение на големиот полиморфизам на ХЛА системот

## бонус

### Изненадувачки, но точно

- Ако микробот има протеин така да ни еден негов пептид не може да се врзе за МНС, тој ќе биде „невидлив“ за Т клетките!
- Ако микробот мутира за да го избегне врзувањето на своите пептиди за МНС, ќе се случи катастрофа!
- Ова специфичност на МНС врзувањето исто така ја објаснува врската меѓу нереактивноста кон антигенот кон едноставни или малите протеини и МНС. (CD1)
- T-shirt experiment ...



спречување на вкрстување на генетски слични индивидуи - inbreeding