

Krzysztof Wiktorowicz, Krzysztof Kaszkowiak

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej

Część 1. Kodowanie i budowa

Structure and function of human major histocompatibility antigens Part 1. HLA-encoding loci and antigens structure

STRESZCZENIE

Antygeny zgodności tkankowej należą do struktur, zapewniających integralność organizmu. U ludzi tradycyjnie są nazywane antygenami leukocytarnymi (HLA). Kompleks genów kodujących te antygeny, tak zwany główny układ zgodności tkankowej (MHC) leży na chromosomie 6. Ze względu na budowę i funkcje wyróżniane są antygeny zgodności tkankowej klasy I i klasy II. Antygeny klasy I, występujące na wszystkich komórkach jądrzastych, są białkami transmembranowymi, zbudowanymi z ciężkiego łańcucha polipeptydowego zwiniętego w trzy

domeny, do którego niekwalencyjnie dołączona jest $\beta 2$ mikroglobulina. Pofałdowanie łańcucha ciężkiego powoduje powstanie rowka mogącego wiązać peptydy. Antygeny klasy II występują konstytutywnie na powierzchni komórek prezentujących antygen. Są heterodimerem zbudowanym z dwóch transmembranowych łańcuchów ciężkich, których ukształtowanie w części dystalnej tworzy rowek wiążący peptydy. Układ MHC cechuje bardzo duży polimorfizm.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 37–44

Słowa kluczowe: ludzkie antygeny leukocytarne (HLA); główny układ zgodności tkankowej (MHC); cząsteczki MHC kl. I i kl. II

ODPOWIEŹ IMMUNOLOGICZNA

Układ immunologiczny, tak jak układ nerwowy czy układ wydzielania wewnętrznego, zapewnia homeostazę organizmu, a coraz więcej danych wskazuje, że uczestniczy także w utrzymaniu homeostazy narządowej (morfofostazy). Związane to jest także z tą jego cechą, która obecnie budzi największe zainteresowanie w praktyce klinicznej, czyli zdolnością do ochrony organizmu przed kolonizacją przez pasożyty — od wirusów do organizmów wielokomórkowych.

Zdolność organizmu do rozpoznania i unieczynnienia obcych dla siebie czynników określana jest terminem „odporność”. Ze względu na szybkość i swoistość reakcji można

wyróżnić odporność wrodzoną i nabytą. Odporność wrodzona to genetycznie zdeterminowana niewrażliwość na pewne zakażenia i choć jej składowe szybko niszczą czynniki wnikające do organizmu, to cechuje ją małą swoistością.

Jeśli mechanizmy odporności wrodzonej nie zapobiegają wnikaniu bądź nie usuną patogenu, aktywowane są mechanizmy odporności nabytej. Mechanizmy te uwarunkowane są przede wszystkim przez określone populacje komórek immunologicznie kompetentnych, czyli limfocytów T i B. Odpowiedź ta rozwija się powoli, ale wykazuje dużą swoistość wobec antygeny, a w jej wyniku powstaje pamięć immunologiczna. Ta zdolność uczenia się, wspólna z układem nerwowym, oznacza,

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Wiktorowicz
Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: wnozbiol@ump.edu.pl

że przy powtórny kontakt z tym samym antygenem odpowiedź jest szybsza i silniejsza (co jest podstawą indukowania swoistej odporności nabytej wobec patogenu przez podanie odpowiedniej szczepionki).

Związki wywołujące reakcje układu immunologicznego nazywa się antygenami. Najczęściej są to substancje wielkocząsteczkowe, rozpoznawane swoiście poprzez powierzchniowe receptory limfocytów. Przyjmuje się, że układ immunologiczny rozpoznaje wszystkie antygeny, z którymi się styka, jako *self* (własne) albo *non-self* (nie-własne), choć indukcja odpowiedzi immunologicznej może być związana z bardziej dokładnym rozróżnieniem: własne — bezpieczne, i obce — niebezpieczne. Rozpoznanie antygeny, jako obcego, indukuje odpowiedź immunologiczną.

ANTYGENY ZGODNOŚCI TKANKOWEJ

W wielokomórkowych organizmach zwierzęcych, jakimi są kręgowce, istnieją struktury pozwalające na odróżnienie własnych komórek od obcych (np. bakterii, grzybów czy robaków). Funkcję tę pełnią antygeny zgodności tkankowej, zwane niekiedy antygenami transplantacyjnymi, kodowane przez geny zgodności tkankowej. Nazwę tę, jako miarę szybkości odrzucania przeszczepu, wprowadził 70 lat temu George Davis Snell, który badał uwarunkowania genetyczne mechanizmów odrzucania przeszczepów nowotworów u myszy [1]. Gen, który miał warunkować ostre odrzucanie przeszczepu Snell nazwał silnym genem zgodności tkankowej, natomiast geny, które miały odpowiadać za odrzucanie przewłok — słabymi genami zgodności tkankowej.

Obecnie wiadomo, że u kręgowców ostre odrzucanie przeszczepu nie jest uwarunkowane jednogеноwo, ale przez cały szereg genów leżących obok siebie i segregujących razem. Ten zespół genów nosi nazwę głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*). U ludzi jest on nazywany tradycyjnie antygenami leukocytarnymi (HLA, *human leucocyte antigens*). Dziedziczenie MHC jest mendlowskie, z tym że dziedziczą się ściśle połączone loci tego układu, tak zwane haplotypy. Spowodowane jest to tym, że geny MHC są gęsto upakowane na krótkim odcinku DNA, wobec czego w mejozie segregują jako całość. Każdy człowiek ma dwa haplotypy (jeden od ojca, drugi od matki). Ekspresji ulegają jednocześnie geny od obojga rodziców, więc występuje zjawisko kodominacji, choć ekspresja niektórych klas MHC może być ograniczona do określonych typów komórek.

ORGANIZACJA GENÓW MHC U CZŁOWIEKA

Kompleks genów kodujących HLA, o długości około 4 mln par zasad (4 Mb, megabase) mieści się na krótkim ramieniu 6 chromosomu (6p21.1-21.3). Jest jednym z regionów genomu o największej gęstości genetycznej, gdyż zlokalizowano w nim ponad 200 genów, z których co najmniej 50 jest powiązanych z reakcjami odpornościowymi organizmu. Wśród nich można wyróżnić:

- położone dystalnie (najbliżej telomeru) geny klasy I o długości 2,1 Mb, w tym trzy loci klasycznych i trzy nieklasycznych antygenów klasy I, wraz z kilkoma pseudogenami;
- położone proksymalnie (najbliżej centromeru) geny klasy II o długości 1,0 Mb — cztery klasyczne oraz dwa nieklasyczne loci klasy II, z których każdy ma dwa geny (kodujące odpowiednio łańcuchy α [A] i β [B]); w tym odcinku DNA zlokalizowane są też geny kodujące cząsteczki uczestniczące w przetwarzaniu antygeny (m.in. PSMB8/9 — składniki proteosomów; TAP1/2 — transportery peptydów; TAPBP — białko opiekuńcze peptydu [*chaperone*]);
- odcinek genów klasy III o długości 0,9 Mb, umiejscowiony pomiędzy regionami kodującymi antygeny klasy I i II, zawierający geny dla cząsteczek mogących uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej, takich jak składowe dopełniacza, cząsteczki regulatorowe (receptory RAGE i NOTCH4), białka uczestniczące w zapaleniu lub aktywacji komórek NK, białka szoku cieplnego (HSP) czy antygeny LY6 [2–7].

Gen dla białka opiekuńczego CD74, istotnego dla dojrzewania antygenów klasy II, jest kodowany na chromosomie 5. Beta2-mikroglobulina, wchodząca w skład cząsteczek antygenów klasy I, kodowana jest przez gen leżący na 15 chromosomie człowieka.

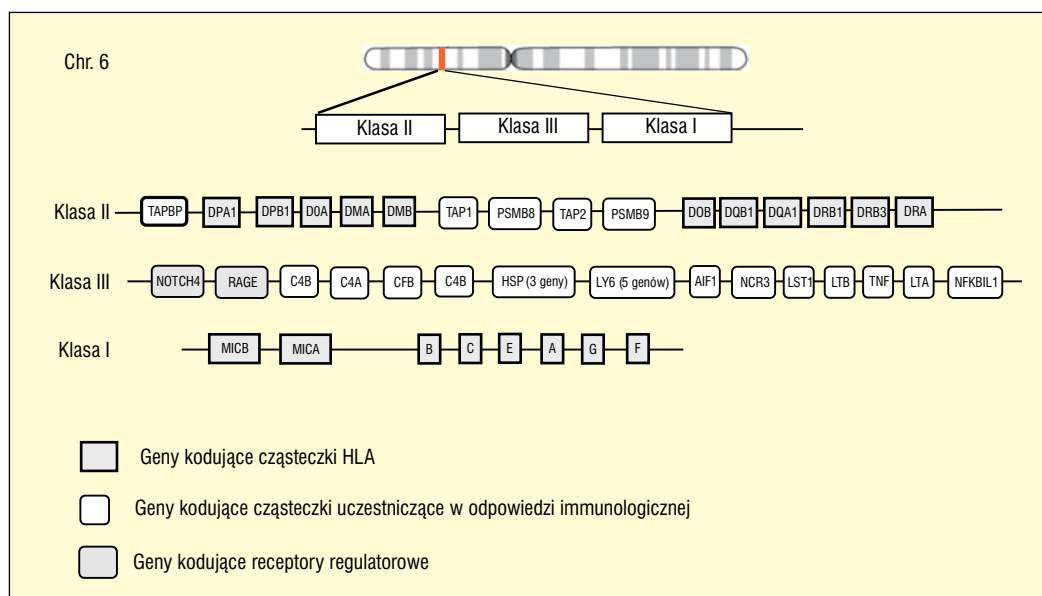
REGULACJA EKSPRESJI GENÓW HLA

Ekspresja genów MHC klasy I i II, podobnie jak innych genów, może być regulowana w różny sposób: na etapie translacji, dojrzewania RNA (alternatywne składanie), oddziaływania produktów innych genów (epistaza) lub regulatorowych (niekodujących) RNA czy modyfikacji epigenetycznych [4, 8, 9]. Kluczowym czynnikiem dla transkrypcji MHC klasy I jest białko NLRC5, należące do rodziny NLR (receptorów NOD-podobnych [*NOD-like recep-*

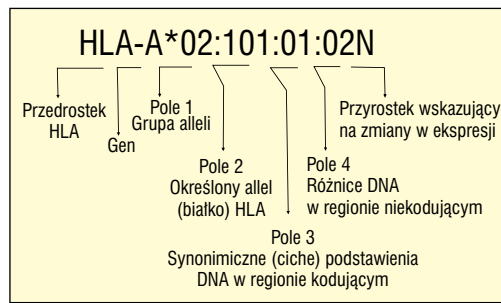
tors]), charakteryzującej się obecnością domeny wiążącej nukleotyd (NBD) i powtórzeniami bogatymi w leucynę (LRR) [10]. Białko to, określane także, jako CITA (transaktywator klasy I [*MHC class I transactivator*]) jest koaktywatorem, niewiążącym się z DNA, lecz służącym jako struktura wiązania czynników transkrypcyjnych, niezbędnych do rozpoczęcia syntezy mRNA swoistych, między innymi dla łańcuchów ciężkich MHC klasy I, a także klasy Ib, β 2 mikroglobuliny, Tap czy PSMB8 [11–13]. Ekspresja klasycznych i nieklasycznych antygenów klasy II, a także CD74 pozostaje pod ścisłą kontrolą CIITA (*MHC class II transactivator*), z rodziny białek NLR [11, 12]. Gen *CIITA*, zlokalizowany na chromosomie 16p13, ma trzy różne promotory, kontrolujące stopień ekspresji transaktywatora w różnych tkankach, które podlegają regulacji przez różne czynniki, między innymi interferony, interleukiny [9, 14].

NAZEWNICTWO GENÓW I ALLELI UKŁADU HLA

Nomenklatura genów i alleli HLA jest ujednoczana na posiedzeniach Komitetu Nazewnictwa Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dla Czynników Układu HLA (ryc. 1). Badania HLA wykonuje się przede wszystkim w celu doboru dawców i biorców narządów i tkanek (tzw. typowanie). W tym celu stosuje się wiele metod: oznaczenia serologiczne, analizę molekularną DNA czy rzadko obecnie używane testy komórkowe (np. mieszana hodowla limfocytów — MLC) [15]. Metody serologiczne pozwalają na identyfikację cząsteczek (białka) MHC, przy czym ograniczeniem jest stosunkowo wąski panel surowic reagujących swoiście z określonymi allelami MHC, natomiast analiza DNA umożliwia wykrycie obecności allelu MHC w genomie. Metody biomolekularne mają różny stopień rozdzielczości. Wysoka



Rycina 1. Schemat organizacji genów MHC u człowieka. Lokalizacja genów MHC i genów wybranych cząsteczek, mogących uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej (pominięto pseudogeny i geny nieulegające ekspresji) AIF1 (*allograft inflammatory factor 1*, 1 — czynnik zapalny przeszczepu allogenicznego) — białko biorące udział w aktywacji makrofagów i wspomagające proliferację limfocytów T; C2, C4, CFB — składowa dopełniacza; HSP (*heat shock protein*) — białko szoku cieplnego; LST1 (*leukocyte specific transcript 1*, 1 — transkrypt swoisty dla leukocytów) — białko błonowe hamujące proliferację limfocytów; LTA (*lymphotoxin- α*) — limfotoksyna- α — cytokina z nadrodziny TNF (*syn.* TNF- β); LTB (*lymphotoxin- β*) — limfotoksyna- β — białko błonowe z nadrodziny TNF; Ly6 — antygeny limfocytarne z rodziny receptorów dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (*uPAR urokinase-type plasminogen activator receptor*), uczestniczące w dojrzewaniu i aktywacji komórek układu immunologicznego; NCR (*natural cytotoxicity receptors*) — receptory naturalnej cytotosycywności, obecne na komórkach NK (*natural killer*); NFKBIL1 (*NFKB inhibitor like 1*, 1 — peptyd podobny do inhibitora transkrypcyjnego czynnika jądrowego (*NF- κ B*) — białko o nieznannej funkcji; NOTCH4 — receptor konserwatywnej ewolucyjnie ścieżki sygnałowej, biorący udział w kontroli proliferacji i różnicowania komórek; PSMB8 (*proteasome subunit beta type 8*) — podjednostka β 8 proteasomu (*syn.* LMP 7 — *low molecular weight protein* — białko o niskiej masie cząsteczkowej); PSMB9 — podjednostka β 9 proteasomu (*syn.* LMP2); RAGE (AGER, *receptor for Advanced Glycation End-Products*) — receptor wiążący końcowe produkty glikacji, aktywujący wewnątrzkomórkowe ścieżki przekazywania sygnału; TAP (*transporter associated with antigen presentation*, transporter związany z prezentacją antygeny) — białko przenoszące peptydy z cytoplazmy do retikulum endoplazmatycznego; TAPBP (*TAP binding protein*) — białko wiążące TAP — tapasyna; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów — cytokina o wielokierunkowej aktywności, uczestnicząca w procesach immunologicznych, zapalnych, różnicowania komórek



Rycina 2. Zasady nazewnictwa antygenów HLA (wg [16]). Każdy allel HLA ma unikatowy numer, zapisany w postaci czterech zestawów cyfr (tzw. pól) oddzielonych dwukropkami. Pola 3 i 4 nie muszą być używane w nazwie, jeśli brak synonimicznych podstawień w DNA lub różnic w regionie niekodującym. Dla alleli klasy II po HLA podaje się 3 litery oznaczające gen (A dla łańcucha α i B dla β). Litery przyrostka oznaczają: N — „Null” brak ekspresji allelu, np. B * 15: 190N L — „Low” niska ekspresja powierzchniowa, np. A*24:02:01:02L S — „Secreted” cząsteczka wydzielnicza, nieulegająca ekspresji na powierzchni komórki, np. B * 44: 02: 01: 02S Q — „Questionable” niepewna (niepotwierdzona) ekspresja allelu

rozdzielczość (*high resolution*) wykrywa zestaw alleli, które kodują taką samą sekwencję białkową dla regionu HLA wiążącego antygen i wyklucza allele nieulegające ekspresji jako białka powierzchniowe. Niska rozdzielczość polega na ustaleniu tylko grupy alleli prawdopodobnie występujących u osoby badanej i może odpowiadać wynikowi oznaczania serologicznego [16].

BUDOWA CZĄSTEK HLA

BUDOWA CZĄSTEK MHC KLASY I

Antygeny klasy I zbudowane są z ciężkiego łańcucha polipeptydowego (o masie cząsteczkowej ok. 45 kD), zakotwiczonego w błonie komórkowej odcinkiem długości około 40 aminokwasów, przy czym jego koniec C eksponowany jest na wewnętrznej powierzchni błony. Większa część łańcucha, obejmująca około 80% jego masy, znajduje się po zewnętrznej stronie błony. Jest on zwinięty w trzy domeny (odcinki o długości ok. 90 reszt aminokwasowych). Dystalne domeny $\alpha 1$ i $\alpha 2$ tworzą strukturę (tzw. rowek albo bruzdę), w której mogą się wiązać krótkie peptydy (8–9 aa), natomiast proksymalna domena $\alpha 3$ rozpoznawana jest przez koreceptor cytotoksycznych limfocytów T, czyli cząsteczkę CD8. W obrębie domen $\alpha 2$ i $\alpha 3$ występują mostki disiarczkowe, stabilizujące strukturę cząsteczki. Na kształt przestrzenny większości cząsteczek antygeny klasy I wpływa połączona niekowalencyjnie cząsteczka $\beta 2$ -mikroglobuliny (masa cząsteczkowa ok.

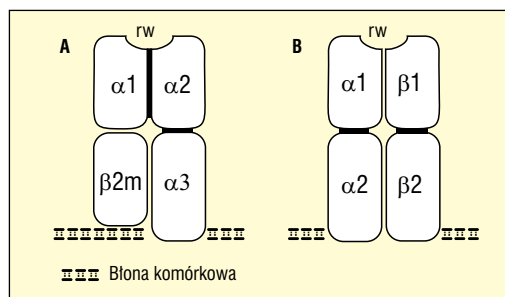
12 kD), warunkująca także ekspresję klasycznych antygenów HLA na powierzchni komórek [17]. Domena $\alpha 2$ HLA kl. I i $\beta 2$ -mikroglobulina wykazują znaczne podobieństwo do części stałej łańcucha ciężkiego immunoglobulin i są zaliczane do białek nadrodziny immunoglobulin.

Antygeny klasy I u ludzi dzielone są na kilka podklas.

Podklasa Ia obejmuje HLA-A, B i C, „klasyczne antygeny transplantacyjne” występujące na wszystkich komórkach jądrzastych organizmu ludzkiego [18], chociaż ich ekspresja na powierzchni niektórych komórek może być ograniczona [19]. Ulegają one ekspresji na powierzchni erytroblastów [20], lecz na powierzchni erytrocytów są obecne tylko zaabsorbowane łańcuchy MHC (antygeny Bg) [21]. Ekspresja antygenów klasy I nie jest stała, lecz może się zmieniać pod wpływem czynników zapalnych, infekcyjnych czy w trakcie transformacji nowotworowej [22–24]. Polimorfizm tej grupy białek jest ogromny, a liczba zidentyfikowanych cząsteczek wciąż przyrasta. Rejestrowane są one na bieżąco w bazie danych IPD-IMGT/HLA [25]. Obecnie znanych jest około 2800 cząsteczek HLA-A, 3500 HLA-B i 2500 HLA-C. Takie zróżnicowanie antygenów zgodności tkankowej klasy I powoduje duże utrudnienia w doborze dawców i biorców przeszczepów, stąd też podejmowane są próby ograniczenia ich ekspresji metodami inżynierii molekularnej [26].

Podklasa Ib zawiera antygeny HLA-E, -F i -G. Antygeny HLA-E ulegają ekspresji w większości tkanek, chociaż jej poziom jest niższy niż klasycznych MHC [27]. Cząsteczki HLA-F były wykrywane w grasicy, śledzionie, migdałkach i trofoblastie pozakosmowym, a także na monocytach, limfocytach B i subpopulacjach aktywowanych limfocytów [28–30]. Antygen HLA-G występuje tylko na komórkach trofoblastu, łożyska, rogówki, grasicy, erytroblastach i mezenchymalnych komórkach macierzystych. W osoczu HLA-G może występować w postaci rozpuszczalnej (soluble HLA-G — sHLA-G), uwalnianej głównie przez monocyty i w mniejszym stopniu limfocyty T [31]. Polimorfizm antygenów klasy Ib jest ograniczony — wykryto 8 produktów białkowych HLA-E, 5 HLA-F i 18 HLA-G (IPD-IMGT/HLA database — dostęp 09.2017).

Podklasa Ic ma dwa antygeny MICA i MICB (*MHC class I-related chains*). Cząsteczki te mają łańcuch ciężki wykazujący 30-procentową homologię z łańcuchami klasycznych HLA klasy I, ale nie wiążą $\beta 2$ -mikroglobuliny. Konstytutywnie występują, choć ich ekspre-



Rycina 3. Schemat budowy antygenów HLA
 A — cząsteczka HLA klasy I; B — cząsteczka HLA klasy II;
 α, β — domeny HLA; $\beta 2m$ — $\beta 2$ mikroglobulina; rw — rowek wiążący peptydy

sja jest niska, na komórkach nabłonkowych, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym i grasicy, komórkach śródbłonna, fibroblastach, monocytach, keratynocytach i komórkach dendrytycznych [32]. Ekspresja ta ulega zwiększeniu lub zachodzi *de novo* pod wpływem stresu, takiego jak infekcje wirusowe i bakteryjne, szok cieplny, odpowiedź na uszkodzenie DNA, transformacja nowotworowa [33]. Zidentyfikowano 82 antygeny MICA i 28 MICB [25].

Podklasa Id to cząsteczki CD1 (*cluster of differentiation*, kompleks różnicowania — sposób oznakowania cząsteczek na powierzchni komórek) i MR1 (*MHC-related molecule-1*), kodowane przez geny leżące poza obszarem MHC, na chromosomie 1. Strukturą przypominają MHC klasy I, gdyż są zbudowane z łańcucha ciężkiego zwiniętego w trzy domeny z przyłączoną $\beta 2$ -mikroglobuliną, a znaczne różnice występują w budowie rowka wiążącego [34]. Polimorfizm w obrębie tej podklasy jest mały: zidentyfikowano 5 różnych cząsteczek CD1, z których CD1a, CD1b, CD1c i CD1d występują na powierzchni komórek dendrytycznych, CD1c i CD1d limfocytów B, CD1a komórek Langerhansa, a CD1d komórek nabłonkowych. Bardzo niski poziom ekspresji MR1 zaobserwowano na powierzchni wszystkich komórek [35].

BUDOWA CZĄSTECZEK MHC KLASY II

Antygeny te wykazują duże podobieństwo strukturalne do cząsteczek klasy I, ale są heterodimerami, zbudowanymi z dwóch łańcuchów glikoproteinowych, z których każdy jest zakotwiczony w błonie komórkowej (integralne białka błonowe). Łańcuchy α antygenów klasy II mają masę cząsteczkową 33–35 kDa, łańcuchy β 26–28 kDa. Część zewnątrzkomórkowa każdego z łańcuchów zorganizowana jest w dwie domeny, z których dystalne $\alpha 1$ i $\beta 1$ tworzą rowek, mogący wiązać peptydy. Domeny proksymalne należą do nadrodziny immunoglobulin. W obrębie domen $\alpha 2, \beta 1$ i $\beta 2$ występują mostki

disiarczkowe [36, 37]. Zwykle łączeniu ulegają łańcuchy α (A) z łańcuchami β (B) własnego locus, choć niekiedy połączeniu ulegają łańcuchy różnych loci. Prawdopodobnie zestawy takie są stałe, to znaczy dowolny łańcuch α nie może łączyć się z dowolnym β [38]. Rowek wiążący antygenów MHC klasy II może wiązać peptydy o bardzo różnej długości (od dwóch reszt aminokwasowych do rozwiniętych łańcuchów białkowych), zwykle jednak mają one długość 13–25 aminokwasów [37].

Cząsteczki MHC klasy II też są dzielone na dwie podklasy: „klasyczne” (kl. II a) — HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ i „nieklasyczne” (kl. II b) — DM i DO.

Antygeny zgodności klasy IIa są bardzo polimorficzne, przy czym łańcuchy α cechuje stosunkowo mały (opisano dwie cząsteczki HLA-DRA, 24 — DPA1 i 35 — DQA1), natomiast β duży polimorfizm (ponad 1700 cząsteczek HLA-DRB, 640 — DPB1 i ok. 780 — DQB1) (IPD-IMGT/HLA database — dostęp 09.2017). Antygeny te występują konstytutywnie na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*), czyli komórek dendrytycznych, limfocytów B, makrofagów, komórek Langerhansa, a także komórek nabłonka grasicy i aktywowanych (ale nie spoczynkowych) limfocytach T [39]. Poziom ekspresji powierzchniowej cząsteczek DP wydaje się być około 10-krotnie niższy niż DR czy DQ [40]. Do ekspresji MHC klasy II może dojść na większości rodzajów komórek jądrzastych pod wpływem interferonu gamma [39].

Antygeny HLA klasy IIb DO i DM wykazują mały polimorfizm (największy w obrębie DMB — do 7 różnych łańcuchów) [25]. Występują razem z cząsteczkami klasy IIa w przedziałach wewnątrzkomórkowych, związanych z przetwarzaniem antygeny (w endosomach lub lizosomach), określanymi czasem jako pęcherzyki zawierające antygeny klasy II (CIIV, *class II-containing vesicles*) [41, 42], ale nie wiążą peptydów [37]. Ekspresję DO stwierdzono w komórkach dendrytycznych, dojrzałych limfocytach B i komórkach epitelialnych rdzenia grasicy [42]. O ile ekspresja HLA-DM, podobnie jak cząsteczek klasy IIa, może wzrosnąć pod wpływem cytokin prozapalnych, ekspresja HLA-DO w tych warunkach nie ulega zmianie [43].

POLIMORFIZM MHC

Antygeny zgodności tkankowej są jednym z najważniejszych czynników determinujących tożsamość biologiczną osobnika. Duża liczba alleli genów zgodności tkankowej powoduje,

że znalezienie w populacji dwóch osób o tym samym zestawie antygenów HLA (z wyjątkiem bliźniąt jednojajowych) jest bardzo trudne, co stanowi główną przeszkodę w doborze dawców i biorców przeszczepów. Zróżnicowanie MHC jest dla wszystkich ssaków typowe i zarazem wyjątkowe — nie ma innych genów o takim allelizmie: każdy gatunek ma własny MHC, o podobnej złożoności i o pewnej homologii, lecz nie identyczności. Klein w 1980 roku sformułował hipotezę, że wielka różnorodność sekwencji nukleotydowej alleli MHC nie wynika z szybkiego tempa mutacji, a z przechodzenia polimorfizmu MHC z gatunków rodzicielskich do potomnych (*trans-species polymorphism*) w trakcie ewolucji. Jej podstawę stanowiła obserwacja, że niektóre allele MHC różnych gatunków są bardziej do siebie podobne niż

allele tego samego gatunku, na przykład HLA-DRB1*0302 jest bardziej podobny do występującego u szympansa Patr-DRB1*0305, a HLA-DRB1*0701 do Patr-DRB1*0702, niż obydwie allele HLA-DRB do siebie. Tłumaczone to jest wpływem długotrwałego doboru stabilizującego (równoważającego), który powodował zachowanie zróżnicowania genów *MHC* w trakcie ewolucji gatunku [44]. Istnieje także możliwość, że za część zróżnicowania odpowiada pozyskiwanie genów w wyniku krzyżówek z blisko spokrewnionymi gatunkami, czego dowodem mogą być geny *MHC* neandertalczyków i denisowian występujące w genomie człowieka [45]. Takie długotrwałe utrzymywanie się różnorodności antygenów zgodności tkanekowej świadczy o znaczeniu tego zjawiska dla przetrwania gatunku.

ABSTRACT

Major histocompatibility antigens (MHC) are class of molecules that function to safeguard integrity of organism. In humans, their name is associated with leukocyte antigens (HLA — human leucocyte antigens). DNA region coding MHC antigens is located on chromosome 6. According to structure/function characteristics one can divide MHC antigens in two classes: class I and class II. Class I antigens are transmembrane molecules found on all nucleated cells. These three domain proteins are non covalently bound to a protein of one domain size called

β 2 microglobulin that has stabilizing qualities. MHC I are two domain transmembrane heterodimers and are expressed constitutively on antigen presenting cells. Both MHC I and II are folded in such a way that, there is shallow groove that is filled with short peptides. The groove in class I molecules presents with more spatial constraints so that peptides that can bind there have more restricted structure than those in class II

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 37–44

Key words: human leucocyte antigens (HLA); major histocompatibility complex (MHC); MHC class I and class II molecules

Piśmiennictwo

1. SNELL GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet.* 1948; 49(2): 87–108, indexed in Pubmed: [18893744](#).
2. Schreuder G, Hurley CK, Marsh S, et al. The HLA Dictionary 2001: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. *Tissue Antigens.* 2005; 65: 1–55.
3. Kelly A, Trowsdale J. Introduction: MHC/KIR and governance of specificity. *Immunogenetics.* 2017; 69(8-9): 481–488, doi: [10.1007/s00251-017-0986-6](#), indexed in Pubmed: [28695288](#).
4. Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet.* 2008; 35(3): 179–192, doi: [10.1111/j.1744-313X.2008.0765.x](#), indexed in Pubmed: [18397301](#).
5. Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(12): 889–899, doi: [10.1038/nrg1489](#), indexed in Pubmed: [15573121](#).
6. Yung Yu C, Yang Z, Blanchong CA, et al. The human and mouse MHC class III region: a parade of 21 genes at the centromeric segment. *Immunol Today.* 2000; 21(7): 320–328, indexed in Pubmed: [10871871](#).
7. Loughner CL, Bruford EA, McAndrews MS, et al. Organization, evolution and functions of the human and mouse Ly6/uPAR family genes. *Hum Genomics.* 2016; 10: 10, doi: [10.1186/s40246-016-0074-2](#), indexed in Pubmed: [27098205](#).
8. Rakyant VK, Hildmann T, Novik KL, et al. DNA methylation profiling of the human major histocompatibility complex: a pilot study for the human epigenome project. *PLoS Biol.* 2004; 2(12): e405, doi: [10.1371/journal.pbio.0020405](#), indexed in Pubmed: [15550986](#).
9. Ting JY, Trowsdale J. Genetic Control of MHC Class II Expression. *Cell.* 2002; 109(2): S21–S33, doi: [10.1016/s0092-8674\(02\)00696-7](#).
10. Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity.* 2008; 28(3):

- 285–287, doi: [10.1016/j.immuni.2008.02.005](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.005), indexed in PubMed: [18341998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341998/).
11. Downs I, Vijayan S, Sidiq T, et al. CITA/NLRC5: A critical transcriptional regulator of MHC class I gene expression. *Biofactors*. 2016; 42(4): 349–357, doi: [10.1002/biof.1285](https://doi.org/10.1002/biof.1285), indexed in PubMed: [27087581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087581/).
 12. van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class I and class II encoding genes. *Front Immunol*. 2011; 2: 48, doi: [10.3389/fimmu.2011.00048](https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00048), indexed in PubMed: [22566838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566838/).
 13. Downs I, Vijayan S, Sidiq T, et al. CITA/NLRC5: A critical transcriptional regulator of MHC class I gene expression. *Biofactors*. 2016; 42(4): 349–357, doi: [10.1002/biof.1285](https://doi.org/10.1002/biof.1285), indexed in PubMed: [27087581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087581/).
 14. Reith W, LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(10): 793–806, doi: [10.1038/nri1708](https://doi.org/10.1038/nri1708), indexed in PubMed: [16200082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16200082/).
 15. Nowak J. Rola niezgodności HLA w transplantacjach komórek krwiotwórczych. *Hematologia*. 2010; 1: 49–58.
 16. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. *Hum Immunol*. 2011; 72(12): 1214–1216, doi: [10.1016/j.humimm.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.06.002), indexed in PubMed: [21723898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723898/).
 17. Heegaard NHH. beta(2)-microglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid*. 2009; 16(3): 151–173, doi: [10.1080/13506120903151775](https://doi.org/10.1080/13506120903151775), indexed in PubMed: [19657763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657763/).
 18. Bodmer WF. HLA structure and function: a contemporary view. *Tissue Antigens*. 1981; 17(1): 9–20, indexed in PubMed: [6166086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6166086/).
 19. Natali PG, Bigotti A, Nicotra MR, et al. Distribution of human Class I (HLA-A,B,C) histocompatibility antigens in normal and malignant tissues of nonlymphoid origin. *Cancer Res*. 1984; 44(10): 4679–4687, indexed in PubMed: [6590117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6590117/).
 20. Robinson J, Sief C, Delia D, et al. Expression of cell-surface HLA-DR, HLA-ABC and glycophorin during erythroid differentiation. *Nature*. 1981; 289(5793): 68–71, indexed in PubMed: [6161308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6161308/).
 21. Giles CM. Human leukocyte antigens (HLA) class I (Bg) on red cells studied with monoclonal antibodies. *Immunohematology*. 1990; 6(3): 53–8.
 22. Apps R, Meng Z, Del Prete GQ, et al. Relative expression levels of the HLA class-I proteins in normal and HIV-infected cells. *J Immunol*. 2015; 194(8): 3594–3600, doi: [10.4049/jimmunol.1403234](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403234), indexed in PubMed: [25754738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754738/).
 23. Rammensee HG, Singh-Jasuja H. HLA ligandome tumor antigen discovery for personalized vaccine approach. *Expert Rev Vaccines*. 2013; 12(10): 1211–1217, doi: [10.1586/14760584.2013.836911](https://doi.org/10.1586/14760584.2013.836911), indexed in PubMed: [24090147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24090147/).
 24. Garrido F, Ruiz-Cabello F, Aptsiauri N. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(2): 259–271, doi: [10.1007/s00262-016-1947-x](https://doi.org/10.1007/s00262-016-1947-x), indexed in PubMed: [28040849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040849/).
 25. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43(Database issue): D423–D431, doi: [10.1093/nar/gku1161](https://doi.org/10.1093/nar/gku1161), indexed in PubMed: [25414341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414341/).
 26. Torikai H, Reik A, Soldner F, et al. Toward eliminating HLA class I expression to generate universal cells from allogeneic donors. *Blood*. 2013; 122(8): 1341–1349, doi: [10.1182/blood-2013-03-478255](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-478255), indexed in PubMed: [23741009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741009/).
 27. Sullivan LC, Clements CS, Rossjohn J, et al. The major histocompatibility complex class Ib molecule HLA-E at the interface between innate and adaptive immunity. *Tissue Antigens*. 2008; 72(5): 415–424, doi: [10.1111/j.1399-0039.2008.01138.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01138.x), indexed in PubMed: [18946929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946929/).
 28. Wainwright SD, Biro PA, Holmes CH. HLA-F is a predominantly empty, intracellular, TAP-associated MHC class Ib protein with a restricted expression pattern. *J Immunol*. 2000; 164(1): 319–328, indexed in PubMed: [10605026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10605026/).
 29. Lepin EJ, Bastin JM, Allan DS, et al. Functional characterization of HLA-F and binding of HLA-F tetramers to ILT2 and ILT4 receptors. *Eur J Immunol*. 2000; 30(12): 3552–3561, doi: [10.1002/1521-4141\(200012\)30:12<3552::AID-IMMU3552>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200012)30:12<3552::AID-IMMU3552>3.0.CO;2-L), indexed in PubMed: [11169396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169396/).
 30. Lee Ni, Ishitani A, Geraghty DE. HLA-F is a surface marker on activated lymphocytes. *Eur J Immunol*. 2010; 40(8): 2308–2318, indexed in PubMed: [20865824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20865824/).
 31. Amiot L, Vu N, Samson M. Biology of the immunomodulatory molecule HLA-G in human liver diseases. *J Hepatol*. 2015; 62(6): 1430–1437, doi: [10.1016/j.jhep.2015.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.007), indexed in PubMed: [25772038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772038/).
 32. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol*. 2017; 8: 182, doi: [10.3389/fimmu.2017.00182](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00182), indexed in PubMed: [28293239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293239/).
 33. Chen D, Gyllenstein U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*. 2014; 35(12): 2633–2642, doi: [10.1093/carcin/bgu215](https://doi.org/10.1093/carcin/bgu215), indexed in PubMed: [25330802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330802/).
 34. Ly D, Moody DB. The CD1 size problem: lipid antigens, ligands, and scaffolds. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(16): 3069–3079, doi: [10.1007/s00018-014-1603-6](https://doi.org/10.1007/s00018-014-1603-6), indexed in PubMed: [24658584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658584/).
 35. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, et al. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(10): 643–654, doi: [10.1038/nri3889](https://doi.org/10.1038/nri3889), indexed in PubMed: [26388332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388332/).
 36. Bjorkman P. Not Second Class: The First Class II MHC Crystal Structure. *The Journal of Immunology*. 2014; 194(1): 3–4, doi: [10.4049/jimmunol.1402828](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402828).
 37. Painter CA, Stern LJ. Conformational variation in structures of classical and non-classical MHCII proteins and functional implications. *Immunol Rev*. 2012; 250(1): 144–157, doi: [10.1111/immr.12003](https://doi.org/10.1111/immr.12003), indexed in PubMed: [23046127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046127/).
 38. Temme S, Zacharias M, Neumann J, et al. A novel family of human leukocyte antigen class II receptors may have its origin in archaic human species. *J Biol Chem*. 2014; 289(2): 639–653, doi: [10.1074/jbc.M113.515767](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.515767), indexed in PubMed: [24214983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214983/).
 39. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC, et al. Regulation of major histocompatibility complex class II gene expression, genetic variation and disease. *Genes Immun*. 2010; 11(2): 99–112, doi: [10.1038/gene.2009.83](https://doi.org/10.1038/gene.2009.83), indexed in PubMed: [19890353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890353/).
 40. Edwards JA, Durant BM, Jones DB, et al. Differential expression of HLA class II antigens in fetal human spleen: relationship of HLA-DP, DQ, and DR to immunoglobulin expression. *J Immunol*. 1986; 137(2): 490–497, indexed in PubMed: [3522732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3522732/).

41. Mellins ED, Stern LJ. HLA-DM and HLA-DO, key regulators of MHC-II processing and presentation. *Curr Opin Immunol.* 2014; 26: 115–122, doi: [10.1016/j.coi.2013.11.005](https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.11.005), indexed in Pubmed: [24463216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463216/).
42. Chen X, Jensen PE. Biological function of HLA-DO (H2-O). *Crit. Rev. Immunol.* 2014; 34(3): 215–225.
43. Kremer AN, van der Meijden ED, Honders MW, et al. Human leukocyte antigen-DO regulates surface presentation of human leukocyte antigen class II-restricted antigens on B cell malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(5): 742–747, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.02.005), indexed in Pubmed: [24530695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530695/).
44. Klein J, Sato A, Nikolaidis N. MHC, TSP, and the origin of species: from immunogenetics to evolutionary genetics. *Annu Rev Genet.* 2007; 41: 281–304, doi: [10.1146/annurev.genet.41.110306.130137](https://doi.org/10.1146/annurev.genet.41.110306.130137), indexed in Pubmed: [18076327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076327/).
45. Ségurel L, Quintana-Murci L. Preserving immune diversity through ancient inheritance and admixture. *Curr Opin Immunol.* 2014; 30: 79–84, doi: [10.1016/j.coi.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.08.002), indexed in Pubmed: [25190608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190608/).