

PIOTR KUŚNIERCZYK

Instytut Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda
Wrocław

ANTYGENY GŁÓWNEGO KOMPLEKSU ZGODNOŚCI TKANKOWEJ. BUDOWA, GENETYKA I FUNKCJA BIOLOGICZNA

WSTĘP

Wyspecjalizowane komórki układu immunologicznego (odpornościowego), limfocyty T*, rozpoznają na komórkach od różnego genetycznie (allogenicznego) osobnika struktury nazywane antygenami transplantacyjnymi (wywołującymi odrzucanie przeszczepów, czyli transplantatów, przy różnicy genetycznej między dawcą a biorcą) lub antygenami zgodności tkankowej (tzn. przy zgodności, czyli identyczności tych antygenów u dawcy i biorcy, nie następuje odrzucanie przeszczepu). Te antygeny transplantacyjne, które indukują silną i szybką reakcję odrzucania przeszczepu, nazywamy antygenami głównego kompleksu zgodności tkankowej (ang. Major Histocompatibility Complex, stąd powszechnie używany skrót MHC) i te właśnie cząsteczki stwarzają największy problem przy przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów.

Dlaczego jednak ewolucja człowieka (i innych kręgowców) dopuściła do powstania głównego kompleksu zgodności tkankowej? Przecież chyba nie dla utrudnienia pracy chirurgom-transplantologom? Jakie jest biologiczne znaczenie różnic w MHC między osobnikami tego samego gatunku?

Wprawdzie MHC został po raz pierwszy opisany już w roku 1936 (u myszy), ale to odkrycie nie wzbudziło wówczas większego zainteresowania [14]. Dopiero w czasie II wojny światowej, w związku z koniecznością masowego wykonywania przeszczepów skóry po oparzeniach, zajęto się analogicznymi antygenami u człowieka [14], a po wojnie badaniom antygenów zgodności tkankowej człowieka, myszy i innych gatunków poświęciła się rosnąca do dziś grupa uczonych. Mimo to do niedawna nieznana była rola MHC w organizmie i jeszcze w roku 1975 prof. Alena Lengerova z Instytutu Biologii Molekularnej w Pradze mogła bez obaw ogłosić tezę, że antygeny MHC są dlatego tak różne u poszczególnych osobników tego samego gatunku, że ich polimorfizm nie ma żadnego biologicznego znaczenia i zmiany (mutacje) w kodujących je genach

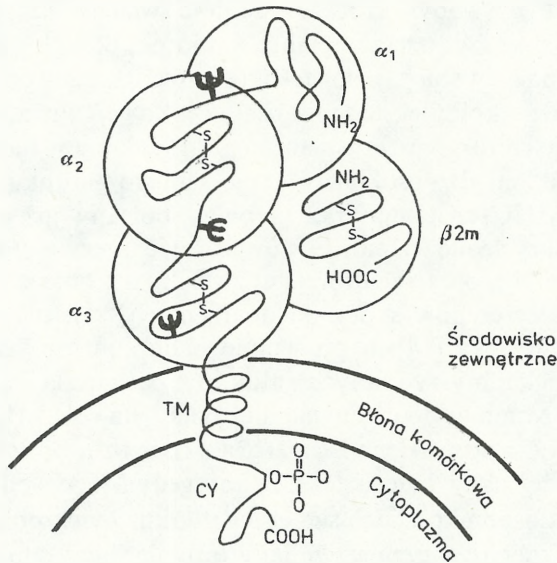
* Limfocyty T — ang. „T lymphocytes”; skrót terminu „limfocyty wywodzące się z grasicy”, ang. „thymus-derived lymphocytes”, dojrzewają w grasicy (ang. „thymus”) w odróżnieniu od wywodzących się ze szpiku kostnego („bone marrow”) limfocytów B.

— jako nieistotne dla przeżycia osobnika — nie są eliminowane w ewolucji gatunku. Jednocześnie jednak ukazywało się coraz więcej prac dowodzących, że tzw. geny odpowiedzi immunologicznej (*Ir* = immune response), warunkujące zdolność do odpowiedzi na dany obcy antygen, są umiejscowione w obrębie *MHC*. Przez kilka lat toczono spory, czy geny *Ir* są tylko sprzężone z genami *MHC* (tzn. leżą w ich sąsiedztwie), czy też od samych genów *MHC* danego osobnika zależy jego zdolność do odpowiedzi na określone antygeny. Dziś wiemy już, że geny *Ir* i *MHC* to jest to samo, tzn. obcy antygen może być „dostrzeżony” przez limfocyt T tylko wtedy, gdy jest mu „pokazany” przez cząsteczkę *MHC* na powierzchni komórki (zwanej komórką prezentującą antygen). Ta zdolność do „pokazywania” (prezentacji) antygeny zależy od genotypu *MHC* danego osobnika [3].

Celem tego artykułu jest przedstawienie molekularnych podstaw prezentacji antygenów przez cząsteczki *MHC* i roli tej prezentacji w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na obce antygeny. Zaczniemy od krótkiego omówienia budowy cząsteczek *MHC* i genetyki tego układu.

BUDOWA CZĄSTECZEK *MHC*

Cząsteczki *MHC* zostały scharakteryzowane biochemicznie, częściowo poznano sekwencje aminokwasów je tworzących, a wreszcie sklonowanie i zsek-

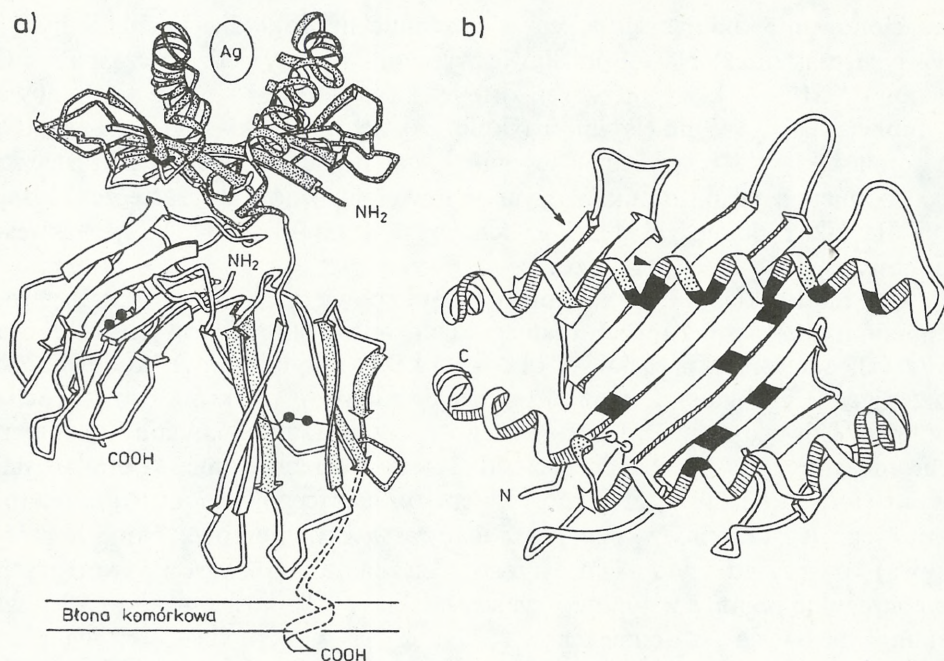


Rys. 1. Schemat budowy cząsteczki *MHC* klasy I. α_1 , α_2 i α_3 — domeny zewnętrzne; TM — region transmembranowy; CY — region cytoplazmatyczny; β_{2m} — β -2-mikroglobulina; ...S...S... — mostek dwusiarczkowy; ψ — łańcuch oligosacharydowy

wencjonowanie kodujących je genów pozwoliło na dokładne poznanie budowy tych cząsteczek. Na tej podstawie wyróżnia się trzy rodzaje cząsteczek (i genów) MHC – klasy pierwszej, drugiej i trzeciej – różniące się budową i funkcją [14]. W niniejszym artykule zajmiemy się klasą I i II MHC, natomiast klasa III nie będzie tu omówiona, ponieważ obejmuje cząsteczki tak odmienne strukturalnie i czynnościowo zarówno od cząsteczek klasy I i II, jak i pomiędzy sobą, że ich przynależność do MHC jest kwestionowana [14].

Cząsteczki klasy I są glikoproteinami powierzchni komórki, heterodimerami złożonymi z dwóch różnych łańcuchów polipeptydowych: łańcucha *alfa* (α), o masie cząsteczkowej około 45 kDa (kilodaltonów), kodowanego przez gen *MHC* klasy I, oraz β -2-mikroglobuliny (β_{2m}), krótkiego łańcucha polipeptydowego (12 kDa) kodowanego przez gen umiejscowiony w innym chromosomie (rys. 1). Łańcuch α składa się z trzech domen globularnych wystawionych na zewnątrz komórki, peptydu łączącego, regionu transmembranowego (tj. przechodzącego przez dwuwarstwową lipidową błonę komórkową) i regionu cytoplazmatycznego. Liczba aminokwasów tworzących poszczególne regiony w typowej cząsteczce klasy I wynosi po około 90 reszt aminokwasowych w domenach α_1 , α_2 i α_3 , 9 w peptydzie łączącym, 25 w regionie transmembranowym i 25–35 w regionie cytoplazmatycznym. Zgodnie ze swym położeniem domeny zewnątrzkomórkowe i region cytoplazmatyczny są hydrofilowe, zaś region transmembranowy jest hydrofobowy. Taki układ regionów hydrofilowych i hydrofobowych zakotwicza cząsteczkę w błonie komórkowej, nie pozwalając jej wysliznąć się przez dwuwarstwową błonę lipidową (rys. 1). Jedna, dwie lub trzy domeny zewnątrzkomórkowe są uglikozylowane, tj. mają przyłączone łańcuchy oligosacharydowe. Dwie reszty cysteiny w domenie α_2 i dwie w domenie α_3 tworzą wewnątrzdomenowe mostki dwusiarczkowe, stabilizując budowę domen. Jednodomenowa, hydrofilna β_{2m} nie jest zakotwiczona w błonie komórkowej, lecz jest niekowalencyjnie połączona z najbliższą w odniesieniu do błony komórkowej domeną łańcucha α (domeną α_3); kontaktuje się również z domenami α_1 i α_2 . β_{2m} oraz domena α_3 mają podobną sekwencję aminokwasów do sekwencji w regionach stałych w cząsteczce immunoglobuliny (przeciwciała). Pozostałe domeny zewnętrzne (α_1 i α_2) nie wykazują takiego podobieństwa i zawierają regiony o dużej zmienności aminokwasów. Głównie w tych regionach stwierdza się różnice przy porównywaniu cząsteczek MHC klasy I kodowanych przez geny alleliczne [3].

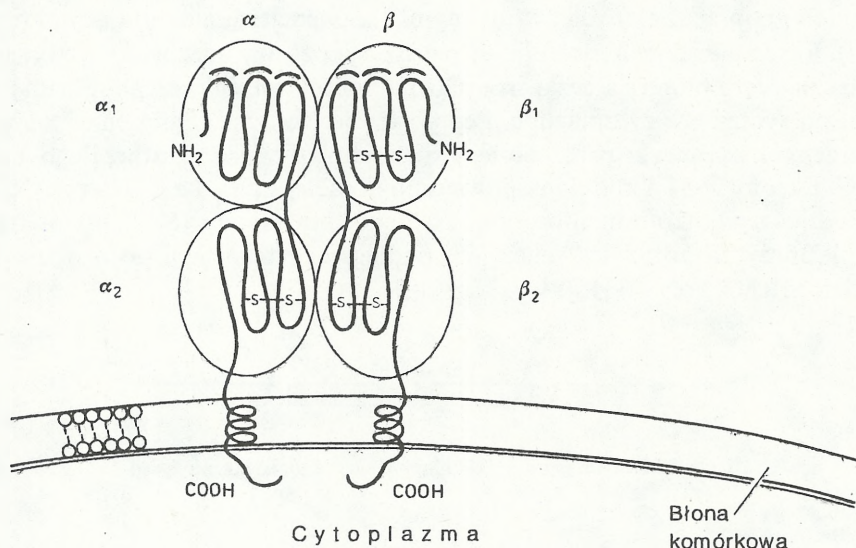
Analiza krystalograficzna wykazała (na przykładzie ludzkich cząsteczek klasy I: HLA-A2 i HLA-A68), że domeny α_1 i α_2 tworzą strukturę podobną do rowu, którego brzegi są utworzone przez dwie spirale α (pochodzące z domen α_1 i α_2), a dno przez arkusze β (tworzone również przez domeny α_1 i α_2). Pozycje zmiennych aminokwasów występują najczęściej na dnie i brzegach rowu (rys. 2) [3].



Rys. 2. Budowa cząsteczki MHC klasy I [3]. a — widok cząsteczki z boku; zaciemniono łańcuch α , β -2-mikroglobulinę pozostawiono białą; b — widok z góry na rów utworzony przez domeny α_1 i α_2 , czarnym kolorem oznaczono pozycje aminokwasów o wysokiej zmienności

Cząsteczki klasy I występują na niemal wszystkich komórkach ciała, z wyjątkiem komórek nerwowych i — u niektórych gatunków — krwinek czerwonych; ich obecność na plemnikach jest kontrowersyjna [14].

Cząsteczki klasy II są również heterodimerami złożonymi z dwóch różnych łańcuchów polipeptydowych, α (34 kDa) i β (29 kDa), połączonych niekowalencyjnie ze sobą. Odmiennie niż w przypadku klasy I, oba łańcuchy są kodowane w obrębie MHC (przez geny klasy II) i oba mają region transmembranowy, przebijający błonę komórkową i zakończony regionem cytoplazmatycznym. Wystająca na zewnątrz komórki część każdego z obu łańcuchów składa się z dwu globularnych domen, z których każda jest zbudowana z około 90 reszt aminokwasowych. Tak zwany peptyd łączący (9–13 reszt) łączy drugą domenę (α_2 lub β_2) z hydrofobowym regionem transmembranowym (23 reszty aminokwasowe). Region cytoplazmatyczny o zmiennej długości (3–20 reszt) jest hydrofilny, podobnie jak domeny zewnątrzkomórkowe i peptyd łączący (rys. 3). Łańcuch α ma przyłączone dwa łańcuchy oligosacharydowe, po jednym w każdej domenie zewnętrznej. Łańcuch β ma jeden łańcuch oligosacharydowy w domenie β_1 . Łańcuchy cukrowe w cząsteczkach klasy I i II są przypuszczalnie takie same w różnych allelach MHC, a różnice antygenowe między allelami wynikają ze zmienności części białkowej cząsteczki (tzn. różnic w sekwencji aminokwasów) [18].



Rys. 3. Schemat budowy cząsteczki MHC klasy II [18]. Oznaczenia jak na rys. 1

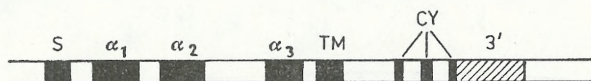
Budowa cząsteczek klasy II nie została dotychczas zanalizowana krystalograficznie. Jednakże znajomość sekwencji aminokwasów oraz właściwości biochemicznych pozwoliła na komputerowe opracowanie modelu cząsteczki klasy II o cechach podobnych do cząsteczki klasy I. Według tego modelu domeny α_1 i β_1 tworzą platformę z arkuszy β podtrzymującą dwie spirale α , analogicznie do rowu utworzonego przez domeny α_1 i α_2 cząsteczki klasy I. Także w cząsteczkach klasy II pozycje zmiennych aminokwasów przypadają głównie na dno i brzegi rowu. Sekwencja aminokwasów w domenach α_2 i β_2 jest podobna do sekwencji w regionach stałych immunoglobulin [20].

Tak więc, mimo różnicy w liczbie domen zewnątrzkomórkowych w białkach klasy I i II, ogólny plan cząsteczki klasy I i II jest podobny: dwie domeny przybłonowe (α_3 i β_{2m} w klasie I, a α_2 i β_2 w klasie II) podpierają dwie domeny zewnętrzne (α_1 i α_2 w klasie I, α_1 i β_1 w klasie II), tworzące rów otwarty u góry cząsteczki.

GENETYKA

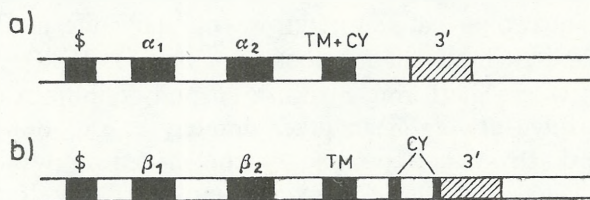
Cząsteczki MHC są kodowane przez geny zgrupowane na jednym chromosomie (poza β_{2m} , kodowaną gdzie indziej i nie zaliczaną do MHC mimo tworzenia kompleksu z łańcuchem α klasy I). Najlepiej poznano geny *MHC* u myszy (kompleks *H-2*) i u człowieka (kompleks *HLA*), lecz w ostatnich latach dzięki zastosowaniu metod biologii molekularnej dokonał się szybki postęp w identyfikacji, klonowaniu i sekwencjonowaniu genów *MHC* u innych kręgowców, od naszych najbliższych krewnych, szympansa i goryla, aż po wigilijnego karpia [9]. Gen klasy I składa się z 7 lub 8 sekwencji kodujących

(eksonów) poprzedzielanych „wtrąconymi” sekwencjami niekodującymi (intronami). Ekson 1 koduje hydrofobowy peptyd sygnałowy, niezbędny do przejścia cząsteczki przez błonę siateczki śródplazmatycznej (retikulum endoplazmatycznego) po syntezie w cytoplazmie. Peptyd ten jest odszczepiany enzymatycznie po przejściu cząsteczki przez błonę i nie wchodzi w skład dojrzałego białka MHC. Eksony 2, 3 i 4 kodują odpowiednio domeny α_1 , α_2 i α_3 . Następny ekson (5) koduje region transmembranowy, a pozostałe eksony (6, 7 i 8) – region cytoplazmatyczny oraz sekwencję nie podlegającą translacji, lecz wchodzącą w skład mRNA (rys. 4) [15].



Rys. 4. Budowa genu MHC klasy I. Oznaczenia jak na rys. 1

Geny klasy II składają się z 5 (geny dla łańcuchów α) lub 6 (geny β) eksonów, kodujących odpowiednio peptyd sygnałowy, dwie domeny zewnętrzne oraz regiony transmembranowy i cytoplazmatyczny, a w końcu sekwencję nie podlegającą translacji (rys. 5) [20].



Rys. 5. Budowa genu MHC klasy II. Oznaczenia jak na rys. 1

Geny poszczególnych klas (I, II i III) tworzą osobne regiony w chromosomie, grupujące szereg genów danej klasy. Rysunek 6 pokazuje regiony klasy I, II i III w kompleksie *HLA*, położonym na krótszym ramieniu chromosomu nr 6 u człowieka. Region klasy I zawiera geny dla łańcuchów α , zaś gen dla β_{2m} , jak wspomniano wcześniej, znajduje się na innym chromosomie. Region klasy II zawiera geny dla łańcuchów α i β , zgrupowane w trzech podregionach: *DR*, *DP* i *DQ*. Każdy z tych podregionów zawiera „swoje” geny α i β . Region klasy III zawiera wiele bardzo różnych genów: obok genów kodujących białka odgrywające rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego (geny układu dopełniacza: *C4*, *C2* i *BF*; geny czynnika martwicy nowotworów: *TNF-A* i *TNF-B*; geny białka szoku cieplnego: *HSP70*) również geny dla białek o funkcji nie związanej z układem immunologicznym (geny enzymów: syntetazy walilo-tRNA i 21-hydroksylazy steroidowej) lub w ogóle nieznaną [22].

Cechą szczególną genów klasy I i II jest ich niezwykle wielki polimorfizm* [3, 14, 15, 17]. Fakt ten znany był już od dość dawna, ponieważ obserwowano odrzucanie przeszczepów tkanek i narządów w większości kombinacji nie spokrewnionych dawców i biorców przeszczepu oraz określono antygeny *MHC* u ludzi, myszy i innych gatunków za pomocą surowic odpornościowych i przeciwciał monoklonalnych. Dopiero jednak zsekwencjonowanie genów *MHC* i poznanie struktury przestrzennej kodowanych przez nie białek pozwoliło na dokładniejszy wgląd w istotę tego polimorfizmu. Okazało się, że najwięcej różnic między allelami w kodowanej przez nie sekwencji aminokwasów występuje w eksonach kodujących najbardziej zewnętrzne domeny (α_1 i α_2 w klasie I, α_1 i β_1 w klasie II). Zmienność ta nie jest przy tym przypadkowa, jak już wspomniano przy omówieniu budowy białek *MHC*: przypada ona głównie na nukleotydy, które kodują aminokwasy znajdujące się na brzegach i dnie rowu utworzonego przez wyżej wspomniane domeny. W dodatku tylko w tych regionach genu, zmiany (mutacje) nukleotydów powodujące zmiany kodowanych przez nie aminokwasów występują częściej, niż można by oczekiwać przy czysto przypadkowym ich powstawaniu i nagromadzeniu się w ciągu ewolucji gatunku. Świadczyć to może o pozytywnej selekcji zmienności w tych miejscach cząsteczki [3, 15].

W innych układach genetycznych (np. allele β_{2m} u myszy; u człowieka nie wykryto różnic osobniczych w β_{2m}) różnice między allelami dotyczą na ogół pojedynczych aminokwasów; w *MHC* klasy I i II allele różnią się często wieloma aminokwasami. Przy tym w przypadku innych białek gen ma zwykle niewiele alleli i jeden z nich, tzw. allel „dziki” (tj. niezmutowany) występuje u znacznej większości osobników gatunku. W *MHC* wiele spośród genów klasy I i II ma bardzo wiele alleli (do około 50 u człowieka i być może ponad 100 u myszy), z których żaden nie przeważa w populacji (nie można wskazać allelu „dzikiego”), lecz większość z nich występuje ze stosunkowo niemałą częstością [14, 17]. Biologiczne znaczenie tej różnorodności staje się zrozumiałe w miarę poznawania funkcji cząsteczek *MHC* klasy I i II.

FUNKCJA CZĄSTECZEK *MHC* KLASY I I II

Cząsteczki klasy I i II pełnią bardzo ważną rolę w s w o i s t y c h fazach odpowiedzi immunologicznej, tj. w tych jej etapach, w których antygen jest swoiście rozpoznawany przez limfocyty T: w zapoczątkowaniu reakcji immunologicznej przez pobudzenie tych limfocytów T, których receptory są w stanie związać ten właśnie antygen na makrofagu lub innej komórce prezentującej; we „współpracy” limfocytów T (nazywanych „helper”, czyli wspomagającymi) z limfocytami B potencjalnie zdolnymi do wytworzenia

* Polimorfizm (wielopostaciowość) genetyczny: występowanie dwóch lub więcej alleli w danej populacji, przy czym każdy u co najmniej 1% osobników.

przeciwniał przeciw temu antygenowi, lecz nie mogącymi tego uczynić bez pomocy limfocytów T; w zabijaniu komórek, mających ten antygen na powierzchni, przez wyspecjalizowane limfocyty T, zwane cytotoksycznymi (tzn. zabójczymi dla komórek) [4].

Już w roku 1974 Zinkernagel i Doherty odkryli, że od myszy zakażonych wirusami można uzyskiwać cytotoksyczne limfocyty T zdolne do zabicia komórek zakażonych wirusem, ale tylko wówczas, jeśli mają taki sam MHC i są zakażone tym samym wirusem co myszy, od których limfocyty T pobrano. Dokładniejsze badania genetyczne wykazały, że elementem MHC rozpoznawanym przez te limfocyty są cząsteczki klasy I. Zjawisko rozpoznawania obcych antygenów przez limfocyty T tylko w kontekście własnych cząsteczek MHC ustroju nazwano „restrykcją MHC”. Wkrótce restrykcję opisano również dla cząsteczek klasy II. Limfocyty T różnią się pod tym względem od limfocytów B, wytwarzających przeciwciała (immunoglobuliny) w odpowiedzi na antygeny rozpoznawane w postaci wolnej, bez połączenia z MHC. Ponieważ jednak limfocyty B na ogół nie są zdolne do samodzielnego pobudzenia przez kontakt z antygenem bez pomocy limfocytów T, więc w efekcie cała odpowiedź immunologiczna zarówno komórkowa, wykonywana przez limfocyty T (np. zabijanie komórek), jak i humoralna, czyli związana z działaniem przeciwciał wytwarzanych i wydzielanych przez limfocyty B, jest kontrolowana przez MHC.

W jaki sposób cząsteczki MHC prezentują obce antygeny limfocytom T i jaka jest w tym rola polimorfizmu MHC?

Krystalograficzna analiza budowy cząsteczki klasy I ujawniła nieznaną cząsteczkę (lub mieszaninę cząsteczek) leżącą w rowie utworzonym przez domeny α_1 i α_2 — przypuszczalnie peptyd pochodzący z proteolitycznej degradacji jakiegoś białka [3]. Za tym, że cząsteczki MHC wiążą i prezentują limfocytom T peptydy pochodzące z degradacji antygenów białkowych, przemawiają następujące fakty:

(1) Położenie rowu na wierzchu cząsteczki czyni go łatwo dostępnym dla receptora limfocytu T, mogącego rozpoznać peptyd leżący w rowie [3].

(2) Doświadczalnie wykazano, że cząsteczka MHC, o której wiadomo, że może prezentować dany antygen białkowy limfocytom T, może wiązać peptyd pochodzący z tego białka. Każda cząsteczka MHC może wiązać dość szeroki zakres peptydów pochodzących z różnych białek, ale różne cząsteczki MHC różnią się między sobą zakresem wiązanych peptydów [3].

(3) Jeżeli komórki prezentujące, mające odpowiedni MHC, inkubować z takim peptydem, który ta cząsteczka MHC wiąże, to po inkubacji komórki są zdolne do prezentowania peptydu limfocytom T o odpowiedniej swoistości [3].

(4) Peptydy otrzymane przez oddysocjowanie i izolację z oczyszczonych cząsteczek MHC klasy I wykazują cechy sekwencji aminokwasów wspólne dla peptydów wiązanych przez daną cząsteczkę MHC [8]. Wykazano, że taki

peptyd, jeśli go podać komórkom mającym odpowiednie MHC, rzeczywiście może być przez nie prezentowany limfocytom T o odpowiedniej swoistości.

(5) Z cytozolu komórek można wyizolować peptydy; skład mieszaniny peptydów różni się w komórkach o różnym MHC, tzn. peptyd wiązany przez daną cząsteczkę MHC można wyizolować tylko z komórek mających tę cząsteczkę MHC. Świadczyć to może o ochronie peptydów związanych przez MHC przed całkowitą degradacją enzymatyczną [7].

(6) Większość pozycji zmiennych aminokwasów w cząsteczce MHC przypada na przypuszczalne miejsce wiązania peptydu (dno i brzegi rowu, patrz tab. 1), i w tych właśnie pozycjach częstość podstawień aminokwasów świadczy o pozytywnej selekcji zmienności. Warianty lub mutanty MHC różniące się aminokwasami w tych pozycjach różnią się też zakresem wiązanych peptydów [3].

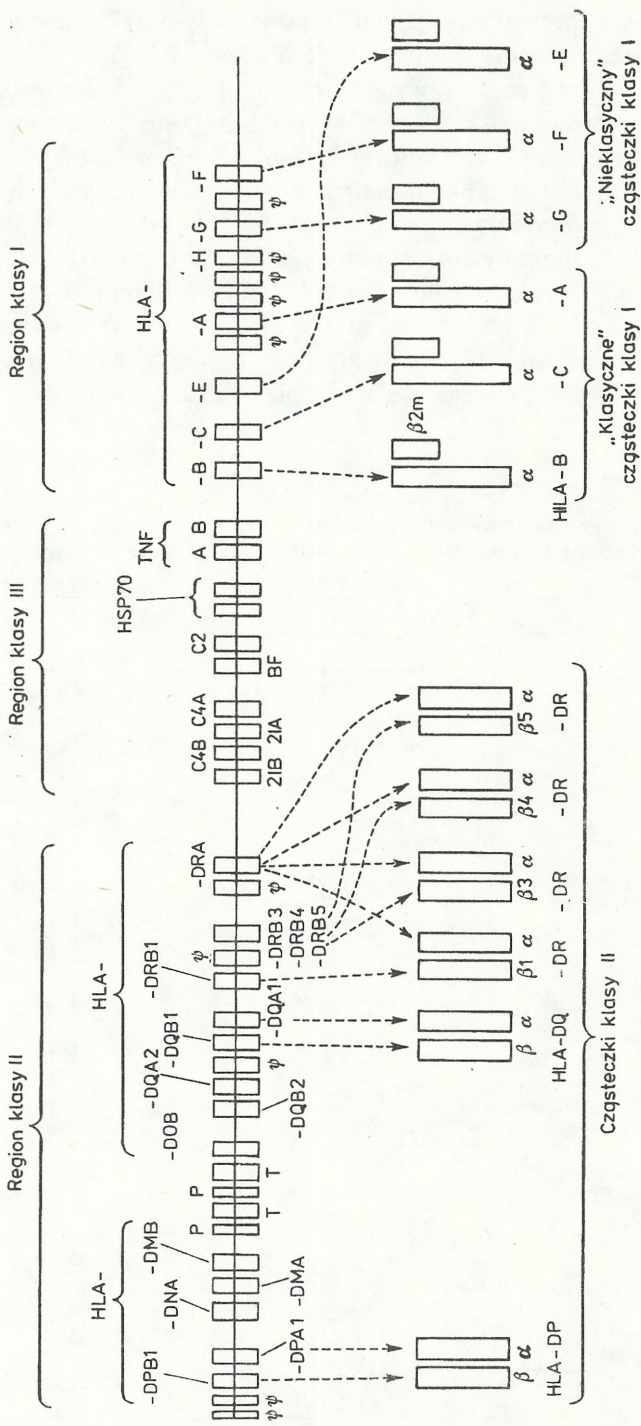
Tabela 1

Pozycje aminokwasów o wysokiej zmienności
w cząsteczkach MHC klasy I (HLA - A, - B i - C) u człowieka*

Domena	Pozycja aminokw.	Zmienność			Potencjalny kontakt
		HLA - A	HLA - B	HLA - C	
α_1	9	+	+	+	Peptyd
	24		+		Peptyd
	45		+		Peptyd
	62	+			TCR + peptyd
	63	+			Peptyd
	67		+		Peptyd
	69		+		TCR
	70		+		Peptyd
	77		+		Peptyd
	80		+		Peptyd
	81		+		Peptyd
	82		+		TCR
	α_2	95	+	+	
97		+	+		Peptyd
99				+	Peptyd
114		+	+		Peptyd
116		+	+	+	Peptyd
152		+		+	Peptyd
156		+	+	+	Peptyd
163			+		TCR + peptyd

* Wg Bjorkman i Parham [3], zmodyfikowane.

Kompleks peptydu z MHC jest rozpoznawany przez limfocyty T za pośrednictwem swojego receptora (TCR = „T cell receptor”, receptor komórki T) o genetyce i budowie podobnej do immunoglobulin, z którymi zresztą

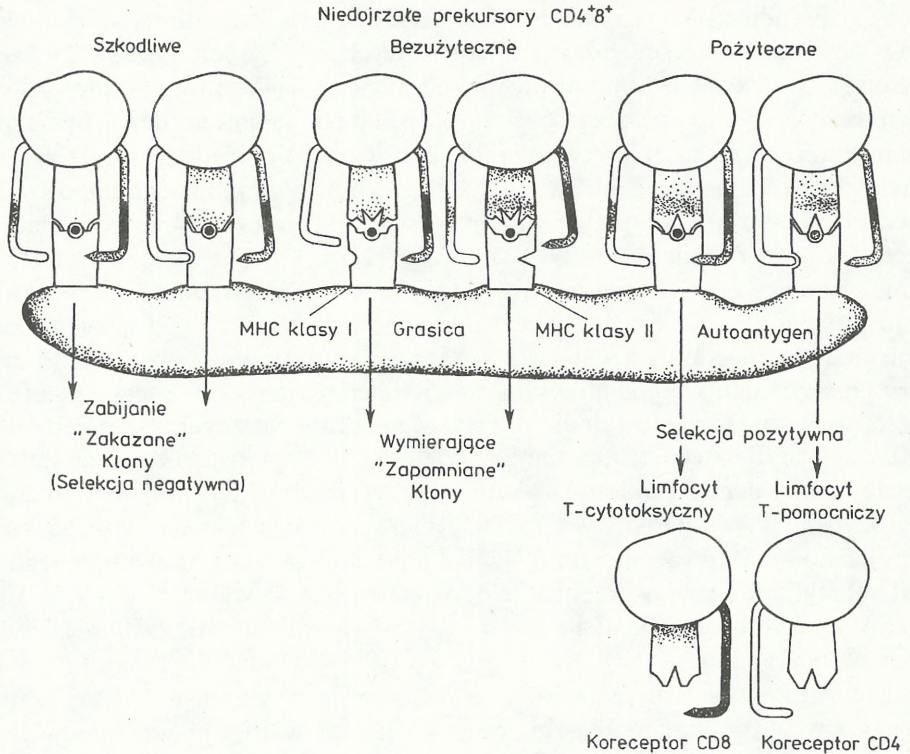


Rys. 6. Mapa regionu HLA (głównego kompleksu zgodności tkankowej człowieka) (wg [22], bardzo uproszczona). ψ — pseudogen; HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G — geny kodujące łańcuchy α cząsteczek klasy I; HLA-DRB, -DQA, -DMA, -DNA, -DPA — geny dla łańcuchów α cząsteczek klasy II; HLA-DRB, -DQB, -DMB, -DOB, -DPB — geny dla łańcuchów β cząsteczek klasy II; P — geny podjednostek proteasomu; T — geny podjednostek transportera peptydów; C2, C4A, C4B — geny kodujące składniki klasycznego szlaku dopełniacza; BF — gen dla czynnika BF alternatywnego szlaku dopełniacza; 21A i 21B — geny 21-hydroksylazy steroidowej

łączy go wspólne pochodzenie ewolucyjne. TCR jest heterodimerem składającym się z dwóch łańcuchów polipeptydowych, z których każdy ma część zmienną (o sekwencji aminokwasów odmiennej w receptorach limfocytów T o różnej swoistości) i część stałą. Mechanizm somatycznego tworzenia różnorodności receptorów w różnych limfocytach T jest złożony. Jest on analogiczny do mechanizmu tworzenia różnorodności immunoglobulin (patrz artykuł M. J a n u s z w tym samym zeszycie „Kosmosu”) i został dokładnie omówiony w pracach I g n a t o w i c z a [11] i D a v i s a [6]. Dla celów niniejszego artykułu wystarczy powiedzieć, że w materiale genetycznym każdej komórki ciała znajduje się szereg segmentów genowych kodujących część zmienną oraz segmenty kodujące część stałą. W czasie dojrzewania limfocyty T w grasicy jeden z segmentów dla części zmiennej łączy się z segmentem dla części stałej (z włączeniem dodatkowych segmentów łączących), tworząc funkcjonalny gen dla receptora, natomiast odcinek DNA pierwotnie znajdujący się między tymi segmentami jest usuwany przez wycięcie. W ten sposób w różnych limfocytach w przypadkowy sposób wybierane są różne segmenty zmienne, przy czym dodatkowa zmienność wynika z łączenia się segmentu zmiennego ze stałym. Oblicza się, że w organizmie człowieka może się wytworzyć ponad 10^{15} różnych receptorów [6]. Daje to możliwość rozpoznania ogromnej liczby różnych antygenów.

Przypadkowość tworzenia różnych receptorów wyklucza możliwość zapobiegania powstawaniu receptorów rozpoznających własne białka ustroju. Podobnie cząsteczki MHC, wiążące peptydy pochodzące z enzymatycznej degradacji białek, mogą wiązać zarówno peptydy „obce” (wirusowe, bakteryjne itp.), jak i peptydy wywodzące się z własnych białek organizmu, stanowiące ogromną większość dostępnych peptydów. Organizm musi więc zapobiegać powstawaniu reakcji autoimmunologicznych, tj. pobudzaniu limfocytów T o receptorach rozpoznających kompleksy własnych peptydów ustrojowych z własnymi cząsteczkami MHC, a jednocześnie zapewnić sobie zdolność do odpowiedzi na obce antygeny. W grasicy dojrzewają i wychodzą z niej do innych narządów limfatycznych tylko te klony* limfocytów T, których receptory oddziałują z własnymi cząsteczkami MHC ustroju (selekcja pozytywna). Jednakże limfocyty T mające receptory o wysokim powinowactwie do własnej cząsteczki MHC lub do kompleksu tej cząsteczki z peptydem pochodzącym z własnego białka, a więc komórki potencjalnie zagrażające organizmowi reakcją autoagresywną (tzw. „zakazane klony”), nie opuszczają grasicy, lecz są eliminowane na miejscu (selekcja negatywna). Te niedojrzałe limfocyty w grasicy, które nie wytworzyły funkcjonalnego receptora lub których receptory nie

* Klon (ang. „clone”) komórkowy: komórki powstałe przez podziały z jednej komórki wyjściowej i realizujące ten sam, co ona, program genetyczny (markery powierzchniowe, produkowane i wydzielane białka itd.). Tu chodzi o komórki wywodzące się z limfocyty, w którym zaszła rearanżacja genu dla TCR i mające ten właśnie TCR na powierzchni.

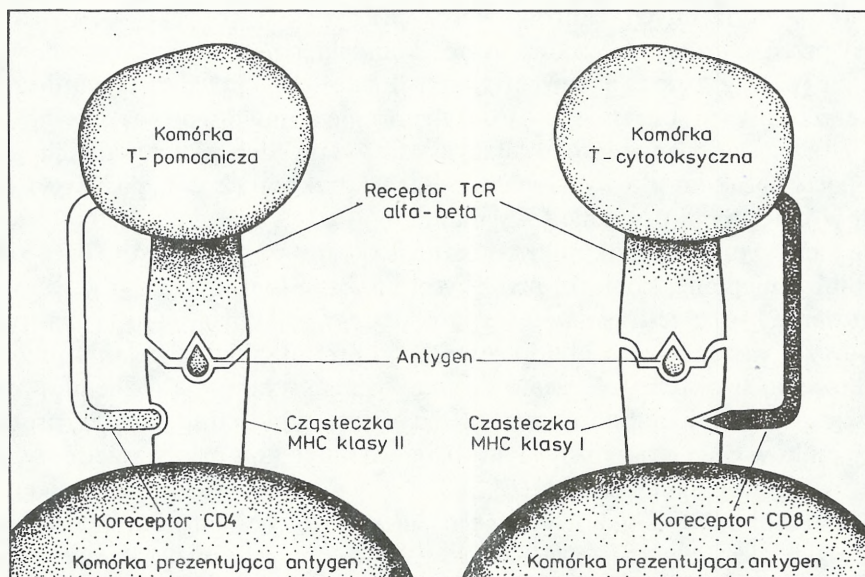


Rys. 7. Dojrzewanie limfocytów T w grasicy [4]. Szczegóły w tekście, s. 359 i 360.

reagują w ogóle z żadną spośród cząsteczek MHC ustroju, nie otrzymują bodźca do dalszego rozwoju („zapomniane klony”) i również giną w grasicy (rys. 7). Dojrzałe limfocyty T, o receptorach słabo oddziałujących z własnym MHC, mogą później, przypadkowo, silnie wiązać jakiś obcy peptyd prezentowany przez MHC. Wciąż wielka – mimo selekcji negatywnej, eliminującej znaczną część klonów – liczba różnych receptorów powoduje, że wśród limfocytów T znajdzie się najczęściej komórka zdolna do odpowiedzi na dany antygen. Tak więc zestaw cząsteczek MHC danego osobnika wpływa na jego repertuar receptorów limfocytów T [4]. Dojrzałe limfocyty T „ignorują” większość cząsteczek MHC na powierzchni komórek ciała, ponieważ zawierają one peptydy pochodzące z własnych białek ustroju. Ulegają natomiast pobudzeniu, gdy napotkają komórkę mającą na swej powierzchni kompleksy MHC z obcym peptydem przypadkowo silnie wiążące się z receptorem danego limfocyta T. Obecność obcego peptydu w zaledwie 0,3–1% cząsteczek MHC na powierzchni komórki już wystarcza, aby mogła pobudzić swoiste limfocyty T (10). Wówczas klon limfocytów ulega namnożeniu, zapoczątkowując reakcję immunologiczną.

*

Dwu klasom cząsteczek MHC, prezentującym peptydy antygenowe, odpowiadają dwie subpopulacje limfocytów T: wspomniane już limfocyty T wspomagające („helper”) i cytotoksyczne. O tym, że są to dwie odrębne subpopulacje komórek, wiadomo już od ponad 15 lat, dzięki odkryciu najpierw u myszy, a później u człowieka, że można je odróżnić od siebie na podstawie występowania na ich powierzchni cząsteczek CD4 i CD8 identyfikowanych przez odpowiednie przeciwciała [13]. Tak więc komórki wspomagające nie mają CD8, lecz mają CD4 (są określane jako CD4⁺), a komórki cytotoksyczne są CD8⁺. W ostatnich latach okazało się, że związek funkcji (wspomagająca czy cytotoksyczna) z markerem powierzchniowym (CD4 czy CD8) nie jest absolutny, tzn. można wykazać istnienie komórek wspomagających CD8⁺ i komórek cytotoksycznych CD4⁺. Znacznie ściślejszy natomiast jest związek między obecnością CD4 lub CD8 a rozpoznawaną klasą MHC: limfocyty CD4⁺ mogą rozpoznawać zarówno obce antygeny w połączeniu z własnym MHC klasy II danego osobnika, jak i obce antygeny MHC klasy II; limfocyty CD8⁺ mogą rozpoznawać antygeny w połączeniu z własnym MHC klasy I, jak również obce MHC klasy I. Cząsteczki CD4 i CD8 są nie tylko markerami czynnościowo odrębnych subpopulacji limfocytów T, ale i strukturami bezpośrednio zaangażowanymi w funkcję tych komórek: wykazano, że cząsteczki CD4 i CD8 wzmacniają wiązanie kompleksu obcy antygen/MHC przez swoisty receptor limfocytu T (TCR), oddziałując z niezmiennymi regionami cząsteczki MHC.



Rys. 8. Cząsteczki odgrywające rolę w rozpoznawaniu kompleksu MHC-peptyd antygenowy przez limfocyt T [4]. Szczegóły w tekście, s. 361 i 362.

Cząsteczka CD8 oddziałuje z domeną α_3 cząsteczki klasy I, a cząsteczka CD4 z domeną β_2 cząsteczki klasy II. Stąd bierze się korelacja subpopulacji limfocytów T ($CD4^+$ i $CD8^+$) z rozpoznawaną klasą MHC (rys. 8).

To, czy TCR będzie reagował z cząsteczką MHC klasy I, czy z cząsteczką klasy II, nie jest z góry zdeterminowane przez jego strukturę. Niedojrzałe limfocyty T w grasicy mają na powierzchni zarówno CD4, jak CD8. Dopiero kontakt limfocyta o danym receptorze (TCR) z „pasującą” do niego cząsteczką MHC klasy I albo II wyznacza jego dalszy rozwój odpowiednio w kierunku komórki $CD8^+$ albo $CD4^+$ (ryc. 7). Zatem MHC danego osobnika wyznacza drogę rozwoju poszczególnych klonów limfocytów T. Brak miejsca nie pozwala na szersze omówienie tego interesującego i ważnego problemu; zainteresowanych odsyłamy do artykułu von Boehmera i Kisielowa w polskim wydaniu „Scientific American” [4]. Na tym wszakże nie kończy się rola cząsteczek CD4 i CD8: po rozpoznaniu antygeny przez TCR, biorą one udział w przewodzeniu bodźca pobudzającego do wnętrza komórki [1]. Ale to już „całkiem inna historia”, jako że mechanizmy aktywacji komórki wykraczają poza ramy tego artykułu.

*

Jaki jest biologiczny sens istnienia dwu klas cząsteczek MHC, prezentujących peptydy antygenowe dwu odrębnym subpopulacjom limfocytów T?

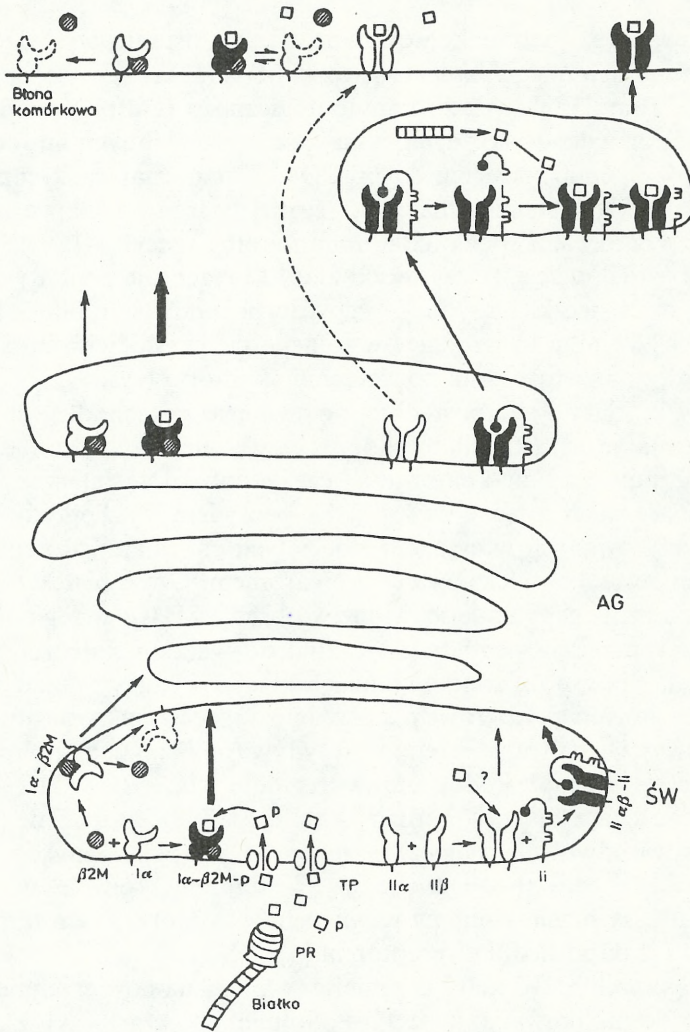
Układ immunologiczny musi bronić organizm przed dwoma rodzajami czynników patogennych (chorobotwórczych):

(1) przed patogenami zakażającymi komórki i namnażającymi się w ich wnętrzu (wirusy, bakterie wewnątrzkomórkowe) oraz przed zmianami w komórce szkodliwymi dla ustroju (np. transformacja nowotworowa);

(2) przed patogenami rozwijającymi się w płynach ciała i innych przestrzeniach pozakomórkowych (bakterie zewnątrzkomórkowe, pasożyty) oraz przed wydzielanymi przez nie toksynami.

W pierwszym przypadku najskuteczniejszą formą obrony jest zabicie zakażonej lub zmienionej komórki przez cytotoksyczne limfocyty T, aby zapobiec namnożeniu i rozprzestrzenianiu się patogenu. W drugim — stymulacja (przez limfocyty T wspomagające) limfocytów B do produkcji i wydzielania przeciwciał, które po swoistym połączeniu się z antygenem wyzwalają różne nieswoiste mechanizmy reakcji immunologicznej (aktywacja układu dopełniacza, produkcja czynników chemotaktycznych zwabiających inne komórki w miejsce wtargnięcia patogenu, fagocytoza itp.).

Cząsteczki MHC klasy I, obecne na niemal wszystkich komórkach ciała, mogą dzięki temu sygnalizować zakażenie lub zmiany nowotworowe w tych komórkach, prezentując peptydy pochodzące z produkowanych wewnątrz komórki białek obcych lub patologicznie zmienionych. Mogą one być rozpoznawane przez cytotoksyczne limfocyty $CD8^+$. W ten sposób patogen nie może



Rys. 9. Schemat łączenia się cząsteczek MHC klasy I i II z peptydami i ich transportu na powierzchnię komórki (wg [5], zmodyfikowany)

Szlak cząsteczek klasy I: Łańcuch α ($I\alpha$) i $\beta 2m$ tworzą kompleks w siateczce wewnątrzplazmatycznej (ŚW). Kompleks bez peptydu (p) jest nietrwały, a pusty $I\alpha$ może ulec degradacji w ŚW. Peptydy powstają wskutek degradacji cytosolowych białek przez proteasom (PR) i przechodzą do ŚW za pośrednictwem transportera peptydów (TP). W obecności peptydu $I\alpha$, $\beta 2m$ i peptyd tworzą trwały kompleks, który wędruje na powierzchnię komórki i może prezentować peptyd limfocytowi T o odpowiednio swoistym receptorze. Na powierzchni komórki część kompleksów $I\alpha$ - $\beta 2m$ -p, o słabo związanym peptydzie, może dysocjować. Puste łańcuchy $I\alpha$ mogą wiązać peptydy pochodzenia zewnętrznego i $\beta 2m$, tworząc trwałe kompleksy, lub mogą ulec degradacji.

Szlak cząsteczek klasy II: Łańcuchy α ($II\alpha$) i β ($II\beta$) klasy II łączą się w ŚW z łańcuchem niezmiennym (Ii) tworząc stabilny kompleks trzech podjednostek ($II\alpha$ - $II\beta$ -Ii), mający zasłonięte miejsca wiązania peptydów. Kompleks ten jest transportowany z ŚW poprzez aparat Golgiego (AG) do endosomu. Tu Ii zostaje proteolitycznie przecięty, co pozwala cząsteczce $II\alpha$ - $II\beta$ wiązać peptyd. Peptydy pochodzą z degradacji w endosomie białek pobranych spoza komórki. Związanie peptydu być może stanowi sygnał do dalszej degradacji Ii i transportu kompleksu $II\alpha$ - $II\beta$ -p na powierzchnię komórki, gdzie może on mieć kontakt z limfocytym T o odpowiednim receptorze. Niewielka część kompleksów $II\alpha$ - $II\beta$ może się tworzyć w ŚW bez udziału Ii i przejść na powierzchnię komórki, gdzie mogą prezentować peptydy pobrane z otoczenia i, być może, także peptydy pochodzące z białek cytosolowych, przyłączone już w ŚW.

się ukryć nawet we wnętrzu komórki, bo i tam zostanie wysłędzony przez „policję immunologiczną”. Z kolei cząsteczki MHC klasy II występują w zasadzie tylko na komórkach układu immunologicznego (limfocytach B, makrofagach, komórkach dendrytycznych, a nawet na pobudzonych limfocytach T), dzięki czemu wspomagające limfocyty $CD4^+$, rozpoznające kompleks peptyd – cząsteczka klasy II, nie „marnują” swojej energii na jałowe usiłowania współpracy z komórkami spoza układu immunologicznego [4].

Jak to się jednak dzieje, że cząsteczki klasy I prezentują peptydy wewnątrzkomórkowe, a cząsteczki klasy II – peptydy pochodzące z białek zewnątrzkomórkowych? Wynika to z różnicy w transporcie cząsteczek obu klas MHC z miejsca syntezy w cytozolu na powierzchnię komórki (rys. 9).

Łańcuchy α klasy I bezpośrednio po syntezie przechodzą do siateczki wewnątrzplazmatycznej (reticulum endoplazmatycznego), a stamtąd są transportowane na powierzchnię komórki. W czasie pobytu w siateczce wewnątrzplazmatycznej łańcuch α łączy się z β_{2m} i z peptydem [5]. Peptydy pochodzą z białek syntetyzowanych w cytozolu i pociętych enzymami proteolitycznymi zorganizowanymi w kompleks zwany proteasomem. Część białek proteasomu jest kodowana przez geny umiejscowione w obrębie MHC, w regionie klasy II (rys. 6) [21]. W przejściu peptydu z cytozolu do wnętrza siateczki wewnątrzplazmatycznej, gdzie może spotkać łańcuch klasy I z pustym jeszcze (tzn. nie zajęty przez inny peptyd) rowem pośredniczy specjalna struktura (heterodimer białkowy) zwana transporterem peptydów (oba łańcuchy polipeptydowe tego dimeru są również kodowane w regionie klasy II MHC [12, 19]). Połączenie łańcucha α z β_{2m} jest bardziej stabilne, jeżeli jednocześnie przyłączony jest peptyd, i odwrotnie: połączenie łańcucha α z peptydem jest silniejsze, jeśli towarzyszy temu przyłączenie β_{2m} . Stabilne kompleksy łańcucha α – peptyd – β_{2m} są przenoszone na powierzchnię komórki. Tam mogą napotkać limfocyt T z odpowiednim receptorem [5].

Droga cząsteczek MHC klasy II z miejsca syntezy na powierzchnię komórki jest bardziej skomplikowana (rys. 9). Podobnie jak cząsteczki klasy I, po syntezie przechodzą one do siateczki wewnątrzplazmatycznej. Tutaj łączą się z tzw. łańcuchem niezmiennym (Ii = invariant chain; nazwano go tak, ponieważ w przeciwieństwie do cząsteczek MHC nie wykazuje zmienności osobniczej), kodowanym poza MHC, w innym chromosomie. Uważa się obecnie, że Ii pełni dwójaką rolę: (1) zasłania rów w cząsteczce klasy II, chroniąc go przed związaniem peptydu pochodzenia wewnątrzkomórkowego, zanim cząsteczka MHC dotrze do miejsca, gdzie może spotkać peptyd pochodzenia zewnątrzkomórkowego; (2) umożliwi przejście cząsteczki klasy II z siateczki wewnątrzplazmatycznej poprzez aparat Golgiego do endosomów, czyli pęcherzyków utworzonych przez wpuklenie i zamknięcie błony komórkowej wokół płynu pobranego z otoczenia. Płyn ten zawiera rozpuszczone białka pochodzące zarówno z ustroju (białka surowicy i inne), jak i ewentualnie obce białka produkowane przez intruzów – bakterie i pasożyty. Również białka produkowane

wane przez bakterie i wirusy wewnątrz komórek ciała, uwolnione po zabiciu komórki przez patogen, mogą się w ten sposób dostać do wnętrza żywej, jeszcze nie zakażonej komórki. Także różne receptory występujące na powierzchni komórki wiążą różne białka i peptydy – hormony, czynniki wzrostowe itp. Wszystkie te białka po pobraniu przez komórkę do endosomu ulegają stopniowemu trawieniu enzymatycznemu, aż wreszcie w lizosomach ulegają całkowitej degradacji do aminokwasów. Jednakże, zanim to nastąpi, peptydy pochodzące z częściowo strawionych białek mogą być związane przez cząsteczki MHC klasy II napotkane w endosomie. Po wejściu kompleksu cząsteczka klasy II-łańcuch Ii do endosomu łańcuch Ii zostaje częściowo odszczepiony przez enzym proteolityczny, odsłaniając w ten sposób miejsce wiążące peptyd na cząsteczce MHC. Poszczególne etapy tego procesu nie są jeszcze dobrze znane, lecz być może związanie peptydu powoduje odłączenie i/lub degradację pozostałej części łańcucha niezmiennego. Cząsteczka klasy II z przyłączonym peptydem wędruje teraz na powierzchnię komórki, gdzie może go prezentować limfocytom T [5].

Tak więc rozdzielenie szlaków transportu cząsteczek MHC klasy I i II na powierzchnię komórki i udział $\beta 2m$ i Ii w tych procesach powoduje segregację peptydów pochodzenia wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego wiązanych przez cząsteczki MHC obu klas. W rezultacie antygeny wewnątrzkomórkowe są prezentowane limfocytom $CD8^+$ oddziałującym z cząsteczkami klasy I obecnymi na powierzchni niemal wszystkich komórek, a antygeny pochodzące spoza komórki – limfocytom $CD4^+$ oddziałującym z cząsteczkami klasy II występującymi na komórkach układu immunologicznego. Dzięki temu patogeny namnażające się w różnych komórkach ciała mogą zostać zniszczone przez zabicie produkujących je komórek, zaś patogeny pozakomórkowe i ich produkty (np. toksyny) mogą być neutralizowane przez reakcje immunologiczne wyzwalane przez opłaszczenie antygeny przeciwciałem. Ten dualizm układu immunologicznego nie jest jednak absolutny: antygeny patogenów wewnątrzkomórkowych mogą po rozpadzie zakażonej komórki być pobrane przez inne komórki i prezentowane przez cząsteczki MHC klasy II, wyzwalając ciąg reakcji: limfocyt $CD4^+$ → limfocyt B → swoiste przeciwciało → nieswoiste mechanizmy obronne (opsonizacja, chemotaksja, fagocytoza, liza) doprowadzające do zniszczenia komórek produkujących patogeny i mających ich antygeny na powierzchni. Podobnie limfocyty $CD4^+$ mogą niekiedy bezpośrednio zabijać komórki zakażone, rozpoznając antygen patogenu prezentowany przez cząsteczkę MHC klasy II.

Powróćmy teraz do pytania postawionego na wstępie: jakie jest biologiczne znaczenie różnic w MHC między osobnikami tego samego gatunku?

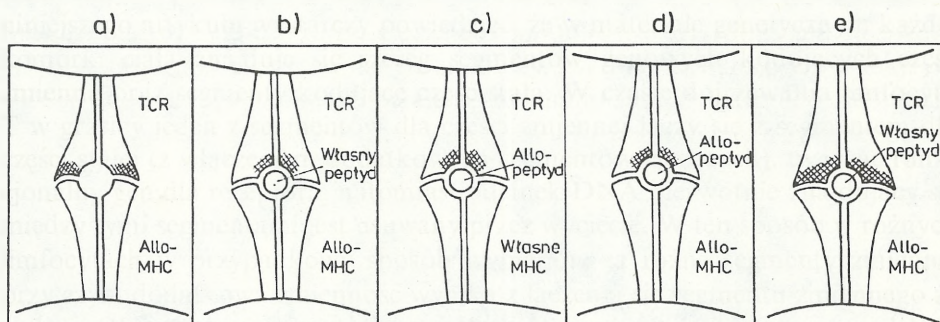
Jak już powiedziano wcześniej, każda cząsteczka MHC (klasy I i II) może wiązać duży, lecz ograniczony zakres różnych peptydów [15]. Zwykle w organizmie występują dwa lub trzy rodzaje cząsteczek klasy I (u człowieka

HLA-A, -B i -C)* i dwa do czterech rodzajów cząsteczek klasy II (np. HLA-DR, -DP i -DQ; u wielu ludzi są dwa rodzaje cząsteczek DR: DR $\alpha\beta_1$ oraz DR $\alpha\beta_3$ lub DR $\alpha\beta_4$ lub DR $\alpha\beta_5$, patrz rys. 6). Każdy z tych rodzajów cząsteczek wiąże inne peptydy własnoustrojowe, wywołując na nie tolerancję (brak odpowiedzi immunologicznej) przez delecję odpowiednich klonów limfocytów T w czasie dojrzewania w grasicy lub przez funkcjonalne unieczynnienie (tzw. klonalną anergię) klonów limfocytów T w tych tkankach, gdzie te antygeny są prezentowane. Jednakże nie wszystkie peptydy ustrojowe są wiązane przez cząsteczki MHC danego osobnika. Dzięki temu „dziury”, czyli „plamki ślepe” w repertuarze limfocytów T wywołane przez selekcję negatywną i klonalną anergię nie są tak wielkie, by uniemożliwiały rozpoznawanie i odpowiedź na obce antygeny [15]. Zdarzają się jednak patogeny, których antygeny przypominają własne białka danego osobnika i w ten sposób trafiają w owe „dziury” w repertuarze jego limfocytów T. Patogen taki może wniknąć i rozwinąć swoją szkodliwą działalność u tego osobnika bez wywoływania reakcji immunologicznej. Ponieważ jednak u różnych osobników gatunku (np. *Homo sapiens*) występują różne allele MHC, gatunek jako całość może przeżyć konfrontację z wielkim spektrum patogenów. Nawet gdy epidemia u ludzi lub epizooocja u zwierząt powoduje śmierć wielu osobników, to jednak ci, których zestaw cząsteczek MHC umożliwia wiązanie i prezentację antygenów czynnika zakaźnego, a wyprofilowany przez ten zestaw MHC repertuar limfocytów T pozwala na skuteczną obronę immunologiczną, mogą przeżyć infekcję i pozostawić potomstwo odporniejsze na dany patogen niż populacja wyjściowa. Przykładem braku odporności na patogen w populacji, która się jeszcze z nim nie zetknęła, były fatalne dla mało liczebnych plemion Indian amerykańskich epidemie ospy zawleczone (nieraz celowo) przez kolonistów europejskich. Im liczniejsza populacja i im większy w niej polimorfizm MHC, tym większą ma ona szansę przeżycia takiej epidemii. Jednym z rzadkich wśród ssaków wyjątków od tej reguły jest chomik syryjski, u którego nie udało się wykryć polimorfizmu cząsteczek (ani genów) MHC klasy I (przy pewnym jednakże polimorfizmie w klasie II). Gęstość populacji tego gatunku jest jednak bardzo mała, a poszczególne osobniki żyją samotnie, stykając się z innymi osobnikami swego gatunku (płci odmiennej) tylko na krótki czas aktu płciowego, więc sposobności do wzajemnego zakażenia się nie mają wiele [14].

Ceną wszakże, jaką płacimy za różnorodność cząsteczek MHC w populacji ludzkiej, jest brak zgodności tkankowej między komórkami od różnych osób. Ten brak zgodności uwidocznia się w przypadku przeszczepów obcych komórek, tkanek i narządów jako dwa typy reakcji: reakcja odrzucania przeszczepu

* Dla jasności wywodu pomijamy tu tzw. „nieklasyczne” cząsteczki klasy I (u człowieka HLA-E, -F i -G, patrz ryc. 6), które występują w znacznie mniejszej ilości i tylko na niektórych komórkach, są niepolimorficzne lub b. mało polimorficzne i ich zdolność do prezentacji obcych antygenów nie jest znana.

przez jego biorcę (przy przeszczepianiu obcej tkanki nielimfoidalnej, tj. spoza układu immunologicznego, np. nerki, serca, skóry) oraz reakcja przeszczepu przeciw gospodarzowi (przy przeszczepianiu komórek limfoidalnych osobie z upośledzoną funkcją układu immunologicznego; np. przy przeszczepianiu odmiennego pod względem MHC szpiku obecne w przeszczepie limfocyty T mogą rozpoznać obce dla nich antygeny MHC gospodarza, czyli biorcy, i zapoczątkować reakcję przeciw jego tkankom).



Rys. 10. Modele rozpoznawania alloantygeny MHC przez limfocyt T. TCR — receptor limfocyty T; allo-MHC — allogeniczna cząsteczka MHC; allopeptyd — peptyd pochodzący z allo-MHC. Zakresowano region TCR rozpoznający obcy antygen

Do niedawna sądzono, że to właśnie same allogeniczne (genetycznie różne) cząsteczki MHC są rozpoznawane przez limfocyty T. Sprawa nie jest jednak tak prosta. Analiza pozycji zmiennych aminokwasów w cząsteczkach MHC (zarówno klasy I, jak i II) pokazuje, że wprawdzie allogeniczne cząsteczki MHC w niektórych przypadkach rzeczywiście się różnią aminokwasami w pozycjach przypuszczalnego kontaktu z receptorem limfocyty T (TCR) i wówczas limfocyty T mogą te różnice rozpoznawać bezpośrednio (rys. 10a), ale największa zmienność występuje na dnie i brzegach rowu, czyli miejsca wiązania peptydu (rys. 2 i tab. 1). Różnice w tych pozycjach nie mogą być bezpośrednio „dostrzegane” przez limfocyty T, natomiast mogą wpływać — i często wpływają — na wiązanie peptydów prezentowanych tym limfocytom. W sytuacji, gdy różnice występują tylko w rowie, limfocyt T rozpoznaje nie samą allogeniczną cząsteczkę MHC jako obcą (ponieważ w dostępnych jego receptorowi miejscach nie ma różnic między własnym a obcym MHC), tylko taki peptyd pochodzący z własnoustrojowego białka, który nie jest wiązany przez cząsteczki MHC danego osobnika, natomiast może być związany i zaprezentowany przez obcą cząsteczkę MHC (rys. 10b). Peptyd taki, nie będąc prezentowanym przez własne MHC w czasie rozwoju limfocytów T w grasicy, nie wywołał tolerancji i może pobudzać limfocyty T do odpowiedzi tak jak obcy antygen (jest postrzegany przez gospodarza jako coś obcego, mimo iż może pochodzić od niego lub z białka identycznego u dawcy i biorcy!). Wreszcie allogeniczna

cząsteczka MHC może zostać pobrana i częściowo strawiona przez komórkę gospodarza, a produkty jej degradacji — peptydy — mogą być prezentowane limfocytom T gospodarza przez jego własne cząsteczki MHC (rys. 10c). Istnieją dowody doświadczalne na wszystkie te trzy sytuacje [2, 16]. Oczywiście można sobie wyobrazić również szereg sytuacji pośrednich, np. prezentację allogenicznego peptydu MHC przez taką samą lub inną allogeniczną cząsteczkę MHC (rys. 10d) lub równoczesne rozpoznanie przez limfocyt T zarówno samej obcej cząsteczki MHC, jak i prezentowanego przez nią peptydu nie wiązanego przez własne cząsteczki MHC ustroju (rys. 10e). Różnorodność tych reakcji stanowi utrapienie dla transplantologów, ale dokładne ich poznanie umożliwi skuteczniejsze zapobieganie odrzucaniu przeszczepów i reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi w przyszłości.

PIOTR KUŚNIERCZYK

MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ANTIGENS: STRUCTURE, GENETICS AND BIOLOGICAL FUNCTION

S u m m a r y

The major histocompatibility complex (MHC) class I molecules are glycoprotein heterodimers of a heavy (α) and light (β -2-microglobulin, β_{2m}) chains, of which only α chain is encoded in the MHC region. MHC class II molecules are also heterodimers of α and β chain, both MHC region-encoded. Both class I and class II molecules exhibit extreme genetic polymorphism and function as antigen-presenting molecules. Class I molecules bind antigenic peptides derived from intracellular proteins and present them to $CD8^+$ T lymphocytes. Class II molecules bind peptides derived from extracellular proteins and present them to $CD4^+$ T lymphocytes. This dichotomy is a consequence of a distinct traffic pattern of class I and II molecules from the site of their synthesis to the cell surface, and of the recognition of class I and II monomorphic domains on the antigen-presenting cell by $CD8$ and $CD4$ coreceptors of the T cell, respectively. The role of MHC polymorphism and of distinct mechanisms for presentation of endo- and exogenous antigens in the defence of the organism against pathogens is discussed.

LITERATURA

1. Alexander D. R., Cantrell D. A. — *Kinases and phosphatases in T-cell activation*. Immunol. Today, 10: 200–205, 1989.
2. Benoist C., Mathis D. — *Demystification of the alloresponse*. Curr. Biol., 1: 143–144, 1991
3. Bjorkman P. J., Parham P. — *Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules*. Annu. Rev. Biochem., 59: 253–288, 1990.
4. Boehmer H. von, Kisielow P. — *Jak układ immunologiczny poznaje sam siebie*. Świat Nauki, grudzień: 48–56, 1991.
5. Braciale T. J., Braciale V. L. — *Antigen presentation: structural themes and functional variations*. Immunol. Today, 12: 124–129, 1991.
6. Davis M. M.: *T cell receptor gene diversity and selection*. Ann. Rev. Biochem., 59: 475–496, 1990.

7. Falk K., Rotzschke O., Rammensee H. G. — *Cellular peptide composition governed by major histocompatibility complex class I molecules*. Nature, 348: 248–251, 1990.
8. Falk K., Rotzschke O., Stefanović S., Jung G., Rammensee H.-G. — *Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules*. Nature, 351: 290–296, 1991.
9. Flajnik M. F., Canel C., Kramer J., Kasahara M. — *Evolution of the major histocompatibility complex: Molecular cloning of major histocompatibility complex class I from the amphibian Xenopus*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 537–541, 1991.
10. Harding C. V. — *Pathways of antigen processing*. Curr. Op. Immunol., 3: 3–9, 1991.
11. Ignatowicz L.: *Receptory dla antygeny na limfocytach T*. Post. Hig. Med. Dośw., 43: 1–12, 1989.
12. Kelly A., Powis S., Kerr L.-A., Mockridge I., Elliott T., Bastin J., Uchańska-Ziegler B., Ziegler A., Trowsdale J., Townsend A. — *Assembly and function of the two ABC transporter proteins encoded in the human major histocompatibility complex*. Nature, 355: 641–644, 1992.
13. Kisielow P. — *Obraz limfocytów T w „oczach” limfocytów B, czyli o wykorzystaniu przeciwciał w badaniach nad dojrzewaniem, różnorodnością, funkcją i swoistością komórek różnicujących się pod wpływem grasicy*. Post. Hig. Med. Dośw., 38: 577–599, 1984.
14. Klein J. — *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. J. Wiley and Sons, New York-Chichester-Brisbane-Toronto-Singapore, 1986.
15. Lawlor D. A., Zemmour J., Ennis P. D., Parham P. — *Evolution of class-I MHC genes and proteins: from natural selection to thymic selection*. Annu. Rev. Immunol., 8: 23–63, 1990.
16. Lechler R., Lombardi G. — *Structural aspects of allorecognition*. Curr. Op. Immunol., 3: 715–721, 1991.
17. Matej H. — *Główny kompleks zgodności tkankowej*. [W:] Immunologia, red. S. Mackiewicz, PZWL, Warszawa 1991, s. 164–183.
18. Mengle-Gaw L., McDevitt H. O. — *Genetics and expression of mouse Ia antigens*. Annu. Rev. Immunol., 3: 367–396, 1985.
19. Parham P. — *Transporters of delight*. Nature, 348: 674–675, 1990.
20. Rask L., Jonsson A.-K., Svensson A.-C., Gustafsson K., Andersson L. — *The structure of human MHC class II genes*. Autoimmunity, 8: 237–244, 1991.
21. Robertson M. — *Proteasomes in the pathway*. Nature, 353: 300–301, 1991.
22. Trowsdale J., Ragoussis J., Campbell R. D. — *Map of the human MHC*. Immunol. Today, 12: 443–446, 1991.



Rys. 1. Czynniki sterujące rolą w prezentacji kompleksu MHC-peptyd antygenowy przez limfocyt T [4]. Szeregi w tekście s. 369 i 363.