❋ MHC (Major Histocompatibility Complex)

در سال ۱۹۰۰ اولین پیوند بافتی (انتقال خون) صورت گرفت. این موضوع سبب نجات هزاران نفر در جنگ جهانی اول شد. از جمله افرادی که در زمینه گروه های خونی تحقیقات فراوانی داشتند George Snell بود. او موش هایی داشت که از لحاظ ژنیتیکی کاملا مشابه بودند و برای تحقیقاتش از آن ها استفاده می کرد. پس از این که ۱۵ سال کار روی موش ها، آزمایشگاه اسنل آتش گرفت و تعداد زیادی از موش ها در آتش مردند. او تصمیم گرفت که کارش را با همان تعداد کم موش ادامه دهد و موش های باقیمانده را به ۴ گروه H۱ تا H۴ تقسیم کرد.

کاری که اسنل انجام می داد این بود که پوست موش ها را می کند (!) و به اعضای گروه خودشان یا اعضای گروه دیگر پیوند می زد. اگر موش های یک گروه همگن بودند؛ پیوند در میان موش های همان گروه قبول می شد و مشکلی پیش نمی آمد. اما اگر موش های یک گروه همگن نبودند، پیوند پس زده می شد. در بین ۴ گروه موش ها، گروه H۲ پیوند را فقط در بین خودشان قبول می کرند و اگر از گروه های دیگر پیوند می گرفتند، اصلا پیوند را قبول نمی کرند. بنابراین علی رغم تشابه ژنیتیکی زیاد، آنتی ژن هایی در گروه H۲ وجود داشت که سبب رد پیوند می شد. (اگر پیوند از گروه های H۱، H۳ و H۴ به گروه های دیگر زده می شد، پیوند رد نمی شد و فقط گروه H۲ مشکل داشت)

اسنل نام این آنتی ژن را MHC نهاد که مخفف Major Histocompatibility Complex است؛ بدون این که ساختار و وظیفه این آنتی ژن را بداند. این اتفاق در سال های ۱۹۳۵ تا ۱۹۴۵ اتفاق افتاد و در سال ۱۹۸۰ به این دانشمند به خاطر کشفش جایزه نوبل دادند.

بعد تر دانشمندی به نام Jean Dausset بین سال های ۱۹۷۰ تا ۱۹۷۵ اعلام کرد که همان Ag هایی که اسنل درباره آن ها صحبت می کند، در انسان هم وجود دارد. (چون اسنل این آنتی ژن ها را فقط در موش کشف کرده بود) او می گفت در سطح لکوسیت های انسانی آنتی ژن هایی وجود دارد که نام آن ها HLA (Human Leukocyte Antigen) است و نقش مهمی در پیوند دارند. او برای ادعای خود آزمایشی طراحی کرد؛ او گفت اگر لکوسیت های فرد دهنده و گیرنده پیوند را مجاور کنیم و از تکثیر لکوسیت های دهنده جلوگیری کنیم، چنان چه دو فرد گیرنده و دهنده ناسازگار باشند، لکوسیت های گیرنده شروع به تکثیر و تزاید می کنند. او نام این عمل را Mix-Lymphocyte Reaction نهاد. (امروزه از این تست تحت عنوان WBC Match استفاده می شود)

طی تحقیقات بعدی دانشمندان فهمیدند که این Ag ها در بدن بقیه موجودات هم حضور دارند و MHC یک نام عام برای این آنتی ژن شد. در عین حال یک نام خاص نیز برای این آنتی ژن در بدن هر موجود زنده ای وجود دارد. (موش ها H۲، انسان HLA، سگ DLA، خوکچه هندی GPLA و ...)

شناخت عملکرد MHC سبب شد که از سال ۱۹۸۰ به بعد اولین پیوند های موفق کلیه و.. انجام شود.

اوایل سال ۱۹۸۰ زمانی بود که PCR، Coloning و Gene- Location به راحتی انجام می شد. بنابراین لوکوس های MHC شناسایی شدند و دانشمندان فهمیدند که بر روی بازوی کوچک (p)کروموزوم شماره ۶، به اندازه نیم سانتی مورگان، ژن های مربوط به HLA قرار دارد.

نکته): در هر یک سانتی مورگان، ۱٪ احتمال Recombination وکراسینگ اوور بین ژن ها وجود دارد؛ پس در مورد ژن های MHC احتمال جا به جایی ژن ها بین کروموزوم پدری و مادری ۰/۵ ٪ است. بنابر این هر چه رابطه خویشاوندی نزدیک تر باشد، احتمال تشابه MHC ها بیشتر است و احتمال رد پیوند کمتر.

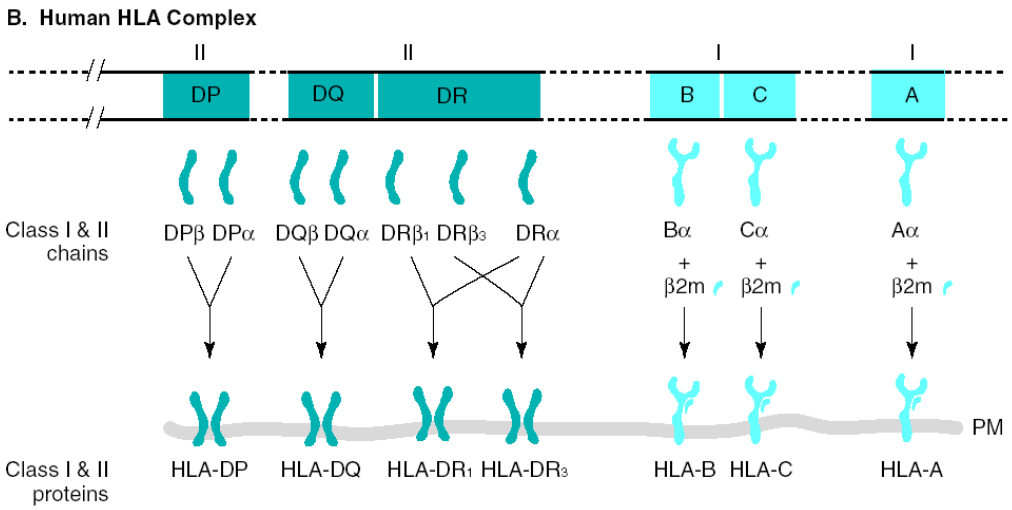
MHC ها بر حسب ژن هایی که از قسمت سانترومر تا تلومر قرار دارد به ۳ کلاس ۱ تا ۳ تقسیم می شوند. از بین این ۳، MHC Class III ربطی به پیوند ندارد و مانند اجزای کمپلمان و ... عمل می کند؛ اما کلاس های II و I در پیوند ها مهم و اثر گذارند.

Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP αβ	DQ αβ	DR αβ	C′ proteins	TNF-α TNF-β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

نکته): در ناحیه مربوط به کلاس یک MHC سه جایگاه اصلی وجود دارد: لوکوس B، لوکوسC و لوکوس A.

✓ لوکوس: محل قرار گیری یک ژن را لوکوس گویند که ممکن است با الل های متفاوتی در سطح جامعه دیده شود؛ مثلا در لوکوس مربوط به گروه خونی الل A، B یا O قرار می گیرد.



● MHC Class I

MHC Class I آنتی ژن ها را به سلول های CD^{8} (T Cytotoxic) عرضه می کند. MHC Class I بر سطح تمام سلول های هسته دار بدن وجود دارد؛ چرا که امکان دارد هر سلولی سرطانی یا ویروسی شود؛ بنابراین هر سلول باید MHC Class I را داشته باشند تا به وسیله آن به T-Cellها خبر بدهد که سرطانی یا ویروسی شده است. البته تعداد MHC Class I در سطح سلول های مختلف، متفاوت است؛ مثلا لکوسیت ها این Ag ها را به مقدار بسیار زیاد دارند اما تعداد این آنتی ژن ها در سطح نورون ها بسیار کم است.

◆ ساختار MHC Class I

۱- دو زنجیره α و β دارد. برای تصور آن یک دست و ساعتی که بر دست بسته شده است را در نظر بگیرید. دست همان زنجیره ایست که لوکوس ژن آن در MHC قرار دارد؛ یعنی همان زنجیره α. ساعت نیز همان زنجیره β است که با یک پیوند غیر کووالانسی به زنجیره آلفا متصل است و می تواند به راحتی از آن جدا شود.

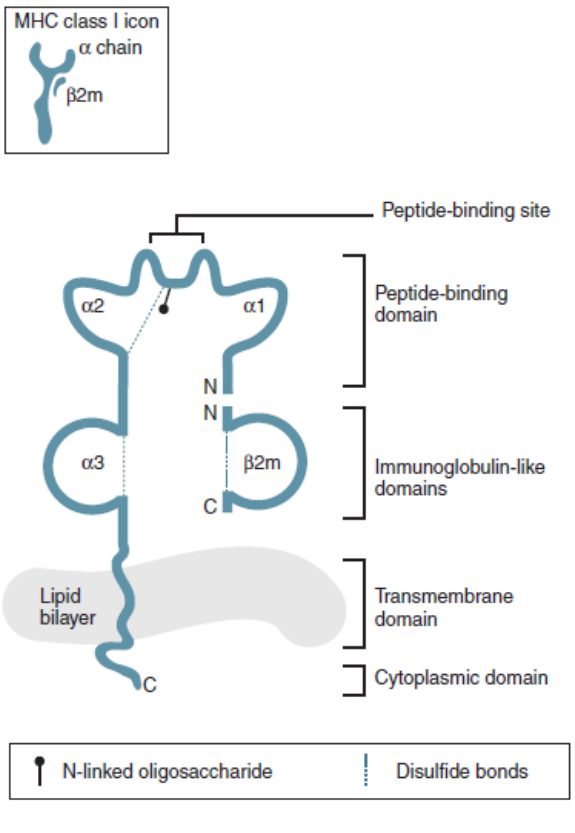
نکته): زنجیره β در MHC کلاس یک همیشه ثابت است و تفاوت در MHC Class I فقط در زنجیره α است که ژن آن در ناحیه MHC قرار دارد. (*بطور کلی فقط ژن مربوط به قسمت دست (!) در ناحیه MHC قرار داره و بقیه هر چی هستند روی کروموزوم ها ی دیگه قرار دارند*)

نکته): ژن مربوط به زنجیره β روی کروموزوم شماره ۱۵ قرار دارد. به زنجیره بتا، β_{2m} (β-۲ macroglobulin) هم گفته می شود.

۲- همان طور که دست در آستین قرار دارد و ساعت بیرون است؛ زنجیره α در غشاء دو لایه قرار می گیرد و زنجیره β هیچ ارتباطی با غشای دو لایه ندارد. زنجیره بتا نقش Stabilizer دارد.

۳- Domain های α۱ و α۲ زنجیره آلفا، یک کف (Beta stranded sheath) و دو عدد Alpha helix درست می کنند که بین این ها یک شیار شکل می گیرد. این شیار محل قرار گیری پپتید است. (پپتید کمی انحنا پیدا می کند و قسمت های N-Terminal و C-Terminal آن در داخل این شیار بسته قرار می گیرد)

نکته): پپتیدی که قرار است در داخل این شیار قرار بگیرد نمی تواند بیشتر از ۱۱ آمینواسید و کمتر از ۸ آمینو اسید داشته باشد. (بین ۸-۱۱آمینواسید)



● MHC Class II

این MHC آنتی ژن ها را به سلول های CD۴ (T helper) عرضه می کند. MHC Class II بر سطح سلول های صلاحیت دار سیستم ایمنی، یعنی همان APC ها بیان می شود؛ مثل ماکروفاژ، B-Cell، Dendritic Cell، سلول های موجود در تیموس و... مقداری MHC Class II نیز بر سطح T-Cell پس از فعال شدن آن به وجود خواهد آمد.

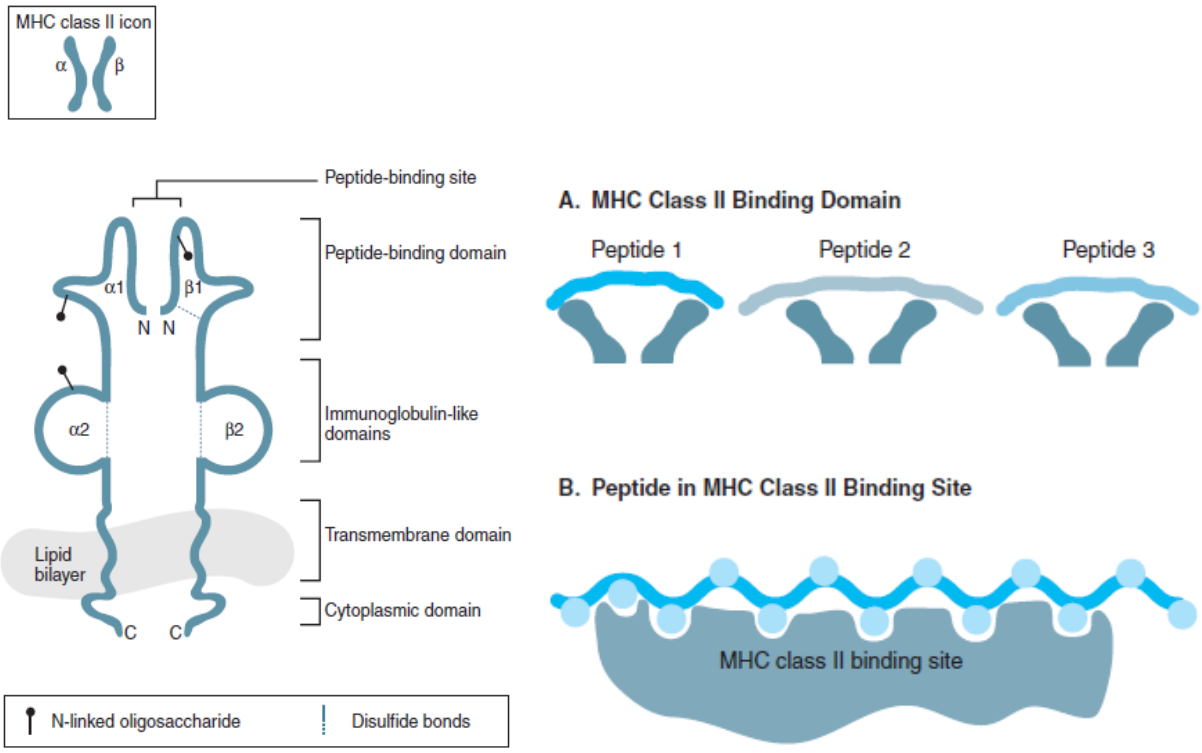
◆ ساختار MHC Class II

۱- دو دست را طوری در کنار هم قرار می دهیم که یک شیار باز بین آن دو شکل بگیرد. این نماد MHC Class II است.گفته شد که ژن مربوط به دست ها در ناحیه MHC قرار دارد که در مورد این MHC، ژن آلفا و بتا است.

نکته): از آن جایی که این شیار باز است؛ طول پپتیدی که در این شیار قرار می گیرد بزرگتر است و می تواند ۱۳-۲۶ آمینواسید داشته باشد.

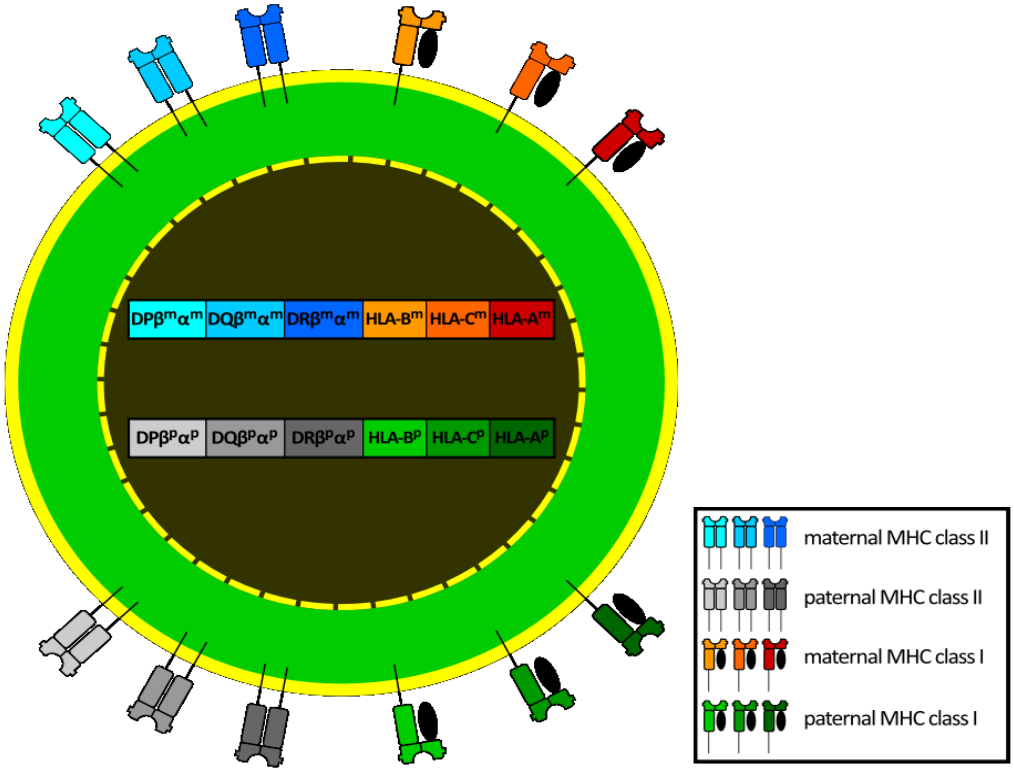
۲- کف دست نماد Beta stranded sheath است و انگشتان نماد Alpha helix.

۳- بنابراین، دو عدد Alpha helix در طرفین و دو عدد Beta stranded sheath در وسط، یک شیار باز را تولید می کنند و هر دو زنجیره وارد غشای دو لایه می شوند.



● **پلی مورفیسم در ژن HLA**

فرض کنید یک کروموزوم شماره ۶ داریم که از مادر آمده است. دقیقا مشابه چنین کروموزومی از پدر هم می آید. آنتی ژن های کروموزوم پدری و مادری هر دو بر سطح لکوسیت ها بیان می شوند. اصطلاح علمی بیان این طرز ژن ها (HLA)، بیان به صورت Co-dominant است. ۶ لوکوس مربوط به کروموزوم مادری و ۶ لوکوس مربوط به کروموزوم پدری است؛ بنابراین ۱۲ نوع آنتی ژن بر سطح لکوسیت بیان می شود. ۶ لوکوس در هر کروموزوم داریم که فرم های مختلف اللیک می تواند در این لوکوس ها قرار بگیرد. مثلا در لوکوس A الل های A۱ تا A۴ و... قرار می گیرد.



ژن های MHC پلی مورف ترین ژن های انسانی اند. در جامعه بیش از ۵۰۰ نوع الل برای HLA-B وجود دارد. در مورد C بیش از ۱۵۰ نوع الل و در مورد A بیش از ۳۰۰ نوع الل وجود دارد.در مجموع علاوه بر ۶ لوکوس مادری و ۶ لوکوس پدری، تعداد الل ها برای هر لوکوس بسیار بالاست؛ بنابراین تنوع آنتی ژن ها بسیار بالاست.

نکته): در خانواده ها به دلیل این که الل ها بسیار Haplotype دریافت می شوند، احتمال تشابه MHC ها بالاست؛ اما احتمال تشابه MHC ها بین دو غریبه تقریبا صفر است.

نکته): در یک بررسی یک دانشمند چینی ۲۰۰ دختر و ۲۰۰ پسر را از دو دانشگاه مختلف HLA-Typing کرد و عکس های این افراد را بینشان پخش کرد و از آن ها پرسید که اگر می خواستند ازدواج کنند کدام ۵ نفر را از این افراد انتخاب می کنند. در عمل تقریبا همه ی افراد کسانی را انتخاب کردند که از لحاظ HLA بیشترین تفاوت را با خود فرد داشتند. بنابراین احتمالا افراد در عمل هترولوگ بودن MHC را در انتخاب همسر در نظر می گیرند!

بعضی ژن هایی که در ناحیه MHC قرار دارند بوهایی تولید می کنند که برای انسان خیلی قابل تشخیص نیست. در یک بررسی دیگر از تعدادی خانم و آقا خواسته شد که به حمام بروند و پس از آن یک تی شرت سفید را بپوشند و پس از مدتی در بیاورند. سپس این تی شرت ها را در محلی قرار دادند و از افراد پرسیده شد که اگر می خواستند ازدواج کنند کدام یک از تی شرت ها را انتخاب می کردند؟ در این تحقیق باز هم آزمایش شونددگان افرادی را انتخاب می کردند که از لحاظ HLA بیشترین تفاوت را با خود داشتند.

◆ نقش پلی مورفیسم HLA در بقا

یکی از فواید پلی مورف بودن این ژن ها، افزایش بقا است. هر پاسخ ایمنی که صورت می گیرد به این مفهوم است که پپتیدی از آن در شیار MHC قرار گرفته و یک TCR آن را شناسایی کرده است. اگر MHC ای نتواند به پپتیدی متصل شود، به این معناست که نمی تواند پاسخ مناسبی به آن میکروارگانیسم بدهد. بنابراین میزان مقاومت افراد نسبت به عفونت ها و بیماری ها متفاوت است و اگر یک عامل عفونی کشنده در کل جامعه پخش شود، نمی تواند همه ی افراد جامعه را از بین ببرد و عده ای هستند که در مقابل آن عفونت مقاومت بالایی از خود نشان می دهند.

نکته): اگر ویروس یا میکروارگانیسمی بتواند پپتیدی بسازد که به هیچ کدام از MHC ها نچسبد؛ می تواند کل انسان ها را از بین ببرد که یک اتفاق بسیار نادر و تقریبا محال است.

نکته): از روی ساختار HLA یک فرد می توان میزان استعداد فرد برای ابتلا به بیماری های اتوایمن، انواع تومور ها و ... را محاسبه کرد؛ مثلا ۹۰٪ از افرادی که مبتلا به Ankylosing Spondylitis هستند HLA B۲۷ را دارند. این بیماری همراه با درد شدیدی در ستون فقرات و دست هاست. بیشترین Correlation بین HLA و بیماری، در این بیماری دیده شده است. این بیماری در آقایان بیشتر از خانم ها است. در سندرم بهجت که در خانم ها بیشتر از آقایان وجود دارد نیز HLA B۵۱ (B۵) بیشتر دیده می شود.

● کاربرد های درمانی MHC

۱- درمان بیماری های اتوایمن و آلرژی ها:

می توان از محل اتصال پپتید به شیار MHC جهت درمان بیماری های اتوایمن و آلرژی ها استفاده کرد؛ به طوری که محل اتصال پپتید به شیار MHC را بلاک می کنیم؛ در نتیجه آن قسمت از پپتید به شیارMHC متصل نمی شود و بیماری درمان می شود.

۲- درمان سرطان:

در درمان سرطان هم از این رویه استفاده می شود؛ به طوری که ابتدا باید بفهمیم که چه پپتیدی باعث پاسخ ایمنی قوی نسبت به سلول سرطانی می شود، سپس همان پپتید را در شیار MHC قرار می دهیم و سرطان به مقدار زیادی بهبود پیدا می کند.

۳- ساخت واکسن:

کاربرد دیگر MHC در ساخت واکسن است؛ مثلا واکسن سارس که ۶ ماه پس از اپیدمی این بیماری ساخته شد. ابتدا MHC های غالب در جامعه و پپتید هایی که می توانند به آن MHC ها متصل شوند شناسایی می شوند. بیش از ۳۰

پپتید نمی شود که هر کدام از آن ها را امتحان می کنند و در نهایت ۲-۳ پپتید انتخاب شده و در ساخت واکسن به کار برده می شوند.

● نقش MHC در رد پیوند

اگر چه بخش زیادی از ایمنی بدن انسان مربوط به MHC هاست؛ اما در عین حال HC> ها نقش مهمی در رد پیوند دارند.

اگر ۱۲ الل مربوط به پدر و مادر از فرد دهنده کلیه متفاوت با فرد گیرنده کلیه باشد، احتمال زنده ماندن پیوند کلیه پس از ۱۰ سال فقط ۱۰ ٪ است. اما اگر از داروی CsA استفاده شود، ۱۰ ٪ به این احتمال افزوده می شود؛ یعنی به ۲۰ ٪ می رسد. اگر الل های دو فرد مشابه باشند و فرد گیرنده هیچ دارویی مصرف نکند؛ احتمال ماندن پیوند پس از ۱۰ سال ۷۰٪ است و اگر در این حالت داروی CsA نیز استفاده شود احتمال باقی ماندن پیوند به ۸۰٪ می رسد.

نکته): اگر فردی پیوندی را رد کند و پیوند دومی را انجام دهد؛ رد پیوند دومی در زمان کوتاه تری نسبت به پیوند اولیه انجام می شود؛ مثلا اگر پیوند اولی را طی ۱۰ سال رد کرده باشد پیوند دوم را طی ۵ سال رد می کند.

● Antigen Processing & Presentation

گفته شد که قطعه ای از یک آنتی ژن (۸-۱۱ و ۱۳-۲۶ آمینو اسید) در شیار MHC قرار می گیرد، نه کل آنتی ژن. به این عمل قطعه قطعه شدن آنتی ژن یا Ag Processing گفته می شود. به قرار گیری پپتید Process شده بر سطح شیار MHC نیز Ag Presentation گفته می شود.

اگر ویروس یا هر میکروارگانیسم دیگر پپتیدی تولید کند که بدن نتواند آنرا به خوبی Process کند و در شیار MHC قرار دهد، بدن در مقابل آن میکروارگانیسم مغلوب خواهد شد.

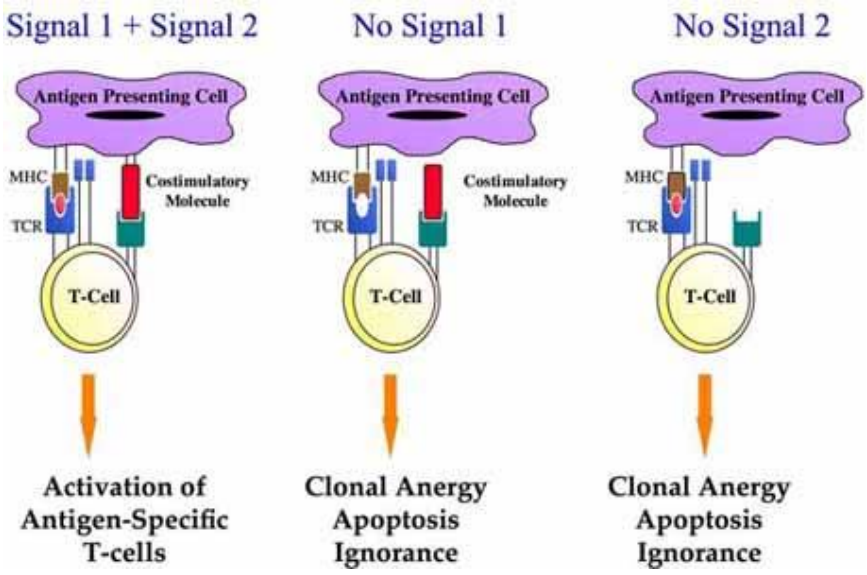
◆ APC ها

APC (Ag Presenting Cells) ها انواع مختلفی دارند؛ مانند دندریتیک سل ها، مونوسیت ها، ماکروفاژ و... اما همه آن ها ۲ خصوصیت مشترک مهم دارند:

۱- حتما MHC Class II دارند.

۲- می توانند سلول دیگری را فعال کنند. این فعال کردن سلول به کمک MHC و Co-stimulatory molecules انجام می شود. (معمولا میزان بسیار زیادی مولکول کمک تحریکی (Co-stimulatory molecules) بر سطح سلول APC قرار دارد وپس از تحریک سلول APC به وسیله سیتوکاین ها، میزان این مولکول های کمک تحریکی بیشتر هم می شود)

نکته): چنان چه سلول APC ای MHC Class II و Antigen Presentation را داشته باشد؛ اما Co-stimulatory molecules را نداشته باشد، نه تنها نمی تواند منجر به فعال شدن T-Cell شود بلکه منجر به Anergy و آپوپتوز سلول T می شود.

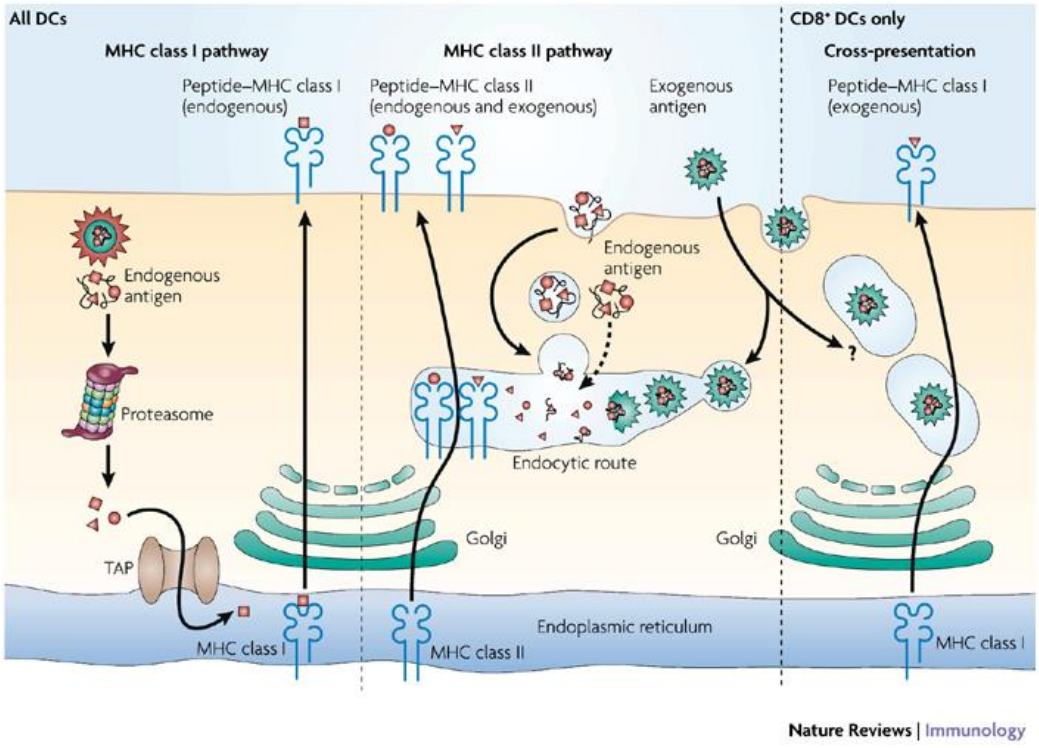


نکته): البته در شرایط التهاب مزمن به علت فشار سیتوکاین هایی مثل INF-α یا TNF-α سلول هایی به APC تبدیل می شوند که اصلا فکرش را نمی کردیم! اما در شرایط معمولی و غیر التهاب مزمن، APC های اصلی ماکروفاژ، دندریتیک سل و B سل ها هستند.

نکته): MHC Class II تقریبا همیشه بر روی دندریتیک سل و B سل ها به میزان فراوان وجود دارد؛ اما میزان آن برروی ماکروفاژ کم است و مقدارش پس از تحریک زیاد می شود.

- نحوه عمل MHC ها

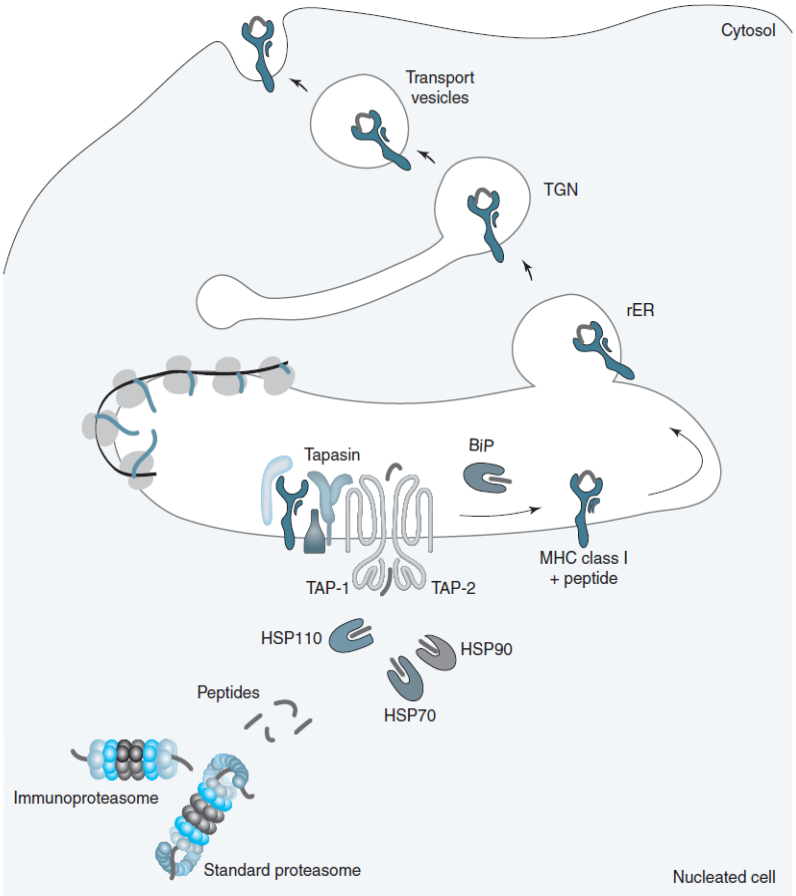
MHC Class I آنتی ژن هایی را بیان می کند که درون سیتوپلاسم قرار دارند؛ در حالی که MHC Class II آنتی زن هایی را بیان می کند که خارج از ستوپلاسم قرار دارند.



۱- آنتی ژن های خارج سلولی:

آنتی ژن ویروس، باکتری های درون سلولی (مایکوپلاسما،کلامیدیا، لیستریا)، Tumor antigen و بسیاری از پپتید هایی که به درستی Fold نشده اند Ag هایی اند که درون سیتوپلاسم قرار دارند. اولین کاری که در مورد Ag درون سلولی انجام می شود خرد شدن به وسیله پروتئاز هاست. در این کار از چند پروتئازی که در کنار هم قرار دارند استفاده می شود که به مجموعه این پروتئاز ها Proteasome گفته می شود. (قدرت آن در حدی است که ۲۰۰۰۰۰ پپتید در هر دقیقه تولید می کند!)

MHC Class I به عنوان یک پروتئین بر روی غشا قرار می گیرد؛ بنابراین باید در ER سنتز شود. سیگنالی وجود دارد که این MHC را به سمت ER هدایت می کند.گفته شد که Proteasome تکه های پپتیدی تولید می کند. این تکه های پپتیدی به کمک TAP-۱ و TAP-۲ و با صرف انرژی (ATP) به ER رفته و به مولکول MHC Class I متصل می شوند. (البته در شیار مولکول MHC قرار می گیرند) پس از این که پپتید در شیار MHC قرار گرفت، MHC، ER را ترک کرده و از طریق شبکه گلژی بر سطح سلول قرار می گیرد.



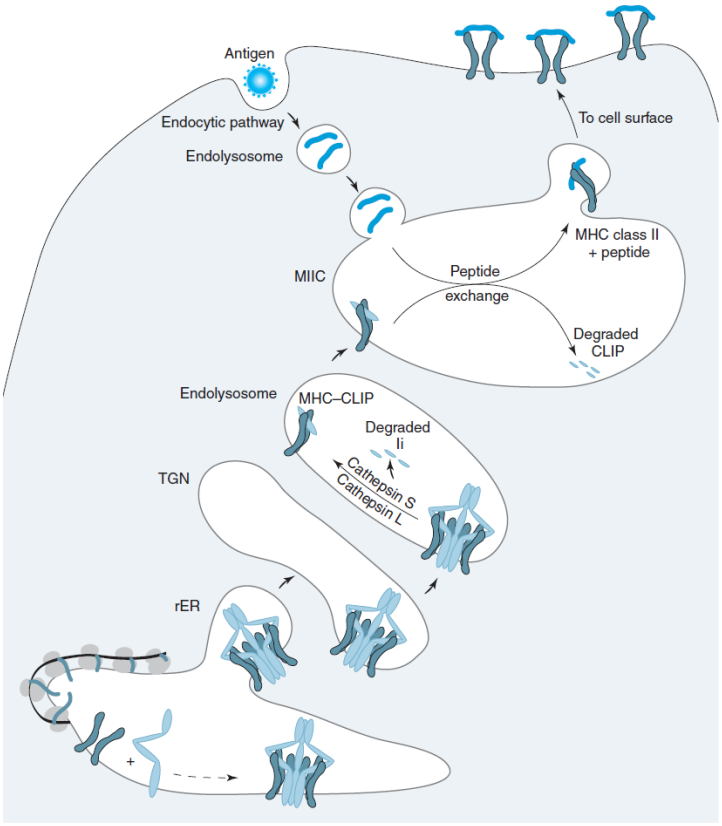
✓ Tapasin: به مولکولی گفته می شود که پپتید خرد شده را در ER در شیار MHC Class I قرار می دهد.

✓ Immumnoproteasome: همان proteasome که در پاسخ ایمنی شرکت می کند.

۲- آنتی ژن های خارج سلولی:

آنتی ژن های خارج سلولی از طریق فرآیند های اندوسیتوز یا فاگوسیتوز وارد سلول می شوند. آنتی ژن ها در داخل یک واکوئول وارد سلول می شوند و در ادامه، آنزیم های درون سلولی سبب تکه تکه شدن این Ag خارج سلولی می شوند. (در حقیقت لیزوزوم به واکوئول می پیوندد و آنزیم های خود را به داخل واکوئول تخلیه می کنند و سبب هضم آنتی ژن می شود)

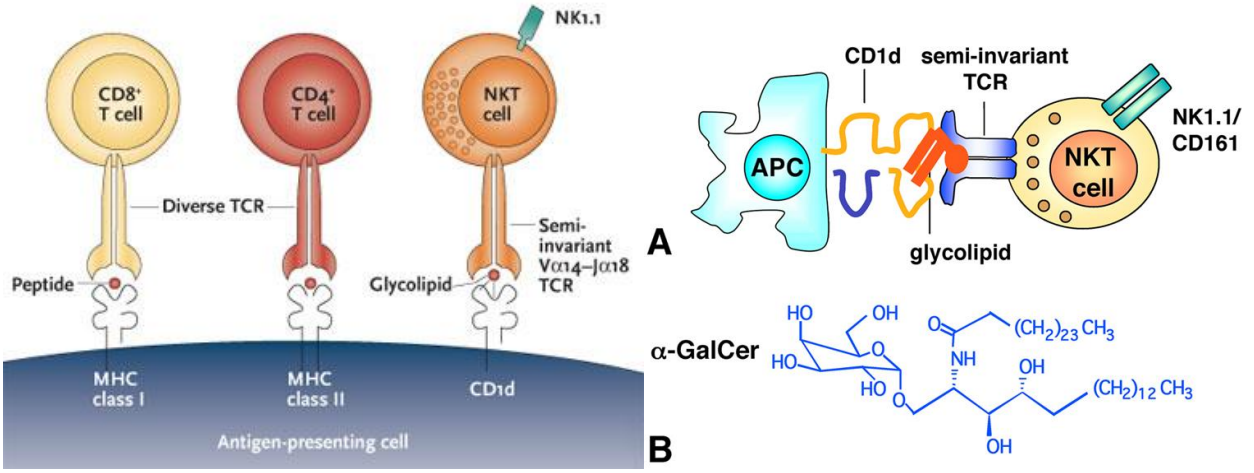
MHC Class II هم در شبکه ER تولید شده و پس از تولید به وزیکول های حاوی آنتی ژن خارجی می پیوندد. MHC Class II به صورت یک وزیکول به سمت وزیکول محتوی آنتی ژن خارجی می رود؛ سپس این دو وزیکول به هم ملحق می شوند. در شیار MHC Class II یک Self-Ag وجود دارد که پس از برخورد آنتی ژن خارجی با MHC Class II ، جای Self-Ag با آنتی ژن خارجی عوض می شود و MHC Class II بر سطح سلول قرار می گیرد.



✓ زنجیره نامتغیر (Invariant chain): مولکولی است که قبل از اتصال آنتی ژن خارجی به MHC Class II، در شیار MHC قرار می گیرد تا هر آنتی ژنی به آن متصل نشود و فقط یک آنتی ژن خاص به آن متصل شود.

نکته): پس از خروج از ER، سه مولکول MHC Class II به همراه سه زنجیره نا متغیر به سمت دستگاه گلژی رفته و از آن جا به سمت وزیکول محتوی آنتی ژن خارجی می روند. در این راه وزیکول ها کم کم اسیدی می شوند و پپتیداز هایی مانند Cathepsin-S یا Cathepsin-L تمام قسمت های زنجیره نامتغیر را تخریب می کنند، به جز قسمتی از این مولکول که در شیار MHC قرار می گیرد و به آن Clip گفته می شود. در نهایت جای Clip با آنتی ژن خارجی عوض می شود.

نکته): در مورد Presentation آنتی ژن های گلیکولیپیدی، این Ag ها در شیار CD۱D (CD۱D شبیه MHC Class I است) قرار گرفته و NKC ها را فعال می کند.



نکته): اعضای لنفاوی آغازگر پاسخ ایمنی اکتسابی هستند. *(اینم نکته انحرافی!)*

❖ اعضای کمیته علمی جلسه دوازدهم:

- نگارش اولیه : پروین دهنوی
- تایپ: محدثه حسن زاده کاهانی
- صفحه آرایی: امیرحسین حیدری