

# MHC i prikazivanje

(predočivanje, prezentacija)

## antigena

prof. dr. sc. Ana Galov

# Glavni sustav tkivne podudarnosti

## MHC - Major histocompatibility complex

- otkriven kao gen. lokus koji određuje da li će se transplantirano tkivo prihvatiti ili odbaciti
  - 1936. - H-2 sustav u miša
  - 1954. - HLA sustav u čovjeka
  - 1980. - Nobelova nagrada za ta otkrića
- gotovo 20 godina nakon otkrića gena MHC njihova jedina poznata uloga i dalje je bila u odbacivanju presadaka
- transplantacija organa nije prirodna biološka pojava – nije mogao evoluirati zbog te funkcije
- 1960-tih i 1970-tih - otkriće da su geni MHC od temeljne važnosti za sve imunosne odgovore na proteinske antigene

# Glavni sustav tkivne podudarnosti

## MHC - Major histocompatibility complex

- građa i uloga molekula MHC razjašnjena je mnogo godina nakon njihovog otkrića → danas je poznata fiziološka funkcija MHC molekula
- otkriće uloge MHC molekula dovelo do revolucije u području imunologije i utrlo put današnjem razumijevanju aktivacije i funkcije limfocita

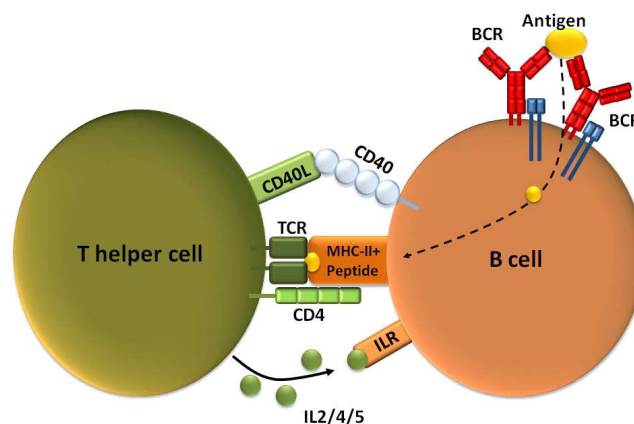
### Glavne karakteristike sustava MHC

- **poligenija** - veliki broj gena koji kodira za molekule slične po strukturi i funkciji, ali ne identične
- **polimorfizam** – svaki gen ima mnogo alela
  - najneobičnija odlika MHC gena je njihova ogromna **genetička varijabilnost**
  - najpolimorfniiji geni u genomima kralježnjaka
- kodominantna ekspresija

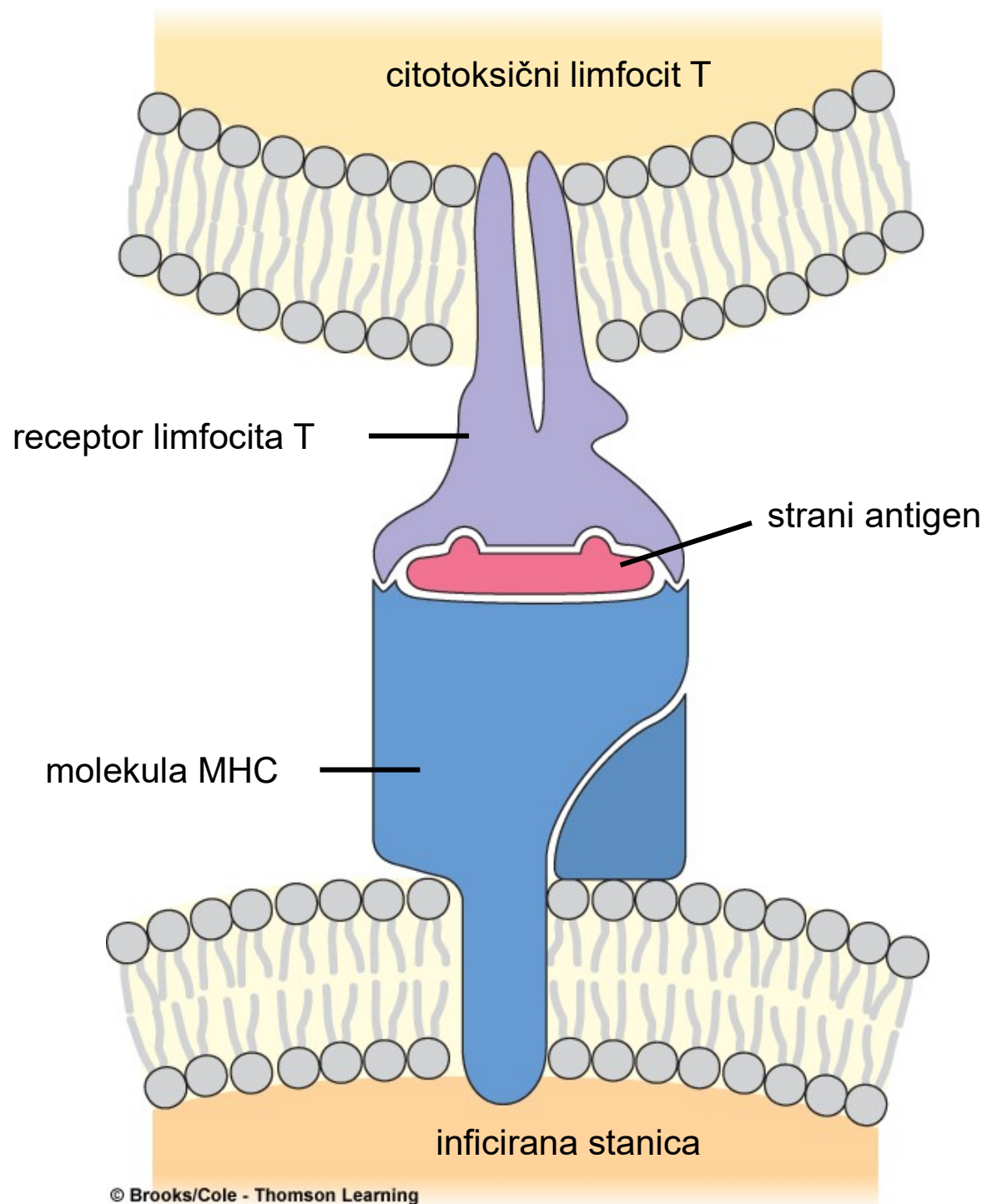
# Adaptivni imuni odgovor

Dva različita tipa varijabilnih receptorskih molekula prepoznaju antigen:

- antigenski receptori na limfocitima B (imunoglobulini) – prepoznaju patogene ili njihove toksine u **izvanstaničnoj tekućini**
  - mogu prepoznati peptide, proteine, nukleinske kiseline, ugljikohidrate i male kemijske tvari



- antigenski receptori na limfocitima T –prepoznaju samo one antigene koji su **prikazani na površini stanica**
  - većina limfocita T može prepoznati samo kratke peptide



## Antigeni koje prepoznaju limfociti T

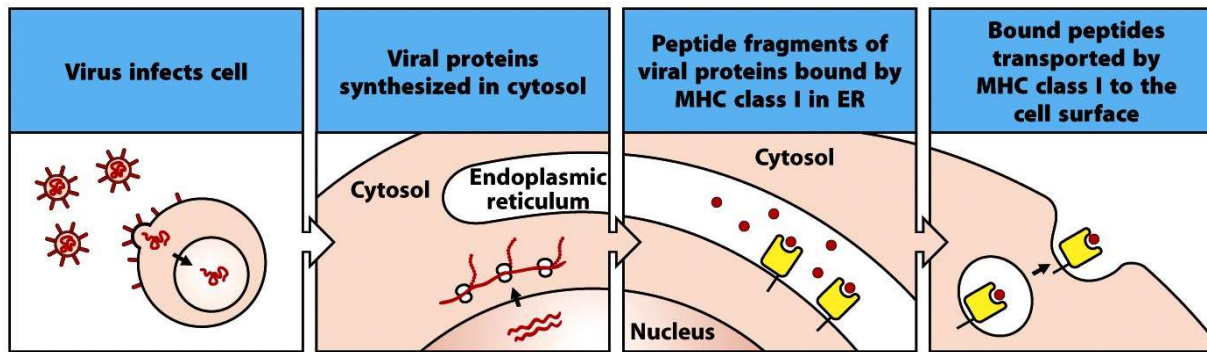


Figure 1-30 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Virusi ili intracelularne bakterije (repliciraju se unutar stanice)

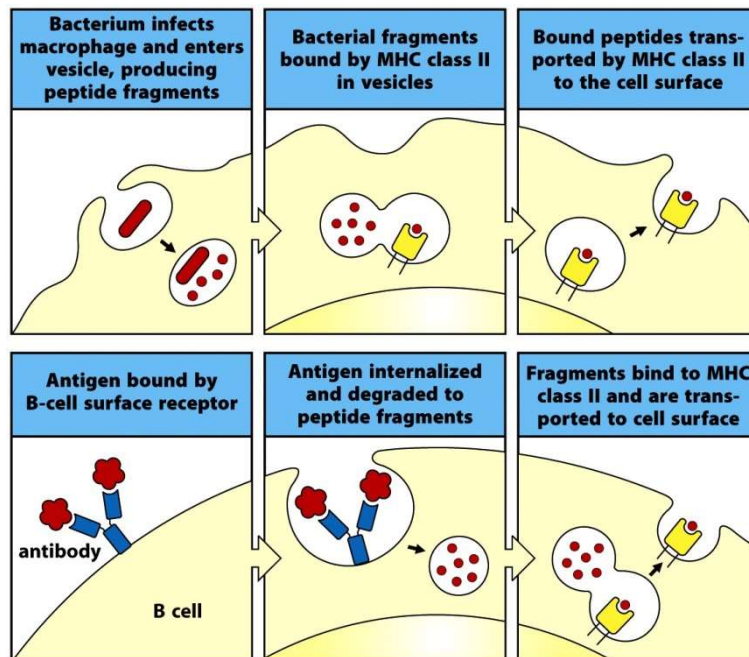


Figure 1-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Patogeni ili njihovi produkti koje stanice unose endocitozom iz izvanstanične tekućine

## Kako limfociti T odkrivaju intracelularne patogene?

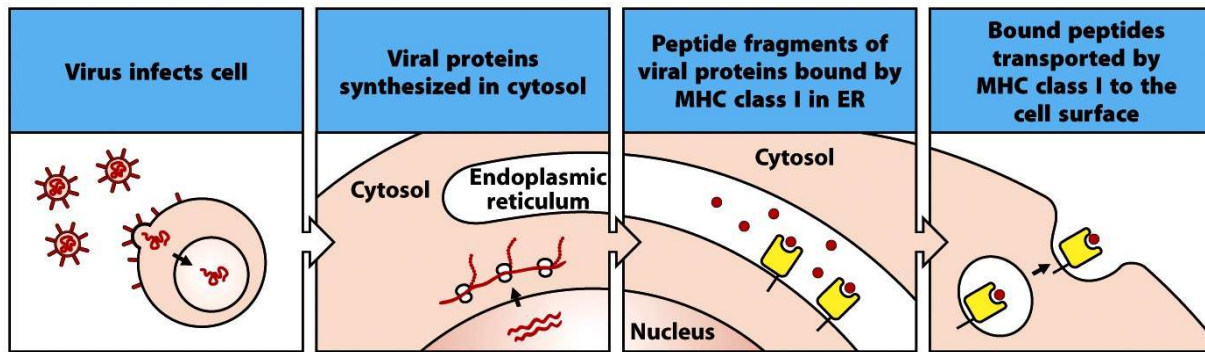


Figure 1-30 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

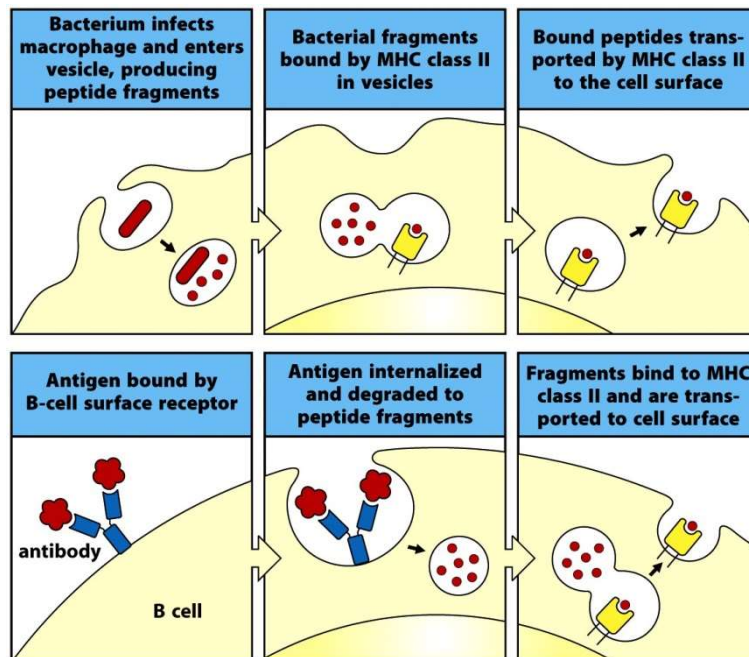


Figure 1-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- inficirane stanice na svojoj površini izlažu peptidne fragmente dobivene od proteina patogena
- te strane peptide na površini izlažu specijalizirani glikoproteini stanica domaćina – MHC molekule
- T-stanični receptori prepoznaju peptide vezane za MHC molekule

## Funkcija MHC molekula

- Transport uzorka intracelularnih proteina na površinu stanica, gdje ih T stanice mogu pregledavati i po potrebi reagirati.
- Posljedice takvih prikazivanja su gotovo uvijek pogubne za patogen:

*Stanice inficirane virusom budu ubijene*

*Makrofagi budu aktivirani da bi ubili bakterije u intracelularnim vezikulama*

*B stanice budu aktivirane da bi proizvele antitijela koja eliminiraju ili neutraliziraju ekstracelularne patogene*

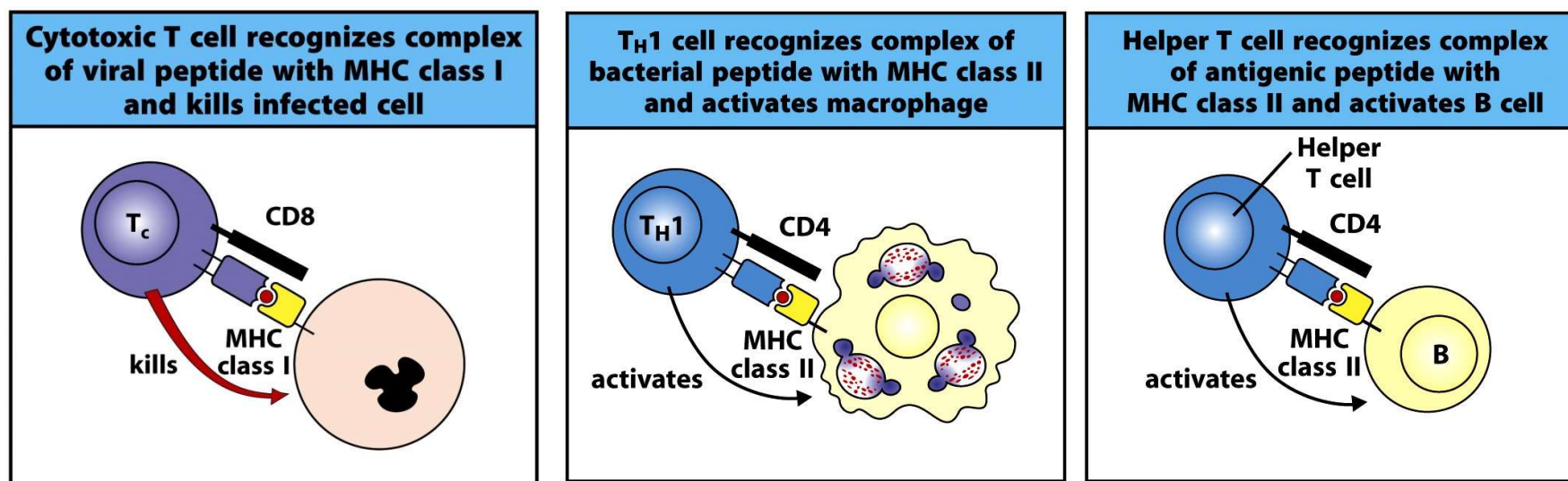


Figure 1-32 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Figure 1-33 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

## Dva odvojena puta prerade antigena

temeljna razlika između puteva nastanka molekula MHC-I i MHC-II je u:

- mjestu razgradnje pripadajućih proteina u peptide
- putovima i mjestima unutar stanice u kojima se peptidi vežu na MHC molekule

To odvajanje osigurava da molekule:

**MHC-I** pokazuju (citotoksičnim limf. T) što se zbiva **unutar stanice**

- CITOSOLNI ANTIGENI - proteini citosolnog podrijetla razgrađuju se u proteasomima

**MHC-II** pokazuju (pomagačkim limf. T) što se zbiva **izvan stanica**

- VEZIKULARNI ANTIGENI - proteini unešeni endocitozom razgrađuju se u endolizosomima

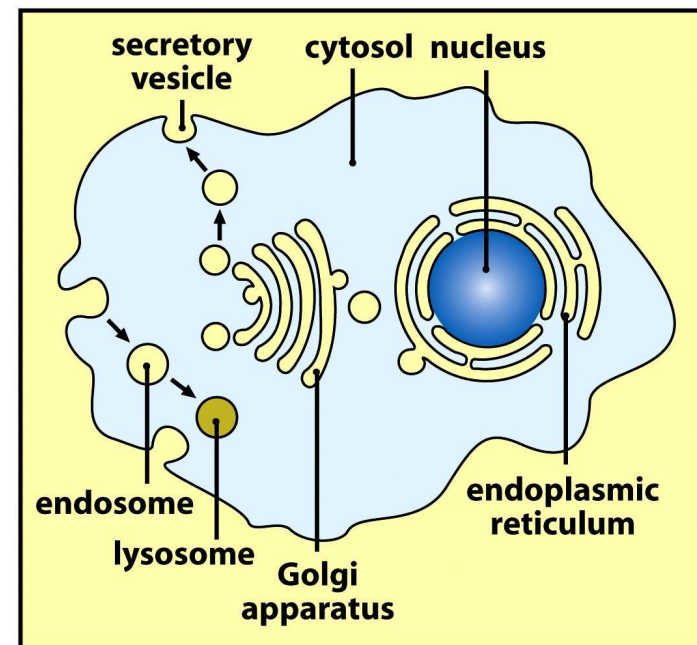
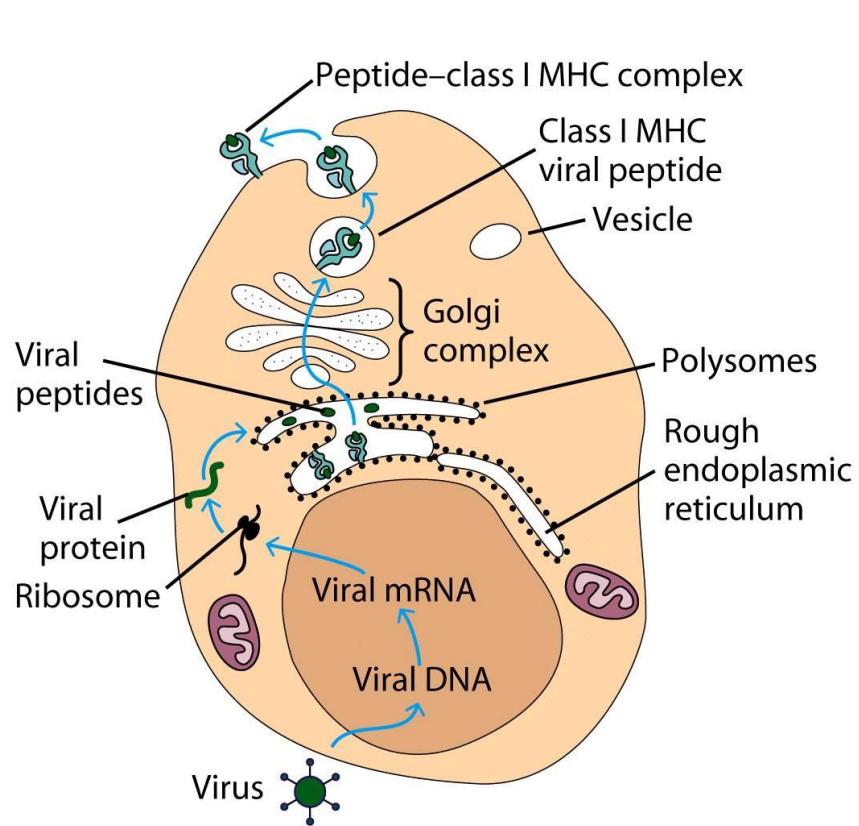
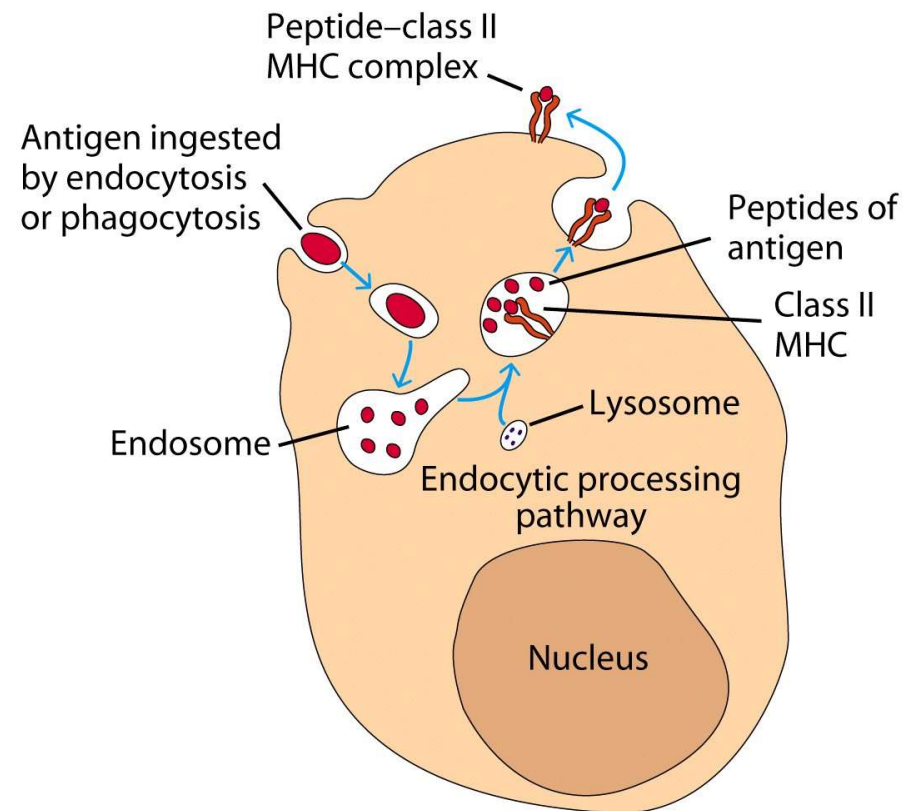


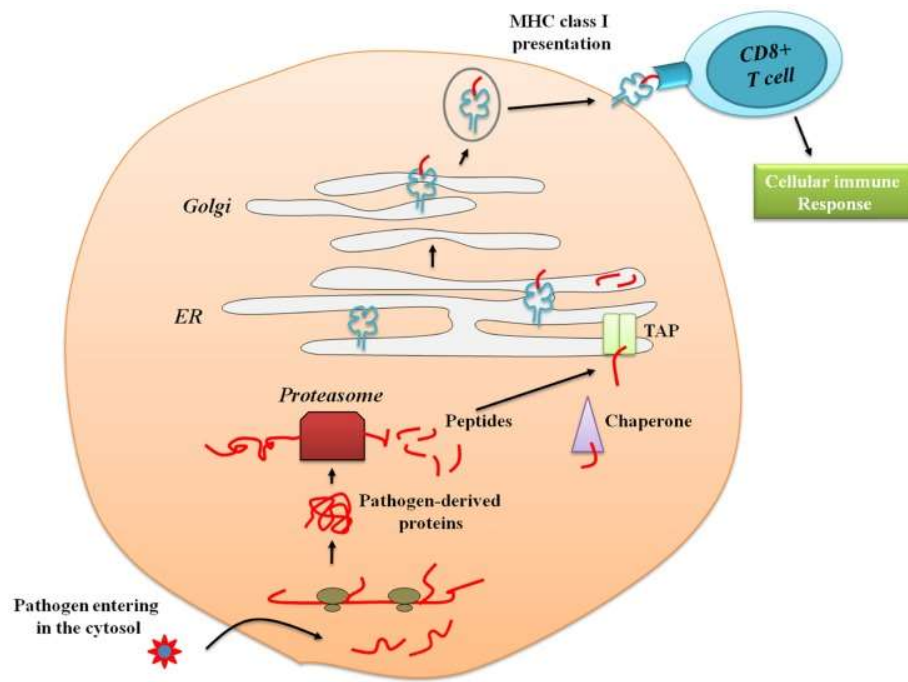
Figure 5-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



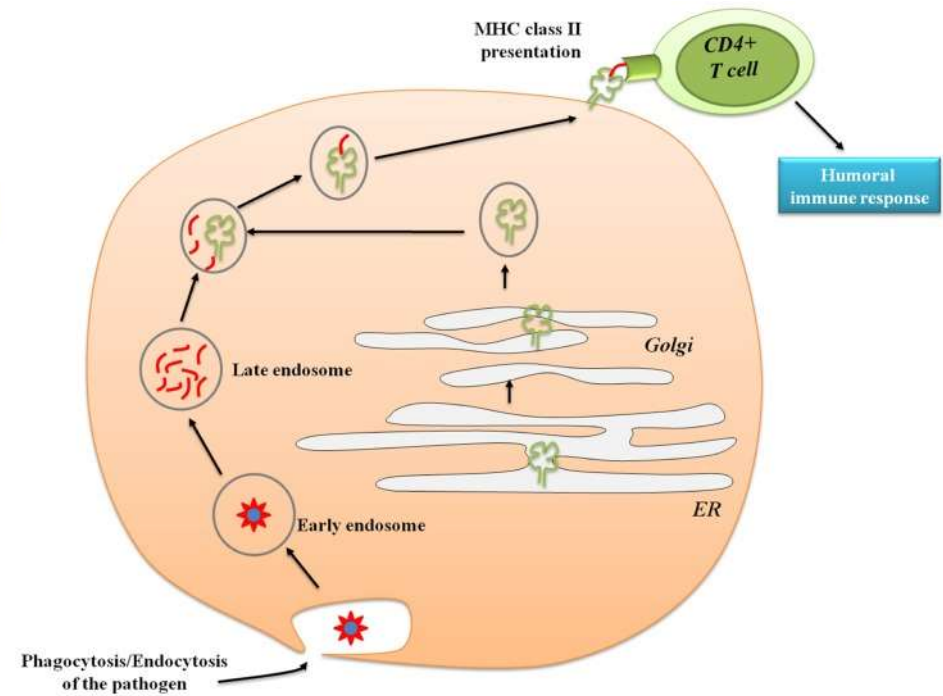
gotovo bilo koja stanica s jezgrom



stanica koja prikazuje antigen (APC)



Antigen presentation via major histocompatibility complex class I



Antigen presentation via major histocompatibility complex class II

## Odvajanje putova prerade antigena: MHC-I i MHC-II

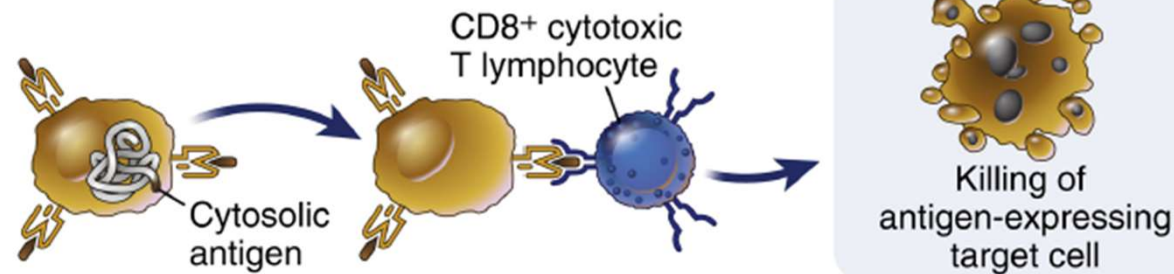
Antigen uptake  
or synthesis

Antigen  
presentation

T cell effector  
functions

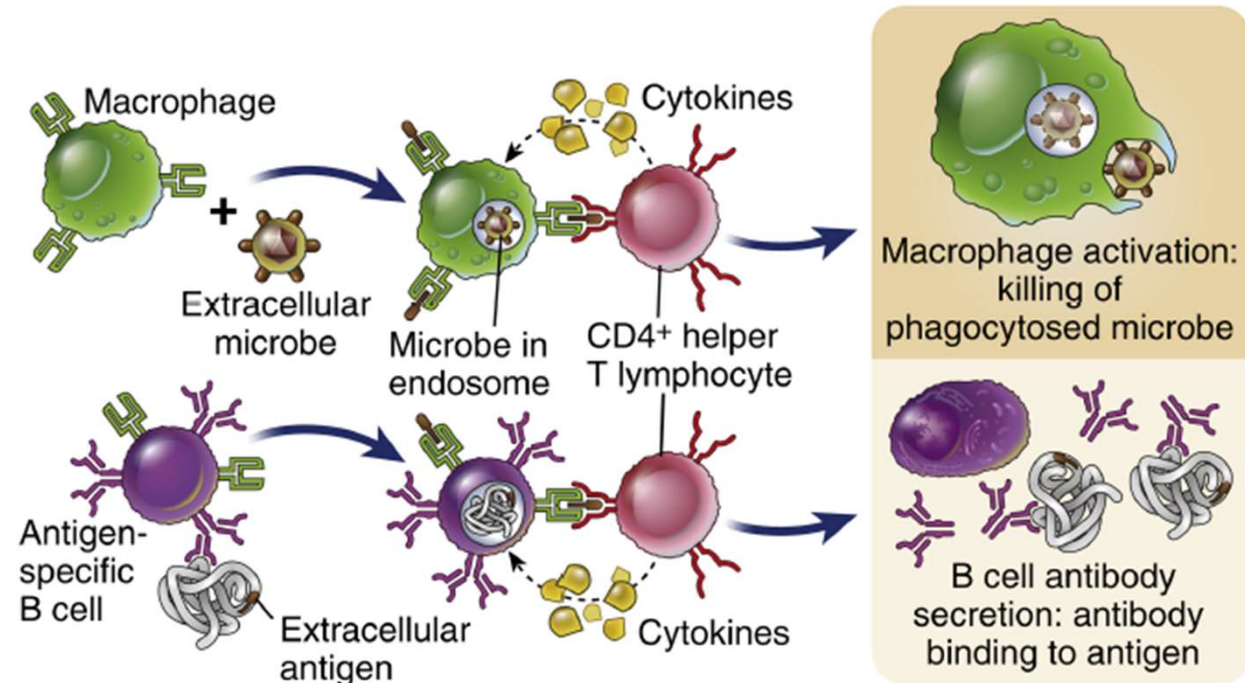
### A Class I MHC pathway: antigen presentation to cytotoxic T lymphocytes

MHC-I



### B Class II MHC pathway: antigen presentation to helper T cells

MHC-II



Proteasom degradira endogeni antigen

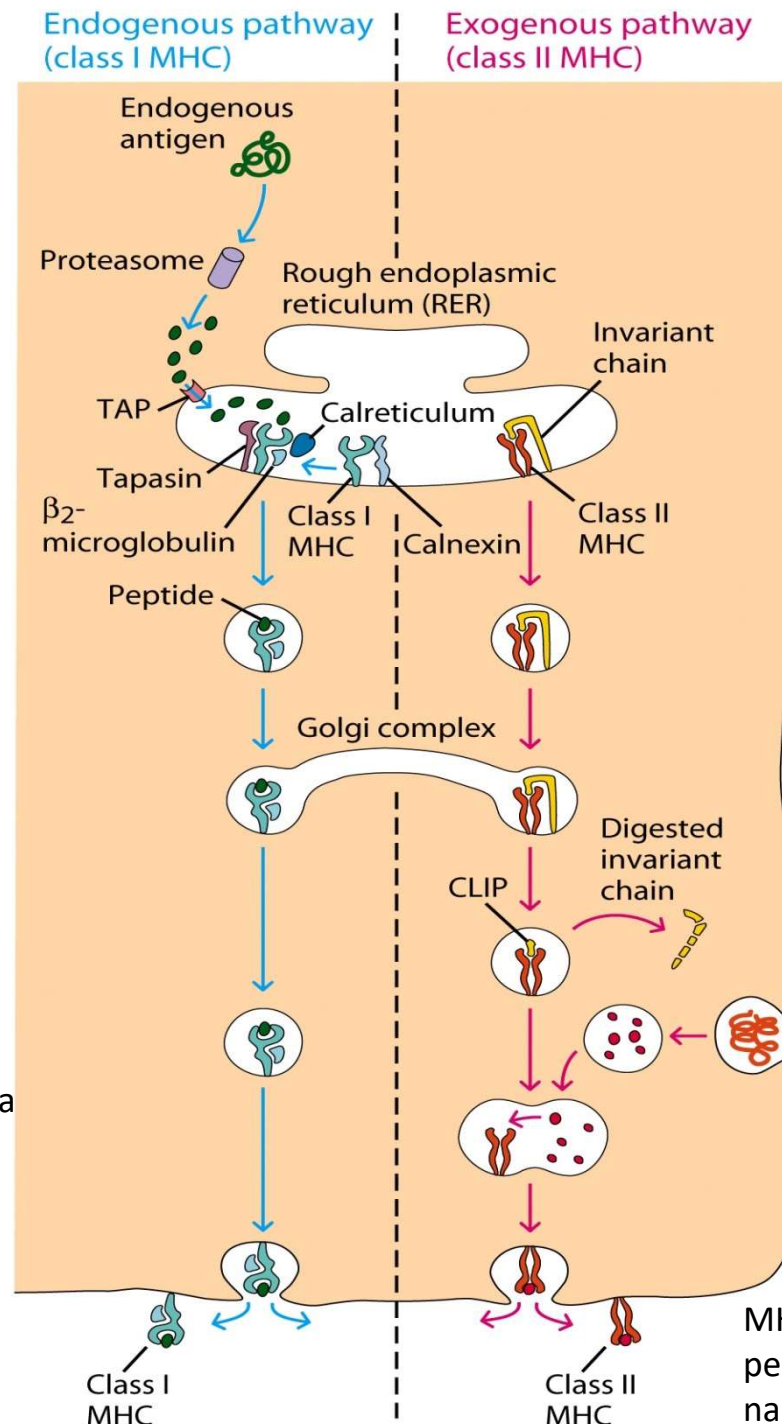
Peptidi se pomoću TAP (*transporter associated with antigen processing*) transportiraju u ER

Pomoćni proteinski kompleksi (npr. tapasin, kalretikulin) stabiliziraju nesmotani MHC-I i olakšavaju vezanje peptida

Samo peptidi odgovarajuće duljine (i odgovarajuće sekvence) se mogu vezati u utor MHC-I molekule → stabilizira se kompleks i oslobađa od TAP kompleksa

Molekula MHC-I s vezanim peptidom se iz ER-a transportira preko Golgijevog aparata na staničnu membranu

Kuby: Immunology



Molekula MHC-II sintetizirana u ER veže **invarijantni lanac**, čime je onemogućeno vezanje endogenog peptida

MHC-II s vezanim invarijantnim lancem se usmjerava preko Golgijevog aparata prema površini stanice

Invarijantni lanac se razgrađuje, ostaje CLIP fragment

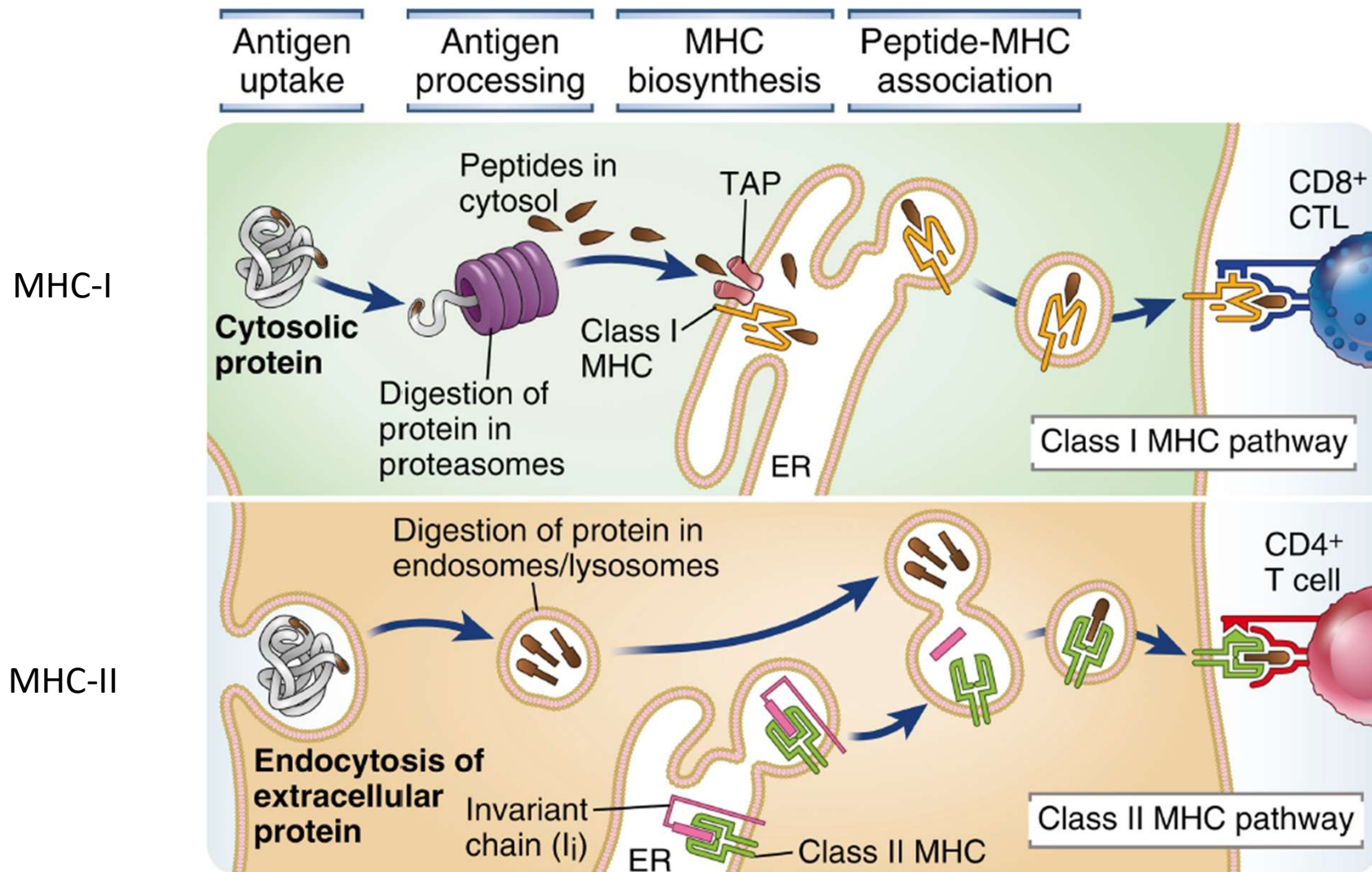
Egzogeni antigen se unosi u stanicu endocitozom i razgrađuje u endosomu/lizosomu

Vezikul s MHC-II se spaja s nadolazećim endosomom

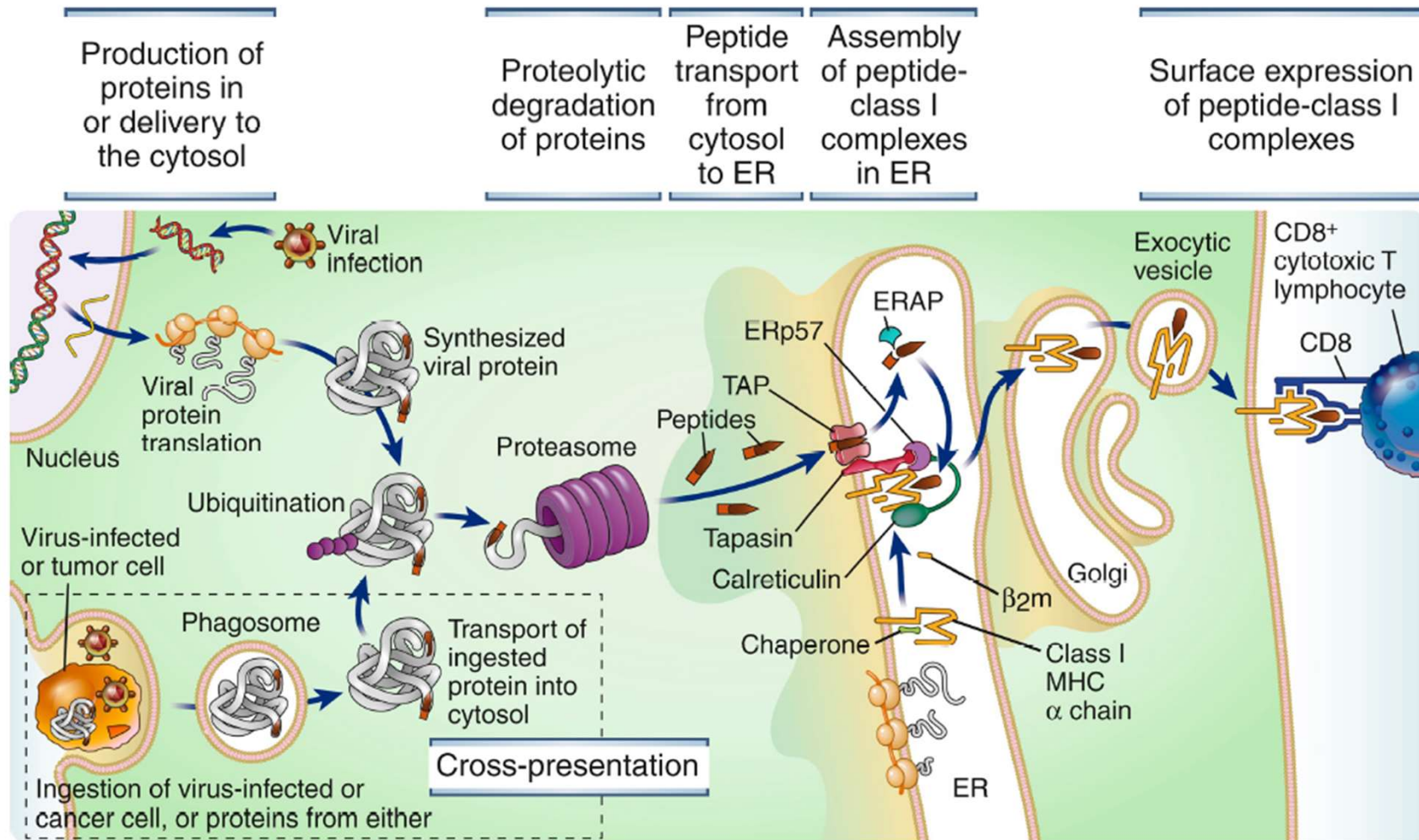
HLA-DM molekula katalizira otpuštanje CLIP-a i vezanje antigenskog peptida

MHC-II s vezanim peptidom se transportira na staničnu membranu

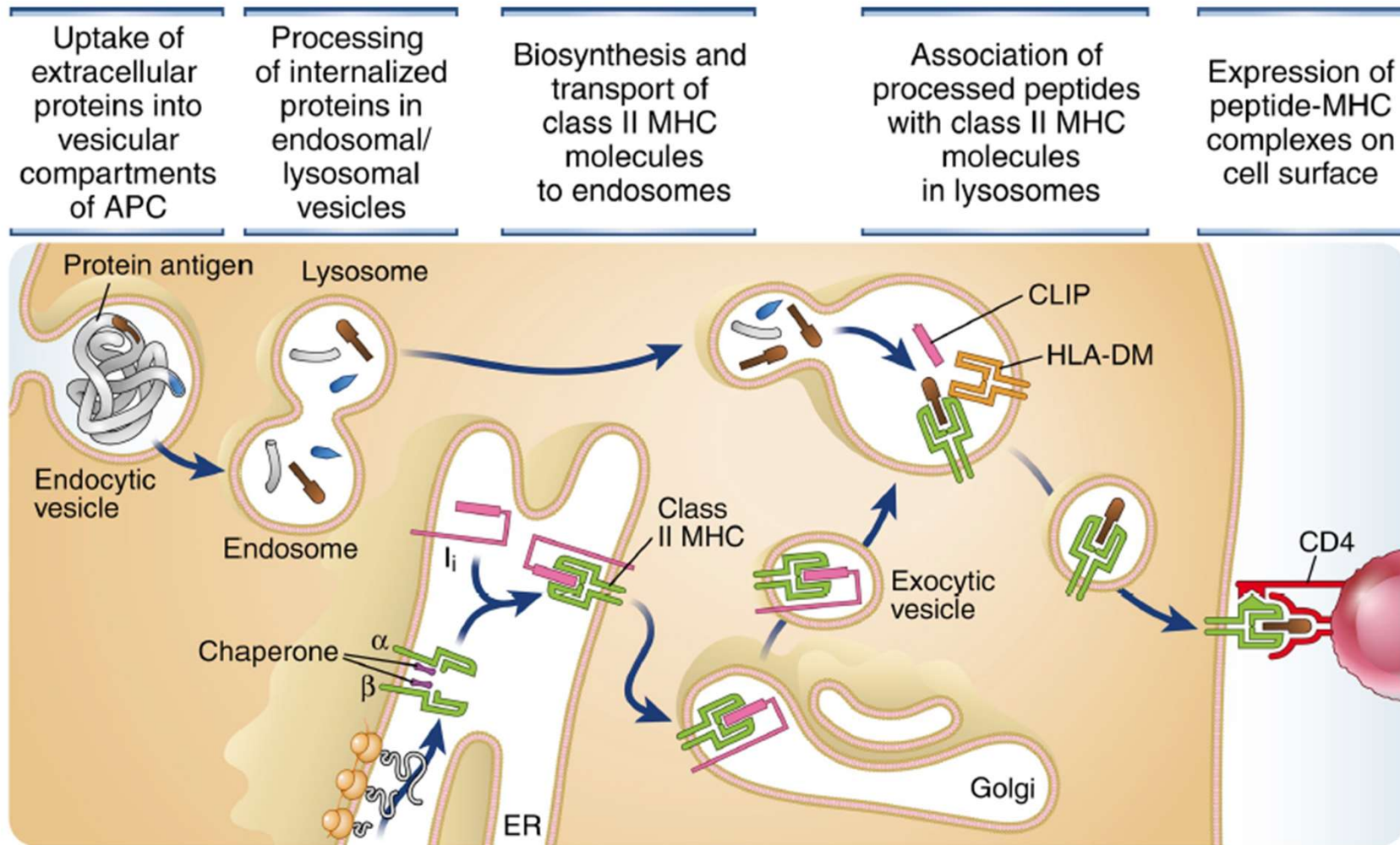
## Prerada antigena i predočivanje peptida molekulama MHC



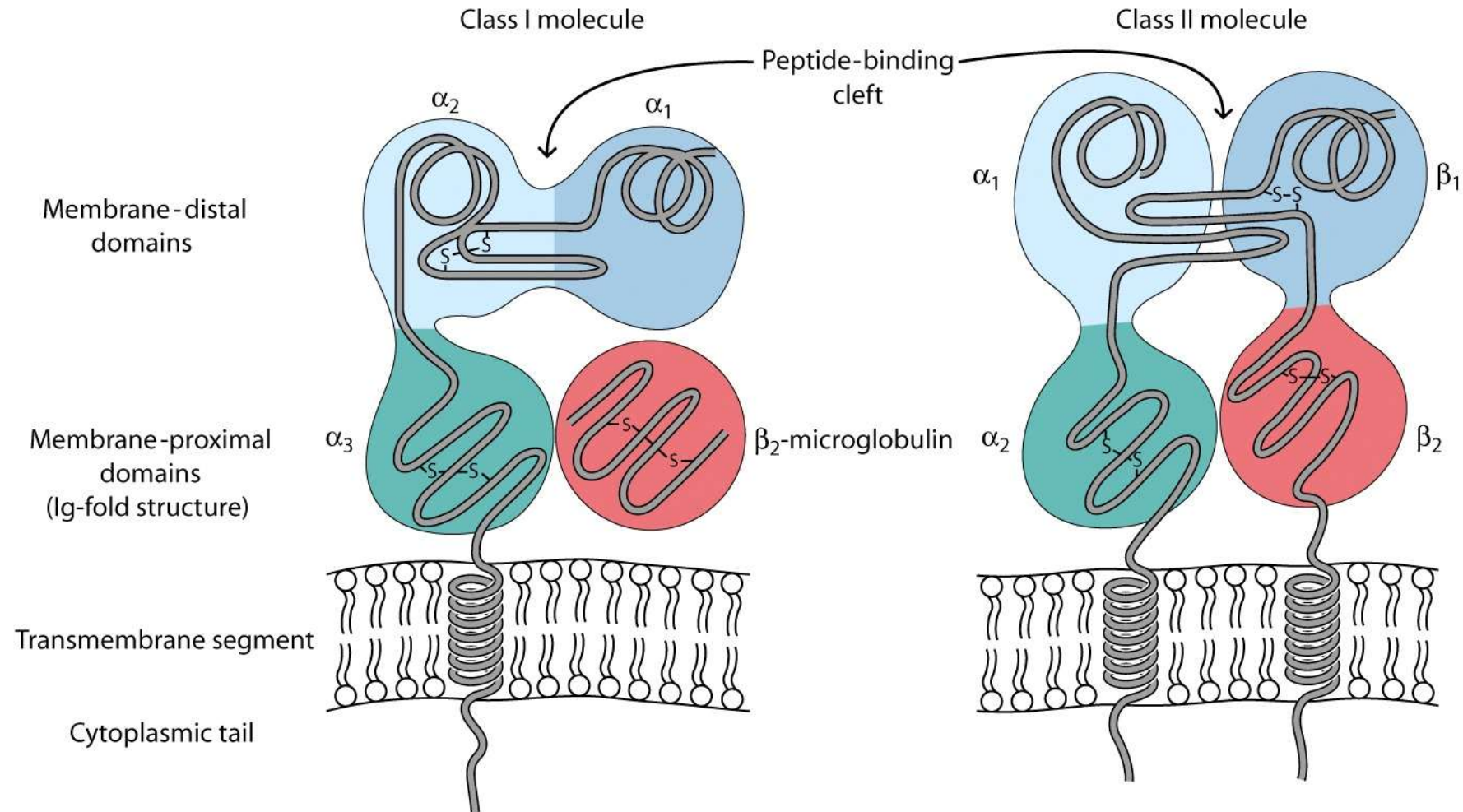
# Prerada antigena i predočivanje peptida molekulama MHC-I



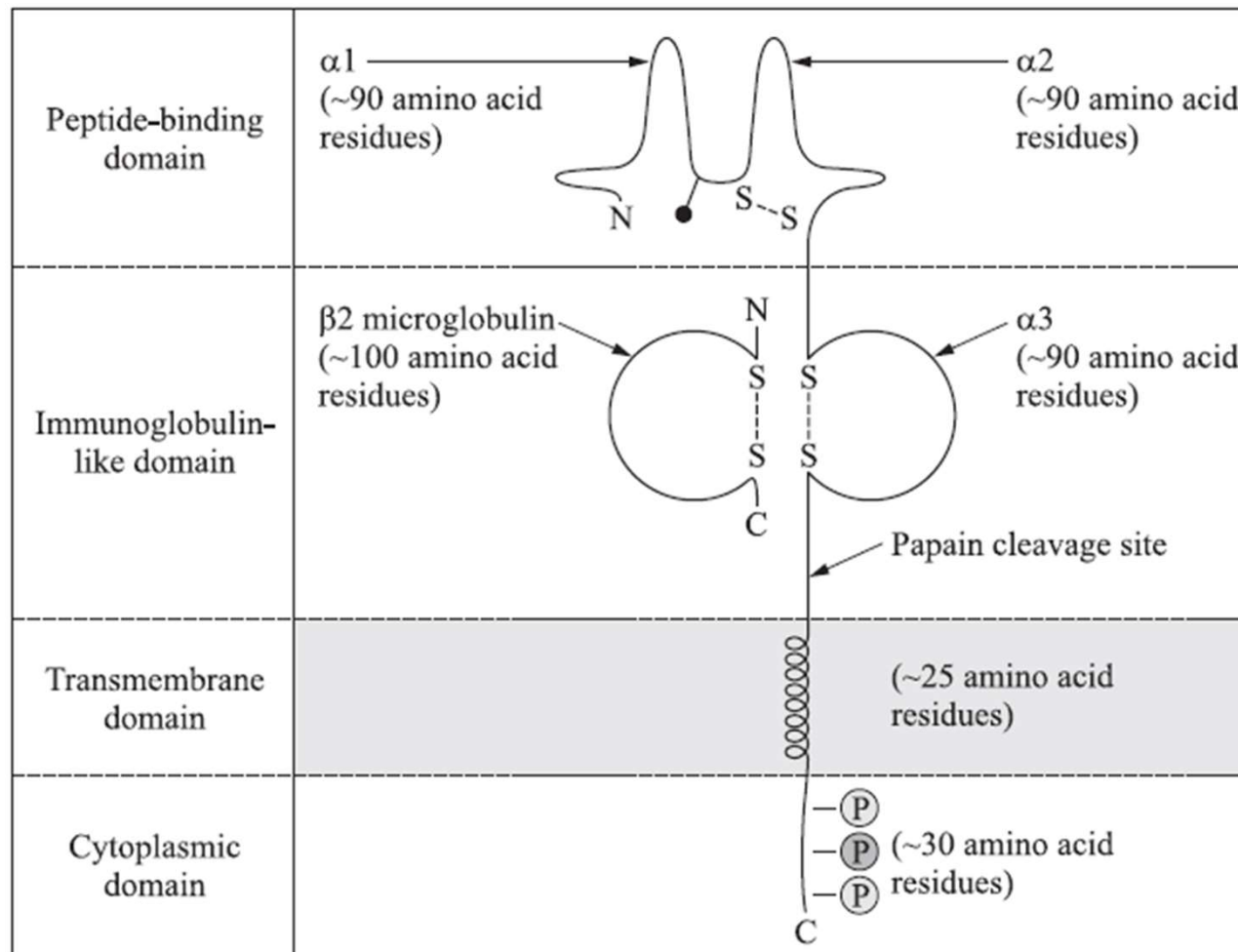
## Prerada antigena i predočivanje peptida molekulama MHC-II



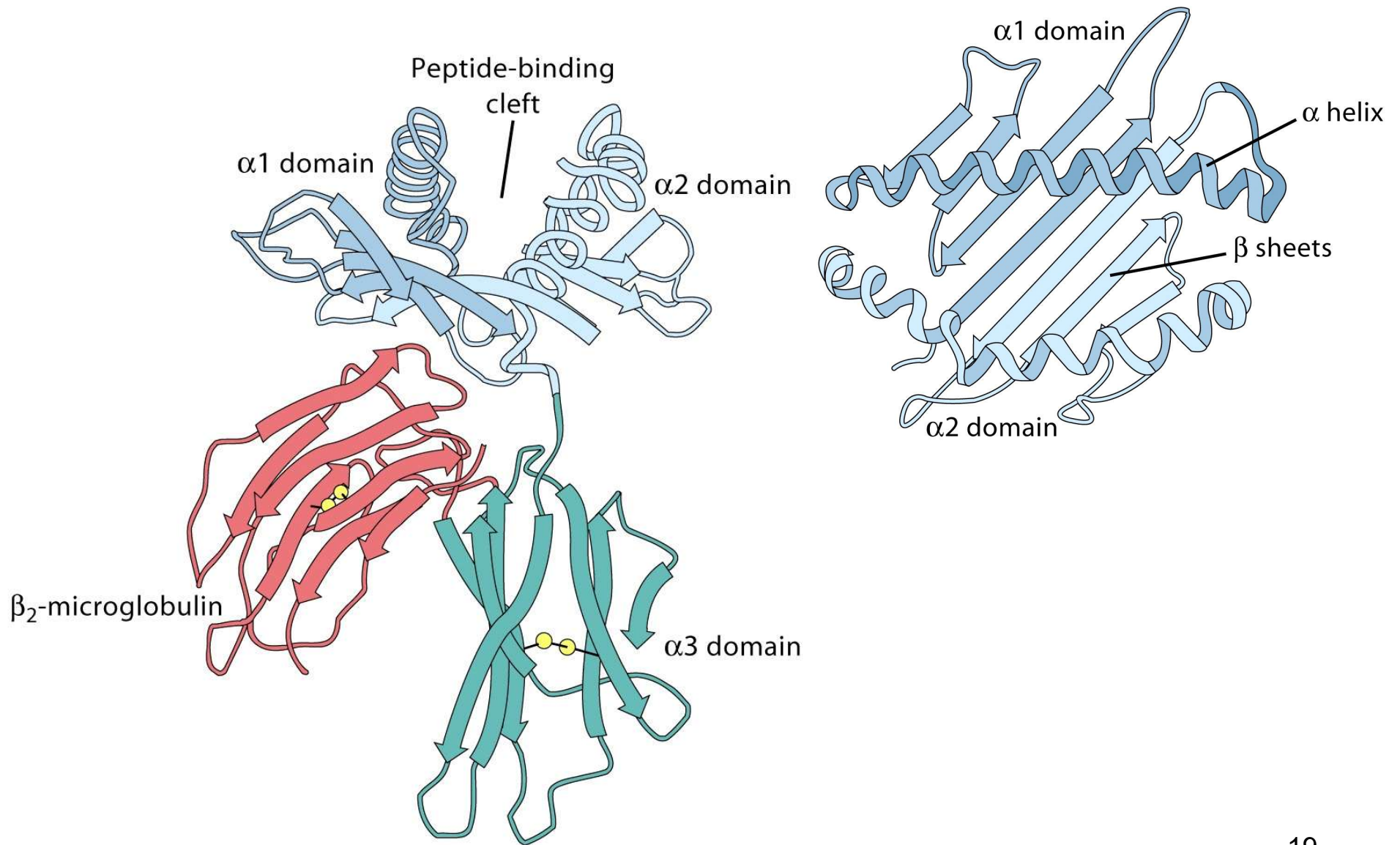
# Molekule MHC



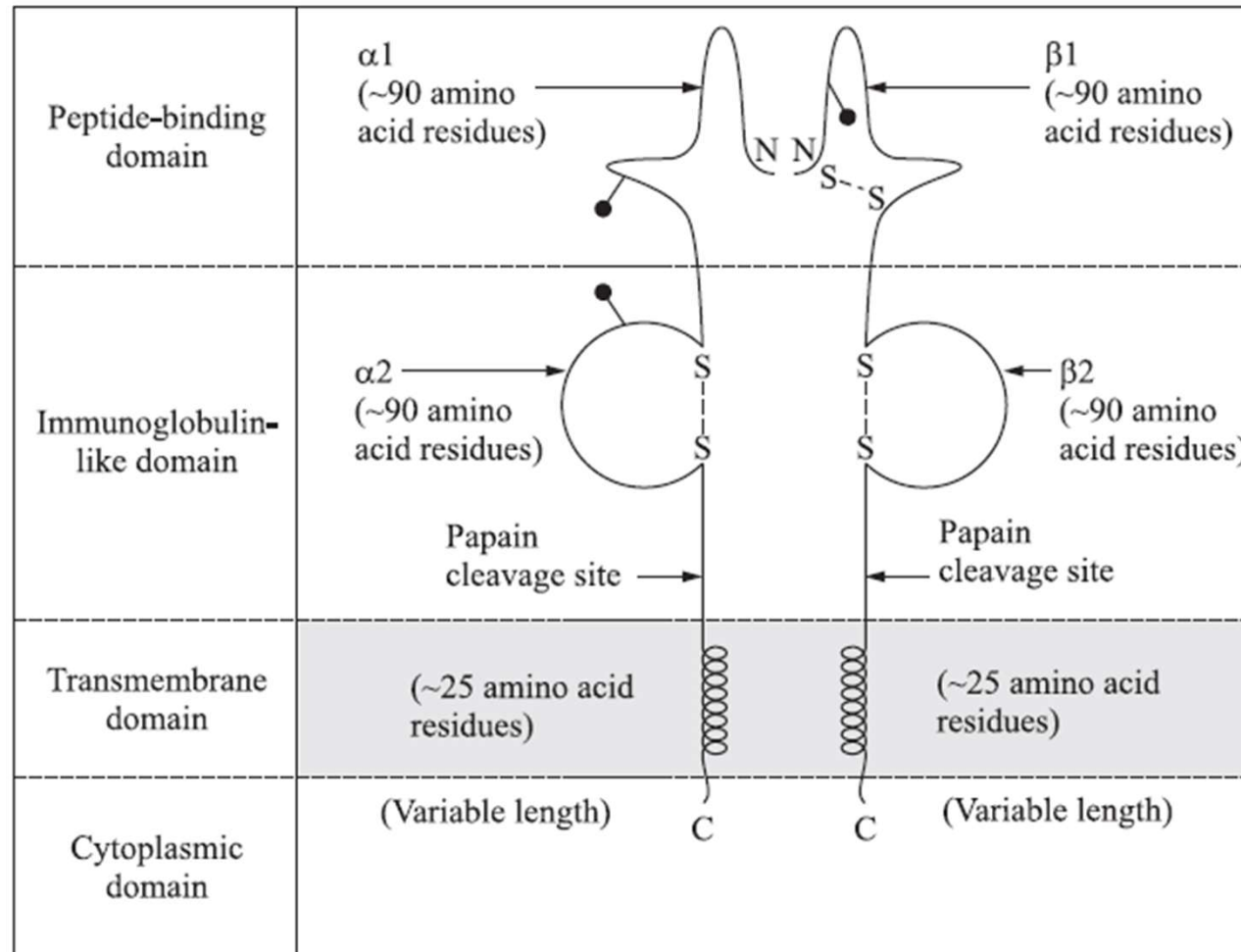
# MHC molekulė klase I



# MHC molekule klase I

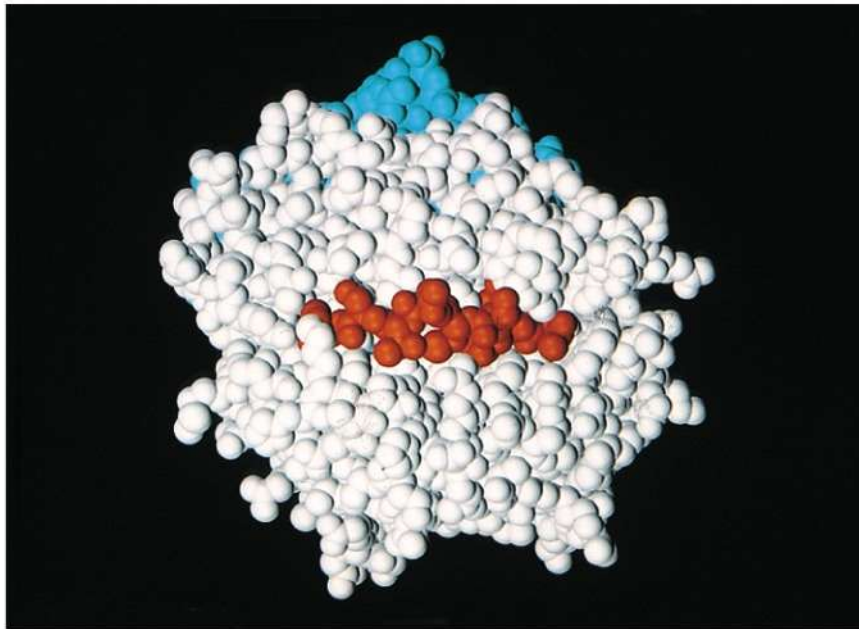


# MHC molekule klase II



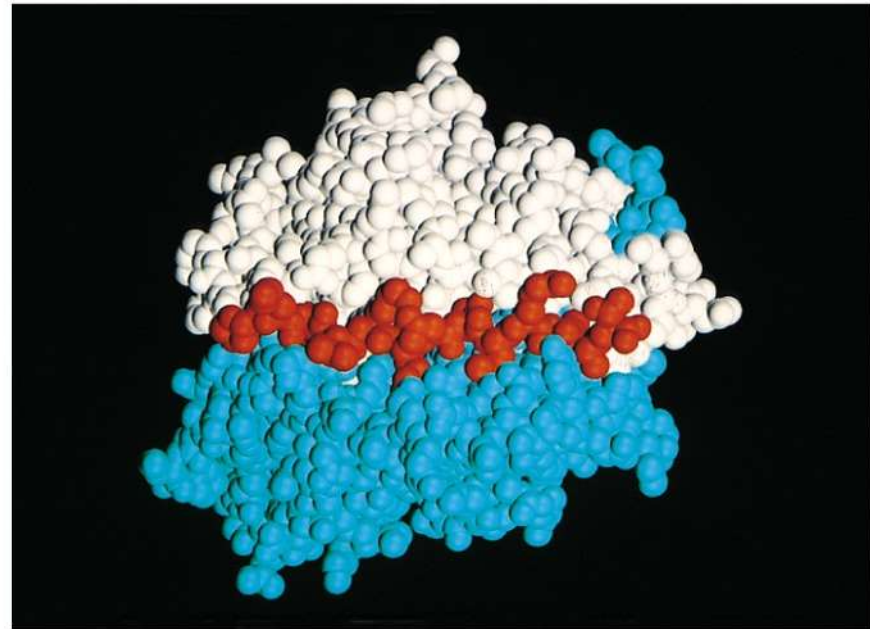
- svaka MHC molekula je sposobna predložiti mnogo različitih peptida, no predloži samo jedan peptid u određeno vrijeme (jer ima samo jedan utor)
- bitno je da peptidi pašu u utor, odn. da na ključnim mjestima imaju određene amino ostatke (koje usidruju peptid u utor)
- MHC molekule se združuju s peptidima za vrijeme svoje biosinteze i sklapanja unutar stanice

(a) **Class I MHC**

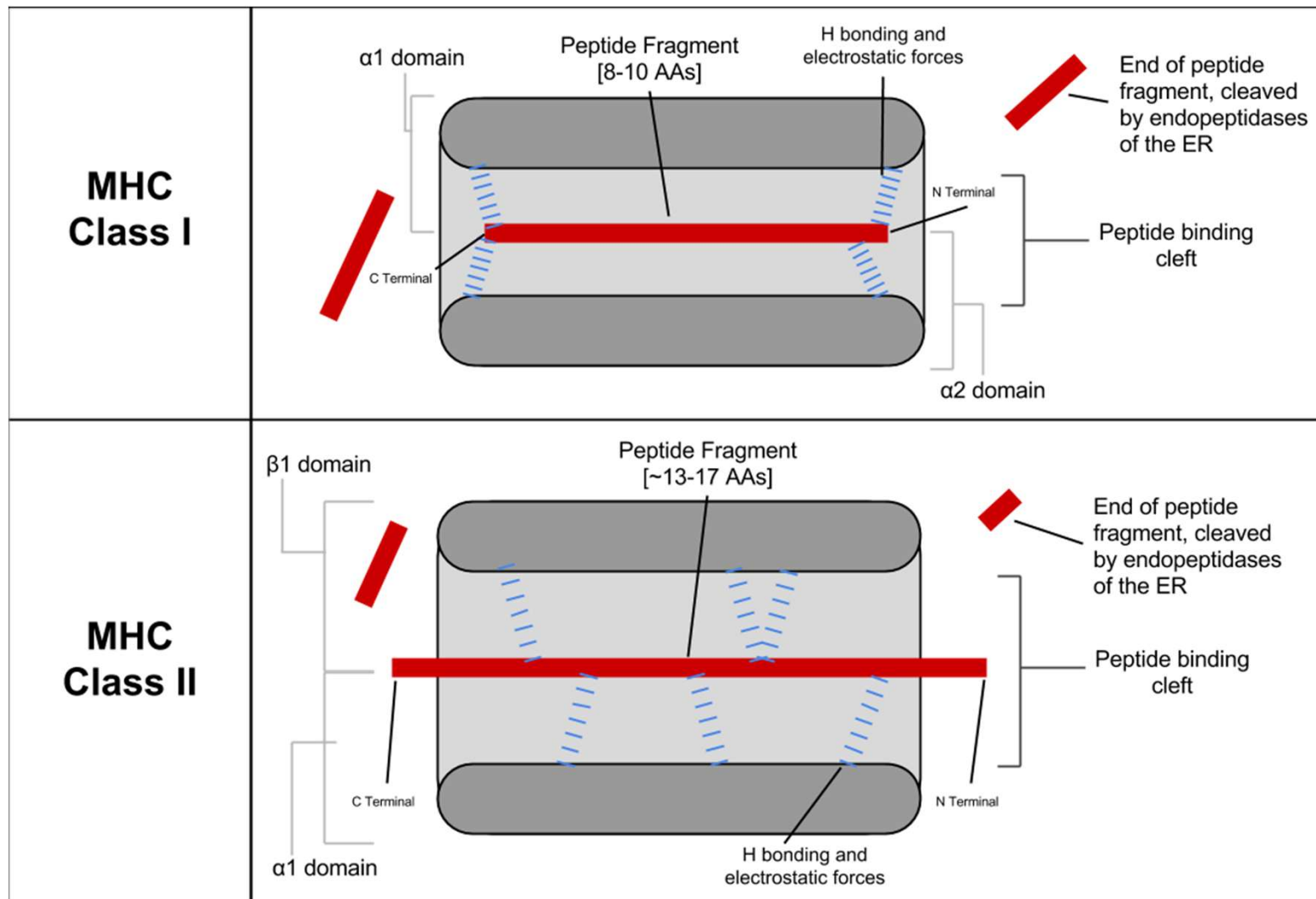


8 - 10 ak

(b) **Class II MHC**



13 i više ak



# MHC molekule klase I

- vežu / izlažu fragmente proteina (peptide) dobivene od proteina sintetiziranih i degradiranih u citoplazmi (**endogeni proteini**)
- ti proteini uključuju:
  - normalne stanične proteine (enzimi, strukturalni proteini)
  - proteine kodirane virusima i nekim bakterijama
- prepoznaju ih **citotoksični** limfociti T
- nalaze se na gotovo svim stanicama s jezgrom

## MHC molekule klase II

- vežu / izlažu peptide dobivene od proteina degradiranih u staničnim vezikulama (egzogeni proteini)
- prepoznaju ih pomagački limfociti T
- nalaze se na samo nekim imunološkim stanicama – profesionalnim predočnim stanicama (makrofagi, dendritične stanice i B limfociti)

# Geni za MHC molekule

- Poligenija - kodirani velikim brojem gena
- Polimorfni geni – svaki gen ima mnogo alela

Najneobičnija odlika MHC gena je njihova ogromna genetička varijabilnost

ZAŠTO???

## Funkcija MHC molekula

Posljedice prikazivanja patogena su gotovo uvijek pogubne za patogen:

*Stanice inficirane virusom budu ubijene*

*Makrofagi budu aktivirani da bi ubili bakterije u intracelularnim vezikulama*

*B stanice budu aktivirane da bi proizvele antitijela koja eliminiraju ili neutraliziraju ekstracelularne patogene*

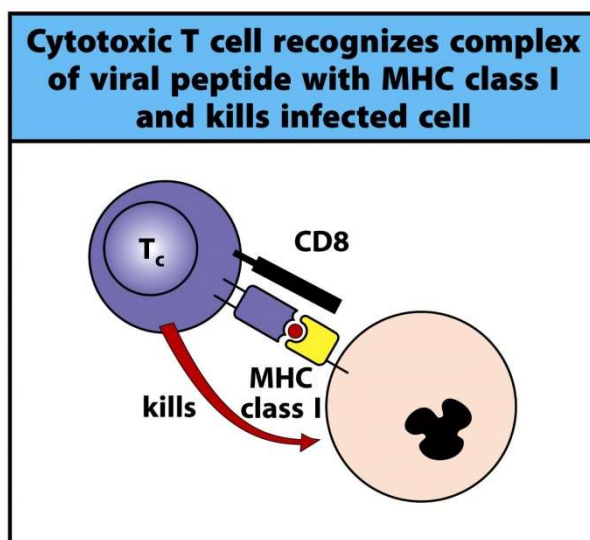


Figure 1-32 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

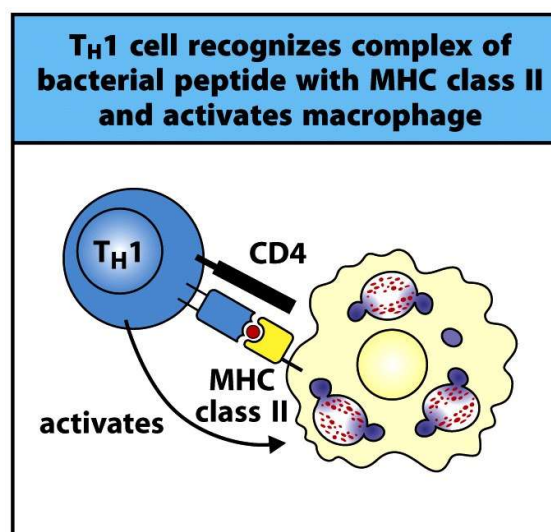
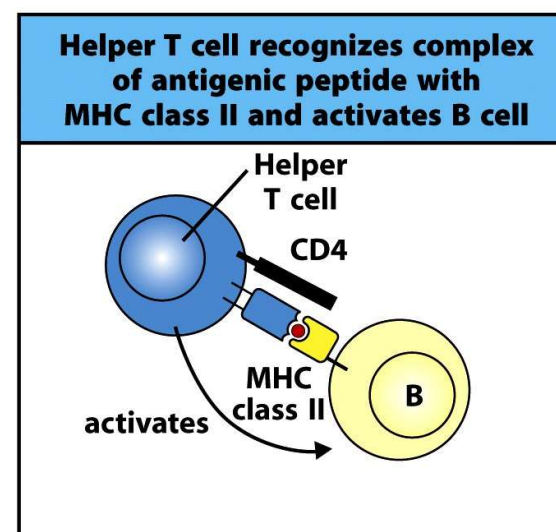


Figure 1-33 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Što je nužno potrebno da bi patogen aktivirao specifične limfocite T?

Na koji način patogen može izbjeći predočivanje pomoću MHC molekula?

Stoga

postoji snažan selekcijski pritisak za patogene da mutiraju svoje strukturalne gene te na taj način izbjegnu predstavljanje pomoću MHC molekula

No

2 odlike MHC-a im to otežavaju:

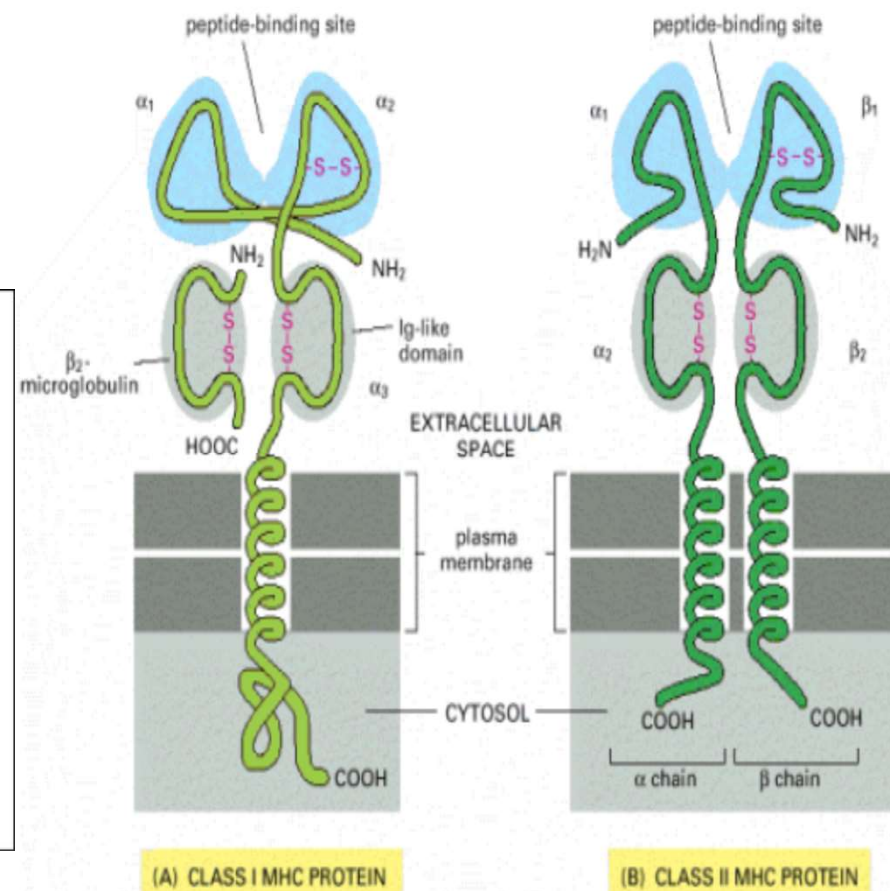
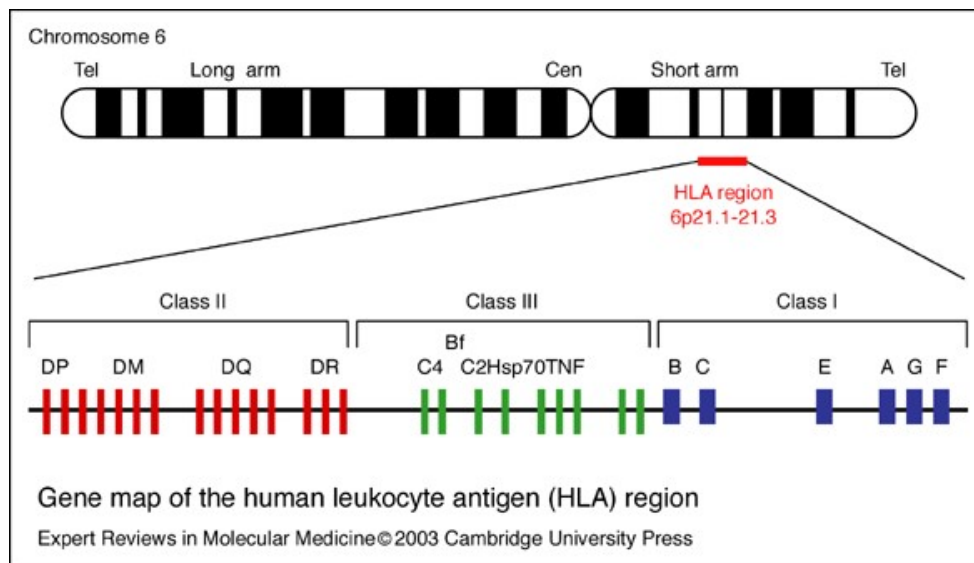
POLIGENIJA  
POLIMORFIZAM

# MHC

- Čovjek: HLA (Human leukocyte antigen)
- Miš: H-2 (Histocompatibility 2)
- Konj: ELA (Equine leukocyte antigen)
- Govedo: BoLA (Bovine leukocyte antigen)
- Ovca: OLA i CLA (Ovine leukocyte antigen)
- Koza: CLA (Caprine leukocyte antigen)
- Svinja: SLA (Swine leukocyte antigen)
- Pas: DLA (Dog leukocyte antigen)
- Mačka: FLA (Feline leukocyte antigen)
- Kokoš: B-kompleks
- ...
- Crvenokljuna čigra: MHC

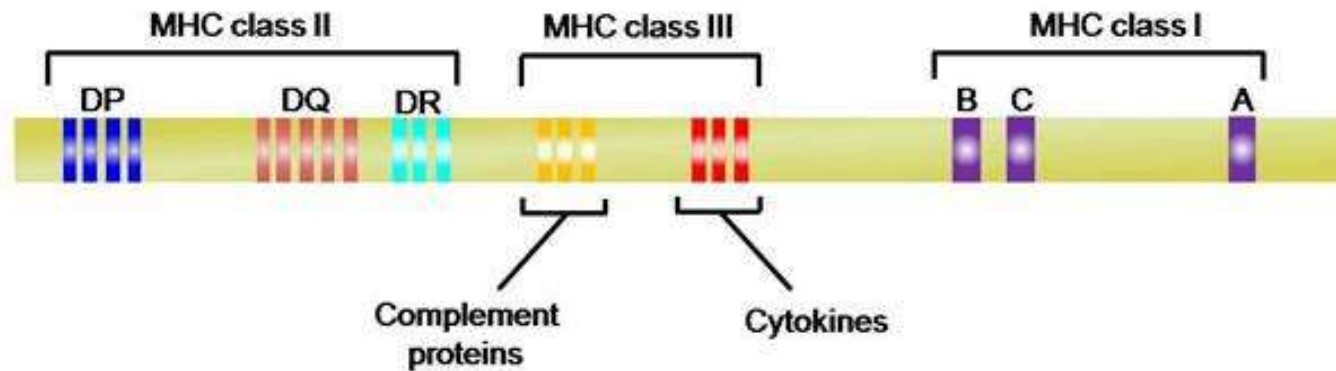
# MHC u čovjeka

- Sustav MHC se sastoji od oko  $4 \times 10^6$  pb
- Sadrži više od 100 gena
- Vezani unutar kompleksa:
  - α i β lanci MHC klase II
  - α lanac klase I
- Gen za β2-mikroglobulin na posebnom kromosomu

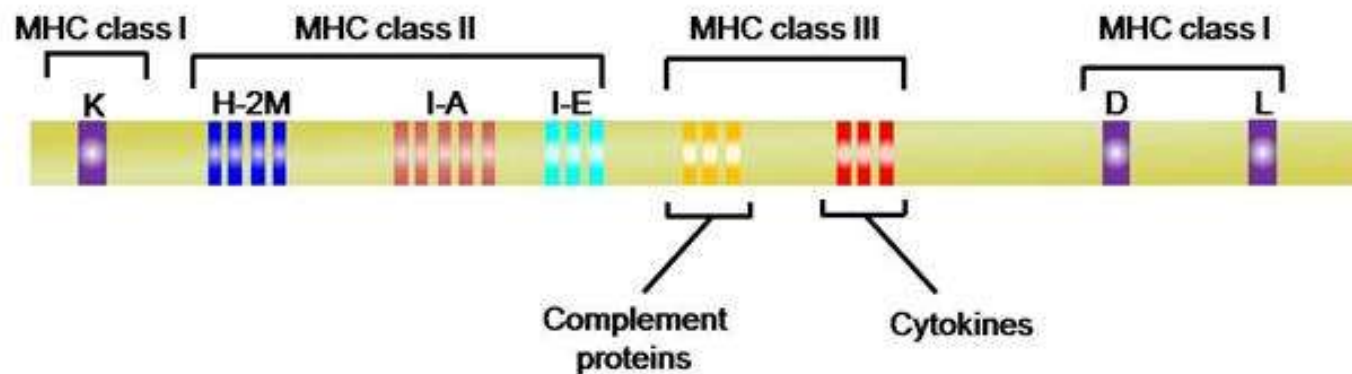


Organizacija MHC gena slična je u ljudi i miševa

Human: HLA complex (chromosome 6)



Mouse: H-2 complex (chromosome 17)



## Preslagivanje gena za teški lanac antitijela



- za razliku od stvaranja raznolikosti receptora limfocita B i T, raznolikost MHC molekula rezultira iz polimorfizma i poligenije
- poligenija - odnosi se na gene koji kodiraju slične molekule po strukturi i funkciji, ali ne i identične

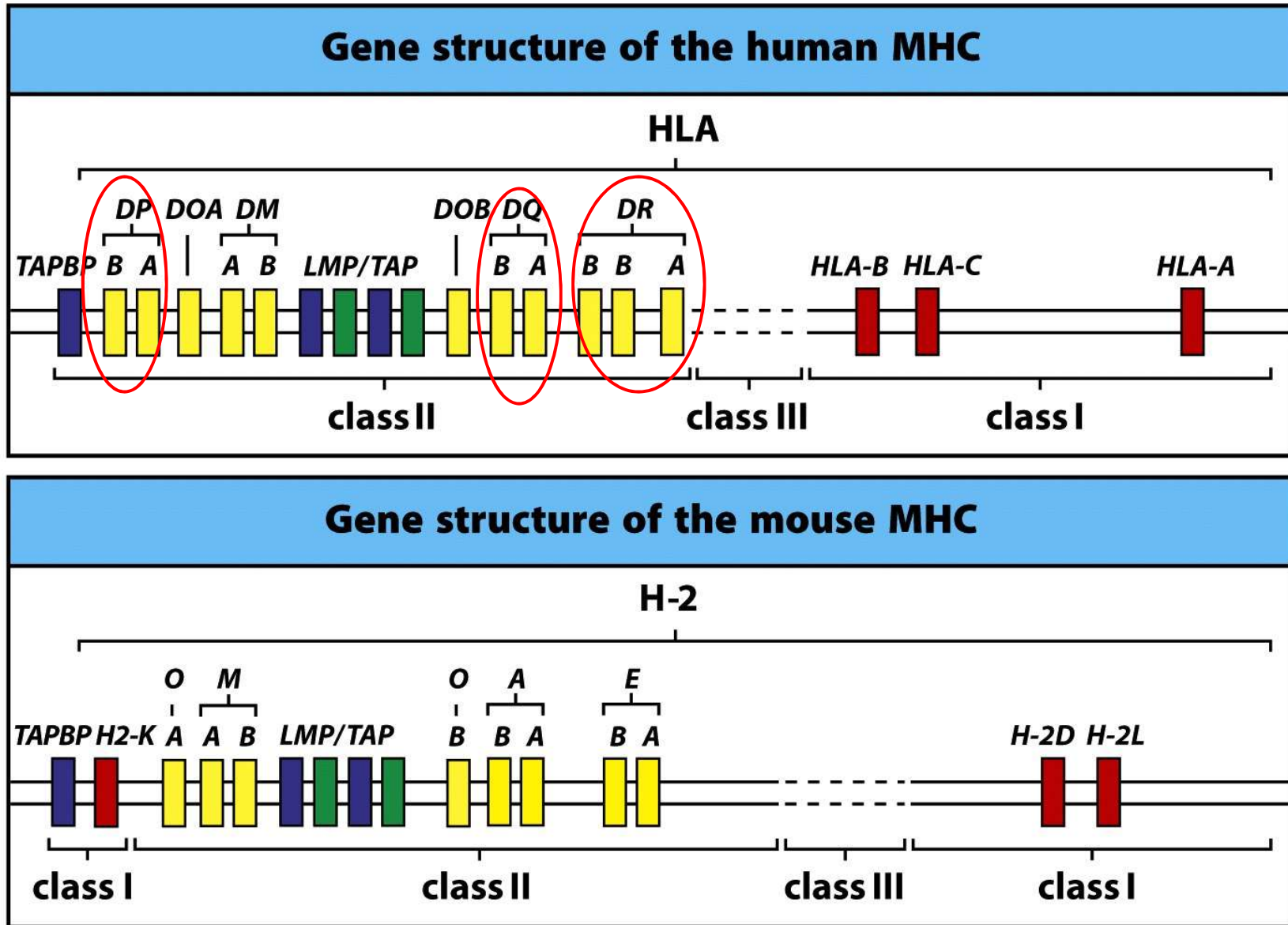


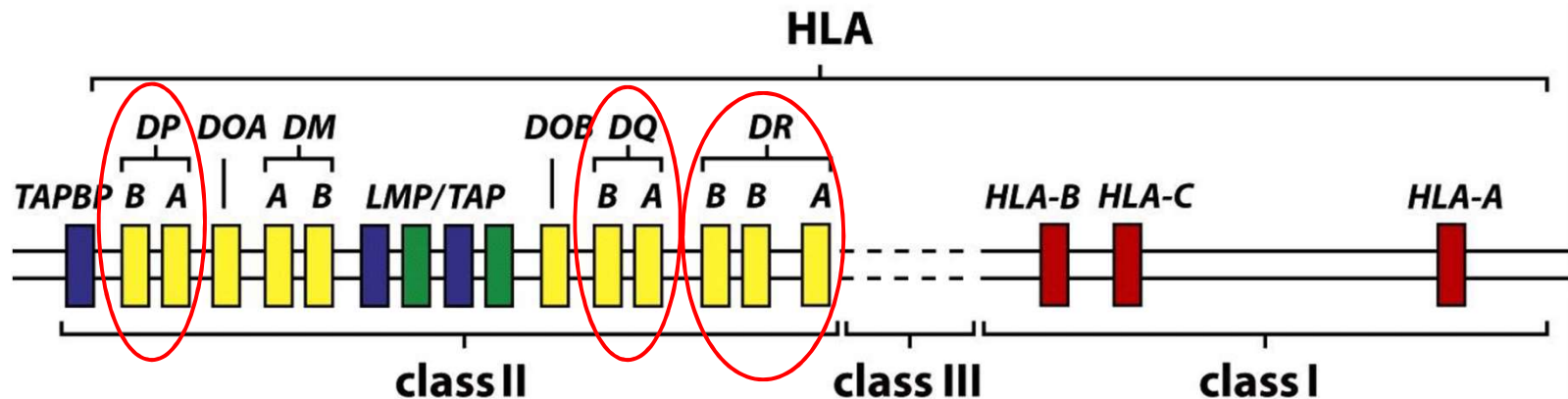
Figure 5-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Poligenija

- određena jedinka na svojim stanicama ima nekoliko tipova MHC molekula klase I i nekoliko tipova molekula klase II
- svaki određeni tip MHC molekule veže različiti set peptida
- prisutnost nekoliko lokusa (gena) osigurava da svaka jedinka može predložiti puno širi raspon različitih peptida nego da svaka klasa ima samo jedan lokus

# Poligenija

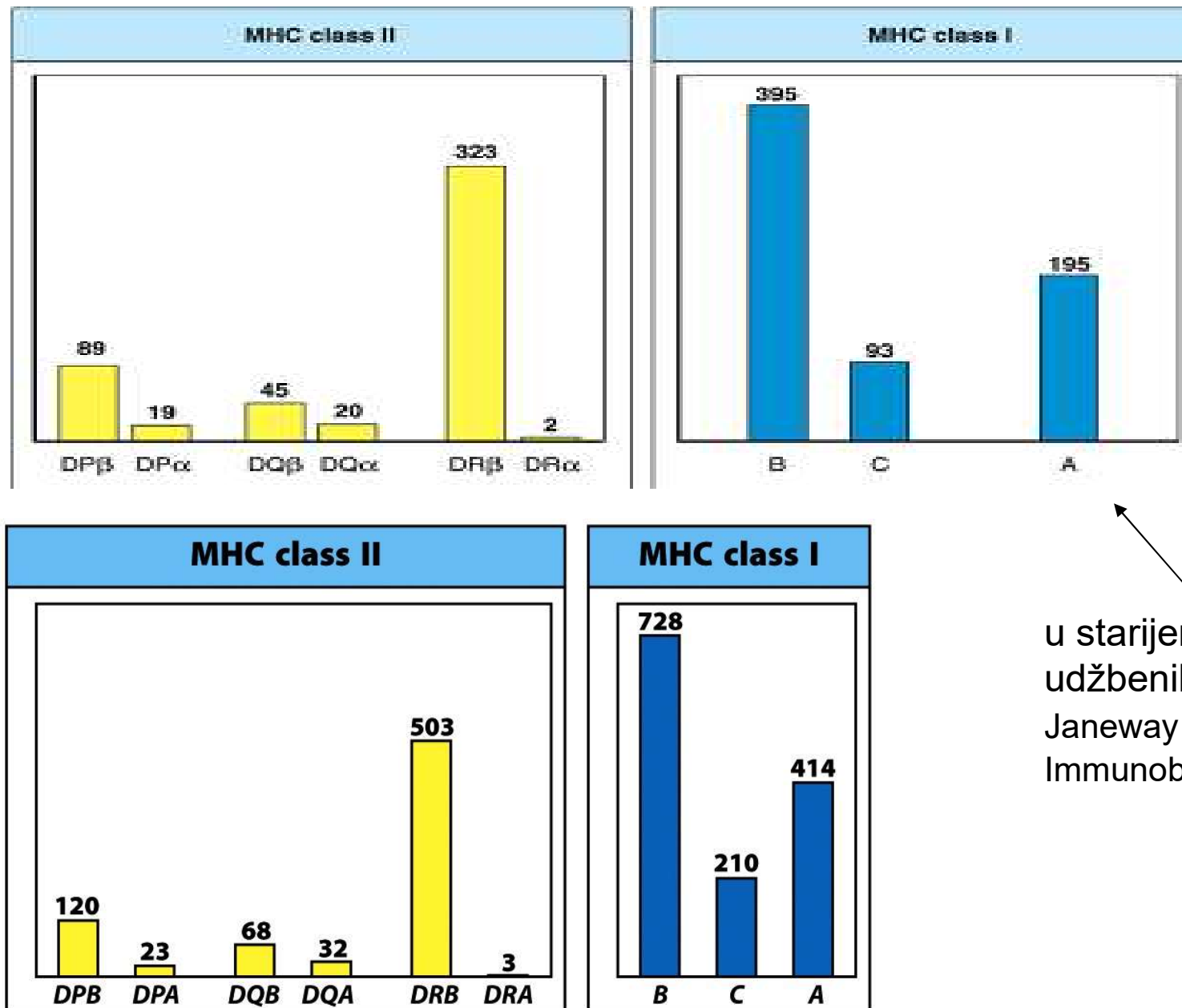
- 3 gena kodiraju molekule MHC klase I:  
svaka jedinka će eksprimirati barem  
3 različita proteina MHC klase I
- 3 seta gena kodiraju 4 moguća seta molekula MHC klase II (DR  $\alpha$  i  $\beta$  i dodatni  $\beta$ , DP  $\alpha$  i  $\beta$ , DQ  $\alpha$  i  $\beta$ ):  
svaka jedinka će eksprimirati barem  
4 različita proteina MHC klase II



# Polimorfizam

- Broj različitih MHC proteina eksprimiranih na stanicama većine jedinki je veći  
(od onog navedenog na prethodnoj slici)
- razlozi tome:
  - izuzetno visok polimorfizam
  - ko-dominantna ekspresija MHC gena

# Polimorfizam HLA



u starijem izdanju  
udžbenika  
Janeway i Travers:  
Immunobiology

Figure 5-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Ko-dominantna ekspresija polimorfnih gena i poligenija

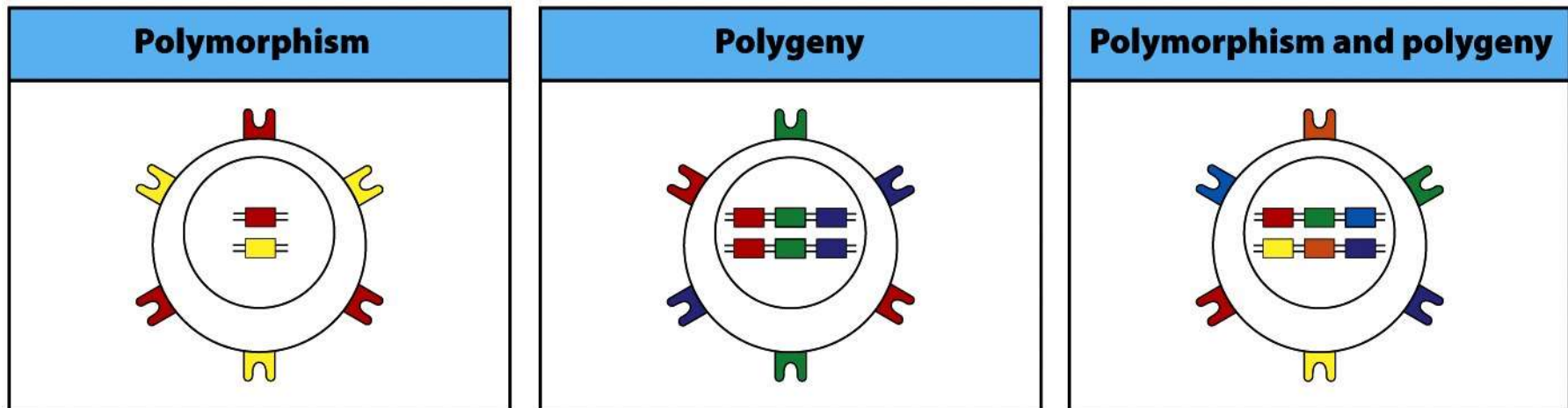
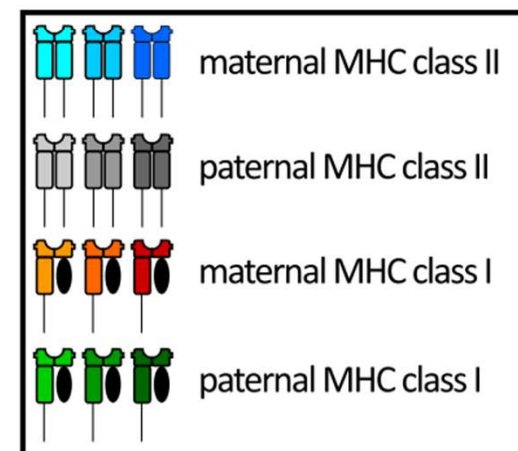
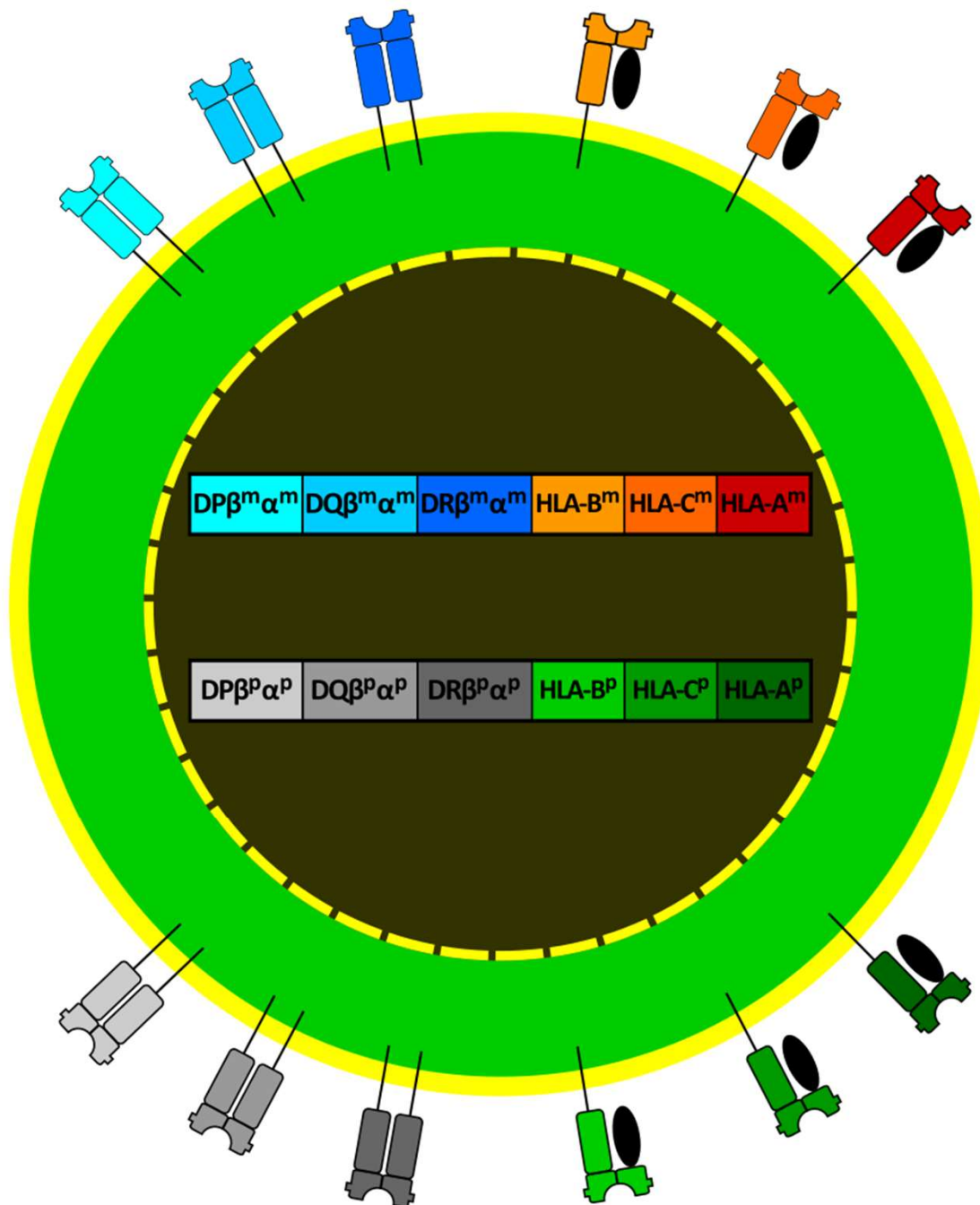
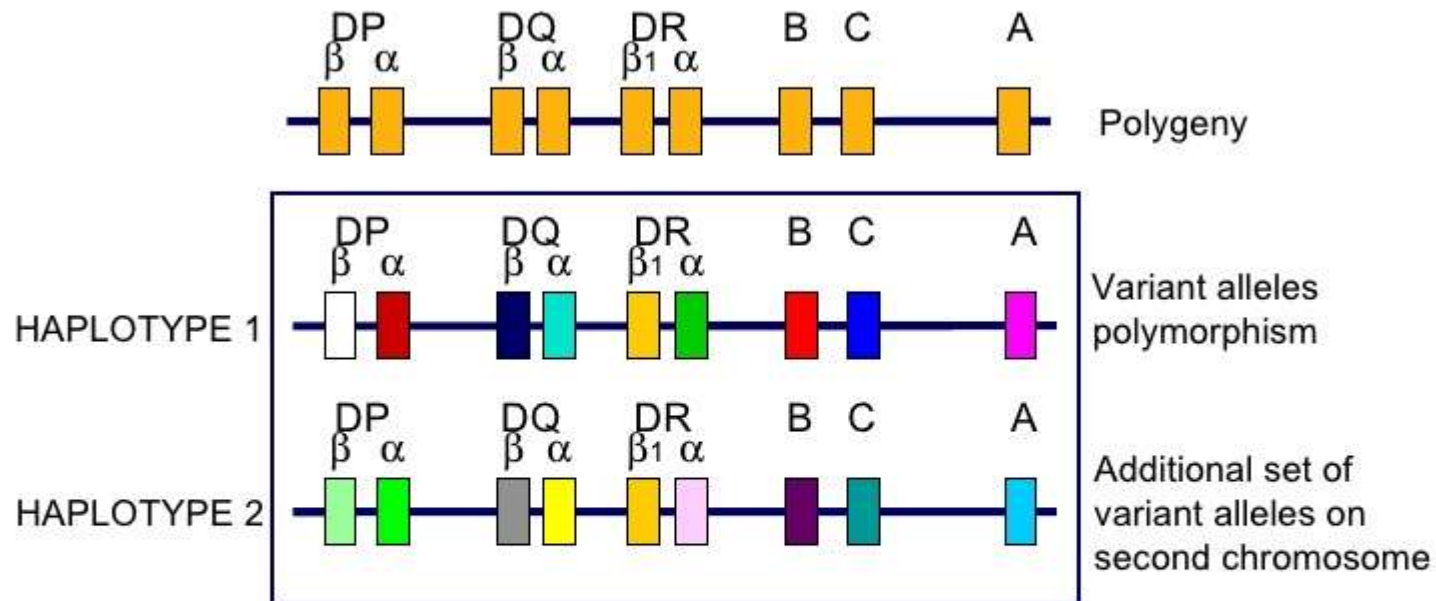


Figure 5-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



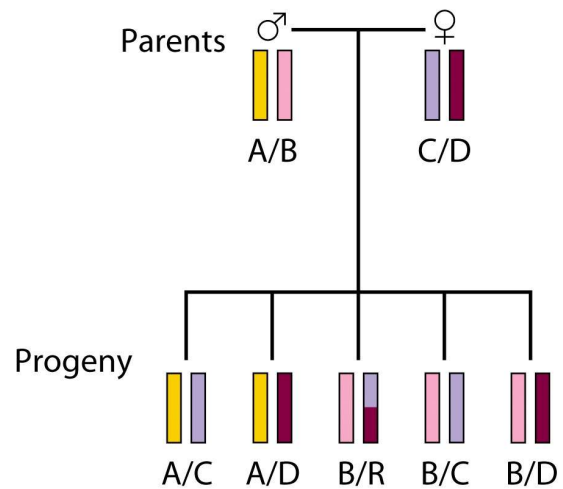
## Diversity of MHC molecules in the individual



MHC molecules are **CODOMINANTLY** expressed  
Two of each of the six types of MHC molecule are expressed

Genes in the MHC are tightly **LINKED** and usually inherited in a unit called an **MHC HAPLOTYPE**

(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family

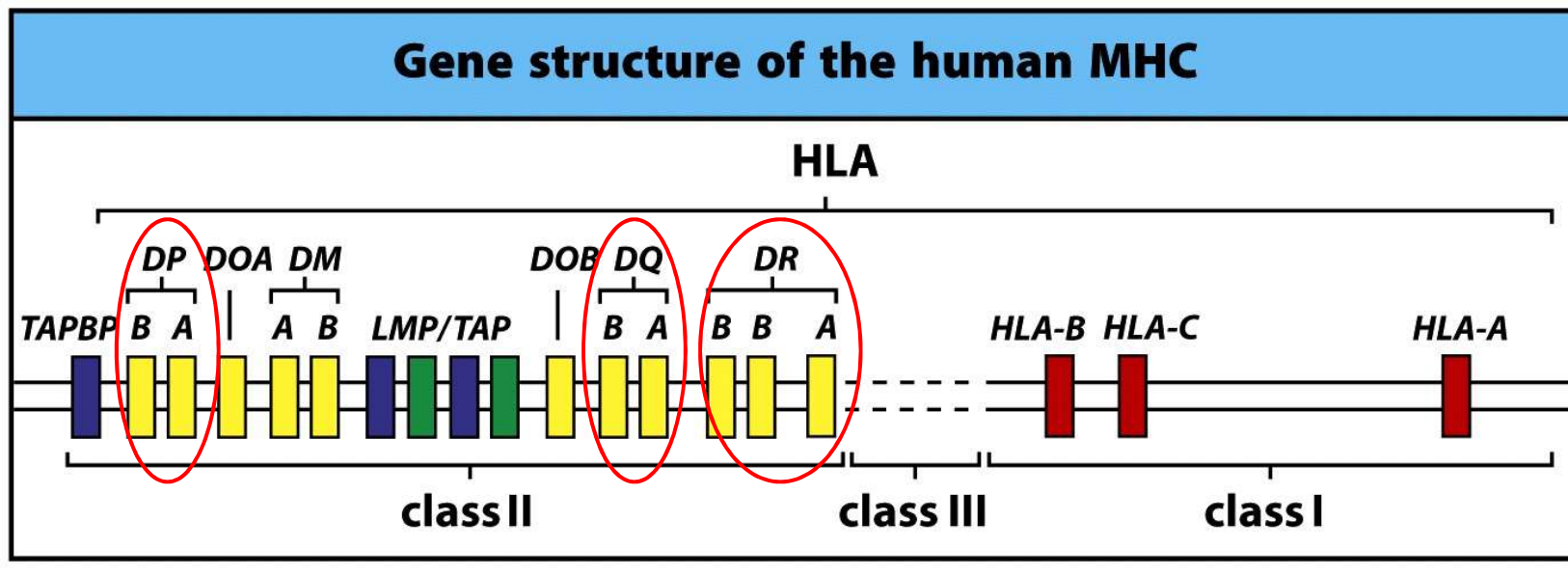


(d) A new haplotype (R) arises from recombination of maternal haplotypes

|   | HLA Alleles |           |           |          |          |          |
|---|-------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
|   | A           | B         | C         | DR       | DQ       | DP       |
| A | 1           | 7         | w3        | 2        | 1        | 1        |
| B | 2           | 8         | w2        | 3        | 2        | 2        |
| C | 3           | 44        | w4        | 4        | 1        | 3        |
| D | <b>11</b>   | <b>35</b> | <b>w1</b> | <b>7</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
| R | 3           | 44        | w4        | <b>7</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |

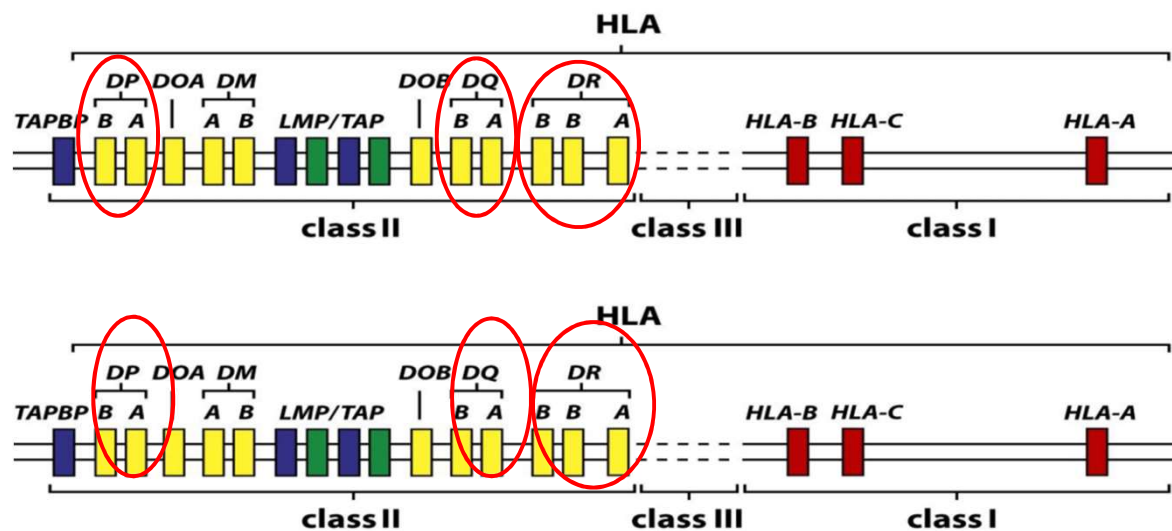
Koliko različitih MHC molekula eksprimira  
tipičan čovjek?

Koliko različitih MHC molekula eksprimira  
tipičan čovjek?



Koliko različitih MHC molekula eksprimira tipičan čovjek?

- ? različitih molekula MHC klase I
- barem ? različitih molekula MHC klase II



# Gdje se nalazi većina varijacije alela MHC molekula?

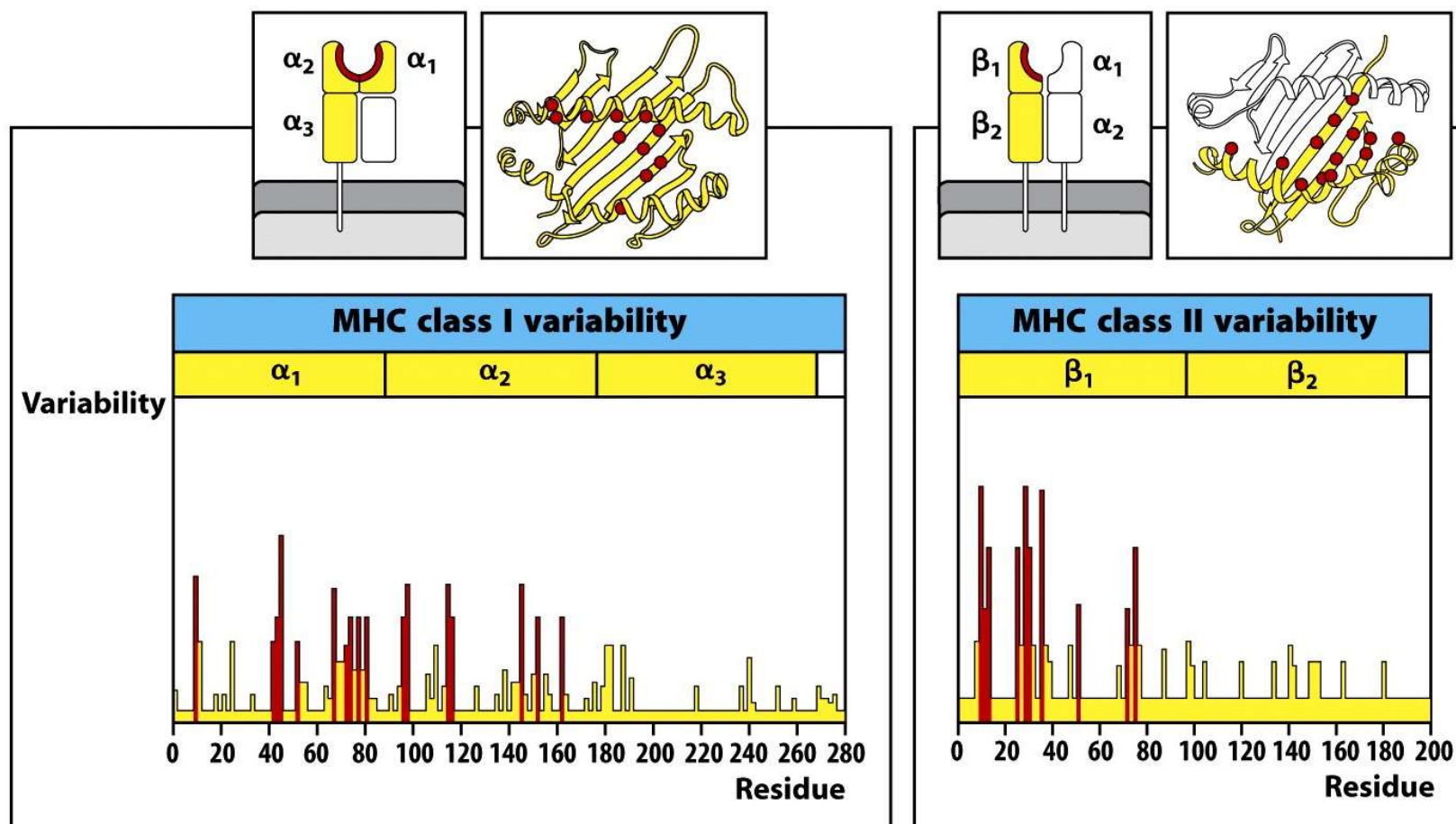
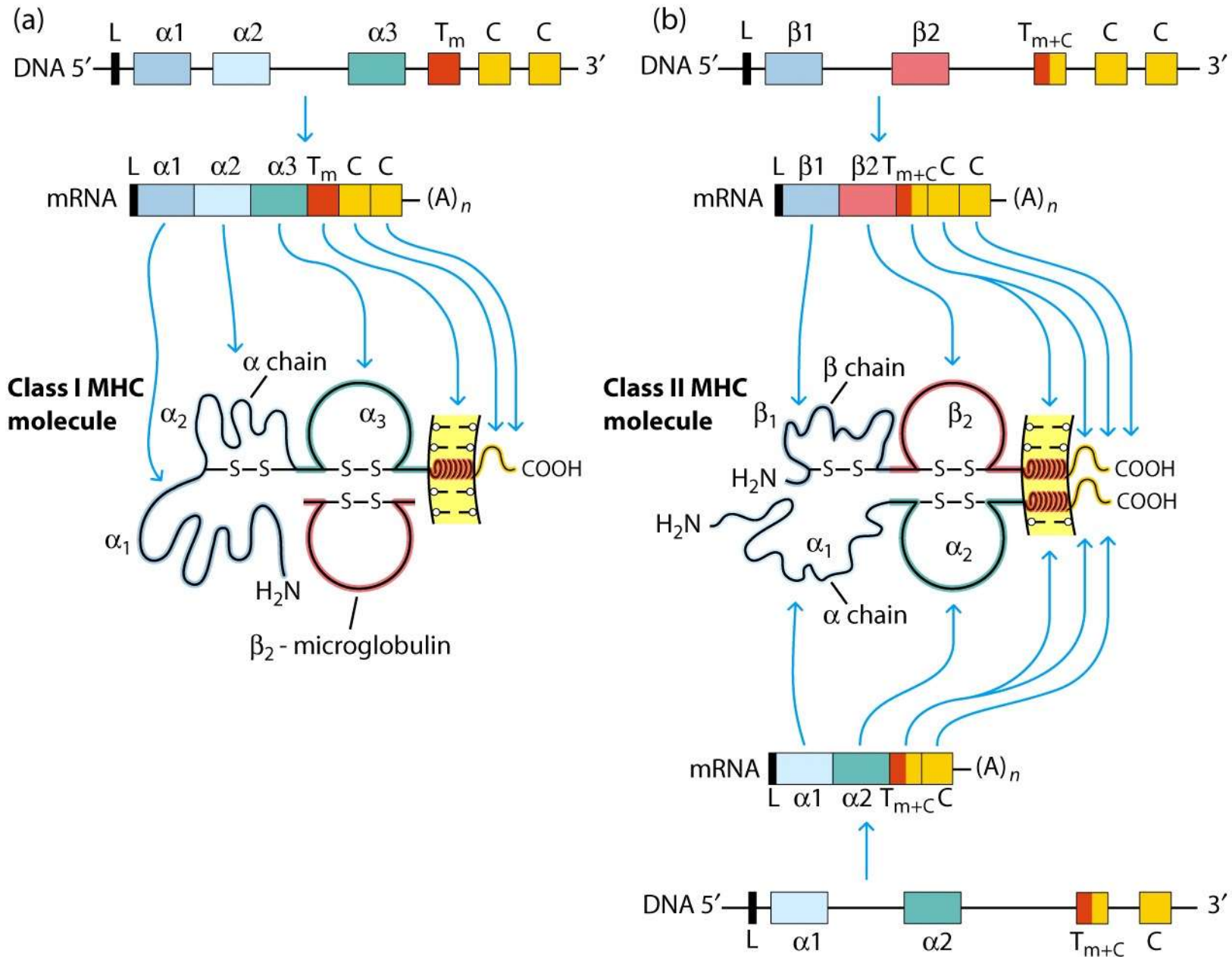


Figure 5-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



# Problem homozigotnosti MHC lokusa

- različite MHC molekule vežu različite peptide
- ponekad će se dogoditi da određeni protein nema pogodnih peptida koji bi se vezali na neku od MHC molekula eksprimiranih na stanicama određene jedinke – tada jedinka ne može prepoznati antigen (takvi defekti su česti kod visokosrodnih životinja, koje su homozigoti za sve lokuse, uključujući i MHC lokuse)