

## 7.GAIA: HISTOKONPATIBILITATEAREN KONPLEXU NAGUSIAREN MOLEKULA (MHC)

Molekula hauek antigenoak T linfotzitoi aurkezteko funtzioa dute. Polimorfismo ugari gene talde bat da, hau da alelo ugari daude populazioan, eta ehun-transplanteen emaitza erabakigarria izan ohi dira horregatik. Molekula honen informazio genetikoak 6. Kromosomaren beso laburrean dago,  $\beta$  mikroglobulina izan ezik, zeina 15. Kromosoman dagoen. Giza MHC-ak HLA dira eta hauek ekoizteko 3 gene daude MHC-I-en kasuan (HLA-A, HLA-B eta HLA-C) eta beste hiru MHC-II-en kasuan (HLA-DR, HLA-DP eta HLA-DQ), guztiak 6. Kromosoman aurkitzen ditugarik.

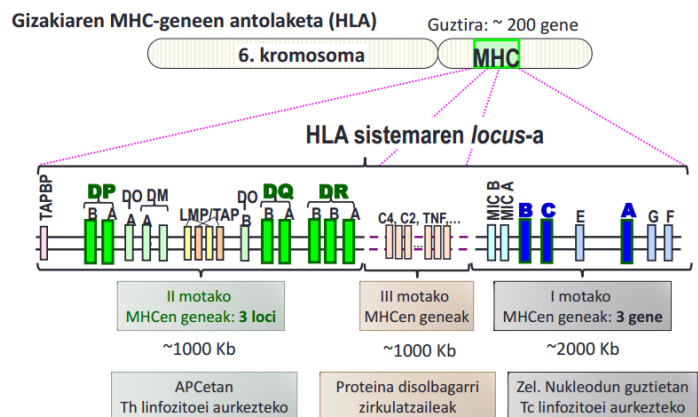
### MHC GENEEN EZAUGARRI OROKORRAK:

- MHC bi talde nagusi:
  - MHC-I molekulak TCD8<sup>+</sup> zelulei peptido zitosolikoak aurkezten dizkiete (infektaturiko zelulenak) bide endogenetik sintetizatutakoak
  - MHC-II molekulak TCD4<sup>+</sup> zelulei Proteina estrazelularretatik deribatutako peptidoak aurkezten dizkiete
- Poligenismoa: gene desberdinak daude molekula bera sortzeko, lehen esan bezala.
- Polimorfismoa: aleloen dibertsitate oso handia dago populazioan MHC geneak genomaren polimorfikoenak dira (zenbait locus-entzat 150 alelo baino gehiago), taulan ikus daitekeen bezala.  
Polimorfismoa eta poligeniaren ondorio positiboak Antigeno desberdinak aurkezteko espezializazioa, infekzioen kontrako erantzun immune espezifiko desberdin asko edukitzea eta populazioaren biziraupena gehitzen duela da, ondorio negatiboak, ordea, Transplanteen errefusak eta gaixotasun autoimmuneak.
- Kodominanteak dira: Guztiak espresatzen dira, beraz, MHC-I-en kasuan adibidez amaren 3 gene eta aitaren beste 3 eduki eta 6 molekula ezberdin sortu ahal izango ditugu. Haplotipoa kromosoma bakoitzean agertzen den MHCen alelo taldea da, indibiduo heterozigotiko guztiek bi haplotipo dituztelarik.

**Tabla 8-1. Poliformismo de las moléculas de histocompatibilidad**

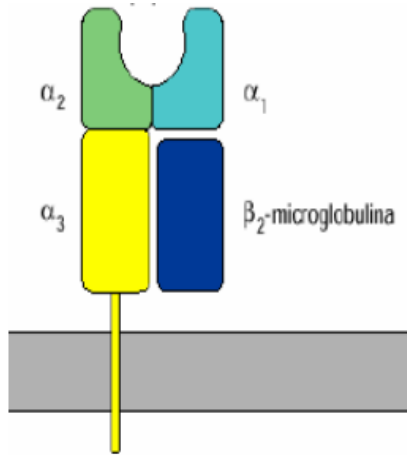
Locus	N.º de alelos
HLA-A	573
HLA-B	942
HLA-C	307
HLA-DRA1	2
HLA-DRB1	497
HLA-DQA1	25
HLA-DQB1	69
HLA-DPA1	16
HLA-DPB1	116

Irudi honetan MHC geneen antolaketa ikus daiteke. DP, DQ eta DR-ren kasuan bi gene daude, izan ere MHC-II molekulak bi kate ditu, bata  $\alpha$  eta bestea  $\beta$ .



5. MHC errestrikzioa: TCR-ak antigenoa eta MHC molekula ezagutu behar ditu, bat bakarrik ezagutzearekin ez da nahikoa.

#### **MHC-I:**



Irudian ikus daitekeen bezala heterodimeroa da, bi kate ditu  $\alpha$  eta  $\beta$ -mikroglobulina (txikiagoa da). Kate aldakorrenak, polimorfikoenak,  $\alpha_1$  eta  $\alpha_2$  dira, bertan aurkezten baita antigenoa.  $\beta$ -mikroglobulina ordea, gutxien aldatzen dena da, izan ere, CD8 kohartzailearekin lotuko da, beti berdina dena.

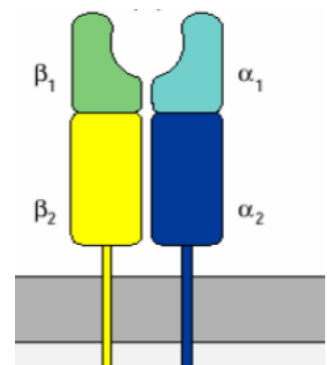
$\alpha_3$  eta  $\beta_2$ -mikroglobulinak Ig domeinu bat dute, eta lotura kobalentez daude lotuta  $\beta_2$ -mikroglobulinak ez baitu mintzaren zeharreko domeinurik.

Lehen aipatu bezala 3 gene daude (HLA-A, HLA-B eta HLA-C) eta beraz heterozigotikoa izanik 6 produktu ezberdin adieraziko dira (kodominantzia).

#### **MHC-II:**

Mintza zeharkatzen duten tamaina berdineko bi kate ditu  $\alpha$  eta  $\beta$ , bakoitzak bi domeinu dituelarik. Polimorfoenak  $\alpha_1$  eta  $\beta_1$  dira (antigenoa bertan aurkezten da) eta ez polimorfikoenak  $\beta_2$  CD4 rekin lotura egiten baitu.

Kate bakoitzaren 3 gene ditugu (HLA-DR: DRA eta DRB1 geneak, HLA-DQ: DQA1 eta DQB1 geneak eta HLA-DP: DPA1 eta DPB1 geneak) eta multialelismoa, hau da, gurasoen kateen arteko konbinazioa, gerta daitekeenez, 12 MHC-II molekula ekoizten ditugu.



#### **MHC MOLEKULEN ADIERAZPENEA:**

Zelula bakar batean MHC molekula guztiak batera egon daitezke (APC bada). MHC-I molekulak zelula nukleodun guztietan daude (eritrozito eta plaketetan ez), baina MHC-II molekulak antigeno aurkezle profesioaletan bakarrik daude.

MHC molekulen adierazpena handiagotu egiten da berezko immunitate-erantzunean eta erantzun adaptatiboan ekoizten diren zitokinen eraginagatik. MHC-len kasuan zitokina garrantzitsuenak interferonak dira (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  eta IFN- $\gamma$ , baita TNF- $\alpha$  eta linfoxina LT ere), eta MHC-IIren kasuan beste zitokina batzuk ere handitzen dute adierazpena.

#### **PEPTIDOEN LOTURA AURKEZTEAN:**

- Peptido antigenikoen eta MHC molekulen arteko asoziazioa afinitate baxukoa da, disoziazio abiadura oso motelarekin, ondorioz peptidoa hor mantentzen da.
- MHCek ez dute peptido arrotzen eta propioen artean bereizten, guztiak aurkezten dira. Peptido propioen kasuan, ordea ez dugu ezagutuko duen linfozitorik izango, linfozito autoerreaktiboak suntsitzen baititugu tolerantzia mekanismoen bidez.

- Lotura ez da kobalentea (hidrogeno zubiak, elkarrekintza ionikoak) eta espezifizitate orokorra dute bertan peptido desberdin ugari ahokatu daitezke
- Peptidoa MHC-I molekulara muturretatik lotzen da eta MHC-IIra lotzeko, batez ere erdiko zatiari esker lotzen zaio, batzuetan peptido osoak eragiten badu ere.

#### Lotura MHC-I ean:

Bertan aurkezten diren peptidoak nahiko txikiak dira (8-11 aa) eta lotura gunean 6 poltxiko moduko (A,B,C,D,E,F) ditu, non peptidoa sartuko den. Benetan finkatzeko B eta F guneak erabiltzen ditu peptidoak, finkapen motibo deritzogunak, eta normalean 2. aa (Tyr) eta 9.aa (Val, Ile edo Leu izaten da) dira elkarrekiten dutenak.

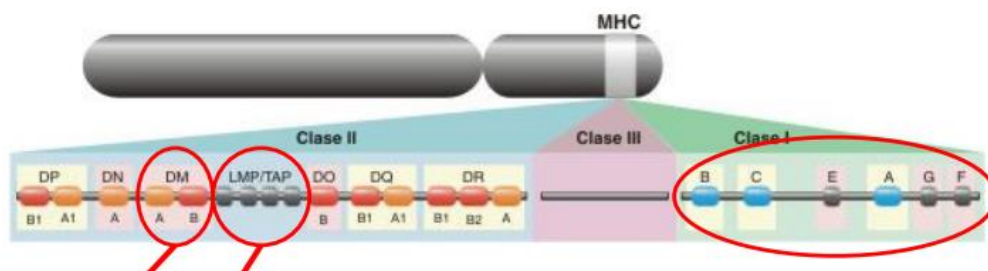
Esan bezala aurkeztutako peptidoak zelularen barruko proteina endogenoak izan ohi dira eta T<sub>c</sub> linfotzitoei aurkezten zaizkie.

#### Lotura MHC-IIan:

Kasu honetan 5 poltsiko ditu eta erabiltzen dena peptidoaren erdiko gunea, edo “core zentrala” izaten da. Peptidoa luzeagoa izaten da (12-18 aa, 30 etara irits daiteke) eta batez ere “core zentralaren” 1.a (hidrofoboa ala aromatikoa izaten da) finkatzeko eta beste 4 inguruk elkarrekiten dute. Peptidoa oso luzea bada muturrak ez dira erabiltzen, sartzen ez direlako.

MHC-IIren kasuan aurkeztutako peptidoak kanpoko proteina exogenoenak dira, fagozitosi bidez barneratuta. T<sub>h</sub> linfotzitoei aurkezten zaizkie.

#### **BESTE HLA BATZUK:**

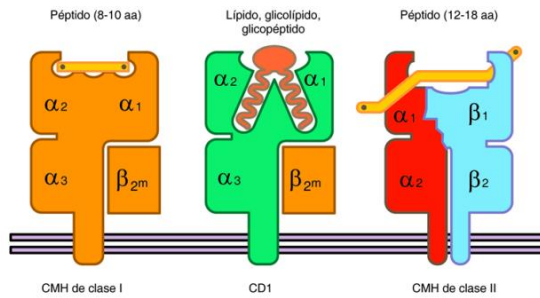


MHC-I molekulekin batera 1-b klaseko geneak HLA-E, -F, -G, -H eta MIC familiako geneak daude eta hauek, NK linfotzitoak erregulatu, tolerantzian parte hartzen dute. Ez dira hain polimorfikoak.

MHC-II-rekin batera antigenoaren prozesamendu eta aurkezpenean parte hartzen duten DM eta TAP geneak daude.

#### **MHC-I molekularen homologoak: CD1**

CD1 molekula MHC-I en oso antzekoa da, desberdintasun nagusia  $\alpha_1$  eta  $\alpha_2$ -ren arrailadura sakonagoak direla delarik.



Molekula hau kodetzeko informazioa 1. Kromosoman kokatzen da, 5 gene ez polimorfiko dauzkagu (a,b,c,d eta e). Hala ere, isoforma ezberdinak dauzkagu, RNAren prozesamenduko splicing-aren bidez lortuak. CD1a APCtan adierazten dira batez ere (timozito batzuetan eta heste-epitelioko zeluletan ere) eta (gluko)lipidoak aurkezten dizkiote NKT eta  $T\gamma\delta$  linfzitoei. Molekula propioak eta arrotzak bereizten ez dituztenez, guztiak aurkezten dituzte.

### **HLA ETA GAIKOTASUNA:**

Ikusi da Gaixotasun zeliakoa pairatzeko probabilitatea handiagoa dela HLA-DQ2 aleloa edukiz gero, eta espondilitis ankilosantea jasatekoa ere HLA-B27 edukitzekotan, zergaitia argi ez badago ere.

Bestalde alelo batzuk erresistentziarekin lotuta daudela ikusi da, mekanismoa ez badakigu ere estatistikak egin baitira. HLA-Bw5 aleloak paludismoaren aurkako erresistentzia eskaini dezake eta HLA-B\*3501: herpes sinplearekikoa (HSV).

Hala ere, gaixotasun gehienak multifaktorialak direnez, ez da hain erraza.