

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

کمپلکس اصلی سازگاری نسجی

Major Histocompatibility Complex (MHC)

MHC ، گروهی از ژنهای نزدیک بهم است که در تمام گونه‌های مهره‌داران (علی‌الخصوص پستانداران) یافت می‌شود و بصورت یک واحد ژنتیکی به ارث می‌رسد. به عبارت دیگر جایگاه ژنی MHC (MHC Locus) مجموعه‌ای از ژنهاست که بر روی کروموزوم خاصی قرار دارد. همچنین لکوس MHC شامل مجموعه‌ای از لوکوس‌های متعدد است که تشکیل یک هاپلوتیپ را می‌دهد.

کشف مجموعه سازگاری نسجی (MHC) از نتایج جالب توجهی بود که از پایه‌گذاری علم پیوند اعضا به دست آمد. اینکه هر شخصی از لحاظ خصوصیات بیوشیمیایی و آنتی‌ژنیکی منحصر به فرد می‌باشد و در نتیجه تجربیات و تمهیدات پیوند بافت و اعضا، مسبب مشکلاتی می‌گردد. البته تا قبل از دهه ۴۰ قرن بیستم، اختلافات آنتی‌ژنیکی در گروه‌های مختلف خونی نیز به اثبات رسیده بود. در این سالها بود که جرج اسنل (George Snell) و همکاران، تجربیات گرانقدری را بر روی موشهای آزمایشگاهی نژادهای خالص انجام دادند که سرآغاز تحقیقات بعدی بر روی ایمونولوژی پیوند اعضا بود. نژادهای خالص موشی که حاصل آمیزش‌های مکرر بین افراد یک نسل می‌باشند و بعد از حدود ۲۰ دوره، از لحاظ ژنتیکی با یکدیگر هم ژن و یا سین ژنیک می‌گردند، الگوهای مناسب و دقیقی برای مطالعه در زمینه پیوند اعضا می‌باشند. چگونگی قبول پیوند در این موجودات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و این افراد، از آنجائیکه روی جفت کروموزوم خود و در تمام لوکوس‌های ژنتیکی، دارای توالی اسیدهای نوکلئیکی یکسان می‌باشند، با یکدیگر هموزیگوت بوده و قادر به قبول پیوند بافت می‌باشد.

در این موجودات هیچگونه واکنش رد بافت بروز نمی‌یابد در حالیکه موشهای هم نژاد ولی ناخالص بدلیل وجود ساختار پلی‌مورفیک در ژن‌ها، دچار وقایع تخریبی رد بافت می‌گردند. افراد مختلف یک نژاد خالص، در مورد ژنهای پلی‌مورفیک، تنها یک آلل از جمعیت اصلی را بروز می‌دهند، زیرا کاملاً "هوموزیگوت می‌باشند، در حالیکه در جمعیت‌های ناخالص و نژادهای مختلف، آللهای متفاوت بروز یافته و انواع مختلف آلل از یک لکوس ژنتیکی در افراد مختلف نژاد تظاهر می‌یابد. در این حالت، این افراد نسبت به یکدیگر، آلوژن می‌باشند.

وقتی عضوی یا بافتی، از یک حیوان به حیوان دیگر پیوند زده می‌شود، نتیجه به دو صورت مشاهده می‌گردد. در صورت ناخالص بودن حیوان دهنده و گیرنده، نسبت به یکدیگر، سیستم ایمنی طی فرآیندی به نام پس زدن یا رد نمودن (rejection)، پیوند را تخریب می‌نماید. پس می‌توان نتیجه گرفت که پیوند بین حیوانات از یک نژاد خالص پذیرفته می‌شود، در حالیکه پیوند بین حیواناتی که از نژادهای خالص و مختلف هستند (و یا اینکه افراد مختلف یک نژاد ناخالص هستند) پس زده می‌شود. بنابراین پاسخ به بافت پیوندی و روند شناسایی اجزاء مولکولی سطوح دیگر بین بافت دهنده و میزبان گیرنده، بر مبنای اصول ژنتیکی است. ژنهای مسئول در سطوح آنتی‌ژنتیکی بافت پیوند شده، همان تشکیلات حاصله از جایگاه سازگاری نسجی یا MHC می‌باشد. اینها همان ژنهای سازگاری نسجی می‌باشد. نهایتاً، تفاوت‌های موجود بین بافت بیگانه و خودی به دلیل وجود پلی‌مورفیسم در بین آللهای مختلف ژنهای سازگاری نسجی در یک جمعیت ناخالص می‌باشد.

بطور خلاصه :

سرنوشت بافت‌ها و اندام‌های پیوندی، بستگی به تعدادی عوامل دارد که مهمترین آنها، پاسخ ایمنی گیرنده به آنتی‌ژنهایی است که در سطح سلول‌های بافت دهنده سبب تحریک آن می‌گردد. MHC سبب تولید سیستم‌های آنتی‌ژنیکی می‌شود که مستقر در سطح بافت بوده و اساس تفاوت‌های ساختاری بافتی را در بین افراد یک گونه تشکیل می‌دهد. MHC مسئول کُد نمودن پروتئین‌های مخصوصی است که به توسط ژنهای مربوطه بر روی لکوس مربوطه، در تمام سلولهای بدن ظاهر می‌شود.

کلیات در مورد MHC

موش، کامل‌ترین موجودی است که تحقیقات مرتبط با MHC به دلیل امکان دسترسی به موش‌های خالص و مرکب در این گونه، بر روی آنها انجام گرفته است. در حالیکه امکان ایجاد نژاد خالص در سایر حیوانات و بخصوص انسان، غیرقابل اجرا می‌باشد. ناحیه MHC را در موش بنام H_2 نامگذاری نموده‌اند. این امر به دلیل نزدیکی بسیار این مجموعه با آنتی‌ژنهای گروه خونی بوده و حرف H از کلمه History و نیز Haematology الهام گرفته است. شماره گذاری مربوطه کد ۲ می‌باشد نیز سبب تمایز H_2 از مجموعه اولیه $(H_1)H$ مربوط به گروه خونی است. کشف H_2 (یا همان MHC موش) کمک شایانی به پیشرفت علم ایمونولوژی نموده است. H_2 در موش بر روی کروموزوم شماره ۱۷ می‌باشد. در انسان به دلیل فراوان تر بودن پروتئین‌های MHC در سطح لکوسیت‌ها، آن را آنتی‌ژنهای لکوسیتی انسانی یا Human Leukocyte Antigen (HLA) می‌نامند. MHC انسان که مسئول کد نمودن HLA می‌باشد، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد. لازم به ذکر است که MHC انسان و موش از جمله پلی‌مورف‌ترین ژنهای بررسی شده در این موجودات می‌باشد. در سایر پستانداران نیز MHC تا حدودی از پلی‌مورفیسم بالایی برخوردار است.

چند نمونه از نامگذاری ژنهای سازگاری نسجی عمده در حیوانات:

،Cattle (BOLA)،RAT (RT) ،Dog (DLA) ،Sheep (OLA) ،Chicken (BLA) ،Horse (ELA)

O = Ovis

B = Bird

E = Equin

Bo = Bovin

خصوصیات ژنی MHC

MHC قطعه بزرگی از DNA انسانی به طول ۳۶۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند. این ژن در موش ۲۰۰۰ کیلو باز، طول دارد. این مقدار در مقایسه با سایر ژن‌ها خیلی زیاد است. به عنوان مثال یک ژن بزرگ غیر پلی مورف ۵۰ تا ۱۰۰ کیلو باز طول دارد. یاندازه کل ژنوم E..Coli، ۳۵۰۰ کیلو باز می‌باشد. MHC چون بسیار پلی مورف است و در آن ژنهای متعددی بفرم آلل در یک لکوس حضور دارند، دارای طول بسیاری است. از طرفی اصطلاحاً، طول MHC را حدود ۴ سانتی مورگان حدس می‌زنند. پس احتمال کراس اور ژنهای MHC در هر تقسیم میوز، حدود ۴٪ می‌باشد. در مورد یکی از لکوس‌های MHC در انسان، لکوس B می‌باشد که دارای ۱۵۰ آلل می‌باشد.

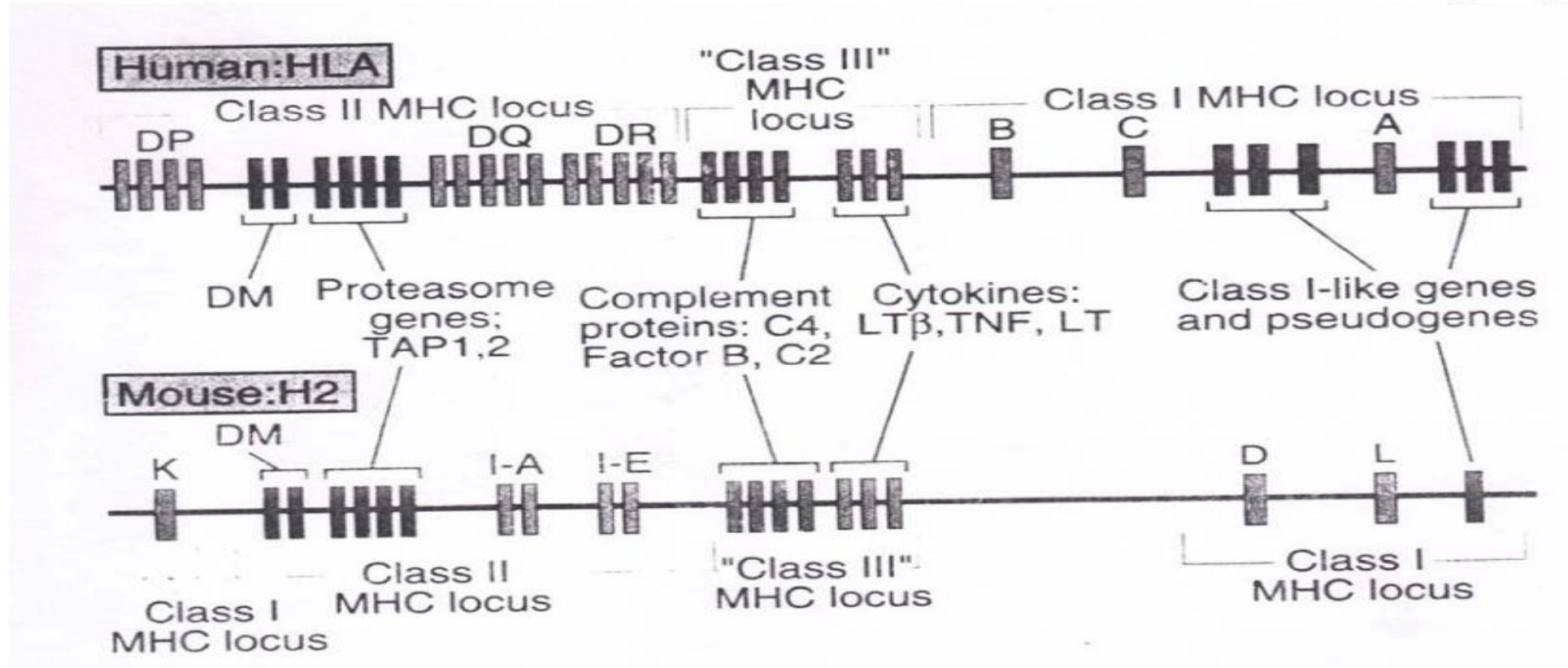
این نکته قابل ذکر است که در کمپلکس MHC ژن‌های غیر پلی مورف نیز موجودند که کد کننده پروتئین‌هایی هستند که در برخی پاسخ‌های ایمنی نقش دارند.

در انسان و موش سه لکوس ژنتیکی تحت عنوان کلاس- R ژیون در منطقه MHC موجود است. ژنهای حاضر در هر یک از این R ژیون‌ها به تناسب اعمال ایمنولوژیک خود، دستخوش پلی مورفیسم می‌باشند. مجدداً ذکر می‌نماییم که جایگاه‌های غیر پلی مورفیک نیز در مجموعه MHC آنها در دو کلاس موجود است. نامگذاری برای ژن‌های MHC و پروتئین‌های کد شده توسط آنها براساس توالی و تشابهات ساختاری می‌باشد و در مورد همه گونه‌های مهره‌داران به کار می‌رود.

مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I

کلاس I: شامل ۳ ژن اصلی است که در انسان جایگاه‌های A، B و C نامیده شده است. از آنجائیکه مولکول‌های MHC در همه پستانداران ضرورتاً ساختمان و عمل مشابهی دارند، به عنوان مثال میتوان جایگاه کلاس I را در موش در مقایسه با انسان معرفی نمود. لوکوس شماره ۱ شامل دو جایگاه D و K و L که معادل همان A، B و C انسان است. به همین علت شاخص‌های رد پیوند (به شکل شماره ۱ نگاه کنید، نقشه ژنتیکی لوکوس‌های MHC در انسان و موش) در موش را تحت عنوان H2D، 2K و H2L می‌نامند. تحت لوکوس K، دورتر از منطقه D و L و مجاور رژیمون یا لوکوس شماره II می‌باشد. در انسان ۲ ژن شبه کلاس I یا همان مجموعه غیر کلاسیک در دو طرف جایگاه A قرار دارد که تحت عنوان Pseudogenes نیز نامیده می‌شود.

در کنار جایگاه I نیز یک منطقه مشابه فوق، ملاحظه می‌گردد. (شکل شماره ۱) حال به پردازیم به مولکول‌های کد شده توسط این مناطق.



شکل شماره ۱: ژن‌های لوکوس MHC. نقشه‌های شماتیک MHC انسانی (که کمپلکس HLA نامیده می‌شود) و MHC موش (که کمپلکس H2 نامیده می‌شود) نشان داده شده‌اند. ژن‌های عمده‌ای که در پاسخ‌های ایمنی دخیل هستند، شرح داده شده‌اند. اندازه ژن‌ها و فواصل بین آنها کشیده نشده‌اند.

مولکول‌های پروتئینی کلاس I که در سطح تمامی سلول‌های هسته‌دار بدن قرار دارند از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند که به طور غیرکووالان به هم متصل‌اند. زنجیر α یا زنجیره سنگین که توسط قطعات ژنی مربوط به مناطق α_1 ، α_2 ، α_3 کود میشود و با وزن مولکولی ۴۶-۴۷ کیلو دالتون در سطح سلول‌های سوماتیک بدن قرار دارد. ۳/۴ کل پلی‌پپتید α در فضای خارج سلولی است، یک قطعه هیدروفوب در داخل غشاء قرار دارد و انتهای کربوکسیلی در درون سیتوپلاسم است (شکل شماره ۲)

زیر واحد بعدی یا همان دومین زنجیره پپتیدی در کلاس I، به نام $\beta 2$ microglobulin می‌باشد که با ۱۲ کیلودالتون وزن مولکولی به پیوند غیر کووالان با منطقه $\alpha 3$ زنجیره α برقرار می‌کند. (جالب است بدانیم که ژن کد کننده $\beta 2m$ در منطقه‌ای خارج از لکوس MHC قرار دارد. در انسان روی کروموزوم شماره ۱۵ و در موش روی کروموزوم شماره ۲ می‌باشد. زنجیره $\beta 2m$ پلی مورفیسم ندارد. در همهٔ MHC انسانی و سایر پستانداران دارندهٔ آن ثابت می‌باشد.

کلاس II :

اولین لکوسی که در کلاس دو کشف گردید، لکوس D می‌باشد. پروتئین کد شونده توسط لکوس D به نام HLA-DR نامگذاری گردید. دو ژن دیگر در مجاورت لکوس D قرار گرفته‌اند با نام DQ ، DP . معادل این دو لکوس در موش بنام I-E ، I-A می‌باشند که I-A از نظر نقش در پاسخ‌های ایمنی ارزش بسیاری دارد (Immune Associated) . سه جایگاه فرعی در هر دو گونه انسان و موش تحت‌عنوان ژن‌هایی که در مراحل شناخت و عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، کشف گردیده است (Genes encoding proteins involved in antigen processing) در مورد نقش این ژنها و فراورده‌های آنان در پاسخ‌های ایمنی بعداً "مفصلاً" توضیح داده خواهد شد. مولکول‌ها و پروتئین‌های انکود شده از جایگاه کلاس II نیز ساختار پلی‌پپتیدی دارند. کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده که بصورت هترودایمر (دو تایی غیر جفت و قرینه) بطور غیر کووالان بهم متصل‌اند. یک زنجیره α با وزن مولکولی ۳۲ الی ۳۴ کیلو دالتون و زنجیره β با وزن مولکولی ۲۹ الی

۳۲ کیلو دالتون . هر دو زنجیره پلی مورفیسم بالا دارند. این تشکیلات در شناسایی و عرضه آنتی ژن نقش به سزایی دارند. این نکته بسیار ویژه است که پروتئین‌های کلاس II فقط در سطح سلولهای صلاحیت دار ایمنی شامل (سلولهای عرضه کننده Ag ، لنفوسیت‌های T فعال ، لنفوسیت‌های B و ماکروفاژها) موجودند. به همین علت عرضه Ag توسط این سلولها از ارزش بالایی برخوردار است (شکل شماره ۲ را نگاه کنید. از حیث ساختار شیمیایی زنجیره‌ها، دقت لازم بنمائید).

کلاس III :

جالب است که ژنهای کلاس III که در مجموعه MHC واقعند، مسئول تولید پروتئین‌هایی هستند که به وقایع پیوند بافت و نیز عرضه آنتی‌ژن ربطی ندارند. در سازگاری نسجی مطرح نمی‌باشند. این ژنها پروتئین‌های سیستم کمپلمان را کود می‌کنند و پروتئین‌های کمپلمان در پلاسما و مایعات بدن قرار می‌گیرند زیرا از اجزاء مهم ایمنی طبیعی و نیز ایمنی هومورال (با واسطه آنتی‌بادی) هستند. این منطقه واجد ژنهای پلی‌مورفیک (فرم‌های آلیک) نیز می‌باشد. سایر ژنهای کلاس III تولید کننده پروتئین‌های دیگری بنام سیتوکاین می‌باشند که در مباحث آینده ایمونولوژی در مورد آنها بحث می‌شود.

نکاتی که لازمست در مورد MHC بدانیم:

۱. ژن‌های MHC در هر فرد به صورت هم غالب (codominant) ظاهر می‌شود به عبارت دیگر در هر فرد آلل‌های MHC بر روی هر دو کروموزوم به ارث رسیده از والدین بارز می‌شوند. به این ترتیب، حداکثر تعداد مولکول‌های MHC در دسترس می‌باشند که می‌توانند در اتصال به آنتی‌ژنها و عرضه آنها بصورت متنوع نقش داشته باشند.
۲. به مجموع آلل‌های MHC موجود در هر کروموزوم، هاپلوتیپ می‌گویند. در انسان هر آلل HLA با یک عدد نمایش داده میشود. برای مثال هاپلوتیپ HLA یک فرد می‌تواند به ترتیب $HLA-A_2$ ، $HLA-B_5$ و $HLA-DR_3$ یا چیزی مثل این باشد.
۳. همه افراد هتروزیگوت دارای ۲ هاپلوتیپ HLA هستند. در موش هر آلل H_2 بایک حرف مشخص می‌شود و موش‌های خالص هموزیگوت فقط با یک هاپلوتیپ منفرد نمایش داده میشوند. مثلاً " $IE^K D^K L^K$ - $H-2K^K$ ". در انسان فقط در موارد دوقلوهای مشابه، هاپلوتیپ منفرد و یکسان به چشم می‌خورد.
۴. در بین تمام گونه‌های بررسی شده، ژن‌های MHC پلی مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم هستند.
۵. هرچه گونه موجودی از حیث واریاسون ژنتیکی بالاتر باشد، پلی مورفیس MHC گسترده‌تری دارد و در نتیجه واکنشهای رد پیوند نیز پاسخهای ایمنی گسترش فراوانتری یافته‌اند.

