

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ

اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ

بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بکشی بر مادرهای رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.



آنتی ژن

لکوسیت انسان (HLA)

«از پایه تا بالین»

مؤلف:

دکتر قاسم سلگی

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان)

دستیار تالیف:

عطا شیرزاده

(دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی علوم پزشکی تبریز)

با همکاری:

اشکان رسولی سراوانی

(دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی علوم پزشکی شهید بهشتی)

ویراستار:

دکتر احمد خلیلی

(متخصص ایمونولوژی و دبیر کمیته علمی انجمن دیابت کشور)

سرشناسه	: سلگی، قاسم، ۱۳۵۵ -
عنوان و نام پدیدآور	: AGK آنتی ژن لکوسیت انسان (HLA) // مولف قاسم سلگی، دستیار تالیف عطا شیری زاده، با همکاری اشکان رسولی سراوانی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری	: ۴۱۵ ص.: مصور، جدول.
شابک	: 978-622-4744-71-5
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: واژه نامه.
یادداشت	: نمایه.
موضوع	: پادگن های بافت سازگار اچ. ال. ای. HLA histocompatibility antigens پادگن ها Antigens
شناسه افزوده	: شیری زاده، عطا، ۱۳۷۶ -
شناسه افزوده	: رسولی سراوانی، اشکان، ۱۳۷۴ -
رده بندی کنگره	: QR۱۸۴/۳۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۷۹۲
شماره کتابشناسی	: ۱۰۰۱۰۲۵۱



نام کتاب: AGK آنتی ژن لکوسیت انسان (HLA)

مؤلف: دکتر قاسم سلگی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۴

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء: ۵۸۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه / فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: ۰۹۹۰۲۱۰۵۲۹۲

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

 agkpublisher@gmail.com

 www.agkins.com

درباره نویسندگان:

دکتر قاسم سلگی فارغ التحصیل دکتری تخصصی (Ph.D) رشته ایمونولوژی در سال ۱۳۸۸ از دانشگاه علوم پزشکی تهران، عضو انجمن ایمونولوژی و آلرژی ایران و نیز عضو فدراسیون ایمونوننتیک اروپا (EFI) می باشد. در حال حاضر به عنوان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان مشغول انجام وظیفه هستند. حوزه تحقیقاتی ایشان متمرکز بر مولکول HLA و جایگاه ایمونوننتیک در تشخیص، پیش آگهی و درمان بیماری های خودایمن و نیز نقش مولکول HLA و آزمایشات سازگاری بافتی در پیوند عضو می باشد.



علما شیرازی زاده متولد تبریز، در حال حاضر دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) ایمنی شناسی پزشکی در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز است. وی پیش تر به عنوان دانش آموز به برتر مقطع کارشناسی ارشد همین رشته از دانشگاه علوم پزشکی همدان فارغ التحصیل شده است. حوزه های اصلی تحقیقاتی وی به بررسی نقش آنتی ژن لکوسیت انسان (HLA) در بیماری های خودایمن و پیوند عضو متمرکز است. وی علاوه بر عضویت در انجمن ایمونولوژی و آلرژی ایران، از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان پژوهشگر برجسته شناخته شده و عضو دفتر استعدادهای درخشان این وزارت خانه می باشد. او علاوه بر دستیاری در تألیف کتاب حاضر "آنتی ژن لکوسیت انسان" همراه با دکتر قاسم سلگی کتاب ایمونولوژی دیابت نوع یک را با تأکید بر نقش HLA تألیف کرده است.



اشکان رسولی سراوانی متولد رشت و دانش آموز به برتر کارشناسی ارشد ایمونولوژی پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی همدان بوده و در حال حاضر دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) ایمونولوژی پزشکی در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. وی همواره در مسیر علمی خود افتخارات چشمگیری از جمله رتبه اول کتبی آزمون دکتری تخصصی سال ۱۴۰۰ و رتبه اول آزمون جامع (بورد) را به دست آورده است. زمینه های تحقیقاتی او شامل ایمونوننتیک در بیماری های خودایمن و درمان های نوین مبتنی بر سلول های بنیادی و اگزوزوم ها به خصوص در زمینه ناباروری است. او علاوه بر عضویت در انجمن ایمونولوژی و آلرژی ایران، عضو ستاد ملی نخبگان و دفتر استعدادهای درخشان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده و همچنین به عنوان داور و سخنران در کنگره های ملی و بین المللی حضور یافته است.



طلیعه سخن مؤلف:

برنام خداوند جان و خرد

کرین برتر اندیشه برگزیده

با نگاهی به پیشرفت‌های خیره‌کننده دانش ایمونولوژی در نیم قرن اخیر و به کارگیری روزافزون این دانش در عرصه‌های مختلف علم پزشکی از جمله پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها، لزوم یادگیری عمیق‌تر و با نگاه کاربردی‌تر به منظور بهره‌گیری بیش‌تر از این دانش کاربردی بر کسی پوشیده نیست. یکی از شگفت‌انگیزترین مولکول‌های سیستم ایمنی که نقش کلیدی در تکامل لنفوسیت‌های T و القا پاسخ‌های ایمنی اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی دارد، مجموعه مولکول‌های MHC هستند که در سطح همه سلول‌های هسته‌دار بدن به ویژه لکوسیت‌ها (با نام HLA) بارز می‌شوند. این مولکول‌ها علاوه بر نقش محوری در شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی (با محوریت سلول‌های T) و نیز مراقبت ایمنی در برابر سرطان (با محوریت سلول‌های NK) در راستای حفظ سلامتی در بدن انسان، از جمله ابزارهای اصلی در طراحی واکسن‌های نسل جدید (اپی‌توپی) انجام آزمایش‌های سازگاری بافتی بین دهنده و گیرنده پیوند عضو و مغز استخوان، تشخیص و تعیین الگوی پاسخ به درمان در بیماری‌های خودایمن، تعیین الگوی پاسخ ایمنی در برابر عوامل عفونی، تعیین حساسیت‌های دارویی و ... به شمار می‌روند. لذا کتاب حاضر در دو بخش پایه (پنج فصل) و بالینی (پنج فصل) و با اهداف ارائه جدیدترین مطالب درباره مولکول HLA تالیف و تقدیم به محضر همه اساتید گرامی و دانشجویان و علاقمندان رشته ایمونولوژی، به ویژه محققین در زمینه ایمونونوتیک می‌گردد.

طلیعہ سخن مؤلف:

در بخش اول کتاب تلاش شده است مفاهیم پایه در مورد ژنتیک، ساختار و عملکرد این مولکول و نیز تعامل آن با دیگر مولکول‌های پلی‌مورف در سیستم ایمنی مثل گیرنده‌های سلول NK ارائه شود و در بخش دوم کتاب، اهمیت مولکول HLA در شناخت دقیق‌تر از ایمونوپاتوژن‌ز بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های خودایمن و عفونی و نیز جایگاه آن در طراحی واکسن‌های اپی‌توپی مورد بحث قرار گرفته است. همچنین با توجه به اهمیت ویژه این مولکول در ایمونولوژی پیوند و شاخص بودن آن در ارزیابی سازگاری بافتی بین دهنده و گیرنده و پایش واکنش‌های ایمنی بعد از پیوند، تاحد امکان تلاش شده است در دو فصل پیوند و روش‌های آزمایشگاهی HLA مطالب کاربردی جهت استفاده علاقمندان ارائه گردد. بدون شک این اثر خالی از اشکال نبوده و دریافت هرگونه پیشنهاد، انتقاد و نظرات اصلاحی از جانب خوانندگان محترم مزید امتنان خواهد بود.

با احترام

دکتر قاسم سلگی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: تاریخچه و کلیات مولکول HLA	۹
فصل دوم: ژنتیک و نام‌گذاری مولکول HLA	۱۸
فصل سوم: ساختمان پروتئینی و عملکرد مولکول HLA	۳۶
فصل چهارم: مکانیسم بیان ژن مولکول HLA	۵۹
فصل پنجم: مولکول‌های HLA غیر کلاسیک و گیرنده‌های سلول NK	۸۵
فصل ششم: نقش مولکول HLA در بروز بیماری‌های خودایمن	۱۲۱
فصل هفتم: نقش مولکول HLA در بروز بیماری‌های عفونی	۱۸۳
فصل هشتم: نقش مولکول HLA در طراحی واکسن	۲۱۸
فصل نهم: نقش مولکول HLA در پیوند اعضا	۲۵۴
فصل دهم: روش‌های آزمایشگاهی مولکول HLA	۳۳۱
پیوست	۳۹۲
واژه‌نامه	۴۰۲
واژه‌یاب	۴۱۲

- اولین یافته‌ها از پیوند تومور در موش ۱۰
- کشف اولین آنتی‌ژن‌های HLA در انسان ۱۱
- عملکرد ایمنولوژیک HLA و نقش آن در بیماری‌ها ۱۵
- عملکرد غیرایمنولوژیک HLA ۱۶

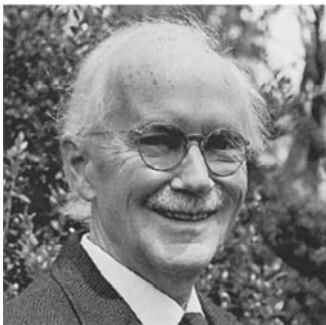
مولکول HLA^۱ که طی مطالعات پیوند عضو کشف شد، یک گلیکوپروتئین غشایی می‌باشد که عملکرد فیزیولوژیک اصلی آن عرضه پپتیدهای خطی مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی به لنفوسیت‌های T و تنظیم سیستم ایمنی است. پاسخ ایمنی وابسته به سلول هنگامی فعال می‌شود که پپتیدهای ایمونوژنیک توسط مولکول HLA به لنفوسیت‌های T عرضه شوند. به عبارت دیگر سلول‌های T از طریق گیرنده خود (TCR^۲) پپتید عرضه شده با HLA را شناسایی کرده و در حضور سیگنال‌های کمک تحریکی فعال می‌شوند.

اولین یافته‌ها از پیوند تومور در موش



در اوایل دهه ۱۹۰۰ دو دانشمند آمریکایی (C.C. Little و E.E. Tytzer) با انجام پیوند تومور در بین فرزندان یک نژاد از موش نشان دادند که بروز رد پیوند و یا مقاومت در برابر آن توسط ژن‌ها کنترل می‌شود.

در سال ۱۹۳۶ پاتولوژیست انگلیسی (Peter. A. Gorer) با همکاری یک محقق ژنتیک به نام Haldane به بررسی ارتباط فاکتور مقاومت در برابر تومور با آنتی‌ژن‌های گروه خونی پرداخت. Gorer اريتروسیت‌های سه نژاد خالص موش (CBA, strain A و C57BL) را به خرگوش تزریق کرد و آنتی‌سرم‌هایی را به دست آورد که سه گروه خونی مجزا در موش‌ها را افتراق می‌داد. (AgI و AgIII در هر سه نژاد با شدت‌های مختلف بیان می‌شدند اما AgII در نژاد A قوی، در نژاد CBA ضعیف و در نژاد C57BL اصلاً بیان نمی‌شد). سپس پیوند از موش نژاد A را که دارای AgII بود به موش C57BL که فاقد AgII بود و نیز به فرزند حاصل از این دو نژاد را انجام داد. او مشاهده کرد موش‌های فاقد AgII سریعاً پیوند را رد می‌کنند در حالی که موش نژاد A و فرزندان حاصل از این دو نژاد (نسل اول و دوم) که دارای AgII هستند، به راحتی پیوند را می‌پذیرند. او همچنین نشان داد سرم موش‌های C57BL حاوی آنتی‌بادی‌های ضد AgII است. بنابراین AgII که بین سلول توموری و سالم مشترک بود، یک فاکتور مقاومت مهم در برابر تومور آلونژیک در نظر گرفته شد به‌طوری که اگر دهنده دارای AgII و گیرنده فاقد آن باشد، تومور رشد نخواهد کرد.



George Snell در دهه‌ی ۱۹۴۰ برای پی بردن به اساس ژنتیکی رد پیوند، نژادی از موش خالص (Inbred) را از طریق آمیزش‌های مکرر ایجاد کرد. موش‌های ایجاد شده در تمام لوکوس‌های ژنتیکی، هموزیگوت یا خالص بودند، درواقع آن‌ها فقط یک آلل از هر ژن (حتی ژن‌های پلی‌مورفیک) را بیان می‌کردند Snell با مشاهده نتایج به دست آمده از پیوند بافت بین موش‌های مذکور نشان داد که یک ناحیه ژنی واحد، مسئول اصلی رد سریع پیوند بافت می‌باشد که لوکوس اصلی سازگاری نسجی یا ژن H نامیده شد. به دنبال مطالعاتی که Gorer و Snell پس از

1. Human Leukocyte Antigen
2. T-cell receptor

در سال ۱۹۷۲ گروه تحقیقاتی Doherty و Zinkernagel طی آزمایشی با آلوده کردن موش با LCMV مشاهده کردند که سلول‌های T از این موش‌های H-2K فقط قادرند سلول‌های آلوده از همین نژاد را هدف قرار دهند. عکس این حالت در مورد H-2D اثبات شد و بدین ترتیب محدودیت به MHC (MHC Restriction) در شناسایی آنتی‌ژن توسط T مطرح گردید و برای اولین بار مشخص شد که برهمکنش بین سلول B با T و ماکروفاژ با سلول T علاوه بر پپتید به مولکول HLA عرضه‌کننده آن پپتید نیز وابسته است. حال که سال‌ها از زمان شناسایی HLA در انسان می‌گذرد مشخص شده است که نقش اصلی این مولکول در سیستم ایمنی، عرضه پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های بیگانه و خودی به سلول‌های T جهت فعال نمودن پاسخ‌های ایمنی سلولی (پاسخ‌های وابسته به لنفوسیت‌های T) است. بنابراین HLA یک مولکول بسیار مهم و کلیدی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی سلولی در بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های خودایمن، پاسخ به عفونت‌ها و رد عضو پیوندی است و با توجه به دخالت موثر و نقش کلیدی HLA در القاء پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، بهتر است نام MIRC (Major Immune Response Complex) جایگزین MHC شود.

جدول ۱-۱. زمان‌بندی کارگاه‌های IHWG برگزار شده از سال ۱۹۶۴ تا سال ۲۰۲۲.

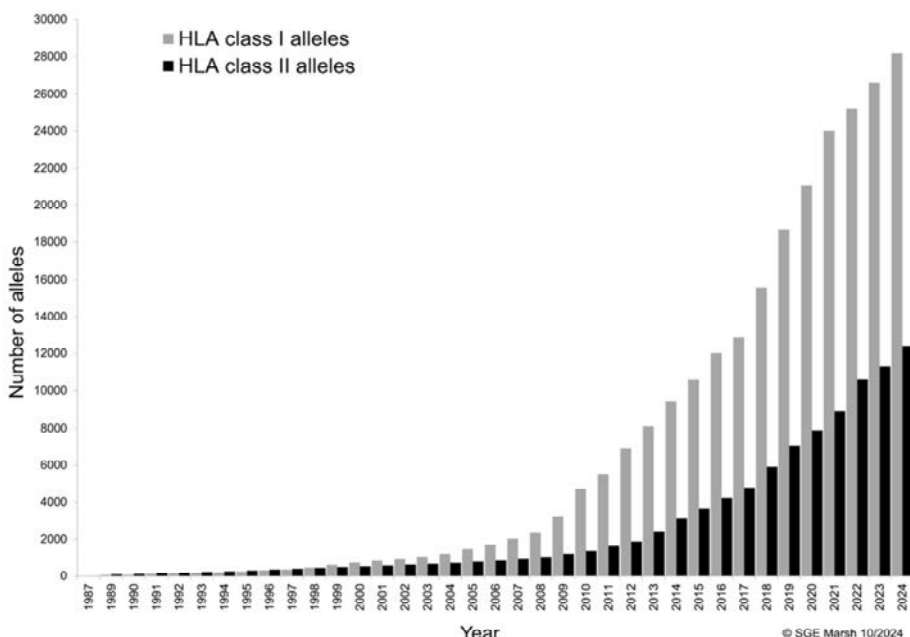
کارگاه	زمان برگزاری	محل برگزاری	رئیس/مدیر	اهداف و نتایج مهم
۱	۱۹۶۴	دورهام - آمریکا	D. Bernard Amos	تعریف ویژگی‌های آنتی‌ژن "LA .Hu-1" و "Four"
۲	۱۹۶۵	لیدن - هلند	Jon J. van Rood	آزمایش کشت مخلوط لنفوسیتی (MLR)
۳	۱۹۶۷	تورین - ایتالیا	Ruggero Ceppellini	مطالعات خانوادگی؛ HLA در پیوند کلیه
۴	۱۹۷۰	لس آنجلس - آمریکا	Paul I. Terasaki	تعریف ۲۷ ویژگی HLA-A, HLA-B و HLA-C
۵	۱۹۷۲	اویان - فرانسه	Jean Dausset	مطرح کردن توالی‌های HLA در ۴۹ جمعیت مختلف
۶	۱۹۷۵	اروس - دانمارک	Flemming-Kissmeyer-Nielsen	شرح مشخصات Dw تمرکز روی آنتی‌ژن LD از HLA با استفاده از تایید HLA-DW1-6
۷	۱۹۷۷	اکسفورد - انگلستان	Julia and Walter-F. Bodmer	تعریف ویژگی‌های DR1-7 تمرکز بر روی آنتی‌ژن‌های بارز شده بر روی سلول B
۸	۱۹۸۰	لس آنجلس - آمریکا	Paul I. Terasaki	تمرکز بر روی کاربردهای بالینی آزمایش تعیین HLA در پیوند کلیه ارتباط HLA با بروز برخی از بیماری‌ها
۹	۱۹۸۴	مونخ - آلمان	Ekkehard D. Albert and Wolfgang R. Mayr	تشریح پلی‌مورفیسم‌های HLA استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال و بیوشیمی، تایید تأثیرات مفید HLA A,B,DR matching در پیوند کلیه

۱۹	ژنتیک HLA
۱۹	 سازمان‌یابی ژن‌های HLA
۲۲	 توارث ژن‌های HLA
۲۴	 مکانیسم‌های پلی‌ژنی و پلی‌مورفیسم در آلل‌های HLA
۳۱	 نام‌گذاری HLA

ژنتیک و نام‌گذاری مولکول HLA

جدول ۱-۲. مجموع تعداد آل‌های HLA تا اواخر سال ۲۰۲۴.

تعداد	HLA
۲۸۰۶۲	آل‌های HLA-I
۱۲۳۷۵	آل‌های HLA-II
۴۰۴۳۷	مجموع



شکل ۱۳-۲. روند رو به رشد تعداد آل‌های HLA شناسایی شده در گذر زمان حاکی از تنوع بالای این ناحیه ژنی است.

نام‌گذاری HLA

با برگزاری سومین کارگاه بین‌المللی سازگاری بافتی اصلی (3rd IHWG) در سال ۱۹۶۷، کمیته نام‌گذاری HLA تحت نظارت سازمان بهداشت جهانی تشکیل شد و تا به امروز به‌عنوان مرجع رسمی نام‌گذاری HLA به فعالیت خود ادامه داده است. در سال ۱۹۶۸ اولین کمیته نام‌گذاری HLA تشکیل و سیستم لکوسیت انسانی را براساس واکنش این سیستم با آنتی‌بادی‌های اختصاصی خود، HL-A نام نهاد و به ترتیب شناسایی شماره اختصاصی به هر آنتی‌ژن داده شد (جدول ۱-۲). اما با در دسترس قرار گرفتن سرم‌های پیش‌تر، معلوم شد هر آنتی‌ژن اصلی (Broad) در اصل دارای زیر شاخه‌هایی (Split) می‌باشد. به‌عنوان مثال HL-A9 دو انشعاب A23(9) و A24(9) را دارا بوده و مشخص شد HL-A توسط دو لوکوس مجزا یعنی LA و ۴ که امروزه به ترتیب

ساختمان پروتئینی و عملکرد مولکول HLA

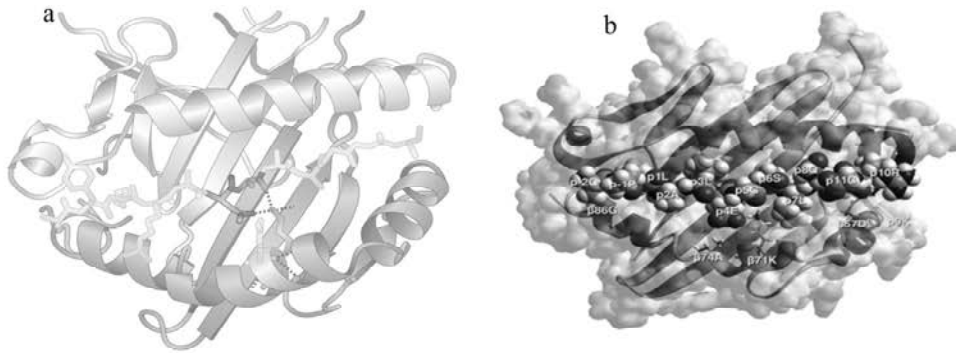
۳۷		ساختمان مولکول HLA
۳۷		ساختمان HLA-I
۴۰		ساختمان HLA-II
۴۳		عملکرد مولکول های HLA
۴۳		عرضه آنتی ژن توسط مولکول HLA-I
۴۸		عرضه آنتی ژن توسط مولکول HLA-II
۵۰		عرضه متقاطع آنتی ژن
۵۶		مولکول های HLA در گزینش مرکزی سلول های T در تیموس

جدول ۳-۱. ریشه‌های آمینواسیدی شرکت‌کننده در تشکیل پکت‌های اتصال HLA-I.

پاکت	ریشه‌های شرکت‌کننده	پاکت
A	5, 7, 59, 63, 66, 159, 163, 167, 171	تشکیل پکت P1 تشکیل قسمتی از دیوار شیار متصل‌شونده در ناحیه آمینی مولکول HLA
B	7, 9, 24, 34, 45, 63, 66, 67, 70, 99	تشکیل پکت P2
C	9, 70, 73, 74, 97	تشکیل پکت P3, P5 و P6
D	99, 114, 155, 156, 159, 160	تشکیل پکت P3, P5 و P6
E	97, 114, 147, 152, 156	همپوشانی با پکت‌های C و D شرکت در اتصال به قسمت کربوکسیل پپتید (P Ω) در پکت‌های P5 و P6
F	77, 80, 81, 84, 95, 123, 143, 146, 147	شرکت در اتصال به قسمت کربوکسیل پپتید (P Ω) تشکیل قسمتی از دیوار شیار متصل‌شونده در ناحیه کربوکسیل مولکول HLA

ساختار HLA-II

مولکول‌های HLA-II بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)^۱ و سلول‌های ایپی‌تلیالی تیموس بیان می‌شود. همچنین سلول‌های اندوتلیال عروق انسان تحت تاثیر IFN- γ مولکول HLA-II را بارز می‌کنند. مولکول HLA-II از دو زنجیره آلفا (α) ۳۴ کیلودالتونی و بتا (β) ۲۹ کیلودالتونی تشکیل شده است. این دو زنجیره از طریق پیوند غیرکوالانسی به یکدیگر متصل می‌شوند (شکل ۳-۳). آمینو اسیدهای ۱ تا ۸۴ دامین $\alpha 1$ و آمینواسیدهای ۸۵ تا ۱۸۷ دامین $\alpha 2$ را تشکیل می‌دهند. در حالی که در زنجیره β آمینواسیدهای ۱ تا ۹۱ دامین $\beta 1$ و اسیدهای آمینه ۹۲ تا ۱۹۲ دامین $\beta 2$ را به وجود می‌آورند. هر کدام از زنجیره‌های α و β دارای دو دامین خارج سلولی، یک ناحیه درون غشایی آبگریز و یک ناحیه سیتوپلاسمی هستند. همانند مولکول HLA-I هر دامین از چهار رشته بتا موازی ناهمسو و یک مارپیچ آلفا تشکیل شده است. رشته‌های بتا و مارپیچ‌های آلفا از دامین‌های $\alpha 1$ و $\beta 1$ در تعامل با یکدیگر شیار اتصال به پپتید را تشکیل می‌دهند که توالی کدکننده این شیار در بین جمعیت‌های مختلف بسیار متنوع (پلی‌مورف) می‌باشد. رشته‌های بتا و مارپیچ‌های آلفا از دامین‌های $\alpha 1$ و $\beta 1$ به ترتیب کف و دیوار شیار را تشکیل می‌دهند. برخلاف مولکول HLA-I، شیار اتصال به پپتید در مولکول HLA-II بزرگ‌تر و از دو طرف باز بوده و به همین دلیل طول پپتیدهایی که به این شیار متصل می‌شوند، از ۱۶ تا ۳۰ آمینواسید متغیر می‌باشد. در مولکول HLA-II همانند مولکول HLA-I همه دامین‌ها به‌جز از دامین $\alpha 1$ حاوی پیوند دی‌سولفیدی درون زنجیره‌ای هستند. دامین‌های $\alpha 2$ و $\beta 2$ از مولکول HLA-II در نزدیکی غشا سلولی قرار داشته و در اتصال به پپتید نقشی ندارند. از آنجایی که مولکول HLA-II به وسیله سلول‌های T-CD4⁺ شناسایی می‌شود لذا در فرایند عرضه آنتی‌ژن به سلول T، مولکول CD4 از سلول T به ناحیه‌ای بین دامین‌های $\alpha 2$ و $\beta 2$ از مولکول HLA-II متصل می‌گردد.



شکل ۳-۴. برهمکنش HLA-DR با پپتید از زاویه دید گیرنده سلول T (TCR). (a) مولکول HLA با رنگ‌های سبز (زنجیره بتا) و سفید (زنجیره آلفا) و پپتید آنتی‌ژنیک به رنگ زرد نشان داده شده‌اند. ریشه‌های گلوتامین و لیزین به ترتیب در موقعیت ۷۰ و ۷۱ از زنجیره بتا در تشکیل پاکت P4 نقش دارند. زنجیره‌های جانبی این ریشه‌ها از طریق پیوندهای هیدروژنی به آمینواسید چهارم از پپتید آنتی‌ژنیک متصل می‌شوند. (b) شکل فضا پرکن برهمکنش HLA-DR با پپتید LQPLALEGSLQKRG مشتق از پروتئین انسولین. ریشه چهارم در این اپی‌توپ اسید آمینه لوسین می‌باشد که در پاکت اتصال P1 از شیار اتصال مولکول HLA قرار می‌گیرد. گلوتامات هفتمین ریشه از اپی‌توپ بوده که در پاکت اتصال P4 قرار می‌گیرد. ریشه‌های نهم و دهم این اپی‌توپ به ترتیب در نواحی P6 و P7 قرار گرفته و اسید آمینه بازی لیزین که آخرین ریشه لنگری در این اپی‌توپ است در پاکت اتصال P9 قرار می‌گیرد (اقتباس از منبع شماره ۳ و ۵).

جدول ۳-۲. موتیف‌های اتصال به پپتید در برخی از آل‌های HLA-DRB1.

Pocket	P1	P4	P6	P9
HLA-DRB1*0101	YVLFIAMW	LAIVMNQ	AGSTCP	LAIVMFY
HLA-DRB1*0301	LIFMV	D	KRHEQN	YLF
HLA-DRB1*0401	FYWILVM	PWILVADE	NSTQHR	MANY
HLA-DRB1*0405	FYWVILM	VILMDE	NSTQKD	DEQ
HLA-DQB1*0301	WYAVM	A	ANTS	QN

هر دو مولکول HLA-I و HLA-II در مسیر سنتز پروتئین‌های غشایی در سلول تولید می‌شوند. لذا در شبکه اندوپلاسمی خشن و دستگاه گلژی واحدهای قندی به ساختمان مولکول HLA افزوده می‌شود. در مولکول HLA-I دامین‌های $\alpha 2$ و $\alpha 3$ و در مولکول HLA-II بجز دامین $\beta 2$ ، سایر دامین‌ها گلیکوزیله می‌باشند. دنباله سیتوپلاسمی در ساختمان هر دو نوع مولکول HLA تحت تاثیر تغییرات پس از ترجمه‌ای مثل فسفریلاسیون قرار گرفته که در پایداری مولکول در سطح سلول و باز گردش سلولی آن نقش دارد.

۶۰	 مکانیسم‌های تنظیم بیان ژن‌های HLA-II
۶۱	 پروموتور ژن HLA-II
۶۱	 فاکتورهای رونویسی و اتصال به پروموتور
۶۲	 ژن‌های تنظیم‌کننده بیان ژن HLA-II
۶۶	 شروع نسخه‌برداری توسط CIITA
۶۹	 القا نسخه‌برداری از ژن HLA-II
۷۰	 تغییرات اپی‌ژنتیک برای کنترل بیان ژن CIITA
۷۰	 سایر فعالیت‌های فاکتورهای رونویسی RFX و CIITA
۷۲	 مکانیسم‌های تنظیم بیان ژن‌های HLA-I
۷۳	 نقش NLRC5 و RFX در بیان ژن‌های HLA-I
۷۵	 Enhancer A
۷۵	 توالی پاسخ‌دهنده به اینترفرون (ISRE)
۷۷	 اهمیت بالینی کنترل بیان ژن‌های HLA
۷۷	 کنترل بیان ژن‌های HLA در سلول‌های تروفوبلاست
۷۹	 کنترل بیان ژن‌های HLA در سلول‌های سرطانی

مکانیسم بیان ژن مولکول HLA

بروز HLA-II، بیان HLA-I نیز کاهش می‌یابد. با توجه به کنترل شدید بیان ژن‌های HLA توسط این دو فاکتور، استفاده از مهارکننده‌های اختصاصی برای CIITA و RFXs می‌تواند به صورت بسیار انتخابی، بیان ژن‌های HLA-II را تحت تاثیر قرار دهد. لذا می‌توان با بهره‌گیری از مکانیسم‌های کنترل بیان ژن HLA-II، در شرایطی نظیر پیوند، بیماری‌های خودایمن، ایمنوتراپی سرطان و بیماری‌های عفونی پاسخ ایمنی را به نفع بیمار تغییر داد. علاوه براین، وجود پلی‌مورفیسم در توالی پروموتور ژن‌های CIITA و HLA-II می‌تواند میزان بیان ژن‌های مذکور را تحت تاثیر قرار دهد که به نوبه خود در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب و قوی در برابر پاتوژن‌ها ضمن حداقل آسیب به بافت‌های خودی بسیار حائز اهمیت است.

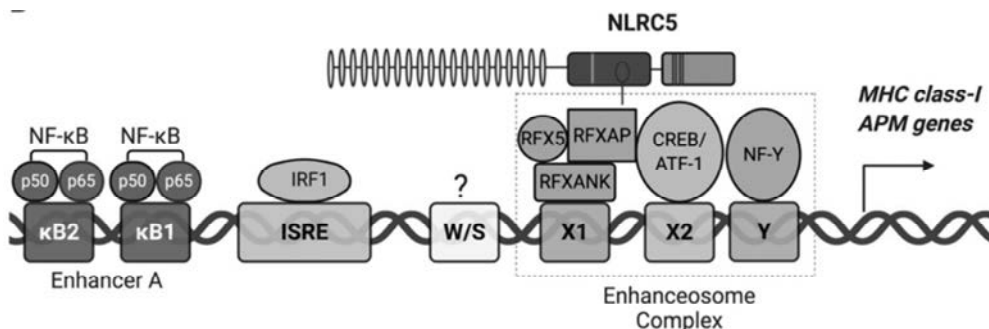
جدول ۴-۱. عملکرد فاکتور نسخه‌برداری CIITA در بیان ژن‌های HLA و غیر HLA.

ژن	نقش ژن	الگوی بروز در سلول‌ها	نقش CIITA	مکانیسم
HLA-DR HLA-DP HLA-DQ	مولکول‌های HLA-II عرضه پپتید به سلول‌های $T-CD4^{+}$	سلول‌های APC، TEC و سلول‌های القا شده با $IFN-\gamma$	فعال کننده	فعال کننده رونویسی با اتصال به تشدیدکننده HLA-II
HLA-DM HLA-DO Ii	مولکول‌های HLA-II غیرکلاسیک که در فرایند عرضه آنتی‌ژن نقش دارند.	سلول‌های APC، TEC و سلول‌های القا شده با $IFN-\gamma$	فعال کننده	فعال کننده رونویسی با اتصال به تشدیدکننده HLA-II
HLA-I	مولکول‌های HLA-I عرضه پپتید به سلول‌های $CD8^{+}$	سلول‌های هسته‌دار غیر از اسپرم	فعال کننده	فعال کننده رونویسی با اتصال به تشدیدکننده HLA-II
IL-4	سایتوکاین مترشح از سلول‌های $Th2$	سلول‌های $Th2$	سرکوب کننده	مهار CBP
FASL	گیرنده میانجی اصلی در القای آپوپتوز	سلول‌های T و مناطق مصون از سیستم ایمنی	سرکوب کننده	مهار CBP
HIV (LTR)	پروموتور حیاتی ویروس HIV	سلول‌های آلوده شده با HIV	فعال کننده	ناشناخته
HIV (LTR)	پروموتور حیاتی ویروس HIV	سلول‌های آلوده شده با HIV	سرکوب کننده	مهار فعال کننده Tat ویروسی
Plexin-A1	کمک کننده به سلول‌های T تحریک شده به واسطه سلول‌های دندریتیک	سلول دندریتیک بالغ	فعال کننده	ناشناخته

TEC: Thymic epithelial cell, LTR: Long terminal repeat

مکانیسم‌های تنظیم بیان ژن‌های HLA-I

قبلاً اشاره شد که مولکول‌های HLA-I در پاسخ ایمنی علیه پاتوژن‌های درون سلولی و سرطان‌ها نقش داشته و توسط بیش‌تر سلول‌های هسته‌دار در سطوح مختلف (کم یا زیاد) بیان می‌شوند. پروموتور ژن HLA-I علاوه بر توالی W/SXY که در قرارگیری کمپلکس اصلی شروع نسخه‌برداری بر روی پروموتور نقش دارند، توالی‌های حفاظت شده دیگری نیز دارد که در تنظیم بیان ژن HLA-I نقش حیاتی ایفا می‌کنند. این توالی‌ها برای هر لوکوس HLA-I اختصاصی می‌باشند، چرا که دارای پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) هستند. بیان مولکول‌های HLA-I در دو حالت ذاتی و القاء‌شونده، توسط دو قطعه توالی تنظیم‌کننده که عبارتند از توالی‌های بالادست و پایین دست تنظیم می‌شود. توالی بالادست شامل توالی‌های تنظیم‌کننده اصلی Enh.A و ISRE^۱ بوده و توسط خانواده NF-kB/Rel^۲ و IFN^۳ فعال می‌شوند. توالی پایین دست شامل توالی تنظیمی کمکی یعنی ناحیه SXY است و توسط همان فاکتورهای که با قطعه SXY در پروموتور ژن‌های HLA-II برهمکنش دارند تنظیم می‌شود (شکل ۴-۷). همه این توالی‌های تنظیمی به صورت Cis در کنار هم بوده و حدود ۲۰۰ جفت باز قبل از ناحیه شروع نسخه‌برداری قرار دارند. با توجه به حضور قطعه W/SXY در پروموتور ژن‌های HLA-I، مسیرهای تنظیم‌کننده نسخه‌برداری مشترکی برای ژن‌های HLA-I و HLA-II وجود دارد.



شکل ۴-۷. نمایی کلی از پروموتور ژن HLA-I. پروموتور ژن HLA-I دارای توالی‌های بالادست (ISRE و Enh.A) و پایین دست (W/SXY) است. NLRC5، فاکتور رونویسی اصلی برای رونویسی از ژن HLA-I و سایر ژن‌های دخیل در مسیر عرضه آنتی‌ژن (APM)^۴ مرتبط با مولکول HLA-I است.

1. Enhancer A
2. Interferon Stimulated Response Elements
3. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
4. Interferon
5. Antigen processing and presenting machinery

مولکول‌های HLA غیر کلاسیک و

گیرنده‌های سلول NK

۸۶.....	مولکول‌های شبه HLA-I
۸۶.....	مولکول MIC
۸۷.....	مولکول CD1
۹۰.....	مولکول MR1
۹۱.....	مولکول FCRn/p
۹۴.....	مولکول H2-M3
۹۴.....	مولکول‌های HLA غیر کلاسیک
۹۵.....	مولکول HLA-E
۹۶.....	مولکول HLA-F
۹۷.....	مولکول HLA-G
۹۹.....	مولکول HLA-H
۱۰۰.....	مولکول HLA-DM
۱۰۰.....	مولکول HLA-DO
۱۰۱.....	سلول‌های کشنده طبیعی (NK)
۱۰۱.....	تکامل سلول‌های NK
۱۰۴.....	عملکرد سلول‌های NK
۱۰۶.....	گیرنده‌های سلول‌های NK