9. Welch G., Loscalso J. – Homocystein and atherothrombosis// N. Eng. J. Med., 1998, Vol. 338, 1042-1043.
10. Zandra R., Lesly R., Chileot I. – The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss/ / Br. J. Haematol., 1999, Vol. 1, 98-101.

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости гетеро- и гомозиготных носителей F-V-L, F-II-20210 и MTHFR мутаций у здоровых небеременных и беременных женщин, и у беременных женщин с варикозной болезнью поверхностных вен нижних конечностей и венозными тромбозами.

Материалы и методы. Все беременные разделены на 4 группы: в I группу вошли 103 пациентки с варикозным расширением вен нижних конечностей; во II группу – 43 беременные женщины с тромбозом глубоких вен нижних конечностей; в III группу – 70 женщин, у которых в анамнезе имелись венозные тромбозы; IV группа – 85 женщин, у которых данная беременность осложнилась венозными тромбозами в различных местах.

Результаты. Обнаружена высокая степень распространения F-V-L, F-II-20210 и MTHFR мутаций в Азербайджанской популяции, особенно часто встречается гетерогенное носительство среди здоровых небеременных и беременных женщин, а также у беременных женщин с тромботическими осложнениями. Выявлена роль вышеуказанных мутаций в развитии тромбообразования у беременных женщин.

ბ.ლასარეიშვილი[1], ნ.დვალიშვილი[2]

იმუნური პასუხის განმსაზღვრელი გენეტიკური სისტემის თავისებურებები და მისი რეალიზების მექანიზმები

[1]გ. ელიავას ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; ინფექციური იმუნოლოგიის და ვირუსოლოგიის ლაბორატორია;
[2]ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, საქართველო

B. LASAREISHVILI[1], N. DVALISHVILI[2]

SEATURES OF GENETIC REGULATION AND MECHANISMS OF THE IMMUNE RESPONSE

[1]Eliava Iinstitute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Laboratory of infectious immunology and virology;
[2]Iv.Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Georgia

SUMMARY

The article represents a review of issues concerning: genetic principles of immune response; MHC-nomenclature; genomics and proteomics; mecanisms of antigene processing and prezentation; phenomenon of genetic restriction; MHC-like molecules; the immunobiological significance of polymorphism and polygeny, their relationship with the resistance to infections and formation of autoimmune pathologies; the role of the MHC-system in matching and reproduction.

ჩვენი ცხოველქმედება „გენეტიკურად უცხო ინფორმაციის ოკეანეში" მიმდინარეობს, რაც მოითხოვს სტაბილური იმუნური სისტემის არსებობას, რომელიც გარემოს მუდმივად ცვალებად პირობებს ადეკვატური პასუხის გარეშე არ დატოვებს. ყოველ კონკრეტულ ანტიგენურ გამღიზიანებელზე შესატყვისი, სრულყოფილი იმუნური პასუხის განვითარება მოქნილი მარეგულირებელი აპარატის წყალობით ხორციელდება. იმუნური პროცესების რეგულირება ორგანიზმულ, ორგანულ, უჯრედულ, მოლეკულურ და გენურ დონეებზე მიმდინარეობს. რეგულაციის ორგანიზმული დონე „ნეირო-იმუნო-ენდოკრინული ბადის" მონაწილეობას გულისხმობს. ორგანული

დონე ლიმფოიდურ ორგანოებს შორის არსებული უხვი სადინარებით (სისხლისა და ლიმფის) უზრუნველიყოფა და გარკვეულწილად თავად ლიმფოიდური ორგანოების ეპითელური სტრომის ფუნქციურ აქტივობაში გამოიხატება. რეგულაციის უჯრედულ დონეს იმუნოციტებისთვის დამახასიათებელი უჯრედშორისი კოოპერაციის მოვლენები უდევს საფუძვლად. იმუნური პროცესების მოლეკულური რეგულაცია იმუნოგლობულინების (იდიოტიპურ-ანტიიდიოტიპური ბადე),ციტოკინების, იმუნორეცეპტორებისა და მათთან დაკავშირებული ტრანსკრიპციული ფაქტორების მოქმედებას უკავშირდება. იმუნორეგულირების გენური დონე იმ ამოსავალ წერტილს წარმოადგენს, რომელზეც არის დაშენებული რეგულაციის დანარჩენი დონეები; იგი თითოეული მათგანის ფორმირებაში აქტიურ მონაწილეობას იღებს.

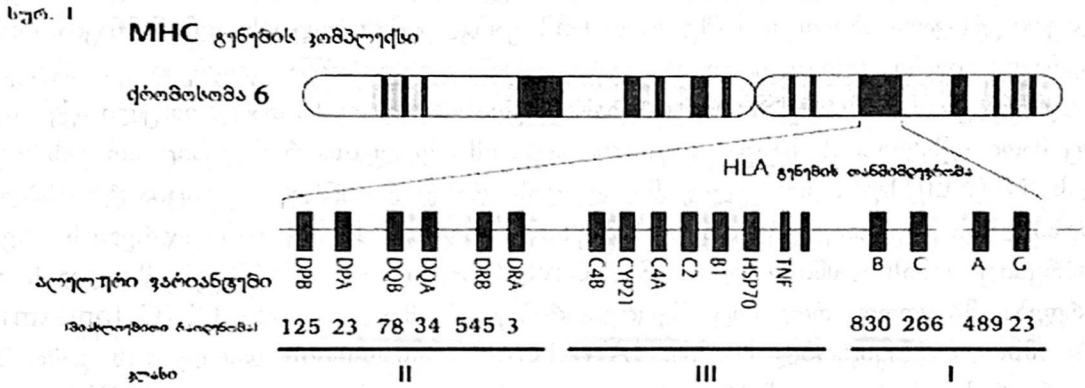
იმუნური პასუხის გენური კონტროლის შესწავლამდე მეცნიერებმა რთული და საინტერესო გზა განვლეს, რომელიც ტრანსპლანტოლოგიის პრობლემებს ეხებოდა. ექსპერიმენტები და კლინიკური დაკვირვებები მოწმობდნენ, რომ სხეულის ერთი ნაწილიდან მეორეზე გადანერგილი ქსოვილი იოლად უხორცდება მას (*აუტოტრანსპლანტაცია*). ტრანსპლანტატის შეხორცებით მთავრდებოდა ის შემთხვევებიც,როცა ქსოვილისა თუ ორგანოს დონორი და რეციპიენტი გენეტიკურად იდენტური ორგანიზმები იყვნენ. ასეთი ვითარება ერთი კვერცხუჯრედიდან განვითარებულ (მონოზიგოტურ) ტყუპებსა (*იზოტრანსპლანტაცია*) და საერთო სქესის მქონე ერთი ინბრედული (გენეტიკურად სუფთა) ხაზის ცხოველებში (*სინგენური ტრანსპლანტაცია*) ვლინდებოდა. იმ შემთხვევაში, როცა დონორი და რეციპიენტი ერთი სახეობის გენეტიკურად განსხვავებულ ინდივიდებს წარმოადგენდნენ (*ჰომოტრანსპლანტაცია* ანუ *ალოტრანსპლანტაცია*), ტრანსპლანტაცია ყოველთვის უკუგდებით სრულდებოდა. ტრანსპლანტატის განდევნა მით უფრო გარდუვალი იყო იმ შემთხვევაში, როცა გრაფტის დონორი და რეციპიენტი განსხვავებული სახეობის ორგანიზმებს (*ქსენოტრანსპლანტაცია* ანუ *ჰეტეროტრანსპლანტაცია*) წარმოადგენდნენ [2,13,17,25,41].

ტრანსპლანტაციის პრობლემა ყოველთვის იმდენად აქტუალური იყო კაცობრიობისთვის, რომ მასთან შეხება უკვე ჩვ.წ.აღ. X ს-ში მოუწიათ ინდუს ქურუმებს. ისინი აუტოტრანსპლანტაციით იყვნენ დაკავებულნი, რის გამოც შედეგები მუდამ წარმატებული ჰქონდათ. სამაგიეროდ სიცილიელი ექიმის ბრანკას მცდელობა 1503 წელს კრახით დასრულდა, როცა მან ალოტრანსპლანტაციას მიჰყო ხელი და მონის კანი ბატონს გადაუნერგა. ტრანსპლანტაციისადმი მეცნიერული მიდგომა XX ს-ის ,,კალთებს'' ეკუთვნის. ერთ-ერთი პირველი, რომელიც ამ გზას დაადგა 1902 წლიდან, ამერიხ ულმანი იყო. მან სამივე სახის გადანერგვა განახორციელა – აუტო-, ალო- და ქსენოტრანსპლანტაციები. თუმცა გაცილებით უფრო ნაყოფიერი იყო ალექსის კარელის მოღვაწეობა (1903 წლიდან), რომელსაც ბიძგი ულმანის შრომებმა მისცა. იმისთვის, რომ წარმატებით განეხორციელებინა ალოტრანსპლანტაცია, მან მიზნად დაისახა ქირურგიული ჩარევის სრულყოფა, რამეთუ სწორედ ქირურგიული ტექნიკის არასრულყოფილებაში ხედავდა წარუმატებლობის მიზეზს. ამისთვის მას სისხლძარღვთა ნაკერის დამუშავება და სინჯარაში ქსოვილთა კულტივირების მეთოდის შექმნა მოუწია, რისთვისაც 1912 წელს ნობელის პრემია ხვდა წილად. მართალია მან ალოტრანსპლანტაცია წარმატებით ვერ განახორციელა, მაგრამ უკუაგდო აზროვნების ინერცია, რომელიც წარუმატებლობას ქირურგიის არასრულყოფილებაში ხედავდა. ის იყო პირველი, ვინც ტრანსპლანტატის უკუგდების მოვლენაში მასპინძლის ბიოლოგიურ თავისებურებათა მნიშვნელობა შეიცნო. ტრანსპლანტაციის პრობლემის შესწავლა შემდგომში ავსტრიელმა ქირურგმა ემილ ჰოლმანმა განაგრძო (1923 წლიდან), რომელმაც ტრანსპლანტატის უკუგდებაში იმუნურ მოვლენათა შესაძლო როლი ივარაუდა. მისგან განსხვავებით ინგლისელი ზოოლოგი სერ პიტერ მედავარი / Sir Peter Medawar/ (1944 წ.) გაცილებით უფრო საფუძვლიანად მიუდგა ამ პრობლემის შესწავლას და მრავალ ექსპერიმენტზე დაყრდნობით მეცნიერულად დაამტკიცა, რომ განდევნის ბიოლოგიური ბუნება იმუნოლოგიურ მოვლენათა კატეგორიას მიეკუთვნება. ამ აღმოჩენისთვის, რომელიც იმუნოლოგიური ტოლერანტობის ფენომენის შესწავლით დაგვირგვინდა, იგი ავსტრალიელ სერ მაკფერლაინ ბერნეტთან /Sir MacFarlane Burnet/ ერთად ნობელის პრემიით (1960 წ.) დაჯილდოვდა [32,37,41].

ტრანსპლანტოლოგიის სირთულეთა შესწავლა ინბრედული და კონგენური ცხოველების გამოყვანას საჭიროებდა, რასაც დასაბამი XX ს-ის 30-ანი წლებიდან მიეცა. ტრანსპლანტოლოგიის პრობლემებით გართული მეცნიერები – ფრანგი ჟან დოსე /Jean Dausset/, ამერიკელები – ჯორჯ

სნელი /George D. Snell/ და ბარუჰ ბენაცერაფი /Baruj Benacerraf/ საბოლოოდ უკუგდების გენეტიკურ საფუძვლებს ჩასწვდნენ და იმუნური პასუხის გენეტიკური კონტროლის თეორიას შეუქმნეს საძირკველი. 1980 წელს ისინი ნობელის პრემიის ლაურეატები გახდნენ [14,41,48].

აღმოჩნდა, რომ ტრანსპლანტატის უკუგდებაში მონაწილე გენები შეჭიდულ მდგომარეობაში იმყოფებოდნენ და სხვადასხვა სახეობის ცხოველებში განსაზღვრულ ქრომოსომაში იყვნენ ლოკალიზებულნი (ადამიანში მე-6 ქრომოსომის მოკლე მხარში, თაგვში მე-17 ქრომოსომაში, მსხვილ რქოსან საქონელში 23-ე, ცხენებში მე-20, ღორებში მე-7, ძაღლებში მე-12, კატებში B2, ქათმებში მე-16 ქრომოსომაში). მათ საერთო - ჰისტოშეთავსების მთავარი სისტემის (Major Histocompatibility Complex – MHC) სახელი მიეცათ. თუმცა ყოველი სახეობის ცხოველში ამ სისტემას კონკრეტული სახელი მიენიჭა: ადამიანში – HLA (Human Leucocyte Antigens), შიმპანზეში – ChLA, მაკაკაში – RhLA, თაგვში – H-2 (Histocompatibility-2), ვირთხაში – RT1 (H-1), ბოცვერში – RLA, ზღვის გოჭში – GPLA, ძაღლში DLA, მსხვილ რქოსან საქონელში BoLA, ცხენებში ELA, ღორებში SLA, ქათამში – B [13,25,62].



კვლევები ცხადყოფდნენ, რომ MHC-ის ძირითადი მნიშვნელობა იმუნური პასუხის რეალიზებაში ვლინდებოდა, ხოლო ტრანსპლანტატის უკუგდება მისი ფუნქციის ერთ-ერთ რიგით გამოვლენას წარმოადგენდა. სწორედ ამიტომაც XX ს-ის 80-ანი წლებში მეცნიერები სერიოზულად მსჯელობდნენ ამ სისტემისთვის სახელის შეცვლასა და იმუნური პასუხის გენების მთავარი კომპლექსის სახელწოდების მინიჭებაზე. თუმცა, საბოლოოდ მაინც ამჯობინეს ისტორიული, წლების მანძილზე მეცნიერებაში ფართოდ დამკვიდრებული სახელის დატოვება [47].

MHC-გენეტიკური სისტემა 224 ლოკუსისგან შედგება, რომლებიც თავისი იმუნობიოლოგიური მნიშვნელობით 3 შედარებით ერთგვაროვანი უბნად არის დაყოფილი (სურ. 1). მათ შესაბამისად I, II და III კლასის სახელწოდება აქვთ მიღებული. HLA-ს I კლასი 3 ძირითად ლოკუსს მოიცავს - HLA-A, HLA-B და HLA-C, რომელთა პროდუქტების შესწავლაც სეროლოგიური მეთოდებით მოხერხდა, რის გამოც მათ *SD* (*Serological detectable*-სეროლოგიურად განსაზღვრადი) ანტიგენები უწოდეს. II კლასი HLA-D რეგიონითაა წარმოდგენილი, რომლის პროდუქტის გამოვლენაც ლიმფოციტების შერეულ კულტურაში (ბლასტტრანსფორმაციის რეაქციით) განხორციელდა, რის გამოც მათ *LD* (*lymphocyte defined*-ლიმფოციტებით განსაზღვრადი) ანტიგენები ეწოდათ. მოგვიანებით აღმოჩნდა, რომ HLA-D რეგიონიც 3 ძირითად ლოკუსს მოიცავდა, რომლებიც შესაბამისი ანტიგენების კოდირებას ახდენდნენ. მათგან პირველის გამოვლენა კვლავ სეროლოგიურად განხორციელდა და მას HLA-DR (D-Relative), ხოლო შემდგომ ორს R-ის წინ მდებარე ასოების HLA- DP და HLA-DQ აღნიშვნა მიეცათ. მეცნიერთა დაუღალავი მუშაობის წყალობით, HLA-I კლასში მოგვიანებით აღმოაჩინდა დამატებითი ლოკუსები MIC-A და MIC-B (MIC- MHC class I chain related genes), HLA-E, F, G, H, J და X. HLA-II კლასში კი – HLA-DM (A და B), HLA-DO (A და B), HLA-DNA, LNA, TAPBP, LMP (LMP2/LMP7) და TAP (TAP1/TAP2) ლოკუსები გამოვლინდა.

MHC I კლასის გენები კლასიფიცირებულია მაღალპოლიმორფულ გენებად - MHC Ia (HLA-A, B, C), რომლებიც პოპულაციაში ალელური ვარიანტების მაღალი ვარიაბელობით ხასიათდება და დაბალპოლიმორფულ გენებად - MHC Ib, რომელთაც არაკლასიკური MHC I (MHC I-ის მსგავსი) მოლეკულების კოდირებას ახდენენ [51,58,62].

HLA-III კლასის რეგიონი წარმოდგენილია კომპლემენტის სისტემის ზოგიერთი კომპონენტის (C2, C4A, C4B, Bf), სტეროიდული ჰორმონების მასინთეზებელი ფერმენტების – 21-ჰიდროლაზებით (CYP21A და CYP21B), სითბური შოკის პროტეინების (Heat Shot Protein - HSP70-1 და HSP 70-2), სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორების (Tumor Necros Factor – TNF-α და TNF- β) მაკოდირებელი გენებით [5,9,19,11,12,25,44,47,48,49,51].

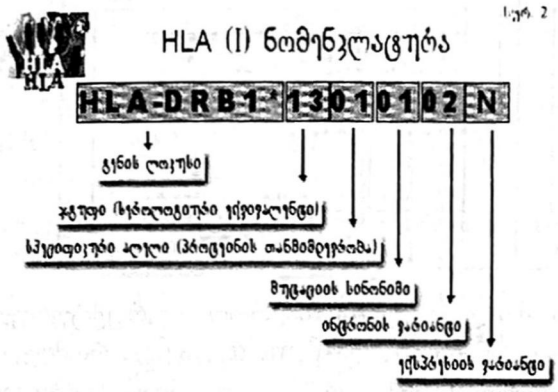
XXს-ის 80-იან წლებამდე,როდესაც HLA ტიპირება იმუნოლოგიური მეთოდებით ხორციელდებოდა, მის ნომენკლატურას მარტივი სახე გააჩნდა. ბოლო ათწლეულებში კი, რაც ფართო გამოყენება მიეცა HLA-ს გენოტიპირების მეთოდებს, HLA-ს ინდივიდუალური ალელური ვარიანტების რაოდენობამ მნიშვნელოვნად მოიმატა (2470-ს გადააჭარბა), რამაც მისი ნომენკლატურის უნიფიცირების აუცილებლობა გამოიწვია (სურ. 2). საერთაშორისო ნომენკლატურის მიხედვით პირველი სიმბოლო გენის ლოკუსს/ ქვეკლასს ასახავს, რის შემდეგაც მოცემულია ვარსკვლავის სიმბოლო, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ ტიპირებისთვის დნმ-მეთოდებია გამოყენებული. ვარსკვლავის შემდეგ მდგომი ორნიშნა ციფრი ალელის ჯგუფის – სეროლოგიური ექვივალენტის ნომერს გვიჩვენებს. ალელების რაოდენობა ცალკეული სეროლოგიური ექვივალენტისთვის საშუალოდ 1-32 ფარგლებში მერყეობს. აღსანიშნავია, რომ მრავალ ალელს სეროლოგიური ექვივალენტი არ გააჩნია. შემდეგი ორნიშნა ციფრები კი ინდივიდუალურ ალელებს აღნიშნავენ /7,25,30,54,58/. ნუმერაციასთან ერთად, ალელებს თანდართული აქვს სუფიქსები, რომლებიც მათი ექსპრესიის ხასიათს გამოხატავს. იმ ალელებს, რომლებიც არ ექსპრესირდება, თან ერთვის 'N' (Null) სუფიქსი; ნულოვანი ალელის არასწორი ინტერპრეტაცია ტრანსპლანტაციის დროს შესაძლოა შეუთავსებლობის მიზეზი გახდეს. 'L'- (Low) უჯრედის ზედაპირზე დაბალექსპრესიულობის აღმნიშვნელია; 'S' (Secreted) სუფიქსით აღნიშნავენ იმ ალელს, რომელიც ექსპრესირდება მხოლოდ როგორც 'სეკრეტირებული" მოლეკულა; 'C' (Cytoplasm) ალელის პროდუქტი მხოლოდ ციტოპლაზმაშია; 'A' (Aberrant) ექსპრესიის დარღვევის გამომხატველია (ზუსტად არ არის ცნობილი, ექსპრესირდება თუ არა ამ დროს რაიმე ცილა); 'Q' (Questionable) ალელი მუტირებულია და წინასწარი მონაცემებით, აღნიშნული მუტაცია გავლენას ახდენს უჯრედის ზედაპირული ექსპრესიის ხარისხზე, თუმცა ეს ფაქტი ჯერ არ არის დამტკიცებული და აღიარებული.

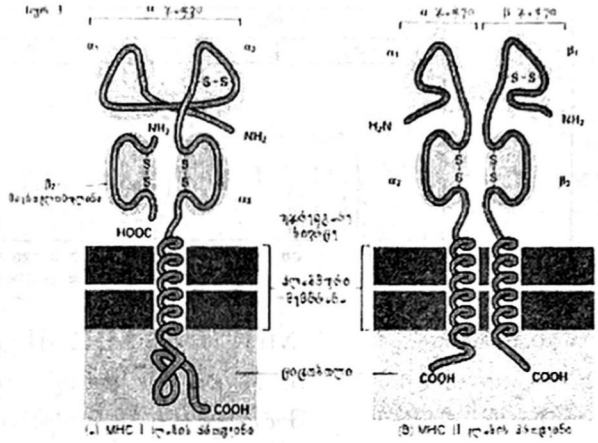
MHC-I და MHC-II კლასის გენებით კოდირებული მოლეკულები ინტეგრალური ცილებია/ ტრანსმემბრანული რეცეპტორებია, მაშინ როცა, MHC-III კლასის გენების პროდუქტები პლაზმის ხსნად ფაქტორებს წარმოადგენენ.

MHC-I კლასის კლასიკური მოლეკულები ყველა ტიპის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე ექსპრესირდება. გამონაკლისს მხოლოდ ერითროციტები და ხაოიანი ტროფობლასტის უჯრედები წარმოადგენენ. რა თქმა უნდა, ამ გამონაკლისს თავისი ბიოლოგიური მიზანშეწონილობა უდევს საფუძვლად. ერითროციტები უბირთვო უჯრედებია, რის გამოც ისინი არ ინფიცირდებიან ვირუსებით. MHC-I კლასის მოლეკულების ექსპრესიის არსი კი, სწორედ უჯრედშიგა ინფიცირების ამოცნობაში მდგომარეობს. ტროფობლასტის უჯრედებზე მათი არ არსებობა კი, ნაყოფის განდევნის საშიშროებას აღკვეთს, რომელიც დედისათვის უცხო მამისეულ MHC ანტიგენების ექსპრესიას ახდენს. ბოლო პერიოდის მონაცემები მეტყველებენ, რომ ტროფობლასტის უჯრედებზე არაკლასიკური MHC-I კლასის ანტიგენები – HLA-G და HLA-E ექსპრესირდება, რომელნიც თრგუნავს შესაბამისად NK-უჯრედების და γδT-ლიმფოციტების (Vdelta2-T სუბპოპულაცია) ნაყოფისადმი მიმართულ აგრესიას. ცნობილი გახდა, რომ მონომორფულ HLA-G მოლეკულებთან NK-ს და NKT ზედაპირზე არსებული KIR - Killer Inhibitory Receptors-ის (კერძოდ, LILRB1 ანუ LIR-1) დაკავშირება მათში ქილერული ფუნქციის ინჰიბირებას განაპირობებს, ხოლო HLA-E მოლეკულასთან γδT-ლიმფოციტების CD94/NKG2 რეცეპტორის დაკავშირება მათ აპოპტოზს განაპირობებს [23,33,42,43,46,52].

MHC-II კლასის ანტიგენები ჩვეულებრივ მხოლოდ თიმუსის ეპითელურ უჯრედებსა და პროფესიონალი ანტიგენწარმდგენი უჯრედების (APC - Antigen Presenting Cells) – დენდრიტული უჯრედების, აქტივირებული მაკროფაგებისა და B-ლიმფოციტების მემბრანაზე ექსპრესირდება. თუმცა, განსაკუთრებულ შემთხვევებში (ანთებით გარემოში γ-ინტერფერონის ზემოქმედებით) მათი ექსპრესია აქტივირებული ენდოთელური, ეპითელური, პოხიერი და Th-ების მემბრანებზეც წარმოებს. პროფესიონალ

APC-ზე MHC-II კლასის ანტიგენებთან ერთად, ყველა აუცილებელი კომასტიმულირებელი მოლეკულებისა და ციტოკინების ექსპრესია ხორციელდება, რომლებიც საკმარისია T-ლიმფოციტების აქტივირებისთვის, რათა შეუდგნენ იმუნური პასუხის განხორციელებას [1,3,4,6,15,18,40,52,54].



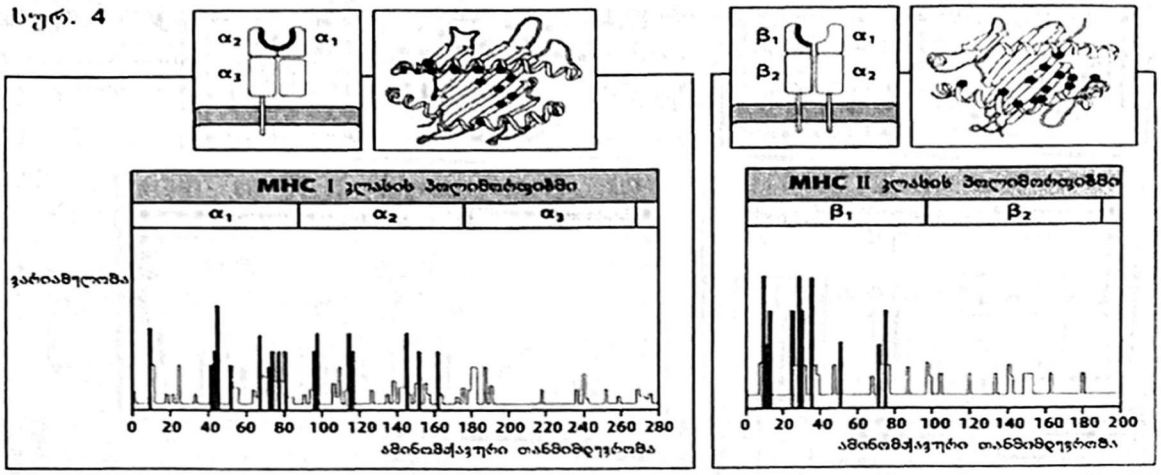


MHC-I კლასის მოლეკულები ორმაგი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან შემდგარ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინებს წარმოადგენენ (სურ. 3). α-ჯაჭვი (45 kd), რომელიც გაცილებით უფრო დიდ მოლეკულას წარმოადგენს, ვიდრე β-ჯაჭვი (12 kd) – β_2- მიკროგლობულინი (β_2m), კოდირდება თავად MHC-I კლასის გენების მიერ. ნ-ჯაჭვი შედგება უჯრედგარე, ტრანსმემბრანული და ციტოპლაზმური ნაწილებისგან. უჯრედგარე ნაწილი 3 დომენით არის წარმოდგენილი – α_1, α_2 და α_3. α_3 დომენი, რომელიც უშუალოდ ებჯინება მემბრანას და ტრანსმემბრანულ ნაწილში გადადის, არაკოვალენტურად უკავშირდება β_2- მიკროგლობინს, რომელიც ერთდომენიანი მოლეკულაა და მის კოდირებას MHC გენების სისტემა არ ანხორციელებს (მისი მაკოდირებელი გენი ადამიანში მე-15 ქრომოსომაშია განთავსებული, ხოლო თაგვში მე-2 ქრომოსომაშია ლოკალიზებული). α-ჯაჭვის თითოეული დომენი დაახლოებით 90 ამინომჟავას შეიცავს, ხოლო β_2m – კი 100 ამინომჟავის ნაშთითაა წარმოდგენილი. ტრანსმემბრანული ნაწილი 25 ამინომჟავასგან შედგება, ჰქმნის ნ–სპირალურ სტრუქტურას და ამგვარ ფორმით განჭოლავს მემბრანას. ციტოპლაზმური კუდი კი სულ 30 ამინომჟავითაა წარმოდგენილი [1,3,4,6,7,9-12,16,21,22,24-27,29-31,34-40,48,49,52-56,58-63].

მემბრანიდან დისტალურად მდებარე – α_1 და α_2 დომენები მოლეკულის პოლიმორფულ ნაწილს შეადგენენ. მათ შორის იქმნება კალათისებური ჩაღრმავება, რომელსაც ანტიგენური პეპტიდები შეიძლება დაუკავშირდნენ და ამდენად *ანტიგენის-დამაკავშირებელი უბნის* სახელი აქვს მინიჭებული.

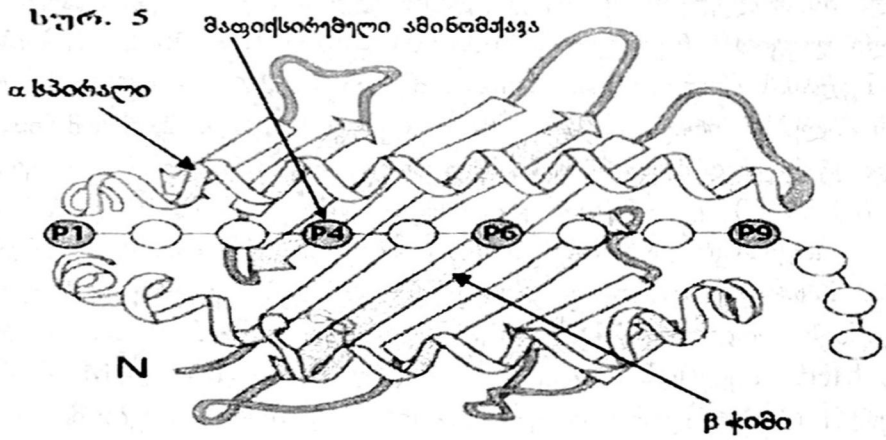
MHC-II კლასის მოლეკულებიც ჰეტეროდიმერული სტრუქტურებია (სურ. 3), რომლებიც 2 ტრანსმემბრანული ჯაჭვით – α-ჯაჭვითა (33-35 kd) და β-ჯაჭვით (26-29 kd) არის წარმოდგენილი. მსგავსად MHC-I კლასის მოლეკულებისა, ისინი შეიცავენ მემბრანის გარეთა, ტრანსმებრანულ და ციტოპლაზმურ ნაწილებს. ორივე ჯაჭვის მემბრანის გარეთა ნაწილი 2-2 დომენითაა წარმოდგენილი – მემბრანიდან დისტალურად მდებარე ვარიაბელური (α_1 და β_1) და პროქსიმალურად განლაგებული კონსტანტური (α_2 და β_2) დომენებით. თითოეული მათგანი 90-100 ამინომჟავას შეიცავს. ტრანსმემბრანული ჰიფროფობური ნაწილი **α**-სპირალური კონფორმაციით განჭოლავს მემბრანის ბილიპიდურ შრეს, რომელიც ციტოპლაზმურ კუდში გადადის. ტრანსმემბრანული ნაწილი 20-25 ამინომჟავას შეიცავს, ხოლო ციტოპლაზმური დაბოლოება 8-15 ამინომჟავური ნაშთით არის წარმოდგენილი. MHC-II კლასის ორივე ჯაჭვის (α და β) კოდირებას MHC-II კლასის გენების ლოკუსები ახდენენ. α_1 და β_1 დომენები ურთიერთთან დაკავშირების უბანში მცირე ჩაღრმავებას ქმნიან, რომელთაც ანტიგენური პეპტიდების დაკავშირების უნარი გააჩნიათ და მოლეკულის ***პოლიმორფულ უბნებს*** წარმოადგენენ [1,3,4,6,7,9-12,16,21,22,24-27,29-31,34-40,48,49,52-56,58-63].

სურ. 4



აღსანიშნავია, რომ MHC-I და MHC-II კლასის მოლეკულების საერთო სტრუქტურული ორგანიზაცია ანალოგიურია (სურ. 4). კონსტანტური დომენები (α_3 და β_2m; α_2 და β_2), რომლებიც მემბრანასთან არიან დაკავშირებულნი β–ჭიმებს (ნაკეც-ფენოვან კონფორმაციას) ქმნიან, რომლებიც 2 ანტიპარალელური შრის სახით არიან წარმოდგენილნი და გარმონის ფორმას მოგვაგონებენ. ანტიპარალელური ძაფები ერთმანეთს ბისულფიდური ბმებით უკავშირდებიან, რაც სტრუქტურის სიმტკიცეს განაპირობებს. ვარიაბელური დომენები, რომლებიც კონსტანტური დომენების თავზე მდებარეობენ, გაცილებით უფრო რთულ კონფორმაციას ღებულობენ და მოლეკულის პოლიმორფულ უბნებს წარმოადგენენ. მათი N-ბოლოები β-ჭიმების ფორმირებას ახდენენ, რომელიც 4 ანტიპარალელური „ძაფისგან" შედგება და ანტიგენ-დამაკავშირებელი ფოსოს ფსკერს ქმნიან. β-ჭიმებს თავზე ესაზღვრება პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ბოლო, რომელიც α-სპირალურ კონფორმაციას წარმოშობს და ანტიგენდამაკავშირებელი ღარის კედლებს ქმნის. ამინომჟავური ნაშთების ცვალებადობა სწორედ ვარიაბელური დომენის β-ჭიმებსა და α-სპირალის შიდა მხარეზე ვლინდება. ანტიგენ-დამაკავშირებელი ფოსო (*„კლეფტა"- clift*), რომელსაც ***ბერკმანის ღრმულსაც*** უწოდებენ, ოდნავ განსხვავდება MHC-I და MHC-II კლასის მოლეკულებში. MHC-I კლასის მოლეკულებში ღრმულის კედლები ჩაკეტილია ისე, რომ მასში მხოლოდ 8-11 ამინომჟავური ნაშთის მქონე ანტიგენურ ფრაგმენტს შეუძლია განთავსება. MHC-II კლასის მოლეკულის ბერკმანის ფოსოს კედლები გახსნილია ორივე მხრიდან, რის გამოც მასში დიდი ზომის 9-25 (30-მდეც) ამინომჟავური ნაშთის მქონე პეპტიდებსაც ძალუძთ განთავსება. პეპტიდური ანტიგენის ფრაგმენტები - იმუნოდომინანტური ფრაგმენტები (ე.წ. ნომინალური ანტიგენი) განსაზღვრულ უბნებში უკავშირდებიან ბერკმანის ფოსოში არსებულ ჩაღრმავებებს, რომლებიც ე.წ. *რეაქტიული ჯგუფების* სახელით არიან ცნობილნი. ისინი ერთგვარ ჯიბეებსა და ნაკეცებს წარმოადგენენ, რომლებიც ინვარიანტული (უცვლელი) ამინომჟავური ნაშთებისგან შედგებიან და იკავშირებენ მკაცრად განსაზღვრული „დამაფიქსირებელი" ამინომჟავების შემცველ ფრაგმენტებს (სურ. 5).

სურ. 5



MHC II კლასის მოლეკულით პროზენტირებული იმუნოდომინანტური პეპტიდი

MHC-I კლასის მოლეკულას ასეთი დამაკავშირებელი პოზიცია ჩვეულებრივ 2 აქვს, რომლებიც „კლეფტის" ბოლოებში მდებარეობს. ამიტომაც თუ პეპტიდური ფრაგმენტის ზომა დასაშვებს გადააჭარბებს, იგი ნაწილობრივ ამოიზნიქება ფოსოდან. MHC-II კლასის მოლეკულაში დამაკავშირებელი პოზიცია რამოდენიმეა (4-5), რომლებიც თანმიმდევრულად არიან განლაგებულნი ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანში, რის გამოც ფოსოში განთავსებული ანტიგენური ფრაგმენტი მასზე მეტ-ნაკლებად სწორ-ხაზოვნად/თანაბრად არის გაწოლილი [6,7,16,24,25,30,31,36,37,39, 40,45,47-49,52-54,58,60,62,63].

MHC-ს ცალკეული ლოკუსებისთვის ასეულზე მეტი ალელური ვარიანტია ცნობილი, რაც MHC სისტემის მაღალი პოლიმორფიზმის საფუძველს ქმნის (სურ. 1). MHC მოლეკულების პოლიმორფიზმი განპირობებულია ვარიაბელური დომენების ამინომჟავური თანმიმდევრობების ცვალებადობით. ვარიაბელური თანმიმდევრობის უმრავლესი პოზიციები MHC-მოლეკულების β-ჭიმების ფსკერზე, α-სპირალის შიგა ზედაპირის ცენტრალურ და მის განაპირა მიდამოებში მდებარეობს (სურ. 4). აღსანიშნავია, რომ MHC II-კლასის α-ჯაჭვის მაკოდირებელი გენები შედარებით დაბალი პოლიმორფიზმით ხასიათდება. MHC-ს კომპლექსის ორგანიზაციის სირთულეს ***პოლიგენიის*** მოვლენაც განაპირობებს, რომლებიც ჩვეულებრივ ახლო-შეჭიდული რამოდენიმე არაალელური გენების არსებობაში გამოიხატება და რომელთა ცილოვანი პროდუქტები მსგავს ფუნქციებს ასრულებენ. ამგვარად, MHC კომპლექსში არსებობს როგორც I, ისე II კლასის არა ერთი, არამედ რამოდენიმე ლოკუსი. MHC გენეტიკური სისტემისთვის დამახასიათებელია ***კოდომინანტური მემკვიდრეობა***, რისი წყალობითაც თითოეული ინდივიდის ორგანიზმში თანაბრად და ერთდროულად ექსპრესირდება ორივე ჰომოლოგიური ქრომოსომის (როგორც დედისეული, ისე მამისეული) ალელური გენები.

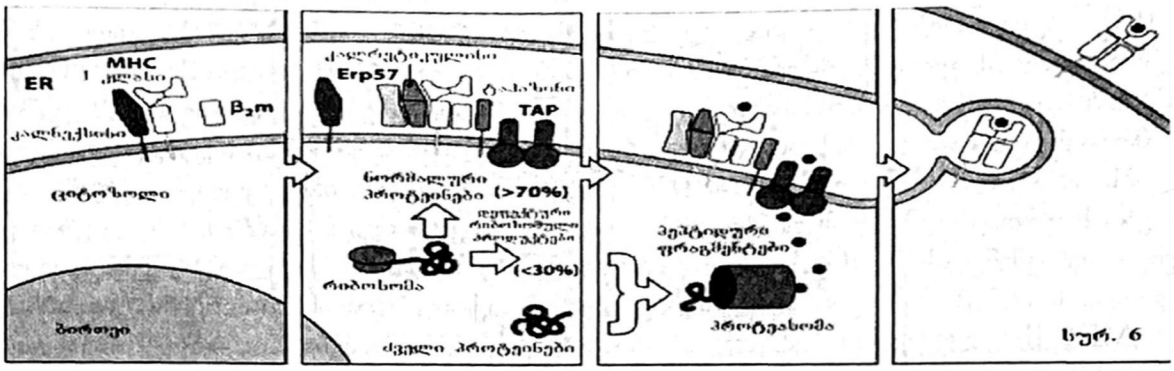
გამომდინარე აქედან, MHC-ის მიხედვით აბსოლუტურად ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდებში ერთდროულად ადგილი ექნება MHC I-კლასის 6 მოლეკულის (დედისეული და მამისეული ჰაპლოტიპი – HLA-A, HLA-B და HLA-C) და MHC II-კლასის 8 მოლეკულის (დედისეული და მამისეული ჰაპლოტიპი – HLA- DP A და B, HLA-DQ A და B, HLA-DR A და ორი HLA-DR B1 და B3) კოდირებას. იმ შემთხვევაში კი, როცა ერთი ჯგუფის ორი გენი ემთხვევა ერთმანეთს, ბუნებრივია, ფენოტიპურად მხოლოდ ერთი ანტიგენი გამოვლინდება. თუ გავითვალისწინებთ იმასაც, რომ დედისეული და მამისეული HLA-II ჰაპლოტიპის მიერ კოდირებული α და β ჯაჭვები შეიძლება დაწყვილდნენ ერთმანეთში, მაშინ კოდირებული მოლეკულების მაქსიმალური რაოდენობა ერთი ინდივიდის ფარგლებში 16-ს მიაღწევს.

აღნიშნულ თავისებურებათა წყალობით, MHC ანტიგენების ერთობლიობა ყოველი ორგანიზმისთვის უნიკალური და განუმეორებელია. გამომდინარე აქედან, ისინი ორგანიზმის ბიოლოგიურ ინდივიდუალობას განაპირობებენ, რის გამოც მათ ხატოვნად ორგანიზმის *„ბიოლოგიურ პასპორტს"* უწოდებენ. მისი წინასწარი განსაზღვრა, შემდგომ კი დონორისა და რეციპიენტის მაქსიმალური თავსებადობის გამოძებვნა ტრანსპლანტაციის უპირველესი საწინდარია. აღმოჩნდა, რომ MHC II-კლასს უფრო დიდი მნიშვნელობა აქვს შეუთავსებელი ქსოვილის განდევნაში. ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებული როლი HLA-DR ანტიგენებს გააჩნიათ. MHC I-კლასის ანტიგენებიდან კი უკუგდებაში უპირატეს როლს HLA-A და HLA-B ანტიგენები ასრულებენ. HLA-C ანტიგენები ტრანსპლანტანტის განდევნაში პრაქტიკულად არ ღებულობენ მონაწილეობას, რის გამოც ორგანოთა ტრანსპლანტაციის მიზნით მათ ტიპირებას არც ანხორციელებენ [5,11,16,18,25,30,31,39,40,44,48,49,52,54,60-63].

MHC-ს სისტემის მრავალფეროვან ფუნქციებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია მათი მონაწილეობა იმუნობიოლოგიურ პროცესებში, რაც მისი რეალიზების თითოეულ საფეხურზე ვლინდება. სწორედ MHC I და MHC II კლასის მოლეკულების დახმარებით ხორციელდება თიმოციტების მომწიფება მკერდუკანა ჯირკვალში, სადაც მათი უშუალო მონაწილეობით უჯრედები პოზიტიურ და ნეგატიურ სელექციას ექვემდებარებიან. ამ პროცესების წყალობით ორგანიზმი დაცულია ცენტრიდან პერიფერიაზე აუტოაგრესიული და არეაქტიული T-ლიმფოციტების „გაპარვისგან". მათი მონაწილეობის შედეგია თიმუსშივე T-ლიმფოციტების ორი სუბპოპულაციის – $CD4^+$/T-ჰელპერების და $CD8^+$/T-ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების მომწიფებაც. პერიფერიულ

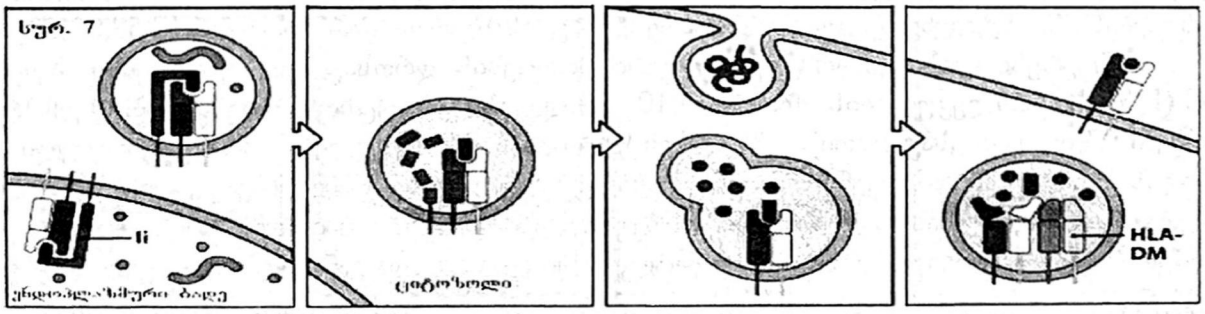
ლიმფოიდურ ორგანოებში კი მათი წყალობით ხორციელდება იმუნური პასუხის ინდუქცია და შემდგომ მისი რეალიზაცია [7,14,15,17,24,29,40,48,49,51,52,58,60].

ძალზედ რთული და საინტერესოა მთელი ის ჯაჭვი მოვლენებისა, რასაც ადგილი აქვს უჯრედში, ანტიგენური ფრაგმენტის MHC მოლეკულებთან დაკავშირებამდე. ცნობილია, რომ ნორმაში უჯრედები მემბრანაზე MHC მოლეკულების ექსპრესიას საკუთარ პეპტიდებთან კომპლექსში ახდენენ. MHC I კლასის მოლეკულები ჩვეულებრივ ანხორციელებენ ენდოგენური წარმოშობის პეპტიდური ფრაგმენტების წარდგენას, ე.ი. იმ პეპტიდებისას, რომლებიც თავად უჯრედის ციტოზოლში სინთეზდებიან (სურ. 6). მათ შორის შეიძლება იყვნენ სიმსივნური, ვირუსული და ბაქტერიული პოლიპეპტიდებიც, რასაც შესაბამისად ადგილი აქვს ონკოლოგიური პათოლოგიების, ვირუსული და უჯრედშიგა ბაქტერიული ინფექციების დროს. ნორმაში სომატური უჯრედების ციტოზოლში წარმოშობილი პოლიპეპტიდების გარკვეული ნაწილი დეფექტურია,რის გამოც განახლებას ექვემდებარება. ამ მიზნით, დეფექტურ და ფუნქცია დაკარგულ პროტეინებს უკავშირდება დაბალმოლეკულური პოლიპეპტიდი – პოლიუბიქვიტინი, რაც მათი დეგრადაციის აუცილებლობაზე ერთგვარ მაუწყებელ ნიშანს წარმოადგენს. უბიქვიტინიზებული პროტეინები უკავშირდება ე.წ. *დიდ პროტეაზულ (მულტიპროტეაზულ) კატალიზურ კომპლექსს* – კონსტიტუციურ ***პროტეასომებს***, რომელიც ოთხი რგოლისგან შემდგარ ცილინდრულ სტრუქტურას ქმნის. თითოეული რგოლი 7 სუბერთეულისგან შედგება. იმუნური პროცესების დროს პროდუცირებული γ-ინტერფერონის ზეგავლენით კონსტიტუციური პროტეასომები იმუნოპროტეასომებად გარდაიქმნებიან, რომელთაც ფართო სპექტრის პროტეოლიზური აქტივობა ახასიათებთ. ამ დროს პროტეასომებში ადგილი აქვს სუბერთეულების 3 კონსტიტუციური ანალოგის ჩანაცვლებას γ-ინტერფერონით ინდუცირებული სუბერთეულებით. **იმუნოპროტეასომებისთვის** დამახასიათებელი სუბერთეულების 3 ვარიანტიდან 2 პოლიმორფული ცილა – ***LMP2*** (b1i) ანუ ***RING12*** და ***LMP7*** (b5i) ანუ ***RING10*** კოდირდება MHC II კლასის რეგიონში განლაგებული გენების მიერ (LMP – **Large Multifunctional Protease**/ RING – Really Interesting New Genes). მესამე არაპოლიმორფული სუბერთეული აღინიშნება ***MECL1*** (b2i) აკრონიმით. იმუნოპროტეასომებთან დაკავშირებული უბიქვიტინიზებული ციტოზოლური წარმოშობის ანტიგენური პროტეინები დახლეჩვას განიცდიან, რის შემდეგაც ისინი ციტოზოლიდან ენდოპლაზმურ ბადეში იწყებენ გადანაცვლებას. აქ მათი გადასვლა არ მოხდებოდა, რომ არა ***TAP1*** და ***TAP2*** (TAP - Transporters Associated with antigen Processing) მოლეკულებისგან შექმნილი ჰეტეროდიმერული კომპლექსი, რომელიც ენდოპლაზმური რეტიკულუმის (ER) მემბრანაშია ჩაშენებული. მათ კოდირებას MHC II კლასის რეგიონში განლაგებული გენები აწარმოებენ. TAP1/ TAP2 ჰეტეროდიმერის („პეპტიდური ტუმბო") ჰიდროფობური უბნები რეტიკულუმის მხარესაა ორიენტირებული, ხოლო მისი ATP-დამაკავშირებელი დომენი, ციტოზოლისკენაა მიმართული. სწორედ მათი წყალობით ტრანსპორტირდებიან იმუნოპტოტეასომებიდან გამოსული პეპტიდური ფრაგმენტები ენდოპლაზმური ბადის შიდა მხარეს, სადაც ხვდებიან და უკავშირდებიან ახლად ფორმირებულ MHC I კლასის მოლეკულებს, რომლებიც მანამადე სწორი კონფორმაციის მიღების/ ფოლდინგის და მისი სტაბილიზების მიზნით ე.წ. ***შაპერონების*** (ინგლ. Shaperon - თანამგზავრი, გამცილებელი) ზემოქმედებას ექვემდებარენიან. ახლად სინთეზირებული MHC I კლასის **α**-ჯაჭვი თავიდან კავშირში შედის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანულ პროტეინთან – ***კალნექსინთან***, რომელიც მის ნაწილობრივ ფოლდინგს უზრუნველყოფს. **α**-ჯაჭვთან β_2-მიკროგლობულინის (β_2**m**) შეერთებისას კალნექსინთან კავშირი დისოციაციას განიცდის, ხოლო თავად **α** β_2**m** კომპლექსი კონფორმაციის შემდგომი სრულყოფისთვის ჯერ ***Erp57-კალრეტიკულინურ კომპლექსს*** უკავშირდება, შემდეგ კი TAP1-ასოცირებულ ცილა ***ტაპაზინს***. კონფორმაციის სტაბილიზების პროცესში მყოფ MHC I მოლეკულას უერთდება პეპტიდური ფრაგმენტი, რომელიც მისი სტრუქტურის საბოლოო სრულყოფას განაპირობებს [6,7,15,16,21,31,39,40,47,48,52,53,54,58, 60,62,63].



ჩვეულებრივ MHC I მოლეკულები პეპტიდურ ფრაგმენტებთან მიმართებაში ჭარბად იმყოფებიან უჯრედში. ამიტომაც ვირუსული ინფექციების დროს ვირუსული პეპტიდები საკმაოდ სწრაფად წარდგინდებიან უჯრედის ზედაპირზე MHC I მოლეკულებთან კომპლექსში. MHC I მოლეკულასთან ანტიგენური ფრაგმენტის დაკავშირების შემდეგ, შაპერონები ჩამოცილდებიან მას, ხოლო წარმოქმნილი კომპლექსი გოლჯის აპარატში გადაინაცვლებს. მოგვიანებით გოლჯის აპარატს გამოეყოფა *„კონსტიტუციური სეკრეტორული ვეზიკულები"* მათში არსებული MHC I მოლეკულა-პეპტიდური ფრაგმენტის კომპლექსით, რომელიც უჯრედის მემბრანისკენ მიემართება და მისი შემადგენელი ნაწილი ხდება.

განსხვავებული მექანიზმით ხორციელდება ეგზოგენური წარმოშობის პეპტიდების პროცესინგი/ გადამუშავება, რომელთა პრეზენტაციას/წარდგენას ჩვეულებრივ MHC II მოლეკულები ახდენენ (სურ.7). ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ ანტიგენების ენდოციტოზის/ ფაგოციტოზის შემდეგ, რასაც ადგილი აქვს გარკვეულ პატერნ-ამომცნობ რეცეპტორებთან – **PRR** (მაგ. Scavenjer receptors) მათი დაკავშირებისას, ისინი უჯრედის შიგნით მყავე ენდოსომებსა თუ ფაგოსომებში ექვემდებარებიან ფერმენტულ ჰიდროლიზს. ამავე დროს, ენდოპლაზმურ ბადეში მიმდინარეობს დასინთეზებული MHC II მოლეკულების α და β ჯაჭვების დიმერიზაციის და სწორი კონფორმაციის ფორმირების პროცესი. ცნობილია, რომ მათ ფოლდინგსა და კონფორმაციის სტაბილიზებაში მონაწილეობას ღებულობენ შაპერონები – *კალნექსინი* და *ინვარიანტული პეპტიდი* - Ii (γ - ჯაჭვი ანუ CD74).



სწორედ კალნექსინი უზრუნველყოფს α β Ii კომპლექსის სტაბილიზებას ენდოპლაზმურ ბადეში, რის შემდეგაც იგი მას ჩამოსცილდება. ახლად წარმოქმნილ MHC II ჰეტეროდიმერს Ii-ჯაჭვი პეპტიდ-დამაკავშირებელ ღარს უხშობს, რითაც მას იცავს ენდოპლაზმურ ბადეში უხვად არსებული პეპტიდების შემთხვევითი დაკავშირებისგან. Ii-ჯაჭვი, რომელიც ტრანსმემბრანული ცილაა, MHC II ჰეტეროდიმერს გადაანაცვლებს გოლჯის აპარატში, რომელსაც მოგვიანებით სპეციალიზებული ეგზოციტური ვეზიკულის – ***MIIC*** (MHC class II enriched Compartments) სახით გამოეყოფა. MIIC ვეზიკულა შემდგომ შეერწყმება ადრეულ ენდოსომას/ფაგოსომას, რომელშიც დასაკავშირებლად გამზადებული ეგზოგენური ანტიგენის პეპტიდური ფრაგმენტებია ფორმირებული.

ჩამოყალიბებულ გვიან ენდოციტურ ვეზიკულაში არსებული ფერმენტი – ***კატეპსინი S*** ანხორციელებს β Ii კომპლექსიდან ინვარიანტული პეპტიდის ჩამოხლეჩის კატალიზს, რაშიც

მას მას ხელს უწყობს შიგთავსის მჟავე გარემო. მისი ინჰიბიტორია *ცისტატინი C*, რომლის დონე APC-ს აქტივირებასთან ერთად კლებულობს. ინვარიანტული პეპტიდის გახლეჩის შემდეგ ნ β ჰეტეროდიმერის ფოსოში რჩება მისი მცირე ფრაგმენტი – ***CLIP*** (CLass II associated Invariant chain Peptide), რომელიც ლიზოსომაში მყოფ ანტიგენურ ფრაგმენტებს ანტიგენ-დამაკავშირებელ უბანში მოთავსების საშუალებას არ აძლევს. ***CLIP*** მოცილების პროცესში აქტიურ მონაწილეობას ღებულობს არაპოლიმორფული ***MHC-DM*** ჰეტეროდიმერული მოლეკულები, რომელთაც არ ახასიათებთ Ii ურთიერთქმედების უნარი, თუმცა მჭიდროდ იკავშირებენ ***CLIP-ს***, რითაც გზას უხსნიან ანტიგენურ ფრაგმენტებს MHC II-თან დაკავშირებისთვის. დიდი მნიშვნელობა აქვს ვეზიკულებში მჟავე გარემოს არსებობას, ვინაიდან მისი გავლენით აქტიურდებიან პროტეინაზები, რომლებიც ახდენენ MHC II-ს ღრმულში პეპტიდების მოუთავსებელი ნაწილების ჩამოხლეჩას. ანტიგენური ფრაგმენტების MHC II მოლეკულებთან დაკავშირების პროცესში ვეზიკულა მიემართება პლაზმურ მემბრანისკენ და მასთან შერწყმის შემდეგ მისი შემადგენელი ნაწილი ხდება [6,7,15,16,21,31,39, 40,47,48,52,53,54,58,60,62,63].

აღსანიშნავია, რომ დენდრიტული უჯრედები თავიანთ მემბრანაზე ექსპრესირებულ MHC II მოლეკულაში უფრო დიდი ზომის პეპტიდურ ფრაგმენტს განათავსებს, ვიდრე მაკროფაგები და B-ლიმფოციტები. როგორც სჩანს, ეს მათი ენდოსომების/ფაგოლიზოსომების განსხვავებულ პროტეოლიზურ აქტივობას უნდა უკავშირდებოდეს [48,49,52,62].

ცნობილია ანტიგენის **ჯვარედინი პრეზენტაციის გზა**, როდესაც ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედის (დენდრიტული უჯრედები და მაკროფაგები) მიერ ენდოციტირებული/ფაგოციტირებული ანტიგენი ერთვება ენდოგენური ანტიგენის პროცესინგის მექანიზმში და შესაბამისად ექსპრესირდება არა MHC II მოლეკულების კომპლექსში, არამედ MHC I მოლეკულის საშუალებით. ჯვარედინი პრეზენტაციის გზის იმუნობიოლოგიურ მნიშვნელობა განსაკუთრებით კარგად სჩანს ისეთი ვირუსული ინფექციების დროს, როდესაც ვირუსს არ ახასიათებს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებში რეპლიკაციის უნარი ან ინფიცირების შემთხვევაში სწრაფად იწვევს მის სიკვდილს. ასეთ ვითარებაში არაინფიცირებული ანტიგენწარმდგენი უჯრედის მიერ ენდოციტირებული/ შთანთქმული ვირუსული ანტიგენები პრეზენტირდებიან MHC I მოლეკულების კომპლექსში და განაპირობებენ ვირუსისადმი სპეციფიკური CD8/T-ციტოტოქსიკური ეფექტორული პოპულაციის მომწიფებასა და აქტივაციას. უახლესი მონაცემების თანახმად, ჯვარედინ პრეზენტაციას ექვემდებარებიან ის ეგზოგენური ანტიგენები, რომლებიც განსაზღვრულ პატერნ-ამომცნობ რეცეპტორებთან – PRR (მაგ.CD206) დაკავშირების შემდეგ ხვდებიან ნეიტრალურ ენდოსომებში. ნეიტრალური ენდოსომები კი, განსხვავებით მჟავე ენდოსომებისგან, ანტიგენების ჯვარედინი პრეზენტაციის წყაროს წარმოადგენენ [7,58,62,63].

საინტერესოა ისიც, რომ ინფექციური პროცესის დროსაც კი უჯრედების ზედაპირზე MHC (I და II) მოლეკულების მხოლოდ 10 %-მდე ახდენს უცხო ფრაგმენტების ექსპრესიას, დანარჩენი ნაწილი კი „საკუთარი" პეპტიდების წარდგენას ანხორციელებენ. პრეზენტირებული MHC-პეპტიდის კომპლექსი ანტიგენწარმდგენი უჯრედის ზედაპირზე რამდენიმე კვირის განმავლობაში ყოვნდება, რაც საშუალებას აძლევს მუდმივ ცირკულაციაში მყოფ ეპიტოპისადმი სპეციფიკურ არაიმუნურ T-ლიმფოციტებს პერიოდულად ამოიცნონ წარდგენილი ლიგანდი და განიცადონ ანტიგენდამოკიდებული დიფერენცირება ეფექტორულ და მეხსიერების იმუნურ უჯრედებად. ყოველი წარდგენილი იმუნოდომინანტური პეპტიდი, T-ლიმფოციტების პოპულაციის მხოლოდ 0,01% გააქტივებას უზრუნველყოფს, განსხვავებით სუპერანტიგენებისგან, რომლებიც 2-20% გააქტივებას განაპირობებს. სუპერანტიგენები მიკრობული წარმოშობის სპეციალიზებული პათოგენური ცილებია, რომლებიც პროცესინგს არ ექვემდებარებიან და T-ლიმფოციტებს წარუდგებიან MHC II მოლეკულების გარე ნაწილთან (α_1 დომენთან) არასპეციფიკური დაკავშირების გზით. ასეთი სახით წარდგენილი სუპერანტიგენი, ახდენს T-ლიმფოციტების პოლიკლონურ გააქტივებას, უკავშირდება რა განსაზღვრული სპეციფიკურობის Vβ-დომენს მემბრანაზე ექსპრესირებულ T-უჯრედულ რეცეპტორზე (TCR). T-ლიმფოციტების პოლიკლონურ გააქტივებას მოჰყვება მათ მიერ პროანთებითი ციტოკინების ინტენსიური პროდუქცია და შედეგად ე.წ. ციტოკინური შოკის განვითარება [7,48,5258,62,63].

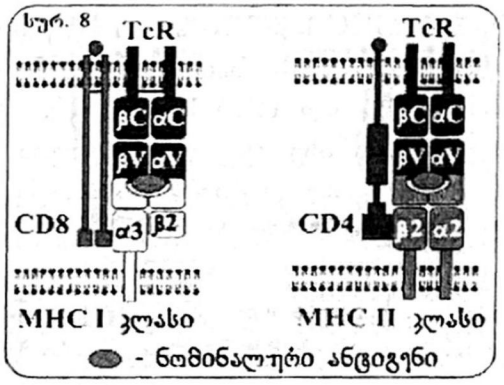
ბოლო პერიოდში მეცნიერთა დიდ ყურადღებას იპყრობს, ე.წ. ***MHC I-ის მსგავსი გენების*** არსებობა, რომელთა ერთ-ერთ პატარა ოჯახს ***CD1*** მოლეკულები შეადგენენ. პროტეინული აგებულების მიხედვით ისინი MHC I-კლასის მოლეკულების მსგავსი სტრუქტურით ხასიათდებიან

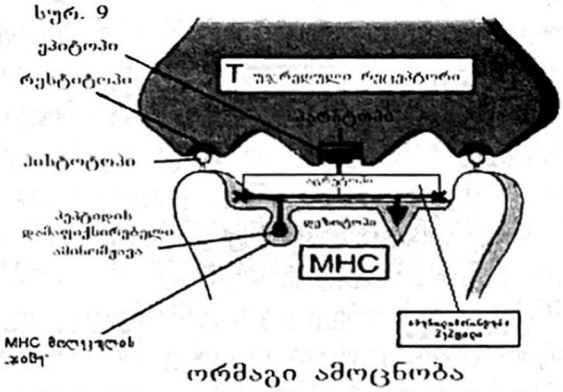
და მათგან ღრმა ანტიგენ-დამაკავშირებელი ფოსოს არსებობით გამოირჩევიან, რომელიც ჰიდროფობული ლიგანდებისადმი ავლენს სწრაფვას. ამდენად, თუ კლასიკური MHC I მოლეკულები $CD8^+$/T-ლიმფოციტებს მხოლოდ პროტეინულ ანტიგენს წარუდგენს, მათგან განსხვავებით CD1 მოლეკულების საშუალებით ხორციელდება ლიპიდური და გლიკოლიპიდური ანტიგენების პრეზენტაცია, რომლებიც მიკრობთა კონსტიტუციურ სტრუქტურებს წარმოადგენენ. გამომდინარე აქედან, ნათელი ხდება, რომ ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ადრეული პრე-იმუნური პასუხის ინდუქციაში. მიუხედავად იმისა, რომ CD1 სტრუქტურულად ემსგავსება MHC I მოლეკულას, ფუნქციურად MHC II-ს მოგვაგონებს, რადგანაც იგი ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში ყოვნდება არა TAP-თან ასოცირებული სახით, არამედ გადაადგილდება ვეზიკულებში (ენდოსომებში ან ლიზოსომებში), სადაც საკუთარ ლიგანდს უკავშირდება. ადამიანში შესწავლილია 5 CD1 გენი (CD1 – a, b, c, d, e, რომელებიც I ქრომოსომაში ლოკალიზდებიან), ხოლო თაგვში 2 (CD1d1 და CD1d2). CD1 მოლეკულები ექსპრესირდებიან დენდრიტულ უჯრედებზე, მონოციტებზე, ზოგიერთ თიმოციტზე, B-ლიმფოციტებზე და ნაწლავების ეპითელური უჯრედებზე. CD1 მოლეკულებით წარდგენილი ანტიგენის ამოცნობას ორმაგად ნეგატიური ($CD4^-$/$CD8^-$) T-ლიმფოციტები ანხორციელებენ (მათ შორისაა NK-T და T-γδ ლიმფოციტების გარკვეული ქვეპოპულაციები) [42,48,49,52,58].

მიმოხილული ინფორმაციის შემდეგ იბადება კითხვა, თუ რისთვისაა საჭირო ანტიგენური ფრაგმენტების MHC მოლეკულების კომპლექსში წარდგენა?

T-ლიმფოციტებს „ანტიგენური ინფორმაციის" ამოცნობა სხვაგვარად არ ძალუძთ. ანტიგენის ამოცნობისთვის საჭიროა იგი წარდგენილი იყოს საკუთარი MHC მოლეკულების კომპლექსში, ე.ი. ამ დროს ადგილი აქვს სინგენურ უჯრედშორის კოოპერაციას, რაც იმაში გამოიხატება, რომ ანტიგენის წარმდგენი და ანტიგენის ამომცნობი უჯრედები გენეტიკურად იდენტურნი არიან და MHC-ის ერთნაირი ალელური მოლეკულების ექსპრესიას ახდენენ. MHC- მოლეკულაში განთავსებულ ანტიგენურ ეპიტოპს TCR-ის პარატოპი უკავშირდება, ხოლო MHC-ს კი T-ლიმფოციტის კორეცეპტორული მოლეკულა (MHC I-ის შემთხვევაში CD8, MHC II-ის შემთხვევაში CD4) და თავად TCR-ის განაპირა მონაკვეთი – რესტიტოპი (სურ. 8) [7,14,15,21,24,26,27,29,39, 40,48,49,52,53,58,60-63].

ამ დროს ხდება, როგორც „საკუთარი", ისე „უცხო" სტრუქტურის ამოცნობა. უჯრედშორისი ურთიერთქმედების აღწერილი მოვლენა *ორმაგი ამოცნობის* ანუ *გენეტიკური რესტრიქციის (გენეტიკური შეზღუდვის; MHC რესტრიქციის; რესტრიქცია ჰაპლოტიპის მიხედვით)* სახელით არის ცნობილი (სურ. 9). იგი 1972 წელს იქნა აღმოჩენილი პიტერ დოჰერტის /Peter C. Doherty/ (ავსტრალია, ა.შ.შ.) და როლფ ზინკერნაგელის /Rolf M. Zinkernagel/ (შვეიცარია) მიერ, რაშიც მათ 1996 წელს ნობელის პრემია დაიმსახურეს.

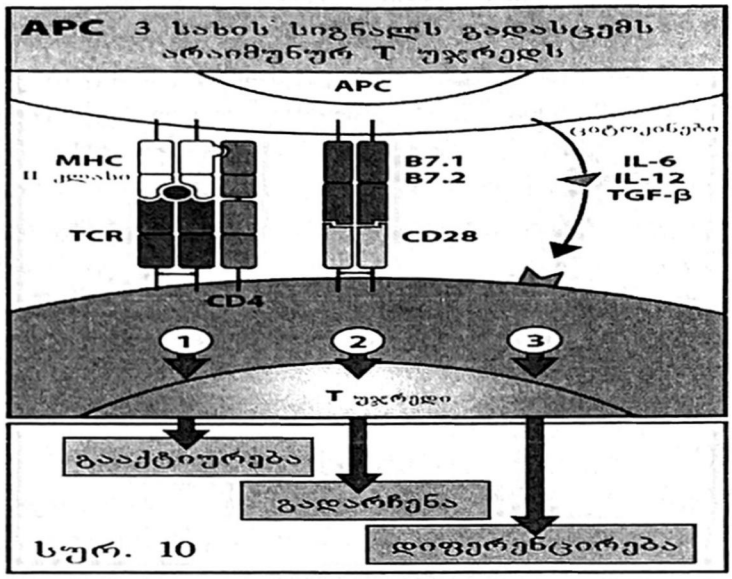




ორმაგი ამოცნობა

ორმაგი ამოცნობის მოვლენას დიდი მნიშვნელობა აქვს იმუნური პასუხის ინდუქციის და მისი რეალიზაციის პროცესში. იმუნური პასუხის ინდუქციას ადგილი აქვს პერიფერიულ ლიმფოიდურ ორგანოებში, სადაც გარდა რესტრიქციაში მონაწილე მოლეკულებისა, მეტად აუცილებელია კოოპერაციაში მყოფ უჯრედებზე ექსპრესირებული კომასტიმულირებელი მოლეკულების ურთიერთქმედებაც (CD80/CD86:CD28; CD40:CD40L/CD154/ და სხვ.) (სურ. 10). ამგვარი კოოპერაციის შემდეგ, არაიმუნურ (naïve T cell) T-ლიმფოციტს (CD4 Th0 ან/და CD8 Tc0)

შეუძლია შემდგომი მომწიფება განიცადოს და იმუნურ/პრიმირებულ (armed T cell) მდგომარეობაში გადავიდეს. თავად იმუნურ/ეფექტორულ T-ლიმფოციტებს (Th1;Th2; Tc1;Tc2) შესწევთ იმუნური პასუხის რეალიზების უნარი, რასაც დაზიანების კერებში ანხორციელებენ და ამისთვის კომასტიმულირებელი მოლეკულების მონაწილეობას აღარ საჭიროებენ (საკმარისია სამიზნე უჯრედების ორმაგი ამოცნობა) [6,39,40,48,49,52,53,58,60].



სურ. 10

ამრიგად, MHC ანტიგენების ნაკრები განსაზღვრავს ინდივიდის იმუნური პასუხის ხასიათსა და ინტენსივობას, ვინაიდან მისი პროტეინები მონაწილეობენ იმ სტრუქტურების ფორმირებაში, რომლებიც ეგზოგენური და ენდოგენური ანტიგენებისადმი მიმართული T-უჯრედული რეცეპტორების მიერ ამოიცნობიან. იმუნური პასუხის ძალა, ხანგრძლივობა და ამ დროს ფორმირებული T-ლიმფოციტების სუბპოპულაციების (Th1/Th2/Th17; Tc1/Tc2) ხასიათი იმაზეა დამოკიდებული,თუ რომელ MHC მოლეკულასთან ასოცირდება ენდოგენური და ეგზოგენური ანტიგენის სექვენს-დეტერმინანტები. სხვაგვარად, რომ ვთქვათ, MHC მოლეკულებს თავიანთი სტრუქტურული თავისებურებების საფუძველზე შეუძლიათ განსაზღვრული მიმართულებით შეცვალონ იმუნური პასუხი. რაც შეეხება T-ლიმფოციტების აქტივირების დონეს, იგი იმაზეა დამოკიდებული, თუ კერძოდ რომელი MHC ალელის კონტექსტში მოხდება ანტიგენის წარდგენა.

ამგვარად, საუბარია იმუნოკომპეტენტური უჯრედების სხვადასხვა სპეციფიკურობის სუბპოპულაციების აქტივობის კონტროლზე, რომელიც MHC სისტემასთანაა ასოცირებული, რაც არსებითად აისახება იმუნური პასუხის საბოლოო დონეზე, ე.ი. იმუნური პასუხის ხარისხსა და ეფექტურობაზე. გამომდინარე აქედან, შეიძლება ითქვას, რომ MHC-ს გენები სპეციფიკური იმუნური პასუხის გენეტიკურ კონტროლთან ერთად, იმუნური პასუხის ხარისხის კონტროლსაც ანხორციელებენ. დღეისთვის კარგადაა ცნობილი, რომ ცალკეულ HLA-სპეციფიკურობებსა და იმუნური სტატუსის (როგორც არასპეციფიკური რეზისტენტობის, ისე ადაპტური იმუნური პასუხის) ამა თუ იმ მაჩვენებლებს შორის დადებითი და უარყოფითი ასოციაციები არსებობს. ამასთან, HLA-თან ასოცირებული იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები შეიძლება განსხვავებული იყოს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში [8,30,49,58,62].

MHC სისტემის ირგვლივ ჩატარებული კვლევები დღეისათვის იძლევა იმის შესაძლებლობას, რომ წინასწარ განვსაზღვროთ, თუ როგორი პირველადი სტრუქტურის მქონე ანტიგენური პეპტიდების წარდგენა შეუძლია კონკრეტულ HLA მოლეკულას. გამომდინარე აქედან, თუ გვეცოდინება ინდივიდის HLA გენოტიპი, კომპიუტერული მოდელირების გამოყენებით წინასწარ შევძლებთ ამა თუ იმ ანტიგენზე (ინფექციური აგენტი, ვაქცინა) ორგანიზმის იმუნური პასუხის გაცემის პოტენციის შეფასებას. პრობლემისადმი ამგვარი მიდგომა, კი მომავალში ვაქცინაციისადმი ინდივიდუალიზაციის შესაძლებლობას და გაცილებით ეფექტური შედეგების მიღების საშუალებას მოგვცემს [7,27,30,58].

ბოლო პერიოდებში, HLA-ანტიგენების შესწავლა დიდ ინტერესს იწვევს კლინიცისტებში, იმდენად რამდენადაც სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციებია აღმოჩენილი გარკვეული HLA

ანტიგენების არსებობასა და განსაზღვრული დაავადებებისადმი მიდრეკილებას (შედარებითი რისკს) შორის. ცნობილი გახდა, რომ ალელების მხოლოდ ნაწილი არის ასოცირებული დაავადებებთან და პათოლოგიებთან ასოცირებული ამ ალელების სიხშირე მნიშვნელოვნად ცვალებადობს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. აღსანიშნავია, რომ ნოზოლოგიები, რომლებთანაც ასოცირებულია HLA-ს ალელები, არ წარმოადგენენ მონოგენურ პათოლოგიებს და მათ ჩვეულებრივ მულტიფაქტორული ბუნება გააჩნიათ. ამგვარად, ეჭვსგარეშეა, რომ MHC-ანტიგენების ტიპირებას განსაკუთრებული პროგნოზული მნიშვნელობა გააჩნია კონსტიტუციური წინასწარგანწყობის შესაფასებლად, უკიდურეს შემთხვევაში იმ დაავადებებისადმი მაინც, რომელთა განვითარებაშიც იმუნოლოგიური მექანიზმებიც მონაწილეობენ [16,19,30,31,39,40,44,48,58,61,62,63].

ძალზედ საინტერესოა მონაცემები, რომლის თანახმადაც MHC სისტემა არსებით როლს თამაშობს რეპროდუქციაში. ეს ინფორმაცია დაახლოებით სამი ათეული წლის წინ გამოჩნდა და მეცნიერთა მხრიდან სულ უფრო და უფრო დიდ ინტერესს იმსახურებს. ნაჩვენები იყო, რომ სუნის შეგრძნების განსხვავებული უნარი თაგვებში H-2 ლოკუსთან არის დაკავშირებული. ექსპერიმენტებში გენეტიკურად იდენტურ (კონგენური H-2 ლოკუსის მიმართ, ე.ი. გენეტიკურად ერთგვაროვანი ყველა მიმართებაში, გარდა H-2 ლოკუსისა) თაგვებს შეეძლოთ ერთმანეთის სუნში განსხვავების აღმოჩენა. კვლევებმა აჩვენა, რომ თაგვები ამჯობინებენ იმ წყვილთან შეჯვარებას, რომელიც განსხვავებულია H-2 ლოკუსით. H-2 ლოკუსი (შესაძლოა ადამიანის HLA-ლოკუსიც) როგორც სჩანს, ძირითად გენეტიკურ დეტერმინანტას წარმოადგენს, რომელიც ყოველი ინდივიდისთვის დამახასითებელი სუნის არსებობას უზრუნველყოფს [30,46,47,51,62].

თაგვები და ვირთხები ნათესავებს შორის ამოიცნობენ თავიანთ სექსუალურ პარტნიორებს და სწორედ MHC მოლეკულების საშუალებით ანხორციელებენ დიფერენცირებას მათ შორის. ამასთან ისინი „დიფერენცირებას" ახდენენ სხვა ცხოველების არა მარტო MHC I-კლასის მოლეკულების დონეზე, არამედ წერტილოვანი მუტაციებსაც კი აფიქსირებენ ამ მოლეკულებში. დღეისთვის დადგენილია, რომ ძუძუმწოვრების MHC-სისტემა შეიცავს გენებს, რომლებიც ახდენენ ფერომონებისადმი ყნოსვის რეცეპტორების კოდირებას. ცნობილია, რომ თაგვის, მსხვილი რქიანი პირუტყვის და ღორების MHC I კლასის რეგიონი შეიცავს მინიმუმ 4 გენს, რომლებიც ოლფაქტორულ რეცეპტორებს აკოდირებს. ამგვარად, MHC გენოტიპი ალელ-სპეციფიკური სახით ზემოქმედებს ინდივიდის სუნის აღქმაზე და შეწყვილებისას უპირატესი არჩევანის გაკეთების შესაძლებლობას იძლევა [51,62].

ცხოველებში MHC სისტემის მოცემული ფუნქცია პოპულაციაში ცხოველთა ინბრიდინგის (ჰომოზიგოტური გენეტიკური სტრუქტურის) შემცირებას ემსახურება, რაც ორგანიზმების გენეტიკური მრავალფეროვნების ზრდას განაპირობებს.

ამგვარად, საკუთარი MHC I კლასის ანტიგენების ანალოგიური მოლეკულების არსებობა ერთგვარ ტაბუს წარმოადგენს ცხოველებს შორის სექსუალური კონტაქტისთვის.

ცალკეული შრომები HLA-ს მნიშვნელობაზე მიგვითითებენ ადამიანთა დაწყვილებაშიც. თუმცა, სავესებით ცხადია, რომ ადამიანის ყნოსვითი შესაძლებლობანი გაცილებით სუსტია ცხოველისაზე. თანაც ადამიანებში წყვილების შერჩევა მრავალ გარეშე ფაქტორებზეც (ფსიქოლოგიური, სოციალური, ტრადიციული, ეროვნული, რელიგიური და სხვა) არის დამოკიდებული [30,46,47,51].

თუმცა HLA-ს როლი ადამიანთა გამრავლების საწყის ეტაპზე ძნელი შესამჩნევია, იგი მშვენივრად ვლინდება მოგვიანებით, მაშინ როცა, მეუღლეები HLA - შეთავსებადია/იდენტურია. თანდათან ნათელი ხდება, რომ ადამიანშიც HLA-სისტემა ქმნის ისეთ პირობებს, რომელიც ხელს უშლის HLA-ჰომოზიგოტი შთამომავლობის წარმოშობას. ცნობილია, რომ HLA-ჰომოზიგოტურ ინდივიდებს მთელი რიგი დაავადებების განვითარების მომატებული რისკი გააჩნიათ. აღსანიშნავია, რომ ორსულობის სხვადასხვა ეტაპზე არასასურველი შედეგები შეიძლება გამოვლინდეს „არასრული" HLA-შეთავსების (მინიმუმ 3 HLA ალელით მაინც) დროსაც კი.

ერთ-ერთი გინეკოლოგიური პათოლოგია, სადაც ვლინდება დედისა და ნაყოფის HLA-შეთავსების არასასურველი როლი, წარმოადგენს *იდიოპათიკური აბორტი.* იგი მრავალჯერადი აბორტებით ხასიათდება იმ ქალებში, რომელთა ყოველმხრივი გამოკვლევა არანაირი მიზეზის შემჩნევის საშუალებას არ იძლევა. აღსანიშნევია, რომ ასეთი ქალების დიდ ნაწილს ახალ წყვილთან ნორმალური ორსულობა აქვს.

მეორე გინეკოლოგიური პათოლოგია, რომლის დროსაც HLA-ანტიგენების როლი ვლინდება რეპროდუქციაში, წარმოადგენს ე.წ. *ვადაგადაცილებული ორსულობა*. ვადაგადასული ორსულობის მქონე ქალების ორგანიზმში, ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის ქალებისგან განსხვავებით საერთოდ არ არსებობს ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები, რომელთა აქტივობა მიმართული იქნებოდა მეუღლის უჯრედების მიმართ. ამასთან, შემთხვევათა მნიშვნელოვან ნაწილში დადგენილი იყო მეუღლეთა შეთავსებადობა HLA-ანტიგენებისადმი. ამდენად, მეუღლეთა შეთავსებადობა, რომელსაც რიგ შემთხვევაში დედასა და ნაყოფს შორის HLA-შეთავსებამდე მივყავართ, T-ეფექტორებს აქტივირების უფლებას არ აძლევს, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობენ ფიზიოლოგიური მშობიარობის პროცესსი [16,30,41,46,47].

MHC სისტემისთვის მაღალი სიხშირის პოლიმორფიზმია დამახასიათებელი, რაც პოპულაციაში ერთსახელოვანი გენების მრავალი ალელის არსებობაში გამოიხატება. ამგვარად, MHC მოლეკულების პოლიმორფიზმი ადამიანების და ცხოველების პოპულაციების დონეზე ვლინდება. MHC ცალკეული ლოკუსებისთვის ასეულზე მეტი ალელური ვარანტია ცნობილი. რაც შეეხება ცალკეულ ინდივიდებს, მათ შეიძლება ჰქონდეთ MHC თითოეული გენის არა უმეტეს ორი სახესხვაობა. თუმცა სხვადასხვა ინდივიდებს განსხვავებული ალელები გააჩნიათ. MHC სისტემის პოლიმორფიზმი მნიშვნელოვან და შესაძლოა განმსაზღვრელ ზემოქმედებასაც კი ახდენს მოცემული სახეობის ორგანიზმთა ბიოლოგიურ სტაბილურობაზე. ამის ისტორიულ მტკიცებულებას წარმოადგენს ზოგიერთი ერის თითქმის სრული ამოჟლეტა (მაგ. ამერიკელი ინდიელებისა ამერიკის აღმოჩენის პერიოდში), რომლებიც როგორც დღეისთვისაა ცნობილი, სხვა ეთნიკურ ჯგუფებთან შედარებით HLA-სისტემის მეტად დაბალ პოლიმორფიზმს ფლობდნენ. MHC-ს ყოველი კონკრეტული ვარიანტი პოპულაციაში განმტკიცებას ბუნებრივი გადარჩევის ზემოქმედებით განიცდის. ამის შედეგად, ყოველი ინდივიდი შეგუებული აღმოჩნდება მიკრობთა რეგიონული სახეობების და შტამების მიმართ, რომელთაგან დაცვაზეც MHC-ს გადარჩევა მიდიოდა მათ წინაპრებში [8,16,20, 26-28,3048,51,52,54,58].

აღსანიშნავია, რომ ალელურ ფორმებს შორის არსებული განსხვავება უპირატესად ანტიგენდამაკავშირებელ ზონებსა და მასთან ახლოს მყოფ უბნებს ეხება, რაც იმას განაპირობებს, რომ სხვადასხვა ალელური მოლეკულები ცილოვანი ანტიგენის სხვადასხვა პეპტიდურ ფრაგმენტებს იკავშირებენ. ამის შედეგად იზრდება იმუნური სისტემისადმი წარდგენილი თითოეული პათოგენის ანტიგენთა რაოდენობა, რაც უფრო ძლიერ და ეფექტურ – *პოლისპეციფიკურ/პოლიკლონურ* იმუნურ პასუხს განაპირობებს. ამასთან, გლობალური თვალსაზრისით არაა აუცილებელი, რომ ყველა ინდივიდმა სრულფასოვნად ამოიცნოს ცილოვანი პეპტიდების მთელი სპექტრი – ბუნებაში არსებული ყველა შესაძლო ვარიანტი, მაგრამ პოპულაციისთვის საერთო ჯაჭში ასეთი აუცილებლობა MHC-ს ნაკრების მრავალფეროვნებითაა გარანტირებული. გამომდინარე აქედან, პოპულაციაში თუ ერთი არა, მეორე ინდივიდის ორგანიზმი შესძლებს T-ლიმფოციტებისადმი საკუთარი MHC-ს ვარიანტით ამა თუ იმ მიკრობის (მათ შორის ახლად წარმოშობილი) ანტიგენთა წარდგენას. ასეთ შემთხვევაში მართალია ცალკეული ინდივიდები ინფექციას ვერ აღუდგებიან და დაიღუპებიან, მაგრამ სახეობა აუცილებლად გადარჩება [8,26,27,30,47,48,51,58,61,63].

ამრიგად, MHC-სისტემა წარმოადგენს ახლო შეჭიდული გენების კომპლექსს, რომლებიც აკონტროლებენ მეტად მრავალფეროვანი ფუნქციების შესრულებას. მათი პროდუქტები მონაწილეობას ღებულობენ უჯრედშორისი კოოპერაციის მოვლენებში, რასაც ადგილი აქვს იმუნოლოგიური პროცესების თითქმის ყველა საფეხურზე – განსაზღვრავენ იმუნური პასუხის ძალასა და ხარისხს; ერთადერთ დაბრკოლებას წარმოადგენენ ქსოვილებისა და ორგანოების ტრანსპლანტაციის დროს; გარკვეულ მონაწილეობას ღებულობენ ადამიანებისა და ცხოველების შეწყვილებასა და რეპრდუქციაში. მისი ცალკეული ვარიანტები ასოციაციაში იმყოფებიან გარკვეულ პათოლოგიებთან.

MHC-გენების სისტემა 3 რეგიონისგან შედგება, რომლებიც ცნობილია MHC-I, II და III კლასის სახელწოდებით. MHC-I და II კლასის გენები ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინული რეცეპტორების კოდირებას ანხორციელებენ. MHC-I კლასის მოლეკულები ყველა ბირთვიანი უჯრედის მემბრანაზე ექსპრესირდება, MHC-II კლასის მოლეკულების ექსპრესია კი ძირითადად ანტიგენწარმდგენი უჯრედების ვიწრო წრით შემოიფარგლება. MHC-I მოლეკულები უჯრედული წარმოშობის (ენდოგენური) პეპტიდების წარდგენას ახდენენ, მაშინ, როცა MHC-II მოლეკულები ეგზოგენური პეპტიდების პრეზენტაციას ანხორციელებენ. ამდენად, MHC-I კლასის მოლეკულები

მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ვირუსული და უჯრედშიგა ბაქტერიული ინფექციების, ხოლო MHC-II – უჯრედგარე მიკრობული ინფექციების საწინააღმდეგო სპეციფიკური თავდაცვის ინდუქციაში, მობილიზებასა და ფორმირებაში. MHC-I – პეპტიდის კომპლექსის ამოცნობას T-ციტოტოქსიკური უჯრედები აწარმოებენ, რისთვისაც TCR-თან ერთად CD8-კორეცეპტორებს იყენებენ. MHC-II – პეპტიდის კომპლექსის ამოცნობას კი T-ჰელპერები ანხორციელებენ, რაშიც მათ TCR-თან ერთად CD4-კორეცეპტორები ეხმარებიან. სწორედ MHC-I და II მოლეკულების ვარიანტები განაპირობებენ ტრანსპლანტანტის უკუგდებას, რასაც ადგილი აქვს ამ ანტიგენებით შეუთავსებადი გრაფტის გადანერგვისას. MHC-III კლასის გენები ხსნადი პლაზმური ფაქტორების კოდირებას ახდენენ, რომლებსაც საგრძნობლად დიდი წვლილი შეაქვთ იმუნობიოლოგიურ პროცესებში.

MHC-გენეტიკური სისტემისთვის დამახასიათებელია მაღალი პოლიმორფიზმი, პოლიგენია და კოდომინანტობა. პოლიმორფიზმი საშუალებას აძლევს პოპულაციას, რომ წინ აღუდგეს მუდმივ ცვალებადობაში მყოფი პათოგენების მრავალფეროვნებას. შეიძლება თამამად ითქვას, რომ MHC გენების პოლიმორფიზმი აუცილებელია სახეობის გადარჩენისთვის.

შეიძლება ვიწინასწარმეტყველოთ, რომ MHC-სისტემის შესწავლა, რომელმაც უკანასკნელულ პერიოდებში არნახულ მიღწევებამდე მიგვიყვანა, მომავალშიც შესძლებს მეცნიერების მრავალი დარგის გამდიდრებას ახალი მონაცემებით.

ლიტერატურა

1. ბურკაძე გ. – იმუნომორფოლოგია (ნორმა და პათოლოგია)// თბილისი, „სანი", 2001, 30-33, 69-75.
2. კუზნი მ. – ქირურგიული დაავადებები// თბილისი „გაერთიანება ოთხმოცდაათიანელები" 1999, 619-624.
3. რუხაძე რ. – ჰისტოლოგია// თბილისი, „ოაზისი", 2003; 272-279.
4. ჩიქოვანი თ. – იმუნოლოგია (მოკლე კურსი)// თბილისი 2008; 56-63, 85-86, 153, 158, 176-184.
5. Алексеев Л. и др. – Главный комплекс тканевой совместимости человека (HLA) и клиническая трансплантология// Иммунология, 2008 №4, с.237-244.
6. Бережная Н.М.,Чехун В.Ф. – Иммунология опухолевого роста// Киев «Наукова думка», 2005, 69-99.
7. Бурместер Г., Пецутто А. – Наглядная иммунология// М., «Биом. Лаб. знаний», 2007, 23, 46-48, 58-68, 168-176.
8. Болдырева М., Алексеев Л. – HLA и естественный отбор. Гипотеза преимущества функциональной гетерозиготности// Ж. Иммунология, 2006, №3, 172-176.
9. Борисов Л.Б. – Медицинская микробиология, вирусология и иммунология// М., «Мед. информац. агент.», 2002, с258-260, 267, 268-273.
10. Вершигора А.Е. – Общая иммунология// Киев, «Вища-школа» 1990, 306-327.
11. Воробьев А.А. – Микробиология и иммунология// М., «Медицина» 1999, с179-180, 189-190, 227-228.
12. Воробьев А.А, Быков А.С. – Атлас по Медицинской микробиологии, вирусологии и иммунобиологии// М., «Мед.информац. агент.», 2003, с187, 193-195.
13. Воронин Е., и др. – Иммунный статус// М., «Колос-пресс», 2002, с89-92, 119-129.
14. Галактионов В. Г. – Иммунология, М., «РИЦ МДК», 2000, с80-94, 258-282, 282-296, 332-337.
15. Галактионов В. Г. – Эволюционная Иммунология// М., «Академ-книга», 2005, с85-95, 254-257.
16. Дранник Г. – Клиническая иммунология и Аллергология// М., «Мед. информац. агент.», 2003, с128-146, 278-287.
17. Зайчик А., Чурилов Л. – Общая патофизиология// СПб., «ЭЛБИ-СПБ», 2001, т.1, с395-397, 466, 469-470.
18. Земсков А. М. и др. – Клиническая иммунология// М., «Мед. информац. агент.», 1999, с45-47; 237-243.
19. Змушко Е., Белозеров Е., Митин Ю. – Клиническая иммунология (руководство для врачей)// СПб., «Питер», 2001, с99-116, 172, 259.
20. Игнатов П.Е. – Иммунитет и инфекция// М., «Время», с43-52, 73-75.
21. Климов В. и др. – Клиническая иммунология и аллергология// Томск, 2006, с14-19, 155-156.
22. Коротяев А.И, Бабичев С.А. – Медицинская микробиология, иммунология и вирусология// СПб., «Спец. литерат.», 2002, с173-176, 191-192, 211-212.
23. Ломунова М., Голеев В. – Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой// Иммунология, 2007, №1, 50-58.
24. Маянский А. – Лекции по иммунологии// Нижний Новгород, 2005, 48-61.
25. Маянский Н., Маянский А. – Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека// Иммунология, 2006, №1, 43-46.
26. Медуницын Н. В. – Вакцинология// М., «Триада-Х», 1999, с28-31, 47-50.
27. Медуницын Н. В. – Вакцинология// М., «Триада-Х», 2004, с66-68, 88-91, 97-98, 351-352, 354-356.
28. Медуницын Н.В. – Где находится иммунологическая память: роль антигена в поддержании иммунологической памяти// Иммунология, 2001, №6, 19-24.

29. Новиков Д. К. – Медицинская иммунология// Минск, «Вышейщая школа», 2005, с106-107, 110-116, 120-131.
30. Пальцев М., Хаитов Р., Алексеев Л. – Иммуногенетика человека и биобезопасность// М., «Медицина», 2007, 315с.
31.Пастер Е.У. – Імунологія// Київ, «Выща школа» 2005, с177-211, 223-224, 226-23-, 461-466, 476-478, 512.
32. Петров Р.В. – Я или не я. Иммунологические мобили// М., «Молодая гвардия», 1987, с95-139, 147-177.
33. Пинегин Г.Б., Дамбаева С.В. – NK-клетки: свойства и функции// Иммунология, 2007, №2, с105-111.
34. Плейфэр Дж., Чейн Б. – Наглядная иммунология// М., «ГЭОТАР.МЕД.» 2002, с32-33, 40-47, 79.
35. Поздеев О.К. – Медицинская микробиология// М., «ГЭОТАР.МЕД.» 2002, с202, 210.
36. Поли У. – Иммунология// 1987, т. 1, М., «Мир», с31-39.
37. Поли У. – Иммунология// 1988, т. 2, М., «Мир», с240, 288-293.
38. Попов Н.Н., Романова Е.А. – Общая иммунология// Харьков, 2001, с114-129, 168-178.
39. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. – Основы медицинской иммунологии// М., «Мир», 2006, с78-86, 234-253.
40. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. – Иммунология// М., «Мир», 2000, с118-128, 159-167, 247-257, 488-507.
41. Сепиашвили Р.И. – Основы физиологии иммунной системы// М., «Медиц-Здоровье», 2003, с29-38, 186.
42. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. – Физиологические основы функционирования субпопуляции лимфоцитов// Аллергология и иммунология, 2005, т. 6, № 1, 14-22.
43. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. – Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-I// Иммунология, 2006, №1, 46-51.
44. Сизякина Л., Андреева И. – Справочник по клинической иммунологии// Ростов-на-Дону, «Феникс», 2005, 27-34.
45. Соколов Е.И. – Клиническая иммунология// М., «Медицина» 1998, с14-15, 42-45, 93-95.
46. Тетруашвили Н. – Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше// Иммунология, 2008, №2, 124-129.
47. Хаитов Р., Алексеев Л. – Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека// Иммунология, 2001, №3, 4-12.
48. Хаитов Р. М. и др. – Иммунология// М., «Медицина», 2000, 126-141.
49. Хаитов Р. М. – Иммунология// М., «ГЭОТАР-МЕД», 2006, 95-104.
50. Харченко Е. – Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы// Иммунология, 2006, №1, 51-56.
51. Харченко Е. – Иммунное узнавание и иммунная привилегия// Иммунология, 2008, №2, 118-124.
52. Ярилин А. – Основы иммунологии// М., «Медицина», 1999, с213-230, 362-367, 421-432.
53. Abbas A., Lichtman A. – Basic Immunology-functions and disorders of the immune system// Philadelphia, Elsevier 2004, p41-61, 86-92, 118-120, 174-177.
54. Delves P., Roitt I. – Encyclopedia of Immunology// London, 1998, II, p1229-1232, 1690-1712.
55. Kayser F. et al. – Medical Microbiology// Stutgard, Georg Thieme Verlag, 2005, p58-66.
56. Lydyard P., Whelan A., Fanger M. – Instant notes in immunology// London, BIOS, 2000, p147.
57. Manzoor M. – Immunopharmacology// Springer Science+Business Media, 2008, p13-16, 28-29, 150-153, 157-158.
58. Murphy K., Travers P., Walport M. – Janeway's Immunobiology// New York, Garland Science, 2008, p32-35, 125-138, 181-213.
59. Playfair J. – Infection and immunity// Oxford University Press, 1995, p75-79, 112.
60. Roitt I., Delves P. – Roitt's Essential Immunology// Blackwell Science, 2001, p70-78, 90-105, 355-357.
61. Richard M. – Hyde Immunology// Philadelphia , 1995; p90-91, 205-206, 246-255.
62. Tizard Y. – Veterinary immunology// Philadelphia, Elsevier 2004, p63-65, 67-77, 112-113, 198, 288, 352-363.
63. Virella G. – Medical immunology// New York, Informa healtcare, 2007, p23-33, 44-45, 47-50, 197-198, 357-358.